

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 66 страницах, содержит 11 рисунков, 43 схемы. Список литературы включает в себя 75 источников, в том числе 58 иностранных.

Целью выпускной квалификационной работы является анализ региоселективности реакции сопряженных енинонов с 2-меркаптобензимидазолом и 4-фенил-2-меркаптоимидазолом, а также синтез продуктов их взаимодействия.

Объектами исследования в данной работе являются фурановые производные, полученные по реакции винилацетиленовых кетонов с 2-меркаптобензимидазолом и производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина, полученные по реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 4-фенил-2-меркаптоимидазолом.

В литературном обзоре представлена информация о строении, синтезах и реакционной способности винилацетиленовых кетонов и меркаптанов.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “Analysis of the regioselectivity of the interaction of conjugated eninones with thiols”. All work is directed to the study of the interaction of eninones with thiols.

The aim of the work is to give some information about the mechanism of the reaction between vinylacetyl ketones and mercaptoimidazols of two types using quantum mechanical calculation.

The graduation work consists of 63 pages including an explanatory note, 3 chapters, introduction, including 11 figures and 43 schemes, the list of 75 references including 58 foreign sources.

We first discuss the interaction of acetylenic and vinyl ketones with nucleophiles, then the reaction of diarylpentinones with various thiazole derivatives under the action of various catalysts.

The second part describes the results of the conducted experiments: description of syntheses and the fundamentals of quantum-chemical calculation. The obtained compounds were identified by IR spectroscopy and NMR spectroscopy.

The third part shows the thermodynamic parameters, reagents, transition states and products, as well as the calculation of the estimated transition states.

Research results show that the reaction proceeds through an anionic complex in the case of the formation of a furan derivative and simultaneous addition of sulfur and nitrogen atoms to the triple and double bonds in the ketone, respectively, in the case of the formation of the thiazole derivative.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1 Нуклеофильное присоединение к ацетиленовым кетонам.....	8
1.2 Нуклеофильное присоединение к ненасыщенным кетонам серосодержащих агентов.....	9
1.3 Реакционная способность диарилпентенинонов.....	16
1.3.1 Замыкание ениноновой пентады в фурановый цикл.....	20
1.4 Способы синтезирования субстрата.....	26
1.5 Реакционная способность 2-меркаптобензимидазола и 4-фенил-2-меркаптоимидазола.....	27
1.6 Описание реакций с помощью квантово-химических расчетов.....	31
1.7 Программа Gaussian 09 и её возможности	33
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	36
2.1 Исходные соединения.....	36
2.2 Производные 5 <i>H</i> -имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тиазина.....	37
2.3 Фурановые производные.....	40
2.4 Вычисление термодинамических параметров квантово-химическим расчетом.....	44
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	58
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	59

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЕ

В настоящей работе применяют следующие сокращения и термины

Вmт тетрабутиламмонийбромид

DBU диазабициклоундецен

DCE 1,2-дихлорэтан

DMAP 4-диметиламинопиридин

DME диметоксиэтан

DMSO диметилсульфоксид

THF тетрагидрофуран

TMSI триметилсилил йодид

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВВЕДЕНИЕ

Одними из основных задач органической химии являются: поиск путей осуществления синтеза биологически активных соединений, которые обладают практической значимостью для человека, и изучение механизма протекания этих реакций. Подобные вещества применяются в медицине, биологии, сельском хозяйстве. Большое внимание уделяют веществам, которые представляют собой активированные ненасыщенные соединения, дающие самые разнообразные продукты. Свойства подобных некоторых производных, полученных из них, изучены мало. За счет этого они и представляют особый интерес для прикладных и фундаментальных исследований. Винацетиленовые кетоны относятся к классу активированных ненасыщенных соединений. В особенности изучаются диарилпентенины, которые проявляют высокую биологическую активность, кроме того они являются скелетными предшественниками для получения многих биологически активных соединений, которые лечат сердечно-сосудистые расстройства, аутоиммунные заболевания, воспаления, а также рак и ВИЧ-инфекции.

Серосодержащие соединения – меркаптаны, являются интересным объектом для изучения, в виду того, что они проявляют различные свойства и применяются во многих направлениях: в сельхоз хозяйстве, фармацевтике и т.д. Их реакции с енинами интересны тем, что механизм их взаимодействия, зависит от многочисленных факторов (таких как катализатор, растворитель, заместители в реагентах) и является мало изученным.

2-Меркаптобензимидазол и 4-фенил-2-мерптоимидазол реагируют с винацетиленовыми кетонами, абсолютно по-разному. И в настоящее время введется поиск переходных состояний, через которые протекают данные

реакции, а также поиск объяснений тому, почему взаимодействие осуществляется именно таким образом.

Объектами исследования в данной работе являются продукты взаимодействия винилацетиленовых кетонов и меркаптанов (2-меркаптобензимидазола и 4-фенил-2-мерптоимидазола)

Целью выпускной квалификационной работы является синтез фурановых и производных 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина и получение сведений о региоселективности взаимодействия сопряженных енинонов с тиолами.

В данной работе решаются следующие задачи:

1. Провести структурный анализ и выделить особенности производных 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина.
2. Осуществить анализ данных квантово-химического расчета, проведенные на основе предполагаемых путей реакции.
3. Предположить по какому механизму протекают изучаемые реакции.

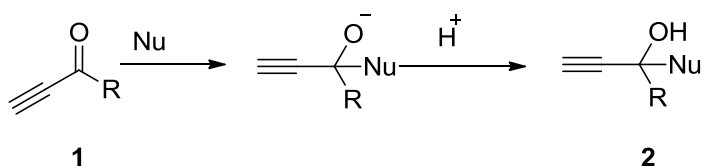
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Нуклеофильное присоединение к ацетиленовым кетонам

Реакции ацетиленовых кетонов **1** с нуклеофилами являются важными реакциями для синтеза биологически активных соединений [1]. За счет наличия двух активных центров в молекуле: кратной связи и карбонильной группы, имеется возможность для получения разнообразных объектов.

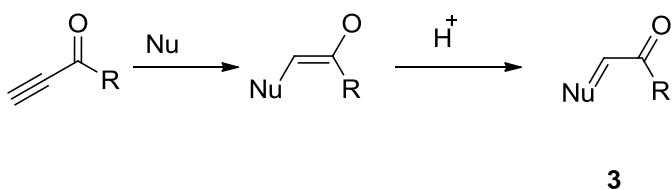
Нуклеофильное присоединение возможно по двум путям: 1,2-присоединение, что дает получение спиртов **2** (схема 1).

Схема 1



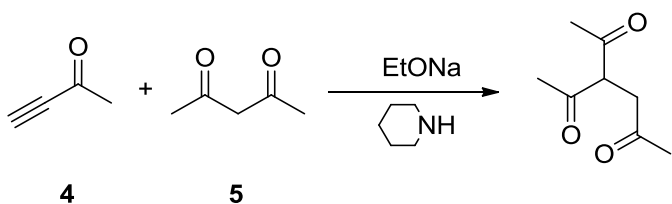
Так же продукты по Михаэлю через 1,4-присоединение **3** (схема 2).

Схема 2



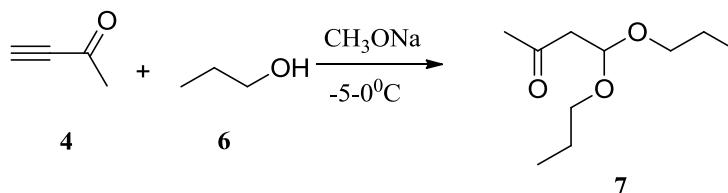
Одним из примеров реакции Михаэля в случае ацетиленовых кетонов может служить - конденсация бут-3-ин-2-она **4** и пент-2,4-диона **5**, под действием этилата натрия и пиперидина, при обработке кислотой (схема 3) [2].

Схема 3



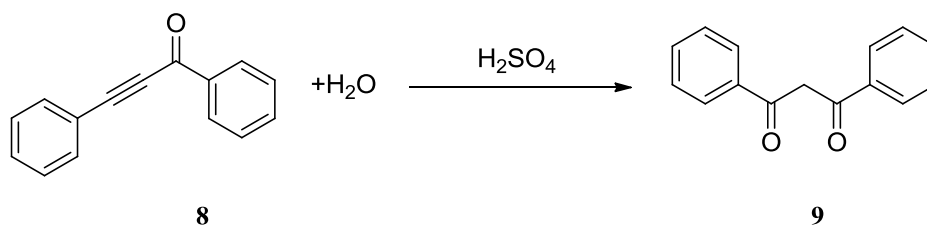
При присоединении алифатического спирта **6** к ацетиленовому кетону **4** при основном катализе образуется виниловый эфир. Эта реакция протекает до тех пор, пока не образуется ацеталь соответствующей β -кетоальдегиду **7** (схема 4)[3-5].

Схема 4



При гидратации 1,3-дифенилпропинона **8** образуется β -дикетон **9** (схема 5)[6].

Схема 7



1.2 Нуклеофильное присоединение к ненасыщенным кетонам серосодержащих агентов

В настоящее время ведется активная работа по синтезу соединений обладающих биологической активностью. При взаимодействии кетонов, имеющих кратные связи с серосодержащими агентами, были получены вещества, обладающие биологической активностью[7-10].

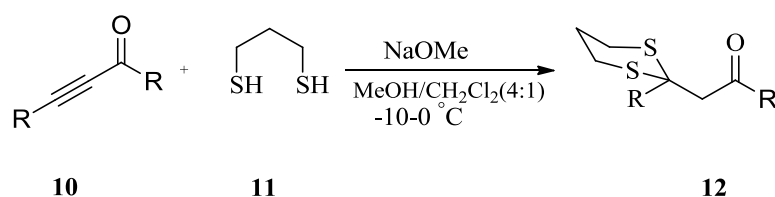
Меркаптаны –серосодержащие соединения, являются интересным объектом для изучения, в виду того, что они проявляют различные свойства и применяются во многих направлениях: в сельхоз хозяйстве, фармацевтике и т.д.

Ненасыщенными кетонами являются соединения, содержащие в себе кратную связь между двумя углеродами и двойную связь при карбонильной

группе. Между собой они разделены одной ионной связью [11]. При взаимодействии кетона с тиолом осуществляется реакция нуклеофильного присоединения с образованием связи C-S. Которая в свою очередь представляет огромный интерес, связанный с биологической активностью.

При взаимодействии ацетиленовых кетонов **10** с 1,3-дителиами **11** получают β -кето-1,3-дитианы **12** и величина выходов зависит от условий реакций (схема 8).

Схема 8



Стереоселективность реакции нуклеофильного присоединения к ацетиленовым кетонам была определена путем изучения реакции тиолирования. В [12] доказывается, что взаимодействие с моно-, диалкил-, ариламинами и арилтиолами катализируется внутримолекулярно орто-гидроксильной группой ароматического кольца карбонильного фрагмента кетона. При взаимодействии диарилпропионов **13** с тиолами **14** образуются аддукты *Z*- и *E*- конфигурации **15** (схема 9), соотношение между которыми меняется в широком диапазоне в зависимости от формы реагента и природы растворителя: в кинетически контролируемых условиях реагенты типа тиофенолят ионов дают *анти*-присоединение (образуются *Z*-изомеры), реагенты типа *H*-комплексов – *син*-присоединение (*E*-изомеры). Скорость реакции зависит от заместителей в меркаптани и от концентрации катализатора: при высоких концентрациях катализатора и наличие донорных заместителей в меркаптани увеличивается скорость реакции.

Для получения меркаптопиримидинов **18** используют реакцию взаимодействия ацетиленовых кетонов с тиомочевинной **16** в этаноле с растворенной в нем щелочью, но при смене растворителя на апротонный и добавлении триэтиламина образуется β -дикетосульфид **17** (схема 10)

[13].Тиолы присоединяются избирательно в случае кросс-сопряженных кетонов: вначале реакция идет по тройной $C\equiv C$, затем по двойной $C=C$ связям [13].

Схема 9

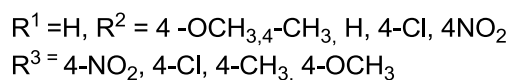
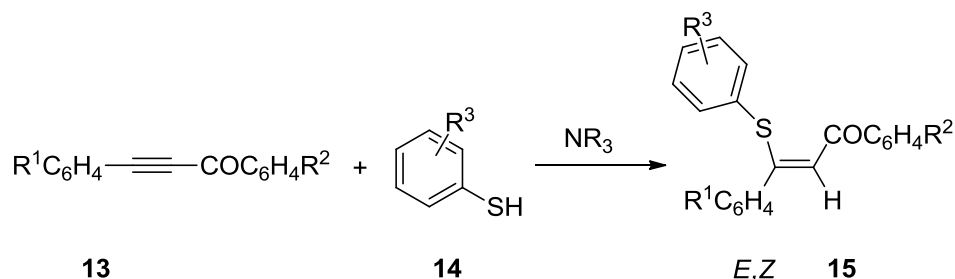
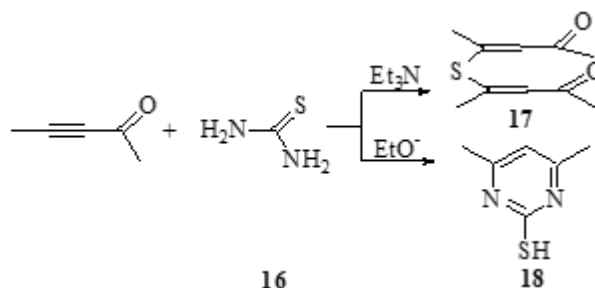


Схема 10



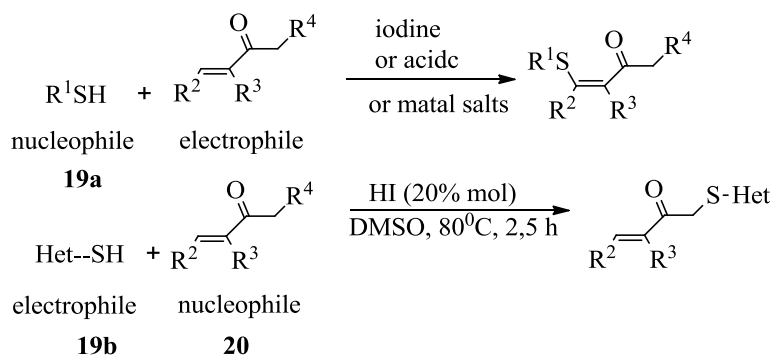
Редким случаем является региоселективное сульфенилирование α' - CH_3 или связи α' - CH_2 , в α , β -ненасыщенных кетонах, с использованием диметилсульфоксида, как окислителя и субстехиометрическое количество HI в качестве добавки. Реакция идет с высокой региоселективностью без добавления катализатора, что трудно достичь при перекрестном дегидрировании.

Был разработан ряд методов для α -сульфенилирования кетонов при перекрестном дегидрировании - метод кросс дегидратированного связывания (CDC) [14-16], тогда как региоселективное сульфенилирование по α' - CH_3 или α' - CH_2 связям, смежными с α , β -ненасыщенным кетонами является сложным, и редко рассматривается в рамках CDC. Сопряженное присоединение тиолов

19a к α , β -ненасыщенным кетонам **20** обычно достигается с помощью йода [17], кислот [18], и соли металлов [19] (схема 11). Гетероциклические тиолы **19b** являются легко доступными или легко синтезируемыми веществами для получения различных гетероциклических соединений, которые имеют медицинское назначение.

В последние годы полезность ДМСО в качестве окислителя увеличилась, так как он стабилен, легко доступен, выгоден, нетоксичен, легко обрабатываемый, а также генерирует экологически чистые побочные продукты и дает соответствующие продукты с отличным выходом и высокой региоселективностью [20].

Схема 11



В данном случае сульфенилирование α , β - ненасыщенных производных метилкетона идет через С-Н функционализацию.

Было изучено взаимодействие различных замещенных кетонов, а также влияние растворителей, таких как ДМСО, толуол, этилацетат, цианометил в том числе присутствие в разных эквимольных количествах HI. Установлено, что ни один из растворителей, кроме ДМСО не давал хороших выходов, и продукты при их влиянии не отличались высокой региоселективностью.

Некоторые серосодержащие гетероциклические соединения представлены на рисунке 1 [21].

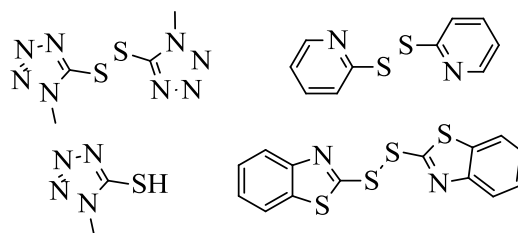
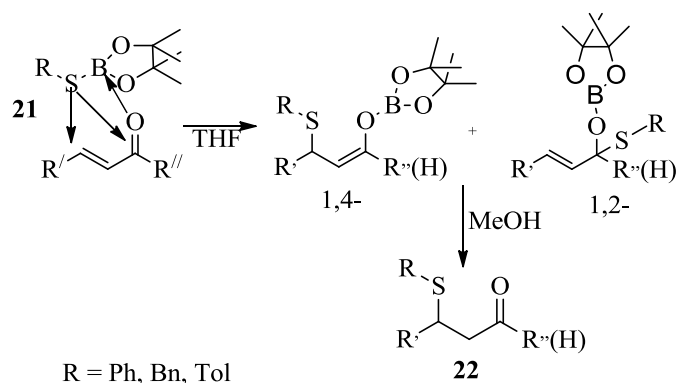


Рисунок 1 – Серосодержащие гетероциклические агенты, используемые в синтезе на схеме 11

Тиоборация α , β -ненасыщенных кетонов и альдегидов в синтезе β -сульфидокарбонильных соединений описана в [22-23]. Здесь прямое β -сульфидокарбонильное соединение синтезируется легкой активацией реагентов RS-B **21** с α , β -ненасыщенными кетонами **20** и альдегидами при комнатной температуре без других добавок. Ключевой момент этой реакции основан на кислотных свойствах Льюиса борильной единицы. Реагент RS-B, взаимодействует с кислородом C=O., следовательно, блок (SR) становится более нуклеофильным и способствует присоединению 1,4- по сравнению с 1,2- в зависимости от используемого субстрата. Тиоборированные продукты могут быть далее превращены в β -сульфидокарбонильные соединения **22** путем добавления MeOH (Схема 12).

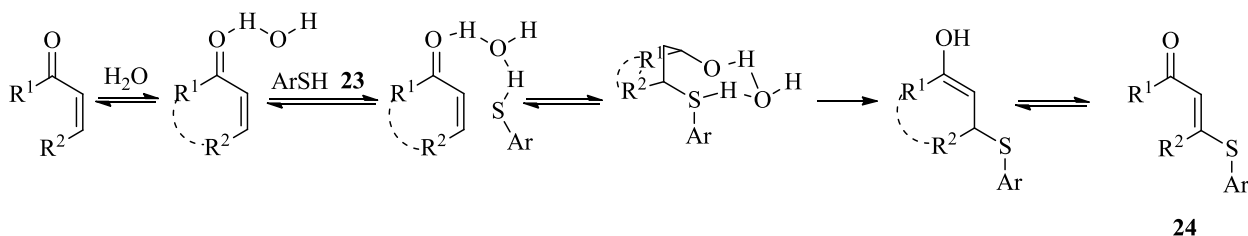
Также сообщается о без катализном присоединении тиолов **23** к α , β -ненасыщенным карбонильным **21** соединениям в воде. β -Сульфидные карбонильные соединения **24** образуются при комнатной температуре, в короткие сроки и с отличной хемоселективностью. Конкурентное образование дитиана / дитиолана, переэтерификация, и расщепление сложного эфира не наблюдается. Вода играет двойную роль в одновременной активации α , β -ненасыщенного карбонильного соединения и тиола. Эта методика представляет собой простой, высокоэффективный и экологичный синтез β -сульфидных карбонильных соединений [24].

Схема 12



Превращение α,β -ненасыщенных карбонильных соединений в сульфиды осуществляется селективно за счет защиты олефиновой двойной связи сопряженных енонов из-за легкости генерирования двойной связи, путем удаления серной группы медью (I) или окислением. Тиолирование по Михаэлю является важным преобразованием и универсальным применением в синтетической органической химии, оно играет решающую роль в биосинтезе (схема 13) [25-26].

Схема 13



Еще одним примером реакции Михаэля является взаимодействие α,β -ненасыщенного карбонильного соединения с метантиолом **25**. Положение заместителя при двойной связив продукте и энтальпия реакции зависят от субстрата (схема 14)[27]. Продукты исследуемых соединений реагируют с цистеином, образуют биологически активные вещества, проявляющие активность против рака легких [28].

Схема 14

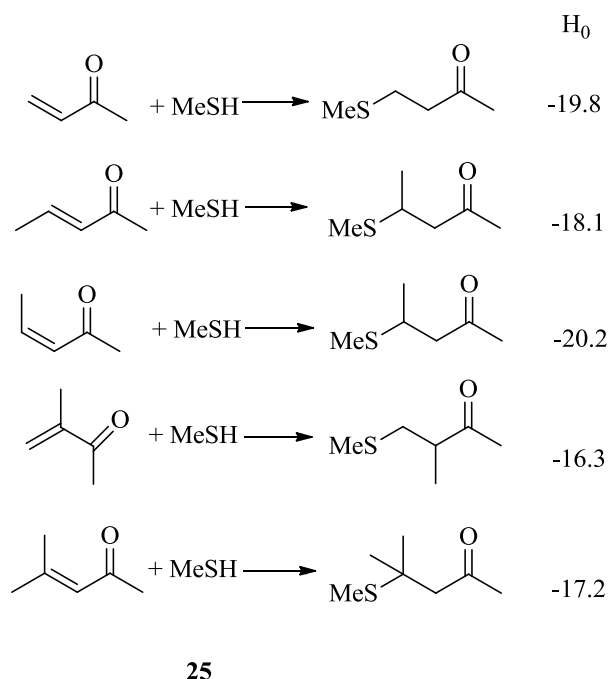
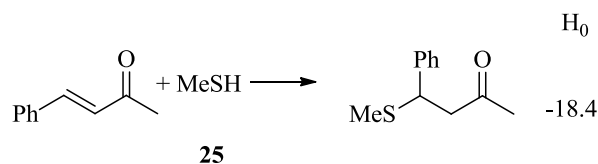
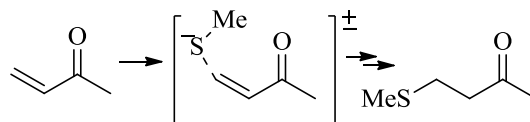


Схема 14



Более слабая сольватация высоко замещённых переходных состояний усиливает влияние алкильной группы на энергию активации. Путём вычисления термодинамических параметров предсказано переходное состояние (схема 15) [29].

Схема 15



Большое количество методов существует для присоединения 1,4-тиолов к электронно-дефицитным олефинам посредством активации тиолов основаниями [30]. В последнее время тетрабутиламмонийбромид является эффективным катализатором для этого преобразования. Во многих случаях, выход и селективность далеки от удовлетворительных, а также возникают побочные реакции. В последнее время ионные жидкости

сталиальтернативными реакционными средами для иммобилизациикатализаторов на основе переходных металлов, кислот Льюиса и ферментов. Они имеют хорошую сольватирующую способность, гидрофильность, гидрофобность, вязкость, и плотность, которая может быть изменена путем точной настройки параметров, таких как выбор органического катиона, неорганического аниона, и длина алкильной цепи, присоединенной к органическому катиону. Один из таких растворителей использовался Ядавом в реакции тиола с α , β -циклическим ненасыщенным кетоном **26** с получением продуктов Михаэля с высоким или количественным выходом при мягких и нормальных условиях (схема 16).

Реакция протекала эффективно при комнатной температуре без необходимости какого-либо кислотного или основного катализатора и длилась 10-15 мин. Полученный таким образом продукт выделяли простой экстракцией диэтиловым эфиром. Многие циклические и ациклические еноны **27**, включая халконы подверглись 1,4-присоединению с рядом тиолов в мягких условиях реакции, чтобы получить соответствующие аддукты Михаэля **28** (схема 17)[31].

Схема 16

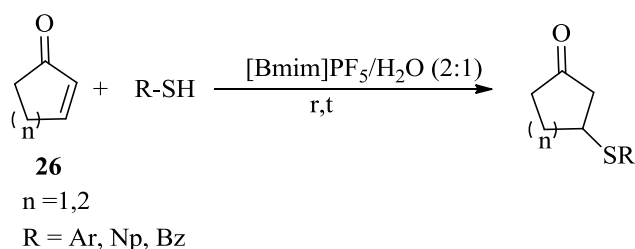
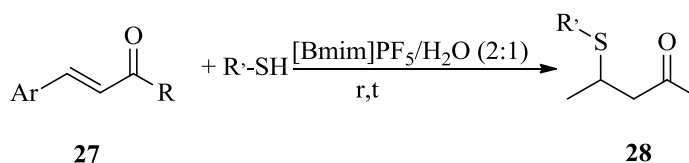


Схема 17



1.3 Реакционная способность диарилпентенинонов

(*E*)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны представляют собой ценный класс соединений для органического синтеза – это полифункциональные химические соединения и называются винилацетиленовыми кетонами (ВАК).

Винилацетиленовые кетоны являются соединениями, содержащими в молекуле как двойную, так и тройную связь между двумя атомами углерода и имеют карбонильную группу. Так как в молекуле есть несколько реакционных центров, что способствует высокой реакционной способности этого класса соединений, данный факт делает их важным реагентом для получения разнообразных производных. Пентенины обладают плоским строением, которое обусловлено сопряжением не поделённой пары электронов атома кислорода у карбонильной группы и π -связей углеродов, находящихся в sp^2 - и sp -гибридизациях при двойной и тройной связях соответственно.

На сегодняшний момент усердно осуществляется синтез и изучение винилацетиленовых кетонов [32]. В особенности изучаются диарилпентенины, которые проявляют высокую биологическую активность, кроме того они являются скелетными предшественниками для получения многих биологически активных соединений, которые лечат сердечно-сосудистые расстройства, аутоиммунные заболевания, воспаления, а также рака и ВИЧ-инфекции [33]. У некоторых производных винилацетиленовых кетонов проявляются оптические свойства, используемые в лазерном излучении и флуоресцентные свойства [34]. Комплексы некоторых диарилпентенинов нашли применение в химических реакциях в качестве катализаторов.

Винилацетиленовые кетоны, обладающие ароматическими свойствами, могут иметь одну из структур, изображенных на рисунке 2.

Каждая из них имеет не поделённую электронную пару атома кислорода кетогруппы с π -связями атомов углерода винильной и ацетиленовой групп, а также бензольных колец. При анализе электрофильности двойной и тройной связи с помощью квантово-

химических расчетов установили, что для 2-ен-4-ин-1-она **29** двойная, тройная и карбонильная связи обладают похожей реакционной способностью.

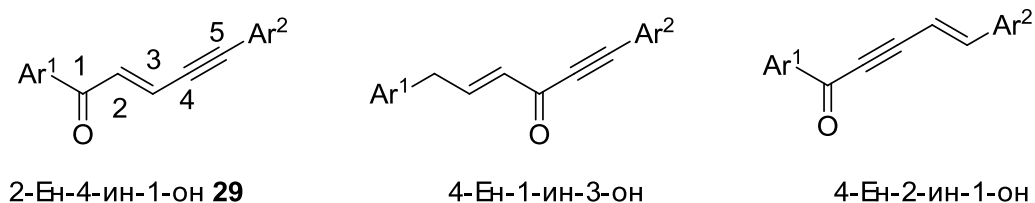


Рисунок 2 – Винацетиленовые кетоны, обладающие ароматическими свойствами

В пентаде атом C^4 обладает отрицательным значением локальной электрофильности. И, следовательно, дезактивирован для нуклеофильной атаки. Наивысшее значение имеют атомы C^1 , C^3 , C^5 , в то время как у C^2 этот показатель меньше в несколько раз.

При изучении зависимости глобальной электрофильности от потенциала первой полувоны в полярографическом исследовании были сформулированы выводы о том, что электронная плотность в пентаде смещена к атому кислорода в карбонильном фрагменте. Данная структурная часть является единой электрофильной системой в которой достаточно слабо разделены заряды.

Для винацетиленовых кетонов характерны нуклеофильные реакции. По какому электрофильному центру будет протекать реакция, зависит от химической природы реагента [35] и растворителя [36] и не зависит от полярности кратных связей в субстрате, а также от заместителей в ароматических кольцах [37].

Для 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов есть две группы фундаментальных реакций: Ad_N -присоединение [38] и 1,3-биполярное циклоприсоединение [39]. Ведется активное изучение данных реакций, к примеру, известны реакции Ad_N -присоединения таких нуклеофильных систем,

как алифатические и ароматические амины, бензилтиолы и тиофенолы. В таких реакциях двойная связь характеризует 2,3-присоединение, а тройная 4,5-присоединение. В случае тройной связи продуктами реакции будут являться 1,3-диены. Так же в результате процесса возможно замыкание ениновой пентады в фурановый или пирановый цикл. Нуклеофильное присоединение тиолов по двойной связи 1,5-диарилпен-2-ен-4-ин-1-онов является обратимым кинетически контролируемым процессом. Нежели присоединение по тройной связи, которое необратимо и идет как термодинамически контролируемый процесс. Региоселективность в процессе зависит от заместителя в реагенте, так при взаимодействии 2-ен-4-ин-1-она **29с** фенилметантиолом из-за отсутствия резонансной стабилизации иона RNC_2S^- равновесие смещено вправо и идет образование кетосульфидов **30**. Если в реакцию вступает замещенный тиол ($\text{R}=\text{Ar}$) который находится в равновесии с кетосульфидом **30** ион RS^- медленно присоединяется по тройной связи, давая смесь продуктов *E,E*- и *Z,Z*-изомеров диеновых кетосульфидов **31** (схема 18).

Взаимодействие линейно-сопряженных енинонов с аминами идет по аналогичному механизму. К примеру (*Z*)-1-фенилмент-2-ен-4-ин-1-он **30** взаимодействует с 2-аминопропаном в CDCl_3 при комнатной температуре и образует аддукты **31** и **32** по двум сторонам кратных $\text{C}=\text{C}$ связей. Так же в реакционной смеси находят продукт изомеризации сходного кетона **33**, что доказывает обратимость 2,3-присоединения (схема 19) [40]. Скорость данной реакции в первую очередь зависит от стерических факторов.

Схема 18

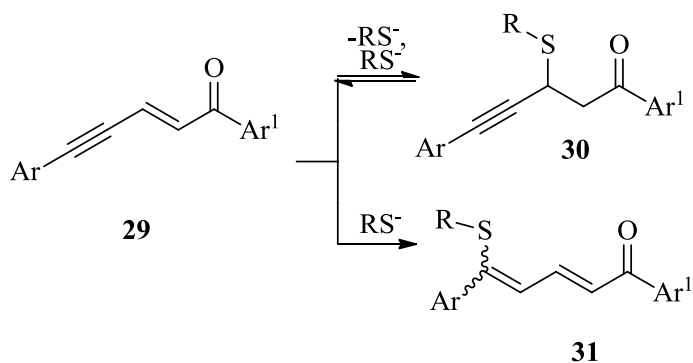
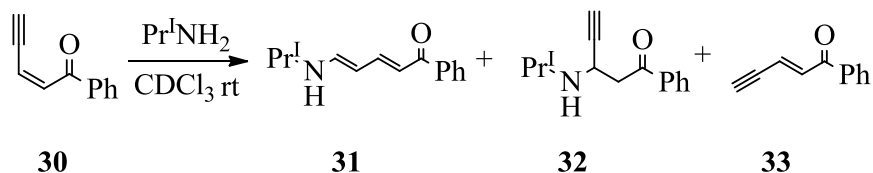


Схема 19



Больше всего изучено взаимодействие 2-ен-4-ин-1-она **29** со вторичными аминами- пиперидином, морфолином, пиперазином и диэтилэтаноамином.

Потенциальными реакциями для получения биологически активных соединений являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Проведены синтезы ВАК-1 с гидразинами [41] и азидами металлов (схема 20).

Одним из методов получения фурановых производных является реакция 2-ен-4-ин-1-она **29** с С-нуклеофилами. Было доказано, что, если в арильных кольцах пентенинонов имеются акцепторные заместители, а также при избытке амина в реакции, скорость процесса значительно уменьшается. Схожая реакция была осуществлена с пиперазином. Её особенностью является то, что взаимодействует два эквивалента **29** и один эквивалент гетероциклического амина **34** (Схема 21).

Схема 20

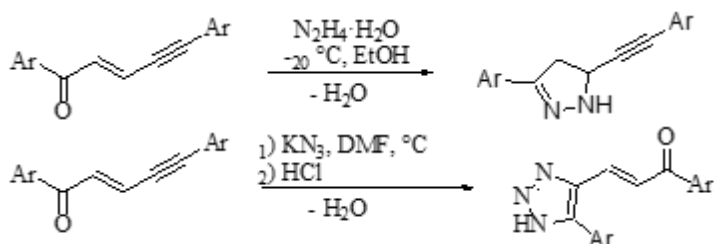
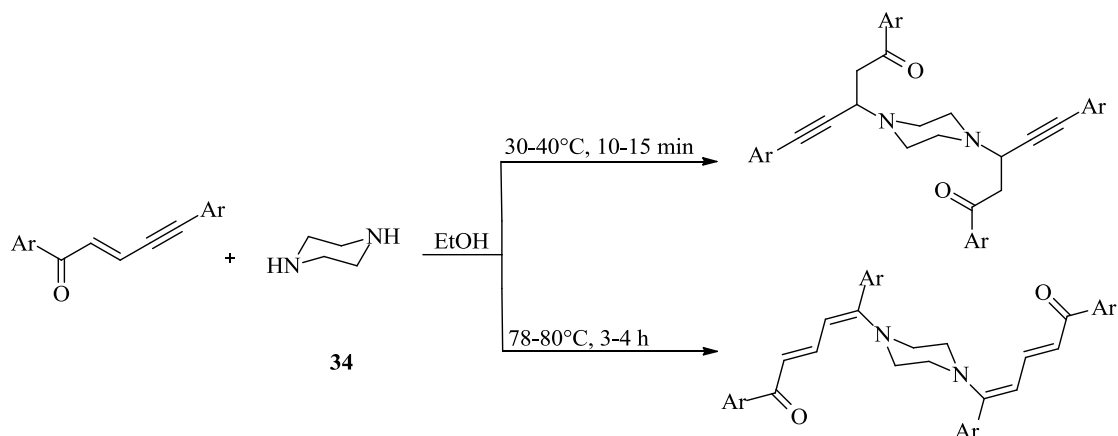


Схема 21



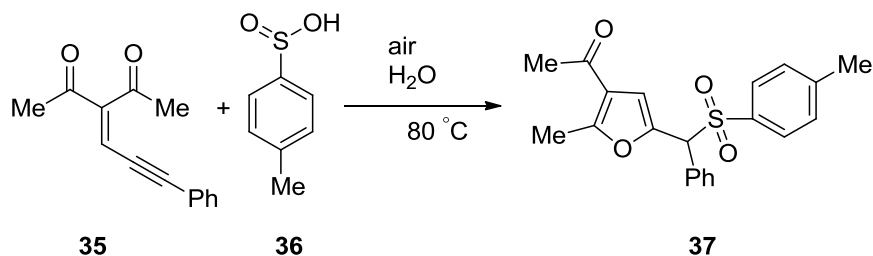
1.3.1 Замыкание ениноновой пентады в фурановый цикл

Арилсульфиновые кислоты являются стабильными и широко используемыми субстратами, из-за их разнообразных структур (таких как сульфонил радикал, сульфоксидный катион и сульфонильный анион) [42]. Было осуществлено взаимодействие арилсульфиновой кислоты с енинкетонами; сульфонил замещенные фураны были получены без какого-либо катализатора и добавки под воздушной атмосферой (схема 22). Смесь 3-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-пентан-2,4-диона **35** и 4-метилбензолсульфиновой кислоты **36** перемешивали в CH_2Cl_2 при 80°C на воздухе в течение трех часов, реакция привела к образованию сульфонилзамещенного фурана **37с** выходом 64%. Дальнейший обзор разных растворителей показал, что H_2O был лучшим выбором среди протестированных (в толуоле, EtOAc и ДМСО, ТГФ, EtOH и ДМФА).

Арилсульфиновые кислоты с электроноакцепторным группами, такими как F, Cl, Br, I и CN в пара - положении бензольного кольца, реагируют с **35** с получением соответствующих продуктов **37с** выходами 70-86%. Когда Cl или Br группа находятся в орто-положении бензольных колец в арилсульфиновых кислотах, соответствующие продукты были получены с

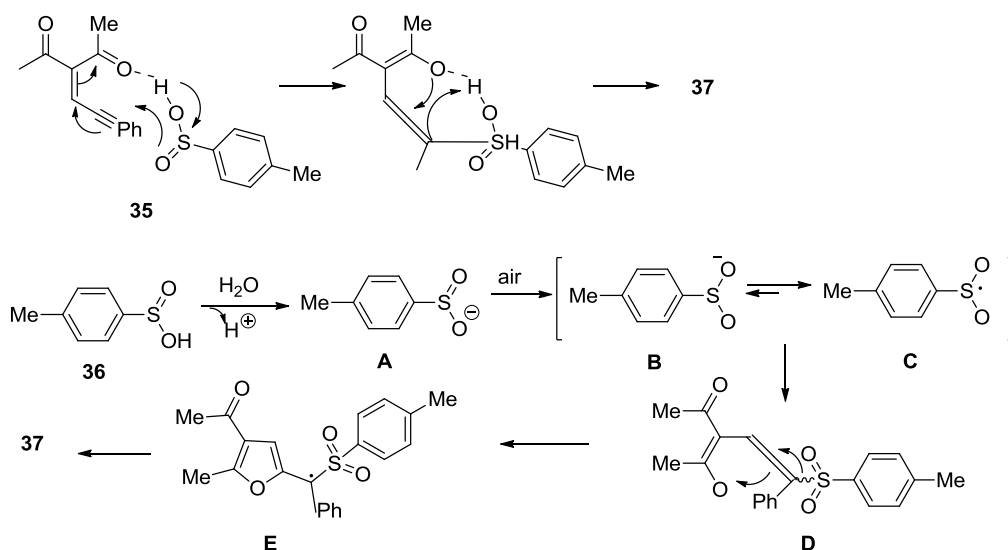
выходами 90% и 84% соответственно, что указывает наочевидное отсутствие орто-позиционного эффекта.

Схема 22



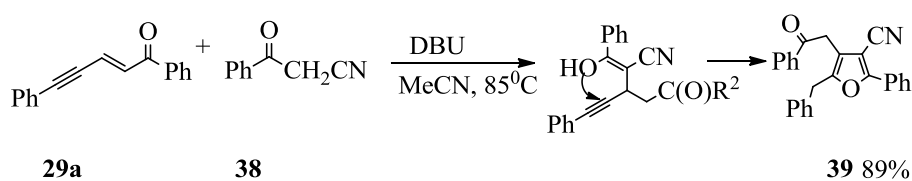
На основании предыдущих отчетов, [43-44]вероятный механизм взаимодействия предлагается в качестве тандемной реакции, как показано на схеме 18. Сначала 4-метилбензолсульфиновую кислоту **35** разлагали в воде с образованием сульфонил-аниона **A**, который был преобразован в радикал **B** в присутствии воздуха. Образовавшийся радикал **B** резонировал с сульфонильным радикалом **C** под атмосферным воздухом. Впоследствии сульфонильный радикал **C** атаковал енинон **35** до генерирования енолятного радикала **D**, который подвергался внутримолекулярной циклизации, чтобы дать промежуточный радикал **E**. В заключение, промежуточный радикал **E** отщеплял атом водорода от H₂O, образуя продукт **37** (схема 23)[45].

Схема 23



2-Ен-4-ин-1-она **29** взаимодействует с СН-кислотами по Михаэлю в присутствии оснований (K_2CO_3 , CS_2CO_3 , 4-диметиламинопиридин DMAP, DBU). При последующей внутримолекулярной атаке тройной связи атом кислорода кето-группы в промежуточных интермедиатах приводит к замыканию фуранового цикла **39** и к образованию фурановых соединений. В качестве СН-кислот используются 1,3-дикарбонильные соединения, эфиры, нитрилы 3-кетокарбоновых кислот **38**. Данная реакция протекает в мягких условиях и характеризуется высокими выходами (схема 24)[46].

Схема 24



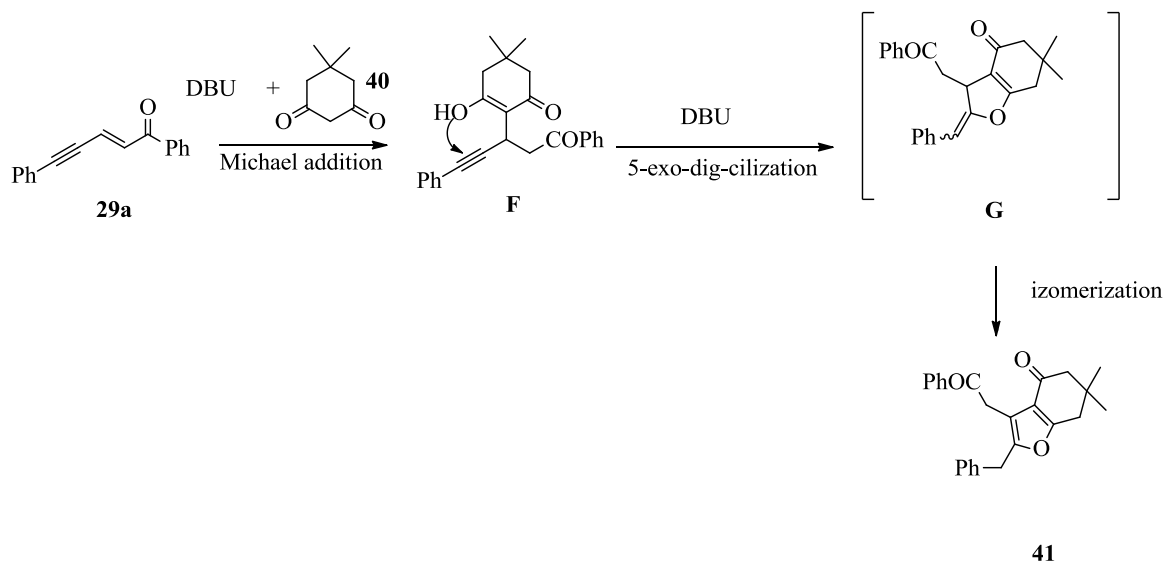
Значительное внимание было уделено продвижению эффективных методов синтеза этих гетероциклических соединений после открытия традиционной конденсации: реакции 1,4-дикарбонила (синтез Пааля-Кнорра). В течение последнего десятилетия были разработаны многочисленные альтернативные подходы, и преимущественно это реакции циклизации алкинов или алленов. [47-57]. Среди алкин-основанных полизамещенных фуранов, циклизацияенинонов особенно выделяется. В

2004 году Ларок и его коллеги продемонстрировали 2-(1-алкинил)-2-алкен-1-оны в качестве подходящих исходных материалов для замещенных фуранов посредством катализируемой золотом циклизации [55]. Позже эти ениноны были широко изучены для синтеза разнообразных замещенных фуранов несколькими исследовательскими группами при наличии различных металлических катализаторов [56]. Кроме того, 2-алкен-4-ин-1-оны (в основном в *Z*-форме) также использовались для синтеза замещенных фуранов.

В то время как для большинства вышеуказанных «циклизаций» требуется металлический катализатор, способствующий образованию углерод-кислородных связей, без металла выходы этих реакций довольно малы. Далее, во всех вышеупомянутых способах замещение в фурановом кольце происходит от енинона, который вносит четыре атома углерода и кислород через внутримолекулярную циклизацию. Сообщено о реакции межмолекулярной циклизации без металла для синтеза тетразамещенных фуранов из енинонов, который допускает разнообразные заместители в фурановом кольце. Предлагается новый способ [3+2]-циклизации включающий добавление Михаэлевского реагента, кето-активного метилена к 2-алкен-4-ин-1-он, который дает 1,4-инон, затем его подвергают 5-экзо-циклоизомеризации для получения тетразамещенных фуранов.

Возможный механизм изложен на схеме 25. Считается, что добавление Михаэлевского активного метилена **40** к конъюгированному кетону **29** (образование связи C-C) в присутствии катализатора (DBU) предполагает промежуточный продукт **F**, который существует в енольной форме. Впоследствии промежуточное соединение **F** подвергается 5-экзоциклизации (образование связи C-O), с образованием **G**, а затем изомеризация двойной связи, приводит к образованию фурана **41**. Этот механизм был доказательством выделения и характеристике промежуточного соединения **F** [58], который независимо от добавления DBU образовывал фуран **41**.

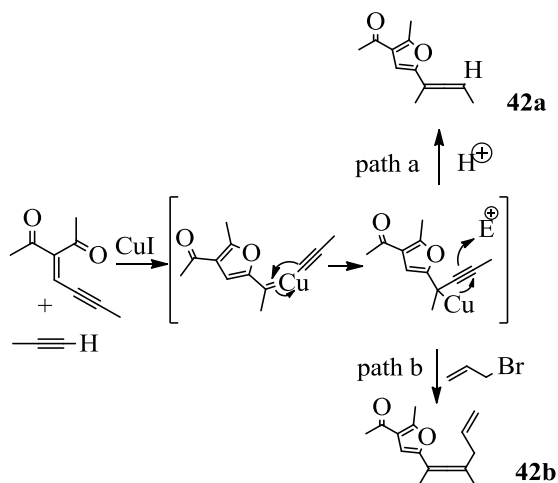
Схема 25



Главным преимуществом, является то, что в фурановое кольцо можно ввести такие группы, как кето-, сложно эфирную, амидную, сульфоновую, нитро и циано. Такой широкий круг заместителей дает возможность для синтеза разнообразных продуктов [59].

Так же осуществляется синтез фуранзамещенных алленов **42(a-b)** при катализировании Cu (I) с сопряженными енинонами через образование карбена. На схеме 26 приведен механизм данной реакции [60].

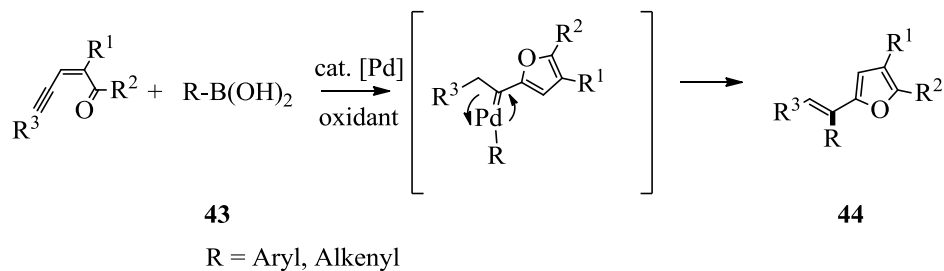
Схема 26



Катализируемая палладием окислительная реакция перекрестного сочетания конъюгированных енинонов с борорганическими кислотами

43обеспечивает эффективную методику синтеза замещенных производных фурана, включая 2-алкенилфураны**44** и замещенные фураном 1,3-диены. Миграционная вставка палладий-карбена предложена в качестве ключевого шага в этих превращениях.

Схема 27



Арил и алкенилбороновые кислоты могут быть успешно использованы в качестве партнеров сочетания в этой реакции. В частности, β -гидридный процесс элиминирования происходит стереоселективным образом, что приводит к образованию двойных связей с высокой (*E*) селективностью (схема 27).

Существует огромный интерес к синтезу тетразамещенных алкенов при фурановом кольце **47**. В данной реакции происходит взаимодействие азосоединения с донорно-акцепторными заместителями **45** и енинона **46**. Соотношение продуктов реакции зависит от используемых катализаторов. Наилучшее соотношение продуктов наблюдалось при использовании XantPhos(AuCl)₂AgBF₄ в DCE(схема 28a). При донорно-донорных заместителях **48** в азине образуется другой продукт **49** (схема 28b)[61].

Схема 28

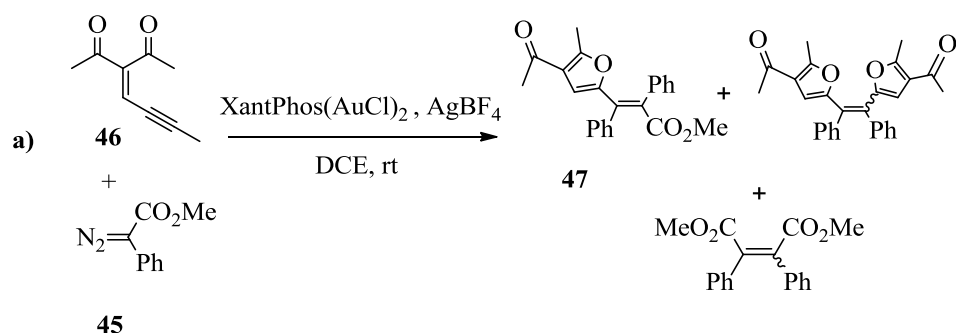
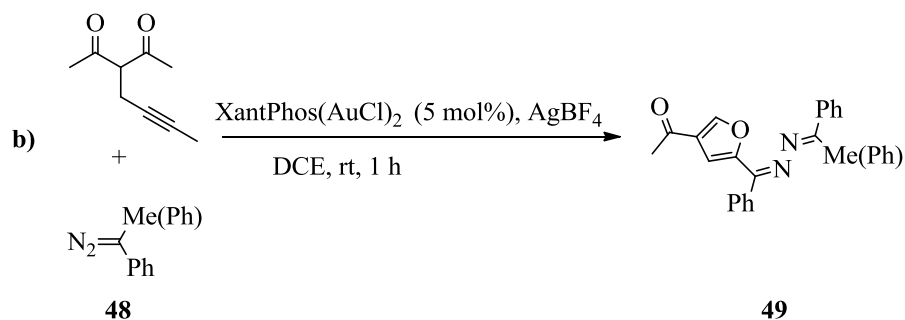


Схема 28



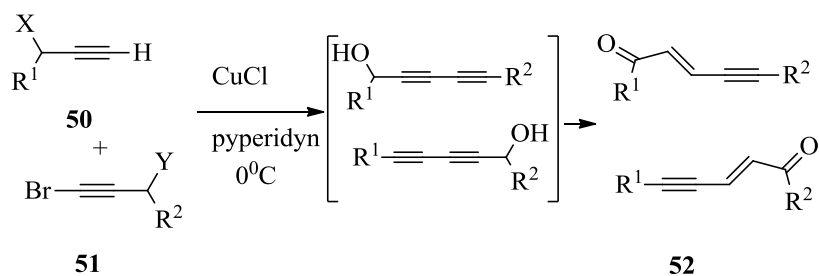
1.4 Способы синтезирования субстрата

Существуют различные способы синтезирования субстрата. Ниже описаны несколько из них.

- Получение транс енинона **52**.

Мягкий каскадный метод по реакции Кадиота-Ходкевича: взаимодействие алкина-**50** и алкина-**Br51** в смеси CuCl -пиперидин при 0°C (схема 29).

Схема 29



X, Y - OH
 $\text{R}^1 = \text{Ar, Het-Ar, Vinyl}$
 $\text{R}^2 = \text{Ar, Alk, Vinyl, Alcohols}$

- При добавлении конъюгата RC-CCu(LiI)-X в THF к силиловым эфирам енола с последующим удалением -OTMS группы путем MeOH во время гидролиза, образуется енинон **53** с хорошими выходами (схема 30) [62].

- Конденсация алкина **54** и алкена **55**, и последующие ацилирование ацетирид-аниона, при катализе переходными металлами (схема 31) [63].

Схема 30

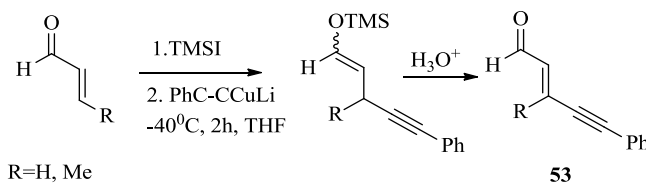
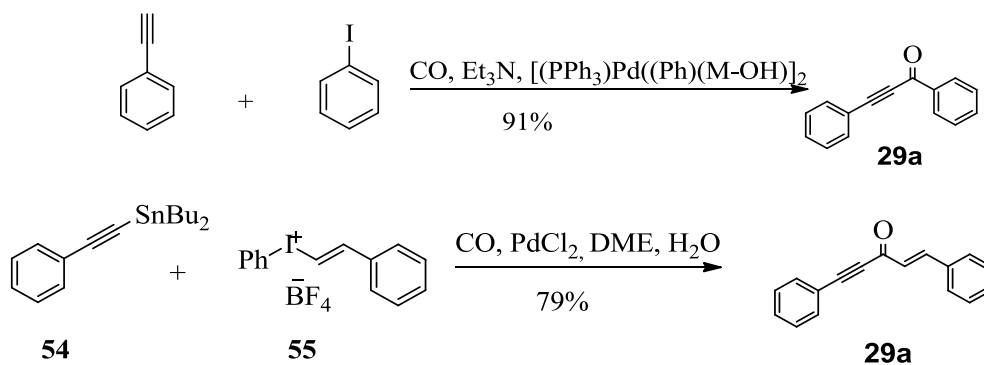


Схема 31



1.5 Реакционная способность 2-меркаптобензимидазола и 4-фенил-2-меркаптоимидазола

2-Меркаптобензимидазол или бензимидазол-2-тион представляет собой конденсированную систему с двумя гетероатомами: атомы азота находятся в положениях 1,3 соответственно и тиольной группой во втором положении.

Производные бензимидазолов являются полезными ингибиторами коррозии металлов и сплавов в различных агрессивных средах. Бензимидазол проявил широкий спектр свойств по биологической активности, таких как антимикробные, антигистаминные, нейротропные и анальгетическая активности. В последние годы ведется разработка противосудорожных препаратов. Например, афабобазол – производное 2-меркаптоимидазола оказывает антиаритмическое действие.

Квантово-химические расчеты свидетельствуют о неравномерном распределении π -электронной плотности в молекуле и наличии максимального отрицательного заряда на экзоциклическом атоме серы [64]. Молекула имидазотиона плоская. В молекуле присутствует сильный мезомерный сдвиг у атомов азота к атому серы, который обуславливает

двоесвязанность системы N-C-N. Данные о длинах и порядках связей [65] подтверждают наличие резонансных структур, в котором мажорная дипольная форма Б (рисунок 3).

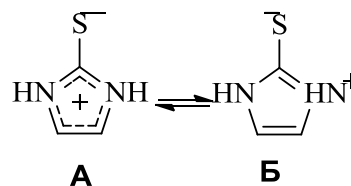


Рисунок 3 – Резонансные структуры 2-меркаптоимидазола

Молекула 2-меркаптоимидазола обладает ароматичностью. Длины связей в конденсированном имидазольном кольце длиннее, чем в свободной имидазольной системе. Высокий вклад в предельную дипольную форму объясняется путем сравнения дипольных моментов 2-меркаптоимидазола (5,67 D) и 2-меркаптобензимидазола (4,14 D) в диоксане. Внедрение конденсированного бензольного кольца способствует уменьшению дипольного момента, обусловленное π -сопряжением имидазольного и бензольного ядер.

Меркаптаны являются слабыми органическими основаниями, которые протонируются при растворении в кислотах. 2-Меркаптоимидазол находится в 2-х таутомерных формах, и в исследуемую реакцию он вступает непосредственно в тиольной форме. Тионная форма обладает зеркальной плоскостью, а тиольная нет.

2-Меркаптоимидазол имеет вид белых кристаллов и находится в тионном состоянии, доказано методами ИК, УФ, ЯМР ^1H [86] и РСА. А для 2-меркаптобензимидазола содержание тионной формы составляет 92% [65]. Стабильность тионной формы связана с взаимодействием π -электронной системы гетерокольца с электронной оболочкой атома серы (рисунок 4).

2-Меркаптоимидазолы называют «амбифункциональными нуклеофильными соединениями» ионизуются и реагируют с электрофилами. Амбидентный анион этих

соединений с тиаимидной группой, который образуется при отщеплении протона, представляет собой триады с неравномерно распределенным между её концами отрицательным зарядом (схема 32)[66].

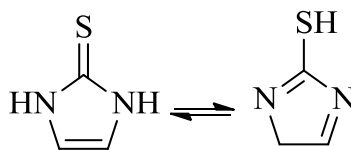
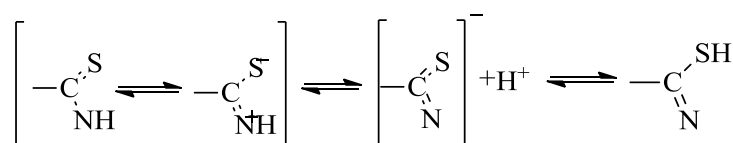


Рисунок 4 – Таутомерные формы 2- меркаптоимидазола

Схема 32

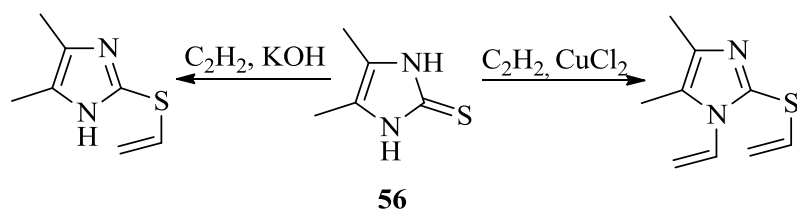


На взаимодействие амбидентного аниона с электрофильным реагентом действует два фактора: электростатическое притяжение и поляризуемость. В реакциях нуклеофила с полярным электрофилом взаимодействие идет по более электроотрицательному атому азота, который обладает наибольшей электронной плотностью. В реакциях, протекающих через стадию образования переходного состояния, валентная связь образуется с легко поляризуемым атомом серы.

2-Меркаптобензимидазол и 4,5-дифенил-2-меркаптоимидазол взаимодействуют с ацетиленом при повышенной температуре и давлении в диоксане в присутствии гидроксида калия и солей металлов. Состав продуктов S-моно или N,S-дивинильных производных зависит от природы катализатора.

Схема 33 показывает взаимодействие 4,5-диметилмеркаптоимидазола с ацетиленом.

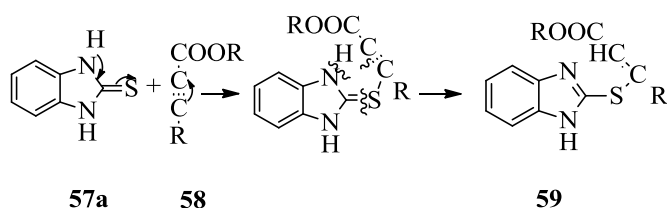
Схема 33



При внедрение активирующих функциональных групп (COOH, COOR, COR, CN) при тройной связи в ацетилене увеличивается электрофильная способность, а также увеличивается синтетическая возможность, за счет внутримолекулярной циклизации.

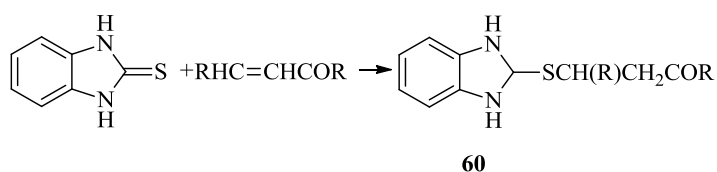
2-Меркаптобензимидазол **57a** реагируя с ацетиленкарбоновыми кислотами **58** и их эфирами в этилацетате при нагревании [67] или в бензоле в присутствие основных или кислых катализаторов образует непредельные сульфиды **59**. (схема 34).

Схема 34



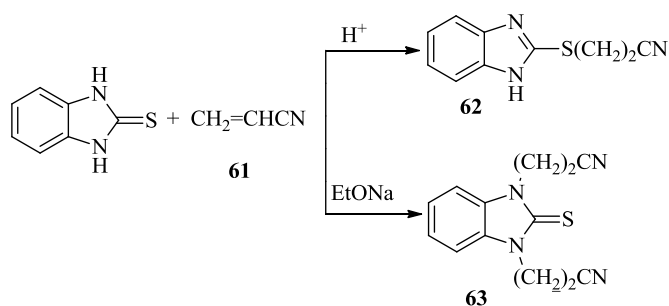
При присоединении тиона **57k** к α , β -непредельным альдегидам и кетонам в присутствии HCl приводит к получению S-аддуктов **60** (схема 35).

Схема 35



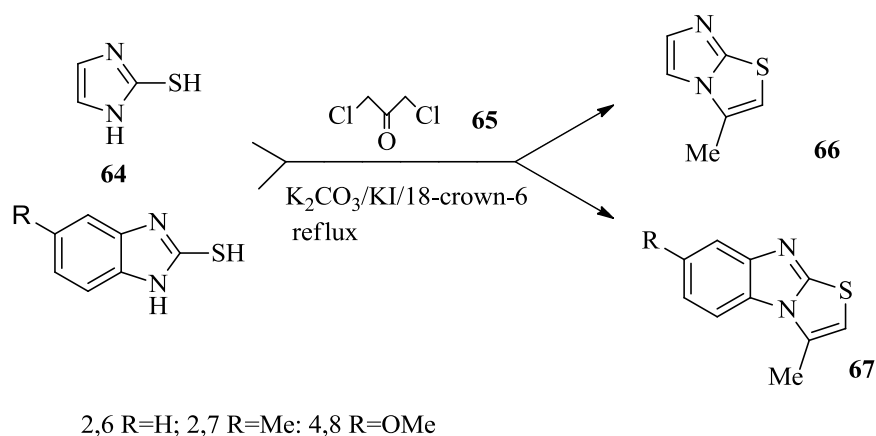
Продукты взаимодействия 2-меркаптобензимидазола с акрилонитрилом **61** зависят от природы катализатора. В кислой среде реакция идет селективно - по атому серы **62**, а при основном катализе - по атому азоту **63** (схема 36) [68].

Схема 36



4-фенил-2-меркаптоимидазол отличается по своей реакционной способности тем, что реагирует по другому пути. В статье [69] был предложен механизм реакции образования 3-метилпроизводных имидазо-[2,1-*b*]-тиазолов **66** и их бензоаналогов **67** в реакциях 2-меркаптоимидазолов **64** и 2-меркаптобензимидазолов с 1,3-дихлорацетоном **65** в условиях межфазного катализа. На схеме 37 представлено выше упомянутое взаимодействие.

Схема 37



1.6 Описание реакций с помощью квантово-химических расчетов.

Компьютерная химия широко используется в наши дни, так как помогает изучать пути протекания химических явлений. Путем квантово-химических расчетов можно вычислить реакционную способность соединений, элементарные акты химических превращений, выстраивать поверхности потенциальных энергий (ППЭ), находить переходные состояния системы. Путем анализа полученных данных можно сделать выводы о

механизме осуществляемых химических процессов и найти зависимость изменения пути реакции от различных условий.

Путем нахождения механизмов химических процессов квантово-химическим методом учитывают следующие параметры:

- путь химической реакции, как движение из исходной точки (долины реагентов) к конечной точке (долине продуктов) через точку переходного состояния;

- термодинамические параметры, которые характеризуют тепловой эффект и энергию активации процесса;

- переходное состояние находится, как точка максимума на диаграмме ППЭ;

- индексы реакционной способности, которые описывают реакционную способность исходных веществ.

Индексы реакционной способности являются электронными и энергетическими характеристиками системы, которые представляют собой набор дескрипторов, описывающих свойства молекулярной системы. Описание энергии взаимодействия друг с другом реагентов осуществляется с помощью данных индексов. Коррелированные между энергией межмолекулярного взаимодействия и энергией активации системы указывает на то, что чем выше энергия взаимодействия, тем ниже энергия активации.

Энергия межмолекулярного взаимодействия включает в себя три аспекта: орбитальный, стерический и энергетический. В реакциях, в которых электростатический вклад является результирующим называют зарядово-контролируемым реакциями. В таком случае применяется метод молекулярно-статического потенциала, который обладает высокой чувствительностью к любым изменениям в структуре соединения и позволяет определить нуклеофильные и электрофильные центры.

Но если реакция контролируется орбитальным взаимодействием, то данный метод не используют. Такие реакции изучаются посредством метода граничных орбиталей, согласно нему, нуклеофильные свойства проявляются

у молекулы с отрицательной величиной энергии НСМО, электрофильные – с положительной.

Для учета обоих свойств в молекуле были введены индексы реакционной способности, такие как мягкость (S) и абсолютная жесткость (η) системы. Данные параметры дают информацию о энергетической щели между ВЗМО и НСМО при влиянии дисперсионной, электростатической и поляризационной энергии. Данная теория гласит, что чем ближе значения жесткости и мягкости, тем лучше осуществляется реакция между нуклеофилом и электрофилом.

Для определения распределения электронной плотности и нахождения электрофильных, радикальных и нуклеофильных центров используют метод Фукуи. Данный метод представляет собой функцию $f(r)$, в которой при максимальных значениях атом является электрофильным центром, а при минимальных значениях нуклеофильным или радикальным.

Энергетически реакция описывается двумя параметрами: энергией активации и энтальпией реакции. Квантовая химия позволяет рассчитать данные параметры, но это является сложной задачей, поскольку малейшая ошибка ведет к большим погрешностям в расчете теплот образования [70]. В исследованиях [71] доказано, что наиболее точным методом для расчета термодинамических параметров является $B3LYP/6-31G(d,p)$, в котором абсолютное отклонение от значений для энтропии равно $14 \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$.

Для того чтобы продемонстрировать процесс протекания реакции используют сечение ППЭ, которая представляет собой распределение электронов системы, вычисленные через уравнение Шредингера с учетом изменения конфигурации ядер [72]. Так на диаграмме ППЭ есть точки минимума, соответствующие равновесным состояниям и максимума – переходных состояниям.

Равновесное состояние является верно найденным тогда, когда при структурных искажениях градиент энергии равен нулю и геометрические параметры изменяются на бесконечно малую величину.

Одним из методов поиска переходного состояния является метод линейного синхронного транзита (TS) при котором переходное состояние вычисляется как среднее между структурами продуктов и реагентов. [73]. После моделирования переходного состояния проводится анализ сечения ППЭ, в котором точка максимума соответствует переходному состоянию.

1.7 Программа Gaussian09 и её возможности

Gaussian 09W (G09) – программное обеспечение, которое позволяет проводить квантово-химические расчеты структур и свойств молекулярных систем, осуществляет моделирование молекул.

В данной программе есть различные способы для расчета: методы молекулярной механики (AMBER, UFF, DREIDING), полуэмпирические (AM1, PM3, PM6, CNDO и др.), неэмпирические (MPn, CC, HF и др.), гибридные (DFT, TD, INIOM) и другие. Пакет используют для изучения структуры, свойств разнообразных химических соединений, механизмов протекания реакций.

Gaussian 09W дает возможность предположить реакционную способность взаимодействующих веществ, определить термодинамические аспекты реакции, определить структуру переходного состояния, рассчитать ППЭ и спуск по координате реакции.

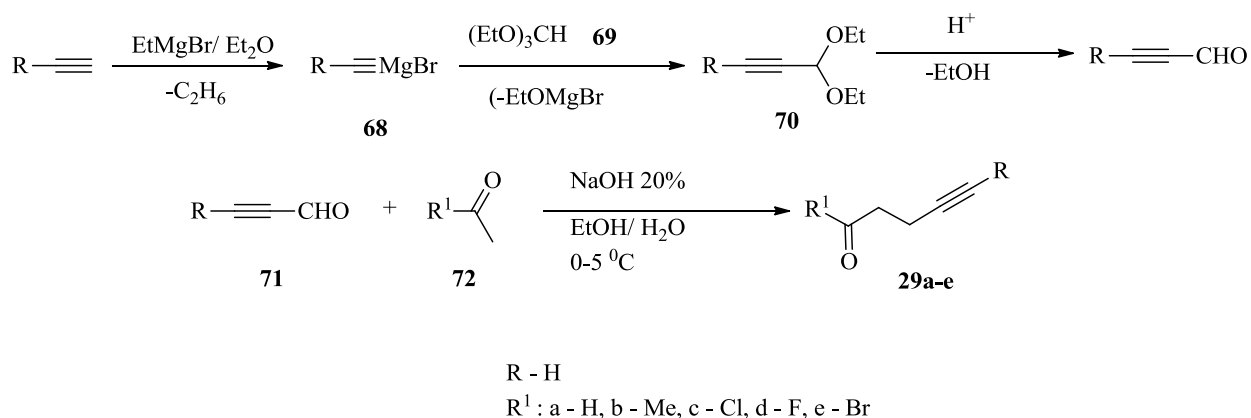
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2.1 Исходные соединения

Винилацетиленовые кетоны **29** были получены путем конденсации Кляйзена Шмидта, щелочной конденсацией. Исходными соединениями являлись арилпропаргиловые альдегиды и ацетофеноны, с различными заместителями в ароматическом кольце [74].

Ацеталь **70** получали при семичасовом кипячении реактива Июича **68** с избытком триэтилортоформиата **69**. Гидролиз ацеталей **70** до альгидов осуществлялся в кислой протонной среде. Далее в смесь арилпропаргилового альдегида **71** и производного ацетофенона **72** в качестве катализатора добавляли 20% раствор щелочи и перемешивали в этиловом спирте при температуре 0-5 °С (схема 38).

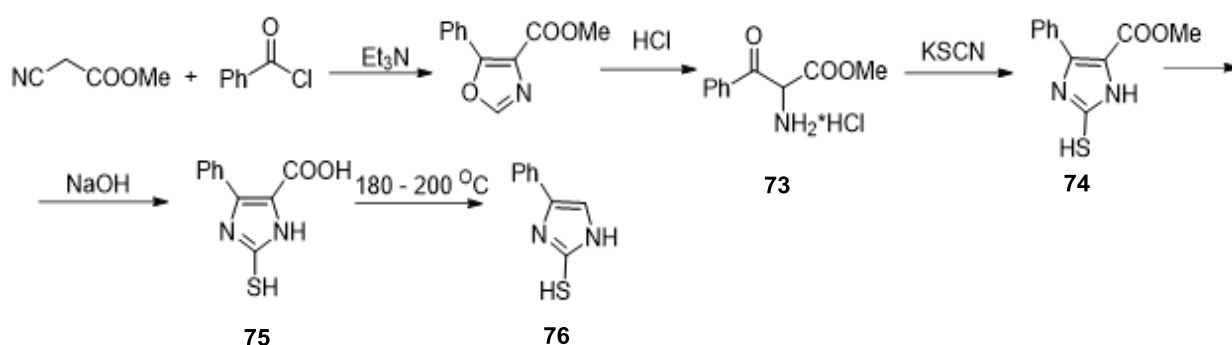
Схема 38



Меркаптобензтиазол **57b** является коммерчески доступным продуктом и поставлялся фирмой SigmaAldrich.

4-Фенил-меркаптобензимидазол **76** по методике [75]. Путем многостадийного синтеза заключающемся в реакции между метиловым эфиром С-ациламиновой кислоты **73** с тиоцианатом калия. Далее продукт **74** подвергался гидролизу, с последующим декарбоксилированием имидазолкарбоксилатов **75** (схема 39).

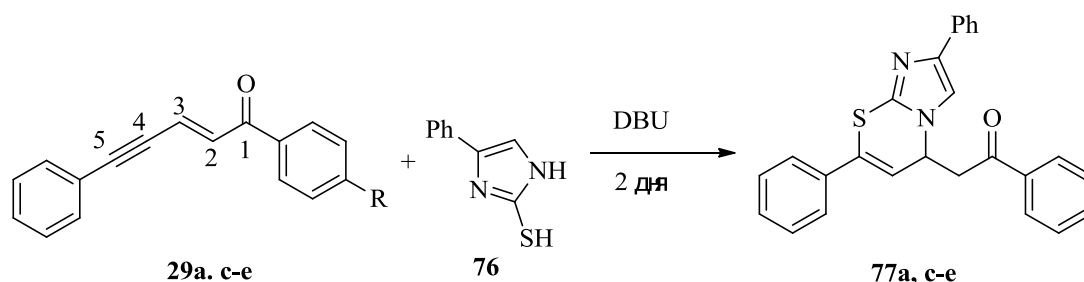
Схема 39



2.2 Производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина

Нами синтезированы Производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина **77а, с-е** по реакции присоединения 4-фенил-2-меркаптоимидазола **76** к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1ону **29а,с-е** (схема 40).

Схема 40



R: a - H, c - Cl, d - F, e - Br

Реакция проводилась в карбиноле, так как данный растворитель является универсальным для реакций енинов с тиолами. После добавления катализатора Et_3N , смеси приобретали желтый цвет. После 24 часов перемешивания осадок не выпадал. После 48 часов перемешивания в реакционной смеси наблюдалось выпадение осадка в малых количествах, при активном «растирании» реакционной смеси стеклянной палочкой, осадка выпадало больше. Продукты представляли собой светло желтые частицы до перекристаллизации. После дополнительной очистки в карбиноле осадок приобретал белый цвет. При осуществлении анализа реакционной смеси

методом ТСХ, было выявлено наличие в ней второго продукта, и исходного тиола. Дальнейшее перемешивание не изменяло картину при анализе этим же методом. Низкие выходы продуктов можно объяснить тем, что образуется некоторое количество второго продукта, который не выделяется в последствии фильтрования.

Полученные производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов анализа: ИК, ЯМР (¹H и ¹³C) спектроскопии. Строение 1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она **77e** однозначно охарактеризовано данными рентгеноструктурного анализа.

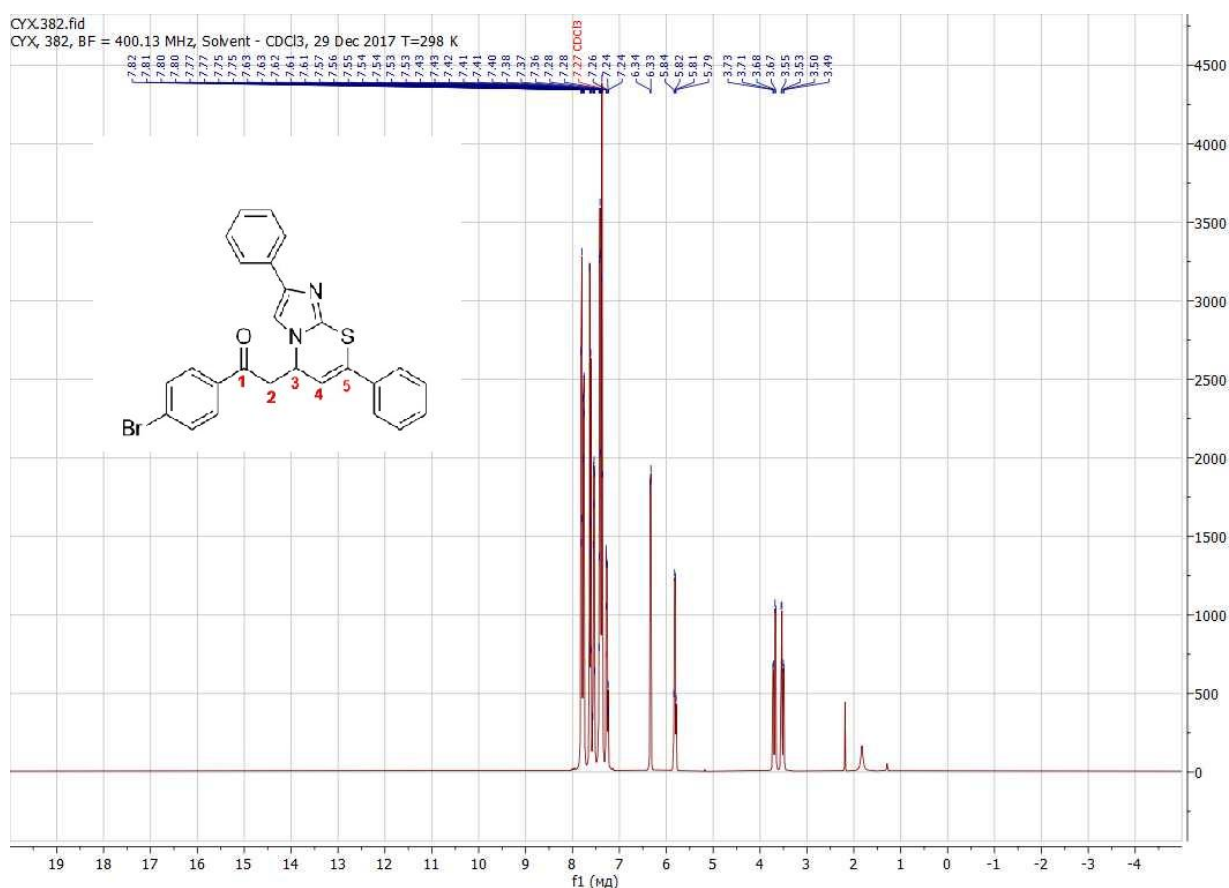


Рисунок 5 - Спектр ЯМР ¹H 1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она **77e** 400 МГц, растворитель – DMSO-*d*₆.

В спектре ЯМР ¹H продуктов **77e** (рисунок 7) видно, что атака нуклеофила произошла по пятому атому углерода ⁵C. Третий атом углерода ³C является хиральным, дает квадруплет с химическим сдвигом 5.81 м. д. (*J* =

6.2 Гц). Второй атом углерода ^{13}C обладает диастеретопными водородами, так как связан с хиральным центром и представлен двумя дублетами с 3.70 м. д. ($J = 17.6, 6.4$) и 3.52 м. д. $J = 17.6, 6.4$ Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C отсутствуют сигналы тройной связи с химическим сдвигом 87.81 [73], что также свидетельствует о присоединении к двенадцатому атому углерода ^{13}C . Сигнал с химическим сдвигом 114.67 м.д. указывает на присоединение к третьему атому углерода. О наличии кето-группы говорит сигнал при 195.42 м.д. (рисунок 8).

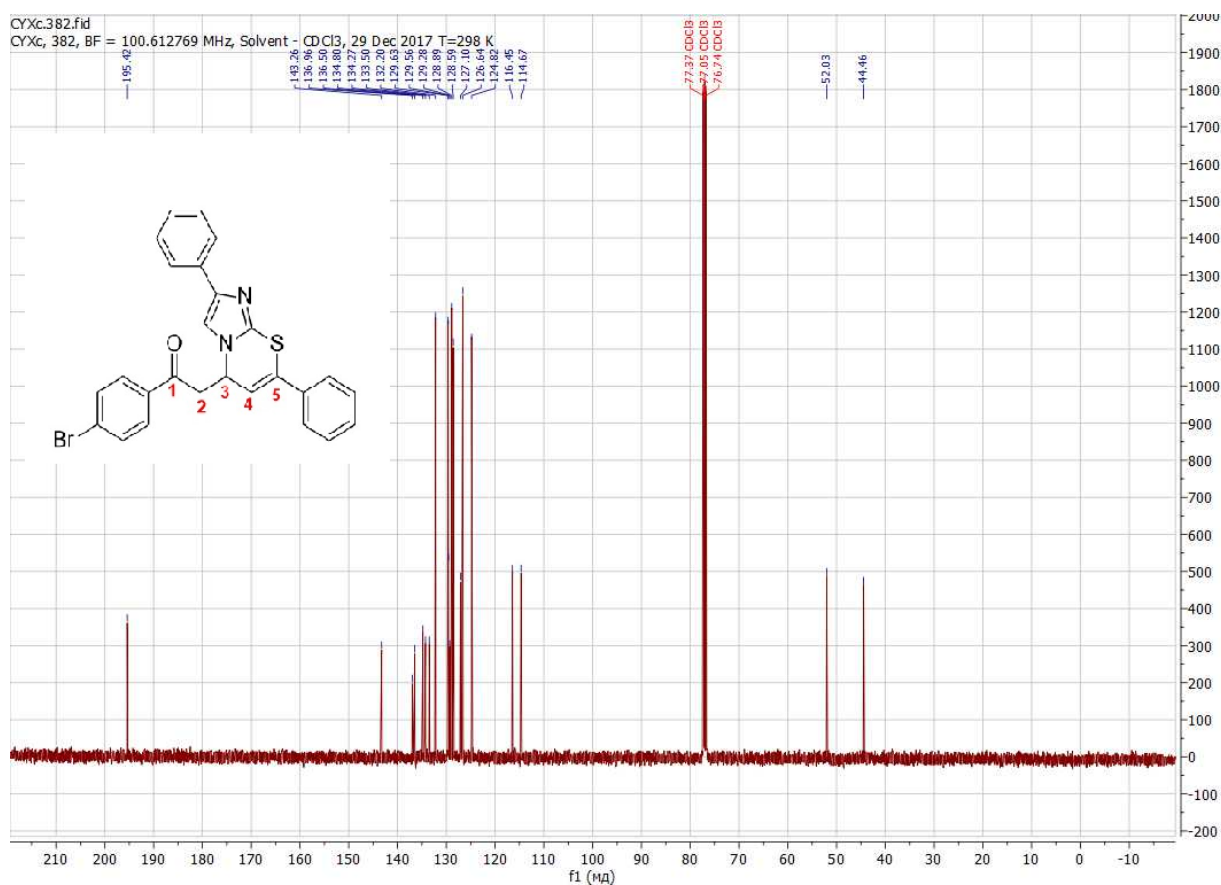


Рисунок 6 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-b]-[1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она **77e**
 101 МГц, растворитель – DMSO- d_6

На рисунке 8 приведена структура молекулы, имеющая вид тепловых эллипсоидов, в таблицах 1 и 2 приведены данные о некоторых длинах связей и торсионных углах в 1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-b]-[1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она **77e**.

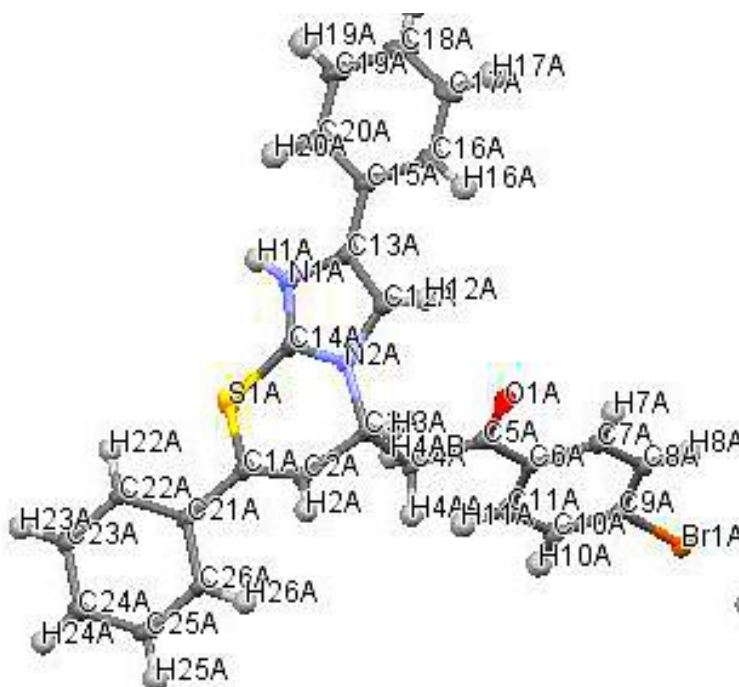


Рисунок 8 - Вид соединения в 1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-ими-дазо[2,1-*b*]-[1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она**77e**.

Таблица 1 - Некоторые длины связей, соответствующие соединению **77e**

Связь	Длины, Å	Связь	Длины, Å
S ¹ □ C ¹	1.769	C ¹ □ C ²	1.338
O ¹ □ C ⁵	1.219	C ² □ C ³	1.514
S ¹ □ C ¹⁴	1.739	N ¹ □ C ³	1.467
N ¹ □ C ¹⁴	1.306		

Таблица 2 - Некоторые валентные и торсионные углы, соответствующие соединению **77e**

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
C ¹⁴ □ S ¹ □ C ¹ □ C ²	□ 21.4	C ₁ □ C ₂ □ C ₃ □ N ₂	25.2
C ¹ □ S ¹ □ C ¹⁴ □ N ¹	□ 160.0	C ₁ □ C ₂ □ C ₃ □ C ₄	□ 98.5
C ¹ □ S ¹ □ C ¹⁴ □ N ²	19.5	C ³ □ C ⁴ □ C ⁵ □ O ¹	□ 10.2
C ¹⁴ □ N ¹ □ C ¹³ □ C ¹²	□ 0.9	S ¹ □ C ¹ □ C ² □ C ³	0.6
C ¹⁴ □ N ² □ C ³ □ C ²	□ 27.7	C ¹⁴ □ N ² □ C ³ □ C ⁴	97.0
S ¹ □ C ¹⁴ □ N ² □ C ³	4.0		

Длина двойной связи в тиазиновом фрагменте практически совпадает с длиной связи в алкеновом фрагменте (0,134 Å). Тиазиновый фрагмент является не плоским, это следует из данных торсионных углов, их числовые значения не приближены к нулю. Углеродный фрагмент цепи первого, второго, третьего, четвертого атомов углерода также не лежит в одной плоскости. Атом серы находится в одной плоскости с первым атомом углерода. Фрагмент 4-фенилимидазола представляет собой плоскую часть молекулы, так как значение торсионных углов приближено к нулю.

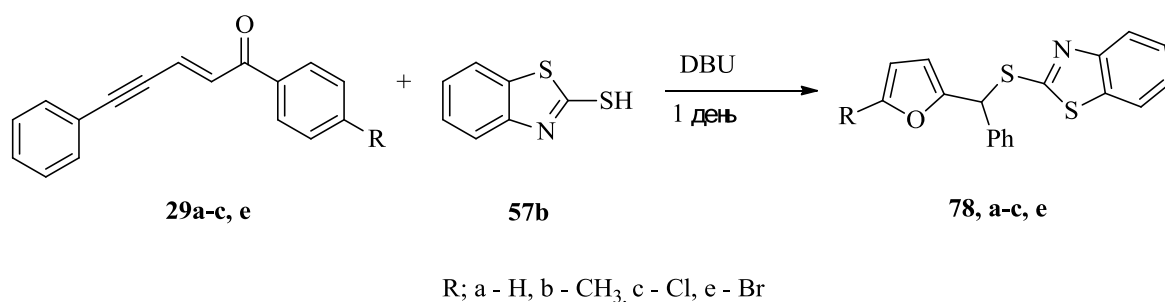
Следует отметить, что производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*]-[1,3]тиазина не проявили цитоксичности ни к одним клеткам: эпидермоидной карциномы, рака молочной железы, колоректальным рака, карциномы мочевого пузыря.

2.3 Фурановые производные

Фурановые производные **78a-c,e** были получены по реакции циклизации при смешивании 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-она **29a-c,e** и 2-меркаптобензтиазола **57b** (схема 41). В отличие от производных 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина продукты **78a-c,e** образовывались через сутки. Эти соединения подробно изучены и рассмотрены в работе [76].

На рисунке 9 приведена структура молекулы, имеющая вид тепловых эллипсоидов, в таблицах 3 и 4 приведены данные о некоторых длинах связей и торсионных углах в 2-{{[5-фенилфуран-2-ил)фенилметил-сульфанил]-1,3-бензотиазоле.

Схема 41.



Исходя из имеющихся данных, соединения относятся к пространственной группе P1, имеющие форму триклинных пластинок.

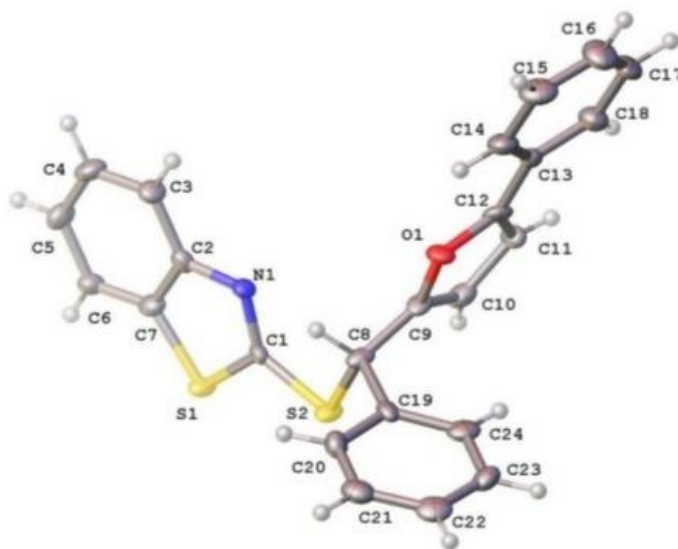


Рисунок 9 - Вид соединения в 2--{[5-фенилфуран-2-ил)фенилметил-сульфанил]-1,3-бензотиазола **78a**

Таблица 3 - Длины связей, соответствующие соединению **78a**

Связь	Длины, Å	Связь	Длины, Å
O ¹ □ C ⁹	1.341	C ¹¹ □ C ¹²	1.350
O ¹ □ C ¹²	1.375	C ⁹ □ C ⁸	1.492
C ⁹ □ C ¹⁰	1.356	C ¹² □ C ¹³	1.480
C ¹⁰ □ C ¹¹	1.440		

Таблица 4 - Некоторые валентные и торсионные углы в 2--{[5-фенилфуран-2-ил)фенилметил-сульфанил]-1,3-бензотиазоле **78a**

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
C ¹² □ O ¹ □ C ⁹	106.2	O ¹ □ C ⁹ □ C ¹⁰ □ C ¹¹	0.4
O ¹ □ C ⁹ □ C ⁸	114.7	C ⁸ □ C ⁹ □ C ¹⁰ □ C ¹¹	-174.4
C ¹⁰ □ C ⁹ □ O ¹	109.9	C ⁹ □ O ¹ □ C ¹² □ C ¹¹	-1.5
C ¹⁰ □ C ⁹ □ C ⁸	135.2	C ⁹ □ O ¹ □ C ¹² □ C ¹³	-177.9
C ⁹ □ C ¹⁰ □ C ¹¹	106.5	C ⁹ □ C ¹⁰ □ C ¹¹ □ C ¹³	-1.2

Продолжение таблицы 4

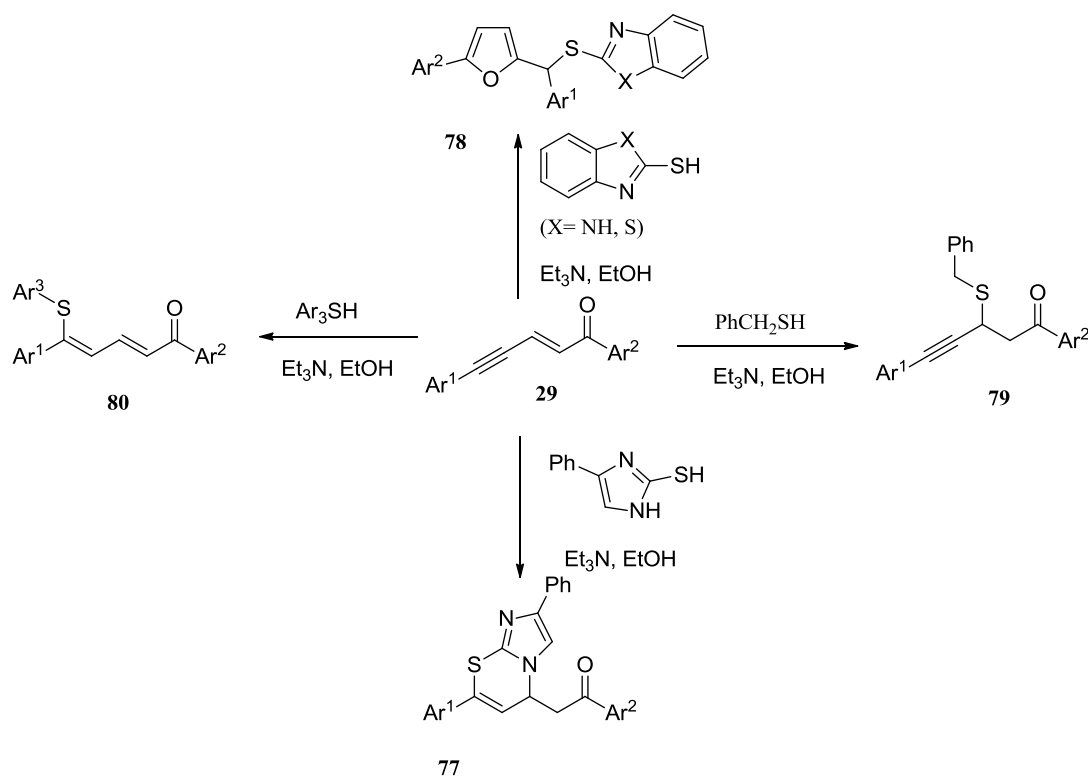
C ¹² □ C ¹¹ □ C ¹⁰	106.7	C ¹⁰ □ C ¹¹ □ C ¹² □ O ¹	1.7
O ¹ □ C ¹² □ C ¹³	115.6	C ¹⁰ □ C ¹¹ □ C ¹² □ C ¹³	177.3
C ¹¹ □ C ¹² □ O ¹	110.6	C ¹² □ O ¹ □ C ⁹ □ C ⁸	176.6

Фурановые производные были исследованы на антиоксидантную активность в работе [75]. Установлено то, что только бром-амещенный продукт из полученных соединений, обладает данной активностью.

2.4 Вычисление термодинамических параметров квантово-химическим расчетом

На сегодняшний день введутся исследования по причине, почему в реакциях 1,5-дизамещенных енинонов **29с** тиофенолами, 2-меркаптобензимидазолом **57а**, 2-меркаптобензотиазолом **57б** и 2-меркапто-4-феилимидазолом **76**, проводимых практически в одних и тех же условиях, образуются разные продукты (**77-80**) (схема **42**).

Схема 43



Образование аддуктов по двойной и тройной связям с бензилтиолом (ацетиленовые кетосульфиды **79**) и тиофенолами (диеновые кетосульфиды **80**) соответственно объясняется как результат конкурирования кинетически- и термодинамически контролируемых реакций. Механизм образования аддуктов **77** и **78** неизвестен и исследования по его установлению осуществляются по сей день. Механизм реакции имеет практический интерес, связанный со значимостью продуктов реакции, в том числе ценностью полученных теоретических сведений о данной реакции.

В настоящей работе были исследованы возможные пути протекания реакций с образованием аддуктов **77** и **78**. Смоделированные структуры исходных реагентов в обеих реакциях изображены на рисунке 10.

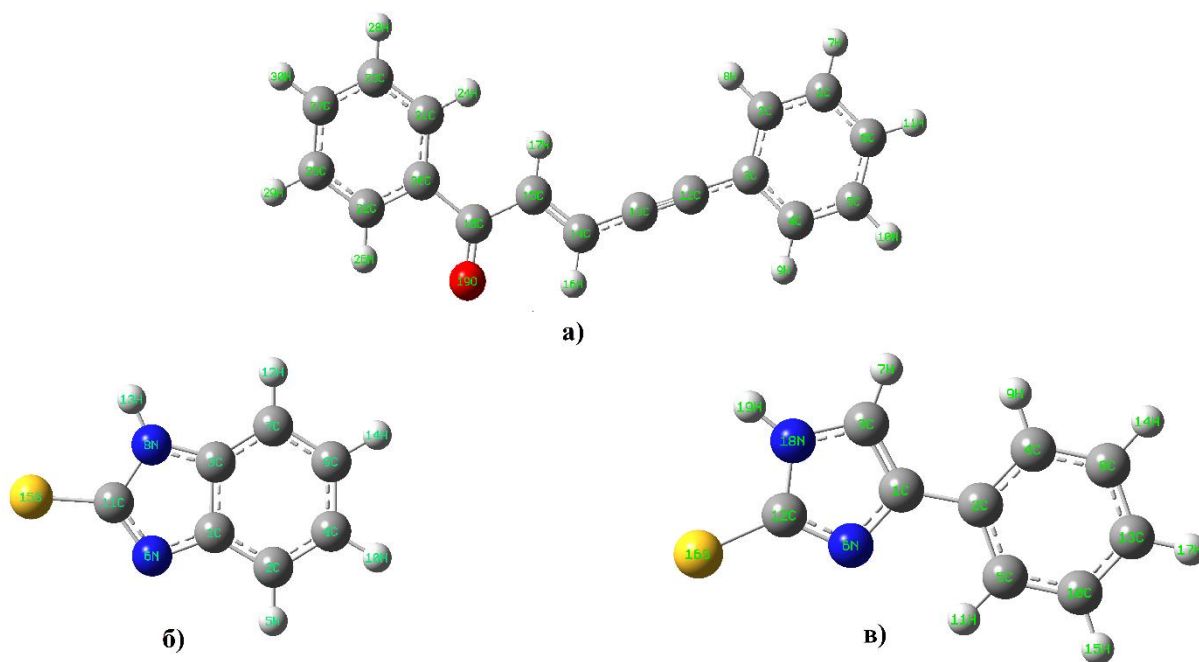


Рисунок 10 – Структуры исходных реагентов: **а)** енинон **29а**; **б)** 2-меркаптобензимидазол **57**; **в)** 4-фенил-2-меркаптоимидазол **76**

При исследовании возможного механизма, по которому протекает реакция образования продукта **77а**, были вычислены термодинамические параметры, представленные в таблицах **5-6**. Эти параметры были вычислены методом $MO6-2X/6-31+G^{**}(d,p)$. Структура **79а** представляет собой комплекс, в котором атом серы S присоединяется по тройной связи в первую

очередь. Структура **79b** представляет собой комплекс, в котором сначала атом азота N присоединяется по двойной связи. Структура **77a** представляет собой продукт 2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-он. На рисунке 11 представлены предполагаемые оптимизированные структуры, через которые протекает реакция и продукт **77a**.

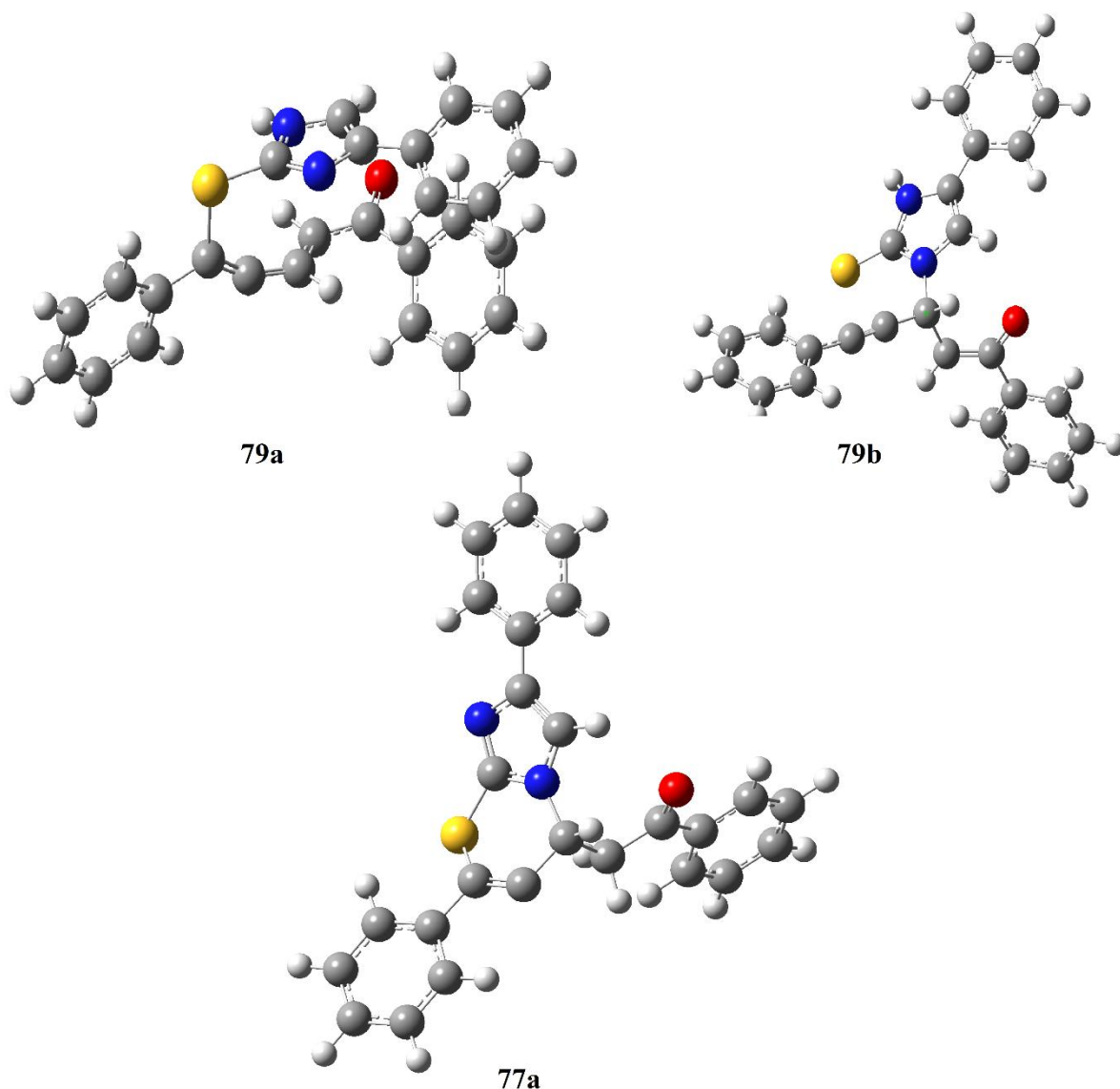


Рисунок 11– Оптимизированные структуры двух предполагаемых состояний через которые протекает реакция **79a** и **79b**; **77a** - 2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-он

Таблица 5 - Термодинамические характеристики, предполагаемых структур, участвующих в механизме 2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-она **77a**

Структура	$\varepsilon_0 + H_{корр}$ Хартри*	$\varepsilon_0 + G_{корр}$ Хартри*	$\varepsilon_0 + E_{корр}$ Хартри*
29a	-729.420431	- 729.546197	- 729.422321
76	- 854.441135	- 854.535825	- 854.443023
79a	-1583.882904	-1584.052566	-1583.884794
79b	-1583.872828	-1584.049396	-1583.874716
77a	-1583.877047	-1584.045867	-1583.878936

* 1 Хартри = 627.5 ккал/моль

Таблица 6 - Термодинамические характеристики стадий реакции образования 2-(2,7-дифенил-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-она **77a**

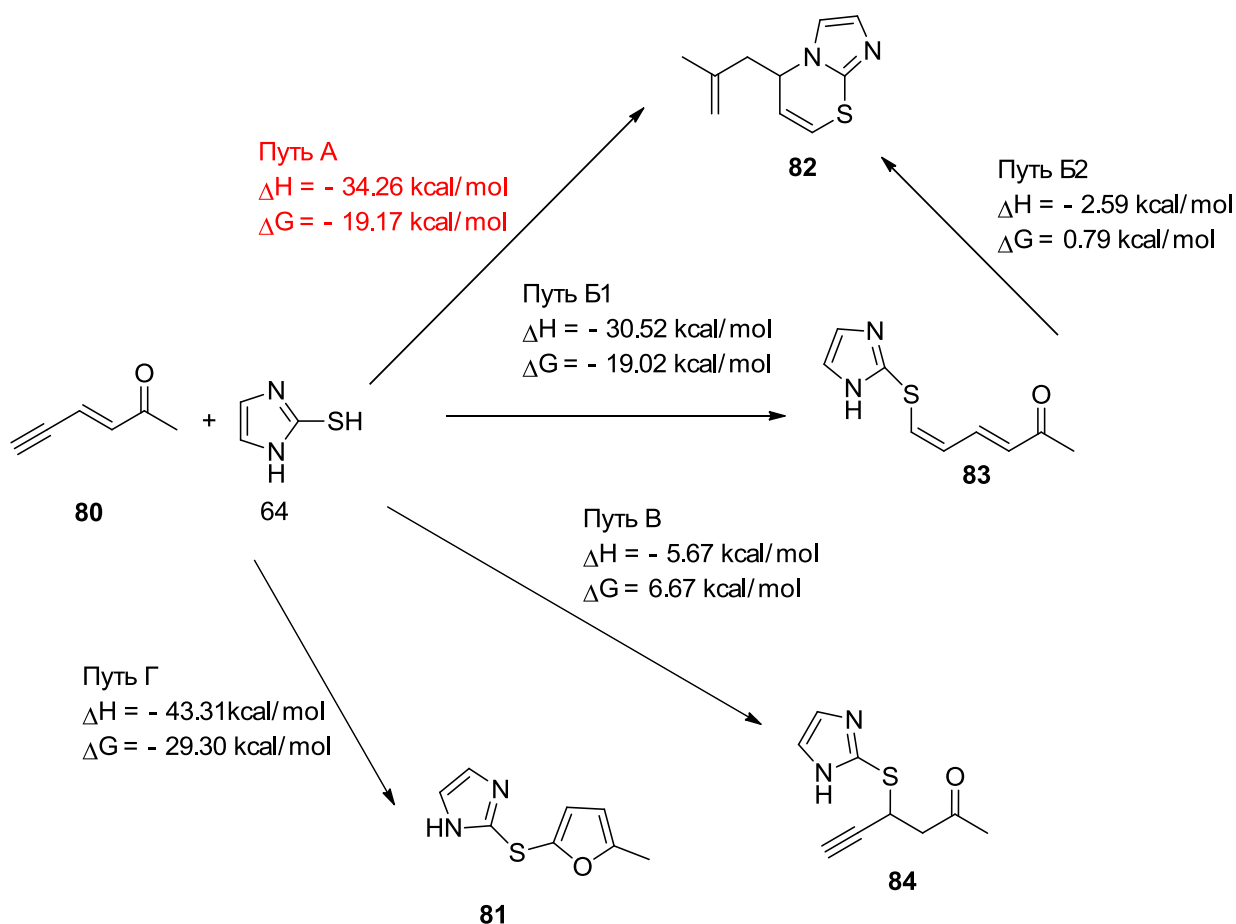
Стадия	ΔH^* , ккал/моль	ΔG^* , ккал/моль
29a + 76 → 79a	-13.38	18.48
79a → 77a	3.67	4.20
29a + 76 → 79b	- 7.06	20.47
79b → 77a	- 2.64	2.21

Параллельно выше упомянутым операциям, вели расчет на базисе B3LYP/6—31G (d,p) для не замещённого 2-меркаптобензимидазола. Термодинамические параметры в различных направлениях реакции (путь А-Г) представлены на схеме 43.

При рассмотрении незамещённого 2-меркаптоимидазола более предпочтительным является путь Г. Так как это направление предполагает образование фуранового производного **81**, где энергия Гиббса и энтальпия имеют наименьшие значения по сравнению с остальными путями. В реакциях не замещённого енинона **82** с конденсированной системой в виде 2-меркаптобензимидазола **56** или с 4,5-дифенил-2-меркаптоимидазолом **76**

образуется фурановое производное. Две фенильные группы оттягивают на себя плотность молекулы, и препятствуют присоединению азота к атому углерода с образованием имидазотиазина и оказывают стерическое воздействие, как и в случае конденсированной системы **56**. Однако если в четвертое положение 2-меркаптоимидазола ввести в фенильную группу направление реакции кардинально изменится в сторону образования имидазотиазинового аддукта **82** (путь А, Б1-Б2).

Схема 43



Направление Б1 (путь В) описывает реакцию через переходное состояние **83**, в котором сначала присоединяется атом серы S по тройной связи, последующим присоединением атома азота N по двойной связи. Образование имидазотиазина по пути А является наиболее энергетически выгодным процессом, и описывает практически одновременное присоединение 2-меркаптоимидазола **64**, т.е. атом серы S присоединяется по тройной связи и атома азота N по двойной связи с

дальнейшим протонированием, без образования переходного состояния. Стоит отметить, что присоединение атома азота и протонирование в этом случае имеет положительное значение энергии Гибсса (Путь Б1).

Путь В является энергетически не выгодным, не приводит к имидазотиазиновому аддукту, а введет к продукту присоединения по двойной связи **84** и подтверждает, что присоединение атома серы к двойной связи энергетически невыгодно.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры были сняты на Фурье-спектрометре ФСМ-1201. Полученные вещества были использованы в виде таблеток с KBr. Использовались кюветы из KBr, имеющими поглощающую толщину 0,2 мм. Спектры записывались в интервале 4000-400 см⁻¹.

ЯМР спектры ¹H и ¹³C для 5*H*-имидазотиазиновых производных сняты на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР ¹³C 101.00 МГц, для спектров ¹H 400.13). В качестве растворителя использовали DMSO-*d*₆, внутренним стандартом являлся Me₃Si.

ЯМР Спектры ЯМ ¹H и ¹³C для фурановых производных снимали на спектрометрах Bruker Avance (рабочая частота ЯМР ¹H 600.13 МГц и ¹³C 150 МГц). Растворитель ДМСО-*d*₆, внутренним стандартом являлся Me₃Si.

За ходом реакции и чистотой полученных соединений следили, используя метод ТСХ. Пластинки представляли собой закрепленный слой сорбента Sorbfil, элюентом являлся этилацетат-гексан 1:6; пластинку проявляли в йодной камере.

Соединения были исследованы на цитотоксичность. В качестве растворителя использовался ДМСО, концентрация вещества составляла 10-10⁻² мг/л. Образцами для испытаний являлись клетки с эпидермоидной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, карциномой мочевого пузыря.

Рентгеноструктурный анализ **2-{{Фенил(5-фенилфуран-2-ил)метил]сульфанил}-1,3-бензотиазола 78a**

Монокристалл C₂₄H₁₇NOS₂ (M = 399.50) был получен из смеси диоксан–метанол–вода. Бесцветные кристаллы в форме пластинок триклинные, пространственная группа P-1. Экспериментальный набор отражений получен на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 120 K (λCuK_α - излучение, 2θ_{max} = 135°) с монокристалла размером 0.32 x 0.18 x 0.01 мм.

Поглощение учитывалось с помощью программы SADABS. Структура решена методом варьирования заряда (Charge Flipping), все не водородные атомы локализованы в разностных синтетах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены изотропно в модели «наездника» с $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(C)$, где $U(C)$ – эквивалентный температурный фактор атома, с которым связан соответствующий атом H. При кристаллизации соединение образует "слипшиеся" пластинки, в результате наилучший из доступных кристаллов оказался двойником, который удалось разделить с помощью программы PLATON с использованием команд BASF и HKLF 5; к сожалению, полностью разрешить проблемы, связанные с двойникованием, не удалось и факторы 84 достоверности остались высокими. Все расчеты проведены с помощью комплексов программ SHELXTL.

Рентгеноструктурный анализ **1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-она 77e**.

Бесцветные призматические кристаллы, $C_{26}H_{20}BrN_2OS$ (M 488.41), при 100.15 К моноклинные, $a = 22.173(4)$, $b = 13.454(3)$, $c = 14.463(3)$ Å, $\beta = 96.99(3)^\circ$, $V = 4282.4(15)$ Å³, $d_{\text{выч.}}$ 1.515 мг/мм³. Пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 8$. Набор из 29377 отражений получен на линии луча К4.4 «Белок» Курчатовского источника синхротронного излучения (НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия) на длине волны $\lambda = 0.80246$ Å с использованием детектора Rayonix CCD 165. Сбор данных проводился при 100 К с использованием Oxford CryoJet от Oxford Cryosystems Ltd. Интеграция изображений осуществлялась с использованием программного обеспечения iMosflm. Интегрированные интенсивности были эмпирически скорректированы для поглощения с помощью программы Scala. Структура решена с помощью программы SHELXT все неводородные атомы локализованы в разностных синтетах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в

геометрически рассчитанные позиции и уточнены изотропно в модели *наездника*, $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(C)$. $U(C)$ – эквивалентный температурный фактор атома, с которым связан соответствующий атом Н. Окончательные значения факторов расходимости: R_f 0.0513 [для 9379 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1376$ (для 9379 независимых отражений, $R_{int} = 0.0765$), $GOF = 1.068$. Все расчеты проводили с помощью комплексов программ SHELXL-2014 и OLEX2.

Биологические испытания **2-(2,7-диарил-5H-имидазол[2,1-b]-1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-онов 77а, с-е.**

Культивирование клеток: опухолевые клетки культивировались в полной ростовой среде (DMEM, DMEM/F12 или RPMI-1640), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% раствор глутамина и антибиотиков-антимикотиков (пенициллин, амфотерицин В и гентамицин), в CO₂-инкубаторе (5% CO₂) при температуре 37 °С и 90% влажности.

Скрининг осуществлялся в 384-х луночные планшеты высевались клетки в полной ростовой среде из расчета 2×10^3 клеток/30 мкл на лунку, после чего клеткам давали возможность прикрепиться в течение 24 ч в условиях культивирования. Далее в каждую ячейку, в трипликатах, вносили растворы исследуемых соединений в полной ростовой среде, в количестве 30 мкл на лунку, для достижения конечной концентрации исследуемого соединения 30 мкмоль/л. Далее планшеты инкубировали в течение 48 ч в условиях культивирования. После в каждую ячейку добавляли 20 мкл раствора МТТ-красителя с концентрацией 5 мкг/мл и продолжали культивирование в течение 4 часов. По окончании образования фармаза, среду из ячеек аспирировали и добавляли ДМСО из расчета 60 мкл на лунку. После растворения фармазана, раствор фотометрировали при 560 нм.

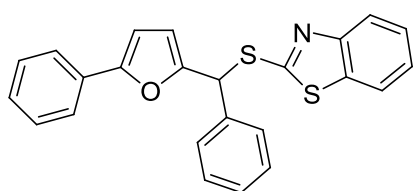
Синтез **2-(2,7-диарил-5H-имидазол[2,1-b][1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-онов 77а, с-е.**

К раствору 1 ммоль кетона (**29а, с-е**) и 1 ммоль 4-фенил-2-меркаптоимидазола **76** в 5 мл MeOH при перемешивании был добавлен Et₃N

в объеме трех капель (0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов. Затем смесь отфильтровали, промывали ледяным карбинолом и сушили. Полученные имидазотиазины перекристаллизовывали в смеси MeOH– вода.

Синтез 2-{{[5-арилфуран-2-ил]фенилметил-сульфанил}-1,3-бензотиазолов 78а-с,е.

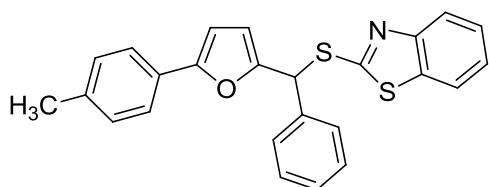
К раствору 1 ммоль кетона (**29а-с, е**) и 1 ммоль 2-меркаптобензтиазола **57b** в 5 мл карбинола-MeOH, при перемешивании был добавлен DBU в объеме двух капель (0.2 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на сутки – 24 часа. Затем смесь отфильтровывали, промывали ледяным 70% EtOH и сушили на воздухе. Полученные фурановые производные - перекристаллизовывали из смеси MeOH – вода, или в гексане.



2-{{[5-фенилфуран-2-ил]фенилметил-сульфанил}-1,3-бензотиазол 78а

Светло желтые кристаллы, выход составил 74%, точка плавления 92-93 °С, ИК спектр, ν , 3118,21 (C-H) и 1583,82; 1538,73; 1481,11 Fur.

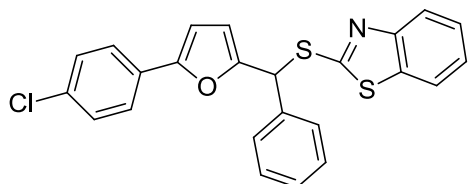
Спектр ЯМР ^1H 6.54 (с, 1H, CH)6.55 (д, 1H, FuH),6.90 (д, 1H, FuH),7.28 (т, 1H, ArH),7.35 (т, 1H, ArH),7.37–7.40 (м, 3H, ArH),7.43 (т, 2H, ArH),7.49 (т, 1H, ArH), 7.62 (д, 2H, ArH),7.68 (д, 2H, ArH),7.92 (д, 1H, ArH), 8.02 (д, 1H, ArH). Спектр ^{13}C 49.4,107.2,111.9,122.0, 122.4, 123.8 ($\times 2$), 125.4, 127.0, 128.2, 128.8 ($\times 3$), 129.4 ($\times 4$), 130.3, 135.5, 137.9, 151.9, 152.8,,153.8, 164.4.



2-{{[5-(4-метилфенил)фуран-2-ил]фенилметил-сульфанил}-1,3-бензотиазол 78b

Цвет осадка светло-желтый, выход составил 40%, точка плавления 131-132 °С, ИК спектр, ν , 3117,97(C-H) и 1584,3; 1539,94; 1477,73 Fur.

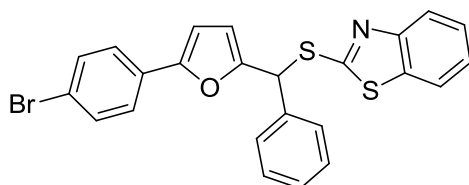
Спектр ЯМР ^1H 2.30 (с, 3H, CH_3), 6.52 (д, 1H, FuH), 6.53 (с, 1H, CH), 6.82 (д, 1H, FuH), 7.20 (д, 2H, ArH), 7.36 (т, 1H, ArH), 7.39 (т, 1H, ArH), 7.43 (т, 2H, ArH), 7.50–7.48 (м, 1H, ArH), 7.52 (д, 2H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 8.02 (д, 1H, ArH). Спектр ^{13}C 21.3, 49.5, 106.4, 111.9, 122.0, 122.4, 123.8 ($\times 2$), 125.4, 127.0, 127.1, 128.8 ($\times 3$), 129.4 ($\times 2$), 130.0 ($\times 2$), 135.5, 137.7, 138.0, 151.4, 152.8, 154.1, 164.5.



2-([5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил]фенил-метил-сульфанил)-1,3-бензотиазол 78с

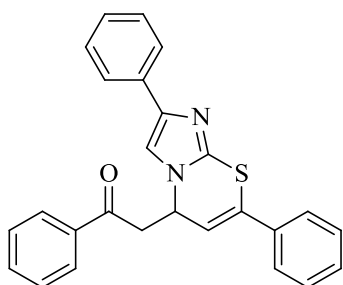
Осадок светло-желтого цвета, выход составил 45%, точка плавления $149-150^\circ\text{C}$, ИК спектр, ν , 3117,73(C-H) и 1583,58; 1583,01; 1480,87 Fur .

Спектр ЯМР ^1H 6.54 (с, 1H, CH), 6.58 (д, 1H, FuH), 6.97 (д, 1H, FuH), 7.36 (т, 1H, ArH), 7.40 (т, 1H, ArH), 7.42–7.50 (м, 4H, ArH), 7.49 (т, 1H, ArH), 7.64 (д, 2H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 8.02 (д, 1H, ArH). Спектр ^{13}C 49.3, 108.1, 112.1, 122.1, 122.4, 125.4, 125.5 ($\times 2$), 127.0, 128.8 ($\times 3$), 128.9, 129.2, 129.4 ($\times 2$), 129.5 ($\times 2$), 132.5, 135.5, 137.8, 152.4, 152.7, 152.8, 164.4.



2-([5-(4-бромфенил)фуран-2-ил]фенил-метил-сульфанил)-1,3-бензотиазол 78е

Цвет осадка светло-желтый, выход составил 51%, точка плавления $152-153^\circ\text{C}$, ИК спектр, ν , 3120,14 (C-H) и 1641,44; 1624,08; 1591,53 Fur .

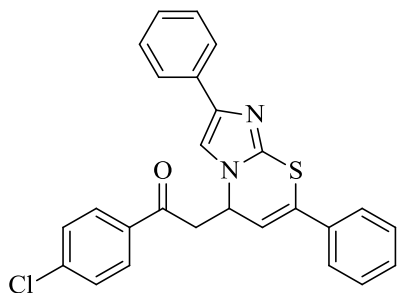


2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*]-[1,3]тиазин-5-ил)-1-фенилэтан-1-он 77а

Спектр ЯМР ^1H 6.54 (с, 1H, CH), 6.58 (д, 1H, FuH), 6.98 (д, 1H, FuH), 7.36 (т, 1H, ArH), 7.40 (т, 1H, ArH), 7.44 (т, 2H, ArH), 7.49 (т, 1H, ArH), 7.50–7.61 (м, 4H, ArH), 7.68 (д, 2H, ArH), 7.92 (д, 1H, ArH), 8.03 (д, 1H, ArH). Спектр ^{13}C 49.3, 108.1, 112.1, 121.1, 122.1, 122.4, 125.4, 125.8 ($\times 2$), 127.0, 128.8 ($\times 2$), 128.9 ($\times 2$), 129.4, 129.5, 132.3 ($\times 2$), 135.5, 137.8, 152.4, 152.7, 152.8, 164.3.

Осадок белого цвета, с выходом 36 %, точка плавления 174 – 175 $^{\circ}\text{C}$, ИК спектр, ν , 1674,23 (C=O).

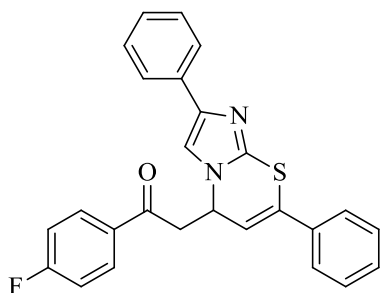
Спектр ЯМР ^1H 3.58 (дд, $J = 17.6, 6.3$ Гц, 1H), 3.75 (дт, $J = 17.6, 6.3$ Гц, 1H), 5.85 (к, $J = 6.2$ Гц, 1H), 6.36 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.22 – 7.31 (м, 1H), 7.34 – 7.46 (м, 6H), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.51 – 7.60 (м, 2H), 7.57 – 7.65 (м, 1H), 7.77 (дд, $J = 8.1, 1.5$ Гц, 2H), 7.93 – 8.00 (м, 2H). Спектр ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 44.55, 52.15, 114.72, 116.65, 124.83, 126.66, 127.06, 128.17, 128.58, 128.86, 129.50, 133.52, 133.94, 134.02, 136.11, 136.57, 137.01, 143.18, 196.43.



1-(4-хлорфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-он 77с

Осадок белого цвета, с выходом 20 %, точка плавления 123 – 124 $^{\circ}\text{C}$; ИК спектр, ν , 1685,8 (C=O).

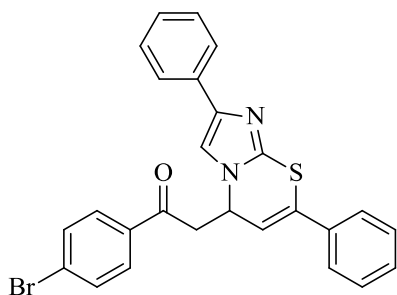
Спектр ЯМР ^1H (400 Гц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.81 (дд, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H), 3.90 (дт, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H), 5.77 (к, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.47 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H), 7.12 – 7.41 (м, 3H), 7.42 – 7.65 (м, 6H), 7.66 (дд, $J = 11.8, 4.1$ Гц, 1H), 7.69 – 7.76 (м, 2H), 7.87 (с, 1H), 7.99 – 8.18 (м, 2H). Спектр ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 44.66, 52.61, 116.26, 118.27, 124.65, 126.42, 127.16, 129.04, 129.28, 129.49, 129.84, 130.57, 134.10, 135.35, 135.92, 136.78, 139.02, 141.83, 196.46.



1-(4-фторфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-он 77d

Осадок белого цвета, с выходом 17,5 %, точка плавления 123 – 124 °С, ИК спектр, ν , 1651,09 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ 3.82 (дд, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H), 3.90 (дд, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H), 5.77 (к, $J = 5.4$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.19 – 7.26 (м, 1H), 7.36 (дт, $J = 11.3, 8.2$ Гц, 4H), 7.41 – 7.51 (м, 3H), 7.51 – 7.57 (м, 2H), 7.69 – 7.74 (м, 2H), 7.88 (с, 1H), 8.07 – 8.14 (м, 2H). Спектр ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6) δ 52.63, 116.22 (д, $J = 21.6$ Гц), 118.35, 124.63, 126.42, 127.18, 129.07, 129.53, 129.87, 131.75 (д, $J = 9.5$ Гц), 195,74.



1-(4-бромфенил)-2-(2,7-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-ил)этан-1-он 77e

Осадок белого цвета, с выходом 45 %, точка плавления 169 – 170 °С, ИК-спектр, ν , 1585,51 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl $_3$) δ 3.52 (dd, $J = 17.6, 6.4$ Гц, 1H), 3.70 (дд, $J = 17.6, 6.4$ Гц, 1H), 5.81 (к, $J = 6.2$ Гц, 1H), 6.34 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.22 – 7.31 (м, 1H), 7.34 – 7.47 (м, 6H), 7.50 – 7.59 (м, 2H), 7.59 – 7.60 (м, 2H), 7.73 – 7.79 (м, 2H), 7.79 – 7.84 (м, 2H). Спектр ^{13}C (101 МГц, CDCl $_3$) δ 44.46, 52.03, 114.67, 116.45, 124.82, 126.64, 127.10, 128.59, 128.89, 129.28, 129.56, 129.63, 132.20, 133.50, 134.27, 134.80, 136.50, 143.26, 195.42.

2.1 Квантово-химическое исследование

Программа GaussView 5.0.9 была использована для моделирования

реагентов, переходных состояний и продуктов, а также для визуализации в совокупности с ChemCraft.

Оптимизация геометрии молекулы и расчет колебаний, исследуемых структур был выполнен по теории функционала плотности методом MO6-2X/6—31+G^{**}(d,p), а также B3LYP/6—31G (d,p), с учетом растворителя – метанола на уровне континуальной модели IEFPCM. Поиск структуры переходных состояний осуществлялся методом расчета термодинамических параметров, предполагаемого переходного состояния. Расчет энтальпий, энергии Гиббса осуществлялся с учетом эмпирического фактора, по следующим по формулам:

Энтальпия реакции рассчитывалась по формуле:

$$\Delta H = \sum (\epsilon_0 + H_{\text{корр(прод.)}}) - \sum (\epsilon_0 + H_{\text{корр(исх.)}}) \quad (1)$$

где $(\epsilon_0 + H_{\text{корр}})$ – сумма энергии электронов и термической энтальпии для продуктов реакции и исходных веществ.

Изменение энергии Гиббса:

$$\Delta G = \sum (\epsilon_0 + G_{\text{корр(прод.)}}) - \sum (\epsilon_0 + G_{\text{корр(исх.)}}) \quad (2)$$

где $(\epsilon_0 + G_{\text{корр}})$ – сумма энергии электронов и термической свободной энергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые показано, что в реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 2-мекрапто-4-фенилимидазолами вместе ожидаемых аддуктов по кратным связям енинона образуются 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазины.
2. Изучено молекулярное строение 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинов методом РСА и спектроскопии ЯМР. Определены длины связей, валентные и торсионные углы, а также химические сдвиги протонов и атомов углерода в исследуемых молекулах.
3. Квантово-химическим методом показано, что присоединение 2-мекрапто-4-фенилимидазола к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам является безактивационным процессом, без формирования переходного состояния. Присоединение S-нуклеофильного центра по тройной связи и N-нуклеофильного центра по двойной связи происходит практически одновременно.
4. Установлено, что функциональные производные 5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина проявляют слабо выраженную цитотоксичных свойств по отношению к клеткам с эпидермоидной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, карциномой мочевого пузыря.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смит В.А. Органический синтез. Наука и искусство / В.А. Смит, А.Ф. Бочков, Р. Кейпл // Мир. – 2001. – С.112.
2. Michael A. Michael addition / A. Michael // J. Prakt. Chem. –1887.– №35. –Р. 349.
3. AdN - реакции ненасыщенных кетонов / В.С. Писарева, Н.В. Коржова, В.А. Минаева и др. // Журн. Орган. Химии- 1975. - №10. - С.1900.
4. Johnston K.M. The conversion of some α -acetylenic ketones and the related α,β -dibromoketones into 3,5-diarylisoaxazoles / K.M. Johnston, R.G. Shotter // J. Chem. Soc. – 1968. – P. 1774.
5. Bowden K.B. Advances in the Chemistry of Ethynyl Ketones / K.B. Bowden, E.A. Braude, R.H. Jones // J. Chem. Soc. – 1946.–P. 945.
6. Gaunt M.J. Development of beta-keto 1,3-dithianes as versatile intermediates for organic synthesis /M.J. Gaunt H.F. Sneddon, P.R. Hewitt et al. // Org. Biomol. Chem. – 2003. – №1. –P. 15-16.
7. Bhat A. R. 4-thiazolidinont- a new profile of various pharmacological activities / A. R. Bhat, D. J. Singh // Indian J Pharm. Sci. – 1988.–№ 50.– P. 169.
8. Pandeya D. Zinc (II) chloride catalysed one pot synthesis of some new 4-thiazolidinone derivatives as biologically potent agents / D. Pandeya, K.B. Nair // Pharmazie. – 1993.–№48.– P. 414.
9. Cesur N. Synthesis, Characterization and antimicrobial activity of 6/7-Substituted Quinolines-4-thiazolidinones / N Cesur, Z. Cesur, N. Ergenc et al. // Arch. Pharm. – 1994. – №327. – P. 271.
10. Capan G. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Novel Optically Active 4- Thiazolidinones Derivatives / G. Capan, N. Ulusoy, N. Ergenc, M. Kiraz // Monatsh. Chem. – 1999. – №130. –P.1399.
11. Моррисон Р. Органическая химия / Р.Моррисон, Р. Бойд. М., 1974. – С. 1133.
12. Коршунов С.П. AdN - реакции ненасыщенных кетонов: Дисс. канд. хим. наук. / Коршунов Сергей Павлович; - Нижний Новгород. – 1997. – С. 28.

13. Бажан, Л.И. Амбивалентность систем тиол - амин как инвертор реакционной способности тиолов при взаимодействии с ацетиленами / Л.И. Бажан, И.В. Бодриков, В.Е. Стацюк // Труды Нижегородского государственного технического университета им. П.Е. Алексеева. – 2011. – С. 227 - 333.
14. Siddaraju, Y. Iodine Promoted Regioselective α -Sulfonylation of Carbonyl Compounds using Dimethyl Sulfoxide as an Oxidant / Y. Siddaraju, K. R. Prabhu, // Org. Lett. – 2016. – №18. – P. 6090.
15. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Jain, R. Baishya, G. // Tetrahedron Lett. – 2008., – №49. – P. 3015.
16. Karaman, I. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. Gezegeen / I. Karaman, H. Ceylan, M. Dilmac // – 2012. – №187. – P. 580.
17. Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. // Tetrahedron. – 2007. – №63. – P. 1200.
18. Chu, C., Huang, W., Lu C., Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao // Tetrahedron Lett. – 2006. – № 47. – P. 7375.
19. Kondo, T. Metal-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation / T. Kondo, Mitsudo // Chem. Rev. – 2000. – №100. – P. 3205.
20. Marc G. Thioboration of α , β -Unsaturated Ketones and Aldehydes toward the Synthesis of β -Sulfido Carbonyl Compounds / Civit, Xavier Sanz and other // J. Org. Chem. – 2015 – P. 2.
21. Yogesh S. Regioselective Sulfonylation of α' -CH₃ or α' -CH₂ Groups of α, β Unsaturated Ketones with Heterocyclic Thiols / S. Yogesh, R. Kandikere // J. Org. Chem. – 2018. – № 83. – P. 2986–2992.
22. Sibi, M.; Manyem, S. // Tetrahedron. – 2000. – № 56. – P. 8033.
23. Marc G. Thioboration of α , β -Unsaturated Ketones and Aldehydes toward the Synthesis of β -Sulfido Carbonyl Compounds / Civit, Xavier Sanz and other // J. Org. Chem. – 2015. – P. 6.
24. Bakuzia P. A new synthesis of 7-dehydrocholesterols / P. Bakuzia, M. Bakuzis, // J. Org. Chem. – 1981. – № 46. – P. 235.

25. Cherkauskas, J. P.; Cohen, T. // *J. Org. Chem.* – 1992. – № 57. – P 6.
26. Trost, B. M.; Keeley, D. E. // *J. Org. Chem.* 1975. – №40. – P. 2013.
27. Fujita, E.; Nagao, Y. // *Bioorg. Chem.* – 1977.- № 6.– P. 287.
28. Fluharty, A. L. In *The Chemistry of the Thiol Group* /A. L.Fluhartу, S.Patai, Ed // Wiley Interscience.–1974. – P. 589.
30. Pieniazek, S. N.; Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. // Chem., Int. Ed.*– 2008.– № 47.–P.7746–7749
31. Yadav J. S. Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to α , β -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF₆/H₂O System /J. S. Yadav. V. S. Reddy, and G. Baishya// *A. J. Org. Chem.*–2003. – № 68. – P. 7098-7100.
32. Голованов А.А. Синтез 1,5-дизамещенных (Е)-пент-2-ен-4-ин-1-онов. / Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. // *ЖОрХ* 2013. – Т. 49.
33. Vologzhanina, A. V. Intermolecular Interactions and Second-Harmonic Generation Properties of (E)-1,5-Diarylpentenyn-1-ones / A. V. Vologzhanina, A. A. Golovanov, D. M. Gusev, I. S. Odin at al. // *Cryst. Growth Des.* –2014.– № 14.– P. 4402-4410.
34. Voronova, E. D. Theoretical Charge Density Analysis and Nonlinear Optical Properties of Quasi-Planar 1-Aryl(hetaryl)-5-phenylpent-1-en-4-yn-3-ones / E. D. Voronova, A. A. Golovanov, K. Yu. Suponitsky, I. V. Fedyaninatal. // *Cryst. Growth Des.*–2016.
35. Утехина Н.В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов. Дис. – канд. хим. наук. – Тольятти. – 1987. – С. 135.
36. Golovanov A.A. Nucleophilic Addition of Heterocyclic Amines to Conjugated Enyne Ketones. / Golovanov A.A., Odin I.S., Chertov A. Yu., Grigor'eva O.B., Pisareva V.S. // *Rus. J. Org. Chem.* – 2015, № 51.–P. 1688-1692.

37. Голованов А.А. Синтез 5-амино-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов. / Голованов А.А., Один И.С., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Небритова А.Е. // ЖОрХ 2014, Т. 50, Вып. 7, С. 963-967.
38. Один И.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1Н-пиразолов. / Один И.С., Голованов А.А., Бекин В.В., Писарева В.С. // Химия гетероциклический соединений. 2013.– 11.–С. 1818-1820.
39. Golovanov A.A. Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-pyrazol-5-yl-Substituted 1,2,3-Triazoles. / A.A.Golovanov, I.S.Odin // Rus. J. Org. Chem. 2015.–№ 51/3.– P. 447-448.
40. Ryan S.J. Synthetic and Quantum Mechanical Studies into the N-Heterocyclic Carbene Catalyzed (4 + 2) Cycloaddition. / S.J.Ryan, A.Stasch, M.N.Paddon-Row, D.W. Lupton // J. Org. Chem. 2012.– 77.–P. 1113-1124.
41. Golovanov A.A. A new example of cyclization of (E)-1,5-diarylpen-2-en-4-yn-1-ones to functionalized furan derivatives. / A.A.Golovanov, V.V.Bekin, S.S.Zlotskii, Yu. A.Kunavin, A.V.Vologzhanina, D.M.Gusev, A.S.Bunев // Chem. Het. Comp. 2015.–51/10.–P. 929-932.
42. A Practical, One-Pot Synthesis of Sulfonylated Pyridines / T. Miao, P.Li, Y.Zhang, L.Wang, // Org. Lett.–2015.–№ 17.–P. 832.
43. Clark J. S.Organocatalytic synthesis of highly substituted furfuryl alcohols and amines / A.Boyer, A.Aimon, P. E.García, D. M.Lindsay, A. D.Symington, F. Danoy, Y. Angew. // Chem., Int. Ed. – 2012.–№ 51.–P. 12128.
44. Lu, Q. Aerobic oxysulfonylation of alkenes leading to secondary and tertiary β -hydroxysulfones / Q.Lu, J.Zhang, F.Wei, Y.Qi, H.Wang, Z.Liu, A. Angew. // Chem., Int. Ed.–2013.–№52.– P. 7156.
45. Xie P. Water-promoted C-S bond formation reactions / P.Xie, J.Wang, Y.Liu, J.Fan, X.Wo, W.Fu, Z.Sun, T.Loh // Nat. Commun. – 2018. – № 9. – P. 1321.
46. Gabriele B. A novel and efficient method for the Pd-catalysed oxidative carbonylation of amines to symmetrically and unsymmetrically substituted ureas

/Gabriele, B.; Mancuso R.; Maltese V.; Veltri L.; Salerno G. // J. Org. Chem. – 2012. – № 77. – P. 8657.

47. Yamamoto Y. Facile synthesis of 3,4-dihalofurans via electrophilic iodocyclization / Yang F.; Jin T.; Bao M.; Yamamoto Y. // Chem. Commun. – 2011. – № 47. – P. 4541.

48. Zhang, X. Alkynes as Equivalents of α -Diazo Ketones in Generating α -Oxo Metal Carbenes: A Gold-Catalyzed Expedient Synthesis of Dihydrofuran-3-ones / Zhang X.; Lu Z.; Fu C.; Ma S. // J. Org. Chem. – 2010. – № 75. – P. 2589.

49. Zhan H. Palladium-Catalyzed Formation of C=C Bonds: A Regioselective Strategy for the Synthesis of 2-Vinylfurans by 1,2-H Shift of Palladium–Carbene Complexes / Zhan H.; Lin X.; Qiu Y.; Du Z.; Li P.; Li Y.; Cao, H. Eur. // J. Org. Chem. – 2013. – P. 2284.

50. Larock R. C. AuCl_3 -Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Furans from 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones / Yao T.; Zhang X.; Larock R. C. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – № 126. – P. 11164.

51. Washitake Y. Transition Metal-Catalyzed and -Promoted Reactions via Carbene and Vinylidene Complexes Generated from Alkynes / Miki K.; Yokoi T.; Nishino F.; Kato Y.; Washitake Y.; Ohe K.; Uemura O. // S. J. Org. Chem. – 2004. – № 69. – P. 1557.

52. Ding D. Cooperative Binding and Multiple Recognition by Bridged Bis(β -cyclodextrin)s with Functional Linkers / Li J.; Liu L.; Ding D.; Sun J.; Li Y.; Dong, // J. Org. Lett. – 2013. – № 15. – P. 2883.

53. Tong X. 2-(Acetoxymethyl) buta-2,3-dienoate, a Versatile 1,4-Biselectrophile for Phosphine-Catalyzed (4 + n) Annulations with 1, n-Bisnucleophiles (n = 1, 2) / Hu J.; Dong W.; Wu X.-Y.; Tong X. // Org. Lett. – 2012. – № 14. – P. 5530.

54. Meerpoel L. Tandem Suzuki-Miyaura coupling/acid-catalyzed cyclization between vinyl ether boronates and vinyl halides: a concise approach to polysubstituted furans / Butkevich A. N.; Meerpoel L.; Stansfield I.; Angibaud P.; Corbu A.; Cossy, // J. Org. Lett. – 2013. – № 15. – P. 3840.

55. Clark J. S. Organocatalytic Synthesis of Substituted Furfuryl Alcohols and Amines / Clark J. S.; Boyer A.; Aimon A.; Garcia P. E.; Lindsay D. M.; Symington A. D.; F. Danoy, Y. *Angew. // Chem., Int. Ed.* –2012. –№ 51. – P. 12128.
56. Chada Raji Reddy* and Motatipally Damoder Reddy // A Metal-Free Tandem C–C/C–O Bond Formation Approach to Diversely Functionalized Tetrasubstituted Furans // *J. Org. Chem.* – 2013 – P.A-K.
57. Wen-F. Organocatalyzed Enantioselective Conjugated Addition of Sodium Bisulfite to β -Trifluoromethyl- α,β -unsaturated Ketones/ Wen-Fei Hu, Jian-Qiang Zhao // *J. Org. Chem.* – 2018. – №83. – P. 5771–5777.
58. Pei L. Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Furylalkenes via GoldCatalyzed Cross-Coupling of Enynones with Diazo Compounds / Pei L// 7 American Chemical Society. – 2017. – №19. – p,3482–3485.
59. Bhavani S. Stereoselective, Cascade Synthesis of trans-Enynones through Coupling-Isomerization Reaction /Bhavani S. C., Beeraiah B. // *J. Org. Chem.* – 2015. – №80. – P.10208–10217.
60. Magnus Eriksson, Tommy Iliefski, Martin Nilsson, and Thomas Olsson // Iodotrimethylsilane-Promoted 1,4-Addition of Copper Acetylides to α,β - Unsaturated Ketones and Aldehydes // *J. Org. Chem.* 1997. – Vol. 62, №1. – P. 182-187
61. W. J. Ebenezer, P. Wight, Ketones: α,β -unsaturated ketones, in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, / A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Eds. // Elsevier Oxford. – 1995. – Vol. 3. – P. 205–276.
62. Kjrrllin G. Studies on electrolytic substitution reactions. vi. on the mechanism of anodic acetamidation. / Kjrrllin G., Sadstorm J. // *Acta Chem. Scand.* – 1969 – Vol. 23. – P. 2888.
63. Ansell G. B. Regioselective syntheses of substituted furans /Ansell G. B. // *J. Chem. Soc., Perkin 2.* – 1972 – № 7 - P. 8463.
64. Bouin-Roubaud D., Kister J., Rayzmann M., Boucasse L., // *Canad J. Chem.* – 1981. – Vol. 59 – P. 2883

65. Balestero R.S., Forkey D. M., Russel J. G. // *Magn. Res. Chem.* – 1986-
Vol. 24 – P. 651.

66. Гомплер Р. // *Усп. Химии* – 1967 – Т. 36. – С. 803.

67. Султанкулова А., Рожкова Н. К., Абдулаев Х. // *Фунгициды* – Ташкент.
1980. – 1980 – С. 104.

68. Мамедов Р. М., Садых-Заде С. И., Мамедова Б. А. // *Уч. зап. Азерб.
Ун-та. Сер. Хим. Наук.* – 1976 - №1 – С. 54.

69. T. Beresneva, S. Belyakov, E. Abele, and E. Lukevics - Mechanism of
formation of 3-methyl derivatives of imidazo[2,1-b] thiazoles and their benzo
analogs in the reactions of 2-mercaptoimidazole and 2-mercaptobenzimidazole
with 1,3-dichloroacetone under phase-transfer catalysis conditions// *Chemistry of
Heterocyclic Compounds.* – 2011. – Vol. 46. – № 11. – P.333

70. Бурштейн К.Я., Шорыгин П.П.
Квантовохимические расчеты органической химии и молекулярной спектроско-
пии // М.: Наука. – 1989. – С. 104

71. Дорофеева О.В. Развитие и применение методов расчета
термодинамических свойств газообразных соединений: автореф. дис. на
соискание ученой степени д.х.н. М., – 2008.

72. Аминова Р.М. Поверхности потенциальной энергии молекулярных
систем. Квантовохимические методы анализа ППЭ: учебн. -метод. пособие /
Аминова Р.М. // Казань: Казан.ун-т, 2015. – 109 с.

73. Плехович С.Д. Расчет переходных состояний методами квантовой
химии: учебн. -метод. пособие. / Плехович С.Д., Зеленцов С.В. // Нижний
Новгород: Нижегородский госуниверситет. – 2015 – 21 с.

74. А. А. Голованов; Д. М. Гусев; А. В. Вологжанина; В. В. Бекин; В. С.
Писарева / *Журнал органической химии*// 2014. – № 50. – С. 21-27.

75. T. Kwasaky, R. Matsumoto, Y. Ywasawa / *Chem. Farm. Bull* // 1986. –
№ 35/7. – P. 2536-2543.

76. Кунавин Ю.А. Разработка научных основ технологии синтеза 2,5-
дизамещенных фуранов на основе полиненасыщенных кетонов / *Магистр.*

дис. // 2017. – С.58-59.