УДК 547.789.61 + 547.379.2 + 542.8

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ АННЕЛИРОВАННОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ 2-МЕРКАПТОИМИДАЗОЛИНА И 1-ИОДПРОПАН-2-ОНА

© 2019 г. В. А. Шагун, Л. В. Жилицкая, Л. Г. Шагун*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
**e-mail: shag@irioch.irk.ru*

Поступила в редакцию 09 апреля 2018 г.
После доработки 10 ноября 2018 г.
Принята к публикации 17 декабря 2018 г.

С использованием метода DFT(B3LYP) проведено квантово-химическое исследование пяти возможных каналов формирования аннелированных гетероциклических систем при взаимодействии 2-меркаптоимидазолина с 1-иодпропан-2-оном. Анализ термодинамических и кинетических характеристик реакции позволил выделить два наиболее вероятных канала, приводящих к двум изомерным структурам. Согласно расчетам образование аннелированной гетероциклической системы возможно только при участии трииодид аниона.

Ключевые слова: 2-меркаптоимидазолин, 1-иодпропан-2-он, алкилирование, аннелирование, трииодиды, квантово-химические расчеты, механизм реакции.

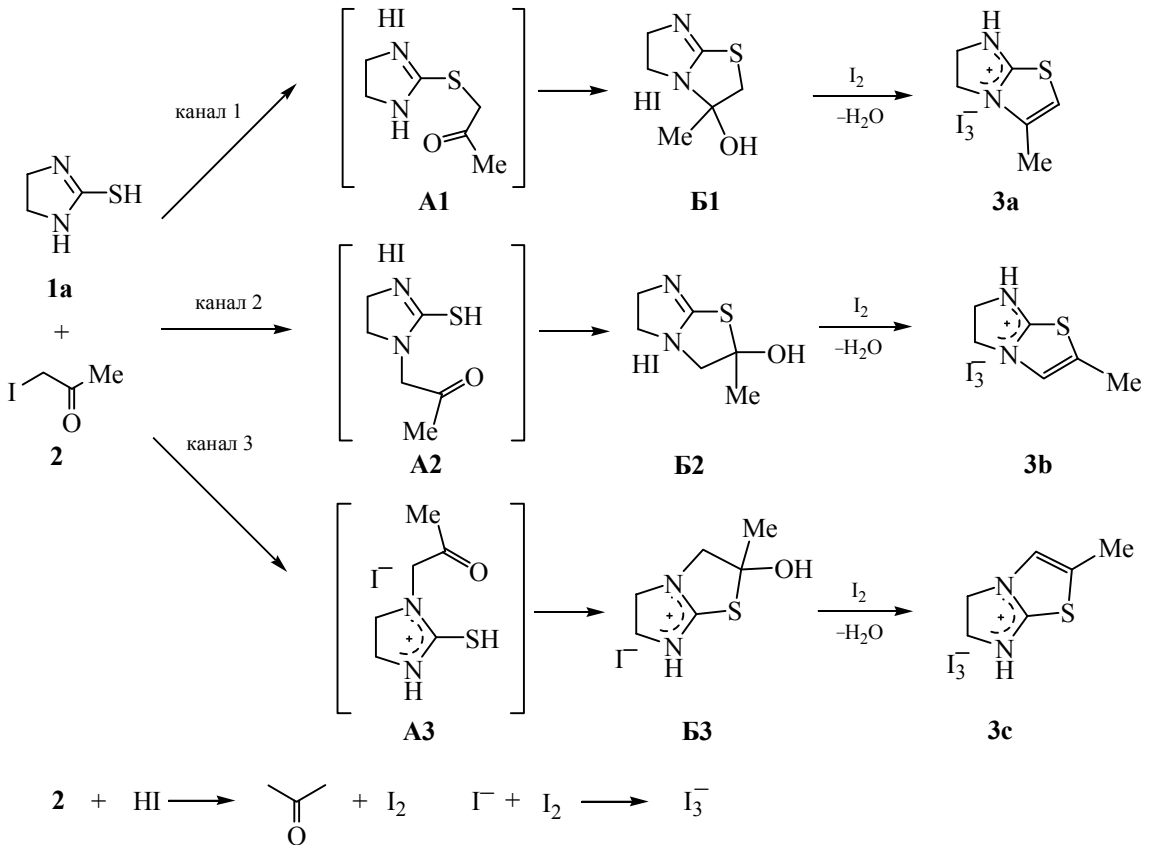
DOI: 10.1134/S0514749219040037

Производные циклических тиомочевин и их солей проявляют широкий спектр практически полезных свойств. В медицине они находят применение в качестве прекурсоров для синтеза препаратов противовоспалительного, противомикробного, противоопухолевого действия [1–5]. В промышленности являются ценными строительными блоками для создания многих катализаторов органического синтеза, растворителями в органическом и неорганическом синтезе [6–8].

Развивая исследования в данной области, нами синтезированы и охарактеризованы первые представители аннелированных гетероциклических систем из 2-меркаптоимидазолина и α-иодкетонов алифатического ряда [9]. На основании экспериментальных данных предполагается, что их однореакторное образование включает алкилирование атома серы меркаптогруппы α-иодкетоном, последующую внутримолекулярную циклизацию *S*-алкилированного аддукта, дегидратацию образовавшейся соли, частичное восстановление иодметильной группы исходного α-иодкетона выделившимся иодоводородом и формирование трииодид анионов.

С целью детального выявления основных закономерностей протекания реакции и последующего прогнозирования синтеза новых представителей аннелированных гетероциклических систем проведен квантово-химический анализ возможных градиентных каналов взаимодействия 2-меркаптоимидазолина **1** и 1-иодпропан-2-она **2**. Исследование проведено в рамках метода DFT (B3LYP) [10] с использованием базисного набора 6-311+G(d,p) и (учитывая участие тяжелого элемента в исследуемых молекулярных системах) псевдопотенциала SDD. Все расчеты выполнены в рамках программного комплекса GAUSSIAN-09 [11]. Стационарные точки идентифицированы анализом матрицы Гессе. Поиск и локализацию переходных состояний (**ПС**) проводили методом синхронного транзита QST [12]. Анализ частот колебаний в седловой точке и соответствие критических точек градиентной линии, их соединяющей проведен методом внутренней координаты реакции (IRC). Все расчеты выполнены для газовой фазы. Ранее эти методы были успешно применены для изучения механизма взаимодействия иодкетонов с произ-

Схема 1.



водными имидазолов, меркаптобензотиазола, бис (бензотриазолил)пропанона [13–18].

Формирование аннелированных систем при взаимодействии 2-меркаптоимидазолина **1** и 1-иодпропан-2-она **2** потенциально способно протекать по нескольким каналам. Выбор канала зависит от таутомерного состояния циклической тиомочевины **1** [тиольная и тионная формы **1a**, **b**] и конкурентной предпочтительности реакционных центров к взаимодействию с иодметильной группой кетона **2**. Для тиольной формы **1a** – это конкуренция алкилирования по фрагментам SH-, NH- и N=C (канал 1, канал 2 и канал 3 соответственно) (схема 1).

В таутомере **1b** – это алкилирование C=S и одного из NH-фрагментов (каналы 4 и 5 соответственно) (схема 2). В результате вероятной реализации реакционных каналов возможно образование трех изомеров аннелированных гетероциклических систем **3a–c**, два из которых **3b** и **3c**, являются вырожденными (схема 1).

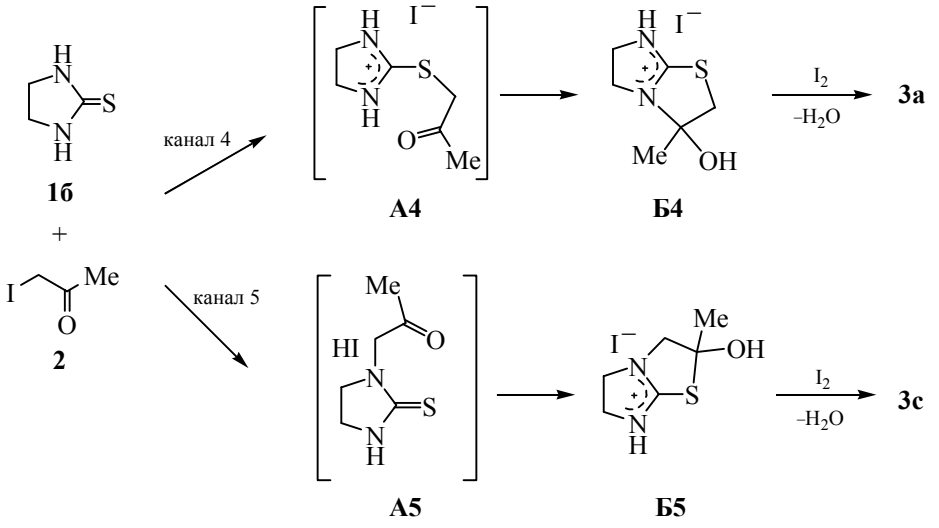
Взаимодействие тиольного таутомера **1a** с иодкетоном **2** приводит к образованию предреакционной бимолекулярной системы, которая способна стабилизироваться в трех состояниях (**1a-2**)', (**1a-2**)" и (**1a-2**)'" (рис. 1) являющихся стартовыми для конкурентных градиентных каналов: алкилирования SH- [(**1a-2**)'→**A1**, канал 1], NH- [(**1a-2**)"→**A2**, канал 2] и N=C- [(**1a-2**)'"→**A3**, канал 3] фрагментов (схема 1).

Наиболее стабильным является состояние (**1a-2**)'", которое по относительной устойчивости превосходит состояния (**1a-2**)" и (**1a-2**)' на 1.8 и 0.6 ккал/моль соответственно (рис.1, таблица).

Для таутомера **1b** оптимальными стартовыми состояниями в реализации каналов 4 и 5 (схема 2) являются бимолекулярные структуры (**1b-2**)' и (**1b-2**)" (рис. 1), которые по относительной устойчивости превосходят состояние (**1a-2**)'" соответственно на 7.1 и 5.8 ккал/моль (таблица).

Алкилирование фрагмента SH на первой стадии реакции [(**1a-2**)'→**A1**] протекает через четырехцентровое переходное состояние **ПС**1 с преодолением барьера в 50.3 ккал/моль (рис. 1). Тепловой эффект формирования интермедиата **A1** составляет 1.8 ккал/моль. Барьер (**ПС**2, рис. 1)

Схема 2.



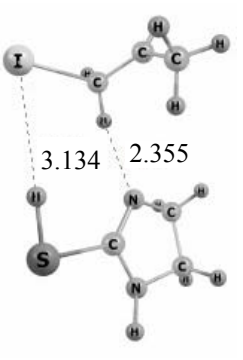
конкурирующего алкилирования [(**1a-2**)"→**A2**] (схема 1, канал 2) имеет более низкое значение, величина которого составляет 47.5 ккал/моль. В отличие от экзотермического процесса [(**1a-2**)'→**A1**] алкилирование [(**1a-2**)"→**A2**] является эндотермическим процессом, тепловой баланс которой составляет 3.5 ккал/моль (таблица).

Процесс кватернизации [(**1a-2**)'''→**A3**], осуществляемый по каналу 3, протекает через тригонально-бипирамидальное переходное состояние **ПС**3 с преодолением барьера в 20.2 ккал/моль (рис. 1, таблица). По аналогичному механизму протекает и образование интермедиата **A4** (**ПС**4, рис. 1) при взаимодействии фрагмента C=S таутомера **1b** с

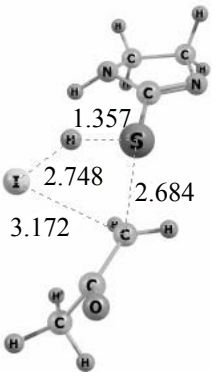
Относительная устойчивость (ΔG) и мнимая или наименьшая гармоническая частота (iw/w$_1$) по данным расчёта методом B3LYP/6-311+G(d,p).

Структура	ΔG, ккал/моль	iw/w$_1$, см$^{-1}$	Структура	ΔG, ккал/моль	iw/w$_1$, см$^{-1}$
(**1a-2**)'	7.7[а]	13	**A5**	5.2[а]	25
ПС1	58.0[а]	i281	**ПС**6	25.1[а]	i960
A1	5.9[а]	10	**Б3**	7.4[а]	34
(**1a-2**)"	8.9[а]	14	**ПС**7	24.3[а]	i617
ПС2	56.4[а]	i319	**Б4**	5.8[а]	51
A2	12.4[а]	9	**ПС**8	34.6[а]	i372
(**1a-2**)'''	7.1	11	**3c**$^+$**I**$^-$ - H_2O	4.3[а]	21
ПС3	27.3[а]	i413	**ПС**9	32.9[а]	i345
A3	6.0[а]	25	**3a**$^+$**I**$^-$ - H_2O	2.1[а]	19
(**1b-2**)'	0.0	9	**3a**$^+$**I**$^-$	0.0	30
ПС4	26.3[а]	i290	**3c**$^+$**I**$^-$	0.5[б]	38
A4	3.6[а]	25	**3a**$^+$**I**$_3^-$	0.0	16
(**1b-2**)"	1.3[а]	13	**3c**$^+$**I**$_3^-$	5.0[в]	12
ПС5	49.1[а]	i307			

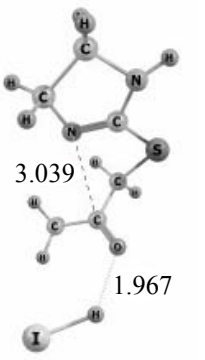
Примечание. [а]Относительно молекулярной системы (**1b-2**)'. [б]Относительно структуры (**3a**$^+$I$^-$). [в]Относительно структуры (**3a**$^+$I$_3$).



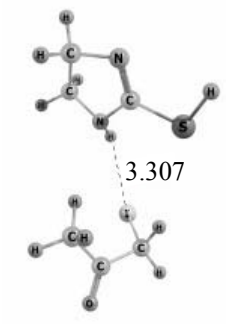
(**1a-2**)'



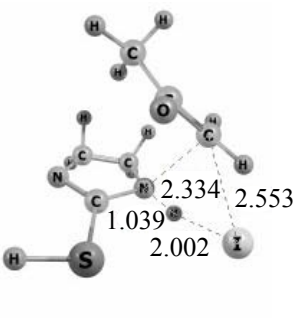
ПС1



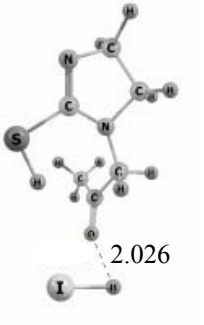
A1



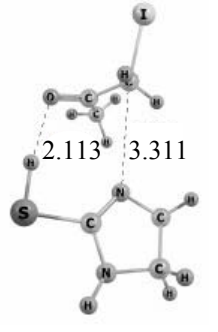
(**1a-2**)''



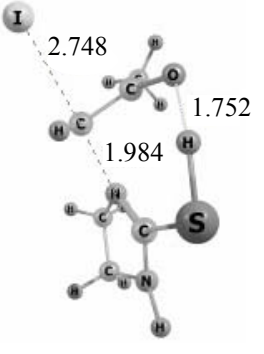
ПС2



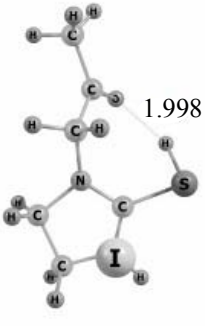
A2



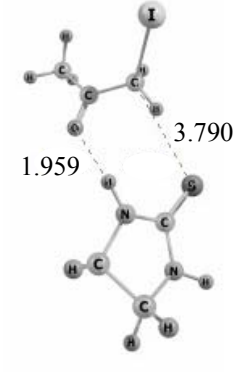
(**1a-2**)'''



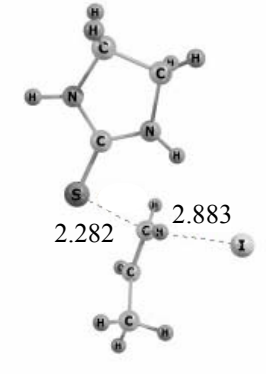
ПС3



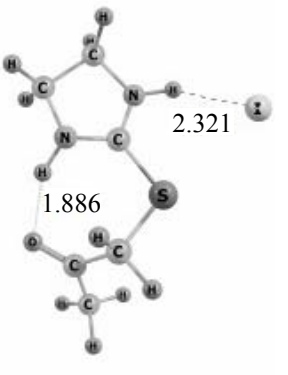
A3



(**1b-2**)'



ПС4



A4

Рис. 1. Структуры предреакционных бимолекулярных состояний [(**1a-2**)', (**1a-2**)'', (**1a-2**)''', (**1b-2**)'] и переходных состояний (**ПС**1–**ПС**4) их соединяющих с интермедиатами (**A1–A4**) соответственно по данным расчёта методом B3LYP/6-311+(d,p).

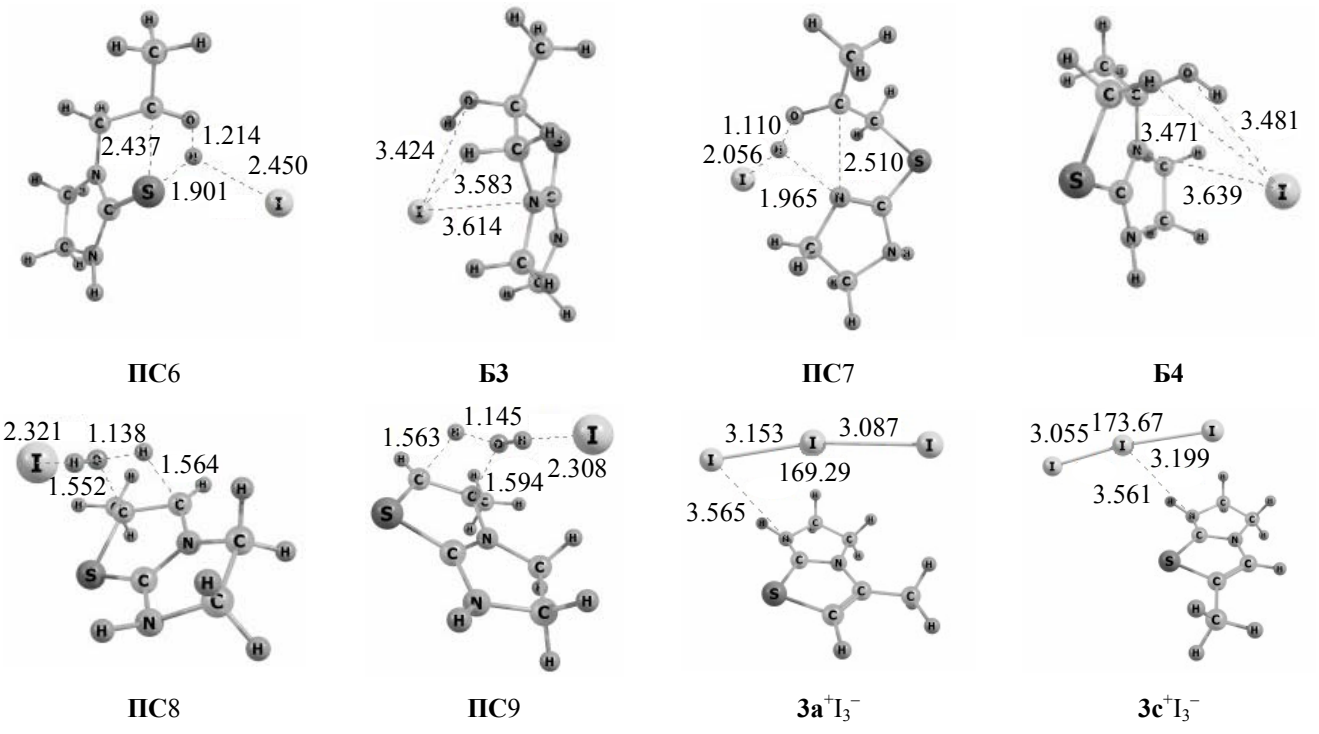


Рис. 2. Молекулярные структуры ключевых состояний (**ПС**6, **Б3** и **ПС**7, **Б4**)] в реакции циклизации интермедиатов **А3** и **А4** соответственно, переходных состояний (**ПС**8, **ПС**9) в реакции элиминирования H_2O и оптимальные структуры наиболее вероятных продуктов реакции (**3a**$^+I_3^-$ и **3c**$^+I_3^-$) по данным расчёта методом B3LYP/6-311+(d,p).

иодметильной группой соединения **2** (схема 2, канал 4) с барьером 26.3 ккал/моль. По термодинамическим и кинетическим характеристикам процессы алкилирования [(**1b-2**)"→**A5**] в канале 5 (схема 2) и [(**1a-2**)"→**A2**] в канале 2 близки.

Полученные значения активационных барьеров первых стадий реакционных каналов 1, 2 и 5 превышают аналогичные барьеры каналов 3 и 4 практически в два раза (50.3, 47.5, 47.8 и 20.2, 26.3 ккал/моль соответственно). Это показывает,

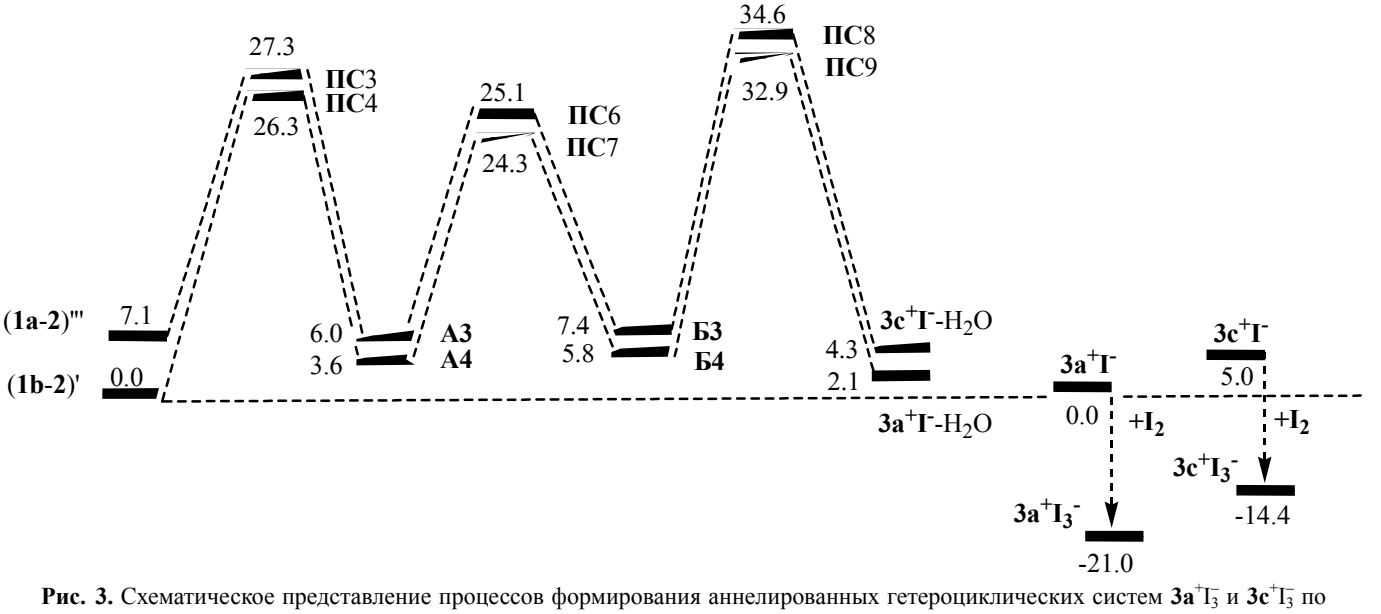


Рис. 3. Схематическое представление процессов формирования аннелированных гетероциклических систем **3a**$^+I_3^-$ и **3c**$^+I_3^-$ по данным расчёта методом B3LYP/6-311+G(d,p) (ккал/моль).

что основными каналами образования аннелированных гетероциклических систем, по-видимому, являются каналы 3 и 4, поэтому анализ последующих стадий формирования соединений **3a**, **c** (циклизация, элиминирование H_2O и стабилизация структур трииодид анионом) проведен только для интермедиатов **A3** и **A4**. Замыкание гетероцикла в интермедиатах **A3** и **A4** инициирует 1,6-прототропный сдвиг. В интер-медиате **A3** – это сдвиг протона SH группы на карбонильный фрагмент с одновременным формированием новой связи C–S. В интермедиате **A4** – сдвиг протона группы NH на карбонильный фрагмент, что активирует образование связи C–N. Ион иода в этих процессах играет роль медиатора. Структуры переходных состояний **ПС**6, (**A3→Б3**) и **ПС**7 (**A4→Б4**) приведены на рис. 2. Величина барьеров циклизации процессов **A3→Б3** и **A4→Б4** составляет 19.1 и 20.7 ккал/моль соответственно (рис. 3, таблица).

Термодинамически контролируемое элиминирование H_2O в процессах **Б3→3c**$^+$I$^-$–H_2O и **Б4→3a**$^+$I$^-$–H_2O инициирует 1,3-прототропный сдвиг. Процесс элиминирования в сравнении со стадией циклизации протекает с преодолением более высоких барьеров, значения которых составляет 27.2 и 27.1 ккал/моль (**ПС**8 и **ПС**9, рис. 2). Экзотермической эффект этой стадии реакции составляет 3.1 (**Б3→3c**$^+$I$^-$–H_2O) и 3.7 ккал/моль (**Б4→3a**$^+$I$^-$–H_2O) (рис. 3).

Введение молекулярного иода в ближнесферное окружение соединений (**3a**$^+$I$^-$ и **3c**$^+$I$^-$) инициирует практически безбарьерное образование трииодид анионов (**3a**$^+$I$^-$+I_2→**3a**$^+$$I_3^-$ и **3c**$^+$I$^-$+I_2→**3c**$^+$$I_3^-$) и способствует повышению стабильности молекулярной системы **3a**$^+$·I_3^- на 21.0, а **3c**$^+$·I_3^- на 19.4 ккал/моль (рис. 3).

Таким образом, как показали расчеты, основными каналами образования и накопления аннелированных молекулярных систем является кинетически контролируемое алкилирование фрагментов C=N и C=S 2-меркаптоимидазолина. Последующее замыкание гетероциклов инициирует 1,6-прототропный сдвиг протонов групп SH и NH на карбонильный фрагмент с одновременным формированием новых связей C–S и C–N. По соотношению термодинамических и кинетических характеристик мажорным направлением реакции 2-меркаптоимидазолина и 1-иодпропан-2-она является канал с участием тионового таутомера 2-меркаптоимидазолина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yan K., Lok C.-N., Bierlab K., Che C.-M. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 7691. doi 10.1039/c0cc01058h
2. Lin I.W.-S., Lok C.-N., Yan K., Che C.-M. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 3297. doi 10.1039/c3cc00063j3
3. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. *Изв. АН, Сер. Хим*. **2002**, 1819. [Granik V.G., Grigoriev N.B. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 1973.] doi 10.1023/A:1021611422169
4. Johnston G.A. *Clin. Exp. Pharmacol. Phyiol*. **1992**, *19*, 73.5.
5. Богатский А.В., Лукьяненко Н.Г., Кириченко Т.И. *ХГС*. **1983**, 723. [Bogatskii A.V., Luk'yanenko N.G., Kirichenko T.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 577.] doi 10.1007/BF005230646
6. Nomoto Y., Obase H., Takai H., Hirata T., Teranishi M., Nakamura J., Ohno T., Kubo K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2467.
7. Li J.J., Limberakis C., Pflum D.A. Modern Organic Synthesis in the Laboratory, Ed. J.J. Li, Oxford University Press, **2007**, 9.
8. Minch B.A., Hickenboth C.R., Karabin R.F., Zawacky S.R., Hockswender T.R., McCollum J.J., Пат. 8492542 (**2013**). США.
9. Шагун Л.Г, Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Ларина Л.И. *ХГС*. **2017**, 920. [Shagun L.G., Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Larina L.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 920.] doi 10.1007/s10593-017-2146-1
10. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. doi 10.1063/1.4649131
11. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C.,

Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09*, Revision A.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT. **2009**.

12. Peng C., Schlegel H.B. *Israel J. of Chem*. **1993**, *33*, 449.
13. Шагун В.А., Ярош Н.О., Шагун Л.Г. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1494. [Shagun V.A., Yarosh N.O., Shagun L.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1464.] doi 10.1134/S107042801510019X
14. Шагун В.А., Ярош Н.О., Шагун Л.Г. *ЖорХ*. **2015**, *51*, 909. [Shagun V.A., Yarosh N.O., Shagun L.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 893.] doi 10.1134/S1070428015060135
15. Шагун В.А., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г. *ЖорХ*. **2016**, *52*, 1002. [Shagun V.A., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1000.] doi 10.1134/S1070428016070137
16. Шагун В.А., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г. *ЖорХ*. **2016**, *52*, 1646. [Shagun V.A., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1640.] doi 10.1134/S1070428016110154
17. Шагун В.А., Дорофеев И.А., Шагун Л.Г. *ЖорХ*. **2017**, *53*, 423. [Shagun V.A., Dorofeev I.A., Shagun L.G. *Russ. Org. Chem*. **2017**, *53*, 423.] doi 10.1134/S1070428017030186
18. Шагун В.А., Ярош Н.О., Шагун Л.Г. *ЖорХ*. **2017**, *53*, 763. [Shagun V.A., Yarosh N.O., Shagun L.G. *Russ. Org. Chem*. **2017**, *53*, 777.] doi 10.1134/S1070428017050207

Annulated Heterocyclic System Based on 2-Mercaptoimidazoline and 1-Iodopropan-2-one: A Quantum Chemical Study of Formation Mechanism

V. A. Shagun, L. V. Zhilitskaya, and L. G. Shagun*

A.E. Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB, RAS,
664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1
**e-mail: shag@irioch.irk.ru*

Received April 09, 2018
Revised November 10, 2018
Accepted December 17, 2018

Five possible routes of the formation of annulated heterocyclic systems via the interaction of 2-mercaptoimidazoline with 1-iodopropan-2-one have been studied by quantum-chemical DFT(B3LYP) approach. Analysis of the thermodynamic and kinetic characteristics of the reaction allows determining two most probable routes to two isomeric structures. According to the calculations, the formation of annulated heterocyclic system is possible only with the participation of triiodide anion.

Keywords: 2-mercaptoimidazoline, 1-iodopropan-2-one, alkylation, annulation, triiodides, quantum-chemical calculations, reaction mechanism