

УДК 547.539:615

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
РЕАКЦИИ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ АРИЛПРОИЗВОДНЫХ
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1-БЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИН-4-ОНА**

**Глушко А.А., Базганов А.Ю., Гендугов Т.А., Кодониди И.П.,
Щербакова Л.И., Бандура А.Ф.**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, Пятигорск, e-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru*

Функционально замещенные производные бензтиенопиримидин-4-онов являются весьма перспективными веществами для создания субстанций лекарственных препаратов. Актуальность поиска новых физиологически активных веществ в этой группе соединений подтверждается многочисленными патентами, в которых описаны структуры веществ с противовоспалительной, антиадренергической, кардиотропной, нейротропной и другими видами биологической активности. Исходя из этого поиск новых биологически активных соединений среди близких по строению к бензтиенопиримидинам, содержащих циклический насыщенный фрагмент, так же представляется перспективным. Такой группой веществ являются производные 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-она. Целью данного исследования являлось квантово-химическое изучение реакции получения 2-фенильных производных 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-она циклоконденсацией 2-аминотетрагидробензотиофен-3-карбоксамидов с замещенными ароматическими альдегидами. В ходе исследования осуществлено квантово-химическое изучение реакций синтеза производных тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она путем циклоконденсации 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов с ароматическими альдегидами. С целью выявления препаративных особенностей протекания реакции синтеза 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-онов были рассчитаны энтальпии, энтропии и энергии Гиббса исходных веществ и продуктов реакций. Расчет термодинамических характеристик исходных веществ и продуктов реакций был проведен с применением теории функционала плотности (ТФП) в программном пакете Gaussian 16. Для оптимизации геометрии пространственных структур, колебательного анализа и расчета термодинамических характеристик использовался метод ТФП с использованием функционалов B3LYP и PBE с обобщенным градиентным приближением (GGA) с диффузным базисом 6-311++g(2d,2p). Отрицательное изменение энергии Гиббса свидетельствует о возможности самопроизвольного протекания исследуемых реакций. Полученные в ходе исследования результаты позволяют предположить термодинамические характеристики взаимодействий, которые могут использоваться для препаративного синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она.

Ключевые слова: тетрагидробензотиофен, производные 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она, циклоконденсация, ab initio, B3LYP, PBE, термодинамические характеристики

**QUANTUM-CHEMICAL STUDY
OF 4,5,6,7-TETRAHYDRO-1-BENZO[4,5]THIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-ONE
ARYL DERIVATIVES CYCLOCONDENSATION REACTION**

**Glushko A.A., Bazganov A.Yu., Gendugov T.A., Kodonidi I.P.,
Scherbakova L.I., Bandura A.F.**

*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry
of Health Care of Russia, Pyatigorsk, e-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru*

Functionally substituted benzthienopyrimidin-4-ones derivatives appears to be very perspective substances for medicinal substances preparation. Actuality of the search for new physiologically active substances in this group of compounds is confirmed by many patents, in which structures substances are described having anti-inflammatory, anti-adrenergic, cardiotropic, neurotropic and other types of biological activity. According to this the search of new biologically active substances among those close by structure to the benzthienopyrimidines containing a cyclic saturated fragment also seems perspective. Such a group of substances is derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-one. The goal of this research was quantum-chemical study of reaction of 2-phenylic derivatives synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-one by cyclocondensation of 2-aminotetrahydrobenzothiophene-3-carboxamide with substituted aromatic aldehydes. During the research a quantum-chemical study of synthesis reactions of five 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-one aryl derivatives based on cyclocondensation of 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide with aromatic aldehydes. With the aim of revealing of preparative features of the reaction of synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-ones enthalpies, entropies and Gibbs energies of initial substances and products of the reactions were calculated. Calculation of thermodynamic characteristics of substances – participants of studied reactions was performed using density functional theory (DFT) in Gaussian 16 program pack. Geometry optimization of spatial structures, vibrational analysis and thermodynamic characteristics calculations of reactions participants was performed using DFT method with usage of B3LYP and PBE functionals with generalized gradient approximation (GGA) with diffuse basis 6-311++g(2d,2p). Negative change of Gibbs energy indicates the possibility of spontaneous flow of studied reactions. Results of quantum-chemical calculations obtained during the study allow to suggest thermodynamic characteristics of interactions that can be used for preparative synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-one derivatives.

Keywords: tetrahydrobenzothiophene, 5,6,7,8-tetrahydro-3H-benzo[4,5]thiopheno[2,3-d] pyrimidin-4-one derivatives, synthesis, ab initio, B3LYP, PBE, thermodynamic characteristics

Одним из наиболее эффективных направлений развития фармацевтической науки является поиск новых рядов биологически активных соединений (БАС) [1]. В первую очередь к таким группам БАС относятся многоядерные, конденсированные гетероциклические системы. В этом плане неослабевающий интерес вызывают различные производные оксопиримидина, содержащие аннелированные гетероциклы, так как среди соединений данного ряда обнаружено значительное количество высокоэффективных биологически активных веществ [2].

Синтез близких по структуре конденсированных бензтиенопиримидин-4-онов, во многом обусловил развитие комбинаторной химии этих гетероциклических систем. Исходя из этого функционально замещенные производные бензтиенопиримидин-4-онов являются весьма перспективными веществами для создания субстанций лекарственных препаратов [3]. Актуальность поиска новых физиологически активных веществ в этой группе соединений подтверждается многочисленными патентами. Например, в патенте Юохитоми Фармасьютиклз (Япония) описаны структуры, обладающие анксиолитическими и противовоспалительными свойствами, Митсубиси Индастри (Япония) – вещества, действующие на сердечно-сосудистую систему, Аббот Лабораториз (США) адренергические антагонисты. Зонтичный патент фирмы Зольвай Фармасьютиклз (Голандия) со-

держит 151 полученное соединение, обладающее способностью ингибировать фермент 17^{β} -гидроксистероид-дегидрогеназой (17^{β} -HSD). По мнению авторов, наиболее предпочтительно ингибирование фермента 17^{β} -HSD типа 1, 2 или 3, что позволяет использовать эти соединения для лечения нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, для создания противоопухолевых и противовоспалительных средств.

Исходя из этого поиск новых БАС среди близких по строению к бензтиенопиримидинам, содержащих циклический насыщенный фрагмент представляется перспективным. Такой группой веществ являются производные 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-она [4].

С целью выявления препаративных особенностей протекания реакции синтеза 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-онов были рассчитаны термодинамические характеристики исходных веществ и продуктов реакций, а также суммарные энергии Гиббса (рис. 1).

Цель исследования

Целью данного исследования являлось квантово-химическое изучение реакции получения 2-фенильных производных 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-она циклоконденсацией 2-аминотетрагидробензотиофен-3-карбоксамидов с замещенными ароматическими альдегидами.

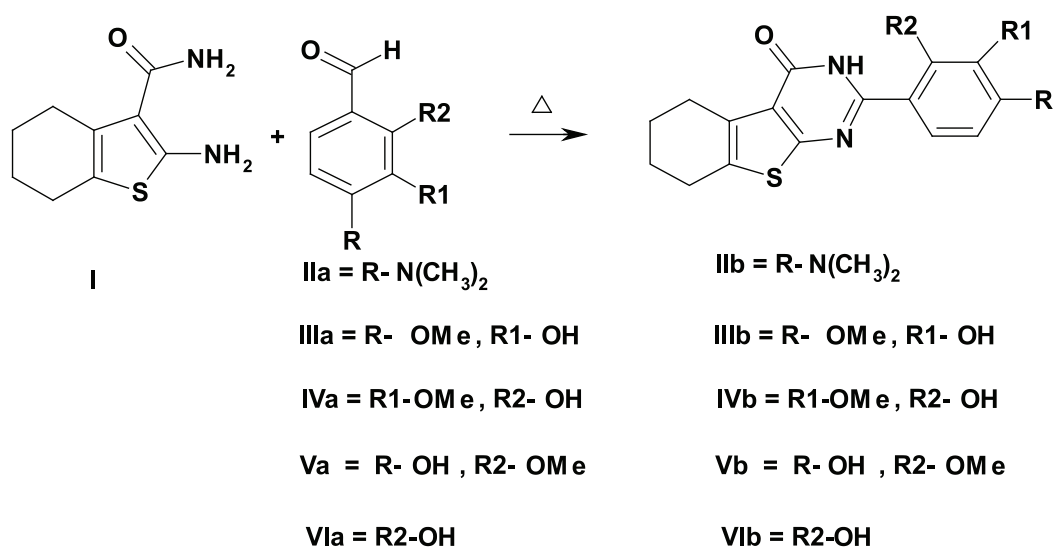


Рис. 1. Исследуемые процессы образования производных 5,6,7,8-тетрагидро-3Н-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-он

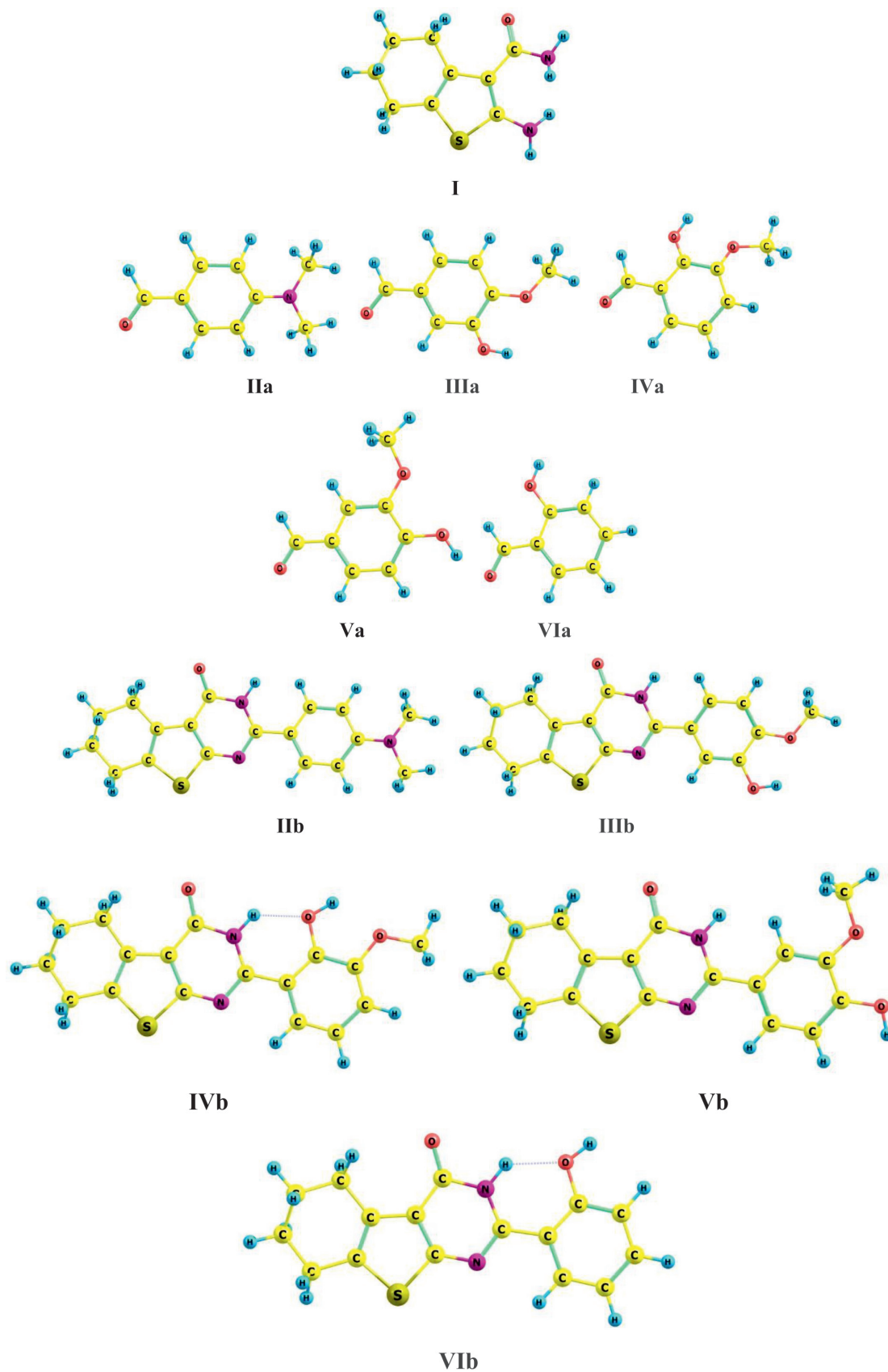


Рис. 2. Оптимизированная геометрия исследуемых структур

Материалы и методы исследования

Расчет термодинамических характеристик исследуемых веществ был осуществлен с применением теории функционала плотности (ТФП) [5] в программном пакете Gaussian 16. Оптимизация геометрии пространственных структур, колебательный анализ и расчет термодинамических характеристик изучаемых соединений осуществлялся методом ТФП с использованием функционалов B3LYP [5–7] и PBE [8] с обобщенным градиентным приближением (GGA) [8] с диффузным базисом 6-311++g(2d,2p) [9, 10]. Пространственные структуры исходных веществ и продуктов реакций приведены на рис. 2.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного колебательного анализа структур с использованием

программы Gaussian 16 были вычислены термодинамические характеристики изучаемых взаимодействий. Результаты расчетов энтальпии, энтропии и энергии Гиббса исходных веществ и продуктов реакций методом ТФП PBE/6-311++G** приведены в табл. 1.

В табл. 2 приведены результаты расчета энтальпии, энтропии и суммарной энергии Гиббса исследуемых химических превращений.

Отрицательное изменение энергии Гиббса (табл. 2) свидетельствует о возможности самопроизвольного протекания исследуемых реакций. В ряду изомерных ванилинов наибольшее изменение свободной энергии Гиббса наблюдается для *o*-ванилина, а наименьшее для ванилина.

Аналогично осуществлен расчет энтальпии, энтропии и энергии Гиббса исследуемых взаимодействий с использованием функционала B3LYP (табл. 3).

Таблица 1

Энтальпия, энергия Гиббса и энтропия исходных соединений и продуктов реакций (PBE/6-311++G**)

Шифр вещества	Сумма электронных и термальных энтальпий, а.е.	Сумма электронных и термальных свободных энергий, а.е.	Энтропия, кал/(моль*К)
Исходные вещества			
I	-932,272	-932,323	109,098
IIa	-478,897	-478,946	103,536
IIIa	-534,711	-534,758	98,634
IVa	-534,707	-534,754	98,83
Va	-534,712	-534,759	98,539
VIa	-420,308	-420,349	86,081
Продукты			
IIb	-1333,67	-1333,75	154,632
IIIb	-1389,49	-1389,56	148,85
IVb	-1389,49	-1389,56	147,402
Vb	-1389,48	-1389,55	148,634
VIb	-1275,09	-1275,15	135,289
H ₂ O	-76,3514	-76,3728	45,138
2H	-1,15302	-1,16783	31,175

Таблица 2

Изменение энтальпии, энергии Гиббса и энтропии в ходе реакции (PBE/6-311++G**)

Реакция	Энтальпия реакции, ккал/моль	Свободная энергия Гиббса реакции, ккал/моль	Изменение энтропии в ходе реакции, кал/(моль*К)
I + IIa → IIb + H ₂ O + 2H	-5,7	-11,2	18,3
I + IIIa → IIIb + H ₂ O + 2H	-6,3	-11,5	17,4
I + IVa → IVb + H ₂ O + 2H	-9,0	-13,7	15,8
I + Va → Vb + H ₂ O + 2H	-2,0	-7,2	17,3
I + VIa → VIb + H ₂ O + 2H	-8,7	-13,6	16,4

Таблица 3

Энтальпия, энергия Гиббса и энтропия исходных соединений и продуктов (B3LYP/6-311++G**)

Шифр вещества	Сумма электронных и термальных энтальпий, а.е.	Сумма электронных и термальных свободных энергий, а.е.	Энтропия, кал/(моль*К)
Исходные вещества			
I	-479,501	-479,55	103,374
IIa	-535,338	-535,384	97,836
IIIa	-535,334	-535,381	98,039
IVa	-535,338	-535,385	97,773
Va	-420,803	-420,844	85,14
VIa	-933,106	-933,158	108,008
Продукты			
IIb	-1335,01	-1335,08	151,186
IIIb	-1390,85	-1390,92	146,439
IVb	-1390,85	-1390,92	145,397
Vb	-1390,84	-1390,91	146,474
VIb	-1276,32	-1276,38	133,452
H ₂ O	-76,4369	-76,4583	45,077
2H	-1,15302	-1,18143	31,133

Таблица 4

Изменение энтальпии, энергии Гиббса и энтропии в ходе реакции (B3LYP/6-311++G**)

Реакция	Энтальпия реакции, ккал/моль	Свободная энергия Гиббса реакции, ккал/моль	Изменение энтропии в ходе реакции, кал/(моль*К)
I + IIa → IIb + H ₂ O + 2H	4,6	-8,7	15,0
I + IIIa → IIIb + H ₂ O + 2H	4,1	-9,4	15,8
I + IVa → IVb + H ₂ O + 2H	1,1	-11,5	14,6
I + Va → Vb + H ₂ O + 2H	8,5	-5,0	15,9
I + VIa → VIb + H ₂ O + 2H	-0,5	-13,9	15,5

В табл. 4 приведены энтальпии, энтропии и энергии Гиббса исследуемых реакций, полученные на основе расчетов с применением функционала B3LYP и базисного набора 6-311++G**.

Наибольшее изменение свободной энергии Гиббса наблюдается для продукта циклоконденсации 2-аминотетрагидробензотиофен-3-карбоксамиды (I) с о-ванилином (IVa), а наименьшее с ванилином (Va) при использовании обоих функционалов (PBE и B3LYP). Для большинства исследуемых взаимодействий величина изменения энтальпии в ходе реакции на 10 ккал/моль больше (менее негативна) при использовании функционала B3LYP в отличие от результатов, полученных с использованием функционала PBE. В случае изменения энергии Гиббса разница между данными полученными в двух функционалах составляет всего 2,5 ккал/моль.

Заключение

Полученные результаты термохимических расчетов циклоконденсации 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды с ароматическими альдегидами позволяют предположить квантово-химические характеристики этих превращений, что может быть использовано для оптимизации методов синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидро-3H-бензо[4,5]тиофено[2,3-d]пиримидин-4-она.

Авторы выражают благодарность научному сотруднику Университета имени Фридриха – Александра в Эрлангене и Нюрнберге Дмитрию Игоревичу Шарпе за помощь в проведении квантово-химических расчетов.

Список литературы/References

1. Doak B.C., Norton R.S., Scanlon M.J. The ways and means of fragment-based drug design // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 167 – P. 28–37.

2. Lewis R.A., Sirockin F. 3.09 – 2/3D Pharmacophore Definitions and Their Application // Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Comprehensive Medicinal Chemistry III. – 2017. – P. 189–220.
3. Fabrizio Micheli. 1,2,4-Triazol-3-yl-thiopropyl-tetrahydrobenzazepines: A Series of Potent and Selective Dopamine D₃ Receptor Antagonist / Micheli Fabrizio [et al.] // J. Med. Chem. – 2007. – № 50. – P. 5076–5089.
4. Keri R.S., Chand K., Budagumpi S., Balappa Somappa S., Patil S.A., Nagaraja B.M. An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 138. – P. 1002–1033.
5. Jafar Rezaia, Hadi Behzadi, Abbas Shockravi, Morteza Ehsani, Elahe Akbarzadeh. Synthesis and DFT calculations of some 2-aminothiazoles // Journal of Molecular Structure. – 2018. – Vol. 1157. – P. 300–305.
6. Abkari A., Chaabane I., Guidara K. DFT (B3LYP/Lan-L2DZ and B3LYP/6311G+(d,p)) comparative vibrational spectroscopic analysis of organic–inorganic compound bis(4-acetyl-anilinium) tetrachlorocuprate(II) // Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures. – 2016. – Vol. 81. – P. 136–144.
7. Legler C.R., Brown N.R., Dunbar R.A., Harness M.D., Nguyen K., Oyewole O., Collier W.B. Scaled Quantum Mechanical scale factors for vibrational calculations using alternate polarized and augmented basis sets with the B3LYP density functional calculation model // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – Vol. 145. – P. 15–24.
8. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // Phys. Rev. Lett. – 1996. – Vol. 77. – № 18. – P. 3865–3868.
9. Zaric M.M., Bugarski B., Kijevcanin M.L. Best methods for calculating interaction energies in 2-butene and butane systems // Computational and Theoretical Chemistry. – 2017. – Vol. 1117. – P. 150–161.
10. McLean A.D., Chandler G.S., Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18 // J. Chem. Phys. – 1980. – Vol. 72. –P. 5639.