

На правах рукописи



ТЕПЛЯШИН НИКИТА ВЛАДИМИРОВИЧ

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ
СБОРКИ S-ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ 2-ХЛОРПРОПЕН-2-ИЛСУЛЬФИДОВ
В СИСТЕМЕ КОН/ $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$**

1.4.4 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск — 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный университет» и федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель: **Бобков Александр Сергеевич**
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Назмутдинов Ренат Равильевич**
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», профессор кафедры неорганической химии имени профессора Н.С. Ахметова

Петрушенко Игорь Константинович

кандидат химических наук,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский национальный исследовательский технический университет», доцент лаборатории сетевых систем и ИТ-инфраструктуры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Защита состоится «7» октября 2026 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 24.2.306.04 при Иркутском государственном университете по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126, химический факультет ИГУ, ауд. 430.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Иркутского государственного университета: www.isu.ru

Отзыв на автореферат (1 экземпляр) с подписями составителей, заверенный печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1, ИГУ, химический факультет.

Автореферат разослан «___» июля 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 24.2.306.04, канд. хим. наук, доцент

А. А. Курохтина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гетероциклические соединения играют значительную роль в живой природе, широко применяются в фармацевтике, промышленности, сельском хозяйстве и других направлениях экономики. Создание новых гетероциклов на протяжении многих лет остаётся одной из ключевых задач органической химии. Халькогенсодержащие гетероциклические фрагменты входят в состав многих биологически активных соединений. Наиболее известные представители серосодержащих гетероциклов — пенициллины и витамин В7. Введение атома серы в структуру органического соединения приводит к существенному повышению его биологической активности [1, 2], которая часто проявляется в противовирусном [3–7], антибактериальном [8–11] и противогрибковом действиях [2, 12]. Значение гетероциклических соединений невозможно переоценить, поэтому разработка новых путей создания различного рода гетероциклов и их ансамблей является актуальной задачей. Знания о новых реакциях, механизмах и закономерностях их осуществления часто фрагментарны. Анализ общих закономерностей превращений экспериментальными методами, тем более на этапе поисковых исследований, затруднен, и использование теоретических подходов на основе современных методов квантовой химии для интерпретации экспериментальных данных и прогнозирования возможных путей реакций особенно востребовано.

Степень разработанности темы. В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского продолжительное время исследуются реакции элементной серы с галогенсодержащими электрофилами в основно-восстановительной среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Благодаря этим работам был получен ряд ранее труднодоступных серосодержащих соединений, в том числе были синтезированы хлорпропенилсульфиды, которые являются ценными реагентами при получении алкенилсульфидов, ацетиленовых сульфидов и серосодержащих кетонов. Кроме этого, были открыты реакции хлорпропенилсульфидов в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, приводящие к образованию ряда *S*-гетероциклических соединений. Однако механизмы образования ряда этих гетероциклов на сегодняшний день не были изучены.

Недавно в рамках данной тематики был осуществлен синтез гидразона 3-метил-5-метилендигидротиофенона из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида [13]. Также было обнаружено, что при увеличении содержания гидразина в реакционной среде образуется несимметричный азин ацетона и 3-метил-5-метилендигидротиофенона. Значительный интерес вызывает 1,2-миграция атома серы, которая осуществляется во время сборки дигидротиофенового каркаса. Авторами было выдвинуто предположение, что такая миграция может происходить через формирование промежуточных тирианиевых и тиирениевых катионов, однако использование протонного растворителя в рамках системы $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ставит под сомнение возможность их образования. Полифункциональность исходных соединений и, как следствие,

многомаршрутность осуществляемых превращений значительно усложняют экспериментальное исследование 1,2-миграции атома серы.

В среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ было обнаружено превращение 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли в 2,6-диметил-1,4-дитиин, образование которого также сопровождается 1,2-миграцией атома серы. Значительное осмоление реакционной смеси препятствует экспериментальному исследованию механизма 1,2-миграции.

Привлечение методов квантовой химии является разумной альтернативой экспериментальным методам для исследования механизмов реакций с 1,2-миграцией атома серы в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Цель работы — квантовохимическое исследование механизмов сборок *S*-гетероциклических систем на основе 2-хлорпропенилсульфидов в основно-восстановительной среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Выбор надёжных теоретических подходов для моделирования механизмов исследуемых реакций;
2. Квантовохимическое исследование первичных превращений бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
3. Квантовохимическое моделирование механизма сборки несимметричного азина ацетона и 3-метил-5-метилендигидротиофенона из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
4. Квантовохимическое моделирование механизма реакции образования 2,6-диметил-1,4-дитиина из 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Тема диссертационной работы является составной частью научных направлений и проектов:

1. ФГБОУ ВО «ИГУ», Лаборатория квантовохимического моделирования молекулярных систем: научное направление «Разработка и применение неэмпирических методов и моделей квантовой химии для исследования строения, свойств и реакционной способности молекул в основном и возбужденных состояниях», государственное задание Минобрнауки РФ (проекты № FZZE-2020-0025 (2020–2023 гг.) и № FZZE-2024-0002 (2024–2026 гг.)).
2. ФГБУН ФИЦ «ИрИХ СО РАН», Лаборатория галогенорганических соединений: государственное задание Минобрнауки РФ (проекты № FWSZ-2022-0004 (2022–2024 гг.) и № FWSZ-2025-0011 (2025–2027 гг.)).

Отдельные части работы выполнены при поддержке грантов конкурса проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН (2023 г. и 2024 г.).

Научная новизна работы. Впервые применён подход для оценки свободных энергий системы, учитывающий изменение энтропии при переходе вещества из газовой фазы в раствор гидразингидрата. Обоснован выбор надежного теоретического подхода для оценки конкуренции между элементарными реакциями галогенпроизводных непредельных сульфидов.

Проведено квантовохимическое исследование первичных превращений бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида, и методами квантовой химии изучен

механизм его превращения в несимметричный азин ацетона и 3-метил-5-метилендигидрофенона в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Осуществлено квантовохимическое моделирование механизмов конкурирующих реакций образования 2,5- и 2,6-диметил-1,4-дитиина из 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, и показана предпочтительность образования 2,6-изомера.

Впервые предложена и показана возможность осуществления 1,2-миграции атома серы через образование метилидентиирана.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в рамках исследования характеристики элементарных реакционных стадий и методические наработки по моделированию реакций, осуществляемых в основно-восстановительной среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, развивают имеющиеся представления о строении и работе этой системы. Оценки тепловых эффектов и активационных барьеров изученных реакций дают одно из наиболее полных представлений о механизмах этих реакций и позволяют не только объяснять состав продуктов, но и прогнозировать новые, ещё неизвестные каналы превращений.

Методология и методы диссертационного исследования. Квантовохимические расчёты выполнялись с использованием DFT методов (B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*) и прецизионного комбинированного подхода (CBS-Q//B3). Поправки к энтальпии и свободной энергии Гиббса рассчитаны для условий: $P = 1$ атм., $T = 298.15$ К. Учёт влияния растворителя выполнялся двумя способами. Явное включение молекул растворителя в расчёт обеспечивало учёт специфической сольватации. Неспецифическая сольватация учитывалась в рамках континуальной модели IEF PCM с экспериментальными параметрами для гидразингидрата. Моделирование кинетических зависимостей выполнено в программе KINET [14]. Все квантовохимические расчёты выполнены в программном пакете Gaussian 16 [15] с использованием компьютерного парка ЛКХММС ИГУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты квантовохимического исследования первичных превращений бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
2. Результаты квантовохимического моделирования механизма сборки несимметричного азина ацетона и 3-метил-5-метилендигидрофенона из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
3. Результаты квантовохимического моделирования механизма образования 2,6-диметил-1,4-дитиина из 2-хлорпропенилизотиурониевой соли в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Личный вклад автора состоит в выполнении всех расчётов, анализе и обработке полученных данных, обсуждении и интерпретации полученных результатов, участии в формулировке выводов и подготовке публикаций.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты расчётов получены с использованием современных методов квантовой химии,

общепризнанных в мировой практике. Для проведения расчётов использовался лицензионный пакет квантовохимических программ Gaussian 16.

Материалы диссертации были представлены на 7 конференциях различного уровня, в том числе на 4 всероссийских и 2 международных: Отчетная научно-практическая конференция студентов химического факультета ИГУ (Иркутск, 2022 г.); Двенадцатая международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Тверь, 2022 г.); Школа-конференция «Современные проблемы химической физики и теоретической химии» (пос. Большие Коты, 2022 г.); XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2023 г.); Научно-практическая конференция с международным участием «Science present and future: research landscape in the 21st century» (Иркутск, 2023 г.); Всероссийская научно-практическая конференция «Современные проблемы химической физики, теоретической химии и экспериментальных методов исследования материалов современной энергетики» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Международная научно-практическая школа-конференция «Полярное сияние 2025» (Санкт-Петербург, 2025 г.)

Основное содержание работы изложено в 8 публикациях, в том числе в 2 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК (категория K1) и индексируемых базой Web of Science.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объем 114 страниц машинописного текста, включая 42 схемы, 29 рисунков и список цитируемой литературы из 129 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Показаны научная новизна и теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

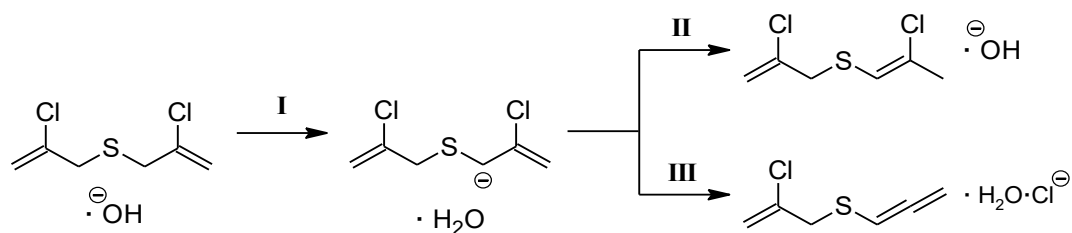
Первая глава содержит обзор методов получения *S*-гетероциклических соединений, экспериментальных и теоретических литературных данных о реакциях образования *S*-гетероциклов и механизмах их осуществления в основно-восстановительной среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Во **второй главе** рассмотрены методические особенности квантовохимического моделирования механизмов реакций в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Бинарный растворитель гидразингидрат был параметризован нами в континуальной модели IEF PCM с использованием соответствующих экспериментальных данных: диэлектрическая проницаемость $\epsilon = 60.1$ [16] и квадрат показателя преломления $(n_D^{20})^2 = 2.0498$ [17]. Использовался установленный по умолчанию масштабирующий множитель ($\alpha = 1.1$), который увеличивает радиус атомов молекулы растворенного вещества, препятствуя приближению растворителя вплотную к молекуле.

Приведен расчет поправки на изменение энтропии при переходе из газовой фазы в одномолярный раствор гидразингидрата ($S_l = 0.6 \cdot S_g - 0.76$ кал·моль⁻¹·К⁻¹), учитывающей изменение агрегатного состояния вещества и уменьшение поступательных и вращательных степеней свободы молекул в растворе.

На примере взаимодействия бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида с гидроксид-ионом показано, что подход B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* хорошо воспроизводит соотношение барьеров конкурирующих реакций дегидрохлорирования и 1,3-прототропной изомеризации относительно высокоточного метода CBS-Q//B3 (Рисунок 1). Это дает основание использовать менее ресурсоёмкий подход B2PLYP-D2//B3LYP.



Реакция	$\Delta G^\ddagger$, ккал/моль		
	CBS-Q//B3	B2PLYP-D2//B3LYP	$\Delta_{\text{CBS-Q//B3} - \text{B2PLYP-D2//B3LYP}}$
I	9.1	6.6	2.5
II	11.4	8.6	2.8
III	2.8	1.7	1.1
$\Delta_{\text{II-III}}$	8.6	6.9	1.7

Рисунок 1 — Схема реакций и сравнение величин их активационных барьеров ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль), полученных в методах CBS-Q//B3 и B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*

В третьей главе обсуждены первичные превращения бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида, которые могли бы осуществляться в основно-восстановительной системе KOH/N₂H₄·H₂O [18]. В частности, рассмотрены: реакции дегидрохлорирования бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида с образованием бис(алленил)сульфида с последующими алленил-пропинильными перегруппировками; реакции нуклеофильного замещения хлорид-иона и 2-хлорпропен-2-илтиолят-иона при взаимодействии бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида с молекулой гидразина в присутствии гидроксид-иона; и возможность образования тирианиевых и тиирениевых катионов из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида и продуктов его дегидрохлорирования.

Согласно проведенным квантовохимическим расчетам в исследуемой системе формирование тирианиевых и тиирениевых катионов невозможно, так как их образование требует недостижимых в эксперименте условий ($\Delta G = 31.2 \div 68.7$ ккал/моль). Показано, что замещение атомов хлора и серы бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида **3.1** гидразином ($\Delta G^\ddagger = 14.7$ и 18.0 ккал/моль соответственно) не реализуемо из-за кинетически более предпочтительной последовательности реакций дегидрохлорирования исследуемого хлоралкенилсульфида **3.1** (Схема 1, $\Delta G^\ddagger = 6.6$ ккал/моль). Образующий при этом

2-хлорпропен-2-илалленилсульфид **3.1** также вступает в реакцию дегидрохлорирования с образованием бис(алленил)сульфида **3.13** ($\Delta G^\ddagger = 5.4$ ккал/моль). Если количество щёлочи по отношению к **3.1** превышает 2 эквивалента, необходимых для исчерпывающего дегидрогалогенирования, бис(алленил)сульфид **3.13** подвергается 1,3-прототропной перегруппировке с образованием алленилпропинилсульфида **3.16** ($\Delta G^\ddagger = 12.8$ ккал/моль) и бис(пропинил)сульфида **3.17** ($\Delta G^\ddagger = 14.7$ ккал/моль).

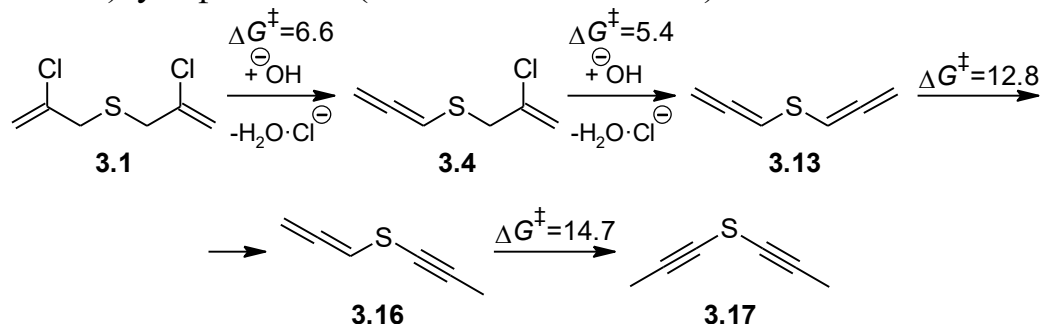


Схема 1 — Механизм дегидрохлорирования бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида **3.1** и последующих алленилпропинильных перегруппировок с образованием бис(пропинил)сульфида **3.17**. $\Delta G^\ddagger$, ккал/моль

В четвертой главе изучен и описан механизм образования несимметричного азина ацетона и 3-метил-5-метилендигидротиофенона **4.2** из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида **3.1** в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [19] (Схема 2). Предлагаемый механизм включает последовательность стадий, представленных на схеме 3.

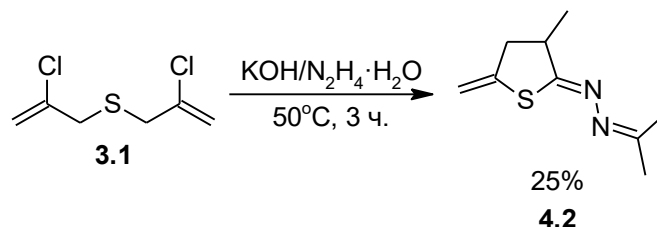


Схема 2 — Образование **4.2** из **3.1** в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Маршруты осуществления реакций дегидрохлорирования бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида (**R1**) и образования алленилпропинилсульфида (**R2**) подробно рассмотрены в третьей главе.

Присоединение гидразина к срединному атому алленильного фрагмента алленилпропенилсульфида (**R3**) характеризуется барьером активации $\Delta G^\ddagger = 19.6$ ккал/моль. Последующий ряд прототропных перегруппировок приводит к разрыву C–S связи с небольшим барьером активации $\Delta G^\ddagger = 7.4$ ккал/моль и образованию изопропенилдиазена и пропинтиолят-иона в реакционной смеси (**R4**).

Согласно работе Вильчеса-Эрреры с соавторами [20] гидразин в присутствии кислорода воздуха окисляется до диимина ($\text{HN}=\text{NH}$) с понижением свободной энергии на $\Delta G = -31.6$ ккал/моль. Молекула диимина в присутствии щелочи легко восстанавливает изопропенилдиазен с образованием гидразонида ацетона $\Delta G^\ddagger = 4.0$ ккал/моль (**R5**).

Гидразонид ацетона замещает 2-хлорпропен-2-илтиолят-ион из молекулы бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида (**R6**, $\Delta G^\ddagger = 16.8$ ккал/моль) с образованием 2-хлорпропен-2-ильного производного гидразона ацетона, который подвергается дегидрохлорированию с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 20.3$ ккал/моль (**R7**). Образующийся после дегидрохлорирования алленильное производное гидразона ацетона без активационного барьера изомеризуется в несимметричный азин ацетона и акролеина. Последующее депротонирование азина гидроксид-ионом характеризуется небольшим барьером активации $\Delta G^\ddagger = 8.7$ ккал/моль (**R8**).

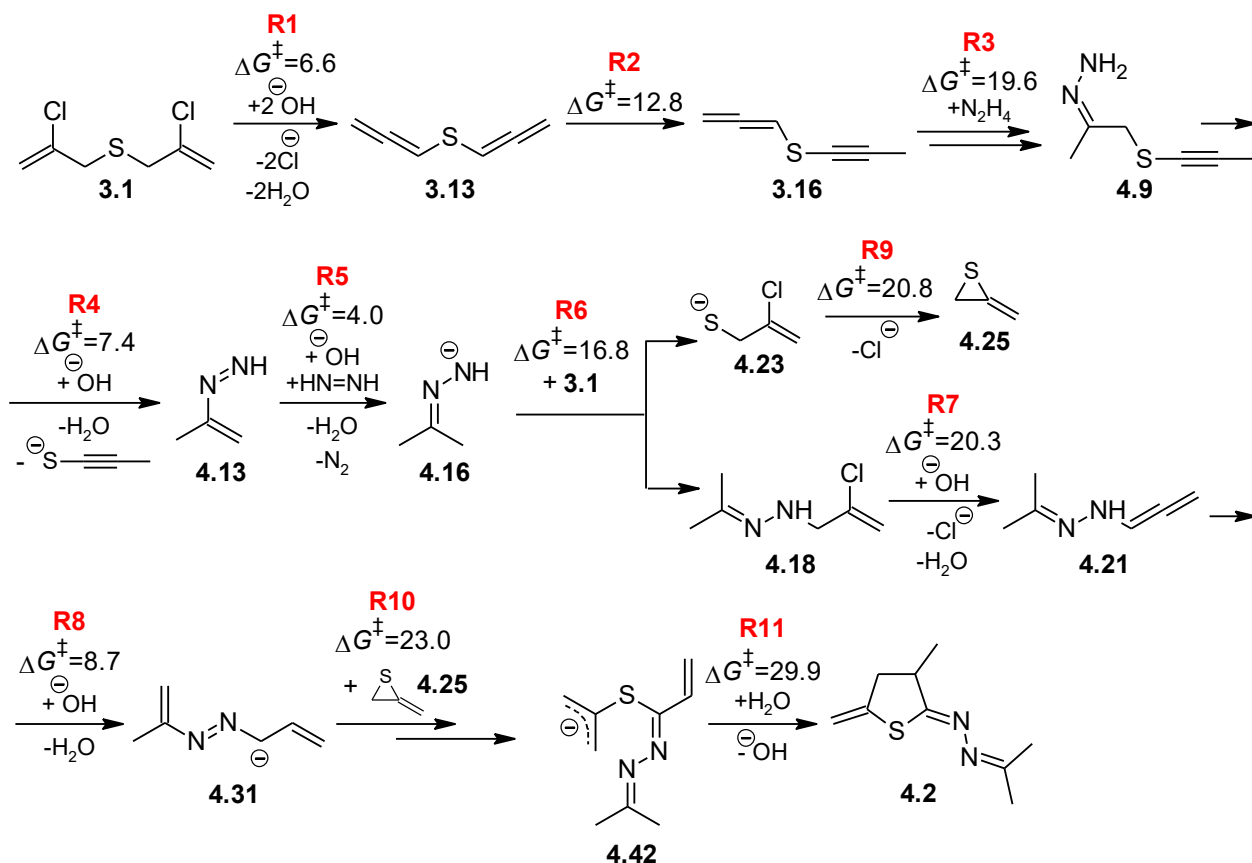


Схема 3 — Предлагаемый механизм образования азина ацетона и 3-метил-5-метилендигидротиофенона **4.2** из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида **3.1** в среде KOH/N₂H₄·H₂O. $\Delta G^\ddagger$, ккал/моль

Формирование метилидентиирана происходит в результате внутримолекулярного замещения хлорид-иона в 2-хлорпропен-2-илтиоляте (**R9**) с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 20.8$ ккал/моль.

Анион азина ацетона и акролеина присоединяется к атому серы метилидентиирана с разрывом C3–S связи трехчленного цикла с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 23.0$ ккал/моль. Дальнейшие преобразования аддукта до структуры, благоприятной для последующей циклизации, осуществляются с барьерами, не превышающими 6.9 ккал/моль (**R10**).

Стадия внутримолекулярной циклизации (**R11**) является лимитирующей и осуществляется с результирующим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 29.9$ ккал/моль, приводя к образованию целевого несимметричного азина ацетона и

3-метил-5-метилендигидротиофенона с понижением свободной энергии на $\Delta G = -356.3$ ккал/моль относительно исходных соединений.

В пятой главе представлены результаты квантовохимического моделирования превращений 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли **5.I** в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [21]. Экспериментально установлено, что продуктами исследуемой реакции являются 2,6-диметил-1,4-дитиин **5.II**, 6-метил-2-метилен-2,3-дигидро-1,4-дитиин **5.III** и побочный продукт реакции 3,5-диметилпиридазин **5.IV** (Схема 4).

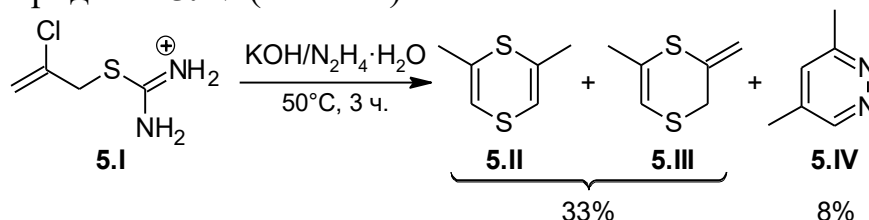


Схема 4 — Преобразование 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли **5.I** в среде $\text{KOH}/\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 2,6-диметил-1,4-дитиин **5.II**, 6-метил-2-метилен-2,3-дигидро-1,4-дитиин **5.III** и 3,5-диметилпиридазин **5.IV**

Нами предложен и теоретически обоснован механизм формирования **5.II**, включающий промежуточное образование **5.III** (Схема 5). Анализ ЯМР спектров продуктов первичных экспериментов показывал наличие лишь двух продуктов — диметил-1,4-дитиина и пиридазина. Однако по данным хроматомасс-спектрометрии в реакционной смеси содержится три типа продуктов. Предполагалось, что диметил-1,4-дитиин формируется в виде смеси 2,5- и 2,6-замещенных изомеров, имеющих идентичные спектры ЯМР, поэтому в данной главе нами дополнительно изучались пути образования 2,5-диметил-1,4-дитиина.

Щелочной гидролиз 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли **5.1** (R12) характеризуется небольшим барьером активации $\Delta G^\ddagger = 11.6$ ккал/моль и значительным понижением свободной энергии системы $\Delta G = -44.8$ ккал/моль, что обуславливает высокую скорость образования 2-хлорпропен-2-илтиолята **4.23** в реакционной смеси.

Выше нами было показано, что 2-хлорпропен-2-илтиолят **4.23** может переходить в метилидентииран (Схемы 3 и 5, R9). Однако в результате гидролиза изотиурониевой соли образуется комплекс **5.5**, который на профиле свободной энергии находится ниже точки **4.23** на 2.2 ккал/моль. В связи с этим активационный барьер внутримолекулярного замещение хлорид-иона атомом серы 2-хлорпропен-2-тиолят-иона **4.23** возрастает до $\Delta G^\ddagger = 23.0$ ккал/моль.

Метилидентииран **4.25** относительно легко ($\Delta G^\ddagger = 17.7$ ккал/моль) раскрывается в присутствии гидроксид-иона, образуя аллентиолят **5.9** (R13). С активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.2$ ккал/моль осуществляется присоединение аллентиолята **5.9** к метилидентиирану **4.25** (R14). Близость свободных энергий активации этих двух реакций свидетельствует и о близких константах скорости. Решающим фактором в этом случае выступает концентрация щелочи: при избытке щелочи скорость реакции раскрытия тиранового цикла выше, чем присоединения аллентиолята **5.9** к метилидентиирану **4.25**. Это приводит к

дефициту метилидентиирана в реакционной смеси и снижению выхода целевого 2,6-диметил-1,4-дитиина **5.22**.

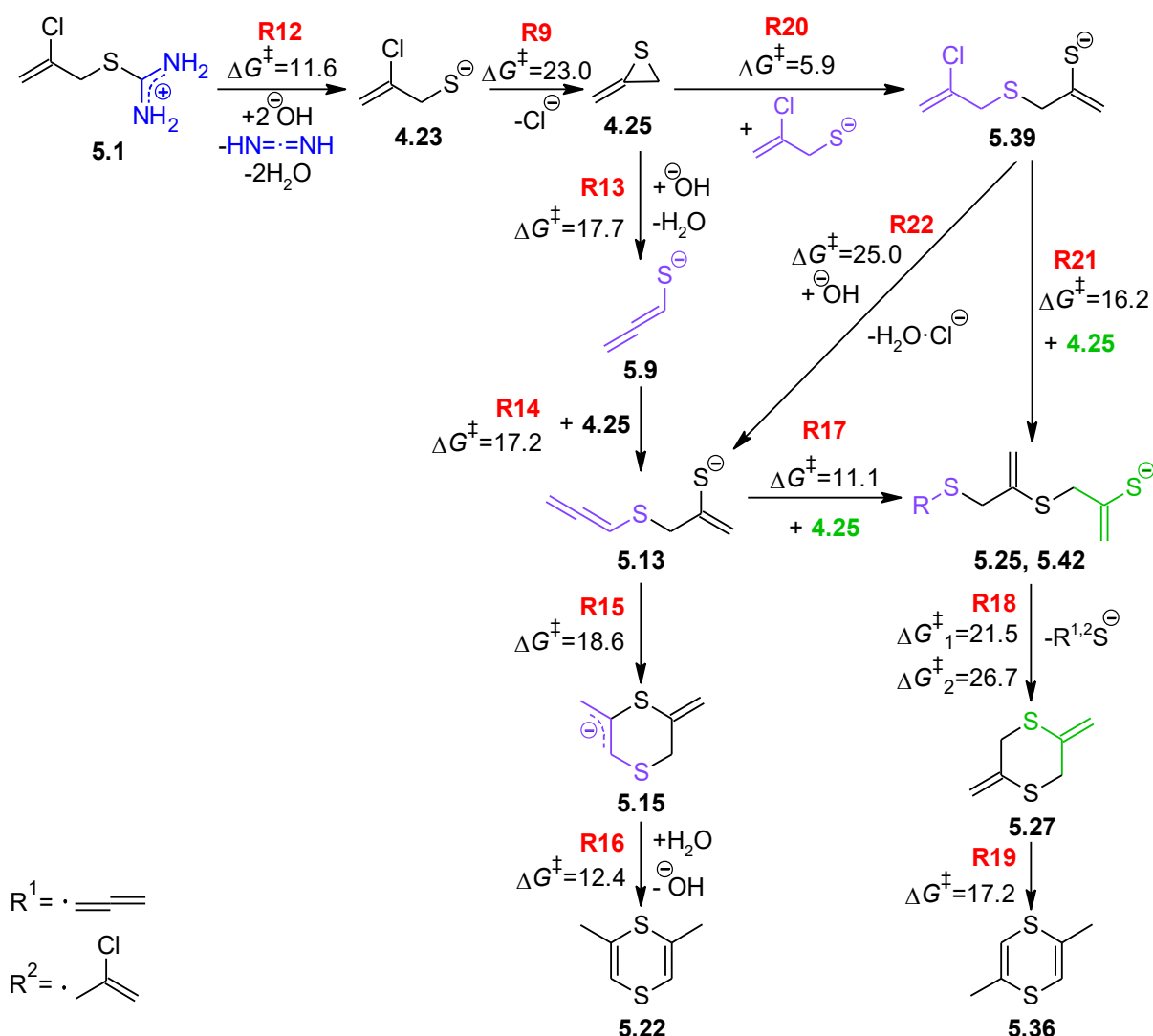


Схема 5 — Исследованные превращения 2-хлорпропен-2-илизотиуриониевой соли **5.1** в среде KOH/N₂H₄·H₂O.

Небольшая величина прямого и обратного барьеров активации между комплексами **5.18** и **5.21** (Рисунок 2) и близость их свободных энергий образования обуславливает обнаружение в продуктах реакции 6-метил-2-метилен-2,3-дигидро-1,4-дитиина в составе комплекса **5.18** (Схема 4, **5.III**) наряду с 2,6-диметил-1,4-дитином **5.21** (Схема 4, **5.II**).

Внутримолекулярная циклизация **5.13** в 2,6-диметилдитиин (**R15**) кинетически менее предпочтительна, чем реакция олигомеризации (**R17**) с ещё одной молекулой метилидентиирана **5.25** на 7.5 ккал/моль. Образованный при этом продукт тримеризации **5.25** может приводить к образованию 2,5-диметил-1,4-дитиина **5.36**. Результирующий барьер активации внутримолекулярного замещения аллентиоля с образованием 2,5-диметил-1,4-дитиина **5.36** на этом пути реакции составляет $\Delta G^\ddagger = 21.5$ ккал/моль (**R18**). После этого относительно легко осуществляются две 1,3-миграции протона (**R19**).

Присоединение 2-хлорпропен-2-илтиолята **4.23** к тирановому циклу сопровождается гораздо меньшим барьером активации ($\Delta G^\ddagger = 5.9$ ккал/моль,

R20), чем присоединение аллентиолята ($\Delta G^\ddagger = 17.2$ ккал/моль, **R14**) и раскрытие метилидентиирана под действием щелочи ($\Delta G^\ddagger = 17.7$ ккал/моль, **R13**). Последнее приводит к возникновению конкуренции между 2-хлорпропен-2-илтиолятом и гидроксид-ионом за взаимодействие с тирановым циклом.

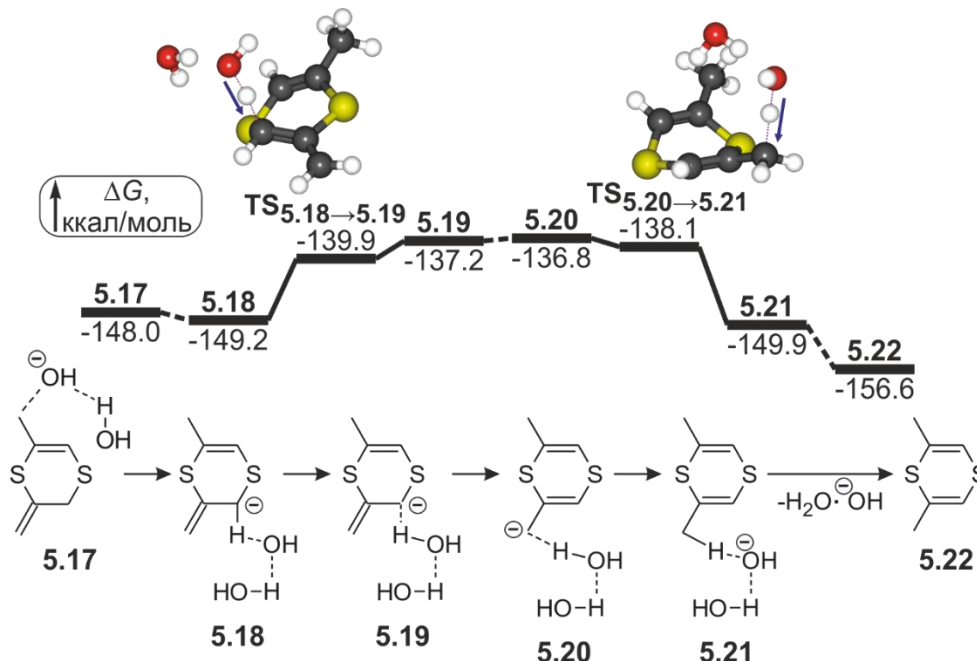


Рисунок 2 — Реакционный профиль, схема и структуры переходных состояний 1,3-прототропной перегруппировки 6-метил-2-метилен-2,3-дигидро-1,4-дитиина в 2,6-диметил-1,4-дитиин, ΔG и $\Delta G^\ddagger$ в ккал/моль

Взаимодействие **5.39** с метилидентиираном **4.25** сопровождается барьером $\Delta G^\ddagger = 16.2$ ккал/моль и формированием **5.42** (**R21**). Дальнейшее внутримолекулярное замещение 2-хлорпропен-2-тиолят-иона **4.23** характеризуется свободной энергией активации $\Delta G_2^\ddagger = 26.7$ ккал/моль (**R18**) и приводит к образованию 2,5-диметилиден-1,4-дитиана **5.27**, который изомеризуется в 2,5-диметил-1,4-дитиин **5.36** (**R19**).

Дегидрохлорирование **5.39**, приводящее к **5.13** (**R22**), характеризуется результирующим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 25.0$ ккал/моль и сопровождается понижением свободной энергии на 20.5 ккал/моль.

Нами проведено теоретическое моделирование кинетических зависимостей многомаршрутной каскадной сборки 2,6-диметил-1,4-дитиин в среде KOH/N₂H₄·H₂O с использованием ПО KINET [14] (Рисунок 3).

По прошествии часа в реакционной смеси образуется большое количество аллентиолята **5.9** (650 мМ) и комплекса **5.43** 3-(3-[(2-хлорпропен-2-ил)сульфанил]пропенил-2)сульфанил) пропентиолят-2-иона с двумя молекулами воды (92 мМ). Высокая концентрация щелочи обеспечивает образование большого количества **5.9** и, в таком случае, **5.9** активно выигрывает в конкуренции присоединения к метилидентиирану **4.25** против 2-хлорпропенилтиолята **4.23**. В результате проведенного кинетического моделирования установлено, что преобладающим продуктом является 2,6-диметил-1,4-дитиин **5.22**, тогда как 2,5-изомер **5.36** не образуется.

Концентрация **5.22** составляет 67 мМ, что соответствует выходу 13.4% (экспериментальный выход 33%) от теоретически возможного.

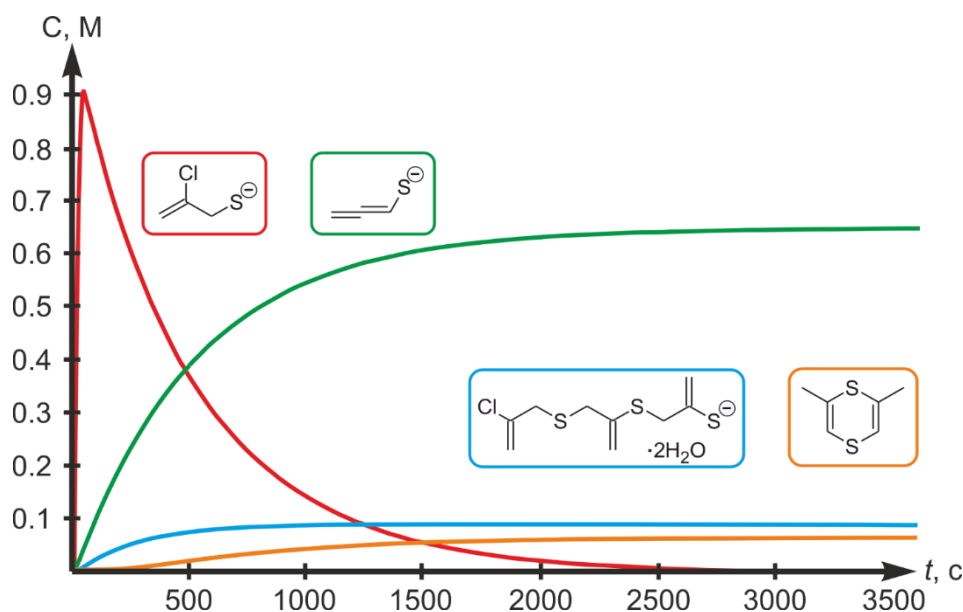


Рисунок 3 — Кинетические зависимости превращений 2-хлорпропен-2-илизотиуриония в среде KOH/N₂H₄·H₂O, построенные на основании результатов квантовохимических расчетов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационного исследования впервые предложены методические подходы для учета гидразингидрата в качестве растворителя. Проведена параметризация континуальной модели IEF PCM для растворов гидразингидрата. Рассчитана поправка на изменение энтропии при переходе вещества из газовой фазы в раствор гидразингидрата как среднего между соответствующих поправок для гидразина и воды. Выбранный комбинированный подход B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* был верифицирован на конкурирующих реакциях взаимодействия бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида с гидроксид-ионом относительно прецизионного CBS-Q//B3.

Показано, что образование азиновой структуры начинается с дегидрохлорирования исходной молекулы бис(2-хлорпроп-2-енил)сульфида с последующим гидразинированием и элиминированием изопропенилдiazена. Изопропенилдiazен подвергается восстановлению диимином с образованием гидразонида ацетона, который при взаимодействии с новой молекулой бис(2-хлорпроп-2-енил)сульфида разрывает её на две. Одна из них проходит через дегидрохлорирование, прототропную перегруппировку и депротонирование с образованием аниона несимметричного азина ацетона и акролеина, тогда как вторая образует метилидентиран. Высокобарьерная аддитивная циклизация аниона азина ацетона и акролеина с метилидентираном завершает сборку азинового производного дигидротиофена.

Щелочной гидролиз изотиуриониевой соли приводит к 2-хлорпропен-2-тиолят-иону, который через внутримолекулярное замещение хлорид-иона

атомом серы образует метилидентиран. Метилидентиран раскрывается под действием гидроксид-иона, что приводит к формированию аллентиолята, который, в свою очередь, взаимодействует с метилидентираном с образованием 3-(алленилсульфанил)пропентиолят-2-иона. Последний циклизуется через присоединение тиолят-иона по срединному атому алленильной группы. Сборку 2,6-диметил-1,4-дитиина завершает прототропная перегруппировка, обеспечивающая миграцию кратной связи из экзо- в эндо-положение цикла.

В ходе выполнения работы сформулированы следующие **выводы**:

1. Выбранный подход B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* передаёт соотношение активационных барьеров конкурирующих взаимодействий бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида с гидроксид-ионом относительно прецизионного CBS-Q//B3;
2. Параметризация континуальной модели IEF PCM и поправка на изменение энтропии при переходе вещества из газовой фазы в раствор гидразингидрата обеспечивают неявный учет гидразингидрата в качестве растворителя;
3. В среде KOH/N₂H₄·H₂O для бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида наиболее вероятным первичным превращением является дегидрохлорирование;
4. Предложен и обоснован квантовохимическими расчётами кинетических и термодинамических характеристик механизм образования азина ацетона и 3-метил-5-метилендигидрофенола из бис(2-хлорпропен-2-ил)сульфида в среде KOH/N₂H₄·H₂O. Лимитирующая стадия реакции — аддитивная циклизация метилидентирана и азина ацетона и акролеина ($\Delta G^\ddagger=29.9$ ккал/моль);
5. Предложен и обоснован квантовохимическими расчётами кинетических и термодинамических характеристик механизм образования 2,6-диметил-1,4-дитиина из 2-хлорпропен-2-илизотиурониевой соли в среде KOH/N₂H₄·H₂O. Лимитирующая стадия реакции — образование метилидентирана ($\Delta G^\ddagger=23.0$ ккал/моль);
6. 1,2-Миграция атома серы обеспечивается формированием метилидентирана из 2-хлорпропен-2-илтиолята *in situ* в среде KOH/N₂H₄·H₂O.

Цитируемая литература

1. Biological evaluation of novel 1,4-dithiine derivatives as potential antimicrobial agents / A. Bielenica, J. Kossakowski, M. Struga, I. Dybala, P. La Colla, E. Tamburini, R. Loddo // *Med. Chem. Res.* — 2011. — V. 20, N. 8. — P. 1411–1420.
2. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / V.K. Tandon, H.K. Maurya, N.N. Mishra, P.K. Shukla // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — V. 44, N. 8. — P. 3130–3137.
3. Synthesis and biological evaluation of benzo[*d*]isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases / P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, B. Busonera, G. Poni, C.A. Cabras, P. La Colla // *Bioorganic Med. Chem.* — 2003. — V. 11, N. 22. — P. 4785–4789.
4. Venkatachalam, T.K. Effect of stereochemistry on the anti-HIV activity of chiral thiourea compounds / T.K. Venkatachalam, C. Mao, F.M. Uckun // *Bioorganic Med. Chem.* — 2004. — V. 12, N. 15. — P. 4275–4284.
5. Synthesis and biological evaluations of sulfanyltriazoles as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / Z. Wang, B. Wu, K.L. Kuhen, B. Bursulaya, T.N. Nguyen, D.G. Nguyen, Y. He // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* — 2006. — V. 16, N. 16. — P. 4174–4177.
6. A 6-aminoquinolone compound, WC5, with potent and selective anti-human cytomegalovirus activity / B. Mercorelli, G. Muratore, E. Sinigaglia, O. Tabarrini, M.A. Biasolo, V. Cecchetti, G. Palù, A. Loregian // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2009. — V. 53, N. 1. — P. 312–315.
7. Synthesis, pharmacological and antiviral activity of 1,3-thiazepine derivatives / M. Struga, J. Kossakowski, A.E. Koziol, E. Kedzierska, S. Fidecka, P. La Colla, C. Ibba, G. Collu, G. Sanna, B. Secci, R. Loddo // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — V. 44, N. 12. — P. 4960–4969.
8. Synthesis and antibacterial activity of *N*-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and *N*-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives / A. Foroumadi, S. Emami, A. Hassanzadeh, M. Rajaei, K. Sokhanvar, M.H. Moshafi, A. Shafiee // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* — 2005. — V. 15, N. 20. — P. 4488–4492.
9. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives / O. Bozdağ-Dündar, Ö. Özgen, A. Menteşe, N. Altanlar, O. Atli, E. Kendi, R. Ertan // *Bioorganic Med. Chem.* — 2007. — V. 15, N. 18. — P. 6012–6017.
10. Raghu Prasad, M. Multistep, microwave assisted, solvent free synthesis and antibacterial activity of 6-substituted-2,3,4-trihydropyrimido[1,2-*c*]9,10,11,12-tetrahydrobenzo[*b*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines / M. Raghu Prasad, D. Pran Kishore // *Chem. Pharm. Bull.* — 2007. — V. 55, N. 5. — P. 776–779.
11. Antimicrobial activity of 10-(diphenylmethylene)-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-dione derivatives / J. Stefańska, A. Bielenica, M. Struga, S. Tyski, J. Kossakowski, P. La Colla, E. Tamburini, R. Loddo // *Ann. Microbiol.* —

2010. — V. 60, N. 1. — P. 151–155.
12. Biological evaluation of 10-(diphenylmethylene)-4-azatricyclo[5.2.1.0 2,6]dec-8-ene-3,5-dione derivatives / J. Stefańska, A. Bielenica, M. Struga, S. Tyski, J. Kossakowski, R. Loddo, C. Ibba, D. Collu, E. Marongiu, P. La Colla // *Cent. Eur. J. Biol.* — 2009. — V. 4, N. 3. — P. 362–368.
 13. Heterocyclization of bis(2-chloroprop-2-en-1-yl)sulfide in hydrazine hydrate–KOH: synthesis of thiophene and pyrrole derivatives / I.B. Rozentsveig, V.S. Nikonova, V.V. Manuilov, I.A. Ushakov, T.N. Borodina, V.I. Smirnov, N.A. Korchevin // *Molecules.* — 2022. — V. 27, N. 20. — P. 6785.
 14. Абраменко, А.В. KINET for Windows, Version 0.8 / А.В. Абраменко. — , 2012.
 15. Gaussian 16, Revision C.01 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, D.J. Fox, et al. — Wallingford CT : Gaussian, Inc., 2019.
 16. Диэлектрическая проницаемость водных растворов гидразина при различных температурах и атмосферных давлениях / З.К. Хусайнов, Х.Х. Ойматова, М.М. Сафаров, М.Т. Турғунбоев // *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук.* — 2019. — Т. 2. — С. 196–203.
 17. Мандельштам, Т.В. Современные методы органического синтеза / Т.В. Мандельштам, Б.В. Иоффе, Ю.П. Арцыбашева. — Ленинград, 1980. — 232 с.
 18. Reactivity of bis(2-chloroprop-2-enyl)sulfide in the system hydrazine hydrate/alkali: A quantum chemical insight / N.V. Teplyashin, A.S. Bobkov, N.A. Korchevin, I.B. Rozentsveig, N.M. Vitkovskaya // *J. Phys. Org. Chem.* — 2023. — V. 36, N. 9. — P. e4515.
 19. Quantum Chemical Study of the Mechanism of a New Heterocyclization of Bis(2-chloroprop-2-enyl)sulfide in an Alkali/Hydrazine Hydrate Medium / N.V. Teplyashin, A.S. Bobkov, N.M. Vitkovskaya, A.R. Romanov, N.A. Korchevin, I.B. Rozentsveig // *ChemistrySelect.* — 2026 — Under review.
 20. Reduction over Condensation of Carbonyl Compounds through a Transient Hemiaminal Intermediate Using Hydrazine / M. Vilches-Herrera, S. Gallardo-Fuentes, M. Aravena-Opitz, M. Yáñez-Sánchez, H. Jiao, J. Holz, A. Börner, S. Lühr // *J. Org. Chem.* — 2020. — V. 85, N. 14. — P. 9213–9218.
 21. Dimethyl-1,4-Dithiines From 2-Chloroprop-2-Enylisothiuronium Salt in KOH/Hydrazine Hydrate Medium: Experiment and Quantum Chemical Study / N.V. Teplyashin, A.S. Bobkov, N.M. Vitkovskaya, V.V. Manuilov, I.A. Ushakov, N.A. Korchevin, I.B. Rozentsveig // *J. Heterocycl. Chem.* — 2025. — V. 62, N. 9. — P. 739–751.

Основное содержание работы изложено в работах:

Статьи в рецензируемых изданиях:

1. Reactivity of bis(2-chloroprop-2-enyl)sulfide in the system hydrazine hydrate/alkali: A quantum chemical insight / **N.V. Teplyashin**, A.S. Bobkov, N.A. Korchevin, I.B. Rozentsveig, N.M. Vitkovskaya // J. Phys. Org. Chem. — 2023 — V. 36, N. 9. — P. e4515.
2. Dimethyl-1,4-Dithiines From 2-Chloroprop-2-Enylisothiuronium Salt in KOH/Hydrazine Hydrate Medium: Experiment and Quantum Chemical Study / **N.V. Teplyashin**, A.S. Bobkov, N.M. Vitkovskaya, V.V. Manuilov, I.A. Ushakov, N.A. Korchevin, I.B. Rozentsveig // J. Heterocycl. Chem. — 2025 — V. 62, N. 9. P. 739–751.

Статьи в других изданиях и материалах конференций:

3. **Тепляшин Н.В.**, Бобков А.С. Квантово-химическое моделирование механизма формирования гидразона 3-метил-5-метилендигидротиофен-2-она из бис(2-хлорпроп-2-енил)сульфида в среде KOH/N₂H₄·H₂O // Вестник Иркутского университета. — 2022. — № 25. — С. 62–63.
4. Квантовохимическое исследование механизма 1,2-миграции серы при формировании тиолановой структуры из бис(2-хлорпроп-2-енил)сульфида в среде KOH/N₂H₄·H₂O / **Тепляшин Н.В.**, Бобков А.С., Мануйлов В.В., Розенцвейг И.Б. // Химическая термодинамика и кинетика сборник научных трудов XII Международной научной конференции. — 2022. — С. 292–293.
5. Исследование механизма образования N-амино-2-тио-1H-пиррола и его S-винилирования в среде KOH/N₂H₄·H₂O методами квантовой химии / **Тепляшин Н.В.**, Бобков А.С., Витковская Н.М. // Современные проблемы химической физики и теоретической химии сборник тезисов школы-конференции. — 2022. — С. 42.
6. Квантовохимическое исследование механизма сборки 2,6-диметил-1,4-дителина из 2-хлорпроп-2-ентиола в среде KOH/N₂H₄·H₂O / **Тепляшин Н.В.**, Бобков А.С., Витковская Н.М. // XXVI всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов. — 2023. — С. 391.
7. **N.V. Teplyashin**, A.S. Bobkov. Quantum chemical study of the reaction mechanism of 2,6-dimethyl-1,4-dithiine assembly from 2-chloroprop-2-enthionol in KOH/N₂H₄·H₂O medium // Science present and future: research landscape in the 21st century. Multidisciplinary youth academic research conference. — 2023. — P. 18–19.
8. Квантовохимическое исследование сборки 2,5- и 2,6-диметил-1,4-дителинов из 2-хлорпроп-2-енилизотиурониевой соли в среде KOH/N₂H₄·H₂O / **Тепляшин Н.В.**, Бобков А.С., Витковская Н.М. // Современные проблемы химической физики, теоретической химии и экспериментальных методов исследования материалов современной энергетики. Тезисы докладов. — 2023. — С. 26.

Основу теоретических исследований, выполненных в данной работе, составляют экспериментальные работы доктора химических наук, доцента Игоря Борисовича Розенцвейга и доктора химических наук, профессора Николая Алексеевича Корчевина, которым я выражаю благодарность и признательность за неподдельный интерес к работе, её всестороннюю поддержку и полезные дискуссии. Благодарю своих коллег из лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ за доброжелательную атмосферу, в которой было очень приятно и свободно работать. В частности, хочу выделить Григория Руслановича Гнатовского и Анастасию Георгиевну Прадедову, с которыми мы прошли большую часть пути плечом к плечу начиная со студенческой скамьи. За всестороннюю помощь, поддержку, убеждения и неоценимый опыт выражаю благодарность своему научному учителю кандидату химических наук Александру Сергеевичу Бобкову, без которого эта работа не вышла бы в свет в том виде, в каком она есть.

Отдельная огромная благодарность тому человеку, без которого ни этой и ни какой-либо другой диссертационной работы под моим авторством не существовало бы — доктору химических наук, профессору Надежде Моисеевне Витковской за неисчерпаемую уверенность в своих силах и завтрашнем дне, а также за жизненную позитивную энергию.