

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

Рециклизация пирролобензоимидазолонов в пирролобензоимидазолы

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Егорова Алена Викторовна

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Доцент, д.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

Профессор, д.х.н.,

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

инициалы, фамилия

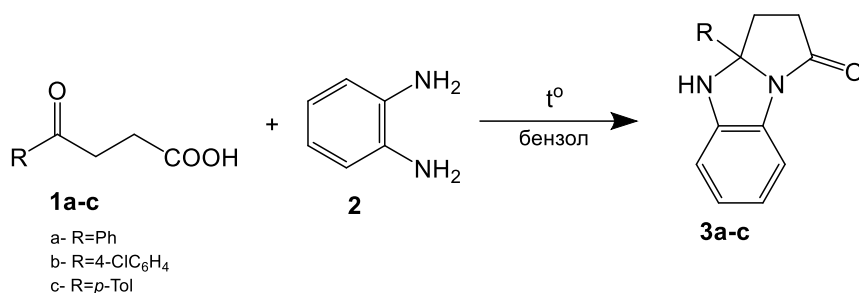
Саратов 2025

Актуальность и цель работы. Производные бензоимидазола обладают широким спектром биологической активности [1], в том числе ростостимулирующей по отношению к растениям [2]. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» (SAR) в ряду производных бензоимидазола является важным для разработки новых эффективных регуляторов роста растений [3]. Дизайн новых эффективных регуляторов роста растений на основе данных производных является важным научным направлением, поскольку оно актуально для развития сельского хозяйства с учетом современных жестких экологических требований [4]. Несмотря на наличие ряда методов синтеза производных бензоимидазола, разработка новых подходов к их модификации остается актуальной задачей. Традиционные методы модификации часто приводят к образованию нежелательных побочных продуктов и требуют использования токсичных реагентов, что усложняет процесс очистки и уменьшает выход целевого продукта. Использование мягких условий, а также новых способов активации молекул в формируемом синтетическом подходе может улучшить эффективность реакции, делая метод более доступным и гибким в применении различных модификаций структуры бензоимидазола [6].

Таким образом, **цель** данной работы заключалась в поиске подходов для получения на основе бензопирролоимидазолонов соответствующих бензопирролоимидазолов и определении оптимальных условий для проведения реакции.

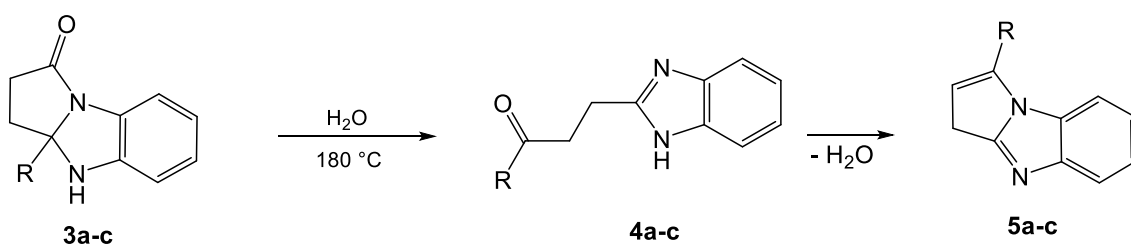
Основное содержание работы

Реакция получения замещённых бензопирролоимидазолонов **За-с** заключается в взаимодействии 4-оксокарбоновых кислот **1a-c** с *o*-фенилендиамином **2** при кипячении в среде неполярного растворителя (бензол) в течение 5 часов с азеотропным удалением выделяющейся воды.



Полученные соединения – 3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он (**3а**), 3а-(4-хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он (**3б**) и 3а-(*n*-толил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он (**3с**) имеют несколько реакционных центров, что позволяет проводить их многочисленные модификации, включая взаимодействие с электрофильными агентами [18].

В органической химии существует стратегия формирования новых гетероциклических систем на основе реакции гетероциклических субстратов с нуклеофилами – ANRORC (Addition of Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure). Данная стратегия – это подход, который включает в себя этапы присоединения нуклеофила к молекуле, что инициирует последующие изменения в её структуре, приводящее к раскрытию кольца и образованию линейной структуры. На заключительном этапе происходит замыкание кольца, в результате чего образуется новая циклическая структура. Желаемая рециклизация бензопирролоимидазолонов в бензопирролоимидазолы формально может описываться как ANRORC-процесс, в котором на первой стадии происходит раскрытие пирролидинового кольца под действием воды в качестве нуклеофила с последующей гетероциклизацией бензопирролоимидазольной системы в условиях действия дегидратирующих агентов.



С целью раскрытия пирролидинового цикла бензопирролоимидазолы

3a-c вводили в реакцию с водой. Реакцию бензопирролоимидазолонов **3a-c** проводили в среде водных растворителей (в соотношении растворитель : вода 2:1) различной полярности, температуры кипения, а также способности к отдаче протона (Табл. 1).

Таблица 1. Подбор условий реакции бензопирролоимидазолонов (**4a-c**)

Растворитель	μ , D	T _{кип} , °C	Протонный	Результат
ДМФА	3,82	153	-	-
Диоксан	0,45	101	-	-
EtOH	1,68	78,39	+	-
ПЭГ-400	4,72	280	+/-	+

Использование в качестве растворителей ДМФА, 1,4-диоксана и этанола привело к трудноразделимой смеси продуктов. К успеху привела реакция в среде ПЭГ-400, которую проводили в реакторе герметичных сосудов (Monowave 50) при температуре 180 °C и давлении 2,5 бар в течение 20 минут, в результате чего произошло образование продуктов линейного строения 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она (**4a**) из фенилзамещённого **3a**, 4-(4-хлорфенил)-4-оксобутаноата 1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ия (**4b**) из 4-хлорфенильного бензоимидазолон **3b** и 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(*n*-толил)пропан-1-она (**4c**) из *n*-толилзамещённого бензоимидазолон. Данный способ получения промежуточных соединений **4a-c** даёт высокие выходы 80-85%. Синтезированные интермедиаты линейного строения **4a,b** в виде светло-желтых кристаллов охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, ЯМР и РСА (рис. 1).

Ключевыми сигналами в ИК спектре **4a** являются полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям NH-группы при 3502 см⁻¹, карбонильной группы, связанной с фенильным кольцом, при 1681 см⁻¹ и деформационным колебаниям аминогруппы при 1589 см⁻¹

В ЯМР ¹H спектре соединения **4a** присутствуют триплет протонов метиленовой группы пропионового фрагмента при 3.15–3.19 м.д., при 3.61–3.64

м.д. Синглет при 12.19 м.д. соответствует пиррольному атому азота в имидазольном фрагменте.

С целью изучения структуры полученных продуктов **4a-c** был проведен РСА и было доказано, что данные соединения представляют собой продукты линейного строения и сохраняют в своей структуре бензоимидазольный фрагмент. РСА подтвердил для продукта **4a** структуру 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она (рис. 1).

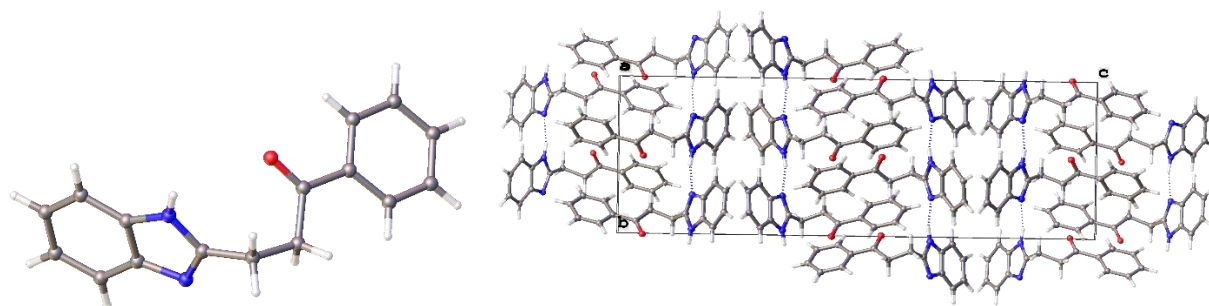


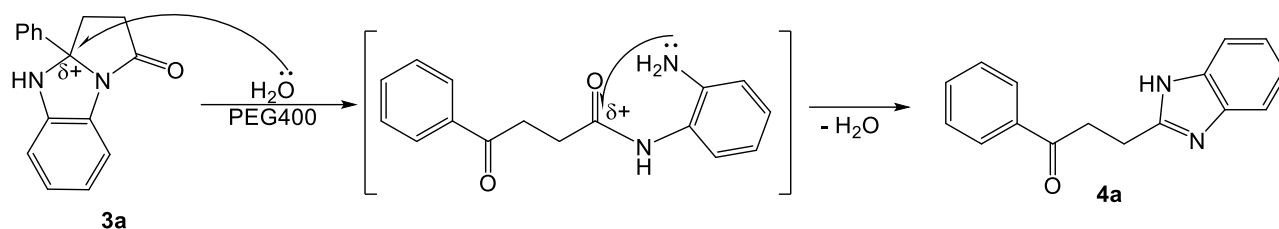
Рисунок 1 – Структура 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она **4a** (слева) и фрагмент упаковки **4a** в кристалле (справа)

В кристалле наблюдаются многочисленные водородные связи, основные геометрические параметры которых представлены в табл. 3.

Таблица 3. Параметры межмолекулярных водородных связей в кристаллах **4a**

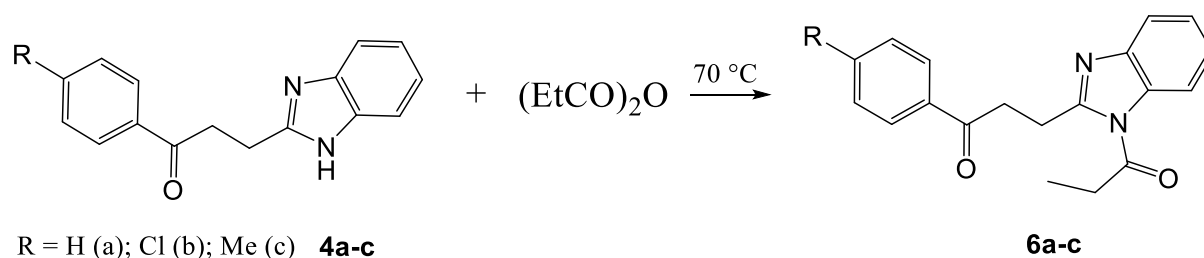
Соединение	D—H $\cdots$ A	D—H, Å	H $\cdots$ A, Å	D $\cdots$ A, Å	D—H $\cdots$ A, °
4a	N1—H1 $\cdots$ N2	0.881 (18)	2.031 (18)	2.8832 (16)	162.5 (16)

По-видимому, в изученных условиях (ПЭГ-400/вода) происходит нуклеофильная атака молекулами воды электронодефицитного четвертичного атома углерода бензопирролоимидазолонa **3a**, приводящая к раскрытию цикла, и последующей внутримолекулярной нуклеофильной атаке высвободившейся аминогруппы по амидному атому углерода с образованием **4a**.



Соединения **4a-c** были на следующем этапе введены в качестве субстратов для получения арилзамещённых 3*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазолов в реакцию внутримолекулярной гетероциклизации в среде растворителей, способных приводить к дегидратации. Нами были использованы два подхода для синтеза целевых соединений **4a-c**: реакция в среде пропионового ангидрида и взаимодействие с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом (DCC).

Нагревание соединений **4a-c** в пропионовом ангидриде при температуре ниже его температуры кипения, вопреки нашему первоначальному предположению, не приводит к циклизации субстратов. В ходе реакции происходит образование *N*-пропионилпроизводных 1-арил-3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-онов **6a-c** с высокими выходами (78-92%):



Полученные продукты **6a-c** охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

Ключевым сигналом в ИК спектре **6a**, подтверждающим введение пропионильной группы, является дополнительная полоса поглощения карбонильной группы сложноэфирного фрагмента вблизи 1700 см^{-1} . В ИК спектре также отмечены полосы поглощения карбонильной группы, связанной с фенильным кольцом, при 1680 см^{-1} .

Так, в ЯМР ^1H спектре соединения **6a** присутствуют триплет протонов метиленового звена при 3.19-3.24 м.д. пропионового фрагмента. Триплет протонов метиленового звена, связанного с карбонильной группой 1-фенил-3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она при 3.63-3.66 м.д. (рис. 4).

В двумерном спектре ^1H - ^1H COSY (рис. 2) молекулы 1-фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она **6a** обнаруживаются корреляции протонов $-\text{CH}_2-$ группы пропионового фрагмента, связанного с бензоимидазольным кольцом, несущем пропионильный заместитель, находящимся между бензоимидазольным фрагментом с фенильным заместителем при 3.20/64 м.д.

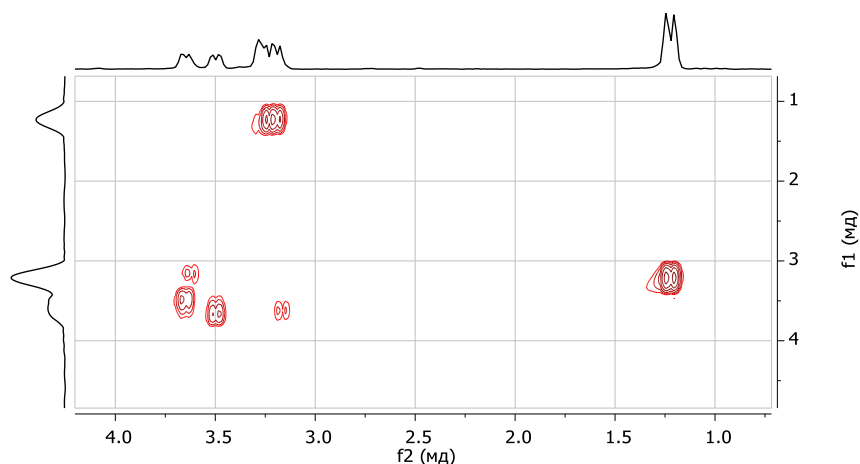
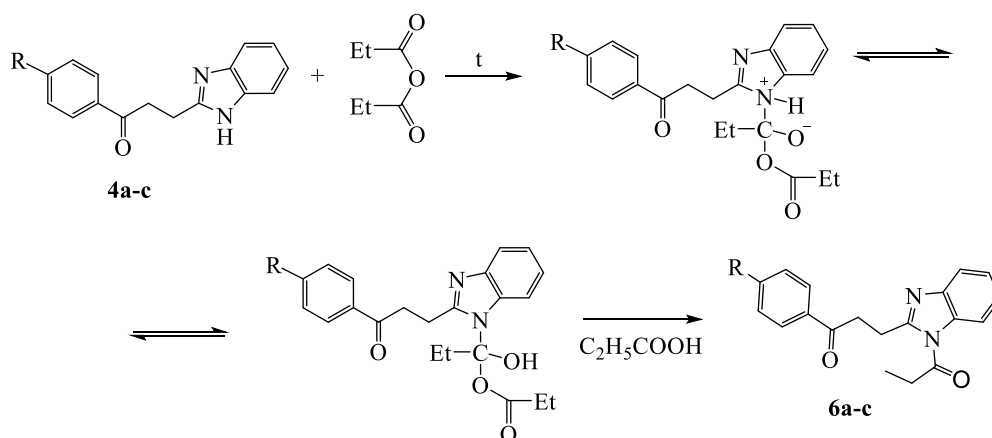


Рисунок 2 – ЯМР ^1H - ^1H COSY спектр 1-фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она **6a** (растворитель ДМСО- d_6)

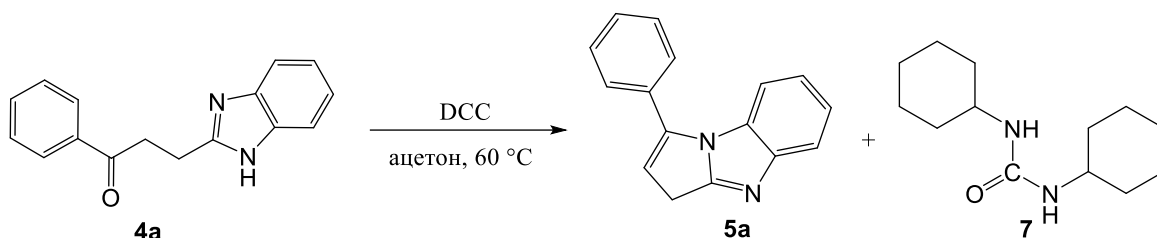
Схема реакции включает электрофильную атаку пропионового ангидрида по атому азота NH-группы бензоимидазольного фрагмента с последующим элиминированием пропионовой кислоты и образованием 1-арил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-онов **6a-c**:



Таким образом, в изученных условиях нагревание субстратов **4a-c** в пропионовом ангидриде приводит к ацилированию по атому азота бензимидазольного фрагмента и образованию продуктов линейного строения: 1-

фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она **6a**, 1-(4-хлорфенил)-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она **6b** и 3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(*n*-толил)пропан-1-она **6c**.

Поскольку нагревание **4a-c** в пропионовом ангидриде не приводит к желаемым продуктам циклического строения **5a-c**, нами было проведено взаимодействие исходных субстратов **4a-c** с DCC в качестве дегидратирующего агента. Взаимодействие соединения **4a** с DCC в безводном ацетоне приводит, помимо целевого 1-фенил-3*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазола **5a**, по-видимому, к появлению продуктов конкурирующих реакций образующейся в ходе дегидратации дициклогексилмочевины **7**, выступающей в качестве нуклеофила, что наблюдалось ранее для 3-фенилпропановой кислоты [19].

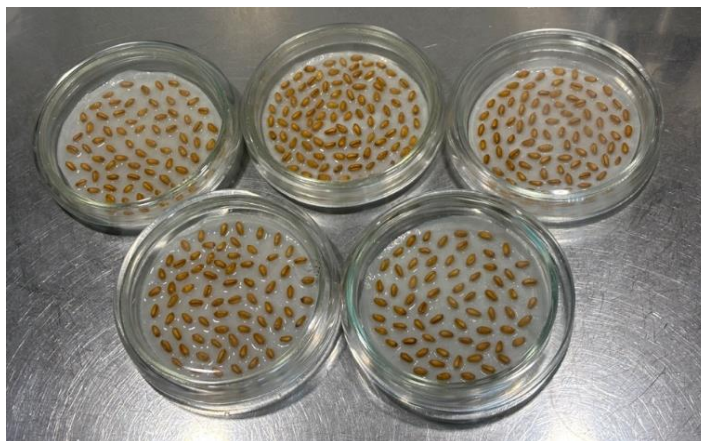


Структуры соединения **5a** и продуктов конкурирующих реакций с **7** в настоящее время выясняется.

Биологическую активность полученных соединений (**3a-c**, **4a-c** и **6a-c**) проводили на семенах мягкой пшеницы, подвергнутых химической стерилизации, с предварительным проращиванием в течение 1 сут. (рис. 9).



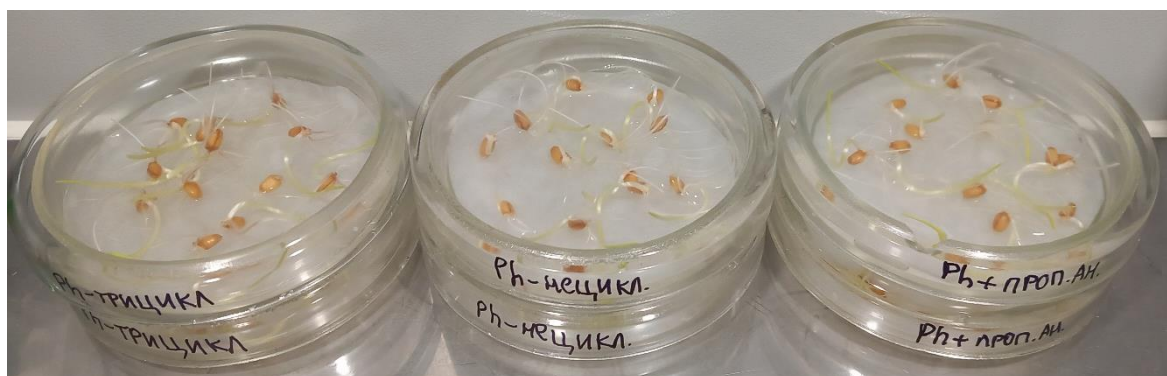
a



б



в



г

Рисунок 9 – Подготовительные этапы эксперимента: очистка от поверхностных загрязнений (а), проклёвывание (б), заложенные на проращивание отобранные семена (в), зёрна пшеницы на 3-и сутки после проращивания в растворах исследуемых веществ **3а-с**, **4а-с** и **6а-с**

Результаты изучения ростостимулирующей активности бензоимидазольных производных **3а-с**, **4а-с** и **6а-с** на семенах мягкой пшеницы показали, что наибольшую эффективность по сравнению с контролем (водой) и препаратом сравнения (ИУК) продемонстрировал фенилзамещённый трициклический бензопирролоимидазолон **3а** (рис. 10). Действие **3а** превзошло препарат сравнения ИУК примерно на 15% по длине корня и на 47% по длине проростка. По сравнению с контролем (водой) прирост длины корня составил около 20%, а длины проростка — почти 77% (табл. 5). Другие производные, такие как трициклический **3с** и нециклический **4а**, также показали хорошие результаты,

обеспечивая удлинение как корней, так и проростков выше или на уровне ИУК.

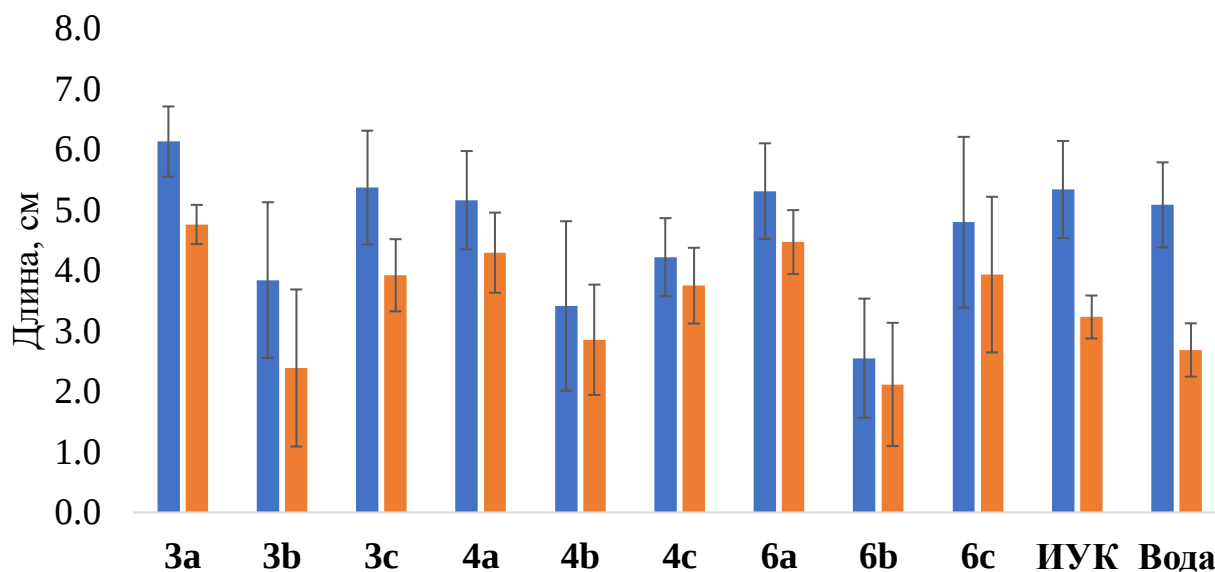


Рисунок 10 – Средние длины основного корня и coleoptile трёхсуточных проростков пшеницы (см) при действии синтезированных соединений **3a-c**, **4a-c** и **6a-c**

При сравнении ростостимулирующей активности бензоимидазольных производных на семенах мягкой пшеницы выявлено, что эффективность соединений зависит как от структуры молекулы (циклическая или нециклическая форма), так и от стерического объёма бокового заместителя и объёма молекулы в целом (пропионированная молекула стерически более объёмна, по сравнению с исходной непропионированной).

Таблица 5. Влияние синтезированных соединений **3a-c**, **4a-c** и **6a-c** на длины основного корня и coleoptilya (среднее значение $\pm$ доверительный интервал) трёхсуточных проростков пшеницы, см и % от препарата сравнения – ИУК

Соединение	Длина корня	Длина проростка	Длина корня (% от ИУК)	Длина проростка (% от ИУК)	Длина корня (% от воды)	Длина проростка (% от воды)
3a	6.1 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.3	14.8	47.3	20.6	77.3
3b	3.8 $\pm$ 1.3	2.4 $\pm$ 1.3	-28.1	-26.1	-24.5	-11.1
3c	5.4 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 0.6	0.6	21.4	5.6	46.0
4a	5.2 $\pm$ 0.8	4.3 $\pm$ 0.7	-3.3	32.9	1.5	59.9
4b	3.4 $\pm$ 1.4	2.9 $\pm$ 0.9	-36.1	-11.6	-32.9	6.3
4c	4.2 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.6	-21.0	16.0	-17.0	39.6
6a	5.3 $\pm$ 0.8	4.5 $\pm$ 0.5	-0.5	38.3	4.5	66.4
6b	2.6 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 1.0	-52.3	-34.5	-49.9	-21.2
6c	4.8 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 1.3	-10.1	21.7	-5.6	46.4
ИУК	5.3 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.4	0.0	0.0	5.0	20.3
Вода	5.1 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.4	-4.8	-16.9	0.0	0.0

Снижение активности отмечается при переходе от фенильной к *n*-толильной группе, чей заместитель обладает несколько большим стерическим объёмом. Трициклический *n*-толильный гомолог **3c** оказался примерно на 12% менее эффективен фенильного **3a** в отношении корневой системы и почти на 18% — по длине проростка. Тем не менее, он демонстрирует ростостимулирующее действие, превосходя показатели воды на 5% по корню и на 46% по проростку.

Наименее активными оказались производные с *n*-толильным заместителем, обладающим существенным стерическим объёмом. В нециклической пропионированной форме **6b** они показали снижение длины корня и проростка на 52% и 34% соответственно по сравнению с ИУК и уступали контрольным образцам (вода) на 50% по длине корня и 21% — проростка. Это указывает на существенное угнетение роста при наличии объемного *n*-толильного заместителя.

Таким образом, снижение роста растений однозначно коррелирует с увеличением стерического объёма как бокового заместителя, так и молекулы в целом при введении пропионированного фрагмента по бензоимидазольному кольцу. Фенильные аналоги, особенно в трициклической форме, проявляют наибольшую активность, в то время как стерически более объёмные 4-хлорфенильные демонстрируют выраженный меньший эффект, а стерически загруженные *n*-толильные производные, особенно в нециклической пропионированной форме, оказывают слабо выраженное положительное или даже ингибирующее действие. Эти закономерности иллюстрируют важность как пространственных, так и электронных факторов в проявлении биологической активности производных бензоимидазола.

ВЫВОДЫ

1. На основе 3-(бензоимидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-онов в условиях ПЭГ-400 с водой были получены 3-(1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-оны.
2. Нагревание 3-(бензоимидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-онов в пропионовом ангидрид происходит ацилирование по атому азота бензимидазольного фрагмента с образованием 1-арил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-1-онов
3. Взаимодействие 3-(1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом в безводном ацетоне приводит, помимо целевого 1-фенил-3*H*-бензо[d]пирроло[1,2-*a*]имидазола, к появлению продуктов конкурирующих реакций образующейся в ходе дегидратации дициклогексилмочевины, выступающей в качестве нуклеофила.
4. Изучено строение полученных веществ с использованием спектральных методов и РСА.
5. С точки зрения ростостимулирующей активности, наличие трициклической системы и стерическая компактность бокового ароматического заместителя бензоимидазольных производных положительно влияют на увеличение длин корней и проростков мягкой пшеницы на ранних этапах всхода.

Список публикаций

1. **Калашникова А.В. (Егорова А.В.)**, Биккулова Э.Р., Скляр А.Е., Гринёв В.С. Взаимодействие замещённых бензопирролоимида-золонов с этоксиметиленцианоацетатом. Участие представлено в форме стендового доклада на ежегодной студенческой научной конференции 25 апреля 2024г.
2. Черкасова Е.А., Куренкова Д.Х., **Егорова А.В.**, Мажукина О.А., Егорова А.Ю. Применение методов машинного обучения при изучении ИК-спектров в образовательном процессе // Информационные технологии в образовании. - 2024. - №7. - С. 330-333.
3. **Егорова, А. В.**, Цимбаленко, В. Д., Скляр, А. Е. 3-(БЕНЗОИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-1-АРИЛПРОПАН-1-ОНЫ В РЕАКЦИЯХ ДЕГИДРАТАЦИИ / А. В. Егорова, В. Д. Цимбаленко, А. Е. Скляр // Достижения молодых ученых: химические науки: сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа, 22 –23 мая 2025 г.— С. 91-93.