

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез, пространственное строение конформационногибких 3,3'-
(алкандиил)-бис(2-фенилдигидроимидазол)ов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Лобанковой Анастасии Алексеевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент к.х.н.
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.С. Гринёв
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2023

Актуальность и цель работы. 3,3'-(Алкандиил)-бис(2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он)ы представляют интерес не только с точки зрения своего химического строения, но и с точки зрения свойств их N-алкилированных производных. Они представляют собой класс биогенных четвертичных аммонийных соединений (ЧАС), обладающих антисептическими и дезинфицирующими свойствами, особо актуальными за последние несколько лет. Существует большое разнообразие структур данных соединений: моно-ЧАС, бис-ЧАС, поли-ЧАС и мульти-ЧАС. Бис-структуры ЧАС, представляющие собой подкласс синтетических амфифилов, содержащие один или два катионных атома азота (фрагмент головки или ядра), «спейсер» или «линкер», связывающий их, и два липофильных алкильных заместителя («хвосты»), отходящих от гетероциклов – «головок».

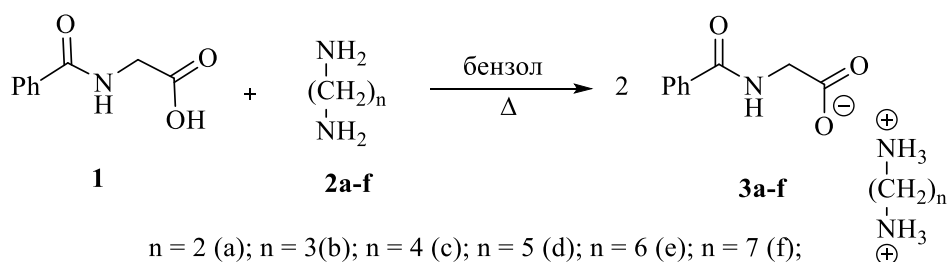
ЧАС, как правило, проявляют стабильность и растворимость в воде. Противоион, входящий в состав этих структур, оказывает воздействие на растворимость биоцида, не влияя при этом на биологическую активность. Большинство зарегистрированных ЧАС в качестве анионов содержат хлориды или бромиды. Благодаря своей амфифильной природе ЧАС способны образовывать мицеллы.

«Хвосты» в структуре ЧАС являются сильным индуктором биологического действие против патогенных микроорганизмов. Варьируя длинами, природой «спейсера» и «хвостов» данных структур, возможно получение соединений с различными видами и степенью выраженности биологической активности.

Исходя из этого, **цель** данной работы заключалась в изучении химического поведения гиппуровой кислоты с диаминами алициклического ряда, разработка препаративных аспектов синтеза веществ на основе гиппуратов алкан-1,n-диаммония, предшествующих четвертичным аммониевым соединениям и комплексное изучение химического состава и строения всех вновь полученных соединений.

Основное содержание работы

Взаимодействия гиппуровой кислоты с терминальными диаминами алифатического ряда начались с изучения оптимальных условий синтеза.



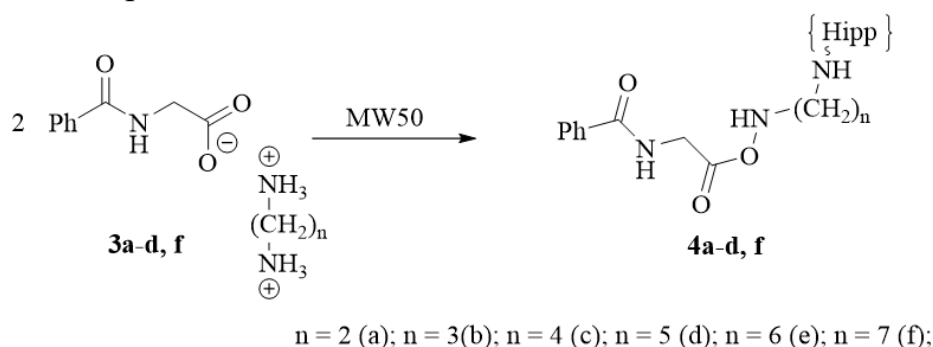
Следует отметить, что в качестве растворителя для протекания синтеза гиппуровой кислоты с терминальными диаминами алифатического ряда наилучшие выходы, более короткое время реакции и простота высушивания дает использование неполярного растворителя – бензола.

После оптимизации был получен и охарактеризован ряд гиппуратов алкилдиаммония, – хорошо растворимых в воде и нерастворимых в неполярных растворителях, благодаря чему возможно их количественное выделение из среды бензола.

Строение полученных солей было доказано с помощью ^1H ЯМР и ИК-спектроскопий. На ЯМР ^1H спектре соединения **3b** содержатся сигналы метиленового звена фрагмента гиппуровой кислоты при 3.94 м.д., а также мультиплеты при 3.11-2.02 м.д. метиленовых групп фрагментов диаминов. В области слабого поля при 7.81-7.51 м.д. наблюдаются мультиплеты фенильного кольца гиппуровой кислоты. Стехиометрия солей (**3a-f**) была окончательно установлена методом РСА одного из представителей (**3b**).

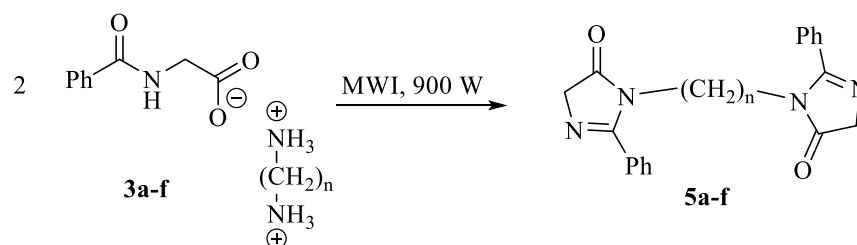
Любопытно, что соли ди(4-оксо-4-арил)бутаноатов алкан-1, n-диаммония оказались неустойчивыми и со временем, при хранении, переходили в амиды, что было доказано спектрально, а гиппураты алкилдиаммония, напротив, устойчивы.

Продуктами реакции в контролируемых условиях реактора герметичных сосудов MW50 при температурах близких к $T_{пл}$ солей при дегидратации являются амиды (**4a-d,f**), нерастворимые в воде, но ограниченно растворимые в малополярных растворителях. Структура полученных амидов была доказана с помощью ИК спектроскопии.



С целью получения продуктов превращения солей гетероциклического строения, нами был изменён подход к активации реакции. Выбор микроволнового (МВ) воздействия (на схемах MWI) был сделан неслучайно, так как исходные соли (**3a-f**) и молекулы воды представляют собой диполи, а электромагнитные волны СВЧ диапазона хорошо подходят для сообщения дополнительной энергии для преодоления активационного барьера. Таким образом, происходит образование новых, ранее неизвестных веществ.

Установлено, что момент эксперимента, в который происходит добавление воды, по-видимому, выполняющей роль катализатора процесса, оказался чрезвычайно важным, в связи с чем была выявлена особенность: при добавлении воды в соль с последующим облучением удалось выделить и охарактеризовать лишь бис-имидазолы с длиной углеводородного цепи $n \geq 4$; бис-имидазолы с $n \leq 3$ получают именно при добавлении воды в предварительно разогретую и подверженную микроволновому облучению (MWI) соль с последующим непродолжительным воздействием микроволн. Само превращение протекало при оптимальной мощности 900 Вт и соответствовало сначала прогреванию реакционной смеси в течение 15 мин., затем после добавления нескольких капель дистиллированной воды и наблюдения появления окраски, смесь снова подвергалась микроволновому излучению в течение 2 мин. с образованием ранее неизвестного продукта (**5a-f**).



$n = 2$ (a); $n = 3$ (b); $n = 4$ (c); $n = 5$ (d); $n = 6$ (e); $n = 7$ (f);

Строение продуктов (**5a-f**) установлено на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии с привлечением двумерных методов COSY, HSQC и HMBC. Согласно спектральным данным, они представляет собой ряд 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)ов с различной длиной алкильной цепи.

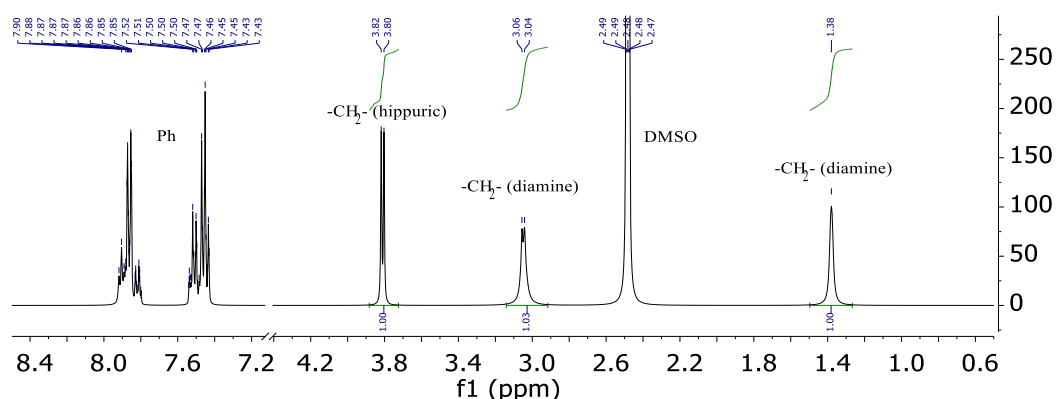


Рисунок 1 – ЯМР ^1H спектр 3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(2-фенил-5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)а (**5c**), (растворитель ДМСО- d_6)

Так, в ЯМР ^1H спектре соединения **5c** присутствуют дублет протонов метильной группы фрагмента гипшуровой кислоты при 3.73–3.88 м.д., при 1.38 м.д. наблюдается синглет и при 3.04–3.06 м.д. наблюдается дублет протонов,

соответствующих фрагменту алифатического диамина. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7.43-7.54 м.д. и 7.80-7.92 м.д.

Соотношение интегральных интенсивностей мультиплетов, отнесенных к метиленовым звеньям фрагментов диамина и имидазолоновых колец, составило 1 : 1 : 1, что отвечает предложенной бис-структуре. В спектре ^1H - ^1H COSY молекулы 3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)а **5c** обнаруживаются корреляции протонов связанной с гетероатомом имидазолонового кольца -CH₂- группы «спейсера» с ароматическими протонами фенильного заместителя при 3.05/7.89 м.д. Кросс-пики протонов более удалённого от гетероцикла метиленового звена с протонами фенильного кольца обнаруживаются с существенно меньшей интенсивностью, а уже γ -звено аналогичных корреляций не обнаруживает совсем. Отсутствие корреляций γ -метиленового звена с протонами бензольного кольца служит доказательством бис-структуры полученных соединений (рис. 2).

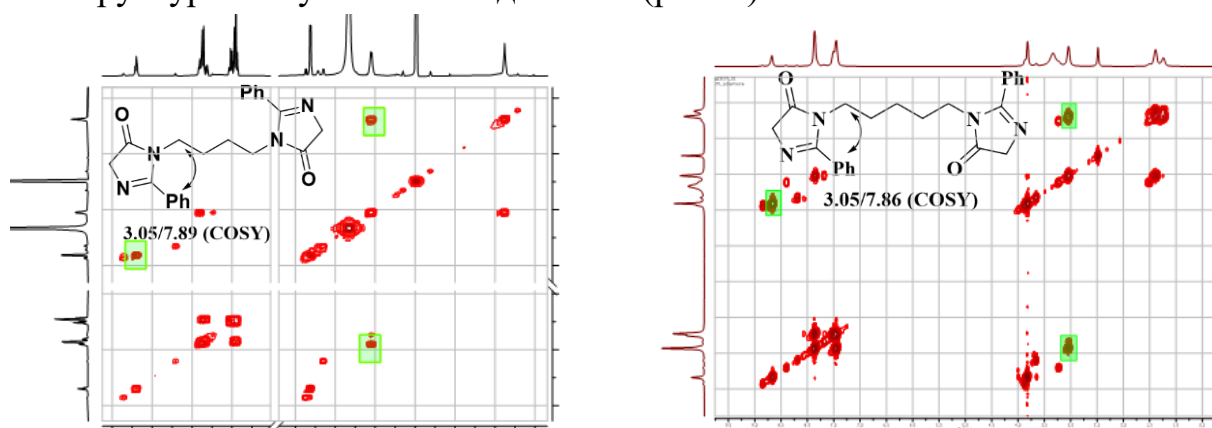


Рисунок 2 – ЯМР ^1H - ^1H COSY спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазолона **5c** и 3,3'-(пентан-1,5-диил)бисимидазолона **5d**, (растворитель ДМСО-*d*₆).

Ключевые корреляции отмечены цветом

Однако ряд оригинальных статей содержит сведения, что в спектрах ^1H - ^1H COSY жестких циклических терпенов можно наблюдать множество дальнедействующих корреляций ядер. Пары ядер могут быть либо близки в пространстве, что называется взаимодействием «сквозь пространство», либо соединены путем зигзагообразных связей алкильных цепей. Важно наличие определенных стереоспецифических отношений между сопряженными взаимодействующими группами. В жестких структурах, имеющих в своем составе С-С и С-Н связи с плоским зигзагообразным расположением наблюдается данный эффект за счет частичного перекрытия атомных орбиталей близкорасположенных атомов водорода (рис.3) Стереоспецифические критерии выполняются, если, во-первых, связи Н-С не параллельны друг другу и, во-вторых, если расстояние между связанными протонами не более, как правило, 2.25–2.40 Å.

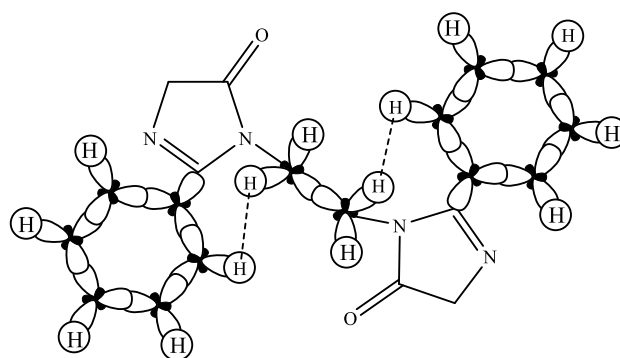


Рисунок 3 – Орбитальная интерпретация эффекта передачи когерентности «через пространство» в эксперименте COSY на примере 3,3'-(этан-1,2-диил)бисимидазолона **5a**

С целью комплексного изучения строения и химических свойств вновь полученных соединений, в том числе и пространственного строения, а также подтверждения нашей интерпретации ЯМР спектров, были проведены квантовохимические расчеты молекул 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов (**5a-f**). Расчёты проводились с помощью теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d,p). Моделирование проводилось в двух программных пакетах – PC GAMESS/Firefly и Gaussian 09.

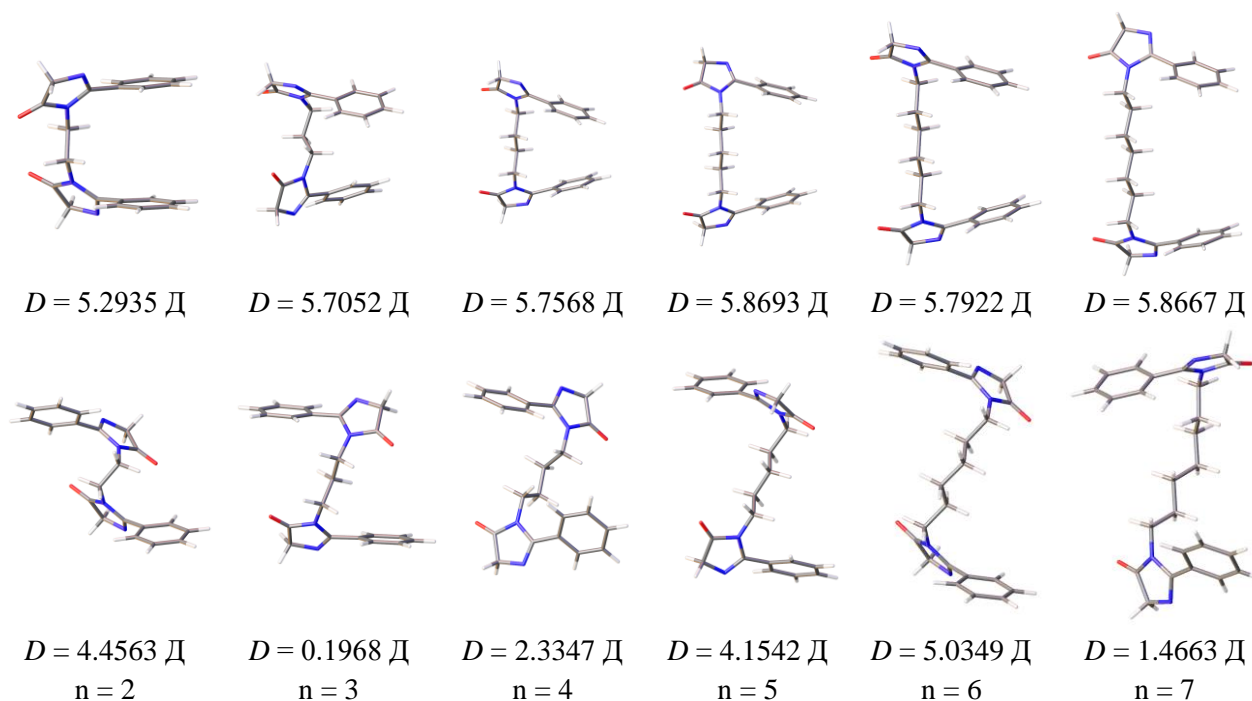


Рисунок 4 – Оптимизированные структуры конформаций 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов с двумя вариантами расположения колец (сверху ряд – сонаправленное расположение, снизу ряд – антинаправленное) и их расчётные значения дипольных моментов (в Дебаях)

Использование алгоритма оптимизации Gaussian 09 позволило в

результате получить неплоские структуры, в гессианах которых мнимые частоты отсутствовали. Первоначально были получены структуры преимущественно с сонаправленным расположением колец за исключением бисимидазолон **5b**, антинаправленное расположение колец которого сподвигло нас исследовать оба варианта конформаций для каждого представителя ряда **5**. Данные оптимизированные неплоские структуры были использованы нами для дальнейшего анализа (рис. 4). Можно отметить, что, по-видимому, в качестве важного стабилизирующего фактора для молекул 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов (**5a-f**) является π - π взаимодействия колец, поскольку нельзя не отметить тенденцию энергетической выгоды молекул с сонаправленными фенильными заместителями относительно усреднённой плоскости, в которой лежат атомы углерода метиленовых звеньев «спейсера» бис-имидазолонов. Конформеры с антинаправленными заместителями демонстрируют, в целом, меньшую полярность (минимальный дипольный момент отмечен для **5b**). Однако с увеличением длины «спейсера» энергетический выигрыш от π - π взаимодействия колец драматически падает уже начиная с $n = 3$, что иллюстрируется незначительной разницей в энергиях конформеров (менее 1 ккал/моль).

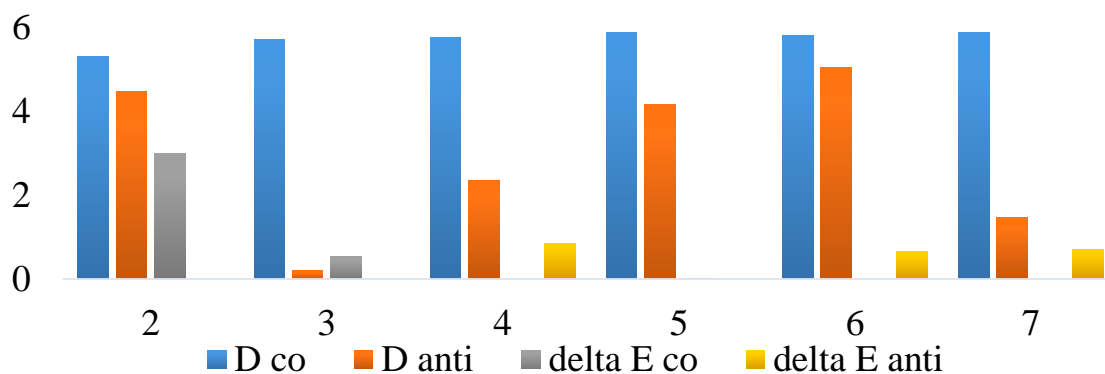


Рисунок 5 – Сравнение дипольных моментов (в Дебаях) и относительных (от минимального из двух конформеров) энергий (в ккал/моль) конформеров 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов с двумя вариантами расположения колец

Наибольшей разницей дипольных моментов конформеров обладает 3,3'-(пропан-1,3-диил)бисимидазолон **5b**, значение которого для антинаправленного расположения колец незначительно отличается от нуля и приблизительно составляет 0.20 Д.

Таблица 2. Избранные геометрические параметры квантовохимических моделей 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов

Размер «спейсера»	Расстояние - α -CH ₂ - / Ph, Å	Расстояние - β -CH ₂ - / Ph, Å	Межцентроидное расстояние Ph-Ph, Å	Угол Ph/Ph (twist/fold), °	Угол имид./имид. (twist/fold), °
n = 2	2.242/2.243	4.482/4.486	5.584	13.97/4.05	46.92/98.17
n = 3	2.132/2.132	3.516/3.516	8.370	6.44/5.65	51.28/84.43
n = 4	2.144/2.144	3.662/3.663	6.272	113.59/145.19	28.95/53.05
n = 5	2.158/2.157	3.766/3.767	7.189	179.92/28.74	179.91/94.24
n = 6	2.151/2.152	3.720/3.722	8.703	85.78/31.41	26.29/42.23
n = 7	2.156/2.156	3.761/3.763	9.746	0.12/151.09	0.07/85.79

В целом, основные геометрические параметры (валентные углы и длины связей) лежат в пределах нормальных значений, и каких-либо напряжений молекулы 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов не обнаруживают. Несколько выпадающее значение межцентроидного расстояния фенильных колец для 3,3'-(пропан-1,3-диил)бисимидазолона **5b** связано с проявившимся в минимизированной по энергии структуре отсутствием π - π взаимодействия колец.

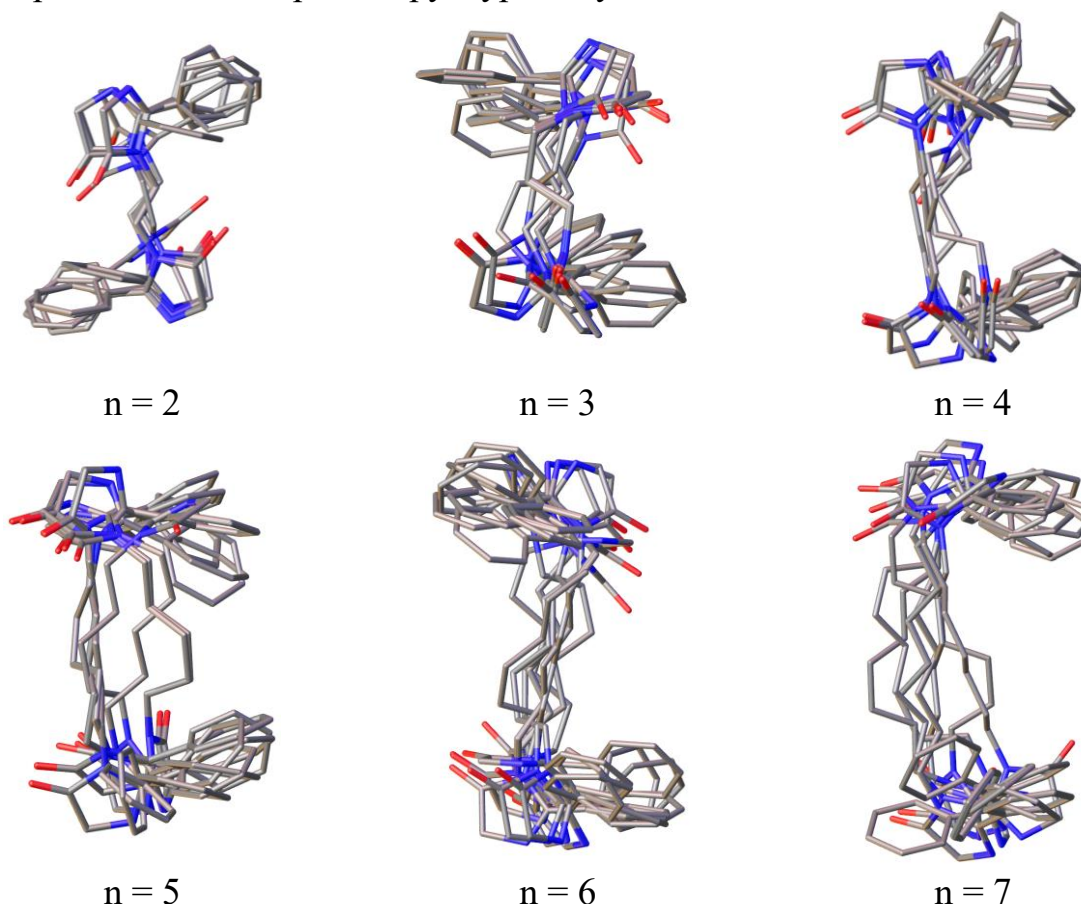


Рисунок 6 – Суперпозиция 10 наиболее стабильных конформаций соединений с количеством метиленовых звеньев в «спейсере» от 2 до 7

Изучение конформационных возможностей синтезированных соединений важно и с точки зрения связей структура-свойства (SAR). Предпосылками к

этому послужили наличие в молекулах соединений нескольких метиленовых звеньев, а также бокового ароматического заместителя, способного вращаться вокруг простой С–С связи, что определяет их широкие конформационные возможности, и как следствие, потенциально высокое сродство к широкому кругу рецепторов.

Среди конформеров 3,3'-(алкан-1,п-диил)бисимидазолонов (**5a-f**) вследствие гибкости полиметиленового фрагмента фенильные кольца могут принимать различные взаимные расположения, при этом наблюдается отчётливая тенденция образования π - π взаимодействий колец, причём в ряде конформеров они могут располагаться не компланарно, а под некоторым углом друг к другу, что однако, как известно, не исключает возможность проявления такого π - π связывания.

Можно отметить также, что у ряда алкандиилбисимидазолонов анти-направленное расположение колец более предпочтительно (при $n = 2, 3$ и 6), в то время как у остальных представителей ряда наблюдается выраженная тенденция к сонаправленности фенильных колец. Следует отметить, что не наблюдается ни у одного из представителей ряда конформаций, в которых стали бы возможными сближения протонов γ -метиленовых звеньев или более удалённых с фенильными кольцами, что находится в согласии с отсутствием корреляций в двумерных спектрах ЯМР COSY.

В результате проведенного анализа массива данных оказалось, что вне зависимости от длины алкильной цепи среднее расстояние между протонами ароматического кольца и протонами фрагмента диамина в α -положении 2.050 Å, и в β -положении 3.620 Å в пространстве согласуется с полученными данными по двумерным экспериментам ЯМР, в которых наблюдались эти дальнедействующие корреляции, подтверждающие взаимодействие протонов через пространство.



Рисунок 7 – Средние значения межатомных расстояний Ph- α CH₂ и Ph- β CH₂ (Å) конформеров **5a-f**

В спектрах НМВС (рис. 8) также наблюдаются кросс-пики при 3.81/166.9 м.д. у соединения **86c** и 3.81/167.22 м.д. у соединения **5f**, позволяющие полагать о пространственной сближенности атомов углерода и азота, что соответствует

предложенным нами структурам и их пространственному строению.

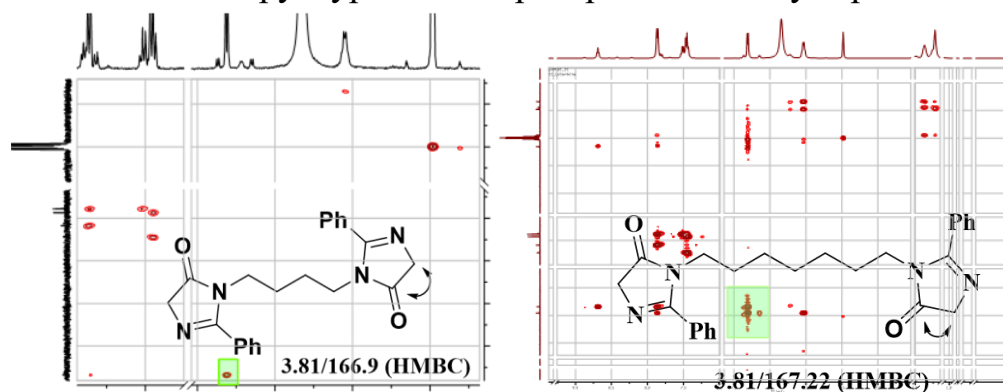


Рисунок 8 – ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазолон **5c** и 3,3'-(гептан-1,7-диил)бисимидазолон **5f**, (растворитель ДМСО- d_6).

Ключевые корреляции отмечены цветом

Таким образом, с помощью активации дигиппуратов алкан-1, n-диаммония излучением СВЧ-диапазона и экспериментально подобранной схеме превращения в присутствии каталитических количеств воды удалось выделить с хорошими выходами продукты двойной гетероциклизации – алкандиил-бис(фенилдигидроимидазолон), спектрально их охарактеризовать, установить некоторые особенности их пространственного строения, конформационного потенциала, а также выявить характерные особенности строения и их влияние на спектральные характеристики, в частности, в двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

ВЫВОДЫ

1. При микроволновом воздействии на гиппураты алкилдиаммония происходит более глубокое, по сравнению с ранее предложенным синтезом в реакторе в герметичном сосуде при температуре плавления, протекание реакции с образованием бис-имидазолонов, являющихся перспективными предшественниками четвертичных аммонийных соединений.
2. Строение полученных соединений были доказаны с помощью ИК и ЯМР спектроскопии с привлечением двумерных методов HMBC, HSQC и COSY.
3. Квантовохимическими расчетами молекул 3,3'-(алкан-1,п-диил)бисимидазолонов установлены основные геометрические параметры молекул и изучен их конформационный потенциал.
4. Полученные расчетные данные находятся в согласии с экспериментально наблюдаемыми спектральными характеристиками синтезированных молекул 3,3'-(алкан-1,п-диил)бисимидазолонов, подтверждая не только их структуру, но и пространственное строение.

Список публикаций

1. Лобанкова А.А., Линькова Е.И. Синтез производных бензопирролооксазинонов /А.А. Лобанкова, Е.И. Линькова // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», Москва 12-23 апреля 2021 г. – С. 635. Участие представлено в форме стендового доклада и тезисов.
2. Лобанкова А.А., Заикина А.Е., Фролова Е.П., Линькова Е.И., Гринёв В.С. Синтез и расчет молекулярных физико-химических свойств азосоединений на основе бензопирролооксазолтионов / А.А. Лобанкова [и др.] // Научные исследования студентов Саратовского государственного университета : материалы итоговой студенческой научной конференции. – Саратов : Издательство Саратовского университета. - 2021. - С. 20-22. Участие представлено в форме стендового доклада и тезисов.
3. Лобанкова А.А., Гринёв В.С. Сравнение термического и микроволнового воздействия на гиппураты алкилдиаммония – поиск пути к новым имидазодиазаалканонам / А.А. Лобанкова, В.С. Гринёв // Научные исследования студентов Саратовского государственного университета : материалы итоговой студенческой научной конференции. – Саратов : Издательство Саратовского университета. - 2022. - С. 26-28. Участие представлено в форме устного доклада (диплом III степени) и тезисов.
4. Лобанкова А.А., Гринёв В.С. Влияние температурного режима на реакции взаимодействия гиппуровой кислоты с диаминами алифатического ряда и с её солями / А.А. Лобанкова, В.С. Гринёв // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции - 2022. - С. 54-55. Участие представлено в форме устного доклада (диплом III степени) и тезисов.
5. Лобанкова А.А., Гринёв В.С. 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)ы как универсальные предшественники четвертичных аммонийных соединений //XI Международная on-line постерная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука без границ», Тобольск 5-10 декабря 2022 г. Участие предоставлено в виде стендового доклада.
6. Лобанкова А.А., Гринёв В.С. Алкандиил-бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)ы как перспективные предшественники четвертичных аммонийных соединений. Участие представлено в форме устного доклада на ежегодной студенческой научной конференции 21 апреля 2023г.
7. Лобанкова А.А., Гринёв В.С. Синтез 3,3'-(алкандиил)-бис(фенилдигидроимидазолон)ов с помощью СВЧ - излучения / А.А. Лобанкова, В.С. Гринёв

// Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник статей десятой Всероссийской научной школы-семинара / под ред. проф. Ал. В. Скрипаля. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник». - 2023. - С. 360-363. Участие представлено в форме устного доклада и тезисов.