

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

Кафедра органической и биорганической химии

**Реакции гиппуровой кислоты с терминальными
алифатическими диаминами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Чернобровкиной Ксении Сергеевны

Научный руководитель:

д.х.н., профессор

А.Ю. Егорова

подпись, дата

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

подпись, дата

Саратов 2021 г.

Введение

Центральное положение в современной синтетической органической химии занимают исследования, связанные с развитием методов направленного синтеза сложных органических молекул с целью получения физиологически активных веществ с избирательным действием. В связи с постоянно возрастающей потребностью получения новых биологически активных соединений, изучение химических свойств реакционноспособных субстратов на основе азотсодержащих гетероциклических соединений является одной из актуальных задач современной синтетической органической химии. К числу таких реакционноспособных субстратов следует отнести бициклические структуры на основе имидазола.

Объем и структура бакалаврской работы

Работа состоит из введения, 3 глав (1 глава - обзор литературы по теме исследования, 2 глава - цель исследования и обсуждения результатов, 3 глава - экспериментальная часть), выводов и списка литературы из 20 наименований. Работа изложена на 41 странице, включает 12 рисунков, 3 схемы и 5 таблиц.

Основное содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы бакалаврской работы.

В **первой главе** представлен обзор научных работ, посвящённых гиппуровой кислоте, ее реакционной способности и реакционной способности N,N-бинуклеофилов в общем.

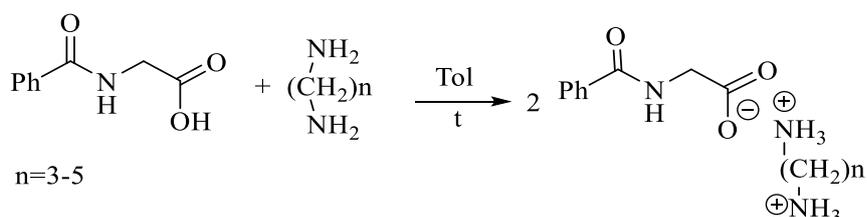
Во **второй главе** сформулирована цель работы, и обсуждаются результаты реакции исходной гиппуровой кислоты с терминальными алифатическими диаминами, а так же строение и свойства полученных соединений.

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии были подробно изучены реакции 4-арилзамещённых 4-оксобутановых кислот и их внутренних циклических эфиров – 3*H*-фуран-2-онов- с бинуклеофильными реагентами, в результате которых был получен ряд би- и трициклических соединений. Настоящая работа является развитием систематических исследований в этой области. В качестве синтона использовалась гиппуровая кислота.

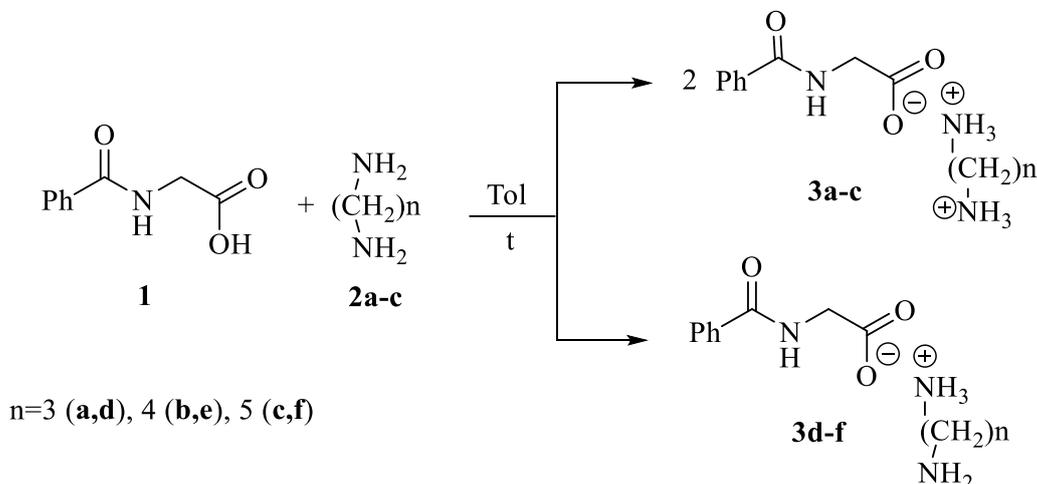
Наличие в структуре гиппуровой кислоты амидной аминогруппы, по сравнению с 4-фенил-4-оксобутановой кислотой, позволяет ожидать отличия в реакционной способности данного субстрата с бинуклеофилами различного строения и, в результате, получения перспективных гетероциклических соединений.

Синтез солей на основе гиппуровой кислоты

В качестве исходных соединений использовались гиппуровая кислота и терминальные алифатические диамины **2a-c** с различной длиной углеводородной цепи. Реакция осуществляется при соотношении реагентов 1:1, при 110-115°C в растворе толуола около 2 часов.



Учитывая, что исходные диамины имеют в своем строении две эквивалентные по нуклеофильности аминогруппы, можно было ожидать два возможных пути ее протекания, приводящих к образованию средних **3a-c** или основных **3d-f** солей гиппуровой кислоты.



Доказательства состава и строения продуктов реакции были получены на основании данных физико-химических методов исследования, а именно, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а так же РСА.

Спектры ЯМР ^1H содержат сигналы метиленового звена фрагмента гиппуровой кислоты при 3.93-4.00 м.д., а также мультиплеты метиленовых групп фрагментов диаминов при 3.09-1.32 м.д.. При этом наблюдается вырожденные сигналы вследствие одинакового близкого окружения алифатических групп, по сравнению со спектрами соответствующих амидов, в которых метиленовые группы оказываются близки к неэквивалентным аминогруппам. Фенильное кольцо гиппуровой кислоты демонстрирует мультиплеты в области слабого поля при 7.84-7.50 м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3a-c** содержат смещённые в слабое поле сигналы метиленового звена гиппуровой кислоты при 46.46-46.49 м.д. Отмечены все сигналы метиленовых групп фрагментов диаминов при 41.54-25.17 м.д. и ароматических атомов углерода при 136.28-129.80 м.д.

Кроме того, ЯМР ^{13}C спектры **3a-c** содержат два разных сигнала карбонильных атомов углерода при 172.95-173.61 и 179.38-179.54 м.д., первый из которых соответствует карбоксильной, а второй – амидной группам гиппуровой кислоты.

Окончательные выводы о строении полученных соединений же были сделаны на основе данных рентгеноструктурного анализа, полученных для бензоилглицината (гиппурата) пропан-1,3-диаммония **3a**, которые подтвердили спектральные данные.

Так, асимметрическая ячейка содержит два аниона гиппуровой кислоты и двухзарядный катион пропан-1,3-диаммония, связанные помимо электростатических сил водородными связями, за счет которых и происходит упаковка молекул.

Катион пропан-1,3-диаммония с одной стороны связан с тремя разными анионами гиппуровой кислоты (за счет образования О-Н связей), а с другой – с двумя, так как одна из аминогрупп в катионе расположена под углом по отношению к его углеродному скелету. Анион гиппуровой кислоты же, за счет кислорода в амидной и карбоксильной группах, а так же атому азота в той же амидной группе, может быть связан как с катионом пропан-1,3-диаммония, так и с другими анионами гиппуровой кислоты.

Так же, исходя из данных, приведенных в таблицах 1 и 2, можно заметить, что большинство связей в **3a** заметно короче своих стандартных значений.

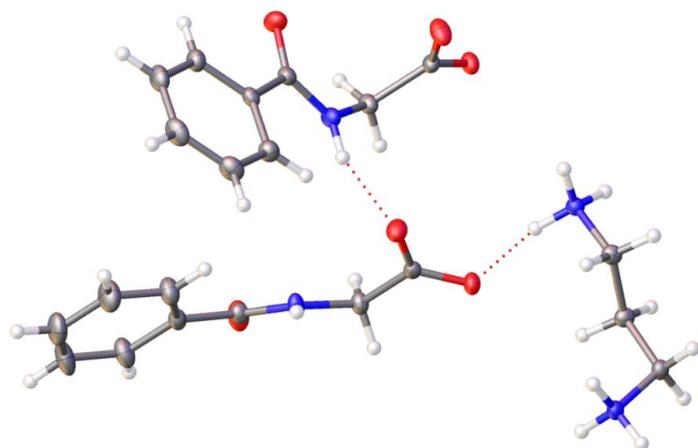


Рисунок 7. Содержимое асимметрической ячейки бензоилглицината пропан-1,3-диаммония (**3a**).

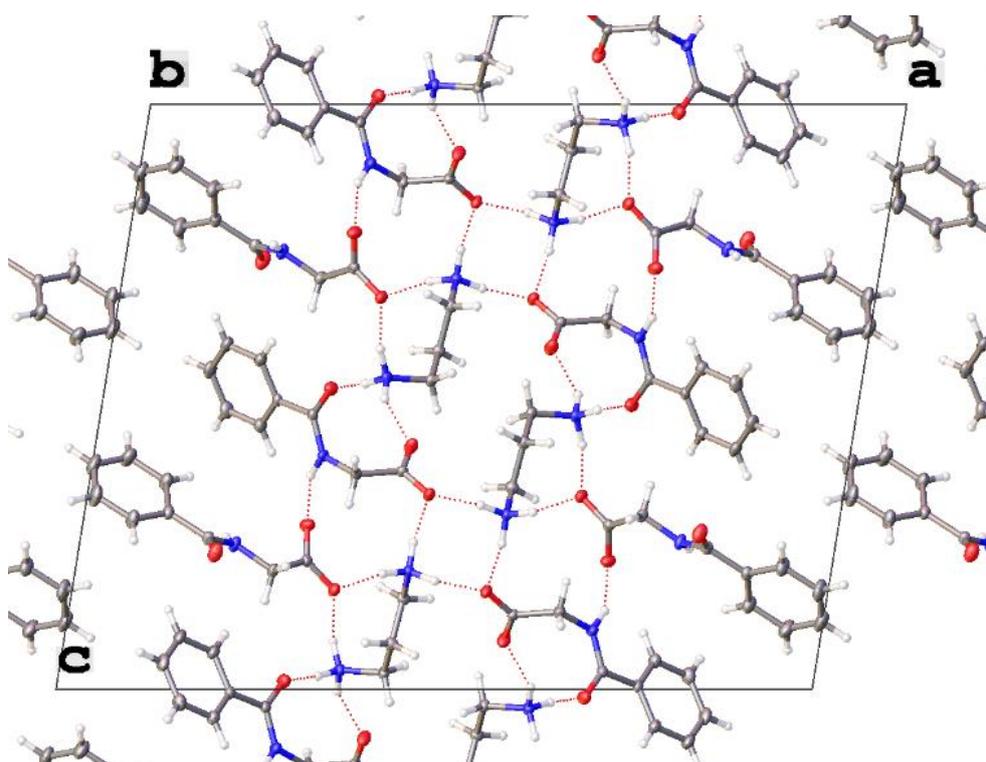


Рисунок 8. Фрагменты структуры бензоилглицината пропан-1,3-диаммония, кристаллографическое направление b

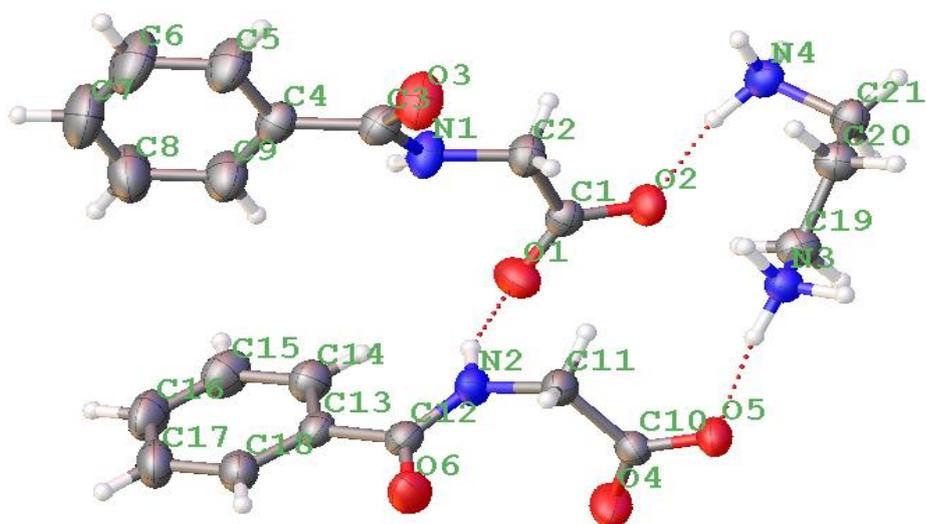


Рисунок 9. Нумерация атомов в бензоилглицините пропан-1,3-диаммония (3а).

Таблица 1. Геометрические параметры аниона гиппуровой кислоты.

Связь	Длина связи, Å	Угол	Величина угла,
C1-C2	1.516	N1-C2-H2	109.057
C3-C4	1.498	O1-C1-O2	124.1
C3-O3	1.224	O2-C1-C2	115.49
O1-C1	1.231	C2-C1-O1	120.33
N1-C3	1.334	C2-C1-N1	67.28
N1-C2	1.449	C1-C2-H2	109.03
N1-H1	0.905	C2-N1-H1	116.7
C2-H2	0.970	N1-C2-C3	121.74
C1-O2	1.273	C3-N1-H1	119.9
		N1-C3-O3	122.28
		O3-C3-C4	120.40

Таблица 2. Геометрические параметры катиона пропан-1,3-диаммония.

Связь	Длина связи, Å	Угол	Величина угла, °
C19-C20	1.502	C19-C20-C21	65.84
C20-C21	1.516	N4-C20-C21	66.37
N4-C21	1.489	C21-N4-H4	107.2
N4-H4	0.95		

Так же, на основании имеющихся литературных данных, мы можем сравнить исходную гиппуровую кислоту и полученный гиппурат по ряду параметров:

Параметр молекулы	3а	Гиппуровая кислота
a	23.481	10.586
b	5.0283	9.123
c	18.520	8.880

α	90	90
β	99,13	90
γ	90	90
z	4	4
V	2158.9	857.6

Так же , для структур гиппуровой кислоты и ее аниона, входящего в состав **3a** , было рассчитано наименьшее среднеквадратическое отклонение (RMSD), которое составило 0,181 Å.

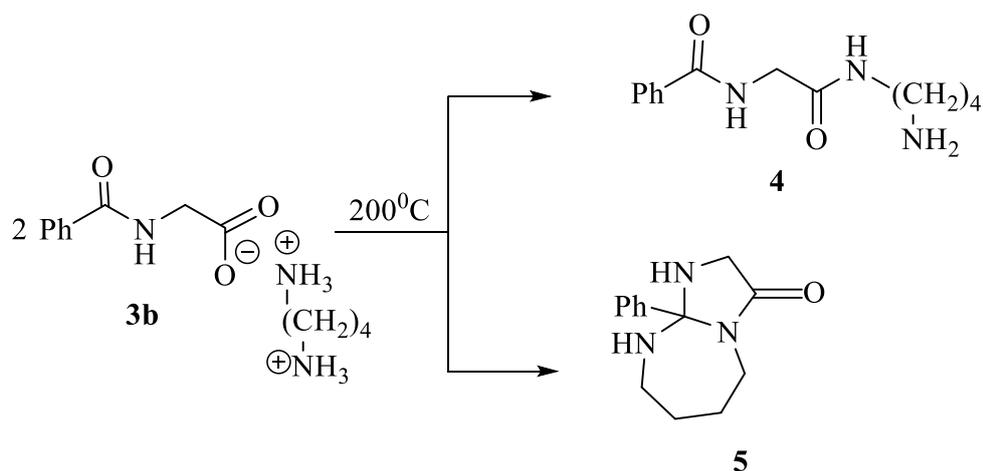
Таким образом, на основании полученных данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а так же РСА, можно сделать вывод , что синтезированные в ходе описанной реакции соединения являются средними солями и представляют собой аминоалкиламмониевые гиппураты, образующиеся с количественным выходом до 90%.

Синтез бициклических соединений на основе полученных гиппуратов

Особый интерес представляют полигетероциклы , полученные в результате гетероциклизации гиппуровой кислоты с бинуклеофильными реагентами , учитывая их потенциальную биологическую активность.

В качестве исходных соединений использовались полученные ранее соли гиппуровой кислоты. Реакция проходила в реакторе в герметичном сосуде при повышенном давлении и температурах, близких к температурам плавления исходных гиппуратов (200°C), при этом наблюдается выделение воды .

По предполагаемой схеме реакции , продуктами в ней являются бициклические производные имидазола.

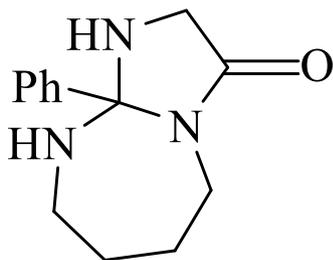


Вещество, полученное плавлением бензоилглицината бутан-1,4-диаммония (**3b**), было подвергнуто очистке с помощью колоночной хроматографии.

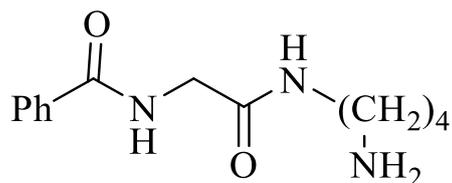
В результате были выделены две фракции с разными R_f .

Для соединения 1: $R_f = 0,78$, Т.пл. 70°C

Для соединения 2: $R_f = 0,7$, Т.пл. 105°C



Соединение 1. 9a-фенилоктагидро-3H-имидазо[1,2-альфа][1,3]дiazепин-3-он



Соединение 2. N-(2-((4-аминобутил)амино)-2-оксоэтил)бензамид

Выделены кристаллические вещества светло-желтого цвета с различными температурами плавления. Доказательства строения были получены на основании данных ИК-спектроскопии.

В ИК-спектрах как одного, так и второго соединения наблюдаются характеристические полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям вторичной аминогруппы при $3427\text{-}3310 \text{ см}^{-1}$ и карбонильной

группы в области 1636-1633 см^{-1} , причем в случае с соединением 2 пик раздвоен.

У соединения 1, так же, наблюдается полоса поглощения при 1162 см^{-1} , характерная для связи C-N в составе гетероциклической системы.

Спектры соединения 2 содержат максимумы при 3062 и 3029 см^{-1} , соответствующие валентным антисимметричным и симметричным колебаниям NH₂-группы.

Таблица 4. ИК спектры (ν , см^{-1}) соединений 1 и 2.

Соед.1	Соед.2
3427 (NH)	3417 (NH)
1633 (C=O)	3062 (NH ₂)
1162 (C-N)	3029
	1636 (C=O)

На основании имеющихся данных можем сделать вывод, что соединение, выделенное из фракции 1 и имеющее Т.пл. 70°C представляет собой 9а-фенилоктагидро-3Н-имидазо[1,2-альфа][1,3]дiazепин-3-он. Более высокоплавкое же соединение может быть охарактеризовано как N-(2-((4-аминобутил) амино) -2-оксоэтил) бензамид.

Таким образом, были разработаны условия для взаимодействия гиппуровой кислоты с N,N-бинуклеофильными реагентами, позволяющие в мягких условиях получать соли вышеуказанной кислоты. Проведение реакции в более жестких условиях способствует образованию амидов гиппуровой кислоты и бициклических структур.

5. Выводы

1. Разработаны условия и определены особенности проведения реакций гиппуровой кислоты с 1,3-1,4-1,5-бинуклеофильными реагентами, в качестве которых были использованы терминальные диамины алифатического ряда.

2. Показано, что при проведении реакции в мягких условиях наблюдается образование средних солей гиппуровой кислоты: бензоилглицината (гиппурата) пропан-1,3-диаммония, бензоилглицината (гиппурата) бутан-1,4-диаммония, бензоилглицината (гиппурата) пентан-1,5-диаммония, строение которых доказано с применением данных ЯМР ^1H и ^{13}C , а так же рентгеноструктурного анализа.

3. По данным рентгеноструктурного анализа установлено, что асимметрическая ячейка бензоилглицината пропан-1,3-диаммония (**3a**) содержит два аниона гиппуровой кислоты и двухзарядный катион пропан-1,3-диаммония, связанные помимо электростатических сил водородными связями, за счет которых и происходит упаковка молекул.

4. Определено, что перечисленные соли являются интермедиатами в синтезе бициклических соединений и амидов гиппуровой кислоты.

5. Разработан способ получения бициклических структур и амидов плавлением средних солей гиппуровой кислоты, включающий в себя применение реактора с герметичными сосудами.