

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».

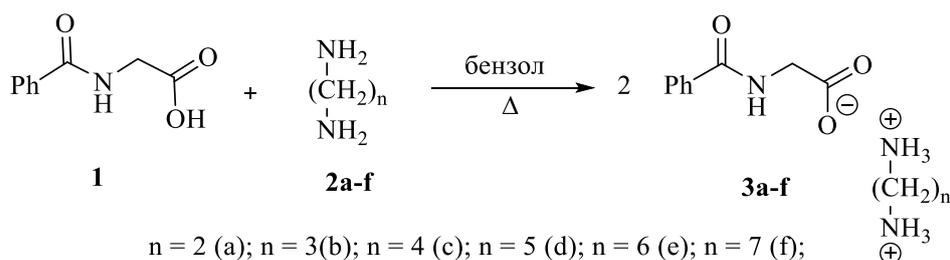
ЧАС, как правило, проявляют стабильность и растворимость в воде. Противоион, входящий в состав этих структур, оказывает воздействие на растворимость биоцида, не влияя при этом на биологическую активность. Большинство зарегистрированных ЧАС в качестве анионов содержат хлориды или бромиды. Благодаря своей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



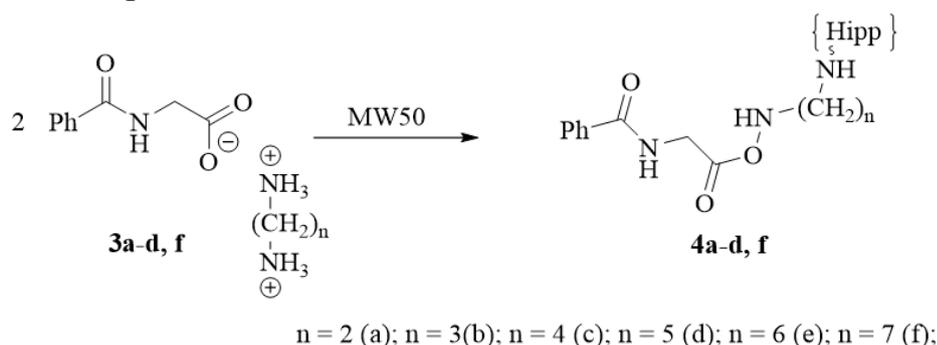
Следует отметить, что в качестве растворителя для протекания синтеза гиппуровой кислоты с терминальными диаминами алифатического ряда наилучшие выходы, более короткое время реакции и простота высушивания дает использование неполярного растворителя – бензола.

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  $^1\text{H}$  ЯМР и ИК-спектроскопий. На ЯМР  $^1\text{H}$  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**).

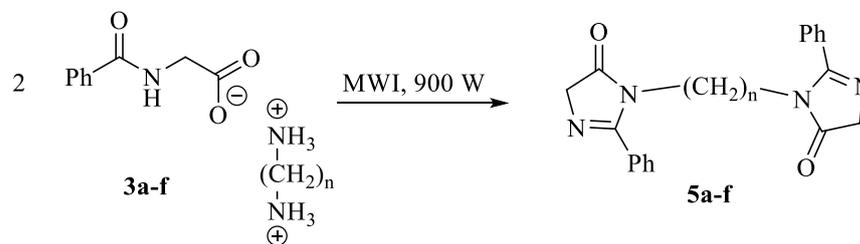
Любопытно, что соли ди(4-оксо-4-арил)бутаноатов алкан-1, n-диаммония оказались неустойчивыми и со временем, при хранении, переходили в амиды, что было доказано спектрально, а гиппураты алкилдиаммония, напротив, устойчивы.

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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  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.

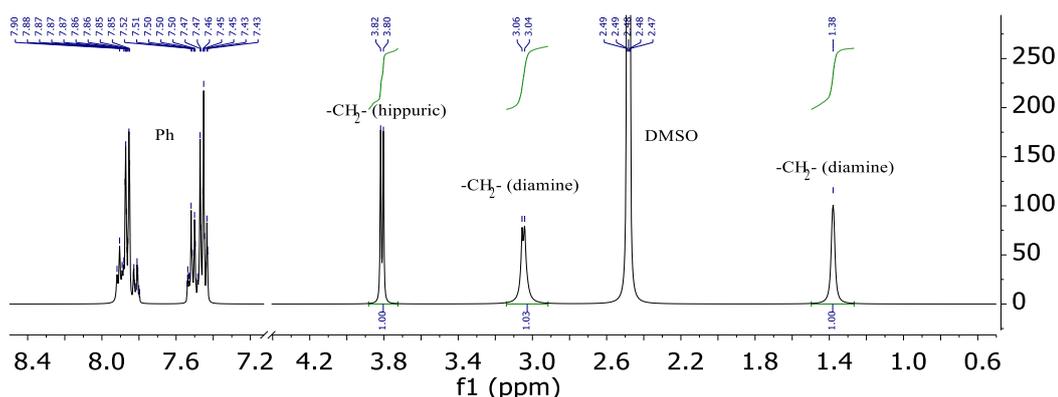


Рисунок 1 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(2-фенил-5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)а (**5c**), (растворитель ДМСО- $d_6$ )

Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  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 -CH<sub>2</sub>- 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  $\gamma$ -звено аналогичных корреляций не обнаруживает совсем. Отсутствие корреляций  $\gamma$ -метиленового звена с протонами бензольного кольца служит доказательством бис-структуры полученных соединений (рис. 2).

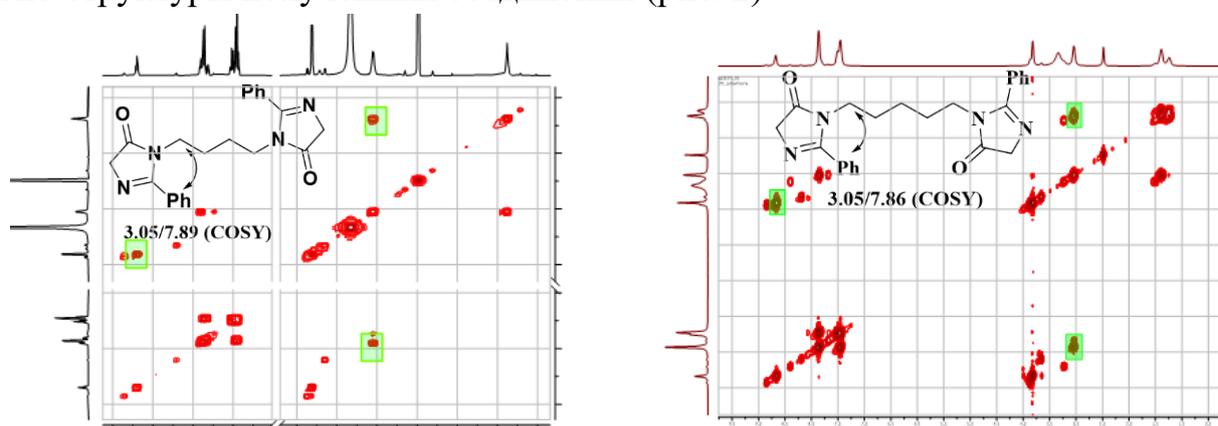


Рисунок 2 – ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазолона **5c** и 3,3'-(пентан-1,5-диил)бисимидазолона **5d**, (растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>).

Ключевые корреляции отмечены цветом

Однако ряд оригинальных статей содержит сведения, что в спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  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.

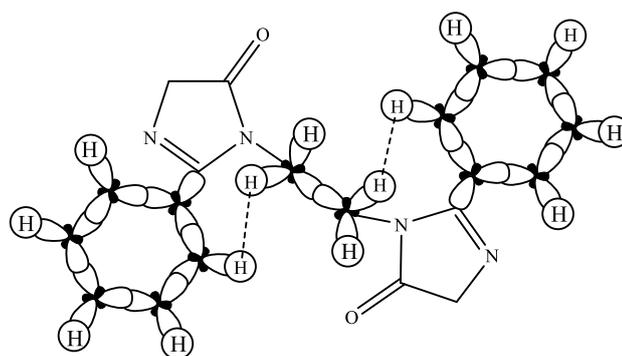


Рисунок 3 – Орбитальная интерпретация эффекта передачи когерентности «через пространство» в эксперименте COSY на примере 3,3'-(этан-1,2-диил)бисимидазолона **5a**

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.

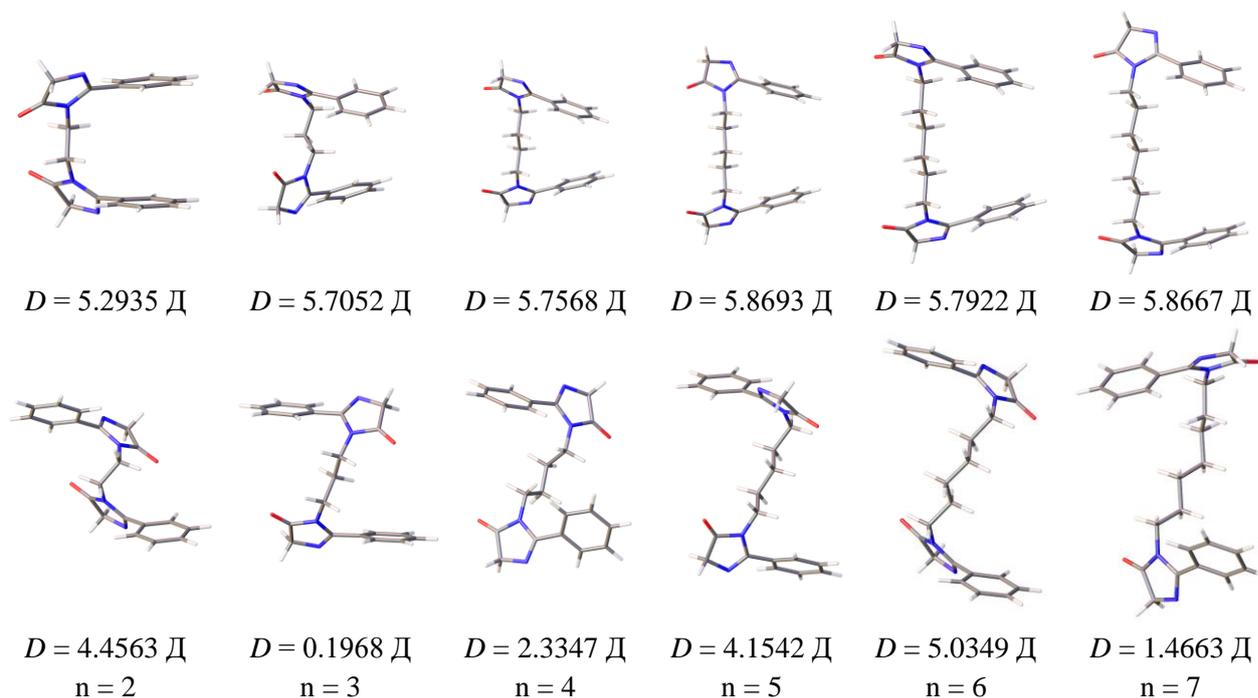


Рисунок 4 – Оптимизированные структуры конформаций 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов с двумя вариантами расположения колец (сверху ряд – сонаправленное расположение, снизу ряд – антинаправленное) и их расчётные значения дипольных моментов (в Дебаях)

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  $\pi$ - $\pi$  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  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия колец драматически падает уже начиная с  $n = 3$ , что иллюстрируется незначительной разницей в энергиях конформеров (менее 1 ккал/моль).

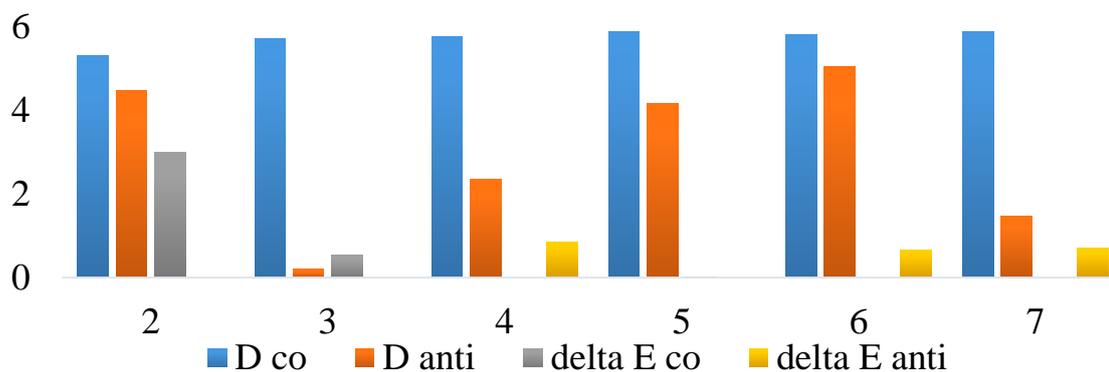


Рисунок 5 – Сравнение дипольных моментов (в Дебаях) и относительных (от минимального из двух конформеров) энергий (в ккал/моль) конформеров 3,3'-(алкан-1, n-диил)бисимидазолонов с двумя вариантами расположения колец

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 - $\alpha$ -CH <sub>2</sub> - / Ph, Å	Расстояние - $\beta$ -CH <sub>2</sub> - / 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  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия колец.

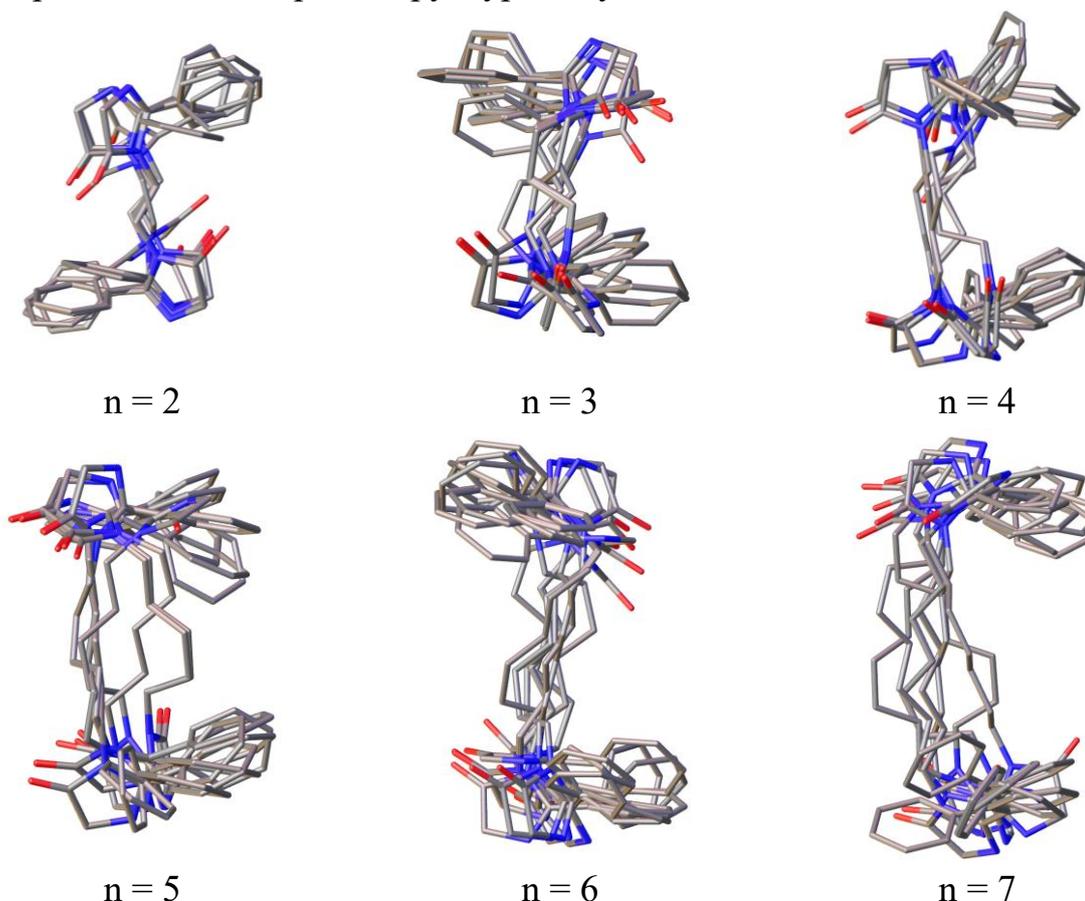


Рисунок 6 – Суперпозиция 10 наиболее стабильных конформаций соединений с количеством метиленовых звеньев в «спейсере» от 2 до 7

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  $\pi$ - $\pi$  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  $\pi$ - $\pi$  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  $\gamma$ -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  $\alpha$ -положении 2.050 Å, и в  $\beta$ -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- $\alpha$ CH<sub>2</sub> и Ph- $\beta$ CH<sub>2</sub> (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.

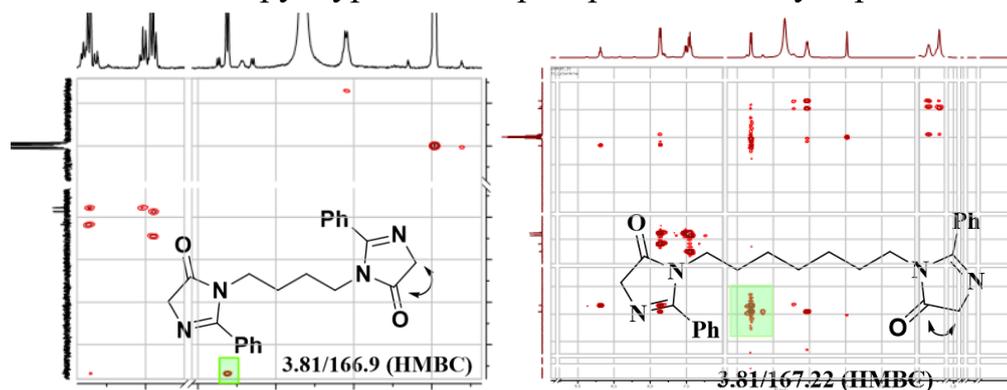


Рисунок 8 – ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазолон **5c** и 3,3'-(гептан-1,7-диил)бисимидазолон **5f**, (растворитель ДМСО- $d_6$ ).

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 бензопирролооксазинов /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-4H-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-4H-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.