

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и модификация бензимидазолиларилопропанов – новых
регуляторов роста растений**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы
направлению 04.03.01 – «Химия»
Института химии

Цимбаленко Владислава Дмитриевича
фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

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

подпись, дата

В.С.Гринёв
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

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

подпись, дата

А.Ю.Егорова
инициалы, фамилия

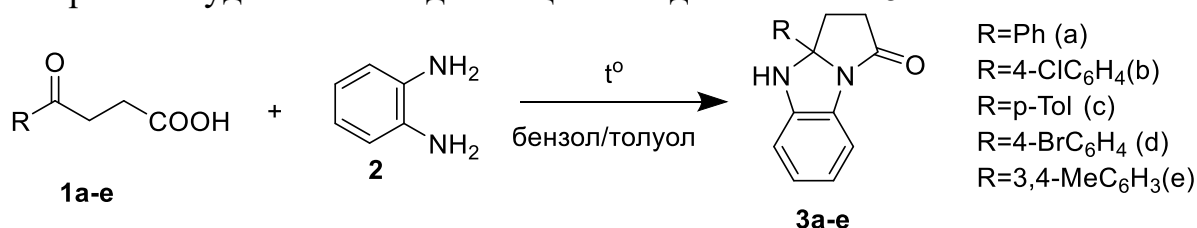
Актуальность и цель работы. Производные бензимидазола характеризуются широким спектром биологической активности, включая ростостимулирующее действие в отношении растений. В ряду производных бензимидазола исследование взаимосвязи «структура–свойство» (SAR) представляет интерес для создания новых эффективных регуляторов роста растений. Разработка подобных соединений – это важное направление науки, так как оно отвечает задачам современного сельского хозяйства на фоне тенденции к ужесточению требований к экологичности. Помимо этого, создание новых стимуляторов роста растений соответствует одному из приоритетных направлений Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента РФ от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации») – «Н4 переход к высокопродуктивному и экологически чистому агро- и аквахозяйству, разработка и внедрение систем рационального применения средств химической и биологической защиты сельскохозяйственных растений и животных, хранение и эффективная переработка сельскохозяйственной продукции, создание безопасных и качественных, в том числе функциональных, продуктов питания». К тому же, производные бензимидазола нередко обладают фармакологическими свойствами. Среди них можно отдельно отметить противовирусную, противомикробную и противовоспалительную активность.

Несмотря на наличие множества методов синтеза производных бензимидазола, поиск новых подходов к их модификации по-прежнему остаётся актуальной задачей. Классические способы получения бензимидазолов и их производных часто сопровождаются побочными процессами и требуют токсичных реагентов, что заметно усложняет последующую очистку полученных соединений, поэтому применение мягких условий реакции и новых способов активации молекул позволит повысить эффективность процесса и улучшить удобство выделения целевых продуктов.

Производные бензимидазола, включающие в свой состав кето-группу, вместе с их биологической активностью, исследованы ранее. Однако ввиду того, что исследование было проведено недавно и с малым количеством заместителей, **цель** данной работы заключается в расширении библиотеки полученных ранее соединений.

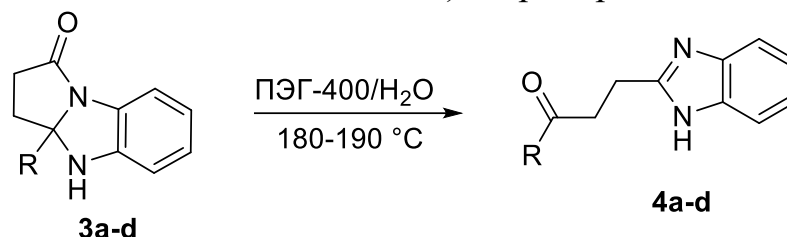
Основное содержание работы

Реакция получения замещённых бензопирролоимидазолонов **3a-e** заключается во взаимодействии 4-оксокарбоновых кислот **1a-e** с *o*-фенилендиамином **2** при кипячении в среде неполярного растворителя (толуол) с азеотропным удалением выделяющейся воды в течение 5 часов.



Полученные соединения: 3а-фенил- (**3а**), 3а-(4-хлорфенил)- (**3б**), 3а-(*n*-толил)- (**3с**), 3а-(4-бромфенил)- (**3д**) и 3а-(3,4-диметилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он (**3е**).

С целью раскрытия пирролидинового цикла, бензопирролоимидазолонны вводили в реакцию с водой в среде ПЭГ-400, которую проводили в реакторе герметичных сосудов (Mpowave 50) при температуре 180-190 °С и давлении ~9 бар в течение 20-30 минут, в результате чего произошло образование продуктов линейного строения 3-бензоимидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-онов (**4а-д**).



Синтезированные интермедиаты линейного строения **4а-д** в виде светло-жёлтых кристаллов охарактеризованы с помощью элементного анализа и ИК- (рис. 1), ЯМР ¹H спектроскопии (рис. 2).

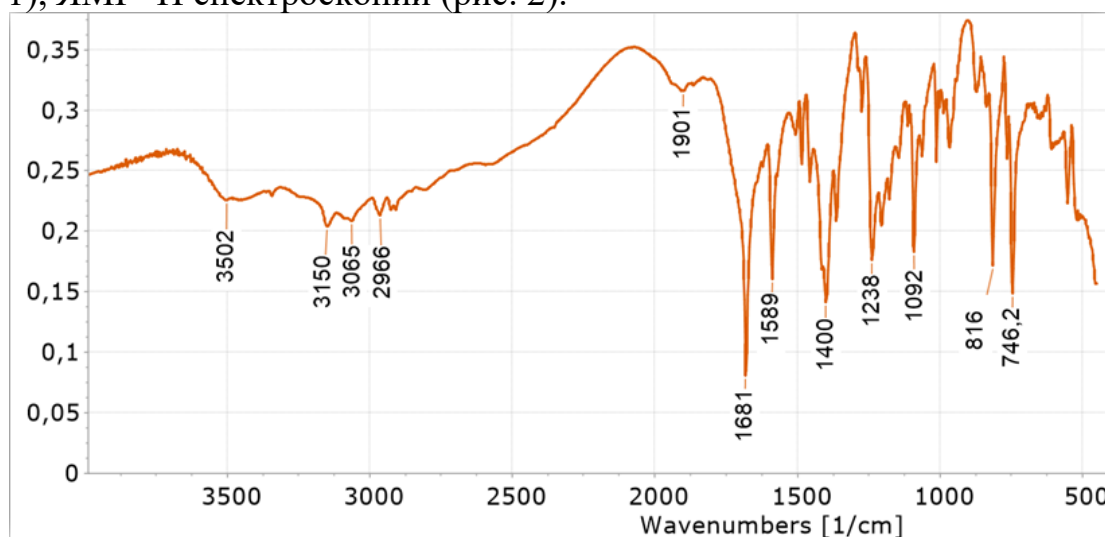


Рисунок 1 – ИК спектр 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она (**4а**)

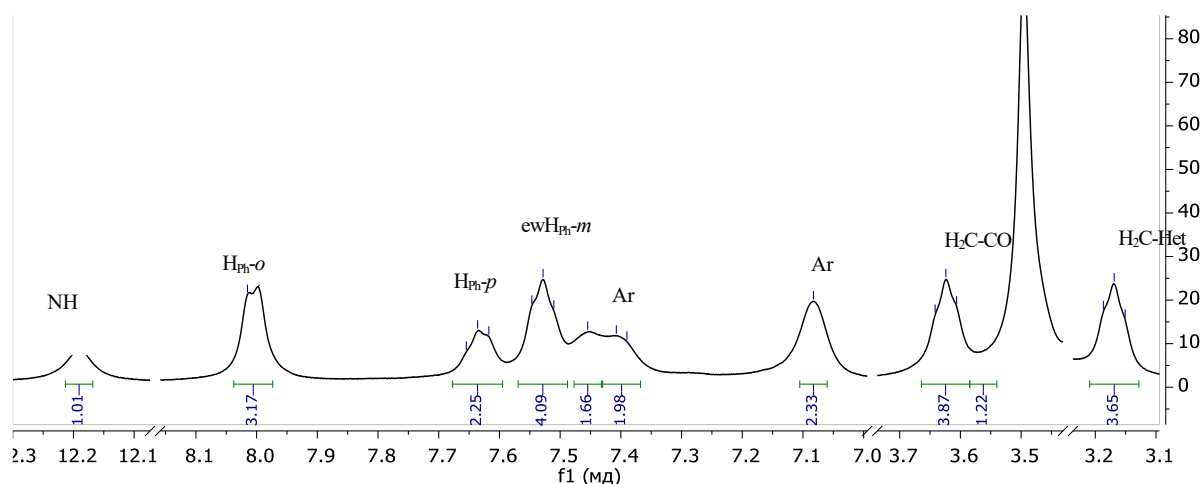


Рисунок 2 – ЯМР ¹H спектр 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она (**4а**), (растворитель ДМСО-*d*₆)

Строение соединения **4a** было окончательно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Согласно его результатам, молекула соединения представляет собой гибридную систему, включающую гетероциклический бензимидазольный фрагмент, соединённый алкильной цепью с карбоциклическим ароматическим кольцом через карбонильную группу (рис. 3).

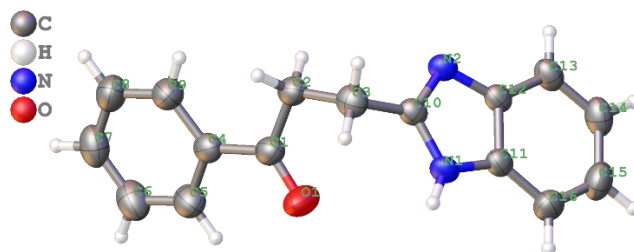
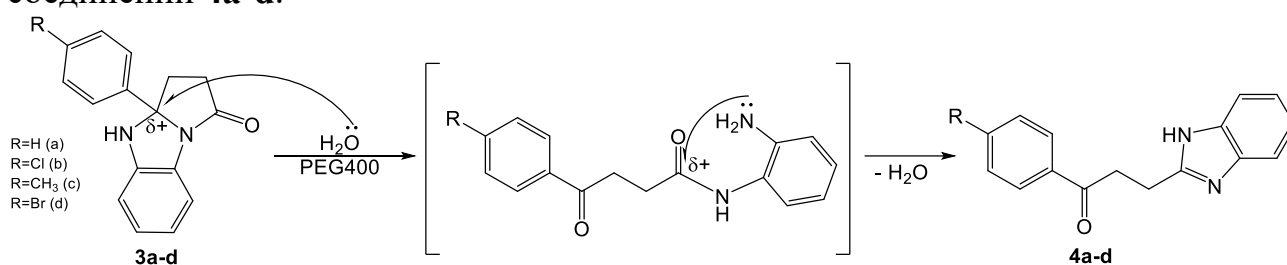


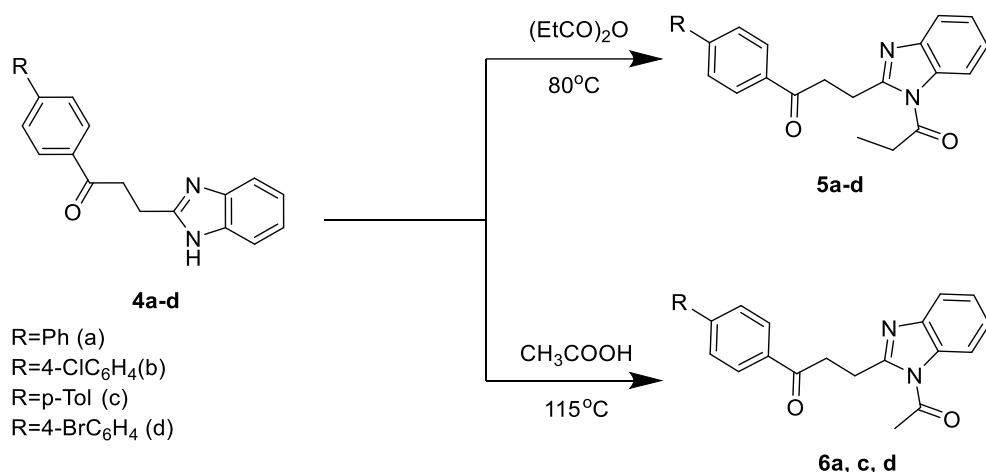
Рисунок 3 – Содержимое асимметрической части элементарной ячейки соединения **4a** и нумерация атомов. Эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 50%.

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

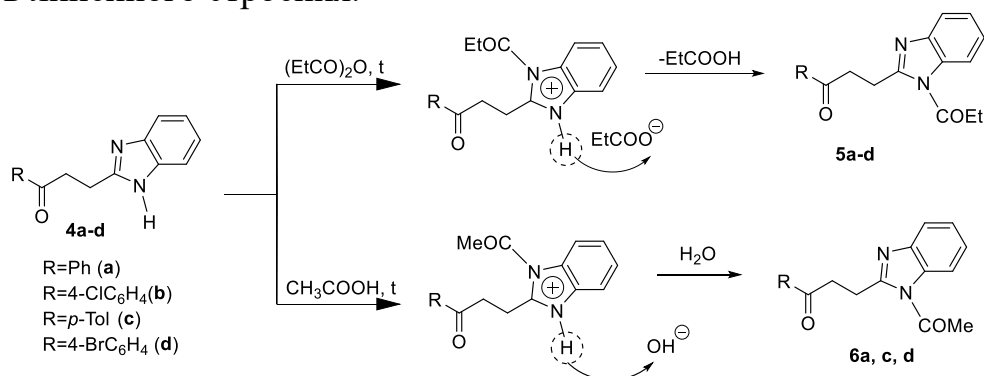


На следующем этапе соединения **4a-d** были использованы для получения фенил-замещённых бензимидазолилпропанонов путём модификации по атому азота бензимидазольного фрагмента двумя способами: пропионированием (образование 1-арил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (**5a-d**)) либо ацилированием (образование 1-арил-3-(1-ацетил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (**6a,c,d**)).

Ацилирование соединений **4a-d** проводили при нагревании в соответствующей среде (пропионовый ангидрид для пропионирования и уксусная кислота для ацилирования) в течение 2 ч при температуре ниже его температуры кипения, что привело к образованию 1-арил-3-(1-ацилбензоимидазол-2-ил)пропан-1-онов **5a-d** и **6a, c, d**.



Предположительно, в ходе реакции происходит атака соответствующего ангидрида по имидазольному негидрированному атому азота пиридинового типа бензимидазольного фрагмента, после чего следует отщепление карбоксил-иона и протона от гидрированного атома азота пиридинового типа и образование 1-арил-3-(1-ацилбензимидазол-2-ил)пропан-1-онов **5a-d**, **6a, c, d**. Таким образом, в изученных условиях нагревание субстратов **4a-d** в соответствующей среде приводит к ацилированию по атому азота пиридинового типа и образованию продуктов линейного строения.



Полученные продукты охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК- (рис. 4), ЯМР ¹H спектроскопии (рис. 5).

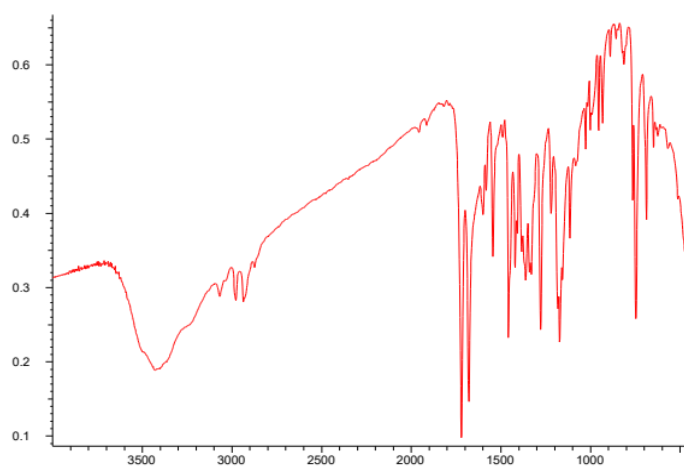


Рисунок 4 – ИК спектр 1-фенил-3-(1-пропионил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-1-она (**5a**)

В ЯМР спектре соединения **5a** отмечены все ключевые сигналы, подтверждающие образование 1-фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (рис. 5).

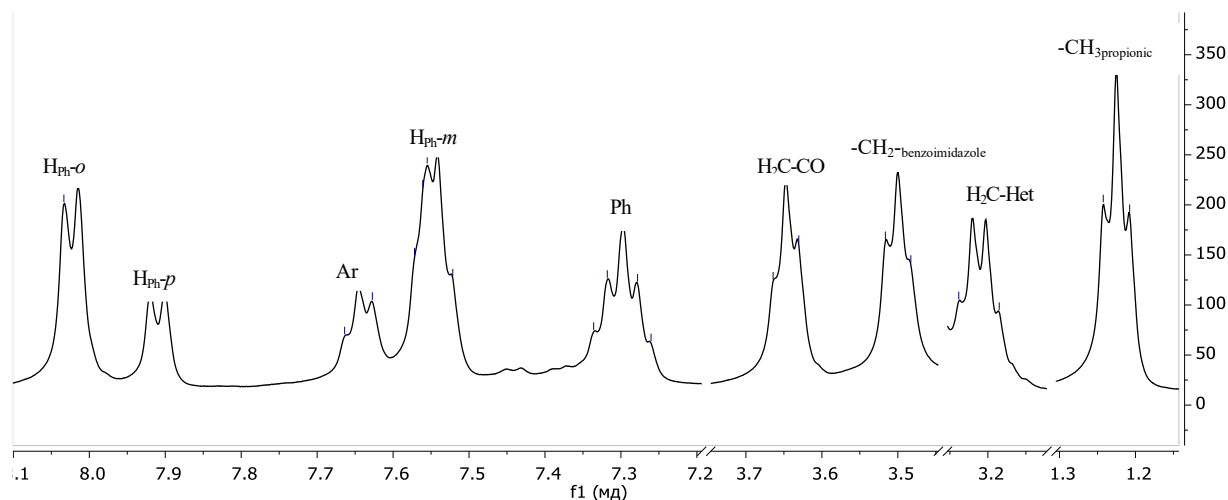


Рисунок 5 – ЯМР ^1H спектр 1-фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (**5a**), (растворитель CDCl_3)

В двумерном спектре ^1H - ^1H COSY (рис. 6) соединения **5a** обнаруживаются корреляции протонов β - CH_2 - группы пропанонового фрагмента, связанного с бензимидазольным кольцом, несущем пропионильный заместитель, находящимся между бензимидазольным фрагментом с фенильным заместителем при 3.21/3.64 м.д.

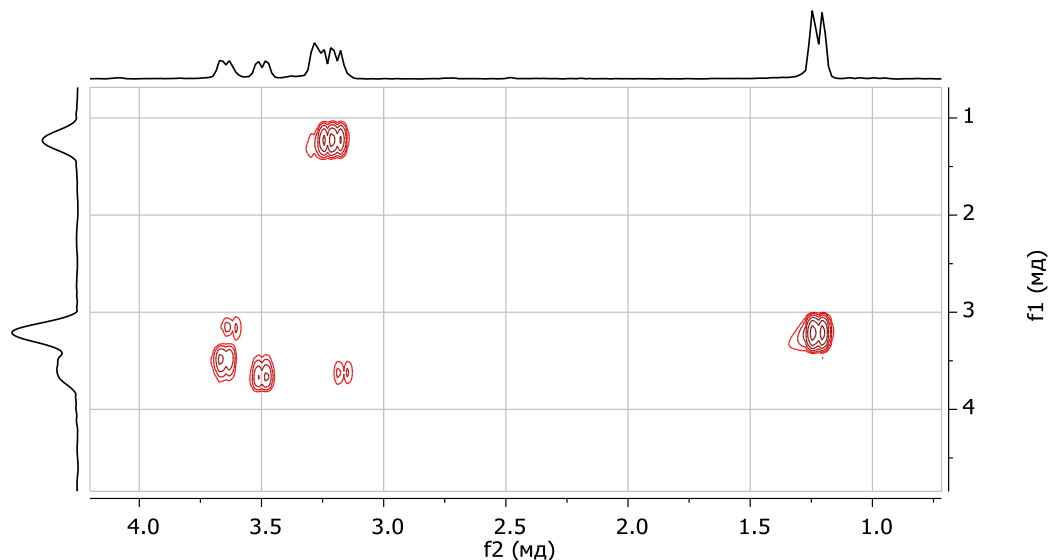


Рисунок 6 – ЯМР ^1H - ^1H COSY спектр 1-фенил-3-(1-пропионил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она **5a** (растворитель $\text{DMSO-}d_6$)

В ЯМР спектре соединения **6a** отмечены все ключевые сигналы, подтверждающие образование 1-фенил-3-(1-ацетил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (рис. 7).

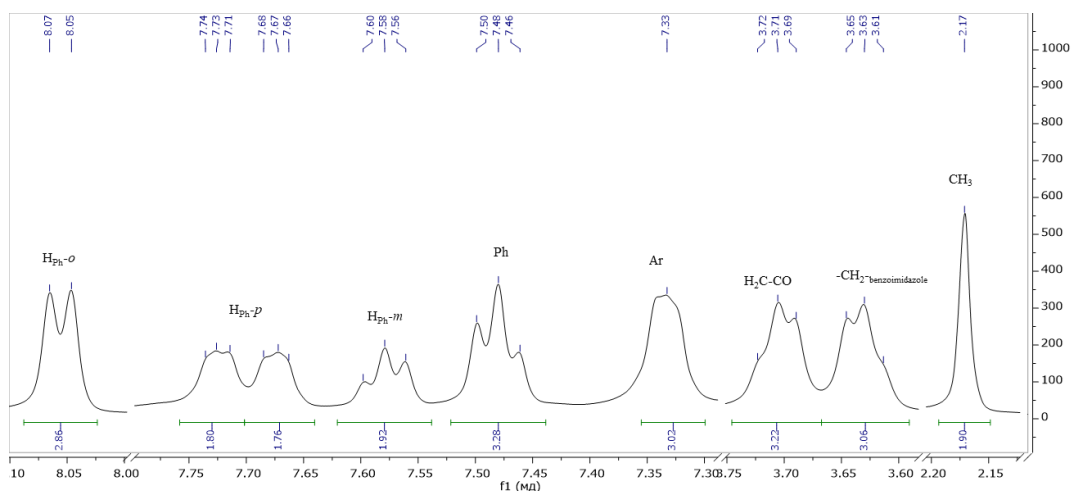


Рисунок 7 – ЯМР ^1H спектр 1-фенил-3-(1-ацетил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она (**6a**), (растворитель CDCl_3)

В ЯМР ^1H спектре соединения **6a** присутствуют синглет протонов метильной группы при 2.17 м.д. Триплет протонов метиленовой группы, связанной с ароматическим фрагментом, наблюдаются при 3.63 м.д. ($J = 7.2$ Гц). При 3.71 м.д. наблюдается триплет протонов метиленового звена, связанного с карбонильной группой 1-фенил-3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-она. Триплет фенильных протонов ароматического фрагмента проявляется в области 7.48 м.д., триплет протонов 7.58 м.д. и 7.72 и дублет при 8.06 м.д.

Конформационный анализ 1-арил-3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-онов и их ацилированных производных

Конформационное состояние молекулы **4a** удобно описывать величиной торсионного угла τ , $\angle(\text{C1-C2-C3-C10})$, который в кристалле составляет величину $70.69(17)^\circ$. Такое значение соответствует синклиальной (гош) ориентации вокруг связи C2-C3 и указывает на существенную некомпланарность бензимидазольного и фенильного фрагментов. Следствием этого является ослабление эффективного внутримолекулярного π -сопряжения между ароматическими системами; вместе с тем сама по себе такая геометрия не исключает реализации межмолекулярных $\pi \cdots \pi$ - или $\text{C-H} \cdots \pi$ -контактов в кристалле, поскольку они определяются уже особенностями упаковки, а не только строением изолированной молекулы.

Конформационная подвижность соединения **4a** была исследована методом релаксированного сканирования поверхности потенциальной энергии по торсионному углу τ в диапазоне от -180° до 180° с шагом 5° (рис. 8).

В качестве энергетической характеристики использовали относительную энергию ΔE , то есть разность между энергией конформера при заданном значении τ и энергией наиболее стабильного конформера. Полученный профиль вращения вокруг связи C2-C3 соответствует потенциалу с двумя глобальными минимумами при $\tau \approx -75^\circ$ и 75° , что хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемым значением торсионного угла в кристалле.

Указанные минимумы отвечают двум зеркально симметричным гош-ротамерам, для которых достигается наиболее благоприятный баланс между стерическими факторами и электронными эффектами. По-видимому, дополнительный вклад в стабилизацию этих конформаций может вносить конформационно-зависимое сближение атомов O1 и H1, которое корректнее трактовать как слабый внутримолекулярный контакт типа N–H...O, а не как внутримолекулярную водородную связь. Таким образом, минимумам соответствуют конформации, в которых вращение вокруг связи C2–C3 обеспечивает одновременно пространственное удаление объёмных фрагментов и благоприятную ориентацию полярных центров. Это согласуется с понижением энергии в области указанных конформационных состояний молекулы **4a**.

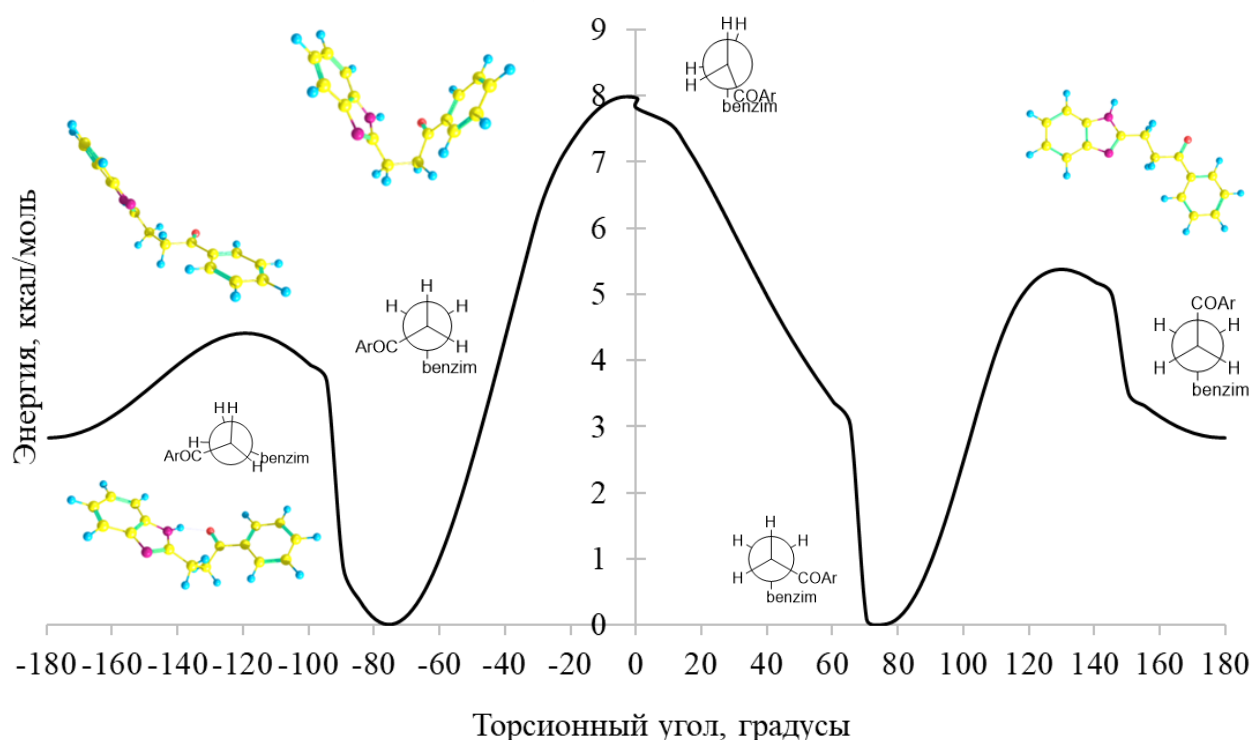


Рисунок 8 – Энергетический профиль вращения вокруг простой C2–C3 связи в молекуле соединения **4a**, по данным квантовохимических расчётов

Глобальный максимум торсионного профиля расположен вблизи $\tau \approx -5^\circ$, то есть в области, близкой к синперипланарной ориентации. Эта область является энергетически наименее предпочтительной, что связано с ростом стерического напряжения при сближении бензимидазольного и арильного фрагментов, а также с нарушением благоприятной взаимной ориентации связей в пропаноновом мостике. Иными словами, вращение вблизи 0° приводит систему в нестабильное высокоэнергетическое состояние, разделяющее два глобальных гош-минимума.

Помимо основного барьера, на профиле присутствуют несимметричные по энергии локальные максимумы вблизи -120° и 130° , то есть в антиклинальной области. Их появление, по-видимому, обусловлено менее выгодной геометрией

центрального алифатического звена, в частности деформацией валентных углов при атоме С3. Расположенный выше по энергии максимум при 130° , вероятно, связан с более выраженным раскрытием угла $\angle(\text{C1}-\text{C3}-\text{C10})$ по сравнению с конформацией при -120° , что указывает на асимметрию локальных деформационных эффектов по разные стороны энергетического профиля молекулы **4a**.

Между этими локальными максимумами расположен локальный минимум при $\tau \approx 180^\circ$, соответствующий антиперипланарному ротамеру. Для него характерен близкий к плоскому молекулярный остов, однако эта конформация уступает по устойчивости гош-формам из-за отсутствия дополнительной стабилизации от благоприятного сближения O1 и N1. Барьер взаимопревращения между двумя глобальными минимумами $-75^\circ \rightarrow 75^\circ$ составляет 7.53 ккал/моль, тогда как локальные барьеры существенно ниже – 1.58 и 2.55 ккал/моль. В совокупности это указывает на умеренно выраженную, но не вполне свободную вращательную подвижность молекулы по связи С2–С3, что может иметь значение при адаптации лиганда к конформационным требованиям рецепторного сайта.

Введение заместителей в фенильное кольцо **4a** (соединения ряда **4a-d**) качественно не изменяет топологию поверхности потенциальной энергии: для всех исследованных производных сохраняются два глобальных гош-минимума, глобальный максимум вблизи синперипланарной области, два локальных максимума в антиклинальной области и локальный минимум при $\tau \approx 180^\circ$. Ни умеренные электронные эффекты *пара*-заместителей, ни увеличение стерической нагрузки в арильном фрагменте не приводят к принципиальной перестройке конформационного поведения бензимидазолилпропаноновой системы, а влияют лишь на величины высоты отдельных барьеров.

Такой результат указывает на то, что профиль внутреннего вращения в данном ряду определяется прежде всего локальными электронными эффектами и стерическими взаимодействиями в фрагменте $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ar})-$ / $-\text{CH}_2-\text{COAr}$ между бензимидазольным и арильным концами молекулы, тогда как удалённые заместители в фенильном кольце влияют незначительно.

Существенно более заметные изменения наблюдаются при ацилировании по пиридиноподобному атому азота бензимидазольного фрагмента (рис. 9).

Для *N*-пропионильного производного **5a** положения локальных максимумов по оси изменения угла τ практически сохраняются, однако профиль становится более симметричным, а один из локальных максимумов понижается до 1.58 ккал/моль, в то время как глобальный барьер возрастает до 9.51 ккал/моль. Это позволяет предположить, что *N*-пропионильная группа, с одной стороны, усиливает дестабилизацию синперипланарной области за счёт дополнительной стерической нагрузки, а с другой – частично выравнивает энергии ротамеров в антиклинальной и антиперипланарной областях.

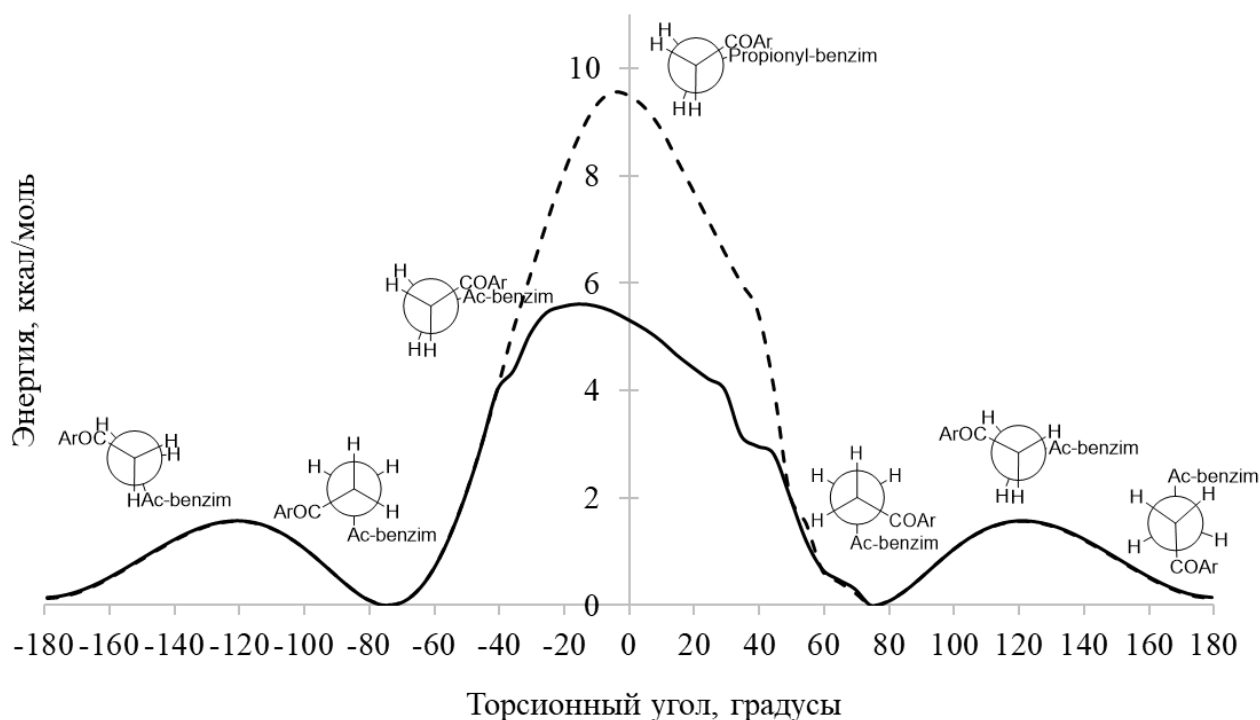


Рисунок 9 – Энергетические профили вращения вокруг простой C2—C3 связи в молекулах ацетильного производного **6a** (сплошная линия) и пропионильного производного **5a** (прерывистая линия), по данным квантовохимических расчётов

Кроме того, для **5a** локальный минимум при $\tau \approx 180^\circ$ оказывается лишь немногим выше глобальных минимумов, что свидетельствует о дополнительной стабилизации развёрнутой конформации после *N*-ацилирования. Вероятнее всего, здесь сказывается перераспределение электронной плотности в бензимидазольной системе, изменение полярности соседних связей и новая внутримолекулярная организация дипольных взаимодействий. Поэтому различия между **4a** и **5a** корректнее интерпретировать как результат изменения всего набора электронных эффектов молекулы.

Для *N*-ацетильного, более компактного стерически по сравнению с пропионильным **5a**, производного **6a** конформационная кривая также сохраняет общий профиль, однако главный максимум смещается в область $\tau \approx -15^\circ$, а его высота снижается до 5.61 ккал/моль. Таким образом, по сравнению с **4a** и особенно с **5a** *N*-ацетилирование приводит к заметному снижению барьера взаимопревращения между двумя наиболее устойчивыми гош-конформерами. Наиболее вероятно, это отражает сочетание двух факторов: меньшего стерического объёма ацетильной группы, по сравнению с пропионильной, и выраженного электроноакцепторного действия ацильного заместителя, уменьшающего дестабилизирующие взаимодействия в высокоэнергетических областях конформационной кривой.

Смещение глобального максимума от -5° к -15° связано с изменением природы наиболее неблагоприятного контакта в переходной области. Если для исходного соединения основную роль, по-видимому, играет общее стерическое

сближение циклических фрагментов, то для **6a** существенный вклад может вносить неблагоприятное взаимное расположение двух карбонильных атомов кислорода при определённой ориентации вдоль связи C2–C3. В этом случае речь идёт о наложении стерических и электростатических факторов, что и приводит к изменению положения и высоты главного барьера.

Таким образом, конформационное поведение бензимидазолилпропанонов позволяет рассматривать их как перспективную платформу для дизайна новых регуляторов роста растений, поскольку для данной системы сочетаются наличие предпочтительных гош-конформаций, умеренные барьеры внутреннего вращения и чувствительность энергетического профиля к *N*-ацилированию и заместителям в арильном фрагменте. Такая комбинация означает, что молекула сохраняет структурное постоянство, но при этом способна к конформационной адаптации в связывающем сайте рецептора, что особенно важно для эффективного рецептор-лигандного распознавания. С этой точки зрения, варьирование природы арильных заместителей и модификация по атому азота бензимидазольного ядра могут быть использованы как инструмент тонкой настройки пространственного расположения ароматического, карбонильного и NH-содержащего фрагментов, определяющих гидрофобные, π -стэкинговые, водородно-связевые и диполь-дипольные взаимодействия с рецептором. Следовательно, при направленном дизайне новых рострегулирующих агентов этот класс соединений целесообразно оптимизировать не только по электронной природе заместителей, но и по их влиянию на профиль поверхности потенциальной энергии, добиваясь такого баланса конформационной лабильности и предорганизации, при котором лиганд уже в свободном состоянии максимально близок к оптимальной для рецептора геометрии.

Выводы

1. На основе бензопирролоимидазолонов в условиях ПЭГ-400 с водой получены новые представители ряда 3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-онов.

2. Нагревание 3-(бензоимидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-онов в среде ангидридов низших карбоновых кислот не приводит к ожидаемой циклизации, а происходит ацилирование по атому азота бензимидазольного фрагмента с образованием соответствующих 1-арил-3-(1-ацил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-онов.

3. Строение полученных веществ доказано с использованием комплекса спектральных методов и рентгеноструктурного анализа.

4. Конформационный анализ полученных соединений показал, что 3-(бензоимидазол-2-ил)-1-арилпропан-1-оны обладают низким барьером вращения, что определяет их высокую конформационную подвижность. Введение ацильного заместителя в бензимидазольный фрагмент может существенно изменять величину барьера вращения, повышая конформационное разнообразие 1-арил-3-(1-ацил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пропан-1-онов для эффективного рецептор-лигандного распознавания при действии данных систем как регуляторов роста растений.

Публикации автора

1. 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.
2. Егорова, А. В., Скляр А. Е., Цимбаленко В. Д., Егорова А. Ю., Гринев В. С. Кристаллическая структура, особенности упаковки и анализ поверхностей Хиршфелда 3-(бензоимидазол-2-ил)-1-фенилпропан-1-она — регулятора роста растений // XII Национальная кристаллохимическая конференция. — Апатиты. — 2026. (В редакции).
3. Гринёв В. С., Скляр А. Е., Дмитриев М. В., Цимбаленко В. Д., Евдокимова А.А., Егорова А.В., Егорова А.Ю. СТРУКТУРА, КОНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ УПАКОВКИ 3-(1*H*-БЕНЗО[*d*]ИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-1-ФЕНИЛПРОПАН-1-ОНА – РЕГУЛЯТОРА РОСТА РАСТЕНИЙ // Журнал структурной химии. – 2026. (В редакции).