

УДК 547.783

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ИМИДАЗОЛИДОВ 1-АДАМАНТИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2013 П.В. Склоев, Ю.П. Зарубин, П.П. Пурыгин,¹ А.В. Константинов²

Разработаны методы синтеза имидазолидов 1-адамантилуксусной кислоты. Теоретически изучена зависимость их гидролитической устойчивости от структуры. Обсуждается предполагаемый механизм синтеза и возможности его реализации. Исследован ряд физико-химических и спектральных свойств. Изучены физико-химические закономерности сорбции синтезированных имидазольных производных адамантана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Ключевые слова: 1-адамантилуксусная кислота, имидазолиды, сорбция, ВЭЖХ.

Производные адамантана вызывают неослабевающий интерес исследователей, прежде всего, в связи с проявляемой ими биологической активностью, обусловленной ярко выраженной липофильной природой каркасного углеродного фрагмента адамантана, что определяет проницаемость или адсорбцию вещества на клеточных мембранах [1].

Большое внимание исследователей к химии пятичленных гетероциклов и их производных в течение десятилетий определяется, главным образом, высокой физиологической активностью многих соединений этого ряда. Азолы и их производные различного строения представляют собой весьма важный класс органических соединений, характеризующихся широким спектром биологической активности.

N-Ацилазолы в настоящее время находят широкое применение в реакциях ацилирования с целью получения сложных эфиров, амидов, ангидридов, а также фрагментов природных полипептидов. Это позволяет использовать данный класс соединений в качестве конденсирующих агентов в синтезе ряда биологически активных веществ, таких как пептиды, фосфолипиды, производные циклических мочевины и некоторые природные гетероциклы [2].

Целью данной статьи являются синтез и изучение физико-химических закономерностей сорбции алкилзамещенных имидазолидов 1-адамантилуксусной кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

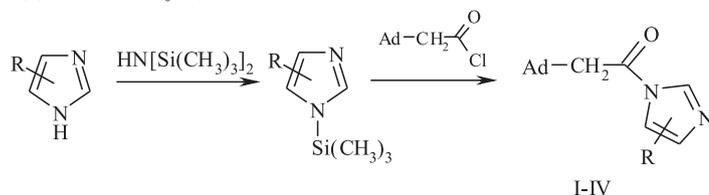
¹Склоев Прокофий Витальевич (dark_squirrel@mail.ru), Зарубин Юрий Павлович (zarubin@samsu.ru), Пурыгин Петр Петрович (puryginpp2002@mail.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

²Константинов Анатолий Вячеславович (konav88@mail.ru), кафедра физической химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

Экспериментальная часть

Для получения имидазолидов 1-адамантилуксусной кислоты раствор соответствующего алкилзамещенного *N*-триметилсилилимидазола в сухом бензоле при перемешивании и охлаждении прикапывали к раствору хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты в сухом бензоле. Перемешивали 15 минут и затем образовавшийся триметилхлорсилан и бензол отгоняли в вакууме. Продукты реакции представляли собой твердые соединения, охарактеризованные температурами плавления, данными ИК и ^1H ЯМР-спектроскопии. Индивидуальность всех полученных соединений подтверждена методом ТСХ в системе дихлорметан/ацетон (5 : 2). Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 1, 2.

Синтез соединений осуществляли по схеме:



R = H (I), 2-Me (II), 2-*i*-Pr (III), 4-Me (IV)

Использование *N*-триметилсилильных производных азолов облегчает образование имидазолидов соответствующих кислот вследствие легкости замещения триметилсилильной группы ацильным остатком хлорангидрида соответствующей кислоты [3].

N-Триметилсилильные производные имидазола, 2-метил-, 2-изопропил- и 4-метилимидазолов получены при кипячении соответствующих имидазолов в гексаметилдисилазане с последующей отгонкой образующихся продуктов в вакууме [4].

Таблица 1

Выходы и некоторые физико-химические свойства полученных соединений

Соединение	Т. пл., °C	R_f	Выход, %
AdCH ₂ COIm (I)	124–125	0,65	90
AdCH ₂ CO-2-MeIm (II)	61	0,71	85
AdCH ₂ CO-2- <i>i</i> PrIm (III)	98	0,79	75
AdCH ₂ CO-4-MeIm (IV)	161	0,75	88

Для расчета термодинамических, энергетических, геометрических характеристик реактантов, переходных состояний и продуктов в исследуемых реакциях использовались программы SCIGRESS Modeling 3.0.0 (для расчета структур реактантов, переходных состояний и продуктов) и Spartan'10 1.1.0 (для расчета термодинамических характеристик реактантов, переходных состояний и продуктов) с применением полуэмпирического метода PM6. Предварительно все созданные структуры оптимизировались методом молекулярной механики ММ3.

Таблица 2

Данные ^1H ЯМР-спектров имидазолидов 1-адамантилуксусной кислоты I–IV

Соединение	ЯМР ^1H спектр, (ДМСО- d_6) δ , м.д.
AdCH ₂ COIm (I)	1,59 т (6H, CH ₂ , Ad), 1,62 м (3H, CH, Ad), 1,92 д (6H, CH ₂ , Ad), 2,51 с (2H, -CH ₂ -), 7,68 с (1H, H-4, Im), 8,52 с (1H, H-5, Im), 9,10 с (1H, H-2, Im)
AdCH ₂ CO-2-MeIm (II)	1,57 т (6H, CH ₂ , Ad), 1,62 м (3H, CH, Ad), 1,92 д (6H, CH ₂ , Ad), 2,52 с (2H, -CH ₂ -), 2,72 с (3H, 2-CH ₃), 7,35 с (1H, H-4, Im), 8,95 с (1H, H-5, Im)
AdCH ₂ CO-2- <i>i</i> PrIm (III)	1,25 д (6H, H(CH ₃) ₂), 1,56 т (6H, CH ₂ , Ad), 1,78 м (3H, CH, Ad), 1,92 д (6H, CH ₂ , Ad), 2,5 с (2H, -CH ₂ -), 3,20 м (1H, CH(CH ₃) ₂), 6,82 с (1H, H-4, Im), 7,37 с (1H, H-5, Im)
AdCH ₂ CO-4-MeIm (IV)	1,64 т (6H, CH ₂ , Ad), 1,78 м (3H, CH, Ad), 1,92 д (6H, CH ₂ , Ad), 2,5 с (2H, -CH ₂ -), 2,23 с (3H, 4-CH ₃), 7,25 с (1H, H-5, Im), 8,68 с (1H, H-2, Im)

Обсуждение результатов

Предполагаемый механизм образования имидазолидов 1-адамантилуксусной кислоты заключается в образовании четырехцентрового переходного состояния, которое имеет неплоскую структуру из-за различий в Ван-дер-Ваальсовых радиусах атомов, образующих это переходное состояние (C, N, Si и Cl). Реализацию данного механизма можно объяснить напряжениями, создаваемыми алкильными группами в положении 2 имидазольного фрагмента. Формирование новых связей и разрыв старых происходят одновременно (см. рисунок).

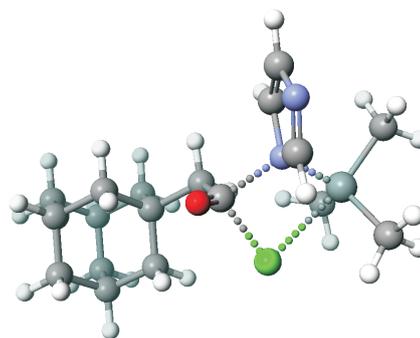


Рис. Модель четырехцентрового переходного состояния

По сумме значений углов α (табл. 3) можно судить о том, плоский цикл или нет. Если четырехчленный цикл плоский, то сумма внутренних углов в нем равна 360° , в случае неплоскостного расположения атомов — меньше 360° , что и наблюдается в действительности.

Торсионные углы β (табл. 4) характеризуют степень отклонения атомов в четырехцентровых переходных состояниях от некоторой средней плоскости. Это связано с тем, что атомы попарно отличаются по значениям Ван-дер-Ваальсовых радиусов: одна пара атомов (C и N) — элементы II периода, а другая (Si и Cl) —

Таблица 3
Значения валентных углов α (град) в исследуемых четырехцентровых переходных состояниях

Переходное состояние	Cl-C-N	C-N-Si	N-Si-Cl	Si-Cl-C
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2-MeIm	90,5	111,4	71,3	82,8
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2- <i>i</i> PrIm	90,4	112,9	71,1	83,5
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-4-MeIm	89,6	112,5	69,9	83,0
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ SiIm	89,5	111,9	70,2	82,1

Таблица 4
Значения торсионных углов β (град) в исследуемых четырехцентровых переходных состояниях

Переходное состояние	Cl-C-N-Si	C-N-Si-Cl	N-Si-Cl-C	Si-Cl-C-N
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2-MeIm	19,7	-15,5	13,5	-13,2
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2- <i>i</i> PrIm	17,6	-13,9	12,0	-11,8
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-4-MeIm	21,8	-17,2	14,7	-14,4
1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ SiIm	24,5	-19,5	16,4	-16,3

III периода Периодической системы элементов. Однако сумма этих торсионных углов близка к нулю, что свидетельствует об оптимальности образования данных переходных состояний.

Так как протекание любых реакций неизбежно сопровождается изменением зарядового распределения на атомах в реагирующей системе, были рассчитаны соответствующие зарядовые распределения для реагентов, переходных состояний и продуктов.

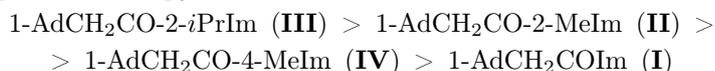
Таблица 5
Величины зарядов на атомах реакционного центра (дол. эл.) для реагентов, переходных состояний и продуктов

Соединение	Состояние реакции	C _{co}	N _{az}	Si	Cl
AdCH ₂ COIm (I)	1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ SiIm	+0,60	-0,22	+0,66	-0,34
	Переходное состояние	+0,73	-0,37	+0,62	-0,45
	1-AdCH ₂ COIm+1-Me ₃ SiCl	+0,51	-0,62	+0,63	-0,35
AdCH ₂ CO-2-MeIm (II)	1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2-MeIm	+0,60	-0,26	+0,65	-0,33
	Переходное состояние	+0,73	-0,39	+0,62	-0,43
	1-AdCH ₂ CO-2-MeIm+1-Me ₃ SiCl	+0,68	-0,29	+0,62	-0,44
AdCH ₂ CO-2- <i>i</i> PrIm (III)	1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-2- <i>i</i> PrIm	+0,61	-0,26	+0,64	-0,32
	Переходное состояние	+0,73	-0,39	+0,61	-0,43
	1-AdCH ₂ CO-2- <i>i</i> PrIm +1-Me ₃ SiCl	+0,75	-0,34	+0,60	-0,41
AdCH ₂ CO-4-MeIm (IV)	1-AdCH ₂ COCl+1-Me ₃ Si-4-MeIm	+0,61	-0,21	+0,65	-0,33
	Переходное состояние	+0,73	-0,36	+0,62	-0,43
	1-AdCH ₂ CO-4-MeIm+1-Me ₃ SiCl	+0,71	-0,33	+0,65	-0,38

Из данных табл. 5 видно, что наибольшее изменение электронной плотности при разрыве старых и образовании новых связей в молекулах наблюдается на атоме Cl и на атоме N. На атоме Cl наибольшее значение отрицательного заряда наблюдается в переходном состоянии, в то время как для атома N — в продуктах.

Это связано с различиями в полярности соответствующих связей в реактантах и продуктах: связь C–Cl в реактантах менее полярна, чем связь C–N в продуктах, а связь Si–N в реактантах более полярна, чем связь Si–Cl в продуктах. По этой причине 2(4)-замещенные имидазолы 1-адамантилуксусной кислоты перспективны в плане использования для синтеза ее различных амидов и эфиров.

Анализируя распределение зарядов на атомах углерода и азота N1 и N3 гетероцикла, а также стерические препятствия, создаваемые заместителями в положении 2 или 4 гетероцикла, можно предположить следующий ряд убывания реакционной способности имидазолов при взаимодействии с нуклеофилами атома углерода карбонильной группы:



Изучены физико-химические закономерности сорбции синтезированных имидазольных производных адамантана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Эксперимент выполнен на жидкостном хроматографе "VARIAN" (Фуллerton, Калифорния, США) с УФ-спектрофотометрическим детектором. Хроматографирование проводили в изократическом режиме при длине волны 210 нм. В качестве подвижных фаз применяли водно-ацетонитрильные смеси в различных соотношениях. Использовали хроматографическую колонку со сверхсшитым полистиролом фирмы "Purolite" длиной 150 мм, со степенью сшивки 150 %, с размером частиц 3,2 мкм. На основании результатов хроматографического эксперимента рассчитывали следующие характеристики: фактор удерживания k , десятичный логарифм фактора удерживания $lg k$, константу распределения вещества K_x , изменение стандартной дифференциальной энергии Гиббса адсорбции ($\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$, Дж/моль), разность дифференциальных мольных энергий сорбции Гиббса для пары рассматриваемых соединений ($\delta(\Delta G^0)_{i,st}$, Дж/моль).

В табл. 6 приведены значения фактора удерживания (k), десятичного логарифма, константы распределения K_x , изменения стандартной дифференциальной энергии Гиббса адсорбции $-\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$ (кДж/моль) имидазольных производных адамантана на сверхсшитом полистироле.

Таблица 6

Значения фактора удерживания k , константы распределения K_x , изменения стандартной дифференциальной энергии Гиббса адсорбции $-\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$ (кДж/моль) имидазольных производных адамантана на сверхсшитом полистироле (MeCN/H₂O, об.%)

№ сорбата	Подвижные фазы								
	90/10			80/20			70/30		
	k	K_x	$-\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$	k	K_x	$-\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$	k	K_x	$-\Delta_\alpha \bar{G}_i^0$
1	5,50	5,35	4,2	8,00	7,32	4,9	9,00	8,11	5,2
2	6,50	6,14	4,5	9,00	8,11	5,2	11,75	10,28	5,8
3	7,00	6,53	4,6	11,50	10,09	5,7	14,50	12,46	6,2
4	8,50	7,72	5,1	16,00	13,64	6,5	19,00	16,01	6,9
5	10,75	9,49	5,6	17,00	14,43	6,6	22,00	18,38	7,2
6	11,00	9,69	5,6	19,00	16,01	6,9	24,50	20,36	7,5
7	14,00	12,06	6,2	29,00	23,91	7,9	34,00	27,86	8,2

Значения факторов удерживания свидетельствуют о том, что с увеличением объемной доли воды в водно-органическом элюенте увеличивается хроматографическое удерживание на сверхсшитом полистироле всех изучаемых сорбатов, что соответствует сольвофобной теории в жидкостной хроматографии.

Для всех исследуемых соединений $\Delta_{\alpha} \bar{G}_i^0 < 0$, что свидетельствует о сдвиге равновесия "сорбция–десорбция" в сторону сорбции. С уменьшением объемной доли ацетонитрила дифференциальная энергия сорбции Гиббса возрастает по модулю.

Литература

- [1] Курбатова С.В. Хроматография адамантана и его производных: монография. Самара: Изд-во "Самарский университет", 2006. С. 412.
- [2] Пурьгин П.П. Реакционная способность N,N' -ацилдиазолов // Строение и свойства молекул. Куйбышев, 1980. С. 103–116.
- [3] Birkofer L., Richter P., Ritter A. "Aktivierung" N-haltiger Heterocyclen durch Silylierung // Chem. Ber. 1960. Bd. 93. S. 2804–2809.
- [4] Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов н/Д., 1988. 159 с.

Поступила в редакцию 21/III/2013;
в окончательном варианте — 21/III/2013.

SYNTHESIS AND STUDY OF STRUCTURE OF IMIDAZOLIDES OF 1-ADAMANTANEACETIC ACID

© 2013 P.V. Sklyuev, Y.P. Zarubin, P.P. Purygin,³ A.V. Konstantinov⁴

The methods of synthesis of imidazolides of 1-adamantanacetic acid were designed. The relation of hydrolytic stability and structure was studied in theory. The way of synthesis process and its possible realizations are discussed in this work. A range of physical and chemical and spectral properties was studied. The physical and chemical relations of sorption, synthesized by imidazole adamantane derivatives using the high performance liquid chromatography, were described.

Key words: 1-adamantanacetic acid, imidazolides, sorption, HPLC.

Paper received 21/III/2013.
Paper accepted 21/III/2013.

³Sklyuev Prokofy Vitalievich (dark_squirrel@mail.ru), Zarubin Yury Pavlovich (zarubin@samsu.ru), Purygin Pyotr Petrovich (puryginpp2002@mail.ru), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.

⁴Konstantinov Anatoly Vyacheslavovich (konav88@mail.ru), the Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.