

КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ МОЛЕКУЛЫ 1,2-ДИАМИНО-4-ФЕНИЛИМИДАЗОЛА И ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ АТАКИ ПРИ ЕЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С N-АРИЛМАЛЕИМИДАМИ

Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, А. С. Шестаков,
О. Е. Сидоренко, М. Ю. Крысин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 02.03.2017 г.

Аннотация. Произведен квантово-химический расчет молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола методом функционала плотности, с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP, в базисе 6-31G**. Вычисления были выполнены в пакете GAUSSIAN 09. Данные по зарядам реакционных центров, форме граничных орбиталей и о молекулярном электростатическом потенциале (МЭП) позволили объяснить направление электрофильной атаки при взаимодействии исходных соединений с N-арилмалеимидами.

Ключевые слова: 1,2-диамино-4-фенилимидазол, высшая занятая молекулярная орбиталь, низшая свободная молекулярная орбиталь, орбитальный контроль, зарядовый контроль, молекулярный электростатический потенциал, N-арилмалеимидамы.

Abstract. Calculation of molecular parameters of molecules of 1,2-Diamino-4-phenylimidazole by the complex programs „GAUSSIAN 09” have been made. Data of charges reaction centers as well as the population of electrons highest occupied molecular orbital (HOMO) and also the nature of the distribution of molecular electrostatic potential (MEP) allowed to explain the direction of electrophilic attack by reacting the starting compounds with an N-arylmaleimides.

Keywords: 1,2-diamino-4-phenylimidazole, the highest occupied molecular orbital, the lowest unoccupied molecular orbital, orbital control, the charge control, the molecular electrostatic potential, N-arylmaleimides.

Фрагмент имидазола является составной частью многих биологически активных соединений которые широко используются в медицинской практике [1], он также входит в состав многих алкалоидов [2]. Важно отметить, что все эти соединения обладают различным спектром фармацевтической активности, таких как: ингибирование мукогиол-S-сопряженной амидазы [3] и P2X₇ рецепторов [4], проявление иммуносупрессивной активности [5] и многие другие.

Аминоимидазол является хорошим «строительным» блоком [6] в разработке методов по-

строения многих гетероциклических соединений. Кроме того, в последнее время имидазолы стали использоваться как биологический изостер гуанидина при получении физиологически активных веществ [7, 8], в том числе проявляющих антибактериальную активность [9].

Интерес к диаминоимидазолам обусловлен их полинуклеофильным характером. Так, в молекуле 1,2-диамино-4-фенилимидазола имеется четыре неэквивалентных центра. Подобное строение обуславливает различные возможности в направлении реакций с диэлектрофилами и их синтетическими аналогами, что позволяет получить новые гетероциклические системы. Однако, в литературных источниках отсутствуют какие-ли-

© Вандышев Д. Ю., Шихалиев Х. С., Потапов А. Ю., Шестаков А. С., Сидоренко О. Е., Крысин М. Ю., 2017

бо данные о квантово-химических расчетах, которые позволили бы точнее объяснить направление электрофильной атаки и дальнейшей циклизации.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄; элюенты – метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях (10:1, 20:1). Проявление хроматограмм – в УФ-свете и парах йода.

Спектр ЯМР¹H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INOCOS 50, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30.

Методика синтеза 3-(1,2-диамино-4-фенилимидазо-5-ил)-1-(4-изопропилфенил)пирролидин-2,5-диона 3б.

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола, 5 ммоль N-(4-изопропилфенил) малеимида и 5 мл изопропилового спирта перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH-ДМФА, 2:1.

Выход: 90%, т. пл. 215 °С. Найдено, %: С 67.44; Н 5.93; N 17.89. C₂₂H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: С 67.85; Н 5.95; N 17.98.

*Методика синтеза 7-амино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов 4.*

Способ А. Смесь 5 ммоль диаминоимидазола, 5 ммоль N-арилмалеимида, 5 мл изопропилового спирта и 1-2 капля уксусной кислоты кипятили в течении 2 часов. Выпавший, после охлаждения реакционной массы, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*PrOH-ДМФА, 2:1. Полученные соединения представляют собой белые порошкообразные вещества с четкими температурами плавления.

Способ Б. 5 ммоль 3-(1,2-диамино-4-фенилимидазо-5-ил)-1-арилпирролидин-2,5-диона растворяли в 5 ммоль изопропилового спирта и прибавляли пару капель уксусной кислоты. Смесь кипятили 2 часа. Выпавший, после охлаждения реакционной массы, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*PrOH-ДМФА, 2:1.

7-Амино-2-оксо-N,5-дифенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид **4а**. Выход: 70%, т.пл. 259 °С. Найдено, %: С 66.32; Н 4.91; N 20.06. C₁₉H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 65.70; Н 4.93; N 20.16.

7-Амино-N-(4-изопропилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид **4б**. Выход: 73%, т.пл. 261 °С. Найдено, %: С 67.44; Н 5.94; N 17.92. C₂₂H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: С 67.85; Н 5.95; N 17.98.

7-Амино-N-(5-хлор-2-метилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид **4в**. Выход: 70%, т.пл. 228 °С. Найдено, %: С 60.33; Н 4.56; N 17.63. C₂₀H₁₈ClN₅O₂. Вычислено, %: С 60.68; Н 4.58; N 17.69.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Квантово-химические расчеты геометрии и электронной структуры молекул диаминоимидазолов проводили в пакете Gaussian 09 [10], по методу функционала плотности, с использованием обменно-корреляционного потенциала B3LYP, базисе 6-31G**. Выбор базиса и метода определялся тем, что при дальнейшем увеличении точности расчетов не происходило существенных изменений в значениях энергий высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной (НСМО) молекулярных орбиталей нуклеофила и электрофила, относительные значения которых определяют вероятность электрофильной атаки по орбитальному или зарядовому контролю.

В состав молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола входят две аминогруппы, СН-фрагмент имидазольного цикла и эндоциклический атом азота в третьем положении. Можно было бы ожидать, что наибольший отрицательный заряд должен находиться при аминогруппе в первом положении, являющейся частью гидразиновго фрагмента, однако расчет зарядов на атомах по CHELPG [10] показывает, что наиболее отрицательно заряжен атом азота аминогруппы во втором положении, хотя и разница с гидразиновым фрагментом не велика (рис. 1).

Однако молекулярный электростатический потенциал (МЭП), который наиболее адекватно описывает электростатические взаимодействия между молекулами, дает иной результат. МЭП вблизи молекулы имидазола показывает, что самая отрицательная область молекулы локализуется на эндоциклическом атоме азота. По-видимому,

это связано с тем, что остальные нуклеофильные центры связаны с положительно заряженными атомами углерода и/или азота, что ослабляет электростатическое влияние этих центров. Таким образом, наиболее восприимчивым к электрофильной атаке должен быть эндо-циклический атом азота (рис.2).

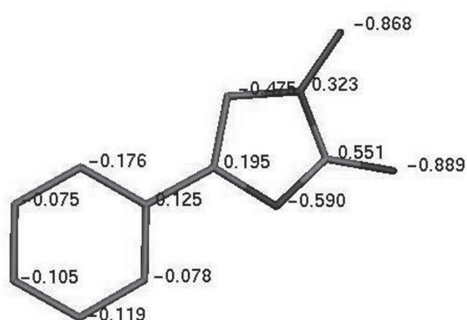


Рис. 1. Величины зарядов на реакционных центрах в молекуле 1,2-диамино-4-фенилимидазола.

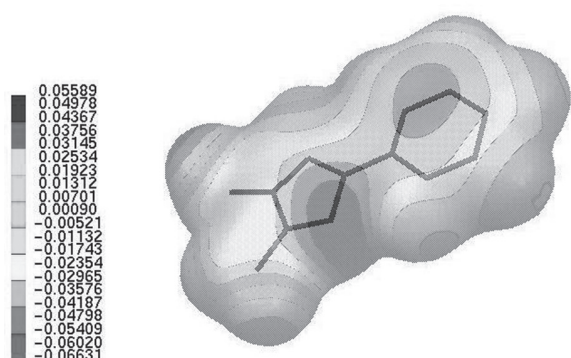


Рис.2. Молекулярный электростатический потенциал в молекуле 1,2-диамино-4-фенилимидазола.

Но не только величина заряда определяет характер электрофильно-нуклеофильных взаимо-

действий. Органические реакции могут протекать под влиянием орбитального контроля. На рис.3 представлена ВЗМО молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола. Область, где амплитуда волновой функции ВЗМО велика и следовательно может быть достигнуто максимальное перекрытие с НСМО нуклеофила, сконцентрирована на имидазольном цикле, особенно на СН фрагменте. Опираясь на ранее описанные данные [11-13], это позволяет предположить, что взаимодействия с электрофилами будет протекать под орбитальным контролем. В этом случае наиболее вероятным представляется участие в реакции в качестве нуклеофила сначала СН фрагмента и лишь затем замыкание на аминогруппе при гидразиновом фрагменте (рис. 3).

Экспериментальное участие в реакции с 1,3-электрофилами именно СН фрагмента было подтверждено анализом структуры производных диаминоимидазола, полученных в реакциях с N-арилмалеимидами, в частности с N-(4-изопропилфенил)малеимидом 2б при взаимодействии с которым удалось выделить промежуточное соединение линейного строения 3б (схема 1).

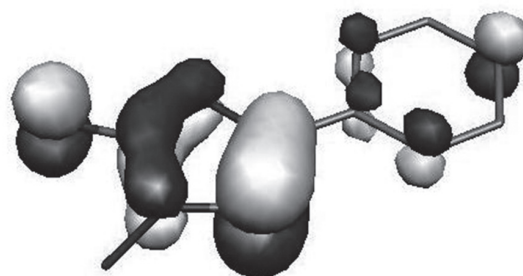
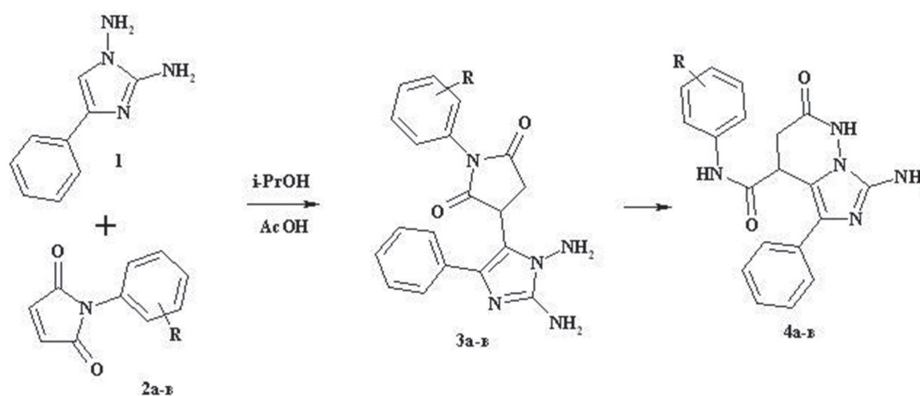


Рис. 3. ВЗМО молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола.



R: H (а); 4-*i*-Pr (б); 2-Me (в).

Схема 1. Взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с N-арилмалеимидами

Данные спектров ЯМР¹H соединений **3б** и **4а-в**.

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д; J / Гц
3б	1.23 (6H, д, $J = 6.9$, (CH ₃) ₂ CH); 2.91-3.00 (2H, м, (CH ₃) ₂ CH-CH ₂); 3.24 (1H, д.д, $J = 17.8, J = 9.8$, CH ₂); 4.57 (1H, д.д, $J = 9.8, J = 5.6$, CH); 5.39 (2H, с, NH ₂); 5.46 (2H, с, NH ₂); 7.19-7.23 (3H, м, аром.); 7.33-7.38 (4H, м, аром.); 7.52 (2H, д.д, $J = 8.3, J = 1.2$, аром.).
4а	2.65 (1H, д.д, $J = 15.8, J = 1.8$, H _b -3); 3.01(1H, д.д, $J = 16.0, J = 6.7$, H _b -3); 4.35 (1H, д.д, $J_{ab} = 6.8, J_{ab'} = 1.8$, H _a -4); 5.53 (2H, с, NH ₂); 7.09 (1H, т, $J = 7.3$, аром.); 7.17 (1H, т, $J = 7.3$, аром.); 7.33 (4H, м, аром.); 7.56 (2H, д, $J = 7.3$, аром.); 7.60 (2H, д, $J = 7.6$, аром.); 10.41 (1H, с, NHCO); 11.40 (1H, уш.с, H-1).
4б	1.17 (6H, д, $J = 6.9$, CH ₃); 2.62 (1H, д.д, $J = 15.8, J = 1.8$, H _b -3); 2.88 (1H, с, CH- <i>i</i> Pr); 2.99 (1H, д.д, $J = 15.8, J = 6.9$, H _b -3); 4.32 (1H, д.д, $J_{ab} = 6.9, J_{ab'} = 1.8$, H _a -4); 5.52 (2H, с, NH ₂); 7.14 – 7.22 (3H, м, аром.); 7.31 – 7.38 (2H, м, аром.); 7.50 (2H, д, $J = 7.6$, аром.); 7.55 (2H, д, $J = 7.6$, аром.); 10.31 (1H, с, NHCO); 11.30 (1H, уш.с, H-1).
4в	2.17 (3H,с, CH ₃); 2.72 (1H, д, $J = 15.7$, H _b -3); 3.01 (1H, д.д, $J = 15.9, J = 6.8$, H _b -3); 4.49 (1H, д, $J = 6.4$, H _a -4); 5.60 (2H, с, NH ₂); 7.15 – 7.27 (4H, м, аром.); 7.36 (2H, т, $J = 7.5$, аром.); 7.62 (2H, д, $J = 7.6$, аром.); 9.85 (1H, с, NHCO); 11.35 (1H, уш.с, H-1).

Анализ спектра промежуточного соединения **3б** показал, что в нем сохраняются сигналы протонов обеих аминогрупп, но пропадает сигнал СН фрагмента имидазольного цикла. Вместо этого фиксируются сигналы метиленового и метинового протонов фрагмента малеимида при $\delta=3.24$ и $\delta=4.57$ м.д. соответственно. Что однозначно согласуется с данными квантово-химических расчетов. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация протекает по аминогруппе гидразинового фрагмента. В спектрах соединений **4** отсутствуют характерные сигналы этой группы. Фиксируются сигналы метиленовых протонов пиридазинового цикла в виде дублет дублетов при $\delta=2.6-2.7$ и амидных протонов в более сильном поле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При помощи квантово-химических расчетов установлено, что взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с 1,3-дизэлектрофилами происходит под орбитальным контролем, так как максимум амплитуды волновой функции ВЗМО концентрируется на СН фрагменте цикла. Что полностью подтверждается взаимодействием исходных имидазолов с N-арилмалеимидами, которое приводит к образованию 7-амино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. A Submarine Journey: The Pyrrole-Imidazole Alkaloids / B. Forte [et al.] // *Marine Drugs*. — 2009. — V. 7, N 4. — P. 705-753.
2. Biosynthesis, asymmetric synthesis, and pharmacology, including cellular targets, of the

pyrrole-2-aminoimidazole marine alkaloids / A. Al-Mourabit [et al.] // *Natural Product Reports*. — 2011. — V. 28. — P. 1229-1260.

3. Bromotyrosine-Derived Natural and Synthetic Products as Inhibitors of Mycothiol-S-Conjugate Amidase / G.M. Nicholas [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2002. — V. 12, N 17. — P. 2487-2490.

4. Natural Products, Styliissadines A and B, Specific Antagonists of the P2X₇ Receptor, an Important Inflammatory Target / M.S. Buchanan [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2007. — V. 72, N 7. — P. 2309-2317.

5. Palau'amine and Its Congeners: A Family of Bioactive Bisguanidines from the Marine Sponge *Stylorella aurantium* / R. B. Kinnel [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1998. — V. 63, N 10. — P. 3281-3286.

6. Kumar R. 2-Aminoimidazole, Glycociamidine and 2-Thiohydantoin-Marine Alkaloids as Molecular Inspirations for the Development of Lead Structures / R. Kumar, S. Khan, P. MS Chauhan // *Current Drug Targets*. — 2011. — V. 12, N 11. — P. 1689-1708.

7. Antimicrobial Activity of the Marine Alkaloids, Clathrodin and Oroidin, and Their Synthetic Analogues / N. Zidar [et al.] // *Marine Drugs*. — 2014. — V. 12, N 2. — P. 940-963.

8. Isoxazolines as Potent Antagonists of the Integrin $\alpha_v\beta_3$ / J. P. William [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2000. — V. 43, N 1. — P. 27-40.

9. Synthesis and biological activity of 5-aryl-4-(4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl)pyrimidine analogs as potent, highly selective, and orally bioavailable NHE-1 inhibitors / K. S. Atwal [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2006. — V. 16, N 18. — P. 4796-4799.

10. Gaussian 09 / M.J. Frisch [et al.] // Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.

11. Synthesis of dihydro derivatives of 2-amino-4,5,7-triarylimidazo[1,5-*b*]pyridazine / N.N. Kolos [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1999. — V. 35, N 10 — P. 1207 – 1213.

12. Kolos N.N. Reaction of 1,2-Diamino-4,5-diphenylimidazole with 1,3-Diarylpropenones and

Their Dibromo Derivatives. / N.N. Kolos, B.V. Paponov, V.D. Orlov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2003. — V. 39, N 6. — P. 771-775.

13. Kolos N.N. Synthesis of 7-Amino-2-aryl-4-(N-arylcarbamoyl)-5-phenyl-3,4-dihydroimidazo[1,5-*b*]pyridazines / N.N. Kolos, T.A. Berezkina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2005. — V. 41, N 11. — P. 1432-1434.

*Воронежский государственный университет
Вандышев Д.Ю., аспирант кафедры органической химии
E-mail: francy_2007@mail.ru*

*Шихалиев Х.С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Потапов А.Ю., д.х.н., доцент кафедры органической химии
E-mail: piston@mail.ru*

*Шестаков А.С., д.х.н., заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидной химии
E-mail: schas@vmail.ru*

*Сидоренко О.Е., к.ф.-м.н., старший преподаватель кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии
E-mail: oleg1962@yandex.ru*

*Крысин М.Ю., профессор кафедры органической химии
E-mail: kaf261@rambler.ru*

*Voronezh State University
Vandyshv D.Yu., PhD student of organic chemistry department
E-mail: francy_2007@mail.ru*

*Shikhaliev Kh.S., Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Potapov A.Yu., Dr. Sci., associate professor of organic chemistry department
E-mail: piston@mail.ru*

*Shestakov A.S., Dr.Sci.Chem., the Head of High Molecular Compound and Colloid-chemistry department
E-mail: schas@vmail.ru*

*Sdorenko O. E., Ph.D., major lecturer of High Molecular Compound and Colloid-chemistry department
E-mail: oleg1962@yandex.ru*

*Krysin M. Yu., professor, organic chemistry department
E-mail: kaf261@rambler.ru*