

На правах рукописи



Тугульдурова Вера Петровна

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ МОНО- И ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С
АММИАКОМ**

1.4.4 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Научный руководитель: **Водянкина Ольга Владимировна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Кобычев Владимир Борисович**
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», профессор кафедры физической и коллоидной химии Химического факультета

Шор Елена Александровна
кандидат химических наук, Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной спектроскопии и анализа

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита состоится «19» апреля 2022 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета 24.1.228.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 660036, г. Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24, конференц-зал ИХХТ СО РАН (e-mail: dissovet@icct.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии и химической технологии СО РАН, www.icct.ru (<http://www.icct.ru/node/529>).

Автореферат разослан «__» февраля 2022 г.

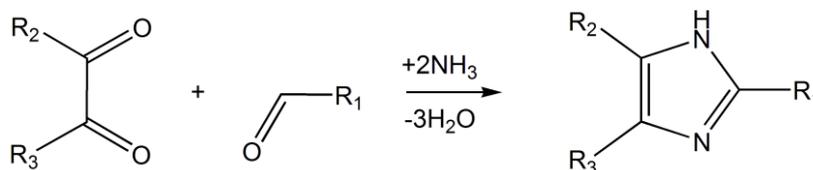
Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук

Бурмакина Галина Вениаминовна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Реакции конденсации карбонильных соединений с аминами лежат в основе синтеза азотсодержащих гетероциклов (пиридинов, азолов и др.), которые широко используются в различных сферах человеческой деятельности, в том числе в создании лекарственных средств, производстве полимеров, инсектицидов, красителей и т.п. Одним из важных классов азогетероциклов являются имидазолы, имеющие большое значение в жизнедеятельности человека [Zhang, 2014]. Данные соединения, в особенности 2-метилимидазол (2МИ), используются в синтезе фармацевтических субстанций, в производстве ионных жидкостей, являются ускорителями отверждения эпоксидных смол, входят в состав средств для устранения обледенения для нужд авиации. Существуют различные методы синтеза имидазолов, наиболее распространенным из которых является метод Дебу, включающий одновременное взаимодействие ди- и монокарбонильных соединений с NH_3 или аминами в водном растворе.



Несмотря на многочисленные исследования в химии имидазолов, до сих пор не предпринято попыток системного изучения механизмов реакций образования имидазолов с точки зрения природы используемых реагентов (моно- и дикарбонильных соединений) и выявления факторов, влияющих на основные направления образования продуктов, что может быть связано с разной реакционной способностью моно- и дикарбонильных соединений в реакции с NH_3 . Конденсация NH_3 с монокарбонильными соединениями приводит к образованию неароматических циклических аминов [Duverney, 2010]. В реакциях дикарбонильных соединений и смесей моно- и дикарбонильных соединений с NH_3 образуются ароматические гетероциклы – имидазолы различного состава, идентифицируемые в составе вторичных органических аэрозолей в атмосфере [Powelson, 2014]. К настоящему времени предложены [Duverney, 2010, Powelson, 2014], но не обоснованы, схемы протекания данных реакций, основанные на традиционных представлениях о взаимодействии карбонильных соединений с NH_3 и его производными по иминному пути. Термодинамические и кинетические закономерности протекания этих реакций с участием первых членов гомологического ряда монокарбонильных соединений (формальдегид, ацетальдегид) также сравнительно малоизучены. В связи с этим актуальной является детализация механизмов реакций образования гетероциклических соединений с применением

современных методов квантово-химических расчетов в сочетании с доступными экспериментальными методами для установления предпочтительных маршрутов, а также термодинамических и кинетических закономерностей реакций низкомолекулярных моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком в водном растворе на примере первых членов гомологического ряда – ацетальдегида, глиоксаля, а также их смеси. К тому же выявление фундаментальных причин, обуславливающих образование гетероциклических соединений при взаимодействии моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком в растворе, а также способов управления такими реакциями, является важной фундаментальной и прикладной задачей современной физической химии.

Степень разработанности темы

Согласно традиционным представлениям о механизмах реакций конденсации амины участвуют в нуклеофильном присоединении с альдегидами или кетонами с образованием карбиноламинов с последующей дегидратацией в замещенные имины. В случае конденсации карбонильных соединений с NH_3 предполагается аналогичный механизм с образованием незамещенных иминов, что не согласуется с результатами последних исследований [Ciaccia, 2015, Hussaini, 2020] о том, что имины могут образовываться только в случае замещенных первичных аминов с карбонильными соединениями в присутствии, как минимум, одного ароматического заместителя (у амина или у карбонильного соединения). Экспериментальные исследования [Duvernoy, 2010, Vinogradoff, 2011] реакций между простыми моноальдегидами (формальдегид, ацетальдегид) и NH_3 позволили идентифицировать некоторые интермедиаты, содержащие имино-группу, путем их стабилизации муравьиной кислотой при низких температурах (~ 70 К). При экспериментальном изучении реакций дикарбонильных соединений с солями аммония обнаружили в продуктах так называемые C-N олигомеры, в том числе имидазолы и их производные [Yu, 2011]. В работе [Kua, 2011] на основании экспериментальных исследований предложены механизмы образования имидазолов при взаимодействии глиоксаля, метиламина и формальдегида через ключевое промежуточное соединение – диимин. Авторами [Wu, 2015] предложены два варианта образования имидазолов: через дииминный интермедиат, который атакует карбонильную группу альдегида или через два моноиминных интермедиата, которые замыкаются в цикл при взаимодействии между собой. Таким образом, в настоящее время в литературе нет единого мнения о механизмах реакции конденсации моно- и дикарбонильных соединений (а также их смеси) с аммиаком, что позволило бы выявить пути управления селективностью образования гетероциклических соединений.

Целью работы является детализация механизмов реакций моно- (ацетальдегид) и дикарбонильных (глиоксаль) соединений, а также их смеси с аммиаком в водном растворе с образованием соответствующих гетероциклических продуктов на основании экспериментальных исследований и квантово-химических расчетов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- на основе анализа существующих теоретических и экспериментальных данных об идентифицированных продуктах и интермедиатах разработать механизмы реакций конденсации ацетальдегида с аммиаком и глиоксаля с аммиаком; на основании результатов квантово-химических расчетов выявить наиболее выгодные (термодинамически и кинетически) маршруты протекания изучаемых реакций путем построения и анализа поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) для предложенных механизмов, включая анализ положения интермедиатов и переходных состояний (ПС) на ППЭ;

- идентифицировать структуры целевых и побочных продуктов изучаемых реакций в составе реакционных смесей на основании экспериментальных исследований методами ИК- и ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчетов;

- исследовать совместное взаимодействие ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком с образованием 2-метилимидазола путем выявления наиболее вероятных интермедиатов парных взаимодействий и их дальнейших превращений в ароматический продукт, построения и анализа ППЭ механизмов указанных взаимодействий с установлением наиболее выгодного (с точки зрения термодинамики и кинетики) маршрута образования 2МИ и сопоставления с экспериментально установленными интермедиатами и кинетическими параметрами реакции образования 2-метилимидазола при взаимодействии тримера ацетальдегида аммиака (ТГТ) и глиоксаля в водном растворе;

- установить факторы, влияющие на изучаемые реакции и состав образующихся продуктов при взаимодействии моно- и дикарбонильных соединений и их смеси с аммиаком в водном растворе.

Научная новизна

Выявлены маршруты реакций конденсации ацетальдегида с аммиаком, глиоксаля с аммиаком, а также взаимодействия ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком с образованием 2МИ путем построения и подробного анализа ППЭ их механизмов, включая поиск и анализ положения переходных состояний на ППЭ (расчет активационных параметров). Образование конечного продукта – 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата (тример, ТГТ) – при взаимодействии ацетальдегида с аммиаком в водном растворе протекает через ряд повторяющихся стадий: присоединение ацетальдегида к аминогруппе, дегидратация образовавшегося аминспирта с выделением имида и присоединение аммиака к указанному имида с образованием геминального диамина. Установлено, что при взаимодействии глиоксаля с аммиаком термодинамически обусловлено образование ряда равнозначных циклических C-N соединений. Выявлено, что образование 2МИ протекает через ряд последовательных интермедиатов, приводящих к образованию циклического диазина, у которого внутримолекулярная миграция протона третичного атома углерода на атом азота приводит к образованию целевого 2МИ.

Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена «сэндвичевая» структура ТГТ, которая представляет шестичленное кольцо из трех молекул воды расположенное между двумя молекулами тримера. Показано, что включение явных молекул воды в структуры ТГТ и низколежащих на ППЭ интермедиатов снижает их энергию за счет образования водородных связей. Выявлено влияние растворителя (воды) на изучаемые процессы, которое заключается в поддержании необходимых гидратационных равновесий и регулировании конформационных равновесий, путем стабилизации цис-конформации выгодных для азациклизации интермедиатов.

Впервые с использованием ЯМР-спектроскопии идентифицированы долгоживущие интермедиаты и побочные соединения реакции образования 2МИ путем взаимодействия ТГТ и глиоксаля. Показано, что основным продуктом реакции является 2МИ, а также в малых количествах обнаружены устойчивые интермедиаты – продукты разложения ТГТ (гидроксиаминные линейные структуры тримеров, димеров и мономеров), а также побочный продукт – гликолевая кислота.

Установлено, что при образовании конечных циклических C-N продуктов – имидазолов – равновесие между цис- и транс- конформерами глиоксаля и промежуточных соединений успевает установиться, в том числе из-за низких (~4 ккал/моль) энергетических барьеров вращения, рассчитанных в настоящей работе.

Впервые выявлено, что предпочтительный путь образования имидазольных продуктов преимущественно протекает через взаимодействие аминных интермедиатов. Стадия циклизации таких промежуточных соединений заключается в образовании C-N связи путем внутримолекулярной атаки аминной группы атома углерода, связанного с гидроксильной группой, с одновременным выделением молекулы воды по механизму нуклеофильного замещения S_N2 .

Теоретическая значимость работы

Научная значимость результатов имеет фундаментальный характер, поскольку усовершенствованные представления о реакциях конденсации низкомолекулярных моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком в водном растворе на примере первых членов гомологического ряда – ацетальдегида, глиоксаля, а также их смеси – позволяют прийти к более глубокому пониманию данных процессов, что открывает путь к применению этих знаний в других областях современной науки. Новая позиция заключается в установлении лимитирующей стадии циклизации имидазольного кольца как взаимодействия экспериментально обнаруженных аминных интермедиатов, в отличие от классических представлений об образовании гипотетических иминных структур.

Практическая значимость работы

Установленные механизмы на основе выявленных термодинамических и кинетических закономерностей, а также детализация факторов, влияющих на реакции конденсации моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком, в перспективе могут

быть использованы для повышения эффективности технологии синтеза 2МИ. Полученные результаты исследования конденсации глиоксаля с аммиаком также могут использоваться в разработке способов предотвращения образования атмосферных аэрозолей C-N природы и/или на адресную борьбу с компонентами органических аэрозолей. Также предложенный аналитический способ контроля над скоростью реакции образования 2МИ методом ЯМР *in situ* создает основу для кинетических исследований процессов такого рода.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологический подход заключается в сочетании экспериментальных и теоретических методов исследования, что позволило описать процессы, протекающие между карбонильными соединениями и NH_3 в растворе. Взаимодополнение методов обеспечило высокую достоверность результатов в области подтверждения механизмов реакций и структур продуктов.

Методологическая основа исследований включает:

1) комплексный подход к анализу уровня современных исследований взаимодействий моно- и дикарбонильных соединений с NH_3 , а также выявление неисследованных областей экспериментального и теоретического изучения данных процессов и поиск способов их восполнения;

2) проведение квантово-химических расчетов на высоком уровне теории, заключающемся в использовании программных пакетов Gaussian'16 и Gaussian'09 в сочетании с подходом, основанном на замене вкладов низкочастотных колебаний в энтропию, для расчета свободной энергии Гиббса молекул в растворе, и согласовании рассчитанных термодинамических и активационных параметров с экспериментальными данными аналогичных реакций;

3) системный подход к исследованию реакций и их продуктов с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включающий ИК- и ЯМР-спектроскопию;

4) сопоставление экспериментальных результатов с литературными и расчетными данными.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее энергетически выгодным путем реакции конденсации ацетальдегида с аммиаком в водном растворе является образование 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина, заключающийся в последовательном росте цепи интермедиатов с повторением основных стадий до наличия в них трех атомов азота с последующим закрытием цикла ТГТ.

2. При конденсации глиоксаля с NH_3 формируется ряд энергетически равнозначных циклических C-N соединений, в том числе имидазола и его производных,

притом наиболее вероятный (термодинамически и кинетически) маршрут образования имидазольного цикла заключается в конденсации аминных интермедиатов.

3. Образование 2МИ в реакции ацетальдегида, глиоксаля и NH_3 протекает через ряд последовательных интермедиатов ациклической и циклической структуры, лимитирующая стадия циклизации заключается во внутримолекулярной атаке аминогруппой предциклического промежуточного соединения атома углерода, связанного с гидроксильной группой, с одновременным выделением молекулы воды и последующей ступенчатой дегидратацией до формирования продукта – 2-метилимидазола.

Степень достоверности

Степень достоверности полученных результатов обеспечена сопоставлением полученных теоретических и экспериментальных данных, как между собой, так и с литературными данными, воспроизводимостью полученных результатов для одинаковых объектов исследования, использованием современных методов экспериментальных исследований и адекватной расчетной схемы теоретических расчетов, а также сохранением выявленных закономерностей и тенденций для разных объектов исследований.

Апробация работы

Материалы работы были представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях: XXXII Всероссийском симпозиуме молодых ученых по химической кинетике (Москва, 2014), Кластере конференций по органической химии «ОргХим – 2016» (Санкт-Петербург, 2016), VIII Всероссийской молодежной школе-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2017), Всероссийской конференции по квантовой и математической химии (Уфа, 2017), V International Conference «Current Problems of Chemical Physics» (Yerevan, 2018), 5th International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Moscow, 2019).

Работа выполнена в рамках:

– проекта № 8.2.19.2017 «Управление реакционной способностью катализаторов на базе понимания механизмов совместного действия активных центров наночастиц металла и редокс-оксидов» Программы повышения конкурентоспособности ТГУ;

– проекта № 8.2.03.2018 «Конструирование активных центров заданной локальной геометрии на поверхности катализаторов для процессов целевой конверсии углеводородов и биовозобновляемого сырья» Программы повышения конкурентоспособности ТГУ;

– проекта № 4.4590.2017.6.7 государственного задания Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно предложены схемы и механизмы изучаемых реакций, выполнены квантово-химические расчеты всех интермедиатов и переходных состояний,

построены ППЭ указанных механизмов, проведен синтез всех гетероциклических соединений и интерпретация данных физико-химического анализа соединений. Автор принимал участие в постановке целей и задач исследования, обработке и интерпретации полученных экспериментальных и теоретических данных, написании статей.

Публикации

По материалам работы опубликовано 14 работ из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы

Работа состоит из введения, 3-х глав, заключения, списка литературы из 126 наименований и приложения. Диссертация изложена на 138 страницах, содержит 10 таблиц и 28 рисунков. Приложение включает 10 таблиц, 6 схем и 1 рисунок.

Основное содержание работы

Во **введении** представлено обоснование актуальности работы, сформулированы цель и задачи, отражена научная новизна, а также защищаемые положения.

В **первой главе** рассмотрены и обобщены литературные данные по реакциям взаимодействия аммиака с простыми альдегидами в различных условиях, приводящие к образованию N-содержащих гетероциклических соединений.

Вторая глава диссертации посвящена методикам экспериментального исследования изучаемых реакций, а также деталям квантово-химических расчетов. Экспериментальная часть включает методики синтеза N-содержащих соединений (2МИ и ТГТ) и их идентификации, а также разработанную методику ЯМР контроля над составом реакционной смеси образования 2МИ. Раздел посвященный деталям квантово-химических расчетов содержит методики оптимизации структур в растворе, поиска переходных состояний, расчета ИК и ЯМР-спектров, а также способы построения поверхностей потенциальной энергии и расчета активационных параметров. Все квантово-химические расчеты проводились с использованием программного пакета Gaussian'09, установленного на суперкомпьютере СКИФ «Cyberia» Томского государственного университета, и Gaussian'16, установленного на кластере ANNEMARIE Марбургского университета им. Филиппа на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p) и B3LYP-D3/6-311G(d,p) Поскольку исследуемые реакции протекают в водном растворе, расчет свободной энергии Гиббса выполнялся более сложным методом, основанном на комбинации дисперсионно скорректированного DFT функционала с вычислением поправок на свободную энергию Гиббса в классическом приближении IGRRHO (идеальный газ/жесткий ротор/гармонический осциллятор) и поправок, основанных на замене низкочастотных вкладов в энтропию, для расчета энергии Гиббса в растворе. Данный подход приводит к результатам близким к результатам расчета ΔG методами молекулярной динамики AIMD для реакций в растворе и экспериментальным значениям, что приведено в разделе с обоснованием выбранной расчетной схемы.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение исследований механизмов и термодинамических и кинетических зависимостей для трех реакций взаимодействий ацетальдегида с аммиаком, глиоксаля с аммиаком и ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком в водном растворе теоретическими и экспериментальными методами. Первый раздел третьей главы раскрывает результаты теоретического и экспериментального анализа взаимодействия ацетальдегида и аммиака. Конечный продукт такого взаимодействия из водного раствора идентифицировали как 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазин тригидрат. С учетом стехиометрических

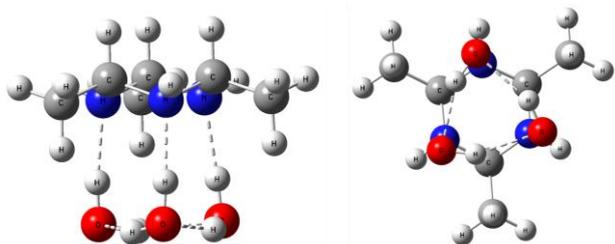


Рисунок 1 – Структура 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата

коэффициентов и описанной в литературе структуры ТГТ типа «сендвич» молекулярную структуру для оптимизации и расчета ЯМР и ИК-спектров моделировали таким образом, чтобы три молекулы воды располагались в шестичленный цикл, образуя водородные связи между собой и с атомами азота тримера (Рисунок 1).

На рисунке 2 (слева) представлены экспериментальные (полученного продукта и коммерческого образца) и рассчитанный ИК-спектры ТГТ. Доказательством структуры полученного соединения служит совпадение рассчитанных, экспериментальных и литературных данных. Подтверждение структуры продукта позволило сделать вывод об образовании ТГТ в водном растворе. На основе этих данных были построены графики корреляции (Рисунок 2). Рассчитанные полосы поглощения близки к экспериментальным ($R = 0,993$), что говорит о подтверждении структуры синтезированного продукта и адекватности выбранного уровня теории.

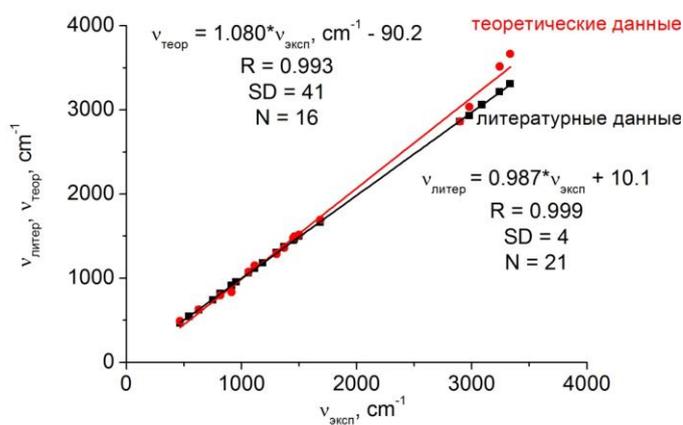
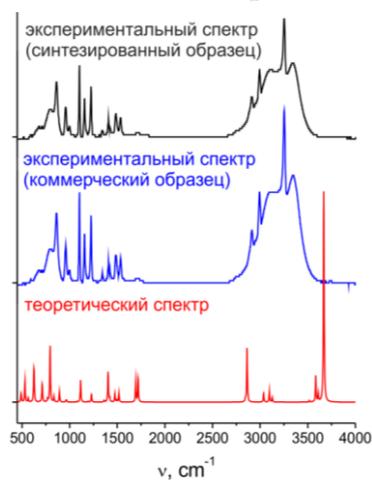


Рисунок 2 – Экспериментальные и рассчитанный ИК-спектры ТГТ (слева) и графики корреляции между экспериментальными и литературными (черная линия тренда) и между экспериментальными и рассчитанными (красная линия тренда) значениями частот

Исходя из классических представлений и экспериментально установленных промежуточных соединений реакции взаимодействия ацетальдегида с аммиаком, нами была предложена схема протекания процесса до образования тримера, а также проведен расчет полной свободной энергии всех структур и на его основе построена ППЭ (Рисунок 3).

В верхнем левом углу расположены исходные реагенты, их свободные энергии были приняты за 0,0 ккал/моль. Реакции присоединения ацетальдегида к аминам и аммиаку выгодны, т.е. протекают с уменьшением свободной энергии, в тех случаях, когда образуются вторичные амины. Например, для процессов 1→2, 6→7, 7→8, 11→12, 14→15 ΔE равно -11,0; -5,5; -8,6; -6,2; -4,2 ккал/моль. Стоит отметить, что присоединение к олигомеру молекулы ацетальдегида с образованием третичного амина приводит к увеличению энергии системы. Стадии образования структур 3, 9 и 13 имеют ΔE = +1,9; +2,2 и +0,6 ккал/моль, небольшое повышение энергии системы связано со стерическими затруднениями в молекулах третичных аминов.

Изменения свободных энергий реакций дегидратации низкомолекулярных и высокомолекулярных аминокислот с образованием соответствующих иминов всегда положительные. Во всех случаях энергия системы повышается на 7,5 – 12,5 ккал/моль, т.е. образование иминов в данном случае невыгодно, и они располагаются на верхних границах

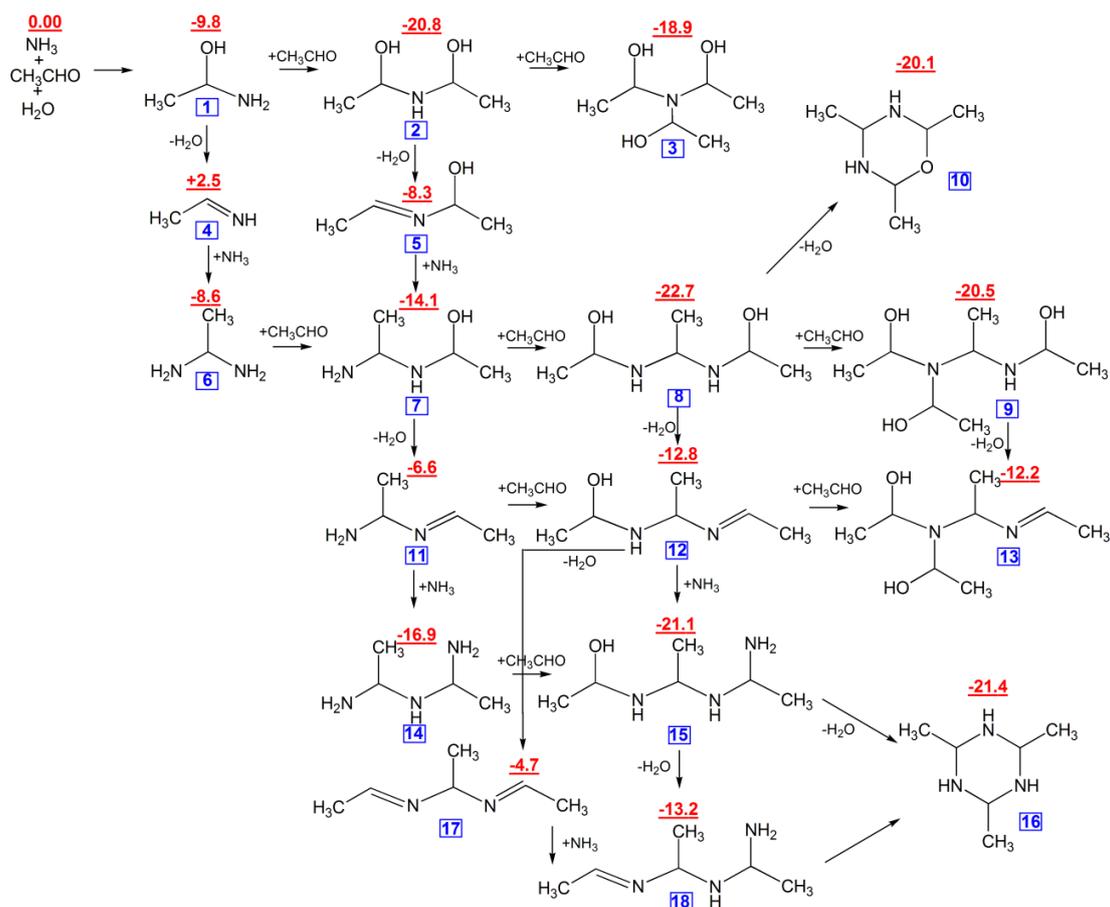


Рисунок 3 – Схема предполагаемого механизма взаимодействия ацетальдегида с аммиаком в растворе

ППЭ данной реакции. Обратный эффект наблюдается в стадиях присоединения аммиака к иминам с образованием геминальных диаминов. Так, энергия системы для стадий 4→6, 5→7, 11→14, 12→15, 17→18 понижается на 11,1; 5,8; 10,3; 8,3; 8,5 ккал/моль соответственно. Стадии циклизации, протекающие с выделением одной молекулы воды, имеют энергетические эффекты близкие к нулю (ΔE 8→10= +2,6 ккал/моль, ΔE 15→16= -0,3 ккал/моль). Положение продуктов стадий циклизации (структуры 10 и 16) на ППЭ равны -20,1 и -21,4 ккал/моль, также структура 8 имеет низкое положение на ППЭ -22,7 ккал/моль. Поскольку экспериментально выделенный продукт реакции является тригидратом, мы оптимизировали и рассчитали положение на ППЭ для трех наиболее низколежащих интермедиатов (8, 10 и 15), стабилизированных 3 молекулами воды. Полученные структуры имеют положение на ППЭ -44,7, -48,8. и -46,8 ккал/моль, соответственно. Так, понижение энергии от включения трех молекул воды в интермедиаты 8, 10 и 15 составляет 22,0; 28,7 и 25,7 ккал/моль. Стабилизация же тремя молекулами воды целевого продукта 16 понижает энергию на 32,1 ккал/моль и она лежит на уровне -53,5 ккал/моль. Очевидно, что только молекула тримера может скоординировать на себе шестичленный цикл из трех молекул воды и за счет этого понизить свою энергию в большей степени.

Таким образом, наиболее энергетически выгодный путь образования ТГТ состоит из следующих стадий. Сначала в результате взаимодействия ацетальдегида и аммиака образуется α -аминоэтанол 1, который может дегидратироваться до этанимина, либо присоединить еще одну молекулу альдегида. Стадия дегидратации α -аминоэтанола 1 в имин 4 и дальнейшее превращение интермедиата 2 в имин 5 эндергоничны (ΔE (1→4) = +12,3 ккал/моль, ΔE (2→5) = +12,5 ккал/моль). Однако положение интермедиата 4 на ППЭ высоко и составляет +2,5 ккал/моль. Более того, димерные структуры 2 и 7 были идентифицированы экспериментально с помощью ЯМР-спектроскопии [Hull, 1973]. Так, образование димера 7 протекает через 1→2→5→7 стадии, и очевидным дальнейшим путем превращения интермедиата 7 является путь 7→8→12→15→16 до образования целевого продукта.

Во втором разделе третьей главы изложены результаты теоретического анализа взаимодействия глиоксаля и аммиака. Основными продуктами данной реакции являются имидазол, гидратированный имидазол-2-карбоксальдегид, гидратированный N-глиоксальзамещенный имидазол, биимидазол и др. На рисунке 4 представлен подробный механизм образования ключевого интермедиата – диимина F_c из глиоксаля и аммиака с учетом конформационных и гидратационных равновесий глиоксаля. Индекс в названии структуры (с или t) указывает на то, из какого конформера глиоксаля (цис- или транс-, соответственно) она была получена. Положение каждой структуры на ППЭ сравнивается с положением исходных структур. Экспериментально установленные или предполагаемые промежуточные соединения выделены рамкой.

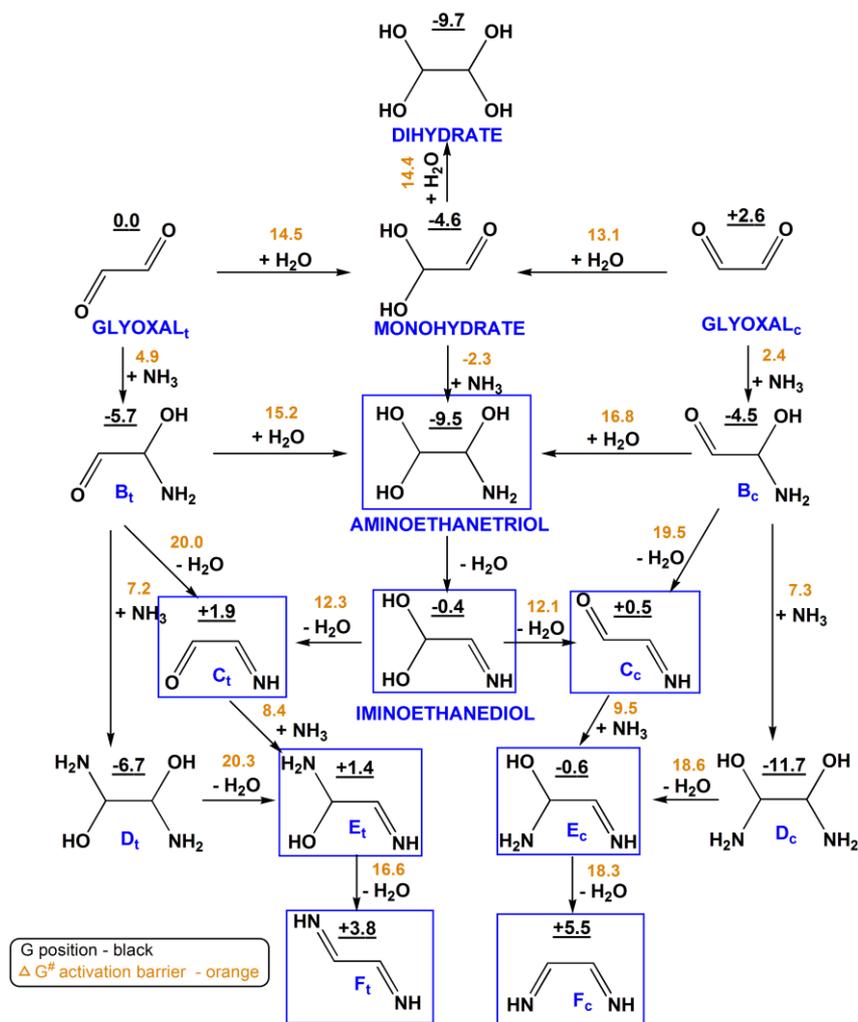


Рисунок 4 – Схема образования этандиимина из транс- и цис-глиоксала

Глиоксаль в растворе существует в моногидратной и дигидратной формах, их положение на ППЭ $-4,6$ и $-9,7$ ккал/моль соответственно. Ожидаемо G положение цис-формы глиоксала на $2,6$ ккал/моль выше, чем положение транс-формы, как и положения цис-форм других парных конформационных промежуточных продуктов.

Все взаимодействия карбонильных групп и аммиака с образованием аминоспиртов описываются ΔG^\ddagger $(-2,3) - (9,5)$ ккал/моль. Свободная энергия Гиббса активации стадий присоединения воды к карбонильной группе составляет $13,1-16,8$ ккал/моль, Стадии дегидратации аминоспиртов с образованием производных имида характеризуются $\Delta G^\ddagger = 16,6 - 20,3$ ккал/моль. Относительно высокие энергетические барьеры для стадий образования имида и их высокое положение на ППЭ позволяют сделать вывод, что это равновесие смещено в сторону образования аминоспиртов, а равновесные концентрации имида низки и время их жизни невелико.

Вышеупомянутые реакции имеют разные ΔG . Стадии дегидратации промежуточных соединений со структурой аминоспиртов и гем-диолов имеют положительные ΔG , присоединение аммиака к карбонильным группам с образованием аминоспиртов представляет собой экзергонический процесс. Анализ G-положений

структур на ППЭ показывает наиболее благоприятный путь образования диимина в водном растворе через образование моногидрата глиоксаля и его последующее превращение в экспериментально установленные и предполагаемые промежуточные соединения. Самые низкие позиции на ППЭ занимают аминоэтантриол при $-9,5$ ккал/моль и две конформации диаминоэтандиола D_c/D_t ($-11,7$ и $-6,7$ ккал / моль). Важно отметить, что из этих промежуточных продуктов только аминоэтантриол наблюдали экспериментально.

Общий анализ предложенной схемы показал, что ключевой промежуточный продукт диимин F_c , широко обсуждаемый в литературе, имеет положение на ППЭ $+5,5$ ккал/моль, что выше, чем положение всех промежуточных соединений. Возникает вопрос о вероятности этих высокоэнергетических стадий с образованием неидентифицированного диимина, занимающего высокое положение на ППЭ. Проведен дополнительный анализ для определения возможного участия аминных интермедиатов в образовании гетероциклических соединений. В образовании гетероциклов было рассмотрено участие аминных интермедиатов D_c ($-11,7$ ккал/моль) и B_c ($-4,5$ ккал/моль) вместе с аминоэтантриолом ($-9,5$ ккал/моль).

На рисунке 5 представлен сравнительный термодинамический и кинетический анализ ключевых стадий образования основного экспериментально идентифицированного продукта (гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида (НС)) при взаимодействии глиоксаля и солей аммония:

(А) взаимодействие цис-диимина и моногидрата глиоксаля с участием H^+ . Этот механизм основан на схеме, предложенной в [Yu, 2011],

(В) взаимодействие диаминоэтандиола D_c с моногидратом глиоксаля,

(С) взаимодействие между двумя промежуточными моноаминами: аминоэтантриолом и амингидроксиацетальдегидом B_c .

В и С иллюстрируют схемы, впервые предложенные для образования имидазольных продуктов из аминовых интермедиатов без их предварительной дегидратации и без участия протона.

Самым низколежащим промежуточным соединением является диаминоэтандиол D_c ($-11,7$ ккал/моль), а диимин имеет наивысшее положение на ППЭ. Положения на ППЭ предциклических промежуточных продуктов сравниваемых путей А, В и С различны. Положение прециклической структуры для дииминового пути $-5,1$ ккал/моль, а положение прециклической структуры для аминных путей составляет $-19,8$ ккал/моль, что намного ниже и указывает на более высокую вероятность аминовых схем. При этом свободная энергия Гиббса активационного барьера образования дииминной прециклической структуры составляет $15,0$ ккал/моль, что выше барьеров аналогичных стадий для аминных путей В и С ($4,7$ и $5,7$ ккал/моль соответственно).

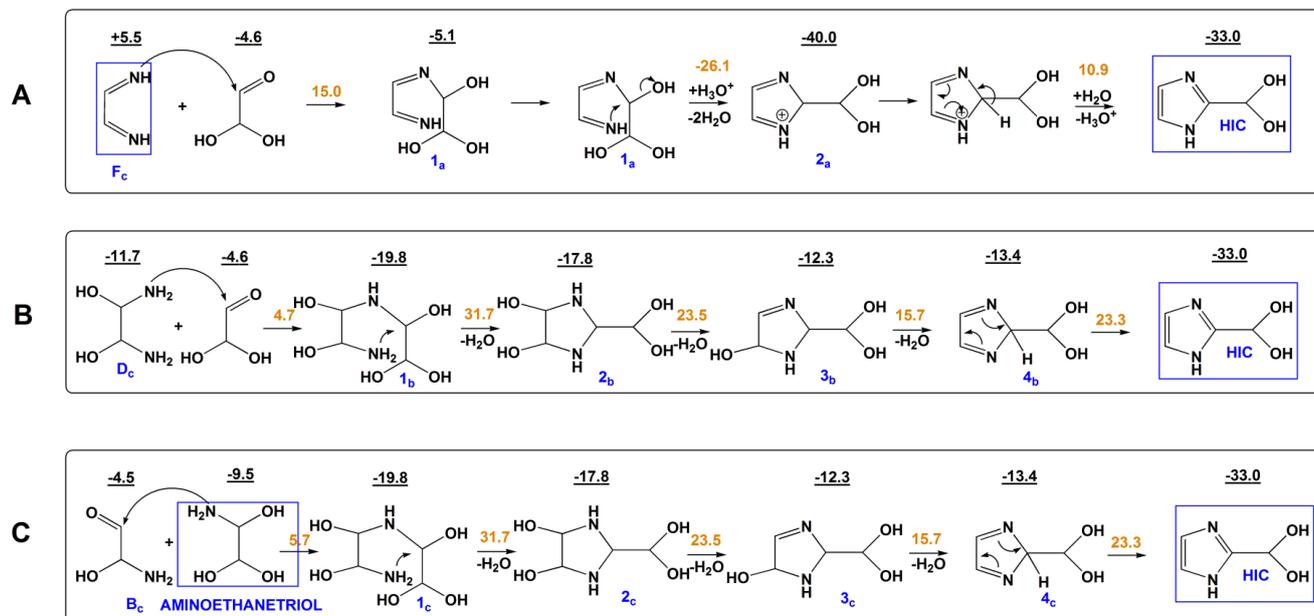


Рисунок 5 – Схемы образования экспериментально идентифицированного НИС в реакции глиоксала с аммиаком

Изменение свободной энергии Гиббса для стадии циклизации иминного пути составляет $-34,9$ ккал/моль, а ΔG циклизация для аминных путей 1b (1c) \rightarrow 2b (2c) составляет $+2,0$ ккал/моль. Значительное снижение энергии системы на пути А связано с участием внешнего протона из среды, и высвобождением молекулы воды с образованием протонированного циклического интермедиата (положение на ППЭ $-40,0$ ккал/моль). Это также влияет на значение ΔG^\ddagger , равное $-26,1$ ккал/моль. Участие внешнего протона приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода, который одновременно связан с атомами О и N в прециклическом интермедиате. Это увеличение положительного заряда необходимо для нуклеофильной атаки группы $-C=NH$, которая характеризуется низкими нуклеофильными свойствами. В результате этого взаимодействия образуется протонированный циклический интермедиат. Такой перенос H^+ не требуется в случае нуклеофильной атаки аминогруппы на атом С в прециклическом промежуточном продукте из маршрутов В и С. Поскольку группа $-NH_2$ обладает сильными нуклеофильными свойствами. Такая нуклеофильная атака с замыканием цикла характеризуется высоким энергетическим барьером ΔG^\ddagger , равным $31,7$ ккал/моль, и эта стадия является лимитирующей стадией.

Пути В и С проходят по стадиям дегидратации циклических интермедиатов с умеренными барьерами ($\Delta G^\ddagger = 23,5$ и $15,7$ ккал/моль) и включают заключительную стадию переноса протона с образованием ароматической структуры НИС. Последняя стадия имеет барьер свободной энергии Гиббса $23,3$ ккал/моль и резко снижает энергию на $19,6$ ккал/моль. Для дииминового пути А количество стадий в два раза меньше, но образование НИС происходит с увеличением энергии на стадии высвобождения протона

2a → НИС ($\Delta G = +7.0$ ккал/моль) и с дальнейшей делокализацией электронной плотности. Следовательно, путь А, который требует дополнительного протонирования/депротонирования иминных промежуточных продуктов на стадии циклизации (1a → 2a), менее вероятен, чем пути В и С.

Также в данном разделе приведена и проанализирована ППЭ образования всех идентифицированных продуктов взаимодействия глиоксаля с аммиаком в растворе. Выявлено, что экспериментально определенные продукты характеризуются положениями от $-30,8$ до $-68,3$ ккал/моль, что подтверждает высокую вероятность их образования, и можно сделать вывод, что в процессе конденсации глиоксаля с аммиаком образуется ряд эквивалентных гетероциклических продуктов. Рассмотрено влияние конформационной изомерии на протекание указанной реакции. Все полученные вращательные барьеры не запрещают переход одного изомера в другой. Этот факт приводит к тому, что образование конкретных продуктов может происходить вне зависимости от соотношения исходных конформеров интермедиатов, более того повышенные дипольные моменты ключевых интермедиатов сдвигают конформационные равновесия в водном растворе в сторону требуемых для замыкания цикла изомеров.

Третий раздел главы III с результатами и обсуждением посвящен идентификации интермедиатов и продуктов взаимодействия ТГТ, в качестве синтетического эквивалента ацетальдегида и аммиака, с глиоксалем и исследованию его кинетических зависимостей методом ЯМР-спектроскопии, а также квантово-химическому анализу реакции образования 2МИ в результате совместной конденсации ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком.

Исследование механизмов конденсации ацетальдегида и глиоксаля с NH_3 позволили выявить набор возможных реагентов и интермедиатов, взаимодействия которых между собой приводит к образованию 2МИ (Рисунок 6, Блок I). Все эти реакции приводят к образованию одних и тех же промежуточных продуктов, которые можно разделить на три блока. Блок II представляет собой группу ациклических интермедиатов, которые имеют G положения $-1,9 \div -10,1$ ккал/моль. Блок III включает циклические и ациклические промежуточные соединения, образованные путем дегидратации структур второго блока, их положения от $+5,7$ до $-3,1$ ккал/моль. Все интермедиаты блока III могут переходить в два циклических и два ациклических продукта блока IV с положениями на ППЭ $-1,4$; $-1,7$ ккал/моль и $+5,3$; $+8,7$ ккал/моль, соответственно, которые в свою очередь превращаются в неароматический циклический диазин PreIm ($-4,6$ ккал/моль). Перенос протона с третичного атома углерода на атом азота указанной структуры приводит систему к глобальному минимуму на ППЭ ($-25,9$ ккал/моль), который соответствует образованию 2МИ. Важно отметить, что взаимодействие исходных реагентов и интермедиатов (выделенных синим и красным цветом) может приводить к образованию структур из всех описанных блоков, но дальнейшие превращения протекают в строго установленном порядке II→III→IV.

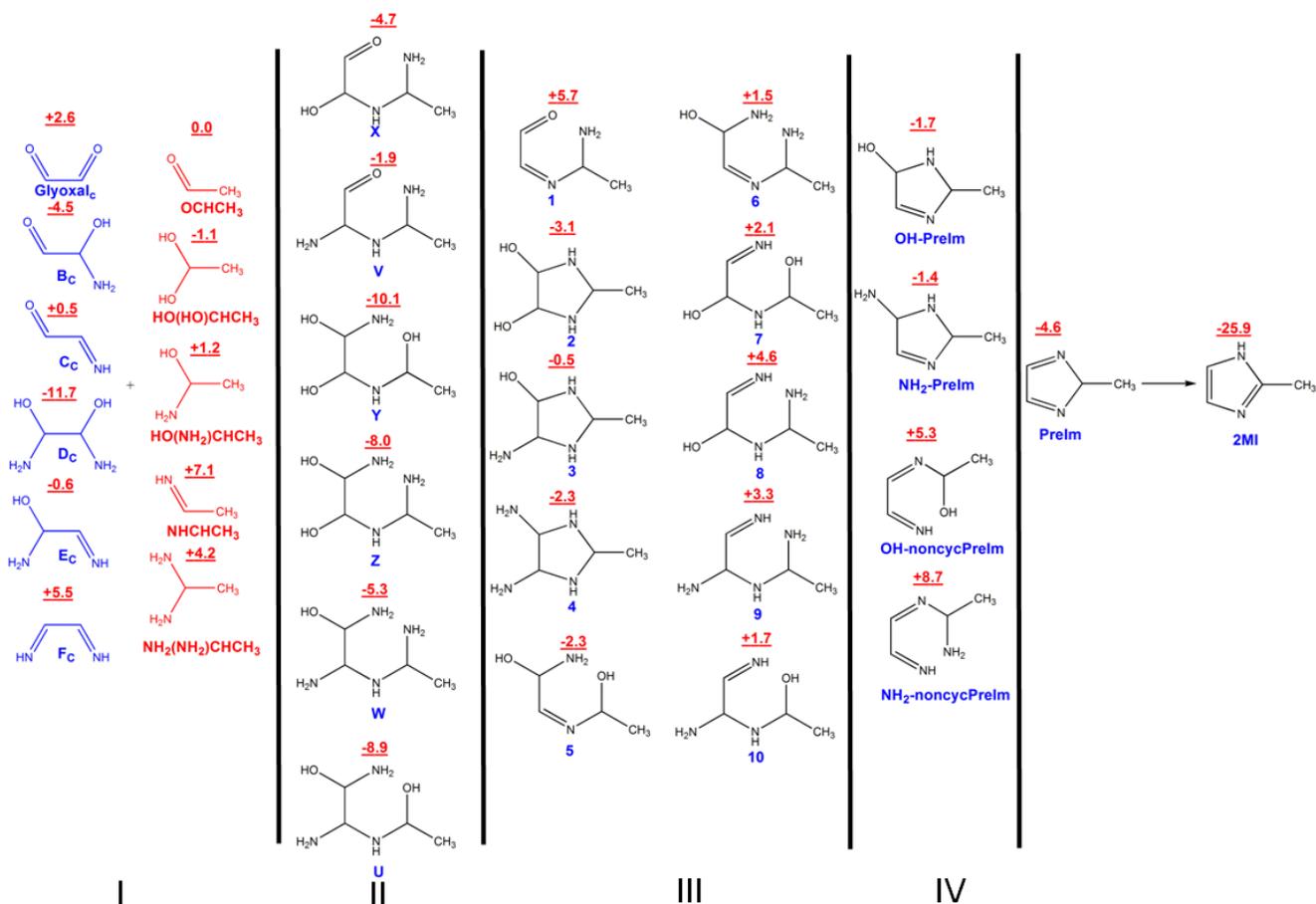


Рисунок 6 – Предложенные интермедиаты образования 2-метилимидазола при конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака

Также с помощью ЯМР спектроскопии *in situ* исследовано взаимодействие ТГТ с глиоксалем с образованием 2МИ в водном растворе. Показано, что в реакционной смеси присутствуют соединения, содержащие -СН и -СН₃ фрагменты, которые связаны между собой, аминные и карбонильные группы, а также однозначно подтверждено образование гликолевой кислоты в изученных условиях.

Сопоставление результатов эксперимента с теоретическими данными показывает, что предположенные промежуточные соединения X, V, Y, Z, W, U, 2, 3, 4, которые содержат обнаруженные экспериментально фрагменты (-СН-СН₃; -NH₂; -C=O) имеют низкие положения на ППЭ (-4,7; -1,9; -10,1; -8,0; -5,3; -8,9; -3,1; -0,5; -2,3 ккал/моль, соответственно), что согласуется с возможностью их обнаружения за счет более долгого времени жизни. Также теоретически были предположены интермедиаты содержащие имино-группу, однако на спектрах ЯМР таких сигналов не обнаружено. Расчеты показывают, что структуры 1, 6, 7, 8, 9, 10, содержащие имино-группу, лежат высоко на ППЭ (+5,7; +1,5; +2,1; +4,6; +3,3; +1,7 ккал/моль), и при наличии более выгодных путей реакции их образование маловероятно, поэтому в дальнейшем кинетическом анализе механизма образования 2МИ все вышеописанные иминные структуры не рассматривались.

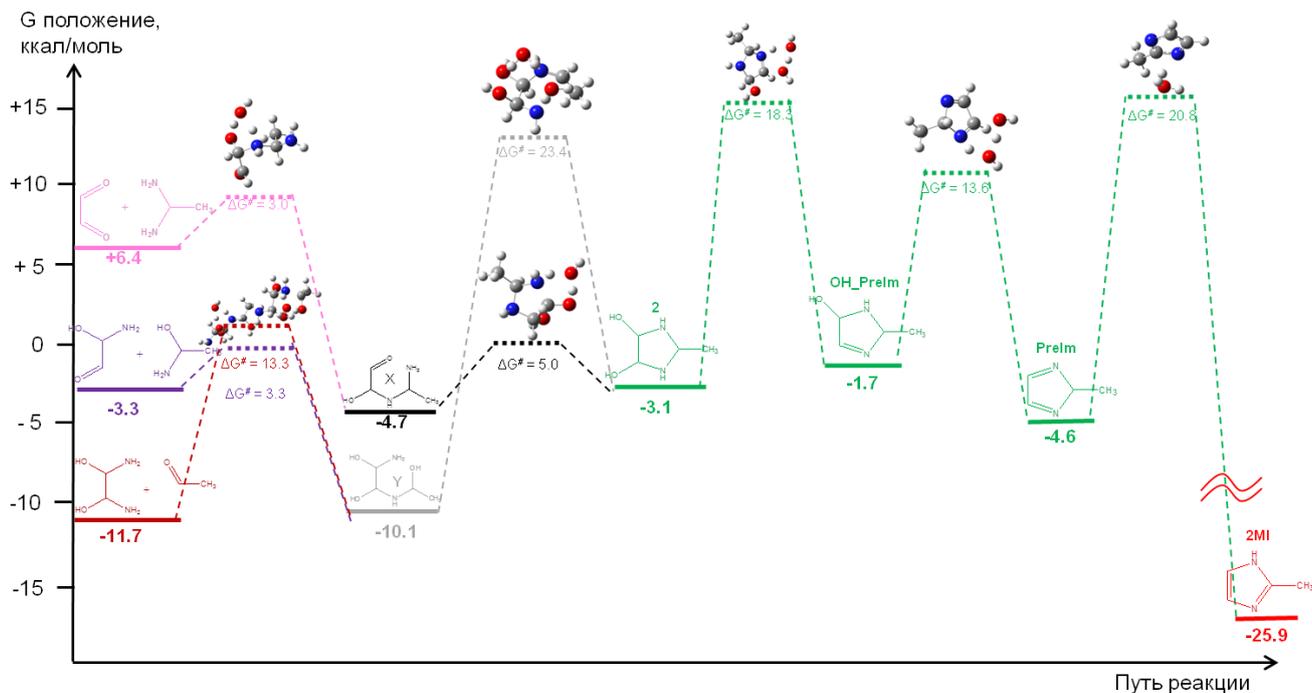


Рисунок 7 – Энергетический профиль реакции образования 2-метилимидазола при конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с учетом переходных состояний

На рисунке 7 представлен профиль реакции образования 2МИ. Видно, что принципиально профиль реакции состоит из двух маршрутов: маршрут интермедиата X и маршрут интермедиата Y, которые в свою очередь объединяются в единственный путь $2 \rightarrow \text{OH_PreIm} \rightarrow \text{PreIm} \rightarrow 2\text{MI}$. Образование интермедиата Y возможно только при взаимодействии амингидроксиацетальдегида B_c с 1-аминоэтанолом и диаминоэтандиола D_c с ацетальдегидом. Промежуточное соединение X, имеющее в своей структуре карбонильную группу, образуется только при взаимодействии дикарбонильного глиоксаля с 1,1-диаминоэтаном. Таким образом, C-N связь в ключевых интермедиатах X и Y формируется только путем реакции аминогруппы с карбонильной с образованием соответствующих аминспиртов.

Дальнейшее протекание реакции возможно двумя стадиями циклизации различной природы $X \rightarrow 2$ или $Y \rightarrow 2$. Образование структуры 2 из интермедиата X заключается во внутримолекулярной нуклеофильной атаке карбонильного атома углерода атомом азота терминальной амино-группой с умеренным энергетическим барьером. Конкурирующая стадия формирования циклической структуры 2 из структуры Y имеет высокий барьер (23,4 ккал/моль), что связано с нетипичным механизмом данной стадии, который заключается в атаке аминным атомом азота слабоэлектрофильного атома углерода с выделением молекулы воды, по типу механизма $\text{S}_{\text{N}}2$. Сравнение высоты барьеров указывает на большую предпочтительность протекания данной реакции по маршруту интермедиата X. Однако, положения исходных соединений (глиоксаль и диаминоэтан +6,4 ккал/моль), приводящих к образованию интермедиата X, показывают, что данные

структуры либо не образуются в реакционной смеси, либо имеют очень короткие времена жизни. Напротив, исходные структуры для маршрута интермедиата Y лежат низко на ППЭ, т.е. способны накапливаться в реакционной смеси.

Последующее превращение циклической структуры 2 в 2МИ протекает аналогично механизму образования НИС в реакции глиоксаля с NH₃ через две последовательных стадии дегидратации и завершается переносом протона с sp³-гибридного атома углерода на атом азота в PreIm. Лимитирующей стадией данного механизма подобно лимитирующей стадии образования НИС является циклизация Y→2, характеризующаяся $\Delta G^\ddagger = 23,4$ ккал/моль, что с учетом положения исходного интермедиата Y $-10,1$ ккал/моль достаточно хорошо согласуется с результатами экспериментов, проведенных в данной работе методом ЯМР-спектроскопии *in situ*, по определению кажущейся энергии активации $E_a = 17,6$ ккал/моль для реакции образования 2МИ.

Поскольку на вышеописанных схемах явно прослеживается зависимость протекания маршрутов от наличия моно- и диаминозамещенных интермедиатов глиоксаля и ацетальдегида, а также карбонильных форм указанных альдегидов, то порядок смешения реагентов может указать на предпочтительный путь образования 2МИ. Экспериментально показано, что порядок смешения не влияет на селективность и конверсию ГО, а, следовательно, на выход целевого продукта 2МИ в случаях прямого смешения реагентов: 1 моль ацетальдегида, 1 моль глиоксаля и 2 моль аммиака. Основными конкурирующими реакциями являются реакции взаимодействия глиоксаля и NH₃ с образованием имидазолов (НИС) и гликолевой кислоты. Свободный NH₃ в первую очередь связывается с глиоксалем, а не с ацетальдегидом за счет низкого активационного барьера первой стадии взаимодействия глиоксаля ($\Delta G^\ddagger = 2,4$ ккал/моль) с аммиаком по сравнению с ацетальдегидом ($\Delta G^\ddagger = 12,5$ ккал/моль), а также бифункциональности глиоксаля. Использование ГГТ резко увеличивает селективность и выход 2МИ при снижении конверсии. Дополнительное количество свободного аммиака приводит к повышению конверсии. Таким образом, для достижения максимального выхода по 2МИ необходимо первоочередное образование гидроксиаминных продуктов при конденсации ацетальдегида с NH₃ и глиоксаля с NH₃ с их последующим взаимодействием между собой. Все вышеописанные результаты объясняют найденные эмпирически способы синтеза 2-метилимидазола с высоким выходом путем смешения сначала ацетальдегида и аммиака при низкой температуре, а затем медленного дозирования глиоксаля, а также подтверждают результаты квантово-химического обоснования маршрута образования 2МИ по аминному пути.

Выводы

1. Впервые на основании квантово-химических расчетов и экспериментальных исследований детализированы механизмы реакций моно- (ацетальдегид) и

дикарбонильных (глиоксаль) соединений, а также их смеси с аммиаком в водном растворе с образованием соответствующих гетероциклических соединений.

2. Показано, что наиболее энергетически выгодным путем реакции ацетальдегида и аммиака является образование ТГТ, заключающееся в последовательном процессе тримеризации через повторяющиеся стадии: (1) присоединение ацетальдегида к аминогруппе аминоэтанола, (2) дегидратация образовавшегося аминспирта с выделением имина и (3) присоединение аммиака к промежуточному имину для образования геминального диамина, аминогруппа которого вновь участвует в описанной последовательности, начиная со стадии 1.

3. В процессе конденсации глиоксаля с аммиаком образуется ряд эквивалентных гетероциклических продуктов, имеющих низкие положения на ППЭ (от $-30,8$ до $-68,3$ ккал/моль). Установлено, что за счет низких вращательных барьеров $4,1 - 4,3$ ккал/моль в предциклических интермедиатах образование конечных циклических C-N продуктов имидазольного типа не зависит от соотношения цис- и транс- конформеров глиоксаля и промежуточных соединений. Впервые показано, что вода как растворитель поддерживает цис-конформации требуемых для закрытия циклов интермедиатов, обладающих большим дипольным моментом по сравнению с транс-формами этих интермедиатов.

4. На основании экспериментальных результатов ИК- и ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчетов подтверждена структура ТГТ. Установлено, что включение явных молекул воды в структуру ТГТ и в структуру низколежащих на данной ППЭ интермедиатов уменьшает их энергию за счет образования водородных связей.

5. Методом ЯМР спектроскопии впервые найдено, что основными побочными продуктами реакции ТГТ с глиоксалем в водной среде являются продукты разложения ТГТ, образующиеся путем разрыва C-N связи – линейные тримеры, димеры и мономеры, а также гликолевая кислота, образующаяся из глиоксаля в щелочных условиях по реакции Канниццаро.

6. Впервые показано, что образование 2МИ при совместной конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака протекает через ряд последовательных интермедиатов, приводящих к образованию циклического диазина, у которого внутримолекулярная миграция протона третичного атома углерода на атом азота приводит к образованию 2МИ.

7. Впервые установлено, что наиболее вероятным путем образования имидазольных продуктов при конденсации глиоксаля с аммиаком и совместной конденсации глиоксаля и ацетальдегида с аммиаком является взаимодействие аминных промежуточных соединений между собой. Циклизация протекает путем внутримолекулярной атаки аминогруппой предциклического интермедиата атома

углерода, связанного с гидроксильной группой, с одновременным выделением молекулы воды по механизму нуклеофильного замещения S_N2 .

8. На основе результатов экспериментальных исследований выявлено, что высокая селективность образования 2МИ достигается путем взаимодействия полученных при разложении ТГТ или в реакции ацетальдегида с аммиаком гидроксиминовых продуктов с глиоксалем. Причем снижение концентрации глиоксаля в реакционной смеси приводит к уменьшению вероятности протекания конкурирующих реакций с аммиаком с образованием производных имидазола.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

Статьи в изданиях рекомендованных ВАК РФ

1. **Tuguldurova, V. P.**, Fateev A.V., Malkov V.S., Poleshchuk O.K., Vodyankina O.V. Acetaldehyde–ammonia interaction: A DFT study of reaction mechanism and product identification // The Journal of Physical Chemistry A. – 2017. – V. 121. – P. 3136-3141.

2. **Tuguldurova, V.P.**, Fateev A.V., Poleshchuk O.K., Vodyankina O.V. Theoretical analysis of glyoxal condensation with ammonia in aqueous solution // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2019. – V. 21. – P. 9326-9334.

3. Мальков В.С., **Тугульдурова В.П.**, Однокопылова М.В., Котельников О.А., Князев А.С. Закономерности процесса синтеза 2-метил-4(5)-нитроимидазола // Известия ВУЗов, серия «Физика». – 2011. – Т. 54. – С. 60-66.

4. **Tuguldurova, V.P.**, Kotelnikov O.A., Cheltygmasheva R.S., Kotov A.V., Fateev A.V., Bakibaev A.A., Vodyankina O.V. Identification of intermediates and products of 2,4,6-trimethyl-1,3,5-hexahydrotriazine trihydrate and glyoxal reaction in an aqueous solution by NMR spectroscopy // Journal of Structural Chemistry. – 2020. – V. 61. – P. 225-231.

Публикации в материалах и тезисах конференций

5. **Tuguldurova, V.P.**, Malkov V.S., Dakhnavi E.M., Fateev A.V., Vodyankina O.V. The study of acetaldehyde and ammonia interaction kinetics // The book of abstracts IX International conference of young scientists on chemistry “Mendeleev – 2015”. – 2015. – P. 322.

6. **Тугульдурова, В.П.**, Фатеев А.В., Полещук О.Х., Водянкина О.В. Квантово-химическое изучение механизма взаимодействия ацетальдегида с аммиаком // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим – 2016». – 2016. – С. 221.

7. Poleschuk, O.Kh., **Tuguldurova V.P.**, Fateev A.V., Vodyankina O.V. Mechanism of acetaldehyde and ammonia reaction: a theoretical study // Book of abstracts Current trends in theoretical chemistry VII. – 2016. – P. P24.

8. **Тугульдурова, В.П.**, Фатеев А.В., Полещук О.Х., Водянкина О.В. Механизм образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина. Квантово-химические расчеты // Сборник статей VIII Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул». – 2017. – С. 338-342.

9. Фатеев, А.В., Тугульдурова В.П., Водянкина О.В. Механизм взаимодействия глиоксаля с аммиаком в растворе. Квантово-химические расчеты // Сборник статей VIII Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул». – 2017. – С. 343-345.

10. Тугульдурова, В.П., Фатеев А.В., Водянкина О.В. Механизмы реакций взаимодействия аммиака с некоторыми карбонильными соединениями. Квантово-химические расчеты // Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по квантовой и математической химии. – 2017. – С. 53.

11. Тугульдурова, В.П., Фатеев А.В., Водянкина О.В. Физико-химические особенности образования азотсодержащих гетероциклов при взаимодействии ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком // Сборник трудов XXXV Всероссийского симпозиума молодых ученых по химической кинетике. – 2018. – С. 138.

12. Tuguldurova, V.P., Kotelnikov O.A., Fateev A.V., Vodyankina O.V. Theoretical and experimental study of 2-methylimidazole formation // Book of abstracts V International conference “Current problems of chemical physics”. – 2018. – P. 76-77.

13. Челтыгмашева, Р.С., Тугульдурова В.П., Котельников О.А., Водянкина О.В. Исследование кинетических зависимостей реакции образования 2-метилимидазола методом ЯМР-спектроскопии // Сборник трудов XXXVI Всероссийского симпозиума молодых ученых по химической кинетике. – 2019. – С.93-94.

14. Tuguldurova, V.P., Fateev A.V., Kotov A.V., Poleschuk O.K., Vodyankina O.V. Condensation of glyoxal with ammonia in aqueous solution: A DFT study // Book of abstracts The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”. – 2019. – V.2. – P. 120.

Благодарности

Выражаю искреннюю благодарность профессору Водянкиной О.В. за научное руководство, погружение в разнообразие науки и ценные настойчивые советы. Автор глубоко признателен коллеге, соратнику и другу – доценту Фатееву А.В. за создание надежной опоры и стимула в общих научных исследованиях. Не состоялась бы работа без колоссальной поддержки и содействия в квантово-химических расчетах профессором Полещуком О.Х. Автор безмерно благодарен Котельникову О.А. за помощь в проведении ЯМР исследований и профессору Бакибаеву А.А. за участие в обсуждении и полезные рекомендации, а также всем сотрудникам Лабораторий органического синтеза и каталитических исследований и Кафедры физической и коллоидной химии ТГУ за душевную рабочую атмосферу, постоянное стремление помочь, уникальные идеи и искреннее беспокойство за автора.