

УДК 536.41+539.193:544.355-16+547.495.3

Е.В. Иванов\*<sup>1</sup>, Н.Г. Иванова<sup>2</sup>, С.Г. Петровская<sup>1</sup>, Лебедева Е.Ю.<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия<sup>2</sup>Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина, Иваново, Россия

153045, Иваново, ул. Академическая, д. 1

\* e-mail: [evi@isc-ras.ru](mailto:evi@isc-ras.ru)**МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА N-МЕТИЛГЛИКОЛЬУРИЛА И «УПАКОВОЧНЫЕ» ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕГО РАСТВОРОВ В ВОДЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ**

С использованием высокоуровневых методов теории функционала плотности (*DFT*) рассчитаны структурные параметры молекулы хирального (в рацемической форме) *N*-метилгликольурила (МГУ). На основании результатов денсиметрического исследования водных растворов МГУ при  $T = (278,15 - 318,15)$  К и  $p = 0,1$  МПа определены их структурно-упаковочные характеристики: стандартные молярные объемы и расширяемости МГУ и плотность упаковки молекул в образующемся «гидратном комплексе». Проведен анализ влияния эффекта *N*-метилирования молекулы незамещенного гликольурила в водном растворе на указанные термодинамические характеристики.

**Ключевые слова:** *N*-метилгликольурил, структура молекулы, водный раствор, стандартные молярные объем и расширяемость, упаковочные характеристики, последствия эффекта *N*-метилирования молекулы гликольурила.

Бидециклические бисмочевины октанового ряда, называемые *гликольурилами*, служат в качестве основы (прекурсоров) для разработки перспективных лекарственных средств [1,2]. Среди этих веществ важное место занимают хиральные производные, содержащие несимметрично координированные метильные заместители. К числу последних относится *N*-метилгликольурил, молекулярная структура и некоторые свойства которого приведены в табл. 1. Интерес к этому гетероциклу связан с возможностью изучения последствий, вызванных эффектом *N*-метилирования ахирального по стехиометрической природе незамещенного (протонированного) гликольурила (ГУ). Очевидно, что эти последствия должны проявляться и в изменении термодинамических (структурно-упаковочных) характеристик при переходе ГУ→МГУ в водной среде. С этой целью проведено денсиметрическое исследование водных растворов ГУ [5] и МГУ при  $T = (278,15 - 318,15)$  К и  $p = 0,1$  МПа, а также определены структурные параметры молекулы последнего (хирального) бидециклического соединения.

Результаты квантовохимических расчетов строения и электронного спектра молекулы МГУ,

полученные с помощью современного высокоуровневого метода теории функционала плотности (*DFT*: функционал B3LYP в комбинации с валентно-трех/четырёхэкспонентными базисными наборами *cc-pVTZ* и *cc-pVQZ* [3,6]) даны на рис. 1 и в таблице 2.

Согласно рис. 1б, молекула МГУ (как и большинства гликольурилов [2,3,7]) принимает конформацию «полуоткрытой книги», благодаря жесткости гетероциклического каркаса и наличию *цис*-сочленения между атомами азота. Равновесной конфигурации молекулы свойственна структурная симметрия  $C_1$ . При этом энантиомерные формы рацемата МГУ энергетически равноценны и не оказывают влияния на форму представленного на рис. 1в спектра. В целом молекулярные параметры МГУ мало чем отличаются от таковых для ГУ и его *N*-метилпроизводных [3,7], однако определяющим фактором при изучении объемных свойств их разбавленных водных растворов является качественный состав фармакофорных (гидрофобных и протонодонорных/акцепторных) центров, который определяет особенности гидратации молекулы [4,5,8].

Таблица 1. Физические и термодинамические характеристики *N*-метилгликольурила (рацемата)

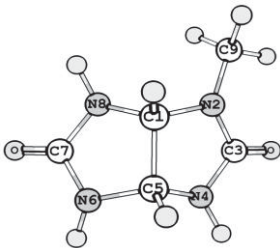
ИЮПАК (CAS) наименование	1-метилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i> ]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-дион	 <p>Обозначения атомов</p>
Общепринятое (в литературе) наименование	2-метил-2,4,6,8-тетразабидецикло[3.3.0]октан-3,7-дион (см. обозначения атомов в молекуле)	
CAS Рег. №	28889-54-5	
Брутто-формула	$C_5H_8O_2N_4$	
Молярная масса	$M_n = 156,1443$ г/моль	
Температура плавления	$t_{m.p.} = (535,3 \pm 0,5)$ К [3,4]	
Стандартная молярная энтальпия плавления	$\Delta_{fus}H_n^0 = (34,1 \pm 0,5)$ кДж/моль [3,4]	

Таблица 2. Структурные параметры молекулы МГУ: межъядерные расстояния,  $r_e$ , и углы  $\angle_e$ 

$r_e, \text{Å}$	$\angle_e, \text{град}$		$r_e, \text{Å}$	$\angle_e, \text{град}$			
C1–C5	1,566	N4–C5–C1	103,4	C3–N4	1,392	C3–N4–C10	121,0
C5–N4	1,451	C5–C1–N2	103,4	C7–N6	1,385	C5–N6–C11	124,8
C9–N2	1,444	C5–N4–C3	112,4	C7=O	1,208	C7–N6–C11	120,7
C1–N2	1,440	C5–N6–C7	112,2	C5–H	1,091	N4–C3–N2	108,2
C5–N6	1,441	C5–N4–C10	124,5	–	–	–	–

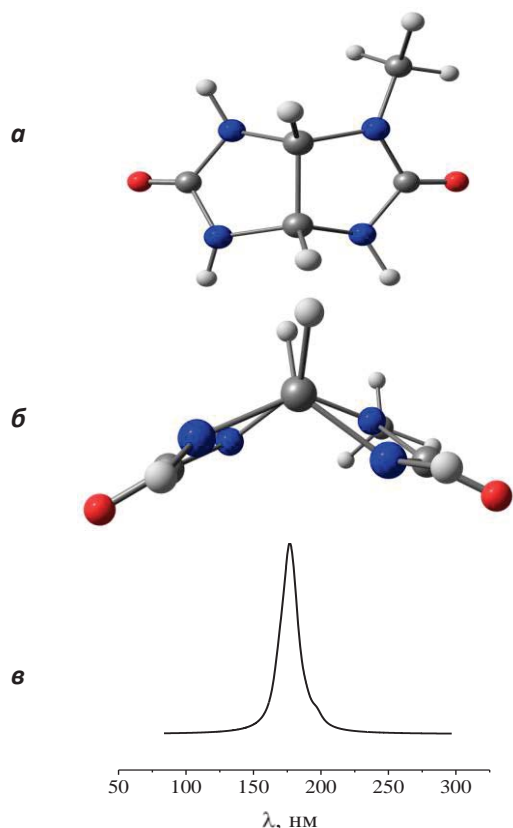


Рис. 1. Молекулярная структура МГУ: (а) и (б) – проекции перпендикулярно и параллельно плоскости бицикла; (в) – рассчитанный электронный спектр ( $\lambda$  – длина волны  $\bar{\nu}$ -перехода в спектре поглощения).

Использованный в денсиметрических опытах образец МГУ был синтезирован (в форме рацемата с 1:1-соотношением энантиомеров) согласно методике [2]. Продукт был перекристаллизован из этанола и осушен под вакуумом при  $T = 370$  К. Вода (природного изотопного состава) была подготовлена путем деионизации и двукратной дистилляции до электрической проводимости  $\kappa = 1,4 \cdot 10^{-6}$  См/см. Измерения плотности растворов МГУ ( $\rho_s$ ) проводились в интервале моляльностей  $m = (0,003 - 0,027)$  моль/кг на прецизионном денсиметре “Anton Paar DMA 5000 M” (Австрия) с общей экспериментальной погрешностью  $\delta(\rho_s) = \pm 2 \cdot 10^{-5}$  г/см<sup>3</sup>.

На основании полученных данных по  $\rho_s(m)$  при различных температурах с использованием известных формул [8] были рассчитаны кажущиеся молярные объемы  $V_{\phi,2}$  МГУ в водном растворе, концентрационные зависимости которых адекватно

обрабатывались (посредством процедуры аппроксимирования) уравнением:

$$V_{\phi,2}(m) = V_2^{\circ} [\equiv V_{\phi,2}^{\infty} \equiv \bar{V}_2^{\infty}] + b_V m, \quad \text{где } V_2^{\circ} -$$

стандартный (отнесенный к бесконечному разбавлению) молярный объем МГУ. Для оценки значений стандартной молярной расширяемости  $E_{p,2}^{\circ}$  МГУ в воде была применена процедура дифференцирования по  $(T - \theta)$  зависимости [8]:  $V_2^{\circ}(T) = a_0 + a_1(T - \theta) + a_2(T - \theta)^2$ , где  $\theta = 298,15$  К – «средневзвешенная» температура. Вычисленные таким образом величины  $V_2^{\circ}$  и  $E_{p,2}^{\circ}$  приведены в табл. 3, наряду со значениями  $d = V_W/V_2^{\circ}$ , характеризующими степень упакованности молекул в образовавшемся гидратном комплексе МГУ или ГУ. Отнесенный к молю ван-дер-ваальсов объем гликольурилы:  $V_W = v_W N_A$  ( $N_A$  – постоянная Авогадро) – определялся по методу [9], учитывающему перекрытие атомных ко-сфер.

Из сравнения данных табл. 3 с упаковочными характеристиками воды *in bulk* ( $d = 0.630 \pm 0.003$ ) следует, что ближнее гидратное окружение молекул МГУ (или ГУ) имеет более высокую, чем в объеме растворителя, плотность упаковки. Компактность структурных образований такого рода в водной среде заметно возрастает при понижении температуры и в случае ГУ становится сопоставимой с таковой для растворителя. Важно также отметить, что при сравнении величин  $d$  (табл. 3) с аналогичными отношениями для мочевины ( $\sim 0.645$  и  $\sim 0.629$  при 298 и 318 К соответственно [5]) обнаруживается сходство в степени упакованности гидратной сферы вокруг молекул этих соединений. Данное обстоятельство дает основание полагать, что, как и в случае типично гидрофильной мочевины, природа гидратации МГУ и ГУ во многом определяется способностью донорных и акцепторных центров молекул сравниваемых гликольурилов к специфическому взаимодействию (через образование Н-связей) с молекулами  $H_2O$ . Замещение ГУ на МГУ в водном растворе сопровождается заметным разрыхлением структуры гидратокомплекса при низких температурах и ее уплотнением в области  $T > 297$  К. Данный факт указывает на наличие гидрофобной составляющей в процессе гидратации МГУ.

Таблица 3. Стандартные молярные объемные свойства МГУ и ГУ в воде и характеристика упакованности молекул в образующихся гидратных комплексах этих гликольурилов при различных температурах и атмосферном давлении

Характеристика	Температура (T), К				
	278,15	288,15	298,15	308,15	318,15
$V_2^{\circ}$ (МГУ), см <sup>3</sup> /моль	103,1 ± 0,1	104,9 ± 0,1	106,2 ± 0,1	107,2 ± 0,1	108,0 ± 0,1
$V_2^{\circ}$ (ГУ), см <sup>3</sup> /моль [5]	84,8 ± 0,1	88,2 ± 0,1	91,1 ± 0,1	93,1 ± 0,1	94,7 ± 0,1
$V_W/V_2^{\circ}$ (МГУ)*	0,679 ± 0,001	0,667 ± 0,001	0,659 ± 0,001	0,653 ± 0,001	0,648 ± 0,001
$V_W/V_2^{\circ}$ (ГУ) [5]*	0,703 ± 0,001	0,678 ± 0,001	0,654 ± 0,001	0,640 ± 0,001	0,629 ± 0,001
$E_{p,2}^{\circ}$ (МГУ), см <sup>3</sup> /(моль·К)	0,181 ± 0,001	0,151 ± 0,001	0,121 ± 0,001	0,090 ± 0,001	0,060 ± 0,001
$E_{p,2}^{\circ}$ (ГУ), см <sup>3</sup> /(моль·К) [5]	0,378 ± 0,001	0,313 ± 0,001	0,248 ± 0,001	0,183 ± 0,001	0,118 ± 0,001

\*  $V_W = 59,6$  см<sup>3</sup>/моль для ГУ и  $V_W = 70,0$  см<sup>3</sup>/моль для МГУ (здесь постулируется, что  $V_W$  не зависит от T).

Смешанная природа гидратации МГУ, обусловленная асимметричностью распределения электронной плотности между циклами молекулы и их фармакофорными группами, является причиной и наблюдаемого в табл. 3 резкого увеличения  $E_{p,2}^{\circ}$  и наклона температурной зависимости этой характеристики при переходе к ГУ. Очевидно, что такой переход сопровождается заметной перестройкой структуры растворителя вокруг

гидратируемой частицы и ограничением доступности ее донорно-акцепторных центров для молекул воды. Предразрушение структуры воды с ростом  $T$  приводит к нивелированию различий в гидратации МГУ и ГУ.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-00716).*

**Иванов Евгений Викторович**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории «Термодинамика растворов неэлектролитов и биологически активных веществ» Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Россия, Иваново.

**Иванова Надежда Геннадьевна**, к.х.н., доцент кафедры «Химия и химические технологии в энергетике» Ивановского государственного энергетического университета им. В.И. Ленина, Россия, Иваново.

**Петровская Светлана Григорьевна**, инженер-исследователь лаборатории «Термодинамика растворов неэлектролитов и биологически активных веществ» Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Россия, Иваново.

**Лебедева Елена Юрьевна**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории «Термодинамика растворов неэлектролитов и биологически активных веществ» Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Россия, Иваново.

### Литература

1. Kostyanovsky R.G., Lyssenko K.A., Kravchenko A.N., et al. Chiral properties of *N*-alkyl-substituted glycolurils as the precursors of chiral drugs // *Mendeleev Commun.* 2001. V. 11. No. 4. P. 134–136.
2. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю. и др. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три и тетра-алкилзамещенных гликольурилов // *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 2005. № 3. С. 680–692.
3. Абросимов В.К., Жабанов Ю.А., Краснов А.В., Иванов Е.В. Молекулярная структура метил-*N*-замещенных хиральных гликольурилов по результатам квантово-химических *DFT*-расчетов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2015. Т. 58. Вып. 8. С. 29–32.
4. Ivanov E.V., Batov D.V. Enthalpies and heat capacities of solution of racemic *N*-methyl-substituted glycolurils in water at  $T = (278.15 \text{ to } 313.15) \text{ K}$  // *Thermochim. Acta.* 2015. V. 620. P. 59–64.
5. Иванов Е.В., Абросимов В.К., Иванова Н.Г., Лебедева Е.Ю. Влияние температуры на объемные свойства водных растворов *бис*-мочевины // *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 2007. № 10. С. 1929–1932.
6. Dunning T.H., Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen // *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. No. 2. P. 1007–1023.
7. Атавин Е.Г., Голубинский А.В., Кравченко А.Н. и др. Электронографическое исследование структуры молекулы мебикара // *Журн. структ. химии.* 2005. Т. 46. № 3. 430–434.
8. Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Abrosimov V.K., et al. Standard molar volumes and expansibilities of 1,3-alkyl-*N*-substituted achiral glycolurils in water at  $T = (278.15 \text{ to } 318.15) \text{ K}$  and  $p = 0.1 \text{ MPa}$ : A comparative analysis // *J. Chem. Thermodyn.* 2015. V. 89. P. 270–277.
9. Кузьмин В.С., Кацер С.В. Расчет ван-дер-ваальсовых объемов органических молекул // *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 1992. № 4. С. 922–931.

*Evgeniy Victorovich Ivanov*<sup>\*1</sup>, *Nadezhda Gennad'evna Ivanova*<sup>2</sup>, *Svetlana Grigor'evna Petrovskaya*<sup>1</sup>, *Elena Yur'evna Lebedeva*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

<sup>2</sup>Ivanovo's State Power Engineering University, Ivanovo, Russia

\* e-mail: evi@isc-rus.ru

## MOLECULE STRUCTURE OF *N*-METHYLGLYCOLURIL AND STRUCTURE-PACKING CHARACTERISTICS OF ITS AQUEOUS SOLUTIONS AT DIFFERENT TEMPERATURES

### Abstract

Using the high-level methods of a density functional theory (*DFT*), the structural parameters of a molecule of the chiral (in racemic form) *N*-methylglycoluril (MGU) were calculated. Based on the results of densimetric study of aqueous MGU at  $T = (278.15 - 318.15) \text{ K}$  и  $p = 0.1 \text{ MPa}$ , the structure-packing characteristics were found; namely, the standard molar volumes and expansibilities of MGU as well as the molecular packing density in the “hydration complex” being newly formed. The influence of effect of *N*-methylation in the unsubstituted glycoluril molecule on the specified thermodynamic characteristics in the aqueous solution was analyzed.

**Keywords:** *N*-methylglycoluril, molecule structure, aqueous solution, standard molar volume and expansibility, packing characteristics, *N*-methylation effect consequences.