

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Тугульдурова Вера Петровна

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

1.4.4 – Физическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Водянкина Ольга Владимировна

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

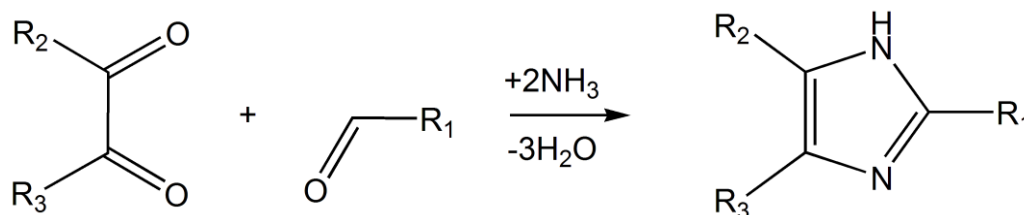
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 Основные закономерности взаимодействий аммиака с альдегидами с образованием N-содержащих соединений.....	11
1.1.1 Реакция формальдегида и аммиака	12
1.1.2 Реакция ацетальдегида и аммиака.....	16
1.1.3 Реакция глиоксаля и аммиака	22
1.1.4 Пути реакции образования 2-метилимидазола	27
1.2 Заключение к главе 1.....	31
Глава 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ДЕТАЛИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ	32
2.1 Методики синтеза N-содержащих гетероциклических соединений	32
2.1.1 Методика синтеза 2-метилимидазола	32
2.1.2 Методика синтеза 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротиазина тригидрата.....	32
2.2 Методики анализа и идентификации соединений.....	32
2.2.1 Определение температуры плавления	32
2.2.2 ИК-спектроскопия	33
2.2.3 ЯМР-спектроскопия	33
2.2.4 Методика ЯМР контроля над составом реакционной смеси образования 2-метилимидазола	33
2.2.5 Методика эксперимента с различным порядком смешения реагентов (ацетальдегида, глиоксаля и аммиака) в реакции образования 2-метилимидазола.....	34
2.3 Квантово-химические расчеты.....	34
2.3.1 Методика оптимизации структур в растворе	34
2.3.2 Проверка выбранной расчетной схемы	36
2.3.3 Методика построения поверхностей потенциальной энергии	37
2.3.4 Методика поиска переходных состояний и расчета активационных параметров	38
2.3.5 Методики расчета ИК- и ЯМР-спектров	39
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	40
3.1 Теоретический и экспериментальный анализ реакции ацетальдегида и аммиака.....	40
3.1.1 Идентификация продукта реакции ацетальдегида и аммиака.....	40
3.1.2 Анализ ППЭ механизма реакции ацетальдегида и аммиака	45
3.1.3 Заключение к разделу 3.1	49
3.2 Теоретический анализ реакции глиоксаля и аммиака	50

3.2.1	Образование ключевого интермедиата – этандиимина	51
3.2.2	Образование основного продукта – гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида.....	55
3.2.3	Образование циклических продуктов.....	61
3.2.4	Влияние конформационной изомерии.....	63
3.2.5	Заключение к разделу 3.2	65
3.3	Теоретический и экспериментальный анализ реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола	66
3.3.1	Идентификация интермедиатов и продуктов реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака методом ЯМР-спектроскопии	66
3.3.2.	Кинетические зависимости реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола	72
3.3.3.	Термодинамический анализ механизма реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола.....	78
3.3.4.	Кинетический анализ механизма реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола	83
3.3.5.	Заключение к разделу 3.3	91
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ	96
	ПРИЛОЖЕНИЕ А Электронные энергии структур механизма реакции ацетальдегида и аммиака в растворе	108
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б Свободные энергии Гиббса структур механизма реакции глиоксаля и аммиака в растворе.....	109
	ПРИЛОЖЕНИЕ В Переходные состояния механизма реакции глиоксаля и аммиака в растворе	112
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г Схемы образования 2-метилимидазола	115
	ПРИЛОЖЕНИЕ Д Свободные энергии Гиббса структур механизма реакции образования 2-метилимидазола в растворе.....	132
	ПРИЛОЖЕНИЕ Е Переходные состояния механизма реакции образования 2-метилимидазола в растворе	136
	ПРИЛОЖЕНИЕ Ж ¹ N ЯМР спектры реакционных смесей с различным порядком загрузки ..	137

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. Данные соединения, в особенности 2-метиylimидазол (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 [2]. 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 [3]. К настоящему времени предложены [2, 3], 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 конденсаций 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 [4, 5] 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 [2, 6] 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 [7]. В работе [8] на основании экспериментальных исследований предложены механизмы образования имидазолов при взаимодействии глиоксаля, метиламина и формальдегида через ключевое промежуточное соединение – диимин. Авторами [9] 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 конденсаций 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 азоциклизации 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 аминной группой 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 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 журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий (в том числе 2 статьи в зарубежных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus), 10 публикаций в сборниках материалов зарубежных симпозиумов, международных и всероссийских научных и научно-практических конференций.

Структура и объем работы

Работа состоит из введения, 3-х глав, заключения, списка использованных источников и 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.

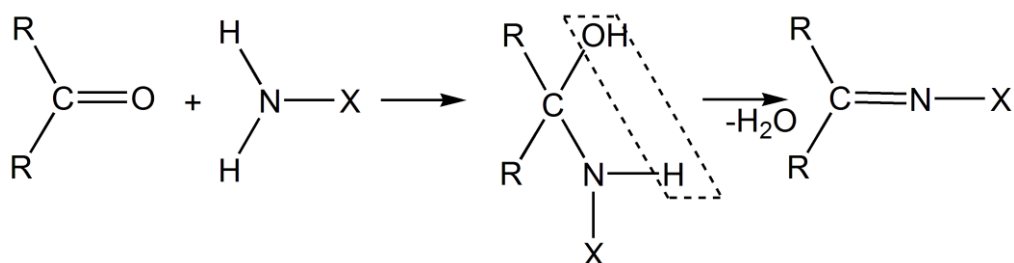
Благодарности

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.

Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

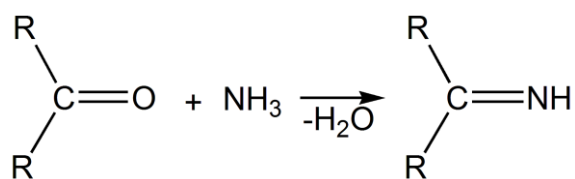
1.1 Основные закономерности взаимодействий аммиака с альдегидами с образованием N-содержащих соединений

В данном разделе рассмотрены и обобщены литературные данные по реакциям взаимодействия аммиака с простыми альдегидами в различных условиях, приводящие к образованию N-содержащих гетероциклических соединений. Классические представления о реакции альдегидов и кетонов с аммиаком и его производными NH_2X [10, 11] предполагают протекание реакции в две стадии.



Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. Поэтому данный процесс в целом классифицируют как реакцию присоединения-отщепления.

Считается, что при взаимодействии с аммиаком образуются имины.

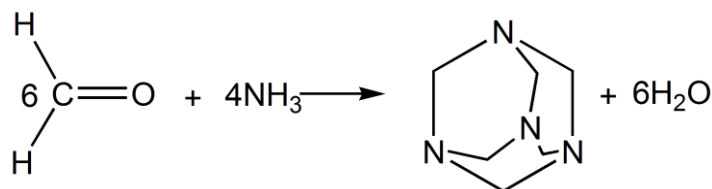


Реакции альдегидов и кетонов с аммиаком чаще всего сопровождается циклизацией продуктов присоединения.

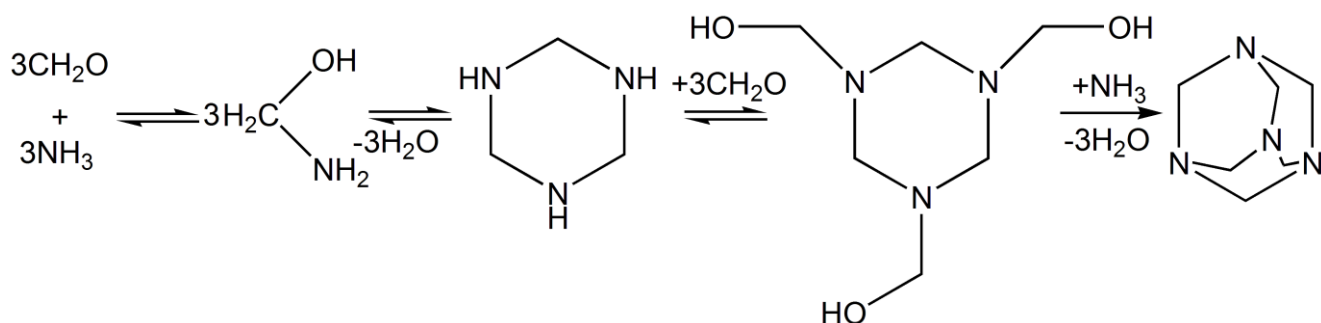
Стоит отметить, что указанные схемы имеют предположительный характер, а также не дают полного понимания механизмов, протекающих в различных условиях реакций до циклических продуктов. Важно заметить, что одним из возможных путей протекания реакции альдегидов с аммиаком является альдольная конденсация, что обусловлено высоким pH раствора.

1.1.1 Реакция формальдегида и аммиака

Взаимодействие аммиака с формальдегидом, как показал А.М. Бутлеров, приводит к образованию гексаметилентетрамина (уротропина) [10].

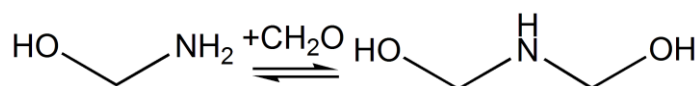


Первые подробные исследования данной реакции [12] предположили наличие следующих соединений в смеси формальдегид-аммиак: уротропин, метилоламин, метиленимин, циклотриметилентриамин, триметилол-циклотриметилентриамин, триметилоламин. К тому же, авторы предложили схему образования конечного продукта (уротропина) через ключевой интермедиат – циклический триметилентриамин (1,3,5-гексагидротриазин).

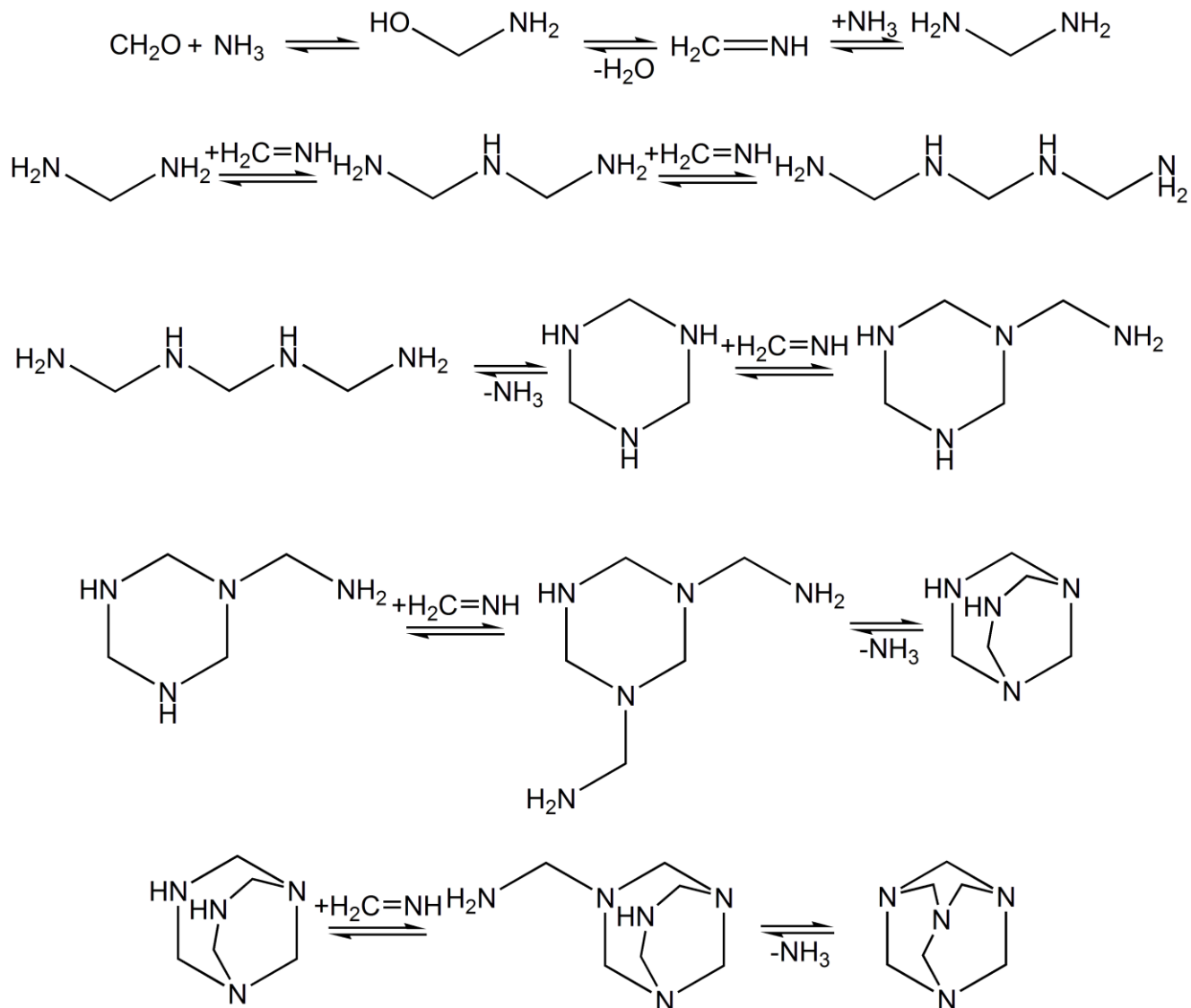


Данная схема базируется на наблюдении, что свежеприготовленная смесь формальдегида и аммиака не реагирует так, как реагирует раствор уротропина, что позволяет предположить наличие промежуточного соединения, равновесие которого с формальдегидом и аммиаком наступает быстро.

В работе [13] методом ЯМР-спектроскопии подтверждены структуры уротропина и ключевых интермедиатов – 1-аминометанола и 1,3,5-гексагидротриазина, образующихся при взаимодействии формальдегида и аммиака в водном растворе, а также предложен механизм протекания данной реакции. Предложенный механизм данной реакции описывает лимитирующей стадией – тупиковую стадию образования диметилоламина при взаимодействии аминометанола и формальдегида, что соответствует полученным кинетическим данным [14] о третьем порядке реакции: первый по аммиаку, второй по формальдегиду.

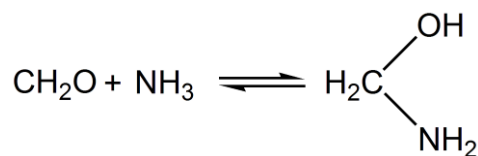


Образование же уротропина описывается как последовательные взаимодействия аминных олигомеров с метиленимином путем роста цепи и закрытия цикла.



Стоит отметить, что значительное накопление иминного интермедиата не наблюдается, что согласуется с приведенным механизмом, т.к. метиленимин участвует почти в каждой стадии механизма.

Первые квантово-химические исследования [15-18] данной реакции были направлены на детальное изучение первой стадии взаимодействия формальдегида и аммиака – стадии образования аминметанола в газе и в растворе.



Расчеты *ab initio* в рамках приближения Борна-Оппенгеймера [17] позволили определить 4-центровую плоскую геометрию переходного состояния для миграции атома водорода от азота к кислороду. Вычисленные координата внутренней реакции и кривая потенциальной энергии установили активационный барьер реакции 53,2 ккал/моль.

Расчеты на уровне теории HF/3-21G и AM1 [15], проведенные для газообразной, водной сред и диоксана, предполагают, что нуклеофильное присоединение аммиака к формальдегиду катализируется одной или двумя молекулами воды, участвующими в 6-и 8-членных циклических активированных комплексах. Понижение энергетического барьера возникает в результате образования водородных связей между молекулой воды (молекулами) и аммиачно-формальдегидной группой в активированном комплексе, что дополнительно подтверждено наличием кооперативного эффекта в тримерах вода/формальдегид/аммиак [19]. Процесс, катализируемый двумя молекулами воды, является предпочтительным в отношении реакции с одной молекулой воды, поскольку значительно понижает энергетический барьер по сравнению безводным, на 34,9 ккал/моль и 27,0 ккал/моль соответственно. Более того, относительные свободные энергии Гиббса активации указывают на то, что процесс с участием двух молекул воды более выгоден относительно процесса с участием одной молекулы как в газообразной и водной среде (~2,4 ккал/моль), так и в среде диоксана (~6,0 ккал/моль).

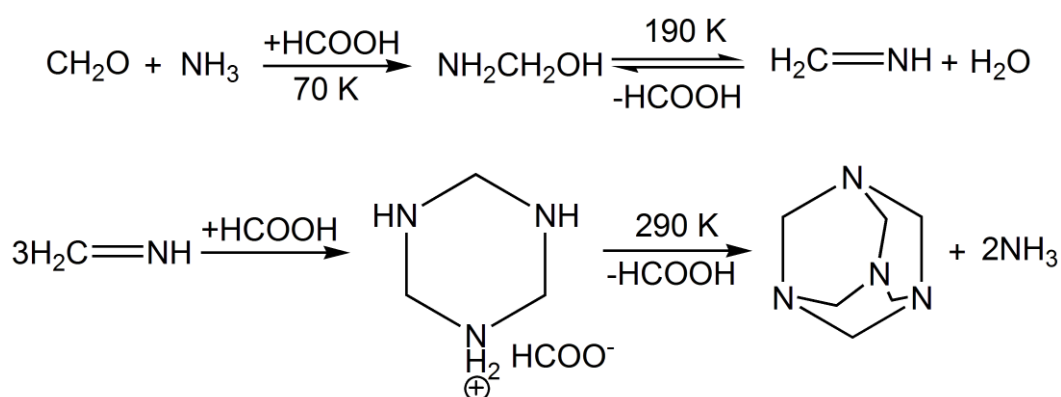
Исследование реакции аммиака и формальдегида в газе и в комплексе с муравьиной кислотой [18] с привлечением *ab initio* методов показало, что в первом случае реакция последовательно проходит через два переходных состояния с энергетическим барьером ~35 ккал/моль. Данный путь приводит к образованию двух энантиомерных форм аминометанола. В случае комплекса с муравьиной кислотой реакция протекает через единственное 6-членное переходное состояние и ее активационный барьер, рассчитанный методами RHF/6-31G** и MP2(fc)/6-31G**, уменьшается до 12,6 и 3,8 ккал/моль, соответственно.

Современные теоретические [6, 20-22] и экспериментальные исследования [6,20] взаимодействия формальдегида и аммиака в большей мере сосредоточены на изучении данной реакции в условиях близких к космическим. Это связано с обнаружением малых молекул, в том числе формальдегида и аммиака, в космическом пространстве [23, 24] как в газовой, так и в конденсированной фазе. Помимо того, что они являются хорошими индикаторами молекулярной эволюции в межзвездном пространстве [25], они являются потенциальными

предшественниками для многих биологически важных молекул, таких как аминокислоты [26] и сахара [27].

Данные работы позволили определить механизм взаимодействия формальдегида и аммиака при низких температурах и давлении (т.е. в условиях сходных с межзвездными) и в присутствии муравьиной кислоты [20] и воды [22]. Теоретические исследования кластеров аммиак/карбонильное соединение/вода в ультрахолодных условиях [20, 22] показало, что участие молекул воды в реакции аммиака с формальдегидом и ацетальдегидом приводит к понижению или устранению энергетического барьера. Понижение барьера происходит за счет образования интермедиатов частичного переноса заряда в небольших кластерах ($4\text{H}_2\text{O}$) и протонированных гидроксимино-промежуточных соединений в больших кластерах ($9\text{H}_2\text{O}$, $12\text{H}_2\text{O}$). Для аналогичных процессов реакции ацетона с аммиаком обнаружены умеренные барьеры, резко снижающиеся с размером кластера.

Vinogradoff и др. [20] определили некоторые интермедиаты и механизм термической реакции, протекающей в ледяной смеси $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{CO}/\text{HCOOH}$ при температуре от 20 К до 330 К, путем комбинирования экспериментальных методов (ИК- и масс-спектроскопия) и DFT расчетов. Однозначно подтвержденными путем их стабилизации формиат-ионом и низкими температурами промежуточными продуктами являются аминметанол и триметилентриамин (1,3,5-гексагидротриазин), также выдвинута гипотеза о наличии в смеси продукта дегидратации аминметанола – метиленимина. Исходя из экспериментально идентифицированных в твердой фазе промежуточных соединений, авторами был предложен механизм формирования уротропина при низких температурах, который был дополнительно обоснован DFT расчетами.

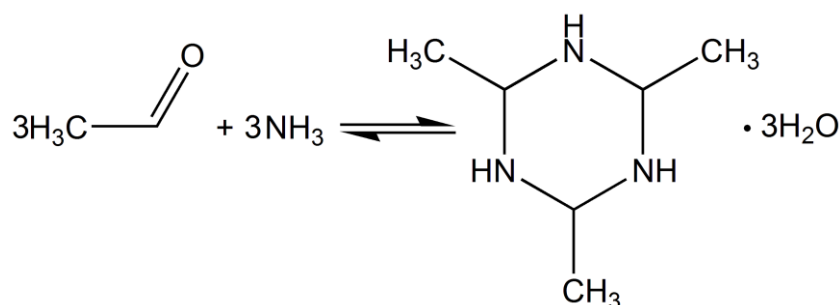


Этот механизм показал, что в таких условиях уротропин способен образовываться только путем перециклизации стабилизированного формиат-ионом триметилентриамин, сопровождающейся выделением двух молекул аммиака.

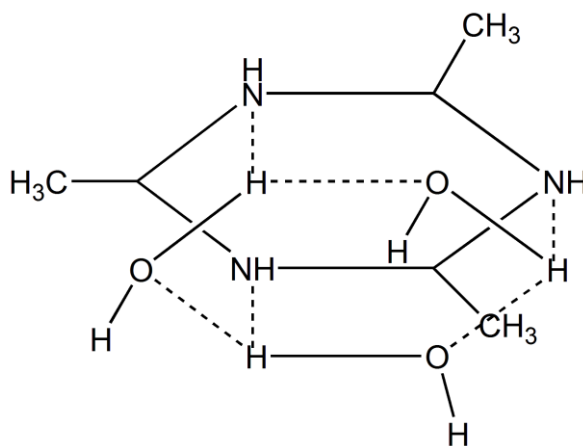
Современные литературные данные о реакции формальдегида с аммиаком, протекающей в растворе, ограничиваются работой Куа и др. [28]. Авторы экспериментально и квантово-химически обосновали механизм взаимодействия формальдегида и аммиака до образования уротропина, а также рассмотрели возможные побочные маршруты, приводящие к формированию олигомеров, детектированных методом масс-спектропии. Предложенный механизм образования уротропина в водном растворе при рН 7 заключается в последовательном наращивании цепи в стадиях присоединения формальдегида и аммиака в сочетании с реакциями дегидратации до наличия в структуре четырех атомов азота, необходимых для циклизации в гексаметилентетрамин.

1.1.2 Реакция ацетальдегида и аммиака

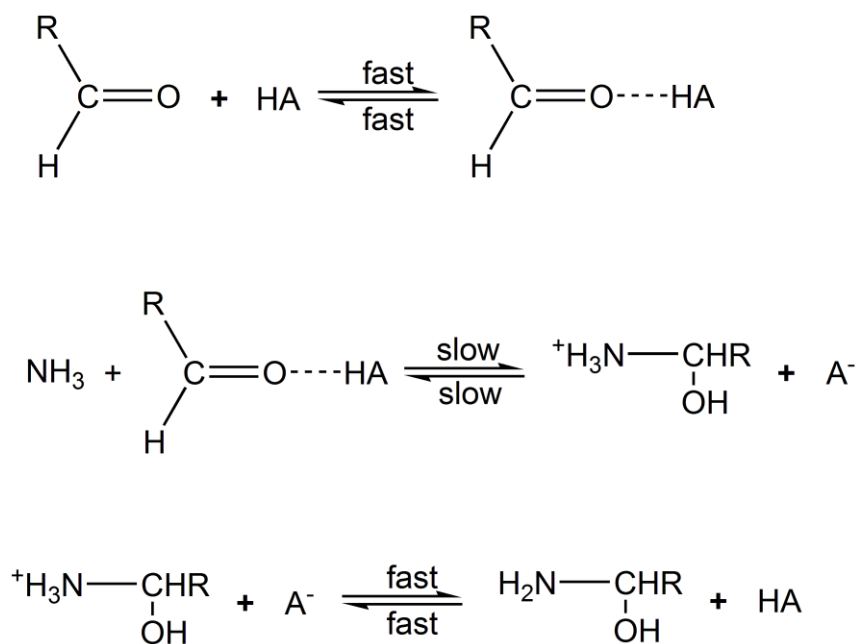
Реакция ацетальдегида с аммиаком приводит к образованию циклического тримера – 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата (тример ацетальдегида-аммиака, ТГТ) [29-31].



Кристаллографические исследования данного поликристаллического продукта [32] показали, что гексагональная элементарная ячейка такого кристалла содержит шесть колец тримера и три шестичленных кольца из молекул воды, при том, что каждое кольцо из молекул воды располагается между двумя кольцами тримера. Упрощенный вид данной структуры типа «сэндвич», в которой шестичленное кольцо кристаллизованной воды образует водородные связи между молекулами воды ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$) и триазиновым кольцом ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$) представлено ниже.



Первые исследования [29, 30, 33, 34], взаимодействия ацетальдегида и аммиака были проведены в 1960-70 гг. Кинетические исследования реакции ацетальдегида с аммиаком с допущением, что продуктом является α -аминоэтанол [34], проводили в водном растворе и с добавками трет-бутилового спирта при 5 °С посредством спектрофотометрических измерений концентрации ацетальдегида (полоса поглощения карбонильной группы при $\lambda = 278$ нм). Определено, что с уменьшением рН раствора кажущиеся константа скорости для прямой реакции уменьшается незначительно, тогда как константа скорости обратной реакции резко возрастает. Также наблюдается, что конверсия или равновесная концентрация продукта реакции увеличивается с понижением ионизирующей силы растворителя путем добавления трет-бутилового спирта к водному раствору. Этот факт исследователи связывают с увеличением константы скорости прямой реакции, а не с уменьшением константы скорости обратной. Также такое явление можно объяснить уменьшением степени гидратации ацетальдегида и ионизации аммиака на начальных стадиях, то есть увеличением относительной концентрации активных форм свободного ацетальдегида и аммиака. Авторы [34], основываясь на полученных результатах, предложили механизм образования α -аминоэтанола при взаимодействии ацетальдегида и аммиака как аналог реакции ароматических альдегидов с семикарбазидами в кислой среде.

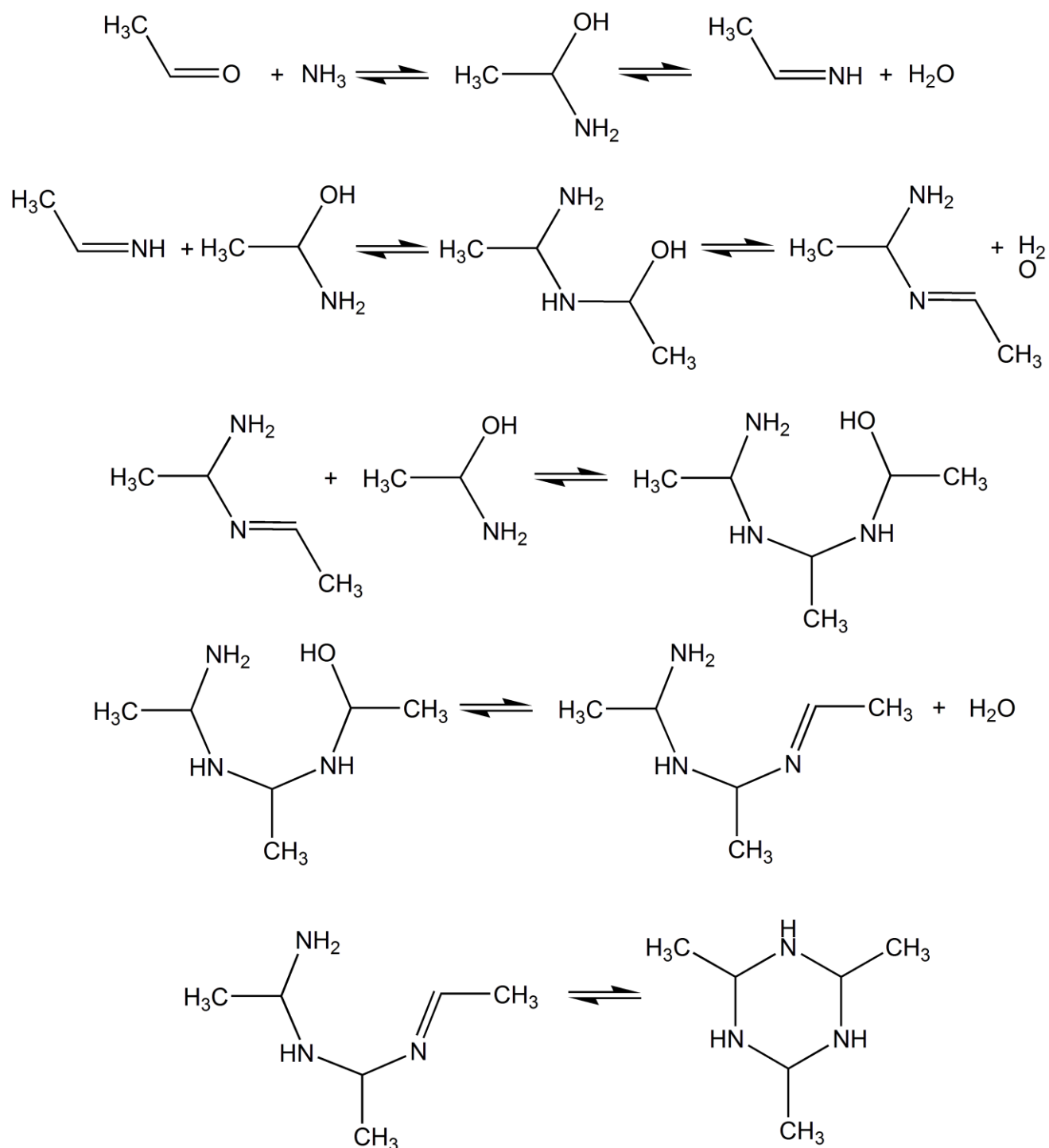


Осуществление данного механизма реакции крайне маловероятно, т.к. согласно этой схеме, реакция взаимодействия аммиака с ацетальдегидом катализируется кислотой, соответственно протекает в кислой среде, что не согласуется с реальными условиями проведения эксперимента (рН 10 и 5°C). Более того, с уменьшением рН константа обратной реакции резко возрастает, а также известно [29, 35], что тример ацетальдегида-аммиака разлагается в водном растворе при понижении рН, в частности при обработке соляной кислотой.

ЯМР исследования реакции образования тримера ацетальдегида-аммиака [29] идентифицировали 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазин в растворе и ориентировочно обнаружили димерные интермедиаты $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{NHCH}(\text{OH})\text{CH}_3]$ и $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{NHCH}(\text{OH})\text{CH}_3]$ при рН 10 и 10°C. Дополнительно подтверждено, что тример стабилен в водном растворе при высоких рН и обратимо диссоциирует на ацетальдегид и свободный аммиак при его понижении до 7. Установленные константа равновесия реакции $K_T = \frac{[(\text{CH}_3\text{CHNH})_3]}{[\text{CH}_3\text{CHO}]^3[\text{NH}_3]^3} = 2,0 \pm 0,6 \cdot 10^9 \text{ M}^{-5}$ и константы скорости прямой $k_1 > 10^4 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ и обратной $k_{-1} > 300 \text{ c}^{-1}$ реакций при рН 7 мало соотносятся с кинетическими данными (при рН 10 и 5°C $k_{-1} = 152 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$, $k_{-1} = 3,37 \cdot 10^4 \text{ c}^{-1}$), полученными методом УФ-Вид. спектрофотометрией [34]. Указанные расхождения можно объяснить, во-первых, различиями в физических явлениях, лежащими в основе метода ЯМР и УФ-Вид. спектрофотометрии, что отражается на специфичности анализа реакционной смеси. Спектрофотометрические данные показывают усредненный сигнал от всех структур, способных поглощать на длине волны 278 нм, в то время как каждый ЯМР сигнал может быть отнесен к определенному индивидуальному соединению.

Во-вторых, разные значения pH 7 и 10 могут оказывать значительное влияние на скорость протекания процесса.

В этой же работе [29] предложен возможный механизм образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина с учетом предварительно идентифицированных димерных интермедиатов. Ацетальдегид взаимодействует с аммиаком с образованием α -аминоспирта, дегидратация которого приводит к образованию этанимина. Дальнейшие превращения заключаются в наращивании цепи до тримера путем повторяющихся стадий конденсации иминных интермедиатов и α -аминоэтанола с последующей дегидратацией. Последней стадией является стадия замыкания в цикл иминного тримера.

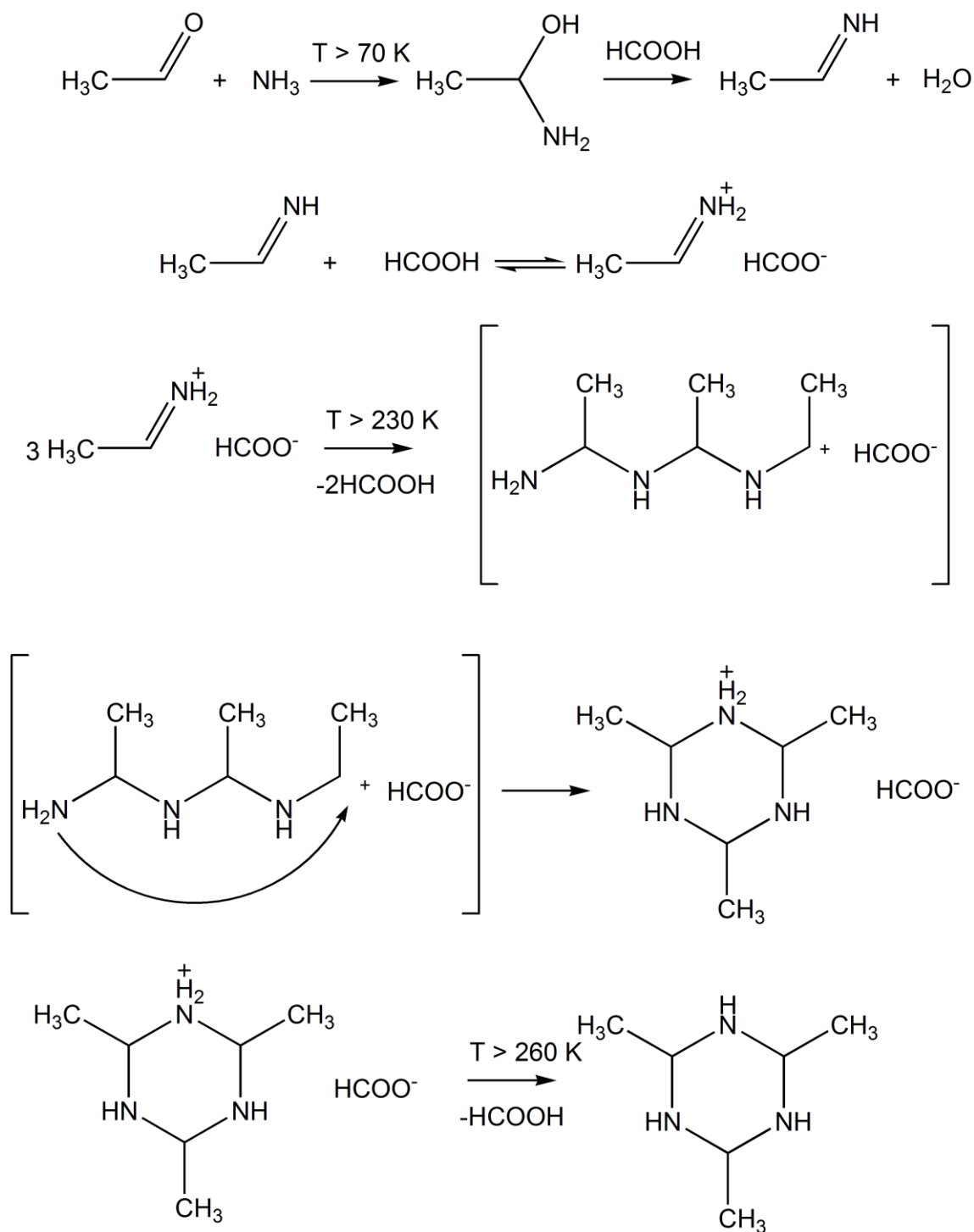


В приведенном механизме не учтен тот факт, что полимеризация оснований Шиффа протекает по типу альдольной конденсации [36]. А также нуклеофильное присоединение NH_2 -группы к иминному углероду затруднено, поскольку с реакционной смеси находится ацетальдегид, чей карбонильный углерод является наиболее предпочтительной мишенью для нуклеофильной атаки.

Аналогично взаимодействию формальдегида с аммиаком современные экспериментальные исследования [2, 31] подобных реакций ацетальдегида ориентированы на их изучение в условиях близких к космическим (разряженная среда, газовая фаза и низкие температуры). Это связано с возможностью протекания реакций взаимодействия между имеющимися в космическом пространстве карбонильными соединениями и аммиаком и его производными, что приводит к изменению химического состава звезд, комет и планет.

Duvernaу и др. [2] определили, что твердофазная реакция аммиака и ацетальдегида при низких температурах приводит к образованию α -аминоэтанола в течение 1 часа при $T = 120 \text{ K}$. Они первыми получили и описали ИК и масс-спектры данной молекулы.

Поведение смеси ацетальдегида, аммиака и муравьиной кислоты в диапазоне температур 25–300 K было изучено методами ИК и масс-спектрологии [31]. В работе приведены комплексные доказательства механизма образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина из ацетальдегида и аммиака, а также вследствие условий ультранизких температур стало возможным наблюдать экспериментально *in situ* некоторые промежуточные продукты, такие как 1-аминоэтанол $[\text{NH}_2(\text{CH}_3)\text{CHOH}]$ и этанимин в форме формиата этаниминиума $[\text{HCOO}^-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NH}_2^+]$. Обнаружено, что тример ацетальдегида аммиака образуется в указанной ледяной смеси в пять стадий.



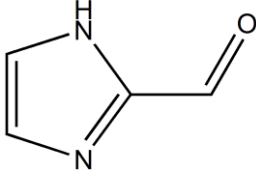
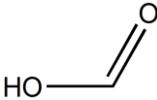
Аммиак реагирует с ацетальдегидом при 90 К в образовании 1-аминоэтанола, который дегидратируется в присутствии муравьиной кислоты до соответствующего протонированного этанимина – иона этаниминиума $[\text{CH}_3\text{CH}=\text{NH}_2^+]$. Последний приводит к образованию протонированного линейного тримера ацетальдегида аммиака $[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3\text{H}^+]$. Данный линейный тример циклизуется в протонированный 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазин, стабилизированный формиат-ионом, и затем при температуре выше 260 К происходит высвобождение муравьиной кислоты с выделением циклического тримера ацетальдегида аммиака.

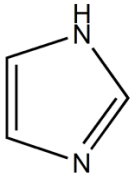
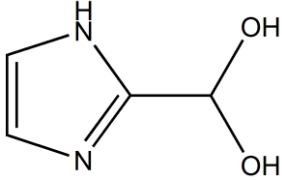
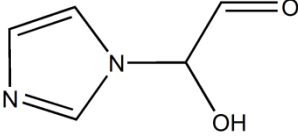
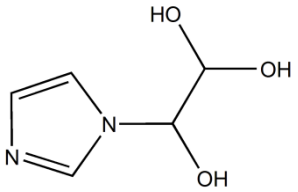
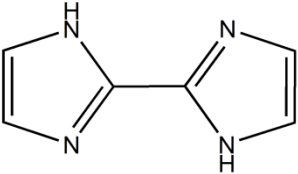
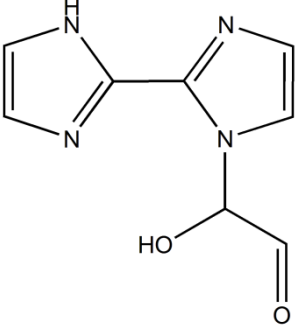
1.1.3 Реакция глиоксаля и аммиака

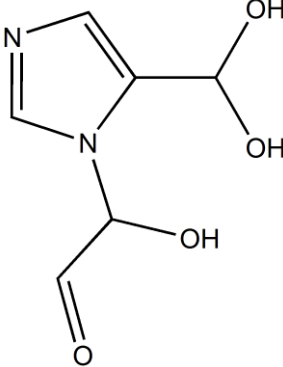
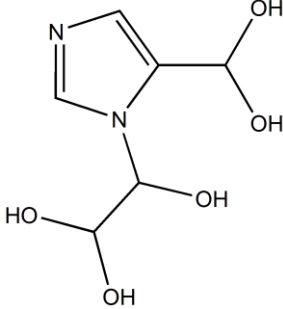
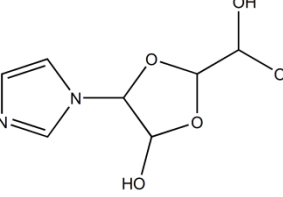
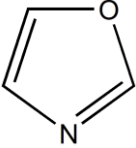
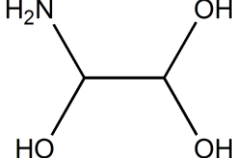

Взаимодействие глиоксаля с аммиаком в водной среде является предметом исследований атмосферной химии. Это связано с тем, что между содержащимися в атмосфере дикарбонильными соединениями и солями аммония или аминами протекают реакции их взаимодействия с образованием вторичных органических аэрозолей (SOA) [3, 37-45, 54, 59], которые являются одними из компонентов так называемого «коричневого углерода» [46-50]. Коричневый углерод – это многокомпонентная смесь атмосферных аэрозолей, способная поглощать солнечную радиацию в широком диапазоне длин волн [48, 51], что вносит весомый вклад в глобальное потепление. Также коричневый углерод продлевает срок жизни как неорганических, так и органических загрязнителей, что приводит к серьезным последствиям для здоровья человека [52,53]. Такое негативное влияние на окружающую среду со стороны SOA и коричневого углерода вынуждает исследователей направлять свою деятельность на идентификацию компонентов SOA и детализацию процессов, протекающих в этих аэрозолях, в том числе с целью выявления соединений, способных поглощать УФ, являясь компонентами SOA.

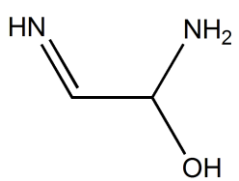
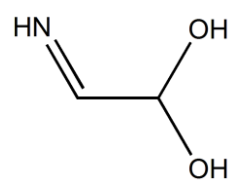

Обнаружено, что дикарбонильные соединения в присутствии ионов аммония в водном растворе могут образовывать С-О олигомеры [54-56] и С-N олигомеры [54-61]. Исследование данных процессов проводили с привлечением экспериментальных методов анализа (ИК-, Масс-, УФ-видимая, ЯМР- спектроскопия, хроматография и др.), выявлены основные продукты таких реакций, представленные в таблице 1.1.3.1.

Таблица 1.1.3.1 – Идентифицированные продукты и интермедиаты взаимодействия глиоксаля с солями аммония в водном растворе

Соединение	Обозначение	Структура	Метод идентификации	Источник
Продукты				
1H-имидазол-2-карбоксальдегид	IC		МС	[54, 57-59]
			ЯМР	[7]
муравьиная кислота			ЯМР	[7]

имидазол	I		МС	[57, 58, 59]
			ЯМР	[7]
гидратированный имидазол-2- карбоксальдегид	HIC		МС	[57, 58]
			ЯМР	[7]
N-глиоксаль замещенный имидазол	GI		ЯМР	[7]
			МС	[57, 58]
гидратированный N-глиоксаль замещенный имидазол	HGI		МС	[57, 58]
			ЯМР	[7]
2,2'-бисимидазол	BI		МС	[57, 58]
N-глиоксаль замещенный 2,2'- бисимидазол	GBI		МС	[57, 58]

N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2- карбальдегид	GHIC		МС	[57, 58]
гидратированный N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2- карбальдегид	HGHC		МС	[57, 58]
гидратированный N-димер глиоксаль замещенный имидазол	HGGI		МС	[57, 58]
1,3-оксазол	-		МС	[54, 59]
Промежуточные соединения				
аминоэтантриол	-		ЯМР	[7]
аминоацетальде гид	-		Предположен ЯМР	[7]
			МС	[54, 59]

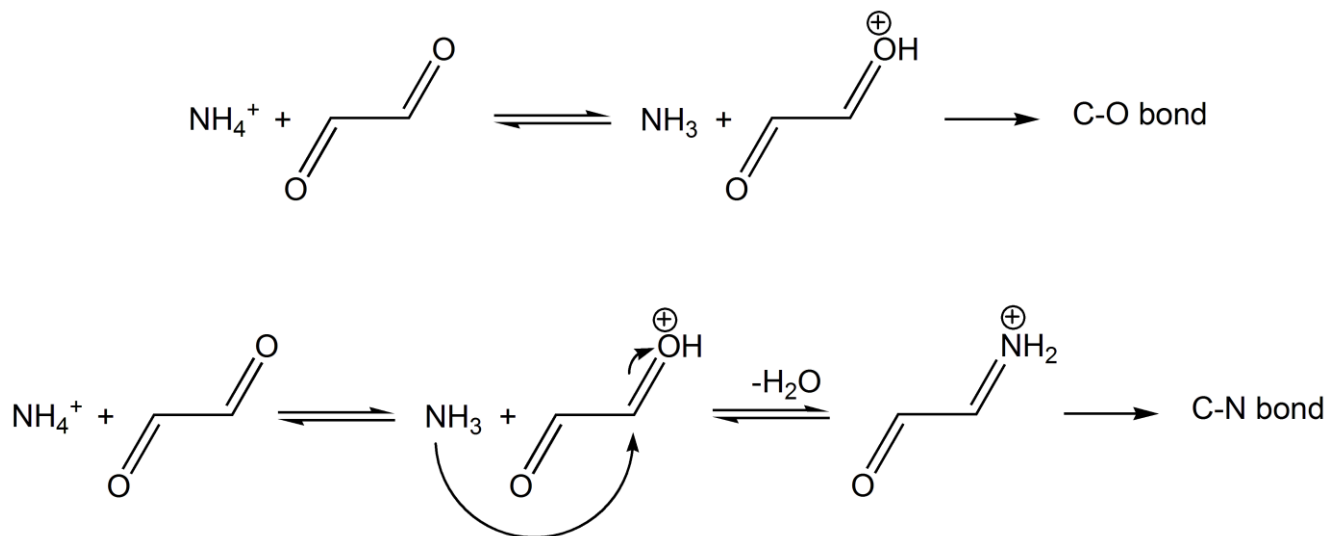
имино-аминоэтанол	-		Предположен ЯМР	[7]
			МС	[59]
иминоэтандиол	-		Предположен ЯМР	[7]
дииминоэтан	-		Предположен ЯМР	[7]

Первым C-N соединением, идентифицированным в SOA, является имидазол-2-карбоксальдегид Galloway и др. [54]. Авторы [7] с помощью 1D и 2D ЯМР-спектроскопии выявили в качестве основных продуктов реакции – муравьиную кислоту, имидазол, гидратированный имидазол-2-карбоксальдегид и гидратированный N-глиоксаль замещенный имидазол, а также предположили и в одном случае идентифицировали промежуточные соединения, приводящие к образованию C-N олигомеров. Kampf и др. [57] подтвердили образование биимидазолов и их некоторых производных в качестве конечных продуктов взаимодействия глиоксаля с солями аммония в водном растворе. Последние исследования данных взаимодействий направлены на их изучение в атмосферно приближенных условиях [58-60]. Они подтвердили наличие уже идентифицированных продуктов, а также расширили ряд возможных продуктов до оксазолов и детектировали образование интермедиатов иминного типа.

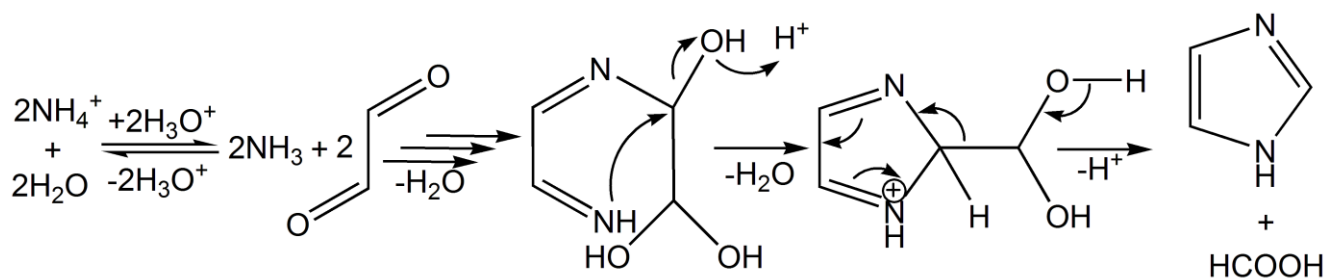
Из приведенных в таблице 1.1.3.1 промежуточных соединений однозначно идентифицирован методом ЯМР [7] только аминоктантриол. Авторы [7] ориентировочно предположили существование иминоацетальдегида, имино-аминоэтанола, иминоэтандиола и дииминоэтана на основе ЯМР исследований системы глиоксаль/сульфат аммония в водном растворе. Более того масс-спектроскопическое исследование показало наличие пиков m/z 57 [54, 59] и 74 [59], связанных со структурами иминоацетальдегида и имино-аминоэтанола соответственно.

К настоящему моменту подробного объяснения механизма образования имидазолов и их производных при взаимодействии глиоксаля с солями аммония нет, но предложены некоторые схемы, частично описывающие эти превращения [7, 54-57, 59, 62, 63]. В работах предложены

схемы превращений глиоксаля в присутствии солей аммония до образования компонентов SOA. Первые схемы [55, 56] ограничиваются предположениями об олигомеризации глиоксаля с образованием C-O и C-N связей без идентификации конкретных продуктов, что связано с использованием УФ-видимой спектрофотометрии в качестве метода анализа смеси. Так, Nozière и др. [55] описывают два конкурирующих процесса – образование C-O олигомеров, катализируемое кислотой Бренстеда (NH_4^+), и образование C-N олигомеров через иминиумный интермедиат, который соотносили с полосой поглощения на 209 нм.



Предложены схемы взаимодействия между карбонильной формой глиоксаля и солями аммония с образованием производных имидазола [7, 54, 57, 59, 62]. Они начинаются с депротонирования иона аммония (NH_4^+) до нуклеофильно активной молекулы аммиака (NH_3). В схемах [54, 59] предполагается присутствие диимина, приводящее к замыканию имидазольного кольца при дальнейшем взаимодействии с глиоксалем. Подробный механизм образования такого ключевого промежуточного соединения (диимина), а также механизм его дальнейшей циклизации авторами не обсуждается. Схемы [7, 57] подробно описывают механизм циклизации иминного интермедиата с участием протона. Протонированный циклический интермедиат образуется из ациклического иминного интермедиата путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки углерода гидроксильной группы атомом азота терминальной имино-группы $-\text{C}=\text{NH}$, с одновременным удалением OH -группы протоном. Затем образовавшийся интермедиат подвергается перегруппировке, сопряженной с удалением протона и образованием гидратированного имидазол-карбоксальдегида или имидазола и муравьиной кислоты.

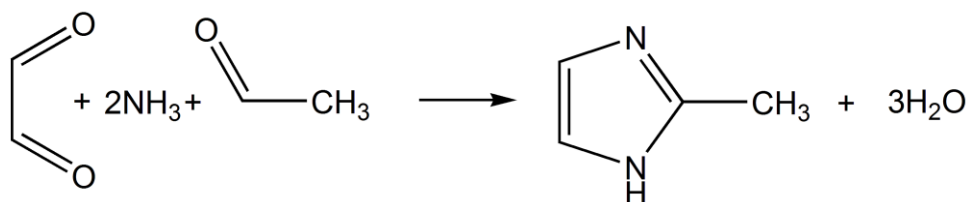


В этих исследованиях [7, 57] нет подробного рассмотрения образования вышеописанного промежуточного предциклического иминного интермедиата. Во всех предложенных к настоящему времени схемах взаимодействия глиоксаля с солями аммония [7, 54, 57, 62] не рассматривается возможное влияние конформационного равновесия цис- и транс-форм глиоксаля и промежуточных соединений. Не исследована возможная роль молекул растворителя. Также остается открытым вопрос образования диимина в качестве ключевого интермедиата в механизмах образования C-N связи.

1.1.4 Пути реакции образования 2-метилимидазола

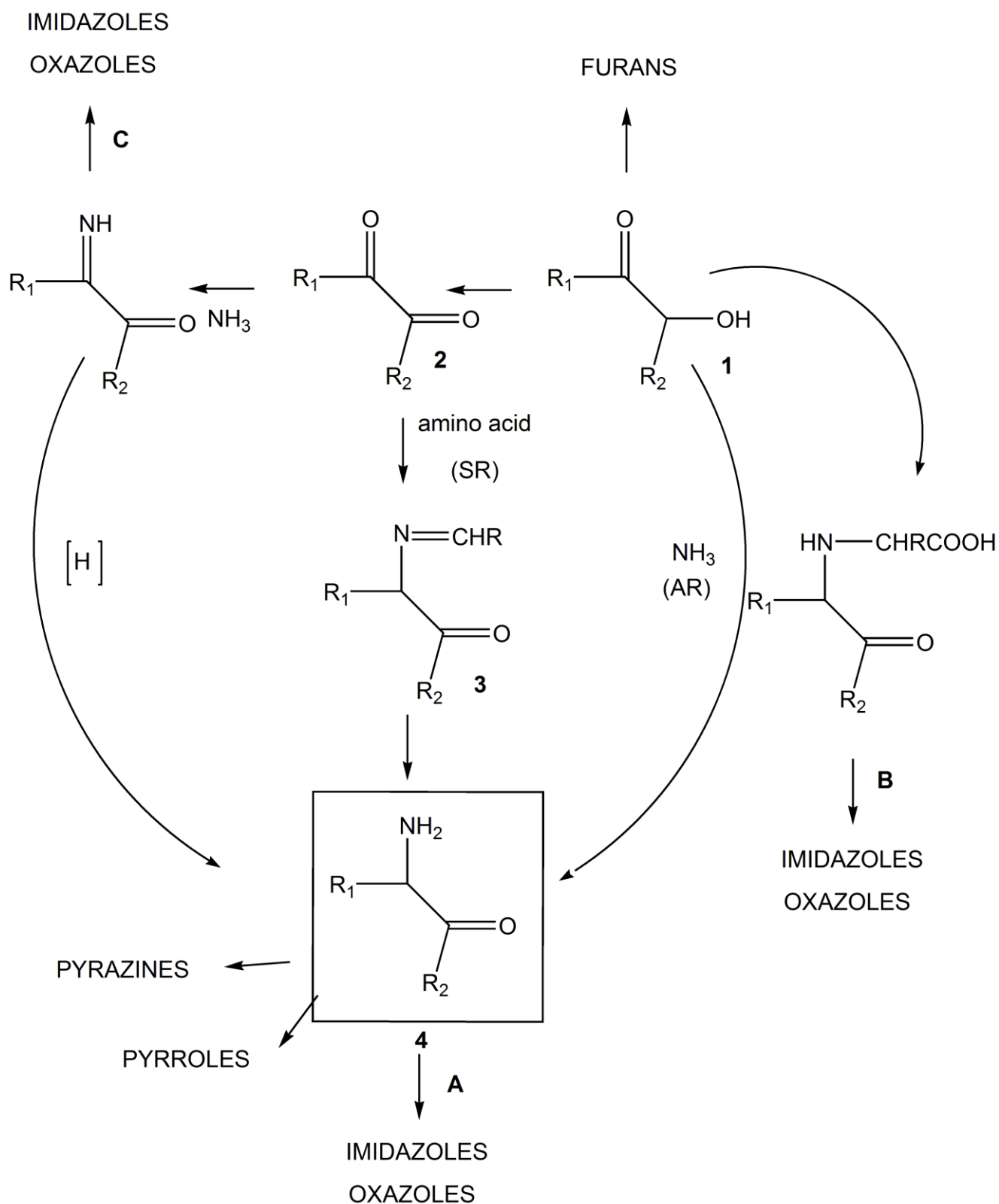
Одновременное взаимодействие моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком и аминами приводит к образованию ценного класса ароматических соединений – имидазолов [64-67]. Данные соединения, в особенности 2-метилимидазол, используются в синтезе фармацевтических субстанций [68], в производстве ионных жидкостей [69], являются ускорителями отверждения эпоксидных смол [70] и одними из компонентов средств для устранения обледенения для нужд авиации [71].

Способы синтеза имидазолов описаны в основном в патентной литературе [72-82]. Существуют каталитические методы их синтеза путем дегидрирования соответствующих имидазолинов в присутствии металлических катализаторов [72] и конденсации этилендиамина со спиртами, альдегидами и кислотами в присутствии алюмоплатиновых катализаторов [73]. В данной работе нас интересует синтез имидазолов по методу Дебу [74,75], т.е. при взаимодействии α -дикарбонильных соединений с аммиаком и альдегидами. В частности, взаимодействие глиоксаля с аммиаком и ацетальдегидом с образованием 2-метилимидазола [76-82].



Данных об определенном механизме, а также термодинамических и кинетических закономерностях протекания данного процесса в литературе не обнаружено.

В работе [83] изучен механизм образования имидазола и оксазола в модельных системах [^{13}C -2]-помеченных глицина и аланина и предложено несколько механизмов образования имидазола и оксазола в биологических системах. Проведенные исследования [83] модельных систем [^{13}C -2] – помеченных глицина и аланина, содержащих 2,3-бутандион, глицеральдегид или глиоксаль, показали, что в биологических системах имидазолы и оксазолы могут быть сформированы из α -дикарбонильных соединений через реакцию Штрекера и через образование α -аминокарбонильных промежуточных соединений. Эти интермедиаты могут реагировать с любым альдегидом в реакционной смеси с образованием имида, который в свою очередь, либо циклизуется до оксазола, либо окисляется и затем реагирует с аминсоединением с образованием имидазола. С другой стороны, продукты перегруппировки Аматори, образованные в α -гидроксикарбонильных системах, могут подвергаться декарбоксилированию, с последующим взаимодействием с аммиаком с образованием амина-иминного интермедиата, который реагирует с альдегидом и циклизуется до имидазола после стадии дегидратации.



Последние теоретические и экспериментальные данные о реакциях образования имидазолов при одновременном взаимодействии моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком и аминами в водном растворе и их механизмах приводятся в работах [8, 9, 84]. Куа и др. [8] предложили механизмы образования имидазолов при взаимодействии глиоксаля, метиламина и формальдегида в нейтральных и кислотных условиях и при взаимодействии

глиоксаля и метиламина в отсутствие малого карбонила – формальдегида в кислотных условиях. DFT расчеты структур механизмов и анализ изменения свободной энергии данных схем показал, что в случае нейтральных молекул термодинамически выгодное положение занимает ациклическая сопряженная иминная структура, т.е. образование имидазола затруднено, но данный процесс образования C-N связи преобладает над возможной самоолигомеризацией глиоксаля. Наличие H^+ иона в реакционной смеси приводит к тому, что образуется ключевое промежуточное соединение – протонированный диимин, который нуклеофильно атакует карбонильную группу формальдегида или глиоксаля, затем кето-иминная перегруппировка интермедиата приводит к закрытию цикла, дегидратация или удаление муравьиной кислоты завершает образование имидазола.

Wu X. и др. [9] проведены экспериментальные исследования реакций образования 2-метилимидазола и 4-метилимидазола методами хромато-масс-спектрологии конечных реакционных смесей (через 30 и 60 минут реакции) α -дикарбонильных соединений (глиоксаль/метилглиоксаль) и сульфата аммония в присутствии/отсутствии простых альдегидов (ацетальдегид/формальдегид). Предложены два варианта образования имидазолов. Первый – при взаимодействии α -дикарбонильного соединения с двумя молекулами аммиака образуется диимин, который впоследствии атакует карбонильную группу альдегида, перегруппировка с дегидратацией полученного интермедиата приводит к закрытию цикла и образованию имидазола. Второй – по одной молекуле аммиака реагирует с α -дикарбонильным соединением и с альдегидом, образуются два иминных интермедиата, которые замыкаются в цикл при взаимодействии между собой. Однозначного подтверждения данных механизмов в работе не указано, более того последний вариант образования имидазолов – маловероятен, поскольку углерод в положении 4 образующегося циклического интермедиата имеет гидроксильный заместитель и участвует в образовании двойной связи, что препятствует одновременному перераспределению электронной плотности и удалению молекулы воды с образованием ароматического соединения – имидазола.

Кинетические данные (ЯМР-, УФ-Вид-спектрология), полученные Rodriguez и др. [84], позволили установить влияние включения формальдегида и ацетальдегида в смеси метилглиоксаль/сульфат аммония, метилглиоксаль/метиламин и метилглиоксаль/глицин на скорости образования имидазольных компонентов SOA. Присутствие формальдегида увеличивает скорости образования имидазольных продуктов в 2 и 5 раз в реакциях с сульфатом аммония и аминами соответственно и увеличивает выход продукта имидазола в реакции метилглиоксаль + амин более чем на порядок. Ацетальдегид увеличивает скорости образования имидазолов только в реакциях с участием аминов. Таким образом, включение молекул монокарбонильных соединений в реакции дикарбонильных с аммиаком и аминами сводит

возможные направления реакций к единственному маршруту образования имидазолов, который, в свою очередь, лимитируется наличием дикарбонильного соединения [8, 61, 84].

1.2 Заключение к главе 1

Исходя из вышесказанного можно заключить, что несмотря на многочисленные исследования в химии имидазолов, до сих 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 аммиаком. Конденсация NH_3 с монокарбонильными соединениями приводит к образованию неароматических циклических аминов (разделы 1.1.1 и 1.1.2). 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 (разделы 1.1.3 и 1.1.4). К настоящему времени предложены, 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 актуальным 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.

Глава 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ДЕТАЛИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

2.1 Методики синтеза N-содержащих гетероциклических соединений

2.1.1 Методика синтеза 2-метилимидазола

К охлажденному до 5 °С раствору аммиака (25%) медленно при перемешивании прибавляли ацетальдегид. К полученной смеси дозировали 39%-ный водный раствор глиоксиала таким образом, чтобы температура реакционной смеси достигала 60-70 °С. Далее температуру реакционной смеси повышали до 90-95 °С и выдерживали в течение трех часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 60-65 °С и подвергали вакуумной перегонке, выделяя фракцию 120-145 °С при вакууме $P_{\text{ост}} = 0,5-1,5$ кПа, для очистки продукта проводилась перекристаллизация из бензола. Полученный продукт представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с температурой плавления 140-141 °С. Выход 2-метилимидазола 58-63 % [81].

2.1.2 Методика синтеза 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата

Методика получения 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата была разработана на основе литературных данных [35]. В трехгорлую колбу на ледяной бане вносили 25%-ный водный раствор аммиака (ЗАО «Вектон») и при перемешивании медленно прибавляли ацетальдегид (99% Sigma Aldrich), избегая разогрева смеси выше 10 °С. Затем при этой температуре реакционную массу выдерживали в течение часа. Выпадали белые кристаллы, которые отфильтровывали, очищали методом перекристаллизации из ацетонитрила и сушили на лиофильной сушке не более суток, т.к. продукт неустойчив. Выход тримера ацетальдегида-аммиака ~ 15 %.

2.2 Методики анализа и идентификации соединений

2.2.1 Определение температуры плавления

Температуру плавления определяли на приборе BUCHI Melting Point M-560.

2.2.2 ИК-спектроскопия

Идентификацию и исследование состава соединений проводили методом ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения. Исследования образцов проводились в основной области поглощения (4000 до 400 см⁻¹) на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, USA). Полученные спектры интерпретировали с помощью пакета программного обеспечения OMNIC и согласно литературным данным.

2.2.3 ЯМР-спектроскопия

Регистрацию ¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC ¹H – ¹³C, HMBC ¹H – ¹⁵N ЯМР спектров проводили на ЯМР спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 МГц с датчиком PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP и блоком контроля температур BCU, автосамплером PLC on TTY1 of ELCB 1 и интерфейсом TopSpin 3.5 pl5. ¹H- и ¹³C-ЯМР сигналы образцов отнесены к ¹H- и ¹³C-ЯМР сигналам тетраметилсилана (TMS) (0.0 м.д.).

2.2.4 Методика ЯМР контроля над составом реакционной смеси образования 2-метилимидазола

Исследование качественного состава реакционной смеси проводили на ЯМР спектрометре в режиме *in situ*. В ампулу вносили тример ацетальдегида аммиака (Sigma Aldrich), растворяли его в дейтерированной воде. Затем ампулу помещали в ЯМР спектрометр и проводили настройку поля. По окончании настройки поля вынимали ампулу и помещали в нее рассчитанное количество глиоксаля (40% водный раствор Sigma Aldrich) согласно выбранному мольному соотношению ТГТ : глиоксаль. Время добавления глиоксаля отмечали как время начала реакции. Ампулу с реакционной смесью погружали в ультразвуковую ванну на 20 секунд. Далее ампулу помещали в ЯМР спектрометр и производили регистрацию спектров. Регистрацию ¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC ¹H – ¹³C, HMBC ¹H – ¹⁵N ЯМР спектров проводили по окончании реакции при температуре 294 К. Начальное и конечное pH реакционной смеси составило 10,67 и 9,65 соответственно.

2.2.5 Методика эксперимента с различным порядком смешения реагентов (ацетальдегида, глиоксаля и аммиака) в реакции образования 2-метилимидазола

Эксперимент по определению влияния порядка смешения реагентов на реакцию образования 2МИ проводили в двугорлой круглодонной колбе, снабженной термометром, магнитной мешалкой и водяной баней. Равные объемы водных растворов реагентов при температуре 20 °С, в отдельных экспериментах при 10 °С (ацетальдегида, глиоксаля, аммиака и ТГТ) вносили в колбу в разном порядке. При этом для сохранения мольного соотношения реагентов концентрации растворов ацетальдегида и глиоксаля составляли 1 М, концентрация раствора аммиака 2 М, а концентрация тримера ацетальдегида аммиака 0,33 М, таким образом, с учетом разбавления начальные концентрации реагентов в смеси составляли 0,33 М и 0,66 М для альдегидов и аммиака соответственно. Концентрации водных растворов реагентов, за исключением ТГТ, контролировали методом потенциометрического титрования, в случае альдегидов обратным титрованием с солянокислым гидрокисламином, а в случае аммиака – обратным титрованием с соляной кислотой. Далее через 1,5 и 3 ч. от начала реакции (смешения всех реагентов) отбирали пробу, вносили в нее известное количество внутреннего стандарта (ДМСО) и D₂O. Затем регистрировали ¹H ЯМР спектры и определяли концентрации продуктов реакции.

2.3 Квантово-химические расчеты

2.3.1 Методика оптимизации структур в растворе

Оптимизация геометрии структур проводилась с использованием программного пакета Gaussian'09 [85], установленного на суперкомпьютере СКИФ "Cyberia" Томского государственного университета в случае исследования реакции ацетальдегида с аммиаком, и Gaussian'16 [86], установленного на кластере ANNEMARIE Hochschulrechenzentrum Марбургского университета им. Филиппа в случае исследования реакций глиоксаля с аммиаком и образования 2-метилимидазола. Был использован гибридный функционал B3LYP [87,88] с учетом дисперсионных поправок Grimme D3 [89] и валентно-расщепленный базисный набор с добавлением d-поляризационных функций для тяжелых атомов и p-функций для атомов водорода 6-311G(d,p). Учет растворителя при оптимизации структур выполнялся методом PCM. Для всех оптимизированных структур с использованием аналогичной расчетной схемы был выполнен расчет частот с целью проверки наличия/отсутствия мнимых частот и получения термодинамических поправок.

Для построения поверхности потенциальной энергии (ППЭ) системы использовались различные виды энергий. Для построения ППЭ механизма взаимодействия ацетальдегида с аммиаком в водном растворе использовали электронные энергии оптимизированных структур в растворе (E). Каждая электронная энергия структуры в растворе представляет собой сумму электронной энергии и энергии сольватации с учетом электростатических и неэлектростатических взаимодействий и обозначена $E_{\text{структуры}}$. Поправки на нулевые колебания, температуру, энтальпию и свободную энергию Гиббса не включены в $E_{\text{структуры}}$.

ППЭ механизмов взаимодействия гликосяля с аммиаком, а также одновременного взаимодействия гликосяля и ацетальдегида с аммиаком с образованием 2-метилимидазола были построены в терминах свободной энергии Гиббса (G) структур, оптимизированных в растворе. Поскольку исследуемые реакции протекают в водном растворе, расчет свободной энергии Гиббса становится более сложным. Это связано с тем, что молекула в растворе теряет некоторые поступательные и вращательные степени свободы по сравнению с газовой фазой, что отражается на значении энтропии в растворе и, следовательно, на величине свободной энергии Гиббса в растворе. Энтропия структуры в растворе значительно ниже энтропии этой же структуры в газовой фазе. Континуальная сольватационная модель, реализованная в программном комплексе Gaussian, не учитывает этот факт. В настоящее время существует несколько подходов для оценки доли потери энтропии при растворении. Одной из них была попытка расширения континуальной модели двумя новыми выражениями для вкладов отталкивания и дисперсии в свободную энергию сольватации, основываясь на теории межмолекулярного взаимодействия, включающие электронную плотность растворенного вещества в явном виде [90].

Существуют методы для расчета свободной энергии Гиббса системы в растворе, основанные на удалении поступательных вкладов [91] или поступательных и вращательных вкладов в энтропию [92-94]. Есть также другие методы, которые включают инструменты для пересчета этих поступательных и вращательных вкладов в свободную энергию Гиббса в растворе с использованием теории свободного объема [95-97], пересчета энтропии газовой фазы с параметром давления $P = \rho_{\text{растворитель}}RT$ [98] и расчета энтропии сольватации в три этапа [99].

Некоторые авторы оценивают энтропию в растворе как ~50-70% от энтропии в газовой фазе. Эти методы основаны на простом сравнении расчетных и экспериментальных данных и используют коэффициенты 1/2 с противоположным знаком [100], 1/2 без изменения знака [101], и 2/3 [102] поправки свободной энергии Гиббса в газовой фазе для расчета поправки свободной энергии Гиббса в растворе.

Подход, разработанный Ribeiro и др. [103], заключается в замене вклада низкочастотных колебаний (ниже 100 cm^{-1}) в энтропию системы на вклад колебаний при 100 cm^{-1} . Поскольку эти авторы обнаружили систематическую ошибку в определении энтропийных вкладов низкочастотных колебаний в приближении гармонического осциллятора. Результаты, полученные при применении вышеупомянутого подхода к расчету изменений свободной энергии Гиббса для Pd-катализируемых реакций сочетания в растворе, сравнивали с данными расчета изменения свободной энергии Гиббса с помощью моделирования AIMD (*ab initio* молекулярной динамики) в недавней статье Vesoga и др. [104]. Авторы [104] показали, что комбинация 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 энтропийных вкладов для расчета энергии Гиббса в растворе, приводит к результатам близким к результатам расчета ΔG методами молекулярной динамики QM/MM для реакций в растворе.

Таким образом, расчет энтальпии и свободной энергии Гиббса для каждой структуры в водном растворе заключался в оптимизации геометрии и расчете частот для этих структур на уровне теории B3LYP-D3/6-311(d,p) с учетом сольватации PCM с использованием программного пакета Gaussian'16 и пересчете полученных термодинамических данных с использованием низкочастотных поправок и поправок для перерасчета состояния из газовой фазы при давлении 1 атм. на раствор концентрацией 1 М, используя находящийся в свободном доступе GoodVibes скрипт, разработанный Paton и Funes-Ardoiz [105].

2.3.2 Проверка выбранной расчетной схемы

Поскольку экспериментальные термодинамические данные для изучаемых реакций карбонильных соединений с аммиаком неизвестны, мы проверяли предложенную расчетную схему на нескольких аналогичных реакциях. Экспериментальные данные и результаты расчетов с использованием предлагаемой расчетной схемы представлены в таблице 2.3.2.1.

Таблица 2.3.2.1 – Сопоставление расчетных и экспериментальных термодинамических параметров реакций

Реакция	$\Delta H_{\text{эксп}}$, ккал/ моль	$\Delta H_{\text{расч}}$, ккал/ моль	$\Delta G_{\text{эксп}}$, ккал/ моль	$\Delta G_{\text{расч}}$, ккал/ моль	Разница ($\Delta G_{\text{эксп}} - \Delta G_{\text{расч}}$), ккал/ моль	Средняя разница , ккал/ моль	$\Delta G_{\text{конеч}}$, ккал/ моль
Гидратация формальдегида [106, 107]	-7,5	-8,4	-4,5	+0,4	4,9	5,8	-5,4
Гидратация ацетальдегида [108]	-5,6	-4,6	-0,045	+4,7	4,7		-1,1
Гидратация метилглиоксаля [109]	-	-	-3,0	+3,8	6,8		-2,0
Альдольная конденсация ацетальдегида [110]	-	-	-2,4	+4,3	6,7		-1,5

Как видно из таблицы 2.3.2.1 предложенная методика расчета достаточно точно воспроизводит значения энтальпии реакций, что указывает на адекватность выбранного уровня теории [111].

Значения энергии Гиббса реакции завышены в среднем на 5,8 ккал/моль, что является результатом систематического отклонения в оценке энтропии в растворе, несмотря на применение обоснованной методики для учета энтропии в растворе. По этой причине при построении ППЭ значения энергии Гиббса стадий объединения двух частиц в одну были уменьшены на 5,8 ккал/моль, и наоборот, в случае разложения одной молекулы на две, энергия Гиббса была увеличена на 5,8 ккал/моль. С учетом данной поправки отклонение от экспериментальных значений изменений свободных энергий Гиббса реакций не превышает 1 ккал/моль.

2.3.3 Методика построения поверхностей потенциальной энергии

В диссертации энергии (E и G) для всех структур в растворе приведены как положения этих структур на соответствующих поверхностях потенциальной энергии реакций. Положение каждой структуры на ППЭ отнесено к энергиям исходных структур (т.е. ацетальдегид, глиоксаль [транс], аммиак, ион гидроксония H_3O^+ и вода). Рассчитанное положение для каждого последующего интермедиата на профиле реакции представляет собой изменение энергии стадии с добавлением значения положения предыдущего интермедиата. Например, позиция структуры 8 на профиле реакции ацетальдегида с аммиаком (рисунок 3.1.2.1) рассчитана как:

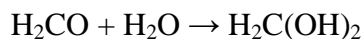
$$E_{\text{позиции}}(8) = E(8) - (E(7) + E(\text{CH}_3\text{CHO})) + E_{\text{позиции}}(7) = (-312727,9) - ((-216161,0) + (-96558,4)) + (-14,1) = -22,7 \text{ ккал/моль.}$$

Аналогичные значения энергий в терминах свободной энергии Гиббса представлены на рисунках 3.2.1.1; 3.2.2.1; 3.2.2.2; 3.2.3.1; 3.3.3.1; 3.3.3.2; 3.3.4.1 как положения структур на ППЭ.

2.3.4 Методика поиска переходных состояний и расчета активационных параметров

Поиск переходных состояний был выполнен методом квадратичного синхронного транзита (QST2). Найденные переходные состояния проверялись на наличие одной мнимой частоты. Для каждого переходного состояния осуществлялся спуск из седловой точки с фиксированным шагом по пути реакции к точкам на ППЭ, отвечающим исходным реагентам и продуктам реакции (процедура IRC). Для определения активационных параметров (ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger) стадий были использованы соответствующие поправки к значениям электронной энергии. Для определения энергии активации использовалась поправка на нулевые колебания, которая суммировалась с электронной энергией структуры в растворе. Для расчета энтальпии активации и свободной энергии Гиббса активации использовали энтальпийную поправку и поправку на свободную энергию Гиббса, соответственно. Все переходные состояния были построены с участием одной молекулы воды [15, 19, 28, 112].

Экспериментальная свободная энергия Гиббса активации известна только для реакции гидратации формальдегида.



Авторы [106] экспериментально определили активационные параметры реакции, а именно: $\Delta H^\ddagger = 21,8 \pm 2,7$ кДж/моль (5,2 ккал/моль) и $\Delta S^\ddagger = -152,0 \pm 9,5$ Дж/моль К (-36,4 кал/моль К), таким образом, $\Delta G^\ddagger = 16$ ккал/моль.

Таблица 2.3.4.1 – Сопоставление расчетных и экспериментальных параметров активации реакции гидратации формальдегида

Реакция	$\Delta H^\ddagger_{\text{эксп}}$, ккал/ моль	$\Delta H^\ddagger_{\text{расч}}$, ккал/ моль	$\Delta G^\ddagger_{\text{эксп}}$, ккал/ моль	$\Delta G^\ddagger_{\text{расч}}$, ккал/ моль	Разница ($\Delta G^\ddagger_{\text{эксп}}$ – $\Delta G^\ddagger_{\text{расч}}$), ккал/ моль	Средняя разница , ккал/ моль	$\Delta G^\ddagger_{\text{конеч}}$, ккал/ моль
Гидратация формальдегида (активационные параметры) [106]	+5,2	+5,2	+16,0	+23,4	-7,4	-7,5	+15,9

Как видно из таблицы 2.3.4.1. разница ΔG^\ddagger между рассчитанным в настоящей работе и экспериментальными значениями составляет $\approx -7,5$ ккал/моль. Это поправка была учтена при расчете свободной энергии Гиббса активации.

2.3.5 Методики расчета ИК- и ЯМР-спектров

Расчет колебательных спектров структур выполнялся на уровне теории B3LYP/6-311(d,p) или B3LYP-D3/6-311(d,p), в том числе для подтверждения отсутствия мнимых (отрицательных) частот структур реагентов, интермедиатов и продуктов реакции в основном состоянии, а также для подтверждения наличия одной мнимой частоты у переходных состояний.

Для расчета ЯМР спектров использовалась геометрия структур, оптимизированная на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p). Постоянные экранирования были рассчитаны методом GIAO с использованием базисного набора 6-311+G(2d,p), т.к. в качестве эталона в программе Gaussian'09 принят сигнал тетраметилсилана, рассчитанный в таком базисном наборе.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Теоретический и экспериментальный анализ реакции ацетальдегида и аммиака

3.1.1 Идентификация продукта реакции ацетальдегида и аммиака

Вследствие неустойчивости 2,4,5-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата идентификацию и подтверждение структуры синтезированного в настоящей работе продукта реакции ацетальдегида и аммиака выполняли только методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, определением температуры плавления. Температуру плавления синтезированного тримера определяли сравнением с аутентичным образцом коммерческого 2,4,5-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата.

Установлено, что:

$T_{пл}(\text{коммерческого образца}) = 93,7 \text{ } ^\circ\text{C}(\text{с разложением})$

$T_{пл}(\text{синтезированного образца}) = 93,2 \text{ } ^\circ\text{C}(\text{с разложением})$

Полученные данные хорошо согласуются с литературными [30] ($T_{пл} = 92\text{--}95 \text{ } ^\circ\text{C}$).

Кристаллографические исследования поликристаллического тригидрата тримера ацетальдегида аммиака [32] показали, что гексагональная элементарная ячейка такого кристалла содержит шесть колец тримера и три шестичленных кольца из молекул воды, притом, что каждое кольцо из молекул воды располагается между двумя кольцами тримера. Для подтверждения строения полученного продукта как 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата были проведены оптимизация геометрии молекулярной структуры и расчет постоянных экранирования и колебательных частот. Элементарная ячейка кристалла ацетальдегида-аммиака, обнаруженная экспериментально, содержит 171 атом, что не позволяет использовать такую структуру для расчетов. Поэтому с учетом стехиометрических коэффициентов и описанной структуры типа «сендвич» молекулярную структуру для оптимизации и расчета ИК-спектров моделировали таким образом, чтобы три молекулы воды располагались в шестичленный цикл, образуя водородные связи между собой и с атомами азота тримера (рисунок 3.1.1.1) [113].

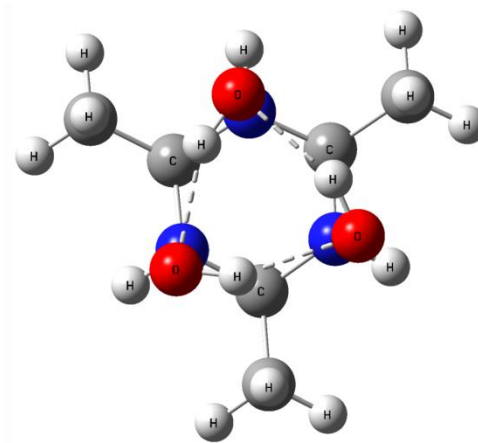
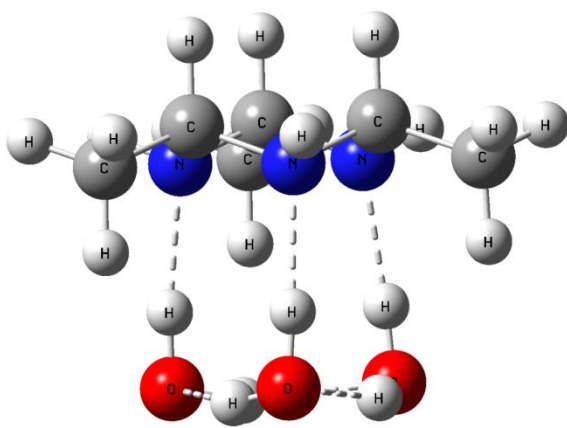


Рисунок 3.1.1.1 – Оптимизированная методом B3LYP/6-311G(d,p) структура 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата

На рисунках 3.1.1.2. и 3.1.1.3. представлены ^1H и ^{13}C экспериментальные и рассчитанные ЯМР спектры для тримера ацетальдегида-аммиака.

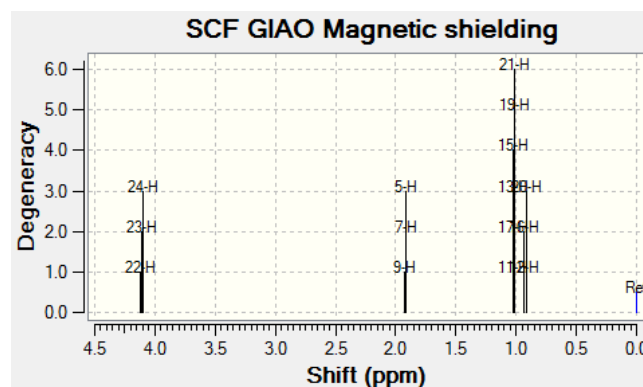
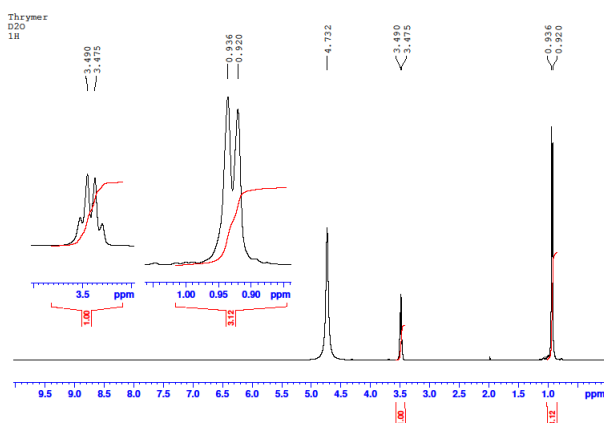


Рисунок 3.1.1.2 – Экспериментальный (слева) и рассчитанный (справа) ^1H ЯМР спектры 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина. Растворитель D_2O .

Как видно из данных рисунка 3.1.1.2 сигналы рассчитанного ЯМР спектра ТГТ подтверждаются сигналами экспериментального спектра. Исключением является отсутствие сигналов протонов вторичных аминогрупп кольца (ХС 4,15 м.д. на рисунке 3.1.1.2 (справа)) на экспериментальном спектре, что связано с быстрым дейтеро-обменом этих протонов. Химический сдвиг (ХС) дублета протонов метильной группы тримера в экспериментальном спектре располагается в области 0,93 м.д. и в области 1 м.д. на рассчитанном спектре. ХС квадруплета метиновых протонов кольца обнаруживается в области 3,48 м.д., а рассчитанный ХС составляет 1,9 м.д.

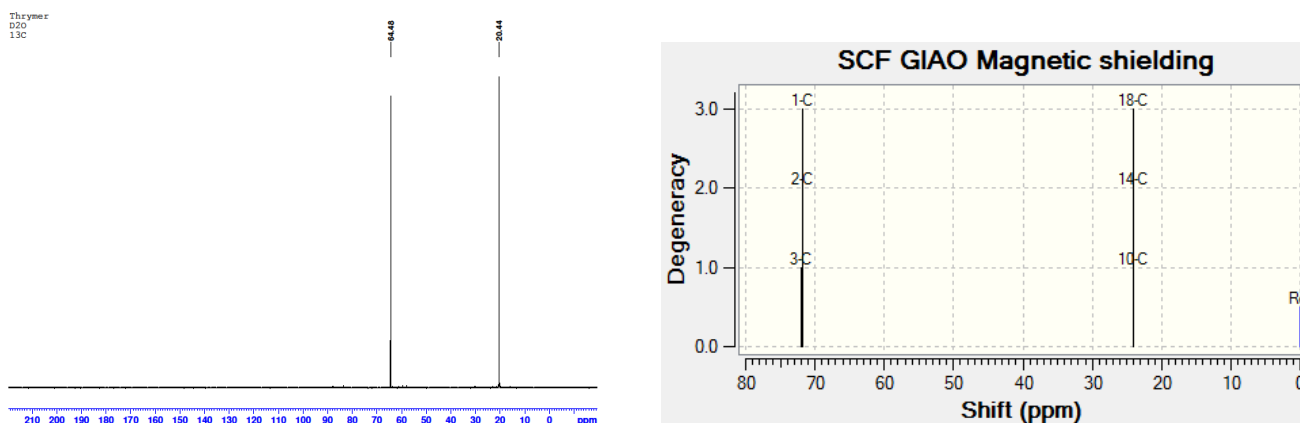


Рисунок 3.1.1.3 – Экспериментальный (слева) и рассчитанный (справа) ^{13}C ЯМР спектры 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина. Растворитель D_2O .

Сигналы атомов углерода метильных групп ТГТ располагаются в области 20,44 м.д. и в области 24,00 м.д. для экспериментального и рассчитанного спектров соответственно, в то время как метиновые атомы углеродов ТГТ имеют ХС 64,48 м.д. и 72,00 м.д.

На рисунке 3.1.1.4 представлены экспериментальные (полученного продукта и коммерческого образца (Sigma Aldrich)) и рассчитанный ИК-спектры тригидрата тримера ацетальдегида-аммиака.

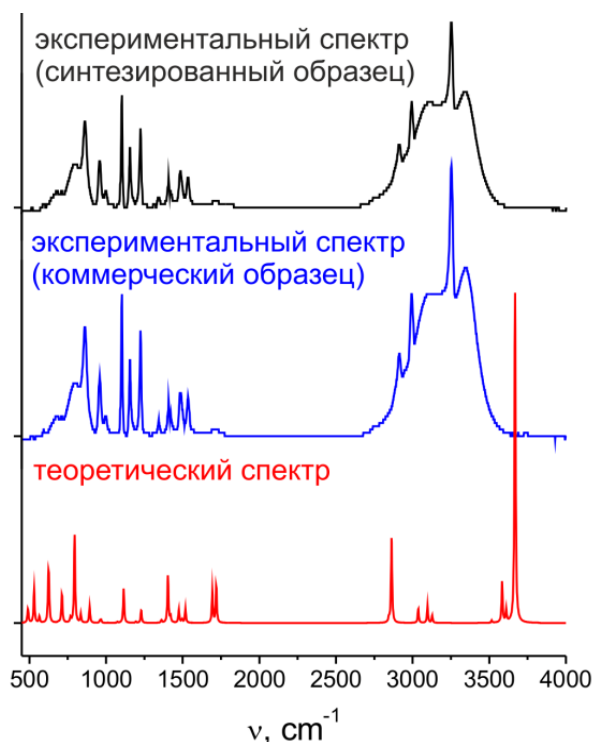


Рисунок 3.1.1.4 – Экспериментальные и рассчитанный ИК-спектры тригидрата тримера ацетальдегида-аммиака

Расшифровка данных спектров и их сравнение с литературными данными представлены в таблице 3.1.1.1.

Таблица 3.1.1.1 – Сравнение рассчитанных и экспериментальных частот ИК-спектра ТГТ с литературными данными [33]

Рассчитанные данные, см ⁻¹	Экспериментальные данные, см ⁻¹	Литературные данные, см ⁻¹	Отнесение полос
3667	3334	3310	ν (O–H···N)
3515	3242	3215	ν (NH)
3583	3088	3060	ν (O–H···O)
3036	2979	2930	ν (CH ₃) и ν (CH)
2862	2897	2860	
-	-	2270	
-	-	2230	
1693	1685	1665	δ (H ₂ O)
1517	1500	1498	δ (NH+CH)
-	-	1490	δ (NH)
1497	1461	1465	δ_a (CH ₃)
1475	1450	1450	
1421	-	1445	
1401	-	1386	δ_s (CH ₃)
1361	1371	1373	δ (CH)
1287	1305	1305	δ (NH+CH)
-	1185	1180	
-	-	1132	
1150	1115	1115	ν (C-N)
1114	-	1076	
1074	1062	1062	
-	954	955	
834	915	912	γ (CH)
795	817	816	γ (NH)
-	752	740	
626	631	622	γ (H ₂ O)
-	545	545	
490	467	467	skeletal

Доказательством структуры полученного соединения служит совпадение рассчитанных, экспериментальных и литературных данных. В спектре присутствуют полосы поглощения, характерные для вторичной аминогруппы: валентных 3242 см⁻¹ и деформационных колебаний 1500, 1305 см⁻¹, полосы поглощения характерные для CH₃-группы: ν (CH₃) 2979 см⁻¹, δ_a (CH₃) 1461, 1450 см⁻¹ и колебания связей C–H: ν (CH) 2897 см⁻¹, δ (CH) 1371 см⁻¹. О наличии C–N связей свидетельствуют полосы в области 1062–1115 см⁻¹. Подтверждение структуры продукта позволило сделать вывод об образовании тримера ацетальдегида-аммиака в водном растворе.

Стоит отметить, что первые три рассчитанные частоты сильно отличаются от эксперимента, эти полосы отвечают за валентные колебания $O-H \cdots N$, NH , и $O-H \cdots O$ групп. Все три полосы относятся к колебаниям связей, содержащих атом водорода, и эти полосы поглощения, рассчитанные с использованием функционала B3LYP, обычно завышены на 150–200 cm^{-1} . Некоторые авторы используют различные скалирующие факторы для различных диапазонов частот, чтобы исключить такие отклонения. Например, в работе [114] для диапазонов 4000–2000 и 2000–500 cm^{-1} скалирующие факторы составляли $v_{exp}OH/v_{harm}OH = 0,9531$ и $v_{exp}C=O/v_{harm}C=O = 0,9818$, соответственно. Более того, такие отклонения можно связать с тем, что предложенное расположение молекул воды в структуре тригидрата не соответствует реальному их расположению в кристалле. И поскольку полоса колебаний группы $O-H \cdots O$ в наименьшей степени согласуется с экспериментальными данными, она не включалась в корреляционный анализ.

На основе данных таблицы 3.1.1.1 были построены графики (рисунок 3.1.1.5) корреляции между литературными и экспериментальными значениями частот колебаний и между рассчитанными и экспериментальными.

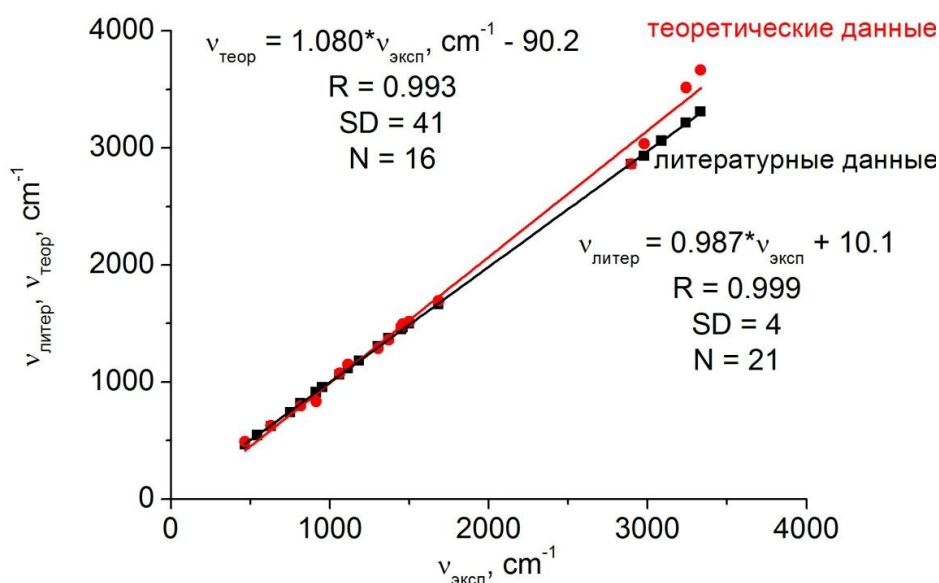


Рисунок 3.1.1.5 – График корреляции между экспериментальными и литературными значениями частот колебаний (черная линия тренда) и между рассчитанными и экспериментальными значениями (красная линия тренда). R – коэффициент корреляции, SD – стандартное отклонение, N – число точек.

Полученный экспериментальный спектр почти полностью совпадает с литературными данными ($R = 0,999$). Рассчитанные полосы поглощения близки к экспериментальным ($R =$

0,993), что говорит о подтверждении структуры синтезированного продукта и адекватности выбранного уровня теории [113].

3.1.2 Анализ ППЭ механизма реакции ацетальдегида и аммиака

Исходя из классических представлений и экспериментально установленных промежуточных соединений 1, 2, 8 реакции взаимодействия ацетальдегида с аммиаком в настоящей работе была предложена схема протекания реакции образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина (рисунок 3.1.2.1). Электронные энергии структур в растворе и положение на ППЭ всех структур предлагаемого механизма образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина представлены в Приложении А к диссертационной работе.

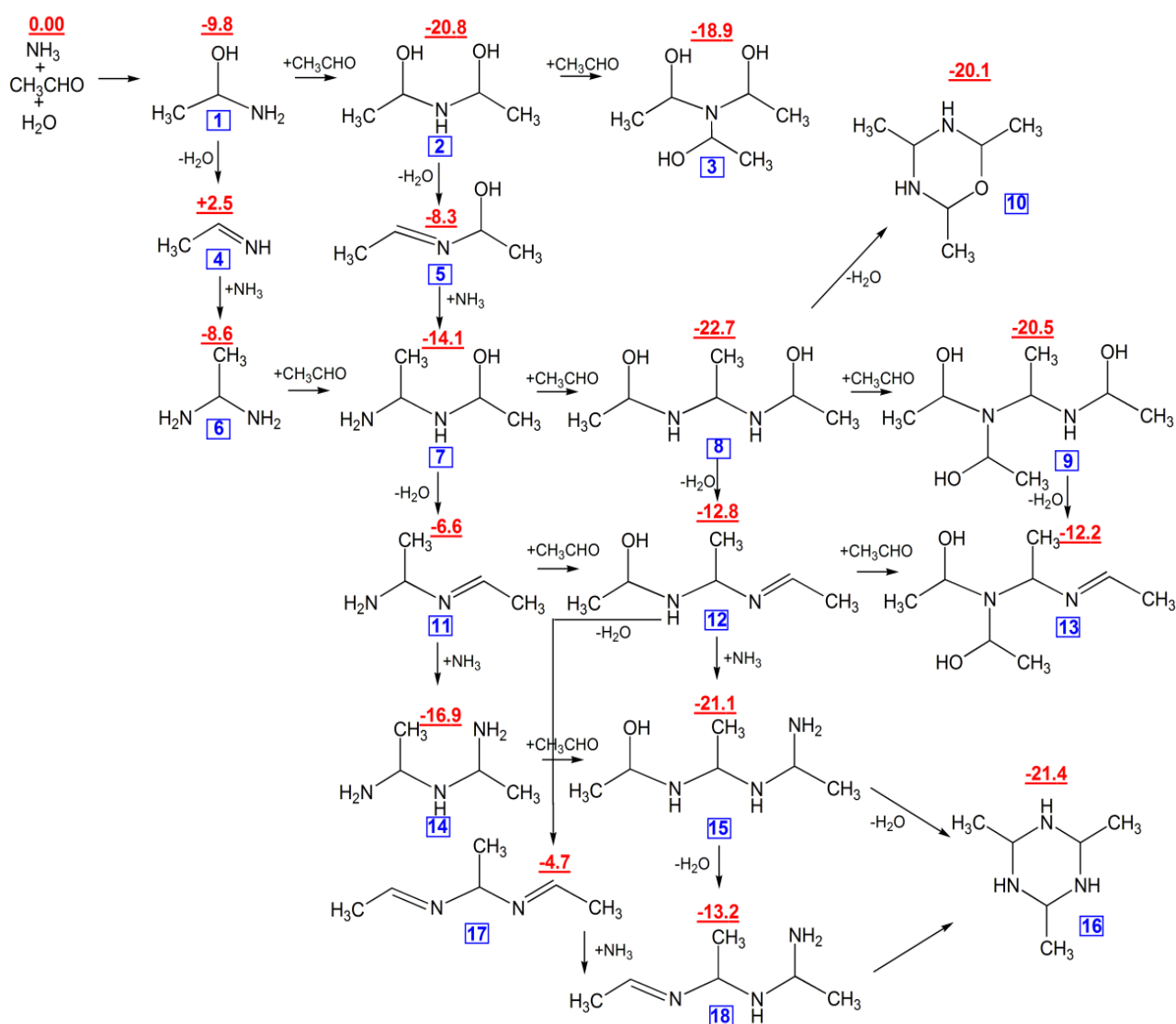


Рисунок 3.1.2.1 – Схема предполагаемого механизма взаимодействия ацетальдегида с аммиаком в растворе. Цифра над структурой обозначает её положение на профиле реакции, ккал/моль

В верхнем левом углу расположены исходные реагенты, их свободные энергии были приняты за 0,00 ккал/моль, и все расчеты проводились относительно этих значений. Значения энергий приведены над структурой, а ее номер под ней. На схеме 3.1.2.1 представлено два направления развития цепи: при движении вправо по схеме увеличивается число атомов углерода, а при движении вниз – количество атомов азота, что достигается присоединением молекул ацетальдегида и аммиака соответственно. Исключения составляют реакции дегидратации и циклизации, которые сопровождают процесс образования ТГТ, они проиллюстрированы во всех направлениях.

Для первой стадии – образования α -аминоэтанола – указанное значение $-9,8$ ккал/моль является изменением полной свободной энергии реакции в растворе и одновременно показывает положение α -аминоэтанола на профиле. Для всех последующих структур показано только их положение на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) реакции. Для расчета изменения энергии реакций необходимо вычесть из значения положения на ППЭ продукта значение положения реагента. Например, взаимодействие диамина 6 с ацетальдегидом приводит к образованию сложного аминспирта 7. Их положения на ППЭ соответственно равны $-8,6$ и $-14,1$ ккал/моль, и ΔE этой стадии будет: $-14,1 - (-8,6) = -5,5$ ккал/моль. Таким способом можно найти изменение полной энергии в растворе для любой стадии.

Реакции присоединения ацетальдегида к аминам выгодны, т.е. протекают с уменьшением свободной энергии в тех случаях, когда образуются вторичные амины. Например, для процессов $1 \rightarrow 2$, $6 \rightarrow 7$, $7 \rightarrow 8$, $11 \rightarrow 12$, $14 \rightarrow 15$ ΔE составляет $-11,0$; $-5,5$; $-8,6$; $-6,2$; $-4,2$ ккал/моль соответственно. 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 $\Delta E = +1,9$; $+2,2$ и $+0,6$ ккал/моль, что свидетельствует о малой вероятности образования высокомолекулярных олигомеров. Можно предположить, что небольшое повышение энергии системы связано со стерическими затруднениями в молекулах третичных аминов.

Для обоснования данного предположения нами была оптимизирована структура 20 (рисунок 3.1.2.2), полученная присоединением ацетальдегида к вторичной аминогруппе структуры 9 с образованием молекулы с двумя третичными аминогруппами. Ее положение на ППЭ составляет $-16,1$ ккал/моль, которое подтверждает предположение о том, что образование только третичных аминов энергетически не выгодно (ΔE для процесса $9 \rightarrow 20$ равно $+4,4$ ккал/моль).

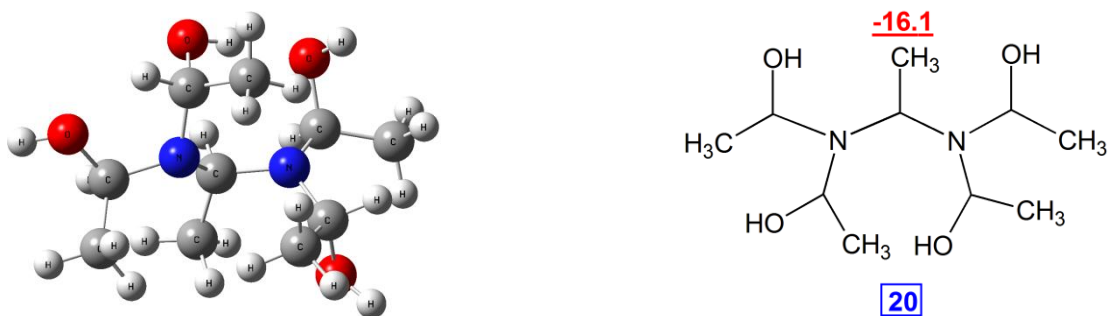


Рисунок 3.1.2.2 – Структура 20, включающая две третичные аминогруппы, полученная присоединением ацетальдегида к вторичной аминогруппе структуры 9

Изменения свободных энергий реакций дегидратации низкомолекулярных и высокомолекулярных аминоспиртов 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 ППЭ данной реакции. Обратный эффект наблюдается в стадиях присоединения аммиака к имином 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). Положения на ППЭ продуктов стадий циклизации (структуры 10 и 16) равны -20,1 и -21,4 ккал/моль, соответственно. Структура 16 является конечным продуктом реакции ацетальдегида и аммиака 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазином, и ожидалось, что положение данной молекулы будет в глобальном минимуме, чего не произошло.

Более того, упоминалось, что добавление ацетальдегида к первичному амину понижает энергию системы во всех случаях. Так, можно предположить, что наиболее предпочтительным превращением структуры 15 (положение -21,1 ккал/моль) является присоединение молекулы ацетальдегида к NH_2 -группе с образованием олигомера 19 $[\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{OH}]$. Данная структура была оптимизирована и рассчитано ее положение на ППЭ -31,1 ккал/моль, что ниже положения структуры 16 (-21,4 ккал/моль), то есть, дальнейшая олигомеризация может протекать в растворе. Однако олигомерные структуры не были обнаружены экспериментально в результате анализа кристаллического продукта реакции взаимодействия ацетальдегида с аммиаком методами ИК и ЯМР [113], а также другими исследователями [32, 33].

Вышеописанная структура конечного продукта реакции ацетальдегида и аммиака в растворе представляет собой циклический тример ацетальдегида-аммиака, стабилизированный тремя молекулами воды (рисунок 3.1.1.1). Указанная структура лежит на уровне

–53,5 ккал/моль на ППЭ. Другие стабильные интермедиаты 8, 10, 15 и 19 (положения –22,7; –20,1; –21,1; –31,1 ккал/моль), стабилизированные тремя молекулами воды ($8 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $10 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $15 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и $19 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, рисунок 3.1.2.3), были также оптимизированы и их положения на ППЭ составили –44,7, –48,8, –46,8, и –53,0 ккал/моль, соответственно.

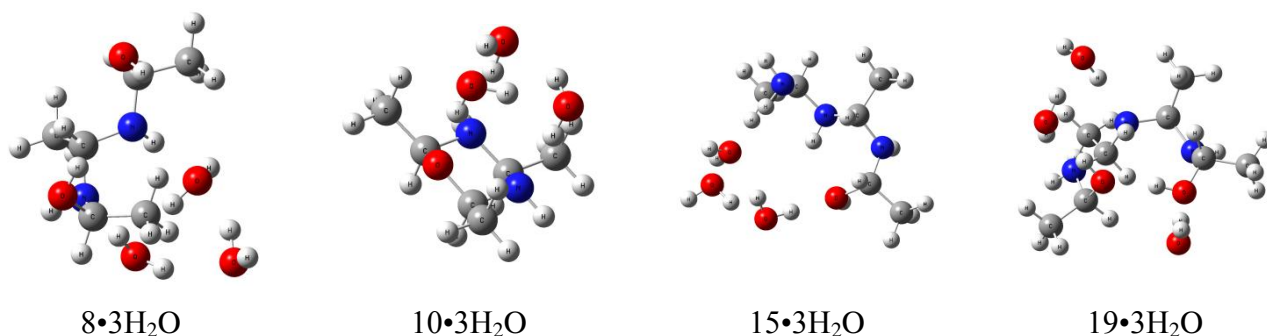


Рисунок 3.1.2.3 – Стабилизированные тремя молекулами воды структуры низколежащих интермедиатов 8, 10, 15 и 19 (на рисунке 3.1.2.1)

Таким образом, обнаружено понижение энергии на ППЭ в результате включения трех явных молекул воды в структуры 8, 10, 15 и 19 равное 22,0, 28,7, 25,7 и 21,9 ккал/моль, стабилизация продукта приводит к падению энергии на 32,1 ккал/моль. Такое понижение энергии связано с образованием водородных связей между структурой и молекулами воды. Молекула тримера ацетальдегида-аммиака координирует шестичленное кольцо из трех молекул воды и тем самым понижает свою энергию в большей степени. Говоря другими словами, для структуры 16, при стабилизации 3-мя молекулами воды существуют следующие водородные связи: 3 между молекулами воды в цикле, 3 между атомами азота тримера и атомами водорода воды. Рассчитанная энергия межмолекулярной диссоциации димеров воды составляет $5,4 \pm 0,7$ ккал/моль [115], а энергии водородных связей из источника [116] $\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}$, $\text{N} \cdots \text{H}-\text{O}$ составляют 5,0 и 6,9 ккал/моль, соответственно. Таким образом, можно оценить общую стабилизацию для структуры 16:

$$3 \cdot 5,0 + 3 \cdot 6,9 = 35,7 \text{ ккал/моль.}$$

Рассчитанная нами стабилизация тримера составляет 32,1 ккал/моль. К тому же авторами [32] описана возможность образования водородных связей и в подтверждение приведены значения расстояния между атомами азота и кислорода в кристалле, равные 2,87 Å. В предложенной нами упрощенной структуре N-O расстояние составило 2,90 Å, что достаточно хорошо коррелирует с вышеприведенными значениями.

Для остальных интермедиатов реализуется различное количество и типы водородных связей, что обуславливает стабилизацию на разную величину. К тому же, фактический продукт, выделенный из реакционной смеси путем кристаллизации, представляет собой тригидрат 2,4,6-

триметил-1,3,5-гексагидротриазина без примесей каких-либо олигомерных структур, поскольку в ИК и ЯМР спектрах продукта реакции ацетальдегида и аммиака не обнаружено никаких «неидентифицированных» сигналов.

Анализируя всё вышесказанное, наиболее термодинамически выгодный путь образования целевого продукта – тримера ацетальдегида-аммиака – 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 1-аминоэтанола 1 до имиона 4 и дальнейшее превращение интермедиата 2 в имион 5 эндергоничны ($\Delta E (1 \rightarrow 4) = +12,3$ ккал/моль, $\Delta E (2 \rightarrow 5) = +12,5$ ккал/моль). Однако, положение интермедиата 4 на ППЭ высокое (+2,5 ккал/моль). Более того, димерные структуры 2 и 7 были обнаружены экспериментально [29]. Образование димерной структуры 7 протекает через $1 \rightarrow 2 \rightarrow 5 \rightarrow 7$ стадии, и очевидным путем его последующего превращения является путь $7 \rightarrow 8 \rightarrow 12 \rightarrow 15 \rightarrow 16$ с образованием целевого продукта. Таким образом, наиболее выгодный маршрут образования ТГТ включает следующие повторяющиеся стадии: присоединение ацетальдегида к первичной аминогруппе, дегидратация до имиона и присоединение аммиака с образованием геминального диамина.

3.1.3 Заключение к разделу 3.1

Исходя из полученных результатов данной части работ можно заключить, что:

1. Синтезированный тригидрат 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина идентифицирован с помощью ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, определения точки плавления и квантово-химических расчетах.

2. Предложен механизм образования ТГТ в реакции ацетальдегида и аммиака, построена ППЭ данного механизма и проведен ее анализ, который позволил выявить наиболее энергетически выгодный путь для образования тримера ацетальдегида аммиака. Предложенная траектория состоит из последовательного удлинения цепи до трех атомов азота, необходимых для циклизации в 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазин. Рост цепи включает следующие повторяющиеся стадии: присоединение ацетальдегида к первичной аминогруппе, дегидратацию с образованием имиона и присоединение аммиака для образованием геминального диамина.

3. На основании данных квантово-химических расчетов установлено, что стадия присоединения ацетальдегида в случае образования вторичного амина приводит к уменьшению энергии системы, в то время как присоединение молекулы ацетальдегида с образованием третичных аминов увеличивает ее.

4. Выявлено, что стадии дегидратации аминоспиртов менее предпочтительны, в то время как присоединение аммиака к имину снижает энергию системы.

5. Показано, что добавление явных молекул воды уменьшает энергию тримера ацетальдегида аммиака и энергии структур с положениями на ППЭ близких к положению 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина из-за образования водородных связей между структурой и молекулами воды.

6. Показано, что существует термодинамическая возможность образования олигомеров с длиной цепи более 3 (-CH(CH₃)NH-) звеньев вместе с образованием тримера ацетальдегида аммиака. Однако анализ экспериментальных данных, полученных методом ЯМР, показал, что в кристаллическом продукте реакции присутствует только тригидрат 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина. То есть, указанная термодинамическая возможность не реализуется экспериментально.

3.2 Теоретический анализ реакции глиоксаля и аммиака

Данный раздел посвящен определению основных путей взаимодействия глиоксаля с аммиаком в водном растворе путем квантово-химических расчетов и анализа ранее выполненных экспериментальных исследований другими научными группами [7, 54, 57-59]. Мы не проводили экспериментальных исследований для этого процесса.

Сначала будут представлены результаты подробного термодинамического и кинетического анализа начальных стадий взаимодействия глиоксаль/аммиак (образование одной и двух связей C-N) в водном растворе с учетом гидратации и конформационных равновесий глиоксаля для идентификации интермедиатов, которые могут участвовать в дальнейших превращениях с образованием обнаруженных имидазолов. Следующая часть представляет собой комплексный анализ путей циклизации ключевых промежуточных соединений, выявленных на предыдущем этапе, с образованием гетероциклических соединений, описанных в Таблице 1.1.3.1. В заключении будут приведены результаты исследования влияния конформационной изомерии на образование циклических продуктов реакции взаимодействия глиоксаля с аммиаком. Полученные результаты опубликованы в [111].

Свободные энергии Гиббса и положения на ППЭ структур в растворе предполагаемых механизмов реакции глиоксаля и аммиака, а также переходные состояния (ПС) с участием одной молекулы воды, их свободные энергии Гиббса и барьеры стадий представлены в Приложениях Б и В к диссертационной работе.

3.2.1 Образование ключевого интермедиата – этандиимина

Большое количество экспериментальных исследований взаимодействия глиоксаля с солями аммония в водном растворе выявило образование в качестве продуктов различных производных имидазола. Более подробная информация о структурах данных продуктов и методов их идентификации находится в Таблице 1.1.3.1 раздела 1.1.3. Кроме того, эти исследования предложили и идентифицировали промежуточные соединения аминного и иминного типов, которые приводят к образованию циклических продуктов: аминоэтантриол, аминоацетальдегид C_c/C_t , и имино-аминоэтанол E_c/E_t . Иминоэтантриол и этандиимин (диимин) F_c/F_t не были подтверждены экспериментально. Однако, основываясь на результатах ЯМР исследований [7], авторы предположили их присутствие в реакционной смеси, но их низкие концентрации и короткие времена жизни не позволили использовать 2D ЯМР спектроскопию для надежной идентификации их сигналов. Показано, что на сегодняшний день нет подробного объяснения механизма образования имидазолов и их производных при взаимодействии глиоксаля с солями аммония, но предложены схемы, частично описывающие превращения. Было высказано предположение о наличии диимина, который приводит к замыканию имидазольного цикла при дальнейшем взаимодействии с глиоксалем. Подробный механизм образования этого ключевого интермедиата (диимина), а также механизм циклизации авторами не обсуждались.

Нами предложен и подробно проанализирован поэтапный механизм конденсации глиоксаля с аммиаком в водном растворе с образованием ключевого интермедиата промежуточного диимина (рисунок 3.2.1.1), принимая во внимание цис- и транс-конформационные равновесия для идентификации ключевых промежуточных соединений, способных участвовать в дальнейших превращениях с образованием экспериментально обнаруженных гетероциклических продуктов (таблица 1.1.3.1 и рисунок 3.2.3.1). Экспериментально установленные или предполагаемые промежуточные соединения, представленные в Таблице 1.1.3.1 раздела 1.1.3, выделены рамками. Индексы в обозначении структуры (с или t) указывают на то, из какого конформера глиоксаля (цис- или транс-, соответственно) получена структура.

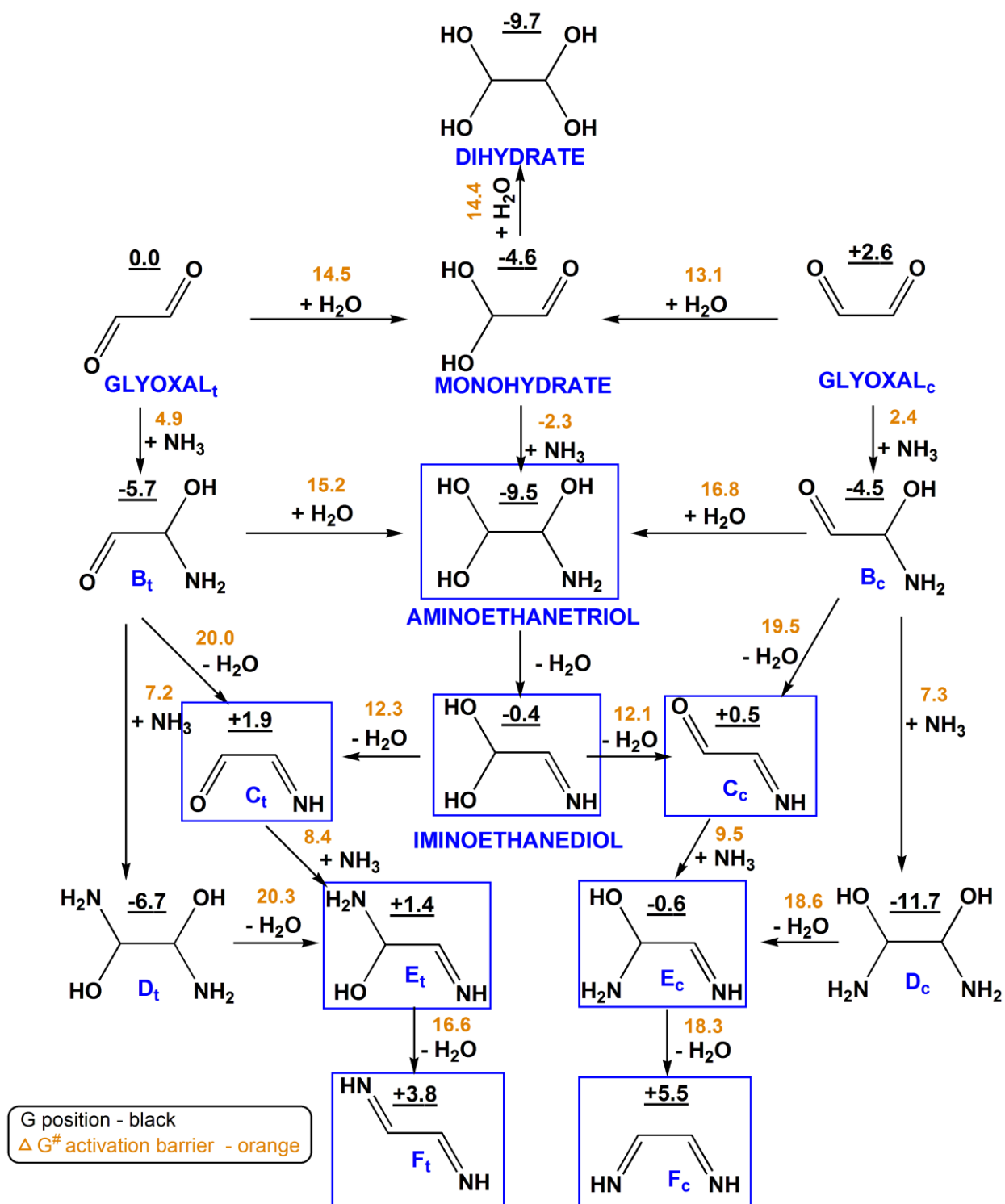


Рисунок 3.2.1.1 – Схема образования этандиимина из транс- и цис-глиоксала. Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структур в растворе представлены как позиции на ППЭ и указаны черным цветом над соответствующей структурой. Значения энергии Гиббса активации стадий указаны оранжевым цветом над соответствующей стадией.

Для установления наиболее выгодного пути образования диимина проанализированы положения каждой структуры на ППЭ и типология реакций в предлагаемом механизме с учетом конформационных превращений и гидратационных равновесий глиоксала. Поскольку

молекула глиоксаля может существовать в двух формах, реакция с аммиаком может протекать с участием этих двух форм (с левой стороны от транс-глиоксаля, с правой стороны от цис-глиоксаля). Превращение транс-изомера глиоксаля в цис-изомер в водном растворе реализуется по двум параллельным маршрутам. Первый маршрут включает простое вращение одной карбонильной группы относительно другой; второй протекает через образование моногидрата глиоксаля.

Глиоксаль в водном растворе существует в формах моно- и дигидрата, положения на ППЭ для которых соответственно равны $-4,6$ и $-9,7$ ккал/моль. Положение цис-формы глиоксаля ожидаемо выше на $2,6$ ккал/моль транс-формы, также как и положения цис-форм других парных конформационных интермедиатов (C_v/C_c и F_v/F_c) выше транс-форм.

Общий анализ положений структур на ППЭ указывает, что самый выгодный путь образования диимина в водном растворе протекает через образование моногидрата глиоксаля и его последующие превращения в экспериментально обнаруженные и предлагаемые интермедиаты: аминокэтантриол \rightarrow аминокислороксиацетальдегид $V_c/V_t \rightarrow$ диаминоэтантриол $D_c/D_t \rightarrow$ имино-аминоэтанол $E_c/E_t \rightarrow$ этандиимин F_c/F_t .

Положение дигидрата глиоксаля на ППЭ ниже, чем у моногидрата, однако, у него нет реакционных центров для реакции с аммиаком. Все взаимодействия карбонильных групп с аммиаком с образованием аминоспиртов, показанные на рисунке 3.2.1.1, характеризуются ΔG^\ddagger в интервале $(-2,3) - (9,5)$ ккал/моль. Свободная энергия Гиббса активации стадий присоединения воды к карбонильной группе лежит в диапазоне $13,1 - 16,8$ ккал/моль, а стадии дегидратации аминоспиртов с получением производных имида характеризуется свободной энергией Гиббса активации от $16,6$ до $20,3$ ккал/моль. Относительно высокие энергетические барьеры стадий образования иминов и их высокие положения на ППЭ позволяют сделать вывод, что эти равновесия смещены в сторону образования аминоспиртов, и равновесные концентрации иминов являются низкими, времена жизни – короткими. Расчет вышеуказанных энергий Гиббса активации (ΔG^\ddagger) проводили путем поиска переходных состояний для каждой стадии. Структуры типичных ПС для всех описанных типов реакций представлены на рисунке 3.2.1.2.

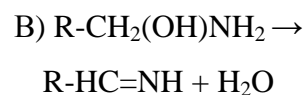
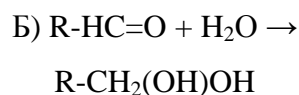
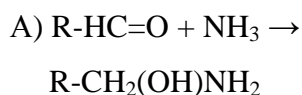
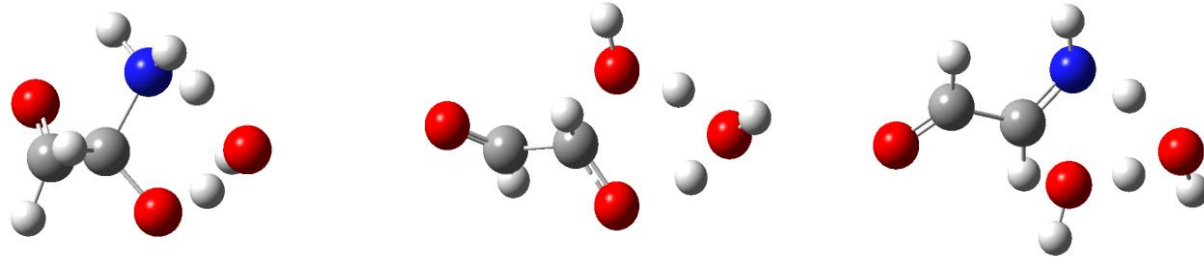


Рисунок 3.2.1.2 – Структуры типичных ПС для всех описанных типов реакций

(А – присоединение аммиака к карбонильной группе, Б – гидратация карбониллов, В – дегидратация аминспиртов)

Стадии дегидратации промежуточных соединений со структурами аминспиртов и гем-диолов приводят к увеличению свободной энергии Гиббса системы на 2,4 – 11,1 ккал/моль в случае образования иминов и на 0,9 – 2,3 ккал/моль при образовании карбонильных соединений. Присоединение аммиака к карбонильной группе с образованием соответствующих аминспиртов является экзергонической реакцией, оно уменьшает свободную энергию Гиббса на 0,5 – 7,2 ккал/моль.

Самые низкие положения на ППЭ занимают аминоэтантриол (–9,5 ккал/моль) и две конформации диаминоэтандиола D_c/D_t (–11,7 и –6,7 ккал/моль) (рисунок 3.2.1.1.). Важно отметить, что из этих интермедиатов только аминоэтантриол наблюдался экспериментально (ЯМР) [7], но нет никаких доказательств идентификации диаминоэтандиола D_c/D_t экспериментальными методами. Авторы [7] предварительно предложили существование всех выделенных интермедиатов, основываясь на ЯМР исследованиях системы глиоксаль/сульфат аммония в водном растворе. Масс-спектрометрические исследования показали присутствие пиков с m/z равных 57 [54, 55, 59] и 74 [59], соответствующих структурам иминоацетальдегида C_t/C_c и имино-аминоэтанола E_t/E_c , соответственно, при условии, что идентифицированные массы соответствуют молекулярным ионам. Однако, наиболее стабильные фрагменты более крупных промежуточных соединений, образованных при ионизации, также могли быть обнаружены с помощью масс-спектрометрии. Таким образом, нельзя исключить присутствие в реакционной смеси диаминоэтандиола D_c/D_t , которое подтверждается их низким положением на ППЭ.

Общий анализ предложенных схем показал, что ключевой интермедиат, диимин F_c , широко обсуждаемый в литературе, имеет положение на ППЭ +5,5 ккал/моль, что существенно выше по сравнению с положениями всех других промежуточных соединений. Более того, для его образования необходимо преодолеть, как минимум, два высокоэнергетических барьера,

относящихся к стадиям дегидратации (см. маршрут $D_c \rightarrow E_c \rightarrow F_c$, рисунка 3.2.1.1.). Также известно, что образование устойчивых иминов (оснований Шиффа) возможно только при взаимодействии первичных аминов с карбонильными соединениями в присутствии, как минимум, одного ароматического заместителя (у амина или у карбонила) [4] в кислой среде. Присутствие таких заместителей в аминах позволяет стабилизировать $C=N$ связь в продуктах. Таким образом, образование дииминов было экспериментально подтверждено только при исследовании производных имидазола при взаимодействии глиоксаля с аминокислотами [117]. В случае взаимодействия аммиака с альдегидной группой, в частности с молекулой глиоксаля, образование диимина не находит прямых экспериментальных доказательств. Возникает вопрос о вероятности реализации этих высокоэнергетических стадий с образованием неидентифицированного диимина с высоким положением на ППЭ.

Для ответа на данный вопрос мы провели анализ возможного участия интермедиатов с аминной структурой в образовании гетероциклических соединений имидазольного типа. Этот анализ представлен в следующем разделе. Мы рассмотрели участие интермедиатов D_c (положение $G = -11,7$ ккал/моль) и B_c (положение $G = -4,5$ ккал/моль), наряду с аминоэтантриолом (положение $G = -9,5$ ккал/моль), в образовании гетероциклов.

3.2.2 Образование основного продукта – гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида

В этом разделе представлен сравнительный термодинамический и кинетический анализ ключевых стадий образования основного экспериментально идентифицированного продукта (гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида (НИС)) при взаимодействии глиоксаля и солей аммония через следующие ключевые стадии:

1) взаимодействие цис-диимина и моногидрата глиоксаля с участием протона H^+ (рисунок 3.2.2.1А), этот механизм основан на схеме, предложенной в работе [7];

2) взаимодействие между диаминоэтантриолом D_c и моногидратом глиоксаля (рисунок 3.2.2.1.2В);

3) взаимодействие между двумя моноаминными интермедиатами: аминоэтантриолом и аминогидроксиацетальдегидом B_c (рисунок 3.2.2.1С).

Рисунки 3.2.2.1В и 3.2.2.1С иллюстрируют схемы образования циклических продуктов из промежуточных аминов без их предварительной дегидратации и без участия протона, которые предложены впервые в настоящей работе.

Учитывая, что равновесие в реакции $NH_4^+ \leftrightarrow NH_3 + H^+$ в нейтральной и кислой средах смещено в сторону ионов аммония, небольшое количество NH_3 в реакционной смеси приводит к значительному увеличению времени образования дизамещенных интермедиатов (диаминов и

дииминов). В связи с этим был предложен и термодинамически рассчитан новый маршрут С. Путь С включает взаимодействие двух моноаминных интермедиатов экспериментально обнаруженного аминоэтантриола и аминокислоты В_с с образованием прециклической и циклической структур 1с и 2с, совпадающих со структурами 1b и 2b маршрута В. Важно отметить, что вероятность взаимодействия между двумя монозамещенными аминами значительно выше по сравнению с реакцией между дизамещенным аминокислотой и моногидратом глиоксаля (рисунок 3.2.1.2В). Для пути С достаточно провести только одну стадию дегидратации с образованием второго продукта взаимодействия (аминокислоты В_с). Общая скорость последовательных стадий с образованием диимина уменьшается с каждой новой стадией дегидратации, поскольку каждое промежуточное соединение занимает все более и более высокоэнергетическое положение на ППЭ.

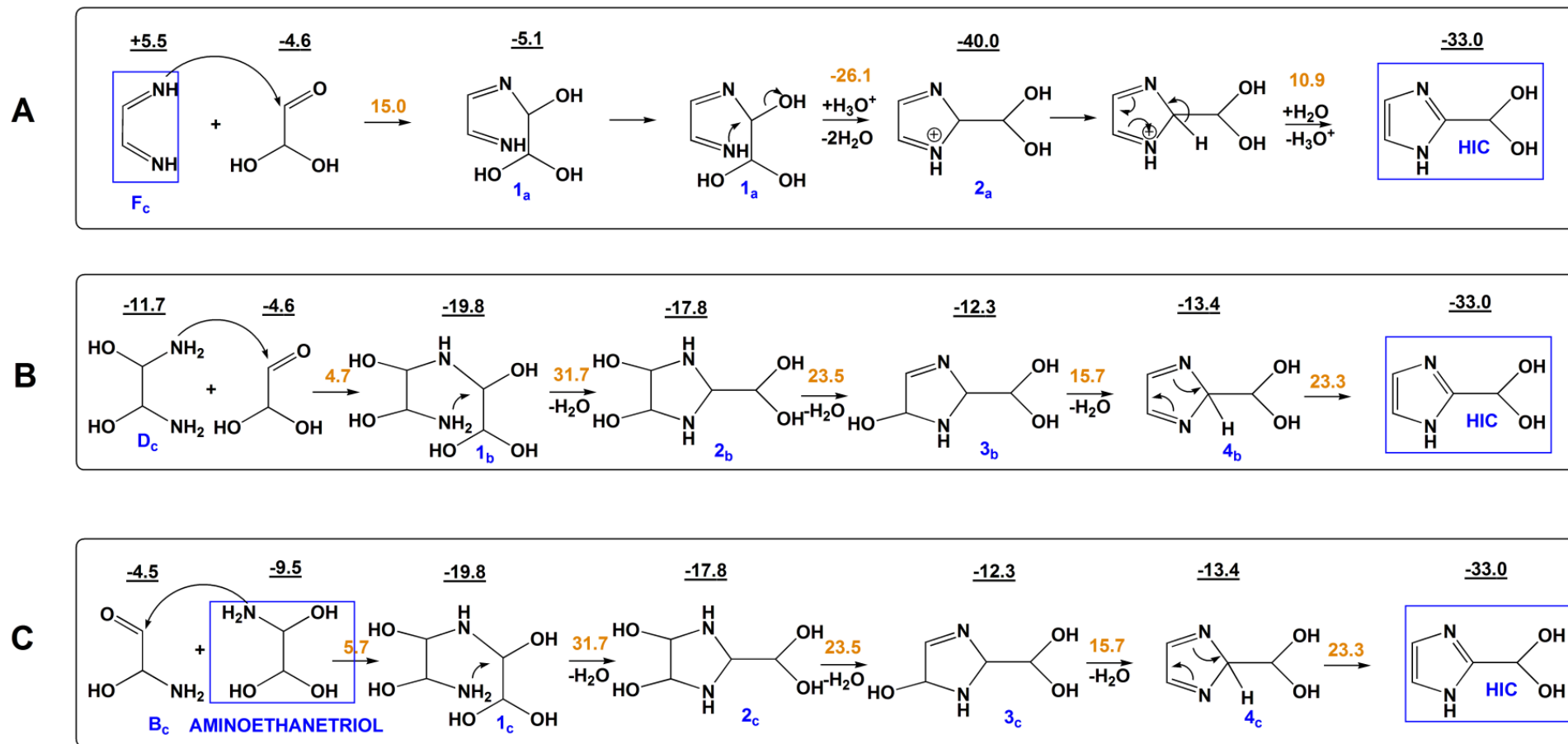


Рисунок 3.2.2.1 – Схемы образования экспериментально идентифицированного гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида (HIC) в реакции глиоксала с аммиаком путем взаимодействия *cis*-диимина и моногидрата глиоксала с участием протона H^+ (A), взаимодействия диаминоэтандиола D_c с моногидратом глиоксала (B) и взаимодействия двух моноаминных интермедиатов: аминоэтантриола и аминогидроксиацетальдегида V_c (C). Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структуры в растворе представлены как позиции на ППЭ и указаны черным цветом над соответствующей структурой. Значения энергии Гиббса активации стадий указаны оранжевым цветом над соответствующей стадией.

Положения всех участвующих промежуточных соединений на ППЭ, рассматриваемых как исходные соединения на рисунке 3.2.2.1, различны. Самым низколежащим интермедиатом является диаминоэтандиол D_c (положение $G = -11,7$ ккал/моль). Диимин имеет самое высокое G положение, т.к. для образования диимина F_c необходимо последовательно дегидратировать диаминоэтандиол D_c в две стадии с потерей 2-х молекул воды (рисунок 3.2.1.1). Это приводит к увеличению положения конечного интермедиата F_c на ППЭ (положение $G = +5,5$ ккал/моль).

Положения прециклических интермедиатов на ППЭ сравниваемых маршрутов А, В и С (структуры 1a, 1b (1c) на рисунке 3.2.2.1) различны. Положение прециклической структуры 1a составляет $-5,1$ ккал/моль для дииминного пути, и положение прециклической структуры 1b (1c) соответствует $-19,8$ ккал/моль для аминного пути, что намного ниже и указывает на более высокую вероятность реализации реакции при взаимодействии производных аминов. Более того, свободная энергия Гиббса для активационного барьера образования прециклической структуры 1a составляет $15,0$ ккал/моль, что в 3 раза выше активационных барьеров аналогичных стадий для аминных маршрутов В и С ($4,7$ и $5,7$ ккал/моль, соответственно) (Рисунок 3.2.2.2).

Изменение свободной энергии Гиббса для стадии циклизации иминного маршрута $1a \rightarrow 2a$ составляет $-34,9$ ккал/моль, а ΔG циклизации аминных путей $1b$ (1c) $\rightarrow 2b$ (2c) $+2,0$ ккал/моль (рисунки 3.2.2.1 и 3.2.2.2). Значительное уменьшение энергии системы для маршрута А связано с участием внешнего протона, переданного молекулами среды, и высвобождением молекулы воды с образованием циклического интермедиата 2a (положение на ППЭ $-40,0$ ккал/моль). Это также влияет на значение $\Delta G^\ddagger -26,1$ ккал/моль. Участие свободного протона приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода, который одновременно связан с атомами О и N в прециклическом интермедиате 1a. Такое увеличение положительного заряда необходимо для нуклеофильной атаки $C=NH$ группы, которая характеризуется низкими нуклеофильными свойствами.

G положение,
ккал/моль

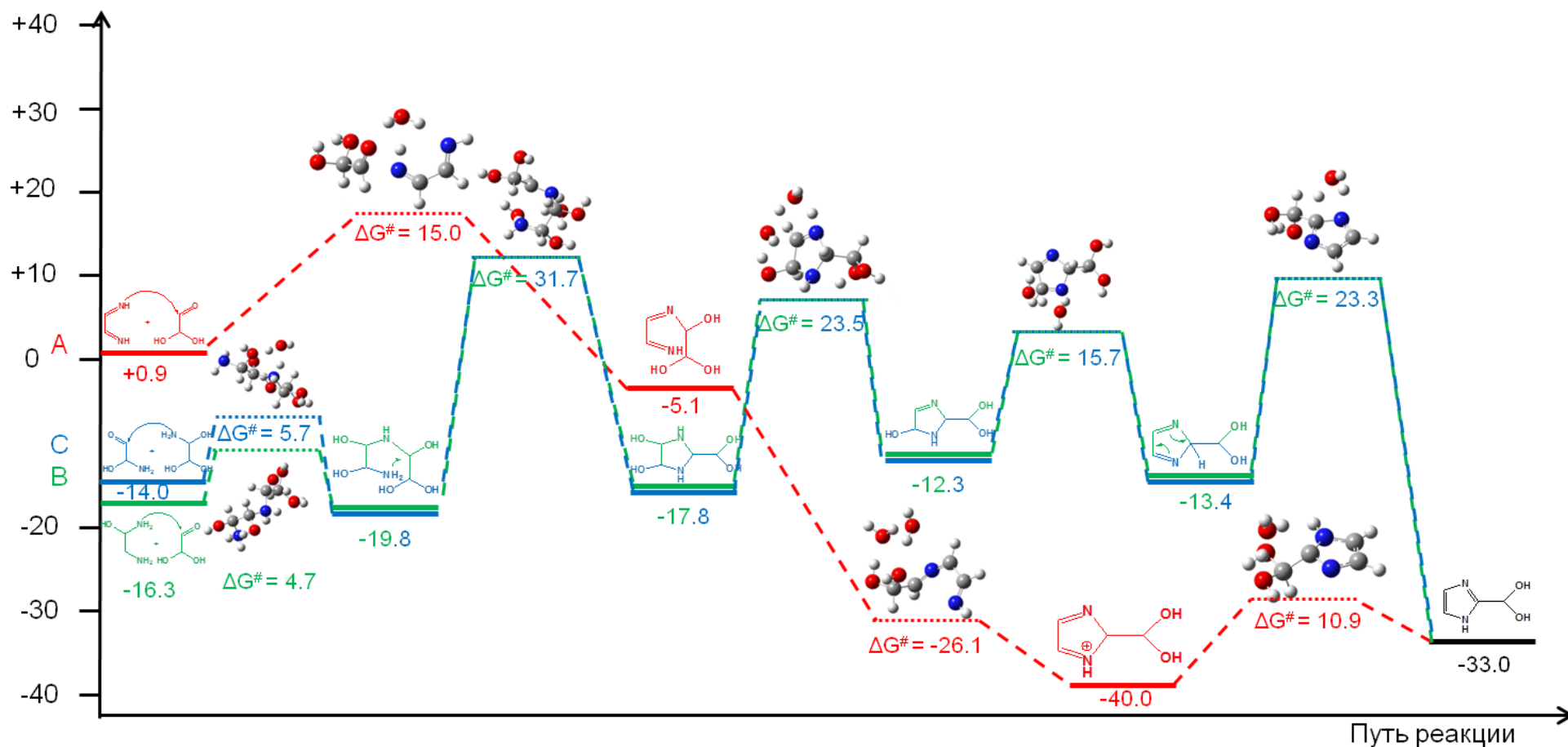


Рисунок 3.2.2.2 – Энергетический профиль реакции образования НИС путем взаимодействия цис-диимина и моногидрата глиоксаля с участием протона H^+ (А, красный), взаимодействия диаминоэтандиола D_c с моногидратом глиоксаля (В, зеленый) и взаимодействия двух моноаминных интермедиатов: аминоксантириола и аминоксантириола В_c (С, синий).

В результате этого взаимодействия образуется протонированный циклический интермедиат 2a. В случае нуклеофильной атаки атома углерода аминогруппой в прециклическом интермедиате 2b (2c) (маршрут В и С) такой перенос протона не требуется, поскольку NH_2 -группа обладает достаточно сильными нуклеофильными свойствами для образования циклического интермедиата 2b (2c). Такая нуклеофильная атака с циклизацией характеризуется высоким энергетическим барьером, равным 31,7 ккал/моль, и эта стадия является лимитирующей для аминного маршрута.

Маршруты В и С, предложенные в настоящей работе и включающие прямое взаимодействие диаминоэтандиола D_c и моногидрата глиоксаля или аминоэтантриола и аминокислоты B_c , протекают через стадии дегидратации циклических интермедиатов с умеренными барьерами $2b(2c) \rightarrow 3b(3c) \rightarrow 4b(4c)$ (G положения $-17,8 \rightarrow -12,3 \rightarrow -13,4$ ккал/моль; ΔG^\ddagger 23,5 и 15,7 ккал/моль) (Рисунок 3.2.2.2) и включают в себя заключительную стадию переноса протона с образованием ароматической структуры гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида. Последняя стадия имеет энергетический барьер в терминах свободной энергии Гиббса, равный 23,3 ккал/моль, и резко снижает энергию системы на 19,6 ккал/моль.

Для дииминного пути А количество стадий в два раза меньше, но образование НПС сопровождается увеличением энергии на стадии высвобождения протона $2a \rightarrow \text{НПС}$ ($\Delta G = +7.0$ ккал/моль) и дальнейшей делокализацией электронной плотности. Энергия, требуемая для дегидратации в циклических интермедиатах путей В и С, частично компенсируется образованием ароматических связей в молекуле имидазола. По этой причине дегидратация циклических структур протекает намного легче по сравнению со стадиями дегидратации на рисунке 3.2.1.1.

Более того, общее кинетическое уравнение реакции глиоксаля с сульфатом аммония, экспериментально установленное в работе [7],

$$R = k' \gamma_{\text{NH}_4^+}^2 \gamma_{\text{H}^+}^{-1} [\text{Gl}]^2 [\text{NH}_4^+]^2 [\text{H}^+]^{-1},$$

где R – общая скорость реакции; k' – константа скорости; γ – коэффициент активности; $[\text{X}]$ – концентрация вещества,

содержит концентрацию протонов в отрицательной степени, что четко указывает на ингибирование общей скорости реакции в кислой среде. Следовательно, путь А, требующий дополнительного протонирования/депротонирования иминных интермедиатов на стадии циклизации ($1a \rightarrow 2a$), менее вероятен, чем пути В и С.

3.2.3 Образование циклических продуктов

Схема, которая включает стадии образования всех идентифицированных продуктов, включая 1H-имидазол-2-карбоксальдегид (IC), имидазол (I), гидратированный имидазол-2-карбоксальдегид (HIC), гидратированный N-глиоксаль замещенный имидазол (HGI), N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2-карбальдегид (GHIC), гидратированный N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2-карбальдегид (HGHIC), гидратированный глиоксаль димер замещенный имидазол (HGGI), 1,3-оксазол, 2,2'-бисимидазол (BI), и N-глиоксаль замещенный 2,2'-бисимидазол (GBI), описанные в Таблице 1.1.3.1, представлена на рисунке 3.2.3.1. Для построения общей схемы мы использовали только те карбонильные соединения, которые приводят к образованию идентифицированных продуктов, другие возможные превращения не рассматривались.

Экспериментально определенные продукты имеют низкие положения на ППЭ, 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. Соотношение конечных продуктов определяется молярным соотношением глиоксаля и аммиака в водном растворе, pH раствора и концентрацией электролитов, влияющих на соотношение моно- и дигидратных форм глиоксаля, как это было ранее экспериментально установлено[7].

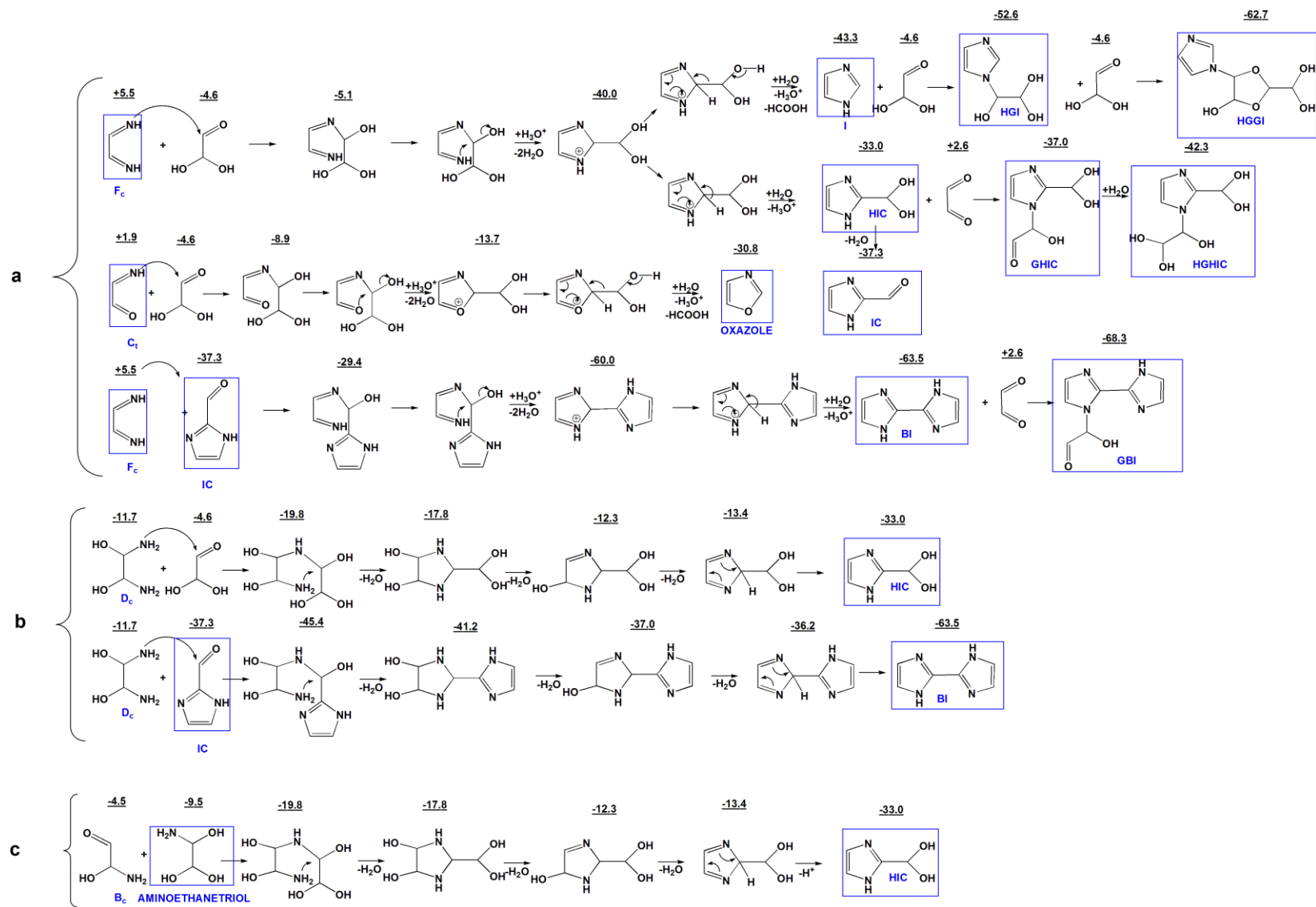


Рисунок 3.2.3.1 – Схемы образования экспериментально идентифицированных продуктов взаимодействия глиоксаля и аммиака. Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структур в растворе представлены как позиции на ППЭ и указаны черным цветом над соответствующей структурой.

Стоит отметить, что стадии замыкания цикла для интермедиатов, образованных из диимина, имеют ΔG 34,9 и 30,6 ккал/моль, в то время как аналогичная стадия для иминоацетальдегида с образованием оксазола всего лишь 4,8 ккал/моль. Это можно объяснить более слабыми нуклеофильными свойствами кислорода по сравнению с азотом, которые проявляются в атаке на углерод.

3.2.4 Влияние конформационной изомерии

Для анализа влияния конформационной изомерии на образование циклических продуктов были выбраны маршруты с участием иминных и карбонильных форм промежуточных соединений, поскольку конформация таких структур (цис- или транс-) вносит наибольший вклад в стадию циклизации (Рисунок 3.2.3.1а). Первый маршрут, выделенный нами для проведения анализа ППЭ, включает взаимодействие цис-диимина и моногидрата глиоксаля, что приводит к образованию имидазольных производных. Второй маршрут описывает реакцию иминоацетальдегида с моногидратом глиоксаля с образованием 1,3-оксазола. Последний маршрут представляет схему образования 2,2-бисимидазола при взаимодействии цис-диимина с уже образовавшимся имидазол-2-карбоксальдегидом.

Логично предположить, что только цис-форма диимина и иминоацетальдегида может привести к циклизации с образованием обнаруженных имидазолов. С другой стороны, понятно, что в реакции могут вступить также транс-формы. Приведет ли такое взаимодействие к последующей циклизации? Для ответа на этот вопрос, мы нашли энергетические барьеры поворота $-\text{CH}=\text{NH}$ и $-\text{CH}=\text{O}$ группы вокруг сигма-связи $\text{C}-\text{C}$ в предциклических интермедиатах (их положения $-5,1$, $-8,9$ и $-29,4$ ккал/моль соответственно). Энергии активации этих переходов составляют 4,1 ккал/моль для имидазольного направления и 4,3 ккал/моль для оксазольного. В третьем случае (бисимидазол) нам не удалось определить одно переходное состояние, ответственное за такое конформационное превращение. Это связано с тем, что в момент поворота имино-группы наблюдается вращение и имидазольного кольца, и профиль поверхности становится скачкообразным. Однако, результаты сканирования вращения диэдрального угла предсказывают барьер около 4 ккал/моль. Все полученные вращательные барьеры не запрещают переход одного изомера в другой. Этот факт приводит к тому, образование конкретных продуктов может происходить вне зависимости от соотношения исходных конформеров интермедиатов.

К тому же Zhong и др. [118] установили, что процесс конформационной изомеризации является диполь-зависимым. Растворитель способствует конформационным изменениям в отношении конформеров, имеющих молекулярные диполи, которые лучше соответствуют его

полярному характеру, т.е. чем выше дипольный момент изомера, тем больше его доля в полярном растворителе, и наоборот. Дипольные моменты ключевых парных интермедиатов в растворе представлены в таблице 3.2.4.1.

Таблица 3.2.4.1 – Рассчитанные дипольные моменты парных интермедиатов

Соединение	Структура	Дипольный момент в растворе, Д	Соединение	Структура	Дипольный момент в растворе, Д
Глиоксаль (транс)		0,0002	HNHC- CHN- HOHC- CHOHOc		3,9674
Глиоксаль (цис)		4,5549	HNHC- CHN- HOHC- CHOHOt		2,9508
C _c		3,0996	OHc-CN- HOHC- CHOHOc		3,0148
C _t		2,8308	OHc-CN- HOHC- CHOHOt		2,4929
F _t		0,0004	HNHC- CHN- CHOH- (CNHCHCH N)c		10,8233
F _c		4,3394	HNHC- CHN- CHOH- (CNHCHCH N)t		2,3356

Видно, что дипольные моменты интермедиатов, образованных из цис-глиоксаля, выше дипольных моментов интермедиатов из транс-глиоксаля. Таким образом, такие повышенные дипольные моменты сдвигают конформационные равновесия в водном растворе в сторону требуемых для замыкания цикла изомеров.

3.2.5 Заключение к разделу 3.2

Исходя из полученных результатов данной части работ, выявлены подробные маршруты образования ключевых интермедиатов и конечных продуктов конденсации глиоксаля с аммиаком в водном растворе с анализом ППЭ, структур промежуточных соединений и реакционной способности переходных состояний. Детально проанализированы реакционные пути конденсации глиоксаля и аммиака в водном растворе с образованием моно- и диаминоспиртов, а также моно- и дииминовых интермедиатов.

На основе анализа переходных состояний установлено, что все стадии с образованием аминоспиртов при присоединении аммиака к карбонильным соединениям характеризуются низкими энергетическими барьерами ($\Delta G^\ddagger = (-2,3) - (9,5)$ ккал/моль). Энергетические барьеры стадий гидратации карбонильной группы находятся в диапазоне 13,1 – 16,8 ккал/моль, а стадии образования иминов при дегидратации соответствующих аминоспиртов характеризуются свободной энергией Гиббса активации от 16,6 до 20,3 ккал/моль.

Относительно высокие энергетические барьеры для стадий образования иминов и отсутствие у них стабилизирующих ароматических заместителей указывают на то, что равновесные концентрации иминов (особенно дииминов) очень низки. Снижение pH раствора, которое оказывает положительное влияние на дегидратацию аминоспиртов с образованием иминных производных, сдвигает протолитическое равновесие в сторону образования катиона аммония, что является дополнительным затруднением для стадий присоединения аммиака к карбонильной группе.

Анализ, проведенный в настоящей работе, показывает, что аминоэтантриол характеризуется одним из самых низких положений на ППЭ. Различные аминоспирты (B_c/B_t , D_c/D_t) являются также достаточно стабильными по сравнению с иминными промежуточными соединениями, расположенными на верхних границах ППЭ. Самые высокие положения занимают диимины F_c и F_t . Примечательно, что в литературе эти соединения (F_c и F_t) считаются ключевыми интермедиатами в образовании имидазолов при взаимодействии глиоксаля и метилглиоксаля с солями аммония [7, 54, 57, 59]. Однако, учитывая высокое положение на ППЭ не только диимины, но и моноиминных интермедиатов, а также низкую нуклеофильную

способность этих групп, которая необходима для образования прециклических и циклических интермедиатов, вероятность такого пути крайне мала.

Альтернативные пути образования имидазолов, предложенные в данной работе, включают превращения моно- и диаминоспиртов, и их количество в реакционной смеси значительно выше, а аминоэтантриол был экспериментально обнаружен с помощью ЯМР спектроскопии в работе [7]. Исходя из вышеизложенного, термодинамически и кинетически обоснован путь образования НИС с участием аминоэтантриола и его основного продукта дегидратации, аминогидроксиацетальдегида (В_с). Этот путь состоит из образования предциклических, а затем циклических интермедиатов и их последующей дегидратации с образованием НИС. Соотношение имидазолов в продуктах реакции будет определяться концентрацией глиоксаля, соотношением глиоксаль/(амин или аммиак), рН раствора, природой и составом растворителя.

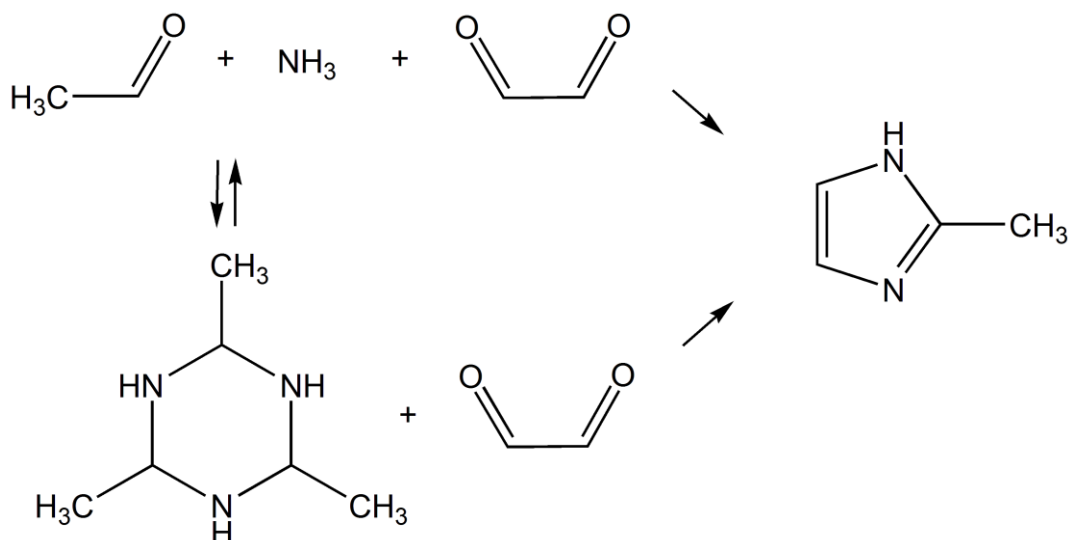
Полученные результаты по механизму взаимодействия между глиоксалем и аммиаком и влиянию условий реакции могут быть использованы для разработки методов управления этой реакцией, включая методы предотвращения образования С-N атмосферных аэрозолей. Разработанный подход к теоретическому анализу основных путей конденсации альдегидов с аммиаком может быть распространен на широкий класс реакций между более сложными молекулами.

3.3 Теоретический и экспериментальный анализ реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола

3.3.1 Идентификация интермедиатов и продуктов реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака методом ЯМР-спектроскопии

На основании анализа литературных данных, представленных в главе 1 настоящей диссертации, можно заключить, что к настоящему моменту не проводились исследования по идентификации промежуточных соединений реакций образования имидазолов в водном растворе при взаимодействии простых альдегидов и аммиака. В связи с вышесказанным, данный раздел посвящен детализации механизма образования 2-метилимидазола при взаимодействии ацетальдегида, глиоксаля и аммиака путем идентификации *in situ* структур интермедиатов и побочных продуктов, долгоживущих в условиях эксперимента, методами ЯМР-спектроскопии [119]. Поскольку, ацетальдегид и водный раствор аммиака являются легколетучими, а также одновременное внесение трех реагентов в ампулу для ЯМР спектроскопии затруднено, мы использовали аддукт ацетальдегида и аммиака – 2,4,6-триметил-

1,3,5-гексагидротриазин тригидрат в качестве синтетического эквивалента ацетальдегида и аммиака для реакции с глиоксалем в ходе образования 2-метилимидазола (схема).



Подробные условия эксперимента описаны в разделе 2.2.4 настоящей работы.

1D ЯМР спектроскопия

На рисунке 3.3.1.1 представлен ^1H ЯМР спектр реакционной смеси в конечный момент реакции, на котором отмечены идентифицированные сигналы протонов реагента (ТГТ) и продукта реакции (2МИ). Химический сдвиг (ХС) протонов метильной группы тримера располагается в области 1,07 м.д. и ХС квартета метиновых протонов в области 3,55 м.д. Синглет протонов метильного заместителя в 2МИ обнаруживается на 2,18 м.д., а сигналы метиновых протонов имидазольного кольца проявляются в слабом поле (6,79 м.д.). Спектральная картина реакционной смеси (рисунок 3.3.1.1) свидетельствует о присутствии сигналов реагента и продукта реакции. Однако, заметны и дополнительные сигналы, которые можно связать с вероятными промежуточными или побочными продуктами реакции. В области 1 м.д. найдены дублеты протонов, которые можно связать с образованием близких по строению к тримеру ацетальдегида аммиака структур продуктов его разложения, а именно, линейных тримеров, димеров и мономеров. Это предположение также подтверждается появлением квартетных сигналов в области 3,50 – 5,20 м.д., которые относятся к метиновым протонам. Кроме того, установлен неидентифицированный синглетный сигнал (3,49 м.д.) рядом с квартетом $-\text{CH}$ группы тримерного кольца.

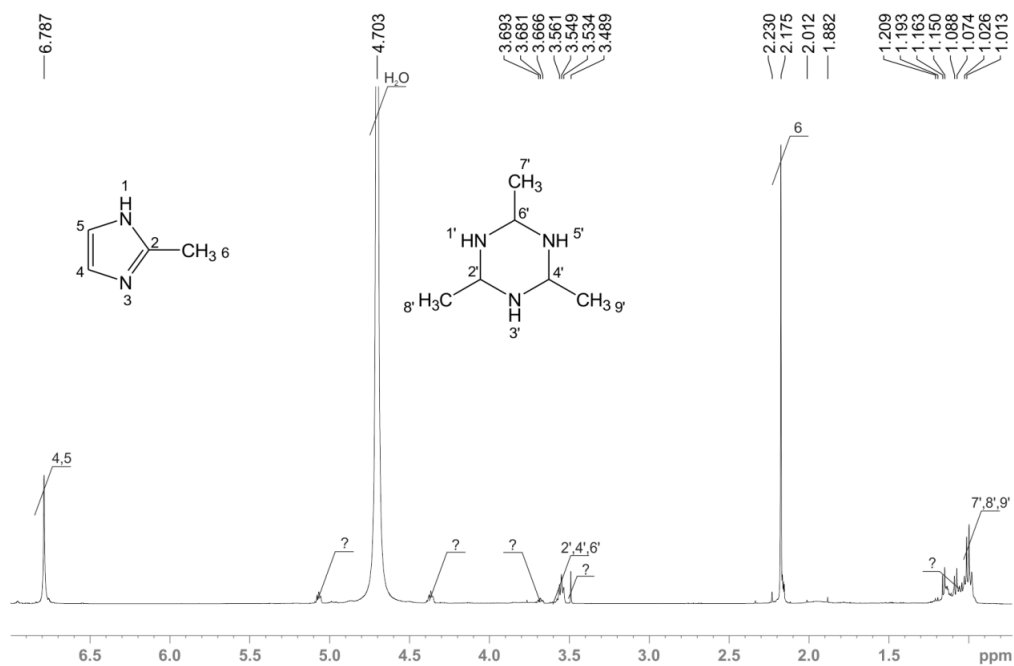


Рисунок 3.3.1.1 – ^1H ЯМР спектр реакционной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата и глиоксаля в конечный момент реакции (D_2O)

На рисунке 3.3.1.2 представлен ^{13}C ЯМР спектр реакционной смеси.

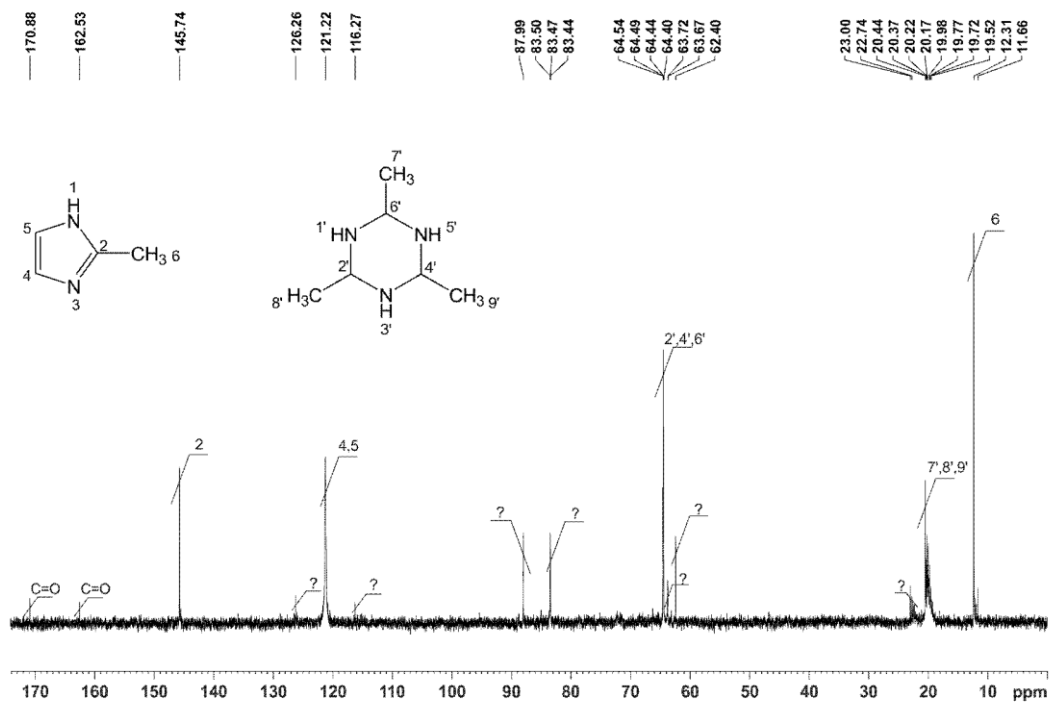


Рисунок 3.3.1.2 – ^{13}C ЯМР спектр реакционной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата и глиоксаля в конечный момент реакции (D_2O)

Как видно из рисунка 3.3.1.2 в реакционной смеси присутствуют сигналы реагента и продукта реакции: сигналы метильных групп 2МИ и ТГТ располагаются в области 12,3 и 20,2 м.д. соответственно, в то время как метиновые атомы углеродов ТГТ имеют ХС 64,4 м.д., а атомы метиновых групп имидазольного кольца характеризуются ХС 121,2 м.д. В области 145,8 м.д. найден сигнал, относящийся к четвертичному атому углерода 2-метилимидазола. Кроме того на ^{13}C ЯМР спектре реакционной смеси представлены дополнительные сигналы промежуточных или побочных продуктов реакции: два сигнала (162,5 и 170,9 м.д.) можно отнести к сигналам углеродов карбонильной группы, остальные семь сигналов остаются неидентифицированными (обозначены вопросами).

Для выявления количества заместителей у неидентифицированных атомов углерода, зарегистрирован спектр DEPT-135 (Рисунок 3.3.1.3).

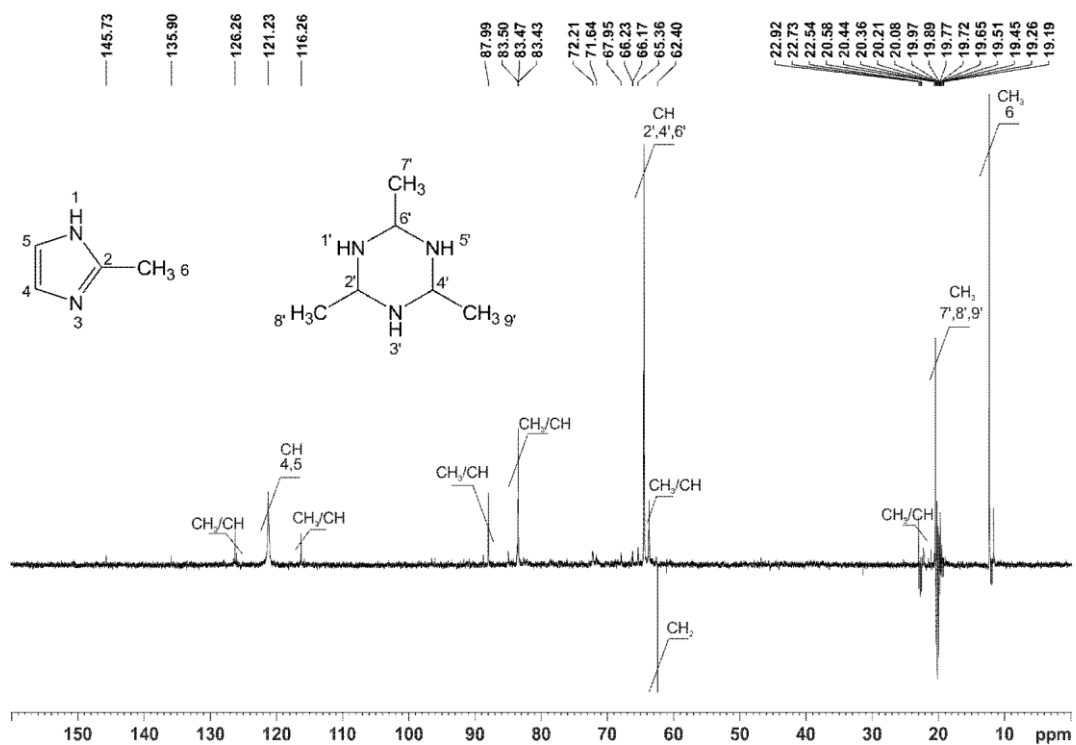


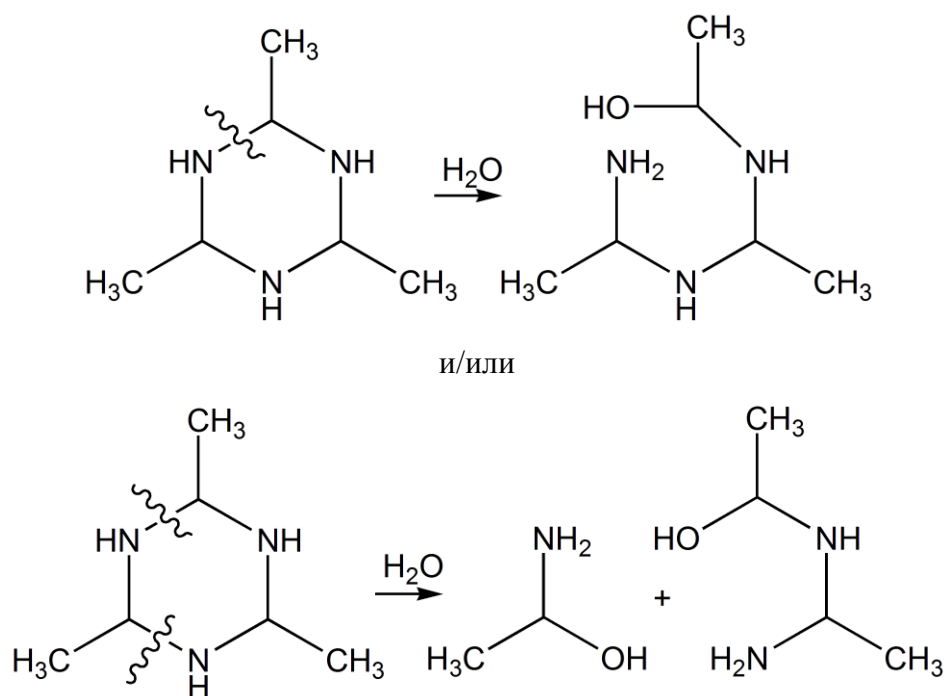
Рисунок 3.3.1.3 – ^{13}C DEPT-135 ЯМР спектр реакционной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата и глиоксаля в конечный момент реакции (D_2O)

Как видно из данных рисунка 3.3.1.3 на ^{13}C ЯМР спектре методом DEPT-135 ожидаемо исчезли сигналы в области слабого поля карбонильных углеродов (162,5; 170,9 м.д.) и четвертичного углерода 2МИ (145,7 м.д.). Все сигналы углеродов с нечетным числом заместителей $-\text{CH}$ и $-\text{CH}_3$ имеют положительную интенсивность, в то время как один

неидентифицированный сигнал с ХС 62,4 м.д. – отрицательную, что говорит в пользу сигнала метиленового атома углерода.

2D ЯМР спектроскопия

На рисунке 3.3.1.4 представлен HSQC спектр $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, который указывает на соответствие идентифицированных нами ранее сигналов ^1H и ^{13}C ЯМР спектров реагентов и продуктов реакции. Интерес представляют две области спектра: первая – область корреляций метильных протонов и атомов углерода ТГТ. Проведенный сопоставительный анализ спектральных характеристик говорит о том, что соседние сигналы протонов (1,00 – 1,20 м.д.) прямо коррелируют с сигналами углеродов (22,00 – 23,00 м.д.), что указывает на образование в ходе реакции близких по строению к ТГТ структур – продуктов его диссоциации по С-N связи – линейных тримеров, димеров и мономеров:



Вторая область, рассмотренная нами, опять же свидетельствует в пользу образования этих структур, поскольку отражает прямую корреляцию кватетов метиновых протонов (3,68; 4,35; 5,10 м.д.) с сигналами метиновых углеродов (63,7; 83,5; 88,0 м.д.) аналогичных метиновой группе ТГТ.

Необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что неидентифицированный синглетный сигнал в области 3,49 м.д. в спектре ПМР напрямую коррелирует с метиленовым атомом углерода (62,4 м.д.), что позволяет надежно отнести этот сигнал к протонам $-\text{CH}_2$ группы. Принимая во внимание наличие сигналов карбонильных углеродов в области 162,5 и 170,9 м.д., можно говорить об образовании в изученных условиях гликолевой кислоты [120] в реакционной смеси из глиоксаля в ходе реакции Канницаро [121, 122]. Если сигнал в области

170,9 м.д. нами идентифицирован как сигнал атома углерода карбоксильной группы гликолевой кислоты, то природа сигнала в области 162,5 м.д. в настоящей работе не установлена.

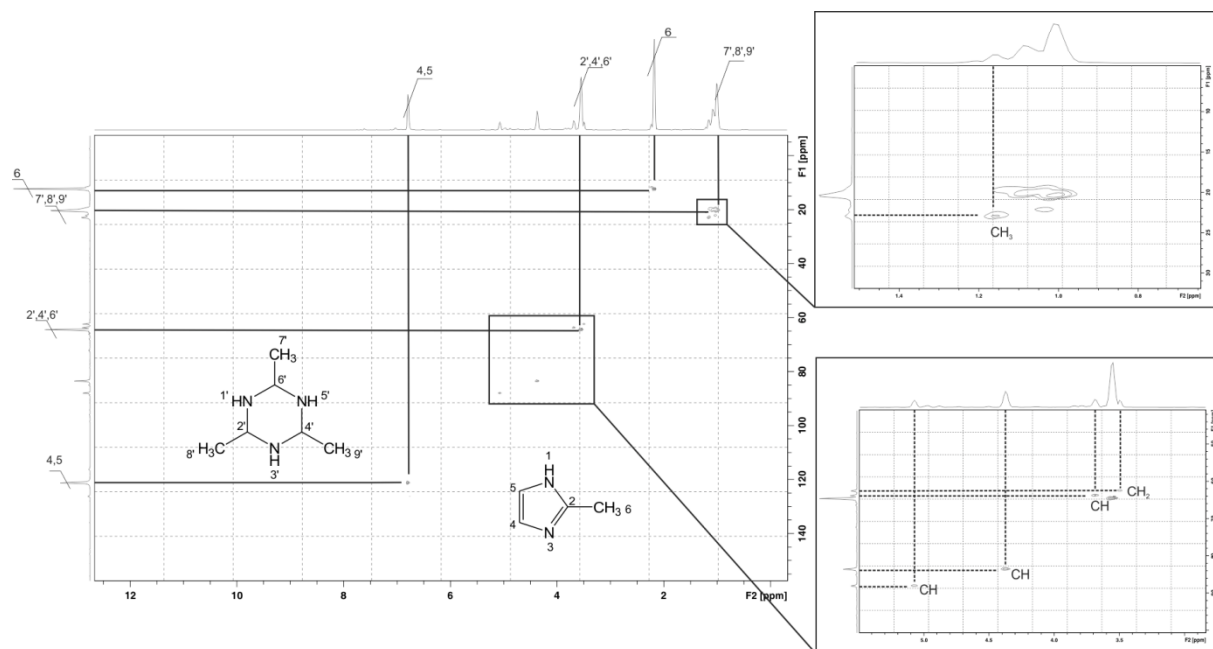


Рисунок 3.3.1.4 – HSQC спектр ^1H – ^{13}C реакционной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата и глиоксаля в конечный момент реакции (D_2O)

На рисунке 3.3.1.5 представлены дальние корреляции атомов азота и водорода, которые указывают на то, что протоны тримера и 2-метилимидазола коррелируют с соответствующими сигналами атомов азота. Подробное рассмотрение данного спектра позволяет найти более тонкие корреляции сигналов метиновых и метильных протонов аналогичных протонам тримера с соседним сигналом аминного азота.

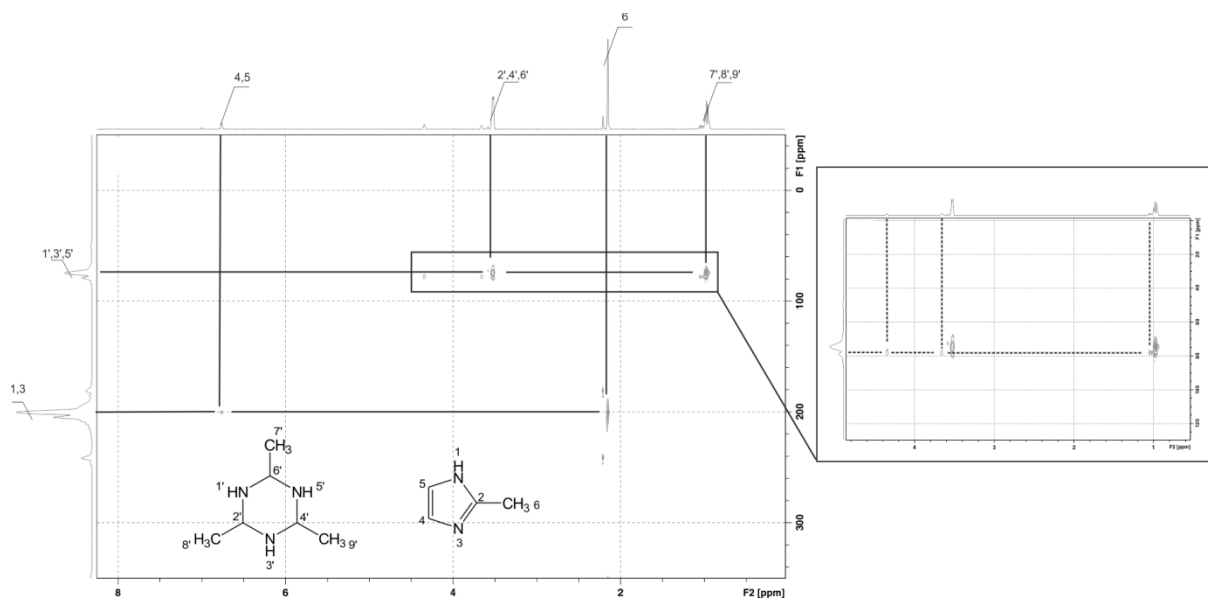


Рисунок 3.3.1.5 – HMBC спектр ^1H – ^{15}N реакционной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата и глиоксаля в конечный момент реакции (D_2O)

Методами ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и DEPT и двумерной гетероядерной корреляционной HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) и HMBC ($^1\text{H} - ^{15}\text{N}$) спектроскопии показано, что в реакционной смеси присутствуют структуры, содержащие $-\text{CH}$ и $-\text{CH}_3$ фрагменты, которые связаны между собой и атомом азота аминогруппы. Таким образом, можно заключить, что основными побочными продуктами данной реакции являются продукты разложения ТГТ путем разрыва $\text{C}-\text{N}$ связи – линейные тримеры, димеры и мономеры. Широко обсуждаемые в литературе [8, 9] промежуточные соединения иминного типа нами не были обнаружены, что может быть связано с их отсутствием в реакционной смеси или коротким временем жизни.

Показано, что синглетный сигнал протона в области 3,49 м.д. четко коррелирует с метиленовым атомом углерода (δ 62,4 м.д.). Приведенные данные с учетом сигнала (δ 170,9 м.д.) однозначно указывают на образование гликолевой кислоты в изученных условиях. В настоящей работе единственным не идентифицированным сигналом остается пик в области 162,5 м.д. углеродного спектра, установление природы которого является предметом наших дальнейших исследований.

В ходе проведенного разностороннего анализа ЯМР реакции образования 2-метилимидазола путем взаимодействия тримера ацетальдегида аммиака и глиоксаля все сигналы протонов и углеродов надежно идентифицированы. Полученные данные анализа показали, что основным продуктом реакции является 2-метилимидазол, а также в минорных количествах присутствуют устойчивые интермедиаты – продукты разложения тримера, необходимые для реакции, и гликолевая кислота.

3.3.2. Кинетические зависимости реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола

Кинетический эксперимент проводили в режиме *in situ*. Методика эксперимента заключалась в том, что в ампулу для ЯМР спектроскопии помещали ТГТ, затем растворяли его в D_2O . По окончании растворения, добавляли внутренний стандарт – диметисульфоксид (ДМСО (ЗАО «Вектон»)). После ампулу помещали в ЯМР спектрометр и проводили настройку поля. По окончании настройки поля вынимали ампулу и помещали в нее рассчитанное количество глиоксаля (40%). Время добавления глиоксаля отмечали как время начала реакции. В течение 20 секунд ампулу с реакционной смесью погружали в ультразвуковую ванну. Далее ампулу помещали в ЯМР спектрометр и производили регистрацию спектров во времени.

Мольные соотношения реагентов, необходимых для проведения кинетических исследований реакции образования 2-метилимидазола путем взаимодействия тримера ацетальдегида аммиака и глиоксаля представлены в таблице 3.3.2.1.

Таблица 3.3.2.1 – Мольные соотношения реагентов, необходимых для проведения кинетических исследований реакции образования 2-метилимидазола.

Мольное соотношение исходных реагентов $n_{\text{ТГТ}}:n_{\text{ГО}}$	$m_{\text{ТГТ}}$, г	$V_{\text{D}_2\text{O}}$, мл	V_{DMCO} , мл	$V_{40\%\text{ГО}}$, мл
1:1	0,0485	0,943	0,027	0,030
1:3	0,0485	0,882	0,027	0,091

Для исследуемых систем, характеризующихся разным мольным содержанием исходных реагентов, получены кинетические кривые расхода ТГТ и накопления 2МИ (рисунки 3.3.2.1 а, б).

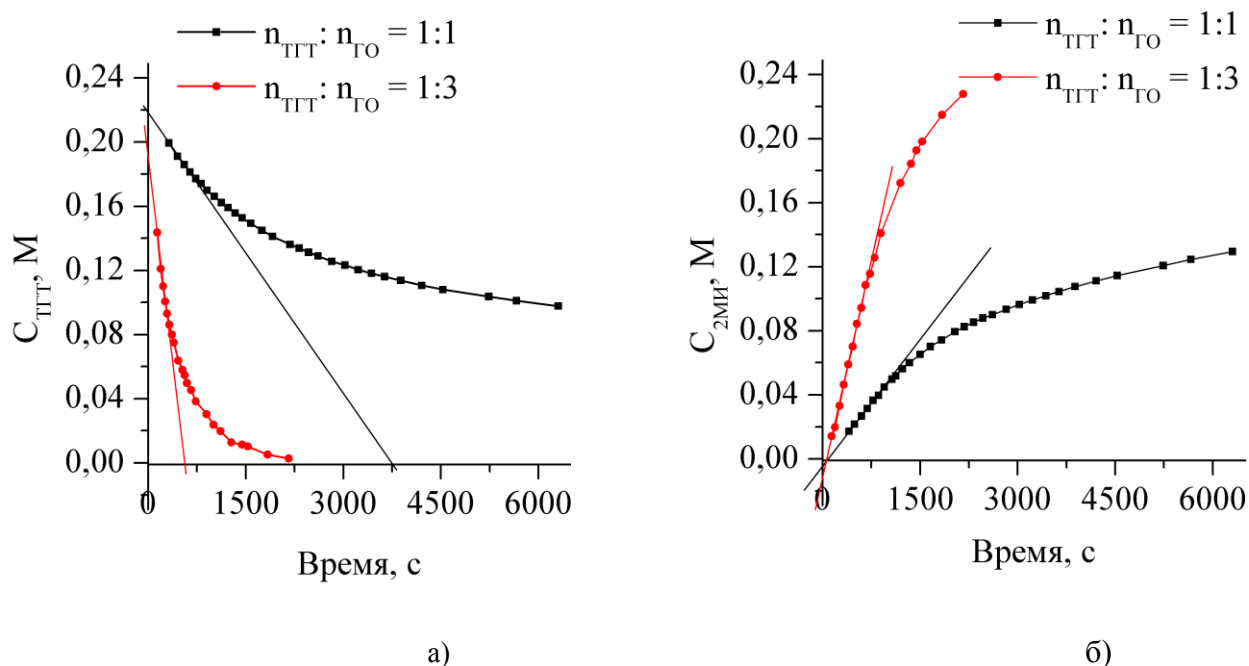


Рисунок 3.3.2.1 – Кинетические кривые расхода ТГТ (а) и накопления 2МИ (б);
 $n_{\text{ТГТ}}:n_{\text{ГО}}$ – мольное соотношение исходных реагентов (ТГТ, ГО)

По полученным зависимостям определены кинетические параметры реакции образования 2-метилимидазола путем взаимодействия тримера ацетальдегида-аммиака и глиоксаля.

Определение порядка реакции

Определение порядка реакции проводили графическим вариантом метода Вант-Гоффа в соответствии с уравнением (2):

$$\ln(-dC_{\text{ТГТ}}/dt) = \ln k_{\text{эфф}} + n_{\text{ТГТ}} \ln C_{\text{ТГТ}}, \quad (2)$$

$$n_{\text{ТГТ}} = \text{tg } \alpha, \quad (3)$$

где $n_{\text{TГТ}}$ – порядок реакции по тримеру ацетальдегида-аммиака;

$k_{\text{эфф}}$ – эффективная константа скорости;

$C_{\text{TГТ}}$ – концентрация тримера ацетальдегида-аммиака.

Для определения порядка реакции образования 2-метилимидазола по ТГТ получены прямые в координатах $\ln(-dC_{\text{TГТ}}/dt) - \ln C_{\text{TГТ}}$ (рисунок 3.3.2.2).

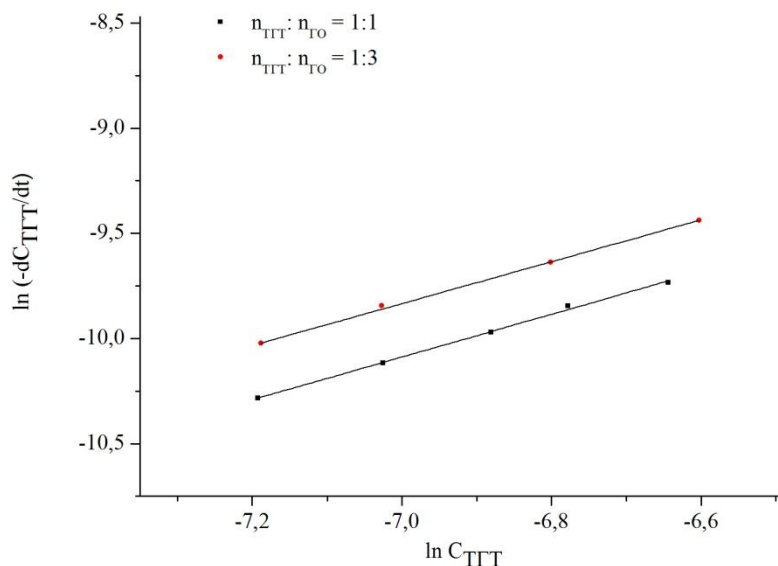


Рисунок 3.3.2.2 – Определение порядка реакции образования 2-метилимидазола по ТГТ;

$n_{\text{TГТ}}:n_{\text{ГО}}$ – мольное соотношение исходных реагентов (ТГТ, ГО)

Полученные зависимости подчиняются линейным законам (4,5), позволяющим определить порядок реакции по ТГТ (таблица 3.3.2.2):

$$\ln(-dC_{\text{TГТ}}/dt) = -2,79 + 1,01 \ln C_{\text{TГТ}}, R^2 = 0,9997 \quad (4)$$

$$\ln(-dC_{\text{TГТ}}/dt) = -2,40 + 1,01 \ln C_{\text{TГТ}}, R^2 = 0,9987 \quad (5)$$

Таблица 3.3.2.2 – Порядки реакции образования 2-метилимидазола по ТГТ для систем с разным мольным соотношением исходных реагентов

Мольное соотношение исходных компонентов $n_{\text{TГТ}}:n_{\text{ГО}}$	Порядок по ТГТ
1:1	1,01
1:3	1,01

Таким образом, порядок реакции образования 2-метилимидазола по тримеру ацетальдегида аммиака равен 1. Полученное значение порядка реакции можно обосновать тем,

что образование 2-метилимидазола приходит через ключевую стадию распада ТГТ, которая является мономолекулярной.

Определение констант скоростей и начальных скоростей реакции

Начальная скорость расхода ТГТ и накопления 2МИ определяли по величине тангенса угла наклона касательных к кинетическим кривым на начальных промежутках времени (рисунки 3.3.2.1 а, б).

Определение констант скоростей реакции проводили графически в соответствии с уравнением (7), полученным интегрированием дифференциального уравнения скорости реакции (6) с разделяющимися переменными в первом порядке по ТГТ:

$$-\frac{dC_{\text{ТГТ}}}{dt} = k_{\text{эфф}}C_{\text{ТГТ}}, \quad (6)$$

$$\ln C_{\text{ТГТ}} = \ln C_{\text{ТГТ}}^0 - k_{\text{эфф}}t, \quad (7)$$

$$k_{\text{эфф}} = -\text{tg}\alpha, \quad (8)$$

где $C_{\text{ТГТ}}^0$ и $C_{\text{ТГТ}}$ – начальная и текущая концентрации ТГТ;

$k_{\text{эфф}}$ – эффективная константа скорости реакции.

На рисунке 3.3.2.3 представлены линейные зависимости для определения констант скоростей реакций, значения которых соответствуют тангенсу угла наклона для каждой из полученных прямых.

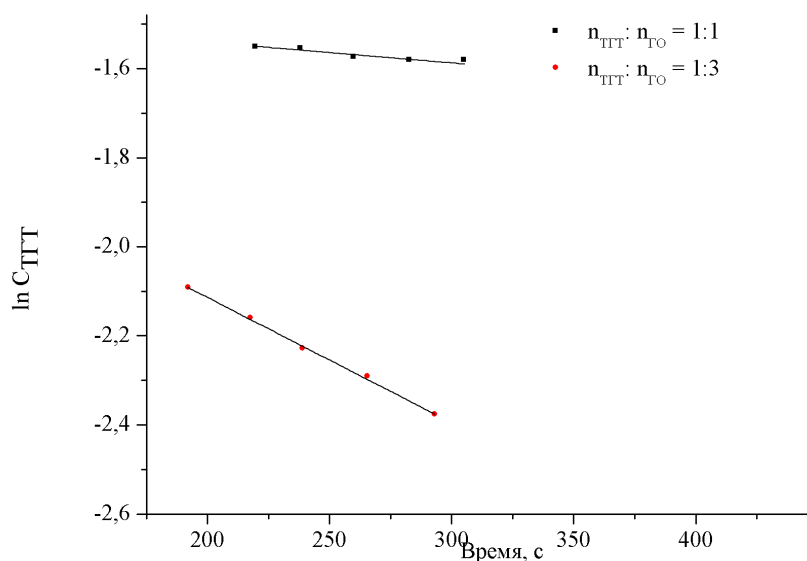


Рисунок 3.3.2.3 – Определение констант скоростей реакции образования 2-метилимидазола по ТГТ; $n_{\text{ТГТ}}:n_{\text{ГО}}$ – молярное соотношение исходных реагентов (ТГТ, ГО)

Полученные зависимости подчиняются следующим линейным законам (9, 10):

$$\ln C_{\text{TГТ}} = -1,56 - 0,30 \cdot 10^{-3} t, R^2 = 0,9984 \quad (9)$$

$$\ln C_{\text{TГТ}} = -1,79 - 1,81 \cdot 10^{-3} t, R^2 = 0,9952 \quad (10)$$

Результаты определения начальных скоростей и констант скоростей реакции представлены в таблице 3.3.2.3.

Таблица 3.3.2.3 – Константы скоростей и начальные скорости реакции образования 2-метилимидазола

Мольное соотношение исходных компонентов $n_{\text{TГТ}}:n_{\text{ГО}}$	$k_{\text{TГТ}}, \text{с}^{-1}$	$W_0^{\text{TГТ}}, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$W_0^{2\text{МИ}}, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
1:1	$0,30 \cdot 10^{-3}$	$1,74 \cdot 10^{-4}$	$6,45 \cdot 10^{-5}$
1:3	$1,81 \cdot 10^{-3}$	$7,37 \cdot 10^{-4}$	$1,79 \cdot 10^{-4}$

Как видно из таблицы 3.3.2.3 при дополнительном внесении в систему глиоксаля происходит увеличение константы скорости реакции по ТГТ. Это можно объяснить тем, что ТГТ является стабильным при высоких значениях рН [29], а внесение дополнительного количества глиоксаля в реакционную смесь (рН водного раствора ГО составляет 2 – 3 [123]) понижает рН реакционной системы, что приводит к увеличению скорости распада ТГТ и как следствие увеличивает скорость накопления продукта – 2МИ.

Определение энергии активации реакции

Влияние температуры на кинетические параметры реакции образования 2-метилимидазола рассмотрено для реакционной системы с мольным соотношением исходных реагентов (ТГТ, ГО) равным 1:1, также была определена энергия активации реакции. На рисунке 3.3.2.4 представлены кинетические кривые расхода ТГТ при разных температурах процесса.

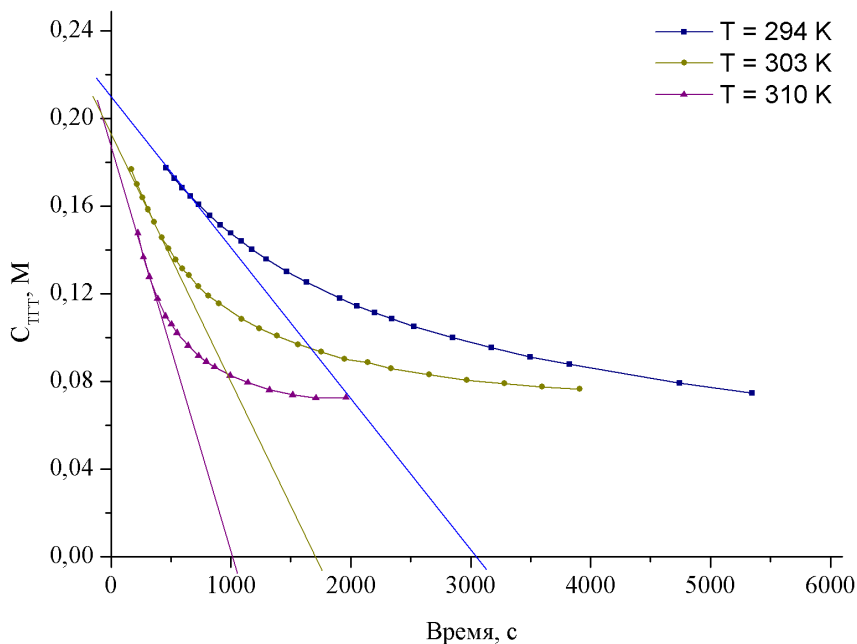


Рисунок 3.3.2.4 – Кинетические кривые расхода ТГТ в реакции образования 2-метилимидазола при разных температурах

Методом касательных к кинетическим кривым (рисунок 3.3.2.4) на начальном промежутке времени определяли начальные скорости расхода ТГТ при разных температурах. Определение констант скоростей реакции проводили графически в соответствии с линейным уравнением (7), результаты которого представлены в таблице 3.3.2.3.

Таблица 3.3.2.4 – Кинетические параметры реакции образования 2-метилимидазола при разных температурах

№	T, K	$k \cdot 10^3, c^{-1}$	$W_0^{TGT} \cdot 10^4, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
1	294	0,30	1,74
2	303	0,74	3,41
3	310	1,48	4,96

Полученные зависимости (рисунок 3.3.2.4 и таблица 3.3.2.4) показывают, что увеличение температуры приводит к соответствующему увеличению константы скорости реакции. Энергию активации реакции образования 2-метилимидазола определяли согласно уравнению Аррениуса (11) спрямлением данных в координатах $\ln k - 1/T$ (рисунок 3.3.2.5а) и по кинетическим кривым накопления продукта при разных температурах процесса по методу равнопроцентных выходов (рисунок 3.3.2.5б), т.е. по временам достижения концентрации 2МИ равной 0,1 М.

$$k = k_0 e^{-E_a/RT} \quad (11)$$

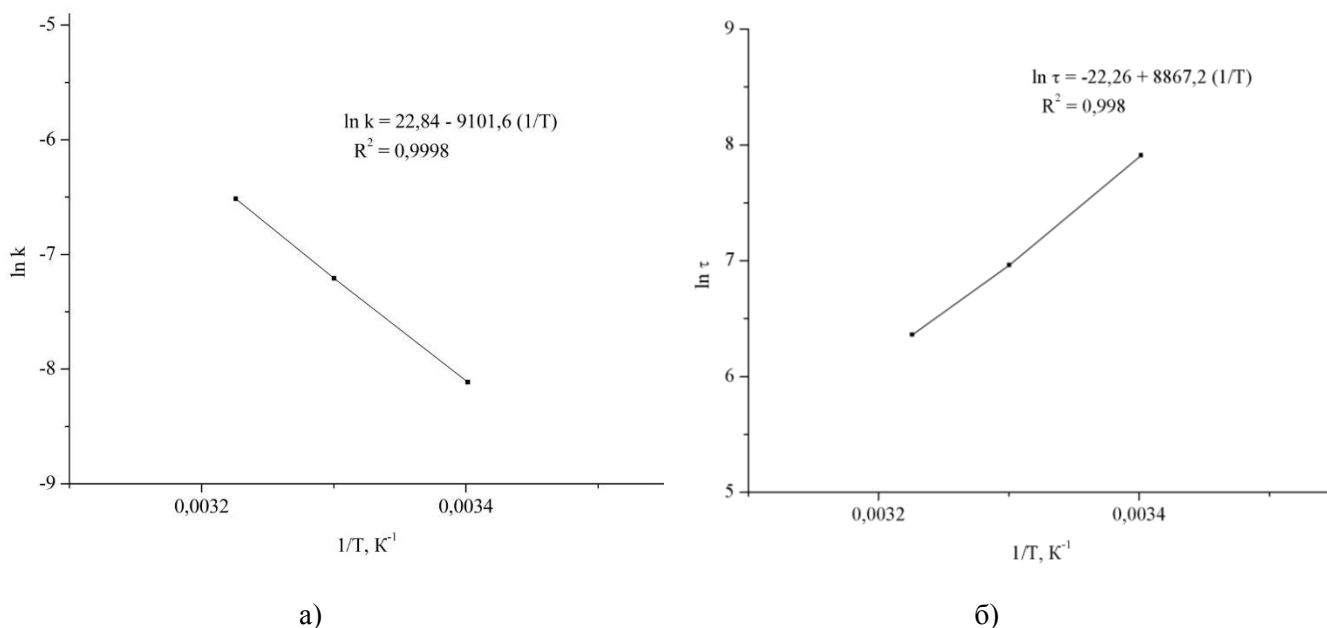


Рисунок 3.3.2.5 – Определение энергии активации по зависимости $\ln k - 1/T$ (а) и по методу равнопроцентных выходов (б)

Таким образом, величина энергии активации реакции образования 2-метилимидазола составляет 79,4 кДж/моль (18,1 ккал/моль) по зависимости $\ln k - 1/T$ и 73,7 кДж/моль (17,6 ккал/моль) по методу равнопроцентных выходов. Полученное значение энергии активации входит в диапазон значений от 20 до 130 кДж/моль, типичный для гомогенных реакций первого порядка с константой скорости от 10 до 10^{-2} с^{-1} [124].

3.3.3. Термодинамический анализ механизма реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола

В предыдущих разделах диссертации описаны исследования отдельно реакции взаимодействия ацетальдегида с аммиаком, приводящей к образованию ТГТ, и взаимодействия глиоксаля с аммиаком с образованием С-N олигомеров. Данные исследования позволили выявить набор возможных реагентов и интермедиатов, взаимодействия которых между собой приводит к образованию 2-метилимидазола. На рисунке 3.3.3.1 (блок I) приведены указанные структуры: синим цветом выделены возможные интермедиаты от взаимодействия глиоксаля с аммиаком, а красным от взаимодействия ацетальдегида с аммиаком. Между этими структурами возможно 30 реакций, но только 17 из них могут приводить в конечном итоге к образованию 2-метилимидазола. Подробные схемы указанных превращений приведены в Приложении Г к

данной диссертации. Свободные энергии Гиббса и положения на ППЭ структур в растворе предполагаемых механизмов реакции образования 2МИ, а также переходные состояния с участием одной молекулы воды, их свободные энергии Гиббса и барьеры стадий представлены в Приложениях Д и Е к диссертационной работе.

Подробный анализ таких «полезных» взаимодействий выявил, что все эти реакции приводят к образованию одних и тех же промежуточных продуктов. Структурные формулы всех этих интермедиатов представлены на рисунке 3.3.3.1, а их положения на ППЭ и профиль реакции на рисунке 3.3.3.2. Данные структуры можно разделить на три блока (рисунок 3.3.3.1, блоки II, III и IV). Блок II представляет собой группу ациклических интермедиатов, которые имеют низкие положения на ППЭ от $-1,9$ до $-10,1$ ккал/моль. Блок III включает циклические и ациклические промежуточные соединения, образованные путем дегидратации структур первого блока, их положения на ППЭ от $+5,7$ до $-3,1$ ккал/моль. Все интермедиаты блока III могут переходить в два циклических и два ациклических продукта четвертого блока 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 PteIm (положение на ППЭ $-4,6$ 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 2-метилимидазола 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 строгом установленном порядке $\text{II} \rightarrow \text{III} \rightarrow \text{IV}$.

Поскольку количество возможных взаимодействий, а также число образующихся интермедиатов велико необходимо провести сначала термодинамический анализ реакции, заключающийся в сопоставлении положений интермедиатов на ППЭ в терминах энергии Гиббса. Такой анализ позволит выявить наиболее вероятные превращения с участием интермедиатов, лежащих на нижних границах ППЭ. Далее анализ величин энергетических барьеров отобранных стадий даст возможность определить наиболее вероятный маршрут образования 2-метилимидазола.

Исследование взаимодействия тримера ацетальдегида аммиака с глиоксалем методом ЯМР (раздел 3.3.1) показало, что наряду с сигналами реагентов и продуктов реакции в системе присутствуют сигналы структур, содержащих $-\text{CH}$ и $-\text{CH}_3$ фрагменты при том, что эти фрагменты связаны между собой, а также определено наличие амино- и карбонильных групп. Сопоставление результатов эксперимента с теоретическими данными (рисунки 3.3.3.1, 3.3.3.2) показывает, что предположенные промежуточные соединения X, V, Y, Z, W, U, 2, 3, 4, которые содержат обнаруженные экспериментально фрагменты ($-\text{CH}-\text{CH}_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{C}=\text{O}$) 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 большей устойчивости, а значит 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 2-метилимидазола все вышеописанные иминные структуры не рассматривались (рисунок 3.3.4.1). Стоит оговориться, что полностью исключить возможность их присутствия в реакционной смеси нельзя, поскольку они являются высокореакционноспособными и время жизни таких структур не позволило их идентифицировать экспериментально.

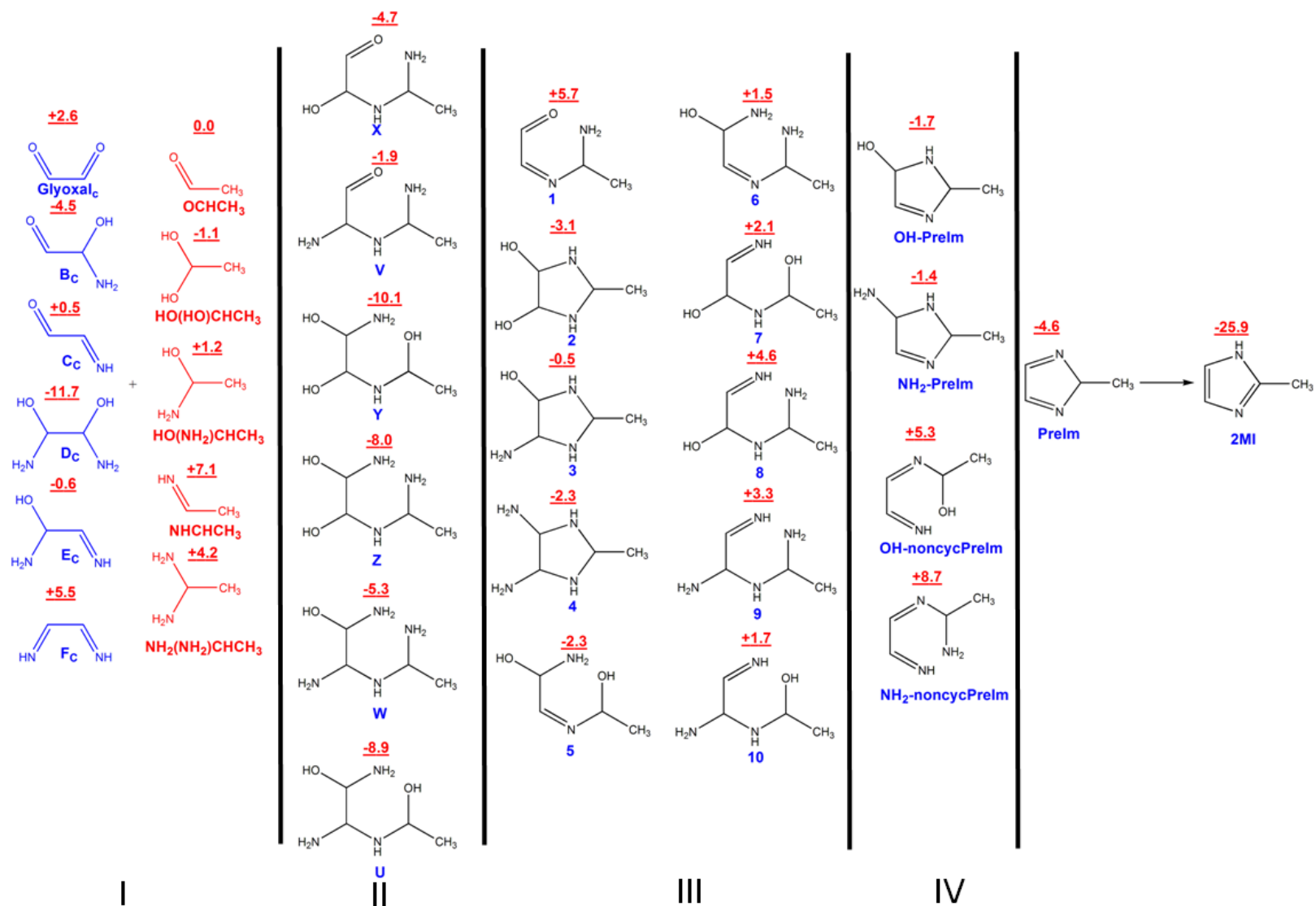


Рисунок 3.3.3.1 – Предложенные интермедиаты образования 2-метилимидазола при конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака. Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структур в растворе представлены как позиции на ППЭ и указаны красным цветом над соответствующей структурой.

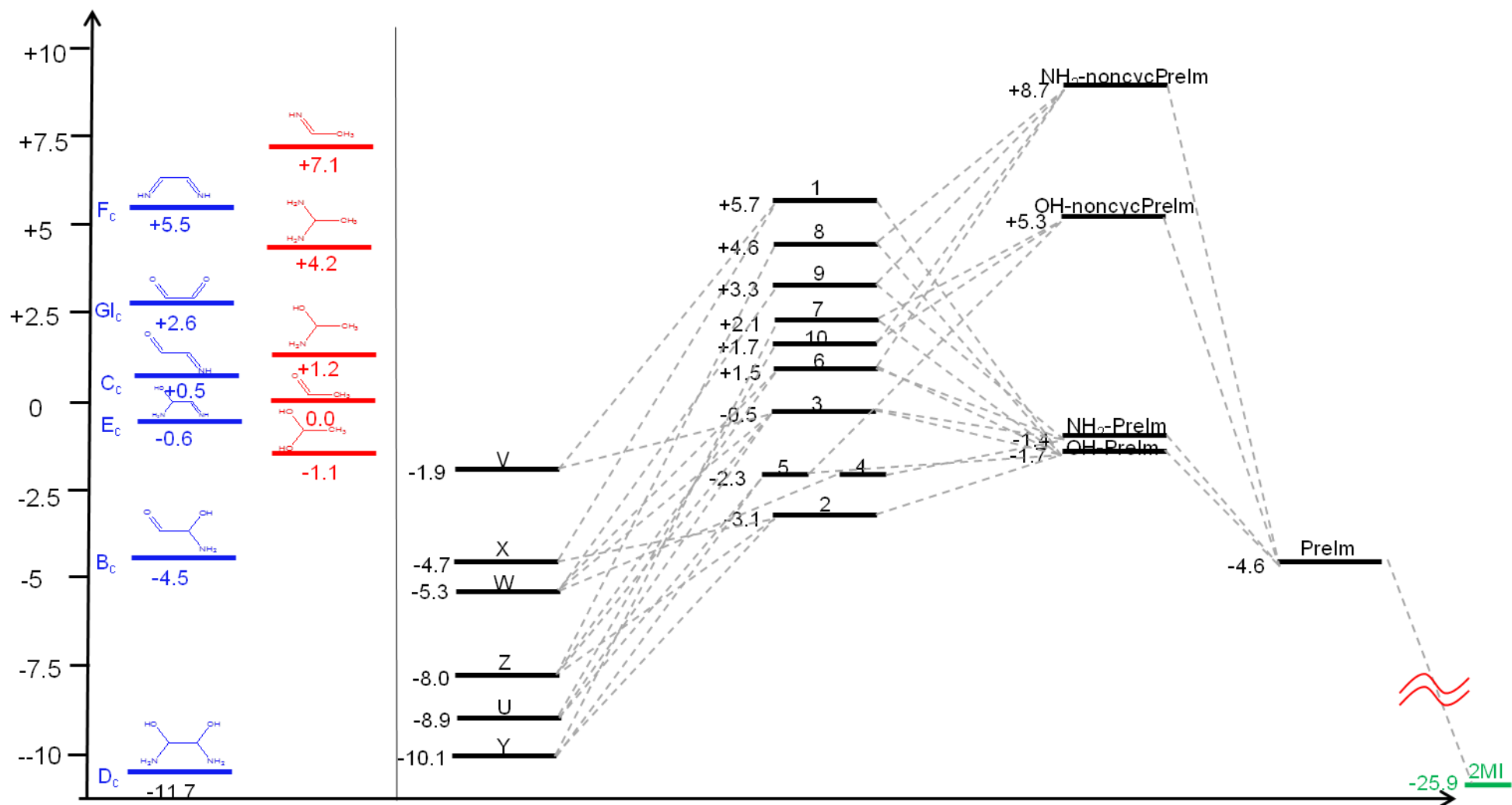


Рисунок 3.3.3.2 – Профиль реакции образования 2-метилимидазола при конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака.

Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структур в растворе представлены как позиции на ППЭ.

3.3.4. Кинетический анализ механизма реакции ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с образованием 2-метилимидазола

Проведенный термодинамический анализ не позволяет сделать однозначного вывода о путях протекания реакции образования 2-метилимидазола, поэтому нами был проведен поиск переходных состояний для анализа энергетических барьеров (ΔG^\ddagger) стадий предполагаемого механизма. В рассмотрение были включены только те превращения, которые не были исключены термодинамическим анализом. Поскольку нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (sp^3) затрудняется с увеличением нуклеофильности уходящей группы и уменьшением электрофильности подвергающегося атаке углерода, в данной работе не удалось найти переходные состояния для некоторых типов предложенных реакций (Приложение Г). К этим реакциям относятся:

1. Стадии, в которых аминогруппа атакует sp^3 -гибридный атом углерода, у которого имеется два электроноакцепторных заместителя (-ОН и/или -NH₂) по типу S_N2 механизма;
2. Стадии, протекающие с элиминированием молекулы аммиака;
3. Стадии атаки аминогруппы на sp^3 -гибридный атом углерода, если в реагенте присутствует более удобный центр для нуклеофильной атаки, например sp^2 -гибридный атом углерода карбонильной группы.

Таким образом, из рассмотрения энергетических барьеров стадий предложенного механизма исключены структуры V, U, W, Z, 3, 4 (рисунок 3.3.3.1), поскольку они являются либо продуктами вышеописанных типов реакций, либо реагентами, что приводит к невозможности дальнейшего протекания реакции по этим направлениям.

На рисунке 3.3.4.1 представлен профиль реакции образования 2-метилимидазола с учетом энергетических барьеров возможных стадий в терминах энергии Гиббса.

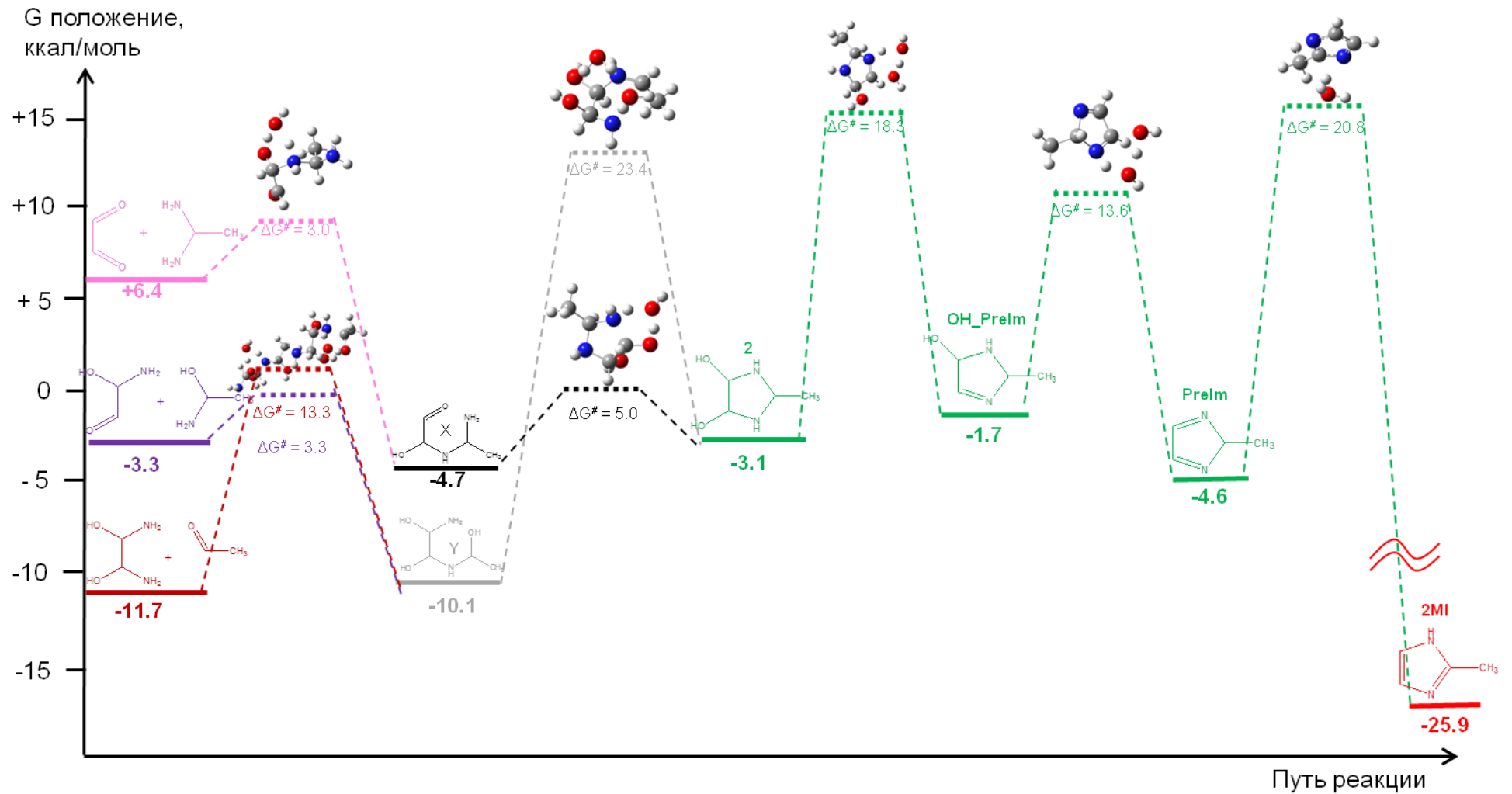


Рисунок 3.3.4.1 – Энергетический профиль реакции образования 2-метилимидазола при конденсации ацетальдегида, глиоксаля и аммиака с учетом переходных состояний. Значения свободной энергии Гиббса (в ккал/моль) структур в растворе представлены как позиции на ППЭ, значения энергии Гиббса активации стадий (в ккал/моль) указаны в формате величины барьера стадии.

На рисунке 3.3.4.1 видно, что принципиально профиль реакции состоит из двух маршрутов Глиоксаль + $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{X}$ (маршрут интермедиата X) и $\text{B}_c + \text{NH}_2\text{OHCH}_2\text{CH}_3$ или $\text{D}_c + \text{O}=\text{CHCH}_3 \rightarrow \text{Y}$ (маршрут интермедиата Y), которые в свою очередь объединяются в единственный путь $2 \rightarrow \text{OH_PreIm} \rightarrow \text{PreIm} \rightarrow \text{Im}$, приводящий к образованию 2-метилимидазола. Образование интермедиата Y (положение $-10,1$ ккал-моль) возможно только при взаимодействии амингидроксиацетальдегида B_c с 1-аминоэтаноном и диаминоэтандиола D_c с ацетальдегидом с барьерами $\Delta G^\ddagger = 3,3$ и $13,3$ ккал/моль, соответственно. Промежуточное соединение X (положение $-4,7$ ккал/моль), имеющее в своей структуре карбонильную группу, образуется только при взаимодействии дикарбонильного глиоксаля с 1,1-диаминоэтаном $\Delta G^\ddagger = 3,0$ ккал/моль. Таким образом, C-N связь в ключевых интермедиатах X и Y формируется только путем реакции амино-группы с карбонильной с образованием соответствующих аминспиртов.

Дальнейшее протекание реакции возможно двумя стадиями циклизации различной природы $\text{X} \rightarrow 2$ или $\text{Y} \rightarrow 2$. Образование структуры 2 из интермедиата X заключается во внутримолекулярной нуклеофильной атаке карбонильного атома углерода атомом азота терминальной амино-группы с умеренным энергетическим барьером $\Delta G^\ddagger = 5,0$ ккал/моль, что укладывается в рамки энергий Гиббса активации для данного типа реакции. Конкурирующая стадия формирования циклической структуры 2 из структуры Y имеет высокий барьер в терминах энергии Гиббса активации $23,4$ ккал/моль, что связано с нетипичным механизмом данной стадии, который заключается в атаке аминным атомом азота слабозлектрофильного 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 (аминогидроксиацетальдегид B_c и аминоэтанол $-3,3$ ккал/моль; диаминоэтандиол D_c и ацетальдегид $-11,7$ ккал/моль), т.е. способны накапливаться в реакционной смеси.

Сравнивая возможность существования производных глиоксаля и производных ацетальдегида, проведенных в разделах 3.1. и 3.2 данной работы, можно отметить несколько фактов.

- Во-первых, глиоксаль и его производные B_c и D_c , участвующие во всех трех возможных путях образования 2МИ, существуют или легко образуются в реакционной смеси, что однозначно не указывает на преимущество какого-либо маршрута.

- Во-вторых, вероятность существования в реакционной смеси ацетальдегида, 1-аминоэтанола и диаминоэтана различна. Предыдущие исследования показали, что

образование конечного продукта взаимодействия ацетальдегида с аммиаком идет по пути, исключая участие диаминоэтана, а также нет экспериментальных доказательств его существования в растворе в отличие от димерных интермедиатов $\text{CH}_3(\text{OH})\text{CHNHCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ и $\text{CH}_3(\text{NH}_2)\text{CHNHCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ [29]. Таким образом, можно заключить, что низкобарьерный маршрут интермедиата X не осуществим из-за отсутствия одной из исходных структур (диаминоэтана) в реакционной смеси.

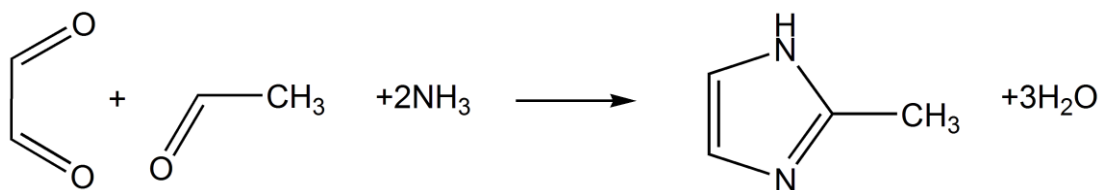
Последующее превращение циклической структуры 2 в ароматический 2-метилимидазол протекает аналогично механизму образования гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида в реакции глиоксаля с аммиаком (маршруты В и С раздела 3.2.2) через две последовательных стадии дегидратации $2 \rightarrow \text{OH_PreIm} \rightarrow \text{PreIm}$ с барьерами 18,3 и 13,0 ккал/моль, соответственно, и завершается переносом протона с sp^3 -гибридного атома углерода на атом азота в PreIm с формированием 2-метилимидазола. Лимитирующей стадией данного механизма, подобно лимитирующей стадии образования НИС при взаимодействии глиоксаля с аммиаком, является циклизация $Y \rightarrow 2$, характеризующаяся $\Delta G^\ddagger = 23,4$ ккал/моль, что с учетом положения исходного интермедиата Y $-10,1$ ккал/моль достаточно хорошо согласуется с результатами эксперимента по определению кажущейся энергии активации реакции образования 2МИ $E_a = 17,6$ ккал/моль.

Для обоснования выбора предпочтительного маршрута образования 2МИ из описанных выше был выполнено экспериментальное исследование по выявлению влияния порядка смешения реагентов (ацетальдегида, глиоксаля (ГО) и аммиака) на состав продуктов реакции образования 2-метилимидазола. Поскольку на схемах (рисунок 3.3.4.1) 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 2-метилимидазола. Первая схема (маршрут интермедиата X) включает взаимодействие карбонильной формы глиоксаля с диаминоэтаном, в то время как два пути маршрута интермедиата Y представляют взаимодействие моно- и диаминозамещенных производных глиоксаля с аминоэтанолом и ацетальдегидом, соответственно. Описание методики эксперимента по выявлению влияния порядка загрузки реагентов на выход 2МИ представлено в разделе 2.2.5 диссертации. ^1H ЯМР спектры смесей с различным порядком загрузки с учетом внутреннего стандарта (ДМСО) и их расшифровка представлены в приложении Ж.

На рисунке 3.3.4.2 представлены гистограммы концентраций продуктов взаимодействия ацетальдегида, глиоксаля и аммиака и в таблице 3.3.4.1 приведены конверсия глиоксаля и его селективность по основным продуктам – гидратированному имидазол-2-карбоксальдегиду (НИС), гликолевой кислоте (ГК) и 2-метилимидазолу при варьировании условий синтеза.

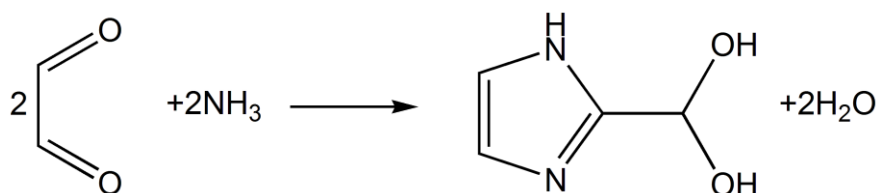
В исследованных условиях могут протекать следующие основные реакции:

1. Образование целевого продукта 2-метилимидазола при взаимодействии ацетальдегида, глиоксаля и аммиака:



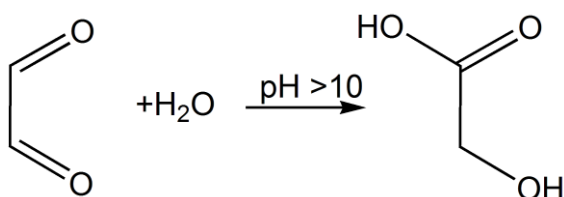
Предполагается кинетическое уравнение вида $dC_{2MI}/dt = kC_{ГО}C_{Ац}C_{NH_3}^2$.

2. Образование побочного гидратированного имидазол-2-карбоксальдегида при взаимодействии глиоксаля и аммиака:



Кинетическое уравнение вида $R = k' \gamma_{NH_4^+}^2 \gamma_{H^+}^{-1} [Gl]^2 [NH_4^+]^2 [H^+]^{-1} [7]$ указывает на второй порядок реакции по глиоксалу.

3. Побочная внутримолекулярная перегруппировка глиоксаля по Канницаро в щелочной среде с образованием гликолевой кислоты:



Кинетическое уравнение вида $dC_G/dt = kC_G C_{OH^-} = k_0 C_G$ [125] указывает на первый порядок реакции по глиоксалу.

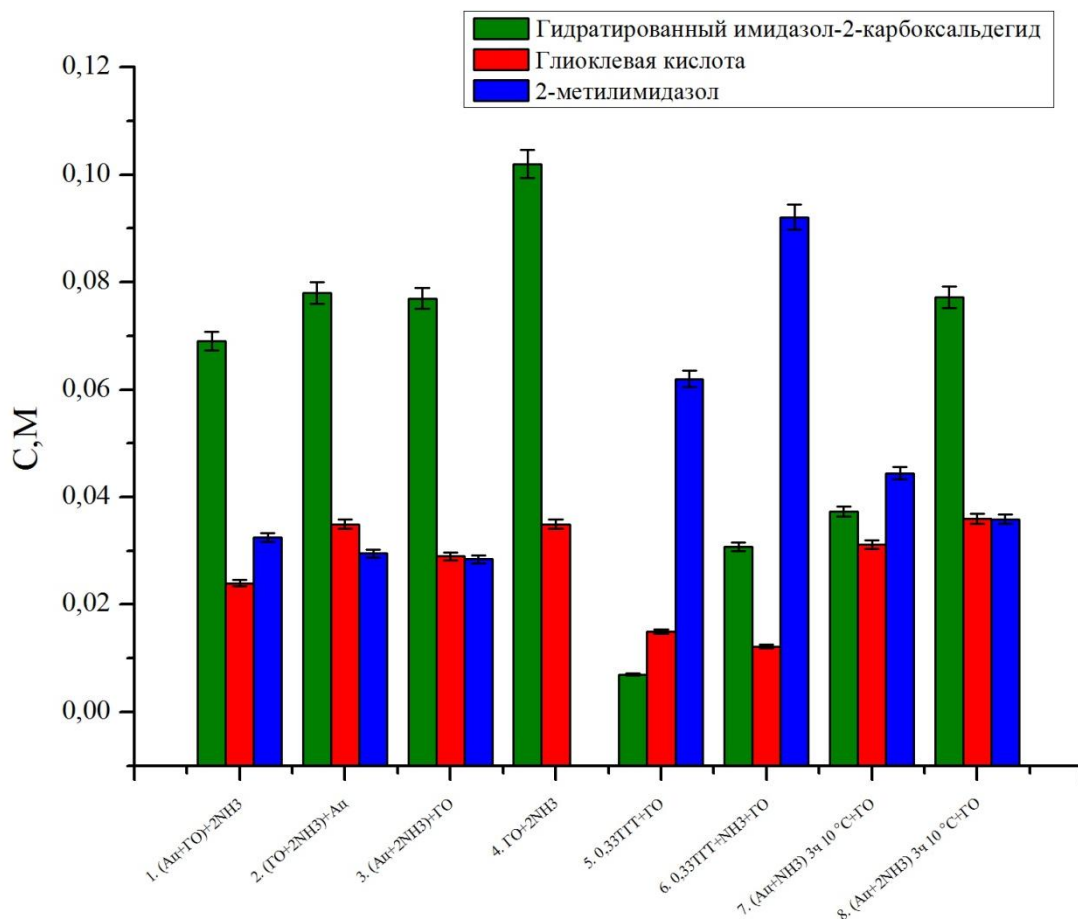


Рисунок 3.3.4.2 – Концентрации основных продуктов взаимодействия ацетальдегида, глиоксаля и аммиака в зависимости от порядка смешения реагентов в конечный момент реакции

Таблица 3.3.4.1 – Конверсия и селективность глиоксаля по основным продуктам взаимодействия ацетальдегида, глиоксаля и аммиака в зависимости от порядка смешения реагентов

№ эксп-та	Порядок смешения и мольные соотношения реагентов	Селективность, %			Конверсия глиоксаля, %
		НИС	ГК	2МИ	
1	(Ac+GO)+2NH ₃	70,77	12,31	16,92	58,56
2	(GO+2NH ₃)+Ac	70,59	15,84	13,57	66,37
3	(Ac+2NH ₃)+GO	72,64	13,68	13,68	63,66
4	GO+2NH ₃	85,36	14,64	0,00	71,77
5	0,33TGT+GO	15,38	16,48	68,13	27,33
6	0,33TGT+NH ₃ +GO	37,35	7,23	55,42	49,85
7	(Ac+NH ₃) ₃ ч 10 °C+GO	49,66	20,81	29,53	44,74
8	(Ac+2NH ₃) ₃ ч 10 °C+GO	68,14	15,93	15,93	67,87

Как видно из рисунка 3.3.4.2 и таблицы 3.3.4.1 порядок смешения реагентов не влияет на селективность и конверсию ГО, а, следовательно, на выход целевого продукта 2-метилимидазола в случаях прямого смешения реагентов: 1 моль ацетальдегида, 1 моль

глиоксаля и 2 моль аммиака (эксперименты 1-3). Основными конкурирующими реакциями являются реакции взаимодействия глиоксаля и аммиака с образованием имидазолов (НИС) и гликолевой кислоты (эксперимент 4). Во всех экспериментах со стехиометрическим количеством аммиака в реакционной смеси (эксперименты 1-3,8) селективность по НИС при высокой конверсии глиоксаля самая высокая (68-72 %), и его количество превышает содержание 2МИ в смеси продуктов примерно в 2-2,6 раза. Это можно объяснить, во-первых, высокой скоростью образования НИС при высокой исходной концентрации ГО в реакционной смеси, т.к. концентрация ГО входит в кинетическое уравнение для скорости образования НИС [7] во второй степени. Во-вторых, низким активационным барьером первой стадии взаимодействия глиоксаля с аммиаком по сравнению с ацетальдегидом (рисунок 3.3.4.3).

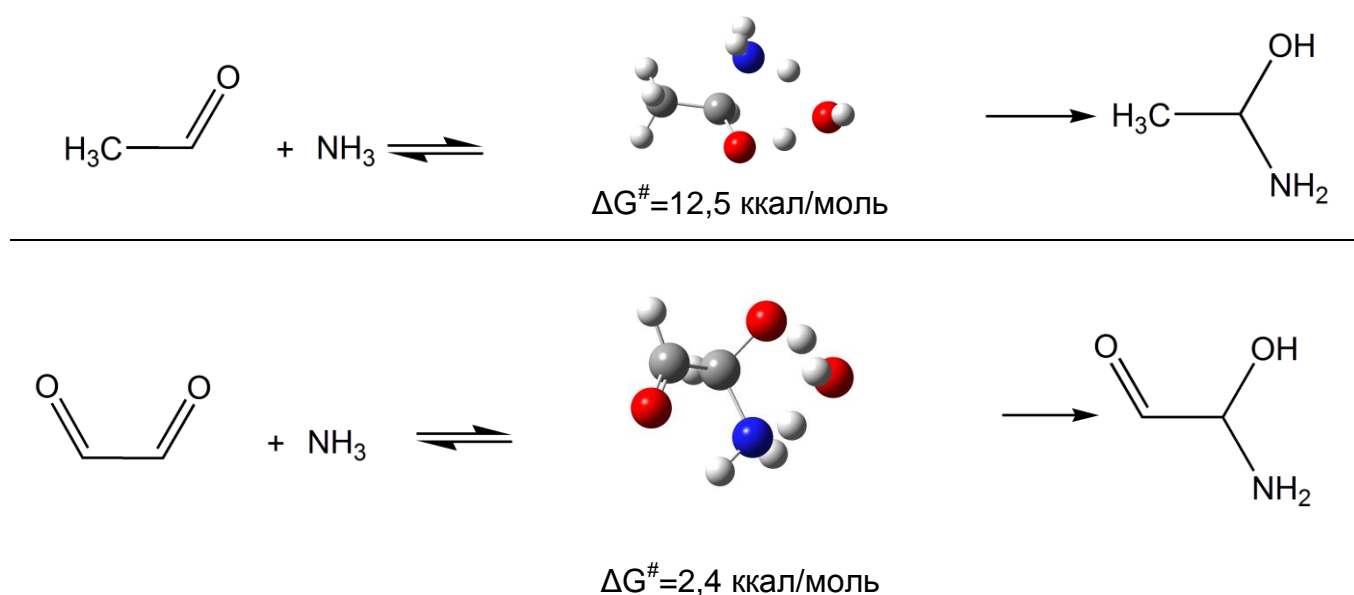


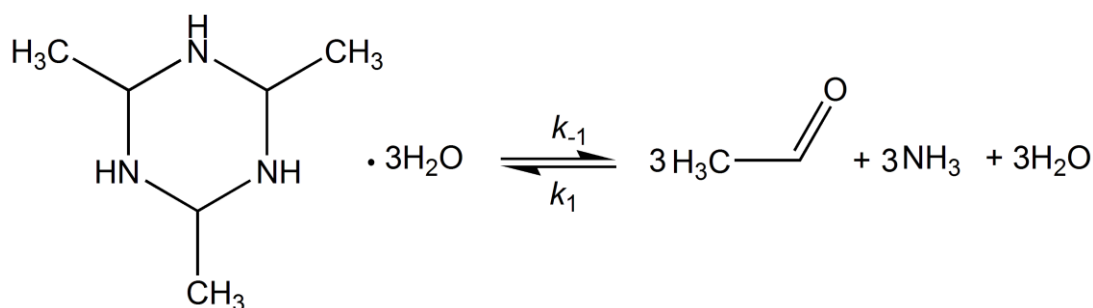
Рисунок 3.3.4.3 – Сравнение энергетических барьеров первых стадий реакций аммиака с ацетальдегидом и глиоксалем

Понятно, что свободный аммиак в первую очередь связывается с глиоксалем, а не с ацетальдегидом. Для выявления такого влияния аммиак вводили в реакционную смесь, как в свободной, так и в связанной с ацетальдегидом форме ТГТ (эксперименты 5 и 6). Применение ТГТ в качестве исходного реагента резко увеличивает селективность и выход целевого продукта – 2МИ при понижении конверсии ГО, что указывает на взаимодействие промежуточных гидросиаминных продуктов разложения ТГТ с глиоксалем с селективным образованием 2-метилимидазола.

В эксперименте 6 дополнительное количество свободного аммиака приводит к повышению конверсии ГО, но небольшому снижению селективности по 2МИ в связи с запуском быстрой, низкобарьерной реакции образования НИС. Таким образом, для достижения

максимального выхода по 2МИ необходимо первоочередное образование гидроксиаминных продуктов при конденсации ацетальдегида с аммиаком и глиоксаля с аммиаком с их последующим взаимодействием между собой. Это подтверждает квантово-химически обоснованный предпочтительный путь образования 2МИ при взаимодействии двух моноаминных интермедиатов.

Эксперименты 7 и 8 моделируют описанный порядок загрузки реагентов с недостатком (7) и стехиометрическим количеством (8) аммиака, однако не приводят к высокоселективному образованию 2МИ. Это связано, во-первых, с тем, что в реакционной смеси всё еще присутствуют ацетальдегид и аммиак в свободной форме, вместо требуемых гидроксиаминных продуктов их взаимодействия или разложения ТГТ. Высокоселективные по 2МИ эксперименты 5 и 6 указывают на то, что равновесие в реакции диссоциации ТГТ:



не успевает установиться и сдвинуто в сторону аминоспиртов, т.е. концентрация ацетальдегида и, главное, аммиака в свободной форме невелика. Для эксперимента 5 селективность образования имидазол-2-карбоксальдегида не превышает 15 % несмотря на то, что начальная концентрация глиоксаля такая же, как и в экспериментах 1-3. Сделанное заключение согласуется с установленными экспериментально константами скорости образования тримера ацетальдегида аммиака $k_1 > 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ и обратной реакции разложения тримера $k_{-1} > 300 \text{ s}^{-1}$ [29]. Второй причиной низкой селективности по 2МИ в экспериментах 7 и 8 является высокая начальная концентрация аммиака в момент добавления глиоксаля в реакционную смесь, т.е. все имеющиеся в реакционной смеси молекулы аммиака быстро реагируют с глиоксалем, сдвигая направление реакции в сторону образования побочных продуктов. Для достижения высокой селективности по 2МИ необходимо поддерживать низкую концентрацию глиоксаля в реакционной смеси, а также вводить аммиак в реакцию в связанной форме с ацетальдегидом, например, из ТГТ.

Поскольку эксперимент проводился при комнатной температуре, то снижение выхода по 2МИ может быть связано также с уносом ацетальдегида из раствора. Для проверки предположения о возможном уносе ацетальдегида был проведен эксперимент 8, в котором

смесь 1М ацетальдегида и 2М аммиака выдерживали при $T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3-х часов для обеспечения полноты взаимодействия компонентов. Затем в полученную реакционную смесь был добавлен 1 М раствора глиоксаля, видно, что общая картина для экспериментов 1-3 и 8 практически не изменяется, что говорит о том, что ацетальдегид не испаряется из реакционной смеси.

Все вышеописанные результаты объясняют найденные эмпирически способы синтеза 2-метилимидазола с высоким выходом [81, 126] путем смешения сначала ацетальдегида и аммиака при низкой температуре, а затем медленного дозирования глиоксаля.

3.3.5. Заключение к разделу 3.3

В экспериментальной части работ впервые предложено образование 2-метилимидазола в результате взаимодействия ТГТ и глиоксаля в водном растворе и на основании данных ЯМР-спектроскопии идентифицированы долгоживущие в изученных условиях промежуточные и побочные соединения. Предложенный аналитический метод контроля над протеканием реакции ЯМР *in situ* показал наличие ряда промежуточных соединений, включающих следующие группы атомов: $-\text{CH}$; $-\text{CH}_3$ ($-\text{CH}-\text{CH}_3$); $-\text{NH}_2$; $-\text{C}=\text{O}$; $-\text{CH}_2$. Обнаружено, что гликолевая кислота является одним из побочных продуктов превращения глиоксаля в водном растворе в щелочной среде. Образование гликолевой кислоты из глиоксаля в изученных условиях обусловлено высокими значениями $\text{pH} \sim 10$ в ходе реакции. Кинетический анализ концентрационных зависимостей расхода ТГТ и накопления 2-метилимидазола в ходе реакции показал, что порядок реакции по тримеру ацетальдегида аммиака равен 1 для систем с различным мольным соотношением исходных компонентов, а также внесение дополнительных количеств глиоксаля в реакционную систему увеличивает константу скорости реакции образования 2-метилимидазола по причине увеличения скорости разложения ТГТ. Определена энергия активации реакции (17,6 ккал/моль).

Сопоставление результатов эксперимента с теоретическими данными показывает, что предположенные аминные промежуточные соединения, имеющие низкие положения на ППЭ, содержат обнаруженные экспериментально фрагменты ($-\text{CH}-\text{CH}_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{C}=\text{O}$), что согласуется с возможностью их обнаружения за счет большей устойчивости, а значит сравнительно более долгого времени жизни. Термодинамический анализ положений предложенных структур механизма образования 2МИ показал, что иминные интермедиаты характеризуются высокими положениями на ППЭ в терминах свободной энергии Гиббса, что указывает на их отсутствие в реакционной смеси либо на короткие времена жизни.

Дальнейший поиск переходных состояний стадий предложенного механизма образования 2МИ, а также анализ высоты энергетических барьеров выявили, что только 3 начальных взаимодействия из 17 возможных приводят к образованию ключевых аминных интермедиатов X и Y способных к формированию имидазольного цикла. Энергия активации реакции образования 2МИ, определенная экспериментально, составляет 17,6 ккал/моль, что достаточно хорошо совпадает с теоретически рассчитанным барьером 13,3 ккал/моль лимитирующей стадии циклизации предциклического интермедиата путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминным атомом азота слабозлектрофильного атома углерода с выделением молекулы воды по типу механизма S_N2.

Выявлено, что критическим является порядок загрузки реагентов. Селективность образования 2МИ достигается за счет последовательного смешения ацетальдегида с аммиаком до образования гидроксиаминных продуктов и их дальнейшего взаимодействия с глиоксалем. Причем концентрацию глиоксаля следует поддерживать на низком уровне для уменьшения вероятности протекания конкурирующих реакций с аммиаком с образованием производных имидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе теоретических и экспериментальных результатов в работе установлены термодинамические и кинетические закономерности и наиболее вероятные маршруты протекания реакций конденсации ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком в водном растворе с образованием азотсодержащих гетероциклов. Установлено, что взаимодействие как моно- так и дикарбонильных соединений с аммиаком осуществляется через набор одних тех же типов реакций с близкими энергетическими и активационными параметрами. Эти типы реакций включают: экзергонические низкобарьерные стадии образования аминоспиртов при взаимодействии аминов с карбонильными интермедиатами, гидратации карбонильных групп с образованием гем-диолов и аммонизации иминов с образованием гем-диаминов, а также эндергонические высокобарьерные стадии дегидратации гем-диолов или аминоспиртов с выделением карбониллов или иминов, соответственно. Несмотря на общий набор стадий данных реакций реакционная способность моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком отличается. Присутствие дикарбонильного соединения в реакционной смеси с аммиаком сводит все возможные направления реакций к образованию ароматических гетероциклов – имидазолов, причем в случае одновременного взаимодействия ацетальдегида и глиоксаля с аммиаком наблюдаются два конкурирующих маршрута: 1) целевой – образование 2-метилимидазола и 2) побочный (глиоксальный) – образование ряда C-N продуктов имидазольного типа. Конденсация монокарбонильного ацетальдегида с аммиаком завершается образованием неароматической циклической структуры ТГТ, склонной к разложению на исходные реагенты и интермедиаты реакции. Экспериментально определена и квантово-химически обоснована лимитирующая стадия образования имидазолов как взаимодействие экспериментально обнаруженных аминных интермедиатов с образованием предциклического интермедиата, в отличие от существующих представлений об образовании иминовых структур.

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие **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 аминоспирта 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 Канницаро.

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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang, L. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry / L. Zhang, X.M. Peng, G.L. Damu, R.X. Geng, C.H. Zhou. // *Medicinal Research Reviews*. – 2014. – V. 34. – P.340-437.
2. Duvernay, F. Chiral molecule formation in interstellar ice analogs: alpha-aminoethanol $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ / F. Duvernay, V. Dufayet, G. Danger, P. Theulé, F. Borget, T. Chiavassa // *Astronomy & Astrophysics*. – 2010. – V. 523. – A79.
3. Powelson, M.H. Brown carbon formation by aqueous-phase carbonyl compound reactions with amines and ammonium sulfate / M.H. Powelson, B.M. Espelien, L.N. Hawkins, M.M. Galloway, D.O. De Haan // *Environmental Science & Technology*. – 2014. – V. 48. – P. 985-993.
4. Ciaccia, M. Mechanisms of imine exchange reactions in organic solvents / M. Ciaccia, S. Di Stefano // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V. 13. – P. 646-654.
5. Hussaini, S.R. Reactions of Aldehydes and Ketones and their Derivatives / S. R.Hussaini // *Organic reaction mechanisms 2017: An annual survey covering the literature dated January to December*. – 2020. – V. 53. – P. 1-62.
6. Vinogradoff, V. New insight into the formation of hexamethylenetetramine (HMT) in interstellar and cometary ice analogs / V. Vinogradoff, F. Duvernay, G. Danger, P. Theulé, T. Chiavassa // *Astronomy & Astrophysics*. – 2011. – V. 530. – A128.
7. Yu, G. Glyoxal in aqueous ammonium sulfate solutions: products, kinetics and hydration effects. / G. Yu, A.R. Bayer, M.M. Galloway, K.J. Korshavn, C.G. Fry, F.N. Keutsch // *Environmental Science & Technology*. – 2011. – V. 45. – P. 6336-6342.
8. Kua, J. Thermodynamics and kinetics of imidazole formation from glyoxal, methylamine, and formaldehyde: a computational study / J. Kua, H.E. Krizner, D.O. De Haan // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2011. – V. 115. – P. 1667-1675.
9. Wu, X. Short communication: Study on the formation of 2-methylimidazole and 4-methylimidazole in the Maillard reaction / X. Wu, M. Huang, F. Kong, S. Yu // *Journal of Dairy Science*. – 2015. – V. 98. – P. 8565-8571.
10. Martin, R.B. Reactions of carbonyl compounds with amines and derivatives / R.B. Martin // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1964. – V. 68. P. 1369-1377.
11. Sprung, M.A. A summary of the reactions of aldehydes with amines / M.A. Sprung // *Chemical Reviews*. – 1940. – V. 26. – P. 297-338.
12. Richmond, H.H. The reaction between formaldehyde and ammonia / H.H. Richmond, G.S. Myers, G.F. Wright // *Journal of the American Chemical Society*. – 1948. – V. 70. – P. 3659-3664.

13. Nielsen, A.T. Structure and chemistry of the aldehyde ammonias. 3. Formaldehyde-ammonia reaction. 1,3,5-Hexahydrotriazine / A.T. Nielsen, D.W. Moore, M.D. Ogan, R.L. Atkins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – V. 44. – P. 1678-1684.
14. Wood, R.K. Reaction kinetics of the formation of hexamethylenetetramine / R.K. Wood, W.F. Stevens // *Journal of Applied Chemistry*. – 1964. – V. 14. – P. 325-330.
15. Williams, I.H. Theoretical modelling of specific solvation effects upon carbonyl addition / I.H. Williams // *Journal of the American Chemical Society*. – 1987. – V. 109. – P. 6299–6307.
16. Kozmutza, C. Interaction energy of formaldehyde with ammonia / C. Kozmutza, E.M. Evleth, E. Kapuy // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. – 1991. – V. 233. – P. 139-145.
17. Ospina, E. Theoretical calculation of the reaction mechanism between ammonia and formaldehyde / E. Ospina, J.L. Villaveces // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. – 1993. – V. 287. – P. 201-209.
18. Minyaev, R.M. Pathways of the reaction of nucleophilic addition of ammonia to formaldehyde in the gas phase and in the complex with formic acid: ab initio calculations / R. M. Minyaev // *Russian Chemical Bulletin*. – 1998. – V. 47. – P. 8-16.
19. Masella, M. A theoretical study of five water/ammonia/formaldehyde cyclic trimers: Influence of cooperative effects / M. Masella, J.P. Flament // *The Journal of Chemical Physics*. – 1999. – V. 110. – P. 7245-7255.
20. Vinogradoff, V. The mechanism of hexamethylenetetramine (HMT) formation in the solid state at low temperature / V. Vinogradoff, A. Rimola, F. Duvernay, G. Danger, P. Theulé, T. Chiavassa // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2012. – V. 14. – P. 12309-12320.
21. Woon, D.E. Ab initio quantum chemical studies of reactions in astrophysical ices 1. Aminolysis, hydrolysis, and polymerization in H₂CO/NH₃/H₂O ices / D.E. Woon // *Icarus*. – 1999. – V. 142. – P. 550-556.
22. Chen, L. A theoretical investigation of the plausibility of reactions between ammonia and carbonyl species (formaldehyde, acetaldehyde, and acetone) in interstellar ice analogs at ultracold temperatures / L. Chen, D.E. Woon // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2011. – V. 115. – P. 5166-5183.
23. Oberg, K. I. The spitzer ice legacy: ice evolution from cores to protostars / K.I. Oberg, A.C.A. Boogert, K.M. Pontoppidan, S. van den Broek, E.F. van Dishoeck, S. Bottinelli, G.A. Blake, N.J. Evans // *The Astrophysical Journal*. – 2011. – V. 740. – A109.
24. Gibb, E.L. Interstellar ice: the infrared space observatory legacy / E.L. Gibb, D.C.B. Whittet, A.C.A. Boogert, A.G.G.M. Tielens // *The Astrophysical Journal Supplement Series*. – 2004. – V. 151. – P. 35-73.

25. Bennett, C.J. Laboratory studies on the formation of three C₂H₄O isomers—acetaldehyde (CH₃CHO), ethylene oxide (c-C₂H₄O), and vinyl alcohol (CH₂CHOH)—in interstellar and cometary ices / C.J. Bennett, Y. Osamura, M.D. Lebar, R.I. Kaiser // *The Astrophysical Journal*. – 2005. – V. 634. – P.698-712.
26. Holtom, P.D. A combined experimental and theoretical study on the formation of the amino acid glycine (NH₂CH₂COOH) and its isomer (CH₃NHCOOH) in extraterrestrial ices / P.D. Holtom, C.J. Bennett, Y. Osamura, N.J. Mason, R.I. Kaiser // *The Astrophysical Journal*. – 2005. – V. 626. – P.940-953.
27. De Marcellus, P. Aldehydes and sugars from evolved precometary ice analogs: Importance of ices in astrochemical and prebiotic evolution / P. De Marcellus, C. Meinert, I. Myrgorodska, L. Nahon, T. Buhse, L.L.S. d' Hendecourt, U.J. Meierhenrich // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – V. 112. – P. 965-970.
28. Kua, J. Free energy map for the co-oligomerization of formaldehyde and ammonia / J. Kua, A.A. Rodriguez, L.A. Marucci, M.M. Galloway, D.O. De Haan // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2015. – V. 119. – P. 2122-2131.
29. Hull, W.E. Nuclear magnetic resonance proton study of the aqueous chemistry of acetaldehyde and ammonia. Formation of 2,4,6-trimethyl-hexahydro-S-triazine / W.E. Hull, B.D. Sykes, B.M. Babior // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1973. – V. 38. – P. 2931-2939.
30. Nielsen, A.T. Structure and chemistry of the aldehyde ammonias. 1-Amino-1-alkanols, 2,4,6-trialkyl-1,3,5-hexahydrotriazines, and N,N-dialkylidene-1,1-diaminoalkanes / A.T. Nielsen, R.L. Atkins, D.W. Moore, R. Scott, D. Mallory, J.M. LaBerge // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1973. – V. 38. – P. 3288-3295.
31. Vinogradoff, V. Acetaldehyde solid state reactivity at low temperature: formation of the acetaldehyde ammonia trimer / V. Vinogradoff, F. Duvernay, M. Farabet, G. Danger, P. Theulé, F. Borget, J.C. Guillemin, T. Chiavassa // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2012. – V. 116. – P. 2225-2233.
32. Lund, E.W. The Crystal Structure of Acetaldehyde-ammonia / E.W. Lund // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1958. – V. 12. – P. 1768 – 1776
33. Novak, A. Infra-red spectra of acetaldehyde-ammonia / A. Novak // *Spectrochimica Acta*. – 1960. – V. 16. – P. 1001-1009.
34. Ogata, Y. Kinetics of the condensation of acetaldehyde with ammonia / Y. Ogata, A. Kawasaki // *Tetrahedron*. – 1964. – V. 20. – P. 855-860.
35. Lewis, D.T. The kinetics of the decomposition of acetaldehyde-ammonia in aqueous acid solution and some notes on the aldines / D.T. Lewis // *Journal of the Chemical Society* – 1939. – P. 968- 972.

36. Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии: пер с нем. – М., Изд-во «Химия». – 1968. – 944 с.
37. Galloway, M.M. Secondary organic aerosol formation during evaporation of droplets containing atmospheric aldehydes, amines, and ammonium sulfate / M.M. Galloway, M.H. Powelson, N. Sedehi, S.E. Wood, K.D. Millage, J.A. Kononenko, A.D. Rynaski, D.O. De Haan // *Environmental Science & Technology*. – 2014. – V. 48. – P. 14417-14425.
38. De Haan, D.O. Secondary organic aerosol-forming reactions of glyoxal with amino acids / D.O. De Haan, A.L. Corrigan, K.W. Smith, D.R. Stroik, J.J. Turley, F.E. Lee, M.A. Tolbert, J.L. Jimenez, K.E. Cordova, G.R. Ferrell // *Environmental Science & Technology*. – 2009. – V. 43. – P. 2818-2824.
39. Shapiro, E.L. Light-absorbing secondary organic material formed by glyoxal in aqueous aerosol mimics / E.L. Shapiro, J. Szprengiel, N. Sareen, C.N. Jen, M.R. Giordano, V.F. McNeill // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2009. – V. 9. – P. 2289-2300.
40. Hawkins, L.N. Maillard chemistry in clouds and aqueous aerosol as a source of atmospheric humic-like substances / L.N. Hawkins, A.N. Lemire, M.M. Galloway, A.L. Corrigan, J.J. Turley, B.M. Espelien, D.O. De Haan // *Environmental Science & Technology*. – 2016. – V. 50. – P. 7443-7452.
41. Shi, X. A density functional theory study of aldehydes and their atmospheric products participating in nucleation / X. Shi, R. Zhang, Y. Sun, F. Xu, Q. Zhang, W. Wang // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2018. – V. 20. – P. 1005-1011.
42. Flores, J.M. Complex refractive indices in the near-ultraviolet spectral region of biogenic secondary organic aerosol aged with ammonia / J.M. Flores, R.A. Washenfelder, G. Adler, H.J. Lee, L. Segev, J. Laskin, A. Laskin, S.A. Nizkorodov, S.S. Brown, Y. Rudich // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – V. 16. – P. 10629-10642.
43. Ji, Y. Carbenium ion-mediated oligomerization of methylglyoxal for secondary organic aerosol formation / Y. Ji, Q. Shi, Y. Li, T. An, J. Zheng, J. Peng, Y. Gao, J. Chen, G. Li, Y. Wang, F. Zhang, A.L. Zhang, J. Zhao, M.J. Molina, R. Zhang // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – V. 117. – P. 13294-13299.
44. Zhang, G. High secondary formation of nitrogen-containing organics (NOCs) and its possible link to oxidized organics and ammonium / G.Zhang, X. Lian, Y. Fu, Q. Lin, L. Li, W. Song, Z. Wang, M. Tang, D. Chen, X. Bi, X. Wang, G. Sheng // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2020. – V. 20. – P. 1469-1481.
45. McNeill, V.F. Aqueous organic chemistry in the atmosphere: sources and chemical processing of organic aerosols / V.F. McNeill // *Environmental Science & Technology*. – 2015. – V. 49. – P. 1237-1244.

46. Grace, D.N. Heterocyclic product formation in aqueous brown carbon systems / D.N. Grace, J.R. Sharp, R.E. Holappa, E.N. Lugos, M.B. Sebold, D.R. Griffith, H.P. Hendrickson, M.M. Galloway // *ACS Earth and Space Chemistry*. – 2019. – V. 3. – P. 2472–2481
47. Yan, J. Review of brown carbon aerosols: Recent progress and perspectives / J. Yan, X. Wang, P. Gong, C. Wang, Z. Cong // *Science of the Total Environment*. – 2018. – V. 634. – P. 1475-1485.
48. Andreae, M.O. Black carbon or brown carbon? The nature of light-absorbing carbonaceous aerosols / M.O. Andreae, A. Gelencsér // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2006. – V. 6. – P. 3131-3148.
49. Updyke, K.M. Formation of brown carbon via reactions of ammonia with secondary organic aerosols from biogenic and anthropogenic precursors / K.M. Updyke, T.B. Nguyen, S.A. Nizkorodov // *Atmospheric Environment*. – 2012. – V. 63. – P. 22-31.
50. De Haan, D.O. Glyoxal's impact on dry ammonium salts: fast and reversible surface aerosol browning / D.O. De Haan, L.N. Hawkins, K. Jansen, H.G. Welsh, R. Pednekar, A. de Loera, N.G. Jimenez, M.A. Tolbert, M. Cazaunau, A. Gratien, A. Bergé, E. Pangui, P. Formenti, J.-F. Doussin // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2020. – V. 20. – P. 9581-9590.
51. Gustafsson, O. Brown clouds over south asia: biomass or fossil fuel combustion? / O. Gustafsson, M. Krusa, Z. Zencak, R.J. Sheesley, L. Granat, E. Engstrom, P.S. Praveen, P.S.P. Rao, C. Leck, H. Rodhe // *Science*. – 2009. – V. 323. – P. 495-498.
52. Shrivastava, M. Global long-range transport and lung cancer risk from polycyclic aromatic hydrocarbons shielded by coatings of organic aerosol / M. Shrivastava, S. Lou, A. Zelenyuk, R.C. Easter, R.A. Corley, B.D. Thrall, P.J. Rasch, J.D. Fast, S.L. Massey Simonich, H. Shen, S. Tao // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – V. 114. – P. 1246-1251.
53. Seinfeld, J. *Atmospheric Chemistry and Physics: from Air Pollution to Climate Change 2nd Edition* / J. Seinfeld, S. Pandis // John Wiley & Sons. New York, USA, 2006.
54. Galloway, M.M. Glyoxal uptake on ammonium sulphate seed aerosol: reaction products and reversibility of uptake under dark and irradiated conditions / M.M. Galloway, P.S. Chhabra, A.W.H. Chan, J.D. Surratt, R.C. Flagan, J.H. Seinfeld, F.N. Keutsch // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2009. – V. 9. – P. 3331-3345.
55. Nozière, B. Products and kinetics of the liquid-phase reaction of glyoxal catalyzed by ammonium ions (NH_4^+) / B. Nozière, P. Dziedzic, A. Córdoba // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2009. – V. 113. – P. 231-237.
56. Sedehi, N. Temperature- and pH-dependent aqueous-phase kinetics of the reactions of glyoxal and methylglyoxal with atmospheric amines and ammonium sulfate / N. Sedehi, H. Takano, V.A. Blasic, K.A. Sullivan, D.O. De Haan // *Atmospheric Environment*. – 2013. – V. 77. – P. 656-663.

57. Kampf, C.J. Identification and characterization of aging products in the glyoxal/ammonium sulfate system – implications for light-absorbing material in atmospheric aerosols / C. J. Kampf, R. Jakob, T. Hoffmann // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2012. – V. 12. – P. 6323-6333.
58. Hamilton, J.F. Online and offline mass spectrometric study of the impact of oxidation and ageing on glyoxal chemistry and uptake onto ammonium sulfate aerosols / J.F. Hamilton, M.T. Baeza-Romero, E. Finessi, A.R. Rickard, R.M. Healy, S. Peppe, T.J. Adams, M.J.S. Daniels, S.M. Ball, I.C.A. Goodall, P.S. Monks, E. Borrás, A. Muñoz // *Faraday Discussions*. – 2013. – V. 165. – P. 447-472.
59. Lee, A.K.Y. Formation of light absorbing organo-nitrogen species from evaporation of droplets containing glyoxal and ammonium sulfate / A.K.Y. Lee, R. Zhao, R. Li, J. Liggio, S.-M. Li, J.P.D. Abbatt // *Environmental Science & Technology*. – 2013. – V. 47. – P. 12819–12826.
60. Ortiz-Montalvo, D.L. Ammonium addition (and aerosol pH) has a dramatic impact on the volatility and yield of glyoxal secondary organic aerosol / D.L. Ortiz-Montalvo, S.A.K. Häkkinen, A.N. Schwier, Y.B. Lim, V.F. McNeill, B.J. Turpin // *Environmental Science & Technology*. – 2013. – V. 48. – P. 255-262.
61. Kampf, C.J. Secondary brown carbon formation via the dicarbonyl imine pathway: nitrogen heterocycle formation and synergistic effects / C.J. Kampf, A. Filippi, C. Zuth, T. Hoffmann, T. Opatz // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2016. – V. 18. – P. 18353-18364.
62. Maxut, A. Formation mechanisms and yields of small imidazoles from reactions of glyoxal with NH_4^+ in water at neutral pH / A. Maxut, B. Nozière, B. Fenet, H. Mechakra // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2015. – V. 17. – P. 20416-20424.
63. Ackendorf, J.M. pH Dependence of the imidazole-2-carboxaldehyde hydration equilibrium: implications for atmospheric light absorbance / J.M. Ackendorf, M.G. Ippolito, M.M. Galloway // *Environmental Science & Technology Letters*. – 2017. – V. 4. – P. 551-555.
64. Bhatnagar, A. A review on “imidazoles”: their chemistry and pharmacological potentials / A. Bhatnagar, P.K. Sharma, N. Kumar. // *International Journal of PharmTech Research*. – 2011. – V. 3. – P. 268-282.
65. Manocha, P. A review: imidazole synthesis and its biological activities / P. Manocha, S. Wakode, A. Kaur, K. Anand, H. Kumar // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2016. – V. 1. – P. 12-16.
66. Siwach, A. Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds / A. Siwach, P.K. Verma // *BMC Chemistry*. – 2021. – V. 15, A12.
67. Atanasova-Stamova, S. Reaction strategies for synthesis of imidazole derivatives: a review / S. Atanasova-Stamova, S. Georgieva, M. Georgieva // *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. – 2018. – V. 5. – P. 7-13.

68. Kumari, S. Imidazole and its biological activities: A review / S. Kumari, K.S. Pramod, K. Nitin // *Der Chemica sinica*. – 2010. – V. 1. – P. 36-47.
69. Olivier-Bourbigou, H. Ionic liquids and catalysis: recent progress from knowledge to applications / H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan // *Applied Catalysis A: General*. – 2010. – V. 373. – P. 1-56.
70. Пат. 2221816 РФ. Эпоксидный олигомер для связующей композиции, способ его получения и способ получения связующей композиции на его основе / Ю.Я. Мещеряков, В.И. Бухтиенко, В.Н. Плужников, В.А. Чалмаев, Ю.В. Бурочкин (ЗАО «Электроприбор»). – №2001129526; заявл. 02.11.2001. – опубл. 10.07.2003.
71. Пат. 2141990 РФ. Средство для устранения обледенения и антиобледенитель для самолетов / А. Штанковиак, К. Пелльманн, Й. Капфингер (Хехст АГ (DE)). – № 94035992; заявл. 30.09.1994. – опубл. 27.11.1999.
72. Pat. 703899 (DE). Verfahren zum Dehydrieren von Imidazolen / C. Graenacher, J. Meyer (Chem Ind Basel). – № CH703899XA; заявл. 20.06.1936. – опубл. 19.03.1941.
73. Pat. 3037028 (US). Synthesis of imidazoles / H.A. Green (Air Prod & Chem). – № 82493259; заявл. 06.07.1959. – опубл. 29.05.1962.
74. Pat. 2360175 (DE). Opt-2-substd. imidazoles prepn - by reacting aldehydes with glyoxal and ammonia / A. Frank; H. Karn; H. Spaenig (BASF AG). – № 2360175; заявл. 03.12.1973. – опубл. 05.06.1975.
75. Pat. 6177575 (US). Process for manufacture of imidazoles / A. Arduengo, F. Gentry, H. Simmons, P. Taverkere (Du Pont). – № 8919298; заявл. 12.06.1998. – опубл. 23.01.2001.
76. Pat. 1903614 (DE). Verfahren zur Herstellung von 2-Methylimidazol/ C. Ciupea, M. Vitan (Inst De Cercetari Chimico Farm). – № RO5571068; заявл. 25.01.1968. – опубл. 18.09.1969.
77. Pat. 58122 (PL). Method for the preparation of 2-methylimidazole / A. Zmójdzin, T. Grzeskowiak, J. Krzeminski, L. Gorgolewski, W. Felicja, J. Balka, A. Kaczmarek, L. Sieczka (Chemical Labor Cooperative «Synteza»). – № 117043; заявл. 24.10.1966. – опубл. 25.06.1969.
78. Pat. 101864 (PL). A method of producing 2-methylimidazole / A. Zmójdzi (Chemical Labor Cooperative «Synteza»). – № 18676772; заявл. 12.02.1972. – опубл. 28.02.1979.
79. Pat. 87102094 (CN). New method for producing alpha-methyl-imidazole / Y. Wang, Z. Zhan, D. Zhou (Changde Municipal Dongting Pharmaceutical Factory). – № 87102094; заявл. 29.09.1987. – опубл. 13.04.1988.
80. Pat. 102924381 (CN). 2-methylimidazole preparation method/ Z. Xu, Z.K. Yu, Z. Zeng (Zhouhua Zeng). – № 201110233198; заявл. 08.08.2011. – опубл. 13.02.2013.

81. Пат. 2486176 РФ. Способ получения 2-метилимидазола / В.С. Мальков, А.С. Князев, О.А. Котельников, М.В. Однокопылова (Национальный исследовательский Томский государственный университет). – № 2011146460; заявл. 17.11.2011. – опубл. 27.06.2013.

82. Pat. 104788380 (CN). Method for preparing 2-methylimidazole / J. Shen (Jiangsu Cale New Materials Co Ltd). – № 201510138056; заявл. 26.03.2015. – опубл. 22.07.2015.

83. Yaylayan, V.A., Mechanism of imidazole and oxazole formation in [13C-2]-labelled glycine and alanine model systems / V.A. Yaylayan, L.J.W. Haffeden // Food Chemistry. – 2003. – V. 81. – P. 403-409.

84. Rodriguez, A.A. Formaldehyde and acetaldehyde increase aqueous-phase production of imidazoles in methylglyoxal/amine mixtures: quantifying a secondary organic aerosol formation mechanism / A.A. Rodriguez, A. de Loera, M.H. Powelson, M.M. Galloway, D.O. De Haan // Environmental Science & Technology Letters. – 2017. – V. 4. – P. 234-239.

85. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M, Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision C.01.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2010.

86. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. Gaussian 16, Revision A.03, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.

87. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Physical Review B*. – 1988. – V. 37. – P. 785-789.
88. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // *The Journal of Chemical Physics*. – 1993. – V. 98. – P. 5648-5652.
89. Grimme, S. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S Ehrlich, H. Krieg // *The Journal of Chemical Physics*. – 2010. – V. 132. – P. 154104.
90. Amovilli, C. Self-consistent-field calculation of Pauli repulsion and dispersion contributions to the solvation free energy in the polarizable continuum model / C. Amovilli, B. Mennucci // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 1997. – V. 101. – P. 1051-1057.
91. Tanaka, R. Mechanistic studies on the reversible hydrogenation of carbon dioxide catalyzed by an Ir-PNP complex / R. Tanaka, M. Yamashita, L.W. Chung, K. Morokuma, K. Nozaki // *Organometallics*. – 2011. – V. 30. – P. 6742–6750.
92. Tamura, H. Iridium-catalyzed borylation of benzene with diboron. Theoretical elucidation of catalytic cycle including unusual iridium(v) intermediate / H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – V. 125. – P. 16114-16126.
93. Sumimoto, M. Theoretical study of trans-metalation process in palladium-catalyzed borylation of iodobenzene with diboron / M. Sumimoto, N. Iwane, T. Takahama, S. Sakaki // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126. – P. 10457-10471.
94. Sakaki, S. Theoretical study of the Cp₂Zr-catalyzed hydrosilylation of ethylene. Reaction mechanism including new σ -bond activation / S. Sakaki, T. Takayama, M. Sumimoto, M. Sugimoto // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126. – P. 3332-3348.
95. Frank, H.S. Free volume and entropy in condensed systems I. General principles. fluctuation entropy and free volume in some monatomic crystals / H.S. Frank // *The Journal of Chemical Physics*. – 1945. – V. 13. – P. 478-492.
96. Okuno, Y. Theoretical investigation of the mechanism of the Baeyer-Villiger reaction in nonpolar solvents / Y. Okuno // *Chemistry - A European Journal*. – 1997. – V. 3. – P. 212-218.
97. Mammen, M. Estimating the entropic cost of self-assembly of multiparticle hydrogen-bonded aggregates based on the cyanuric acid-melamine lattice / M. Mammen, E.I. Shakhnovich, J.M. Deutch, G.M. Whitesides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1998. – V. 63. – P. 3821-3830.
98. Martin, R.L. Hydrolysis of ferric ion in water and conformational equilibrium / R.L. Martin, P.J. Hay, L.R. Pratt // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 1998. – V. 102. – P. 3565-3573.
99. Wertz, D.H. Relationship between the gas-phase entropies of molecules and their entropies of solvation in water and 1-octanol / D.H. Wertz // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – V. 102. – P. 5316-5322.

100. Deubel, D.V. In silico evolution of substrate selectivity: comparison of organometallic ruthenium complexes with the anticancer drug cisplatin / D.V. Deubel, J.K.-C. Lau // *Chemical Communications*. – 2006. – P. 2451-2453.

101. Plata, R. E. A case study of the mechanism of alcohol-mediated Morita Baylis–Hillman reactions. The importance of experimental observations / R.E. Plata, D.A. Singleton // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – V. 137. – P. 3811-3826.

102. Tobisch, S. Organolanthanide-mediated ring-opening Ziegler polymerization (ROZP) of methylenecycloalkanes: A theoretical mechanistic investigation of alternative mechanisms for chain initiation of the samarocene-promoted ROZP of 2-phenyl-1-methylenecyclopropane / S. Tobisch // *Chemistry - A European Journal*. – 2005. – V. 11. – P. 3113-3126.

103. Ribeiro, R.F. Use of solution-phase vibrational frequencies in continuum models for the Free energy of solvation / R.F. Ribeiro, A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2011. – V. 115. – P. 14556-14562.

104. Besora, M. Calculation of reaction free energies in solution: A comparison of current approaches / M. Besora, P. Vidossich, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2018. – V. 122. – P. 1392-1399.

105. Funes-Ardoiz, I., GoodVibes version 2.0.3 [Электронный ресурс] / I. Funes-Ardoiz, R. Paton // Режим доступа: <https://github.com/bobbypaton/GoodVibes>

106. Winkelman, J.G.M. Kinetics and chemical equilibrium of the hydration of formaldehyde / J.G.M. Winkelman, O.K. Voorwinde, M. Ottens, A.A.C.M. Beenackers, L.P.B.M. Janssen // *Chemical Engineering Science*. – 2002. – V. 57. – P. 4067-4076.

107. Bell, R.P. The reversible hydration of carbonyl compounds / R.P. Bell // *Advances in Physical Organic Chemistry*. – 1966. – V. 4. – P. 1-29.

108. Kurz, J.L. Hydration of acetaldehyde. I. Equilibrium thermodynamic parameters / J.L. Kurz // *Journal of the American Chemical Society*. – 1967. – V. 89. – P. 3524-3528.

109. Axson, J.L. Gas-phase water-mediated equilibrium between methylglyoxal and its geminal diol / J.L. Axson, K. Takahashi, D.O. De Haan, V. Vaida // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – V. 107. – P. 6687-6692.

110. Guthrie, J.P. The aldol condensation of acetaldehyde: the equilibrium constant for the reaction and the rate constant for the hydroxide catalyzed retroaldol reaction / J.P. Guthrie // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1974. – V. 52. – P. 2037-2040.

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

112. Zhang, Q. Role of water molecule in the gas-phase formation process of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere: A computational study / Q. Zhang, R. Gao, F. Xu, Q. Zhou, G. Jiang, T. Wang, J. Chen, J. Hu, W. Jiang, W. Wang // *Environmental Science & Technology*. – 2014. – V. 48. – P. 5051-5057.

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

114. Haupa, K. Isomers of the acetic acid–water complex trapped in an argon matrix / K. Haupa, A. Bil, A. Barnes, Z. Mielke // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2015. – V. 119. – P. 2522-2531.

115. Koch, W. A chemist's guide to density functional theory. Second edition / W. Koch, M.C. Holthausen // Wiley-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 2002.

116. Iannone, E. Labs on chip: principles, design and technology / E. Iannone // CRC Press. Boca Raton, 2015.

117. De Haan, D.O. Secondary organic aerosol-forming reactions of glyoxal with amino acids / D.O. De Haan, A.L. Corrigan, K.W. Smith, D.R. Stroik, J.J. Turley, F.E. Lee, M.A. Tolbert, J.L. Jimenez, K.E. Cordova, G.R. Ferrell // *Environmental Science & Technology*. – 2009. – V. 43. – P. 2818-2824.

118. Zhong, J. Tuning the stereoselectivity and solvation selectivity at interfacial and bulk environments by changing solvent polarity: Isomerization of glyoxal in different solvent environments / J. Zhong, M.A. Carignano, S. Kais, X.C. Zeng, J.S. Francisco, I. Gladich // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140. – P. 5535-5543.

119. Тугульдурова, В.П. Идентификация интермедиатов и продуктов реакции 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата с глиоксалем в водной среде методом ЯМР-спектроскопии / В.П. Тугульдурова, О.А. Котельников, Р.С. Челтыгмашева, А.В. Котов, А.В. Фатеев, А.А. Бакибаев, О.В. Водянкина // *Журнал Структурной Химии*. – 2020. – Т.61. – С. 239-245.

120. Coggins, A.J. Prebiotic synthesis of phosphoenol pyruvate by α -phosphorylation-controlled triose glycolysis / A.J. Coggins, M.W. Powner // *Nature Chemistry*. – 2016. – V. 9. – P. 310-317.

121. Salomaa, P. The kinetics of the Cannizzaro reaction of glyoxal / P. Salomaa // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1956. – V. 10. – P. 311-319.

122. Fratzke, A.R. Kinetic analysis of the disproportionation of aqueous glyoxal / A.R. Fratzke, P.J. Reilly // *International Journal of Chemical Kinetics*. – 1986. – V. 18. – P. 757-773.

123. Glyoxal (40 % solution in water) for synthesis [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/ru/product/mm/820610>

124. Marin, G.B. Kinetics of chemical reactions: decoding complexity / G.B. Marin, G.S. Yablonsky // Wiley-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 2011.

125. Yadav, G. Synthesis of glyoxalic acid from glyoxal / G. Yadav, V. Gupta // Process Biochemistry. – 2000. – V. 36. – P. 73-78.

126. Пат. 2057125 РФ. Способ выделения и очистки 2-метилимидазола / Г.Н. Полозенко, В.А. Шишкин, В.П. Решетников, О.Б. Важдаева, П.И. Федотов, Н.И. Бахраков (Государственное предприятие «Завод им.Я.М.Свердлова»). – № 9393004050; заявл. 28.01.1993. – опубл. 27.03.1996.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А Электронные энергии структур механизма
реакции ацетальдегида и аммиака в растворе**

Таблица А1 – Электронные энергии структур в растворе и положение на ППЭ всех структур предлагаемого механизма образования 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротриазина тригидрата (раздел 3.1)

Структура	$E_{\text{структуры}}$, а.е.	$E_{\text{структуры}}$, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
H ₂ O	-76,456294	-47977,1	0,0
CH ₃ CHO	-153,875534	-96558,4	0,0
NH ₃	-56,578592	-35503,6	0,0
1	-210,469677	-132071,7	-9,8
2	-364,362868	-228641,2	-20,8
3	-518,23539	-325197,6	-18,9
4	-133,993892	-84082,4	+2,5
5	-287,886654	-180651,6	-8,3
6	-190,590131	-119597,1	-8,6
7	-344,474390	-216161,0	-14,1
8	-498,363642	-312727,9	-22,7
9	-652,235627	-409284,1	-20,5
10	-421,903291	-264748,3	-20,1
11	-268,006200	-168176,4	-6,6
12	-421,891605	-264741,0	-12,8
13	-575,766109	-361298,7	-12,2
14	-324,601258	-203690,4	-16,9
15	-478,483349	-300252,8	-21,1
16	-402,027653	-252276,2	-21,4
17	-345,422334	-216755,8	-4,7
18	-402,014465	-252267,9	-13,2
16 • 3H ₂ O	-631,447656	-396239,4	-53,5
8 • 3H ₂ O	-727,767551	-456681,0	-44,7
10 • 3H ₂ O	-651,317886	-408708,2	-48,8
15 • 3H ₂ O	-707,893217	-444209,7	-46,8
19	-632,37476	-396821,2	-31,1
20	-806,104212	-505838,1	-16,1
19 • 3H ₂ O	-861,778668	-540774,3	-53,0

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б Свободные энергии Гиббса структур механизма
реакции глиоксаля и аммиака в растворе**

Таблица Б1 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур предполагаемого механизма взаимодействия глиоксаля и аммиака (раздел 3.2)

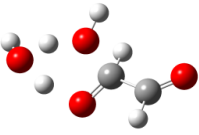
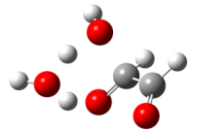
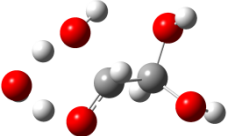
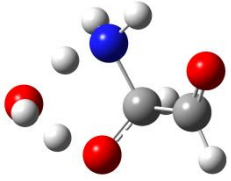
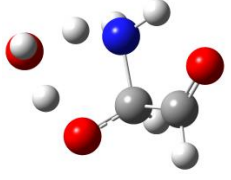
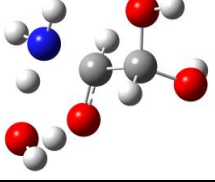
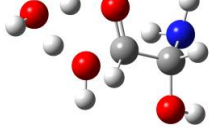
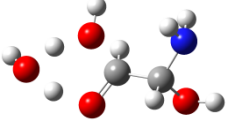
Структура	Обозначение	G, а.у.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-глиоксаль (транс-ГО)	НОС-СОН _t	-227,879412	-142996,5	0,0
Вода	H ₂ O	-76,448667	-47972,3	0,0
Аммиак	NH ₃	-56,563306	-35494,0	0,0
Ион гидроксония	H ₃ O ⁺	-76,830949	-48212,2	0,0
Муравьиная кислота	HCOOH	-189,814648	-119110,5	0,0
цис-глиоксаль (цис-ГО)	НОС-СОН _c	-227,875282	-142993,9	2,6
аминогидроксиацетальдегид из транс-ГО	B _t _ОНС-СНОНН ₂	-284,442632	-178490,5	-5,7
аминогидроксиацетальдегид из цис-ГО	B _c _ОНС-СНОНН ₂	-284,440698	-178489,2	-4,5
Иминоацетальдегид из цис-ГО	C _c _ОНС-СННН	-207,993268	-130517,8	0,5
Иминоацетальдегид из транс-ГО	C _t _ОНС-СННН	-207,991031	-130516,3	1,9
Имино-аминоэтанол из цис-ГО	E _c _NH ₂ НОНС-СННН	-264,549056	-166007,0	-0,6
Имино-аминоэтанол из транс-ГО	E _t _NH ₂ НОНС-СННН	-264,545815	-166005,0	1,4
Дииминоэтан из цис-ГО	F _c _HNНС-СННН	-188,099923	-118034,5	5,5
Дииминоэтан из транс-ГО	F _t _HNНС-СННН	-188,102608	-118036,2	3,8
Диаминоэтандиол из цис-ГО	D _c _NH ₂ НОНС-СНОНН ₂	-341,006158	-213984,6	-11,7
Диаминоэтандиол из транс-ГО	D _t _NH ₂ НОНС-СНОНН ₂	-340,998213	-213979,6	-6,7
Моногидрат глиоксаля	Моногидрат	-304,326221	-190967,6	-4,6
Дигидрат глиоксаля	Дигидрат	-380,773717	-238939,1	-9,7
Аминоэтантриол	НОНОНС-СНОНН ₂	-360,887994	-226460,6	-9,5
Иминоэтандиол	НОНОНС-СННН	-284,434161	-178485,1	-0,4
HNНС-СНН-НОНС-СНОНОН	1a	-492,426490	-309002,3	-5,1
HNНС-СНН-НОНС-СНОНОН ⁺	2a	-416,424828	-261310,5	-40,0
Имидазол	I	-226,242461	-141969,3	-43,3
Гидратированный N-глиоксаль замещенный имидазол (Hydrated N-glyoxal substituted imidazole)	HGI	-530,566856	-332935,7	-52,6

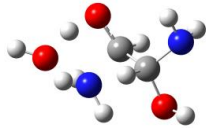
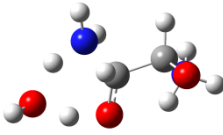
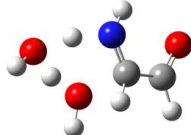

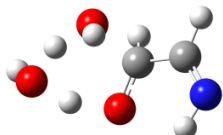
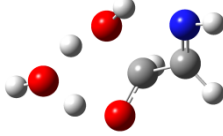

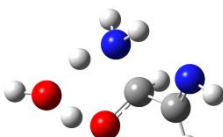
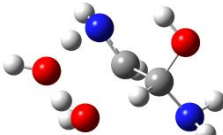
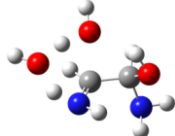
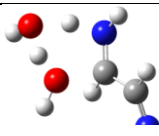
Гидратированный имидазол-2-карбоксальдегид (Hydrated imidazole-2-carboxaldehyde)	HC	-416,031375	-261063,6	-33,0
1H-имидазол-2-карбоксальдегид (1H-imidazole-2-carboxaldehyde)	IC	-339,598852	-213101,5	-37,3
	OHC-CN-НОНС-СНОНОН	-512,317789	-321484,3	-8,9
	OHC-CN-НОНС-СНОНОН ⁺	-436,268308	-273762,5	-13,7
1,3-оксазол	оксазол	-246,107829	-154435,0	-30,8
	HNHC-CHN-СНОН-(СNHСHСН)	-527,685716	-331127,8	-29,4
	HNHC-CHN-СНОН-(СNHСHСН) ⁺	-451,677312	-283431,8	-60,0
2,2'-бисимидазол	BI	-451,300663	-283195,5	-63,5
N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2-карбоксальдегид (N-glyoxal substituted hydrated 1H-imidazole-2-carbaldehyde)	GHIC	-643,908021	-404058,4	-37,0
Гидратированный N-глиоксаль замещенный гидратированный 1H-имидазол-2-карбоксальдегид Hydrated N-glyoxal substituted hydrated 1H-imidazole-2-carbaldehyde	HGHIC	-720,355833	-452030,1	-42,3
N-глиоксаль замещенный 2,2'- бисимидазол (N-glyoxal substituted 2,2'- bisimidazole)	GBI	-679,178542	-426191,0	-68,3
Гидратированный глиоксаль димер замещенный имидазол (Hydrated glyoxal dimer substituted imidazole)	HGGI	-758,443813	-475930,7	-62,7
2-(2-амино-1,2-дигидроксиэтиламино)этан-1,1,2-триол	1b/1c	-645,328713	-404949,9	-19,8
2-(дигидроксиметил)имидазолидин-4,5-диол	2b/2c	-568,886083	-356981,4	-17,8
2-(дигидроксиметил)5-гидрокси-2,5-дигидро-1H-	3b/3c	-492,43784	-309009,4	-12,3

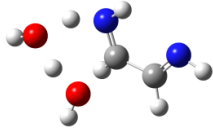
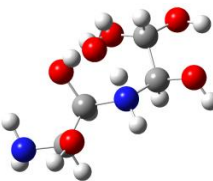
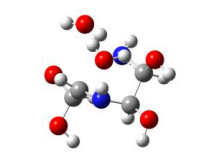
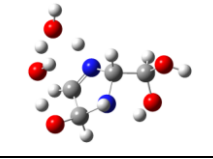
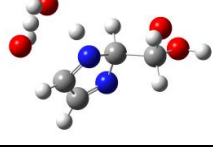
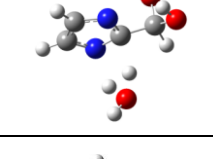
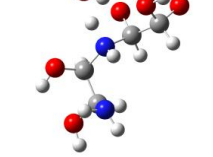
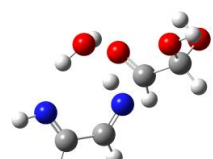
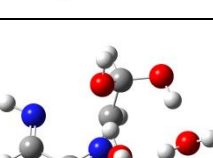
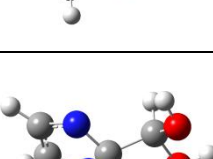
имидазол				
(2H-имидазол-2-ил) метандиол	4b/4c	-416,000138	-261044,0	-13,4
1-амино-2-(гидрокси(1H- имидазол-2-ил) метиламино) этан-1,2- диол		-680,590081	-427076,7	-45,4
2-(1H-имидазол-2-ил) имидазолидин-4,5-диол		-604,14399	-379106,1	-41,2
2-(1H-имидазол-2-ил) - 2,5-дигидро-1H-имидазол- 5-ол		-527,69788	-331135,4	-37,0
	PreBI	-451,257169	-283168,2	-36,2

**ПРИЛОЖЕНИЕ В Переходные состояния механизма реакции
глиоксала и аммиака в растворе**

Таблица В1 – Переходные состояния (ПС) с участием одной молекулы воды, их свободные энергии Гиббса и барьеры стадий предполагаемого механизма взаимодействия глиоксала с аммиаком (раздел 3.2)

Реагенты, ПС, продукты	Вид ПС	G, а.е.	G, ккал/моль	ΔG^\ddagger , ккал/моль
транс-глиоксаль Моногидрат Glyoxal_Trans_H ₂ O_TS вода		-227,879412 -304,326221 -380,741682 -76,448667	-142996,5 -190967,6 -238919,0 -47972,3	14,5
цис-глиоксаль Моногидрат Glyoxal_Cis_H ₂ O_TS вода		-227,875282 -304,326221 -380,739752 -76,448667	-142993,9 -190967,6 -238917,8 -47972,3	13,1
моногидрат дигидрат MONOHYDRATE_H ₂ O_TS вода		-304,326221 -380,773717 -457,18861 -76,448667	-190967,6 -238939,1 -286890,2 -47972,3	14,4
транс-глиоксаль Bt_ОНС-СНОНН ₂ GLYOXAL_TRANS_NH ₃ _TS аммиак вода		-227,879412 -284,442632 -360,871546 -56,563306 -76,448667	-142996,5 -178490,5 -226450,3 -35494,0 -47972,3	4,9
цис-глиоксаль Bc_ОНС-СНОНН ₂ GLYOXAL_CIS_NH ₃ _TS аммиак вода		-227,875282 -284,440698 -360,871544 -56,563306 -76,448667	-142993,9 -178489,2 -226450,3 -35494,0 -47972,3	2,4
моногидрат НОНОНС-СНОНН ₂ MONOHYDRATE_NH ₃ _TS аммиак вода		-304,326221 -360,887994 -437,329851 -56,563306 -76,448667	-190967,6 -226460,6 -274428,6 -35494,0 -47972,3	-2,3
Bt_ОНС-СНОНН ₂ НОНОНС-СНОНН ₂ Bt_H ₂ O_TS вода		-284,442632 -360,887994 -437,303735 -76,448667	-178490,5 -226460,6 -274412,2 -47972,3	15,2
Bc_ОНС-СНОНН ₂ НОНОНС-СНОНН ₂ Bc_H ₂ O_TS вода		-284,440698 -360,887994 -437,299312 -76,448667	-178489,2 -226460,6 -274409,5 -47972,3	16,8

Bt_OHC-CHOHNH ₂		-284,442632	-178490,5	
Dt_NH ₂ HOHC-CHOHNH ₂		-340,998213	-213979,6	
Bt_NH ₃ _TS		-417,431199	-261942,0	7,2
аммиак		-56,563306	-35494,0	
вода		-76,448667	-47972,3	
Bc_OHC-CHOHNH ₂		-284,440698	-178489,2	
Dc_NH ₂ HOHC-CHOHNH ₂		-341,006158	-213984,6	
Bc_NH ₃ _TS		-417,429137	-261940,7	7,3
аммиак		-56,563306	-35494,0	
вода		-76,448667	-47972,3	
Bt_OHC-CHOHNH ₂		-284,442632	-178490,5	
Ct_OHC-CHNH		-207,991031	-130516,3	
Bt__H ₂ O_TS		-360,847536	-226435,3	20,0
вода		-76,448667	-47972,3	
Bc_OHC-CHOHNH ₂		-284,440698	-178489,2	
Cc_OHC-CHNH		-207,993268	-130517,8	
Bc__H ₂ O_TS		-360,846324	-226434,5	19,5
вода		-76,448667	-47972,3	
Ct_OHC-CHNH		-207,991031	-130516,3	
HOHOHC-CHNH		-284,434161	-178485,1	
Ct_H ₂ O_TS		-360,851222	-226437,6	12,3
вода		-76,448667	-47972,3	
Cc_OHC-CHNH		-207,993268	-130517,8	
HOHOHC-CHNH		-284,434161	-178485,1	
Cc_H ₂ O_TS		-360,851614	-226437,8	12,1
вода		-76,448667	-47972,3	
Ct_OHC-CHNH		-207,991031	-130516,3	
Et_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,545815	-166005,0	
Ct_NH ₃ _TS		-340,97765	-213966,7	8,4
аммиак		-56,563306	-35494,0	
вода		-76,448667	-47972,3	
Cc_OHC-CHNH		-207,993268	-130517,8	
Ec_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,549056	-166007,0	
Cc_NH ₃ _TS		-340,97819	-213967,1	9,5
аммиак		-56,563306	-35494,0	
вода		-76,448667	-47972,3	
Dt_NH ₂ HOHC-CHOHNH ₂		-340,998213	-213979,6	
Et_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,545815	-166005,0	
Dt__H ₂ O_TS		-417,402519	-261924,0	20,3
вода		-76,448667	-47972,3	
Dc_NH ₂ HOHC-CHOHNH ₂		-341,006158	-213984,6	
Ec_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,549056	-166007,0	
Dc__H ₂ O_TS		-417,413233	-261930,8	18,6
вода		-76,448667	-47972,3	
Et_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,545815	-166005,0	
Ft_HNHС-CHNH		-188,102608	-118036,2	
Et__H ₂ O_TS		-340,956089	-213953,2	16,6

вода		-76,448667	-47972,3	
Ec_NH ₂ HOHC-CHNH		-264,549056	-166007,0	
Fc_HNHC-CHNH		-188,099923	-118034,5	
Ec___H ₂ O_TS		-340,956583	-213953,5	18,3
вода		-76,448667	-47972,3	
Bc_OHC-CHOHNH ₂		-284,440698	-178489,2	
HOHOHC-CHOHNH ₂		-360,887994	-226460,6	
Bc_1c_TS		-721,756371	-452909,0	5,7
1c		-645,328713	-404949,9	
вода		-76,448667	-47972,3	
1c		-645,328713	-404949,9	
2c		-568,886083	-356981,4	
1c_2c_TS		-721,714902	-452883,0	31,7
вода		-76,448667	-47972,3	
2c		-568,886083	-356981,4	
3c		-492,43784	-309009,4	
2c_3c_TS		-645,285395	-404922,7	23,5
вода		-76,448667	-47972,3	
3c		-492,43784	-309009,4	
4c		-416,000138	-261044,0	
3c_4c_TS		-568,849566	-356958,5	15,7
вода		-76,448667	-47972,3	
4c		-416,000138	-261044,0	
НІС		-416,031375	-261063,6	
4c_HIC_TS		-492,399702	-308985,5	23,3
вода		-76,448667	-47972,3	
4c		-416,000138	-261044,0	
Dc_OHC-CHOHNH ₂		-341,006158	-213984,6	
моногидрат		-304,326221	-190967,6	
Dc_1b_TS		-721,761598	-452912,3	4,7
1b		-645,328713	-404949,9	
вода		-76,448667	-47972,3	
Fc_HNHC-CHNH		-188,099923	-118034,5	
моногидрат		-304,326221	-190967,6	
1a		-492,426490	-309002,3	
Fc_1a_TS		-568,838934	-356951,8	15,0
вода		-76,448667	-47972,3	
1a		-492,426490	-309002,3	
2a		-416,424828	-261310,5	
H ₃ O ⁺		-76,830949	-48212,2	
1a_2a_TS		-569,287123	-357233,1	-26,1
вода		-76,448667	-47972,3	
2a		-416,424828	-261310,5	
НІС		-416,031375	-261063,6	
H ₃ O ⁺		-76,830949	-48212,2	
2a_HIC_TS		-492,844235	-309264,4	10,9
вода		-76,448667	-47972,3	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г Схемы образования 2-метилимидазола

Схема А

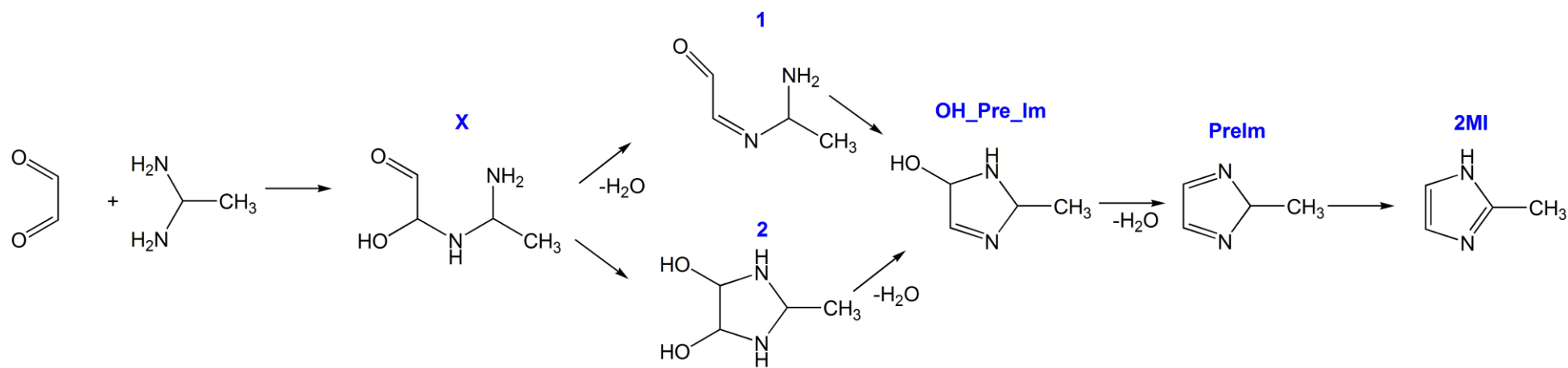
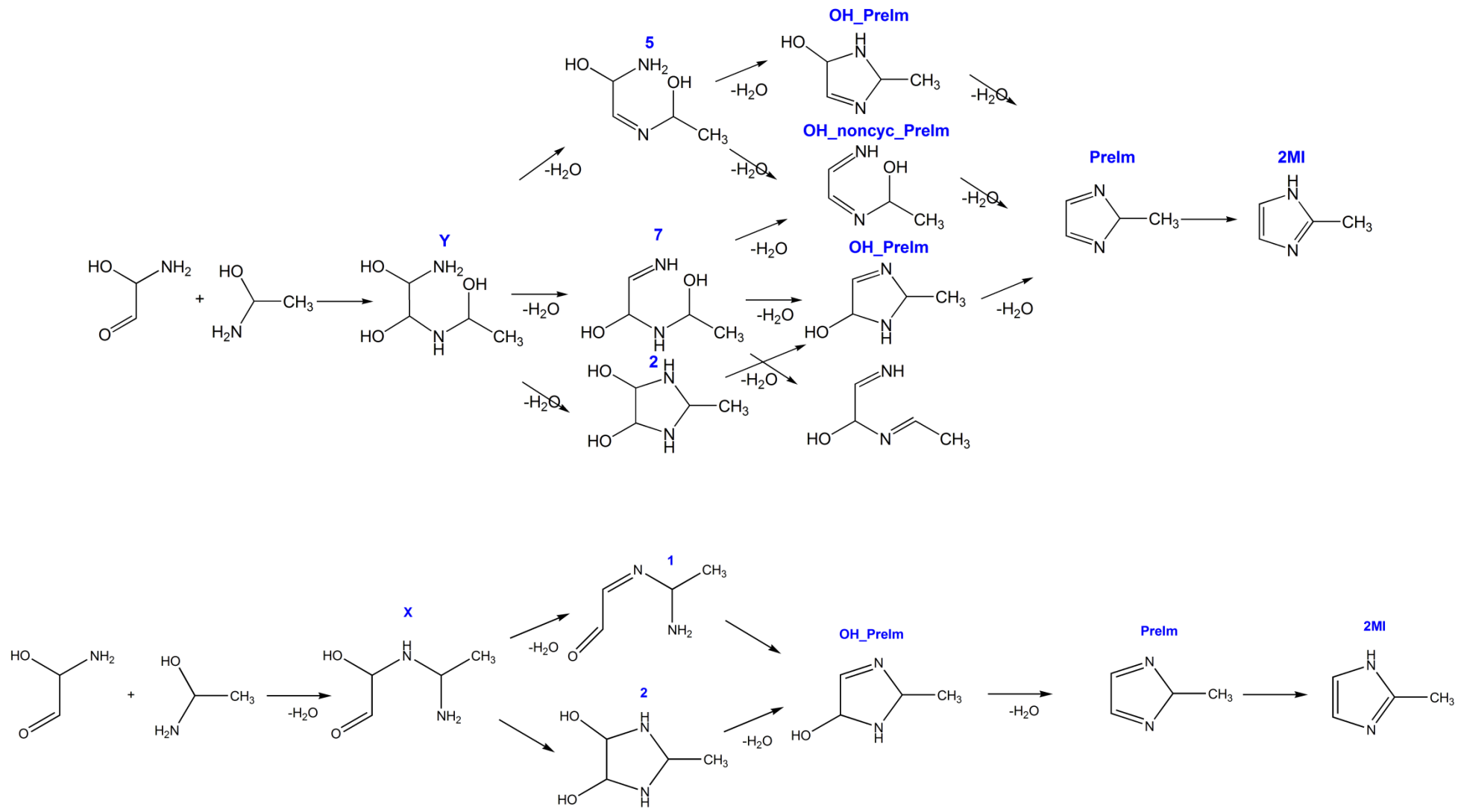
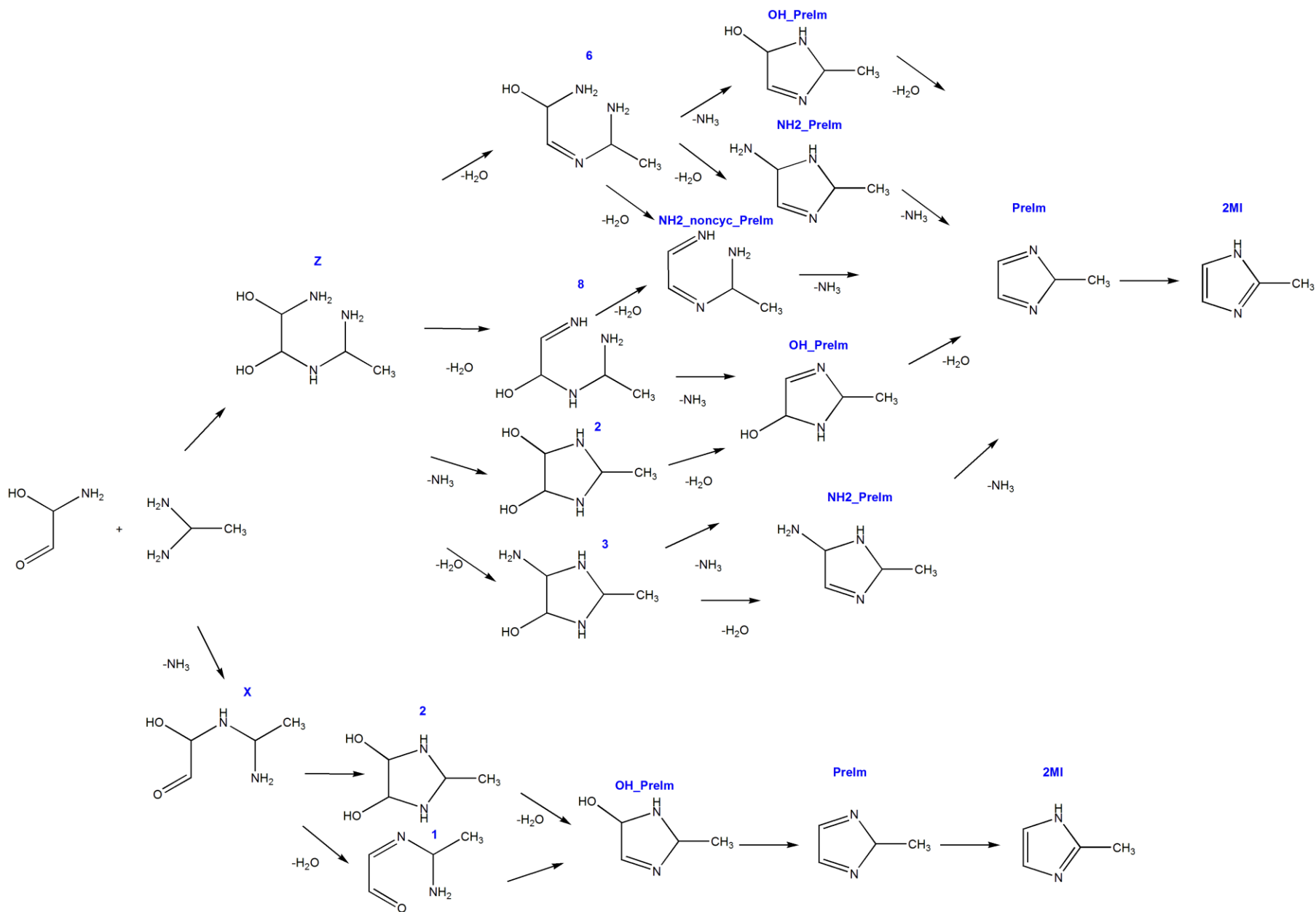


Схема В





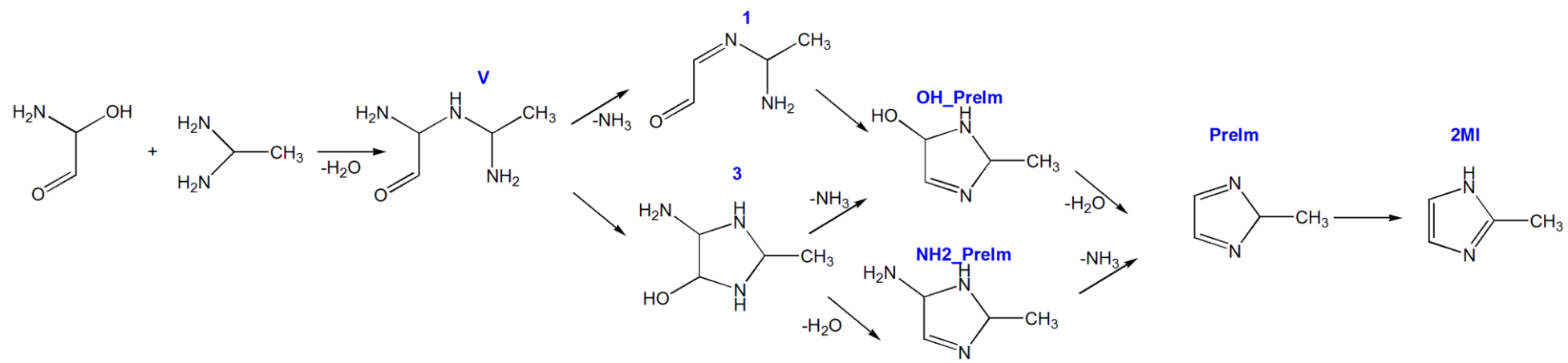
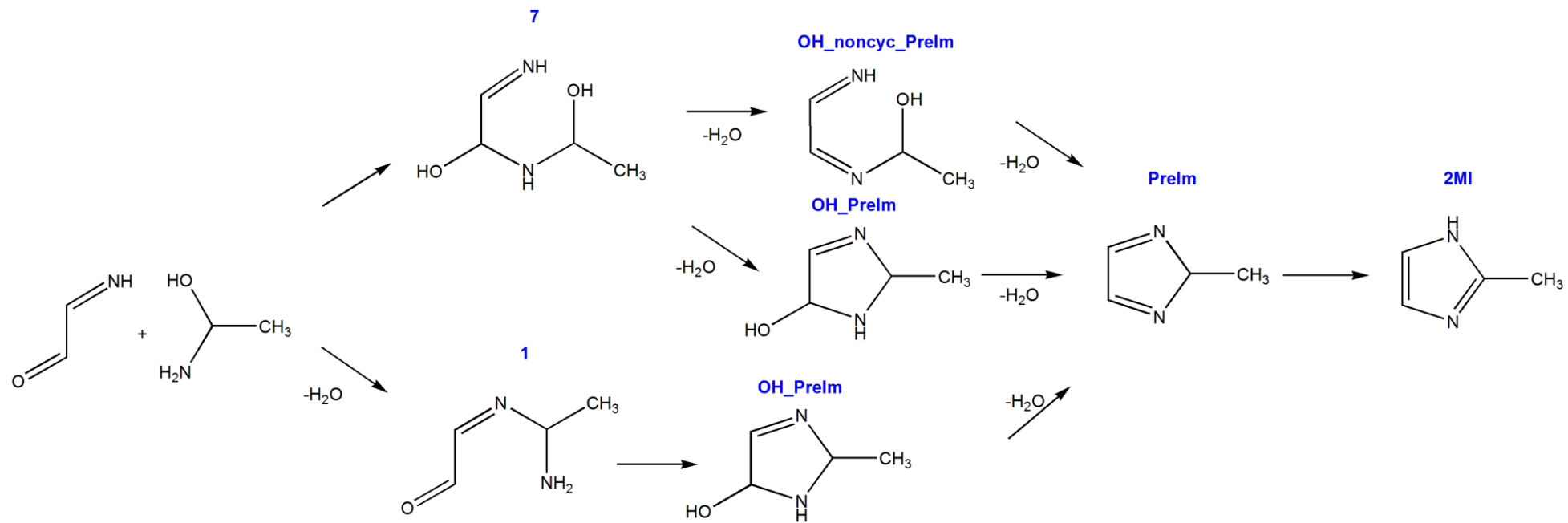


Схема С



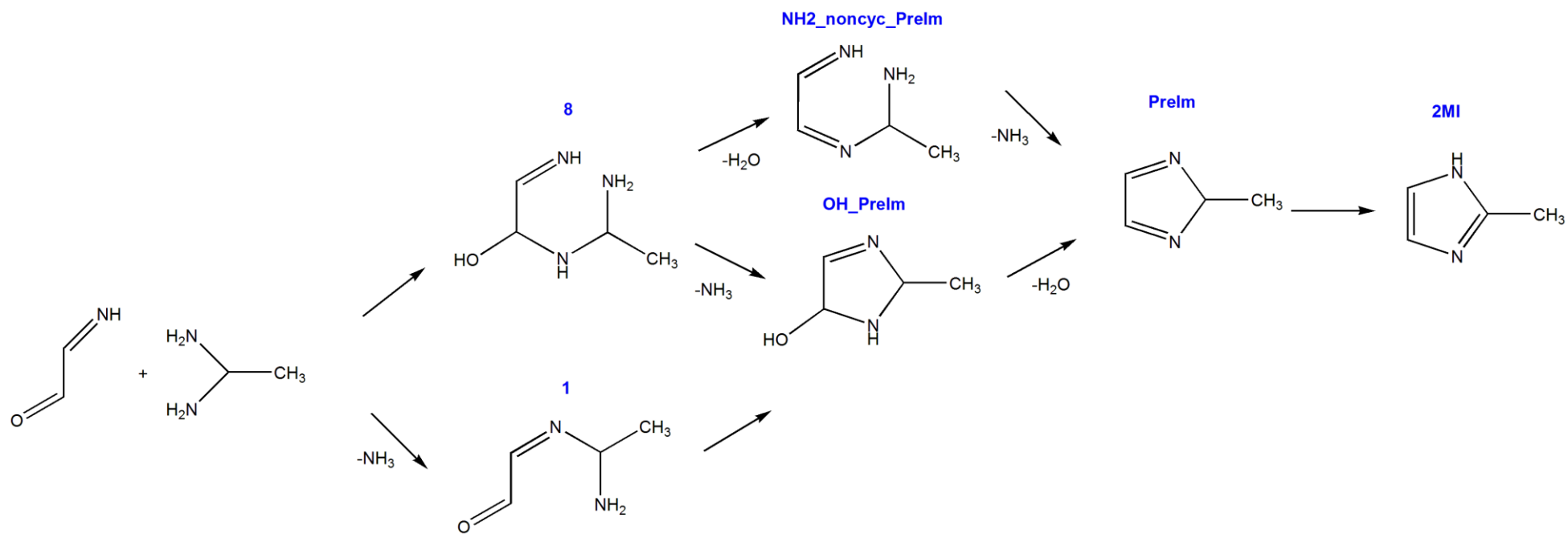
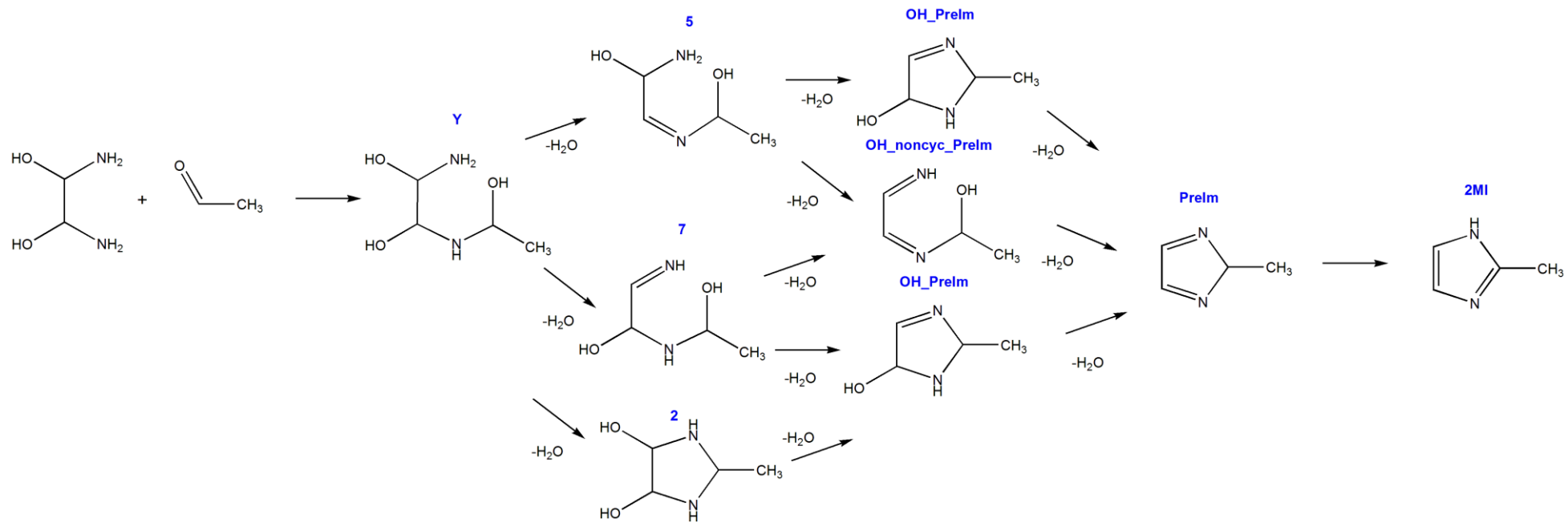
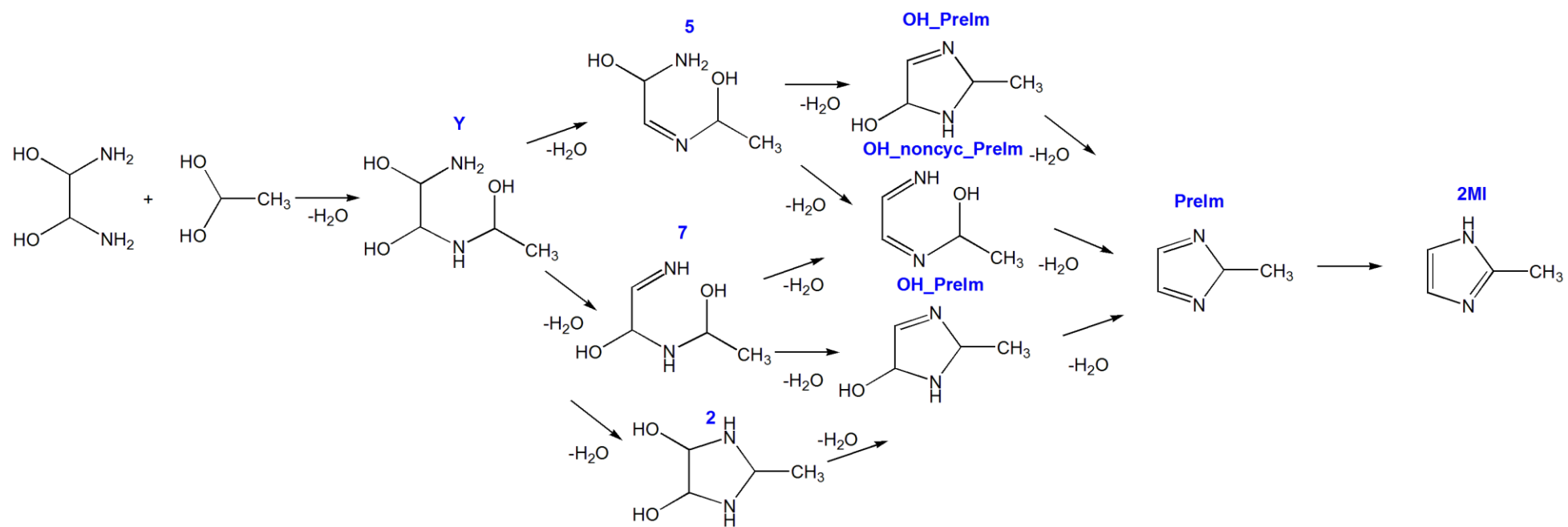
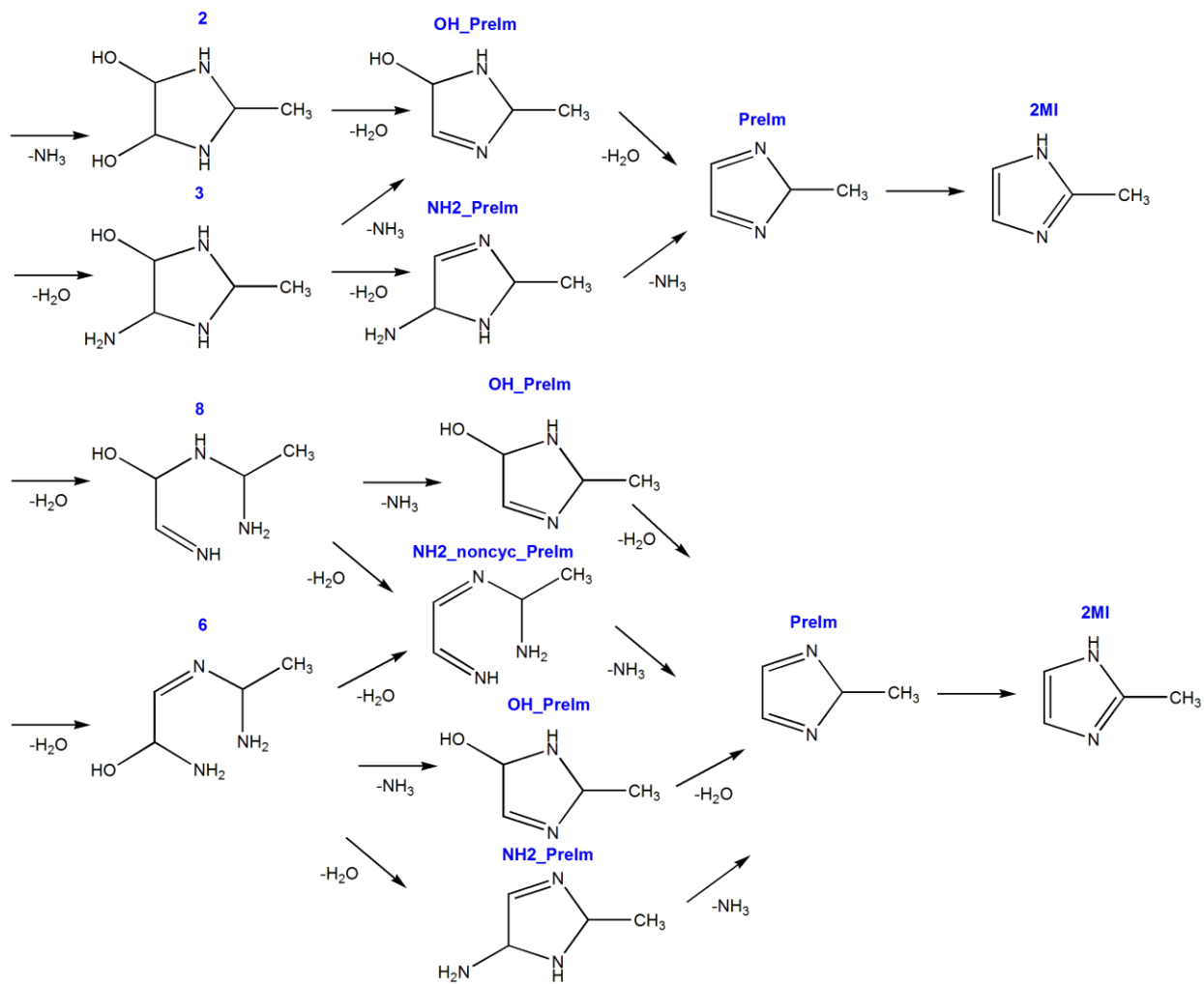
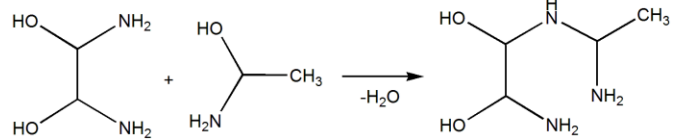
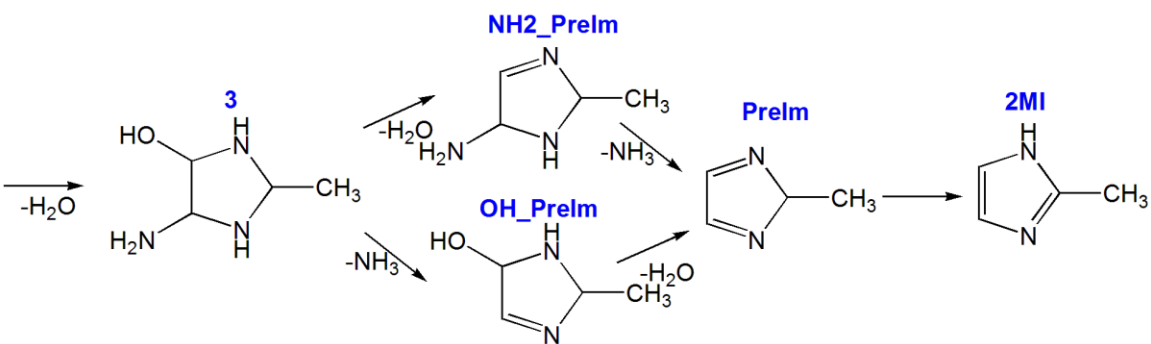
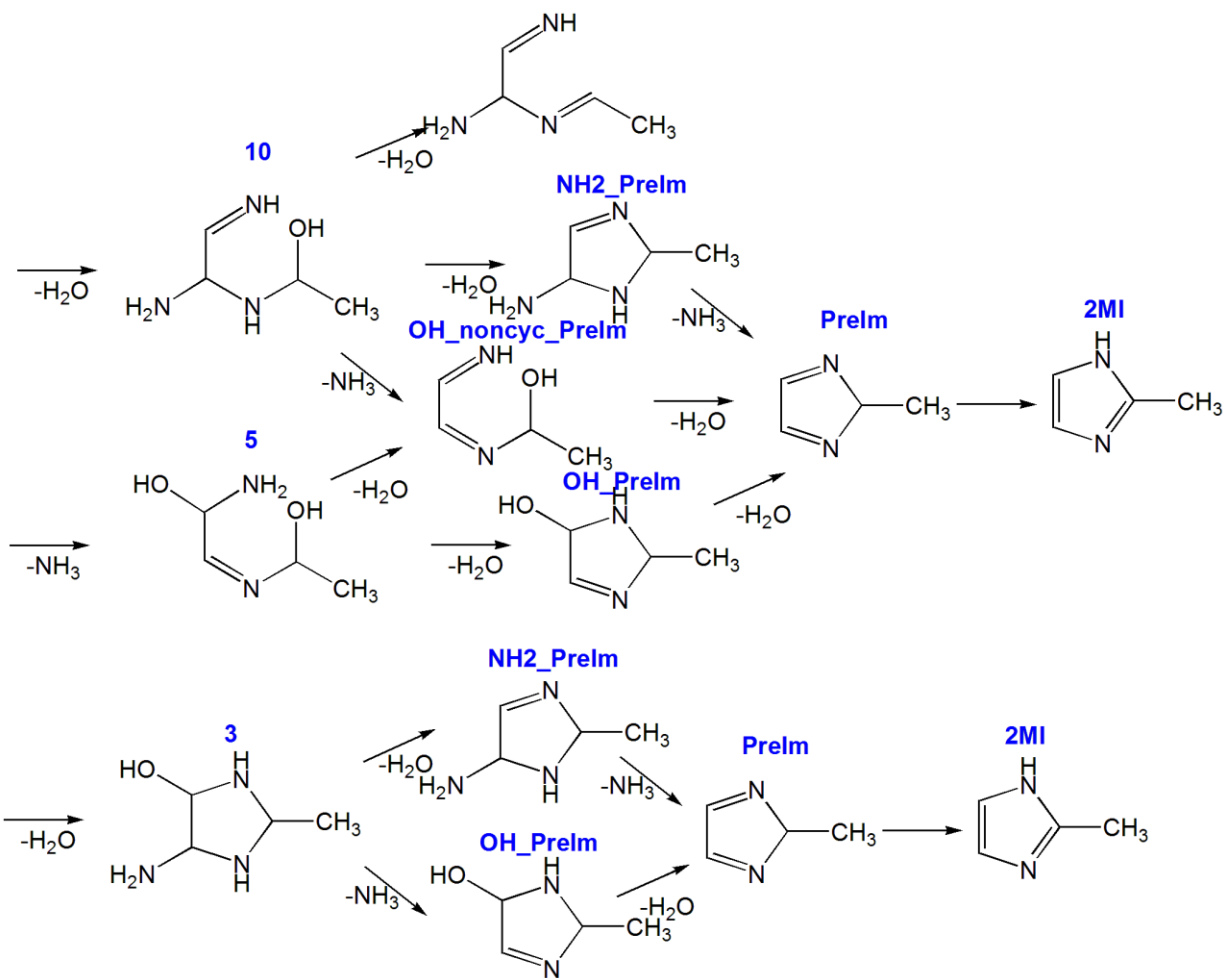
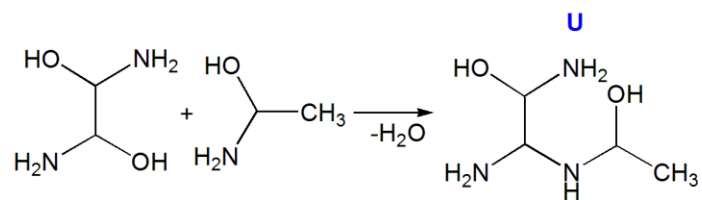


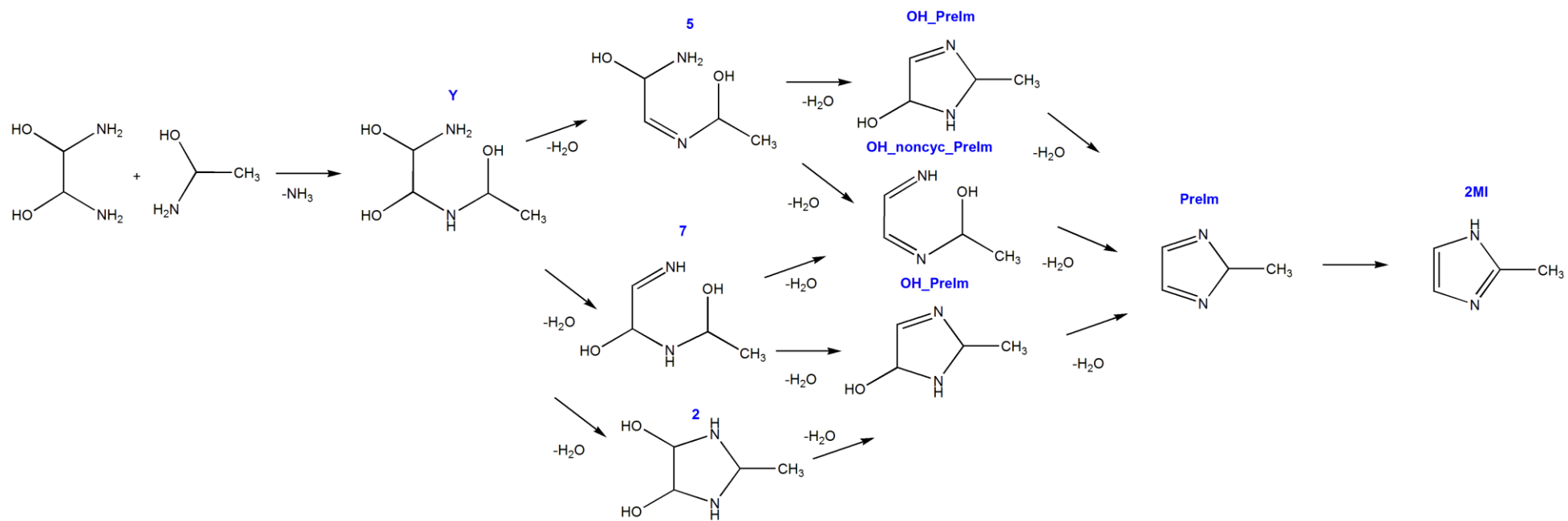
Схема D

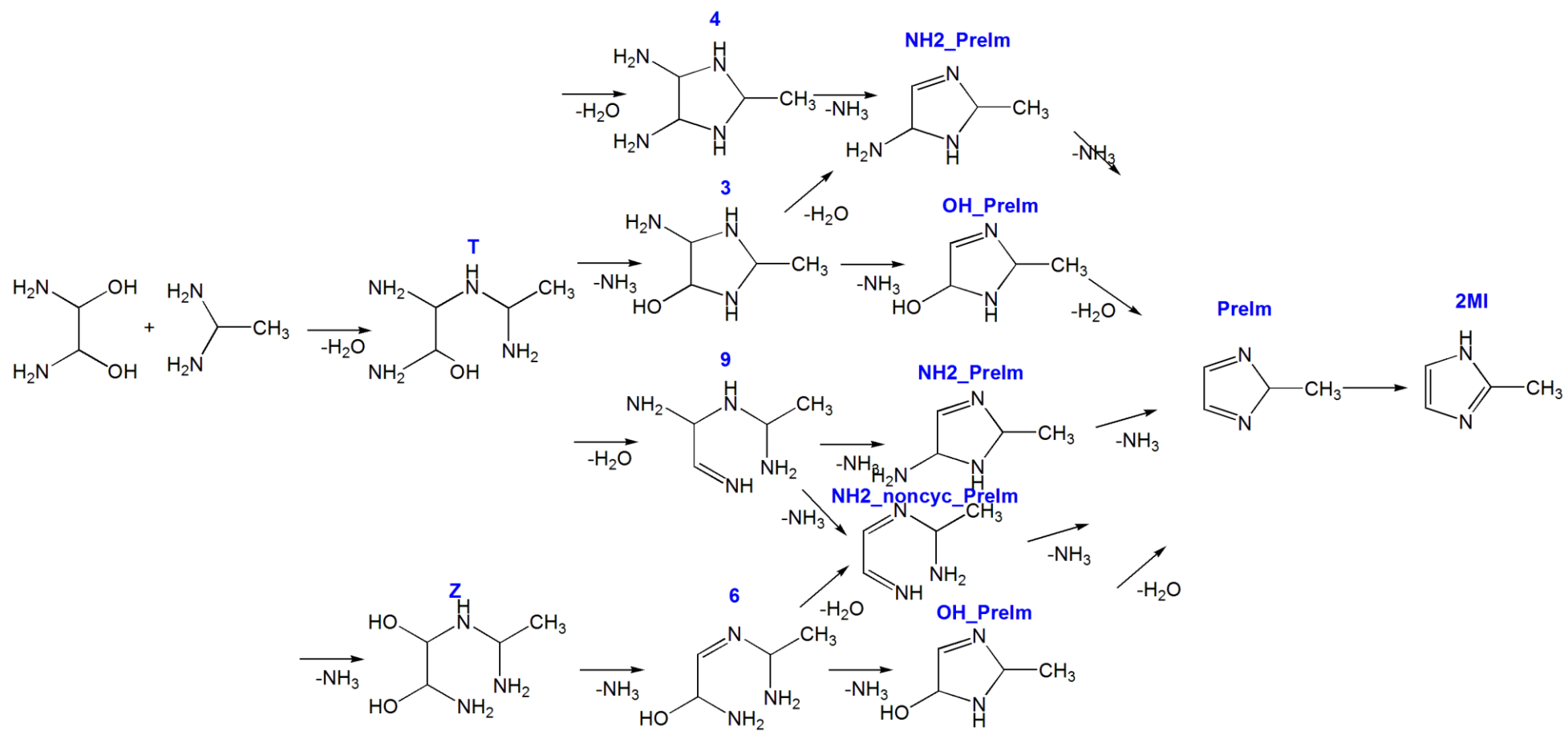












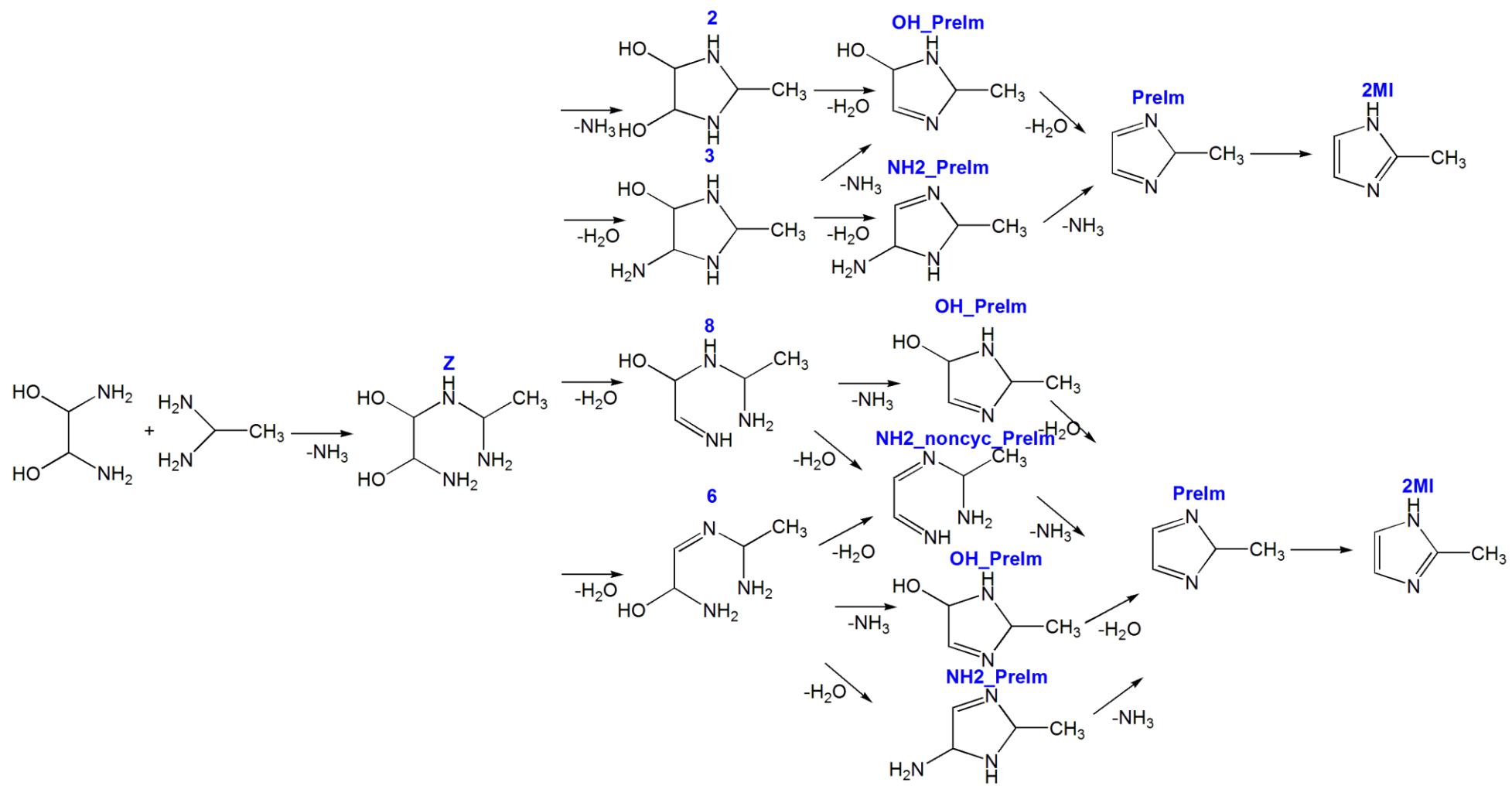
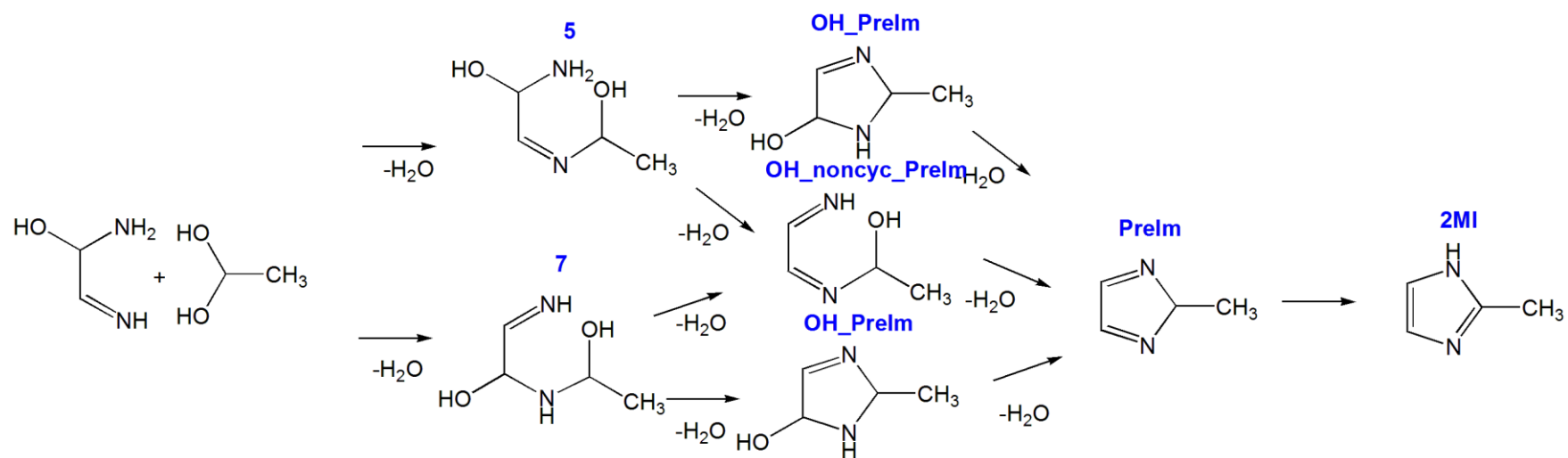
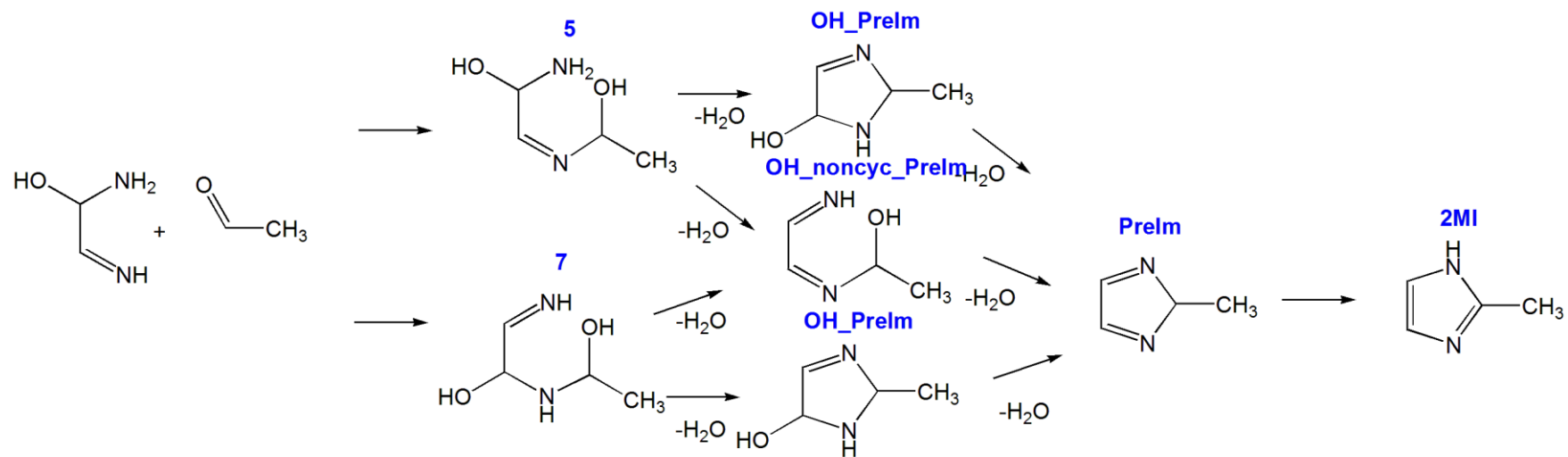
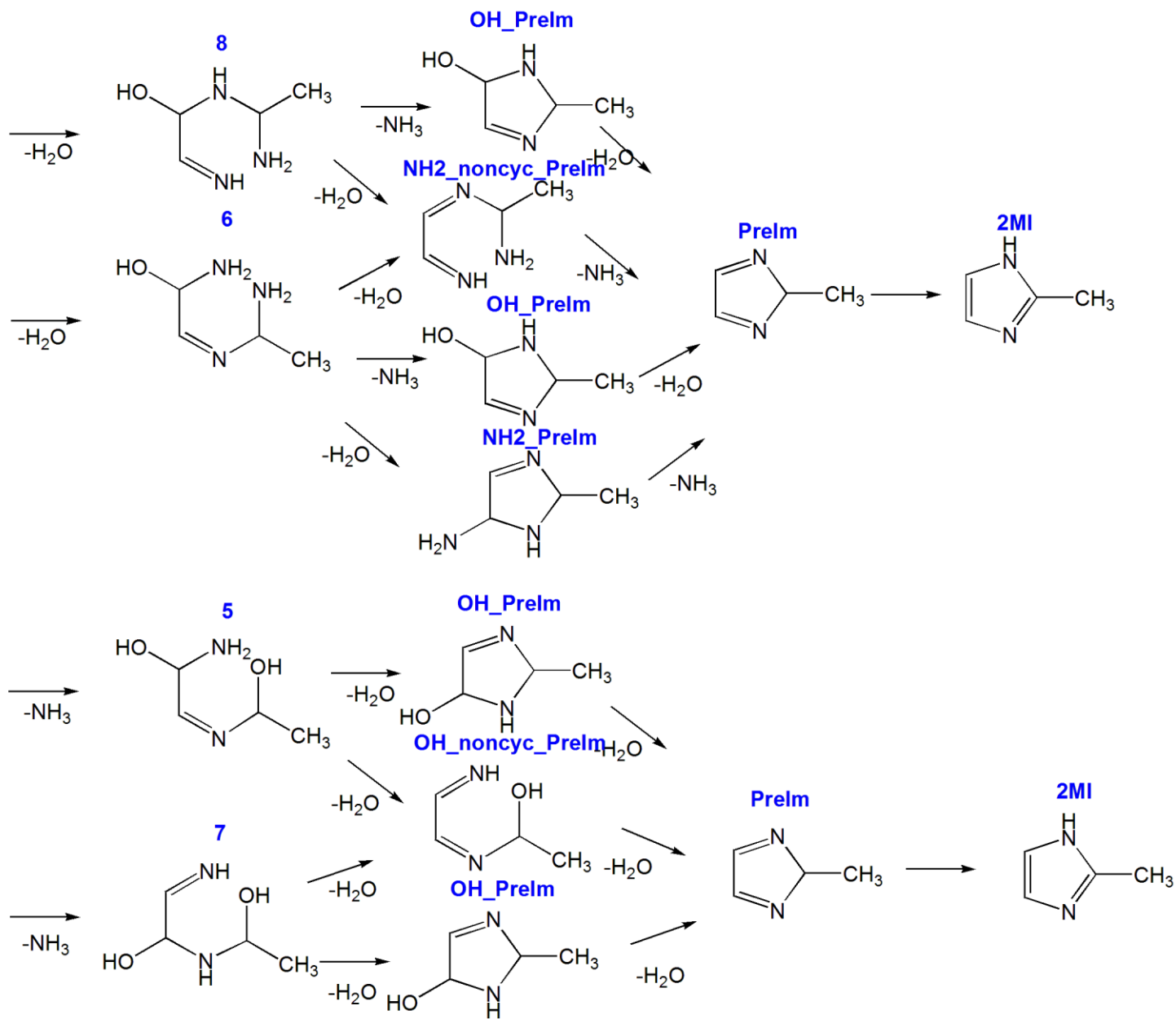
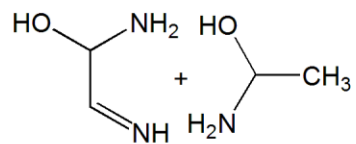


Схема E





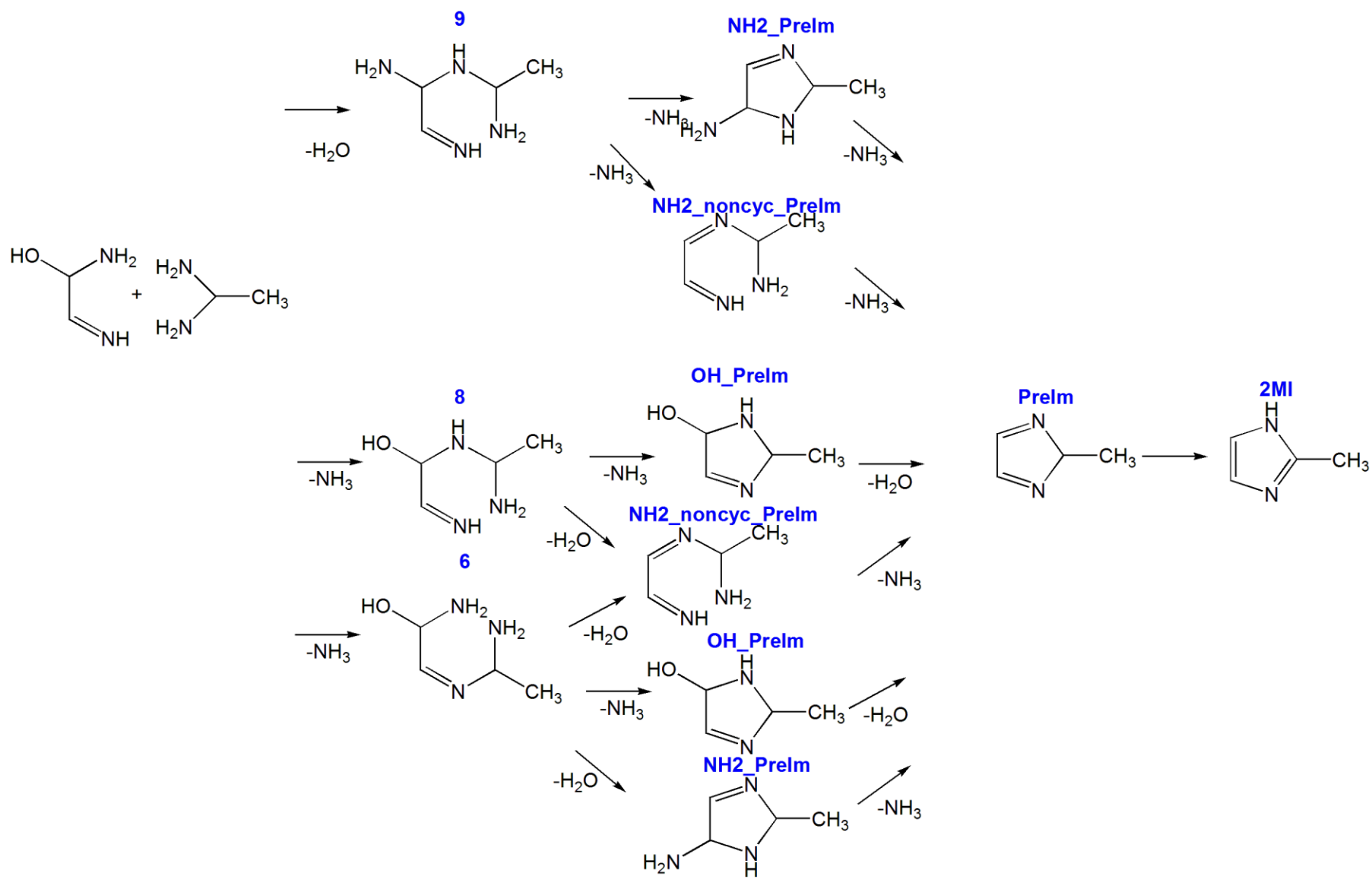
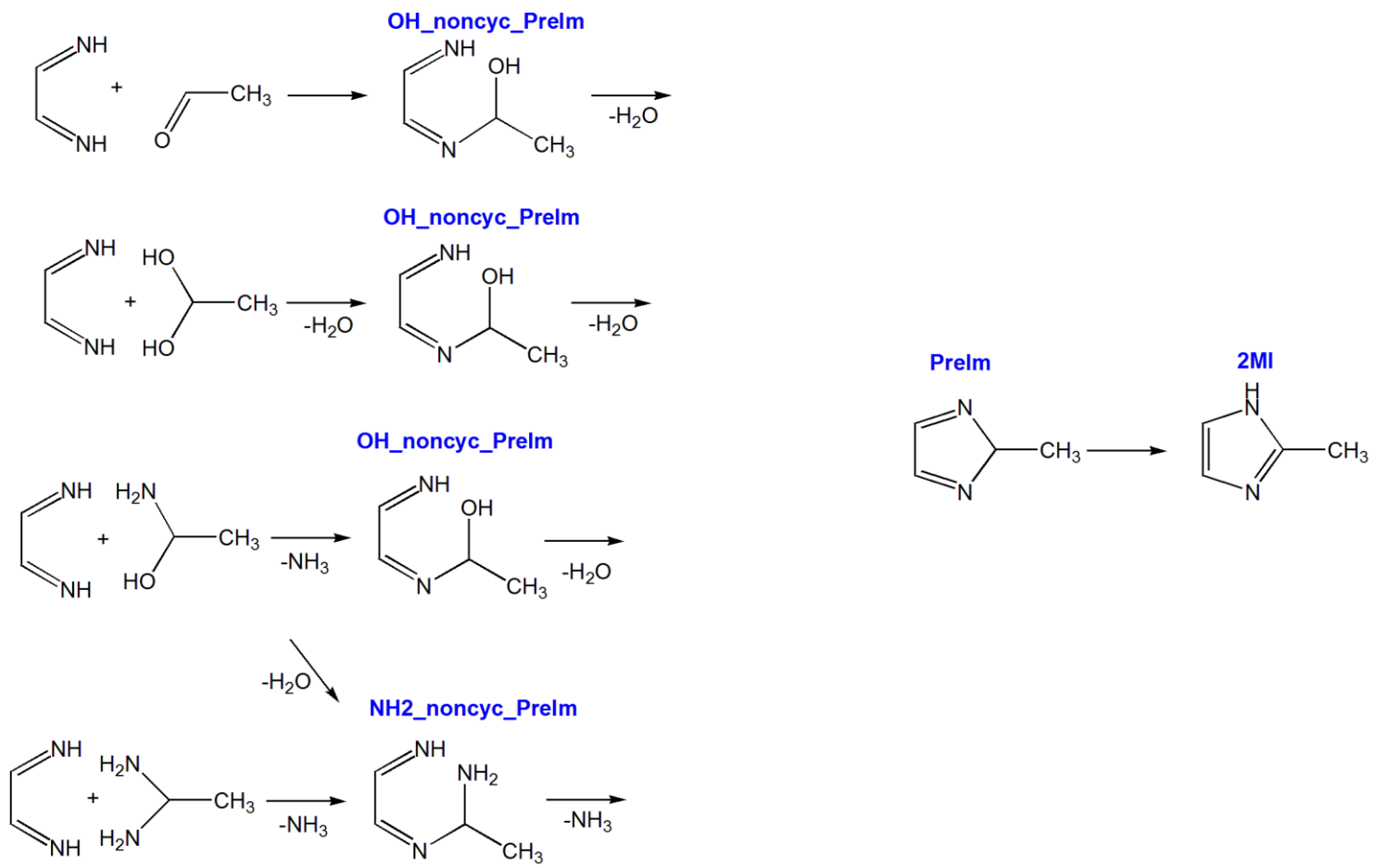


Схема F



|

**ПРИЛОЖЕНИЕ Д Свободные энергии Гиббса структур механизма
реакции образования 2-метилимидазола в растворе**

Таблица Д1 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы А (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтанол	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
1,1-диаминоэтан	-190,513636	-119549,12	3,8
X	-418,397340	-262548,31	-4,7
1.	-341,941343	-214571,44	5,7
2.	-418,394693	-262546,64	-3,1
ОН_Pre_Im	-341,953040	-214578,78	-1,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

Таблица Д2 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы В (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтанол	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
1,1-диаминоэтан	-190,513636	-119549,12	3,8
Vt_ОНС-СНОНН ₂	-284,442632	-178490,45	-5,7
Vc_ОНС-СНОНН ₂	-284,440698	-178489,24	-4,5
Y	-494,845299	-310520,13	-10,1
X	-418,397340	-262548,31	-4,7
Z	-474,956671	-298039,82	-8,0

V	-398,507532	-250067,26	-1,9
5	-418,393549	-262545,93	-2,3
7	-418,386432	-262541,46	2,1
2	-418,394693	-262546,64	-3,1
ОН_PreIm	-341,953040	-214578,78	-1,7
ОН_non_cyc_PreIm	-341,94197	-214571,83	5,3
1	-341,941343	-214571,44	5,7
6	-398,502137	-250063,88	1,5
8	-398,497186	-250060,77	4,6
3	-398,505197	-250065,80	-0,5
NH2_PreIm	-322,067231	-202100,25	-1,4
NH2_non_cyc_PreIm	-322,051200	-202090,19	8,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

Таблица Д3 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы С (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтанол	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
1,1-диаминоэтан	-190,513636	-119549,12	3,8
Cc_ОНС-CHNH	-207,993268	-130517,75	0,5
Ct_ОНС-CHNH	-207,991031	-130516,35	1,9
1	-341,941343	-214571,44	5,7
7	-418,386432	-262541,46	2,1
8	-398,497186	-250060,77	4,6
ОН_Pre_Im	-341,953040	-214578,78	-1,7
ОН_non_cyc_PreIm	-341,941977	-214571,84	5,3
NH2_non_cyc_PreIm	-322,051200	-202090,19	8,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

Таблица Д4 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы D (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтанол	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
1,1-диаминоэтан	-190,513636	-119549,12	3,8
Dc_NH2HOHC-CHOHNH2	-341,006158	-213984,60	-11,7
Dt_NH2HOHC-CHOHNH3	-340,998213	-213979,62	-6,7
Y	-494,845299	-310520,13	-10,1
Z	-474,956671	-298039,82	-8,0
U	-474,958099	-298040,72	-8,9
W	-455,066935	-285558,82	-5,3
2.	-418,394693	-262546,64	-3,1
3.	-398,505197	-250065,80	-0,5
4.	-378,62277	-237589,39	-2,3
5.	-418,393549	-262545,93	-2,3
6.	-398,502137	-250063,88	1,5
7.	-418,386432	-262541,46	2,1
8.	-398,497186	-250060,77	4,6
9.	-378,613817	-237583,77	3,3
10.	-398,501704	-250063,61	1,7
OH_Pre_Im	-341,953040	-214578,78	-1,7
OH_non_cyc_PreIm	-341,941977	-214571,84	5,3
NH2_PreIm	-322,067231	-202100,25	-1,4
NH2_non_cyc_PreIm	-322,051200	-202090,19	8,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

Таблица Д5 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы E (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6

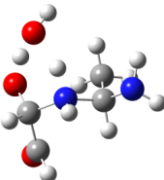
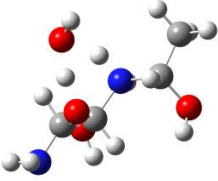
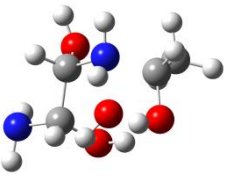

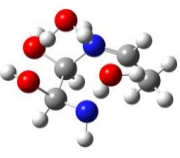
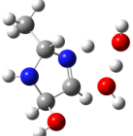
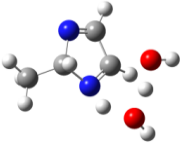
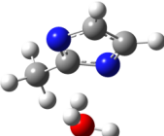
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтано́л	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
1,1-диаминоэтан	-190,513636	-119549,12	3,8
Ec_NH2HOHC-CHNH	-264,549056	-166007,05	-0,6
Et_NH2HOHC-CHNH	-264,545815	-166005,01	1,4
5.	-418,393549	-262545,93	-2,3
6.	-398,502137	-250063,88	1,5
7.	-418,386432	-262541,46	2,1
8.	-398,497186	-250060,77	4,6
9.	-378,613817	-237583,77	3,3
OH_PreIm	-341,953040	-214578,78	-1,7
OH_non_cyc_PreIm	-341,941977	-214571,84	5,3
NH2_PreIm	-322,067231	-202100,25	-1,4
NH2_non_cyc_PreIm	-322,051200	-202090,19	8,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

Таблица Д6 – Свободные энергии Гиббса структур в растворе и положения на ППЭ всех структур для схемы F (ПРИЛОЖЕНИЕ Г) предполагаемого механизма образования 2-метилимидазол (раздел 3.3)

Структура	G, а.е.	G, ккал/моль	Положение на ППЭ, ккал/моль
транс-гликсаль	-227,879412	-142996,50	0,0
вода	-76,448667	-47972,26	0,0
аммиак	-56,563306	-35494,01	0,0
ацетальдегид	-153,850943	-96542,93	0,0
Цис-глиоксаль	-227,875282	-142993,90	2,6
1,1-этандиол	-230,291459	-144510,08	-1,1
1-аминоэтано́л	-210,403067	-132029,92	1,2
этанимин	-133,954955	-84058,01	6,7
Fc_HNHC-CHNH	-188,099923	-118034,49	5,5
Ft_HNHC-CHNH	-188,102608	-118036,17	3,8
OH_non_cyc_PreIm	-341,941977	-214571,84	5,3
NH2_non_cyc_PreIm	-322,051200	-202090,19	8,7
PreIm	-265,518264	-166615,23	-4,6
2MI	-265,552189	-166636,52	-25,9

**ПРИЛОЖЕНИЕ Е Переходные состояния механизма реакции
образования 2-метилимидазола в растворе**

Таблица E1 – Переходные состояния (ПС) с участием одной молекулы воды, их свободные энергии Гиббса и барьеры стадий для механизма образования 2-метилимидазола (раздел 3.3)

Реагенты, ПС, продукты	Вид ПС	G, а.е.	G, ккал/моль	ΔG^\ddagger , ккал/моль
цис-глиоксаль 1,1-диаминоэтан вода GO+NH ₂ NH ₂ CHCH ₃ _X X		-227,875282 -190,513636 -76,448667 -494,820826 -418,39734	-142993,9 -119549,1 -47972,3 -310504,8 -262548,3	3,0
Вс_ОНС-СНОННН ₂ вода 1-аминоэтанол Вс+ОННН ₂ СНСН ₃ _Y Y		-284,440698 -76,448667 -210,403067 -571,275241 -494,845299	-178489,2 -47972,3 -132029,9 -358480,6 -310520,1	3,3
Дс_НН ₂ НОНС- СНОННН ₂ ацетальдегид Water Дс_Y Y		-341,006158 -153,850943 -76,448667 -571,272646 -494,845299	-213984,6 -96542,9 -47972,3 -358479,0 -310520,1	13,3
X вода X_2 2		-418,39734 -76,448667 -494,82611 -418,394693	-262548,3 -47972,3 -310508,1 -262546,6	5,0
Y вода Y_2 2		-494,845299 -76,448667 -571,244764 -418,394693	-310520,1 -47972,3 -406413,6 -262546,6	23,4
2 вода 2_ОН_PreIm ОН_PreIm		-418,394693 -76,448667 -494,802258 -341,953040	-262546,6 -47972,3 -310493,1 -214578,8	18,3
ОН_PreIm вода ОН_PreIm_PreIm PreIm		-341,953040 -76,448667 -418,368062 -265,518264	-214578,8 -47972,3 -262529,9 -166615,2	13,6
PreIm вода PreIm_Im Im		-265,518264 -76,448667 -341,921864 -265,552189	-166615,2 -47972,3 -214559,2 -166636,5	20,8

**ПРИЛОЖЕНИЕ Ж ^1H ЯМР спектры реакционных смесей
с различным порядком загрузки**

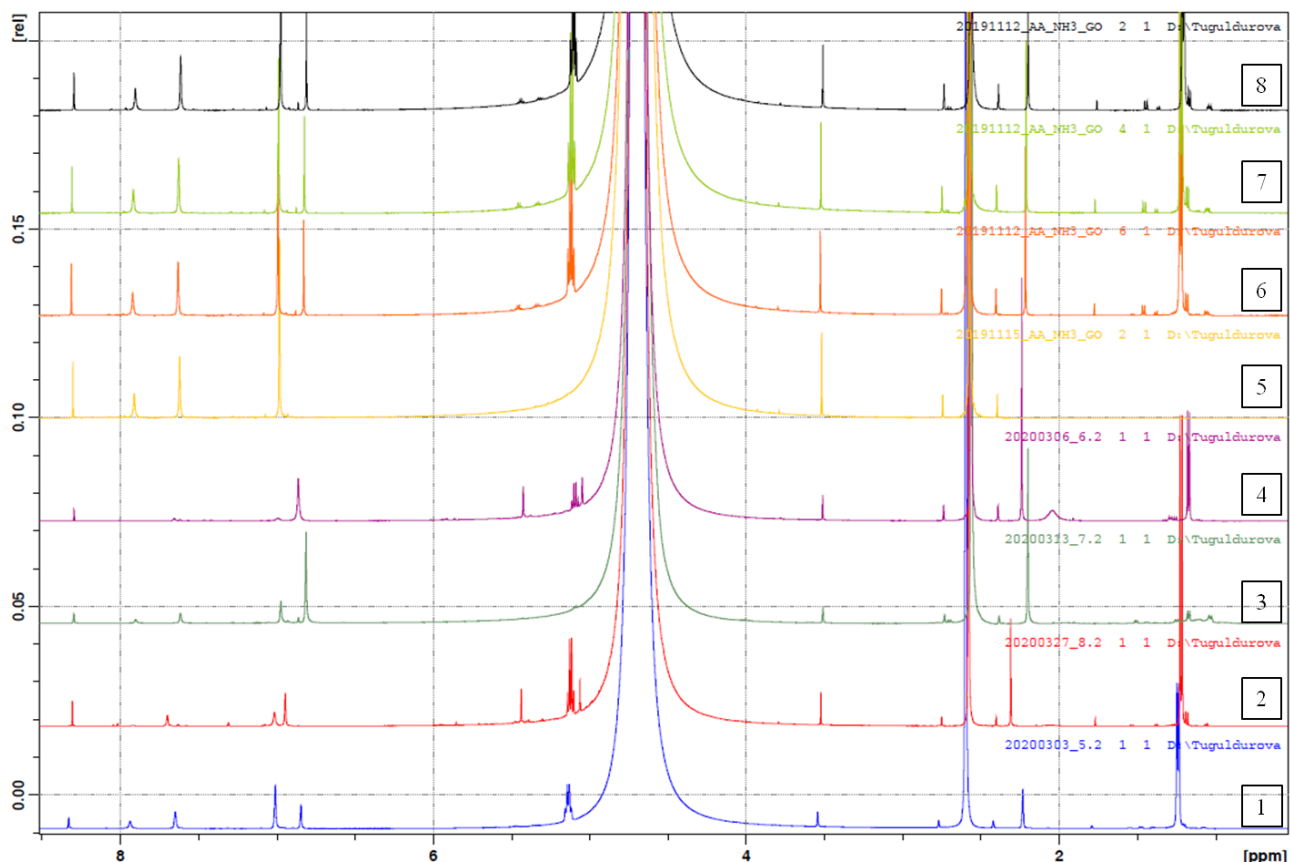


Рисунок Ж1 – ^1H ЯМР спектры реакционных смесей образования 2МИ с различным порядком загрузки реагентов. Внутренний стандарт – ДМСО.

- 1 (синий) – Ацетальдегид → Глиоксаль → Аммиак
- 2 (красный) – Глиоксаль → Аммиак → Ацетальдегид
- 3 (зеленый) – Ацетальдегид → Аммиак → Глиоксаль
- 4 (фиолетовый) – Вода → Глиоксаль → Аммиак
- 5 (желтый) – Вода → ТГТ недостаток → Глиоксаль
- 6 (оранжевый) – Вода → ТГТ → Аммиак → Глиоксаль
- 7 (салатовый) – Ацетальдегид → Аммиак недостаток (3 ч 10 °С) → Глиоксаль
- 8 (черный) – Ацетальдегид → Аммиак (3 ч 10 °С) → Глиоксаль

**Идентификация сигналов ^1H ЯМР спектров реакционных смесей образования 2МИ с
различным порядком смешения реагентов**

На рисунке Ж1 представлены ^1H ЯМР спектры реакционных смесей образования 2МИ с различным порядком смешения реагентов в конечный момент реакции. Химический сдвиг (ХС) синглетного сигнала протонов внутреннего стандарта (ДМСО) располагается в области 2,58 м.д., протоны метильной группы ацетальдегида имеют ХС 1,22 м.д. Синглет протонов метильного заместителя в 2МИ обнаруживается на 2,21 м.д., а сигналы метиновых протонов имидазольного кольца 2МИ проявляются в слабом поле (6,83 м.д.). Спектральная картина

реакционных смесей свидетельствует о присутствии дополнительных сигналов в областях 3,53 м.д., 6,99 м.д., 7,63 м.д., 7,92 м.д., 8,313 м.д., притом, что это сигналы продуктов конкурирующей реакции глиоксаля с аммиаком. Синглетный сигнал 3,53 м.д. относится к протонам CH_2 -группы гликолевой кислоты, образующейся в результате реакции Канниццаро, что было показано в разделе 3.3.1 настоящей диссертации. Сигнал в области 6,99 м.д. можно надежно отнести к метиновым протонам имидазольного кольца гидратированного имидазол-2-карбокальдегида (НИС), т.к. в работе [7] показано, что аналогичные протоны негидратированного имидазол-2-карбокальдегида (ИС) проявляются в области 7,47 м.д. Это связано с дезактивированием метиновых протонов кольца карбонильной группой, характеризующейся отрицательным мезомерным эффектом, что приводит к смещению сигнала в слабое поле, чего не наблюдается в случае гидратированного продукта. Оставшиеся три сигнала в слабом поле остаются неидентифицированными.