

СТРОЕНИЕ И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 1-ПРОПИЛИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. М. А. Брусина^{1,2}, С. С. Лысова³, А. А. Оскорбин², С. М. Рамш^{2,*}

¹ *Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197022 Россия*

² *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 24–26/49, Санкт-Петербург, 190013 Россия*

³ *Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,
Санкт-Петербург, 191186 Россия
e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 6 мая 2023 г.

Изучены спектры ЯМР имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и ее 1-алкильных производных C₁–C₄ в ДМСО-*d*₆. Показано, что в данном растворителе эти соединения находятся в цвиттер-ионной форме. Определены константы ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в воде и выполнено их отнесение, совместимое с предположением о цвиттер-ионной форме данного соединения и в этом растворителе. Квантово-химические расчеты подтвердили как это предположение, так и правильность отнесения констант депротонирования, а также позволили выбрать из нескольких альтернативных структур предпочтительную цвиттер-ионную и моноанионную форму 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

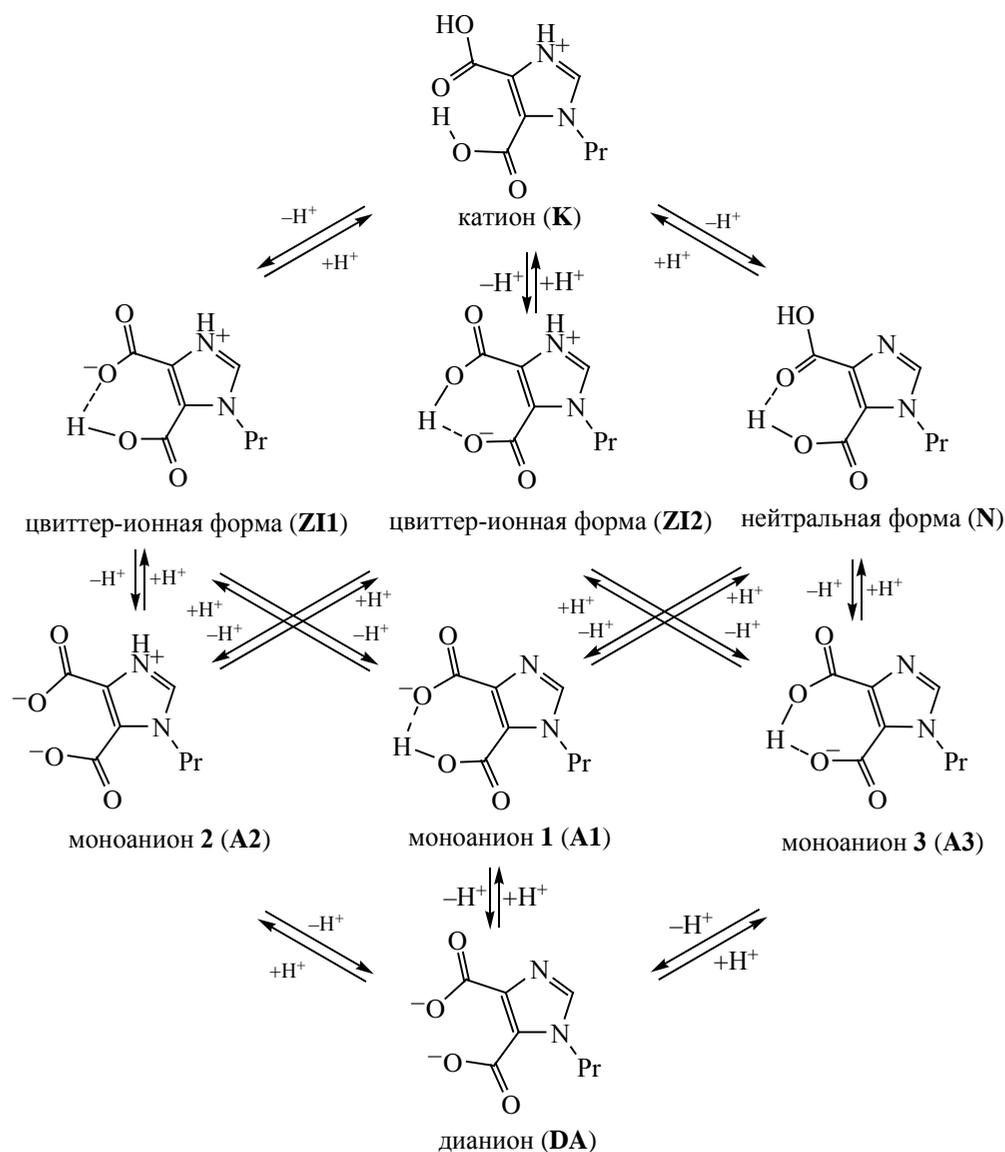
Ключевые слова: 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота, спектроскопия ЯМР, прототропная таутомерия, константы ионизации, квантово-химические расчеты, высокоточные термодинамические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X23050074, **EDN:** DCHPQ

Глутаматергическая система является основной системой возбуждения в ЦНС, она участвует в процессах обучения и формирования памяти. Нарушения в ее функционировании проявляются в виде нейродегенеративных расстройств, однако их можно нивелировать с помощью лекарственных средств [1]. Поэтому поиск молекул, влияющих на глутаматергическую систему, является актуальной задачей медицинской химии. Этот поиск ведется, в том числе, в ряду производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, которые, как известно, являются лигандами глутаматергических рецепторов. В частности, среди 1- и 2-алкилзамещенных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты найдены вещества, проявляющие как NMDA-агонистическую, так и NMDA-антагонистическую активность [2, 3].

Алкилпроизводные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты являются амфолитами. Медицинская химия соединения-амфолита не может обойтись без знания о том, в какой молекулярной форме, нейтральной или цвиттер-ионной, оно находится в водном растворе. Без этого знания, например, невозможно моделировать взаимодействие молекулы-лиганда с мишенью в молекулярном докинге, оптимизировать соединение-хит или соединение-лидер. В рациональном дизайне лекарств не обойтись и без представления обо всех стадиях ионизации соединения-амфолита и определения констант ионизации этих стадий. Например, знание констант ионизации позволяет оценить соотношение между заряженными и незаряженными молекулярными формами при различных значениях pH, а учет этого соотношения обязателен при

Схема 1.



выяснении молекулярного механизма биологического действия. Константы ионизации позволяют рассчитать значение изоэлектрической точки цвтер-ионного соединения, а этот параметр, наряду с оценкой его ионного состава, необходимо учитывать при разработке препаративных, с максимальными выходами, методов выделения цвтер-ионного соединения из растворов, способов получения его солей и т. п.

В ряду алкилпроизводных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты наиболее подходящей для

проведения оптимизации представляется 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** [2, 4], что и предопределило ее выбор в качестве основного объекта данного исследования. Цель работы состояла в изучении строения 1-алкилимидазол-4,5-дикарбоновых кислот в ДМСО- d_6 , определении и отнесении констант ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде, а также в выполнении квантово-химических расчетов молекулярных и ионных форм этого соединения для оценки корректности интерпретации инструмен-

Таблица 1. Характеристики спектров ЯМР соединений 1–8 в ДМСО-*d*₆

№	δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.
1 ^a	0.87 т (3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.6 Гц), 1.79 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.49 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.6 Гц), 4.65 уш. с (2H, COOH, NH), 9.19 с (1H, CH)	10.9 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 23.6 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 50.5 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 127.1 (C ⁵), 131.1 (C ⁴), 138.3 (C ²), 159.2 (COOH), 159.7 (COOH)
2	3.81 с (6H, OCH ₃), 3.41 уш. с (1H, NH), 7.89 с (1H, CH)	52.4 (COOCH ₃), 52.5 (COOCH ₃), 130.2 (C ⁵ , C ⁴), 138.6 (C ²), 161.6 (COOCH ₃)
3	4.00 с (3H, CH ₃), 4.17 уш. с (2H, COOH, NH), 9.10 с (1H, CH)	37.1 (CH ₃), 127.8 (C ⁵), 130.6 (C ⁴), 138.6 (C ²), 159.4 (COOH), 159.8 (COOH)
4	1.39 т (3H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 3.78 уш. с (2H, COOH, NH), 4.49 кв (2H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 9.17 с (1H, CH)	16.2 (CH ₂ CH ₃), 44.8 (CH ₂ CH ₃), 127.1 (C ⁵), 130.9 (C ⁴), 137.9 (C ²), 159.1 (COOH), 159.6 (COOH)
5	0.89 т (3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4 Гц), 1.26 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.75 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.75 уш. с (2H, COOH, NH), 4.52 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4 Гц), 9.19 с (1H, CH)	13.9 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 19.4 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 32.4 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 48.9 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 127.2 (C ⁵), 131.1 (C ⁴), 138.3 (C ²), 159.2 (COOH), 159.7 (COOH)
6	5.07 уш. с (2H, COOH, NH), 9.10 с (1H, CH).	129.2 (C ⁵ , C ⁴), 136.0 (C ²), 159.9 (COOH)
7 ^b	0.80 т (3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.6 Гц), 1.71 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.07 уш. с (2H, COOH, NH), 4.38 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.93 с (1H, CH)	11.1 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 24.4 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 48.6 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 127.9 (C ⁵), 137.6 (C ⁴), 140.2 (C ²), 161.5 (COOH), 164.6 (COOH)
8	0.82 т (3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 1.69 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.31 т (6H, CH ₂ CH ₂ OH, <i>J</i> 4.8 Гц), 3.74 т (6H, CH ₂ CH ₂ OH, <i>J</i> 4.8 Гц), 4.33 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 5.17 уш. с (CH ₂ CH ₂ OH, COOH), 7.70 с (1H, CH), 8.87 уш. с (1H, NH).	11.2 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 24.5 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 48.3 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 55.5 (N ⁺ HCH ₂), 55.7 (CH ₂ OH), 128.7 (C ⁵), 138.0 (C ⁴), 140.1 (C ²), 162.2 (COOH), 164.0 (COOH)

^a δ_{N} , м. д.: 186.5 (N¹), 188.5 (N³).

^b δ_{N} , м. д.: 183.6 (N¹), 248.5 (N³).

тальных данных и выявления особенностей его тонкого строения в водной среде, недоступных экспериментальному изучению.

Строение в растворах ДМСО-*d*₆. Схема прототропных превращений и ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** изображена на схеме 1. В представляющем интерес для медицинской химии диапазоне значений pH молекула этого соединения имеет один центр протонирования – азагруппу (циклический атом азота пиридинового типа), и два центра депротонирования – карбоксильные группы. Качественная оценка констант ионизации этих центров в воде (первое депротонирование вицинальных дикарбоновых кислот: pK_a^1 1.94 у малеиновой, 2.76 у фталевой кислоты; протонирование имидазола: pK_{BH^+} 6.95 [5]) приводит к предположению о цвиттер-ионном строении 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** с протонированным азотом N³ и депротонированной карбоксильной группой.

Данные спектроскопии ЯМР ¹H свидетельствуют в пользу того, что в ДМСО-*d*₆ это соединение, действительно, находится в цвиттер-ионной форме. По сравнению с положением сигнала протона имидазольного цикла C²H 7.89 м. д. в спектре соединения **2**, моделирующего нейтральную форму N 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, в спектрах самой кислоты **1**, ее гомологов (1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3**, 1-этил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **4** и 1-бутил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **5**), а также родительской имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6** сигналы аналогичных протонов существенно смещены в слабое поле, в область от 9.10 до 9.19 м. д. (табл. 1). Но на вопрос о центре депротонирования – группа C⁴C(O)OH или C⁵C(O)OH – анализ спектров ЯМР ¹H ответа не дает. Следует отметить, что спектры ЯМР на ядрах ¹³C и ¹⁵N (табл. 1) в плане выявления предпочтительной таутомерной формы изучаемого соединения – цвит-

Таблица 2. Энтальпии образования молекулярных форм 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (обозначения молекулярных форм даны согласно схеме 1)

Молекулярная форма	Энтальпия образования, кДж/моль	
	G4	G4MP2
N	-701.4	-692.9
ZI1	-660.9	-650.4
ZI2	-660.8	-650.5
N в воде	-743.9	-735.0
ZI1 в воде	-753.9	-743.1
ZI2 в воде	-753.2	-742.4

тер-ион или нейтральная молекула – неинформативны.

К сожалению, для изучения строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** и ее гомологов в водной среде спектроскопия ЯМР не подходит, поскольку растворимость в воде и самих кислот, и ключевого модельного соединения – диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **2** – слишком низка для данного метода. Однако результаты квантово-химических расчетов убедительно свидетельствуют в пользу существования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном растворе в цвиттер-ионной форме (табл. 2). Изолированная нейтральная молекула **N** значительно стабильнее практически одинаковых по стабильности изолированных цвиттер-ионных форм **ZI1** и **ZI2**, но в воде ситуация обратная: цвиттер-ионные формы примерно на 10 кДж/моль стабильнее нейтральной, причем форма **ZI1** с карбоксилатной группой в положении 4 на 0.7 кДж/моль стабильнее формы **ZI2** с карбоксилатной группой в положении 5 гетероцикла.

Для понимания механизма биологического действия полифункциональных амфолитов важно знать строение не только молекулярных (электро-нейтральных), но и ионных (заряженных) форм, в частности – анионов. Данные спектроскопии ЯМР ^1H свидетельствуют о том, что в растворах солей 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в ДМСО- d_6 азатруппа моноаниона не несет протона, т. е. моноанион имеет строение **A1** или

A3, но не **A2**. Действительно, сигнал циклического C^2H -протона в спектрах мононатриевой (**7**) и триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**8**) (табл. 1) регистрируется при 7.93 и 7.70 м. д. соответственно. Эти значения очень близки к химическому сдвигу циклического C^2H -протона диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **2** (7.89 м. д.), моделирующего нейтральную форму 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **N**, тогда как у самой 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, ее гомологов **3–5** и родительской имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6**, существующих в растворе в цвиттер-ионной форме, химические сдвиги соответствующего протона лежат в диапазоне 9.10–9.19 м. д. (табл. 1).

Имеются и другие убедительные доказательства того, что моноанион не может иметь строение **A2**: квантово-химические расчеты свидетельствуют в пользу строения **A3** (табл. 3), а по данным рентгеноструктурного анализа триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **8** [4] в кристаллической фазе строение моноаниона может быть представлено как суперпозиция моноанионов **A1** и **A3** (нечто среднее между ними), с незначительным преобладанием вклада моноаниона **A3**¹.

Кислотно-основные свойства. Кислотно-основные свойства 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** были изучены в водных растворах. Константы диссоциации $\text{p}K_{\text{a}}^1$ (первое депротонирование) и $\text{p}K_{\text{a}}^2$ (второе депротонирование) были определены нами ранее кондуктометрическим методом, они составляют 3.58 и 7.65 соответственно [4]. Эти значения практически совпадают с найденными методом потенциометрического титрования значениями 3.60 и 7.67 для 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** [6]

¹ Положение оставшегося в депротонированном дикарбоксильном фрагменте водорода было достоверно определено из разностного синтеза Фурье. Оказалось, что он локализован между кислородами карбоксилатных остатков таким образом, что в указанном фрагменте реализуется очень короткая, почти симметричная внутримолекулярная водородная связь $\text{O}^- \cdots \text{H}^+ \cdots \text{O}^-$ 2.42 Å, т. е. протон почти в равной мере связан с обоими карбоксилатными остатками: $\text{C}^4\text{C}(\text{O})\text{O}^- \cdots \text{H}^+$ 1.17 Å и $\text{C}^5\text{C}(\text{O})\text{O}^- \cdots \text{H}^+$ 1.25 Å.

Таблица 3. Расчетные значения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде (обозначения молекулярных и ионных форм даны согласно схеме 1).

Равновесие	pK _a		ΔG ⁰ _{aq} , кДж/моль	
	G4	G4MP2	G4	G4MP2
N-A3	1.98	2.37	11.3	13.6
ZI1-A2	14.44	14.60	82.5	83.4
ZI1-A3	3.52	3.58	20.1	20.5
ZI2-A2	14.36	14.53	82.0	82.9
ZI2-A3	3.44	3.51	19.6	20.0

и соотносятся со значениями 4.2 и 8.0 для 2-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и 4.0 и 7.8 для имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6** [7].

В работе [7] вопросы тонкого строения (прототропной таутомерии) изученных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот не обсуждались, и отнесение констант депротонирования сделано не было. В работах [6, 8, 9] константы pK_a¹ 3.60 и pK_a² 7.67 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** отнесены следующим образом: первое депротонирование с константой 3.60 соответствует отщеплению от цвиттер-иона типа **ZI1** водородно-связанного карбоксильного протона (т. е. отщеплению протона от анионного депротонированного дикарбоксильного фрагмента) с образованием моноаниона типа **A2**, а второе с константой 7.67 – отщеплению протона от протонированного циклического азота N³ этого моноаниона с образованием дианиона типа **DA**. Такое отнесение констант депротонирования 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** противоречит установленному нами строению моноаниона гомологичной 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** как в растворе в ДМСО-*d*₆ (табл. 1), так и в кристаллах (см. работу [4]), подтвержденному квантово-химическими расчетами (табл. 3), и, по нашему мнению, является ошибочным.

Следует подчеркнуть, что константы депротонирования имидазол-4,5-дикарбоновых кислот имеют аномальные значения, не совпадающие со значениями констант ионизации близких по стро-

ению соединений и не укладывающиеся в привычные представления. Действительно, для имидазол-4-карбоновой кислоты, существующей в цвиттер-ионной форме [10], константы ионизации имеют следующие значения: константа депротонирования pK_a 6.15 [11] или, по другим данным, 6.26 [12] (относится к протонированному азоту); константа протонирования pK_{ВН+} 2.01 [12] (относится к карбоксилатной группе). Эти значения близки к найденным нами для 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**1**) второй константе депротонирования pK_a² 7.65 [4] и константе протонирования pK_{ВН+} 2.20; такое совпадение подталкивает к ошибочному заключению, что найденная нами первая константа депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (pK_a¹ 3.58 [4]) относится к отщеплению протона от анионного депротонированного дикарбоксильного фрагмента, приводящему к образованию моноаниона **A2**. То, что одноосновная имидазол-4-карбоновая кислота является неподходящей моделью для 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, обусловлено, в основном, двумя обстоятельствами: (1) моноанионы **A1** и **A3** стабилизированы сильной внутримолекулярной водородной связью в карбоксил-карбоксилатном фрагменте; (2) моноанион **A2** дестабилизирован наличием двух вицинальных карбоксилатных групп.

Выше мы показали, что в воде и диметилсульфоксиде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** присутствует в цвиттер-ионной форме. Почему же при образовании моноаниона **A1** из цвиттер-иона **ZI1** или моноаниона **A3** из цвиттер-иона **ZI2** протон уходит от протонированного азота пиридинового типа N³H⁺, а не от карбоксильной группы? Мы полагаем, что акцепторная карбоксильная группа повышает кислотность N³H⁺-центра в цвиттер-ионе соединения **1** (понижает основность пиридинового азота в моноанионе) по сравнению с кислотностью аналогичного центра в цвиттер-ионе имидазол-4-карбоновой кислоты; возможно, в еще большей степени повышению кислотности N³H⁺-центра способствует особая прочность короткой внутримолекулярной водородной связи O–H...O[–] в образующемся моноанионе **A1** или **A3**. С другой стороны, в соответствии с хорошо известной закономерностью

в ряду вицинальных дикарбоновых кислот [13], донорная карбоксилатная группа в цвиттер-ионе **ZI1** или **ZI2** понижает кислотность карбоксильной группы по сравнению с таковой в катионе имидазол-4-карбоновой кислоты. Вероятно, даже более существенную роль в понижении кислотности карбоксильной группы цвиттер-иона 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** играет нестабильность моноаниона **A2** с тремя заряженными центрами, в том числе – с вицинальными карбоксилатными группами, что подтверждается квантово-химическими расчетами (табл. 3). И наконец, понижению кислотности карбоксильной группы в какой-то мере должна способствовать внутримолекулярная водородная связь $O-H\cdots O^-$ в цвиттер-ионе.

Итак, определенная нами константа первого депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** pK_a^1 3.58 относится к отщеплению протона от кольцевой N^3H^+ -группы цвиттер-ионной формы (т. е. от протонированного пиридинового азота); таким образом, основность пиридинового азота N^3 в моноанионе 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** почти на 3 порядка меньше его основности в анионе имидазол-4-карбоновой кислоты – 3.58 против 6.26 [12]. Соответственно, константа второго депротонирования pK_a^2 7.65 относится к отщеплению протона от карбоксильной группы в моноанионе **A1** или **A3** (по расчетам – **A3**, см. табл. 3). Это больше значений pK_a^2 для второго депротонирования вицинальных дикарбоновых кислот: существенно больше, чем у малеиновой (6.22) и фталевой кислоты (4.92) [5], и немного больше, чем у циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновой кислоты (pK_a^1 1.64, pK_a^2 7.27) [14], что может быть связано с повышенной стабильностью моноанионов **A1** и **A3**, обусловленной в первую очередь уже упомянутой аномально сильной внутримолекулярной водородной связью $O-H\cdots O^-$ в депротонированном дикарбоксильном фрагменте. Действительно, как показано в работе [14], степень внутримолекулярного водородного связывания $O-H\cdots O^-$ в моноанионах 1,2-дикарбоновых кислот максимальна при длине водородной связи около 2.45 Å, а определенная из дифракционных данных длина водородной связи $O-H\cdots O^-$ в моноанионе 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** 2.42 Å [4] близка к указанной величине.

Предложенное нами отнесение констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** согласуется с выявленными методами спектроскопии ЯМР 1H (табл. 1) и рентгеноструктурного анализа [4] строением ее триэтаноламмониевой соли **8**. Действительно, при добавлении в водный раствор 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** триэтанолamina (pK_{BH^+} 7.76 [5, 15]) происходит отщепление протона от кольцевой NH^+ -группы (pK_a^1 3.58) с образованием соответствующего аммониевого катиона и одного из возможных моноанионов, **A1** или **A3**. К сожалению, из рентгеновских данных [4] не следует, какого из них именно: как уже было отмечено (см. сноску 1), в кристалле триэтаноламмониевой соли **8** строение моноаниона представляет собой нечто среднее между **A1** и **A3**, с незначительным преобладанием вклада моноаниона **A3**. Однако квантово-химические расчеты свидетельствуют в пользу формы **A3** в водном растворе (табл. 3). Следует отметить, что при получении триэтаноламмониевой соли **8** второе депротонирование должно быть незначительным, даже если использовать двукратный избыток триэтанолamina, поскольку его основность недостаточна для ионизации карбоксильной группы моноаниона (pK_a^2 7.65).

Оценочное значение pK_a депротонирования цвиттер-ионов **ZI1** и **ZI2** с образованием моноаниона **A2**, полученное расчетными методами, составляет порядка 11.5 (табл. 3), что также подтверждает правильность нашего отнесения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**.

Константа протонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, определенная нами по методу [16, 17], составляет 2.20. Даже с учетом всех отмеченных выше факторов понижения основности такая величина слишком низка для основности пиридинового азота N^3 этого соединения, поэтому данная константа наверняка относится к протонированию карбоксилатной группы в цвиттер-ионе, что, в свою очередь, является еще одним экспериментальным доказательством цвиттер-ионного строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном растворе.

Таким образом, в кислой среде происходит присоединение протона к карбоксилатной группе цвиттер-иона **ZI1** или **ZI2** (по расчетам – **ZI1**,

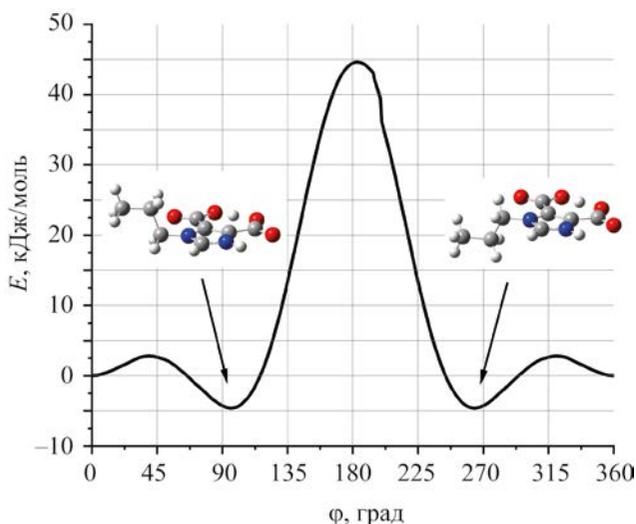


Рис. 1. Сечение поверхности потенциальной энергии 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, полученное путем сканирования для цвиттер-ионной формы **ZI1** с учетом растворителя – воды.

см. табл. 2) и образуется катион **K** (pK_{BH^+} 2.20²). В щелочной среде происходит последовательное депротонирование N^3H^+ -центра цвиттер-иона с образованием моноаниона **A1** или **A3** (pK_a^1 3.58³) (по расчетам – **A3**, см. табл. 3) и карбоксильной группы моноаниона с образованием дианиона **DA** (pK_a^2 7.65).

Квантово-химические расчеты. Для подтверждения правильности отнесения экспериментальных констант ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, а также с целью выяснения преобладающей таутомерной формы этого соединения в водной среде были выполнены следующие теоретические расчеты: оптимизация геометрии молекулярных структур, изображенных на схеме 1, со сканированием поверхности потенциальной энергии с целью поиска глобального минимума методом теории функционала плотности (DFT) на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p); высокоточные термодинамические расчеты методом оптимизации с использованием результатов расчетов методами G4 и G4MP2; топологический анализ распределения электронной плотности в соответ-

ствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM).

Сканирование поверхности потенциальной энергии различных молекулярных форм 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** показало идентичные результаты, поэтому ниже обсуждаются только таковые, полученные для цвиттер-ионной формы **ZI1** с учетом растворителя (вода). Сечение поверхности потенциальной энергии представлено на рис. 1.

Минимуму энергии при значениях двугранного угла между плоскостью гетероциклического фрагмента молекулы и плоскостью пропильной группы 0 и 360° соответствует конформация с расположением всех трех атомов пропильной группы в плоскости гетероцикла и ориентацией этой группы в сторону от карбоксильной группы C^5COOH (планарная конформация P1); этот минимум принят за нулевое значение. Минимумам энергии при ~97 и ~264° соответствуют конформации, у которых пропильная группа практически перпендикулярна плоскости гетероцикла (две ортогональные конформации O1 и O2, соответственно). Эти конформации имеют энергию на ~4.6 кДж/моль меньше, чем планарная конформация P1.

Максимум при двугранном угле 180° с энергией 44.6 кДж/моль соответствует планарной конформации P2 с пропильной группой, развернутой в сторону к карбоксильной группе C^5COOH . Такая конформация может возникнуть при повороте пропильной группы из положения над циклом в положение под циклом через сторону карбоксильной группы при атоме C^5 цикла, и резкое увеличение энергии происходит из-за нарастающего электростатического отталкивания пропильной и карбоксильной групп. При обычных температурах такой переход маловероятен. Повороту в противоположную от карбоксильной группы C^5COOH сторону соответствует меньший по величине барьер – примерно 2.8 кДж/моль, что сравнимо с кинетической энергией движения молекулы при 298 К.

Рассчитанное по распределению Больцмана отношение содержания конформеров в смеси ортогональные конформеры O1 и O2 – планарный конформер P1 составляет 76:24. Далее термодинамические данные приводятся для конформеров с меньшей энергией – ортогональных конформеров O1 и O2.

² Соответствует pK_a кислотной ионизации вещества в терминах руководства [13].

³ Соответствует pK_a основной ионизации вещества в терминах руководства [13].

Таблица 4. Характеристики критических точек связи в молекулярных формах 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном окружении^a

Молекулярная форма	Связь	$\nabla^2(\rho)$, Å ⁻⁵	ϵ	ρ , Å ⁻³	H , а. е.
Нейтральная N	C ⁴ C(O)O–H	–2.770	0.012	0.368	–0.763
	C ⁵ C(O)OH…OC(O)C ⁴	0.127	0.009	0.065	–0.019
	C ⁵ C(O)O–H	–2.314	0.010	0.328	–0.658
Цвиттер-ионная ZI1	N ⁺ –H	–2.077	0.025	0.349	–0.563
	C ⁵ C(O)OH…O [–] (O)C ⁴	0.028	0.016	0.102	–0.061
	C ⁵ C(O)O–H	–1.464	0.009	0.270	–0.452
Цвиттер-ионная ZI2	N ⁺ –H	–2.077	0.025	0.350	–0.563
	C ⁴ C(O)OH…O [–] (O)C ⁵	–1.316	0.009	0.260	–0.416
	C ⁴ C(O)O–H	–0.007	0.014	0.111	–0.075

^a ρ – электронная плотность, $\nabla^2(\rho)$ – лапласиан электронной плотности, ϵ – эллиптичность, H – локальная потенциальная энергия.

Результаты термодинамических расчетов методом атомизации с использованием результатов расчетов методами G4 и G4MP2 представлены в табл. 2. Из них следует, что в воде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** существует в виде цвиттер-иона **ZI1**, хотя отличие энтальпий образования цвиттер-ионных форм находится в пределах погрешности расчетов.

Для отнесения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** мы попытались рассчитать константы депротонирования нейтральной (**N**) и цвиттер-ионных (**ZI1**, **ZI2**) таутомерных форм, соответствующие образованию всех возможных таутомерных анионов: **A1** и **A3** из **N**, **A1** и **A2** из **ZI1**, **A2** и **A3** из **ZI2**. Однако обнаружить локальный минимум энергии оптимизацией геометрии и сканированием поверхности потенциальной энергии методом DFT на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p), соответствующий аниону **A1**, не удалось: изменение положения карбоксильного атома водорода с последующей оптимизацией геометрии, равно как и пошаговое сканирование по расстоянию между атомом водорода и ближайшим атомом кислорода группы O(O)CC⁵, выявляет только единственный локальный минимум, который соответствует аниону **A3**. Таким образом, ионизация цвиттер-ионной формы **ZI1** по кислотному типу имеет вид **ZI1** ⇌ **A3** + H⁺, т. е. депротонирование цвиттер-иона **ZI1** приводит к аниону **A3** путем синхронного внутримолекулярного переноса протона C⁵C(O)OH…O[–](O)C⁴ → C⁵C(O)O[–]…HO(O)C⁴ по

линии водородной связи в карбоксил-карбоксилатном фрагменте. Косвенным аргументом в пользу такой ионизации является большая сила внутримолекулярной водородной связи в цвиттер-ионе **ZI2**, соответствующем аниону **A3**, по сравнению с таковой в цвиттер-ионе **ZI1**, соответствующем аниону **A1** (табл. 4).

Результаты расчетов констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде по методу, предложенному в работе [18] для расчета констант депротонирования одноосновных карбоновых кислот, приведены в табл. 3. В этих расчетах использованы значения энергий Гиббса молекулярных и ионных форм, вычисленные методами G4 и G4MP2. Полученные для равновесий **ZI2**-**A3** и **ZI1**-**A3** данные хорошо согласуются с экспериментальной величиной показателя константы первого депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (3.58). Этот факт, с одной стороны, является убедительным доказательством цвиттер-ионного строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде, а с другой – свидетельствует о корректности расчетов. Образование аниона **A2** энергетически невыгодно из-за электростатического отталкивания двух карбоксилатных остатков и вследствие отсутствия, по сравнению с анионом **A3**, стабилизирующей водородной связи.

Следует отметить, что расчетные данные для равновесия **N**-**A3** также вполне согласуются с известными константами первого депротонирования

дикарбоновых кислот: малеиновой (pK_a^1 1.94) и фталевой кислоты (pK_a^1 2.76) [5], что подтверждает корректность расчетного алгоритма.

Характеристики внутримолекулярных водородных связей $\text{OH}\cdots\text{O}$ в нейтральной и цвиттер-ионных формах 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном окружении, полученные в результате топологического анализа распределения электронной плотности в соответствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM), представлены в табл. 4. В ней приведены также характеристики ковалентных связей $\text{O}-\text{H}$ и N^+-H . Для всех приведенных в таблице четырех связей, включая водородные, была определена критическая точка связи типа (3; -1); согласно работе [19], это доказывает существование устойчивой водородной связи $\text{OH}\cdots\text{O}$ между карбоксильными группами в нейтральной форме и между карбоксильной и карбоксилатной группой в цвиттер-ионных формах. Можно видеть, что локальная электронная плотность водородной связи ρ увеличивается с 0.065 для нейтральной формы до 0.102 и 0.260 для форм **ZI1** и **ZI2** соответственно. Это свидетельствует о большей энергии водородной связи в цвиттер-ионных формах, что подтверждается также уменьшением локальной полной энергии H с -0.019 до -0.061 и -0.416 а. е. соответственно. Согласно работе [19], данные значения H относятся к промежуточным и сильным водородным связям соответственно.

Таким образом, в воде и диметилсульфоксиде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота существует в цвиттер-ионной форме, скорее всего – **ZI1** с карбоксилатной группой в *орто*-положении к протонированному азоту. Моноанион образуется в результате отщепления протона от протонированного азота цвиттер-ионной формы и имеет строение **A3** с карбоксилатной группой в *орто*-положении к N-пропильному фрагменту. В свою очередь, катион образуется в результате протонирования карбоксилатной группы цвиттер-иона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реактивы и растворители: кислота серная (Вектон, ГОСТ 14262-78, ОСЧ 11-5, 98.3%, d 1.84 г/см³), пероксид водорода (Вектон, ГОСТ 177-88, Экстра, 33%, d 1.13 г/см³), натрий углекислый безводный (Реахим, Михайловский завод химреактивов, ХЧ, ГОСТ 83-

79), спирт этиловый ректифицированный из пищевого сырья «Экстра» (ООО «Гатчинский спиртовой завод», ГОСТ 5962-2013, 96.3%), стандарт-титр (фиксанал) соляная кислота 0.1 н. (Уралхиминвест, ТУ 2642-001-33813273-97), стандарт-титр (фиксанал) натрий гидроокись 0.1 н. (Уралхиминвест, ТУ 2642-001-33813273-97).

Температуры плавления определены на приборе Franz Kustner Nacht НМК. Спектры ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁵N записаны на спектрометре Bruker Avance III-400 (400.1, 100.6 и 40.5 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных протонов и ядер ¹³C ДМСО-*d*₆; внешнего стандарта – сигналы ядер ¹⁵N жидкого аммиака. Константы депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** были определены нами в работе [4] кондуктометрическим методом.

Определение константы протонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты 1 спектрофотометрическим методом. Серию рабочих растворов с различной концентрацией 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (0.49–2.87 ммоль/л) в соляной кислоте (1 ммоль/л) готовили весовым методом разбавления. Навеску исходного веществам и его растворы взвешивали на аналитических весах МВА210-А (Сартогосм, Россия) с точностью до ± 0.1 мг. Плотность растворов исследуемого соединения измеряли плотномером DMA-5000 M (Anton Paar, Австрия) с электронной точностью $\pm 5 \times 10^{-5}$ г/см³. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV 2700 (Япония), используя кварцевые кюветы толщиной 0.1 см. Контроль температуры исследуемого раствора и кюветы сравнения осуществляли с помощью держателя кювет Shimadzu TCC-100 с термоэлектрическим контролем температуры с точностью до $\pm 0.1^\circ\text{C}$. Все измерения проводили при 25°C . Расчеты молярных коэффициентов поглощения электронейтральной и протонированной форм молекулы и термодинамической константы протонирования проводили по алгоритму, описанному в работе [17]. pK_{BH^+} 2.20 ± 0.02 , что соответствует константе протонирования K_{BH^+} 6.31×10^{-3} .

Квантово-химические расчеты проведены с использованием программ Gaussian 09 [20] и Gaussian 16 [21]. Топологический анализ проводили с использованием программы MultiWFN [22].

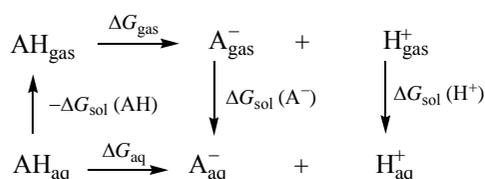
Визуализация молекулярных моделей выполнена в программе GaussView 5.0 [23].

Первоначальную оптимизацию геометрии и исследование поверхности полной энергии с целью выявления возможных конформеров, образующихся при вращении пропильной группы, проводили в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP [24] и базисного набора 6-311G(d,p). Верификацию точек на поверхности энергии проводили путем вычисления колебательных частот системы.

Исследование поверхности потенциальной энергии проводили путем сканирования по двугранному углу между плоскостью гетероциклического фрагмента молекулы и плоскостью, образованной тремя атомами углерода пропильного фрагмента. Расчеты проводили для нейтральной и цвиттер-ионной форм молекулы, в изолированном состоянии и с учетом растворителя – воды по модели поляризационного континуума CPCM [25]. Сканирование проводили с шагом 1°.

Термохимические расчеты были проведены с использованием высокоточных термохимических методов G4 [26] и G4MP2 [27] по методу атомизации [28]. Методы G4 и G4MP2 включают в себя ряд последовательных расчетов: оптимизация геометрии на уровне B3LYP/6-31G(2df,p), колебательный расчет на этом же уровне теории, затем для учета эффекта корреляции расчеты без оптимизации на уровне CCSD(T)/6-31G*, расчет энергии на MP2 или CCSD(T) для методов G4MP2 и G4 соответственно, и HF в базисах aug-cc-pVTZ и aug-cc-pVQZ для учета эффекта расширения базиса [26]. Такая последовательность расчетов обеспечивает высокую точность указанных методов. Растворитель учитывали по модели поляризационного континуума CPCM [25].

Расчеты констант депротонирования проводили по схеме, предложенной для расчета показателей констант кислотности карбоновых кислот [18] по термодинамическому циклу:



В расчетах использованы экспериментальные значения $G(\text{H}_{\text{gas}}^+) = -6.28$ ккал/моль и $\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+) = -264.61$ ккал/моль, как это предлагается в [18], а также значения энергий Гиббса молекулярных и ионных форм, рассчитанные методами G4 и G4MP2.

Показатель константы равновесия рассчитывали по уравнению (1).

$$pK_a = \frac{\Delta G_{\text{aq}}^0}{2.303RT}. \quad (1)$$

Топологический анализ распределения электронной плотности выполнен в соответствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM) с использованием волновой функции, полученной при оптимизации геометрии на уровне теории B3LYP/aug-cc-pVQZ с учетом влияния растворителя по модели CPCM. Анализ проводили в программном пакете MultiWFN [22].

1-Алкилимидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (1, 3–5) получены по методу [29]. К раствору 10.0 ммоль 1-алкилбензимидазола в 10 мл конц. H_2SO_4 при перемешивании прибавляли по каплям 10 мл (0.11 моль) 33%-ного раствора пероксида водорода при 95–105°C. Смесь перемешивали 30 мин при 120–130°C. После охлаждения реакционную массу выливали в 30 мл воды, подщелачивали карбонатом натрия до pH ~2. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

1-Пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (1). Выход 40%, т. пл. 208–209°C. Найдено, %: C 48.63; H 4.78; N 14.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.48; H 5.09; N 14.14.

Диметилловый эфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (2). Выход 2.39 г (65%), т. пл. 201–203°C (т. пл. 202–203°C [30]).

1-Метилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (3). Выход 53%, т. пл. 262–263°C (т. пл. 261°C [31]).

1-Этилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (4). Выход 41%, т. пл. 228–229°C (т. пл. 227–229°C [31]).

1-Бутилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (5). Выход 38%, т. пл. 203–204°C. Найдено, %: C 51.43; H 5.67; N 12.40. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.94; H 5.70; N 12.90.

Имидазол-4,5-дикарбоновая кислота (6) получена по методу [32]. Выход 1.44 г (92%), т. пл. 291–293°C (т. пл. 292–295°C [33]).

Мононатриевая соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (7). При комнатной температуре смешивали 0.20 г (10 ммоль) соединения **1**, 0.05 г (5 ммоль) карбоната натрия и 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем отгоняли растворитель в вакууме. Полученный остаток растирали с небольшим количеством этанола до образования кристаллов и отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 0.24 г (95%), т. пл. 181–183°C. Найдено, %: С 43.63; Н 4.58; N 12.38. $C_8H_9N_2NaO_4$. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.12; N 12.72.

Моно(триэтаноламмониевая) соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (8) получена по методу [4]. Выход 1.60 г (92%), т. пл. 106–107°C (т. пл. 106–107°C [4]).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Брусина Мария Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8433-120X>

Лысова Светлана Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0147-9829>

Оскорбин Александр Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6542-4272>

Рамш Станислав Михайлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4613-068X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (2022–2025 г. г., «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС», шифр FGWG-2022-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб: Невский Диалект, 2000. 297 с.
2. Пиотровский Л.Б., Думнис М.А., Блохина Е.А., Беспалов А.Ю. Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций. СПб: Астерион, 2005. С. 29.
3. Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины / Под ред. Б.И. Ткаченко. СПб: Наука, 2000. С. 67.
4. Брусина М.А., Николаев Д.Н., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Золотарев А.А., Селитренников А.В., Зевацкий Ю.Э., Потанкин А.М., Рамш С.М., Пиотровский Л.Б. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 4. С. 13; Brusina M.A., Nikolaev D.N., Fundamenskii V.S., Gurzhii V.V., Zolotarev A.A., Selitrennikov A.V., Zevatskii Y.E., Potapkin A.M., Ramsh S.M., Piotrovskii L.B. // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 4. P. 299. doi 10.1007/s11094-018-1810-9
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Harmon K.M., Newman H.K. // J. Mol. Struct. 1995. Vol. 354. P. 171. doi 10.1016/0022-2860(95)08875-V
7. Эфрос Л.С., Хромов-Борисов Н.В., Давиденков Л.Р., Недель М.М. // ЖОХ. 1956. Т. 26. № 2. С. 455.
8. Harmon K.M., LaFave N.J. // J. Mol. Struct. 1997. Vol. 404. P. 297. doi 10.1016/S0022-2860(96)09431-8
9. Harmon K.M., Gill S.H., Rasmussen P.G., Hardgrove G.L.Jr. // J. Mol. Struct. 1999. Vol. 478. P. 145. doi 10.1016/S0022-2860(98)00669-3.
10. Cao Q., Duan B.-R., Zhu B., Cao Zh. // Acta Crystallogr. (E). 2012. Vol. 68. Pt. 1. P. o134. doi 10.1107/S1600536811052998
11. Schneider F. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1963. Vol. 334. P. 26. doi 10.1515/bchm2.1963.334.1.26
12. Litchfield G.J., Shaw G. // J. Chem. Soc. (C). 1971. P. 817. doi 10.1039/J39710000817
13. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.-Л.: Химия, 1964. С. 128, 107; Albert A., Serjeant E.P. Determination of ionization constants: a laboratory manual. London; New York: Chapman and Hall, 1984. 218 p.
14. McCoy L.L. // J. Am. Chem. Soc. 1967. Vol. 89. N 7. P. 1673. doi 10.1021/ja00983a024
15. Dean J.A. Lange's Handbook of Chemistry. New York: McGraw-Hill Professional, 1998. 1424 p.
16. Зевацкий Ю.Э. // Изв. СПбГТИ(ТУ). 2018. Т. 45. Вып. 71. С. 3.
17. Лысова С.С., Скрипникова Т.А., Зевацкий Ю.Э. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 12. С. 2072; Lysova S.S.,

- Skripnikova T.A., Zevatskii Y.E.* // Russ. J. Phys. Chem. 2017. Vol. 91. N 12. P. 2366. doi 10.7868/S0044453717110152
18. *Liptak M.D., Shields G.C.* // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. N 30. P. 7314. doi 10.1021/ja010534f
19. *Parthasarathi R., Subramanian V., Sathyamurthy N.* // J. Phys. Chem. (A). 2006. Vol. 110. N 10. P. 3349. doi 10.1021/jp060571z
20. *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 Jr. J.A., 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, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2013.
21. *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 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 Jr. J.A., 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 Rev. C.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.
22. *Lu T., Chen F.* // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. N 5. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
23. *Dennington R., Keith T., Millam J.*, GaussView, Ver. 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
24. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
25. *Takano Y., Houk K.* // J. Chem. Theory Comput. 2005. Vol. 1. N 1. P. 70. doi 10.1021/ct049977a
26. *Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K.* // J. Chem. Phys. 2007. Vol. 126. N 8. P. 84108. doi 10.1063/1.2436888
27. *Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K.* // J. Chem. Phys. 2007. Vol. 127. N 12. P. 124105. doi 10.1063/1.2770701
28. *Nicolaides A., Rauk A., Glukhovtsev M.N., Radom L.* // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. N 44. P. 17460. doi 10.1021/jp9613753
29. *Пиотровский Л.Б., Брусина М.А., Николаев Д.Н., Рами С.М.* Пат. РФ 2665712 (2018).
30. *Виноградова Н.Б., Хромов-Борисов Н.В.* // ЖОХ. 1961. Т. 31. № 5. С. 1471.
31. *Александрова И.Я., Хрусталева В.С., Хромов-Борисов Н.В.* // ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 2. С. 416.
32. *Брусина М.А., Губина Ю.А., Николаев Д.Н., Рами С.М., Пиотровский Л.Б.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 5. С. 729; *Brusina M.A., Gubina Yu.A., Nikolaev D.N., Ramsh S.M., Piotrovskii L.B.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 5. P. 874. doi 10.1134/S1070363218050055
33. *Schubert H., Hoffmann S., Lehmann G., Barthold I., Meichsner H., Polster H.-E.* // Z. Chem. 1975. Vol. 15. N 12. P. 481. doi 10.1002/zfch.19750151209

Structure and Acid-Base Properties of 1-Propylimidazole-4,5-dicarboxylic Acid

M. A. Brusina^{a,b,*}, S. S. Lysova^c, A. A. Oskorbin^b, and S. M. Ramsh^b

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197022 Russia

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^c St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Received March 31, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 6, 2023

NMR spectra of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid in DMSO-*d*₆ were studied. It was revealed that it presents in a zwitterion form in solution. The ionization constants in water were determined and their attribution to the certain sites was performed, at that for the deprotonation constants, the correctness of the attribution was confirmed by calculations. Based on the results of calculations, the preferred zwitterion and monoanion forms of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid were selected from several alternative structures.

Keywords: 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid, NMR spectroscopy, prototropic tautomerism, ionization constants, DFT calculations, high-precision thermochemical calculations