

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Волковой Анны Владиславовны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2019

Введение

Актуальность работы. Реакции гетероциклизации малеинового ангидрида с бинуклеофилами представляют значительный интерес вследствие высокой реакционной способности первого и наличия у него нескольких электрофильных центров. Образующиеся продукты присоединения и гетероциклизации обладают значительным синтетическим потенциалом и выраженной биологической активностью.

Данная работа посвящена синтезу N-гетероциклических молекул сложного строения на основе малеинового ангидрида, сочетающих в своей структуре бензимидазольный и тетрагидрохиноксалиновый фрагменты, изучению механизмов их образования, исследованию химических свойств получаемых соединений.

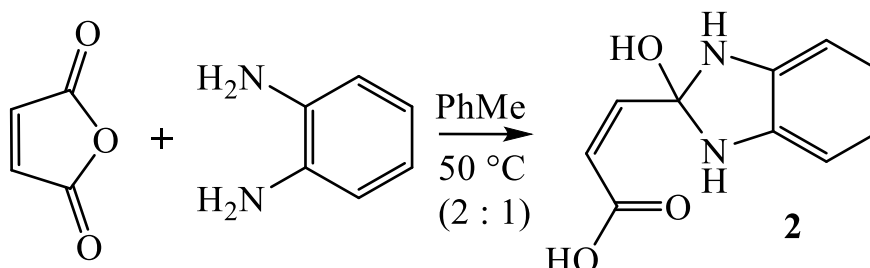
Цель работы. Целью данной работы является разработка метода синтеза N-гетероциклов на основе малеинового ангидрида и 1,2-фенилендиамина, а также изучение строения и химического поведения продуктов в реакции азосочетания.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция, посвящённая 150-летию периодического закона Д.И. Менделеева; Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2019" секция "Химия".

Основное содержание работы

В ходе данной работы для построения N-гетероциклов в качестве бифункционального нуклеофила был выбран ОФДА. Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином проводили в среде апротонных растворителей при различных температурных режимах и соотношениях реагентов. Контроль реакции вели по ТСХ.

При двукратном избытке малеинового ангидрида при перемешивании при температуре 50 °С в толуоле в течение 4-5 ч с высоким выходом нами был выделен ярко окрашенный продукт жёлтого цвета, который по совокупности физико-химических и спектральных данных был охарактеризован как 3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)акриловая кислота (2). Выход продукта составил 89%.



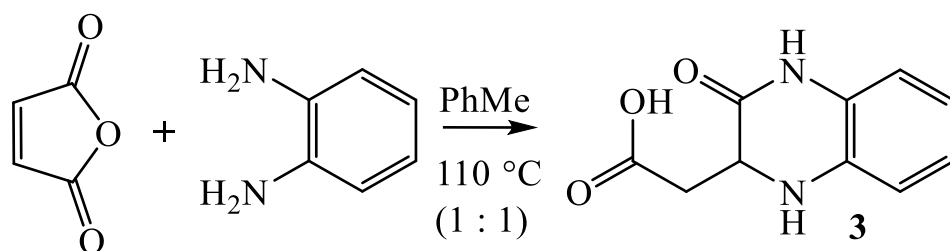
Так, в ИК спектре 2 наблюдаются широкая полоса поглощения с максимумом около 3430 см⁻¹, связанная с валентными колебаниями водородосвязанных гидроксильных групп, не полностью разрешённые полосы валентных колебаний вторичных аминогрупп при 3238 и 3220 см⁻¹, интенсивный сигнал карбонильной группы при 1711 см⁻¹, а также полоса, отвечающая колебаниям фрагмента C=C при 1659 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H 2 наблюдаются уширенный пик гидроксильной группы COOH фрагмента при 12.7 м.д., характерный для органических кислот, синглет магнитно эквивалентных протонов вторичных аминогрупп при 9.81 м.д., характерный, в частности, для имидазолидинов, имеющих во 2-ом положении электроноакцепторные заместители. В виде двух дублетов дублетов при 7.65 и 7.20 м.д. с КССВ 5.6 и 3.8 Гц резонируют протоны ароматического кольца. Сигналы магнитно неэквивалентных протонов при двойной связи проявляются в виде двух дублетов при 6.57 и 6.31 м.д., КССВ составляют 12.0-12.1 Гц, что типично для *цис*-расположенных вицинальных протонов. Отмечен слабоинтенсивный сигнал третичной спиртовой группы при 2.39 м.д.

Спектр ЯМР ^{13}C **2** содержит характеристичные сигналы углеродов карбонильной группы при 164.4 м.д., четвертичного углерода при 83.8 м.д. Атомы углерода ароматического кольца и кратной экзоциклической связи резонируют в диапазоне 125.1-132.3 м.д.

Спектры гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C подтверждают предложенную структуру. Так, в спектре HSQC, как и ожидается, отсутствуют кросс-пики сигналов 9.81 и 2.39 м.д., что подтверждает связанность данных протонов с гетероатомами. В спектре HMBC обнаруживаются кросс-пик 2.39/83.8 м.д., подтверждающий близость протона третичной спиртовой группы с четвертичным атомом углерода. Кросс-пики 9.81/125.1 и 9.81/130.5 м.д. подтверждают связи вторичных аминогрупп с соответствующими ароматическими атомами углерода, а корреляция 9.81/164.4 демонстрирует пространственную сближенность одной из NH групп с карбонильным атомом углерода, что согласуется с *цис*-конфигурацией экзоциклического заместителя, сохраняющейся после раскрытия цикла малеинового ангидрида.

С целью направления реакции по другому возможному пути нами были изменены условия взаимодействия. При эквимольном соотношении малеинового ангидрида и 1,2-фенилендиамина в кипящем толуоле с азеотропной отгонкой воды в течение 4-5 часов нами был выделен продукт оранжевого цвета, который по данным элементного анализа и совокупности спектральных характеристик был охарактеризован как 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусная кислота **3**, выход продукта составил 79%.



В ИК спектре **3** обнаружены полосы поглощения валентных колебаний О-Н группы при 3380 см⁻¹ и группы N-H при 3200 см⁻¹. Колебания карбонильной группы С=О «Амид-I» и карбоксильной группы наблюдаются при 1642 см⁻¹ и 1700 см⁻¹, соответственно.

ЯМР ¹H спектр **3** содержит дублеты дублетов протонов СН₂ звена при 2.55 и 2.68 м.д., триплет протона СН звена пиперазинового фрагмента при 4.05 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца проявляются в интервале 6.58-6.73 м.д. Сигнал протона NH группы обнаружен в виде синглета при 5.97 м.д., сигнал NH группы лактамного фрагмента резонирует в виде синглета при 10.27 м.д. В сильном поле проявляется сигнал протона гидроксильной группы (12.22 м.д.).

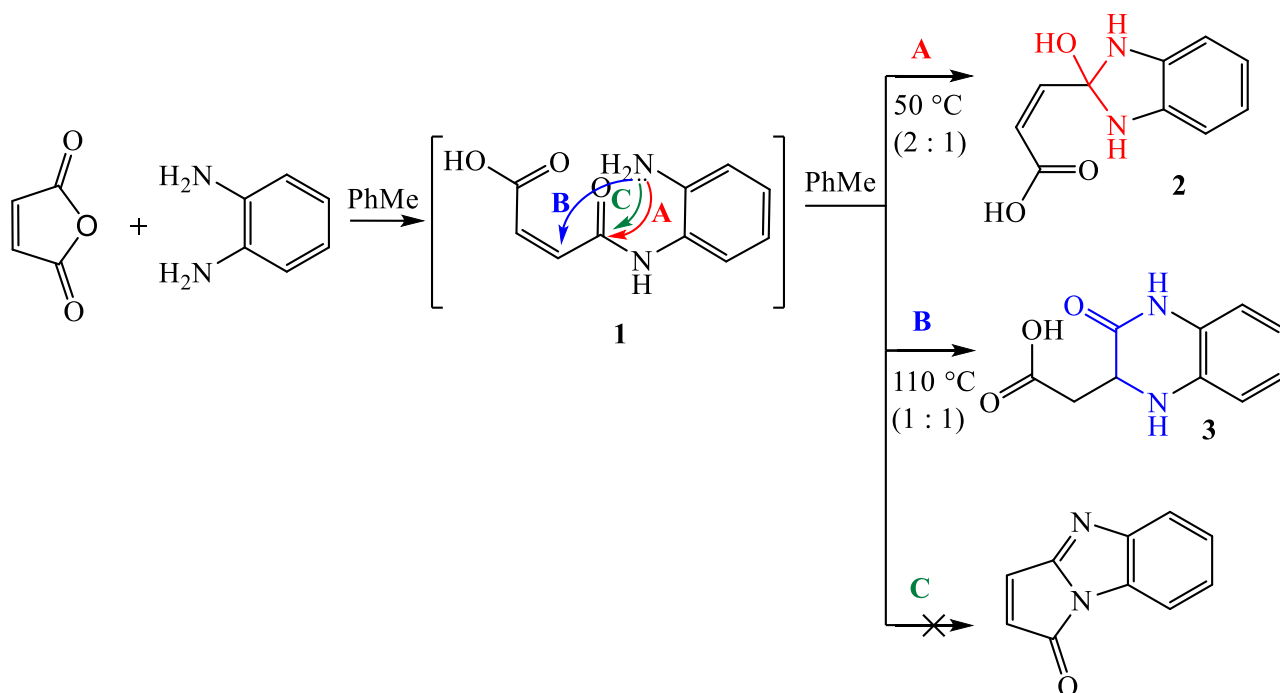
Спектр ЯМР ¹³C **3** содержит характеристичные сигналы углеродов метиленового звена при 37.0 м.д., метинового фрагмента при 52.9 м.д., а также двух карбонильных групп. Сигналы атомов углерода ароматического кольца проявляются в диапазоне 134.4-114.8 м.д.

Дополнительным подтверждением предложенной структуры послужили спектры двумерных экспериментов ЯМР гетероядерной корреляции ¹H-¹³C HSQC и HMBC. В спектре HSQC обнаружены кросс-пики 2.55/37.0 и 2.55/37.0 м.д., соответствующие метиленовому звену, кросс-пик при 4.05/52.9 м.д. метинового звена, а также корреляции протонов ароматического кольца при 6.69/114.8, 6.58/118.4 и 6.73/123.2 м.д. В спектре HMBC выявлены корреляции карбонильных атомов углерода с протонами СН₂ и СН фрагментов, доказывающие их близость. Интенсивности кросс-пиков также находятся в согласии с предложенной структурой **3**.

Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином вне зависимости от соотношения, первоначально приводит, по-видимому, к 4-((2-аминофенил)амино)-4-оксобут-2-еновой кислоте **1**, дальнейшая

гетероциклизация которой может протекать по нескольким путям, представленным на схеме.

Двойной гетероциклизации с образованием конденсированных трициклических продуктов (путь С) в изученных условиях не наблюдается.

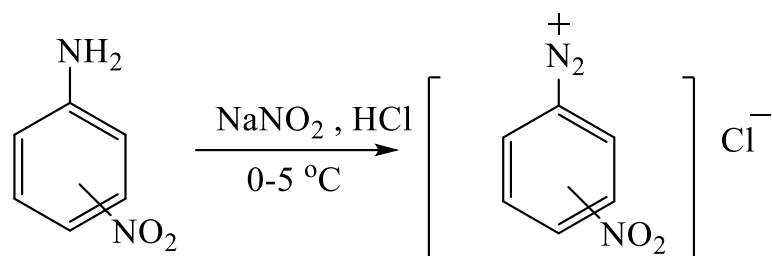


Путь А реализуется за счёт нуклеофильной атаки атома азота первичной аминогруппы амидокислоты по карбонильному атому углерода амидной группы, т.е. не останавливается на стадии образования амидокислоты 1, а происходит замыкание имидазолидинового цикла без последующей дегидратации и образование имидазолилакриловой кислоты 2. Путь В представляет собой нуклеофильную атаку свободной первичной аминогруппы по электронодефицитному атому углерода двойной C=C связи с образованием тетрагидрохиноксалинилуксусной кислоты 3.

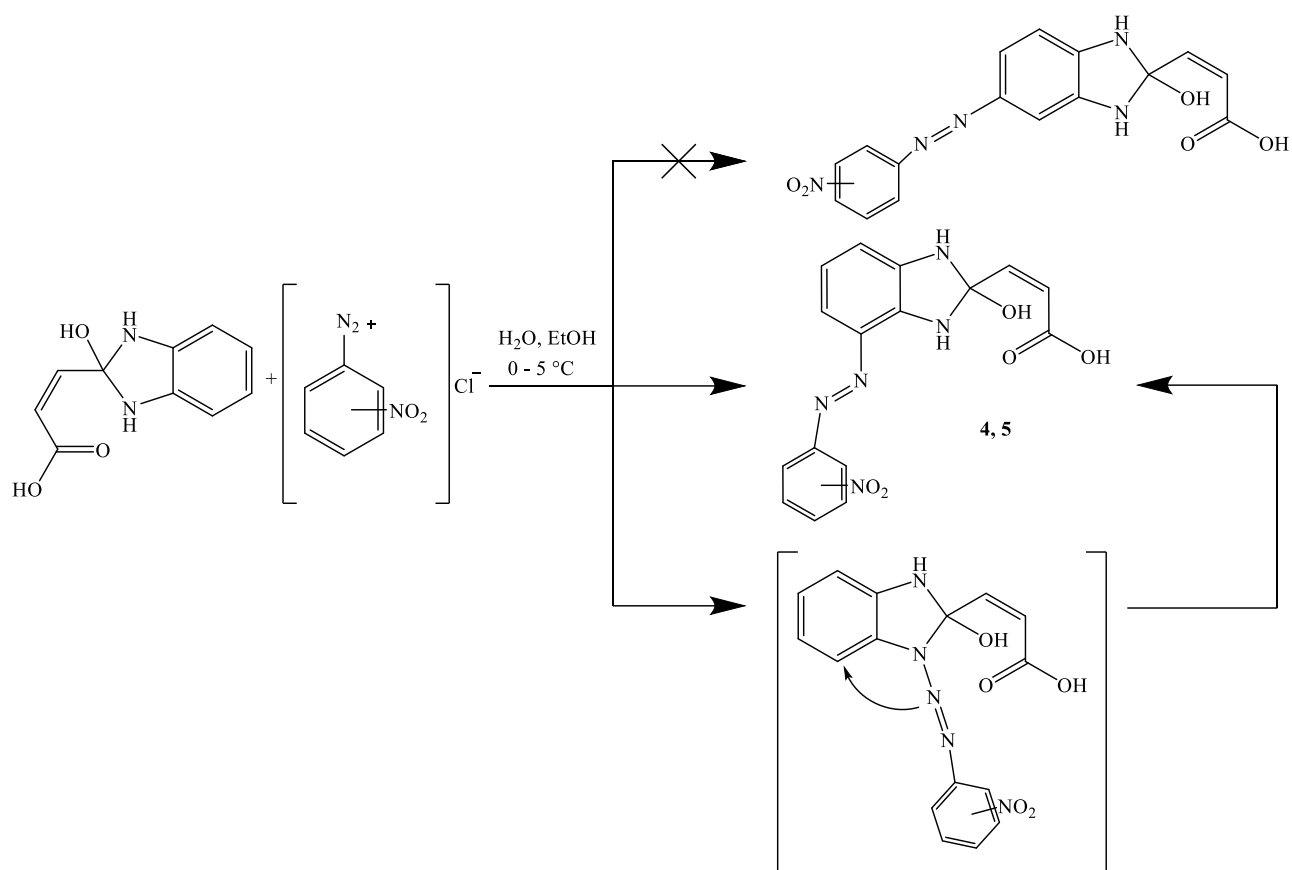
Впервые синтезированные соединения 2 и 3 представляют самостоятельный интерес, так как в структуре содержится активированный ароматический фрагмент, амино- и карбоксильные группы. Химическое поведение полученных кислот в реакциях электрофильного замещения было исследовано на примере азосочетания.

(Z)-3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил) акриловая кислота была исследована в реакциях азосочетания с солями *орто*- и *пара*-нитрофенилдиазония.

Получение диазониевых солей проводили методом «прямого» введения диазониевой группы. Азотистую кислоту генерировали *in situ* вытеснением её из нитрита натрия соляной кислотой на холоду. Реакции диазотирования проводились в кислой среде при поддержании постоянной температуры 0–5 °С. Контроль реакции осуществлялся по йодкрахмальной бумаге.



Дальнейшая реакция азосочетания проводилась при эквимольном соотношении исходных реагентов в водно-спиртовом растворе.



Соединение **4** содержит в нитро-группу в *пара*-положении, **5** – в *орто*. Полученные азосоединения **4** и **5** по результатам ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC и гомоядерной корреляции ¹H-¹H TOCSY были охарактеризованы как (Z)-3-(2-гидрокси-4-((4-нитрофенил)дiazенил)-2,3-дигидро-1Hбензо[d]имидазол-2-ил) акриловая кислота и (Z)-3-(2-гидрокси-4-((2-нитрофенил)дiazенил)-2,3-дигидро-1Hбензо[d]имидазол-2-ил) акриловая кислота соответственно и представляют собой вещества ярко-красного цвета с температурами плавления 170–171 °C и 167–169 °C.

В ЯМР ¹H спектре соединений **4** и **5** присутствуют основные сигналы, характерные для исходной бензимидазолил акриловой кислоты **2**. Ароматические фрагменты 4-нитрофенильного заместителя были отмечены в слабом поле в виде двух мультиплетов, имеющих соответствующие кросс-пики в спектре ¹H-¹H COSY. Положение замещения азо-4/2-нитрофенильного заместителя в молекуле исходного соединения **2** было установлено исходя из характера мультиплетов в области ароматических протонов, находящихся в

более сильном поле, по сравнению с вышеописанными. В спектре наблюдаются дублеты и триплет, говорящие об их взаимном орто-расположении.

Исходя из структуры исходной (Z)-3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) акриловой кислоты, можно было предположить несколько нуклеофильных центров, способных подвергаться атаке катиона диазония: вторичные аминогруппы, атомы углерода активированного ароматического кольца в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к NH-группам. Химические сдвиги и характер спин-спинового расщепления сигналов в спектре ЯМР ^1H соединений **4** и **5** также позволили исключить *пара*-положение нитрофенилазо заместителя. Вероятно также первичное образование триазеновых структур, в кислой среде моментально претерпевающих перегруппировку типа триазеновой с последующей миграцией нитрофенилазо-группы в *орто*-положение относительно гетероатома азота. Также, с целью уточнения положения атаки катиона диазония нами были проведены квантово-химические расчёты в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p).

Заключение. Разработаны условия и осуществлены синтезы 3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) акриловой кислоты и 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусной кислоты. Целевые продукты получены с выходами 89% и 79% соответственно.

Показано влияние условий проведения процесса взаимодействия малеинового ангидрида и 1,2-фенилендиамин на структуру продуктов реакции.

На основе данных ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , HSQC, HMBC доказаны структуры 3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) акриловой

кислоты и 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусной кислоты, обоснована схема процесса.

Впервые полученные соединения исследованы в реакциях азосочетания с солями орто- и пара-нитрофенилдиазония. Региоспецифичность процесса азосочетания обоснована данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , HSQC и квантово-химическими расчётами в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p).

Установлено, что продукты реакции могут быть получены равновероятно по двум путям: за счёт электрофильного замещения в орто-положение ароматического кольца, либо через внутримолекулярную, по типу триазеновой, перегруппировку.

Публикации автора

1. Волкова А.В., Линькова Е.И. Синтез бензоимидазолакриловой и тетрагидрохиноксалин уксусной кислот на основе взаимодействия малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином // Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2019" секция "Химия". М.: "Перо", 2019. С. 515.

2. Гринёв В. С., Волкова А. В., Линькова Е. И., Егорова А. Ю. Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в различных условиях // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 133–137.