



УДК 547.415.1'435.1'484.2'745.04:543.422.25

Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в различных условиях



В. С. Гринёв, А. В. Волкова, Е. И. Линькова, А. Ю. Егорова

Гринёв Вячеслав Сергеевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; старший научный сотрудник лаборатории биохимии, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (Саратов), grinev@ibppm.ru

Волкова Анна Владиславовна, студент 4-го курса Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, ms.asagi@mail.ru

Линькова Елена Ивановна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, alenaj2006@rambler.ru

Егорова Алевтина Юрьевна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, yegorovaau@gmail.com

Реакция малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в условиях нагревания в среде апротонного растворителя независимо от температурного режима протекает с первоначальным образованием первичного продукта присоединения 4-((2-аминофенил)амино)-4-оксобут-2-еновой кислоты, которая в дальнейшем претерпевает гетероциклизацию по двум путям, обусловленным наличием нескольких электрофильных центров в молекуле, в зависимости от условий реакции. В мягких условиях наблюдается образование 3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)акриловой кислоты, образование которой объясняется нуклеофильной атакой свободной аминогруппы по амидному атому углерода, тогда как в более жёстких условиях, с азеотропным удалением воды, реакция проходит, по Михаэлю, с участием электронодефицитного атома углерода экзоциклической кратной связи с образованием изомерной 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)уксусной кислоты. Структуры полученных соединений доказаны с помощью совокупности данных ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии, а также двумерных экспериментов ЯМР гетероядерной корреляции HSQC и HMBC.

Ключевые слова: малеиновый ангидрид, 1,2-фенилендиамин, амидокислота, тетрагидрохиноксалин, дигидробензимидазол.

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-133-137>

Введение

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. В большинстве работ в реакции выделяют две стадии: первая – образование промежуточного продукта в виде малеимида либо открыто-цепочечного амида, вторая – гетероциклизация алифатического фрагмента с образованием закрытой формы. При этом возможны пути реакции циклизации промежуточного соединения либо через атаку нуклеофила по карбонильной группе, либо через атаку по электронодефицитному атому углерода кратной связи C=C малеинового ангидрида.

Реакция конденсации малеинового ангидрида с первичными ароматическими аминами, как известно, даёт *N*-замещённые малеимидамы. Показано, что в случае реакции 2,3-дихлормалеинового ангидрида с 1 моль *n*-толуидина образуется *N*-малеимид, тогда как реакция с 2 моль приводит к нуклеофильному замещению хлора у активированных винильных атомов углерода образующегося первоначально 2,3-дихлор-*N*-малеимида [1].

При нагревании 2,3-дихлормалеинового ангидрида с бифункциональными ароматическими аминами (1,2-фенилендиаминами и 1,8-диаминонафталином) образуются соответствующие *N*-малеимидамы [2–4], что часто сопровождается последующей конденсацией, в которой участвуют свободная первичная аминогруппа и одна из двух карбонильных групп малеимида с образованием замещённых пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-она [3, 4] и пирроло[1,2-*a*]пиримидин-10-она [2].

При наличии разных по нуклеофильности групп в 1,2-замещённых ароматических аминах взаимодействие с малеиновым ангидридом также приводит к первоначальному образованию *N*-малеимида, однако дальнейшая гетероциклизация идёт по Михаэлю и затрагивает электрофильный атом углерода двойной связи [5, 6]. Так, при использовании в качестве бинуклеофилов производных 2-аминотиофенола продуктами реакции с малеиновым ангидридом в эфире при комнатной температуре являются 1,4-бензотиазины, например 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-



бензотиазин-2-илуксусные кислоты с выходами 75–94% [5], а при проведении реакции при 28° С в толуоле с незамещённым 2-амино(тио)фенолом приводит к образованию 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензоокса(тиа)зин-2-ил уксусной кислоты с выходами 94–97% [6].

Настоящая работа посвящена изучению реакционной способности малеинового ангидрида по отношению к 1,2-фенилендиамину, а также строения получаемых продуктов в среде апротонного растворителя при разных температурах.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). ИК-спектры снимали на ИК-фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц), а также гетероядерной корреляции ¹H-¹³C HSQC и HMBC регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Однородность соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат–гексан–хлороформ (2:2:1); проявляли в УФ-свете (длина волны 254 нм).

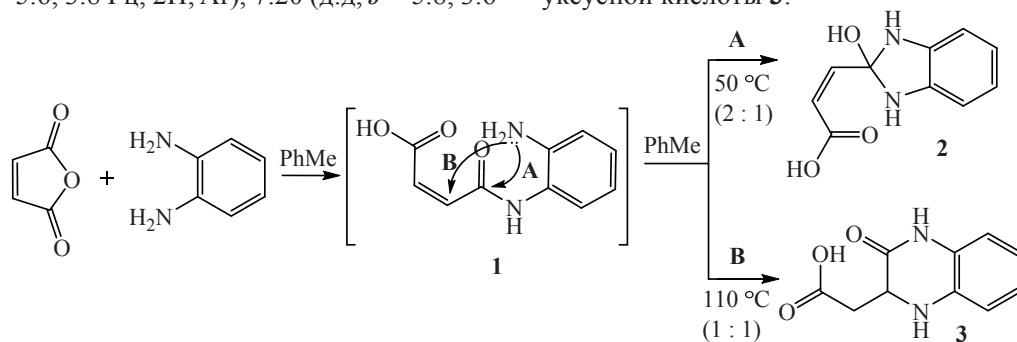
3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)акриловая кислота (**2**). В колбу Эрленмейера объемом 100 мл, снабженную дефлегматором, помещают 0.5 г малеинового ангидрида (0.0051 моль), 0.27 г 1,2-фенилендиамина (0.0025 моль), приливают 30 мл толуола и нагревают при постоянном перемешивании при температуре 50° С в течение 4–5 ч. Выделившийся осадок отделяют, промывают *n*-гексаном и сушат. Кристаллическое вещество бледно-жёлтого цвета. Выход: 0.46 г (89%). Т. пл. 172–174° С. C₁₀H₁₀N₂O₃. Найдено, %: С, 58.35; Н, 4.78; N, 13.76. Вычислено, %: С, 58.25; Н, 4.89; N, 13.59. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3430 (О–Н); 3238 (NH), 3220 (NH), 1711 (C=O), 1659 (C=C). ЯМР ¹H-спектр, δ, м.д.: 12.7 (уш.с, 1H, OH), 9.81 (с, 2H, NH), 7.65 (д.д, *J* = 5.6, 3.8 Гц, 2H, Ar), 7.20 (д.д, *J* = 5.8, 3.6

Гц, 2H, Ar), 6.57 (д, *J* = 12.1 Гц, 1H, –CH=), 6.31 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H, –CH=), 2.39 (с, 1H, OH_{четв}). ЯМР ¹³C-спектр, δ, м.д.: 164.4 (COOH), 133.2 (–CH=), 132.3, 130.5, 130.4 (–CH=), 129.8, 128.3, 126.0, 125.1, 83.8 (C_{четв}).

2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)уксусная кислота (**3**). В круглодонную колбу объёмом 100 мл, снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина – Старка, помещают 0.5 г малеинового ангидрида (0.0051 моль), 0.55 г 1,2-фенилендиамина (0.0051 моль), приливают 30 мл толуола и нагревают в течение 4–5 часов. Охлаждают, выделившийся осадок отделяют, промывают *n*-гексаном и сушат. Кристаллическое вещество телесного цвета. Выход: 0.83 г (79%). Т.пл. 135–138 °С. C₁₀H₁₀N₂O₃. Найдено, %: С 58.43; Н 4.46; N 13.45. Вычислено, %: С 58.25; Н, 4.89; N, 13.59. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3380 (OH), 3200 (NH), 1700 (COOH), 1642 (C=O, «Амид-I»). ЯМР ¹H-спектр, δ, м.д.: 2.55 (д.д, *J* = 16.3, 5.1 Гц, 1H, CH₂); 2.68 (д.д, *J* = 16.3, 5.1 Гц, 1H, CH₂), 4.05 (т, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH); 5.97 (с, 1H, NH); 6.58–6.73 (м, 4H, Ar), 7.34 (с, 1H, NH(CO)), 10.3 (с, 1H, OH); ЯМР ¹³C-спектр, δ, м.д.: 37.0 (CH₂), 52.9 (CH), 114.8, 118.4, 123.2, 126.3, 126.4 134.4, 167.1 (C=O), 172.4 (COOH).

Результаты и их обсуждение

Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином первоначально приводит, по-видимому, к 4-((2-аминофенил)амино)-4-оксобут-2-еновой кислоте **1**, дальнейшая гетероциклизация которой может протекать по нескольким путям, два из которых представлены на схеме (А и В). Путь А реализуется за счёт нуклеофильной атаки атома азота первичной аминогруппы амидокислоты по карбонильному атому углерода амидной группы с возможностью образования различных структур в зависимости от выбранных условий. Путь В представляет собой нуклеофильную атаку свободной первичной аминогруппы по электронодефицитному атому углерода двойной C=C связи с образованием 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)уксусной кислоты **3**.





Реакцию проводили в среде апротонных растворителей при разных температурных режимах и соотношениях реагентов. При двукратном избытке малеинового ангидрида при перемешивании при температуре 50° С в толуоле в течение 4–5 ч был с высоким выходом выделен продукт, 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**).

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 С=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-м положении электроноакцепторные заместители. В виде двух 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 ¹³C **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-¹³C 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 HMBSC обнаруживается 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 близость одной из NH групп с карбониль-

ным атомом углерода, что согласуется с *цис*-конфигурацией экзоциклического заместителя, сохраняющейся после раскрытия цикла малеинового ангидрида.

Таким образом, в мягких условиях взаимодействие 1,2-фенилендиамина с малеиновым ангидридом реализуется по пути **A**, т. е. не останавливается на стадии образования амидокислоты **1**, а происходит нуклеофильная атака свободной аминогруппы по амидному карбонильному атому углерода, приводящая к замыканию имидазолидинового цикла без последующей дегидратации и образованию имидазолилакриловой кислоты **2**.

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 ч нами был выделен продукт, 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**.

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

ЯМР ¹H-спектр **3** содержит два дублета от двух протонов ненасыщенного пирролидинового фрагмента и серию сигналов протонов ароматического кольца. В спектре отмечены дублеты дублетов протонов CH₂ звена при 2.55 и 2.68 м.д., триплет протона CH 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 7.34 м.д. В сильном поле проявляется сигнал протона гидроксильной группы (10.2 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 HMBSC. 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 НМВС выявлены корреляции карбонильных атомов углерода с протонами CH_2 и CH фрагментов, доказывающие их близость. Интенсивности кросс-пиков также находятся в согласии с предложенной структурой **3**.

В условиях азеотропного удаления воды первоначально образующаяся амидокислота **1** претерпевает гетероциклизацию по Михаэлю по электронодефицитному атому углерода двойной связи с образованием тетрагидрохиноксалинилуксусной кислоты **3**.

Таким образом, взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в среде апротонного растворителя при разных температурах предположительно проходит с первоначальным образованием продукта присоединения – амидокислоты, которая сохраняет высокую реакционную способность и в дальнейшем претерпевает гетероциклизацию с образованием различных гетарилзамещённых кислот в зависимости от выбранных условий.

Список литературы

1. *Watson W. H., Wu G., Richmond M. G.* Sequential reaction of *p*-toluidine with 2,3-dichloromaleic anhydride: Synthesis and molecular structure of 2-chloro-3-*p*-toluidino-*N*-*p*-tolylmaleimide // *J. Chem. Cryst.* 2003. Vol. 33, № 12. P. 983–988. DOI: 10.1023/A:1027498202694
2. *Watson W. H., Wu G., Richmond M. G.* Reaction of *o*-phenylenediamine with 2,3-dichloromaleic anhydride: synthesis of *N*-substituted maleimide derivatives and 2,3-dichloropyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one. X-ray structures of 2,3-dichloro-*N*-*o*-C₆H₄(NH₂)maleimide and *N,N'*-*o*-C₆H₄-bis(2,3-dichloromaleimide) // *J. Chem. Cryst.* 2004. Vol. 34, № 11. P. 757–764. DOI: 10.1007/s10870-004-7651-2
3. *Dawood K. M., Elwan N. M., Abdel-Wahab B. F.* Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole // *Arkivoc.* 2011(i). P. 111–195. DOI: 10.3998/ark.5550190.0012.102
4. *Balasubramaniyan V., Balasubramaniyan P., Patil S. V.* Reactions of Cyclic Anhydrides. Part 17. Synthesis of Pyrrolobenzimidazoles and Benzimidazolylacrylic Acids // *Ind. J. Chem. Sect. B* 29. 1990. Vol. 2. P. 124–127. DOI: 10.1002/chin.199021168
5. *Лозинский М. О., Демченко А. М., Шиванюк А. Ф.* Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В. Г. Карцева. Т. 2. М.: IBS PRESS, 2003. 565 с.
6. *Okafor C. O., Akpuaka M. U.* New synthesis of pyrrolobenzothiazine and pyrrolobenzoxazine ring systems // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* 1993. P. 159–161. DOI: 10.1039/P19930000159

Образец для цитирования:

Гринёв В. С., Волкова А. В., Линькова Е. И., Егорова А. Ю. Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином в различных условиях // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 133–137. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-133-137>

Interaction of Maleic Anhydride with 1,2-phenylenediamine under Different Conditions

V. S. Grinev, A. V. Volkova, E. I. Linkova, A. Yu. Yegorova

Vyacheslav S. Grinev, <https://orcid.org/0000-0002-0627-6804>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia; Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, 13 Ave. Entuziastov, Saratov 410049, Russia, grinev@ibppm.ru

Anna V. Volkova, <https://orcid.org/0000-0002-4892-0127>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, ms.asagi@mail.ru

Elena I. Linkova, <https://orcid.org/0000-0001-9925-2897>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, alenaji2006@rambler.ru

Alevtina Yu. Yegorova, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, yegorovaay@gmail.com

The reaction of maleic anhydride with 1,2-phenylenediamine when heated in an aprotic solvent, regardless of temperature, proceeds with the initial formation of the primary addition product, namely, 4-[(2-aminophenyl)amino]-4-oxobut-2-enoic acid, which further undergoes heterocyclization within two ways, due to the presence of several electrophilic centers in the molecule, depending on the reaction conditions. Under mild conditions, the formation of 3-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acrylic acid is observed, the formation of which is explained by the nucleophilic attack of free amino acid on the amide carbon atom, while in more severe conditions, with azeotropic removal of water, the Michael reaction takes place, with the participation of an electron-deficient carbon atom of an exocyclic multiple bond with the formation of isomeric 2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)acetic acid. The structures of the compounds obtained were proved using a combination of data of IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy, as well as two-dimensional NMR experiments of heteronuclear correlation, HSQC and HMBC.

Keywords: Maleic anhydride, 1,2-phenylenediamine, amidoacid, tetrahydroquinoxaline, dihydrobenzimidazole.



References

1. Watson W. H., Wu G., Richmond M. G. Sequential reaction of p-toluidine with 2,3-dichloromaleic anhydride: Synthesis and molecular structure of 2-chloro-3-p-toluidino-N-p-tolylmaleimide. *J. Chem. Cryst.*, 2003, vol. 33, no. 12, pp. 983–988. DOI: 10.1023/A:1027498202694
2. Watson W. H., Wu G., Richmond M. G. Reaction of o-phenylenediamine with 2,3-dichloromaleic anhydride: synthesis of N-substituted maleimide derivatives and 2,3-dichloropyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-one. X-ray structures of 2,3-dichloro-N-o-C₆H₄(NH₂)maleimide and N,N'-o-C₆H₄-bis(2,3-dichloromaleimide). *J. Chem. Cryst.*, 2004, vol. 34, no. 11, pp. 757–764. DOI: 10.1007/s10870-004-7651-2
3. Dawood K. M., Elwan N. M., Abdel-Wahab B. F. Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole. *Arkivoc.*, 2011(i), pp. 111–195. DOI: 10.3998/ark.5550190.0012.102
4. Balasubramaniyan V., Balasubramaniyan P., Patil S. V. Reactions of Cyclic Anhydrides. Part 17. Synthesis of Pyrrolobenzimidazoles and Benzimidazolylacrylic Acids. *Ind. J. Chem., Sect. B29*, 1990, vol. 2, pp. 124–127. DOI: 10.1002/chin.199021168
5. Lozinskiy M. O., Demchenko A. M., Shivanyuk A. F. Sintez i svoystva proizvodnykh 1,4-benzotiazina [Synthesis and properties of derivatives of 1,4-benzothiazine]. *Izbrannye metody sinteza i modifikatsii geterotsiklov* [Selected methods for the synthesis and modification of heterocycles]. Moscow, IBS PRESS Publ., 2003, vol. 2. 565 p. (in Russian).
6. Okafor C. O., Akpuaka M. U. New synthesis of pyrrolobenzothiazine and pyrrolobenzoxazine ring systems. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1993, pp. 159–161. DOI: 10.1039/P19930000159

Cite this article as:

Grinev V. S., Volkova A. V., Linkova E. I., Yegorova A. Yu. Interaction of Maleic Anhydride with 1,2-phenylenediamine under Different Conditions. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 2, pp. 133–137 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-133-137>
