

СИНТЕЗ N-КУМІНПОХІДНИХ ІМІДІВ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ C₄

© Якимович А. Б., Долинська Л. В., Гевусь О. І., 2018

Синтезовано похідні імідів малеїнової та бурштинової кислот – N-(4-ізопропілбензил)сукцинімід та N-(4-ізопропілбензил)малеїмід. Сполуки отримано взаємодією вихідних імідівдикарбонових кислот та п-хлорметилкумену у середовищі диметилформаміду за участю карбонату калію. Досліджено реакційну здатність вихідних імідів з п-хлорметилкуменом. Отримані сполуки можуть бути використані як напівпродукти для синтезу передавачів ланцюга у реакціях радикальної полімеризації. Будову отриманих сполук підтверджено фізико-хімічними методами, елементним та функціональним аналізом.

Ключові слова: ізопропілбензилсукцинімід, ізопропілбензилмалеїмід, п-хлорметилкумен, синтез, алкілювання.

A.B. Yakymovych, L.V. Dolynska, O.I. Hevus

SYNTHESIS OF N-ISOPROPYLBENZYL DERIVATIVES OF IMIDES OF DICARBOXYLIC ACIDS C₄

© Yakymovych A. B., Dolynska L. V., Hevus O. I., 2018

The imides of maleic and succinic acids derivatives such as N-(4-isopropylbenzyl)succinimide and N-(4-isopropylbenzyl)maleimide were synthesized. The compounds were obtained by interaction of imides dicarboxylic acids and p-chloromethylcumene as starting materials with potassium carbonate as the only coreagent in dimethylformamide media. Reactivity of imides with p-chloromethylcumene was investigated. The obtained compounds can be used as intermediates for synthesis of transmitters of the polymerization chain. The structure of the obtained compounds is confirmed by physical and chemical methods, elemental and functional analysis.

Key words: isopropylbenzylsuccinimide, isopropylbenzylmaleimide, p-chloromethylcumene, synthesis, alkylation.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими завданнями. В останні роки інтенсивно розвивається хімія гібридних полімерних матеріалів складної архітектури, які містять у макромолекулах блоки біополімерів (протеїнів, нуклеїнових кислот, полісахаридів, антигенів тощо) та синтетичних полімерів, а також нових мономерів. Такі гібридні природно-синтетичні полімери використовуються як носії лікарських субстанцій для їх цільової доставки у клітини живих організмів, як модифікатори для формування біометричних поверхонь підкладок для інженерії тканин та імплантології, а також для експрес-діагностикумів [1]. Для одержання таких гібридних матеріалів використовуються різноманітні синтетичні полімери з реакційно здатними якірними функціями, як правило, альдегідними, ізоціанатними, епоксидними та малеїдними, які розташовані на кінцях або у бічних відгалуженнях макромолекулярного ланцюга. Такі полімери здатні у м'яких умовах ковалентно зв'язувати біополімери, які містять у молекулах сильні нуклеофільні центри, як правило, тіольні та амінні групи. Серед названих вище якірних функцій на особливу увагу заслуговують похідні малеїміду [2]. Завдяки наявності електрондефіцитного π-зв'язку Карбон-Карбон вони здатні за кімнатної температури приєднувати за Міхаелем N- та S-нуклеофіли з утворенням термічно лабільних аддуктів. Для одержання матеріалів, які містять

прищеплені фрагменти малеїміду, як вихідні сполуки використовують N-заміщені функціональні похідні малеїміду. Однак, сьогодні у літературі описано невелику кількість функціональних похідних малеїмідів. Зокрема, у літературі не описано мономерів-ініціаторів ряду малеїмідів, малеїмидовмісних поверхнево-активних речовин, а також біфункціональних мономерів – похідних малеїміду із захищеним зв'язком C=C малеїмідного фрагмента. Синтез цих сполук дасть змогу створити нові підходи до одержання функціональних олігомерів з бічними та кінцевими малеїмідними фрагментами. Останні викликають інтерес як нові матеріали для зв'язування та модифікації біомолекул.

Присутність рухливого атома Гідрогену в ізопропільному заміснику кумінового фрагмента робить можливим застосування цих сполук як напівпродуктів для синтезу інших функціональних похідних імідів, а також як передавачів ланцюга у реакціях радикальної полімеризації.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У науковій літературі достатньо широко описано методи одержання N-заміщених малеїмідів. Можна виділити три основні підходи до їх синтезу: взаємодія малеїнового ангїдриду з алкіл- або ариламинами з утворенням моноамідів малеїнової кислоти і подальшим замиканням малеїмідного циклу з використанням різноманітних дегідратуючих агентів [3–9], N-алкілювання солей малеїміду різноманітними електрофільними реагентами, як правило, галогенопохідними, а також взаємодію малеїміду зі спиртами за реакцією Міцунобу [10–12].

У першому випадку для перетворення моноамідів малеїнової кислоти у відповідні малеїміди використовують внутрішньомолекулярну дегідrataцію при дії оцтового ангїдриду у присутності натрій ацетату або триетиламіну [3,4], тїонїлхлориду, хлороформіатів, $SbCl_5$, фосфор (V) оксиду, дициклогексилкарбодїїміду (DCC) [4–6], а також азеотропну відгонку води у присутності як каталізатора Станум оксиду [7]. Слід зазначити, що формування малеїмідного циклу при дії оцтового ангїдриду потребує використання його дворазового надлишку [4]. Використання як дегідратуючого агента DCC призводить до утворення ізомалеїміду. Часто перетворення N-заміщених моноамідів малеїнової кислоти на відповідні малеїміди проводять через стадію одержання проміжного амїдоестеру малеїнової кислоти при дії на моноамїд DCC та 1-гїдроксїбезотриазолу [5], або алїфатичних спиртїв (бутанолу, пентанолу) у присутності органічних сульфокислот (метан-, трифторметан-, бензен-, п-толуен-) як каталізатора [8]. Також описано замикання імідного циклу в рядї моноалкіламїдїв малеїнової кислоти безпосередньо при кип'ятїнні у льодяній оцтовїй кислотї [9].

За другим підходом спочатку одержують срібні або ртутні солї малеїміду, які N-алкілюють алкілгалогенїдами [10]. Алкілювання малеїміду алкілгалогенїдами можна також проводити без попереднього одержання солї – у присутності надлишку порошкоподїбного Калїй карбонату [11]. Ще одним методом введення замісникїв біля атома Нїтрогену малеїміду є його алкілювання спиртами при дії трифенїлфосфїну та діетилазодикарбоксілату [12].

На наш погляд, одним із найзручніших методїв введення кумїнового замісника у малеїмїд може бути алкілювання малеїміду алкілгалогенїдами у присутності Калїй карбонату.

Метою роботи було одержання N-4-їзопропїлбензильних (кумїнових) похідних імїдїв дикарбонових кислот C_4 для подальшого використання як реагентїв у реакціях синтезу нових функціональних мономерїв та ініціаторїв .

Виклад основного матеріалу і обговорення результатїв. Для одержання цїльових N-(4-їзопропїлбензильних) похідних імїдїв дикарбонових кислот C_4 із описаних вище методїв їх синтезу було вибрано метод алкілювання відповідних незамїщених імїдїв – сукцинїміду та малеїміду доступним їзопропїлбензилхлоридом за описаною у статтї [11] методикою. У цїй праці для одержання N-алкільних похідних малеїміду як алкілюючі агенти використовували бензил-, алїл- та пропаргїлбромїди, а алкілюванню пїддавали аддукт Дїльса-Альдерамалеїміду із фураном. Автори для зв'язування галогеноводневих кислот використовували Калїй карбонат, реакцію проводили за температури 50 °C протягом однієї години. Враховуючи те, що 4-їзопропїлбензилхлорид має

суттєво нижчу реакційну здатність у реакціях нуклеофільного заміщення порівняно з бензилбромідом, методику алкілювання спочатку відпрацювали на прикладі алкілювання доступного сукциніміду(схема 1):

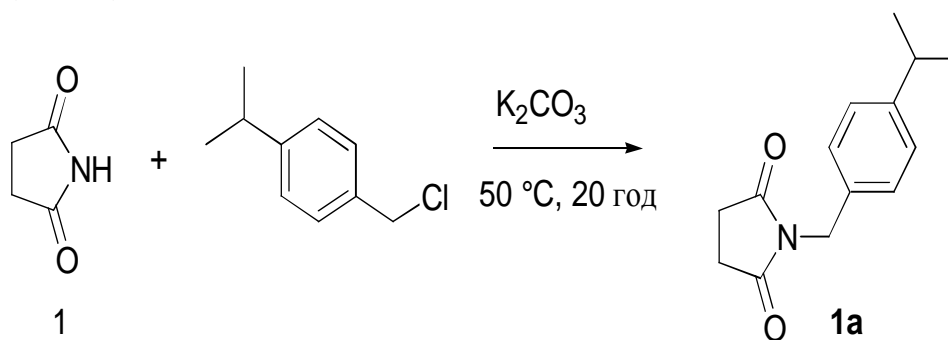


Схема 1. Схема реакції сукциніміду з 4-ізопропілбензилхлоридом

Встановлено, що у середовищі диметилформаміду при мольному співвідношенні сукцинімід : кумінхлорид : K_2CO_3 , як 1:1,01 :5 за температури $50\text{ }^\circ\text{C}$ практично кількісної конверсії іміду досягають за 20 год. Вихід іміду *1a* становив 94 %.

З метою спрощення синтезу N-заміщеного малеїміду *2a* відому методику [11] було модифіковано: для реакції використали безпосередньо малеїмід *2*, а не його термолабільний аддукт із фураном (схема 2):

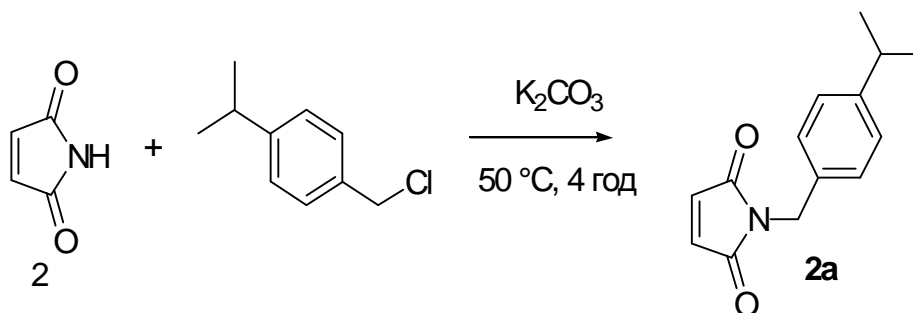
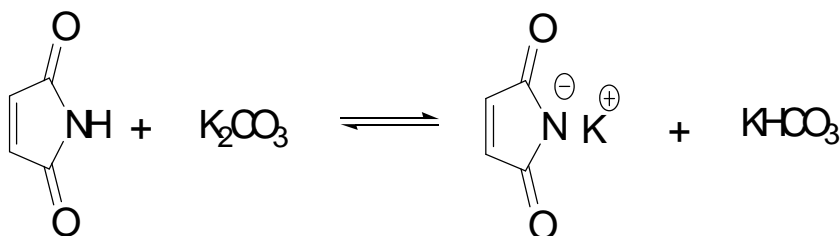


Схема 2. Схема реакції малеїміду з 4-ізопропілбензилхлоридом

Співвідношення реактантів та умови синтезу були аналогічні попереднім. За цих умов алкілювання малеїміду відбувалося значно швидше і практично його повної конверсії досягали за 4 год, вихід сполуки *2a* становив 67 %. Вищу реакційну здатність малеїміду можна пояснити тим, що N-алкілювання відбувається через стадію утворення проміжної солі іміду, яка надалі виконує роль нуклеофіла:

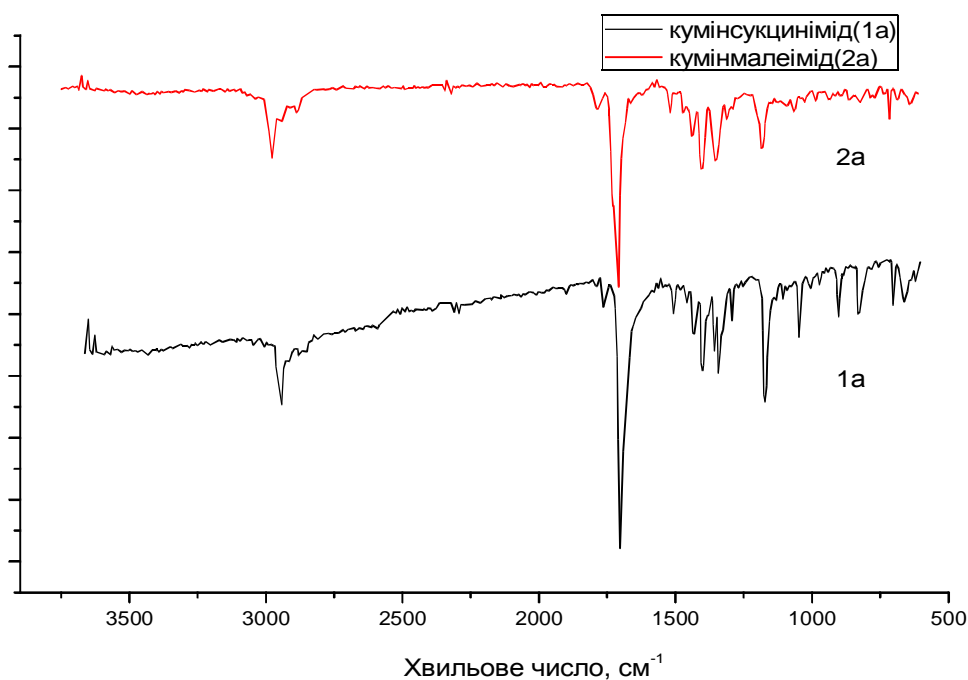


Розраховані значення рК для сукциніміду і малеїміду становлять відповідно 9,62 та 8,52. Тому унаслідок вищої кислотності малеїміду порівняно з сукцинімідом концентрація його солі у реакційній суміші буде вищою і , відповідно, швидкість алкілювання також.

Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами, добре розчинними у полярних органічних розчинниках (тетрагідрофурані, диметилформаміді, дихлорометані), обмежено розчинними в аліфатичних спиртах.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-, ЯМР-спектрів та елементним аналізом (рисунок). Так, у ^1H ЯМР спектрі куміновому фрагменту відповідає набір сигналів з хімізсувами 1,2 м.ч. (д.), 2,67 (с.), 2,9 (м.) та 7,2 (с.), які належать до сигналів протонів відповідно метильних, метиленової та метинові групи, а також 1,4-дизаміщеного бензенного кільця. Протонам сукцинімідного фрагмента відповідає синглет із хімізсувом 4,49 м.ч., а малеїмідний фрагмент проявляється у вигляді синглету із хімізсувом 7,07 м.ч. Сигнали протонів N-Німідної групи, які знаходяться в області 8,50–9,0 м.ч., відсутні.

В ІЧ-спектрі синтезованих N-заміщених імідів присутня інтенсивна смуга поглинання в діапазоні 1696...1706 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням зв'язку $\text{C}=\text{O}$. Про наявність ароматичного кільця свідчать смуги поглинання при 1600, 1510, 1430 cm^{-1} . Смуга поглинання 830 cm^{-1} характеризує 1,4-заміщене бензенове ядро. У спектрі ізопропілбензилмалеїміду присутня смуга поглинання в області 1660 cm^{-1} , що відповідає валентному коливанню подвійного зв'язку малеїмідного циклу. В області 3500...3100 cm^{-1} відсутня смуга поглинання N–H зв'язку.



ІЧ-спектр ізопропілбензилсукциніміду 1a та ізопропілбензилмалеїміду 2a

Експериментальна частина. Розчинники (етанол, етилацетат, диметилформамід) використовували кваліфікації “х.ч”, етилацетат безпосередньо перед використанням переганяли. Диметилформамід очищали згідно з методикою [14]. Оцтову кислоту використовували льодову кваліфікації “х.ч.”. Аміак використовували у вигляді 25 % водного розчину кваліфікації “ч.д.а.”. Карбонат калію використовували кваліфікації “х.ч.”, безпосередньо перед використанням витримували 2 год за температури 110 °С. Малеїновий ангідрид використовували кваліфікації “ч.д.а.”, перед використанням переганяли у вакуумі. Сечовину використовували кваліфікації “ч.д.а.”. Бурштинову кислоту використовували кваліфікації “ч.”. Куміновий спирт використовували фірми “Aldrich”. Індивідуальність синтезованих сполук та хід реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках *Silicagel 60 F₂₅₄* (Merck) пробіг фронту розчинника 100 мм. Елюент: етилацетат; R_f ізопропілбензилсукциніміду 0,8; R_f кумінмалеїміду 0,72. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі “Bruker AVANCE” з робочою частотою 400 МГц в DMSO-d₆ при концентрації речовин 5–10 %, внутрішній стандарт – гексаметилдисилоксан. Чистоту синтезованих сполук (летких) контролювали методом газовой-рідинної хроматографії на хроматографі “Селміхром-1”; колонка довжиною 2000 мм і діаметром 3 мм; рідка фаза силіконовий еластомер

OV-70 або Carbowax 40M (5 % масових); детектор – катарометр; газ-носій – гелій. Витрата газу-носія – 2 л/год.

Малеїмід синтезували із малеїнового ангідриду і сечовини через стадії одержання N-карбамоїлмалеамової кислоти та карбамоїлмалеїмиду з подальшим його термолізом у середовищі ДМФА [13]. Очищали сублімуванням у вакуумі за температури 95 °С та тиску 5 мм рт.ст., перекристалізували з етилацетату. Вихід становив 60 %. Т. топл. 94–96 °С (літерат. т. топл. 94–96 °С [13]).

Сукцинімід одержували з бурштинової кислоти і водного розчину аміаку з подальшим піролізом одержаної амонійної солі за методикою [15]. Додатково перекристалізували з метанолу. Т. топл. 122–124 °С (літерат. т. топл. 124–126 °С [16])

пара-Хлорометилкумол синтезували із кумінового спирту за дії тіоніл хлориду. Перед використанням переганяли у вакуумі, т. кип 105 °С (12 ммрт.ст).

1-(4-Ізопропілбензил)піролідин-2,5-діон (1a). До розчину 0,5 г (5.05 ммоль) сукциніміду і 0,88 г (5,1 ммоль) 4-хлорометилкумолу у 5 мл диметилформаміду при перемішуванні додавали 3,4 г (25,5 ммоль) калій карбонату. Суміш витримували за температури 50 °С при інтенсивному перемішуванні впродовж 20 годин. Відфільтровували солі та відганяли розчинник у вакуумі водострумного насосу. Вихід продукту 1,12 г (94 %). Продукт перекристалізували з етанолу та сублімували у вакуумі при температурі бані 70 °С. Т. топл. 92...93 °С Знайдено, %: С 72,89; Н 7,48; N 6,06. C₁₄H₁₃NO₂. Обчислено, %: С 72,70; Н 7,41; N 6,06. ІЧ спектр, см⁻¹: 1764, 1696 (C=O), 1600, 1510, 1430 (Ar), 830 (1,4-дизаміщення Ar). Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч.: 1,2 (д, 2*3H, -CH₃, J=6,53 Гц), 2,65 (с, 2*2H, -CH₂- малеїмідного кільця), 2,9 м (1H, -CH- ізопропільної групи, J₁=13,3 Гц, J₂=6.53 Гц), 4,5 с (2H, Ph-CH₂-N), 7,2 м.ч.(4H, аромат -CH=).

1-(4-Ізопропілбензил)-1H-пірол-2,5-діон (2a). У попередньо просушену над полум'ям колбу поміщали 0,5 г (5,15 ммоль) малеїміду і розчиняли у 5 мл диметилформаміду, до розчину додавали 0,86 г (5,2 ммоль) п-хлорометилкумолу та 3,3 г (25 ммоль) калій карбонату. Нагрівали за температури 50 °С при перемішуванні впродовж 4 годин у атмосфері аргону. Відфільтровували Калій карбонат та відганяли розчинник у вакуумі водострумного насосу. У маслянистий залишок вносили 10 мл води, після чого осад, який утворився, відфільтровували. Вихід продукту 0,8 г (68 %). Продукт двічі перекристалізували з етанолу Т. Топл. 72..74 °С Знайдено, %: С 73,56; Н 6,81; N 5,89. C₁₄H₁₁NO₂. Обчислено, %: С 73,34; Н 6,59; N 6,11. ІЧ спектр, см⁻¹: 1776, 1706 (C=O), 1660 (C=C), 1600, 1510, 1430 (Ar), 830 (1,4-дизаміщення Ar).

Висновки. У результаті роботи було одержано похідні імідів дикарбонових кислот із фрагментом кумену. Ізопропілбензилмалеїмід може бути використаний як напівпродукт для синтезу передавача ланцюга у радикальній полімеризації. Підтверджено будову отриманих сполук та охарактеризовано фізико-хімічними константами.

1. *Biocompatibility of Dental Materials./ "Chapter 1: Basic Aspects" /Schmalz, G.; Arenholdt-Bindslev, D. (2008). –Berlin: Springer-Verlag. pp. 1–12. ISBN 9783540777823.* 2. *Maleimide-Functionalized Thiol Reactive Copolymer Brushes: Fabrication and Post-Polymerization Tugce Nihal Gevrek, Tugba Bilgic, Harm-Anton Klok and Amitav Sanya–Macromolecules, Vol 47(22), pp 7842–7851(2014).* 3. *Pat. № 7,901/ DowChemicalCo., Neth. (1979).* 4. *Patent US 2444536 / Synthesis of n-aryl-maleimides(1946).* 5. *The Synthesis of N- Substituted Isomaleimides./Robert J. Cotter, Chrol K. Sauers, And John M. Whelan – J. Org. Chem, vol 26, pp.10–15(1961) .* 6. *The "isomerism" of n-substituted maleimides / William R. Roderic – J. Am. Chem. Soc. 79, p.1710 (1957).* 7. *Patent US 5068357/ Preparation of n-substituted maleimides by use of tin catalyst (1989).* 8. *Patent US 2008/0262191 A1./ Methods for the preparation of imides, maleimides and maleimide-terminated polyimide compounds (2008).* 9. *Synthesis of 4-Maleimidobutyric Acid and Related Maleimides. / Renata Marcia de Figueiredo, Philipp Oczipka, Roland Fröhlich, Mathias Christmann. – PSP № 121 – Synthesis 2008, No. 8, pp.1316–1318.* 10. *Preparation of N-Substituted Maleimides by Direct Coupling of Alkyl or Aalkyl Halides with*

Heavy Metal Salts of Maleimide /Arthur L. Schwartz, Leon M. Lerner – *J. Org. Chem.*, Vol. 39, No. 1, 1974. 11. *Synthesis of n-alkylated maleimides* / Randell C. Clevenger and Kenneth D. Turnbull. – *Synthetic communications*, 30(8), pp.1379–1388 (2000). 12. *A High Yielding Synthesis of N-Alkyl Maleimides Using a Novel Modification of the Mitsunobu Reaction* / Michael A. Walker. – *J. Org. Chem.* Vol 60, pp. 5352–5355 (1986). 13. *The Chemistry of Maleimide and Its Derivatives. I. N-Carbonylmaleimide* / P. O. Tawney, R. H. Snyder, O. E. Bryan, R P. Conger, F S. Dovell, R. J. Kelly, and c. H. Stiteler. – *J. Org. Chem. SOC.*, 25, pp.56–60 (1960). 14. *Органикум. Практикум по органической химии: Т. 2.* – М.: Мир, 1979. – С. 360. 15. *Синтезы органических препаратов: Сб. 2* – М.: Иностранная литература, 1949. – С. 439. 16. *Краткий справочник по химии* / И. Т. Гороновский, Ю. П. Назаренко, Е. Ф. Некряч. – К.: Наукова думка, 1987.