

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

<https://doi.org/10.32014/2020.2518-1491.36>

Volume 2, Number 440 (2020), 153 – 155

ЮЖ 547.94:577.15/.17

А.Х. Жакина¹, Д.С. Абдрахманова²

¹ҚР ЖШС Органикалық синтез және көмірхимиясы институты, Қарағанды, Қазақстан;

²Қарағанды мемлекеттік техникалық университеті, Қазақстан.

E-mail: alzhakina@mail.ru, abdrahmanova-damira@mail.ru

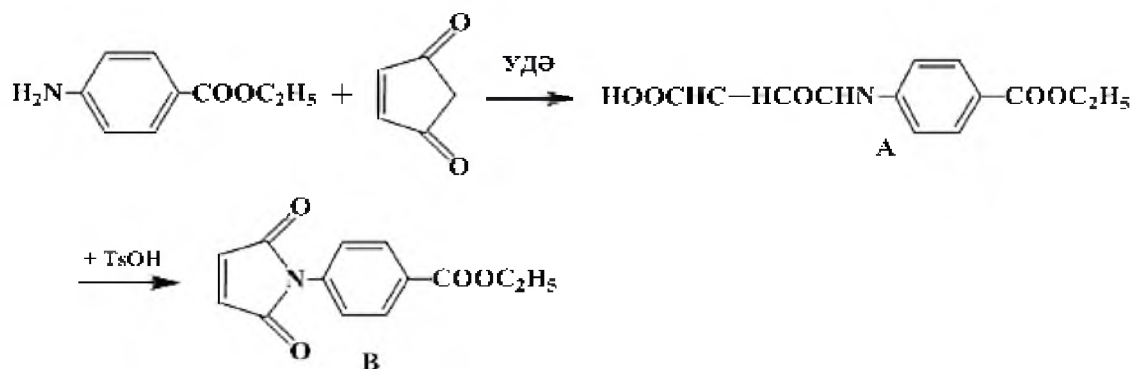
УЛЬТРАДЫБЫС ЖАҒДАЙЫНДА 4-АМИНОБЕНЗОЙ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ МОДИФИКАЦИЯЛАНҒАН ТУЫНДЫСЫН СИНТЕЗДЕУ

Аннотация. Қысқаша хабарламада 3-[(4-этоксикарбонил)фенилкарбамоил]-2-пропен қышқылынан этил 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил)бензоатты ультрадыбыстық белсендендіруді пайдалана отырып, оны одан әрі никлдендіру кезінде, фуран никлін ашу сатысы арқылы синтездеу мүмкіндігі қарастырылған. Бастапқы реагенттер ретінде *n*-аминобензой қышқылының этил эфирі және малеин ангидридін қолданылды. Реакция бастапқы реагенттердің эквимолярлық қатынасында бірқалыпты жүреді. Ультрадыбыстық қондырғы ретінде 22 кГц жиіліктегі және магнитострикциялық түрлендіргіші бар ультрадыбыстық генератормен жабдықталған ИЛ-10 ультрадыбыстық құрылғы қолданылды. Ультрадыбысты қолдану химиялық процесті қарқынды жүргізуге, реакция жылдамдығын арттыруға және соңғы өнімнің шығымдылығын арттыруға мүмкіндік береді. Алынған қосылыстың құрылымы мен құрамы ИҚ- және ЯМР ¹Н спектроскопиясы арқылы расталды.

Түйін сөздер: ультрадыбыс, *n*-аминобензойной қышқылының этил эфирі, малеин ангидридін, никлдену.

Биологиялық белсенді қасиеттері бар жаңа тиімді препараттарды іздеу – фармацевтика ғылымының өзекті мәселелерінің бірі. Соңғы уақытта бұл препараттарды синтездеу процесін жандандыру және химиялық реакциялардың тиімділігін арттыру үшін, толқындық химия қолданылып келеді. Ультрадыбыстық әсер (УДӘ) әдісін қолдана отырып, биологиялық белсенді қасиеттері бар қосылыстардың синтезін зерттеу ғалымдардың қызығушылығын арттырып отыр [1, 3]. Ультрадыбыс химиялық реакциялардың жылдамдығы мен бағытына айтарлықтай әсер етеді. Бағалы биологиялық белсенді заттар синтезінің негізінде жатқан реакция қабілетін арттыру үшін ультрадыбыстық әсер етуді кеңінен пайдалану өзекті мәселе болып саналады.

Зерттеушілер конденсирленген азот және оттеққұрамдас гетероцикл синтезіне жіті назар аударады. Олардың бірі – белгілі дәрілердің фармакофорты фрагменттері болса, бірі табиғи биологиялық белсенді қосылыстардың құрамына кіреді. Ғылыми деректерден *n*-аминобензой қышқылының туындылары мен олардың эфирлері – табиғи қосылыстардың синтетикалық аналогтары болатыны, ал пирролидон туындыларының жаңа биологиялық белсенді қосылыстардың синтезін ынталандыратын жоғары гипнозды, антиконвульсантты, антиаритмиялық белсенділігі [4-5] бар екендігі белгілі. Пирролидон ядросы бар *n*-аминобензой қышқылының жаңа туындыларын алу үшін ультрадыбыстық жағдайда этил 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил)бензоаты синтезделді. Ультрадыбыс көзі ретінде магнитострикциялық түрлендіргішпен жабдықталған, жұмыс жиілігі 22 кГц, максималды қуаттылығы 1200 Вт және цилиндрлік толқын қондырғысы бар ИЛ-100-6 / 2 ультрадыбыстық аппараты пайдаланылды. Бұл процесс *n*-аминобензой қышқылының этил эфирінің малеин ангидридпен бөлме температурасында ультрадыбыстық аппарат көмегімен схема бойынша өзара әрекеттесуімен жүзеге асырылды:



Реакция бірқалыпты жүреді. Ультрадыбыстық құрылғының әсер ету уақыты 10 минутты құрады. Синтез уақыты 60 минутта 92 % шығымды құрады. Ультрадыбыс реакция жылдамдығын едәуір жеделдетіп, соңғы өнімнің шығымдылығын арттырады. Қалыпты жағдайда синтезделу уақыты 180 минутты құрады. Алынған қосылыстың құрылымы мен құрамы ИҚ-және ЯМР ^1H спектроскопиясы арқылы расталды.

Алынған қосылыс – 3-[(4-этоксикарбонил)фенилкарбамоил]-2-пропен қышқылы, одан әрі никлдендіру кезінде, фуран никлінің ашылу сатысын зерттеуге мүмкіндік берді. Суды азеотропты айдау арқылы толуолсульфоқышқылының ДМФА – толуол қоспасында шығымы 89 %-ды құрайтын этил 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил)бензоат алынды. Алынған қосылыстың құрылымы мен құрамы ИҚ-және ЯМР ^1H спектроскопиясы арқылы расталды.

Тәжірибелік бөлім

3-[(4-этоксикарбонил)фенилкарбамоил]-2-пропен қышқылы (А). Ультрадыбыстық құрылғының қатысында *n*-аминобензой қышқылының этил эфирі және 20 мл. ацетон ерітіндісіне біртіндеп малеин ангидридтің 7,5 мл. эквимолярлы мөлшерін қосады. Ультрадыбыстық құрылғының әсер ету уақыты 10 минутты құрайды. 1 сағаттан кейін пайда болған тұнба сүзіледі және ацетоннан қайта кристалдандырылады. Өнімнің шығымы – 92 %-ға, балқу температурасы 192-193 °С-қа тең. Алынған қосылыстың құрылымы мен құрамы ИҚ- және ЯМР ^1H спектроскопиясы арқылы расталды. Алынған қосылыстың ИҚ спектрінде амид тобының (NHCO) сіңіру жолақтары 3280, 3190 cm^{-1} аймағында, карбонил тобының (C = O) сіңіру жолақтары 1670 cm^{-1} аймағында, (COC) сіңіру жолағы 1230 cm^{-1} аймағында байқалды.

Этил-4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил)бензоат (В). 3-[(4-этоксикарбонил)фенилкарбамоил]-2-пропен қышқылы толуолсульфоқышқылының қатысында және 40 мл. ДМФА-толуол қоспаларын су бөлінуінің тоқталуына дейін Дин-Старк саптамасымен қыздырады. Содан кейін буландырылады, кристалданған тұнбаны спирттен қайта кристалдандырады. Өнімнің шығымы 89 %-ға, балқу температурасы 114-115 °С-қа тең. Алынған қосылыстың құрылымы мен құрамы ИҚ-және ЯМР ^1H спектроскопиясымен элементтік талдау арқылы расталды. Алынған қосылыстың ИҚ спектрлерінде HC=CH тобының валентті тербеліс қарқындылығы төмен көрінеді, бірақ 3100-3090 cm^{-1} кезінде сипаттамалық сигнал байқалады, C=O тобының валентті тербелісі 1700-1680 cm^{-1} аймағында қарқынды жолақтар түрінде және әлсіз обертоң түрінде 3465-3450 cm^{-1} аймағында, СОС тобының валентті тербелісі 1245 cm^{-1} аймағында байқалады. Этил 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррил) бензоат қосылысын ЯМР ^1H спектрлік талдауында ароматты төрт протон сигналы $\text{H}_1 - \text{H}_2$ ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 8 Гц) әлсіз өрістер аймағында көрінеді: 7,51 м.д. болғанда, дублет H_1 және 8,05 м.д. болғанда. Этил фрагментінің сигналдары: (3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 8 Гц) 1,43 м.д. болғанда, синглет ретінде және (2H, CH_2 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 8 Гц) 4,34 м.д. болғанда, квадруплет ретінде байқалады. (2H, $\text{CH} = \text{CH}$) имид никліндегі CH тобының протондары 7,11 м.д. болғанда, синглет түрінде байқалады.

A.Kh. Zhakina¹, D.S. Abdrakhmanova²

¹Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan;

²Karaganda State Technical University, Kazakhstan

SYNTHESIS OF A MODIFIED 4-AMINOBENZOIC ACID DERIVATIVE UNDER ULTRASOUND CONDITIONS

Abstract. The search for new effective drugs with biologically active properties is one of the urgent problems. Recently, to intensify the process of their synthesis and increase the efficiency of chemical reactions, wave chemistry has been used. Increased interest of researchers is caused by the synthesis of compounds with biologically active properties using the method of ultrasonic treatment (US). It is known that derivatives of p-aminobenzoic acid and their esters are synthetic analogues of natural compounds, and pyrrolidone derivatives have high hypnotic, anticonvulsant, antiarrhythmic activity, which stimulates the synthesis of new biologically active compounds. In a brief report, the possibility of synthesizing ethyl-4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolyl) benzoate from 3-[(4-ethoxycarbonyl) phenylcarbamoyl]-2-propenoic acid using ultrasonic activation through a step is considered disclosure of the furan cycle with further cyclization. Ethyl ester p-aminobenzoic acid and maleic anhydride were used as starting reagents. An ultrasound device IL-100-6/2, equipped with a magnetostrictive transducer, with an operating frequency of 22 kHz, with a maximum power of 1200 W and a cylindrical waveguide, was used as a source of ultrasound. The synthesis of 3-[(4-ethoxycarbonyl) phenylcarbamoyl]-2-propenoic acid was carried out by reacting the starting reagents at equimolar ratios and room temperature. The US time was 10 minutes. The reaction proceeds smoothly. Ultrasound has a significant effect on the rate of chemical reactions and can increase the yield of the final product. Under classical conditions, the synthesis time was 180 minutes; using ultrasound, the synthesis time was reduced by 3 times. The product yield was 92%. The structure and composition of the obtained compound was confirmed by IR- and ¹H NMR-spectroscopy. In the IR-spectra of the obtained compound, there are absorption bands of the amide group (NHCO) in the region of 3280, 3190 cm⁻¹, absorption bands of the carbonyl group (C=O), characteristic in the region of 1670 cm⁻¹, absorption band (COC) in the region of 1230 cm⁻¹.

The resulting compound, 3-[(4-Ethoxycarbonyl) phenylcarbamoyl]-2-propenoic acid, made it possible to study the step of opening the furan ring, with further cyclization. Ethyl 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolyl) benzoate was obtained in 89% yield by azeotropic distillation of water in the presence of toluenesulfonic acid in a DMFA-toluene mixture. The resulting product is a light yellow powder with melting point 114-115°C. The structure and composition of the obtained compound was confirmed by IR-and ¹H NMR-spectroscopy. In the IR-spectra of the obtained compound, the stretching vibrations of the HC=CH group manifest themselves in the form of a low-intensity but characteristic signal at 3100-3090 cm⁻¹, stretching vibrations of the C=O group as intense bands in the region of 1700-1680 cm⁻¹ and a weak overtone at 3465-3450 cm⁻¹, stretching vibrations of the COC group in the region of 1245 cm⁻¹. When analyzing the ¹H NMR-spectrum of a compound, ethyl 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolyl) benzoate, the signals of aromatic four protons H₁- H₂ (4H_{aryl}, ³J_{HH} 8 Hz) are recorded in the field of weak fields: H₁ doublet at 7.51 ppm. and a doublet at 8.05 ppm. Signals of the ethyl fragment: (3H, CH₃, ³J_{HH} 8 Hz), appear as a singlet at 1.43 ppm. and (2H, CH₂, ³J_{HH} 8 Hz) quadruplet at 4.34 ppm. The protons of the CH group of the imide cycle (2H, CH=CH) appear as a singlet at 7.11 ppm.

Keywords: ultrasound, ethyl ether p-aminobenzoic acid, maleic anhydride, cyclization.

Information about authors:

Zhakina Alma Khasenovna – candidate of Chemical Sciences, docent, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, e-mail: alzhakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5724-2279>;

Abdrakhmanova Damira Sagatzhannovna – master student in the specialty 6M072100 – "Chemical technology of organic substances", Karaganda State Technical University, e-mail: abdrakhmanova-damira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-568X>

REFERENCES

- [1] Gravotto G., Cintas P. (2006) Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *Chemical Society Reviews*. Volume 35, Number 2 (2006), PP. 180-196. <https://doi.org/10.1039/B503848K>
- [2] Saleh T.S., Abd EL-Rahman N.M. (2009) Ultrasound promoted synthesis of substituted pyrazoles and isoxazoles containing sulphone moiety. *Ultrasonics Sonochemistry*. Volume 16, Number 2 (2009), PP. 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2008.07.012>
- [3] Mokhtar M., Saleh T.S., Ahmed N.S., Al-Thabaiti S.A., Al-Shareef R.A. (2011) An eco-friendly N-sulfonylation of amines using stable and reusable Zn-Al-hydrotalcite solid base catalyst under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, Volume 18, Number 1, PP. 172-176. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2010.05.001>
- [4] Zhakina A.Kh., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Kurapova M.Y. (2007) Synthesis and modification of new derivatives of 4-aminobenzoic acid ethyl ether. *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of chemistry and technical sciences*, Number 6, (2007), PP. 88-91.
- [5] Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Koltsov N.I. (2007) 4-(3-Dialkylamino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoic acid esters. *Russian Journal of Organic Chemistry*, Volume 43(3), (2007), PP. 393-396. <https://doi.org/10.1134/S1070428007030104>