РЕАКЦИИ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА С АМИНОКИСЛОТАМИ

Тураева Хуришда

аспирант,

Национальный университет Узбекистана,

Республика Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: torayevah@mail.ru**Юлдашева Мухаббат**

д-р хим. наук, доцент

Национального университета Узбекистана,

Республика Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: ymuxabbat@bk.ru

REACTIONS OF MALEIC ANHYDRIDE WITH AMINO ACIDS

Khurshida Turayeva

PhD Student,

National university of Uzbekistan,

Uzbekistan, Tashkent

Mukhabbat Yuldasheva

Doctor of Science,

National university of Uzbekistan,

Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

Изучены реакции малеинового ангидрида с аминокислотами (глицином, α - и β -аланином, α -аминокапроновой кислотой). Методами газожидкостной хроматографии (ГЖХ), ИК-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и другими подтвержден состав продуктов реакции. Показана биологическая активность синтезированных соединений и обнаружены их бактерицидные и фунгицидные свойства.

ABSTRACT

The reactions of maleic anhydride with amino acids (glycine, α - and β -alanine, α -aminocaproic acid) were studied. The physical quantities of the compounds obtained were confirmed in this article by discussing spectral analyzes performed using thin gas liquid chromatography (GLC), IR, ^1H -NMR spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, and other methods. The practical significance of the research results lies in the fact that the biological activity of the synthesized compounds was studied and bacteriostatic and fungicidal properties were found.

Ключевые слова: малеиновый ангидрид, глицин, α - и β -аланин, α -аминокапроновая кислота, уксусная кислота, бактерицидные и фунгицидные свойства, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Fusarium oxysporium*, *Monilia sp* и *Fusarium oxysporum*

Keywords: maleic anhydride, glycine, α - and β -alanine, α -aminocaproic acid, acetic acid, bactericide, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Fusarium oxysporium*, *Monilia sp* and *Fusarium oxysporum*.

Исследование биологически активных веществ, содержащих в своем составе ($-\text{NH}-\text{CO}-$) и имидные ($>\text{N}-$) группы, получили свое развитие в различных областях науки и техники. Так, были усовершенствованы методы синтеза амидных и имидных производных малеиновой кислоты и проведение различных реакций на их основе в мягких условиях; разработаны методы синтеза производных малеинимида [1-3]; созданы полимеры, содержащие бис-малеинимидную группу [4]; были проведены специальные исследования по введению различных

функциональных групп в производные малеинимида и разработаны лекарственные средства, важные для медицины [5]. Изучение возможности включения малеинамидных и малеинимидных групп в различные органические соединения с использованием реакций амидных и имидных производных малеиновой кислоты позволили усовершенствовать методы синтеза различных гетероциклических соединений на основе азотсодержащих производных арилмалеиновой кислоты [6]. При этом были получены новые виды моно- и бис-малеинимидного синтеза алкиловых

эфиров аминокислоты и аминифенилацетиловой кислот, сим-триазина, моно- и диаминов с малеиновым ангидридом [7].

На реакциях, основанных на механизме Дилса-Альдерса, в частности синтеза производных алкил-малеинимида, получен ряд веществ, нашедших свое применение в изоляционных и самовосстанавливающихся материалах и изделий, защитных покрытий, в фармацевтике [8].

Анализ литературных источников показывает, что малеинамиды и имида представляют собой вещества, которые обладают необходимым комплексом свойств для осуществления органического синтеза и, благодаря своей высокой реакционной способности, находят широкое применение.

Целью настоящего исследования является изучение реакций малеинового ангидрида с аминокислотами.

Методика и техника эксперимента

Реакции малеинового ангидрида с алифатическими аминокислотами с глицином, α , β -аланином и α -аминокапроновой кислотами проводили путем смешивания 0,1 моль раствора ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 24-30 часов.

Продукты реакции исследовали методами ИК-, ^1H ЯМР- и ГХ-МС- спектроскопии.

Технические характеристики используемого оборудования приведены ниже.

ИК-спектр: Инфракрасный Фурье-спектрометр «IRTracer-100» (SHIMADZU CORP., Япония, 2017) в комплекте с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) MIRacle-10 с призмой diamond/ZnSe (спектральный диапазон по шкале

волновых чисел - $4000 \div 400 \text{ см}^{-1}$; разрешение - 4 см^{-1} , чувствительность соотношение сигнал/шум - 60,000:1; скорость сканирования - 20 спектров в секунду).

ЯМР ^1H -спектр: Unity 400 plus (Varian) ICPS AS RUZ (CD_3OD).

ГХ-МС-спектр: Сетевая система «Agilent Technologies 7890 N Network GC system» хромато-масс-спектрометрия с использованием масс-селективного детектора «5977 A MSD» DRUGS SKAN.A1 M с использованием капиллярной колонки длиной 30 м с внутренней поверхностью, покрытой 5% фенил-метилсилоксаном, при температуре форсунки 280°C температура термостата повышается со 150°C до 289°C с шагом $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Время анализа 26,67 минут.

Результаты и их обсуждение

Как было отмечено в экспериментальной части статьи в синтезе была использована ледяная уксусная кислота. Причина выбора уксусной кислоты в качестве растворителя объясняется тем, что, аминокислоты обычно хорошо растворяются в растворителях, близких по природе, и уксусная кислота широко применяется во многих органических синтезах с сохранением каталитической способности применяемых катализаторов [9].

Когда синтез проводился при нагревании на водяной бане, с целью ускорения реакции на первой стадии, выход вещества резко упал, и даже вещество начало смолииться. Это факт свидетельствует о том, что реакции, проводимые при нагревании малеинового ангидрида с аминокислотами в растворе уксусной кислоты не дали хороших результатов.

Циклические реакции следующей второй стадии также проводили по вышеуказанной методике:

На следующем этапе реакцию проводили в присутствии P_2O_5 и небольшого количества серной кислоты для циклизации и 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этановой кислоты (5) 70%, 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропановой

кислота (6) была синтезирована с выходом 63,5%. Полученные соединения представляют собой белые порошкообразные вещества. Структура подтверждена хромато-масс-спектроскопией. (Рис.1)

Рисунок 1. Хромато-масс-спектр (ГХ-МС) 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этановая кислота (5) и 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропановая кислота (6)

В таблице 1 показаны условия протекания реакции малеинового ангидрида с аминокислотами.

Таблица 1.

Эквимольные соотношения малеинового ангидрида и аминокислот:
условия реакции и выходы при МА:А=1:1.

№ соединения	R	Температура, °C	Растворитель	Время реакции (ч)	Выход, %
1	-α-CH ₂ -COOH	20-25	Уксусная кислота	24	70
2	(CH ₃)-α-CH-COOH	20-25		24	45
3	-β-CH ₂ -CH ₂ -COOH	20-25		24	50
4	(CH ₂) ₃ CH ₂ -α-CH-COOH	20-25		30	53

В таблице 2 приведены характеристики синтезированных мономалеин-амидов, а в таблице 3

представлен анализ спектральных параметров синтезированных веществ.

Таблица 2.

Характеристика полученных N-алифатических мономалеинамидов

№ Соединения	структура	Mr	Формула брутто	Т _{пл.} °C	Растворимость в растворителях Р-растворяется; Т-трудно растворить; *-не растворяется. (20-25 °C)	
1		173	C ₆ H ₇ NO ₅	178-180 белый	Этанол, вода, Трифторуксусная кислота	Т
					Метанол	Р
					Бензол, хлороформ, этанол, этилацетат, гексан, ацетон, уксусная кислота	*
2		187	C ₇ H ₉ NO ₅	130-131 белый	уксусная кислота	Т
					Метанол, вода	Р
					Бензол, хлороформ, этанол, этилацетат, гексан, ацетон	*
3		187	C ₇ H ₉ NO ₅	168-170 белый	Ацетон, уксусная кислота	Т
					Метанол, этанол	Р
					Бензол, толуол, хлороформ, диоксан	*
4		229	C ₁₀ H ₁₅ NO ₅	170-172 белый	Ацетон, уксусная кислота	Т
					Метанол, этанол	Р
					Бензол, толуол, диоксан	*

Таблица 3.

Параметры спектрального анализа ИК-, Н¹ЯМР- и ГХ-МС (GC-MS)
N-алифатического мономалеинамида и имидов

соединение	ИК спектральные параметры(ν, δ см ⁻¹)
2	3305(νNH), 1718, 1680(νC=O), 1525(-N-CO-), 2937(ν ^s CH ₃), 1396(δCH), 1618(νC=C), 3053(ν=C-H), 866(δ=C-H).
3	3323(νNH), 1703, 1687(νC=O), 1537(ν-N-CO-), 2690(ν ^s CH ₂), 1625(νC=C), 3051(ν=C-H), 864(δ=C-H).
4	1701, 1688(νC=O), 3100, 1500(-N-CO-), 2954(ν ^s CH ₃), 1419(δCH), 1640(νC=C), 896(δ=C-H).

Н ¹ ЯМР-спектральные параметры	
1	(CD ₃ OD δ.м.д) 6.21-6.46 д (2H, <u>CH=CH</u>), 3.24-3.56 с (2H, COOH), 3.98 с (H, <u>CH</u> ₂), 4.86 с (H, NHCO).
2	(CD ₃ OD δ.м.д) 1.40-1.38 д (H, <u>CH</u> ₃), 3.24 с (H, NHCO), 4.40-4.46 дд (H, <u>CH</u>), 5.14 с (2H, COOH), 6.21-6.47 д (2H, <u>CH=CH</u>).
ГХ-МС (GC-MS) (m/z)	
5	[155 m/z], 110, 105, 82, 56, 54.
6	[169 m/z], 151, 141, 123, 110, 96, 88, 82, 73, 70, 60, 54, 42.

Прокомментировать данные таблицы 3 можно следующим образом:

(Z)-4-(Карбоксиметиламино)-4-оксобутен-2-кислота (**1**). При изучении ИК-спектра, наблюдали наличие двойной связи углерод-углерод (C = C) 1612 см⁻¹ валентных колебаний в малеиновом остатке ангидрида и (=CH) в валентной полосе группы 3053,32 см⁻¹, также наблюдалось присутствие полос 864 см⁻¹ с частотой деформационных колебаний, 2922 см⁻¹ показали наличие групп симметричных валентных колебаний (CH₂) слабой интенсивности в области 3313 см⁻¹ валентные колебания в амидной (NH) группе, значения для валентных колебаний карбонильных групп (C=O), связанных с карбоксилем и азотом, как было обнаружено, имели колебания в доменах 1716, 1676 см⁻¹. Деформационные колебания при 1506 см⁻¹ приписаны для амида кислоты. Таким образом, было подтверждено, что молекула синтезированного вещества содержит -HC = CH-, метилен, две карбонильные и амидные группы.

(Z)-4-(Карбоксиметиламино)-4-оксобутен-2-кислота (**1**) В спектре ЯМР¹H, δ, м. д.(CD₃OD) (растворитель дейтерий-обменный метанол) синглетный сигнал протонов гидроксильной группы в

карбоксильной группе, связанной с метиленом, при δ=3,56 (OH); синглетный сигнал двух протонов водорода в метиленовых группах при δ=3,98 (2H, CH₂); дублетный сигнал протона водорода на атоме углерода, удерживающем двойную связь с карбоксилем, составляет δ=6,21 при (H, CH=CH) дублетный сигнал протона водорода на атоме углерода, удерживающем двойную связь с амидной группой, составляет δ= 6,43 (H, CH=CH); Сигнал протона гидроксильной группы в карбоксиле наблюдался при δ=3,24 (H, OH), синглетный сигнал протона водорода в амидной группе наблюдался при δ=4,83 (H, NH).

Синтезированные препараты были исследованы на их биологическую активность в отношении ингибирования вегетативных клеток *Bacillus subtilis*, патогенных грибов, таких как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Fusarium oxysporium*, *Monilia sp.* и *Fusarium oxysporium*.

Было установлено, что растворы этих синтезированных соединений уже в концентрациях 5-15 мг/мл являются эффективными ингибиторами. Результаты этого исследования приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Воздействие соединений на микроорганизмы

Концентрация соединения (мг / мл)	Зона погибнуть микроорганизмов (мм)						
	(соединение) 1			(соединение) 2			Нистатин (контроль)
<i>Bacillus subtilis</i>							
5	12.0	12.5	12.0	10.0	10.5	10	9.0
10	14.5	14.5	14.5	11.0	11.5	11.5	10.5
15	16.0	15.5	15.5	12.5	12.5	12.5	10.7
<i>Escherichia coli</i>							
5	13.5	13.5	13.5	10.0	10.0	10.0	12.0
10	15.0	14.5	14.5	12.0	12.5	12.5	14.5
15	17.5	17.5	17.5	14.5	14.5	15.0	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
5	11.5	11.0	11.0	10.5	10.0	10.0	12.5
10	12.5	12.0	12.5	12.5	12.0	12.5	13.5
15	14.5	14.5	14.0	14.5	14.5	14.5	14
<i>Staphylococcus aureus</i>							
5	12.0	12.5	12.5	10.0	11.5	11.0	11.5
10	14.5	14.0	14.5	12.5	12.0	12.5	12.5
15	16.5	16.5	16.0	14.5	14.0	14.5	12.5
<i>Candida albicans</i>							
5	9.5	9.0	9.0	9.5	9.0	9.5	10.0
10	11.0	11.5	11.5	10.5	10.5	11.0	11.0
15	13.5	13.5	13.5	12.5	12.0	12.5	12.5

Концентрация соединения (мг / мл)	Зона погибнуть микроорганизмов (мм)						
	(соединение) 1			(соединение) 2			Нистатин (контроль)
Alternaria alternata							
5	9.0	9.0	10	9.5	9.0	9.0	12.0
10	11.0	11.0	11.0	11.5	11.0	11.5	14.5
15	14.0	14.5	14.5	13.5	13.5	13.5	15.0
Monilia sp.							
5	12.0	12.0	12.5	10.5	10.5	11.0	12.5
10	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.5	13.5
15	15.5	15.5	15.5	15.5	15.5	15.0	14.0
Fusarium oxysporum							
5	9.0	9.5	9.0	9.0	9.5	9.5	11.5
10	11.5	11.0	10.0	11.5	11.5	12.0	12.5
15	13.0	13.5	13.5	12.5	12.0	12.5	14.5

Закключение. В ходе исследования были изучены условия протекания реакции малеинового ангидрида с аминокислотами (глицином, α - и β -аланином, α -аминокапроновой кислотой) с использованием ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя. Последующую циклизацию с образованием 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этановой кислоты или 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)

пропановой кислоты с выходом 70 и 63,5 %, соответственно, проводили в присутствии P_2O_5 и серной кислоты. Состав синтезированных веществ подтвержден методами газожидкостной хроматографии (ГЖХ), ИК-, 1H -ЯМР- и хромато-масс-спектрометрии. Показана биологическая активность синтезированных соединений и обнаружены их бактерицидные и фунгицидные свойства уже в концентрациях 5-15 мг/мл.

Список литературы:

1. Васильева С.Ю., Журавлева Н.В., Колямшин О.А., Кольцов Н.И. Изучение кинетических закономерностей реакций синтеза и свойств малеинимидов // Вестник Чувашского ун-та. – 2011. – № 3. – С. 204-209.
2. Reddy P.Y., Kondo S., Toru T., et al. Lewis acid and hexamethyldisilazane-promoted efficient synthesis of N-Alkyl- and N-Arylimide derivatives // J. Org. Chem. – 1997. – Vol.62, – № 8. – Pp. 2652-2654.
3. Zhang-Gao Le, Zhen-Chu Chen, Yi Hu, et al. Organic reactions in ionic liquids: ionic liquid promoted efficient synthesis of N-Alkyl and N-Arylimides // Synthesis –2004. –№7. –Pp.995-998.<https://doi.org/10.1055/s-2004-822337>
4. Колямшин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. Синтез новых бис-малеинимидов на основе алкилароматических диаминов // Вестник Казанского технологического университета. -2011. -Т.14. -№ 4. - С. 46-48.
5. Ahlam Marouf Al- Azzawi, Suroor Abdul Rhahman Mahdi. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial activity of several new Maleimides to Benzothiazole moiety // Baghdad Science Journal.- 2013. - Vol.10(3). - С. 658.
6. Рожков С.С., Овчинников К.Л., Колобов А.В.. Синтез N-арилмалеинимидов с использованием этилхлорформиата // Химия и химическая технология –2013. –том 56. –вып. 8,. –С. 15-17.
7. Данилов В.А. Синтез и свойства сополимеров малеинимидов с непредельными мономерами и олигомерами // Автореф.дис.....канд. хим. наук. –Казань – 2013. –С.6-7.
8. Engel T, Kickelbick G. Thermoreversible reactions on inorganic nanoparticle surfaces: Diels-Alder reactions on sterically crowded surfaces.//Chem Mater – 2013. – 25(2): – Pp.149-157.<https://doi.org/10.1021/cm303049k>
9. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.R. Synthesis of maleic acid derivatives and their antioxidant activity. Journal of Critical Review, Issn- 2394-5125. Vol 7, Issue 5, 2020. Pp.1677-1688.