

*Московский Государственный Университет  
имени М.В. Ломоносова*

---

*Химический Факультет*

*Кафедра органической химии*



*Курсовая работа студентки 310 группы  
химического факультета МГУ  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX*

*Синтез N-гидроксифталимидного эфира  
акриловой кислоты*

*научный руководитель работы:*

*к.х.н. XXXX X.X.*

*преподаватель:*

*к.х.н. XXXXX X.X.*

*Москва 2002 г*

# **Содержание.**

## **1. Введение.**

## **2. Литературный обзор.**

## **3. Экспериментальная часть.**

3.1. Синтез хлорангидрида акриловой кислоты.

3.2. Синтез гидроксиламина.

3.3. Синтез диэтилфталата.

3.4. Синтез N-гидроксифталимида.

3.5. Синтез N-гидроксифталимидного эфира акриловой кислоты.

## **4. Обсуждение результатов.**

## **5. Выводы.**

## **6. Список литературы.**

## 1. Введение.

Одним из наиболее перспективных и важных направлений в области химии медицинских и биологических полимеров является синтез высокомолекулярных соединений, структура которых позволяет иммобилизовать на них самые разнообразные физиологически активные вещества (ФАВ). Ковалентную связь ФАВ - полимерный носитель можно получить самыми разнообразными методами в зависимости от строения полимера и иммобилизуемого вещества. В частности, для иммобилизации белков максимально привлекательным оказывается введение в состав полимера групп, активных по отношению к аминогруппам и образующих с ними амидную связь, относительно прочную в физиологическом окружении. Такую «активацию» полимера можно произвести как за счет химической модификации последнего, так и путем введения активных фрагментов в качестве одного из мономеров при сополимеризации.

Целью данной работы является синтез соединения класса акриловых мономеров, реакционноспособного по отношению к аминогруппам белков, N-акрилоилоксифталимида:

## 2. Литературный обзор.

Создание медико-биологических полимерных материалов возможно ковалентной иммобилизацией биологически активных веществ на синтетических полимерных носителях. Среди различных способов проведения реакций иммобилизации весьма перспективным является путь, основанный на использовании твердофазных полимерных материалов, содержащих химически связанные реакционноспособные группы, которые могут взаимодействовать с биологическими макромолекулами с образованием ковалентных связей различного типа [1,2]. Естественно, введение реакционноспособных групп в нерастворимую полимерную матрицу наиболее удобно осуществлять путем радикальной сополимеризации матрицеобразующего агента, сшивателя и реакционно-способного мономера. В этой связи возникает задача получения мономеров указанного типа, которые были бы не только полимеризационно-способны, но и сохраняли бы активность реакционных групп к функциональным группам биологически активных соединений, например, к первичным аминогруппам.

Ненасыщенные мономеры с активными функциональными группами – основа реакционно-способных полимерных носителей.

В качестве таких мономеров могут быть использованы: акриловая и метакриловая кислоты [3,4]

2-гидроксиэтилметакрилат [7]

хлорангидриды акриловой и метакриловой кислот [8,9]. Для всех этих мономеров характерна высокая реакционная способность по отношению к

нуклеофильным агентам, таким как вода, аммиак, амины и другие. В продуктах образуются амидные связи.

Известны реакционноспособные мономеры циклического строения, такие как малеиновый ангидрид [10] и винилкарбонат [11]:

При взаимодействии таких соединений с нуклеофилами происходит раскрытие цикла. В первом случае возможно образование моно- и дизамещенных производных малеиновой кислоты, а во втором – только монопроизводных за счет элиминирования двуокиси углерода.

Соединениями с более высокой реакционной способностью являются ненасыщенные производные активированных эфиров. К ним относятся акрилаты и метакрилаты паранитрофенола [12] :

N-акрилоилоксиэтилсукцинимид [13]

который образует ряд соединений полимерного характера высокоактивных по отношению к первичным аминогруппам.

Приведенный ряд реакционно-способных мономеров не исчерпывает всех представителей этого класса ненасыщенных соединений. Существуют более сложные системы, такие как комплексы 1-метакрилоксибензотриазола с N-акрилоилсукцинимидом [17] и другие.

Что касается способов получения таких реакционно-способных мономеров, то все они основаны на хорошо известных реакциях этерификации и переэтерификации, амидирования (например, получение п-нитрофенилметакриламида из п-нитрофениламина и хлорангидрида метакриловой кислоты [21]):

и других реакциях органической химии.

В последние годы появился ряд работ, направленных на создание и изучение реакционно-способных мономеров на основе производных фталимида

представляющих собой высоко активные соединения с активированными сложноэфирными группами, которые широко используются в реакциях с аминами, диаминами, аминокислотами. Рассмотрим некоторые особенности получения и свойств таких соединений.

Как известно [20], кислоты с карбоксильными группами в орто-положении, например, фталевая кислота, отличаются от других изомеров способностью легко образовывать ангидриды и другие циклические производные. Так, при перегонке фталевой кислоты с уксусным ангидридом образуется фталевый ангидрид ( $T_{пл.} = 130^{\circ}\text{C}$ )

Его специфической реакцией является образование фталимида при нагревании с аммиаком:

Атом водорода во фталимиде достаточно подвижен и может быть легко замещен. Повышенная реакционная способность этого атома позволяет получать различные производные фталимида, в том числе и производные, содержащие ненасыщенные углерод-углеродные связи.

Наиболее удобным способом получения ненасыщенных мономеров, содержащих фталимидные группы является не прямое взаимодействие фталимида с ненасыщенными производными, а синтез через N-гидроксифталимид.

Что касается получения N-гидроксифталимида, то вещество может быть получено несколькими способами: из фталевого ангидрида [19], из эфиров фталевой кислоты, в частности из диэтилфталата [18].

Диэтилфталат, в свою очередь, может быть синтезирован путем взаимодействия фталевого ангидрида с этанолом [5], этил-ортосиликатом [14], либо реакцией между хлорангидридом фталевой кислоты и диэтиловым эфиром [6].

Синтез гидроксифталимидных производных может быть осуществлен двумя методами: конденсацией ненасыщенных кислот с N-

гидроксифталимидом в присутствии водоотнимающего агента – карбодиимида по реакции [16]:

Или взаимодействием хлорангидридов ненасыщенных кислот с N-гидроксифталимидом [16]:

Именно этими методами (А и Б) были получены N-гидроксифталимидные эфиры, акриловой, метакриловой и кротоновой кислот [16]:



Характеристики этих продуктов приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Некоторые характеристики N-гидроксифталимидных эфиров ненасыщенных кислот.**

Мономер	Способ получения	Выход, %	Температура плавления, °С
I	A	60.6	118-120
	B	76.9	122-123.5
II	A	73.7	122-123.5
	B	75.3	121-122.5
III	A	71.8	107-108
	B	75.0	108-110

Эти эфиры легко вступают в реакцию сополимеризации с гидрофильными мономерами и сохраняют высокую реакционную способность фталимидных групп. Их аминолиз алифатическими аминами протекает с более высокой скоростью, чем водный гидролиз, а скорость реакции с ТБА возрастает при переходе от мономера 3 к мономеру 1, что свидетельствует о его высокой реакционной способности. Существенно, что эти реакции протекают при комнатных температурах.

Таким образом, из известных ненасыщенных производных N-гидроксифталимида наиболее активным в реакциях аминолиза является соответствующий эфир акриловой кислоты.

Синтез этого соединения и являлся целью данной работы. Для получения указанного продукта была выбрана следующая схема превращений:



### 3. Экпериментальная часть.

#### 3.1. Синтез акрилоилхлорида.

Синтез хлорангидрида акриловой кислоты осуществляли по схеме:

Смесь 36 г (0.5 моль) предварительно высушенной акриловой кислоты и 0.1 г гидрохинона нагревали до 60<sup>0</sup>С и по каплям в течение 40 минут добавляли 98 г (0.7 моль) свежеперегнанного бензоилхлорида. Смесь нагревали еще в течение 1 часа и отгоняли продукт, кипящий при 74-77<sup>0</sup>С. Полученное вещество перегоняли с дефлегматором, собирая фракцию с  $T_{\text{кип.}} = 75-77^{\circ}\text{C}$ . Было получено 43 г бесцветной прозрачной жидкости с показателем преломления  $n_d^{20} = 1.4342$ .

Выход акрилоилхлорида – 95%

Литературные данные [22]:  $T_{\text{кип.}} = 75.6^{\circ}\text{C}$ ,

$$n_d^{20} = 1.4343$$

#### 3.2. Синтез диэтилфталата. [5]

Диэтиловый эфир фталевой кислоты получали по схеме:

Смесь 20 г (0.135 моль) фталевого ангидрида и 100 мл (2.17 моль) абсолютного этанола насыщали сухим HCl, а затем кипятили (с обратным холодильником) реакционную смесь в течение 6 часов. Избыток этанола отгоняли и содержимое колбы выливали в 5-кратный объем воды, нейтрализовали твердой содой. Эфирный слой отделяли, промывали водой и сушили прокаленным поташом.

Диэтилфталат перегоняли в вакууме:  $T_{\text{кип.}}=173^{\circ}\text{C}$  при 12-13 мм рт.ст.

Литературные данные:  $T_{\text{кип.}}=172^{\circ}\text{C}$  при 12 мм рт.ст.,  $n_{\text{d}}^{20}=1.5020$

Получено 15 г диэтилфталата с показателем преломления  $n_{\text{d}}^{20}=1.5015$

Выход - 75 % от теоретически возможного.

### 3.3. *Получение гидроксиламина.*

Гидроксиламин получали из его гидрохлорида следующим образом:

Раствор 12.5 г металлического натрия в 150 мл абсолютного этанола постепенно добавляли к суспензии 3.45 г гидроксиламин гидрохлорида в 50 мл абсолютного этанола в присутствии следовых количеств фенолфталеина, окончание реакции определяли по исчезновению розовой окраски раствора. Осадок отделяли фильтрованием. Гидроксиламин не выделяли в чистом виде, т.к. последующие превращения также проводились в этаноле.

### 3.4. *Синтез N-гидроксифталимида.*

N-гидроксифталимид получали по схеме:

К раствору гидроксиламина в 150 мл абсолютированного этанола, полученному описанным выше способом, прибавили раствор металлического натрия в 250 мл абсолютированного этанола. Затем, при интенсивном перемешивании в течение 30 минут добавляли раствор 11.5 г (0.05 моль) диэтилфталата в 50 мл абсолютированного этанола. По мере протекания реакции выпадал белый осадок. Температуру поддерживали не выше 20<sup>0</sup>С. Выпавший осадок отделяли фильтрованием и промывали абсолютированным этанолом, подкисленным концентрированным раствором HCl (10 мл HCl<sub>конц.</sub> на 100 мл спирта), а потом эфиром.

Получено 6.5 г белого кристаллического вещества с T<sub>пл.</sub> = 232-233<sup>0</sup>С.

Выход – 89 % .

Литературные данные [18]: T<sub>пл.</sub> = 233<sup>0</sup>С.

### 3.5. Синтез N-гидроксифталимидного эфира акриловой кислоты.

Получение ненасыщенного фталимидного производного проводили по схеме:

Смесь 6.2 г (0.036 моль) N-гидроксифталимида и 100 мл тетрагидрофурана перемешивали в течение 1 часа. К полученной суспензии добавляли 5.3 мл триэтиламина, 0.03 г гидрохинона и еще 10 мл тетрагидрофурана. При этом происходило растворение суспензии и окрашивание раствора в вишневый цвет. К раствору по каплям прибавляли 3.6 г (0.04 моль) акрилоилхлорида, растворенного в 15 мл тетрагидрофурана и перемешивали в течение 2 часов до полного исчезновения окраски, следя за тем, чтобы температура смеси не поднималась выше комнатной. Выпавший белый осадок гидрохлорида

триэтиламина отделяли фильтрованием на воронке Бюхнера и промывали 10 мл тетрагидрофурана. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при 50-60<sup>0</sup>С досуха. Сухой остаток промывали 50 мл воды, 50 мл 5%-ного раствора бикарбоната натрия и еще раз 50 мл воды. Конечный продукт перекристаллизовывали из этанола.

Получено 5.9 г белого вещества с  $T_{пл.} = 122^0\text{C}$

Выход – 74%

Литературные данные [16]:  $T_{пл.} = 122-123.5^0\text{C}$

## 4. Обсуждение результатов.

Как отмечалось в литературном обзоре, в качестве винилирующего агента для синтеза N-акрилоилоксифталимида был выбран акрилоилхлорид. Синтез этого соединения был осуществлен с помощью бензоилхлорида. Следует отметить, что существуют более удобные в методическом плане способы синтеза этого вещества, например, реакция между акриловой кислотой и тионилхлоридом, однако выход конечного продукта в упомянутой реакции существенно ниже – он не превышает 60-70% [19]. Вследствие невысокой стабильности акрилоилхлорида, перед проведением второй стадии его перегоняли, добавляя следовое количество гидрохинона, препятствующего термополимеризации этого ненасыщенного соединения.

В качестве исходного соединения для синтеза N-акрилоилоксифталимида был использован диэтилфталат, а в качестве аминирующего агента – гидроксилламин. Поскольку коммерческий препарат гидроксилламина существует в виде гидрохлорида, было проведено получение чистого гидроксилламина. Эта реакция протекает в присутствии этилата натрия, который получали непосредственно перед проведением реакции из металлического натрия и абсолютного этанола. Продукт не выделяли из раствора поскольку следующая стадия проводилась в растворе этанола.

Диэтиловый эфир фталевой кислоты получали реакцией фталевого ангидрида с абсолютным этанолом [5] – этот путь был выбран как относительно простой в методическом плане и, к тому же, весьма эффективный (выход продукта до 95% от теоретически возможного).

При взаимодействии диэтилфталата с гидроксилламином уже через 5-10 минут наблюдалось появление осадка белого цвета и реакционная смесь начинала разогреваться. Температуру реакционной смеси поддерживали в районе 18-20<sup>0</sup>С, охлаждая систему ледяной водой. Следует отметить, что никаких окрашенных продуктов не образовывалось, а это свидетельствует об

отсутствии каких-либо перегруппировок, приводящих к изомеризации, характерных для этой реакции, проводимой с фталевым ангидридом [19].

При проведении заключительной стадии появление интенсивной вишневой окраски наблюдалось сразу же после добавления триэтиламина, однако по мере прибавления акрилоилхлорида окраска исчезала, а выпадавший осадок представлял собой хлороводородную соль триэтиламина.

В органической химии важным является не только синтез того или иного соединения, но и доказательство его структуры. Помимо описанных в литературе констант – температур плавления и кипения, показателя преломления (для жидкостей), методом определения структурных формул (или наличия определенных функциональных групп) является ИК-спектроскопия. На рис.1, 2 приведены ИК-спектры N-гидроксифталимида и N-гидроксифталимидного эфира акриловой кислоты. ИК-спектры регистрировались в виде таблеток, с KBr на спектрофотометре Specord-M- 82 в области  $4000-400\text{ см}^{-1}$ . Из сравнительного анализа которых следует, что в спектре конечного продукта, кроме пиков характерных для N-гидроксифталимида, присутствует пик, характерный для C-O связи, появляющейся в результате образования ненасыщенного производного N-гидроксифталимида.

Таким образом полученное вещество действительно является N-гидроксифталимидным эфиром акриловой кислоты и может быть синтезирован по предложенной схеме с достаточно высоким выходом.



## **5. Выводы.**

- 5.1. Осуществлен синтез N-акрилоилоксифталимида путем взаимодействия специально синтезированных хлорангидрида акриловой кислоты и N-гидроксифталимида.
- 5.2. Доказано строение полученного продукта методом ИК-спектроскопии.

## 6. Список литературы.

1. П. Ходж, Д. Шерингтон. Реакции на полимерных подложках в органическом синтезе. М.: Мир. – 1983.с.604.
2. J. M. J. Frechet. Reactive polymer design, preparation and selected new applications in organic chemistry. Prog. Meet. Macromol. 30<sup>th</sup> Microsimp.: Polymer Supported org. Reagents and Catal. July 6-9. 1987. Prague-1987.
3. И. С. Байдин, А. В. Привалов, И. В. Голиков. Физико-химические свойства сополимеров метакриловой кислоты с ТГМ-3. ОНИИТЭхим.-10.10.86. - №1191-хм.
4. М. И.Штильман. Реакции в системе белок – полимерный носитель. Успехи химии. 1979. т.18. вып.11. с.2061-2086.
5. Ю.К. Юрьев. Практические работы по органической химии. Выпуск I и II. 3-е изд., Издат. Московского Университета. 1964.с.182.
6. Н.Р. Kaufmann und C.Fuchs. Die Einwirkung von Metallen auf Saurechloride.// J.Pharm.
7. М.А.Краус, А. Patchornik Polymeric reagents. // J.Polym.Sci., Macromol.Rew. 1980.v.15. p. 55-106.
8. P. Strohrriegel. Esterification & amidation of polymeric acylchlorides. A new route to polymetacrylates & polymetacrylamides with a wariety of different side groups. // Macromol.Chem. 1993. v.194.N.2. p.363-387.
9. А.С.Тураев, М.И.Позиллов, Ш.Наджимутдинов, А.А.Адылов,Х.У.Усманов Ик-спектроскопическое изучение метакрилоилхлорида с метакриловой кислотой. // Узб.хим.ж. 1984.№2.с.20-23.
10. L. Goldstein. Water-insoluble derivatives of proteolyc enzymes. //Methods Enzymol., Proteolic Enzym.1970v.19.p.933-962.
11. G.Chen, L.Van der Does, A.Bantjes. Crosslinked copolymers of radiation induced copolymerized polyvinylencarbonate covalently binding protein macromolecules. //J.Appl.Polym.Sci. 1992.v.45.p.853-859.

12. Н.Н. Лебедев, Л.В. Андрианова. Получение и полимеризация эфиров акриловой и метакриловой кислот с пара-нитрофенолом. //Ж.общ.хим. 1955.т.25.№1.с.210-215.

13. В.В. Чупов, Н.А. Лисовцева, Г.Ф. Зверева, О.В. Ноа, Н.А. Платэ. Синтез и свойства реакционно-способных носителей на основе ненасыщенных активированных эфиров. //Вестник МГУ, Серия 2. Химия. 1992.т.33.№3с.276-279.

14. A.W. Dearing & E.Emmet Reid. Alkyl Ortosilicates. //J.Am.Chem.Soc. 1928.v.50.p.3058-3061.

15. Г.Ф. Зверева, Н.А. Лисовцева, Г.В. Дубинкина. Реакционные полимерные носители для иммобилизации аминоксодержащих соединений. //Тез.докл.IX Всесоюз.симп. «Синтетические полимеры медицинского назначения». Звенигород. 1991. с.22.

16. О.В. Назарова, М.В. Соловский, Е.Ф. Панарин, С.В. Алексеева. Исследование взаимодействия с нуклеофильными агентами сополимеров N-винилпирролидона с N-гидроксифталиimidными эфирами акриловой, метакриловой и кротоновой кислот. //Высокомолекулярные соединения. 1989. в.А-31. N2. с.387-391.

17. Y. Masaru, A. Masaharu, Y. Tsutomu, K. Minoru. Active functional copolymeric microspheres based on 1-methacryloxybenzotriazole & N-acryloxysuccinimide.//Polymer. 1990. 31. N2. p.371-378.

18. C.M. Buess, L. Bauer. The action of arenesulphonyl chlorides on phtalohydroxamic acid, succinhydroxamic acid & 'Phtalic anhydride oxime'. //J.Org.Chem. 1955. v.20. p.33-34.

19. L. Bauer, S.V.Miarka. The chemistry of N-hydroxyphtalimide. //J.Am.Chem.Soc. 1957. v.79. p.1983-1985.

20. А.А. Петров, Х.В. Бальян, А.Т. Трощенко. Органическая химия. //М:Высшая школа.1968. с.672.

21. D.Yonjun, Q.Dagtan. The study of copolymers of methylmetacrylate with paranitromethacrylamide. //Acta.Polym.J.1988. N5. p.389-392.

22. G.H. Stempel. Preparation of acrylic chloride. //J.Am.Chem.Soc. 1950, v.72. N10. p.2299-2306.

## Доклад

Одним из наиболее перспективных и важных направлений в области химии медицинских и биологических полимеров является синтез высокомолекулярных соединений, структура которых позволяет иммобилизовать на них самые разнообразные физиологически активные вещества (ФАВ). Ковалентную связь ФАВ - полимерный носитель можно получить самыми разнообразными методами в зависимости от строения полимера и иммобилизуемого вещества. В частности, для иммобилизации белков максимально привлекательным оказывается введение в состав полимера групп, активных по отношению к аминогруппам и образующих с ними амидную связь, относительно прочную в физиологическом окружении. Такую «активацию» полимера можно произвести как за счет химической модификации последнего, так и путем введения активных фрагментов в качестве одного из мономеров при сополимеризации.

Целью данной работы является синтез соединения класса акриловых мономеров, реакционноспособного по отношению к аминогруппам белков, N-акрилоилоксифталимида.

На основе обработки литературных данных был выбран метод синтеза N-акрилоилоксифталимида из фталевого ангидрида, гидроксиламина и акрилоилхлорида.

На первой стадии проводили этерификацию фталевого ангидрида этанолом, насыщенным сухим HCl. Реакционная смесь кипятилась в течении 6 часов. Выход диэтилового эфира фталевой кислоты составил 75%.

Вторым этапом трехстадийного синтеза была реакция диэтилфталата с гидроксиламином. Температура реакционной смеси поддерживалась не выше 20 С (р-ль этанол). Выход N-гидроксифталимида составил 89%.

Заключительной стадией синтеза было взаимодействие N-гидроксифталимида с акрилоилхлоридом в присутствии триэтиламина, гидрохинона (р-ль ТГФ, вишневый цвет р-ра без ХАК, белый продукт). Выход составил 74%.

Продукты реакций были идентифицированы посредством измерения физических параметров веществ: Тпл., показ. прелом., и ИК-спектроскопией.

На ИК-спектре конечного продукта появилась дополнительная полоса поглощения  $1100\text{ см}^{-1}$ , отсутствующая в ИК-спектре N-гидроксифталимида и соответствующая колебаниям связи C-O, что свидетельствует о протекании реакции и образовании N-акрилоилоксифталимида.

Таким образом, был осуществлен синтез N-акрилоилоксифталимида путем взаимодействия специально синтезированных хлорангидрида акриловой кислоты и N-гидроксифталимида и доказано строение полученного продукта методом ИК-спектроскопии.