

Органічна хімія

УДК 547.67

СИНТЕЗ СПЛУК ФЕНОТІАЗИН/АНТРАЦЕН-*n*-ФЕНІЛЕН-МАЛЕЇНІМІД

**С. Бутенко¹, М. Аксьонова¹, І. Єфімов¹, В. Кінжибало², А. Бригас¹,
Р. Литвин^{1*}, М. Обушак¹**

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;

²Інститут низьких температур і структурних досліджень, ПАН,
вул. Окульна, 2, 50–422 Вроцлав, Польща
*e-mail: roman.lytvyn@lnu.edu.ua

Реакціями фенотіазину з 4-фторонітробензеном отримано 10-(4-нітрофеніл)-10*H*-фенотіазин. За допомогою реакції Гомберга–Бахмана–Хея між антраценом та тетрафтороборатом 4-нітрофенілдіазонію синтезовано 9-(4-нітрофеніл)антрацен. Отримані нітробензени з фенотіазиновим та антраценовим замісниками відновлено системою NaBH₄/NiCl₂ до відповідних амінів, які, своєю чергою, введено в реакцію з малеїновим ангідридом і отримано відповідні амідні кислот. З'ясовано, що синтезовані моноаміди малеїнової кислоти гладко циклізуються до малеїнімідів у середовищі оцтового ангідриду за наявності плавленого ацетату натрію.

Ключові слова: малеїніміди, фенотіазин, антрацен, циклізація, сполуки типу донор–акцептор.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6601.200>

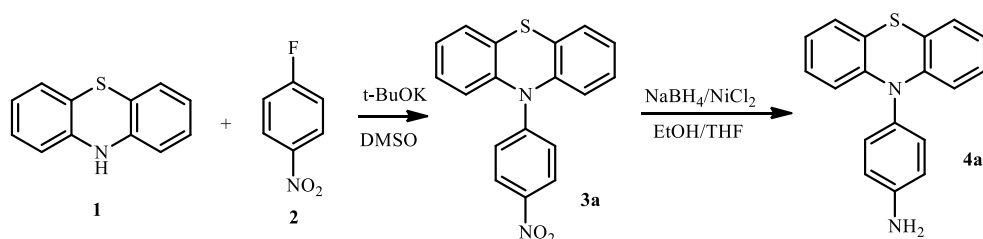
1. Вступ

З хімічної точки зору малеїнімід та його похідні є акцепторами Міхаеля чи ефективними дієнофілами. З іншого боку, квантовий вихід флуоресценції для *N*-заміщених малеїнімідів є вкрай низьким у зв'язку зі швидкими інтеркомбінаційними переходами, характерними для такого класу сполук. Водночас продукти приєднання нуклеофільних реагентів чи дієнів до подвійного зв'язку малеїнімідів – сукциніміди – є доволі сильними акцепторами, а в поєднанні в одній молекулі з донорними фрагментами сприяють інтенсивній флуоресценції за механізмом внутрішньомолекулярного переносу заряду. Саме ці особливості хімічної та фотофізичної поведінки малеїнімідів використовують для конструювання нових TURN/OFF сенсорів, флуоресцентних міток для біологічних об'єктів, процесів візуалізації у живих клітинах та для вирішення інших практично важливих завдань [1, 2]. Крім того, похідні малеїніміду широко використовують у матеріалознавстві для створення самовідновлювальних (self-healing) матеріалів [3, 4] та функціональних полімерів і співполімерів [5], у оптоелектроніці [6, 7].

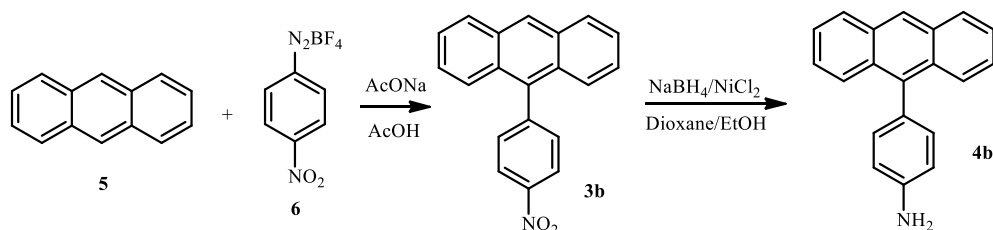
Ідея цього дослідження полягала у розробленні практично зручних синтетичних підходів до синтезу нових малеїнімідів, з'єднаних *para*-феніленовим містком з донорними карбо- чи гетероциклами – фенотіазином чи антраценом.

2. Результати досліджень та їх обговорення

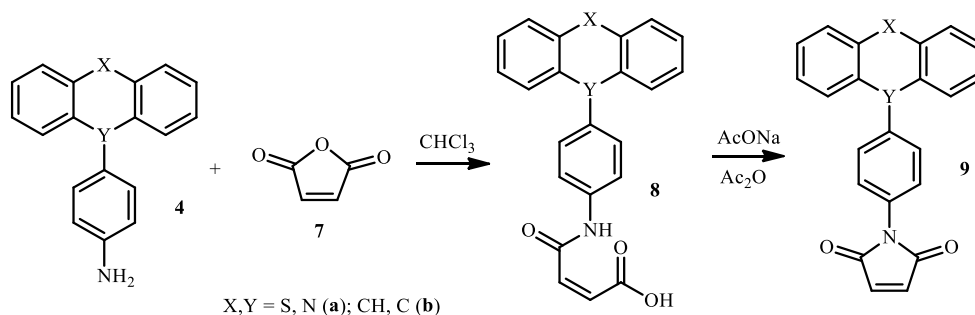
Логіка конструювання бажаних кінцевих сполук полягала у попередньому синтезі 4-донорзаміщених анілінів з циклізацією в малеїнімід на останній стадії. Для цього за допомогою реакції нуклеофільного ароматичного заміщення між фенотіазином **1** та 4-нітрофторобенzenом **2** отримано відповідне нітропохідне **3** з добрими виходами. Реакцію фенотіазинову **1** з 4-нітрофторобенzenом проводили за наявності *tert*-бутоксиду калію як основи в інертній атмосфері (це запобігає окисненню фенотіазинового аніона і, як наслідок, не сприяє утворенню яскраво забарвлених побічних продуктів). Отримане на попередній стадії нітропохідне **3** відновили за допомогою системи $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ до відповідного аміну **4** з виходами, близькими до кількісних:



Для синтезу анілінів типу **4** з антраценовим замісником ми скористалися такою послідовністю реакцій. На першій стадії за допомогою реакції Гомберга–Бахмана–Хея між антраценом **5** та тетрафтороборатом 4-нітрофенілдiazонію **6** отримали нітропохідне **3b**. Вихід продукту невисокий (17 %), зате вихідні реагенти доступні. Далі, аналогічно попередньому випадку, нітросполуку **3b** відновили до відповідного аміну **4b**. Варто зауважити, що в цьому випадку, на відміну від попереднього прикладу, для реакції відновлення використовували суміш розчинників діоксан/етанол, оскільки вихідна нітросполука погано розчинна.



Завершальною стадією цього підходу є взаємодія амінів **4a,b** з малеїновим ангідридом **7**, яка легко відбувається за проведення реакції в хлороформі з утворенням кислот **8**. Своєю чергою, малеамінові кислоти **8** гладко циклізуються за наявності невеликого надлишку плавленого ацетату натрію з утворенням малеїнімідів **9a,b** (72–76 %).



Для сполуки **9a** вдалося виростити кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу (рис. 1). Сполука **9a** кристалізується у триклінній сингонії, просторова група $P\bar{1}$, з двома молекулами сполуки **9a** на кристалографічну комірку. Параметри комірки: $a = 9.753(2) \text{ \AA}$, $b = 9.826(2) \text{ \AA}$, $c = 11.198(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 67.31(2)^\circ$, $\beta = 88.72(2)^\circ$, $\gamma = 63.42(2)^\circ$ ($T = 100 \text{ K}$). Фрагмент фенотіазину є неплоским і перебуває в кутовій конформації. Кут між площинами бензольних кілець фенотіазину – 24° .

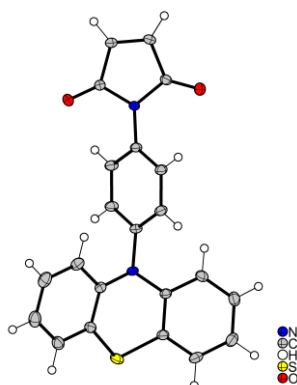


Рис.1. Молекулярна структура сполуки **9a** за даними РСА.

Анізотропні параметри зміщення атомів зображено на рівні 50 % ймовірності

Fig.1. Molecular structure of compound **9a** according to X-ray diffraction data.

Anisotropic atomic displacement parameters are depicted at the 50 % probability level

3. Висновки

Отже, ми розробили практично привабливі підходи до синтезу нових малеїнімідів, з'єднаних *para*-феніленовим містком з донорними карбо- чи гетероциклічними фрагментами фенотіазину та антрацену, які є перспективними реагентами для біомедичних цілей та оптоелектроніки.

4. Експериментальна частина

Сpektри ^1H та ^{13}C ЯМР отримано на приладі Varian з робочою частотою 400 МГц, розчинник – DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на алюмінієвих пластинках, покритих силікагелем 60 (0,02 мм) Alugram® XtraSILG/UV₂₅₄, візуалізацію –УФ-лампою з робочими довжинами хвиль 254 та 365 нм. ІЧ спектри синтезованих сполук отримано на приладі Shimadzu IRSpirit-T в діапазоні частот від 400 до 4 000 см⁻¹. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **9a** виконано на дифрактометрі Rigaku Synergy-DW. Реакції проводили в атмосфері повітря, якщо іншого не зазначено.

10-(4-Нітрофеніл)-10H-фенотіазин (3a)

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл, оснащену магнітною мішалкою, поміщали 1,99 г (1 ммоль) фенотіазину **1** та 1,12 г (1 ммоль) *трет*-бутилату калію. Колбу закривали септою та продували помірним струменем аргону протягом 15 хв. У колбу за допомогою шприца додавали 10 мл сухого деаерованого диметилсульфоксиду. Отриману суміш перемішували за 30–40 °С протягом 0,5–1 год до повного розчинення реагентів. Протягом цього часу розчин набуває темно-жовтого забарвлення. Окремо у серцевидній колбі на 10 мл готували розчин 1,06 мл (1,0 ммоль) 4-фторонітробензену **2** у 5 мл сухого диметилсульфоксиду, який, за допомогою шприца, швидко додавали до реакційної маси. Перемішували протягом 3–4 год за ~50 °С (контроль за ТШХ). Після цього реакційну суміш виливали у 50 мл води, нейтралізували оцтовою кислотою до рН ≈ 8 і після 20-хвилинного відстоювання (для завершення коагуляції) утворений осад відфільтровували через фільтр Шотта. Отриманий продукт перекристалізовували зі спирту. Сполуку **3** отримано у вигляді темно-жовтого порошку, вихід 1,5 г (47 %).

9-(4-Нітрофеніл)антрацен (3b)

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл, оснащену зворотним холодильником з лічильником бульбашок та тефлоновим магнітом, поміщали 2 г антрацену **5**, 2,62 г тетрафтороборату 4-нітрофенілдіазонію **6**, 0,9 г плавленого ацетату натрію та 15 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну масу нагрівали за перемішування (~60–70 °С) протягом 6 год. Після закінчення реакції (перестає виділятися азот, контроль за ТШХ) охолоджували до кімнатної температури та виливали у 100 мл води. Утворений осад відфільтровували, ретельно промивали великим (200 мл) об'ємом теплої води та висушували. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш розчинників гексан–метиленхлорид (3:1). 9-(4-Нітрофеніл)антрацен (**3b**) отримали у вигляді жовтого аморфного порошку, вихід 0,6 г (18 %).

Загальна методика синтезу сполук 4a,b

Суміш 2,0 ммоль нітросполук **3a,b** та 0,47 г (2,0 ммоль) гексагідрату хлориду нікелю розчиняли у 15 мл тетрагідрофурану (сполука **3a**) чи діоксану (сполука **3b**) та 8 мл етанолу. До одержаної суміші протягом 15 хв поступово порціями додавали 0,38 г (10,0 ммоль) борогідриду натрію, після чого перемішування продовжували ще 30 хв за кімнатної температури. Одержану суспензію екстрагували етилацетатом та промивали трьома порціями води по 50 мл, екстракт сушили безводним сульфатом натрію. Після фільтрування та відгонки розчинника одержували аміни **4a,b** як безбарвні порошки з майже кількісними виходами, які використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

**(2Z)-4-[[4-(9-Фенотіазеніл/антраценіл)феніл]аміно}-4-оксо-2-бутенові
кислоти 8a,b**

У 5 мл сухого хлороформу розчиняли за перемішування 0,18 г (1,75 ммоль) малеїнового ангідриду **7**. До реакційного середовища додавали розчин, приготований з 1,75 ммоль амінів **4a,b** та 5 мл сухого хлороформу. Реакційну суміш перемішували протягом двох годин. За цей час формувалася осад моноамідів малеїнових кислот **8**, який відфільтровували і промивали невеликою кількістю холодного хлороформу. Отримані жовті порошки сушили на повітрі. Сполуку **8a** отримали з виходом 62 % (0,41 г), а сполуку **8b** – 78 % (0,48 г).

Циклізація амідів малеїнових кислот 8 в малеїніміди 9

У круглодонну колбу об'ємом 10 мл, оснащену магнітною мішалкою, зворотним холодильником та хлоркальцієвою трубкою, поміщали 1 ммоль моноамідів кислот **8a,b**, 0,1 г (1,2 ммоль) плавленого ацетату натрію та 3 мл оцтового ангідриду. Реакційну масу нагрівали за перемішування на масляній бані до 80–90 °C та витримували за цієї температури протягом трьох годин. Ще теплу реакційну суміш (35–45 °C) виливали у 20 мл води за інтенсивного ручного перемішування. Після гідролізу оцтового ангідриду формувалася осад, який відфільтровували та перекристалізовували зі суміші розчинників спирт–ДМФА. В одному з експериментів сполуку **9b** очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан-дихлорометан, 2:1).

1-[4-(10H-Фенотіазин-10-іл)феніл]-1H-пірол-2,5-діон (9a), оранжево-червоні кристали, вихід 76 % (281 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H, C₆H₄), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H, C₆H₄), 7.24 (s, 2H, малеїнімід), 7.13 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H, фенотіазин), 7.01 (td, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H, фенотіазин), 6.91 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 2H, фенотіазин), 6.29 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 2H, фенотіазин). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆), δ: 169.80, 143.31, 139.69, 134.80, 130.94, 129.89, 128.83, 127.40, 126.89, 123.12, 120.44, 116.81. ІЧ-спектр (ATR), ν, см⁻¹: 3 058 (C–H), 1 709 (C=O), 1 590, 1 572, 1 509, 1 460, 1 445, 1 408, 1 308, 1 238, 1 214, 1 045, 1 020.

1-[4-(9-Антраценіл)феніл]-1H-пірол-2,5-діон (9b), яскраво-жовтий мікрокристалічний порошок, вихід 72 % (251 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.70 (s, 1H, H-10 антрацен), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, антрацен), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H, C₆H₄), 7.58–7.49 (m, 6H, C₆H₄ + антрацен), 7.49–7.42 (m, 2H, антрацен), 7.27 (s, 2H, малеїнімід). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆), δ: 169.99, 137.20, 135.40, 134.80, 131.38, 131.08, 130.86, 129.48, 128.48, 126.78, 126.65, 126.03, 125.83, 125.35. ІЧ-спектр (ATR), ν, см⁻¹: 3 060 (C–H), 1 710 (C=O), 1 624, 1 586, 1 515, 1 482, 1 413, 1 402, 1 311, 1 212, 1 155, 1 104, 1 071, 1 033, 1 024, 1 011.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (SFI-PD-Ukraine-00014574).

1. Ravasco J., Faustino H., Trindade A., Gois P. Bioconjugation with maleimides: a useful tool for chemical biology // Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25, Iss. 1. P. 43–59.
DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201803174>

2. Lee J. C., Donahue N. D., Mao A. S., Karim A., Komarneni M. et al. Exploring maleimide-based nanoparticle surface engineering to control cellular interactions // ACS Appl. Nano Mater. 2020. Vol. 3, Iss. 3. P. 2421–2429.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acsanm.9b02541>
3. Lindenmeyer K. M., Johnson R. D., Miller K. M. Self-healing behaviour of furan–maleimide poly(ionic liquid) covalent adaptable networks // Polym. Chem. 2020. Vol. 11, Iss. 33. P. 5321–5326. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0py00016g>
4. Fortunato G., van den Tempel P., Bose R. K. Advances in self-healing coatings based on Diels-Alder chemistry // Polymer. 2024. Vol. 294. 126693.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.126693>
5. Sitarik P., Nagane S.S., Chhatre S., Wu Y., Baugh Q., Martin D. C. Synthesis and characterization of maleimide functionalized poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) polymers // Mater. Adv. 2022. Vol. 3, Iss. 14. P. 6037–6049.
DOI: <https://doi.org/10.1039/d2ma00356b>
6. Wang Y., Zhang Q., Li F., Gong J., Zhang X. Donor/acceptor maleimide and itaconimide dyes: synthesis, fluorescence and electrochemical properties // Dyes and Pigments. 2020. Vol. 172. 107823.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107823>
7. Yang Z., Guo Y., Ai S.-L., Wang S.-X., Zhang J.-Z., Zhang Y.-X. et al. Rational design and facile preparation of maleimide-based functional materials for imaging and optoelectronic applications // Mater. Chem. Front. 2019. Vol. 3, Iss. 4. P. 571–578.
DOI: <https://doi.org/10.1039/c8qm00559a>

SYNTHESIS OF PHENOTHIAZINE/ANTHRACENE-*p*-PHENYLENE-MALEIMIDE COMPOUNDS

**S. Butenko¹, M. Aksionova¹, I. Yefimov¹, V. Kinzhybalov², A. Bryhas¹,
R. Lytvyn^{1*}, M. Obushak¹**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine;*

²*Institute of Low Temperature and Structure Research,
Okólna 2, 50–422 Wrocław, Poland
e-mail: roman.lytvyn@lnu.edu.ua

From a chemical perspective, maleimide and its derivatives serve as Michael acceptors or efficient dienophiles. On the other hand, the quantum yield of fluorescence for N-substituted maleimides is extremely low due to rapid intersystem crossing – a characteristic feature of this class of compounds. Meanwhile, the adducts of nucleophilic reagents or dienes to the maleimide double bond – succinamides – are quite strong acceptors and exhibit intense fluorescence via an intramolecular charge-transfer mechanism after combining in a single molecule with donor fragments. These unique chemical and photophysical properties of maleimides are applied in the design of new TURN/OFF sensors, fluorescent labels for biological targets, live-cell imaging processes, and for solving other practically significant tasks. Additionally, maleimide derivatives are widely used in materials science, including in self-healing materials, functional polymers and copolymers, as well as optoelectronics. Our study aims to develop practical approaches to synthesizing new maleimides,

linked by a *para*-phenylene bridge to donor carbocyclic or heterocyclic systems, such as phenothiazine or anthracene.

The design strategy for the desired target compounds involved the preliminary synthesis of 4-donor-substituted anilines and cyclization into the maleimide at the final stage. Thus, the reaction of phenothiazine with 4-fluoronitrobenzene produced 10-(4-nitrophenyl)-10*H*-phenothiazine. Using the Gomberg-Bachmann-Hey reaction between anthracene and 4-nitrophenyldiazonium tetrafluoroborate, 9-(4-nitrophenyl)anthracene was synthesized. The resulting nitrobenzenes with phenothiazine and anthracene substituents were reduced by the NaBH₄/NiCl₂ system to the corresponding amines, which reacted with maleic anhydride to yield the corresponding acid amides. It was found that the resulting monoamides of maleic acid smoothly cyclize to maleimides in acetic anhydride in the presence of dry sodium acetate. The structure of synthesized final maleimides were proved by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and for compound **9a** single crystal XRD analysis have been performed. From the XRD data, it was found that the phenothiazine unit is in a bent conformation.

Keywords: maleimides, phenothiazine, anthracene, cyclization, donor-acceptor compounds.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2024

Прийнята до друку 21.01.2025