

4846072

На правах рукописи

ШЕТНЕВ Антон Андреевич

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
АНГИДРИДОВ ЦИКЛОАЛКАНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ярославль - 2011

12 МАЙ 2011

Работа выполнена на кафедре органической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет»

Научный руководитель:
доктор химических наук,

**Плахтинский Владимир
Владимирович**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,

Заварзин Игорь Викторович

доктор химических наук,

Герасимова Нина Петровна

Ведущая организация:

**Ярославский Государственный
Педагогический Университет им.
К.Д.Ушинского**

Защита диссертации состоится 21 марта в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.308.01 при ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр., 88.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет».

Автореферат разослан «27» 04 2011 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Ильин А. А.

Актуальность проблемы. Исследования в области производных вицинальных дикарбоновых кислот (ВДК) продолжают оставаться одним из перспективных направлений органической химии. Вицинальные дикарбоновые кислоты и их ангидриды, ввиду своей доступности и наличия комплекса полезных свойств, находят широкое применение в полимерной химии, производстве лекарственных препаратов, пигментов, жидких кристаллов, синтезе фталоцианинов, металлокомплексов и других материалов. В то же время, многие фундаментальные вопросы механизмов реакций с их участием исследованы лишь поверхностно. Малоизученными в настоящее время остаются вопросы механизмов циклизации ВДК.

В связи с этим, установление кинетических параметров ангидридации ВДК, гидролиза ангидридов ВДК, а также разработка подходов к синтезу новых производных ВДК - задачи, решение которых представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Исследования, проведённые в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с тематическим планом НИР Ярославского государственного технического университета, проводимых по заданию Федерального агентства по образованию РФ: «Разработка методов синтеза ароматических, карбо- и гетероциклических полифункциональных органических соединений для получения композиционных материалов с использованием нанотехнологий» 2008-2012 гг. (№ гос. рег. НИР 0120.0 852836).

Цели работы. Разработка методов синтеза и функционализации ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот. Исследование свойств и особенностей строения ангидридов циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот. Синтез производных вицинальных дикарбоновых кислот полифункционального значения.

Для достижения этих целей необходимо решить следующие задачи:

исследовать реакцию алкилирования аренов непредельными циклическими дикарбоновыми кислотами в присутствии хлористого

алюминия; изучить реакции дегидрирования ангидридов циклоалкандикарбоновых кислот и их производных; определить кинетические закономерности гидролиза ангидридов ВДК; синтезировать новые мономеры для термостойких полиимидов и другие практически значимые производные ВДК.

Научная новизна. Впервые установлен изомерный состав продуктов алкилирования бензола (1*R**, 2*S**)-4-метил-4-циклогексен- и (1*R**, 2*S**, 3*R**)-3-метил-4-циклогексен-1,2-дикарбоновыми кислотами в присутствии хлористого алюминия.

Впервые исследовано поведение производных 4-арилциклогексан-1,2-дикарбоновых под действием электронного удара 70 эВ. Выявлены характерные особенности распада метиловых эфиров арилциклогександикарбоновых кислот с различной относительной конфигурацией хиральных атомов в циклоалифатическом кольце, что представляет интерес для идентификации других соединений этого ряда.

Впервые было показано, что обработка расплавов ангидридов арил- и алкилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот избытком брома в присутствии амидов карбоновых кислот приводит к дегидрированию циклогексанового фрагмента. При эквимольном соотношении реагентов образуются ангидриды замещенных 1-циклогексен-1,2-дикарбоновых кислот.

Впервые определены кинетические параметры гидролиза ангидридов, содержащих структуры циклогексана и норборнана. С помощью квантово-химического моделирования оценена реакционная способность ангидридов ВДК в данной реакции.

Практическая значимость работы. Синтезированы мономеры для термостойких «полуароматических» полиимидов, в перспективе обладающие рядом ценных свойств. Синтезировано более 40 новых соединений ряда 4-*R*-замещенных-2*H*-фталазин-1-онов, *N*-гидроксиимидов дикарбоновых кислот, производных арилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот. Предложен новый путь синтеза как ранее описанных, так и новых *N*-гидроксиимидных

производных ВДК, проявляющих каталитическую активность в процессах жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008); XI и XII школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2008), (Суздаль, 2009); 5-ой Международной конференции молодых ученых по органической химии «Вклад университетов в развитие органической химии» (Санкт-Петербург, 2008); Всероссийской научно-практической конференции, «Принципы зеленой химии в органической синтезе» (Ярославль, 2009); Всероссийской молодежной конференции-школе «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», (Санкт Петербург, 2010); Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком СИГМА" исследования, инновации, технологии (Омск, 2010); Международном симпозиуме по органической химии ASOC-2010 (Украина, Мисхор, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей, и 8 тезисов докладов конференций различных уровней, получен 1 патент РФ.

Вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах работы. Проведение кинетических исследований, разработка методов синтеза, получение производных дикарбоновых кислот, обсуждение и интерпретация полученных результатов.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 149 страницах, включает 18 таблицы, 17 рисунков. Список литературы содержит 117 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1 Исследование реакции алкилирования бензола 4-циклогексен-1,2-дикарбоновыми кислотами

В настоящей работе исследован синтез двуядерных арилциклоалкандикарбоновых кислот, основанный на реакции алкилирования ароматических субстратов ненасыщенными дикарбоновыми кислотами.

1.2 Исследование селективности реакции алкилирования бензола 1R*, 2S*-4-циклогексен-1,2-дикарбоновыми кислотами в присутствии хлористого алюминия

Известно, что реакция алкилирования ароматических соединений по Фриделю-Крафтсу в своем классическом варианте идет с низкой регио- и стереоселективностью. Однако при выборе симметричных субстратов, например, бензола и *n*-ксилола или пространственно затрудненных аренов, таких, как *трет*-бутилбензол, арилирование кислотами I и II проходило региоспецифично, причем арильная группа (в случае кислоты II) вступала в геминальное положение к метильной (схема 1). Этот факт можно объяснить большей устойчивостью промежуточно образующегося третичного карбокатиона

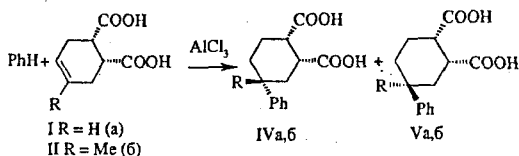


Схема 1

Наличие метильного заместителя в кислоте оказывало влияние и на стереоселективность реакции алкилирования. Взаимодействие кислоты Ia с бензолом приводило к смеси *цис*- и *транс*-изомеров фенилциклогексен-1,2-дикарбоновых кислот (ФЦДК) IVa и Va в соотношении 18/82 при 87 %-ном выходе, в то время как реакция кислоты II с бензолом в аналогичных условиях давала 82 %-ный выход смеси изомеров IVб и Vб в соотношении

50/50. При этом температура и время реакции не оказывали существенного влияния на соотношение образующихся диастереомеров.

Иная картина возникла при алкилировании бензола кислотой **III**. В этом случае в реакционной смеси были обнаружены четыре изомера с одинаковой молекулярной массой в соотношении **VI**: **VII**: (**VIII**+**IX**) = 62: 30: 8 (схема 2).

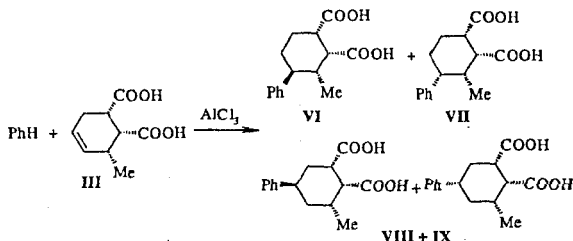


Схема 2

По данным ЯМР ^1H спектроскопии мажорными изомерами оказались кислоты **VI** и **VII**, образующиеся из вторичного карбокатиона, стабилизированного соседней метильной группой. Строение минорных изомеров однозначно не доказано, однако предполагается, что их строение соответствовало структурам **VIII** и **IX**. Отсутствие продуктов с геминальным расположением фенильной и метильных групп, образующихся в результате перегруппировки вторичного карбокатиона **III** (гидридный сдвиг), можно объяснить электроноакцепторным эффектом соседней карбоксильной группы, дестабилизирующей третичный карбокатион.

Как и в случае кислоты **II**, арилирование **III** проходило с меньшей стереоселективностью по сравнению 4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислотой **I**, что, вероятно, связано с большей устойчивостью σ -комплексов с аксиальным расположением фенильной группы, приводящим к *cis*-изомерам **IV** и **VII**. Строение выделенных с использованием дробной кристаллизации кислот **Va**, **VIb**, **VIa**, **VII** доказано с использованием методов двумерной спектроскопии ЯМР ^1H и хроматомасс-спектрометрии.

1.3 Фрагментация метиловых эфиров фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот под действием электронного удара

Исследованы особенности фрагментации метиловых эфиров 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот с $1R^*$, $2R^*$, $4R^*$ - и $1R^*$, $2S^*$, $4R^*$, $1R^*$, $2S^*$, $4S^*$ - конфигурацией под действием электронного удара (ЭУ) 70 эВ (Рис.1). В таблице 1 приведены интенсивности ионных токов, возникающих в результате фрагментации молекулярных ионов (МИ) метиловых эфиров $1R^*$, $2S^*$ циклогексан-1,2-дикарбоновой (пример №1), $1R^*$, $2R^*$ -4-циклогексан-1,2-дикарбоновой (пример №2), а также кислот IV-VII.

Таблица 1 Интенсивности ионных токов частиц с m/z равным (МИ-X).

№	Осколок МИ-X	0	31	32	47	59	60	62	63	64	75	91	119	120
	Структура	I, %												
1	$1R^*$, $2S^*$	<1	31	33	-	14	89	-	-	-	4	27	100	23
2	$1R^*$, $2R^*$	<1	20	18	-	52	12	-	-	-	5	12	100	30
3	$1R^*$, $2R^*$, $4R^*$ -IVa	44	16	74	-	15	100	-	-	-	-	0,5	3	21
4	$1R^*$, $2S^*$, $4S^*$ -IVa	100	13	64	-	7	48	0,4	3	7	-	2	3	11
5	$1R^*$, $2S^*$, $4R^*$ -Va	35	20	100	-	9	66	-	0,3	0,3	-	-	21	0,7
6	$1R^*$, $2S^*$, $4S^*$ -IVб	29	11	18	36	4	24	3	18	21	50	24	50	15
7	$1R^*$, $2S^*$, $4R^*$ -Vб	18	25	38	20	8	47	0,4	2	13	35	23	60	25
8	$1R^*$, $2S^*$, $3R^*$, $4S^*$ - VII	4	10	20	-	4	28	2	0,2	сл.	1	5	39	100
9	$1R^*$, $2S^*$, $3R^*$, $4R^*$ - VIII	16	19	30	-	9	59	сл.	-	2	4	10	100	79

Для МИ метиловых эфиров циклогександикарбоновых кислот в масс-спектрах характерна относительно малая интенсивность: <10 %. Однако введение арильного заместителя в молекулу эфира дикарбоновой кислоты значительно повышало интенсивность МИ, причем, в некоторых случаях (пример № 4), до 100%.

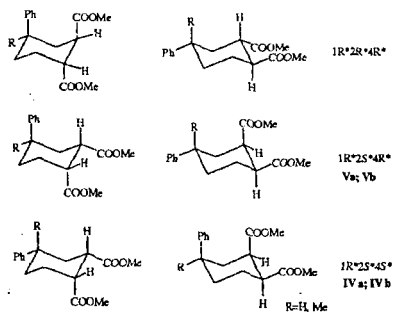


Рис.1 Стереизомеры ФЦДК

Интересно отметить, что более термодинамически стабильные 1R*, 2S*, 4R*-диастереомеры ФЦДК (примеры №№ 5, 7) давали менее интенсивные ионы по сравнению с 1R*, 2S*, 4S*-изомерами (примеры №№ 4, 6).

Следует обратить внимание, что из представленных изомерных эфиров только 1R*, 2S*, 4S* изомерах наблюдалось наиболее сближенное аксиально-копланарное расположение фенильной и метоксикарбонильных групп, которое не исключало их взаимодействия в условиях ЭУ 70 эВ. Стабилизация МИ 1R*, 2S*, 4S*-изомеров (№ 4 и 6) возможна за счет электростатического взаимодействия COOCH₃ группы и бензольного кольца. В случае стереомеров № 8 и № 9 данная закономерность не соблюдалась, вероятно, из-за стерических затруднений, которые вносила CH₃ группа при С3 атоме циклогексанового кольца, находящегося в R*-конфигурации.

У эфиров ФЦДК, содержащих метильную группу при С4 атоме циклогексанового кольца в геминальном положении к фенильной (примеры №№ 6, 7) фиксировались интенсивные токи ионов с соотношением m/z = МИ - 47, МИ - 75, отсутствующие в спектрах других ФЦДК.

Для объяснения фактов наличия в спектрах эфиров *цис*-изомеров ФЦДК дополнительных осколочных ионов МИ -63 и МИ -64 мы предложили альтернативную схему распада эфиров ФЦДК, представленную на схеме 3.

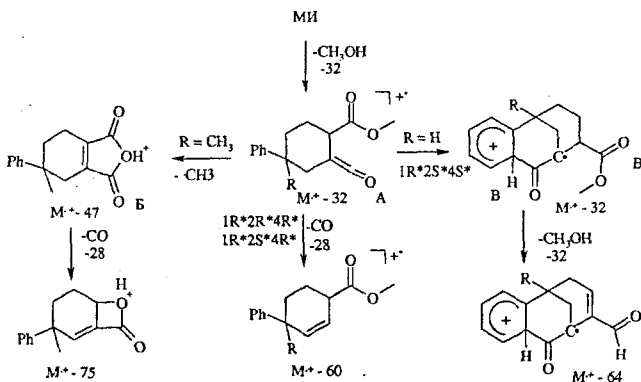


Схема 3

Образованию осколочных ионов МИ -63 и МИ -64 могут соответствовать комбинации распада: МИ - CH_3O /- CH_3 /- OH и МИ - CH_3OH /- CH_3 /- OH , предположительно идущие через образование ангидридного катион-радикала, претерпевающего перегруппировку в σ -сигма комплекс **B**.

Известно, что для диметилового эфира № 3 с разноплоскостным расположением метоксикарбонильных групп ($1R^*$, $2R^*$, $4R^*$) образование циклического "ангидридного" интермедиата **A** маловероятно ввиду возможных торсионных напряжений. В подтверждение этому, в масс-спектре № 3 отсутствовали ионы с $m/z = \text{МИ} -47$, $\text{МИ} -63$, $\text{МИ} -64$, $\text{МИ} -75$.

Исходя из сказанного выше, можно утверждать, что образование ионов $m/z = \text{МИ} -63$, $\text{МИ} -64$ не являлось следствием внутримолекулярного ацилирования бензольного кольца метоксикарбонильной группой, а происходило в результате взаимодействия фенильной группы с ангидридным циклом. Последнее становится возможным только в случае сближенного копланарно-аксиального расположения обеих группировок, реализуемом в диастереомерах $1R^*$, $2S^*$, $4S^*$ -конфигурации.

Предложенная схема распада характерна и для других эфиров арилциклогександикарбоновых кислот и может быть полезна для идентификации соединений этого ряда.

2 Синтез аминофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот

Исследован метод синтеза 4-аминофенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот – мономеров АВ-типа для «полуароматических» полиимидов.

2.1 Нитрование фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот

С целью получения нитропроизводных ФЦДК нами были опробованы следующие нитрующие системы: водная азотная кислота ($d = 1,35 \text{ г/см}^3$), концентрированная азотная кислота ($d = 1,51 \text{ г/см}^3$) в серной, уксусной кислотах и хлороформе. В случае использования в качестве растворителя уксусной кислоты, продукты нитрования, как правило, выпадали из реакционной среды уже при достижении малой конверсии исходных ФЦДК. Поэтому, вследствие эффекта соосаждения, продукты были загрязнены исходными дикислотами. При использовании нитрующей смеси, либо системы $\text{KNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ существовала опасность эпимеризации кислот **VIб**, **Vа**, **Vб**, **VII**, с образованием смеси изомеров **XIV** (схема 4).

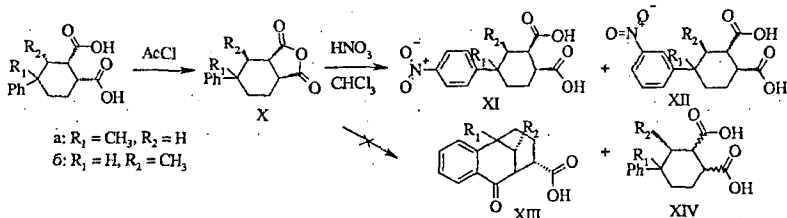


Схема 4

Наиболее подходящим оказался выбор системы 100 %-ная $\text{HNO}_3 / \text{CHCl}_3 / 20^\circ\text{C}$, позволяющей избежать побочных продуктов **XIV**, а также циклизации приводящей к кислотам **XII**. Ввиду нерастворимости **VIб**, **Vа**, **Vб** и **VII** в хлороформе, полученные кислоты обработкой хлористым ацетилем переводились в соответствующие ангидриды **X** и вводились в реакцию с избытком азотной кислоты. При 90..95 %-ном выходе продуктов нитрования содержание *m*-изомера **XII** во всех трех случаях не превышало 7-8 %. Продукты *o*-замещения, возможно, ввиду их низкого содержания, обнаружить не удалось.

Важно отметить, что в результате нитрования ангидридов ФЦДК в безводном хлороформе 100 %-ной азотной кислотой продуктами являлись нитрокислоты. Протекание гидролиза в условиях реакции (20 °С, 12-24 часа) можно объяснить кислотно-катализируемым взаимодействием ангидридного цикла с содержащейся в реакционной среде водой, либо первоначальной реакцией ангидридного цикла с азотной кислотой с образованием интермедиатов, подобных ацилнитрату.

2.2 Восстановление 4-нитрофенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот

Восстановление кислот XI проводили в водных растворах их калиевых солей с использованием 30 %-ного гидразингидрата в присутствии катализатора Ni Ренея (схема 5).

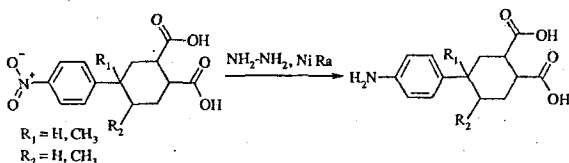


Схема 5

Выходы аминодикарбоновых кислот представлены в таблице 2.

Таблица 2 Выходы 4-аминофенилциклоалкандикарбоновых кислот

Аминокислота			
Выход, %	68	60	56

Принимая во внимание тот факт, что в качестве мономеров для синтеза полиимидов вместо аминодикарбоновых кислот чаще используют более реакционноспособные *N*-ациламиноангидриды дикарбоновых кислот и для уменьшения потерь, полученный раствор калиевой соли аминодикарбоновой кислоты без выделения вводился в реакцию ацилирования по Шоттену-Бауману. Последний метод был опробован на 4-нитро-ФЦДК, полученной из

субстрата **Vб** и позволил синтезировать целевую **1R***, **2S***, **4S***-4-(*N*-ацетиламино)фенил-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновую кислоту **XV** с выходом по двум стадиям 89 %.

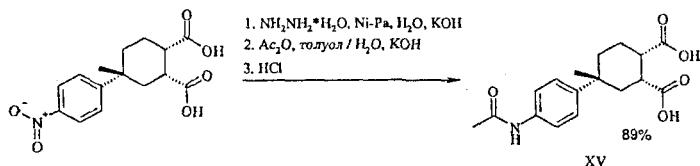


Схема 6

3 Исследование реакции гидролиза ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот

Изучение зависимости кинетических параметров реакции гидролиза ангидридов ВДК от природы среды и строения реагентов представляло интерес как для получения целевых продуктов, так и для оценки относительной реакционной способности ангидридов ВДК и механизма реакции гидролиза и ангидридации.

3.1 Кинетика гидролиза ангидридов фталевых кислот

На первом этапе было исследована реакция гидролиза ангидридов замещенных фталевых кислот **XVI** (схема 7).

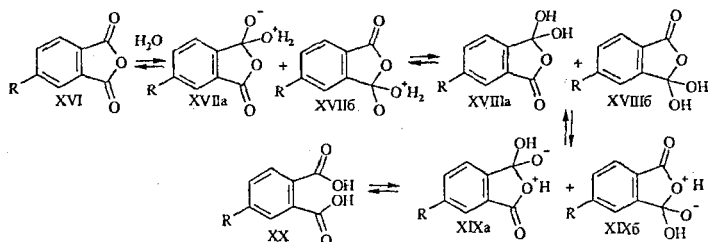


Схема 7

Из-за обратимости реакции гидролиза, в качестве показателя реакционной способности были взяты относительные начальные скорости реакции $W_{0 \text{ отн}}$. Сравнение начальных скоростей, представленных в таблице 3, показало, что введение заместителей в ядро фталевого ангидрида изменяло

скорость гидролиза за счет уменьшения, либо увеличения электронной плотности на карбонильном атоме ангидридного цикла в соответствии с электронными эффектами, проявляемыми заместителями.

Таблица 3 $W_{0\text{отн}}$ гидролиза фталевых ангидридов, рассчитанные энергии локализации XVII и индексы реакционной способности.

№ оп.	XVI, R=	$W \cdot 10^6$, моль ⁻¹	XVII, R* =	$\lg W_{0\text{отн}} + 6$	$\Delta\Delta H$, кДж/моль	$I_{C=O}$
1	t-Bu	2,66±0,41	4-t-Bu	-0,298	-72,11	0,697
			3-t-Bu	-0,152	-72,49	0,696
2	Me	4,37±0,69	4-Me	-0,166	72,21	0,695
			3-Me	-0,0682	-72,78	0,692
3	H	7,50±0,92	H	0	-73,22	0,687
4	Br	27,5±3,6	4-Br	0,21	-75,21	0,669
			3-Br	0,355	-74,69	0,669
5	NO ₂	480±48,5	4-NO ₂	0,857	-78,28	0,635
			3-NO ₂	0,953	-79,91	0,624

Наблюдаемые закономерности подтверждены квантово-химическими расчетами. Параметры электронной структуры субстратов и промежуточных частиц рассчитывались методом AM1 с полной оптимизацией геометрии в газофазном приближении. Корреляционные зависимости между рассчитанными индексами реакционной способности и логарифмами начальных скоростей представлены на рисунке 2. Относительные начальные скорости гидролиза $W_{\text{отн}}$ коррелировались с рассчитанными энергиями локализации, представляющими собой разницу между энергией образования тетраординированного комплекса (XVIIa и XVIIб) и энергией исходной системы (XVI и H₂O). Этот факт свидетельствует в пользу того, что данная стадия реакции была лимитирующей. Однако малое значение коэффициента $\rho = 0,158$ свидетельствовало о нечувствительности серии к изменению $\Delta\Delta H$.

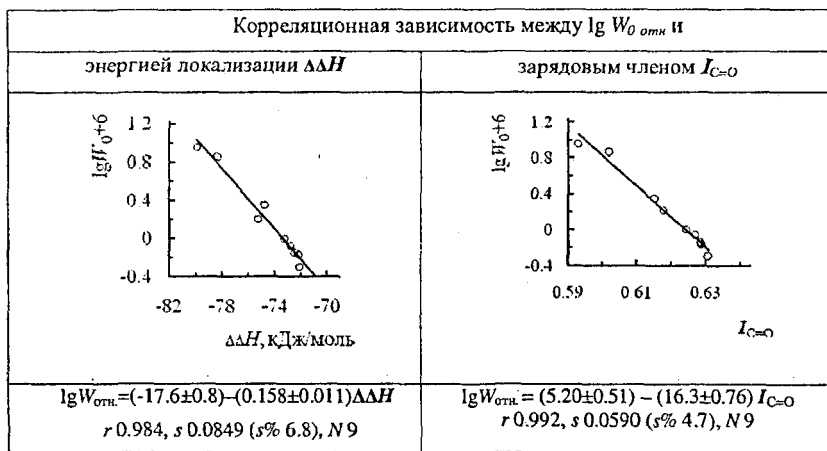


Рис. 2. Корреляции логарифмов начальных скоростей гидролиза с $\Delta\Delta H$ и $I_{C=O}$ связи $C=O$ в ангидридах фталевых кислот

Поскольку карбонильный атом углерода, является жестким реакционным центром, следовало ожидать существенного влияния зарядового члена (для связи $C=O$ ангидридного цикла) в уравнении Клопмана, то есть индекса реакционной способности (ИРС) в приближении изолированной молекулы. Полученные корреляции свидетельствуют в пользу зарядового контроля реакции, который проявляется предположительно на стадии образования тетракоординированного комплекса XVIIa

3.2 Кинетика гидролиза ангидридов 1,2-циклоалкан-(ен)-дикарбоновых кислот

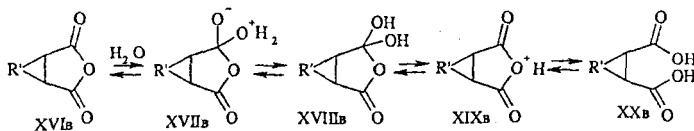









Схема 8

Исследованы кинетические закономерности реакции гидролиза ангидридов 1,2-циклоалкан-(ен)-дикарбоновых кислот в водно-диоксановой среде. Реакционная способность ангидридов, содержащие циклогексан-(ен)-

овый (1-3) и норборнан-(ен)-овый (4-6) фрагменты и результаты расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4 $\lg W_0$ отн ангидридов 1,2-циклоалкан-(ен)-дикарбоновых кислот XVIв при гидролизе в водном диоксане при 25 °С, ИРС и $\Delta\Delta H$ (концентрации, моль/л: [XVIв]₀ 0,01 * [H₂O]₀ 25,4)

№ оп.	R'	$\lg W_0$ отн.+7	$\Delta\Delta H$, кДж/моль	$I_{C=O}$
1		1,26	-77,68	0,615
2		1,11	-80,87	0,624
3		0,70	-85,67	0,634
4		0,23	-84,55	0,645
5		0,63	-84,02	0,643
6		0,60	-83,54	0,640
7		0,90	-82,41	0,634

Наблюдалась корреляция между относительной реакционной способностью ангидридов XVIв и $\lg W_0$ отн - с ИРС по Клопману [Табл. 6] в приближении изолированной молекулы $I_{зар.C=O}$. Логарифмы начальных скоростей гидролиза W_0 ангидридов XVIв также коррелировались с рассчитанными энергиями локализации $\Delta\Delta H$. Были получены две корреляционных зависимости: одна – для ряда ангидридов №1-3 (из таблицы 4), то есть для соединений с циклогексан-(ен)-овым фрагментом, другая (с норборнан-(ен)-овым) – для соединений №4-6 (из таблицы 4). Однако, низкие полученные коэффициенты чувствительности не позволяют использовать $\Delta\Delta H$ для оценки реакционной способности ангидридов ВДК.

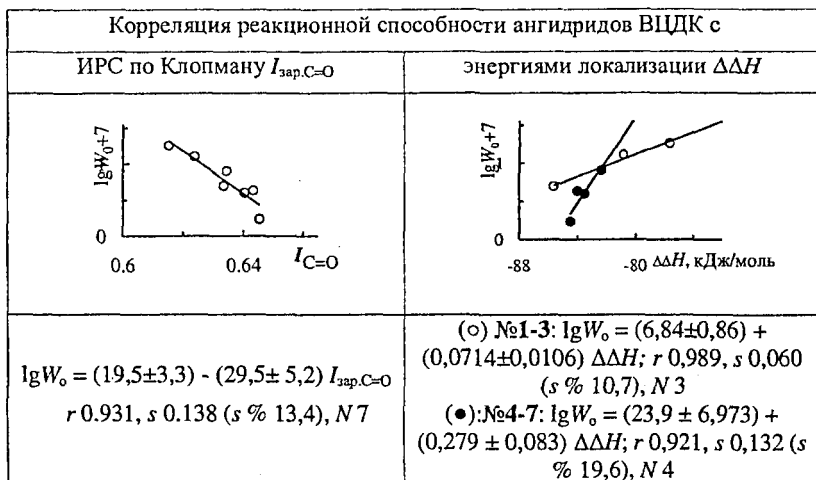


Рис. 3 Корреляции $\lg W_0$ отн. с ИРС связи С=О в ангидридах ВДК

4 Исследование процесса каталитического дегидрирования ангидрида 4-метил-циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты

Для получения новых ангидридов ВДК, содержащих циклогексановый фрагмент, а также улучшения известных методов синтеза труднодоступных алкилфталевых кислот были изучены синтетические аспекты реакции дегидрирования ангидридов циклоалкан-(ен)-1,2-дикарбоновых кислот.

На примере ангидрида 1R*, 2S*-4-метил-4-циклогексендикарбоновой кислоты был опробован метод каталитического дегидрирования ангидридов ВДК. В качестве модельного объекта выбран

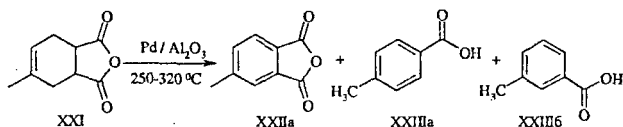


Схема 9

Нами было установлено, что нагревание расплава исходного ангидрида в присутствии катализатора дегидрирования 1,5 % Pd/Al₂O₃ в диапазоне температур от 250-320 °С приводило к образованию 4-метилфталевого ангидрида XXII, однако процесс неизбежно сопровождался

декарбоксилированием с образованием смеси *m*- и *n*-толуиловых кислот **XXIIIa** и **XXIIIб**. Выход целевого ангидрида **XXI** в результате каталитического дегидрирования не превышал 15 %, что согласуется с литературными данными, полученными при использовании Pt-содержащего катализатора.

5 Исследование реакции дегидрирования винциальных циклоалифатических дикарбоновых кислот под действием брома

Лучшие результаты для синтеза **XXII** были получены с использованием известного метода бромирования-дегидробромирования. Мы опробовали данный метод на получении 4- и 3-метилфталевых ангидридов. Показано, что реакция брома с расплавом **XXI** в присутствии каталитических количеств диметилформаида (3-5 %, мольн.) при температуре в пределах 135-142 °С приводила к 81.85 % - ному выходу 4-метилфталевого ангидрида **XXVб** 93-95 %-ной чистоты (схема 10).

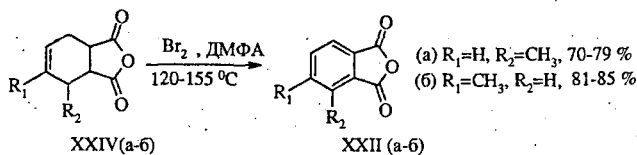


Схема 10

Побочными продуктами данной реакции в случае использования в качестве катализатора ДМФА являются *N*-метилимиды соответствующих алкилфталевых кислот, образующиеся с выходом до 7 %.

Для предотвращения образования нежелательных продуктов в качестве катализатора нами было предложено использовать термически более устойчивый и инертный по отношению к ангидридам в условиях реакции *N*-метил-2-пироллидон, что позволило увеличить выход ангидрида **XXIIa**, содержание примесей в котором не превышало 3 %.

Показано, что ангидриды насыщенных дикарбоновых кислот, содержащих циклогексановый фрагмент **XVII**, подобно их непредельным аналогам (схема 4), подвергались ароматизации в тех же условиях.

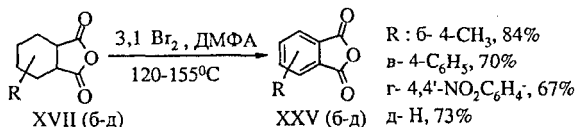


Схема 12

Обработка XVIIд 1 моль брома в указанных выше условиях приводило к смеси продуктов, состоящей из ~85 % ангидрида 1-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты XXVIII и ~10% фталевого ангидрида XXVд.

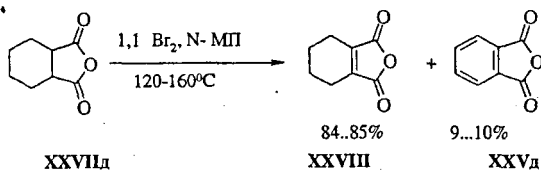


Схема 13

К аналогичным результатам привело бромирование в этих условиях имида циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты и ангидридов XXVII б, в, г.

В реакции дегидрирования нами в качестве субстратов опробованы ангидриды, содержащие фрагмент норборнана. Было установлено, что обработка ангидридов бромом в количестве 1-3 моль на 1 моль субстрата не приводило к дегидрированию.

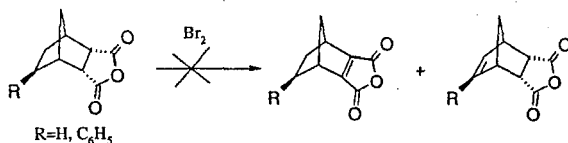


Схема 14

Этот факт, вероятно, объяснялся строением норборнанового фрагмента, наличие углерод-углеродного мостика в котором затрудняло атаку молекулой брома.

6 Ангидриды вицинальных дикарбоновых кислот в синтезе биологически активных соединений

Было исследовано поведение циклоалифатических ангидридов ВДК в условиях ангидридной конденсации с малоновой кислотой (схема 15).

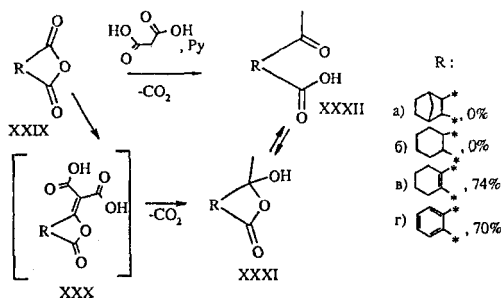


Схема 15

Показано, что проведение реакции с ангидридами $1R^*$, $2S^*$ -циклогексан-1,2-дикарбоной и $1R^*$, $2S^*$, $3R^*$, $4S^*$, $5S^*$ -бицикло[2.2.1.]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты в тех же условиях (пиридин, 80-90 °С) не приводило к образованию кетокарбоновых кислот. В условиях реакции малоновая кислота подвергалась декарбоксилированию, а исходные ангидриды оставались в реакционной смеси в неизменном виде. В то же время, реакция неопределенного ангидрида с малоновой кислотой приводило к 74 %-ному выходу целевой кетоислоты **XXXII**. В качестве фактора, объясняющего различие в реакционной способности ангидридов **XXVIII** и **XXVд** по сравнению с **XXIX а** и **б**, можно предположить образование в случае этих ангидридов устойчивого сопряженного лактонного цикла.

Кетоислоты **XXVIII** и **XXVд** были введены в реакции с гидразингидратом. В результате, полученные с выходами более 90 % 4-метил-2-*H*-фталазин-1-он и 5,6,7,8-тетрагидро-4-метил-2-*H*-фталазин-1-он, были использованы для синтеза комбинаторной библиотеки *N*-производных 4-метил-2-*H*-фталазин-1-онов и 4-метил-2-*H*-тетрагидрофталазин-1-онов, представляющих интерес для скрининговых исследований.

Ранее в литературе сообщалось о проведении алкилирования *NH*-кислот, содержащих фталазиновый фрагмент с использованием сильных оснований, таких как, *трет*-бутоксид калия и гидрид натрия.

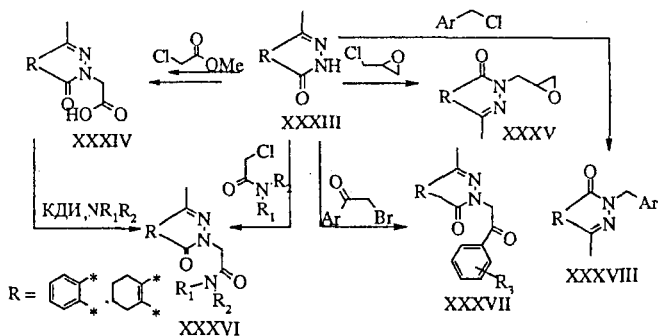


Схема 17

Нами было показано, что алкилирование подобных структур с успехом происходило при использовании слабого основания - карбоната калия в ДМФА. Помимо вышеперечисленных алкилирующих агентов, были опробованы эфиры алифатических галогензамещенных карбоновых кислот, а также эпихлоргидрин. Алкилирование соединения **XXXIII** эфиром хлоруксусной кислоты и последующий гидролиз позволили получить кислоту **XXXIV**.

С целью получения бромпроизводного **XLI** бромированием этилового эфира *o*-ацетилбензойной кислоты был получен фенацилбромид **XXXIX** (схема 18). Но, несмотря на имеющиеся в литературе данные об образовании азометинов при взаимодействии фенацилбромидов с семикарбазидом и гидразидом муравьиной кислоты в апротонных растворителях, наши попытки получить соединение **XLI** не увенчались успехом.

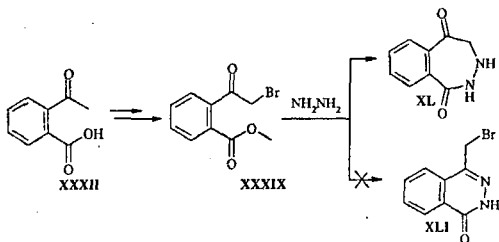


Схема 18.

Взаимодействие XXXIX с 1 моль гидразингидрата либо гидразинсульфата при комнатной температуре в спирте, бензоле, водно-спиртовом растворе приводило к образованию соединения XL.

Выводы

1. Установлена региоселективность реакции алкилирования бензола 1R*, 2S*-4-метил-4-циклогексен- и 1R*, 2S*, 3R*-3-метил-4-циклогексен-дикарбоновыми кислотами в присутствии хлористого алюминия. Показано, что наличие метильных заместителей в положениях 3 и 4 циклогексенового кольца снижает стереоселективность реакции алкилирования бензола. Разработан способ выделения стереоизомеров, заключающийся в дробной кристаллизации реакционной смеси из уксусной кислоты.

2. Показано, что лимитирующей стадией реакции гидролиза ангидридов ВДК является образование тетракоординированного комплекса, проходящее в условиях зарядового контроля.

3. Предложена модель, объясняющая различия в фрагментации метиловых эфиров фенилциклогексан-1,2-дикарбоновых кислот. Ее использование может быть полезно для установления пространственного строения производных циклогександикарбоновых кислот.

4. Показано, что обработка расплавов ангидридов циклогексан-(ен)-дикарбоновых кислот избытком брома в присутствии амидов карбоновых кислот приводит к ароматизации субстратов. Предложен более эффективный катализатор для реакции дегидрирования бромом - *N*-метил-2-пироллидон.

5. Установлено, что взаимодействие ангидридов циклогексанкарбоновых кислот с эквивалентом брома в присутствии амидов карбоновых кислот приводит к дегидрированию циклогексанового кольца в положении 1,2.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Колобов А.В. Синтез *N*-(ариламинотетил)имидов с использованием реакции Манниха / А.В. Колобов, А.А. Шетнев, В.В. Плахтинский и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2007. – Т. 50, вып. 4. – С.47-49.

2. **Абрамов И.Г.** Синтез 4-алкилфталонитрилов / И.Г. Абрамов, В.В. Шарунов, ... А.А. Шетнев и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, вып. 8. – С. 18-20.

3. **Борисов П.В.** Нитрование (1R*,2S*,3R*,4S*,5S*)-5-фенилбицикло-[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты и ее производных / П.В. Борисов, А.А. Шетнев, Е.Р. Кофанов и др. / Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – Т. 52, вып. 9. – С. 30-32.

4. **Шетнев А.А.** Исследование гидролиза 4-Р-фталевых ангидридов / А.А. Шетнев, Е.С. Кулешова, Г.Г. Красовская и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2010. – Т. 53, вып. 4. – С. 94-95.

5. **Кошель Г.Н.** Интенсификация процесса окисления этилбензола / Г.Н. Кошель, Е.В. Смирнова, ... А.А. Шетнев и др. // Химическая технология. – 2009. - Т. 10, вып. 12. - С.719 -722.

6. Пат. **2378253** Российская Федерация, МПК **C07C 409/08, C07C 407/00**; Бюл. № 1. Способ получения гидропероксида этилбензола. / Г.Н. Кошель, Е.В. Смирнова ... А.А. Шетнев и др.; заявл. 04.05.08, опубл. 10.01.10. - Бюл. № 1 – 3 с.

7. **Шетнев А.А.** Ароматизация ангидридов замещенных 1,2,3,6-тетрагидрофталевых кислот / А.А. Шетнев, В.В. Плахтинский, А. В. Колобов // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». – Санкт-Петербург, 2008. – С. 222.

8. **Шетнев А.А.** Гидролиз ангидридов замещенных фталевых кислот/ А.А. Шетнев, Е.С. Кулешова, В.В. Плахтинский, А. В. Колобов // Материалы докладов XI школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2008. – С. 563-564.

9. **Шетнев А.А.** Особенности циклизации 5,6-дибром-бицикло-[2.2.1]-гептан-2,3-дикарбоновой кислоты./ А.А. Шетнев, П.В. Борисов, В.В. Плахтинский // Материалы 5-ой Международной конференции молодых

учебных по органической химии (InterYCOS 2009) "Вклад университетов в развитие органической химии". - Санкт-Петербург, 2009. - С. 178.

10. Шетнев А.А. Особенности реакции дегидрирования ангидридов 4-R-замещенных циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот / А.А. Шетнев, В.В. Плахтинский, А.В. Колобов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Ярославль, 2009. - С. 56.

11. Шетнев А.А. Ангидриды вицинальных дикарбоновых кислот в синтезе производных 4-метил-2-Н-фталазин-1-онов/ А.А. Шетнев, Т.А. Бобова, В.В. Плахтинский, А.В. Колобов // Материалы докладов XII школы-конференции по органической химии. - Суздаль, 2009. - С. 438-439.

12. Шетнев А.А. Циклоалкилирование ароматических углеводов циклогексан-1,2-дикарбоновыми кислотами/ А.А. Шетнев, Е.В. Кулешова, А.В. Колобов, В.В. Плахтинский. // Тез. докл. Всероссийской научной молодежной школы-конференция "Химия под знаком <<СИГМА>> исследования, инновации, технологии". - Омск, 2010. - С. 319.

13. Шетнев А.А. Синтез новых 4-аминофенилциклоалкандикарбоновых кислот / А.А. Шетнев, В.В. Плахтинский, А.В. Колобов // Материалы Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века». - Санкт Петербург, 2010. - С. 126.

14. Шетнев А.А. Синтез производных 4-метил-2Н-фталазин-1-она / А.А. Шетнев, Т.А. Бобова, В.В. Плахтинский, А. В. Колобов // Материалы международного симпозиума "Advanced Science in Organic Chemistry" (ASOC).- Мисхор, 2010. - С. 245.

Печ. л. 1. Заказ 437. Тираж 100.
Отпечатано в типографии Ярославского государственного
технического университета
г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.