

На правах рукописи



Рожков Сергей Сергеевич

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

24 АПР 2014



005547579

Ярославль – 2014

Работа выполнена на кафедре «Аналитическая химия и контроль качества продукции» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет»

- Научный руководитель:** кандидат химических наук
Овчинников Константин Львович
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор
Клюев Михаил Васильевич
ФГБОУ ВПО
«Ивановский государственный университет»
- доктор химических наук
Смирнов Алексей Владимирович
Институт проблем хемогеномики
ФГБОУ ВПО «Ярославский педагогический университет им. К. Д. Ушинского»
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

Защита диссертации состоится « 5 » июня 2014 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.308.01 при ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет» по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр-т, д. 88, аудитория Г-219.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке при ФГБОУ ВПО «ЯГТУ» по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр-т, д. 88 и на сайте <http://www.ystu.ru>.

Автореферат разослан « 15 » апреля 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



А.А. Ильин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Малеиновая кислота и её производные являются распространёнными реагентами в органическом синтезе ввиду их доступности, низкой стоимости и большого синтетического потенциала. Благодаря этому химия производных малеиновой кислоты активно развивается в настоящее время. Кроме того, азотсодержащие производные малеиновой кислоты и гетероциклические соединения на их основе, такие как замещённые малеинимиды, 5-иминофуран-2(5*H*)-оны, 1,3,4-оксадиазолы и дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны находят широкое практическое применение во многих областях науки и техники. Они используются при производстве лекарственных препаратов, гербицидов, инсектицидов, полимерных и композиционных материалов. Например, производство термостойких авиационных углепластиков на основе бис-малеинимидов. Ароматические производные 1,3,4-оксадиазола используются при создании флуоресцентных красок и электропроводящих слоёв органических светодиодов. Замещённые 5-иминофуран-2(5*H*)-оны находят всё большее применение в органическом синтезе в качестве ацилирующих агентов, например, при получении таких поверхностно-активных веществ, как диамиды и амидо-эфир малеиновой кислоты.

Совокупность представленных факторов делает разработку новых методов синтеза перечисленных соединений, а также получение новых представителей и исследование их реакционной способности актуальной задачей.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с тематическим планом ЯГТУ, проводимым по заданию Федерального агентства по образованию РФ по теме: «Разработка инновационных методов получения полифункциональных соединений – биологически активных веществ, мономеров и высокомолекулярных соединений» на 2013 г. (№ 3.8513.2013), а также программой стратегического развития ФГБОУ ВПО ЯГТУ по теме «Материалы с новыми свойствами» 2012-2016 гг. (№ 0120 1275353).

Целью работы является исследование синтетических возможностей азотсодержащих производных малеиновой кислоты для разработки методов

получения и синтеза новых гетероциклических соединений.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи:

1. Исследовать синтетические возможности амидов и имидов малеиновой кислоты для синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты.

2. Разработать удобный лабораторный способ синтеза *N*-арилмалеинимидов на основе реакции циклизации *N*-арилмалеинамидов.

3. Исследовать реакцию циклизации (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с использованием дегидратирующих агентов.

4. Провести синтез новых гетероциклических соединений исходя из (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Научная новизна. Разработан новый метод синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты на основе *N*-арилмалеинамидов, который позволяет исключить стадию синтеза *N*-арилмалеинимидов. Разработаны новые методы синтеза изомерно чистых (*E*)- и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот. Впервые синтезированы соединения ряда (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот. Получены новые производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она взаимодействием (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с *o*-фенилендиамином.

Практическая значимость работы. Обнаружено, что (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота и нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты проявляют флуоресцентные свойства и могут быть использованы как оптические отбеливатели для белых пигментов. Выявлено, что этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат может применяться как ингибитор полимеризации олигомерного полибутадиена в процессе его функционализации малеиновым ангидридом при производстве адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего состава для заводов абразивного инструмента. Проведён синтез ранее не описанных *N'*-[2-(1,2,3,4-

тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов и 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, которые могут найти применение в качестве билдинг-блоков при создании комбинаторных библиотек для биоскрининга. Предложен удобный лабораторный способ получения *N*-арилмалеинимидов с преимущественно акцепторными заместителями в ароматическом кольце. Разработан метод получения ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, обеспечивающий более высокий выход продукта в сравнении с известным способом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез *N*-арилмалеинимидов путём циклизации *N*-арилмалеинамидов с использованием этилхлорформиата.

2. Метод синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты на основе *N*-арилмалеинамидов.

3. Способы получения (*E*)- и (*Z*)-изомеров 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и *N'*-ароил-5-гидразинофуран-2(5*H*)-онов исходя из (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

4. Получение новых продуктов: (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот.

5. Синтез новых производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она путём взаимодействия (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и *N'*-ароил-5-гидразинофуран-2(5*H*)-онов с *o*-фенилендиамином.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались на Международной молодёжной научно-практической конференции «Альфред Нобель и достижения мировой науки и цивилизации за 110 лет» (Казань, 2011); IV Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2011», посвящённой 300-летию М.В. Ломоносова и Международному году химии (Москва, 2011); Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012); 65 Научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учеб-

ных заведений с международным участием (Ярославль, 2012); III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации» (Уфа, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии неопределённых соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи из списка журналов, рекомендованных ВАК, и 9 тезисов докладов конференций различных уровней, получен один патент РФ.

Личный вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах работы. Постановка задач, планирование и личное выполнение экспериментальной работы, интерпретация аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, заключения, списка используемых сокращений и списка использованной литературы. Работа изложена на 133 страницах, в том числе приложение на 2 страницах, содержит 10 таблиц, 16 рисунков. Список литературы включает 132 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 Литературный обзор

В первой главе диссертации представлен литературный обзор, в котором изложены известные пути синтеза *N*-замещённых малеинимидов, *N*-замещённых 5-иминофуран-2(5*H*)-онов, β-(1,3,4-оксадиазолил)акриловых кислот и их структурных аналогов, рассмотрены реакции с участием активированной двойной связи перечисленных соединений, а также основные направления их применения.

Глава 2 Химическая часть

2.1 Синтезы на основе моноамидов малеиновой кислоты

Синтез таких гетероциклических соединений, как ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, может быть осуществлён путём взаимодействия *N*-арилмалеинимидов и *o*-фенилендиамина. В свою очередь, синтез имидов малеиновой кислоты является непростой синтетической задачей. В связи с этим нами была поставлена задача разработки удобного лабораторного способа получения этих соединений.

2.1.1 Синтез *N*-арилмалеинимидов

Пятичленные циклические имиды часто получают взаимодействием ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот с аминами. Эта реакция протекает через образование соответствующих моноамидов, которые в большинстве случаев легко замыкаются в имидный цикл при нагревании. Исключением являются амиды малеиновой кислоты (малеинимиды), которые способны замыкаться в имидный цикл лишь с использованием дегидратирующих агентов, например, уксусного ангидрида.

Нами был предложен двухстадийный метод синтеза *N*-арилмалеинимидов, включающий синтез моноамидов малеиновой кислоты **1** и их последующую циклизацию с использованием этилхлорформиата. Этот реагент часто применяется для активирования карбоксильной группы карбоновых кислот при синтезе амидов. В случае моноамидов малеиновой кислоты активация карбоксильной группы за счёт образования смешанного ангидрида **2** делает атаку амидного атома азота по карбонильному атому углерода «а» более эффективной, что способствует образованию целевых имидов **3** в мягких условиях (схема 1). В качестве акцептора выделяющегося в результате реакции хлороводорода использовался триэтиламин (ТЭА).

Синтез исходных моноамидов малеиновой кислоты **1a-m** осуществляли ацилированием первичных ароматических аминов малеиновым ангидридом в растворе уксусной кислоты. Реакция протекала легко с выходами порядка 90 %.

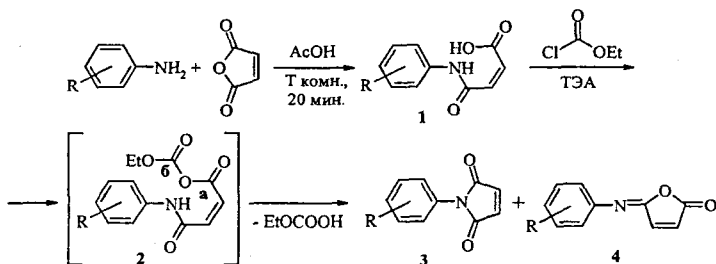


Схема 1

Было обнаружено, что в результате реакции циклизации моноамидов малеиновой кислоты **1** с использованием этилхлорформиата получалась смесь двух изомеров: *N*-арилмалеинимида **3** и 5-(арилимино)фуран-2(5*H*)-она **4** (*N*-арил-изо-малеинимида). Для определения влияния заместителей в ароматическом кольце моноамидов малеиновой кислоты на соотношение продуктов циклизации была проведена серия экспериментов в одинаковых условиях для различных субстратов. Продукты анализировали методом ЯМР ^1H . Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Мольное соотношение изомеров в продуктах циклизации *N*-арилмалеинамидов (Т комн., 30 мин., ацетон, соотношение субстрат : EtOСOCl : TЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Суб-страт	R	Соотношение изомеров, %		Суб-страт	R	Соотношение изомеров, %	
		МИ (3)	изо-МИ (4)			МИ (3)	изо-МИ (4)
1a	H	12	88	1ж	3,4-Cl ₂	95	5
1б	3,4-Me ₂	7	93	1з	4-COOCH ₃	94	6
1в	4-Me	21	79	1и	4-NO ₂	98	2
1г	4-OMe	6	94	1к	3,5-Me ₂	8	92
1д	4-Br	60	40	1л	3-Me	11	89
1е	4-Cl	71	29	1м	2-Me	14	86

Наблюдалась общая закономерность – с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей возрастала доля *N*-арилмалеинимида в образующейся смеси изомеров. Так, в случае электронодонорного метоксильного заместите-

ля основным продуктом был *N*-арил-изо-малеинимид **4г**, мольная доля которого в выделенной смеси изомеров составляла 94 %. Близкий результат был получен при циклизации субстратов с двумя метильными заместителями **1б**, **к**. В случае дихлор-, метоксикарбонил- и нитрозамещённого субстратов основными продуктами реакции циклизации были *N*-арилмалеинимиды **3ж** – **и**.

Известно, что *изо*-малеинимиды способны изомеризоваться в более термодинамически устойчивые малеинимиды, например, под действием повышенной температуры. Действительно, варьирование времени реакции и температуры привело к изменению соотношения продуктов. В результате были подобраны индивидуальные условия синтеза *N*-арилмалеинимидов с различными заместителями в ароматическом кольце. Условия синтеза и выходы продуктов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Условия синтеза и выходы *N*-арилмалеинимидов (ацетон, соотношение субстрат : EtOCOCl : ТЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Соединение	R	Время реакции, мин.	T, °C	Выход, %
3а	H	180	56	68
3в	4-Me	180	56	79
3д	4-Br	60	56	74
3е	4-Cl	60	56	75
3ж	3,4-Cl ₂	30	23	72
3з	4-COOMe	30	23	69
3и	4-NO ₂	30	23	86

В случае *N*-арилмалеинамидов **1б**, **г**, **к** – **м** проведение циклизации при повышенной температуре приводило к увеличению доли *N*-арилмалеинимида в смеси изомеров, однако в результате длительного кипячения были выделены исходные моноамиды малеиновой кислоты. В чистом виде были получены *N*-арил-*изо*-малеинимиды **4б**, **г**, **к** при проведении реакции циклизации при комнатной температуре с последующей перекристаллизацией из изопропилового спирта.

Для подтверждения структуры синтезированных соединений использовались ЯМР ^1H , ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия электронного удара.

2.1.2 Синтез производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она

Синтезированные *N*-арилмалеинимиды были использованы нами в реакции с *o*-фенилендиамином для синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **5a – г** (схема 2). Реакцию проводили по известной методике при кипячении в смеси этилового спирта и воды. Выходы оказались ниже литературных и составили 53 – 60 %. С другой стороны, из литературы известно, что замещённые 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны и их серосодержащие аналоги могут быть получены с использованием α,β -ненасыщенных карбоновых кислот. В связи с этим нами был опробован способ синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, основанный на взаимодействии *o*-фенилендиамина с моноамидами малеиновой кислоты **1**, прекурсорами в синтезе *N*-арилмалеинимидов.

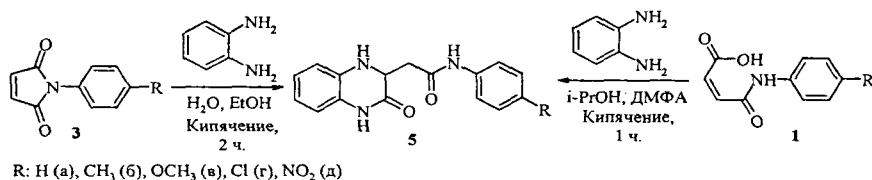


Схема 2

В результате подбора растворителя и варьирования времени реакции было обнаружено, что реакция *o*-фенилендиамина с моноамидами малеиновой кислоты **1** легко протекает при кипячении в изопропиловом спирте в течение одного часа с добавлением небольшого количества ДМФА для улучшения растворимости (схема 2). Выходы составили 55 – 73 %. Использование *N*-арилмалеинимидов **1** для получения ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **5a – д** вместо *N*-арилмалеинимидов **3** является более рациональным, поскольку позволяет сократить синтез на одну стадию.

Исследованная методика синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **5a – д** была опробована с использованием в

качестве субстрата моноэтилового эфира малеиновой кислоты **6**. В результате был синтезирован этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксоинноксалин-3-ил)ацетат **7** с выходом 34 % (схема 3). Синтез этого соединения также был осуществлён с близкими выходами с использованием в качестве растворителя этилового спирта или воды.

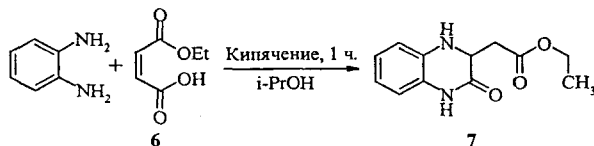


Схема 3

2.2 Синтез и реакции соединений на основе (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот

Синтез (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот осуществляли путём ацилирования гидразидов ароматических карбоновых кислот **8** малеиновым ангидридом (схема 4), по аналогии с синтезом моноамидов малеиновой кислоты. Реакция легко проходила в уксусной кислоте при комнатной температуре с высоким выходом продуктов **9** с выходами 92 – 97 %.

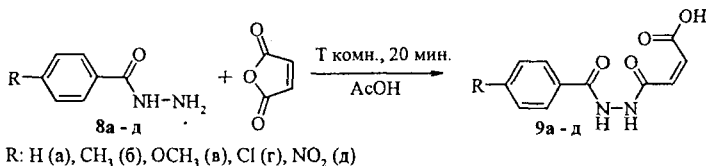


Схема 4

2.2.1 Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Путём циклизации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **9** с использованием в качестве дегидратирующего агента хлорокиси фосфора, часто используемой в синтезе 1,3,4-оксадиазолов, были синтезированы 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты. Синтезы проводили при комнатной температуре в ДМФА.

С использованием ЯМР ¹H спектрометрии было обнаружено, что в результате циклизации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **9** об-

разовывались как (*E*)-, так и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **10** и **11** соответственно (схема 5). Во всех случаях мажорным был термодинамически более устойчивый *E*-изомер **10**. Разделить изомеры удалось благодаря их различной растворимости в воде. В большинстве случаев при смешении реакционной смеси с водой и льдом продукт (*E*)-конфигурации мгновенно выпадал в виде осадка, который сразу отфильтровывали. Фильтрат выдерживали в течение 12 часов при комнатной температуре и отфильтровывали выпавший в виде осадка (*Z*)-изомер.

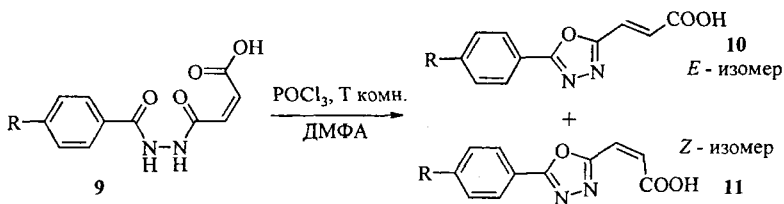


Схема 5

В результате серии экспериментов для каждого субстрата были подобраны наиболее подходящие временные режимы проведения реакции (таблица 3).

Для субстратов **9а** – **в** были определены условия циклизации, позволяющие получать только продукты (*E*)-конфигурации в чистом виде. Следует отметить, что для осуществления циклизации исходных соединений с донорными заместителями **9б**, в потребовалось больше времени по сравнению с субстратом без заместителей **9а**.

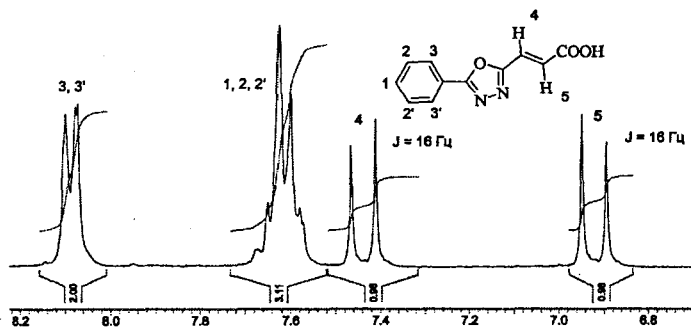
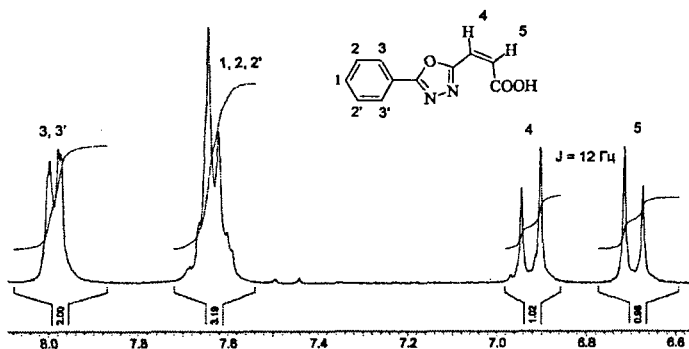
Циклизация хлорзамещённой **9г** и нитрозамещённой **9д** (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты была осложнена протеканием побочных реакций, что не позволило получить в чистом виде (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты. Несмотря на это, (*Z*)-изомеры **11г** и **11д** были выделены из фильтратов, оставшихся после фильтрования продуктов циклизации соответствующих (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Таблица 3 – Состав продуктов циклизации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот 9 (Т комн. ДМФА, соотношение субстрат : POCl₃= 1 : 1.2, моль)

Субстрат	R	Время реакции, мин.	Выход (E)-изомера 10, %	Выход (Z)-изомера 11, %	Примечание
9а	H	20	52	14	-
		60	64	0	-
9б	Me	20	Смесь с 9б	8	Низкая конверсия
		60	54	10	-
		90	61	0	-
9в	OMe	20	Смесь с 9в	7	Низкая конверсия
		60	44	16	-
		120	56	0	-
9г	Cl	20	Смесь с 9г	9	Низкая конверсия
		60	Не выделен	14	Смесь продуктов
9д	NO ₂	20	Не выделен	8	Смесь продуктов

Идентификация изомеров 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот проводилась методами ИК, ЯМР ¹H и ЯМР ¹H NOESY спектроскопии. Строение соединения **10а** также было подтверждено данными ЯМР ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (тип ионизации – электроспрей).

На рисунках 1 и 2 изображены фрагменты ЯМР ¹H спектров (E)- и (Z)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот (**10а** и **11а**). Основное отличие спектров изомеров заключалось в различном расположении сигналов протонов двойной связи и в различии констант спин-спинового взаимодействия этих протонов. В спектре (E)-изомера указанные сигналы были значительно сдвинуты в более слабую область магнитного поля и имели большую константу спин-спинового взаимодействия ($J = 16$ Гц), чем у (Z)-изомера ($J = 12$ Гц).

Рисунок 1 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра кислоты 10аРисунок 2 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра кислоты 11а

2.2.2 Функционализация (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Для исследования селективности реакций по карбоксильной группе и активированной двойной связи (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, а также устойчивости гетероцикла нами была проведена серия реакций по функционализации этих соединений.

Синтез этиловых эфиров (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот 12а, б из соответствующих субстратов 10а, б проводили в среде этилового спирта с добавлением хлористого тионила (схема 6). Первичные амиды (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот 13а,б получали за два этапа. Сначала к раствору исходной кислоты в 1,4-диоксане добавляли хлори-

стый тионил и триэтиламин, далее к реакционной смеси приливали концентрированный водный раствор аммиака (25 % масс.) и выдерживали в течение одного часа. На основе первичных амидов были синтезированы соответствующие нитрилы **14а,б**. Реакцию проводили с использованием хлорокиси фосфора в растворе ДМФА при комнатной температуре в течение одного часа. Методика синтеза первичных амидов была удачно использована при получении ароматических амидов (*E*)-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **15а-д**.

Синтез 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **16а,б** был осуществлён за счёт использования *N,N*-карбонилдиимдазола (КДИ) в реакции (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **10а,б** с *o*-фенилендиамином (схема 6).

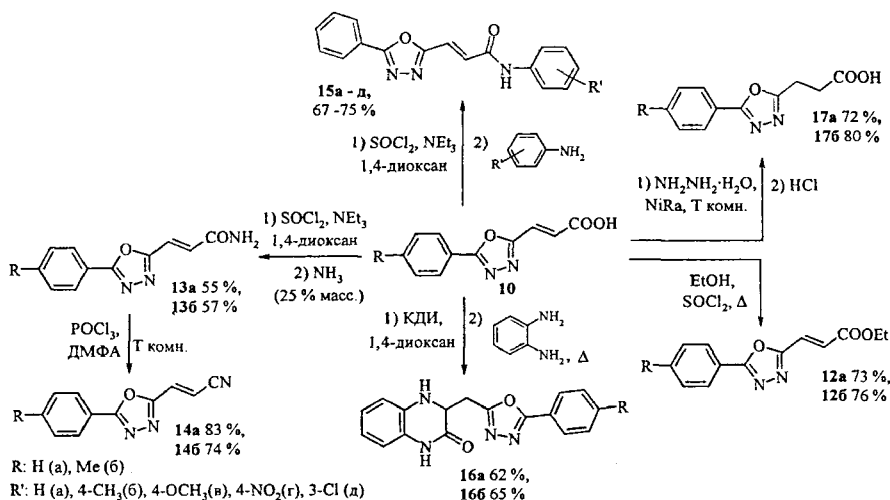


Схема 6

Гидрирование (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **10а,б** проводили с помощью гидразин-гидрата на катализаторе никель Ренея (NiRa) в водном растворе при комнатной температуре в течение полутора часов (схема 6).

Для идентификации синтезированных соединений использовались мето-

ды ИК, ЯМР ^1H спектроскопии. Структура соединения **16a** также подтверждено методами ЯМР ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (тип ионизации – электроспрей) и элементным анализом.

2.2.3 Синтез N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов

Нами был разработан селективный метод синтеза N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **18**, который основан на циклизации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **9** в ДМФА с использованием хлорокси фосфора при температуре 0 – 10 °С (схема 7). Превращение протекало в течение 20 – 60 минут. Информация о выходах N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **18a – д** представлена в таблице 4.

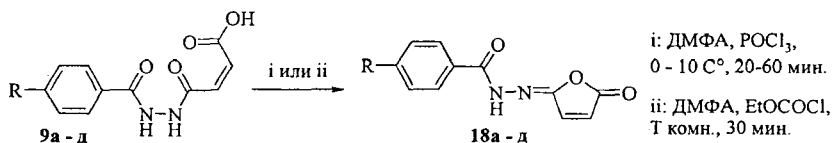


Схема 7

Таблица 4 – Выходы N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **18** (0 – 10 °С, 30 мин., ДМФА, соотношение субстрат : POCl_3 = 1 : 1.2, моль или Т комн., 30 мин., ДМФА, соотношение субстрат : EtOCOCI : ТЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Соединение	R	Выход при использовании реагента, %	
		POCl_3	EtOCOCI
18a	H	58	54
18б	Me	81	71
18в	OMe	82	70
18г	Cl	76	67
18д	NO_2	90	81

Условия синтеза различных N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов отличались лишь длительностью проведения реакции. Например, синтез N' -бензил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **18a** осуществляли в течение 20 минут при строгом соблюдении температурного режима. Увеличение температуры или длительности реакции приводило к образованию примеси (*Z*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **11a**. Синтез продуктов **18б,в** и **18д** проводили

в течение 30 минут, **18г** – 60 минут.

Циклизация (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **9** также была опробована нами с применением этилхлорформиата. Было обнаружено, что данный подход приводит к селективному получению *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **18**. Реакцию осуществляли в ацетоне при комнатной температуре в течение 30 минут (схема 7). Информация о выходах продуктов **18а** – д представлена в таблице 4. Значительным преимуществом методики синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **18** с использованием этилхлорформиата оказалась её универсальность. Все продукты были получены в одних условиях. Идентификация соединений проводилась методами ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии.

2.2.4 Перегруппировка *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов

Из литературы известен пример перегруппировки *N'*-ацетил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она в (*E*)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловую кислоту при кипячении в уксусной кислоте. В связи с этим нами была проведена серия экспериментов, в которых *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны **18** были подвергнуты термической обработке в растворённом состоянии. Было установлено, что нагревание *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов в толуоле приводит к селективному образованию (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **10**, в уксусной кислоте – к получению (*E*)-изомеров этих кислот **11** (схема 8). Информация о выходах изомеров представлена в таблице 5.

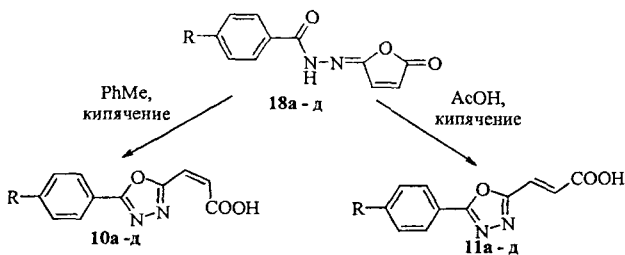


Схема 8

Данный метод позволил получать (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **11** с высоким выходом, что не удавалось путём прямой цикли-

зации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **9**. Кроме того, данный подход позволил получить нитро- и хлорзамещённую (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **10в**, д.

Таблица 5 – Выходы продуктов перегруппировки *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(*5H*)-онов **18** в толуоле (90 мин., кипячение) или уксусной кислоте (4 ч., кипячение)

Субстрат	R	Выход, %	
		(<i>Z</i>)-изомеры 10 (толуол)	(<i>E</i>)-изомеры 11 (уксусная кислота)
18а	H	64	55
18б	Me	73	67
18в	OMe	75	59
18г	Cl	82	65
18д	NO ₂	76	64

2.2.5 Взаимодействие *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(*5H*)-онов с *o*-фенилендиамином

N'-Ароил-5-гидразонофуран-2(*5H*)-оны, были опробованы нами в синтезе производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(*1H*)-она. Было обнаружено, что взаимодействие *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(*5H*)-онов **18** с *o*-фенилендиамином происходит при кипячении в изопропиловом спирте в течение двух часов с образованием *N'*-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов **19** с выходами 57 – 64 % (схема 9).

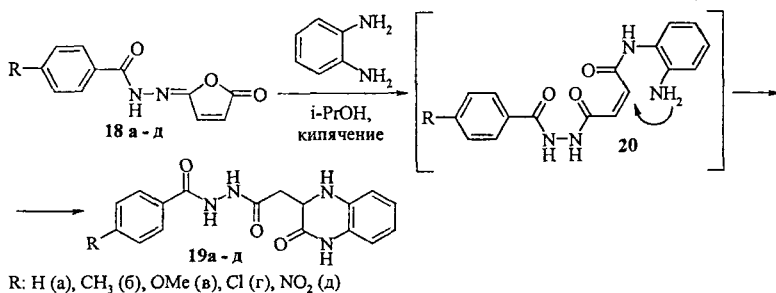


Схема 9

Вероятно, данная реакция протекала через образование промежуточного продукта ацилирования одной из аминогрупп *o*-фенилендиамина *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оном **20**, который легко замыкался с получением 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онового цикла.

2.3 Дегидрирование производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она с применением хлоранила

Для дегидрирования этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **7** и 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **16a** нами был использован хлоранил, применяемый для дегидрирования подобных структур.

Реакцию дегидрирования этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **7** проводили в кипящем толуоле в течение двух часов при мольном соотношении субстрат : хлоранил = 1 : 1.1 (схема 10).

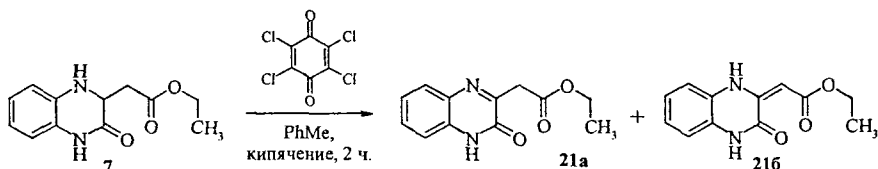


Схема 10

В результате реакции была получена смесь изомеров: этил(1,2-дигидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат **21a** (30 % по данным ЯМР ¹H) и этил(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-илиден)ацетат **216** (70 %). В результате перекристаллизации полученной смеси в 1-бутаноле был выделен индивидуальный изомер **216**.

При дегидрировании 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **16a** с использованием хлоранила в тех же условиях из реакционной смеси был выделен один продукт – 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]хиноксалин-2(1*H*)-он **22** (схема 11).

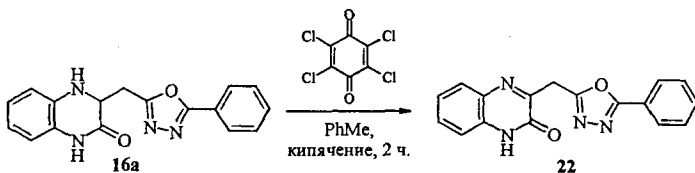


Схема 11

2.4 Возможные направления практического применения соединений

2.4.1 Флуоресцентные свойства 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-акриловых кислот и их производных

3-(5-Арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты и их производные имеют в своей структуре систему сопряжённых π -электронов, способствующую эффективному внутримолекулярному переносу заряда, и потенциально могут проявлять флуоресценцию.

Наличие флуоресцентных свойств у кислот **10** и их производных было обнаружено по фиолетовому свечению растворов этих веществ в ДМФА, помещённых под ультрафиолетовую лампу с $\lambda = 365$ нм, то есть имело место Стоксовское смещение. Для спрессованных в виде «таблеток» образцов (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **10б** и нитрила (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **14а** были определены коэффициенты отражения на спектрофотометрах Spесord-M40 и «Пульсар». В результате было обнаружено, что в ближней ультрафиолетовой области спектра коэффициент отражения испытуемых образцов, определённый на приборе «Spесord M40», сильно возрастал относительно эталона – до 2.5 для соединения **14а** и до 1.8 для **10б**. Это свидетельствовало о наличии флуоресценции у образцов, причём максимальная флуоресценция наблюдалась при облучении образцов светом с длиной волны 380 нм. Таким образом, кислота **10б** и нитрил **14а** имеют потенциальное направление применения в качестве оптических отбеливателей для белых пигментов, например, для диоксида титана.

2.4.2 Ингибирование термоокислительной полимеризации полибутадиена

Производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она представляют собой вторичные амины и потенциально могут использоваться в качестве ингибиторов негативной реакции термоокислительной полимеризации при модификации олигомерного бутадиенового каучука малеиновым ангидридом в процессе производства адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего состава для заводов абразивного инструмента.

В качестве ингибитора полимеризации олигомерного полибутадиена в лаборатории предприятия производителя адгезионных присадок для дорожных битумов (ООО «Предприятие Дорос») был испытан этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат 7. Для сравнения использовался антиоксидант Диафен ФП, применяемый на предприятии.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата в качестве ингибитора термоокислительной полимеризации олигомерного полибутадиена в процессе его малеинизации. Это соединение обеспечивает достижение требуемых показателей качества продукта и может быть использовано взамен Диафена ФП.

Глава 3 Экспериментальная часть

В третьей главе указаны характеристики исходных соединений, описаны методики проведения синтетических и аналитических экспериментов, приведены результаты анализов синтезированных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате исследования реакции циклизации *N*-арилмалеинамидов с использованием этилхлорформиата разработан удобный лабораторный способ получения *N*-арилмалеинимидов, имеющих преимущественно электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце. Показано влияние условий и строения субстрата на протекание конкурирующей реакции образования *N*-арил-*изо*-малеинимидов.

2. Разработан метод синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты взаимодействием *N*-арилмалеинамидов и *o*-фенилендиамина, не требующий стадии получения *N*-арилмалеинимидов. Осуществлён синтез этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата реакцией моноэтилового эфира малеиновой кислоты и *o*-фенилендиамина.

3. На основе реакции циклизации (*Z*)-4-(*N*'-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот разработан новый способ получения изомерно чистых (*E*)- и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот с использованием хлорокиси фосфора при комнатной температуре в ДМФА, а также метод синтеза *N*'-ароил-5-гидразинофуран-2(5*H*)-онов с применением хлорокиси фосфора в ДМФА при температуре 0 – 10 °С или этилхлорформиата в ацетоне при комнатной температуре.

4. В результате изучения перегруппировки *N*'-ароил-5-гидразинофуран-2(5*H*)-онов установлено, что нагревание указанных соединений в толуоле приводит к селективному образованию (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, в уксусной кислоте – к получению (*E*)-изомеров этих кислот.

5. Осуществлён синтез ряда новых соединений различных классов: (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, *N*'-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов.

6. Установлено, что (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота и нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты проявляют флуоресцентные свойства с максимальной флуоресценцией при облучении светом в области ближнего ультрафиолета, а этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат может быть использован в качестве эффективного ингибитора полимеризации олигомерного полибутадиена при производстве адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего состава для заводов абразивного инструмента.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Рожков, С.С.** Производные малеиновой кислоты в синтезе 3-замещённых 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов // Изв. РАН, Сер. хим. – 2014. – № 1. – С. 137-140.

2. **Рожков, С.С.** Синтез *N*-арилмалеинимидов с использованием этилхлорформиата / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология. – 2013. – Т. 56, вып. 8. – С. 15-17.

3. **Рожков, С.С.** Синтез ариламидов и эфиров (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)-уксусной кислоты на основе производных малеиновой кислоты / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Известия вузов. Сер. Химия и хим. технология. – 2013. – Т. 56, вып. 11. – С. 29-31.

4. Патент РФ № 2448086 5-[(*N'*-бифенил-4-карбонил)-гидразино]-5-оксопентановая кислота / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов, Г.И. Кострыкина, патентообладатель ФГБОУ ВПО ЯГТУ, дата приоритета 23.12.2010 г.

5. **Рожков, С.С.** Проблема изомеризации *N*-арилмалеинимидов при их синтезе / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы молодёжной научно-практической конференции «Альфред Нобель и достижения мировой науки и цивилизации за 110 лет», Казань. – 2011. – С. 82-83.

6. **Рожков, С.С.** Особенности синтеза *N*-арилмалеинимидов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы IV Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2011», посв. 300-летию М.В. Ломоносова и Международному году химии, Москва. – 2011. – С. 25.

7. **Рожков, С.С.** Синтез 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)-*N*-фенилацетамидов из 4-оксо-4-(фениламино)бут-2-еновых кислот / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы Всероссийской молодёжной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск. – 2012. – С. 98.

8. **Рожков, С.С.** Реакции с участием активированной двойной связи *N*-арилмалеинимидов и *N*-арилмалеинамидов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников //

Материалы 65 научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль. – 2012. – С. 48.

9. Рожков, С.С. Синтез 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013», СПб. – 2013. – С. 241.

10. Рожков, С.С. Дегидрирование этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)ацетата и 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она с применением хлоранила / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Сборник статей международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации», Ч. 2, Уфа: РИЦ БашГУ, – 2013. – С. 209-211.

11. Рожков, С.С. Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непереломных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов», СПб. – 2014. – С. 155.

12. Артемьев, Р.С. Синтез маленимидов с использованием хлорангидридов карбоновых кислот / Р.С. Артемьев, С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы 64 научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль. – 2011, С. 48.

13. Кузнецов, А.В. Оценка эффективности новых ингибиторов полимеризации при производстве маленизированного полибутадиена / А.В. Кузнецов, С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы 66 Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международн. Участием, Ч. 2, Ярославль. – 2013. – С. 381.

Подписано в печать 8.04.2014 г.
Печ. л. 1. Заказ 327. Тираж 100.
Отпечатано в типографии Ярославского государственного
технического университета
г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.