


МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ  
Кафедра органической и экологической химии

ДОПУЩЕНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК  
И ПРОВЕРЕНО НА ОБЪЕМ  
ЗАИМСТВОВАНИЯ

и.о. заведующего кафедрой  
канд. тех. наук, доцент

 Г.Н. Шигабаева

«05» июня 2017 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Синтез 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-  
1,5-бензодиоксаинов

04.04.01 Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнила работу  
студентка 2 курса  
очной формы обучения



Ковалева  
Полина  
Николаевна

Научный руководитель  
к.х.н., доцент



Беляцкий  
Михаил  
Кириллович

Рецензент  
к.х.н., доцент кафедры  
общей и специальной химии  
строительного института  
ФГБОУ ВО «ТИУ»



Турнаева  
Елена  
Анатольевна

Тюмень, 2017

## Реферат

с. 74, рис. 18, табл. 10, библи. 70.

Изучена кинетика реакции образования 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицинов из 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов под действием галогенид-ионов.

Ключевые слова: синтез, эпоксид, диоксицин, бензоальдегиды, кинетика реакции, четвертично аммониевые соли.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	8
1.1 Ацетали .....	8
1.2 Методы синтеза ацеталей .....	9
1.2.1 Ацетализация спиртами .....	9
1.2.2 Ацетализация ортоэфирами .....	10
1.2.3 Получение ацеталей из алкоксиэпоксидов .....	13
1.2.4 Получение ацеталей из эфиров енолов .....	14
1.2.5 Переацетализация .....	14
1.3 Получение циклических ацеталей – 1,3-диоксоланов и 1,3-диоксанов .....	17
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	24
2.1 Объекты и методы исследования .....	24
2.1.1 Исходные вещества .....	24
2.1.3 Идентификация и анализ веществ .....	25
2.2 Синтетическая часть .....	27
2.2.1 Синтез 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида .....	27
2.2.1.1 Из салицилового альдегида в присутствии ТЭБАХ. ....	27
2.2.1.2 Из натриевой соли салицилового альдегида .....	29
2.2.1.3 Синтез 5-бром-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида.....	29
2.2.1.4 Синтез 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида .....	30
2.3 Методика проведения кинетических исследований .....	31
2.3.1 Методика проведения исследований и описание экспериментов при поиске оптимальных условий циклизации	32
2.3.2 Методика проведения исследований при 105°C .....	35
2.3.3 Методика проведения исследований при различных температурах .....	39
2.4 Обработка (расчеты) кинетических данных .....	44

2.5 Методика определения поправочного коэффициента .....	45
2.6 Определение энергии активации для реакций с различными катализаторами .....	46
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ ...</b>	<b>51</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>52</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>53</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>59</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЖХ-газовая хроматография  
ДМСО-диметилсульфоксид  
ДМФА-диметилформамид  
ИК- инфракрасная спектроскопия  
NCS-N-хлорсукцинимид  
ПЭТФ-полиэтилентерефталат  
ТГФ- Тетрагидрофуран  
ТЭБАХ-триэтилбензиламмоний хлорид  
ТХ- технические характеристики  
УФ-ультрофиолетовое излучение  
ХЧ-химически чистый  
Ч-чистый  
ЧАС-четвертично аммонийные соли  
ЧДА-чистый для анализа

## ВВЕДЕНИЕ

Еще в начале прошлого века ацетали представляли собой сравнительно малочисленный и малоиспользуемый класс соединений. Синтез их, как правило, не служил самоцелью, а преследовал получение продуктов их гидролиза – альдегидов и кетонов. В настоящее время положение коренным образом изменилось. Благодаря бурному прогрессу органической химии и поискам новых путей синтеза, были обнаружены многочисленные интереснейшие, иногда уникальные, реакции ацеталей и найдены возможности их широкого использования в синтезе [1] и практическом применении [2]. Это привело к тому, что ацетали из категории сравнительно редких и малоиспользуемых соединений перешли в разряд ценнейших в синтетическом отношении продуктов, а также нашли практическое применение в различных отраслях промышленности.

Ацетали низших альдегидов (диметоксиэтан, сольвеном М) применяют, например, в качестве растворителей целлюлозы. Ацетали ненасыщенных альдегидов (акролеина) являются фунгицидами и микробицидами. Промежуточным слоем в небьющемся стекле триплексе является ацеталь поливинилового спирта и бутиральдегида. Ацетали высших альдегидов благодаря их высокой устойчивости к щелочам используют в качестве парфюмерной отдушки для мыла. Диметилацеталь формальдегида применяют в качестве растворителя в реакциях Гриньяра, для депарафинизации минеральных масел, используемых при получении смазочных материалов, а также в качестве экстрагента при извлечении из натуральных продуктов. Ацетали ароматических альдегидов используются иногда в качестве отдушки, например, диметилацеталь фенилуксусного альдегида обладает запахом розы [8, стр.66].

Также большой интерес представляют циклические ацетали (1,3-диоксоланы и диоксаны) и способы их получения. Так, известно, что мостиковые бензодиоксоцины, имеющие в своем составе фрагмент

1,3-диоксолана, входят в состав антифиляриатозных агентов. Подобные структуры могут быть получены в реакции циклизации, протекающей за счет взаимодействия эпоксидной и альдегидной групп в присутствии нуклеофильных агентов. Процесс протекает внутримолекулярно как серия последовательных нуклеофильных реакций присоединения и замещения. Такие реакции и их механизмы мало изучены, поэтому исследование, направленное на выявление их особенностей и факторов, влияющих на их протекание, является актуальной задачей.

Целью данной работы являлось изучение кинетики реакции образования 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов из 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов под действием галогенид-ионов. В качестве задач были сформулированы следующие:

- Синтез 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов;
- Оптимизация условий реакции циклизации 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов;
- Изучение влияния галогенид-иона и размеров четвертичного аммониевого катиона в катализаторе на скорость реакции циклизации;
- Изучение влияния концентрации катализатора, природы растворителя и температуры на скорость реакции циклизации.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Ацетали

Являясь производными альдегидов и кетонов, ацетали объединяются в широкий и легкодоступный класс соединений, очень своеобразных и интересных. Основной особенностью ацеталей является их, как правило, исключительная устойчивость в щелочных средах и крайняя неустойчивость в кислых средах. Благодаря этому ацетальная группировка очень часто используется для защиты карбонильной группы при необходимости провести реакцию по другим реакционным центрам в нейтральной или щелочных средах, после чего защита может быть легко снята, иногда даже простым подкислением.

Также хорошо известно, что азотсодержащие ацетали находят широкое применение в качестве синтетических блоков для получения различных классов гетероциклических соединений. Важную роль играют их реакции с ароматическими нуклеофилами. Например, они могут быть вовлечены в такие хорошо известные и изученные межмолекулярные превращения, как синтез индолов по Фишеру [3] и синтез изохинолинов по реакции Пикте-Шпенглера [4].

Внутримолекулярные реакции аминацеталей хорошо представлены в литературе и достаточно разнообразны. Как правило, в этих реакциях во взаимодействие с ацетальной группой вовлекается не только ароматический нуклеофил, но и азотсодержащая функция, а как следствие формируется азотсодержащий гетероциклический фрагмент, сопряжённый с ароматическим циклом. В качестве примеров можно привести образование производных пирролидиноизохинолина [5], пирролидиноизоиндола [6] и пиразиноизохинолина [7].

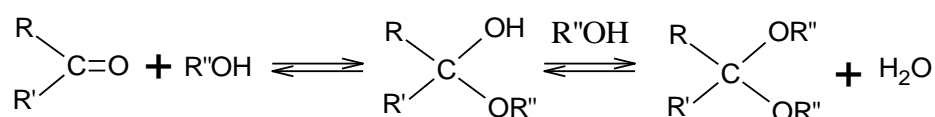


## 1.2 Методы синтеза ацеталей

Методы синтеза ацеталей можно разделить на две группы. К первой группе относятся методы непосредственной ацетализации альдегидов и кетонов и получение ацеталей из производных альдегидов или кетонов. Вторая группа включает способы синтеза ацеталей расщеплением молекул кислородсодержащих гетероциклов.

### 1.2.1 Ацетализация спиртами

Ацетализация альдегидов и кетонов спиртами – один из наиболее старых методов получения ацеталей. Эта реакция обратима и проходит по общей схеме:



Со спиртами альдегиды и кетоны образуют, часто даже без добавления кислотных катализаторов, полуацетали. В присутствии сильных кислот реакция идет далее до ацеталей.

Выяснение связи между строением реагирующих компонентов и образованием ацеталей явилось предметом ряда исследований. Было установлено, что равновесие сдвинуто в сторону ацеталей при ацетализации альдегидов и в сторону карбонильного соединения при ацетализации кетонов [8, стр.63]. Сдвиг равновесия в сторону карбонильного соединения наблюдается также в случае перехода от первичного к вторичному и далее третичному спиртам.

В большинстве случаев для ускорения ацетализации приходится применять катализаторы. В качестве катализаторов используют кислоты (спиртовые и водные растворы галоидоводородных кислот, серная и фосфорная кислоты, фенил- и *n*-толуолсульфокислоты, сульфосалициловая и тетрафторборная кислоты [9]), соли (хлориды кальция, магния, бария, железа

(III), аммония, цинка, алюминия, сульфаты магния и меди, хлоргидраты пиридина и гидроксиламина).

Прямая ацетализация спиртами используется чаще всего для альдегидов. Особенно гладко реагируют насыщенные альдегиды. Формальдегид используется в виде 30%-ных водных растворов [10] или вводится в реакцию в виде триоксиметилена или параформа. Например, при нагревании 30%-го формалина с пропаргильным спиртом и небольшими количествами соляной кислоты образуется дипропаргилформаль с выходом 55% [10]:



Гомологи формальдегида – ацетальдегид, пропионовый, масляный альдегид и т.п., вплоть до стеаринового и пальмитинового – гладко ацетируются спиртами в присутствии кислых агентов. Следует отметить, что разветвленные альдегиды (изомасляный, изовалерьяновый и др.) в сравнимых условиях образуют ацетали с более низкими выходами, чем неразветвленные альдегиды. Некоторое снижение выходов ацеталей наблюдается при переходе от низших спиртов к высшим [11].

Для сдвига равновесия в сторону образования ацетала или кетала также могут быть применены различные способы удаления воды: добавление безводных сульфата натрия и сульфата кальция, молекулярных сит или азеотропная перегонка на водоотделителе (насадка Дина-Старка) [12, стр.135].

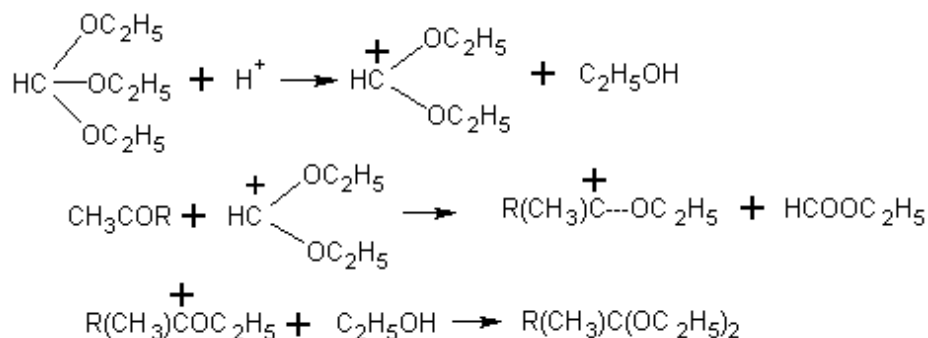
### 1.2.2 Ацетализация ортоэфирами

Общий способ ацетализации альдегидов и кетонов ортоэфирами был разработан и предложен еще в конце прошлого века [13]. Суть метода состоит в том, что альдегид или кетон обрабатывается в спиртовом растворе небольшим избытком ортоэфира в присутствии кислых катализаторов: протонных кислот (минеральных кислот, органических сульфокислот [14], солей типа хлористого аммония, нитрата аммония) и кислот Льюиса

(хлорного железа, трифторметилсульфонат церия [15], хлорид циркония (IV) [16] и пр.). Метод особенно широко используется для ацетализации кетонов и  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных альдегидов. Но для последних требуются особые условия, поскольку эти соединения могут легко присоединять спирт к активированной двойной связи с образованием ацеталей  $\beta$ -алкоксикарбонильных соединений [8, стр.63].

Вместо ортоэфиров с большим успехом используются хлоргидраты имидоэфиров в спиртовых растворах [17].

Наиболее вероятно, что реакция ацетализации ортоэфирами протекает по следующей схеме, по которой в первой стадии под влиянием протона или кислоты Льюиса из ортоэфира образуется ион диалкоксикарбония, который далее реагирует с карбонильным соединением с образованием иона алкоксикарбония, стабилизирующегося присоединением спирта [18]:



В учебном издании [8] ортоэфир рассматривается как водоотнимающий агент. Отмечается также, что при получении диметилацеталей в качестве связывающего воду вещества можно брать диметилсульфит. Омыление этого очень чувствительного к действию воды сложного эфира приводит к выделению диоксида серы, в результате чего реакция становится необратимой.

Ортоэфиры редко используются для ацетализации насыщенных альдегидов, для которых прекрасные результаты дает применение спиртов. Однако отмечено, что уксусный и пропионовый альдегиды дают ацетали при действии ортомуравьиного эфира в присутствии следов серной кислоты,

причем утяжеление радикала в ортоэфире снижает выходы ацеталей, а этилортоацетат вообще не реагирует.

Большое значение ортоэфирный метод приобрел для ацетализации  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов, в случае которых ацетализация спиртами часто приводит к образованию алкоксиацеталей. Для альдегидов с удаленной от карбонильной группы двойной связью в качестве катализатора можно использовать добавки минеральных кислот. Для получения ацеталей  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов предложено три основных варианта метода, различающихся катализаторами. По первой методике ацетализация проводится в присутствии хлорида или нитрата аммония [8, стр.63]. По второй – в присутствии небольших количеств *n*-толуолсульфокислоты [19]. Наконец, по третьей методике используется фосфорная кислота, иногда с добавкой следов *n*-толуолсульфокислоты [19]. Во всех случаях реакция проходит при выдерживании смеси при комнатной температуре в течение 12-42 часов.

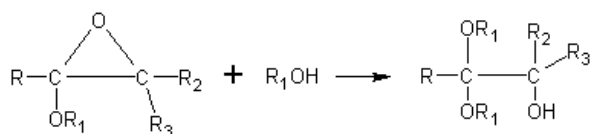
Ацетализация ортоэфирами может протекать как в присутствии, так и отсутствии спиртов. Например, при использовании в качестве катализатора хлорной кислоты, нанесенной на силикагель [20], малоактивные карбонильные соединения требуют присутствия спирта. Ацетализация же более активных альдегидов и кетонов может протекать без растворителя.

Обнаружено, что тетрабутиламмоний трибромид (источник HBr) является очень эффективным катализатором для ацетализации различных альдегидов и кетонов [21]. Метод характеризуется мягкими условиями проведения синтезов, что позволяет вовлекать в реакцию даже те субстраты, которые содержат чувствительные к кислым средам функциональные группы.

### 1.2.3 Получение ацеталей из алкоксиэпоксидов

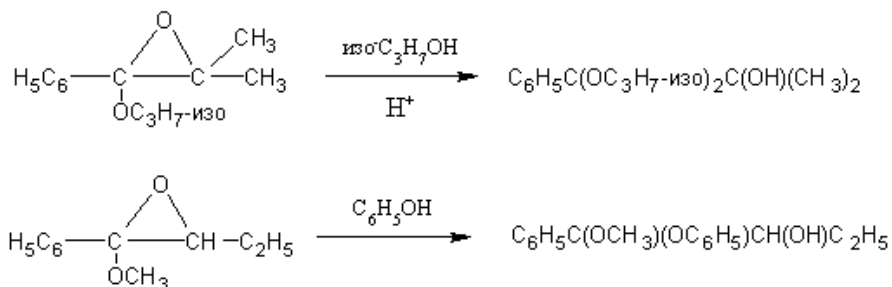
Алкоголиз кислородсодержащих гетероциклов или раскрытие алкоксипроизводных гетероциклов позволяет получать многие труднодоступные ацетали.

Алкоксиэпоксиды формально являются несимметричными полуциклическими ацеталими. Такие окиси реагируют со спиртами с раскрытием цикла со стороны алкоксигруппы и образованием ацеталей  $\alpha$ -окискетонов или  $\alpha$ -оксиальдегидов [22]:



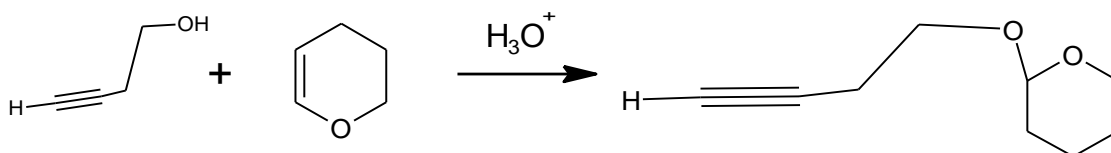
Реакция проходит при комнатной температуре или при нагревании смеси компонентов в присутствии алкоголятов или небольших количеств соляной или серной кислот, а в некоторых случаях даже без катализатора [23]. Часто реакцию ведут, не выделяя промежуточного алкоксиэпоксида, действуя избытком алкоголята и спирта непосредственно на  $\alpha$ -галоидкетоны или  $\alpha$ -галоидальдегиды [24], в последнем случае образуются ацетали  $\alpha$ -оксиальдегидов. Для размыкания эпоксидного кольца используют первичные, вторичные спирты и фенолы.

Метод пригоден для синтеза симметричных и несимметричных ацеталей:

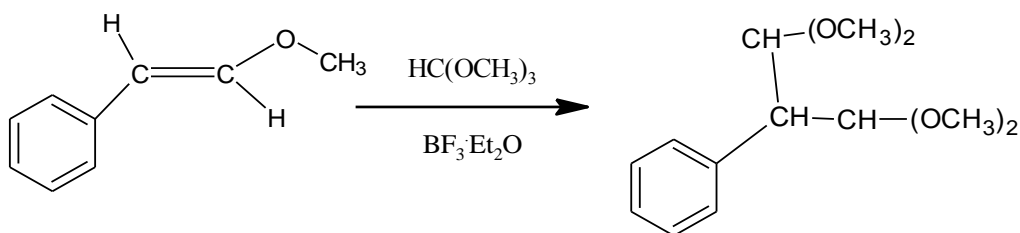


#### 1.2.4 Получение ацеталей из эфиров енолов

Тетрагидропиранильная группа – важнейшая защитная группа для спиртов. Она устойчива в основной среде, но отщепляется при кислотном гидролизе. Для получения тетрагидропиранильной группы в случае неустойчивых соединений используют *n*-толуолсульфокислоту или сильнокислотную ионообменную смолу. При этом образуется ацеталь из эфира енола (тетрагидропирана) посредством присоединения спирта [12, стр.235]



Также известно образование ацеталей при взаимодействии ортоэфира с эфиром енола в присутствии кислоты Льюиса (например, эфирата трифторита бора). Промежуточной стадией считают образование карбоксониевой ионной пары из ортоэфира (при отщеплении группы  $\text{H}_3\text{C-O-BF}_3^-$ ), которая подвергается нуклеофильной атаке енола. Таким способом был получен 1,1,3,3-тетраметокси-2-фенилпропан с выходом 63% [12, стр.222].

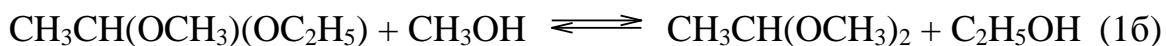


#### 1.2.5 Переацетализация

При нагревании ацеталей со спиртами наблюдается частичный или полный обмен спиртовыми радикалами – переацетализация [25, стр.298]:



Было установлено, что реакция двухстадийна [26]:



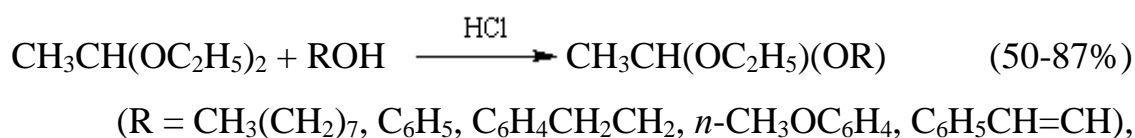
Константы равновесия обеих стадий ( $K_{1a} = 4,65$  и  $K_{1б} = 1,01$ ) практически не зависят от температуры. Обе стадии имеют первый порядок по ацеталю, при этом метанолиз диэтилацетала идет примерно в 10 раз быстрее, чем метанолиз метилэтилацетала. Энергии активации обеих стадий довольно близки ( $E_{1a} = 18,1$  ккал/моль,  $E_{1б} = 19,6$  ккал/моль). Предположено, что механизм переацетализации аналогичен механизму гидролиза, т.е. для стадии 1a можно написать следующую схему:

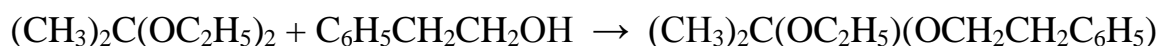


Аналогичная схема может быть написана и для стадии 1б.

Чаще всего при проведении реакции без катализатора она останавливается на первой стадии и образуется смешанный ацеталь. Однако если вести процесс, отгоняя образующийся легкокипящий спирт, то реакцию можно довести до конца [27].

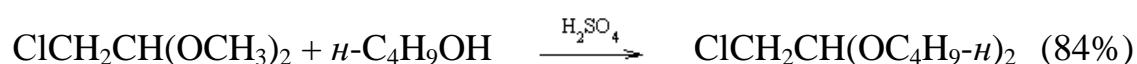
Переацетализация катализируется присутствием небольших количеств соляной, серной кислоты, *n*-толуолсульфокислоты, хлорной кислоты, бисульфата калия [28]. При этом независимо от типа применяемого спирта с высоким выходом образуются только смешанные ацетали. Например:



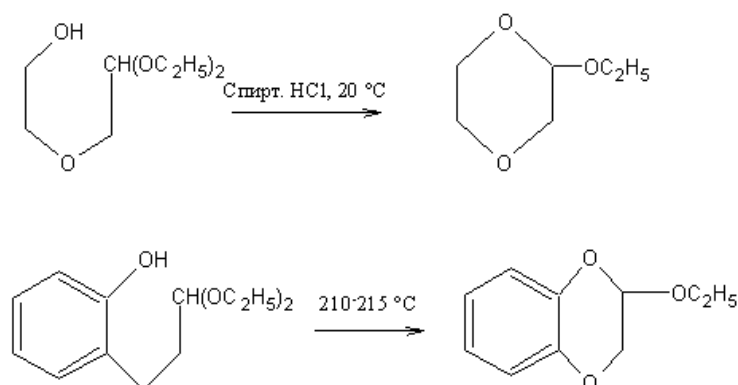


Природа конечного продукта зависит также от строения исходного ацетала и гидроксильного соединения. Так, метилаль при кипячении с амиловым спиртом в присутствии соляной кислоты дает диамилформаль и метиламилформаль, в то время как с  $\beta$ -нафтолом при нагревании до  $100^\circ\text{C}$  в течение нескольких минут образуется только ди- $\beta$ -нафтилформаль.

При использовании избытка спирта в кислых условиях или при нагревании с более высококипящим спиртом при отгонке получающегося низкокипящего спирта образуются полные ацетали [29]:



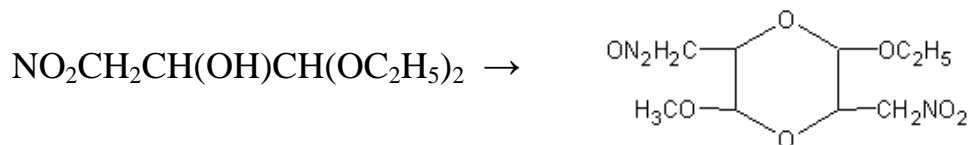
Внутримолекулярная переацетализация оксиацеталей является очень удобным методом синтеза 1,4-диоксанов. Реакция проводится в присутствии кислот или без катализаторов [30] при нагревании или комнатной температуре:



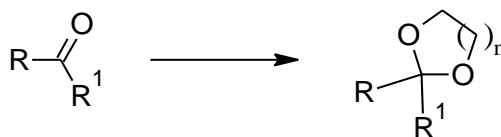
1,4-Диоксаны получают также межмолекулярной переацетализацией  $\beta$ -оксиацеталей в присутствии каталитических количеств серной кислоты в эфирном растворе при комнатной температуре или кипячении [31] или действием спиртового раствора хлористого водорода или обработкой



раствором треххлористого фосфора (или ацетилхлорида) в гексане [32]. В результате образуются 2,5-диалкокси-1,4-диоксаны:



### 1.3 Получение циклических ацеталей – 1,3-диоксоланов и 1,3-диоксанов



Установлено, что легкость образования диоксоланов и других ацеталей и кеталей приблизительно может быть охарактеризована следующим рядом: альдегиды > ациклические кетоны и циклогексаноны > циклопентаноны >  $\alpha,\beta$ -непредельные кетоны >  $\alpha$ -моно- и дизамещенные кетоны > ароматические кетоны. В этой последовательности могут наблюдаться и вариации в результате действия различных стерических и электронных факторов. Руководствуясь приведенным принципом и подобрав соответствующие экспериментальные условия, в общем, удастся избирательно получать диоксоланы поликарбонильных соединений; наиболее широко этот метод применяется в стероидной химии [33].

Ниже рассматриваются основные методы получения диоксоланов из альдегидов и кетонов.

а) Прямой способ получения диоксоланов состоит во взаимодействии карбонильных соединений с этиленгликолем в присутствии кислотных катализаторов и с азеотропной отгонкой образующейся воды путем кипячения в не смешивающемся с водой растворителе, например, толуоле [34] или с медленной отгонкой в вакууме, а также с применением в качестве катализатора таких кислот Льюиса, как трехфтористый бор. Реакция проходит и в присутствии ортоэфиров, которые связывают воду. Последний способ

позволяет предотвратить сопутствующую реакцию переэтерификации, наблюдающуюся в случае кетоэфиров (необходимо, чтобы ортоэфир имел те же спиртовые остатки, что и кетоэфир).

В качестве катализатора обычно используют ароматическую сульфокислоту [8, стр.65]; для неустойчивых карбонильных соединений предложен такой мягкий и эффективный катализатор, как хлоргидрат пиридина. В случае высокореакционноспособных кетонов рекомендуются более мягкие катализаторы, например двуокись селена, малоновая или адипиновая кислота.

Хорошо себя показал в реакциях ацетализации и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР), который известен как низкотоксичный агент для синтеза пептидов. Он оказался эффективным катализатором (10 % мол.) для получения 1,3-диоксоланов из альдегидов в присутствии диолов при комнатной температуре [35].

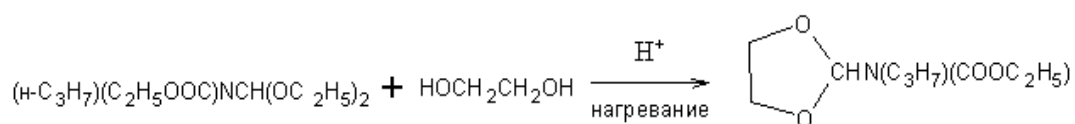
Недавно сообщалось об использовании в качестве катализатора  $\text{MoO}_3$  для получения циклических ацеталей из ароматических альдегидов [36]. Для синтеза ациклических и циклических ацеталей алифатических альдегидов в работе [37] предложена необычная каталитическая система, состоящая из N-хлорсукцинимиды (NCS) и тиомочевины. Предполагается, что в этих условиях образуется хлороводород, который и катализирует процесс ацетализации. Следует отметить, что кетоны в подобных условиях подвергаются  $\alpha$ -галогенированию.

б) Обменный способ получения диоксоланов. Этот метод основан на обменной реакции между карбонильным соединением и диоксоланом, полученным из низкокипящего кетона, равновесие которой под действием кислотного катализатора сдвигается по мере отгонки кетона [38]. Обычно для этой цели используют диоксолан из бутанона-2, реже - диоксолан из ацетона или из окиси мезитила. Применение незамещенного диоксолана (из формальдегида) приводит к образованию полимеров [38]. Этим методом, по-видимому, можно получать

диоксоланы и при комнатной температуре, например, в тетрагидрофуране; контроль за процессом осуществляют с помощью тонкослойной хроматографии. Вероятно, наиболее мягким реагентом для обменного получения диоксоланов является этиленкеталь N,N-диметилформамида [39], который катализирует активные кетонные группы под действием уксусной кислоты как катализатора.

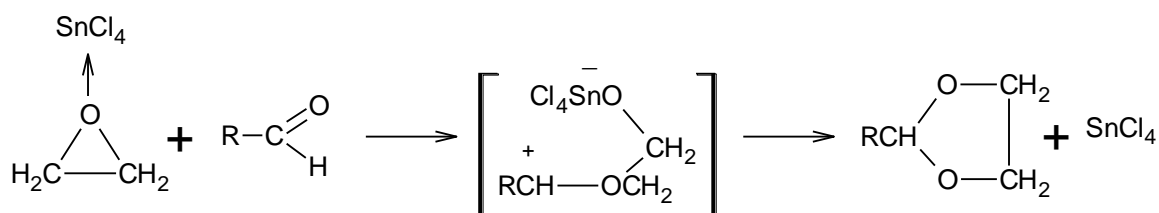
Обменным способом был получен монодиоксолан дикетона, в котором обе кетонные группы имеют одинаковую или близкую реакционную способность; в данном случае образуется равновесная смесь бис-диоксолана и дикетона [40, 41].

в) Переацетализация. Использование для переацетализации гликолей позволяет получать гетероциклические производные типа диоксоланов и диоксанов. Этот способ является одним из наиболее удобных методов синтеза этих соединений [42]. 1,3-Диоксоланы образуются при реакции ацеталей с 1,2-диолами в присутствии небольших количеств серной и соляной кислот, *n*-толуолсульфокислоты, сульфосалициловой кислоты, бензоилхлорида [43]. Чаще всего нагревают смеси компонентов, лучше с отгонкой образующегося спирта. В некоторых случаях реакцию проводят при комнатной температуре [44]. Применяют как незамещенные ацетали, так и ацетали, содержащие разнообразные заместители. Описано взаимодействие диэтилацетала N-*n*-пропил-N-карбэтоксиформальдегида с этиленгликолем [45]:



г) Из эпоксидов или оксетанов и карбонильных соединений [46]. Описано получение диоксоланов реакций окиси этилена (и других эпоксидов) с кетонами и альдегидами в присутствии хлорного олова четыреххлористого олова. В качестве растворителя принято использовать четыреххлористый углерод, а температуру экзотермической реакции поддерживать не выше 20-30°C [47].

Механизм, вероятно, включает присоединение комплекса окиси этилена с четыреххлористым оловом к альдегиду, с последующей быстрой циклизацией:



Для этой реакции были использованы и другие кислоты Льюиса. Например, в присутствии безводного сульфата меди образуются диоксоланы, но их выход обычно невысок при достаточно продолжительном времени реакции.

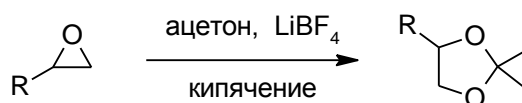
Хлорид титан (IV) применяется только для соответствующих арилэпоксидов, при этом 1,3-диоксоланы образуются со средними выходами. Существенно увеличить выход циклического продукта удастся в присутствии  $\text{TiO}(\text{OCOCF}_3)_2$  или  $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$  [48], но необходимо проводить реакцию при пониженных температурах ( $-78^\circ\text{C}$ ).

Эфират трифторида бора ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) оказался хорошим реагентом (требуется стехиометрические количества) для превращения различных типов карбонильных соединений и окисей этилена и пропилена в соответствующие 1,3-диоксоланы [49]. В качестве растворителя используется дихлорметан.

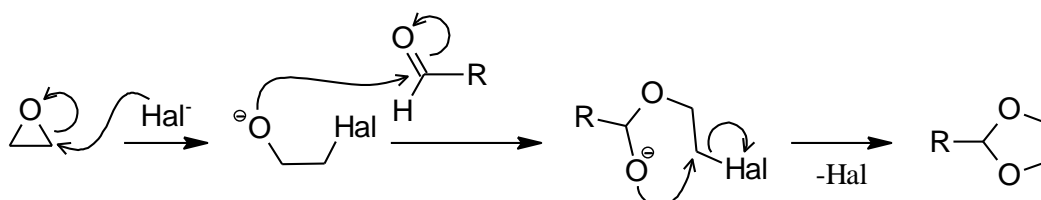
Все реакции образования циклических ацеталей из эпоксидов и карбонильных соединений при действии кислот Льюиса имеют одинаковый механизм. Реакция начинается с координации кислотного центра по эпоксидному атому кислорода, за которой следует нуклеофильное раскрытие эпоксидного кольца под действием карбонильного кислорода. Реакция завершается образованием 1,3-диоксоланового цикла.

Сообщается также об использовании для этих целей более дорогих, но эффективных катализаторов, таких как безводный  $\text{RuCl}_3$  [50], соли трехвалентного висмута ( $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OCOCF}_3)_3$  и  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ) [51].

Различные эпоксиды при кипячении в избытке ацетона в присутствии тетрафторбората лития (кислота Льюиса) достаточно быстро и с хорошими выходами превращаются в 1,3-диоксоланы [52]:



В случае альдегидов превращение могут катализировать четвертичные аммониевые соли [53, 54]; в эту реакцию, однако, вступают только ароматические и  $\alpha$ -замещенные альдегиды. В работе [54] проведено изучение кинетики и механизма для данной реакции. Авторы предполагают следующий механизм образования ацеталя:



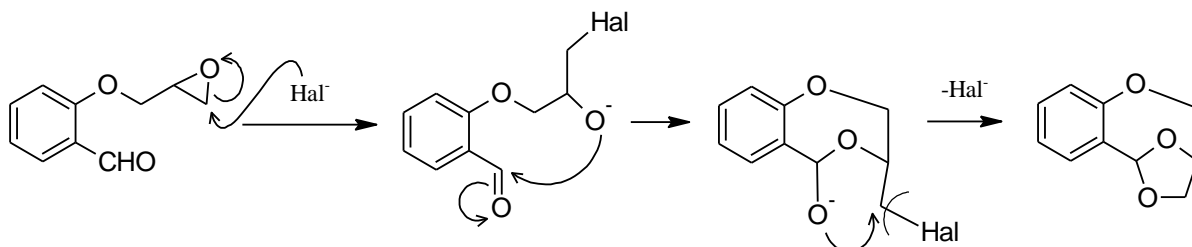
Реакция начинается с раскрытия трехчленного цикла эпоксида под действием галогенид-анионов, источником которых являются тетрабутиламмоний галогениды. Образующийся 2-галогеналкоголят-ион атакует карбонильный атом углерода альдегида, давая новый анион, который участвует в реакции нуклеофильного замещения атома галогена, сопровождающейся циклизацией.

Скорее всего, аналогичные процессы протекают и при использовании солей N-бензилпиридиния в качестве катализатора [55], хотя авторы позиционируют данный процесс как кислотно-катализируемый за счет образования бензильных карбокатионов.

Результаты кинетических исследования [54] дают основание, заключить, что реакция имеет первый порядок по альдегиду (используется избыток окиси этилена) и скорость ее зависит от величины частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Реакцию ускоряют электроно-акцепторные заместители в бензольном кольце бензальдегидов.

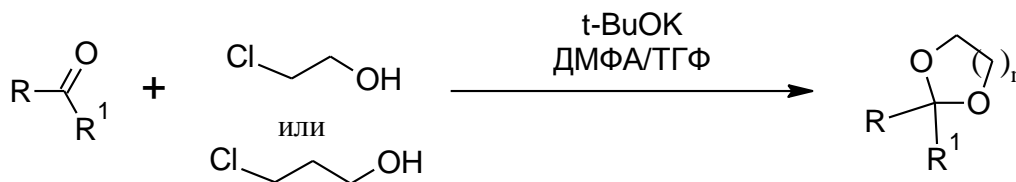
Наблюдается линейная гамметовская корреляция с положительной реакционной константой  $\rho = 3,17$ .

Описан также внутримолекулярный аналог этого метода [56] с использованием ТЭБАХ в качестве катализатора. Вероятно, механизм реакции аналогичен межмолекулярному варианту:



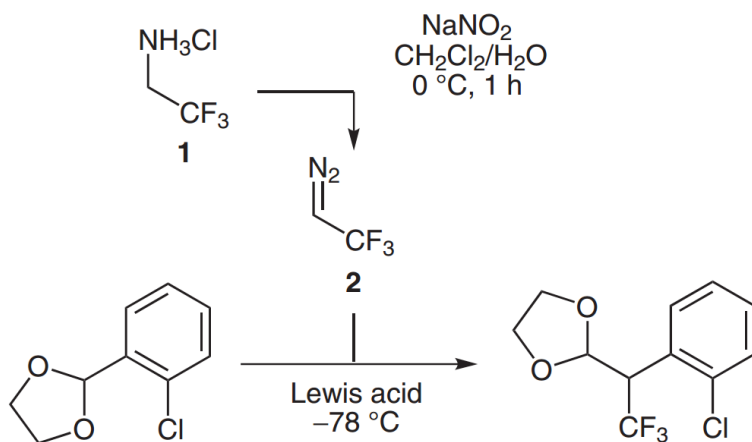
Образование диоксоланового цикла протекает медленно, продолжительность реакции составляет 60 часов при температуре кипения эпихлоргидрина. Но она ускоряется при введении электроноакцепторных групп в бензольное кольцо, что связано с увеличением электрофильности карбонильного атома углерода.

д) Из галогенспиртов и карбонильных соединений. 2-Галогеналкоголят-ион, упоминавшийся ранее, может быть генерирован из соответствующих 2-галогензамещенных спиртов под действием сильных оснований, в этом случае образование 1,3-диоксоланов возможно только с неенолизирующимися карбонильными соединениями [57, 58] и протекает по аналогичному механизму, наблюдающемуся при катализе четвертичными солями аммония.



Если в реакции используется энантимерно чистый галогенгидрин (например, 3-хлорпропандиол-1,2), то конфигурация асимметрического атома углерода сохраняется.

е) Гомологическое трифторметилирование 1,3-диоксоланов ароматических и гетероароматических альдегидов [59] протекает по следующей схеме:



1,3-Диоксоланы реагируют с *in situ* генерирующимся трифторметилдiazометаном в присутствии кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{TiCl}_4$ ) с получением  $\alpha$ -трифторметилацеталей. Эту реакцию можно осуществить стереоселективно, при этом используются хиральные 1,3-диоксоланы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объекты и методы исследования

#### 2.1.1 Исходные вещества

1. Натрия гидроокись, ЗАО «Каустик», марка ЧДА, ГОСТ 4328-77
2. Сульфат магния, марка ХЧ, ГОСТ 4523-77
3. Ацетон, марка ЧДА, ГОСТ 2603-79
4. Хлороформ, марка ХЧ, ТУ 26.31-066-44493179-01
5. Тoluол, марка ЧДА, ГОСТ 5789-78
6. Салициловый альдегид, 99%, Acros Organics
7. Эпихлоргидрин, 99%, Acros Organics
8. Гексан, марка ЧДА, ТУ 2631-158-44493179-13
9. Тoluол, марка ХЧ, ГОСТ 5789-78
10. Анизол, марка ХЧ, ГОСТ 5955-75
11. Метанол, марка А, ГОСТ 2222-95
12. Триэтилбензиламмоний хлористый, марка Ч, ТУ 6-09-05-542-76
13. Моноэтиловый эфир этиленгликоля, марка ХЧ, ГОСТ 8313-88
14. Диметилсульфоксид, марка ХЧ, ТУ 2635-114-44493179-08
15. Натрий, марка ХЧ, ГОСТ 2351-64
16. Тетрабутиламмоний бромид, марка ХЧ, ТУ 6-09-189-77
17. Калий бромистый, марка ХЧ, ГОСТ 4160-74
18. Тетрабутиламмоний иодид, марка ХЧ, CAS 311-28-4
19. Тетрабутиламмоний хлорид, 95%, CAS 1112-67-0
20. Тетраэтиламмоний бромид, марка ХЧ, CAS 71-91-0
21. 18-краун-6, 99%, CAS 17455-13-9
22. Тетраоктиламмоний бромид, 98%, MERCK
23. Диметилформаид, марка ХЧ, ГОСТ 20289-74
24. 5-бромсалициловый альдегид, марка Ч, CAS 1761-61-1
25. 2-Гидрокси-5-метоксибензальдегид был синтезирован по методике [60].



### 2.1.3 Идентификация и анализ веществ

Температуру кипения определяли как температуру отгонки соответствующей фракции в процессе вакуумной перегонки (при заданном давлении).

Показатель преломления определяли на рефрактометре ИРФ-454Б2М.

ИК-спектры исследуемых соединений регистрировали на ИК Фурье-спектрометре “ФСМ 1201” в тонком слое образца или в растворе четыреххлористого углерода.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах “Sorbfil” (силикагель СТХ-1А, толщина слоя 110 мкм, подложка – ПЭТФ, УФ-индикатор – УФ-254). Хроматограммы проявляли парами йода и УФ-светом. Элюент – смесь ацетона и гексана 1:24.

Хроматомасс-спектрометрические исследования проводили на:

1. Хроматографе «Trace GC Ultra» с масс-селективным детектором DSQ II в режиме электронной ионизации (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке Thermo TR-5 MS, длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Применяли режим ввода Split (1 мин). Сброс газа-носителя 10 см<sup>3</sup>/мин. Скорость газа-носителя (гелия) – 1,2 мл/мин. Температура испарителя – 200°С, температура переходной камеры – 210°С, температура квадруполя – 200°С. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 40 (задержка 1 мин) до 200°С со скоростью 20°С в мин. Общее время анализа составляло 14 мин. Объем вводимой пробы 1 мкл. Хроматограммы регистрировались по полному ионному току, диапазон сканирования масс 35-350 а.е.м.

2. Хроматографе Хроматэк «Кристалл 5000.2», с пламенно-ионизационным детектором, на кварцевой капиллярной колонке Agilent HP-5, длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Применяли режим ввода Split (1 мин). Сброс газа-носителя 10 см<sup>3</sup>/мин. Скорость газа-носителя (гелия) – 1,2 мл/мин.

Температура испарителя – 200°C, температура переходной камеры – 210°C, температура квадруполя – 200°C. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 40 (задержка 1 мин) до 200°C со скоростью 20°C в мин. Общее время анализа составляло 12 мин. Объем вводимой пробы 1 мкл.

## 2.2 Синтетическая часть

### 2.2.1 Синтез 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида

#### 2.2.1.1 Из салицилового альдегида в присутствии ТЭБАХ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником поместили 100 мл эпихлоргидрина и 4,24 мл (40 ммоль) салицилового альдегида. Смесь нагрели до кипения и добавили 0,912 г (4 ммоль) ТЭБАХ. Продолжали кипятить 10 мин, наблюдая изменение окраски раствора от ярко-желтого до бесцветного. К охлажденной реакционной смеси добавили 50 мл хлороформа и промывали дистиллированной водой 3 раза по 50 мл.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Затем фильтровали и отгоняли на роторном испарителе при пониженном давлении избыток хлороформа и эпихлоргидрина. Получили светло-желтый маслянистый остаток массой 11,90 г, который подвергли хроматографическому разделению на сухой колонке с градиентным элюированием смесью ацетон/гексан. Результаты трех разделений представлены в таблице 1.

Объединили фракции, содержащие целевой компонент, отонали на роторном испарителе растворитель. Получили 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид в виде желтой подвижной жидкости массой 5,36 г (75 %),  $n_D^{22}$  1,5445,  $R_f=0,51$ ,  $RT=9,69$  мин, чистота 73%.

По данным хроматомасс-спектрометрии продукт содержит примеси 2-формилфенокси-3-хлорпропанола-2 ( $RT$  11,63 мин, 15%) и 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина ( $RT$  8,87 мин, 12%).

Масс-спектр 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида (П.1, рис.1),  $m/z$  (I, %): 178(10), 121(100), 120(85), 57(30).

Литературные данные: т.кип. 133-135°C (2-3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5478 [61].

Таблица 1. Препаративное хроматографическое разделение

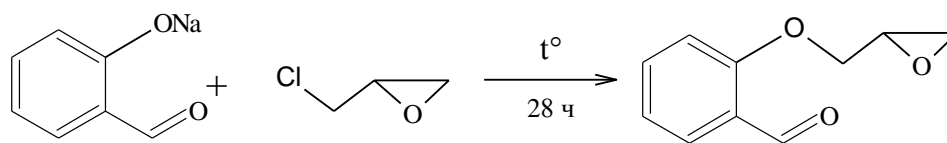
№	Фракция	Состав элюента ацетон/гексан	Результаты ТСХ	Результаты ГХ-МС, отн. %		
				бицикл	эпоксид	хлоргидрин
1	1-5	1:24	Не наблюдается пятен ни в УФ-свете, ни в камере с J <sub>2</sub>	7) 100	10) 59	–
	6-10	1:24		10) 41		
	11-12	1:24		23	60	17
	13	1:24		10	66	23
	14-15	1:24				
2	1-8	1:24	Не наблюдается пятен ни в УФ-свете, ни в камере с J <sub>2</sub>	8) 93	8) 6,9	–
	9	3:22		40	55	–
	10	3:22	R <sub>f</sub> =0,53	21	63	–
	11	3:22	R <sub>f</sub> =0,54			
	12	5:20	R <sub>f</sub> =0,49			
	13	5:20		24	76	–
	14	10:15		100	–	–
	15	10:15				
3	1	1:24				
	2	2:23				
	3-7	1:24				
	8	3:22	R <sub>f</sub> =0,49	100	–	–
	9	3:22	R <sub>f</sub> =0,56	46	54	–
	10	3:22	R <sub>f</sub> =0,59	32	68	–
	11	3:22				
	12	3:22	R <sub>f</sub> =0,51			
	13	3:22	R <sub>f</sub> =0,51			
	14	3:22	R <sub>f</sub> =0,5			
	15	3:22		–	36	64
	16	3:22	R <sub>f</sub> =0,51	11	27	62
	17	3:22	R <sub>f</sub> =0,53			
18	3:22	R <sub>f</sub> =0,51				

В результате хроматографического разделения был выделен побочный продукт 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаин. В виде желтой маслянистой жидкости массой 0,92 г (12,9%).

Литературные данные: т.кип. 133-135°C (2-3 мм рт.ст.), n<sup>20</sup><sub>D</sub> 1,5478 [61].  
Масс-спектр 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина (П.1, рис.2):  
m/z (I, %): 178(60), 119(100), 148(5).

Литературные данные: т.кип. 118 °C (0,5 мм рт.ст.)

### 2.2.1.2 Из натриевой соли салицилового альдегида



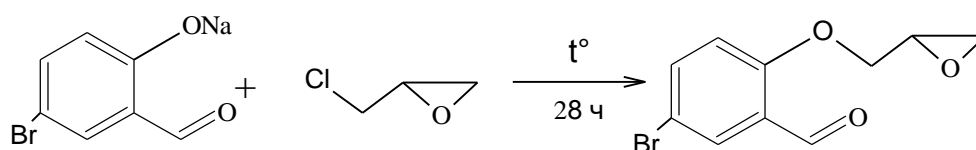
В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 30 мл метанола, постепенно добавили 0,92 г (40 ммоль) металлического натрия и перемешивали до полного его растворения. Охладили полученный раствор до комнатной температуры и добавили при хорошем перемешивании 4,24 мл (40 ммоль) салицилового альдегида. При этом образовалась ярко-желто-зеленая взвесь. На роторном испарителе отогнали метанол и добавили 50 мл эпихлоргидрина. Смесь перемешивали и кипятили в течение 28 ч, при этом реакционная масса осветляется и образуется белый осадок. Реакционную массу фильтровали, отгоняли эпихлоргидрин, а остаток перегоняли в вакууме (4 мм рт.ст.), собирая фракцию с т. кип. 160-165 °С массой 5,29 г,  $n_D^{20}$  1,5602, RT 9,69 мин. Продукт получен в виде бледно-желтой маслянистой жидкости, которая кристаллизуется при стоянии в бесцветную твердую массу с т.пл. 34-36 °С.

Масс-спектр 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида (П.І, рис.1), m/z (I, %): 178(10), 121(100), 120(85), 57(30).

ИК-спектр (тонкий слой) (П.І, рис.3),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:  $\nu$ (C-H аром.) 3090-3000;  $\nu$ (CH<sub>2</sub>) 2850-2750;  $\nu$ (C=C аром.) 1600-1500;  $\nu$ (C-O-C) 1245.

Литературные данные: т.кип. 133-135°С (2-3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5478 [61].

### 2.2.1.3 Синтез 5-бром-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида



В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили

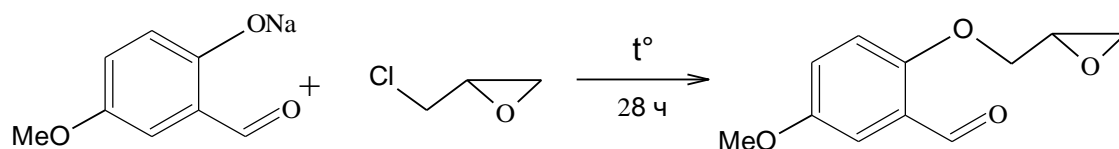
15 мл метанола, постепенно добавили 0,23 г (10 ммоль) металлического натрия и перемешивали до полного его растворения. Охладили полученный раствор до комнатной температуры и добавили при хорошем перемешивании 2,01 мл (10 ммоль) 5-бромсалицилового альдегида. При этом образуется ярко-желто-зеленая взвесь. На роторном испарителе отогнали метанол и добавили 30 мл эпихлоргидрина. Смесь перемешивали и кипятили в течение 28 ч. Реакционную массу отфильтровали на воронке Бюхнера, отогнали эпихлоргидрин, а остаток перегнали в вакууме (3-4 мм рт.ст.), собирая фракцию с т. кип. 170-174 °С, массой 1,03 г,  $n_D^{23}$  1,5343,  $R_T$  12,33 мин. Продукт получен в виде бледно-желтой маслянистой жидкости, которая по данным ГХ-МС содержит 51 % 5-бром-2-(2,3-эпоксипропилокси)-бензальдегида.

Масс-спектр 5-бром-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида (П.І, рис.4),  $m/z$  (I, %): 258 (65), 256 (65), 200(60), 198(60), 120(100), 118(100).

Масс-спектр 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина (П.І, рис.5):  $m/z$  (I, %): 258(40), 256(40), 200(100), 198(100), 63(55), 57(85).

Литературные данные: ИК-спектр (диск KRS5),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3057, 2964, 2923, 2897, 1259, 1114, 933, 834 [62].

#### 2.2.1.4 Синтез 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида



В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 15 мл метанола, постепенно добавили 0,30 г (13 ммоль) металлического натрия, и перемешивали до полного его растворения. Охладили полученный раствор до комнатной температуры и добавили при хорошем перемешивании 2 г (13 ммоль) 5-метоксисалицилового альдегида. На роторном испарителе

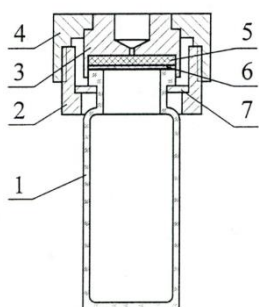
отогнали метанол и добавили 30 мл эпихлоргидрина. Смесь перемешивали и кипятили в течение 28 ч. Реакционную массу отфильтровали, отогнали эпихлоргидрин на роторном испарителе, а остаток перегоняли в вакууме (6 мм рт.ст.), собирая фракцию с т. кип. 145-149 °С, массой 1,88 г,  $n_D^{23} 1,5615$ ,  $R_T 12,30$  мин. Продукт получен в виде бледно-желтой маслянистой жидкости, которая кристаллизуется при стоянии в бесцветную твердую массу, которая по данным ГХ-анализа содержит 77 % 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида.

Масс-спектр 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид (П.І, рис.6),  $m/z$  (I, %): 208 (95), 165(40), 152(100), 137(85).

Масс-спектр 8-метокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксацина (П.І, рис.7):  $m/z$  (I, %): 208(100), 146(60), 149(60), 121(35).

### 2.3 Методика проведения кинетических исследований

Реакцию циклизации эпоксиальдегида проводили в пенициллиновом флаконе вместимостью 10 мл, который закупоривали резиновой пробкой с фторопластовой прокладкой и обжимали с помощью резьбовой втулки, снабженной разрезной шайбой, и гайки. Конструкция флакона и системы его герметизации представлена на схеме:



1-пенициллиновый флакон; 2-резьбовая втулка;  
3-втулка; 4-гайка; 5-прокладка резиновая;  
6-прокладка фторопластовая; 7-разрезная шайба.

Термостатирование проводили с помощью:

- ✓ приставки ДРП фирмы «Хроматек», температура поддерживается с точностью 0,2°С;
- ✓ или на водяной бане AASET NF 6000-2 фирмы ЗАО «Лабтех». Баня снабжена электронным блоком управления, точность поддержания температуры составляет 0,1 °С, диапазон температуры нагрева 20-100 °С.

Отбор проб происходил следующим образом: резиновую пробку прокалывали иглой шприца и создавали избыточное давление, подавая инертный газ (азот). После этого шприцом объемом 1 мл отбирали пробу, вынимали иглу.

Контроль за кинетикой реакции осуществлялся по определению концентрации органических продуктов методом ГЖХ с масс-детектированием. Для расчета скорости реакций использовались начальные участки кинетических кривых, где кривые образования бензодиоксоцина имеют подобный характер, то есть до существенного накопления.

### 2.3.1 Методика проведения исследований и описание экспериментов при поиске оптимальных условий циклизации

Реакционную смесь готовим следующим образом:

А). В пенициллиновый флакон помещаем 1 мл раствора эпоксида определенной концентрации в выбранном растворителе, добавляем необходимое количество катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  и растворителя. Герметично закрываем пробкой и помещаем флакон в термостат, нагретый до необходимой температуры. Начало реакции отсчитываем с момента помещения реакционной смеси в термостат.

Б). В пробирку, снабженную обратным холодильником, помещаем 1 мл раствора эпоксида определенной концентрации в выбранном растворителе, добавляем необходимое количество катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ . Реакционную массу нагреваем на водяной бане фирмы «Лабтех» при заданной температуре. В случае проведения реакции при температуре кипения растворителя использовали колбонагреватель.

Отбираем пробы объемом 100 мкл через определенные промежутки времени. Для проведения хроматографического анализа проводим следующую пробоподготовку: к 100 мкл реакционной массы добавляем 1 мл 1М NaOH, 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 1-5 мл экстрагента, хорошо встряхиваем. После расслоения отбираем органический слой и анализируем на хроматомасс-



спектрометре. По полученным хроматограммам идентифицируем продукты реакции и определяем их выход.

Было проведено 16 опытов, результаты которых суммированы в таблице 2. Опыты 1-7, 10, 14-16 проводили в пенициллиновых флаконах, опыты 8, 9, 11-13 в пробирках с обратным холодильником.

Далее будут приняты следующие обозначения:

$C_1$  – относительная концентрация 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина,

$C_2$  – относительная концентрация 2-(2,3-эпоксипропилокси)-бензальдегида.

Таблица 2. Эксперименты по поиску оптимальных условий для кинетических исследований (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид, катализатор  $Bu_4NBr$ )

№ опыта	Растворитель	$C$ субстрата, моль/л	$C$ кат-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	$T$ , °C	Время, мин	$C_1$ , %	$C_2$ , %	Хлор-гидрид, отн. %
1	Анизол	0,5	0,5	1:1	105	30	61,6	38,4	-
						60	96,6	3,4	-
						90	98,5	1,5	-
2	Анизол	0,5	0,5	1:1	85	30	-	100	-
						60	46,8	53,2	-
						90	75,4	24,6	-
						120	42,8	57,2	-
						150	73,2	26,8	-
						180	57,2	42,8	-
3	Анизол	0,5	0,05	10:1	85	30	-	100	-
						60	25,6	74,4	-
						90	25,9	74,2	-
						120	28,7	71,4	-
						150	36,0	64,0	-
						180	31,3	68,7	-
4	Анизол	0,5	0,5	1:1	125	30	93,3	2,9	3,8
						60	95,2	2,1	2,8
						90	98,3	9,2	-
5	Анизол	0,05	0,05	1:1	125	180	49,8	43,5	6,7
6	Анизол	0,1	0,1	1:1	125	180	64,4	19,0	16,6
7	Анизол	0,5	0,5	1:1	125	180	75,9	4,3	19,8
8	Хлороформ	0,09	0,009	10:1	70	75	13,7	76,2	10,0
						195	8,6	84,8	6,7
9	Хлороф	0,09	0,009	10:1	40	60	10,3	83,7	6,0

№ опыта	Растворитель	С субстрата, моль/л	С кат-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	Т, °С	Время, мин	С <sub>1</sub> , %	С <sub>2</sub> , %	Хлор-гидрид, отн. %
	орм					120	12,2	78,6	9,2
						180	11,1	76,3	12,6
10	Хлороформ	0,09	0,009	10:1	100	15	12,7	58,5	28,9
						90	11,2	59,5	29,4
11	Хлороформ	0,05	0,05	1:1	61	180	76,1	3,1	20,8
12	ДМСО	0,1	0,1	1:1	60	180	23,5	61,2	15,4
						360	25,2	43,6	31,2
13	ДМСО	0,1	0,01	10:1	189	120	98,2	1,8	-
14	Хлороформ	0,05	0,05	1:1	70	240	24,2	64,0	11,8
						360	35,0	44,7	20,3
15	Хлороформ	0,05	0,05	1:1	70	0	22,3	73,3	4,4
						30	18,0	76,6	5,5
						60	18,7	77,4	3,9
						90	19,2	75,4	5,5
16	Хлороформ	0,05	0,05	1:1	90	60	16,4	76,1	7,6
						120	17,5	69,8	11,7
						180	20,9	65,7	13,4
						240	20,4	54,9	24,8

#### Описание опытов:

1–2, 4, 7). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 1 мл 1М раствора катализатора  $Vu_4NBr$  в анизоле. Температура проведения реакции и промежутки времени, через которые отбирали пробы, указаны в таблице 2. Пробоподготовка: 1 мл 0,1М NaOH, 1 мл  $H_2O$  и 5 мл толуола, для анализа отбирали верхний слой.

3). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,1 мл 1М раствора катализатора  $Vu_4NBr$  в анизоле и 0,9 мл анизол. Пробоподготовка аналогична п.1.

5). Реакционная смесь: 0,1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,1 мл 1М раствора катализатора  $Vu_4NBr$  и анизол 0,8 мл. Пробоподготовка аналогична п.1.

6). Реакционная смесь: 0,1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,1 мл 1М раствора катализатора  $Vu_4NBr$  и анизол 1,8 мл. Пробоподготовка: аналогична п.1.

8–10). Реакционная смесь: 1 мл 0,1М раствора эпоксида в хлороформе, 0,1 мл 0,1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в хлороформе. Пробоподготовка: 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 1 мл толуола, для анализа отбирали верхний слой.

11). Реакционная смесь: 1 мл 0,1М раствора эпоксида в хлороформе, 1 мл 0,1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в хлороформе. Пробоподготовка аналогично п.8.

12). Смешивали 1 мл 0,1М раствора эпоксида в хлороформе, 1 мл 0,1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в хлороформе, отгоняли хлороформ при пониженном давлении и комнатной температуре. К остатку добавляли 1 мл ДМСО и нагревали. Пробоподготовка: 1 мл 0,1М  $\text{NaOH}$ , 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 1 мл толуола, для анализа отбирали верхний слой.

13). Смешивали 1 мл 0,1М раствора эпоксида в хлороформе, 0,1 мл 0,1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в хлороформе, отгоняли хлороформ при пониженном давлении и комнатной температуре. К остатку добавляли 1 мл ДМСО и кипятили. Пробоподготовка аналогично п.12.

14–16). Реакционная смесь: 1 мл 0,1М раствора эпоксида в хлороформе, 1 мл 0,1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в хлороформе Пробоподготовка: 1 мл 0,1М  $\text{NaOH}$ , 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 1 мл толуола, для анализа отбирали верхний слой.

### 2.3.2 Методика проведения исследований при 105°C

Реакционную смесь готовим следующим образом: в пенициллиновый флакон помещаем 1 мл 1М раствора эпоксида в выбранном растворителе, добавляем необходимое количество катализатора (либо в виде 1М раствора, либо в виде навески) и доводим объем реакционной массы до 2 мл. Герметично закрываем пробкой и помещаем флакон в термостат, нагретый до  $T=105^\circ\text{C}$ . Начало реакции отсчитываем с момента помещения реакционной смеси в термостат. Отбираем пробы объемом 100 мкл через определенные промежутки времени. Для проведения хроматографического анализа проводим следующую пробоподготовку: к 100 мкл реакционной массы добавляем 1 мл 0,1М  $\text{NaOH}$ , 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 2 мл толуола (в случае

анизола) или 2 мл дихлорметана (в случае ДМФА), хорошо встряхиваем. После расслоения отбираем в хроматографическую виалку 300 мкл верхнего слоя (в случае анизол) или 300 мкл нижнего слоя (в случае ДМФА) и анализируем на хроматомасс-спектрометре. По полученным хроматограммам идентифицируем продукты реакции и определяем их выход.

Было проведено 12 опытов, результаты которых суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Результаты кинетических исследований при 105°C (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

№ опыта	Растворитель	Катализатор	C субстрата, моль/л	C кат-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	Время, мин	C <sub>1</sub> , %	C <sub>2</sub> , %
1	Анизол	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	0	7,0	93,0
						60	17,77	82,23
						120	24,5	75,5
						180	32,26	67,74
						240	37,4	62,6
						360	55,14	44,86
						480	82,05	17,95
2	Анизол	Bu <sub>4</sub> NI	0,5	0,05	10:1	60	15,01	84,99
						120	15,41	84,59
						180	15,97	84,03
						240	15,88	84,12
						360	23,57	76,43
						420	37,81	62,19
3	Анизол	KBr и 18-краун-6	0,5	0,05	10:1	60	15,84	84,16
						120	16,53	83,47
						180	19,17	80,83
						240	21,76	78,24
						360	26,67	73,33
						420	33,15	66,85
4	Анизол	Et <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	60	14,78	85,22
						120	15,15	84,85
						180	20,45	79,55
						300	27,88	72,12
						420	46,84	53,16
5	Анизол	(C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	60	15,9	84,1
						120	21,27	78,73
						180	35,66	64,34
						300	57,57	42,43
						420	100	0
6	Анизол	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	1:1	20	15,07	84,93
						40	15,88	84,12

№ опыта	Растворитель	Катализатор	C субстрата, моль/л	C кат-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	Время, мин	C <sub>1</sub> , %	C <sub>2</sub> , %
						60	24,49	75,51
						80	24,77	75,23
						120	33,63	66,37
						160	35,97	64,03
						180	40,05	59,95
						240	64,57	35,43
						300	88,11	11,89
7	Анизол	ТЭБАХ	0,5	0,05	10:1	60	25,25	74,75
						90	30,96	69,04
						120	38,86	61,14
						150	46,78	53,22
						180	52,38	47,62
						240	72,43	27,57
						270	71,73	28,27
						300	74,1	25,9
8	Анизол	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:3	120	25,9	74,1
						180	36,98	63,02
						300	51,66	48,34
						360	64,51	33,49
9	ДМФА	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	60	9,4	90,6
						90	12,26	87,74
						120	14,44	85,56
						150	15,14	84,86
						180	18,85	81,15
						240	28,71	71,29
						300	34,59	65,41
						360	42,79	57,21
10	Анизол	Et <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	60	17,79	82,21
						120	25,73	74,27
						240	35,6	64,4
						300	44,7	55,3
						420	62,73	37,27
11	Анизол	Bu <sub>4</sub> NBr+ деонизованная вода	0,5	0,05	10:1	60	26,53	73,47
						120	34,43	65,57
						180	43,16	56,84
						240	45,04	54,96
						300	52,15	47,85
						360	56,97	43,03
12	Анизол	Bu <sub>4</sub> NBr+ моноэтиловый эфир этиленгликоля	0,5	0,05	10:1	120	39,01	60,99
						240	52,45	47,55
						360	64,14	35,86

Описание опытов:

- 1). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,1 мл 1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  в анизоле и 0,9 мл анизола.
- 2). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0368 г катализатора  $\text{Bu}_4\text{NI}$  и 1 мл анизола.
- 3). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,012 г  $\text{KBr}$ , 0,00264 г 18-краун-6 и 1 мл анизола.
- 4). Реакционную смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,021 г катализатора  $\text{Et}_4\text{NBr}$  и 1 мл анизола.
- 5). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0546 г катализатора  $(\text{C}_8\text{H}_{17})_4\text{NBr}$  и 1 мл анизола.
- 6) Реакционную смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 1мл 1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ .
- 7) Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0228 г ТЭБАХ и 1 мл анизола.
- 8). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,3 мл 1М раствора катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  и 0,7 мл анизола.
- 9). Реакционная смесь: 0,178 г эпоксида и 0,0322 г катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  и 2 мл ДМФА.
- 10). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0136 г катализатора  $\text{Et}_4\text{NCl}$  и 1 мл анизола.
- 11). Реакционная смесь: 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,1 мл катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , 0,9 мл анизола и 0,36 мл деионизованной воды.
- 12). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, добавляем 0,1 мл катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , 0,9 мл анизола и 0,90 мл моноэтилового эфира этиленгликоля.

### 2.3.3 Методика проведения исследований при различных температурах

Реакционную смесь готовим следующим образом: в пенициллиновый флакон помещаем 1 мл 1М раствора эпоксида в выбранном растворителе, добавляем необходимое количество катализатора (в виде навески) и доводим объем реакционной массы до 2 мл. Герметично закрываем пробкой и помещаем флакон в термостат, нагретый до нужной температуры. Начало реакции отсчитываем с момента помещения реакционной смеси в термостат. Отбираем пробы объемом 50 мкл через определенные промежутки времени. Для проведения хроматографического анализа проводим следующую пробоподготовку: к 50 мкл реакционной массы добавляем 1 мл 0,1 М NaOH, 1 мл H<sub>2</sub>O и 2 мл толуола, хорошо встряхиваем. После расслоения отбираем в хроматографическую виалку 300 мкл верхнего слоя и анализируем на хроматографе с ПИД. По полученным хроматограммам идентифицируем продукты реакции и определяем их выход, с учетом поправочного коэффициента. Результаты приведены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Результаты кинетических исследований при различных температурах (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

№ опыта	Катализатор	Ссубстрата, моль/л	Ската-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	T, °C	Время, ч	C <sub>1</sub> , %	C <sub>2</sub> , %
1	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	80	0	0	100
						1	6,8	93,2
						2	7,1	92,9
						3	8,0	92,0
						4	9,5	90,5
						6	12,4	87,6
						7	15,4	84,6
2	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	95	0	0	100
						1	6,6	93,4
						2	9,0	91,0
						3	12,5	87,5
						4	16,8	83,2
						5	19,2	80,8

№ опыта	Катализатор	Субстрат, моль/л	Ската-ра, моль/л	Соотно-шение субстрат/кат-ор	T, °C	Время, ч	C <sub>1</sub> , %	C <sub>2</sub> , %
3	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	105	6	22,5	77,5
						7	24,3	75,7
						0	0	100
						0,5	7,2	86,3
						1	9,2	81,7
						1,5	12,7	76,5
						2	15,8	68,8
						2,5	16,3	61,3
						3	17,2	52,7
						3,5	20,3	43,4
						4	23,1	33,9
						4,5	25,5	25,2
4	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	115	5	28,7	16,3
						0	0	100
						0,5	7,5	92,5
						1	12,8	87,2
						1,5	17,0	83,0
						2	19,9	80,1
						2,5	25,3	74,7
						3	27,7	72,3
						3,5	32,9	67,1
						4	40,3	59,7
5	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	125	5	48,5	51,5
						0	0	100
						0,5	12,9	87,1
						1	18,0	82,0
						1,5	22,5	77,5
						2	28,5	71,5
						2,5	34,2	65,8
						3	39,8	60,2
						3,5	51,9	48,1
						4	63,9	36,1
6	Bu <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	55	4,5	76,3	23,7
						5	84,2	15,8
						0	0	100
						1	5,0	95,0
						2	10,4	89,6
						3	11,3	88,7
						4	12,2	82,8
						5	13,0	87,0
7	Bu <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	80	6	14,1	85,9
						0	0	100
						1	9,4	90,6
						2	13,8	86,2
						3	17,4	82,6
4	21,7	78,3						



№ опыта	Катализатор	Субстрат, моль/л	Ската-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	Т, °С	Время, ч	С <sub>1</sub> , %	С <sub>2</sub> , %
8	Bu <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	95	5	26,7	73,3
						7	34,7	65,3
						0	0	100
						0,5	11,4	88,6
						1	17,2	82,8
						1,5	23,1	76,9
						2	28,6	71,4
						2,5	33,0	67,0
						3	36,8	63,2
						3,5	45,1	54,9
						4	50,5	49,5
						4,5	52,1	47,9
						5	55,1	44,9
						5,5	60,2	39,8
9	Bu <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	105	0	0	100
						0,5	13,6	86,4
						1	24,6	75,4
						1,5	28,9	71,1
						2	36,1	63,9
						2,5	43,3	56,7
						3	46,7	53,3
						3,5	53,8	46,2
						4	58,1	41,9
						4,5	63,1	36,9
						5	71,7	28,3
10	Bu <sub>4</sub> NCl	0,5	0,05	10:1	150	0	0	100
						1	73,1	26,9
						2	85,1	14,9
						3	94,4	5,6
						4	96,4	3,6
						5	97,9	2,1
11	Bu <sub>4</sub> NI	0,5	0,05	10:1	105	0	0	100
						2	3,0	97,0
						3	9,0	91,0
						4	20,0	80,0
						5	34,2	65,8
						6	56,0	44,0
						7	97,6	2,4
12	Bu <sub>4</sub> NI	0,5	0,05	10:1	125	0	0	100
						1	4,0	96,0
						2	9,5	90,5
						3	17,6	82,4
						4	29,6	70,4
						5	48,1	51,9

№ опыта	Катализатор	Субстрат, моль/л	Скатыра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	Т, °С	Время, ч	С <sub>1</sub> , %	С <sub>2</sub> , %
						6	67,6	32,4
						7	85,9	14,1
13	Cu <sub>4</sub> NI	0,5	0,05	10:1	150	0	0	100
						1	10,6	89,4
						2	17,5	82,5
						3	27,5	72,5
						4	42,0	58,0
						5	69,0	31,0
						6	67,6	32,4
14	ТЭБАХ	0,5	0,05	10:1	80	0	0	100
						1	2,8	97,2
						2	8,7	91,3
						3	9,0	91,0
						4	13,8	86,2
						5	15,8	84,2
						6	17,1	82,9
						7	18,5	81,5
15	ТЭБАХ	0,5	0,05	10:1	105	0	0	100
						1	25,3	74,7
						1,5	31,0	69,0
						2	38,9	61,1
						2,5	46,8	53,2
						3	52,4	47,6
						4	63,0	37,0
						4,5	70,0	30,0
						5	74,1	25,9
16	ТЭБАХ	0,5	0,05	10:1	130	0	0	100
						1	41,8	58,2
						2	51,5	48,5
						3	56,9	43,1
						4	68,1	31,9
						5	74,0	26,0
						6	84,9	15,1
						7	92,4	7,6

Описание опытов:

1-5). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0322 г катализатора Cu<sub>4</sub>NBr и 1 мл анизола.

6-10). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0278 г катализатора Cu<sub>4</sub>NCl и 1 мл анизола.

11–13). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0368 г катализатора Cu<sub>4</sub>NI и 1 мл анизола.

14–16). Реакционная смесь: 1мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0228 г катализатора ТЭБАХ и 1 мл анизола.

Таблица 5. Результаты кинетических исследований при различных температурах (субстрат 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

№ опыта	Катализатор	Ссубстрата, моль/л	Ската-ра, моль/л	Соотношение субстрат/кат-ор	T, °C	Время, ч	C <sub>1</sub> , %	C <sub>2</sub> , %
1	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	105	0	5,0	95,0
						0,5	13,5	86,5
						1	17,0	83,0
						1,5	21,4	78,6
						2	26,7	73,3
						2,5	29,9	70,1
						3	32,7	67,3
						3,5	36,0	64,0
						4	40,6	59,4
						4,5	44,4	55,6
						5	48,3	51,7
						5,5	58,5	41,5
6	64,9	35,1						
2	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	115	0	5,0	95,0
						0,5	18,0	82,0
						1	29,0	71,0
						1,5	38,0	62,0
						2	49,0	51,0
						2,5	58,0	42,0
						3	62,0	38,0
						3,5	68,0	32,0
						4	76,0	24,0
						5	78,0	22,0
3	Bu <sub>4</sub> NBr	0,5	0,05	10:1	125	0	5,0	95,0
						0,5	22,0	78,0
						1	30,4	69,6
						1,5	40,0	60,0
						2	53,0	47,0
						2,5	67,0	33,0
						3	82,5	17,5
						3,5	88,4	11,6
						4	93,9	6,1
						4,5	96,2	3,8
						5	97,7	2,3
5,5	98,5	1,5						

Описание опытов:

1–3). Реакционная смесь готовили смешением 1 мл 1М раствора эпоксида в анизоле, 0,0322 г катализатора  $\text{Cu}_4\text{NBr}$  и 1 мл анизола.

## 2.4 Обработка (расчеты) кинетических данных

Для определения порядков реакции было проведено 3 эксперимента при одинаковой концентрации субстрата (0,5 моль/л) и варьировании концентрации катализатора (0,05, 0,15 и 0,5 моль/л). Зависимость концентрации реагента от времени представлена в обсуждении результатов на рис. 2. Эти кривые были аппроксимированы степенными функциями (полиномом 3-ей степени), результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6. Уравнения степенных функций для кинетических кривых

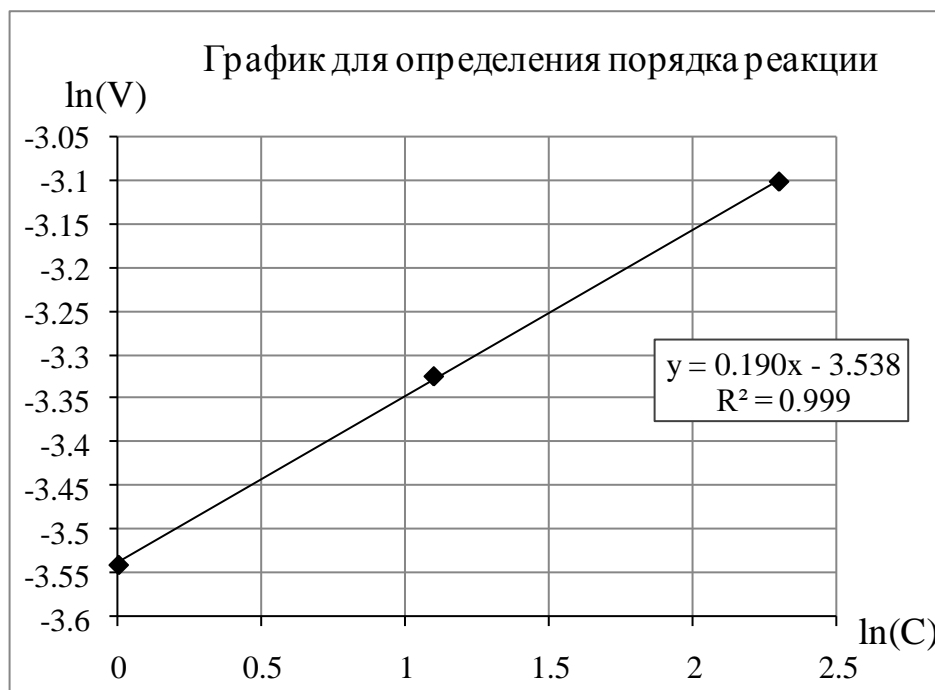
$C(\text{кат-р})$ , моль/л	Мольное соотношение реагент/ катализатор	Вид степенной функции Достоверность аппроксимации
0,05	10:1	$y = -0,00068x^3 + 0,00577x^2 - 0,04858x + 0,45499$ $R^2 = 0,9996$
0,15	10:3	$y = -0,00122x^3 + 0,00950x^2 - 0,06102x + 0,45604$ $R^2 = 0,9957$
0,5	10:10	$y = -0,00371x^3 + 0,01759x^2 - 0,07494x + 0,45222$ $R^2 = 0,9906$

Полученные функции были продифференцированы в явном виде (первая производная функции  $C = f(t)$  и есть скорость) и построены зависимости скорости реакции от степени конверсии (рис. 3, обсуждение результатов). Далее путем экстраполяции этих кривых к начальному моменту времени ( $t = 0$ ,  $x = 0$ ) были определены начальные скорости реакции (таблица 7).

Таблица 7. Начальные скорости реакции

$C(\text{кат-р})$ , моль/л	$\ln(C)$	V	$\ln(V)$
0,05	0	0,029	-3,54
0,15	1,1	0,036	-3,32
0,5	2,3	0,045	-3,10

По углу наклона линейной зависимости  $\ln(V) = f(\ln(C))$  установили порядок реакции по катализатору, он равен 0,2.



## 2.5 Методика определения поправочного коэффициента

Растворы готовили последовательным разбавлением 1 М растворов индивидуальных 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида и 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина в толуоле. Анализ проб проводили на хроматографе Хроматэк «Кристалл 5000.2» с пламенно-ионизационным детектором. Концентрации растворов представлены в таблице 8. Далее строили градуировочные графики по каждому компоненту, они являются линейными с хорошими коэффициентами корреляции  $R^2 > 0,99$ .

Далее будут приняты следующие обозначения:

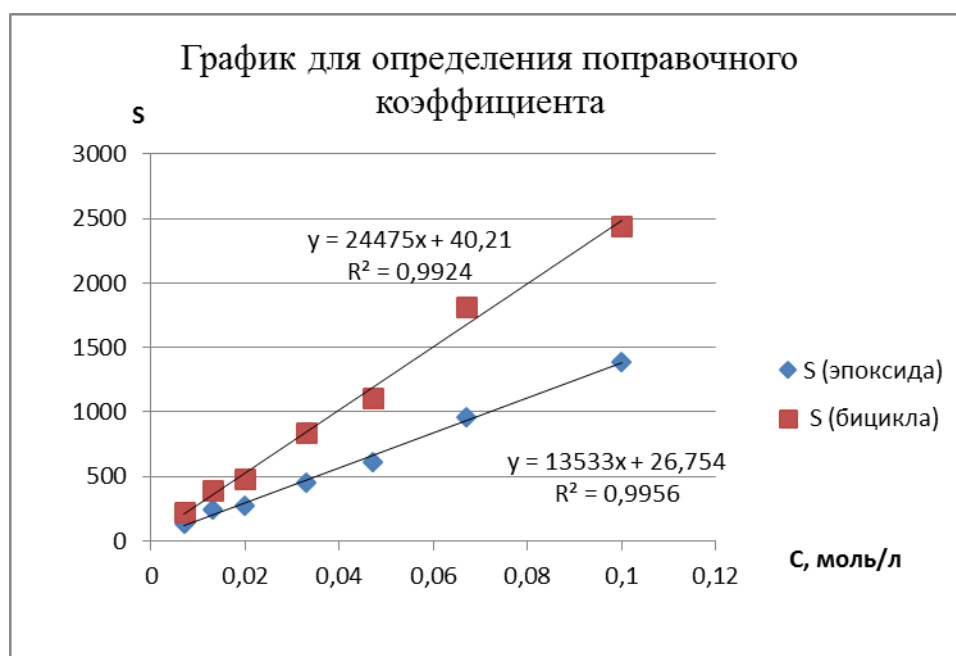
$S_1$  – площадь хроматографического пика 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина,

$S_2$  – площадь хроматографического пика 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида.

Таблица 8. Состав растворов для определения поправочных коэффициента

№ раствора	C <sub>1</sub> , моль/л	C <sub>2</sub> , моль/л	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>
1	0,007	0,007	138	226,6
2	0,013	0,013	239,2	390,4
3	0,02	0,02	276,2	484,4
4	0,033	0,033	454,6	840,3
5	0,047	0,047	614,6	1106
6	0,067	0,067	957,5	1814,3
7	0,1	0,1	1391,1	2443,9

По соотношению углов наклона линейных зависимостей  $S = f(C)$  компонентов определили поправочный коэффициент 3,4-дигидро-2Н,6Н-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаина по эпоксиу, он равен 1,81.



## 2.6 Определение энергии активации для реакций с различными катализаторами

Для определения энергии активации реакций циклизации была проведена серия кинетических исследований при разных температурах с разными катализаторами при одинаковой концентрации субстрата (0,5 моль/л) и концентрации катализатора (0,05 моль/л). По полученным данным были построены кинетические кривые, которые аппроксимировали полиномом 3-й степени и записывали функцию в явном виде (таблица 9).

Зависимости концентрации реагентов от времени представлены в обсуждении результатов на рис. 14-17. В рамках дипломной работы таким образом были исследованы реакции циклизации 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида с разными катализаторами  $Vu_4NBr$ ,  $Vu_4NCl$ ,  $Vu_4NI$  (таблица 4, строки 3-5; 6, 8, 9; 11-13 соответственно) и 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида с катализатором  $Vu_4NBr$  (таблица 5, строки 1-3).

Таблица 9. Уравнения степенных функций для кинетических кривых

Катализатор	T, °C	Вид степенной функции Достоверность аппроксимации
$Vu_4NBr$	105	$y = -0,0024x^3 + 0,0188x^2 - 0,0642x + 0,4977$ $R^2 = 0,9909$
	115	$y = -0,0033x^3 + 0,0212x^2 - 0,0808x + 0,4993$ $R^2 = 0,9976$
	125	$y = -0,0054x^3 + 0,0288x^2 - 0,1042x + 0,4929$ $R^2 = 0,9964$
$Vu_4NCl$	55	$y = -0,0005x^3 + 0,0072x^2 - 0,0368x + 0,5011$ $R^2 = 0,9878$
	95	$y = -0,0005x^3 + 0,0084x^2 - 0,083x + 0,4924$ $R^2 = 0,9951$
	105	$y = -0,0009x^3 + 0,0083x^2 - 0,0815x + 0,4571$ $R^2 = 0,9968$
$Vu_4NI$	105	$y = -0,0021x^3 + 0,0072x^2 - 0,0186x + 0,5019$ $R^2 = 0,9975$
	125	$y = 0,0003x^3 - 0,0109x^2 + 0,0007x + 0,4961$ $R^2 = 0,9984$
	150	$y = -0,0039x^3 + 0,0194x^2 - 0,0678x + 0,5$ $R^2 = 0,9998$
$Vu_4NBr$ , (5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)	105	$y = -0,0019x^3 + 0,0158x^2 - 0,0758x + 0,4731$ $R^2 = 0,9972$
	115	$y = 0,0005x^3 + 0,0077x^2 - 0,1253x + 0,4733$ $R^2 = 0,9976$
	125	$y = -0,0109x^3 + 0,0427x^2 - 0,1584x + 0,4708$ $R^2 = 0,9976$

Полученные функции были продифференцированы в явном виде (первая производная функции  $C = f(t)$  и есть скорость) и построены зависимости скорости реакции от степени конверсии. Далее путем экстраполяции этих кривых к начальному моменту времени ( $t = 0$ ,  $x = 0$ ) были определены начальные скорости реакции (таблица 10).

Таблица 10. Начальные скорости реакции

Катализатор	T, K	1/T	V	ln(V)
Bu <sub>4</sub> NBr	378	0,00265	0,064	2,75
	388	0,00258	0,081	2,52
	398	0,00251	0,104	2,26
Bu <sub>4</sub> NCl	328	0,00305	0,037	3,30
	368	0,00272	0,083	2,49
	378	0,00265	0,125	2,08
Bu <sub>4</sub> NI	378	0,00264	0,010	4,63
	398	0,00251	0,015	4,20
	423	0,00236	0,038	3,27
Bu <sub>4</sub> NBr, (5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)	378	0,00265	0,076	2,58
	388	0,00258	0,125	2,08
	398	0,00251	0,158	1,85

По углу наклона линейных зависимостей  $\ln(V) = f(1/T)$  были определены  $E_{\text{акт}}$  реакций 2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида с различными катализаторами Bu<sub>4</sub>NBr, Bu<sub>4</sub>NCl, Bu<sub>4</sub>NI и 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида с Bu<sub>4</sub>NBr, которые составляют 30,3; 23,7; 40,3; 45,9 кДж/моль соответственно.

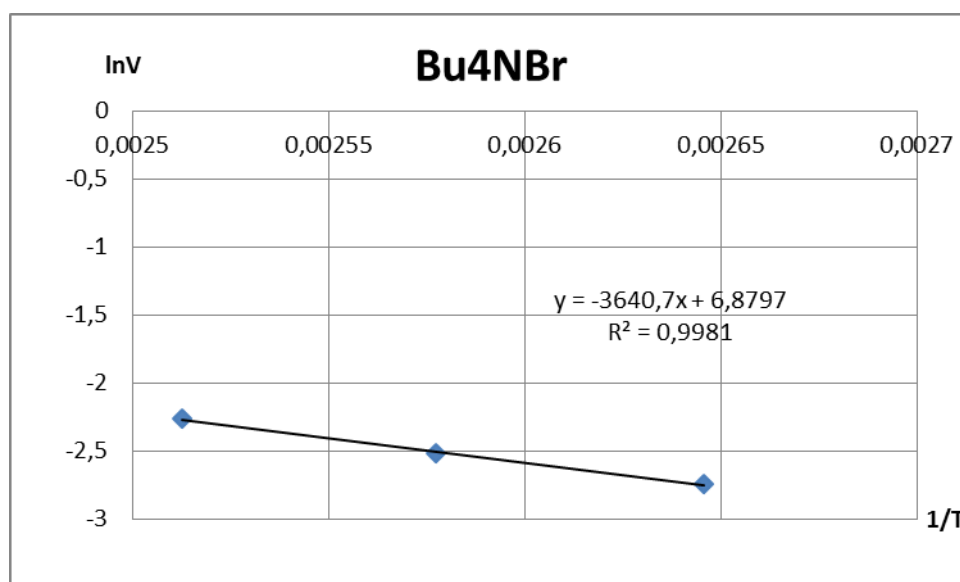


Рис.1. Зависимость  $\ln(V) = f(1/T)$  для катализатора Bu<sub>4</sub>NBr (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)



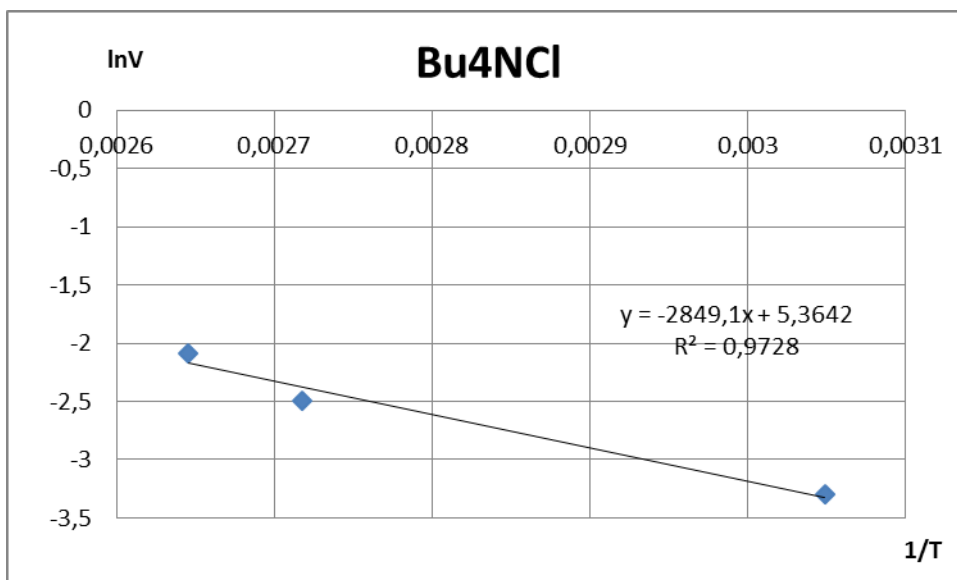


Рис.2. Зависимость  $\ln(V) = f(1/T)$  для катализатора  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

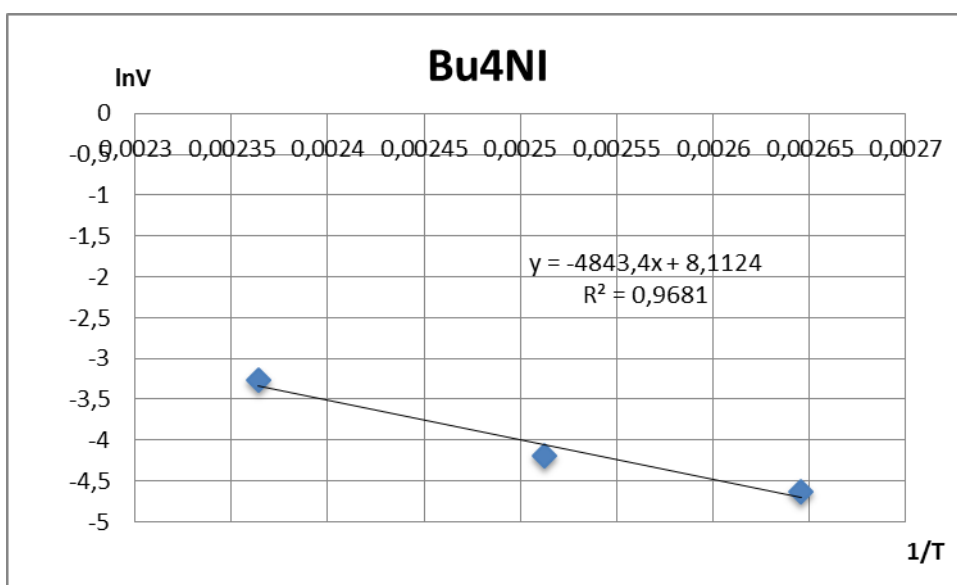


Рис.3. Зависимость  $\ln(V) = f(1/T)$  для катализатора  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (субстрат 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

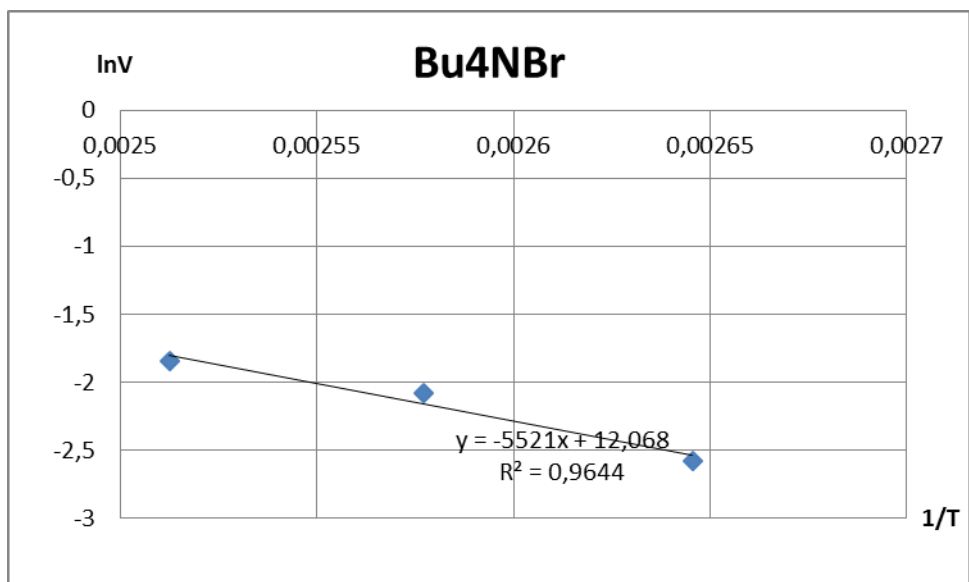


Рис.4. Зависимость  $\ln(V) = f(1/T)$  для катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (субстрат 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид)

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

## ВЫВОДЫ

1. Найдены оптимальные условия (растворитель, температура, катализатор, соотношение субстрат/катализатор, продолжительность) для реакции циклизации 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов. Установлено, что основным продуктом являются соответствующие 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаины.
2. Впервые изучена кинетика реакции циклизации 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегидов в 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксаины в присутствии галогенидов тертраалкиламмония в качестве катализаторов хроматографическими методами. Показано, что природа галогенид-иона и катиона ЧАС влияют на скорость реакции.
3. Установлено, что с увеличением нуклеофильности галогенид-иона скорость реакции увеличивается ( $I < Br < Cl$  в апротонном растворителе); с увеличением размера противоиона в катализаторе реакция ускоряется ( $(C_8H_{17})_4N^+ > Bu_4N^+ > Et_4N^+$ ), что связано с уменьшением его эффективного положительного заряда.
4. Установлено, что увеличение полярности растворителя замедляет реакцию циклизации (анизол  $>$  ДМФА), температура также существенно влияет на скорость процесса.
5. Установлено, что скорость реакции циклизации зависит от концентрации катализатора (тетрабутиламмоний бромид), определен порядок реакции по катализатору, который равен 0,2.
6. Показано, что введение электроноакцепторного по отношению к карбонильной группы заместителя в бензольное кольцо 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегида приводит к повышению скорости реакции циклизации, что согласуется с предполагаемым механизмом превращения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л.А. Яновская, С.С. Юфит, В.Ф. Кучеров. Химия ацеталей. – М.: Москва, 1975. – 275 с.
2. Итоги науки и техники. Технология органических веществ. – Т.7., Успехи химии 1,1-диалкоксиалканов. – М.: ВИНТИ, – 1983.
3. Inman, M., Moody C.J., Indole Synthesis – Something Old, Something New // Chem. Sci, 2013, V.4, pp.29–41.
4. Cox, E.D., Cook J.M., The Pictet-Spengler Condensation : A New Direction for an Old Reaction // Chem. Rev, 1995, V.95, pp.1797–1842.
5. King, F.D., Aliev A.E., Caddick S., Copley R.C.B., An Investigation into the Electrophilic Cyclisation of N-AcylPyrrolidinium Ions: A Facile Synthesis of Pyrrolo-Tetrahydroisoquinolones and Pyrrolo-Benzazepinones// Org. Biomol. Chem, 2009, V.7, pp.3561–3571.
6. Sai K.K.S., Connor M.J. O, Klumpp D.A., Aza-Nazarov Cyclization Cascades // Tetrahedron Lett, 2011, V.52, pp.2195–2198.
7. Cano-Herrera M.A., Miranda Cano-Herrera L.D., Expedient M.A., Entry to the Piperazinohydroisoquinoline Ring System Using a Sequential Ugi/Pictet-Spengler/reductive Methylation Reaction Protocol // Chem. Commun, 2011, V.47, pp.10770–10772.
8. Органикум: В 2-х т. Пер. с нем. 4-е изд. – М.: Мир, 2012. – Т.2 – 488 с. ISBN 978-5-03-003806-3.
9. Геворкян А.А., Казарян П.И., Авакян О.В., Варданян Р.А. Тетрафторборная кислота – Новый катализатор для синтеза 1,3-диоксоланов. Получение гидроксиацетона // Химия гетероциклических соединений, 1991, Т.27, стр.33-36.
10. Коршак В.В., Сладков А.М., Махмудов А.Г. Получение полиэфиров окислительной полидегидроконденсацией дипропаргилацеталей // Высокомолек.соед., 1964, Т.6, стр.1570-1572.

11. Казарян Л.З., Запросян Т.О. Сборник научных трудов Ереванского политехн. ин-та, 1960, с.319.
12. Титце Л., Айхер Т., Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории: Пер. с нем. – М.: Мир, 2004. – 704 с.
13. Claisen L. Ueber die Oxymethylenderivate des Acetessigäthers, des Acetylacetons und des Malonsäureäthers // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1893, V.26, pp.2729-2735.
14. Koppolu S. R., Naveen N., Balamurugan R., Triflic Acid Promoted Direct  $\alpha$ -Alkylation of Unactivated Ketones Using Benzylic Alcohols via in Situ Formed Acetals // J. Org. Chem., 2014, V.79, pp.6069-6078.
15. Ono F., Takenaka H., Eguchi Y., Endo M., Sato T. A Simple and Efficient Procedure for the Synthesis of Ketone Di-*sec*-alkyl -Acetals // Synlett, 2009, pp.487-489.
16. Firouzabadi H., Iranpoor N., Karimi B. Zirconium Tetrachloride (ZrCl<sub>4</sub>) Catalyzed Highly Chemoselective and Efficient Acetalization of Carbonyl Compounds // Synlett, 1999, pp.321-323.
17. Межеричкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеев Г. Н. Ортоэфир в органическом синтезе. Ростов. 1976. 176 с.
18. McKenzie C.A., Stocker J.H. Preparation of ketals. A reaction mechanism // J. Org. Chem., 1955, V.22, pp.1695-1701.
19. Isler O., Lindlar H., Montavon M. Synthesen in der Carotinoid-Reihe. 1. Mitteilung. Die technische Synthese von  $\beta$ -Carotin // Helv. Chim. Acta, 1956, V.39, pp.249-259.
20. Kumar R., Kumar D., Chakraborti A. K. Perchloric Acid Adsorbed on Silica Gel (HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>) as an Inexpensive, Extremely Efficient, and Reusable Dual Catalyst System for Acetal/Ketal Formation and Their Deprotection to Aldehydes/Ketones // Synthesis, 2007, pp.299-303.

21. Gopinath R., Haque Sk. J., Patel B. K. Tetrabutylammonium Tribromide (TBATB) as An Efficient Generator of HBr for an Efficient Chemoselective Reagent for Acetalization of Carbonyl Compounds // *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5842-5845.
22. Kirrmann A., Joshek H.J. Substituted aldehydes. XXVIII.  $\alpha$ -Alkoxyaldehydes//*Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1963, pp.1681-1684.
23. Темникова Т.И., Адмаши Н. Циклические ацетали гидроксикарбонильных соединений. IV. Метиллактолид диметилбензоилкарбинола и его превращения // *ЖОХ*, 1953, Т.23, с.1338-1344.
24. Stevens C.L., Farkas E., Gillis B. Epoxyethers. VII. Reaction of  $\alpha$ -Haloaldehydes with Base // *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, V.76, pp.2695-2698.
25. Мищенко Г.Л., Вацуро К.В. Синтетические методы органической химии. – М.: Химия, 1982. – 440 с.
26. Juvet R.C., Chiu J. Gas Chromatography. IV. The Thermodynamics and Kinetics of the Alcoholysis of Acetals // *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, V.83, pp.1560-1563.
27. Rüegg R., Lindlar H., Montavon M., Saucy G., Schaeren S.F., Schwieter U., Isler O. Synthesen in der Carotinoid-Reihe. 14. Mitteilung Synthese von  $\beta$ -Apo-12'-carotinal (C<sub>25</sub>) // *Helv. Chim. Acta*, 1959, V.42, pp.847-853.
28. Webb R.F., Duke A.J. Acetals and oligoacetals. Part II. Acetals from chloral, and their co-oligoacetals with formaldehyde // *J. Chem. Soc.*, 1962, pp.4320-4323.
29. Eglinton G., Jones E.R.H., Shaw B.L., Whiting M.C. Researches on acetylenic compounds. Part XLIII. A new method for the preparation of alkoxyacetylenes // *J. Chem. Soc.*, 1962, pp.1860-1865.
30. Parham W.E. Cyclization of  $\delta$ -Hydroxyacetals // *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, V.69, pp.2449-2451.
31. Parham W.E., Jones J.D. Heterocyclic Vinyl Ethers. IV. Benzo-1,4-oxathiadiene and Benzo-1,4-dithiadiene // *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, V.76, pp.1068-1074.

32. Яновская Л.А., Степанов Р.Н., В.Ф. Кучеров В.Ф. Химия ацеталей. XXI. Конденсация ацеталей альдегидов с нитросоединениями // Изв. АН СССР, серия хим., 1967, с. 628-632.
33. Keana J.F.W., in *Steroid Reactions*, ed. C. Djerassi, San Francisco, 1963, pp. 1-87.
34. Porcs-Makkay M., Lukacs G., Pandur F., Simig G., Volk B., Synthesis of 4-unsubstituted 2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides via ortholithiation of protected benzaldehyde derivatives// *Tetrahedron*, 2014, V 70, pp.286-293
35. Augustine J.K., Bombrun A., Wolfgang H. B. Sauer, P Vijaykumar P, Highly efficient and chemoselective acetalization and thioacetalization of aldehydes catalyzed by propylphosphonic anhydride (T3P) at room temperature// *Tetrahedron Letters*, 2012, V.53, pp.5030–5033
36. Bhosale R. S., Bhosale S. V., Bhosale S. V., Solankek K. S., Pawarc R. P., Chouguled H. S., Dongare M. K., Protection and Deprotection of Acetals by Using  $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$  // *Synthetic Communications*, 2006, V.36, pp. 659-663.
37. Mei Y., Bentley P. A., Du J., NCS with thiourea as highly efficient catalysts for acetalization of aldehydes// *Tetrahedron Letters*, 2009, V.50 pp.4199–4200.
38. Dauben H.J., Loken B., Ringold H.J. Preparation of Ethylenedioxy Derivatives of Ketosteroids by Exchange Dioxolanation. An Improved Synthesis of Testosterone from  $\Delta^4$ -Androstene-3,17-dione // *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, V.76, pp.1359-1363.
39. Meerwein H., Florian W., Schoen J., Stopp G. Über Säureamidacetale, Harnstoffacetale und Lactamacetale // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1961, V.641, pp.1-39.
40. Johnson W.S., Allen D.S., Hindersinn R.R., Sausen G.N., Pappo R. Stereochemical Control of the Angular Methylation of Fused Ring Ketones // *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, V.84, pp.2181-2196.



41. Hortmann A.G., Martinelli J.E., Wang Y. Synthesis of (-)-1,2.beta.,3,4,4a,5,6,7,8,8a.beta.-decahydro-4a.alpha.,8.beta.-dimethyl-7-oxo-2-naphthoic acid methyl ester // J. Org. Chem., 1969, V.34, pp.732-736.
42. Radell J., Rondeau R.E. Acetals and ketals // J. Chem. Eng. Data, 1971, V.16, pp.104-106.
43. Piantadosi C., Anderson C.E., Brecht E.A., Yarbo C.L. The Preparation of Cyclic Glycerol Acetals by Transacetalation // J. Am. Chem. Soc., 1958, V.80, 6613-6617.
44. Reist E.J., Gueffroy D.E., Doodman L. Synthesis of 4-Thio-D- and -L-ribofuranose and the Corresponding Adenine Nucleosides // J. Am. Chem. Soc., 1964, V.86, pp.5658-5663.
45. Brachel H.V., Merten R. Die Umsetzung von Isocyanaten mit Orthoestern und Acetalen // Angewandte Chemie, 1962, V.74, p.872.
46. Рахманкулов Д.Л., Чалова О.Б., Киладзе Т.К., Кантор Е.А., Реакции оксиранов и оксетанов с карбонильными соединениями. Синтез 1,3-диоксоциклоалканов (обзор) // Химия гетероциклических соединений. 1984. Т.20. стр.291-306.
47. Erickson J.L.E., Collins F.E., A Novel Synthesis of Dihydrojasmane // J. Org. Chem., 1965, V.30, pp.1050-1052.
48. Iranpoor N., Zeynizadeh B. Efficient and catalytic conversion of epoxides to 1,3-dioxolanes with  $\text{TiO}(\text{TFA})_2$  or  $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$  // J. Chem. Res. (S). 1998. pp. 466-467.
49. Torok D. S., Figueroa J. J., Scott W. J. 1,3-Dioxolane formation via lewis acid catalyzed reaction of ketones with oxiranes // J. Org. Chem. 1993. V.58. pp.7274-7276.
50. Iranpoor N., Kazemi F. Ru(III) catalysis the conversion of epoxides to 1,3-dioxolanes // Synth. Commun. 1998, V.28, pp.3189-3193.

51. Mohammadpoor-Baltork I., Khosropour A. R., Aliyan H. Efficient conversion of epoxides to 1,3-dioxolanes catalyzed by bismuth(III) salts // *Synth. Commun.* 2001, V.31, pp.3411-3416.
52. Kazemi F., Kiasat A. R., Ebrahimi S. Efficient and Catalytic Conversion of Epoxides into 1,3-Dioxolanes with  $\text{LiBF}_4$  // *Synthetic Communications*. 2005. V.35. pp.1441-1445.
53. Марч Дж. Органическая химия: реакции, механизмы и структура. В 4-х томах. Т.4. М.:Мир. 1988. 468 стр.
54. Font J., Galán M.A., Virgili A. Kinetics and mechanism of 1,3-dioxolane formation from substituted benzaldehydes with ethylene oxide in the presence of tetrabutylammonium halides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1986, (1), 75-78.
55. Lee S.-B., Takata T., Endo T. N-Benzyl Pyridinium Salts as New Useful Catalysts for Transformation of Epoxides to Cyclic Acetals, Orthoesters, and Orthocarbonates // *Chem. Lett.* 1990, 19(11), 2019-2022.
56. Janeliunas D., Daskeviciene M., Malinauskas T., Getautis V. Study of the interaction of salicyl aldehydes with epichlorohydrin: a simple, convenient, and efficient method for the synthesis of 3,6-epoxy[1,5]dioxocines // *Tetrahedron*. 2009. V. 65. pp. 8407-8411.
57. Barbasiewicz M., Makosza M. Intermolecular Reactions of Chlorohydrine Anions: Acetalization of Carbonyl Compounds under Basic Conditions // *Org. Lett.* 2006, 8(17), 3745-3748.
58. Newkome G.R., Sauer J.D., Staires S.K. Chemistry of heterocyclic compounds. 25. Selective metalation of the pyridine nucleus at the 3 position // *J. Org. Chem.*, 1977, 42(22), 3524–3527.
- 59 Hamilton J.Y., Morandi B., Carreira E.M., Homologative Trifluoromethylation of Acetals // *Synthesis* .2013, V.45, pp.1857–1862
60. Сборник ИРЕА, Методы получения органических соединений: М., 1969, Т. 20, с.146.

61. Касимов Д. В., Шапенова Д. С., Беляцкий М.К. Синтез некоторых гетероциклов на основе *o*-формилглицидилового эфира // Вестник Тюменского государственного университета. 2009. №6. с. 273-277.

62. Janeliunas D., Daskeviciene M., Malinauskas T., Getautis V. Study of the interaction of salicyl aldehydes with epichlorohydrin: a simple, convenient, and efficient method for the synthesis of 3,6-эпоху[1,5]дioxocines // Tetrahedron. 2009, V. 65, pp. 8407–8411.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

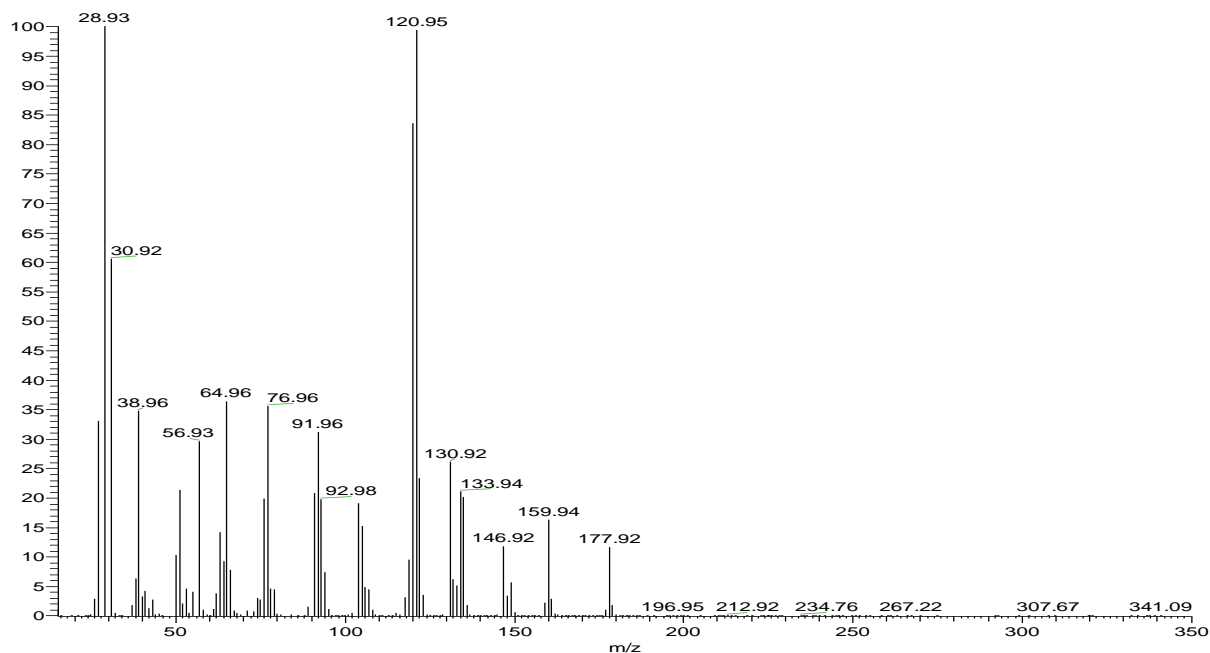


Рис.1. Масс-спектр 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид

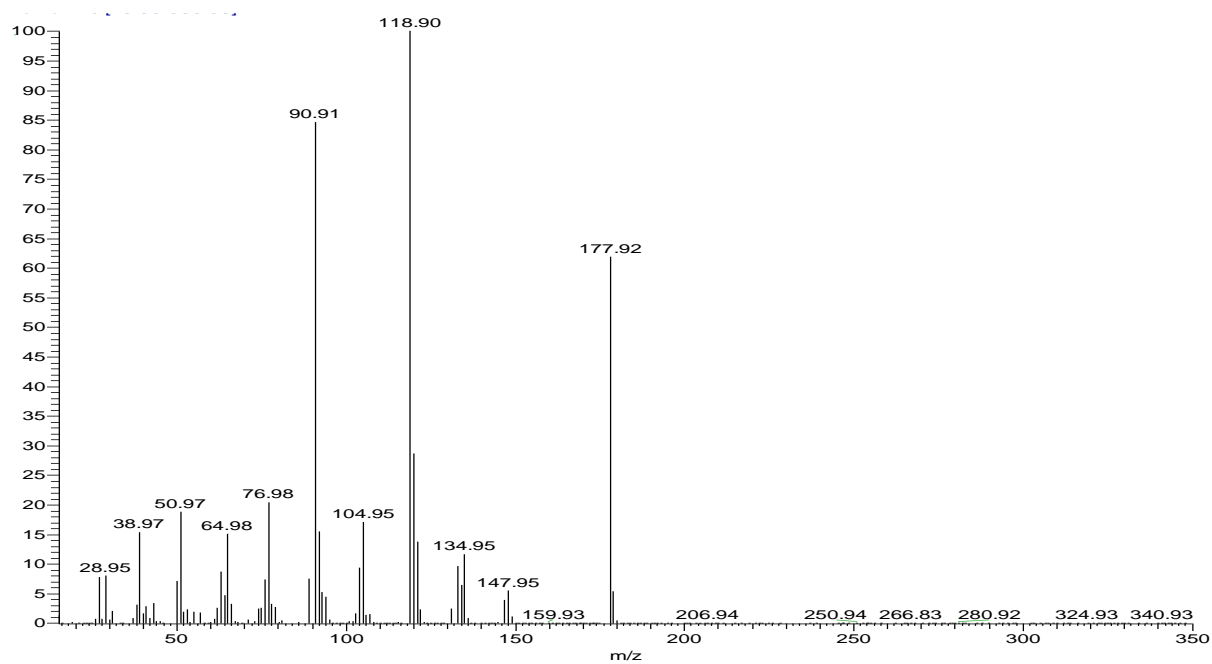


Рис.2. Масс-спектр 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодioxина

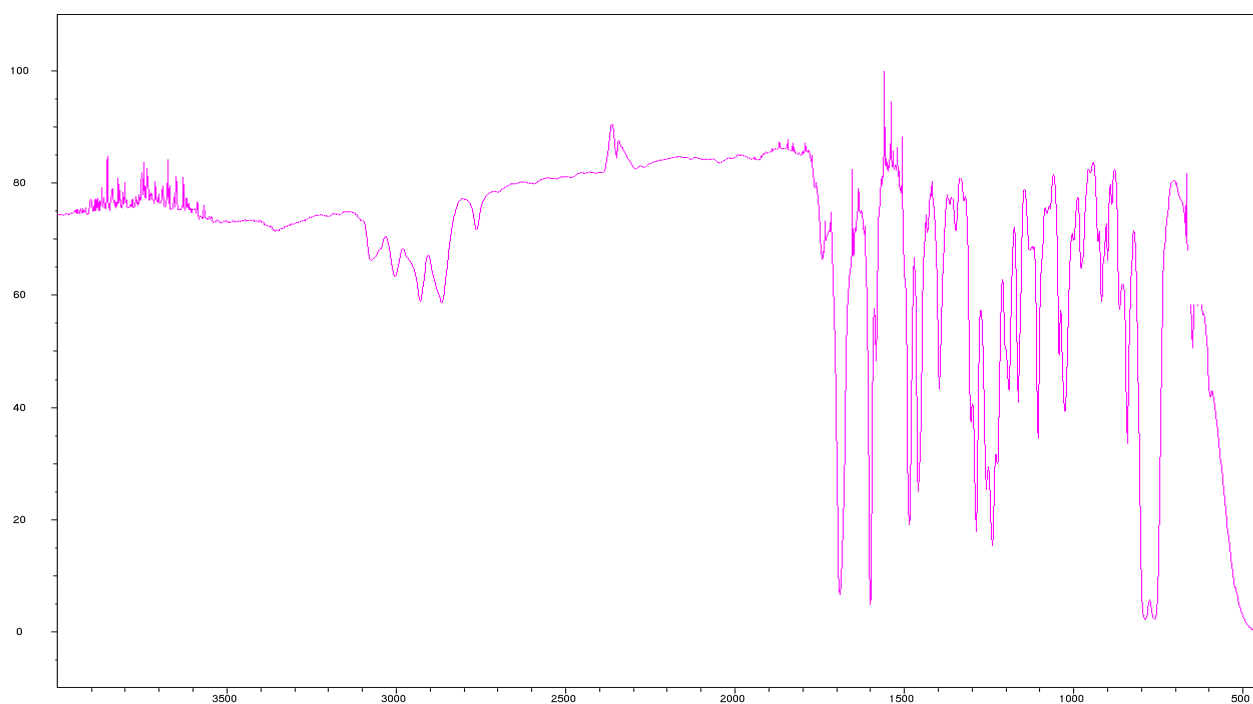


Рис.3. ИК-спектр 2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид

brom #617 RT: 11.70 AV: 1 NL: 5.62E8  
T: + c Full ms [35.00-350.00]

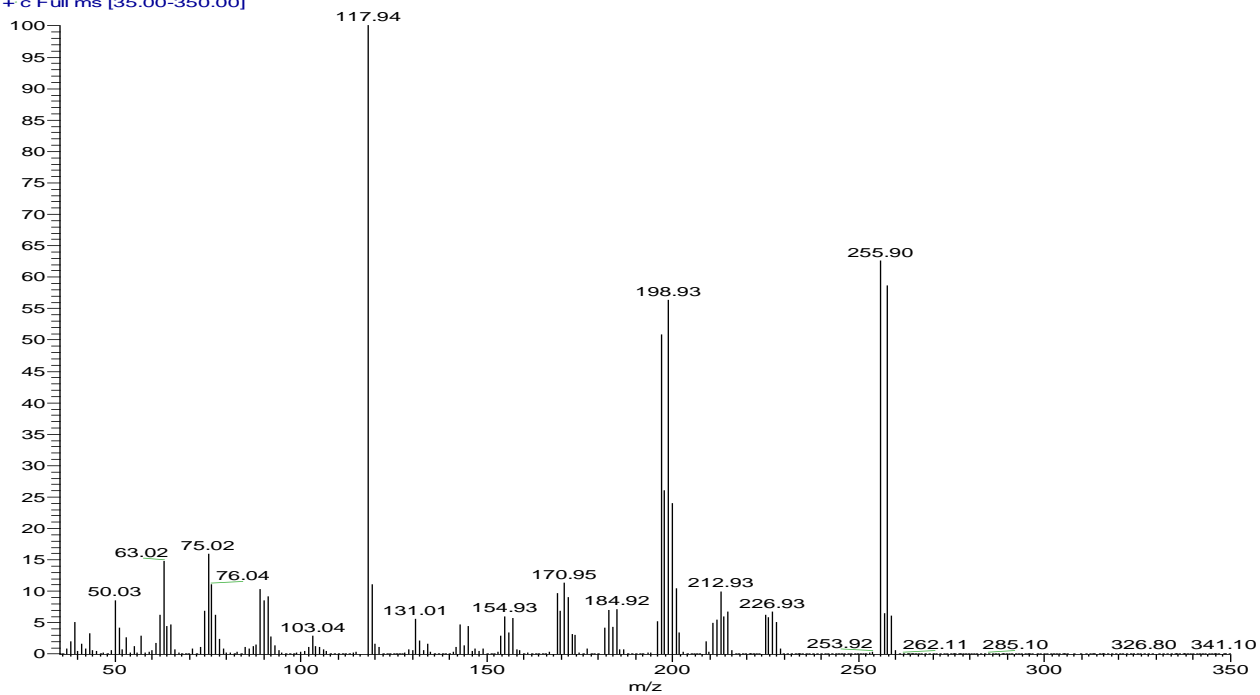


Рис.4. Масс-спектр 5-бром-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид

brom #749 RT: 13.13 AV: 1 NL: 2.05E8  
T: + c Full ms [35.00-350.00]

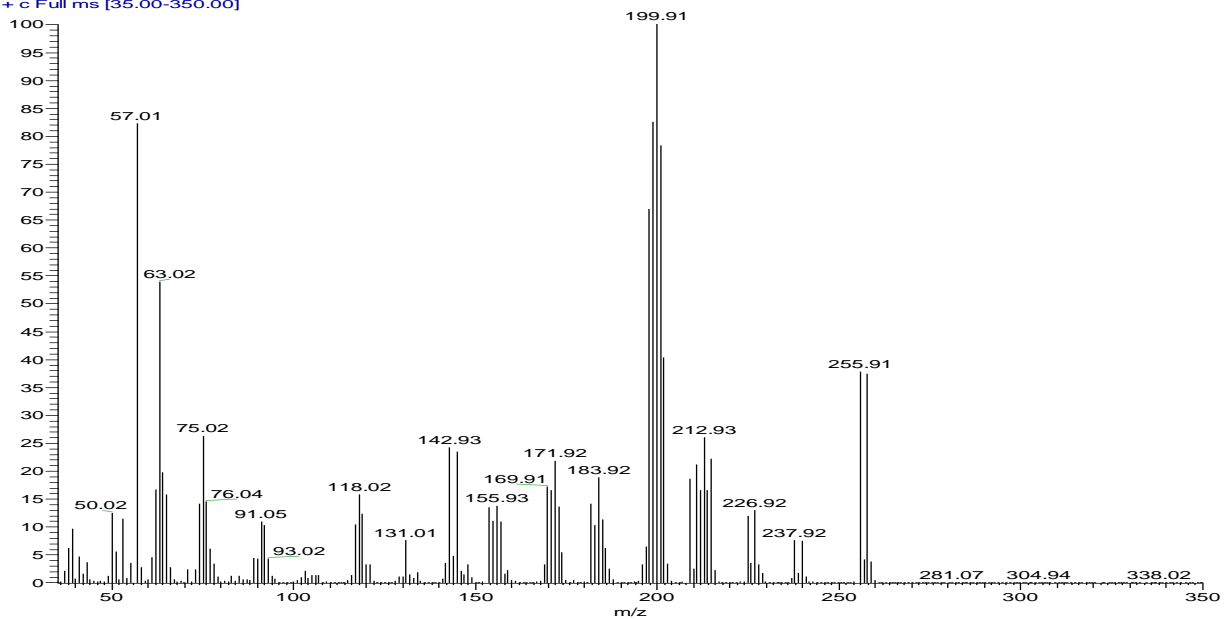


Рис.5. Масс-спектр 8-бром-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксанина

metoksi-povt #654 RT: 12.10 AV: 1 NL: 5.14E8  
T: + c Full ms [35.00-350.00]

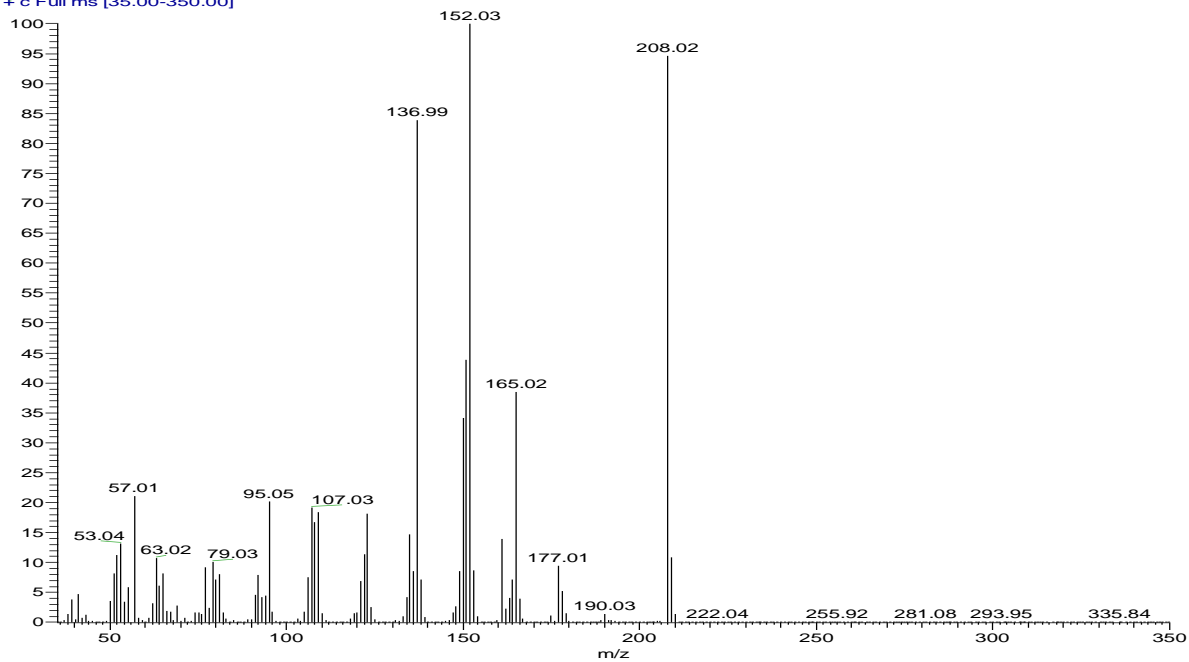


Рис.6. Масс-спектр 5-метокси-2-(2,3-эпоксипропилокси)бензальдегид

metoksi-povt #564 RT: 11.12 AV: 1 NL: 8.34E8  
T: + c Full ms [35.00-350.00]

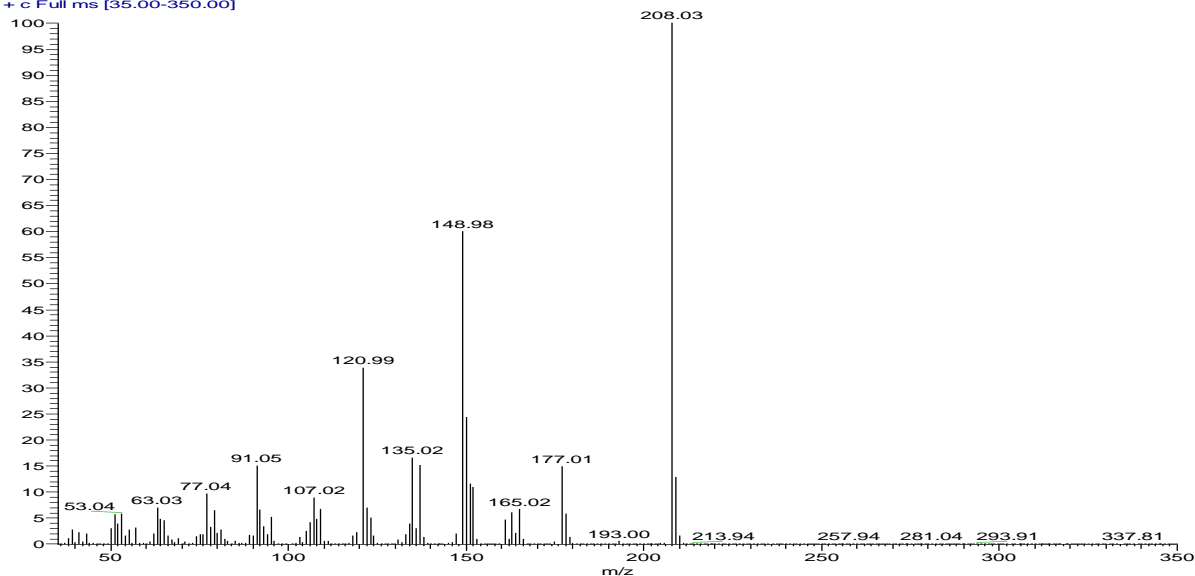


Рис.7. Масс-спектр 8-метокси-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксанина