

Разработка методики количественного определения (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты и получение на её основе N-(4-метилфенил)малеинимида

© Горячева¹⁺ Ольга Сергеевна, Мартазова^{2*} Валентина Владимировна

¹ Кафедра биотехнологии и фармацевтического инжиниринга; ² Кафедра общей химической подготовки. Ярославский государственный технический университет. Московский пр., 88.
г. Ярославль, 150023. Россия. Тел.: +7 (915) 974-08-77. E-mail: goryachevaos@ystu.ru ; martazovavv@ystu.ru

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: малеинимид, амидокислота, *n*-толуидин, малеиновый ангидрид, (2Z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновая кислота, ацилирование, растворимость, потенциометрическое титрование.

Аннотация

(2Z)-4-(4-Метиланилино)-4-оксобут-2-еновая кислота является перспективным объектом для модификации благодаря наличию в структуре нескольких реакционных центров. Синтез данной кислоты осуществлялся ацилированием *n*-толуидина малеиновым ангидридом в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре. Структуру синтезированного продукта идентифицировали физическими методами анализа. Определена растворимость моноамида малеиновой кислоты в различных растворителях. Для исследования выбраны органические растворители, обладающие разными донорно-акцепторными свойствами и значениями диэлектрической проницаемости. Определено соотношение растворителей, которое позволяет осуществить анализ с наилучшими метрологическими характеристиками. Подтверждено, что реакция между *n*-толуидином и малеиновым ангидридом с образованием (2Z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты протекает с высоким выходом, массовой долей основного вещества 94.23±0.69%.

Показана возможность дальнейшей функционализации, полученной (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты, на примере синтеза *N-n*-толилмалеинимида. Замещённые малеинимиды благодаря высокой реакционной способности находят широкое применения в органическом синтезе. Они используются при производстве лекарственных препаратов, гербицидов, инсектицидов, полимерных и композиционных материалов, например, производство термостойких авиационных углепластиков на основе бис-малеинимидов. Синтез целевого продукта осуществлен двумя способами, в основе которых внутримолекулярная дегидратация (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты. Замыкание имидного цикла в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты в смеси *N,N*-диметилформамида и толуола с последующей азеотропной отгонкой приводило к получению смеси двух трудноразделимых продуктов. Использование в качестве дегидратирующего агента циклизации этилхлорформиата, позволило получить целевой продукт с выходом 90%. Реакцию проводили в присутствии триэтиламина в ацетоне при комнатной температуре. Чистота и строение полученного соединения подтверждено совокупностью методами ТСХ, ИК и ЯМР ¹H спектроскопия, определены температуры плавления.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Горячева О.С., Мартазова В.В. Разработка методики количественного определения (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты и получение на её основе N-(4-метилфенил)малеинимида. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.85. №2. С.11-16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Горячева О.С., Мартазова В.В. Разработка методики количественного определения (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты и получение на её основе N-(4-метилфенил)малеинимида. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.12. №1. Id.6. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11/ROI-jbc-RA/26-12-1-6

The output for citing the English online version of the article:

Olga S. Goryacheva, Valentina V. Martazova. Development of a method for the quantitative determination of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid and the production of N-(4-methylphenyl)maleimide from it. *Butlerov Communications A*. 2026. Vol.12. No.1. Id.6. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11/ROI-jbc-A/26-12-1-6

Литература

- [1] Рожков С.С. Синтез реакции азотсодержащих производных малеиновой кислоты и гетероциклических соединений на их основе. *Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Ярославский государственный технический университет. Ярославль. 2018.* 133с. [S.S. Rozhkov. Synthesis of reactions of maleic acid nitrogenous derivatives and heterocyclic compounds based on them. *PhD Thesis in Chem. Sci. Yaroslavl State Technical university. Yaroslavl. 2018.* 133p. (Russian)].
- [2] Колямшин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. Особенности синтеза и свойства некоторых малеинимидов. *Бутлеровские сообщения. 2012.* Т.32. No.2. С.26-30. ROI: jbc-01/26-85-2-11 [O.A. Kolyamshin, V.A. Danilov, N.I. Koltsov. Synthesis features and properties of some maleinimides. *Butlerov Communications. 2012.* Vol.32. No.12. P.26-30. ROI: jbc-01/26-85-2-11 (Russian)].
- [3] Нагиев Я.М., Мамедбейли Э.Г. Синтез и области применения малеимидиды и его функциональнозамещенных производных. *Известия ТулГУ. Естественные науки. 2023.* Вып.2. С.47-66. [Ya.M. Nagiyev, E.G. Mammadbeyli. Synthesis and applications of maleimidide derivatives. *Proceedings of TulSU. Natural Sciences. 2023.* Iss.2. P.47-66. (Russian)].
- [4] Кожухарь В.Ю. Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3Н-фуран-2-онов и их биологическая активность. *Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Самара. 2017.* 199с. [V.Yu. Kozhukhar. Synthesis of derivatives of 4-aryl-2-aryl-amino-4-oxobut-2-enoic acids based on 3-imino-3H-furan-2-ones and their biological activity. *PhD Thesis in Pharm. Sci. Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Samara. 2017.* P.199. (Russian)].
- [5] Nicolas Matuszak, Giulio G. Muccioli, Geoffray Labar, Didier M. Lambert. Synthesis and *in vitro* evaluation of *N*-substituted maleimide derivatives as selective monoglyceride lipase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry. 2009.* 52. 23. P.7410-7420.
- [6] Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений: таблицы спектральных данных. *Москва: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2009.* 438с. [E. Prech, F. Bulmann, K. Affolter. Determination of organic compounds structure: tables of spectral data. *Moscow: Mir. BINOM. Laboratory of Knowledge. 2009.* P.438. (Russian)].
- [7] Юсифова Ю.Р., Груздева Ю.С., Горячева О.С. Спектральный анализ биологически активных веществ на примере исследования (2z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты. 77-я Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов с междунар. участием: сб. материалов конф. В 3ч. Ч.1. *Ярославль: Изд-во ЯГТУ. 2024.* С.183-187. [Yu.R. Yusifova, Yu.S. Gruzdeva, O.S. Goryacheva. Spectral analysis of biologically active substances using the example of (2z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid. 77th All-Russian scientific and technical conference of students, undergraduates and postgraduates. Collection of materials. At 3 parts. Part 1. *Yaroslavl: YSTU Publishing House. 2024.* P.183-187. (Russian)].
- [8] Юсифова Ю.Р., Горячева О.С. Синтез и анализ (2z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты. *От химии к технологии шаг за шагом. 2024.* Т.5. №2. С.77-81. [Yu.R. Yusifova, O.S. Goryacheva. Synthesis and analysis of (2z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid. *From Chemistry Towards Technology Step-by- Step. 2024.* Vol.5. No.2. P.77-81. (Russian)].
- [9] Крешков А.П. Аналитическая химия неводных растворов. *Москва: Химия. 1982.* 256с. [A.P. Kreshkov. Analytical chemistry of non-aqueous solutions. *Moscow: Chemistry. 1982.* P.256. (Russian)].
- [10] ГОСТ Р 8.736-2011. Государственная система обеспечения единства измерений. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. Основные положения. *Москва: Стандартиформ. 2013.* [GOST R 8.736-2011. The state system of ensuring the uniformity of measurements. Direct and multiple measurements. Methods of processing measurement results. The main provisions. *Moscow: Standartinform. 2013.* (Russian)].
- [11] Шлякова С.Ю., Миронычева Е.С., Колобов А.В., Мартазова В.В. Получение производных 3,4-дигидро-2Н-типиранов на основе α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и производных малеиновой кислоты. 77-я Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов с междунар. участием: сб. материалов конф. В 3ч. Ч.1. *Ярославль: Изд-во ЯГТУ. 2024.* С.178-183. [S.Yu. Shlyakova, E.S. Mironycheva, A.V. Kolobov, V.V. Martazova. Preparation of derivatives of 3,4-dihydro-2H-tyranes based on α,β -unsaturated carbonyl compounds and derivatives of maleic acid. 77th All-Russian scientific and technical conference of students, undergraduates and postgraduates. Collection of Materials. At 3 parts. Part 1. *Yaroslavl: YSTU Publishing House. 2024.* P.178-183. (Russian)].
- [12] *Общая фармакопейная статья* ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т.1. *Москва. 2015.* [General Pharmacopoeia Article. OFS.1.2.1.0005.15 "Solubility". The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol.1. *Moscow. 2015.* (Russian)].

- [13] Olga S. Goryacheva, Valentina V. Martazova. Development of a method for the quantitative determination of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid and the production of *N*-(4-methylphenyl)maleimide from it. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.6. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11/ROI-jbc-A/26-12-1-6
- [14] Горячева О.С., Мартазова В.В. Разработка методики количественного определения (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты и получение на её основе *N*-(4-метилфенил)малеинимида. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.12. №1. Id.6. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11/ROI-jbc-RA/26-12-1-6

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-12-1-6

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-11/ROI-jbc-A/26-12-1-6

**Development of a quantitative determination methodology
of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid
and the production of *N*-(4-methylphenyl) based on itmaleinimida**

Goryacheva¹⁺ Olga Sergeevna, Martazova^{2*} Valentina Vladimirovna

¹ Department of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering; ² Department of General Chemical Training. Yaroslavl State Technical University. Moskovsky Ave., 88. Yaroslavl, 150023. Russia.
Phone: +7 (915) 974-08-77. E-mail: goryachevaos@ystu.ru ; martazovavv@ystu.ru

*Supervising author; +Corresponding author

Keywords: maleinimide, amidonic acid, *p*-toluidine, maleic anhydride, (2Z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid, acylation, solubility, potentiometric titration.

Abstract

(2Z)-4-(4-Methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is a promising object for modification due to the several reaction centres in its structure. During the research, we synthesised the acid by acylation of *p*-toluidine with maleic anhydride in an acetic acid solution at room temperature. The structure of the synthesised product was identified by physical analysis methods. As a result, we determined the solubility of maleic acid monoamide in various organic solvents with different donor-acceptor properties and permittivity values. It allows us to identify the ratio of solvents to search those with proper metrological characteristics. Indeed, the reaction between *p*-toluidine and maleic anhydride to form (2Z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid proceeds in high yield with a mass fraction of the basic substance of 94.23±0.69%.

On the example of *N-p*-tolylmaleinimide synthesis, it is possible the further functionalisation of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxo-but-2-enoic acid obtained. Due to their high reactivity, substituted maleinimides are widely used in organic synthesis, in the production of medicines, herbicides, insecticides, polymer, composite materials, etc. For example, bisaleinimides act as a base for the production of heat-resistant aviation carbon plastics. The synthesis of the target product depends on intramolecular dehydration of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid. Cyclisation of the imide cycle in the presence of *p*-toluenesulfonic acid in a mixture of *N,N*-dimethylformamide and toluene, followed by azeotropic distillation, resulted in a mixture of two difficultly separable products. The use of ethyl chloroformate as a dehydrating cyclising agent resulted in the target product with 90% yield. The reaction proceeded in the presence of triethylamine in acetone at room temperature. The purity, structure, and melting points of the obtained compound were confirmed by a combination of TLC, IR, and ¹H NMR spectroscopy methods.