

ВВЕДЕНИЕ

Исследование реакций ацильного переноса с участием аминоксоединений является важным направлением современной химии в связи с высокой практической значимостью продуктов ацилирования, а также с тем обстоятельством, что указанные реакции протекают в живых объектах и выполняют в них крайне важные функции, например, синтез белка. Нашей группой на протяжении ряда лет выполняются систематические исследования кинетики и механизмов *N*-ацилирования, результаты которых были описаны в монографиях [1, 2]. В частности, ранее были изучены процессы *N*-ацилирования с участием ароматических, жирно-ароматических и алифатических аминов, α -аминокислот, аммиака. В качестве ацилирующих агентов использовались бензоилхлорид, эфиры карбоновых кислот, ароматические сульфонилхлориды. Вместе с тем, кинетика и механизмы ряда реакций *N*-ацилирования были изучены недостаточно, либо совсем не изучались.

В связи с этим в данной работе, в продолжение исследований, проведенных ранее, нами представлены результаты комплексного изучения кинетики и механизмов реакций гидразидов карбоновых и сульфоновых кислот, амидов бензойной и бензолсульфоновой кислот, имида 2-сульфобензойной кислоты (сахарина), изомерных аминокислот, а также ряда дипептидов с производными карбоновых и сульфоновых кислот. Для исследования кинетических закономерностей реакций использовались водно-органические растворители, анализ механизмов процессов проводился на основе данных квантово-химического расчета поверхностей потенциальной энергии (ППЭ).

Настоящая монография включает 4 главы. В первой главе описана кинетика взаимодействия аренсульфонилхлоридов с аренкарбогидразидами, бензолсульфогидразидом, бензамидом, бензолсульфонамидом и сахарином в органических и водно-органических растворителях. Проведен анализ масс-спектров бензолсульфогидразида, 3-нитробензолсульфонилхлорида и продукта их взаимодействия, на основании которого сделан вывод о более высокой термической устойчивости продукта реак-

ции по сравнению с исходным бензолсульфогидразидом. Результаты исследования кинетики сульфонилирования обсуждены в рамках *QSPR*-подхода (*Quantitative Structure – Property Relationship*) с привлечением результатов квантово-химического моделирования сольватных комплексов исследуемых аминосоединений. Рассмотрены результаты расчета ППЭ исследуемых реакций, в газовой фазе, а также с учетом эффектов среды.

Во второй главе обобщены данные по реакционной способности изомерных аминобензойных кислот при взаимодействии с ацилирующими агентами разных классов: хлорангидридами ароматических карбоновых и сульфоновых кислот, а также со сложными эфирами карбоновых кислот в бинарных водно-органических растворителях. Представлены результаты квантово-химического моделирования механизмов реакций *n*-аминобензойной кислоты с бензоилхлоридом, фениловым эфиром бензойной кислоты и бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе.

В третьей главе приводятся результаты изучения кинетических закономерностей взаимодействия дипептидов и α -аминокислот с хлорангидридами бензойной и бензолсульфоновой кислот в растворителе вода – 1,4-диоксан. Представлены и обсуждены результаты моделирования механизмов реакций глицилглицина с бензолсульфонилхлоридом, а также α -L-аланил- α -L-аланина, β -L-аланил- β -L-аланина и α -L-аланил- β -L-аланина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом.

Четвертая глава посвящена исследованиям в рамках *QSPR*-подхода реакционной способности дипептидов при взаимодействии со сложными эфирами в бинарных растворителях вода – 1,4-диоксан и вода – 2-пропанол. Отдельно рассмотрены особенности кинетики взаимодействия нитрозамещенных фенилбензоатов с дипептидами, представляющими особый интерес для медицинской химии: тирозилпролином и его производным, восстановленным по карбоксильной группе. Проведен анализ результатов виртуального скрининга указанных дипептидов и продуктов их бензоилирования на предмет выявления разных видов биологической активности. Результаты исследований кинетики реакций дипептидов со сложными эфирами обсуждены с привлечением данных моделирования их механизмов в газовой фазе.

Глава 1. ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ И МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ СУЛЬФОНИЛИРОВАНИЯ ГИДРАЗИДОВ И АМИДОВ АРЕНКАРБОНОВЫХ И АРЕНСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

1.1. Кинетические закономерности реакций гидразидов и амидов ароматических карбоновых и сульфоновых кислот с аренсульфонилхлоридами

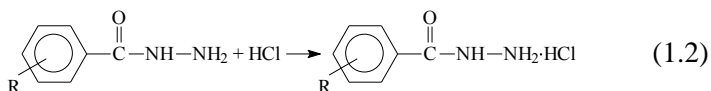
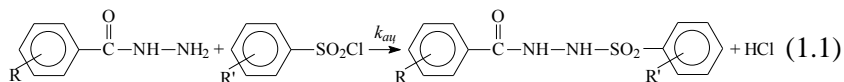
1.1.1. Кинетика сульфонилирования гидразидов ароматических карбоновых кислот в органических и водно-органических растворителях

Реакции с участием амидов и гидразидов ароматических карбоновых и сульфоновых кислот представляют несомненный интерес вследствие высокой биологической активности как самих этих соединений, так и их функциональных производных. Производные сахарина, амидов и гидразидов бензойной и бензолсульфоновой кислот широко используются в медицине для лечения заболеваний различной этиологии, а также в фармацевтической промышленности как прекурсоры для получения перспективных лекарств, обладающих широким спектром действия: антибактериальным, диуретическим, противоопухолевым, нейролептическим, обезболивающим, противорвотным. На сегодняшний день активно изучается ингибирующее действие функциональных замещенных указанных соединений на целый ряд важных ферментов, таких как гистондеацетилазы (являются молекулярными мишенями последнего поколения противораковых препаратов), протеин-тирозин-фосфатаза (играет важную роль в передаче сигналов инсулина и лептина и регулирует метаболизм глюкозы и липидов), бутирилхолинэстераза, дипептидилпептидаза-4 и др. [1–3]. Создание комбинаторных библиотек потенциальных ингибиторов ферментов сдерживается отсутствием данных о кинетике и механизмах *N*-ацилирования указанных аминокислотных соединений.

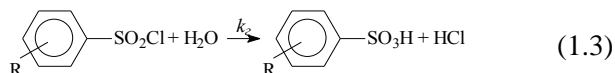
До 80-х годов XX века исследований кинетических закономерностей реакции гидразидов ароматических карбоновых

кислот с аренсульфонилхлоридами не проводилось. Детально была изучена кинетика ацилирования аренкарбогидразидов замещенными в ароматическом кольце бензоилхлоридами в неводных средах А. П. Грековым [4–13]. Л. В. Курицыным и А. Н. Шляповой [14, 15], были установлены количественные закономерности совместного влияния природы растворителя и строения реагентов на скорость данной реакции. В наших работах [16–21] были впервые получены кинетические данные реакции гидразидов ароматических карбоновых кислот с аренсульфонилхлоридами в растворителях различной природы и состава (включая водно-органические системы).

Реакция аренкарбогидразидов с хлорангидридами аренсульфоновых кислот протекает в соответствии с уравнением (1.1).



В водно-органических растворителях параллельно с сульфонилированием протекает побочный процесс гидролиза аренсульфонилхлорида (реакция (1.3)). Кинетику ацилирования аренкарбогидразидов изучали кондуктометрическим методом, как и скорость гидролиза аренсульфонилхлоридов. При расчёте константы скорости (k_{au}) реакции (1.1) учитывали константу скорости гидролиза (k_z) ацилирующего агента, уравнение (1.3), которую определяли в ходе самостоятельного кинетического эксперимента.



Кинетика процесса (1.1) описывается уравнением реакции второго порядка. Скорость изменения концентрации ацилирующего агента с учетом гидролиза сульфонила хлорида при усло-

вии, что начальная концентрация аренкарбогидразида (c_a^0) вдвое превышает начальную концентрацию хлорангидрида (c^0), описывается уравнением (1.4):

$$-\frac{dc}{d\tau} = k_{ay}c_a c + k_z c = 2k_{ay}(c^0 - x)^2 + k_z(c^0 - x) \quad (1.4)$$

где x – изменение концентрации ацилирующего агента к моменту времени τ ; c_a и c – текущие концентрации гидразида и хлорангидрида соответственно; k_{ay} – константа скорости реакции второго порядка ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$); k_z – константа скорости гидролиза хлорангидрида (с^{-1}). Величину $(c^0 - x)$ рассчитывали по уравнению (1.5):

$$(c^0 - x) = c^0 \frac{\chi_\infty - \chi_\tau}{\chi_\infty - \chi_0}, \quad (1.5)$$

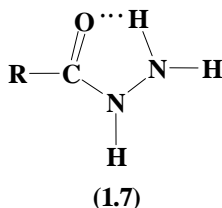
где χ_0, χ_∞ и χ_τ – электропроводности реакционной смеси в начальный момент времени, в момент времени τ и после окончания реакции, соответственно.

Константу скорости гидролиза ацилирующего агента k_z рассчитывали на основе 80 – 100 измерений электропроводности раствора сульфонилхлорида, используя метод Гуггенгейма (1.6):

$$\ln(\chi_{i+1} - \chi_i) = a + k_z \tau_i, \quad (1.6)$$

где χ_i и χ_{i+1} – электропроводности раствора в промежутки времени τ_i и $\tau_{i+1} = \tau_i + \Delta$, a и Δ – постоянные.

Аренкарбогидразиды имеют особенность строения, связанную с проявлением так называемого α -эффекта. Нуклеофильные свойства реакционного центра (атома азота первичной аминогруппы) усиливаются из-за влияния неподеленной пары электронов смежного с ним атома азота вторичной аминогруппы. В результате производные гидразида более реакционноспособны, чем другие нуклеофилы близкого строения, причем α -эффект связан как с природой нуклеофила, так и с природой электрофильного реагента.



В литературе [22–24] мнения о природе α -эффекта расходятся, есть лишь предположения о возможных причинах его возникновения. В работе [22] авторы объясняют повышенную реакционную способность аренкарбогидразидов внутримолекулярным общим ос-

новным катализом, который осуществляется за счет образования внутримолекулярной водородной связи и особым типом переходного состояния – циклическими комплексами (1.7).

Авторы работ [23, 24] объясняют α -эффект различием свободных энергий основного состояния исходных реагентов и продуктов реакции: энергия основного состояния повышается за счёт электростатического отталкивания электронов смежных электроотрицательных атомов. В работах [25, 26] возможность отталкивания неподеленных электронных пар подтверждена данными ЯМР- и фотоэлектронной спектроскопии.

Влияние структуры реагентов на кинетику реакций замещенных бензолсульфонилхлоридов с аренкарбогидразидами изучено в работах [17, 20] (см. табл. 1.1).

Таблица 1.1.

Значения констант скорости реакции (1.1) $k_{ин} \cdot 10^2$, (л·моль⁻¹·с⁻¹) в органических средах; 298 К [17, 20]

Растворитель	$R \backslash R'$	4-CH ₃	H	3-NO ₂	4-NO ₂
	R				
2-метил-1-пропанол	H	0,148	0,242	–	–
2-пропанол	4-OCH ₃	–	–	–	6,83
	4-CH ₃	–	0,634	–	7,18
	H	0,35	0,579	5,56	5,64
	3-Br	0,21	0,34	–	4,05
	4-Br	–	–	–	3,23
	3-NO ₂	–	–	–	1,34
2-метил-2-пропанол	H	0,490	0,575	2,11	2,80
<i>n</i> -бутанол	4-CH ₃	2,26	4,03	19,9	–
	H	1,25	1,65	10,3	17,3
	3-Br	0,833	1,12	3,63	3,64
<i>n</i> -пентанол	H	–	0,098	–	–
ацетонитрил	4-OCH ₃	3,06	4,26	62,83	74,50
	H	2,12	3,80	42,74	–
	3-Br	0,676	–	8,29	17,00
нитрометан	4-CH ₃	2,88	3,90	–	–
	H	1,95	2,04	–	–
	3-Br	–	1,62	4,46	5,09
тетрагидрофуран	H	–	0,092	0,454	0,569

Из табл. 1.1 видно, что электронодонорные заместители (4-OCH₃ и 4-CH₃) в бензгидразиде повышают константу скорости реакции (1.1) по сравнению с k_{ac} сульфонилирования незамещенного бензгидразида, а электроноакцепторные заместители (3- и 4-Br, 3-NO₂) – снижают ее. Представленные в табл. 1.1 экспериментальные данные [17, 20] указывают на отсутствие α -эффекта в изученных реакциях сульфонилирования бензгидразида (БГ) и его замещенных, что может быть связано с невозможностью образования молекулами реагентов высоко стабильного переходного состояния, обладающего ароматическим характером.

В работах [16, 18, 19, 21] была изучена кинетика сульфонилирования БГ 3-нитробензолсульфонилхлоридом (3-НБСХ) в бинарных смесях ацетонитрила, тетрагидрофурана (ТГФ) и 2-пропанола с водой, а также реакции бензгидразида с 4-нитробензолсульфонилхлоридом (4-НБСХ) в водных растворах 1,4-диоксана и ацетонитрила с различного состава.

Установлено [18, 19], что для реакции аренкарбогидразидов с ароматическими сульфонилхлоридами в водно-органических системах наибольшее значение k_{ac} наблюдается в системе вода – ацетонитрил, т. е. с точки зрения скорости процесса данный растворитель является предпочтительным для получения продуктов сульфонилирования.

В работах [16, 18, 19, 21] установлено, что α -эффект в реакциях БГ с аренсульфонилхлоридами в водно-органических растворителях, также как и в неводных средах, не наблюдается. Некоторые значения констант скорости реакций, а также результаты расчета выхода продуктов (α_{ac}) реакции (1.1) и доли примеси продукта гидролиза ацилирующего агента – 3-нитробензолсульфоновой кислоты (3-НБСК) при полном завершении реакции (α_z), представлены в табл. 1.2.

Величины α_{ac} и α_z получены путем решения системы дифференциальных уравнений (1.8, 1.9) методом Рунге-Кутты 4-го порядка:

$$\left\{ \begin{array}{l} d\alpha_{ac}/d\tau = 2k_{ac}c^0(1 - \alpha_{ac} - \alpha_z)^2, \\ d\alpha_z/d\tau = k_z(1 - \alpha_{ac} - \alpha_z). \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (1.8) \\ (1.9) \end{array}$$

Таблица 1.2.

Кинетические характеристики реакции БГ с 3-НБСХ и 4-НБСХ в водно-органических растворителях; 298 К [16, 18, 19, 21]

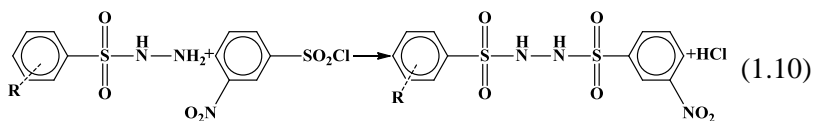
ω_{H_2O} , масс. %	10		20		30		40		50		60	
c^0 , моль·л ⁻¹	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1
Вода – ТГФ, 3-НБСХ												
$k_{ac} \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	3,47		5,29		7,18		8,29		10,40		–	
$\alpha_{ав}$ %	55,7	89,3	60,7	91,0	65,9	92,7	62,7	91,7	61,4	91,3	–	
$\alpha_{св}$ %	44,3	10,7	39,3	9,0	34,1	7,3	37,3	8,3	38,6	8,7	–	
Вода – ацетонитрил, 3-НБСХ												
$k_{ac} \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	19,7		–		23,3		22,3		32,6		21,1	
$\alpha_{ав}$ %	93,9	99,1	–		88,7	98,1	85,4	97,4	86,2	97,6	77,2	95,7
$\alpha_{св}$ %	6,1	0,9	–		11,3	1,9	14,6	2,6	13,8	2,4	22,8	4,3
Вода – 1,4-диоксан, 4-НБСХ												
$k_{ac} \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	–		–		0,605		0,939		1,129		2,510	
$k_c \cdot 10^4$, с ⁻¹	–		–		7,35		13,30		19,70		22,10	
$\alpha_{ав}$ %	–		–		90,8	98,5	89,4	98,3	87,5	97,9	89,9	98,4
$\alpha_{св}$ %	–		–		9,2	1,5	10,6	1,7	12,5	2,1	10,1	1,6

Результаты проведенных расчетов (табл. 1.2) показали, что при содержаниях воды выше 30 масс.% системы вода – ТГФ, вода – ацетонитрил и вода – 1,4-диоксан дают выход продукта сульфонилования 90 % и более и могут быть использованы в промышленном синтезе продуктов реакции (1.1).

1.1.2. Кинетика реакций гидразидов ароматических сульфоновых кислот с аренсульфонилхлоридами в растворителе вода-1,4-диоксан

Кинетика реакций гидразидов бензолсульфоновой, 2,4,6-триметилбензолсульфоновой, 4-нитробензолсульфоновой кислот с 3-нитробензолсульфонилхлоридом была изучена в смешанном растворителе вода – 1,4-диоксан различного состава

в диапазоне температур 298-308 К (табл. 1.3) [29, 30]. Изученные реакции протекают в соответствии с уравнением (1.10):



где R: H; 2,4,6-(CH₃)₃; 4-NO₂

Константы скорости реакций ацилирования аренысульфо-гидразидов k_{ac} и гидролиза ацилирующего агента k_g , представленные в табл. 1.3, рассчитывали по уравнению (1.4), так же, как для реакции (1.1) (см. разд. 1.1.1).

Таблица 1.3.

Значения констант скорости реакций аренысульфогидразидов (R-C₆H₄SO₂NHNH₂) с 3-НБСХ и констант скорости гидролиза 3-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс.%	20	25	30	35	40	45	50
$T = 298 \text{ K}$							
$k_g \cdot 10^4, \text{c}^{-1}$	1,86	2,12	2,74	3,96	6,10	9,70	10,20
$k_{ac} \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$	R = H	0,47	0,51	0,50	0,57	0,74	1,06
	R=2,4,6(CH ₃) ₃	0,31	0,42	0,53	0,76	–	–
	R = 4-NO ₂	0,33	0,53	0,60	0,67	–	–
$T = 303 \text{ K}$							
$k_g \cdot 10^4, \text{c}^{-1}$	2,29	2,93	4,60	5,96	–	–	–
$k_{ac} \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$	R = H	0,56	0,61	0,66	–	–	–
	R=2,4,6(CH ₃) ₃	0,45	0,56	0,68	0,91	–	–
	R = 4-NO ₂	0,42	0,67	0,76	0,84	–	–
$T = 308 \text{ K}$							
$k_g \cdot 10^4, \text{c}^{-1}$	3,11	3,84	6,50	7,07	–	–	–
$k_{ac} \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$	R = H	0,83	0,95	1,08	–	–	–
	R=2,4,6(CH ₃) ₃	0,77	0,87	0,98	1,21	–	–
	R = 4-NO ₂	0,52	0,85	0,90	0,95	–	–

* Ошибка в константах скорости гидролиза и ацилирования не превышает 5% от значения константы.

Сравнение величин констант скорости реакции гидразида бензолсульфоновой кислоты (БСГ) с 3-НБСХ (табл. 1.3) и гид-

разида бензойной кислоты с 4-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан ($\omega_{H_2O} = 30$ масс.%) при 298 К (табл. 1.2) показывает, что скорость первой реакции на порядок ниже. Сопоставление указанных реакций возможно вследствие близости реакционной способности в ацилировании 3-НБСХ и 4-НБСХ, о которой свидетельствуют данные ряда работ, в частности [17, 20].

Из данных табл. 1.3 следует, что введение заместителя в бензольное кольцо сульфогидразида не оказывает существенного влияния на скорость изучаемой реакции: величина k_{ac} практически не изменяется при смене нуклеофила. Например, константы скорости реакций гидразидов бензолсульфоновой и 2,4,6-триметилбензолсульфоновой кислот с 3-НБСХ при 308 К и 25 масс.% воды в растворителе составляют $(0,95 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$ л·моль⁻¹·с⁻¹ и $(0,87 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$ л·моль⁻¹·с⁻¹, соответственно, т.е. разница в величинах k_{ac} находится в пределах точности экспериментального определения констант скорости.

Этот факт согласуется с результатами кинетических исследований реакции гидразидов бензойной кислоты, замещенных в ароматическом кольце. Можно полагать, что эффект заместителя в ароматическом кольце аренкарбогидразидов и аренсульфогидразидов затухает при передаче его по системе из трех σ -связей на первичный аминный азот. Другая возможная причина обнаруженного экспериментального факта будет обсуждена ниже.

Величины энтальпий активации (ΔH_{298}^\ddagger) и энтропий активации (ΔS_{298}^\ddagger) реакций аренсульфогидразидов с 3-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан, представленные в табл. 1.4, рассчитывали по температурным зависимостям констант скорости, используя уравнение Эйринга [29, 30] (1.11):

$$k = \chi \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad (1.11)$$

где k_B – постоянная Больцмана; h – постоянная Планка; R – универсальная газовая постоянная; $\chi = 1$ – трансмиссионный коэффициент.

Расчет энергий активации сульфонилирования аренсульфогидразидов ($E_{акт}$) выполняли, исходя из соотношения (1.12):

$$E_{акт} = \Delta H^{\ddagger}_{298} + RT \quad (1.12)$$

Высокие отрицательные значения изменения энтропии активации ($-\Delta S^{\ddagger}_{298} = 150-200$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹, см. табл. 1.4) при протекании процессов нуклеофильного замещения, могут быть следствием образования в ходе реакции (1.10) весьма упорядоченного переходного состояния.

Таблица 1.4.

Активационные характеристики реакций 3-НБСХ с аренсульфогидразами в растворителе вода – 1,4-диоксан

ω_{H_2O} , масс. %	20	25	30	35
Бензолсульфогидразид				
$E_{акт}$, кДж·моль ⁻¹	43 ± 3	38 ± 3	29 ± 2	21 ± 2
$-\Delta S^{\ddagger}_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	153 ± 15	168 ± 17	195 ± 20	222 ± 22
$T_{изо}$, К	322 ± 8			
r	0,999			
Гидразид 2,4,6-триметилбензолсульфоновой кислоты				
$E_{акт}$, кДж·моль ⁻¹	69 ± 6	55 ± 4	47 ± 4	35 ± 3
$-\Delta S^{\ddagger}_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	69 ± 7	113 ± 11	140 ± 14	177 ± 18
$T_{изо}$, К	325 ± 2			
r	0,999			
Гидразид 4-нитробензолсульфоновой кислоты				
$E_{акт}$, кДж·моль ⁻¹	37 ± 3	35 ± 3	31 ± 2	26 ± 2
$-\Delta S^{\ddagger}_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	178 ± 18	180 ± 18	190 ± 19	206 ± 21
$T_{изо}$, К	316 ± 8			
r	0,999			

В реакционной серии (1.10) энергетический барьер снижается при увеличении содержания доли воды в диоксане. Например, для реакции БСГ с 3-НБСХ при переходе от 20%-ного водного 1,4-диоксана к 35%-ному (табл.1.4) величина энергии активации $E_{акт}$ уменьшается вдвое. Установлено существование компенсационного эффекта. Изокинетические температуры ре-

акций при изменении состава растворителя варьируются в узком интервале: 316-325 К ($r = 0,999$).

При изменении строения гидразида также наблюдается компенсационный эффект (табл. 1.5), причем диапазон изменения изокINETических температур, в пределах погрешности измерения, совпадает с интервалом температур, в которых проводился кинетический эксперимент, что позволяет объяснить близкие значения констант скорости ацилирования изучавшихся аренсульфогидразидов (табл. 1.3).

Таблица 1.5.

ИзокINETические температуры реакции (1.10) в растворителе вода – 1,4-диоксан

ω_{H_2O} , масс. %	20	25	30	35
$T_{изо}$, К	307 ± 15	312 ± 4	305 ± 8	307 ± 26
r	0,999	0,999	0,999	0,997

Компенсационный эффект и изокINETическое соотношение могут быть использованы для установления механизмов реакций [32]. Однако для этого должно выполняться важнейшее условие: диапазоны изменения активационных параметров (ΔH_{298}^\ddagger и ΔS_{298}^\ddagger) должны быть существенно выше, чем экспериментальные ошибки в их определении. В изученной нами реакционной серии (табл. 1.4) энтальпии активации ΔH_{298}^\ddagger изменяются в диапазоне 20-30 кДж·моль⁻¹ а средняя ошибка их определения составляет 3 кДж·моль⁻¹. Величины энтропий активации ΔS_{298}^\ddagger варьируются в диапазоне 30-80 Дж·моль⁻¹·К⁻¹, при средней ошибке – 12 Дж·моль⁻¹·К⁻¹, в связи с этим определенные нами изокINETические зависимости можно считать надежными. Установленные соотношения свидетельствуют о единстве механизма сульфонилирования исследованных аренсульфогидразидов. При этом значения изокINETических температур для указанных реакций 316-325 К попадают в диапазон 200-700 К, который, согласно данным [32], характеризует протекание S_N2 -реакций.

В табл. 1.6 представлены результаты расчета выхода продуктов реакции (1.10) и доли примеси 3-НБСК при полном завершении процесса. Выход целевого продукта реакции (1.10) в

растворителе вода – 1,4-диоксан в интервале составов 20 – 35 % воды существенно ниже, чем в случае реакции (1.1), однако при $c^0 \geq 0,5$ моль·л⁻¹ этот растворитель может быть рекомендован для синтеза продукта сульфонилирования сульфогидразида с выходом более 80%.

Таблица 1.6.

Результаты расчета выхода продуктов реакции $R-C_6H_4SO_2NHNH_2$ + 3-НБСХ (α_{au}) и доли примеси 3-НБСК (α_z) в растворителе вода – 1,4-диоксан; 298 К

$\omega(H_2O)$, масс.% (X_2 , м.д.)	20 (0,45)		25 (0,38)		30 (0,32)		35 (0,28)	
R = H								
c^0_{cx} моль·л ⁻¹	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5
α_{au}	0,64	0,87	0,63	0,86	0,60	0,85	0,54	0,81
α_z	0,36	0,13	0,37	0,14	0,40	0,15	0,46	0,19
R = 2,4,6(CH ₃) ₃								
c^0_{cx} моль·л ⁻¹	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5
α_{au}	0,56	0,82	0,58	0,86	0,57	0,82	0,59	0,84
α_z	0,44	0,18	0,42	0,14	0,43	0,18	0,41	0,16
R = 4-NO ₂								
c^0_{cx} моль·л ⁻¹	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5
α_{au}	0,57	0,83	0,64	0,87	0,62	0,86	0,56	0,83
α_z	0,43	0,17	0,36	0,13	0,38	0,14	0,44	0,17

Аренсульфогидразиды, благодаря своей термической неустойчивости, применяются в качестве порообразователей в синтезе полимеров [34], так как при нагревании выше 350 К разлагаются, выделяя азот. Масс-спектрометрическое исследование БСГ в интервале температур 353–382 К, проведенное в работе [33], показало, что уже на начальной стадии нагрева исследуемого гидразида наблюдается его разложение с выделением молекулярного азота. В масс-спектре при этом регистрируется ион $[NHNH_2]^+$, интенсивность которого превосходит интенсивности других присутствующих ионов в несколько раз. Характер представленного в [33] масс-спектра свидетельствует о сложности процессов, протека-

ющих в исследуемой системе: в масс-спектре зафиксированы ионы с массой больше молекулярной массы исходного гидразида. Содержание этих частиц увеличивается как с повышением температуры, так и с увеличением продолжительности испарения, на основании чего авторами [33] был сделан вывод об агрегации продуктов распада БСГ.

В связи с этим представляло интерес сопоставить термическую устойчивость участников реакции (1.10). С этой целью было проведено хроматографическое и масс-спектрометрическое исследование исходных веществ и продукта реакции (1.10) [27]. Полученные в ходе исследования масс-спектры БСГ, 3-НБСХ и продукта их взаимодействия представлены на рис. 1.1 – 1.3. Анализ возможных путей фрагментации изученных молекул позволяет сделать вывод о более высокой термической устойчивости продукта реакции (1.10) по сравнению с исходным БСГ. При электронном ударе *N*-ацилированный гидразид дает ионы, сходные по строению с ионами, образующимися при распаде реагентов – гидразида и сульфонилхлорида. Следует отметить, что в хромато-масс-спектрометрическом эксперименте не наблюдалось агрегации продуктов распада БСГ.

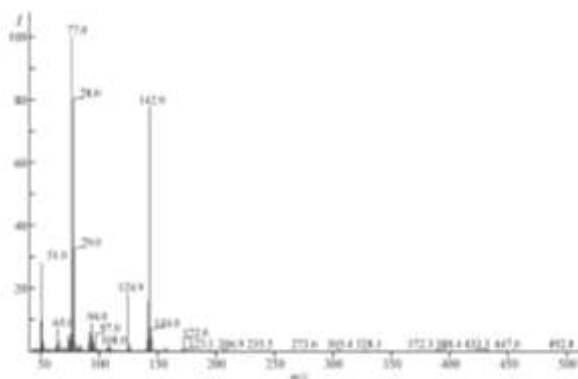


Рис. 1.1. Масс-спектр бензолсульфогидразида ($\tau = 7,8$ мин, 290°C , 70 эВ). I — интенсивность (отн. ед.); то же для рис. 1.2, 1.3. $65,0 - [\text{C}_5\text{H}_5]^+$, $77,0 - [\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $78,0 - [\text{SO}_2\text{N}]^+$, $79,0 - [\text{SO}_2\text{NH}]^+$, $94,0 - [\text{SO}_2\text{NHNH}]^+$, $108,0 - [\text{C}_6\text{H}_4\text{S}]^+$, $124,9 - [\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}]^+$, $142,9 - [\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{H}]^+$, $172,0 - [\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHNH}_2]^+$

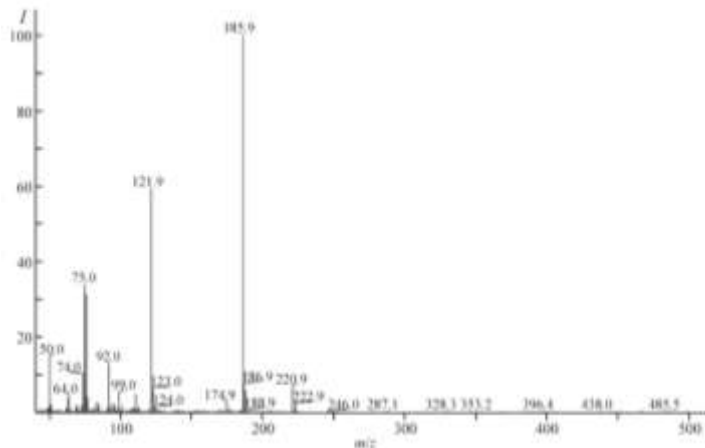


Рис. 1.2. Масс-спектр 3-НБСХ ($\tau = 7,94$ мин, 290°C , 70 эВ). $74,0 - [\text{C}_6\text{H}_2]^+$, $75,0 - [\text{C}_6\text{H}_3]^+$, $76,0 - [\text{C}_6\text{H}_4]^+$, $77,0 - [\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $121,9 - [\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$, $185,9 - [\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$, $220,9 - [\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}]^+$

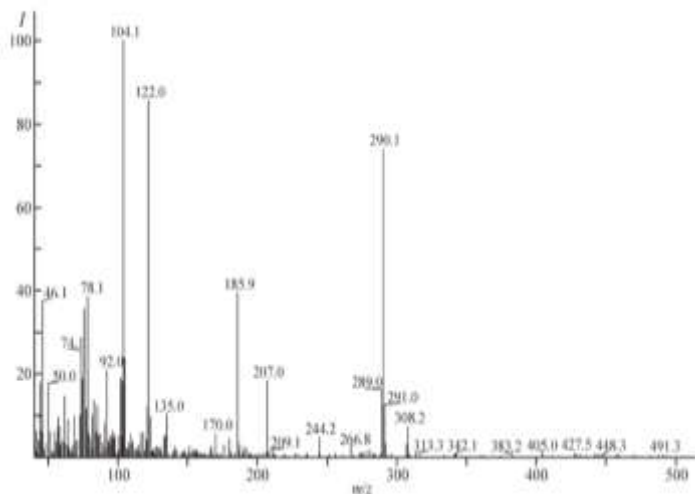
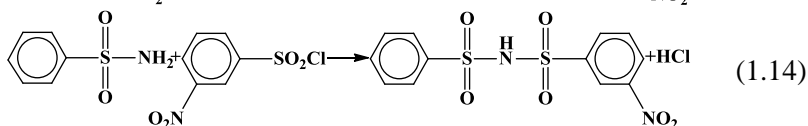
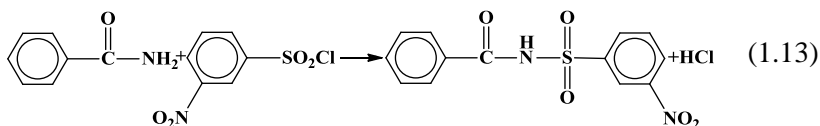


Рис. 1.3. Масс-спектр продукта реакции (1.10) ($\tau = 11,21$ мин, 290°C , 70 эВ). $77,0 - [\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $7,1 - [\text{SO}_2\text{N}]^+$, $79,0 - [\text{SO}_2\text{NH}]^+$, $92,0 - [\text{SO}_2\text{N}=\text{N}]^+$, $104,1 - [\text{C}_6\text{H}_2\text{NO}]^+$, $122,0 - [\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$, $170,0 - [\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}=\text{NH}]^+$, $185,9 - [\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$, $290,1 - [\text{CSO}_2\text{N}=\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$, $291,0 - [\text{CSO}_2\text{NHNHSO}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2]^+$

1.1.3. Реакционная способность амидов бензойной и бензолсульфоновой кислот при взаимодействии с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в водном 1,4-диоксане

Кинетику реакций ацилирования амидов бензойной и бензолсульфоновой кислот (уравнения (1.13), (1.14) и гидролиза 3-НБСХ (уравнение 1.3) в растворителе вода – 1,4-диоксан изучали кондуктометрическим методом, применявшимся для исследования сульфонилирования аренкарбогидразидов [28, 35, 36]. Константы скорости реакций (1.13), (1.14) и (1.3) рассчитывали по уравнениям (1.4-1.6) (см. разд. 1.1.1).



Полученные кинетические характеристики реакции (1.13) представлены в табл. 1.7.

Таблица 1.7.

Кинетические характеристики реакции бензамида с 3-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан

T, K	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %				
	15	20	30	35	40
	$k_{\text{ав}} \cdot 10^2$, л · моль ⁻¹ · с ⁻¹				
298	3,10 ± 0,16	3,92 ± 0,20	6,90 ± 0,35	8,51 ± 0,43	9,64 ± 0,48
303	5,74 ± 0,29	6,16 ± 0,31	8,30 ± 0,42	10,2 ± 0,5	10,9 ± 0,5
308	7,41 ± 0,37	8,40 ± 0,42	10,7 ± 0,5	12,5 ± 0,6	13,6 ± 0,7
313	9,79 ± 0,49	11,3 ± 0,6	13,7 ± 0,7	14,9 ± 0,7	15,3 ± 0,7
	ΔH_{298}^\ddagger , кДж · моль ⁻¹				
	55 ± 5	52 ± 4	33 ± 4	25 ± 4	21 ± 4
	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж · моль ⁻¹ · К ⁻¹				
	88 ± 7	96 ± 7	155 ± 7	179 ± 9	191 ± 9

Данные табл. 1.7, свидетельствуют о существенно более низкой, по сравнению с аминосоединениями других классов, реакционной способности бензамида (БА) в сульфонилировании. Например, константа скорости реакции 4-НБСХ с анилином в 40 %-ном водном 1,4-диоксане при 298 К составляет $1,15 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ [37], что на порядок выше константы скорости реакции (1.11), протекающей в тех же условиях. В [37] показано, что реакционная способность аминосоединений в ацилировании в большинстве случаев увеличивается с ростом их основности. Снижение констант скорости сульфонилирования БА по сравнению с анилином также соответствует о существенно более низкой основности амидной группы БА по сравнению с аминогруппой анилина.

По температурной зависимости констант скорости были рассчитаны активационные параметры реакции (1.13), представленные в табл.1.7. Из этих данных видно, что при увеличении массовой доли воды в растворителе от 15 % до 40 % и температуре 298 К константа скорости реакции (1.13) возрастает приблизительно в 3 раза, а активационный барьер реакции снижается вдвое. Изменение энтропии активации при этом становится более отрицательным, что свидетельствует о росте упорядоченности активированного комплекса реакции (1.13) при увеличении доли воды в системе. В реакции наблюдается компенсационный эффект по отношению к составу растворителя:

$$\Delta H_{298}^{\ddagger} = (83700 \pm 276) - (328 \pm 2)\Delta S_{298}^{\ddagger}, \quad r = 0,999 \quad (1.15)$$

Изокинетическая температура процесса составляет 328 К, что близко к $T_{\text{изо}}$ реакций аренсульфогидразидов с 3-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан (316-325 К) что может указывать на протекание процессов (1.13) и (1.1) по единому механизму.

В табл. 1.8 представлены кинетические параметры реакции (1.14) в растворителе вода – 1,4-диоксан с массовым содержанием воды 20%.

Таблица 1.8.

Кинетические характеристики реакции бензолсульфонамида с 3-НБСХ в растворителе вода – 1,4-диоксан ($\omega_{H_2O} = 20$ масс. %)

T, K	$k_{aи} \cdot 10^3,$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$\Delta H_{298}^\ddagger,$ кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S_{298}^\ddagger,$ Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
298	3,37±0,17	53 ± 4	115 ± 7
303	4,71±0,24		
308	7,19±0,36		
313	9,95±0,50		
318	13,4±0,7		

Сопоставление данных табл. 1.7 и табл. 1.8 свидетельствует о том, что значения ΔH_{298}^\ddagger и ΔS_{298}^\ddagger для реакций БА и бензолсульфонамида (БСА) с 3-НБСХ в растворителе одинакового состава близки, что может быть следствием близости структуры карбонильного и сульфонильного реакционных центров.

В табл. 1.9 представлены результаты расчета выхода продукта сульфонилирования БСА ($\alpha_{aи}$) и доли примеси 3-НБСК (α_e) при полном завершении реакции (1.14).

Таблица 1.9.

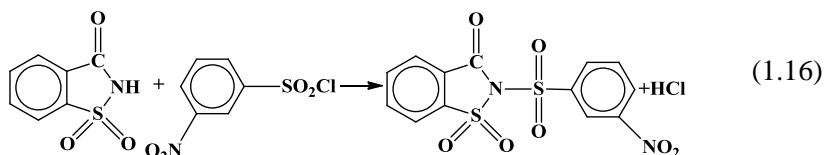
Результаты расчета выхода продукта сульфонилирования бензолсульфонамида ($\alpha_{aи}$) и доли примеси 3-НБСК (α_e) в растворителе вода – 1,4-диоксан

T, K	298		303		308		313		318	
$c_{сх}^0$ моль·л ⁻¹	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5
$\alpha_{aи}$	0,605	0,849	0,606	0,851	0,628	0,863	0,633	0,866	0,635	0,866
α_e	0,395	0,151	0,394	0,149	0,372	0,137	0,367	0,134	0,365	0,134

Из данных табл. 1.9 видно, что в реакции БСА с 3-НБСХ в растворителе вода (20 масс.%) – 1,4-диоксан с ростом температуры наблюдается затухающая тенденция к увеличению выхода целевого продукта и некоторому снижению доли побочного продукта 3-НБСК в реакционной смеси.

**1.1.4. Кинетика сульфонирования имида
2-сульфобензойной кислоты в водном 1,4-диоксане.
Анализ реакционной способности амидов и гидразидов в
сульфонировании**

Кинетика реакции имида 2-сульфобензойной кислоты (сахарина) с 3-НБСХ (уравнение 1.16) исследована в растворителе вода – 1,4-диоксан с содержанием воды 20 масс. % в интервале температур 298-318 К [28, 36].



Константы скорости реакций ацилирования сахарина и гидролиза ацилирующего агента рассчитывали так же, как для реакции (1.1) (см. разд. 1.1.1).

Результаты исследования (табл. 1.10) показали, что скорость реакции (1.16) крайне мала, что обусловлено электронным влиянием двух электрофильных групп молекулы сахарина – карбонильной и сульфонильной – на нуклеофильные свойства атома азота иминогруппы.

Таблица 1.10.

**Кинетические характеристики ацилирования имида
2-сульфобензойной кислоты 3-НБСХ в растворителе
вода – 1,4-диоксан ($\omega_{H_2O} = 20$ масс. %)**

T, K	$k_{act} \cdot 10^3,$ $л \cdot моль^{-1} \cdot с^{-1}$	$\Delta H^\ddagger_{298},$ $кДж \cdot моль^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger_{298},$ $Дж \cdot моль^{-1} \cdot K^{-1}$	$E_{акт},$ $кДж \cdot моль^{-1}$
298	$0,166 \pm 0,008$			
303	$0,348 \pm 0,017$			
308	$0,574 \pm 0,028$	61 ± 5	110 ± 7	64 ± 5
313	$0,643 \pm 0,032$			
318	$0,908 \pm 0,045$			

В связи с низкой скоростью взаимодействия сахарина с 3-НБСХ представляло интерес сопоставить выходы продуктов целевой реакции сульфонилирования и побочной реакции гидролиза 3-НБСХ. Представленные в табл. 1.11 результаты расчета показывают, что в интервале температур 298-308 К выход продукта сульфонилирования несколько увеличивается, а при дальнейшем росте температуры – снижается, поскольку основной процесс ацилирования сахарина подавляется конкурирующим процессом гидролиза ацилирующего агента.

Таблица 1.11.

Результаты расчета выхода продукта реакции (1.16) (α_{ac}) и доли примеси 3-НБСК (α_2) в системе вода (20 масс.%) – 1,4-диоксан

T, К	298		303		308		313		318	
c_{cx}^0 моль·л ⁻¹	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5
α_{ac}	0,126	0,327	0,139	0,398	0,152	0,435	0,129	0,396	0,135	0,408
α_2	0,874	0,673	0,861	0,602	0,848	0,565	0,871	0,604	0,865	0,592

Выход целевого продукта в изученном интервале температур не превышает 44%, тогда как выход продукта гидролиза – 3-НБСК достигает 80% и более. Таким образом, бинарный растворитель вода (20 масс.%) – 1,4-диоксан не может быть рекомендован для промышленного синтеза продукта сульфонилирования сахарина 3-НБСХ в связи с существенным увеличением затрат на выделение и очистку продукта реакции.

Для удобства сопоставления некоторые кинетические данные реакций (1.1, 1.8, 1.13, 1.14, 1.16) в растворителе вода – 1,4-диоксан ($\omega_{H_2O} = 20$ масс. %) сведены в табл. 1.12. Анализ этих данных показывает, что по реакционной способности в сульфонилировании изученные нуклеофилы располагаются в следующий ряд: БА > БГ > БСГ > БСА > сахарин. Константа скорости реакции 3-НБСХ с сахарином почти в 250 раз меньше, чем с БА и в 20 раз ниже, чем с БСА. При этом энергия активации реакции с сахарином выше на 10 кДж/моль, а отличия в величинах ΔS_{298}^\ddagger этих трех реакций невелики. Существенное снижение константы скорости ацилирования сахарина и

Конец ознакомительного фрагмента.

Приобрести книгу можно

в интернет-магазине

«Электронный универс»

e-Univers.ru