Рекомендована д.х.н., професором О.М.Гайдукевичем

УДК 541.124:542.951

КІНЕТИКА КАТАЛІТИЧНОГО АЦИЛЮВАННЯ АРИЛСУЛЬФОНОГІДРАЗИДІВ ГЛУТАРОВИМ АНГІДРИДОМ У СЕРЕДОВИЩІ ДІОКСАНУ ТА БЕНЗОЛУ В ПРИСУТНОСТІ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

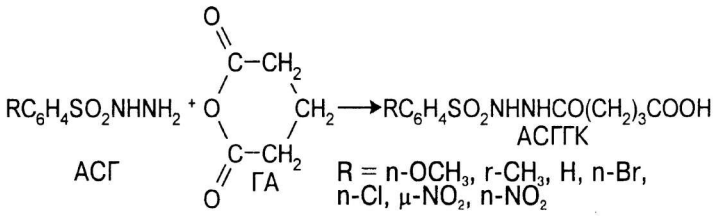
В.П.Черних, О.А.Буряк, В.Д.Горячий, Х.М.Канаан, І.Л.Іванова, В.І.Макуріна, Л.А.Шемчук

Українська фармацевтична академія

Вивчена кінетика каталітичного ацилювання арилсульфоногідразидів глутаровим ангідридом в присутності карбонових кислот в діоксані та бензолі. Показано, що каталітична активність карбонових кислот збільшується з ростом сили кислоти і значно вища в середовищі бензолу в порівнянні з діоксаном. Згідно з принципом лінійності вільних енергій здійснена кореляція кінетичних та термодинамічних характеристик реакції з σ-константами замісників в бензольному ядрі арилсульфоногідразидів. Запропонований біфункціональний механізм каталізу та вибрані оптимальні умови синтезу арилсульфоногідразидів глутарової кислоти.

Арилсульфоногідразиди дикарбонових кислот (АСГДК) та їх похідні являють собою перспективну групу біологічно активних речовин [5, 11, 16]. Для оптимізації синтезу сполук цього ряду раніше [17] була вивчена кінетика ацилювання натрієвих солей арилсульфоногідразидів ефірами оксамінових кислот. Досліджувалась також реакційна здатність імідів арилсульфоногідразидів янтарної кислоти в процесі їх гідразинолізу [10]. Окрім згаданих ацилюючих засобів в синтезі АСГДК широке використання знаходять циклічні ангідриди [2, 15, 18]. Реакційна здатність цих сполук в процесах ацилювання багатьох нуклеофілів докладно висвітлена в літературі [8], проте кінетичні закономірності перетворень ангідридів з арилсульфоногідразидами залишаються майже невідомими.

В продовження попередніх досліджень та з метою створення науково обгрунтованих методів синтезу арилсульфоногідразидів глутарової кислоти (АСГГК) інтерес представляло вивчення впливу різноманітних факторів на кінетику ацилювання арилсульфоногідразидів (АСГ) глутаровим ангідридом (ГА). Ця реакція здійснюється згідно з стехіометричним рівнянням (1) [18]:



В результаті контрольних дослідів з'ясувалось, що, як видно з кінетичної кривої на рис. 1, в середовищі діоксану реакція відбувається дуже повільно. Швидкість її помітно збільшується, коли концентрація реагентів перевищує 0,5 моль/л, а температура — 60 · С.

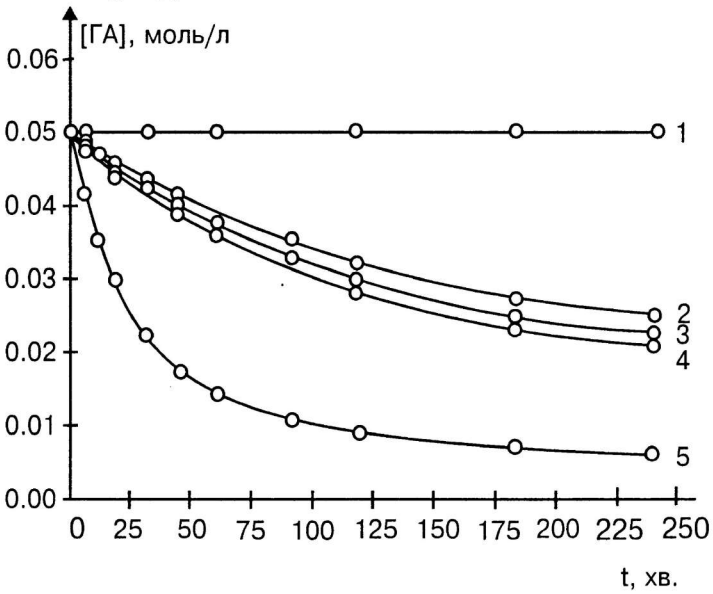


Рис. 1. Кінетичні криві зменшення концентрації глутарового ангідриду в реакції з бензолсульфоногідразидом (0,05 моль/л) в діоксані при 30°С в присутності карбонових кислот (0,2 моль/л): 1 — контрольний дослід; 2 — бензолсульфоногідразид глутарової кислоти; 3 — оцтової кислоти; 4 — бензойної кислоти; 5 — трихлороцтової кислоти.

З графіка на рис. 2 видно, що зі збільшенням концентрації продукту (АСГГК), який утворюється в ході процесу ацилювання, лінійно підви-

щуються ефективні константи швидкості другого порядку, що свідчить про автокаталітичний характер реакції [19]. Каталітична активність продукту реакції додатково підтверджується її прискоренням при додаванні останнього в реакційну систему (рис. 1). З рисунка також видно, що каталітичний ефект спостерігається і в присутності оцтової, бензойної та трихлороцтової кислот.

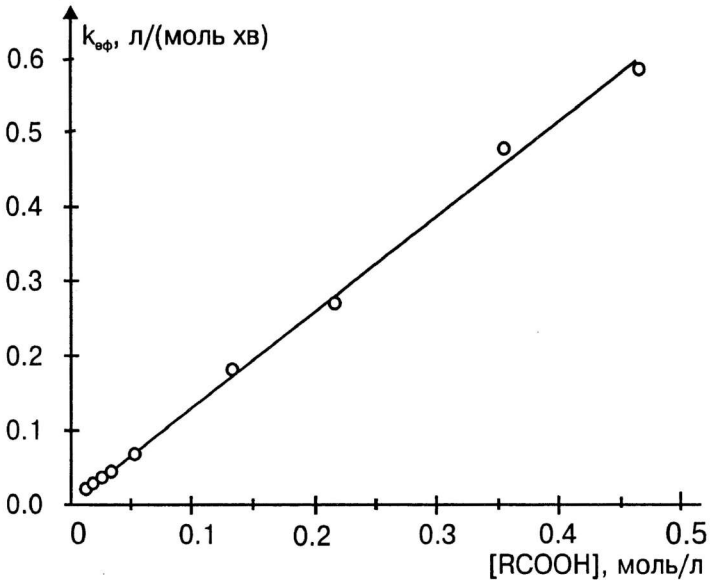


Рис. 2. Залежність ефективних констант швидкості другого порядку [л/(моль•хв)] реакції ацилювання бензолсульфоногідразиду глутаровим ангідридом в діоксані при 60°С від концентрації утвореного бензолсульфоногідразиду глутарової кислоти.

Виходячи з одержаних даних, досліджуємий процес можна описати наступним рівнянням [1]:

$$W = k_o[АСГ][ГА] + k_{N1}[АСГ][ГА][АСГГК] + k_{N2}[АСГ][ГА][RCOOH], \quad (2)$$

де: k_o (л^2/(моль^{2}хв)) — константа швидкості некаталітичної бімолекулярної взаємодії між АСГ та ГА;

k_{N1} та k_{N2} (л^2/(моль^{2}хв) — константи швидкості тримолекулярних реакцій, що каталізуються відповідно молекулою продукту перетворення (АСГГК) та доданої в реакційну суміш карбонової кислоти.

Було з'ясовано, що коли при однаковій концентрації вихідних реагентів 0,05 моль/л в реакційній системі утворювалась концентрація карбонової кислоти 1 моль/л, перебіг реакції відповідає кінетичному рівнянню другого порядку, тобто автокаталітичний ефект з боку АСГГК тут не проявляється. Про це свідчать лінійні залежності обернених концентрацій реагентів від часу, наведені на рис. 3. Пригнічення автокаталізу, певно, пов'язане з тим, що надлишкова карбонова кислота сильно стимулює каталітичний потік (k_{N2}), який стає переважаючим серед інших маршрутів реакції (k_o та k_{N1}) [3]. За таких умов співвідношення (2) спрощується наступним чином:

$$W = k_{N2}[АСГ][ГА][RCOOH] \quad (3)$$

Згідно з цим ефективні константи швидкості другого порядку визначаються рівнянням:

$$k_{еф.} = k_{N2}[RCOOH] \quad (4),$$

яке дійсно відповідає другому порядку реакції, оскільки концентрація каталізатора в процесі перетворення не змінюється.

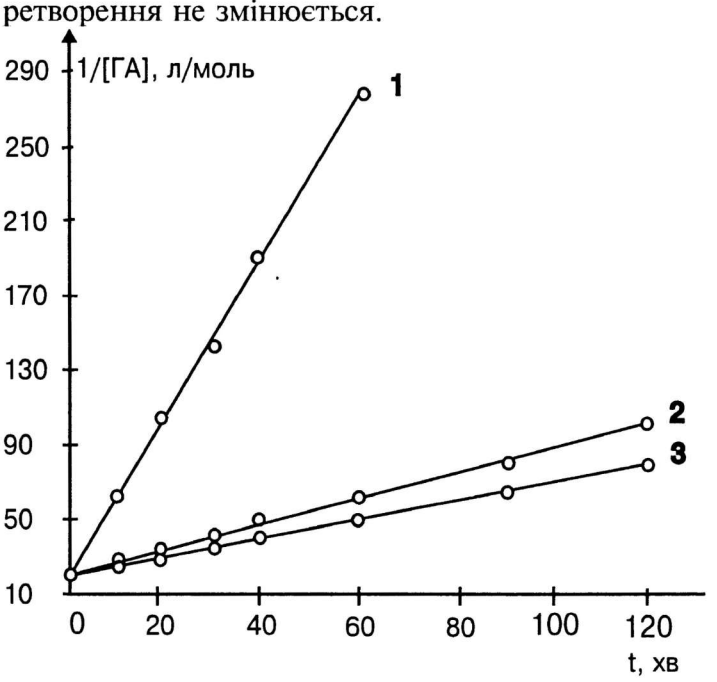


Рис. 3. Анаморфози кінетичних кривих в координатах 1/[ГА]-t в присутності карбонових кислот (1 моль/л): 1 — оцтової кислоти; 2 — бензойної кислоти; 3 — трихлороцтової кислоти.

Розраховані за допомогою рівняння (4) каталітичні константи k_{N2} (табл. 1) показують, що каталітична активність вивчених карбонових кислот підвищується із збільшенням їх кислотних властивостей відповідно до рівняння Бренстеда (5) [8]:

$$\lg k_{N2} = (-0{,}223 \pm 0{,}004)pK_a + 0{,}80 \pm 0{,}02 \quad (r = 0{,}997,\ s = 0{,}04) \quad (5)$$

Таблиця 1

Вплив сили карбонових кислот на константи швидкості k_{N2} [л/(моль · хв) каталітичного ацилювання бензолсульфоногідразиду глутаровим ангідридом в діоксані при 30°С

Кислота	pK_a	k_{N2}
Оцтова	4,76	0,53
Бензолсульфоногідразид глутарової кислоти	4,49	0,65
Бензойна	4,20	0,73
Трихлороцтова	0,70	4,38

В табл. 2 наведені каталітичні константи k_{N2} для оцтової кислоти, одержані при різних температурах та зміні електронної природи замісників в бензольному ядрі АСГ.

Як було виявлено, вплив температури на константи k_{N2} підпорядковується рівнянню Ареніуса

Таблиця 2

Кінетичні та термодинамічні параметри активації реакції ацилювання арилсульфоногідразидів глутаровим ангідридом в діоксані в присутності оцтової кислоти (1 моль/л)

R	k_{N2}, μ^2/(моль^2 хв)		E_a	$\Delta H^{\#}_{303K}$	$\Delta G^{\#}_{303K}$	$-\Delta S^{\#}_{303K}$
	303 K	333 K	кДж/моль			Дж/моль K
4-OCH_3	0,64±0,02	1,55±0,02	24,73	22,22	75,29	175,2
4-CH_3	0,61±0,02	1,50±0,02	25,37	22,85	75,41	173,5
H	0,53±0,02	1,31±0,03	25,48	22,96	75,76	174,3
4-Cl	0,44±0,03	1,12±0,02	26,32	23,80	76,23	173,0
4-Br	0,40±0,02	1,04±0,04	26,62	24,10	76,47	172,8
3-NO_2	0,26±0,01	0,71±0,03	28,92	26,41	77,65	169,1
4-NO_2	0,22±0,01	0,65±0,02	29,54	27,02	77,92	168,0

*Похибка визначення ΔH, ΔG, ΔS відповідно дорівнює ±0,5 кДж/моль; ±2 кДж/моль; ±3 Дж/(моль•К).

(6) [19], що дало змогу розрахувати термодинамічні параметри активації реакції (табл. 2).

$$\lg k_{R=H} = (-1310\pm60)1/T + 4,1\pm0,2; \quad (r = 0,998,\ s = 0,02) \qquad (6)$$

За даними табл. 2 підвищення донорних властивостей замісника в бензольному ядрі АСГ приводить до зниження енергії (E_a) та ентальпії (ΔH) активації реакції і збільшення констант швидкості k_{N2}, що свідчить про зростання реакційної здатності цих сполук під впливом донорних замісників. Кількісна оцінка такого впливу наведена у формі рівняння Гамета (табл. 3, рівняння 7-10). Задовільні кореляції між кінетичними і термодинамічними параметрами активації реакції та σ-константами замісника в молекулі АСГ (табл. 3, рівняння 7-12) свідчать про дотримання для вивчаємої реакції принципу лінійності вільних енергій [19].

Лінійна залежність була також виявлена між логарифмами констант швидкості k_{N2} при різних температурах (табл. 3, рівняння 13), що свідчить про ізокінетичний характер реакції [13]. Величина ізокінетичної температури розрахована на підставі кутового коефіцієнта рівняння 13 і складає 663 K.

З метою оцінки впливу властивостей розчинника ми вивчили кінетику ацилювання бензолсульфоногідразиду в середовищі бензолу з тією ж кількістю каталітичної оцтової кислоти (1 моль/л). Оскільки оцтова кислота утворює в бензолі каталітично неактивні димери, константи k_{N2} були розраховані у відповідності з таким рівнянням:

$$\frac{[CH_3COOH]}{k^2_{еф.}} = \frac{2}{K^* k^2_{N2}} + \frac{1}{k_{N2}}\frac{1}{k_{еф.}} \qquad (14),$$

де: K^* — константа мономер-димерної рівноваги для карбонової кислоти (каталізатора). Справедливість використання цього співвідношення підтверджується лінійними залежностями, наведеними на рис. 4. Згідно з рівнянням (14) обернені величини кутових коефіцієнтів одержаних прямих дорівнюють константам k_{N2}: 10,8±0,3 (40°C), 14,6±0,6 (60°C) л^2/(моль^{2}хв).

За температурною залежністю констант k_{N2} визначені термодинамічні параметри активації

Таблиця 3

Параметри кореляційної залежності кінетичних та термодинамічних характеристик реакції ацилювання арилсульфоногідразидів глутаровим ангідридом в діоксані в присутності оцтової кислоти (1 моль/л)

№ рівняння	Кореляційне рівняння	r	s
7	$\lg k_{N2(303K)} = (-0,44\pm0,02)\sigma - 0,289\pm0,009$	0,995	0,01
8	$\lg k_{N2(333K)} = (-0,37\pm0,02)\sigma - 0,110\pm0,007$	0,996	0,02
9	$E_a = (4,5\pm0,3)\sigma + 25,8\pm0,2$	0,986	0,20
10	$\Delta H_{303K} = (4,5\pm0,3)\sigma + 23,2\pm0,2$	0,986	0,20
11	$\Delta G_{303K} = (2,6\pm0,1)\sigma + 75,84\pm0,05$	0,995	0,30
12	$\Delta S_{303K} = (6,3\pm0,9)\sigma - 173,6\pm0,4$	0,956	1,20
13	$\lg k_{N2(333K)} = (0,834\pm0,008)\lg k_{N2(303K)} + 0,351\pm0,003$	0,999	0,02

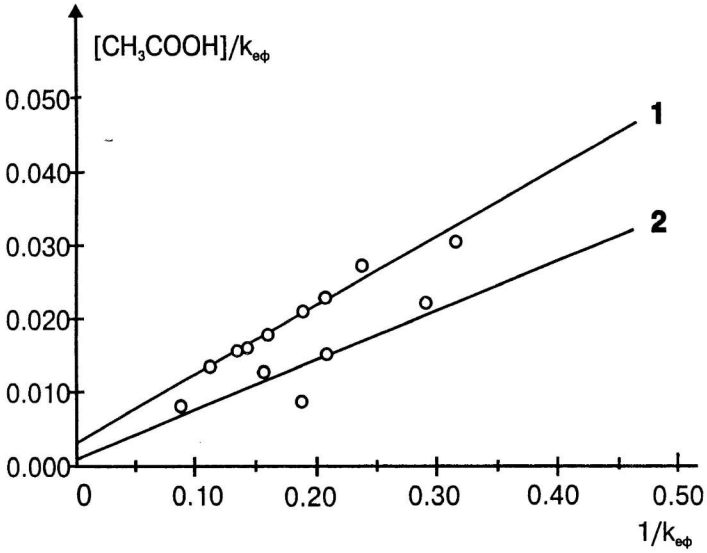


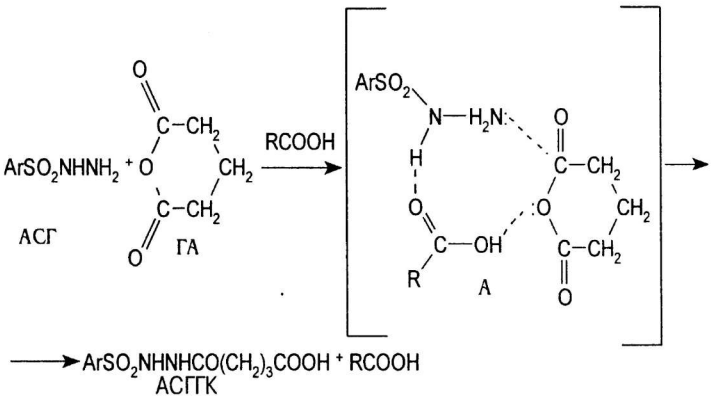
Рис. 4. Залежність величин $[CH_3COOH]/K_{еф}$-$1/K_{еф}$ для реакції глутарового ангідриду з бензолсульфоногідразидом у присутності оцтової кислоти в бензолі при температурах: 1 — 40°C; 2 — 60°C.

каталітичного перетворення (1) в бензолі: E_a = 13,06 кДж/моль; ΔH_{313K} = 10,46 кДж/моль; ΔG_{313K} = 70,51 кДж/моль; ΔS_{313K} = -191,8 Дж/(мольК).

Порівняльний аналіз кінетичних та термодинамічних характеристик реакції в двох розчинниках дав змогу виявити значно більшу каталітичну активність оцтової кислоти в середовищі бензолу в порівнянні з діоксаном (в 14 разів при 40°C). Оскільки за полярністю дані розчинники майже не відрізняються (ε = 2,38 (бензол); ε = 2,21 (діоксан)), причина цього явища, напевно, полягає в різних механізмах сольватації реагентів. Бензол, як відомо, належить до неспецифічно сольватуючих розчинників, в яких з розчиненою речовиною реалізуються лише слабкі кулоновські взаємодії [14]. На відміну від бензолу діоксан специфічно сольватує реагенти за рахунок водневих зв'язків. Очевидно, що утворення більш міцної сольватної оболонки у випадку діоксану в більшій мірі перешкоджає безпосередньому контакту молекул реагентів та каталізатора (RCOOH), внаслідок чого утруднюється формування перехідного комплексу реакції. Варто також відзначити, що в середовищі бензолу перехідний комплекс більш упорядкований, про що свідчать нижчі значення ентропії активації ΔS процесу [8]. Це забезпечує більшу інтенсивність взаємодії каталізатора з реагентами, що, безумовно, сприяє більш швидкому перебігу реакції в бензолі.

З'ясоване збільшення каталітичної активності карбонових кислот з ростом сили кислоти, а також виявлений вплив середовища на перебіг вивчаємої реакції співпадають з уявленням про біфункціональний каталіз [9], який спостерігається при взаємодії ангідридів з іншими азотутримуючими нуклеофілами [4, 7].

На основі цього пропонується один з найбільш імовірних механізмів процесу ацилювання АСГ глутаровим ангідридом:



Реакція проходить через перехідний циклічний комплекс (А), який, з одного боку, утворюється за рахунок сполучення атому вуглецю карбонільної групи з атомом азоту гідразидної групи, а з іншого — завдяки приєднанню карбонової кислоти, яка своїми електронодонорними (=O) та електроноакцепторними (-OH) центрами сприяє одночасному відриву протона та кислотного залишка у вигляді аніону.

Результати кінетичних досліджень дають змогу науково обгрунтовано запропонувати використання карбонових кислот для прискорення процесу перетворення арилсульфоногідразидів з циклічними ангідридами. При виборі оптимальних умов ацилювання необхідно уникати специфічно сольватуючих розчинників, а віддавати перевагу неполярним апротонним.

Експериментальна частина

АСГ були підготовлені для кінетичних вимірювань, як це зроблено в роботі [10]. ГА звільняли від залишків глутарової кислоти багаторазовою екстракцією абсолютним ефіром. Діоксан та бензол підготовлені за методом, описаним в роботі [12]. Оцтову кислоту зневоднювали кип'ятінням з 10% домішкою оцтового ангідриду, від залишку якого позбавлялися шляхом додавання бензиламіну. Швидкість реакції контролювалась за кількістю глутарового ангідриду, що вже прореагував. Для її становлення була розроблена методика, яка базується на методі конкурентних реакцій [19].

Було з'ясовано, що на відміну від АСГ взаємодія глутарового ангідриду з бензиламіном відбувається кількісно і набагато швидше.

Вихідні розчини відповідних гідразидів та глутарового ангідриду однакової концентрації термостатували протягом необхідного для досягнення температури досліду часу, після чого розчин гідразиду приливали до розчину ангідриду, витримували в термостаті і через визначений час відбирали пробу для одного аналітичного визначення. Реакцію переривали внесенням взятої проби в діоксановий розчин бензиламіну. Надлишок бензиламіну, що залишився після повного перетворення глутарового ангідриду, визначали ацидиметричним титруванням 0,05 М розчином хлорної кислоти в діоксані з метиловим черво-

ним. Запропонований метод був багаторазово випробуваний на холостих дослідах. Очищений бензиламін, що визначався за цією методикою, містив 99,5% основної речовини.

Концентрація глутарового ангідриду розраховувалась за формулою:

$$[CH_2(CH_2CO)_2] = \frac{[C_6H_5CH_2NH_2]V_1 - [HClO_4]V_2}{V_3},$$

де: V_1 — об'єм розчину бензиламіну;

V_2 — об'єм розчину хлорної кислоти, витрачений на титрування реакційної суміші в об'ємі V_3.

Обробку результатів експерименту та їх статистичну оцінку здійснювали відповідно до роботи [6].

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика ацилювання арилсульфоногідразидів глутаровим ангідридом в умовах каталітичного стимулювання карбоновими кислотами в середовищі діоксану та бензолу. Показано, що без згаданих каталізаторів в діоксані перетворення відбувається дуже повільно.

2. В середовищі бензолу, порівнюючи з діоксаном, каталітична активність оцтової кислоти зростає більше ніж в 10 разів, що, імовірно, пов'язано з різними механізмами сольватації реагентів вказаними розчинниками. Крім цього, каталітична активність карбонових кислот збільшується з ростом сили кислоти, що кількісно наведено за допомогою рівняння Бренстеда.

3. Вплив температури на константи швидкості каталітичної реакції підпорядковується рівнянню Ареніуса, а вплив електронної природи замісника в бензольному ядрі арилсульфоногідразидів — рівнянню Гамета. Реакція має ізокінетичний характер.

4. Запропонований біфункціональний механізм каталізу з боку карбонових кислот на перебіг вивчаємої реакції та вибрані оптимальні умови синтезу арилсульфоногідразидів глутарової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Безденежных А.А. Инженерные методы составления уравнений скоростей реакций и расчета химических констант. — Л.: Химия, 1979. — 256 с.*
2. *Бризицька А.М., Гриценко І.С., Сало І.Д.// Фармац. журн. — 1982. — №5. — С. 65-66.*
3. *Греков А.П., Скрипченко В.К.// ЖОрХ. — 1967. — Т. 3. — Вып. 7. — С. 1287-1293.*
4. *Греков А.П., Скрипченко В.К.// ЖОрХ. — 1968. — Т. 4. — Вып. 2. — С. 243-247.*
5. *Дроговоз С.М., Черных В.П.// Фармакол. и токсикол. — 1976. — Т. 39. — №6. — С. 706-709.*
6. *Лейдлер К. Кинетика органических реакций. — М.: Мир., 1966. — С. 53.*
7. *Литвиненко Л.М., Александрова Д.М.// Укр. хим. журн. — 1961. — Т. 27. — Вып. 2. — С. 212-226.*
8. *Литвиненко Л.М., Олейник Н.М. Органические катализаторы и гомогенный катализ. — К.: Наук. думка, 1981. — 260 с.*
9. *Литвиненко Л.М., Олейник Н.М.// Успехи химии. — 1978. — Т. 47. — Вып. 5. — С. 777-803.*
10. *Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С. и др.// ЖОрХ. — 1986. — Т. 22. — Вып. 10. — С. 2155-2160.*
11. *Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С. и др.// Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20. — №9. — С. 1095-1099.*
12. *Органикум: Практикум по органической химии/ Г.Беккер, В.Бергер, Г.Домшке и др./ Пер. с нем. В.М.Пятова, С.В.Пономарева. — М.: Мир, 1979. — Т. 1. — С. 405-407.*
13. *Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — С. 45.*
14. *Фиалков Ю.Я., Житомирский А.Н., Тарасенко Ю.А. Физическая химия неводных растворов. — Л.: Химия, 1973. — 376 с.*
15. *Черних В.П., Гриценко І.С., Ставнічук С.В. та ін.// Фармац. журн. — 1987. — №4. — С. 42-45.*
16. *Черных В.П., Макурина В.И., Джан-Темирова Т.С. и др.// Фармакол. и токсикол. — 1979. — Т. 42. — №3. — С. 285-287.*
17. *Черных В.П., Макурина В.И., Петюнин П.А.// Укр. хим. журн. — 1974. — Т. 40. — Вып. 4. — С. 414-416.*
18. *Шемчук Л.А., Черных В.П., Гриценко И.С.// ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 588-590.*
19. *Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. — М.: Высш. шк., 1974. — 400 с.*

УДК 541.124:542.951

КИНЕТИКА КАТАЛИТИЧЕСКОГО АЦИЛИРОВАНИЯ АРИЛСУЛЬФОНОГИДРАЗИДОВ ГЛУТАРОВЫМ АНГИДРИДОМ В СРЕДЕ ДИОКСАНА И БЕНЗОЛА В ПРИСУТСТВИИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В.П.Черных, О.А.Буряк, В.Д.Горячий, Х.М.Канаан, И.Л.Иванова, В.И.Макурина, Л.А.Шемчук

Изучена кинетика каталитического ацилирования арилсульфоногидразидов глутаровым ангидридом в присутствии карбоновых кислот в диоксане и бензоле. Показано, что каталитическая активность карбоновых кислот увеличивается с ростом силы кислоты значительно выше в среде бензола, чем диоксана. Согласно принципу линейности свободных энергий проведена корреляция кинетических и термодинамических характеристик реакции с σ-константами заместителя в бензольном кольце арилсульфоногидразидов. Предложен бифункциональный механизм катализа и избраны оптимальные условия синтеза арилсульфоногидразидов глутаровой кислоты.

UDC 541.124:542.951

KINETIC OF THE CATALYTIC ACIDYLATION OF ARYLSULPHONOHYDRAZIDES WITH GLUTARIC ANHYDRIDE IN DIOXAN AND BENZOL WITH CARBON ACIDS

V.P.Chernykh, O.A.Buryak, V.D.Goryachy, Kh.M.Kanaan, I.L.Ivanova, V.I.Makurina, L.A.Shemchuk

Kinetic of the catalytic acidylation of arylsulphonohydrazides with glutaric anhydride in dioxan and benzol with carbon acids is studied. It's shown that the catalytic activity of the carbon acids is rising with the growth of the acid strength and it's higher in benzol than in dioxan. According to the principle of free energies lain the correlation of kinetic and thermodynamic charactetistics of the reaction with σ-constants of substitutes in benzol nucleus of arylsulphonohydrazides is made. Bifunctional mechanism of catalysis is offered and optimum conditions for synthesis of arylsulphonohydrazides of glutaric acid are chosen.