

Литвиненко Т.А., Сарымсаков Ш., Камбарова Г.Б., Королева Р.П.

**СИНТЕЗ N-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕЛЛИТОВОЙ КИСЛОТЫ.
СООБЩЕНИЕ I. АНИЛИДЫ**

Litvinenko T.A., Sarymsakov Sh., Kambarova G.B., Koroleva R.P.

**SYNTHESIS OF N-CONTAINING DERIVATIVES OF MELLITIC ACID.
COMMUNICATION I. ANILIDY**

УДК: 547. 5846 (04)

В статье приводятся результаты изучения кинетики реакции ацилирования ароматических аминов гексахлорангидридоммеллитовой кислоты, а также синтез и свойства анилидовмеллитовой кислоты.

The article presents the results of the study of the kinetics of the reaction of the acylation of aromatic amines geksahlorangidridommellitic acids, as well as the synthesis and properties of anilidovmellitic acid.

Производные аминов, наряду с фосфор- и хлорсодержащими соединениями, являются источником для получения биологически активных соединений. Поэтому представляло интерес получение новых N-содержащих препаратов на основе многоосновных ароматических кислот с предполагаемой физиологической активностью.

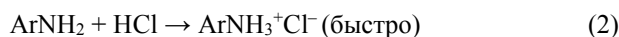
В основе синтеза большинства таких соединений лежит реакция ацилирования аминов ангидридами, хлорангидридами и эфирами карбоновых кислот [1]. Согласно литературным данным [2-7] наиболее полно и всесторонне эта реакция изучена при использовании в качестве ацилирующих агентов производных моно- и дикарбоновых кислот. Ацилирование аминов многоосновными ацилирующими агентами ранее не проводилось и не изучалось.

Целью данной работы было изучение кинетики реакции ацилирования анилина и ряда его замещенных производных, где в качестве ацилирующего

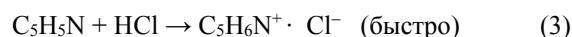
агента впервые был использован гексахлорангидрид-меллитовой кислоты (ГХАМК).

В выборе ацилируемого амина мы основывались на том факте, что в состав многих лекарственных средств входит азот, а наличие о- или п-замещения в ароматических аминах замедляет детоксикацию группы NH₂.

Ацилирование ароматических аминов хлорангидридами карбоновых кислот в бензольном растворе без применения катализаторов протекает по схеме:

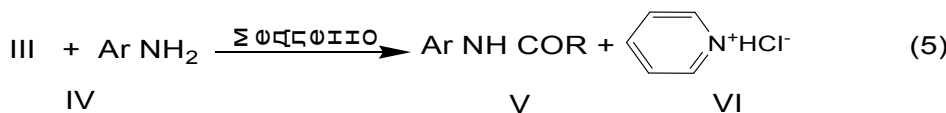
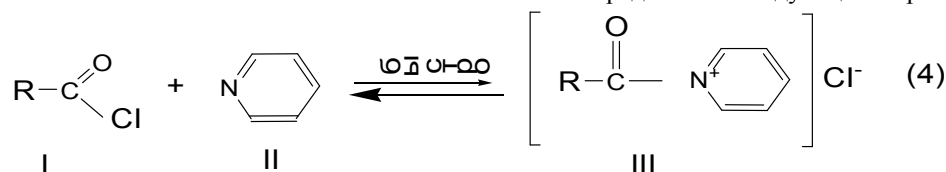


В смеси бензола с пиридином реакция (2) конкурирует со следующей реакцией:



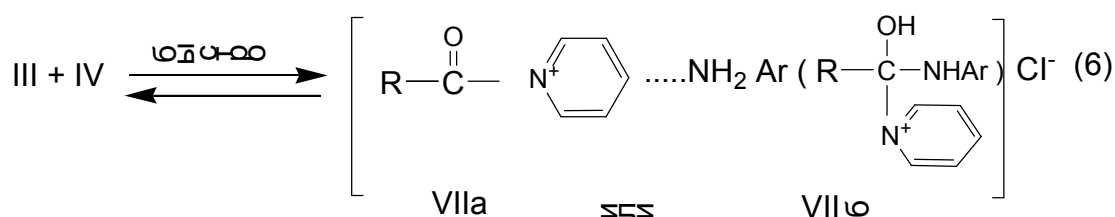
В бензольном растворе основные свойства у пиридина повышаются. Однако, установлено, что при ацилировании мало основного амина реакция (3) доминирует над реакцией (2) практически при любых концентрациях пиридина. Когда же ацилируется более основной ароматический амин, то для подавления реакции (2) концентрация пиридина должна быть не ниже концентрации ацилируемого амина [8].

Механизм каталитического влияния пиридина можно представить следующим образом:



Катион в продукте III, благодаря сильной электроотрицательности четырехвалентного атома азота, связанного с карбонильной группой, является особенно активным ацилирующим средством.

Вероятнее всего стадия (5) в этой схеме сложна, а ее скорость лимитирует медленный распад продукта присоединения IV к III [9]:

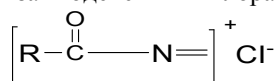




Эффективность катализатора зависит как от свойств ацилирующего агента, так и ацилируемого субстрата. Каталитическая активность пиридина возрастает с уменьшением основности бензоилируемого ароматического амина. К тому же, как более основный, он способен вытеснить легко отщепляющиеся и существенно менее основные, чем он сам, анионы Cl⁻ и Br⁻, т.е. он катализирует процессы, идущие с хлор- или бромангидридами.

На скорость реакции ацилирования существенное влияние оказывает реакционная среда. Это влияние в основном связано с взаимодействием молекул амина с молекулами растворителя [3-10].

При изучении кинетики реакции ацилирования, где в качестве ароматических аминов были использованы анилин, *n*-броманилин и *p*-метоксианилин, установлено, что данная реакция протекает только в присутствии катализатора, причем в качестве последнего были испытаны пиридин и триэтиламин. Однако в результате эксперимента было обнаружено, что триэтиламин данную реакцию не катализирует, в отличие от пиридина, что согласуется с имеющимися литературными данными [10,11]. Это можно объяснить тем, что пиридин, как имеющий наиболее пространственно доступный для взаимодействия с электрофильным агентом атом азота, несмотря на свою малую основность, является сравнительно сильным катализатором. Триэтиламин, хотя и является более основным, чем пиридин, практически не обладает каталитической активностью в реакциях ацилирования, что связано с пространственным экранированием нуклеофильного атома азота в триэтиламине углеводородными радикалами на стадии образования продукта, т.е. стерические препятствия делают практически невозможным образование промежуточного продукта при взаимодействии хлорангидрида с триэтиламином



В наших реакциях концентрации хлорангидрида и ацилируемого амина были эквимолярными, а концентрация пиридина равна 6 молям на 1 моль ГХАМК, так как при высоких концентрациях пиридина выделяющийся хлористый водород полностью связывается последним и потому использование двойного количества анилина и его производных в реакции ацилирования не обязательно.

В виду того, что реакция получения N-производных МК проходит при комнатной температуре и при этом протекает очень быстро определение константы скорости реакции ацилирования анилина и его производных ГХАМК в присутствии пиридина проводилось при температуре 0-5°C с использованием малых концентраций реагентов. Контроль над ходом реакции осуществляли в соответствии с

работой [12] и состоял он в периодическом определении количества образующегося амида.

В результате исследований было установлено, что суммарный порядок реакции, определенный при эквимолярном соотношении исходных реагентов по методу Вант-Гоффа, равен 2. Константа скорости реакции ацилирования вычислялась по уравнению второго порядка:

$$k = 1/\tau \cdot (a - c) / a \cdot c,$$

где *a* – начальная концентрация хлорангидрида, моль/л;

c – концентрация хлорангидрида в момент времени τ , моль/л;

τ – время, сек.

В табл.1 и на рис. 1-3 приведены кинетические данные реакции ацилирования анилина и его *p*-замещенных производных.

Таблица 1.

Кинетические данные реакции ацилирования ГХАМК анилина и его *p*-замещенных производных

Время τ , сек	Начальная концентрация ГХАМК <i>a</i> , моль/л	Константа скорости реакции <i>k</i> , л/моль·сек	Выход продуктов реакции, %
Анилин			
60	0,011	3,88	72,50
300	0,011	1,12	78,86
600	0,011	0,81	84,42
1800	0,011	0,78	94,12
3600	0,011	0,79	96,96
<i>p</i> -метоксианилин			
60	0,011	10,46	87,52
300	0,011	3,53	92,05
600	0,011	3,09	95,40
1800	0,011	3,08	97,05
3600	0,011	2,89	99,11
<i>p</i> -броманилин			
60	0,010	1,60	49,89
300	0,010	0,67	68,19
600	0,010	0,46	74,78
1800	0,010	0,39	87,72
3600	0,010	0,38	93,41

Прямолинейный характер кривых зависимости убыли обратной величины концентрации ГХАМК от времени (рис.1) служит подтверждением тому, что реакция ацилирования ароматических аминов хлорангидридоммеллитовой кислоты подчиняется уравнению 2-го порядка.

Исходя из полученных результатов можно сказать, что основное количество продукта реакции ацилирования образуется в первые 10 мин процесса. Дальнейшее увеличение времени реакции не оказывает существенного влияния на выход амида (рис.2).

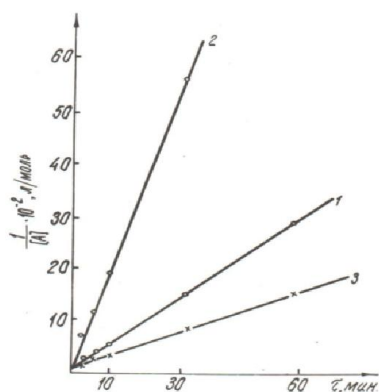


Рис. 1. Зависимость обратной величины убыли концентрации гексахлорангидрида МК от времени при взаимодействии с:
1 - анилином, 2 - *p*-метоксианилином, 3 - *p*-броманилином

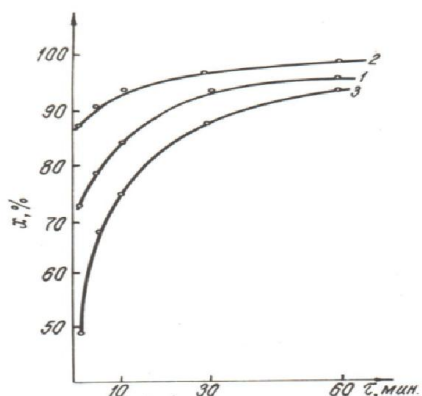


Рис.2. Зависимость выхода продуктов реакции от продолжительности процесса: 1 – анилином, 2- *p* – метоксианилином, 3-*p* – броманилином

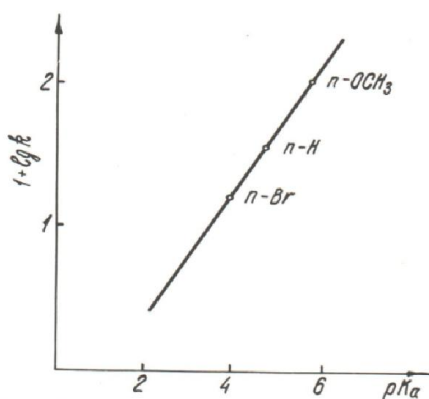


Рис.3. Зависимость скорости реакции ацилирования от основности амина.

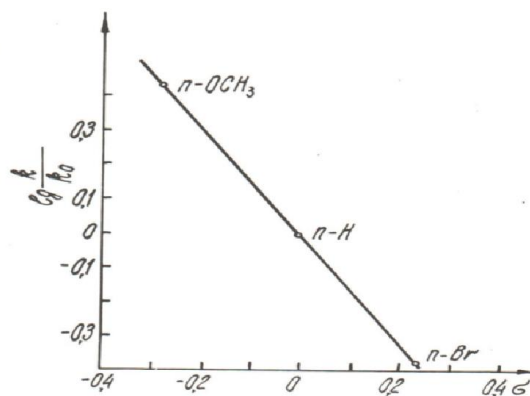


Рис.4. Зависимость скорости реакции ацилирования *n* - замещенных производных анилина от величины δ - константы заместителей по Гаммету.

В процессе проведения реакции ацилирования установлено, что скорость реакции находится в прямой зависимости от основности ацилируемого амина. Причем, чем выше основность амина, тем быстрее идет реакция (рис.3).

В табл.2 приведены результаты зависимости скорости реакции ацилирования от основности амина и δ -констант заместителей.

Влияние заместителей в ароматических аминах на скорость реакции ацилирования рассматривалась в ряде работ [13,14] и количественно оценивалась по уравнению Гаммета [15] : $\lg k_{kt}/k_0 = \rho\delta$,

где k_{kt} и k_0 – константы скорости замещенного и не замещенного анилина;

ρ – постоянная, являющаяся мерой чувствительности исследуемой реакции по отношению к электронному влиянию заместителей, вводимых в ароматическое ядро одного из реагентов;

δ – постоянная, количественно характеризующая электронное влияние того или иного заместителя на ароматическую систему.

Таблица 2.

Основность амина и значение δ -констант заместителей

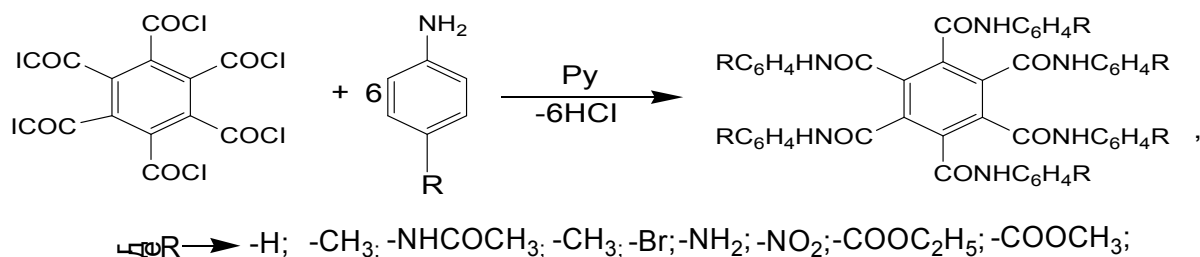
Ацилируемый амин	pK_a амина	δ -константа <i>n</i> - заместителей	k , л/моль·сек
<i>p</i> -Броманилин	3,91	+ 0,23	1,60
Анилин	4,58	0	3,88
<i>m</i> -Метоксианилин	5,75	- 0,268	10,46

Было установлено, что электронодонорные заместители в монозамещенном ядре амина увеличивают скорость реакции, а электроноакцепторные заместители ее уменьшают. Так, введение группы *p*-OCH₃ в анилин повышает, а введение группы *p*-Br понижает реакционную способность группы NH₂.

Из уравнения Гаммета экспериментально находится константа чувствительности реакционной серии ρ . Как видно из рис.4 константа чувствительности ρ – отрицательна ($\rho_{cp} = -1,64$), что указывает на нуклеофильный механизм реакции ацилирования.

На основе изучения кинетики реакции ацилирования нами были разработаны оптимальные условия и получена серия N-замещенных производных меллитовой кислоты, в том числе и анилидов.

Анилиды меллитовой кислоты получены в результате реакции ацилирования анилина и различных его p-замещенных производных гексахлорангидридом МК:



Индивидуальность полученных соединений была подтверждена данными элементного анализа, ИКС и тонкослойной хроматографией. Характеристика анализов приведена в табл.3.

Таким образом, используя реакцию ацилирования, были получены N – содержащие производные МК – анилиды, которые, вероятно, должны обладать физиологической активностью, благодаря наличию в составе соединений, как азотсодержащих групп, так и карбонильных, которые усиливают физиологический эффект. К тому же сама МК относится к малотоксичным соединениям ($\text{LD}_{50}=1025$ мг/кг) и проявляет антимикробную активность [16,17].

Таблица 3.

Анилиды меллитовой кислоты

Синтезированное соединение	Брутто-формула	М.м.	Т _{пл.} , °С	ИК-спектры, см ⁻¹			R _f	Внешний вид
				NH	C=O	C=C		
Гексаанилид МК	C ₄₈ H ₃₆ N ₆ O ₆	792	200	3250	1685	1575	0,29	Аморфный желтый
Гекса (p-метоксианилид) МК	C ₅₄ H ₄₈ N ₆ O ₁₂	972	175	3210	1680	1580	0,37	Аморфный красно-кирпичный
Гекса (p-ацетиламидо-анилид) МК	C ₆₀ H ₅₄ N ₁₂ O ₁₂	1134	200	3240	1680	1575	0,28	Аморфный вишневый
Гекса (p-метиланилид) МК	C ₅₄ H ₄₈ N ₆ O ₆	876	200	3250	1690	1570	0,36	Аморфный красный
Гекса (4-броманилид) МК	C ₄₈ H ₃₀ N ₆ O ₆ Br ₆	1266	200	3300	1700	1580	0,26	Аморфный оранжево-красный
Гекса (p-аминоанилид) МК	C ₄₈ H ₄₂ N ₁₂ O ₆	882	200	3170	1670	1580	0,38	Аморфный красно-кирпичный
Гекса (p-нитроанилид) МК	C ₄₈ H ₃₀ N ₁₂ O ₁₈	1062	190	3200	1695	1575	0,27	Аморфный малиновый
Гекса (p-карбэтокси-анилид) МК	C ₆₆ H ₆₀ N ₆ O ₁₈	1224	180	3320	1660	1575	0,29	Аморфный малиново-розовый
Гекса (p-карбметокси-анилид) МК	C ₆₀ H ₄₈ N ₆ O ₁₈	1140	200	3200	1670	1580	0,33	Аморфный красный

Литература:

1. А.С. 1182028 СССР. 1985.
2. Литвиненко Л.М., Кириченко А.И.//укр. Хим.жур. 1965. Т. XXXI. Вып. 1. С. 67-75.
3. Воробьев Н.К., Курицын Л.В., Варенкова О.К.//Изв. ВУЗ. Хим. и хим. технология. 1966. Ч.1. С. 53-57.
4. Садовников А.И., Курицын Л.В., Ромадановская М.П. и др.//Изв.ВУЗ. Хим. и хим. тех. 1988. №3. С. 26-31.
5. Воробьев Н.К., Чижова Е.А., Смирнова Л.И.//Изв. ВУЗ. Хим. и хим. тех. 1972. Т. XV. Вып.12. С.1800-1803.
6. Садовников А.И., Курицын Л.В.//Изв.ВУЗ.Хим. и хим. тех. 1981. Т. XXIV. (3). С. 316-320.
7. Бабко Л.А., Курицын Л.В.//Изв.ВУЗ. Хим. и хим. тех. 1985. Т. XXVIII. Вып.10 С.21-23.
8. Литвиненко Л.М., Рудаков Е.С., Кириченко А.И.//Кинетика и катализ. 1962. Т. III. Вып.5. С. 651-660.
9. Литвиненко Л.М., Олейник Н.М.//ЖОХ. 1963. 33. С. 2287.
10. Воробьев Н.К., Курицын Л.В.//Изв.ВУЗ. Хим. и хим. тех. 1963. №4. С.591-593.
11. Литвиненко Л.М., Кириченко А.И.//ДАН СССР. 1967. Т. 176. №1. С. 97-100.
12. Литвиненко Л.М., Греков А.П.//Укр. Хим. журн. 1955. Т. 21. №1. С. 66.
13. Курицын Л.В., Курицына В.М.//Изв.ВУЗ. Хим. И хим. тех. 1973. Т. XVI. Вып. 4. С. 857-861.

Рецензент: к.х.н., доцент Сартова К. А.