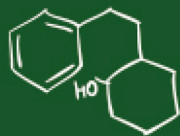
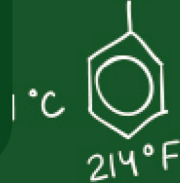


Phenanthrene



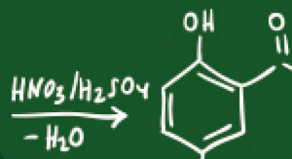
Л. Б. КОЧЕТОВА, Т. П. КУСТОВА

Л. В. КУРИЦЫН



C₁₄H₁₀ 374 K

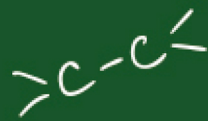
178.23 g mol⁻¹



1,6 mg/L

128,17 g mol⁻¹

1,18 g/cm³



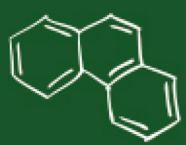
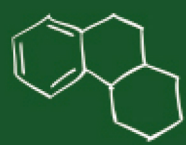
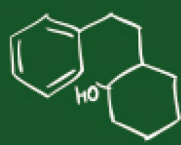
1,14 g/cm³

bicyclo[4.4.0]

АМИДЫ И СУЛЬФОАМИДЫ: КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА И МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ

acetylsalicylic acid

Phenanthrene



101 °C



214 °F

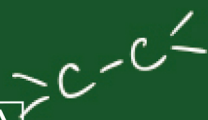
C₁₄H₁₀ 374 K

178.23 g mol⁻¹

1,6 mg/L

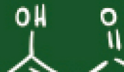
128,17 g mol⁻¹

1,18 g/cm³



DirectMEDIA

1,3,5,7,9-pentene



**Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова,
Л. В. Курицын**

**АМИДЫ И СУЛЬФОАМИДЫ:
КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
СИНТЕЗА И МЕХАНИЗМЫ
РЕАКЦИЙ**

Монография



Москва
Берлин
2020

УДК 543.632.554
ББК 24.234.73+24.234.83
К64

Кочетова, Л. Б.

К64 Амиды и сульфонамиды: кинетические закономерности синтеза и механизмы реакций : монография / Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова, Л. В. Курицын. – Москва ; Берлин : Директ-Медиа, 2020. – 281 с.

ISBN 978-5-4499-1515-3

Научная школа проф. Л.В. Курицына в ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» на протяжении нескольких десятилетий проводит комплексные исследования реакционной способности аминосоединений в *N*-ацилировании производными карбоновых и сульфоновых кислот. В настоящей монографии обобщены результаты работы авторского коллектива по изучению кинетических закономерностей и механизмов реакций образования амидов и сульфонамидов на основе аминосоединений разных классов: алифатических, ароматических и смешанных аминов, α -аминокислот и дипептидов.

Книга будет полезна студентам и аспирантам высших учебных заведений, обучающимся по образовательным программам по УГСН 04.00.00 Химия, научным и инженерно-техническим работникам, специализирующимся в области синтеза амидов и сульфонамидов.

Текст приводится в авторской редакции.

УДК 543.632.554
ББК 24.234.73+24.234.83

ISBN 978-5-4499-1515-3

© Кочетова Л. Б., Кустова Т. П., Курицын Л. В., текст, 2020
© Издательство «Директ-Медиа», оформление, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Реакции ацилирования аминосоединений с участием производных карбоновых и сульфоновых кислот представляют собой важнейшие практически значимые процессы, лежащие в основе получения множества ценных продуктов органической, фармацевтической и полимерной химии. Для выбора оптимальных условий синтеза амидов кислот необходимо знание закономерностей протекания указанных реакций. В связи с этим исключительную важность приобретает использование системного подхода, включающего, наряду с проведением кинетических исследований, квантово-химическое моделирование молекул реагентов, механизмов и переходных состояний реакций, что позволяет глубже понять закономерности взаимодействия на молекулярном уровне.

При объяснении кинетики и механизмов реакций в последние десятилетия широко используется метод индексов реакционной способности, предполагающий существование определенной связи между изменениями в электронной структуре реагирующих молекул и скоростью реакции. В настоящее время подход, предполагающий поиск зависимостей между структурой веществ и их свойствами принято называть *Quantitative Structure – Property Relationship (QSPR)* – «количественная связь структура – свойство». В рамках указанного подхода индексы реакционной способности, количественно характеризующие структуру и свойства веществ, называют **дескрипторами** (от англ. *description* – описание). Дескрипторы разных уровней могут быть найдены как расчетными, так и экспериментальными методами [1].

В данной работе для описания реакционной способности участников ацилирования использованы *дескрипторы электронной структуры*, в частности, заряды на атомах, энергии ВЗМО и НСМО, получаемые путем квантово-химических расчетов, а также *дескрипторы межмолекулярных взаимодействий*, к числу которых относятся установленные экспериментально значения энергии активации, изменения энтальпии и энтропии активации реакций, константы кислотной диссоциации, постоянные заместителей Гаммета.

Настоящее издание состоит из четырех глав. В первой гла-

ве обобщены данные по реакционной способности ароматических и смешанных аминов при образовании амидов карбоновых и сульфоновых кислот в разных средах, показана необходимость строгого контроля кислотно-основных взаимодействий аминов с компонентами среды при анализе кинетических данных и идентификации механизмов реакций. Отдельно рассмотрены особенности взаимодействия аренаминов с сульфонилхлоридами и дисульфонилхлоридами нафталинового ряда, а также реакционная способность арендиаминов и ароматических дисульфонилхлоридов в реакциях ацильного переноса. Результаты кинетического исследования обсуждены с привлечением подхода «структура-свойство» и данных моделирования механизмов реакций ароматических и жирноароматических аминов с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот.

Во второй главе приведены результаты исследования кинетики взаимодействия алкиламинов и аммиака, являющегося родоначальником класса аминов, со сложными эфирами и сульфонилхлоридами в бинарных растворителях вода-2-пропанол и вода-1,4-диоксан. Проведен анализ результатов квантово-химического моделирования механизмов ацилирования аммиака и алкиламинов в газовой фазе и с учетом эффектов среды.

В третьей главе представлены и обсуждены с привлечением данных квантово-химического моделирования результаты кинетического исследования реакций α -аминокислот и дипептидов с карбонильными ацилирующими агентами, в том числе дикарбоновых α -аминокислот и диаминокислот с 4-нитрофенил-ацетатом и пикрилбензоатом в водном 1,4-диоксане. Показана роль кислотности среды, как исключительно важного фактора реакционной способности олигопептидов и α -аминокислот в ацилировании. Приведены результаты квантово-химического моделирования механизмов реакций глицина и глицилглицина с бензоилхлоридом и фенилбензоатом.

В четвертой главе представлены результаты экспериментального исследования реакционной способности ряда α -аминокислот и дипептидов по отношению к аренсульфонилхлоридам в водных растворах 2-пропанола и 1,4-диоксана; обобщены результаты моделирования механизмов реакций аренсульфонилхлоридов с α -аминокислотами и их сольватами.

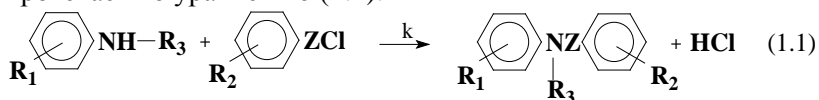
Глава 1

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ И ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В АЦИЛИРОВАНИИ

1.1. Реакционная способность ароматических аминов в ацилировании

Ацилирование аминов производными карбоновых и сульфоновых кислот является основным способом получения соединений с амидной связью. Исследованиям кинетики взаимодействия аренаминов с ацилирующими агентами разной природы в растворах посвящено большое количество работ, например, [2-37]. Интерес к этим реакциям продиктован широким применением амидов кислот в промышленном синтезе полимеров, красителей, полупродуктов, биологически активных веществ [38-41].

Взаимодействие ароматических и жирноароматических аминов с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот протекает по уравнению (1.1):



Здесь R_1 и R_2 – электронодонорные и электроноакцепторные заместители в ароматических кольцах анилина и ацилирующего агента, R_3 – H или алкильный заместитель в аминогруппе; Z – функциональные группы CO или SO_2 , k – константа скорости реакции.

Уравнение скорости реакции (1.1) имеет вид:

$$-\frac{dc_{\text{ам}}}{d\tau} = k \cdot c \cdot c_{\text{ац}}, \quad (1.2)$$

где c и $c_{\text{ац}}$ – текущие концентрации амина и ацилирующего агента; τ – время.

Кинетические данные по константам скорости ацилирования в зависимости от строения реагентов и свойств среды часто используются для прогнозирования механизмов реакций [7-19, 42-74]. Критериями реализации того или иного механизма, как будет показано в разд. 1.7, служат величины параметров ρ в уравнении Гаммета (1.3) и β в уравнении Бренстеда (1.4), а также характер их изменения для данной реакционной серии.

$$\lg k = \lg k_0 + \rho\sigma \quad (1.3)$$

$$\lg k = a + \beta \cdot pK_a \quad (1.4)$$

Здесь k_0 и a – постоянные для данной реакционной серии величины, ρ – чувствительность реакции к строению: амина (ρ_{R1}), ацилирующего агента (ρ_{R2}) или уходящей группы (ρ_X); σ – постоянная Гаммета; β – чувствительность к основности: нуклеофила (β_{R1}) или уходящей группы в ацилирующем агенте (β_X); K_a – константа кислотной диссоциации протонированной формы нуклеофила или уходящей группы.

Впервые кинетические закономерности реакции анилина с хлористым бензоилом были изучены в работах Ц.Н. Гиншельвуда [4-6]. Влияние строения реагентов и среды на кинетику реакций анилина с бензоилхлоридом и с сульфонилахлоридами было детально исследовано в работах, выполненных под руководством Л.М. Литвиненко [7-19, 42-48] и Л.В. Курицына [2, 3, 20-37]. В работах [7-19, 42-48] подробно исследованы проблемы нуклеофильного и бифункционального катализа в реакциях ацилирования аминов. В данной главе эти вопросы не рассматриваются и анализируются лишь работы, посвященные изучению влияния условий проведения эксперимента на скорость и механизмы некаталитического ацилирования аминов.

Некоторые данные по влиянию заместителей в реагентах на скорость реакции анилина с бензоилхлоридом приведены в табл. 1.1, 1.2.

Таблица 1.1.

Влияние заместителей на константы скорости реакции анилина с бензоилхлоридом в бензоле; 298 К

Заместитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Литература	Заместитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Литература
$R_1C_6H_4NH_2 + C_6H_5COCl$					
Н	6,88	[4]	3-Cl	0,430	[5]
4-NO ₂	0,0042	[4]	2-CH ₃	2,81	[3]
3-NO ₂	0,044	[5]	3-CH ₃	13,8	[5]
3-Br	0,396	[5]	4-CH ₃	31,6	[5]
2-Cl	0,047	[3]	2-CH ₃ O	9,07	[5]
$C_6H_5NH_2 + R_2C_6H_4COCl$					
4-OCH ₃	1,76	[3]	4-NO ₂	58,1	[3]
4-CH ₃	3,91	[3]	3-NO ₂	43,0	[3]

Таблица 1.2.

Значения постоянных чувствительности к влиянию заместителей в реагентах для реакции анилина с бензоилхлоридом в бензоле; 298К [3]

Реакция	ρ_{R1}	Реакция	ρ_{R2}
$R_1C_6H_4NH_2 + 3-ClC_6H_4COCl$	3,37	$R_2C_6H_4COCl + 3-ClC_6H_4NH_2$	0,89
$R_1C_6H_4NH_2 + C_6H_4COCl$	2,67	$R_2C_6H_4COCl + 3-NO_2C_6H_4NH_2$	0,54

Данные работ [2-11, 20, 21] свидетельствуют о том, что влияние заместителей, как в амине, так и в бензоилхлориде, на скорость ацилирования характеризуется уравнением Гаммета. Введение электронодонорных заместителей в анилин увеличивает скорость реакции, электроноакцепторные группы уменьшают ее. Заместители в бензоилхлориде оказывают противоположное влияние на константы скорости. Чувствительность реакции к влиянию заместителей в анилине существенно выше, чем в бензоилхлориде. Если при замене заместителя в анилине с 4-CH₃ на 4-NO₂ величина k уменьшается в 7100 раз, то такое же изменение в бензоилхлориде увеличивает значение k в 15 раз (табл. 1.1, 1.2 [3]).

В работах [2, 3, 20, 21] влияние среды на кинетику реакции

анилина с бензоилхлоридом исследовано в 30 индивидуальных органических растворителях разной природы: алифатических углеводородах, эфирах, нитрилах и др. Установлено сильное влияние растворителя на константу скорости реакции: разница между минимальным (в октане) и максимальным (в гексаметилфосфотриамине) значениями k составляет более 5 порядков (табл. 1.3). Энтропия активации реакции анилина с бензоилхлоридом в различных средах приблизительно постоянна, величина k зависит только от энергии активации и определяется взаимодействием реагентов и активированного комплекса с растворителем. В работе [3] показано, что изоэнтропийность реакции обусловлена однотипностью специфической сольватации реагентов и активированного комплекса.

Таблица 1.3.

**Кинетические параметры реакции анилина с бензоилхлоридом;
298 К [3, 20]**

Растворитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E, кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
Октан	0,25	40,2	168
Декан	0,39	37,7	173
Тетрахлорметан	0,803	29,7	193
<i>m</i> -Ксилол	4,77	34,3	163
<i>n</i> -Ксилол	4,84	30,8	175
Толуол	4,87	33,9	164
<i>o</i> -Ксилол	5,80	31,4	172
Бензол	6,77	31,2	170
Хлорбензол	6,86	31,4	171
Анизол	40,7	27,2	170
Нитробензол	106	26,4	164
Этилацетат	290	24,7	162
Нитрометан	429	23,0	163
Ацетон	433	24,3	160
Диоксан	580	–	–
Ацетонитрил	942	28,9	150
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	10400	–	–
Гексаметилфосфотриамин	38000	–	–

Взаимодействие анилина и бензоилхлорида со средой характеризуют теплоты их смешения с растворителями при бесконечном разбавлении (ΔH^∞). В работе [75] установлено калориметрически, что для анилина величины ΔH^∞ сильно зависят от природы растворителя, тогда как в случае бензоилхлорида значения ΔH^∞ и различия между ними для разных растворителей невелики. Обнаруженная в [3] линейная зависимость $\lg k$ реакции анилина с бензоилхлоридом от суммы величин ΔH^∞ реагентов, а также линейность между $\lg k$ и энергией Гельмгольца образования комплекса с водородной связью (Н-комплекса) состава 1:1 между растворителем и аминогруппой анилина указывают на образование молекулами анилина в растворе сольватокмплексов с водородной связью.

Необходимо отметить, что существование Н-комплексов анилина состава 1:1 доказано экспериментально в растворителях разной природы, в том числе в кетонах и амидных растворителях [76], в 1,4-диоксане [77], в метаноле и воде [78-80]. В тетрагидрофуране зафиксированы комплексы состава 1:1 и 1:2 [81, 82]. Образование Н-комплексов анилина с рядом органических растворителей подтверждается и методами квантовой химии [78, 84].

В ряде работ, например [7-9, 43-48], считается, что главную роль в кинетике реакции анилина с бензоилхлоридом играет комплексобразование ацилирующего агента с растворителем. Вместе с тем, приведенные выше данные [2, 3, 20, 21, 75-84] позволяют утверждать, что скорость взаимодействия анилина с бензоилхлоридом определяется образованием сольватокмплексов анилина, имеющих более высокую реакционную способность в ацилировании по сравнению с исходным реагентом. Нам представляется более справедливым второе утверждение, т.к. результаты наших исследований, представленные в данной главе и в главах 2-4, свидетельствуют о том, что определяющую роль в кинетике ацилирования аминосоединений разных классов играет специфическая сольватация аминогруппы.

На основании данных по влиянию растворителя и заместителей в реагентах в работе [3] получено корреляционное

уравнение для расчета констант скорости реакций аренаминов с монозамещенными бензоилхлоридами в неводных средах:

$$\lg k_T = -1,17 + [(-2,75)\sigma^- + 0,98\sigma^+ + 1,08S + 0,2(1 + \sigma^+S)] + [5,45 + (-2,75)\sigma^- + 0,98\sigma^+ + 1,08S + 0,2(1 + \sigma^+S)](1 - 298T^{-1}) \quad (1.5)$$

где k_T – константа скорости ацилирования замещенного амина при температуре T ; σ^- и σ^+ – постоянные заместителей в монозамещенном амине и бензоилхлориде соответственно;

$S = \lg \frac{k_j}{k_{298}}$ – параметр растворителя, k_j – константа скорости реакции анилина с бензоилхлоридом в растворителе j ; k_{298} – константа скорости реакции анилина с бензоилхлоридом в бензоле при 298 К.

Следует отметить, что для определения $\lg k_T$ по уравнению (1.5) достаточно знать постоянные заместителей σ^- и σ^+ , а также значения S и T ; при этом интервал изменения $\lg k$, охватываемый уравнением, составляет ~ 9 лог. ед.

Кинетика реакций аренаминов с сульфонилхлоридами в полярных и неполярных органических растворителях исследована в ряде работ, например, в [9, 12-18, 22-37, 85-93], некоторые из имеющихся данных для реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом приведены в табл. 1.4.

Диапазон изменения k при изменении природы растворителя составляет 5 порядков: от $6,9 \cdot 10^{-5}$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в этилацетате до $4,63$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в воде. Данные работы [9] указывают на то, что в аренсульфонилировании аминов, также как в реакции анилина с бензоилхлоридом, преобладающее влияние на скорость взаимодействия оказывает специфическая сольватация амина, а сольватация сульфонилхлорида играет второстепенную роль. Этот вывод согласуется с данными термодимических исследований, проведенных в работах [75, 94].

В табл. 1.5, 1.6 приведены величины параметров чувствительности реакции аренаминов с сульфонилхлоридами к влиянию строения аренамина ρ_{R1} и его основности β_{R1} , а также чувствительности к строению аренсульфонилхлорида ρ_{R2} в различных растворителях.

Таблица 1.4.

**Кинетические характеристики реакции анилина
с бензолсульфонилхлоридом в неводных растворителях**

Растворитель	T, К	$k \cdot 10^3$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E, кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	Литера- тура
Бензонитрил	298	0,91	27,0	211	[24]
Метилэтилкетон	298	0,58	28,4	210	[24]
Ацетофенон	298	1,21	29,3	205	[24]
Метанол	298	58,8	30,5	169	[92]
Этанол	298	41,7	32,6	170	[23]
Пропанол	298	30,3	29,3	184	[23]
Бутанол	298	24,0	30,5	181	[23]
3-Метил-1-бутанол	318	55	–	–	[93]
Пентанол	298	18,5	30,9	182	[23]
Гексанол	298	15,1	32,2	180	[23]
Гептанол	298	14,8	31,4	183	[23]
Этиленгликоль	318	182	–	–	[93]
Диметилформамид	318	224	–	–	[93]
Тетраметил- мочевина	318	56	–	–	[93]

Таблица 1.5.

**Значения параметров ρ_{R1} и β_{R1} для аренсульфонилирования
аминов; 298 К**

R ₁	R ₂	Растворитель	ρ_{R1}	β_{R1}	Литература
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	H	Метанол	-2,16	0,75	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	4-CH ₃	Метанол	-1,99	0,69	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	4-NO ₂	Метанол	-2,67	0,93	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl	H	Метилэтил- кетон	-3,19	-	[37]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl	H	<i>N,N</i> -Диметил- ацетамид	-2,8	-	[37]
4-CH ₃ , 4-Cl, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-H ₂ NC ₆ H ₄ S, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂	3-NO ₂	2-Пропанол	-2,91	-	[85]
4-CH ₃ , 4-Cl, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-H ₂ NC ₆ H ₄ S, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂	3-NO ₂	2-Пропанол (0.82 м.д.) - <i>N,N</i> -Диметил- ацетамид	-1,66	-	[85]

Также как в реакциях с бензоилхлоридом, в реакциях анилина с сульфонилхлоридами, величина ρ_{R1} отрицательна, а ρ_{R2} – положительна; (табл. 1.2, 1.5, 1.6). Значение ρ_{R2} меняется в довольно узком интервале, что свидетельствует о сходном влиянии рассматриваемых полярных растворителей на состояние сульфонилхлоридов в растворе и, в результате, на их реакционную способность при взаимодействии с аминами.

Таблица 1.6.

Значения параметра ρ_{R2} для реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом; 298 К

R_1	R_2	Растворитель	ρ_{R2}
4-OCH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Нитробензол, [12]	0,74
H	H, 4-CH ₃ , 4-NO ₂	Метилэтилкетон, [37]	1,61
H	H, 4-OCH ₃ , 4-CH ₃ , 4-I, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Метанол, [92]	1,01
3-NO ₂	H, 4-OCH ₃ , 4-CH ₃ , 4-I, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Метанол, [92]	0,44
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂ .	Пропанол, [85]	1,46
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂ .	2-Пропанол, [85]	1,34
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂ .	Нитрометан, [85]	0,91
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	<i>N,N</i> - Диметилацетамид, [85]	1,35

Сопоставление констант скорости реакций анилина с бензоилхлоридом и бензолсульфонилхлоридом, полученных в одинаковых условиях [2, 3, 21], (табл. 1.7), показывает, что реакционная способность бензоилхлорида на 3-4 порядка выше, чем бензолсульфонилхлорида.

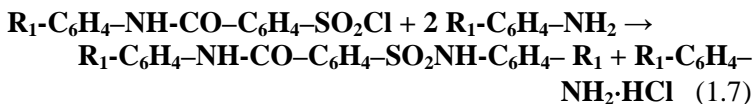
Вместе с тем, реакции бензоилирования и аренсульфонирования анилина имеют определенное сходство, в частности, близкие значения энергий активации (табл. 1.3, 1.4) и параметров чувствительности к влиянию заместителей ρ_{R1} и ρ_{R2} в уравнении Гаммета (табл. 1.2, 1.5, 1.6).

Таблица 1.7.

Реакционная способность бензолсульфонилхлорида и бензоилхлорида при взаимодействии с анилином; 298 К [2, 3, 21]

Растворитель	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
	Бензолсульфонилхлорид	Бензоилхлорид
Ацетонитрил	7,53·10 ⁻³	9,42
Гексаметилфосфотриамин	4,18·10 ⁻¹	380
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	9,11·10 ⁻²	104
Нитробензол	1,9·10 ⁻⁴	1,06
Этилацетат	7·10 ⁻⁵	2,90

Одновременное присутствие карбонильной и сульфониальной групп в ацилирующем агенте увеличивает сферу применения таких веществ в процессах ацилирования. В связи с этим представляют интерес данные, полученные в работах Ю.А. Москвичева и А.В. Тарасова [86-89]. Авторами установлено, что реакционная способность групп СОСl и SO₂Сl существенно изменяется в результате их взаимного влияния, причем отношение констант скорости k_{СОСl}/k_{SO₂Сl} зависит от строения амина. Например, в реакции аренаминов с дихлорангидридом 3-сульфобензойной кислоты (уравнения 1.6, 1.7)



при замене электронодонорного заместителя в амине (4-ОСН₃) на электроноакцепторный (4-NO₂) величина k_{СОСl}/k_{SO₂Сl} уменьшается на порядок [88]. Параметры чувствительности реакций (1.6) и (1.7) к влиянию заместителей в амине составляют: ρ_{СОСl} = -2,16 и ρ_{SO₂Сl} = -1,50. При этом введение заместителей в ацилирующий агент практически не влияет на его реакционную способность.

1.2. Влияние кислотности среды на реакционную способность ароматических аминов в ацилировании

Состояние и свойства аминов в растворах во многом зависят от их кислотно-основных взаимодействий с компонентами среды, причем наиболее сильное влияние на реакционную способность оказывает протонирование и депротонирование аминогрупп. Известно [3-6], что с ацилирующими агентами может реагировать только «свободный», непротонированный амин, а протонированная аминогруппа алифатических и ароматических аминов нереакционноспособна в ацилировании. Основным фактором, определяющим соотношение концентраций протонированной и непротонированной форм амина в растворе, является кислотность среды. Варьируя рН, можно на несколько порядков изменять концентрацию «свободного» амина, определяющую эффективную скорость ацилирования. Следует отметить, что именно эффективные кинетические параметры реакций определяют производительность технологического оборудования. В связи с этим именно эффективные константы скорости, учитывающие влияние рН среды, необходимы для поиска оптимальных условий промышленного синтеза амидов кислот.

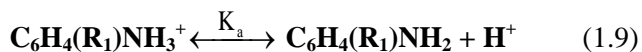
В работе [95] проведен анализ влияния рН на эффективные константы скорости взаимодействия замещенных аренаминов с бензоилхлоридом. Уравнение скорости реакции (1.1) в случае бензоилирования может быть представлено в виде:

$$-\frac{dc}{d\tau} = kc_0c_{\text{бх}} = (k \cdot \alpha) \cdot c \cdot c_{\text{бх}} = k_{\text{эф}} \cdot c \cdot c_{\text{бх}} \quad (1.8)$$

где c – концентрация амина в растворе; $c = c_0 + c_+$; c_0 , c_+ – концентрации непротонированной и протонированной форм амина; $c_{\text{бх}}$ – концентрация бензоилхлорида; $\alpha = \frac{c_0}{c}$ – доля свободного

амина от его общей концентрации в растворе; $k_{\text{эф}} = k \cdot \alpha$ – эффективная константа скорости.

В растворах аминов существует равновесие:



где K_a – константа диссоциации протонированной формы амина.

В соответствии с равновесием (1.9), доля свободного основания в растворе α определяется уравнением:

$$\alpha = \frac{K_a}{K_a + c_{H^+}} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}} \quad (1.10)$$

где c_{H^+} – концентрация ионов водорода в системе.

Связь между $k_{эф}$ и pH выражается уравнением:

$$k_{эф} = \frac{k \cdot K_a}{K_a + c_{H^+}} \quad (1.11)$$

Для реакций монозамещенных анилинов с бензоилхлоридом в [95] были рассчитаны отношения эффективных констант скорости ацилирования замещенных аренаминов $k_{эфR1}$ к эффективной константе скорости реакции анилина с бензоилхлоридом $k_{эф0}$, которые можно рассматривать как относительные эффективные константы скорости реакции γ :

$$\gamma = \frac{k_{эфR1}}{k_{эф0}} = \frac{k_{R1}}{k_0} \cdot \frac{\alpha_{R1}}{\alpha_0} = \gamma_k \cdot \gamma_T \quad (1.12)$$

Величина $\gamma_k = \frac{k_{R1}}{k_0}$ в выражении (1.12) характеризует

вклад кинетического фактора в реакционную способность замещенного амина, а параметр $\gamma_T = \frac{\alpha_{R1}}{\alpha_0}$ может рассматриваться в

качестве термодинамического фактора. Здесь k_{R1} и k_0 – константы скорости ацилирования замещенного амина и анилина по реакции (1.1), α_{R1} и α_0 – доли непротонированных форм замещенного амина и анилина от их общих концентраций в растворе. Значения γ_k оценивали, используя корреляционное уравнение (1.5) и кинетические данные работы [3].

Отношение констант скорости реакций бензоилхлорида с замещенным амином k_{R1} и с анилином k_0 при одинаковой температуре в растворителе одного и того же состава, в соответствии с уравнением (1.5), будет равно:

$$\gamma_k = \frac{k_{R1}}{k_0} = 10^{-2.75 \cdot \sigma^-} \quad (1.13)$$

Величина γ_T может быть рассчитана по уравнению:

$$\gamma_T = \frac{1 + 10^{pK_{a0} - pH}}{1 + 10^{pK_{aR1} - pH}} \quad (1.14)$$

где K_{aR1} и K_{a0} – константы кислотной диссоциации протонированных аминогрупп замещенного амина и анилина [96]. Результаты расчетов значений γ , γ_k , γ_T по уравнениям (1.11-1.14) представлены в табл. 1.8.

Из данных табл. 1.8 видно, что величины абсолютных $k_{эф}$ и относительных γ эффективных констант скорости сильно зависят от pH среды и основности амина. При изменении pH также происходит существенное изменение вкладов кинетического γ_k и термодинамического γ_T факторов в эффективную скорость реакции (табл. 1.8). Эти изменения могут быть связаны с изменением доли свободного основания в растворе α .

Связь между $k_{эф}$, K_a и pH раствора выражает уравнение (1.11). Логарифмируя его, получим:

$$\lg k_{эф} = \lg(k \cdot K_a) - \lg(K_a + c_{H^+}) \quad (1.15)$$

где $k \cdot K_a$ – постоянная для данной реакции при данной температуре величина.

Из уравнений (1.11) и (1.15) следует, что зависимость $\lg k_{эф}$ от pH имеет различный характер при изменении величины K_a и кислотности среды:

1) Если $c_{H^+} \ll K_a$, $k_{эф} = k$ и $k_{эф}$ не зависит от c_{H^+} :

$$\lg k_{эф} = \lg k = a + pK_a \quad (1.16)$$

Здесь $a = \lg(k \cdot K_a)$.

2) При $c_{H^+} \gg K_a$ получим выражение:

$$\lg k_{эф} = a + pH \quad (1.17)$$

Таблица 1.8.

Значения относительных эффективных констант скорости γ реакции (1.1), кинетического и термодинамического факторов γ_k и γ_t , рассчитанных по уравнениям (1.5, 1.12-1.14). R_1 – заместитель в анилине. Растворитель: вода; 298 К [95]

R_1		pH									γ_k	σ^- [95]	pK_a [95]																																																																																																																																																																																																																																																																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																																																																																																																																																																																																																																							
4-OCH ₃	γ_T	0,195	0,195	0,199	0,234	0,468	0,869	0,985	0,998	1,00	5,46	-0,268	5,29																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,06	1,07	1,09	1,28	2,55	4,74	5,37	5,45	5,46				3-OCH ₃	γ_T	2,39	2,39	2,32	1,86	1,19	1,02	1,00	1,00	1,00	0,483	0,115	4,20	γ	1,16	1,15	1,12	0,897	0,575	0,493	0,484	0,483	0,483	4-Br	γ_T	4,67	4,63	4,27	2,65	1,28	1,03	1,00	1,00	1,00	0,230	0,232	3,91	γ	1,08	1,07	0,984	0,610	0,294	0,237	0,231	0,230	0,230	3-Br	γ_T	11,7	11,4	9,21	3,63	1,34	1,04	1,00	1,00	1,00	0,084	0,391	3,51	γ	0,985	0,961	0,775	0,305	0,112	0,087	0,084	0,084	0,084	4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93	3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55	4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538
3-OCH ₃	γ_T	2,39	2,39	2,32	1,86	1,19	1,02	1,00	1,00	1,00	0,483	0,115	4,20																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,16	1,15	1,12	0,897	0,575	0,493	0,484	0,483	0,483				4-Br	γ_T	4,67	4,63	4,27	2,65	1,28	1,03	1,00	1,00	1,00	0,230	0,232	3,91	γ	1,08	1,07	0,984	0,610	0,294	0,237	0,231	0,230	0,230	3-Br	γ_T	11,7	11,4	9,21	3,63	1,34	1,04	1,00	1,00	1,00	0,084	0,391	3,51	γ	0,985	0,961	0,775	0,305	0,112	0,087	0,084	0,084	0,084	4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93	3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55	4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																				
4-Br	γ_T	4,67	4,63	4,27	2,65	1,28	1,03	1,00	1,00	1,00	0,230	0,232	3,91																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,08	1,07	0,984	0,610	0,294	0,237	0,231	0,230	0,230				3-Br	γ_T	11,7	11,4	9,21	3,63	1,34	1,04	1,00	1,00	1,00	0,084	0,391	3,51	γ	0,985	0,961	0,775	0,305	0,112	0,087	0,084	0,084	0,084	4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93	3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55	4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																												
3-Br	γ_T	11,7	11,4	9,21	3,63	1,34	1,04	1,00	1,00	1,00	0,084	0,391	3,51																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	0,985	0,961	0,775	0,305	0,112	0,087	0,084	0,084	0,084				4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93	3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55	4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																				
4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93				3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55	4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																												
3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55				4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32	3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																				
4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32				3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108	4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																												
3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108				4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032	3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																																																				
4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032				3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011	4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																																																																												
3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011				4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4	3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																																																																																																				
4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4				3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																																																																																																																												
3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17																																																																																																																																																																																																																																																																				
	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447																																																																																																																																																																																																																																																																							

Из (1.17) видно, что в этом случае существует линейная зависимость между $\lg k_{\text{эф}}$ и рН с угловым коэффициентом, равным 1, причем заместители в амине не влияют на величину эффективной константы скорости реакции $k_{\text{эф}}$. Результаты расчетов (табл. 1.8) показывают, что для рассматриваемой реакционной серии данный вариант реализуется в кислой среде при рН=1–2, когда значения относительных эффективных констант скорости γ близки к 1.

3) Если величины K_a и c_{H^+} соизмеримы, зависимость $k_{\text{эф}}$ от c_{H^+} характеризуется уравнением (1.11), которое также может быть представлено в виде линейной зависимости:

$$\frac{1}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k} + \frac{1}{k \cdot K_a} \cdot c_{\text{H}^+} \quad (1.18)$$

Полученные нами и представленные в литературе кинетические данные [3, 50, 65, 97] свидетельствуют о том, что для реакций ацилирования аминов во многих случаях выполняется зависимость Бренстеда (1.4). В качестве примера в табл. 1.9 приведены параметры α и β уравнения (1.4) для реакций аренаминов с хлорангидридами бензойной кислоты в неводных средах, исследованных в [3].

Таблица 1.9.

Параметры α и β_{R1} зависимости Бренстеда (1.4) для реакций аренаминов $\text{R}_1\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ и диаминов $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4 - \text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ с хлорангидридами бензойной кислоты $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$ [3]

Заместители в амине R_1 или мостик в диамине M	Заместители в бензоилхлориде R_2	Растворитель	$-\alpha$	β
$-\text{; } -\text{CH}_2-\text{S}-\text{; } -\text{S}-\text{; } -\text{O}-\text{; } -\text{SO}_2-$	H	Анизол	4,44	1,05
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	3-(-COCl)	Бензол	5,05	1,06
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	4-(-COCl)	Бензол	5,01	1,07
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	3-(-COF)	<i>N,N</i> -диметилацетамид	4,53	1,02
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	4-(-COF)	<i>N,N</i> -диметилацетамид	4,51	1,04

Из данных табл. 1.9 видно, что угловой коэффициент β зависимости (1.4) близок к 1 и не зависит от заместителей в амине и ацилирующем агенте, что связано с выполнением условия: $c_H^+ \ll K_a$; величины α_{R1} и α_0 равны 1, соблюдается уравнение (1.16). При этом условии эффективная скорость реакции и величина γ определяется только кинетическим фактором γ_k .

В случае высокоосновных алифатических аминов линейная зависимость (1.16) нарушается, как показано на рис. 1.1. Обычно это нарушение связывают со строением реагентов [7-9, 50-59], однако можно предположить, что оно обусловлено как внутренними, так и внешними причинами, в частности, рН среды. В области значений $pK_a > 10$ единственной формой амина в растворе является нейтральная, $\alpha = 1$; при $pK_a < 10$ не исключено частичное протонирование амина, $\alpha < 1$, поэтому при корреляции приходится использовать эффективную константу скорости $k_{эф} = k \cdot \alpha$.

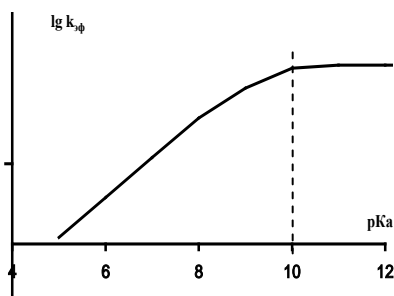


Рис. 1.1. Общий вид зависимости логарифмов эффективных констант скорости ($\lg k_{эф}$) аминов от основности протонированных аминогрупп

Можно показать, что уравнение Бренстеда (1.4) может быть представлено в виде:

$$k_{эф} = a' + \alpha \cdot pK_a \quad (1.19)$$

где $\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$, a' – величина отсекаемого отрезка, зависящая от α . Если при ацилировании аренаминов $pH > pK_a$ и $\alpha = 1$, то для существенно более основных алкиламинов в ходе кинетиче-

ских исследований необходимо создавать рН среды, превышающий pK_a амина не менее, чем на 2 лог. ед. Например, если для алкиламина $pK_a=10$, то надо обеспечить рН раствора, равный 12. Если $pH = 11$, величина α составит 0,91, угловой коэффициент зависимости (1.4) уменьшится; при $pH = 10,5$ доля свободного амина составит 0,76.

Эти данные указывают на то, что при исследовании кинетики реакций аминов, а также любых других соединений, способных к протонированию и депротонированию, необходим строгий учет концентраций их реакционноспособных форм в растворе в зависимости от рН среды.

При ацилировании аминов в водных и водно-органических средах сильные кислоты можно рассматривать как ингибиторы реакции. Слабые кислоты, образуя за счет частичной диссоциации ионы H^+ , также ингибируют процесс, однако недиссоциированные молекулы слабых кислот не могут быть ни катализаторами, ни ингибиторами ацилирования [7-9]. Вместе с тем, в неводных средах недиссоциированные молекулы слабых кислот (исключая димеры) являются мощными бифункциональными катализаторами [9].

Таким образом, расчет эффективных констант скорости реакций монозамещенных анилинов с бензоилхлоридом показывает, что угловой коэффициент зависимости $\lg k_{эф}$ от pK_a аминов может изменяться при изменении соотношения величин рН и pK_a , определяющего долю свободного амина в растворе. В связи с этим при исследовании кинетики ацилирования алифатических аминов должно соблюдаться условие: $pH - pK_a \geq 2$. Однако в ходе кинетического эксперимента указанное условие не всегда может быть выполнено в силу ряда причин, связанных, например, с ограниченной растворимостью соединений или протеканием побочных реакций. Поэтому широко применяемый при исследовании кинетики реакций в растворах подход [49-74], базирующийся на анализе эмпирических зависимостей Бренстеда и Гаммета, не всегда может служить достаточным основанием для установления механизмов и структуры переходных состояний процессов.

1.3. Реакционная способность вторичных жирноароматических аминов при взаимодействии с хлорангидридами кислот в органических растворителях

Реакции ацилирования вторичных жирноароматических аминов имеют важное прикладное значение, что связано с их асимметричным строением, позволяющим варьировать структуру как алифатического, так и ароматического фрагментов. В связи с этим указанные процессы применяются в производстве дезинфицирующих средств, красителей, дегазирующих веществ, пластификаторов и т.д. [38-39]. В клинической практике широко используются амидные и сульфамидные препараты на основе смешанных аминов, обладающие антибактериальными, гипогликемическими, диуретическими, антигипертензивными и рядом др. свойств [40, 41]. Исследование реакционной способности смешанных аминов в аренсульфониловании затруднено низкими скоростями указанных реакций в органических растворителях и возможностью протекания побочных процессов, в первую очередь – гидролиза, в средах, содержащих воду.

Реакционная способность смешанных аминов в реакциях ацилирования на сегодняшний день изучена мало. В частности, в работах [98-100] была исследована кинетика реакций *N*-метиланилинов с бензоилхлоридами в апротонных растворителях (табл. 1.10).

Таблица 1.10.

Константы скорости реакций *N*-метиланилинов ($R_1C_6H_4NHCH_3$) с бензоилхлоридами ($R_2C_6H_4COCl$) в бензоле; 298 К [99]

R ₂ \ R ₁	k · 10 ² , л · моль ⁻¹ · с ⁻¹					
	H	3- COOCH ₃	3-Cl	3-NO ₂	3-NO ₂ - 5-COOCH ₃	3,5-(NO ₂) ₂
H	51,8	6,58	2,81	0,221	0,0218	0,00073
3-Cl	172	17,9	6,92	0,391	–	–
3-NO ₂	705	50,4	15,4	0,769	–	–
3,5-(NO ₂) ₂	–	260	78,7	1,74	0,110	0,00072

Сопоставление данных табл. 1.1 и 1.10 показывает, что реакции смешанных и ароматических аминов с бензоилхлоридами имеют ряд общих закономерностей. Согласно данным работ [3, 99] обе реакционные серии являются изоэнтропийными как по растворителю, так и по отношению к строению амина и хлорангидрида. Введение электроноакцепторных заместителей в молекулу анилина и *N*-метиланилина увеличивает энергии активации реакций и снижает константы скорости. При переходе от аренаминов к *N*-метиланилинам энергии активации снижаются, а энтропии активации растут. Имеющиеся в литературе сведения о реакционной способности жирноароматических аминов в аренсульфонилировании исчерпываются данными по кинетике реакции *N*-метиланилина с 4-нитробензолсульфонилбромидом в бензоле, приведенными в работе [101].

Кинетические исследования реакций ряда смешанных аминов с аренсульфонилхлоридами в растворителях разной природы проведены в работах Т.П. Кустовой с сотр. [102-107]. В работе [102] на примере реакции *N*-изобутиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом показано (табл. 1.11), что заместители в ароматическом кольце жирноароматических аминов влияют на константу скорости таким же образом, как в аренаминах. Реакционная способность замещенных *N*-изобутиланилинов существенно ниже, чем соответствующих анилинов (табл. 1.11), несмотря на более высокую основность *N*-изобутиланилина ($pK_a = 5,43$) по сравнению с анилином ($pK_a = 4,60$) [90]. Аналогичная тенденция была обнаружена в реакции *N*-метиланилина с 4-нитробензолсульфонилбромидом [101]. Для реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-изобутиланилином чувствительность к строению амина ($\rho_{R1} = -1,36$), существенно меньше, чем для реакции с анилином в тех же условиях ($\rho_{R1} = -2,91$) [85]. Введение алкильного заместителя в аминогруппу аренамина, с одной стороны, повышает нуклеофильность атома азота, увеличивая его реакционную способность. Именно такой эффект проявляется в реакции *N*-метиланилина с бензоилхлоридом [99].

Таблица 1.11

**Константы скорости реакций замещенных анилинов и
N-изобутиланилинов с 3-нитробензолсульфонилхлоридом
в 2-пропанол; 298 К [102]**

R ₁	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
	N-изобутиланилин	анилин
4-CH ₃	3,48	93,7
3-CH ₃	1,69	45,3
4-C ₂ H ₅	3,38	76,2
3-C ₂ H ₅	1,54	47,6
H	0,81	29,2
3-COOCCH ₃	0,43	3,83
4-COOCCH ₃	0,22	0,51
4-COOC ₂ H ₅	0,16	0,40

С другой стороны, алкильный радикал создает стерические препятствия при образовании переходного состояния, что должно уменьшать скорость ацилирования. Как видно из данных табл. 1.12, в реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с алкиларенаминами стерический фактор является преобладающим, причем, чем разветвленное алкильный заместитель и чем больше его объем, тем меньше скорость реакции [102, 103-107].

Таблица 1.12.

**Константы скорости реакции алкиларенаминов (C₆H₅NHR₃)
с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в 2-пропанол; 298 К
[102, 103, 104]**

R ₃	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	R ₃	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
CH ₃	7,03	(3-CH ₃)C ₄ H ₉	1,98
C ₂ H ₅	5,02	(2-CH ₃)C ₅ H ₁₁	0,86
<i>i</i> -C ₃ H ₇	0,25	(2-C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	0,98
C ₄ H ₉	3,21	C ₇ H ₁₅	1,15
<i>i</i> -C ₄ H ₉	0,81	C ₈ H ₁₇	1,46

Данные [102] по влиянию органических растворителей на кинетику реакции N-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом приведены в табл. 1.13.

Таблица 1.13.

**Константы скорости реакции *N*-метиланилина
с бензолсульфонилхлоридом; 298 К [102]**

Растворитель	$k \cdot 10^2, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
2-Пропанол	1,82
<i>N,N</i> -Диметилформамид	13,22
Ацетонитрил	1,35
Метилэтилкетон	0,062
Ацетон	0,34

Было установлено существование линейных зависимостей $\lg k$ от параметров основности (B) и электрофильности (E_T) растворителя [102]:

$$\lg k = -(14,57 \pm 0,73) + (0,05 \pm 0,01)B \quad (1.20)$$

$$\lg k = -(10,36 \pm 2,55) + (0,18 \pm 0,06)E_T \quad (1.21)$$

Зависимости (1.20, 1.21) указывают на существенный вклад специфических взаимодействий в кинетику реакции *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом. Подобное явление характерно и для реакций аренаминов с сульфонилхлоридами в органических средах [24, 91]. Близость кинетических закономерностей аренсульфонилирования ароматических и смешанных аминов может быть следствием общности механизмов этих реакций.

1.4. Реакционная способность жирноароматических аминов в аренсульфонилировании в бинарных водно-органических растворителях

Известно, что добавление воды в систему сильно увеличивает скорости многих реакций ацилирования аминов [2, 102, 108, 109]. В реакциях аминов с сульфонилхлоридами, проводимых в водно-органических растворителях, параллельно с аренсульфонилированием аминов протекает гидролиз сульфонилхлорида. Следовательно, скорость изменения концентрации ацилирующего агента при условии, что начальная концентрация амина (c^0) вдвое превышает начальную концентрацию хлоран-

гидрида ($c_{\text{ан}}^0$), описывается уравнением (1.22)

$$-\frac{dc_{\text{ан}}}{d\tau} = kc_{\text{ан}} + k_r c_{\text{ан}} = 2k(c_{\text{ан}}^0 - x)^2 + k_r(c_{\text{ан}}^0 - x) \quad (1.22)$$

где x – изменение концентрации ацилирующего агента к моменту времени τ ; c и $c_{\text{ан}}$ – текущие концентрации амина и хлорангидрида соответственно; k – константа скорости реакции второго порядка ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$); k_r – константа скорости гидролиза хлорангидрида (с^{-1}).

Выражение для расчета константы скорости аренсульфонилирования по данным кондуктометрического эксперимента (1.23) может быть получено интегрированием уравнения (1.22):

$$k = \frac{k_r [e^{k_r \tau} (c^0 - x) - c^0]}{2c^0 (c^0 - x)(1 - e^{k_r \tau})} \quad (1.23)$$

где $(c_{\text{ан}}^0 - x) = c_{\text{ан}}^0 \frac{\chi_{\infty} - \chi_{\tau}}{\chi_{\infty} - \chi_0}$, χ_0 , χ_{τ} и χ_{∞} – электропроводности реакционной смеси в начальный момент времени, в момент времени τ и после окончания реакции соответственно.

Константы скорости гидролиза аренсульфонилхлоридов могут быть рассчитаны методом Гуггенгейма [110, 111]:

$$\ln(\chi_{i+1} - \chi_i) = a + k_r \cdot \tau_i \quad (1.24)$$

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.

В работах [102, 104-107] исследованы эффекты сольватации в реакциях *N*-метиланилина, *N*-этил- и *N*-бутиланилинов с аренсульфонилхлоридами (табл. 1.14). Взаимодействие алкиланилинов с сульфонилхлоридами протекало по уравнению (1.1) количественно и необратимо. Образующийся в качестве побочного продукта HCl в момент выделения реагировал со второй молекулой амина; каталитических потоков не наблюдалось.

Таблица 1.14.

**Константы скорости реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида
с *N*-алкиланилинами в водно-спиртовых средах; 298 К;
 X_1 – молярная доля воды в растворителе**

$k \cdot 10^2, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$					
X_1	Вода–этанол		X_1	Вода–2-пропанол	
	<i>N</i> -метил-анилин	<i>N</i> -этил-анилин		<i>N</i> -этил-анилин	<i>N</i> -бутил-анилин
0	–	–	0	5,00	3,21
0,12	16,40	11,40	0,15	–	5,21
0,22	20,00	15,30	0,27	10,60	7,45
0,31	34,05	21,20	0,37	–	9,45
0,39	37,50	28,10	0,45	16,02	11,20
0,52	41,50	41,20	0,59	21,50	15,20
0,63	43,50	55,70	–	–	–
0,72	53,80	–	–	–	–
0,79	85,50	–	–	–	–

Из данных табл. 1.14 видно, что при одинаковой доле воды в системе константы скорости ацилирования *N*-этиланилина в 1,5-2 раза выше в водном этаноле по сравнению с водным 2-пропанолом, что согласуется с полярностью и сольватирующей способностью этих растворителей. Реакционная способность аминов растет в ряду: *N*-бутиланилин < *N*-этиланилин < *N*-метиланилин, что указывает на преобладающую роль стерических факторов в кинетике аренсульфонилирования в водно-спиртовых средах, также как в индивидуальных растворителях.

Скорости всех реакций растут при увеличении X_1 , однако смена растворителя мало влияет на константу скорости и переход от органических растворителей к водно-спиртовым повышает ее не более чем в 5 раз.

В работах [112, 113] исследована кинетика реакций 3-нитро- и 4-метилбензолсульфонилхлоридов с *N*-метил- и *N*-этиланилинами в водных растворах 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и ацетонитрила. Полученные данные представлены в табл. 1.15-1.18 и на рис. 1.2.

Таблица 1.15.

Константы скорости k реакций аренсульфонирования N -метиланилина (N -МА), N -этиланилина (N -ЭА) и анилина (АН) и константы скорости k , гидролиза 3-нитробензолсульфонилхлорида в системе вода – 1,4-диоксан; 298 К; X_1 – молярная доля воды

X_1	$k_r \cdot 10^4, c^{-1}$	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$		АН + 4-нитробензол-сульфонилхлорид	
		N -МА $pK_a=4,85[96]$	N -ЭА $pK_a=5,11[96]$	$X_1,$ м.д.	$k \cdot 10^2,$ $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
0,36	$0,43 \pm 0,02$	$3,2 \pm 0,1$	–	0	0,02
0,46	$0,99 \pm 0,05$	$4,9 \pm 0,2$	–	0,68	61,1
0,55	$1,86 \pm 0,09$	$5,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	0,76	115
0,62	$2,1 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,4$	0,83	228
0,68	$2,7 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,4$	$13,2 \pm 0,7$	0,88	412
0,72	$4,0 \pm 0,2$	–	$18,0 \pm 0,9$	$pK_{a\text{АН}} = 4,60 [95]$	
0,77	$6,1 \pm 0,3$	$13,9 \pm 0,7$	50 ± 2		
0,80	–	$14,9 \pm 0,7$	100 ± 5		
0,83	–	$18,0 \pm 0,9$	–		
0,86	–	24 ± 1	–		

Таблица 1.16.

Константы скорости реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с N -метиланилином в водно-органических растворителях; 298 К

$X_1, \text{м.д.}$	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$	$X_1, \text{м.д.}$	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
Вода – тетрагидрофуран			
0,57	$4,3 \pm 0,2$	0,72	$10,0 \pm 0,5$
0,63	$5,9 \pm 0,3$	0,76	$12,5 \pm 0,6$
0,68	$6,3 \pm 0,3$	0,80	$19,6 \pm 0,9$
Вода – ацетонитрил			
0,11	$2,26 \pm 0,01$	0,49	$3,45 \pm 0,02$
0,20	$2,89 \pm 0,01$	0,60	$4,70 \pm 0,02$

Значения констант скорости k реакций N -метиланилина и N -этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан при различном содержании воды в смеси приведены в табл. 1.15. Здесь же представлены взятые из [102] кинетические данные реакции анилина с 4-