

3-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-2-*R*-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-ізохінолінкарбонові кислоти [транс- (II а-м)] та [цис- (II б,к,л)] (табл. 2, 3). До суспензії 0.1 ммоль іміну I а-м в 10 мл хлороформу (у випадку сполук III а-м) або 10 мл толуолу (у випадку сполук III б,к,л) додавали 0.16 г (0.1 ммоль) гомофталевого ангідриду і кип'ятили впродовж 2 год. Розчинник випарювали, залишок кристалізували. У разі сполук II а-м розчинник випарювали, твердий залишок кристалізували із толуолу. У випадку сполук III б,к,л реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували і кристалізували із толуолу.

РЕЗЮМЕ. Циклізацією *N*-замещенных иминов 4-піразолкарбальдегідів з гомофталевого ангідридом синтезовані транс- і цис-3-(4-піразоліл)-1-оксотетрагідроізохінолін-4-карбонові кислоти.

SUMMARY. *Trans*- and *cis*-3-(4-pyrazolyl)-1-oxotetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acids were synthesized by cyclization of 4-pyrazolcarbaldehydes *N*-substituted imines with homophthalic anhydride.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gray N.M., Dappen M.S., Cheng B.K. et al. // J. Med. Chem. -1997. -**34**, № 4. -P. 1283—1292.
2. Bonnaud B., Carlessi A., Bigg D.C.H. // Ibid. -1993. -**30**, № 1–2. -P. 257—265.
3. Barreca M.L., Gitto R., Quartorone S. et al. // J.

- Chem. Inf. Comput. Sci. -2003. -**43**. -P. 651—655.
4. Cushman M., Chen J.K. // J. Org. Chem. -1987. -**52**, № 8. -P. 1517—1521.
5. Cushman M., Mohan P. // J. Med. Chem. -1985. -**28**, № 8. -P. 1031—1036.
6. Cushman M., Chen L. // J. Org. Chem. -1978. -**33**, № 2. -P. 286—288.
7. Stoyanova M.P., Angelova S.E., Kosev K.S. et al. // Tetrahedron Lett. -2006. -**47**, № 13. -P. 2119—2123.
8. Gonzalez-Lopez M., Shan J.T. // Chem. Rev. -2009. -**109**, № 1. -P. 164—189.
9. Haimova M.A., Mollov N.M., Ivanova S.C. et al. // Tetrahedron. -1977. -**33**, № 2. -P. 331—337.
10. Govindechari T.R., Cinnasamy P., Rajesvari S. et al. // Heterocycles. -1984. -**22**, № 3. -P. 585—655.
11. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Raj S.K., Prasad A.R. // Tetrahedron. -2003. -**59**, № 10. -P. 1805—1809.
12. Yu N., Poulain R., Gesguierre J.-C. // Synlett. -2000. -№ 3. -P. 355—356.
13. Humphries P.S., Beulov J.W., Bonin P.D. et al. // Biolog. Med. Chem. Lett. -2008. -**19**, № 9. -P. 2400—2403.
14. Kondinska M.I., Kozekov I.D., Palomareva M.P. // Molecules. -2006. -**11**, № 6. -P. 403—414.
15. Karimi A.R., Roshzadeh R. // Synthesis. -2010. -№ 3. -P. 437—442.
16. Cushman M., Modaj E.I. // J. Org. Chem. -1987. -**52**, № 5. -P. 907—915.
17. Cushman M., Gentry J., Dekov F.V. // Ibid. -1977. -**42**, № 7. -P. 1111—1116.
18. Yu N., Boutel L., Deprez B., Gesguire J.-C. // Tetrahedron Lett. -1998. -**39**, № 8. -P. 829—832.
19. Yadav J.S., Reddy S.B.V., Reddy A.R., Narsaih A.V. // Synthesis. -2007. -№ 20. -P. 3191—3194.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 01.09.2011

УДК 547.551 : 541.128.1 : 542.951.1

Л.Я.Штейнберг, В.М.Диброва, С.М.Шейн

КАТАЛИЗ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТОЙ В СИНТЕЗЕ БЕНЗАНИЛИДА

Изучено влияние концентрации катализатора — фосфористой кислоты — в реакции бензойной кислоты с анилином. Показано, что катализ эффективен в узком интервале концентраций фосфористой кислоты (от 2 до 5 % мол. от бензойной кислоты) при проведении реакции в *орто*-ксилоле при 145 °С. При дальнейшем увеличении концентрации катализатора возможно его связывание в соль с анилином, сопровождающееся снижением реакционной способности последнего по отношению к бензойной кислоте.

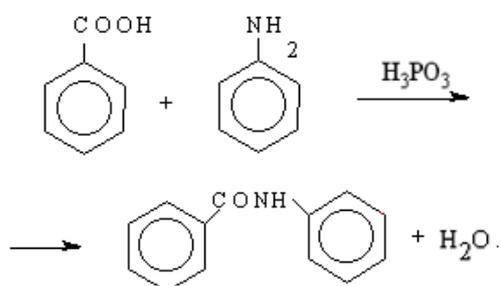
Ранее [1] показано, что фосфористая кислота в количестве 2 % мол. по отношению к бензой-

ной кислоте катализирует образование с высоким выходом бензанилида реакцией бензойной

© Л.Я.Штейнберг, В.М.Диброва, С.М.Шейн, 2012

кислоты с анилином. Известно получение амидов карбоновых кислот в присутствии различных фосфорсодержащих конденсирующих агентов [2—4], которые применяются в достаточно больших количествах: 30—50 % мол. по отношению к вводимым в реакцию карбоновым кислотам или аминам.

Цель работы — изучение влияния количества фосфористой кислоты на протекание реакции бензойной кислоты с анилином и выход бензанилида.



Очистку и применение бензойной кислоты, *орто*-ксилола, анилина, фосфористой кислоты; синтез бензанилида, а также анализ смесей и определение чистоты полученных веществ проводили, как в работе [1].

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Монофосфит анилина получали следующим образом. К 14 мл *орто*-ксилола добавляли 1.0 г фосфористой кислоты и различные количества анилина, массу перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, отфильтровывали осадок, высушивали при 80 °С до постоянного веса. Получили 2.06—2.1 г белого осадка с т.пл. 246—250 °С.

ИК-спектры выделенных твердых продуктов записывали на приборе UR-20 в таблетках KBr.

При проведении кинетических измерений в колбу, снабженную насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, загружали 3.90 г бензойной кислоты, 2.98 г анилина, 20 мл *орто*-ксилола. Колбу помещали в термостат, массу быстро нагревали до 140 °С, затем добавляли фосфористую кислоту, продолжали нагрев в течение 1—2 мин до 145 °С и выдерживали при кипении определенное время. Выход бензанилида определяли весовым методом [1] и с помощью методики потенциометрического неводного титрования, описанной в рабо-

те [5]. Точность кинетических измерений составляла ± 2 % абсолютных.

Предварительно установлено, что хранение смеси бензойной кислоты, анилина и фосфористой кислоты в *орто*-ксилоле при комнатной температуре не приводит к образованию бензанилида. Это позволило выделять бензанилид из конечной реакционной смеси или анализировать ее состав без дополнительного прерывания реакции, просто быстро охладив массу до комнатной температуры.

Для синтеза, как и ранее [1], использовали фосфористую кислоту, хранившуюся в течение месяца. При более длительном хранении ее каталитическая активность уменьшалась.

Ацилирование анилина бензойной кислотой в присутствии фосфористой кислоты проводили в воздушной атмосфере только при интенсивном кипении и без остановки в термостате с температурой 158 °С и точностью ± 0.1 °С.

На рис. 1 представлены кинетические кривые накопления бензанилида во времени в зависимости от количества фосфористой кислоты (здесь и далее его выражали в % мол. от бензой-

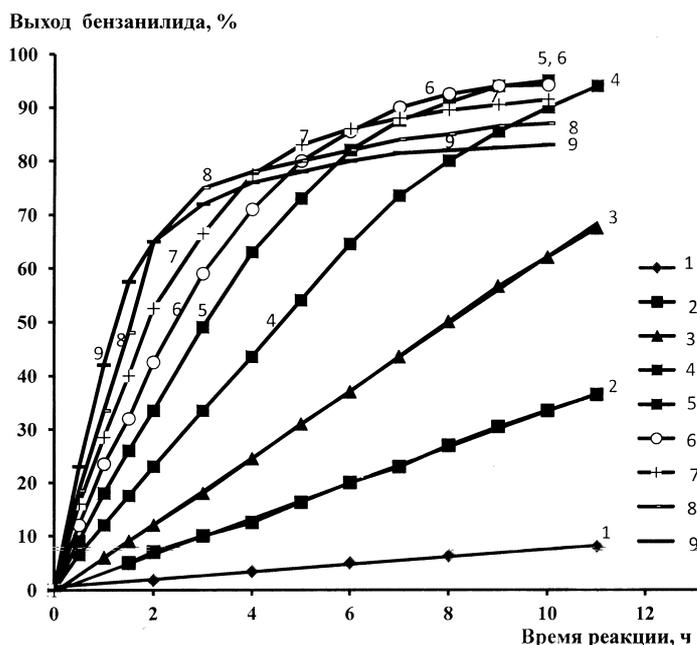


Рис. 1. Кривые накопления бензанилида (БА) во времени: 1 — 0; 2 — 0.5; 3 — 1; 4 — 2; 5 — 4; 6 — 6; 7 — 8; 8 — 10; 9 — 15 (H_3PO_3), % мол. от PhCOOH). Условия реакции: *орто*-ксилол, 145 °С, $[\text{PhCOOH}]_0 = [\text{PhNH}_2]_0 = 1.6$ моль/л.

ной кислоты). Как видим из рис. 1 (кривая 1), в отсутствие катализатора бензанилид образуется с низким выходом. Добавка даже небольшого количества фосфористой кислоты (0.5 %, кривая 2) существенно повышает выход целевого продукта. При увеличении концентрации фосфористой кислоты до 6 % мол. и до высокой степени превращения происходит монотонный рост выхода бензанилида (кривые 2–6) во всем временном интервале. Однако при концентрации катализатора более 6 % мол. (кривые 7–9) и времени протекания реакции 3–11 ч такая симбатность отсутствует. Более наглядно это показано на рис. 2, где на основании данных рис. 1 построена зависимость выхода бензанилида за определенное время от концентрации фосфористой кислоты.

Как видим, при времени реакции 1 ч (кривая 1) между ростом концентрации катализатора и увеличением значений выхода бензанилида имеется симбатность, носящая линейный характер в интервале 0–2 % фосфористой кислоты и нелинейный — при концентрации последней свыше 2 %. При увеличении времени протекания реакции свыше 1 ч характер кривых зависимости выхода бензанилида от количества использованной фосфористой кислоты меняется от нелинейного возрастания (рис. 2, кривая 2) до “колоколообразных” кривых (рис. 2, кривые 3–6).

Такую форму кривых можно связать с ассоциацией катализатора при наличии активности только у его мономера. Известно влияние подобной ассоциации на катализ фосфорсодержащими кислотами и другими соединениями фосфора в синтезе арилидов карбоновых кислот реакциями ароматических аминов с хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот [6, 7], где отмечена каталитическая активность только у фосфорсодержащих мономеров, но не у димеров.

“Колоколообразные” зависимости скорости накопления конечного продукта от количества катализатора известны для реакций ацилирования аминов и имидизации, катализируемых фосфорсодержащими кислотами [8] и протекающих в том же температурном интервале, что и обсуждаемый синтез бензанилида. Полагают, что это связано с образованием солей катализатора (фосфорорганические кислоты) с аминами с потерей последни-

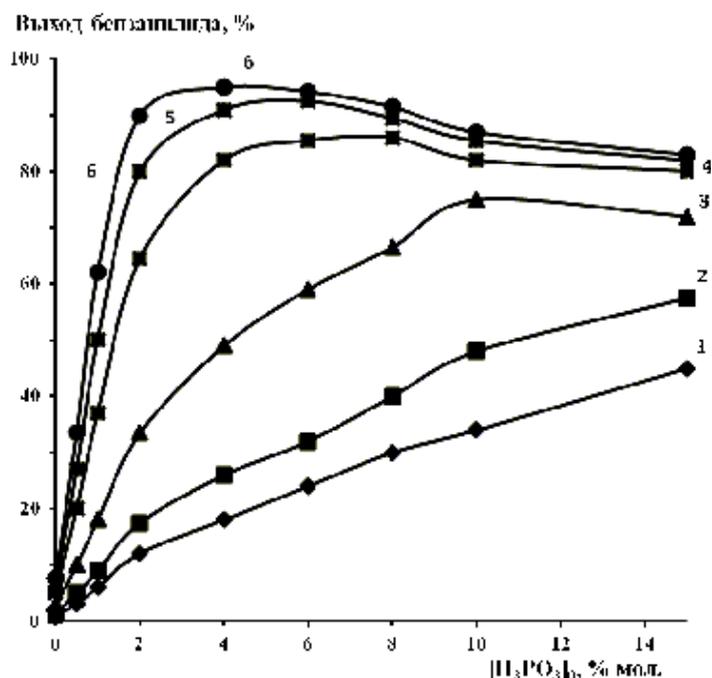


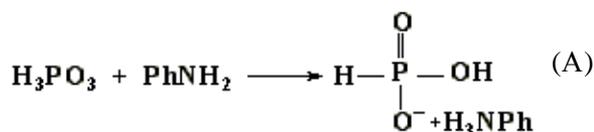
Рис. 2. Зависимость выхода бензанилида от концентрации фосфористой кислоты (H_3PO_3 , % мол. от PhCOOH) за определенное время: 1 — 1; 2 — 1.5; 3 — 3; 4 — 6; 5 — 8; 6 — 10 ч. Условия реакции, как на рис. 1.

ми реакционной способности по отношению к ацилирующему агенту.

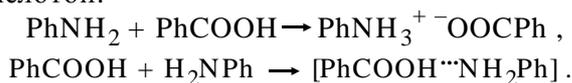
Известно также замедление ацилирования аминов производными карбоновых кислот (хлорангидридами, ангидридами, эфирами) за счет связывания аминов в соли и Н-комплексы с менее сильными, чем фосфорсодержащие, карбоновыми кислотами, выступающими в роли катализаторов [9].

Не исключено, что в процессе синтеза бензанилида также возможно связывание анилина в различные соли с потерей им реакционной способности по отношению к бензойной кислоте.

В реакционной смеси присутствуют две кислоты — бензойная и фосфористая. Судя по значениям pK_a (4.17 — для бензойной кислоты [10]; 1.3 (первая оксигруппа) и 6.7 (вторая оксигруппа) — для фосфористой кислоты [11]), в первую очередь возможно образование монофосфита анилина (А):



и далее — соли или Н-комплекса с бензойной кислотой:



Как показано в работе [12], связывание анилина бензойной кислотой с потерей им реакционной способности в синтезе бензанилида, проводимом при кипячении в *орто*-ксилоле, вряд ли будет иметь место.

Следует также отметить, что фосфористая кислота, в отличие от анилина и бензойной кислоты, не растворяется в *орто*-ксилоле. В то же время реакционная масса при получении бензанилида представляет собой гомогенный раствор. Поэтому отдельно изучены превращения фосфористой кислоты в ксилольном растворе.

Установлено, что ее смесь с бензойной кислотой не растворяется в *орто*-ксилоле даже при нагревании до 145 °С в течение часа. После отделения белого нерастворившегося осадка (фосфористой кислоты) фильтрацией из ксилольного фильтрата количественно выделена непрореагировавшая бензойная кислота.

При смешении в *орто*-ксилоле избытка анилина (от 1 до 4 моль) с фосфористой кислотой (1 моль) при 25 °С образуется суспензия. При ее разделении получен белый продукт. По массе выделенного из отдельных опытов осадка (несмотря на разное соотношение анилин : фосфористая кислота) он соответствует почти количественному образованию моноанилиниевой соли фосфористой кислоты (А). Строение продукта также подтверждено спектральным анализом.

Осадки, выделенные из опытов по смешению разных количеств анилина с фосфористой кислотой при 25 °С, имеют одинаковые ИК-спектры, в которых можно отметить полосы, см⁻¹: 3070, 1637–1610, 1550–1485 (NH₃⁺); 1650–1500 (C=C-группы ароматического кольца); 1100–1000 (H₂PO₃⁻, HPO₃²⁻); 900–1000 (фосфитная группа O–P–O); 1130 (P=O) [13]. Колебания NH₂-группы анилина в области 3500–3300 см⁻¹ проявляются слабо, что указывает на образование соли с фосфористой кислотой.

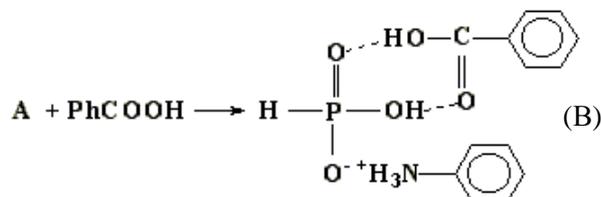
При смешении в *орто*-ксилоле избытка анилина (2 моль) с фосфористой кислотой (1 моль) при 25 °С и кипячении образовавшегося в массе монофосфита анилина также образуется суспензия. При ее разделении получен светло-фиолето-

вый твердый продукт в количестве 1.95 г (близко к образованию монофосфита анилина), но с температурой плавления 157–160 °С.

ИК-спектр осадка похож на спектр монофосфита анилина, однако в нем нет пиков в области 1430–1400 см⁻¹.

По-видимому, при нагревании смеси анилина и фосфористой кислоты в условиях протекания реакции амидирования также образуются какие-то не растворимые в *орто*-ксилоле соли, которые не удается четко идентифицировать.

В то же время при нагревании монофосфита анилина в *орто*-ксилоле и добавлении в кипящую суспензию бензойной кислоты происходит растворение осадка. Не исключено, что при этом образуется тройной комплекс (В):



в котором фосфит анилина А связывается дополнительно за счет водородных связей с молекулой бензойной кислоты. Такой комплекс за счет наличия двух бензольных колец может обладать уже повышенной растворимостью в *орто*-ксилоле и далее участвовать в каталитических превращениях.

Показано, что отдельно приготовленный монофосфит анилина А (в количестве 2 % мол. от бензойной кислоты) эффективно катализирует образование бензанилида: выход целевого продукта составляет 58 % за 6.5 ч.

В работе [1] отмечалась возможность протекания каталитической реакции получения бензанилида через стадию образования пиррофосфитов, легко переходящих при взаимодействии с бензойной кислотой в бензоилфосфит, далее атакуемый анилином. Не исключено образование пиррофосфитов и при взаимодействии комплекса В с другой молекулой монофосфита анилина.

Возможна прямая атака анилином стабилизированной в комплексе В бензойной кислоты. Известно [6, 7], что фосфорсодержащие соединения, в том числе и фосфорсодержащие кислоты, при ацилировании аминов ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот играют

роль бифункциональных катализаторов и стабилизаторов подобных В циклических переходных комплексов.

Во всех этих случаях часть анилина, по-видимому, будет постоянно связана с фосфорсодержащим катализатором в соли, не способные к дальнейшему ацилированию. Об этом косвенно может свидетельствовать и тот факт, что по мере увеличения времени протекания реакции и степени превращения максимум значений выхода бензанилида все более смещается к началу координат (рис. 2, кривые 3–6) [9].

С практической точки зрения, интересно рассмотреть кривую 6 (рис. 2), где значения выхода целевого продукта наиболее близки к количественному. Как видно из рис. 2, для достижения такого высокого выхода лучше применять 2–5 % фосфористой кислоты. Использование ее в меньших дозировках приводит к резкому, почти линейному падению начальной скорости реакции и, соответственно, выхода бензанилида. При применении фосфористой кислоты в количестве более 5 % возможно связывание почти всего непрореагировавшего анилина в соли А и/или В, что приводит фактически к остановке реакции.

Следует также отметить, что предложенное объяснение замедления ацилирования за счет образования малореакционноспособных солей анилина не учитывает всего многообразия процессов ассоциации, протекающих в растворе при столь высоких концентрациях реагентов и катализатора. Известно, что в малополярных углеводородах карбоновые кислоты, в том числе и бензойная кислота, образуют димеры [14] и даже тетрамеры [15], а фосфорсодержащие кислоты и соли фосфористой кислоты также способны к олигомеризации (от димеров до гексамеров) [16] и образованию мицелл [11]. Поэтому вопросы ассоциации в системе бензойная кислота—анилин—фосфористая кислота требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, показано, что фосфористая кислота является активным катализатором реакции бензойной кислоты с анилином, приводящей к образованию бензанилида. Катализ фосфористой кислотой эффективен в узком интервале концентраций последней (~ от 2 до 5 % мол. от бензойной кислоты). Дальнейшее увеличение концентрации катализатора при степени превращения свыше 80 % может вызывать связы-

вание фактически всего непрореагировавшего анилина в неакционноспособную соль с фосфористой кислотой и сопровождается сильным замедлением процесса каталитического амидирования.

РЕЗЮМЕ. Вивчено вплив концентрації катализатора — фосфористої кислоти — в реакції бензойної кислоти з аніліном. Знайдено, що вихід бензаніліду в орто-ксилолі при 145 °С за одну годину нелінійно зростає при збільшенні концентрації катализатора. Для досягнення високого виходу бензаніліду фосфориста кислота використовується в кількості 2–5 % мол. від бензойної кислоти. При зростанні концентрації катализатора вище верхнього рівня цього інтервалу і ступені перетворення 80 % подальше утворення бензаніліду не відбувається.

SUMMARY. The effect of the concentration of the catalyst — the phosphorous acid. on the of formation of benzanilide in the reaction of benzoic acid with aniline was investigated. It is shown that catalysis is effective in a narrow range of concentration functions of phosphorous acid (from 2 to 5 % mol. of benzoic acid), when the reaction is holding in *ortho*-xylene at 145 °C. With further increase in concentration of the catalyst, it may be binding in the salt with aniline, accompanied by a decrease in the reactivity of the latter with respect to benzoic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штейнберг Л.Я., Бойко В.Д., Кондратов С.А. и др. // Журн. орган. химии. -1992. -28, № 5. -С. 1034—1038.
2. Кацарава Р.Д. // Успехи химии. -1989. -58, № 9. -С. 1549—1574.
3. Grimmel, Guenther A., Morgan J.F. // J. Amer. Chem. Soc. -1946. -68, № 4. -P. 539—542.
4. Ворожцов Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. -М.: ГОНТИ ХЛ, 1955.
5. Штейнберг Л.Я., Кондратов С.А., Шейн С.М. // Журн. орган. химии. -1988. -24, № 9. -С. 1968—1972.
6. Тицкий Г.Д., Степко О.П., Литвиненко Л.М. // Там же. -1975. -11, № 5. -С. 1021—1026.
7. Литвиненко Л.М., Тицкий Г.Д., Степко О.П. // Докл. АН СССР. -1972. -202, № 5. -С. 1127—1134.
8. Жубанов Б.А., Бойко Г.И., Мухамедова Р.Ф. // Высокмолекуляр. соединения. Сер. В. -1988. -30, № 7. -С. 548—551.
9. Савелова В.А., Олейник Н.М. Механизмы действия органических катализаторов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ. -Киев: Наук. думка, 1990.
10. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. -М.:Л.: Химия, 1964.
11. Ван Везер. Фосфор и его соединения. -М.: Изд-во

- иностр. лит., 1962.
12. Штейнберг Л.Я., Маршалова В.В., Шейн С.М. // Журн. общ. химии. -2011. -81, № 9. -С. 1506—1510.
13. Беллами Л. Инфракрасные спектры молекул. -М.: Изд-во иностр. лит., 1957.
14. Олейник Н.М., Литвиненко Л.М. Органические катализаторы и гомогенный катализ. -Киев: Наук. думка, 1981.
15. Фиалков Ю.Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. -Л.: Химия, 1990.
16. Корбридж Д. Фосфор. Основы химии, биохимии, технологии. -М.: Мир, 1982.

Институт химической технологии
и промышленной экологии, Рубежное

Поступила 16.08.2011

УДК 544:547.56;54-185

А.М.Ніколаєвський, Т.М.Івлєва, В.В.Виноградов

ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗПОДІЛУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК МІЖ ОРГАНІЧНОЮ ТА ВОДНОЮ ФАЗАМИ

Досліджено закономірності розподілу фенольних сполук різної природи між органічною і водною фазами – фактору, з яким пов'язані особливості дії антиоксидантів у гетерогенних системах. Визначено коефіцієнти розподілу для ряду фенолів. Встановлено, що цей параметр не залежить від іонної сили розчину та температури, але зростає зі збільшенням діелектричної сталої (ϵ) органічного розчинника; у разі флавоноїдів, фенолкарбонових і оксикоричних кислот — збільшується зі зменшенням рН водної фази від 8.3 до 1.0, тоді як для пірокатехіну, гідрохінону, іонолу та його похідних він практично не змінюється, що пов'язано з особливостями кислотної дисоціації сполук у водних розчинах.

ВСТУП. Різні матеріали у процесі експлуатації або зберігання піддаються окиснювальній деградації. На практиці такі системи стабілізують за допомогою антиоксидантів (АО), найчастіше — фенольних сполук (ФС). Антиоксиданти залежно від умов ведуть себе неоднозначно: так, при переході від гомогенної системи до гетерогенної водно-органічної їх ефективність не зберігається. Тому для прогнозування поведінки фенольних сполук у таких системах необхідні дані про міжфазний розподіл антиоксидантів. Речовина, яка ефективно інгібує в одній емульсійній системі, може бути цілком неефективна в іншій. Процес окиснення етилбензолу є одною із найбільш досліджених модельних систем, на якій вивчені кінетичні закономірності дії багатьох антиоксидантів, визначені константи швидкості реакцій фенолів (k_7) із пероксирадикалами [1—4]. Відомо [5], що в емульсії механізм окиснення вуглеводнів суттєво не відрізняється від гомогенного рідкофазного окиснення. У зв'язку з цим доцільно використовувати реакцію окиснення етилбензолу в емульсії в якості модельної при досліджен-

ні гетерофазних процесів.

Метою даної роботи є вивчення розподілу фенольних антиоксидантів різної природи у водно-органічних системах, а також виявлення факторів, які впливають на цей показник.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Етилбензол (ЕТБ) очищали за стандартною методикою з перегонкою під вакуумом. Для стабілізації емульсії етилбензолу в систему додавали поверхнево-активну речовину (ПАР) — додецилсульфат натрію (ДДС), який очищали за методикою [6]. Галову кислоту, етиловий ефір галової кислоти, кавову кислоту, кверцетин, гідрохінон, пірокатехін, фенозан-23, іонол очищали шляхом перекристалізації із метилового спирту з подальшою сублімацією.

Окиснення етилбензолу киснем повітря проводили в емульсії прямого типу масло — вода при співвідношенні фаз 1:4 у реакторі барботажного типу. Емульсію готували додаванням етилбензолу з розчиненим у ньому ініціатором до заздалегідь приготованого розчину емульгатора (додецилсульфата натрію) з подальшим інтенсивним