

SUMMARY. 4-(Pyrazolylmethyl)aminoethanols were synthesized by condensation of 4-formylpyrazoles with monoethanolamine. Title compounds were reduced and converted to the N-(2-hydroxyethyl)-N-(pyrazolylmethyl)-N'-phenylthioureas by action of phenylthioisocyanates. Heating the latter with hydrochloric acid is accompanied by cyclization to the 3-[(4-pyrazolyl)methyl]-2-phenylimino-1,3-thiazolidine derivatives.

1. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.О. та ін. // Фарм. журн. -2007. - № 6. -С. 62—65.
2. Братенко М.К., Черноус В.О., Волошин Н.П., Вовк М.В. // Фізіол. актив. речовини. -1999. -2, № 28. -С. 20—22.
3. Братенко М.К., Вовк М.В., Сидорчук І.Й. // Фарм. журн. -1999. -№ 1. -С. 68—71.
4. Fangholy A.A., Bekhit A.A., Park J.Y. // Arch. Pharm.

-2000. -333, № 2—3. -S. 53—57.

5. Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функціонально заміщені піразоли. -Чернівці: Прут, 2008. -С. 203—220.
6. Bender P.E., Hill D.T., Offen P.H. et al. // J. Med. Chem. -1985. -28, № 5. -P. 1169—1177.
7. Caujolle R., Amarouch H., Payerd M. et al. // Eur. J. Med. Chem. -1989. -24. -P. 287—293.
8. Пат. ФРН 2741378. // Chem. Abstr. -1978. -89. 24290.
9. Братенко М.К., Чернюк І.Н., Вовк М.В. // Журн. орган. хімії. -1997. -33, вып. 9. -С. 1368—1370.
10. Мизрах Л.И., Полонская Л.Ю., Гвоздецкий А.И. и др. // Журн. общ. хімії. -1989. -59, вып. 5. -С. 1195—1196.
11. Li G., Quia X., Cui J. et al. // J. Fluor. Chem. -2006. -127. -P. 182—186.
12. Li G., Qian X., Yan S. et al. // Monatsh. Chem. -2008. -139. -P. 169—178.

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

Надійшла 18.05.2009

УДК 66.095.1:543.632.545

Н.О. Риндич, О.С. Лявинець

АЦИЛЮВАННЯ ТРЕТ-БУТИЛГІДРОПЕРОКСИДУ БЕНЗОЇЛХЛОРИДОМ У СЕРЕДОВИЩАХ З ВИСОКОЮ ОСНОВНІСТЮ

Досліджено реакцію ацилювання трет-бутилгідропероксиду бензоїлхлоридом у надосновних середовищах. Вивчено вплив співвідношення та порядку додавання реагентів, природи луку, розчинника на вихід пероксиестеру. Підбрані оптимальні умови для проведення реакції ацилювання. Запропоновано методику розділення реакційної суміші.

Органічні пероксиди знаходять широке застосування в багатьох галузях промисловості, що обумовлює постійну потребу в удосконаленні вже відомих та розробці нових процесів одержання пероксидних сполук.

Серед багатьох способів отримання органічних пероксидних сполук важливе місце займає процес ацилювання. Ацилювання гідропероксидів відноситься до реакцій нуклеофільного заміщення, тому доцільно було б використати для його проведення надосновні середовища.

Надосновні середовища є ефективними системами для здійснення різноманітних нуклеофільних реакцій. Їх використання у багатьох випадках дозволяє оптимізувати вже відомі хімічні реакції, а також здійснити ряд нових хімічних перет-

ворень [1—5]. У застосуванні до органічних пероксидів надосновні середовища можуть сприяти як їх розкладу, так і перебігу реакцій зі збереженням пероксидної групи (тобто синтезу пероксидних сполук інших класів). Реакції розкладу гідропероксидів та їх поведінки у таких системах досить докладно досліджені у роботах [6—13]. Вивчена кінетика, склад проміжних продуктів, запропоновано механізм процесу, виявлені умови їх максимальної стійкості.

У даній роботі ми застосували надосновні середовища для проведення реакції ацилювання трет-бутилгідропероксиду (ТБГП) бензоїлхлоридом, яка перебігає зі збереженням пероксидної групи. Дана реакція є одним із методів одержання пероксиестерів. Цей процес на практиці здійсню-

© Н.О. Риндич, О.С. Лявинець, 2009

ється у дві стадії. Перша — синтез натрієвих солей гідропероксидів, друга — власне їх ацилювання. Обидві стадії апаратурно розділені, досить тривалі у часі [14]. Незважаючи на це вихід пероксиестерів у залежності від їх будови не перевищує 56 % [15].

Реакції гідропероксидів у надосновних середовищах перебігають за йонно-ланцюговим механізмом через проміжне утворення пероксианіонів [12]. При наявності нуклеофільного субстрату утворений пероксианіон вступає в реакцію зі збереженням пероксидної групи. За його відсутності, при взаємодії з наступною молекулою гідропероксиду, зазнає розкладу з утворенням відповідного спирту та молекулярного кисню [8].

Реакцію ацилювання *трет*-бутилгідропероксиду досліджували у таких диполярних апротонних розчинниках (ДАР): триметилфосфат (ТМФ), гексаметилфосфортриамід (ГМФА), диметилформамід (ДМФА) і діоксан. Їх основні фізико-хімічні характеристики наведені в табл. 1.

В якості основи використано гідроксид натрію, гідроксид калію і *трет*-бутилат натрію, ацилюючого агента — бензоїлхлорид (BzCl).

Досліди проводили в термостатованих реакторах з магнітною мішалкою в інтервалі температур 290—298 К. Гідроксиди натрію і калію попередньо подрібнювали в ступці в атмосфері аргону. Розчинники для вилучення вологи сушили над СаО, переганяли у вакуумі і зберігали над молекулярними ситами (4 Å) [17]. У реактор вносили необхідну кількість основи, розчинник. Реакційну суміш термостатували при заданій температурі протягом 30 хв. Потім додавали визначену кількість гідропероксиду і знову термостатували впродовж 5—10 хв (для утворення лужної солі). Після цього вносили ацилюючий агент. Момент його додавання приймали за початок реакції. Контроль процесу здійснювали йодометричним методом, а також за допомогою газорідинної хроматографії. Розділення реакційних сумішей і виділення цільових продуктів при вивченні реакції ацилювання *трет*-бутилгідропероксиду бензоїлхлоридом у надосновних середовищах здійснювали наступним чином. Реакційну суміш після закінчення досліду розводили водою в об'ємному співвідношенні 1:1 і обробляли діетиловим ете-

Т а б л и ц я 1

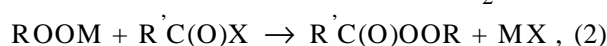
Фізико-хімічні характеристики використаних диполярних апротонних розчинників

Розчинник	DN (донорне число)	AN (акцептор- не число)	ε (діелект- рична про- никність)	Υ (поляр- ність)	P (поляри- зованість)
ГМФА	38.8	10.6	29.6	0.4751	0.3606
ДМФА	26.6	16.0	36.7	0.4798	0.3475
ТМФ	23.0	16.3	20.6	0.4645	0.3220
Діоксан	10.8	14.8	2.21	0.2232	0.3385

ром. В етерну витяжку переходять одержаний продукт, гідропероксид, що не прореагував, продукти побічних реакцій і частково розчинник. Оскільки ДАР і ТБГП добре розчинні у воді, а пероксиестер — ні, то подальша обробка етерної витяжки 5 %-м розчином гідрокарбонату натрію (для видалення карбонової кислоти) і водою дозволяє отримати індивідуальний кінцевий продукт. Далі синтезований пероксиестер за допомогою трифенілфосфіну відновлювали до відповідного естеру, який ідентифікували газохроматографічним методом.

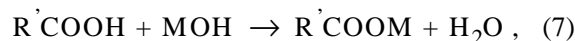
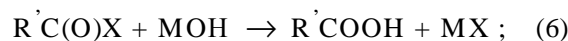
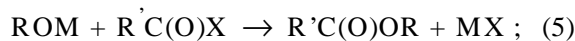
Основна увага була зосереджена на вивченні впливу співвідношення реагентів, природи розчинника, основи, ацилюючого агента.

Хімізм досліджуваного процесу описується такими рівняннями:

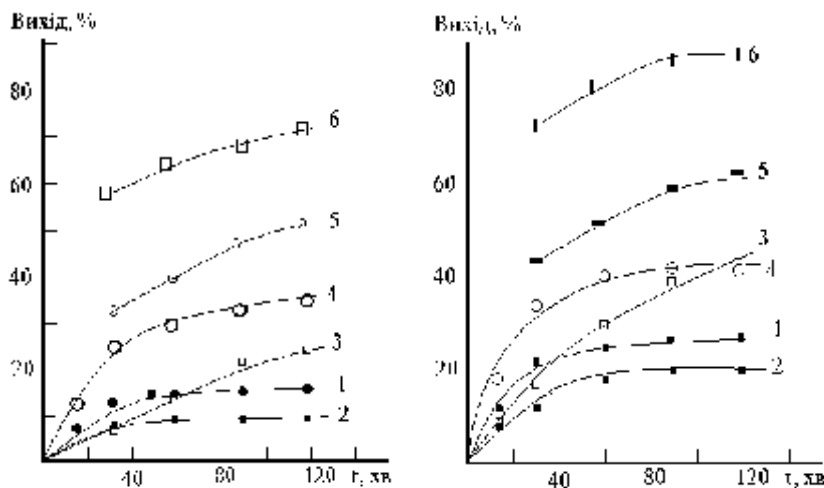


де M=K, Na; R=(CH₃)₃C; R'=C₆H₅; X=Cl.

Оскільки можливе проходження таких побічних реакцій:



то були проведені попередні дослідження по вивченню реакції ацилювання *трет*-бутилового спирту бензоїлхлоридом, яка була обрана модельною, у надосновних середовищах складу ГМФА—NaOH і ДМФА—NaOH. Результати досліджень (рису-



Кінетика нагромадження трет-бутилбензоату в реакції ацилювання *трет*-бутилового спирту BzCl у системах ДМФА— NaOH (а) і ГМФА— NaOH (б). $\nu \cdot 10^2$ моль: 1 — 1.3 NaOH , 1.0 *t*-BuOH, 1.0 BzCl ; 2 — 1.0 NaOH , 1.0 *t*-BuOH, 0.5 BzCl ; 3 — 0.5 NaOH , 0.8 *t*-BuOH, 0.5 BzCl ; 4 — 1.0 NaOH , 1.0 *t*-BuOH, 1.3 BzCl ; 5 — 0.75 NaOH , 0.5 *t*-BuOH, 0.75 BzCl ; 6 — 0.6 NaOH , 0.5 *t*-BuOH, 0.75 BzCl . $T=298$ К.

нок) показали, що швидкість процесу і вихід естеру суттєво залежить від природи розчинника, співвідношення та способу додавання реагентів.

Кінетичні закономірності нагромадження естеру в обох розчинниках схожі. Відмінності носять тільки кількісний характер, за рахунок вищої основності ГМФА порівняно з ДМФА, оскільки досліджуваний процес відбувається переважно за йонним механізмом.

З рисунку також видно, що вихід естеру залежить від кількісного співвідношення реагентів (лугу, ацилюючого агенту, спирту) та від способу додавання ацилюючого агенту (відразу або дробне додавання). Найкращим розчинником із досліджених для одержання *трет*-бутилбензоату є ГМФА; найбільш оптимальним є співвідношення реагентів: 20 % надлишок лугу і 50 % надлишок BzCl по відношенню до *трет*-бутанолу, а також дробне додавання ацилюючого агенту.

Далі вивчено реакцію ацилювання *трет*-бутилгідропероксиду бензоїлхлоридом у надосновних середовищах. Найбільш докладно ці дослідження проведені в системі ДМФА— NaOH (табл. 2).

Як видно із табл. 2, зміна кількості тих чи інших компонентів у даній реакції в одних випадках практично не впливає на вихід пероксиестеру (№ 2, 4, 6), а в інших — дозволяє підвищити цей показник (№ 3 і 7). Найкращі результати одержані при використанні 25 %-го надлишку лугу і 50 %-го

надлишку BzCl по відношенню до ТБГП (№ 7). Підвищенню виходу пероксиестеру сприяє повільне прикапування розчину бензоїлхлориду в ДМФА до реакційної суміші, що обумовлено ефективнішим відведенням реакційного тепла і зниженням вкладу конкуруючої реакції лужного гідролізу BzCl .

Далі досліджено вплив природи розчинника на реакцію ацилювання ТБГП бензоїлхлоридом при різних співвідношеннях і порядку додавання реагентів. Результати подані в табл. 3, з якої видно, що надлишок гідропероксиду по відношенню до гідроксиду і ацилюючого агента (№ 1, 4, 7, 10), надлишок лугу і BzCl по відношенню до ТБГП (№ 2, 5, 8, 11), а також дробне додавання BzCl у більшості випадків приводить до

підвищення виходу пероксиестеру. Вихід *трет*-бутилпербензоату зростає в ряду розчинників: діоксан < ДМФА < ГМФА.

У цьому ж ряду зростає основність розчинників [16], яка характеризується їх додонорним числом. Кореляція з іншими їх фізико-хімічними ха-

Т а б л и ц я 2

Вихід *трет*-бутилпербензоату в реакції ацилювання ТБГП бензоїлхлоридом у системі ДМФА— NaOH у залежності від співвідношенн реагентів ($V(\text{розчинник}) = 15$ мл, $T = 289$ К, тривалість процесу — 2 год)

№ п/п	ν (ТБГП)	ν (NaOH)	ν (BzCl)	Вихід перестеру, %
	$\cdot 10^3$, моль			
1	4.0	3.0	3.0	40
2	4.0	3.0	4.3	37
3	4.0	4.5	4.3	47
4	4.0	4.5	3.0	40
5	5.7	3.0	3.0	45
6	5.7	4.5	3.0	35
7	4.0	5.0	6.0	53
8	4.0	5.0	6.0*	64

* Розчин бензоїлхлориду в ДМФА був прикапаний до реакційної суміші.

Т а б л и ц я 3

Вплив природи розчинника на вихід *трет*-бутилпербензоату в реакції ацилювання ТБГП бензоїлхлоридом у надосновних середовищах складу ДАР—NaOH ($T=292$ К, ν (ТБГП)= $4 \cdot 10^{-3}$ моль, тривалість процесу — 2 год)

№ п/п	Розчинник	ν (NaOH)	ν (BzCl)	Вихід пероксиестеру, %
		$\cdot 10^3$, моль		
1	Діоксан	3.0	3.0	27
2	Діоксан	5.0	6.0	35
3	Діоксан	5.0	6.0*	54
4	ТМФ	3.0	3.0	40
5	ТМФ	5.0	6.0	18
6	ТМФ	5.0	6.0*	13
7	ДМФА	3.0	3.0	40
8	ДМФА	5.0	6.0	53
9	ДМФА	5.0	6.0*	64
10	ГМФА	3.0	3.0	55
11	ГМФА	5.0	6.0	76
12	ГМФА	5.0	6.0*	83

* Розчин BzCl в ДАР був прикапаний до реакційної суміші.

рактеристиками відсутня. Отже, висока основність середовища сприяє перебігу нуклеофільної реакції ацилювання, за рахунок полегшення утворення лужної солі гідропероксиду (реакція (1)) та подальшої її взаємодії з бензоїлхлоридом (реакція (2)).

Під впливом надосновних середовищ може перебігати побічна реакція розкладу вихідного гідропероксиду, вклад якої залежить від реакційної здатності використаної основи. Тому проведена серія дослідів по вивченню кінетики розкладу (тобто стійкості) ТБГП у надосновних системах складу ДАР—основа. Встановлено, що у присутності NaOH і *t*-BuONa у таких розчинниках, як ГМФА, ДМФА і діоксан, ТБГП досить стійкий. Його витрата внаслідок розкладу за дві години досліду не перевищує 5—8 %. При використанні ТМФ цей показник зростає до 13—15 % у системах за участю *t*-BuONa і до 35—37 % у системах за участю NaOH. У надосновних середовищах складу ДАР—KOH стійкість ТБГП значно знижується. У цьому випадку ступінь витрати активного кисню внаслідок розкладу гідропероксиду під впливом середовища зростає зі збільшенням його основності в

такому ряду: діоксан < ТМФ < ДМФА < ГМФА.

Одержані нами експериментальні дані добре узгоджуються з результатами по вивченню розкладу гідропероксиду кумолу в надосновних системах за участю KOH [8].

Вплив природи основи на досліджуваний процес залежить від природи розчинника (табл. 4). У діоксані, основність якого (або DN) серед усіх використаних розчинників найнижча, зміна природи основи мало впливає на вихід пероксиестеру. У ТМФ, основність якого значно вища, задовільний результат спостерігається тільки у присутності *t*-BuONa. При використанні мінеральних основ перебігає побічна реакція розкладу вихідного гідропероксиду, тому ефективність процесу ацилювання дуже низька. У ДМФА і ГМФА, основність яких ще вища, процес ацилювання ТБГП бензоїлхлоридом відбувається тільки у присутності гідроксиду натрію. У присутності KOH і *t*-BuONa *трет*-бутилпербензоат майже не утворюється. У системі за участю KOH це зумовлено розкладом вихідного гідропероксиду, а у системах за участю *t*-BuONa — частковим розкладом ТБГП, але основна причина — перебіг побічної реакції ацилювання *трет*-бутилату натрію з утворенням відповідного естеру. На це вказують значні кількості активного кисню у промивних водах після роз-

Т а б л и ц я 4

Вплив природи основи на вихід *трет*-бутилпербензоату в реакції ацилювання ТБГП бензоїлхлоридом у надосновних середовищах ($T=292$ К, ν (ТБГП)= $4 \cdot 10^{-3}$; ν (основа)= $5 \cdot 10^{-3}$, ν (BzCl)= $6 \cdot 10^{-3}$ моль)

Розчинник	Основа	Вихід пероксиестеру, %
Діоксан	NaOH	54
Діоксан	KOH	53
Діоксан	<i>t</i> -BuONa	60
ТМФ	NaOH	13
ТМФ	KOH	9
ТМФ	<i>t</i> -BuONa	51
ДМФА	NaOH	64
ДМФА	KOH	7
ДМФА	<i>t</i> -BuONa	5
ГМФА	NaOH	83
ГМФА	KOH	3
ГМФА	<i>t</i> -BuONa	5

ділення реакційної суміші, а також результати хроматографічного аналізу.

З даних табл. 4 можна зробити деякі практичні висновки. Найзручнішою й ефективною основою для проведення реакції ацилювання ГП у надосновних середовищах є гідроксид натрію. Застосування активніших основ можливе при використанні розчинників з низькою основністю (наприклад, діоксану). Використання активних основ і високодонорних розчинників для здійснення реакцій гідропероксидів із збереженням пероксидної групи недоцільно, оскільки конкуруюча реакція їх розкладу перебігає значно швидше.

Таким чином, надосновні середовища показали свою високу ефективність у реакції ацилювання *трет*-бутилгідропероксиду бензоїлхлоридом. Їх використання дозволило суттєво підвищити вихід пероксиестеру в порівнянні з відомими літературними даними, а також значно спростити цей процес, сумістивши дві основні його стадії в одному реакторі.

РЕЗЮМЕ. Застосування надосновних середовищ дозволило вдосконалити метод одержання пероксиестерів шляхом ацилювання *трет*-бутилгідропероксиду бензоїлхлоридом. Дві стадії процесу суміщені в одному реакторі, швидкість процесу значно збільшилась і виходи пероксиестерів перевищують 80 %. Запропоновано методику розділення реакційної суміші.

SUMMARY. The use of extra basic medium permits to improve the method of obtaining of peroxide of esters by acylation of *tret*-butyl hydroperoxide by benzoyl chloride. Both stages of the process proceed in one reactor,

the rate of the process significantly increases and the yield of peroxyesters is rather high up to 80 %. The methods of reaction mixture separation is proposed.

1. Трофимов Б.А. // Успехи химии. -1981. -4, № 2. -С. 248—272.
2. Трофимов Б.А. // Журн. орган. химии. -1986. -22, № 9. -С. 1991—2006.
3. Трофимов Б.А., Михалева А.И. N-Винилпирролы. -Новосибирск: Наука, 1984.
4. Трофимов Б.А. Гетероатомные производные ацетилена. -М.: Наука, 1983.
5. Трофимов Б.А., Амосова С.В. Дивинилсульфид и его производные. -Новосибирск: Наука, 1984.
6. Лявинец А.С., Чобан А.Ф., Червинский К.А. // Журн. физ. химии. -1993. -67, № 7. -С. 1364—1368.
7. Чобан А.Ф., Лявинець О.С. // Укр. хім. журн. -1997. -63, № 2. -С. 117—122.
8. Лявинец А.С., Чобан А.Ф., Слипченко Е.К., Червинский К.А. // Нефтехимия. -1993. -33, № 5. -С. 445—450.
9. Лявинец А.С., Чобан А.Ф., Червинский К.А. // Там же. -1995. -35, № 5. -С. 448—454.
10. Лявинец А.С., Чобан А.Ф., Червинский К.А. // Журн. общ. химии. -1998. -68, № 7. -С. 1169—1173.
11. Лявинец А.С., Чобан А.Ф., Червинский К.А. // Журн. физ. химии. -1995. -69, № 5. -С. 802—806.
12. Лявинец А.С. // Там же. -2000. -74, № 7. -С. 1198—1202.
13. Лявинець О.С., Абрам'юк І.С., Червінський К.О. // Укр. хім. журн. -1994. -60, № 8. -С. 587—588.
14. Рахимов А.И. Химия и технология органических соединений. -М.: Химия, 1979.
15. Пучин В.А., Осецкая В.А., Юрженко Т.И., Мамчур Л.П. // Журн. орган. химии. -1967. -3, № 7. -С. 1168—1170.
16. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных растворах. -М.: Мир, 1971.
17. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. -М.: Мир, 1976.