



На правах рукописи

Пелевин Николай Александрович

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ ДИФЕНИЛАМИН-2-КАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ

02.00.03 – органическая химия

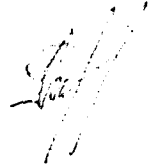
АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

28 АПР 2011

Москва – 2011

На правах рукописи

Пелевин Николай Александрович



**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ ДИФЕНИЛАМИН-2-КАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2011

Работа выполнена на кафедре органической и аналитической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Юго-западный государственный университет»

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор, Маркович Юрий Дмитриевич
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор, Неделькин Владимир Иванович доктор химических наук, Заварзин Игорь Викторович
Ведущая организация	Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно- исследовательский институт органической химии и технологии»

Защита диссертации состоится «28» апреля 2011 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 212.139.01 при Московском государственном текстильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу: 119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина»

Автореферат разослан "28" марта 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Н.Р. Кильдеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Акридоны находят широкое применение в различных областях практической деятельности. Это весьма ценные красители, индикаторы, флуоресцентные метки и т. д. Акридоны являются полупродуктами для синтеза многих биологически активных соединений, среди которых присутствуют перспективные и весьма эффективные антибактериальные, антигрибковые, противоопухолевые, противовирусные и другие препараты. В частности, это активно применяемый в настоящее время высокоэффективный препарат «Циклоферон» (N-метилглюкаминовая соль акридонуксусной кислоты), который обладает интерферониндуцирующим, иммунокорректирующим, противовоспалительным и противовирусным свойствами при отсутствии побочных эффектов.

Для синтеза акридонов в промышленности в настоящее время широко применяется конденсация дифениламин-2-карбоновых кислот в среде концентрированной серной кислоты, при этом используется большой избыток серной кислоты, что обуславливает большое количество отходов нейтрализации водных растворов серной кислоты. Также в данном случае идет побочная реакция сульфирования акридона, которая заметно снижает выход целевого продукта.

При внутримолекулярной циклизации различных жирноароматических кислот, как наиболее близких аналогов рассматриваемых реакций, все чаще предпочтение отдают полифосфорной кислоте (ПФК), при этом выходы в большинстве случаев намного выше, чем при использовании других циклизующих агентов, а в некоторых случаях достигают количественных.

В связи с этим существует принципиальная возможность совершенствования способа получения акридона конденсацией дифениламин-2-карбоновой кислоты, как в среде серной кислоты, так и в среде ПФК при исследовании влияния температуры, количества и концентрации циклизующего агента на ход реакции с целью минимизации кислых отходов производства.

В литературе имеется мало данных и по вопросу о количественном влиянии замещающих групп, связанных с ароматическим ядром, на скорость реакции циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в различных средах. Знание кинетических характеристик данных процессов позволит выбирать режимы их проведения, установление корреляции реакционная способность – структура позволит прогнозировать ход реакций процессов циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с различными заместителями.

В этом плане тема диссертационной работы «Исследование циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот» является актуальной, а полученные при ее выполнении результаты могут быть использованы для соответствующих технологических разработок.

Исследования, проведенные в данной работе, выполнены также в рамках договоров между Юго-западным государственным университетом и ООО «Полисинтез» г. Белгород № 1.132.06 «Исследование оптимальных условий получения N-фенилантраниловой кислоты и акридона», № 1.173.07 «Исследование оптимальных условий получения акридона циклизацией N-фенилантраниловой кислоты в полифосфорной кислоте».

Цель работы: исследовать пути оптимизации процессов циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте и в серной кислоте,

представляющие практический интерес для промышленной реализации, обеспечив снижение отходов производства и увеличение выхода соответствующих акридонов, а также установить корреляционную зависимость между природой заместителей в исходной дифениламин-2-карбоновой кислоте и скоростью реакции циклизации.

Задачи исследования:

- разработка методики анализа количественного состава реакционных смесей при циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с использованием тонкослойной хроматографии с денситометрией;
- разработка малоотходной методики синтеза дифениламин-2-карбоновой кислоты по реакции Ульмана, приемлемой для промышленной реализации, без использования органического растворителя и избытка анилина;
- исследование путей оптимизации синтеза акридонов циклизацией дифениламин-2-карбоновых кислот в среде серной кислоты;
- разработка малоотходной методики синтеза акридонов циклизацией дифениламин-2-карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты при исследовании влияния температуры, концентрации кислоты и соотношения реагентов на протекание реакции;
- определение кинетических параметров циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с различными заместителями в ароматическом ядре в средах серной и полифосфорной кислот;
- исследование влияния природы заместителей на скорость циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот и установление корреляции между найденными кинетическими характеристиками и константами заместителей в исходной дифениламин-2-карбоновой кислоте.

Научная новизна. Впервые проведены систематические исследования циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте. Изучено влияние температуры, концентрации полифосфорной кислоты и соотношения реагентов на протекание реакции. Рекомендованы условия проведения реакции, приемлемые для промышленной реализации, обеспечивающие практически количественные выходы акридонов и приближение процесса к практически безотходному.

Определены кинетические закономерности циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в средах серной и полифосфорной кислот. Установлено, что скорость циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте находится в линейной зависимости от характера заместителей в соответствии с двухпараметровым уравнением Гаммета.

Практическая значимость.

Разработаны: 1) высокоэффективная методика циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты, приемлемая для промышленной реализации, обеспечивающая количественные выходы акридонов, приближение процесса к практически безотходному, а, следовательно, уменьшение себестоимости продукции; 2) методика получения акридонов в серной кислоте, представляющая определенный промышленный интерес с точки зрения снижения кислых отходов производства; 3) малоотходная методика получения дифениламин-2-карбоновой кислоты в водной среде с использованием соды, приемлемая для промышленной реализации, без использования органического

растворителя, избытка анилина и выходом продукта не ниже 80 %. Разработанные методики прошли испытания на опытно-конструкторских и промышленных установках ООО «Полисинтез», на основании которых получены положительные заключения.

Впервые получены кинетические параметры циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в средах серной и полифосфорной кислот, которые позволяют подбирать оптимальные условия (температура, концентрация кислоты, соотношение реагентов, длительность процесса) для синтеза акридонов с различными заместителями.

Полученные корреляционные зависимости, связывающие реакционную способность реагентов с их строением позволяют прогнозировать реакционную способность еще не изученных дифениламин-2-карбоновых кислот при их циклизации.

Методы исследования и контроля.

Использован кинетический метод исследования с отбором проб по ходу процесса и их анализом с использованием химических и физико-химических методов: тонкослойной хроматографии с денситометрией для определения содержания компонентов в реакционной смеси, ИК-спектроскопии, жидкостной хроматомасс-спектрометрии, газовой хроматомасс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Апробация работы. Результаты работы доложены и одобрены на: VIII Международной научно-технической конференции «Медико-экологические информационные технологии 2005» (Курск, 2005), II Международной школе-конференции «Актуальные аспекты микробиологии» (Москва, 2006 г), XIV Российской научно-технической конференции с международным участием «Материалы и укрепляющие технологии – 2007» (Курск, 2007), Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива-2008» (Нальчик, 2008), XVIII Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008).

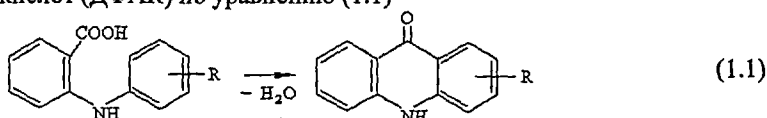
Публикации. По материалам выполненных исследований опубликовано 18 работ, из них 2 статьи в рекомендованных ВАК журналах.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из 4 глав, включает 18 рисунков, 22 таблицы; список литературы содержит 234 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

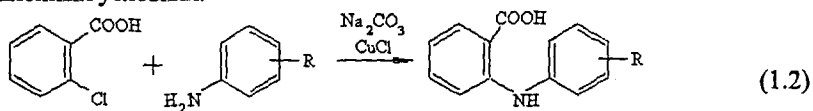
1 Синтез исходных дифениламин-2-карбоновых кислот

Наиболее доступным способом получения акридонов и имеющим практическое значение является внутримолекулярная циклизация дифениламин-2-карбоновых кислот (ДФАК) по уравнению (1.1)



Дифениламин-2-карбоновые кислоты являются коммерчески малодоступными реагентами, в связи с чем, для проведения исследований их необходимо

было синтезировать. Синтез дифениламин-2-карбоновых кислот проводили по реакции Ульмана в соответствии с уравнением (1.2). Нами предложена достаточно оригинальная методика получения дифениламин-2-карбоновых кислот в водной среде с использованием карбоната натрия, которая может быть реализована в промышленных условиях.



R: H, Cl, Br, CH₃, OCH₃, COOH.

При проведении реакции в водной среде в присутствии карбоната натрия необходимо брать строго определенное количество воды, так как ее недостаток может привести к загустеванию смеси, а избыток – к сильному замедлению реакции;

Проведение реакции при эквимольном соотношении анилина и 2-хлорбензойной кислоты позволяет получить выход продукта 82,0 %. Увеличение количества анилина до 1,1 моль на 1 моль 2-хлорбензойной кислоты приводит к увеличению выхода продукта до 84,4 %, при этом конверсия анилина составляет 76,7 %; дальнейшее увеличение количества анилина до 1,2 моль на 1 моль 2-хлорбензойной кислоты приводит к уже незначительному увеличению выхода дифениламин-2-карбоновой кислоты. Уменьшение количества анилина в смеси до соотношения 0,9 моль на 1 моль 2-хлорбензойной кислоты сопровождается снижением выхода дифениламин-2-карбоновой кислоты до 80,6 % (в расчете на 2-хлорбензойную кислоту) и, соответственно, увеличением выхода по анилину до 88 %. Таким образом, использование недостатка анилина в реакционной смеси представляет определенный практический интерес, так как снижается количество отходов и уменьшается количество примесей в получаемом продукте.

2 Определение количественного содержания веществ в смеси с помощью тонкослойной хроматографии с видеоденситометрией

Конверсию дифениламин-2-карбоновой кислоты в акридон контролировали путем отбора проб из реакционной смеси через определенные промежутки времени. Содержание компонентов в пробах определяли методом ТСХ с использованием видеоденситометра. При этом масса проб на анализ составляет 0,050 – 0,100 г.

Для реакций циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в среде серной кислоты и в среде ПФК отработана методика разделения и сравнительного количественного определения исходных веществ и продуктов реакции в реакционных смесях, которая была использована для контроля хода процесса, а также определения кинетических характеристик данных реакций.

Чтобы определить количественное содержание компонентов в пробах с помощью метода ТСХ с видеоденситометрией предварительно делали калибровку по каждому из компонентов смеси, для этого нами были синтезированы, очищены и охарактеризованы стандартные образцы дифениламин-2-карбоновых кислот, акридонов и акридонсульфоциклов. В качестве подвижной фазы использовали элюенты предварительно подобранного состава.

По полученной таблице относительных площадей пиков веществ в стандартных растворах и известном количестве каждого компонента определяли отношение массы вещества к его относительной площади пика – K_i :

$$K_i = \frac{m_i}{S_i}, \quad (2.1)$$

где m_i – масса i -го компонента в стандартной смеси, единицы массы; S_i – относительная площадь пика i -го компонента. Данные для каждого компонента усредняли и использовали для пересчета относительных площадей в анализируемых пробах в массовые доли W согласно формуле (n – число всех компонентов):

$$W_i = K_i \frac{S_i}{\sum_{j=1}^n K_j \cdot S_j}. \quad (2.2)$$

При обработке проэлюированной пластины с нанесенными разбавленными пробами получали таблицу относительных площадей пиков разделенных веществ, статистическую обработку которой проводили с помощью программы «Сорбфил 1.8», при этом ошибка определения относительного содержания исследуемых веществ данным методом не превышала 4 %.

3 Определение кинетических параметров циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в среде серной кислоты

Конденсацию дифениламин-2-карбоновой кислоты проводили в 93,4 %-ной серной кислоте ($\rho=1,835$). При использовании серной кислоты наряду с основной реакцией образования акридона идет также побочная реакция – сульфирование образующегося акридона (рисунок 3.1 и рисунок 3.2), в связи с чем снижаются выходы соответствующих акридонов.

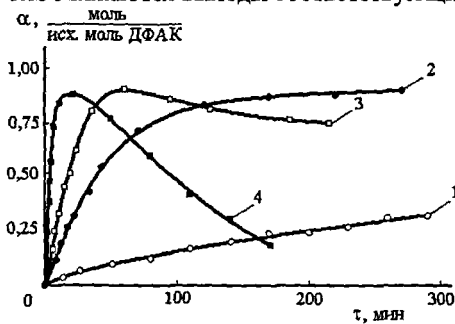


Рисунок 3.1 – Кинетические кривые накопления и расходования акридона при конденсации дифениламин-2-карбоновой кислоты в среде 93,4%-ной серной кислоты при соотношении 1 г : 4,5 мл при температурах: 1 – 60 °C; 2 – 90 °C; 3 – 100 °C; 4 – 120 °C.

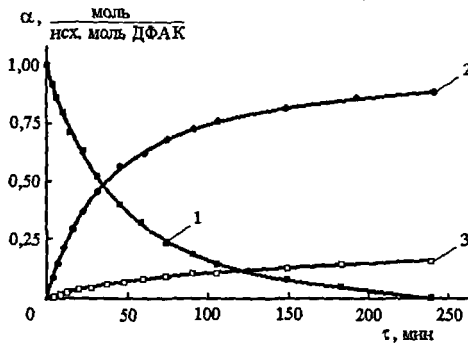


Рисунок 3.2 – Кинетические кривые расходования дифениламин-2-карбоновой кислоты (1) и накопления акридона (2) и акридонсульфо кислоты (3) при конденсации в среде 93,4%-ной серной кислоты при соотношении 1 г : 2,0 мл при температуре 100 °C

Для уменьшения кислых отходов процесса была проведена реакция циклизации при различных соотношениях дифениламин-2-карбоновой кислоты и серной кислоты с целью поиска оптимальных их соотношений. Как следует из данных таблицы 3.1, увеличение количества серной кислоты сопровождается повышением выхода акридона. Причем это увеличение весьма значительно при переходе от соотношения ДФАК : H_2SO_4 1 : 1,5 к соотношению ДФАК : H_2SO_4 1 : 2,0. В то же время дальнейшее увеличение количества серной кислоты выбранной концентрации приводит к небольшому росту выхода целевого продукта, в то время как количество серной кислоты увеличивается значительно. Поэтому дальнейшее повышение содержания серной кислоты в реакционной смеси представлялось нам нецелесообразным.

Таблица 3.1

Влияние количества серной кислоты на выход акридона

Соотношение ДФАК : H_2SO_4 , г : мл	Температура, °C	Время, ч	Выход акридона, %	Количество выделенной ДФАК, %
1 : 1,5	90 ± 1	10	63,7	22,0
1 : 2,0	90 ± 1	10	85,6	следы
1 : 2,5	90 ± 1	10	86,4	следы
1 : 3,0	90 ± 1	10	86,8	следы
1 : 4,5	90 ± 1	5	91,0	следы

При уменьшении соотношения ДФАК : H_2SO_4 от 1 : 4,5 до 1 : 2,0 скорость реакции также сильно снижается, что видно из сравнения кривых рисунка 3.1 и рисунка 3.2. При температуре 100 °C полное расходование дифениламин-2-карбоновой кислоты достигается в течение 4 ч, при этом выход акридона составляет 86 %, а остальные 14 % – продукт сульфирования акридона.

Процесс внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновой кислоты в серной кислоте описывается кинетическим уравнением для реакций первого порядка, о чем свидетельствует линейная зависимость $\ln(a_{\text{ДФАК}}) - t$.

При циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот получается соответствующий 4-замещенный акридон, при циклизации 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот – 2-замещенный акридон. Скорость реакции циклизации нитрозамещенной кислоты значительно выше, чем скорости циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с другими исследованными заместителями и снижается в ряду заместителей: $NO_2 > Br > COOH > H > CH_3$ (таблица 3.2). То есть соблюдается следующая закономерность: при увеличении электроноакцепторных свойств заместителя, увеличивается и скорость реакции циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот.

Казалось бы, что электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре должны были бы замедлять скорость электрофильной реакции внутримолекулярной конденсации, однако, происходит наоборот. По-видимому, это связано с протонированием в сильноокислой среде группы NH, и вклад протонированной формы тем больше, чем более электронодонорный заместитель в исходной дифениламин-2-карбоновой кислоте.

Осуществление циклизации метоксизамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в среде концентрированной серной кислоты сильно осложняется образованием соответствующих гидроксикаридонов, а также сульфиро-

ванных производных основных и побочных продуктов реакции, что хорошо видно из рисунка 3.3.

Таблица 3.2

Зависимость скорости и энергии активации процессов циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте от их строения и температуры

Заместитель	Константа скорости, $k \times 10^5, c^{-1}$					Энергия активации, кДж/моль, ± 4
	60°C	70°C	80°C	90°C	100°C	
H	-	$2,12 \pm 0,08$	$6,88 \pm 0,21$	$21,00 \pm 0,80$	$56,30 \pm 1,92$	116
2'-CH ₃	-	$1,43 \pm 0,05$	$6,09 \pm 0,24$	$17,29 \pm 0,69$	$55,42 \pm 2,21$	128
2'-COOH	-	$7,87 \pm 0,31$	$27,79 \pm 1,11$	$89,22 \pm 3,56$	$294,0 \pm 11,76$	128
2'-Br	-	$8,35 \pm 0,33$	$27,81 \pm 1,11$	$93,6 \pm 3,74$	$298,0 \pm 11,92$	127
2'-NO ₂	$15,43 \pm 6,17$	$42,77 \pm 1,71$	$113,7 \pm 4,55$	$246,6 \pm 9,86$	-	98
4'-CH ₃	-	$1,37 \pm 0,05$	$6,11 \pm 0,24$	$14,92 \pm 0,59$	$45,28 \pm 1,81$	121
4'-COOH	$7,51 \pm 0,30$	$22,31 \pm 0,89$	$61,28 \pm 2,45$	$142,8 \pm 5,71$	-	99
4'-NO ₂	$51,7 \pm 2,06$	$109,4 \pm 4,37$	$250,8 \pm 10,03$	$537,7 \pm 21,50$	-	79

Таким образом, при циклизации 4'-метоксидифениламин-2-карбоновой кислоты в серной кислоте 2-метоксиакридон получается с небольшим выходом за счет быстро идущих побочных реакций образования гидроксипроизводных.

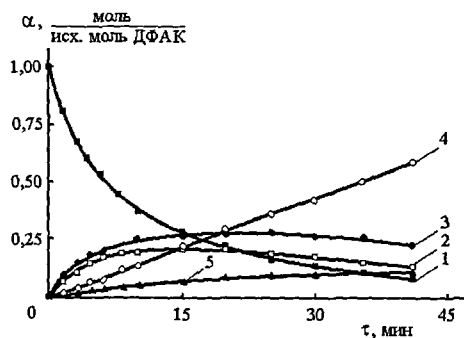
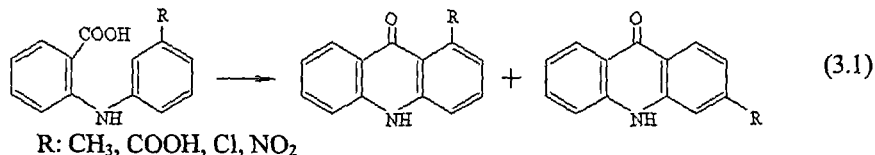


Рисунок 3.3 – Кинетические кривые расходования 4'-метоксидифениламин-2-карбоновой кислоты и накопления продуктов реакции при конденсации в среде 93,4-%-ной серной кислоты при температуре 100 °C: 1 – 4'-метоксидифениламин-2-карбоновая кислота; 2 – 4'-гидроксидифениламин-2-карбоновая кислота; 3 – 2-метоксиакридон; 4 – 2-гидроксиакридон; 5 – сульфированные акридоны

При циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот получается смесь изомеров 1- и 3-замещенного акридонов по схеме (3.1):



Для разных заместителей соотношение образующихся изомеров различно, что наглядно представляют данные таблицы 3.3. При циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в большей степени образуется 1-замещенный акридон. При этом соотношение количества 1-замещенного производного к количеству 3-замещенного увеличивается в ряду Cl, CH₃, COOH, NO₂ от 1,5 до 4,0.

Идентификацию каждого из изомеров после их фракционной раскristаллизации производили с помощью метода спектроскопии ЯМР ^1H . В спектрах 3-замещенных акридонов наблюдается 1 синглет (H4), в спектрах же 1-замещенных акридонов вместо данного пика наблюдается мультиплет.

Найденные значения констант скоростей и рассчитанные значения энергий активаций процессов циклизации, вычисленные по расходуваню исходной дифениламин-2-карбоновой кислоты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.3

Соотношения изомеров 1- и 3-замещенных акридонов при циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте

Смесь изомеров	Соотношение изомеров акридона 1-/3-, %, ± 3 %
1- и 3-метилакридоны	61/39
1- и 3-карбоксиякридоны	71/29
1- и 3-хлоракридоны	60/40
1- и 3-нитроакридоны	80/20

Таблица 3.4

Зависимость скорости и энергии активации процессов циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте от их строения и температуры

Заместитель	Константа скорости, $k \times 10^5, \text{c}^{-1}$				Энергия активации, кДж/моль, ± 4
	70 °C	80 °C	90 °C	100 °C	
3'-CH ₃	1,63 \pm 0,06	4,60 \pm 0,18	13,92 \pm 0,055	40,27 \pm 1,61	121
3'-COOH	5,23 \pm 0,20	15,9 \pm 0,63	48,84 \pm 1,95	141,71 \pm 5,66	111
3'-Cl	5,39 \pm 0,21	13,22 \pm 0,52	31,52 \pm 1,26	84,25 \pm 3,37	97
3'-NO ₂	10,17 \pm 0,40	23,30 \pm 0,93	46,67 \pm 1,86	85,50 \pm 3,42	75

Скорости циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот с карбокси- и нитрозаместителями значительно ниже чем 2'- и 4'-замещенных. В данном случае четкой зависимости между электронными свойствами заместителей и скоростью реакции циклизации не наблюдается, что, вероятно, связано со сложным эффектом влияния заместителя (мезомерный, индуктивный и стерический факторы) на возможность протекания взаимодействия по одному или другому реакционному центру бензольного кольца, что приводит к образованию соответствующих изомеров акридона.

Количество продуктов сульфирования существенно зависит от характера заместителей в исходной дифениламин-2-карбоновой кислоте. В момент полного расходования 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот количество сульфированных продуктов составляет: метил – 9 – 11 %, карбокси – 2 – 3 %, нитро – 4 – 6 %; для 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот: нитро и карбокси – 11 – 13 %, метил – 20 – 22 %, хлор – 4 – 6%.

4 Корреляционный анализ

При построении регрессионных зависимостей «реакционная способность – структура» для рядов соединений, отличающихся только заместителями, используют подходы с эмпирически подобранными параметрами заместителей. Одним из таких подходов является метод Гаммета. Проведение данным методом

$\sigma\rho$ -анализа полученных нами констант скоростей для циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот при температурах 70, 80 и 90 °С показывает, что влияние заместителя на константу скорости хорошо описывается уравнениями (4.1) – (4.3) и отображает график на рисунке 4.1:

$$\text{при } 70^\circ\text{С: } \lg k = 1,825\sigma + 0,279 \quad R^2 = 0,992, \quad (4.1)$$

$$\text{при } 80^\circ\text{С: } \lg k = 1,640\sigma + 0,858 \quad R^2 = 0,994, \quad (4.2)$$

$$\text{при } 90^\circ\text{С: } \lg k = 1,524\sigma + 1,351 \quad R^2 = 0,993. \quad (4.3)$$

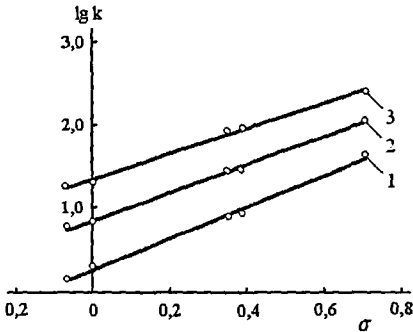


Рисунок 4.1 – Влияние заместителя в ароматическом ядре дифениламин-2-карбоновой кислоты на скорость реакции циклизации при: 1 – 70 °С, 2 – 80 °С, 3 – 90 °С

Аналогично для циклизации 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот:

$$\text{при } 70^\circ\text{С: } \lg k = 2,477\sigma + 0,346 \quad R^2 = 0,991, \quad (4.4)$$

$$\text{при } 80^\circ\text{С: } \lg k = 2,164\sigma + 0,914 \quad R^2 = 0,989, \quad (4.5)$$

$$\text{при } 90^\circ\text{С: } \lg k = 2,028\sigma + 1,340 \quad R^2 = 0,992. \quad (4.6)$$

Представленные данные свидетельствуют о том, что при увеличении температуры процесса уменьшается значение коэффициента чувствительности ρ , что свидетельствует о снижении зависимости скорости процесса от электронных свойств заместителя. Тот факт, что $\rho > 0$, говорит о том, что реакции способствуют электроноакцепторные заместители.

5 Оптимизация процесса циклизации дифениламин-2-карбоновой кислоты в среде полифосфорной кислоты

В качестве одного из путей совершенствования технологии синтеза и повышения выхода акридона из дифениламин-2-карбоновой кислоты использовали замену концентрированной серной кислоты фосфорной кислотой. Такая замена позволяет значительно сократить количество отходов на стадии выделения и очистки акридона, поскольку фосфорную кислоту можно регенерировать или утилизировать в виде фосфата кальция, тогда как сульфаты, выделяемые при использовании серной кислоты, не представляют практической ценности. Кроме того, в среде концентрированной серной кислоты протекают реакции сульфирования, в результате чего снижается выход целевых продуктов.

Исследование состава продуктов циклизации дифениламин-2-карбоновой кислоты при постепенном повышении содержания P_2O_5 в ПФК с 74 до 81 % показало, что при содержании P_2O_5 менее 78 % идет побочная реакция декарбоксилирования. Поэтому для исключения образования дифениламина далее ис-

пользовали ПФК с содержанием P_2O_5 80 %. Была проведена серия опытов по выявлению влияния температурного режима на продолжительность конденсации дифениламин-2-карбоновой кислоты и выход акридона в полифосфорной кислоте с содержанием P_2O_5 80 %. Результаты при соотношении дифениламин-2-карбоновая кислота : ПФК равном 1 г : 4,5 г представлены в таблице 5.1. Выходы акридона при этом практически количественные.

Количество ПФК было сокращено до соотношения 4 : 1. Кинетические кривые расходования дифениламин-2-карбоновой кислоты при различных температурах представлены на рисунке 5.1. При температуре менее 100 °С сильно увеличивается продолжительность процесса, а при более высоких температурах образуется побочный продукт – дифениламин. При уменьшении соотношения ПФК : дифениламин-2-карбоновой кислоты до 3 : 1 также увеличивается количество образующегося дифениламина, и при температуре 100 °С выход продукта составляет 98,4 %.

Таблица 5.1
Влияние температуры на процесс циклизации дифениламин-2-карбоновой кислоты в ПФК с содержанием P_2O_5 80 %

№ опыта	Температура, °С	Время	Выход акридона, %
1	80 ± 1	7 ч	99,8
2	90 ± 1	3 ч	99,8
3	100 ± 1	1 ч 15 мин	99,8
4	110 ± 1	1 ч	99,6
5	120 ± 1	1 ч	99,6
6	130 ± 1	40 мин	99,4

Поэтому в дальнейших исследованиях нами использовались ПФК с содержанием P_2O_5 80 % и массовое соотношение ПФК: дифениламин-2-карбоновая кислота 4 : 1. При данном соотношении исходных веществ смесь представляет собой суспензию, и только в конце реакции, когда дифениламин-2-карбоновой кислоты не остается, смесь переходит в раствор, по-видимому, в силу лучшей растворимости образующихся акридонов в ПФК. Поэтому процесс циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот сильно зависит от стадии растворения исходной кислоты.

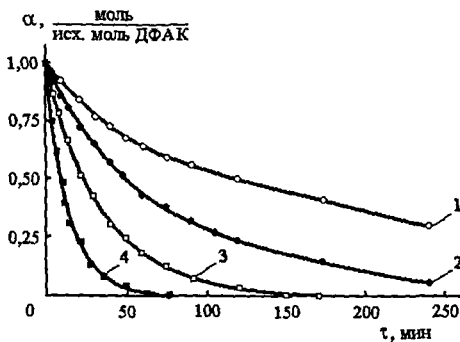


Рисунок 5.1 – Кинетические кривые расходования дифениламин-2-карбоновой кислоты при циклизации в полифосфорной кислоте при различных температурах: 1 – 70 °С, 2 – 80 °С, 3 – 90 °С, 4 – 100 °С

По окончании процесса реакционные смеси разбавляли водой до концентрации по фосфорной кислоте 20 – 30 %. После фильтрования продуктов реакции, фосфорнокислый фильтрат далее, после обработки активированным углем, концентрировали отгонкой воды (сначала простой, далее в вакууме) до ПФК с содержанием P_2O_5 80 %, которую снова использовали для циклизации. Такая регенерация фосфорной кислоты приближает данный процесс к практически безотходному. Практический интерес представляет также предложенный нами, в соответствии с договором, способ нейтрализации фосфорнокислых фильтратов мелом $CaCO_3$ с получением практически чистого фосфата кальция.

6 Определение кинетических параметров процесса циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты

При циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в ПФК смесь, в отличие от циклизации в серной кислоте, представляет собой суспензию, и только в конце реакции, когда дифениламин-2-карбоновой кислоты не остается, смесь переходит в раствор, в силу лучшей растворимости образующихся акридонов в ПФК.

Скорости процессов циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот представлены в таблице 6.1

Таблица 6.1

Значения констант скоростей и энергий активаций процессов циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте

Заместитель	Константа скорости, $k \times 10^5, c^{-1}$					Энергия активации, кДж/моль, ± 4
	60 °C	70 °C	80 °C	90 °C	100 °C	
H		9,18 ± 0,28	21,0 ± 0,71	46,5 ± 1,71	105,1 ± 4,10	86
2'-CH ₃	–	9,97 ± 0,39	26,82 ± 1,07	47,23 ± 1,88	108,3 ± 4,33	82
2'-COOH	30,05 ± 1,20	68,91 ± 2,75	186,5 ± 7,46	385,8 ± 15,4	–	87
2'-Br	–	18,8 ± 0,75	40,6 ± 1,62	119,8 ± 4,79	261,0 ± 10,4	95
2'-NO ₂	6,60 ± 0,26	12,26 ± 0,49	24,54 ± 0,98	51,94 ± 2,07	–	77
4'-CH ₃	–	9,18 ± 0,36	25,21 ± 1,00	63,84 ± 2,55	153,8 ± 6,1	100
4'-COOH	35,21 ± 1,41	97,66 ± 3,91	235,4 ± 9,4	546,4 ± 21,8	–	92
4'-OCH ₃	–	11,11 ± 0,44	18,95 ± 0,75	58,52 ± 2,34	132,5 ± 5,3	91
4'-NO ₂	12,10 ± 0,48	23,23 ± 0,92	59,10 ± 2,36	121,4 ± 4,8	–	79
3'-CH ₃	–	9,00 ± 0,36	25,40 ± 1,01	45,60 ± 1,82	109,5 ± 4,4	86
3'-COOH	19,50 ± 0,78	44,3 ± 1,77	88,78 ± 3,55	166,7 ± 6,66	–	72
3'-OCH ₃	6,85 ± 0,27	18,1 ± 0,72	29,04 ± 1,16	57,30 ± 2,29	–	69
3'-Cl	6,07 ± 0,24	15,02 ± 0,60	28,47 ± 1,13	50,85 ± 2,03	–	71

Как видно из данных таблицы наибольшее значение скорости циклизации достигают для карбоксизамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот.

Как отмечалось выше, лимитирующей стадией процесса циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот является стадия растворения в ПФК, поэтому в данном случае не наблюдается зависимости скорости процесса от электронных свойств заместителей.

При циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте так же, как и серной получается смесь двух акридонов – 1-замещенного и 3-замещенного. При этом соотношение изомеров не отличается от соответствующих соотношений в серной кислоте. При циклизации

3'-метоксидифениламин-2-карбоновой кислоты, в отличие от кислот с другими исследованными заместителями, в полифосфорной кислоте преимущественно образуется 3-метоксиакридон, и процентное соотношение 1-метоксиакридон : 3-метоксиакридон составляет 36 : 64.

Циклизация метоксизамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте не осложняется образованием побочных гидроксиакридонов, как это происходило при использовании серной кислоты.

При одинаковых температурах скорости циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте выше, чем в серной, а энергия активации при переходе от серной кислоты к полифосфорной, как правило, снижается.

По результатам данных исследований были разработаны малоотходные способы получения акридонов в полифосфорной кислоте, приемлемые для промышленной реализации и практически количественным выходом продукта.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлена количественная оценка влияния строения 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот на скорость внутримолекулярной конденсации в серной кислоте при помощи двухпараметрового уравнения Гаммета; найдено, что увеличению скорости реакции способствуют электроноакцепторные заместители, электронодонорные заместители замедляют реакцию.

2. Впервые проведены систематические исследования влияния температуры, концентрации кислоты и соотношения реагентов на протекание циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты, найдены условия исключают протекание побочного процесса декарбосилирования и приводящие к практически количественному выходу акридонов.

3. Впервые определены константы скорости и энергии активации циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с различными заместителями в ароматическом ядре при проведении систематических кинетических исследований в широком интервале температур в среде серной и в среде полифосфорной кислот.

4. Установлено, что при одинаковых температурах скорости циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте, как правило, выше, чем в серной, а энергия активации при переходе от серной кислоты к полифосфорной снижается.

5. Показано, что при циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в средах серной и полифосфорной кислот соотношение образующихся изомеров 1-замещенного и 3-замещенного акридонов практически не зависит от температуры и природы циклизующего агента, в то время как природа заместителя сильно влияет на вероятность образования того или другого изомера.

6. Разработаны малоотходные методики синтеза акридонов в средах серной и полифосфорной кислот, а также малоотходная методика синтеза дифениламин-2-карбоновых кислот, которые прошли испытания на опытно-конструкторских и промышленных установках и получены положительные заключения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пелевин Н.А., Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Назаров Г.В., Галан С.Е., Брылев М.И. Зависимость скорости циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте от электронных свойств заместителей // Известия РАН. Серия «Химическая». – 2011. – № 3. – С. 341-344.

2. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С. Изучение кинетики реакций циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с использованием тонкослойной хроматографии с денситометрией // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2008. – № 4. – С. 7-10.

3. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Чевычелов С.В., Маркович Д. Ю., Пелевин Н.А. Синтез акридона конденсацией N-фенилантралиновой кислоты // Известия КурскГТУ. – 2005. – № 2(15). – С. 38-40.

4. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Чевычелов С.В., Пелевин Н.А. О возможности получения текстильных материалов специального назначения обработкой акридонуксусной кислотой // Материалы VIII Международной научно-технической конференции «Медико-экологические информационные технологии 2005». – Курск: КурскГТУ. – 2005. – № 2(15). – С. 202-203.

5. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н. Конденсация о-дифениламинокарбоновой кислоты в акридон в среде полифосфорной кислоты // Известия КурскГТУ. – 2006. – № 2(17). – С. 61-63.

6. Акимова Н.С., Губина Т.И., Мухачева Е.С., Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Пелевин Н.А. Влияние производных акридона на бактерии и растения // Материалы II Международной школы-конференции «Актуальные аспекты микробиологии». – Москва: РАН институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН. – 1 – 3 ноября 2006 г. – С. 67-69.

7. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Акимова Н.С., Климова Л.Г., Кудрявцева Т.Н., Мухачева Е.С., Губина Т.И. Получение акридон-2-сульфоуксусной кислоты и изучение ее антимикробной активности // Известия КурскГТУ. – 2007. – № 1(18). – С. 35-39.

8. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Лоторев Д.С., Кудрявцева Т.Н. Кинетические характеристики реакции циклизации метилзамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в среде серной кислоты // Известия КурскГТУ. – 2007. – № 3(20). – С. 37-39.

9. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Ефанов С.А., Королева И.А., Маркович В.Ю. Кинетические закономерности декарбоксилирования N-карбоксиметилакридона // Известия КурскГТУ. – 2007. – № 4(21). – С. 31-33.

10. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Ефанов С.А. Определение энергии активации декарбоксилирования карбоксиакридонов // Известия КурскГТУ. – 2007. – № 4(21). – С. 44-47.

11. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Маркович В. Ю., Королева И.А., Ефанов С.А. Реакции декарбоксилирования акридонкарбоновых кислот // Сборник материалов XIV Российской научно-технической конференции с международным участием «Материалы и упрочняющие технологии – 2007». – Курск: КурскГТУ. – 2007. – С. 109-111.

12. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Брылёв М.И., Корсаков А.П. Реакции циклизации 3'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте. Энергии активации // Сборник материалов XIV Российской научно-технической конференции с международным участием «Материалы и упрочняющие технологии – 2007». – Курск: КурскГТУ. – 2007. – С. 111-113.

13. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Лоторев Д.С., Кудрявцева Т.Н., Гуров М.Ю. Циклизация метилзамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в серной кислоте // Сборник материалов XIV Российской научно-технической конференции с международным участием «Материалы и упрочняющие технологии – 2007». – Курск: КурскГТУ. – 2007. – С. 114-115.

14. Пелевин Н.А., Лоторев Д.С., Лапин А.В., Брылев М.И., Гуров М.Ю. Изучение кинетики реакций внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновых кислот // Материалы международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива-2008». – Нальчик: КБГУ. – 2008. – Т. III. – С. 214-218.

15. Корсаков А.П., Пелевин Н.А., Маркович Ю.Д. Особенности циклизации метоксизамещенных дифениламин-о-карбоновых кислот // Тезисы докладов XVIII Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 22-25 апреля 2008 г. – С. 307.

16. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Пелевин Н.А., Ахматдинов Р.Р. Кинетические характеристики реакции сульфирования акридона и 2-метилакридона // Известия КурскГТУ. – 2008. – № 2(23). – С. 42-45.

17. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С., Ефанов С.А., Маркович В.Ю., Пелевин Н.А. Особенности термического разложения N-карбоксиметилакридонов с метильным заместителем в ядре // Известия КурскГТУ. – 2008. – № 2(23). – С. 58-61.

18. Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г., Пелевин Н.А. Сульфокислоты ряда акридона как антимикробные препараты // Материалы III Международной научной конференции «Проблемы природоиспользования и экологическая ситуация в Европейской России и сопредельных странах». – Белгород: БелГУ. – 20 – 24 октября 2008 г. – С. 35-38.