

На правах рукописи

ЧЕРНЫШЕВА Анна Владимировна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
5-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛАЛКАНКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

05.17.04 – Технология органических веществ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ИВАНОВО – 2009

Работа выполнена в Южно-Российском государственном техническом университете (Новочеркасском политехническом институте) на кафедре “Технология неорганических веществ”

Научный руководитель:

доктор технических наук, профессор **Таранушич Виталий Андреевич**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Исляйкин Михаил Константинович**

кандидат химических наук, доцент **Василин Владимир Константинович**

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета

Защита состоится « 16 » февраля 2009 г. в часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.063.01 при ГОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 10.

Автореферат разослан января 2009 г.

Ученый секретарь совета



Хелевина О.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 5-Амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновые кислоты (АТК) представляют интерес в качестве исходных соединений для получения разнообразных производных 1,2,4-триазола, лекарственных и высокоэнергетических веществ, пестицидов, красителей и полимеров. Родоначальник гомологического ряда АТК – 5-амино-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (**1**) – используется в промышленном производстве противовирусного препарата «рибавирин» и водорастворимых азокрасителей. Амиды и эфиры кислоты (**1**) запатентованы в качестве гербицидов. К сожалению, 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусная кислота (**2**), не смотря на большой синтетический потенциал, пока является предметом лабораторных исследований, а другие представители АТК, судя по литературным данным, до настоящего времени получены не были.

Удобным источником АТК может служить реакция аминугуанидина с дикарбоновыми кислотами. Например, взаимодействие гидрокарбоната аминугуанидина с щавелевой кислотой в водном растворе позволяет получать 5-амино-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту с выходом более 80%. Однако при замене щавелевой кислоты на малоновую выход 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты в тех же условиях существенно снижается, а из остальных дикарбоновых кислот получить другие гомологи АТК с приемлемым выходом не удастся.

Таким образом, актуальной задачей является оптимизация метода синтеза АТК из аминугуанидина и дикарбоновых кислот. Решение этой задачи затруднительно без учета механизма, термодинамических и кинетических закономерностей реакции аминугуанидина с дикарбоновыми кислотами.

Кроме самих кислот большой интерес в качестве реагентов представляют их производные – эфиры и амиды. Поскольку описанные способы синтеза таких соединений зачастую неэффективны, приводят к низким выходам целевых продуктов или требуют применения дорогостоящих реагентов, возникает задача усовершенствования этих способов или поиска новых.

Цель работы заключается в разработке физико-химических основ технологии получения 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот и их производных на основе реакции аминугуанидина с алифатическими дикарбоновыми кислотами.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Экспериментально оценена воспроизводимость описанных в литературе способов получения АТК из аминугуанидина и дикарбоновых кислот, выявлены их недостатки.

2. Установлены термодинамические и кинетические закономерности реакции аминугуанидина с дикарбоновыми кислотами.

3. Разработаны новые и усовершенствованные способы получения АТК.

4. Изучены реакции этерификации и амидирования АТК и разработаны новые или усовершенствованные способы получения эфиров и амидов этих кислот.

Научная новизна. Впервые на основании кинетического и термодинамического исследования показано, что реакция аминугуанидина с дикарбоновыми кислотами является кислотно-катализируемой, обратимой и экзотермической. Установлено влияние кислотности среды, температуры и строения дикарбоновой кислоты на скорость и направленность реакции. Для реакции с малоновой кислотой найдены константы равновесия, тепловой эффект, предложен механизм и кинети-

ческое уравнение, определена энергия активации.

Впервые изучена реакция гидрохлорида аминогуанидина с янтарным ангидридом, установлено влияние температуры и мольного соотношения реагентов на состав продуктов, предложен новый метод синтеза 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислоты. Обнаружено, что в отличие от других гуанилгидразидов карбоновых кислот, гидрохлорид гуанилгидразида янтарной кислоты при нагревании до температуры 150-160 °С циклизуется с замыканием сукцинимидного фрагмента, а не триазольного.

Установлено влияние технологических параметров на выход продуктов реакции этерификации **АТК** спиртами в присутствии тионилхлорида и реакции амидирования эфиров **АТК** алифатическими аминами. Предложен новый метод синтеза анилидов **АТК**.

Экспериментально найдены константы кислотной и основной ионизации, а также получены данные о растворимости некоторых **АТК** и *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканов в воде при различной температуре.

Практическая ценность. Разработаны усовершенствованные и предложены новые способы получения 5-амино-1,2,4-триазол-3-карбоновой, 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной и 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислот, *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана и 1,2-*бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана, эфиров и амидов **АТК**, позволяющие существенно увеличить выход и степень чистоты целевых продуктов, уменьшить расход реагентов и сократить время синтеза по сравнению с известными аналогами. Разработана хроматографическая методика количественного анализа гуанилгидразидов дикарбоновых кислот, **АТК** и *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканов, позволяющая контролировать технологический процесс получения этих соединений.

Исследования проводились в рамках выполнения хоздоговорных работ, разработанные методики внедрены в научно-производственный процесс ООО «Кембридж», г. Москва.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам (Москва, апрель 2004г.); VII научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, июнь 2004г.); 53-ей научно-технической конференции студентов и аспирантов «Студенческая научная весна-2004» (Новочеркасск, 2004г.); 56-ой научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных работников, аспирантов и студентов (Новочеркасск, 2007г.); III региональной конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Иваново, 2008г.). Разработанные методики синтеза **АТК** и их производных прошли испытания в ООО «ИИХР», г. Химки и ООО «Кембридж», г. Москва.

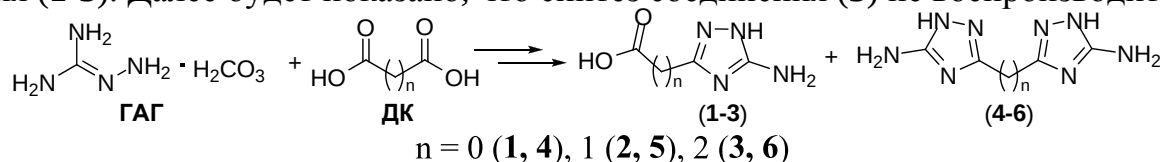
Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи, тезисы 5 докладов конференций и получено 3 патента РФ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка литературы и приложения. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, включает 34 рисунка и 25 таблиц. Список литературы содержит 217 источников.

2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Получение, химические свойства и применение аминогуанидина, дикарбоновых кислот и 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот (литературный обзор)

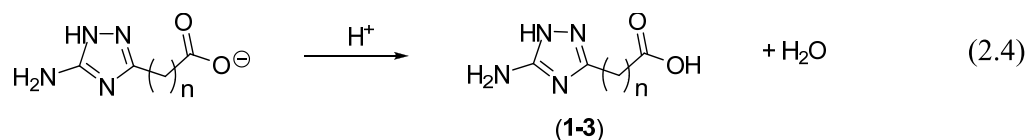
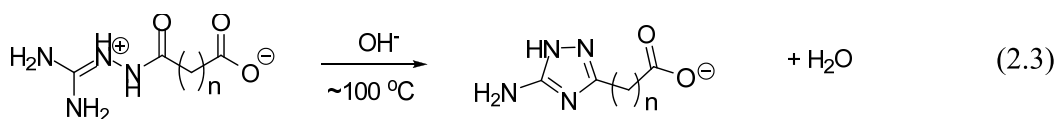
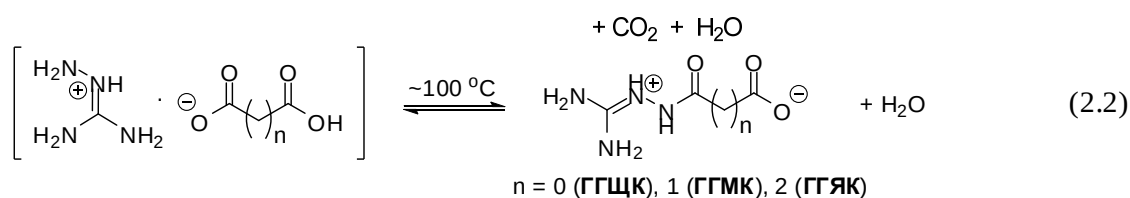
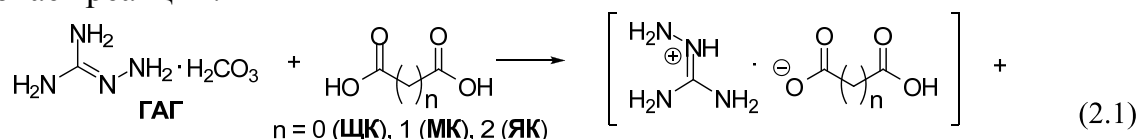
В этой главе систематизированы литературные данные о синтезе и физико-химических свойствах аминогуанидина, алифатических дикарбоновых кислот (ДК) и АТК, кратко рассмотрены области применения АТК и их производных. К настоящему времени в литературе описаны только три представителя АТК - соединения (1-3). Далее будет показано, что синтез соединения (3) не воспроизводится.



Наиболее универсальным методом синтеза АТК является реакция ГАГ с ДК, которая также может приводить к образованию соединений (4-6). Влияние технологических параметров, а также термодинамические и кинетические закономерности реакции АГ с ДК, как и другими карбоновыми кислотами, не изучались.

2. Экспериментальная оценка воспроизводимости способов получения 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот, описанных в литературе

Процесс синтеза соединений (1-3) из гидрокарбоната аминогуанидина (ГАГ) и ДК включает реакции:



Как видно из данных табл. 2.1, хорошо воспроизводится только выход соединения (1). При этом, однако, оказалось, что содержание соединения (1) в неочищенном продукте по данным потенциометрического титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) составляет всего 68-70%. Основной примесью является малорастворимый оксалат натрия.

Мы установили, что для циклизации гуанилгидразида щавелевой кислоты (ГГЩК) предпочтительно использовать КОН, а не NaOH, поскольку оксалат и

гидрооксалат калия обладают более высокой растворимостью. При этом выход кислоты (1) остается прежним, но чистота повышается до 94-95%. После очистки выход соединения (1) составляет 81-93%, чистота не ниже 97%.

Таблица 2.1. Результаты воспроизведения описанных в литературе методик синтеза соединений (1-3)

Соединение	Выход по литературным данным, %	Экспериментальные данные	
		Выход, %	Степень конверсии АГ, %
(1)	79-90	85-90*	95-98
(2)	60-70	9-15	9-15
(3)	71	0	2-4

* Выход в пересчете на чистое вещество.

Выход соединения (2) оказался в несколько раз меньше, чем указанный в литературе. Получить соединение (3) не удалось, единственным выделяемым продуктом оказалась исходная янтарная кислота (ЯК).

Анализ реакционных смесей показал, что низкий выход соединений (2) и (3) обусловлен низким выходом гуанилгидразидов малоновой и янтарной кислот (ГГМК и ГГЯК) на стадии ацилирования (схема 2.2). Таким образом, для оптимизации синтеза соединений (2) и (3) необходимо, прежде всего, усовершенствовать стадию синтеза гуанилгидразидов. Для этого потребовалось изучить термодинамические и кинетические закономерности реакции АГ с ДК.

3. Термодинамические и кинетические аспекты реакции аминогуанидина с дикарбоновыми кислотами

3.1. Предварительные кинетические данные о реакции аминогуанидина с дикарбоновыми кислотами

Одной из причин различного выхода гуанилгидразидов может быть разная кислотность растворов аминогуанидиниевых солей, образующихся по реакции 2.1, поскольку константы диссоциации ЩК, МК и ЯК существенно различаются.

Это подтвердилось экспериментами по влиянию кислотности на степень конверсии АГ (α) в реакции с МК при различных рН (рис. 3.1). Из графика видно, что при уменьшении рН происходит резкое увеличение α . Аналогичная зависимость наблюдается для реакции АГ с ЯК. Таким образом, в реакции АГ с ДК реализуется кислотный катализ. Необходимо заметить, что на скорость реакции может оказывать влияние не только рН, но и различие в реакционной способности ДК, обусловленное взаимным индукционным влиянием карбоксильных групп. Для определения этого влияния нами экспериментально найдены эффективные константы скорости k реакции АГ с ЩК, МК и ЯК при рН 1.0 и температуре 80 °С (табл. 3.1).

Величины k определяли по начальным участкам кинетических кривых, принимая, что скорость реакции в этих условиях описывается кинетическим уравнением второго порядка (уравнение 3.1).

$$\frac{dc_{\text{АГ}}}{d\tau} = k \cdot c_{\text{АГ}} \cdot c_{\text{ДК}}, \quad (3.1)$$

где $c_{\text{ДК}}$ - концентрация недиссоциированной формы дикарбоновой кислоты.

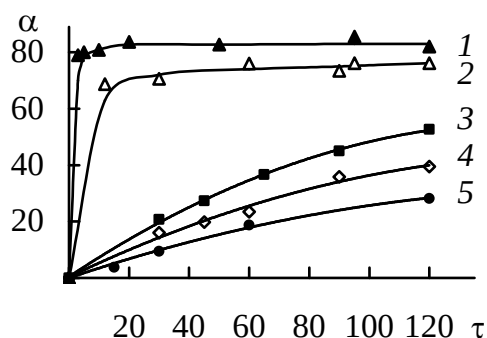


Рис. 3.1. Изменение степени конверсии АГ α , (%) в реакции с МК во времени τ , (мин) при различных pH: 1 – 0.2, 2 – 1.0, 3 – 2.2, 4 – 2.4, 5 – 3.0. МК:АГ = 1.15:1 моль:моль, начальная концентрация МК = 1.75 моль·л⁻¹, $t = 90^\circ\text{C}$

ввалась концентрация протонированной формы АГ. Предположение о том, что АГ вступает в реакцию в протонированной форме, подтвердилось последующими кинетическими экспериментами (см. раздел 3.3).

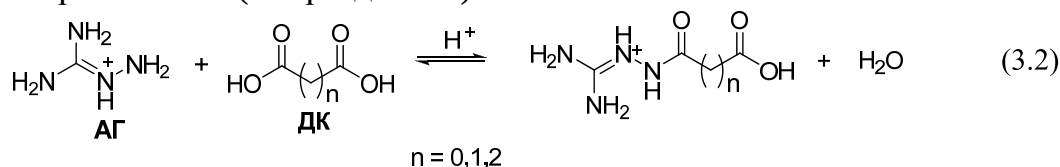


Таблица 3.1. Константы скорости k реакции амингуанидина с ЩК, МК и ЯК при 80°C и pH 1.0

k , л·(моль·мин) ⁻¹		
ЩК	МК	ЯК
0.075 ± 0.003	0.0081 ± 0.0015	0.0060 ± 0.0012

Как видно из данных табл. 3.1, природа кислоты оказывает значительное влияние на величину k , которая для ЩК оказывается почти на порядок больше, чем для МК.

Таким образом, скорость реакции АГ с ДК зависит как от кислотности среды, так и природы

ДК. Низкий выход соединений (2) и (3) при получении из ГАГ и ДК обусловлен малой скоростью реакции образования ГГМК и ГГЯК из-за низкой реакционной способности МК и ЯК и высокого pH среды. Для увеличения выхода гуанилгидразидов реакцию АГ с МК и ЯК следует проводить в условиях кислотного катализа.

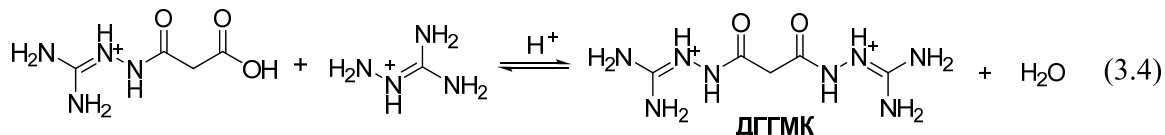
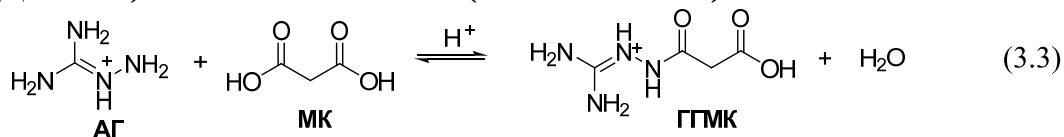
3.2. Термодинамические закономерности реакции амингуанидина с малоновой кислотой

Количественное изучение термодинамических и кинетических закономерностей реакции АГ с ДК в условиях кислотного катализа выполнено нами на примере реакции с МК.

¹ Koskinen M. et al // *Monatsh. Chem.* – 1997. – V. 128. – N. 8-9. – P. 767-775.

² Bharatam P.V. et al // *J. Phys. Chem. A.* – 2004. – V. 108. – N. 47. – P. 10509-10517.

Анализ реакционных смесей показал, что при взаимодействии **АГ** с **МК** протекают последовательные реакции образования гуанилгидразида (**ГГМК**) и дигуанилгидразида (**ДГГМК**) малоновой кислоты (схемы 3.3 и 3.4).



Константы равновесия реакций (3.3) ($K_{\text{ГГМК}}$) и (3.4) ($K_{\text{ДГГМК}}$) рассчитывались по формулам (3.5), (3.6) и представлены в табл. 3.2.

$$K_{\text{ГГМК}} = \frac{[\text{ГГМК}]}{[\text{МК}] \cdot [\text{АГ}]}, \quad (3.5)$$

$$K_{\text{ДГГМК}} = \frac{[\text{ДГГМК}]}{[\text{ГГМК}] \cdot [\text{АГ}]}, \quad (3.6)$$

где $[\text{ГГМК}]$, $[\text{ДГГМК}]$, $[\text{МК}]$ и $[\text{АГ}]$ – равновесные концентрации участников реакции, $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$.

Изменение кислотности в пределах исследованного интервала не приводило к заметному изменению величин $K_{\text{ГГМК}}$ и $K_{\text{ДГГМК}}$.

Таблица 3.2. Константы равновесия $K_{\text{ГГМК}}$ и $K_{\text{ДГГМК}}$ при температуре t

$t, ^\circ\text{C}$	$K_{\text{ГГМК}}, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$	$K_{\text{ДГГМК}}, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$
50	8.9 ± 0.1	1.29 ± 0.05
60	6.1 ± 0.2	0.90 ± 0.05
63	5.4 ± 0.2	0.84 ± 0.07
71	4.9 ± 0.2	0.58 ± 0.05

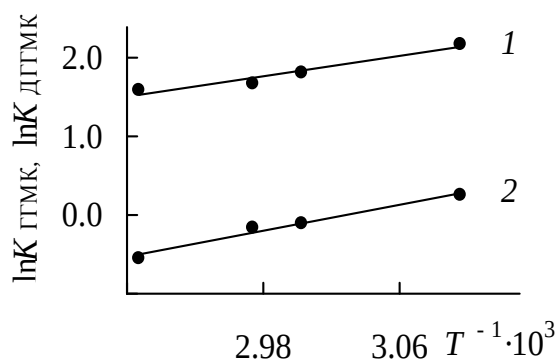


Рис. 3.2. Зависимость $\ln K_{\text{ГГМК}}$ (1) и $\ln K_{\text{ДГГМК}}$ (2) от $T^{-1} (\text{K}^{-1})$

Линейная зависимость логарифмов этих констант от обратной температуры (рис. 3.2) позволила применить уравнение изобары Вант-Гоффа:

$$\ln \frac{K_{T_1}}{K_{T_2}} = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (3.7)$$

и рассчитать тепловые эффекты реакций (3.3) и (3.4), которые составили соответственно $\Delta H_{\text{ГГМК}} = -27.5 \pm 2.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, и $\Delta H_{\text{ДГГМК}} = -34.6 \pm 5.3 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

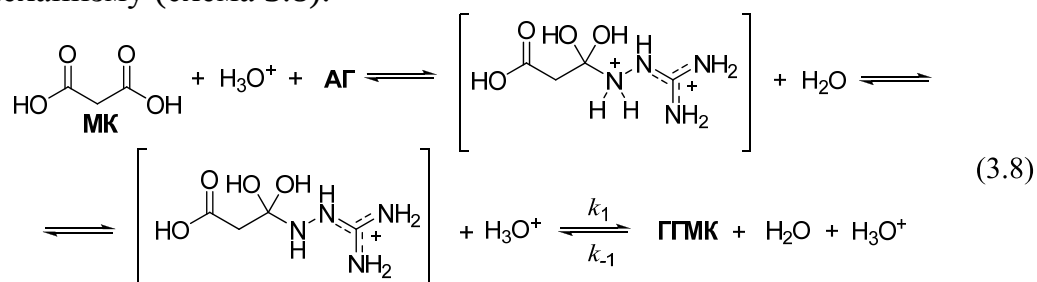
Таким образом, обе реакции являются экзотермическими. Аналогичные закономерности можно ожидать также для реакции **АГ** с **ЯК**.

3.3. Кинетика и механизм реакции аминогуанидина с малоновой кислотой в кислых водных растворах

Для установления механизма образования гуанилгидразидов нами изучена кинетика реакции (3.3) в интервале концентраций реагентов от 0.1 до 1.2 $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$ и pH 0.5-1.3. Кинетику реакции (3.4) исследовать не удалось, поскольку определение

концентрации **ДГГМК** на начальных участках кинетических кривых сопряжено с большой погрешностью из-за низкой степени превращения **МК** в **ДГГМК**.

Поскольку реакция **АГ** с **МК** аналогична реакциям карбоновых кислот с аминами в условиях кислотного катализа, уместно предположить, что она протекает по схожему механизму (схема 3.8):



При таком механизме скорость процесса образования **ГГМК** должна описываться кинетическим уравнением:

$$\frac{dc_{\text{ГГМК}}}{d\tau} = k_1 \cdot c_{\text{АГ}} \cdot c_{\text{МК}} \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{-1} \cdot c_{\text{ГГМК}} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}} \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+}, \quad (3.9)$$

где k_1 и k_{-1} – константы скорости прямой и обратной реакций соответственно.

Поскольку реакция проводится в разбавленных водных растворах, она имеет

псевдонулевой порядок по H_2O . Поэтому константу скорости обратной реакции можно выразить уравнением:

$$k'_{-1} = k_{-1} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}}. \quad (3.10)$$

При постоянном pH уравнение (3.10) примет вид:

$$\frac{dc_{\text{ГГМК}}}{d\tau} = k'_1 \cdot c_{\text{АГ}} \cdot c_{\text{МК}} - k''_{-1} \cdot c_{\text{ГГМК}}, \quad (3.11)$$

где $k'_1 = k_1 \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ и $k''_{-1} = k'_{-1} \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ – эффективные константы скорости прямой и обратной реакций соответственно.

Константу скорости обратной реакции k''_{-1} получали из отношения $k''_{-1} = k'_1 / K_{\text{ГГМК}}$. Константы равновесия $K_{\text{ГГМК}}$ при температурах 80 и 90 °C рассчитывали по уравнению Вант-Гоффа (3.7).

Как видно из рис. 3.3, в исследованном интервале $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ (pH 0.5-1.3) k'_1 и k''_{-1} прямо пропорциональны концен-

трации $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$. Это позволяет определить истинные константы скорости k_1 и k_{-1} , значения которых представлены в табл. 3.3. Кроме того, линейная зависимость k'_1 и k''_{-1} от $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ свидетельствует о том, что амингуанидин вступает в реакцию в форме катиона амингуанидиния.

Если бы амингуанидин реагировал в непротонированной форме, увеличе-

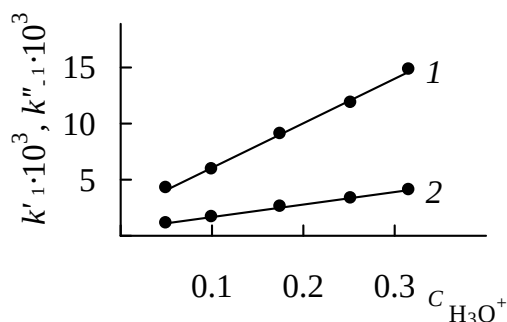


Рис. 3.3. Зависимость k'_1 (1) и k''_{-1} (2) от $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ (моль·л⁻¹) при 80 °C

Таблица 3.3. Константы скорости k_1 и k_{-1} при температуре t

t , °C	k_1 , л ² ·моль ⁻² ·мин ⁻¹	k_{-1} , л·моль ⁻¹ ·мин ⁻¹
60	0.026±0.001	0.0042±0.0002
70	0.035±0.003	0.0074±0.0003
80	0.060±0.007	0.017±0.002
90	0.088±0.004	0.031±0.002

ние $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$ приводило бы к уменьшению действующей концентрации амингуанидина и, следовательно, уменьшению скорости роста k'_1 и k''_{-1} от $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$.

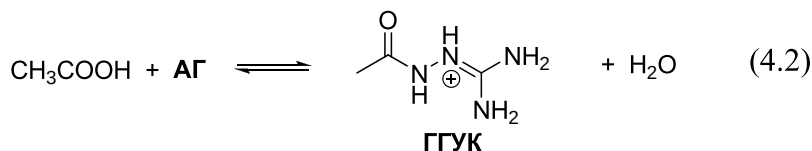
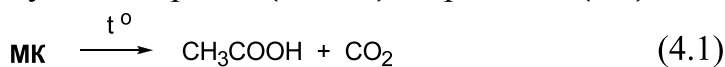
Линейная зависимость логарифмов констант k_1 и k'_{-1} от обратной температуры позволила рассчитать значения параметров уравнения Аррениуса $k = A \cdot \exp(-E_a/RT)$. Для прямой реакции $A = (9.93 \pm 0.1) \cdot 10^4$, $E_a = 42.1 \pm 3.0$ кДж·моль⁻¹, для обратной реакции $A = (3.33 \pm 0.48) \cdot 10^8$, $E_a = 69.6 \pm 3.5$ кДж·моль⁻¹.

4. Оптимизация синтеза 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот и бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканов

4.1. Совместный синтез 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты (2) и бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана (5)

Полученные термодинамические и кинетические данные показывают, что для увеличения скорости реакции и достижения высокого равновесного выхода ГГМК первую стадию синтеза необходимо проводить в кислой среде ($\text{pH} \leq 2$) при достаточно низком содержании воды в реакционной смеси, когда ее концентрация ($c_{\text{H}_2\text{O}}$) сравнима с концентрациями остальных участников реакции. При этом изменение $c_{\text{H}_2\text{O}}$ должно существенно влиять на равновесие.

Анализ реакционных смесей показал, что в процессе синтеза кроме целевой реакции (3.3) протекает побочная реакция образования ДГГМК (3.4). Кроме того, при температуре выше 70 °С происходит декарбоксилирование МК (реакция 4.1) и образующаяся уксусная кислота дает гуанилгидразид (ГГУК) по реакции (4.2).



Оптимизация стадии синтеза ГГМК проводилась по следующим параметрам – концентрация, мольное соотношение реагентов, температура и продолжительность синтеза.

Установлено, что с уменьшением $c_{\text{H}_2\text{O}}$ равновесный выход ДГГМК возрастает в большей степени, чем выход ГГМК (рис. 4.1). Это связано с тем, что равновесная концентрация ГГМК обратно пропорциональна $[\text{H}_2\text{O}]$, а равновесная концентрация ДГГМК обратно пропорциональна $[\text{H}_2\text{O}]^2$ (уравнения 4.4, 4.5).



$$[\text{ГГМК}] = \frac{K_{\text{ГГМК}} \cdot [\text{МК}] \cdot [\text{АГ}]}{[\text{H}_2\text{O}]}, \quad (4.4) \quad [\text{ДГГМК}] = \frac{K_{\text{ДГГМК}} \cdot [\text{МК}] \cdot [\text{АГ}]^2}{[\text{H}_2\text{O}]^2}, \quad (4.5)$$

где $[\text{ГГМК}]$, $[\text{ДГГМК}]$, $[\text{МК}]$, $[\text{АГ}]$ и $[\text{H}_2\text{O}]$ – равновесные концентрации участников реакции, моль·л⁻¹.

Кроме того, с уменьшением $c_{\text{H}_2\text{O}}$ ниже 28 мас% начинается постепенная кристаллизация ДГГМК из реакционной смеси. Этот процесс приводит к еще большему смещению равновесия в сторону реакции (4.3) (рис. 4.1, пунктирные кривые). Таким образом, уменьшение $c_{\text{H}_2\text{O}}$ ниже 28 мас% нецелесообразно.

Оптимальная температура для синтеза гуанилгидразидов находится в интервале 60-70 °С, поскольку при более высокой температуре начинается декарбоксилирование **МК**, а при более низкой реакция протекает слишком медленно.

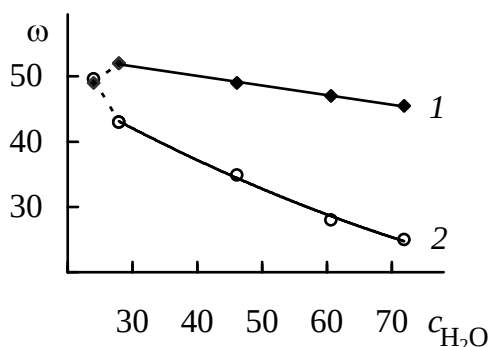


Рис. 4.1. Зависимость выхода ω (%) ГГМК (1) и ДГГМК (2) от c_{H_2O} (мас%) при 70 °С. Мольное соотношение **МК:ГАГ:НCl** = 1:1:1.15

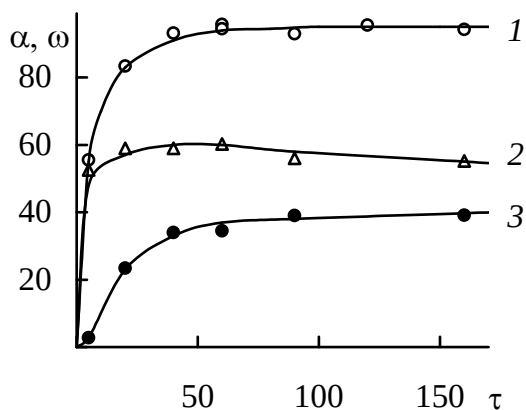


Рис. 4.2. Зависимость степени конверсии АГ α (%) (1), выхода ω (%) ГГМК (2) и ДГГМК (3) от времени τ (мин) при 70 °С. Мольное соотношение **МК:ГАГ:НCl** = 1:1:1.15, начальная концентрация **МК** = 4.085 моль·л⁻¹

и продолжительности 60-70 мин. В этих условиях выход ГГМК и ДГГМК составляет 58-60% и 35-37% соответственно, а степень превращения АГ – 94-95%. Последующая обработка реакционной смеси щелочью приводит к количественному превращению ГГМК и ДГГМК в соединения (2) и (5). На стадии выделения большое значение оказывает кислотность раствора, поскольку соединение (2) является амфотерным [$pK_a = 4.85 \pm 0.03$ (кислотная ионизация) и 2.71 ± 0.05 (ионизация протонированной формы соединения (2))]. Одновременное выделение соединений (2) и (5) в свободной форме нецелесообразно, поскольку их разделение кристаллизацией затруднительно из-за близкой растворимости (данные представлены в диссертации). Установлено, что наиболее полное осаждение веществ достигается при pH 2.5-2.7. При этом кислота (2) выделяется в свободной форме, а соединение (5) в форме гидрохлорида. При нагревании полученной смеси продуктов в воде гидрохлорид соединения (5) растворяется, а в осадке остается практически чистая кисло-

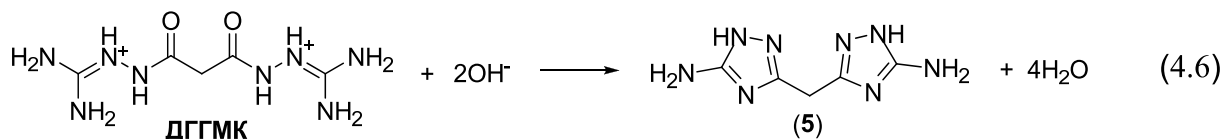
Мольное соотношение **ГАГ:НCl**, определяющее кислотность реакционной смеси, практически не оказывает влияния на равновесные выходы ГГМК и ДГГМК, однако существенно влияет на скорость достижения равновесия. Поскольку в изучаемой системе протекают две последовательно-параллельные реакции (3.3) и (3.4), при определенных условиях должен наблюдаться максимум выхода промежуточного продукта – ГГМК (рис. 4.2). В работе показано, что для получения ГГМК оптимальным является мольное соотношение **ГАГ:НCl** = 1:1.15 и продолжительность синтеза 50-70 мин.

Селективность реакции возрастает при увеличении мольного соотношения **МК:ГАГ**, однако это экономически нецелесообразно, поскольку выход ГГМК в расчете на **МК** получается ниже. С другой стороны, ДГГМК на стадии щелочной циклизации превращается в бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметан (5), который обладает самостоятельной коммерческой ценностью. Поэтому целесообразен совместный синтез соединений (2) и (5).

Учет выявленных закономерностей позволил разработать усовершенствованный способ получения соединений (2) и (5). Первую стадию синтеза предложено проводить при мольном соотношении **МК:ГАГ:НCl** = 1:1:1.15, температуре 70 °С

та (2). Соединение (5) затем осаждали в свободной форме при pH 9-10. Выход очищенных соединений (2) и (5) в расчете на МК составляет 44-51% и 26-29% соответственно.

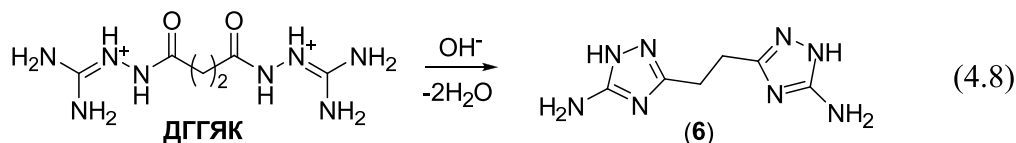
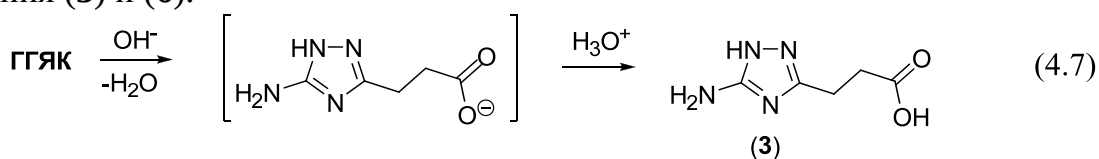
4.2. Синтез бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана (5)



В этом разделе описан усовершенствованный синтез соединения (5) по реакциям (4.3) и (4.6). Отличие предлагаемого способа от описанного в литературе заключается в снижении температуры на стадии синтеза ДГГМК со 100 до 70 °С для предотвращения реакции декарбоксилирования МК, а также использовании кислотного катализа. В результате поиска оптимальных концентраций и соотношения реагентов предложены следующие условия синтеза ДГГМК – мольное соотношение гидрохлорид аминогуанидина : МК:НCl = 2:1:0.33, концентрация воды в реакционной смеси 12-18%, время синтеза 2.5-3 ч. В этих условиях степень превращения АГ в течение 2.5 ч достигает 94-95%, выход ДГГМК 83-85%, выход ГГМК не превышает 14%. После щелочной циклизации (реакция 2.3), нейтрализации реакционной смеси и перекристаллизации соединение (5) удастся получить с выходом 71-80%, содержание основного вещества в полученном продукте по данным ВЭЖХ составляет не менее 98%, тогда как в ранее известном способе (патент США 2744116) указан выход 33.5%.

4.3. Совместный синтез 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислоты (3) и 1,2-бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана (6)

В этом разделе диссертации показано, что взаимодействие АГ с ЯК в кислой среде приводит к результатам, аналогичным реакции с МК – образуются ГГЯК и ДГГЯК с выходом 65% и 22% соответственно, которые без выделения циклизовали в соединения (3) и (6).



Выделение соединений (3) и (6) предпочтительно проводить при pH 4-5. Этот интервал определяется значениями констант ионизации соединения (3) – $pK_a = 5.19 \pm 0.04$ (кислотная ионизация) и 3.67 ± 0.05 (ионизация протонированной формы соединения (3)). Таким образом, в отличие от соединения (2), соединение (3) является более слабой кислотой и одновременно более сильным основанием.

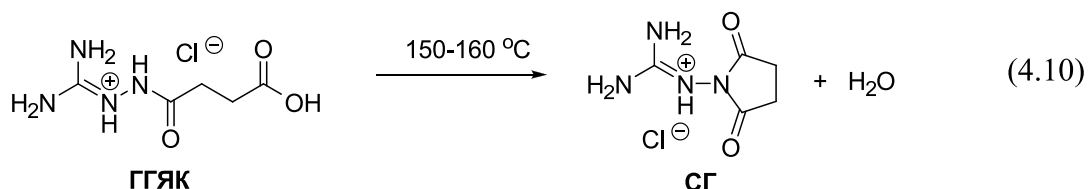
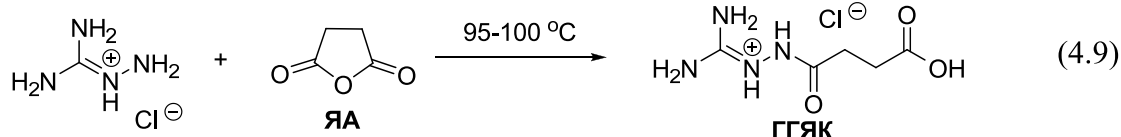
Из реакционной смеси удалось выделить смесь веществ, в которой содержалось ~ 69% кислоты (3) и 19% соединения (6). Разделить соединения (3) и (6) кристаллизацией из воды не удастся, поскольку они имеют близкую растворимость (данные представлены в диссертации). Однако кислота (3) образует хорошо растворимую натриевую соль, что использовалось для разделения. После очистки выход кислоты (3) составил 27-32%, соединения (6) – 8-11%.

Полученные результаты показывают, что совместный синтез соединений (3) и (6) не позволяет получать эти вещества с приемлемыми выходами из-за потерь при разделении и очистке. Таким образом, появляется задача разработки селективных методов синтеза соединений (3) и (6).

4.4. Селективный синтез 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислоты (3)

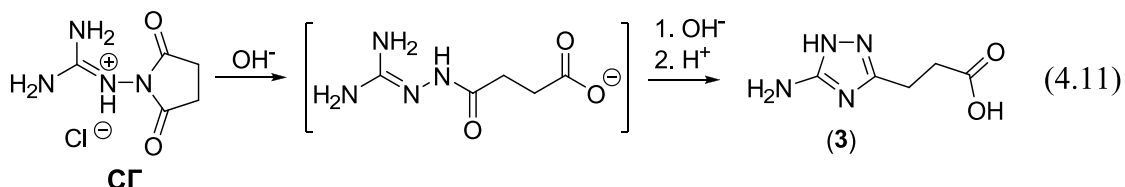
Проблему селективного синтеза ГГЯК можно решить, если взамен ЯК использовать ее производное, в котором одна из карбоксильных групп защищена или реакционная способность этих групп существенно различается. Поэтому нами была изучена реакция гидрохлорида амингуанидина с янтарным ангидридом (ЯА).

Методом дифференциального термического анализа установлено, что при сплавлении гидрохлорида амингуанидина с ЯА протекают две экзотермические реакции - при температуре 95-100 °С образуется гидрохлорид ГГЯК, который затем при 150-160 °С циклизуется в гидрохлорид 2-N-сукцинимидогуанидина (СГ).



Селективность реакции (4.9) составляет не менее 88%, а реакции (4.10) – около 100%.

Примечательно, что ГГЯК при нагревании циклизуется с формированием сукцинимидного цикла, а не триазольного, как большинство гуанилгидразидов карбоновых кислот. Строение СГ установлено на основании спектральных данных и элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C имеются характерные сигналы сукцинимидного фрагмента [2.7 м.д. (с, 2CH_2), 27.14 м.д. (2CH_2), 174.65 м.д. (2CO)], в спектре ЯМР ^1H также присутствуют два двупротонных синглета аминогрупп (7.89 и 8.09 м.д.) и однопротонный синглет NH (10.06 м.д.). Углерод амидинового фрагмента имеет химсдвиг 157.97 м.д. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ^{13}C выполнено на основании гетероядерного корреляционного спектра $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBSC.



В диссертации показано, что первую стадию синтеза предпочтительно проводить при температуре 150-160 °С с получением СГ, так как в этих условиях достигается более высокая степень превращения АГ и реакция заканчивается за 8-10 мин. Использование небольшого избытка (5-10%) ЯА по отношению к гидрохлориду амингуанидина позволяет достичь полного превращения АГ в СГ. При щелочной циклизации СГ (реакция 4.11) образуется соединение (3) с выходом 85-90% (после перекристаллизации из воды). При этом все реакции могут проводиться в одном реакторе без выделения промежуточных продуктов.

Таким образом, нами разработан новый селективный одnoreакторный способ получения соединения (3).

4.5. Селективный синтез 1,2-бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана (6)

При оптимизации синтеза 1,2-бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана (6) нами учитывались закономерности, выявленные в синтезе соединения (5). Однако взамен гидрохлорида амингуанидина использовали более дешевый ГАГ и концентрированную соляную кислоту. Для смещения равновесия на стадии получения ДГГЯК выделяющуюся воду отгоняли при температуре 100-120 °С и атмосферном давлении.

Установлено, что при мольном соотношении ГАГ:ЯК:НCl = 1:0.5:1.33 степень конверсии АГ составляет около 70%, выход ДГГЯК – всего 43-45%, тогда как выход ГГЯК – 55-57% (в расчете на ЯК). Низкий выход ДГГЯК обусловлен диффузионными ограничениями – в отличие от ГГМК и ДГГМК, гуанилгидразиды янтарной кислоты обладают меньшей растворимостью и являются более высокоплавкими, что приводит к их быстрой кристаллизации и значительно снижает скорость достижения равновесия. Мы попытались довести смесь до плавления, чтобы уменьшить диффузионные ограничения. Однако это не удалось даже при температуре 180-190 °С. Вероятно, избыток НCl образует с АГ высокоплавкий дигидрохлорид.

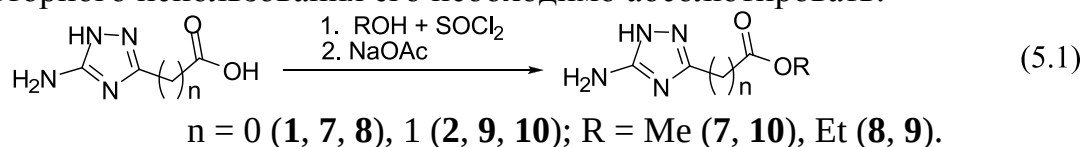
Мы установили, что синтез соединения (6) целесообразно проводить при мольном соотношении ГАГ:ЯК:НCl = 1:0.5:1, поскольку в этих условиях амингуанидин находится в форме более легкоплавкого гидрохлорида (т. пл. 166-168 °С). При температуре 180 °С в течение 1 ч выход ДГГЯК достигает 80-83%. В результате последующей обработки щелочью и нейтрализации соединение (6) получено с выходом 79-81%.

5. Синтез производных 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот

5.1. Усовершенствованный синтез эфиров

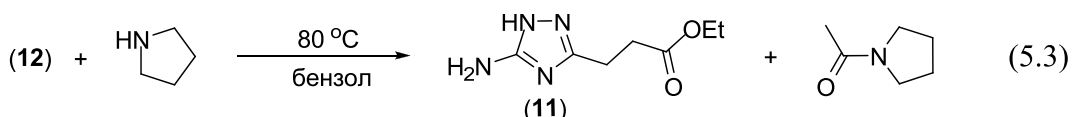
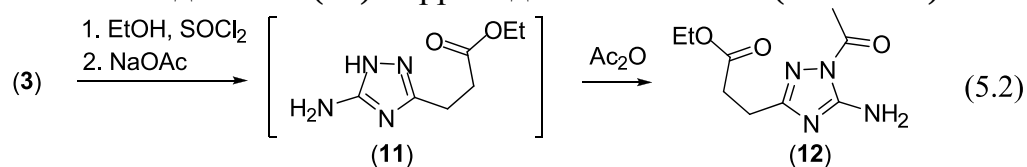
5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот

Эфиры кислот (1) и (2) обычно получают этерификацией кислот спиртами в присутствии растворенного хлороводорода при кипячении. Выход эфиров обычно не превышает 45% из-за обратимости реакции, а безводный спирт разбавляется водой, и для повторного использования его необходимо абсолютировать.



Мы установили, что метиловые и этиловые эфиры 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот можно получать с хорошим выходом этерификацией кислот (1), (2) спиртами в присутствии тионилхлорида при кипячении. В этом случае целевая реакция необратима. Для предотвращения потерь целевых продуктов за счет гидролиза на стадии выделения взамен щелочи нами предложено использовать более слабое основание – ацетат натрия (схема 5.1). В результате удалось повысить выход эфиров (7-10) до 55-70%, снизить расход метанола и этанола в 7 раз, сократить продолжительность синтеза с 12 до 4х часов по сравнению с известными методами. Соединение (10) получено впервые.

Эфир (**11**) получить таким способом не удалось, поскольку высокая растворимость осложняла его выделение из реакционной массы. Поэтому эфир получали в форме ацетилпроизводного (**12**) обработкой реакционной смеси уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия. Соединение (**12**) плохо растворимо в холодной воде и быстро кристаллизуется с выходом 78-85% (схема 5.2). Эфир (**11**) получали деацетилированием соединения (**12**) пирролидином в бензоле (схема 5.3).

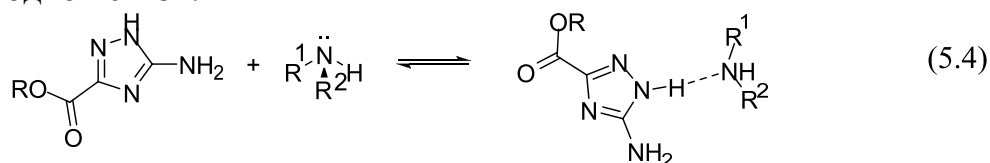


Строение эфиров (**7-12**) подтверждено элементным анализом и спектрами ЯМР ^1H , масс-спектрами для соединений (**11-12**), а также спектрами, ЯМР ^{13}C и НМВС для соединения (**12**).

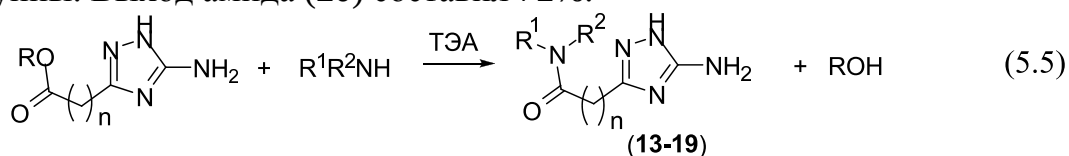
5.2. Синтез амидов 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот

С целью синтеза амидов кислот (**1-3**) нами изучена реакция эфиров этих кислот с алифатическими и ароматическими аминами. Альтернативный путь получения амидов – через хлорангидриды кислот (**1-3**) – реализовать не удалось, поскольку при синтезе хлорангидридов образовывалась сложная смесь веществ.

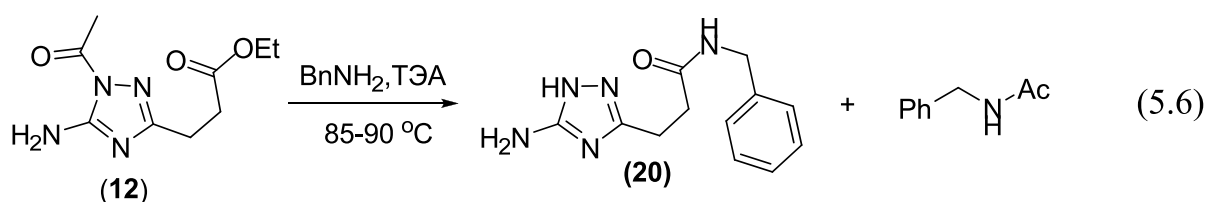
В результате исследований реакции соединений (**7-10**) с алифатическими аминами в воде, тетрагидрофуране, ацетонитриле, диметилформамиде и без растворителя нами установлено, что наибольший выход амидов наблюдается при нагревании эфиров с аминами в мольном соотношении эфир:амин $\sim 1:3$. По-видимому, избыточный амин требуется не только как растворитель, но и для компенсации побочного процесса связывания амина в малоактивный комплекс с триазолом за счет водородной связи:



Аналогичный результат получается при введении в реакционную смесь основания – триэтиламина (ТЭА), что экономически более целесообразно. Вероятно, ТЭА конкурентно связывается с протоном триазольного цикла и высвобождает амин $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, увеличивая его действующую концентрацию, а также играет роль нуклеофильного катализатора. При мольном отношении эфир:амин:ТЭА равном 1:2:1.2 и температуре 85-90 $^\circ\text{C}$ амиды (**13-19**) получены с выходом 54-84% (схема 5.5). На примере реакции (5.6) показано, что для синтеза амидов кислоты (**3**) можно использовать соединение (**12**), при этом необходим избыток амина для связывания ацетильной группы. Выход амида (**20**) составил 72%.

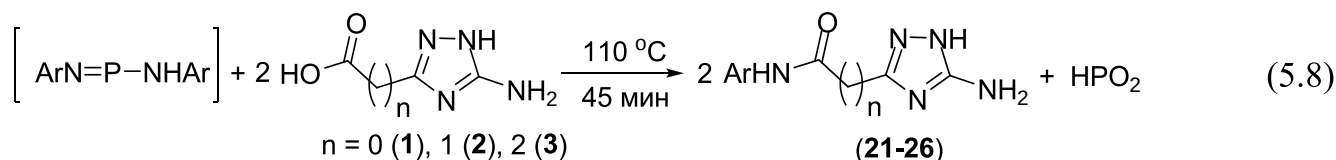
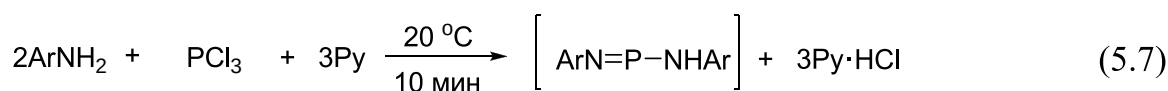


$n = 0$ (**13**), (**15**), (**17**), (**19**); $n = 1$ (**14**), (**16**), (**18**); $\text{NR}^1\text{R}^2 =$ морфолин (**13**), (**14**); $\text{NR}^1\text{R}^2 =$ пирролидин (**15**), (**16**); $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**17**), (**18**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**19**).



Таким образом, нами предложен усовершенствованный способ получения алифатических амидов кислот (**1-3**).

Однако получить ароматические амиды кислот (**1-3**) взаимодействием эфиров (**7-11**) с анилинами не удастся из-за недостаточной нуклеофильности последних. Поэтому нами разработан способ получения анилидов взаимодействием ароматических аминов с трихлоридом фосфора в пиридине и последующей реакцией образующегося фосфорорганического соединения без его выделения с кислотами (**1-3**):



$n = 0$ (**21**), (**23**), (**25**); $n = 1$ (**22**), (**24**); $n = 2$ (**26**); $\text{R} = \text{Ph}$ (**21**), (**22**); $\text{R} = n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**23**), (**24**), (**26**); $\text{R} = n\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**25**).

Пиридин играет роль растворителя и основания для связывания выделяющегося HCl . Наибольший выход анилидов (**21-26**) – 46-74% – наблюдается при мольном соотношении амин: PCl_3 :кислота = 1.2:0.6:1.0, температуре 110-120 °C и длительности синтеза 45-60 мин. Строение амидов доказано элементным анализом, ЯМР ^1H и масс-спектрами.

6. Экспериментальная часть

В этой главе описаны методики количественного анализа амингуанидина, гуанилгидразидов дикарбоновых кислот, **АТК**, бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканов, методики кинетических и термодинамических экспериментов, а также синтез веществ.

Нами разработана методика количественного определения гуанилгидразидов дикарбоновых кислот с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ детектированием. Методика основана на том, что гуанилгидразиды при нагревании в щелочной среде количественно превращаются в 1,2,4-триазолы, которые, в отличие от гуанилгидразидов, разделяются хроматографически и определяются спектрофотометрически.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что взаимодействие аминогуанидина с дикарбоновыми кислотами в водных растворах является обратимой кислотно-катализируемой реакцией, которая приводит к образованию смеси моно- и дигуанилгидразидов дикарбоновых кислот. Более высокая селективность реакции аминогуанидина со щавелевой кислотой обусловлена низкой растворимостью гуанилгидразида щавелевой кислоты, выпадением его в осадок и смещением равновесия. Эффективная константа скорости реакции снижается в ряду щавелевая, малоновая, янтарная кислота вследствие уменьшения взаимного электроноакцепторного влияния карбоксильных групп.
2. Найдены константы равновесия и энтальпии реакций образования гуанилгидразида и дигуанилгидразида малоновой кислоты из малоновой кислоты и аминогуанидина в кислых водных растворах. Повышение температуры способствует большему снижению равновесного выхода дигуанилгидразида по сравнению с выходом гуанилгидразида малоновой кислоты, поскольку реакция образования дигуанилгидразида из малоновой кислоты и аминогуанидина в два раза более экзотермична.
3. Реакция аминогуанидина с малоновой кислотой в интервале pH 0.5-1.3 протекает по механизму, характерному для реакций карбоновых кислот с аминами в условиях кислотного катализа, однако в роли нуклеофила выступает монопротонированная форма аминогуанидина. Это позволяет проводить синтез гуанилгидразидов в достаточно кислых средах, обеспечивающих высокую скорость реакции. Предложено кинетическое уравнение и найдена энергия активации реакции образования гуанилгидразида малоновой кислоты.
4. Проведена оптимизация условий синтеза гуанилгидразидов малоновой и янтарной кислот из соответствующих дикарбоновых кислот и аминогуанидина в кислых средах. Разработан усовершенствованный способ получения 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты совместно с *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметаном, а также усовершенствованные селективные способы получения *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана и 1,2-*бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана.
5. Предложен селективный метод синтеза 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислоты реакцией гидрохлорида аминогуанидина с янтарным ангидридом при температуре 150-160 °C с выходом 80-90%.
6. В отличие от реакции этерификации 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот спиртами при катализе хлороводородом, этерификация в присутствии тионилхлорида необратима, что позволяет увеличить выход эфиров и сократить длительность синтеза. Разработан усовершенствованный способ получения эфиров 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот.
7. Предложены новые способы получения амидов 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот реакцией эфиров этих кислот с алифатическими аминами в присутствии триэтиламина, а также последовательной реакцией замещенных анилинов с трихлоридом фосфора и 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновыми кислотами в пиридине.
8. Разработана методика количественного определения моно- и дигуанилгидразидов малоновой и янтарной кислот, а также 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты, 3-(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)пропановой кислоты, *бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана и 1,2-*бис*-5-амино-1,2,4-триазол-3-илэтана методом ВЭЖХ.

9. Предлагаемые технологические решения позволяют существенно снизить расходные коэффициенты по сырью, уменьшить себестоимость целевых продуктов, а также расширить ассортимент 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот и их производных.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Чернышев В.М., Чернышева А.В., Таранушич В.А. Синтез эфиров и амидов 5-амино-1,2,4-триазол-3-илкарбоновой и -3-илуксусной кислот // *ЖПХ*. – 2006. – Т. 79. № 5 – С. 792-795.
2. Чернышева А.В., Чернышев В.М., Короленко П.В., Таранушич В.А. Термодинамические и кинетические аспекты реакции амингуанидина с малоновой кислотой в кислых водных растворах // *ЖПХ*. – 2008. – Т. 81. № 10. – С. 1690-1695.
3. Пат. 2269521 РФ, МПК C07D 249/14. Способ получения эфиров 5-амино-1,2,4-триазол-3-илкарбоновой кислоты или 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты / Чернышев В.М., Чернышева А.В., Ракитов В.А.; заявл. 13.04.2004; опубл. 10.02.2006, Бюл. № 4.
4. Пат. 2292339 РФ, МПК C07D 249/14. Способ получения амидов 5-амино-1,2,4-триазол-3-илкарбоновых кислот / Чернышев В.М., Чернышева А.В., Таранушич В.А.; заявл. 23.05.2005; опубл. 27.01.2007, Бюл. № 3.
5. Пат. 2313522 РФ, МПК C07D 249/14. Способ получения моногидрата 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты / Чернышева А.В., Чернышев В.М., Таранушич В.А., Ивашков А.И.; заявл. 06.06.2006; опубл. 27.12.2007, Бюл. № 36.
6. Чернышев В.М., Чернышева А.В., Земляков Н.Д., Таранушич В.А. Синтез эфиров и амидов 1,2,4-триазол-3-илкарбоновой и -3-илуксусной кислот // Тез. докл. VII научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 5-12 июня 2004. - С. 252.
7. Чернышев В.М., Чернышева А.В., Земляков Н.Д. Усовершенствованный синтез 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты // Тез. докл. 53-й научно-технической конференции студентов и аспирантов. – Новочеркасск, 2004. - С150-152.
8. Чернышев В.М., Чернышева А.В., Земляков Н.Д., Таранушич В.А. Синтез ациламингуанидинов и 5-амино-3-Р-1,2,4-триазолов из амингуанидина и карбоновых кислот // Тез. докл. междунар. конф. студ. и аспирантов по фундамент. наукам «Ломоносов-2004». – Москва, 12-15 апр. 2004. - С. 77.
9. Чернышева А.В., Чернышев В.М. Кинетические закономерности реакции амингуанидина с малоновой кислотой // Материалы 56-ой научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных работников, аспирантов и студентов. - Новочеркасск, 2007. - С141-143.
10. Чернышева А.В., Чернышев В.М., Таранушич В.А. Кинетические и термодинамические закономерности реакции амингуанидина с дикарбоновыми кислотами в водных растворах // Тез. докл. III региональной конф. молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем». – Иваново, 18-21 ноября 2008. - С. 66-67.