К 85-летнему юбилею академика РАН А.И. Коновалова

УДК 547.31+541.127

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГО ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ, ТЕМПЕРАТУРЫ И РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА ФУРАНА С *N*-ФЕНИЛМАЛЕИНИМИДОМ

© 2019 г. Д. А. Корнилов, В. Д. Киселев*, О. В. Аникин, А. О. Колесникова, А. А. Шулятьев

ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская 18 *e-mail: vkiselev.ksu@gmail.com

> Поступила в редакцию 16 ноября 2018 г. После доработки 18 ноября 2018 г. Принята к публикации 23 ноября 2018 г.

Получены данные о влиянии температуры, растворителей и высокого гидростатического давления на скорость реакции Дильса–Альдера фурана (1) с N-фенилмалеинимидом (2). В реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ наблюдается слабый эффект ускорения в протонодонорных средах по сравнению с другими реакциями циклоприсоединения и енового синтеза. Получены совпадающие в пределах ошибок измерений значения объема активации и объема реакции, что согласуется с предположением о циклическом переходном состоянии.

Ключевые слова: высокое гидростатическое давление, реакция Дильса–Альдера, *N*-фенилмалеинимид, фуран, объем активации, объем реакции.

DOI: 10.1134/S0514749219010026

На сегодняшний день фуран играет важную роль в синтетической химии. Фуран используют в производстве лаков, инсектицидов, стабилизаторов, а также в качестве растворителя и экстрагента масел и жиров. Фурановые производные заняли важное место в области медицинской химии. Включение фурановых ядер в различные соединения является важнейшей синтетической стратегией в разработке лекарственных препаратов. Фуран и его производные являются одними из самых важных гетероциклов, используемых в качестве диенов в реакциях Дильса–Альдера [1–11].

Ранеебылодоказано, чтофуран(1) вступает в реакцию Дильса–Альдера с *N*-фенилмалеинимидом (2) с образованием преимущественно эндо-аддукта 3 (Схема 1) [12]. Однако отсутствовали данные по кинетике и объемным параметрам данной реакции.

В данной работе нами определены константы скорости реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ в 6 растворителях при 25, 35 и 45°С. Мы также изучили влияние давления на скорость данной реакции, вычислили значения объема активации и объема реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фуран, 1, (Sigma-Aldrich, >99%) и *N*-фенилмалеинимид, 2, (Sigma-Aldrich, 97%) использовали без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С полученного аддукта 3 полностью совпадают с данными, приведёнными для него ранее [12]. Все растворители очищали известными приемами [13].



Кинетические измерения при атмосферном давлении

По данным работы [12] при сопоставимых концентрациях реагентов ($c_{01} = 0.534$ моль л⁻¹, $c_{02} = 0.315$ моль л⁻¹) в реакции 1 + 2 \rightarrow 3 в дейтерохлороформе наблюдается равновесие с константой K = 40 л моль⁻¹. В условиях 100-кратного избытка 1 конверсия составляет >99%. Кинетику реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ во всех растворителях изучали в условиях псевдопервого порядка ($c_{01}/c_{02} = 100$). За скоростью реакции следили по изменению поглощения 2 (375-400 нм) на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония). Температуру рабочего раствора в кварцевой кювете с притертой пробкой поддерживали с точностью ±0.1°С. Устойчивость реагента 2 во всех изученных растворителях проверяли по сохранению его поглощения за время реакции. Относительные стандартные ошибки для констант скорости составляли ±3%, энтальпии активации ±2 кДж моль⁻¹ и энтропии активации ±6 Дж моль-1 К-1.

Кинетические измерения при повышенном давлении

Влияние давления на скорость реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ при повышенном давлении изучали при 25°С в толуоле и в среде чистого фурана, используя мультипликатор давления (HP-500, Япония), кварцевую кювету переменного объема (PCI-500, Япония) и спектрофотометр с программным управлением (SCINCO S-3100, Корея). Наблюдаемый объем активации (ΔV_{exp}^{\neq}) реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ был рассчитан по данным констант скорости при 1 и 1000 бар, применяя предложенное ранее [14] соотношение (1):

$$[\partial \ln k_p / \partial p]_{p=1} \int_{\text{Gap}} = (1.15 \pm 0.03) \times 10^{-3} \\ \times \ln \left[(k_{p=1000 \text{ Gap}} / k_{p=1 \text{ Gap}}) \right].$$
(1)

Исправленные значения объема активации ($\Delta V_{\text{corr}}^{\neq}$) определяли с учетом сжимаемости толуола и фурана [уравнение (2)]:

$$\Delta V^{\neq}_{\rm corr} = \Delta V^{\neq}_{\rm exp} + \beta_{\rm T} R T.$$
 (2)

Здесь $\beta_{\rm T}$ – изотермический коэффициент сжимаемости { $\beta_{\rm T}$ (толуол) = 92 × 10⁻⁶ бар⁻¹, $\beta_{\rm T}$ (фуран) = 99 × 10⁻⁶ бар⁻¹ [15]}.

Объем реакции

Значение объема реакции (ΔV_{r-n}) было определено кинетическим методом из зависимости удельного объема реакционной смеси от концентрации образующегося аддукта **3** [уравнение (3)]:

$$1/d_{(t)} = 1/d_{(t=0)} + c_{3,t} \Delta V_{r-n} / 1000d_{(t=0)}.$$
 (3)

Здесь, $d_{(t=0)}$ и $d_{(t)}$ – плотности раствора в начале и в ходе реакции; $c_{3,t}$ – текущая концентрация аддукта **3**. Текущую концентрацию аддукта **3** рассчитывали по кинетическим данным. Значения плотности реакционной смеси определяли с помощью прецизионного ($\pm 2 \times 10^{-6}$ г см⁻³) плотномера (Anton Paar DSA 5000M, Австрия) при 25 \pm 0.002°C.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные кинетические данные и параметры активации реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ в 6-ти растворителях собраны в таблице.

Следует отметить, что скорость реакции $1+2 \to 3$ в полярном ацетонитриле ниже, чем в ме-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 1 2019

энергии активации ΔG^{\neq} (кДж моль ⁻¹) реакции 1 + 2 → 3 в ряду растворителей							
Растворитель	ε ^a	$k_2 (25^{\circ}{ m C})$	<i>k</i> ₂ (35°C)	<i>k</i> ₂ (45°C)	ΔH≠	$-\Delta S^{\neq}$	<i>ΔG</i> ≠ (25°C)
1,4-Диоксан	2.2	1.88×10^{-5}	3.96 × 10 ⁻⁵	7.45 × 10 ⁻⁵	51.8	162	100.1
Ацетонитрил	37.5	2.15×10^{-5}	4.18×10^{-5}	7.90 × 10 ⁻⁵	48.8	171	99.8
Толуол	2.3	1.55×10^{-5}	3.06×10^{-5}	5.99 × 10-5	50.8	167	100.6
Бензол	2.3	1.53×10^{-5}	2.95×10^{-5}	5.54 × 10-5	48.3	175	100.5
1,2-Дихлорэтан	10.3	3.56×10^{-5}	7.61 × 10 ⁻⁵	1.42 × 10 ⁻⁴	52.1	155	98.3
Трихпорметан	4.6	4.26×10^{-5}	8.29×10^{-5}	1.46×10^{-4}	46.1	174	98.0

Константы скорости k_2 (л моль⁻¹ с⁻¹), энтальпии ΔH^{\neq} (кДж моль⁻¹), энтропии ΔS^{\neq} (Дж моль⁻¹ К⁻¹) и свободные энергии активации ΔG^{\neq} (кДж моль⁻¹) реакции **1** + **2** \rightarrow **3** в ряду растворителей

а Значения диэлектрической проницаемости по данным [13].

нее полярных 1,2-дихлорэтане и трихлорметане (см. таблицу). Как правило, скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза в протонодонорных растворителях на 1-2 порядка выше, чем в апротонных [16-20]. Такое ускорение происходит вследствие активации диенофилов за счет образования водородной связи с протонодонорными растворителями [21]. Однако в реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ наблюдается значительно меньший эффект ускорения в протонодонорных средах (см. таблицу). Это можно объяснить тем, что в реакции между фураном и *N*-фенилмалеинимидом образование водородных связей происходит с обоими реагентами. Это ведет к активации диенофила и дезактивации диена, что компенсирует эффект ускорения. Подобные скромные эффекты ускорения наблюдались и в других реакциях с участием диенов, способных к образованию водородных связей [22, 23].

Сопряжение в молекуле фурана ведет к его пониженной по сравнению с циклопентадиеном активности в реакции Дильса–Альдера. Скорость реакции *N*-фенилмалеинимида с циклопентадиеном ($k_2 = 7.05 \times 10^{-2}$ л моль⁻¹ с⁻¹, диоксан, T = 293.15 K [24]) в 5400 раз выше, чем с фураном ($k_2 = 1.31 \times 10^{-5}$ л моль⁻¹ с⁻¹, диоксан, T = 293.15 K, рассчитано из экспериментальной зависимости ln k vs 1/*T*).

По данным работы [12] можно оценить величину энтальпии реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ ($\Delta H_{r-n} = 50$ кДж моль⁻¹). Известно, что различие в энтальпии реакций *N*-фенилмалеинимида и самого сильного π -акцептора тетрацианоэтилена с рядом диенов составляет 29 кДж моль⁻¹ [21]. Отсюда следует, что константа равновесия реакции тетрацианоэтилена с фураном составляет 2.32×10^{-4} л моль⁻¹. Следовательно, даже в условиях максимального избытка фурана конверсия реакции составит всего 0.3%.

Значения объема активации для реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ определены при 25°С в толуоле и в среде чистого фурана по данным о скорости при атмосферном давлении (1 бар) и при 1000 бар [уравнения (1) и (2)]. Для реакции 1 + 2 → 3 в толуоле из полученного отношения $k_{P=1000}/$ *k*_{*P*=1}, равного 3.40, рассчитано наблюдаемое значение $\Delta V^{\neq}_{exp} = -34.9 \pm 0.9 \text{ см}^3 \text{ моль}^{-1}$. С учетом изменения концентрации реагентов из-за сжимаемости растворителя исправленное значение объема активации (ΔV_{corr}^{\neq}) равно $-32.6 \pm$ $0.9 \, {\rm cm^3 \, Monb^{-1}}$. Для реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ в среде чистого фурана ($k_2 = 1.30 \times 10^{-5}$ л моль⁻¹ с⁻¹, T =298.15 К) из полученного отношения $k_{P=1000}$ / $k_{P=1}$, равного 3.54, рассчитано наблюдаемое значение $V_{exp}^{\neq} = -36.0 \pm 1.0 \text{ см}^3 \text{ моль}^{-1}$. Исправленное значение объема активации (V_{corr}^{\neq}) равно -33.5 ± 1.0 см³ моль⁻¹. Следует отметить, что значения объема активации реакции 1 + 2 -> 3 в двух данных растворителях совпадают в пределах ошибок измерений.

Для определения объема реакции $1 + 2 \rightarrow 3$ (в среде чистого фурана) были проведены два измерения зависимости [уравнение (3)] плотности раствора реакционной смеси от концентрации аддукта **3** в ходе реакции:

$$d^{-1} = -(0.0350704 \pm 0.0001837)c_3$$
(1)
+ (1.0715555 \pm 0.0000020);

$$R^2 = 0.9992; \Delta V_{r-n} = -32.7 \text{ см}^3 \text{ моль}^{-1};$$

 $c_{01} = 13.75 \text{ моль } \pi^{-1}; c_{02} = 2.87 \times 10^{-2} \text{ моль } \pi^{-1}.$

$$d^{-1} = -(0.0352543 \pm 0.0003215)c_3$$
(2)
+ (1.0715596 ± 0.0000026).

$$R^2 = 0.9993; \Delta V_{r-n} = -32.9 \text{ см}^3 \text{ моль}^{-1}; c_{01} =$$

13.75 моль л⁻¹; $c_{02} = 2.87 \times 10^{-2}$ моль л⁻¹. $\Delta V_{r-n(av)} =$
 $-32.8 \pm 0.1 \text{ см}^3 \text{ моль}^{-1}.$

Величины объема активации и объема реакции совпадают в пределах ошибок измерений. Близкие значения объемных параметров были получены и для реакции фурана с малеиновым ангидридом [25]. Полученные результаты согласуются с предположением о циклическом переходном состоянии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (проект № 18-33-00063), Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № 4.6223.2017/9.10) и исследовательского гранта Казанского федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Woodward R.B., Baer H. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1161.
- 2. Weis C.D. J. Org. Chem. 1962, 27, 3520.
- 3. Brion F. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 5299.
- Fringuelli F., Taticchi A. Dienes in the Diels-Alder Reaction. N.-Y.: Wiley, 1990.
- 5. Kappe C.O., Murphree S., Padwa A. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 14179.
- 6. Shipman M. Contemp. Org. Synth. 1995, 2, 1.
- 7. Marchionni C., Vogel P., Roversi P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4149.
- 8. Woo S., Keay B. Synthesis. 1996, 669.

9. Lautens M. Synlett. 1993, 177.

- Lautens M., Chiu P., Ma S., Rovis T. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 532.
- 11. Lautens M., Klute W. Angew. Chem., Int. Ed. 1996, 35, 442.
- 12. Cooley J.H., Williams R.V. J. Chem. Educ. 1997, 74, 582.
- Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. Organic Solvents. 4th ed. N.-Y. etc: J. Wiley & Sons Inc. 1986.
- 14. Kornilov D.A., Kiselev V.D. Int. J. Chem. Kinet. 2015, 47, 389.
- Kiselev V.D., Bolotov A.V., Satonin A.P., Shakirova I.I., Kashaeva H.A., Konovalov A.I. J. Phys. Chem. B. 2008, 112, 6674.
- Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Племенков В.В., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. 2018, 54, 1073. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Plemenkov V.V., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1080.]
- Kiselev, V.D. Kornilov D.A., Anikin O.V., Shulyatiev A.A., Kolesnikova A.O., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* 2018, 50, 651.
- Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Седов И.А., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. 2017, *53*, 1828. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Sedov I.A., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, *53*, 1864.]
- 19. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Konovalov A.I. Int. J. Chem. Kinet. 2017, 49, 562.
- 20. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Lekomtseva I.I, Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2015**, *47*, 289.
- 21. Kiselev V.D., Konovalov A.I. J. Phys. Org. Chem. 2009, 22, 466.
- 22. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Sedov I.A., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2017**, *49*, 61.
- Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Латыпова Л.И., Коновалов А.И. *ЖФХ*. 2017, 91, 446. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Latypova L.I., Konovalov A.I. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2017, 91, 464.]
- 24. Sauer J., Wiest H., Mielert A. Ber. 1964, 97, 3183.
- Жулин В.М., Кельцева М.В., Богданов В.С., Корешков Ю.Д., Каботянская Е.Б. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* **1990**, 525. [Zhulin V.M., Kel'tseva M.V., Bogdanov V.S., Koreshkov Yu.D., Kabotyanskaya E.B. *Russ. Chem. Bull.* **1990**, *39*, 456.]

20

High Pressure, Temperature, and Solvent Effects on the Rate of the Diels-Alder Reaction of Furan with N-Phenylmaleimide

D. A. Kornilov, V. D. Kiselev*, O. V. Anikin, A. O. Kolesnikova, and A. A. Shulyatiev

Kazan Federal University, Butlerov Institute of Chemistry, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia, ul. Kremlevskaya 18 *e-mail: vkiselev.ksu@gmail.com

> Received November 16, 2018 Revised November 18, 2018 Accepted November 23, 2018

The data on temperature, solvent, and high hydrostatic pressure influence on the rate of the Diels–Alder reaction of furan (1) with *N*-phenylmaleimide (2) have been obtained. For the $1+2 \rightarrow 3$ reaction compared with other cycloaddition and ene reactions in proton donor solvents a weak acceleration effect is observed. The values of the activation and reaction volumes coinciding within the measurement errors have been obtained, which is consistent with the assumption of a cyclic transition state.

Keywords: high hydrostatic pressure, Diels-Alder reaction, N-phenylmaleimide, furan, activation volume, reaction volume