

## РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ БЕНЗАМИДА В СУЛЬФОНИЛИРОВАНИИ

© 2021 г. Т. П. Кустова\*, Л. Б. Кочетова, А. А. Круглякова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Россия, 1530250 Иваново, ул. Ермака, 39

\*e-mail: [kustova\\_t@mail.ru](mailto:kustova_t@mail.ru)

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 21.03.2021 г.

Принята к публикации 22.03.2021 г.

На основе экспериментального изучения кинетики взаимодействия амида бензойной кислоты с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан с содержанием воды 15–40 масс % в температурном интервале 298–313 К установлен диапазон изменения констант скорости ( $0.031–0.153 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ), энергии активации ( $21–55 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ) и энтропии активации реакций ( $88–191 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ ). Методом DFT/B3LYP/6-311G(d,p) выполнено компьютерное моделирование поверхности потенциальной энергии газофазной реакции бензамида с 3-нитробензолсульфонилхлоридом, показавшее, что процесс протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения.

**Ключевые слова:** сульфонилирование, бензамид, 3-нитробензолсульфонилхлорид, кинетика, механизм реакции, 1,4-диоксан

**DOI:** 10.31857/S0514749221070107

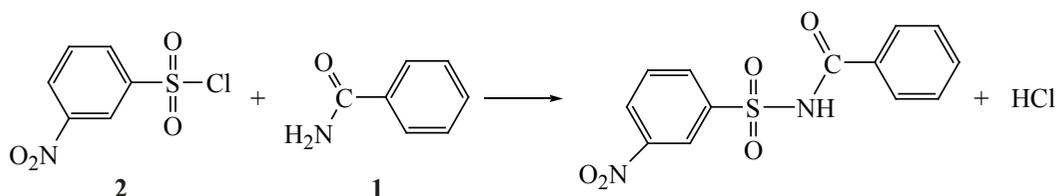
### ВВЕДЕНИЕ

Реакции с участием амидов карбоновых кислот и их производных представляют несомненный интерес вследствие высокой биологической активности указанных соединений. Они находят широкое применение в медицине и в фармацевтической промышленности, являясь лекарственными средствами, используемыми для лечения заболеваний различной этиологии. Молекула амида бензойной кислоты выступает в качестве структурного блока многих лекарственных препаратов, обладающих широким спектром действия: антибактериальным, диуретическим, противоопухолевым, нейролептическим, обезболивающим, противорвотным. На сегодняшний день активно изучается ингибирующее действие замещенных бензамидов на целый ряд важных ферментов, таких как гистондеацетилазы (служат молекулярными мишенями последнего поколения противораковых препаратов), протеин-тирозин-фосфатаза (играет важную роль в передаче сигналов инсулина и лептина и регулирует метаболизм глюкозы и липидов), бутирилхо-

линэстераза, дипептидилпептидаза-4 и др. [1–3]. Создание комбинаторных библиотек потенциальных ингибиторов ферментов сдерживается отсутствием кинетических данных реакций их синтеза.

Соединения, содержащие аминокгруппу, на протяжении ряда лет выступают объектами наших исследований, будучи участниками реакций *N*-ацилирования и, в частности, сульфонилирования. Ранее нами проведены систематические исследования кинетики и механизмов *N*-ацилирования аминов разных классов, аммиака,  $\alpha$ -аминокислот, дипептидов, гидразидов бензойной и бензолсульфоновой кислот, амида бензолсульфоновой кислоты, а также имида 2-сульфобензойной кислоты [4–8]. Среди аминосоединений, перспективных для сульфонилирования, практически неизученные в настоящее время – амиды аренкарбоновых кислот. В связи с этим целью настоящей работы явилось комплексное исследование реакционной способности амида бензойной кислоты **1** в его взаимодействии с 3-нитробензолсульфонилхлоридом **2** (схема 1) на основе изучения кинетики их взаи-

Схема 1



модействия и квантово-химического моделирования механизма указанного процесса.

Исследование кинетики реакции (схема 1) проводили в растворителе вода–1,4-диоксан в интервале температур 298–313 К. Выбор соединения **2** в качестве ацилирующего агента был обусловлен его высокой реакционной способностью в ацилировании по сравнению с другими галогенангидридами [7]. Ранее нами установлено, что в водно-органических средах сульфонилирование аминосоединений протекает количественно и скорость процесса описывается кинетическим уравнением реакции второго порядка [7]. В качестве побочной реакции в водном 1,4-диоксане протекает гидролиз ацилирующего агента **2** (схема 2), скорость которого учитывали при расчете констант скорости реакции (схема 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментально определённые кинетические характеристики реакции (схема 1) представлены в табл. 1.

Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что соединение **1** проявляет низкую реакционную способность в реакции сульфонилирования по сравнению с аминосоединениями других классов, например, анилином. Так константа скорости реакции 4-нитробензолсульфонилхлорида, близкого по реакционной способности к сульфонилированию, с анилином в водном диоксане с содержанием воды 40 масс % при 298 К составляет  $1.15 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  [7], превышая константу скорости

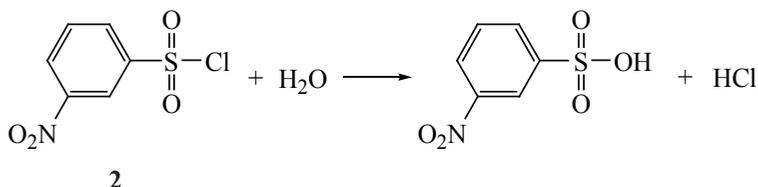
реакции (схема 1), протекающей в аналогичных условиях, приблизительно на порядок. Нами показано [7], что реакционная способность аминосоединений в ацилировании в значительной степени определяется их основностью; найденное соотношение констант скорости сульфонилирования анилина и амида **1** согласуется с существенно более высокой основностью аминогруппы по сравнению с амидной группой.

Вместе с тем с ростом доли воды в бинарном растворителе от 15 до 40% константа скорости изучаемой реакции при 298 К увеличивается приблизительно в 3 раза. Температурные зависимости констант скорости реакции (схема 1) подчиняются уравнению Аррениуса. Из данных табл. 1 следует, что при увеличении массовой доли воды в растворителе активационный барьер реакции снижается: при переходе от 15%-ного к 40%-ному водному диоксану уменьшается более чем в 2 раза. Изменение энтропии активации становится более отрицательным, что свидетельствует о том, что активированный комплекс, образующийся на пути реакции, становится более упорядоченным. Наблюдается компенсационный эффект:

$$\Delta H_{298}^{\ddagger} = (83700 \pm 276) - (328 \pm 2)\Delta S^{\ddagger}, r = 0.999. \quad (4)$$

Сопоставление полученных нами экспериментальных данных с кинетическими характеристиками родственных реакций с участием бензолсульфонамида **3** и сахарина (имида *o*-сульфобензойной кислоты) **4** в растворителе вода–1,4-диоксан с содержанием воды 20 масс %, определенными ранее [5], показывает, что константа скорости реакции

Схема 2



**Таблица 1.** Кинетические характеристики ацилирования амида **1** в растворителе вода–1,4-диоксан

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , масс %	$T$ , К	$k_{\text{ац}} \times 10^2$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$\Delta H_{298}^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
15	298	3.10±0.16	55±2	88±4
	303	5.74±0.29		
	308	7.41±0.37		
	313	9.79±0.49		
20	298	3.92±0.20	52±2	96±5
	303	6.16±0.31		
	308	8.40±0.42		
	313	11.33±0.56		
30	298	6.90±0.35	33±1	155±7
	303	8.30±0.42		
	308	10.71±0.54		
	313	13.70±0.69		
35	298	8.51±0.43	25±1	179±9
	303	10.22±0.51		
	308	12.54±0.63		
	313	14.91±0.75		
40	298	9.64±0.48	21±1	191±9
	303	10.95±0.55		
	308	13.61±0.68		
	313	15.30±0.77		

с амидом **1** более чем в 200 раз превышает константу скорости реакции с участием соединения **4** и более чем в 10 раз превышает константу скорости сульфонилирования сульфонида **3**. При этом активационный барьер реакции понижается на 10 кДж·моль<sup>-1</sup> в случае с имидом **4** и не изменяется при сравнении с сульфонидамом **3**. Величина  $-\Delta S^\ddagger$  изменяется незначительно, что позволяет считать эту реакцию серию изознтропийной. Полученные экспериментальные данные позволяют высказать предположение о том, что сульфонильная группа значительно понижает нуклеофильную активность соседнего с ней атома азота амидной группы по сравнению с карбонильной. Кроме того, она может создавать стерические препятствия при атаке нуклеофила на сульфонильную группу ацилирующего агента **2**.

На основании полученных нами и представленных [5] кинетических данных можно выстроить ряд реакционной способности в сульфонилировании амидов карбоновых и сульфоновых кислот **1**>**3**>**4**.

С целью выяснения механизма реакции (схема 1) нами проведен квантово-химический расчет поверхности потенциальной энергии (ППЭ) указанного процесса в газовой фазе (см. рисунок).

На контурной карте рассчитанной ППЭ присутствует единственная седловая точка и минимума, соответствующие реагентам и продуктам; минимумы, соответствующие промежуточным продуктам реакции, отсутствуют, что указывает на протекание процесса в одну стадию по механизму бимолекулярного согласованного нуклеофильного

замещения. В табл. 2 приведены результаты расчета активированного комплекса реакции (схема 1).

В активированном комплексе рвущиеся связи S–Cl и N–H располагаются в одной плоскости, на что указывает величина угла ClSNH (табл. 1), связь N–H существенно разрыхляется по сравнению со связью в молекуле исходного амида [ $r(\text{N–H}) = 1.013 \text{ \AA}$ ], а расстояние H–Cl соответствует длине водородной связи. Все эти факты свидетельствуют о том, что активированный комплекс – циклический, что согласуется с мнением [9] о возможности реализации циклических переходных состояний в реакциях нуклеофильного замещения, протекающих по механизму  $S_N2$ .

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Кинетическое исследование проводили кондуктометрическим методом. За скоростью взаимодействия следили по изменению удельной электропроводности рабочих растворов с помощью измерителя иммитанса E7-14 (Республика Беларусь), снабженного кольцевым платиновым электродом ОК-9023, на частоте 1 кГц. В условиях эксперимента скорость изменения концентрации ацилирующего агента описывается уравнением:

$$-dc_{\text{сх}}/d\tau = k_{\text{ац}}cc_{\text{сх}} + k_{\text{г}}c_{\text{сх}}, \quad (1)$$

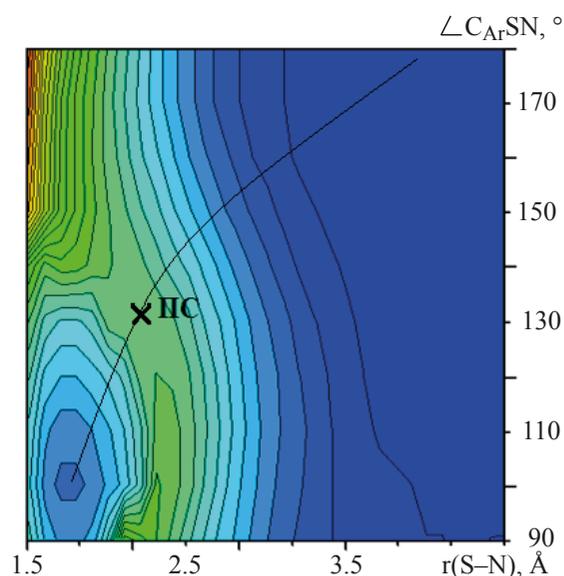
где  $c$  и  $c_{\text{сх}}$  – текущие концентрации соединений **1** и **2** соответственно;  $\tau$  – время;  $k_{\text{ац}}$  – константа скорости реакции второго порядка,  $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ;  $k_{\text{г}}$  – константа скорости гидролиза соединения **2**,  $\text{с}^{-1}$ .

Вследствие протекания в реакционной системе гидролиза соединения **2**, начальную концентрацию амида **1** брали вдвое больше начальной концентрации **2**. Уравнение для расчета константы скорости ацилирования соединения **1** с учетом гидролитического потока реакции и при условии  $c^0 = 2c_{\text{сх}}^0$  имеет вид:

$$k_{\text{ац}} = \{k_{\text{г}}[e^{k_{\text{г}}\tau}(c_{\text{сх}}^0 - x) - c_{\text{сх}}^0]/(2c_{\text{сх}}^0(c_{\text{сх}}^0 - x)(1 - e^{k_{\text{г}}\tau})\}; \quad (2)$$

**Таблица 2.** Структурные характеристики активированного комплекса реакции (схема 1) в газовой фазе

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Длина связи S–N, Å	2.261	Длина связи N–H, Å	1.041
P(S–N)	0.31	Расстояние H–Cl, Å	2.038
Длина связи S–Cl, Å	3.141	угол C <sub>Ar</sub> SN, °	132.83
P(S–Cl)	0.19	угол ClSNH, °	5.58



Контурная карта ППЭ реакции (схема 1) в газовой фазе. ПС – переходное состояние реакции

$$(c_{\text{сх}}^0 - x) = c_{\text{сх}}^0(\chi_{\infty} - \chi_{\tau})/(\chi_{\infty} - \chi_0), \quad (3)$$

где  $\chi_0$ ,  $\chi_{\tau}$ ,  $\chi_{\infty}$  – электропроводность реакционной смеси в начальный момент времени  $\tau_0$ , в момент времени  $\tau$  и после окончания реакции соответственно;  $c_{\text{сх}}^0$  – начальная концентрация соединения **2**;  $x$  – изменение концентрации соединения **2** к моменту времени  $\tau$ . Константы скорости гидролиза ( $k_{\text{г}}$ ) были определены нами ранее [8].

Перед выполнением эксперимента все вещества и растворитель были очищены до полного соответствия их физических параметров литературным данным [10].

Амид бензойной кислоты х.ч. перекристаллизовывали из воды. 3-Нитробензолсульфонилхлорид (х.ч.) перекристаллизовывали из смеси гексан–2-пропанол (в соотношении 10:1). 1,4-Диоксан квалификации х.ч. в течение 7 дней выдерживали над твердым гидроксидом калия для удаления влаги. После этого осуществляли перегонку 1,4-ди-

оксана при атмосферном давлении в присутствии металлического натрия для удаления органических перекисей. Для приготовления бинарных водно-органических растворителей использовали деионизованную воду, полученную на деионизаторе воды «ДВ-1» (Россия).

Рабочий раствор амида **1** в бинарном водно-диоксановом растворителе и рабочий раствор ацилирующего агента **2** в безводном 1,4-диоксане готовили по точной навеске и помещали в двухкамерный сосуд смешения. Начальные концентрации реагентов составляли: 0.005 моль/л для раствора амида **1** и 0.0025 моль/л для сульфонилхлорида **2**. Растворы термостатировали в сосуде смешения в течение 30 мин при температуре эксперимента 298–313 К с интервалом 5 К, затем одновременно с запуском секундомера содержимое сосуда энергично встряхивали и помещали в кювету для измерения электропроводности. В связи с тем, что в ходе реакций (схемы 1, 2) образуется сильный электролит – хлороводород, концентрация которого эквивалентна концентрации продукта сульфонилирования, электропроводность рабочего раствора возрастала.

Трехмерную ППЭ реакции (схема 1) рассчитывали методом DFT/B3LYP/6-311G(d,p) с помощью программного пакета Firefly 7.1G [11] в координатах расстояния  $r(S-N)$ , изменяющегося от 1.5 до 4.5 Å, и угла атаки нуклеофила (амида **1**) на сульфонилхлоридную группу ( $C_{Ar}SN$ ), изменяющегося от 90 до 180° с шагом 10°. Расчет геометрических параметров активированного комплекса реакции, соответствующего седловой точке на ППЭ, производили с использованием процедуры SADPOINT.

### ВЫВОДЫ

Изучена кинетика реакции сульфонилирования амида **1** в бинарной смеси воды с 1,4-диоксаном переменного состава. Установлен рост константы скорости сульфонилирования при увеличении доли воды в растворителе. Определены активационные характеристики реакции, наблюдается компенсационный эффект. Сопоставление полученных кинетических характеристик с кинетическими характеристиками родственных реакций позволило выстроить ряд реакционной способности в сульфонилировании амидов карбоновых и

сульфоновых кислот. Квантово-химическое моделирование механизма реакции показывает, что она протекает по бимолекулярному согласованному механизму нуклеофильного замещения.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Министерству науки и высшего образования РФ за финансовую поддержку работы в рамках государственного задания Ивановскому государственному университету для выполнения научно-исследовательских работ (заявка № FZZM-2021-0002).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Donahue T.J., Hillhouse T.M., Webster K.A., Young R., De Oliveira E.O., Porter J.H. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *734*, 15–22. doi 10.1016/j.ejphar.2014.03.047
2. Юлдашев Р.Н., Касимова Н.Д., Юнусова З.В., Примкулова Г.Н. *Медицина Кыргызстана*. **2018**, *2*, 51.
3. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И., Григорьева Е.Ю. *Вопросы наркол.* 2001, *1*, 29.
4. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гушин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климович Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustyniuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebets-

- kii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1437.] doi 10.1134/S10704280170900199
5. Кустова Т.П., Агафонов М.А., Круглякова А.А., Кочетова Л.Б. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 891–895. [Kustova T.P., Agafonov M.A., Kruglyakova A.A., Kochetova L.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 792–795.] doi 10.1134/S1070428019060083
6. Кустова Т.П., Локтева И.И., Кочетова Л.Б., Хачатрян Д.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 933–940. [Kustova T.P., Lokteva I.I., Kochetova L.B., Khachatryan D.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1034–1040.] doi 10.1134/S1070428020060111
7. Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовников А.И., Калинин Н.В., Ключев М.В. *Кинетика реакций ацильного переноса*. Ред. Л.В. Курицын. Иваново: изд-во Иван. гос. ун-та, **2006**.
8. Кустова Т.П., Смирнова Е.Г., Кочетова Л.Б., Калинин Н.В. *ЖПХ.* **2014**, *87*, 1280–1285. [Kustova T.P., Smirnova E.G., Kochetova L.B., Kalinina N.V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2014**, *87*, 1274–1278.] doi 10.1134/S1070427214090146
9. Савелова В.А., Олейник Н.М. *Механизмы действия органических катализаторов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ*. Киев: Наукова думка, **1990**.
10. Потехин А.А. *Свойства органических соединений: справочник*. Ред. А.А. Потехин. Л: Химия, **1984**.
11. Granovsky A.A. *Firefly*, version 7.1.G. www <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>

## Reactivity of Benzamide in Sulfonylation

T. P. Kustova\*, L. B. Kochetova, and A. A. Kruglyakova

Ivanovo State University, ul. Ermaka, 39, Ivanovo, 1530250 Russia

\*e-mail: kustova\_t@mail.ru

Received March 10, 2021; revised March 21, 2021; accepted March 22, 2021

Based on an experimental study of the kinetics of the interaction of benzoic acid amide with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride in a solvent water-1,4-dioxane with a water content of 15–40 wt % in the temperature range of 298–313 K, the range of variation of rate constants ( $0.031\text{--}0.153\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ), activation energy ( $21\text{--}55\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) and activation entropy of reactions ( $88\text{--}191\text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) is established. The DFT/B3LYP/6-311G(d,p) method was used to simulate the potential energy surface of the gas-phase reaction of benzamide with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride, which showed that the process proceeds according to the mechanism of bimolecular nucleophilic substitution.

**Keywords:** sulfonylation, benzamide, 3-nitrobenzenesulfonyl chloride, kinetics, reaction mechanism, 1,4-dioxane