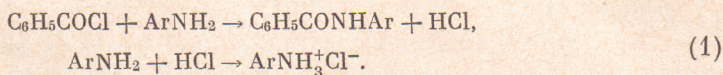


Академик АН УССР Л. М. ЛИТВИНЕНКО, В. А. ДАДАЛИ, Ю. С. СИМАНЕНКО

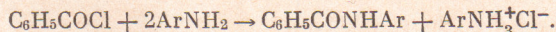
ВЛИЯНИЕ ИМИДАЗОЛА НА ПРОЦЕСС БЕНЗОИЛИРОВАНИЯ АРИЛАМИНОВ БЕНЗОИЛХЛОРИДОМ В БЕНЗОЛЕ

Имидазол привлек особое внимание и был подвергнут всестороннему исследованию как катализатор реакций гидролиза сложных эфиров, моделирующий действие гидролитических ферментов (⁽¹⁾, стр. 56 и сл.). Каталитический же эффект имидазола в процессах переноса ацильных групп к другим нуклеофилам даже в водной среде изучен в значительно меньшей степени (см., например, (^{2, 3})). В органических растворителях подобные исследования, по-видимому, вообще не предпринимались. Тем не менее, полученная здесь информация могла бы оказаться весьма полезной для более глубокого понимания природы каталитического действия не только имидазола, но органических катализаторов вообще.

Настоящее сообщение посвящено изучению влияния имидазола на реакцию ацилирования ариламинов в инертном растворителе — бензоле. Поскольку в последнем имидазол находится, по-видимому, только в форме нейтральной молекулы, а не в виде равновесной смеси нескольких форм, как это имеет место в воде (⁽⁴⁾), можно полагать, что картина его влияния должна быть более простой, чем в водных растворах. Как и в предыдущих наших работах (^{5, 6}), в качестве модельной реакции было использовано взаимодействие бензоилхлорида с *м*-хлоранилином, протекающее по схеме

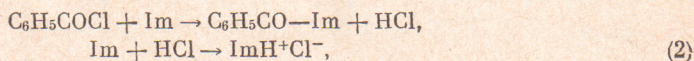


Или суммарно:



Контроль за ходом процесса осуществлялся методом потенциометрического нитритного титрования (⁽⁷⁾). Специально поставленные опыты показали, что имидазол и его производные в этих условиях нитрозированию не подвергаются.

Добавки в реакционную систему имидазола в количествах, в два и более раз превышающих концентрацию бензоилирующего агента, в отличие от большинства гидролитических процессов (⁽¹⁾ (ср., однако, с (⁸))) не только не ускоряет процесс бензоилирования ариламина, но, наоборот, практически полностью подавляет его. Даже по истечении 10 суток от начала опыта концентрация *м*-хлоранилина в реакционной смеси (начальные концентрации бензоилхлорида, ариламина и имидазола в моль/л соответственно равны 0,00166, 0,00333 и 0,00350) остается неизменной, тогда как в отсутствие добавки имидазола ариламин количественно ацилируется за значительно более короткий промежуток времени. Такой характер влияния имидазола на исследуемую реакцию обусловлен, по-видимому, его способностью в условиях опыта ацилироваться бензоилхлоридом (⁽⁹⁾). В этом случае в исследуемой реакционной системе вместо процесса (1) должно иметь место взаимодействие



продуктом которого является бензоилимидазол. Хроматографический

анализ реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии подтвердил образование в процессе реакции этого продукта и полное отсутствие даже по ее завершении бензоил-*м*-хлоранилида. Указанный факт и неизменное содержание ариламина в растворе свидетельствуют о том, что бензоилхлорид, по-видимому, успевает практически количественно связаться имидазолом, прежде чем начнется его реакция с *м*-хлоранилином. Для проверки этого предположения необходимо сопоставить константы скорости бензоилирования обоих аминов.

Исследование кинетики взаимодействия имидазола с бензоилхлоридом показывает, что эта реакция действительно протекает количественно и необратимо по схеме (2) и подчиняется уравнению второго порядка. Соответствующая константа скорости не зависит от начальной концентрации реагирующих веществ и равна $20,2 \pm 0,6$, что более чем на три порядка превышает таковую для *м*-хлоранилина ($k = 0,00338$ (⁵)). Из соотношения этих констант со всей очевидностью следует, что в исследуемой реакционной системе первый из указанных процессов явно превалирует и полностью подавляет второй. Продукт же реакции — бензоилимидазол, как показали специально поставленные опыты, ацилирующей способностью в этих условиях не обладает.

Проследить влияние на реакцию (1) менее основного по сравнению с имидазолом бензимидазола (значения pK_a соответственно равны 7,03 и 5,53 (⁴)), к сожалению, не удалось из-за низкой растворимости этого азола в бензоле. Однако полученная нами константа скорости реакции самого бензимидазола с бензоилхлоридом ($k = 1,02 \pm 0,04$), превосходящая соответствующую константу для *м*-хлоранилина более чем на два порядка, указывает, что бензимидазол должен вести себя в данном случае аналогично имидазолу.

Сопоставление констант скоростей бензоилирования имидазола, бензимидазола и ароматических аминов (¹⁰) в бензоле с соответствующими константами ионизации в воде (⁴, ¹¹) показывает, что указанные соединения образуют общий бренстедовский график (рис. 1) с наклоном $\beta = 1,0$. Этот факт может указывать на сходство механизма ацилирования азолов и ариламинов, а также на родственный характер распределения зарядов на взаимодействующих атомах в переходных состояниях (¹²). Основываясь на этой аналогии и учитывая, что нуклеофильным центром в азолах является пиридиновый атом азота, можно предположить следующую схему ацилирования этих соединений:

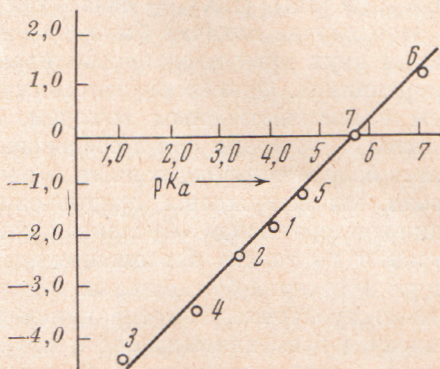
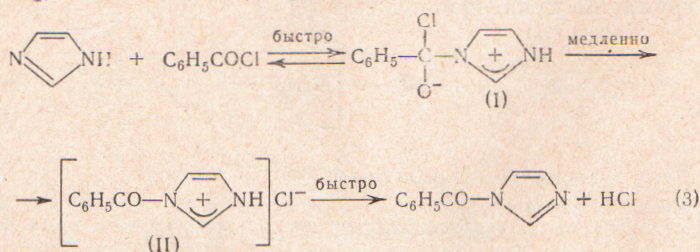
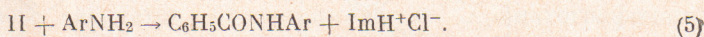
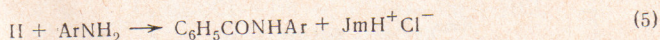
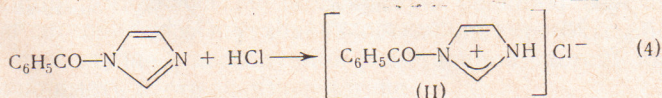


Рис. 1. Бренстедовская зависимость $\lg k(pK_a)$ для реакции ацилирования ариламинов, имидазола и бензимидазола бензоилхлоридом в бензоле при 25° . Точки на графике соответствуют: 1 — *п*-хлоранилину; 2 — *м*-хлоранилину; 3 — *п*-нитроанилину; 4 — *м*-нитроанилину; 5 — анилину; 6 — имидазолу; 7 — бензимидазолу

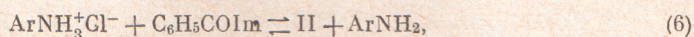
Обратимо образующийся тетраэдрический аддукт I, медленно отщепляя хлорид-ион, превращается в ионную пару II, которая, быстро теряя протон, стабилизируется в виде нереакционноспособного бензоилимидазола. Этому способствует связывание хлористого водорода второй молекулой имидазола.

Таким образом, подавление имидазолом и бензимидазолом реакции бензоилхлорида с *м*-хлоранилином в бензоле обусловлено преимущественным ацилированием азолов с образованием нереакционноспособных бензоильных производных.

Качественно иная картина наблюдается, если концентрация имидазола недостаточна для связывания всего бензоилхлорида, т. е. при условии: $[BX]_{\text{н}} \geq [Im]$ ($[BX]_{\text{н}}$ — начальная концентрация бензоилхлорида). В этом случае логично было бы ожидать образования по завершении реакции двух продуктов бензоилирования: бензоилимидазола и бензоил-*м*-хлоранилида. Однако оказалось, что в действительности образуется, причем с количественным выходом, лишь один продукт — бензоил-*м*-хлоранилид, в то время как в осадок выпадает хлоргидрат имидазола. Так как часть бензоилхлорида должна расходоваться на образование бензоилимидазола, мы вынуждены предположить, что количественный выход бензоил-*м*-хлоранилида обусловлен каким-то участием в реакции амидообразования не только бензоилхлорида, но и бензоилимидазола, поскольку много источника бензоильных групп в системе нет. Данное предположение можно проверить, пометив каким-либо образом бензоильный остаток в молекуле бензоилимидазола и проанализировав продукты реакции на наличие соответствующего бензоильного производного ариламина. С этой целью нами был синтезирован по методу (9) *n*-метоксибензоилимидазол и в концентрации, равной начальной концентрации ацилирующего агента, добавлен в начале опыта в реакционную систему бензоилхлорид-*м*-хлоранилин, взятых в соотношениях а) 1:2 и б) 1:4. По завершении реакции в случае а) ариламин в растворе не был обнаружен вообще; б) — оттитровано строго половинное количество его, что однозначно соответствует участию в амидообразовании бензоильного остатка как бензоилхлорида, так и *n*-метоксибензоилимидазола. Анализируя состав такой реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии в присутствии соответствующих свидетелей, удалось показать образование в процессе реакции двух бензоилариламидов — бензоил-*м*-хлоранилида и *n*-метоксибензоил-*м*-хлоранилида. Этот факт является прямым доказательством сформулированного выше предположения об участии бензоилимидазола в ацилировании ариламина. Но поскольку ни бензоилимидазол, ни тем более менее активный *n*-метоксибензоилимидазол (9), как таковые, ацилирующей способностью по отношению к *м*-хлоранилину не обладают, мы полагаем, что наблюдаемый нами перенос бензоильной группы к ариламину должен быть связан с предварительной активацией этих соединений. Таким активирующим фактором может быть протонирование имидазольного кольца бензоилимидазолов за счет хлористого водорода, который отщепляется в процессе (I). Образующийся при этом по схеме (4) бензоилимидазоль-хлорид II (идентичный продукту II в схеме 3) можно рассматривать, по-видимому, как активную форму бензоилимидазола, способную по аналогии с другими ониевыми соединениями (5, 6), переносить ацильную группу на нуклеофил (схема 5):



Одновременно реализуется, по-видимому, и другой путь образования продукта II. Вследствие близкой основности бензоилимидазола * и *м*-хлоранилина (¹¹), наряду с процессом (4), происходит связывание хлористого водорода ариламином. Равновесное взаимодействие образующегося хлоргидрата с бензоилимидазолом по схеме (6) приводит к продукту II,



последующая реакция которого с ариламином по (5) вызывает сдвиг равновесия (6) вправо, вплоть до полного исчезновения соли амина.

Доводом в пользу этого механизма является обнаруженное нами в прямых опытах взаимодействие хлоргидрата *м*-хлоранилина с бензоилимидазолом в бензоле. Реакция протекает количественно и приводит к образованию продуктов, ожидаемых на основании схемы (5). Этот интересный факт можно рассматривать кроме того как пример необычной реакции ацилирования соли амина.

Из результатов проведенного исследования вытекает, что, если бензоилимидазолий-хлорид действительно является активным ацилирующим агентом, то *N*-замещенные имидазолы и бензимидазолы, у которых производные типа II из-за отсутствия NH-протона не способны к стабилизации по схеме (3б), должны проявлять каталитические свойства. Основываясь на этой гипотезе, нами был исследован набор таких производных (*N*-метил-, *N*-фенилимидазолы, *N*-метилбензимидазол), которые, как будет показано в наших дальнейших публикациях, являются активными катализаторами реакции ацилирования.

Донецкий
государственный университет

Поступило
12 V 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Т. Брюс, С. Бенкович, Механизмы биоорганических реакций, М., 1970.
² E. Fife, J. Am. Chem. Soc., **87**, 4597 (1965). ³ W. Jencks, J. Carriolo, J. Biol. Chem., **234**, 1280 (1959). ⁴ Д. Ридд, В кн. Физические методы в химии гетероциклических соединений, М.—Л., 1966, стр. 125. ⁵ Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, Укр. хим. журн., **31**, 67 (1965). ⁶ Л. М. Литвиненко, Укр. хим. журн., **30**, 317 (1964). ⁷ Л. М. Литвиненко, А. П. Греков, Укр. хим. журн., **21**, 66 (1955). ⁸ S. Su, J. Shafer, J. Org. Chem., **34**, 926 (1969). ⁹ M. Carlow, W. Jencks, Biochemistry, **1**, 883 (1962). ¹⁰ Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Укр. хим. журн., **26**, 621 (1960). ¹¹ А. Альберт, Е. Сергент, Константы ионизации кислот и оснований, М.—Л., 1964, стр. 139. ¹² W. Jencks, M. Gilchrist, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2622 (1968).

* О величине основности бензоилимидазола, отсутствующей в литературе, можно судить на основании данных для ацетилимидазола ($pK_a = 3,6$ (¹), стр. 74), поскольку значения pK_a этих соединений, по-видимому, близки.