

Тематическое направление: Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 9.

## Влияние строения сложных эфиров на кинетику N-ацилирования пиперидина и морфолина в водно-органических растворителях

© Кочетова<sup>1</sup> Людмила Борисовна, Калинина<sup>2</sup> Наталья Владимировна,  
Курицын<sup>2</sup> Лев Викторович и Кустова<sup>1\*</sup> Татьяна Петровна

<sup>1</sup> Кафедра органической и физической химии. Ивановский государственный университет.

Ул. Ермака, 39. г. Иваново, 153025. Россия. Тел.: (84932)37-37-03. E-mail: [kustova\\_t@mail.ru](mailto:kustova_t@mail.ru)

<sup>2</sup> Кафедра неорганической и аналитической химии. Ивановский государственный университет.

Ул. Ермака, 39. г. Иваново, 153025. Россия. Тел.: (84932) 37-37-03.

\*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

**Ключевые слова:** ацилирование, пиперидин, морфолин, фенилбензоаты, вода–1,4-диоксан, вода–2-пропанол, квантово-химические дескрипторы.

### Аннотация

Исследована кинетика реакций пиперидина и морфолина с моно- и динитрозамещенными в феноксидном фрагменте фенилбензоатами в бинарных растворителях вода–2-пропанол и вода–1,4-диоксан. Показано, что для соединений этого класса справедливо уравнение Гаммета. Установлена линейность между логарифмами констант скорости реакций и  $pK_a$  уходящих групп эфиров. Обнаружена линейность между логарифмами констант скорости реакций аминов с 4-нитрофенилбензоатом и с фенилсалицилатом. Значения активационных параметров реакций пиперидина со сложными эфирами согласуются с результатами исследований температурной зависимости реакций дибутиламина и диэтиламина с 4-НФБ в аналогичных условиях. Показано, что величины  $E_{НСМО}$  замещенных фенилбензоатов могут служить дескрипторами их реакционной способности при взаимодействии с пиперидином.

### Введение

Синтезу и изучению свойств ацилпроизводных алифатических аминов, в том числе гетероциклических соединений, обладающих всеми свойствами вторичных аминов – пиперидина и морфолина, посвящено большое количество работ, в частности, [1-7]. Интерес исследователей к этим соединениям связан с их широким применением в различных сферах производства и потребления. Ацилпроизводные алифатических аминов широко используются в качестве лекарств, например, антиаритмических препаратов [2, 3] и средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [4], входят в состав парфюмерно-косметических композиций [5], инсектицидов [6] и флотагентов [7]. Реакции алкиламинов с производными карбоновых кислот могут рассматриваться в качестве простых моделей процессов, протекающих как *in vivo*, так и в органическом синтезе.

В промышленном синтезе ацилпроизводных алифатических аминсоединений в качестве ацилирующих агентов часто применяются активированные эфиры карбоновых кислот; для проведения процессов используются водно-органические растворители, органический компонент которых хорошо смешивается с водой [8, 9]. Для разработки непрерывных технологических схем производства указанных соединений необходимы данные по реакционной способности алкиламинов в ацилировании в водно-органических средах, количество которых в литературе ограничено.

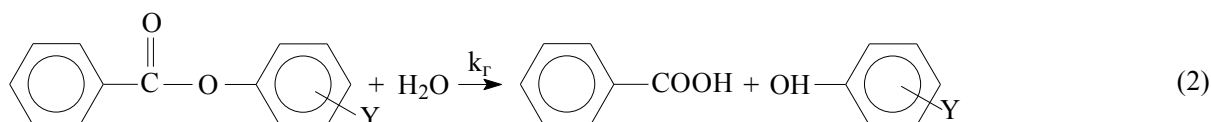
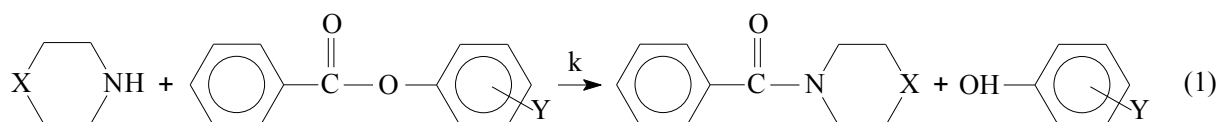
Данная работа является частью систематического исследования реакционной способности алифатических аминсоединений в ацилировании с привлечением экспериментальных и расчетных методов. Ранее нами были изучены кинетические закономерности взаимодействия  $\alpha$ -аминокислот, дипептидов, аммиака и ряда алкиламинов с производными карбоно-

**Полная исследовательская публикация** \_\_\_\_\_ Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В. и Кустова Т.П. вых и сульфоновых кислот в водно-органических средах [10-21]. Было установлено существенное влияние основности аминосоединений<sup>1</sup> на их реакционную способность в ацилировании [10]. Исследование влияния кислотности среды на эффективные константы скорости ацилирования аминов позволило сделать вывод о необходимости строгого учета соотношения концентраций реакционноспособных и нереакционноспособных (протонированных) форм аминосоединений при проведении кинетических исследований [11]. При изучении реакционной способности морфолина и пиперидина при взаимодействии с аренсульфонилхлоридами было установлено, что существенный вклад в эффективные кинетические параметры процесса вносят кислотно-основные взаимодействия в растворах аминов [12]. В работе [13] изучалась кинетика реакций дибутиламина и диэтиламина с 4-нитрофенилбензоатом в системе вода–2-пропанол. Было установлено, что при увеличении доли воды в системе константы скорости ацилирования аминов увеличиваются, а энергия активации и изменение энтропии активации снижаются, имеет место компенсационный эффект. Результаты квантово-химического моделирования Н-комплексов дибутиламина и диэтиламина с компонентами бинарного растворителя вода–2-пропанол позволили объяснить рост констант скорости реакций при увеличении доли воды в растворителе более высокой реакционной способностью Н-комплексов аминов с водой по сравнению с сольватоконкомпексами смешанного состава.

В продолжение проводимых нами исследований в настоящей работе изучено влияние строения сложного эфира на кинетику реакций ацилирования пиперидина и морфолина. В качестве ацилирующих агентов были использованы 2-, 3-, 4-нитрофенилбензоаты (2-НФБ, 3-НФБ, 4-НФБ, соответственно), 2,5- и 2,6-динитрофенилбензоаты (2,5-ДНФБ и 2,6-ДНФБ). Процессы проводили в системах вода–2-пропанол и вода–1,4-диоксан с содержанием воды 40 масс. %.

### Экспериментальная часть

Кинетику взаимодействия сложных эфиров с гетероциклическими аминами изучали индикаторным спектрофотометрическим методом [13-15]. Исследуемые реакции протекают по уравнению (1). Наряду с ацилированием, в водно-органическом растворителе может иметь место гидролиз сложного эфира (реакция 2).



X = CH<sub>2</sub>, O

Y = 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2,6-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Скорость изменения концентрации фенолбензоатов при избытке начальной концентрации амина по сравнению с концентрацией эфира не менее чем в 100 раз, определяется уравнением:

$$\frac{dC_{\text{эф}}}{d\tau} = (k_r + k \cdot C_0) \cdot C_{\text{эф}} \quad (3)$$

где C<sub>эф</sub> – концентрация сложного эфира в момент времени τ, C<sub>0</sub> – начальная концентрация амина, k – константа скорости реакции (1), k<sub>r</sub> – константа скорости гидролиза эфира.

Ранее нами было установлено, что в водно-органических средах при pH < 9 гидролиз сложных эфиров практически не протекает [13-15, 18]. В связи с этим нужное значение pH создавали добавлением к раствору амина определенного количества HCl.

При этом в растворе устанавливалось равновесие:



<sup>1</sup> Здесь и далее в ряду алкиламинов рассматривается и аммиак, обладающий рядом общих с ними свойств.

Концентрация реакционноспособной (непротонированной) формы амина ( $C_0$ ) рассчитывалась как разность между его исходной концентрацией и концентрацией HCl в растворе. Концентрация протонированного амина ( $C_+$ ) равнялась концентрации добавленной HCl. Соотношение  $C_0/C_+$  определяло pH среды и скорость гидролиза эфира.

Наблюдаемая константа скорости реакции первого порядка  $k_n$  при параллельном протекании ацилирования и гидролиза определяется уравнением:

$$k_n = k_r + k \cdot C_0 \quad (5)$$

откуда константа скорости реакции (1) будет равна

$$k = \frac{k_n}{C_0} \quad (6)$$

Если в условиях эксперимента  $k_r \ll k \cdot C_0$ , при изменении  $C_0$  константа скорости  $k$  должна оставаться постоянной в пределах ошибки опыта, и её можно рассчитывать по уравнению (6). Существенные отличия в величинах  $k$  будут свидетельствовать о значительном вкладе гидролиза в наблюдаемую скорость процесса.

### Результаты и их обсуждение

Значения констант скорости  $k_n$  и  $k$  изученных реакций представлены в табл. 1. Результаты исследования показали, что при изменении начальной концентрации амина  $C_0$  расхождение между величинами  $k$ , определенными по уравнению (6), в большинстве случаев не превышает 7-8%, что свидетельствует о незначительном вкладе гидролиза эфиров в общую скорость реакции. В реакциях с участием 2,5- и 2,6-динитрофенилбензоатов гидролиз имеет место даже при 298 К, но его вклад в общую скорость незначителен, о чем свидетельствуют данные табл. 1. Следует отметить, что изучение кинетики реакций пиперидина с динитрозамещенными фенилбензоатами затруднено высокими скоростями реакций. К примеру, период полупревращения в реакции 2,5-ДНФБ с пиперидином при 298 К составляет менее 20 секунд при начальной концентрации амина 0.006 М.

Данные кинетического исследования свидетельствуют о том, что для реакций пиперидина с изученными эфирами в растворителе вода (40 % масс.) – 2-пропанол выполняется уравнение Гаммета:

$$\lg k = -(3.77 \pm 0.58) + (2.73 \pm 0.49) \Sigma \sigma^- \quad r = 0.994 \quad (7)$$

Расчитанное по уравнению (8) значение  $k$  для реакции пиперидина с незамещенным фенилбензоатом (ФБ) составило  $1.7 \cdot 10^{-4}$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. Полученная величина хорошо согласуется с величиной  $k$  ацилирования глицина ФБ в системе вода (40 масс.%) – 2-пропанол составляющей, согласно данным [18],  $2.1 \cdot 10^{-4}$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. Уравнение (8) было использовано для предсказания констант скорости реакций пиперидина с пикрилбензоатом (ПБ) и 2,4-динитрофенилбензоатом (2,4-ДНФБ), экспериментальное определение которых затруднено в связи с очень высокими скоростями взаимодействия. Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что введение трех нитрогрупп в молекулу ФБ увеличивает константу скорости реакции на 7 порядков, указывая на определяющее влияние заместителей в уходящей группе на реакционную способность замещенных фенилбензоатов.

Константы скорости ацилирования пиперидина нитрозамещенными фенилбензоатами тем выше, чем больше константа ионизации соответствующего нитрофенола, что согласуется с имеющимися в литературе данными по кинетике аминолиза сложных эфиров [22, 23]. Для реакций пиперидина в 40%-ном водном 2-пропаноле соблюдается линейная зависимость между  $\lg k$  и величинами  $pK_a$  нитрозамещенных фенолов в воде [24]:

$$\lg k = (5.29 \pm 0.55) - (0.85 \pm 0.08) pK_a \quad r = 0.992 \quad (8)$$

Исключением является 2,6-ДНФБ, для которого линейность не соблюдается, что может быть обусловлено стерическими препятствиями, создаваемыми двумя заместителями в *o*-положении к реакционному центру.

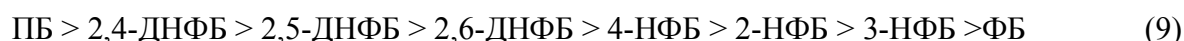
Существование зависимостей (7, 8) свидетельствует о том, что введение одной или нескольких нитрогрупп в качестве заместителей в феноксидный радикал эфира влияет на скорость ацилирования, не изменяя механизма реакции.

**Табл. 1.** Наблюдаемые константы скорости  $k_n$  и константы скорости ацилирования  $k$  пиперидина и морфолина замещенными фенилбензоатами в водно-органических растворителях;  $C_0/C_+ = 1/5$

Эфир	T, K	$C_0$ , моль·л <sup>-1</sup>	$k_n \cdot 10^3$ , с <sup>-1</sup>	$k$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>
Пиперидин; вода (40 масс.%) – 2-пропанол				
	298	0.00815	1.94±0.03	0.267±0.015
4-НФБ	303	0.0122	3.68±0.05	0.301±0.002
	313	0.0122	4.58±0.05	0.375±0.004
2-НФБ	298	0.0245	2.59±0.02	0.106±0.008
	298	0.0122	1.20±0.06	0.098±0.005
	298	0.0489	5.03±0.09	0.103±0.018
	298	0.0245	2.63±0.03	0.107±0.003
	303	0.0489	6.57±0.04	0.134±0.008
	308	0.0489	7.93±0.02	0.163±0.002
	313	0.0489	10.74±0.02	0.219±0.001
3-НФБ	298	0.0489	0.62±0.03	0.013±0.001
	303	0.0489	0.81±0.03	0.016±0.001
	308	0.0489	0.90±0.04	0.018±0.001
	308	0.0245	0.45±0.05	0.018±0.001
2,5-ДНФБ	313	0.0489	0.105±0.001	0.0216±0.0002
	298	0.00611	39.2±0.1	6.30±0.02
	298	0.00306	17.2±0.1	5.61±0.02
2,6-ДНФБ	298	0.00611	9.80±0.02	1.61±0.01
	298	0.00306	4.74±0.04	1.55±0.01
ФБ	298	0.00153	2.35±0.01	1.54±0.01
	298			1.7·10 <sup>-4</sup> *
2,4-ДНФБ	298			76*
ПБ	298			3750*
Морфолин; вода (40 масс.%) – 2-пропанол				
4-НФБ	298	0.107	5.94±0.01	0.055±0.001
2,6-ДНФБ	298	0.0195	2.54±0.01	0.128±0.001
Пиперидин; вода (40 масс.%) – 1,4-диоксан				
	298	0.00367	9.42±0.06	2.56±0.02
4-НФБ	298	0.00507	13.6±0.3	2.68±0.06
	298	0.00155	3.84±0.01	2.61±0.05
2,6-ДНФБ	298	0.00309	42.3±0.2	13.7±0.6
	298	0.00155	19.5±0.2	12.6±0.1
	298	0.00184	23.7±0.1	12.9±0.5
Морфолин; вода (40 масс.%) – 1,4-диоксан				
4-НФБ	298	0.0113	1.06±0.07	0.0958±0.0006
	298	0.0111	1.05±0.07	0.0955±0.0006
2,6-ДНФБ	298	0.0145	3.26±0.02	0.225±0.001
	298	0.00868	1.65±0.01	0.229±0.001
	298	0.00483	1.99±0.01	0.227±0.002

\*Рассчитано по уравнению Гаммета

Константы скорости реакций пиперидина с эфирами  $k$ , включая рассчитанные по уравнению (7), в системе вода (40 масс. %) – 2-пропанол уменьшаются в ряду:



При проведении реакций морфолина и пиперидина с 4-НФБ и 2,6-ДНФБ данная тенденция сохраняется. В такой же последовательности изменяются и константы скорости взаимодействия фенилбензоатов с глицином [14, 15, 18], циклогексиламином [19] и аммиаком [20] в водном 2-пропанол и водном 1,4-диоксане.

Электроноакцепторные заместители, к которым относится  $NO_2$ , ускоряют реакцию, так как они стабилизируют частичный отрицательный заряд, возникающий в переходном состоянии реакции на атоме углерода. Динитрозамещенные эфиры гораздо более активны в ацилировании, чем моонитрозамещенные, так как у них электроноакцепторное действие заместителя проявляется сильнее, чем у моонитропроизводных, а в *n*- и *o*-положениях – сильнее,

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ НА КИНЕТИКУ N-АЦИЛИРОВАНИЯ ПИПЕРИДИНА... 59-66  
 чем в *m*-положении. Наибольшей реакционной способностью по отношению к пиперидину должен обладать пикрилбензоат, в состав которого входит три нитрогруппы. Указанные обстоятельства объясняют полученный ряд реакционной способности эфиров в ацилировании пиперидина (9).

Константы скорости ацилирования пиперидина 2,5-ДНФБ больше таковых для 2,6-ДНФБ, что объясняется наличием у последнего двух заместителей в *o*-положении, которые могут создавать стерические препятствия для нуклеофильной атаки на карбонильный реакционный центр. В случае 2,5-ДНФБ, несмотря на то, что *m*-положение не является сопряженным, эффект сопряжения передается, по-видимому, вследствие сопряжения *o*-нитрогруппы с  $\pi$ -системой бензольного кольца, которая, в свою очередь, сопряжена с реакционным центром.

В табл. 2 представлены некоторые результаты квантово-химического моделирования молекул фениловых эфиров бензойной кислоты, полученные нами в данной работе и работе [21]. Расчеты проводились с использованием программного пакета Firefly 7.1.G [25] методом RHF/6-31G\* с полной оптимизацией геометрии исследуемых молекул. Для установления соответствия найденных структур минимумам на поверхности потенциальной энергии на том же уровне теории проводились расчеты колебательных частот.

Табл. 2. Квантово-химические параметры фенилбензоатов

Эфир	ФБ [21]	2-НФБ	3-НФБ	4-НФБ [21]	2,4-ДНФБ [21]	2,5-ДНФБ	2,6-ДНФБ [21]	ПБ [21]
$E_{\text{НСМО}}, \text{эВ}$	2.51	1.71	1.61	1.61	0.92	0.33	1.30	0.32
$\text{Cp}_z^2(\text{C})$	0.248	0.001	0.001	0.046	0.004	0.012	0.003	0.002
$\text{фр}_z(\text{C})$	0.656	0.057	0.233	0.648	0.645	0.657	0.655	0.643
$q_{\text{C}}, \text{a.e.z.}$	0.86	0.90	0.88	0.83	0.81	0.86	0.82	0.81

Сопоставление полученных квантово-химических характеристик молекул фенилбензоатов с кинетическими данными их реакций с пиперидином (табл. 1) свидетельствует об отсутствии зависимостей между реакционной способностью ацилирующих агентов и зарядом на карбонильном атоме углерода ( $q_{\text{C}}$ ) эфиров.

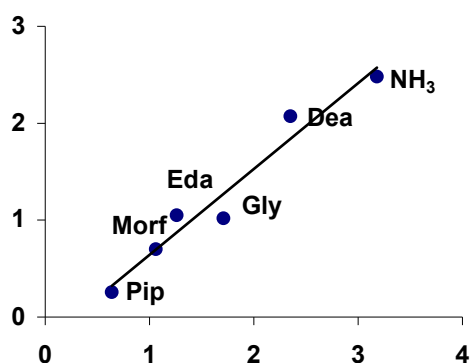
Ранее нами было показано [20, 21], что величины  $E_{\text{НСМО}}$  нитрофенилбензоатов могут использоваться в качестве дескрипторов их реакционной способности при взаимодействии с аммиаком и  $\alpha$ -аминокислотами. Анализ данных табл. 1, 2 показывает, что между константами скорости  $k$  изученных реакций и такими характеристиками  $2p_z$ -АО углерода, как их заселенности ( $\text{фр}_z$ ) и квадраты вкладов в НСМО ( $\text{Cp}_z^2(\text{C})$ ) зависимости отсутствуют. Вместе с тем, наблюдается линейная корреляция между величинами  $E_{\text{НСМО}}$  фенилбензоатов, имеющих заместители в *o*-положении, и логарифмами констант скорости их реакций с пиперидином:

$$\lg k = (4.77 \pm 0.15) - (3.38 \pm 0.09) E_{\text{НСМО}} \quad r = 0.998 \quad (10)$$

Обнаруженный факт подтверждает сделанное нами ранее предположение о преобладающей роли орбитальных взаимодействий в реакциях ацилирования аминокислот фениловыми эфирами бензойной кислоты.

Пиперидин во всех изученных реакциях проявляет более высокую реакционную способность, чем морфолин, что согласуется с различиями в их основности: согласно данным [24], для морфолина  $pK_a$  составляет 8.7, для пиперидина 11.12. Необходимо отметить, что такая же тенденция имеет место при взаимодействии указанных аминов с аренсульфонилхлоридами [12]. Скорость ацилирования аминокислот во многих случаях связана с основностью аминогруппы, определяющей ее нуклеофильную реакционную способность. Существенное влияние основности аминогруппы на скорость реакций аминов с фенилбензоатами проявляется и в ряду нуклеофилов, использованных нами в данной работе и ранее, а именно: пиперидина (Pip), морфолина (Morf), этилендиамина (Eда) [18], диэтиламина (Dea) [13], глицина (Gly) [18] и аммиака [20]. В реакциях названных аминов с 4-НФБ при их проведении в одинаковых условиях (298 К, растворитель вода (40 масс.% – 2-пропанол) наибольшую константу скорости имеет наиболее основный пиперидин а наименьшую – аммиак, обладающий низкой основностью ( $pK_a = 9.25$  [24]). Вместе с тем, морфолин, наименее основной среди указанных аминов, уступает по реакционной способности только пиперидину и

Полная исследовательская публикация \_\_\_\_\_ Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В. и Кустова Т.П. Eda. Бренстедовская зависимость, часто наблюдаемая в реакциях ацилирования аминов [10, 11, 18, 23], для данной реакционной серии не соблюдается.



**Рисунок.** Зависимость  $\lg k$  реакций аминов, глицина и аммиака с 4-НФБ в системе вода (40 масс.%) – 2-пропанол от  $\lg(k_{\text{ФС}})$  ацилирования тех же аминсоединений ФС [22]

Следует отметить, что, согласно данным [22], отсутствие зависимости Бренстеда имело место и при взаимодействии алифатических аминов с фенолсалицилатом (ФС) в растворителе вода – ацетонитрил. Вместе с тем, логарифмы констант скорости реакций перечисленных выше аминов, аммиака, а также глицина с 4-НФБ в водном 2-пропаноле ( $\lg k$ ) оказались линейно связаны с логарифмами констант скорости ацилирования ( $\lg k_{\text{ФС}}$ ) тех же соединений ФС (рисунок, уравнение 11). Между  $\lg k$  реакций гетероциклических аминов и аммиака с 4-НФБ в водном 1,4-диоксане и  $\lg k_{\text{ФС}}$  также наблюдается тенденция к линейности (уравнение 12).

Поскольку в обеих реакционных сериях уравнение Бренстеда не выполняется, существование зависимостей (11, 12) не может быть обусловлено влиянием основности аминогрупп на скорость ацилирования аминсоединений. Таким образом, основ-

ность аминов в реакциях со сложными эфирами является не единственным фактором, определяющим нуклеофильную реакционную способность. Можно полагать, что сильное влияние на константы скорости ацилирования оказывает специфическая сольватация функциональных групп аминов, а также участие молекул растворителя в переходных состояниях реакций.

$$\lg(k) = (0.12 \pm 0.16) + (0.895 \pm 0.074) \lg k_{\text{ФС}} \quad r = 0.993 \quad (11)$$

$$\lg(k) = (0.99 \pm 0.18) + (1.11 \pm 0.08) \lg k_{\text{ФС}} \quad r = 0.997 \quad (12)$$

Активационные параметры реакций фенолбензоатов с аминами в водно-органических растворителях (табл. 3) определялись в узком интервале температур, который ограничен, с одной стороны, недостаточной растворимостью реагентов и продуктов при понижении температуры, а с другой – сильным гидролизом эфиров при ее повышении.

**Табл. 3.** Активационные параметры\* реакций алифатических аминов с нитрозамещенными фенолбензоатами; 298 К

Эфир	$k$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$E$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
Пиперидин; вода (40 масс. %) – 2-пропанол				
2-НФБ	0.106	35	32.7	154
3-НФБ	0.0126	32.1	29.6	182
4-НФБ	0.267	29.4	26.9	168
Морфолин; вода (40 масс. %) – 2-пропанол				
2,6-ДНФБ	0.128	48	45	109
Морфолин; вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан				
2,6-ДНФБ	0.227	36	33	144

\* Ошибки в определении  $E$  и  $\Delta S^\ddagger$  составляют не более 4 кДж·моль<sup>-1</sup> и 11 Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> соответственно

Разница в величинах энергий активации реакций пиперидина с мононитрозамещенными фенолбензоатами (табл. 3) находится в пределах ошибки определения. Для реакции морфолина с 2,6-ДНФБ при переходе от растворителя вода – 2-пропанол к водному 1,4-диоксану величины  $E$ ,  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  уменьшаются, что соответствует более высокому значению константы скорости в водно-диоксановом растворителе. Значения активационных параметров ацилирования пиперидина сложными эфирами в системе вода (40 масс. %) – 2-пропанол хорошо согласуются с кинетическими характеристиками реакций 4-НФБ с дибутиламином ( $E = 36$  кДж·моль<sup>-1</sup>,  $S = -181$  Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и диэтиламином ( $E = 39$  кДж·моль<sup>-1</sup>,  $S = -163$  Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) в том же растворителе [13].

На основании близости активационных параметров взаимодействия вторичных аминов с 4-НФБ можно предположить, что ацилирование пиперидина, дибутиламина и диэтиламина

## Выводы

1. Изучена кинетика реакций пиперидина и морфолина с активированными нитрогруппой фениловыми эфирами бензойной кислоты в системе вода (40 масс. %)–2-пропанол в условиях, обеспечивающих пренебрежимо малый вклад гидролиза эфира в наблюдаемую скорость взаимодействия.
2. Последовательность констант скорости реакций фенилбензоатов с пиперидином и морфолином обусловлена строением эфиров и согласуется с кинетическими данными ацилирования аммиака, аминокислот и циклогексиламина теми же эфирами.
3. Получены линейные уравнения, связывающие константы скорости изученных реакций с основностью уходящей группы и с константами Гаммета.
4. Обнаружена линейная зависимость между логарифмами констант скорости реакций алифатических аминосоединений с 4-нитрофенилбензоатом и с фенилсалицилатом.
5. Подтверждено положение об орбитальном контроле скорости реакций алифатических аминов со сложными эфирами. Показано, что величины  $E_{\text{НСМО}}$  замещенных фенилбензоатов могут служить дескрипторами их реакционной способности при взаимодействии с пиперидином.

## Благодарности

Авторский коллектив выражает благодарность Министерству образования и науки РФ за финансовую поддержку выполненных исследований.

## Литература

- [1] Магеррамов А.М., Магеррамов М.Н., Махмудова Х.А., Ализаде Г.И. Синтез и свойства некоторых N-замещенных производных оксазолидина и морфолина. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2004. Т. 47. Вып. 8. С.154-158.
- [2] Зауер В., Шиндлер Р., Рюгер К., Поппе Х., Маркс Д., Барч Р., Каверина Н.В., Середин С.Б., Лысковцев В.В., Лихошерстов А.М., Борисенко С.А., Крыжановский С.А. Амиды аминокислот, способ их получения и фармацевтическая композиция. *Пат. РФ № 2134683. Б.И.* 1999. №23.
- [3] Мерпул Л., Линдерс Й.Т.М., Кусеманс Э., Бонгартз Ж.-П.А.М., Бервар М.Дж.М., Де Вапенарт К.А.Г.Ж.М., Бюйк К.Ф.Р.Н., Бракен М., Давиденко П.В., Рувенс П.В.М., Букс Г.М., Ван Ломмен Г.Р.Э. Производные пиперидина/пиперазина. *Пат. РФ № 2470017. Б.И.* 2012. № 35.
- [4] Есида Н., Карасава Т., Хино К., Охно К., Морие Т., Като С., Кон Т. Способ получения производных замещенного бензамида или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. *Пат. СССР № 1597101. Оpubл.* 30.09.1990.
- [5] Михалкин А.П. Крем косметический. *Пат. РФ № 2090184. Оpubл.* 20.09.1997.
- [6] Маммаев Т.Г., Хидиров Ш.Ш. Диалкиламидные производные пиретроидных кислот, проявляющие инсектицидную и акарицидную активность. *Пат. РФ № 2278851. Б.И.* 2006. № 8.
- [7] Михалкин А.П. Собиранье для флотации апатитсодержащих руд на основе п-замещенной аминокислоты. *Пат. РФ № 2063815. Оpubл.* 20.07.1996.
- [8] Михалкин А.П. Получение, свойства и применение N-ацил- $\alpha$ -аминокислот. *Успехи химии*. 1995. Т.64. №3. С.275-292.
- [9] Гершкович А.А., Кибирев В.К. Химический синтез пептидов. *Киев: Наук. Думка*. 1992. 640с.
- [10] Кочетова Л.Б., Никитина Е.В., Калинина Н.В., Курицын Л.В., Кустова Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 3. Реакционная способность глицина и аммиака в реакциях ацильного переноса. *Бутлеровские сообщения*. 2012. Т. 30. № 6. С.81-88.
- [11] Курицын Л.В., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 7. Влияние pH среды на реакционную способность аминов в N-ацилировании. *Бутлеровские сообщения*. 2014. Т. 37. № 1. С.33-38.
- [12] Соколова Н.Р., Никитина Е.В., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 2. Кинетика аренсульфонирования гетероциклических аминов в водном 1,4-диоксане. *Бутлеровские сообщения*. 2012. Т.29. №1. С.7-14.

- Полная исследовательская публикация** \_\_\_\_\_ Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В. и Кустова Т.П.
- [13] Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В., Кустова Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 8. Влияние состава растворителя вода-2-пропанол на кинетику реакций алифатических аминов с 4-нитрофенилбензоатом. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.38. №5. С.39-47.
- [14] Хрипкова Л.Н., Курицын Л.В., Калинина Н.В., Садовников А.И. Кинетика *N*-ацилирования  $\alpha$ -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода-2-пропанол. *Журнал общей химии*. **2004**. Т.74. Вып. 10. С.1665-1668.
- [15] Ишкулова Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинина Н.В., Курицын Л.В. Реакционная способность  $\alpha$ -аминокислот в *N*-ацилировании сложными эфирами бензойной кислоты в водном диоксане. *Журнал общей химии*. **2010**. Т. 80. Вып. 5. С.794-797.
- [16] Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П., Курицын Л.В. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 5. Реакционная способность дипептидов и аминокислот в процессах образования сульфамидной связи. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.36. №12. С.1-7.
- [17] Кочетова Л.Б., Пайкова М.Г., Калинина Н.В., Кустова Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 4. Квантово-химическое моделирование механизма взаимодействия бензоилхлорида и бензолсульфонилхлорида с аминсоединениями разных классов. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.35. №9. С.1-8.
- [18] Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовников А.И., Калинина Н.В., Клюев М.В. Кинетика реакций ацильного переноса. *Иваново: Иван. гос. унив.* **2006**. 260с.
- [19] Курицын Л.В., Калинина Н.В., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П. Кинетика ацилирования циклогексилamina замещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты. *Журнал общей химии*. **2012**. Т.82. Вып.5. С.782-787.
- [20] Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В., Кустова Т.П., Ишкулова Н.Р. Влияние среды и структуры фениловых эфиров бензойной кислоты на скорость ацилирования аммиака. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. **2011**. Т.54. Вып.11. С.69-73.
- [21] Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П., Курицын Л.В. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 6. Квантово-химическая интерпретация реакционной способности дипептидов и аминокислот в процессах образования амидов и сульфамидов кислот. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.36. №12. С.97-104.
- [22] Khan M.N. Intramolecular general base catalysis and the rate-determining step in the nucleophilic cleavage of ionized phenyl salicylate with primary and secondary amines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**. No.19. P.199-208.
- [23] Um I.-H., Chun S.-M., Akhtar K. Aminolyses of 2,4-dinitrophenyl 2-furoate and benzoate: effect of nonleaving group on reactivity and mechanism. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**. Vol.28. No.2. P.220-224.
- [24] Справочник химика. *М.; Л.: Химия*. **1965**. Т.3. 1004с.
- [25] Granovsky A. A., Firefly version 7.1.G. www [http://classic.chem.msu.su /gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html).