

Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej Akad. Med. w Lublinie
Zakład Chemii Farmaceutycznej
Kierownik: prof. dr Eugenia Domagalina

Eugenia DOMAGALINA, Tomasz SŁAWIK

Badania derywatograficzne związków organicznych. Część III. Termiczne reakcje w fazie stopów acylowania hydrazyn i syntezy dienowej *

Дериватографические исследования органических соединений. Часть III.
Термические реакции ацилирования гидразинов и диенового синтеза
в жидком сплаве *

Derivatographic Studies of Organic Compounds. Part III. Acylation of Hydrazines
and Diene Synthesis *

Coraz szerzej stosowana metodyka analizy termograwimetrycznej (TGA) i termicznej analizy różnicowej (DTA), określającej zmiany energii cieplnej etapów procesu chemicznego, podejmowana jest w celu ustalenia składu jakościowego i ilościowego produktów rozkładu związków nieorganicznych, minerałów, produktów organicznych pochodzenia geologicznego oraz organicznych, makromolekularnych polimerów czy polikondensatów.

Badania monomerycznych substancji organicznych z zastosowaniem powyższych metod, a w szczególności DTA są znacznie szczuplejsze, lecz w ostatnich latach wyraźnie wzrasta ich ilość. Dotyczą one głównie oznaczeń czystości, trwałości (kinetyki rozkładu termicznego), ustalania tożsamości (poprzez termiczną degradację cząsteczki i identyfikację produktów rozpadu najczęściej za pomocą analizy chromatograficznej i widmowej), procesów przemian polimorficznych i izomerycznych oraz trwałości chelatów. Studia z tej dziedziny do lat sześćdziesiątych referowane są w dwóch pracach przeglądowych [1, 2].

Wykorzystanie metod DTA do śledzenia jakościowych i ilościowych zjawisk termicznych w procesach syntezy organicznej prowadzonej w fa-

* Część I i II patrz piśmiennictwo poz. 9.

* Part I and II see literat. pos. 9.

zie stopionej lub stałej, a więc bez udziału ciekłego środowiska reakcji jest, jak dotąd, przedmiotem nielicznych doniesień. Podano w nich interpretację przebiegu kondensacji acetonu z p-nitrofenylohydrazyną, glukozy z pierwszorzędowymi aminami, powstawania pikrynianu trójetyloaminy [3], polimeryzacji styrenu wobec lub bez nadtlenku benzoilu, dimeryzacji i polimeryzacji cyklopentadienu [4], addycji bezwodnika maleinowego do antracenu [5]. Reakcję Dielsa i Aldera badano również za pomocą TGA na przykładzie addycji kwasu maleinowego, fumarowego, akrylowego i benzochinonu do metylowych pochodnych butadienu-1,3 oraz bezwodnika maleinowego do czterofenylocyklopentadienonu (tetracyklonu) i dwufenylofencyklonu [6]. Tę samą metodę użyto do przesłedzenia kondensacji acetanilidu z aromatycznymi kwasami monokarboksyłowymi [7].

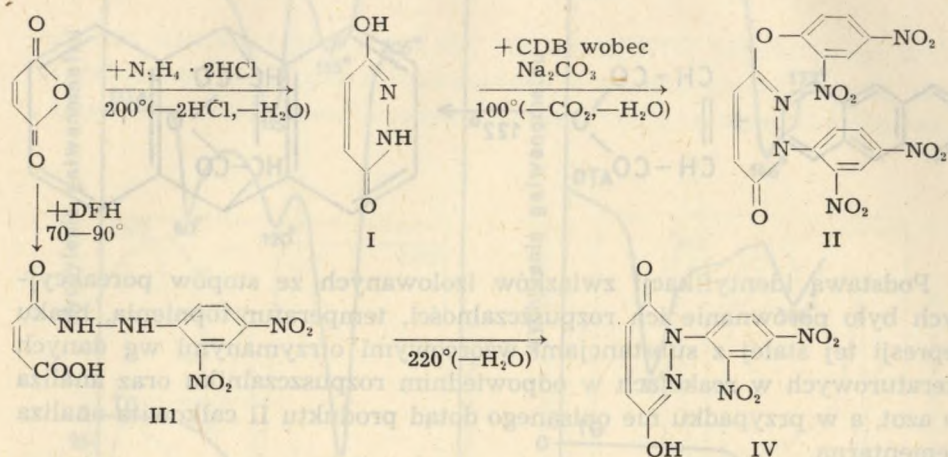
Adaptując metodykę kompleksową pomiaru derywatograficznego [8], umożliwiającą równoczesną rejestrację podstawowych krzywych termicznych DTA, TG oraz jej pochodnej dyferencyjnej DTG określającej szybkość zmiany masy (wszystkie krzywe w zależności od temperatury badanej próby ilustrowanej krzywą T), przebadaliśmy w poprzednich naszych pracach termiczne właściwości niektórych dwukarboksyłowych kwasów aromatycznych (ftalowego, 3- i 4-nitroftalowego, nikotynowego, chinolinowego i cynchomeronowego) oraz reakcje w fazie stopionej acylowania aniliny oraz transacylowania acetanilidu tymi kwasami [9].

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

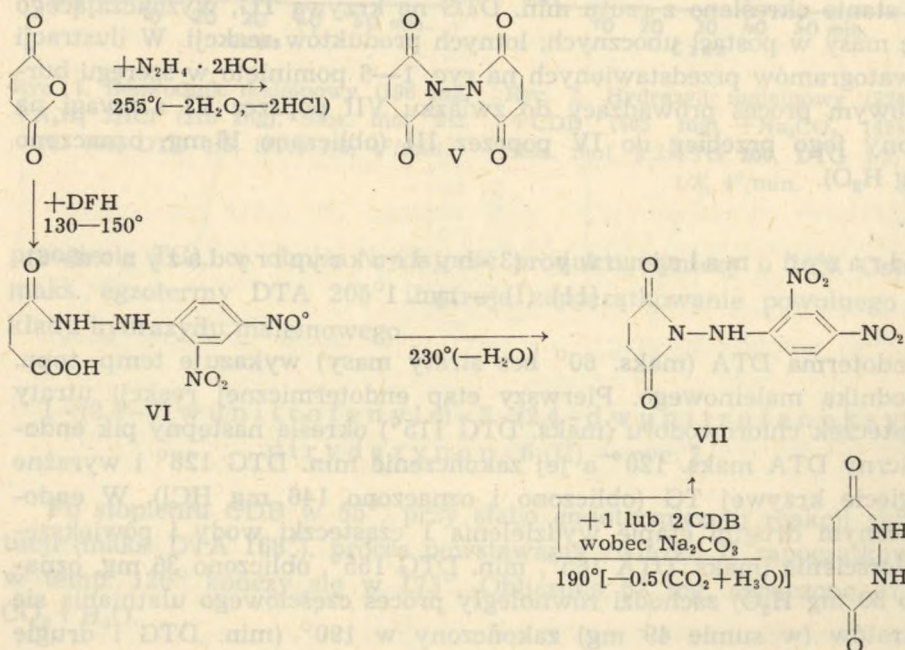
W niniejszej publikacji przedstawiamy reakcje w skali półmikro acylowania hydrazyny i 2,4-dwunitrofenylohydrazyny (DFH) bezwodnikiem maleinowym i bursztynowym oraz kondensację cyklicznego hydrazynu maleinowego i produktu jego katalitycznej hydrogenacji [10] — hydrazynu bursztynowego z 4-chloro-1,3-dwunitrobenzenem (CDB). W drugiej części dotyczącej syntezy dienowej uzupełniamy i korygujemy wyniki uzyskane przez poprzedników, badających ten sam proces addycji bezwodnika maleinowego do antracenu przy użyciu samej tylko analizy DTA [5].

Reakcje prowadziliśmy w derywatografie produkcji węgierskiej, typ OD 102 [8], w atmosferze powietrza, przy ciśnieniu atmosferycznym i szybkości ogrzewania 4°/min. Substraty rozcierane były do miążkiego proszku i lekko ubijane w tyglu platynowym o wys. 17 mm, średnicy górnej 13 mm (obojętnym odnośnikiem był tlenek glinu wyprażony w 1100°), a produkty lotne usuwane z przestrzeni pieca za pomocą pompy wodnej. Przeprowadzone w fazie stopów procesy ilustrują poniższe schmaty:

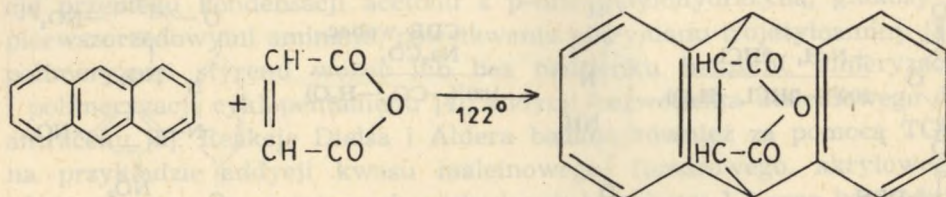
1. Szereg maleinowy



2. Szereg bursztynowy



3. Synteza dienowa

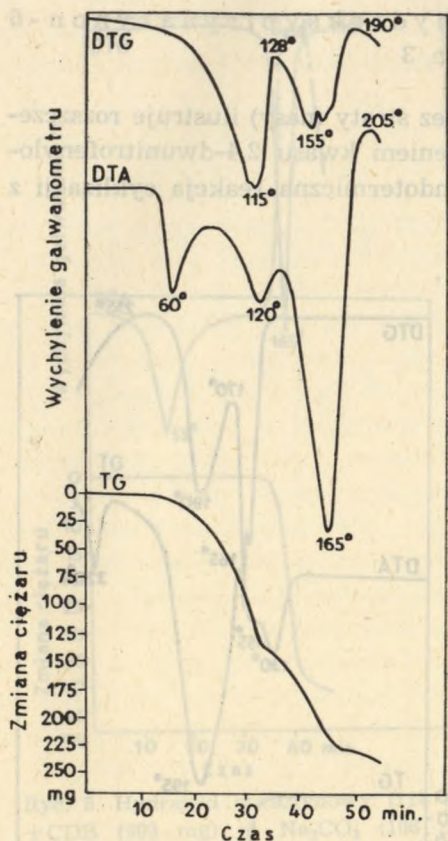


Podstawą identyfikacji związków izolowanych ze stopów poreakcyjnych było porównanie ich rozpuszczalności, temperatur topnienia, braku depresji tej stałej z substancjami wzorcowymi otrzymanymi wg danych literaturowych w reakcjach w odpowiednim rozpuszczalniku oraz analiza na azot, a w przypadku nie opisanego dotąd produktu II całkowita analiza elementarna.

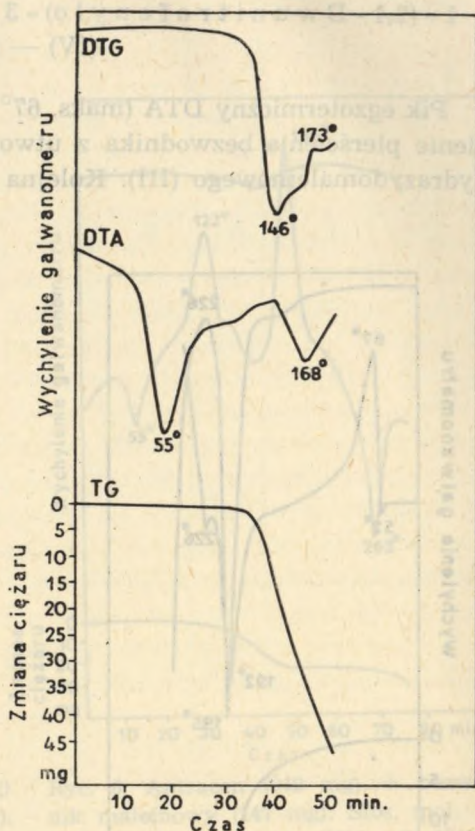
Po ustaleniu optymalnych warunków procesu (wielkość odważki, czułość zapisu krzywych TG, DTG, DTA, szybkość ogrzewania) każdą reakcję przeprowadzano dwukrotnie, przerywając ją przy drugim przebiegu przed zapoczątkowującym się egzotermicznym rozkładem produktu, tj. przed ostatnim maksimum krzywej DTA, odpowiadającym minimum DTG. Z uzyskanego w tej temperaturze stopu poreakcyjnego izolowano na drodze normalnej przeróbki chemicznej czysty związek. Jego wydajność w surowym stanie określano z rzutu min. DTG na krzywą TG, wyznaczającego stratę masy w postaci ubocznych, lotnych produktów reakcji. W ilustracji derywatogramów przedstawionych na ryc. 1—5 pominięto w szeregu burzliwym proces prowadzący do związku VII poprzez VI z uwagi na zbliżony jego przebieg do IV poprzez III (obliczono 18 mg, oznaczono 22 mg H₂O).

Hydrazyd maleinowy (3-hydroksypirydazy non-6)
[11] (I) — ryc. 1

Endoterma DTA (maks. 60° bez straty masy) wykazuje temp. topn. bezwodnika maleinowego. Pierwszy etap endotermicznej reakcji utraty 2 cząsteczek chlorowodoru (maks. DTG 115°) określa następny pik endotermiczny DTA maks. 120° a jej zakończenie min. DTG 128° i wyraźne przegięcie krzywej TG (obliczono i oznaczono 146 mg HCl). W endotermicznym drugim etapie wydzielienia 1 cząsteczki wody i powiększenia pierścienia (maks. DTA 165°, min. DTG 155°, obliczono 36 mg, oznaczono 50 mg H₂O) zachodzi równoległy proces częściowego ulatniania się substratów (w sumie 49 mg) zakończony w 190° (min. DTG i drugie



Ryc. 1. Bezwodnik maleinowy (196 mg) + $N_2H_4 \cdot 2HCl$ (210 mg). Stos. mol. 2:2. TG 500, DTG 1/5, DTA 1/5, 4°/min.



Ryc. 2. Hydryzdy maleinowy (224 mg) + CDB (405 mg) + Na_2CO_3 (424 mg). Stos. mol. 2:2:4. TG 200, DTG 1/5, DTA 1/3, 4°/min.

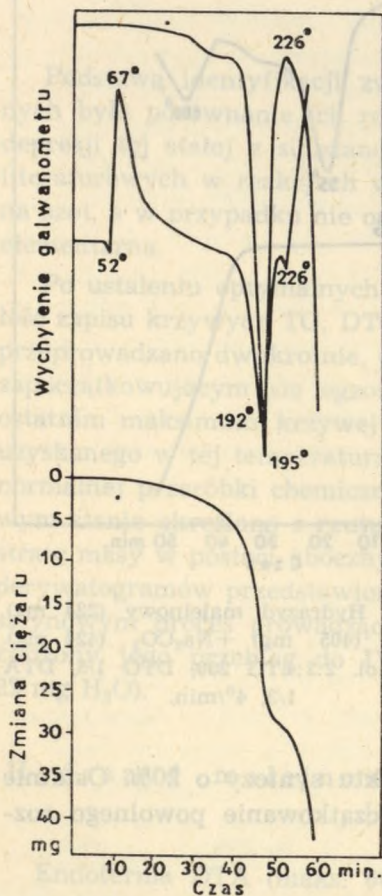
przebiegu TG), co obniża wydajność produktu syntezy o 20%. Ostatnie maks. egzotermie DTA 205° ilustruje zapoczątkowanie powolnego rozkładu hydryzdy maleinowego.

1-(2,4-Dwunitrofenylo)-3-(2,4-dwunitrofenoksy)-
pirydazyon-6 (II) — ryc. 2

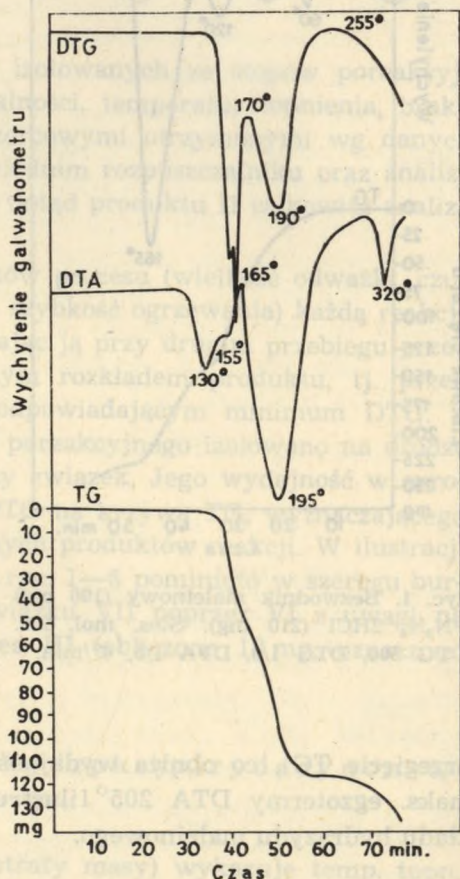
Po stopieniu CDB w 55°, przy słabo endotermicznej reakcji substytucji (maks. DTA 168°), proces powstawania związku II zapoczątkowany w temp. 120° kończy się w 173°. Obliczono 62 mg, oznaczono 37 mg $CO_2 + H_2O$.

1 - (2,4 - Dwunitrofenylo) - 3 - hydroksypirydazynon - 6
(IV) — ryc. 3

Pik egzotermiczny DTA (maks. 67° bez straty masy) ilustruje rozszczenie pierścienia bezwodnika z utworzeniem kwasu 2,4-dwunitrofenylohydrazydomaleinowego (III). Kolejna endotermiczna reakcja cyklizacji z

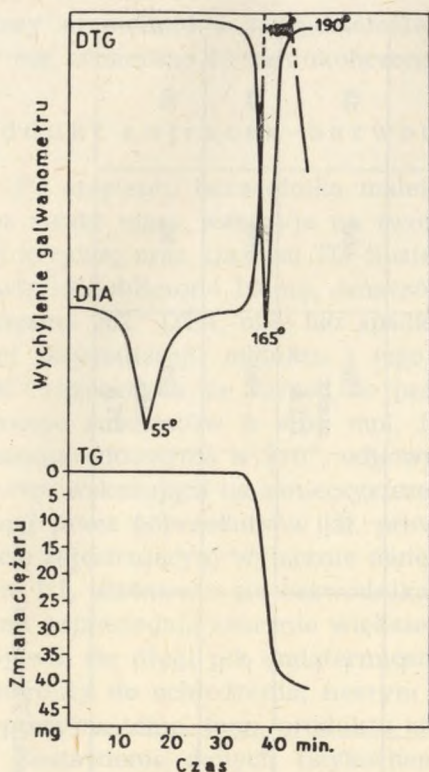


Ryc. 3. Bezwodnik maleinowy (98 mg) + DFH (98 mg). Stos. mol. 1:1. TG 50, DTG 1/3, DTA 1/3, 4°/min.

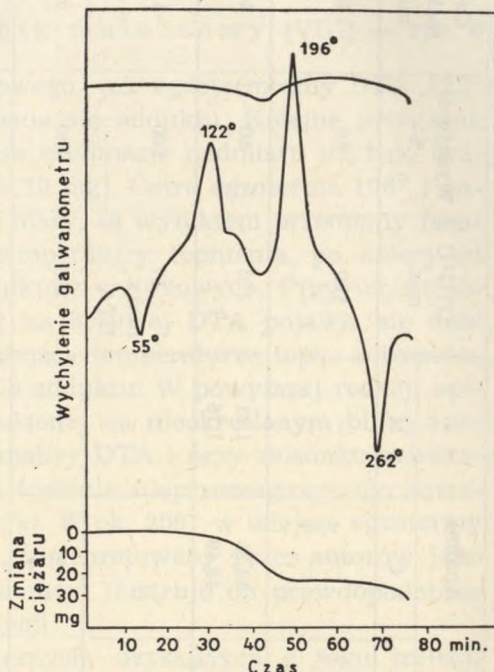


Ryc. 4. Bezwodnik bursztynowy (200 mg) + $N_2H_4 \cdot 2HCl$ (105 mg). Stos. mol. 2:1. TG 200, DTG 1/5, DTA 1/5, 4°/min.

wydzieleniem cząsteczki wody kończy się w temp. 226° (min. DTG), będącej równocześnie temperaturą topn. związku IV (maks. DTA bez straty masy). Obliczono 18 mg, oznaczono 25 mg H_2O .



Ryc. 5. Hydryd bursztynowy (114 mg) + CDB (203 mg) + Na_2CO_3 (106 mg). Stos. mol. 1:1:1. TG 100, DTG 1/5, DTA 1/3, 4°/min.



Ryc. 6. Antracen (249 mg) + bezwodnik maleinowy (147 mg). Stos. mol. 1,4:1,5. TG 200, DTG 1/5, DTA 1/2, 4°/min.

N,N'-dwuimid bursztynowy (V) — ryc. 4

Maksimum DTA 130° określa temp. topn. mieszaniny substratów potwierdzoną obserwacją mikroskopową na stoliku ogrzewczym Boetiusa. Po pierwszym etapie reakcji wydzielania 2 cząsteczek wody, przebiegającej z dużą szybkością, przy niskim pochłonięciu ciepła (maks. DTG i DTA 155°) obliczono za pomocą min. DTG 170°, 36 mg, oznaczono 44 mg H_2O . W kolejnym etapie endotermicznym, związanym z uwolnieniem 2 cząsteczek chlorowodoru i ilustrowanym min. DTG 255° oraz wyraźnym zaniemieniem spadku masy na krzywej TG obliczono i oznaczono 73 mg HCl.

2,4-Dwunitrofenyloaminoimid bursztynowy (VII) — ryc. 5

Po stopieniu CDB bardzo szybka i wysoko egzotermiczna reakcja syntezy VII, połączona z przegrupowaniem 6-członowego hydrydu w 5-człon-

Tabela 1

Związek	Temp. topn. °C i krystalizacja	Analiza			DTG°C min.	Wydajność %	Czas reakcji min.
		N	C	H			
I	294—296 (rozkł.) z wody wg lit. ok. 300 (rozkł.) [12]	24,99* 25,00**	— —	— —	190	80	49
II	159—160 z metanolu	18,92 19,00	43,25 43,49	1,81 1,76	173	60	46
(III)	189—190 (rozkł.) z wody zgodna z lit. [13]	— —	— —	— —	67 maks. DTA	100	11
IV	228—229 (rozkł.) z etanolu lit. 230—232 (rozkł.) [13]	20,14 20,25	— —	— —	226	100	52
V	309—310 z wody zgodna z lit. [14]	14,28 14,51	— —	— —	255	100	60
(VI)	206 (rozkł.) z wody zgodna z lit.***	— —	— —	— —	130 maks. DTA	100	29
VII	284—286 (rozkł.) z bezw. octowego zgodna z lit.***	20,00 19,99	— —	— —	190	100	45
VIII	270 z dioksanu lit. 262—263 (rozkł.) [15] 258—259 (rozkł.) [16]	— —	— —	— —	122 maks. DTA	98	30

* Obliczone.

** Oznaczone.

*** Dane nie publikowane, uzyskane w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej.

nowy aminoimid i z wydzieleniem 0,5 milimola $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ (obliczono 31 mg, oznaczono 40 mg) ukończona jest w 190° .

Addukt antracen-bezwodnik maleinowy (VIII) — ryc. 6

Po stopieniu bezwodnika maleinowego pik egzotermiczny DTA 122° bez straty masy wskazuje na tworzenie się adduktu. Kolejne przegięcie tej krzywej oraz krzywej TG ilustruje sublimację nadmiaru użytego bezwodnika (obliczono 10 mg, oznaczono 20 mg). Ostra egzoterma 196° i endoterma 262° DTA, obie bez spadku masy, są wynikiem przemiany fazowej (krystalizacji) adduktu i jego temperatury topnienia, po której od 290° rozpoczyna się rozpad do produktów wyjściowych. Przy użyciu do procesu substratów w stos. mol. 1:1 na krzywej DTA pojawia się dość znaczna endoterma w 210° , odpowiadająca temperaturze topn. antracenu, a więc wskazująca na zanieczyszczenie adduktu. W powyższej reakcji opisanej przez poprzedników [5], prowadzonej na nieokreślonym bliżej aparacie rejestrującym wyłącznie dane analizy DTA i przy stosunku substratów 1:1, ułatwianiu się bezwodnika i topieniu nieprzereagowanego antracenu odpowiadają znacznie większe piki. W ok. 200° w miejsce egzotermy pojawia się długi pik endotermiczny, interpretowany przez autorów jako odwrotny do ochłodzenia; naszym zdaniem ilustruje on prawdopodobnie depresyjną temp. topn. produktu addycji.

Zestawienie danych fizykochemicznych, uzyskanych z toku izolacji związków I—VIII oraz z derywatogramów (temperatura wyznaczona z min. DTG lub maks. DTA, wskazująca na ukończenie procesu termicznego syntezy, a tym samym na jego wydajność i czas), ilustruje tab. 1.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa światowego, prace nad mechanizmem syntezy termicznej związków organicznych, śledzonej przy pomocy analizy DTA czy TGA są bardzo nieliczne [3—7]. Rozszerzając tę tematykę, podjętą przez nas uprzednio w zakresie acylowania aniliny i transacylowania acetanilidu [9], przy zastosowaniu kompleksowego pomiaru derywatograficznego (DTA, TG i DTG) [8] przedstawiliśmy w niniejszej publikacji reakcje acylowania hydrazyny i 2,4-dwunitrofenylohydrazyny (DFH) bezwodnikiem maleinowym i bursztynowym oraz kondensację cyklicznego hydrazynu maleinowego i bursztynowego z 4-chloro-1,3-dwunitrobenzenem (CDB). Odczyt krzywych DTA potwierdza endotermiczne przebiegi reakcji substytucji, kondensacji (zwłaszcza związanej z powiększeniem pierścienia), cyklizacji, zmiany fazy stałej w ciekłą i egzotermiczne efekty addycji, odbudowy czy rozszczepienia pierścienia, rozpa-

du cząsteczki oraz zmiany fazy ciekłej w stałą. Stwierdziliśmy, że przy optymalnie dobranych parametrach (wielkość odważki reagentów, czułość zapisu krzywych termicznych, szybkość ogrzewania) reakcje przebiegają w większości ilościowo. Ostro zarysowane minima krzywej DTG, zsynchronizowane z odpowiednimi maksimumami DTA, umożliwiają wyznaczenie kolejnych etapów wydzielania się gazowych produktów ubocznych, temperatury zainicjowania, najwyższej szybkości, czasu i zakończenia procesu syntezy, a ich rzut na krzywą TG dokładnie określa ubytek masy, a tym samym wydajność badanej reakcji. Na przykładzie addycji antracenu do bezwodnika maleinowego badanej przez poprzedników przy użyciu wyłącznie DTA [5] wykazaliśmy, że równoczesna rejestracja danych DTA, TG i DTG ułatwia dokładne wyznaczenie stosunków molowych substratów, czyli uzyskanie produktów poreakcyjnych w optymalnej wydajności i czystości. Umożliwia również pełniejsze wyjaśnienie ewentualnych nieprzewidywanych efektów procesu prowadzonego w fazie stopu.

PIŚMIENNICTWO

1. Perron R., Mathieu A.: *Chimie anal.* **46**, 293 (1964).
2. Bartos J.: *Analisis (Paris)* **1**, 70 (1972).
3. Chiu J.: *Anal. Chem.* **34**, 1841 (1962).
4. Hoyer H. W.: *Du Pont Thermogram* **5**, 5 (1968).
5. Harmerlin M. i in.: *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **269**, 1422 (1969).
6. Фуженкова А., Арбузов В. А.: *Ж. общ. хим.* **38**, 421, (1968).
7. Michman M., Meidar D.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1972**, 300.
8. Paulik F., Paulik J., Erdey L.: *Talanta* **13**, 1405 (1966).
9. Domogalina E., Sławik T.: *Folia Soc. Sci. Lubl., sectio C*, **13**, 31 i 43 (1972).
10. Feuer H. i in.: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4716 (1951).
11. Katritzky A. R., Łagowski J. M.: *Adv. Heterocyclic Chem.* **1**, 366 (1963).
12. Feuer H. i in.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3790 (1958).
13. Bałoniak S.: *Roczniki Chem.* **42**, 1231 (1968).
14. Haday E. i in.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3052 (1963).
15. Diels O., Alder K.: *An.* **486**, 191 (1931).
16. Clar E.: *Chem. Ber.* **64**, 1676 i 2194 (1931).

РЕЗЮМЕ

Применяя комплексный дериватографический анализ (DTA, TG, DTG) исследовались в тщательно определённых экспериментальных условиях следующие реакции в жидком сплаве: ацилирование гидразинов ангидридом малеиновой или янтарной кислоты, конденсация

циклических гидразидов малеиновой или янтарной кислоты с хлординитробензолом, аддиция антрацена с малеиновым ангидридом. Произведен анализ термических эффектов этих процессов, который был использован как критерий для определения оптимального состава реагентов, очередных этапов выделения газовых побочных продуктов, длительности и выхода синтеза.

SUMMARY

By the use of complex derivatographic analysis (DTA, TG, DTG), under exactly defined experimental conditions there are reported the reactions of hydrazines acylation with maleic and succinic anhydride, the condensation of cyclic maleic and succinic hydrazide with chlorodinitrobenzene, as well as the addition of anthracene to maleic anhydride. The analysis of thermal effects of these processes was performed to test their potential usefulness for the determination of optimum reagents composition, successive stages of gas-products evolution, time and yield of the synthesis in melts.

