



Научная статья

УДК 547.587.11:547.525.3

DOI: 10.52957/27821900\_2022\_03\_27

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ КАРБОКСИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОФЕНОЛА, 4-АЦЕТИЛАМИНОФЕНОЛА И ИХ СОЛЕЙ В СИНТЕЗЕ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

С. В. Варваркин, М. Е. Соловьев, Н. П. Герасимова

Сергей Викторович Варваркин, магистрант; Михаил Евгеньевич Соловьев, д-р физ.-мат. наук, профессор; Нина Петровна Герасимова, д-р хим. наук, профессор  
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, sergey.varvarkin@mail.ru, m.e.soloviev@gmail.com, gerasimovan2010@yandex.ru

**Ключевые слова:** карбоксилирование, 4-аминофенол, 4-ацетиламинофенол, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, термодинамические функции, свободная энергия Гиббса

**Аннотация.** Квантово-химическим методом функционала плотности изучен механизм реакции получения 5-аминосалициловой кислоты путем карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их натриевых солей при взаимодействии с углекислым газом. Вычислены изменения полной электронной энергии и свободной энергии Гиббса компонентов в результате реакции и проведено многомерное сканирование поверхности потенциальной энергии. В ходе сканирования исследовано изменение полной электронной энергии при различных расстояниях между атомом углерода в молекуле углекислого газа и атомом углерода в бензольном кольце, к которому происходит присоединение. Показано, что 4-аминофенол и 4-ацетиламинофенол не способны вступать в реакцию, так как это невыгодно с термодинамической точки зрения. В то же время, соли 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола уже способны вступать в реакцию. При этом разница между использованием 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола незначительна. Это позволяет использовать в качестве исходного соединения 4-ацетиламинофенол, более устойчивый к окислению и менее токсичный. Предложен механизм карбоксилирования соли 4-ацетиламинофенола на основе многомерного сканирования поверхностей потенциальной энергии реагирующих частиц. Для экспериментального подтверждения возможности данной реакции было проведено газофазное каталитическое карбоксилирование 4-ацетиламинофенолята натрия, полученного *in situ* из 4-ацетиламинофенола и карбоната натрия. Реакцию проводили при 190 °С в течение 2 часов под давлением углекислого газа 3 МПа без использования растворителя. Строение и чистота полученной при этом 5-аминосалициловой кислоты (выход 47%) подтверждены различными физико-химическими методами. Данный метод синтеза 5-аминосалициловой кислоты перспективен для промышленной реализации.

### Для цитирования:

Варваркин С.В., Соловьев М.Е., Герасимова Н.П. Квантово-химическое исследование реакции карбоксилирования 4-аминофенола, 4-ацетиламинофенола и их солей в синтезе 5-аминосалициловой кислоты // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 27-33. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>



## Введение

5-Аминосалициловая кислота (5-АСК) является структурным изомером 4-аминосалициловой кислоты (*пара*-аминосалициловой кислоты, ПАСК), отличающимся положением аминогруппы. ПАСК была первым синтетическим препаратом, нашедшим широкое практическое применение при лечении туберкулеза. Хотя первые сведения о синтезе ПАСК были опубликованы в 1902 году [1] и с тех пор открыты другие, более эффективные противотуберкулезные препараты, ПАСК и ее производные до настоящего времени сохраняют свое значение в качестве компонентов комбинированной химиотерапии туберкулеза.

В отличие от ПАСК, 5-АСК противотуберкулезной активностью не обладает. Она оказывает противовоспалительное действие, отчасти сходное с эффектом нестероидных противовоспалительных средств (салицилатов), а также иммуномодулирующее действие. Изначально 5-АСК была частью молекулы сульфосалазина, но затем стала использоваться в качестве самостоятельного лекарственного вещества – месалазина [2]. Месалазин является базовым препаратом для лечения воспалительных кишечных заболеваний, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, в лёгкой и средней стадии обострения и для профилактики их рецидивов [3-5]. Месалазин выпускается в виде желудочно-резистентных таблеток, суппозиторий, гранул модифицированного высвобождения и клизм [6]. 5-АСК входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации под кодом А07ЕС. 5-АСК применяется также в промышленности при производстве азокрасителей, для создания комплексных хромовых красителей [7] и для получения светочувствительной бумаги.

Основными способами получения 5-аминосалициловой кислоты в настоящее время являются восстановление 5-фенилазосалициловой кислоты (5-ФАСК) и нитрование салициловой кислоты с последующим восстановлением нитросоединения до амина.

При получении 5-ФАСК используются анилин и салициловая кислота, а при ее восстановлении образуются 5-АСК и анилин. Хотя исходные соединения являются доступными и дешёвыми, а условия реакции относительно мягкими, использование в процессе токсичного анилина создает вредные условия труда и требует тщательной очистки целевого продукта, что значительно увеличивает его стоимость [8-10].

Заменой предыдущего способа в некоторых производствах стало нитрование с последующим восстановлением нитросоединения. Отсутствие токсичных продуктов и относительно мягкие условия сделали данный метод привлекательным для производителей. Однако азотная кислота, являющаяся сильным нитрующим агентом, делает процесс хотя и быстрым, но недостаточно селективным: наряду с 5-АСК получается и 3-аминосалициловая кислота. Её количество может достигать 20% от массы конечного продукта. Из-за схожих физических свойств изомеров их разделение является затруднительным, что повышает себестоимость производства [11-14].

Перспективным методом получения 5-АСК является карбоксилирование 4-аминофенола углекислым газом. Данный метод основан на реакции Кольбе-Шмидта, по которой в промышленности получают салициловую кислоту из фенола, ПАСК – из

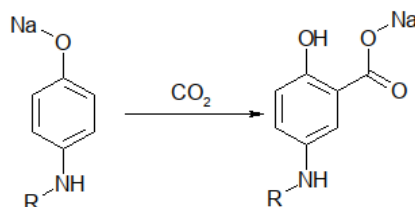


3-аминофенола [15] и т.д. Процесс протекает при повышенном давлении и температуре [16] в присутствии карбоната или гидрокарбоната калия или натрия в качестве дополнительных источников углекислого газа и катализаторов [17]. Для снижения температуры реакции проводятся разработки по использованию ферментов в данном процессе [18].

Получение 5-АСК методом карбоксилирования требует очень большого давления. Для хорошей диффузии углекислого газа в водный раствор 5-АСК требуется давление от 6 до 9 МПа [19]. Однако такие условия требуют применения очень дорогостоящего оборудования. В связи с развитием "Зелёной химии", а также для улучшения контакта углекислого газа с 4-аминофенолом целесообразно проведение процесса без участия растворителя. Сама по себе реакция карбоксилирования сухого исходного соединения довольно продолжительна, но при использовании в качестве катализатора оксидов кремния или алюминия процесс протекает относительно быстро и не требует очень высокого давления.

Однако, как известно, 4-аминофенол является токсичным и легкоокисляющимся соединением. Для решения этой проблемы в качестве исходного соединения можно использовать 4-ацетиламинофенол. Он гораздо менее токсичен, а аминогруппа в нем защищена от окисления легкоудаляемой ацетильной группой.

Таким образом, просматриваются новые возможности получения 5-аминосалициловой кислоты, потенциально обеспечивающие снижение себестоимости процесса и улучшение его экологических характеристик. В связи с этим целью настоящей работы явилось квантовохимическое исследование реакций карбоксилирования 4-ацетиламинофенолята натрия углекислым газом в сравнении с 4-аминофенолятом натрия (см. схему ниже).



R = H, COCH<sub>3</sub>

### Основная часть

Расчет полных электронных энергий и термодинамических функций участвующих в реакциях соединений производили квантово-химическим методом функционала плотности с гибридным функционалом DFT B3LYP/6-311G\*\*, обеспечивающим достаточно высокую точность определения геометрии при относительно невысоких требованиях к компьютеру, с использованием программного комплекса ORCA [20-22]. При расчёте проводилась оптимизация исходных соединений и продуктов реакций, в результате чего были найдены конформации с минимальной потенциальной энергией. В данных конформациях рассчитывались полная электронная энергия соединения и свободная энергия Гиббса [23] в состоянии идеального газа при температуре 293,15 К. Результаты расчёта термодинамических функций в статье приведены в кДж/моль.

В таблице 1 приведены рассчитанные значения изменений полной электронной энергии и свободной энергии Гиббса при реакциях карбоксилирования углекислым

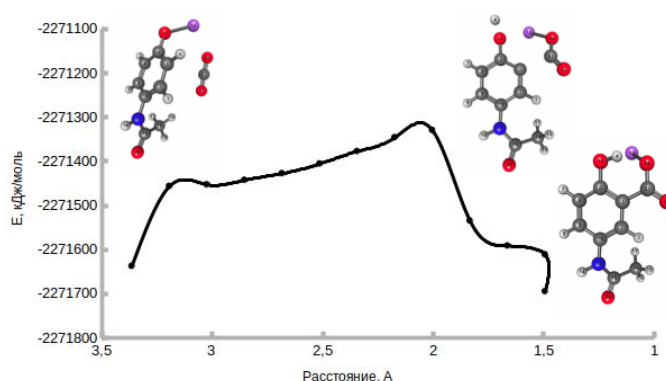


газом 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола, а также их натриевых солей. Согласно полученным результатам, как 4-аминофенол, так и 4-ацетиламинофенол не способен вступить в реакцию карбоксилирования углекислым газом. Однако при использовании их натриевых солей реакции становятся термодинамически выгодными. При этом разница в изменениях термодинамических функций для обоих реагентов несущественна.

**Таблица 1.** Изменения термодинамических функций при реакциях карбоксилирования в газовой среде

Реакция	$\Delta E$ , кДж/моль	$\Delta G$ , кДж/моль
Карбоксилирование 4-аминофенола	106,6	102,6
Карбоксилирование 4-ацетиламинофенола	92,18	90,29
Карбоксилирование 4-аминофенолята натрия	-33,84	-36,04
Карбоксилирование 4-ацетиламинофенолята натрия	-33,75	-34,12

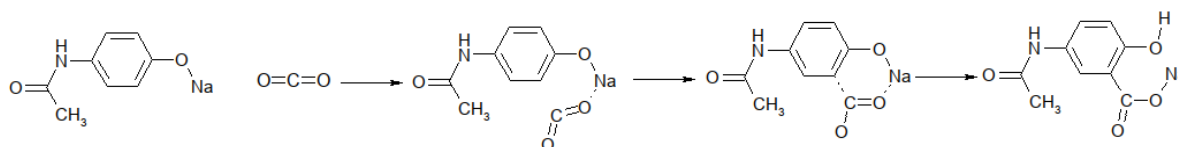
Для исследования механизма реакций было проведено многомерное сканирование поверхностей потенциальной энергии реагирующих частиц на примере реакции карбоксилирования 4-ацетиламинофенолята натрия. Расчеты проводились методом условной оптимизации при различных значениях фиксированных расстояний между атомами углерода  $\text{CO}_2$  и атомом углерода в бензольном кольце, по которому происходит присоединение. На рис. 1 приведена зависимость полной электронной энергии реакционного комплекса от рассматриваемой координаты реакции, а также конформации реагирующих частиц на различных этапах реакции.



**Рис. 1.** График изменения энергии комплекса молекул 4-ацетиламинофенолята натрия и углекислого газа от расстояния между атомами углерода  $\text{CO}_2$  и бензольного кольца

Как следует из проведенного анализа, при присоединении углерода из молекулы углекислого газа к атому углерода из бензольного кольца молекула 4-ацетиламинофенолята натрия изменяет свою структуру в максимуме энергии, после чего структура восстанавливается, образуется карбоксильная группа в качестве натриевой соли, а к кислороду гидроксигруппы присоединяется атом водорода от углерода из бензольного кольца.

На основании полученного расчета можно предложить следующий возможный механизм протекания реакций карбоксилирования натриевых солей 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола углекислым газом на примере натриевой соли 4-ацетиламинофенола:





Для экспериментального подтверждения возможности данной реакции был проведен пробный синтез 5-АСК по предлагаемой схеме. Выход целевого продукта составил 47%, его строение и чистота подтверждены различными физико-химическими методами. Данный способ синтеза 5-АСК отличается экологичностью и относительно невысокой себестоимостью процесса.

### Методика эксперимента

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Silufol UV 254 в системе растворителей этилацетат-метанол-25%-ный раствор аммиака (80:25:3) с использованием йодной камеры и УФ-лампы для наблюдения результатов. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  были записаны на спектрометре Varian UNITY plus с рабочей частотой 400 МГц. ИК-спектры были получены с помощью ИК-спектрометра PerkinElmer UATR Two. Температуру плавления измеряли на приборе для определения точки плавления Electrothermal 1102D Mel-Temp.

### Методика синтеза 5-аминосалициловой кислоты.

В автоклав объемом 50 мл загружали 1,5 г (0,01 моль) 4-ацетиламинофенола, 1,7 г (0,016 моль) карбоната натрия, 0,78 г (0,013 моль) диоксида кремния, а затем вводили углекислый газ для проведения реакции карбоксилирования под давлением 3 МПа. Реакцию проводили при 190 °С в течение 2 часов, после чего реакционную массу охлаждали до 80 °С и добавляли 150 мл дистиллированной воды для растворения натриевой соли 5-АСК. Раствор обесцвечивали активированным углем, фильтрат подкисляли 20-30%-ным раствором соляной кислоты до pH = 4. После охлаждения выпавший осадок 5-АСК отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход: 0,7 г (47%). Т.пл. 280–282 °С [13]. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6,70 д (J=8,8, 1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 6,92 дд (J=8,8, J=2,9, 1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7,24д (J=2,9, 1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 950 сл ( $\text{OH}_{\text{деф}}$ ), 1135, 1192 сл ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-OH}$ ), 1244, 1267 с ( $\text{-OH}_{\text{вал}}$ ), 1315 с (C-N), 1450, 1489, 1580 с (C- $\text{C}_{\text{вал}}$ ), 1620 с ( $\text{NH}_{2\text{деф}}$ ), 1650 с (C=O $_{\text{вал}}$ ), 2555, 2785 ( $\text{-OH}_{\text{вал}}$ ), 3240 ( $\text{OH}_{\text{вал}}$ ), 3438 ( $\text{NH}_{\text{вал}}$ ).

### Выводы

В результате проведенных квантовохимических расчетов обоснована возможность протекания реакции карбоксилирования натриевых солей 4-аминофенола и 4-ацетиламинофенола углекислым газом по методу Кольбе-Шмидта в процессе синтеза 5-аминосалициловой кислоты и предложен вероятный механизм реакции. Показано, что реакция возможна только при использовании солей фенолов, сами фенолы не способны вступать в эту реакцию. Получено экспериментальное подтверждение возможности протекания исследуемой реакции – успешно проведен синтез 5-аминосалициловой кислоты из 4-ацетиламинофенолята натрия и углекислого газа.

### Список источников

1. Суербаев Х.А., Сейтенова Г.Ж., Канапиева Ф.М. Противотуберкулезное лекарственное средство ПАСК (п-аминосалициловая кислота) // Вестник КазНУ. Серия химическая. 2011. Т. 61, вып. 1. С. 71-75.



2. **Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.** Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ // *Медицинский совет*. 2021. № 5. С. 113-123. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.
3. **Berends S.E., Strik A.S., Lowenberg M., D'Haens G.R., Mathot R.A.A.** Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis // *Clinical Pharmacokinetics*. 2018. Vol. 58, no. 1. P. 15-37. DOI: 10.1007/s40262-018-0676-z.
4. **Саблин О.А., Черноусова В.В., А.Д. Комлев.** Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении язвенного колита // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 2. С. 199-203. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200618.
5. **Klotz U.** The Pharmacological Profile and Clinical Use of Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) // *Arzneimittelforschung*. 2012. Vol. 62, no. 2. P. 53-58. DOI: 10.1055/s-0031-1299685.
6. BNF 76 (British national formulary). London: Pharm. Press, 2018. 1653 p.
7. **Михеев В.В., Миронов М.М., Абдуллина В.Х.** Химия красителей и крашения. Казань: Изд-во Казан. гос. технол. ун-та, 2009. 81 с.
8. **Harveer K., Jasmeen S.** Synthesis, characterization and radical scavenging activity of aromatic amine conjugates of 5-aminosalicylic acid // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2014. Vol. 28, no. 3. P. 475-480. DOI: 10.4314/bcse.v28i3.17.
9. **Basu Baul T.S., Manne R., Tiekink E.R.T.** Mono- and di-anionic coordination modes of arylazosalicylates in their bis( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)titanium(IV) complexes: Syntheses and crystal structures // *Inorganica Chimica Acta*. 2019. Vol. 484. P. 469-480. DOI: 10.1016/j.ica.2018.09.076.
10. **Gusev V.Y., Baigacheva E.V., Gogolishvili V.O.** Azo Derivatives of Pyrocatechol, Resorcinol, and Salicylic Acid as Collectors for Sulfide Ore Flotation // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2019. Vol. 92, no. 12. P. 1734-1744. DOI: 10.1134/s1070427219120150.
11. **Sana S., Tasneem, Ali M.M., Rajanna K.C., Saiprakash P.K.** Efficient and Facile Method for the Nitration of Aromatic Compounds by Nitric Acid in Micellar Media // *Synthetic Communications*. 2009. Vol. 39, no. 16. P. 2949-2953. DOI: 10.1080/00397910802711318.
1. **Natarajan P., Chaudhary R., Rani N., Sakshi, Venugopalan P.** 3-(Ethoxycarbonyl)-1-(5-methyl-5-(nitrosooxy)hexyl)pyridin-1-ium cation: A green alternative to tert-butyl nitrite for synthesis of nitro-group-containing arenes and drugs at room temperature // *Tetrahedron Letters*. 2020. Vol. 61, no. 9. P. 151529. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151529.
2. **Agharbaoui F.E., Hoyte A.C., Ferro S., Gitto R., Buemi M.R., Fuchs J.R., Kvaratskhelia M., Luca L.D.** Computational and synthetic approaches for developing Lavendustin B derivatives as allosteric inhibitors of HIV-1 integrase // *European Journal of Medical Chemistry*. 2016. Vol. 123. P. 673-683. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.0.
3. **Kalbasi R.J., Massah A.R., Zamani F., Javaherian Naghash H.** Fast and Efficient Nitration of Salicylic Acid and Some Other Aromatic Compounds over  $H_3PO_4/TiO_2-ZrO_2$  Using Nitric Acid // *Chinese Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 28, no. 3. P. 397-403. DOI: 10.1002/cjoc.201090086.
4. **Kirimura K., Gunji H., Wakayama R., Hattori T., Ishii Y.** Enzymatic Kolbe-Schmitt reaction to form salicylic acid from phenol: Enzymatic characterization and gene identification of a novel enzyme, Trichosporon moniliiforme salicylic acid decarboxylase // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. Vol. 394, no. 2. P. 279-284. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.154.
5. **Abe K., Nakada A., Matsumoto T., Uchijyo D., Mori H., Chang H.C.** Functional Group-Directed Photochemical Reactions of Aromatic Alcohols, Amines, and Thiols Triggered by Excited-State Hydrogen Detachment: Additive-free Oligomerization, Disulfidation, and C(sp<sup>2</sup>)-H Carboxylation with CO<sub>2</sub> // *Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86, no. 1. P. 959-969. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02456.
6. **Gu M., Yan X., Cheng Z.** Hybrid catalytic effects of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on the synthesis of salicylic acid from carboxylation of phenol with CO<sub>2</sub> // *Research on Chemical Intermediates*. 2016. Vol. 42, no. 2. P. 391-406. DOI: 10.1007/s11164-015-2025-2.
7. **Ienaga S., Kosaka S., Honda Y., Ishii Y., Kirimura K.** p-Aminosalicylic Acid Production by Enzymatic Kolbe-Schmitt Reaction Using Salicylic Acid Decarboxylases Improved through Site-Directed Mutagenesis // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2013. Vol. 86, no. 5. P. 628-634. DOI: 10.1246/bcsj.20130006.



8. **Lue H., Liu J., Xing C., Tan M., Gao F.** Synthesis of 5-Aminosalicylic Acid using Kolbe-Schmidt Reaction Under Supercritical Conditions // *Asian Journal of Chemistry*. 2011. Vol. 23, no. 9. P. 3819-3823.
9. **Neese F.** The ORCA program system // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012. Vol. 2, no. 1. P. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
10. **Neese F., Wennmoths F., Hansen A., Becker U.** Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A “chain-of-spheres” algorithm for the Hartree–Fock exchange // *Chemical Physics*. 2008. Vol. 356, no. 1-3. P. 98–109. DOI: 10.1016/j.chemphys.2008.10.036.
11. **Овчинников К.Л., Старостин М.В., Ларионов Н.Н.** Квантово-химическое изучение региоселективности гетерореакции Дильса-Альдера  $\alpha,\beta$ -непредельных тиокарбонильных соединений с несимметричными диенофилами // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т. 2, вып. 3. С. 56-60. DOI: 10.52957/27821900\_2021\_03\_56. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-3>
12. **Levine I.N.** Physical Chemistry. 6th Ed. New York: McGrawHill, 2009. 989 p.

*Поступила в редакцию 04.07.2022*

*Одобрена после рецензирования 12.09.2022*

*Принята к опубликованию 12.09.2022*