

Научная статья

УДК 547.057-312:615.012

DOI: 10.15372/KhUR2025632

EDN: JCUCWU

## Закономерности твердофазной реакции с участием янтарного ангидрида и бензокаина

Т. Г. ТЮРИНА<sup>1</sup>, Т. В. КРЮК<sup>1</sup> , Т. А. КУДРЯВЦЕВА<sup>1</sup>, Г. К. ВОЛКОВА<sup>1,2</sup>, В. В. БУРХОВЕЦКИЙ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко, Донецк, Россия

<sup>2</sup>Донецкий физико-технический институт им. А. А. Галкина, Донецк, Россия

E-mail: t\_turina@mail.ru, ktvl2010@mail.ru<sup>✉</sup>, tkudryavceva19@gmail.com, volkova9586@mail.ru, val-bur\_63@mail.ru

### Аннотация

Показана возможность получения сукцинамида бензокаина в условиях механохимической реакции между янтарным ангидридом и бензокаином (местным анестетиком). Установлено, что в результате механообработки в шаровой мельнице происходит аморфизация исходных веществ, способствующая адсорбции янтарного ангидрида на поверхности кристаллов лекарственного вещества, что приводит к химическому взаимодействию исходных веществ. Выявлено интенсивное развитие твердофазной реакции в течение 10 сут после снятия напряжения. Максимальная степень превращения (~90 %) была найдена при механообработке эквимольной смеси бензокаина и янтарного ангидрида массой 4 г в шаровой мельнице в течение ~2 ч. При уменьшении массы смеси либо при повышении прилагаемой нагрузки максимальный выход достигается за меньший период времени. Установлено, что при более длительном механическом воздействии конверсия исходных реагентов во всех случаях снижается. Обнаруженная закономерность может быть связана с равновесностью процесса амидирования в условиях разогрева при длительном воздействии ударной нагрузки.

**Ключевые слова:** янтарный ангидрид, бензокаин, механообработка, получение сукцинамида бензокаина

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках бюджетного финансирования по теме “Исследование реакций механохимического синтеза с участием природных, синтетических полимеров и органических соединений (FRES-2023-0002)”.

**Для цитирования:** Тюрина Т. Г., Крюк Т. В., Кудрявцева Т. А., Волкова Г. К., Бурховецкий В. В. Закономерности твердофазной реакции с участием янтарного ангидрида и бензокаина // Химия в интересах устойчивого развития. 2025. Т. 33, № 1. С. 75–84. DOI: 10.15372/KhUR2025632. EDN: JCUCWU.

Original article

## Behaviour of succinic anhydride and benzocaine in the solid-phase reaction

T. G. TYURINA<sup>1</sup>, T. V. KRYUK<sup>1</sup>✉, T. A. KUDRYAVTSEVA<sup>1</sup>, G. K. VOLKOVA<sup>2</sup>, V. V. BURKHOVETSKII<sup>2</sup><sup>1</sup>Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, Russia<sup>2</sup>Galkin Donetsk Institute for Physics and Engineering, Donetsk, Russia

E-mail: t\_turina@mail.ru, ktvl2010@mail.ru✉, tkudryavceva19@gmail.com, volkova9586@mail.ru, val-bur\_63@mail.ru

### Abstract

The possibility of obtaining benzocaine succinamide under the conditions of mechanochemical reaction of succinic anhydride with benzocaine (a local anesthetic) is demonstrated. It has been established that mechanical treatment in a ball mill results in amorphisation of initial substances, promoting adsorption of succinic anhydride on the surface of drug crystals, which leads to the chemical interaction between initial components. An intensive development of solid-phase interaction was determined to proceed intensively during 10 days after the load was removed. The maximum transformation degree (~90 %) was detected for the mechanical treatment of an equimolar mixture of benzocaine and succinic anhydride, in the amount of 4 g, in a ball mill for ~2 h. With a decrease in the mixture mass or increase in the load applied, the maximum yield is achieved within a shorter time. The conversion degree was determined to decrease with an increase in the time of mechanical action in all cases. The detected feature can be related to the equilibrium amidation under the conditions of heating during the long-term action of the impact load.

**Keywords:** succinic anhydride, benzocaine, mechanical treatment, benzocaine succinimide synthesis

### ВВЕДЕНИЕ

В органической химии и в фармацевтической промышленности, в частности, все большее значение приобретает твердофазный механохимический синтез. К его основным преимуществам относят исключение из процесса токсичных растворителей, сокращение до минимума числа технологических стадий, уменьшение продолжительности при увеличении выхода целевых продуктов, возможность получения веществ, которые другими методами образуются в следовых количествах, не выделяются в растворе или в жидкой фазе их синтез неосуществим, что отмечается во всех опубликованных к настоящему времени обзорах [1–11] и др.

Все указанные характеристики твердофазных реакций актуальны в контексте “зеленой” химии, обуславливая неуклонно растущий интерес к применению механохимии для получения лекарственных веществ (ЛВ): противоэпилептических, антиконвульсионных, антидиабетических [5, 7, 10], антибактериальных [5, 10],

гастропротекторных, гипотензивных, гормональных [10] препаратов, полипептидов [3, 5, 7, 10, 11], биологически значимых гетероциклов [5, 8, 10] и др.

В механохимическом синтезе фармакологически активных соединений появился настолько обширный диапазон методов – технологии жидкостного измельчения (liquid-assisted grinding, LAG) [6–8, 10, 11], механоферментативные реакции [6, 7], фотомеханохимия [6] и прочее, что позволило предложить термин “медицинская механохимия” [5, 6]. Эта область механохимии включает получение не только продуктов реакций химического взаимодействия твердых реагентов, но и фармацевтических твердых дисперсных систем. Механоактивированные системы представляют собой либо твердые дисперсии, в которых ЛВ находится в аморфизованном состоянии или в молекулярной форме, либо комплексы ЛВ с природными или синтетическими полимерами [1, 2, 5, 7, 9, 10, 12–14]. Вследствие активации происходит существенное повышение растворимости лекарственных веществ и, соответственно, усиление эффектив-

ности их действия (повышение биодоступности, снижение дозировки).

При слабом механическом воздействии (расстирание в ступке) эвтектические смеси с улучшенной растворимостью были получены и для соединений, способных реагировать между собой, например, для смеси органической кислоты (кетопрофена) и амина-анестетика (бензокаин (БК), новокаин или тетракаин) [15].

Одной из наиболее часто используемых в синтезе лекарств реакций является получение амидов, по различным оценкам количество реакций N-ацилирования с образованием амидных связей в ходе синтеза потенциальных лекарств составляет от 25 до 66 % [8, 16]. Амидная группа – одна из самых распространенных структурных фрагментов биоактивных молекул – природных соединений (пептиды, белки) и синтетических ЛВ ( $\beta$ -лактамных антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, анестетиков и др.).

На сегодняшний день разработан ряд механохимических подходов к получению амидов путем взаимодействия амина и кислоты [17], амина и эфира [18], эфиров с этанолом и нитридом кальция [19]. Эти реакции протекают с высокой скоростью и выходом, однако требуют введения добавок активирующих реагентов – (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден-аминоокси)-диметиламинорфолоинокарбения гексафторфосфата (СОМУ) или N,N,N',N'-гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (ТСФН) и  $K_2HPO_4$  [17], *трет*-бутанолат калия (КОтБу) [18],  $InCl_3$  [19], их проводят по методологии LAG [18, 19].

Учитывая токсичность активирующих реагентов, интерес представляет непосредственное взаимодействие исходных веществ в отсутствие добавок. Таким способом из фталевого ангидрида и сульфатаиозола был синтезирован фталазол [20, 21], а также осуществлены реакции фталевого и янтарного ангидрида (ЯА) с сульфациетамидом [22], карбоновых кислот с *n*-толуидином [23] и широким кругом ароматических моно- и диаминов [24]. Процесс проводили в шаровых мельницах [20–22, 24], сжимая затем под давлением и нагревая полученные таблетки, а также подвергая сдвиговой деформации на аппаратуре типа наковален Бриджмена [23]. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев независимо от природы и молярного соотношения исходных веществ реакция протекает стехиометрично и необратимо с образованием соответствующего моноамида, а конверсия реагентов определяется условиями процесса механоактивации (массой исходной загрузки; коли-

чеством и массой мелющих шаров; величиной, типом приложенной нагрузки и ее продолжительностью; температурой) [20–24]. При проведении аминолиза ангидрида в шаровой мельнице высокая скорость реакции, согласно [21], является следствием нескольких эффектов, основные из которых – транспорт ангидрида через газовую фазу и реакция его паров с поверхностью кристаллов, постоянно обновляющейся вследствие диспергирования лекарственного вещества.

Цель настоящей работы – изучение реакции аминолиза янтарного ангидрида анестезином (бензокаином) в условиях твердофазного синтеза.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовались реагенты: ЯА квалификации “ч. д. а.”, БК (ФС 001585-291216),  $NaNO_2$  квалификации “х. ч.”,  $HCl$  квалификации “ос. ч.”,  $KBr$  квалификации “ч. д. а.”,  $NaOH$  квалификации “ч.”,  $CaCl_2$  квалификации “ч.”, дейтерированный диметилсульфоксид ( $DMSO-d_6$ , 99.9 %, Sigma-Aldrich).

Обработку БК, ЯА и их смесей при молярном соотношении ангидрид/амин = 1 : 1 осуществляли двумя методами:

1) в вибрационной шаровой мельнице MLW KM-1 (ГДР) при условиях: 3000 об/мин, масса шара 0.2 кг; прилагаемая нагрузка 20–30 Н, масса навески 1 или 4 г, продолжительность обработки 3 мин, 1, 2, 3 или 4 ч;

2) в вибрационном истирателе 75Т-ДрМ (ОАО “Теплогорский завод гидрооборудования”, Луганск) при условиях: масса рабочего тела 1.13 кг; виброускорение 300–490 м/с<sup>2</sup>, виброскорость 0.942–1.57 м/с, действующая нагрузка 339–550 Н, масса навески 4 г, продолжительность обработки 2 или 5 мин. В дальнейшем смеси хранились в эксикаторе над  $CaCl_2$  при комнатной температуре.

Для исследования характеристик продукта реакции образец смеси после обработки в течение 3 ч и выдержки 10 сут отмывали от остатков исходных реагентов хлороформом. Выход продукта – 70.9 %.

В исходных смесях и образцах после обработки в мельнице определяли содержание карбоксильных групп ( $\omega(COOH)$ ) методом кислотно-основного титрования и первичных аминогрупп методом нитритометрии с помощью иономера И-160МИ (ПО “Измеритель”, Беларусь) при использовании стеклянного электрода ЭС-10603, хлорсеребряного электрода ЭСр-10103 и плати-

нового электрода ЭПЛ-02. Объем титранта, соответствующий точке эквивалентности, находили по пересечению кривой второй производной ( $\Delta^2 pH/\Delta V^2$ ) с осью абсцисс.

Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали с помощью прибора Bruker Avance II (400 МГц) (Bruker, Германия) при 25 °С; методика записи zg30 (стандартная); исходные продукты и их смеси до и после обработки в шаровой мельнице полностью растворимы в DMSO- $d_6$ . Инфракрасные спектры регистрировали при комнатной температуре на спектрофотометре Specord 75IR (Analytik Jena, Германия) в области 4000–400  $cm^{-1}$  (в таблетках с KBr). Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили с использованием дифрактометра ДРОН-3 (ЛНПО “Буревестник”, Россия) с  $CuK_{\alpha}$ -излучением, длина волны  $\lambda = 1.54181 \text{ \AA}$  ( $U = 30 \text{ кВ}$ ,  $I = 20 \text{ mA}$ ). Содержание кристаллической фазы ЯА и БК после обработки в шаровой мельнице рассчитывали аналогично расчету содержания аморфной фазы [25] как отношение интегральной интенсивности кристаллических пиков вещества к общей интегральной интенсивности. Электронно-микроскопические исследования выполнены с применением растрового (сканирующего) электронного микроскопа (СЭМ) JSM-6490LV (JEOL, Япония) с энергодисперсионной приставкой INCA Penta FETx3 (Oxford Instruments NanoAnalysis, Великобритания). Перед СЭМ-исследованием образцы приклеивали на двусторонний токопроводящий углеродный скотч, после чего их напыляли углеродом на установке ВУП-5 (ОАО “СЕЛМИ”, Украина).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее были опубликованы результаты синтеза сукцинамида бензокаина (4-(этоксикарбонил)-фенил-1-амино-оксабутановой кислоты, СА-БК) по методикам: 1) в растворе кипячением смеси ЯА с 12-кратным избытком БК в сухом толуоле в течение 10 ч [26] или 2) взаимодействием ЯА и БК (1 : 1.2) в смеси триметилхлорсилана ( $ClSiMe_3$ ) и диметилформамида (ДМФА)

(20 °С, 10 ч) [27], а также в хлороформе (60 °С, 2 ч) [28].

Реакция протекает по схеме, представленной на рис. 1.

Образование СА-БК подтверждается при сопоставлении ИК-спектров исходных реагентов и продукта реакции (рис. 2). Часть полос поглощения (п. п.) в спектрах БК и продукта совпадают, что является следствием включения в него всей молекулы БК за исключением замены аминогруппы на амидную. О последнем свидетельствует отсутствие в спектре СА-БК п. п. 1275  $cm^{-1}$ , имеющейся в спектре БК и характеризующей ароматическую аминогруппу, и наличие п. п. 1535, 1290  $cm^{-1}$  ( $\delta_{NH} + \nu_{CN}$ ,  $\delta_{NH} + \nu_{CN}$  соответственно). В области колебаний  $\nu_{NH}$  вид спектра также изменяется: вместо п. п. 3410 и 3328  $cm^{-1}$  ( $\nu_{as}$  и  $\nu_s NH_2$ ) для БК видим 3424 и 3324  $cm^{-1}$  (свободная и ассоциированная группа  $-CO-NH-$ ). Кроме того, в спектре СА-БК имеется п. п. 1700  $cm^{-1}$ , свидетельствующая о наличии  $COOH$ -группы в виде димера.

С большей достоверностью образование СА-БК доказывает анализ результатов ЯМР-спектроскопии. Было установлено [29], что в спектре ЯМР  $^1H$  продукта реакции ЯА с БК, полученного в растворе хлороформа, присутствуют триплет, квадруплет и два дублета с центрами 1.29, 4.26, 7.72 и 7.88 м. д. с соотношением интегральных интенсивностей сигналов 3 : 2 : 2 : 2, что позволяет уверенно отнести их к резонансу протонов метильной, метиленовой групп, ароматических протонов **3** и **2** фрагмента бензокаина в составе СА-БК соответственно. В исходном амине соответствующие сигналы наблюдаются при 1.255, 4.18, 6.57 и 7.62 м. д. с таким же соотношением их интегральных интенсивностей.

Поскольку по величинам химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1H$  4-(этоксикарбонил)-фенил-1-амино-оксабутановой кислоты и их отнесению в литературных источниках [26, 27] имеются разночтения, а данные ЯМР  $^{13}C$  для этого соединения ранее не публиковались, приводим полученные нами результаты.

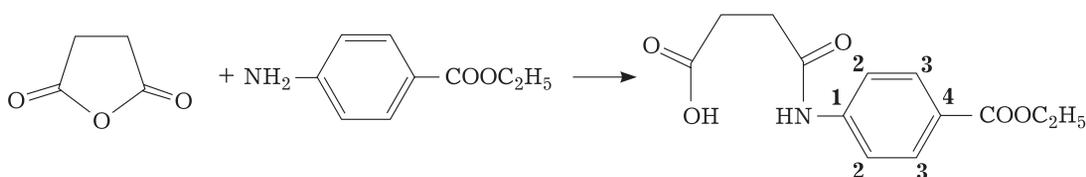


Рис. 1. Синтез сукцинамида бензокаина.

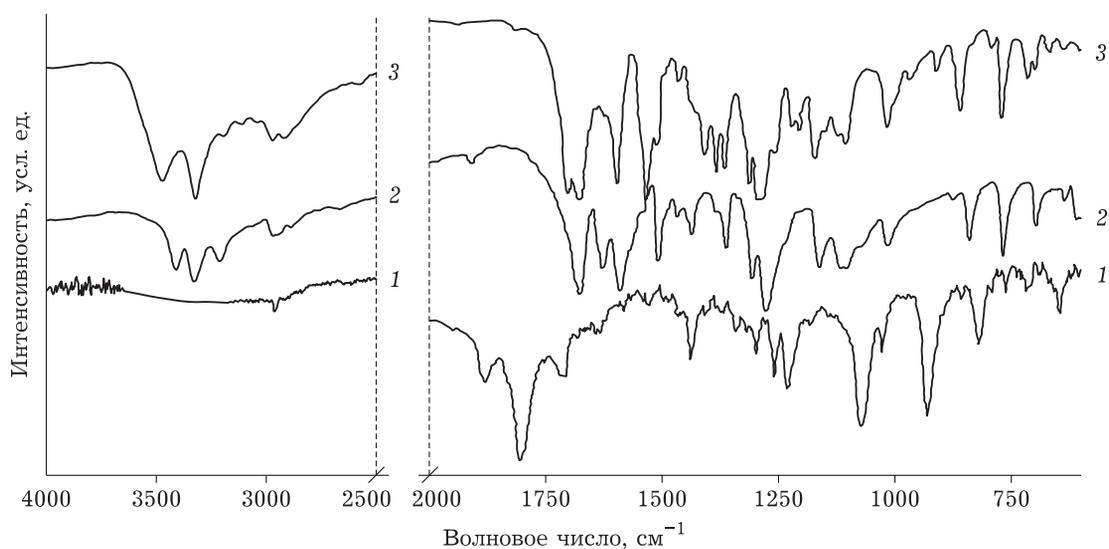


Рис. 2. ИК-спектры янтарного ангидрида (1), бензокаина (2) и продукта их реакции, полученного после 2 ч обработки в шаровой мельнице (20 Н) через 10 сут выдержки (3).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц); 4.27 к (2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц); 2.56 м (4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ); 7.71 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J = 8.8$  Гц); 7.89 д (2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J = 8.8$  Гц); 10.316 с (1H,  $\text{NH}$ ); 12.16 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 28.4 ( $\text{NH}(\text{CO})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 30.0 ( $\text{NH}(\text{CO})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 60.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 118.0 ( $\text{C}^2$ ); 123.7 ( $\text{C}^4$ ); 130.1 ( $\text{C}^3$ ); 143.4 ( $\text{C}^1\text{NH}$ ); 165.2 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ); 170.6 ( $\text{CO-NH}$ ); 173.6 ( $\text{COOH}$ ).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов, полученных в растворе хлороформа и методом механосинтеза, полностью совпадают по положению сигналов и соотношению их интенсивностей, что доказывает идентичность продуктов, синтезированных обоими методами. В то же время исходные реагенты при механической обработке в шаровой мельнице (1 ч, 20 Н), согласно данным ЯМР- и ИК-спектроскопии, не претерпевают химических изменений (данные не приводятся).

После механообработки в различных условиях (изменяли величину приложенной нагрузки, время воздействия, массу смеси при сохранении в ней эквимолярного соотношения реагентов) образцы смесей анализировали методами нитритометрии, рН-метрии и ЯМР-спектроскопии, СЭМ и РФА.

Установлено, что сразу после снятия нагрузки образование СА-БК не обнаруживается (рис. 3, кривая 1), тогда как по истечении 10 сут с момента обработки во всех исследуемых составах наблюдалось уменьшение содержания свободного БК, что свидетельствует о его взаимодействии с ангидридным циклом. Таким образом, реакция интенсивно развивается после прекра-

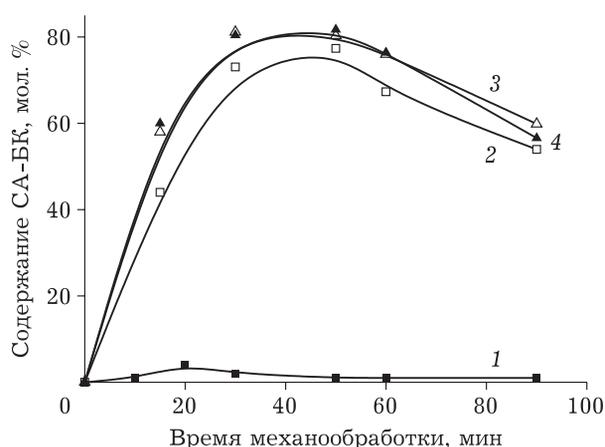


Рис. 3. Зависимость количества продукта – сукцинамида бензокаина (СА-БК) – от времени механообработки смеси в шаровой мельнице и выдержки после снятия нагрузки: 0.5 ч (1), 10 сут (2), 30 сут (3), 60 сут (4) (масса смеси 1 г).

щения механического воздействия. В целом накопление продуктов амидирования продолжается в течение месяца после механообработки. В образцах, анализ которых проводили через 60 сут после соизмельчения, изменение количества СА-БК в сравнении с 30-суточным периодом не выявлено (см. рис. 3, кривые 3 и 4).

Исходя из полученных результатов, в дальнейшем анализу подвергали образцы, после непосредственного соизмельчения которых прошло не менее 10 сут.

Результаты исследования методом СЭМ показали, что исходные вещества характеризуются неоднородной структурой. Кристаллы бензокаина представляют собой простые пластинчатые

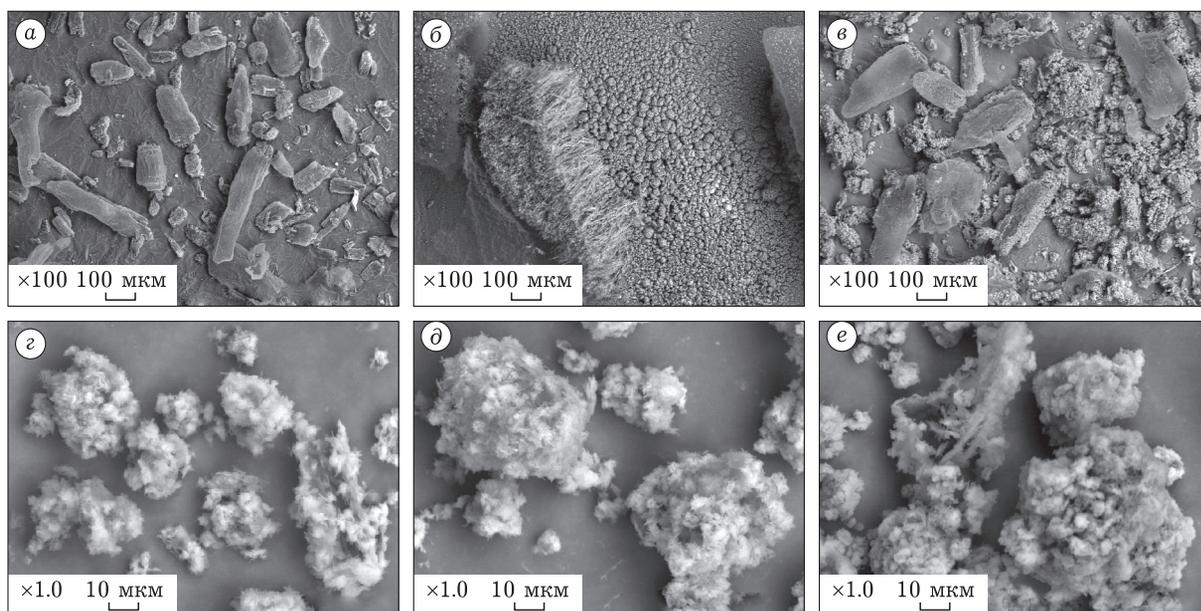


Рис. 4. Электронные микрофотографии бензокаина (а), янтарного ангидрида (б) и их эквимольной смеси до (в) и после измельчения в шаровой мельнице (20 Н) в течение 0,5 (г), 1 (д) и 4 ч (е).

многогранники слоистой структуры с продольным размером 40–500 мкм (рис. 4, а). Янтарный ангидрид состоит из агрегированных глобулярных частиц размером 20–30 мкм с включением больших (до 3 мм) частиц колоновидной структуры (см. рис. 4, б). В смеси, не подвергавшейся механическому воздействию, частицы БК и ЯА сохраняют свои форму и размер неизменными (см. рис. 4, в). В процессе соизмельчения происходит распад агрегатов ЯА на отдельные частицы irregularной формы и их адсорбция на поверхности кристаллов лекарственного вещества (см. рис. 4, г–е), что обеспечивает химическое взаимодействие с образованием амида. Размеры агломератов увеличиваются по мере повышения продолжительности механообработки – от 12–20 мкм (0,5 ч) до ~40 мкм (4 ч).

Дифрактограммы исследуемых в работе БК и ЯА полностью совпадают с имеющимися в базе данных Match!, после механообработки дифракционная картина сохраняется, однако наблюдается значительное снижение интенсивности рефлексов (рис. 5, а, б). Это свидетельствует о частичной аморфизации исходных реагентов без изменения их химической структуры и отсутствии деструкции. Согласно оценке, количество кристаллической фазы в механообработанных веществах снижается до ~20 % от исходного.

В физической двухкомпонентной смеси структура БК оказалась более стойкой по сравнению

со структурой ЯА: ни один пик БК не исчез, положение пиков не изменилось (см. рис. 5). В то же время часть рефлексов ЯА сместились в сторону меньших, часть – в сторону больших углов, т. е. изменились межплоскостные расстояния. Это позволяет с большой долей вероятности утверждать, что БК является матрицей полученной смеси.

После механического измельчения в шаровой мельнице смеси порошков ЯА и БК на дифрактограммах наблюдаются существенные изменения (рис. 6). Как видно, по сравнению с необработанной физической смесью компонентов пики по  $2\theta$  в области 15, 18, 22, 27, 29, 31, 34°, относящиеся к кристаллам ЯА, исчезают уже через 0,5 ч измельчения, в то время как пики по  $2\theta$  при 16–18, 20–24°, принадлежащие амину, с увеличением продолжительности механосинтеза постепенно уширяются, что свидетельствует об аморфизации БК. Также на дифрактограммах механообработанной смеси появляются новые рефлексы по  $2\theta$  при 25,7 и 21,4° (интенсивный и более слабый соответственно), очевидно, принадлежащие СА-БК. Данные рентгенофазового анализа свидетельствуют, что в результате механической обработки смеси ЯА с БК происходит их химическое взаимодействие, при этом глубина протекания реакции зависит от времени соизмельчения. Также можно говорить о том, что именно ЛВ является матрицей для ангидрида в процессе их взаимодействия. Однако, в

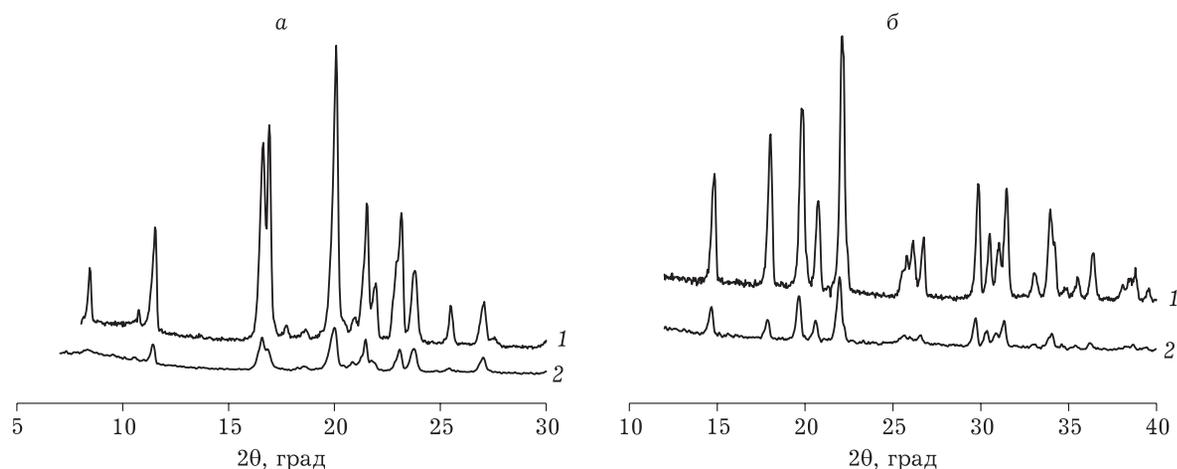


Рис. 5. Дифрактограммы бензокаина (а) и янтарного ангидрида (б) до (1) и после (2) механообработки в шаровой мельнице в течение 1 ч при 20 Н.

целом, близость рефлексов на дифрактограммах смеси до и после механообработки не позволяет сделать однозначный вывод о продуктах твердофазного взаимодействия ЯА и БК.

Согласно данным ЯМР-спектроскопии (табл. 1), по истечении 10-суточного периода выдержки механообработанных смесей с общей массой ~4 г, через 3 мин соизмельчения в мельнице соотношение СА-БК/БК составляет 73 : 17, т. е. реакция амидирования достигает высоких степеней превращения уже в начальный период. Дальнейшая обработка в мельнице приводит к повышению конверсии смеси и через 2 ч реакции в системе остается незначительное количество бензокаина (~1 мол. %). Учитывая отсутствие дополнительных сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , циклический амид (другой возможный продукт реакции) в данных условиях не образуется.

Повышение величины нагрузки с 20 Н до 340–550 Н не оказывает заметного влияния на степень превращения реагентов, хотя и позволяет существенно сократить время реакции: после обработки исходной физической смеси веществ в течение 2 мин в вибромашине образуется 80 мол. %, 5 мин – 74 мол. % СА-БК (согласно данным титрования кислотных групп).

Совокупность результатов ЯМР, содержания карбоксильных групп, нитритометрии при различных условиях обработки показывает, что при одинаковой нагрузке выход продукта зависит от времени измельчения и массы смеси. Так, для смеси общей массой 1 г выход СА-БК достигает максимума через ~50 мин обработки (см. рис. 3). При загрузке 4 г смеси максимальное количество продукта образуется после 2–3 ч

проведения процесса, увеличение времени соизмельчения реагентов в мельнице до 4 ч приводит к возрастанию количества непрореагировавших исходных веществ до ~14 мол. % и соответствующему снижению количества СА-БК (см. табл. 1).

Таким образом, увеличение продолжительности механообработки сверх оптимального значения снижает эффективность амидирования независимо от величины приложенного воздействия.

Повышение количества непрореагировавших реагентов при увеличении времени обработки в мельнице наблюдалось нами также для смесей сульфаниламида с янтарным ангидридом [29], сульфаниламида с сополимером малеинового ангидрида или окисленным крахмалом [30]. Можно предположить, что такая зависимость может быть связана с распадом продукта под действием продолжительной механической нагрузки, в ходе которой обрабатываемый продукт может существенно разогреваться.

В пользу такого предположения свидетельствуют данные [31]. Было отмечено, что обратимость реакции аминолиза ангидридов аминами не описана в литературе, и на основании данных ИК-спектроскопии показано, что в продукте модификации сополимера малеинового ангидрида октиламином под действием термической обработки амидные группы исчезают, но снова обнаруживаются ангидридные.

В работе [21] установлено, что при механохимическом синтезе фталилсульфатиазола реализуются три основных эффекта: 1) локальное выделение тепла в точках контакта, обеспечивающее сублимацию фталевого ангидрида и его

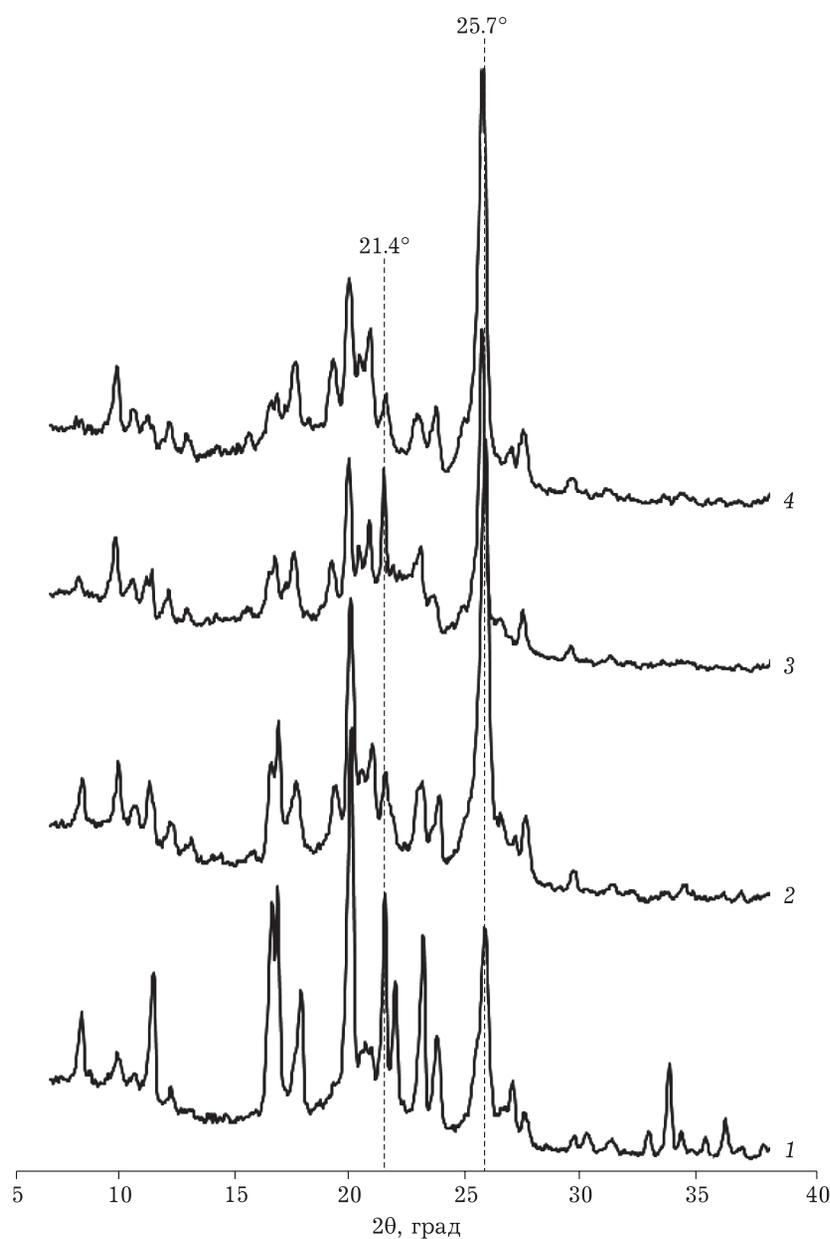


Рис. 6. Дифрактограммы эквимолярной смеси бензокаина с янтарным ангидридом до (1) и после 0.5 (2), 1 (3), 4 ч (4) механообработки в шаровой мельнице (20 Н).

перенос на поверхность кристаллов сульфатаиозола; 2) постоянное обновление поверхности кристаллов сульфатаиозола как следствие их дробления в процессе механической обработки; 3) непрерывное удаление продукта из зоны реакции, что обеспечивает устранение возможных диффузионных затруднений для протекания реакции. Исходя из полученных нами экспериментальных данных с учетом отсутствия процесса плавления БК и близости значений температур плавления фталевого и янтарного ангидридов (130 и 120 °С соответственно),

можно говорить о том, что амидирование ЯА бензокаином в условиях механообработки подчиняется установленным в [21] закономерностям. Высокая скорость реакции обусловлена аморфизацией ЛВ. Механическое воздействие и формирование химических связей между ЯА и БК разделены во времени, что является характерным для механохимических процессов [20]. При этом очевидно, что влияние продолжительности обработки на твердофазную реакцию ЯА с БК имеет экстремальный характер.

ТАБЛИЦА 1

Интенсивность сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц, 25 °С) эквимольной смеси (4 г) янтарного ангидрида с бензокаином и продуктов ее обработки в шаровой мельнице (20 Н) через 10 сут выдержки

Группа	Диапазон $\delta$ , м. д.	Интегральная интенсивность сигнала при времени обработки			
		0	3 мин	2 ч	4 ч
<b>Бензокаин (БК)</b>					
2 Н (=C $\underline{\text{H}}$ -C-COO)	7.750–7.536	1.000	0.366	0.014	0.157
2 Н (=C $\underline{\text{H}}$ -C-NH)	6.653–6.457	1.010	0.365	0.010	0.154
NH $_2$	6.073–5.823	0.970	0.347	0.010	0.139
CH $_2$ (CH $_3$ )	4.289–4.067	1.010	0.395	0.021	0.187
CH $_3$	1.364–1.142	1.530	–	–	–
1 Н БК		0.502	0.184	0.007	0.080
<b>Сукцинамид бензокаина (СА-БК)</b>					
2 Н (=C $\underline{\text{H}}$ -C-COO)	7.927–7.725	0	1.000	1.000	1.000
2 Н (=C $\underline{\text{H}}$ -C-NH)	7.725–7.583	0	1.010	1.010	1.010
CH $_2$ (CH $_3$ )	4.285–4.142	0	0.990	1.010	1.010
NH	10.326–10.124	0	0.525	0.490	0.490
COOH	12.319–11.832	0	0.479	0.480	0.324
1 Н СА-БК		0	0.500	0.503	0.504
Конверсия, %		0	73.0	98.7	86.4

Примечание. Прочерк – наложение сигналов CH $_3$ -групп БК и СА-БК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что в результате приложения внешних механических нагрузок на смесь бензокаина с янтарным ангидридом происходит их твердофазное взаимодействие, которое интенсивно развивается в течение 10 сут после снятия напряжения. На основе данных порошковой дифрактометрии и электронной микроскопии установлено, что механическая обработка приводит к аморфизации исходных реагентов. Твердофазное взаимодействие на границе раздела фаз происходит за счет массопереноса ангидрида к свободной поверхности бензокаина. Зависимость выхода продукта (сукцинамида бензокаина) от продолжительности механообработки проходит через максимум (80–90 мас. %) для различных величин приложенной нагрузки, при этом ее повышение может сократить время реакции. На величину максимальной степени превращения влияют такие факторы, как величина нагрузки, продолжительность обработки, масса смеси.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ляхов Н. З., Григорьева Т. Ф., Баринаева А. П., Ворсина И. А. Механохимический синтез органических соединений и композитов с их участием // *Успехи химии*. 2010. Т. 79, № 3. С. 218–233.
- Dushkin A. V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials // *High-Energy Ball Milling: Mechanochemical Processing of Nanopowders / M. Sopiccka-Lizer (Ed.)*. Oxford: Woodhead Publishing, 2010. P. 224–247.
- Wang G.-W. Mechanochemical organic synthesis // *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42, No. 18. P. 7668–7700.
- Achar T. K., Bose A., Mal P. Mechanochemical synthesis of small organic molecules // *Beilstein J. Org. Chem.* 2017. Vol. 13. P. 1907–1931.
- Tan D., Frišćić T. Mechanochemistry for organic chemists: an update // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 2018, No. 1. P. 18–33.
- Frišćić T., Mottillo C., Titi H. M. Mechanochemistry for synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020. Vol. 59, No. 3. P. 1018–1029.
- Pérez-Venegas M., Juaristi E. Mechanochemical and mechanoenzymatic synthesis of pharmacologically active compounds: a green perspective // *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020. Vol. 8, No. 24. P. 8881–8893.
- Fantozzi N., Volle J.-N., Porcheddu A., Virieux D., García F., Colacino E. Green metrics in mechanochemistry // *Chem. Soc. Rev.* 2023. Vol. 52, No. 19. P. 6680–6714.
- Demet O. Mechanochemistry: a power tool for green synthesis // *Advances in Green Synthesis: Avenues and Sustainability / Inamuddin, R. Boddula, M. I. Ahamed, A. Khan (Eds.)*. Cham: Springer, 2021. P. 23–39.
- Bento O., Luttringer F., El Dine T. M., Pătry N., Bantreil X., Lamaty F. Sustainable mechanosynthesis of biologically active molecules // *Eur. J. Org. Chem.* 2022. Vol. 2022, No. 21. Art. e202101516.
- Cuccu F., De Luca L., Delogu F., Colacino E., Solin N., Mocchi R., Porcheddu A. Mechanochemistry: new tools to navigate the uncharted territory of “impossible” reactions // *ChemSusChem*. 2022. Vol. 15, No. 17. Art. e202200362.
- Душкин А. В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения быстрорастворимых соединений // *Успехи химии*. 2010. Т. 79, № 3. С. 218–233.

- римых материалов: дис. ... д-ра хим. наук. Новосибирск, 2005. 336 с.
13. Lu M., Wei W., Xu W., Polyakov N. E., Dushkin A. V., Su W. Preparation of DNC solid dispersion by a mechanochemical method with glycyrrhizic acid and polyvinylpyrrolidone to enhance bioavailability and activity // *Polymers*. 2022. Vol. 14, No. 10. Art. 2037.
  14. Мызь С. А., Михайленко М. А., Михайловская А. В., Политов А. А., Кузнецова С. А., Шахтштейдер Т. П. Механохимический синтез смешанных кристаллов бетулина с адипиновой кислотой // *Журн. Сибирского федер. ун-та. Сер.: Химия*. 2020. Т. 13, № 4. С. 511–524.
  15. Umerska A., Zotova J., Tajber L. Formation of low melting point binary systems comprising ketoprofen and an amide local anaesthetic // *Int. J. Pharm.* 2021. Vol. 607, No. 9. Art. 120969.
  16. Brown D. G., Boström J. Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone? Miniperspective // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59, No. 10. P. 4443–4458.
  17. Dalidovich T., Mishra K. A., Shalima T., Kudrjašova M., Kananovich D. G., Aav R. Mechanochemical synthesis of amides with uronium-based coupling reagents: a method for hexa-amidation of biotin[6]juril // *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020. Vol. 8, No. 41. P. 15703–15715.
  18. Nicholson W. I., Barreteau F., Leitch J. A., Payne R., Priestley I., Godineau E., Battilocchio C., Browne D. L. Direct amidation of esters by ball milling // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60, No. 40. P. 21868–21874.
  19. Gómez-Carpintero J., Sánchez J. D., González J. F., Menéndez J. C. Mechanochemical synthesis of primary amides // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86, No. 20. P. 14232–14237.
  20. Чуев В. П., Лягина Л. А., Болдырев В. В. Реакция ацилирования первичных ароматических аминов в условиях механохимического синтеза // *Докл. Акад. наук СССР*. 1990. Т. 315, № 4. С. 916–920.
  21. Михайленко М. А., Шахтштейдер Т. П., Болдырев В. В. К вопросу о механизме механохимического синтеза фталилсульфатаиазола // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2004. Т. 12, № 3. С. 371–376.
  22. Fukuoka E., Makita M., Yamamura S., Yoshihashi Y. Solid-state reaction between sulfacetamide and phthalic anhydride by grinding // *Chem. Pharm. Bull.* 1994. Vol. 42, No. 6. P. 1342–1344.
  23. Леонтьев А. И., Жаров А. А., Чистотина Н. П. Твердофазные реакции ароматических аминов с карбоновыми кислотами в условиях деформации сдвига и высоких давлений // *Изв. Акад. наук. Сер. химическая*. 1992. № 9. С. 2147–2153.
  24. Халиков С. С., Авдеева А. В., Арипов Х. Н. Механохимические реакции *N*-ацилирования *n*-толуидина карбоновыми кислотами. 2. Влияние природы кислоты на процесс ацилирования // *Узбекский хим. журн.* 1995. № 3. С. 56–58.
  25. ОФС.1.2.1.1.0011.15 Рентгеновская порошковая дифрактометрия // Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. 1. М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2018. С. 831.
  26. Srivastava R., Tiwari D. K., Dutta P. K. 4-(Ethoxycarbonyl) phenyl-1-amino-oxobutanoic acid-chitosan complex as a new matrix for silver nanocomposite film: preparation, characterization and antibacterial activity // *Int. J. Biol. Macromol.* 2011. Vol. 49, No. 5. P. 863–870.
  27. Завьялов С. И., Завозин А. Г., Ежова Г. И., Куликова Л. Б., Кравченко Н. Е. Синтез *N*-аминобензойных кислот и эфиров // *Хим.-фармацевт. журн.* 1995. Т. 29, № 5. С. 45–47.
  28. Тюрина Т. Г., Крюк Т. В., Лаврова А. И. Получение сукцинамидов производных *n*-аминобензойной кислоты // *Вестн. Донецкого нац. ун-та. Сер. А: Естеств. науки*. 2019. № 3–4. С. 127–133.
  29. Тюрина Т. Г., Крюк Т. В. Модификация сополимеров малеинового ангидрида алифатическими алкиламинами и сульфаниламидом // *Журн. приклад. химии*. 2019. Т. 92, № 3. С. 306–314.
  30. Крюк Т. В., Тюрина Т. Г., Кудрявцева Т. А. Механосинтез матричных форм сульфаниламида // *Хим.-фармацевт. журн.* 2022. Т. 56, № 4. С. 18–22.
  31. Hu G. H., Lindt J. T. Amidification of poly(styrene-co-maleic anhydride) with amines in tetrahydrofuran solution: a kinetic study // *Polym. Bull.* 1992. Vol. 29. P. 357–363.

Поступила в редакцию 03.05.2023

Одобрена после рецензирования 27.04.2024

Принята к публикации 20.05.2024