

УДК 541.127: 542.943

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ И КАТАЛИТИЧЕСКИХ ДОБАВОК НА СЕЛЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛЕНИЯ ОЗОНОМ ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКИХ СПИРТОВ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Галстян Т. М., Галстян Г. А., Маршалова В. В.

INFLUENCE OF NATURE OF SOLVENT AND CATALYTIC ADDITIONS ON SELECTIVITY OF OXIDIZATION OF FATTY AROMATIC ALCOHOLS OZONE IN THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE MATTERS

Galstyan T. M., Galstyan G. A., Marshalova V. V.

Изучено влияние природы растворителя и каталитических добавок в процессе окисления жирноароматических спиртов, проявляющих биологическую активность, с использованием в качестве окислителя озона. Показано, что каждое из изучаемых соединений требует определенного растворителя, что связано, прежде всего, с природой самого углеводорода, механизмом атаки озона по реакционному центру молекулы субстрата и реакционной способностью растворителя в реакции с озоном. На скорость накопления и выход соответствующих кетонов также влияет полярность растворителя. Предлагаемые в работе условия позволяют осуществить селективное окисление спиртов до соответствующих кетонов.

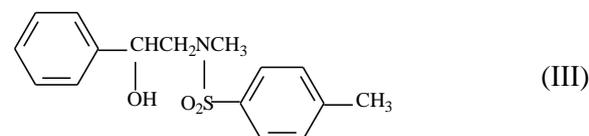
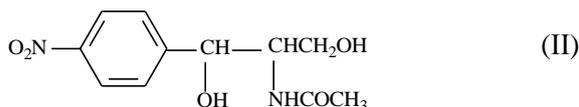
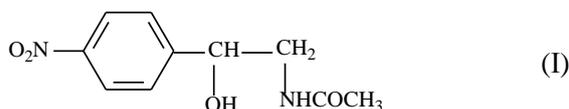
Ключевые слова: озон, спирт, кетон, уксусная кислота, дихлорэтан.

Постановка проблемы. Процессы окисления жирноароматических спиртов применяются в синтезе жирноароматических кетонов, проявляющих биологическую активность. В качестве окислителей используют соединения хрома, марганца, азотную кислоту [1, 2]. Образование отходов производства в этих синтезах привело к закрытию целого ряда производственных установок по выпуску ценных лекарственных субстанций (левомецетин, эфедрин, викасол и др.).

Разработанные нами методы окисления жирноароматических спиртов с использованием озона [1, 2] показали их целесообразность и экологическую ценность, позволяющую возобновить производство указанных субстанций.

В процессе исследований было показано, что одним из факторов, влияющим на селективность процесса окисления жирноароматических спиртов до соответствующих кетонов, является природа растворителя и каталитических добавок.

В качестве объектов исследования были рассмотрены промежуточные продукты в синтезе левомецетина 1-(4-нитрофенил)-2-ацетиламиноэтанол (I), 1-(4-нитрофенил)-2-ацетиламино-1,3-пропандиол (II) и эфедрина – 1-фенил-2-(N-метил-n-толуолсульфамидо)-этанол (III).



При изучении основных кинетических закономерностей процесса найдены условия окисления указанных жирноароматических спиртов, позволяющие получать соответствующие кетоны в мягких условиях с выходом 71,2 - 98%, что соответствует и даже несколько выше выходов при использовании минеральных окислителей [1, 2].

Целью работы является разработка условий селективного окисления жирноароматических спиртов до соответствующих кетонов.

В процессе исследований было установлено, что каждое из изучаемых соединений требует определенного растворителя, что связано, прежде всего, с природой самого углеводорода, механизмом атаки озона по реакционному центру молекулы субстрата и реакционной способностью растворителя в реакции с озоном.

Предварительные экспериментальные данные показали, что окисление исследуемых спиртов в уксусной кислоте, как растворителе для осуществления озонолитических реакций [3,4], не позволяет провести реакцию окисления селективно и получить целевой продукт с высоким выходом.

В связи с этим была проверена растворимость спиртов в среде достаточно доступных и широко используемых в технологии растворителей:

уксусной кислоте, дихлорэтане, четыреххлористом углероде и метиловом спирте. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Растворимость исследуемых спиртов в различных растворителях при 25°C

Наименование растворителя	μ	ε	Растворимость, моль/л		
			Спирт I	Спирт II	Спирт III
Метанол	1,67	32,6	0,25±0,03	0,41±0,04	0,91±0,1
Уксусная кислота	1,70	6,19	0,55±0,05	1,14±0,1	1,17±0,1
Дихлорэтан	1,30	10,16	0,003±0,0005	0,002±0,0005	0,17±0,2
Четыреххлористый углерод	0,0	2,23	н.р.	н.р.	0,15±0,01
Смесь уксусной кислоты и дихлорэтана (1:1)	–	9,44*	0,22±0,03	0,24±0,02	–

* $lg\epsilon = x_1lg\epsilon_1 + x_2lg\epsilon_2$
 x_1 – мольная доля уксусной кислоты;
 x_2 – мольная доля дихлорэтана.

Как видно из таблицы, жирноароматические спирты, будучи полярными соединениями, хорошо растворяются в полярных (протонных) растворителях (уксусной кислоте и метиловом спирте) и значительно хуже в неполярных (апротонных) растворителях – дихлорэтане и четыреххлористом углероде.

В условиях использования озона немаловажную роль играет реакционная способность самих растворителей относительно озона. Поэтому, для определения устойчивости выбранных растворителей к действию озона изучали кинетику взаимодействия их с озоном.

Таблица 2

Константы скорости поглощения озона растворителями
 ($V_p=10\text{мл}$, $t = 25^\circ\text{C}$, $\omega = 0,33\text{с}^{-1}$, $[O_2] = 0,4 \cdot 10^{-2}\text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $\alpha [5]$)

Наименование растворителя	Концентрация растворителя, моль · л ⁻¹	Концентрация озона, моль · л ⁻¹ · 10 ⁴		α	K, л · моль ⁻¹ · с	S _{уд} *, см ⁻¹
		[O ₃] _о	[O ₃] _к			
Метанол	24,7	0,67	0,18	1,54	(1,1±0,2) · 10 ⁻²	50
Уксусная кислота	17,5	1,30	1,26	1,59	(3,7±0,4) · 10 ⁻⁴	65
Дихлорэтан	12,6	1,30	1,24	1,58	(7,8±0,2) · 10 ⁻⁴	54
Четыреххлористый углерод	10,3	1,30	1,27	1,60	(4,7±0,2) · 10 ⁻⁴	52

* – удельная поверхность контакта фаз.

Исследования проводили в стеклянном реакторе барботажного типа. Озоно-воздушную смесь, содержащую $1 \cdot 10^{-3} \div 1 \cdot 10^{-4}$ моль · л⁻¹ озона, пропускали со скоростью 12 л · час⁻¹ через 10мл растворителя. Растворители марки «х.ч.» предварительно подвергали дополнительной очистке путем озонирования в течении 4-5 часов с последующей перегонкой. Концентрацию озона в

газовой фазе определяли спектрофотометрическим методом [5].

Скорость поглощения озона характеризовали изменением концентрации озона [O₃]_к на выходе из реактора при непрерывной подаче газа с постоянной концентрацией озона на входе в реактор [O₃]_о.

Таблица 3

Константы скорости поглощения озона и условия окисления вторичных спиртов в уксусной кислоте
 ($\omega = 0,33\text{с}^{-1}$, $\alpha = 1,59[5]$, $t = 20^\circ\text{C}$, $V_p=10\text{мл}$, $S = 65\text{см}^{-1}$)

Наименование спирта	Концентрация растворителя, моль · л ⁻¹	Концентрация озона, моль · л ⁻¹ · 10 ⁴		K, л · моль ⁻¹ · с
		[O ₃] _о	[O ₃] _к	
Спирт I	$6,60 \cdot 10^{-2}$	$0,964 \cdot 10^{-4}$	$0,830 \cdot 10^{-4}$	2,60±0,20
Спирт II	$5,91 \cdot 10^{-2}$	$0,982 \cdot 10^{-4}$	$0,886 \cdot 10^{-4}$	0,77±0,05
Спирт III	$3,88 \cdot 10^{-2}$	$0,447 \cdot 10^{-4}$	$0,402 \cdot 10^{-4}$	1,20±0,10

Как видно из данных таблиц 2, 3, уксусная кислота, дихлорэтан и четыреххлористый углерод достаточно инертны по отношению к озону и могут быть использованы как растворители в озонолитических реакциях. Применение в этих целях метилового спирта нецелесообразно, так как его константа взаимодействия с озоном лишь на

порядок ниже константы скорости поглощения озона при окислении исследуемых спиртов (таблицы 2, 3).

Результаты окисления жирноароматических спиртов озоном в указанных растворителях представлены в таблице 4. Как видно из таблицы 4 при окислении спирта III озоном максимальная

начальная скорость накопления кетона III достигается в среде четыреххлористого углерода и

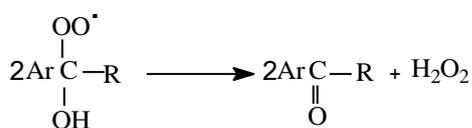
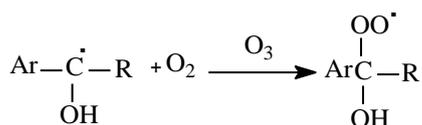
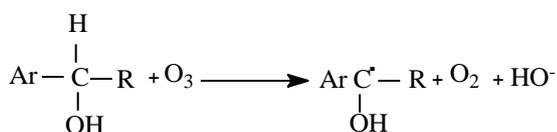
убывает в ряду четыреххлористый углерод > дихлорэтан > уксусная кислота > метанол.

Таблица 4

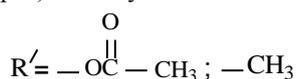
Окисление различных спиртов озонем в различных растворителях
($V_p=10$ мл, $t=25^\circ\text{C}$, $W_2=30$ л·час⁻¹, $[\text{O}_3]_0=0,5\cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹, $[\text{O}_2]=0,8\cdot 10^{-2}$ моль·л⁻¹,
загрузки спирта I = 0,178 моль·л⁻¹, спирта II = 0,158 моль·л⁻¹, спирта III = 0,066 моль·л⁻¹)

Наименование растворителя	Спирт I			Спирт II			Спирт III		
	Длительность окисления, мин	Начальная скорость накопления кетона Ia, моль·л ⁻¹ ·10 ⁴	Выход кетона Ia, %	Длительность окисления, мин.	Начальная скорость накопления кетона IIa, моль·л ⁻¹ ·10 ⁴	Выход кетона IIa, %	Длительность окисления, мин.	Начальная скорость накопления кетона IIIa, моль·л ⁻¹ ·10 ⁴	Выход кетона IIIa, %
Метанол	32	0,20±0,03	9	50	0,12±0,03	10	10	0,18±0,02	8
Уксусная кислота	32	0,33±0,01	20	50	0,15±0,01	35	10	0,48±0,05	35
Дихлорэтан	-	-	-	-	-	-	10	0,66±0,05	41
Четыреххлористый углерод	-	-	-	-	-	-	10	2,20±0,20	68

Исходя из литературных данных [6, 7], такая зависимость при переходе от апротонных (CCl₄, C₂H₄Cl₂) к протонным (CH₃COOH, CH₃OH) растворителям может объясняться водородными связями между пероксидными радикалами, образование которых предполагается по схеме



и молекулами растворителя (уксусной кислоты или метилового спирта) по типу ROO[·].....HOR', где



По мнению авторов [6, 7, 8] образование подобных комплексов между пероксидными радикалами и молекулами, не принимающими непосредственного участия в реакции окисления, как правило, приводит к снижению скорости окисления (т.н. влияние специфического сольватационного эффекта).

Окисление спиртов I и II исследовали в протонных растворителях (уксусная кислота,

метанол), поскольку в апротонных растворителях их растворимость недостаточна для осуществления селективного процесса (таблица 1).

Максимальные начальные скорости накопления и выхода кетонов Ia и IIa наблюдаются в среде уксусной кислоты (таблица 4). Однако, как показали экспериментальные данные, при окислении спирта I частичная замена уксусной кислоты на менее полярный дихлорэтан приводит к увеличению скорости накопления и выхода кетона Ia (рис.1).

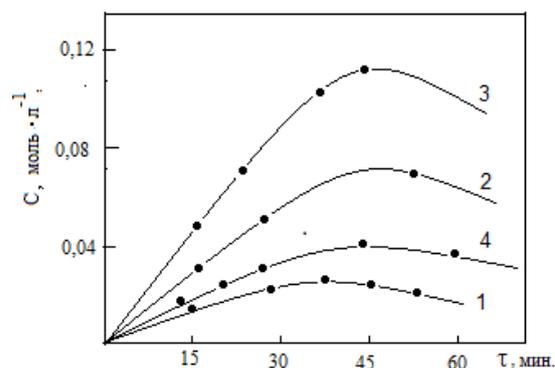


Рис. 1. Влияние добавок дихлорэтана на скорость накопления кетона Ia ($[\text{спирт I}]=0,178$ моль·л⁻¹, $[\text{O}_3]_0=0,5\cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹, $W_2=30$ л·час⁻¹, $V_p=10$ мл, $t=10^\circ\text{C}$)
1 - АсОН 100% об. ДХЭ 0% об.
2 - АсОН 80% об. ДХЭ 20% об.
3 - АсОН 50% об. ДХЭ 50% об.
4 - АсОН 20% об. ДХЭ 80% об.

Как видно из рисунка 1 с повышением содержания дихлорэтана в реакционной массе до 50% объемных выход кетона Ia увеличивается до 50%. Такое повышение выхода кетона Ia в смесевом растворителе объясняется тем, что введение апротонного растворителя, в данном случае дихлорэтана, снижает вероятность образования

водородных связей между пероксидными радикалами углеводорода и уксусной кислоты и тем самым способствует увеличению скорости окисления спирта I и накоплению кетона Ia. Кроме того, дихлорэтан может выступать ингибитором озонолиза (деструктивного окисления) ароматического кольца при окислении спирта I озоном [5].

На основании результатов исследований были выбраны оптимальные растворители: для спирта I – смесевой растворитель уксусная кислота–дихлорэтан, взятые в объемном соотношении 1 : 1; для спирта II – ледяная уксусная кислота; для спирта III – четыреххлористый углерод.

Литература

1. А. с. 472930 СССР, МПК С 07 с 97/10. Способ получения п-нитро- α -ацетиламино-ацетофенона / В. А. Якоби, Г. А. Галстян, Л. П. Шпак, Т. М. Галстян, Э. П. Шпак, В. В. Цуцарин, Е. Н. Белоконов, М. А. Бутлеровский (СССР). – № 1849925/23-4 ; заявл. 24.11.1975 ; опубл. 05.06.1975, Бюл. № 21.
2. А. с. 539876 СССР, МПК С 07 С 143/79. Способ получения α -(N-метил-п-толуолсульфамидо)-ацетофенона / Т. М. Галстян, Г. А. Галстян, В. А. Якоби, В. В. Цуцарин, А. Г. Белобров, Л. В. Клипач (СССР). – № 2154854/04 ; заявл. 11.07.1975 ; опубл. 25.12.1976, Бюл. № 47.
3. Исследование процесса окисления 1-(п-нитрофенил)-2-ацетиламиноэтанола / Галстян Т. М., Галстян Г. А., Якоби В. А., Цуцарин В. В., Бутлеровский М. А. // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. - № 5. – С. 107-110.
4. Исследование процессов жидкофазного окисления ароматических спиртов озон-кислородной смесью / Галстян Т. М., Якоби В. А., Галстян Г. А., Белобров А. Г. // Тезисы докладов III Всесоюзной конференции по жидкофазному окислению органических соединений. – Минск, 1975. – С. 195.
5. Разумовский С. Д. Озон и его реакции с органическими соединениями / Разумовский С. Д., Заиков Г. Е. – М. : Наука, 1974. – 322 с.
6. Райхардт Х. Растворители в органической химии / Райхардт Х. – Л. : Химия, 1973. – 142 с.
7. Эмануэль Н. М. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений / Эмануэль Н. М., Заиков Г. Е., Майзус Э. К. – М. : Химия, 1969. – 268 с.
8. Бучаченко А. Л. Водородные связи и π -комплексы в радикальных жидкофазных реакциях / Бучаченко А. Л., Суханова О. П. // Успехи химии. - 1967. – Т. 36, № 3, – С. 475-493.

References

1. A. s. 472930 USSR, MPK S 07 with 97/10. Way of receiving p-nitro- α -atsetilamino-atsetofenona / V. A. Jacobi, G. A. Galstyan, L. P. Shpak, T. M. Galstyan, E. P. Shpak, V. V. Tsutsarin, E. N. Belokon, M. A. Butlerovsky (USSR). – №. 1849925/23-4 ; it is decl. 24.11.1975 ; it is publ. 05.06.1975, Bulletin №. 21
2. A. s. 539876 USSR, MPK S 07 C 143/79. Way of receiving α -(N-methyl-p-toluolsulfamido)-ацетофенона / Т. М. Galstyan, G. A. Galstyan, V. A. Jacobi, V. V. Tsutsarin, A. G. Belobrov, L. V. Klipach (USSR). – №.

2154854/04 ; it is decl. 11.07.1975 ; it is publ. 25.12.1976, Bulletin №. 47.

3. Research of process of oxidation 1 (p-nitrophenyl)-2-atsetilaminoetanola / Galstyan T. M., Galstyan G. A., Jacobi V. A., Tsutsarin V. V., Butlerovsky M. A. // Chemical and pharmaceutical magazine. – 1976. – №. 5. – Page 107-110.
4. Research of processes of liquid-phase oxidation of aromatic alcohols ozone-oxygen mix / Galstyan T. M., Jacobi V. A., Galstyan G. A., Belobrov A. G. // Theses of reports of the III All-Union conference on liquid-phase oxidation of organic compounds. – Minsk, 1975. – Page 195.
5. Razumovsky S. D. Ozone and its reactions with organic compounds / Razumovsky S. D., Zaikov G. E. – M. : Science, 1974. – 322 pages.
6. Raykhardt H. Rastvoriteli in organic chemistry / Raykhardt X. – L. : Chemistry, 1973. – 142 pages.
7. Emanuel N. M. Environment role in radical chain reactions of oxidation organic compounds / Emanuel N. M., Zaikov G. E., Mayzus E. K. – M. : Chemistry, 1969. – 268 pages.
8. Buchachenko A. L. Hydrogen communications and π -complexes in radical liquid-phase reactions / Buchachenko A. L., Sukhanov O. P. // Successes of chemistry. – 1967. – Т. 36, №. 3, – Page 475-493.

Галстян Т. М., Галстян Г. А., Маршалова В. В. Вплив природи розчинника і каталітичних добавок на селективність окиснення озоном жирноароматичних спиртів в синтезі біологічно активних речовин

Вивчено вплив природи розчинника і каталітичних домішок в процесі окиснення жирноароматичних спиртів, що проявляють біологічну активність, з використанням озону. Показано, що кожна із сполук, що вивчаються, вимагає певного розчинника, що пов'язане, перш за все, з природою самого вуглеводня, механізмом атаки озону по реакційному центру молекули субстрата і реакційною здатністю розчинника в реакції з озоном. На швидкість накопичення і вихід відповідного кетону також впливає полярність розчинника. Запропоновані в роботі умови дозволяють здійснити селективне окиснення спиртів до відповідних кетонів.

Ключові слова: озон, спирт, кетон, оцтова кислота, дихлорета.

Galstyan T. M., Galstyan G. A., Marshalova V. V. Influence of nature of solvent and catalytic additions on selectivity of oxidization of fatty aromatic alcohols ozone in the synthesis of biologically active matters

Influence of the nature of solvent and catalytic additions has been studied in the process of oxidization of fatty aromatic alcohols, showing biological activity with the use of ozone as an oxidant. It is shown that each of studied connections demands a certain solvent that is connected, first of all, with the nature of the hydrocarbon, the mechanism of attack of ozone on the reactionary center of a molecule of a substratum and reactionary ability of solvent in reaction with ozone. The speed of accumulation and an exit of the corresponding ketones are influenced also by polarity of solvent. Conditions offered in work allow to carry out selective oxidation of alcohols to the corresponding ketones.

Keywords: alcohol, ceton, vinegar acid, dichloroethane.

Галстян Генрі Аршавірович – д.х.н., професор, завідувач кафедри технології органічних речовин, Інститут хімічних

технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне)

Галстян Тетяна Михайлівна – к.х.н., доцент, доцент кафедри технології органічних речовин, Інституту хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне)

Маршалова Вікторія Володимирівна – асистент кафедри технології органічних речовин, Інституту хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне)

Рецензент: **Кондратов С. А.** - д.х.н., професор

Стаття подана 04.11.2013