

На правах рукописи



БАЗУРИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЖИДКОФАЗНЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ГИДРИРОВАНИЯ И ОКИСЛЕНИЯ
В СИНТЕЗЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ярославль - 2004

Работа выполнена в Ярославском государственном техническом университете на кафедре "Органическая химия".

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор ЯГТУ

Обухова
Татьяна Александровна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор ЯГТУ
доктор химических наук,
профессор ЯрГУ

Яблонский
Олег Павлович
Орлов
Владимир Юрьевич

Ведущая организация:

ОАО НИИ "Ярсинтез"

Защита состоится «23» декабря 2004 года в 10 часов
на заседании диссертационного совета Д 212.308.01
при Ярославском государственном техническом университете
по адресу: 150023, Ярославль, Московский проспект, 88,
аудитория Г-219.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ярославского государственного технического университета.

Автореферат разослан «18» ноября 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



д.х.н., профессор
Подгорнова В.А.

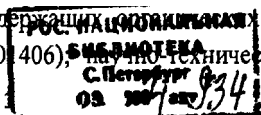
Актуальность работы

Вопросам селективности изучаемых реакций и стереохимической чистоты образующихся продуктов всегда уделялось большое внимание в органической химии. Рассмотрение этих вопросов связано либо с возможностью получения индивидуальных стереоизомеров продуктов реакции, либо с сохранением или введением желаемых функциональных групп в их структуру. В настоящее время очевидно, что химическое, в том числе и пространственное, строение большинства соединений, используемых в медицине и жидкокристаллических материалах, оказывает решающее влияние на их практически ценные свойства. К соединениям, представляющим такой интерес, можно отнести индивидуальные стереоизомеры алкилциклогексанкарбоновых кислот, пиперидинкарбоновые кислоты, ацилароматические карбоновые кислоты и их производные.

Исходя из этого, актуальной задачей органического синтеза является исследование селективных реакций и разработка методов получения соединений требуемой структуры и строения. К таким процессам можно отнести жидкофазные каталитические реакции гидрирования и окисления. Кроме того, на кафедре органической химии ЯГТУ ведутся фундаментальные работы в этой области в течение более тридцати лет, по результатам которых опубликовано свыше 100 научных работ, осуществлена опытно-промышленная апробация стадии гидрирования, создан научно-технический потенциал для расширения и развития данного направления в различных сферах науки и техники.

Все это указывает на то, что исследования в данной области являются достаточно актуальными.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с грантом Министерства образования 1997 г. по фундаментальным исследованиям в области химической технологии; ЕЗН Госкомвуза РФ 1998 - 2000 г № 2/98ЕЗН, № госрегистрации 01.9.80 004357 по направлению "Создание научных основ и разработка высокоэффективных технологий синтеза сложных функционально-замещенных органических соединений многоцелевого назначения" (тема "Кинетика, механизм и реакционная способность функциональных органических соединений в гемолитических и гетеролитических реакциях"); ЕЗН Министерства образования РФ по теме: "Исследование основных закономерностей и механизмов направленного синтеза и функционализации сложных азот, кислород и серосодержащих соединений" на 2001-2005 гг. (01.01.01 01.2.00 20.406), научно-технической программой



"Научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники", подпрограмма: Химия и химические продукты (рег. № НИР: 02.01.008); фантом Губернатора Ярославской области в сфере науки и техники (постановление № 528 от 23.07.04).

Цель работы

- изучение закономерностей жидкофазных каталитических реакций окисления ацетилметилароматических углеводородов и гидрирования алкилбензойных кислот с целью синтеза индивидуальных транс-изомеров 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот, пиперидинкарбоновых и ацетилароматических карбоновых кислот;
- синтез новых соединений: *K-транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот и их амидов, *N*-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот и их амидов, амидов и фенациловых эфиров ацетилароматических карбоновых кислот;
- изучение химических свойств и возможных путей использования синтезированных соединений.

Научная новизна и практическая ценность

Исследование реакции жидкофазного каталитического гидрирования *n*-алкилбензойных кислот водородом на рутениево-никелевом катализаторе РНУ-5 с последующей изомеризацией полученных продуктов гидрирования показало, что стадию изомеризации целесообразно вести в атмосфере инертного газа в отсутствие катализатора. Это позволило усовершенствовать процесс синтеза *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот и достичь выхода целевых продуктов 80-95%.

По данным ¹H-ЯМР-спектроскопии определены характеристические сигналы *транс*- и *цис*- конфигурационных изомеров 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот. Впервые показано, что *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновые кислоты существуют в диэкваториальной конфигурации. Полученные экспериментальные результаты подтверждены термодинамическим расчетом равновесного состава конфигурационных изомеров, осуществленного на основе модели полной аддитивности.

Показана возможность получения пиперидинкарбоновых кислот жидкофазным каталитическим гидрированием изомерных пиридинкарбоновых кислот с применением 5%-го родиевого катализатора.

Осуществлено селективного окисления метильной группы ацетилметиларенов до ацетилароматических кислот в уксусной кислоте в присутствии металлов переменной валентности. Установлено, что механизм этой реакции

идентичен изученным ранее процессам окисления алкилароматических соединений, включающий в качестве лимитирующей стадии реакцию одноэлектронного переноса между катализатором и субстратом.

Изучение реакции окисления ацетилметиларенов с использованием квантово-химического метода АМ1 позволило обосновать явление селективного окисления метальной группы в этом процессе. Показано протекание окисления по наиболее термодинамически выгодному направлению, считая, что стадия фрагментации катион-радикала определяет региоселективность реакции в целом.

На основе функционализации полученных *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот, пиперидинкарбоновых кислот и ацетилароматических карбоновых кислот синтезированы 150 новых соединений классов аминокислот, амидов, арилсульфонамидов, эфиров и фенациловых эфиров. Фармакологический скрининг N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот и N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот, проведенный на кафедре фармакологии ЯГМА, показал наличие достоверно значимой нейротропной, противовоспалительной и противогипоксической активности при очень низкой токсичности.

Апробация работы и публикации

По теме диссертации опубликовано 6 статей в научных журналах, 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: Школа молодых ученых "Органическая химия XX века" (Москва - Звенигород, 2000), VII Международная, научно-техническая конференция "Наукоемкие химические технологии -2001" (Ярославль, 2001), VIII Международная, научно-техническая конференция "Наукоемкие химические технологии -2002" (Уфа, 2002), IV Международная конференция молодых учёных и студентов "Актуальные проблемы современной науки" (Самара, 2003), Международная, научно-техническая конференция "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" (Самара, 2004).

Структура работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической части, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 114 страницах, включает 24 таблицы, 42 рисунков. Список литературы включает 146 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

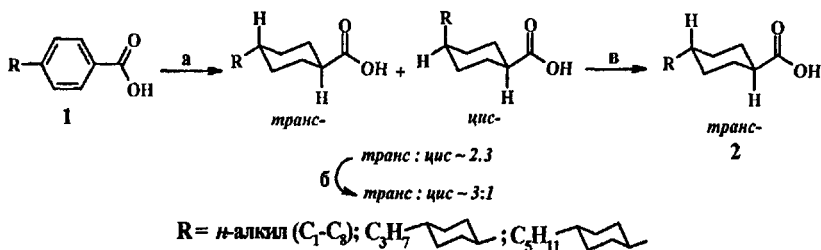
1 Жидкофазное каталитическое гидрирование алкилбензойных кислот и синтез производных на основе продуктов гидрирования

1.1 Синтез *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот

В последние годы в фармацевтической промышленности все больше внимания уделяется стереохимической чистоте препаратов. Этот факт объясняется тем, что в биологических процессах пространственное строение часто играет весьма значительную роль. Именно поэтому разработка новых препаратов должна включать в себя такие синтетические методы, с помощью которых можно обеспечить получение соединений, представляющих собой индивидуальные конформационные изомеры.

В связи с этим в настоящей работе поставлена задача - разработать эффективный метод синтеза ряда *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот.

Наиболее эффективным способом получения таких карбоновых кислот циклоалифатического ряда является селективное жидкофазное каталитическое гидрирование ароматического кольца алкилбензойных кислот (1) на рутениевом катализаторе. Ранее на кафедре органической химии ЯГТУ был разработан и внедрен в опытно-промышленное производство модифицированный рутениево-никелевый катализатор на угле РНУ-5. В настоящее время применение данного катализатора позволило не только успешно провести, но и усовершенствовать синтез ряда 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот (4-АлкилЦГКК) с длиной боковой цепи от 1 до 8 атомов углерода с последующим выделением *транс*-изомера (2) указанных кислот в чистом виде.



Синтез *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот

Реагенты и условия: (а) H_2 , 10% NaOH, H_2O , РНУ-5, 140-150 °С, 3,0-4,0 МПа; (б) 10% NaOH, H_2O , 260-280 °С, 3,0-4,0 МПа; (в) кристаллизация, гексан.

При гидрировании (стадия а) всего ряда 4-алкилбензойных кислот (1) соотношение образующихся конфигурационных изомеров {*транс*- и *цис*-} составляло приблизительно 2:3, причем такое соотношение не является равновесным. Термодинамический расчёт, проведённый по аддитивной схеме, предполагающей независимость вклада каждого заместителя циклогексанового кольца в общую энергию конформеров, показал, что равновесное соотношение составляет в выбранных условиях соответственно 3:1, а *транс*-изомер почти полностью существует в виде экваториально-экваториального конформера.

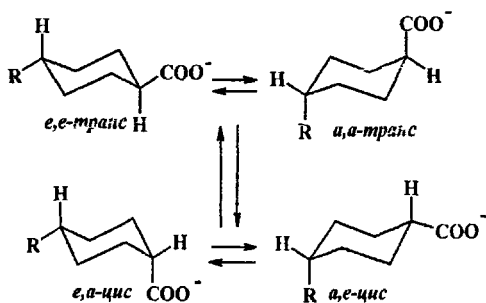


Схема термодинамического равновесия продуктов гидрирования *n*-алкилбензойной кислоты.

Основываясь на этих данных, проведено усовершенствование процесса за счет стадии изомеризации (стадия б), на которой удалось достичь указанного равновесного соотношения конфигурационных изомеров алкшиклогексанкарбоновых кислот путем выдерживания гидрогенизата в течение 2 часов при температуре 260-280 °С и, следовательно, повысить выход *транс*-изомера. Причем проведение этой стадии в атмосфере азота в отсутствие катализатора позволило исключить протекание побочных реакций.

Последующая кристаллизация гидрогенизата (стадия в) из гексана при пониженных температурах позволила выделить индивидуальные *транс*-изомеры всего ряда C₁-C₈ 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот. Пятикратное повторение цикла кристаллизация-изомеризация (стадии б, в) позволило обеспечить суммарный выход 4-АлкилЦГКК 80-95 %.

Определение конфигурации полученных кислот проводилось на основе анализа спектров ¹H-ЯМР, и представлено в работе на примере 4-метилциклогексанкарбоновой кислоты.

Следует отметить, что в настоящее время, применение спектрометров с рабочей частотой 500 Гц позволило получить спектры, в которых интере-

сующие нас протоны в α -положении к карбоксильной группе имеют четкий сигнал в диапазоне δ 2,0-2,6 м.д. относительно применяемого стандарта - тетраметилсилана.

В ходе исследований были получены несколько продуктов, которые по нашему предположению содержали смесь конфигурационных изомеров, для которых были получены ^1H -ЯМР спектры представленные ниже.

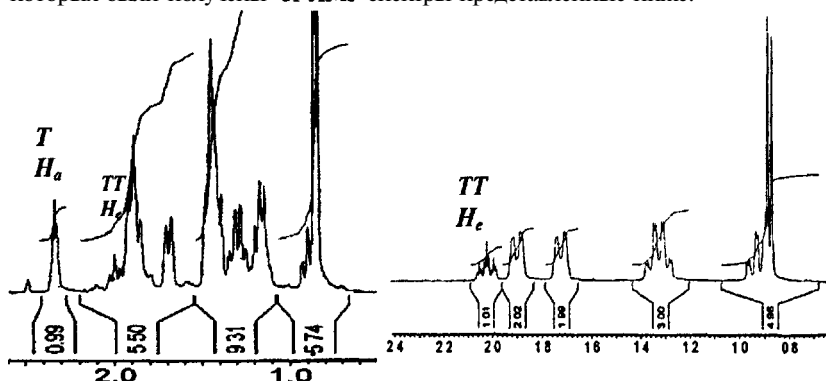


Рисунок 1 и 2 - Спектры ^1H -ЯМР 4- метилциклогексанкарбоновой кислоты
 продукт I продукт III
 смесь *транс*-/*цис*-изомеров *транс*-изомер

Продукты I и II имеют в указанном ранее диапазоне два сигнала - триплет-триплетов со сдвигом $\delta=2,00$ м.д. и триплет со сдвигом $\delta=2,35$ д., которые отличаются друг от друга своей интенсивностью. Продукт III имеет в той же области лишь сигнал типа триплет-триплетов со сдвигом $\delta=2,00$ м.д. Мультиплетность сигнала протона с химическим сдвигом $\delta=2,00$ м.д. объясняется взаимодействием с соседними экваториальными и аксиальными протонами, а нахождение в более сильном поле свидетельствует о его аксиальном положении, т.е. данный сигнал характерен для *транс*-изомера. Кроме того, данное обстоятельство свидетельствует в пользу существования *транс*-изомера в диэкваториальной конформации и подтверждает результаты термодинамического расчета. Вид и положение химического сдвига $\delta=2,35$ м.д. свидетельствует о большей вероятности нахождения данного протона в экваториальном положении, т.е. данный сигнал характерен для *цис*-изомера.

Таким образом, определены характеристические сигналы *транс*- и *цис*- изомеров, по соотношению интенсивностей которых можно определять соотношение конфигурационных изомеров, а при наличие только одного из них - утверждать о получении индивидуального изомера.

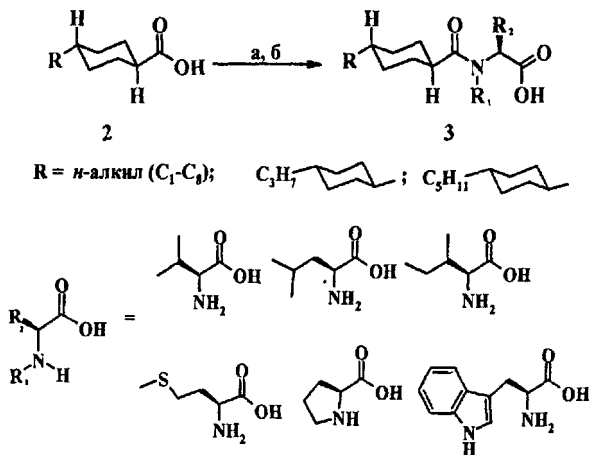
Анализ спектров остальных кислот позволяет утверждать, что они также получены в виде чистых *транс*-изомеров. Кроме того, характеристические сигналы в ¹H-ЯМР-спектрах позволили нам в дальнейшем определять конфигурацию алкилциклогексаноильного фрагмента в полученных соединениях.

В заключении следует отметить, что усовершенствованный метод гидрирования 4-алкилбензойных кислот с применением рутениево-никелевого катализатора РНУ-5 с чередованием изомеризации в отсутствие катализатора в атмосфере азота и кристаллизации обеспечивает высокие выходы (80-95 %) *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот по сравнению с другими методами.

1.2 Синтез N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот

Одним из направлений использования *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот может являться получение модифицированных биологически активных соединений. К таким соединениям могут относиться N-4-алкилциклогексаноилзамещенные аминокислоты, которые являются "биологически мягкими" веществами, легко разлагающимися в природных условиях и относящимся к препаратам нестероидного типа.

В связи с этим в работе была поставлена задача получения ряда новых N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот (3) на основе синтезированных нами *транс*-4-АлкилЦГКК (2).



Синтез N-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот
 Реагенты и условия: (а) SOCl₂, C₆H₆, ДМФА;
 (б) аминокислота, 1,4-диоксан, 2N NaOH.

Синтезированные ранее *транс*-4-АлкилЦГКК (2) на первой стадии (стадия а) переводились в соответствующие хлорангидриды, которые далее без предварительной очистки использовались для получения N-ациламино-кислот (3) (выход 60-90%) по реакции нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода хлорангидрида взаимодействием с аминокислота-ми (стадия б).

Для сравнения протекания реакции и характеристик получаемых продуктов было проведено ацилирование смеси конфигурационных изомеров 4-МетилЦГКК и *цис*-4-ОктилЦГКК с S-валином. Определенные ранее характеристические сигналы в ¹H-ЯМР-спектрах позволили утверждать, что в ходе ацилирования сохраняется *транс*-конфигурация 4-алкилциклогексаноильного фрагмента.

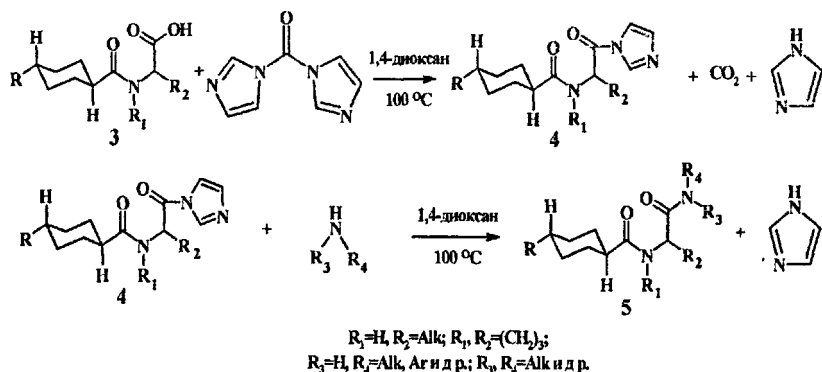
Как известно из литературных данных ацилирование аминокислот хлорангидридами кислот в водно-щелочной среде протекает с сохранением конфигурации аминокислотного фрагмента. Исходя из этого, можно считать, что N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенные аминокислоты представляют собой индивидуальные S-изомеры. Подтверждением данного предположения служат полученные величины оптического вращения для этих соединений. Сохранение конфигурации в ходе ацилирования объясняется также тем, что реакционным центром является аминогруппа и, следовательно, асимметрический атом углерода не затрагивается.

Полученные производные могут существенно расширить количество стереохимически чистых пептидомиметиков, которые представляют значительный интерес в сфере обеспечения фармацевтики потенциально физиологически активными компонентами. Для ряда полученных продуктов были проведены фармакологические исследования на кафедре фармакологии ЯГМА, показавшие их низкую токсичность и наличие достоверно значимой нейротропной, противовоспалительной и противогипоксической активности. Таким образом, дальнейшее изучение данных свойств N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот является перспективным.

1.3 Синтез амидов N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот

С целью дальнейшего расширения круга производных и модификации свойств N-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот в настоящей работе была рассмотрена возможность функционализации карбоксильной группы этих соединений.

Амиды *N*-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот (5) (выход 40-80%) получены через стадию генерирования промежуточных ацилирующих агентов - имидазолидов кислот (4), получаемых *in situ* путем взаимодействия *N*-замещенных кислот (3) с *N,N*-карбонилдиимдазолом (КДИ) в диоксане, легко реагирующих далее с первичными и вторичными аминами.

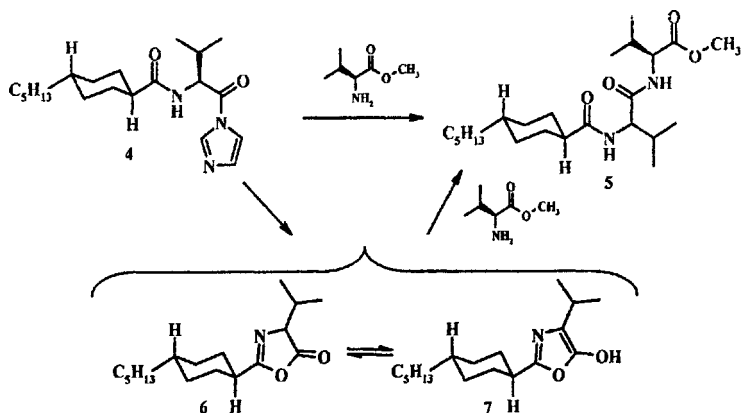


Синтез амидов *N*-ацилзамещенных аминокислот

Анализ ¹H-ЯМР-спектров ряда полученных продуктов показал, что во всех случаях 4-алкилциклогексаноильный фрагмент так же, как и при синтезе *N*-ациламино кислот, сохраняет *транс*-конфигурацию.

При анализе ¹H-ЯМР-спектров амидов, содержащих два асимметрических центра, в аминокислотном и аминном остатках, было обнаружено, что сигналы некоторых протонов имеют дополнительное расщепление, например в случае метилового эфира *N*-(*транс*-4-алкилциклогексаноил)дивалина. Это может объясняться протеканием рацемизации в ходе реакции с образованием смеси диастереомеров таких амидов.

Промежуточный имидазолид (4) имеют активированную карбоксильную группу и, следовательно, склонен к внутримолекулярной циклизации, приводящей к образованию азлактона. Данная реакция является конкурирующей по отношению к ацилированию имидазолидом метилового эфира *S*-валина. Изменение конфигурации асимметрического углерода в азлактоне (6) происходит из-за явления таутомерии, то есть возможности образования соединения (7), не обладающего хиральностью. Образовавшийся азлактон далее также участвует в реакции ацилирования, приводящей к продукту (5), поскольку является хорошим ацилирующим агентом, так же как и имидазолид.



Поскольку конфигурация используемого амина в соответствии с механизмом не может изменяться, то можно сделать вывод о существовании продукта (5) только в виде S,S- и R,S-диастереомеров.

2 Жидкофазное каталитическое гидрирование пиридинкарбоновых кислот и синтез производных продуктов гидрирования

2.1 Синтез пиперидинкарбоновых кислот

Данный раздел диссертационной работы посвящен разработке метода синтеза пиперидинкарбоновых кислот. Необходимо отметить, что ранее предлагаемые способы гидрирования недостаточно эффективны, что связано с использованием высоких температур и давления, с длительностью процесса, с наличием реакций деструкции полученных соединений и, в некоторых случаях, с трудностью выделения продукта в свободном виде. И, кроме того, для получения каждой из пиперидинкарбоновых кислот предлагается своя индивидуальная методика.

В связи с этим была поставлена задача разработки универсального метода синтеза изомерных пиперидинкарбоновых кислот.

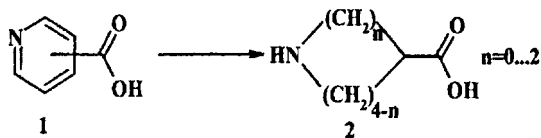


Схема синтеза изомерных пиперидинкарбоновых кислот

Реагенты и условия: H₂, NH₄OH (H₂O), 5% Rh/C, 70 °C, 3,0-4,0 МПа

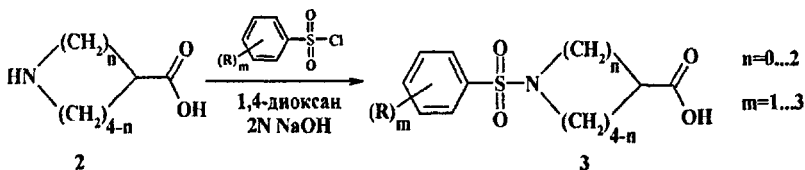
Показано, что наиболее удобным методом получения пиперидинкарбоновых кислот является жидкофазное каталитическое гидрирование с ис-

пользованием 5 %-го родиевого катализатора на носителе - активном угле, взятого в соотношении с пиридинкарбоновой кислотой (1) 1:4. Установлено, что процесс целесообразно проводить при следующих параметрах: температура 70 °С, давление 3,0 МПа в водной или водно-аммиачной среде:

При данных условиях в 15 %-ом водном растворе аммиака выход 2-пиперидинкарбоновой кислоты - 80 %, 3-пиперидинкарбоновой кислот - 70%, 4-пиперидинкарбоновой кислоты - 90 %.

2.2 Синтез N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот

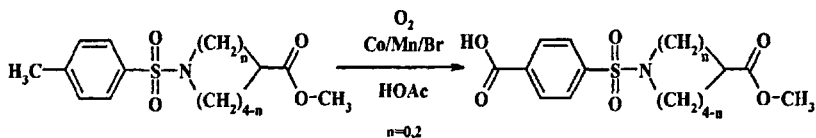
Одним из направлений использования производных пиперидинкарбоновых является их модификация для получения биологически активных соединений. N-замещенные кислоты (3) с выходом 65-90% были получены по реакции нуклеофильного замещения при сульфонильном атоме серы арилсульфохлоридов взаимодействием с пиперидинкарбоновыми кислотами (2).



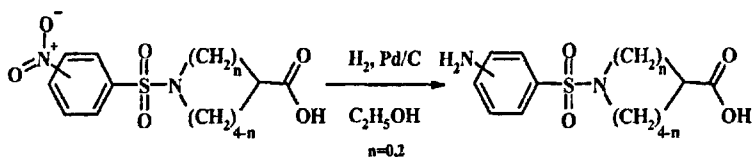
R=Me, OMe, NO₂, трет-Бу, F и др.

Синтез N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот

С целью расширения данного класса соединений представляло интерес проведение окисления метильной групп метиловых эфиров (4-толуилсульфонил)пиперидинкарбоновых кислот для получения, в конечном итоге, новой дикарбоновой кислоты:



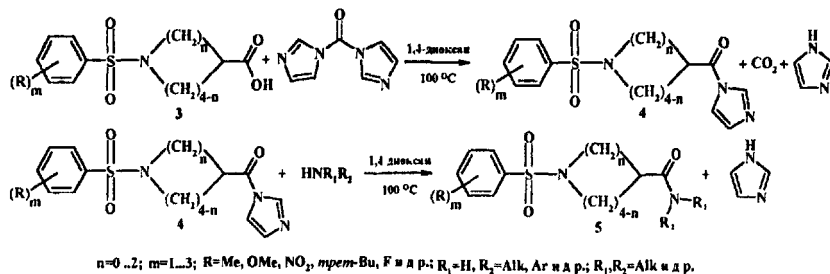
и гидрирование (4-нитробензоилсульфонил)пиперидинкарбоновых кислот с получением аминокислоты:



Для ряда полученных продуктов были проведены фармакологические исследования на кафедре фармакологии ЯГМА, показавшие их низкую токсичность и наличие достоверно значимой нейротропной, противовоспалительной и противогипоксической активности. Таким образом, дальнейшее изучение данных свойств N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот также является перспективным.

2.3 Синтез амидов N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот

С целью расширения круга производных проведена функционализация карбоксильной группы соединений (3) с помощью известного метода ацилирования *in situ* с использованием N,N-карбонилдиимдазола (КДИ) (стадия а) в качестве промежуточного реагента. Ряд амидов N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот (5) был получен с выходом 60-80% через образование имидазолидов (4) как активных ацилирующих агентов.



Синтез амидов N-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот

3 Селективное жидкофазное каталитическое окисление метильной группы ацетилметиларенов кислородом в присутствии кобальт-бромидного катализатора

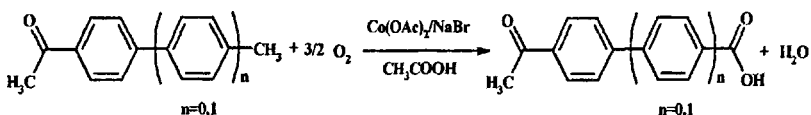
Некоторые соединения ряда ацетофенона, к которым относятся и ацетилароматические карбоновые кислоты, стали известны благодаря наличию у них определённого спектра свойств, например, биологической активности. Синтез соединений этого ряда сопряжен, как правило, с образованием целого спектра продуктов, выходы которых могут оказаться сравнимыми. Так, в реакции окисления ацетилметиларенов, как в одном из подходов к синтезу ацетилароматических кислот, в большинстве случаев образуются не только продукты окисления метильной группы, но и продукты превращений ацетильного фрагмента. Из литературных данных и работ, проводимых на кафедре органической химии ЯГТУ, известно, что жидкофазное каталитическое окисле-

ние алкилтолуолов в присутствии металлов переменной валентности преимущественно идет по металлической группе.

В связи с этим в настоящей работе была поставлена задача изучения жидкофазного каталитического окисления ацетилметиларенов с целью разработки эффективного синтеза ацетилароматических карбоновых кислот.

3.1 Кинетические закономерности реакции окисления ацетилметиларенов

Окисление ацетилметиларенов молекулярным кислородом проводилось при атмосферном давлении в присутствии ацетата двухвалентного кобальта в растворе уксусной кислоты, с добавлением бромид натрия по следующей реакции:



при температуре 95 °С, концентрациях исходного углеводорода - 0,55 моль/л, ацетата кобальта - 0,035 моль/л, бромид натрия - 0,035 моль/л. Выход я-АБК составил 85 %, а п-АФБК - 60 %.

Расход исходного метилкетона (МК), накопление продуктов реакции - кетоальдегида (КА) и кетоислоты (КК) представлены на рисунке 3 и 4.

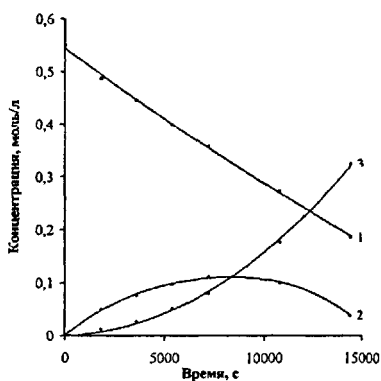


Рисунок 3 - Кинетические кривые расхода п-МАФ (1), накопления п-АБА (2) и п-АБК (3).

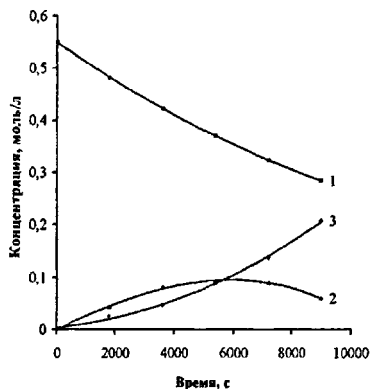


Рисунок 4 - Кинетические кривые расхода п-ТАФ (1), накопления п-АФБА (2) и п-АФБК (3).

Из рассмотрения полученных данных следует, что устойчивым начальным продуктом окисления является кетоальдегид, затем кетоислота.

Заметное накопление кислот совпадает с расходом альдегидов. Альдегиды являются легко окисляющимися продуктами, поэтому их содержание в оксидате не превышает 25 %. Соответственно лимитирующей стадией процесса является окисление исходного углеводорода до альдегида.

Данные по изменению концентраций веществ МК, КА и КК во времени были использованы для расчёта эффективных констант скоростей отдельных стадий формальной схемы процесса.

Эффективные константы окисления

Исходный ацетилметиларен	$k_{1эфф}, \text{с}^{-1} (\text{МК} \rightarrow \text{КА})$	$k_{2эфф}, \text{с}^{-1} (\text{КА} \rightarrow \text{КК})$
<i>n</i> -МАФ	$(0,65 \cdot 10^{-4} \pm 0,05 \cdot 10^{-4})$	$(2,30 \cdot 10^{-4} \pm 0,2 \cdot 10^{-4})$
<i>n</i> -ТАФ	$(0,74 \cdot 10^{-4} \pm 0,03 \cdot 10^{-4})$	$(2,91 \cdot 10^{-4} \pm 0,50 \cdot 10^{-4})$

Результаты, полученные при изучении реакции окисления ацетилметиларенов в присутствии металлбромидных катализаторов, не соответствуют классическим представлениям о закономерностях реакций свободно-радикального окисления.

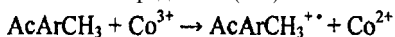
На основании проведенных кинетических исследований, установлены частные порядки реакции окисления ацетилметиларенов по углеводороду и ацетату кобальта. Порядки реакции определены по начальным скоростям, чтобы исключить влияние образующихся промежуточных продуктов.

Скорость реакции можно описать кинетическим уравнением:

$$\text{для } n\text{-МАФ } W = k[\text{МК}]^{0,90} [\text{kat}]^{2,09}$$

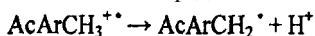
$$\text{для } n\text{-ТАФ } W = k[\text{МК}]^{0,63} [\text{kat}]^{2,06}$$

Найденные значения порядков свидетельствуют о цепном по пероксидным радикалам процессе, который включает в себя реакцию одноэлектронного переноса между катализатором и углеводородом в протонном растворителе при достаточно высокой концентрации катализатора, приводящей к образованию катион-радикала (КР):



Общая скорость реакции лимитируется скоростью взаимодействия ионов Co^{3+} с углеводородом. Эта реакция возможна благодаря относительно высокому окислительно-восстановительному потенциалу иона Co^{3+} и достаточно низкому потенциалу ионизации алкилароматических углеводородов.

Катион-радикал является сильной СН-кислотой и может терять протон даже в очень кислых средах:



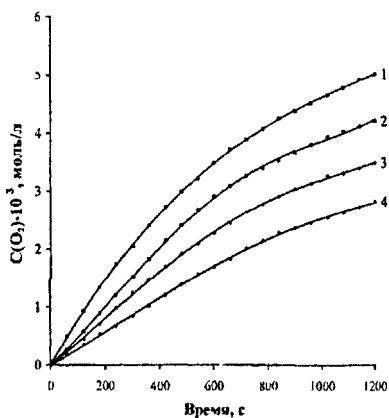


Рисунок 5 - Кривые поглощения кислорода при различных начальных концентрациях $[p\text{-MAF}]_0$, моль/л: 1 - 0,35; 2 - 0,20; 3 - 0,15 и 4 - 0,10.

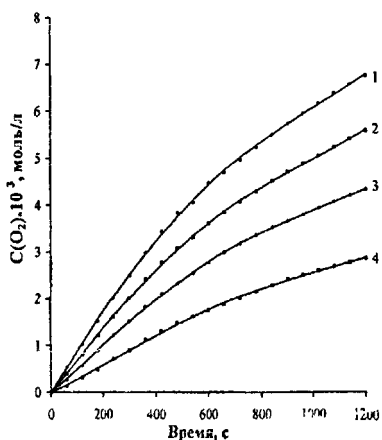


Рисунок 6 - Кривые поглощения кислорода при различных начальных концентрациях $[p\text{-TAF}]_0$, моль/л: 1 - 0,35; 2 - 0,25; 3 - 0,15 и 4 - 0,05.

Кривые поглощения кислорода при различных начальных концентрациях ацетата кобальта (II)

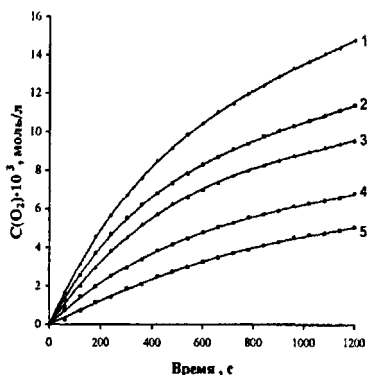


Рисунок 7 - Кривые поглощения кислорода для p-MAF при различных начальных концентрациях $[\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]_0 \cdot 10^2$, моль/л: 1 - 4,78; 2 - 4,14; 3 - 3,50; 4 - 2,90 и 5 - 2,29.

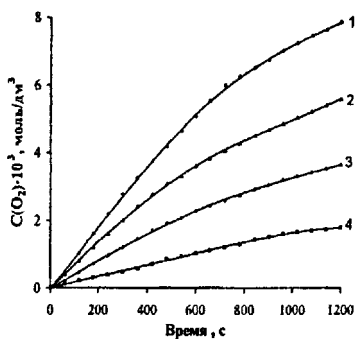


Рисунок 8 - Кривые поглощения кислорода для p-TAF при различных начальных концентрациях $[\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]_0 \cdot 10^2$, моль/л: 1 - 3,41; 2 - 2,78; 3 - 2,17 и 4 - 1,60.

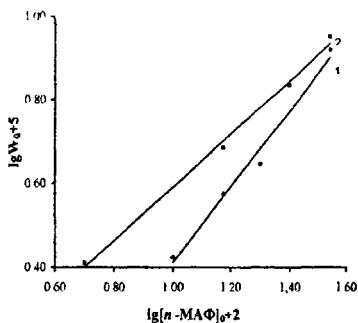


Рисунок 9 - Зависимость скорости окисления от начальной концентрации п-МАФ (1) и п-ТАФ (2) в логарифмических координатах

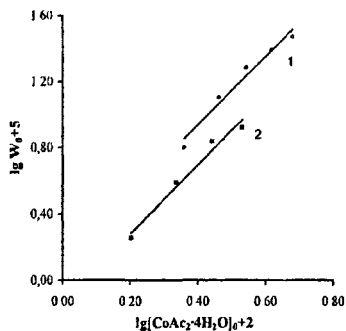
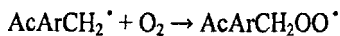
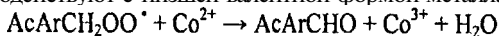


Рисунок 10 - Зависимость скорости окисления п-МАФ (1) и п-ТАФ (2) от начальной концентрации $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в логарифмических координатах

Образовавшийся ацетилбензильный радикал взаимодействует с кислородом с образованием пероксидного радикала.

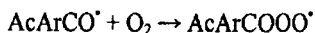
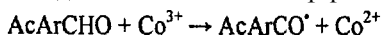


Вероятность взаимодействия такого пероксидного радикала с растворенным в уксусной кислоте углеводородом (стадия продолжения цепи в радикально-цепном окислении) достаточно низка, т.к. эти радикалы легко взаимодействуют с низшей валентной формой металла.

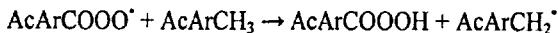
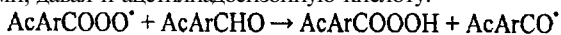


Таким образом, ионы металла в низшей степени окисления играют роль ингибиторов радикального процесса. Соответственно, реакция протекает как каталитический нецепной процесс, включающий стадию образования промежуточных радикалов, быстро превращающихся в молекулярные продукты.

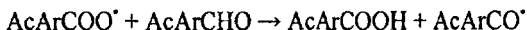
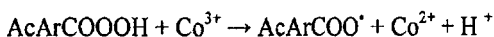
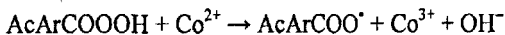
При накоплении в системе значительного количества альдегидов, последние, окисляясь по радикально-цепному механизму, приводят к накоплению в оксидате низшей валентной формы металла-катализатора:



Образовавшийся радикал способен реагировать с молекулярными продуктами, давая п-ацетилнадбензойную кислоту:



Образовавшаяся п-ацетилнаоензойная кислота может реагировать с обеими формами катализатора и впоследствии приводить к конечному продукту - п-ацетилбензойной кислоте:



Роль инициатора, бромида натрия, применяемого в данной системе, заключается в том, что бромид-ион участвует в комплексообразовании между углеводородом и ионом Co^{3+} как лиганд. При взаимодействии иона Co^{3+} и Br^- существует равновесие $\text{Co}^{3+}\text{Br}^- \rightleftharpoons \text{Co}^{2+}\text{Br}^{\cdot}$, и радикальный характер атома брома способствует переносу электрона от углеводорода к кобальту, тем самым, увеличивая скорость окисления.

В результате работы было показано, что при окислении ацетилметиларенов происходит селективное окисление металлической группы в присутствии кислородсодержащей ацетильной группы. Для обоснования этих результатов мы рассмотрели возможность протекания других направлений фрагментации катион-радикала п-метилацетофенона, предполагая, что на этой стадии окисления определяется региоселективность реакции в целом. Далее на схеме приведена реакция депротонирования катион-радикала в металлической группе с образованием п-ацетилбензильного радикала (I), отрыв метил-катиона по реакции (II) и депротонирование ацетильной группы (III) до п-метилфенацильного радикала.

Для определения возможности протекания этих направлений были оценены энергии диссоциации затрагиваемых связей с использованием квантово-химического метода AM1 (приближение полуэлектрона). С целью получения более корректных результатов в расчетах учитывался эффект растворителя (метод "COSMO") с использованием значения диэлектрической проницаемости уксусной кислоты $\epsilon = 6,19$.

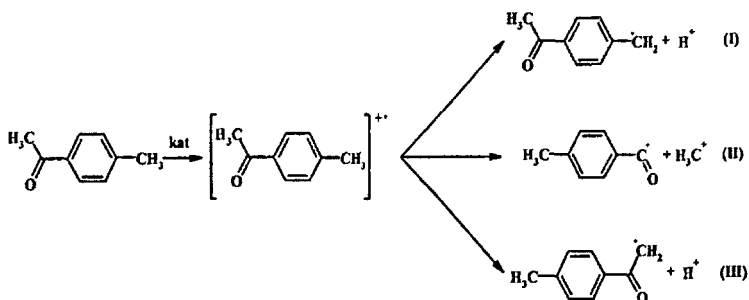


Схема направлений фрагментации катион-радикала

Полученные значения свидетельствуют о том, что связь С-Н в метильной группе является наименее, а связь СО-СН₃ - наиболее прочной, т.е. учитывая экспериментальные данные, можно сделать вывод, что окисление протекает по наиболее термодинамически выгодному направлению.

Энергия диссоциации разрываемых связей катион-радикала

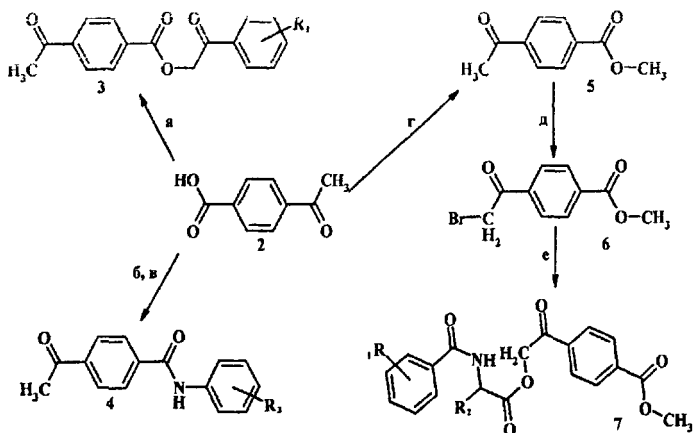
Группа	Метильная	Ацетильная	Ацетильная
Разрываемая связь	С-Н	СО-СН ₃	С-Н
Энергия диссоциации, кДж/моль	116,1	182,7	129,0

В связи с этим следует отметить два важных аспекта преобладания реакции (I): стабильность образующихся частиц в указанных реакциях фрагментации и энергию их сольватации. Так, в реакции (II) образуется метилкатион, который гораздо менее сольватирован в силу своих размеров по сравнению с протоном, образующимся в реакциях (I) и (III). Что же касается реакции (III), то в ней образуется п-метилфенацильный радикал, имеющий меньше возможности для делокализации спиновой плотности по п-системе и, следовательно, являющийся менее устойчивым по сравнению с п-ацетилбензильным радикалом из реакции (I).

Все это подтверждает, что концентрация п-ацетилбензильного радикала в реакционной массе будет наиболее высокой, а конечным продуктом реакции будет являться преимущественно п-ацетилбензойная кислота. Таким образом, с помощью квантово-химических расчетов обосновано явление селективного окисления метальной группы, наблюдающегося при окислении ацетилметиларенов. Полученные данные полностью согласуются с предполагаемым механизмом реакции окисления, протекающего через стадию одноэлектронного переноса.

3.2 Получение производных п-ацетилароматических карбоновых кислот

Известно, что производные ряда ацетофенона, к которым относятся и ацетилароматические карбоновые кислоты, потенциально являются биологически активными веществами, а разработка их синтеза перспективной областью органической химии. Поэтому в данной части работы была рассмотрена возможность получения некоторых производных ацетилароматических карбоновых кислот на примере п-АБК в соответствии с ниже приведенной схемой.



$R_1 = \text{Alk, Hal, NO}_2 \text{ и др.};$
 $R_2 = \text{Alk};$
 $R_3 = \text{Alk, Hal, NO}_2 \text{ и др.}$

Схема получения производных п-ацетилбензойной кислоты

Реагенты и условия: (а) феноцилбромид, $N(C_2H_5)_3$, ацетон;

(б) N,N -карбонилдиимидазол, 1,4-диоксан, 100 °С;

(в) амин, 1,4-диоксан, 100 °С; (г) CH_3OH, H^+ , кипячение;

(д) $Br_2, CH_3COOH, 20\text{ }^\circ\text{C}$; (е) кислота, $N(C_2H_5)_3$, ацетон.

Показана возможность функционализации по двум реакционным центрам - карбоксильной и ацетильной группам - с получением амидов (4) и феноциловых эфиров (3,7).

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствован процесс синтеза *транс*-4-алкилциклогексан-карбоновых кислот жидкофазным каталитическим гидрированием п-алкилбензойных кислот водородом на рутениево-никелевом катализаторе РНУ-5 с последующей изомеризацией полученных продуктов. Показана целесообразность проведения стадии изомеризации в атмосфере инертного газа в отсутствии катализатора, что позволило достичь выхода целевых продуктов 80-95 %.

2. По данным ¹H-ЯМР-спектроскопии определены характеристические сигналы *транс*- и *цис*- конфигурационных изомеров 4-алкилциклогексан-карбоновых кислот. Впервые показано, что *транс*-4-алкилциклогексан-карбоновые кислоты существуют в диэкваториальной конфигурации. Полученные экспериментальные результаты подтверждены термодинамическим

расчетом равновесного состава конфигурационных изомеров, осуществленного на основе модели полной аддитивности.

4. Осуществлен синтез пиперидинкарбоновых кислот жидкофазным каталитическим гидрированием изомерных пиридинкарбоновых кислот с применением 5 %-го родиевого катализатора.

5. Показана возможность селективного окисления метильной группы ацетилметиларенов до ацилароматических кислот в уксусной кислоте в присутствии металлов переменной валентности. Установлено, что механизм этой реакции идентичен изученным ранее процессам окисления алкилароматических соединений, включающий в качестве лимитирующей стадии реакцию одноэлектронного переноса между катализатором и субстратом.

6. Использование квантово-химического метода АМІ впервые позволило обосновать явление селективного окисления метильной группы в этом процессе. Показано протекание окисления по наиболее термодинамически выгодному направлению, считая, что стадия фрагментации катион-радикала определяет региоселективность реакции в целом.

7. В процессе работы получено 150 новых соединений, содержащих *транс*-4-алкилциклогексаноильные, аминокислотные, гетероциклические, арилсульфониламидные и 4-ацетилбензоильные фрагменты. Фармакологический скрининг *N-транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот и *N*-арилсульфонилпиперидинкарбоновых кислот, проведенный на кафедре фармакологии ЯГМА, показал наличие достоверно значимой нейротропной, противовоспалительной и противогипоксической активности при очень низкой токсичности.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. Реакции жидкофазного каталитического окисления и гидрирования в синтезе заместителей нафтеновых кислот / А.Ф. Бетнев, Т.А. Обухова, С.А. Бетнев, А.А. Базурин // Изв. вузов. Химия и хим. технология 2000. -Т.43, вып. 1.- С. 148-150.
2. Синтез алкилзамещенных моно- и поликарбоновых кислот циклоалифатического ряда / С.А. Бетнев, А.Ф. Бетнев, Т.А. Обухова, А.С. Данилова, А.А. Базурин // Тез. докл. Школа молодых ученых «Органическая химия XX века», Москва, Звенигород, 26-29 апреля 2000. - Москва, Звенигород, 2000.-С. 11.
3. Исследование реакции жидкофазного окисления *и*-метилацетофенона / А.А. Базурин, Т.А. Обухова, А.Ф. Бетнев, С.В. Красников, И.С. Колпашникова, Г.Г. Красовская // Тез. докл. седьмой Междунар. научно-техн.

- конф. "Научное химические технологии -2001" Ярославле 19-20 ноября 2001. - Ярославль, 2001. - С.128-129.
4. Каталитические системы для синтеза ароматических и циклокарбоновых кислот / А.А. Базурин, Т.А. Обухова, А.Ф. Бетнев, С.В. Красников, Г.Г. Красовская // Тез. докл. восьмой Междунар. научно-техн. конф. "Научное химические технологии - 2002" Уфа 19-20 ноября 2002. - Уфа, 2002.-С.61-62.
 5. Жидкофазное каталитическое окисление и-метилацетофенона. Кинетика и механизм / Т.А. Обухова, О.А. Ясинский, А.А. Базурин, С.В. Красников, А.Ф. Бетнев // Изв. вузов. Химия и хим. технология 2002.- Т.45, вып. 7. - С. 22-24.
 6. Конформационное равновесие изомеров 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот / А.Ф. Бетнев, Т.А. Обухова, М.М. Кузнецов, А.А. Базурин, О.А. Ясинский // Изв. вузов. Химия и хим. технология 2002. - Т.45, вып. 7. - С. 47-49.
 7. Синтез *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот и их производных / А.А. Базурин, С.В. Красников, Т.А. Обухова, А.Ф. Бетнев, А.С. Данилова // Изв. вузов. Химия и хим. технология 2003. - Т.46, вып. 9. - С. 13-17.
 8. Синтез *транс*-4-метилциклогексанкарбоновой кислоты и ее производных / А.А. Базурин, С.В. Красников, М.М. Кузнецов, А.С. Данилова, А.Ф. Бетнев // " Актуальные проблемы современной науки " Труды 4-й Международной конференции молодых учёных и студентов. - Самара: Изд-во СамГТУ, 2003. - С. 56-58.
 9. Синтез *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых кислот и их производных / А.А. Базурин, С.В. Красников, Т.А. Обухова, А.Ф. Бетнев // Тез. докл. Междунар. научно-техн. конф. "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" Самара 14 июня 2004. - Самара, 2004. - С64-65.
 10. Синтез 2-пиперидинкарбоновой кислоты и ее производных / А.А. Базурин, Т.А. Обухова, С.В. Красников, А.Ф. Бетнев, О.Н. Овсяников // Изв. вузов. Химия и хим. технология 2004. - Т. 47, вып. 6. - С. 113-115.
 11. Improved synthesis of *trans*-4-alkylcyclohexane carboxylic acids / А.А. Bazurin, S.V. Krasnikov, T.A. Obuchova, A.S. Danilova, K.V. Balakin // Tetrahedron Letters, 2004. - Vol.45 (35). - P. 6669-6672.

Автор выражает благодарность за поддержку и помощь, оказанную при выполнении работы, сотрудникам Исследовательского института химического разнообразия (г. Москва)

Лицензия ПД 00661 от 30.06.2002 г.

Печ.л. 1. Заказ 1830. Тираж 100.

Отпечатано в типографии Ярославского государственного
технического университета

г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.

#23328