На правах рукописи

ЧЕРНОБРОВЫЙ Александр Николаевич

РАЗРАБОТКА НАУЧНЫХ ОСНОВ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ 1-АМИНО-4-МЕТИЛПИПЕРАЗИНА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ N-ДИ(2-ХЛОРЭТИЛ)МЕТИЛАМИНА С ВОДНЫМ ГИДРАЗИНОМ

05.17.04 Технология органических веществ

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург

2005

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете) и Институте органического синтеза, Рига Латвия

Научный руководитель:

Доктор химических наук, профессор — Гарабаджиу Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор — Масленников Игорь Георгиевич

Доктор химических наук, профессор — Астратьев Александр Александрович

Ведущая организация: ФГУП РНЦ «Прикладная химия»

Защита диссертации состоится «21» июня 2005 г в_____часов на заседании Диссертационного Совета Д 212.230.01 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете)

Отзывы на автореферат в одном экземпляре, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского Государственного Технологического института (технического университета).

Автореферат диссертации разослан «20» мая 2005 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета В. В. Громова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Производные пиперазина, а именно, 1-амино-4-метилпиперазин находят широкое применение в синтезе различных лекарственных препаратов, в том числе в составе антибиотиков последнего поколения, высоко селективных ингибиторов транскрипции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), антагонистов V_2 рецептора физиологически активного пептида вазопрессина и ингибиторов фосфодиестеразы для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и церебрально-васкулярных систем, а также может быть использован в молекулярной биологии как структурная единица для синтеза химических зондов, В промышленности производные пиперазина нашли свое применение в качестве консервирующего средства для эпокси- и фенолрезольных смол, поглотителя растворенного в воде кислорода при консервации металлических предметов используемых в системах с кипящей водой.

Существующие в настоящее время технологии производства 1-амино-4-метилпиперазина, основанные на нитрозировании пиперазина или 1-метилпиперазина устарели технологически и имеют ряд существенных недостатков: низкий выход целевого продукта, многостадийность и образование большого количества токсичных отходов.

Существующее в настоящее время на АО «Олайнфарм» производство 1-амино-4-метилпиперазина из 1-метилпиперазина устарело. Используемый способ производства и реализованная на его основе технология приводит к высокой себестоимости продукции. В то же время данные, позволяющие оптимизировать этот процесс, увеличить выпуск товарной продукции и снизить затраты на ее производство, отсутствуют.

Таким образом, разработка принципиально нового метода и технологии получения 1-амино-4-метилпиперазина является актуальной задачей. Наличие этих сведений позволит научно обосновать практическую возможность выхода за рамки уже известных методов синтеза 1-амино-4-метилпиперазина, оптимизировать технологический процесс его получения и, что является немаловажным фактором, возможность утилизации в смежных производственных отраслях отходов производства.

Цели и задачи исследования. В настоящей работе была поставлена цель исследовать альтернативные пути получения 1-амино-4-метилпиперазина, а именно, изучить возможность синтеза этого продукта взаимодействием N-ди(2-хлорэтил)метиламина с водным гидразином.

Ввиду того, что стадия синтеза является определяющей для всего технологического процесса, в настоящем исследовании ей уделено наибольшее внимание. При этом были поставлены следующие задачи:

- разработать оптимальные условия хлорирования метилдиэтаноламина и аминирования N-ди(2-хлорэтил)метиламина
- изучить механизм реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина с гидразином
- разработать кинетические модели процесса, адекватно описывающие экспериментальные данные.

Научная новизна. Разработан простой и эффективный метод синтеза 1-амино-4-метилпилеразина взаимодействием N-ди(2-хлорэтил)метиламина с 50% водным гидразином, неописанный в литературе. С помощью комплекса современных физико-химических методов анализа впервые подробно изучен механизм хлорирования метилдиэтаноламина и последующей обработки полученного М-ди(2-хлорэтил)метиламина 50% водным гидразином. Выделены и идентифицированы как индивидуальные вещества все побочные продукты реакций. Показано, что синтез 1-амино-4-метилпиперазина протекает через промежуточное образование N-аминоэтилхлорэтилметиламина. На основании экспериментальных кинетических и термодинамических данных установлена взаимосвязь между различными параметрами реакционных систем. Экспериментально определены тепловые эффекты реакций хлорирования метилдиэтаноламина и взаимодействия N-;ra(2-хлорэтил)метиламина с гидразином, что дает возможность осуществить расчет тепловой устойчивости реактора.

Практическая значимость работы. На основе проведенных исследований на АО «Олайнфарм» создана пилотная установка по производству 1-амино-4-метилпиперазина, которая позволяет организовать технологический процесс с низким сырьевым индексом и низкой энергоемкостью. Отходы производства в этом случае найдут широкое применение в нефтедобывающей промышленности.

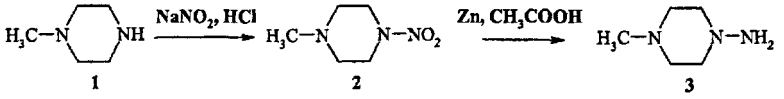
Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 1 статья, 1 письмо в редакцию и тезисы 2-х докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 81 странице машинописного текста; состоит из введения, 7 глав, выводов и списка использованной литературы; включает 14 таблиц, 30 рисунков и 104 наименования литературных ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы получения 1-амино-4-метилпиперазина и кинетические закономерности взаимодействия 1Ч-ди(2-хлорэтил)метиламина с азотсодержащими нуклеофилами

1-Амино-4-метилпиперазин (3) был впервые получен в 1951 г. путем нитрозирования N-метилпиперазина (1) и последующего восстановления нитропроизводного (2) цинком в уксусной кислоте:

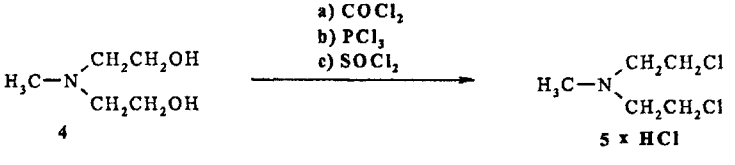


В дальнейшем этот метод стал классическим и другие методы получения 1-амино-4-метилпиперазина (3) фактически являются его усовершенствованиями, направленными на увеличение выхода целевого продукта.

Таким образом, во всех предлагаемых в литературе методах получения 1-амино-4-метюшиперазина (3) исходным сырьем является пиперазин (1-метилпиперазин также получают метилированием пиперазина). В этих методах выход 1-амино-4-метилпиперазина (3) в пересчете на пиперазин не превышает 30%. Все они многостадийные, сложные в аппаратурном оформлении и связаны с получением большого количества токсичных органических отходов, содержащих помимо органики неорганические соли натрия и цинка (хлориды, карбонаты), а также сточных вод, загрязненных этими компонентами.

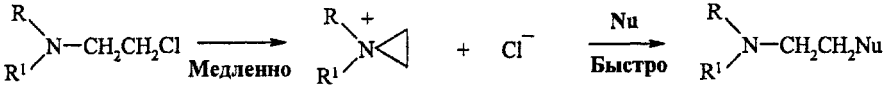
Следует отметить, что известен ряд методов получения шестичленных азотсодержащих гетероциклов основанных на реакции N-дихлорэтиламинов с аминами. Взаимодействие дихлораминов с аминами происходит легко и сопровождается высокими выходами. Таким образом, были получены разнообразные N-замещенные шшеразины. Однако реакция Н-ди(хлорэтил)метиламина с гидразином, приводящая к образованию 1-амино-4-метилпиперачина (3) в литературе не описана.

Реакция хлорирования метилдиэтаноламина (4) достаточно подробно описана в литературе. Показано, что при взаимодействии (4) с газообразным хлороводородом при 120°С и с хлорокисью фосфора образуются лишь следы целевого продукта (5). При хлорировании фосгеном выход гидрохлорида метилдихлорэтиламина достигается лишь 20-25%:



Что касается хлорирования метилдиэтаноламина (4) хлористым тионилом, то следует отметить, что литературные данные о зависимости выхода хлорпроизводного (5) от используемых условий противоречивы. И все же большинство авторов указывают на высокие (свыше 60%) выходы.

Исследования превращений галогеналкиламинов общей формулы $RR^1N(CH_2)_2Cl$ в водно-щелочной среде или в присутствии нуклеофилов показали, что они протекали через промежуточное образование четвертичного азиридиниевого иона согласно следующей схеме:



Азиридиниевый ион

При этом первая стадия обратима и лимитирует процесс. При введении в систему нуклеофила с большой скоростью происходит раскрытие азиридиниевого иона с образованием продуктов реакции. Следует отметить, что реакция N-ди(2-хлорэтил)метиламина с нуклеофилами в водной среде исследовалась методами ЯМР ^{13}C и ^{1}H. В данном случае образование промежуточного азиридиниевого иона подтверждено экспериментально.

Однако не смотря на значительное количество экспериментального материала в литературе отсутствуют данные о механизме реакции и систематических исследованиях влияния различных факторов на выход целевого продукта (5), эти обстоятельства не позволяют сделать вывод об оптимальных условиях проведения синтеза. Поэтому при получении интересующего нас соединения (5), было предпринято систематическое и всестороннее исследование влияния различных факторов на выход целевого продукта.

Исследование реакции хлорирования N-метилдиэтаноламина

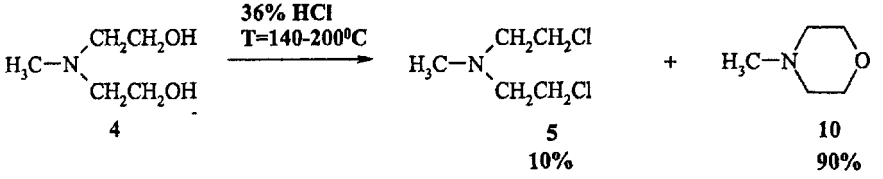
С целью поиска оптимальных условий проведения хлорирования N-метилдиэтаноламина (4) были предприняты попытки использования не описанных в литературе хлорирующих агентов.

Известно, что монохлорпроизводные ряда этиленовых аминов могут быть получены с хорошими выходами при хлорировании концентрированной соляной кислоты.

Основной причиной определяющей интерес к концентрированной соляной кислоте, как к хлорирующему агенту явился невысокий уровень ее стоимости, по сравнению с

хлористым тионилом, что является большим преимуществом в условиях производства. Исследование взаимодействия (4) с 36-% соляной кислотой проводили в запаянных стеклянных ампулах при T=140-200°C. Спектр ЯМР ^{13}C основного продукта реакции (90%) совпал со спектром реактивного N-метилморфолина (10).

Количество №ди(2-хлорэтил)метиламина (5) в этом случае не превышает 10%:



Следует отметить, что использование в качестве галогенирующего агента бромоводородной кислоты привело к аналогичным результатам.

При исследовании хлорирования N-метилдиэтаноламина (4) хлористым тионилом во всех случаях были получены хорошие (свыше 60%) выходы хлорпроизводного.

Для определения оптимальных условий проведения синтеза при хлорировании (4) хлористым тионилом нами было исследовано влияние растворителя, а также методом математического планирования эксперимента была изучена зависимость выхода М-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) от температуры (Т), концентрации N-метилдиэтаноламина (4) в растворе (С) и мольного отношения хлористый тионил: N-метилдиэтаноламин (М).

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что наилучшим растворителем среди хлороформа, хлорбензола, трихлорэтилена, бензола и толуола для реакции хлорирования N-метилдиэтаноламина (4) хлористым тионилом является хлороформ. В связи с этим исследование влияния остальных факторов на выход хлорпроизводного осуществлялось только для этого растворителя. На основании результатов экспериментов проведен расчет по матрице планирования с использованием программ BASIS STATISTICS.

Таблица 1.

Матрица планирования эксперимента

№ опыта	Матрица			Фактор			Выход
	X	Y	Z	T, °C	C, %	M	(5•HCl), %
1	+	+	+	60	50	3,0	95,2
2	+	-	-	60	25	2,1	93,3
3	+	-	+	60	25	3,0	95,1
4	-	+	+	60	50	2,1	94,6
5	-	-	-	40	25	3,0	95,6
6	-	-	+	40	25	2,1	92,1
7	+	+	-	40	50	3,0	90,8
8	-	+	-	40	50	2,1	91,5

Таблица 2.

Результаты математической обработки экспериментальных данных для селективности образования N-ди(2-хлорэтил)метиламина(5).

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА

	Т	С	М
Т	0,00	0,00	0,14
С		0,00	0,93
М			0,24

КОЭФФИЦИЕНТЫ РЕГРЕССИИ

Переменная	Стандартный формат	Стандартная ошибка	Е-формат	Т-величина
Const.	63,57	3,84	6.36E+001	16,54
Т	0,18	0,17	1,81E-001	1,05
С	0,11	0,02	1.10E-001	7,13
М	0,29	0,16	2,85E-001	1,83

90% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ

Переменная	Нижний предел	Верхний предел ,	Переменная	Нижний предел	Верхний предел
Const.	55,38	71,76	С	-0,19	0,05
Т	0,08	0,14	М	-0,05	0,62

АНАЛИЗ ОСТАТКОВ

Номер опыта	Наблюдаемый Y	Прогнозируемый Y	Остаток
1	95,2	96,2	1,0
2	93,3	92,1	-1,2
3	95,1	95,6	0,5
4	94,6	94,2	-0,4
5	95,6	96,8	1,2
6	92,1	91,1	-0,1
7	90,8	88,1	-2,7
8	91,5	94,1	2,6

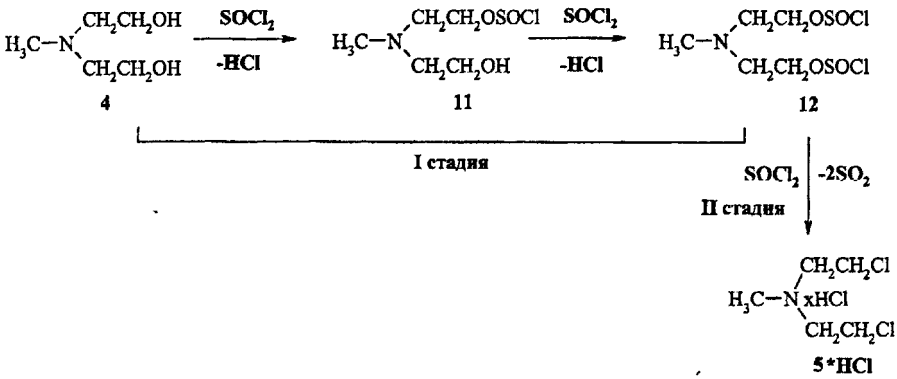
Из анализа корреляционных матриц видно, что коэффициенты в уравнении регрессии слабо зависят друг от друга, то есть по ним можно непосредственно судить о влиянии фактора на выход К-ди(2-хлорэтил)метиламина (5). Анализ остатков выполнен для всех значений зависимых переменных. Показано, что остатки имеют небольшие по абсолютной величине значения, разные знаки и равномерно распределены. Поскольку расхождение между экспериментальными и расчетными значениями не превышает погрешности анализа,

это однозначно характеризует адекватность модели. При анализе результатов математической обработки эксперимента обращает на себя внимание тот факт, что выход (5) существенным образом зависит только от мольного соотношения. Максимальный выход N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) в исследуемом диапазоне условий составил 95,6%.

Исследование кинетики хлорирования метилдиэтаноламина (4) хлористым тионилом проводили методом калориметрии в интервале температур 40-80°С при линейном подъем температуры со скоростью 0.3 град/мин. При смешении реагентов наблюдался тепловой эффект равный 549 кДж/(моль (4)). Столь значительное выделение тепла при смешении объясняется быстрым образованием на первой стадии эфира (12).

Солеобразование за счет взаимодействия образующегося хлористого водорода со свободной амино группой приводит к большому тепловыделению.

На второй стадии происходит внутримолекулярная перегруппировка эфира (12) в N-ди(2-хлорэтил)метиламина гидрохлорид (5*HC1). Эта стадия лимитирует весь процесс в целом и протекает при более высокой температуре. Тепловой эффект второй стадии составляет 497 кДж/моль.



Сложность и многостадийность реакции хлорирования N-метилдиэтаноламина (4), а также трудность в количественном определении интермедиатов не позволили разработать феноменологическую кинетическую модель этой реакции и при ее описании нами была использована формальная модель n-го порядка.

Степень превращения исходного К-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) рассчитывали по формуле-

$$\alpha = C - C_0/C_\infty - C_0,$$

где: а - степень превращения;

C_0, C, C_∞ - концентрации иона Cl^- (моль/л) соответственно в начальный момент после смешения реагентов, в течение опыта, после завершения реакции.

В результате математической обработки полученных экспериментальных данных с использованием предложенной математической модели были получены следующие ее параметры:

$\ln k_o = 76{,}47$ (мин$^{-1}$)

Ea = 52,14 кДж/моль

n = 1,95

Как видно из приведенных выше данных порядок реакции близок ко второму, что подтверждает предлагаемый в литературе бимолекулярный механизм хлорирования N-метилдиэтаноламина **(4).**

Исследование кинетических закономерностей взаимодействия ^ди(2-хлорэтил)метиламина с гидразином

В литературе практически отсутствуют сведения о кинетических закономерностях реакции К-ди(хлорэтил)метиламина (5) с гидразином. В связи **с** этим для разработки кинетической модели и оптимизации процесса синтеза в заданном интервале мольных соотношений и концентраций гидразина, были экспериментально определены кинетические характеристики реакции М-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гидразином.

Исследования кинетики проводили в стеклянном реакторе по концентрации выделяющегося в процессе реакции иона хлора и по тепловыделению, на дифференциальном сканирующем калориметре. Неустойчивый в свободном виде Ы-ди(2-хлорэтил)метиламин (5) применялся для синтеза в виде его солянокислой соли. Ввиду того, что наиболее значимым фактором влияющим на выход 1-амино-4-метилпиперазина (3) является мольное отношение реагентов, кинетические исследования проводили при различных мольных отношениях N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) к гидразину - 1:50 (экспериментальная серия 1); 1:10 (экспериментальная серия 2) и 1:5 (экспериментальная серия 3).

Первоначальную обработку полученных данных осуществляли при помощи формальной модели n-го порядка. Степень превращения исходного N-ОТ(2-хлорэтил)метиламина (5) рассчитывали по формуле:

$$\alpha = C - C_o / C_\infty - C_o,$$

где: α - степень превращения;

C_o, C, C_∞ - концентрации иона СГ (моль/л) соответственно в начальный момент после смещения реагентов, в течение опыта, после завершения реакции.

Кинетические параметры, найденные при решении обратной задачи, приведены в таблице 3. Графические результаты решения представлены на Рис 1, 2. Необходимо пояснить, что точки на графиках изображенных на Рис. 1, 2 являются экспериментальными,

построение линейной зависимости осуществлялось по методу наименьших квадратов с использованием компьютерной программы "Microsoft Excel XP".

Таблица 3.

Кинетические параметры реакции К-ди(2хлорэтил)метиламина с гидразином.

Кинетические параметры	Эксп. серия 1 М/М=1:50 (Cl^- ион)	Эксп серия 2 М/М=1:50 (Q)	Эксп. серия 3 М/М=1:10	Эксп. серия 4 М/М=1:5
E, ккал/моль	14,71	14,92	22,42	20,33
ln k_0, мин	22,64	22,92	33,28	28,26
N	0,97	0,99	0,35	0,009

Рисунок 1

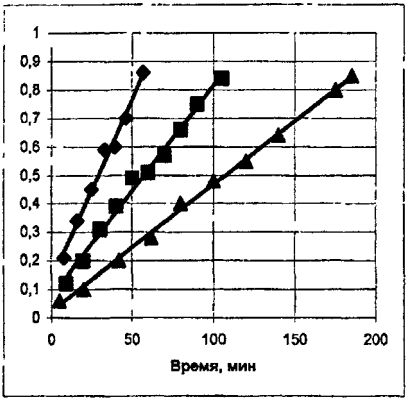


Рисунок 2

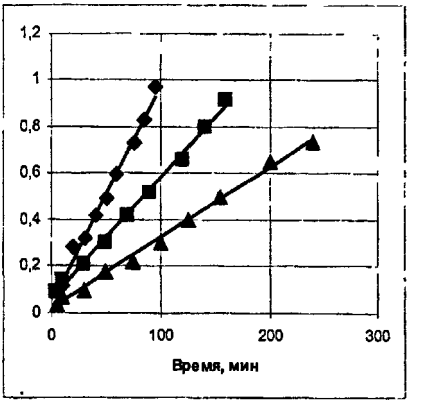


Рис. 1 Экспериментальные кинетические зависимости реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с водным гидразином. М=10; Т=20°С (График 1(◆)), 25°С (График 2 (■)), 30°С (График 3 (▲)).

Рис. 2 Экспериментальные кинетические зависимости реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с водным гидразином. М=5; Т=25°С (График 1 (◆)), 20°С (График 2 (■)), 35°С (График 3 (▲)).

При проведении реакции при мольном отношении N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) гидразин 1:50 порядок реакции близок к единице, что свидетельствует о полной гомогенизации реакционной массы и протекания реакции в кинетической области. Этот вывод подтверждается также наблюдаемым визуально полным смешением реагентов сразу

же после начала реакции. Обращает внимание близость параметров полученных при использовании различных методов исследования кинетики: с помощью калориметрии и по концентрации выделяющегося СГ иона. Литературные данные свидетельствуют о том, что первая стадия реакции - циклизация М-ди(хлорэтил)метиламина (5) - термонейтральна, а тепловыделение происходит при раскрытии азиридиниевого иона (6). В противоположность этому выделение СГ иона имеет место лишь на стадии циклизации. Незначительное отличие кинетических параметров полученных этими независимыми методами подтверждает вывод о значительно большей скорости раскрытия азиридиниевого цикла по сравнению со скоростью его образования.

Полная гомогенизация реакционной массы и, следовательно, протекание реакции в кинетической области при использовании мольного отношения 1:50 позволяет провести математическую обработку полученных кинетических данных с использованием неформальной концентрационной модели, полученной исходя из предложенного механизма взаимодействия К-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гадразином:

$$dC_1/dt = -k_1C_1;$$

$$dC_2/dt = k_1C_1 - k_2C_2C - k_4C_2;$$

$$dC_3/dt = k_2C_2C - k_3C_3;$$

$$dC_4/dt = k_3C_3;$$

$$dC_5/dt = k_4C_2C_4,$$

где Q - *С5* - концентрации соединений (5, 6, 9, 3, 13) соответственно, ki - *Уц* - константы скорости стадий 1 - 4 соответственно. Для упрощения модели под *)ц* была использована эффективная константа скорости образования четвертичных аммониевых оснований (14,15).

Определение констант скорости и активационных параметров отдельных стадий процесса осуществляли путем оптимизации предложенной кинетической модели. Критерием оптимизации поиска являлась сумма квадратов отклонений между экспериментальными и расчетными значениями. Начальные приближения искомых параметров определены на основании литературных данных для родственных реакций. Для достижения однозначности решения предлагаемой системы дифференциальных уравнений дополнительно были использованы данные по концентрациям исходных, промежуточных и конечных продуктов реакции. Полученные расчетные значения кинетических параметров представлены в таблице 4. Во всех случаях наблюдается хорошее совпадение расчетных и экспериментальных данных.

Таблица 4.

Значение $\ln k_0$ и E_a отдельных стадий реакции Ы-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гидразином (мольное отношение 50:1)

Стадии	$\ln k_0$	E_a, кДж/моль
1	18,1	100,8
2	31,3	106,0
3	16,4	70,9
4	21,9	105,3

При анализе полученных результатов экспериментальных серий 2, 3 (табл. 3) обращает на себя внимание низкая величина порядка реакции равная соответственно 0,009 и 0,35, что свидетельствует о наложении дополнительных факторов (по сравнению с экспериментальной серией 1) на кинетическое описание реакции в этих случаях.

Система К-ди(хлорэтил)метиламин (5) - гидразин - вода при использовании мольных отношениях реагентов ниже чем 1:40 - двухфазна. Визуально реакционная масса гомогенизируется только после 90% конверсии (5). В связи с этим полученные порядки реакции могут быть следствием ограниченной растворимости К-ди(хлорэтил)метиламина (5) в водном гидразине. При этом возможно протекание реакции, как в кинетической, так и в диффузионной областях.

Для определения области протекания реакции нами было исследовано влияние интенсивности перемешивания на скорость протекания процесса. Интенсивность перемешивания варьировалась путем изменения числа оборотов мешалки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при применявшейся нами скорости мешалки равной 1000 об/мин, при исследовании кинетики влияние диффузионных факторов на протекание всего процесса в целом пренебрежимо мало.

При наличии двух фаз взаимодействие 1Ч-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гидразином возможно как в водной, так и в органической фазах С целью определения возможности протекания реакции в органической фазе после смешения реагентов органический слой был отделен, и исследовалась динамика изменения концентрации Cl^- иона в нем. Определенная таким образом константа скорости при 20°С равная $4 \cdot 10^{-7}$ л/(моль • с) на три порядка ниже чем соответствующая величина полученная по данным таблицы 3 при изучении кинетического процесса в целом. Эти данные позволяют при моделировании исследуемого процесса считать, что реакция протекает лишь в водно-гидразиновой фазе. При этом значительное влияние на кинетику процесса оказывает растворимость в ней исходного N-ди(хлорэтил)метиламина (5).

Для определения коэффициента растворимости нами было проведено исследование зависимости растворимости К-ди(хлорэтил)метиламина (5) в водном растворе гидразина от температуры и мольного отношения реагентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что коэффициент растворимости практически не зависит от мольного отношения реагентов. В то же время наблюдается ярко выраженный рост растворимости при повышении температуры.

Таким образом, на основании полученных результатов для описания кинетических зависимостей реакции при мольных отношениях реагентов 1:10 и 1:5, т. е. в тех случаях когда происходит образование двух фаз, система дифференциальных уравнений {1} была дополнена уравнением, описывающим растворимость исходного BNди(хлорэтил)метиламина (5) в водном гидразине:

$$dC_0/dt = - C_0/\gamma$$

$$dC_1/dt = C_0/\gamma - k_1C_1;$$

$$dC_2/dt = k_1C_1 - k_2C_2C - k_4C_2;$$

$$dC_3/dt = k_2C_2C - k_3C_3;$$

$$dC_4/dt = k_3C_3;$$

$$dC_5/dt = k_4C_2C_4,$$

где Со - концентрация М-ди(хлорэтил)метиламина (5) в органической фазе, C_1 - C_5 - концентрации соединений (5,6,9,3,13) соответственно в водно-гидрозиновой фазе, k_1 - k_4 - константы скорости стадий 1 - 4 соответственно. Для упрощения модели под кд была использована эффективная константа скорости образования четвертичных аммониевых оснований (14,15).

Определение констант скорости и активационных параметров отдельных стадий процесса осуществляли путем оптимизации предложенной кинетической модели. Критерием оптимизации поиска являлась сумма квадратов отклонений между экспериментальными и расчетными значениями. Начальные приближения искомых параметров определены по данным таблицы 3. Полученные расчетные значения кинетических параметров представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Значение In k_0 и E_a отдельных стадий реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гидразином

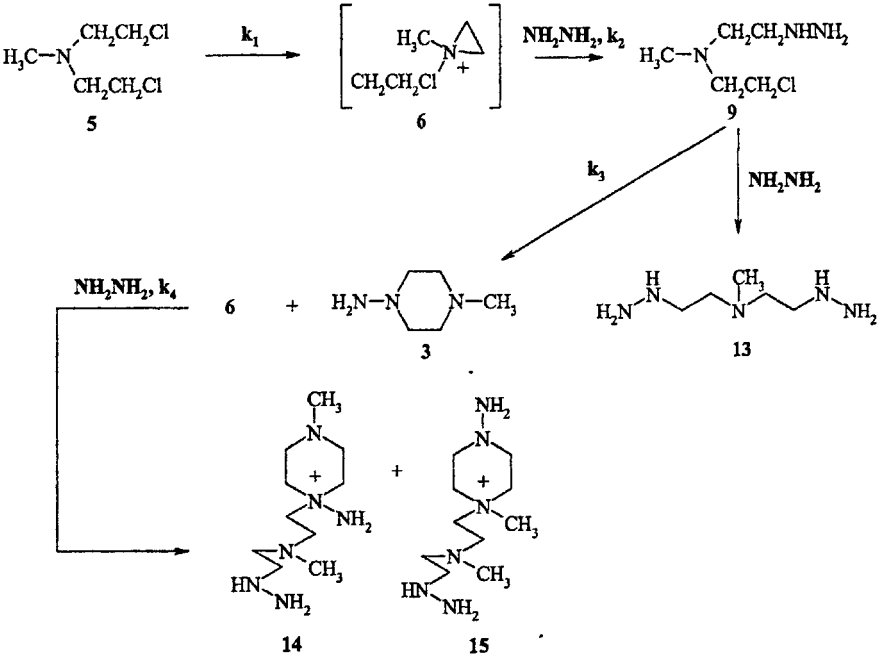
Стадии	In k_0	E_a, кДж/моль
0	-4,7*	18,8*
1	18,1	100,8
2	31,3	106,0
3	16,4	70,9
4	21,9	105,3

Примечание *) приводятся параметры для коэффициента растворимости

Изучение механизма реакции N-ди(2-хлорзтил)метилачина с гидразином

Для отработки схемы реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с-гидразином использовали данные ГЖХ, хроматомасс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^{1}H, а также литературные данные.

С целью идентификации всех компонентов реакционных смесей предварительно были получены спектральные характеристики исходных и конечных продуктов реакций.



Анализ побочных продуктов реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с водным раствором гидразина, проведенной при мольном отношении 1 :10 и концентрации гидразина 50%, показал, что наряду с (3) происходит образование (в количестве 2%) соединения, масс-

спектр которого позволяет сделать предложение, что это ди(р-гидразиноэтил)метиламин (13).

При сравнении масс-спектров примеси и 1-амино-4-метилпиперазина (3) обращает на себя внимание наличие близких по интенсивности групп пиков, а также присутствие в спектре примеси интенсивного пика, с т/е 127. Кроме того, идентификация соединений, остающихся в кубе после отгона пиперазина (3), методом ЯМР ^{13}C, а также литературные данные дают основание считать, что остальные примеси представляют собой четвертичные аммониевые основания (14,15), присутствующие в реакционных смесях за счет протекания вторичных реакций.

При степени конверсии исходного К-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) менее 80% в количестве до 5% хроматомасс-спектрометрически обнаружено соединение (9).

Таким образом, вышеизложенные данные позволили предложить следующую схему реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с гидразином. Стадия нейтрализации солянокислого (5) в данном случае не рассматривается.

На первой стадии N-ди(2-хлорэтил)метиламин (5) в щелочной среде образует соединение (6) с отщеплением иона хлора. В дальнейшем высокореакционный N-Menui-N-(Р-хлорэтил)азиридинийхлорид (6) реагирует с гидразином с раскрытием азиридинового цикла и образованием N-(Р-гидразиноэтил)-N-(Р-хлорэтил)метиламина (9), который в результате внутримолекулярной циклизации и отщепления хлористого водорода образует 1-амино-4-метилшшеразин (3). Образование четвертичных аммониевых оснований (14, 15) и N-ди(Р-гидрозиноэтил)метиламина (13) в данном случае показано схематично. В действительности аналогично основному процессу эти реакции протекают через азиридиниевый ион.

Изучение оптимальных условий проведения аминирования N-ди(2-хлорэтил)метиламина

Зависимость выхода 1-амино-4-метилпиперазина (3) от мольного отношения гидразин : К-ди(хлорэтил)метиламин (М) (5), концентрации гидразина (С) и температуры (Т) определяли методом математического планирования эксперимента. Матрица полного факторного эксперимента представлена ниже.

На основании результатов экспериментов проведен расчет по матрице планирования с использованием программ BASIS STATISTICS. Зависимость выхода 1-амино-4-метшшиперазина (3) от независимых переменных (Т), (п), (С), выраженная линейным уравнением регрессии, представлена в таблице 6.

Таблица 6

Матрица планирования эксперимента

№ опыта	Матрица			Фактор			Выход (3), %
	X	Y	Z	T, °C	C, %	M	
1	+	+	+	50	50	10	76,2
2	+	-	-	50	25	4	49,3
3	+	-	+	50	25	10	68,1
4	+	+	-	50	50	4	58,6
5	-	-	-	30	25	4	47,6
6	-	-	+	30	25	10	64,1
7	-	+	+	30	50	10	74,8
8	-	+	-	30	50	4	52,5

Таблица 7.

Результаты математической обработки экспериментальных данных для селективности образования 1-амино-4-метилпиперазина (3).

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА

	T	C	M
T	0,00	0,00	0,160
C		0,00	0,396
M			0,898

КОЭФФИЦИЕНТЫ РЕГРЕССИИ

Переменная	Стандартный формат	Стандартная ошибка	E-формат	T-величина
Const.	20,371	3,085	2,037+001	6,603
T	0,168	0,065	1,685-001	3,037
C	0,332	0,052	3,32E-001	7,536
M	3,130	0,217	3,13E+000	17,071

90% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ

Переменная	Нижний предел	Верхний предел	Переменная	Нижний предел	Верхний предел
Const.	16,30	31,85	T	-0,059	0,34
(n)	0,28	0,50	M	3,238	4,16

АНАЛИЗ ОСТАТКОВ

Номер опыта	Наблюдаемый Y	Прогнозируемый Y	Остаток
1	76,20	76,65	-0,45
2	49,30	49,54	-0,24
3	68,10	68,33	-0,23
4	58,60	57,83	0,77
5	47,60	46,20	1,40
6	64,10	64,98	-0,88
7	74,80	73,28	1,52
8	52,50	54,49	-2,01

Анализ корреляционных матриц показал, что коэффициенты в уравнении регрессии слабо зависят друг от друга, таким образом по ним можно непосредственно судить о влиянии фактора на выход (3). Анализ остатков выполнен для всех значений зависимых переменных. Поскольку расхождение между экспериментальными и расчетными значениями не превышает погрешности анализа, это однозначно характеризует адекватность модели. При анализе результатов математической обработки эксперимента обращает на себя внимание то, что выход (3) существенным образом зависит только от мольного соотношения. Максимальный выход пиперазина (3) в исследуемом диапазоне условий составил 76,2%.

Технологический процесс и основные стадии получения

1-амино-4-метилпиперазина из метилдиэтаноламина

Результаты, полученные при изучении кинетики и механизма отдельных стадий процесса получения 1-амино-4-метилпиперазина (3), разработанные кинетические модели, адекватно описывающие экспериментальные данные являлись определяющими факторами при разработке узла синтеза и соответственно последующих стадий этого процесса.

Технологическая схема производства 1-амино-4-метилпиперазина (3) состоит из следующих стадий:

1. Прием исходных компонентов.
2. Синтез гидрохлорида N-ди(2-хлорэтил)метиламина (5) с улавливанием хлористого водорода и сернистого газа.
3. Отгонка растворителя, сушка и растворение в воде гидрохлорида N-ди(хлорэтил)метиламина **(5*HC1).**
4. Приготовление раствора гидразингидрата.
5. Синтез 1-амино-4-метилпиперазина(3).
6. Добавление щелочи, разделение аминного и щелочного слоев.
7. Сушка аминного слоя.
8. Ректификация осушенного аминного слоя.
9. Упаривание раствора едкого натра с отгонкой водного гидразина.
10. Ректификация возвратного водного гидразина
11. Приготовление раствора едкого натра.
12. Очистка сдувочных газов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан простой и эффективный способ синтеза 1-амино-4-метилпиперазина взаимодействием метилдиэтаноламина с 50% водным гидразином.
2. На основании экспериментальных кинетических и термодинамических данных установлена взаимосвязь между различными параметрами реакционных систем. Определены зависимости, позволившие рассчитать оптимальные условия синтеза 1-амино-4-метилпиперазина. Установлено, что:

2.1. Взаимодействие метилдиэтаноламина с хлористым тионилом с наибольшим выходом протекает в хлороформе, при мольном соотношении реагентов 1:3.

2.2. Выход 1-амино-4-метилпиперазина существенным образом зависит только от мольного соотношения реагентов, оптимальное мольное соотношение К-ди(2-хлорэтил)метиламин : 50% водный гидразин составляет 1:10.

3. На основании идентификации продуктов реакции, изучения кинетики и математического моделирования предложен возможный механизм реакции N-ди(2-хлорэтил)метиламина с гидразином. Показано, что синтез 1-амино-4-метилпиперазина протекает через промежуточное образование N-аминоэтилхлорэтилметиламина.
4. Разработана кинетическая модель процесса взаимодействия N-ди(2-хлорэтил)метиламина с гидразином, адекватно описывающая экспериментальные данные. Показано, что лимитирующей стадией реакции является стадия циклизации исходного продукта с образованием соответствующего азиридиниевого иона.
5. Экспериментально определены тепловые эффекты реакций хлорирования метилдиэтаноламина и взаимодействия N-ди(2-хлорэтил)метиламина с гидразином, позволяющие осуществить расчет тепловой устойчивости реактора.
6. Результаты работы явились основой при проектирование пилотной (опытно-наработочной) установки на АО «Олайнфарм».

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Циклизация К-ди(2-хлорэтил)метиламина в водном гидразине/ П. М. Кушакова, А. Н. Чернобровый, В. А. Кузнецов, А. В. Гарабаджиу// ХГС.- 2004.- № 7.- С. 111.
2. Получение 1-амино-4-метилпиперазина/ П. М. Кушакова, А. Н. Чернобровый, В. А. Кузнецов, А. В. Гарабаджиу//ХГС- 2004.- № 12.- С. 1794-1797.

3. Взаимодействие N-ди(хлорэтил)метиламина с водным гидразином/ П. М. Кушакова, А. Н. Чернобровый, В. А. Кузнецов, А. В. Гарабаджиу// Тез. докл. Всероссийской конф. «Современные тенденции органической химии».- Санкт-Петербург,- 2004.- С. 107.
4. Разработка препаративного метода получения 1-амино-4-метилпиперазина/ П. М. Кушакова, А. Н. Чернобровый, В. А. Кузнецов, А. В. Гарабаджиу// Тез. докл. Международной научно-тех. конф. «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений».- Самара.- 2004.- С. 106.

13 ИЮЛ 2005

18.05.05г. Зак. 72-60 РТП ИК «Синтез» Московский пр., 26

1650