УДК 542.971.541.128

DOI: 10.21779/2542-0321- 2016-31-3-76-80

М.Г. Абдуллаев

Кинетика каталитического гидрирования 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида

Дагестанский государственный университет; Россия, 367001, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; mahram-ivgu@rambler.ru

В работе изучены кинетические характеристики каталитического гидрирования 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида в присутствии металлполимерных катализаторов. Так, следствием химического восстановления 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида является большое количество побочных и промежуточных продуктов неполного восстановления нитрогруппы. Каталитическое гидрирование 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида на гетерогенных катализаторах также сопровождается нежелательными процессами, например гидрогенолизом амидной связи с образованием продуктов её расщепления. Указанные выше недостатки являются основной причиной снижения выхода 4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида и увеличения материальных затрат, связанных с его производством. В этой связи является актуальным изучение кинетических характеристик каталитического гидрирования 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида с целью совершенствования существующих или поиска новых методов синтеза новокаинамида. Показано, что в этаноле скорость реакции значительно выше, чем в толуоле, по-видимому, это связано со значительным набуханием полимерного носителя катализатора в этаноле и, как следствие, увеличение доступности активных центров катализатора субстрату. На основании полученных экспериментальных данных предложен усовершенствованный метод получения новокаинамида в мягких условиях, который по эффективности превосходит промышленный.

Ключевые слова: *каталитический синтез, палладийсодержащие аниониты, кинетика, 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил] бензамид, новокаинамид.*

Введение

Новокаинамид (4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамид) (I) по химическому строению отличается от новокаина наличием амидной группы вместо сложноэфирной. Их фармакологические свойства также схожи, однако I предпочтительнее в качестве антиаритмика, поскольку амидная группа труднее гидролизуется эстеразами плазмы крови и, как следствие, имеет большую продолжительность действия. В синтезе I ключевой является стадия восстановления 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида (II) [1]. Суммарная эффективность процесса в большей степени зависит от природы восстановителя. Так, следствием химического восстановления II является большое количество побочных и промежуточных продуктов неполного восстановления нитрогруппы. Каталитическое гидрирование подобного рода субстратов на гетерогенных катализаторах [2, 3] также сопровождается нежелательными процессами, например гидрогенолизом амидной связи с образованием продуктов её расщепления. Указанные выше недостатки являются основной причиной снижения выхода I и увеличения материальных затрат, связанных с его производством. В этой связи является актуальным изучение кинетических характеристик каталитического гидрирования II с целью совершенствования существующих или поиска новых методов синтеза новокаинамида.

Экспериментальная часть

Получение палладийсодержащих анионитов, активация катализатора, методы исследования, методика гидрирования, выделение, очистка и идентификация продуктов реакции описаны в работах [4]. В работе использовали очищенный перекристаллизацией из спирта 4-нитро-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамид марки «хч». Степень чистоты полученного новокаида, которую определяли методами ТСХ и ГЖХ, составила не менее 98,0±2 %. Выход – 87–100±4–7 %.

Результаты и их обсуждение

С целью сокращения числа промежуточных стадий и увеличения выхода целевого продукта нами изучено гидрирование II в присутствии палладийсодержащих полимеров:

Схема. Синтез I гидрированием II на палладийсодержащих анионитах

Предыдущие исследования показали [4, 5], что количество и скорость образования продуктов неполного восстановления нитрогруппы в ароматическом кольце зависят от реакционных условий, природы восстановителя и растворителя.

В качестве катализаторов использовали аниониты АВ-17-8-Pd, АН-1-Pd и АН-108-э-Pd, содержащие активные центры палладия в виде наночастиц, прочно закрепленных в трехмерной матрице полимеров [6, 7]. Предварительные исследования показали, что в выбранных условиях гидрирование II протекает в кинетической области и имеет первый порядок по катализатору и водороду.

Вид зависимости эффективной константы скорости гидрирования II от содержания палладия в катализаторе имеет экстремальный характер. При содержании металла до 4 масс. % скорость реакции возрастает пропорционально количеству палладия (рис. 1).

Рис. 1. Зависимость скорости гидрирования II от содержания палладия в катализаторе: 1 – АН-108-э-Pd, 2 – АВ-17-8-Pd, 3 – АН-1-Pd. Доверительный интервал определения $k_{эф.}$, моль / (л·с) ± 6–10 %. Условия приведены в табл. 1

Дальнейшее увеличение содержания металла приводит к снижению скорости реакции, что, по-видимому, связано с уменьшением каталитической активности за счет образования микрокристаллов палладия. Таким образом, оптимальное содержание металла в катализаторах составило 4 масс. %.

Восстановление II на всех изученных нами катализаторах протекало без образования заметного количества продуктов неполного восстановления нитрогруппы (рис. 2).

Эффективные константы скорости реакции в расчете на 1 кг катализатора представлены в таблице 1. Из табл. 1 следует, что скорость гидрирования II уменьшается в ряду: АН-108-э-Pd > АВ-17-8-Pd > АН-1-Pd.

Для АВ-17-8-Pd температурная зависимость носит экстремальный характер. Максимальная скорость наблюдается при 45 °С. Дальнейшее увеличение температуры приводит к снижению скорости реакции (табл. 1). По-видимому, наличие максимума обусловлено, с одной стороны, возрастанием парциального давления паров растворителя, вследствие чего снижается концентрация водорода в реакционной смеси, а с другой – полимерной природой катализаторов.

Рис. 2. Зависимость концентрации I и II при гидрировании на АВ-17-8-Pd от времени. Доверительный интервал определения $k_{эф.}$, моль / (л×с) $\pm 6-10$ %. Условия приведены в табл. 1

Таблица 1. Кинетические характеристики гидрирования II на различных катализаторах в этаноле

№ п/п	t, °С	АН-108-э-Pd		АН-1-Pd		АВ-17-8-Pd	
		$k_{эф.}$	выход, %	$k_{эф.}$	выход, %	$k_{эф.}$	выход, %
1	20	0,04	88 ± 5	0,015	99 ± 4	0,020	99 ± 7
2	25	0,09	88 ± 4	0,030	99 ± 5	0,040	99 ± 5
3	30	0,15	88 ± 5	0,050	99 ± 6	0,070	99 ± 5
4	35	0,17	88 ± 4	0,070	99 ± 4	0,100	99 ± 6
5	40	0,20	88 ± 5	0,090	99 ± 5	0,120	99 ± 5
6	45	0,23	89 ± 4	0,100	99 ± 4	0,150	100 ± 4
7	50	0,27	88 ± 5	0,090	99 ± 6	0,110	99 ± 6
8	60	0,35	87 ± 4	0,080	99 ± 6	0,095	99 ± 6

Условия: растворитель – 10–50 мл, субстрат – 0,1–0,5 моль/л, давление водорода – 1 атм., катализатор – 0,2 г ($d = 0,075\text{--}0,102$ мм), время реакции – 100–300 мин. Доверительный интервал определения $k_{эф.}$, моль/(л×с) $\pm 6\text{--}10$ %.

На активность и селективность гидрирования II в присутствии всех изученных катализаторов существенное влияние оказывает растворитель.

Таблица 2. Эффективные константы скорости гидрирования II на различных палладиевых катализаторах

$k_{эф.}$, моль/(л*с*кг кат)					
АН-1-Pd		AB-17-8-Pd		АН-108-э-Pd	
этанол	толуол	этанол	толуол	этанол	толуол
0,100	0,020	0,150	0,025	0,230	0,160

Условия: растворитель – 10–50 мл, субстрат – 0,1–0,5 моль/л, давление водорода – 1 атм., температура – 45 °С, катализатор – 0,2 г ($d = 0,075\text{--}0,102$ мм), время реакции – 100–300 мин. Доверительный интервал определения $k_{эф.}$, моль/(л×с) $\pm 5\text{--}12$ %.

Так, в этаноле (табл. 2) скорость реакции значительно выше, чем в толуоле. По-видимому, это связано со значительным набуханием полимерного носителя катализатора в этаноле, вследствие чего увеличивается доступность активных центров катализатора субстрату.

Выводы. Таким образом, экспериментальные кинетические данные показывают, что каталитический синтез новокаида следует проводить в мягких условиях и органических растворителях. При этом активность и селективность процесса позволяют рассматривать его как альтернативный существующим способам получения новокаида гидрированием соединения II.

Основной экспериментальный материал получен на лабораторной основе центра коллективного пользования ДГУ «Аналитическая спектроскопия».

Литература

1. Анаников В.П. и др. Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью // Успехи химии. – 2014. – Т. 83, № 10. – С. 885–985.
2. Караханов Э.А., Максимов А.Л., Золотухина А.В., Филиппова Т.Ю., Кардашев С.В. Наночастицы палладия на дендримерсодержащих носителях как катализаторы гидрирования непредельных углеводородов // Нефтехимия. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 323–332.
3. Tew M.W. The roles of carbide and hydride in oxide-supported palladium nanoparticles for alkyne hydrogenation // Journal of Catalysis. – 2011. – Т. 283, № 1. – С. 45–54.
4. Ключев М.В., Абдуллаев М.Г., Абдуллаева З.Ш. Палладиевые катализаторы в синтезе местных анестетиков (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, № 8. – С. 31–37.
5. Ключев М.В., Абдуллаев М.Г., Абдуллаева З.Ш. Кинетика получения п-ацетинофенола и п-оксибензилсалициламида восстановительным ацилированием п-нитрофенола на палладийсодержащих анионитах // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 40–41.

6. Копылова В.Д., Погодина Т.В., Ключев М.В. Сорбция палладия (II) низкоосновными анионитами // Ж. физ. химии. – 1990. – Т. 64, № 3. – С. 724–728.

7. Ключев М.В., Насибулин А.А., Абдуллаев М.Г. Способ получения катализатора гидрирования и гидроаминирования // Патент РФ № 2039599. – 1995. – БИ № 20.

Поступила в редакцию 19 сентября 2016 г.

UDC 542.971.541.128

DOI: 10.21779/2542-0321-2016-31-3-76-80

Kinetics of catalytic hydrogenation 4-nitro-N-[2-(diethylamino) ethyl]benzamide

M.G. Abdullayev

Dagestan State University; Russia, 367001, Makhachkala, M. Gadzhiyev st., 43a; mahram-ivgu@rambler.ru

The kinetic characteristics of the catalytic hydrogenation of 4-nitro-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide in the presence of metal-catalysts were studied in the article. So, as a result of chemical recovery of 4-nitro-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide is a large number of side and intermediate products of incomplete recovery of the nitro group. The catalytic hydrogenation of 4-nitro-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide on heterogeneous catalysts is also accompanied by undesirable processes, for example hydrogenolysis in the amide bond with formation of products of its splitting. The above deficiencies are the main cause of decrease in volumes of release of 4-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide and the increase of material inputs associated with its production. In this regard, it is relevant to study the kinetic characteristics of the catalytic hydrogenation of 4-nitro-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide to improve the existing or new methods for the synthesis of procainamide. It is shown that in ethanol the reaction rate is significantly higher than in toluene. It appears to be associated with significant swelling of the polymeric carrier of the catalyst in ethanol and, as a consequence, an increase in the availability of the active centers of the catalyst substrate. On the basis of the obtained experimental data an improved method of receiving procainamide in mild conditions is proposed, it exceeds industry performance.

Keywords: *synthesis catalyst, palladium anion, kinetics, 4-nitro-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide, procainamide.*

Received 19 September, 2016