УДК 541.128.542.971

DOI: 10.21779/2542-0321-2019-34-1-77-84

М.Г. Абдуллаев

Зависимость селективности гидроацилирования ароматических нитросоединений на палладийсодержащих катализаторах от концентрации ацилирующего агента

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

В работе изучено гидрогенизационное ацилирование *p*-нитрофенола и *p*-этоксинитробензола на палладийсодержащих катализаторах в мягких условиях до парацетамола, фенаcetина и оксафенамида. В качестве катализаторов исследованы: гетерогенные Pd/C и катализатор Линдлара (Pd/CaCO₃ обработанный ацетатом свинца); металлополимерные – палладийсодержащие аниониты: АН-1, АН-108-э, АН-541, АН-511, АН-221, АРА-12П и АВ-17-8; палладийсодержащие катиониты: КФ-1, КУ-2-8 и КФ-7.

Получено, что зависимость выхода целевого продукта от ацилирующего агента не однозначна. При этом увеличение концентрации ацилирующего агента оказывает незначительное влияние на выход целевых продуктов в присутствии некоторых катализаторов, например АВ-17-8-Pd, в то время как другие катализаторы нечувствительны к изменению концентрации ацилирующего агента, например КФ-7-Pd. Полученные экспериментальные данные также наглядно демонстрируют влияние природы носителя катализатора на селективность процесса. По селективности в реакции гидрогенизационного ацилирования *p*-нитрофенола и *p*-этоксинитробензола катализаторы можно расположить в ряд: АВ-17-8-Pd > АН-1-Pd > АН-541-Pd > АН-511-Pd > АН-221-Pd > АРА-12П-Pd > КФ-7-Pd > КУ-2-8-Pd > КФ-1-Pd > Pd/C > Pd/CaCO₃, хотя по активности гетерогенные аналоги превосходят некоторые металлополимеры. Для гетерогенных катализаторов Pd/C и Pd/CaCO₃ выход *p*-ацетаминофенола и *p*-этоксияцетанилида существенно выше, чем выход *p*-оксифенилсалициламида, в то время как снижение селективности для металлополимеров не столь существенно.

Отмечено, что одностадийный синтез парацетамола (*p*-ацетаминофенол), фенаcetина (*p*-этоксияцетанилид) и оксафенамида (*p*-оксифенилсалициламид) гидрогенизационным ацилированием на палладийсодержащих полимерах позволяет получить целевые вещества с достаточно высоким выходом (40–90 %), в отличие от их гетерогенных аналогов (33,2–63,1 %).

Ключевые слова: гидрогенизационное ацилирование, *p*-нитрофенол, парацетамол, *p*-этоксинитробензол, фенаcetин, *p*-оксифенилсалициламид, оксафенамид, палладийсодержащие катализаторы.

Введение

Каталитическая гидрогенизация и реакция гидрогенизационного ацилирования относятся к важнейшим процессам органической и фармацевтической химии, поскольку позволяют получать как в лабораторных масштабах, так и в промышленных

многие органические соединения, в том числе и лекарственные вещества с высокими реакционными и экологическими характеристиками [1–5]. Однако наличие катализатора или восстановителя в реакционной среде не гарантирует эффективного протекания процесса: требуются активация молекулярного водорода подходящим катализатором и тщательный подбор условий реакции [6, 7]. Наиболее рациональными, по мнению современных исследователей [8–10], являются поиск ранее не известных и модернизация существующих катализаторов гидрогенизации, потенциал которых далеко не исчерпан.

В этой связи является актуальным исследование зависимости селективности гидроацилирования ароматических нитросоединений на палладийсодержащих катализаторах от концентрации ацилирующего агента и новых каталитических систем в мягких условиях, которые позволяют получать целевые продукты с высокими селективными и экологическими характеристиками.

Цель работы – изучение влияния концентрации ацилирующего агента на селективность гидроацилирования ароматических нитросоединений в присутствии палладийсодержащих катализаторов.

Экспериментальная часть

Методика приготовления катализатора палладий на угле

В данной работе использовали незначительно модифицированную методику получения гетерогенного Pd/C, которая описана в работе [11]. Раствор хлорида палладия 0.164 г в HCl (2 мл конц. кислоты в 5 мл воды), полученный нагреванием в течение 2 ч прибавляют при перемешивании к суспензии активированного угля (0.93 г). Затем прибавляют боргидрид натрия. Через 10 мин катализатор отфильтровывают и промывают 10 раз водой. Выход 1 % Pd/C 94–97 %. Хранят в плотно закрытой посуде. Изменяя массовое соотношение металл-носителя, можно получать катализаторы с различным массовым содержанием металла.

Методика приготовления катализатора Линдлара

Катализатор палладий на карбонате кальция или катализатор Линдлара (Pd/CaCO₃, обработанный ацетатом свинца) получали по методике, описанной в работе [11], с незначительными изменениями. К раствору хлорида палладия (0.148 г) в конц. HCl (1 мл) прибавляют дистиллированную воду (10 мл) и 3 н. гидроксида натрия до pH 4.0–4.5. Раствор доводят до 50 мл дистиллированной водой и прибавляют свежееосажденный, но неразмолотый карбонат кальция (1.8 г), после чего смесь нагревают до 70–80 °С. Через 20 мин к обесцвеченной жидкости прибавляют боргидрид натрия и выдерживают 1 час. Промывают 10 раз водой и отфильтровывают. К еще влажному катализатору добавляют воду до образования кашицы, затем прибавляют раствор ацетата свинца (0.18 г). Смесь перемешивают в течение 1 часа при 75–85 °С, фильтруют, промывают 5 раз водой и сушат при 60–70 °С. Выход 95 %. Не требует особых условий хранения.

Синтез палладийсодержащих катионитов и анионитов (металлополимерных катализаторов), гидрогенизационное ацилирование в термостатируемом реакторе периодического действия, качественный и количественный анализ исходных веществ и продуктов реакции детально описаны в работе [12]. Используемые в работе исходные вещества (реактивы марки «ч» и «хч») подвергались дополнительной очистке по стандартным методикам. Гидроацилирование проводили молекулярным водородом, который получали электролизом насыщенного водного раствора гидроксида калия в электролизере. После пропускания через промывающие растворы дополнительной очистке не подвергался.

Результаты и их обсуждение

В синтезе парацетамола (п-ацетаминофенол), фенаcetина (п-этоксиацетанилид) и оксафенамида (п-оксифенилсалициламид) ключевой является стадия восстановления п-нитрофенола. Процесс осуществляется в одну стадию путем совмещения реакции восстановления нитросоединения до соответствующего первичного амина и его одновременного ацилирования. При этом суммарная эффективность процесса в большей степени зависит от природы восстановителя, концентрации и природы ацилирующего агента. Так, следствием химического восстановления п-нитрофенола является большое количество побочных и промежуточных продуктов неполного восстановления нитрогруппы, а на гетерогенных катализаторах наблюдается также гидрогенолиз амидной связи целевого продукта, следствием чего является существенное снижение селективности процесса. С целью сокращения числа промежуточных стадий и повышения селективности, т. е. увеличения выхода целевых продуктов реакции, в работе изучена зависимость селективности гидрогенизационного ацилирования ароматических нитросоединений от концентрации ацилирующего агента на палладийсодержащих катализаторах в мягких условиях до парацетамола (схема 1), оксафенамида (схема 2) и фенаcetина (схема 3).

Схема 1. Синтез парацетамола (п-ацетаминофенола) гидрогенизационным ацилированием п-нитрофенола уксусной кислотой на палладиевых катализаторах

Схема 2. Синтез оксафенамида (п-оксифенилсалициламид) гидрогенизационным ацилированием п-нитрофенола салициловой кислотой на палладиевых катализаторах

Схема 3. Синтез фенацетина (*n*-этоксияцетанилид) гидрогенизационным ацилированием *n*-этоксинитробензола уксусной кислотой на палладиевых катализаторах

Для корректного сопоставления гетерогенных и полимерных палладийсодержащих аналогов нами исследованы: гетерогенные – Pd/C и катализатор Линдлара (Pd/CaCO₃ обработанный ацетатом свинца); металлополимерные – палладийсодержащие аниониты – АН-1, АН-108-э, АН-541, АН-511, АН-221, АРА-12П и АВ-17-8; палладийсодержащие катиониты – КФ-1, КУ-2-8 и КФ-7. Экспериментальные данные, представленные в таблицах 1–3, свидетельствуют о влиянии природы катализатора на селективность процесса при прочих равных условиях. Однако зависимость выхода целевого продукта от концентрации ацилирующего агента неоднозначна: например, в присутствии АВ-17-8-Pd увеличение концентрации ацилирующего агента оказывает незначительное влияние на выход целевых продуктов, а процесс с участием КФ-7-Pd практически не зависит от концентрации ацилирующего агента (табл. 1–3).

Таблица 1. Выход *n*-ацетаминофенола в зависимости от концентрации уксусной кислоты при восстановительном ацилировании *p*-нитрофенола на различных палладийсодержащих катализаторах в этаноле

Конц. моль/л	Выход, масс %											
	АВ-17-8-Pd	АН-1-Pd	АН-108-э-Pd	АН-541-Pd	АН-511-Pd	АН-221-Pd	АРА-12П-Pd	КФ-7-Pd	КУ-2-8-Pd	КФ-1-Pd	Pd/C	Pd/CaCO ₃
0,1	87,6	81,0	80,0	78,5	74,4	72,0	71,8	70,7	68,0	60,2	56,8	40,2
0,3	87,5	80,5	79,5	77,9	75,0	71,5	70,9	70,0	67,5	61,6	60,7	41,5
0,5	88,1	81,5	81,4	79,2	74,9	73,1	72,3	70,5	68,1	62,0	62,8	43,7
0,7	89,8	83,4	80,8	79,0	75,3	72,8	72,5	70,8	67,0	62,5	63,1	44,4
1,0	90,5	85,1	80,7	78,9	75,8	73,6	72,7	71,0	66,8	63,4	63,0	45,3

Условия: объем раств. 50 мл; давл. Н₂ 1 атм.; темп. 45 °С; кат. 0,4 г, сод. палладия 4 масс %, диаметр частиц – (*d* = 0,075 – 0,102 мм); конц. нитросоединения 0,1 моль/л. Ошибка определения выхода целевого продукта ± 3÷5 %.

Таблица 2. Выход п-этоксиацетанилида в зависимости от концентрации уксусной кислоты при восстановительном ацилировании п-этоксинитробензола на различных палладийсодержащих катализаторах в этаноле

Конц. моль/л	Выход, масс %											
	AB-17-8-Pd	АН-1-Pd	АН-108-э-Pd	АН-541-Pd	АН-511-Pd	АН-221-Pd	АРА-12П-Pd	КФ-7-Pd	КУ-2-8-Pd	КФ-1-Pd	Pd/C	Pd/CaCO ₃
0,1	78,1	70,0	70,0	68,7	64,4	62,4	61,4	60,1	58,0	50,2	41,7	40,0
0,3	78,0	71,7	69,8	67,5	65,1	61,5	60,4	60,2	57,5	51,6	45,1	40,5
0,5	79,5	73,0	71,0	69,4	64,7	63,3	62,4	60,5	58,1	52,0	47,8	41,7
0,7	80,8	74,5	70,2	69,3	65,0	62,8	62,3	60,8	57,0	52,5	49,3	42,4
1,0	82,7	73,8	70,1	68,6	65,5	63,6	62,7	61,0	57,8	53,4	51,5	43,3

Данные таблиц 1–3 показывают, что незначительное повышение селективности процесса не компенсируется большим избытком ацилирующих веществ, причем наиболее чувствительны к изменению концентрации гетерогенные аналоги при меньшей суммарной селективности процесса. В целом зависимость селективности гидрогенизационного ацилирования ароматических нитросоединений от концентрации ацилирующего агента на палладийсодержащих катализаторах в мягких условиях имеет следующую последовательность: АВ-17-8-Pd > АН-1-Pd > АН-541-Pd > АН-511-Pd > АН-221-Pd > АРА-12П-Pd > КФ-7-Pd > КУ-2-8-Pd > КФ-1-Pd > Pd/C > Pd/CaCO₃. Из табл. 1, 2 видно, что для гетерогенных аналогов селективность по п-ацетаминофенолу и п-этоксиацетанилиду выше, чем селективность по п-оксифенилсалициламиду (табл. 3).

Таблица 3. Выход п-оксифенилсалициламида в зависимости от концентрации салициловой кислоты при восстановительном ацилировании п-нитрофенола на различных палладийсодержащих катализаторах в этаноле

Конц. моль/л	Выход, масс %											
	AB-17-8-Pd	АН-1-Pd	АН-108-э-Pd	АН-541-Pd	АН-511-Pd	АН-221-Pd	АРА-12П-Pd	КФ-7-Pd	КУ-2-8-Pd	КФ-1-Pd	Pd/C	Pd/CaCO ₃
0,1	67,6	61,0	60,0	58,6	54,4	52,3	51,4	50,0	48,9	40,0	36,9	33,2
0,3	67,5	60,5	59,9	57,6	55,0	51,3	50,4	50,0	47,8	41,0	35,7	34,5
0,5	68,1	61,5	61,1	59,7	54,9	53,4	52,4	50,2	48,8	42,0	33,8	34,7
0,7	69,8	63,4	60,7	59,0	55,3	52,3	52,7	50,4	47,9	42,5	37,1	34,8
1,0	70,5	65,1	60,9	58,9	55,8	53,3	52,7	51,4	46,9	43,2	38,0	35,8

Тогда как, металлополимеры не столь чувствительны к изменениям концентрации ацилирующих агентов. По-видимому, это связано, с одной стороны, с их большей селективностью в гидрогенизации нитросоединений, с другой – с участием свободных функциональных групп анионитов и катионитов в качестве катализаторов (кисотно-основных) процесса ацилирования образующегося *in situ* п-аминофенола и п-эток시아минобензола, а также с быстрой дезактивацией (снижение стабильности) гетерогенных катализаторов, тогда как металлополимеры практически не теряют своей активности и селективности.

Выводы

Таким образом, полученные в работе данные позволяют сделать следующие выводы: селективность процесса зависит не только от природы катализатора, но и от природы и концентрации реагирующих веществ. Причем незначительная концентрационная зависимость реакции от ацилирующего агента позволяет совмещать стадии гидрирования нитрогруппы и его ацилирования и получать целевые вещества с достаточно высоким выходом, в отличие от их гетерогенных аналогов. Наряду с этим использование в качестве ацилирующих агентов кислот, а не их ангидридов или хлорангидридов, дает возможность трансформировать такого типа исследования в промышленное производство.

Литература

1. Белецкая И.П., Кустов Л.М. Катализ – важнейший инструмент «зеленой» химии // Успехи химии. – 2010. – Т. 79, № 6. – С. 493–515.
2. Белецкая И.П., Анаников В.П. Почему развитая страна не может существовать без органической химии // Ж-л орг. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 2. – С. 159–164.
3. Анаников В.П. Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью // Успехи химии. – 2014. – Т. 83, № 10. – С. 885–887.
4. Thomas E. Bioactive Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals. – Published Wiley-VCH Verlag GmbH., 2016. – P. 27–38.
5. Гусак К.Н., Игнатович Ж.В., Королева Е.В. Новые возможности реакции восстановительного алкилирования аминов // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 3. – С. 288–309.
6. Мироненко Р.М., Бельская О.Б., Солодовниченко В.С. Палладиевый катализатор гидрирования на основе пористого углеродного материала, полученного при дегидрохлорировании хлорполимера // Кинетика и катализ. – 2016. – Т. 57, № 2. – С. 223–228.
7. Магдалинова Н.А., Калмыков П.А., Ключев М.В. Наноалмазы, содержащие палладий, в гидрировании и гидроаминировании // Нефтехимия. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 333–338.

8. Альтшулер Г.Н., Шкуренко Г.Ю., Горлов А.А. Кинетика восстановления эфиров п-нитробензойной кислоты в нанореакторах на основе сульфированных сетчатых полимеров // Журнал физической химии. – 2015. – Т. 89, № 3. – С. 388–392.
9. Абдуллаев М.Г. Гидрирование ароматических нитросоединений на палладийсодержащих анионитах // Нефтехимия. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 166–170.
10. Abdullaev M.G. Kinetics of One-Step Mepivacaine Synthesis on Polymers Containing Pd-Nanoparticles // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2019. – V. 52, Issue 10. – P. 865–867.
11. Колхаун Х.М., Холтон Д., Томпсон Д., Твигг М. Новые пути органического синтеза. Практическое использование переходных металлов: пер. с англ. – М.: Химия, 1989. – С. 360.
12. Абдуллаев М.Г., Абдуллаева З.Ш., Ключев М.В., Гебекова З.Г. Кинетика и механизм синтеза новокаина в присутствии палладийсодержащих полимеров // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 5. – С. 43–46.

Поступила в редакцию 6 февраля 2019 г.

UDC 541.128.542.971

DOI: 10.21779/2542-0321-2019-34-1-77-84

The dependence of the selectivity of hydroacylation of aromatic nitro compounds on palladium-containing catalysts and the concentration of acylating agent

M.G. Abdullaev

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

The article studies the hydrogenation acylation of p-nitrophenol and p-ethoxy-nitrobenzene on palladium-containing catalysts under mild conditions to paracetamol, phenacetin and oxa-phenamide. As catalysts, the following were investigated: heterogeneous Pd/C and Lindlar catalyst (Pd/CaCO₃ treated with lead acetate); metal-polymer – palladium-containing anion exchangers: AN-1, AN-108-e, AN-541, AN-511, AN-221, ARA-12P and AB-17-8; palladium-containing cation exchangers: KF-1, KU-2-8 and KF-7.

It is obtained that the dependence of the yield of the target product on the acylating agent is not unambiguous. At the same time, an increase in the concentration of the acylating agent has an insignificant effect on the yield of the target products in the presence of some catalysts, for example, AB-17-8-Pd, while other catalysts are not sensitive to changes in the concentration of the acylating agent, for example, KF-7-Pd. The experimental data obtained also clearly demonstrate the influence of the nature of the catalyst carrier on the selectivity of the process. According to the selectivity in the reaction of hydrogenation acylation of p-nitrophenol and p-ethoxy nitrobenzene, the catalysts can be arranged in a row: AB-17-8-Pd > AN-1-Pd > AN-541-Pd > AN-511-Pd > AN-

221-Pd > ARA-12P-Pd > КФ-7-Pd > КУ-2-8-Pd > КФ-1-Pd > Pd/C > Pd/CaCO₃, although heterogeneous analogs are superior to some metal polymers in their activity. For heterogeneous Pd/C and Pd/CaCO₃ catalysts, the yield of n-acetaminophenol and p-ethoxyacetanilide is significantly higher than the yield of n-hydroxyphenylsalicylamide. While, the decrease in selectivity for metal polymers is not so significant.

It is noted that one-step synthesis of paracetamol (n-acetaminophenol), phenacetin (p-ethoxyacetanilide) and oksafenamida (n-oksifenilsalitsilamid) acylating the hydrogenation on palladium polymers allows to obtain the target substance with high yield (40–90 %) in contrast to their heterogeneous counterparts (33.2–63.1 %).

Keywords: *hydrogenation acylation, p-nitrophenol, paracetamol, p-ethoxy nitrobenzene, phenacetin, p-hydroxyphenylsalicylamide, oxaphenamide, palladium-containing catalysts.*

Received 6 February, 2019