

На правах рукописи



ШАЛМАГАМБЕТОВ КАИРЖАН МУСТАФИНОВИЧ

**Гидроалкоксихарбонилирование алкенов по Реппе и
карбоксилирование гидроксиаренов
моноалкилкарбонатами щелочных металлов:
реакционная способность, региоселективность и новые
синтетические методы**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Томск - 2015

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте новых химических технологий и материалов при Казахском национальном университете им. аль-Фараби

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор
Суербаев Хаким Абдрахимулы

Официальные оппоненты:

Клюев Михаил Васильевич
доктор химических наук, профессор,
Ивановский государственный
университет, биолого-химический
факультет, декан

Колесниченко Наталия Васильевна
доктор химических наук, профессор,
Институт нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева, лаборатория
каталитического синтеза и
нефтехимических процессов, в.н.с.

Каракотов Салис Добаевич
доктор химических наук, чл.-корр.
Российской академии сельско-
хозяйственных наук, ЗАО "Щёлково
Агрохим", генеральный директор

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО «Ивановский государ-
ственный химико-технологический
университет»

Защита состоится 27.01.2016г. в 14 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а. 2-ой корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан « » ноября 2015 г

Ученый секретарь диссертационного совета



Гиндуллина Т.М.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Синтезы органических соединений на основе оксидов углерода – обширная и перспективная область органического синтеза. Эта важная область синтетической органической химии непрерывно развивается и с каждым годом приобретает все большее практическое значение.

На основе монооксида углерода можно синтезировать практически все кислородсодержащие органические соединения, являющиеся ценным сырьем для получения пластических масс, синтетических волокон, лекарственных препаратов, смазочных масел, растворителей и высокооктановых добавок к базовым бензинам.

Реакция гидрокарбалкокислирования олефинов (нефтепродукты) монооксидом углерода (нефтепродукт, а также многотоннажный вредный выброс многих промышленных производств) и спиртами в условиях гомогенного катализа комплексами металлов позволяет легко и удобно синтезировать в одну стадию сложные эфиры карбоновых кислот. Последние находят широкое практическое применение в качестве растворителей, смазочных масел и пластификаторов. Некоторые из них обладают биологической активностью и входят в состав лекарственных средств или же являются полупродуктами для их синтеза. Многие сложные эфиры обладают характерным запахом и применяются как душистые вещества.

Органические синтезы на основе диоксида углерода не получили такое широкое развитие как синтезы на основе монооксида углерода. Тем не менее использование диоксида углерода в качестве источника углерода для органического синтеза является исключительно актуальной проблемой современной органической химии. Интерес к проблеме утилизации диоксида углерода в химическом синтезе обусловлен также с точки зрения «зеленой химии», решением глобальной экологической проблемы – необходимостью борьбы с парниковым эффектом. Среди парниковых газов на долю диоксида углерода приходится около 50%.

Одним из важных направлений развития органической химии является исследования в области синтеза биологически активных соединений с целью поиска более совершенных лекарственных средств, а также исследования по разработке новых, более эффективных способов получения известных и хорошо зарекомендовавших себя лекарственных веществ и средств.

В связи с вышеизложенным, тема настоящей работы – исследование реакции гидроалкоксихарбонилирования олефинов при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа) с целью разработки новых, эффективных способов получения практических ценных сложных эфиров карбоновых кислот (многие из которых обладают биологически активными свойствами), а также исследование реакции карбоксилирования фенолов, нафтолов и их производных щелочными солями алкилугольных кислот с целью разработки новых эффективных способов получения гидроксibenзойных и гидроксинафтойных кислот (классов соединений с широким спектром

биологически активных свойств и других полезных свойств) – является актуальной и своевременной.

Цель работы:

- Исследование реакционной способности олефинов различного строения и каталитической активности систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni в реакции гидроалкоксикарбонилирования олефинов при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа). Разработка новых, эффективных и экологически чистых методов синтеза практически ценных сложных эфиров карбоновых кислот.

- Исследование ранее малоизученной реакции карбоксилирования гидроксиаренов (фенолов, нафтолов) легкодоступными производными диоксида углерода – щелочными солями алкилугольных кислот. Разработка новых, эффективных и экологически чистых методов синтеза практически ценных гидроксиароматических кислот, обладающих широким спектром биологической активности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследования каталитической активности различных систем на основе комплексов Pd, Co и Ni в реакции гидроалкоксикарбонилирование олефинов при низких давлениях монооксида углерода

2. Результаты исследования влияния природы исходных реагентов (олефины и спирты) и условий проведения реакции гидроалкоксикарбонилирование олефинов при низких давлениях монооксида углерода, на региоселективность и выход целевых продуктов.

3. Новые методы получения биологически активных сложных эфиров карбоновых кислот (этилизовалерат, ментилизовалерат, циклогексилизовалерат и др.) реакцией гидроалкоксикарбонилирования олефинов при низких давлениях монооксида углерода.

4. Результаты исследования влияния условий проведения реакции карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом и калийэтилкарбонатом на региоселективность процесса и выход гидроксибензойных кислот.

5. Новый способ синтеза салициловой кислоты региоселективным карбоксилированием фенола натрийэтилкарбонатом

6. Новый способ синтеза п-гидроксибензойной кислоты региоселективным карбоксилированием фенола калийэтилкарбонатом

7. Результаты исследования влияния условий проведения реакции карбоксилирования α - и β -нафтолов натрийэтилкарбонатом на региоселективность процесса и выход гидроксинафтойных кислот.

8. Новый способ синтеза 1-гидрокси-2-нафтойной, 1-гидрокси-4-нафтойной и 2-гидрокси-3-нафтойной кислот региоселективным карбоксилированием α - и β -нафтолов натрийэтилкарбонатом.

Научная новизна работы:

1. Впервые определена каталитическая активность в реакции гидроэтоксикарбонилирования алкенов-1 при низких давлениях монооксида

углерода различных систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni. Найдены эффективные катализаторы.

2. Впервые установлены количественные закономерности природы реагентов (алекны, спирты) и условий проведения процесса на региоселективность реакции гидроалкооксикарбонилирования α -олефинов при низких давлениях монооксида углерода ($\geq 2,0$ МПа).

3. Впервые определено влияние условий проведения реакции карбоксилирования фенолов и нафтолов щелочными солями алкилугольных кислот на ход протекания процесса и выход продуктов.

4. Предложен вероятный механизм протекания реакции карбоксилирования фенола щелочными солями алкилугольных кислот.

5. Разработан новый эффективный метод синтеза гидроксibenзойных и гидроксинафтойных кислот региоселективным карбоксилированием фенола и нафтолов (и их производных) натрийэтилкарбонатом и калийэтилкарбонатом.

Практическая значимость:

1. Найдены оптимальные условия проведения реакции гидроалкооксикарбонилирования α -олефинов при низких давлениях монооксидом углерода ($\leq 2,0$ МПа) в присутствии каталитических систем на основе фосфиновых комплексов палладия.

2. Разработаны новые эффективные способы синтеза этилизовалерата и 1-ментилизовалерата, используемых для получения лекарственных средств «Корвалол» и «Валидол».

3. Найдено, что циклогексиловый эфир изовалериановой кислоты обладает выраженной антибактериальной активностью и умеренной противогрибковой активностью.

4. Разработан усовершенствованный, эффективный метод синтеза натрийэтилкарбоната и калийэтилкарбоната взаимодействием этанола с гидроксидом натрия и гидроксидом калия, соответственно.

5. Разработаны новые эффективные способы получения лекарственных средств «Салициловая кислота» и «п-Аминсалициловая кислота».

6. Разработаны новые способы получения практически ценных п-гидроксibenзойной, 1-гидрокси-2-нафтойной, 1-гидрокси-4-нафтойной и 2-гидрокси-3-нафтойной кислот.

7. Результаты работы внедрены в учебный процесс в виде лабораторных работ по спецпрактикумам «Гидроэтерификация олефинов монооксидом углерода и спиртами в присутствии гомогенных металлокомплексных катализаторов» (специальность «050721 – Химическая технология органических веществ») и «Карбоксилирование фенола щелочными солями этилугольной кислоты» (специальность «050721 – Химическая технология органических веществ»).

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на международных научно-практических конференциях: I International Conference «Highly-Organized Catalytic Systems» (Chernogolovka, 2002), II Международная конференция «Научные приоритеты и новые технологии в XXI веке» (Алматы, 2004), Международная научная конференция

посвященной 100-летию со дня рождения акад. АН КазССР М.И. Горяева «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений» (Алматы, 2004), X International Scientific Conference “Family Health in the XXI Century” (Bangkok, 2006), 38th Middle Atlantic Regional Meeting of the American Chemical Society “Progress in Chemistry” (Hershey, USA, 2006), Международная научно-практическая конференция «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» (Душанбе, 2006), XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Москва, 2007), International Conference “Catalysis in Organic Synthesis (Moscow, 2012), Frontiers of Organometallic Chemistry, FOC-2012 and 2nd Taiwan-Russian Symposium on Organometallic Chemistry (Saint Petersburg, 2012), IV Российская конференция «Актуальные проблемы нефтехимии», посвященная 100-летию со дня рождения проф. З.А. Дорогочинского (Звенигород, 2012), II-ая Международная Казахстанско-Российская конференция по химии и химической технологии, посвященная 40-летию КарГУ им. академика Е. Букетова (Караганда, 2012), Всероссийская конференция «Современные проблемы химической науки и образования» посвященная 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 2012), XII Международная конференция «Ресурсовоспроизводящие малоотходные и природоохранные технологии освоения недр» (Занджан, Иран, 2013), I Международная научно-практическая конференция «Роль и влияние качества нового образования на развитие науки и индустрии республики» (Актобе, 2014), International Conference on Green Chemistry and Sustainable Engineering (Barselona, Spain, 2014), Конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2014», посвященная 60-летию юбилею ИНЭОС РАН.

Публикации. По результатам исследований, включенных в диссертацию, опубликовано 54 научных публикаций, в том числе 15 из них в российских изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы представлены и обсуждены в 20 международных научных конференциях и симпозиумах, получены 11 патентов Республики Казахстан.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, основной части (состоящей из литературного обзора, обсуждения полученных результатов и экспериментальной части), заключения, списка использованных источников (включающего 337 наименований) и приложения. Работа изложена на 290 страницах, содержит 21 таблиц, 8 схем и 61 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Литературный обзор состоит из двух разделов. Первый раздел посвящен анализу литературных данных о реакции карбонилирования органических соединений монооксидом углерода в присутствии металлокомплексных катализаторов. Во втором разделе приведен анализ литературных данных об использовании диоксида углерода и его простейших производных в органическом синтезе.

2 ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтезы на основе монооксида углерода

Исследована реакция гидроалкоксихарбонилирования α -олефинов различного строения в присутствии каталитических систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni. Поставлена задача максимального упрощения проведения процесса (уменьшение расходов исходных реагентов и компонентов каталитических систем, мягкие условия проведения реакции, исключение использования растворителей и т.д.). Изучено влияние природы исходных реагентов (алкены и спирты) и условий проведения процесса на региоселективность и выходы целевых продуктов реакции гидроалкоксихарбонилирования олефинов. Проведено испытание некоторых синтезированных сложных эфиров жирных кислот на антибактериальную активность.

2.1.1 Гидроалкоксихарбонилирование нормальных алкенов-1 монооксидом углерода и спиртами в присутствии систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа)

Анализ литературных данных показывает, что наиболее перспективными катализаторами карбонилирования олефиновых (ацетиленовых) углеводородов являются каталитические системы на основе комплексов палладия. Оптимальные свойства палладия-комплексобразователя связаны с благоприятным сочетанием в его нуль- и двухвалентных формах донорных и акцепторных свойств. Благодаря этому палладиевый центр может образовывать с реагентами, включающимися в его координационную сферу (алкен, алкин, алкадиен, монооксид углерода), относительно устойчивые интермедиаты, обладающие в то же время достаточной реакционной способностью для последующих взаимодействий. Особенно эффективны как катализаторы реакции гидроалкоксихарбонилирования олефинов фосфиновые комплексы палладия (в основном трифенилфосфиновые комплексы палладия) и системы на основе последних.

2.1.1.1 Гидроэтоксихарбонилирование гексена-1

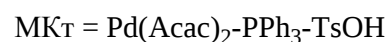
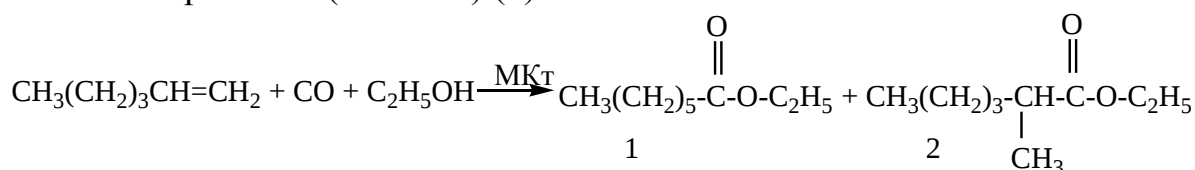
Каталитическая активность систем на основе комплекса $Pd(Asac)_2$

Установлено, что комплекс $Pd(Asac)_2$ и двухкомпонентные системы $Pd(Asac)_2-PPh_3$ и $Pd(Asac)_2-TsOH$ в реакции гидроэтоксихарбонилирования гексена-1 при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа) каталитической активностью не обладают. Каталитической активностью в данной реакции обладает лишь трехкомпонентная система $Pd(Asac)_2-PPh_3-TsOH$, содержащая кроме комплекса $Pd(Asac)_2$ свободный трифенилфосфиновый лиганд PPh_3 и *n*-толуолсульфокислоту в качестве промотора.

Добавляемые в реакционную массу трифенилфосфин и *n*-толуолсульфокислота являются сокатализаторами. Трифенилфосфин выполняет

функцию стабилизации каталитической системы. Эта функция заключается, по-видимому, в предотвращении возможной дезактивации образующихся промежуточных активных комплексов за счет реакции лигандного обмена. Основная функция *n*-толуолсульфокислоты, очевидно, заключается прежде всего в генерировании каталитически активного гидридного комплекса, играющего ключевую роль в каталитическом цикле процесса. Эффективность *n*-толуолсульфокислоты как промотора не в малой степени определяется тем, что она является сильной протонной кислотой со слабокоординирующим анионом $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$.

Найдено, что реакция протекает с образованием смеси продуктов линейного и разветвленного строения - этиловых эфиров энантовой (ЭЭЭК) (1) и 2-метилкапроновой (ЭЭМКК) (2) кислот.



Так как из-за близости температур кипения продуктов реакции (1) и (2) разделение их фракционной перегонкой не удастся, соотношение изомеров (1) и (2) в полученных продуктах определяли методом ГЖХ.

Поскольку брались почти эквимольные количества исходных реагентов (гексен-1, этанол), то можно предположить, что вначале реакция протекает в среде смеси исходных реагентов, которая по мере протекания реакции заменяется на смесь продуктов реакции – этиловых эфиров энантовой и 2-метилкапроновой кислот. Реакцию проводили при мольном соотношении исходных реагентов [гексен-1]:[этанол]:[Pd(Acac)₂]=550:435:1.

Установлено, что система Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH обладает высокой каталитической активностью в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 (суммарный выход линейного и разветвленного продуктов в зависимости от условий проведения процесса доходит до 82,9%). Реакция протекает с высокой региоселективностью по отношению к линейному продукту: соотношение линейного и разветвленного продуктов достигает до [ЭЭЭК]:[ЭЭМКК]=5,7:1.

Существенное влияние на суммарный выход продукта оказывает соотношение компонентов каталитической системы. Оптимальным соотношением компонентов каталитической системы является [Pd(Acac)₂]:[PPh₃]:[TsOH]=1:7:12. Значительное влияние на выход продукта оказывают также температура, давление монооксида углерода и продолжительность реакции. При увеличении температуры проведения реакции от 60 до 100°C выход продукта повышается с 58,2 до 82,9%. При дальнейшем повышении температуры из-за дезактивации катализатора (появление палладиевой черни) наблюдается снижение выхода. Зависимости выхода продукта от давления монооксида углерода и продолжительности реакции также имеют экстремальный характер: оптимальными являются

давление монооксида углерода 2,0 МПа и продолжительность выдержки при оптимальной температуре (100°C) 4 часа. Дальнейшее увеличение давления монооксида углерода до 2,5 МПа резко снижает выход продукта до 72,2%, что связано, по-видимому, с возможной конкуренцией олефина и монооксида углерода за место в координационной сфере палладиевого комплекса. Дальнейшее увеличение продолжительности, более 4 часов, также нецелесообразно: снижается выход продукта.

Селективность по отношению к линейному продукту является важной характеристикой гомогеннокаталитических реакций гидроалкоксикарбонилирования олефинов. Интерес к проблеме региоселективности карбонилирования олефинов обусловлен прежде всего с чисто практических потребностей, т.к., как правило, более необходим один из этих трудноразделимых изомерных продуктов, а именно продукты линейного строения. Например, в промышленности синтетических моющих средств предпочтение отдается производным жирных кислот линейного строения, которые легче подвержены биораспаду.

Найдено, что наиболее высокая региоселективность реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 достигается при использовании каталитических систем на основе комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Каталитическая активность систем на основе комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Установлено, что в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа) комплекс $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3$ каталитической активностью не обладают, а система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$ обладает умеренной каталитической активностью.

Найдено, что комплекс $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ проявляет наибольшую каталитическую активность в гидроэтоксикарбонилировании гексена-1 лишь в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и трифенилфосфина (свободный лиганд). Установлено, что система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ обладает сравнимой с системой $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ высокой каталитической активностью в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1. Реакция также протекает с образованием 2 изомерных продуктов: ЭЭЭК и ЭЭМКК, соотношение которых определяли с применением газожидкостной хроматографии.

Влияние условий проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 на выход продуктов и региоселективность процесса. Изучено влияние условий проведения процесса на суммарный выход продуктов и на селективность реакции в отношении линейного продукта (ЭЭЭК). Впервые установлено, что условия проведения реакции существенно влияют на региоселективность. Найдено, что в зависимости от условий проведения реакции соотношение [линейный продукт]:[разветвленный продукт] изменяется от 1,9:1 до 37,4:1.

На рисунке 1 приведены зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от соотношения исходных реагентов ($[\text{Pd}]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=1:6:12$; $T=100^\circ\text{C}$; $P_{\text{CO}}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч). При уменьшении соотношения $[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$ от 2,5 до 2,0 суммарный выход продуктов резко увеличивается от 50,7 до 60,6% (кривая 1). При дальнейшем уменьшении соотношения от 2,0

до 1,3 зависимость переходит в плато, а далее выход падает до 52,0% при соотношении 1,0. При этом следует отметить, что зависимости выходов линейного (кривая 2) и разветвленного продуктов (кривая 3) сильно различаются. Выход линейного продукта при уменьшении соотношения $[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]$ от 2,5 до 1,3 плавно повышается от 39,0 до 43,3%, а далее уменьшается. Иной характер имеет зависимость выхода разветвленного продукта: при уменьшении соотношения $[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]$ от 2,5 до 2,0 наблюдается резкий подъем, а далее снижение. Оптимальным соотношением исходных реагентов (как в отношении суммарного выхода, так и селективности по линейному продукту) является 1,3 (или $[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]=550:435:1$).

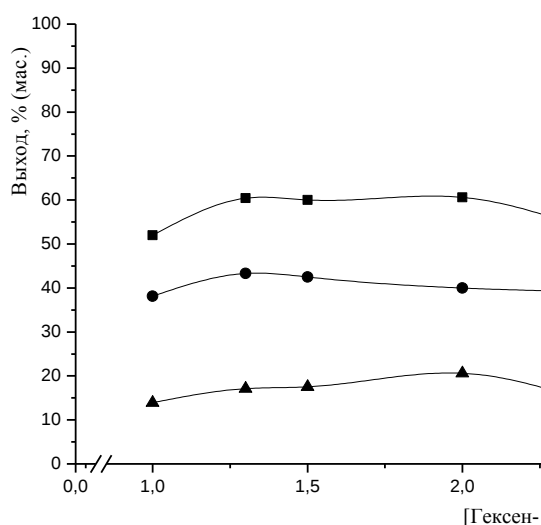


Рисунок 1 – Зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от соотношения исходных реагентов $[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]$ ($[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=1:6:12$; $T=100^0C$; $P_{co}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч)

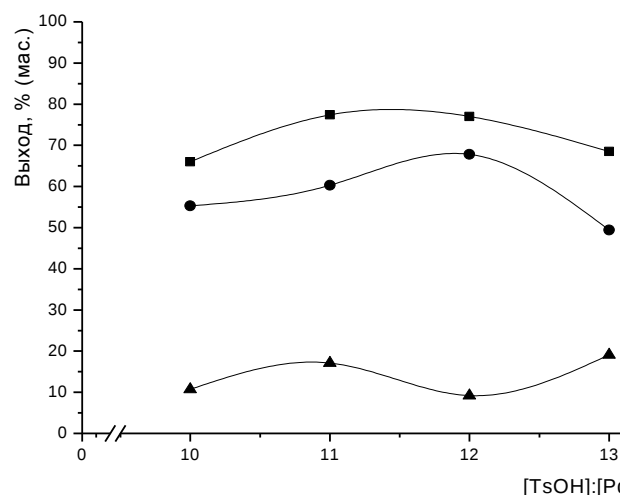


Рисунок 2 - Зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от соотношения $[TsOH]/[Pd(PPh_3)_4]$ ($[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]:[PPh_3]=550:435:1:6$; $T=100^0C$; $P_{co}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч)

На рисунках 2 и 3 приведены зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от соотношения компонентов каталитической системы ($[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]=550:435:1$; $T=100^0C$; $P_{co}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч).

Наиболее оптимальным соотношением компонентов каталитической системы является $[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=1:6:12$. Интересно отметить, что при дальнейшем увеличении содержания TsOH в системе до соотношения $[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=1:6:13$ при сравнительно небольшом снижении суммарного выхода от 77,0 до 68,5% наблюдается резкое снижение селективности по линейному продукту (рисунок 2, кривая 2). Как видно из рисунка 3 оптимальным является наличие 6-кратного избытка лиганда PPh_3 . При дальнейшем увеличении содержания PPh_3 наблюдается плавное снижение

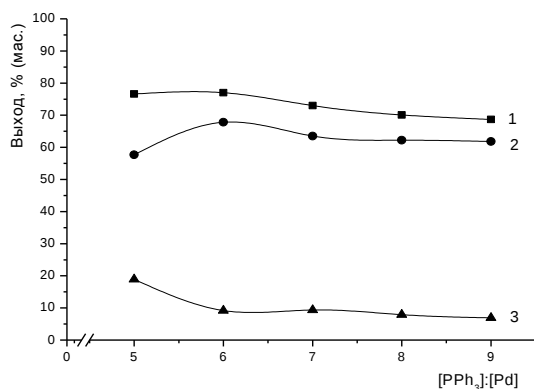


Рисунок 3 – Зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от соотношения $[PPh_3]/[Pd(PPh_3)_4]$ ($[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]:[PPh_3] = 550 : 435:1:12; T=100^0C; P_{CO}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч)

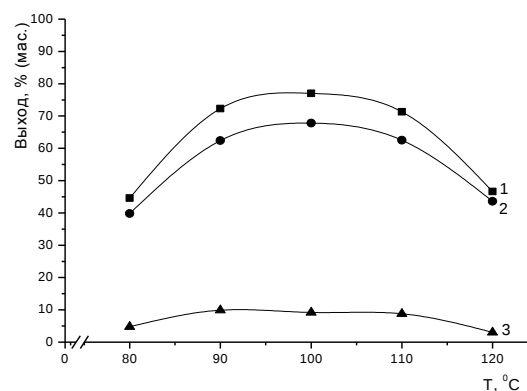


Рисунок 4 – Зависимости суммарного выхода и выходов ЭЭЭК и ЭЭМКК от температуры ($[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=550:435:1:6:12; P_{CO}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч)

суммарного выхода продуктов. При этом увеличение содержания PPh_3 от соотношения $[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=1:5:12$ до $[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=1:6:12$ приводит к резкому увеличению селективности по отношению линейного продукта: выход линейного продукта увеличивается с 57,7 до 78,6%, а при дальнейшем увеличении содержания PPh_3 плавно снижается до 61,8%.

Заметное влияние на суммарный выход продуктов и селективность по линейному продукту оказывают также температура и давление СО (рисунки 4 и 5). Температура сильно влияет на суммарный выход (рисунок 4, кривая 1) и выход линейного продукта (рисунок 4, кривая 2) и слабо влияет на выход разветвленного продукта (рисунок 4, кривая 3). При увеличении температуры от 80 до 100^0C суммарный выход продуктов резко повышается от 44,6 до 77,0%. При этом наблюдается увеличение выхода линейного продукта от 39,8 до 67,8%, а выход разветвленного продукта изменяется лишь в пределах 4,8-9,2%. При дальнейшем увеличении температуры, по-видимому, из-за дезактивации катализатора (появление палладиевой черни) наблюдается снижение выхода. На суммарный выход продуктов (ЭЭЭК+ЭЭМКК) сравнительно небольшое влияние оказывает давление монооксида углерода ($[C_6H_{12}]:[C_2H_5OH]:[Pd]:[PPh_3]:[TsOH]=550:435:1:6:12; T=100^0C; \tau=4$ ч). Наиболее оптимальным давлением монооксида углерода является 2,0 МПа (суммарный выход составляет 77,0%).

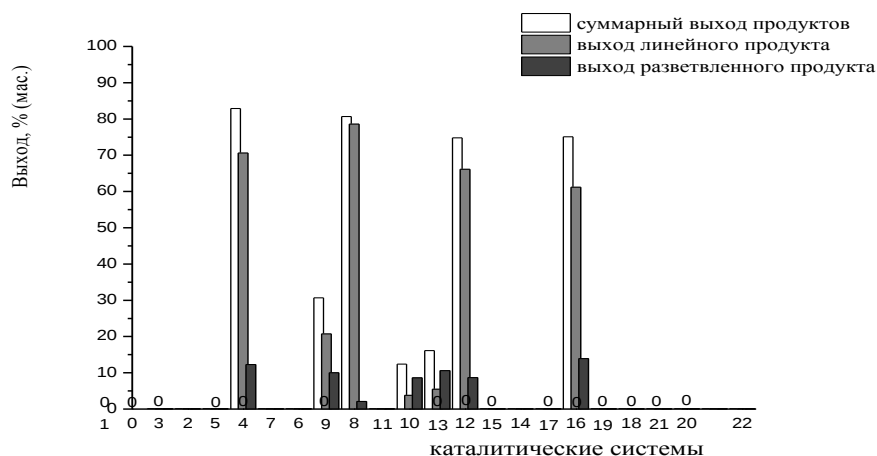
Таким образом, установлена высокая каталитическая активность трехкомпонентной системы $Pd(PPh_3)_4-PPh_3-TsOH$ в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1. Реакция также протекает с образованием двух изомерных продуктов: линейного (ЭЭЭК) и разветвленного (ЭЭМКК) продуктов. Впервые установлено, что на региоселективность реакции по отношению к линейному продукту (ЭЭЭК) существенное влияние оказывают условия проведения процесса (соотношение исходных реагентов и компонентов каталитической системы, температура, давление СО). Найдены оптимальные

условия проведения реакции, при которых достигается наибольшая региоселективность процесса по отношению линейного продукта (соотношение $[\text{ЭЭЭК}]:[\text{ЭЭМКК}]=37,4:1$; $[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:6:12$; $T=100^\circ\text{C}$; $P_{\text{CO}}=2,0\text{ МПа}$; $\tau=5\text{ ч}$).

Каталитическая активность других систем

Определена сравнительная каталитическая активность ряда фосфиновых комплексов Pd, Ni и Co и различных двух- и трехкомпонентных систем на их основе в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 в найденных оптимальных условиях ($T=100^\circ\text{C}$, $P_{\text{CO}}=2,0\text{ МПа}$, $\tau=5\text{ часов}$) проведения процесса в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$. Полученные экспериментальные результаты приведены в рисунке 5.

Как видно из данных рисунка 5, каталитическую активность проявляют лишь системы на основе фосфиновых комплексов Pd. Гидроэтоксикарбонилирование гексена-1 при давлении монооксида углерода 2,0 МПа в присутствии комплекса $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ не идет, также как в присутствии двухкомпонентных систем $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3$, $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3$ и $\text{PdCl}_2\text{-TsOH}$. Слабую



1-Pd(Acac)₂; 2-Pd(Acac)₂-PPh₃; 3-Pd(Acac)₂-TsOH; 4-Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH; 5-Pd(PPh₃)₄; 6-Pd(PPh₃)₄-PPh₃; 7-Pd(PPh₃)₄-TsOH; 8-Pd(PPh₃)₄-PPh₃-TsOH; 9-PdCl₂(PPh₃)₂; 10-PdCl₂(PPh₃)₂-PPh₃; 11-PdCl₂(PPh₃)₂-TsOH; 12-PdCl₂(PPh₃)₂-PPh₃-TsOH; 13-PdCl₂; 14-PdCl₂-PPh₃; 15-PdCl₂-TsOH; 16-PdCl₂-PPh₃-TsOH; 17-NiCl₂(PPh₃)₂; 18-NiCl₂(PPh₃)₂-PPh₃-TsOH; 19-CoCl₂(PPh₃)₂; 20-CoCl₂(PPh₃)₂-PPh₃-TsOH; 21-PdCl₂-dppm-TsOH; 22-PdCl₂-dppe-TsOH

Рисунок 5 – Каталитическая активность фосфиновых комплексов Pd, Co, Ni и различных систем на их основе в гидроэтоксикарбонилировании гексена-1

каталитическую активность проявили двухкомпонентные системы $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-PPh}_3$ и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-TsOH}$. Умеренную каталитическую активность (выход продуктов 30,7%) проявила двухкомпонентная система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$.

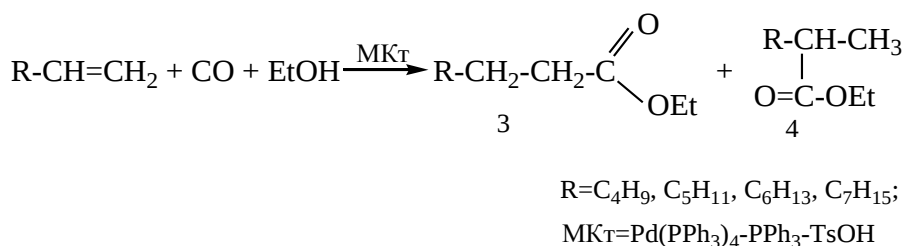
Высокую каталитическую активность в реакции гидроэтоксикарбонилировании гексена-1 проявляют лишь трехкомпонентные системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ (1:7:12), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ (1:6:12), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ (1:7:12) и $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ (1:7:12), содержащие свободный лиганд (PPh₃) и промотор (TsOH). При этом каталитические системы устойчивы (выделение палладиевой черни не наблюдается), а выход

продукта составляет 74,8-82,9%. Показано, что при замене в каталитической системе $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ трифенилфосфина на бидентантные фосфиновые лиганды dppm и dppr реакция гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 в изученных условиях ($T=100^\circ\text{C}$, $P_{\text{CO}}=2,0$ МПа, $\tau=4$ ч) не идет.

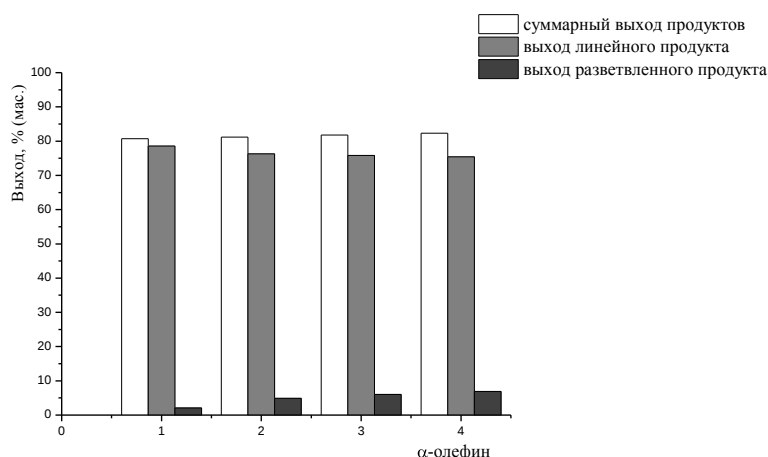
Таким образом, высокую каталитическую активность в реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 при низком давлении CO (2,0 МПа) проявляют лишь трехкомпонентные системы фосфиновых комплексов палладия, содержащие свободный лиганд (PPh_3) и промотор (TsOH). Сами комплексы Pd , не содержащие PPh_3 и TsOH , каталитическую активность не проявляют. Из двухкомпонентных систем, содержащих фосфиновые комплексы Pd и свободный лиганд (PPh_3), слабую активность проявила лишь система $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-PPh}_3$. Слабую каталитическую активность проявила также двухкомпонентная система $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-TsOH}$. Умеренную каталитическую активность проявила двухкомпонентная система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$. Комплексы Ni и Co , а также системы на их основе при низких давлениях монооксида углерода (2,0 МПа) каталитическую активность в изученной реакции не проявили.

2.1.1.2 Гидроэтоксикарбонилирование гептена-1, октена-1 и нонена-1

С целью определения влияния природы исходных α -олефинов на выход целевых продуктов и региоселективность изучено гидроэтоксикарбонилирование гептена-1, октена-1 и нонена-1 в найденных нами оптимальных условиях (в отношении региоселективности) реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$: $[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:6:12$, давление монооксида углерода 2,0 МПа, температура 100°C , продолжительность 5 часов. Полученные экспериментальные результаты приведены в виде диаграммы на рисунке 6. Реакция также протекает с образованием продуктов линейного (3) и разветвленного (4) строения.



Как видно из данных рисунка 6, с увеличением величины радикала наблюдается незначительное увеличение суммарного выхода продуктов линейного и разветвленного продуктов (с 80,7% для гексена-1 до 82,3% для нонена-1) при симбатном незначительном увеличении выхода разветвленного продукта (с 2,1% для гексена-1 до 6,9% для нонена-1).



1 - гексен-1; 2 - гептен-1; 3 - октен-1; 4 - нонен-1

Рисунок 6 – Гидроэтоксикарбонилирование гексена-1, гептена-1, октена-1 и нонена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ ($[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:6:12$, $\text{P}_{\text{CO}}=2,0$ МПа, $T=100^\circ\text{C}$, $\tau=5$ ч)

Таким образом, увеличение величины радикала исходных α-олефинов в ряду гексен-1, гептен-1, октен-1 и нонен-1 мало сказывается на характер реакции гидроэтоксикарбонилирования с их участием. При увеличении величины радикала наблюдается незначительное увеличение суммарного выхода продуктов при симбатном незначительном уменьшении региоселективности процесса.

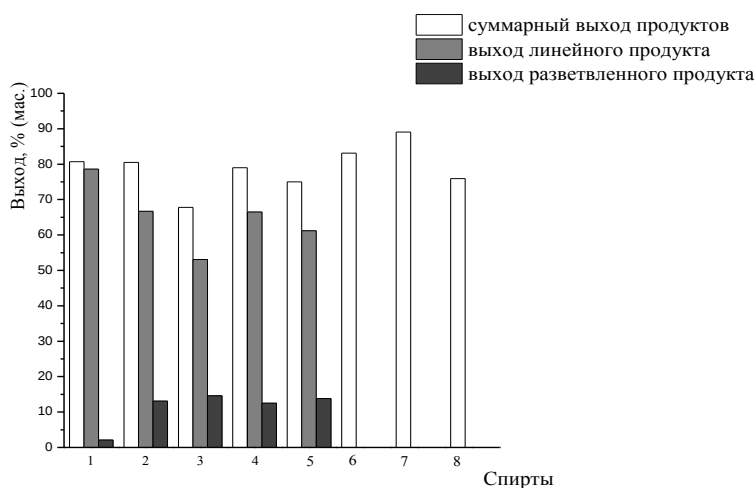
2.1.1.3 Гидралкоксихарбонилирование гексена-1 монооксидом углерода и спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$

Представляет интерес определение влияния природы исходных спиртов (алифатические спирты, алициклические спирты, арилалифатические спирты) на выход и региоселективность реакции гидроалкоксихарбонилирования олефинов. С этой целью нами изучена реакция гидроалкоксихарбонилирования гексена-1 монооксидом углерода и различными спиртами (этанол, пропанол-1, пропанол-2, бутанол-1, бутанол-2, циклогексанол, 1-ментол, бензиловый спирт) в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ в найденных оптимальных условиях для гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 в присутствии данной системы: $[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:6:12$, давление монооксида углерода 2,0 МПа, температура 100°C , продолжительность 5 часов.

Полученные экспериментальные результаты приведены в виде диаграммы на рисунке 7. Как видно из данных рисунка 7 реакция гидроалкоксихарбонилирования гексена-1 в случае алифатических спиртов протекает с образованием линейного и разветвленного продуктов, в то время как с алициклическими (циклогексанол, 1-ментол) и арилалифатическими (бензиловый спирт) процесс протекает со 100%-ной селективностью по отношению к линейному продукту.

Наибольший выход целевых продуктов наблюдается для реакции гидроментоксикарбонилирования и гидроциклогексоксикарбонилирования гексена-1: выходы ментилового и циклогексилового эфиров энантовой кислоты составляют 89,1 и 83,1%, соответственно. В случае жирных спиртов на суммарный выход линейного и разветвленного продуктов и на региоселективность реакции оказывает влияние величина и структура исходных спиртов. Увеличение величины радикала исходных жирных спиртов уменьшает суммарный выход продуктов реакции. При разветвленной структуре радикала исходного алифатического спирта суммарный выход изомерных продуктов реакции уменьшается: пропанол 80,5%; изо-пропанол 67,8%; бутанол 79,0%; изобутанол 75,0%.

Таким образом, установлено, что реакция гидроалкоксикарбонилирования гексена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ в случае алифатических спиртов протекает с образованием линейного и разветвленного продуктов, а в случае алициклических (циклогексанол, ментол) и арилароматических (бензиловый спирт) спиртов – региоселективно с образованием лишь продукта линейного строения. На суммарный выход продуктов и на региоселективность реакции оказывает влияние и структура радикалов жирных спиртов.



1-гидроэтоксикарбонилирование; 2-гидропропоксикарбонилирование; 3-гидроизопропоксикарбонилирование; 4-гидробутоксикарбонилирование; 5-гидроизобутоксикарбонилирование; 6-гидроциклогексоксикарбонилирование; 7-гидроментоксикарбонилирование; 8-гидробензилоксикарбонилирование

Рисунок 7 – Гидроалкоксикарбонилирование гексена-1 монооксидом углерода и различными спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ ($[\text{C}_6\text{H}_{12}]:[\text{ROH}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:6:12$, $P_{\text{CO}}=2,0$ МПа, $T=100^\circ\text{C}$, $\tau=5$ ч)

2.1.2 Гидроалкоксикарбонилирование разветвленного алкена-1 (изобутилен) монооксидом углерода и спиртами в присутствии систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа)

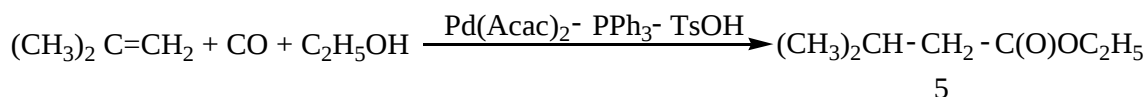
Изобутилен – полупродукт нефтеперерабатывающей промышленности, представляет интерес как доступное и недорогое сырье для синтеза многих практически полезных соединений. Карбонилирование изобутилена оксидом углерода (II) и спиртами в условиях гомогенного катализа комплексами переходных металлов является эффективным способом синтеза сложных эфиров изовалериановой кислоты, которые находят широкое практическое применение. В частности, некоторые из них обладают биологической активностью и входят в состав лекарственных средств (валидол, валокордин и др.).

Изучена реакция гидроалкоксикарбонилирования изобутилена в присутствии систем на основе комплексов $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

2.1.2.1 Каталитическая активность систем на основе комплекса $\text{Pd}(\text{Acac})_2$

Гидроэтоксикарбонилирование изобутилена

Установлено, что комплекс $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ и двухкомпонентные системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3$ и $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-TsOH}$ в реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена при низких давлениях монооксида углерода ($\geq 2,0\text{МПа}$) каталитической активностью не обладают. Каталитической активностью в данной реакции обладает лишь трехкомпонентная система $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$, содержащая кроме комплекса $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ свободный трифенилфосфиновый лиганд (PPh_3) и *n*-толуолсульфокислоту в качестве промотора.



5

Таблица 1 – Гидроэтоксикарбонилирование изобутилена в присутствии системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$

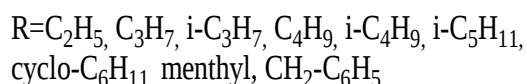
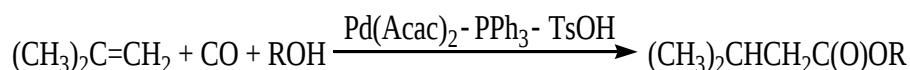
№ п.п	Соотношение реагентов и компонентов каталитической системы					Условия проведения реакции			Выход этилизовалерата, %
	Изобутилен	Этанол	$\text{Pd}(\text{Acac})_2$	PPh_3	TsOH	T, °C	P_{CO} , МПа	τ , ч	
1	550	435	1	7	12	100	20	4	68,0
2	550	435	1	5	12	100	20	4	72,0
3	550	435	1	4	12	100	20	4	73,5
4	550	435	1	3	12	100	20	4	74,5
5	550	435	1	2	12	100	20	4	46,0
6	550	435	1	9	12	100	20	4	66,0
7	550	435	1	3	13	100	20	4	63,0
8	550	435	1	3	10	100	20	4	71,0
9	550	435	1	3	8	100	20	4	64,0
10	550	435	1	3	12	110	20	4	58,0
11	550	435	1	3	12	90	20	4	60,0
12	550	435	1	3	12	100	15	4	52,0

Определены оптимальные параметры проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена в присутствии данной системы. Установлено, что реакция протекает региоселективно с образованием линейного продукта - этилизовалерата (5). Изучено влияние условий проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена на выход целевого продукта (этилизовалерата). Во всех опытах соотношение реагентов и комплекса палладия [изобутилен]:[этанол]:[Pd(Acac)₂] составляло 550:435:1. Результаты экспериментов приведены в таблице 1. Наиболее оптимальным соотношением компонентов каталитической системы является [Pd(Acac)₂]:[PPh₃]:[TsOH]=1:3:12 (таблица 1, пп. 1-9). Зависимости выхода продукта реакции от температуры (таблица 1, пп. 4, 10 и 11) процесса имеет экстремальный характер с максимумом при 100⁰С. Сильное влияние на выход продукта оказывает давление. Выход продукта резко увеличивается с 52% до 74,5% при подъеме давления с 1,5 до 2,0 МПа. Наиболее оптимальным давлением является 2,0 МПа.

Таким образом показано, что реакция гидроэтоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода в присутствии системы Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH протекает региоселективно с образованием лишь линейного продукта – этилизовалерата. Наиболее оптимальными условиями протекания реакции являются соотношение компонентов каталитической системы [Pd(Acac)₂]:[PPh₃]:[TsOH]=1:3:12, температура 100⁰С, давление 20 атм и продолжительность (время выдержки при оптимальной температуре 100⁰С) 4 часа, при которых выход продукта достигает 74,5%.

Гидроалкоксихарбонилирование изобутилена

Осуществлен синтез ряда сложных эфиров изовалериановой кислоты реакцией гидроалкоксихарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и различными спиртами в присутствии системы Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH при найденных оптимальных условиях для реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена: соотношение исходных реагентов [изобутилен]:[спирт]:[Pd(Acac)₂]=550:435:1, температура 100⁰С, давление монооксида углерода 20 атм и продолжительность 4 часа (таблица 2). Соотношение компонентов каталитической системы было взято [Pd(Acac)₂]:[PPh₃]:[TsOH]=1:3:12.



Реакция гидроэтерификации изобутилена монооксидом углерода и спиртами в присутствии системы Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH протекает гладко с образованием целевых продуктов (соответствующих сложных эфиров изовалериановой кислоты) с выходами 52,8-75,9 % (или 69,2-94,3 % на вступивший в реакцию исходного спирта). Установлено, что реакция протекает во всех случаях региоизбирательно с образованием лишь продуктов линейного строения (соответствующие эфиры изовалериановой кислоты).

Таблица 2 - Гидроалкоксихарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и одноатомными спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ ([изобутилен]:[спирт]:[$\text{Pd}(\text{Acac})_2$]:[PPh_3]:[TsOH]=550:435:1:3:12; $T=100^\circ\text{C}$; $P=2,0\text{ МПа}$; $\tau=4\text{ ч}$)

№	Полученные продукты	Т.кип., °С	n_D^{20}	Брутто формула	Элементный анализ		Выход продуктов, %	
					Найдено, %	Вычислено, %	На взятое кол-во спирта	На вступивший в реакцию спирта
1	Этиловый эфир изовалериановой кислоты	132-133	1,3962	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$	С – 64,60 Н – 10,81	С – 64,58 Н – 10,84	74,5	-
2	Пропиловый эфир изовалериановой кислоты	153-155	1,4030	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$	С – 66,42 Н – 11,11	С – 66,63 Н – 11,18	75,9	89,0
3	Изопропиловый эфир изовалериановой кислоты	138-140	1,3957	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$	С – 66,24 Н – 10,83	С – 66,63 Н – 11,18	52,8	69,2
4	Бутиловый эфир изовалериановой кислоты	173-175	1,4085	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$	С – 68,00 Н – 11,15	С – 68,31 Н – 11,47	73,0	91,6
5	Изобутиловый эфир изовалериановой кислоты	167-170	1,4055	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$	С – 68,48 Н – 11,66	С – 68,31 Н – 11,47	59,0	93,6
6	Изоамиловый эфир изовалериановой кислоты	188-190	1,4100	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$	С – 69,79 Н – 11,61	С – 69,72 Н – 11,70	59,7	86,4
7	Циклогексиловый эфир изовалериановой кислоты	191-194	1,4272	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$	С – 71,80 Н – 11,20	С – 71,70 Н – 10,94	66,7	98,9
8	Ментиловый эфир изовалериановой кислоты	123-124/6 мм.рт.ст	1,4480	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$	С – 74,99 Н – 11,71	С – 74,95 Н – 11,74	67,6	94,3
9	Бензиловый эфир изовалериановой кислоты	247-250	1,4860	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$	С – 74,44 Н – 8,74	С – 74,97 Н – 8,39	78,7	92,8

Из данных таблицы 2 видно, что на выход целевых продуктов влияет природа исходных спиртов. В ряду нормальных алифатических спиртов этанол, пропанол, бутанол чем больше радикал, тем меньше выход целевого продукта (таблица 2, пп. 1, 2, 4). На выход продукта сильное влияние оказывает также структура исходных спиртов. При разветвленной структуре радикала исходного спирта выход целевого продукта резко падает: пропанол 75,9 %; изопропанол 52,8 %; бутанол 73,0 %, изобутанол 59,0 %. В случае алициклических спиртов (циклогексанол, ментол) наличие заместителей в циклогексановом кольце мало влияет на выход продуктов.

2.1.2.2 Каталитическая активность систем на основе комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Гидроментоксихарбонилирование изобутилена

Установлено, что в реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и ментолом при низких давлениях (≥ 10 атм) комплекс $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3$ каталитической активностью не обладают, а система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$ обладает умеренной активностью. Найдено, что комплекс $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ проявляет наибольшую каталитическую активность в реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена лишь в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и трифенилфосфина (свободный лиганд). Установлено, что оптимальным соотношением компонентов трехкомпонентной каталитической системы является $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=1:3:12$. Были определены оптимальные условия проведения реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$: $T=100^\circ\text{C}$; $P_{\text{CO}}=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч.; $[\text{ментол}]:[\text{изо-}\text{C}_4\text{H}_8]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}] = 435:550:1:3:12$.

Гидроалкоксикарбонилирование изобутилена

Осуществлен синтез ряда сложных эфиров изовалериановой кислоты реакцией гидроэтерификации изобутилена монооксидом углерода и различными спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ в найденных нами оптимальных условиях проведения реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена в присутствии данной каталитической системы (таблица 3). Реакция протекает гладко с образованием целевых продуктов (соответствующих сложных эфиров изовалериановой кислоты) с выходами 64,7-87,5% (или 81,4-98,9 % на вступивший в реакцию исходного спирта).

Таблица 3 - Гидроалкоксикарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ ($[\text{изобутилен}]:[\text{спирт}]:[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]:[\text{PPh}_3]:[\text{TsOH}]=550:435:1:3:12$; $T=100^\circ\text{C}$; $P=2,0$ МПа; $\tau=4$ ч)

№	Полученные продукты	Выход продуктов, %	
		На взятое кол-во спирта, %	На вступивший в реакцию спирта, %
1	Этиловый эфир изовалериановой кислоты	87,5	-
2	Пропиловый эфир изовалериановой кислоты	75,2	98,1
3	Изопропиловый эфир изовалериановой кислоты	73,1	95,2
4	Бутиловый эфир изовалериановой кислоты	71,5	98,9
5	Изобутиловый эфир изовалериановой кислоты	64,7	91,1
6	Изоамиловый эфир изовалериановой кислоты	65,0	85,2
7	Циклогексиловый эфир изовалериановой кислоты	71,0	93,8
8	Ментиловый эфир изовалериановой кислоты	77,6	92,9
9	Бензиловый эфир изовалериановой кислоты	72,3	81,4

Установлено, что реакция во всех случаях также протекает региоизбирательно с образованием продуктов линейного строения (соответствующих сложных эфиров изовалериановой кислоты).

Строение синтезированных сложных эфиров карбоновых кислот доказано данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. На рисунках 9, 10 и 11 приведены спектры ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C 1- ментилизовалерата, полученного реакцией гидроментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и 1-

ментолом в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$. В ИК- спектре наблюдается сильная полоса поглощения при 1731 см^{-1} (C=O сложноэфирной группы), характерные интенсивные полосы поглощения («эфирная полоса») при $1050\text{-}1300\text{ см}^{-1}$ и полосы поглощения CH- , $\text{CH}_2\text{-}$ и $\text{CH}_3\text{-}$ групп при $2870\text{-}3543\text{ см}^{-1}$ (CH_3 , CH_2 и CH - группы). В самой слабopольной области спектра ЯМР ^1H резонирует протон H^1 при значении химического сдвига равном 4,64 м.д. Атом углерода C^1 в спектре ЯМР ^{13}C резонирует при значении 74,06 м.д. Такое значение химического сдвига указывает на экваториальное расположение сложноэфирного заместителя, так как в случае аксиального замещения значение химического сдвига C^1 находилось бы в пределах 65-70 м.д., то есть на ≈ 5 м.д. сместилось бы в область сильных полей.

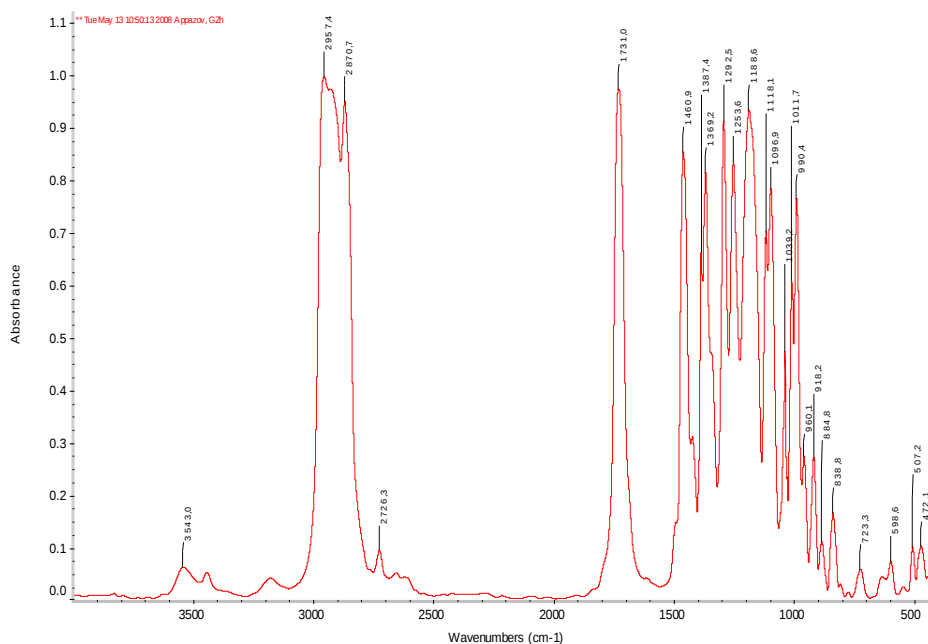


Рисунок 8 - ИК- спектр *l*-ментилового эфира изовалериановой кислоты

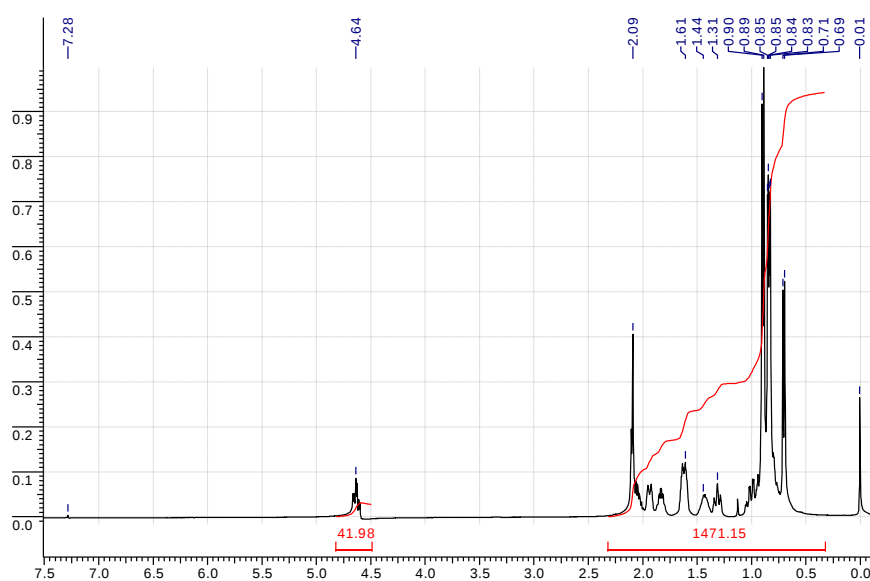


Рисунок 9 – Спектр ЯМР ^1H *l*-ментилового эфира изовалериановой кислоты (внутренний стандарт ГМДС)

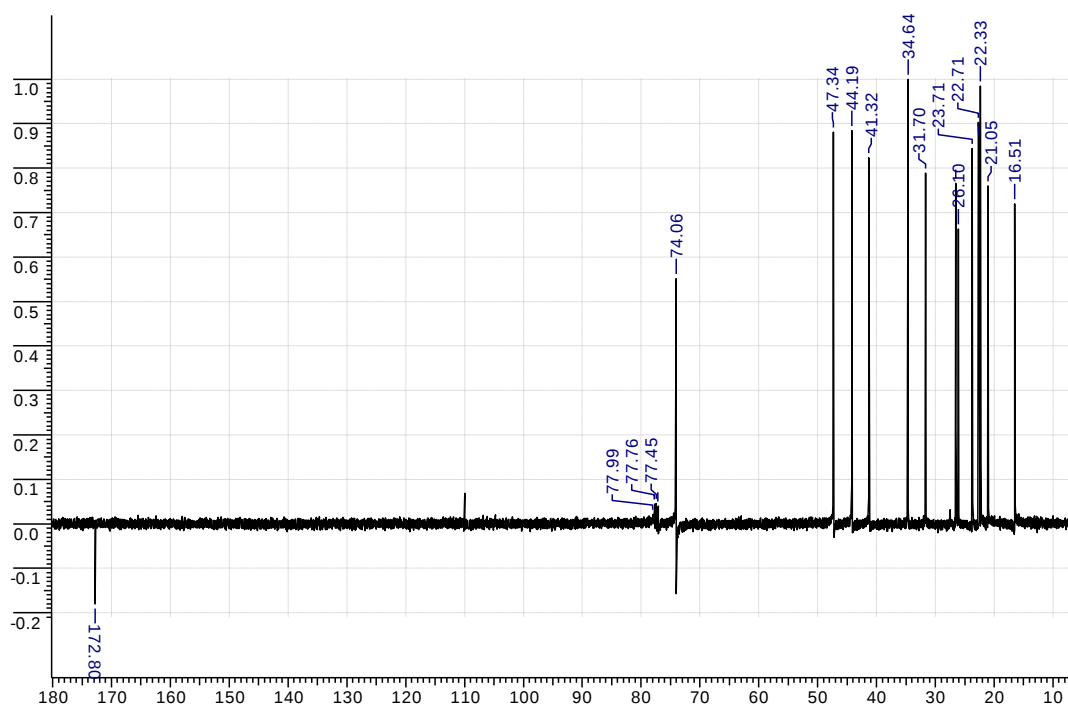


Рисунок 10 – Спектр ЯМР ^{13}C *l*-ментилового эфира изовалериановой кислоты (внутренний стандарт ГМДС)

На основании анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C можно приписать синтезированному нами реакцией гидроментоксикарбонилирования изобутилена продукту 1e,2e,5e-конформацию заместителей циклогексанового кольца и представить молекулу *l*-ментилового эфира изовалериановой кислоты в виде следующей структуры (рисунок 11):

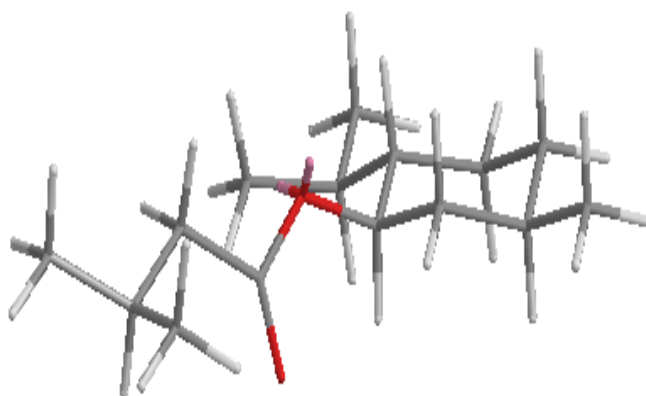


Рисунок 11 – Структура *l*-ментилового эфира изовалериановой кислоты

2.1.2.3 О механизме реакции гидроалкоксикарбонилирования олефинов монооксидом углерода и спиртами

Анализ литературных данных и данные, полученные нами, позволяют предположить для реакции гидроалкоксикарбонилирования алкенов-1 монооксидом углерода и спиртами в присутствии изученных

трехкомпонентных систем на основе фосфиновых комплексов палладия гидридный механизм протекания процесса, как наиболее вероятный. В пользу такого предположения говорит наблюдаемая исключительная эффективность добавки *n*-толуолсульфокислоты, которая, по-видимому, как донор протона облегчает образование первоначального активного гидридного комплекса. В целом механизм протекания реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ может быть выражен в виде нижеприведенной схемы 1.

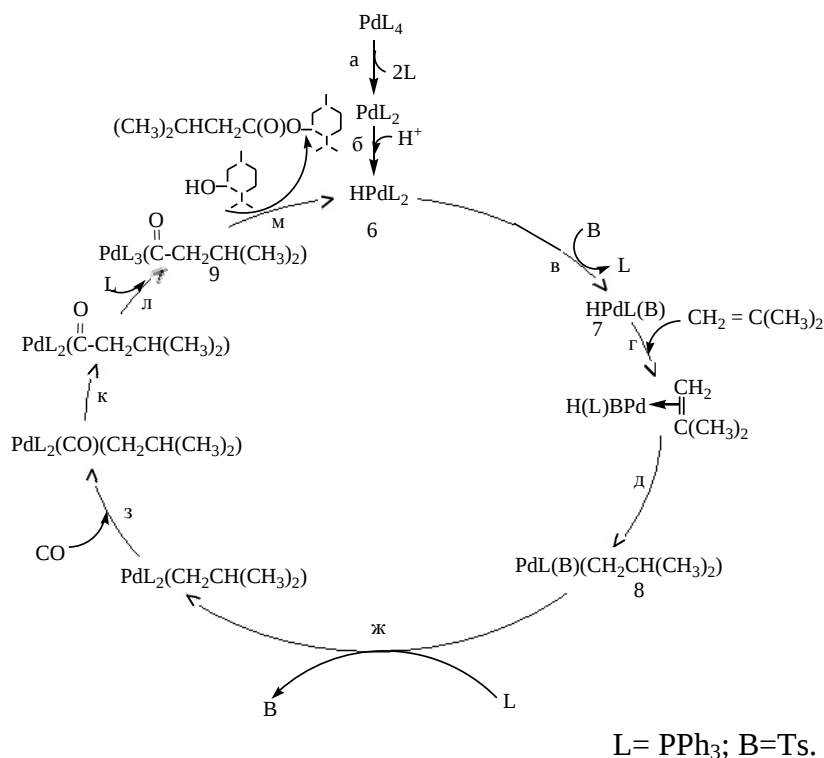


Схема 1

Первоначальный каталитический активный промежуточный гидридный комплекс (6) образуется из исходного комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и донора протона (TsOH) в результате реакции лигандного обмена (а). Вся дальнейшая цепь превращений (б-м) является последовательностью реакций лигандного отщепления (б), обмена (в и ж), присоединения (г, з и л) и внедрения (д и к). На заключительной стадии (м) происходит алкоголизм ацильного комплекса (9) с образованием продукта реакции с одновременной регенерацией гидридного комплекса (6). В этой схеме хорошо видна роль *n*-толуолсульфокислоты в высокой региоселективности процесса. Из-за стерических и иных причин, по-видимому, формирование промежуточного σ -комплекса (8), содержащего в координационной сфере объемный тозилый лиганд, идет с образованием связи с конечным атомом углерода при двойной связи. Предлагаемый нами механизм, конечно, требует доказательств, наиболее веским из которых было бы обнаружение и выделение комплексов (7) и (8), содержащих тозилый лиганд.

2.1.2.4 Биологическая активность синтезированных сложных эфиров изовалериановой кислоты

Многие из синтезированных нами сложных эфиров карбоновых кислот обладают биологической активностью и находят применение в качестве компонентов лекарственных средств или в качестве ценных промежуточных продуктов для синтеза последних. Этилизовалерат применяется как компонент пищевых эссенций и парфюмерных композиции, является промежуточным продуктом для получения лекарственного средства корвалол. Ментилизовалерат является главным действующим компонентом лекарственного препарата валидол.

На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова проведено испытание на антибактериальную активность синтезированных нами реакцией гидроалкоксихарбонилирования гексена-1 и изобутилена монооксидом углеродом и спиртами сложных эфиров карбоновых кислот: этилэнантата, изопропилэнантата, бензилизовалерата, циклогексилизовалерата, этилизовалерата, метилизовалерата и изоамилизовалерата.

В результате испытания установлено, что циклогексиловый эфир изовалериановой кислоты обладает выраженной антибактериальной активностью (против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) и умеренной противогрибковой активностью (против *Candida albicans*). Бензиловый эфир изовалериановой кислоты обладает умеренной антибактериальной (против *Escherichia coli*) и антигрибковой (против *Candida albicans*) активностями. Остальные сложные эфиры энантовой и изовалериановой кислот антибактериальную активность не проявили.

2.2 Синтезы на основе диоксида углерода

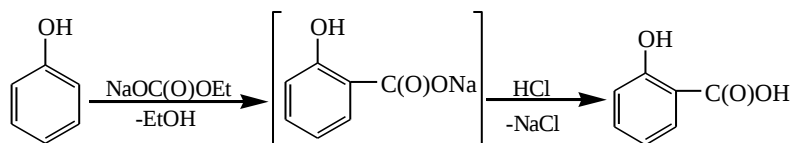
Одним из перспективных направлений использования диоксида углерода в органическом синтезе является синтез карбоновых кислот реакцией карбоксилирования органических соединений диоксидом углерода и его простейшими производными. Карбоксилирование гидроксиаренов диоксидом углерода по Кольбе-Шмидту является в настоящее время наиболее широко применяемым промышленным способом получения гидроксиароматических кислот, который имеет ряд серьезных недостатков. Наиболее существенными из них являются использование труднодоступных в технологическом плане чрезвычайно гигроскопичных сухих фенолятов (нафтолятов) щелочных металлов и длительность процесса. Поэтому представляют интерес методы, исключаящие необходимость предварительного синтеза сухих фенолятов (нафтолятов). Одним из этих методов является карбоксилирование гидроксиаренов щелочными солями алкилугольных кислот (металлалкилкарбонатами).

Ранее реакция карбоксилирования гидроксиаренов щелочными солями алкилугольных кислот была мало исследована. Поэтому нами была поставлена цель подробно исследовать реакцию карбоксилирования фенолов, нафтолов (и их производных) щелочными солями алкилугольных кислот.

2.2.1 Карбоксилирование фенолов и нафтолов щелочными солями алкилугольных кислот

2.2.1.1 Карбоксилирование фенола натриевыми солями алкилугольных кислот

Карбоксилирование фенола натрийэтилкарбонатом. Установлено, что в отличие от реакции Кольбе-Шмидта карбоксилирование фенола натрийэтилкарбонатом при температуре ниже и выше 200⁰С (в среде диоксида углерода) протекает региоселективно с образованием салициловой кислоты с незначительной примесью п-гидроксibenзойной кислоты, обнаруживаемой лишь двумерной бумажной хроматографией*. Впервые обнаружено, что при 200⁰С карбоксилирование фенола натрийэтилкарбонатом (в среде диоксида углерода) идет с образованием значительного количества п-гидроксibenзойной кислоты (17,5%). В среде аргона при всех условиях карбоксилирование протекает региоселективно в положение 2 с образованием лишь салициловой кислоты. Следует отметить, что при карбоксилировании фенола диоксидом углерода по Кольбе-Шмидту кроме основного продукта – салициловой кислоты, всегда наблюдается образование п-гидроксibenзойной кислоты (до 11%).



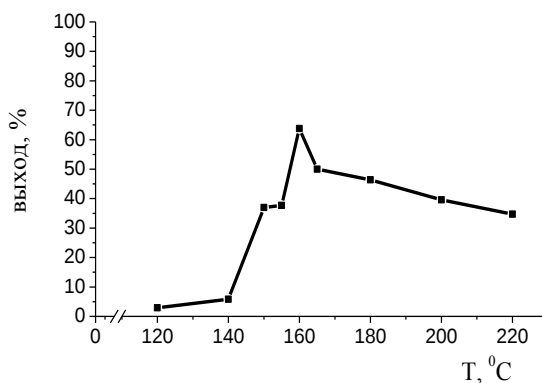
Влияние природы газовой среды. В качестве газовой среды проведения карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом были изучены воздух, диоксид углерода и аргон. Установлено, что при проведении реакции в воздушной среде (P=1,2-1,5 атм; T=160⁰С; τ=7 ч) выход салициловой кислоты не превышает 23-26%. При проведении реакции в тех же условиях, но в среде диоксида углерода и аргона (P=10 атм, T=160⁰С; τ=7 ч), удастся повысить выход целевого продукта до 57-64%.

Влияние давления. Давление газовой среды (CO₂, Ar) в пределах 1,2-10 атм мало влияет на выход салициловой кислоты, который составляет 56-64%. Дальнейшее увеличение давления до 1,5 МПа резко снижает выход продукта до 30%, а при последующем увеличении давления наблюдается дальнейшее плавное снижение выхода салициловой кислоты до 28%. Оптимальным давлением газовой среды (CO₂, Ar) проведения процесса является 1,0 МПа.

Влияние температуры. Было проведено определение оптимальной температуры проведения процесса карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом. Температура изменялась в интервале от 120 до 220⁰С при постоянной скорости подъема температуры 35⁰С/час; в качестве газовой среды использовались диоксид углерода и аргон.

* Условия хроматографирования: системы 1) 6% уксусная кислота и 2) бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5); проявители 1) диазотированный п-нитроанилин и 2) 15% раствор Na₂CO₃.

Результаты изучения влияния температуры проведения процесса на выход продукта в среде аргона приведены на рисунке 12. Наиболее оптимальной температурой является 160°C . При увеличении температуры от 120 до 160°C ($P_{\text{Ar}}=10$ атм; скорость подъема температуры $35^{\circ}\text{C}/\text{час}$; время выдержки при максимальной температуре 1 час) выход продукта увеличивается с 3 до 64%. При дальнейшем увеличении температуры выход салициловой кислоты резко снижается до 50% при 165°C , а далее медленно до 34% при 220°C . Такое



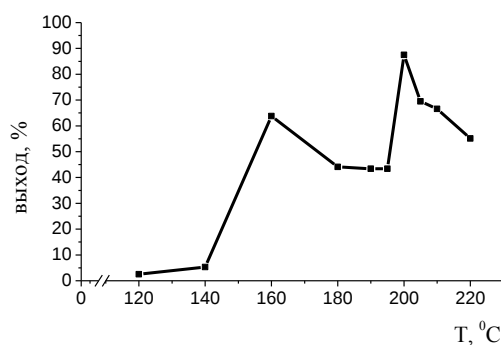
$\tau=7$ ч, $P_{\text{Ar}}=10$ атм

Рисунок 12 - Зависимость выхода салициловой кислоты при карбоксилировании фенола натрийэтикарбонатом от температуры проведения процесса в среде аргона

снижение выхода продукта, вероятно, объясняется протеканием процесса декарбоксилирования, т.к. известно, что ароматические оксикарбоновые кислоты при повышенных температурах могут подвергаться декарбоксилированию.

Температурная зависимость выхода продуктов реакции карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом в среде диоксида углерода имеет иной характер (рисунок 13), чем в среде аргона (рисунок 12). Установлено, что до температуры 200°C данная зависимость для аргона и диоксида углерода имеет приблизительно одинаковый характер с максимумом выхода салициловой кислоты при 160°C и отсутствия какого-либо заметного образования п-изомера. При 200°C наблюдается резкое повышение выхода п-гидроксибензойной кислоты (до 17,5%) при одновременном увеличении выхода о-изомера (до 70,0%); общий выход о- и п-изомеров составляет 87,5%.

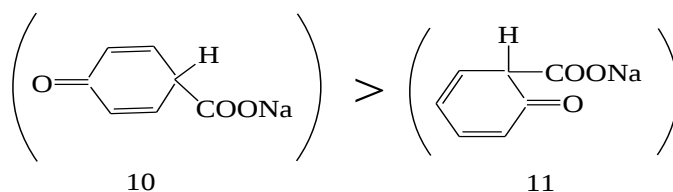
Интересно отметить, что при дальнейшем повышении температуры вновь наблюдается образование лишь о-изомера (при незначительной примеси п-изомера, обнаруживаемого бумажной хроматографией), при этом выход продукта резко снижается до 55 % при температуре 220°C . Такую температурную зависимость выхода продуктов реакции можно объяснить следующим образом. Во-первых, резкое увеличение выхода п-гидроксибензойной кислоты при 200°C , вероятно, является результатом изомеризации в



$\tau=7$ ч, $P_{CO_2}=10$ атм

Рисунок 13 - Зависимость выхода салициловой кислоты при карбоксилировании фенола натрийэтикарбонатом от температуры проведения процесса в среде диоксида углерода

п-гидроксibenзойную кислоту салициловой кислоты. Во-вторых, несмотря на то, что статистически о-положение (11) более выгодно (на одно п-положение приходится два о-положения), в действительности может преобладать п-замещение (10). Это происходит по причине того, что п-хиноидная форма промежуточного σ -комплекса более устойчива, чем соответствующая о-хиноидная форма. Относительные же количества о- и п-изомеров в значительной мере зависят от конкретных условий проведения реакции. В-третьих, можно предположить, что в данном случае, определенную роль, по-видимому, играет участие в процессе диоксида углерода, так как в среде аргона такого явления замечено не было.



Можно констатировать, что нами впервые найдена интересная зависимость направления карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом (в среде диоксида углерода) от температуры проведения реакции с двумя максимумами выхода салициловой кислоты при температурах 160 и 200°C и резким повышением выхода п-гидроксibenзойной кислоты при 200°C. В настоящее время однозначного объяснения найденной зависимости направления карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом от температуры не имеется. Вопрос этот требует дальнейшего исследования.

Влияние продолжительности реакции. Продолжительность реакции является одним из важных факторов, определяющих глубину протекания процесса. Продолжительность реакции особенно важна при промышленном осуществлении процесса. Влияние продолжительности реакции карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом на выход продуктов нами

изучено в двух аспектах: 1) влияние скорости подъема температуры до оптимальной температуре 160°C + выдержка при этой температуре в течение 1 часа и 2) влияние времени выдержки при оптимальной температуре (160°C). Установлено, что оптимальной продолжительностью реакции является 5-6 часов: 4 часа подъема температуры до 160°C (скоростью подъема $35\text{--}45^{\circ}\text{C}/\text{час}$) + 1 час выдержки реакционной смеси при 160°C .

Влияние соотношения реагентов.

Показано, что соотношение исходных реагентов существенно влияет на выход продукта. Применение избыточного, чем эквимольное, количества фенола благоприятствует более глубокому протеканию реакции, что, по-видимому, связано с тем, что избыточный фенол играет роль растворителя. Увеличение соотношения реагентов [фенол]:[натрийэтилкарбонат] от 1:1 до 3:1 увеличивает выход салициловой кислоты на 21%. Найдены оптимальные условия проведения реакции при использовании соотношения исходных реагентов $[\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}]:[\text{NaOC}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5] = 3:1$ – $T=160^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{CO}_2}=10$ атм, $\tau=5$ ч, при которых выход салициловой кислоты достигает 86%.

Таким образом, найдены следующие оптимальные условия проведения реакции карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом в положение 2 (о-карбоксилирование) и в положения 2 и 4 (о-, п-карбоксилирование):

о-Карбоксилирование. В среде диоксида углерода; $P_{\text{CO}_2}=10$ атм; $T=160^{\circ}\text{C}$; $\tau=5\text{--}6$ часов. Без применения растворителей. Эти оптимальные условия позволяют провести реакцию карбоксилирования региоселективно в о-положение с образованием салициловой кислоты без примеси п-гидроксибензойной кислоты. Выход салициловой кислоты составляет 86,0% (96,5% в расчете на вступивший в реакцию фенол).

о-, п-Карбоксилирование. В среде диоксида углерода; $P_{\text{CO}_2}=10$ атм; $T=200^{\circ}\text{C}$; $\tau=5\text{--}6$ часов. Без применения растворителей. Эти оптимальные условия позволяют получить салициловую кислоту с более высоким выходом – 70,0%, но с примесью п-гидроксибензойной кислоты; выход п-гидроксибензойной кислоты составляет 17,5%. Общий выход о- и п-гидроксибензойных кислот 87,5% (95,3% в расчете на вступивший в реакцию фенол).

Оба вышеприведенных способа получения салициловой кислоты могут найти применение в промышленности.

Карбоксилирование фенола с натриевыми солями метил-, этил- и пропилюгольных кислот. Представляет интерес выяснение влияния природы алкильных групп в исходных натриевых солях алкилугольных кислот на их карбоксилирующую активность. С этой целью было проведено сравнение активности натрийметилкарбоната, натрийэтилкарбоната и натрийпропилкарбоната в реакции карбоксилирования фенола.

Реакцию карбоксилирования фенола вышеуказанными натриевыми солями алкилугольных кислот проводили в условиях о-карбоксилирования при соотношении исходных реагентов 1:1. Выходы салициловой кислоты в случае натриевых солей метил- и этилугольных кислот практически одинаковы и

составляют 63,8-65,7%, а в случае натрийпропилкарбоната выход резко падает до 13%.

Таким образом найдено, что размер алкильного радикала в исходных натриевых солях алкилугольных кислот влияет на карбоксилирующую активность последних: в то время как натриевые соли метил- и этилугольных кислот обладает приблизительно одинаковой карбоксилирующей активностью, дальнейшее увеличение размера радикала на одну метиленовую группу (натрийпропилкарбонат) резко снижает карбоксилирующую активность.

2.2.2.2 Разработка лабораторного регламента получения салициловой кислоты по новому способу

Салициловая кислота является лекарственным препаратом и применяется в качестве наружного средства антисептического и противогрибкового действия в мазях, пастах, спиртовых растворах. Она является также важным полупродуктом для получения многих лекарственных средств: натрия салицилата, метилсалицилата, фенилсалицилата, ацетилсалициловой кислоты и др.

Разработанный нами новый оригинальный способ получения салициловой кислоты карбоксилированием фенола натрийэтилкарбонатом обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с традиционным промышленным способом получения салициловой кислоты по Кольбе-Шмидту.

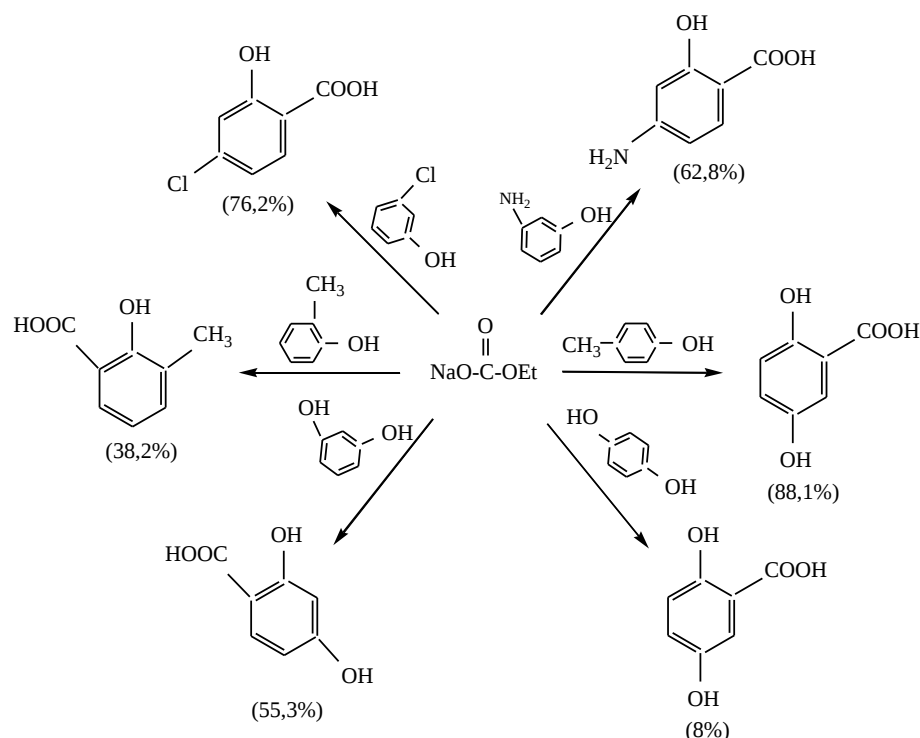
Предлагаемый новый способ получения салициловой кислоты может осуществляться двумя различными модификациями: а) методом о-карбоксилирования при котором осуществляется синтез лишь салициловой кислоты (выход 86,0%) без примеси п-гидроксibenзойной кислоты и б) методом о- и п-карбоксилирования, при котором образуется смесь салициловой кислоты (70,0%) и п-гидроксibenзойной кислоты (17,5%). Оба метода нового способа получения салициловой кислоты могут быть использованы для ее промышленного производства.

На кафедре фармацевтической химии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова проведен полный фармакопейный анализ салициловой кислоты, полученной по новому способу. Испытания данного препарата на соответствие требованиям действующей нормативно-технической документации на кислоту салициловую включали следующие показатели качества: описание, растворимость, подлинность, температура плавления, прозрачность и цветность раствора, хлориды, сульфаты, органические примеси, красящие вещества и фенол, оксидифенил, сульфатная зола и тяжелые металлы, потеря в массе при высушивании и количественные определения. Все испытания проводились по методикам ГФ XI издания. В результате проведенных испытаний установлено полное соответствие качественных показателей салициловой кислоты, полученной по новому способу, требованиям действующей ВФС на данный препарат.

Разработан лабораторный регламент получения салициловой кислоты по новому способу ее получения (методом о-карбоксилирования) в соответствии с требованиями ОСТ 64-002-86.

2.2.2.3 Карбоксилирование замещенных фенола натрийэтилкарбонатом

С целью изучения влияния природы различных заместителей в ароматическом ядре на ход протекания реакции и на выход целевых продуктов изучено карбоксилирование ряда замещенных производных фенола натрийэтилкарбонатом. – полиатомные фенолы (резорцин, гидрохинон, пирокатехин, флороглюцин), крезолы, м-хлорфенол, п-аминофенол, нитрофенолы. О применении щелочных солей алкилугольных кислот в качестве карбоксилирующего реагента в реакции карбоксилирования вышеперечисленных производных фенола литературных данных не имеется.



Установлено, что из изученных полиатомных фенолов в реакцию карбоксилирования натрийэтилкарбонатом вступает лишь резорцин и гидрохинон. Карбоксилирование гидрохинона натрийэтилкарбонатом протекает с образованием с низким выходом (8%) гентезиновой кислоты. Найдены оптимальные условия региоселективного карбоксилирования резорцина до β -резорциловой кислоты (выход 55,3%) и γ -резорциловой кислоты (64,0%). Найдены оптимальные условия региоселективного карбоксилирования натрийэтилкарбонатом п-крезола до 5-метил-2-гидроксibenзойной кислоты (выход 88,1%), о-крезола до 3-метил-2-гидроксibenзойной кислоты (выход 38,2%) и м-хлорфенола до 4-хлор-2-гидроксibenзойной кислоты (выход 76,2%). Карбоксилирование м-аминофенола протекает гладко с образованием п-аминосалициловой кислоты с выходом 62,8%. Последняя является первым синтетическим препаратом, нашедшим широкое практическое применение при лечении туберкулеза.

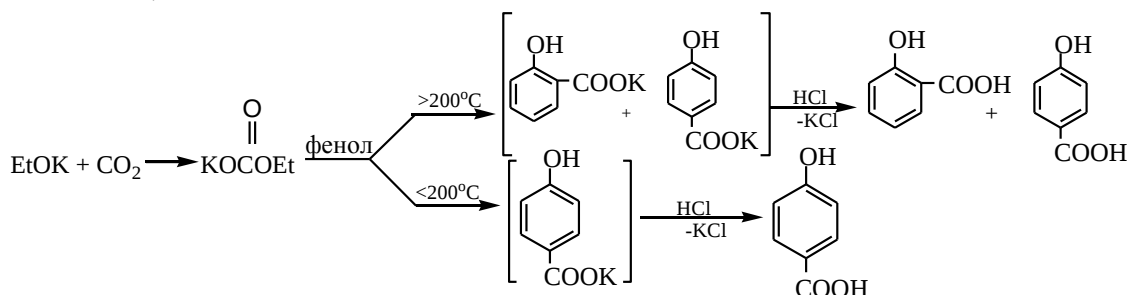
Реакция карбоксилирования натрийэтилкарбонатом о- и п-нитрофенолов не идет.

Таким образом показано, что на ход протекания реакции карбоксилирования производных фенола натрийэтилкарбонатом сильно влияют природа и положение заместителей. Так как реакция имеет электрофильный характер заместители донорного характера должны облегчать, а заместители акцепторного характера затруднять карбоксилирование. При этом следует учитывать взаимное расположение заместителей в фенильном кольце (согласованная или несогласованная ориентация).

2.2.2.4 Карбоксилирование фенола калиевыми солями алкилугольных кислот

При карбоксилировании фенолятов калия (натрия) по Кольбе-Шмидту всегда получается смесь двух изомеров – о-гидроксibenзойной кислоты и п-гидроксibenзойной кислоты; при этом, как правило, основным продуктом реакции является о-гидроксibenзойная кислота. Высокие выходы п-карбоксилированного продукта (до 90%) достигаются лишь при карбоксилировании 2,6-диалкилфенолов, т.е. при наличии заместителей в о-положениях к гидроксильной группе. В других случаях особыми приемами (применение фенолята калия; применение растворителей; применение различных промоторов) удастся в отдельных случаях повысить выход п-карбоксилированного продукта, но не более 50%. Однако во всех случаях всегда отмечается наличие в виде примеси о-гидроксibenзойной кислоты (не ниже 5-6%). До настоящего времени неизвестен метод прямого селективного карбоксилирования незамещенного фенола в п-положение.

Нами установлено, что карбоксилирование фенола калиевой солью этилугольной кислоты в среде диоксида углерода является простым и удобным методом синтеза п-гидроксibenзойной кислоты. Найдено, что на направление карбоксилирования фенола оказывает сильное влияние температура. При проведении реакции ниже 200⁰С карбоксилирование идет в о- и п-положения с образованием о-гидроксibenзойной и п-гидроксibenзойной кислот; при этом преобладает о-изомер (44,9-66,7%). При проведении реакции выше 200⁰С наблюдается образование лишь п-гидроксibenзойной кислоты без примеси о-гидроксibenзойной кислоты. В найденных оптимальных условиях проведения процесса (210⁰С, P_{CO₂}=2,5МПа, 7 часов) выход п-гидроксibenзойной кислоты составляет 71,0%.



Определено влияние различных условий проведения процесса (природа газовой среды, давление, температура, продолжительность) на ход протекания

реакций и выход продуктов. На рисунках 15-18 приведены данные исследований влияния условий проведения карбоксилирования фенола калийэтилкарбонатом на ход протекания реакции и выход продуктов.

Установлено, что природа газовой среды (воздух, диоксид углерода, аргон) мало влияет на выход продукта реакций. При проведении реакции ($T=205^{\circ}\text{C}$, $P=0,5\text{ МПа}$, $\tau=5\text{ ч}$) в среде воздуха, диоксида углерода и аргона выходы п-гидроксибензойной кислоты составили 56, 54 и 53%, соответственно. Однако процесс лучше проводить в инертной газовой среде (CO_2 , Ar), т.к. в этих условиях продукт реакции менее загрязнен посторонними примесями. Поэтому дальнейшие эксперименты проводили в среде диоксида углерода.

Давление газовой среды (диоксида углерода) проведения реакции ($T=215^{\circ}\text{C}$, $\tau=7\text{ ч}$) оказывает существенное влияние на выход продукта (п-гидроксибензойная кислота) (рисунке 15). Оптимальным давлением газовой среды является $2,5\text{ МПа}$. Дальнейшие эксперименты проводились в среде диоксида углерода при давлении $2,5\text{ МПа}$. Наибольшее влияние на ход процесса оказывает температура. Изучено влияние температуры (от 130 до 220°C) на ход протекания реакции карбоксилирования фенола калийэтилкарбонатом при давлениях $1,0\text{ МПа}$ (рисунок 16) и $2,5\text{ МПа}$ (рисунок 17). Кривые зависимости выхода продуктов реакции от температуры при $1,0\text{ МПа}$ и $2,5\text{ МПа}$ имеют схожий вид. Карбоксилирование при температурах ниже 200°C протекает с образованием в основном салициловой кислоты. Наибольший выход ($66,7$ и $78,3\%$) салициловой кислоты наблюдается при 170 и 180°C .

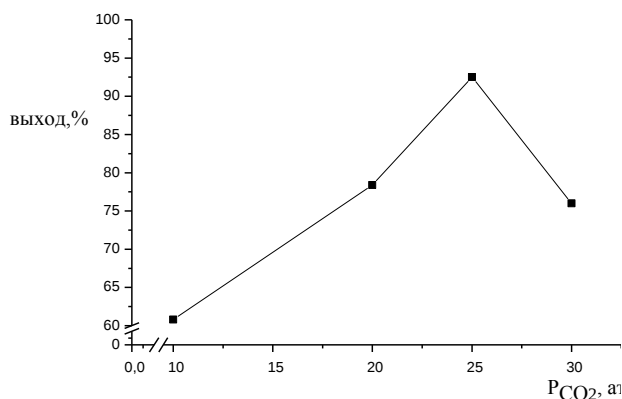


Рисунок 15 - Зависимость выхода п-гидроксибензойной кислоты от давления диоксида углерода ($T=205^{\circ}\text{C}$, $\tau=7\text{ ч}$)

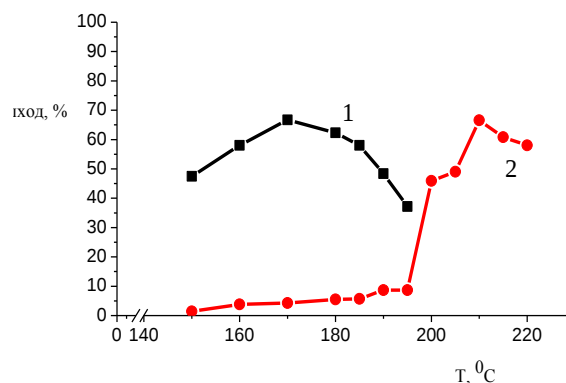


Рисунок 16 - Зависимость выхода продуктов от температуры ($P_{\text{CO}_2}=1\text{ МПа}$, $\tau=7\text{ ч}$). 1-о-гидроксибензойная кислота, 2-п-гидроксибензойная кислота

При дальнейшем увеличении температуры до 195°C выход салициловой кислоты снижается до $35-45\%$, при этом одновременно увеличивается выход п-гидроксибензойной кислоты до $10-20\%$. При дальнейшем увеличении температуры ($>200^{\circ}\text{C}$) наблюдается образование лишь п-гидроксибензойной кислоты. Максимальные выходы ($66,6$ и $92,5\%$) п-гидроксибензойной кислоты наблюдаются при температурах 210 и 215°C .

Дальнейшее увеличение температуры снижает выход продукта, по-видимому, из-за возможной реакции декарбоксилирования.

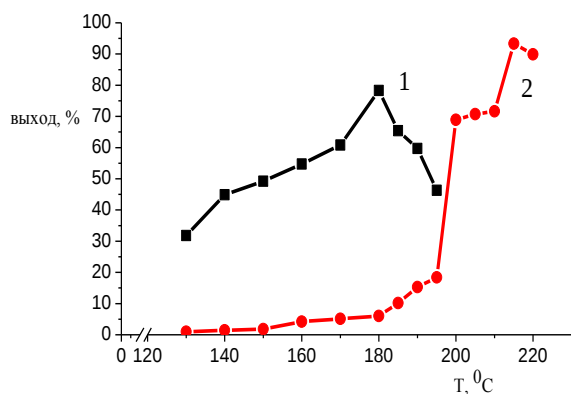


Рисунок 17 - Зависимость выхода продуктов от температуры ($P_{CO_2}=2,5$ МПа, $\tau=7$ ч). 1-о-гидроксибензойная кислота, 2-п-гидроксибензойная кислота

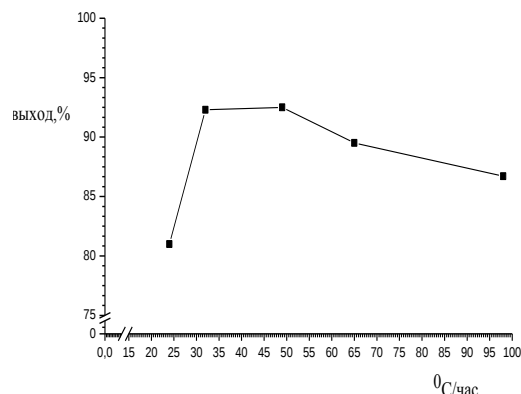


Рисунок 18 - Зависимость выхода п-гидроксибензойной кислоты от скорости подъема температуры ($T=215^{\circ}C$, $P_{CO_2}=2,5$ МПа)

Изучено влияние скорости подъема температуры реактора на выход продукта (рисунке 18). Наиболее оптимальной скоростью подъема температуры реактора оказалось 32-49°C/час: подъем температуры в течение 4-6 часов до 215°C и выдержка при этой температуре в течение 1 часа.

Таким образом, впервые найден способ региоселективного п-карбоксилирования незамещенного фенола реакцией карбоксилирования последнего калиевой солью этилугольной кислоты. Найденны оптимальные условия синтеза п-гидроксибензойной кислоты ($T=215^{\circ}C$, $P_{CO_2}=2,5$ МПа, $t=5$ ч), при которых выход целевого продукта достигает 92,5%. Разработанный способ получения п-гидроксибензойной кислоты может быть использован для ее промышленного производства.

2.2.2.5 О механизме реакции карбоксилирования фенола щелочными солями алкилугольных кислот

Нами установлены следующие закономерности протекания реакции карбоксилирования фенола щелочными солями алкилугольных кислот:

1. Природа щелочного металла, природа газовой среды проведения реакции и температура влияют на направление карбоксилирования фенольного кольца.

2. Давление газовой среды проведения реакции оказывает существенное влияние на выход продуктов реакции.

3. Показано, что при карбоксилировании фенола натрийэтилкарбонатом в среде аргона в интервале температур от 120 до 220°C имеет место региоселективное карбоксилирование в о-положение.

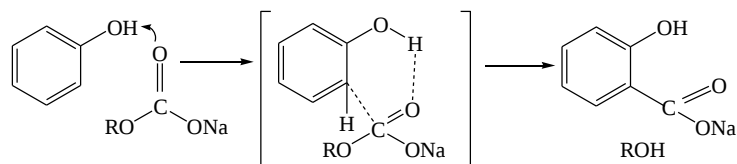
4. Найдена интересная зависимость направления карбоксилирования фенола натрийэтилкарбонатом в среде диоксида углерода в интервале

температур от 120 до 220⁰С с двумя максимумами при температурах 160 и 200⁰С и резким повышением выхода п-гидроксibenзойной кислоты при 200⁰С.

5. Карбоксилирование фенола калийэтилкарбонатом до 200⁰С протекает в о-положение с небольшой примесью п-изомера, а выше этой температуры только в п-положение с образованием п-гидроксibenзойной кислоты без примеси о-изомера.

6. Величина алкильной группы в исходных щелочных солях алкилугольных кислот влияет на их карбоксилирующую активность.

Полученные результаты дают основание предположить следующий механизм протекания реакции карбоксилирования фенола щелочными солями алкилугольных кислот. По-видимому, реакция идет через первоначальную ассоциацию металлалкилкарбонатов посредством кислорода карбонильной группы с фенольным гидроксильным. Затем активированная таким образом молекула металлалкилкарбоната электрофильно атакует о-положение исходного фенола со стабилизацией переходного состояния с помощью образования шестичленного кольца:



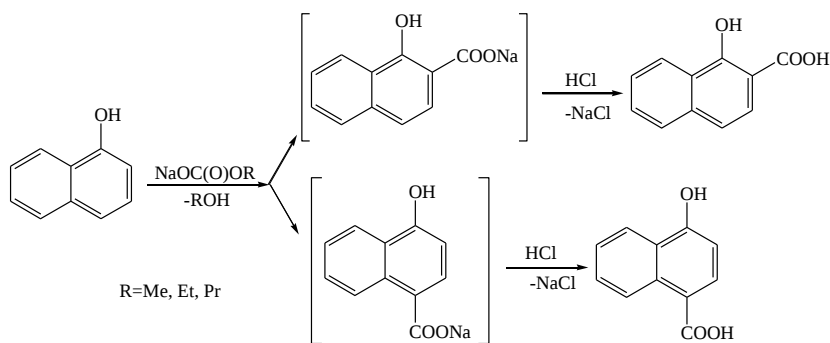
При меньших температурах (<200⁰С) имеет место карбоксилирование в о-положение как в случае натрийалкилкарбоната, так и калийэтилкарбоната. При высоких температурах (>200⁰С) в случае калийэтилкарбоната из-за большего объема иона калия стабилизация за счет образования промежуточного шестичленного состояния становится невозможной и карбоксилирование идет в менее пространственно экранированное п-положение с образованием п-гидроксibenзойной кислоты. По-видимому, влияние размера алкильной группы в исходных металлалкилкарбонатах также объясняется пространственными затруднениями образования промежуточного шестичленного переходного состояния.

Не исключается также возможная изомеризация первоначально образующегося о-изомера (салициловая кислота) в п-изомер (п-гидроксibenзойная кислота).

По-видимому, реакция в зависимости от природы щелочного металла, алкильных групп в исходных металлалкилкарбонатах и от условий осуществления процесса может протекать как по первому варианту, так и по второму варианту.

2.2.2.6 Карбоксилирование α -нафтола

До наших работ о применении щелочных солей алкилугольных кислот в качестве карбоксилирующего агента нафтолов литературных данных не имелось. Нами впервые исследовано карбоксилирование α - и β -нафтолов натрийэтилкарбонатом. Исследовано влияние различных условий проведения процесса на ход протекания реакции карбоксилирования и выход продуктов. Найдены оптимальные условия проведения процесса.



Установлено, что карбоксилирование α -нафтола натрийэтилкарбонатом протекает региоселективно в положение 2 или 4 в зависимости от условий процесса. Карбоксилирование α -нафтола в воздушной среде при температуре 160°C протекает в положение 2 с образованием 1-окси-2-нафтойной кислоты. Карбоксилирование в среде диоксида углерода в зависимости от температуры протекает в двух направлениях: при 115°C – в положение 4, а при температуре 160°C – в положение 2 с образованием 1-окси-4-нафтойной кислоты и 1-окси-2-нафтойной кислоты, соответственно.

Влияние природы газовой среды. В качестве газовой среды проведения реакции были изучены воздух, диоксид углерода и аргон. Установлено, что в этих газовых средах при температуре 160°C ($\tau=5$ ч; $P_{\text{воздух}}=1,2-1,5$ атм; $P_{\text{CO}_2}=10$ атм; $P_{\text{Ar}}=10$ атм) реакция протекает региоселективно с образованием лишь 1-окси-2-нафтойной кислоты. Зависимость выхода продукта от природы газовой среды резко отличается от аналогичной зависимости, полученной ранее для фенола. Так, при использовании аргона ($P_{\text{Ar}}=10$ атм) выход целевого продукта наименьший (60,6%), тогда как при замене его на воздух ($P_{\text{воздух}}=1,2-1,5$ атм) выход возрастает до 74,5%. Диоксид углерода ($P_{\text{CO}_2}=10$ атм) занимает промежуточное положение (выход 66,0%). Данный пример является единственным случаем положительного результата применения воздушной среды при карбоксилировании натриевыми солями алкилугольных кислот изученных нами оксиаренов (фенолов, нафтолов). Во всех остальных случаях карбоксилирование оксиаренов в воздушной среде протекает с низкими выходами, по-видимому, из-за реакции окислительной конденсации и уплотнения исходных аренов.

Влияние давления газовой среды. В качестве газовой среды использован диоксид углерода. Процесс проводили при 115°C и продолжительности реакции 5 часов. Давление газовой среды (диоксид углерода) изменяли от 0,2 до 1,5 МПа. Установлено, что в этих условиях процесс карбоксилирования α -нафтола идет в положение 4 с образованием 1-окси-4-нафтойной кислоты.

При малых значениях давления от 0,2 до 0,5 МПа выход 1-окси-4-нафтойной кислоты не превышает 8,7%; при дальнейшем повышении давления до 1 МПа выход продукта резко увеличивается до 48,0%, а при последующем повышении также резко снижается до 6%.

Влияние температуры. Изучение влияния температуры на выход продукта реакции проводилось в двух газовых средах: диоксида углерода и воздуха.

а) В среде диоксида углерода ($P_{\text{CO}_2}=10$ атм, $\tau=5$ ч)

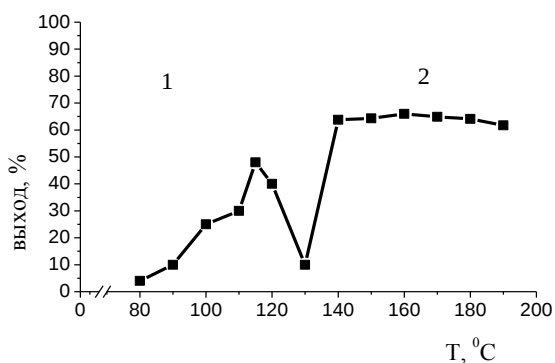
При проведении реакции в среде CO_2 (рисунок 19) обнаружена интересная зависимость направления карбоксилирования α -нафтола от температуры. При температурах $80\text{--}130^\circ\text{C}$ наблюдается образование только 1-окси-4-нафтойной кислоты, т.е. карбоксилирование протекает региоселективно в положение 4. Максимальный выход продукта 48% имеет место при 115°C . При более высоких температурах – от 140 до 190°C – наблюдается карбоксилирование в положение 2 с образованием лишь 1-окси-2-нафтойной кислоты.

Максимальный выход 1-окси-2-нафтойной кислоты 66,0% имеет место при 160°C . Образование различных продуктов реакции зависимости от температуры проведения процесса, по-видимому, объясняется первичным замещением в положение 4, которое затем при повышении температуры перемещается в положение 2.

б) В воздушной среде ($P_{\text{воздух}}=1,2\text{ МПа}$, $\tau=5\text{ ч}$)

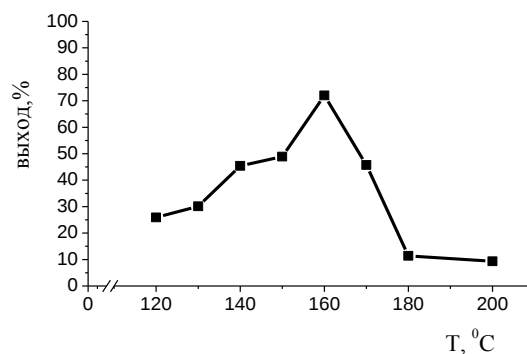
Установлено, что в отличие от предыдущего случая (в среде CO_2) при проведении реакции в среде воздуха наблюдается образование лишь одного продукта реакции - 1-окси-2-нафтойной кислоты во всем температурном интервале от 120 до 200°C (рисунок 20). Кривая зависимости выхода продукта от температуры имеет экстремальный характер с максимальным выходом при температуре 160°C .

Таким образом установлено, что температура проведения реакции оказывает влияние на направление карбоксилирования и выход продуктов, причем кривые зависимости выхода продуктов от температуры имеют различный характер в зависимости от природы использованной газовой среды (диоксид углерода, воздух). Обнаружено резкое изменение направления карбоксилирования α -нафтола натрийэтилкарбонатом в среде диоксида углерода при температуре 140°C .



Область 1 – 1-окси-4-нафтойная кислота; область 2 – 1-окси-2-нафтойная кислота, $\tau=5\text{ ч}$, $P_{\text{CO}_2}=1,0\text{ МПа}$

Рисунок 19 - Зависимость выхода продуктов реакции карбоксилирования α -нафтола натрийэтилкарбонатом от температуры проведения процесса в среде диоксида углерода



$P_{\text{воздух}}=1,2\text{ атм}$, $\tau=5\text{ ч}$

Рисунок 20 - Зависимость выхода 1-окси-2-нафтойной кислоты от температуры проведения процесса в воздушной среде при карбоксилировании α -нафтола натрийэтилкарбонатом

Синтезированные 1-окси-2-нафтойная и 1-окси-4-нафтойная кислоты полностью соответствуют литературным данным.

Таким образом, найдены оптимальные условия региоселективного карбоксилирования α -нафтола натрийэтилкарбонатом в положение 2 и 4:

Карбоксилирование в положение 2:

Карбоксилирование в среде воздуха ($P_{\text{возд.}}=0,12-0,13$ МПа) при температуре 160°C ; продолжительность реакции 5 часов. Выход 74,5%.

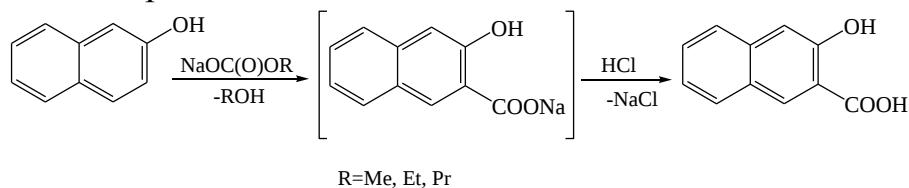
Карбоксилирование в положение 4:

Карбоксилирование в среде диоксида углерода ($P_{\text{CO}_2}=1,0$ МПа) при температуре 115°C ; продолжительность реакции 5 часов. Выход 48,0%.

2.2.2.7 Карбоксилирование β -нафтола

Из всех изомеров оксинафтойных кислот наибольший практический интерес представляет 2-окси-3-нафтойная кислота, которая используется как составляющая азокрасителей при холодном крашении тканей.

Нами исследован метод синтеза 2-окси-3-нафтойной кислоты карбоксилированием β -нафтола натрийэтилкарбонатом. С целью определения оптимальных условий карбоксилирования β -нафтола натрийэтилкарбонатом изучено влияние на ход реакции и выход продуктов различных условий проведения процесса: природы и давления газовой среды, температуры и продолжительности реакции.



Установлено, что при всех изученных нами условиях проведения реакции карбоксилирования β -нафтола натрийэтилкарбонатом единственным продуктом реакции является 2-окси-3-нафтойная кислота, т.е. карбоксилирование протекает избирательно в положение 3, несмотря на то, что по общепринятым представлениям наиболее реакционноспособным положением в β -нафтоле является положение 1. Данный факт, по-видимому, можно объяснить двумя причинами: 1) самой природой карбоксилирующего агента (натрийэтилкарбоната) и 2) сначала может происходить карбоксилирование в положение 1 с образованием 2-окси-1-нафтойной кислоты, которая затем при высокой температуре изомеризуется в 2-окси-3-нафтойную кислоту.

Влияние температуры. Исследование влияния температуры проведения реакции карбоксилирования β -нафтола на выход продукта проводили в следующих условиях: в среде диоксида углерода, $P_{\text{CO}_2}=1,0$ МПа, $\tau=5$ часов.

При карбоксилировании α -нафтола натрийэтилкарбонатом в среде диоксида углерода нами была обнаружена зависимость направления карбоксилирования от температуры проведения процесса. В случае же β -нафтола в интервале от 110 до 230°C наблюдается образование только 2-окси-3-нафтойной кислоты, т.е. имеет место избирательное карбоксилирование в

положение 3. Оптимальной температурой проведения реакции является 190⁰С, при которой выход продукта (2-окси-3-нафтойная кислота) составляет 38,3%.

Дальнейшие опыты проводили при температуре 190⁰С.

Влияние давления газовой среды (диоксида углерода). Зависимость выхода продукта реакции карбоксилирования β-нафтола натрийэтилкарбонатом от давления газовой среды (диоксида углерода) аналогичен таковой для реакции карбоксилирования α-нафтола натрийэтилкарбонатом; оптимальным давлением диоксида углерода также оказалось 1,0 МПа, при котором выход 2-окси-3-нафтойной кислоты составляет 38,3%.

Влияние природы газовой среды. В качестве газовой среды при проведении опытов были использованы воздух, аргон и диоксид углерода. Оптимальной газовой средой является диоксид углерода (выход 2-окси-3-нафтойной кислоты составляет 38,3%). Минимальный выход продукта (2,8%) получен при использовании воздушной среды. В среде аргона выход продукта составляет 22,3%.

Таким образом найдено, что карбоксилирование β-нафтола натрийэтилкарбонатом протекает селективно в положение 3 с образованием 2-окси-3-нафтойной кислоты. Оптимальными условиями синтеза 2-окси-3-нафтойной кислоты являются: в среде диоксида углерода, P_{CO2}=1,0 МПа, T=190⁰С, τ=5 часов. Выход 2-окси-3-нафтойной кислоты составляет 38,8% (95,7% в расчете на прореагировавший β-нафтол).

Разработанный новый способ получения 2-окси-3-нафтойной кислоты может найти применение в промышленном производстве данного практически важного соединения. Преимущество предлагаемого нами метода синтеза 2-окси-3-нафтойной кислоты видно из сравнения технологических показателей ее синтеза по предлагаемому нами методу и по существующему в настоящее время промышленному способу (реакцией Кольбе-Шмидта), приведенных в таблице 9.

Таблица 9 - Сравнительная характеристика технологических показателей процессов получения 2-окси-3-нафтойной кислоты по предлагаемому методу и существующему промышленному способу

Технологические показатели	Предлагаемый метод	Существующий промышленный метод
Исходные вещества	β-нафтол, натрийэтилкарбонат	β-нафтолят натрия, диоксид углерода
Предварительные стадии	-	синтез β-нафтолята натрия
Продолжительность процесса	5 ч.	≈70 ч.
Температура	190 ⁰ С	250-255 ⁰ С
Давление	1,0 МПа	0,45 МПа
Выход продуктов	38,8% (95,7% в расчете на вступивший в реакцию β-нафтол)	35,6% (72,5% в расчете на вступивший в реакцию β-нафтол)

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые подробно исследована реакция гидроалкоксикарбонилирования олефинов-1 при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа) в присутствии каталитических систем на основе комплексов $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Установлено, что исходные комплексы и двухкомпонентные системы на их основе $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3$, $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-TsOH}$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3$ каталитической активностью не обладают. Система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$ обладает умеренной каталитической активностью. Наибольшую каталитическую активность проявляют трехкомпонентные системы, содержащие кроме исходных фосфиновых комплексов палладия свободный лиганд PPh_3 и промотор (паратолуолсульфокислота).

2. Впервые установлено, что условия проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа) существенно влияет на региоселективность реакции и выход целевых продуктов. Найдены оптимальные условия проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования гексена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ с наибольшей региоселективностью по отношению продукта линейного строения, при которых соотношение изомерных продуктов составляет [линейный продукт]:[разветвленный продукт]=37,4:1.

3. Впервые установлено, что на региоселективность реакции гидроалкоксикарбонилирования алкенов-1 влияет строение исходных спиртов. На примере гидроалкоксикарбонилирования гексена-1 показано, что в то время как в случае алифатических спиртов (этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол) реакция всегда протекает с образованием продуктов линейного и разветвленного строения, реакция с участием алициклических и арилалифатических спиртов (циклогексанол, 1-ментол, бензиловый спирт) протекает с высокой региоселективностью с образованием лишь линейного продукта.

4. Определена каталитическая активность ряда систем на основе фосфиновых комплексов Pd, Co и Ni в реакции гидроалкоксикарбонилирования α -олефинов нормального и разветвленного строения (изобутилен) при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 2,0$ МПа). Показано, что каталитическую активность проявляют лишь системы на основе фосфиновых комплексов палладия.

5. На основании предполагаемого гидридного механизма протекания изученных реакции гидроалкоксикарбонилирования алкенов-1 проведена интерпретация полученных экспериментальных результатов о влиянии строения исходных реагентов на региоселективность процесса.

6. Разработаны новые эффективные способы получения 1-ментилизвалерата и этилизвалерата, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств «Корвалол» и «Валидол».

7. Впервые установлено влияние различных условий проведения процесса карбоксилирования гидроксиаренов (фенолов, нафтолов) натрий(калий)-этилкарбонатами на направление реакции и выход продуктов. Показано, что наиболее сильное влияние оказывают температура и природа газовой среды. Найдены условия региоселективного карбоксилирования натрийэтилкарбонатом фенола в положение 2 и 4, α -нафтола в положение 2 и 4 и β -нафтола в положение 3.

8. Предложен вероятный механизм протекания реакции карбоксилирования фенола щелочными солями алкилугольных кислот.

9. Разработан новый, эффективный способ получения лекарственного средства «Салициловая кислота» карбоксилированием фенола натрийэтилкарбонатом, который может быть использован для его промышленного производства. Разработан лабораторный регламент получения салициловой кислоты по новому способу.

10. Разработаны новые эффективные способы получения 1-гидрокси-2-нафтойной, 1-окси-4-нафтойной и 2-окси-3-нафтойной кислот региоселективным карбоксилированием α - и β -нафтолов натриевой солью этилугольной кислоты.

11. Разработан новый эффективный способ получения п-гидроксibenзойной кислоты региоселективным карбоксилированием фенола калийэтилкарбонатом.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:
Статьи в изданиях из Перечня ВАК, патенты РК

1 Суербает Х.А., Г.М. Абызбекова, **К.М. Шалмагамбетов**, К.А. Жубанов. Синтезы на основе одноуглеродных молекул. II. Синтез этилизовалерата карбонилированием изобутилена монооксидом углерода и этанолом в присутствии фосфиновых комплексов палладия. Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты // Журн.общ.химии.-2000.-Т.70, вып.4. - С.553-555.

2 Х.А. Суербает, **К.М. Шалмагамбетов**, К.А. Жубанов. Каталитическое гидроалкоксихарбонилирование олефинов в присутствии системы $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-p-TsOH}$ // Журн. общ. химии. - 2000. - Т.70, вып.9.-С.1575-1576.

3 Х.А. Суербает, **К.М. Шалмагамбетов**, К.А. Жубанов. Синтезы на основе одноуглеродных молекул. III. Гидроэтоксихарбонилирование 2-метилпропена в присутствии фосфиновых комплексов палладия при низком давлении монооксида углерода // Журн. общ. химии.-2000.-Т.70, вып.12.-С.2043-2045.

4 Х.А. Суербает, **К.М. Шалмагамбетов**, К.А. Жубанов. Синтезы на основе одноуглеродных молекул. IV. Каталитическое региоселективное гидроалкоксихарбонилирование олефинов оксидом углерода (II) и спиртами в присутствии системы $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-p-TsOH}$. Душистые вещества на основе сложных эфиров // Журн. общ. химии. -2000. -Т.70, вып.12. - С.2046-2047.

- 5 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов.** Каталитическое гидроалкоксикарбонилирование олефинов в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ - p-TsOH // Журн. общ. химии. -2004. -Т.74, вып.10 –С.1754.
- 6 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов,** Е.Г. Чепайкин. Карбоксилирование фенола щелочными солями этилугольной кислоты // Нефтехимия. – 2005.- Т.45, №1. С.46-49.
- 7 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов,** Е.Г. Чепайкин. Карбоксилирование нафтолов натриевой солью этилугольной кислоты // Нефтехимия.-2005.-Т.45, №5.-С.364-366.
- 8 Х.А. Суербаев, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов.** Карбоксилирование фенола калийэтилкарбонатом. Новый способ получения п-гидроксibenзойной кислоты // Журн. общ. химии. – 2005. –Т.75, вып.9. – С.1573-1574.
- 9 Х.А. Суербаев, Е.Г. Чепайкин, А.П. Безрученко, **К.М. Шалмагамбетов.** Гидроалкоксикарбонилирование олефинов в присутствии фосфиновых комплексов палладия и п-толуолсульфокислоты: высокая активность и региоселективность // Нефтехимия. –2006. –Т.46, №2. –С.134-138.
- 10 **К.М. Шалмагамбетов,** Х.А. Суербаев. Карбоксилирование гидроксиаренов солями щелочных металлов этилугольной кислоты // Химическая технология. -2011. - №10. – С.598-602.
- 11 **К.М. Шалмагамбетов,** Т.К. Туркбенов, Х.А. Суербаев. Гидроэтоксикарбонилирование гексена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ - PPh_3 - TsOH // Химическая технология. – 2012. – №3. –С.150-154.
- 12 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов.** Синтез п-аминосалициловой кислоты карбоксилированием м-аминофенола натрийэтилкарбонатом // Химическая технология. –2012. –№4. –С.233-237.
- 13 Х.А. Суербаев, Г.Ж. Жаксылыкова, **К.М. Шалмагамбетов.** Гидроментоксикарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и I-ментолом // Химическая технология. –2012. –№5. –С.297-300.
- 14 **К.М. Шалмагамбетов.** Решение проблемы парникового эффекта // Вестник МГАУ. -2012. вып.(52). -С.67-69.
- 15 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов,** Г.Ж. Жаксылыкова. Способ получения седативно-спазмолитического лекарственного средства «Этиловый эфир -бромизовалериановой кислоты» // Химическая технология. – 2012. – №6. –С.368-371.
- 16 Х.А. Суербаев, О.Е. Сметанникова, **К.М. Шалмагамбетов.** Предварительный патент Республики Казахстан №13665. Способ получения салициловой кислоты. - Заявл. 17.06.2002. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2003. -№11. - С.96.
- 17 Х.А. Суербаев, А.Ж. Бейсембаева, **К.М. Шалмагамбетов.** Предварительный патент Республики Казахстан №15017. Способ получения п-аминосалициловой кислоты. - Заявл. 17.04.2003. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2004. - №11. – С.86.
- 18 Х.А. Суербаев, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов.** Предварительный патент Республики Казахстан №15161. Способ получения п-гидроксibenзойной

кислоты. - Заявл. 04.06.2003. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2004. - №12. – С.114.

19 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан №15958. Способ получения 1-окси-2-нафтойной кислоты. - Заявл. 05.12.2003. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2005. -№7. – С.94.

20 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан №16184. Способ получения салициловой и п-оксибензойной кислот. - Заявл. 11.03.2004. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2005. -№9. - С.70.

21 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, Т.К. Туркбенов, Г.Ж. Жаксылыкова. Предварительный патент Республики Казахстан №16185. Способ получения сложных эфиров карбоновых кислот. - Заявл. 15.03.2004. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. –2005. -№9. – С.70.

22 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан №16818. Способ получения 1-окси-4-нафтойной кислоты. - Заявл. 24.06.2004. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2006. -№1. – С.107.

23 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан №16819. Способ получения 2-окси-3-нафтойной кислоты. - Заявл. 02.07.2004. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2006. -№1. – С.107.

24 Х.А. Суербаев, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан № 17554. Способ получения п-оксибензойной кислоты. Заявл. 12.01.2005. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. –2006.- №7. –С.103.

25 Х.А. Суербаев, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан № 17877. Способ получения салициловой кислоты. Заявл. 01.04.2005. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. –2006. - №10. –С.11.

26 Х.А. Суербаев, Ф.М. Канапиева, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**. Предварительный патент Республики Казахстан № 18068. Способ получения этилата натрия. Заявл. 31.05.2005. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 2006. -№12. –С.9.

Статьи в других изданиях

27 Х.А. Суербаев, А.Ж. Бейсембаева, **К.М. Шалмагамбетов**. Синтезы на основе оксидов углерода. IV. Карбоксилирование м-аминофенола щелочными солями этилугольной кислоты // Вестн. КазНУ. Серия хим.- 2003. - №4. - С.8-10.

28 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**. Синтезы на основе оксидов углерода. V. Гидроэтоксикарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и этанолом в присутствии системы $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -n-TsOH // Вестн. КазНУ. Серия хим.-2004.-№1.-С.7-9.

29 О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**, Х.А. Суербаев. Синтезы на основе оксидов углерода. VI. Синтез 1-окси-2-нафтойной кислоты карбоксилированием α -нафтола натриевыми солями алкилугольных кислот // Вестн. КазНУ. Серия хим. -2004. -№1. -С.9-12.

30 Х.А. Суербаев, О.Е. Михненко, **К.М. Шалмагамбетов**, Д.К. Кияшев, С.Е. Келимханова, Ш.Р. Тулеуова, Б.О. Дарикулова. Новый способ получения салициловой кислоты // Фармация Казахстана. -2004. -№5. -С.39-40.

31 **К.М. Шалмагамбетов**, Е.В. Таранова, Ф.М. Канапиева, Х.А. Суербаев. Синтезы на основе оксидов углерода. VII. Карбонилирование олефинов монооксидом углерода и спиртами в присутствии системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -n-TsOH // Вестн. КазНУ. Серия хим.-2004.-№2.-С.23-25.

32 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**. Синтезы на основе оксидов углерода. VIII. Об условиях гидроалкоксихарбонилирования гептена-1 в присутствии фосфиновых комплексов палладия // Вестн. КазНУ. Серия хим. - 2004.- №2. -С.26-28.

33 О.Е. Михненко, **К.М. Шалмагамбетов**, Б.Ж. Джиембаев, Х.А. Суербаев. Синтезы на основе оксидов углерода. IX. Карбоксилирование β -нафтола натрийэтилкарбонатом // Вестн. КазНУ. Серия хим.-2004. №4. -С.287-289.

34 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, Т.К. Туркбенов, Г.Ж. Жаксылыкова, К.А. Жубанов. Органические синтезы на основе оксидов углерода // Новости науки Казахстана: Научно-технический сборник. -Алматы, 2004. -Вып.2(81). -С.107-114.

35 Г.Б. Ахметова, Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Т.М. Сейлханов. Синтезы на основе оксидов углерода. X. Карбоксилирование фенола калиевой солью этилугольной кислоты // Вестн. КазНУ. Серия хим. - 2005.-№1.-С.12-17.

36 Т.К. Туркбенов, **К.М. Шалмагамбетов**, Х.А. Суербаев. Синтезы на основе оксидов углерода. XXI. Гидроэтоксихарбонилирование гексена-1 в присутствии системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ - PPh_3 -TsOH // Вестн. КазНУ. Серия хим. –2007. -№ 4. -С.10-13.

37 Х.А. Суербаев, Т.М. Сейлханов, **К.М. Шалмагамбетов**, Р.А. Амриев, Г.Б. Ахметова, Ф.М. Канапиева, Г.Ж. Сейтенова. Карбоксилирование оксиаренов щелочными солями алкилугольных кислот // Вестн. КазНУ. Серия хим. –2007. -№ 5. -С.189-197.

38 Г.Ж. Жаксылыкова, Н.О. Аппазов, К.С. Каныбетов, Т.К. Туркбенов, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, Б.Ж. Джиембаев, Х.А. Суербаев. Каталитическая гидроэтерификация изобутилена монооксидом углерода и моноатомными (полиатомными) спиртами // Вестн. КазНУ. Серия хим. –2007. - № 5. -С.198-200.

39 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.Ж. Сейтенова, Ф.М. Канапиева. Карбоксилирование гидроксиренов металлалкилкарбонатами // Вестн. КазНУ. Серия хим. -2012, №1. – С.389-392.

40 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, Г.Ж. Жаксылыкова. Синтезы биологически активных веществ на основе оксидов углерода // Вестн. КазНУ. Серия хим. – 2012, №1. -С.393-395.

Тезисы докладов

41 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, О.Е. Сметанникова. Синтезы на основе одноуглеродных молекул. Соли моноэфиров угольной кислоты как карбоксилирующие агенты // Тез.докл. междунар. симпозиума «Химическая наука как основа развития химической промышленности Казахстана в XXI веке». Алматы, 21-23 ноября, 2001г. - Алматы, 2001.- С.192.

42 Kh.A. Suerbaev, **K.M. Shalmagambetov**, K.A. Jubanov. Hydroesterification of olefines by carbon monoxide and alcohols in the presence of catalytic systems on basis of palladium phosphine complexes // Proceedings of the I International Conference «Highly-Organized Catalytic Sistems». Chernogolovka, June, 25-27. 2002. - Chernogolovka, 2002.- P.108-109.

43 О.Е. Михненко, Г.Б. Ахметова, **К.М. Шалмагамбетов**, Х.А. Суербаев. Синтез оксиароматических кислот карбоксилированием оксиаренов щелочными солями алкилугольных кислот // Труды междунар. научн. конф., посвященной 100-летию со дня рождения акад. АН КазССР М.И.Горяева «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений». - Алматы, 2004. - С.244-246.

44 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, Г.Ж. Жаксылыкова, Г.Б. Ахметова, Т.К. Туркбенов, К.С. Каныбетов, Н.О. Аппазов, Ф.М. Канапиева. Новые технологии получения фармпрепаратов на основе оксибензойных кислот и сложных эфиров изовалериановой кислоты // Materials of X International Scientific Conference “Family Health in the XXI Century”. Bangkok, Thailand, 27 april – 9 may, 2006. Перм, 2006. - С.289-301.

45 Kh.A. Suerbaev, **K.M. Shalmagambetov**, Y.P. Belov, U. Micovic. New effective Synthesis of Hydroxybenzoic Acids by Carboxylation of Phenol with Alkali Salts of Alkylcarbonic Acids // Proceedings of the 38th Middle Atlantic Regional Meeting of the American Chemical Society “Progress in Chemistry”. Hershey, Pennsylvania (USA), June, 4-7, 2006. - Hershey, 2006.- P. 212.

46 Х.А. Суербаев, Н.О. Аппазов, Б.Ж. Джиембаев, Р.А. Амриев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.М. Абызбекова, Т.М. Сейлханов, Т.К. Туркбенов, Г.Ж. Жаксылыкова, К.С. Каныбетов, Ф.М. Канапиева, Г.Ж. Сейтенова. Новые способы получения фармпрепаратов на основе оксибензойных кислот и эфиров изовалериановой кислоты // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. –Москва, 23-28 сентября, 2007 г. Москва, 2007. Т.5. С.224.

47 **К.М. Шалмагамбетов**, Г.Ж. Жаксылыкова, Х.А. Суербаев. Металлокомплексы с фосфорсодержащими лигандами в органическом синтезе // Материалы II-ой междунар. Казахстанско-Российской конф. по химии и химической технологии, посвященной 40-летию КарГУ им. академика Е. Букетова. Том 1. 28 февраля – 2 марта, Караганда: Изд-во КарГУ, 2012. – С. 491-496.

48 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.Ж. Жаксылыкова. Синтез биологически активных эфиров изовалериановой кислоты гидроалкоксикарбонилированием изобутилена // Сборник материалов Всероссийской конф. «Современные проблемы химической науки и образования», посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева. 19-20 апреля, 2012, Чебоксары. Т. II. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С.198-199.

49 Kh.A. Suerbaev, **K.M. Shalmagambetov**, G. Zh. Zhaksylikova. Synthesis of biological active isovaleric acid esters by hydroalkoxycarbonylation of isobutylene // International Conference “Catalysis in Organic Synthesis”. September 15-20, 2012, Moscow, Russia. Book of Abstracts. Moscow, 2012. – P.339.

50 Kh.A. Suerbaev, **K.M. Shalmagambetov**, G.Zh. Zhaksylikova. Metal complexes with phosphorus-containing ligands in organic synthesis // International Conference “Frontiers of Organometallic Chemistry” and 2nd Taiwan-Russian Symposium on Organometallic Chemistry, September 21st-22nd, 2012, Saint Petersburg, Russia, -Book of Abstracts, Saint Petersburg, 2012. – P.126.

51 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.Ж. Жаксылыкова. Каталитическое карбонилирование олефинов в присутствии комплексов палладия // IV Российская конференция «Актуальные проблемы нефтехимии», посвященная 100-летию со дня рождения проф. З.А. Дорогочинского. 18-21 сентября 2012, Звенигород, Россия. – Сборник тезисов, Звенигород, 2012. – С. 369.

52 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Ф.М. Канапиева. Синтез биологически активных соединений из техногенного сырья - фенола каменноугольной смолы коксохимического производства и диоксида углерода // Материалы XII Междунар. конф. «Ресурсовоспроизводящие малоотходные и природоохранные технологии освоения недр». Том I. Москва (Россия) – Занджан (Иран). 16-21 сентября, 2013 г. г. Занджан, Иран. - М.: РУДН, 2013 г. - С.548-549.

53 Khakim A. Suerbaev, **Kairjan M. Shalmagambetov**, Fatima M. Kanapieva. Carboxylation of hydroxyarenes by alkali metal salts of carbonic acid esters // Abstracts book of International Conference on Green Chemistry and Sustainable Engineering. 2-30 July, 2014. – P.67.

54 Х.А. Суербаев, **К.М. Шалмагамбетов**, Г.Ж. Жаксылыкова. Металлокомплексный катализ в синтезе биологически активных сложных эфиров карбоновых кислот. Конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2014» посвященная 60-летию юбилея ИХЭ РАН. 8-10 сентября 2014, Москва, Россия-Сборник тезисов, Москва, 2014. - С.249.

Подписано в печать 30.09.2015.

Формат 60х84/16.

Бумага «Svetocopy», «ColorCopy». Печать XEROX.

Усл.печ.л. 1,39. Уч. –изд.л. 0,93.

Заказ 2/30.09.15 – 14. Тираж 150 экз.



ООО «СКАН», Студенческий центр, 634050, Томская область г. Томск,
Ул. Советская, 80, тел.: (3822) 56-17-26, e-mail: ntb@scan.tom.ru,
сайт: scan.tom.ru.