

## СИНТЕЗ L-МЕНТИЛИЗОВАЛЕРАТА ЭТЕРИФИКАЦИЕЙ ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ L-МЕНТОЛОМ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

© Х.А.Суербаев,<sup>1@</sup> Н.Ж.Кудайбергенов,<sup>1</sup> Н.О.Аппазов,<sup>2</sup> Г.Ж.Жаксылыкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. аль-Фараби  
050012, Алматы, ул. Карасай батыра, 95А; e-mail: khsuerbaev@mail.ru  
<sup>2</sup>Кызылординский государственный университет им. Коркыт Ата

Поступила 22 июля 2015 г.

Сложные эфиры изовалериановой кислоты находят широкое применение. Многие из них обладают биологической активностью и используются как компоненты широкоупотребляемых лекарственных средств (валидол, корвалол и др.) [1, 2]. Такие сложные эфиры изовалериановой кислоты, как этиловый, изоамиловый, 2-фенилэтиловый, циннамиловый находят применение в качестве пищевых эссенций и компонентов различных парфюмерных композиций [3]. L-Ментилловый эфир изовалериановой кислоты является основным действующим компонентом широко употребляемого лекарственного средства валидол [2]. Валидол – спазмолитическое (сосудорасширяющее) лекарственное средство, представляет собой 25–30%-ный раствор ментола в ментилловом эфире изовалериановой кислоты.

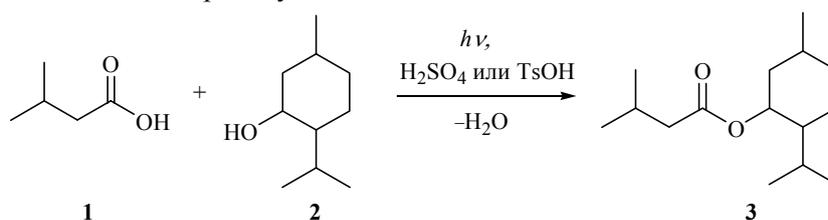
Существующее промышленное производство валидола основано на синтезе ментил изовалерата **3** этерификацией изовалериановой кислоты **1** ментолом **2** в присутствии конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в качестве катализатора. Известен способ получения эфира **3** путем гидроментоксикарбонилирования изобутилена синтез-газом и ментолом в присутствии системы PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–PPh<sub>3</sub> в диоксане и *n*-ксилоле [4]. Нами разработан эффективный способ получения L-ментил-изовалерата при помощи гидроментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и L-ментолом в присутствии каталитической системы Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>–PPh<sub>3</sub>–TsOH [5].

В настоящей работе исследована этерификация изовалериановой кислоты L-ментолом в присутствии в качестве кислотных катализаторов в условиях

микроволнового облучения. Химический синтез в условиях микроволнового сверхвысокочастотного облучения (МВ облучения) в настоящее время является динамично развивающимся методом органического синтеза [6–9]. Применение МВ облучения в химическом синтезе связано с его способностью в десятки и сотни раз ускорять многие химические реакции, вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов. Это свойство МВ облучения соответствует принципам «зеленой химии» – научного направления, к которому можно отнести любое усовершенствование химических процессов, которое положительно влияет на окружающую среду [8]. Широкие возможности, которые открывает применение МВ излучения, вызвали большой интерес к изучению и прикладному использованию его эффектов. Известны методы синтеза сложных эфиров карбоновых кислот прямой этерификацией и в условиях сверхвысокочастотного облучения [6, 9].

При взаимодействии изовалериановой кислоты с L-ментолом в присутствии в качестве катализатора конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или *n*-толуолсульфокислоты в условиях МВ облучения L-ментил изовалерат образуется с выходом 17–89%.

С целью нахождения оптимальных условий этерификации изовалериановой кислоты L-ментолом в присутствии конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в условиях МВ облучения изучено влияние различных условий проведения реакции (мощность излучения, продолжительность процесса, мольное соотношение исходных реагентов и катализатора) на выход целевого эфира **3**.



Оптимальной мощностью МВ излучения является 560 Вт при мольном соотношении 1–2–конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $1:1:4.8 \cdot 10^{-5}$  и продолжительности облучения 2 мин. При мощности МВ излучения 450 Вт реакция не идет, при 560 Вт выход составляет 17.4%, но при повышении мощности МВ излучения до 900 Вт выход резко понижается до 2.2%. Дальнейшие опыты проводились при мощности 560 Вт.

При увеличении продолжительности реакции с 2 до 12 мин (при вышеуказанных мощности и соотно-

шении реагентов) выход эфира **3** увеличивается с 18 до 55%, а через 14 мин уменьшается до 52%.

Оптимальными являются мольное соотношение 1–2–конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $1:1:9.6 \cdot 10^{-5}$ , продолжительность облучения 12 мин. Таким образом, наиболее сильное влияние на ход реакции оказывает мощность МВ излучения и продолжительность реакции; более слабое влияние оказывает соотношение исходных реагентов и катализатора. При найденных оптимальных условиях проведения реакции выход эфира **3** составляет 59%.

Таблица

Выходы L-ментил изовалерата **3** при этерификации изовалериановой кислоты L-ментолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в условиях микроволнового облучения

Соотношение реагентов и катализатора, моль			Продолжительность реакции, мин	Выход, мас%
Изовалериановая кислота <b>1</b>	L-Ментол <b>2</b>	TsOH		
1	1	$5.45 \cdot 10^{-5}$	10	55.2
1	1	$5.45 \cdot 10^{-5}$	11	63.9
1	1	$5.45 \cdot 10^{-5}$	12	65.7
1	1	$5.45 \cdot 10^{-5}$	13	60.6
1	1	$4.1 \cdot 10^{-5}$	12	55.8
1	1	$6.81 \cdot 10^{-5}$	12	77.7
1	1	$8.51 \cdot 10^{-5}$	12	78.8
1	0.9	$8.51 \cdot 10^{-5}$	12	81.4
1	1.1	$8.51 \cdot 10^{-5}$	12	82.5
1	1.2	$8.51 \cdot 10^{-5}$	12	88.7
1	1.3	$8.51 \cdot 10^{-5}$	12	81.7

Как видно из таблицы, оптимальной продолжительностью этерификации кислоты **1** спиртом **2** в присутствии другого катализатора – *n*-толуолсульфокислоты в условиях МВ облучения (560 Вт) является 12 мин, оптимальным мольным соотношением 1–2–TsOH,  $1:1.2:8.51 \cdot 10^{-5}$ . При этих условиях выход целевого эфира **3** составляет 89%.

Строение синтезированного эфира **3** доказано данными ИК спектроскопии и ЯМР  $^1\text{H}$ . В ИК спектре имеются сильная полоса поглощения при  $1731 \text{ см}^{-1}$  (C=O сложноэфирной группы), полосы поглощения при 1050–1300 (C–O–C) и 2870–3543  $\text{см}^{-1}$  (CH, CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  продукта реакции **3** полностью соответствует литературным данным для L-метиловалерата [5].

**L-Метиловалерат (3).** В стеклянный стакан помещали изовалериановую кислоту, L-ментол и катализатор. Реакционную смесь облучали необходимое время в бытовой СВЧ-печи фирмы Samsung

(модель МВ 39449G, частота 2.45 ГГц). Затем продукты реакции анализировали при помощи ГХ или выделяли фракционированием реакционной смеси, т. кип. ??? °С при ??? мм рт.ст.)

Для ГХ анализа использовали прибор Agilent Technologies 7890A с масс-селективным детектором 5975С; капиллярная колонка HP-FFAP (30 м × 0.25 мм), неподвижная фаза – нитротерефталевая кислота, модифицированная полиэтиленгликолем, газ-носитель – гелий; температура испарителя 300°С, температура термостата колонки: 40°С (1 мин), повышение температуры 5 град/мин до 250°С (1 мин), общее время анализа 44 мин; режим ионизации масс-детектора методом электронного удара, деление потока 1000:1. В указанных условиях время удерживания L-метиловалерата 20.4 мин. ИК спектры регистрировали на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  снят на приборе Bruker DPX 400 (300 МГц) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт – ТМС.

Использовали изовалериановую кислоту, *n*-толуол-сульфо кислоту фирмы Sigma-Aldrich и реактивные L-ментол и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> без специальной очистки.

### Список литературы

1. Suerbaev Kh.A., Zhaksylykova G.Zh., Appazov N.O. *Eurasian Chem. Technol. J.* **2014**, *16*, 299.
  2. Южаков С.Д. Лекарственные средства: полный словарь-справочник. М.: ЭКСМО, **2012**, 107, 278.
  3. Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. Справ. изд. М.: Химия, **1994**.
  4. Эльман А.Р., Матвеев В.М., Сливинский Е.В., Локтев С.М. *Хим.-фарм. ж.* **1990**, *24* (3), 47 [El'man A.R., Matveev V.M., Slivinskii E.V., Loktev S.M. *Pharm. Chem. J.* **1990**, *24*, 217].
  5. Суербаев Х.А., Чепайкин Е.Г., Жаксылыкова Г.Ж. *Нефтехимия.* **2012**, *52*, 454 [Suerbaev Kh.A., Chapaikin E.G., Zhaksylykova G. *Zh. Petrol. Chem.* **2012**, *52*, 422].
  6. Lidstrom P., Tierney J., Wathey B., Westman J. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9225.
  7. Nuchter M., Ondruschka D., Bonrath W., Gum A. *Green Chem.* **2004**, *6*, 128.
  8. Anastas P.T., Warner J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice.* N.Y.: Oxford University Press, **1998**, 30.
  9. Surati M.A., Jouhari S., Desai K.R. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2012**, *4*, 645.
-