

Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
Министерство образования и науки Республики Казахстан
Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan



Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Казхский национальный университет имени аль-Фараби
Al-Farabi Kazakh National University



Химия және химиялық технология факультеті
Факультет химии и химической технологии
Faculty of chemistry and chemical technology



ХИМИЯ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ БОЙЫНША
ІХ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ БІРІМЖАНОВ СЪЕЗІНІҢ
ЕҢБЕКТЕРІ

ТРУДЫ
ІХ МЕЖДУНАРОДНОГО БЕРЕМЖАНОВСКОГО СЪЕЗДА
ПО ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

PROCEEDINGS OF
THE 9th INTERNATIONAL BEREMZHANOV CONGRESS
ON CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

9-10 желтоқсан 2016 ж., Алматы, Қазақстан
9-10 декабря 2016 г., Алматы, Казахстан
December, 9-10, 2016, Almaty, Kazakhstan

ДК 54
БК 24:35
К

Главный редактор: Мутанов Г.М., ректор КазНУ им. аль-Фараби
зам. главного редактора: Буркитбаев М.М., первый проректор КазНУ им. аль-Фараби
зам. главного редактора: Мансуров З.А., генеральный директор РГП «Институт проблем горения»

Редакционная коллегия

Энгарбаев Е.К., Наурызбаев М.К., Уралбеков Б.М., Мылтыкбаева Ж.К.,
Надиров Р.К., Болатов А.К., Аубакиров Е.А., Мун Г.А., Тасибеков Х.С., Тулепов
Л.И., Калугин С.Н.

SBN 978-601-04-2533-0

Химия және химиялық технология бойынша ІХ халықаралық Бірімжанов съезінің
еңбектері – Алматы, ҚазҰУ 2016. = Труды ІХ Международного Беремжановского
съезда по химии и химической технологии – Алматы, КазНУ 2016. = Proceedings
of the 9th International Beremzhanov Congress on Chemistry and Chemical Technology
Almaty, KazNU 2016.

SBN 978-601-04-2533-0

В книгу включены доклады, представленные на ІХ Международный
беремжановский съезд по химии и химической технологии. Доклады
ответствуют следующим научным направлениям:

- Современные проблемы переработки минерального сырья
- Современные проблемы переработки углеводородного сырья
- Современное состояние аналитической химии и химической экологии
- Химическая физика процессов горения, материаловедение, наноматериалы
- Коллоиды и поверхности
- Химическая технология мономеров, синтетических и природных соединений
- Химия и химическая технология полимерных композиционных материалов
- Современные проблемы химического образования

Труды съезда могут быть полезны преподавателям высших учебных
заведений, докторантам, магистрантам, студентам, работникам науки и
производства.

SBN 978-601-04-2533-0

© Казахский национальный
университет им. аль-Фараби, 2016

ХИМИЯ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ БОЙЫНША ІХ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ БІРІМЖАНОВ СЪЕЗІНІҢ ЕҢБЕКТЕРІ

**Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті**

**Министерство образования и науки Республики Казахстан
Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет химии и химической технологии**

**Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan
Al-Farabi Kazakh National University
Faculty of chemistry and chemical technology**

**ХИМИЯ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ БОЙЫНША
ІХ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ БІРІМЖАНОВ СЪЕЗІНІҢ
ЕҢБЕКТЕРІ
9-10 желтоқсан**

**ТРУДЫ
ІХ МЕЖДУНАРОДНОГО БЕРЕМЖАНОВСКОГО СЪЕЗДА
ПО ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
9-10 декабря**

**PROCEEDINGS OF
THE 9th INTERNATIONAL BEREMZHANOV CONGRESS
ON CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY
December, 9-10**

Алматы, 2016

Оспанова А.К., Везенцев А.Н., Попов М.В., Максатова А.М., Жумат А., Абешева Ж., Карл Э. ПОЛУЧЕНИЕ ПОРИСТОЙ ПЛАТФОРМЫ НА ОСНОВЕ ДИАТОМИТА С КАТАЛИТИЧЕСКИМИ И СОРБЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ	493
Савденбекова Б.Е., Оспанова А.К., Абдуразаков У.А., Исакова М.К., Жартыбаев Р.Н., Ашымхан Н.С., Абдыкара А.С. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРИКЛОЗАНА И ХЛОРТЕКСИДИНА В МУЛЬТИСЛОЯХ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ	503
Семенова С.А., Патраков Ю.Ф., Азкулова З.Г. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ОЗОНИРОВАНИЯ МАЙКУБЕНСКОГО УГЛЯ	513
Сергазина С.М., Касенов Б.К., Еркасов Р.Ш., Нурмухамбетова Н.Н. ТЕПЛОЕМКОСТЬ ФЕРРИТА $GdMgFe_3O_{5.5}$ В ИНТЕРВАЛЕ 298.15-673К	519
Суюмбаев У., Түлімбаев Е.М., Ахмет О., Асанов Н.А. НИКЕЛЬ-ХРОМОВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ СИНТЕЗА ЦИТРОНЕЛЛАЛЯ ИЗ ЦИТРАЛЯ	523
Толенти Ж. А., Кажмуратова А. Т., Жумагалшева Т. С., Болатбай А. Н., Кожабекова Г.Е. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ СОПОЛИМЕРОВ ПОЛИПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬМАЛЕИНАТА С АКРИЛОВОЙ И МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТАМИ ПРИ РАЗНЫХ СКОРОСТЯХ НАГРЕВА	527
Ягудеев Т.А., Джелдыбаева Н.М., Саменова К. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЭФИРОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ОКСИБУТАДИНОВЫХ КИСЛОТ	534
Кенжегалшев Н., Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТЕРИФИКАЦИИ ПИПЕРИДИНОВЫХ СПИРТОВ	538
Болаткызы Т., Вертоволова С., Оспанов М. А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б. СЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОПРЯЖЕННОЙ КРАТНОЙ СВЯЗИ АМИНОДИЭФИРОВ	544
Мамутова А.А., Құлжабай А.М. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ СЕРЫ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ	550
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ	554
Аққазин Е.Ә., Маматаева А.Т., Тілеуберлі Е. СТУДЕНТТЕРГЕ ХИМИЯ КУРСЫН ОҚЫТУДЫҢ КЕЙБІР МӘСЕЛЕЛЕРІ	555
Баяхметова Б.Б., Ақжамжанова Х.Г. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НАЧАЛЬНОГО ШКОЛЬНОГО ХИМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ	560
Қалабаева М.К., Базаркызы Б. ЖОҒАРҒЫ ОҚУ ОРЫНДАРЫНДАҒЫ «БЕИОРГАНИКАЛЫҚ ХИМИЯ» КУРСЫНЫҢ МАЗМҰНЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ	564
Мусабекова А.А., Абшлова М.У., Шалдыбаева А.М. ВОПРОСЫ ПОДГОТОВКИ ХИМИКОВ-ТЕХНОЛОГОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ	570
Бекішев Қ., Ниязбаева А.Н. 6M011200-ХИМИЯ МАМАНДЫҒЫНЫҢ ОҚУ ЖОСПАРЫНЫҢ МАЗМҰНЫ ТУРАЛЫ	574

УДК 547.426+547.304+547.418+541.13

Кенжегалiev Н., Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
E-mail: t_mirgul@mail.ru

Теоретические аспекты этерификации пиперидиновых спиртов

Представлены результаты реакции этерификации пиперидиновых спиртов, являющейся важной стадией в синтезе фармакологически активных соединений. Установлена структура и роль активного ацилий-катиона в региоселективной этерификации и определены оптимальные условия реакции ацилирования пиперидиновых спиртов.

Ключевые слова: пиперидиновые спирты, ацилий-катион, этерификация, хлористый бензоил.

Кенжегалiev Н., Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б.

ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан
*E-mail: t_mirgul@mail.ru

Пиперидин спирттерін этерификациялаудың теориялық негіздері

Фармакологиялық белсенді қосылыстар синтезіндегі маңызды саты болып табылатын пиперидин спирттерін этерификациялау реакциясының нәтижелері келтірілген. Региотандамалы этерификациялауда белсенді ацилий-катионның рөлі мен құрылысы және пиперидин спирттерін ацилдеу реакцияларының оңтайлы жағдайлары зиятталды.

Кілт сөздер: пиперидин спирттері, ацилий-катион, этерификация, бензоил хлориді.

Kenzhegaliev N., Ospanov M.A., Turmukhova M.Zh., Murzagulova K.B.
al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
*E-mail: t_mirgul@mail.ru

Theoretical aspects of the esterification of piperidine alcohols

Presents the results of the reaction of esterification of piperidine alcohols, which is an important step in the synthesis of pharmacologically active compounds. It is established the structure and role of active acylium-cation in the regioselective esterification and the optimal reaction conditions of acylation of piperidine alcohols.

Keywords: piperidine alcohols, acyl cation, esterification, benzoyl chloride.

Введение

Реакция этерификация пиперидиновых спиртов является важной стадией в производстве отечественного препарата Ризлокаин, обладающего широким спектром фармакологической активности. В связи с этим представляло интерес изучение реакции ацилирования α -изомера 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола с целью оптимизации данной стадии для внедрения ее в производство лекарственного препарата. Кроме того, возникла необходимость подбора оптимальных условий этерификации, которые препятствовали бы образованию побочных продуктов и предложить механизм реакции

ацилирования, объясняющий причину образования побочных продуктов и условий, предотвращающих их образование.

Экспериментальная часть

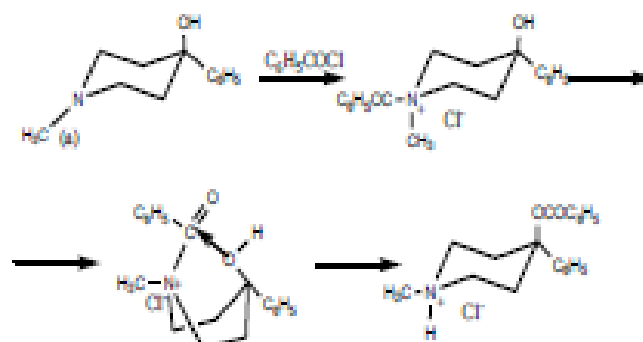
Методика этерификации. К хлористому бензоилу в пиридине прикапывают раствор 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола в толуоле и нагревают при 115 °С 8 часов (до прекращения выделения хлористого водорода). При охлаждении выпавший осадок гидрохлорида бензойного эфира 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и перекристаллизовывают из абсолютного 2-пропанола.

Результаты и обсуждения

Для синтеза о-эфиров аминоспиртов используют либо метод N → O перегруппировки легко доступных амидов этих аминоспиртов [1], либо метод этерификации путем нагревания хлоридрата аминоспирта и хлорангида кислоты [2]. В случае трудно этерифицирующихся спиртов при нагревании с хлористым бензоилом при низких температурах реакция или совсем не идет или приводит к образованию N,O-дibenзоата.

Известно, что хлорангидриды кислот реагируют с изомерными пиперидолами особенно активно, если третичные амины пиперидолы способны к внутримолекулярному ацилированию [2].

Например, при смешивании пиперидин-4-олов и хлорангида кислоты образуются довольно устойчивые четвертичные комплексы с ацилирующим агентом.



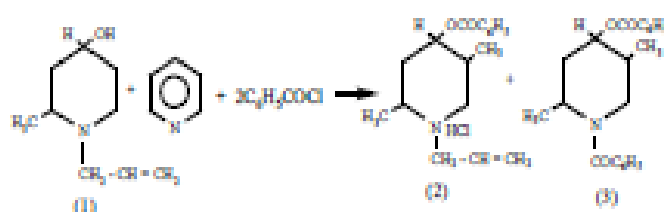
Комплексы пиперидин-4-олов могут перегруппироваться в эфир только в случае cis-положения ацильной и гидроксильной групп, так как только в этом случае может произойти сближение реагирующих групп при конверсии цикла в "лодку". Так, например, N-этоксипиперидин-4-ол и N-бутоксипиперидин-4-ол этерифицируются при комнатной температуре с высокими выходами.

α -Изомер 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ол относится (1) к трудно O-ацилируемым соединениям. Этерификация α -изомера 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола (1) хлористым бензоилом в присутствии пиридина была разработана А.Ш. Шарифкановым с сотр. [3]. Метод вошел в опытно-промышленный регламент производства риклоканна [4]. К 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола (1) в сухом пиридине в 2 порции прибавляют бензоил хлористый и реакционную смесь выдерживают 8 часов при 115 °С. Мольное соотношение реагентов 1:2,5:2, (1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ол : пиридин : хлористый бензоил). В полупромышленных условиях было проведено 5 операций по получению фармакопейного риклоканна в вышеописанных условиях. Максимальный выход риклоканна составил 54,8 % в расчете на загруженный 1-

аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ол (1).

Хотя этерификация вторичных и третичных спиртов галогидангидридами кислот широко применяется в практике органического синтеза в промышленном масштабе, единого мнения о её механизме в настоящее время не существует. С целью повышения выхода фармакопейного риклоканна нами были продолжены исследования по изучению этерификации. 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола (1) хлористым бензоилом как в присутствии пиридина, так и без него.

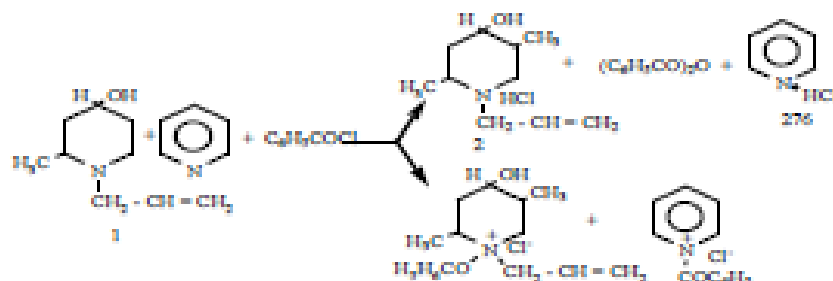
Изучение состава маточника показало, что основным побочным продуктом реакции этерификация является дибензоат (3), содержание которого составляет 40-42 %



Дибензоат (3) представляет собой вязкое масло зеленого цвета, не способное к протонизации при действии концентрированной соляной кислоты. Перегоняется в вакууме масляного насоса при 210-220 °С (2 мм.рт.ст).

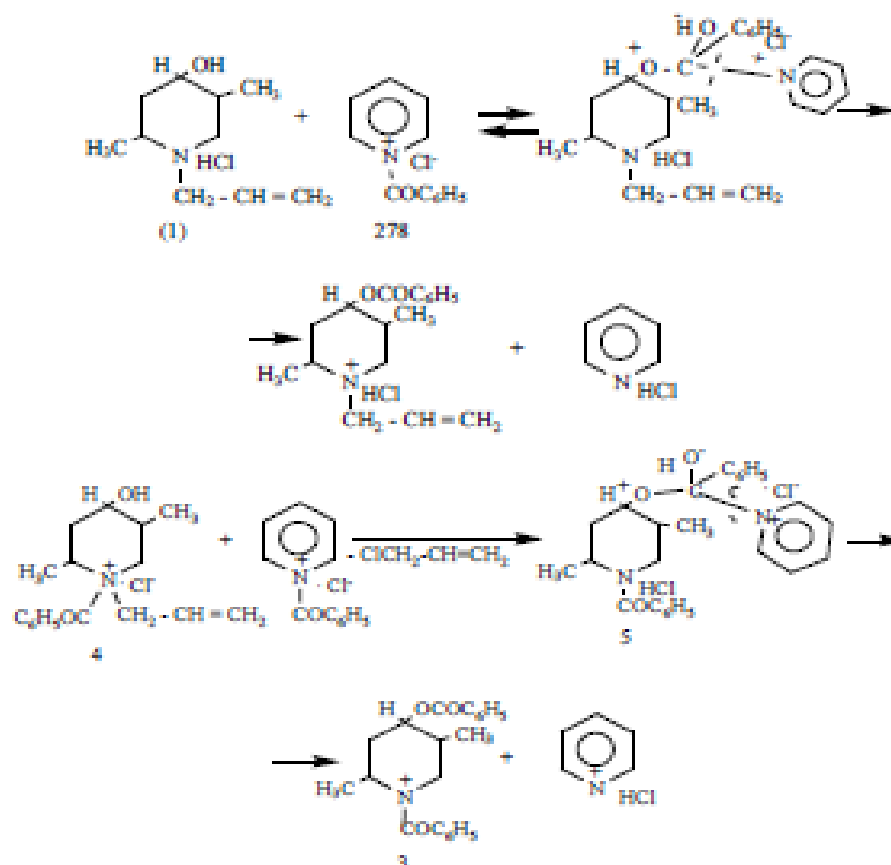
Образование дибензоата (3) очевидно проходит по схеме: а) при прибавлении к аллилпиперидолу в растворе пиридина хлористого бензоила с разогревом идут конкурирующие реакции образования гидрохлоридов третичных аминов и их *N*-ацильных четвертичных солей.

N-ацильные четвертичные соли пиперидола и пиридина под действием влаги воздуха распадаются с образованием соответствующих гидрохлоридов и бензойного ангидрида



Хотя основность 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола выше, чем основность пиридина, однако последнего было взято в реакцию в 2,5 раза больше, и также нужно учитывать и большую резонансную стабилизацию *N*-бензоилпиридиний хлорида (3) по сравнению с комплексом, поэтому образование соединений побочных продуктов равновероятно.

Гидрохлорид (1) является результатом частичного распада четвертичного комплекса (4) под влиянием избытка пиридина. Затем при нагревании *N*-ацилпиридиний хлорид этерифицирует пиперидин-4-олы (1) и (5) через образование промежуточных структур, которые далее распадаются с образованием соединений по схеме:

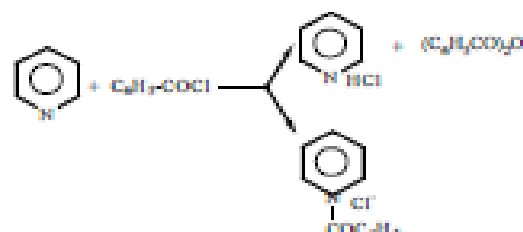


Промежуточный комплекс (5) при нагревании отщепляет молекулу хлористого алила с образованием амида более стабильного вследствие наличия сопряжения неподеленной электронной пары атома азота с карбонильной группой, который далее образует дибензоат (3).

Образование промежуточных комплексов проходит с разогревом реакционной смеси (при 110 °С в реакционной смеси температура резко подскакивает до 140 °С). Их распад с отщеплением молекулы гидрохлорида пиридина из промежуточных комплексов и проходит во времени (8 часов). Не исключено, что этерифицирующим агентом также является и ангидрид, который легко присоединяет нуклеофилы α -углеродному атому.

Чтобы доказать наши предположения относительно такой схемы этерификации, нами проведены исследования с изменением порядка прибавления реагентов, их мольных соотношений.

Известно, что пиридин с галогенангидридами кислот может реагировать с образованием нескольких соединений [5]:



При осторожном смешивании пиридина с хлористым бензоилом (к хлористому бензоилу прикалывают пиридин в эфире, бензоле, петролейном эфире или без

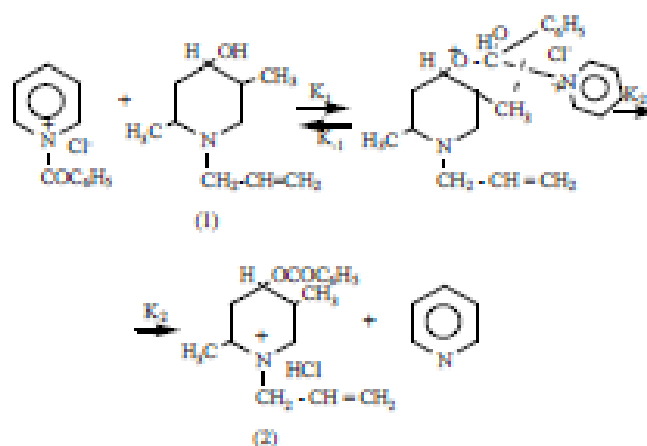
растворителя в атмосфере сухого азота) образуется *N*-бензоилпиридиний хлорид (278). При обратном порядке смешения реагентов образуется только хлоридрат пиридина. Однако хлорид *N*-бензоилпиридиния до сих пор в чистом виде не выделен.

N-бензоилпиридиний хлорид обладает несколькими реакционными центрами как в ядре, так и в *N*-бензоиле.

Ацилирование спиртов заключается в атаке нуклеофильного агента по внекольцевому атому углерода, связанному с гетероатомом.

Действительно, при осторожном прибавлении пиридина в толуоле к хлористому бензоилу наблюдается экзотермическая реакция образования *N*-бензоилпиридиний хлорида. Затем добавили к *N*-бензоилпиридинийхлориду α -изомер 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола и реакционную массу подогрели до 110 °С в массе. При этом наблюдался подъем температуры в массе до 140 °С, затем реакционная смесь выдерживалась 8 часов при 110-115 °С в массе до прекращения выделения хлористого водорода.

В сложившейся в настоящее время для реакций по карбонильной группе *N*-бензоилпиридиний хлорида допускается равновесное образование тетраэдрического продукта присоединения с последующим его распадом [5].



Бензоат (2) (pK_a 9,2) более сильное основание, чем пиридин (pK_a 5,51) поэтому выделяющийся хлористый водород присоединяется по атому азота бензоата, а не пиридина. Расщепление комплекса начинает лимитировать общую скорость процесса.

Установлено, что в данном случае важен порядок прибавления реагентов: вначале получают *N*-ацилпиридиний хлорид прибавлением к хлористому бензоилу в толуоле, а затем при нагревании по карбонильному атому углерода *N*-ацилпиридиний хлорида присоединяется 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ол (1) с образованием тетраэдрического продукта присоединения с последующим его медленным распадом и образованием целевого продукта (2).

Оптимальное молярное соотношение пиридин : хлористый бензоил : 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ол 1,0-1,2:1,0-1,2:1,0. В производственных условиях это соотношение составляет 1,2:1,2:1,0.

Температура реакции 110°С, с понижением температуры до 95°С снижается и скорость реакции, с повышением температуры начинаются побочные реакции разложения. Реакцию рекомендуется проводить в толуоле для лучшего отделения кристаллов

Заключение

Изучена реакция ацилирования α -изомера 1-аллил-2,5-диметилпиперидин-4-ола с

целью оптимизации данной стадии для внедрения ее в производство лекарственного препарата. Отработаны оптимальные условия этерификации, препятствующие образованию побочных продуктов и предложен механизм реакции ацилирования, объясняющий причину образования побочных продуктов и условий, предотвращающих их образование.

Список литературы

1. Назаров И.Н., Шарифканов А.Ш., Данилова К.Ф. Сообщение 60. Синтетические обезболивающие вещества. XXI. Синтез эфиров α -формы 1-алкенил-2,5-диметил-4-пиперидолов // Изв.АН СССР. ОХН. – 1956.-№6-С.739-747.
2. Черкасова Е.М., Богатков С.В., Головина З.П. Третичные амины в реакциях ацильного переноса // Успехи химии – 1977.- Т.46,№3 – С.477-506.
3. Минстроков Э.А., Кучеров В.Ф. Стереохимия гетероциклических соединений. Сообщение 8. Реакция этерификации и пространственное строение некоторых 4-фенилпиперидолов.//Изв.АН СССР. ОХН.-1960.-С.627-631.
4. Лабораторно-технологический регламент получения риклоказина.-Алма-Ата,1984.- 51 с.
5. Шейнман А.К., Суминов С.И., Кост А.Н. N-ацильные соли пиридиния и его бензоаналогов //Успехи химии – 1973.- т. XLII, вып.8.-С.1415-1450.

References

1. Назаров И.Н., Шарифканов А.Ш., Данилова К.Ф. Сообщение 60. Синтетические обезболивающие вещества. XXI. Синтез эфиров α -формы 1-алкенил-2,5-диметил-4-пиперидолов // Изв.АН СССР. ОХН. – 1956.-№6-С.739-747.
2. Черкасова Е.М., Богатков С.В., Головина З.П. Третичные амины в реакциях ацильного переноса // Успехи химии – 1977.- Т.46,№3 – С.477-506.
3. Минстроков Э.А., Кучеров В.Ф. Стереохимия гетероциклических соединений. Сообщение 8. Реакция этерификации и пространственное строение некоторых 4-фенилпиперидолов.//Изв.АН СССР. ОХН.-1960.-С.627-631.
4. Лабораторно-технологический регламент получения риклоказина.-Алма-Ата,1984.- 51 с.
5. Шейнман А.К., Суминов С.И., Кост А.Н. N-ацильные соли пиридиния и его бензоаналогов //Успехи химии – 1973.- т. XLII, вып.8.-С.1415-1450.