

УДК 547.892.07

DOI: 10.15372/KhUR20150208

Твердофазные нанореакторы для окисления алкилпиридинов

Л. П. АБРАМОВА¹, О. Г. АЛЬТШУЛЕР¹, Н. В. МАЛЫШЕНКО¹, Е. В. ОСТАПОВА¹, Л. А. САПОЖНИКОВА¹, Г. Ю. ШКУРЕНКО¹, В. Ю. МАЛЫШЕВА², А. Н. ПОПОВА², Г. Н. АЛЬТШУЛЕР¹

¹Институт углехимии и химического материаловедения Сибирского отделения РАН, проспект Советский, 18, Кемерово 650000 (Россия)

E-mail: Altshulrh@gmail.com

²Центр коллективного пользования Кемеровского научного центра Сибирского отделения РАН, ул. Рукавишникова, 21, Кемерово 650025 (Россия)

E-mail: sozinov71@mail.ru

Аннотация

Показана принципиальная возможность применения полимерных фосфоната и диоксида циркония, содержащих наночастицы палладия, серебра и платины, в качестве твердофазных нанореакторов для каталитического окисления алкилпиридинов каменноугольной смолы (β -пиколина, γ -пиколина, 2,6-лутидина) до пиридинкарбоновых (никотиновой, изоникотиновой и 2,6-пиридиндикарбоновой) кислот – прекурсоров противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: твердофазный нанореактор, полимерный фосфонат циркония, алкилпиридины, окисление

ВВЕДЕНИЕ

В условиях роста заболеваемости туберкулезом в России необходимо увеличивать объемы производства современных противотуберкулезных препаратов с учетом наличия сырьевой базы, производственных мощностей, требований экологической безопасности и достижений мировой химической науки. В качестве лекарственных препаратов для профилактики и лечения туберкулеза применяются производные пиридинкарбоновых кислот [1]. Первый синтез никотиновой кислоты был выполнен из никотина [2] в конце XIX в. Сырьевой базой для промышленного синтеза противотуберкулезных препаратов на основе пиридинкарбоновых кислот [3] служат компоненты каменноугольной смолы: β -пиколин, γ -пиколин, хинолин, изохинолин, 2,6-лутидин (рис. 1).

Многотоннажное производство никотиновой кислоты окислением β -пиколина основано на жидкофазной технологии, разработан-

ной Л. Н. Яхонтовым с сотр. [4]. На Новокузнецком объединении “Органика” применялся процесс жидкофазного каталитического окисления β -пиколина при контролируемом редокс-потенциале [5]. Известны каталитические способы получения пиридинкарбоновых кислот окислением метилпиколинов и хинолинов с использованием O_2 , HNO_3 , $K_2Cr_2O_7$ [6–9]. В качестве катализаторов окисления β -пиколина кислородом предложены V_2O_5 или TiO_2 . Эти процессы протекают при высокой температуре (250–270 °С) с образованием побочных продуктов. Использование перечисленных жидкофазных и газофазных технологий не позволяет реализовать необходимые масштабы производства лекарственных средств на основе производных пиридинкарбоновых кислот. В данной работе рассмотрена возможность каталитического окисления алкилпиридинов в нанореакторах.

В нанореакторах многократно ускоряются процессы теплопередачи и доставки реагиру-

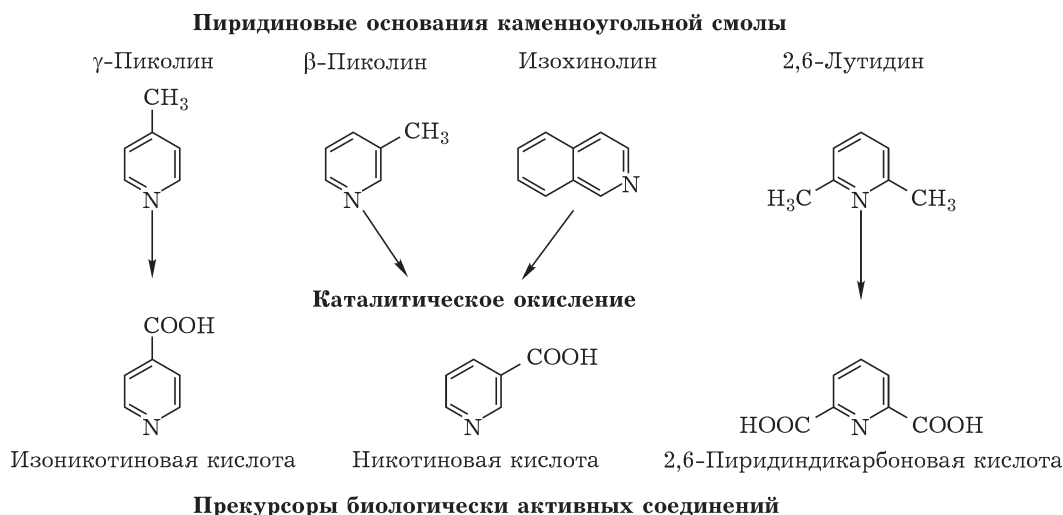


Рис. 1. Схема синтеза пиридинкарбоновых кислот.

ющих молекул друг к другу [10–12]. Благодаря этому резко возрастают скорость и селективность химических превращений, открываются перспективы создания высокопроизводительных и безотходных технологий [10]. Нами предложен [13] синтез пиридинкарбоновых кислот из алкилпиридинов каталитическим окислением с использованием сульфированного поликаликсарена в качестве твердофазного нанореактора. В частности, показано, что нанореакторный синтез никотиновой кислоты протекает в мягких условиях при давлении $1.013 \cdot 10^5$ Па и температуре 300 К. Вместе с тем сульфированный поликаликсарен подвергается разрушительному воздействию реагентов с высоким окислительным потенциалом.

Цель данной работы – исследование возможности применения твердофазных нанореакторов на основе устойчивых в окислительных средах неорганических сетчатых полимеров для окисления алкилпиридинов (β -пиколина, γ -пиколина, 2,6-лутидина) до пиридинкарбоновых кислот. Для достижения поставленной цели синтезированы и исследованы полимерные неорганические нанореакторы – диоксид циркония и фосфонат циркония. Получены экспериментальные данные по стехиометрии и емкости сорбции алкилпиридинов, никотиновых кислот, а также об окислительной устойчивости твердофазных нанореакторов. Показана принципиальная возможность каталитического окисления алкилпиридинов до пиридинкарбоновых кислот в твердофазных на-

нореакторах на основе неорганических сетчатых полимеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полимерный фосфонат циркония в виде гранул получали следующим образом. К 1 мл раствора 0.5 М $ZrO(NO_3)_2$ добавляли 2 мл 10 % раствора лимонной кислоты и 1 мл раствора 0.75 М H_3PO_4 . Раствор перемешивали и по каплям добавляли в минеральное масло. Образовавшиеся на дне стакана гранулы выдерживали в масле в течение 1 ч, отделяли от масла, высушивали на фильтровальной бумаге в течение 48–60 ч, отмывали от масла с использованием CCl_4 и высушивали в течение 1 ч при 120 °С и 2 ч при 200 °С.

Для получения полимерного диоксида циркония 7 мл раствора 1 М $ZrO(NO_3)_2$ пропускали через ионообменную колонку с 10 мл анионита АВ-17-8 в Cl-форме. Полученный раствор хлорида циркония по каплям добавляли в 8–10 % раствор аммиака. Через 1 ч образовавшийся осадок гидроксида циркония отделяли от избытка раствора аммиака и промывали дважды дистиллированной водой, высушивали на воздухе в течение 20–24 ч и 2 ч при 120 °С. При прокаливании из гидроксида циркония образуется полимерный диоксид циркония [14].

Полимерный фосфонат циркония, содержащий палладий, получали по методике, опи-

санной в [15]. Содержание Pd⁰ равно 1.5 %; размер частиц палладия, по данным рентгеновской дифрактометрии, составлял (25±5) нм.

Полимерный фосфонат циркония, содержащий палладий и серебро, получали следующим образом. Через слой полимера, содержащий металлический палладий, в вертикальной колонке пропускали водный раствор нитратов серебра и натрия до получения равных концентраций катионов серебра в исходном растворе и в фильтрате. После восстановления катионов серебра в полимерной фазе водородом при 363 К и 1.013 · 10⁵ Па гибридный наноккомпозит содержал 1.5 % Pd и 1–5 % Ag. Размер частиц серебра, по данным рентгеновской дифрактометрии, равен (50±5) нм.

Полимерный диоксид циркония, содержащий палладий, получали пропусканием раствора H₂PdCl₄ через слой ионита до совпадения концентрации палладия в исходном растворе и в фильтрате. Далее проводили гидрирование при 298–313 К и 1.013 · 10⁵ Па. Содержание Pd⁰ равно 1.5 %, размер частиц, по данным рентгеновской дифрактометрии, составил (25±5) нм.

Полимерный диоксид циркония, содержащий платину, получали пропусканием через слой ионита раствора H₂PtCl₆. Гидрирование проводили при 298–313 К и 1.013 · 10⁵ Па. Содержание Pt равно 1–5 %.

Для определения емкости полимеров по исходным веществам и продуктам окисления водные растворы протонированных β-пиколина, γ-пиколина, изохинолина, 2,6-лутидина, никотиновой кислоты, изоникотиновой кислоты (0.01 моль/л) пропускали через слой полимерного фосфоната циркония в H- и Na-формах. Водные растворы никотинатов натрия (0.01 моль/л) пропускали через слой полимерного диоксида циркония в OH- и Cl-форме. Концентрацию компонента в бинарном растворе определяли спектрофотометрически при следую-

щих длинах волн, нм: 263 (β-пиколин), 254 (γ-пиколин), 268 (изохинолин), 270 (2,6-лутидин), 262.7 (никотиновая и изоникотиновая кислоты).

Рентгеновские дифрактограммы записаны на дифрактометре Bruker D8 Advance в железном фильтрованном излучении с энергодисперсионным детектором Sol-XE (энергетическое разрешение 300 эВ).

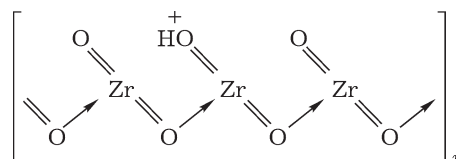
ИК-Фурье спектры получены на спектрометре “Инфралюм ФТ-801” в таблетках с KBr.

³¹P ЯМР-спектры полимерного фосфоната циркония записаны на приборе Bruker Avance III 300WB CPMAS при частоте вращения образцов 5 и 6 кГц.

Измерения тепловых эффектов сорбции проводили при температуре 293 К с помощью дифференциального микрокалориметра ДАК 1-1А в изотермическом режиме с автоматической компенсацией термо-ЭДС за счет эффекта Пельтье.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагаемое строение элементарного звена полимерного диоксида циркония можно представить как [12]



Предполагаемое строение элементарного звена полимерного фосфоната циркония [16] (схема 1) подтверждено наличием фосфонатных групп по данным ³¹P ЯМР-спектроскопии (химсдвиги относительно NH₄H₂PO₄ при –22 и –28 м. д.). Кроме того, полимерный фосфонат циркония обладает катионообменной способностью, присущей фосфорнокислотным катионитам.

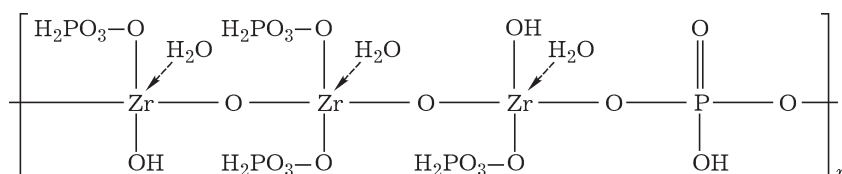


Схема 1.

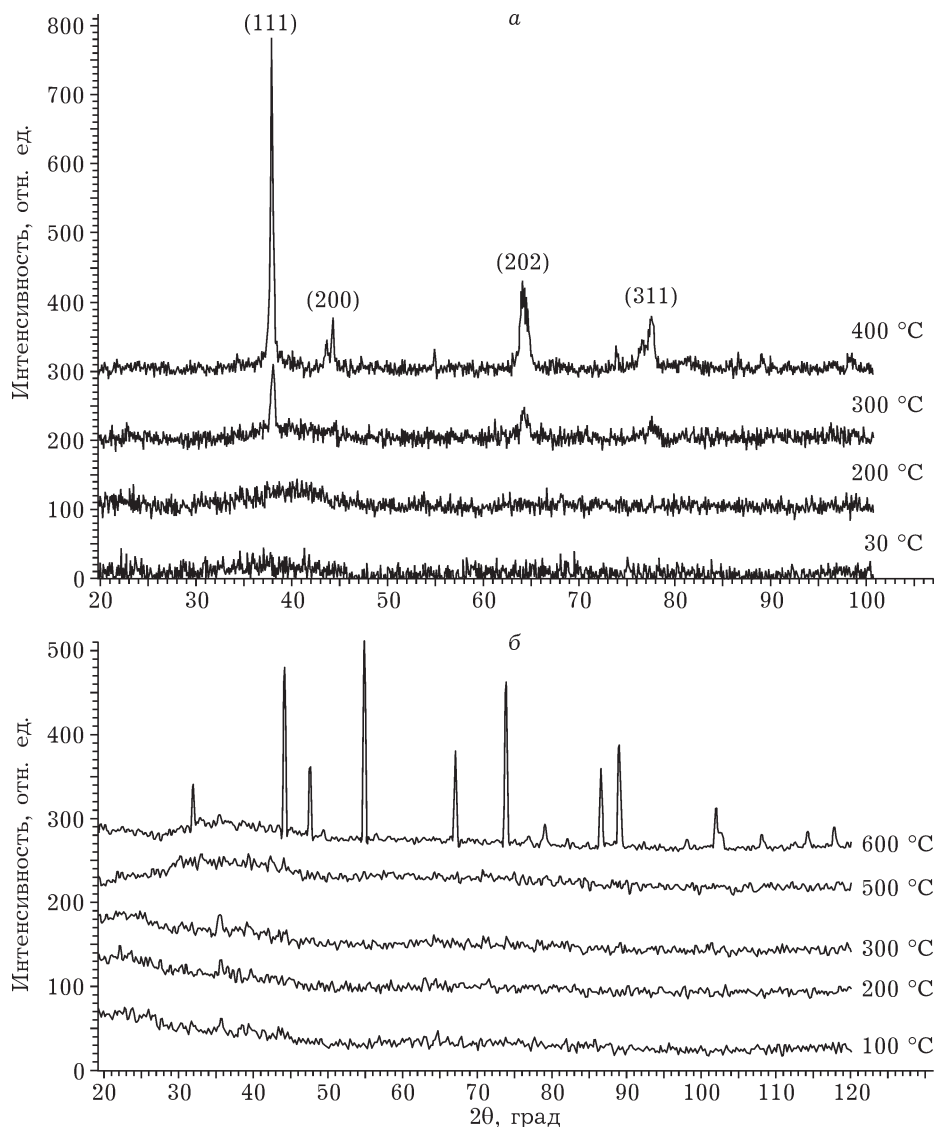


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы полимерного диоксида циркония (а) и полимерного фосфоната циркония (б).

Рентгеновские дифрактограммы полимерного диоксида циркония и полимерного фосфоната циркония приведены на рис. 2. Видно, что на рентгеновских дифрактограммах диоксида циркония (см. рис. 2, а) при высоких температурах имеются рефлексы по индексам hkl и относительной интенсивности, соответствующие тетрагональной решетке кристаллического диоксида циркония. При нагревании полимерного диоксида циркония до 300 °С и выше, а полимерного фосфоната циркония – выше 500 °С формируются кристаллические структуры, которые, согласно [16], не обладают ионообменной способностью. В этой связи при получении по-

лимерного диоксида циркония температура не превышала 200 °С, а в случае полимерного фосфоната циркония – 300 °С. Ионообменная емкость исследуемых полимеров не изменяется после многократной и продолжительной обработки окислителями (H_2O_2 , HNO_3 , $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$). После обработки полимерного фосфоната циркония, содержащего Pd^0 , растворами азотной кислоты сохраняется кубическая решетка кристаллического палладия и ионообменная емкость полимера. Таким образом, исследуемые неорганические полимеры и их палладийсодержащие композиты устойчивы в окислительной среде.

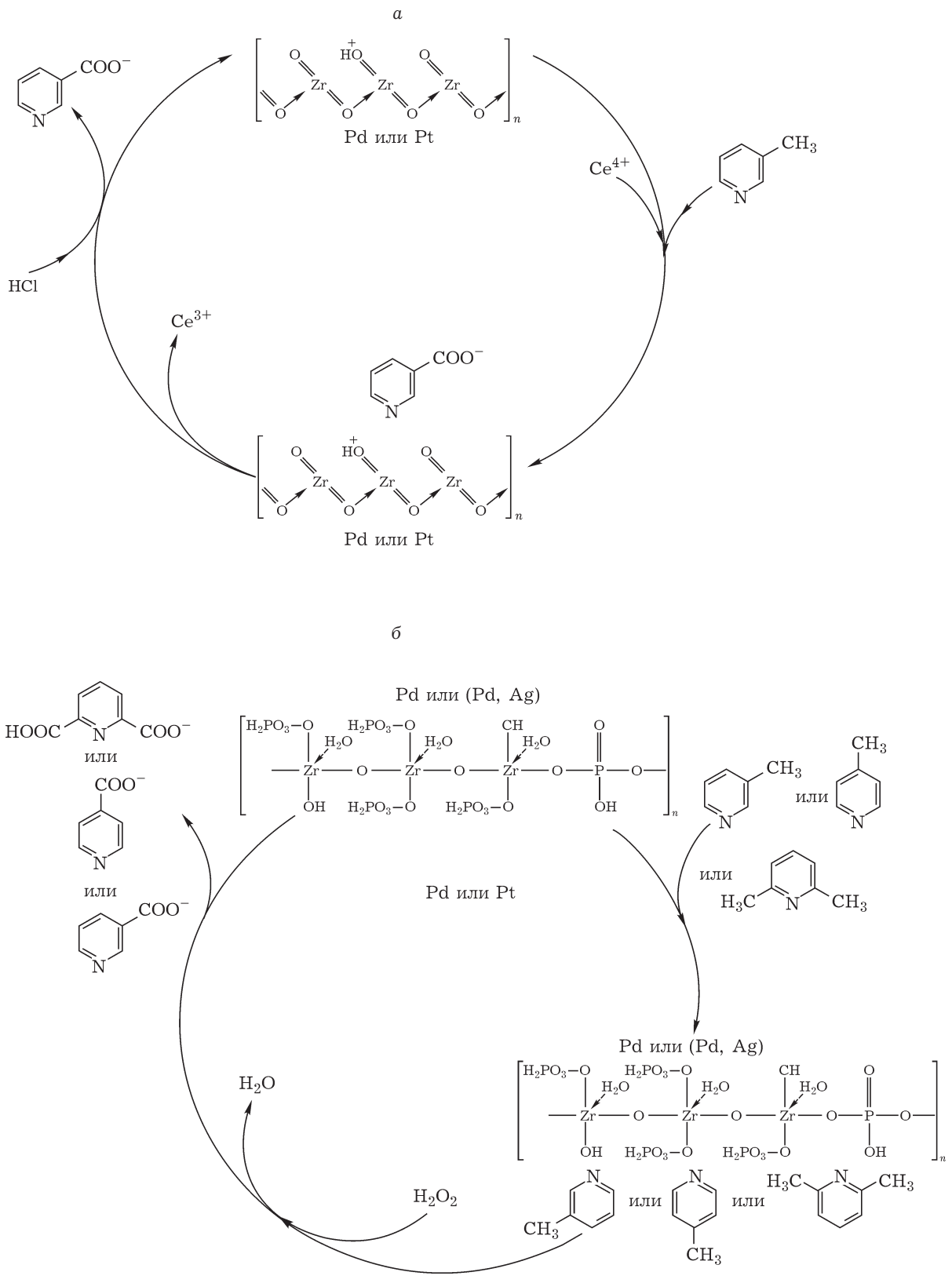


Рис. 3. Схемы синтеза никотиновой кислоты на полимерном диоксиде циркония (а) и пиридинкарбоновых кислот на полимерном фосфонате циркония (б).

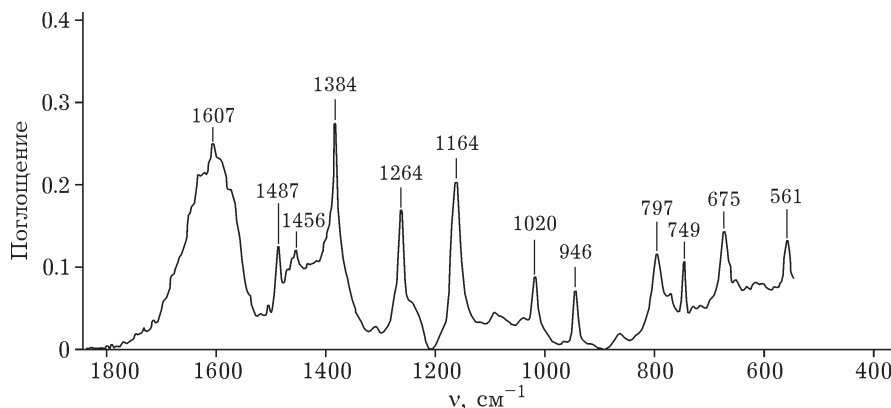


Рис. 4. ИК-Фурье спектр продукта окисления β -пиколина пероксидом водорода на полимерном фосфонате циркония.

Катионообменная емкость полимерного фосфоната циркония по протонированным β - и γ -пиколинам составила 1.0 моль/кг, по протонированной никотиновой кислоте – 0.18 моль/кг. Анионообменная емкость полимерного диоксида циркония по никотинатам натрия составила 0.45 моль/кг. Данные микрокалориметрических измерений указывают на экзотермичность сорбции пиридиновых оснований полимерным фосфонатом циркония.

С использованием метода молекулярного дизайна разработаны каталитические циклы получения пиридинкарбоновых кислот в твердофазных нанореакторах на основе полимерных диоксида и фосфоната циркония, содержащих наночастицы палладия, серебра и платины (рис. 3). Каталитический цикл (см. рис. 3, б) включает: 1) сорбцию метилпиридина полимерным фосфонатом циркония, содержащим наночастицы металла; 2) окисление метилпиридина в полимерной фазе пероксидом водорода; 3) последующее выделение продуктов реакции и регенерацию полимера. Например, через ионообменную колонку, заполненную полимерным фосфонатом циркония, последовательно пропускали водные растворы β -пиколина и H_2O_2 . Образующийся продукт элюировали из полимера водным раствором NaOH . На ИК-спектре (рис. 4) продукта, выделенного из элюата, отчетливо видны интенсивные полосы колебаний 1607 и 1384 cm^{-1} , относящиеся к аниону карбоксильной группы никотиновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана принципиальная возможность каталитического окисления алкилпиридинов до пиридинкарбоновых кислот в твердофазных нанореакторах на основе неорганических сетчатых полимеров: полимерного диоксида циркония и полимерного фосфоната циркония.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002. Т. 1. 608 с.
- 2 Pinner A., Wolffstein R. // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1892. Vol. 25, No. 1. P. 1428–1433.
- 3 База данных “Нанореакторный синтез пиридинкарбоновых кислот”. URL: <http://www.iccms.sbras.ru/ru/Pages/projects/main.aspx> (дата обращения 14.04.2015)
- 4 Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983. 272 с.
- 5 А. с. 756797 СССР, 1978.
- 6 Пат. 0747359 EP, 2000.
- 7 Пат. 2733246 US, 1956.
- 8 Пат. 4419515 US, 1983.
- 9 Пат. 2371277 РФ, 2009.
- 10 Juan-Alcaniz J., Ramos-Fernandez E. V., Kapteijn F., Gascon J. // *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts* / F. X. Llabrés i Xamen a and J. Gascon (Eds). Cambridge: RSC Publ, 2013. P. 310–344.
- 11 Болдырев В. В. // *Химия уст. разв.* 2004. Т. 12, № 3. С. 245–250.
- 12 Макотченко В. Г., Назаров А. С. // *Химия уст. разв.* 2005. Т. 13, № 5. С. 619–625.
- 13 Альтшулер Г. Н. // *ХТТ*. 2012. № 4. С. 74–77.
- 14 Блюменталь У. Б. *Химия циркония*. М.: Изд-во иностр. лит., 1963. С. 164.
- 15 Альтшулер Г. Н., Сапожникова Л. А., Альтшулер О. Г., Малышенко Н. В., Шкуренко Г. Ю. // *Журн. физ. химии*. 2011. Т. 85, № 4. С. 1–5.
- 16 Амфлетт Ч. *Неорганические иониты*. М.: Мир, 1966. С. 134.