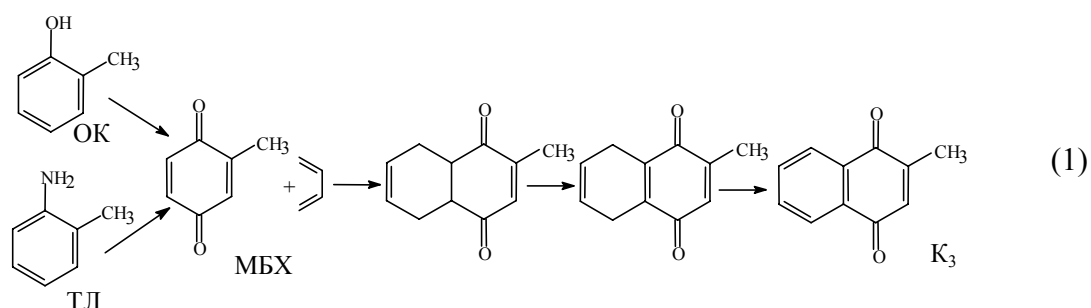


Отчет по проекту:

Получение 2-метил-1,4-нафтохинона (витамина К₃) в присутствии растворов Мо-V-фосфорных гетерополикислот

СИМОНОВА М.В.

Настоящая работа посвящена получению витамина К₃ (2-метил-1,4-нафтохинон, менадион, МД) из доступных субстратов (2-метилфенол (о-крезол, ОК), 2-метиланилин (о-толуидин, ТЛ) и др.) в присутствии растворов ГПК-х составов $H_{3+x}PMo_{12-x}V_xO_{40}$ в качестве катализаторов (схема 1). При введении указанных субстратов в раствор ГПК-х в атмосфере 1,3-бутадиена сначала происходит их окисление в 2-метил-1,4-бензохинон (МБХ), который далее конденсируется с 1,3-бутадиеном по реакции Дильса-Альдера. Процесс происходит в одну технологическую стадию.



В работе [1] показано, что растворы ГПК-х возможно использовать в качестве бифункциональных катализаторов: катализаторов кислотно-каталитических реакций и катализаторов окисления. Например, в растворах ГПК-х в атмосфере 1,3-бутадиена удается получить 9,10-антрахинон, если исходить из 1,4-нафтохинона или из гидрохинона. Из гидрохинона можно получать и 1,4-нафтохинон, если остановить процесс в нужный момент. В перечисленных реакциях удалось достичь селективности 90%.

К моменту подачи проекта на конкурс была лишь принципиально показана возможность получения менадиона в растворах ГПК по схеме (1). Максимальный выход менадиона, который на тот момент удалось получить из 2-метиланилина и из 2-метилфенола, не превышал 30 %. Поэтому в рамках проекта была поставлена цель оптимизация процесса (1) с целью повышения выхода витамина К₃ (до ~60 %). В работе были запланированы следующие этапы:

Срок выполнения	Этап
Май-сентябрь	1. Исследование влияния различных факторов на скорость и селективность первой стадии процесса (1): окисления 2-метилфенола (или 2-метиланилина) в 2-метил-1,4-бензохинон. А) Исследование влияния Т, природы растворителей, концентрации ГПК-х, мольного отношения ГПК-х/субстрат на селективность окисления указанных субстратов. В) Исследование побочных продуктов реакций.

Октябрь-декабрь	2. С учетом данных полученных в п.1., оптимизация всего процесса (1): А) Исследование влияния рН раствора на скорость и избирательность процесса. В) Исследование влияния давления 1,3-бутадиена на скорость и селективность реакций.
Январь-май	3. Модификация субстратов (или поиск новых), окисление которых в растворах ГПК-х позволит получить 2-метил-1,4-бензохинон и синтезировать МД. Публикация полученных результатов.

Заявленные в проекте этапы выполнены, за исключением частично п. 2В (исследование под повышенным давлением 2-4 ата). Для этого эксперимента подготовлена установка, но опыты не реализованы из-за отсутствия баллона с достаточным давлением 1,3-бутадиена. Цель – повысить выход витамина К₃ -достигнута, хотя полученное значение выхода витамина несколько ниже, чем планировалось. Возможно, дополнительное исследование и реализация в ближайшее время эксперимента под давлением 1,3-бутадиена позволит улучшить этот показатель.

Экспериментальная часть

На первом этапе исследования мы отдельно изучили первую стадию - окисление двух субстратов (о-крезола 95%-ной чистоты и о-толуидина, очищенного перегонкой) растворами ГПК-х в 2-метил-1,4-бензохинон в отсутствие 1,3-бутадиена. Эти реакции проводили при 20-60°C в термостатированной колбе с рубашкой, снабженной дефлегматором и обратным холодильником, при перемешивании магнитной мешалкой.

Процесс получения менадиона по схеме (1) вели в стеклянной двугорлой колбе при перемешивании реакционной смеси на магнитной мешалке в атмосфере 1,3-бутадиена. Точную навеску (рассчитанный объем) субстрата помещали в колбу с определенным количеством раствора ГПК-4 заданной концентрации. Колбу соединяли с камерой, наполненной 1,3-бутадиеном, продували ее через длинную трубку, опущенную к поверхности раствора, закрывали второе горло и вели реакцию при заданной температуре (20-65°C). За ходом реакции следили методом ГЖХ (капиллярная колонка с SE-30, термопрограммирование в интервале 100-200°C). Кроме того, периодически контролировали редокс-потенциал раствора ГПК-х, который снижался в ходе реакции (1).

Для исследования влияния давления 1,3-бутадиена, его смесь с азотом готовили в газометре. Реакцию вели в каталитической утке, которую наполняли смесью заданного состава и соединяли с бюреткой, наполненной чистым 1,3-бутадиеном.

Продукты реакции экстрагировали бензолом или серным эфиром, или хлороформом, сушили от воды над хлористым кальцием, затем отгоняли растворитель и взвешивали

остаток. Анализ этого остатка выполняли методом H^1 ЯМР в $CDCl_3$. Для анализа продуктов реакции также использовался метод ГЖХ с внутренним стандартом (нафталин); для экспресс-определения менадиона применялись пластинки Silufol. Анализ также выполнялся методом хромато-масс-спектрометрии. Продукт полимеризации толуидина исследовался методом ИК в таблетках KBr, также в НИОХ СО РАН выполнялся элементный анализ на С, Н, N.

Растворы ГПК-4 получали по методике [2], регенерация растворов осуществлялась при 150-170°C под давлением кислорода [3]. Регенерированные растворы ГПК-4 полностью восстанавливали свою первоначальную активность и использовались многократно.

Важнейшие результаты

Этап 1А посвящен исследованию первой стадии процесса (1) – окислению 2-метилфенола и 2-метиланилина. Характер зависимости от времени количества 2-метилфенола и целевого продукта окисления – 2-метил-1,4-хинона (см. рис. 1), а также анализ продуктов позволяют сделать вывод, что образующийся в ходе процесса 2-метил-1,4-хинон частично расходуется, вступая в дальнейшие реакции с образованием конденсированных продуктов.

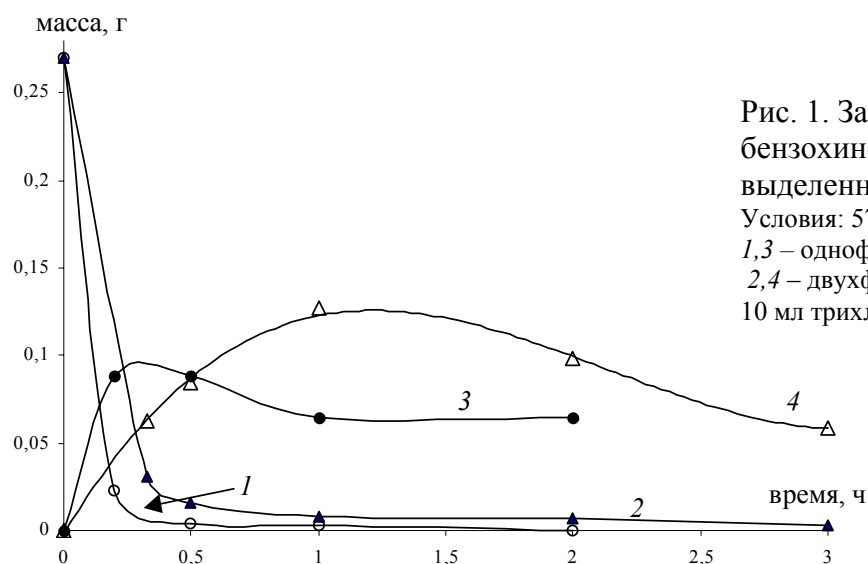


Рис. 1. Зависимость массы 2-метил-1,4-бензохинона (3,4) и 2-метилфенола (1,2), выделенных из продуктов, от времени реакции. Условия: 57°C, ГПК-4/ОК=1, 0,2 М ГПК-4, 0,27 г ОК. 1,3 – однофазная система. 2,4 – двухфазная система (16 % об. уксусной кислоты, 10 мл трихлорэтилена).

Исследование влияния температуры на процесс получения 2-метил-1,4-бензохинона показало, что окисление ОК оптимально проводить при температуре 35-65°C. При более высоких температурах увеличивается скорость конденсации 2-метил-1,4-бензохинона, при более низких мала скорость образования МБХ, так как в большей степени образуются димеры из феноксильных радикалов.

Исследование влияние мольного соотношения ГПК/ОК на выход МБХ при 57°C показало, что при увеличении этого соотношения с 0,64 до 1,52 происходит уменьшение выхода МБХ с 26 % до 16,6%.

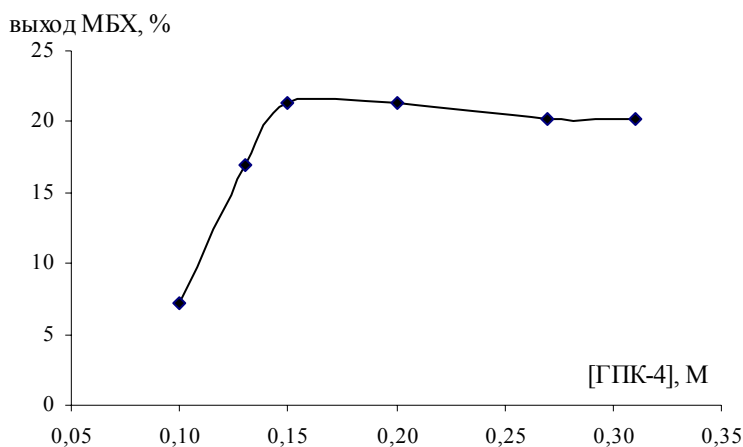


Рис. 2. Влияние концентрации ГПК-4 на выход МБХ.
Условия: 57°C, ГПК-4/ОК=1, 0,27 г ОК, $\tau_p=2$ ч.

Изменение концентрации в рабочих пределах (0,15-0,35 М) (см. рис. 2) при одном и том же соотношении ГПК-х/ОК слабо влияет на выход продукта, но уменьшение концентрации ГПК до 0,1 М приводит к значительному снижению выхода МБХ.

Согласно разработкам, выполненным в ИК СО РАН ранее [4, 5], 2,3,5-триметилфенол и нафтол-1 (родственные ОК субстраты) наиболее селективно окисляются в двухфазных системах с добавками 10-15 об.% уксусной кислоты в присутствии нормальных спиртов или трихлорэтилена, соответственно. В связи с этим было выполнено исследование влияния различных растворителей и добавок уксусной кислоты на селективность окисления ОК.

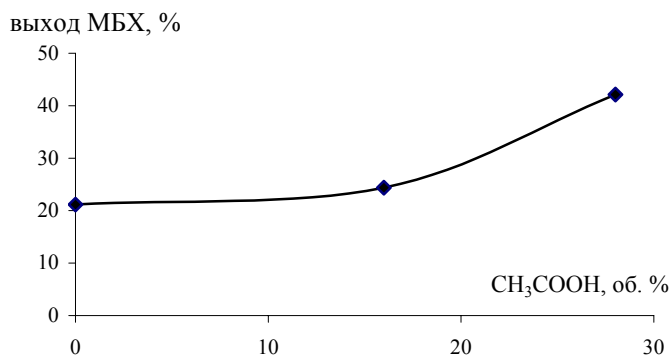


Рис. 3. Зависимость выхода 2-метил-1,4-бензохинона от количества СН₃СООН.
Условия: 57 °С, ГПК-4/ОК=1, 0,27 г ОК, 2 ч.

Действительно, оказалось, что добавки уксусной кислоты 16-28 об.% (см. рис. 3) позволяют увеличить выход МБХ. Дальнейшее повышение содержания уксусной кислоты в растворе ведет к снижению растворимости ГПК.

Показано, что наличие таких растворителей, как толуол и гексан замедляет скорость окисления субстрата, но не приводит к росту выхода продукта. Добавки этанола незначительно увеличивают выход. Трихлорэтилен оказался подходящим растворителем и позволил в системе (ГПК + 16 об.% СН₃СООН) увеличить выход МБХ с 24,3 % до 32,5%.

Кроме того, было проведено исследование влияния присутствия атмосферного кислорода на синтез МБХ. Показано, что при проведении реакции в течение 1 ч при 57°C, ГПК/ОК=1 в атмосфере азота выход МБХ повышается до 27,3 % (в тех же условиях без азота 24,3 %).

Таким образом, показано, что для достижения максимального выхода МБХ окисление ОК необходимо вести в двухфазной системе ГПК-х+трихлорэтилен с добавками уксусной кислоты до 28% в инертной атмосфере, при этом реакцию лучше вести 1-2 ч при температурах 35-60°C. В этих условиях удается достичь выхода 57% МБХ.

ТЛ при низких температурах (20-50°C) подвергается окислительной полимеризации с образованием политолуидина, выпадающего в виде твердого черного осадка, часть которого далее окисляется в ходе реакции (подробнее см. этап 1в). При температурах 90-100°C политолуидин способен растворяться в избытке ГПК-3 или ГПК-4 (мольное отношение ГПК-х : ТЛ = 3) с образованием МБХ. Если окисление ТЛ в избытке ГПК-х проводить сразу при $t > 70^\circ\text{C}$, то количественно образуется МБХ. В случае о-толуидина присутствие растворителя не изменяет показатели процесса. Увеличение концентрации ГПК-х уменьшает образование побочного политолуидина, поэтому рекомендуется максимально высокая концентрация ГПК (0,35 М). При окислении ТЛ максимальное количество побочного продукта образуется при мольном соотношении ТЛ к ванадию равном 2, увеличение этого соотношения увеличивает выход 2-метил-1,4-бензохинона.

Состав ГПК-х на окисление ОК и ТЛ влияет, в основном, через окислительный потенциал раствора, который возрастает с увеличением содержания ванадия. Однако, слишком высокий потенциал раствора ($>1.05\text{ В}$) увеличивает количество смол. В этом случае рекомендуется предварительно частично восстанавливать ГПК-х. Низкое содержание ванадия в ГПК-х ($x=1, 2$) снижает скорость регенерации ГПК-х.

Таким образом, для окисления толуидина оптимальными являются условия: $70 < t < 85^\circ\text{C}$, 0,35 М ГПК-х ($x>3$), мольное отношение ГПК-х/ТЛ $>0,67$

Этап 1В посвящен исследованию побочных продуктов реакции.

В случае ОК основными побочными продуктами являются продукты поликонденсации – смолы. Хромато-масс-спектрометрический анализ побочных продуктов и характер зависимости количества МБХ от времени позволяет сделать вывод, что в системе идут различные радикальные реакции образования конденсированных продуктов (рис. 4). Обнаружены продукты с мол. массой 214 (четыре изомера), являющиеся продуктами окислительной димеризации исходного 2-метилфенола. Кроме того, образующийся целевой продукт – МБХ также подвергается дальнейшим превращениям, давая смолы.

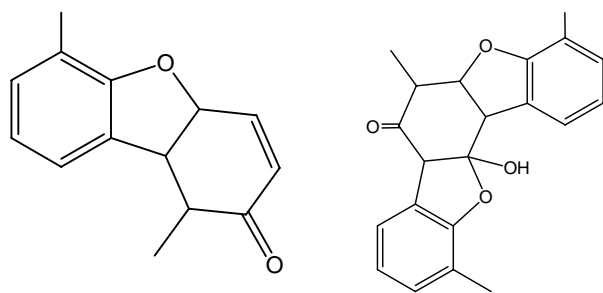
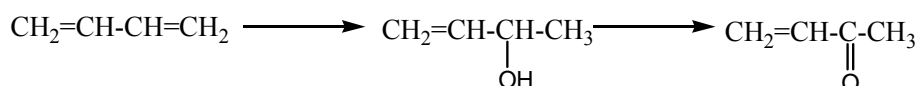


Рис. 4. Примеры продуктов окислительной полимеризации ОК, данные хромато-масс-спектрометрии

В случае ГЛ побочный процесс окислительной полимеризации приводит к образованию политолуидина¹ (показано методом ИК). Установлен состав этого соединения (%): С, 60,62; Н, 6,30; N, 6,59. Политолуидин может быть отделен от реакционной смеси, окислен в 2-метил-1,4-бензохинон при 90-100°C и снова введен в реакцию по схеме 1.

Найден ряд побочных реакций 1,3-бутадиена в растворах ГПК-х. Опыт проводили ГПК-4 с 1,3-бутадиеном в отсутствие других субстратов. Анализ продуктов показал, что с незначительными скоростями идет гидратация 1,3-бутадиена с образованием 2-бутен-2-ола и его дальнейшее превращение в 3-бутен-2-он.



В незначительных количествах образуются линейные разветвленные кислородсодержащие продукты полимеризации 1,3-бутадиена (молек. массы 123, 165, 166). Общее количество побочных продуктов из 1,3-бутадиена в процессе диенового синтеза в растворах ГПК-х не превышает 2-3%. При снижении температуры реакции количество побочных продуктов превращения 1,3-бутадиена уменьшается.

Таким образом, установлено, что основной вклад в образование побочных продуктов вносит первая стадия процесса - окисление субстратов в МБХ.

Этап 2А посвящен изучению влияния рН на скорость и избирательность процесса. рН и окислительный потенциал ГПК взаимосвязаны и зависят от степени восстановления ГПК-х. В ходе реакции ГПК окисляет различные субстанции, степень восстановления ($m^*=[V^{IV}]/[\text{ГПК}]$) растет, что приводит к увеличению рН (см. рис. 5). Поэтому чем больше глубина реакций схемы (1), тем выше рН раствора. Понижение концентрации ГПК ведет к увеличению рН. Из рис. 5 видно, что для одних и тех же степеней восстановления более концентрированные растворы ГПК характеризуются меньшими рН. Поэтому начальное значение рН раствора позволяет качественно судить о рН раствора в ходе реакции. Снижение концентрации ГПК-х до 0,1 М ведет к снижению рН и усилению побочных

¹ Политолуидин относится к классу проводящих полимеров, которые используются в источниках тока, а также в качестве красителей. Процесс получения этого соединения может иметь самостоятельное значение.

процессов на первой стадии. Соответственно, для 0,1, 0,2 и 0,31 М растворов ГПК-х при 57°C и ГПК-4/ОК=1,2 выходы менадиона равны 11,2%, 22,3%, 19,6%.

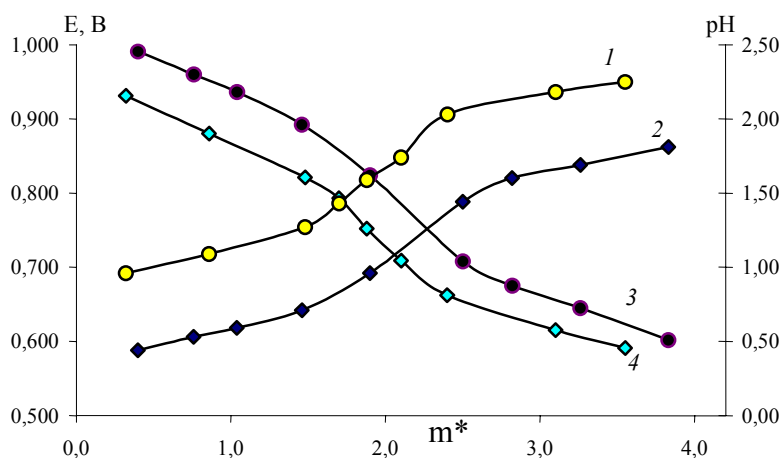


Рис. 5. Зависимость pH (1, 2) и потенциала раствора ГПК-4 (3, 4) от степени восстановления m^* при $T=25^\circ C$.
1, 4 – 0,05 М ГПК-4; 2, 3 – 0,20 М ГПК-4

Анализ продуктов реакции показывает, что диеновый синтез идет со сравнительно небольшой скоростью, т.к. продукты реакции включают заметное количество непрореагировавшего с 1,3-бутадиеном МБХ. Зависимость объема поглощенного 1,3-бутадиена от времени приведена на рис. 6. Из этой зависимости видно, что скорость поглощения 1,3-бутадиена снижается, что согласуется с увеличением pH в ходе реакции.

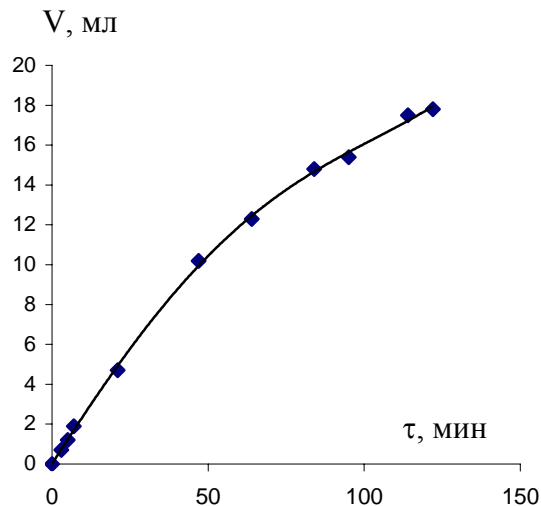


Рис. 6. Зависимость объема поглощенного 1,3-бутадиена от времени.

Условия: 57°C, ГПК-4/ОК=1, 0,2 М ГПК-4, 0,27 г ОК (2,5 ммоль), 2 ч, поглотилось 0,737 ммоль 1,3-бутадиена.
 $E_0=1,020 В$, $E_k=0,727 В$, $pH_0=0,42$, $pH_k= 1,16$.

Вариации pH в меньшей степени влияют на выход на стадии диенового синтеза, а в большей на стадии окисления субстрата. Разбавление раствора ГПК влияет на выход менадиона из-за снижения концентрации диенофила – МБХ вследствие побочных реакций.

Этап 2В посвящен исследованию влияния давления 1,3-бутадиена на скорость и селективность реакций. Как сказано выше, образующийся диенофил (МБХ) вступает в параллельные реакции – конденсацию (осмоление) и, собственно, диеновый синтез. Увеличение давления 1,3-бутадиена ускоряет процесс в направлении синтеза витамина K_3 . При этом необходимо учитывать, что давление 1,3-бутадиена зависит от температуры

вследствие изменения давления паров воды. Понижение давления 1,3-бутадиена однозначно привело к уменьшению выхода витамина К₃.

Повышение давления 1,3-бутадиена позволит увеличить скорость реакции Дильса-Альдера, и предотвратит осмоление МБХ, увеличив скорость его расходования в целевом процессе. Установка для экспериментов под давлением подготовлена, эксперименты будут проведены в ближайшее время.

С учетом данных этапа 1 показано, что синтез витамина К₃ необходимо проводить в уксуснокислых растворах (до 28 об. %) ГПК-х в двухфазной системе с трихлорэтиленом в качестве растворителя. С одной стороны, использование уксусной кислоты и трихлорэтилена ведет к повышению выхода МБХ (см. этап 1), с другой, благодаря давлению паров растворителя и уксусной кислоты, снижает парциальное давление 1,3-бутадиена, что ведет к уменьшению скорости целевой реакции. Варьируя условия, удалось достичь выхода витамина К₃, равного 54 %. Это позволяет считать, что цель проекта достигнута. Реализация экспериментов с давлением 1,3-бутадиена, вероятнее всего, позволит еще больше увеличить выход менадиона.

Изначально выход К₃ из ТЛ был выше, чем из ОК. В случае ТЛ побочный продукт полимеризации (политолуидин) растворяется в ГПК с образованием МБХ. Растворителей для этого процесса не требуется, необходимы оптимальный режим дозирования катализатора и температуры. Проблема заключается, в том, что если процесс (1) вести при повышенной температуре, то, во-первых, мало парциальное давление 1,3-бутадиена, во-вторых, с ростом температуры усиливаются побочные реакции 1,3-бутадиена. Выход витамина К₃ ~57% может быть получен, если политолуидин выделять из реакционной смеси фильтрованием и окислять в новой порции катализатора в атмосфере 1,3-бутадиена.

Этап 3 посвящен модификации субстратов. В качестве дополнительных субстратов выбраны м-крезол, п-крезол и 2-метил-4-нитрозофенол, которые были испытаны в реакциях окисления и в реакции диенового синтеза (см. таблицу 1). Таким образом, самым активным оказался п-крезол, который чрезвычайно быстро окисляется, при этом хинонов бензольного ряда в составе продуктов не было найдено. Наименее реакционно-способный субстрат – это м-крезол. В этом случае обнаружены также гидрированные производные менадиона.

В аналогичных условиях был испытан 2-метил-4-нитрозофенол. За шесть часов конверсия субстрата составила всего 53%. Для полной конверсии субстрата время реакции составляет более 10 часов, при этом выход менадиона - 18%. Таким образом, введение NO-группы в пара-положение о-крезола существенно снизило активность субстрата в реакции, аналогичной схеме (1), однако увеличения выхода менадиона не произошло.

Таблица-1. Сравнение различных субстратов в процессах окисления и диенового синтеза в присутствии ГПК-4.

субстрат	Конверсия субстрата	Продукт, выход %
Окисление в присутствии ГПК*		
о-крезол	100%	МБХ, 21,0%
м-крезол	70,0%	МБХ, 14%
п-крезол	100%	хинон не обнаружен, осн. продукты с мол. массой 214 и 376
Диеновый синтез в присутствии ГПК**		
о-крезол	92,2%	К ₃ , 22,1%; МБХ, 14,2%
м-крезол	64,0%	К ₃ , 7,3%; МБХ, 1,5%
п-крезол	95,0%	К ₃ , МБХ – нет, продуктов конденсации ДВ – нет.

*0,2 М ГПК-4, ГПК/субстрат =1, T=57°C, 1 ч.

** 0,2 М ГПК-4 14 мл, ГПК/субстрат =1,12, T=70°C, 1,5 ч.

Таким образом, показано, что использование ГПК-х в качестве бифункциональных катализаторов для синтеза менадиона весьма перспективно. Ожидается, что продолжение исследования в направлении изучения влияния давления 1,3-бутадиена позволит увеличить выход менадиона. Процесс (1) пока исследован на «модельных» кеггиновских ГПК. Для реализации на практике необходимо адаптировать его для модифицированных, высокованадиевых ГПК, обладающих высокой стабильностью и производительностью. В дальнейшем он будет запатентован именно для таких катализаторов. Еще одно направление развития процесса, это дальнейшая модификация субстратов.

По материалам работы опубликованы:

1. Симонова М.В., Жижина Е.Г. Получение витамина К₃ по реакции диенового синтеза в растворах Мо-V-фосфорных гетерополикислот // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т. 13. № 3. С. 479-482.

2. Симонова М.В., Жижина Е.Г., Русских В.В., Матвеев К.И. Синтез витамина К₃ из 2-метиланилина или 2-метилфенола по реакции диенового синтеза в присутствии гетерополикислот // Материалы конференции РФФИ “Фундаментальная наука в интересах развития критических технологий” с международным участием. Владимир, 2005.

Направлены в печать:

3. Симонова М.В., Жижина Е.Г., Матвеев К.И., Русских В.В. Получение витамина К₃ по реакции диенового синтеза в присутствии растворов Мо-V-фосфорных гетерополикислот в качестве катализаторов // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.

4. Симонова М.В., Жижина Е.Г., Русских В.В., Матвеев К.И. Получение 2-метил-1,4-нафтохинона (витамина К₃) по реакции диенового синтеза с использованием растворов Мо-

V-фосфорных гетерополикислот как бифункциональных катализаторов. // VII Российская конференция «Механизмы каталитических реакций». Санкт-Петербург. 2006.

5. Симонова М.В., Жижина Е.Г., Русских В.В., Матвеев К.И. Получение витамина К₃ из различных субстратов по реакции диенового синтеза в растворах гетерополикислот // Всероссийская конференция «Техническая химия. Достижения и перспективы». Пермь. 2006.

Список цитированной литературы:

[1] Жижина Е.Г., Матвеев К.И., Русских В.В. // Химия в интересах устойчивого развития.-2004. Т. 12. № 1.- С. 47-51.

[2] Одяков В.Ф., Жижина Е.Г., Максимовская Р.И., Матвеев К.И. // Кинетика и катализ. - 1995. Т. 36. №. 5. - С. 795-800.

[3] Жижина Е.Г., Симонова М.В., Одяков В.Ф., Матвеев К.И. // Катализ в промышленности. - 2005. № 2. - С. 17-24.

[4] Матвеев К.И., Жижина Е.Г., Одяков В.Ф., Пармон В.Н. // Известия АН, Серия химическая. - 1994. № 7. - С. 1208-1211.

[5] Жижина Е.Г., Одяков В.Ф., Матвеев К.И. // Катализ в промышленности. - 2005. № 6. - С. 19-27.

Симонова М.В.

22.03.06