

## **ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ**

УДК 661.727.9

### **ВНОВЬ О СИНТЕЗЕ 1,2-ДИМЕТИЛ-3-ДИЭТИЛАМИНОПРОПАНОЛА В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА**

**Г.О. Торосян<sup>1</sup>, А.С. Празян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Национальный политехнический университет Армении*

<sup>2</sup> *Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. акад. Э. Габриеляна*

Восстановление 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанона боргидридом натрия осуществлено в условиях межфазного катализа (МФК) с краун-эфиром с одновременным применением неионогенного эмульгатора ОС-20. Используемое поверхностно-активное вещество известно как весьма энергичный диспергатор и стабилизатор эмульсий типа "масло в воде". Получен 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанол с выходом 65...72% в зависимости от применяемого краун-эфира в двухфазной системе бензол-вода. Согласно полученным данным, реакция протекает по механизму МФК, что приводит к повышению степени дисперсности эмульсии (образованной в реакционной среде благодаря краун-эфиру) и скорости прохождения реагентов через границу раздела фаз, тем самым способствуя повышению выхода продуктов реакции.

**Ключевые слова:** боргидрид натрия, восстановление, 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанон, 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанол, межфазный катализ, краун-эфир, неионогенный эмульгатор.

**Введение.** Известно, что восстановление оксогрупп в спиртовую осуществляется боргидридами и алюмогидридами щелочных металлов [1]. В этом ряду практический интерес представляет боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ), который является наилучшим восстановителем из-за стабильности, селективного гидрирования, а также удобным вследствие низкой цены и доступных методов синтеза [2]. Более того,  $\text{NaBH}_4$ , по сравнению с боргидридом калия ( $\text{KBH}_4$ ), растворим в воде и имеет высокую реакционную способность. А применение распространенного восстановителя -алюмогидрида лития ( $\text{LiAlH}_4$ ) в изучаемой системе невозможно из-за их взрывоопасности в воде и спирте [3].

Скорость восстановления зависит не только от реакционной способности исходных соединений, но и от сольватации  $\text{NaBH}_4$  [2]. Скорость реакции также зависит от кислотности реакционной среды. При  $\text{pH} < 3$  боргидрид натрия не имеет восстановительных свойств и очень редко применяется при  $\text{pH}$  до 7. Восстановление более удобно осуществлять в среде с  $\text{pH} = 9-10,5$ .

Попытки найти растворитель, в котором достаточно хорошо растворяются и 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанон, и боргидрид натрия, не увенчались успехом, так как они достаточно сильно отличаются. Данную проблему удалось преодолеть путем применения метода межфазного катализа и выбора оптимальных условий для осуществления реакции. За время своего существования МФК превратился в один из самых универсальных методов синтетической органической химии, с помощью которого возможно осуществлять реакции различных типов с самыми различными веществами.

В настоящей работе нами продолжены попытки применения достижений МФК к практически мало изученной в таких средах реакции – гидрогенированию оксогруппы боргидридом натрия [4, 5].

Известно, что для протекания межфазной реакции реагирующий анион (Nu<sup>-</sup>) должен быть более липофильным, чем уходящий (X<sup>-</sup>), иначе последний будет накапливаться в органической фазе в виде ионной пары с катионом катализатора (Q<sup>+</sup>X<sup>-</sup>), что вызовет прекращение реакции из-за "отравления" катализатора [6]. В таких случаях для достижения достаточно высоких конверсий приходится применять большой избыток реагирующего нуклеофила или (и) периодически заменять водную фазу.

В 1986 году была показана возможность [7] проведения процесса МФК нового типа, в котором катализатор переносит реагент, растворённый в органическом слое, в водный слой, где и происходит реакция. Такой процесс был назван "обращённым межфазным катализом" (ОМФК), или в английской транскрипции - IPTC (Inverse Phase Transfer Catalysis). Первой реакцией в условиях ОМФК стало ацилирование D,L – аланина, растворённого в водной среде, хлорангидридами карбоновых кислот, растворёнными в органической фазе. Катализаторами служили 4-диметиламинопиридин (ДМАП), 4-пирролидинопиридин (ПП) или его полимерный аналог (ППП).

**Методы исследования.** Ранее нами было сделано предположение, что реакция исходного (в нашем случае) кетона с боргидридом натрия проходит по механизму "обращённого межфазного катализа". Доказательством к этому был приведен факт отсутствия катализа реакции с обычными катализаторами МФК – краун-эфирами. Более того, как видно из таблицы, увеличение растворимости краун-эфира в воде катализировало реакцию (таблица, примеры с более-менее водорастворимым 18-краун-6). Так как механизм реакции соответствует механизму МФК, было сделано предположение, что любое воздействие, приводящее к повышению степени дисперсности эмульсии (образованной в реакционной среде благодаря краун-эфиру), должно приводить к повышению скорости взаимодействия реагентов.

И действительно, для оценки степени воздействия дисперсности на скорость реакции была поставлена серия экспериментов, в которых наряду с

краун-эфиром был использован неионогенный эмульгатор ОС–20 (моноалкиловые эфиры полиэтиленгликоля  $C_n H_{2n+1} O (C_2H_4O)_m H$ , где  $n = 14 \div 18$ ,  $m \sim 20$ ).

Это поверхностно-активное вещество (ПАВ) известно как весьма энергичный диспергатор и стабилизатор эмульсий типа "масло в воде" с критической концентрацией мицеллообразования (ККМ) 0,2 г/л [8].

Результаты приведены в таблице.

Таблица

Выход 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола при проведении реакции в условиях МФК с краун-эфирами

N	Катализатор	Растворители	Выходы, %	
			путем перегонки	путем ВЭЖХ
1	без катализатора	бензол	35	38,4
2	без катализатора	вода	48	52,6
3	без катализатора	бензол:вода (1:2)	58	61,9
4	18-краун-6	вода	42	46,3
5	18-краун-6	бензол:вода (1:2)	51	55,2
6	18-краун-6	бензол	65	68,1
7	18-краун-6	бензол 75 <sup>0</sup> C**	59	63,6
8	дибензо-18-краун-6	вода	20	23,7
9	дибензо-18-краун-6	бензол:вода (1:2)	24	28,7
10	дибензо-18-краун-6	бензол	33	36,2
11	дибензо-18-краун-6	бензол 75 <sup>0</sup> C**	26	30,9
12	дициклогексано-18-краун-6	вода	18	21,5
13	дициклогексано-18-краун-6	бензол:вода (1:2)	21	24,6
14	дициклогексано-18-краун-6	бензол	24	27,9
15	дициклогексано-18-краун-6	бензол 75 <sup>0</sup> C**	20	24,2
16	18-краун-6*	бензол:вода (1:2)	72	75,7
17	дибензо-18-краун-6*	бензол:вода (1:2)	64	67,5
18	дициклогексано-18-краун-6*	бензол:вода (1:2)	62	64,5

\*) добавлено 3,0 г (при среднем мол. весе 1200) неионогенного эмульгатора ОС–20;

\*\*) кипячение реакционной смеси при 75<sup>0</sup>C

Как видно из таблицы, скорость реакции несколько увеличилась, однако в гораздо меньшей степени, чем при использовании в качестве катализаторов четвертичных аммониевых солей (ЧАС)[5].

Процесс осуществляется при комнатной температуре. Результаты опытов показали, что восстановление протекает с хорошим выходом в двухфазной каталитической системе бензол — вода (1:2). Скорость реакции восстановления зависит от степени диссоциации  $NaBH_4$  в воде. В результате сильной

диссоциации в воде в реакцию вступает боргидрид анион  $\text{BH}_4^-$ , обладающий большой восстановительной способностью [9, 10]. Именно этим можно объяснить низкий выход продукта восстановления в среде бензола и высокий выход продукта в воде, а также в системе бензол-вода.

**Экспериментальная часть.** ИК- спектры сняты на спектрометре "UR-20". Тонкослойная хроматография (ТСХ) проведена на пластинах "Silufol UV-254" в системах бутанол-этанол-уксусная кислота-вода (8:2:1:3), проявитель - пары йода. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CCl}_4$  на приборах Mercury-300 [300.077 ( $^1\text{H}$ ) и 75.46 МГц ( $^{13}\text{C}$ )]. Количественное определение 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Shimadzu-Japan с диодно-матричным детектором, на колонке NUCLEOSIL 100-5 C18 размером 150 x 4,6 мм, диаметром частиц сорбента 5 мкм, фирмы Macherey-Nagel (Германия). Элюирование проводили в изократическом режиме.

**Синтез 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола.** Смесь 80 мл воды, 40 мл бензола, 3,8 г (0,1 моля) боргидрида натрия, (1,8 г) 0,005 моля дибензо-18-краун-6 эфира (табл.) перемешивали в течение 10 мин при 0...5 $^{\circ}\text{C}$ . Затем равномерно прикапывали 15,7 г (0,1 моля) 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола в течение 20 мин. После окончания прикапывания реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч при 25...30 $^{\circ}\text{C}$ . Верхний слой разделяли, водный слой экстрагировали бензолом — трижды по 20 мл. Бензольные вытяжки соединяли, промывали водой и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки бензола остаток перегоняли под вакуумом. Получено 3,82 г 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола,  $T_{\text{кип.}} 105...110^{\circ}\text{C}/30 \text{ мм рт. ст.}$ , Rf 0.72. Найдено, %: С 67.91; Н 13.19; N 8.78;  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}$ . Вычислено, %: С 67.92; Н 13.20; N 8.80. ИК - спектр,  $\lambda, \text{см}^{-1}$ : 3210-3230, 3400-3420(ОН), 2960, 2880 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$ : 0,98 - 1,06 (~8H, m); 1,29-1,57 (~1,3H, m); 1,72-1,85 (~0,3H, m); 2,11-2,72 (6H, m); 3,38 (0,45H, дк,  $\gamma=8,4$ ); 6,1, (ОСН); 3,45 (0,23H, m, ОСН); 3,63 (0,32H, кд,  $\gamma=6,5$ ); 3,6, (ОСН); 4,65 (0,32H, ОН); 5,04 (0,23H, ОН); 6,22 (0,45H, ОН).

**Синтез 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола с эмульгатором.** Смесь 80 мл воды, 40 мл бензола, 3,8 г (0,1 моля) боргидрида натрия, 0,005 моля (1,8 г) дибензо-18-краун-6 эфира, 3,0г эмульгатора ОС – 20 (табл.) перемешивали в течение 10 мин при 0...5 $^{\circ}\text{C}$ . Затем равномерно прикапывали 15,7 г (0,1 моля) 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола в течение 20 мин. После окончания прикапывания реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч при 25...30 $^{\circ}\text{C}$ . Верхний слой разделяли, водный слой экстрагировали бензолом- трижды по 20 мл. Бензольные вытяжки соединяли, промывали водой и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки бензола остаток перегоняли под вакуумом. Получено 10,18г 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола,  $T_{\text{кип.}} = 105...110^{\circ}\text{C}/30 \text{ мм рт. ст.}$ , Rf 0.72.

**Заклучение.** Осуществлено восстановление аминокетона боргидридом натрия в двухфазной каталитической системе. Установлено, что при восстановлении аминокетона боргидридом натрия реакция катализируется в условиях межфазного катализа с краун-эфирами, однако в этом случае, в отличие от обычных межфазных катализаторов – ЧАС, необходимо одновременное применение эмульгатора.

Согласно полученным данным, реакция протекает по механизму МФК, что приводит к повышению степени дисперсности эмульсии (образованной в реакционной среде благодаря краун-эфире) и скорости прохождения реагентов через границу раздела фаз, тем самым способствуя повышению выхода продуктов реакции.

### Литература

1. Selective reduction of ketoesters to hydroxyesters with the use of lithium aluminium hydride in the presence of silica gel / **Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda** // Tetrahedron letters.- 1982.- V.23, N 44.- P. 4585.
2. **Хайош А.** Комплексные гидриды в органической химии / Пер. с нем.- Л.: Химия, 1971.- 291 с.
3. Промышленный регламент №3 на производство препарата “Ганглерон”.- ИТОХ им. А.Л. Мнджояна.- Ереван, 1981.- 159 с.
4. 1,2-դիմեթիլ-3-դիէթիլամինոպրոպանոլի վերականգնումը համապատասխան սպիրտի միջֆազային կատալիզի պայմաններում / **Գ.Հ. Թորոսյան, Ա.Ս. Պռազյան, Ա.Խ. Նազարեթյան և ուրիշներ** // Հայաստանի ճարտարագիտական ակադեմիայի Լրաբեր. - 2010.- Հ.7, № 2.- էջ 366-368.
5. **Торосян Г.О., Празян А.С.** Синтез 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола в условиях межфазного катализа // Башкирский химический журнал.- 2015.- Т. 22, № 3.- С. 9-11.
6. **Юфит С.С.** Теоретические основы и механизмы межфазного катализа // Журн. Всесоюз. хим. об-ва Д.И. Менделеева. - 1986.- Т. 31, № 2.- С. 134-144.
7. **Mathias L.J., Vaidya R.A.** Inverse phase transfer catalysis. First report of a new class of interfacial reactions // J. Am. Chem. Soc. - 1986.- V.108, № 5.- P. 1093-1094.
8. **Ланге К.Р.** Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение. – СПб.: Профессия, 2004.- 240 с.
9. **Демлов Э., Демлов З.** Межфазный катализ. – М.: Мир, 1987. – 485 с.
10. **Когай Т.И., Кузнецов Б.Н.** Восстановление бетулоновой кислоты в бетулиновую кислоту в условиях межфазного катализа // Химия растительного сырья.- М., 2008.- № 2.- С. 95-98.

*Поступила в редакцию 18.02.2016.  
Принята к опубликованию 20.09.2016.*

ԿՐԿԻՆ ՄԻՋՖԱԶԱՅԻՆ ԿԱՏԱԼԻԶԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ 1,2-  
ԴԻՄԵԹԻԼ-3-ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆՈԼԻ ՍՏԱՑՄԱՆ  
ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Գ.Հ. Թորոսյան, Ա.Ս. Պռազյան

1,2-դիմեթիլ-3-դիէթիլամինապրոպանոլի վերականգնումը նատրիումբորիդիդրիդով իրականացվել է միջֆազային կատալիզի պայմաններում կրաունէթերների առկայությամբ՝ միաժամանակ կիրառելով ՕՑ – 20 ոչ իոնազենային էմուլգատոր: Կիրառված մակերևութակտիվ նյութը հայտնի է որպես ուժեղ դիսպերգատոր և “յուղ-ջուր” էմուլսիայի կայունացուցիչ: Բենզոլ-ջուր երկֆազային համակարգում կրաունէթերի առկայությամբ ստացվել է 1,2-դիմեթիլ-3-դիէթիլամինապրոպանոլ, ելքը՝ 65-72%: Ստացված տվյալների համաձայն՝ ռեակցիան ընթանում է ըստ միջֆազային կատալիզի մեխանիզմի, որի դեպքում էմուլսիայի դիսպերսման աստիճանի բարձրացումը նպաստում է ֆազերի բաժանման սահմանում ռեազենտների անցման արագության մեծացմանը: Արդյունքում ավելանում է ռեակցիայի արգասիքի ելքը:

**Առանցքային բառեր.** նատրիումբորիդիդրիդ, վերականգնում, 1,2-դիմեթիլ-3-դիէթիլամինապրոպանոլ, 1,2-դիմեթիլ-3-դիէթիլամինապրոպանոլ, միջֆազային կատալիզ, կրաունէթեր, ոչ իոնազեն էմուլգատոր:

ONCE AGAIN ON THE SYNTHESIS OF 1,2-DIMETHYL-3-  
DIETHYLAMINOPROPANOL AT THE PHASE TRANSFER  
CATALYSIS

G.H. Torosyan, A.S. Prazyan

1,2-dimethyl-3-diethylaminopropanol is obtained by the reduction of 1,2-dimethyl-3-diethylaminopropanon with sodium borohydride under the phase transfer catalysis conditions in the presence of catalytic amounts of a crown ether and an emulsifier. It is revealed that the use of the emulsifier with the crown-ether facilitates the synthesis of the desired product in the system benzene - water. According to the obtained data, the reaction proceeds by the mechanism of PTC, leading to an increase in the dispersion degree of the emulsion (formed in the reaction medium due to crown-ether) and the velocity of the passage of the reagents the phase boundary, thus supporting the increase in the extraction of the reaction products.

**Keywords:** Sodium borahydrid, reduction, 1,2-dimethyl-3-diethylaminopropanon, 1,2-dimethyl-3-diethylaminopropanol, phase transfer catalysis, crown ether, non ionic emulsifier.