

ЭОЖ 661.12
МРНТИ 61.45.15

DOI: <https://doi.org/10.37788/2023-3/143-150>

К.К. Копеева^{1*}, Т.К. Туркбенов²

¹Инновациялық Еуразия университеті, Қазақстан

²ЖШС «АгроХимПром-КАЗ», Қазақстан

*(e-mail: kymbat_kopeeva@mail.ru)

Палладий фосфинді кешенінің қатысуымен изобутиленді көміртек моноксидімен және спирттермен гидроментоксикарбонилдеу

Аңдатпа

Негізгі мәселе: қазіргі кезде негізгі өнеркәсіптік органикалық синтез және мұнайхимиялық өнеркәсіпте органикалық қосылыстарды алудың кең қолданылатын ең тиімді әдістерінің бірі көміртек моноксиді негізіндегі синтездер болып табылады. Бұл синтетикалық органикалық химияның маңызды саласы үздіксіз даму үстінде және оның жыл сайын тәжірибелік мәні өсуде. Пластикалық массаларды, синтетикалық талшықтарды, майлағыш майларды, еріткіштерді, жоғары октанды базалық бензиндерді және дәрілік препараттарды алу үшін құнды шикізат болып табылатын барлық оттекті органикалық қосылыстарды көміртек моноксиді негізінде іс жүзінде синтездеуге болады.

Қазіргі заманғы әлемдік медицина тәжірибесінде 1000-ға жуық түрлі дәрілік препараттардың түрлері қолданылады. Ал медициналық практикада қолданылатын аса маңызды деген дәрілік препараттардың тізіміне 700-ге жуық атаулар кіреді. Әлемнің кез келген мемлекеті дәрілердің толық номенклатурасын өндіруге шамасы келмейді. Біздің мемлекетіміздің дәрі-дәрмекке деген қажеттілігі жылына 300 миллион АҚШ долларынан асады; қазіргі бар қуаттылықпен өз қажеттілігін тек 7 %-ға ғана қамтамасыз етеді. Ал қалғаны алыс және жақын шет елдерден импортталады. Мұнай мен газдың қорына бай Қазақстан Республикасында мұнайхимия саласының даму мәселесі өте өзекті болып табылады. Елдегі бар үш мұнай өңдейтін зауыттарда мұнай зауыттары газдарының көмірсутектік шикізаты негізіндегі мұнайхимиялық өндірістер саласы жоқ. Мұнайға бай Қазақстан үшін мұнай химиялық өнеркәсіптің қалыптасуы мен дамуы объективтік қажеттілік және бұл тек уақыт мәселесі.

Мақсаты: изовалериан қышқылының ментил эфирін алу тәсілдерін жетілдіру мақсатында палладийдің фосфинді кешендері негізіндегі гомогенді каталитикалық жүйелер қатысында изобутиленді көміртек моноксиді және *l*-ментолмен гидрокарбментоксикарбонилдену реакциясын зерттеу болып табылады.

Әдістері: органикалық синтез, гомогенді металкомплекті катализ, зерттеудің химиялық және физикалық әдістері.

Нәтижелер мен олардың маңыздылығы: алғаш рет изобутиленді көміртек моноксидінің төменгі қысымында гидроментоксикарбонилдену реакциясындағы палладийдің фосфинді комплекстері негізіндегі түрлі жүйелердің каталитикалық активтілігі анықталды. Изобутиленді көміртек моноксиді және *l*-ментолмен палладийдің фосфинді комплекстері негізіндегі гомогенді каталитикалық жүйелер қатысында гидроментоксикарбонилдену реакциясының ықтималды жүру механизмі ұсынылды. Изобутиленді Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH, Pd(PPh₃)₄-PPh₃-TsOH және Pd(PPh₃)₄-TsOH жүйелері қатысында көміртек моноксиді және *l*-ментолмен гидроментоксикарбонилдену реакциясын жүргізудің оңтайлы жағдайлары табылды.

Түйін сөздер: палладий фосфинді кешен, көміртек монооксиді, *l*-ментол, изовалериан қышқылы.

Кіріспе

Изовалериан қышқылының *l*-ментил эфирінің жаңа, тиімді және бәсекеге қабілетті алыну әдісін жасау мақсатында құрамында хлоры жоқ палладий фосфинді комплекстер негізіндегі каталитикалық жүйелер қатысында изобутиленді көміртек моноксиді және *l*-ментолмен гидроментоксикарбонилдену реакциясы түпкілікті зерттелді. Хлоры жоқ каталитикалық жүйелерді қолдану соңғы фармацевтикалық препараттың құрамындағы хлордың мөлшеріне міндетті бақылау жасау қажеттілігін тудырмайды. Сонымен қатар процесті

жүргізуді максималды онтайландыру, реакцияны жүргізудің мейлінше ыңғайлы жағдайлары, еріткіштерді қолданбау сияқты мәселелер шешілді.

Қазіргі кезде негізгі өнеркәсіптік органикалық синтез бен мұнайхимиялық өнеркәсіпте органикалық қосылыстарды алудың кең қолданылатын ең тиімді әдістерінің бірі көміртек монооксиді негізіндегі синтездер болып табылады. Бұл синтетикалық органикалық химияның маңызды саласы үздіксіз даму үстінде және оның жыл сайын тәжірибелік мәні өсуде. Пластикалық массаларды, синтетикалық талшықтарды, майлағыш майларды, еріткіштерді, жоғары октанды базалық бензиндерді және дәрілік препараттарды алу үшін құнды шикізат болып табылатын барлық оттекті органикалық қосылыстарды көміртек монооксиді негізінде іс жүзінде синтездеуге болады.

Көміртек монооксиді негізіндегі синтездердің ішінен әсіресе органикалық субстраттарды көміртек монооксидімен карбонилдену реакциясымен оттекті қосылыстарды синтездеуді ерекше айтуға болады. Карбонилдену реакциясы органикалық қосылыстар молекуласына альдегидтік, карбонилдік, карбоксилдік, күрделі эфирлік және басқа да карбонил функциялы топтарды енгізудің маңызды тәсілі болып табылады. Бұл реакцияның кейбір бағыттарының өз атауы бар, мысалы, гидроформилдену реакциясы, гидрокарбалкоксилдену реакциясы, гидрокарбоксилдену реакциясы; бұл ең алдымен олардың үлкен практикалық мәніне байланысты. Олефиндерді көміртек монооксиді және спирттер мен металкомплексермен гомогенді катализ жағдайында гидрокарбалкоксилдену реакциясы практикалық маңызы үлкен карбон қышқылдарының күрделі эфирлерін бір сатыда оңай және тиімді синтездеуге мүмкіндік береді. Карбон қышқылдарының күрделі эфирлері еріткіштер, майлағыш майлар және пластификаторлар ретінде практикада кең қолданылады. Олардың кейбіреулері биологиялық активті болып, көптеген дәрілік заттардың құрамына кіреді немесе оларды синтездеу үшін қажетті жартылай өнімдер болып табылады. Көптеген күрделі эфирлердің ерекше өздеріне тән иісі болады және олар хош иісті заттар ретінде парфюмериялық және косметикалық бұйымдар, сабын, синтетикалық жуғыш заттар, тағам және т.б. өнімдер өндірісінде хош иісті компоненттер ретінде қолданылады.

Қазіргі таңда Қазақстан өзіне қажетті дәрілік заттардың 95 %-ға жуық ассортиментін импорттап отыруға мәжбүр. Осының барлығы Республикамызда фармацевтикалық өнеркәсібін жылдам дамытудың өте қажеттілігі және оны дамыту үшін мемлекеттік бағдарлама қабылдауды қажет етеді. Жоғарыда көрсетілген себептерге байланысты дәрілік заттарды алудың жаңа, тиімді технологияларын жасау бағытындағы ғылыми зерттеулер өте өзекті болып табылады.

Валидол – спазмолитикалық дәрі, ментолдың изовалериан қышқылының ментил эфиріндегі 25-30 % ерітіндісі [1]. Ментолға тән иісі бар түссіз, майлы сұйықтық. Спиртте өте жақсы ериді, суда ерімейді. Орталық жүйке жүйесін тынышталдыратын, сонымен қатар тамырларды аздап кеңейту қасиетіне ие. Стенокардия, невроз және истерияның жеңіл түрлерінде 4-5 тамшыдан қолданылады, сонымен қатар теңіз және әуе ауруларында құсыққа қарсы дәрі ретінде пайдаланылады. Қанттың түйіріне тамызады және ауыз қуысында толық сіңірілгенше ұстайды. Валидол (0,06 г, 3 тамшыға сәйкес) мен қант бар таблетка түрінде және 0,05 немесе 0,1 г препараты бар ашық сары түсті капсула түрінде шығарылады. Валидолы бар капсуланы ауыз қуысында (тіл астында) толық ерігенше ұстайды. Ересектер үшін бір рет ішетін дозасы: 0,05 г-нан 1-2 капсула немесе 0,1 г-нан 1 капсула; тәуліктік дозасы – әдетте 0,05 г-нан 4 капсула немесе 0,1 г-нан 2 капсула. Қажеттілік болған жағдайда тәуліктік дозаны көбейтуге болады. Валидолды қабылдау кезінде кейбір сирек жағдайларда жеңіл жүректің айнуы, көздің жасаурауы, бастың айналуы болуы мүмкін; бұл жағдайлар әдетте тез кетеді. Валидолдың 5-10 %-дық спирттік ерітіндісін жергілікті терінің қышынуын болдырмау үшін қолданылады. Шығарылу түрлері: 5 мл-ден флакондарда; 0,06 г-дық таблеткалардан тұратын қорапта 10 данадан; 0,05 және 0,1 г-дық қорапта 20 данадан капсулалар түрінде шығарылады. Сақтау: жақсы жабылатын ыдыста, салқын жерде; капсулаларды + 5 °С-дан төмен емес және + 20 °С-дан жоғары емес температура кезінде сақтайды.

Валидол – бұл ең алдымен спецификалық емес рефлекторлық терапия құралы. Ауыз қуысының суық рецепторларының тітіркенуі және басқа да жергілікті әсерлер күрделі рефлекторлық байланыстар көмегімен валидолдың көпшілік терапиялық әсерлерін қамтамасыз етеді: жүректің соғу жиілігінің өзгеруін, орталық жүйке жүйесіне тыныштандыру әсері, аздаған қан тамырының кеңейту әсері. Нитроглицеринмен валидолды бірге пайдалануды Кеңес одағының кордиологтары Б.Е. Вотчал, А.Я. Губергриц, Н.К. Фуркало, А.Г. Каминскийлер

ұсынған болатын. Нитроглицеринді қабылдау кезінде бас ауруы, артериалдық қысымның төмендеуі, ортостатикалық коллапстың болуы мүмкін. Валидолды қолдану кезінде нитроглицериннің кейбір жанама әсерлерін болдырмауға мүмкіндік береді. Клиницистер мен зертеушілердің бұл проблемаға деген қызығушылығы қазірге дейін төмендеген жоқ. XXI ғасырда валидол танымал препарат ретінде қалатындығы сөзсіз [2].

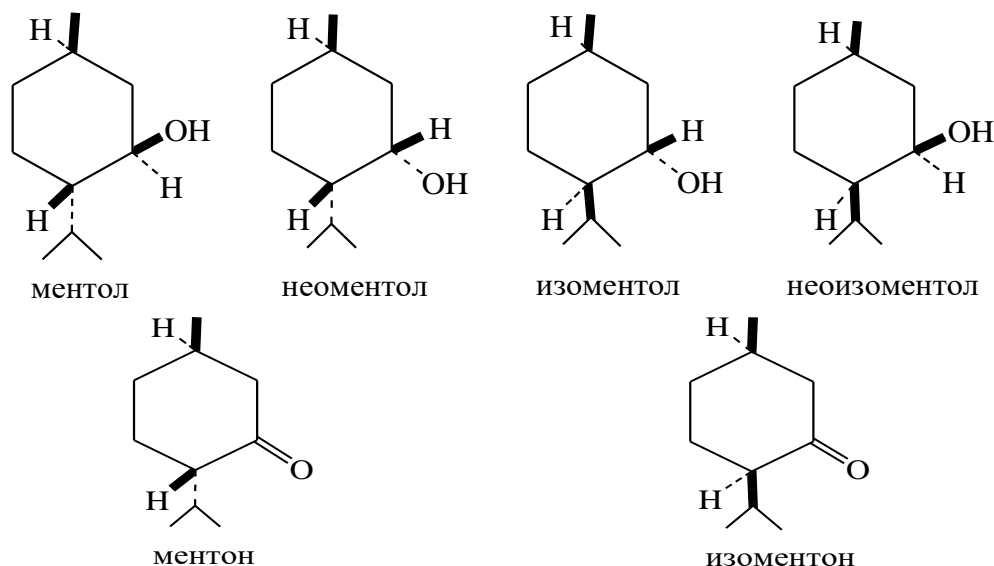
Валидолдың қазіргі кездегі бар өнеркәсіптік өндірісі изовалериан қышқылын ментолмен этерификация реакциясымен ментилизовалератты синтездеуге негізделген, сондықтан да осы бастапқы қосылыстарды сипаттауға тоқталайық.

Ментол (3-метил-6-изопропилциклогексанол) – жалбыздың күшті иісі және салқындатқыш дәмі бар түссіз кристалдар. Суда өте аз ериді, спиртте, эфирде, сірке қышқылында өте оңай ериді.

Ол *Menta Piperita* және *Menta arvensis* өсімдіктерінен алынатын жалбыз эфир майында кездеседі. Ментол эфир майында кездесіп, негізінен бос күйінде және кейде сірке қышқылының эфирі түрінде байланысқан күйде болады. Эфир майындағы ментолдың мөлшері түрлі және жалбыздың өсу жеріне байланысты болады, жалбыздың еуропалық сұрыптарында оның мөлшері 40-50 %-ға дейін, жапониялық сорттарында 75-80 %-ға дейін болады.

Ментол теріге үйкеу және шырышты қабықтарға жағу кезінде салқындатқыш сезім беретін, күйдіру және сыздату тудырып, жеңіл жергілікті ауырғанды басатын әсер көрсетеді, сонымен қатар әлсіз антисептикалық қасиеттері де бар. Ауырғанды басатын құрал ретінде сырттай пайдалануға болады. Невралгия, миалгия, артралгия кезінде 2 %-дық спирттік ерітіндісін немесе 10 %-дық майлы қалқыманы жағу; қыштитын дерматоздар кезінде 0,5 %-дық спирттік ерітіндісін немесе 1 %-дық ланолин-вазелиндік мазь ұсынылады. Мигрень кезінде сонымен қатар 1 г ментол, 3,5 г парафин және 0,5 г церезин бар ментолдың қарындаш түрінде пайдаланылады; қарындашты самай аумағының терісіне жағады. Жоғарғы тыныс жолдарының қабыну аурулары кезінде (тымау, фарингит, ларингит, трахеит және т.б.) ментолды жағу және инголяция үшін, сонымен қатар мұрынға тамшы түрінде ұсынады. Ментол тыныштандырғыш құрал ретінде валериан тұндырмасы, красавка және т.б. тұндырмаларымен бірге көбінесе ішуге ұсынылады. Кейде ментолды стенокардияның оңай формалары кезінде пайдаланады, себебі ол рефлекторлық түрде (шырышты қабаттың ауыз қуысының рецепторларының тітіркенуі нәтижесінде) коронарлық сосуд кеңеюін тудырады. 70 %-дық спиртте дайындалған 5 %-дық ерітіндісінен 2-3 тамшыдан ішу ұсынылады. Қанттың немесе нанның түйіріне тамызып, оны тілдің астына препараттың тез немесе толық әсер еткенінше ұстайды. Ментол бірқатар комбинирленген дайын дәрілік препараттың құрамды бөлігі болып табылады. Шығарылу түрлері: ұнтақ, 1 және 2 %-дық ментол майы, 1 және 2 %-дық ментол ерітіндісі, ментол қарындашы (пластмассалық қорапта).

Ментолда 3 асимметриялық көміртегі атомы бар. Сондықтан да 8 оптикалық әрекет ететін және 4 әрекет етпейтін формаларының бар екендігін теория жүзінде болжауға болады; олар: (±)-ментол, (±)-неоментол, (±)-изоментол және (±)-неоизоментол деген аттармен белгілі [3]:



Ментол мен неоментолда CH_3 және $i\text{-C}_3\text{H}_7$ топтары транс-жағдайда, ал изоментол мен неоизоментолда цис-жағдайда болады. Ментол мен неоизоментолда CH_3 және OH топтары цис-жағдайда, ал неоментол мен изоментолда транс-жағдайда болады. Ментол реакцияға өте қабілетті зат болып табылады. Дегидраттаушы агенттермен ментол қыздырған кезде ментендер түзеді. Тотықтыру кезінде ментол мен неоментолдар ментонға, ал изо- және неоизоментолдар изоментонға айналады.

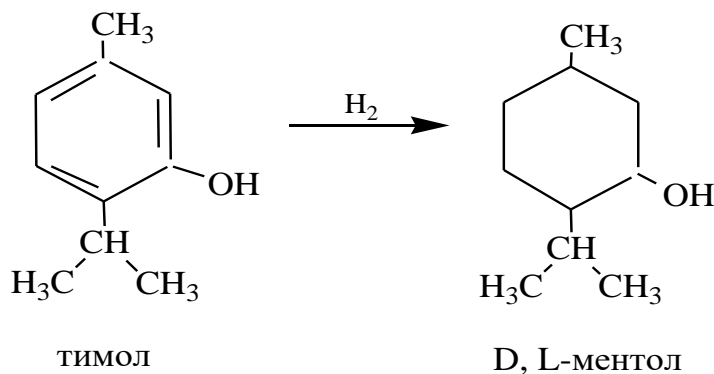
1-кестеде ментолдың стереоизомерлерінің кейбір физика-химиялық тұрақтылары келтірілген.

1 – кесте – Ментолдың стереоизомерлерінің кейбір физика-химиялық тұрақтылары

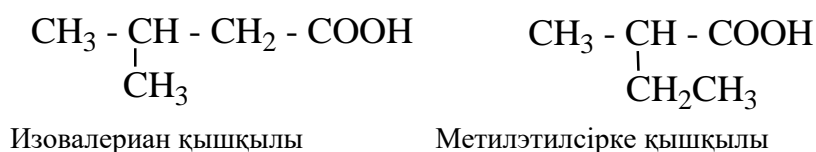
Сtereoизомерлер	б.т., °C	қ.т., °C	$[\alpha]_D$	n_D^{20}	d^{15}
<i>d</i> - немесе <i>l</i> - ментол	43	216	49,9 ^{0a}	1,4609	0,904
<i>d, l</i> - ментол	38	216	0 ⁰	1,4615	0,904
<i>d</i> - немесе <i>l</i> - неоментол	-22	212	19,7 ⁰	1,4603	0,903
<i>d, l</i> - неоментол	53	212	0 ⁰	1,4604	0,903
<i>d</i> - немесе <i>l</i> - изоментол	82,5	219	27 ^{0a}	-	-
<i>d, l</i> - изоментол	53,5	219	0 ⁰	-	-
<i>d</i> - немесе <i>l</i> - неоизоментол	-8	215	2,2 ^{0a}	1,4649	0,913 ⁰
<i>d, l</i> - неоизоментол	14	215	0 ⁰	1,4649	-

Табиғатта тек *l*-ментол ғана кездеседі. Ол жалбыз майының (*Mentha piperita*) құрамды бөлігі болып табылады, одан ол фармацевтикалық және косметикалық мақсаттар үшін көп мөлшерде алынады.

Синтетикалық ментол. Синтетикалық ментол *d, l*- рацемат болып табылады. Ментолдың бар синтетикалық алыну әдістерінің ішінен ең болашағы бар *m*-крезолдан синтездеу болып табылады. *m*-Крезолды алюминий *m*-крезоляты қатысында пропиленмен тимолға дейін алкилдейді. Тимолды гидрлеу кезінде ментолдың стереоизмерлерінің қоспасы түзіледі, одан *d, l*-ментолды вакуумдық ректификация жолымен бөліп алады [4]:



Изовалериан қышқылын өнеркәсіпте (Ресей, Нижне-Мальцев химиялық зауыты) сивуш майынан алынатын изоамил спиртін екі сатылы тотықтыру арқылы алады. Изовалериан қышқылын бұндай әдіспен алу ондағы көптеген қоспалардың болуына алып келеді, мысалы мөлшері 20 %-ға дейін оптикалық активті метилэтилсірке қышқылы болатын:



Синтетикалық изовалериан қышқылының сапасы өте жоғары және қоспасы аз болады, бірақ синтетикалық изовалериан қышқылын пайдалану валидол өндірісін едәуір қымбатқа түсіреді. Себебі оны алыс шетелден (Германия) сатып алу қажеттілігіне байланысты; ТМД елдерінде синтетикалық изовалериан қышқылы өндірілмейді.

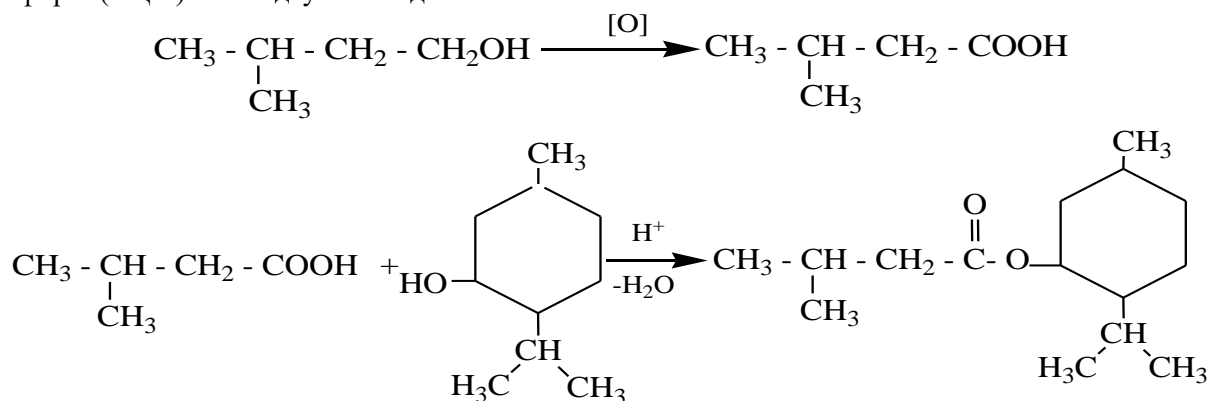
Материалдар мен әдістер

Зерттеу нысандарына изобутилен, *l*-ментол, көміртек монооксиді, палладий комплекстері жатады. Жұмыстың әдістемелік базасы – органикалық синтез, гомогенді металкомплексті катализ, зерттеудің химиялық және физикалық әдістері.

Өнімнің шығымына каталитикалық жүйе компоненттерінің қатынасы күшті әсер етеді. $\text{PPh}_3/\text{Pd}(\text{Acac})_2$ қатынасының 2-ден 7-ге дейін өсуі *l*-ментил-изовалераттың шығымын 13,2 % -дан 67,6 % -ға дейін өсуіне алып келеді.

Нәтижелері

Валидолдың қазіргі бар өнеркәсіптік өндірісі изовалериан қышқылын ментол мен күкірт қышқылы қатысында этерификациялау реакциясымен изовалериан қышқылының ментил эфирін (ИҚМ) синтездеуге негізделген:



ИҚМ синтездеудің мұндай технологиясы төмен техника-экономикалық (процестің ұзақтығы 48 сағ., өнім шығымы 75 %-дан жоғары емес) және экологиялық (бейтараптандыру және жуу сатыларында ағынды сулардың көп мөлшері) көрсеткіштерінен және бөгде қоспалардың болуына байланысты тауарлық өнімнің (валидол) сапасының төмендігімен сипатталады. Процестің ұзақ жүруі көптеген жанама реакциялардың жүруіне, мысалы ментен изомерлерінің түзілуі мен бірге жүретін ментол дегидратация реакциясының жүруіне алып келеді.

Жұмыста ГСХ-анализ әдісімен түрлі шикізат түрлерінен алынған валидолдың құрамы зерттелген. Табиғи *l*-ментол мен өнеркәсіптік изовалериан қышқылынан («ашыту изоамил спиртінің» тотығуынан алынған) алынған валидолдың тауарлық үлгілерінде болуға тиісті 2 компоненттен (*l*-ментол мен изовалериан қышқылының *l*-ментил эфирі), қосымша 2 % ментендік көмірсутек және 23 % метилэтилсірке қышқылының *l*-ментил эфирі болады (2-кесте).

L-ментолды құрамында 2-3 %-дан жоғары емес метилэтилсірке қышқылы бар синтетикалық изовалериан қышқылымен этерификациялау кезінде түзілетін валидолдың құрамында қоспалар өте аз болып, 54,7 % ментилизовалераттан, 1,9 % метилэтилсірке қышқылының ментил эфирінен, 36,7 % ментолдан және 6,7 % ментендік көмірсутектерден тұрады [5].

2 кесте – Валидолдың түрлі үлгілерінің құрамы

Бастапқы өнімдер		Алынған өнімдер (сал. %)						
		Ментендер	Ментол	Изоментол	Метилэтилсірке қышқылының эфирлері		Изовалериан қышқылының эфирлері	
					Изоментилді	Ментилді	Изоментилді	Ментилді
Табиғи <i>l</i> -ментол	Өнеркәсіптік изовалериан қышқылы	2,0	22,0	-	-	23,0	-	53,0
Табиғи <i>l</i> -ментол	Синтетикалық изовалериан қышқылы	6,7	36,7	-	-	1,9	-	54,7

1-кестенің жалғасы

Синтетикалық <i>d, l</i> -ментол	Өнеркәсіптік изовалериан қышқылы	4,9	15,7	3,6	4,5	12,9	16,5	41,9
Синтетикалық <i>d, l</i> -ментол	Синтетикалық изовалериан қышқылы	2,4	21,1	3,3	0,2	0,6	13,6	58,8

Өнеркәсіпте шығарылатын және медицинада пайдалануға рұхсат берілген синтетикалық ментол *d, l*-ментол мен *d, l*-изоментолдан тұрып, соңғысының мөлшері тауарлық өнімде 25-30 %-ды құрайды. Осыған сәйкес синтетикалық *d, l*-ментол мен өнеркәсіптік изовалериан қышқылынан алынған валидолдың *l*-ментолдан алынған валидолға қарағанда құрамы күрделі және құрамында ментенді көмірсутектер (4 изомері) (4,9 %), изоментол (3,6 %), ментол (15,7 %) және метилэтилсірке қышқылының ментил және изоментил эфирлері (сәйкес 12,9 және 4,5 %) және изовалериан қышқылының ментил және изоментил эфирлеріне (сәйкес 41,9 және 16,5 %) сәйкес келетін 4 эфирден тұрады (2-кесте).

Синтетикалық *d, l*-ментол мен синтетикалық изовалериан қышқылынан алынған валидолдың құрамы қарапайым және метилэтилсірке қышқылының ментил және изоментил эфирлерінің аз мөлшері болады (2-кесте).

Синтетикалық *d, l*-ментолдан алынған валидолда басқа қоспалардың болмауы неоментол, изовалериан қышқылының неоментил эфирі, изовалериан қышқылы және тимол қосылған валидолды хроматографиялау арқылы көрсетілді.

Сондықтан, валидолды алудың бұл технологиясы тауарлық өнімде көп бөгде қоспалардың болуымен ерекшеленеді. Әсіресе, бөгде қоспалар өнеркәсіптік изовалериан қышқылымен синтетикалық *d, l*-ментолды пайдалану кезінде көп болады. НТҚ мәліметтері бойынша валидолдағы мұндай қоспалардың саны 11, олардың мөлшері (метилэтилсірке қышқылының ментил эфирін есептемегенде) 8 %-ға дейін жететіндігі белгілі.

Изобутиленді палладийдің түрлі фосфинді комплекстері қатысында гидроментоксикарбонилдену реакциясын зерттеудің нәтижелерін органикалық химияның органикалық қосылыстарды көміртек моноксидімен карбонилдеу саласына қосқан үлес деп есептеуге болады және оларды жоғары оқу орындарының оқу процесіне кіргізуге болады. Изобутиленді гидроментоксикарбонилдену арқылы *l*-ментилизовалератты алудың жаңа әдісі лабораториялық практикада, өнеркәсіп өндірісінде ментилизовалератты алу үшін қолдануға болады және фармацевтикалық өнеркәсіпте кең қолданылатын «Валидол» дәрілік препаратын алуда қолдануға болады.

Олефиндерді гидроалкоксикарбонилдену саласындағы бар әдебиеттік мәліметтерді талдау нәтижесінде бұл жұмыстың нәтижелері жаңа және органикалық химияның органикалық қосылыстарды көміртек моноксидімен карбонилдеу саласындағы қазіргі кезеңдегі жетістіктеріне сәйкес деп есептеуге болады.

Қорытынды

Изобутиленді көміртек моноксидінің төменгі қысымында ($\leq 2,0$ МПа) гидроментоксикарбонилдену реакциясындағы Pd, Ni және Co фосфинді комплекстері негізіндегі бірқатар гомогенді каталитикалық жүйелердің каталитикалық активтіліктері алғаш рет анықталды. Каталитикалық активтілікті тек палладий фосфинді комплекстер негізіндегі жүйелер көрсетеді. Ең жоғарғы каталитикалық активтілікті тек құрамында бастапқы палладий фосфинді комплекс пен бірге бос лиганда (PPh_3) және промотор (TsOH) бар үшкомпонетті жүйелер көрсетеді.

Көміртек моноксидінің төменгі қысымы жағдайында ($\leq 2,0$ МПа) изобутиленді гидроментоксикарбонилдену реакциясында жоғары каталитикалық активтілікті құрамында хлоры жоқ $Pd(Asac)_2-PPh_3-TsOH$ жүйе көрсететіндігі алғаш рет анықталды. Изобутиленді гидроментоксикарбонилдену реакциясының технологиялық тұрғыдан ең оптималды катализаторы ретінде $Pd(PPh_3)_4-PPh_3-TsOH$ жүйесі болып табылады. Осы каталитикалық жүйе қатынасында изобутиленді гидроментоксикарбонилдену процесін жүргізудің түрлі жағдайларының реакцияның жүру барысына және мақсатты өнімнің (*l*-ментилизовалерат) шығымына әсері анықталды. Процестің сызықтық өнім бойынша селективтілігі 100 % құрайды. Процесті жүргізудің оптималды параметрлері табылды.

Органикалық химияның дамуының ең маңызды бағыттарының бірі аса жетілдірілген дәрілік препараттарды іздеу мақсатындағы биологиялық активті қосылыстарды синтездеу саласындағы зерттеулер, сонымен қатар, белгілі және кең қолданылатын дәрілік препараттарды жаңа тиімді алу әдістерін жасау жөніндегі зерттеулер болып табылады.

Зерттелген палладий фосфинді комплекстері негізіндегі каталикалық жүйелер қатысында изобутиленді көміртегі монооксиді және *l*-ментолмен гидроментоксикарбонилдену реакциясының ықтималды жүру механизмі ұсынылды.

Изобутиленді $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ қатысында гидроментоксикарбонилдену реакциясымен изовалериан қышқылының *l*-ментил эфирін алудың жаңа, тиімді тәсілі жасалды. Жасалған тәсілге ҚР алдын ала патенті алынды. *l*-ментилизовалератты алудың жаңа әдісі негізінде «Валидол» дәрілік препаратын алудың лабораториялық регламенті жасалды. «Валидол» дәрілік препаратын алудың жасалған жаңа әдісін оны өнеркәсіптік деңгейде өндіру үшін пайдалануға болады.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1987. – 349-350 с.
- 2 Грицюк А.И. Лекарственные средства в клинической кардиологии: справочное пос. / А.И. Грицюк – Киев: Здоровья, 1976. – 295 с.
- 3 Неницеску К.Д. Органическая химия: учеб. пос. / К.Д. Неницеску. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963. – 831-832 с.
- 4 Лукьянов А.В. Получение синтетической изовалериановой кислоты / А.В. Лукьянов, Е.В. Ванькович, К.С. Бородин // Химико-фармацевтический журнал. – 1972. - №10. – С. 29-31.
- 5 Яскина Д.С. Исследование состава валидола, полученного из различных видов сырья / Д.С. Яскина, В.И. Трубников, Л.А. Хейфиц // Химико-фармацевтический журнал. – 1974. - № 4. – С. 51-54.

REFERENCES

- 1 Mashkovskii, M.D. (1987). *Lekarstvennie sredstva* [Medicinal products]. Moskva: Medicina [in Russian].
- 2 Gricyuk, A.I. (1976). *Lekarstvennie sredstva v klinicheskoi kardiologii* [Medicinal products in clinical cardiology]. Kiev: Zdorovya [in Russian].
- 3 Nenicescu, K.D. (1963). *Organicheskaya himiya* [Organic Chemistry]. Moskva: Izdatelstvo inostranoi literaturi [in Russian].
- 4 Lukyanov, A.V., Vankovich, E.V. & Borodina, K.S. (1972). *Poluchenie sinteticheskoi izovalerianovoi kisloti* [Production of synthetic isovaleric acid]. *Himiko-farmaceuticheskii jurnal*. - Chemical and Pharmaceutical Journal, 10, 29-31 [in Russian].
- 5 Yaskina, D.S., Trubnikov, V.I. & Heific, L.A. (1974). *Issledovanie sostava validola, poluchennogo iz razlichnih vidov sirya* [Investigation of the composition of validol obtained from various types of raw materials]. *Himiko-farmaceuticheskii jurnal*. - Chemical and Pharmaceutical Journal, 4, 51-54 [in Russian].

К.К. Копеева^{1*}, Т.К. Туркбенов²

¹Инновационный Евразийский университет, Казахстан

²ТОО «АгроХимПром-KAZ», Казахстан

Гидроментоксикарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и спиртами в присутствии фосфиновых комплексов палладия

Статья посвящена исследованию реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена в присутствии фосфиновых комплексов палладия с целью оптимизации метода получения ментилового эфира изовалериановой кислоты являющимся основным компонентом лекарственного препарата «Валидол».

Целью статьи является совершенствование способов получения ментилового эфира изовалериановой кислоты (основного действующего компонента лекарственного препарата «Валидол»), исследование реакции гидроментоксикарбонилирования *l*-ментоном и монооксидом углерода изобутилена в присутствии гомогенных каталитических систем на основе фосфиновых комплексов палладия.

В статье представлены исследования по содержанию валидола из различных видов сырья методом ГСХ-анализа. В товарных образцах валидола, полученных из натурального *l*-ментола и промышленной изовалериановой кислоты (полученного в результате окисления «ферментационного изоамилового спирта»), присутствуют 2 компонента (*l*-ментоловый эфир *l*-ментола и изовалериановой кислоты), дополнительно 2 % ментеновый углеводород и 23 % *l*-ментоловый эфир метилэтилуксусной кислоты. Предложен вероятностный механизм протекания реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена *l*-ментоном и с монооксидом углерода и в присутствии каталитических систем на основе изученных фосфиновых комплексов палладия.

Ключевые слова: фосфиновый комплекс палладия, моноксид углерода, *l*-ментол, изовалериановая кислота.

К.К. Копеева^{1*}, Т.К. Turkbenov²

¹Innovative University of Eurasia, Kazakhstan

²LLP «AgroKhimProm-KAZ», Kazakhstan

Hydromentoxycarbonylation of isobutylene by means of carbon monoxide and spirits in the presence of palladium phosphine complexes

The article is devoted to the study of the reaction of hydromentoxycarbonylation of isobutylene in the presence of palladium phosphine complexes in order to optimize the method of obtaining menthyl ether of isovaleric acid, which is the main component of the drug «Validol».

The purpose of the article is to improve the methods of obtaining menthyl ether of isovaleric acid (the main active component of the drug "Validol") and to study the reaction of hydromentoxycarbonylation with *l*-menthol and carbon monoxide of isobutylene in the presence of homogeneous catalytic systems based on palladium phosphine complexes.

The article presents studies on the content of validol from various types of raw materials by the method of GC analysis. In the commercial samples of validol obtained from natural *l*-menthol and industrial isovaleric acid (obtained as a result of the oxidation of "fermentation isoamyl alcohol"), there are 2 components (*l*-menthyl ether of *l*-menthol and isovaleric acid), additionally 2 % menthene hydrocarbon and 23 % *l*-menthyl ether of methyl ethylacetic acid. A probabilistic mechanism of the reaction of the hydromentoxycarbonylation of isobutylene with *l*-menthol and with carbon monoxide and in the presence of catalytic systems based on the studied palladium phosphine complexes is proposed.

Keywords: palladium phosphine complex, carbon monoxide, *l*-menthol, isovaleric acid.

Қолжазбаның редакцияға келіп түскен күні: 04.09.2023 ж.