

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 3, Number 411 (2015), 34 – 39

ISOVALERIC ACID ESTERIFICATION WITH *l*-MENTHOL IN THE MICROWAVE IRRADIATION CONDITIONS

A. Maratkyzy¹, N. O. Appazov², G. Zh. Zhaksylykova¹, G. M. Abyzbekova², Kh. A. Suerbaev¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan,

²The Korkyt Ata Kyzylorda State University, Kyzylorda, Kazakhstan

Keywords: *l*-menthol, esterification, *l*-menthylisovalerate, *p*-toluensulfonic acid, MV- irradiation.

Abstract. Microwave chemistry include chemical transformations with participation solid dielectrics and liquids, connected with using of energy of microwave field. Using of microwave irradiation in chemical synthesis connect with its ability hasten many chemical reactions. Wide possibility of using MW-irradiation in chemistry provoke big interest to investigation and applied using microwave irradiation. In this work the possibility of using of the microwave irradiation for synthesis of *l*-menthylisovalerate (main active ingredient of the drug Validolum) by isovaleric acid esterification with *l*-menthol in the presence of *p*-toluensulfonic acid and conc. sulfuric acid has been showed. Optimal conditions of the process – power of MV-irradiation 900 Wt, duration 15 minute, mole ratio initial reagents and catalyst [isovaleric acid]:[*l*-menthol]:[catalyst] = 1:1,1:1,5·10⁻²:2,63·10⁻². Under the found optimal parameters of isovaleric acid esterification with *l*-menthol in the presence of Bronsted acids (*p*-toluensulfonic acid, conc. sulfuric acid) in MV-irradiation conditions yields of the target product (*l*-menthylisovalerate) reach 55,0 and 51,8% respectively.

УДК 547.326:542.913

ЭТЕРИФИКАЦИЯ ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ *l*-МЕНТОЛОМ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

А. Мараткызы¹, Н. О. Аппазов², Г. Ж. Жаксылыкова¹, Г. М. Абызбекова², Х. А. Суербаев¹

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

²Кызылординский государственный университет им. Кorkyt Ata, Кызылорда, Казахстан

Ключевые слова: *l*-ментол, этерификация, *l*-ментилизовалерат, *p*-толуолсульфокислота, МВ-излучение.

Аннотация. Микроволновая химия включает химические превращения с участием твердых диэлектриков и жидкостей, связанные с использованием энергии микроволнового поля (сверхвысокочастотного поля). Применение микроволнового облучения (МВ-излучения) в химическом синтезе связано на его способности в десятки и сотни раз ускорять многие химические реакции, вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов. Широкие возможности, которые открывает применение МВ-излучения в химии, вызвали большой интерес к изучению и прикладному использованию эффектов МВ-воздействия. В работе показана возможность применения микроволнового излучения для синтеза *l*-ментилизовалерата (главный действующий компонент лекарственного средства «Валидол») реакцией этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии в качестве катализатора *p*-толуолсульфокислоты (ПТСК) и конц. серной кислоты. Определены оптимальные параметры проведения процесса: мощность МВ-излучения 900 Вт, продолжительность 15 мин, мольное соотношение исходных реагентов и катализатора [изовалериановая кислота]:[*l*-ментол]:[катализатор] = 1:1,1:1,5·10⁻²:2,63·10⁻². При найденных оптимальных условиях проведения реакции этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в условиях микроволнового облучения в присутствии *p*-толуолсульфокислоты и конц. серной кислоты выходы целевого продукта (*l*-ментилизовалерат) достигают 55,0 и 51,8%, соответственно. Строение полученного продукта (*l*-ментилизовалерат) доказано данными ИК- и ЯМР¹H спектроскопии.

Введение. Микроволновая химия возникла на стыке физики и химии сравнительно недавно [1]. Она включает химические превращения с участием твердых диэлектриков и жидкостей, связанные с использованием энергии микроволнового поля (сверхвысокочастотного поля). Применение микроволнового облучения (МВ-излучения) в химическом синтезе связано на его способности в десятки и сотни раз ускорять многие химические реакции, вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов. При воздействии на образец МВ-излучения нагревание обусловлено взаимодействием МВ-излучения, во многих случаях обладающего достаточно хорошей проникающей способностью, с молекулами (ионами) по всему объему облучаемого материала [1-9]. В результате нагревание происходит сразу по всему объему облучаемого образца. Широкие возможности, которые открывает применение МВ-излучения в химии, вызвали большой интерес к изучению и прикладному использованию эффектов МВ-воздействия.

В настоящей работе исследована возможность применения МВ-излучения для синтеза *l*-ментилвалерата реакцией этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом. *l*-Ментилвый эфир изовалериановой кислоты является основным действующим компонентом широкоупотребляемого лекарственного средства «Валидол» [10-12]. Валидол относится к числу старейших в мире официально запатентованных лекарственных средств. Впервые он был произведен и запатентован в Германии в 1897 году и представлял с собой 25-30% раствора ментола в ментилвом эфире изовалериановой кислоты. Исторически сложилось так, что впервые в мире крупнотоннажное производство субстанции валидола было разработано и налажено в бывшем Советском Союзе на химико-фармацевтическом заводе им. М. В. Ломоносова (ныне ОАО «Фармак») в г. Киеве в 1937 г.

Существующее промышленное производство валидола основано на синтезе ментилизовалерата реакцией этерификации изовалериановой кислоты ментолом в присутствии конц. серной кислоты в качестве катализатора [13]. Разработан новый эффективный способ получения *l*-ментилизовалерата реакцией карбонилирования изобутилена монооксидом углерода и *l*-ментолом в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ [14-18].

Экспериментальная часть

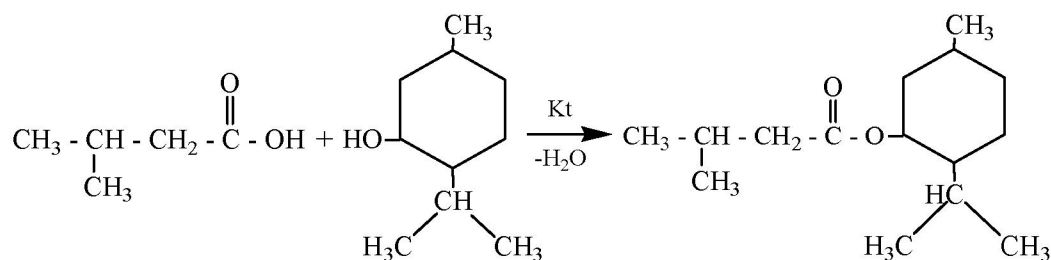
Использовали изовалериановую кислоту, *p*-толуолсульфокислоту фирмы SIGMA-ALDRICH и реактивные *l*-ментол и конц. серную кислоту без специальной очистки. Опыты проводили без применения растворителей на бытовой СВЧ-печи фирмы SAMSUNG (модель MC32F604TCT, частота 2,45 ГГц).

l-Ментилизовалерат. В стеклянную емкость помещают изовалериановую кислоту, *l*-ментол и *p*-толуолсульфокислоту (ПТСК) в молярном соотношении 1:1,1:1,5·10⁻². Реакционную смесь облучают сверхвысокочастотным облучением (частота 2,45 ГГц) мощностью 900 Вт в течение 15 мин. Выход продукта определяют хроматографированием на хромато-масс спектрометре Agilent 7890A/5975C (США). Условия хроматографирования: газовый хроматограф 7890А с масс-селективным детектором 5975С фирмы Agilent; подвижная фаза (газ носитель) – гелий; температура испарителя 300⁰С, сброс потока (Split) 1000:1; температура термостата колонки, начало 40⁰С (1 мин), подъем температуры 5⁰С в минуту, конец 250⁰С, при этой температуре удерживается 1 мин, общее время анализа 44 мин; режим ионизации масс-детектора методом электронного удара. Капиллярная хроматографическая колонка HP-FFAP, длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, неподвижная фаза – нитротерифталевая кислота, модифицированная полиэтиленгликолем. Время удержания *l*-ментилизовалерата составляет 20,41 мин. Выход *l*-ментилизовалерата при данных условиях составляет 55,0%.

Результаты и их обсуждение

Известно, что МВ-излучение может быть успешно применено для синтеза сложных эфиров реакцией этерификации соответствующих карбоновых кислот с соответствующими спиртами [1-4, 19, 20]. Показано, что наиболее оптимальными условиями синтеза циклогексизовалерата реакцией этерификации изовалериановой кислоты циклогексанолом в присутствии ПТСК в условиях микроволнового облучения являются молярное соотношение реагентов [изовалериановая кислота]:[циклогексанол] = 1:1, мощность МВ-излучения 560 Вт, продолжительность 3 мин,

соотношение катализатора (ПТСК) от общей массы реагирующих веществ 1%; при этих оптимальных условиях проведения реакций выход целевого продукта (циклогексизовалерат) составляет 57,3% [19].



Kt = ПТСК, конц. H_2SO_4

Нами показана возможность использования МВ-облучения для синтеза *l*-ментлизовалерата реакцией этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии в качестве катализатора ПТСК и конц. H_2SO_4 . На рисунках 1–4 приведены результаты опытов по нахождению оптимальных условий проведения реакции этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии ПТСК в условиях микроволнового облучения.

Наиболее оптимальной мощностью МВ-излучения является 900 Вт, т.е. максимальное значение мощности использованного нами СВЧ-печи (рисунок 1). При мощности 100 Вт выход продукта составляет 0,3%. При дальнейшем повышении мощности с 180 Вт до 900 Вт выход продукта резко повышается с 0,7 до 33,6%.

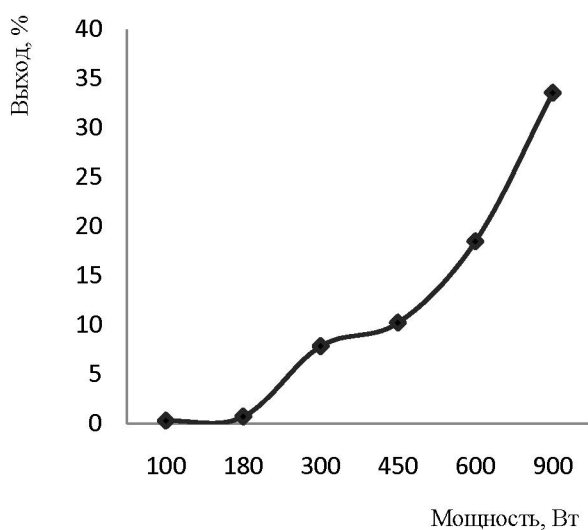


Рисунок 1 – Влияние мощности МВ-излучения на выход целевого продукта ([изовалериановая кислота]:[*l*-ментол]:[ПТСК] = 1:1:1,5·10⁻²; τ = 12 мин)

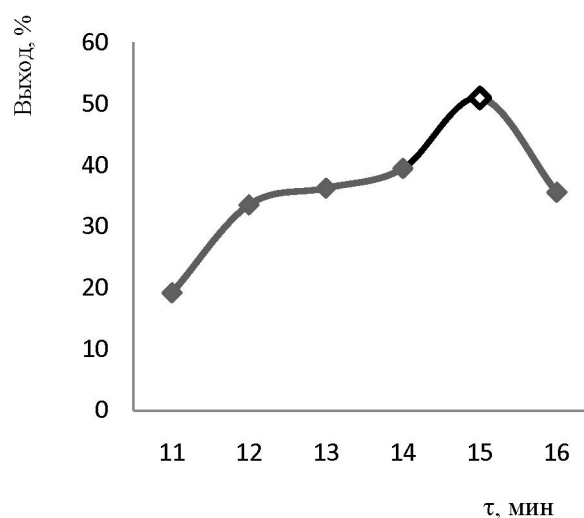


Рисунок 2 – Влияние продолжительности реакции на выход целевого продукта ([изовалериановая кислота] : [*l*-ментол]:[ПТСК] = 1:1:1,5·10⁻²; мощность МВ-излучения = 900 Вт)

Дальнейшие опыты проводились при мощности 900 Вт (максимальном значении мощности использованного нами СВЧ-печи). Оптимальной продолжительностью протекания реакции является 15 мин (рисунок 2). Как видно из рисунков 3 и 4 оптимальным значением мольного соотношения исходных реагентов и катализатора является [изовалериановая кислота]:[*l*-ментол]:[ПТСК] = 1:1,1:1,5·10⁻².

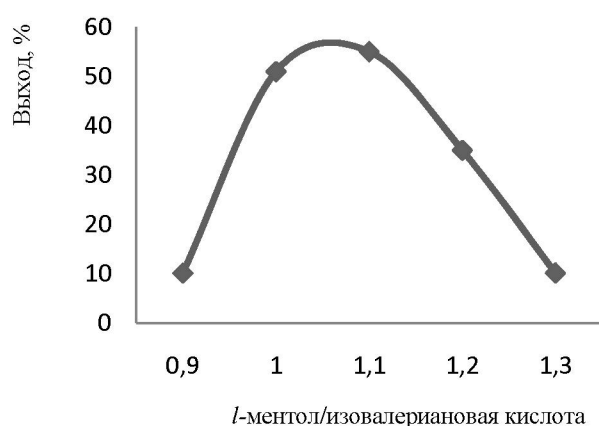


Рисунок 3 – Влияние мольного соотношения исходных реагентов (мощность МВ-излучения = 900 Вт, $\tau = 15$ мин; [ПТСК]/[изовалериановая кислота] = 0,015) на выход целевого продукта)

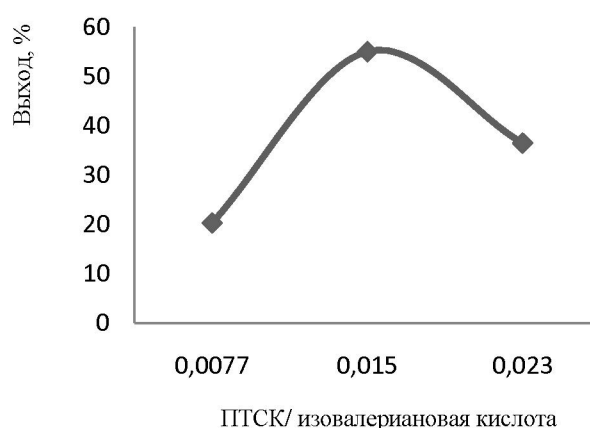


Рисунок 4 – Влияние мольного соотношения изовалериановой кислоты к катализатору на выход целевого продукта ($\tau = 15$ мин, мощность МВ-излучения = 900 Вт, [l-ментол]:[изовалериановая кислота] = 1:1,1)

В таблице приведены результаты исследований по нахождению оптимальных параметров проведения реакции этерификации изовалериановой кислоты l-ментолом в присутствии конц. H_2SO_4 в условиях МВ-облучения. Наиболее оптимальной мощностью МВ-излучения также является 900 Вт (максимальное значение мощности использованной нами СВЧ-печи) (таблица 1, опыты № 1-6). Оптимальной продолжительностью процесса является 15 мин (таблица 1, опыты № 6-8). Оптимальным мольным соотношением исходных реагентов и катализатора [изовалериановая кислота]:[l-ментол]:[серная кислота] является 1:1,1:2,63·10⁻² (таблица 1, опыты № 6, 9-14).

Этерификация изовалериановой кислоты l-ментолом в присутствии конц. серной кислоты в условиях микроволнового облучения

№ п/п	Соотношение реагентов и катализатора			Условия проведения реакции		Выход, % (масс)
	Изовалериановая кислота	l-Ментол	Конц. H_2SO_4	Мощность, Вт	Время, мин	
1	1	1	2,63·10 ⁻²	100	15	1,1
2	1	1	2,63·10 ⁻²	180	15	3,3
3	1	1	2,63·10 ⁻²	300	15	27,72
4	1	1	2,63·10 ⁻²	450	15	28,35
5	1	1	2,63·10 ⁻²	600	15	33,73
6	1	1	2,63·10 ⁻²	900	15	50,33
7	1	1	2,63·10 ⁻²	900	14	44,81
8	1	1	2,63·10 ⁻²	900	16	31,40
9	1	0,9	2,63·10 ⁻²	900	15	46,32
10	1	1,1	2,63·10 ⁻²	900	15	51,8
11	1	1,2	2,63·10 ⁻²	900	15	47,91
12	1	1,3	2,63·10 ⁻²	900	15	47,65
13	1	1,1	2,53·10 ⁻²	900	15	20,62
14	1	1,1	2,73·10 ⁻²	900	15	48,22

Строение полученного продукта (*l*-ментилизовалерат) доказано данными ИК- и ЯМР¹H спектроскопии. В ИК-спектре имеются сильная полоса поглощения при 1731 см⁻¹ (C=O сложноэфирной группы), полоса поглощения при 1050–1300 см⁻¹ («эфирные полосы») и при 2870–3543 см⁻¹ (CH-, CH₂- и CH₃- группы). Данные ЯМР¹H-спектра продукты полностью соответствует литературным данным для *l*-ментилизовалерата [6].

Заключение. Показана возможность применения микроволнового облучения для синтеза *l*-ментилизовалерата реакцией этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии *p*-толуолсульфокислоты и конц. серной кислоты. Определены оптимальные условия проведения процесса в присутствии ПТСК: мощность МВ-излучения 900 Вт, продолжительность 15 мин. мольное соотношение исходных реагентов и катализатора [изовалериановая кислота]:[*l*-ментол]:[ПТСК] = 1:1,1:1,5·10⁻² и в присутствии конц. серной кислоты: мощность МВ-излучения 900 Вт, продолжительность 15 мин, мольное соотношение исходных реагентов и катализатора [изовалериановая кислота]:[*l*-ментол]:[конц. H₂SO₄] = 1:1,1:2,63·10⁻². При найденных оптимальных условиях проведения реакции этерификации изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии *p*-толуолсульфокислоты и конц. серной кислоты в условиях микроволнового облучения выходы целового продукта (*l*-ментилизовалерат) достигают 55,0 и 51,8 %, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pelle Lidstrom, Jason Tierney, Bernard Wathey, Jacob Westman. Microwave assisted organic synthesis – a review // Tetrahedron. – 2001. – № 4(1). – P. 645-661.
- [2] Nuchter M., Ondruschka D., Bonrath W., Gum A. Microwave assisted synthesis – a critical technology overview // Green Chem. – 2004. – № 6. – P. 128-141.
- [3] Antonio de la Hoz, Angel Diaz-Ortiz, Andres Moreno. Review on non-thermal effects of microwave irradiation in organic synthesis // Journal of microwave power & electromagnetic energy. – 2007. – Vol. 41, N 1. – P. 41-1-45 – 41-1-66.
- [4] Madhvi A. Surati, Smita Jauhari, K.R. Desai. A brief review: Microwave assisted organic reaction // Archives of Applied Science Research. – 2002. – № 4(1). – P. 645-661.
- [5] Nuchter M., Ordruschka D., Bonrath W., Gum A. Microwave assisted synthesis – a critical technology overview // Green Chem. – 2004. – № 6. – P. 128-141.
- [6] Архангельский Ю. С., Девяткин И.И. Сверхвысокочастотные нагревательные установки для интенсификации технологических процессов. – Саратов: Саратов. гос. ун-т, 1983. – 140 с.
- [7] Бердоносков С. С., Бердоноскова Д.Г., Знаменская И. В. Микроволновое излучение в химической практике // Хим. технология. – 2000. – № 3. – С. 2–8.
- [8] Хрусталева Д.П. Синтез и модификация промышленно востребованных азотсодержащих гетероциклических соединений в условиях микроволнового облучения: Дис. ... д.х.н. – Караганда, 2010. – 299 с.
- [9] Бердоносков С.С. Микроволновая химия // Соровский образовательный журнал. – 2001. – Vol. 41, N 1. – P. 41-1-45-41-1-66.
- [10] Валидол. Государственная фармакопея СССР. – 10-у изд. – М.: Медицина, 1976. – С. 732-733.
- [11] Машковский М. Д. Лекарственные средства – Т. 1. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1987. – С. 349-350.
- [12] Валидол. – ВФС 42. 1883-89.
- [13] Яскина Д.С., Трубников В.И., Хейфиц Л. А. Исследование состава валидола, полученного из различных вида сырья // Хим. фарм. ж. – 1974. – №4. – С. 51-54.
- [14] Патент Республики Казахстан № 273. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Суербаев Х.А., Эльман А.Р., Цуканов И.А., Жубанов К.А., Сливинский Е.В., Локтев С.М. // Бюлл. нац. патентного ведомства РК. – 1993. – № 3. – С. 73.
- [15] Патент Российской Федерации № 2036897. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Суербаев Х.А., Эльман А.Р., Цуканов И.А., Жубанов К.А., Сливинский Е.В., Локтев С.М. // Бюлл. изобретения. – 1995. – № 16. – С. 135.
- [16] Патент Республики Казахстан №757. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Х.А.Суербаев, И.А.Цуканов, К.А.Жубанов // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. – 1996. – №2. – С. 128.
- [17] Суербаев Х.А., Чепайкин Е.Г., Жаксылыкова Г.Ж. Гидроментоксикарбонилирование изобутилена в присутствии каталитических систем на основе комплекса Pd(PPh₃)₄ // Нефтехимия. – 2012. – Т. 52, № 6. – С. 454-458.
- [18] Суербаев Х.А., Шалмагамбетов К.М., Жаксылыкова Г.Ж. Гидроментоксикарбонилирование изобутилена монооксидом углерода и *l*-ментолом. Лекарственное средство валидол // Хим. технология. – 2012. – № 5. – С. 297-300.
- [19] Аппазов Н.О., Акылбеков Н.И. Синтез циклогексилового эфира изовалериановой кислоты в условиях сверхвысокочастотного облучения // Хим. журн. Казахстана. – 2014. – № 1(45). – С. 150-155.
- [20] Аппазов Н.О., Акылбеков Н.И. Синтез этилацетата в условиях сверхвысокочастотного облучения // Известия НАН РК. Серия хим. – 2014. – № 2 (404). – С. 57-62.

REFERENCES

- [1] Pelle Lidstrom, Jason Tierney, Bernard Wathey, Jacob Westman. *Tetrahedron*. **2001**, 4, 645-661. (in Eng.).
- [2] Nuchter M., Ondruschka D., Bonrath W., Gum A. *Green Chem.* **2004**, 6, 128-141. (in Eng.).
- [3] Antonio de la Hoz, Angel Diaz-Ortiz, Andres Moreno. *Journal of microwave power & electromagnetic energy*. **2007**, 41, 1, 45, 66 (in Eng.).
- [4] Madhvi A. Surati, Smita Jauhari, K.R. Desai. *Archives of Applied Science Research*. **2002**, 4(1), 645-661. (in Eng.).
- [5] Nuchter M., Ordruchka B., Bonrath W., Gum A. *Green Chem.* **2004**, 6, 128-141. (in German.).
- [6] Arhangelskiy Yu. S., Devyatkin I.I. *Sverhvyisokochastotnyie nagrevatelnyie ustanovki dlya intensivifikatsii tehnologicheskikh protsessov*. Saratov: Saratov. Gos. Un-t, **1983**, 140 p. (in Russ.).
- [7] Berdonosov S. S., Berdonosova D.G., Znamenskaya I. V. *Chem. tehnology*. **2000**, 3, 2-8. (in Russ.).
- [8] Khrustalev D.P. *Dissertation o.ch.s.* **2010**, 299 p. (in Russ.).
- [9] Berdonosov S.S. *Soros educational journal*. **2001**.41.1.41-1-45-41-1-66. (in Russ.).
- [10] Validol. M. *Medisina*. 1976. 732-733. (in Russ.).
- [11] Mashkovsky M.D. *Lekarstvennie sredstva – T. 1. -10-e izd. – M.: Medisina*, 1987. С. 349-350. (in Russ.).
- [12] Validol. *VFS* 42. 1883-89.
- [13] Yaskina D.C., Trubnikov V.I., Heifis L.A. *Chem. farm. jour.* **1974**, 4,51-54.
- [14] Patent Respubliki Kazakhstan №273.
- [15] Patent Rossiskoi Federasy № 2036897.
- [16] Patent Respubliki Kazakhstan №757.
- [17] Kh.A. Suerbaev, E.G. Chepaikin, G.Zh. Zhaksylykova. *Petroleum Chemistry*. **2012**, 52, 6., 454-458. (in Russ.).
- [18] Kh.A. Suerbaev, K.M. Shalmagambetov, G.Zh. Zhaksylykova. *Chem. technology*. **2012**, 5, 297-300. (in Russ.).
- [19] N.O. Appazov, N.I. Akilbekov. *Chem. Journal of Kazakhstan*. **2014**, 1, 150-155. (in Russ.).
- [20] N.O. Appazov, N.I. Akilbekov. *Izvestiya NAN RK. Chemical series*. **2014**, 2, 57-62. (in Russ.).

**ИЗОВАЛЕРИАН ҚЫШҚЫЛЫН *l*-МЕНТОЛМЕН МИКРОТОЛҚЫНДЫ
СӘУЛЕЛЕНУ ЖАҒДАЙЫНДА ЭТЕРИФИКАЦИЯЛАУ**

А. Маратқызы¹, Н. О. Аппазов², Г. Ж. Жақсылықова¹, Г. М. Абызбекова², Х. А. Сүйербаев¹

¹Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан,

²Қорқыт Ата атындағы Қызылорда мемлекеттік университеті, Қызылорда, Қазақстан

Тірек сөздер: *l*-ментол, этерификация, *l*-ментилизовалерат, *p*-толуолсульфоқышқылы, МТ-сәулелену.

Аннотация. Микротолқынды химия – микротолқынды өрістің энергиясын қолданумен сипатталатын қатты диэлектриктердің және сұйықтардың қатысуымен жүретін химиялық айналымдардан тұрады. Химиялық синтезде микротолқынды саулеленуді қолдану, оның химиялық реакцияларды он және жүз есе жылдамдатуымен, сонымен қатар сұйық және қатты үлгілерді тез әрі көлемді ысыту қасиетімен байланысты. МТ-сәулеленуді химия саласында қолдану үлкен мүмкіншіліктерге жол ашады және МТ-сәулелену эффектілерін қолдануды терең зерттеуге қызығушылық тудырады. *l*-Ментилизовалератты («Валидол» дәрілік затының негізгі әсер етуші компоненті) изовалериан қышқылының *l*-ментолмен катализатор ретінде алынған *p*-толуолсульфоқышқылының немесе конц. күкірт қышқылының қатысында синтездеу үшін микротолқынды сәулеленуді қолдануға болатындығы көрсетілген. Үрдісті жүргізудің оптималды жағдайлары анықталынды: МТ-сәулелену қуаты 900 Вт, реакцияның жүру ұзақтығы 15 мин, бастапқы реагенттер мен катализатордың мольдік қатынасы: [изовалериан қышқылы]:[*l*-ментол]:[катализатор] = 1:1,1:1,5·10⁻²-2,63·10⁻². Анықталған оптималды жағдайда Бренстед қышқылдарының (*p*-толуолсульфоқышқылы, конц. Н₂SO₄) қатысында изовалериан қышқылын *l*-ментолмен микротолқынды сәулелену жағдайында этерификациялау реакциясын жүргізгенде мақсатты өнімнің (*l*-ментилизовалерат) шығымдары сәйкесінше 55,0 және 51,8 % болатындығы анықталған.

Поступила 03.06.2015г.