

# КАТАЛИЗАТОРЫ СИНТЕЗА АМИНОСОЕДИНЕНИЙ – ПОЛУПРОДУКТОВ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

**Е.Л. Кузьмичева**, докт. техн. наук, **Н.В. Пятигорская**, докт. фарм. наук, профессор,  
**Э.А. Сапожникова\***, докт. техн. наук, профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова;  
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

\*E-mail : erna 0511 @ yandex. ru

Дан анализ материалов по разработке катализаторов синтеза аминсоединений. Обоснованы выбор и преимущество применения палладиевых катализаторов на носителях. Разработанные технологии получения палладиевых катализаторов позволяют создавать экологически чистые и качественные продукты.

**Ключевые слова:** гидрирование, палладиевые и никелевые катализаторы, нитросоединения, аминсоединения, активность катализаторов, состав катализаторов, преимущества и недостатки катализаторов.

Аминсоединения являются одним из наиболее важных видов полупродуктов производства фармацевтических препаратов, красителей, полимерных материалов и биологически активных веществ. Основной промышленный способ получения аминсоединений – каталитическое восстановление соответствующих нитросоединений.

Восстановление нитросоединений осуществляют на известных катализаторах гидрирования органических соединений – палладиевых (Pd), платиновых (Pt), рутениевых (Ru), медных (Cu), никелевых (Ni) и др. [1–7].

При восстановлении нитрогруппы используют коллоидные и нанесенные Pd- и Pt-катализаторы. В качестве носителей применяют пористый уголь ( $S_{уд} - 200-1000 \text{ м}^2/\text{г}$ ), кизельгур,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BaSO}_4$  и др. [5–11]. Содержание Pd и Pt составляет от 0,05 до 5% от веса носителя. Для восстановления ароматических нитросоединений предложены Pd-катализаторы (цеолит CaA, Pd и цеолит CaX, Pd/ $\text{CaCO}_3$ , Pd-комплексные соединения, в частности  $\text{Pd}(\text{RhCN})_2 \text{ Cl}_2$  [8,9], Pd – оксихинон –  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [14–15], Pd-катализаторы, промотированные рением (Re) [9] и Pd- и Pt-катализаторы, промотированные серебром (Ag).

Наибольшей селективностью отличаются Pd-Pt-контакты. Катализаторы из чистых металлов Pt, Ru

и родия (Rh) на окиси алюминия, так же как Ru-Rh, при восстановлении нитросоединений не селективны. Однако использование 2 каталитически неактивных в индивидуальном состоянии металлов дает весьма активные смешанные катализаторы (Pt-Ru, Pt-Rh). Смешанный Pt-Ru-катализатор показал в 4 раза более высокую скорость образования аминов, чем  $\text{PtO}_2$  [10].

Для реакции гидрирования непредельных соединений и восстановления нитросоединений предложены контакты, полученные из сплавов металлов VIII группы с алюминием (Al), магнием (Mg) и цинком (Zn). Сплавы Rh, Pd, Ru, иридия (Ir), осмия (Os) с Al, Mg, Zn дают при выщелачивании Al активные порошки [11,12].

Согласно результатам испытания катализаторов на окисных носителях ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$  и др.), при содержании активной фазы до 1% почти каждый атом активного компонента принимает участие в восстановлении. Размеры кристаллов катализаторов составляют  $10 \text{ \AA}$ . Эти катализаторы отличаются по удельной активности и селективности от контактов, содержащих крупные кристаллы ( $30 \text{ \AA}$ ). Активность смешанных низкопроцентных катализаторов в 10–15 раз выше, чем у индивидуальных металлов. Это связано с изменением химического состава контакта (энергетические и структурные факторы) и уменьшением скорости укрупнения частиц [13]. Установлено благоприятное влияние добавок Re и цезия (Cs) на активность палладиевых катализаторов, кроме того, природа носителя также оказывает воздействие на электронные характеристики металла и скорость адсорбции молекулярного водорода [14].

Структура и физико-химические свойства скелетных никелевых катализаторов описаны в монографии Д.Р. Крейле и соавт. [1]. Большинство исследований посвящено восстановлению нитросоединений на никеле-Ренея и других никелевых катализаторах.

При восстановлении нитросоединений с использованием никелевых катализаторов наблюдалось уменьшение активности катализатора по мере его эксплуатации и дезактивация, которая, по-видимому, связана с окислением никеля.

Восстановление алифатических нитросоединений изучено мало. В таблице приведены данные литературы по восстановлению алифатических нитросоединений на упомянутых выше катализаторах.

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ**

Исходное вещество	Продукт реакции	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Давление, МПа	Выход продукта, %	Источник
Нитрометан	Сульфат-N-метилгидроксиламина	5% Pd/C	Вода H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	40,9	92	[15, 16]
	Метиламин Метилгидроксиламин	Сплав Rh-O, Pd, Ni-Ренея	0,1 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	17,1–27,2 0,1	90	
1-Нитропропан	N-Пропиламин	Pt	Этиловый спирт	212	0,2–0,3	94,5	
Нитропарафины C <sub>1–4</sub>	Аминопарафины			20	0,3–0,4	64–88	
1-Нитрогексен	Гексиламин	10% Pd/C	Вода, этиловый спирт, диоксан	30	3,8–4,2 3,8	56–66	
Нитропарафины C <sub>10–14</sub>	Амины	1% Pd/C	Метилловый спирт	136	3,41	97	[[17]
Нитропарафины	Амины	Pd/C		417,8			
	Оксимы			687,8			
1,1-Диметил-2-гидрокси-нитроэтан	1,1-Диметил-2-гидроксиэтиламин	Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Метилловый спирт	70	3,0–3,4	69	[[17]
2-Метил-2-нитро-1-пропанол	2-Метил-2-амино-1-пропанол	Ni-Ренея			2–3	66	
2-Нитро-1-бутанол	2-Амино-1-бутанол	Ni-Ренея			30–40	1	
1-Диметил-2-нитропропионовая кислота	1,1-Диметил-2-аминопропионовая кислота	Ni-Ренея	Ba(OH) <sub>2</sub> Вода	90	9,53	6,5	
4-Нитробутановая кислота	Пирролидон-2		Кислота	20–200	0,1–10		
			Этиловый спирт				
2-Нитропиро-виноградная кислота	Индол-2-карбоновая кислота	Pt-Pd	Вода	90	10–11	74	[18]
p-Нитро-D, L-фенилаланин	(4-Аминоциклогексил)-N-ацетил-D, L-аланин						
Диизопропиламин, N-нитрозо- и др.	Диизопропилгидразин и др.	10% Pd/C 5% Rh/C 5% Pd/C	Этиловый спирт	30–80	до 6	2–200	[[16–19]
N-Нитрометиламин	Метилгидразин	Ni-Ренея	pH 4–7	30–50	2,4	25,8	
N-Изопропил-2,2-метилэтил-2-нитроэтиламин	N-Изопропил-2,2-метилэтил-2-аминоэтиламин		Метилловый спирт		3–7	95	
Нитрокапролактамы	Аминокапролактамы	Ni-Ренея	Аммиак	85	0,1–3	85	
Нитрогуанидин	Аминогуанидин	Ni-Ренея Ni-Ренея 5% Pt/C	Вода+ аммиак	25	10		
Адипомононитриловая кислота	Моноадипоамид			20	8–10		
Нипрозоантипирин	Аминоантипирин	10% Pd/C 5% Pd/C 5% Pd/ BaSO <sub>4</sub>	Этиловый спирт Вода HCOOH	25	0,1	50–60	

При каталитическом восстановлении, как и в других химических превращениях, нитропарафины проявляют меньшую реакционную способность, чем соответствующие нитроолефины. Изучалось влияние растворителя на селективность образования продуктов восстановления нитроолефинов. При восстановлении нитрогексена-1 замена смеси растворителей вода – этиловый спирт на диоксан приводила к повышению селективности реакции восстановления. В реакции восстановления нитрооктена-1 весьма существенное повышение селективности образования октиламина наблюдалось при наличии воды в реакционной смеси. Установлено, что скорость реакции и селективность восстановления зависят от состава и свойств использованного катализатора, структуры исходного вещества и условий реакции.

Отечественные и зарубежные специалисты ведут активный поиск в следующих направлениях: подбор катализатора, выбор оптимальных условий реакции и т.п. Но проблема выбора катализатора все равно остается актуальной.

При гидрировании нитро- и нитрозосоединений используются катализаторы 2 групп. 1-я группа – скелетные катализаторы (никель-Ренея, кобальт-Ренея). Но несмотря на высокую активность, они имеют ряд недостатков. Прежде всего, следует отметить пирофорность скелетных катализаторов, воспламеняющихся при соприкосновении с воздухом, что затрудняет работу с ними. Катализаторы трудны в активации, недолговечны и трудны в многократной реактивации. Кроме того, при активации катализаторов образуются токсичные сточные воды и отвалы, продукт гидрирования нуждается в дополнительной очистке. 2-я группа – нанесенные катализаторы (платиновые, палладиевые, рутениевые и их сульфиды). Не будучи инертной подложкой, носитель оказывает влияние на общую активность катализатора и на необходимое количество активных компонентов нанесенных металлов, обеспечивающее наибольшую скорость реакции. Так, палладиевые катализаторы, нанесенные на окись алюминия, пептизированной аммиаком [21], показали наилучшие результаты и внедрены в промышленное производство субстанций (теофиллин, фолиевая кислота).

### Выводы

Проведение процесса на палладиевых катализаторах наиболее перспективно. Ожидаемые преимущества по сравнению с процессами на никель-Ренея: непирофорность катализатора, исключение стадии выщелачивания и соответствующих сточных вод, отвалов при производстве никелевых катализаторов; повышение производительности за счет создания наиболее эффективного катализатора, работающего в мягких условиях; возможность многократного использования катализатора; устранение следов кан-

церогенного никеля в получаемом полупродукте; возможность стандартизации катализатора; возможность значительного понижения температуры и давления, снижение количества побочных продуктов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Крейле Д.Р., Славинская В.А. Восстановление нитросоединений на катализаторах, содержащих платину и медь. Изв. АН ЛатвССР, сер.общ., 1980, 10, 93.
2. Jap / Energy and Technol. Intell. Способ улучшения характеристики катализатора, 1991, 9: 36. РЖ «Химия» 1993, 8, 8\109
3. Пак А.М., Литвиненко Г.С. Восстановление нитросоединений на катализаторе палладий на кизельгуре. Вести АН КазССР, 1991, 9: 58–61.
4. Tungler A. Effect of preparation condition and pretreatment of catalyst on stereoselective hydrogenation of thymol. Appl. Catal., 1991, 79/ 2: 161–165.
5. Бальжинимаев Б.С., Симонова Л.Г. Катализаторы на основе стекловолоконистых носителей. Адсорбционные и каталитические свойства Pt и Pd нанесенных на стекловолоконные носители в реакциях селективного гидрирования ацетиленов. Кинетика и катализ, 2002; 43 /4: 586–584.
6. Гоголь Н.А., Шлиомензон Н.Л. Гидрирование нитросоединений на палладии на цеолитах CaX и Ca A. Изв. АН КазССР, 1978, серия «Химия», 26/3, 33.
7. Титова Ю.Ю. Роль алюминий- и борсодержащих соединений в формировании наноразмерных катализаторов гидрирования на основе комплексов палладия. Автореф. дисс. докт. хим. наук, 2013.
8. Белоус Л.П., Роговик В.М. Гидрирование ароматических нитросоединений на катализаторе Pd-оксихинон – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Катализ и катализаторы, 1977; 15: 51.
9. Джемилов У.М., Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А. Некоторые новые превращения циклопропилацетилена, катализируемые комплексами родия, палладия и кобальта. Изв. АН СССР. Серия Химия», 1989; 10: 2360.
10. Майлюбаев Б.Т., Уалиханова А. Влияние растворителей на превращение анилина в атмосфере водорода в присутствии катализаторов. ЖПХ, 1993, 66/10: 2282.
11. Сокольский Д.В. Смешанные катализаторы в реакциях гидрирования в жидкой фазе. Труды Ин-та органического катализа и электрохимии АН КазССР. Алма-Ата; Наука, 1980; 20: 4.
12. Timmer K., Hary D. Highly active rhodium catalysts for liquid phase. Rec. Trav. Chim. Rays as., 1990, 109/2: 87–92.
13. Толстиков Г.А., Попова И.Л., Борисова Е.Я., Комаров В.М., Черкашин М.И. Каталитические превращения циклогексадиенов в присутствии родиевого катализатора Rh/C. РАН. М.: 1993; 331/1: 58–1.
14. Dipti J., Palit K. Proc. Nsth. Symp. Catal., 4 th, 1978 (Pub 1980), 148; C.A., 1981, 94, 15314.
15. Левинтова Т.Д. Гидрирование 1-фенил-2,3-диметил-4-нитрозо-5-пиразолона. Химико-фармацевтический журнал, 1993; 4: 37.
16. Андреева А. А., Закаринна Н.А., Гидрирование нитрофенолов на платиновых и палладиевых катализаторах. Труды Ин-та органического катализа и электрохимии АН КазССР, 1973; 35: 75.
17. Филатов В.М. Каталитическое восстановление и гидрирование в жидкой фазе. Иваново, 1970; 23.
18. Luvisi J. P. Patent of USA 3 150 185.1964. С. А., 1964, 61, 13237.
19. Финкельштейн А.В., Кузьмина Э.М. Влияние природы и положения заместителей на скорость реакции восстановления нитробензола. Труды сибирского технологического института, 1966; 38: 62.
20. Анисимова Н.В. Гидрирование нитрозопроизводных гетероциклических соединений, как одна из стадий в синтезе лекарственных препаратов. Тезисы докладов XI Всесоюзной конференции по катализу и каталитическим процессам химико-фармацевтических производств, М., 1989; 1: 138–139.
21. Кузьмичева Е.А. Физико-химические основы синтеза палладиевого катализатора для получения термолabile соединений сложной структуры. Автореф. докт. тех. наук, М., 2005; 44.

Поступила 2 июля 2015 г.

## CATALYSTS FOR THE SYNTHESIS OF AMINES, THE INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THE SYNTHESIS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

**E.L. Kuzmicheva, PhD; Professor N.V. Pyatigorskaya, PhD; Professor E.A. Sapozhnikova, PhD**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

### SUMMARY

Amines are one of the most important intermediate products in the manufacture of pharmaceutical preparations, dyes, polymers, and biologically active substances. The main method for their manufacture is the catalytic reduction of respective nitro compounds. The paper gives the results of an investigation of the activity of different catalysts, mainly oxide and metallic ones, on hydration of aliphatic nitro compounds. The process using palladium catalysts is most promising. The development a technology to obtain palladium catalysts can create pure technologies and improve the quality of the product.

**Key words:** hydration; palladium and nickel catalysts; nitro compounds; amines; activity of catalysts; composition of catalysts; advantages and disadvantages of catalysts.

### REFERENCES

1. Kreile D.R., Slavinskaya V.A. Reduction of nitrocompounds on catalysts containing platinum and copper. Proc.ASLatv. SSR, series general, 1980; 10: 93 (in Russian).
2. Jap/Energy and Technol. Intell.A method for improving catalyst characteristics, 1991, 9. R. 36. RJ «Chemistry», 1993, 8, 8L109 (in Russian).
3. Pak A.M., Litvinenko G.S. Reduction of nitrocompounds on the Palladium on Kieselguhr catalyst. LeadASKaz.SSR, 1991; 9: 58–61 (in Russian).
4. Tungler A. Effect of preparation conditions and pretreatment of catalyst on stereoselective hydrogenation of thymol. Appl. Catal., 1991, 79/2: 161–165.
5. Balzhinimaev B.S., Simonova L.G. Catalysts based on fiberglass carriers. Adsorption and catalytic properties of Pt and Pd on vitreous carriers in the reactions of selective hydrogenation of acetylenes. «Kinetics and catalysis», 2002, 43/4: 586–584 (in Russian).
6. Gogol N.A., Shliomenzon N.L. Hydrogenation of nitrocompounds on palladium on zeolites CaXandCaA. Proc. ASKaz SSR, 1978, d. «Chemistry», 26/3, 33 (in Russian).
7. Titova J.J. The role of aluminum- and boron-containing compounds in formation of nanoscale hydrogenation catalysts based on palladium complexes, Author's thesis for the degree of doctor of chemical sciences, 2013 (in Russian).
8. Belous L.P., Rogovik V.M. Hydrogenation of aromatic nitrocompounds on the catalyst Pd-hydroxyquinone–Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, collected volume «Catalysis and catalysts», 1977; 15: 51 (in Russian).
9. Dzhemilev U.M., Husnutdinov R.I., Shchadneva N.A. Some new transformations of cyclopropylacetylene catalyzed by complexes of rhodium, palladium and cobalt, Proc. ASUSSR, 1989. Chemical series, 10, 2360 (in Russian).
10. Mailubaev B.T., Ualizhanova A. The influence of solvents on conversion of aniline in the hydrogen atmosphere in the presence of catalysts. J. AC, 1993; 66/10: 2282 (in Russian).
11. Sokolskiy D.V. Mixed catalysts in the reactions of hydrogenation in liquid phase. Materials of Institute of organic catalysis and electrochemistry ASKaz. SSR, Alma-Ata, Science, 1980; 20: 4 (in Russian).
12. Timmer K., Harry D. Highly active rhodium catalysts for liquid phase. Rec. Trav. Chim. Raysas., 1990; 109/2: 87–92.
13. Tolstikov G.A., Popova I.L., Borisova E.Ja., Komarov V.M., Cherkashin(M.I. Catalytic conversion of cyclohexadienes in the presence of rhodium catalyst Rh/C, Reports AS (Russia), 1993; 331/1: 58–61 (n Russian).
14. Dipti J., Palit K. Proc. Nstl. Symp. Catal., 4 th, 1978 (Pub 1980), 148; C.A., 1981, 94, 15314.
15. Levintova T.D. Hydrogenation of 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolone. Chemico-pharmaceutical journal, 1993; 4: 37 (in Russian).
16. (Andreeva A. A., Zakarina N.A. Hydrogenation of nitrophenols on platinum and palladium catalysts. Materials of Institute of organic catalysis and electrochemistry AS KazSSR, 1973; 35: 75 (in Russian).
17. Filatov V.M. Catalytic reduction and hydrogenation in liquid phase, Ivanovo, 1970; 23 (in Russian).
18. Luvisi J.P. Patent of USA 3 150 185.1964. C. A., 1964, 61, 13237.
19. Finkelshtein A.V., Kuzmina Je.M. Effect of the nature and position of substituting groups on the rate of reduction reaction of nitrobenzene. Materials of Siberian technological Institute, 1966, 38, 62 (in Russian).
20. Anisimova N.V. Hydrogenation of nitroso-derivatives of heterocyclic compounds, as one of the stages in the synthesis of drugs. Collection of abstracts and reports «XI all-Union conference on catalysis and cat. processes in chemico-pharmaceutical production», Moscow, 1989; 1: 138–139 (in Russian).
21. Kuzmicheva E.L. Physico-chemical bases of synthesis of palladium catalyst for obtaining thermolabile compounds with complex structure. Author's thesis for the degree of doctor of Technical sciences, Moscow, 2005; 44 (in Russian).