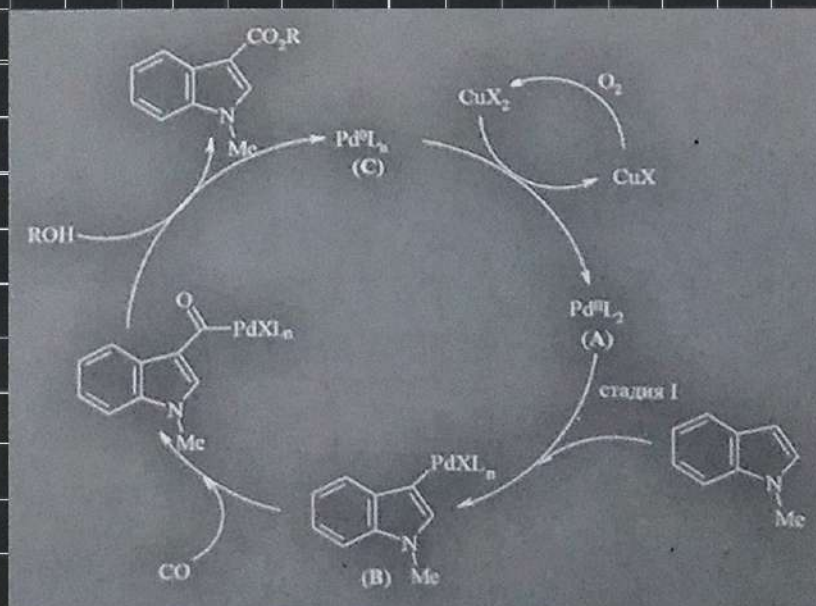




БИБЛИОТЕКА
НЕФТЯНОГО
УНИВЕРСИТЕТА

А.Р. БАЙГУЗИНА
Т.Р. ПРОСОЧКИНА
М.Н. РАХИМОВ
Р.И. ХУСНУТДИНОВ

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уфимский государственный нефтяной
технический университет»

Институт нефтехимии и катализа
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

Монография

Уфа
Издательство УГНТУ
2018

УДК 547.58: 547.7:547.8

ББК 35.61

С 38

Рецензент

Заведующий кафедрой органической и биоорганической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» доктор химических наук, профессор Р.Ф. Талипов

Авторы:

А.Р. Байгузина, Т.Р. Просочкина, М.Н. Рахимов, Р.И. Хуснутдинов

С 38 Синтез ароматических и гетероароматических карбоновых кислот и их эфиров: монография/ А.Р. Байгузина [и др.]. – Уфа: Изд-во УГНТУ, 2018.–264 с.

ISBN 978-5-7831-1696-4

В монографии обобщены результаты многолетних исследований в области синтеза ароматических и гетероароматических карбоновых кислот и их эфиров. Представлены сведения о синтезе ароматических (АКК) и гетероароматических карбоновых кислот (ГАКК) окислительным карбонилированием аренов и гетероаренов под действием металлокомплексных катализаторов. В указанных реакциях кроме оксида углерода в качестве источника СО использованы формальдегид, муравьиная кислота и ее эфиры, хлороформ, а также карбонилы никеля, молибдена и кобальта. Главы 7, 8 посвящены описанию новых методов карбоксилирования аренов и гетероаренов с помощью CO_2 . Рассмотрены реакции алкоксикарбонилирования производных аренов с помощью соединений, содержащих в молекуле CO_2R -группу. Большой интерес представляет оригинальный метод синтеза АКК и ГАКК окислительным сочетанием производных аренов с алкиларенами, арилалкинами и бензиловым спиртом. Кратко рассмотрены микробиологические методы синтеза АКК и ГАКК.

В последней главе приведены сведения о промышленных методах синтеза практически важных ароматических и гетероароматических карбоновых кислот: бензойной, терефталевой, салициловой, 2-нафталинкарбоновой, 2,6-нафталиндикарбоновой, 2-тиофенкарбоновой, 2,5-тиофендикарбоновой, а также никотиновой и изоникотиновой кислот.

Монография предназначена для углубленного изучения соответствующих разделов химической технологии для группы направлений подготовки магистратуры и бакалавриата: 18.00.00 Химические технологии, 19.00.00 Промышленная экология и биотехнологии и 04.00.00 Химия. Она будет полезной для инженерно-технических и научных работников научно-исследовательских институтов, предприятий нефтехимической промышленности, для преподавателей, аспирантов вузов химических и химико-технологических направлений подготовки.

УДК 547.58: 547.7:547.8

ББК 35.61

ISBN 978-5-7831-1696-4

© ФГБОУ ВО «Уфимский государственный
нефтяной технический университет», 2018

© Байгузина А.Р., Просочкина Т.Р., Рахимов М.Н.,
Хуснутдинов Р.И., 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Список литературы.....	6
Список принятых сокращений.....	7
Глава 1	
Синтез ароматических карбоновых кислот окислительным карбонилированием аренов.....	8
Список литературы.....	33
Глава 2	
Синтез гетероциклических карбоновых кислот окислительным карбонилированием гетероаренов.....	36
Список литературы.....	51
Глава 3	
Комплексы $\text{Ni}(\text{CO})_4$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ и $\text{CO}_2(\text{CO})_8$ в синтезе ароматических карбоновых кислот.....	54
Список литературы.....	59
Глава 4	
Муравьиная кислота, ее производные и формальдегид в синтезе ароматических карбоновых кислот.....	60
Список литературы.....	84
Глава 5	
Карбоксилирование аренов и азотгетероциклов соединениями, содержащими в молекуле нативную CO_2R -группу.....	86
Список литературы.....	100
Глава 6	
Четыреххлористый углерод и хлороформ в синтезе ароматических карбоновых кислот.....	102
Список литературы.....	108
Глава 7	
Карбоксилирование аренов диоксидом углерода.....	110
Список литературы.....	134
Глава 8	
Карбоксилирование гетероаренов диоксидом углерода.....	137
Список литературы.....	148

Глава 9	
Реакции окислительного сочетания с участием производных аренов в синтезе ароматических карбоновых кислот.....	151
Список литературы.....	165
Глава 10	
Реагент CCl_4 - ROH -катализатор в синтезе ароматических и гетероароматических карбоновых кислот	166
Список литературы.....	175
Глава 11	
Нетривиальные методы синтеза ароматических карбоновых кислот.....	179
Список литературы.....	194
Глава 12	
Микробиологический (ферментативный) синтез ароматических и гетероароматических карбоновых кислот.....	196
Список литературы.....	207
Глава 13	
Промышленные методы получения практически важных ароматических карбоновых кислот.....	210
Список литературы.....	247

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим классом органических соединений являются ароматические и гетероароматические карбоновые кислоты. Они находят широкое применение в самых разных областях человеческой деятельности: в пищевой промышленности, парфюмерии, в медицине, используются в синтезе полимеров, красителей, ингибиторов коррозии, препаратов для сельского хозяйства и ветеринарии.

Основным, широко освоенным в промышленности методом синтеза ароматических карбоновых кислот (ААК) является окисление кислородом по боковой цепи алкил-, алкенил- и алкиниларенов [1-3]. Так, в промышленности окислением толуола получают бензойную кислоту, а окислением орто-, мета- и пара-ксилолов получают фталевую, изофталевую и терефталевую кислоты соответственно.

В последние годы бурно развиваются методы синтеза ароматических карбоновых кислот, основанные на окислительном карбонилировании и карбоксилировании аренов с помощью CO и CO₂ под действием Co-, Pd-, Ru- и Rh-содержащих катализаторов. Эти реакции широко освещены в многочисленных статьях и обзорах.

Однако перечисленные методы синтеза ААК не являются универсальными, они имеют свои ограничения. Например, окислительные методы нельзя использовать для синтеза гетероароматических карбоновых кислот. Карбоксилирование и карбонилирование легко проходит с галогенаренами и с трудом – с другими производными аренов. Кроме того, CO и CO₂ – газообразные соединения, что создает большие трудности в аппаратном оформлении промышленных процессов, а их широкое использование в препаративной практике возможно лишь при наличии специальных реакторов (автоклавы, проточные установки). По этим причинам во всем мире проводятся работы, направленные на разработку альтернативных

методов синтеза АКК, анализу и обобщению которых посвящена настоящая монография.

Список литературы

1. Fenga J.-B., Wu X.-F. // *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, V. 29. P. 63.
2. Tomás R.A.F., Bordado J.C.M., Gomes J.F.P. // *Chem. Rev.* **2013**, V.113. №10. P. 7421.
3. Tang S., Yuan J., Liu C., Lei A. // *Dalton Trans.* **2014**. V. 43. P. 13460.

Список принятых сокращений

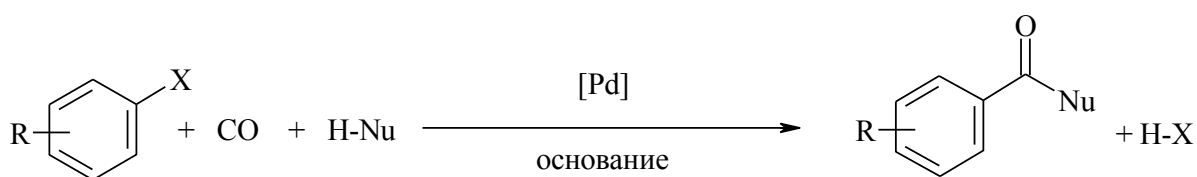
АКК – ароматические карбоновые кислоты	Et – этил
ГААК – гетероароматические карбоновые кислоты	Hex – гексил
Alk – алкил	Hept – гептил
Ac – ацетил	LIDA – диизопропиламид лития
acac – ацетилацетонат	LITMP – 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития
Ar – арил	Me – метил
bipy – 2,2'-дипиридил	MC – молекулярные сита
BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил	MW – микроволновое излучение
Boc – трет-бутоксикарбонил	Napht – нафтил
Bn – бензил	NHS – N-гидроксисукцинимид
Bu – бутил	Oct – октил
β -CD – β -циклодекстрин	Pent – пентил
Cbz – карбоксибензил	Pr – пропил
Cp – цикlopentadiенил	Pr ⁱ – изопропил
Cy – циклогексил	Ph – фенил
ДБА – дибензилиденацетон	phen – 1,10-фенантролин
DBU – 1,8-дiazобикcикло [5.4.0]ундецен-7	SET – одноэлектронный перенос
DFT – теория функционала плотности	ТГФ – тетрагидрофуран
DEAD – диэтилазодикарбоксилат	Tf – трифлат
DIPhos – 1,2-бис(дифенилфосфин)этан	TBHP – третбутилгидропероксид
DIEA – N,N- диизопропилэтиламин	TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
DMA – N,N-диметилацетамид	TMEDA – ,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
DMCO – диметилсульфоксид	TON – число оборотов
DMFA – диметилформамид	Ts – тозил
DMAP – 4-диметиламинопиридин	1Z,5Z -ЦОД – 1Z,5Z-циклооктадиен
DMEDA – N,N'-диметилэтилендиамин	Xantphos – 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен
dcpp – 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропан	Xphos – 2-дициклогексилфосфино-2', 4',6'-триизопропилбифенил
dppe – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан	
dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен	
dppp – 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан	
dppb – 1,4- бис(дифенилфосфино)бутан	
DPEphos – бис[2-дифенилфосфиновый] эфир	

Глава 1

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ КАРБОНИЛИРОВАНИЕМ АРЕНОВ

Одним из основных методов синтеза ароматических карбоновых кислот является окислительное карбонилирование аренов с помощью CO под действием Co-, Pd-, Ru- и Rh-содержащих металлокомплексных катализаторов. Эти реакции широко освещены в многочисленных статьях и обзорах (схема 1.1) [1-11].

Схема 1.1



X = Cl, Br, I, OSO₂R', OTf, N₂

Nu = OH, OR''

Первый пример алкоксикарбонилирования арилгалогенидов под действием комплексов палладия описан в 1974 г. [12]. Бензилхлорид, арилбромиды и иодиды реагируют с монооксидом углерода (1 бар) и бутанолом при 100°C и атмосферном давлении в присутствии каталитического количества трифенилфосфинового комплекса палладия (1,5 мол% [PdX₂(PPh₃)₂]) и третичного амина с образованием сложных эфиров (схема 1.2, табл. 1.1). Следует отметить, что в отсутствие фосфинового лиганда в составе катализатора в реакцию с CO и BuⁿOH вступает только арилиодид.

Схема 1.2

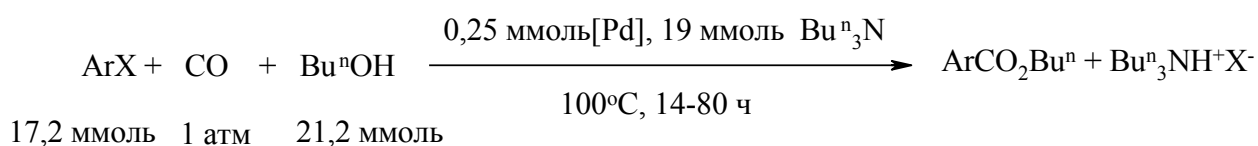
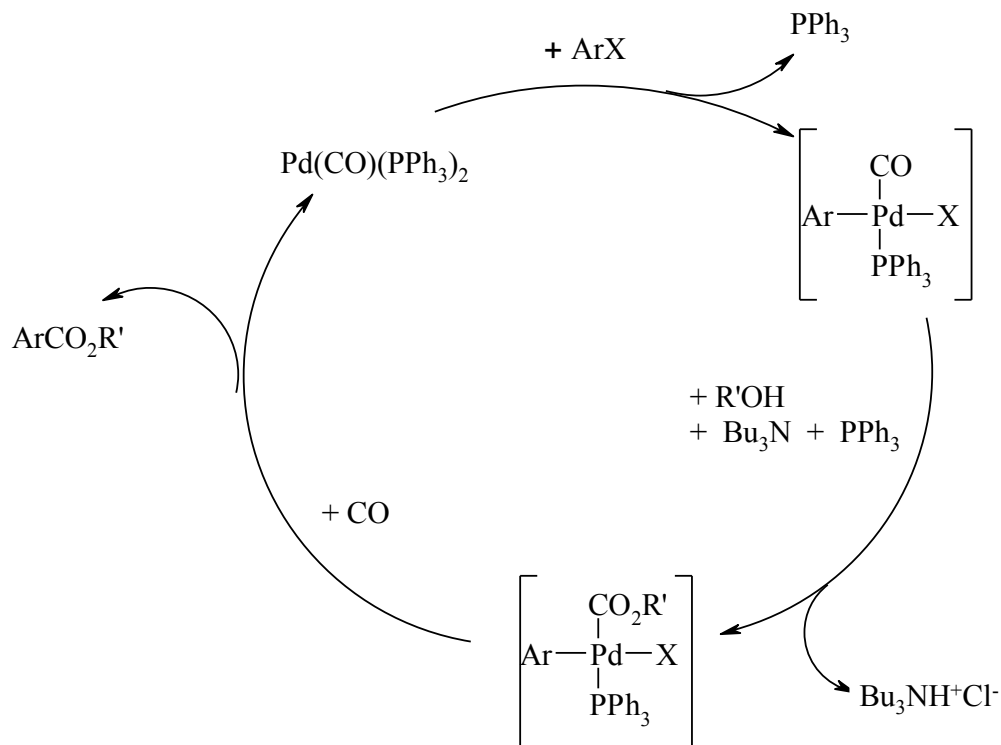


Таблица 1.1

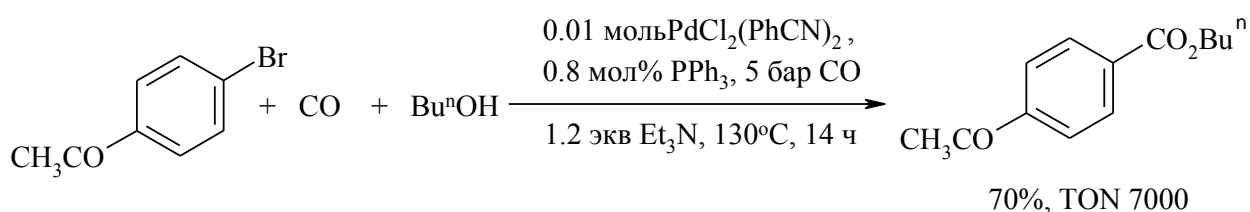
ArX	Катализатор	Время реакции, ч	T _{1/2} , мин	Продукт, %
C ₆ H ₅ I	Pd(OAc) ₂	20	312	C ₆ H ₅ CO ₂ Bu ⁿ , 70
4-CH ₃ OCOC ₆ H ₄ I	-«-	16		4-CH ₃ OCOC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 83
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ I	-«-	16		4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 69
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ I	-«-	40		2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 69
C ₆ H ₅ I	PhPdI(PPh ₃) ₂	30	467	C ₆ H ₅ CO ₂ Bu ⁿ , 96
C ₆ H ₅ Br	PhPdBr(PPh ₃) ₂	24	718	C ₆ H ₅ CO ₂ Bu ⁿ , 78
4-NCC ₆ H ₄ Br	PdBr ₂ (PPh ₃) ₂	14		4-NCC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 89
4-NCC ₆ H ₄ Br	PdBr ₂ (PPh ₃) ₂	14		4-NCC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 89
1-C ₁₀ H ₇ Br	PdBr ₂ (PPh ₃) ₂	80	1367	1-C ₁₀ H ₇ C ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 46
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	40	1677	C ₆ H ₅ CH ₂ CO ₂ Bu ⁿ , 45

Схема 1.3



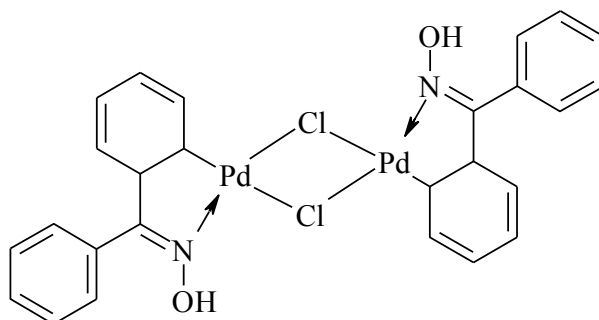
В работе [13] выполнено детальное исследование закономерностей катализируемого палладием бутоксикарбонилирования 4-бромацетофенона. В частности, изучено влияние условий реакции: температуры, давления окиси углерода, природы растворителей и оснований, соотношения лиганд:палладий. Высокий выход эфира был достигнут при 100°C и низком давлении (5 бар CO) в присутствии 0,3% мол [Pd(PPh₃)₄] и 3 экв. Et₃N в среде н-бутанола. В этих условиях число оборотов (TON) достигает 7000, что является рекордным для алкоксикарбонилирования арилгалогенида (схема 1.4).

Схема 1.4



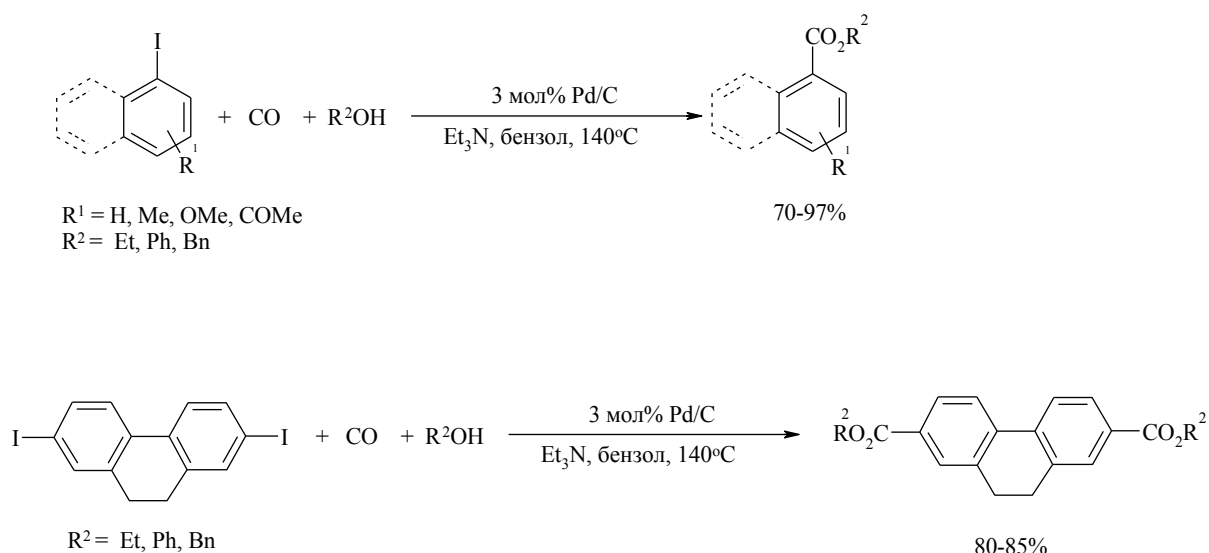
Другой способ повышения производительности катализатора в реакциях алкоксикарбонилирования заключается в использовании более стабильного катализатора, который медленно генерирует высокоактивные частицы. Таким является димерный палладациклический комплекс (схема 1.5), который обеспечил высокие выходы и селективность образования сложных эфиров по реакции различных арилиодидов с CO и алифатическими спиртами и фенолами [14]. Указанный комплекс устойчив при высокой температуре (120°C) в атмосфере 10 бар монооксида углерода.

Схема 1.5



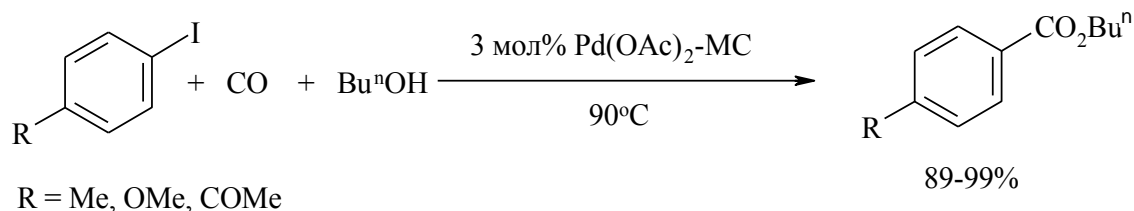
В работах [15, 16] для алкоксикарбонилирования иодаренов предложено использовать иммобилизованные комплексы палладия: Pd/C и ацетат палладия (II), микрокапсулированные в полимочевину (МС-[Pd]) (схема 1.6).

Схема 1.6



Ацетат палладия (II), микрокапсулированный в полимочевине (МС- [Pd]), использован для получения эфиров замещенных бензойных кислот (схема 1.7) [16]. Преимущества иммобилизованных катализаторов – легкость отделения реакционной смеси с помощью фильтрации и возможность повторного использования с незначительной потерей активности.

Схема 1.7



В работе [17] осуществлено метоксикарбонилирование малоактивных броманилинов и броманизолов в присутствии $\text{PdCl}_2 - (\text{rac-BINAP})$ (условия реакции: 3,5 бар CO , при 100°C) (схема 1.8, табл. 1.2).

Схема 1.8

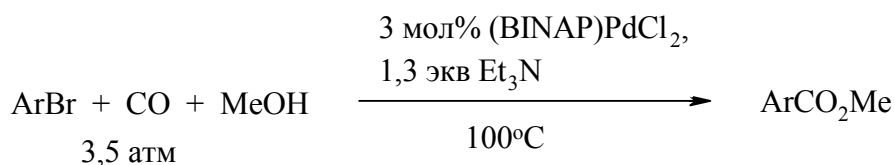


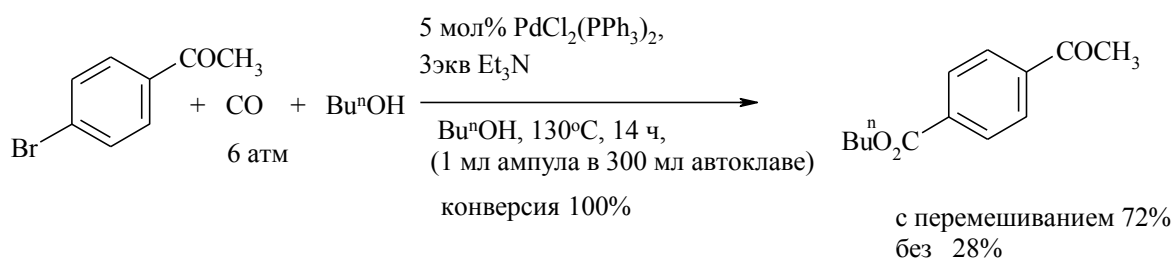
Таблица 1.2

ArBr	Время реакции, ч	Продукт, %
4-NH ₂ C ₆ H ₄ Br	48	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Me, 50
3-NH ₂ C ₆ H ₄ Br	16	3-NH ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Me, 98
2-NH ₂ C ₆ H ₄ Br	-«-	2-NH ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Me, 92
4-MeOC ₆ H ₄ Br	-«-	4-MeOC ₆ H ₄ CO ₂ Me, 96
2-MeOC ₆ H ₄ Br	-«-	42-MeOC ₆ H ₄ CO ₂ Me, 99

BINAP -2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Алкоксикарбонилирование 4-бромацетофенона с помощью CO (6 бар) первичных, вторичных спиртов и фенолов при $100\text{-}150^\circ\text{C}$ в присутствии палладийсодержащих катализаторов проведено в ампулах ($V=1$ мл), помещенных в автоклавы. Выходы соответствующих эфиров составляют 28-72% (схема 1.9) [18].

Схема 1.9



Синтез ароматических карбоновых кислот можно осуществить палладий-катализируемым карбоксилированием арилдiazониевых солей (схемы 1.10, 1.11, 1.12 и схема 1.13, табл. 1.3) [19-22] и арилтрифлатов (схема 1.14; 1.15, табл. 1.4; схема 1.15, табл.1.5) [23-27].

Схема 1.10

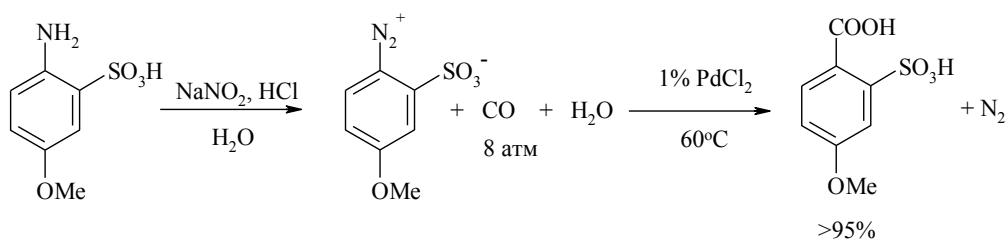


Схема 1.11

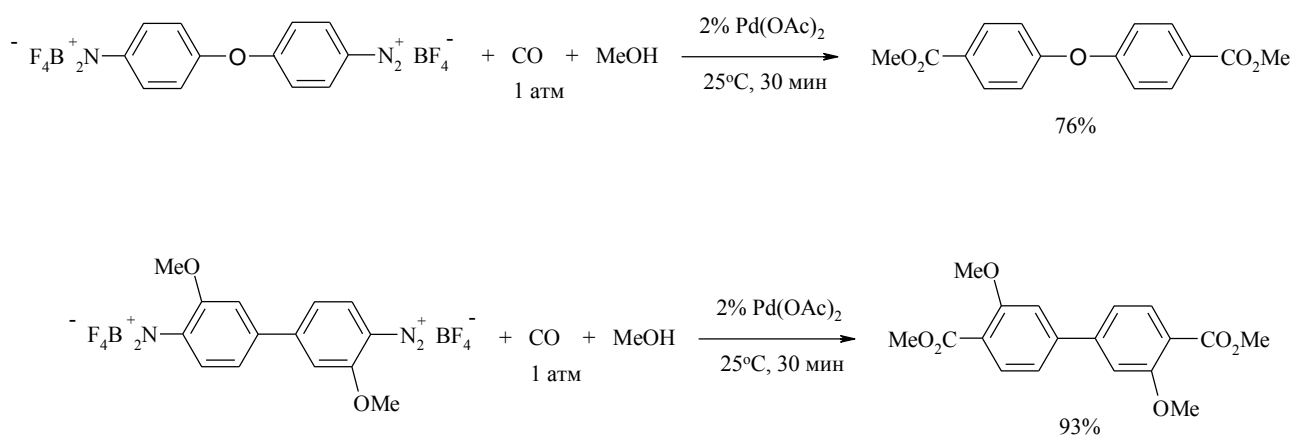
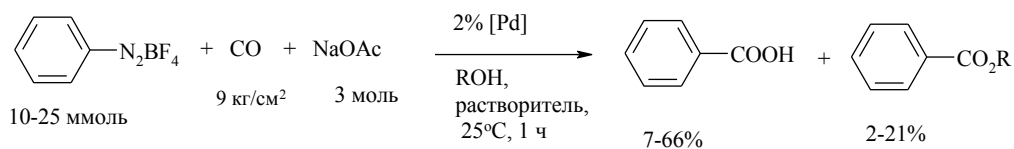
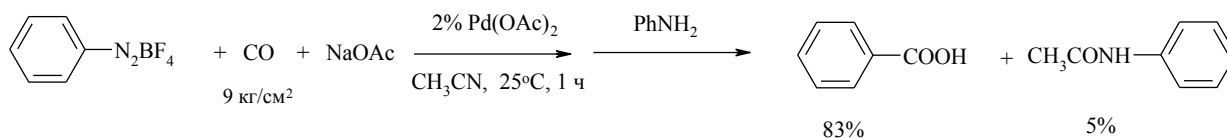


Схема 1.12



[Pd] = Pd₂(ДБА)₃, Pd(OAc)₂

R = Me, Et, Bu^t, Buⁿ
растворители: CH₃CN, MC

Схема 1.13

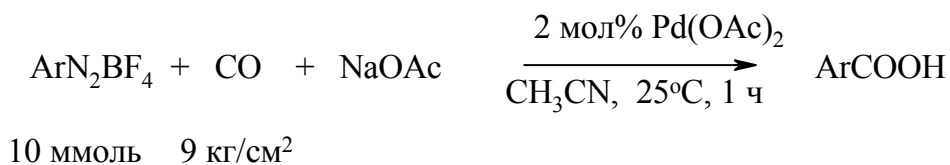


Таблица 1.3

ArX	Выход продукта, %
4-MeC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-MeC ₆ H ₄ COOH, 84
3-MeC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	3-MeC ₆ H ₄ COOH, 66
2-MeC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	2-MeC ₆ H ₄ COOH, 68
2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ N ₂ BF ₄	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ COOH, 28
4-MeOC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-MeOC ₆ H ₄ COOH, 58
4-ClC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-ClC ₆ H ₄ COOH, 79
3-ClC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	3-ClC ₆ H ₄ COOH, 78
2-ClC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	2-ClC ₆ H ₄ COOH, 82
4-BrC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-BrC ₆ H ₄ COOH, 84
4-IC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-IC ₆ H ₄ COOH, 86
2-IC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	2-IC ₆ H ₄ COOH, 74
4-NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄ COOH, 65
1-naphtN ₂ BF ₄	1-naphtCOOH, 72

Схема 1.14

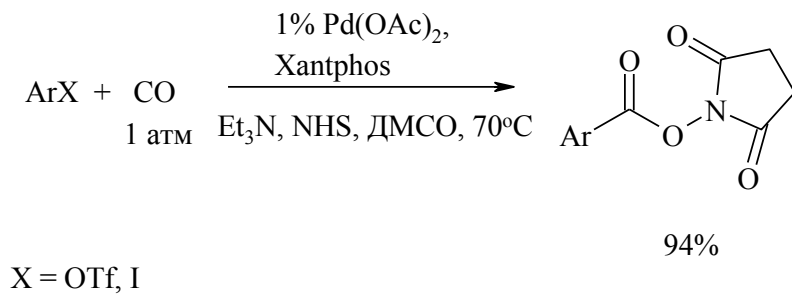


Схема 1.15

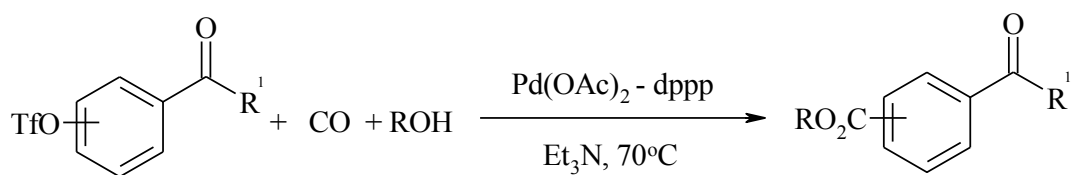
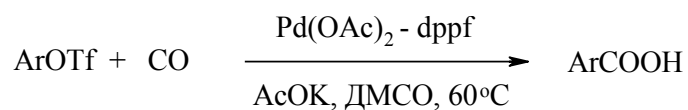


Таблица 1.4

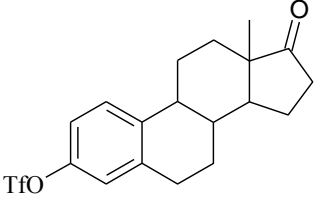
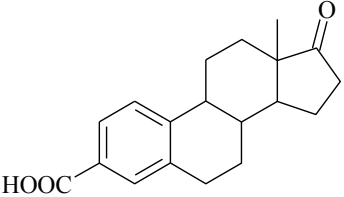
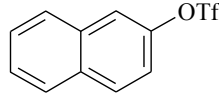
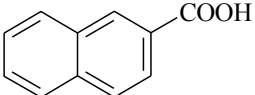
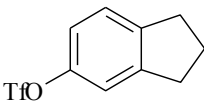
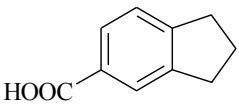
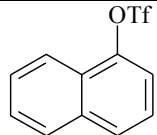
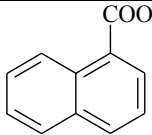
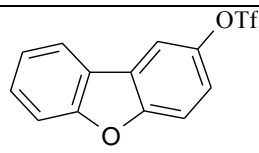
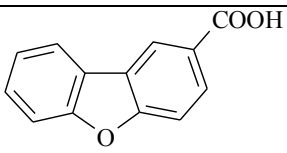
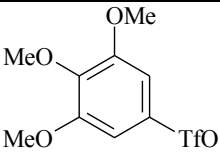
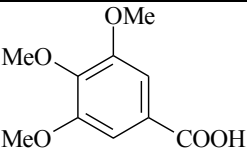
ArOTf	ROH	Время реакции, ч	Продукт, %
	MeOH	3	 , 77
	MeOH	3,5	 , 73
	C ₆ F ₅ OH	16	 , 40
	MeOH	3	 , 80

Схема 1.16



$$[\text{Pd}]:[\text{dppf}]: [\text{ArOTf}]: [\text{AcOK}] = 0.05 : 0.2: 1 : 4$$

Таблица 1.5

ArOTf	Время реакции, ч	Продукт	Выход продукта, %
	18		84
	4		95
	4		85
	3		90
	2,5		73
	3		94

Арилтрифлаты, полученные из фенола и его производных, превращаются в алкиловые эфиры ароматических карбоновых кислот с хорошими выходами

реакцией монооксида углерода и спиртами в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (схема 1.17, табл. 1.6)[27] и (схема 1.18)[26].

Схема 1.17

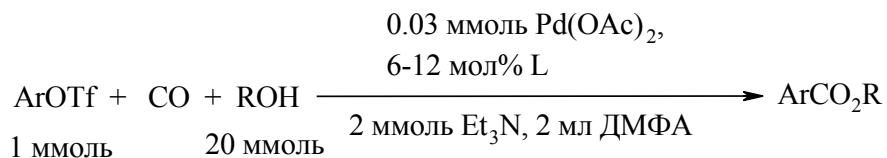


Таблица 1.6

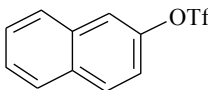
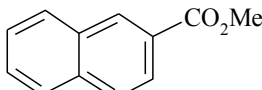
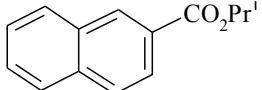
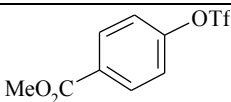
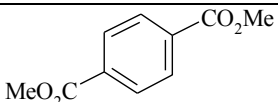
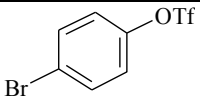
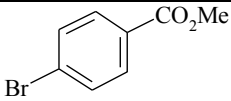
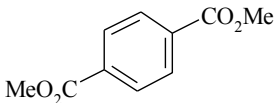
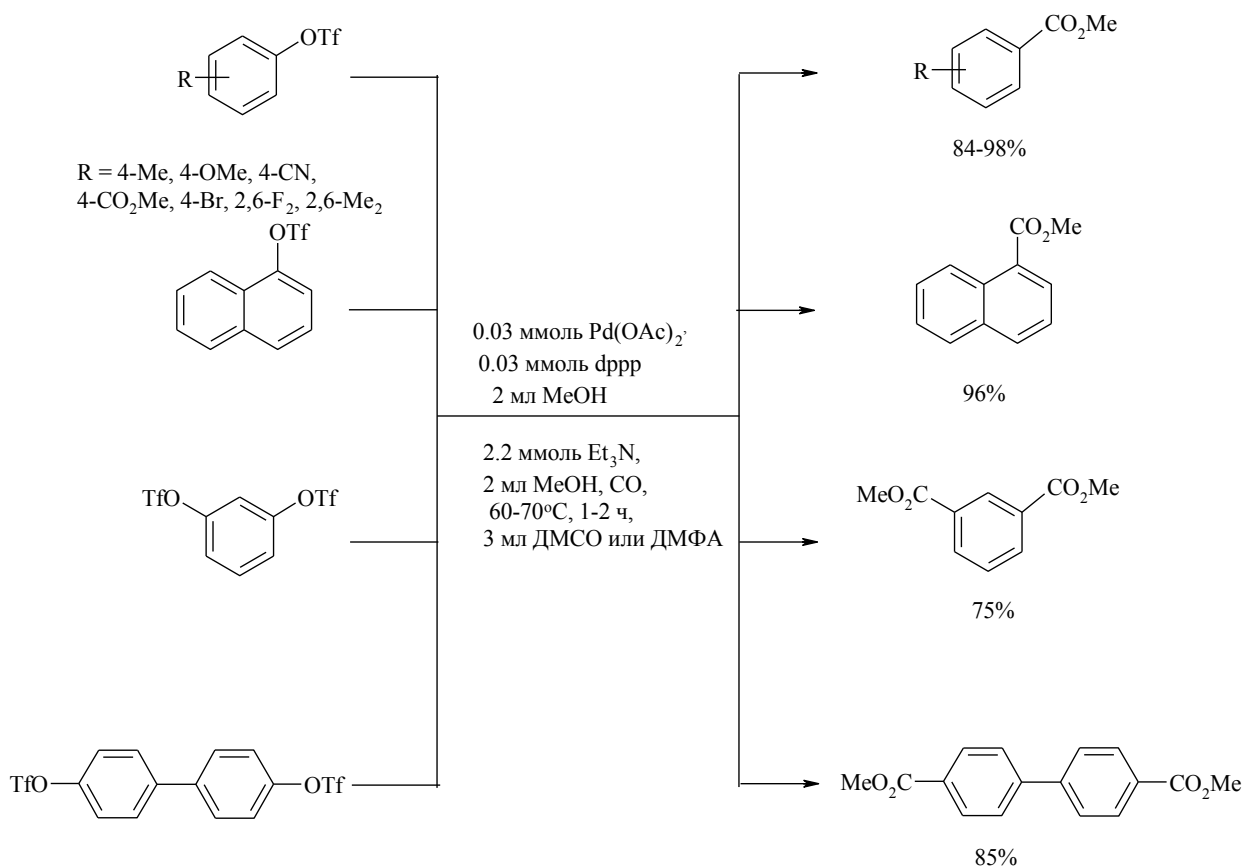
ArX	Лиганд	ROH	Время реакции, ч	T, °C	Продукт, %
	PPh_3	MeOH	2	60	 , 78
-«-	-«-	Pr^iOH	-«-	-«-	 , 80
	dppf	MeOH	1	60	 , 77
	dppf	MeOH	1	60	 , 45  , 27

Схема 1.18



Катализируемое $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ карбонилирование тетрафторборатов и тозилатов диарилиодониев в присутствии метанола и фенола дает эфиры ароматических карбоновых кислот при комнатной температуре в атмосфере монооксида углерода. Однако карбонилирование трифлатов и бромидов с помощью диарилиодониев в метаноле приводит к образованию метиловых эфиров 4- иодбензойной кислоты (схема 1.19, табл. 1.7; схема 1.20, табл. 1.8) [22].

Схема 1.19

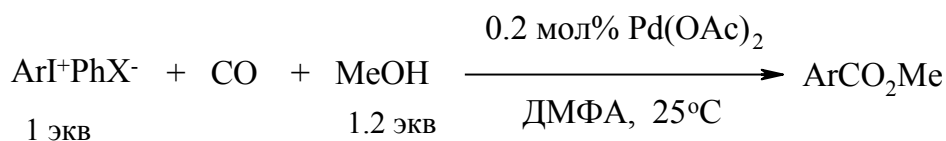


Таблица 1.7


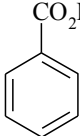
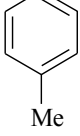
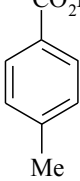

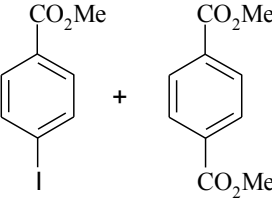
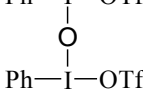
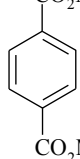
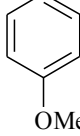
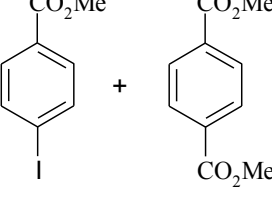
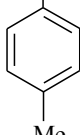
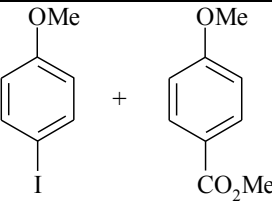
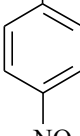
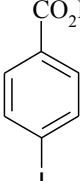
ArI^+PhX^-	Время реакции, мин	Продукт	Выход, %
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{BF}_4^-$ 	20		83
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{BF}_4^-$ 	30		83
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{OTf}^-$ 	30		62 и 25
$\text{Ph}-\text{I}-\text{OTf}$ 	30		91
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{OTf}^-$ 	30		72 и 13
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{OTf}^-$ 	30		29 и 52
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{Br}^-$ 	60		76

Схема 1.20

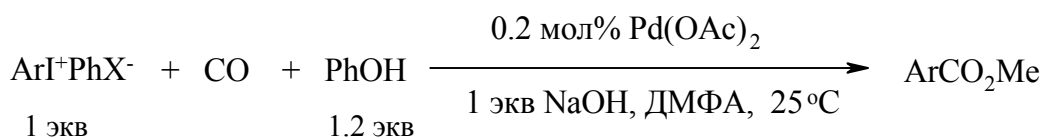


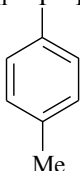
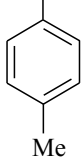
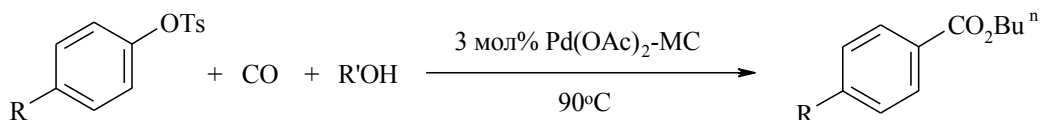


Таблица 1.8

ArI^+PhX^-	Время реакции, мин	Продукт	Выход, %
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{BF}_4^-$ 	20	CO_2Me 	91
$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{BF}_4^-$ 	30	CO_2Me 	92

В литературе известны примеры палладий-катализируемого алкоксикарбонилирования арилтозилатов [28-30]. Одна из первых работ по алкоксикарбонилированию 4-арилтолуолсульфоната выполнена в 1998 году [28]. Реакции проводили в метаноле или этаноле в присутствии PdCl_2 и лиганда 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dffp) под давлением 10 бар CO при 150°C. Среди испытанных арилтозилатов в реакцию алкоксикарбонилирования наиболее активно вступает 4-ацетилфенилтозилат, который превращается в этиловый эфир 4-ацетилбензойной кислоты с хорошим выходом (81%) (схема 1.21).

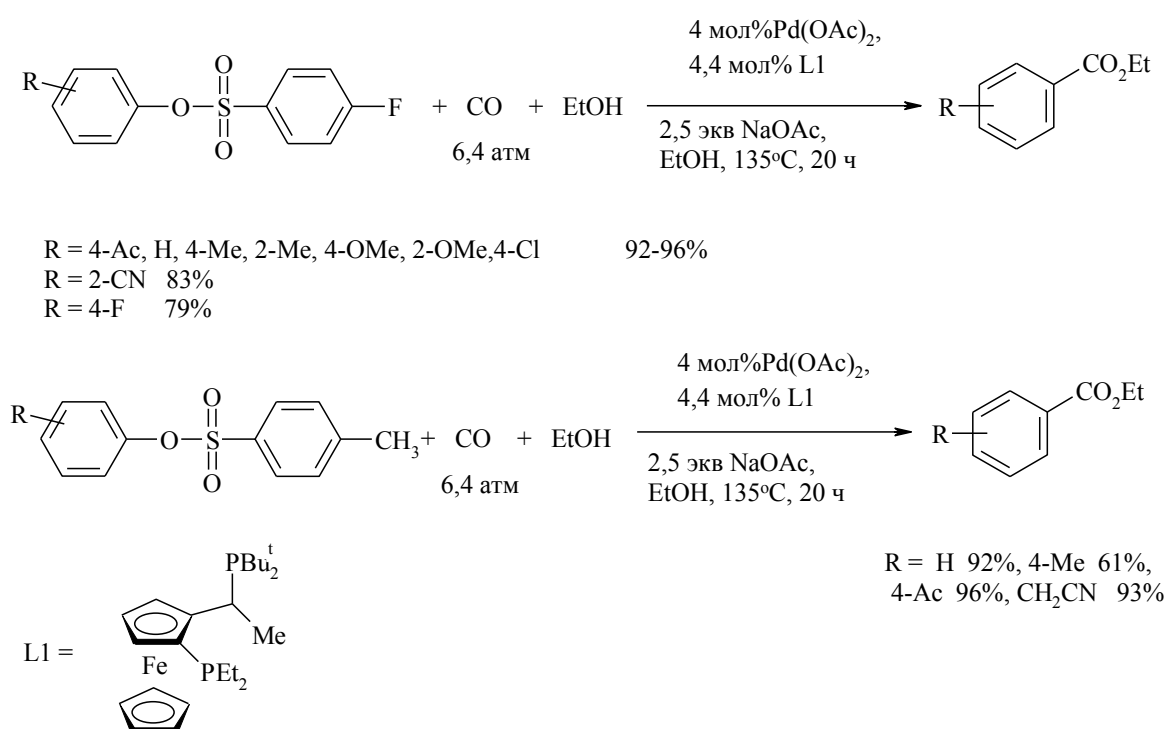
Схема 1.21



R = Ph, R' = Me
R' = Et:
R = MeCO, CN, Ph, Cl, H, F, i-Pr, Me

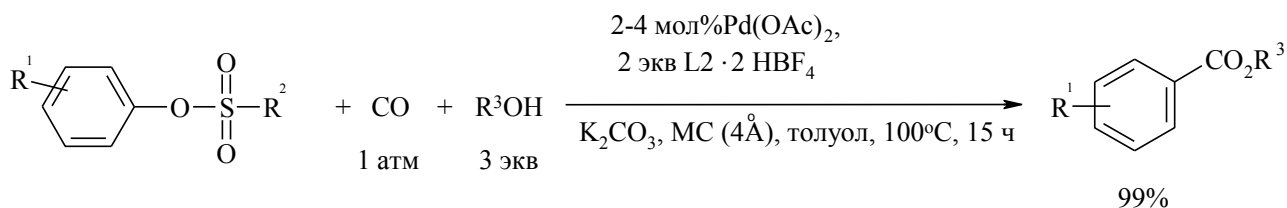
Система $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мол%) – лиганд Josiphos (4,4 моль%) (1-диалкилфосфино-2-(диалкилфосфино)этилферроцен), катализирует синтез этилбензоатов реакцией арилтозилатов с монооксидом углерода (6 бар) и этанолом [29]. Так, этиловые эфиры бензойной, 4-толуиловой, 4-ацетилбензойной и этил-4-цианометилбензойной кислот были получены с выходами 92, 61, 96 и 93% соответственно (схема 1.22). Выходы соответствующих эфиров для п-фторарилтозилатов превышает 90%.

Схема 1.22



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в сочетании с хелатирующим лигандом 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропаном (dcpp) является эффективным катализатором алкоксикарбонилирования арилтозилатов, которые при добавлении молекулярных сит превращаются в эфиры соответствующих кислот с высоким выходом (схемы 1.23, 1.24)[30].

Схема 1.23



$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$,
 $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, \text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{Bu}^n$

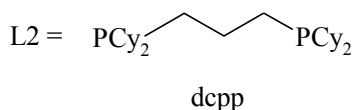
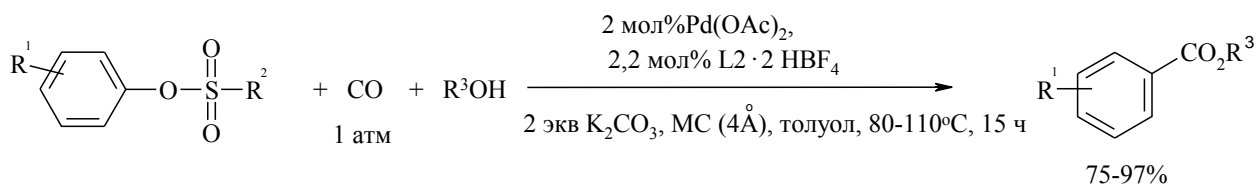


Схема 1.24



$\text{R}^1 = 3\text{-CN}, \text{Me}, 4\text{-Ph}, 4\text{-MeO}, 3\text{-NMe}_2, 3\text{-CF}_3$
 $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, \text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{Et}, \text{цикло-C}_5\text{H}_9, \text{CH}_2\text{CMe}_3, \text{Bu}^n$

Алкоксикарбонилирование арилгалогенидов осуществлено в присутствии паллдийсодержащего катализатора в среде жидкой ионной соли – бромиды тетраалкилфосфония $[(\text{C}_6\text{H}_{13})_3(\text{C}_{14}\text{H}_{29})\text{P}]^+\text{Br}^-$. Реакция протекает в мягких условиях (схема 1.25 и табл. 1.9) [31].

Схема 1.25

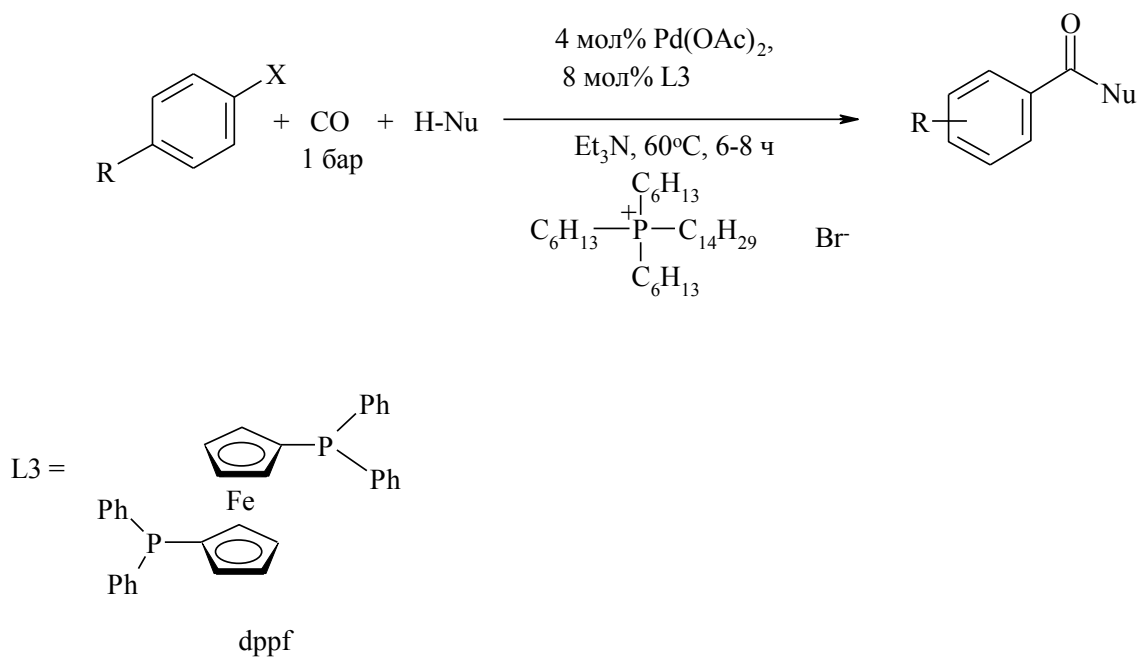
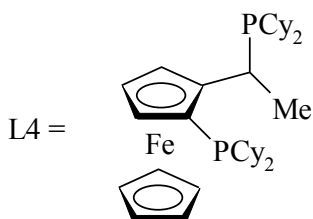
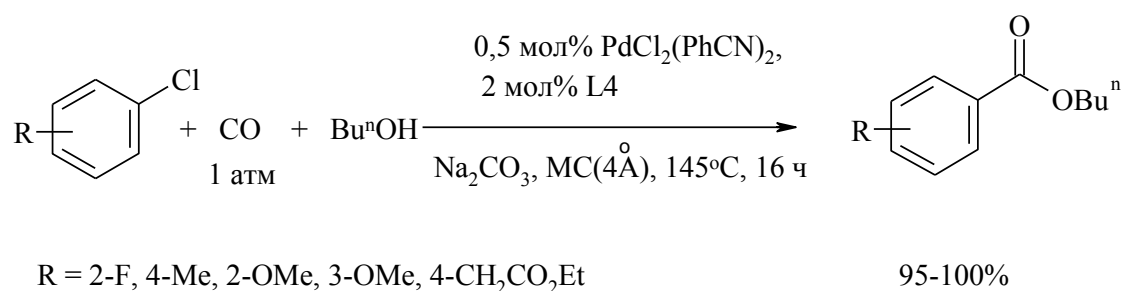


Таблица 1.9

ArX	NuH	Выход продукта, %
4-MeC ₆ H ₄ I	Bu ⁿ OH	4-MeC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 93
4-MeC ₆ H ₄ Br	-«-	4-MeC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 81
4-MeC ₆ H ₄ Cl	-«-	4-MeC ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 25
4-NO ₂ C ₆ H ₄ Br	-«-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Bu ⁿ , 95
-«-	Pr ⁱ OH	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Pr ⁱ , 70
-«-	Bu ^t OH	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Bu ^t , 40
-«-	H ₂ O	4-NO ₂ C ₆ H ₄ COOH, 80
2-NO ₂ C ₆ H ₄ Br	-«-	2-NO ₂ C ₆ H ₄ COOH, 77

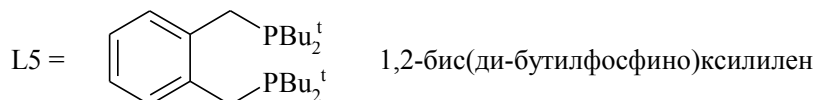
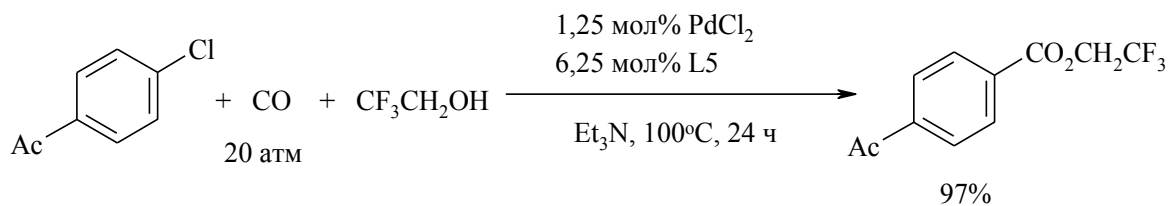
В работе [32-34] осуществлено бутоксикарбонилирование арилхлоридов монооксидом углерода при атмосферном давлении в среде н-бутанола, в присутствии основания Na_2CO_3 (схема 1.26). Реакция катализируется комплексом $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$, активированным бидентатным лигандом – циклогексилзамещенным ферроценилфосфином и приводит к соответствующим эфирам с высокими выходами 72-100%.

Схема 1.26



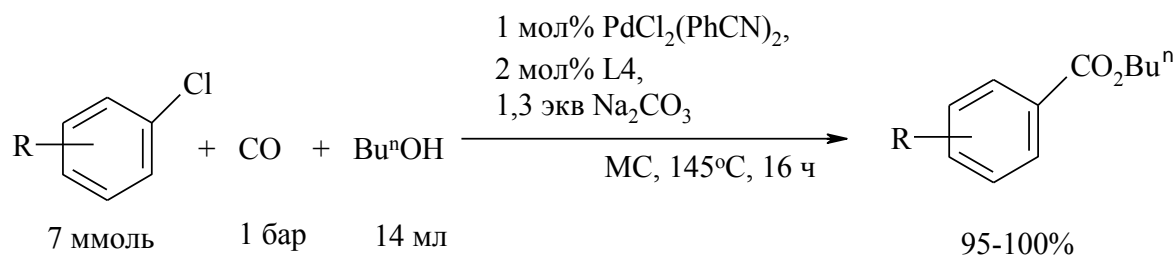
Алкоксикарбонилирование 4-хлорацетофенона с помощью монооксида углерода и 2,2,2-трифторэтанола осуществлено в присутствии каталитической системы, состоящей из PdCl_2 и 1,2-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ксилилена (dtbpx) [35]. В случае метанола проходят побочные реакции нуклеофильного ароматического замещения, восстановления и дегалогенирования 4-хлорацетофенона (схема 1.27).

Схема 1.27

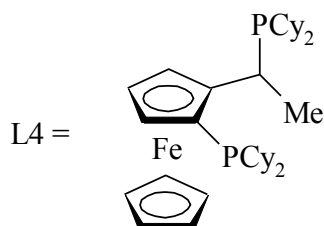


В работе [34, 36] бутиловые эфиры ароматических карбоновых кислот с выходами 95-100% получены взаимодействием арилхлоридов с СО и бутанолом в присутствии $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$, активированного лигандом L4 (схема 1.28).

Схема 1.28



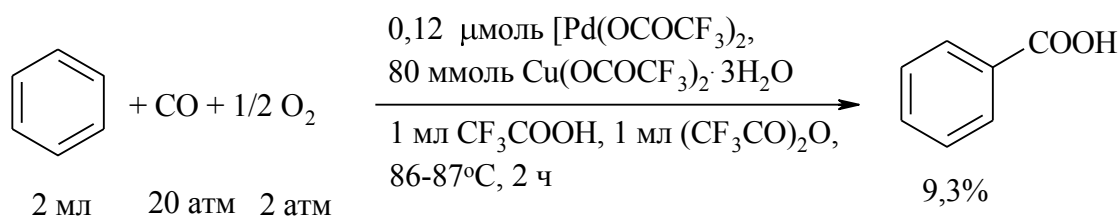
$\text{R} = 2 \text{ F}, 2\text{-OMe}, 4\text{-Me}, 3\text{-OMe}$



Особый интерес представляют методы получения бензойной кислоты непосредственно из бензола ввиду его доступности.

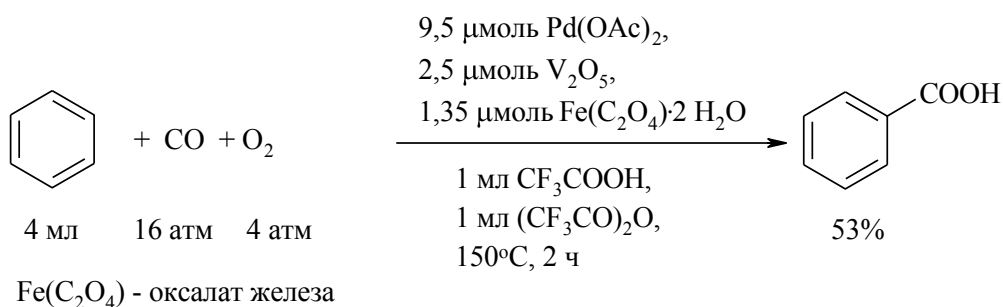
Окислительное карбонилирование бензола с помощью смеси СО и кислорода в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2 - \text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ приводит к образованию бензойной кислоты с выходом 9,3 % (схема 1.29) [37].

Схема 1.29



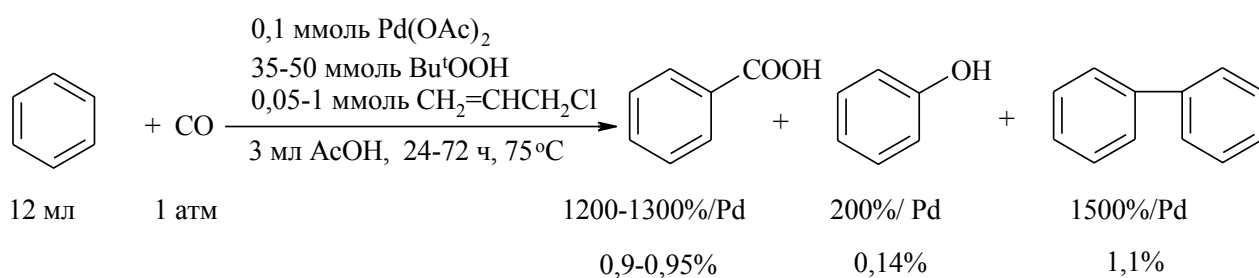
При введении в состав каталитической системы соединений Fe и V, играющих роль реокислителя палладия, выход бензойной кислоты составил 53% (схема 1.30) [38].

Схема 1.30



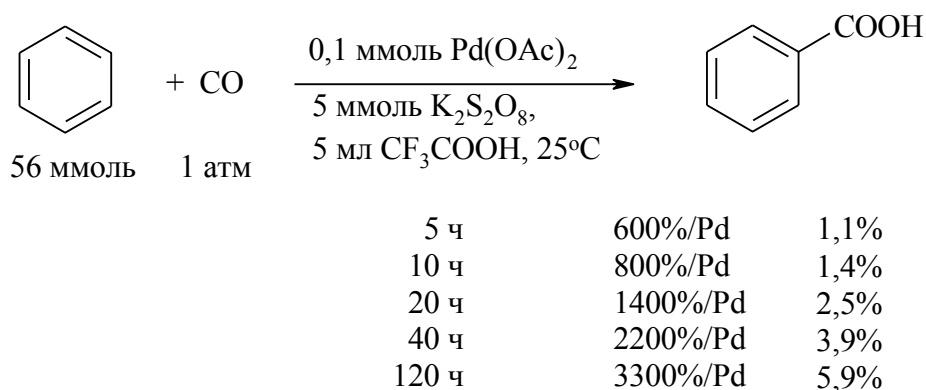
В работе [39] осуществлено карбоксилирование бензола монооксидом углерода с образованием бензойной кислоты под действием системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{--CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ в присутствии окислителя – трет-бутилгидропероксида (схема 1.31). Выход бензойной кислоты составил $\sim 1\%$.

Схема 1.31



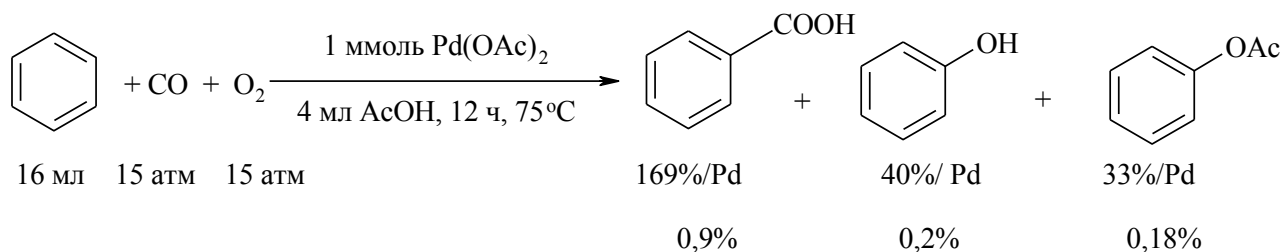
Бензол карбоксилируется с помощью реагента $\text{CO-K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{CF}_3\text{COOH}$ при комнатной температуре, но несмотря на значительную продолжительность реакции (120 ч), выход бензойной кислоты составляет всего 5,9% (схема 1.32) [40].

Схема 1.32



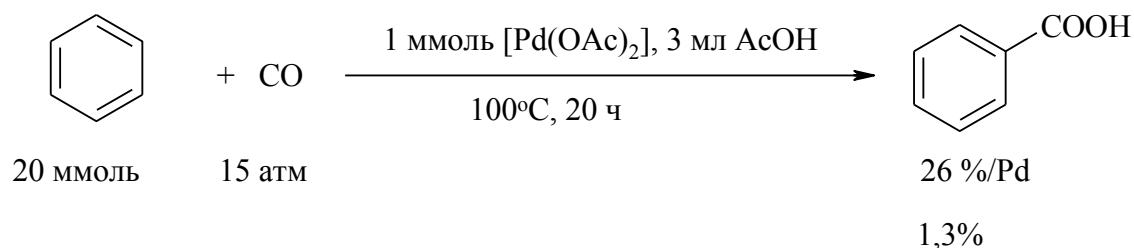
Реакция бензола с CO и O_2 под действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ приводит к образованию смеси продуктов: бензойной кислоты (выход 0,9%), фенола (выход 0,2%) и фенилацетата (выход 0,18%) (схема 1.33) [41].

Схема 1.33



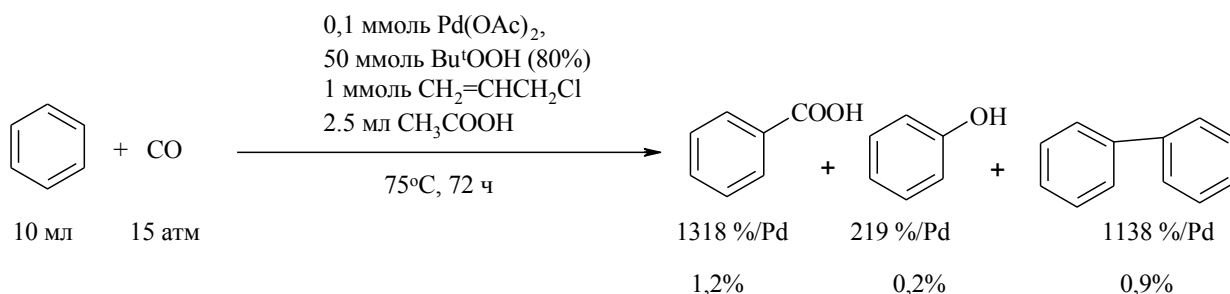
Бензойная кислота получена реакцией бензола с монооксидом углерода на Pd катализаторе (схема 1.34) [42]. Выход бензойной кислоты составил 1,3% (температура 100°C , соотношение катализатор : бензол=1:20).

Схема 1.34



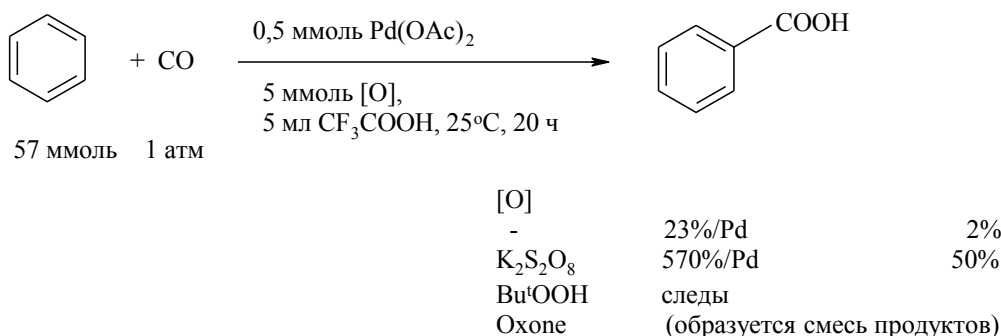
Для окисления Pd^0 до Pd^{2+} предложено использовать аллилхлорид и трет-бутилгидропероксид Bu^tOOH (схема 1.35). При использовании системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ для карбоксилирования бензола с помощью CO и Bu^tOOH выход бензойной кислоты составил 1,2% (температура 75°C , соотношение катализатор:бензол=1:1140) [42].

Схема 1.35



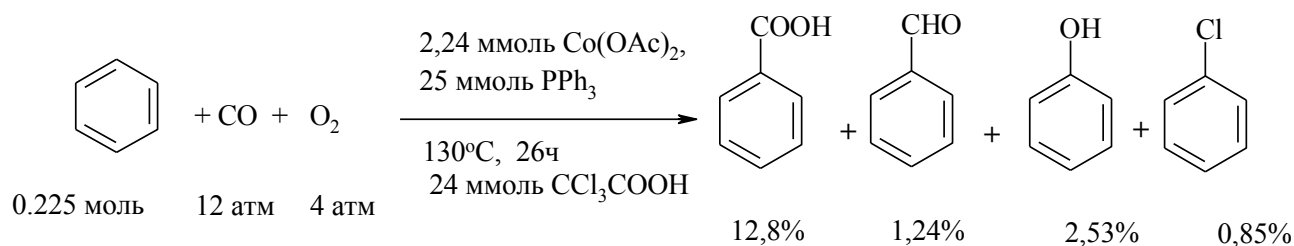
В дальнейшем авторы работы [43] за счет увеличения концентрации катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($[\text{Pd}]:[\text{бензол}]=1:2$) и окислительного агента $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, смогли повысить выход бензойной кислоты до 50% (схема 1.36).

Схема 1.36



Бензойная кислота с выходом 12,8% получена по реакции бензола с монооксидом углерода и кислорода (окислитель), под действием каталитической системы Co(OAc)₂–PPh₃ в среде трихлоруксусной кислоты (схема 1.37) [44].

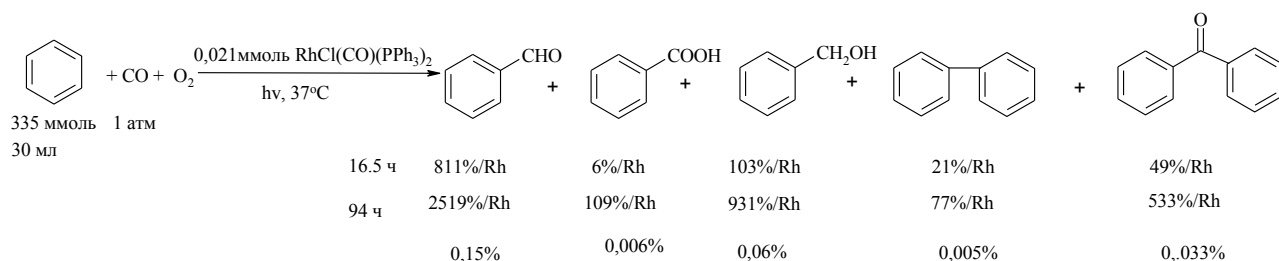
Схема 1.37



Японские исследователи осуществили реакцию одновременного гидроксирования-карбоксилирования бензола с помощью HCOOH в присутствии катализатора Pd(OCOCF₃)₂ и окислителя K₂S₂O₈ в среде трифторуксусной кислоты. Выход бензойной кислоты составил 106 каталитических циклов [45].

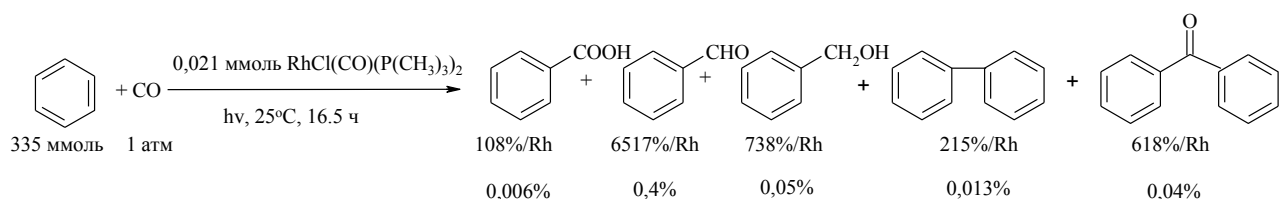
Фотокаталитическое карбонилирование бензола с помощью CO осуществлено облучением в присутствии катализатора RhCl(CO)(PPh₃)₂ [46]. Основным продуктом реакции является бензальдегид (0,15% за 94ч), который затем окисляется кислородом воздуха до бензойной кислоты с низким выходом (0,006%) за продолжительное время (94 ч) (схема 1.38).

Схема 1.38



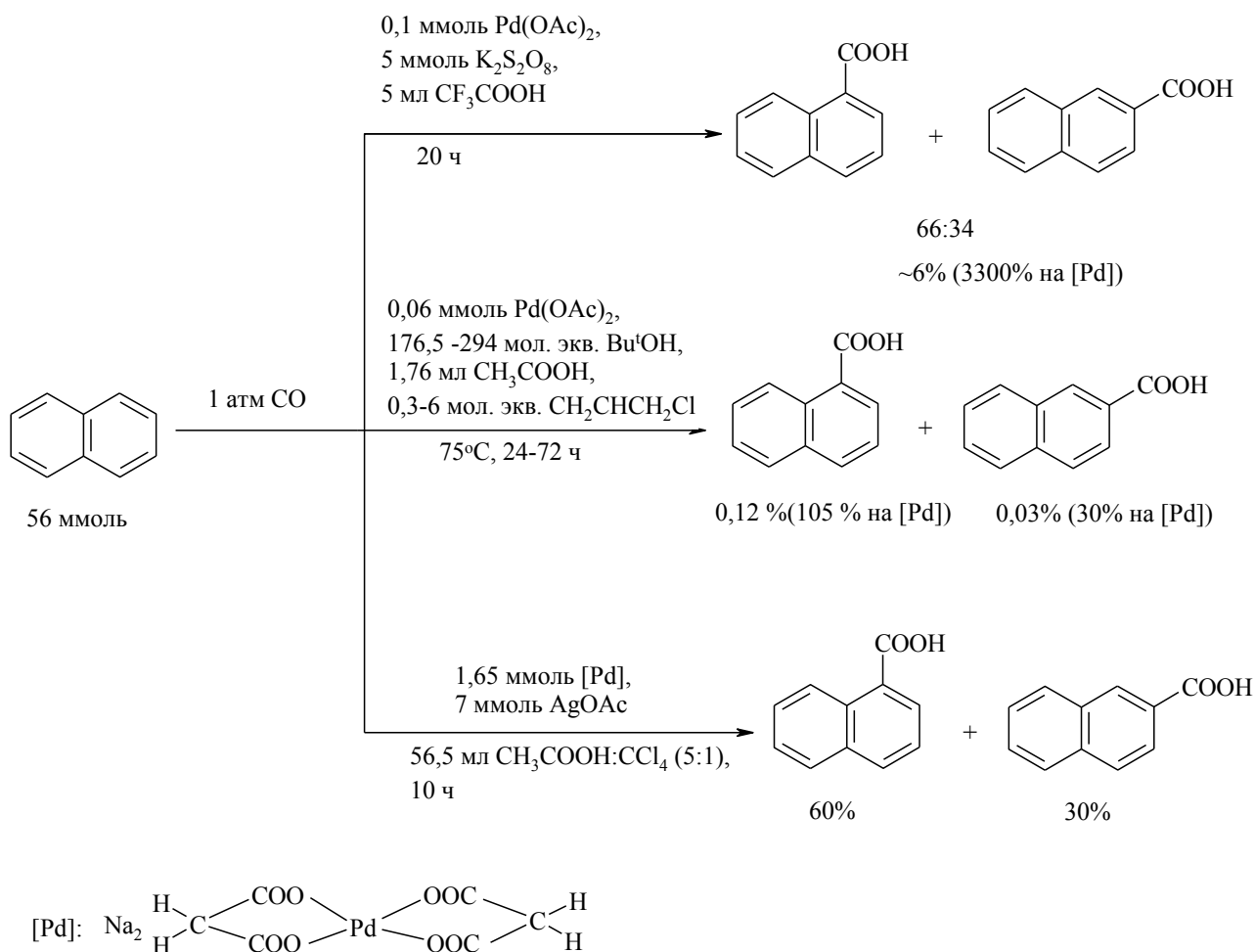
В аналогичных условиях, но в присутствии в качестве катализатора $\text{RhCl(CO)(P(CH}_3)_3)_2$ из бензола и CO получена бензойная кислота (выход 0,006%), а основным продуктом реакции является бензальдегид (0,4%) (схема 1.39)[47].

Схема 1.39



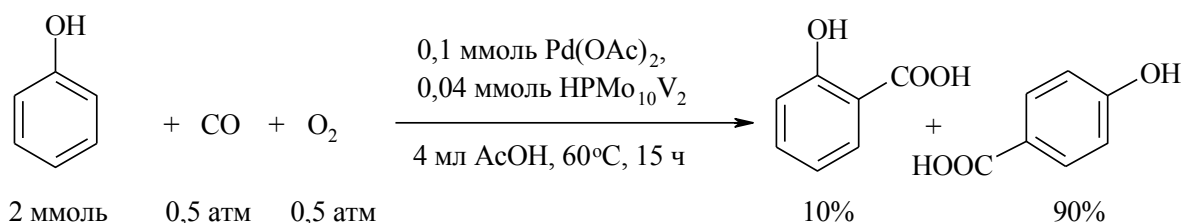
Совместно 1- и 2-нафталинкарбоновые кислоты были получены карбоксилированием нафталина оксидом углерода и окислителем в присутствии палладийсодержащего катализатора в различных растворителях. В среде трифторуксусной кислоты в присутствии окислителя – персульфата калия общий выход нафталинкарбоновых кислот составляет 6% [43], в среде $\text{Bu}^t\text{OH/CH}_3\text{COOH/CH}_2\text{NHSCH}_2\text{Cl}$ выход кислот составил всего 1% [39], а в среде уксусной кислоты общий выход кислот достигает 90% (схема 1.40) [48].

Схема 1.40



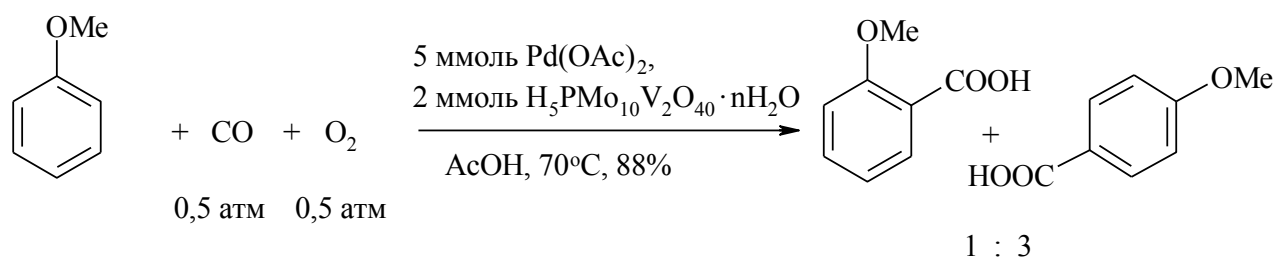
Известен метод синтеза смеси о- и п-гидроксибензойных кислот карбонилированием-окислением фенола смесью СО-кислород под действием бинарной каталитической системы: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ – гетерополикислота (схема 1.41) [49].

Схема 1.41



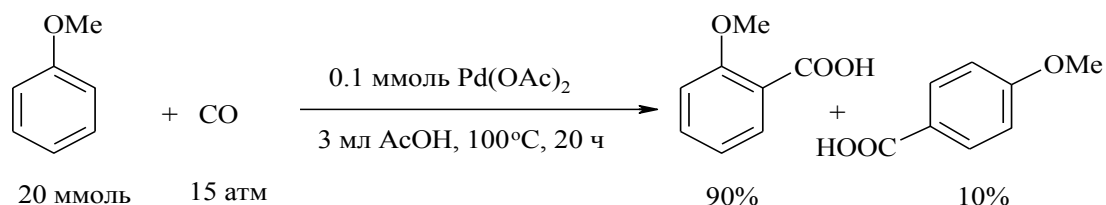
Анизол и его гомологи были подвергнуты окислительному карбонилированию оксидом углерода и кислородом (1:1, давление 0,5 атм) с использованием катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, промотированного с помощью $\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (схема 1.42)[49]. Реакция проходит с образованием п- и о-анисовой кислот с выходом 88% (3:1).

Схема 1.42



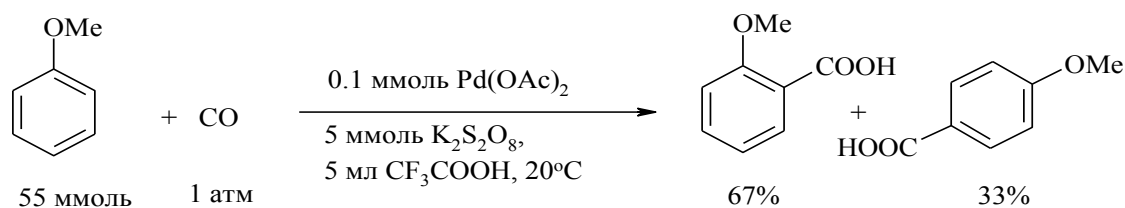
В работе [42] сообщается о синтезе п- и о-анисовых кислот из анизола под действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (схема 1.43).

Схема 1.43



Согласно [50], синтез п- и о-анисовых кислот можно осуществить по реакции анизола монооксидом углерода в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, пероксодисульфата калия в трифторуксусной кислоте (TFA) при комнатной температуре (схема 1.44).

Схема 1.44



Список литературы

1. Brennführer A., Neumann H., Beller M. // *Angew. Chem. Int Ed.* **2009**. V. 48. P. 4114.
2. Gadge S.T., Bhanage B.M. // *RSC Adv.* **2014**. V. 4. P.10367.
3. Grigg R., Simon P. // *Tetrahedron.* **2010**. V. 66. P. 5515.
4. Christopher F.J. // *Organometallics.* **2008**. V. 27. P. 5402.
5. Liu Q., Zhang H., Lei A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**. V. 50. P. 10788.
6. Kalck P., Urrutigoñty M. // *Inorg. Chim. Acta.* **2015**. V. 431. P. 110.
7. Beletskaya I., Tyurin V. // *Molecules.* **2010**. V. 15. № 7. 4792.
8. Beller, M. Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions Carbonylative Activation of C-X Bonds. Ch. 2. Hydroxy-, Alkoxy- and Aminocarbonylations of C–X Bonds. / Beller M., Wu X.-F. – Berlin Heidelberg.: Springer-Verlag, **2013**. P.13-52.
9. Эльман А.Р., Корнеева Г.А. // *Рос. хим. ж.* **2006**, Т. 50. С. 115.
10. Jia C., Kitamura T., Fujiwara Y. // *Acc. Chem. Res.* **2001**. V. 34. P. 633.
11. Beller M., Cornils B., Frohning C.D., Kohlpaintner C.W. // *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**. V. 104. P. 17.
12. Schoenberg A., Bartoletti I., Heck R.F. // *J. Org. Chem.* **1974**. V. 39. P. 3318.
13. Magerlein W., Beller M., Indolese A.F. // *J. Mol. Catal. A.* **2000**. V. 156. P. 213.
14. Ramesh C., Kubota Y., Miwa M., Sugi Y. // *Synthesis.* **2002**. P. 2171.
15. Ramesh C., Nakamura R., Kubota Y., Miwa M., Sugi Y. // *Synthesis.* **2003**. P. 501.
16. Ley S.V., Ramarao C., Gordon R.S., Holmes A.B., Morrison A.J., McConvey I.F., Shirley I.M., Smith S.C., Smith M.D. // *Chem. Commun.* **2002**. P. 1134.
17. Albaneze-Walker J., Bazaral C., Leavey T., Dormer P.G., Murry J.A. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. P. 2097.
18. Blaser H.-U., Diggelmann M., Meier H., Naud F., Scheppach E., Schnyder A., Studer M. // *J. Org. Chem.* **2003**. V. 68. P. 3725.

19. Siegrist U., Rapold T., Blaser H.-U. // *Org. Process Res. Dev.* **2003**. V. 7. P. 429.
20. Sengupta S., Sadhukhan S.K., Bhattacharyya S., Guha J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1998**. P. 407.
21. Nagira K., Kikukawa K., Wada F., Matsuda T. // *J. Org.Chem.* **1980**. V. 45. P. 2365.
22. Kang S.-K., Yamaguchi T., Ho P.-S., Kim W.-Y., Ryu H.-C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1998**. P. 841.
23. Lou R., VanAlstine M., Sun X., Wentland M.P. // *Tetrahedron Lett.* **2003**. V. 44. P. 2477.
24. Gerlach U., Wollmann T. // *Tetrahedron Lett.* **1992**. V. 33. P. 5499.
25. Cacchi S., Lupi A. // *Tetrahedron Lett.* **1992**. V. 33. P. 3939.
26. Dolle R.E., Schmidt S.J., Kruse L.I. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**. P. 904.
27. Cacchi S., Ciattini P.G., Morera E., Ortar G. // *Tetrahedron Lett.* **1986**. V. 27. P. 3931.
28. Kubota Y., Nakada S., Sugi Y. // *Synlett.* **1998**. P. 183.
29. Cai C., Rivera N.R., Balsells J., Sidler R.R., McWilliams J.C., Shultz C.S., Sun Y. // *Org. Lett.* **2006**. V. 8. P. 5161.
30. Munday R.H., Martinelli J.R., Buchwald S.L. // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. P. 2754.
31. McNulty J., Nair J.J., Robertson A. // *Org. Lett.* **2007**. V. 9. P. 4575.
32. Mägerlein W., Indolese A.F., Beller M. // *J. Organomet. Chem.* **2002**. V. 641. P. 30.
33. Mägerlein W., Indolese A.F., Beller M. // *Angew. Chem.* **2001**. V. 113. P. 2940. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**. V. 40. P. 2856.
34. Beller M., Indolese A.F. // *Chimia*, **2001**. V. 55. P. 684.
35. Jimenez-Rodriguez C., Eastham G.R., Cole-Hamilton D.J. // *Dalton Trans.* **2005**. P. 1826.

36. Beller M., Mä gerlein W., Indolese A.F., Fischer C. *Synthesis*. **2001**. P. 1098.
37. Калиновский И.О., Лещева А.А., Кутейникова М.М., Гельбштейн А.И. // *ЖОХ*. **1990**. Т. 60. № 1. С. 123.
38. Калиновский И.О., Погорелов В.В., Гельбштейн А.И. // *ЖОХ*. **2001**. Т. 71. № 9. С. 1545.
39. Fujiwara Y., Kawata I., Sugimoto H., Taniguchi H. *J. Organometal. Chem.* **1983**.V. 256. № 2. P. 35.
40. Taniguchi Y., Yamaoka Y., Nakata K., Takaki K., Fujiwara Y. // *Chem. Lett.* **1995**. V. 5. P. 345.
41. Jintoku T., Taniguchi H., Fujiwara Y. // *Chem. Lett.* **1987**. V. 9. P. 1865.
42. Jintoku T., Fujiwara Y., Kawata I., Kawauchi T., Taniguchi H. // *J. Organometal. Chem.* **1990**.V. 385. №2. P. 297.
43. Lu W., Yamaoka Y., Taniguchi Y., Tsugio K., Takaki K., Fujiwara Y. // *J. Organometal. Chem.* **1999**.V. 580. № 2. P. 290.
44. Zhao W. J., Jiang X.Z., Zhuo G.L. // *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**.V. 225. № 1. P. 131.
45. Shibahara F., Kinoshita S., Nozaki K. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. № 14. P. 2437.
46. Sakakura T., Tanaka M. // *Chem. Lett.*, **1987**.V. 2. P. 249.
47. Sakakura T., Tanaka M. // *Chem. Lett.*, **1987**.V. 6. P. 1113.
48. Sakakibara T., Odaira Y. // *J. Org. Chem.* **1976**.V. 41. № 11. P. 2049.
49. Ohashi S., Sakaguchi S., Ishii Y. // *Chem. Commun.* **2005**. P. 486.
50. Asadullah M., Taniguchi Y., Kitamura K., Fujiwara Y. // *Appl. Organomet. Chem.* **1988**.V.12. P. 277.

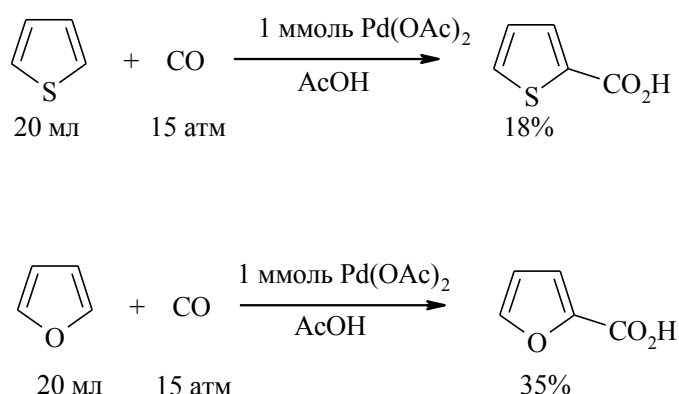
Глава 2

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ КАРБОНИЛИРОВАНИЕМ ГЕТЕРОАРЕНОВ

Особый интерес представляет использование CO для введения карбоксильной группы в молекулы гетероаренов с получением труднодоступных гетероароматических карбоновых кислот.

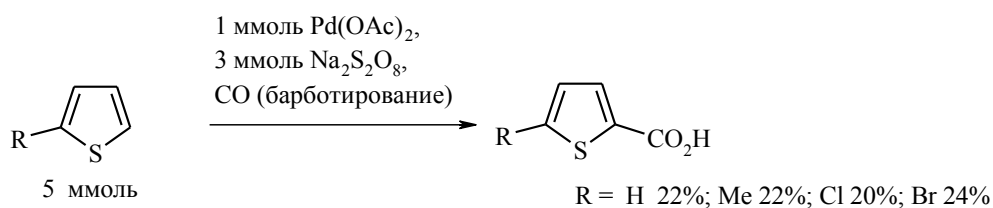
Так, в работах [1, 2] осуществлен синтез 2-тиофенкарбоновой и 2-фуранкарбоновой кислот по реакции тиофена и фурана с CO под действием катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в среде уксусной кислоты. Несмотря на использование относительно высокого давления CO (5 атм) выходы соответствующих кислот были невысокими и составили 18 и 35% соответственно (схема 2.1).

Схема 2.1



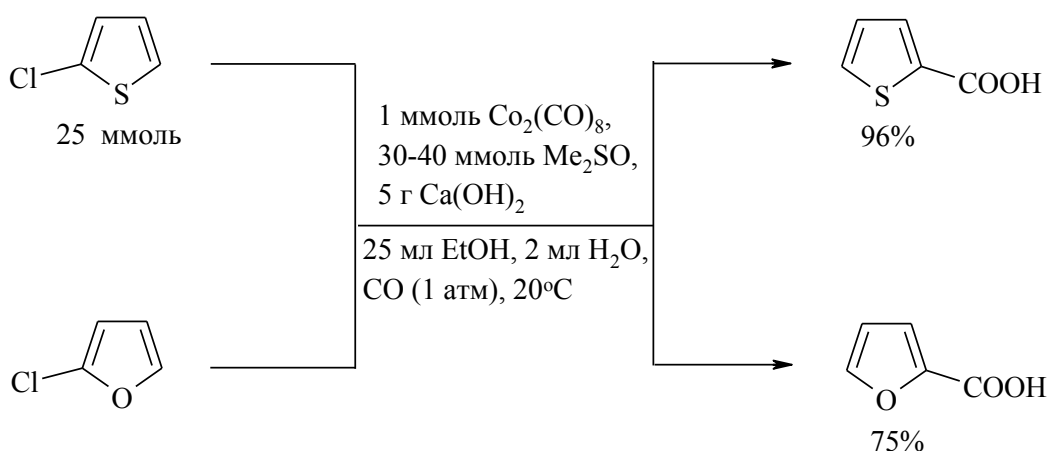
Согласно [3, 4] при проведении реакции тиофена и его 2-метил-, 2-хлор- и 2-бромпроизводных с оксидом углерода в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с добавлением окислителя ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) процесс проходит при атмосферном давлении CO, но выходы кислот не превышают 24% (схема 2.2).

Схема 2.2



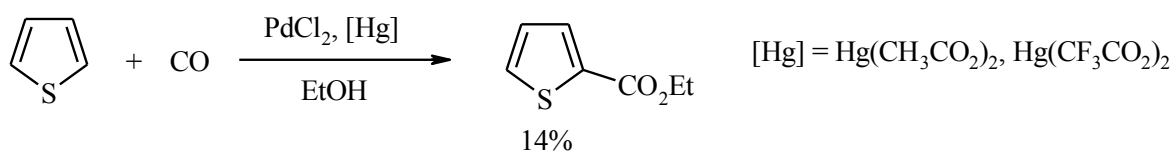
Карбоксилирование 2-хлортиофена и 2-хлорфурана катализируют соединения кобальта (схема 2.3) [5].

Схема 2.3



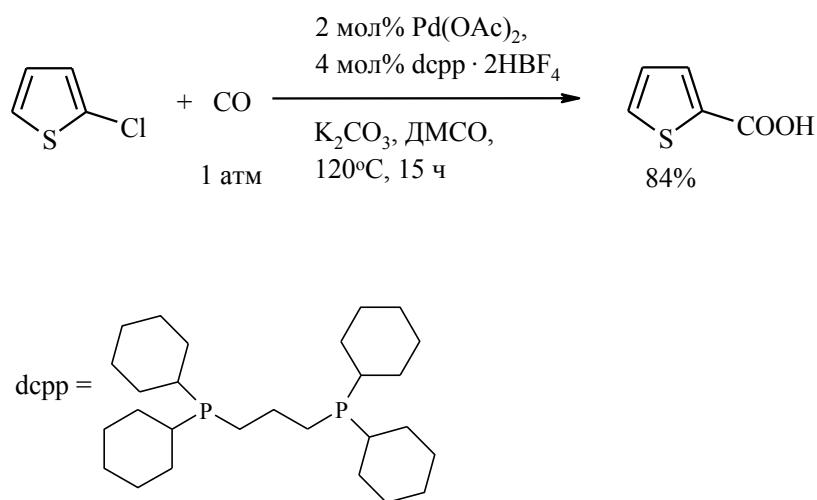
Следует отметить, что прямое алкоксикарбонилирование тиюфена проходит с трудом. Например, при действии на тиюфен монооксидом углерода в этиловом спирте в присутствии солей палладия и ртути был получен этиловый эфир 2-тиофенкарбоновой кислоты (**29**) с выходом 14% (схема 2.4) [6]:

Схема 2.4



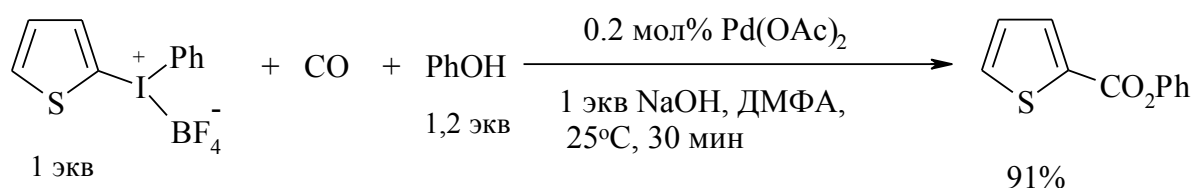
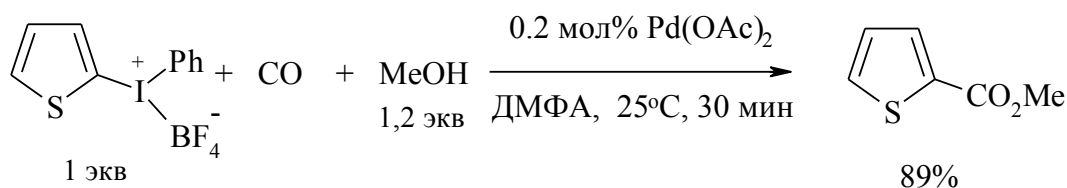
Существенно повысить выход 2-тиофенкарбоновой кислоты удалось за счет использования в качестве исходного соединения 2-хлортиофена и введения в состав Pd-содержащей каталитической системы лигандов-активаторов, лучшим из которых оказался 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропан (dcpp). Так, в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -dcpp выход 2-тиофенкарбоновой кислоты составил 84% (схема 2.5) [7].

Схема 2.5



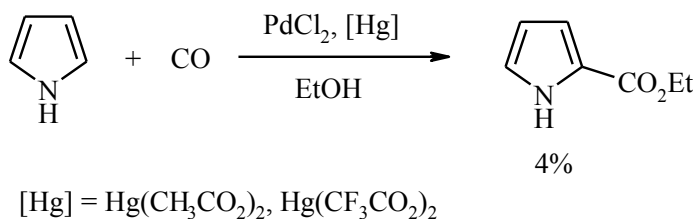
Ацетат палладия катализирует алкоксикарбонилирование тетрафторбората фенилтиенилиодония с помощью CO, метанола и фенола с получением метилового и фенилового эфиров 2-тиофенкарбоновой кислоты (схема 2.6). Реакция проходит при комнатной температуре и завершается через 30 мин [8].

Схема 2.6



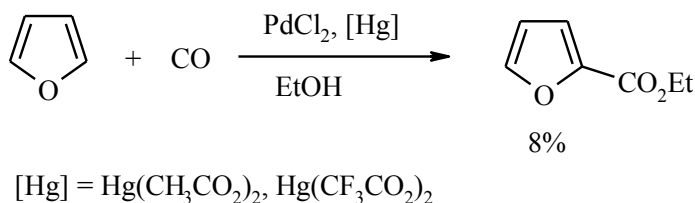
Аналогичная реакция пиррола с оксидом углерода в этиловом спирте в присутствии солей палладия и ртути приводит к образованию этилового эфира 2-пирролкарбоновой кислоты с низким выходом (4%) (схема 2.7) [9].

Схема 2.7



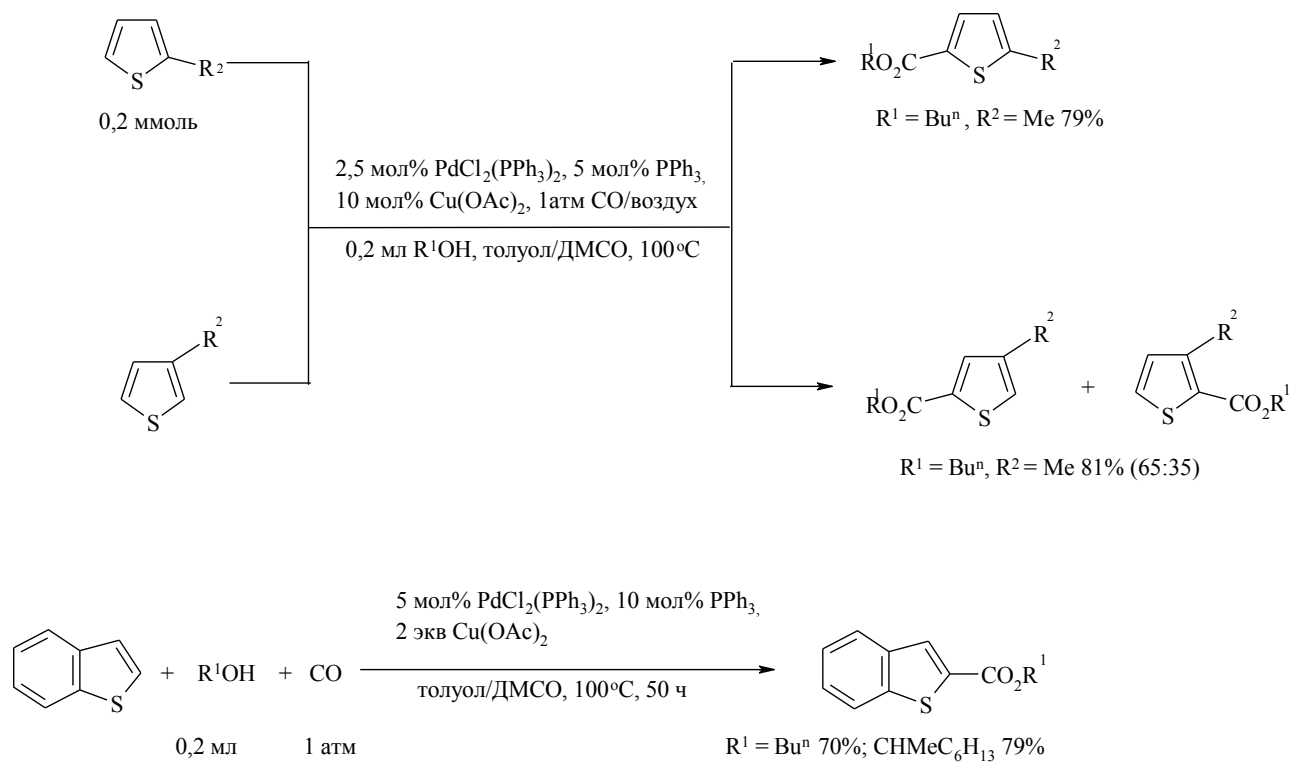
Также трудно проходит в присутствии указанной каталитической системы алкоксикарбонилирование фурана (схема 2.8). Так, выход этилового эфира 2-фуранкарбоновой кислоты не превысил 8% [9, 6]:

Схема 2.8



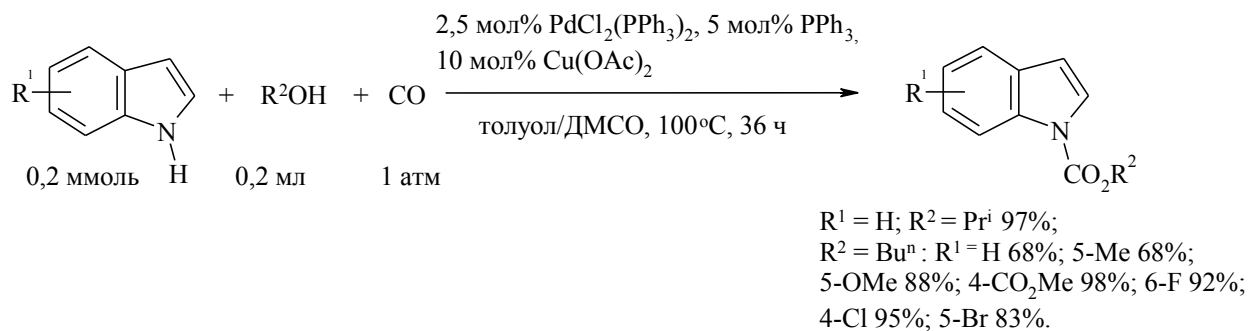
Лучшим катализатором алкоксикарбонилирования тиафена и его производных является система $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)\text{--Cu}(\text{OAc})_2$ в присутствии окислителя – кислорода (схема 2.9) [10].

Схема 2.9



Система $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)\text{--Cu}(\text{OAc})_2\text{--O}_2$ активно катализирует алкоксикарбонилирование индола и его производных с введением CO_2R -группы положение 1 (схема 2.10) [10].

Схема 2.10



N-Метил- и N-бензилиндолы в аналогичных условиях дают эфиры 3-индолкарбоновых кислот (схемы 2.11, 2.12).

Схема 2.11

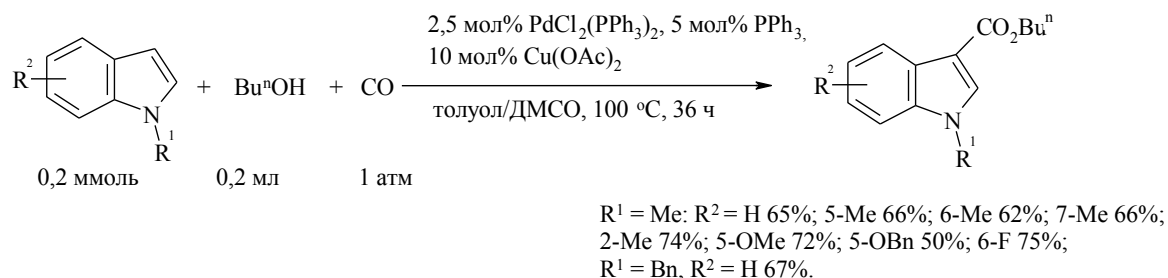
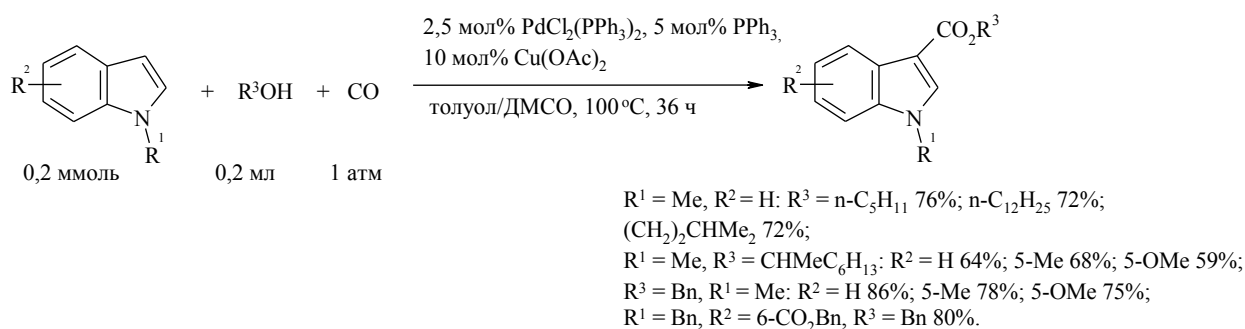
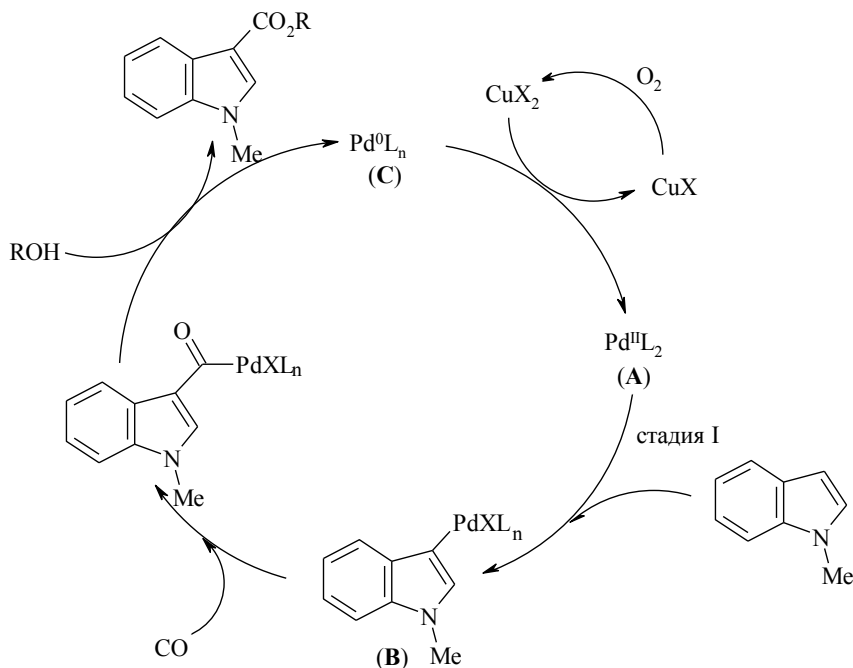


Схема 2.12



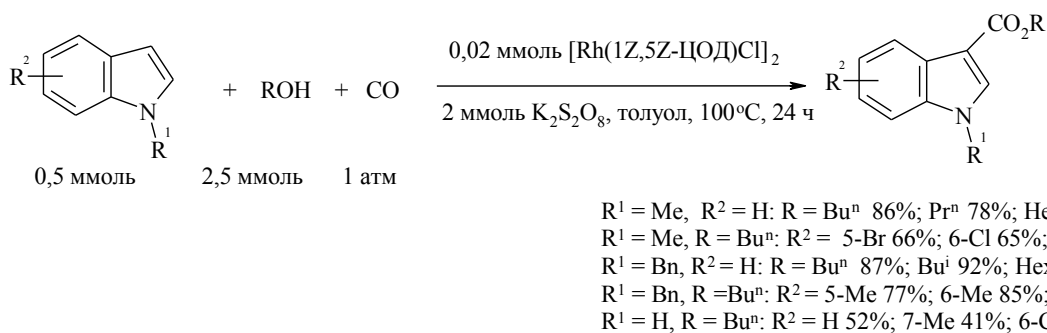
Региоселективность алкоксикарбонилирования N-замещенных индолов можно объяснить тем, что реакция проходит по электрофильному механизму (схема 2.13). Как известно, максимальная электронная плотность сосредоточена в третьем положении индола, что обусловлено мезомерным эффектом атома азота. По мнению авторов, ключевой стадией процесса является электрофильное палладирование индола по третьему положению комплексом $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2$ (А) (стадия I) с образованием комплекса (В), который далее взаимодействует с CO и ROH, приводя к конечному продукту с восстановительным элиминированием комплекса Pd^0 (С). Комплекс Pd^{II} (А) может быть регенерирован окислением Pd^0 (С) кислородом под действием Cu^{II} .

Схема 2.13



Алкоксикарбонилирование гетероциклов с помощью CO и спиртами катализируют также комплексы родия. В работе [11] осуществлено селективное алкоксикарбонилирование в третье положение замещенных индолов с использованием родийсодержащего катализатора $[\text{Rh}(1Z,5Z\text{-ЦОД})\text{Cl}_2]$ (схема 2.14).

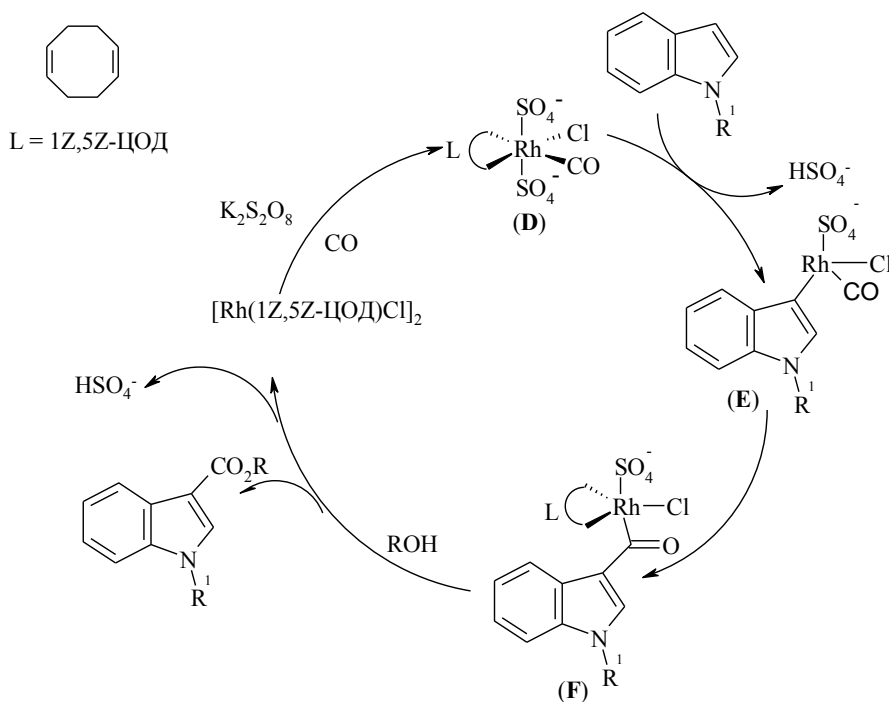
Схема 2.14



По предположению авторов, ответственным за каталитическую реакцию является комплекс трехвалентного родия (**D**), который образуется путем окисления $[\text{Rh}(1Z,5Z\text{-ЦОД})\text{Cl}_2]$ с помощью $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (схема 2.15). Далее комплекс

Rh(III) (**D**) металлирует индол в положение С3 с образованием промежуточного комплекса (**E**). Последующее внедрение CO по связи C–Rh, приводит к промежуточному комплексу (**F**). Далее комплекс (**F**) реагирует со спиртом с образованием конечного продукта и регенерацией катализатора Rh (I).

Схема 2.15



В работах [12, 13] осуществлено прямое алкоксикарбонилирование индолов (схема 2.16). Реакция катализируется $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии промотора – молекулярного иода. По предположению авторов иод необходим для превращения индола в 3-йодиндол, который активно реагирует с $\text{Pd}(0)$ (**I**), давая комплекс (**G**). На следующей стадии происходит внедрение CO по связи Pd–C с образованием ацильного комплекса (**H**), который реагирует со спиртом. Конечной стадией является восстановительное элиминирование палладия (0) (**J**) из комплекса (**I**) с выделением целевого эфира. В ходе реакции выделяется 2 моля HI , для связывания которого используется основание K_2CO_3 (схема 2.17).

Схема 2.16

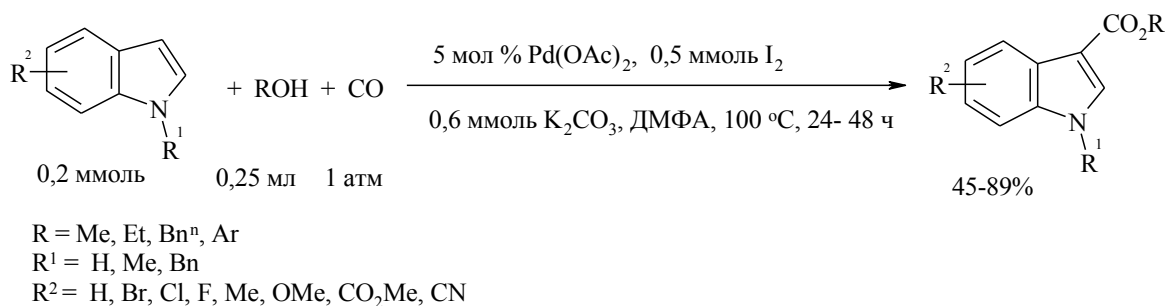
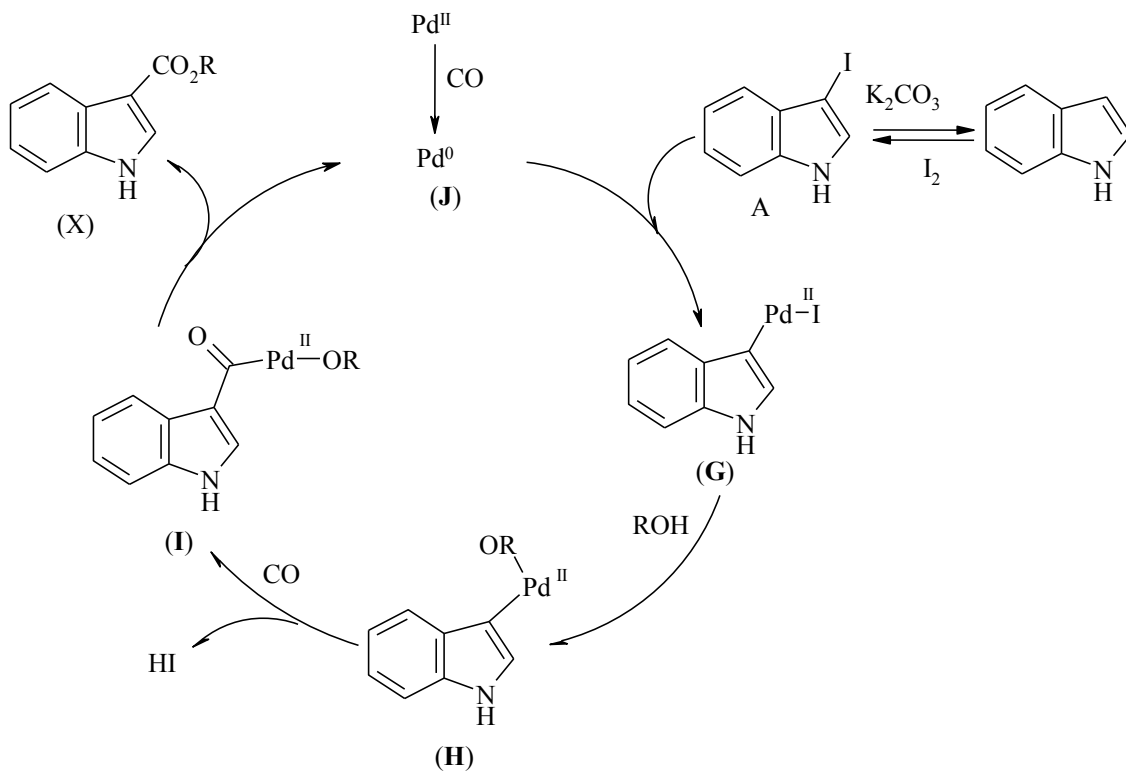
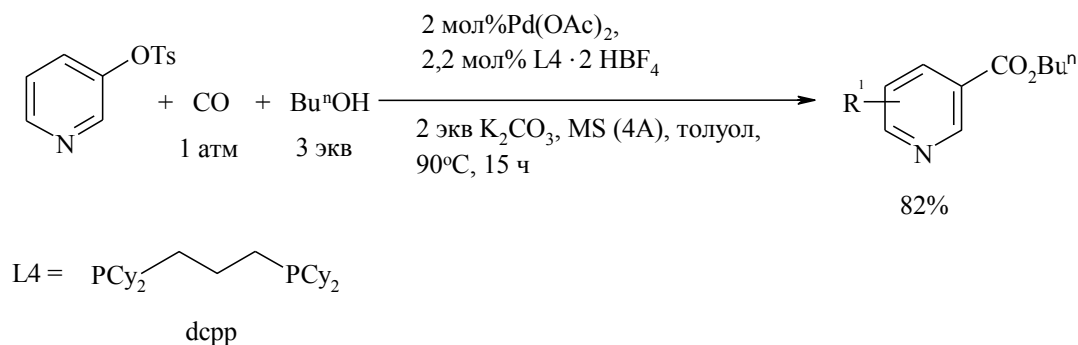


Схема 2.17



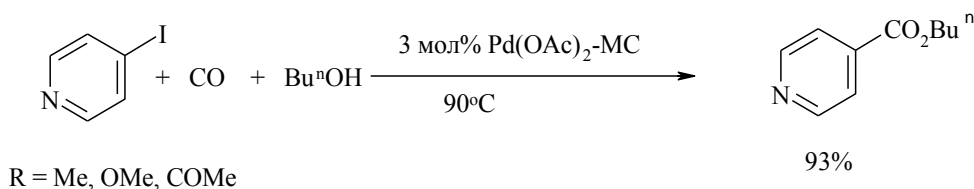
Pd(OAc)_2 в сочетании с хелатирующим лигандом 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропаном (dcpp) является активным катализатором алкоксикарбонилирования 3-пиридилтозилата, который при добавлении молекулярных сит превращается в соответствующий эфир кислот с высоким выходом (схема 2.18) [14].

Схема 2.18



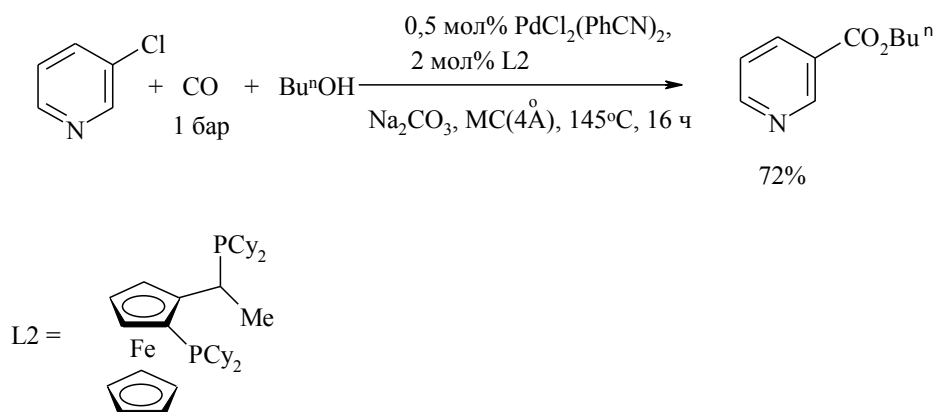
Ацетат палладия (II), микрокапсулированный в полимочевине (MC- [Pd]), катализирует алкоксикарбонилирование 4-иодпиридина с помощью CO и н-бутанола (схема 2.19) [15].

Схема 2.19



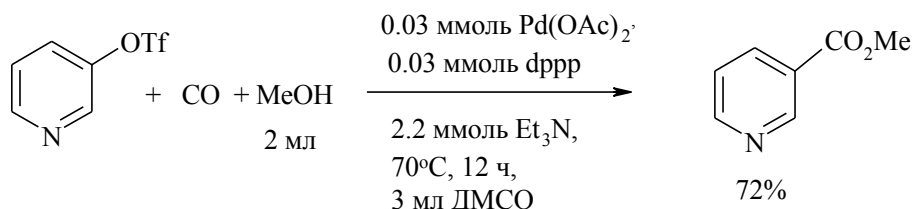
В работе [16-18] осуществлено бутоксикарбонилирование 3-хлорпиридина монооксидом углерода (1 бар) в среде н-бутанола, в присутствии основания Na_2CO_3 . Реакция катализируется $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ активированным бидентатным лигандом – циклогексилзамещенным ферроценилфосфином с высоким выходом 72% (схема 2.20).

Схема 2.20



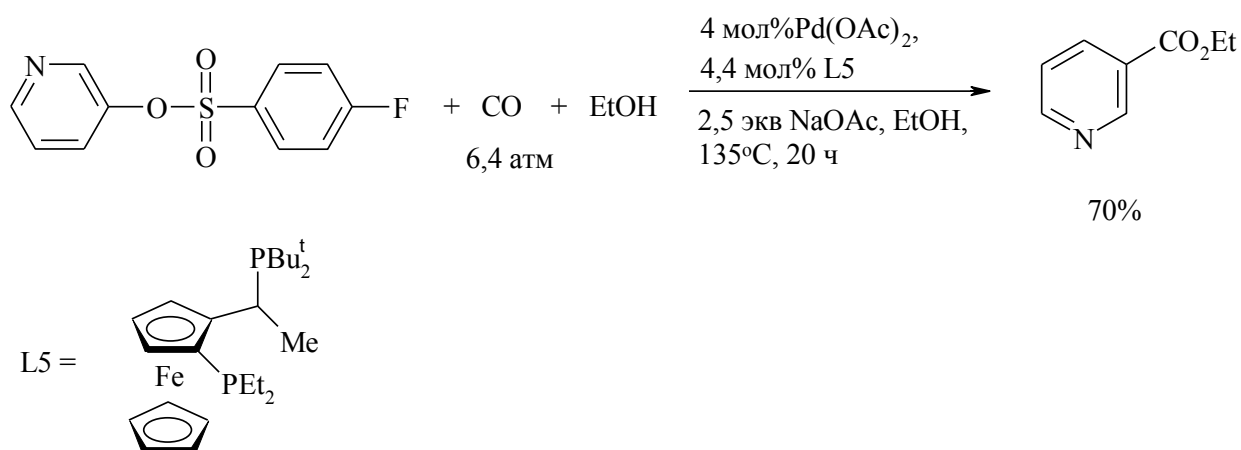
В присутствии ацетата палладия, активированного 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном трифлат пиридина реагирует с СО и метанолом, давая метиловый эфир никотиновой кислоты (схема 2.21)[19].

Схема 2.21



Система $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мол%) – лиганд Josiphos (4,4 моль%), катализирует реакцию пиридилтозилата с монооксидом углерода (6 бар) и этанолом с образованием этилового эфира 3-пиридинкарбоновой кислоты (схема 2.22)[20].

Схема 2.22



В работе [18, 21] бутиловые эфиры гетероароматических карбоновых кислот с выходами 73 -95% получены взаимодействием гетероарилхлоридов (2- и 4-хлорпиридина, хлорпиразина и хлорхинолина) с СО и бутанолом в присутствии $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$, активированного лигандом dppf (схемы 2.23, 2.24). Реакция проходит в присутствии основания Et_3N . Алкоксикарбонилирование менее активного 3-хлорпиридина проходит при использовании системы $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ – 1,4-бис (дициклогексилфосфино)бутан и NaOAc в качестве основания.

Схема 2.23

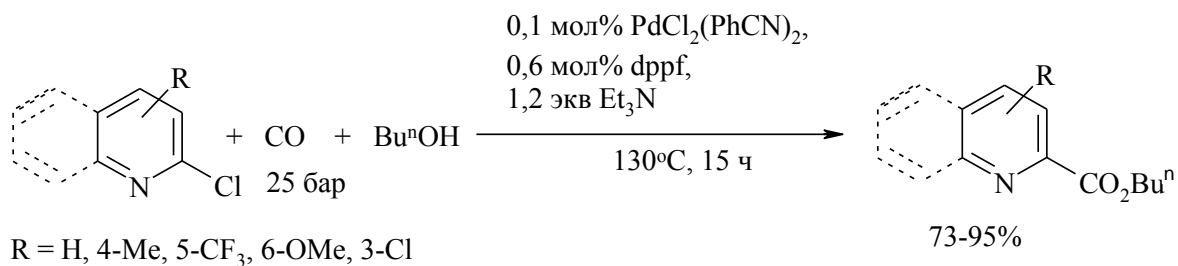
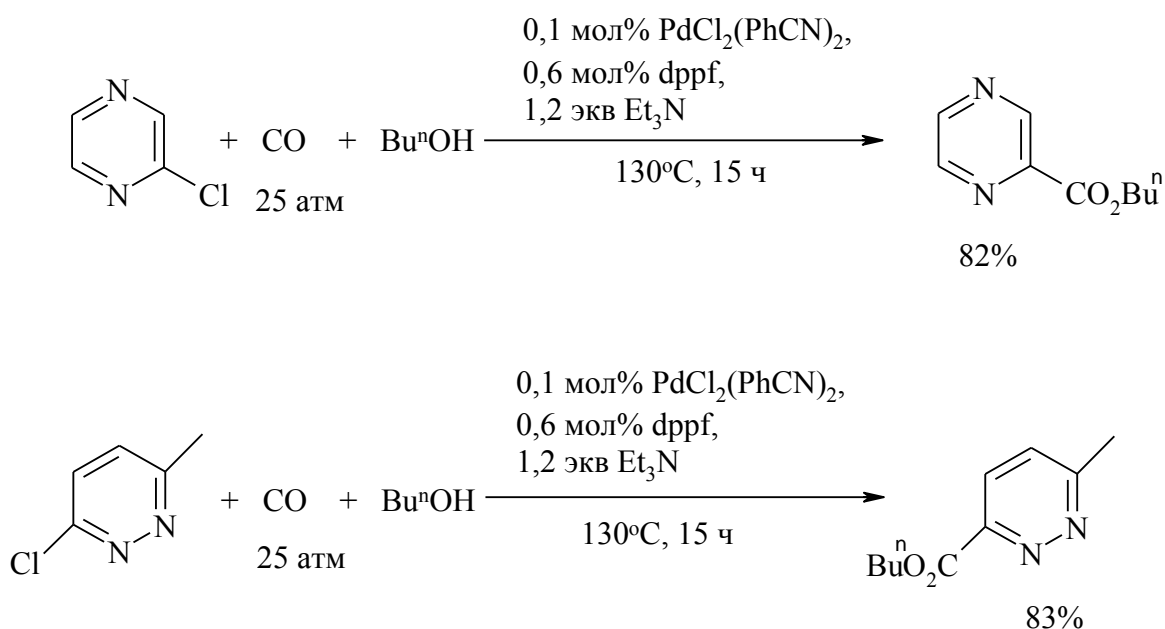


Схема 2.24



2,3-Дихлорпиридины претерпевают моно- или диалкоксикарбонилирование при действии на них монооксида углерода, спирта в присутствии палладиевого катализатора, давая алкил-3-хлорпиридин-2-карбоксилаты или диалкилпиридин-2,3-дикарбоксилаты с хорошими выходами, в зависимости от условий реакции (схемы 2.25, 2.26). Например, изменяя температуру алкоксикарбонилирования 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиридина, реакцию можно направить в сторону образования 3-хлор-5-

(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (80°C). А при 150°C происходит замещение на CO₂Et-группу обоих атомов хлора [22].

Схема 2.25

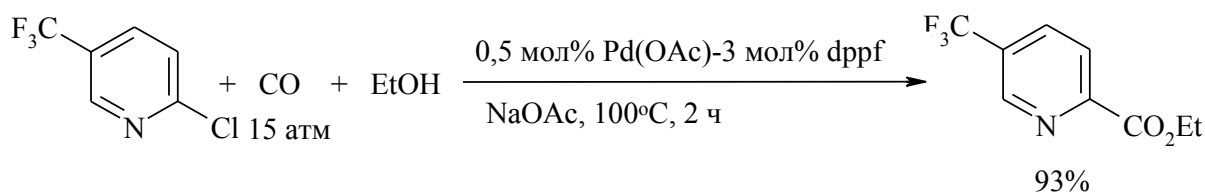
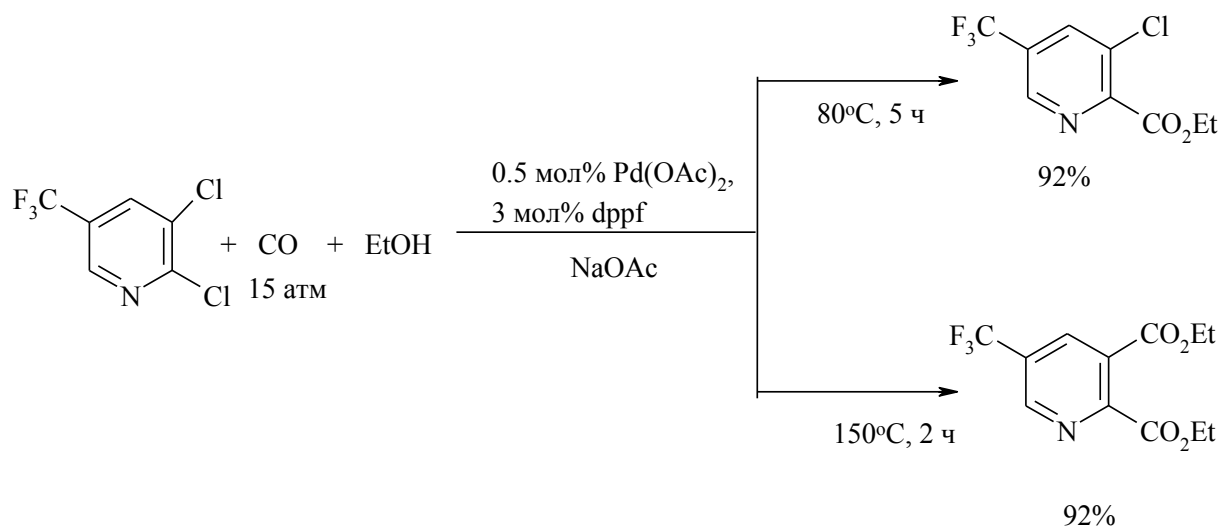
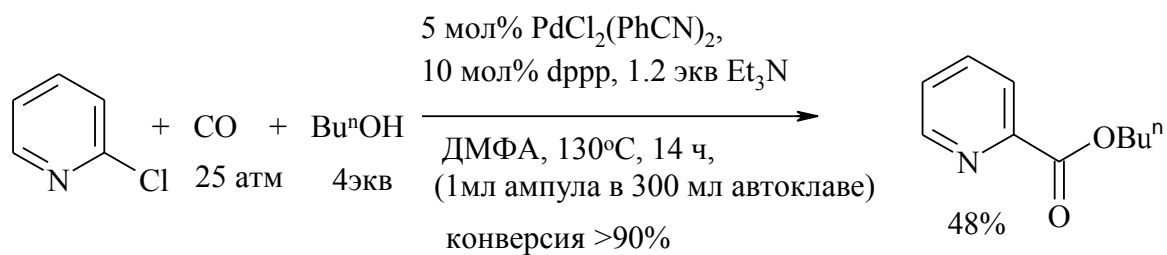


Схема 2.26



Алкоксикарбонилирование 2-хлорпиридина с помощью CO (25 атм), первичных, вторичных спиртов при 100-150°C в присутствии палладийсодержащих катализаторов проведено в ампулах (V=1 мл), помещенных в автоклавы (схема 2.27). Выходы соответствующих эфиров составили 28-72% [23].

Схема 2.27



Осуществлено метоксикарбонилирование хлорпиридинов и хлорпиразина с получением соответствующих сложных эфиров пиридин- и пиразинкарбоновых кислот в присутствии каталитической системы PdCl₂ – (rac-BINAP)(условия реакции: 3,5 атм CO, 100°C) (схема 2.28, табл.2.1) [24].

Схема 2.28

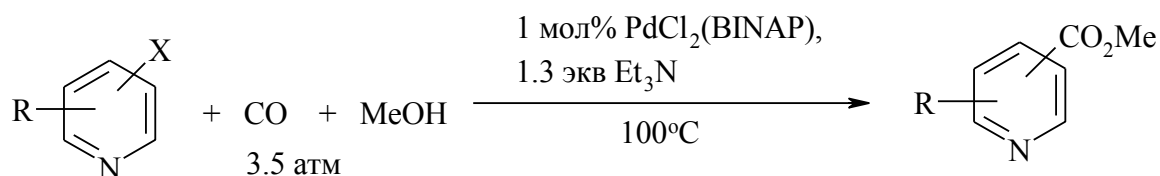
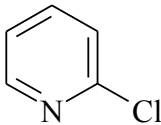
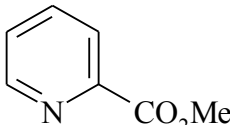
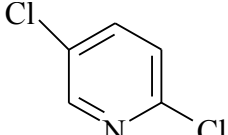
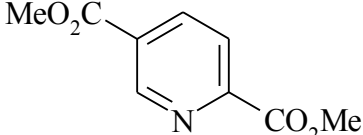
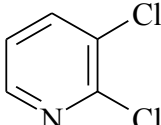
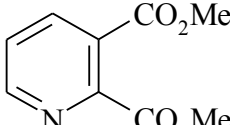
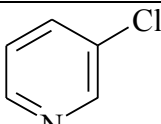
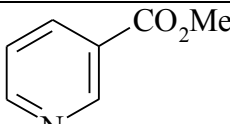
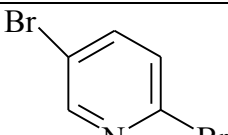
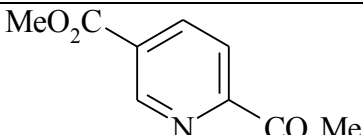
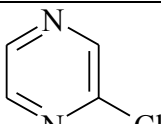
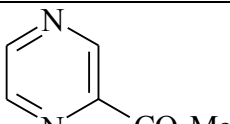
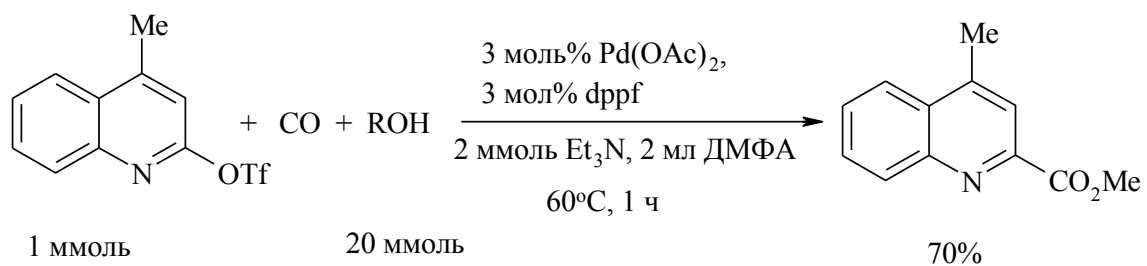


Таблица 2.1

ArX	Время реакции, ч	Продукт	Выход эфира, %
	5		99
	8		98
	5		86
	24		0
	1		99
	4		99

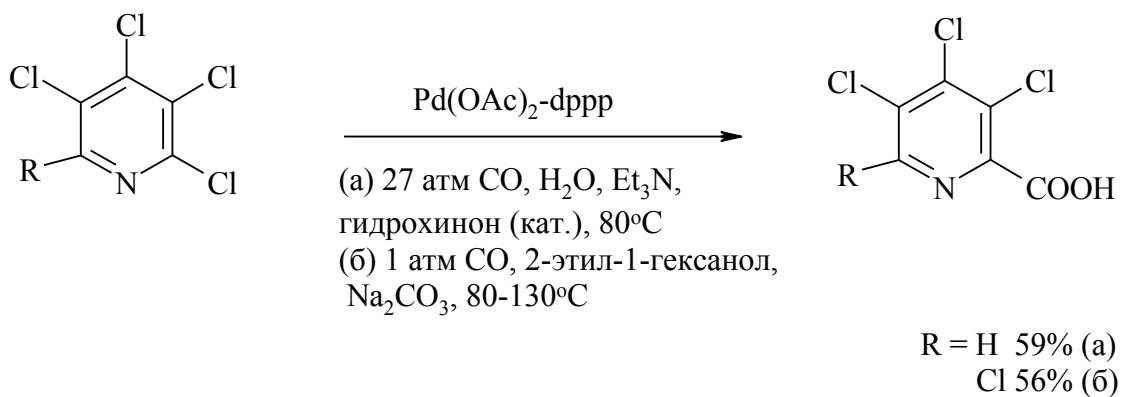
Ацетат палладия катализирует взаимодействие 2-трифлата 4-метилхинолина с CO и MeOH с получением соответствующего сложного эфира (схема 2.29) [25].

Схема 2.29



В работе [26] осуществлено карбоксилирование пентахлорпиридина и 2,3,4,5-тетрахлорпиридина в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-dppp}$ в водном или спиртовом растворе (схема 2.30). Лучшим растворителем оказался высококипящий спирт 2-этил-1-гексанол.

Схема 2.30



Список литературы

1. Fujiwara Y., Kawauchi T., Taniguchi H. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**. P. 220.
2. Jintoku T., Fujiwara Y., Kawata I., Kawauchi T., Taniguchi H. // *J. Organomet. Chem.* **1990**. V. 385. P. 297.
3. Itahara T. // *Chem. Lett.* **1982**. P. 1151.
4. Itahara T. // *Chem. Lett.* **1983**. P. 127.
5. Francalanci F., Bencini E., Gardano A., Vincenti M., Foa M. // *J. Organomet. Chem.* **1986**. V. 301. № 2. P. 27.
6. Jaouhari R., Dixneuf P.H. // *Tetrahedron Lett.* **1986**. V. 27. № 52. P. 6315.
7. Watson D.A., Fan X., Buchwald S.L. // *J. Org. Chem.* **2008**. V. 73. № 18. P. 7096.

8. Kang K., Yamaguchi T., Ho P.-S., Kim W.-Y., Ryu H.-C // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1998**. P. 841.
9. Fujiwara Y., Kawata I., Kawauchi T., Taniguchi H. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**. V. 2. P. 132.
10. Zhang H., Liu D., Chen C., Liu C., Lei A. // *Chem. Eur. J.* **2011**. V. 17. P. 9581.
11. Lang R., Wu J., Shi L., Xia C.G., Li F.W. // *Chem. Commun.* **2011**. V. 47. P. 12553.
12. Lang R., Shi L., Li D., Xia C.G., Li F.W. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. P. 4130.
13. Li D., Shan S., Shi L., Lang R., Xiaand C.G., Li F.W. // *Chin. J. Catal.* **2013**. V. 34. P. 185.
14. Munday R.H., Martinelli J.R., Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. P. 2754.
15. Ley S.V., Ramarao C., Gordon R.S., Holmes A.B., Morrison A.J., McConvey I.F., Shirley I.M., Smith S.C., Smith M.D. // *Chem. Commun.* **2002**. P. 1134.
16. Mägerlein W., Indolese A.F., Beller M. // *J. Organomet. Chem.* **2002**. V. 641. P. 30.
17. Mägerlein W., Indolese A.F., Beller M. // *Angew. Chem.* **2001**. V. 113. P. 2940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**. V. 40. P. 2856.
18. Beller M., Indolese A.F. // *Chimia*. **2001**. V. 55. P. 684.
19. Dolle R.E., Schmidt S.J., Kruse L.I. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**. P. 904.
20. Cai C., Rivera N.R., Balsells J., Sidler R.R., McWilliams J.C., Shultz C.S., Sun Y. // *Org. Lett.* **2006**. V. 8. P. 5161.
21. Beller M., Mä gerlein W., Indolese A.F., Fischer C. // *Synthesis*. **2001**. P. 1098.
22. Crettaz R., Waser J., Bessard Y. // *Org. Process Res. Dev.* **2001**. V. 5. P. 572.

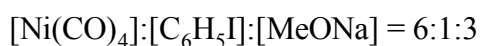
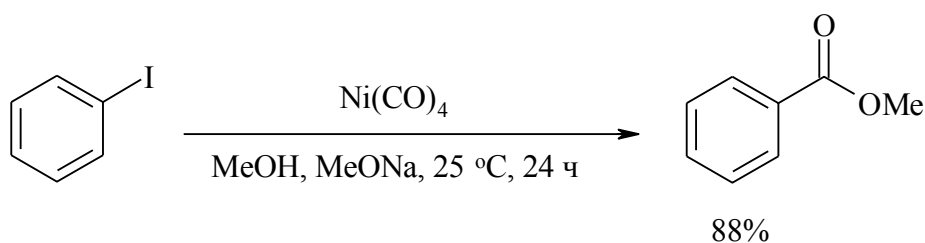
23. Blaser H.-U., Diggelmann M., Meier H., Naud F., Scheppach E., Schnyder A., Studer M. // *J. Org. Chem.* **2003**. V. 68. P. 3725.
24. Albaneze-Walker J., Bazaral C., Leavey T., Dormer P.G., Murry J.A. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. P. 2097.
25. Cacchi S., Ciattini P.G., Morera E., Ortar G. // *Tetrahedron Lett.* **1986**. V. 27. P. 3931.
26. Hull J.W.Jr, Wang C. // *Heterocycles*. **2004**. V. 63. P. 411.

Глава 3

КОМПЛЕКСЫ $\text{Ni}(\text{CO})_4$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ И $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ В СИНТЕЗЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В 1969 г. установлено, что тетракарбонил никеля, взятый в стехиометрическом количестве, может служить одновременно и катализатором и донором CO реакции алкоксикарбонилирования иодбензола (схема 3.1). Реакция проводится в метаноле и сопровождается образованием метилбензоата [1]. Преимуществом использования $\text{Ni}(\text{CO})_4$ вместо газообразного CO является возможность проведения реакции при атмосферном давлении.

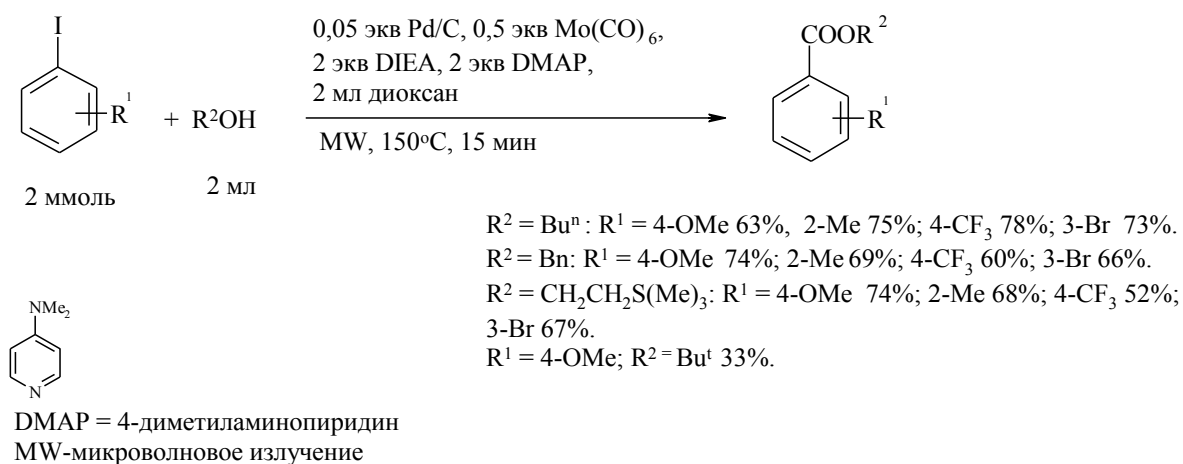
Схема 3.1



Однако тетракарбонил никеля является высокотоксичным соединением. Поэтому в последующих работах донором CO служили карбонилы Mo и Co. Как показали эксперименты, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ и $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ оказались малоактивными в катализе карбонилировании арилгалогенидов, вследствие этого они используются в сочетании с палладиевыми катализаторами.

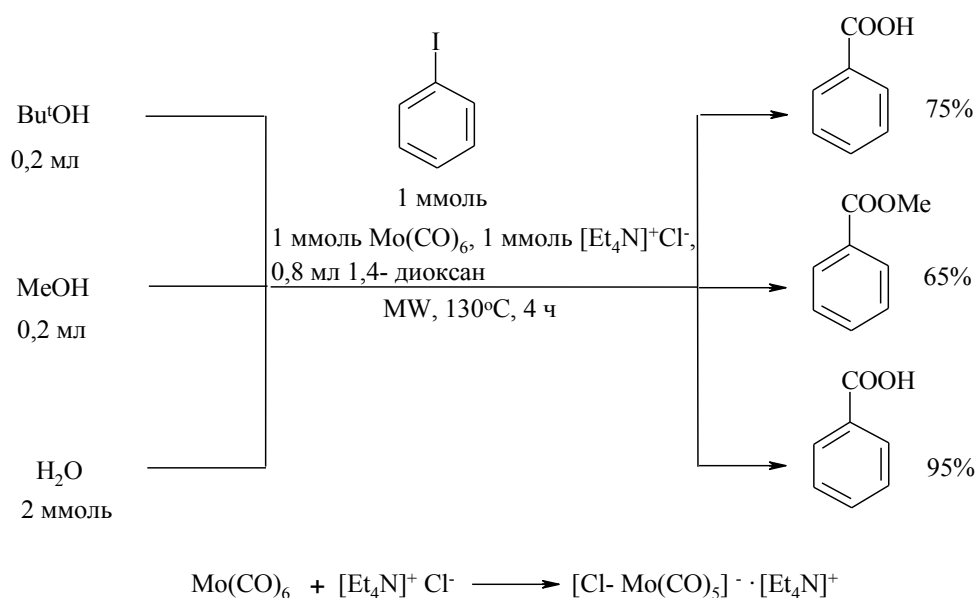
В работе [2] приведены примеры синтеза бутиловых, бензиловых и триметилсилилэтиловых эфиров замещенных бензойных кислот на катализаторе Pd/C с использованием $\text{Mo}(\text{CO})_6$ как донора CO (схема 3.2).

Схема 3.2



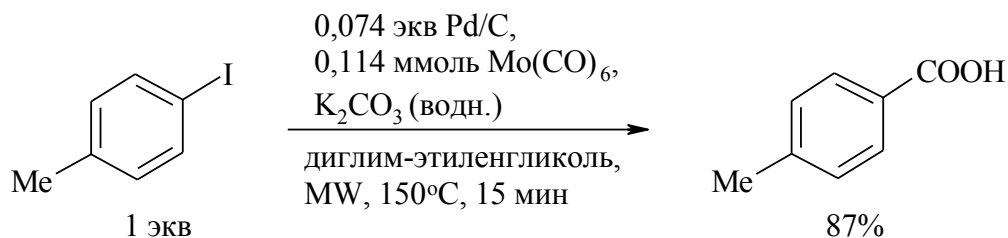
Реакция иодбензола с CO, генерированного из Mo(CO)₆ в присутствии *трет*-бутанола в условиях микроволнового облучения, приводит к получению бензойной кислоты, образование которой в случае Bu^tOH авторы объясняют участием воды, выделяющейся при дегидратации спирта. В присутствии метанола был получен метилбензоат (схема 3.3)[3].

Схема 3.3



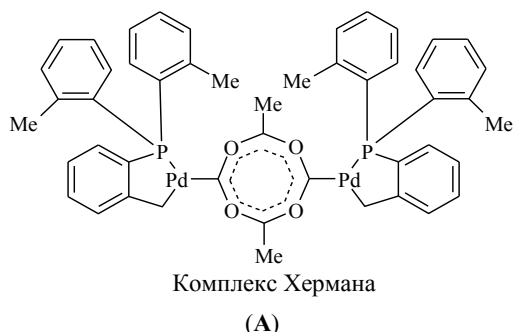
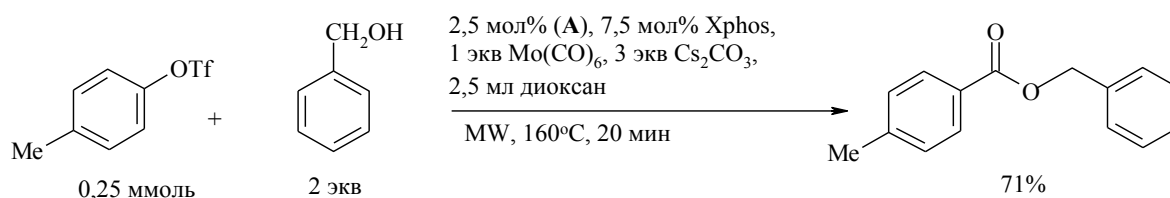
В работе [4] осуществлен синтез п-толуиловой кислоты из 4-иодтолуола с использованием в качестве донора оксида углерода – $\text{Mo}(\text{CO})_6$ под действием Pd/C в присутствии водного раствора K_2CO_3 (схема 3.4).

Схема 3.4

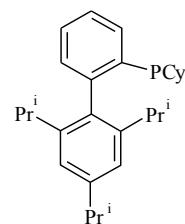


В катализируемое палладиевым комплексом (A) (комплекс Хермана) алкоксикарбонилирование с использованием в качестве донора CO гексакarbонила молибдена достаточно активно вступает п-толилтрифлат, который в растворе бензильного спирта дает бензильный эфир п-толуиловой кислоты с хорошим выходом (71%) (схема 3.5)[5, 6].

Схема 3.5



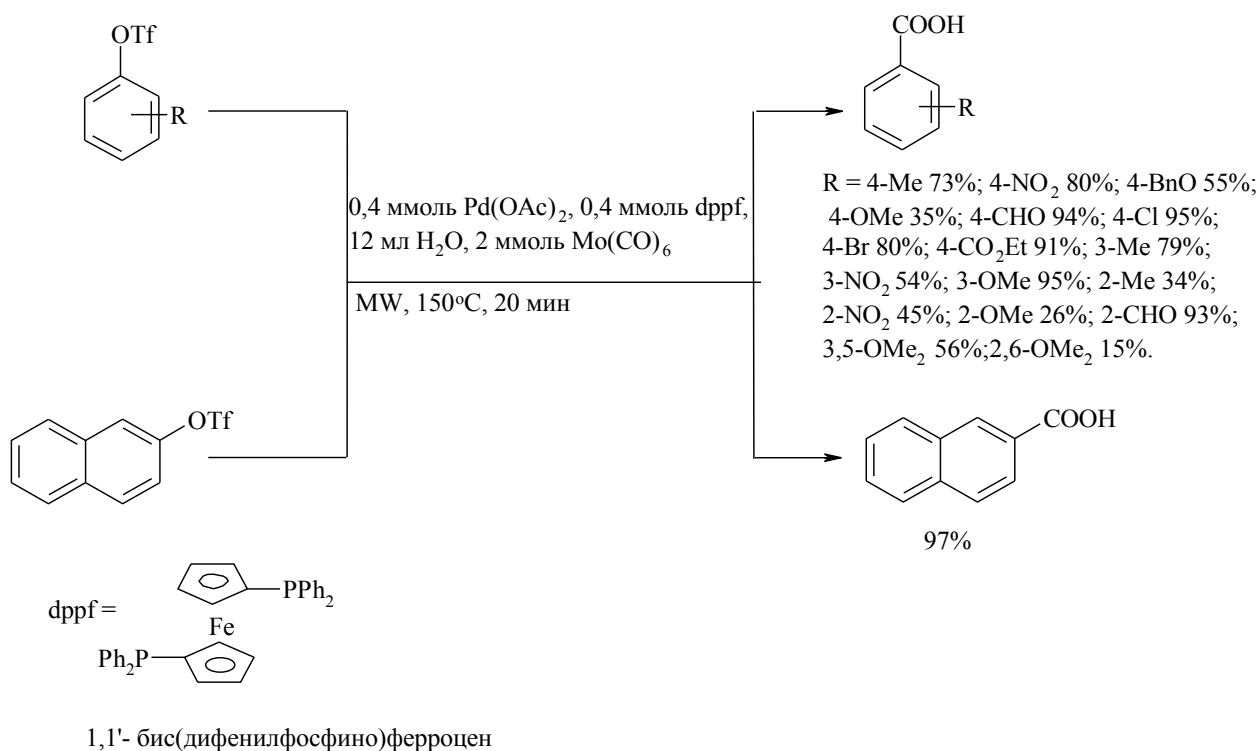
Xphos =



Аналогичная реакция арилтрифлатов в водной среде в условиях микроволнового облучения приводит к замещенным бензойным кислотам,

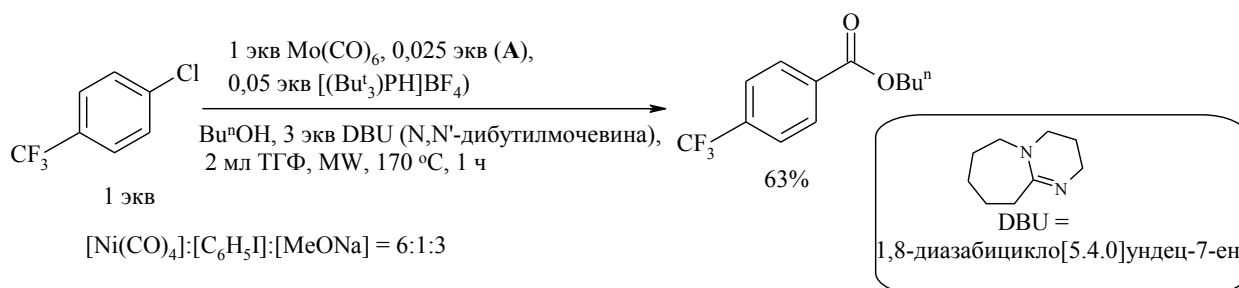
выходы которых напрямую зависят от природы заместителя в молекуле арилтрифлата. Так, арилтрифлаты, содержащие электроноакцепторные заместители (NO_2 , CHO , Cl , Br , CO_2Et) в *para*-положении, превращаются в соответствующие бензойные кислоты с выходами 80-95% (схема 3.6)[7].

Схема 3.6



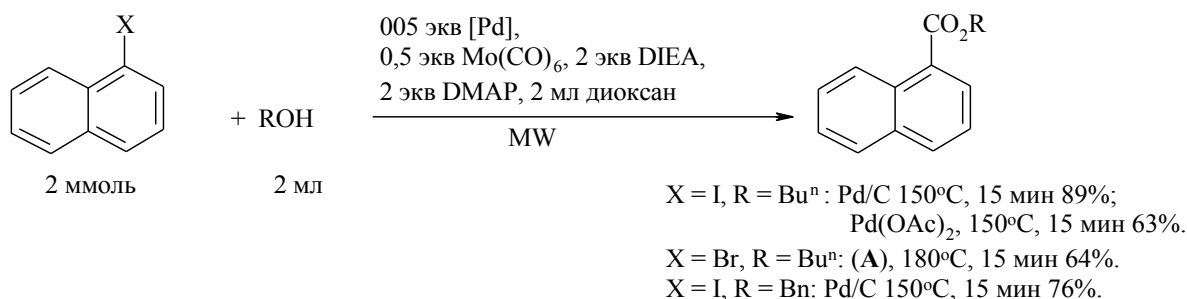
Хлорбензолы с прочной связью $\text{C}-\text{Cl}$ в указанную реакцию вступают с трудом, например только при наличии в их молекуле электроноакцепторной группы CF_3 -группы (схема 3.7). Использование микроволнового облучения позволяет сократить продолжительность реакции до нескольких минут [8].

Схема 3.7



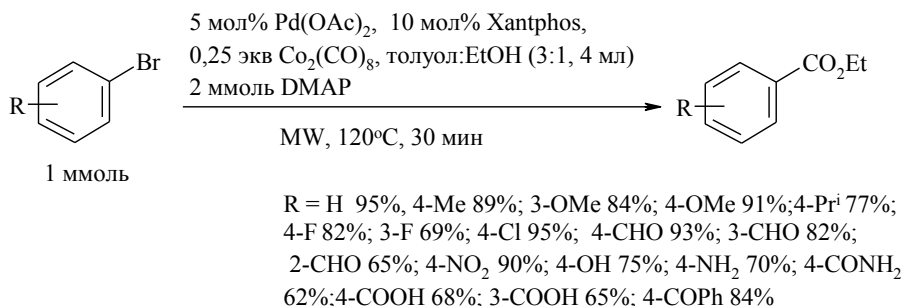
В аналогичную реакцию в присутствии Pd/C, Pd(OAc)₂ и комплекса (A) вступают бром- и иоднафталины (схема 3.8) [2].

Схема 3.8



В работе [9] в качестве донора СО в алкоксикарбонилировании арилгалогенидов использовали Co₂(CO)₈. Реакция катализируется комплексами палладия и проходит при слабом микроволновом облучении, приводя к соответствующим эфирам замещенных бензойных кислот (схема 3.9).

Схема 3.9



Недостатком алкоксикарбонилирования с помощью стехиометрических количеств карбониллов металлов является образование большого количества отходов. В литературе известны примеры масштабирования указанных реакций путем использования СВЧ-реактора, оборудованного восемью кварцевыми реакционными сосудами [10, 11]. Другой подход к масштабированию процесса состоит в использовании проточного реактора [12-14].

Список литературы

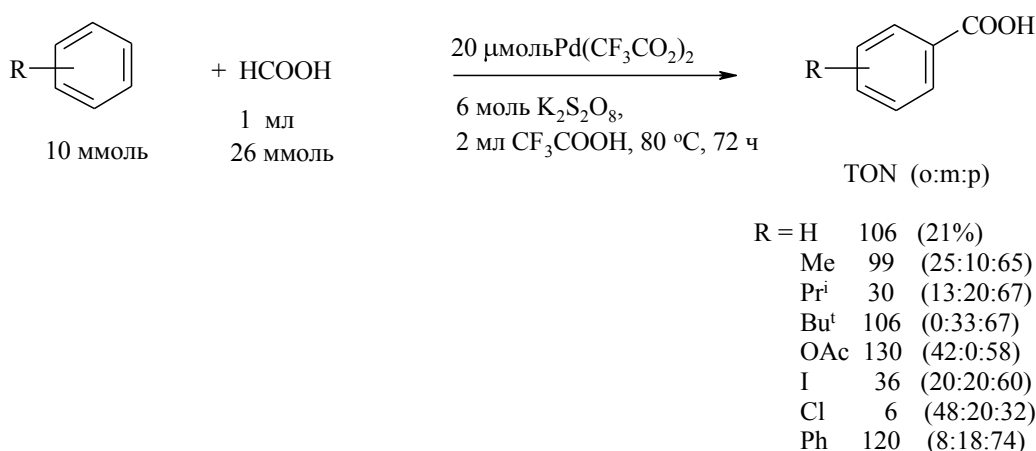
1. Corey E. J., Hegedus L. S. // *J. Am. Chem. Soc.* **1969**. V. 91. P. 1233.
2. Georgsson J., Hallberg A., Larhed M. // *J. Comb. Chem.* **2003**. V. 5. № 4. P. 350.
3. Roberts B., Liptrot D., Alcaraz L., Luker T., Stocks M. J. // *Org. Lett.* **2010**. V. 12. №19. P. 4280.
4. Kaiser N.-F. K., Hallberg A., Larhed M. // *J. Comb. Chem.* **2002**. V. 4. P. 109.
5. Odell L. R., Sävmarker J., Larhed M. // *Tetrahedron Lett.* **2008**. V. 49. № 42. P. 6115.
6. Odell L.R., Russo F., Larhed M. // *Synlett.* **2012**. V. 23. P. 685.
7. Lesma G., Sacchetti A., Silvani A. // *Synthesis*, **2006**. V. 4. P. 594.
8. Lagerlund O., Larhed M. // *J. Comb. Chem.* **2006**. V. 8. P. 4.
9. Baburajan P., Senthilkumaran R., Elango K. P. // *New J. Chem.* **2013**. V. 37. № 10. P. 3050.
10. Bowman M.D., Holcomb J.L., Kormos C.M., Leadbeater N.E., Williams V.A. // *Org. Process Res. Dev.* **2008**. V. 12. P. 41.
11. Iannelli M., Bergamelli F., Kormos C.M., Paravisi S., Leadbeater N.E. // *Org. Process Res. Dev.* **2009**. V. 13. P. 634.
12. Bowman M.D., Schmink J.R., McGowan C.M., Kormos C.M., Leadbeater N.E. // *Org. Process Res. Dev.* **2008**. P. 1078.
13. Kelly C.B., Lee C., Mercadante M.A., Leadbeater N.E. // *Org. Process Res. Dev.* **2011**. V. 15. P. 717.
14. Mercadante M.A., Leadbeater N.E. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. P. 6575.

Глава 4

МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА, ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ФОРМАЛЬДЕГИД В СИНТЕЗЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

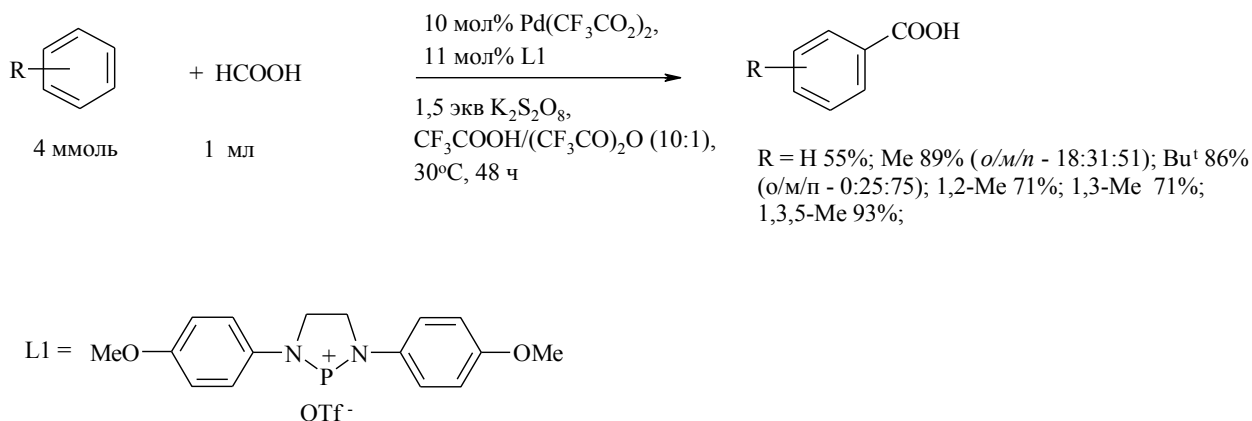
Трифторацетат палладия (II) катализирует карбоксилирование ароматических соединений с помощью муравьиной кислоты [1]. Реакция проходит только в присутствии окислителя $K_2S_2O_8$, который, по-видимому, способствует разложению муравьиной кислоты с выделением оксида углерода (схема 4.1).

Схема 4.1



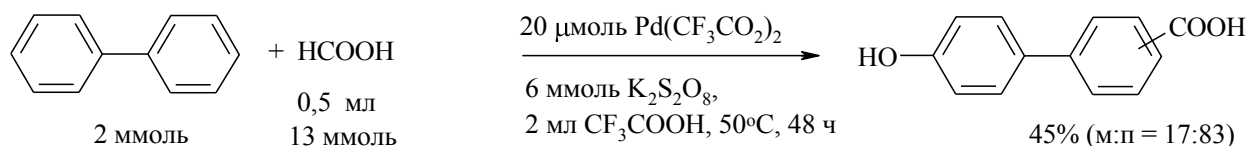
Добавление фосфениевого лиганда L1 к $Pd(CF_3CO_2)_2$ привело к увеличению выхода кислот (схема 4.2) [2].

Схема 4.2



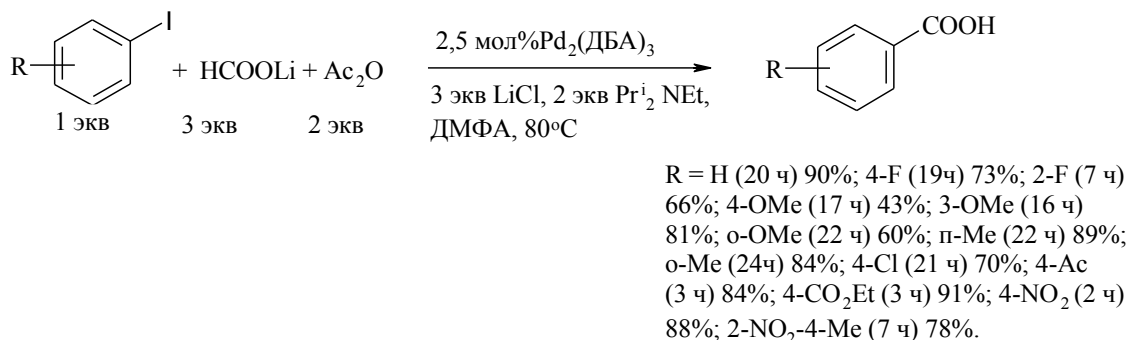
В случае бифенила наряду с карбоксилированием проходит гидроксирование второго ароматического кольца с образованием 4'-гидрокси-3(4)-бифенилкарбоновой кислоты (схема 4.3)[1].

Схема 4.3



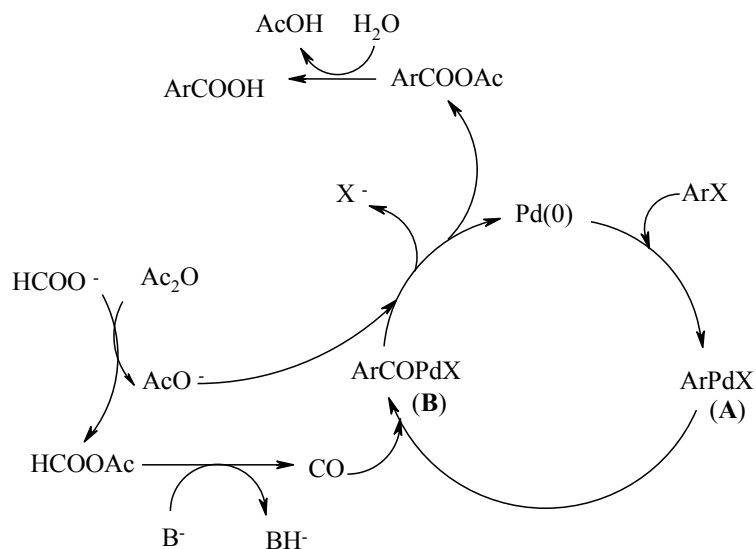
Какчи с соавторами разработал метод карбоксилирования арилгалогенидов и арилтрифлатов, с помощью смеси уксусного ангидрида и формиата лития, как донора оксида углерода (схема 4.2). Реакция катализируется соединениями и комплексами палладия: Pd₂(ДБА)₃, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppp)₃, лучшим из которых является Pd₂(ДБА)₃ [3].

Схема 4.4



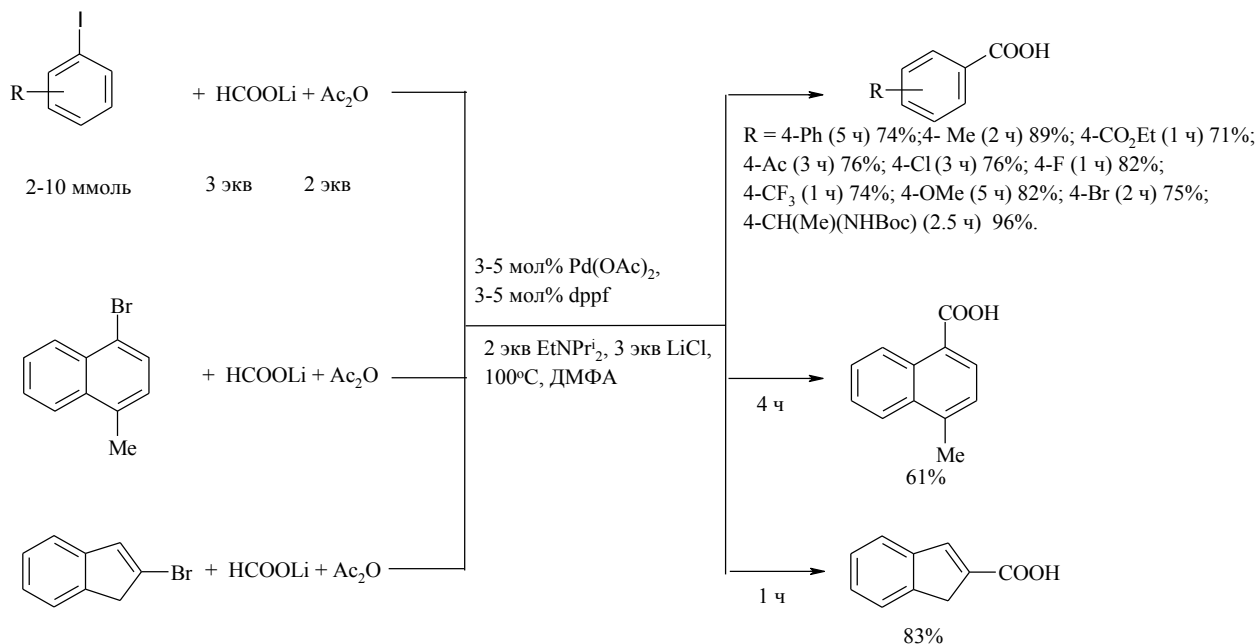
По предположению авторов, ответственным за процесс является уксусно-муравьиный ангидрид, который образуется *in situ* из формиат-аниона и Ac₂O. Уксусно-муравьиный ангидрид неустойчив и при 80°C претерпевает декарбонилирование (схема 4.5). Выделяющийся СО реагирует с комплексом ArPdX (**A**), давая ацильный комплекс (**B**), который взаимодействует с ацетат-анионом, превращаясь в RCOOAc. Затем следует гидролиз смешанного ангидрида с выделением бензойной и уксусной кислот [3].

Схема 4.5



Эффективным катализатором карбоксилирования арилбромидов с помощью HCOOLi и Ac₂O является Pd(OAc)₂, активированный 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценом (dppf) (схема 4.6) [4].

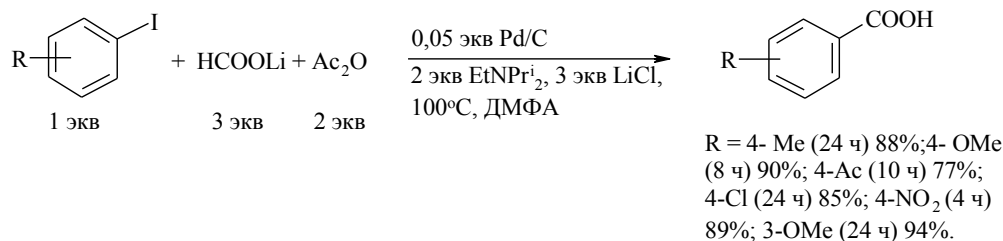
Схема 4.6



Высокую активность в карбоксилировании иодаренов проявили наночастицы палладия, нанесенные на углеродные аэрогели. Такие катализаторы могут быть использованы повторно до 12 раз без заметной потери активности. Реакцию проводили в диметилформамиде при 100°C, используя

смесь уксусного ангидрида и формиата лития в присутствии хлорида лития и основания N, N-диизопропилэтиламина (схема 4.7) [5].

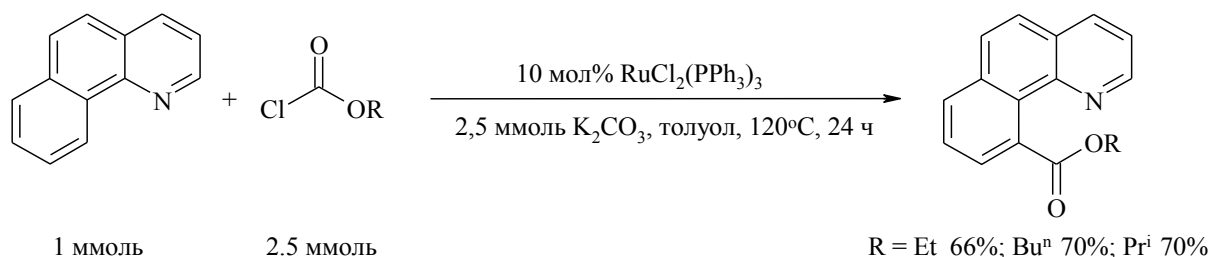
Схема 4.7



Попытка осуществить синтез эфиров бензойной кислоты с помощью алкилхлорформиатов по Фриделю-Крафтсу была неудачной из-за активного разложения последних под действием сильных кислот Льюиса: AlCl₃, FeCl₃ [6].

Иначе ведут себя алкилхлорформиаты в присутствии металлокомплексных катализаторов. В частности, эффективными катализаторами алкоксикарбонилирования ароматических соединений с помощью алкилхлорформиатов являются комплексы рутения. Так, в присутствии комплекса RuCl₂(PPh₃)₂ реакция бензо[*h*]хинолина с этил-, *n*-бутил- и изопропилхлорформиатами приводит к образованию соответствующих эфиров бензо[*h*]хинолин-10-карбоновой кислоты с выходами 66, 70 и 70% (схема 4.8) [7].

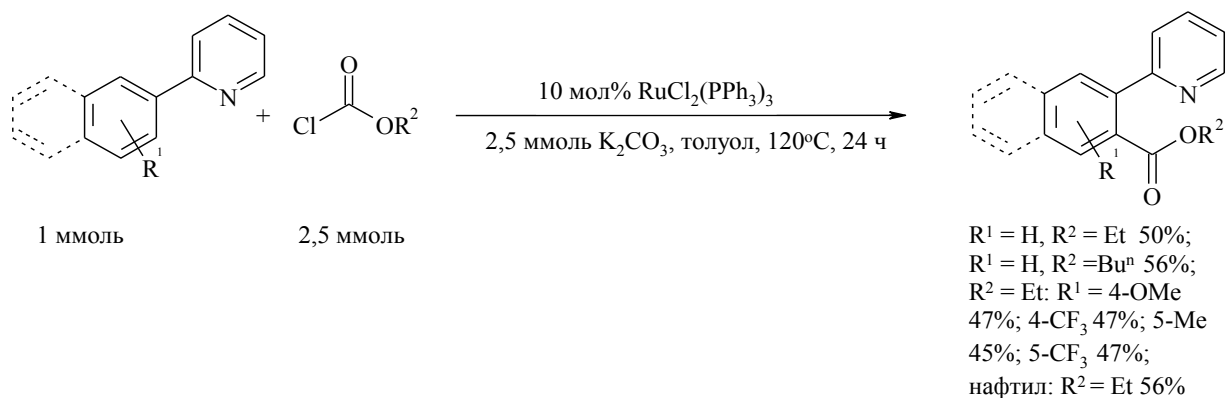
Схема 4.8



В указанную реакцию вступают и арил(нафтил)пиридины, которые как и бензо[*h*]хинолины карбоксилируются исключительно по бензольному кольцу, что объясняется образованием каталитически активного пятичленного Ru-хелатного комплекса орто-металлированием бензольного кольца молекулы

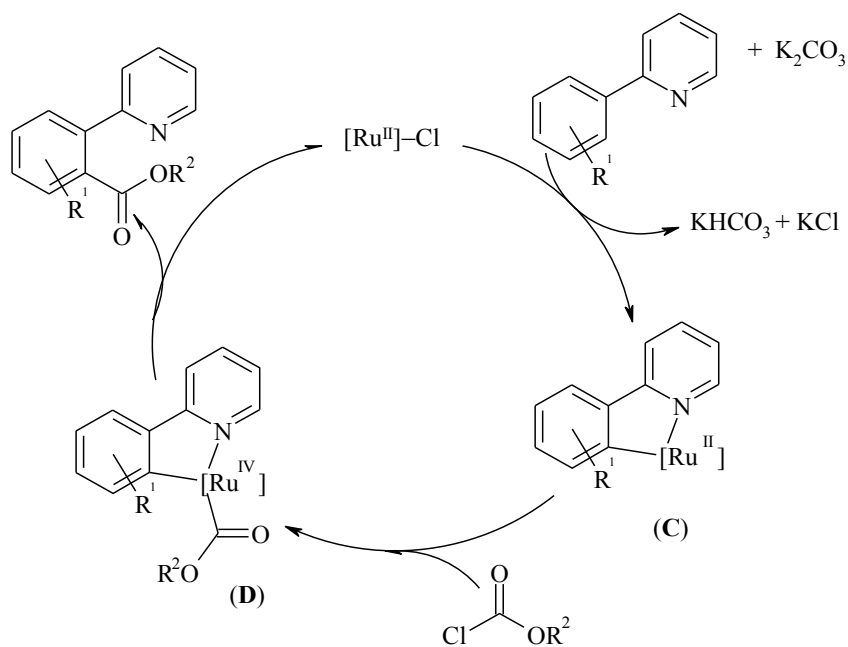
2-арилпиридина комплексом $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Схема 4.9



Реакция проходит в присутствии основания K_2CO_3 , который необходим для связывания HCl . Ключевой стадией процесса является окислительное присоединение $\text{R}^2\text{OCOC}\text{Cl}$ к комплексу (C) (схема 4.10). На завершающей стадии происходит восстановительное отщепление эфира с одновременной регенерацией катализатора (D).

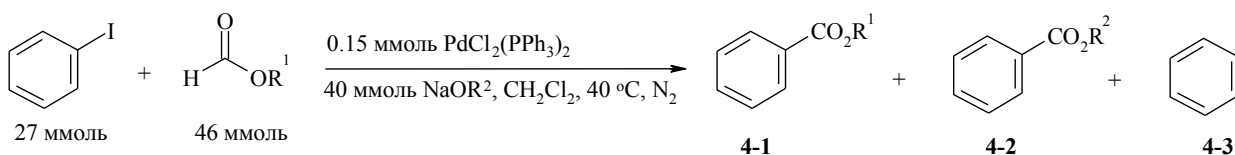
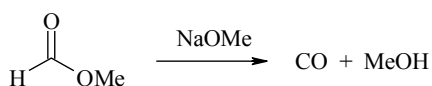
Схема 4.10



В ряде работ в качестве донора СО в реакции алкоксикарбонилирования использованы алкилформиаты [8-14].

Генерация СО из алкилформиатов может проходить под действием сильных оснований. Это свойство HCO_2R использовано для алкоксикарбонилирования арилгалогенидов под действием комплекса $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ в присутствии метилата натрия в мягких условиях (схема 4.11). Реакция приводит к образованию единственного продукта – метилбензоата с выходом 98% [10].

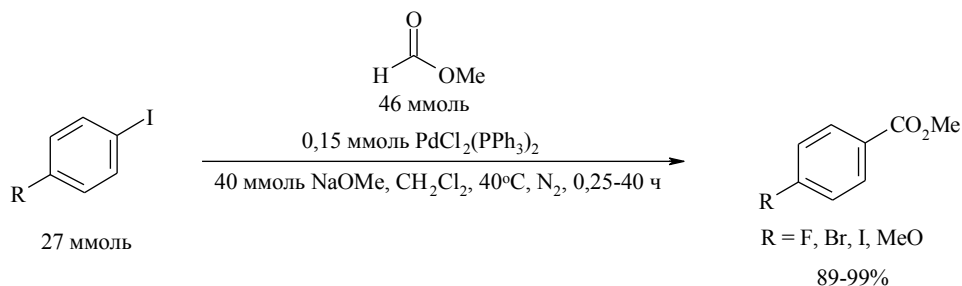
Схема 4.11



15 атм, автоклав, 4 ч: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ 98%; Et 97%;
 (1 ч), $\text{R}^2 = \text{Me}$: $\text{R}^1 = \text{Pr}^n$ (**4-1**) 40%, (**4-2**) 55%; (**4-3**) 4%;
 Bu^i (**4-1**) 39%, (**4-2**) 55%; (**4-3**) 6%;
 Bu^n (**4-1**) 36%, (**4-2**) 60%; (**4-3**) 4%;
 1 атм, сосуд Шленка:
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (4 ч) B 93%, C 5%;
 $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Bu}^i$ (1 ч) (**4-1**) 80%, (**4-2**) 11%, (**4-3**) 4%.

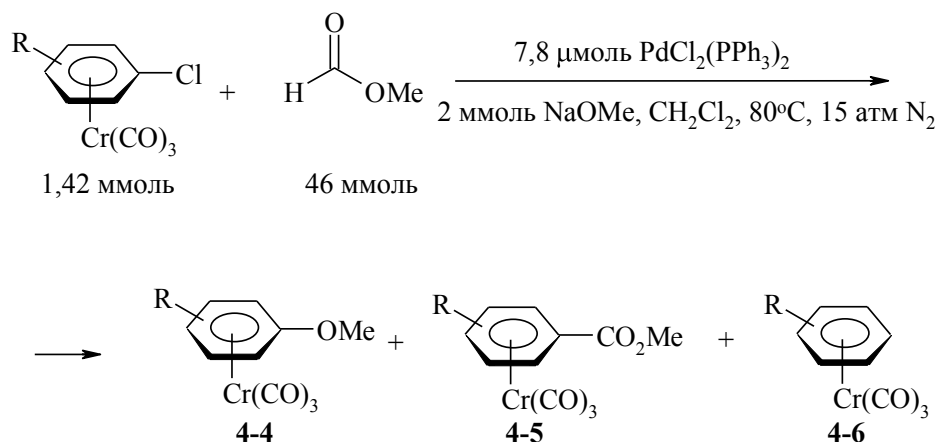
Замещенные иодарены в аналогичных условиях дают соответствующие метилбензоаты (схема 4.12) [10].

Схема 4.12



Установлено, что указанная реакция может быть применена для алкоксикарбонилирования хлораренов, находящихся в координационной сфере хромаренкарбонильных комплексов (схема 4.13)[10-12, 15].

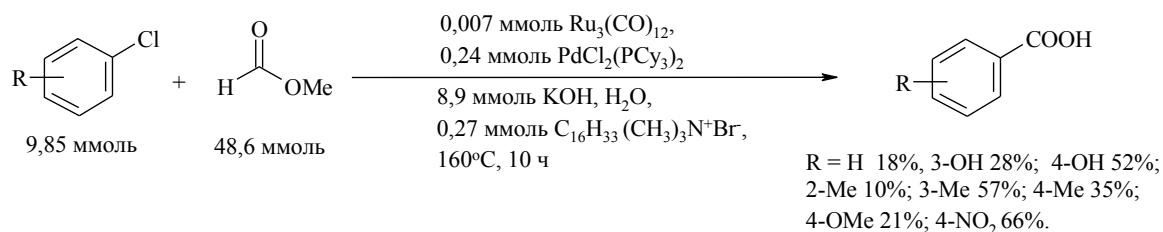
Схема 4.13



15 бар, автоклав: R = 4- Me (1 ч) (4-4) 12%, (4-5) 73%; (4-5) 6%;
 2-Me (2 ч) (4-4) 6%; **221** 65%, **222** 18%; 3,4-Me₂ (2 ч) (4-4) 12%, (4-5) 84%; (4-6)
 4%; 2-CO₂Me (1 ч) (4-4) 95%; (4-5) следы, (4-6) 5%; 3-CO₂Me (1 ч) (4-4) 60%;
 (4-5) 35%, (4-6) 5%; 4-CO₂Me (1 ч) (4-4) 80%; (4-5) 12%, (4-6) 8%; 4-CF₃ (1 ч)
 (4-4) 96%; (4-5) следы, (4-6) 4%; 2-OMe (1 ч) (4-4) следы; (4-5) 92%, (4-6) 8%;
 3-OMe (1 ч) (4-4) 20%; (4-5) 80%, (4-6) следы; 4-OMe (1 ч) (4-4) 2%; (4-5) 95%,
 (4-6) 3%; 4-NMe₂ (1 ч) (4-4) следы; (4-5) 63%, (4-6) следы.

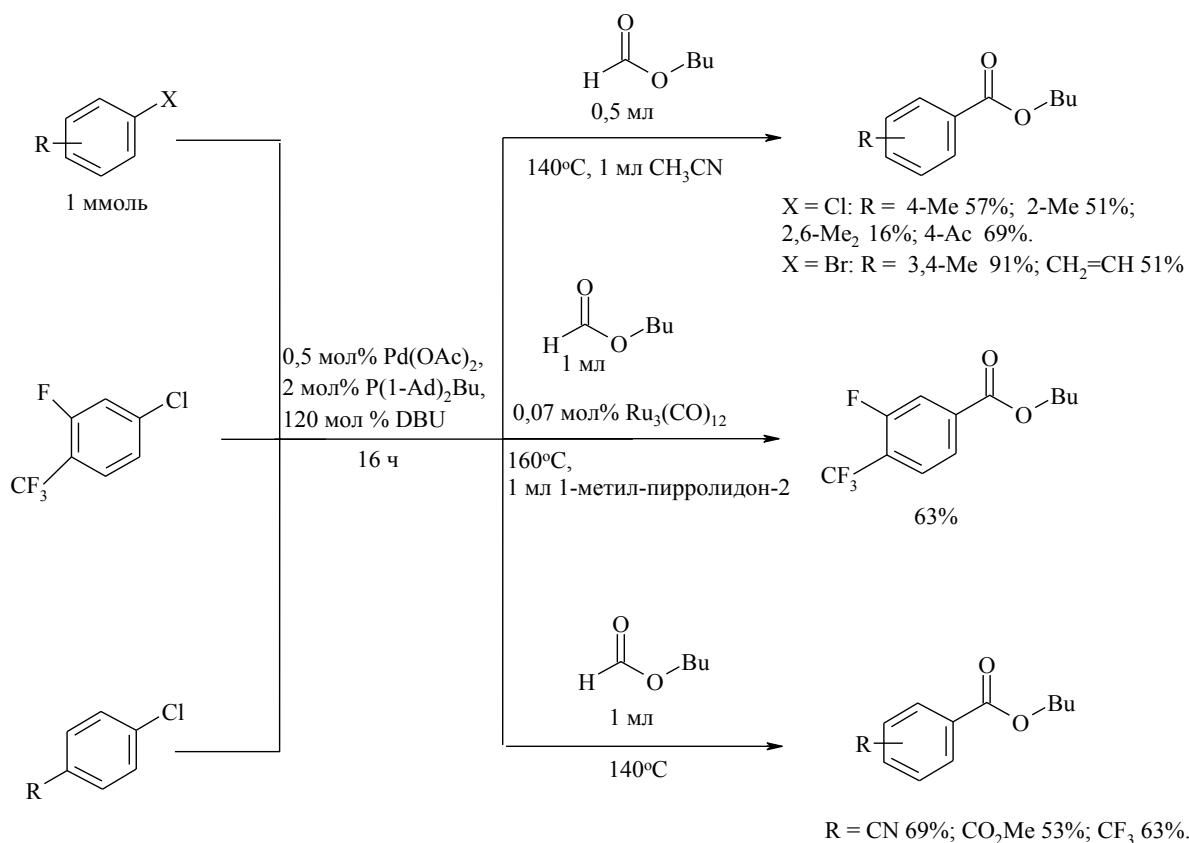
В работах [16, 17] для карбонилирования хлорзамещенных аренов с помощью метилформиата использован двухкомпонентный катализатор, состоящий из комплексов рутения и палладия. Промотирующее действие Rh₃(CO)₁₂ незначительно, т.к. в его отсутствие выход ароматических карбоновых кислот был меньше всего на 5-10%.

Схема 4.14



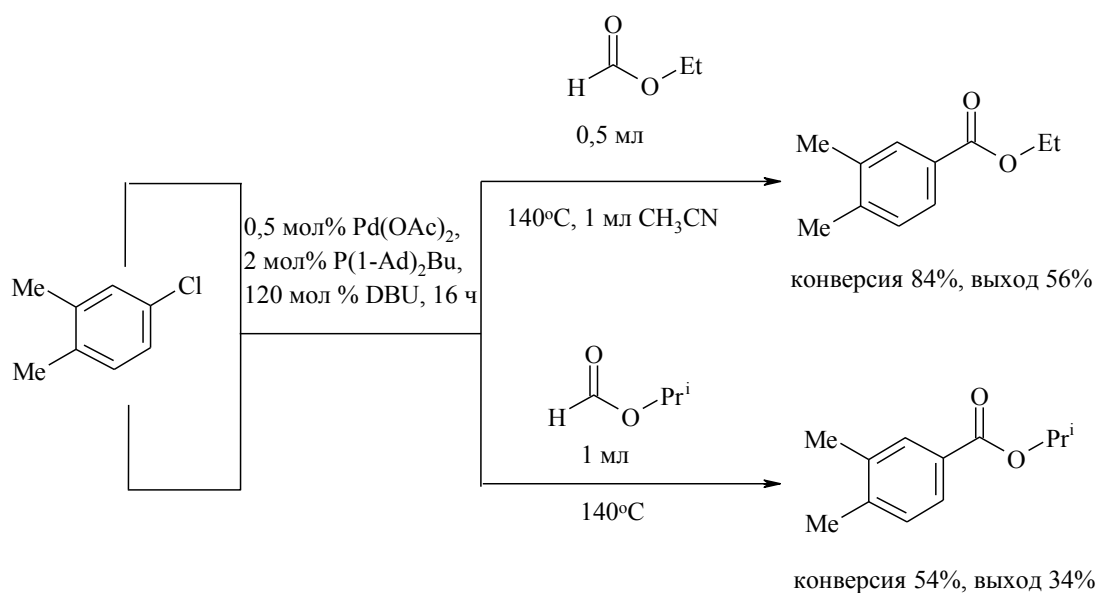
Арилхлориды и бромиды превращаются в бутиловые эфиры бензойных кислот при действии на них бутилформиата в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{P}(1\text{-Ad})_2\text{Bu}$ в условиях 160°C , 16 ч (схема 4.15) [8].

Схема 4.15



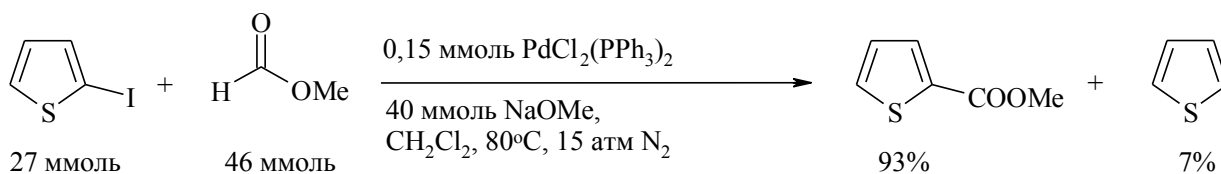
Аналогичная реакция проходит с участием этил- и изопропилформиатов. В частности, этиловый эфир 3,4-диметилбензойной кислоты был получен с выходом 56%, а выход изопропилового эфира 3,4-диметилбензойной кислоты составил всего 34%, вероятно из-за стерического фактора (схема 4.16)[8].

Схема 4.16



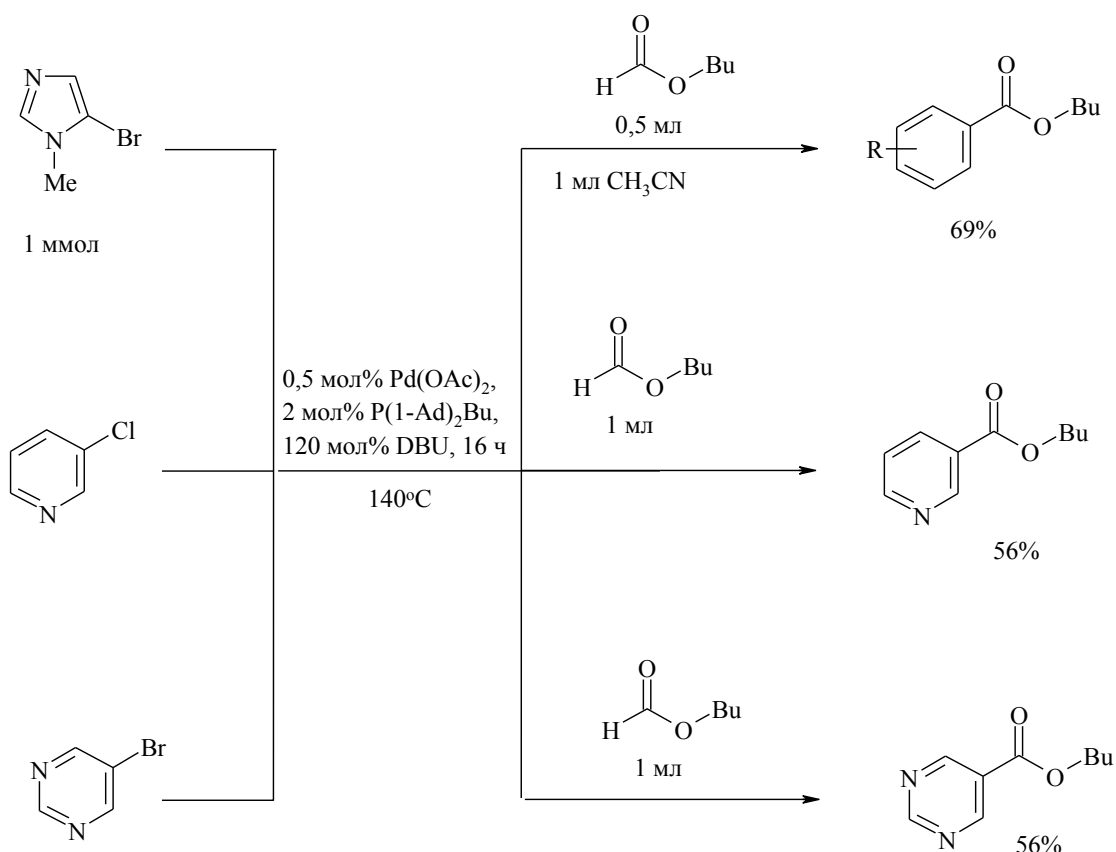
Метоксикарбонилирование 2-йодтиофена осуществлено с помощью формиата и метилата натрия в присутствии $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{PPh}_3)_2$ (схема 4.17) [10].

Схема 4.17



Бутиловые эфиры 2-пиразол-, 3-пиридин- и 5-пиримидинкарбоновых кислот синтезированы по реакции соответствующих хлор- и бромпроизводных с бутилформиатом в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{P}(\text{1-Ad})_2\text{Bu}$ (схема 4.18)[8].

Схема 4.18



В ряде работ для синтеза эфиров ароматических карбоновых кислот использован фенилформиат. Так, в реакцию феноксикарбонилирования в присутствии палладиевых катализаторов вступает представительный ряд бромбензолов, содержащих в молекуле полярные заместители, а также 1- и 2-бромнафталины (схема 4.19) [18-20].

Авторами предложен следующий механизм реакции: в начале фенилформиат под действием NEt₃ разлагается с выделением фенола и CO, затем происходит внедрение CO в комплекс ArPdX с образованием ацильного комплекса (E). Последний реагирует с фенолом и NEt₃ с формированием феноксиацилпалладиевого комплекса (F). Завершающей стадией является восстановительное элиминирование, приводящее к образованию фенилбензоата и каталитически активного комплекса палладия Pd(0) (G) (схема 4.19).

Схема 4.19

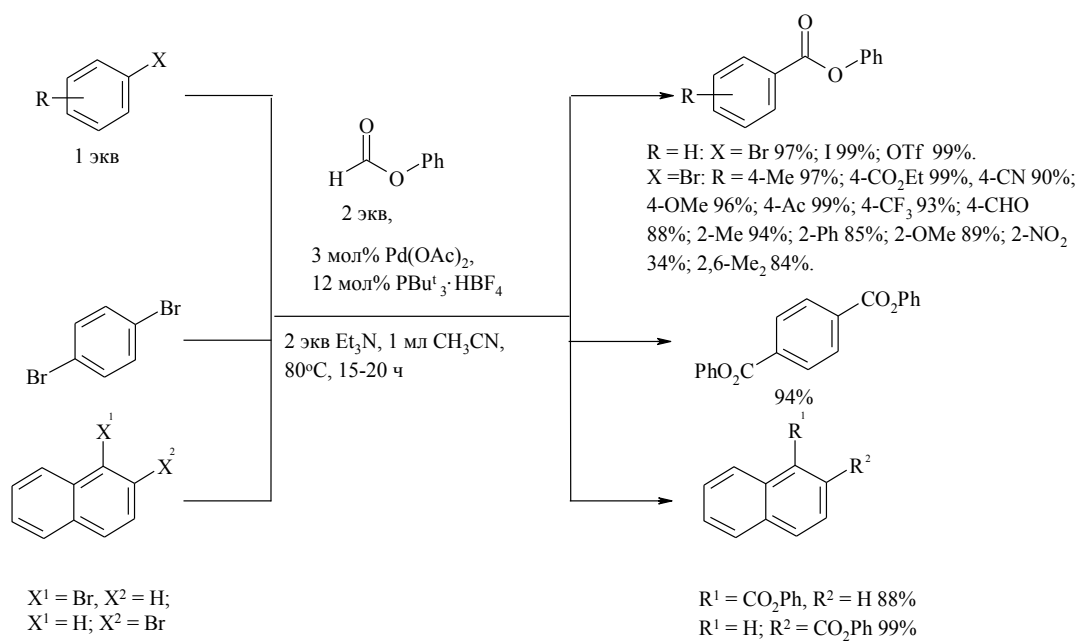
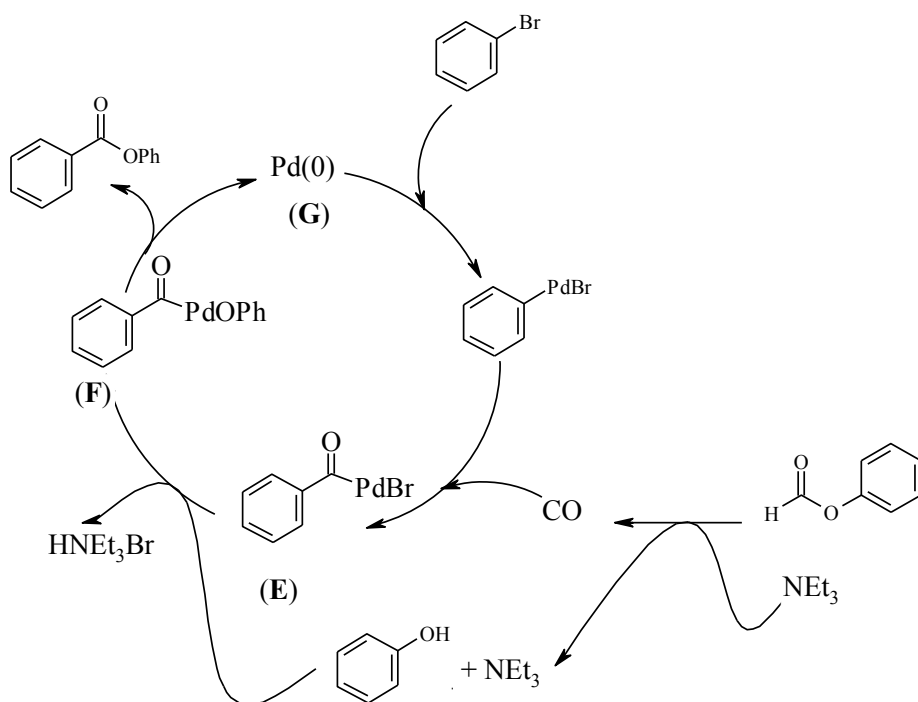
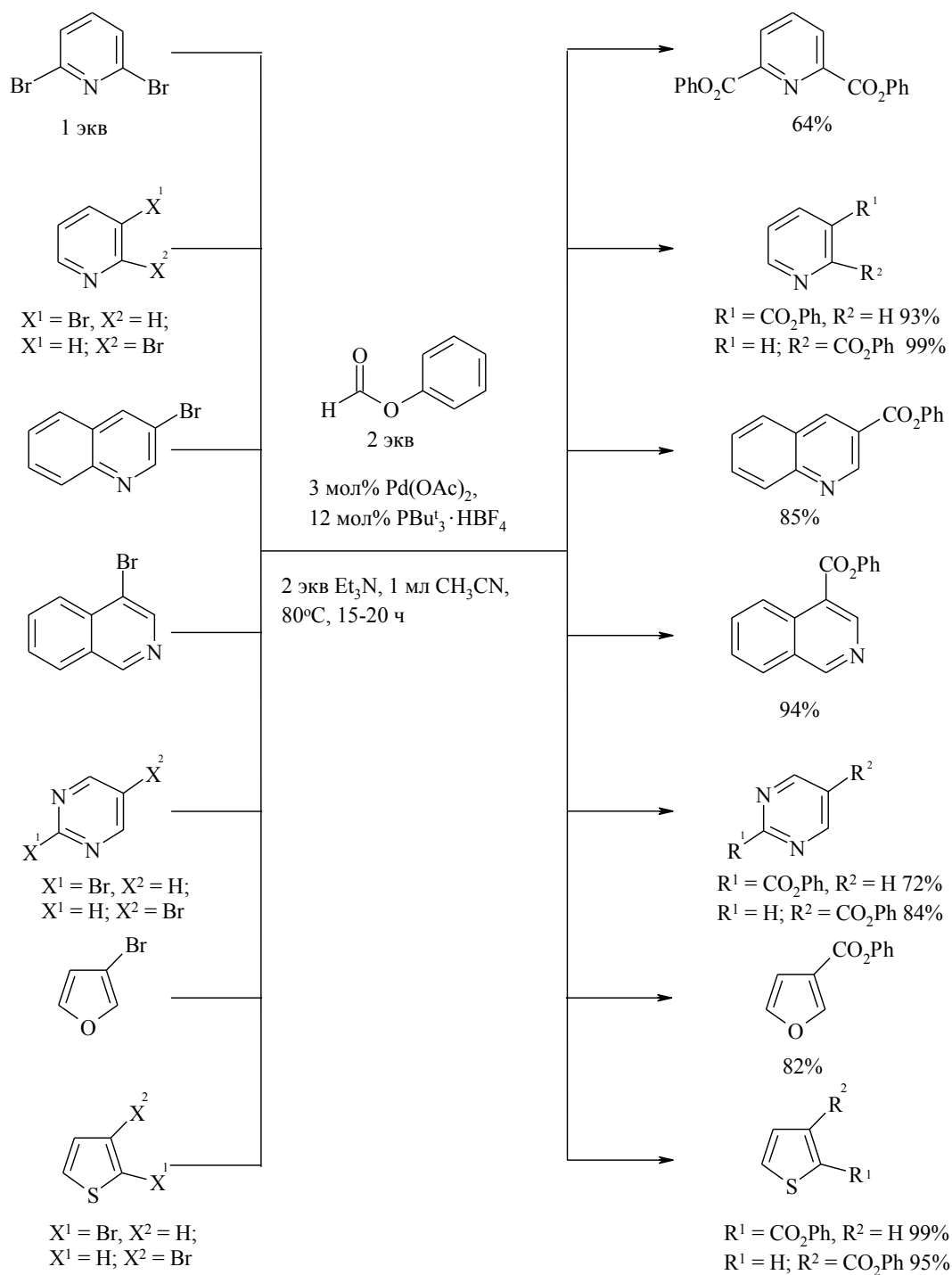


Схема 4.20



В аналогичную реакцию вступают моно- и дибромпиридины, 2-бромхинолин, 4-бромизохинолин, 2- и 5-бромпиримидины, 2-бромфуран и 2-бромтиофен (схема 4.21) [18].

Схема 4.21



Арилформиаты являются эффективными источниками СО в этерификации арилгалогенидов, катализируемых комплексом палладия $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})$, активированного 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантеном (Xantphos). Феноксикарбонилирование бромбензолов протекает, легко давая соответствующие эфиры с высокими выходами (схемы 4.22, 4.23, 4.24) [19].

Схема 4.22

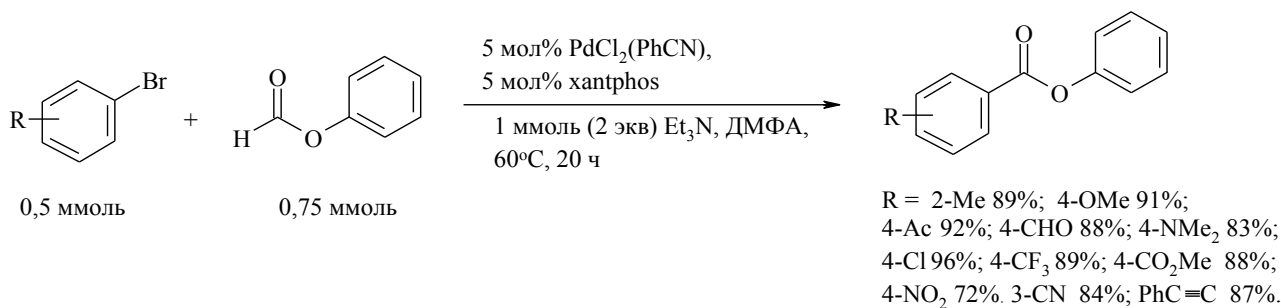


Схема 4.23

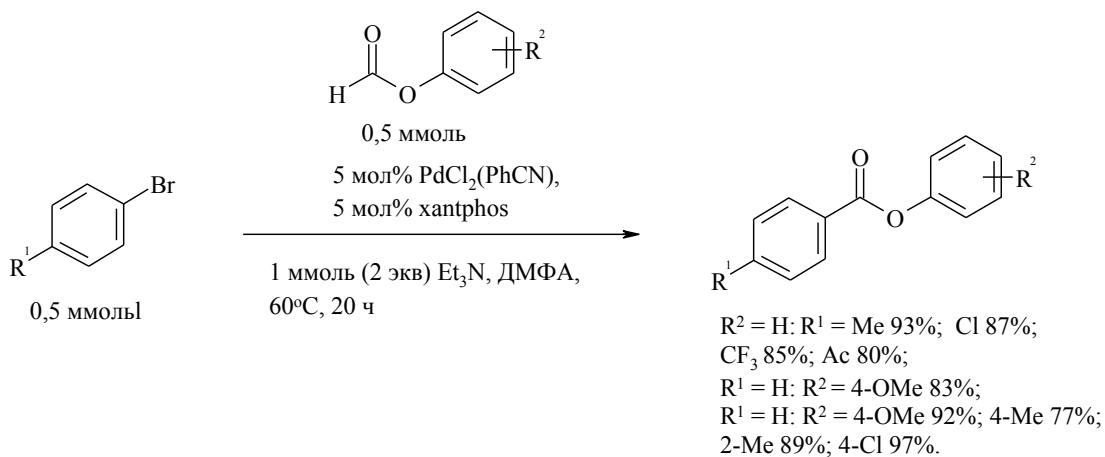
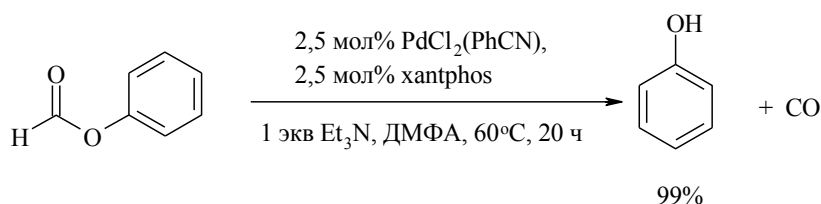
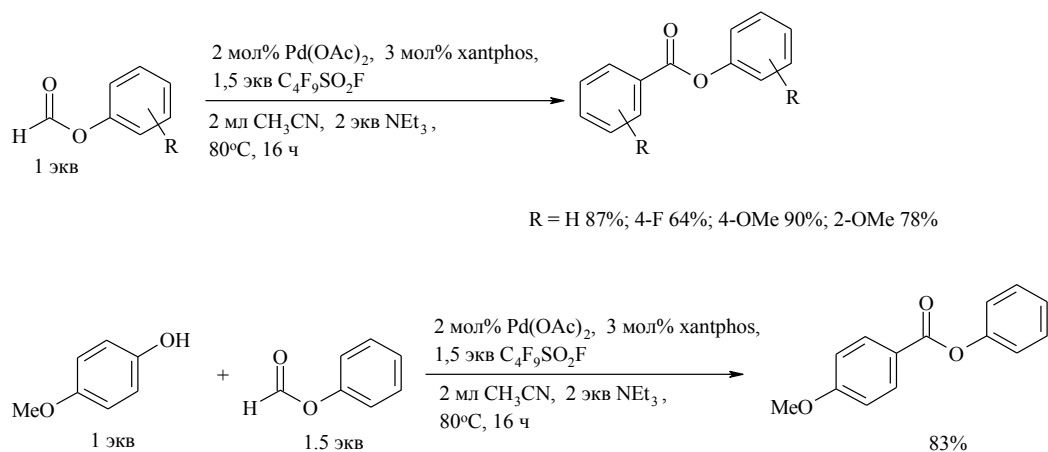


Схема 4.24



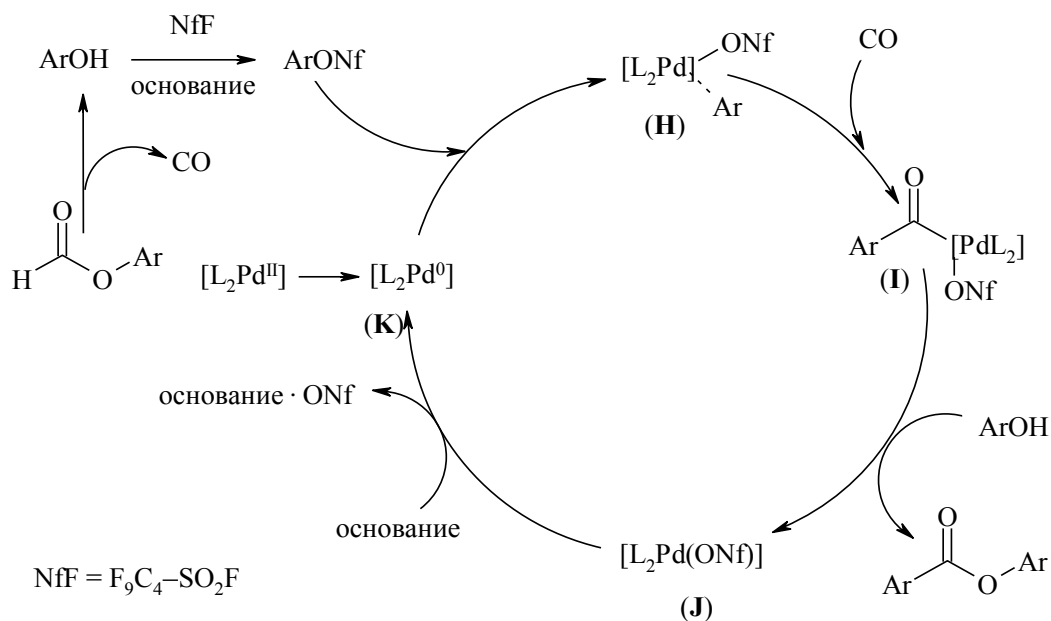
В работе [20] описан метод синтеза фенилового эфира 4-метоксибензойной кислоты (выход 83%), который получен по реакции фенилформиата с п-метоксифенолом под действием палладийсодержащего катализатора в присутствии перфторбутансульфонилфторида (схема 4.25).

Схема 4.25



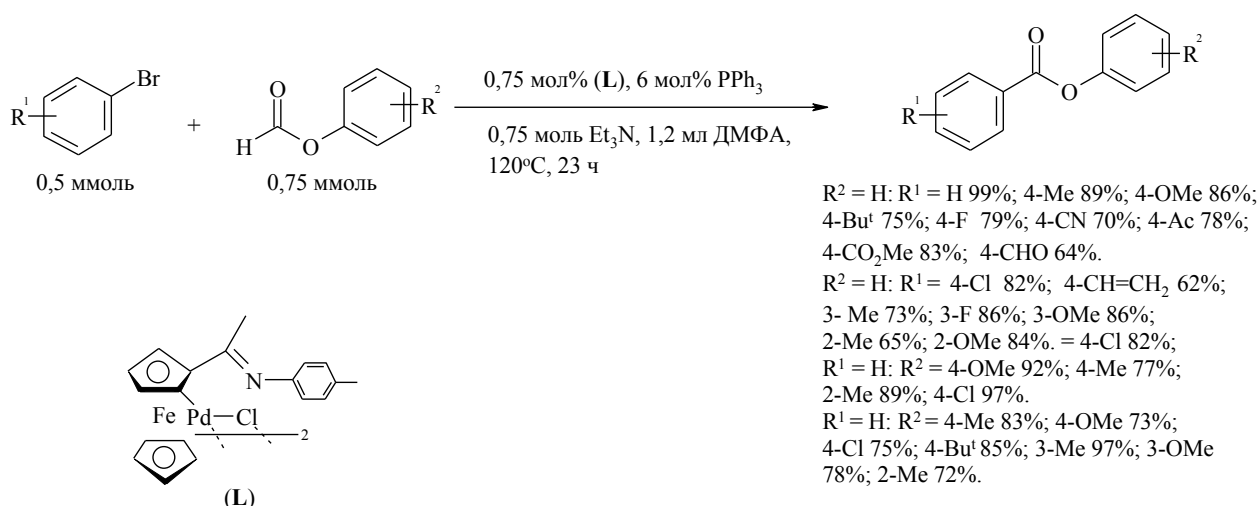
Авторами предложен механизм реакции, который объясняет роль перфторбутансульфонилфторида в образовании целевого эфира (схема 4.26). По предположению авторов, активной формой Pd-катализатора является Pd(0), который формируется путем восстановления Pd(OAc)₂ фосфорорганическим лигандом: 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантеном (Xantphos). А собственно каталитический цикл начинается с разложения фенилформиата с генерированием CO и фенола. Фенол в дальнейшем вступает в реакцию с перфторбутансульфонилфторидом с образованием ArOSO₂C₄F₉. На следующей стадии происходит окислительное присоединение ArOSO₂C₄F₉ к Pd(0) с образованием (**H**). Затем следует внедрение CO по связи Pd-Ar с образованием ацильного комплекса (**I**), который реагирует с фенолом, давая эфир. Действие основания на гидридный комплекс (**J**) приводит к регенерации Pd(0) (**H**), который продолжает цикл.

Схема 4.26



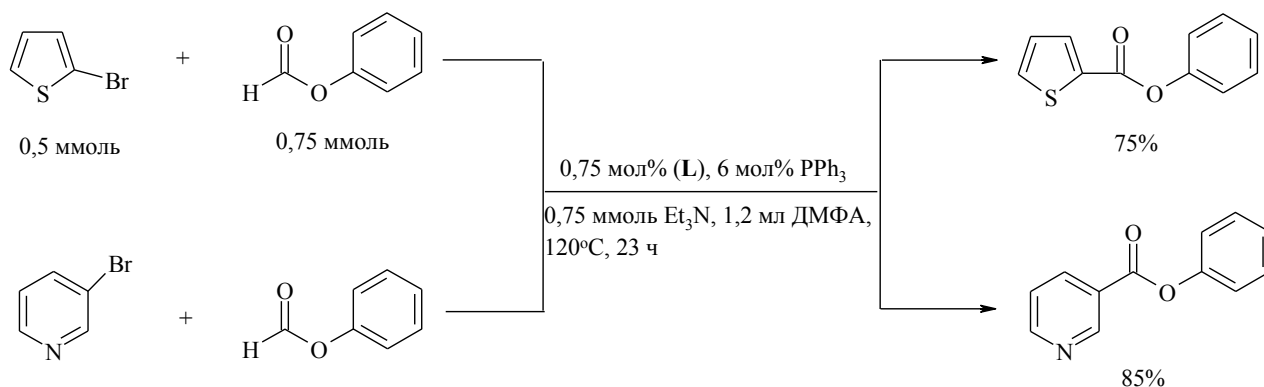
Эффективным катализатором феноксикарбонилирования арилбромидов арилформиатами является циклический палладиевый комплекс **(L)**, содержащий координированный ферроценимин. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PdCl_2 в указанной реакции проявили меньшую активность: выход бензилбензоата в их присутствии составил 64 и 50% соответственно. Система **(L)**- PPh_3 оказалась эффективной для феноксикарбонилирования широкого ряда бром- и иодзамещенных ароматических соединений с функциональными группами различной природы: 3-Me, 4-Me, 4-Bu^t, 4-CH=CH₂, 4-Cl, 4-F, 3-F, 3-OMe, 4-CN, 4-Ac, 4-CHO, 4-CO₂Me (схема 4.27) [21].

Схема 4.27



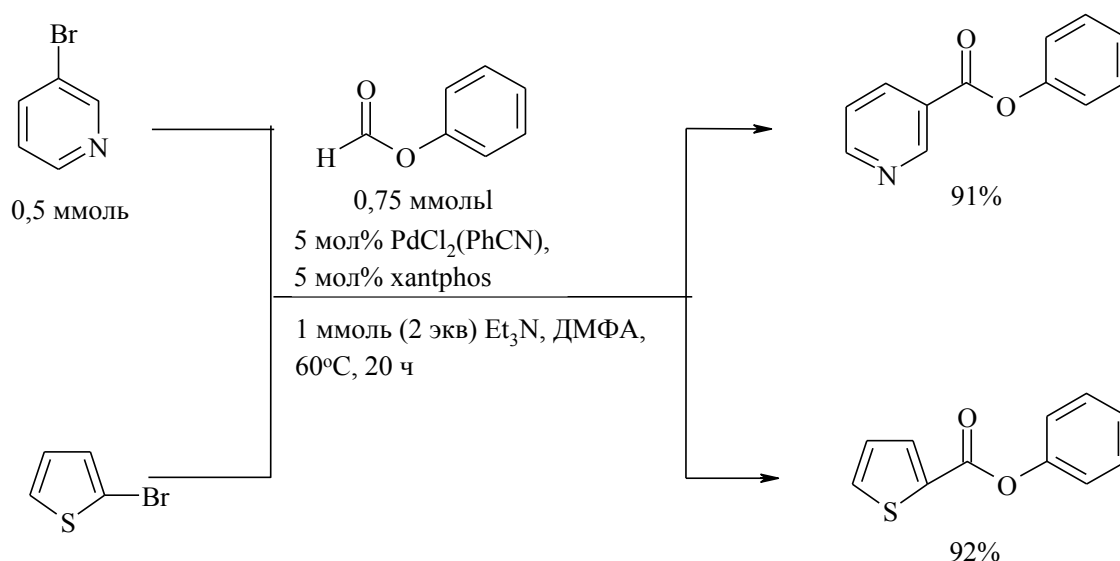
Комплекс (L), активированный PPh_3 , катализирует феноксикарбонилирование 2-бромтиофена и 3-бромпиридина фенолом (схема 4.28) [21].

Схема 4.28



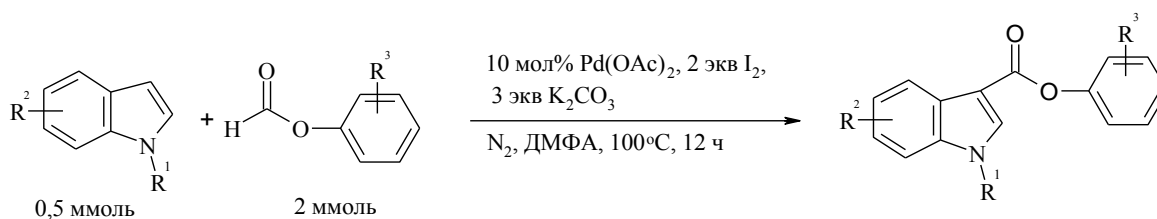
Более высокие выходы аналогичных эфиров наблюдались в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})$ – Xantphos (схема 4.29) [19].

Схема 4.29



В работе [22] указанный подход использован для синтеза большого набора ариловых эфиров индол-3-карбоновых кислот (схема 4.30).

Схема 4.30

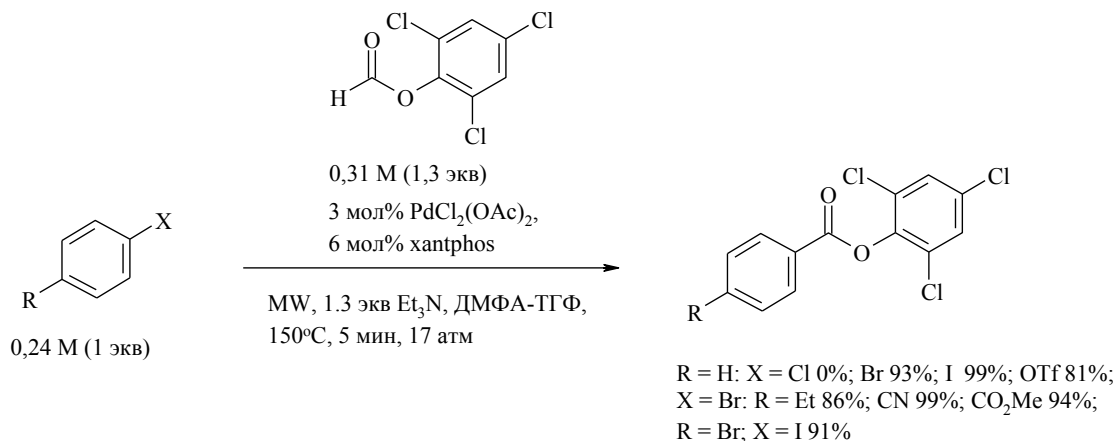


$\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = \text{H}$: $\text{R}^2 = \text{H}$ 93%; 2-Me 83%; 6- CO_2Me 75%;
5-Br 80%; 7-Me 89%; 5-CN 71%; 6-Cl 84%; 5-OMe 65%.
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ 92%; Ph 83%; H 78%;
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 6\text{-Cl}$ 74%;
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Bn}$: $\text{R}^3 = 2\text{-Me}$ 94%; 3-Me 87%; 4- Bu^t 80%; 4-Cl 85%;
2-Br 86%; 4-Ac 69%;
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$: $\text{R}^3 = 2\text{-OMe}$ 57%; 4-OMe 89%; 4-Ph 77%;
 $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2,6\text{-Me}_2$ 74%.

Эффективным донором CO может служить 2,4,6-трихлорфенилформиат. Алкоксикрбонилирование бром- и иодаренов и арилтрифлатов с помощью 2,4,6-трихлорфенилформиата катализируется системой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ – Xantphos (схема 4.31) [23]. Реакцию проводят при 150°C в растворе ДМФА – ТГФ при микроволновом облучении в присутствии основания Et_3N , который необходим

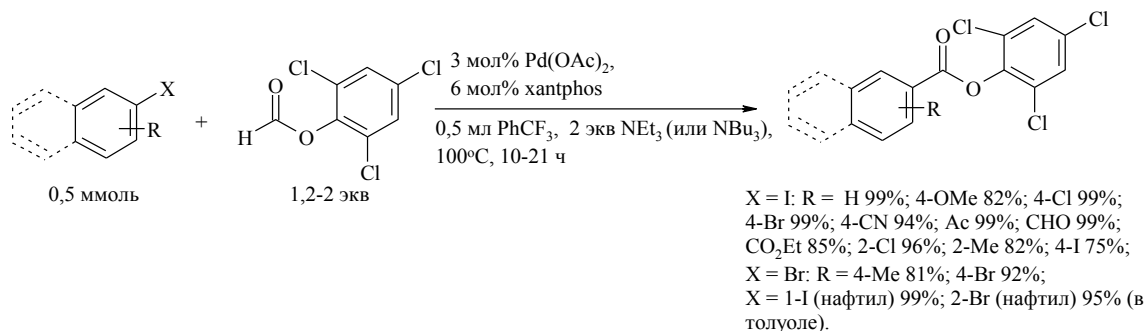
для связывания HCl, HBr и TfOH. В этих условиях продолжительность реакции составила 5 мин.

Схема 4.31



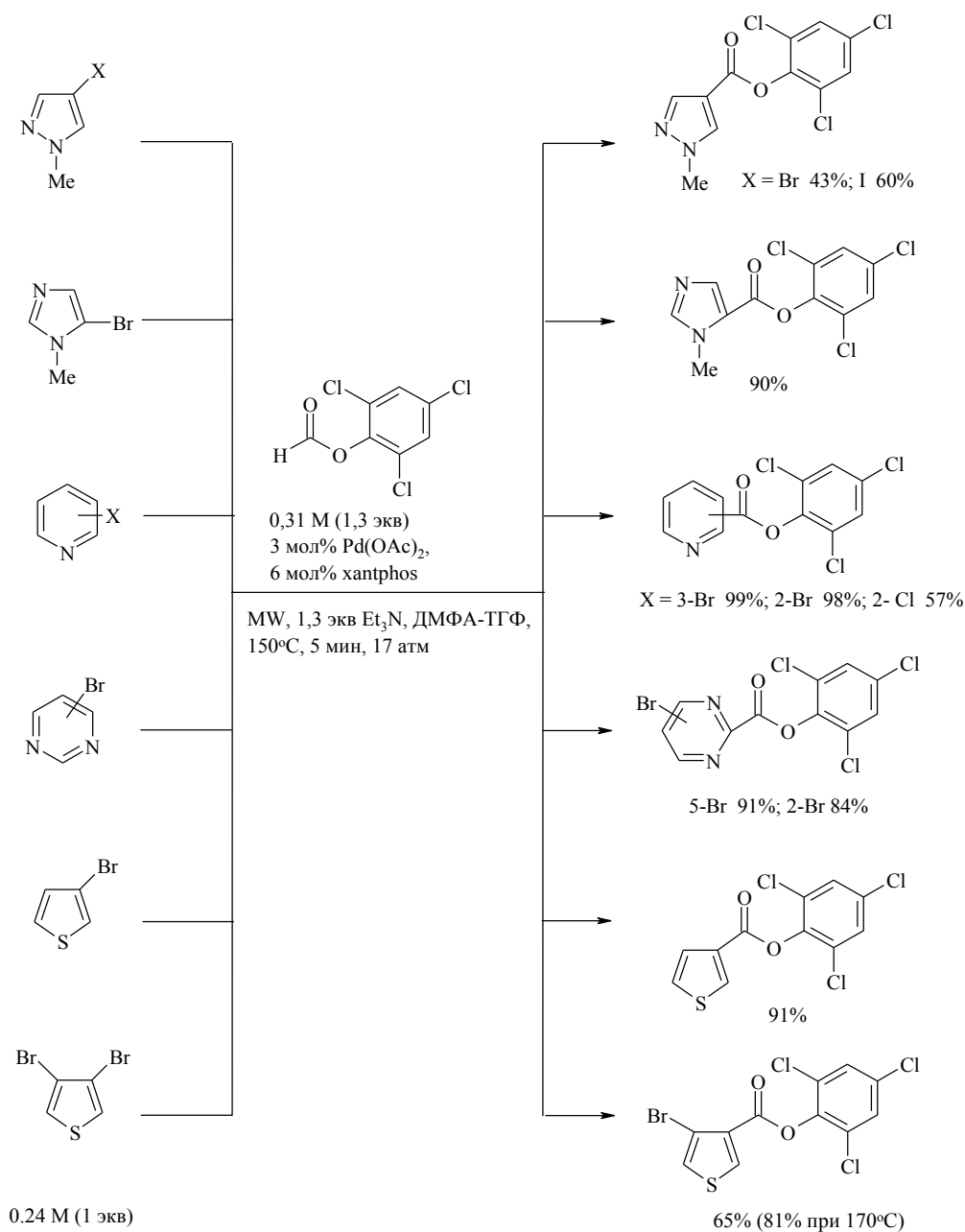
Если опыты проводить при 100°C в среде трифторметилтолуола, то продолжительность реакции увеличивается до 21 ч (схема 4.32) [24].

Схема 4.32



В реакцию арилоксикарбонилирования с участием 2,4,6-трихлорфенилформиата в качестве донора СО вступают гетероциклы: 2-бром- и 2-иодпиридины, 3-бромпиридин, 2-бром- и 6-бромпиримидин, 4-бромпиразол, 5-бромимидазол, 3-бромтиофен и 3,4-дибромтиофен, давая соответствующие сложные эфиры (схема 4.33). С трудом вступает в указанную реакцию 3,4-дибромтиофен, который селективно превращается в эфир 4-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты при температуре 170°C [23].

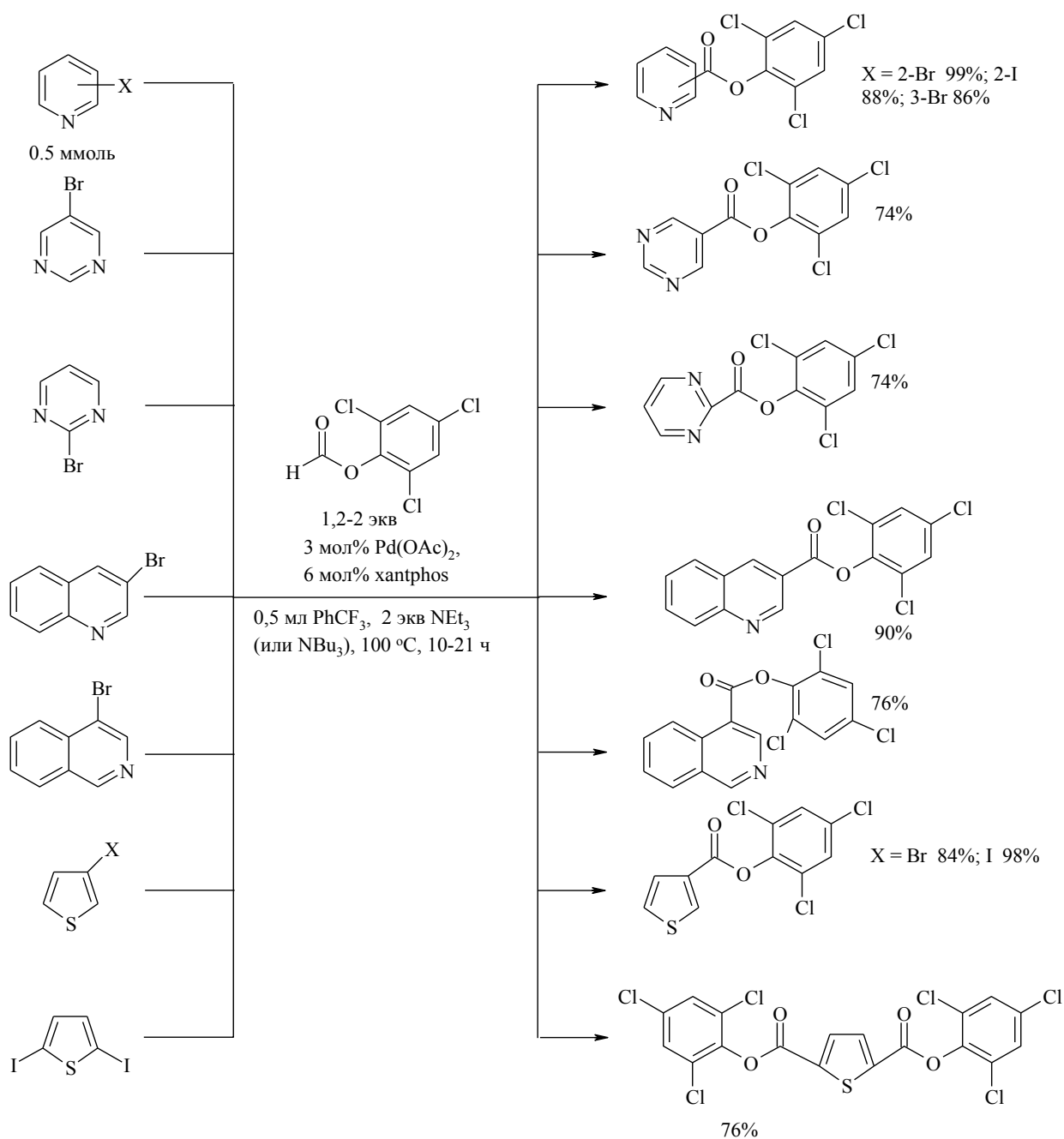
Схема 4.33



Факт образования эфира 4-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты примечателен, так как в других работах сообщалось, что дибром- и диiodo-производные реагируют по обеим C–Br(I)-связям, давая диэфиры [19, 24].

В аналогичную реакцию с 2,4,6-трихлорфенилформиатом в присутствии Pd(OAc)₂–Xanthos вступают галогенпроизводные хинолина и изохинолина, которые превращаются в соответствующие эфиры гетероциклических карбоновых кислот с высоким выходом (схема 4.34) [24].

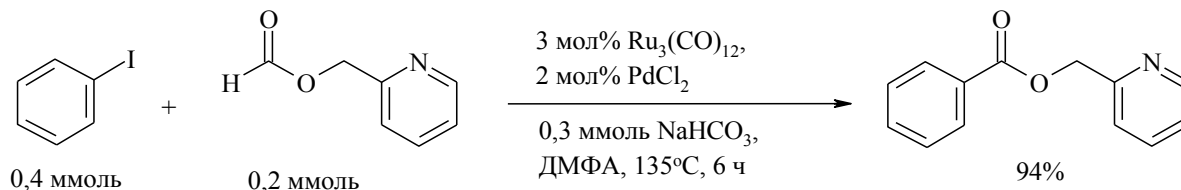
Схема 4.34



Наряду с арилформиатами в реакцию карбоксилирования арилгалогенидов вступает 2-пиридилметилформиат (схема 4.35). Реакция с участием 2-пиридилметилформиата катализируется смесью Ru₃(CO)₁₂ и солей палладия: PdCl₂ (94%), Pd(OAc)₂ (79%), Pd(PPh₃)₄ (88%), Pd₂(ДБА)₃ (93%). В отсутствие рутениевого катализатора выход эфиров не превышает 5%, что,

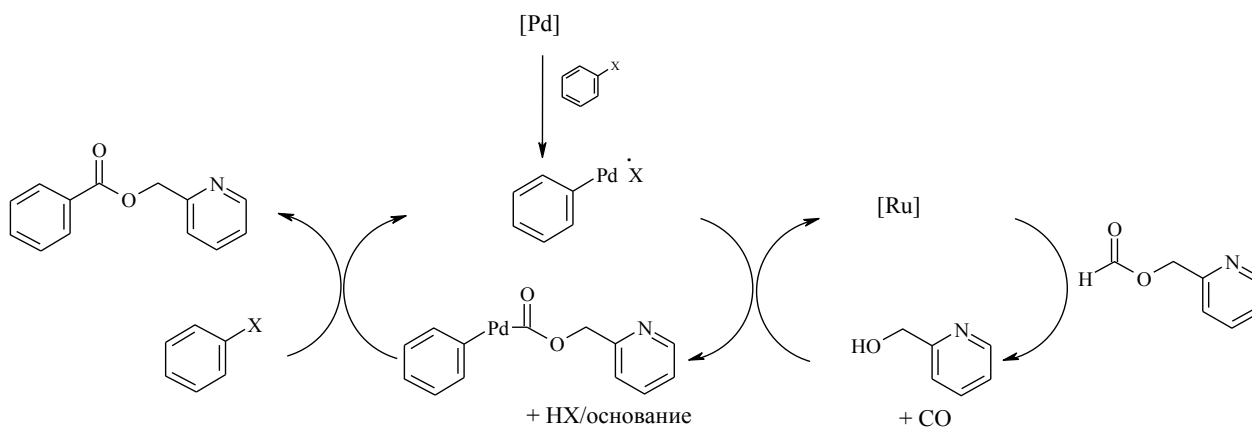
очевидно, обусловлено высокой декарбонилирующей активностью $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ по отношению к 2-пиридилметилформиату [9].

Схема 4.35



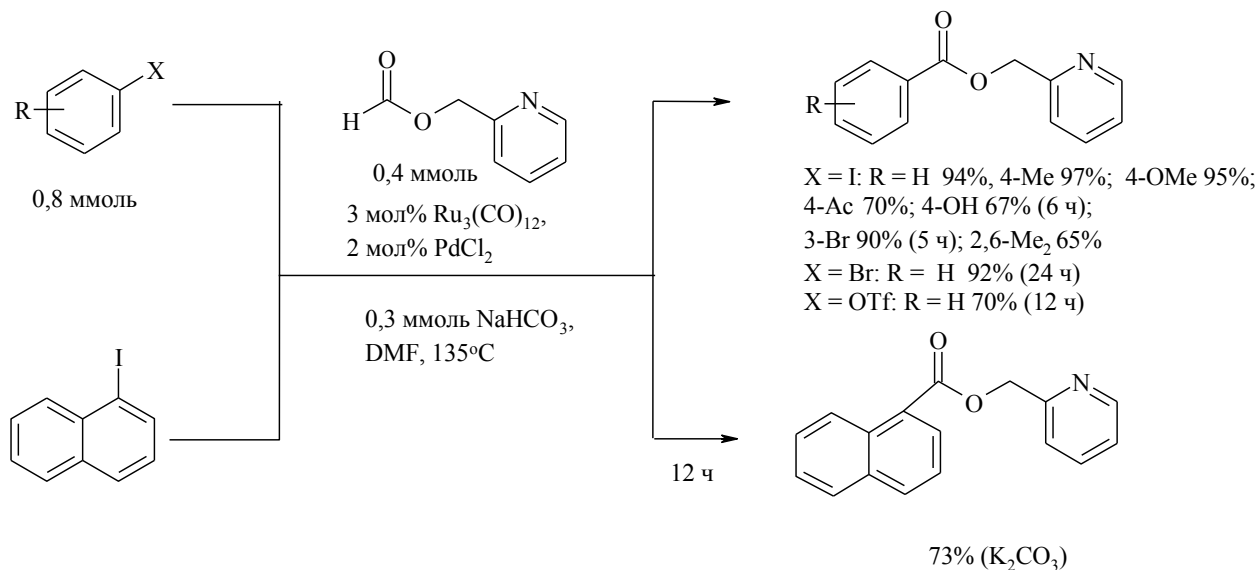
Из литературы известно, что $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ катализирует декарбонилирование алкилформиатов в присутствии триарилфосфинов или N-оксидов [25, 26]. Наиболее легко $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (5 мол%) декарбонилирует 2-пиридилметилформиат, который в условиях: 1 ч, 135°C, ДМФА нацело разлагается с выделением 2-пиридинметанола и CO, тогда как в аналогичных условиях бензилформиат остается неизменным. По мнению авторов, причиной такого поведения $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ является образование хелатного комплекса с участием сложноэфирной группы и азота пиридинового кольца. Таким образом, в ходе реакции генерируются *in situ* 2-пиридинметанол и CO, которые в дальнейшем вступают в реакцию арилгалогенидами под действием катализатора (схема 4.36) [9].

Схема 4.36



Реакция имеет общий характер: в нее вступают замещенные бром-, иодбензолы, фенилтрифлат и 1-иоднафталин (схема 4.37)[9].

Схема 4.37



Согласно [27], эффективным донором СО в синтезе ароматических карбоновых кислот каталитическим алкоксикарбонилированием галогензамещенных аренов является формальдегид, который вводится в реакцию в виде параформальдегида. Использование кристаллического параформа – удобная альтернатива классическому карбонилированию с участием газообразного СО, так как отпадает необходимость в реакторе высокого давления. Катализируемое комплексами палладия алкоксикарбонилирование галогенаренов с помощью $(\text{CH}_2\text{O})_n$ как донора СО подробно исследовано на примере производных бромбензола и 2-бром-6-метоксинафталина (схемы 4.38, 4.39). Реакция проводится в присутствии основания – карбоната натрия Na_2CO_3 , который необходим для связывания выделяющегося в ходе процесса HBr . Выходы эфиров зависят от природы и положения заместителей в молекуле бромаренов, а также от природы спирта и составляют 38-100%.

Схема 4.38

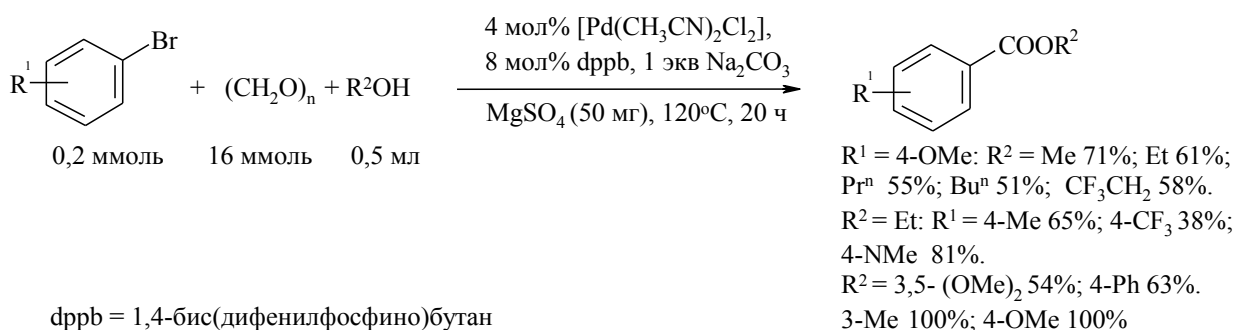
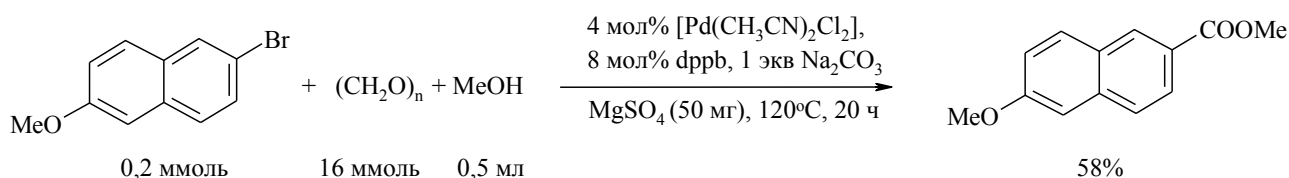
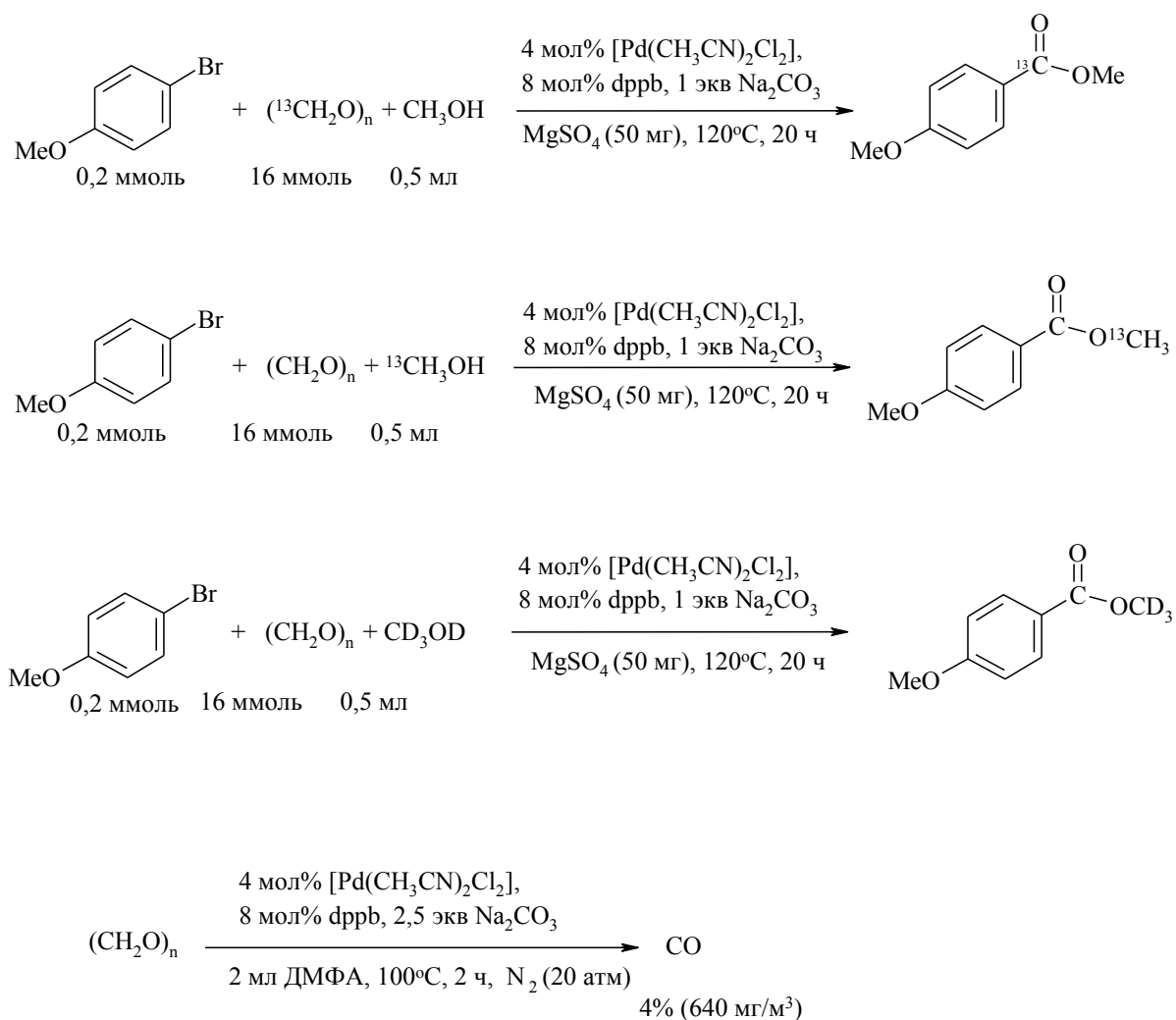


Схема 4.39



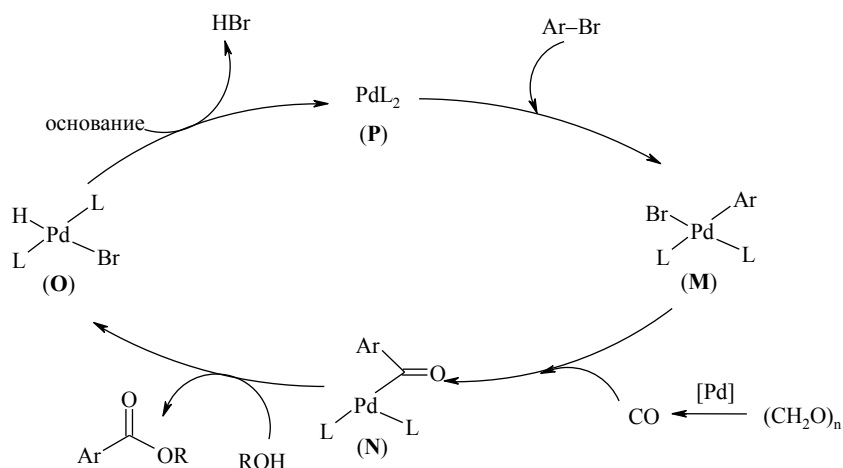
Для выяснения механизма реакции, протекающей с участием формальдегида, были проведены эксперименты с использованием меченых реагентов ($^{13}\text{CH}_2\text{O}$)_n, $^{13}\text{CH}_3\text{OH}$ и дейтерированного метанола CD_3OD . В результате были получены меченые продукты, свидетельствующие, что источником CO является параформ, а не Na_2CO_3 или метанол, который в условиях реакции может окисляться с образованием формальдегида. А холостой опыт: нагревание при 100°C параформальдегида в присутствии каталитической системы $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ - dppb и основания Na_2CO_3 подтвердил образование свободного CO, выход которого через 2 ч составил 4% (схема 4.40).

Схема 4.40



Возможный механизм реакции показан на схеме 4.41. Ключевой стадией является окислительное присоединение бромарена к Pd(0) с образованием комплекса (**M**). Затем происходит внедрение CO по связи Ar-Pd с формированием ацильного комплекса (**N**), который претерпевает нуклеофильную атаку спиртом, выделяя целевой эфир. На конечной стадии комплекс HPdBrL₂ (**O**) реагирует с основанием, давая каталитически активный комплекс (**P**).

Схема 4.41



Список литературы

1. Shibahara F., Kinoshita S., Nozaki K. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. № 14. P. 2437.
2. Sakakibara K., Yamashita M., Nozaki K. // *Tetrahedron Lett.* **2005**. V. 46.
3. № 6. P. 959.
4. Cacchi S., Fabrizi G., Goggiamani A. // *Org. Lett.* **2003**. V. 5. № 23. P. 4269.
5. Berger P., Bessmerykh A., Caille J. C., Mignonac S. // *Synthesis*. **2006**. V. 18. P. 3106.
6. Cacchi S., Cotet C. L., Fabrizi G., Forte G., Goggiamani A., Martn L., Martnez S., Molins E., Moreno-Manas M., Petrucci F., Roig A., Vallribera A. // *Tetrahedron*. **2007**. V. 63. P. 2519.
7. Buu-Hoi Ng. Ph., Janicaud J. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1945**. V. 12. P. 640.
8. Kochi T., Urano S., Seki H., Mizushima E., Sato M., Kakiuchi F. // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**. V. 131. № 8. P. 2792.
9. Schareina T., Zapf A., Cotte A., Cotta M., Beller M. // *Adv. Synth. Catal.* **2010**. V. 352. P. 1205.
10. Ko S., Lee C., Choi M.-G., Na Y., Chang S. // *J. Org. Chem.* **2003**. V. 68.
11. P. 1607.
12. Carpentier J.-F., Castanet Y., Brocard J., Mortreux A., Petit F. // *Tetrahedron Lett.* **1991**. V. 32. P. 4705.

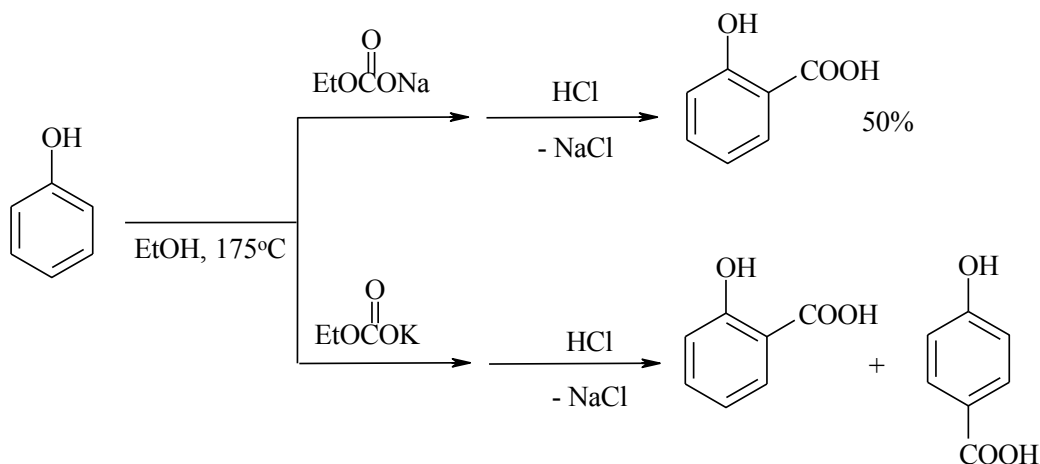
13. Carpentier J.-F., Castanet Y., Brocard J., Mortreux A., Petit F. // *Tetrahedron Lett.* **1992**. V. 33. P. 2001.
14. Carpentier J.-F., Finet E., Castanet Y., Brocard J., Mortreux A. // *Tetrahedron Lett.* **1994**. V. 35. P. 4995.
15. Carpentier J.-F., Castanet Y., Mortreux A., Petit F. // *J. Organomet. Chem.* **1994**. V. 482. P. 31.
16. Shang R., Fu Y., Li J., Zhang S., Guo Q., Liu L. // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**.
17. V. 131. P. 5738.
18. Carpentier J. F., Petit F., Mortreux A., Dufaud V., Basset J. M., Thivolle-Cazat J. // *J. Mol. Catal.* **1993**. V. 81. № 1. P. 1.
19. Jenner G., Taleb A. B. // *J. Organomet. Chem.* **1994**. V. 470. № 1. P. 257.
20. Jenner G. // *Appl. Catal., A: General.* **1995**. V. 121. № 1. P. 25.
21. Ueda T., Konishi H., Manabe K. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. № 12. P. 3100.
22. Fujihara T., Hosoki T., Katafuchi Y., Iwai T., Terao J., Tsuji Y. // *Chem. Commun.* **2012**. V. 48. № 64. P. 8012.
23. Li H., Neumann H., Beller M., Wu X. F. // *Angew. Chem.* **2014**. V. 126. № 12. P. 3247.
24. Chen G., Leng Y., Yang F., Wang S., Wu Y. // *Chin. J. Chem.* **2013**. V. 31. № 12. P. 1488.
25. Wu J., Lan J., Guo S., You J. // *Org. Lett.*, **2014**. V. 16. № 22. P. 5862.
26. Alonso N., de M. Munoz J., Egle B., Vrijdag J.L., De Borggraeve W.M., de la Hoz A., DiazOrtiz A., Alcazar J. // *J. Flow Chem.* **2014**. V. 4. P. 105.
27. Ueda T., Konishi H., Manabe K. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. № 20, 5370.
28. Kondo T., Tantayanon S., Tsuji Y., Watanabe Y. // *Tetrahedron Lett.* **1989**.
29. V. 30. P. 4137.
30. Jenner G., Nahmed E. M., Leismann H. // *J. Organomet. Chem.* **1990**. V. 387. P. 315.
31. Natte K., Dumrath A., Neumann H., Beller M. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53. № 38. P. 10090.

Глава 5

КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АРЕНОВ И АЗОТГЕТЕРОЦИКЛОВ СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ В МОЛЕКУЛЕ НАТИВНУЮ CO₂R-ГРУППУ

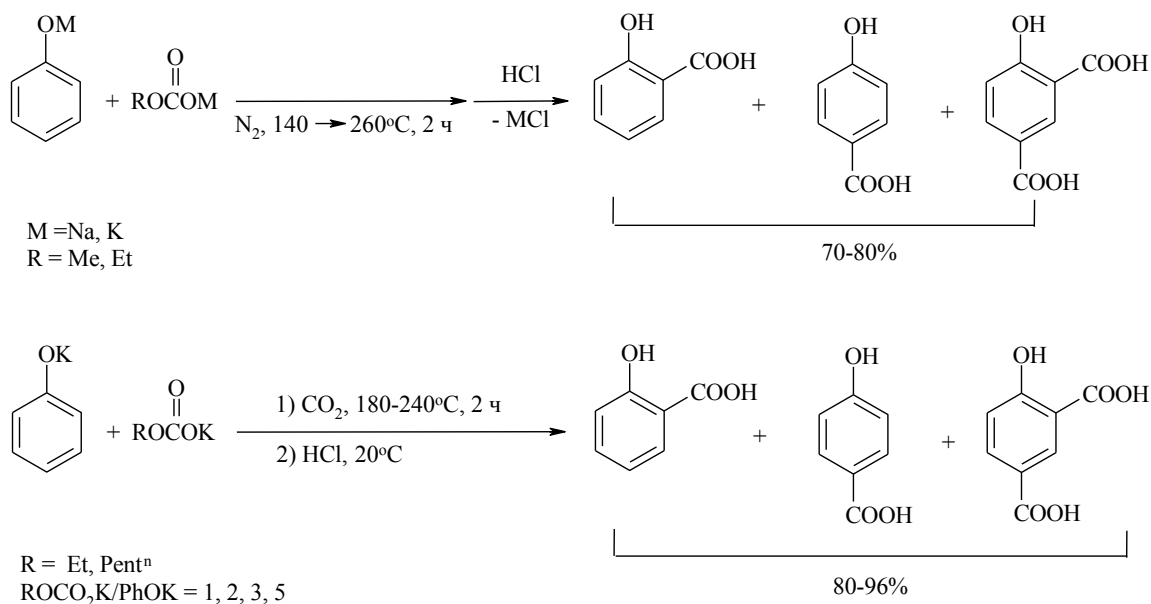
Впервые натрийэтилкарбонат в качестве карбоксилирующего агента был использован для получения салициловой кислоты из фенола. Реакция проходит при повышенной температуре (175°C). Выход кислоты после подкисления HCl составил 50%. При применении вместо натрийэтилкарбоната калийэтилкарбоната образуется смесь салициловой и пара-гидроксибензойной кислоты (схема 5.1)[1].

Схема 5.1



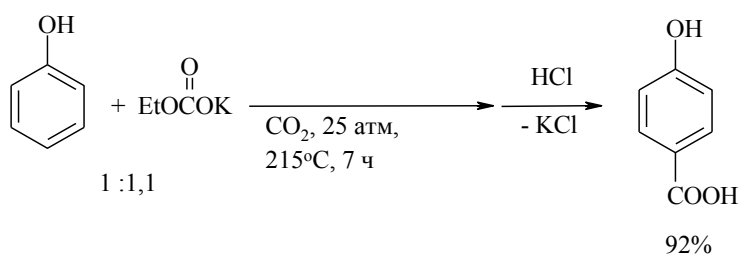
Следующая публикация по данной проблеме появилась в печати через 13 лет [2, 3]. Ее авторы установили, что при повышенной температуре выход салициловой кислоты уменьшается, а основным продуктом становится р-гидроксибензойная кислота (схема 5.2).

Схема 5.2



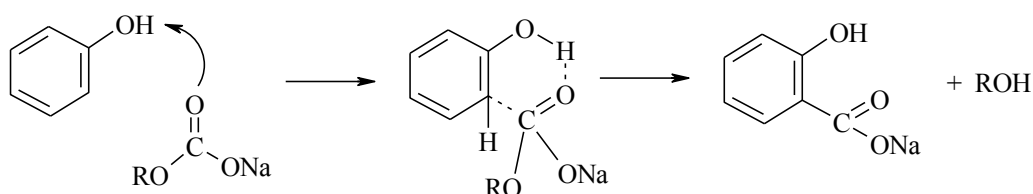
Закономерности реакции карбоксилирования ароматических соединений металлалкилкарбонатами подробно исследованы в работах Суербаева Х.С. с соавторами [3-13]. Авторам удалось повысить выход салициловой кислоты до 86% за счет использования инертной среды (CO₂, Ar) и повышенной температуры (140 до 260°C). На воздухе выход салициловой кислоты не превышает 23-26%, что объясняется протеканием процессов окислительной конденсации. При температуре 215°C и давлении CO₂ 25 атм реакция проходит в направлении образования р-гидроксibenзойной кислоты (схема 5.3)[4-6, 8, 10].

Схема 5.3



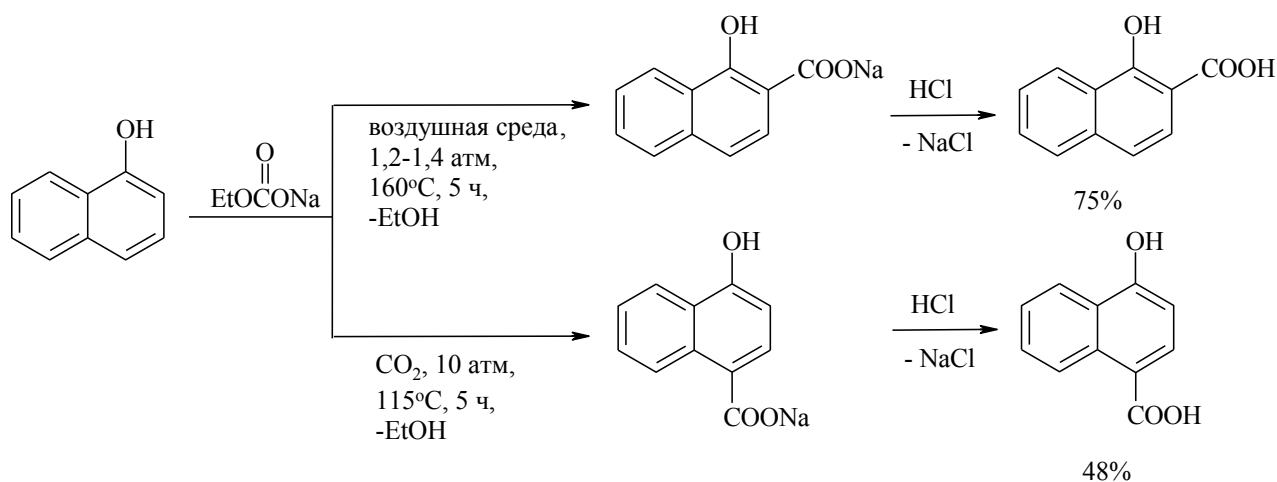
Авторы предложили механизм реакции (схема 5.4), согласно которому процесс начинается с ассоциации металлалкилкарбонатов посредством кислорода карбонильной группы с гидроксильной группой фенола. Затем активированная молекула металлалкилкарбоната электрофильно атакует орто-положение фенола со стабилизацией переходного состояния из-за образования шестичленного цикла, благоприятного для выделения спирта ROH и образования конечного продукта [11].

Схема 5.4



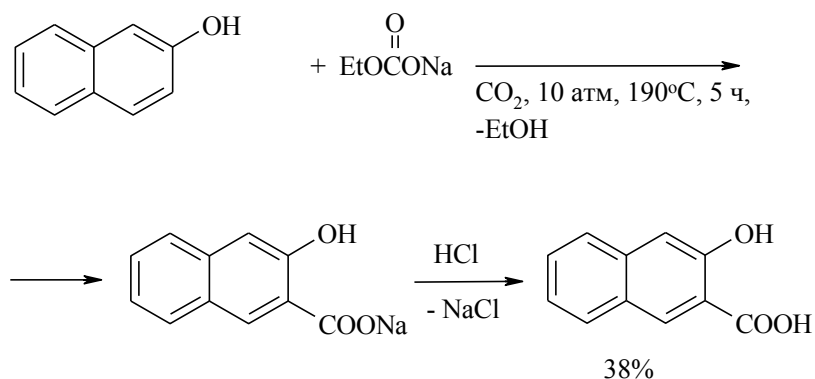
В дальнейшем данный метод был распространен на α - и β -нафтолы (схема 5.5) [12, 13]. Так, при 160°C и давлении воздуха 1,2-1,4 атм была получена 1-окси-2-нафтойная кислота, а при 115°C и давлении CO₂ 10 атм селективно образуется только 1-окси-4-нафтойная кислота.

Схема 5.5



В отличие от α -нафтола β -нафтол превращается только 2-окси-3-нафтойную кислоту независимо от условий (среда: CO_2 , воздух, аргон, 110-230°C) (схема 5.6).

Схема 5.6



Рутенийсодержащий катализатор $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ проявил высокую активность при двойном алкоксикарбонилировании аренов с использованием в качестве донора CO_2R - группы ди-*трет*-бутилдикарбоната. Реакция проходит с образованием 2,6-дикарбоксилатов, выходы которых достигают 96% (схема 5.7) [14].

Схема 5.7

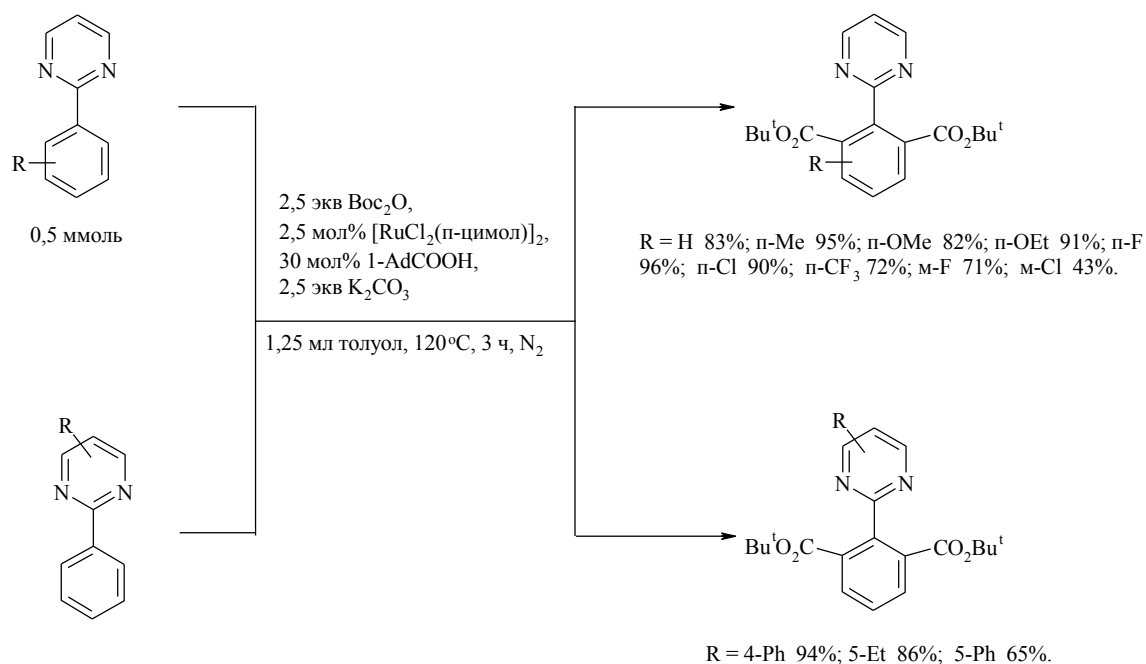
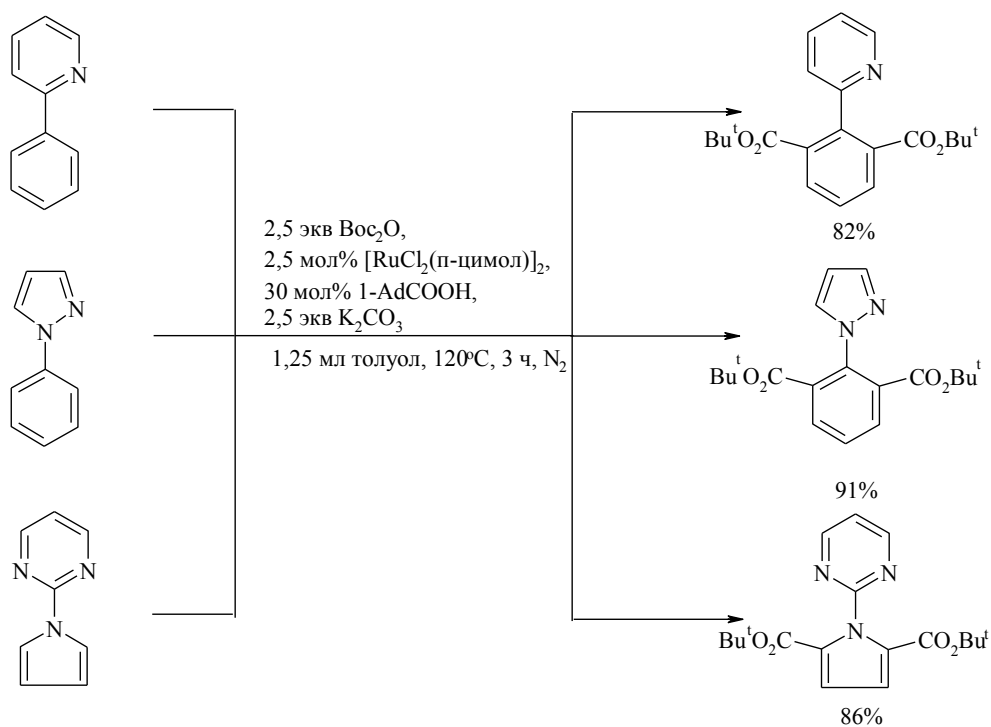
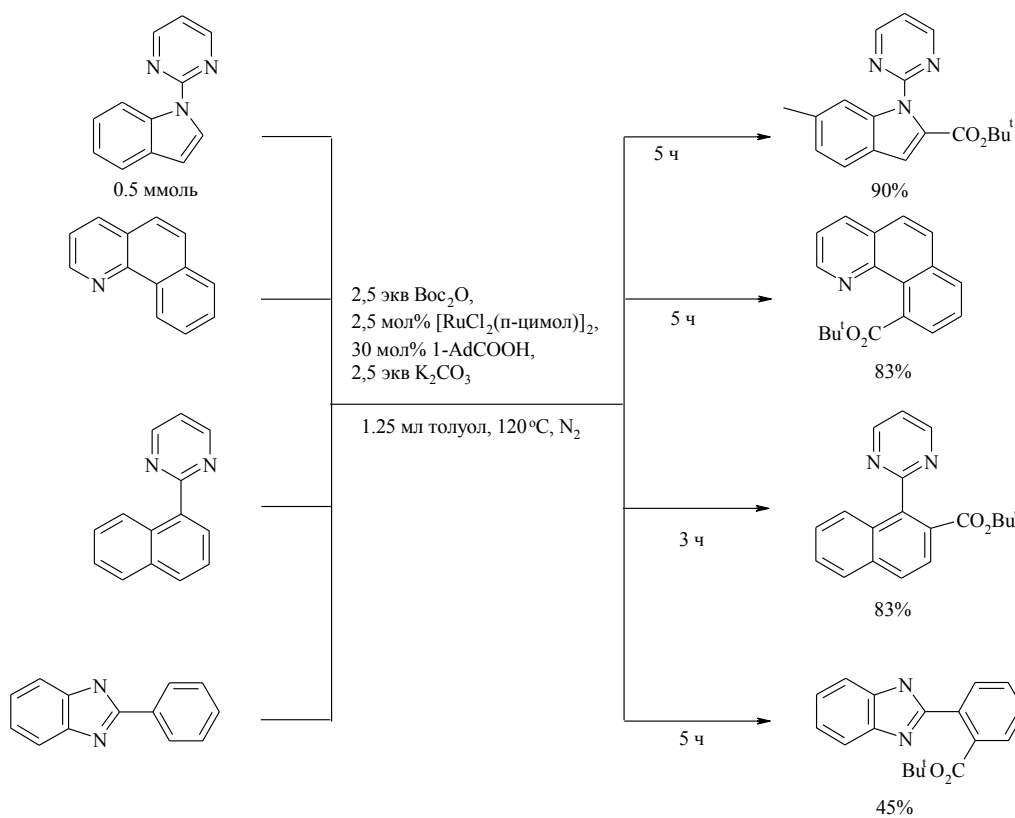


Схема 5.7 (продолжение)



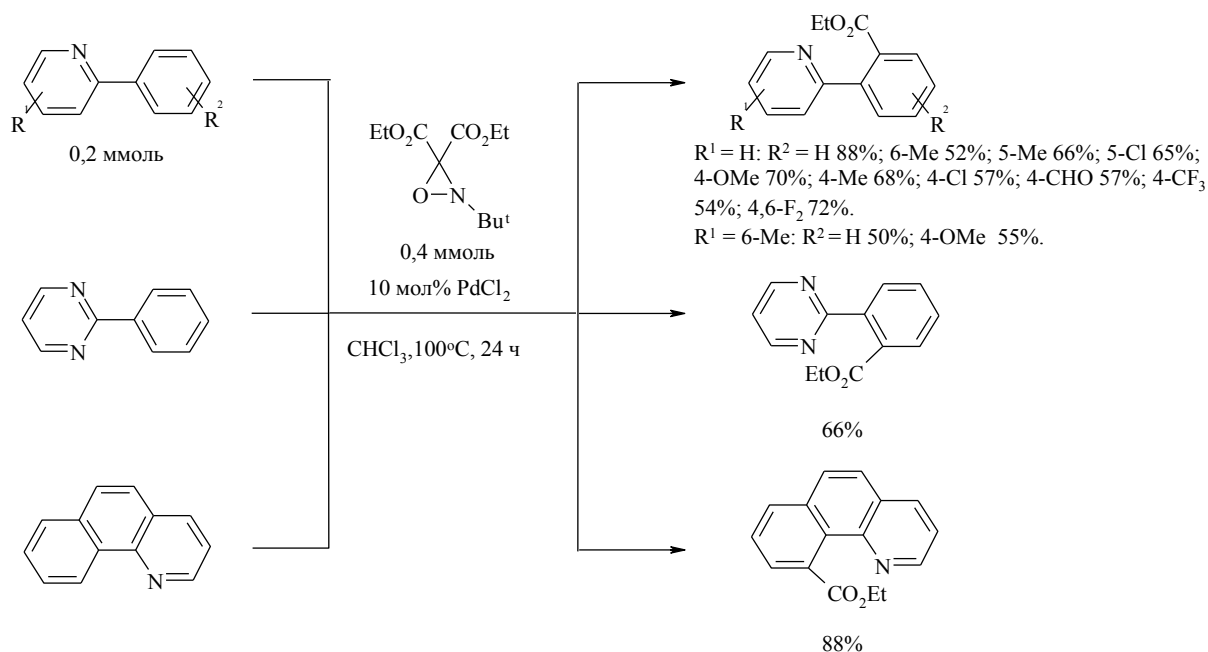
В аналогичных условиях конденсированные арены и гетероарены образуют эфиры монокарбоновых кислот (схема 5.8) [14].

Схема 5.8



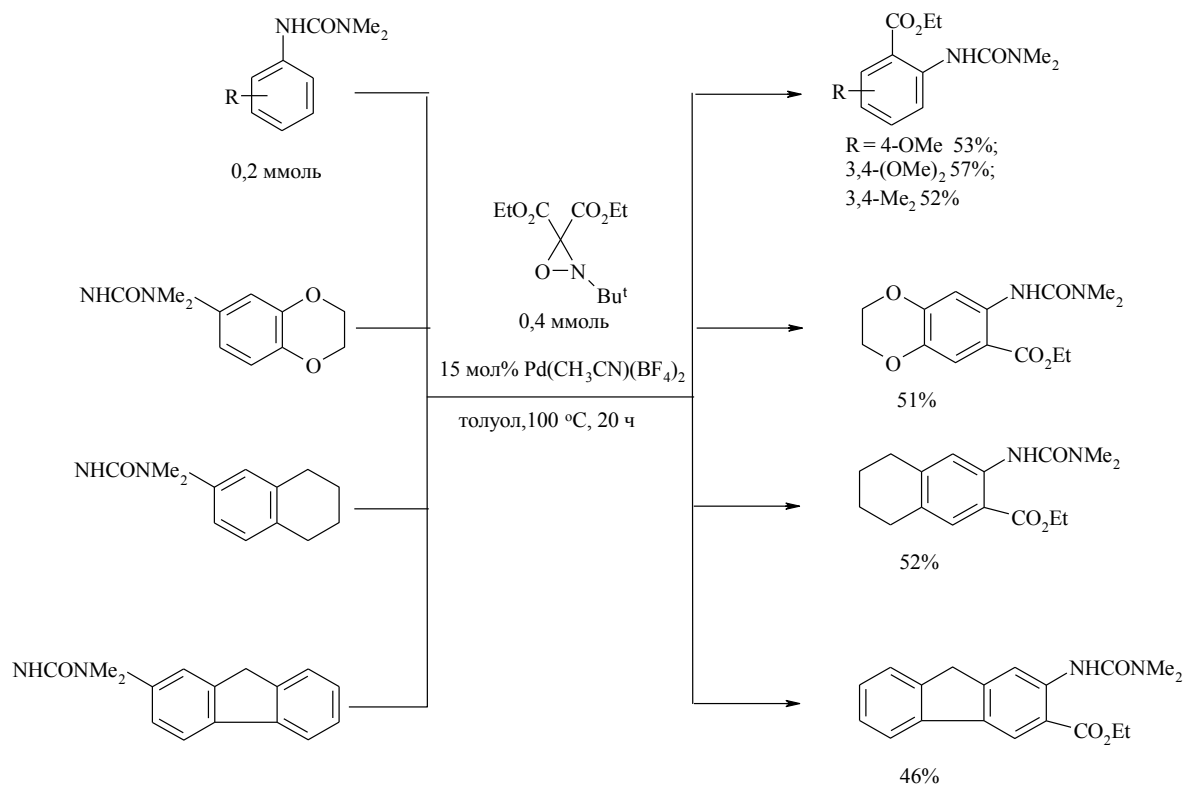
Соединения палладия катализируют этоксикарбонилирование замещенных 2-фенилпиридинов, 2-фенилпиримидина и бензо[*h*]хинолина с помощью необычного карбоксилирующего реагента – 3,3-дикарбоэтоксиоксиридины с введением CO₂Et- группы в бензольное кольцо (схема 5.9)[15].

Схема 5.9



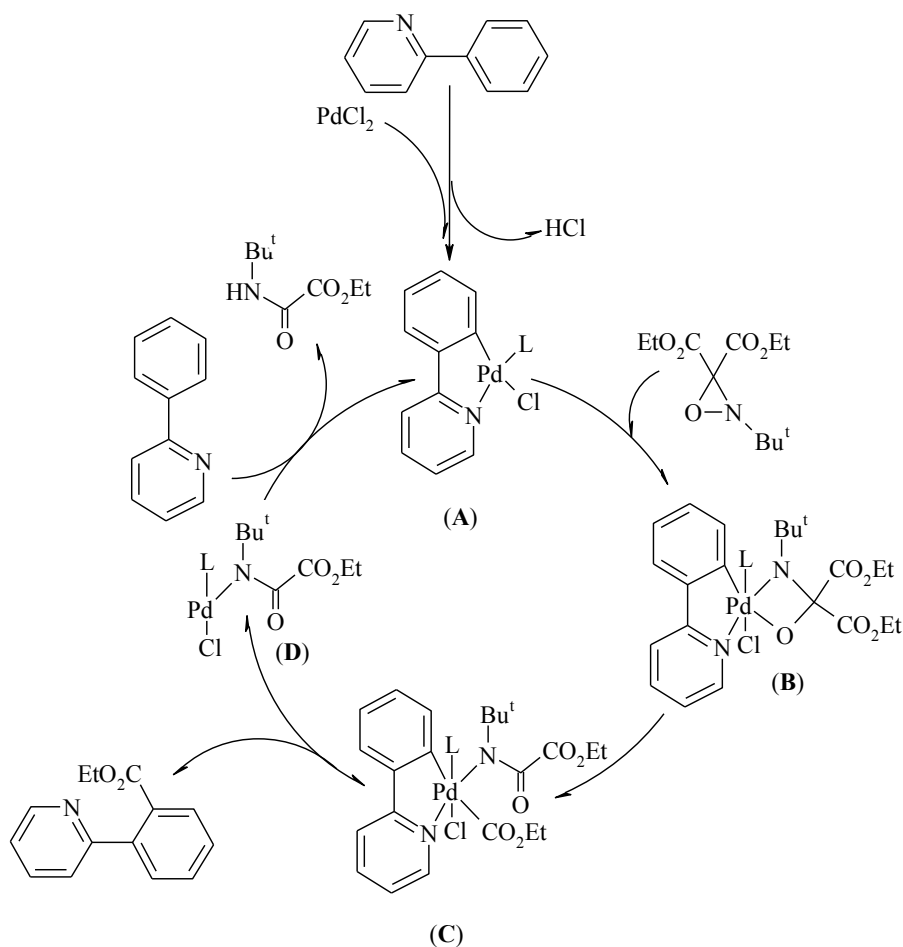
Кроме указанных в схеме 5.9 гетероциклов, в реакцию этоксикарбонилирования с участием 3,3-дикарбоэтоксиоксиридины в присутствии Pd(CH₃CN)₄(BF₄)₂ вступают арилзамещенные мочевины. Процесс проходит селективно с введением CO₂Et-группы в орто-положение арена с получением антранилатов (схема 5.10) [15].

Схема 5.10



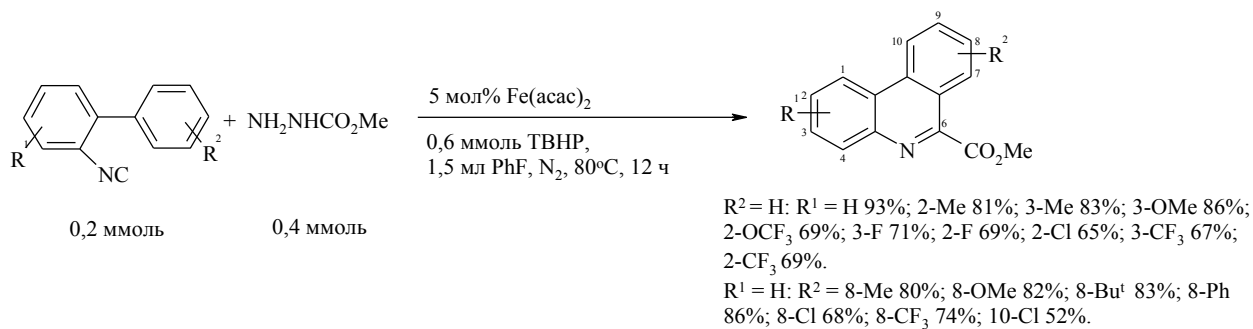
В работе [15] предложен механизм реакции, согласно которому в начале PdCl₂ реагирует с ареном, в частности 2-фенилпиридином, с генерированием промежуточного комплекса (A) путем орто-металлирования по С-Н-связи бензольного кольца с выделением HCl. Затем в комплекс (A) реагирует с оксазиридином по связи N-O с формированием комплекса (B), последующая перегруппировка которого с переносом CO₂Et на палладий приводит к комплексу (C). На следующей стадии происходит восстановительное отщепление целевого эфира от комплекса (C). Одновременно образуется амидный комплекс (D), который реагирует со следующей молекулой 2-фенилпиридина, давая стартовой комплекс (A), который продолжает цикл.

Схема 5.11



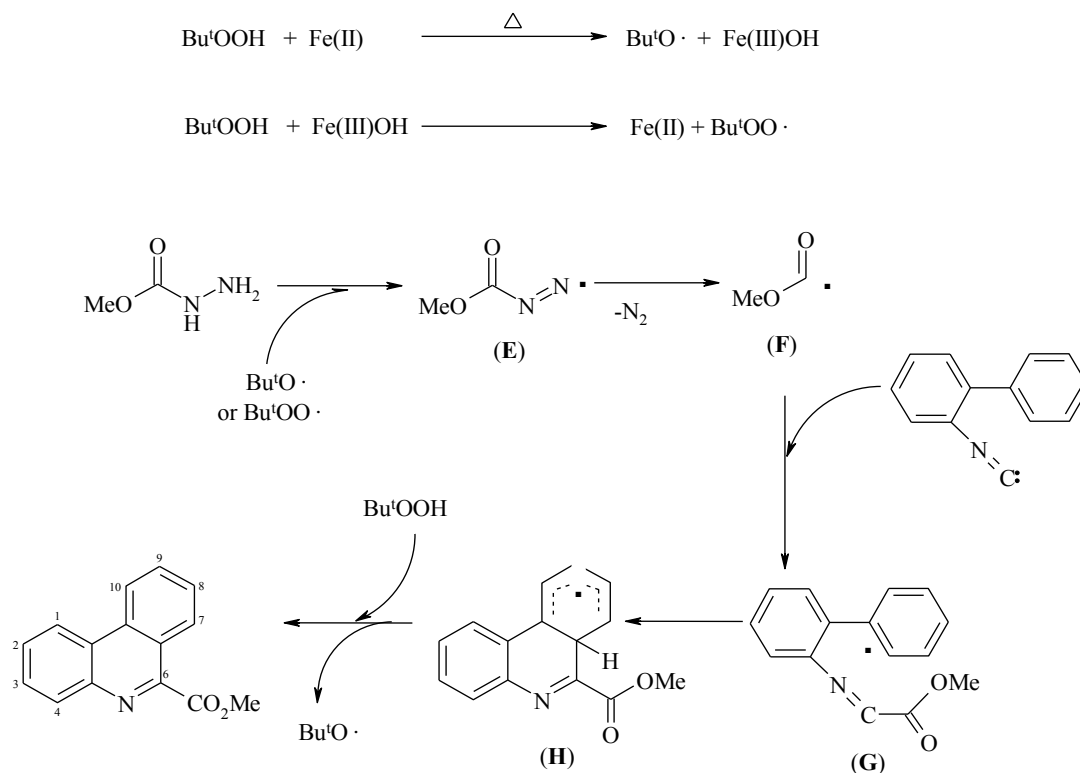
Интересными алкоксикарбонилирующими агентами являются алкилкарбазаты (NH₂NHCO₂R). Один из них – метилкарбазат использован в работе [16] для синтеза эфиров метиловых фенантридин-6-карбоновых кислот из 1,4'-бифенил-2-изонитрилов (схема 5.12).

Схема 5.12



Авторами предложен следующий механизм реакции (схема 5.13): первоначально под действием Fe(II) проходит гомолиз Bu^tOOH с образованием *трет*-бутоксид- и *трет*-бутилпероксид- радикалов. Затем радикалы Bu^tO· и Bu^tOO· отрывают водород от молекулы карбазата, давая радикал (E), который после выделения N₂ трансформируется в алкоксикарбонильный радикал (F). Последний атакует изонитрильную группу 1,4'-бифенил-2-изонитрила с формированием имидоилрадикала (G). На следующей стадии радикал (G) претерпевает внутримолекулярную циклизацию, превращаясь в радикал (H). В финале Bu^tOOH отрывает водород от радикала (H) с формированием конечного эфира [16].

Схема 5.13



Одним из важных карбоксилирующих агентов, который используется в синтезе эфиров ароматических карбоновых кислот, является диэтилазодикарбоксилат (DEAD) в сочетании с окислителями (оксон (Oxone) и

тиосульфат калия) (схемы 5.14, 5.15)[17]. Реакция примечательна тем, что проходит исключительно по связи С-Н бензольного кольца.

Авторы полагают, что процесс начинается с формирования С-N-циклопалладиевого комплекса (I), который образуется путем орто-металлирования 2-фенилпиридина ацетатом палладия. Затем палладацикл (I) реагирует этоксиацильным радикалом, генерируемым из диэтилазодикарбоксилата, давая сложный эфир 2-(2'-пиридил)бензойной кислоты (схема 5.16).

Схема 5.14

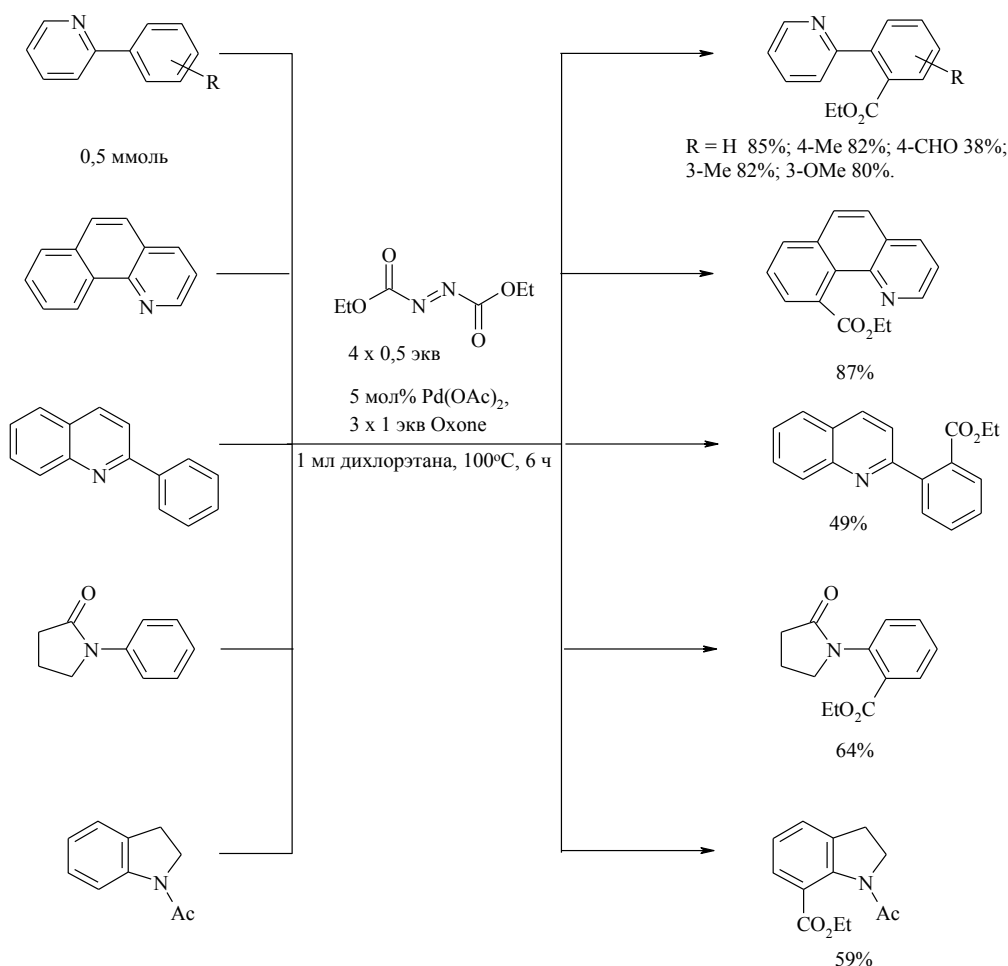


Схема 5.15

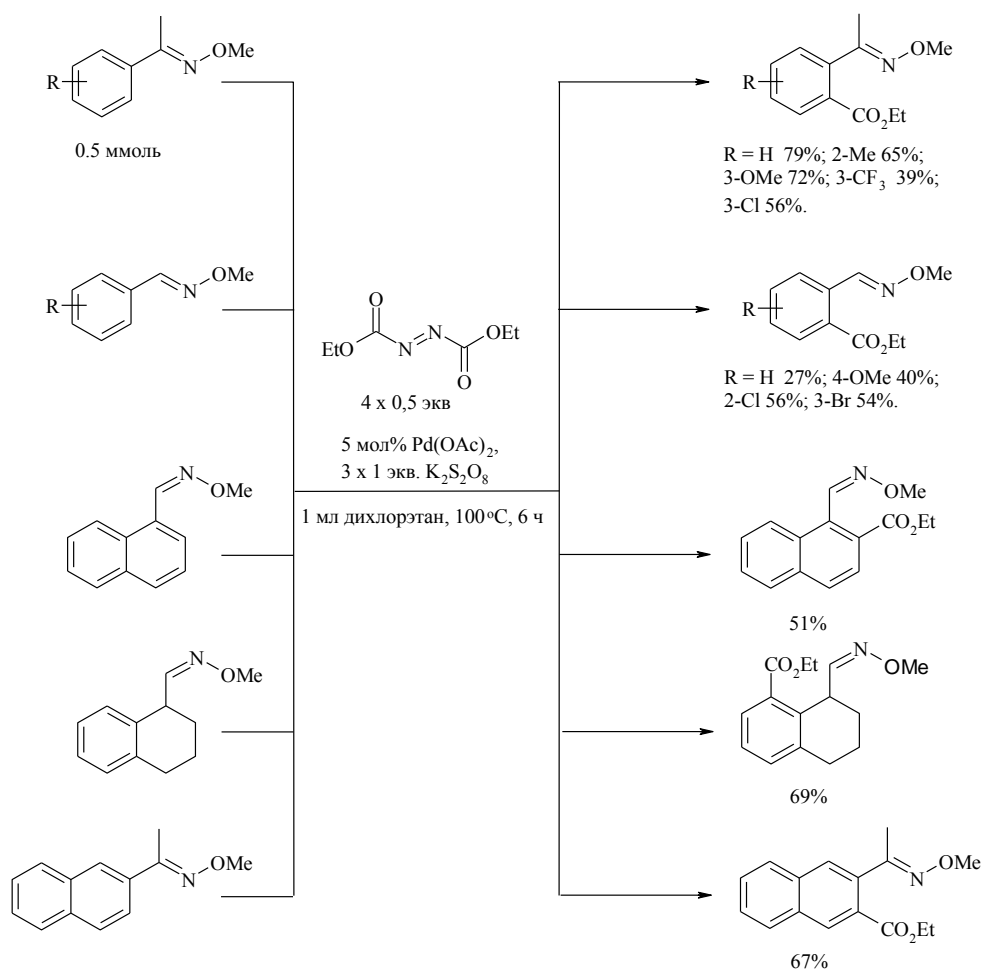
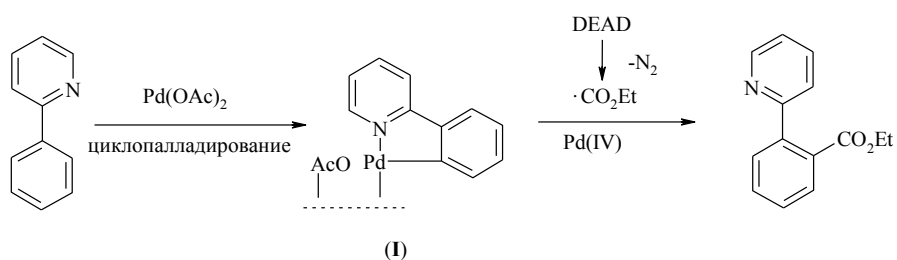
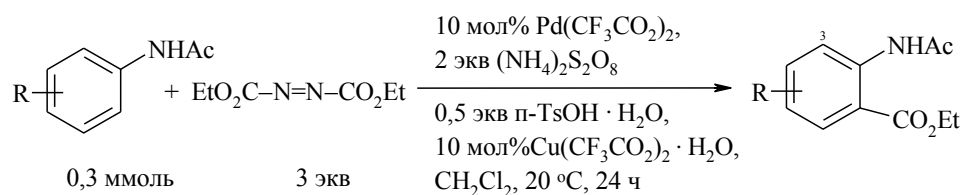


Схема 5.16



Трифторацетат палладия (II) Pd(CF₃CO)₂ в мягких условиях (20°C) катализирует *орто*-этоксикарбонилирование анилидов с помощью диэтилдiazодикарбоксилатом DEAD с получением производных антраниловой кислоты (схема 5.17) [18].

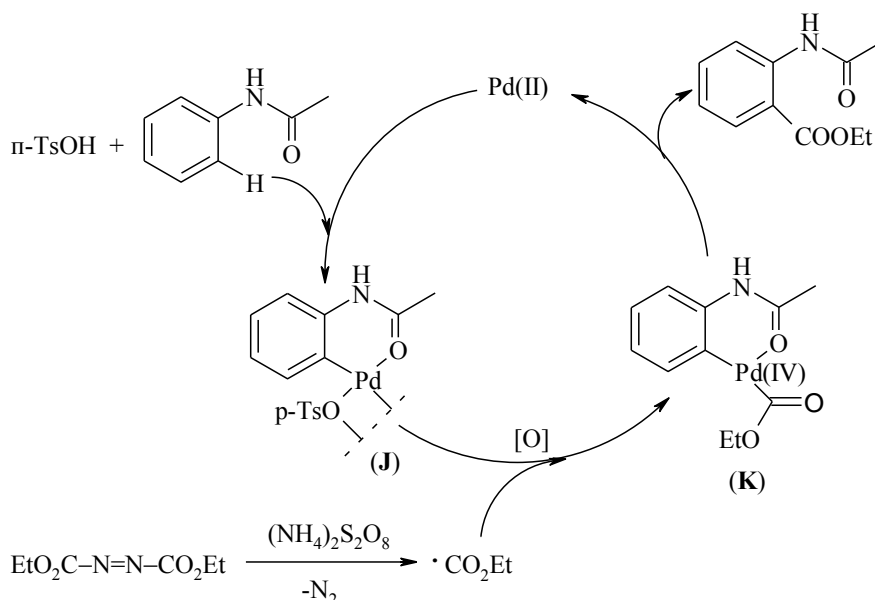
Схема 5.17



R = H 68%; 4-Me 57%; 5-Me 83%; 5-Bu^t 73%;
5-OMe 62%; 5-OBuⁿ 60%; OBn 52%; Ph 66%;
5-F 44%; 4-F 50%; 4-Cl 48%; 4,5-Me₂ 75%;
4-Cl-5-OMe 53%; 4-Br-5-Me 42%; 5-CH₂CO₂Et 62%.

Ниже на схеме 5.18 приводится механизм реакции, предложенный в работе [18]. Вначале происходит орто-металлирование амида с помощью $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ с образованием каталитического активного палладацикла (**J**). На следующей стадии палладацикл (**J**) реагирует с радикалом $\cdot\text{CO}_2\text{Et}$, полученным разложением DEAD под действием окислителя $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ с формированием комплекса (**K**). Далее комплекс (**K**) претерпевает восстановительное элиминирование с образованием Pd (II) и конечного эфира.

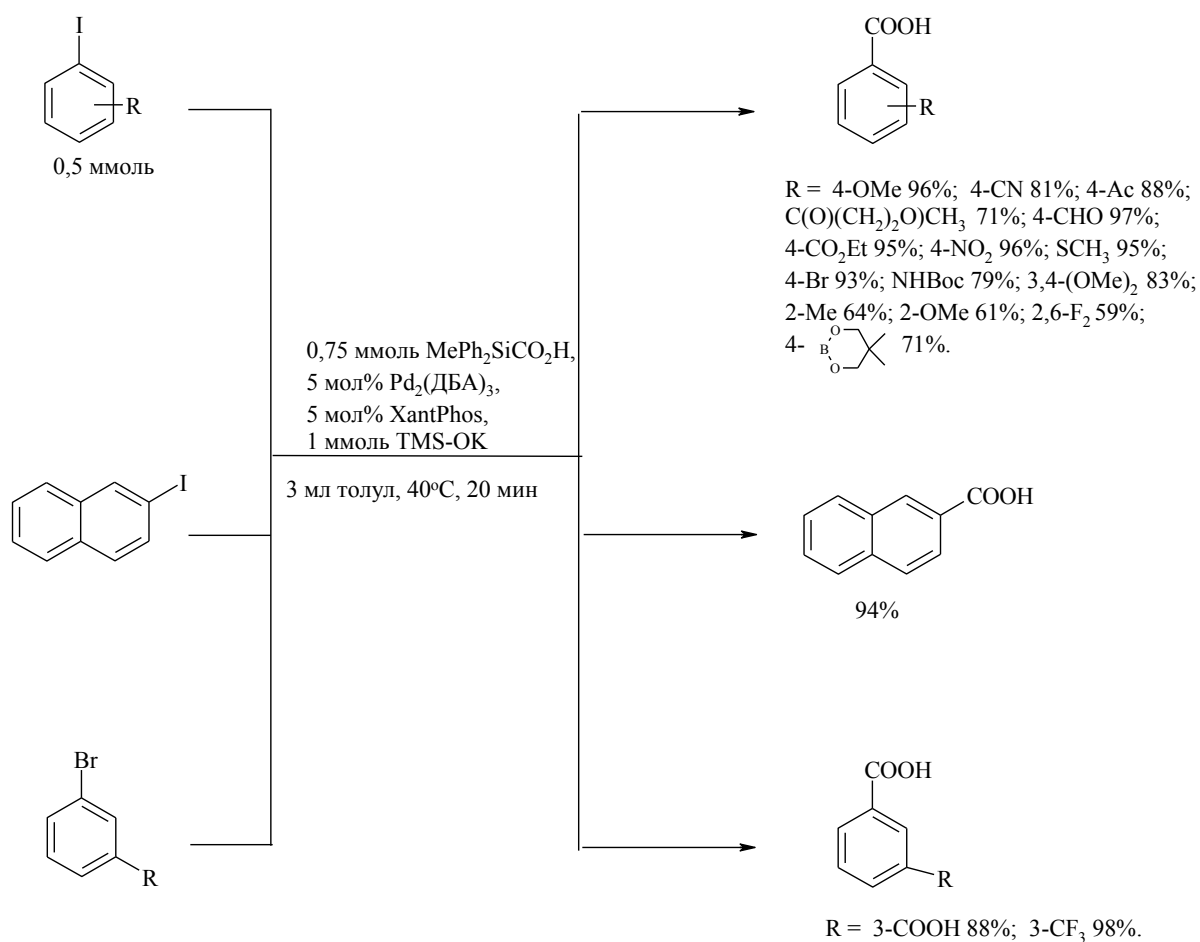
Схема 5.18



Еще одним соединением, содержащим нативную COOH -группу, которое используется для синтеза ароматических карбоновых кислот по

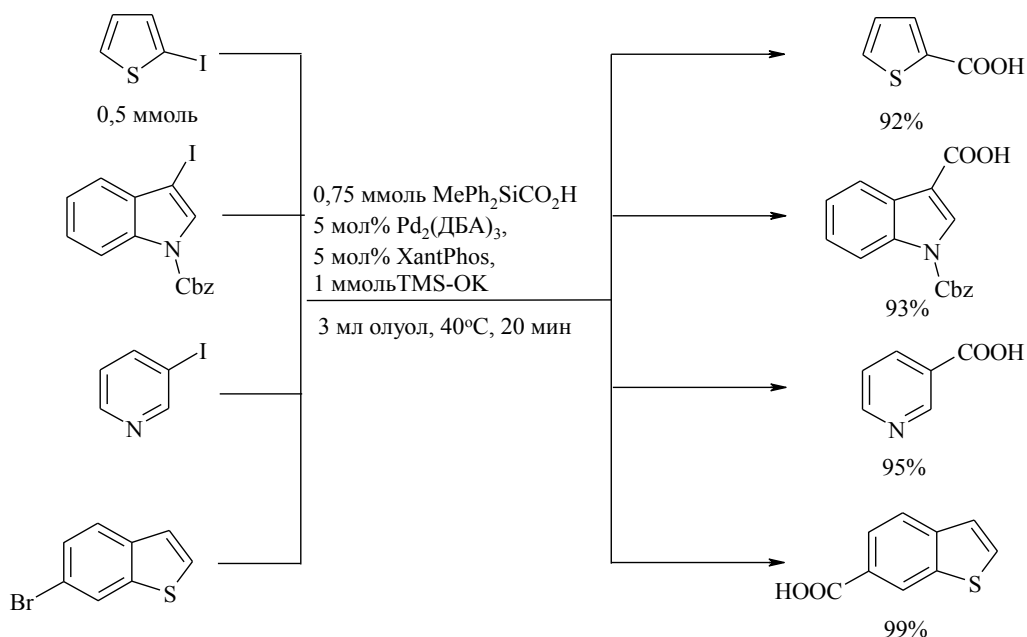
реакции с бром-и иодаренами в присутствии палладийсодержащих катализаторов, является метилдифенилсилакарбоновая кислота $\text{Me}_2\text{Ph}_2\text{SiCOOH}$. Лучшим катализатором является система $\text{Pd}_2(\text{ДБА})_3$ – Xantphos (схема 5.19). При введении в состав катализатора бидентатных лигандов, таких как DPEphos и BINAP, скорость реакции снижается до минимума. Обращают на себя внимание мягкие условия реакции: 40°C , 20 мин [19, 20].

Схема 5.19



В реакцию с $\text{MePh}_2\text{SiCO}_2\text{H}$ в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{ДБА})_2$ – Xantphos активно вступают гетероарилбромиды и иодиды, давая соответствующие карбоновые кислоты (схема 5.20) [20].

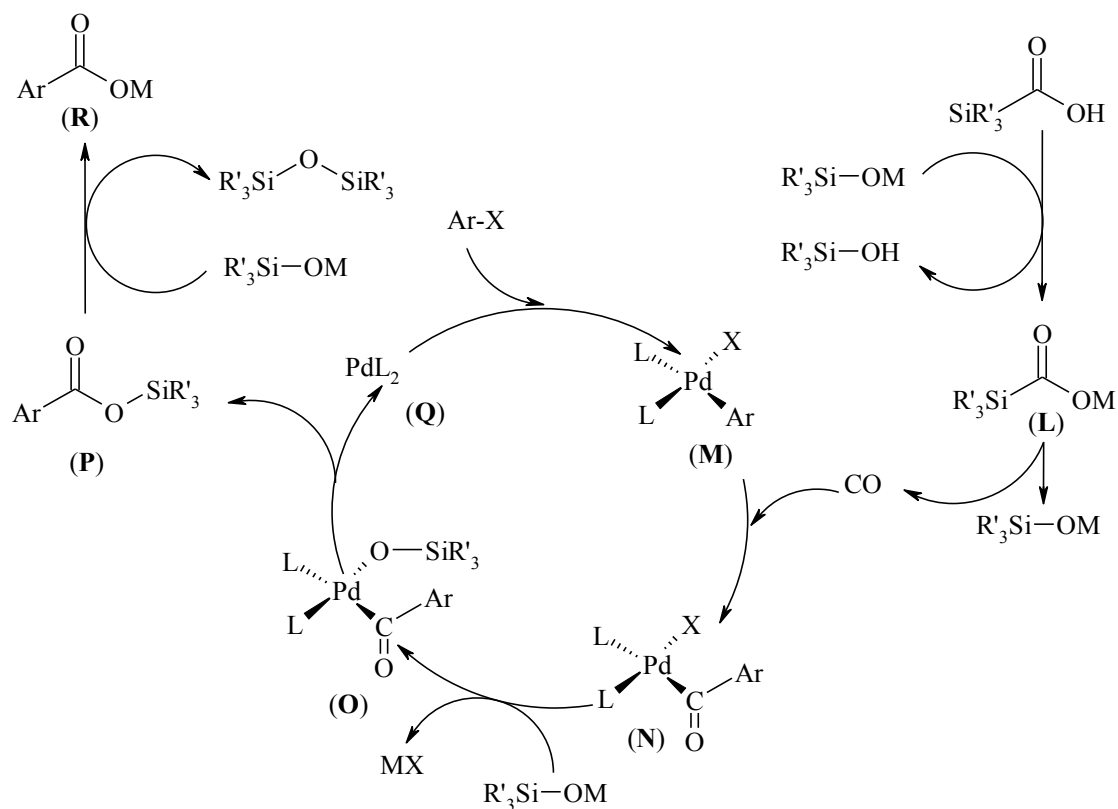
Схема 5.20



Предложенный в работе механизм образования кислот приведен на схеме 5.21. Несмотря на наличие в молекуле $\text{MePh}_2\text{SiCO}_2\text{H}$ нативной COOH - группы авторы считают, что реакция проходит с выделением CO . На первой стадии кислота реагирует с Me_3SiOK , превращаясь в соль (**L**), при разложении которой выделяется CO . Параллельно по реакции PdL_2 с ArX формируется каталитически активный комплекс (**M**) с лабильной связью $\text{Pd}-\text{X}$.

На следующей стадии образуется ацильный комплекс $\text{L}_2\text{PdArCOX}$ (**N**), который реагирует с основанием Me_3SiOK с образованием комплекса (**O**). Затем следует восстановительное элиминирование триметилсилилового эфира бензойной кислоты (**P**) с выделением исходного комплекса PdL_2 (**Q**). На конечной стадии эфир (**P**) реагирует с основанием Me_3SiOK , давая калиевую соль бензойной кислоты (**R**).

Схема 5.21



Список литературы

1. Jones J.I. // *Chem. Ind. (London)*. **1958**. P. 228.
2. Kito T., Hirao I. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**. V. 44. № 11. P. 3123.
3. Суербаев Х.А., Чепайкин Е.Г., Канапиева Ф.М., Сейтенова Г.Ж. // *Нефтехимия*. **2009**. Т. 49. № 4. С. 283.
4. Суербаев Х.А., Канапиева Ф.М., Сейтенова Г.Ж. // *Докл. АН Республики Таджикистан*. **2009**. Т. 52. № 10. С. 778.
5. Суербаев Х.А., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М. // *ЖОХ*. **2005**. Т. 75. № 9. С. 1573.
6. Суербаев Х.А., Михненко О.Е., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М., Чепайкин Е.Г. // *Нефтехимия*. **2005**. Т. 45. № 1. С. 46.
7. Михненко О.Е., Шалмагамбетов К.М., Джиембаев Б.Ж., Суербаев Х.А. // *Вестн. КазНУ. Сер. хим.* **2004**. Т. 4. С. 287.

8. Suerbaev Kh.A., Aldabergenov M. K., Kudaibergenov N. Zh. // *Green Process Synth.* **2015**. Т. 4. Р. 91.
9. Суербаев Х.А., Шалмагамбетов К.М., Сейтенова Г.Ж., Канапиева Ф.М. // *Вестн. КазНУ. Сер. хим.* **2012**. Т. 1. № 65. С. 389.
10. Шалмагамбетов К.М., Суербаев Х.А. // *Хим. Технология.* **2011**. Т. 12. № 10. С. 598.
11. Ахметова Г.Б., Суербаев Х.А., Шалмагамбетов К.М., Сейлханов Т.М. // *Вестн. КазНУ. Сер. хим.* **2005**. Т. 1. С. 12.
12. Суербаев Х.А., Михненко О.Е., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М., Чепайкин Е.Г. // *Нефтехимия.* **2005**. Т. 45. № 5. С. 364.
13. Суербаев Х.А. *Вестн.* // *КазНУ. Сер. хим.* **2009**. Т. 3. № 55. С. 25.
14. Hong X., Wang H., Liu B., Xu B. // *Chem. Commun.* **2014**. V. 50. P. 14129.
15. Peng X., Zhu Y., Ramirez T. A., Zhao B., Shi Y. // *Org. Lett.* **2011**. V. 13. № 19. P. 5244.
16. Pan C., Han J., Zhang H., Zhu C. // *J. Org. Chem.* **2014**. V. 79. P. 5374.
17. Yu W. Y., Sit W. N., Lai K. M., Zhou Z., Chan A. S. // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. № 11. P. 3304.
18. Huang Y., Li G., Huang J. and You J. // *Org. Chem. Front.* **2014**. V. 1. P. 347.
19. Denmark S. E., Regens C. S. // *Acc. Chem. Res.* **2008**. V. 41. P. 1486.
20. Friis S. D., Andersen T. L., Skrydstrup T. // *Org. Lett.* **2013**. V. 15. № 6. P. 1378.

Глава 6

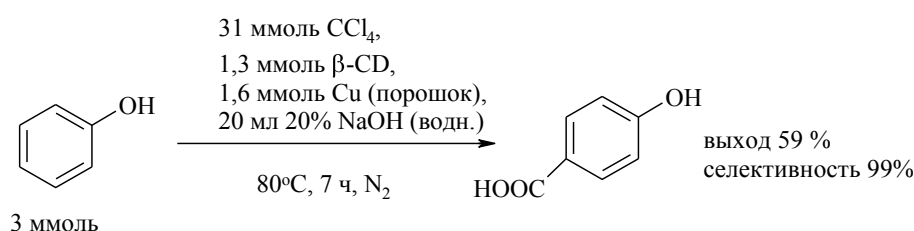
ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫЙ УГЛЕРОД И ХЛОРОФОРМ В СИНТЕЗЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Четыреххлористый углерод, который при гидролизе превращается в CO_2 , и CCl_3 -группа которого является прекурсором COOH -группы начиная с 19 века используется в синтезе ароматических карбоновых кислот. Еще в 1876 году Реймер К. и Тиман Ф. осуществили синтез о- и п-гидроксibenзойной кислот реакцией фенолята натрия с CCl_4 [1].

У этой классической реакции много недостатков: ограниченность круга субстратов – в нее вступают фенол и его производные, низкая атомная эффективность, образование изомеров и большого количества отходов, в частности хлороводорода HCl . Несмотря на это, попытки усовершенствования методов синтеза ароматических карбоновых кислот с участием четыреххлористого углерода никогда не прекращались, что объясняется доступностью CCl_4 и тем, что в ряде процессов он является побочным продуктом, требующим утилизации.

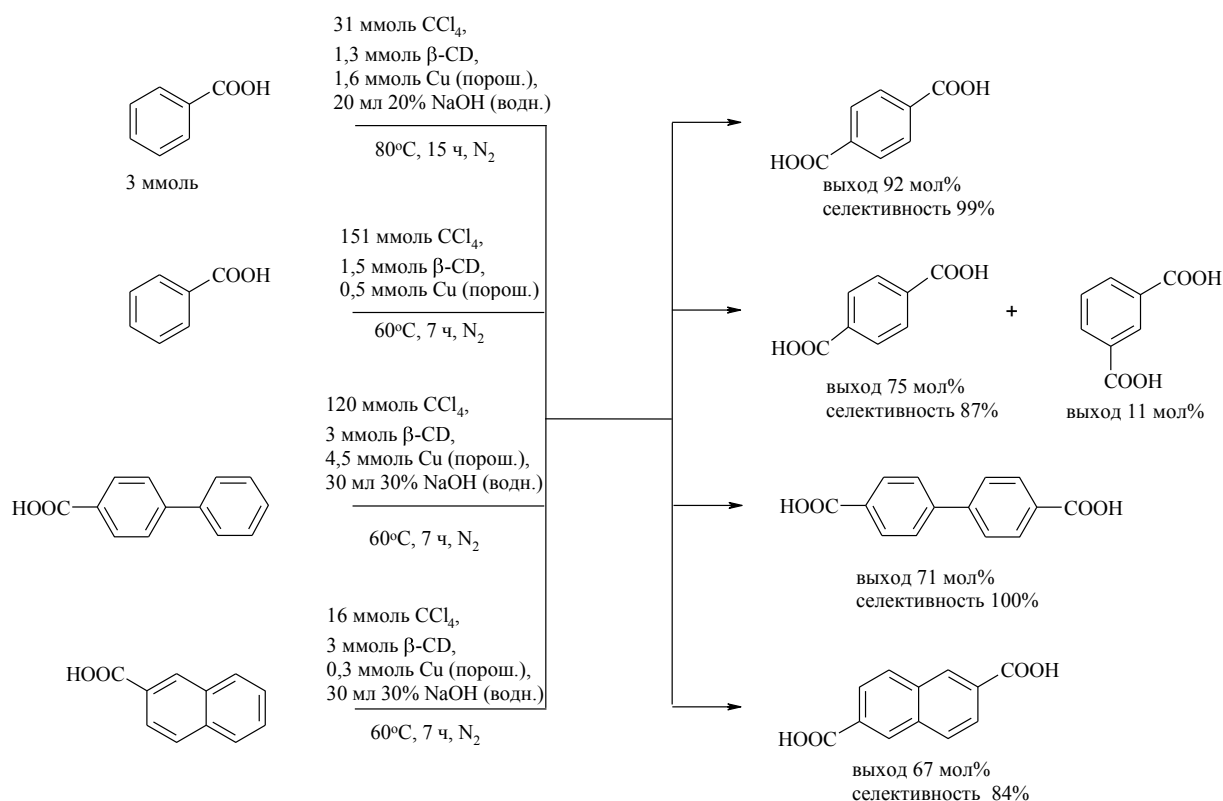
Японскими исследователями разработан модифицированный метод синтеза бензойных и гидроксibenзойных кислот с использованием CCl_4 . Реакции фенолов с CCl_4 проводятся в присутствии двух субстратов, влияющих на ход процесса: катализатора – медного порошка и β -циклодекстрина (β -CD). Следствием применения системы Cu (порошок) – β -CD стало увеличение селективности реакции фенола с CCl_4 по п-гидроксibenзойной кислоте до ~100% (схема 6.1)[2-5].

Схема 6.1



Высокая селективность по *пара*-изомеру наблюдается и при карбоксилировании бензойной кислоты [6.14]. Региоселективно проходит карбоксилирование 4-бифенил-карбоновой кислоты, которая превращается в 4,4'-бифенилкарбоновую кислоту с выходом 71% [12, 13, 15]. Такая же высокая региоселективность наблюдается и при карбоксилировании 2-нафталинкарбоновой кислоты с помощью CCl_4 в присутствии β -циклодекстрина. Основным продуктом реакции является 2,6-нафталиндикарбоновая кислота (селективность 84%) (схема 6.2) [12- 14, 16, 17].

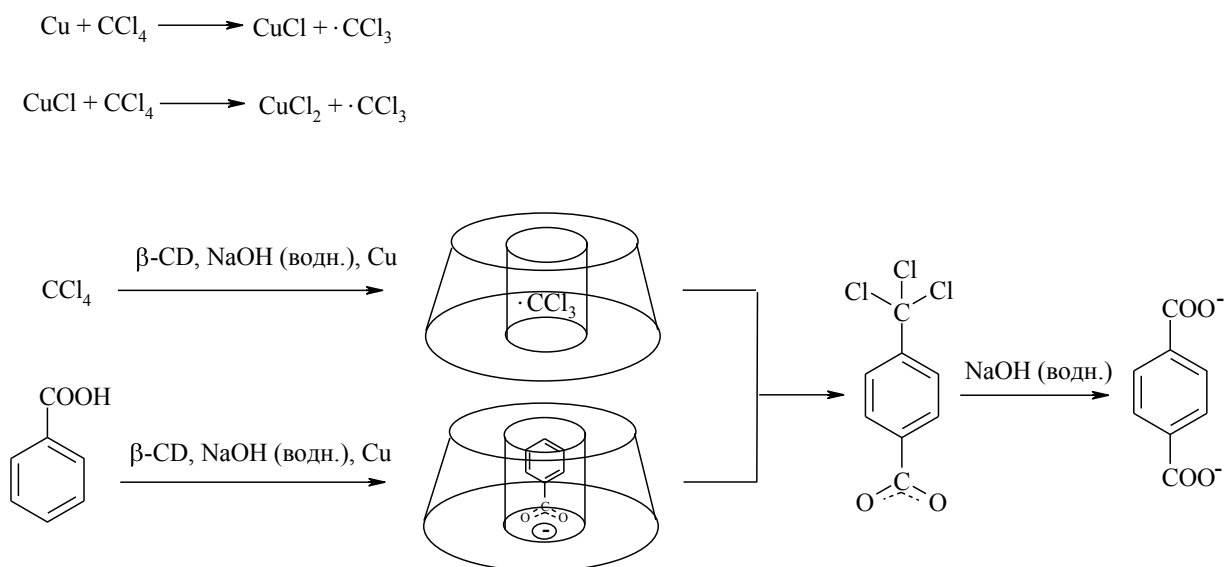
Схема 6.2



Высокую региоселективность реакции аренов с CCl_4 авторы объясняют тем, что процесс проходит в полости β -циклодекстрина, которая имеет строго определенные размеры. Эти размеры накладывают ограничения и на геометрические параметры образующихся продуктов, что и является причиной преимущественного образования *пара*-изомеров.

Как известно, карбоксильная группа бензойной кислоты при электрофильном замещении является мета-ориентантом. Однако при карбоксилировании бензойной кислоты образуется терефталевая кислота, что можно объяснить радикальной природой процесса, а также сильными гидрофобными свойствами и ограниченным объемом полости β -циклодекстрина (схема 6.3) [13].

Схема 6.3



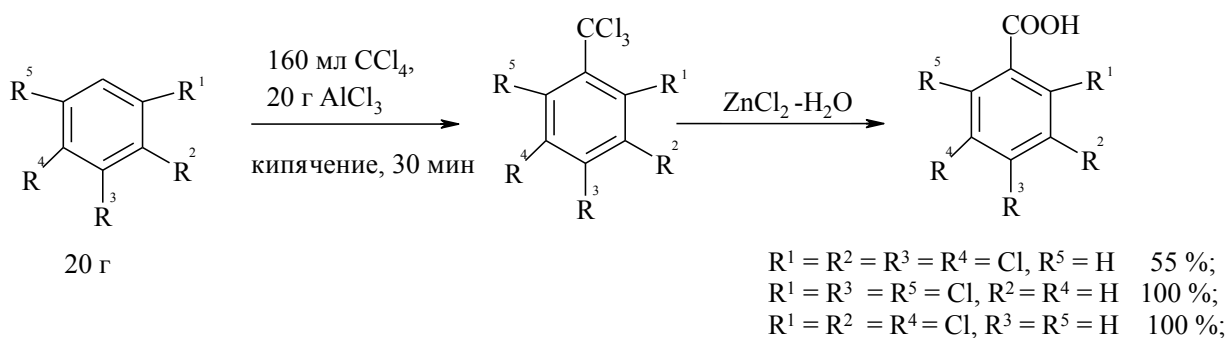
Аналогичная реакция проходит и с бензолом, и с нафталином, но выходы терефталевой и 2,6-нафталинкарбоновой кислоты были довольно низкими: 26 мол% и 61 мол% соответственно [12, 13, 17-19]. Следует отметить, что указанные реакции проходят только в присутствии β -CD, тогда как α - и γ -циклодекстрины, отличающиеся размером полости, в данной реакции совершенно неактивны.

Справедливости ради необходимо отметить, что *p*-гидроксibenзойную кислоту селективно с выходом 86% можно получить взаимодействием фенола с CCl_4 и NaOH под действием медного порошка и в отсутствие β -CD. Как установили авторы, в этом случае причиной высокой селективности реакции по

p-гидроксibenзойной кислоте является предельно высокая концентрация гидроксида натрия в воде [20].

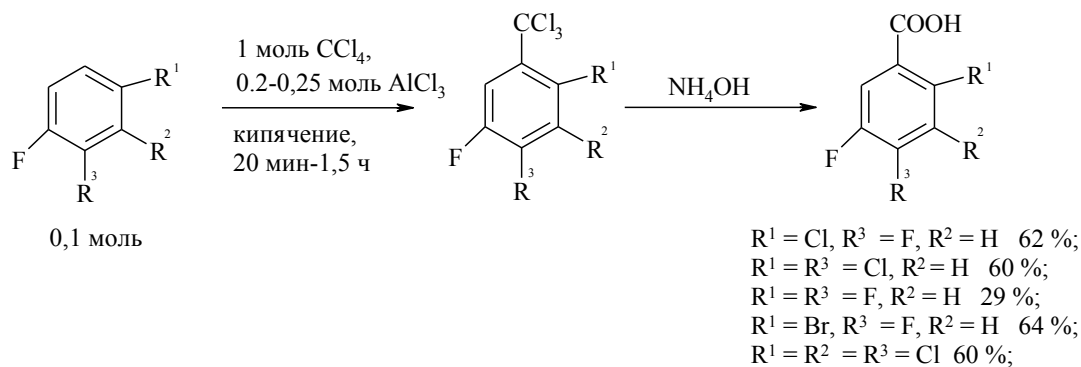
Синтез АКК с использованием CCl_4 можно осуществить по классической реакции Фриделя-Крафтса (схема 6.4). Такой синтез включает две самостоятельные стадии: первая – алкилирование аренов с помощью CCl_4 под действием AlCl_3 в безводной среде и вторая стадия – гидролиз трихлорметильных производных водным раствором ZnCl_2 [21].

Схема 6.4



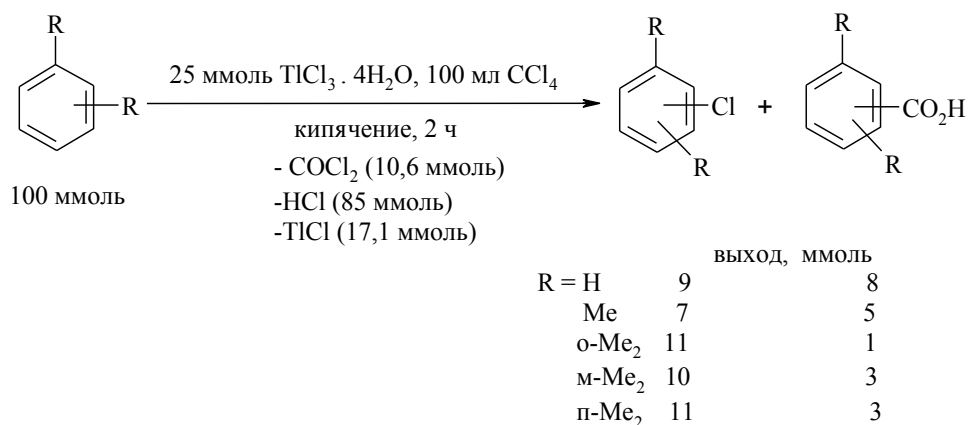
Указанный подход использован в патентах японских ученых для синтеза 3-фторбензойной кислоты. На первой стадии проводят трихлорметилирование фторбензола с помощью CCl_4 в присутствии кислот Льюиса (AlCl_3 , FeCl_3), на второй полученный 3-фторбензотрихлорид подвергают гидролизу водным раствором аммиака (схема 6.5)[22-26].

Схема 6.5



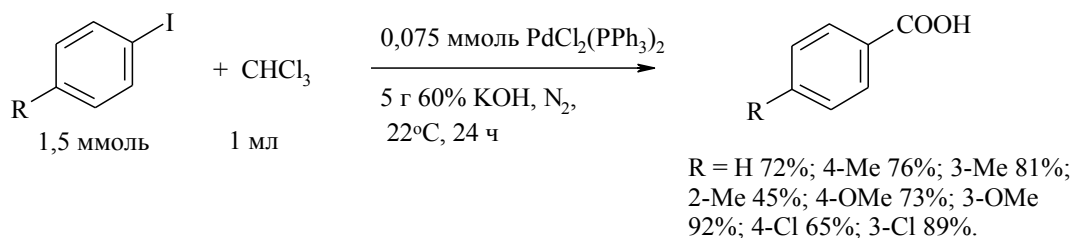
В работе [28] осуществлен синтез бензойной кислоты и ее производных по реакции бензола, толуола, ксилолов с CCl_4 под действием четырехводного хлорида таллия (III) (схема 6.6). Из-за использования большого количества ядовитого $\text{TlCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, низкого выхода кислот и протекания побочной реакции хлорирования данный метод представляет лишь теоретический интерес.

Схема 6.6



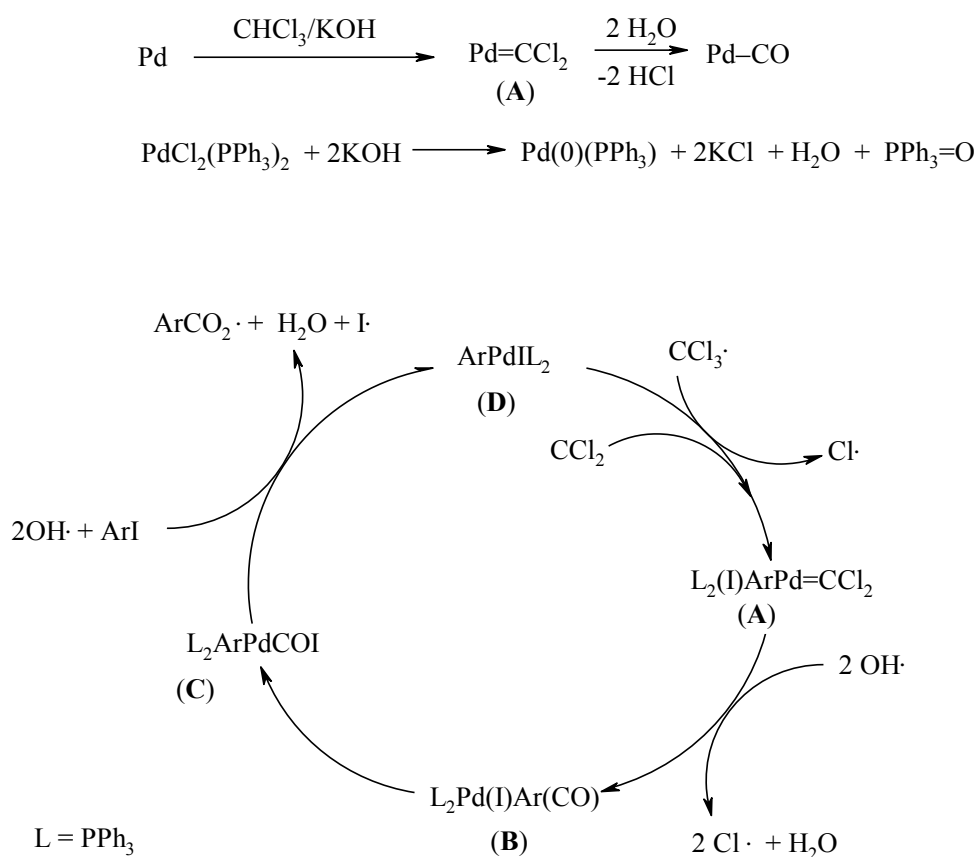
Как известно, при действии на хлороформ водными растворами оснований (NaOH , KOH) генерируется дихлоркарбен, который может быть стабилизирован за счет комплексообразования с переходными металлами, например с палладием. Координированный на Pd дихлоркарбен может гидролизаться с образованием CO . Такой метод генерирования CO использован в работе [29] для карбоксилирования иодаренов хлороформом в водном растворе KOH в присутствии комплекса $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (схема 6.7).

Схема 6.7



Вероятный механизм реакции приведен на схеме 6.8. В начале комплекс Pd(II) восстанавливается трифенилфосфином в присутствии основания с образованием комплекса нульвалентного палладия, к которому затем окислительно присоединяется ArI с формированием комплекса ArPdII_L₂. Образование палладийдихлоркарбенового комплекса (**A**) в условиях реакции возможно двумя способами: первый – координация дихлоркарбена, генерируемого из CHCl₃ под действием основания на Pd(0); другой путь включает координацию на Pd(0) трихлорметильного аниона, который теряет ион хлора, остающийся в составе комплекса. Под действием водной щелочи CCl₂ – группа гидролизуется с образованием CO. Образующийся при этом карбонильный комплекс (**B**) трансформируется в ацильный комплекс (**C**), который затем реагирует обычным образом с OH⁻ и ArX, давая ArCO₂H и каталитически активный комплекс (**D**).

Схема 6.8



Список литературы

1. Reimer K.; Tiemann F. *Ber.* **1876**, 9, 1285.
2. Komiyama M., Hirai H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 174.
3. Komiyama M., Hirai H. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1981**, 2, 661.
4. Komiyama M., Sugiura I., Hirai H. *J. Mol. Catal.* **1986**, 36, 271.
5. Takahashi K. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2013.
6. Hirai H., Mihori H. *Chem. Lett.* **1992**, 1523.
7. Hirai H., Shiraishi Y., Mihori H., Saito K. *Polym. J.* **1996**, 28, 91.
8. Hirai H. *Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 1491.
9. Shiraishi Y., Kojima S., Tomita H., Ohsuka H., Kawamura T., Toshima N., Hirai H. *Polym. J.* **1996**, 28, 619.
10. Hirai H. *Polim. Adv. Technol.* **1997**, 8, 666.
11. Komiyama M., Hirai H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 174.
12. Hirai H. Пат. № 5319134 (1994). *США. С.А.* **1993**, 119, 116963.
13. Hirai H., Shiraishi Y. *React. Funct. Polym.* **2007**, 67, 1115.
14. Hirai H. *Polim. Adv. Technol.* **1997**, 8, 666.
15. Hirai H., Shiraishi Y., Saito K. *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, 16, 31.
16. Hirai H., Mihori H., Terakado R. *Macromol. Rapid Commun.* **1993**, 14, 439.
17. Shiraishi Y., Toshima N., Kawamura T., Mihori H., Shirai H., Hirai H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 139, 149.
18. Shiraishi Y., Tashiro S., Toshima N. *Chem. Lett.* **2000**, 828.
19. Hirai H., Shiraishi Y., Shirai H. *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, 16, 697.
20. Sasson Y., Razintsky M. *J. Chem. Soc., Chem.* **1985**, 1134.
21. Пат. 3297771 *США*. (Trichloromethyl)benzene compounds(benzoic acids) / Leebrick J.R. **1967**. *C.A.* **1967**, 66, 65270.
22. Пат. 5241111 *США*. Process for the preparation of fluorbenzoic acids by trichloromethylation and hydrolysis of fluorobenzene derivatives / Kumai S., Ohashi M., Yaginuma Y., Takeda K. **1993**. *C.A.* **1991**, 115, 207663.

23. Пат. 04149143 Япония. Preparation of fluorobenzotrichlorides / Kumai S., Yokokoji O. **1992**. *C.A.* **1992**, *117*, 191510.
24. Пат. 03161467 Япония. Process for the preparation of fluorbenzoic acids by trichloromethylation and hydrolysis of fluorobenzene derivatives / Kumai S., Ohashi M., Yaginuma Y., Takeda K. **1991**. *C.A.* **1991**, *115*, 207663.
25. Пат. 07165638 Япония. Fluorobenzotrichloride derivatives / Kumai S., Ohashi M., Yaginuma Y., Takeda K. **1995**. *C.A.* **1995**, *123*, 339372.
26. Пат. 0449264 Япония. Manufacture of 2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acid / Kumai S., Yokokoji O. **1992**. *C.A.* **1992**, *117*, 48085.
27. Пат. 03161450 Япония. Process for the preparation of fluorbenzoic acids by trichloromethylation and hydrolysis of fluorobenzene derivatives / Kumai S., Ohashi M., Yaginuma Y., Takeda K. **1991**. *C.A.* **1991**, *115*, 207663.
28. Uemura S., Sasaki O., Okano M. *Chem. Commun.* **1970**. 1139.
29. Grushin V. V., Alper H. *Organometallics*. **1993**, *12*(10), 3846.

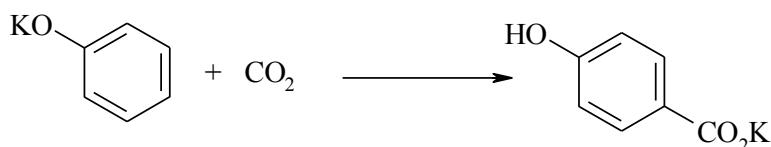
Глава 7

КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АРЕНОВ ДИОКСИДОМ УГЛЕРОДА

Благодаря доступности, дешевизне и нетоксичности диоксид углерода остается одним из привлекательных и перспективных реагентов для синтеза карбоновых кислот. Поэтому интерес исследователей к CO_2 как карбоксилирующему реагенту не ослабевает. Необходимо отметить, что в последние годы достигнуты значительные успехи в синтезе ароматических карбоновых кислот с использованием CO_2 в качестве карбоксилирующего агента.

п-Гидроксibenзойная кислота является одним из немногих химических веществ, которые производятся из CO_2 в промышленности (реакция Кольбе Шмидта) (схема 7.1) [1-12].

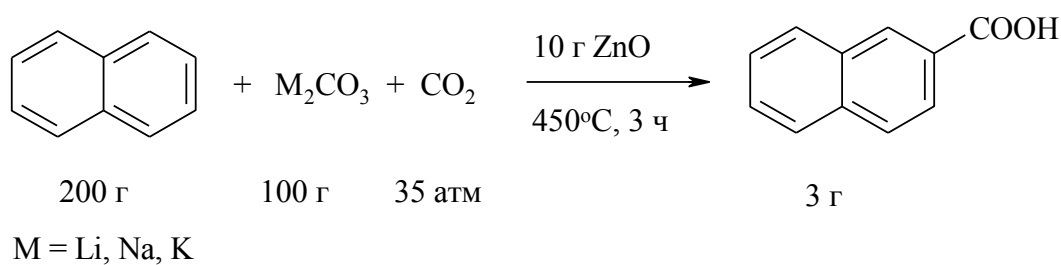
Схема 7.1



Перспективными и бурно развивающимися методами синтеза ароматических карбоновых кислот являются карбоксилирование аренов с помощью CO_2 под действием Ni , Co -, Pd -, Ru - и Rh -содержащих металлокомплексных катализаторов. Достижения в этой области широко освещены в ряде статей и обзоров [4, 12-18].

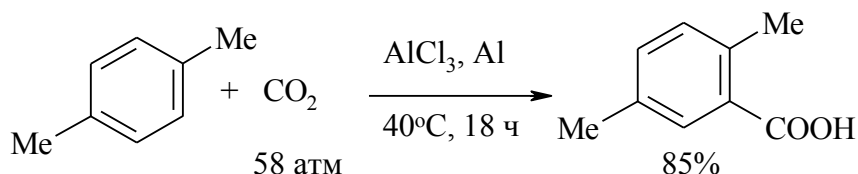
Карбоксилирование с помощью CO_2 может быть проведено в присутствии оснований или кислот. Так, реакция нафталина с CO_2 и карбонатами металлов при высокой температуре (реакция типа Хенкеля) приводит к получению 2-нафталинкарбоновой кислоты (схема 7.2) [4, 19].

Схема 7.2



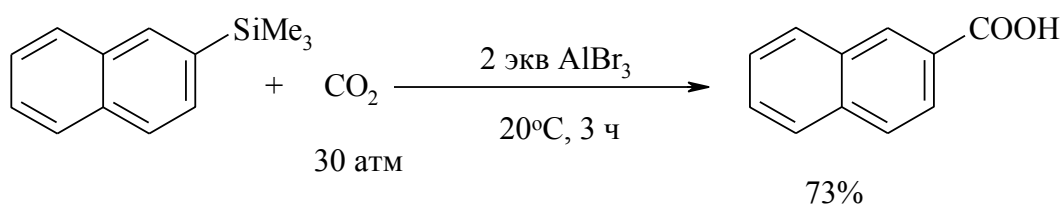
При использовании в качестве катализатора кислот Льюиса в реакции CO_2 с аренами выход кислот достигает 85% (схема 7.3) [20].

Схема 7.3



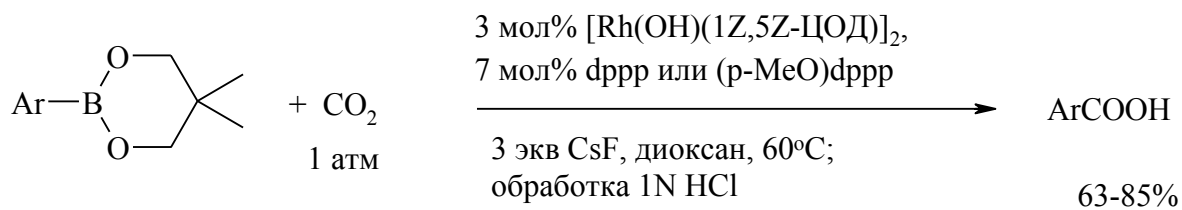
В работах [21, 22] установлено, что одной из уходящих групп в синтезе нафталинкарбоновых кислот карбоксилированием с помощью CO_2 может служить триметилсилильная (схема 7.4).

Схема 7.4



Карбоксилирование арилбороновых эфиров с помощью CO_2 , катализируют комплексы родия [7, 11]. Реакция проходит в присутствии каталитической системы $[\text{Rh}(\text{OH})(1Z,5Z\text{-ЦОД})]_2 - \text{dppp}$ (где dppp- 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан) (схемы 7.5, 7.6).

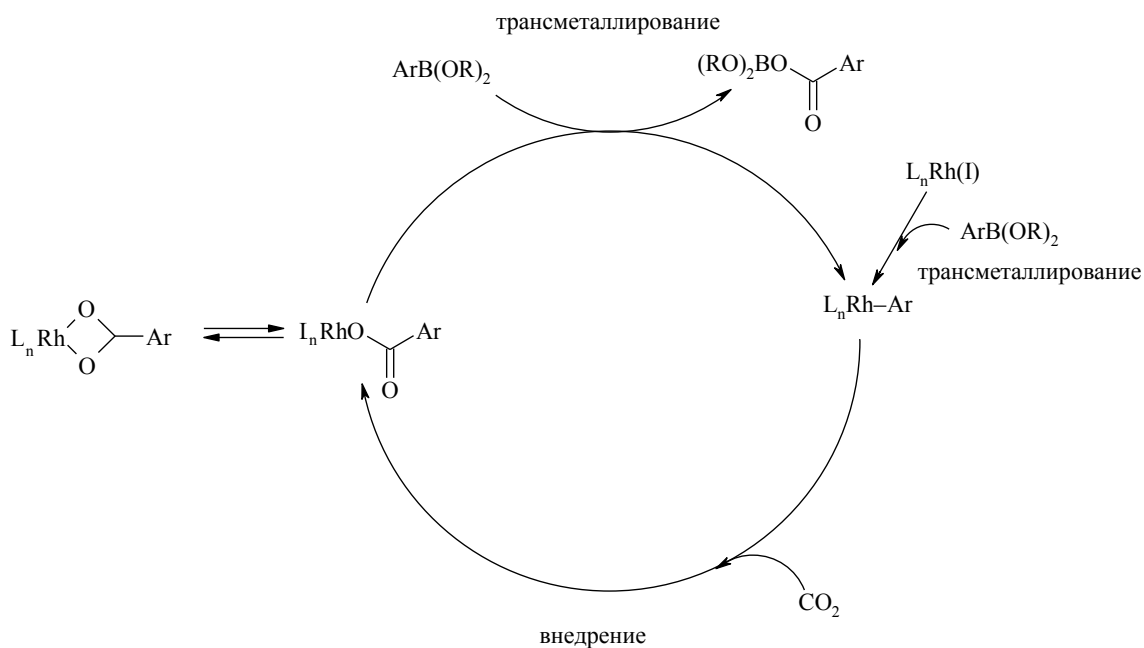
Схема 7.5



Ar = 4-FC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2-MeOC₆H₄

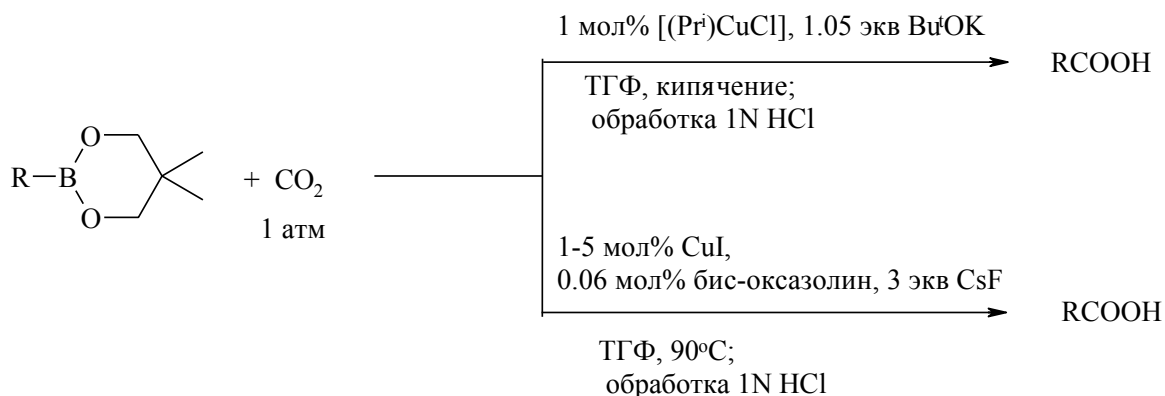
dppp = Ph₂P-CH₂-CH₂-CH₂-PPh₂

Схема 7.6



Вскоре после открытия этой реакции, Ивасава [7] и Хоу [8] независимо друг от друга установили, что реакцию карбоксилирования борных эфиров катализируют комплексы меди (I) (схема 7.7).

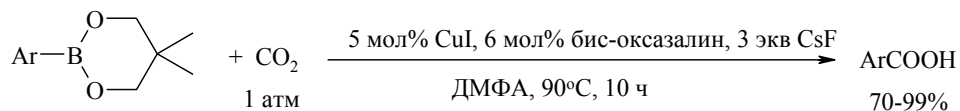
Схема 7.7



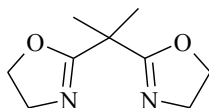
Медьсодержащие каталитические системы превосходят по активности родиевые. Другим их преимуществом является дешевизна, но они менее избирательны.

Лучшей каталитической системой, позволяющей достичь высоких выходов кислот по реакции борных эфиров с CO_2 , является CuI – бис-оксазолин в присутствии CsF (схемы 7.8, 7.9)[7].

Схема 7.8

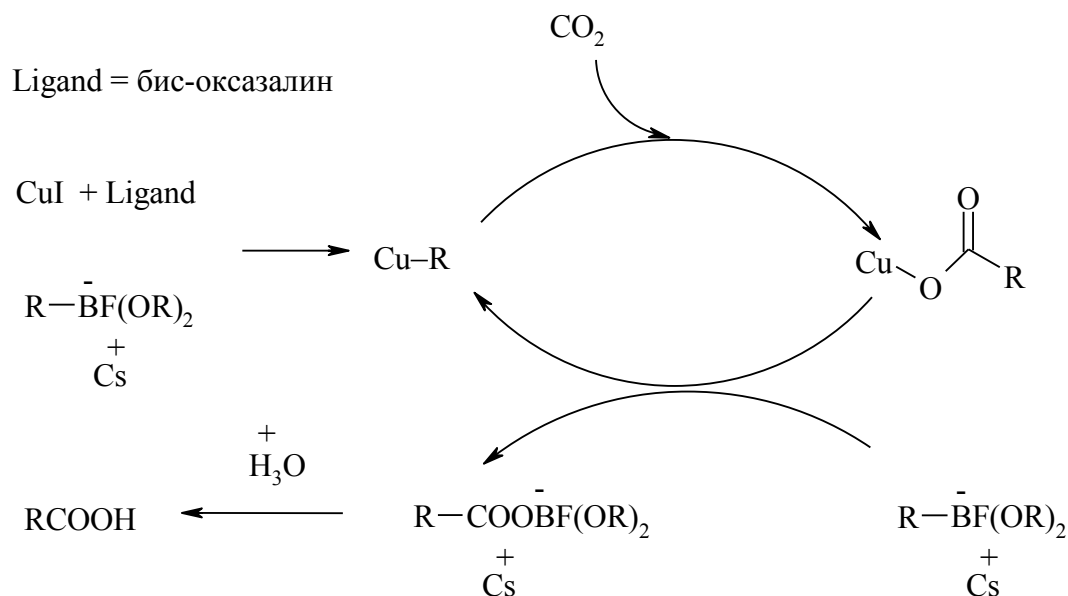


Ar = 4- IC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- AcC_6H_4 , 4- PhCCC_6H_4 , 4- $\text{CH}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$



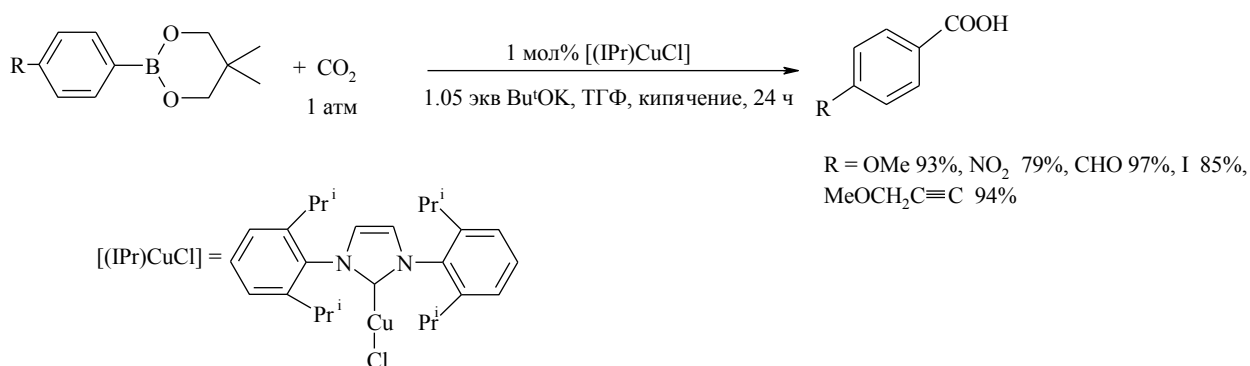
бис-оксазолин

Схема 7.9



Не уступает указанной системе по активности катализатор на основе меди (I) с N-гетероциклическим карбеновым лигандом в присутствии 2 эквивалентов сильного основания (Bu^tOK) [8]. Что касается различных добавок для этих двух систем, предположительно CsF играет важную роль в этой реакции из-за образования арилфторборатов и фторкупрата соответственно, которые принимают участие в процессе трансметаллирования и карбоксилирования (схема 7.10).

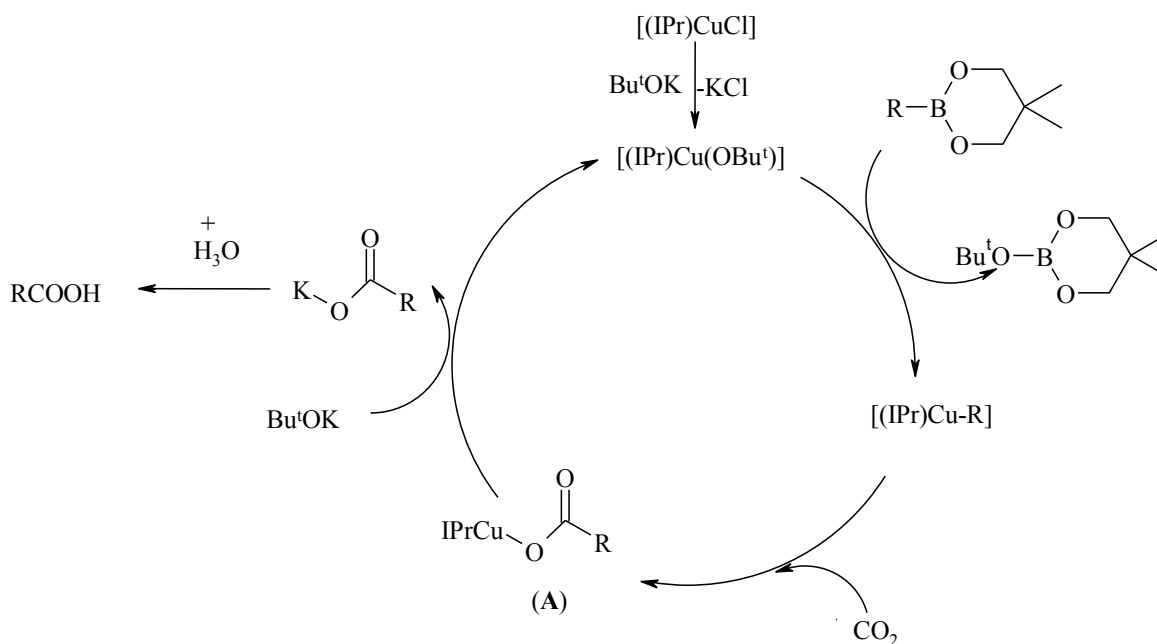
Схема 7.10



По предположению авторов, на начальной стадии образуется CuOBu^t по реакции хлорида меди с KOBu^t . Далее CuOBu^t трансметаллирует борный

эфир с образованием органокупного комплекса $[(\text{IPr})\text{Cu-R}]$, который после внедрения CO_2 по связи Cu-C превращается в медь-карбоксилат (**A**). На завершающей стадии Bu^tOK регенерирует активную форму катализатора, одновременно высвобождая калиевую соль кислоты (схема 7.11).

Схема 7.11



Нуклеофильность цинкорганических реагентов намного выше, чем у эфиров органобороновых кислот, но меньше, чем у реактивов Гриньяра и литийорганических реагентов. Исследования прямого карбоксилирования цинкорганических реагентов с помощью катализаторов на основе переходных металлов начаты недавно. В 2008 году Донг и сотрудники сообщили о катализе никелем или палладием прямого карбоксилирования цинкорганических соединений с помощью CO_2 (схема 7.12, табл. 7.1)[10].

Схема 7.12

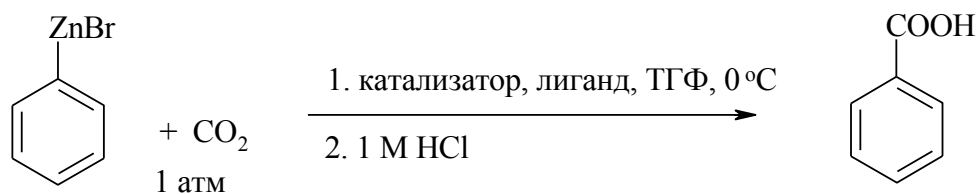
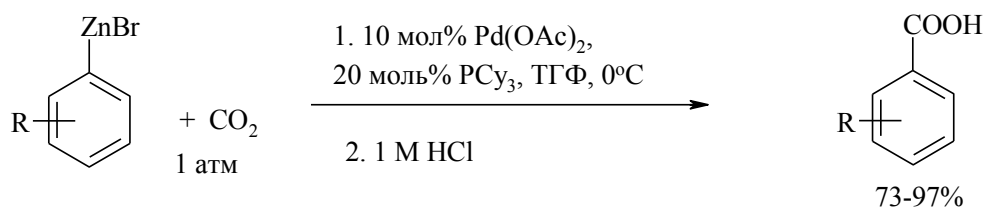


Таблица 7.1

Катализатор	Концентрация катализатора, мол%	Лиганд	Концентрация лиганда, мол%	Выход бензойной кислоты, %
-	-	-	-	0
Ni(η^2 -CO ₂)(PCy ₃) ₂	10	-	-	>95
[Ni(PCy ₃) ₂] ₂ (N ₂)	5	-	-	>95
Ni(1Z,5Z-ЦОД) ₂	10	PCy ₃	20	78
Pd(PCy ₃) ₂	10	-	-	>95
Pd ₂ (ДБА) ₃	5	PCy ₃	20	<5
Pd(OAc) ₂	1	PCy ₃	2	>95
-«-	-«-	PBu ^t ₂ Me	-«-	>95
-«-	-«-	PPh ₃	-«-	7
-«-	-«-	AsPh ₃	-«-	2
-«-	-«-	TMI(1,3,4,5-тетраметилимидазол-2-илиден)	-«-	6
-«-	-«-	bipy	-«-	4

Эффективным катализатором карбоксилирования арилцинкбромида с помощью CO₂ с получением бензойной кислоты и ее производных является система Pd(OAc)₂ – PCy₃. Независимо от природы заместителя в молекуле ArZnBr карбоксилирование проходит без осложнений (схема 7.13).

Схема 7.13

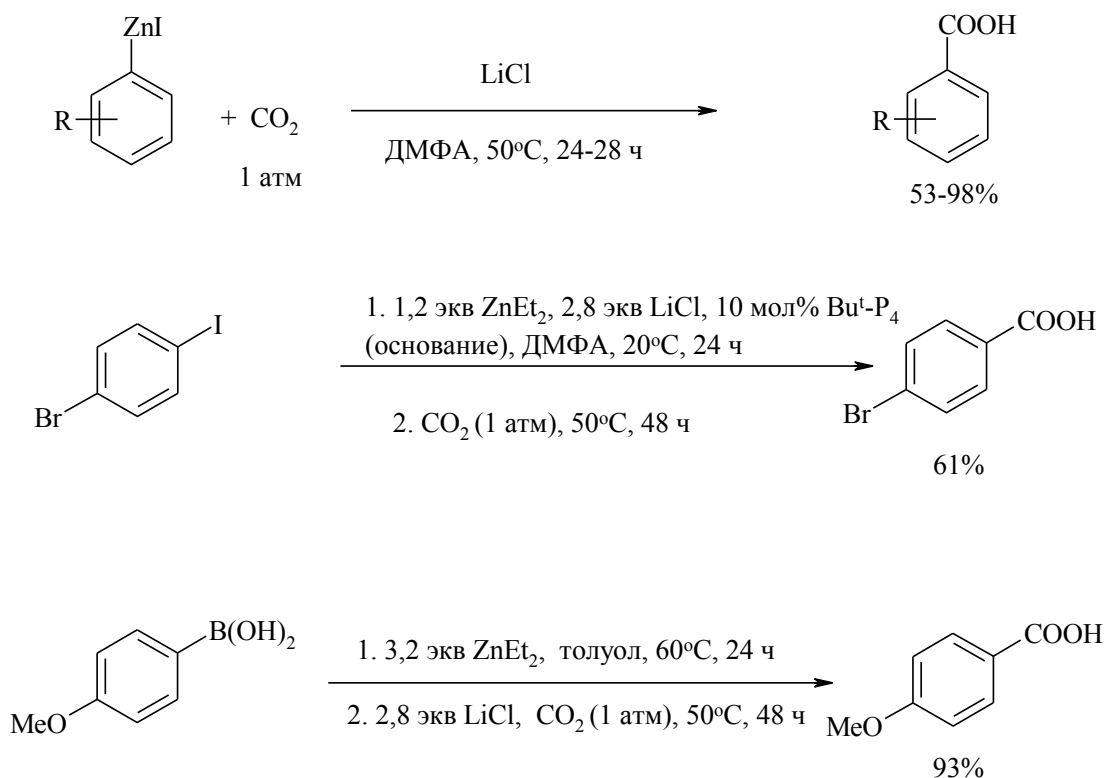


R = H, 4-MeO, 3-MeO, 2-MeO, 4-CF₃, 4-Me, 4-AcO, 4-Cl, 4-F, 4-CN, 4-Ac, 4-CO₂Et

Карбоксилирование цинкорганических соединений с помощью CO₂ проводили в ДМФА с добавлением LiCl в отсутствие металлокомплексного катализатора [6].

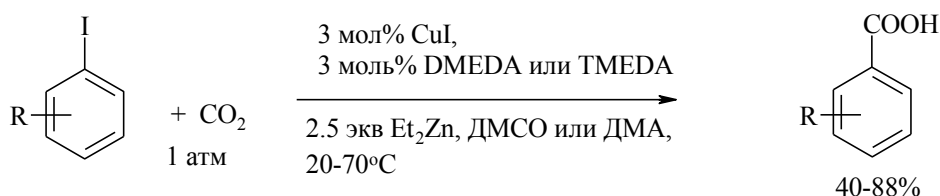
Арилцинковые реагенты, необходимые для карбоксилирования, могут быть получены *in situ* взаимодействием арилиодидов и арилбороновой кислоты с диэтилцинком, причем для превращения (п-MeO)C₆H₄OB(OH)₂ в Zn-производное необходим большой избыток ZnEt₂ (схема 7.14).

Схема 7.14



В работе [23] для восстановительного карбоксилирования арилиодидов в присутствии Et_2Zn предложено использовать CuI , активированный азотсодержащим лигандом N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамином (TMEDA) и N,N' -диметилэтилендиамином (DMEDA) (схема 7.15).

Схема 7.15



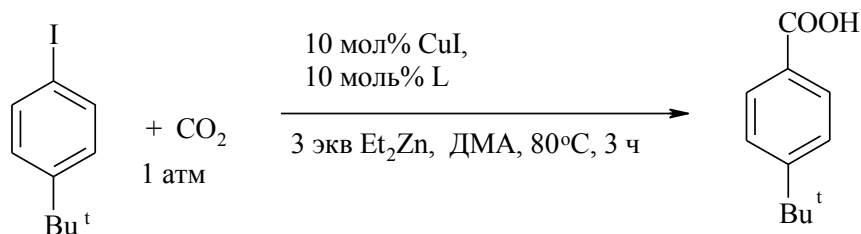
DMEDA = N,N' -диметилэтилендиамин

TMEDA = N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамин

ДМА = N,N -диметилацетамид

Реакции в присутствии CuI – phen или CuI – bipy (1,10-фенантролин (phen) или 2,2'-бипиридил (bipy)) гладко проходят с участием 4-трет-бутилфенилиодида (схема 7.16, табл. 7.2).

Схема 7.16



ДМА = N,N -диметилацетамид

Таблица 7.2

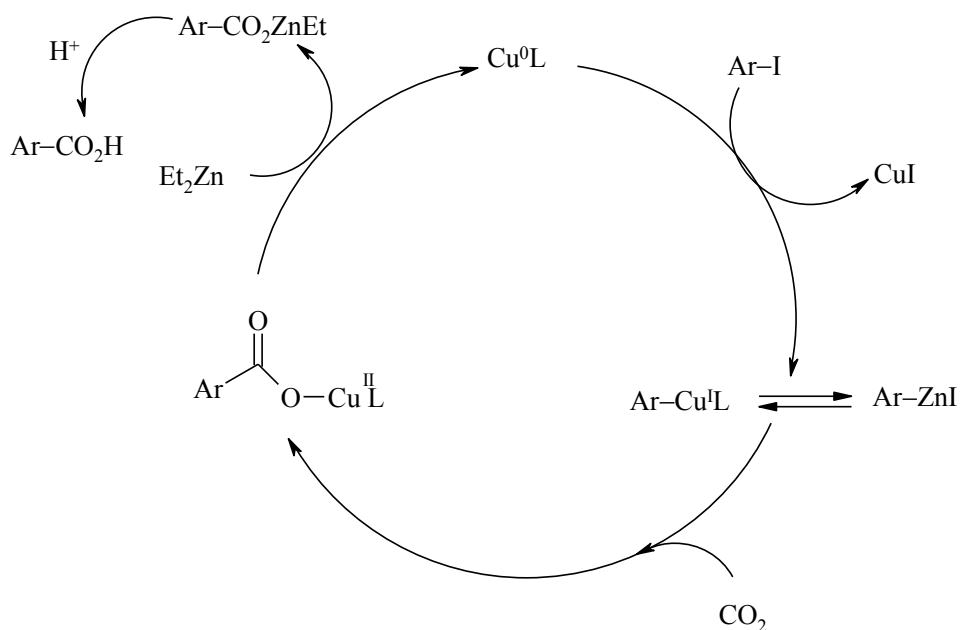
Лиганд	Выход, %
1	2
Трифенилфосфин	44
Трициклогексилфосфин	43
1,2-Бис(дифенилфосфин)этан (diphos)	23
1,10-Фенантролин (phen)	73

Продолжение табл. 7.2

1	2
N,N,N,N,N'-Тетраметилэтилендиамин (TMEDA)	79
N,N'-Диметилэтилендиамин (DMEDA)	82
2,2'-Бипиридил (bipy)	70
транс-Диаминоциклогексан	67

Предложенный авторами [23] механизм реакции включает восстановление CuI диэтилцинком до комплекса Cu^0 с последующим окислительным присоединением к Cu^0 арилиодида, внедрение CO_2 в комплекс $\text{Ar-Cu}^{\text{I}}\text{L}$, затем трансметаллирование с получением соответствующего карбоксилата цинка с одновременной регенерацией катализатора Cu^0 (схема 7.17). Авторы полагают, что в процессе возможно участие медных кластеров. По предположению авторов, имеет место обратимый ступенчатый обмен арила между медь- и цинковыми комплексами, но внедрение CO_2 происходит быстрее по связи C-Cu , чем по связи C-Zn .

Схема 7.17



Активным катализатором образования карбоновых кислот по реакции Zn-органических соединений с CO_2 является никелевый комплекс $[\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2]_2(\text{N}_2)$ (схемы 7.18, 7.19) [10].

Схема 7.18

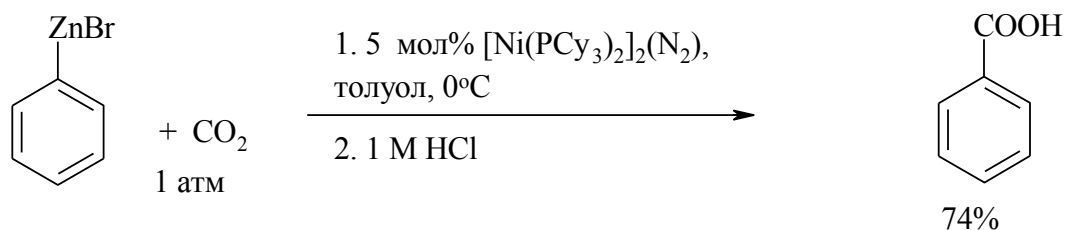
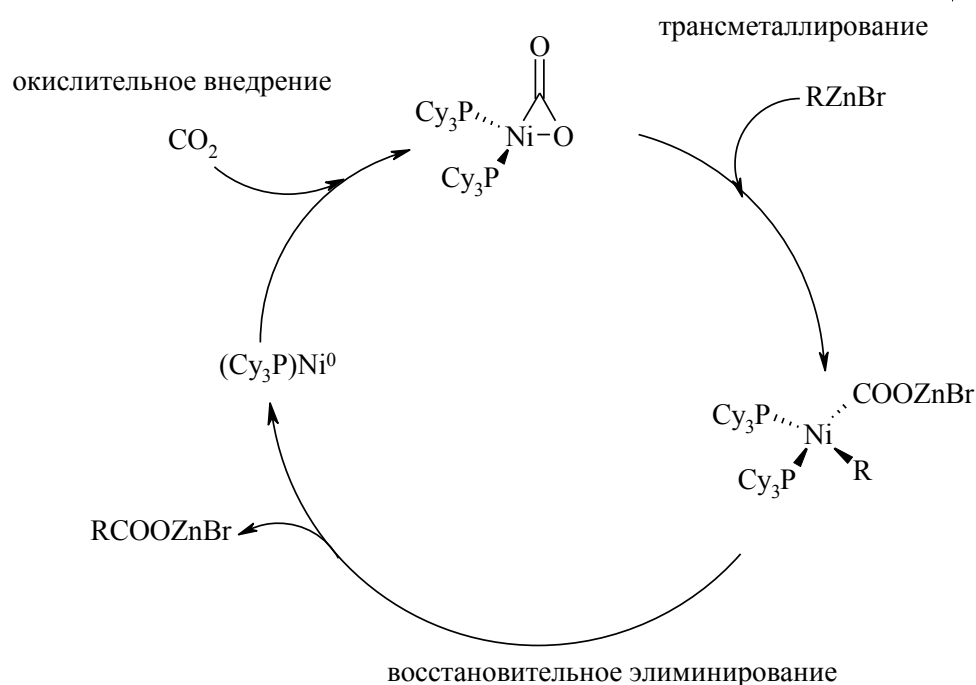
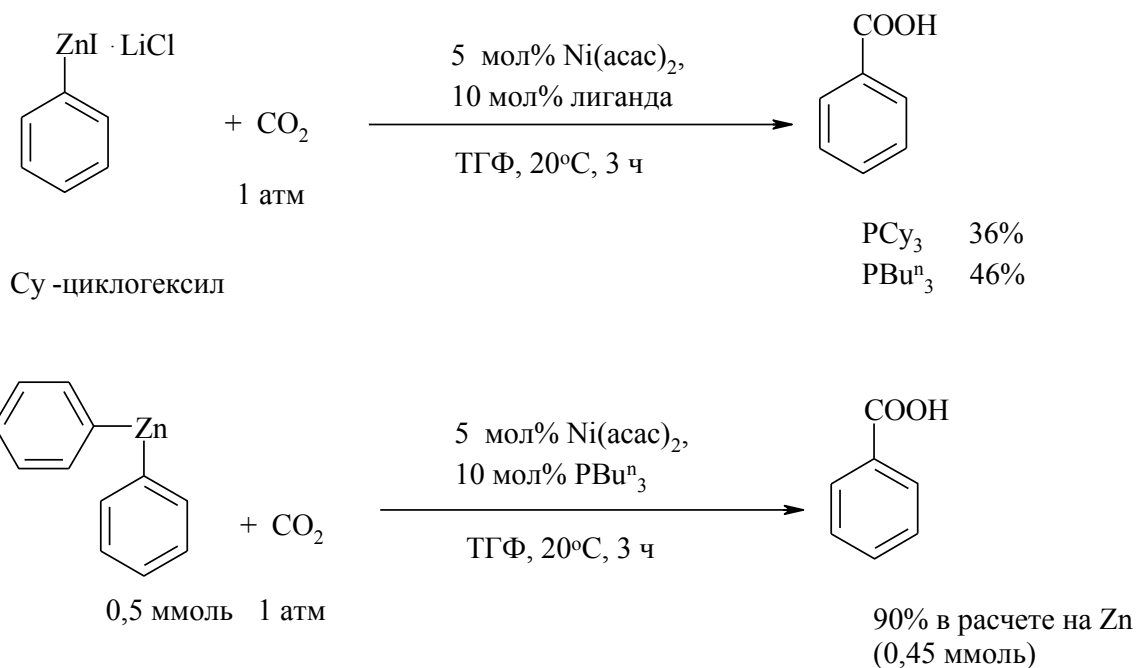


Схема 7.19



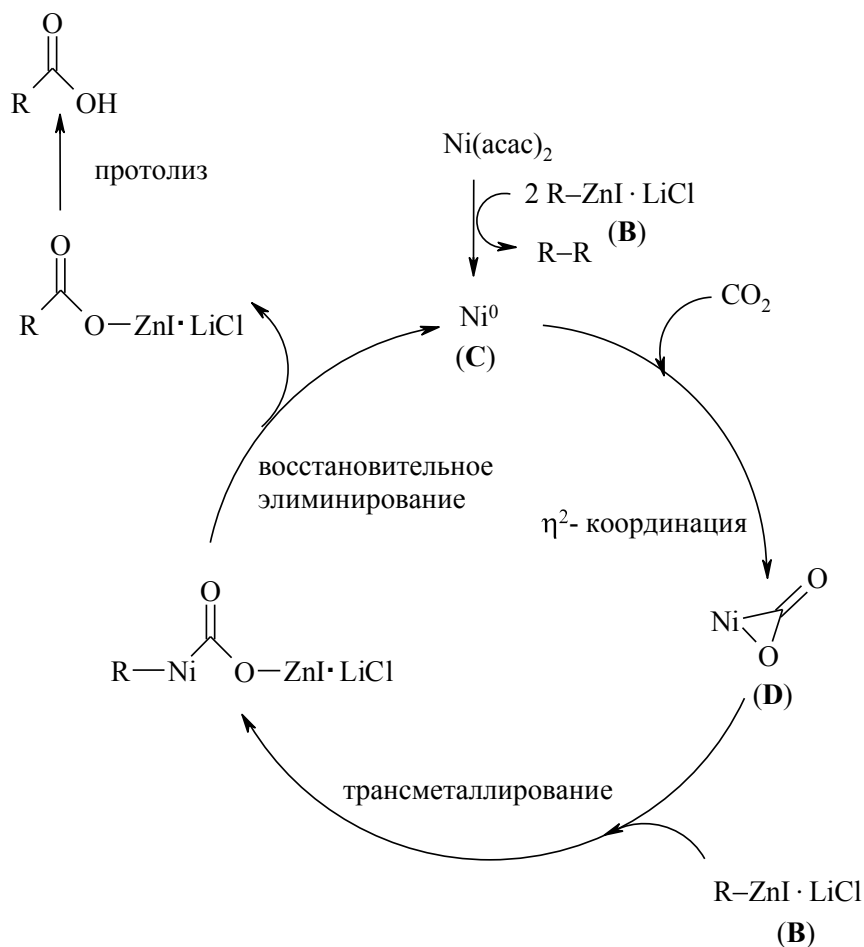
При использовании никелевого катализатора для карбоксилирования комплекса PhZnI с LiCl с помощью CO_2 , хлорида фенилцинка с иодидом лития с CO_2 , выход бензойной кислоты зависит от природы лиганда и составляет для P^nBu_3 и PCy_3 46 и 36% соответственно (схема 7.20). Реакция дифенилцинка с CO_2 в присутствии каталитической системы $\text{Ni}(\text{acac})_2 - \text{P}^n\text{Bu}_3$ проходит с образованием бензойной кислоты с выходом 90% [9].

Схема 7.20



В работе [9] предложен следующий механизм реакции (схема 7.21): активный формой катализатора является нульвалентный никель Ni^0 (**C**), который образуется путем восстановления Ni(acac)_2 с помощью цинкорганического реагента (**B**). Затем следует стадия трансметаллирования с участием комплекса (**D**) и цинкорганического реагента (**B**). Каталитический цикл завершается восстановительным элиминированием Ni^0 (**C**) и выделением цинковой соли карбоновой кислоты. По мнению авторов, роль LiCl заключается в разрушении ассоциатов RZnI с образованием мономерных комплексов, которые легче вступают в реакцию.

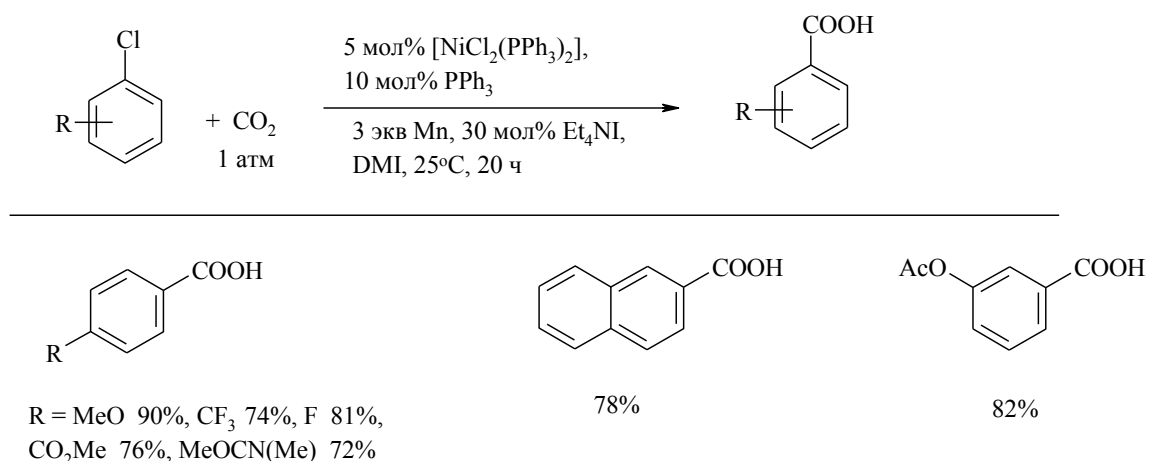
Схема 7.21



В 2012 г. обнаружено, что каталитическая система, состоящая из $[NiCl_2(PPh_3)_2]$ и 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMI) в присутствии восстановителя – порошкообразного марганца, катализирует карбоксилирование арилхлоридов с помощью CO_2 , превращая их в соответствующие бензойные кислоты (схема 7.22) [24]. Реакция проходит в мягких условиях - при комнатной температуре и атмосферном давлении. На ход реакции значительное влияние оказывает природа лиганда. Лучшие результаты получены при использовании трифенилфосфина. Каталитические системы, приготовленные с использованием таких лигандов, как PCu_3 , $Ph_2P(CH_2)_nPPh_2$ и 2,2'-дипиридил, в указанной реакции неактивны.

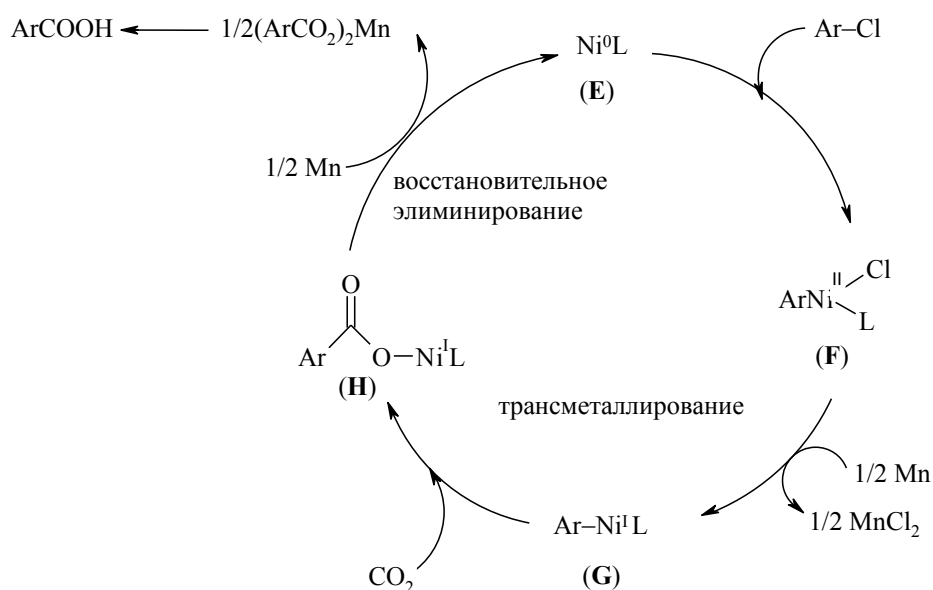
Хлорарены, имеющие в молекуле гидроксильную или аминогруппы, в указанную реакцию в присутствии никельсодержащих катализаторов не вступают.

Схема 7.22



На схеме 7.23 представлен вероятный механизм реакции, согласно которому каталитически активным интермедиатом является нульвалентный никель (E), который образуется *in situ*, путем восстановления NiCl_2 с помощью системы Mn / Et_4NI сначала до Ni^{I} (G).

Схема 7.23



Нульвалентный комплекс никеля (**E**) реагирует с ArCl , давая комплекс (**F**), восстановление которого марганцем приводит к образованию одновалентного комплекса никеля (**G**) [25-28]. Последний реагирует с CO_2 , превращаясь в карбоксилат никеля. Затем карбоксилат никеля трансформируется карбоксилат марганца путем одноэлектронного переноса SET (single electron transfer) с участием Mn. Квантово-химический расчет с использованием программы DFT подтверждает предположение о том, что внедрение CO_2 в комплекс Ni^{I} является вероятным [29].

Формирование PhCOOH проходит по реакции NiBr(Ph)(bipy) с CO_2 (1 атм) в ДМФА. Ацидолиз реакционной смеси дает смесь бензойной кислоты (55% Ni) и бифенила (21% Ni). Реакция бромбензола с CO_2 в присутствии стехиометрического количества Ni(1Z,5Z-ЦОД)_2 (1Z,5Z-ЦОД = 1Z,5Z - циклооктадиен) и 2,2'-бипиридила в ДМФА также дает смесь бензойной кислоты и бифенила. Аналогичные реакции карбоксилирования бромбензола и п-бромтолуола с CO_2 в ДМФА приводят к образованию бензойной и п-толуиловой кислот с выходом 54% и 79% соответственно, тогда как в ТГФ и бензоле образуются исключительно биарилы (схема 7.24, табл. 7.3) [30].

Схема 7.24

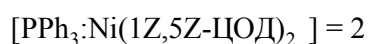
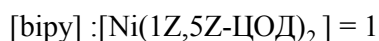
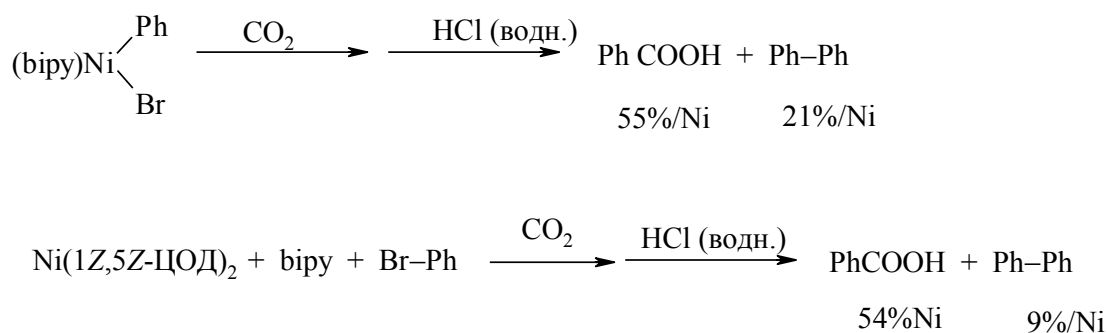


Таблица 7.3

ArX	[Ni(1Z,5Z - ЦОД) ₂] (М)	ArX/[Ni(1Z, 5Z -ЦОД) ₂]	Раствори- тель	Ли- ганд	ArCOOH, %	Ar-Ar, %
PhBr	0,03	1	ДМФА	bipy	54	9
PhBr	0,12	1	ДМФА	bipy	35	26
PhBr	0,03	1	ДМФА	-	3	9
PhCl	0,03	1	ДМФА	bipy	51	0
PhI	0,03	1	ДМФА	bipy	25	10
PhBr	0,12	2	ДМФА	bipy	17	50
PhBr	0,12	2	ДМФА	PPh ₃	5	69
PhBr	0,12	2	ДМФА	-	4	81
PhBr	0,18	2	ТГФ	bipy	0	81
PhBr	0,18	2	бензол	bipy	0	83
p-MeC ₆ H ₄ Br	0,03	1	ДМФА	bipy	79	5
p-MeOC ₆ H ₄ Br	0,03	1	ДМФА	bipy	54	с
p-FC ₆ H ₄ Br	0,03	1	ДМФА	bipy	33	с

Осуществлено электрохимическое карбоксилирование арилгалогенидов с помощью CO₂ в присутствии катализаторов PdCl₂(PPh₃) и/или Pd(Ph₃P)₄ (схема 7.25, табл. 7.4) [25].

Схема 7.25

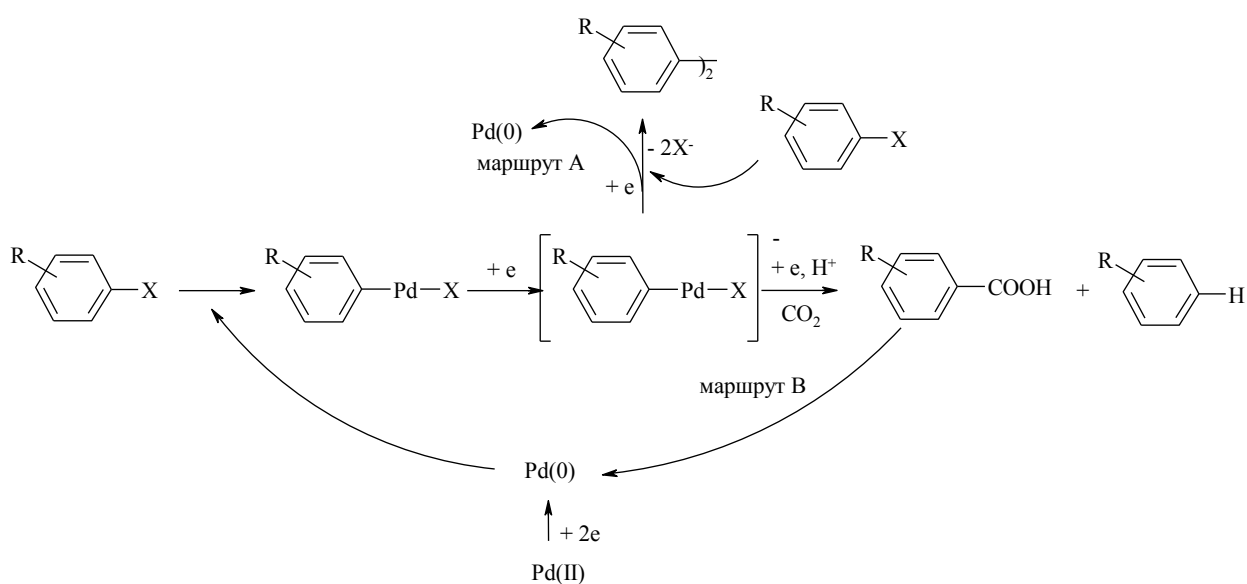
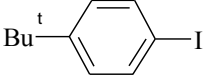
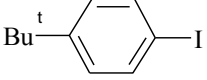
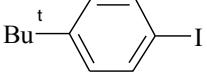
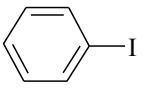
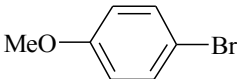
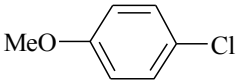
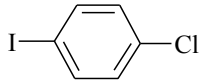
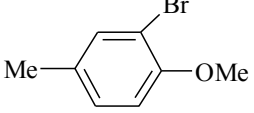
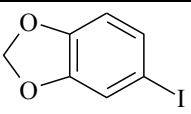
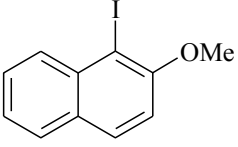
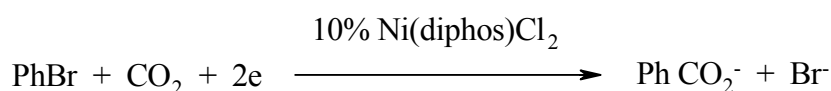


Таблица 7.4

ArX	Катализатор	Катод	Электричество, F/мол	Выход ArCOOH, %	Выход ArH, %
	0,07 экв $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ – 0,14 экв PPh_3	Pb	5,3	85	5
	0,07 экв $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ – 0,14 экв PPh_3	Pt	3,0	77	12
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pb	4,3	76	15
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pt	3,0	92	0
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pt	4,5	47	0
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pt	4,5	0	0
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pt	4,5	66	0
	0,07 экв $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ – 0,14 экв PPh_3	Pt	5,2	80	0
	0,07 экв $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$	Pt	3,0	76	13
	0,07 экв $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ – 0,14 экв PPh_3	Pt	4,5	63	20

В присутствии двуокиси углерода и каталитических количеств Ni(diphos)Cl электролиз бромбензола приводит к количественному образованию бензойной кислоты (схема 7.26). По предположению авторов, при электрокарбоксилировании, катализируемом комплексом никеля в реакционной массе присутствуют следующие формы никеля: Ni (0), Ni (I), Ni (II) и Ni (III) [27], а суммарное уравнение реакции выглядит следующим образом:

Схема 7.26



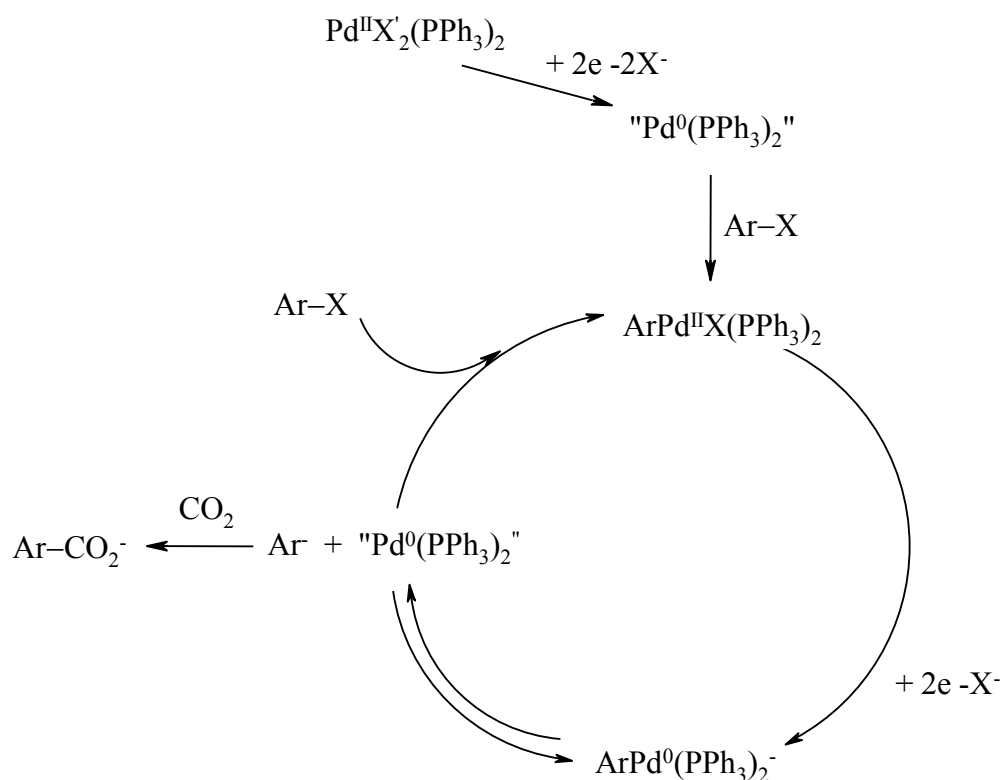
Превращение арилгалогенидов в соответствующие карбоновые кислоты наблюдается в условиях электролиза также под действием комплексов палладия PdCl₂ – PPh₃ в присутствии стехиометрических количеств диоксида углерода (табл. 7.5, схема 7.27) [28].

Таблица 7.5

Электролиз p-ZC₆H₄Pd^{II}XP₂ (0.5 ммоль) в присутствии CO₂ (0,205 М¹³) в ТГФ (50 мл) (0.3 М NBu₄BF₄, 20°C)

p-ZC ₆ H ₄ Pd ^{II} XP ₂			Напряжение		Выход ArCOOH, %
Z	P ₂	X	V vs SCE	F/моль	
H	Dppe	Br	-1,80	2,0	80
H	(PPh ₃) ₂	Br	-2,25	2,5	74
Me	(PPh ₃) ₂	I	-2,00	2,2	98
Ac	(PPh ₃) ₂	Br	-2,25	2,5	66
CN	(PPh ₃) ₂	Br	-1,70	1,6	56

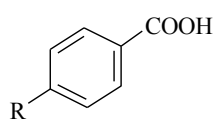
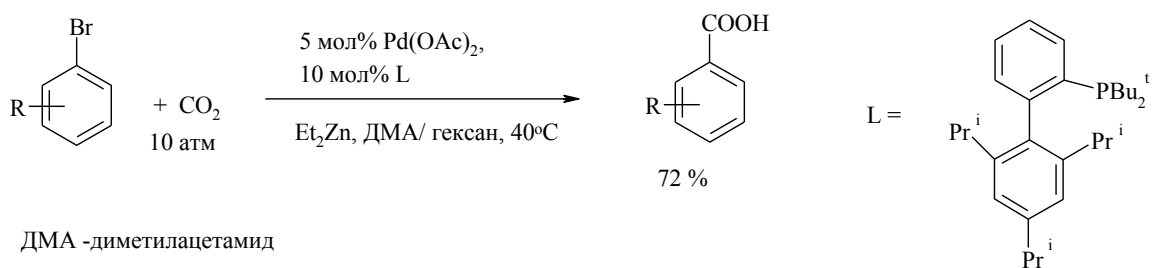
Схема 7.27



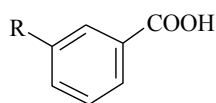
Группа Мартина в 2009 году сообщила о Pd-катализируемом карбоксилировании арилбромидов с помощью CO_2 с использованием Et_2Zn в качестве восстановителя (схема 7.28) [31].

Бензойная кислота получена по реакции арилбромидов с CO_2 (10 атм) в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мол.%) и лиганда **82** (10 мол.%) при 40°C в среде гексан – диметилацетамид (ДМА). В этих условиях в реакцию вовлечен широкий ассортимент замещенных арилбромидов с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями (схема 7.28).

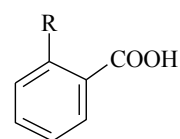
Схема 7.28



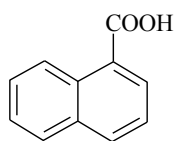
R = Buⁿ 64%, NMe₂ 40%, OTHP 70%,
SMe 68%, CF₃ 43%, Cl 68%, CHO 63%,
CH₂=CH 64%



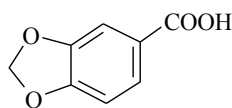
R = OMe 62%, CO₂Me 57%, COBu^t 67%



R = Me 72%, OMe 63%



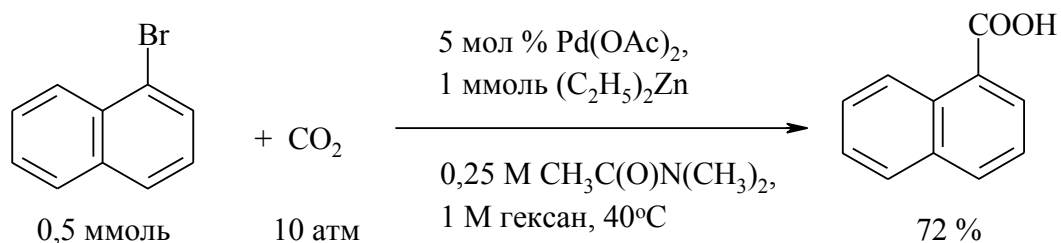
72%



68%

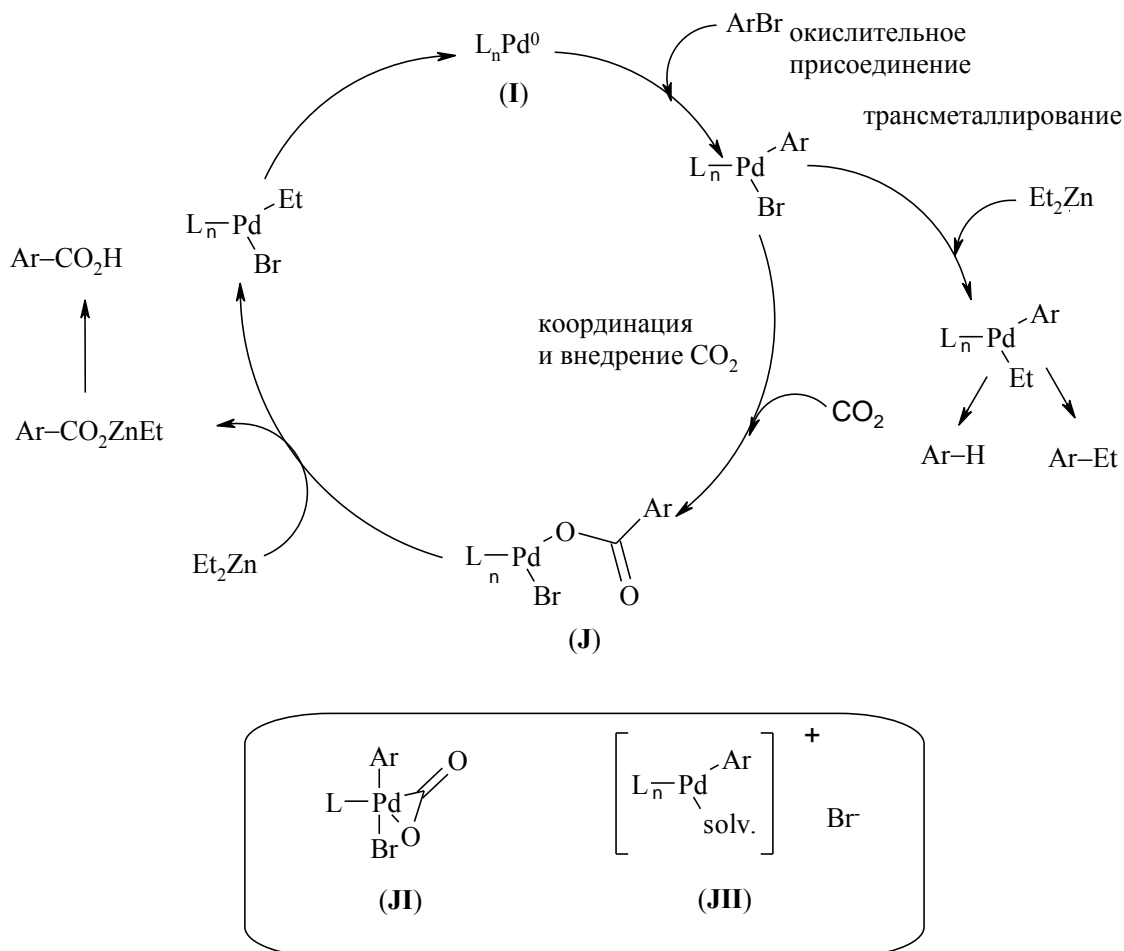
Карбоксилирование 1-бромнафталина с помощью CO₂ в присутствии палладиевого катализатора и диэтилцинка (C₂H₅)₂Zn приводит к образованию 1-нафталинкарбоновой кислоты с выходом 72% (схема 7.29)[31, 32].

Схема 7.29



Авторами предложен вероятный механизм реакции, согласно которому Et_2Zn восстанавливает Pd(II) до нульвалентного палладия (**I**) (схема 7.30). Затем в результате окислительного присоединения ArBr к Pd(0) образуется комплекс LArPdBr , который реагирует с CO_2 с получением бензоата Pd (**J**). На следующей стадии происходит трансметаллирование комплекса (**J**) диэтилцинком с образованием бензоата цинка, гидролиз которого приводит к бензойной кислоте.

Схема 7.30



Прямое карбоксилирование бензола и алкилбензолов путем активации С-Н-связи катализируется комплексами родия (схема 7.31, табл. 7.6) [33].

Реакция проходит при атмосферном давлении CO_2 , а TON составляет 18-46 единиц.

Схема 7.31

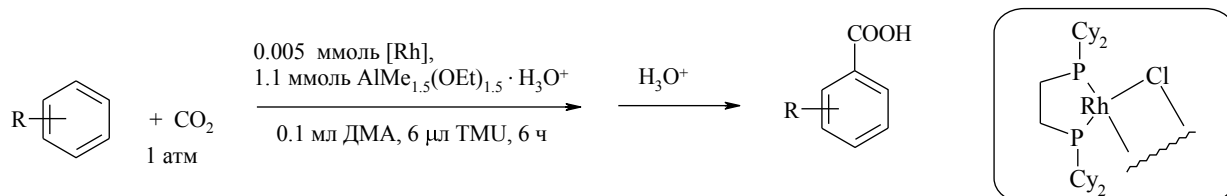


Таблица 7.6

Ar-H	T, °C	TON	Регио- ($\alpha:\beta:\gamma$)
	85	37	
	120	18	17:57:26
	145	22	0.67:33
	145	46	12:88:0
	145	33	0:33:67
	145	22	-

В работе [34] салициловая кислота с выходом 64% получена карбоксилированием фенола с помощью диоксида углерода при повышенной

Схема 7.32

10 ммоль 77 атм

20 ммоль K_2CO_3

200°C, 5 ч

64%

Схема 7.33

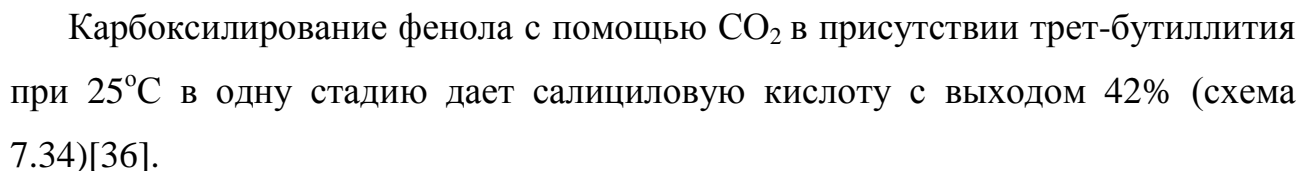


Схема 7.34

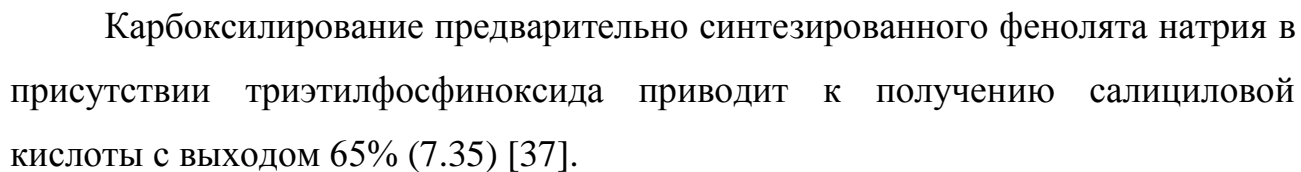
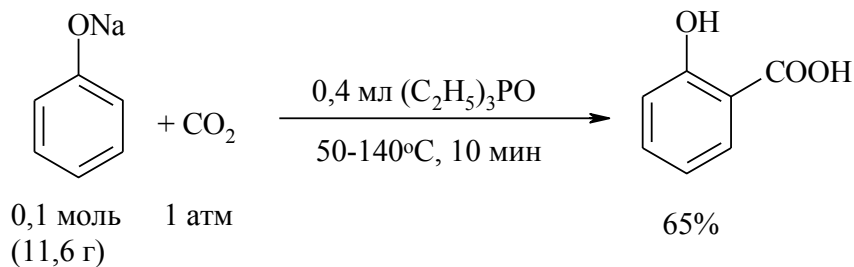
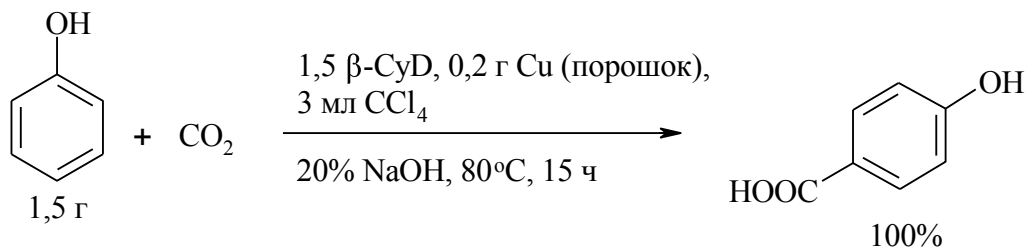


Схема 7.35



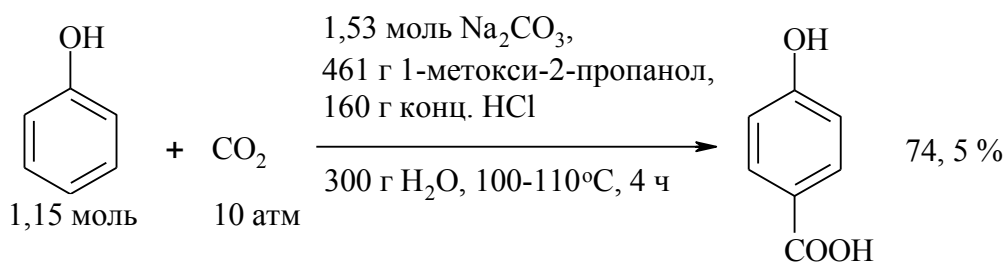
В работе [38] п-гидроксibenзойная кислота синтезирована карбоксилированием фенола диоксидом углерода под действием катализатора медный порошок – β -CyD (β -циклодекстрин) с выходом 100% (схема 7.36).

Схема 7.36



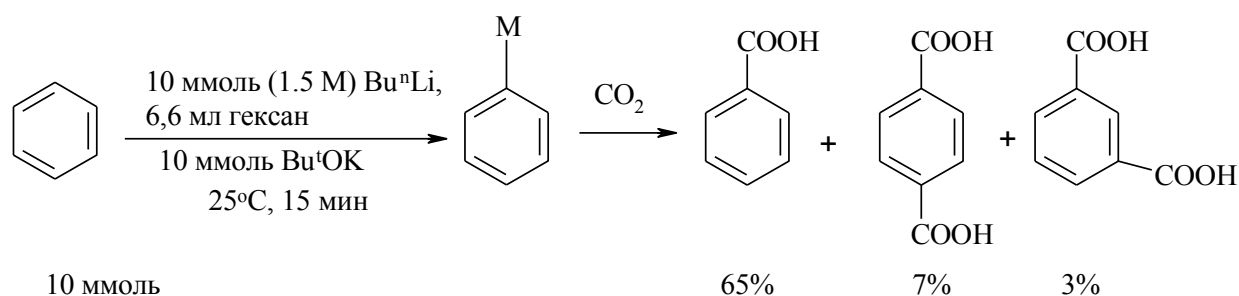
Селективно п-гидроксibenзойную кислоту с выходом 75% получают карбоксилированием фенола в присутствии Na2CO3, концентрированной соляной кислоты в среде 1-метокси-2-пропанола (схема 7.37) [39].

Схема 7.37



Довольно широко известен метод получения бензойной кислоты из бензола через металлпроизводные. Так, *n*-бутиллитий или трет-бутилат калия в стехиометрических количествах реагируют с бензолом с образованием фениллития или фенилкалия, которые при последующем карбоксилировании с помощью CO_2 превращаются в бензойную кислоту (схема 7.38) [40]. Выход бензойной кислоты по данному методу после обработки и выделения составляет 65%.

Схема 7.38



Список литературы

1. Kosugi Y., Imaoka Y., Gotoh F., Rahim M.A., Matsui Y., Sakanishi K. // *Org. Biomol. Chem.* **2003**. V. 1. P. 817.
2. Rahim M.A., Matsui Y., Matsuyama T., Kosugi Y. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**. V. 76. P. 2191.
3. Sclafani A., Palmisano L., Farneti G. // *Chem. Commun.* **1997**. P. 529.
4. Sakakura T., Choi J-C., Yasuda H. // *Chem. Rev.* **2007**. V. 107. № 6. P. 2365.
5. Lindsey A.S., Jeskey H. // *Chem. Rev.* **1957**. P. 583.

6. Kobayashi K., Kondo Y. // *Org. Lett.* **2009**. V. 11. P. 2035.
7. Takaya J., Tadami S., Ukai K., Iwasawa N. // *Org. Lett.* **2008**. V. 10. P. 2697.
8. Ohishi T., Nishiura M., Hou Z. // *Angew. Chem.* **2008**. V. 120. P. 5876;
Angew. Chem. Int. Ed. **2008**. V. 47. P. 5792.
9. Ochiai H., Jang M., Hirano K., Yorimitsu H., Oshima K. // *Org. Lett.* **2008**. V. 10. P. 2681.
10. Yeung C. S., Dong V. M. // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. P. 7826.
11. Ukai K., Aoki M., Takaya J., Iwasawa N. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. V. 128. P. 8706.
12. Correa A., Martin R. // *Angew. Chem.* **2009**. V. 121. P. 6317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**. V. 48. P. 6201.
13. Moragas T., Correa A., Martin R. // *Chem. Eur. J.* **2014**. V. 20. P. 1.
14. Лapidус A.Л., Бин Я.Ю. // *Усп. химии.* **1981**. Т. L. № 1. С. 111.
15. Braunstein P., Matt D., Nobel D. // *Chem. Rev.* **1980**. V. 88. P. 747.
16. Huang K., Sun C-L, Shi Z-J. // *Chem. Soc. Rev.* **2011**. V. 40. P. 2435.
17. Colquhoun H.M., Thompson D.J. In *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*. Ed. Twigg M.V., Plenum: N.Y., **1991**. P. 119.
18. Riduan S.N., Zhang Y. // *Dalton Trans.* **2010**. V. 39. P. 3347.
19. Пат. № WO 0116072. Carboxylation of hydrocarbons to terephthalic acid or naphthalene dicarboxylic acid / Thomas F., Garo G., Susan F. **2001**. (Shell Oil). C.A. **2001**, 134, 209692.
20. Olah G.A., Torok A., Joschek J.P., Bucsi I., Esteves P.M., Rasul G., Prakash G. K. S. // *J. Am. Chem. Soc.* **2002**. V. 124. P. 11379.
21. Hattori T., Suzuki Y., Miyano S. // *Chem. Lett.* **2003**. V. 32. P. 454.
22. Suzuki Y., Hattori T., Okuzawa T., Miyano S. // *Chem. Lett.* **2002**. P. 102.
23. Tran-Vu H., Daugulis O. // *ACS Catal.* **2013**. V. 3. P. 2417.
24. Fujihara T., Nogi K., Xu T., Terao J., Tsuji Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**. V. 134. P. 9106.

25. Torii S., Tanaka H., Hamatani T., Morisaki K., Jutand A., Pflger F., Fauvarque J.F. // *Chem. Lett.* **1986**. P. 169.
26. Fauvarque J.F., Jutand A., Francois M., Petit M. A. // *J. Appl. Electrochem.* **1988**. V. 18. P. 116.
27. Amatore C., Jutand A. // *J. Am. Chem. Soc.* **1991**. V. 113. P. 2819.
28. Amatore C., Jutand A., Khalil F., Nielsen M.F. // *J. Am. Chem. Soc.* **1992**. V. 114. P. 7076.
29. Sayyed F.B., Tsuji Y., Sakaki S. // *Chem. Commun.* **2013**. V. 49. P. 10715.
30. Osakada K., Sato R., Yamamoto T. // *Organometallics*. **1994**. V. 13. P. 4645.
31. Correa A., Martin R. // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**. V. 131. P. 15974.
32. Патент 2311788 Европа. Process for the carboxylation of aryl halides with palladium catalysts via carbon dioxide / Romo M., Francisco R. **2011**. C.A. **2011**, 154, 486070.
33. Suga T., Mizuno H., Takaya J., Iwasawa N. // *Chem. Commun.* **2014**. V. 50. P. 14360.
34. Iijima T., Yamaguchi T. // *Appl. Catal., A*. **2008**. V. 345. № 1. P. 12.
35. Пат. 20060122420 США. Catalytic carboxylation process for producing aromatic hydroxycarboxylic acids from alkali metal phenolates and carbon dioxide / Yamaguchi T., Sato K. **2006**. C.A. **2006**, 145, 27722.
36. Posner G.H., Canella K.A. // *J. Am. Chem. Soc.* **1985**. V. 107. № 8. P. 2571.
37. Пат. 478197 Европа. Process for controlling the isomer ratio of aromatic hydroxycarboxylic acids in the carboxylation of alkali phenolates in phosphine oxide solvents / Nakanishi T., Miura T. **1992**. C.A. **1992**, 116, 235255.
38. Komiyama M., Sugiura I., Hirai H. // *J. Mol. Catal.* **1986**. V. 36. № 3. P. 271.
39. Пат. 436379 Европа. Process for preparation of aromatic carboxylic acids by carboxylation of aromatic compounds in alkoxyalkanols as solvents / Choi T.K., Park H.J., Kim H.W. **1991**. C.A. **1991**, 115, 158725.
40. Schlosser M., Choi J. H., Takagishi S. // *Tetrahedron*. **1990**. V. 46. № 16. P. 5633.

Глава 8

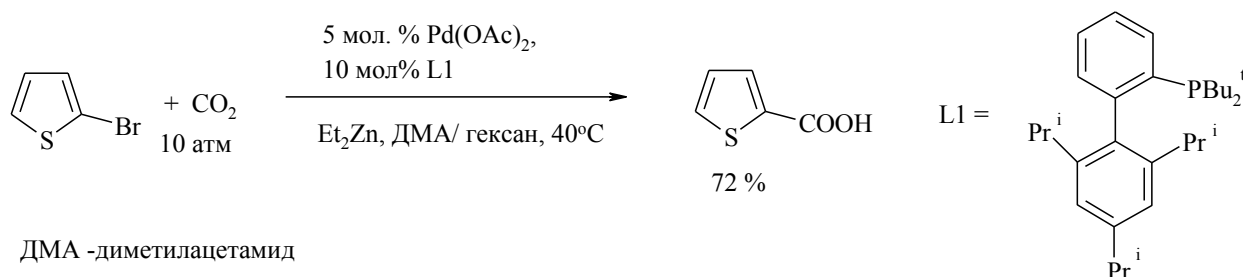
КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ГЕТЕРОАРЕНОВ ДИОКСИДОМ УГЛЕРОДА

Как известно, гетероциклические карбоновые кислоты и их производные являются важными структурными элементами биологически активных молекул [1, 2]. Примеры синтеза гетероциклических карбоновых кислот прямым карбоксилированием гетероциклов по С-Н-связи путем металлирования и последующего карбоксилирования в литературе немногочисленны [3,4].

В частности, такой метод использован для введения карбоксильной группы в молекулу тиафена и его производных: металлирования тиафена обычно проходит в α -положение, а после карбоксилирование 2-металлзамещенного тиафена образуется 2-тиафенкарбоновая кислота [5-7].

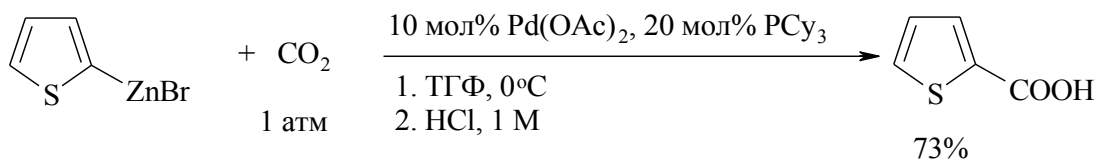
Исходным соединением для введения в молекулу тиафена COOH -группы могут служить цинк- и борорганические производные тиафена [8-11]. В качестве катализаторов указанной реакции используются соединения палладия, родия и меди. Так, группа Мартина в 2009 году сообщила о Pd-катализируемом карбоксилировании 2-тиенилбромидов с помощью CO_2 с использованием Et_2Zn в качестве восстановителя (схема 8.1) [11].

Схема 8.1



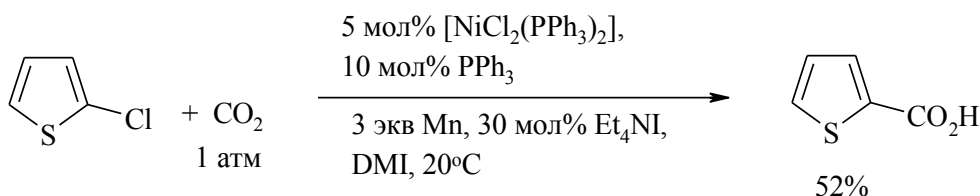
В работе [9] осуществлено карбоксилирование 2-цинкбромид тиафена с помощью CO_2 до 2-тиафенкарбоновой кислоты в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PCu}_3$ (8.2).

Схема 8.2



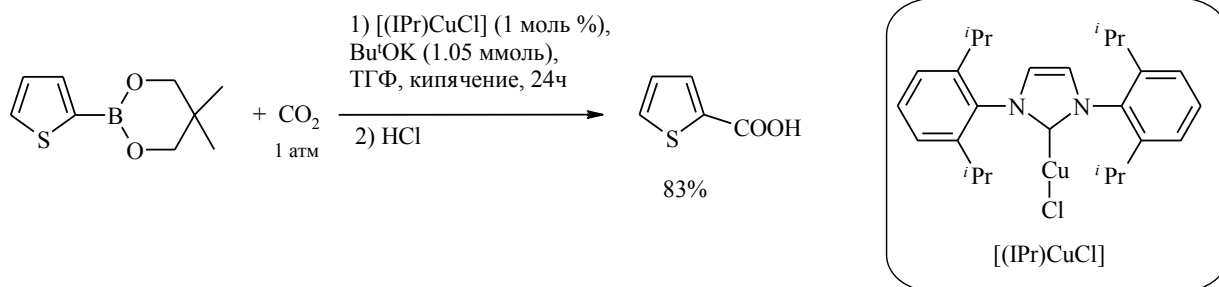
В 2012 г. обнаружено, что каталитическая система, состоящая из $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ и 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMI) в присутствии восстановителя – порошкообразного марганца, катализирует карбоксилирование 2-тиенилхлорида с помощью CO_2 , превращая их в соответствующую кислоту (схема 8.3) [12].

Схема 8.3



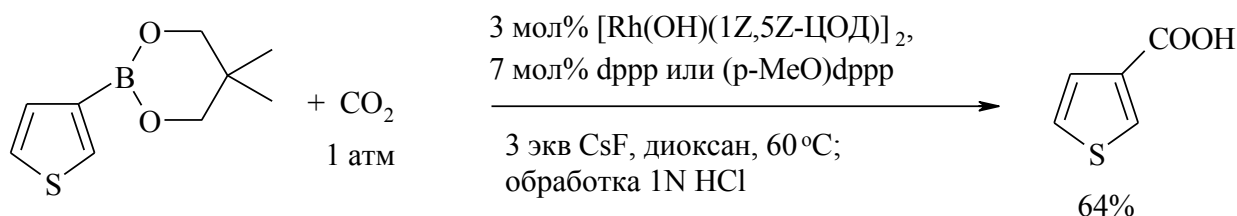
Карбоксильную группу в молекулу тиофена можно также ввести реакцией диоксида углерода с тиофенбороновыми эфирами в присутствии Rh- или Cu-содержащих катализаторов [8, 10]. Например, в присутствии комплекса $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ и Bu^tOK реакция тиофенборонового эфира с CO_2 приводит к 2-тиофенкарбоновой кислоте с выходом 83% (схема 8.4) [10].

Схема 8.4



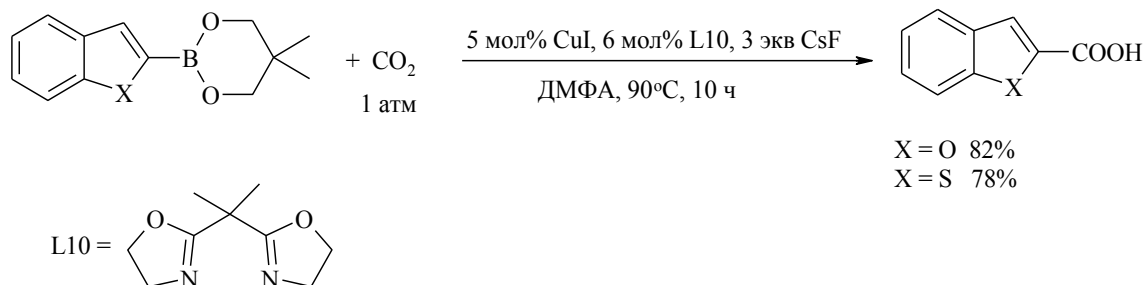
Карбоксилирование 3-тиенилборонового эфира с помощью CO_2 , катализируют комплексы родия (схема 8.5) [8, 13]. Реакция проходит в присутствии каталитической системы $[\text{Rh}(\text{OH})(1Z,5Z\text{-ЦОД})]_2 - \text{dppp}$ (где dppp – 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан).

Схема 8.5



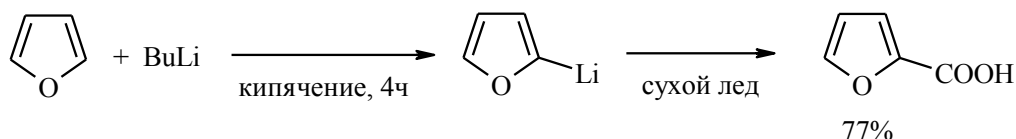
Карбоксилирование арилбороновых эфиров с помощью CO_2 , катализируют медьсодержащие катализаторы [8, 13]. Реакция проходит в присутствии каталитической системы CuI – бисоксазалин (схема 8.6).

Схема 8.6



По маршруту: металлизирование – карбоксилирование получают 2-фуранкарбоновую кислоту и ее производные. В частности, фуран легко и селективно металлируется бутиллитием по α -положению с образованием 2-литийфурана. Обработка 2-литийфурана сухим льдом приводит к 2-фуранкарбоновой кислоте с выходом $\sim 77\%$ (схема 8.7)[6, 7, 14].

Схема 8.7



В аналогичную реакцию вступает пиррол. Однако металлизирование пиррола с помощью литий- и натрийорганических соединений по сравнению с тиофеном и фураном [5] имеет существенную особенность из-за возможности металлизирования N–H-связи молекулы пиррола. Поэтому для получения 2-пирролкарбоновой кислоты по схеме металлизирование – карбоксилирование используют прием защиты N–H-группы. В частности, весьма удобной из-за легкости удаления термическим способом является *трет*-бутоксикарбонильная защита. N-Метил-, N-фенил-, N-*трет*-бутоксикарбонилпирролы металлизуются исключительно по α-углеродному атому (схемы 8.8, 8.9).

Схема 8.8

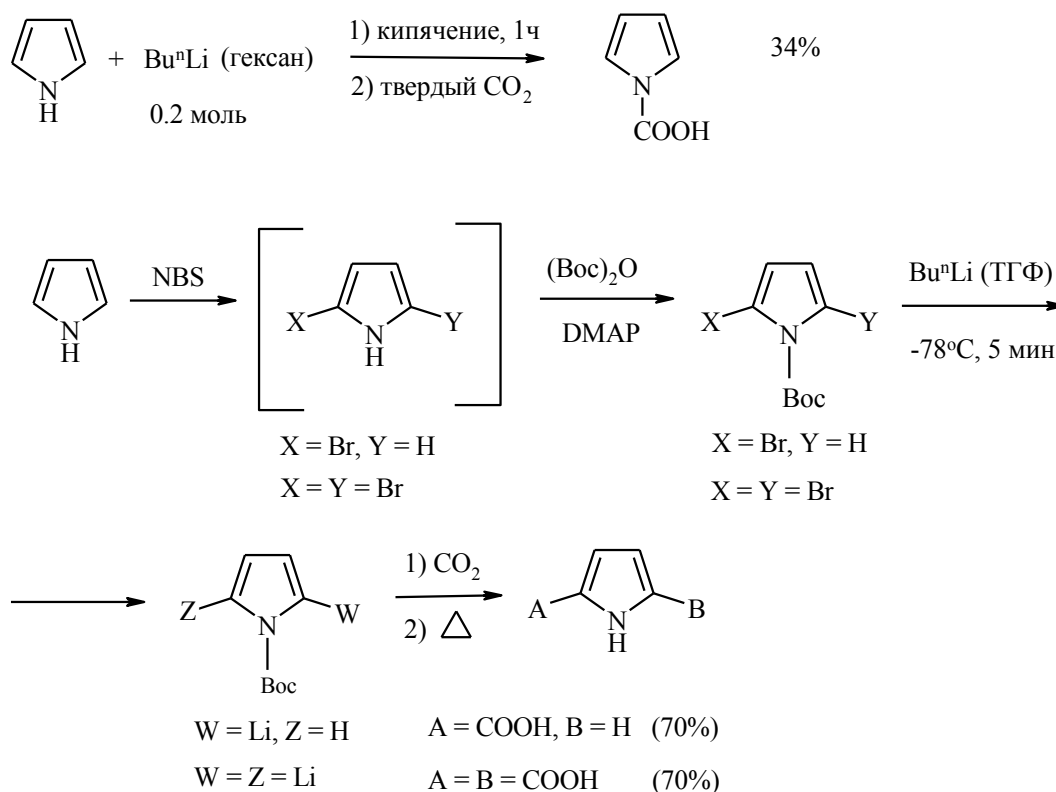
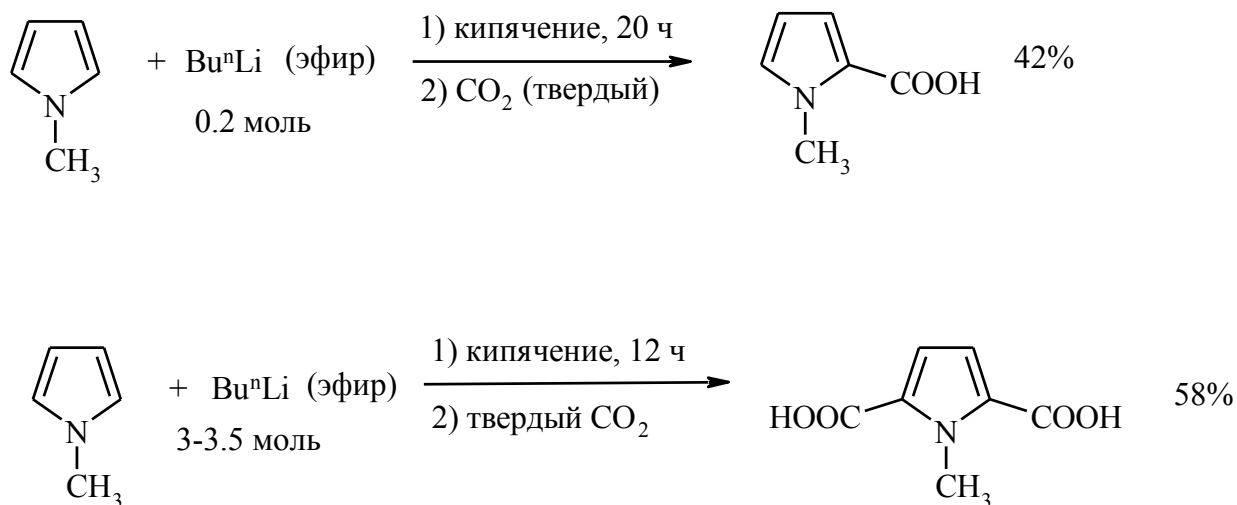


Схема 8.9



NBS -N-бромсукцинимид

В работе [15] осуществлено C-2 карбоксилирование производных бензотиазола, бензоксазола и 1,2,4-оксадиазола с помощью CO₂ в присутствии основания – Cs₂CO₃. Реакция проходит при 125°C за 4-16 ч и приводит к образованию соответствующих карбоксилатов с хорошими выходами (схема 8.10). Контрольный эксперимент в отсутствие CO₂ был неудачным, следовательно, CO₂ не генерируется из основания Cs₂CO₃. Таким образом, можно предположить, что карбоксилирование проходит путем металлирования C₂ - углеродного атома гетероарена и внедрением CO₂ по связи C₂–Cs (схема 8.11).

Схема 8.10

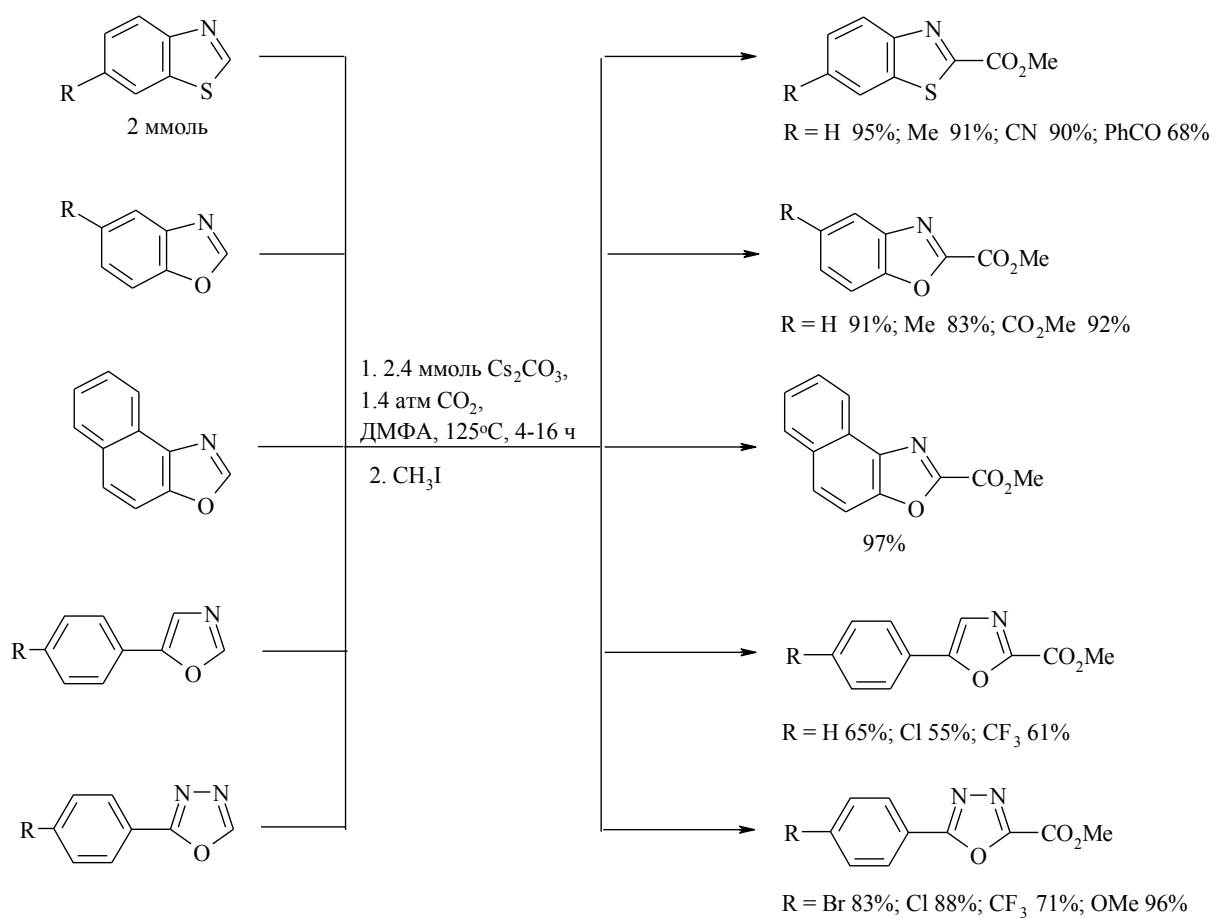
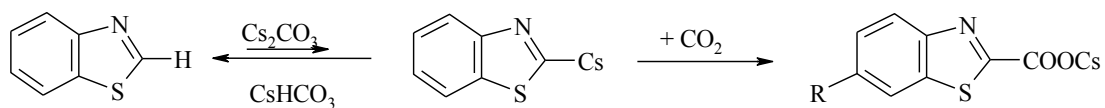
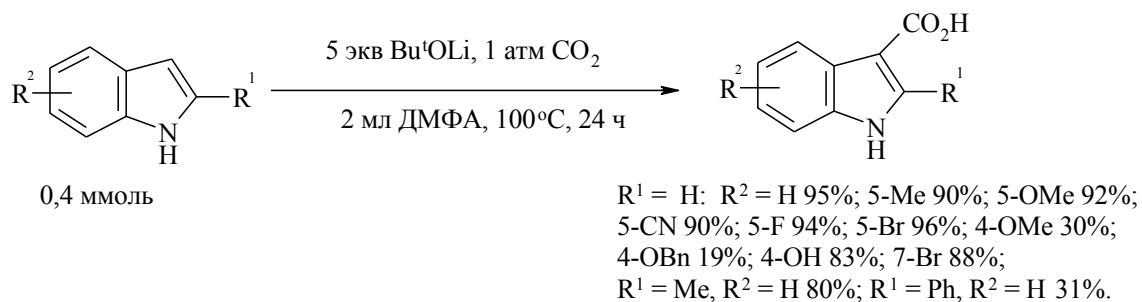


Схема 8.11



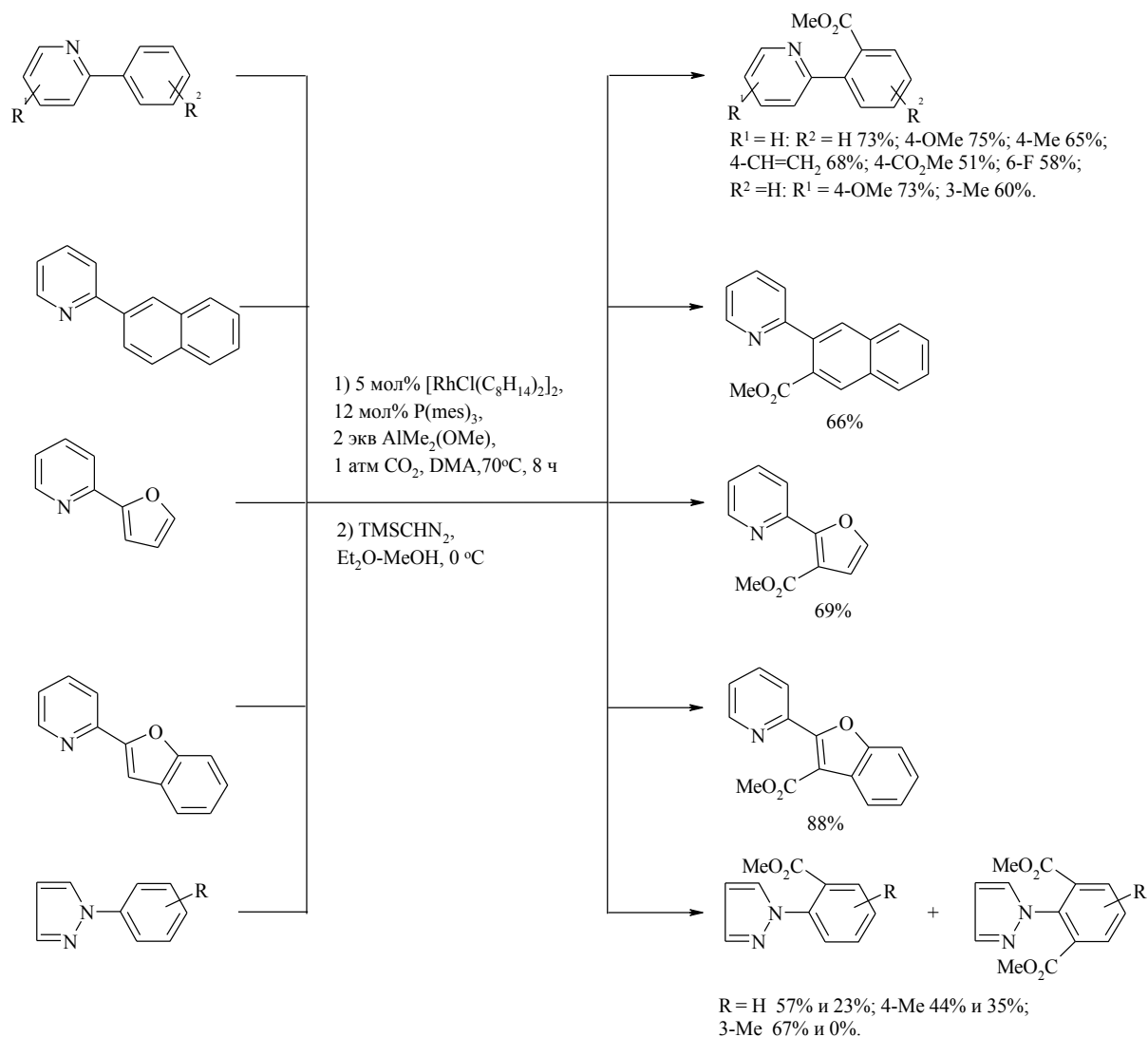
Индол-3-карбоновые кислоты синтезированы прямым карбоксилированием индолов с помощью диоксида углерода под давлением в присутствии основания – Bu^tOLi , который используется в большом избытке для подавления побочной реакции декарбоксилирования (схема 8.12) [16].

Схема 8.12



Комплекс родия [Rh(C₈H₁₄)₂Cl]₂ (C₈H₁₄-циклооктен) активно катализирует карбоксилирование 2-фенилпиридина и его производных, 2-(2-нафтил)пиридина, N- фенилпиразолов с помощью CO₂ (схема 8.13) [17].

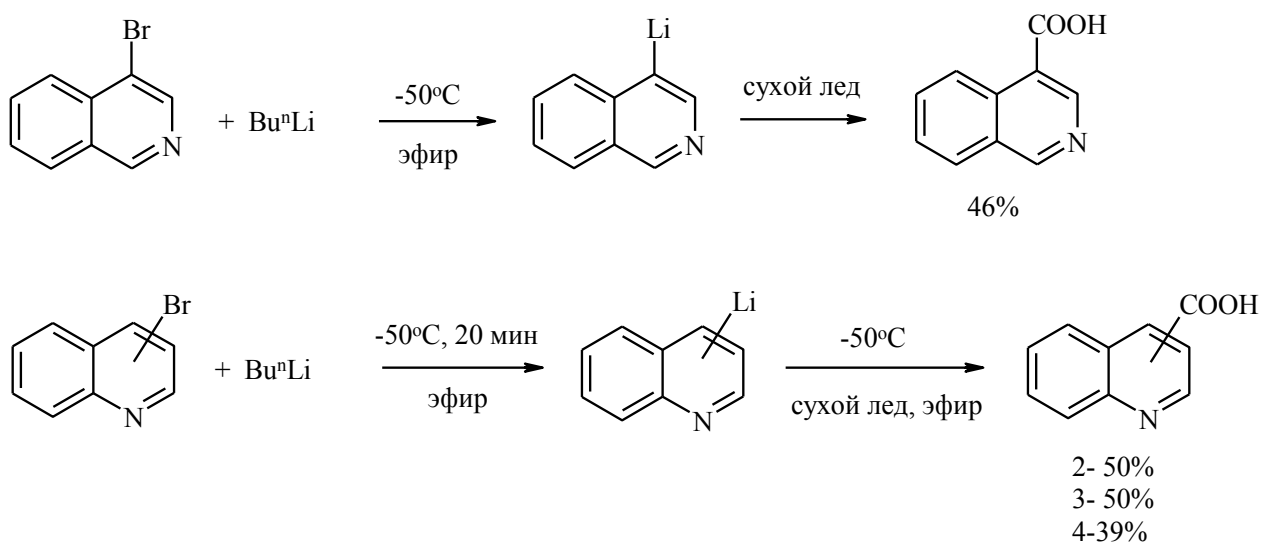
Схема 8.13



Характерной особенностью хинолина и изохинолина является способность к образованию стабильных металлоорганических соединений, которые при взаимодействии с CO_2 также легко превращаются в соответствующие кислоты [6, 18-23].

В работах [24, 25] описаны методики синтеза 4-изохинолинкарбоновой, 3-хинолинкарбоновой, 2-хинолинкарбоновой и 4-хинолинкарбоновой кислот через металлоорганические производные хинолина и изохинолина (схема 8.14). Исходными соединениями для получения литийпроизводных хинолина и изохинолина служили соответствующие бромпроизводные, которые активно реагируют с н-бутиллитием. Последующая карбонизация литийхинолинов и литийизохинолина приводит к соответствующим кислотам с умеренными выходами:

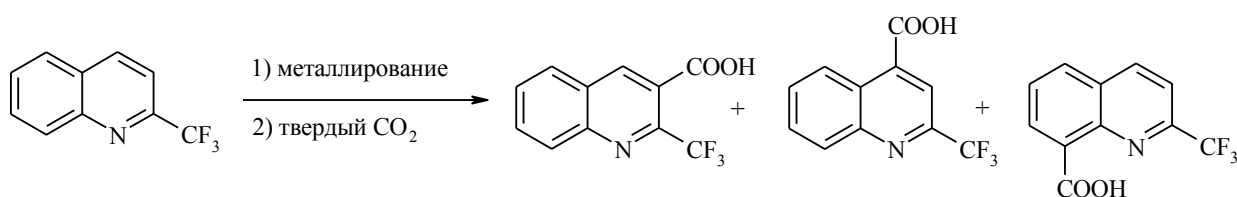
Схема 8.14



В реакцию карбоксилирования через металлизирование вступают 2-трифторметил-, 3-трифторметил- и 4-трифторметилхинолины, давая изомерные хинолинкарбоновые кислоты. Если реакцию проводить в присутствии диизопропиламида лития (LIDA) в тетрагидрофуране, то происходит депротонирование 2-трифторметилхинолина и 4-трифторметилхинолина по положению 3, в случае же 3-трифторметилхинолина

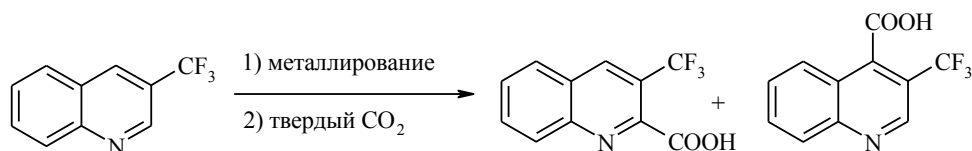
металл занимает четвертое положение. 2,2,6,6-Тетраметилпиперидид лития (LITMP) в ТГФ металлирует 3 и 4 положения 2-трифторметилхинолина [26]. Если в качестве растворителя вместо ТГФ использовать диэтиловый эфир, то металлирование проходит в положение 8. 3-Трифторметилхинолин металлируется с помощью диизопропиламида лития (LIDA) в положение 4, а 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития (LITMP) металлирует в α -положение. Последующая карбонизация образующихся Li-производных приводит к соответствующим кислотам с выходом 20-76% (схемы 8.15, 8.16, 8.17).

Схема 8.15



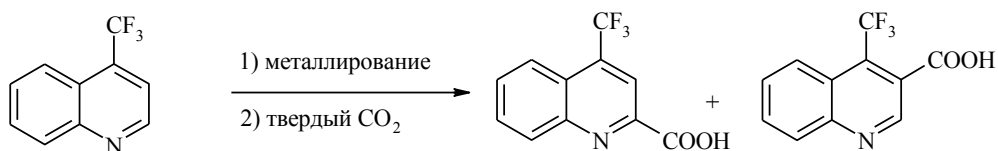
a) LIDA в ТГФ, -75 °С, 2 ч	31%	-	-
b) LITMP в ТГФ, -75 °С, 2 ч	43%	27%	-
c) LITMP в диэтиловом эфире, -75 °С, 2 ч	-	-	20%

Схема 8.16



a) LIDA в ТГФ, -75 °С, 2 ч	-	32%
b) LITMP в ТГФ, -75 °С, 2 ч	41%	-

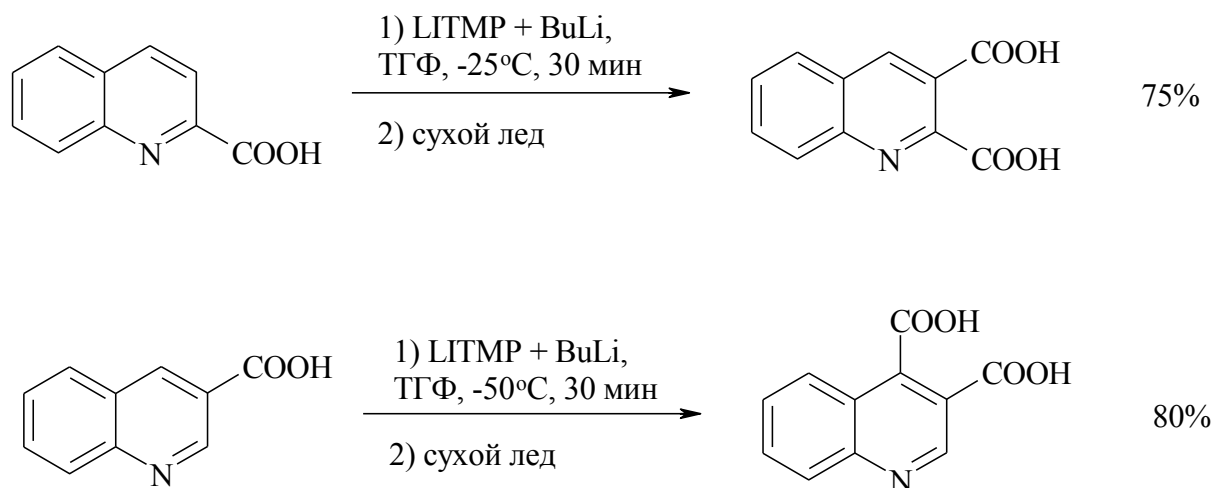
Схема 8.17



a) LIDA в ТГФ, -75 °С, 2 ч	-	54%
b) LITMP в ТГФ, -75 °С, 2 ч	-	76%

Последовательной обработкой 2-хинолинкарбоновой кислоты смесью бутиллития и 2,2,6,6-тетраметилпиперида лития (LITMP), затем сухим льдом при -25°C синтезирована 2,3-хинолиндикарбоновая кислота с выходом 75%. Аналогично из 3-хинолинкарбоновой кислоты была получена 3,4-хинолиндикарбоновая кислота (выход 80%) (схема 8.18)[27].

Схема 8.18



Бензотиофены и 2-, 3-замещенные тиофены гладко карбоксилируются с помощью CO_2 , давая соответствующие 2- или 3-карбоновые кислоты с выходом до 90% в присутствии EtAlCl_2 , который обладает металлирующими свойствами и каталитическим действием как кислота Льюиса (схема 8.19) [28].

В работе [29] для восстановительного карбоксилирования 2-тиенилиодида в присутствии Et_2Zn предложено использовать CuI , активированный азотсодержащим лигандом N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамином (TMEDA) и N,N' -диметилэтилендиамином (DMEDA) (схема 8.20).

Схема 8.19

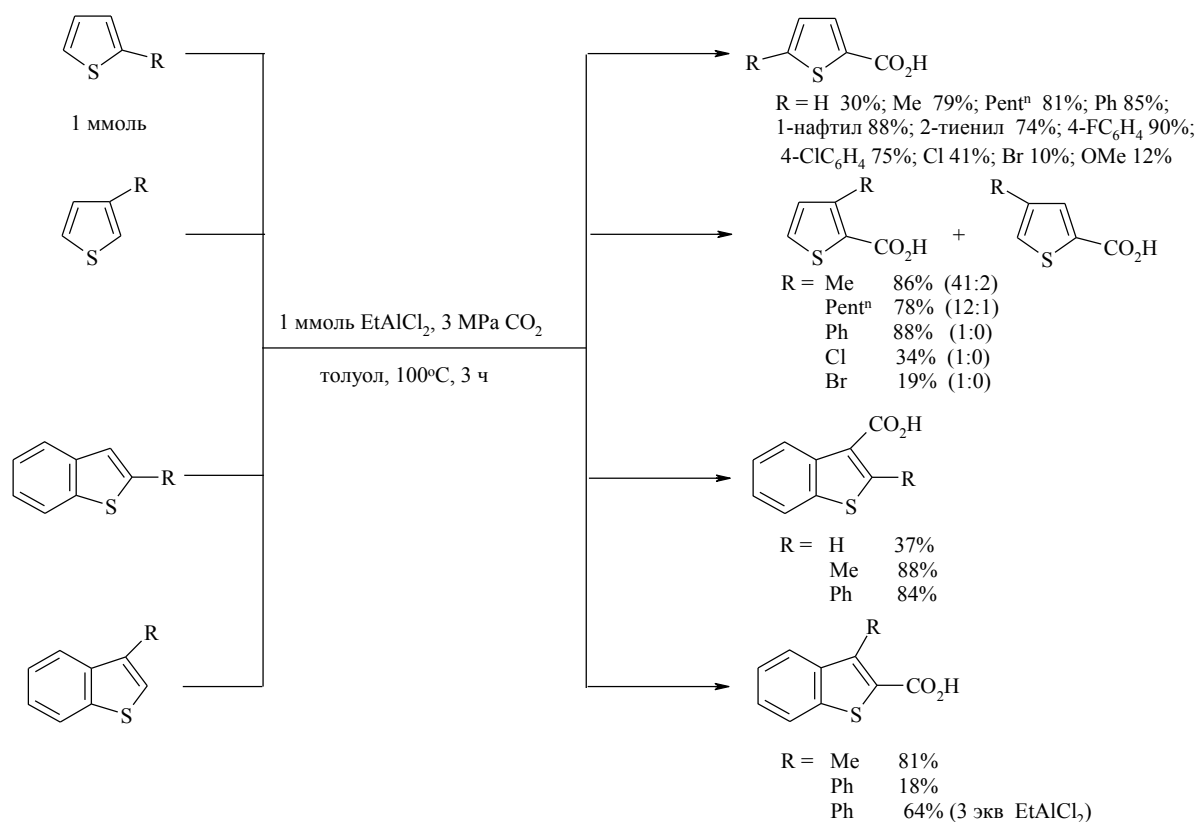
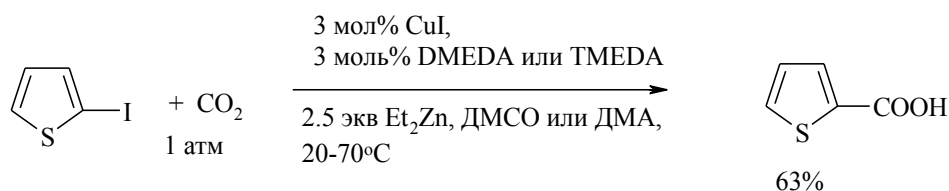


Схема 8.20



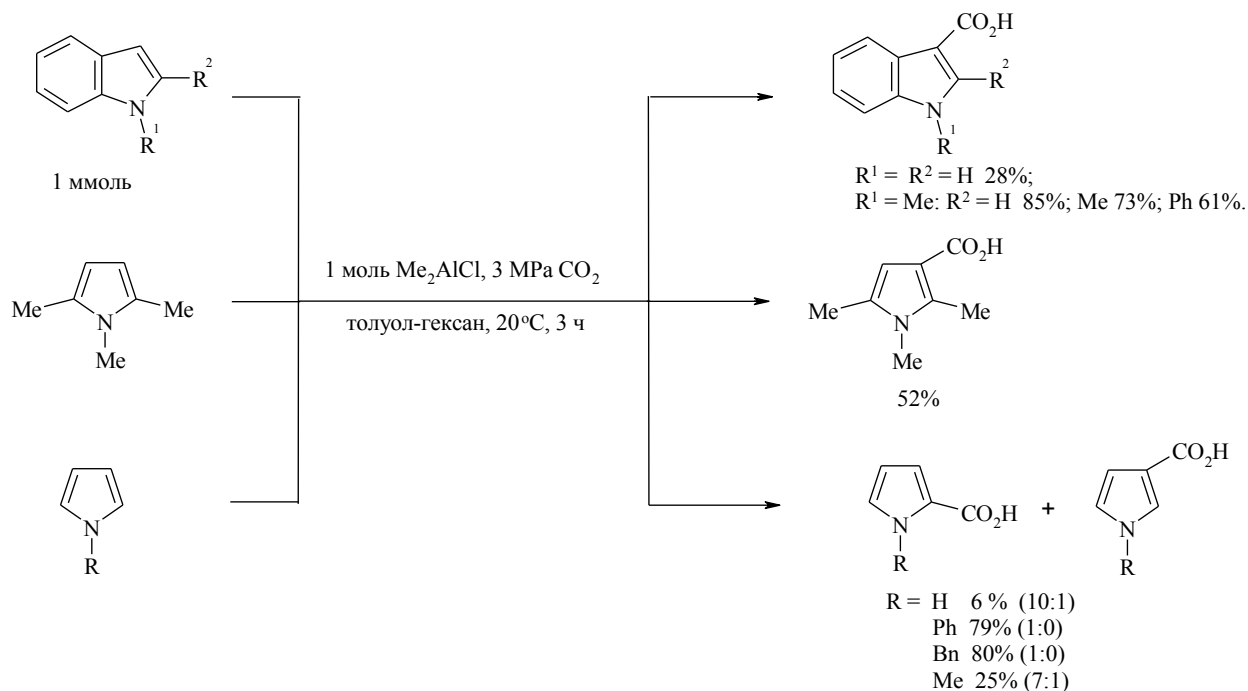
DMEDA = N,N'-диметилэтилендиамин

TMEDA = N,N, N',N'-тетраметилэтилендиамин

ДМА=N,N-диметилацетамид

В работе [30] осуществлено карбоксилирование 1-метилиндов, 1-бензил- и 1-фенилпирролов с помощью CO₂ в присутствии Me₂AlCl с получением соответствующих индол-3-карбоновых и пиррол-2-карбоновых кислот с выходом до 85%, а 1,2,5-триметилпиррол в аналогичных условиях превращается в 3-карбоновую кислоту с выходом 52% (схема 8.21).

Схема 8.21



Список литературы

1. Bew S.P. / Compr. Org. Funct. Group Transform. II **2005**, V. 5, P.19.
2. Goossen L. J., Rodriguez N., Goossen K. // *Angew. Chem.* **2008**. V. 120. P. 3144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**. V. 47. P. 3100.
3. Itahara T. // *Chem. Lett.* **1982**. P. 1151.
4. Itahara T. // *Chem. Lett.* **1983**. P. 127.
5. Gronowitz, S. Thiophenes. Best synthetic methods / S. Gronowitz, A.-B. Hornfeldt. - Oxford: Academic Press, **2004**. – 986 p.
6. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – М. : Мир, **2004**. – 728 с.
7. Eicher, T. The chemistry of heterocycles. Structure, reactions, synthesis and applications. / T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher. – Weinheim: Wiley-VCH, **2003**. – 556 p.

8. Ukai K., Aoki M., Takaya J., Iwasawa N. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. V. 128. № 27. P. 8706.
9. Yeung C.S., Dong V.M. // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. № 25. P. 7826.
10. Ohishi T., Nishiura M., Hou Z. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**. V. 47. № 31. P. 5792.
11. Correa A., Martin R. // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**. V. 131. № 44. P. 15974.
12. Fujihara T., Nogi K., Xu T., Terao J., Tsuji Y. // *J. Am. Chem. Soc.* **2012**. V. 134. P. 9106.
13. Takaya J., Tadami S., Ukai K., Iwasawa N. // *Org. Lett.* **2008**. V. 10. P. 2697.
14. Ramanathan V., Levixé R. // *J. Org. Chem.* **1962**. V. 27. № 4. P. 1216.
15. Vechorkin O., Hirt N., Hu X. // *Org. Lett.* **2010**. V. 12. P. 3567.
16. Yoo W.J., Capdevila M.G., Du X., Kobayashi S. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. P. 5326.
17. Mizuno H., Takaya J., Iwasawa N. // *J. Am. Chem. Soc.* **2011**. V. 133. P. 1251.
18. Boudet N., Lachs R.J., Knochel P. *Org. Lett.* **2007**. V. 9(26) . P. 5525.
19. Tagawa Y., Nornura M., Yamashita H., Goto Y., Hamana M. // *Heterocycles*. **1999**. V. 51. № 10. P. 2385.
20. Prasad A.S., Stevenson T.M., Citineni J.R., Nyzam V., Knochel P. // *Tetrahedron*. **1997**. V. 53. № 21. P. 7237.
21. Russell G.A., Rajaratnam R., Wang L., Bing Z.S., Kim H.B., Ching F.Y. // *J. Am. Chem. Soc.* **1993**. V. 115. № 23. P. 10596.
22. Dumouchel S., Mongin F., Trécourt F., Quéguiner G. // *Tetrahedron*. **2003**. V. 59. № 43. P. 8629.
23. Dumouchel S., Mongin F., Trécourt F., Quéguiner G. // *Tetrahedron Lett.* **2003**. V. 44. № 10. P. 2033.
24. Gilman H., Soddy T.S. // *J. Org. Chem.* **1958**. V. 23. № 10. P. 1584.
25. Gilman H., Soddy T.S. // *J. Org. Chem.* **1957**. V. 22. № 5. P. 565.
26. Schlosser M., Marull M. // *Eur. J. Org. Chem.* **2003**. V. 8. P. 1569.

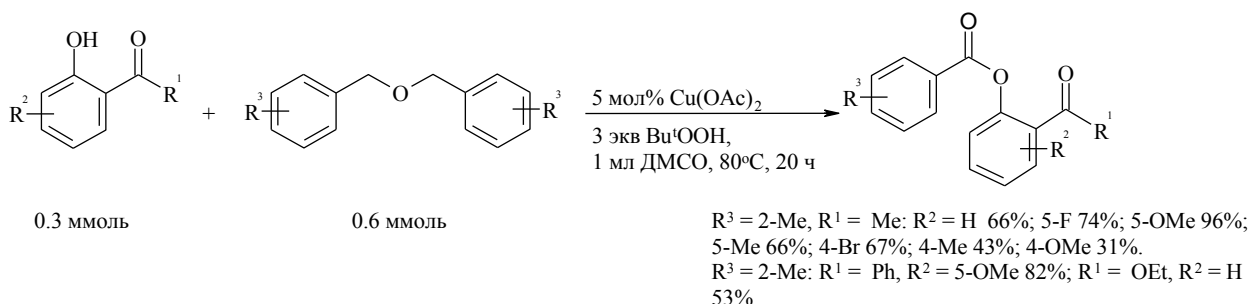
27. Rebstock A.-S., Mongin F., Trecourt F., Queguiner G. // *Tetrahedron Lett.* **2002**. V. 43. № 5. P. 767.
28. Nemoto K., Onozawa S., Konno M., Morohashi N., Hattori T. // *Bull.Chem. Soc. Jpn.* **2012**. V. 85. № 3. P. 369.
29. Tran-Vu H., Daugulis O. // *ACS Catal.* **2013**. V. 3. P. 2417.
30. Nemoto K., Onozawa S., Egusa N., Morohashi N., Hattori T. // *Tetrahedron Lett.* **2009**. V. 50. P. 4512.

Глава 9

РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ С УЧАСТИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ АРЕНОВ В СИНТЕЗЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

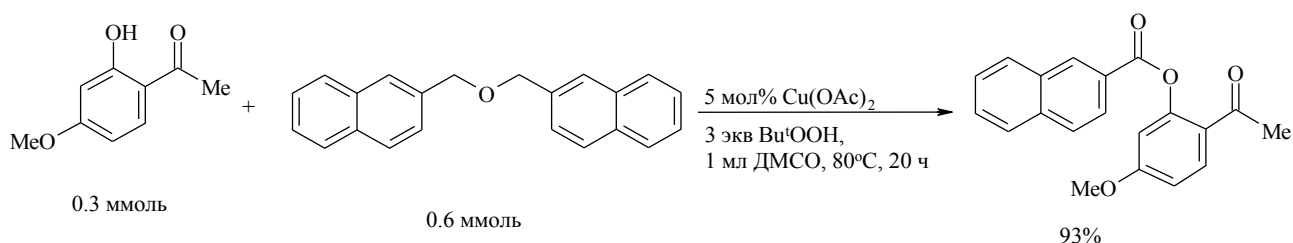
В серии работ эфиры бензойной кислоты получены реакцией 2-ацилфенолов с дибензиловым эфиром под действием медьсодержащих катализаторов (схема 9.1). Процесс проходит при обязательном присутствии окислителей, поэтому носит название «реакция окислительного сочетания», так как включает предварительное окисление бензильного фрагмента (ArCH_2) в бензоильный (ArCO). При использовании в качестве окислителя *трет*-бутилгидропероксида в условиях: 80°C , 20 ч выходы соответствующих эфиров достигают 96% [1].

Схема 9.1



Аналогичная реакция 2-ацетил-5-метоксифенола с динафтилметилловым эфиром приводит к нафтилкарбоксилату с выходом 93% (схема 9.2).

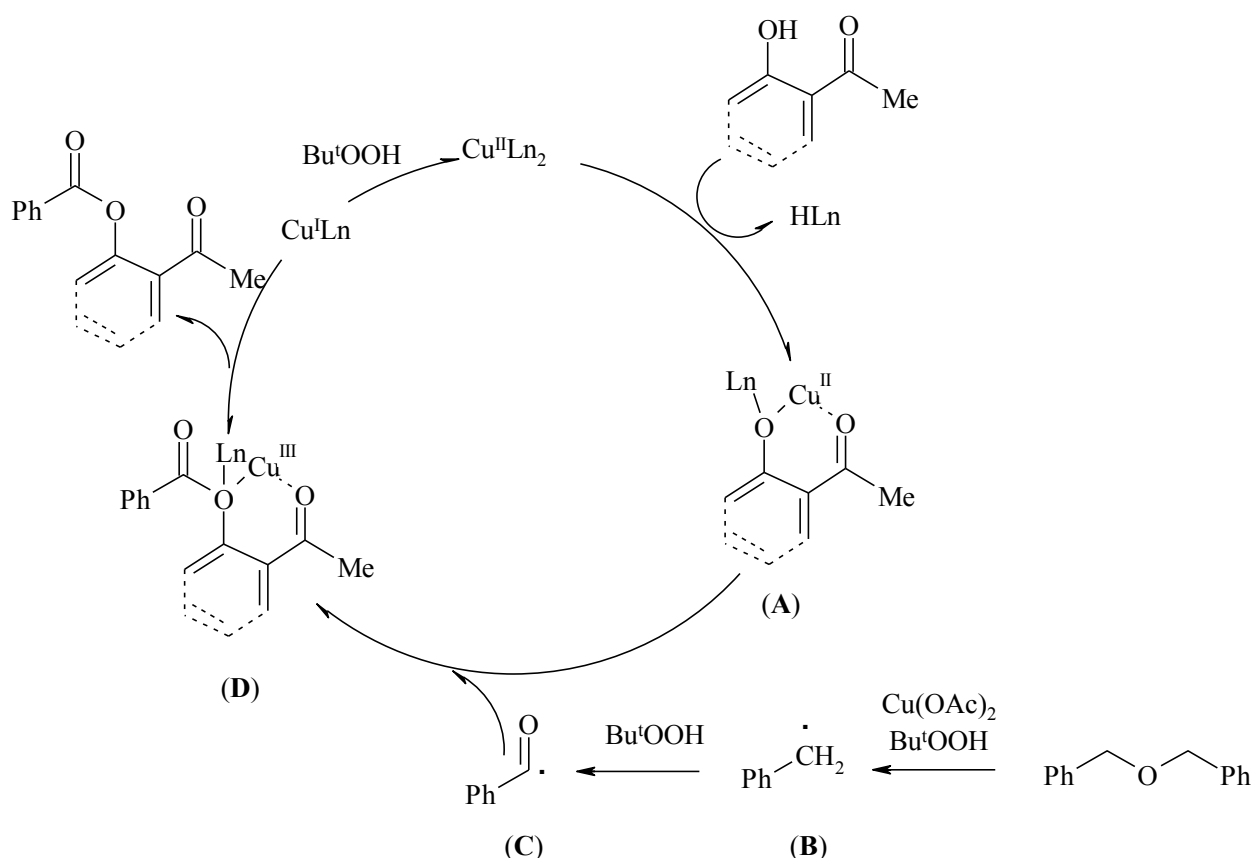
Схема 9.2



В работе предложен следующий механизм реакции (схема 9.3): каталитический цикл начинается с образования хелатного комплекса (А) $\text{Cu}(\text{II})$ с

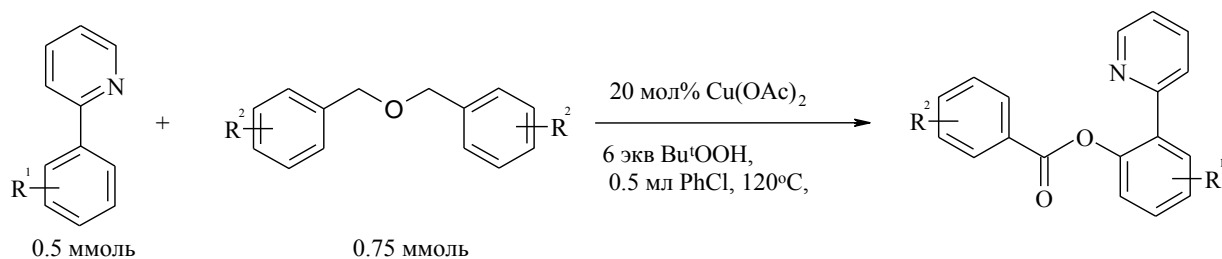
2-ацетилфенолом. Параллельно из дибензильового эфира генерируется сначала бензильный (B), затем ацильный радикалы (C). Последний атакует комплекс (A), давая новый хелатный комплекс (D) с Cu(II). Далее происходит восстановительное элиминирование сложного эфира с выделением Cu(I)Ln. После окисления окисляется трет-бутилгидропероксидом комплекс Cu(I)Ln превращается в каталитически активную форму Cu(II)Ln₂.

Схема 9.3



Соединения меди, такие как CuI, CuCl, CuBr, Cu(OAc)₂, Cu(OTf)₂, CuCl₂, CuBr₂, CuO, CuSO₄ · 5H₂O, катализируют арилкарбокислирование 2-арилпиридинов с помощью дибензильовых эфиров, как предшественников арилкарбокислирования (ArCO₂⁻). Наилучшие результаты были получены при использовании в качестве катализатора Cu(OAc)₂. Совместное использование Cu(OAc)₂ и Bu^tOOH способствует введению ArCO₂ -группы в бензольное кольцо молекулы 2-фенилпиридина (схема 9.4) [2].

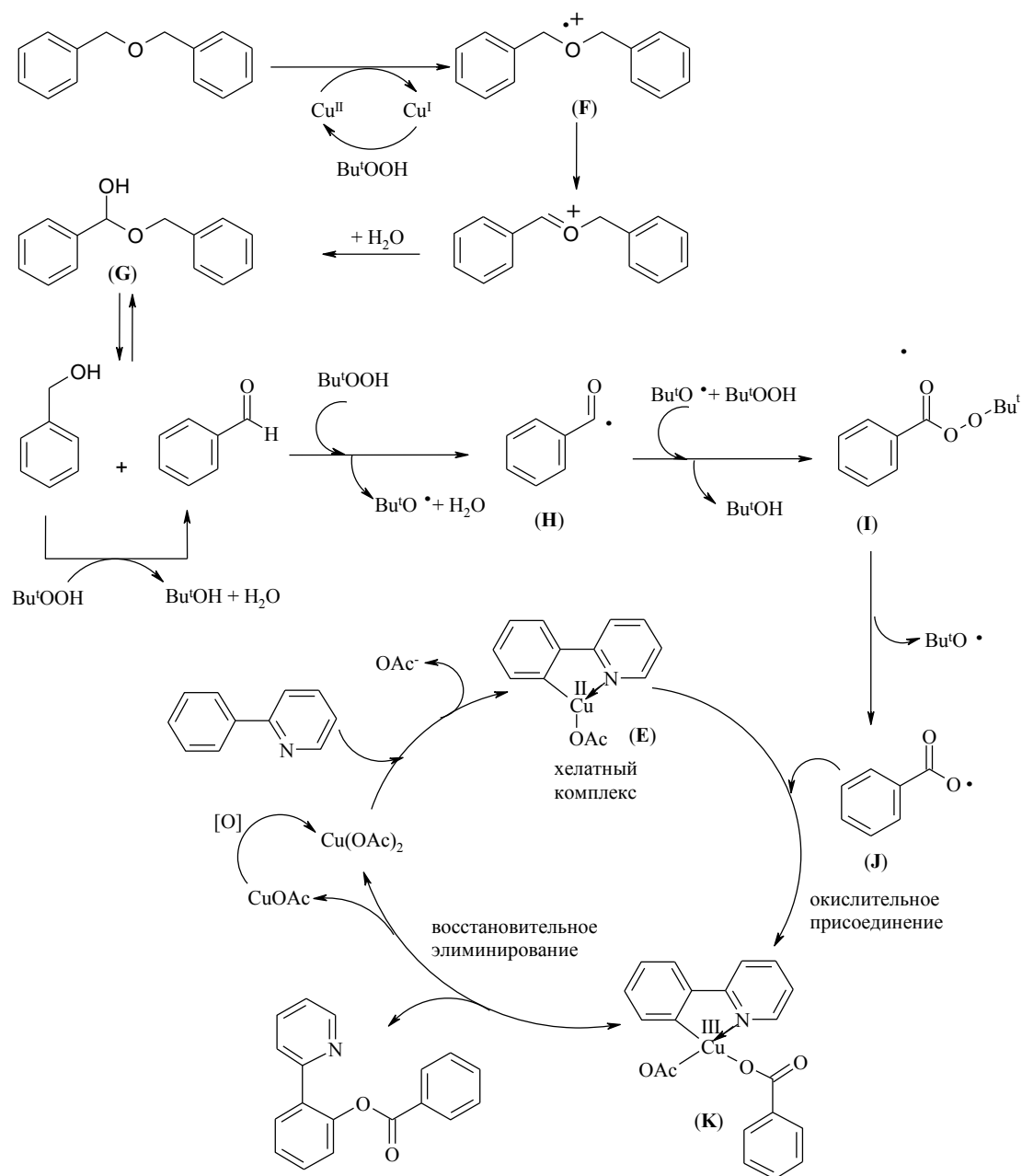
Схема 9.4



R¹ = H: R² = H (22 ч) 58%; 2-Me (21 ч) 62%; 3-Me (21 ч) 63%; 4-Me (20 ч) 65%; 4-OMe (17 ч) 71%; 4-Br (25 ч) 39%; 4-Br (27 ч) 37%;
 R¹ = 4-Me: R² = H (20 ч) 61%; 2-Me (21 ч) 64%; 3-Me (20 ч) 64%; 4-Me (19 ч) 67%; 4-OMe (17 ч) 72%; 4-Br (23 ч) 41%; 4-Cl (26 ч) 35%;
 R² = H: R¹ = 5-Me (21 ч) 59%; 4-OMe (15 ч) 75%; 5-Cl (30 ч) 26%; 5-Br (27 ч) 29%;
 R¹ = 4-OMe, R² = 4-Cl (20 ч) 54%.

В начале процесса путем орто-металлирования 2-фенилпиридина ацетатом меди формируется каталитически активный хелатный комплекс (**E**), который способствует окислению дибензильового эфира трет-бутилгидропероксидом в бензальдегид, через стадии образования катион-радикала (**F**) и полуацетала (**G**). Далее Bu^tOOH отрывает водород от бензальдегида, генерируя радикал PhCO• (**H**), который реагирует со следующей молекулой Bu^tOOH, давая трет-бутилпербензоат (**I**), склонный к разложению с формированием радикала ArCOO• (**J**). На следующей стадии проходит окислительное присоединение радикала ArCOO• (**J**) к каталитически активному комплексу (**E**) с образованием комплекса (**K**). Процесс завершается восстановительным элиминированием с выделением целевого эфира и CuOAc (схема 9.5).

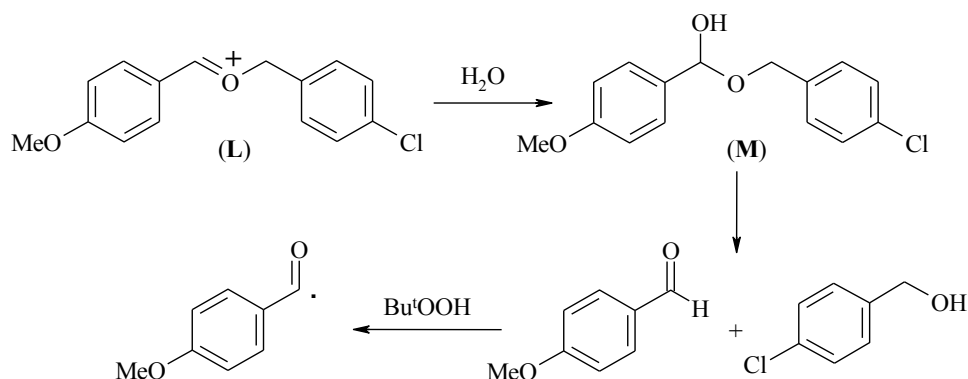
Схема 9.5



Реакция несимметричного дибензилового эфира в стандартных условиях приводит к получению одного из двух возможных продуктов – эфира 2-пиридил-4-метоксибензойной кислоты. Селективность реакции обусловлена образованием более стабильного оксоний-иона за счет отрыва протона $\alpha\text{-sp}^3$ C-H со стороны ароматического кольца с метокси-группой, стабилизирующей положительный заряд на кислороде (L) в оксоний-ионе. Последний реагирует с водой, превращаясь в гемацеталь (M), который разлагается с образованием

эквимольной смеси 4-метоксибензальдегида и 4-хлорбензилового спирта (схема 9.6).

Схема 9.6



В работе [3] установлено, что для формирования арилкарбоксигруппы вместо дибензиловых спиртов могут быть использованы стирол, фенилацетилен и их производные (схемы 9.7, 9.8). Реакции с их участием изучены на примере бензоксилирования производных 2-фенилпиридина, катализируемого Cu (II) в присутствии окислителя - Bu^tOOH.

Схема 9.7

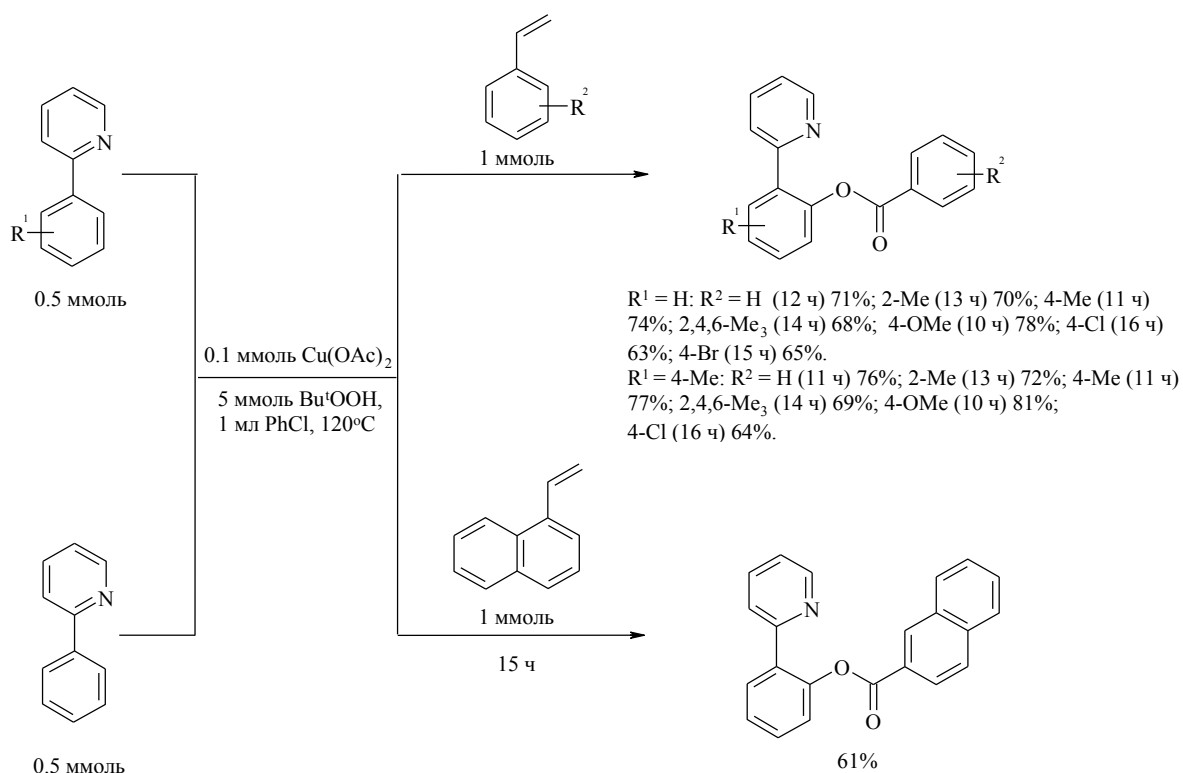
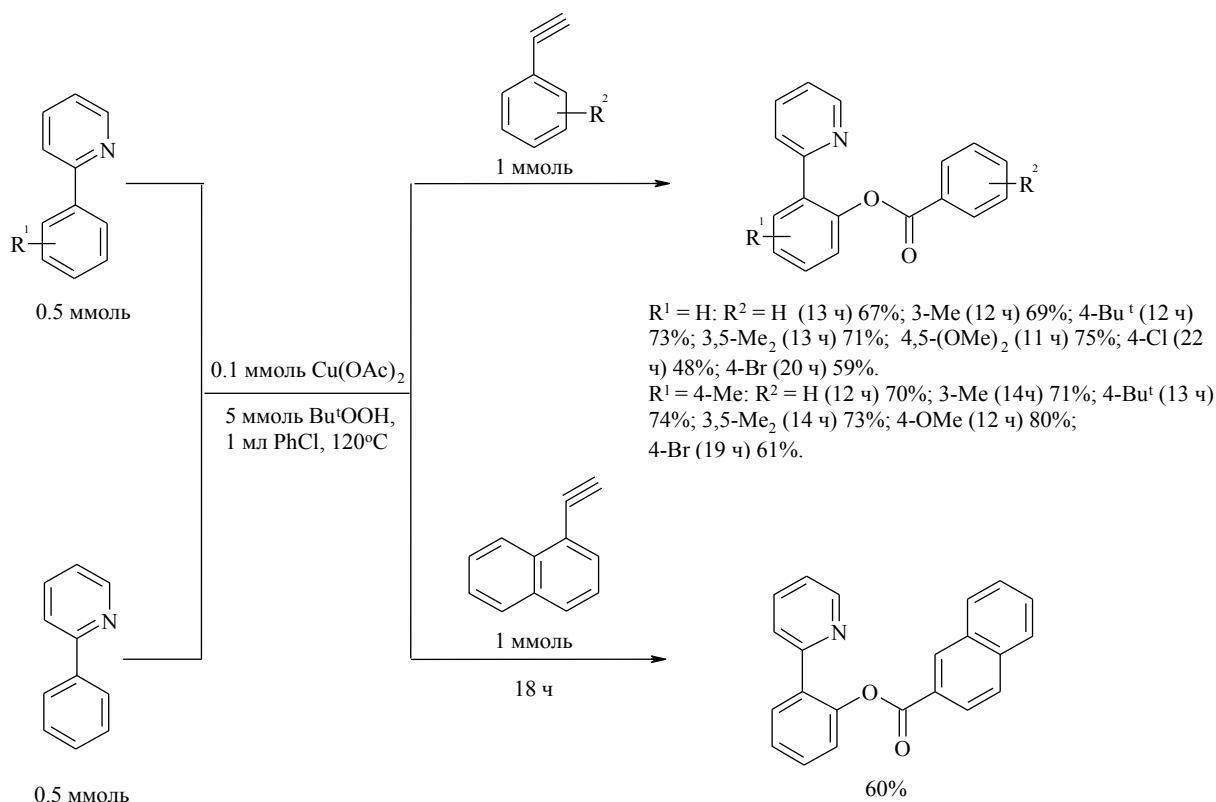
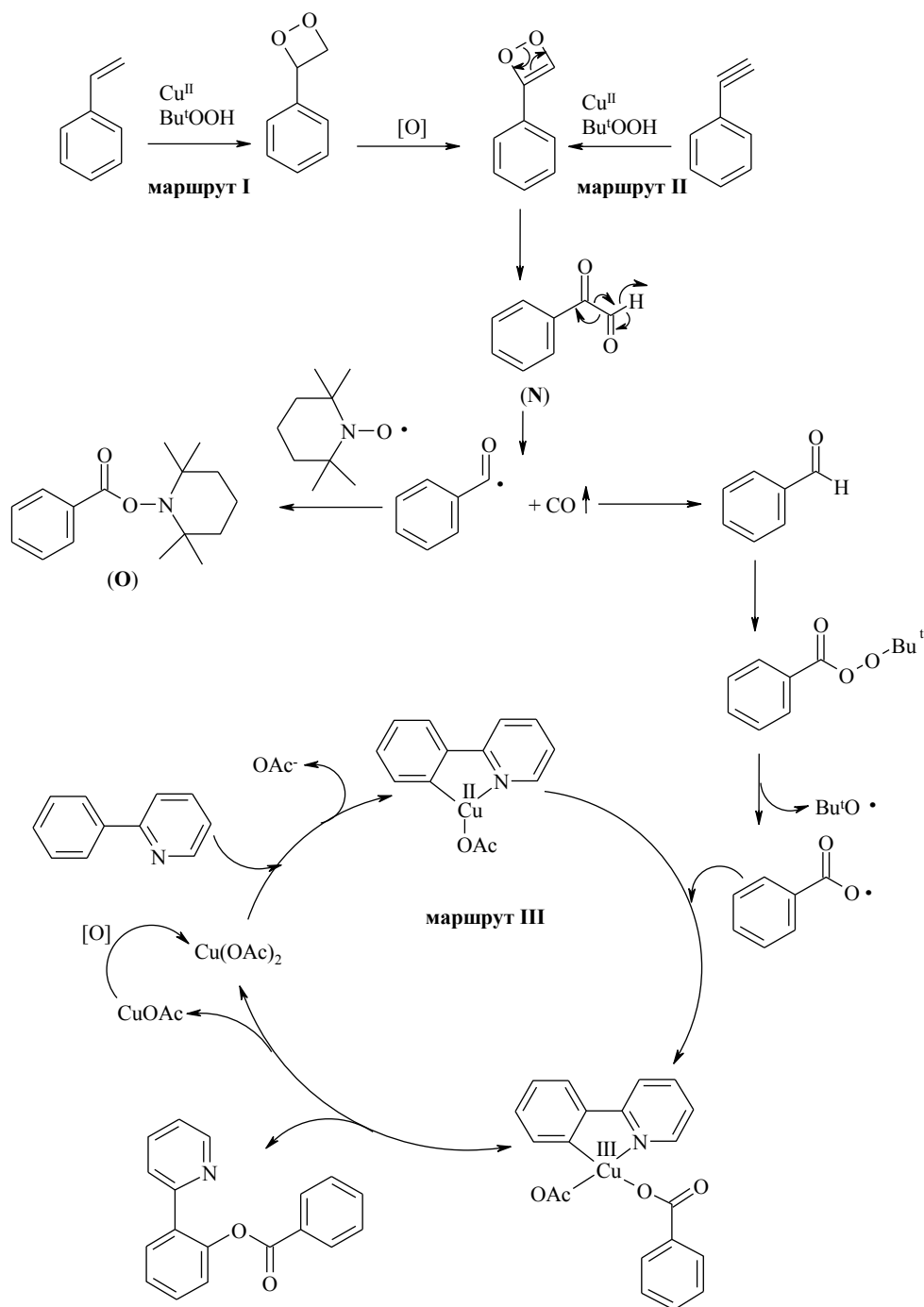


Схема 9.8



По предположению авторов (схема 9.9), ключевой стадией процесса является превращение стирола в фенилглиоксаль (N), который в дальнейшем теряет один углеродный атом в виде CO с образованием бензальдегида. Контрольный эксперимент с фенилглиоксалем (N) в идентичных условиях привел к образованию бензальдегида и CO. Реакция имеет радикальную природу, что подтверждается резким уменьшением ее скорости в присутствии ТЕМРО, играющего роль ловушки ацильного радикала, о чем свидетельствует строение эфира (O). Наблюдаемые промежуточные соединения для стирола и фенилацетилена имеют идентичное строение.

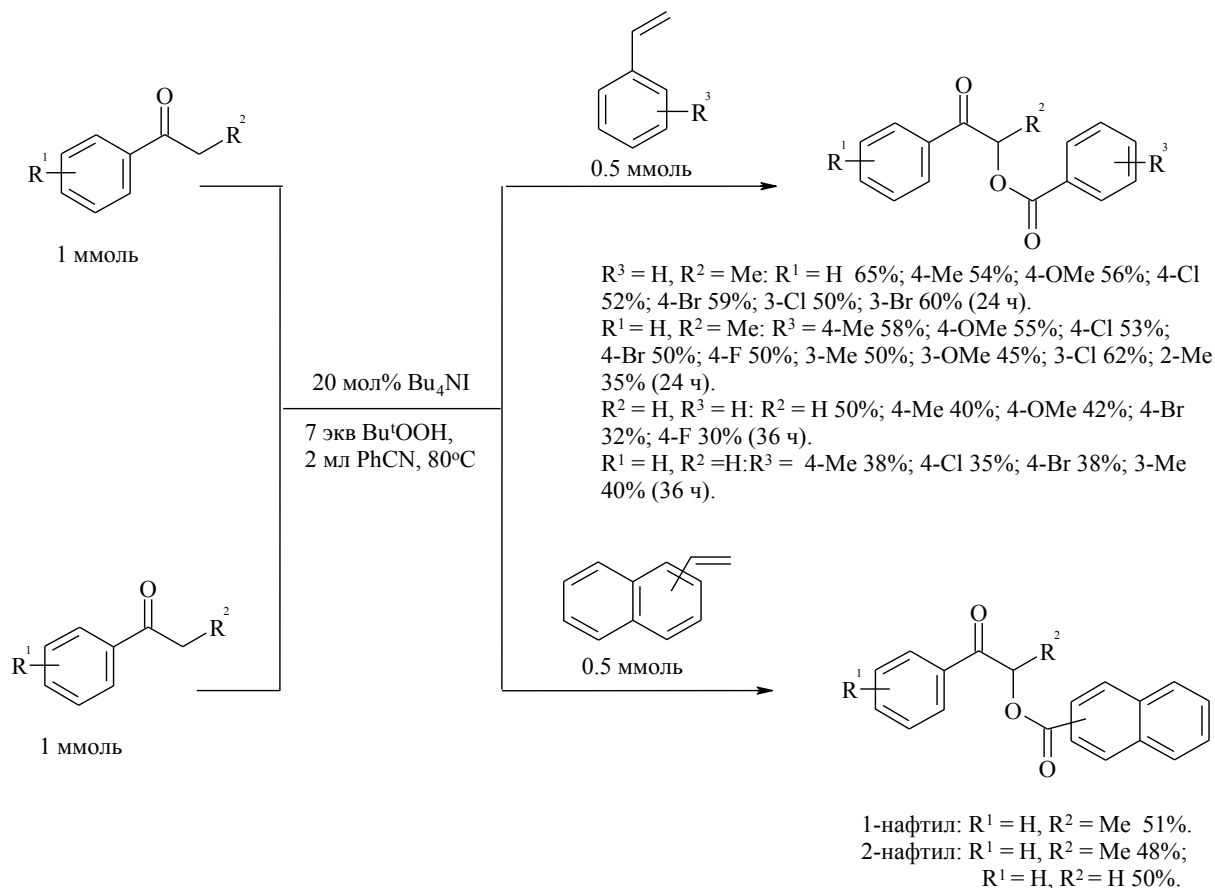
Схема 9.9



В работе [4] показано, что арилкарбоксилирование арилкетонов с помощью виниларенов в присутствии окислителя Bu^tOOH может катализировать тетрабутиламмониййодид (ТВАИ) (схема 9.10). В присутствии окислителя трет-бутилгидропероксида арилалкены трансформируются в

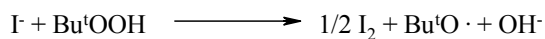
арилкарбоксо-группы, или в арилпер-трет-бутиловый эфир. Это превращение можно считать альтернативным озонолизу, который также приводит к образованию бензальдегида путем расщепления C=C-связи стирола.

Схема 9.10



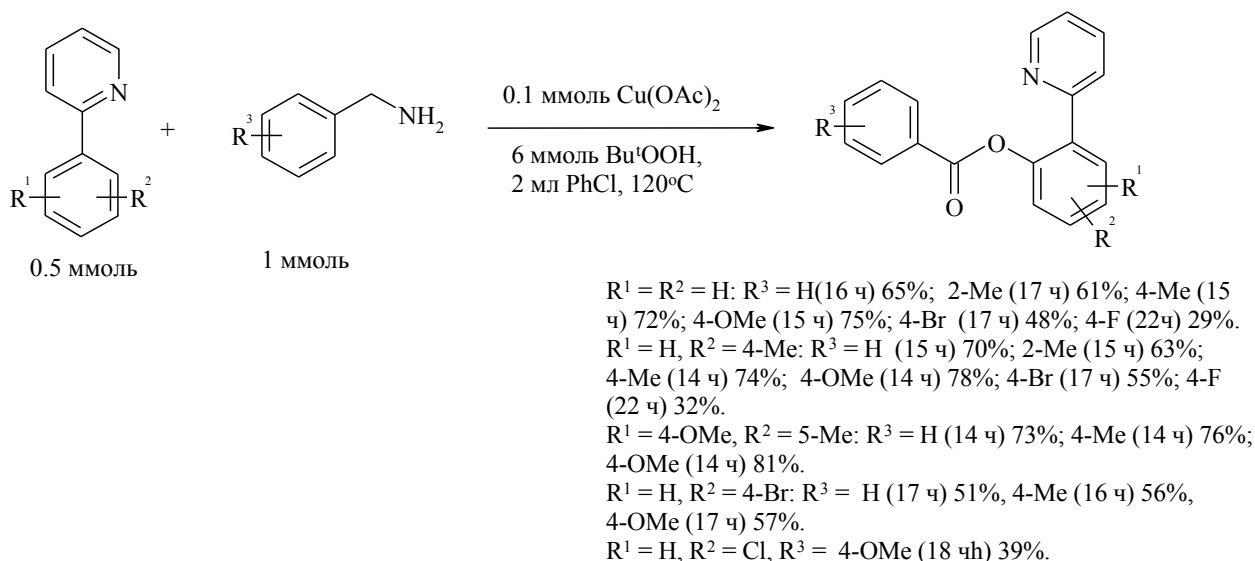
По предположению авторов, стирол при действии смесью Bu^tOOH–Bu₄NI превращается в бензойную кислоту или *трет*-бутилпербензоат (**P**) через стадии образования фенилглиоксаля (**N**) и бензальдегида (схема 9.11). Паралельно пропиофенон (**Q**) реагирует с Bu^tOOH с образованием радикала (**R**), который атакует *трет*-бутилпербензоат (**S**), давая конечный продукт. Второй возможный маршрут реакции, предусматривающий образование карбкатиона (**T**), по-видимому, менее вероятен, т.к. в присутствии ловушки радикалов TEMPO выход целевого сложного эфира резко уменьшается.

Схема 9.11



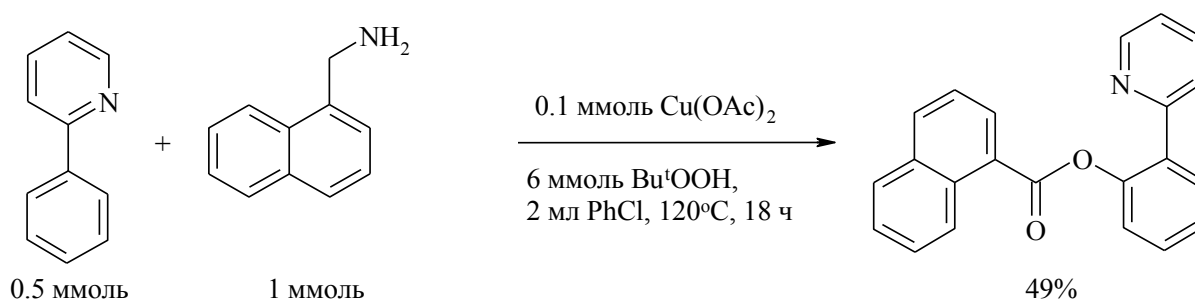
Еще одним предшественником арилкарбокси-групп (ArCO_2^-) являются бензилиламины, которые использованы для о-бензоксилирования производных 2-фенилпиридина (схема 9.12) [5.7].

Схема 9.12



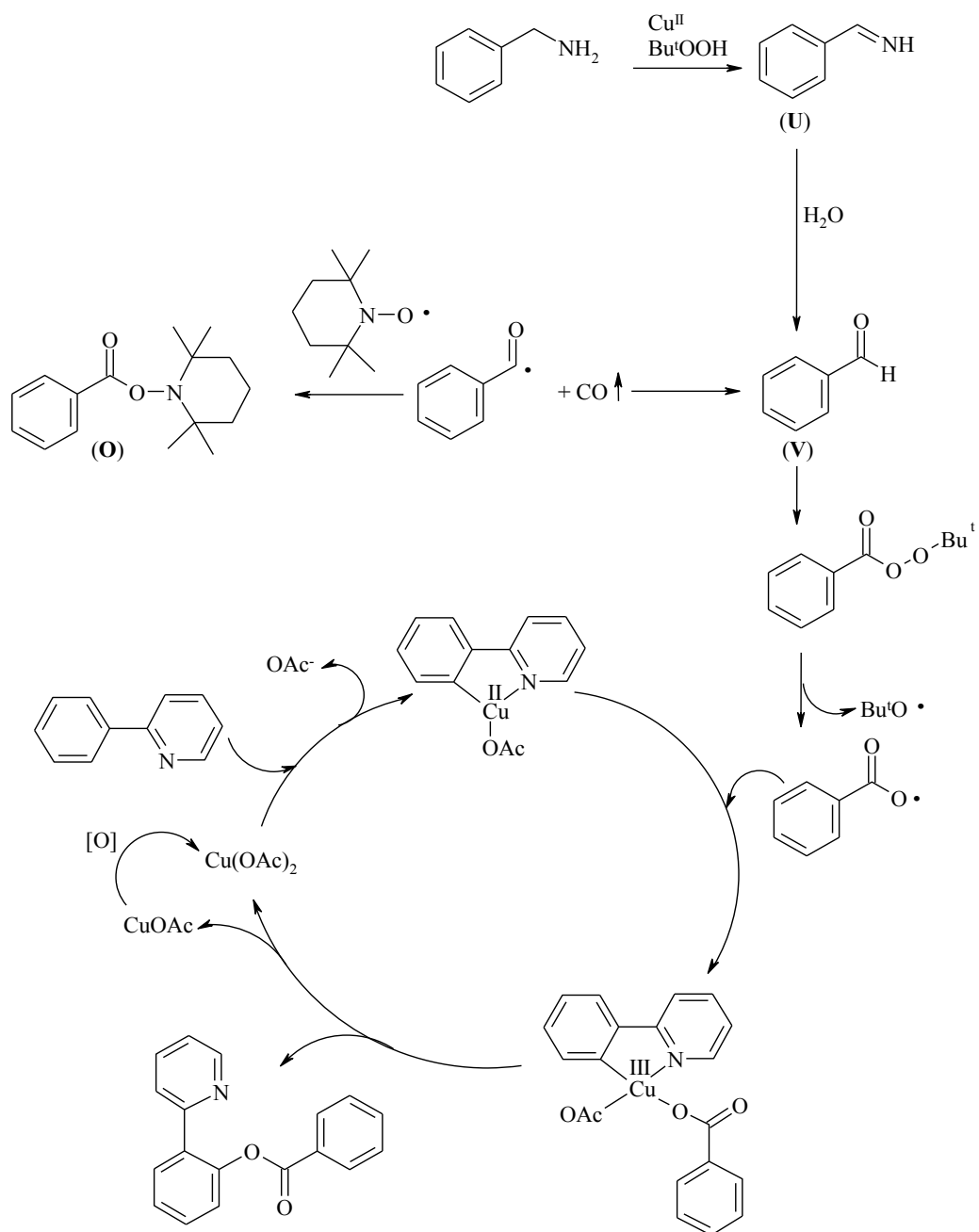
В аналогичную реакцию с 2-фенилпиридином вступает 1-нафтилметиламин (9.13).

Схема 9.13



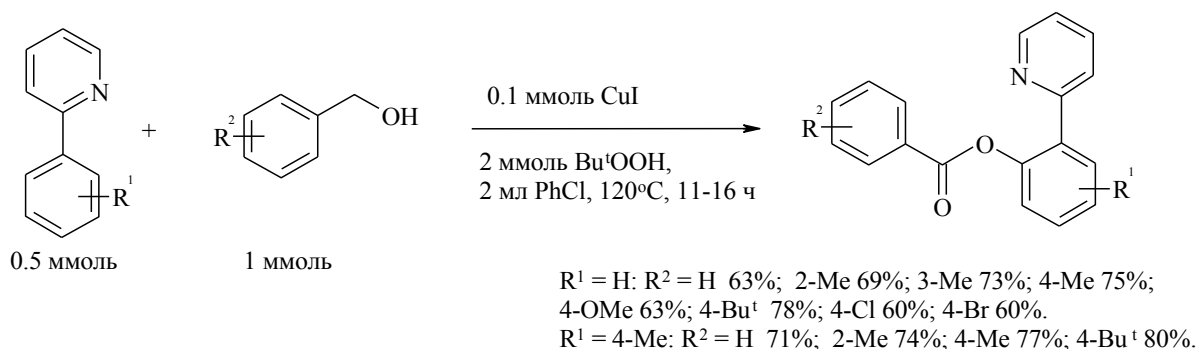
Возможный механизм реакции включает окисление фенил(нафтил)метиламина и образование промежуточных соединений: имина (**U**) и альдегида (**V**). Процесс, по-видимому, имеет радикальный характер, что подтверждается образованием эфира (**O**) в присутствии TEMPO (схема 9.14).

Схема 9.14



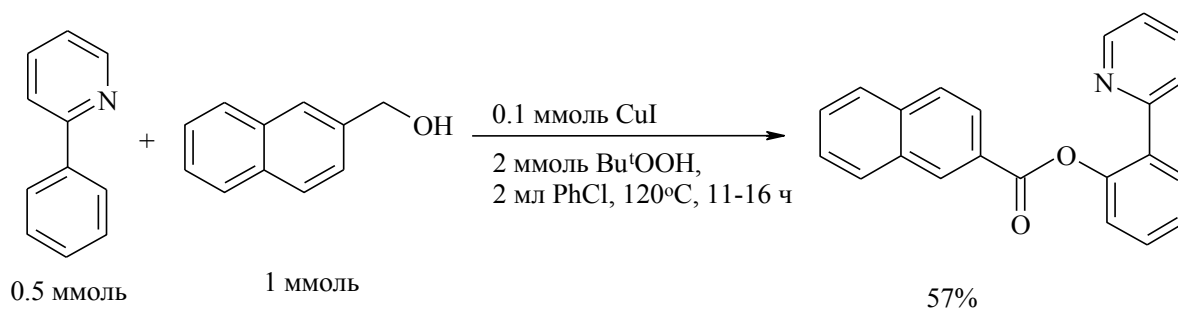
В работе [6] осуществлено орто-бензоксилирование 2-фенилпиридинов с помощью бензиловых спиртов, под действием медьсодержащего катализатора (схема 9.15).

Схема 9.15



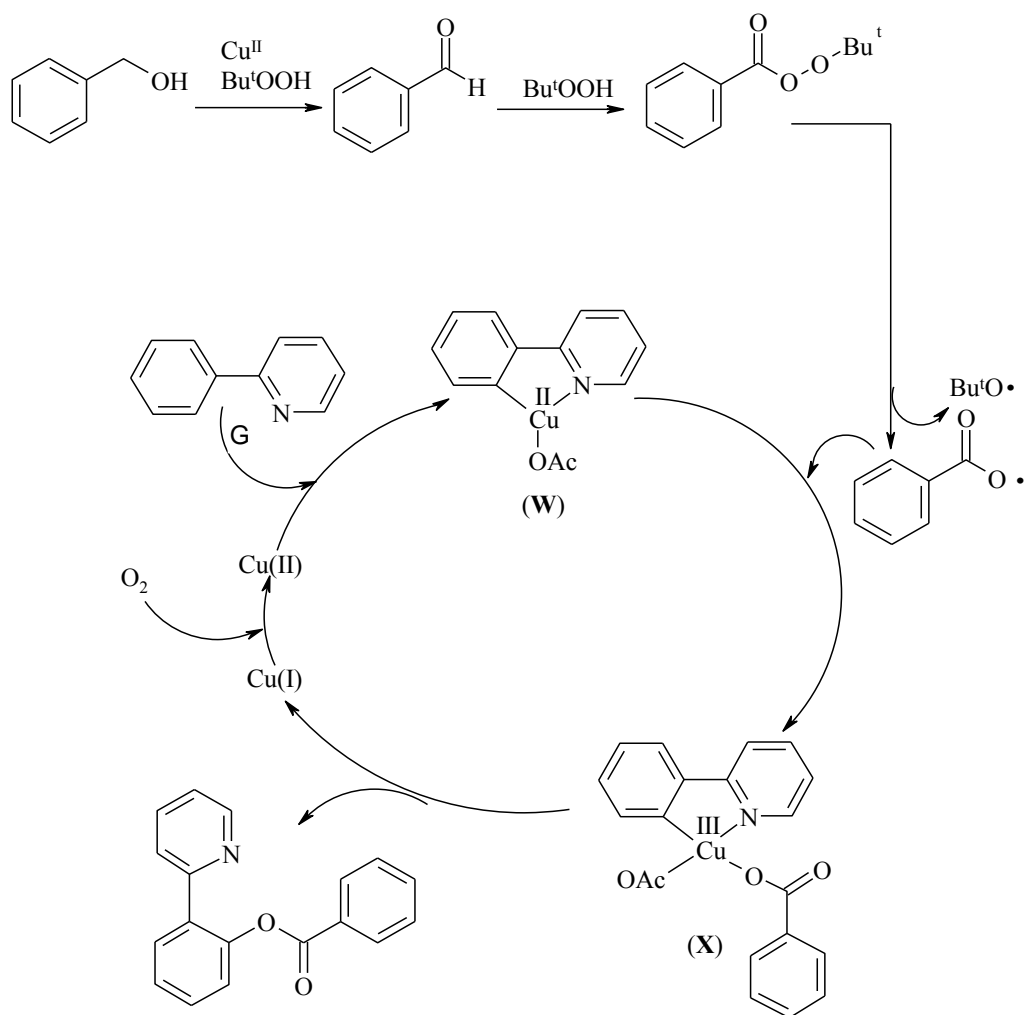
В аналогичных условиях был получен 2-фенилпиридиновый эфир 2-нафталинкарбоновой кислоты (выход 57%) (схема 9.16).

Схема 9.16



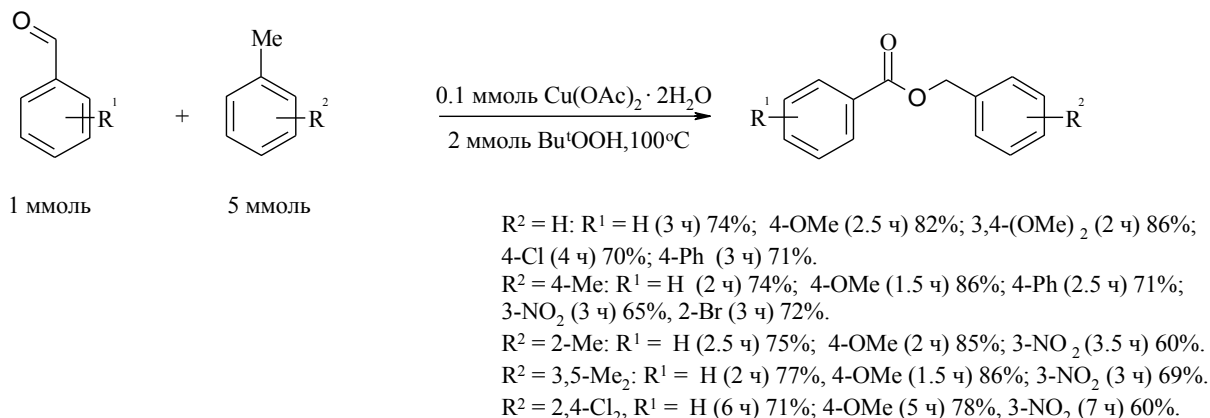
По предположению авторов, окислительное бензоксилирование 2-фенилпиридина катализирует комплекс двухвалентной меди, который образуется при окислении Cu(I) трет-бутилгидропероксидом (схема 9.17). Затем Cu(II) орто-металлирует молекулу 2-фенилпиридина, давая хелатный комплекс (**W**). Параллельно Bu^tOOH окисляет бензиловый спирт в бензальдегид. Далее бензальдегид взаимодействует с Bu^tO• радикалом, генерированным из Bu^tOOH, что приводит к получению трет-бутилпербензоата, гомолиз которого приводит к бензоксильному и трет-бутоксильному радикалам. Затем бензоксильный радикал реагирует с комплексом (**W**) с получением интермедиата (**X**), который подвергается восстановительному элиминированию с выделением целевого продукта и регенерацией Cu (I) для следующего цикла.

Схема 9.17



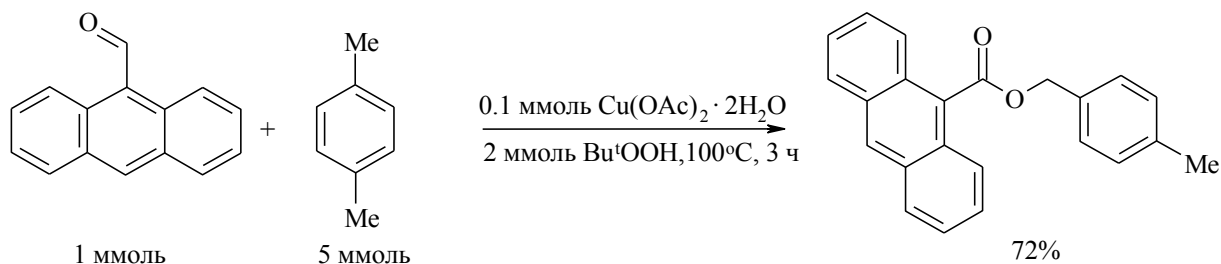
Более удобными прекурсорами для получения бензилбензоатов окислительным сочетанием под действием реагента $\text{Cu}(\text{I})\text{-Bu}^t\text{OOH}$ являются ароматические альдегиды (схема 9.18). Реакции с их участием интересны тем, что вторым субстратом для формирования молекулы бензойной кислоты могут выступать алкилбензолы, претерпевающие в условиях реакции окисление по боковой цепи с образованием спирта [7].

Схема 9.18



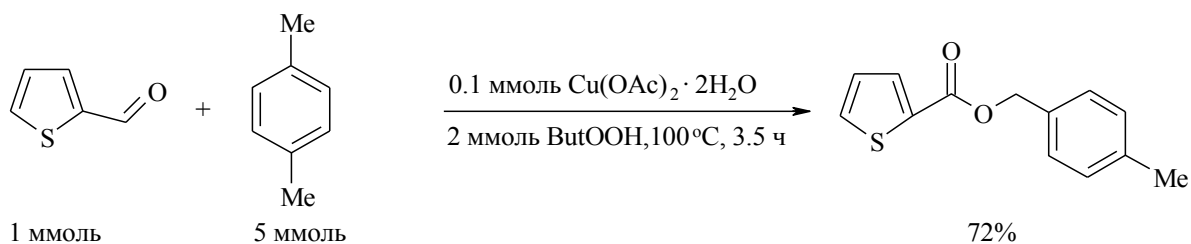
В реакцию по такой схеме вступает антрацен-9-карбальдегид с п-ксилолом (схема 9.19).

Схема 9.19



Без осложнений проходит подобная реакция 2-тиофенальдегида с р-ксилолом (схема 9.20). В типичных условиях выход 4-метилбензилового эфира 2-тиофенкарбоновой кислоты составил 72% [7].

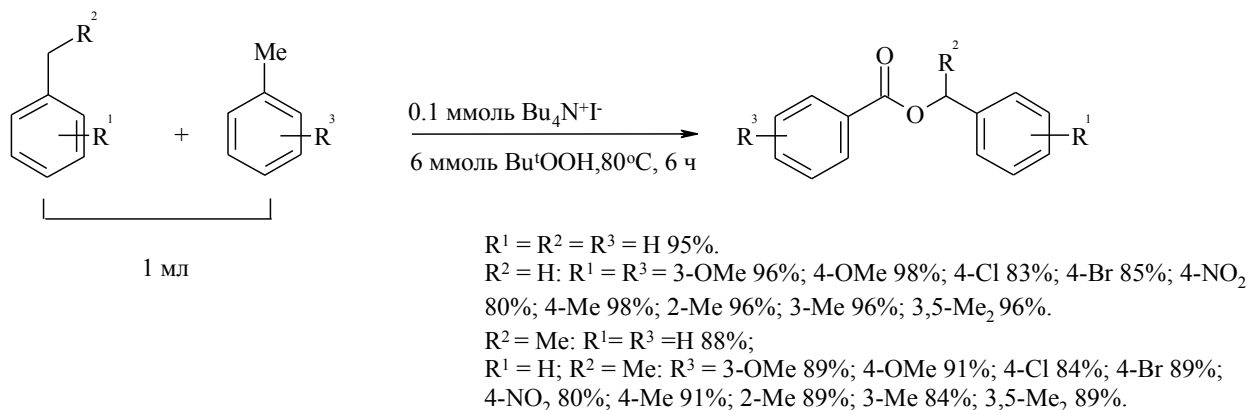
Схема 9.20



Более сложный метод синтеза бензилбензоатов приведен в работе [8]. Особенность указанного метода заключается в использовании вместо дибензилового эфира, бензилового спирта, бензиламина или бензальдегида двух типов алкилбензолов, которые в условиях реакции претерпевают

окисление с помощью Bu^tOOH в присутствии межфазного катализатора Bu₄NI (схема 9.21). Реакция проходит в отсутствие медьсодержащего катализатора. В опытах с участием алкилбензолов с разными заместителями были получены симметричные и несимметричные сложные эфиры.

Схема 9.21



Список литературы

1. Park J., Han S. H., Sharma S., Han S., Shin Y., Mishra N. K., Kwak J. H., Lee C. H., Lee J., Kim I. S. // *J. Org. Chem.* **2014**. V. 79. № 10. P. 4735.
2. Khatun N., Banerjee A., Santra S. K., Ali W., Patel B. K. // *RSC Advances*. **2015**. V. 5. № 46. P. 36461.
3. Rout S. K., Guin S., Gogoi A., Majji G., Patel B. K. // *Org. Lett.* **2014**. V. 16. № 6. P. 1614.
4. Mondal B., Sahoo S. C., Pan S. C. // *Eur. J. Org. Chem.* **2015**. V. 14. P. 3135.
5. Behera, A., Rout, S. K., Guin, S., & Patel, B. K. // *RSC Advances*. **2014**. V. 4. № 98. P. 55115.
6. Khemnar A.B., Bhanage B.M. // *Org. Biomol. Chem.* **2014**. V. 12. № 47. P. 9631.
7. Rout S.K., Guin S., Ghara K.K., Banerjee A., Patel B.K. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. № 15. P. 3982.
8. Majji G., Guin S., Gogoi A., Rout S. K., Patel B. K. // *Chem. Commun.* **2013**. V. 49. № 29. P. 3031.

Глава 10

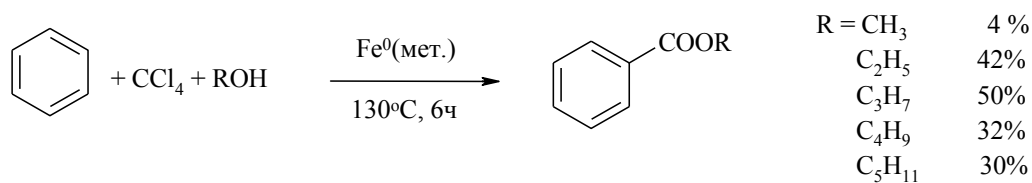
РЕАГЕНТ CCl_4 - ROH -КАТАЛИЗАТОР В СИНТЕЗЕ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Значительный практический интерес представляет недавно разработанный «однореакторный» метод получения сложных эфиров ароматических и гетероароматических карбоновых кислот, основанный на мультикомпонентной реакции аренов с CCl_4 и спиртами под действием металлокомплексных катализаторов Fe, Mo и V, а также металлического железа [1-7].

Так, взаимодействие бензола с четыреххлористым углеродом и алифатическими спиртами (метанол, этанол, н-пропанол, н-бутанол, н-пентанол) в присутствии металлического железа и хелатирующего лиганда – ацетилацетона приводит к образованию эфиров бензойной кислоты. Выходы последних зависят от соотношения бензола, CCl_4 , спиртов, $\text{Fe}^0(\text{мет.})$, ацетилацетона и условий реакции.

Лучшие результаты получены при следующем соотношении катализатора и реагентов $[\text{Fe}^0(\text{мет.})] : [\text{ацетилацетон}] : [\text{бензол}] : [\text{CCl}_4] : [\text{спирт}] = 10 : 1 : 20 : 200 : 200$. При 130°C и продолжительности реакции 6 ч выход метилбензоата составил 4%, этилбензоата - 42%, н-пропилбензоата – 50%, н-бутилбензоата – 32%, н-пентилбензоата – 30% (схема 10.1) [8].

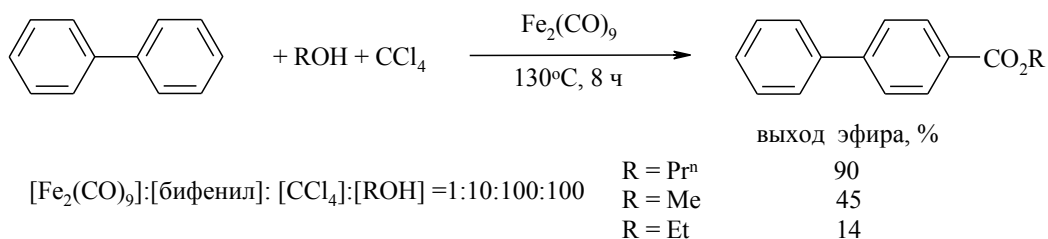
Схема 10.1



Взаимодействием бифенила с четыреххлористым углеродом и спиртами (MeOH , EtOH , Pr^nOH) в присутствии железосодержащего катализатора ($\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, FeCl_2 и $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$), лучшим из которых

оказался $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, были получены соответствующие эфиры 4-бифенилкарбоновой кислоты (схема 10.2) [9, 10].

Схема 10.2



В реакцию с CCl_4 и спиртами в присутствии $\text{Fe}^0(\text{мет.})$ – Насас (ацетилацетон) вступает и нафталин. В типичных условиях (130°C , 6 ч) и следующих соотношениях катализатора и реагентов $[\text{Fe}^0]:[\text{ацетилацетон}]:[\text{нафталин}]:[\text{CCl}_4]:[\text{спирт}] = 50 : 5 : 100 : 1000 : 1000$ выход алкиловых эфиров 1-нафталинкарбоновой достигает 70% (схема 10.3). Синтез проводят в атмосфере аргона. В отсутствие $\text{Fe}^0(\text{мет.})$, ацетилацетона, CCl_4 или спирта реакция не проходит [11, 12].

Схема 10.3

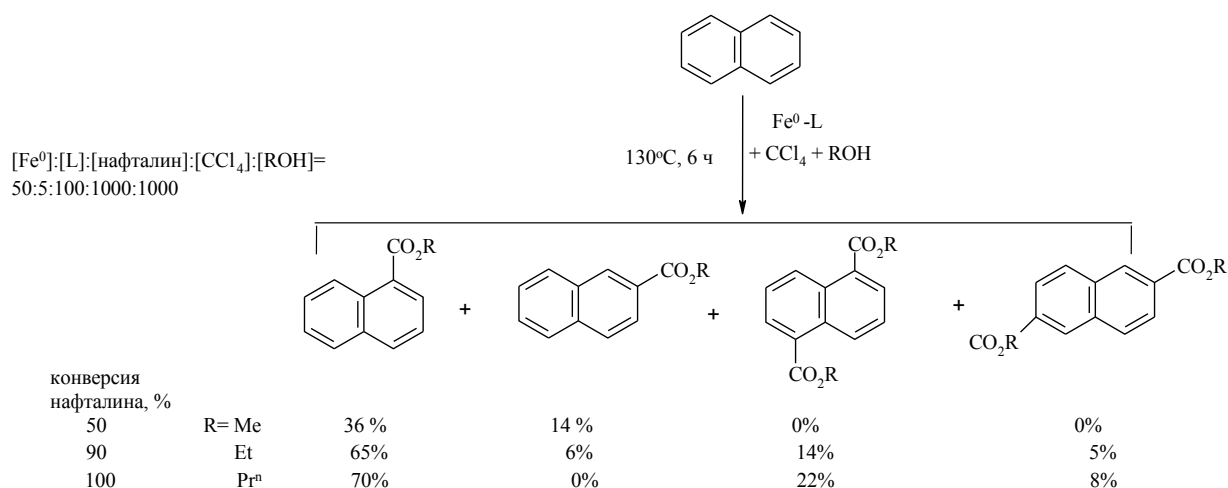
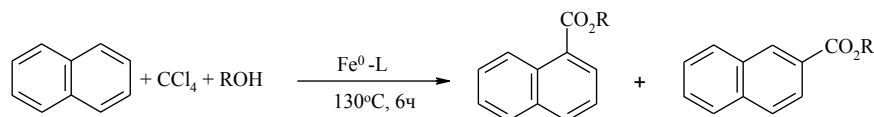


Схема 10.3 (продолжение)

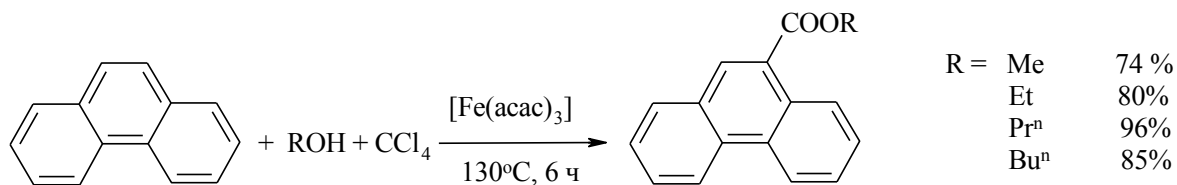


конверсия, %	R=		
35	Me	25 %	10 %
29	Et	22%	7%
50	Pr ⁿ	35%	15%

[Fe⁰]:[L]:[нафталин]:[CCl₄]:[ROH]=5-10:5:100:1000:1000

В аналогичную реакцию CCl₄ и спиртами в присутствии железосодержащих катализаторов активно вступает фенантрен. Продуктами реакции являются эфиры фенантрен-9-карбоновой кислоты (схема 10.4)[7, 13]. В ряду испытанных катализаторов: FeBr₂, FeCl₃·6H₂O, Fe(асас)₃; лучшим оказался ацетилацетонат железа(III), в присутствии которого выходы эфиров достигают 96%. Конверсия фенантрена **1** в присутствии FeBr₂ и FeCl₃·6H₂O не превышает 44–48%.

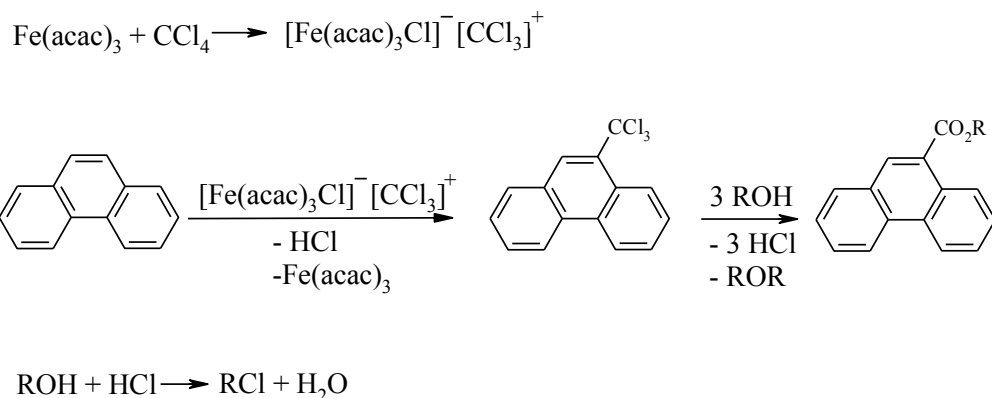
Схема 10.4



Условия реакции: 130 °C, 6 ч, [Fe(асас)₃]:[**1**]:[ROH]:[CCl₄]=1:10:100:100.

В работе [7] предложен следующий возможный маршрут реакции: процесс начинается с катализируемого Fe(асас)₃ алкилирования фенантрена **1** с помощью CCl₄ по Фриделю – Крафтсу. На следующей стадии 9-трихлорметилфенантрен подвергается алкоголизу, давая сложный эфир фенантрен-9-карбоновой кислоты (схема 10.5).

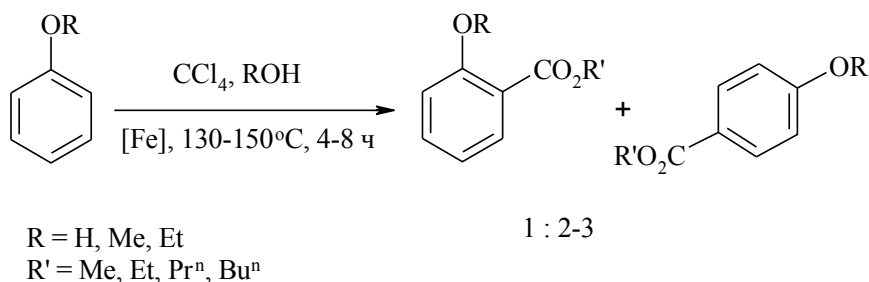
Схема 10.5



Доказательством протекания реакции фенантрена с н-бутанолом и CCl_4 по этому механизму является обнаружение среди продуктов дибутилового эфира ($[\text{M}]^+ 130$), бутилхлорида ($[\text{M}]^+ 92$) и хлороводорода (меркурометрическое титрование). Концентрация HCl составляет 33,45 мг/мл, что в 3 раза меньше от теоретического, в связи с тем, что часть HCl расходуется на образование бутилхлорида.

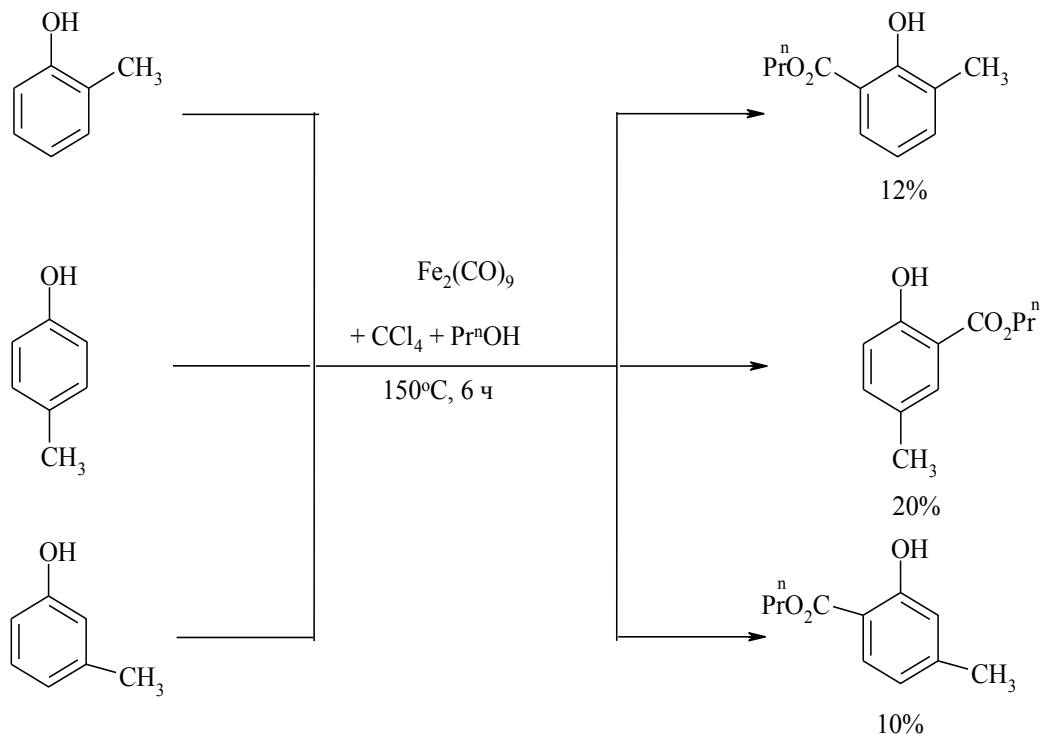
Железосодержащие катализаторы FeBr_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ проявили активность при введении сложноэфирной группы в молекулы фенола, анизола, фенетола и крезолов по реакции с CCl_4 и спиртами с получением алкиловых эфиров гидрокси-, метокси-, этоксибензойных и гидрокситолуиловых кислот [14-16]. Реакция проходит при полной конверсии фенола и его эфиров и приводит к преимущественному образованию п-изомеров (схема 10.6).

Схема 10.6



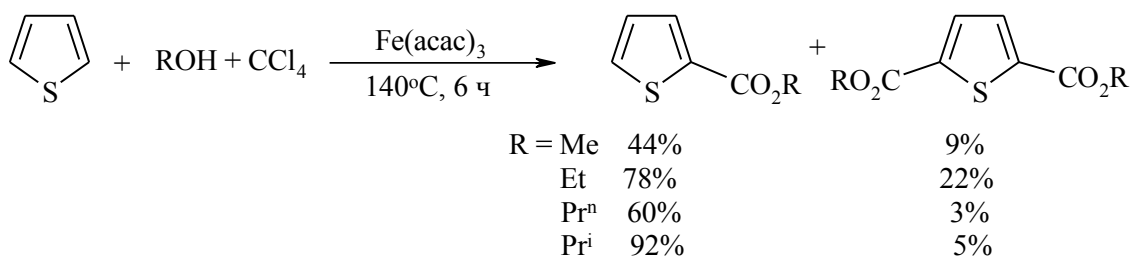
В отличие от фенола реакция крезолов с CCl_4 и спиртами проходит крайне неселективно независимо от природы использованного железосодержащего катализатора (схема 10.7).

Схема 10.7



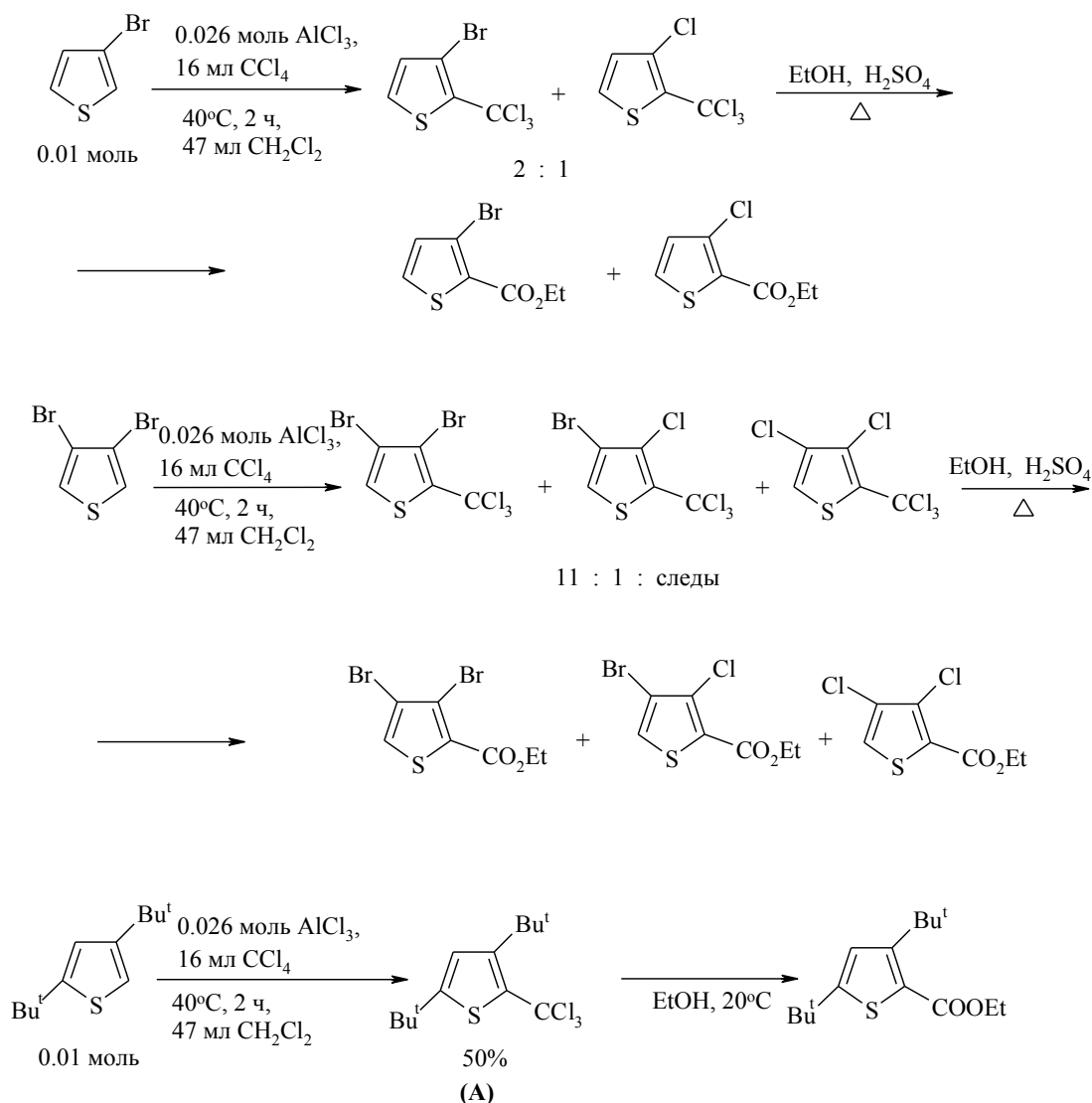
Достаточно активно в реакцию алкоксикарбонилирования с помощью реагента $\text{CX}_4\text{--ROH}$ -катализатор вступают тиофен, фуран, пиррол и их производные. Так, тиофен и его 2- и 3-замещённые производные реагируют с CCl_4 и спиртами под действием комплексов железа, ванадия и молибдена с образованием эфиров 2-тиофенкарбоновой и 2,5-тиофенкарбоновой кислот (схема 10.8) [1, 2, 17-21].

Схема 10.8



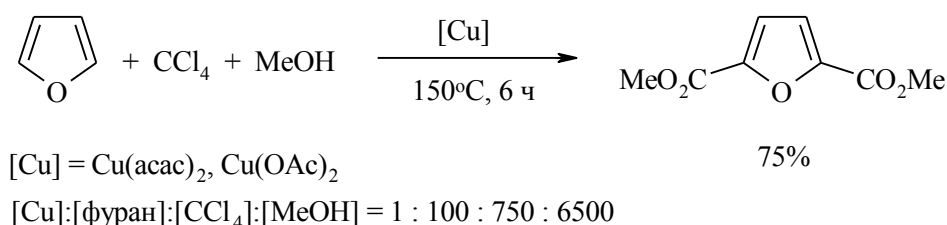
В работах [22-24] синтез эфиров 2-тиофенкарбоновых кислот осуществлен с использованием CCl_4 в 2 стадии. На первой стадии алкилированием по Фриделю-Крафтсу 3-хлор-, 3-бром-, 3,4-дибромтиофенов и 2,4-ди-*трет*-бутилтиофена с помощью CCl_4 в присутствии AlCl_3 получены трихлорметилтиофены, которые при обработке этанолом количественно превращаются в соответствующие этиловые эфиры замещенных тиофенкарбоновых кислот (схема 10.9). Следует отметить, что при наличии объемного *трет*-бутильного заместителя в молекуле трихлорметилзамещенного тиофена (А), его алкоголиз проходит даже при элюировании через хроматографическую колонку.

Схема 10.9



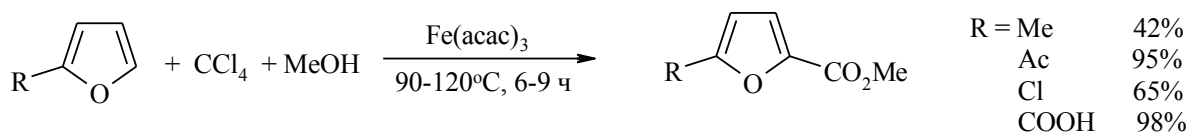
В реакцию с CCl_4 и спиртами в присутствии металлокомплексных катализаторов вступает фуран и его производные. В случае фуранов реакция катализируется не только соединениями железа, но и меди, а лучшие результаты получены в присутствии $\text{Cu}(\text{acac})_2$ и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, которые позволяют осуществить «однореакторный» синтез диметилового эфира 2,5-фурандикарбоновой кислоты (выход 75%) – ценного соединения (схема 10.10), используемого для получения лекарственных препаратов, термостойких полимеров, волокон и мембран с осмотической активностью [3, 20, 21, 25, 26].

Схема 10.10



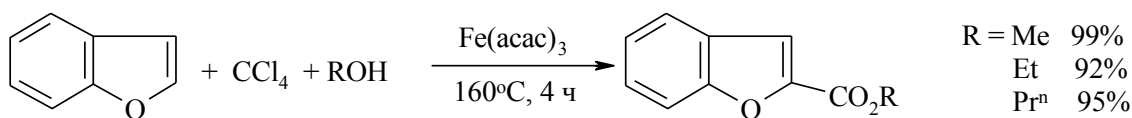
В аналогичную реакцию вступают силван, 2-ацетил-, 2-хлорфураны и 2-фуранкарбоновая кислота (схема 10.11).

Схема 10.11



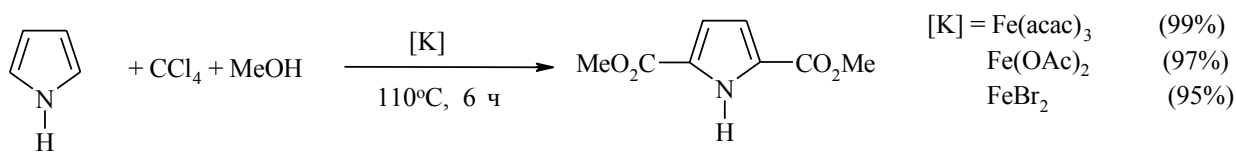
Высокая региоселективность характерна реакции бензофурана с CCl_4 и спиртами под действием $\text{Fe}(\text{acac})_3$, которая приводит к получению эфиров 2-бензофуранкарбоновой кислоты с количественным выходом (схема 10.12) [4, 20, 21, 27, 28].

Схема 10.12



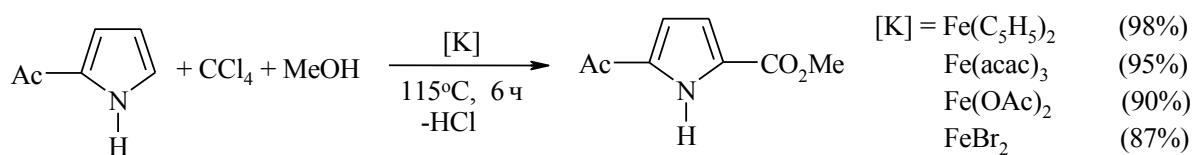
В реакцию алкоксикарбонилирования с системой $\text{CCl}_4\text{--ROH}$ –катализатор достаточно активно вступает пиррол и его производные (схема 10.13) [5, 20, 21, 29]. Реакция проходит в более мягких условиях (110°C , 6 ч), чем для тиафенов и фуранов и катализируется следующими соединениями железа: Fe(acac)_3 , Fe(OAc)_2 и FeBr_2 .

Схема 10.13



Указанная реакция является общей и для 2- и N-замещённых пирролов, при этом состав продуктов зависит от местоположения и природы заместителя. Так, 2-ацетилпиррол количественно превращается в метиловый эфир 2-ацетил-5-пирролкарбоновой кислоты (схема 10.14).

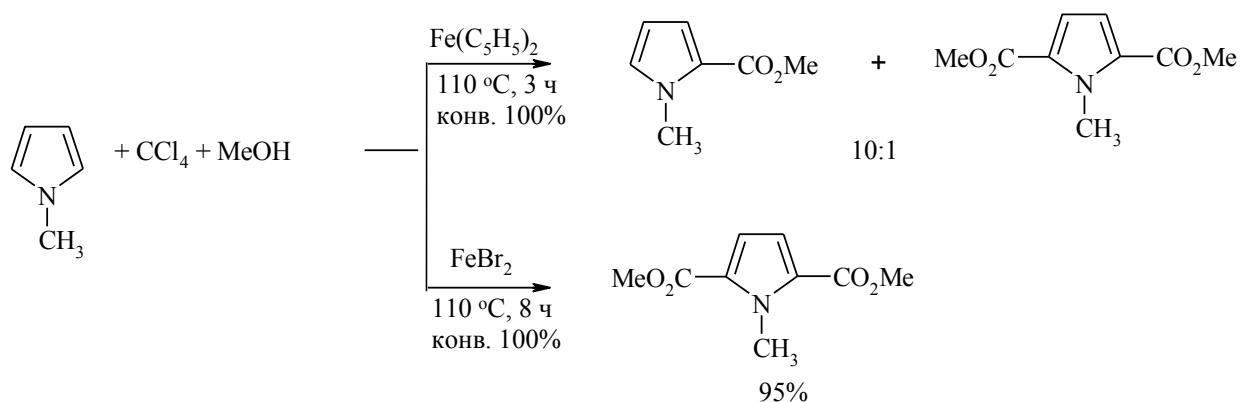
Схема 10.14



В случае N-замещённых пирролов реакция проходит неоднозначно и может приводить в зависимости от природы катализатора, заместителя и

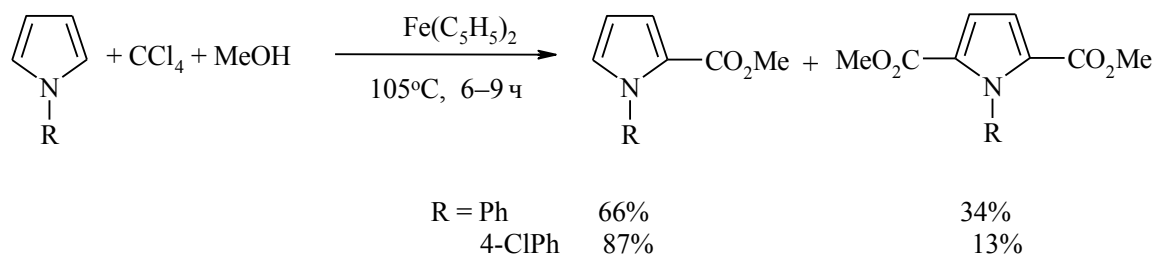
продолжительности опыта к образованию эфиров 2-моно- или 2,5-пирролдикарбоновых кислот (схема 10.15).

Схема 10.15



1-Фенил- и 1-(хлорфенил)-1Н-пирролы в аналогичных условиях образуют смесь эфиров 2- моно- и 2,5-дикарбоновых кислот (схема 10.16).

Схема 10.16

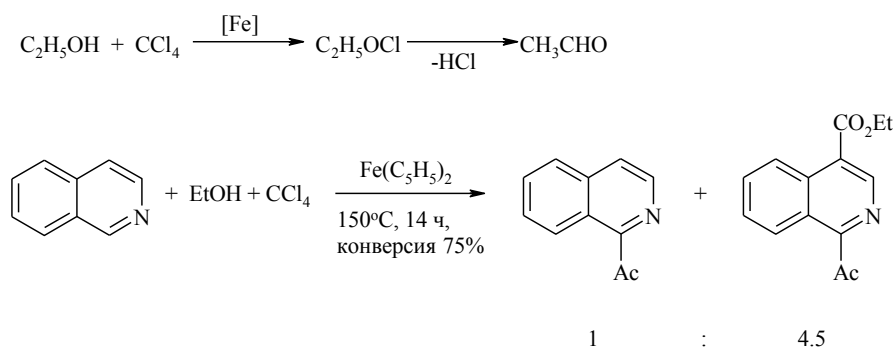


Попытки распространить указанную реакцию на другие азатетероциклы были неудачными. Так, например реакция изохинолина (1) с CCl_4 и метанолом в присутствии железосодержащих катализаторов [30, 31] проходит в другом направлении и приводит к образованию 1-дихлорметилизохинолина с выходом ~60 %.

Более интересно проходит реакция изохинолина с этанолом вместо метанола в составе системы $\text{ROH}-\text{CCl}_4-\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$. В этом случае направление превращения изменяется в сторону образования 1-ацетилизохинолина, который

в свою очередь претерпевает алкоксикарбонилирование с образованием этилового эфира 1-ацетилизохинолин-4-карбоновой кислоты. В работах [6, 20, 21, 32] обсуждается вероятный механизм реакции (схема 10.17). Авторы полагают, что в образовании 1-ацетилизохинолина принимает участие ацетальдегид, генерируемый *in situ* из этанола через этилгипохлорит. В дальнейшем ацетальдегид под действием $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ или этилгипохлорита может давать ацетильный радикал, который атакует изохинолин в положение 1. Аналогичная реакция проходит с участием н-пропанола и н-бутанола.

Схема 10.17



Список литературы

1. Khusnutdinov R.I., Schadneva N.A., Bayguzina A.R., Lavrentieva Yu.Yu., Dzhemilev U.M., Burangulova R.Yu., Smirnov A.A. // *Arkivoc.* **2004.** V. XI. P. 53.
2. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Маякова Ю.Ю., Смирнов А.А., Джемилев У.М. // *Нефтехимия.* **2008.** Т. 48. № 6. С. 467.
3. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. // *Изв. АН. Сер. хим.* **2013.** № 1. С. 93.

4. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. // *ЖОрХ*. **2011**. Т. 47. № 3. С. 442.
5. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Ахметов И.В., Губайдуллин И.М., Спивак С.И., Джемилев У.М. // *ЖОрХ*. **2010**. Т. 46. № 7. С. 1054.
6. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. // *ЖОрХ*. **2010**. Т. 46. № 9. С. 1395.
7. Khusnutdinov R.I., Bayguzina A.R., Denisov K.Y., Dzhemilev U.M. // *Mendeleev Commun.* **2015**, 25. № 3. P. 219.
8. Пат. 2481324 РФ. Способ получения алкиловых эфиров бензойной кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Якупова О.М. (**2013**). С.А. **2013**, 158, 636247.
9. Заявка на изобретение 2016133805 от 17. 08. 2016. Способ получения алкиловых эфиров 4-бифенилкарбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Ерохина И.С. Реш. о выдаче патента 21.09.2017.
10. Байгузина А.Р., Ерохина И.С., Хуснутдинов Р.И. // *ЖОрХ*. **2017**. Т. 53. № 3. С. 361.
11. Пат. 2536591 РФ. Способ получения алкиловых эфиров 1- и 2-нафталинкарбоновых кислот / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Якупова О.М. **2014**. С.А. **2014**, 162, 2156632.
12. Байгузина А.Р., Ерохина И.С., Хуснутдинов Р.И. // *ЖОХ*. **2017**. Т. 87. № 3. С. 380.
13. Пат. 2566086 РФ. Способ получения алкиловых эфиров фенантрен-9-карбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Асылбаева Р.С., Денисов К.Ю. **2015**. С.А. **2015**, 163, 1675812.
14. Байгузина А.Р., Тарисова Л.И., Хуснутдинов Р.И. // *ЖОХ*. **2018**. Т. 88. № 2. С. 228.

15. Заявка на изобретение 2017110963 от 31.03.2017. Способ получения алкиловых эфиров гидроксibenзойных кислот / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Тарисова Л.И.
16. Пат. 2640206 РФ. Способ получения алкиловых эфиров метоксибензойных кислот / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Тарисова Л.И. **2017**. С.А. **2017**, 168, 113014.
17. Пат. 2359968 РФ. Способ получения метиловых эфиров 2-тиофенкарбоновой кислоты и её производных / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Байгузина А.Р., Бурангулова Р.Ю., Смирнов А.А. **2009**. С.А. **2009**, 151, 77902.
18. Пат. 2404176 РФ. Способ получения диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты из тioфена / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010**. С.А. **2010**, 153, 618713.
19. Пат. 2402541 РФ. Способ получения диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты из 2-тиофенкарбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010**. С.А. **2010**, 153, 55491.
20. Мукминов Р.Р. Автореф. дис. ...канд. хим. наук. Уфа. **2010**.
21. Мукминов, Р.Р. Синтез карбоновых кислот ряда тioфена, пиррола, фурана и изохинолина / Р.Р. Мукминов. – Saarbrücken. LAP Lambert Academic Publishing, **2011**. – 184 с.
22. Громова Г.П., Беленький Л.И., Краюшкин М.М. // *ХГС*. **1993**. № 8. С. 1046.
23. Беленький Л.И., Громова Г.П., Краюшкин М.М. // *ХГС*. **199**. № 8. С. 1040.
24. Беленький Л.И., Гультай В.П. // *ХГС*. **1981**. № 6. С. 723.
25. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Джемилев У.М. // *ЖПХ*. **2009**. Т. 82. № 2. С. 346.

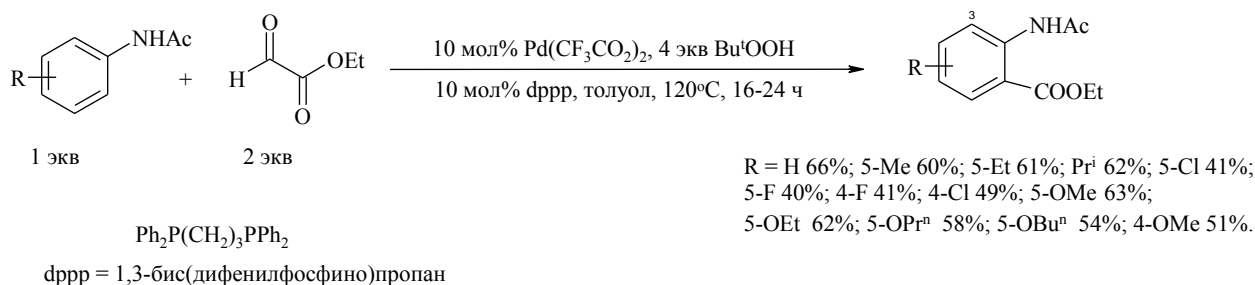
26. Пат. 2404173 РФ. Способ получения метилового эфира 5-ацетилфуран-2-карбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010. С.А. 2010, 153, 600652.**
27. Пат. 2467004 РФ. Способ получения метилового эфира 2-бензо[b]фуранкарбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Аминов Р.И. **2012. С.А. 2012, 157, 708400.**
28. Пат. 2455299 РФ. Способ получения метилового эфира 2-бензо[b]фуранкарбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Аминов Р.И. **2012. С.А. 2012, 157, 165411.**
29. Пат. 2404162 РФ. Способ получения метилового эфира 5-ацетилпиррол-2-карбоновой кислоты / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010. С.А. 2010, 153, 600656.**
30. Пат. 2402535 РФ. Способ получения 1-дихлорметилизохинолина / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010. С.А. 2010, 153, 554932.**
31. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. // *ЖОрХ*. **2010.** Т. 46. № 5. С. 713.
32. Пат. 2404166 РФ. Способ получения 1-ацетилизохинолина / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010. С.А. 2010, 153, 600680.**

Глава 11

НЕТРИВИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

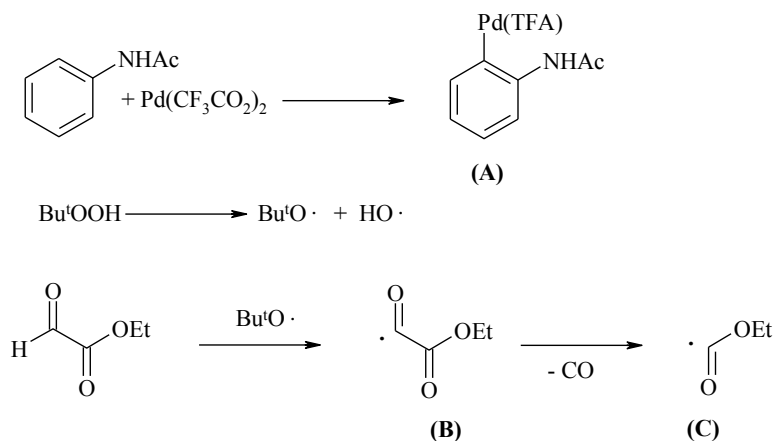
В работе [1] осуществлен синтез этиловых эфиров антраниловой кислоты по реакции этилглиоксилата с анилидами, катализируемой системой $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ – dppp (схема 11.1). Очевидно, что предшественником CO_2Et -группы служит этилглиоксилат, который в условиях реакции претерпевает окислительное декарбонилирование под действием *трет*-бутилгидропероксида.

Схема 11.1



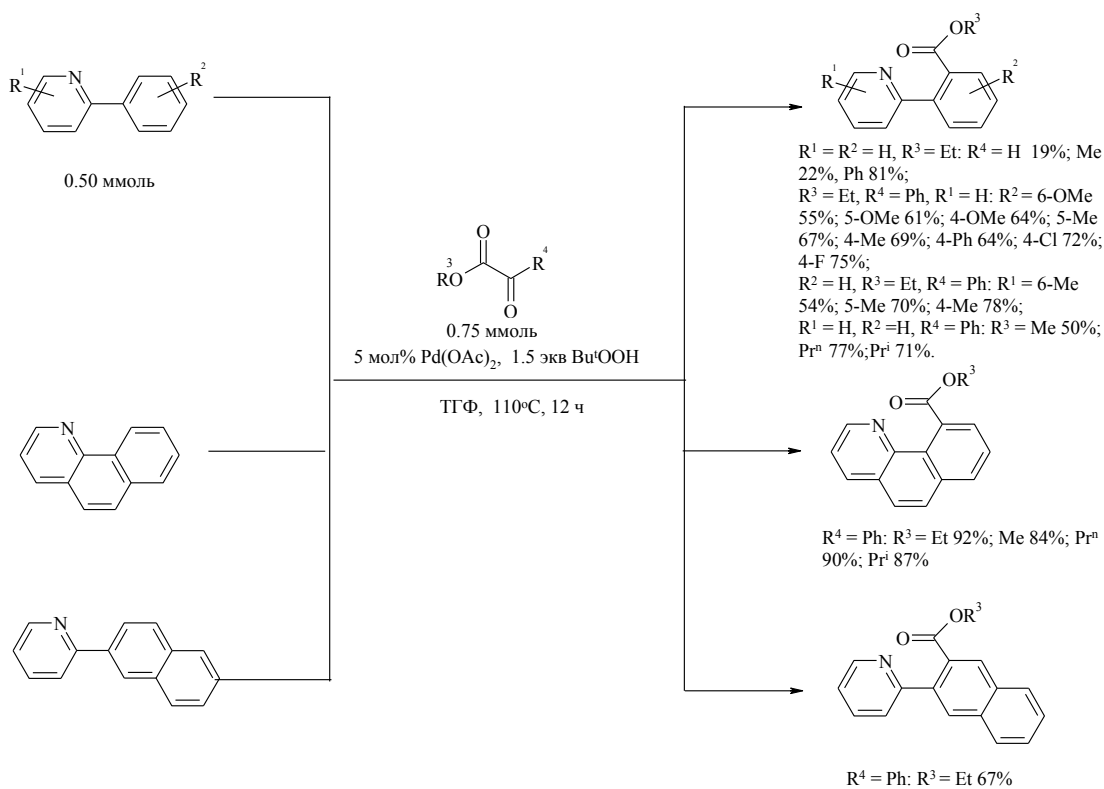
По предположению авторов, ответственным за каталитическую реакцию является комплекс (А), который образуется путем орто-палладирования молекулы ацетанилида (схема 11.1). В свою очередь Bu^tOOH распадается с образованием радикала $\text{Bu}^t\text{O}^\cdot$, который впоследствии отрывает водород от этилглиоксилата с формированием карбоэтоксацильного радикала (В). При повышенной температуре радикал (В) теряет одну молекулу CO с формированием радикала (С). Последний реагирует с комплексом (А) с образованием этилового эфира антраниловой кислоты (либо через Pd (IV) или Pd (III)). В пользу этого предположения свидетельствуют результаты опыта с этилформиатом. Реакция последнего, способного к образованию радикала EtOCO^\cdot (В) с ацетанилидом в стандартных условиях, приводит к этиловому эфиру антраниловой кислоты с выходом 13%.

Схема 11.2



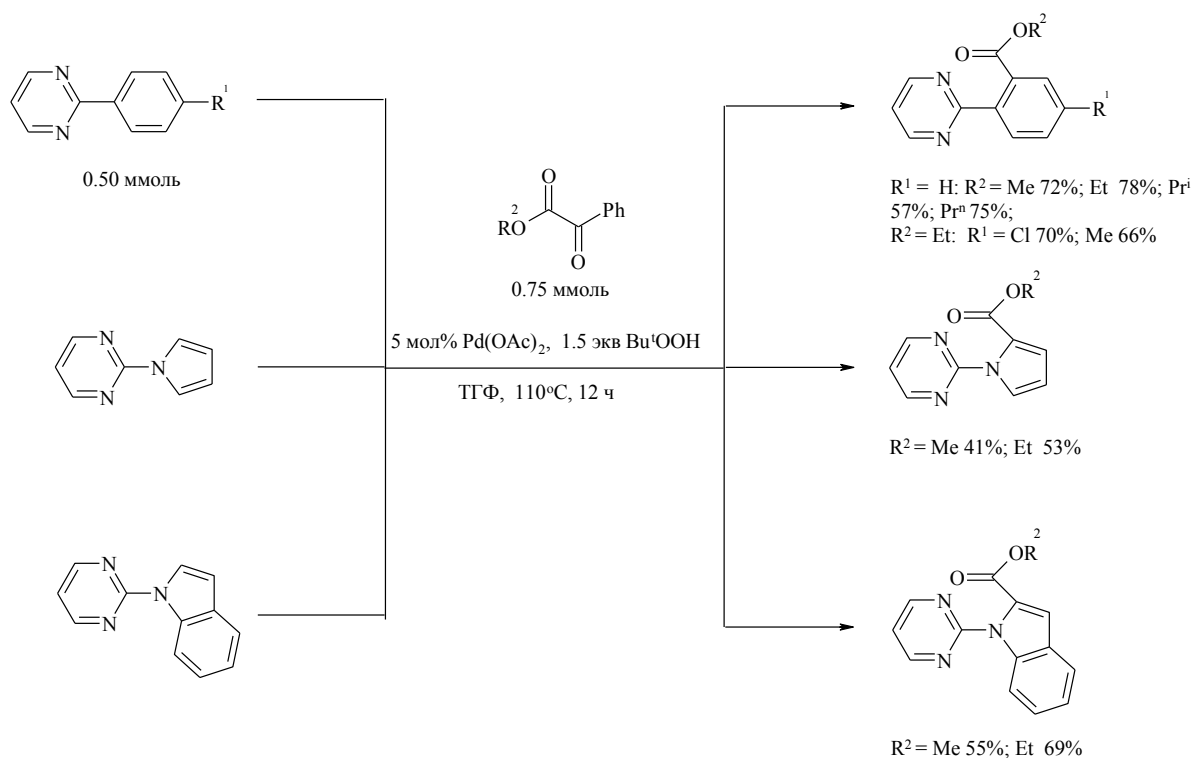
Этоксикарбонильный радикал может быть генерирован и из других α -кетоефиров: метилглиоксилата, метилпирувата, метилфенилглиоксилата (схема 11.3)[2].

Схема 11.3



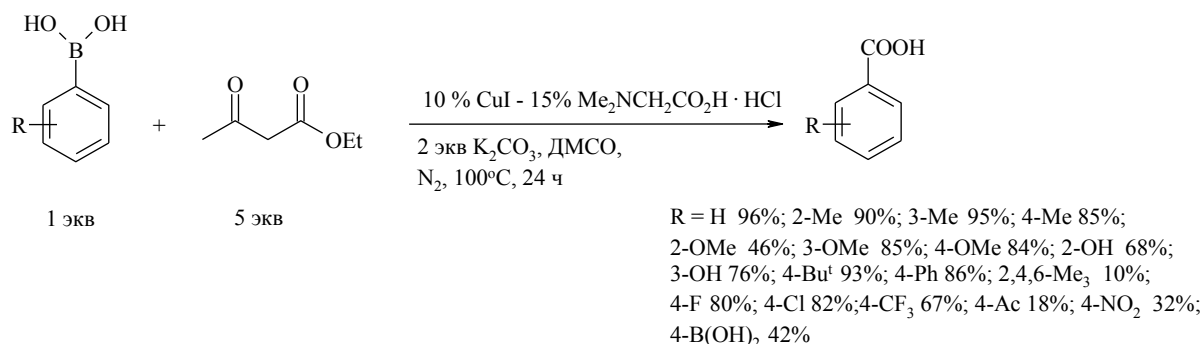
В работе [3] алкоксикарбонилирование производных 2-арилпиримидина осуществлено с помощью метилфенилглиоксилат (схема 11.4).

Схема 11.4



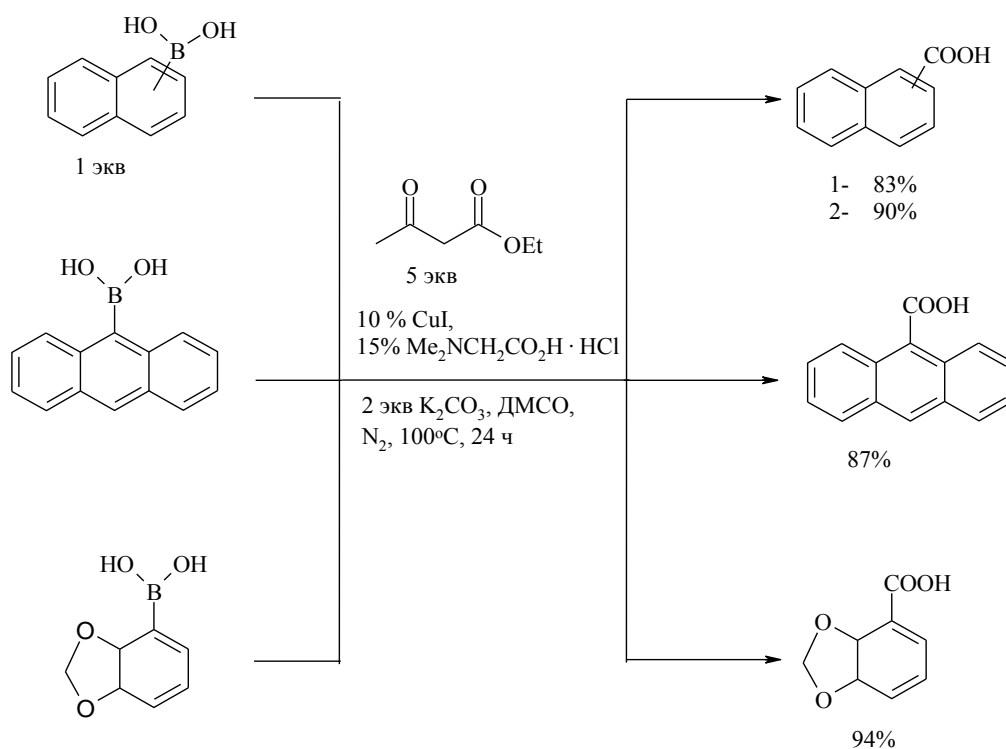
Взаимодействие арилборных кислот и ацетоуксусного эфира в присутствии CuI в качестве катализатора, активированного лигандом – гидрохлоридом N,N-диметилглицина, приводит к получению соответствующих бензойных кислот. Выходы бензойных кислот зависят от природы заместителя в молекуле арилборной кислоты и составляют 10-96% (схема 11.5). Наряду с ацетоуксусным эфиром источниками CO₂ является диэтилмалонат (EtO₂CCNH₂CO₂Et), выход бензойной кислоты из фенилборной кислоты составил 49% соответственно [3].

Схема 11.5



В аналогичную реакцию вступают и арилборные кислоты, содержащие в молекуле конденсированные ароматические радикалы (схема 11.6) [3].

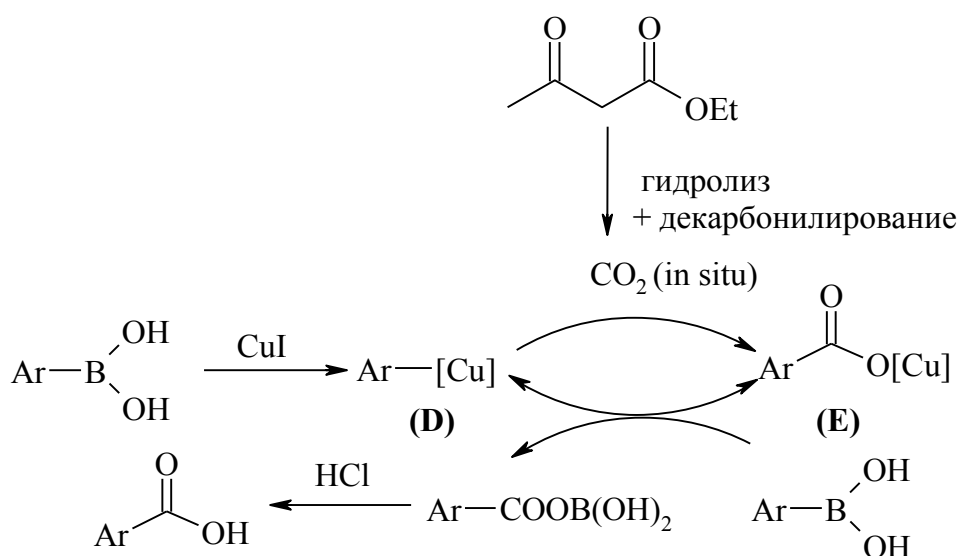
Схема 11.6



Возможный механизм этой реакции, предложенный авторами, представлен на схеме 11.7. Вначале происходит трансметаллирование арилборной кислоты иодидом меди (I) с образованием арилмедного комплекса (**D**). Затем (**D**) карбоксилируется диоксидом углерода, генерированного *in situ* ацетоуксусного эфира после гидролиза последнего и последующего декарбоксилирования, что

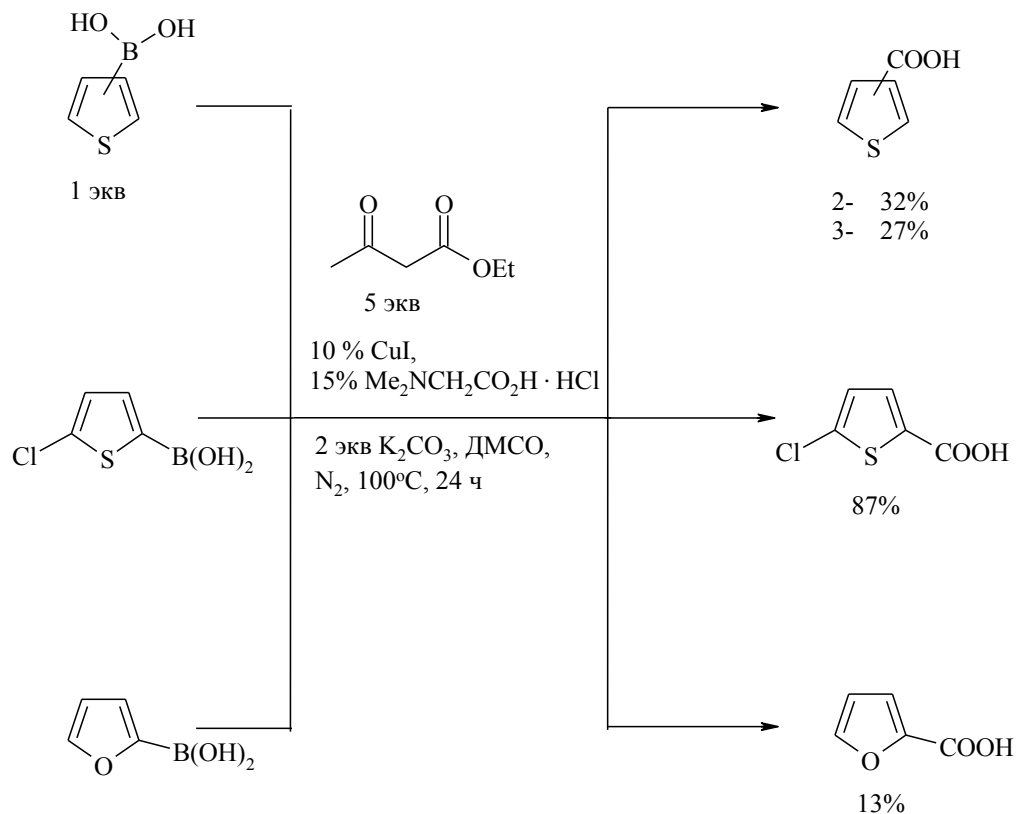
приводит к образованию медь-бензоатного комплекса (E), который реагирует со следующей молекулой $\text{ArB}(\text{OH})_2$, давая каталитически активный комплекс $\text{Ar}[\text{Cu}]$ (D) и интермедиат $\text{ArCOOB}(\text{OH})_2$. Последний при обработке HCl выделяет бензойную кислоту[3].

Схема 11.7



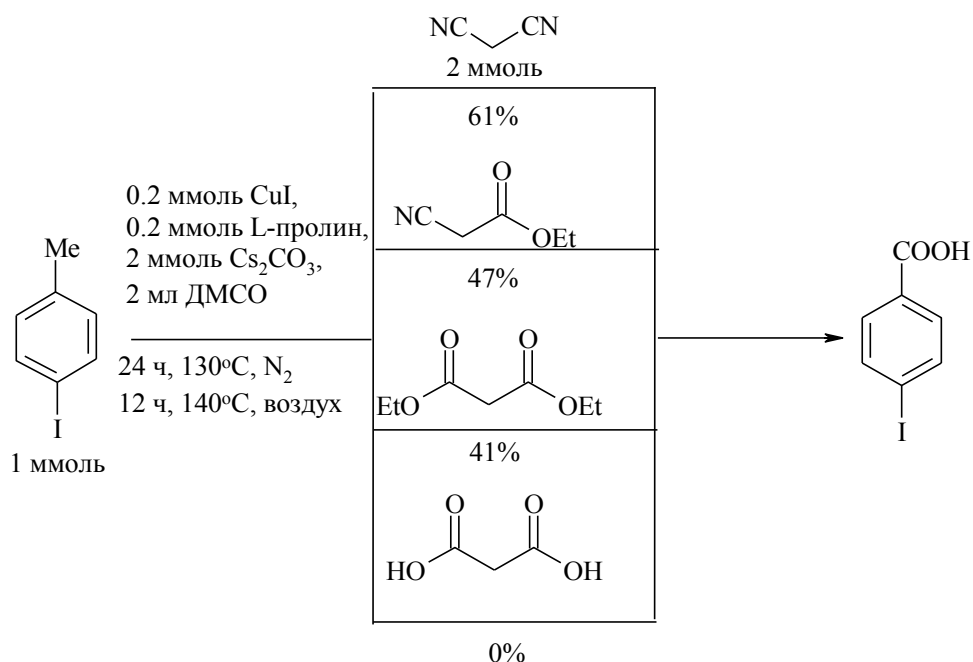
В аналогичную реакцию с ацетоуксусным эфиром под действием каталитической системы $\text{CuI} - [\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{COOH}]\text{HCl}$ вступают 2-фуран-, 2- и 3-тиофен-, 5-хлор-2-тиофенборные кислоты (схема 11.8)[3].

Схема 11.8



В работе [4] п-толуиловая кислота синтезирована взаимодействием 1-иод-4-метилбензола с малононитрилом, диэтилмалонатом и этил-2-цианоацетатом (схема 11.9). Реакция имеет общий характер: в нее были вовлечены 1-иод-3-метил-, 1-иод-2-метил-, 1-иод-3,5-диметил-, 1-иод-4-изопропил-, 1-иод-3-метил-, 1-иод-4(3)-ацетил-, 1-иод-4(3)-хлор-, 1-иод-4(3)-бром-, 1-иод-3-трифторметил-, 1-бром-4-ацетил-, 1-бром-4-хлорбензолы, 1-иоднафталин, 2-бромнафталин, 1-иод-4(3)-бензойные кислоты, 7-иод-1,4-бензодиоксан. Выходы соответствующих кислот составили 44-70%. Необходимо отметить, что в указанную реакцию малоновая кислота не вступает.

Схема 11.9



Авторы предполагают, что вначале арилгалогенид и малононитрил вступают в реакцию Ульмана, затем следует гидролиз обеих нитрильных групп с образованием карбоксильных, которые реагируют с Cs₂CO₃ (схема 11.10). Параллельно проходит окисление третичного углеродного атома кислородом воздуха. В результате образуется нестабильный интермедиат (**F**), который отщепляет HCOOCs, давая соль (**G**). Соль (**G**) после окисления и гидролиза превращается в замещенную бензойную кислоту.

В аналогичную реакцию с малононитрилом вступают 2- и 3-иодтиофены, давая 2- и 3-тиофенкарбоновые кислоты с выходом 55 и 37% соответственно (схема 11.11) [4].

Схема 11.10

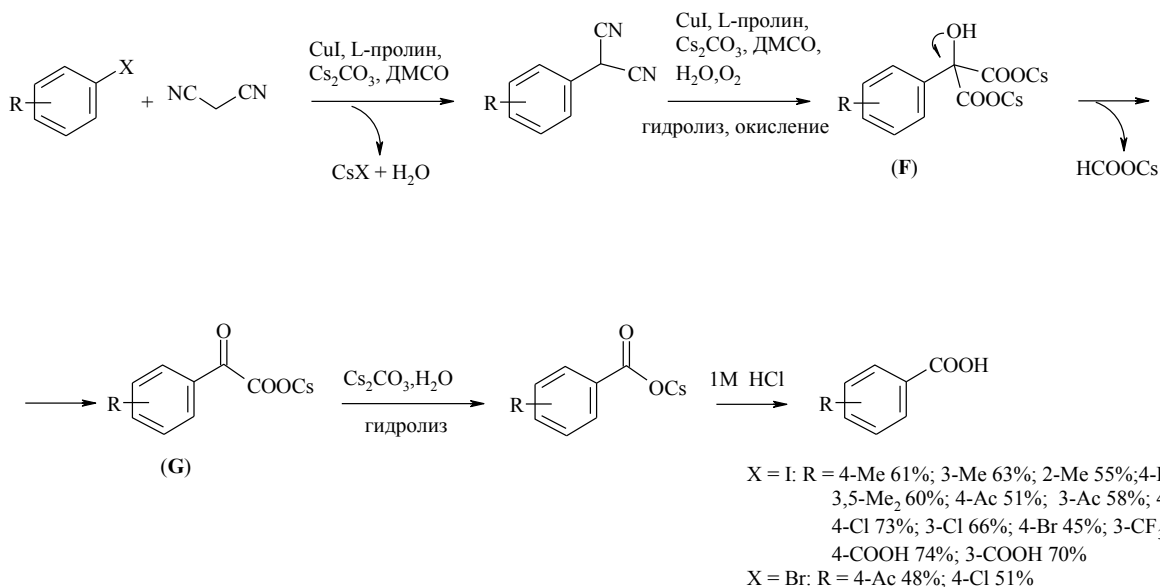
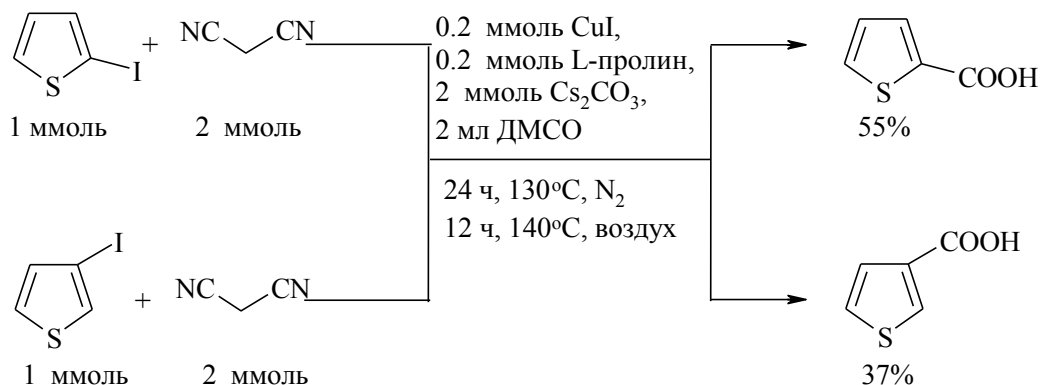
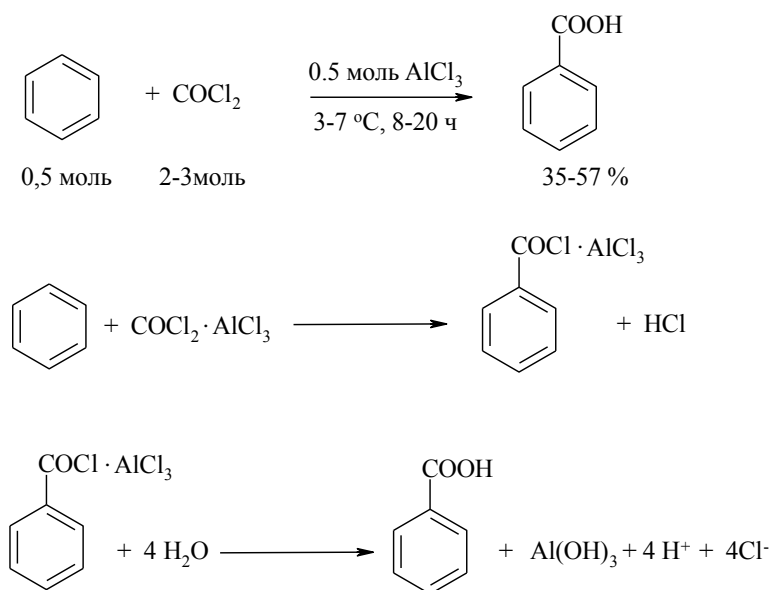


Схема 11.11



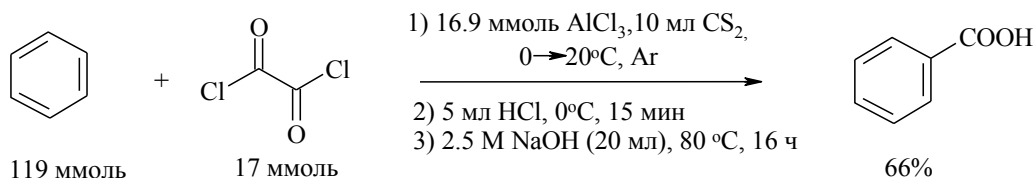
Бензойная кислота может быть синтезирована по реакции бензола с избытком фосгена в присутствии хлорида алюминия (схема 11.12). Выход бензойной кислоты зависит от продолжительности реакции и концентраций реагентов. Максимальный выход бензойной кислоты составил 35-57%. При использовании избытка AlCl₃ ([PhH]:[AlCl₃]=1:1.5) в качестве побочного продукта образуется бензофенон [5-8].

Схема 11.12



В работе [9] показано, что благодаря возможности разрыва С-С-связи оксалилхлорида под действием различных инциаторов радикальных реакций или кислот Льюиса он может выступать в качестве карбоксилирующего реагента. Так, взаимодействием бензола с оксалилхлоридом в присутствии хлорида алюминия в сероуглероде в атмосфере аргона в две стадии получена бензойная кислота (схема 11.13). Очевидно, что промежуточным продуктом является хлорангидрид бензойной кислоты, который после гидролиза превращается в бензойную кислоту.

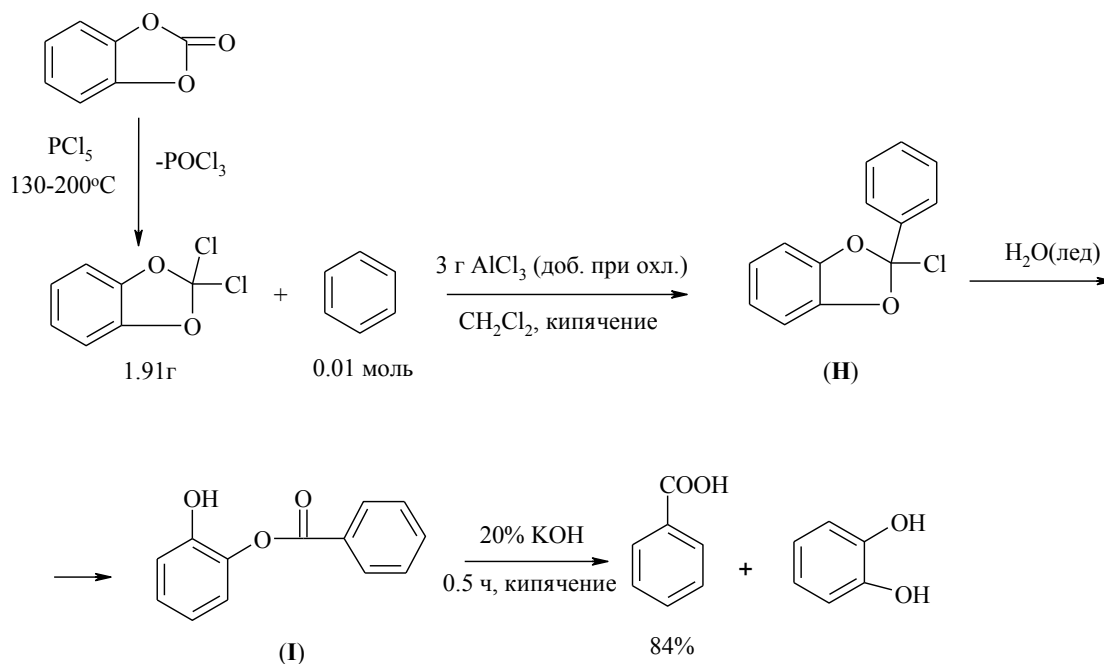
Схема 11.13



Согласно [10] синтез бензойной кислоты осуществлен с использованием в качестве эквивалента CO_2 дихлорметилацетата пирокатехина, который под

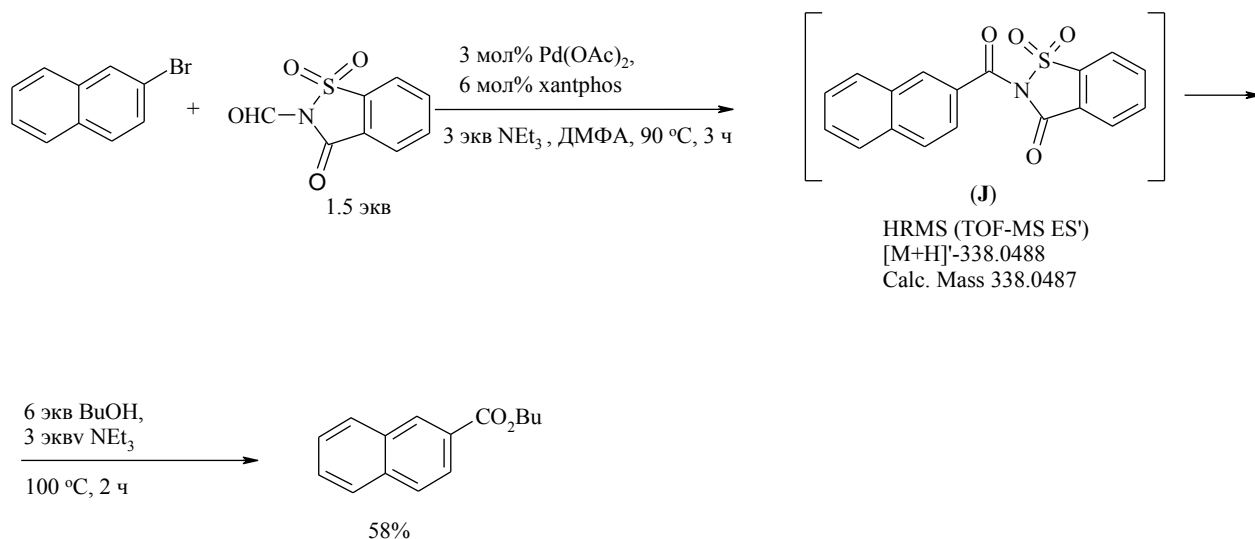
действием AlCl_3 алкилирует бензол, давая **(H)** (схема 11.14). Ацеталь **(H)** при обработке водой превращается в монобензоат пирокатехина **(I)**, последующий гидролиз которого приводит к бензойной кислоте с выходом 84%.

Схема 11.14



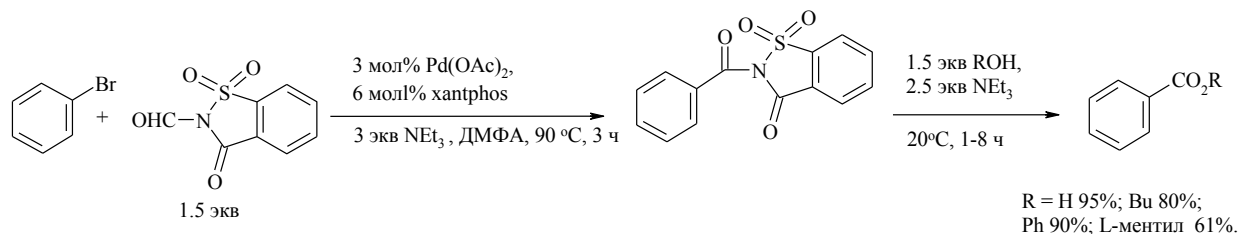
Ацетат палладия катализирует реакцию 2-бромнафталина с N-формилсахарином. Промежуточным продуктом, согласно данным хромато-масс-спектрологии, является ацилсахарин **(J)**, который может быть превращен в сложный эфир обработкой н-бутанолом однореакторным способом (схема 11.15) [11, 12].

Схема 11.15



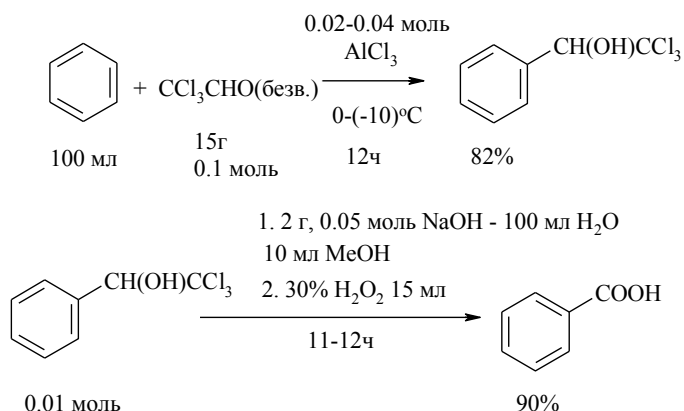
В аналогичную реакцию с N-формилсахарином вступает бромбензол (схема 11.16)[13].

Схема 11.16



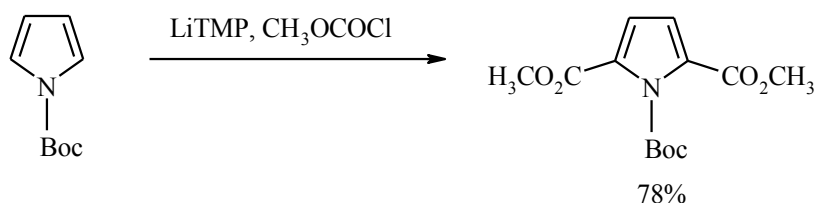
Реакцией бензола и трихлорацетальдегида (хлораль) Cl₃CCHO в присутствии кислоты Льюиса AlCl₃ при -10 °С был получен 1-фенил -2,2,2-трихлорэтанол C₆H₅CH(OH)CCl₃ (выход 82%), гидролиз и окисление которого смесью H₂O₂-H₂O-NaOH приводит к образованию бензойной кислоты с общим выходом 74% (схема 11.17)[14].

Схема 11.17



А в работах [15, 16] описан двухстадийный синтез диметилового эфира 2,5-пирролкарбоновой кислоты. Вначале пиррол, защищенный по атому азота трет-бутоксикарбонильной группой, подвергают литированию с помощью 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития (LiTMP, затем дилитиевое производное реагирует с метиловым эфиром хлоругольной кислоты, давая конечный продукт (схема 11.18).

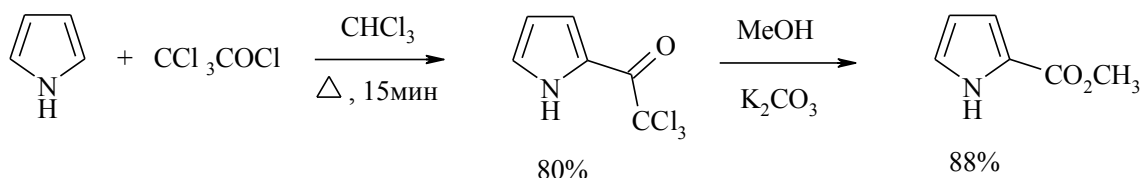
Схема 11.18



Низкая атомная эффективность характерна двум способам введения сложноэфирной группы в молекулу пиррола. Первый из них основан на ацилировании пиррола с помощью хлорангидрида трихлоруксусной кислоты (схема 11.19) [17]. На первой стадии по реакции пиррола и хлорангидрида трихлоруксусной кислоты получают 2-трихлорацетилпиррол, алкоголиз и

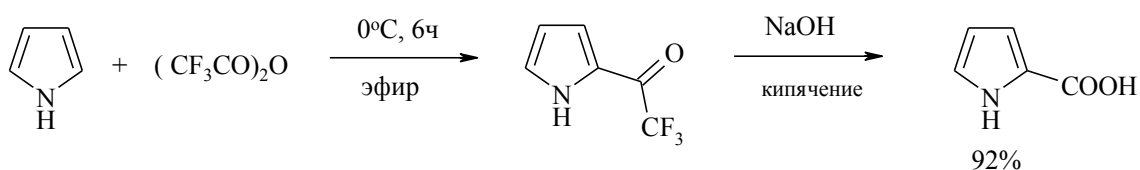
декарбоксилирование которого приводят к метиловому эфиру 2-пирролкарбоновой кислоты с выходом 88%.

Схема 11.19



Во втором способе (схема 11.20) ацилирующим агентом служит ангидрид трифторуксусной кислоты [18, 19].

Схема 11.20



В работе [20] приведен необычный пример синтеза эфиров ароматических карбоновых кислот внутримолекулярной перегруппировкой α -азидопероксидов, генерируемых «one-pot» действием на альдегиды *трет*-бутилгидропероксида и триметилсилилазида в присутствии органического основания – 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундецена-7 (DBU) (схемы 11.21, 11.22). Процесс проводится в две стадии, которые отличаются условиями. Для генерирования α -азидопероксида, который проходит с участием высокореакционных Bu^tOOH и TMS-N₃, необходимы мягкие условия: -20°C, 1 ч. Следующая стадия, включающая отщепление с помощью DBU азотистоводородной кислоты (HN₃) и перегруппировку, проходит при 0°C.

Схема 11.21

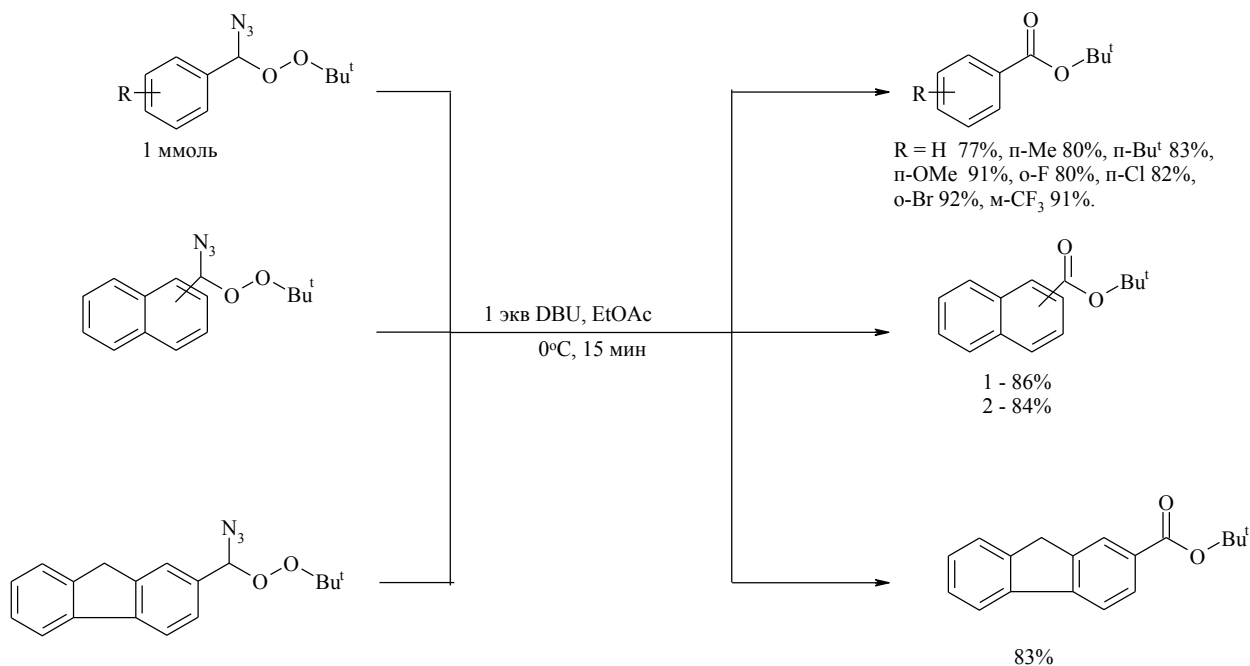
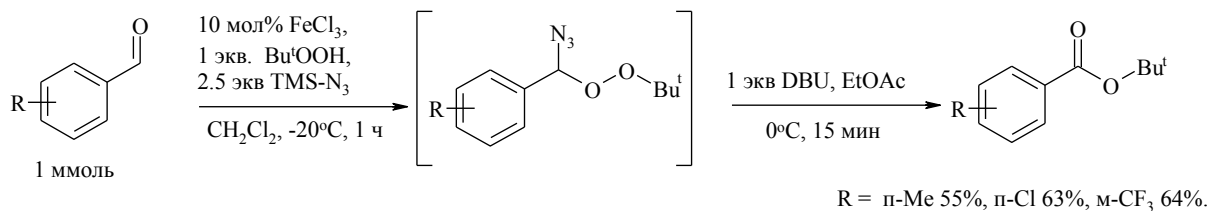
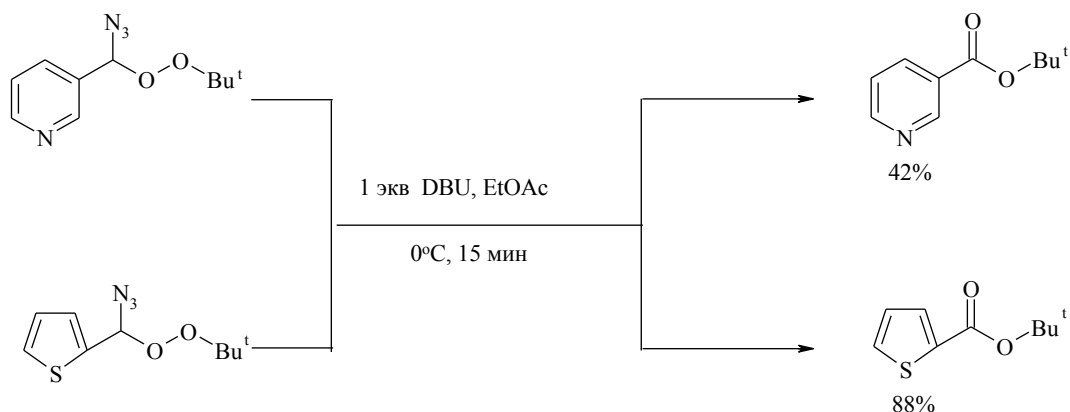


Схема 11.22



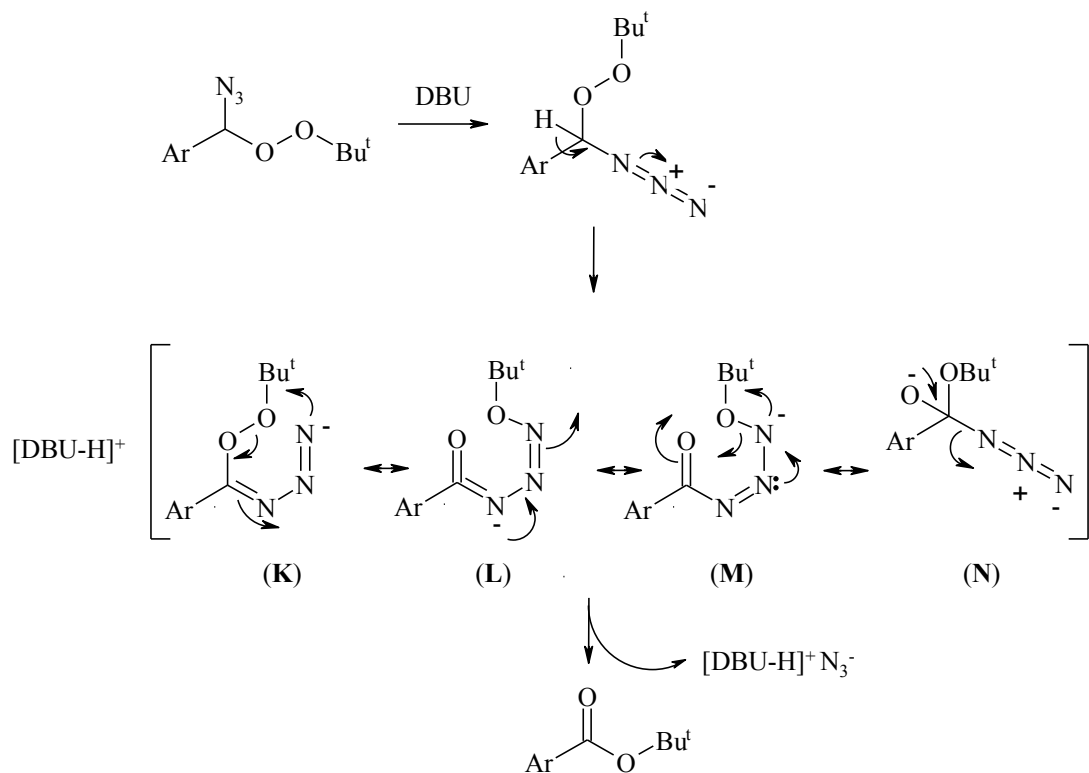
В подобную реакцию с образованием *tert*-бутиловых эфиров 3-пиридинкарбоновой и 2-тиофенкарбоновой кислот вступают 2-пиридинальдегид и 2-тиофенальдегид (11.23) [20].

Схема 11.23



Авторы работы [20] предложили следующий механизм реакции: ключевой стадией является отщепление α -водорода из α -азидопероксида, которое приводит к резонансно-стабилизированному промежуточному интермедиату (**K**) (схема 11.24). Затем происходит внутримолекулярная 1,2-миграция Bu^tO -группы с разрывом перекисной связи, а последующее отщепление HN_3 приводит к сложному эфиру.

Схема 11.24



Список литературы

1. Wang S., Yang Z., Liu J., Xie K., Wang A., Chen X., Tan Z. // *Chem. Commun.* **2012**. V. 48. P. 9924.
2. Zhou W., Li P., Zhang Y., Wang L. // *Adv. Synth. Catal.* **2013**. V. 355. № 11-12. P. 2343.
3. Zheng, R., Zhou Q., Gu H., Jiang H., Wu J., Jin Z., Chen R. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 41. P. 5671.
4. Yang D., Yang H., Fu H. // *Chem. Commun.* **2011**. V. 47. № 8. P. 2348.
5. Rueggeberg W. H. C., Frantz R. K., Ginsburg A. // *Ind. Eng. Chem.* **1946**. V. 38. № 6. P. 624.
6. Пат. 2552591 США. Aromatic acid synthesis / Rueggeberg W. H. C., Frantz R. K., Ginsburg A. **1951**. C.A.**1951**, 45, 55782.
7. Пат. 1542264 США. Acids from aromatic hydrocarbons / Norris J. F., Fuller E. W. **1925**. C.A. **1925**, 19, 18075.
8. Ayrey G., Moor C. G. // *J. Chem. Soc.* **1956**. P. 1356.
9. Villani A.J., Elzkorn F., Roter G.A. Heys J.R. // *J. Labelled Compod. Radiopharm.* **1988**. V. 25. № 12. P. 1339.
10. Gross H., Rusche J., Mirsch M. // *Chem. Ber.* **1963**. V. 96. P. 1382.
11. Ueda T., Konishi H., Manabe K. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**. V. 52. № 33. P. 8611.
12. Ueda T., Konishi H., Manabe K. // *Org. Lett.* **2013**. V. 15. № 20. P. 5370.
13. Menegheli P., Rezende M. C., Zucco C. // *Synth. Commun.* **1987**. V. 17. № 4. P. 457.
14. Hasan I., Marinelli E.R., Lin L.-C.C., Fowler F.W., Levy A.B. *J. Org. Chem.* **1981**. V. 46. № 1. P. 157.
15. Donohoe T.J., Headley C.E., Cousins R.P.C., Cowley A. // *Org. Lett.* **2003**. V. 5. № 7. P. 999.

16. Harbuck J.W., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* **1972**. V. 37. № 23. P. 3618.
17. Sonnet P.E. // *J. Med. Chem.* **1972**. V. 15. № 1. P. 97.
18. Mackie R.K., Mhatre S., Tedder J.M. // *J. Fluor. Chem.* **1977**. V. 10. № 6. P. 437.
19. Pramanik S., Reddy R.R., Ghorai P. // *Org. Lett.* **2015**. V. 17. P. 1393.

Глава 12

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ (ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ) СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Реакция карбоксилирования ароматических соединений с помощью CO_2 (реакция Кольбе-Шмитта) широко известна и открывает простой путь к карбоновым кислотам, поэтому нашла применение в промышленности. Недостатками реакции являются умеренный выход кислот (60%) и образование смеси орто- и пара-изомеров, а также жесткие условия реакции: давление (50-100 бар) и температура (100-200°C) [1]. В последние годы во всем мире активно проводятся исследования, направленные на разработку микробиологических (ферментативных) методов карбоксилирования различных классов органических соединений. Применительно к ароматическим и гетероароматическим соединениям (фенол, пирокатехин, пиррол, индол) основной целью указанных работ является разработка региоселективных методов введения COOH -группы в заданное положение ароматического кольца. Достижения в области микробиологического карбоксилирования обсуждены в обзоре [2].

Как видно из табл. 12.1, ферментативное карбоксилирование катализируется особыми ферментами – карбоксилазой и декарбоксилазой, источниками которых служат различные микроорганизмы. Известно, что декарбоксилазы не принадлежат ферментам, участвующим в шести основных путях метаболизма диоксида углерода. Их основная функция – катализ процессов декарбоксилирования в клетках. С другой стороны, декарбоксилазы могут обратимо катализировать карбоксилирование субстратов различной природы с помощью CO_2 и поэтому в последние годы они привлекли большое внимание для разработки методов получения кислот.

Таблица 12.1

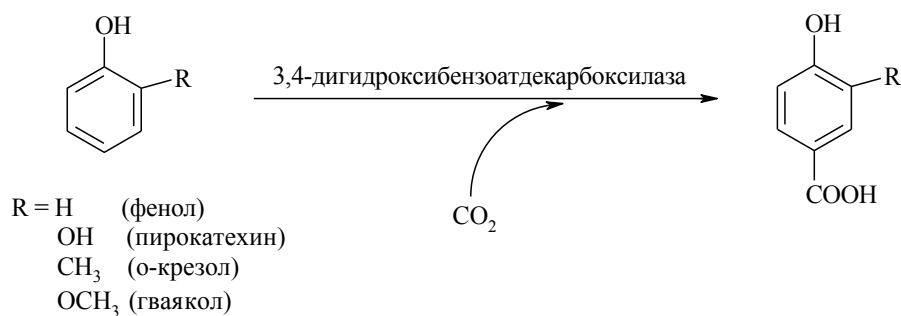
Микроорганизмы и ферменты, использованные для биокаталитического карбоксилирования ароматических и гетероароматических соединений

Микроорганизм	Фермент	Субстрат
<i>Thauera aromatica</i>	фенилфосфат карбоксилаза	фенол, пирокатехин, о- крезол
<i>Enterobacter cloacae</i>	4-гидроксибензоатдекарбоксилаза	фенол
<i>Chlamydomophila pneumoniae</i>	4-гидроксибензоатдекарбоксилаза	фенол
<i>Clostridium hydroxybenzoicum</i>	4-гидрокси- и 3,4- дигидроксибензоатдекарбоксилаза	фенол, пирокатехин
<i>Sedimentibacter hydroxybenzoicus</i>	4-гидрокси- и 3,4- дигидроксибензоатдекарбоксилаза	фенол, пирокатехин
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	2,6-дигидроксибензоат декарбоксилаза	резорцин
<i>Pandoraea sp.</i>	2,6- дигидроксибензоатдекарбоксилаза	фенол, резорцин
<i>Rhizobium radiobacter</i> , <i>Rhizobium sp.</i>	γ – резорцилдекарбоксилаза	резорцин, пирокатехин
<i>Bacillus megaterium</i> , <i>Serratia sp.</i>	пиррол-2-карбоксилаткарбоксилаза	пиррол

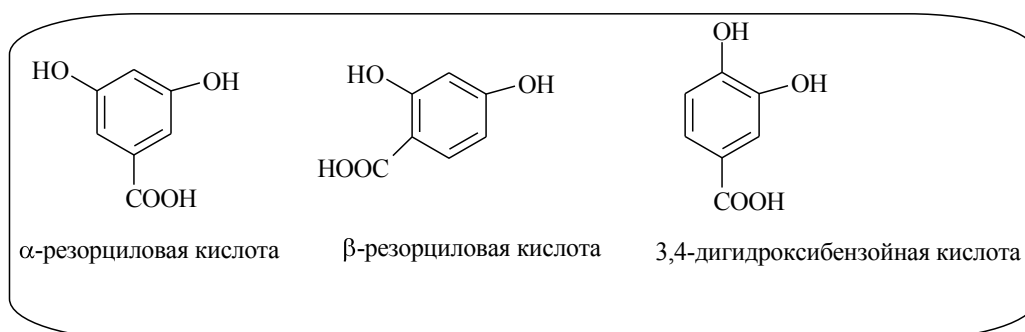
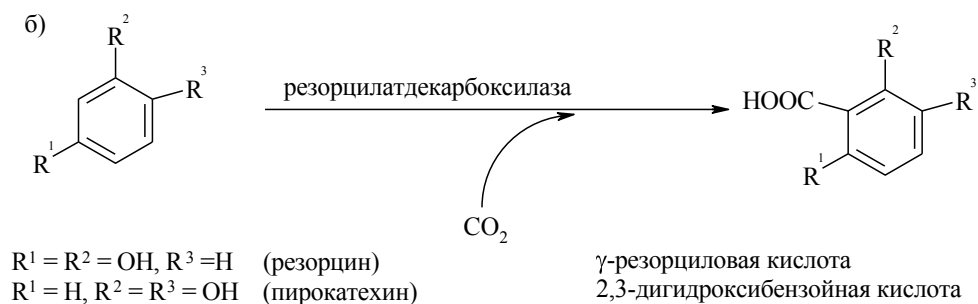
С участием декарбоксилаз разработаны четыре вида ферментативных реакций карбоксилирования *in vitro*, в том числе: с их помощью осуществлено карбоксилирование ароматических соединений и карбоксилирование гетероароматических соединений (схема 12.1) [3].

Схема 12.1

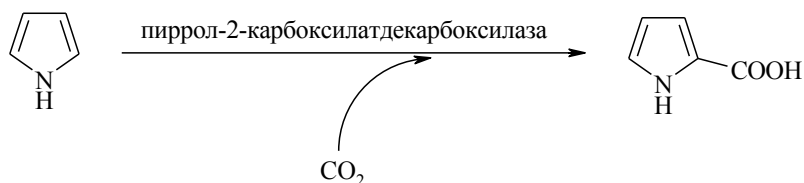
а)



б)



с)



Определенные успехи достигнуты в карбоксилировании ароматических соединений клеточными экстрактами или частично очищенными

фенилфосфатными карбоксилазами, выделенными из *Thauera aromatica*. В случае карбоксилирования фенола с помощью CO_2 реакция проходит с высокой селективностью по отношению к п-гидроксibenзойной кислоте (~100%) TON 16 000. Были предприняты попытки повышения стабильности фермента путем иммобилизации их на легкоплавком агаре [4-13].

4-Гидроксibenзоатдекарбоксилазы, выделенные из *Chlamydophila pneumoniae* AR39, *interobacter cloacae* P240109 и *Clostridium hydroxybenzoicum*, катализируют обратимое карбоксилирование фенола с диоксидом углерода с получением 4-гидроксibenзойной кислоты.

Подобно фенолу, пирокатехин можно обратимо карбоксилировать в 3,4-дигидроксibenзойную кислоту в присутствии гидрокарбоната натрия (источник CO_2) с помощью 3,4-дигидроксibenзоатдекарбоксилазы, выделенной из *Clostridium hydroxybenzoicu*). Однако во всех вышеуказанных случаях равновесие сдвинуто в сторону декарбоксилирования, поэтому эффективность карбоксилирования не превышает 19%.

2,6-Дигидроксibenзоатдекарбоксилазы, выделенные из *Agrobacterium tumefaciens*, *Rhizobium radiobacter* и *Rhizobium sp.*, использованы для катализования региоселективного орто-карбоксилирования резорцина с помощью CO_2 . При этом селективно образуется только 2,6-дигидроксibenзойная кислота (γ-резорциловая кислота) без региоизомерных α- или β-резорциловых кислот из-за отсутствия мета- или пара-карбоксилирования.

Резорцин карбоксилируется в присутствии декарбоксилазы, выделенной из *Rhizobium sp.* и *Pandoraea sp.* [14-16]. Конверсия резорцина не превышает 40%, что объясняется равновесием прямой и обратной реакции. Наиболее высокий выход достигается в присутствии избытка гидрокарбоната натрия (обычно ~ 3М) [17-19].

В работе [11] исследовано влияние условий реакции на каталитическую активность ферментов в карбоксилировании фенолов.

Выход 2,6-дигидроксibenзойной (γ -резорциловой кислоты) кислоты можно значительно повысить за счет оптимизации условий реакции. Такими условиями являются: pH (~7,5), температура (~30°C) и концентрация субстрата (10-100 мМ). Конверсия резорцина повышается до 50% в зависимости от природы органического соразтворителя: лучшими соразтворителями являются диоксан и полиэтиленгликоль. Кроме того, решающее влияние на выход кислоты оказывает природа ионной жидкости и гидрокарбоната, используемого в качестве источника CO₂ (схема 12.2, рис.1, табл. 2.2).

Схема 12.2

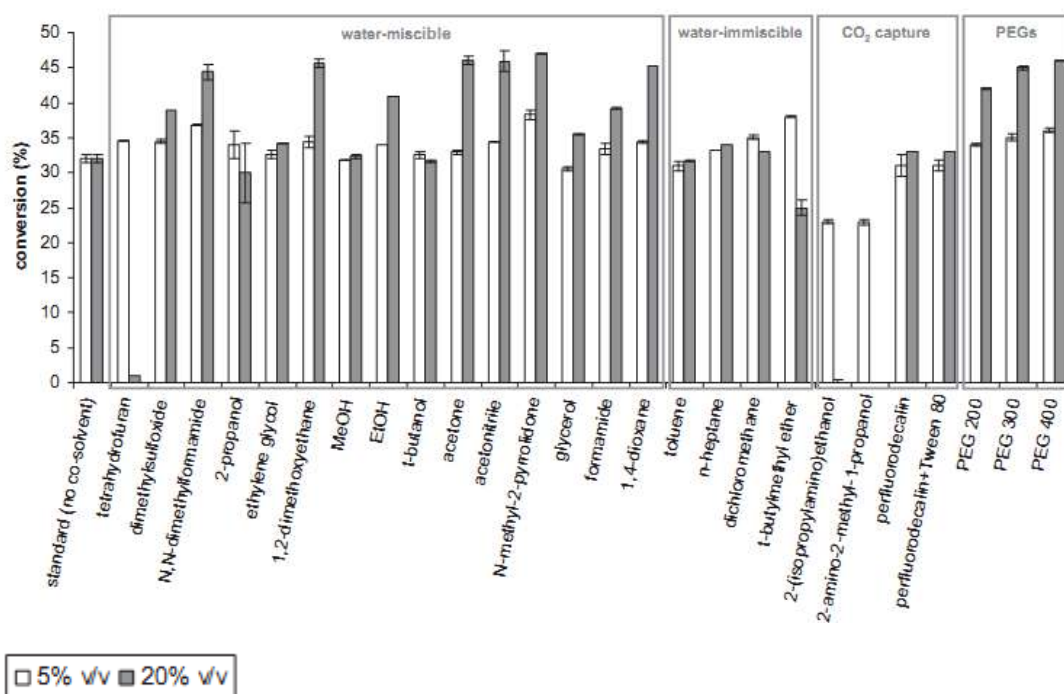
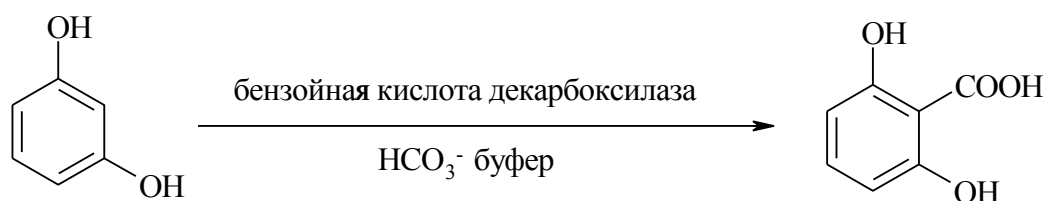


Рис.1. Влияние органических растворителей на конверсию резорцина в реакции с 2,6-DHBD-Rs

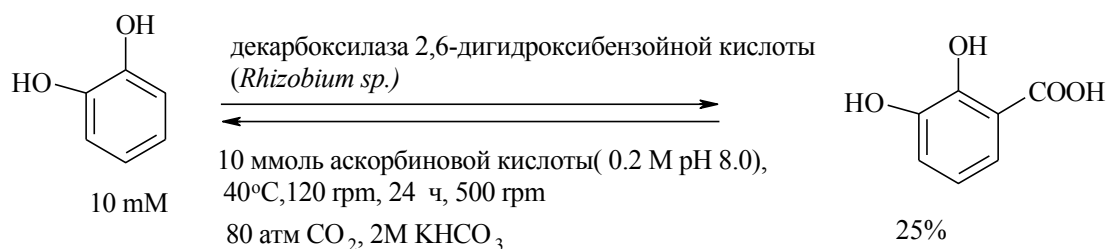
Таблица 12.2

Влияние природы источника CO₂ на конверсию резорцина в реакции с 2,6-DHBD-Rs

Источник CO ₂	Конверсия резорцина, %
(NEt ₄)HCO ₃	38
KHCO ₃ (стандарт)	36
(NH ₄)HCO ₃	32
CsHCO ₃	25
Холин бикарбонат (2-гидроксиэтил)триметиламмония гидрокарбонат)	24
Li ₂ CO ₃	7
Гидрокарбонат аминогуанидина	0
BMIM гидрокарбонат (BMIM = 1-бутил-3-метилимидазолий)	25
DMIM гидрокарбонат (DMIM = 1,3-диметилимидазолий)	26
EMIM гидрокарбонат (EMIM = 1-этил-3-метилимидазолий)	25
BMIM гидрокарбонат + KHCO ₃	45

В работах [16, 20] исследована кинетика биокаталитического карбоксилирования производных фенола, в частности пирокатехина, с помощью 2,6-дигидроксibenзойной кислоты декарбоксилазы (DHBA декарбоксилазы), выделенной из *Rhizobium sp.* (схема 12.3).

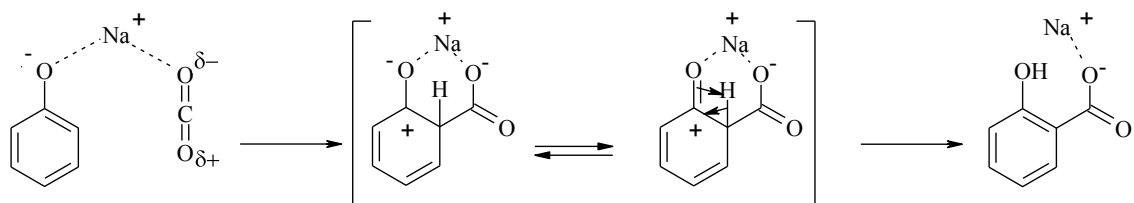
Схема 12.3



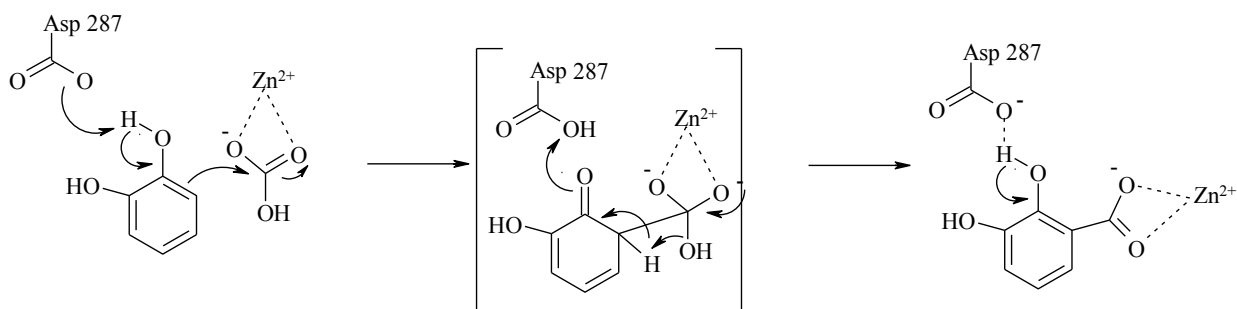
Ниже на схеме 12.4 приведены ключевые стадии механизма химической (А) и микробиологической (В) реакции Кольбе-Шмитта.

Схема 12.4

(А)



(В)



В работе [21] подробно исследованы строение и свойства 4-гидроксibenзоатдекарбоксилазы, выделенной из анаэробного штамма *JW/Z-1T Clostridium hydroxybenzoicum*. Очищенный фермент имеет кажущуюся молекулярную массу 350 кДа и состоит из шести идентичных субъединиц по 57 кДа каждый. Оптимальная температура для декарбоксилирования примерно 50°C, при pH 5,6-6,2. PI фермента составляет 5,1. Энергия активации декарбоксилирования 4-гидроксibenзоата составляла 65 кДж/моль⁻¹ (20-37°C). Фермент катализирует обратную реакцию карбоксилирования фенола до 4-гидроксibenзоата и пирокатехина с образованием 3,4-дигидроксibenзоата. Карбоксилирование проходит без добавления АТФ.

о-Карбоксилирование фенола, катализируемое салицилатдекарбоксилазой, проходит с конверсией 27% [19].

1,2-Дигидроксibenзол (пирокатехин) селективно карбоксилируется в о-положение 3,4-дигидроксibenзоатдекарбоксилазой с конверсией 28% [22]. Резорцин был карбоксилирован во 2-положение с помощью 2,6-дигидроксibenзоатдекарбоксилазы с конверсией 48% [16, 23, 24].

В работе [17] ферментативное карбоксилирование фенола и его производных осуществлено с помощью нечувствительных к кислороду ферментов, таких как 2,3-DHBD = 2,3-дигидроксibenзоатдекарбоксилаза, выделенной из *Aspergillus oryzae*, 2,6-DHBD = 2,6-дигидроксibenзоатдекарбоксилаза, выделенной из *Rhizobium sp.*, SAD = салицилатдекарбоксилаза, выделенной *Trichosporon moniliiforme*) в карбонатном буфере (схема 12.5).

Схема 12.5

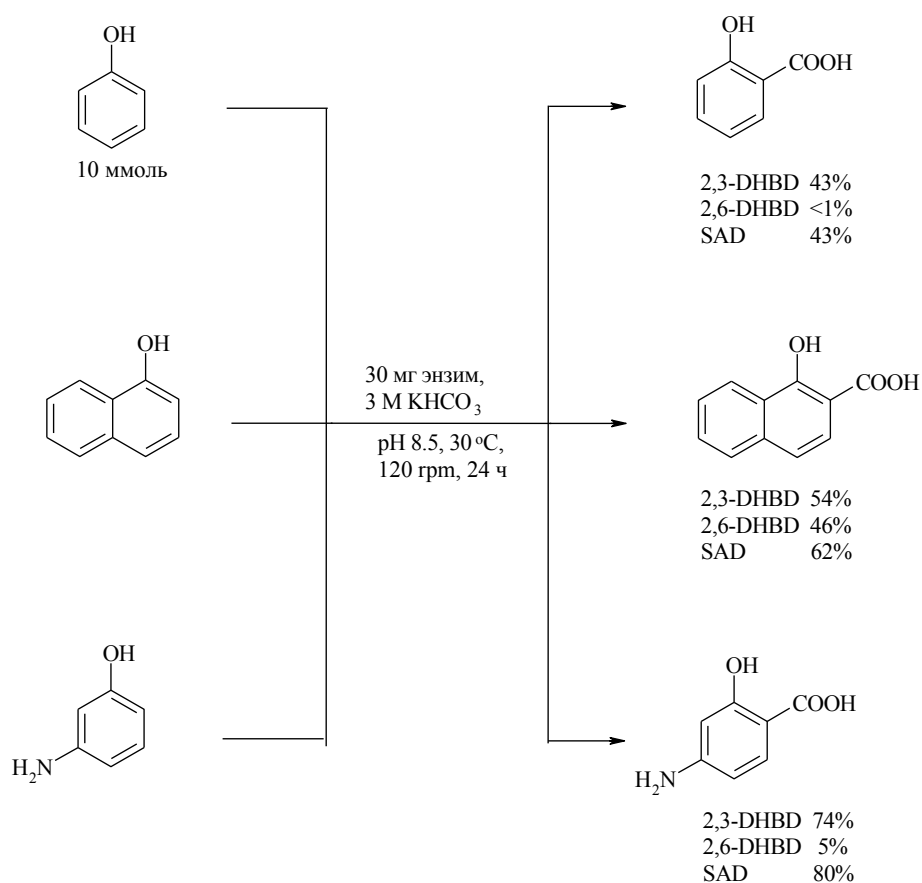
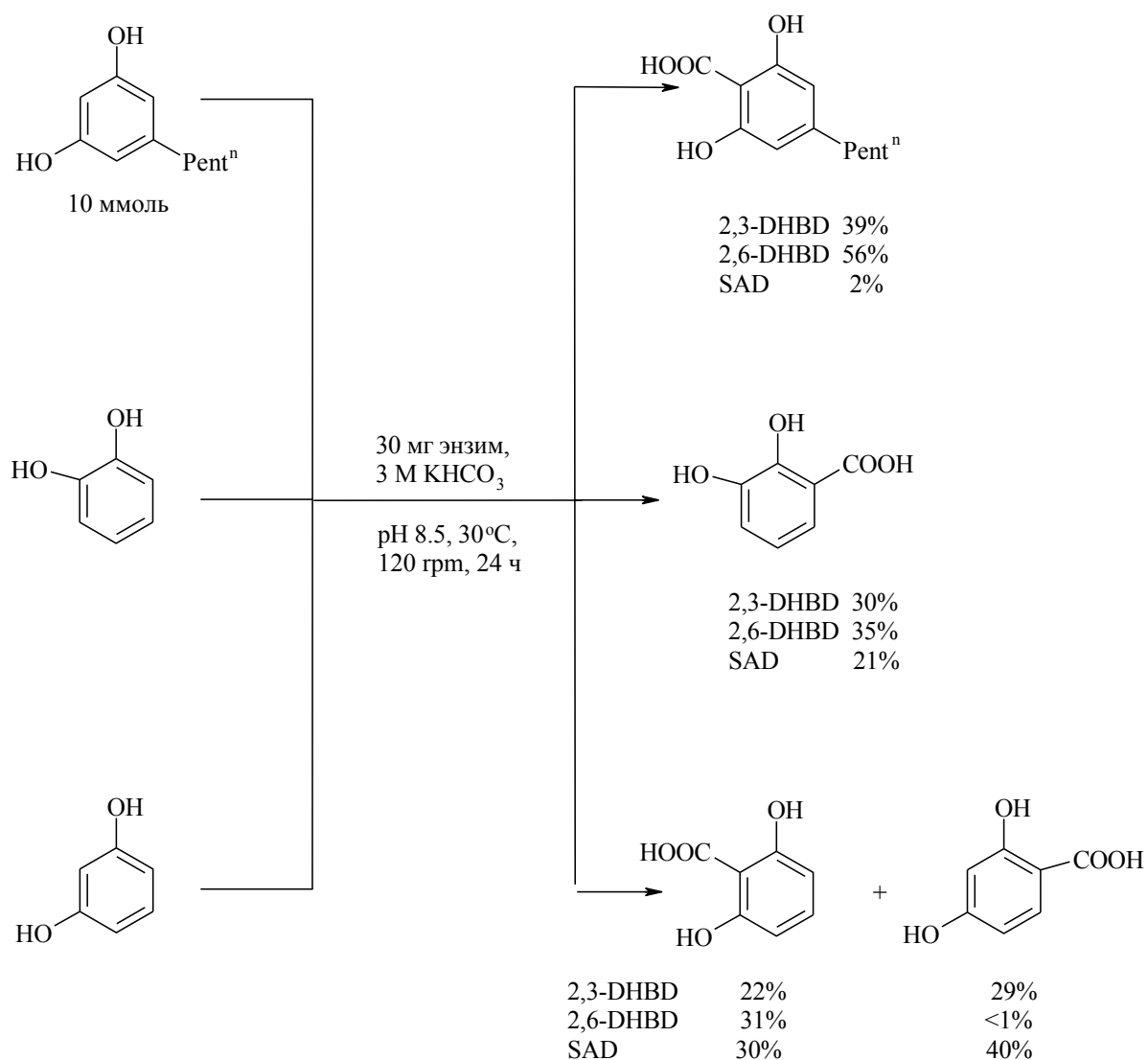
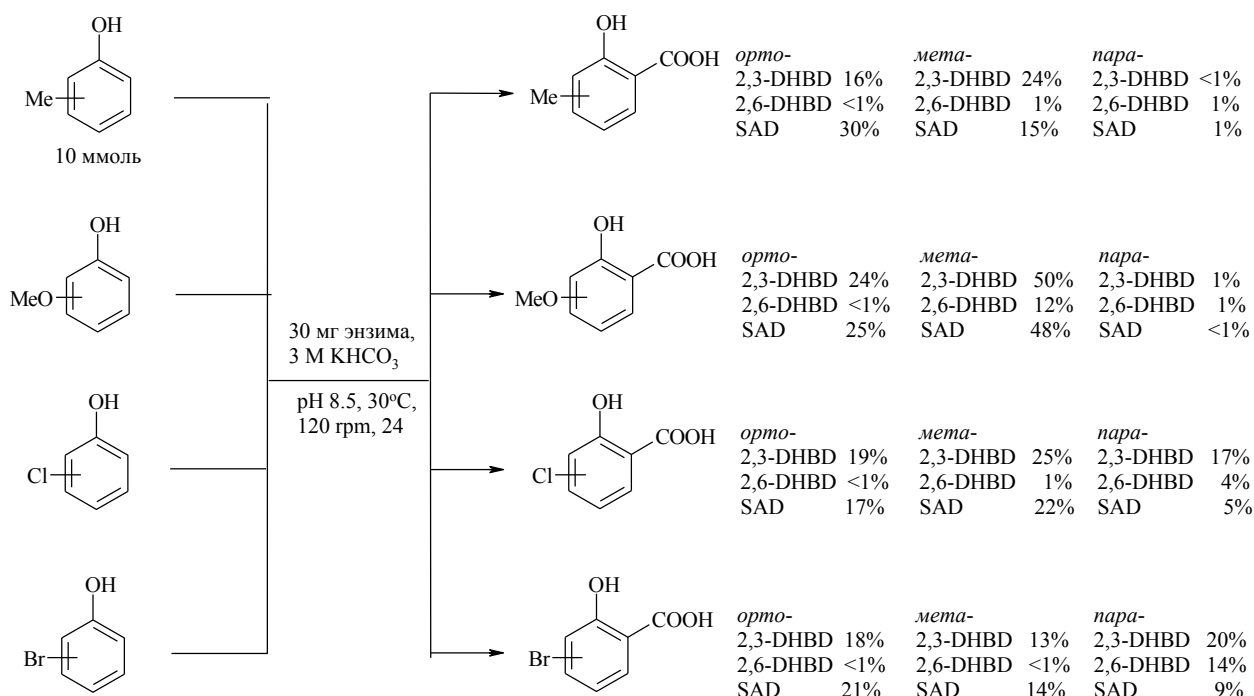


Схема 12.5 (продолжение)



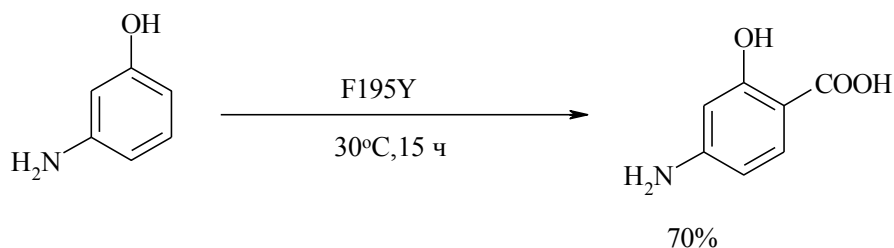
Энзимы катализируют карбоксилирование электронно-богатых производных фенола с использованием рекомбинантных декарбоксилаз: салицилатдекарбоксилазы, 2,3- и 2,6-дигидроксибензоатдекарбоксилаз и гидрокарбоната калия как источника CO_2 . Наиболее эффективной является 2,3-DHBD = 2,3-дигидроксибензоат декарбоксилаза, выделенная из *Aspergillus oryzae* (схема 12.6)[25].

Схема 12.6



Салицилатдекарбоксилаза, выделенная из дрожжей *Trichosporon moniliiforme* WU-04011, катализирует карбоксилирование м-аминофенола с образованием п-аминосалициловой кислоты. Для синтеза п-аминосалициловой кислоты, известного противотуберкулезного средства, был разработан фермент *F195Y*, представляющий собой генно-инженерный мутант салицилатдекарбоксилазы. Авторам удалось селективно синтезировать п-аминосалициловую кислоту карбоксилированием м-аминофенола в присутствии рекомбинантных клеток *Escherichia coli*, экспрессирующих ген, кодирующий *F195Y*, в водном растворе. Ферментативный синтез проводили при 30°C в течение 15 ч. Выход п-аминосалициловой кислоты составил 70% (схема 12.7) [26].

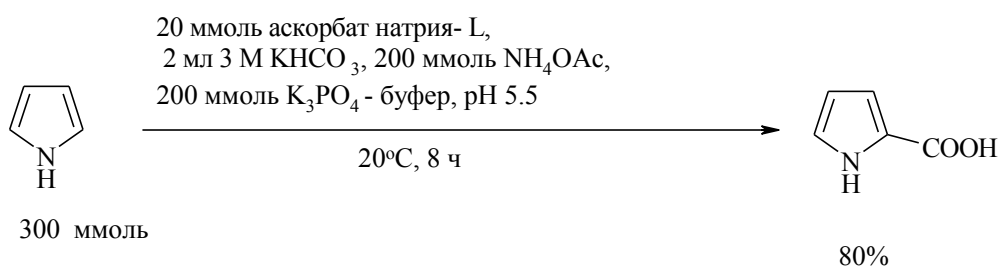
Схема 12.7



Декарбоксилазы используют также для карбоксилирования гетероароматических соединений - пирролов. Так, карбоксилирование пиррола с помощью CO_2 может быть катализировано пиррол-2-карбоксилатдекарбоксилазой, выделенной из *Bacillus megaterium* и *Serratia sp.* [3].

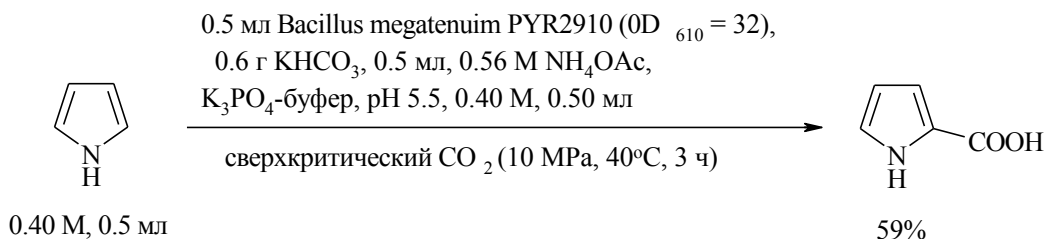
Пиррол-2-карбоновая кислота с выходом 80% синтезирована карбоксилированием пиррола с помощью фермента – пиррол-2-карбоксилатдекарбоксилазы, выделенной из *Bacillus megaterium* PYR2910. При добавлении больших количеств гидрокарбоната натрия равновесие смещается в сторону образования пиррол-2-карбоновой кислоты (схема 12.8) [27-29].

Схема 12.8



Пиррол превращали в пиррол-2-карбоновую кислоту в сверхкритическом CO_2 при давлении 100 атм с помощью клеток *Bacillus megaterium* PYR 2910 (схема 12.9). Выход пиррол-2-карбоновой кислоты составил 59%, что в 12 раз выше, чем при атмосферном давлении [30].

Схема 12.9



Как следует из литературных данных, к настоящему времени ферментативные методы синтеза ароматических и гетероароматических карбоновых кислот, заслуживающие внедрения в промышленность, не разработаны [3, 31-35].

Список литературы

1. Lindsey A., Jeskey H. // *Chem. Rev.* **1957**. V. 57. P. 583.
2. Shi J., Jiang Y., Jiang Z., Wang X., Wang X., Zhang S., Han P., Yang C. // *Chem. Soc. Rev.* **2015**. V. 44. P. 5981.
3. Glueck S.M., Gumus S., Fabian W.M.F., Faber K. // *Chem. Soc. Rev.* **2010**. V. 39. P. 313.
4. Aresta M., Dibenedetto A. // *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**. V. 90. P. 113.
5. Boll M., Fuchs G. // *Biol. Chem.* **2005**. V. 386. P. 989.
6. Aresta M., Quaranta E., Liberio R., Dileo C., Tommasi I. // *Tetrahedron*. **1998**. V. 54. P. 8841.
7. Dibenedetto A., Lo Noce R., Pastore C., Aresta M., Fragale C. // *Environ. Chem. Lett.* **2006**. V. 3. P. 145.
8. Schuhle K., Fuchs G. // *J. Bacteriol.* **2004**. V. 186. P. 4556.
9. Lack A., Fuchs G. // *J. Bacteriol.* **1992**. V. 174. P. 3629.
10. Aresta M., Quaranta E., Liberio R., Dileo C., Tommasi I. // *Tetrahedron*. **1998**. V. 54. P. 8841.

11. Wuensch C., Schmidt N., Gross J., Grischek B., Glueck S.M., Faber K. // *J. Biotechnol.* **2013**. V. 168. P. 264.
12. Brackmann R., Fuchs G. // *Eur. J. Biochem.* **1993**. V. 213. P. 563.
13. Zhang X., Young L.Y. // *Appl. Environ. Microbiol.* **1997**. V. 63. P. 4759.
14. Matsui T., Yoshida T., Yoshimura T., Nagasawa T. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**. V. 73. P. 95.
15. Yoshida M., Fukuhara N., Oikawa T. // *J. Bacteriol.* **2004**. V. 186. P. 6855.
16. Yoshida T., Hayakawa Y., Matsui T., Nagasawa T. // *Arch. Microbiol.* **2004**. V. 181. P. 391.
17. Wuensch C., Glueck S.M., Gross J., Koszelewski D., Schober M., Faber K. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. P. 1974.
18. Santha R., Savithri H.S., Rao A., Vaidyanathan C.S. *Eur. J. Biochem.* **1995**. V. 230. P. 104.
19. Kirimura K., Gunji H., Wakayama R., Hattori T., Ishii Y. // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2010**. V. 394. P. 279.
20. Pesci L., Glueck S. M., Gurikov P., Smirnova I., Faber K., Liese A. // *FEBS Journal.* **2015**. V. 282. № 7. P. 1334.
21. He Z., Wiegel J. *Eur. J. Biochem.* **1995**. V. 229. P. 77.
22. Yoshida T., Inami Y., Matsui T., Nagasawa T. // *Biotechnol. Lett.* **2010**. V. 32. P. 701.
23. Yoshida M., Fukuhara N., Oikawa T. // *J. Bacteriol.* **2004**. V. 186. P. 6855.
24. Ishii Y., Narimatsu Y., Iwasaki Y., Arai N., Kino K., Kirimura K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**. V. 324. P. 611.
25. Wuensch C., Gross J., Steinkellner G., Lyskowski A., Gruber K., Glueck S. M., Faber K. // *RSC Advances.* **2014**. V. 4. № 19. P. 9673.
26. Kirimura K., Yanaso S., Kosaka S., Koyama K., Hattori T., Ishii Y. // *Chem. Lett.* **2011**. V. 40. P. 206.
27. Wieser M., Yoshida T., Nagasawa T. // *Tetrahedron Lett.* **1998**. V. 39. P. 4309.

28. Wieser M., Fujii N., Yoshida T., Nagasawa T. // *Eur. J. Biochem.* **1998**. V. 257. P. 495.
29. Wieser M., Yoshida T., Nagasawa T. // *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**. V. 11. P. 179.
30. Matsuda T., Ohashi Y., Harada T., Yanagihara R., Nagasawa T., Nakamura K. // *Chem. Commun.* **2001**. V. 21. P. 2194.
31. Fesko K., Gruber-Khadjaw M. // *ChemCatChem*. **2013**. V. 5. № 6. 1248.
32. Erb T. J. // *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**. V. 77. № 24. 8466.
33. Kourist R., Guterl J.-K., Miyamoto K., Sieber V. // *Chem. Cat. Chem.* **2014**. V. № 6. P. 689.
34. von Borzyskowski L.S., Rosenthal R.G., Erb T.J. // *J. Biotechnol.* **2013**. V. 168. P. 243.
35. Aresta, M. Reaction Mechanisms in Carbon Dioxide Conversion / M. Aresta, A. Dibenedetto– Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, **2016**. – P. 347-373.

Глава 13

ПРОМЫШЛЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Терефталевая кислота и ее диметиловый эфир (схема 13.1)

Терефталевая кислота (1,4-бензолдикарбоновая кислота, п-фталевая кислота) относится к дикарбоновым кислотам ароматического ряда. Терефталевая кислота (ТФК) является одним из важнейших химических продуктов.

Схема 13.1



Основное практическое значение имеет сополимер ТФК с этиленгликолем – полиэтилентерефталат (ПЭТФ), из которого вырабатывают полиэтилентерефталатные волокна: лавсан (Россия), терилен (Англия), дакрон (США), полиэстер (Германия) и другие, а также прочные и прозрачные пленки для упаковочных материалов [1-5].

До 70% мощностей по производству ТФК сосредоточены в странах Азии: в Китае, Японии и южной Корее. В России ТФК до конца 2005 г. не производилась. Первая линия мощностью 115 тыс. тонн в год была запущена в ОАО «Полиэф» (г. Благовещенск) 29 декабря 2005 г. по лицензии японской фирмы «Mitsubishi Chemicals». В 2014 г. мощности «Полиэф» по ТФК доведены до 272 тыс. тонн. Терефталевая кислота на российском рынке преимущественно реализуется через внутреннюю торговлю. Объемы продаж терефталевой кислоты в России растут с каждым годом вследствие роста спроса на

продукцию со стороны производителей ПЭТФ [6]. Основные производители ТФК представлены в табл.13.1.

Таблица 13.1

Крупнейшие производители ТФК

Наименование предприятия	Расположение (штаб-квартира)	Мощность, млн. т/год
Yisheng Petrochemical	Китай	>13
Xianglu Petrochemical	Китай	>6
BP	Бельгия	>5
Hengli Petrochemical	Китай	4.4
Samsung Chemicals	Южная Корея	2
Yuandong Petrochemical	Китай	3.2
Mitsui Chemicals	Япония	~2
Samnam Petrochemical	Южная Корея	1.8
Indorama	Тайланд	1.6
Mitsubishi Chemicals	Япония	~1.5
Jiaxing Petrochemical	Китай	~1.5
Honggang Petrochemical	Китай	~1.5

В мире наблюдается постоянное увеличение объемов производства и потребления полиэфирных волокон. Они занимают доминирующее место среди других видов синтетических волокон [7].

Длительное время не удавалось реализовать в промышленном масштабе надежный способ получения терефталевой кислоты высокой степени чистоты, пригодной для полимеризации. Поэтому до 1963 г. основным сырьем для получения полиэтилентерефталата служил диметилтерефталат (ДМТ), который имеет температуру плавления 140-141°C, а температуру кипения 281°C, в

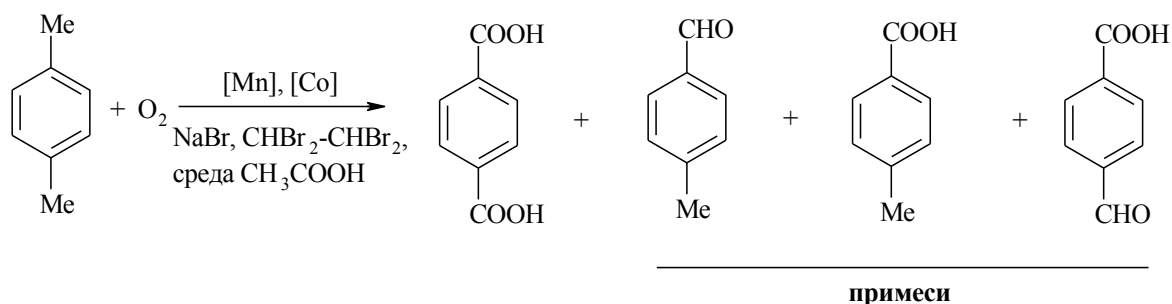
отличие от терефталевой кислоты, которая плавится при 426-427°C, причем ТФК начинает сублимироваться уже при 300°C. Высокая чистота ДМТ достигалась путем сочетания процессов ректификации и перекристаллизации [1].

В 1963 г. японские фирмы «Teijin» и «Torey Ltd» разработали процесс прямой сополимеризации ТФК и этиленгликоля (ЭГ). Соплимеризация ТФК с ЭГ гладко проходит при чистоте кислоты 99,97%. Критично важно отсутствие в кислоте таких примесей, как п-карбоксибензальдегида (0,0025%), п-толуиловой кислоты (0,003%) и тяжелых металлов (0,0009%). Усовершенствование технологии получения чистой ТФК позволило американской фирме «Амосо» в 60-х годах создать промышленный процесс получения чистой ТФК, пригодной для прямой полимеризации [1].

Таким образом, с середины 60-х годов 20 века после решения проблемы синтеза терефталевой кислоты высокой чистоты она приобретает самостоятельное значение как мономер для получения полиэтилентерефталата [1].

Основной метод получения терефталевой кислоты – окисление кислородом (чистым или кислородом воздуха) п-диалкилбензолов (п-ксилола, п-цимола, п-диэтил- и п-диизопропилбензолов) в присутствии марганец-, кобальтсодержащих катализаторов и соединений брома, играющих роль промотора. Лучшим сырьем среди п-диалкилбензолов для получения терефталевой кислоты является наиболее доступный п-ксилол. Жидкофазное окисление п-ксилола кислородом в присутствии марганец- и кобальтсодержащих катализаторов и бромсодержащих промоторов проходит ступенчато, вначале образуется п-толуиловый альдегид, затем п-толуиловая кислота и п-карбоксибензальдегид, для дальнейшего окисления которых до ТФК требуются менее жесткие условия, чем для окисления промежуточных продуктов, которые образуются при окислении других п-диалкилбензолов (схема 13.2)[1].

Схема 13.2



Следует отметить, что промышленные способы получения терефталевой кислоты, основанные на жидкофазном окислении п-ксилола с помощью кислорода воздуха в присутствии Mn- и Co-содержащих катализаторов и бромсодержащих промоторов в среде уксусной кислоты имеют существенные недостатки, что обусловлено особенностями физико-химических свойств ТФК.

Из-за низкой растворимости терефталевой кислоты в уксусной кислоте, в процессе окисления п-ксилола наблюдаются большие потери CH_3COOH (200 кг уксусной кислоты на 1 т ТФК), так как она претерпевает декарбоксилирование и окисление. Потери уксусной кислоты приводят к увеличению себестоимости ТФК.

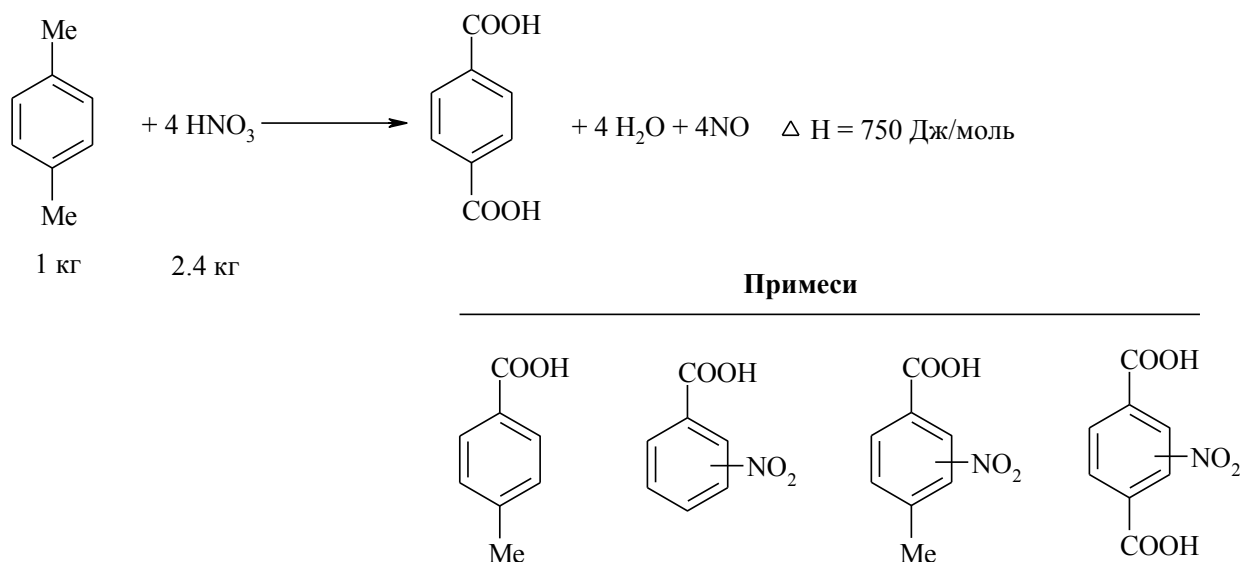
Применение бромсодержащих промоторов (HBr , $NaBr$, 1,2-дибромэтан, 1,1,2,2-тетрабромэтан и др.) в сочетании с уксусной кислотой и жесткий температурный режим ($180-220^\circ C$) приводят к сильной коррозии оборудования. Поэтому все технологическое оборудование (реакторы, трубопроводы, насосы, емкости) в производстве ТФК изготавливаются из титана.

Альтернативный метод окисления п-ксилола в уксусной кислоте с использованием соединений кобальта и инициаторов радикальных реакций: метилэтилкетона или ацетальдегида сопровождается большим расходом последних из-за их активного окисления.

При окислении п-ксилола в присутствии ацетата кобальта без добавки соединений марганца требуются большие количества катализатора.

Для соблюдения исторической справедливости необходимо упомянуть о технологии получения терефталевой кислоты, разработанной фирмой «Du Pont» с использованием в качестве окислителя азотной кислоты (схема 13.3).

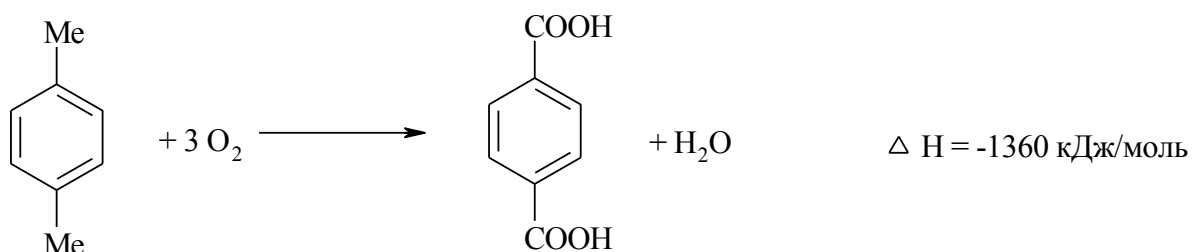
Схема 13.3



Согласно этой технологии ТФК получают с выходом 88% окислением п-ксилола с помощью азотной кислоты с концентрацией 5-60% при температуре 150-250°C и давлении 34 атм [8]. В качестве побочных продуктов образуются: п-толуиловая, нитробензойная, нитротолуиловая и нитротерефталевые кислоты, загрязняющие ТФК. Начиная с 60-х годов 20 века данный процесс промышленного значения не имеет.

В настоящее время в промышленности фирмами «Amoco», «Teijin», «Mobil», «Eastman Kodak Company», «Maruzen Oil», «Mitsubishi Chemicals», «Mitsui Chemicals» реализованы процессы получения терефталевой кислоты окислением п-ксилола (схема 13.4). Эти процессы принципиально не отличаются ни по сырью, ни по основным компонентам катализатора (соединения марганца и кобальта), ни по бромсодержащим промоторам, но имеют свои "ноу-хау", особенно на стадии очистки кислоты от примесей, мешающих протеканию полимеризации ТФК с этиленгликолем.

Схема 13.4



Фирма «Standard Oil» усовершенствовала процесс фирмы «Амосо» и разработала технологию очистки ТФК, основанную на гидрировании примеси п-карбоксияльдегида в толуиловую кислоту на палладийсодержащих катализаторах в водном растворе. При гидрировании удаляются также окрашенные примеси. Терефталевую кислоту выделяют кристаллизацией из воды с контролируемой скоростью. Толуиловая кислота лучше растворяется в воде и остается в растворе.

В ряде патентов защищены способы окисления п-ксилола в терефталевую кислоту в отсутствие какого-либо растворителя и активатора [9-10]. Реакцию проводят при температуре плавления п-толуиловой кислоты (179°C) и выше, что необходимо для перевода реакционной смеси в жидкую фазу. Хотя эти методы кажутся простыми, но их трудно применять на практике без растворителя, так как промежуточная твердая п-толуиловая кислота довольно устойчива к окислению. Поэтому возникают технические проблемы, связанные с разделением твердых веществ и отводом теплоты реакции. Например, выделение целевой терефталевой кислоты из реакционной смеси является трудной задачей, которая обычно достигается обработкой нагреванием и промывкой при повышенных температурах (230-270°C) [11], или даже температуре 290-350°C, как в патенте [10]. Очевидно, что данный метод требует использования дорогостоящего коррозионно-стойкого оборудования под давлением. А жесткие условия способствуют разложению ТФК и появлению окрашенных примесей.

С середины 20 века фирмой «Амосо» (США) был разработан процесс жидкофазного каталитического окисления п-ксилола в терефталевую в среде уксусной кислоты в присутствии каталитической системы, состоящей из солей марганца и кобальта и промотирующих добавок – соединений брома [12-14].

В 1958 г. фирма «Амосо» создала промышленное производство ТФК. В этом же году в Японии фирмой «Mitsui», а в 1960 г.— фирмой «Maruzen Oil» в эксплуатацию были введены заводы по производству ТФК по указанной технологии [15-17]. О преимуществах данного процесса свидетельствует тот факт, что начиная с 1972 г. половина всего мирового производства ТФК производится по способу «Амосо» [18,19]. Технологический процесс заключается в окислении п-ксилола в среде уксусной кислоты в интервале 180-220°C и давлении воздуха 15-30 атм. Катализаторами служили соли кобальта и марганца. Полученная этим способом ТФК содержала примеси: п-карбоксибензальдегид и окрашенные высокомолекулярные соединения и для получения полиэтилентерефталата оказалась непригодной, ее очистку до полимеризационной чистоты производили в виде диметилового эфира.

Фирмой «Du Pont» запатентован способ получения ТФК путем непрерывного окисления п-ксилола кислородом в присутствии солей кобальта, марганца и бромида натрия при температуре $>210^{\circ}\text{C}$ [20].

В дальнейшем процесс был усовершенствован путем разработки технологии очистки технической ТФК гидрированием ее водного раствора при 225-275°C над металлическим палладием, нанесенным на активированный уголь [21-29], с последующей кристаллизацией чистой ТФК в определенном режиме [30]. При этом п-карбоксибензальдегид превращается в п-толуиловую кислоту, которая лучше растворяется в воде и остается в маточном растворе. Полученная таким образом ТФК с содержанием основного вещества 99,97% пригодна для применения в производстве ПЭТФ и полиэфирного волокна на его основе.

ТФК получают окислением п-ксилола в уксусной кислоте, удалением воды путем испарения потока воды и уксусной кислоты и возвратом уксусной кислоты на стадию окисления [31].

Наиболее экономически и экологически выгодным является непрерывное производство терефталевой кислоты высокой чистоты, пригодной для сополимеризации с этиленгликолем, включающей простые способы ее разделения и очистки. Рядом фирм предложены различные способы окисления п-ксилола с получением терефталевой кислоты такого качества. Они отличаются условиями окисления, составом и концентрацией катализаторов, способами выделения и очистки терефталевой кислоты. Так, в патенте Англии описан процесс производства неокрашенной терефталевой кислоты высокой чистоты путем проведения окисления при максимальной температуре 200°C с использованием строго заданного количества соединений марганца, брома и заданного атомного отношения кобальта до марганца (состав в патенте не приведен)[32]. В патенте [33] защищен метод получения терефталевой кислоты высокой чистоты, в котором окисление разделено на 2 стадии. Доокисление проводят на второй стадии с использованием кислорода при температуре 230-280°C, т.е. выше, чем в первой стадии (180-200°C). Установлено, что использование воздуха, разбавленного инертным газом (от 5 до 17 об.% кислорода), способствует к образованию терефталевой кислоты полимеризационной чистоты [20].

Японской фирмой «Teijin» в 1962 г. разработан оригинальный способ получения ТФК. Он основан на окислении п-ксилола до ТФК в среде уксусной кислоты в присутствии солей кобальта (20-100% от массы углеводорода). Максимальные выходы ТФК достигнуты при концентрации тетрагидрата ацетата кобальта 0,4-0,5 моль/моль п-ксилола [1, 11, 34]. Раствор катализатора в уксусной кислоте и п-ксилол загружают в реактор окисления, в который снизу подают воздух. Из-за использования большой концентрации катализатора окисление проводят в более мягких условиях, чем в других процессах: при 120-

150°C и давлении 2-48 атм [35, 36]. Соотношение п-ксилола и уксусной кислоты 1 :10-30, а содержание воды в уксусной кислоте не должно превышать 15% (масс). Селективность окисления п-ксилола 98,5%. Из реактора окисления оксидат направляется в сепаратор, где твердая фаза отделяется от уксусной кислоты, которую после отгонки воды направляют на окисление. Сырую кислоту очищают перекристаллизацией из уксусной кислоты. Окончательную очистку проводят уксусной кислотой, выходящей из перегонной колонны. Очищенная ТФК пригодна для получения полиэтилентерефталата, который используется в производстве волокна.

Фирмой «Mobil» (США) разработан альтернативный метод синтеза терефталевой кислоты. Он основан на окислении п-ксилола кислородом в уксусной кислоте в присутствии ацетата кобальта и метилэтилкетона, играющего роль промотора. В ходе реакции ~75% метилэтилкетона претерпевает окисление с образованием уксусной кислоты, а 25% окисляется до диоксида углерода. Селективность окисления п-ксилола составляет 94%. Процесс внедрен в промышленном масштабе (мощность 68 тыс. т/год). Он позволяет производить ТФК, отвечающий техническим требованиям по чистоте [36-45].

Окисление проводится в непрерывном режиме с подачей в реактор п-ксилола и циркулирующих потоков уксусной кислоты (в ней содержатся: п-ксилол, метилэтилкетон, промежуточные продукты окисления) со стадии регенерации, ацетат кобальта (0,1-1,5%) и метилэтилкетон (3-10%). Условия реакции: 130°C и 16,6 атм. Сырую кислоту выделяют из реакционной массы, промывают водой, суспендируют в уксусной кислоте и обрабатывают раствором NaOH при 215°C для удаления органических и неорганических примесей. Полученная ТФК содержит более 99% основного вещества. Окончательную очистку ТФК осуществляют путем непрерывной сублимации и гидрированием.

Фирма «Tennessee Eastman» (США) разработала модифицированный способ получения ТФК. Способ основан на окислении п-ксилола кислородом воздуха в уксусной кислоте при 110-130°C и 14,6 атм в присутствии солей кобальта или марганца. В качестве инициатора радикальных реакции в данном процессе используется ацетальдегид в соотношении 1 : 10 к п-ксилолу (моль). Большой расход инициатора вынужденный, так как в ходе реакции ацетальдегид окисляется, давая уксусную кислоту [36, 37]. Степень превращения п-ксилола в ТФК составляет 97%, ацетальдегида в уксусную кислоту – 85%. Очистка ТФК производится путем перевода в диметиловый эфир, который подвергают ректификации. Недостатком способа является повышенная взрыво- и пожароопасность из-за использования газообразного ацетальдегида.

Этот недостаток удалось устранить японской фирме «Toray Industries Ind.» [46], которые заменили ацетальдегид на паральдегид – тример ацетальдегида, он имеет твердое агрегатное состояние. Окисление п-ксилола кислородом воздуха проводили в присутствии ацетата кобальта в среде уксусной кислоты при 120-150°C, при давлении 30 атм. Выход ТФК составляет более 97% [36, 37]. Инициатор окисления — паральдегид в условиях реакции на 90% превращается в уксусную кислоту, ее выделяют и используют в процессе в качестве растворителя.

Фирмы «Maruzen» разработала оригинальный способ получения ТФК, который отличается от способа «Амосо» соотношением компонентов каталитической системы. Перед фирмой была поставлена задача – разработать одностадийный процесс получения высокочистой ТФК, пригодной для полимеризации без дополнительной очистки. В 1971 г. эта работа была завершена, а в 1972 г. было создано производство ТФК по одностадийной схеме мощностью 50 тыс. т в год [1]. Количество примесей в ТФК, полученной по способу «Амосо» и «Maruzen», примерно одинаково.

Получить ТФК высокой чистоты, пригодной для синтеза волокнообразующего полиэтилентерефталата стало возможным благодаря подбору высокоактивного катализатора и инициатора цепной реакции. Катализатором служат катионы кобальта концентрацией 0,05-0,5% от массы растворителя и марганца концентрацией 1-20% от массы кобальта, инициатором — бром — 1,5-6 масс. ч. брома на 1 масс. ч. кобальта [1, 47-49]. Окисление проводят при 190-200 °С и 17,6- 19,6 атм воздуха. Полученная таким образом ТФК содержит 0,003-0,006% (масс.) п-карбоксибензальдегида, что соответствует техническим требованиям к кислоте, пригодной для полимеризации [1, 36, 37, 50].

Фирма «Mitsubishi Chemical» (Япония) разработала новый метод очистки ТФК путем каталитического разложения примесей в водной фазе и удаления их вместе с маточником во время фильтрации. Содержание п-карбоксибензальдегида в ТФК после очистки составляет 0,002% (масс.).

Позднее фирма усовершенствовала процесс окисления и перешла на одностадийный метод получения ТФК полимеризационной чистоты: п-ксилол окисляют в уксусной кислоте при 205-225°С в присутствии катализатора — солей марганца и кобальта и бромсодержащих соединений концентрацией 0,02-0,06 и 0,04-0,2% (масс.) соответственно; соотношение кобальта к марганцу 0,5-1,5 [51]. Кроме того, фирма разработала метод выделения катализатора путем экстрагирования водой расплавленного остатка после отгонки уксусной кислоты из фильтрата.

Для получения высокочистой терефталевой кислоты, пригодной для полимеризации без дополнительной очистки, п-ксилол окисляют в уксусной кислоте в присутствии катализатора — соединений кобальта и марганца в определенной концентрации [52].

В патенте [53] ТФК получают окислением п-ксилола чистым кислородом в условиях: 150-220°С, давлении 10-30 атм в уксусной кислоте. В качестве

катализатора использовали ацетаты и нафтенаты кобальта и марганца, бромсодержащие соединения – HBr , NaBr , CoBr_2 , MnBr_2 .

Разработан метод синтеза терефталевой кислоты окислением кислородом смеси п-ксилола с п-толуиловой кислотой (молярное отношение п-толуиловой кислоты к п-ксилолу составляет 0.01-100, воды к п-толуиловой кислоте 0,4-60) с помощью кислородсодержащего газа в присутствии катализатора – нафтената марганца или кобальта [54].

Запатентован способ непрерывного получения терефталевой кислоты путем окисления п-ксилола кислородом в уксусной кислоте в качестве растворителя в присутствии каталитической системы, содержащей соединения кобальта, марганца и брома [55].

Фирмой «Mitsui Petrochemical» (Япония) разработан свой метод очистки ТФК. Сырую ТФК, полученную по способу «Амосо», очищают следующими методами [56]:

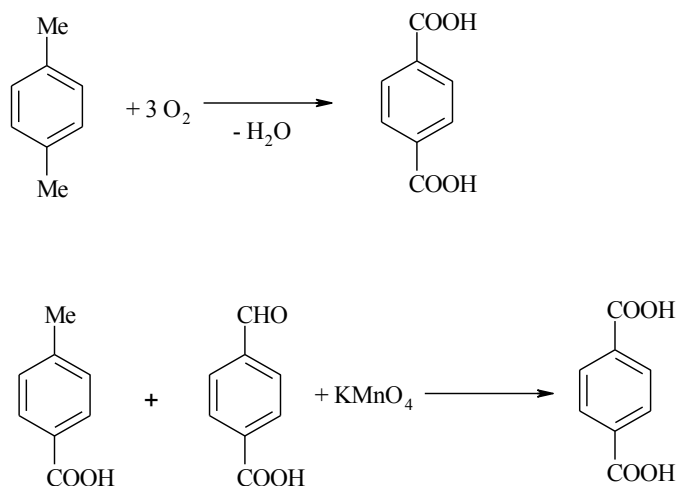
1. Для доокисления примесей сырую ТФК растворяют в чистой уксусной кислоте при 220-280°C и в присутствии катализатора 0.01-5% (масс.) кобальта, марганца, хрома, селена или свинца] обрабатывают воздухом [57].
2. Готовят 8-15%-ный водный раствор ТФК и при 225-290°C и 38-85.5 атм обрабатывают его NaOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ в присутствии катализатора (палладия) [1].

Фирмой «Mitsui Petrochemical Ind» запатентован способ [58, 59] получения терефталевой кислоты высокой чистоты окислением п-ксилола в жидкой фазе. Сырая ТФК содержит 4-карбоксибензальдегид в качестве основной примеси.

В 1968-1975 гг. в СССР была разработана технология и создано производство терефталевой кислоты (г. Могилев, Беларусь), основанное на жидкофазном окислении п-ксилола с использованием в качестве катализатора четырехводного ацетата кобальта и бромида натрия в среде уксусной кислоты [60-62]. Отличительной особенностью данного процесса является новая

методика доочистки технической ТФК окислением примесей с помощью перманганата калия в ацетатно-буферном растворе (схема 13.5) [63-66].

Схема 13.5



Позднее в СССР разработан одностадийный способ получения чистой ТФК жидкофазным каталитическим окислением п-ксилола в среде уксусной кислоты в присутствии оригинального и высокоселективного кобальтмарганецникельбромидного катализатора. Проведение реакции окисления п-ксилола в найденных оптимальных условиях (температура, концентрации реагентов, продолжительность их смешения и др.) позволило получать высокочистую ТФК непосредственно в процессе [36, 39, 67-73].

В литературе известны методы получения терефталевой кислоты из альтернативного сырья: о- и м-ксилолов, п-толуилового альдегида, толуола. Так, фирмой «Henkel-I» (ФРГ) разработан способ получения ТФК из о- и м-ксилолов, которые при окислении в стандартных условиях дают фталевую и изофталевую кислоту. Из последних получали фталат и изофталат калия, которые в присутствии катализатора иодида кадмия при 340-380 и 400-450°C превращаются в терефталат калия. Реакцию проводят в атмосфере CO_2 при повышенном давлении [1, 74].

Синтез терефталевой кислоты окислением кислородом воздуха п-толуилового альдегида в среде уксусной кислоты проводится в присутствии кобальтмарганецсодержащих катализаторов в условиях 180-220°C. Выход ТФК по данному методу составляет >95% [70].

Фирмой «Амосо» (США) разработан двухстадийный процесс получения ТФК из п-толуилового альдегида [1]. На первой стадии окислением п-толуилового альдегида в уксусной кислоте в присутствии кобальтмарганцевого катализатора (200-220°C) получают техническую ТФК с примесью п-карбоксибензальдегида [12-14, 21, 24, 75-82]. На второй стадии техническую ТФК очищают гидрированием на палладиевом катализаторе в водном растворе [21, 24, 80-82].

Из-за доступности и дешевизны большой интерес исследователей вызывает возможность синтеза ТФК из толуола [15, 34].

Известны два метода получения ТФК из толуола:

- 1) окисление толуола кислородом в присутствии соединений марганца и кобальта до бензойной кислоты, ее перевод в бензоат калия с последующим диспропорционированием бензоата калия в терефталат калия, который после подкисления превращается в ТФК (схема 13.6);
- 2) карбонилирование толуола оксидом углерода с образованием п-толуилового альдегида и окисление его до ТФК кислородом воздуха (схема 13.7).

Японской фирмой «Mitsubishi Gas Chemical Co» разработан способ получения ТФК карбонилированием толуола с последующим окислением образующегося п-толуилового альдегида [83, 84].

Схема 13.6

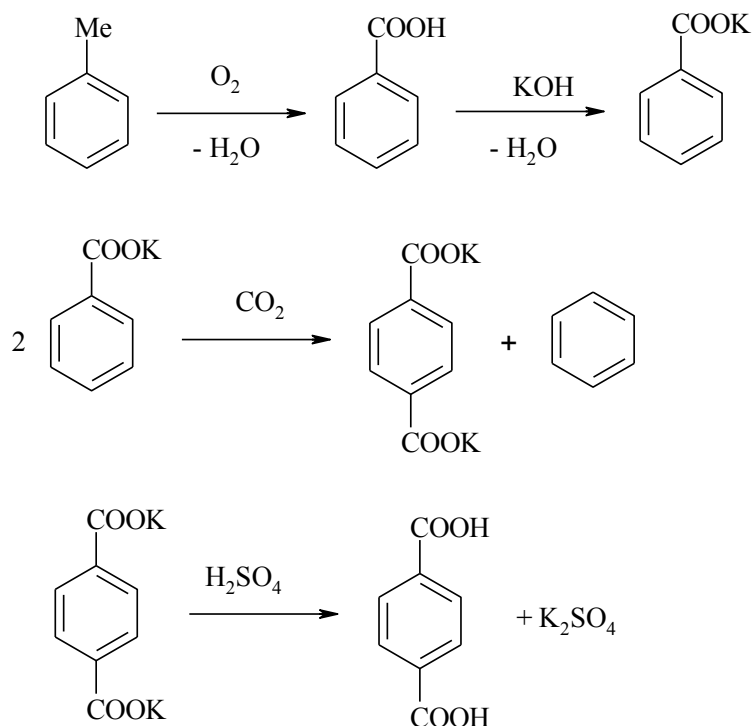
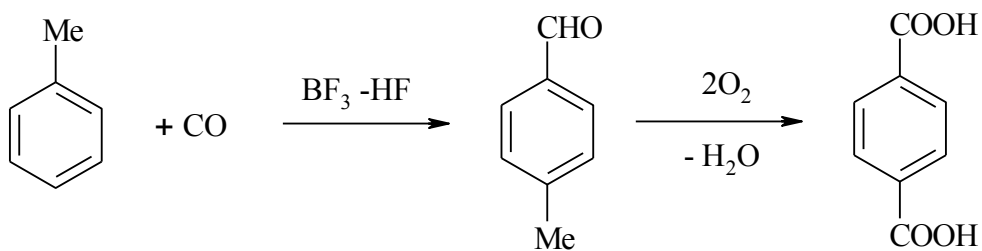


Схема 13.7



Процесс двухстадийный: на первой стадии толуол карбонируется оксидом углерода в присутствии катализатора HF и BF_3 с получением п-толуилового альдегида. На второй стадии проводят окисление п-толуилового альдегида до ТФК кислородом воздуха в присутствии кобальтсодержащего катализатора. Процесс по технологическим параметрам и аппаратурному оформлению аналогичен известному процессу получения ТФК окислением п-ксилола.

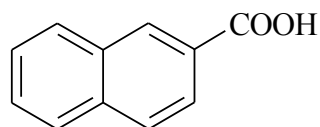
По расчетам фирмы «Mitsubishi Gas Chemical Co», себестоимость ТФК, получаемой этим методом на установке мощностью 450 000 т в год, примерно на 20% ниже, чем кислоты, производимой окислением п-ксилола по способу «Амосо».

Несмотря на хорошие технико-экономические показатели процесса получения ТФК карбонилированием толуола с последующим окислением п-толуилового альдегида в ТФК, указанный способ не нашел широкого промышленного применения. Это связано со сложностью аппаратного оформления первой стадии из-за использования в качестве катализатора HF и BF_3 и необходимостью использования коррозионно-устойчивых аппаратов и трубопроводов. Другой существенный недостаток процесса – образование большого количества побочных продуктов на стадии синтеза п-толуилового альдегида [83].

2-Нафталинкарбоновая кислота (схема 13.8)

Наиболее известный метод синтеза 2- нафталинкарбоновой кислоты окисление 2-алкилнафталинов с помощью кислорода воздуха или концентрированной азотной кислоты [85].

Схема 13.8



2-Нафталинкарбоновую кислоту можно получить окислительным карбоксилированием доступного нафталина с помощью CO и O_2 в среде уксусной кислоты в присутствии катализатора на основе палладия - ацетата палладия, хлорида палладия, активированных лигандом – 1,10-фенантролином. Для предотвращения побочных реакций предпочтительно использовать

очищенный нафталин. Количество катализатора на основе палладия обычно составляет 0,001-50 моль, предпочтительно 0,002-30 моль на 1 моль нафталина [86].

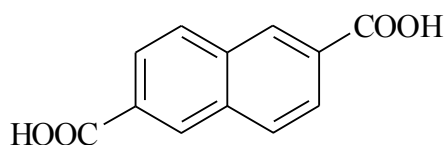
При окислительном карбонилировании нафталина с помощью СО можно использовать другой окислитель трет-бутилгидропероксид. Реакция проходит в присутствии палладийсодержащего катализатора ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$, Pd/сажа) при 20-200°C при давлении СО 0-48 атм в течение 1-200 ч [87].

В патенте [88] защищен способ получения 2-нафталинкарбоновой кислоты в одну стадию из нафталина и СО с использованием родийсодержащего катализатора. Реакцию проводят в среде трифторуксусной кислоты 50-200°C и давлении СО 30-50 атм.

В патенте Японии защищен способ получения 2- нафталинкарбоновой кислоты и нафталъдегида путем окисления 2-метилнафталина с помощью кислородсодержащего газа в присутствии катализатора [89].

НАФТАЛИН-2,6-ДИКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА (схема 13.9)

Схема 13.9

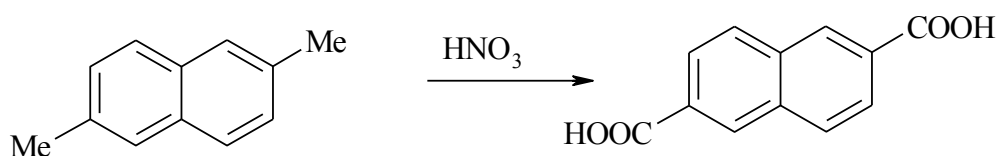


2,6-Нафталиндикарбоновая кислота (2,6-НДК) способна вступать в реакции поликонденсации с диолами с образованием полимеров, обладающих высокой кристалличностью и термостойкостью. Блок –сополимер, полученный сополимеризацией смеси терефталевой и 2,6-нафталиндикарбоновой кислоты с этиленгликолем, отличается от полиэтилентерефталата высокой прочностью и растяжимостью, повышенной температурой плавления и стеклования. Волокно из такого полимера используется для изготовления шинного корда, тканей

бытового назначения и т.д. Полиэфир 2,6-НДК и этиленгликоля – полиэтилен-2,6-нафталиндикарбоксилат в пять раз устойчивее полиэтилентерефталата к действию ионизирующих излучений. Сополимеры 2,6-НДК с этиленгликолем и 1,6-гексаметиленгликолем нашли применение для изготовления пленок и волокон с низким коэффициентом трения, а также термопластичных полимеров для жаростойких клеев, термостойких герметизирующих пленок, формованных изделий и покрытий [2].

Основной метод получения нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты – окисление 2,6-диалкилпроизводных нафталина различными окислителями: кислородом воздуха, азотной кислотой (схема 13.10).

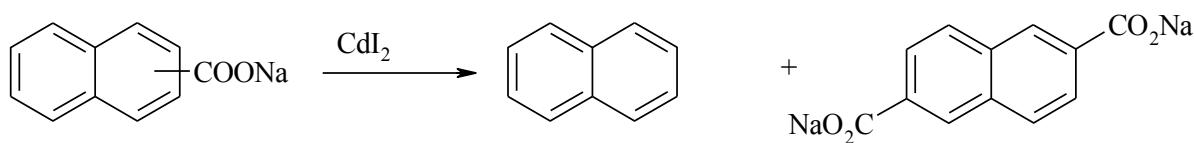
Схема 13.10



Источником 2,6-диметилнафталина являются продукты переработки нефти и коксохимические смолы. Кроме того, прекурсоры необходимые для синтеза 2,6-нафталиндикарбоновой кислоты, могут быть, получены алкилированием и диспропорционированием монометилнафталинов и аценафтена, содержащихся в смолах коксования углей или газойлях каталитического крекинга.

Важным методом синтеза 2,6-НДК кислоты является диспропорционирование натриевых солей 1- и 2-нафталинкарбоновых кислот в присутствии CdI_2 (схема 13.11).

Схема 13.11



Условия изомеризации и диспропорционирования щелочных солей 1- и 2-нафталинкарбоновых кислот незначительно отличаются от условий превращения солей бензойной кислоты, поэтому для осуществления этих реакций пригодно идентичное технологическое оборудование.

Необходимую для диспропорционирования нафталин-1-карбоновую кислоту получают окислением 1-метилнафталина разбавленной азотной кислотой или 1-(хлорметил)нафталина с помощью MnO_2 в 10%-ной H_2SO_4 , или окислением 1-ацетилнафталина с помощью перхлората калия (KClO_4) в растворе KOH .

2-Нафталинкарбоновую кислоту синтезируют окислением 2-алкилнафталинов концентрированной азотной кислотой. Кроме того, нафталиндикарбоновые кислоты могут быть получены окислением аценафтена, гидролизом соответствующих динитрилов в водно-спиртовом растворе KOH [85, 90].

Основной недостаток способа, основанного на окислении 2,6-диметилнафталина – образование примесей. Для удаления примесей техническую 2-НДК подвергают очистке в 2 этапа. На первом этапе проводят этерификацию кислоты и получают сложный (диметиловый) эфир 2,6-нафталиндикарбоновой кислоты, который очищают перегонкой в вакууме [91-94].

2-Нафталинкарбоновая кислота может быть превращена в 2,6-нафталиндикарбоновую кислоту 2,6-НДК с использованием реакции диспропорционирования. Данный метод синтеза 2,6-НДК запатентован фирмой «Henkel & Cie GMBH» в конце 1950-х годов [95, 96]. Однако метод имеет

недостаток: при диспропорционировании происходит значительная потеря 2-нафталиндикарбоновой кислоты. В лучшем случае потери кислоты составляют 3%. Причиной потерь является образование бинафтилов и высококонденсированных примесей из-за протекания декарбоксилирования нафтойных кислот.

В патенте США приведен [97] способ получения 2,6-нафталиндикарбоновой кислоты окислением 2,6-диметилнафталина кислородом в среде уксусной кислоты в присутствии катализатора – соединений кобальта, марганца и бромсодержащих промоторов. Мольное соотношение кобальта к марганцу составляет 1: 1, а общее количество кобальта и марганца примерно 0,40 мас.% в расчете на массу растворителя, добавленного в реакционную зону.

2,6-Нафталиндикарбоновую кислоту получают жидкофазным окислением 2,6-диметилнафталина с использованием кислорода воздуха. В патенте США [98] защищен непрерывный способ окисления 2,6-диметилнафталина в 2,6-нафталиндикарбоновую кислоту с использованием катализаторов – соединений марганца и кобальта.

В ряде патентов США, Японии, Китая и других стран приведены усовершенствованные способы получения 2,6-нафталиндикарбоновой кислоты и способы ее очистки от примесей: солей тяжелых металлов, тримеллитовой кислоты (образуется при окислении одного из колец 2,6-диметилнафталина), бромнафталиндикарбоновой кислоты, 2-формил-6-нафталинкарбоновой кислоты [92, 93, 98-122].

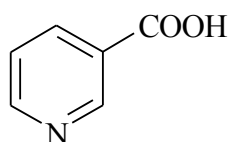
В патентах [113, 123] 2,6-нафталиндикарбоновую кислоту получают окислением 2,6-диизопропилнафталина молекулярным кислородом в реакционной среде, содержащей по меньшей мере 70% мас. уксусной или пропионовой кислот в присутствии солей кобальта и марганца и бромсодержащего промотора.

Пиридинкарбоновые кислоты

Никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота (схема 13.12)

В двадцатых годах XX века американский врач Джозеф Голдбергер (англ. *Joseph Goldberger*) открыл витамин PP, способствующий профилактике и лечению пеллагры, тяжелого заболевания кожи, которая сопровождается нервными расстройствами, потерей памяти и в тяжелых случаях ведет к смерти. Позднее в 1937 году группой учёных во главе с Элвейджем было доказана идентичность витамина PP с никотиновой кислотой. В настоящее время никотиновая кислота имеет название витамина B₆ (ниацин).

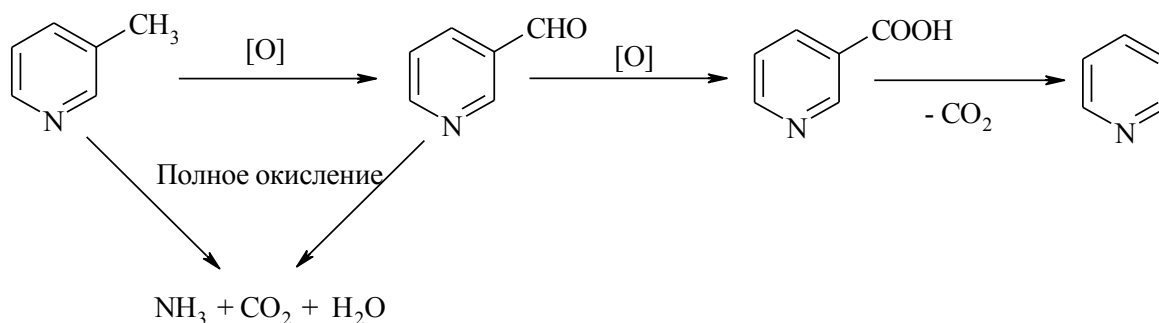
Схема 13.12



Установление строения витамина B₆ (ниацина) стимулировало разработку промышленных методов синтеза никотиновой кислоты. Современные – как лабораторные, так и промышленные методы синтеза никотиновой кислоты основаны на окислении производных пиридина. Так, никотиновая кислота может быть синтезирована окислением 3-метилпиридина (β-пиколина).

Производство никотиновой кислоты прямым газофазным окислением 3-пиколина с помощью кислорода осуществляют по следующей схеме 13.13 [124, 125].

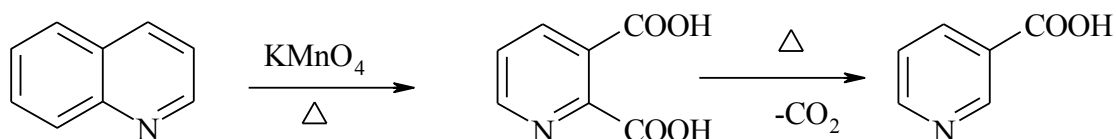
Схема 13.13



Проводить окисление 3-метилпиридина в газовой фазе нецелесообразно, так как никотиновая кислота не стабильна при температурах, характерных для газофазной реакции, она разлагается с выделением пиридина и CO_2 .

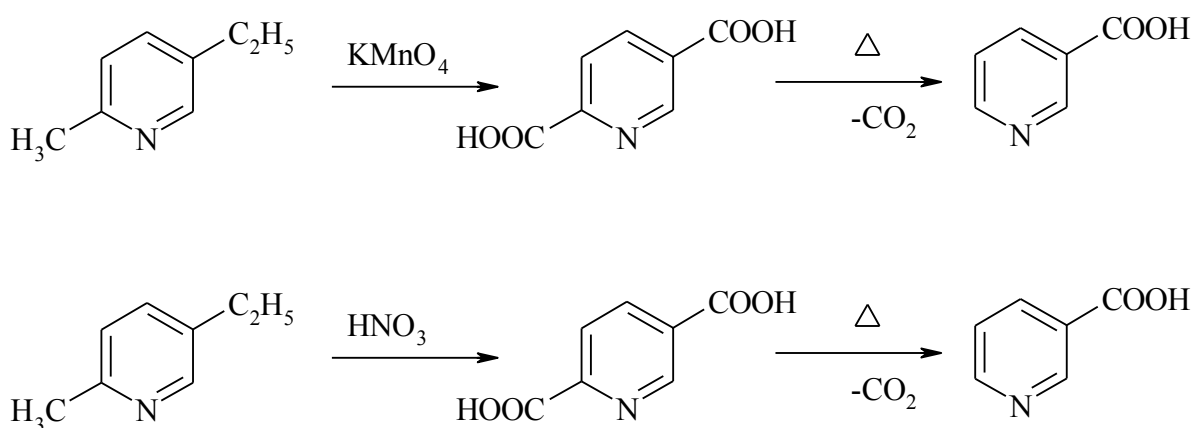
Известен метод синтеза 3-пиридинкарбоновой кислоты окислением хинолина до пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты с последующим её декарбоксилированием (13.14).

Схема 13.14



Кроме того, никотиновую кислоту получают декарбоксилированием пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты, синтезированной окислением 2-метил-5-этилпиридина перманганатом калия или азотной кислотой (схема 13.15). Сама никотиновая кислота декарбоксилируется при температурах выше 260°C [126,127].

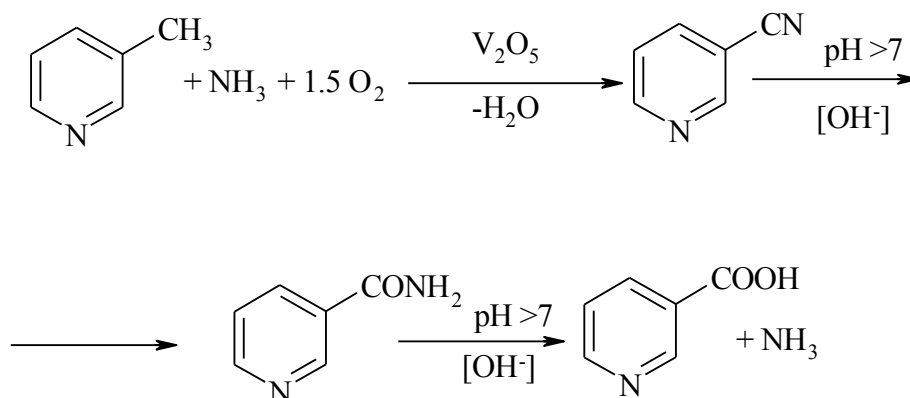
Схема 13.15



Промышленное значение имеет двухстадийный метод синтеза никотиновой кислоты (схема 13.16), основанной на окислительном аммонолизе

3-метилпиридина в присутствии пентаоксида ванадия с получением 3-цианпиридина, который после щелочного гидролиза превращается в никотиновую кислоту [128-136].

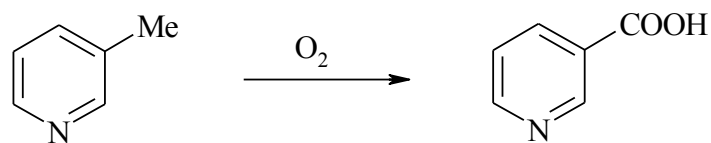
Схема 13.16



3-Цианопиридин сначала селективно гидролизуется с образованием никотинамида, затем никотиновой кислоты. Гидролиз проводят в присутствии сильных оснований (NaOH, KOH). Недостатком данного метода является образование на стадии гидролиза натриевой соли никотиновой кислоты, которую приходится переводить в кислоту с использованием ионообменных смол [137-140].

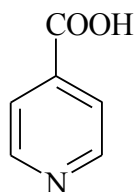
Окисление 3-метилпиридина в никотиновую кислоту кислородом (чистым или кислородом воздуха) катализируют ацетаты кобальта и марганца обычно в среде уксусной кислоты (схема 13.17). Окисление проводится при повышенной температуре (180-200°C) и давлении. Недостаток этого процесса – необходимость дополнительной очистки 3-пиридинкарбоновой кислоты для обеспечения требуемой чистоты продукта. Процесс получения никотиновой кислоты окислением 3-метилпиридина кислородом в присутствии Со- и Мп-содержащих катализаторов внедрен в Японии в промышленность [141-144].

Схема 13.17



Изоникотиновая (4-пиридинкарбоновая) кислота (схема 13.18)

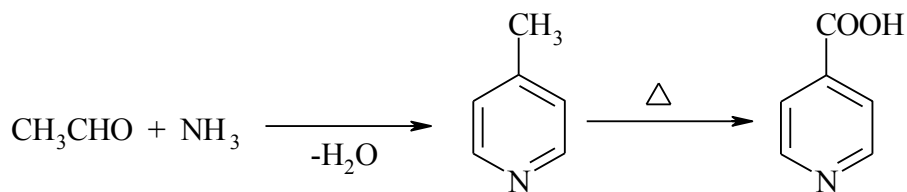
Схема 13.18



На основе изоникотиновой кислоты созданы более 20 лекарственных препаратов. Среди них наиболее известны противотуберкулёзные препараты: фтивазид, метазид, салюзид, этионамиди и протионамид.

Изоникотиновую кислоту получают двухстадийным синтезом (схема 13.19). Сначала по методу Чичибабина – конденсацией ацетальдегида с аммиаком в присутствии кислот Льюиса синтезируется 4-метилпиридин, который окисляют с помощью азотной кислоты [145].

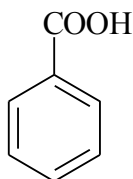
Схема 13.19



Бензойная кислота (схема 13.20)

Бензойная кислота (БК) и ее соли, и сложные эфиры широко используются в качестве консерванта пищевых и косметических продуктов, а также лекарственных средств.

Схема 13.20



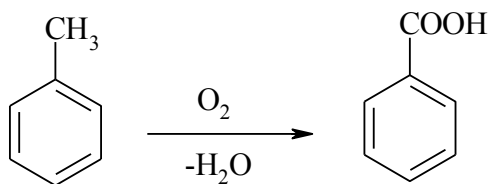
Бензойная кислота является составной частью мази Уитфилда, которая используется для лечения грибковых заболеваний кожи, таких как тinea, стригущий лишай.

Бензойная кислота встречается во многих растениях и смолах. Она является важным прекурсором для синтеза многих ценных органических веществ. Соли и эфиры бензойной кислоты, известные как бензоаты, используются в качестве консерванта для пищевых продуктов.

Производственные мощности США по бензойной кислоте оцениваются в размере 140 000 тонн в год, большая часть которых используется внутри страны для синтеза других промышленных химикатов [146].

Первый промышленный метод получения бензойной кислоты, внедренный в производство в Германии в середине 20 века, основан на окислении толуола с помощью кислорода воздуха (3 атм) в присутствии солей кобальта при 140°C (схема 13.21). Сырой продукт содержал ~50% бензойной кислоты, непрореагировавший толуол, бензиловый спирт и бензальдегид.

Схема 13.21



В дальнейшем были предприняты многочисленные попытки усовершенствования процесса получения бензойной кислоты окислением толуола за счет изменения состава катализатора (применение сокатализаторов – стеаратов или ацетатов лития, никеля, марганца, бензоата марганца), путем введения промоторов (соединения брома, иода, алкилсилоксаны), применения комбинированных окислителей, увеличения концентрации кислорода в воздушной смеси и увеличения давления кислорода до 10 атм [147-150].

В настоящее время в промышленности бензойную кислоту получают окислением толуола кислородом в присутствии катализаторов: нафтената марганца или кобальта. Тoluол подвергают жидкофазному окислению с помощью кислорода воздуха при 110-120°C, 2-3 атм в присутствии солей кобальта. Подобный процесс внедрен фирмой «Snia Viscosa» (Италия) с катализатором – ацетатом кобальта, при 165°C, давлении воздуха 9 атм. Селективность процесса по бензойной кислоте составляет 90%. Другой процесс аналогичен получению терефталевой кислоты по технологии фирмы «Амосо» [151].

Процесс получения бензойной кислоты окислением толуола кислородом непрерывный. Он включает контактирование смеси толуола, бензойной кислоты и катализатора - водного раствора ацетата марганца и бромида аммония (промотор), в жидкой фазе с кислородсодержащим газом, при температуре 120-232°C и давлении 3,4-20,4 атм до тех пор, пока содержание бензойной кислоты в смеси не станет 15-25% по массе. После чего реакционную смесь удаляют из зоны окисления. Бензойную кислоту выделяют разгонкой реакционной смеси при 150-170°C и при пониженном давлении от 0

до 0,7 атм для удаления толуола и получения концентрата, содержащего 40 - 60 мас.% бензойной кислоты. При охлаждении указанного концентрата из раствора выпадает твердая бензойная кислота [152].

В патенте [153] описан способ получения бензойной кислоты окислением толуола в жидкой фазе кислородсодержащим газом в присутствии соли марганца и катализатора межфазного переноса – дидецилдиметиламмонийбромид в условиях: 130-160°C, 15 атм. Полученная таким способом бензойная кислота характеризуется очень высокой чистотой, а конверсия толуола превосходит 95%.

В СССР бензойную кислоту производили жидкофазным окислением толуола кислородом воздуха в присутствии марганецсодержащих катализаторов [1, 154,155].

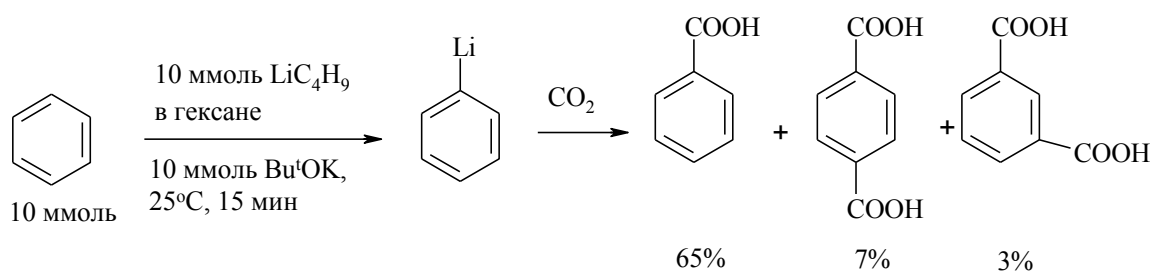
Бензойную кислоту можно получить окислением толуола азотной [156-158] или хромовой кислотами [159].

В литературе довольно широко описаны альтернативные методы получения бензойной кислоты окислением производных бензола: ацетофенона, бензилового спирта [160]. Так, бензойную кислоту можно получить селективным окислением ацетофенона в присутствии катализатора на основе солей марганца в среде уксусной кислоты [161].

Особый интерес представляют методы получения бензойной кислоты непосредственно из бензола.

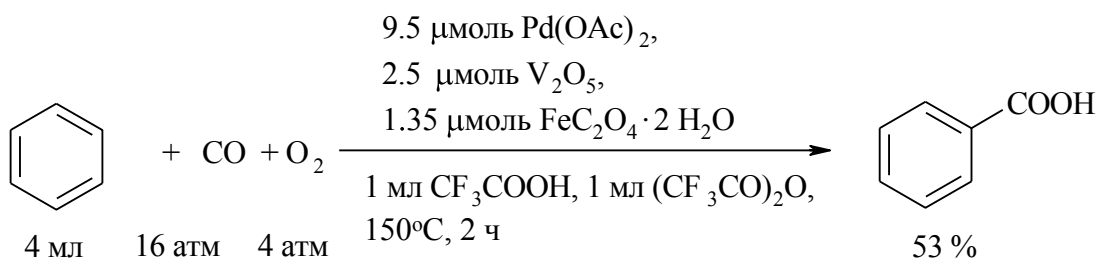
Довольно широко известен метод получения бензойной кислоты из бензола через металлпроизводные. Так, н-бутиллитий или t-бутоксид калия в стехиометрических количествах реагируют с бензолом с образованием фениллития или фенилкалия, которые при последующем карбоксилировании с помощью CO₂ превращаются в бензойную кислоту [162]. Выход бензойной кислоты по данному методу после обработки и выделения составляет 65% (схема 13.22).

Схема 13.22



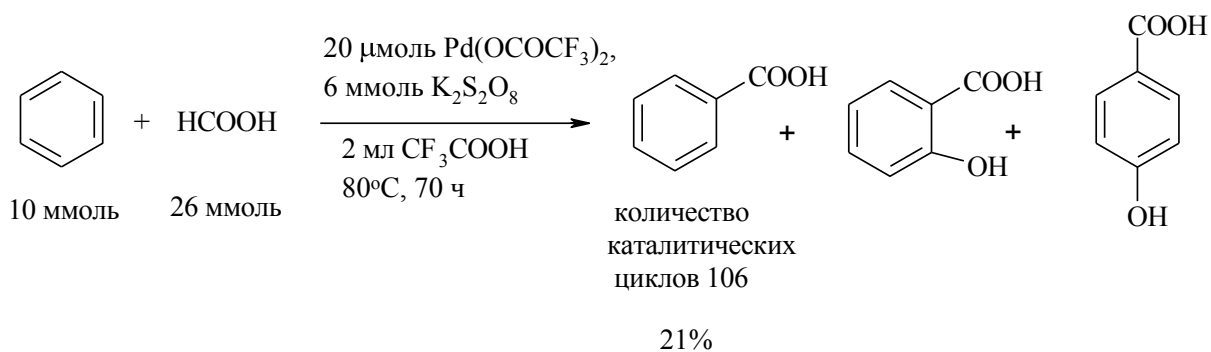
При введении в состав каталитической системы в качестве катализаторов реокисления палладия соединений Fe и V и проведение реакции в среде трифторуксусной кислоты и ее ангидрида выход бензойной кислоты составил 53% (схема 13.23) [163].

Схема 13.23



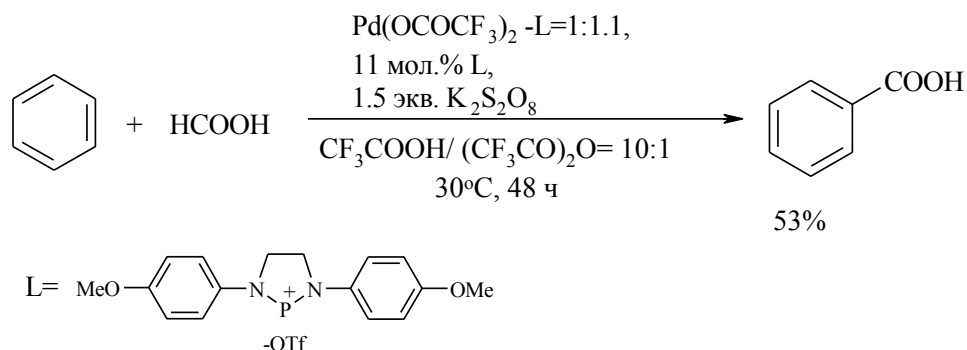
Японские исследователи осуществили реакцию одновременного гидроксирования-карбоксилирования бензола с помощью HCOOH в присутствии катализатора Pd(OCOCF₃) и окислителя K₂S₂O₈ в среде трифторуксусной кислоты (схема 13.24). Производительность катализатора составляет 106 каталитических циклов [164].

Схема 13.24



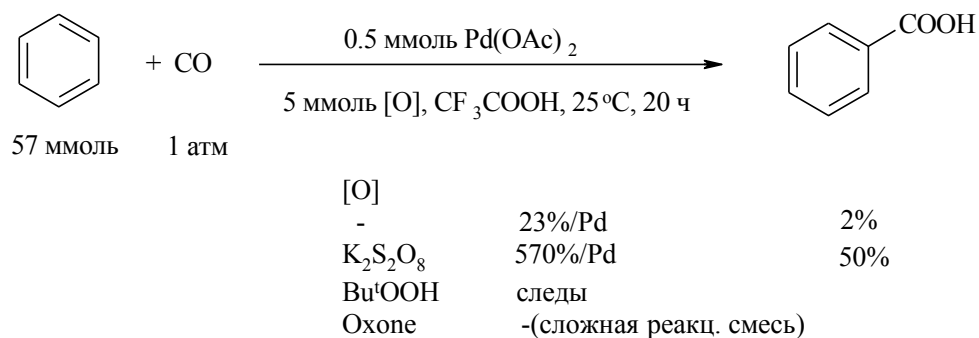
В работе [165] для увеличения выхода бензойной кислоты по реакции бензола с муравьиной кислотой использовали добавку – трифлат фосфония (L), а также трифторуксусный ангидрид как растворитель (схема 13.25).

Схема 13.25



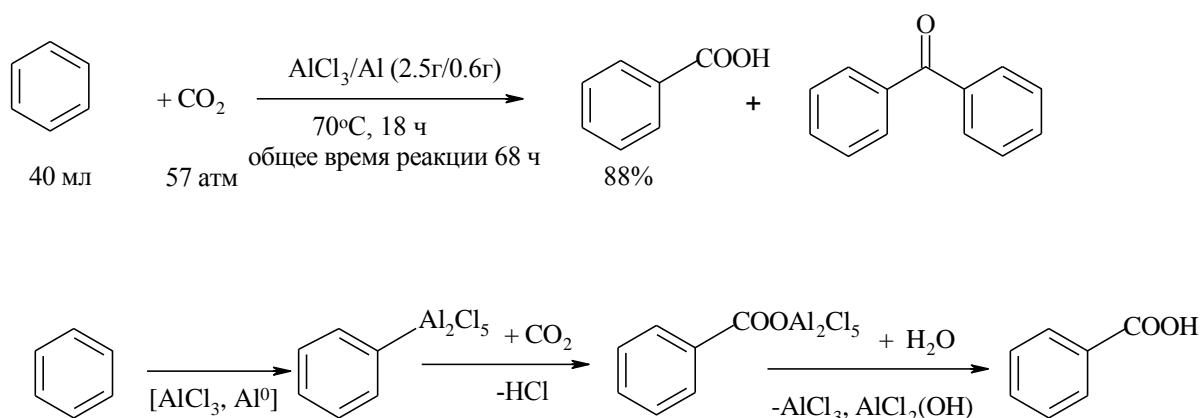
В дальнейшем в работе [166] за счет увеличения концентрации катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($[\text{Pd}]:[\text{бензол}]=1:2$) и окислительного агента $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, удалось повысить выход бензойной кислоты до 50% (схема 13.26).

Схема 13.26



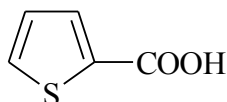
Бензойная кислота была получена прямым карбоксилированием бензола с помощью диоксида углерода в присутствии $\text{Al}_2\text{Cl}_6/\text{Al}$ (схема 13.27). Выход бензойной кислоты по данному методу составил 88% [167].

Схема 13.27



2-Тиофенкарбоновая кислота (схема 13.28)

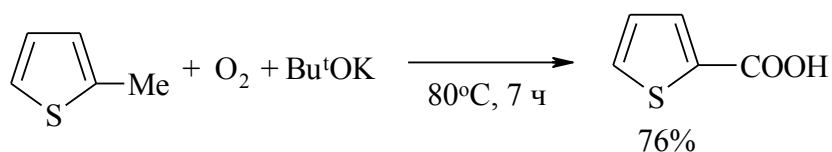
Схема 13.28



2-Тиофенкарбоновая кислота (2-ТФК) является важнейшим продуктом нефтехимического синтеза, основная область ее применения фармацевтическая химия. Так, на основе 2-ТФК производится высокоэффективный лекарственный препарат Ралтитрексед (Raltitrexed) для лечения рака прямой кишки. Данный препарат начиная с 1996 г. широко используется в медицинской практике Франции, Австралии, Испании, Канады [168].

Одним из эффективных методов получения 2-ТФК является окисление 2-метилтиофена. Окисление 2-метил-тиофена в 2-тиофенкарбоновую кислоту проводится кислородом в присутствии трет-бутилата калия (схема 13.29) [169].

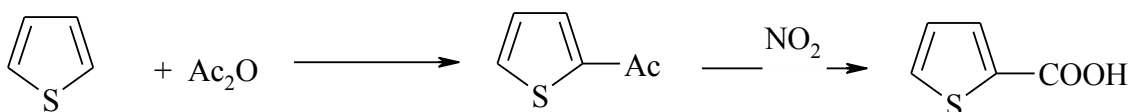
Схема 13.29



Исходный 2-метилтиофен получают реакцией пиперилена с сероводородом на гетерогенных молибден-, никель- и кобальтсодержащих катализаторах.

В патенте США [170] разработан двухстадийный метод синтеза 2-тиофенкарбоновой кислоты (схема 13.30), который включает стадию ацетилирования тиофена с получением 2-ацетилтиофена. Последний окисляют с помощью диоксида азота.

Схема 13.30



Реакция проводится в уксусной кислоте при 90-120°C [170].

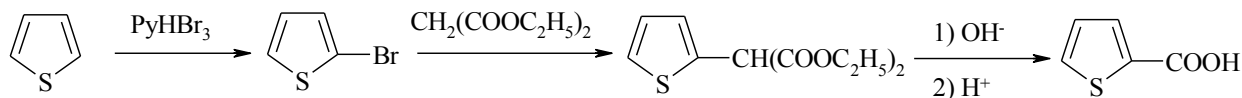
Препаративный интерес представляет метод синтеза 2-тиофенкарбоновой кислоты из хлор- и бромтиофенов, которые реагируют с металлическим магнием в серном эфире, давая реагенты Гриньяра $\text{C}_4\text{H}_3\text{SMgCl}$, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SMgBr}$. Взаимодействие последних с диоксидом углерода приводит к 2-тиофенкарбоновой кислоте с умеренными выходами [171].

2-Тиофенкарбоновую кислоту получают окислением тиофенкарбальдегида гипохлоритом натрия в водном растворе щелочи NaOH . Реакцию проводят при 50-100°C. Если реакционная масса нагревается быстро, то окисление проходит бурно, что вызвано разложением NaOCl , поэтому его добавляют постепенно небольшими порциями [172].

Разработан способ получения 2-тиофенкарбоновой кислоты, включающий стадии синтеза 2-бромтиофена бромированием тиофена с помощью трибромид пиридиния. На второй стадии 2-бромтиофен реагирует с натрийдиетилмалонатом, давая 2- (2-тиофен)диэтилмалонат. Последний омыляют с помощью спиртового раствора NaOH . Затем в реакционную массу

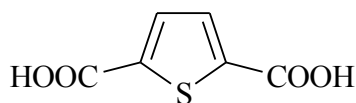
добавляют кислоту, при этом происходит декарбоксилирование одной из COOH-групп с получением 2-тиофенкарбоновой кислоты (схема 13.31) [173].

Схема 13.31



Тиофен-2,5-дикарбоновая кислота (схема 13.32)

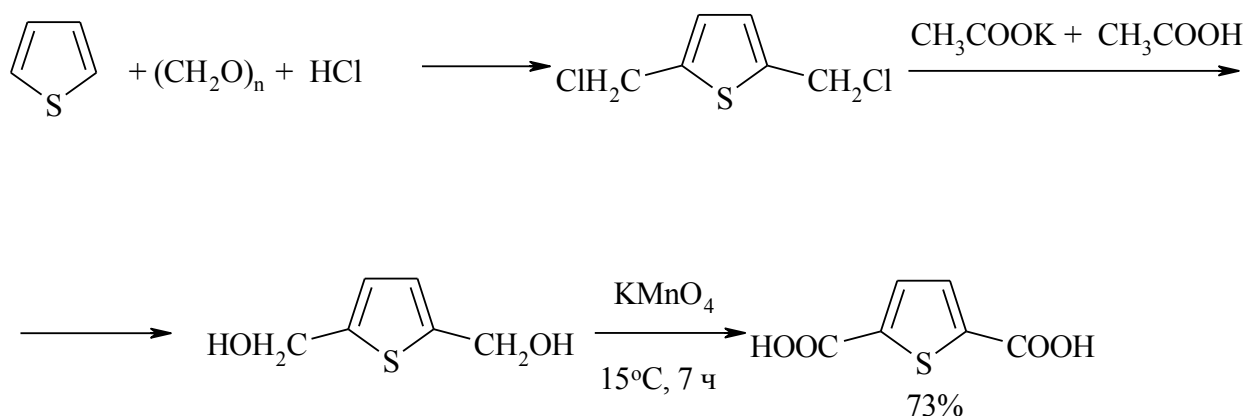
Схема 13.32



2,5-Тиофендикарбоновая кислота и ее производные являются исходными соединениями для синтеза электропроводящих полимеров, электродов, сенсоров, конденсаторов, дисплеев, гельэлектролитов, мембран [174-176]. Кроме того, 2,5-тиофендикарбоновая кислота находит применение для получения оптических отбеливателей [177, 178].

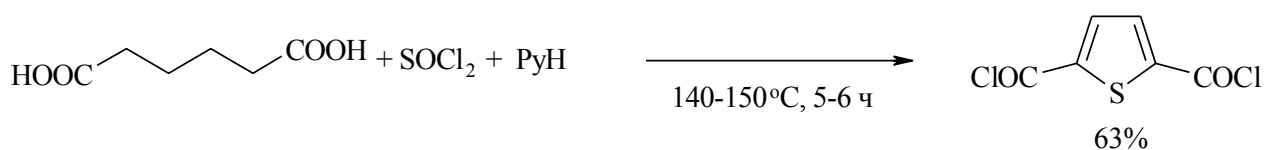
2,5-Тиофендикарбоновую кислоту получают окислением из 2,5-бис(гидроксиметил)тиофена [179-183]. В свою очередь 2,5-бис(гидроксиметил)тиофен синтезируют в 2 стадии. На первой тиофен обрабатывают параформом в присутствии HCl с получением 2,5-дихлорметилтиофена, который затем реагирует с ацетатом калия в среде уксусной кислоты, давая 2,5-бис(гидроксиметил)тиофен. Окисление последнего с помощью перманганата калия приводит к 2,5-тиофендикарбоновой кислоте с выходом 73% (схема 13.33).

Схема 13.33



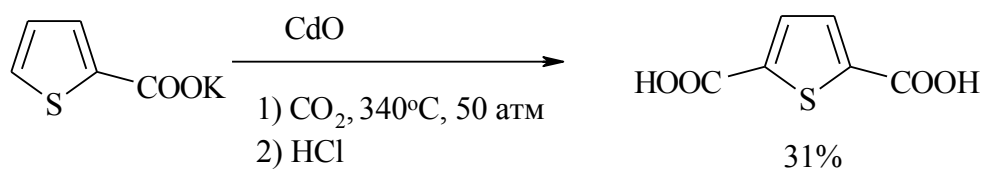
Дихлорангидрид 2,5-тиофендикарбоновой кислоты с выходом 63% получен взаимодействием адипиновой кислоты с избытком тионилхлорида в пиридине в условиях 140-150°C, 6 ч (схема 13.34) [184, 185].

Схема 13.34



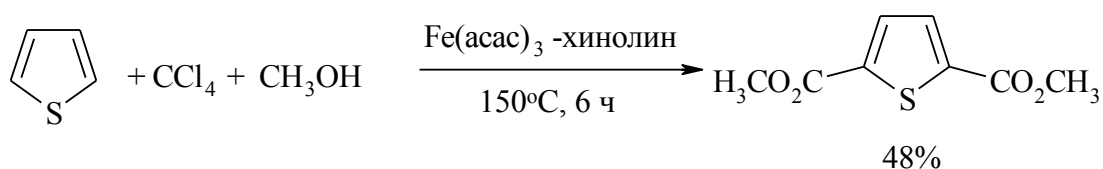
Запатентован [186] метод получения 2,5-тиофендикарбоновой кислоты, основанный на диспропорционировании 2-тиофенкарбоновой кислоты (схема 13.35). Смесь калиевой соли 2-тиофенкарбоновой кислоты и оксида кадмия (CdO) помещают в автоклав (V=200 мл) и нагревают в течение 1 ч при 340°C в атмосфере диоксида углерода (CO₂) при давлении 50 атм. Затем полученный порошкообразный продукт промывают водой и отфильтровывают. Фильтрат нейтрализуют с помощью HCl. Выход 2,5-тиофендикарбоновой кислоты составляет 31%.

Схема 13.35



Разработан мультикомпонентный синтез диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты по реакции тиафена с четыреххлористым углеродом и метанолом в присутствии катализатора – ацетилацетоната железа $\text{Fe}(\text{acac})_3$, активированного азотсодержащим лигандом – хинолином (схема 13.36). Реакцию проводят в условиях: 150°C в течение 6 ч при мольном соотношении $[\text{Fe}(\text{acac})_3]:[\text{лиганд}]:[\text{тиофен}]:[\text{метанол}]:[\text{CCl}_4] = 0,04:0,4:4:45:30$. Выход диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты составляет 48% [187, 188].

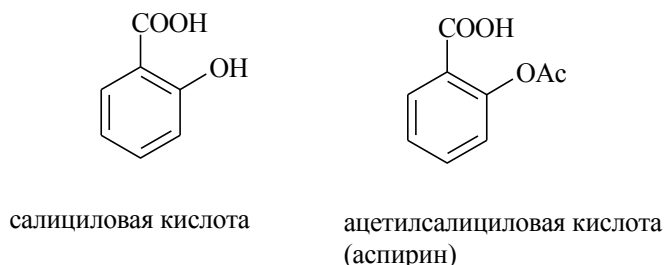
Схема 13.36



Салициловая кислота (схема 13.37)

Салициловая кислота (СК) является важнейшим химическим продуктом.

Схема 13.37



Она нашла самое широкое применение в практике. В первую очередь СК используется для получения аспирина (ацетилсалициловая кислота),

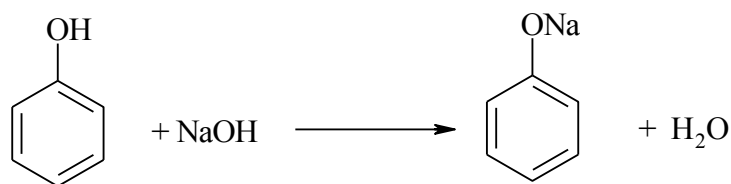
легендарного лекарственного средства, обладающего жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Салициловая кислота применяется для синтеза красителей, служит консервантом пищевых продуктов. Мировое производство салициловой кислоты составляет примерно 60 000 метрических тонн в год.

Салициловая кислота производится по методу Кольбе-Шмитта из фенола. Вначале отработкой с помощью NaOH фенол переводят в фенолят натрия. Затем фенолят натрия реагирует под давлением с CO₂ с образованием салицилата натрия. Для выделения кислоты салицилат натрия подкисляют серной кислотой. Первичную очистку салициловой кислоты проводят путем кристаллизации. При этом получается технический продукт с содержанием салициловой кислоты 99,5%. Для получения продукта, предназначенного для фармацевтического применения требуется, еще один этап очистки [189-195].

Производство салициловой кислоты

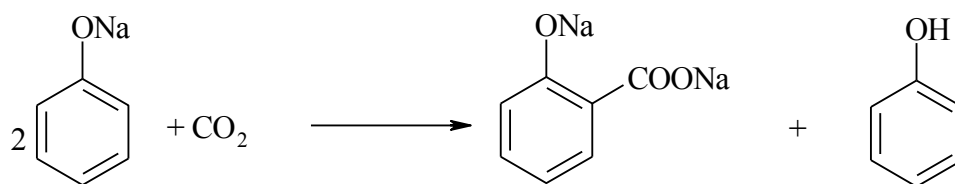
Расплавленный фенол и водный раствор NaOH помещают в автоклав и нагревают до 160°C, при этом образуется фенолят натрия (схема 13.38).

Схема 13.38



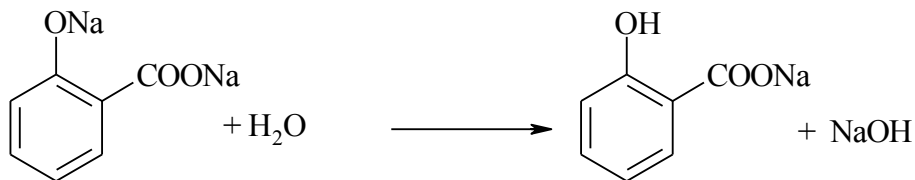
После испарения воды температуру снижают до 100°C и подают CO₂ под давлением 4 атм (схема 13.39). Реакция протекает при 80°C:

Схема 13.39



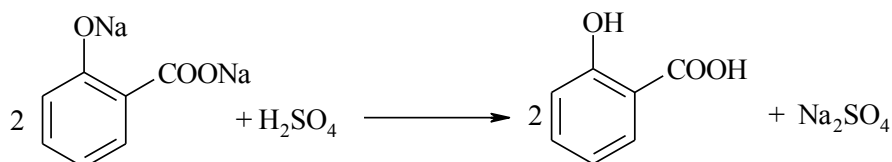
Давление снижают до атмосферного, из реактора отгоняют фенол, затем добавляют воду (схема 13.40).

Схема 13.40



Водный раствор салицилата натрия подкисляют серной кислотой. В результате реакции выпадает кристаллическая салициловая кислота (схема 13.41):

Схема 13.41



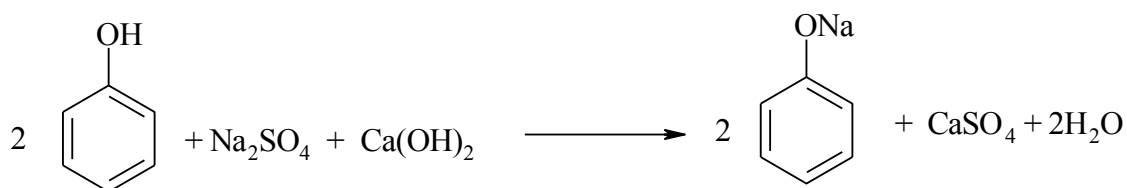
Кристаллы салициловой кислоты отделяют от раствора сульфата натрия, промывают водой и сушат. Отходом производства является сульфат натрия, что создает проблему его утилизации.

Известен другой способ выделения салициловой кислоты с помощью ионообменной смолы. Раствор, содержащий салицилат натрия, предварительно подкисляют минеральной кислотой до pH 6,5-7,5 и обрабатывают сульфокатионитом в H^+ -форме для удаления ионов натрия. Однако исключить образование Na_2SO_4 не удастся, т.к. он образуется на стадии регенерации сульфокатионита с использованием серной кислоты [196].

В китайском патенте [197] частично решена проблема утилизации неорганических отходов, в частности Na_2SO_4 . Необходимый для реакции с диоксидом углерода фенолят натрия получают по реакции фенола с Na_2SO_4 в присутствии гидроксида кальция. При этом образуются фенолята натрия,

который остается в растворе, а CaSO_4 выпадает в осадок, его отделяют фильтрованием. Далее фенолят натрия реагирует с CO_2 , давая салицилат натрия, который подвергают взаимодействию с серной кислотой для выделения СК. Одновременно образуется сульфат натрия, который снова используется для синтеза фенолята натрия. Преимуществом этого метода является использование в синтезе фенолята натрия не NaOH , а Na_2SO_4 в присутствии гидроксида кальция (схема 13.42).

Схема 13.42



В китайском патенте [198] в качестве катализатора при синтезе салициловой кислоты использована ионная жидкость. Недостатком метода является высокая стоимость и низкая стабильность ионной жидкости при высоких температурах, что является препятствием ее использования в промышленности.

В работе [199] карбонат калия использован в качестве катализатора реакции фенола с двуокисью углерода в сверхкритических условиях, создаваемых CO_2 . Выход салициловой кислоты в присутствии K_2CO_3 составил 68,3%, селективность 98,5%. Повторно использовать катализатор невозможно, т.к. K_2CO_3 и салициловая кислота – твердые продукты. Синтез салициловой кислоты проводят в автоклаве в периодическом режиме.

Разработан улучшенный способ получения салицилата натрия и салициловой кислоты при высокой степени превращения фенола с одновременным уменьшением количества нежелательных побочных продуктов. Способ включает взаимодействие фенолята натрия с двуокисью углерода при повышенной температуре 165°C с получением салицилата натрия, который после подкисления превращается в салициловую кислоту [200].

Большой практический интерес представляет одностадийный способ синтеза салициловой кислоты по реакции фенола с диоксидом углерода в сверхкритических условиях [201, 202]. Реакция проводится в присутствии катализатора – карбоната калия. Салициловая кислота растворяется в диоксиде углерода CO_2 , который после реакции легко отделяется от катализатора, CO_2 можно использовать повторно. Другим преимуществом технологии, кроме одностадийности, являются непрерывность и экологичность из-за отсутствия твердых отходов. При этом степень превращения фенола может достигать 100%, а селективность по салициловой кислоте - до 99,3%. Проведение реакции в сверхкритических условиях (для CO_2 это температура 130°C, давление 73 атм) требует сложного аппаратного оформления процесса.

Список литературы

1. Овчинников, В.И. Производство терефталевой кислоты и ее диметилового эфира / В.И.Овчинников, В.Ф.Назимок, Т.А. Симонова. – М. : Химия, **1982**, – 232 с.
2. Платэ, Н.А. Основы химии и технологии мономеров / Платэ Н.А., Сливинский Е.В. – М. : Наука, **2002**, – 696 с.
3. Лебедев, Н.Н. Химия и технология основного органического синтеза / Н.Н. Лебедев. – М.: Химия, **1990**, – 733 с.
4. Реутов, О.А. Теоретические основы органической химии / О.А. Реутов. – М. : МГУ, **1994**, – 700 с.
5. Петухов, В.Б. Полиэфирные волокна / В.Б. Петухов. – М. : Химия, **1976**, – 272 с.
6. Анализ рынка терефталевой кислоты в России в 2008-2012 гг, прогноз на 2013-2017 гг. Электронный ресурс <http://docplayer.ru/57037874-Analiz-rynka-tereftalevoy-kisloty-v-rossii-v-gg-prognoz-na-gg.html>

7. Урманцев, У.Р. Основы химии и технологии производства полиэтилентерфталата / У.Р. Урманцев [и др.]. – СПб. : Недра, **2016**. – 156 с.
8. Пат. 2636899 США. Terephthalic acid. / Burrows L.A., Cavanaugh R.M., Nagle W.M. **1953**. (Du Pont). *C.A.* **1954**, 48, 25184.
9. Пат. 5371283 США. Terephthalic acid production / Litz L.M., Roby A.K., Kingsley J.P. **1994**. *C.A.* **1995**, 122, 214815 (Praxair Technology Inc.).
10. Пат. 3711539. США. / Eleuterio H., Koch T. Terephthalic acid by oxidation of p-xylene (1973) (Du Pont). *C.A.* **1970**, 73, 14212.
11. Пат. 3883584 США. Terephthalic acid / Ichikawa Y. **1975**. (Teijin LTD) *C.A.* **1973**, 79, 42178.
12. Пат. 2833816 США. Aromatic polycarboxylic acids / Alfred S., Barker R.S. **1958**. (Mid Century Corp). *C.A.* **1959**, 53, 6882.
13. Пат. 3069462 США. Oxidation of aromatic compounds / Alfred S., Barker R.S. **1962**. (Mid Century Corp). *C.A.* **1963**, 58, 59555.
14. Пат. 3089907 США. Pressure controlled liquid phase oxidation process for aromatic acid production / Alfred S., Barker R.S. **1963**. (Mid Century Corp).
15. Sakurai R., Ichikawa Y., Yamashita G. // *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1975**. V. 33. P. 761.
16. Пат. 3846487 США. Terephthalic acid / Shigeyasu M., Kuihara K. **1974**. (Maruzen Oil Co LTD). *C.A.* **1972**, 77, 75741.
17. Пат. 3839435 США. Process for producing fiber grade terephthalic acid / Shigeyasu M., Kuihara K. **1974**. (Maruzen Oil Co LTD).
18. Paidá E. // *Chemic.* **1972**. V. 25. № 6. P. 215.
19. Weissermel, K. Industrial Organic Chemistry. Ch. 14. Oxidation Products of Xylene and Naphthalene / K. Weissermel, H.-J. Arpe. – Weinheim : Wiley-VCH, **2003**. – pp. 388-405.
20. Пат. 53147043 Япония. Process for preparing terephthalic acid / Reon S. S., Roi U. S. **1978**. (Du Pont). *C.A.* **1979**, 90, 104611.

21. Пат. 994769 Великобритания. Purification of terephthalic acid / **1965**. (Standard Oil Co). *C.A.* 1965, 63, 88655.
22. Пат. 1480014 Франция. Purification of aromatic polycarboxylic acids / **1967**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 116130.
23. Пат. 1480015 Франция. Procédé et dispositif pour purifier, par un traitement de réduction ménagée, des acides aromatiques polycarboxyliques et acides ainsi obtenus / **1967**. (Standard Oil Co).
24. Пат. 3456001 США. Purifying benzenecarboxylic acids / Olsen G.P. **1969**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1969**, 71, 70332.
25. Пат. 1299628 ФРГ. Verfahren zur Gewinnung von reiner, zur unmittelbaren Veresterung mit Glykolen geeigneter Terephthalsäure / Meyer D.H. **1969**. (Standard Oil Co).
26. Пат. 1593539 ФРГ. Purification of aromatic polycarboxylic acids / Olsen G.P., Zimmerschied W.J. **1970**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 116131.
27. Пат. 1593540 ФРГ. Purification of aromatic polycarboxylic acids / Olsen G.P., Towle P.H., Baldwin R.H. **1969**. (Standard Oil Co).
28. Пат. 1593541 ФРГ. Purification of aromatic polycarboxylic acids / Olsen G.P., Towle P.H., Baldwin R. **1970**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 116130.
29. Пат. 3452088 США. Terephthalic acid recovery / Olsen G.P, Towle P.H., Baldwin R. **1969**. (Standard Oil Co).
30. Пат. 3859344 США. Highly pure terephthalic acid / Shigeyasu M., Kuihara K. **1975**. (Maruzen Oil Co Ltd). *C.A.* **1973**, 78, 15808.
31. Пат. 100225371 Корея. Process for the production of terephthalic acid / Ure A.M., Turner J.A., Hindmarsh E. **1999**. (Du Pont).
32. Пат. 1249198 Великобритания. Catalytic manufacture of terephthalic acid / **1971**. (Mitsui Petrochemical Ind). *C.A.* **1972**, 77, 5997.
33. Пат. 983677 Великобритания. Terephthalic acid / **1965**. (Mitsui Petrochemical Ind). *C.A.* **1964**, 61, 4105.

34. Ichikawa Y., Yamashita G., Tokashiki M., Yamaji T. // *Ind. Eng. Chem.* **1970**. V. 62. P. 38.
35. Пат. 3299125 США. Process for the preparation of aromatic carboxylic acids / Ichikawa Y. **1967**. (Teijin Ltd).
36. Roffia P., Tonti S., Tancorra R. // *Chim. Ind. (Milan)*. **1980**. V. 62. P. 500.
37. Кулаков, В. Н. Химия и технология получения терефталевой кислоты / В. Н. Кулаков, И.Д. Манзуров, В.Ф. Назимок. – М. : НИИТЭХИМ, **1979**. – С. 67.
38. Bryant H.S., Duval C.A., McMakin L.E., Savoca J.I. // *Chem. Eng. Prog.* **1971**. V. 67. № 9. P. 69.
39. Пат. 1239676 ФРГ. Verfahren zur Herstellung von Benzolcarbonsaeuren / Kurtz K.K., Denton W.I. **1967**. (Mobil Oil Corp).
40. Пат. 3507914 США. Aromatic carboxylic acids / Toshinobu K., Osamu M. **1980**. (Mitsui Petrochemical Ind). *C.A.* **1970**, 73, 14493.
41. Пат. 1538763 Франция. Purification of terephthalic acid / Nasser J. **1968**. (Mobil Oil Corp). *C.A.* **1969**, 71, 70327.
42. Пат. 1179717 Великобритания. Purification of terephthalic acid / Nasser J. **1970** (Mobil Oil Corp). *C.A.* **1969**, 71, 70327.
43. Пат. 3522298 США. Purification of terephthalic acid / Hamilton L. A., Bryant H. S., Duval C. A., Remsberg A. L. **1970**. (Mobil Oil Corp). *C.A.* **1969**, 70, 96427.
44. Пат. 1163665 Великобритания. Purification of terephthalic acid / Hamilton L. A., Bryant H. S., Duval C. A., Remsberg A. L. (Mobil Oil Corp). **1969**. *C.A.* **1969**, 70, 96427.
45. Пат. 1177194 Великобритания. Terephthalic acid purification / **1970**. (Mobil Oil Corp). *C.A.* **1970**, 72, 78689.
46. Пат. 1043426 Великобритания. Aromatic carboxylic acids / **1966**. (Toyo Rayon Co Ltd). *C.A.* **1965**, 62, 82300.

47. А. с. 499799 СССР. Терефталевая кислота / Шигияси М., Куихара К., Куки М. (Maruzen Oil Co Ltd). **1976**. *С.А.* **1972**, 77, 75741.
48. Пат. 3846487 США. Terephthalic acid / Shigeyasu M., Kuihara K., Kuki M. **1974**. (Maruzen Oil Co Ltd). *С.А.* **1972**, 77, 75741.
49. Пат. 7849337 Великобритания. Continuous manufacture of terephthalic acid by oxidation of p-xylene / Cowles R. J. H. **1979**. (Ici Ltd). *С.А.* **1979**, 91, 140571.
50. А. с. 482038 СССР. Способ получения терефталевой кислоты / Сигеясу М., Куихара К., Куки М. **1975**. (Maruzen Oil Co Ltd).
51. Пат. 4051178 США. High-purity terephthalic acid from p-xylene / Kimura T., Hashizume H., Izumisawa Y. **1977**. (Mitsubishi Chem Ind) *С.А.* **1977**, 87, 39123.
52. Пат. 5291835 США. Preparation of terephthalic acid for direct polymerization / Kimura T., Hashizume H., Izumisawa Y. **1977**. (Mitsubishi Chem Ind).
53. Пат. 1088561 Канада. Terephthalic acid / Hashizume H., Izumisawa Y. **1980**. (Mitsubishi Chem Ind). *С.А.* **1978**, 89, 108702.
54. Пат. 4278810 США. Terephthalic acid / Hanotier J. D.V., Labofina S.A. **1981**. (Labofina S.A.) *С.А.* **1978**, 89, 108682.
55. Пат. 2376114 Франция. Process for producing terephthalic acid / Izumisawa Y., Hashizume H. **1978**. (Mitsubishi Chem Ind).
56. Ichikawa Y., Takeuchi H. // *Hydrocarbon Proc.* **1972**. V. 51. P. 103.
57. Пат. 1270030 ФРГ. A process for the purification of terephthalic acid / Fujita Y. **1968**. (Mitsui Petrochemical Ind).
58. Пат. 0469327 Европа. Process for producing purified terephthalic acid / Taniguchi N., Yamane H. **1992**. (Mitsui Petrochemical Ind).
59. Пат. 179621 Индия. Process for producing purified terephthalic acid / Taniguchi N., Yamane H. **1997**. (Mitsui Petrochemical Ind). *С.А.* **1992**, 116, 152611.

60. Александров, В.Н. Химия и технология мономеров / В. Н. Александров, С. С. Гитис, В. И. Овчинников. – Тула: Труды ВНИПИМ, **1970**, 2(1), – С. 3.
61. Александров, В. Н. Теория и практика жидкофазного окисления / В. Н. Александров и др. – М. : Наука, **1974**. – С. 179.
62. Глузман, С. С. Теория и практика жидкофазного окисления / С. С. Глузман и др. – М. : Наука, **1974**. – С. 182.
63. Гитис, С. С. Химия и технология мономеров / С. С. Гитис, В. Н. Александров, В. И. Овчинников. – Тула: Труды ВНИПИМ, **1970**, 2(2). – С. 22.
64. Кулаков, В. Н. Химия и технология мономеров / В. Н. Кулаков и др. – Тула: Труды ВНИПИМ, **1970**, 3(3) . – С. 7.
65. Кулаков, В. Н. Химия и технология мономеров / В. Н. Кулаков и др. – Тула: Труды ВНИПИМ, **1974**, 4(4). – С. 7.
66. А. с. 721404 СССР. Способ очистки терефталевой кислоты / Кулаков В.Н., Манзуров В.В., Ковалев Л.С., Крюкова Г.Н., Назимок В.Ф., Толочков Р.Е., Морозова Л., Школьников И.З., Москвина Г.М. **1980**. (ВНИПИМ). С.А. **1980**, 93, 132253.
67. А. с. 739062 СССР. Способ получения терефталевой кислоты / Назимок В.Ф., Кулаков В.Н., Манзуров В.В., Бояркин М.А., Голубев Г.С., Симонова Т.А., Валиева Р.А., Петров А.А. Зернов П.Н., Юхимец Н.В., Балков Б.Г. **1980**. (ВНИПИМ). С.А. **1980**, 93, 167949.
68. Кулаков, В. Н. Момеры для поликонденсации / В. Н. Кулаков и др. Тула: Приок-ское кн. изд-во, Труды ВНИПИМ, **1979**, 1. – С. 67.
69. А. с. 426461 СССР. Способ получения ароматических дикарбоновых кислот / Кулаков В.Н., Хомин В.В., Александров В.Н., Гитис С.С., Назимок В.Ф., Голубев Г.С. **1976**. С.А. **1978**, 88, 22400.
70. Голубев Г.С., Александров В.Н., Хомин В.В., Назимок В.Ф. // *Нефтехимия*. **1975**. Т. 4. С. 593.

71. Ravens D.A.S. // *Trans. Farad. Soc.* **1959**. V. 55. P. 1768.
72. А. с. 507345 СССР. Реактор для контактирования газа и жидкости в присутствии твердых частиц / Назимок В.Ф., Александров В.Н., Гитис С.С., Кулаков В.Н., Голубев Г.С., Овчинников В.И. **1976**.
73. Назимок В.Ф., Кулаков В.Н., Симонова Т.А. // *Азерб. хим. ж.* **1981**. № 4. С. 101.
74. Кулаков, В. Н. Теревталева кислота / В. Н. Кулаков и др. – М.: НИИТЭХИМ, **1972**. – С.144.
75. Пат. 1394470 Франция. (Standard Oil Co). Terephthalic and isophthalic acids / Zimmerschied W. J., Hannemann D. E., Serres C. **1965**. *C.A.* **1965**, 63, 23904
76. Пат. 1394471 Франция. Benzene polycarboxylic acids / Zimmerschied W.J., Hannemann D.E., Serres J.C. **1965**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1965**, 63, 23903
77. Пат. 6414388 Нидерланды. Stabilizers for heat-resistant resin compositions / Scullin J.P. **1965**. (Tenneco Chem). *C.A.* **1966**, 65, 48482.
78. Пат. 970492 Великобритания. Aromatic carboxylic acids / Baldwin R.H., Kalfadelis C.D. **1964**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1964**, 61, 92192.
79. Пат. 3354202 США. Oxidation of polymethylbenzenes to benzene polycarboxylic acids / Zimmerschied W.J., Hannemann D.E., Serres J.C. **1967**. (Standard Oil Co).
80. Пат. 6606728 Нидерланды. Purification of aromatic polycarboxylic acids / **1966**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 116131.
81. Пат. 3639465 США. Purification of aromatic polycarboxylic acids / **1972**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 116130.
82. Пат. 456219 США. Purification of aromatic polycarboxylic acids / **1965**. (Standard Oil Co). *C.A.* **1967**, 66, 115464.
83. Fujiyama S., Kasahara T. // *Hydrocarbon Proc.* **1978**. P. 147.
84. Пат. № 5239643 Япония. Terephthalic acid / Suzuki T., Tateishi A., Naito S. **1977**. (Mitsubishi Gas Chemical Co). *C.A.* **1977**, 87, 39124.

85. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 3 ed., N.Y.: John Wiley & Sons, **1981**, 15, 713.
86. Пат. 6314755 Япония. Production of hydroxybenzoic acid / Kamitoku T., Taniguchi H., Fujiwara Y. **1988**. (Idemitsu Petrochemical Co).
87. Пат. 62294640 Япония. Preparation of naphthoic acid / Kamitoku T., Ito K., Taniguchi H., Fujiwara Y. **1987**. (Idemitsu Petrochemical Co). *C.A.* **1988**, 109, 170062.
88. Пат. 083103 Япония. Preparation of β -naphthoic acid / Uemura S., Saito T. **1996**. *C.A.* **1996**, 124, 260618. (Kansai Coke & Chemicals).
89. Пат. 08143492 Япония. Preparation of naphthoic acid and naphthaldehyde by oxidation of methylnaphthalene / Ogawa Y., Yamada T. **1996**. (Japan Energy Corp). *C.A.* **1996**, 125, 142313.
90. Доналдсон Н., Химия и технология соединений нафталинового ряда, пер. с англ., М. **1963**.
91. Пат. 1081445 ФРГ. Aromatic polycarboxylic acids / Alfred S., Barker R.S. **1958**. (Mid Century Corp). *C.A.* **1959**, 53, 6882.
92. Пат. 3856855 США. Naphthoic acid / Yamashita G., Yamamoto K. **1974**. (Teijin Ltd). *C.A.* **1974**, 80, 133118.
93. Пат. 4933491 США. Preparation and purification of a crude naphthalenedicarboxylic acid / Albertins R., Pietsch S., Holzhauer J.K., Schroeder H. **1990**. (Amoco Corp). *C.A.* **1990**, 113, 99846.
94. Пат. 4950786 США. (Amoco Corp). Process for producing 2,6-naphthalenedicarboxylic acid by oxidation of 2,6-diisopropylnaphthalene / Sanchez P.A., Young D.A., Kuhlmann G.E., Partenheimer W. **1990**. *C.A.* **1990**, 112, 138754.
95. Пат. 2823231 США. Naphthalene-2,6-dicarboxylic acid and its derivatives / Raecke B., Schirp H. **1958**. (Henkel & Compagnie GMBH) *C.A.* **1958**, 52, 66166

96. Пат. 2849482 США. Naphthalene-2,6-dicarboxylic acid / Raecke B., Stein W., Schirp H. **1958**. (Henkel & Cie GMBH). *C.A.* **1959**, 53, 39837
97. Пат. 6114575 США. Preparation of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid by liquid phase oxidation of 2,6-dimethylnaphthalene / McMahon R.F., Greene Jr J.D., Peterson D.A. **2000**. (Bp Amoco Corp). *C.A.* **1998**, 129, 275706.
98. Пат. 5183933 США. Process for preparing 2,6-naphthalene-dicarboxylic acid / Harper J.J., Kuhlmann G.E., Larson K.D., McMahon R.F., Sanchez P.A. **1993**. (Amoco Corp). *C.A.* **1993**, 118, 212677.
99. Пат. 3870754 США. 2,6-Naphthalenedicarboxylic acid / Yamashita G., Yamamoto K. **1975**. (Teijin Ltd). *C.A.* **1975**, 83, 28002.
100. Пат. 5621017 Япония. 2,6-Naphthalenedicarboxylic acid / Fukui J., Gotou J., Hasegawa Y., Hara I. **1981**. (Teijin Ltd; Nippon Electric Co; Tokyo Prefecture; Aichi Tokei Denki Kk; Kinmon Seisakusho). *C.A.* **1981**, 95, 132555.
101. Пат. 4709088A США. 2,6-Naphthalenedicarboxylic acid / Hirose I., Amemiya T. **1987**. (Teijin Petrochemical Industries, Ltd). *C.A.* **1985**, 103, 160235.
102. Пат. 4754060 США. Process for the preparation of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid and trimellitic acid / Hayashi S., Matsuda To. **1988**. (Kureha Chemical Ind Co). *C.A.* **1988**, 108, 37412.
103. Пат. 4794195 США. Process for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid manufacture / Hayashi S., Matsuda T. **1988**. (Kureha Chemical Ind Co). *C.A.* **1988**, 108, 22442.
104. Пат. 4827025 США. Process for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid manufacture / Shiraki S., Mizuno K. **1989**. (Mitsui Petrochemical Ind) *C.A.* **1988**, 108, 22442.
105. Пат. 0361840 Европа. Preparation of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid / Young D.A. **1990**. (Amoco Corporation). *C.A.* **1990**, 113, 97214.
106. Пат. 5055612 США. Preparation of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid from 2,6-diisopropylnaphthalene / Tachibana Y., Tate K., Ono M., Takei N., Miki J.,

- Taniguchi H., Shioto Y., Shimura M., Fukui Y. **1991**. (Nippon Kokan Kk; Chiyoda Chem Eng Construct Co). *C.A.* **1990**, *113*, 171700.
107. Пат. 0600375 Европа. Process for producing 2,6-naphthalenedicarboxylic acid / Iwane H., Sugawara T., Kujira K., Szuki N., Sakata T. **1994**. (Mitsubishi Chemical Corporation). *C.A.* **1994**, *121*, 108265.
108. Пат. 5510521 США. Process for the production of aromatic carboxylic acids by catalytic oxidation of hydrocarbons in columnar pressurized reactor / McGehee J.F, Ogundiran S.O. **1996**. (Eastman Chem Co). *C.A.* **1996**, *125*, 34334.
109. Пат. 103965039 KHP. Process for synthesis of 2, 6-naphthalenedicarboxylic acid / Zhu Q., Chang Y., Chen D. **2014**. (China Petroleum & Chemical; Shanghai Res Inst Petrochemical Technology Sinopec). *C.A.* **2014**, *161*, 348689.
110. Пат WO 03022791. Liquid-phase oxidation process and catalyst system for the preparation of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid from 2,6-dimethylnaphthalene / Castiglioni G.L., Fumagalli C., Pirola R. **2003**. (Lonza Spa, Italy). *C.A.* **2003**, *138*, 254967.
111. Пат. 20100003843 Корея. Method for preparing 2,6-naphthalenedicarboxylic acid with high purity / Jeong B.M., Song B.J. **2010**. (Hyosung Corp). *C.A.* **2010**, *152*, 239580.
112. Пат. 5859294 США. Production of high-purity naphthalenedicarboxylic acids having low heavy-metal residual catalyst content by amine-metal precipitation / Hashimoto A., Shigematsu R., Nakamura K., Takagawa M. **1999**. (Mitsubishi Gas Chemical Corp). *C.A.* **1999**, *130*, 95970.
113. Пат. 4716245 США. 2,6-Naphthalenedicarboxylic acid / Hirose I. **1987**. (Teijin Petrochem Ind). *C.A.* **1987**, *106*, 177031.
114. Пат. 5144066 США. Method of producing naphthalenedicarboxylic acids and bis[benzoic acids] / Saitou N., Hirota K. **1992**. (Nippon Catalytic Chem Ind). *C.A.* **1992**, *116*, 173791.

115. Пат. 4681978 США. 2,6-Naphthalenedicarboxylic acid / Yamauchi T., Hayashi S., Sasakawa A. **1987**. (Kureha Chemical Ind Co Ltd). *C.A.* **1986**, 105, 24774.
116. Пат. 4873366 США. Manufacture of 2,6-naphthalenedicarboxylic acid / Matsuda T., Sasakawa A., Hayashi S., Konai Y. **1989**. (Kureha Chemical Ind Co LTD). *C.A.* **1989**, 110, 95978.
117. Пат. WO 9929649. Process for manufacture of 2, 6-naphthalenedicarboxylic acid / Sumner C.E. Jr, Arnold E.W.I. (Eastman Chem Co). **1999**. *C.A.* **1999**, 131, 19419.
118. Пат. WO 9918059. Catalytic production of 2, 6-naphthalenedicarboxylic acid / Sumner C.E.Jr, Arnold E.W.I. **1999**. (Eastman Chem Co). *C.A.* **1999**, 130, 297087.
119. Пат. 6018077 США. Process for producing 2, 6-naphthalenedicarboxylic acid by oxidation of 2,6-dimethylnaphthalene / Ohkoshi F., Ogawa H., Tanaka K., Inari M., Machida H. **2000**. (Mitsubishi Gas Chemical Co). *C.A.* **1998**, 129, 290516.
120. Пат. 5256817 США. Method for purifying a naphthalenedicarboxylic acid / Sikkenga D.L., Kuhlmann G.E., Behrens P.K., Zeitlin M.A., Hoover S.V.. **1993**. (Amoco Corp). *C.A.* **1994**, 120, 33367.
121. Пат. 20040064002 Корея. Preparation of highly pure naphthalenedicarboxylic acid / Choi Y.G., Lee W.J. **2004**. (Hyosung Corp). *C.A.* **2006**, 146, 207190.
122. Пат. WO 0116071. Carboxylation of aromatic monocarboxylic acids to dicarboxylic acids / Brownscombe T.L., Dubois D.A., Pfrehm S.S., King W.L. **2001**. (Shell Oil Co). *C.A.* **2001**, 134, 209691.
123. Пат. 5175352 США. Process for preparing 2,6-naphthalenedicarboxylic acid / Hiroshi I., Takahiro S. 1992. (Mitsubishi Petrochemical Co). *C.A.* **1992**, 117, 150713.

124. Пат. 563274 Великобритания. Catalytic oxidation of substituted pyridine bases / Cislak F. E., Wheeler Wm. R. **1944**. (Reilly Tar and Chemical Corp.) *C.A.* **1946**, 40, 13038.
125. Пат. 919548 Европа. Process for the preparation of nicotinic acid from aqueous solutions of ammonium nicotinate / Chuck R. J., Zacher U. **1999**. (Lonza AG). *C.A.* **2004**, 141, 142179.
126. Industrial Biotechnology of Vitamins, Biopigments, and Antioxidants. (Ch. 3. Vitamin B3, Niacin) / Ed. E.J. Vandamme, J.L.Revuelta, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2016**. -P. 41–65.
127. Industrial Organic Chemistry / 4 ed. Ed. K.Weissermel, H.-J. Arpe (Ch.12 Aromatics – Production and Conversion), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA: Weinheim. **2003**. -P. 313–336.
128. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology / N.Y.: John Wiley & Sons, 2 ed., **1984**. V. 24. -P.1-226.
129. Kumar S., Babu B.V. // *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2009**. V. 23. № 3. P. 367.
130. Пат. 726092 Европа. Ammoxidation catalysts for preparation of cyanopyridines from methylpyridines / Lukas V.H., Neher A., Arntz D. **1996**. (Degussa AG, Germany). *C.A.* **1996**, 125, 225060.
131. Пат. 339680 Европа. Preparation of cyanopyridines by oxycyanation of methylpyridines / Saito M., Tsukahara K., Yamada K., Imai H. **1989**. (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc., Japan). *C.A.* **1990**, 112, 178684.
132. Пат. 5028713 США. Ammoxidation of methyl substituted heteroaromatics to make heteroaromatic nitriles / Dicosimo R., Burrington J. D., Grasselli R. K., (1991). (Standard Oil Co). *C.A.* **1992**, 116, 255487.
133. Пат. 241903 ГДР. Preparation of aryl nitriles by catalytic ammoxidation / Luecke B., Martin A., Seeboth H., Ladwig G., Parlitz B., French J. **1987**. *C.A.* **1987**, 107, 175674.

134. А. с. 1014228 СССР. Способ получения цианопиридинов / Суворов Б.В., Сембаев Д.Х., Афанасьева Т.А., Толмачева Т.П., Саурамбаева Л.И., Гостев В.И., Кан И.И., Глубоковских Л.К. **1991**. *С.А.* **1991**, 115, 183125.
135. Narayana K.V., Masthan S.K., Rao V.V., Raju B.D., Rao P.K. // *Catal. Commun.* **2002**. V. 3. № 4. P. 173.
136. Manohar B., Reddy B.M. // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1998**. V. 71. № 2. P. 141.
137. Пат. 5756750 США. Continuous processes for the hydrolysis of cyanopyridines under substantially adiabatic conditions / Cao W., Kattau R.A., Kreilis G. **1998**. (Reilly Industries, Inc). *C.A.* **1998**, 129, 27893.
138. Пат. WO 0005211. Process for producing highly pure nicotinamide / Grendze M., Vorhies, S.L. **2000**. (Reilly Industries, Inc). *C.A.* **2000**, 132, 124499.
139. Пат. 45079 Европа. Purification of nicotinamide I / Beschke H., Dahm F.L., Friedrich H., Prescher G. **1982**. (Degussa-Huels AG, Fed. Rep. Germany). *C.A.* **1982**, 96, 181076.
140. Пат. 45080 Европа. Purification of nicotinamide II / Beschke H., Dahm F.L., Friedrich H., Prescher G. **1982**. (Degussa-Huels AG, Fed. Rep. Germany) *C.A.* **1982**, 96, 181077.
141. Пат. 2002053556 Япония. Preparation of high-purity pyridinecarboxylic acids with imide catalysts / Watanabe H., Hirai S., Terada M. **2002**. (Daicel Chemical Industries, Ltd). *C.A.* **2002**, 136, 183711.
142. Пат. 09202772 Япония. Preparation of pyridinecarboxylic acids from alkylpyridines with recycling catalysts / Hashimoto T., Nakamura K., Takagawa M. **1997**. (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc). *C.A.* **1997**, 127, 176350.
143. Пат. 08311030 Япония. Purification of pyridinecarboxylic acids / Hashimoto T., Nakamura K., Takagawa M. **1996**. (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.). *C.A.* **1997**, 126, 89273.

144. Пат. WO 9305022. Process for producing pyridinecarboxylic acid / Hatanaka M., Tanaka N. **1993**. (Nissan Chemical Industries, Ltd.) *C.A.* **1993**, *119*, 203299.
145. Солдатенко, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенко, Н.М. Колядина, Н.В. Шендрик. – М.: Мир, **2003**. – 192 с.
146. Рынок бензойной кислоты в России - 2017. Показатели и прогнозы <https://marketing.rbc.ru/research/35174/>
147. А.с. 852857 СССР. Способ получения бензойной кислоты / Бальков Б.Г., Фалдина Н.Т., Мицкевич Н.И., Глуховская М.И. **1980**. *С.А.* **1981**, *95*, 168807.
148. Пат. 4690912 США. Highly active and selective rhodium carbonylation catalyst systems with iodide promoters / Paulik F E; Hershman A; Knox W R; Roth J F; Schultz R G; Craddock J.H. (Monsanto Co). **1987** *C.A.* **1988**, *108*, 7893.
149. Пат. 18927 Европа. Carboxylic acids by carbonylation / Gote-Lafaje Z., Perron R. **1980**. (Rhone Poulenc Ind). *C.A.* **1981**, *94*, 156327.
150. Пат. 300921 Европа. Process for the manufacture of benzoic acid and salts by phase-transfer catalyzed oxidation of toluene / Dakka I., Zoran A., Sasson J. **1989**. (Gadot Petrochem Ind Ltd; Yisum Appl Eng Syst). *C.A.* **1989**, *111*, 23218.
151. Industrial Organic Chemistry (Ch. 13 Benzene Derivatives) / Ed K. Weissmermel, H.-J. Arpe.– Weinheim: Wiley-VCH, **2003**. - P. 337–385.
152. Пат. 713602 Канада. Continuous process for oxidation of toluene to benzoic acid / Fragen N.H., Hundley J.G. **1965**. (Standard Oil Company).
153. Пат. 4965406 США. Preparation of benzoic acid derivatives / Dakka J.T., Zoran A., Sasson Y. **1990**. (Gadot Petrochemical Industries). *C.A.* **1989**, *111*, 23219.
154. Соколова А.И., Перазич Д.И., Хайлов В.С. Получение бензойной кислоты (Обзорная информация). М., НИИТЭХИМ, 1970. 21.

155. Пат. 1335910 Франция. Benzoic acid separation / Notarbartolo L., Messina G., Muench W., Maderno C., Mattone R. **1963**. (Snia Viscosa). *C.A.* **1964**, 60, 16431
156. Пат. WO 0230862. Oxidation of alkylaromatics in the presence of ionic liquids/ Earle M.J., Katdare S.P. **2002**. *C.A.* **2002**, 136, 309761.
157. Bacon, R. G. R., Doggart, J. R. *J. Chem. Soc.* **1960**. P. 1332.
158. Пат. 1576999 США. Benzoic acid / Seydel P. **1926**. (Seydel Chemical Company). *C.A.* **1926**, 20, 13089.
159. Пат. 1458491 США. Method of making oxidized aromatic substances / McKee R.H., Cooper H. **1923**.
160. Пат. 2335341 РФ. Катализатор, способ его приготовления и способ получения бензойной кислоты / Пай З.П., Пармон Н.В., Бескопыльный А.М., Бердникова П.В., Тучапская Д.П. **2007**. *C.A.* **2008**, 149, 456330.
161. Пат. 20180006081 Корея. Method for preparing benzoic acid from mixture containing acetophenone through selective oxidation reaction / Lee J.W., Lim H.S., Shin S.Y., Kang D.H. **2018**. (Korea Advanced Inst Sci & Tech; S Oil Corp). *C.A.* **2018**, 168, 158152.
162. Schlosser M., Choi J. H., Takagishi S. // *Tetrahedron*. **1990**. V. 46. № 16. C. 5633.
163. Калиновский И.О., Погорелов В.В., Гельбштейн А.И. // *ЖОХ*. **2001**. Т. 71. № 9. С. 1545.
164. Shibahara F., Kinoshita S., Nozaki K. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. №14. P. 2437.
165. Sakakibara K., Yamashita M., Nozaki K. // *Tetrahedron Lett.* **2005**. V. 46. № 6. P. 959.
166. Lu W., Yamaoka Y., Taniguchi Y., Tsugio K., Takaki K., Fujiwara Y. // *J. Organometal. Chem.* **1999**. V. 580. № 2. P. 290.
167. Olah G.A., Toeroek B., Joschek J.P., Bucsi I., Esteves P.M., Rasul G., Prakash G.K. // *J. Am. Chem. Soc.* **2002**. V. 124(38), 11379.

168. Пат. 101906092 КНР. Simple method for synthesizing 2-thiophencarboxylic acid / Zhu J., Shen D., Liu Z. **2010**. (Zhejiang Med Xinchang Pharm.). *C.A.* **2010**, 154, 88071.
169. Wallace T.J., Baron F.A. *J. Org. Chem.* **1965**. V. 30. P. 3520.
170. Пат. 2492645 США. 2-Thiophenecarboxylic acid / Johnson G.C., Schick G.W. **1949**. (Socony Vacuum Oil Co Inc). *C.A.* **1950**, 44, 15164.
171. Mutule I., Suna E. // *Tetrahedron*, **2005**. V. 61. № 47. P. 11168.
172. Пат. 5829783 Япония. Thiophenecarboxylic acids / Yano H., Okamoto T. **1983**. (Shin Nisso Kako Co LTD). *C.A.* **1983**, 99, 22308.
173. Пат. 101906092 КНР. Simple method for synthesizing 2-thiophencarboxylic acid / Zhu J., Shen D., Liu Z. **2010**. (Zhejiang Med Xinchang Pharm.). *C.A.* **2010**, 154, 88071.
174. Пат. 1298133 Европа. Preparation of 3,4-dialkoxythiophenes via the alkylation of 3,4-dihydroxythiophene-2,5-dicarboxylic esters / Rauchschwalbe G., Klausener A., Bremen J., Schenkel R., Winkler A. **2003**. (Bayer AG). *C.A.* **2003**, 138, 271528.
175. Lin H-C., Ko C.-W., Guo K., Cheng T.-W. // *Liq. Cryst.* **1999**. V. 26. № 4. P. 613.
176. Xu J., Wang Y., Chung T.-S., Goh S.H. // *J. Mater. Res.* **2003**. V. 18. № 7. P. 1509.
177. Doriars V.A., Schellhammer C.-W., Schroeder J. // *Angew. Chem.* **1975**. V. 87. № 19. P. 693.
178. Пат. 437347 Швейцария. Verfahren zur Herstellung eines Dichlor-tetrahydrothiophen-2,5-dicarbonensäuredichlorides / Liechti P., Adolf E.S., Maeder E. **1967**. (Ciba Geigy).
179. Oae S., Furukawa N., Watanade T., Otsuji Y., Hamada M. // *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1965**. V. 38. P. 1247.
180. Griffing J.M., Salisburg L.F. // *J. Am.Chem. Soc.* **1948**. V. 70. P. 3416.

181. Lukes R., Janda M., Kefurt K. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1960**. V. 25. P. 1058.
182. Matsumoto Y., Sone T. // *Kogyo Kagaku Zasshi*. **1959**. V. 62. P. 1559.
183. Gronowitz, S. Thiophenes. Best synthetic methods / S. Gronowitz, A.-B. Hornfeldt. - Oxford: Academic Press, **2004**. – 986 p.
184. Nakagawa S., Ukumura J., Sakai F., Toshi H., Naito T. // *Tetrahedron Lett.* **1970**. V. 42. P. 3719.
185. Пат. 5688969 США. Preparation of thiophene-2,5-dicarboxylic acid and its dichloride / Orban I. **1997**. (Ciba Sc Holding Ag) *C.A.* **1996**, 124, 343100.
186. Пат. 2900386 США. Heterocyclic dicarboxylic acids / Raecke B., Blaser B., Stein W., Schirp H., Schutt H. **1959**. (Henkel & Cie GMBH). *C.A.* **1960**, 54, 7339.
187. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р., Маякова Ю.Ю., Смирнов А.А., Джемилев У.М. // *Нефтехимия*. **2008**. V. 48. № 6. С. 467.
188. Пат. 2404176 РФ. Способ получения диметилового эфира 2,5-тиофендикарбоновой кислоты из тиофена / Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., Мукминов Р.Р. **2010**. *С.А.* **2010**, 153, 618713.
189. Lindsey A.S., Jeskey H. // *Chem. Rev.* **1957**. V. 57. № 4. P. 583.
190. Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, 4th Edition, **1950**, 10, 660.
191. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Ed., N.Y.: John Wiley & Sons, **1968**, 17, 724-727.
192. Hardy W.L., Snell F.D. // *Ind. Eng. Chem.* **1957**. V. 49. № 6. P. 55A.
193. Эйдуc, Я.Т. Синтезы органических соединений на основе окиси углерода / Я.Т. Эйдуc. – М. : Наука, 1984. – 360 с.
194. Крылов О.В., Мамедов А.Х. // *Усп. хим.* **1995**. V. 64. № 9. С. 935.
195. Пат. 1733684 Китай. Process for preparation of salicylic acid / Xing C.L. **2006**. (Shandong Inst Light Industry). *C.A.* **2006**, 145, 83112.

196. А.с. 559917 СССР. Способ выделения салициловой кислоты / Фомченкова А.И., Шитов Г.Г., Климов В.А., Л.У. Быкова, Альтшулер Г.Н. **1977**. С.А. **1977**, 87, 134663.
197. Пат. 1706791 Китай. Preparation of salicylic acid from phenol / Yin Y.G. **2005**. Tsinghua Ziguang Yingli Chemic. C.A. **2006**, 145, 377062.
198. Пат. 101811962 Китай. Method for synthesizing salicylic acid / Fang Y., Gao C., Tan W., Wang H., K. Zhang, Zhou B. **2010**. (Univ Guangdong Technology) C.A. **2010**, 153, 361971.
199. Xu M.-X., Hu S.-H., Ding C.-X., Lin C.-M. // *J. Chem. Eng. Chin. Univ.* **2011** V. 25. № 3. P. 529.
200. Iijima T. // *Appl. Catal., A*. **2008**. V. 345. P. 12.
201. Пат. 105481685 Китай. Method for synthesizing salicylic acid from phenol and supercritical carbon dioxide by one step / Wang S., Ma R., Jian X., Jia Q. **2016**. (China Petroleum & Chem Corp). C.A. **2016**, 164, 495708
202. Пат. 1733684 Китай. Process for preparation of salicylic acid / Xing C.L. **2006**. (Shandong Inst Light Industry). C.A. **2006**, 145, 83112.

Научное издание

Байгузина Альфия Руслановна, Просочкина Татьяна Рудольфовна,
Рахимов Марат Наврузович, Хуснутдинов Равил Исмагилович

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ
И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И ИХ ЭФИРОВ

Редактор М.Е. Галина

Подписано в печать 10.12.2018. Формат 60X80 1/16.
Усл. печ. л. 15,58. Тираж 100 экз. Заказ № 231.

Отпечатано с готового электронного файла.

Издательство Уфимского государственного нефтяного технического университета
Адрес издательства: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 4

