

УДК 541.128.542.971.544.4.032.7. 544.47

DOI: 10.21779/2542-0321-2022-37-2-56–69

М.Г. Абдуллаев¹, А.У. Чориев²

Синтез N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутаналя 4-нитросалициловой кислотой на палладийсодержащих катализаторах

¹ Дагестанский государственный университет; Россия, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; mahram-ivgu@rambler.ru;

² Каршинский государственный университет; Узбекистан, 180103, г. Карши, ул. Кучабог, 17; azimjon-organik@mail.ru

Получены новые катализаторы для синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутаналя 4-нитросалициловой кислотой на основе полимерных подложек различной природы и солей палладия. В литературе отсутствуют сведения по синтезу N-бутил-4-аминосалициловой кислоты с применением полученных металлополимерных катализаторов (МП). С целью сравнительного анализа палладийполимеров в гидрогенизационном аминировании бутаналя 4-нитросалициловой кислотой их свойства сопоставлены с палладийсодержащими гетерогенными аналогами. Найдено, что металлополимеры позволяют осуществить одностадийный синтез N-бутил-4-аминосалициловой кислоты при условиях реакции, близких к нормальным, с высоким выходом (60–85 масс %) в сравнении с их гетерогенными аналогами (50–58 масс %), однако они уступают последним в активности, т. е. эффективной скорости протекания процесса. На МП имеет место сокращение количества промежуточных стадий за счет совмещения реакций гидрирования нитрогруппы до аминогруппы, конденсации аминогруппы с альдегидной группой, которая приводит к образованию азометина, и гидрирование самой азометиновой связи с образованием целевого продукта. При этом МП проявляют большую селективность, поэтому они являются в целом более эффективными по сравнению с гетерогенными аналогами, несмотря на меньшую активность. Следовательно, МП можно рассматривать как перспективные катализаторы, которые могут заменить традиционные катализаторы гидрогенизации, особенно в тонком органическом и фармацевтическом синтезах.

Ключевые слова: гидрогенизационное аминирование, катализаторы, палладий, N-бутил-4-аминосалициловая кислота.

Введение

Гидрогенизационное аминирование представляет собой наиболее эффективный из современных методов получения азотсодержащих органических соединений разнообразного строения, который в последние годы вышел далеко за рамки применения в тонком органическом синтезе и широко внедряется в современных химико-фармацевтических производствах [1; 2].

Гидрогенизационное (восстановительное) аминирование или сокращенно гидроаминирование включает в себя несколько процессов гидрогенизации, т. е. совмещает ряд стадий обычного каталитического восстановления. Например, важнейшей стадией гидроаминирования является восстановление нитрогруппы ароматического нитросоединения до соответствующего первичного амина [3]. В свою очередь нитросоединение получают нитрованием исходных соединений бензола, его производных или других

ароматических органических соединений. Образующиеся нитросоединения могут являться целевыми продуктами органического синтеза, но чаще всего их используют как промежуточные продукты в цепи химических превращений исходных ароматических соединений в практически значимые и очень важные амины разнообразного строения [4–8]. Преимущество данного метода в том, что синтез аминов не сопровождается образованием вредных побочных продуктов, таких, как токсичные сточные воды и пр., что позволяет отнести его к процессам «зеленой» химии [9].

Существующие методы синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты основаны на получении аминогруппы путем восстановления нитрогруппы и дальнейшего использования аминогруппы в реакции. При этом реализуется химический метод восстановления нитрогруппы с применением большого количества химических реагентов и побочных продуктов реакции [3]. Поэтому актуальной задачей является поиск новых и совершенствование уже имеющихся методов проведения реакций гидроаминирования, например, применение каталитических методов синтеза, которые позволяют частично или полностью устранить недостатки химических методов проведения процесса. Преимуществом каталитического синтеза в современной химии является осуществление синтеза с «атомарной» точностью, для чего подбираются соответствующие каталитические системы [5]. Отличительной особенностью МП является то, что в каталитических процессах они проявляют наилучшие качества как гомогенных, так и гетерогенных катализаторов.

Анализ современной научной литературы также позволяет сделать вывод о том, что данная тематика изучена мало, а по синтезу N-бутил-4-аминосалициловой кислоты на исследованных в работе катализаторах сведения практически отсутствуют. В этой связи нами изучен процесс синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутаналя 4-нитросалициловой кислотой на палладиевых катализаторах.

Цель настоящей работы – синтез N-бутил-4-аминосалициловой кислоты на палладийсодержащих катализаторах в мягких условиях.

Экспериментальная часть

Методика гидрогенизационного аминирования бутаналя 4-нитросалициловой кислотой на палладийсодержащих катализаторах

Эксперименты по гидрогенизационному аминированию бутаналя (масляный альдегид) 4-нитросалициловой кислотой на палладиевых катализаторах (или гидрогенизационное алкилирование 4-нитросалициловой кислоты масляным альдегидом), качественный анализ субстратов и продуктов реакции в реакционной смеси методом ТСХ и получение катализаторов проводили по методике, подробно описанной в работах [10; 11]. Опыты осуществляли в термостатируемом стеклянном реакторе периодического действия, разработанном одним из авторов [11]; условия проведения экспериментов – органические растворители, давление водорода 1 атм., температура 20–25 °С. В стеклянный реактор, снабженный рубашкой для термостатирования и магнитной мешалкой, в токе водорода загружали навеску катализатора под слой растворителя и проводили активацию водородом в течение 20–30 минут. Затем в реактор вносили субстрат (при использовании в качестве восстановителя кристаллического NaBH_4 вносили его избыток). Реакционные смеси перемешивали с постоянной на протяжении всего опыта скоростью, достаточной для протекания процесса в кинетической области. Скорость реак-

ции измеряли волюмометрическим методом по поглощению объема водорода, а также анализируя пробы реакционных смесей методом ТСХ.

Уравнения, описанные в работе [12], позволяют проводить расчеты для каталитических реакций гидрогенизации при низких давлениях водорода, вычислять скорость реакции и экспериментальные (эффективные) константы скорости.

По завершении процесса гидроаминирования катализатор отделяют от реакционной массы фильтрованием через бумажный фильтр. Выпариванием растворителя добиваются выделения целевого продукта в виде кристаллов от белого до желтоватого цвета. Затем основание вторичного амина переводится в соль путем обработки кристаллов 50 мл 1 м раствора HCl в стакане емкостью 100 мл. Солянокислая соль вторичного амина легче подвергается очистке путем перекристаллизации из этанола с добавлением активированного угля.

Получение каталитических систем

Классические Pd/C – палладий на угле и Pd/CaCO₃ – катализатор Линдлара (Pd/CaCO₃, обработанный ацетатом свинца) получали по методике описанной в работе [10]. Палладийполимерные каталитические системы получены по методике [11].

Объекты исследования

Нами исследован одностадийный синтез реакцией гидрогенизационного аминирования бутаналя 4-нитросалициловой кислотой, палладийсодержащие гетерогенные, полученные на основе гетерогенных носителей, и металлополимерные катализаторы, полученные на основе промышленных анионитов и катионитов.

Гетерогенные

1. Pd/C – палладий на угле, мелкозернистый порошок черного цвета.
2. Pd/CaCO₃ – катализатор Линдлара (Pd/CaCO₃, обработанный ацетатом свинца), порошок серого цвета.

Металлополимерные аниониты

1. АН-1-Pd – комплекс палладия с политриметилолмеламином, зерна черного цвета (восстановленный палладий), анионит от желтого до коричневатого цвета, гранулы диаметром 0,5–1,0 мм.
2. АН-108-э-Pd – комплекс палладия с анионитом этилендиаминового типа, зерна черного цвета (восстановленный палладий), анионит желтого цвета, гранулы диаметром 1,0 мм.
3. АН-221-Pd – комплекс палладия с анионитом диаминового типа (функциональная группа -CH-NH-CH₂-NH₂).
4. АН-511-Pd – комплекс палладия с анионитом диаминового типа (функциональная группа -CH₂-(NH-CH₂-CH₂)₂-NH₂).
5. АН-541-Pd – комплекс палладия с анионитом диаминового типа (функциональная группа -CH₂-(NH-CH₂-CH₂)_n-NH₂).
6. АВ-17-8-Pd – комплекс палладия с аминированным хлорметилированным сополимером стирола и дивинилбензола, зерна черного цвета (восстановленный палладий), полупрозрачный анионит желтого цвета, гранулы диаметром 1,0 мм.

Катиониты

1. КУ-2-8-Pd – это палладийсодержащая многофункциональная сильнокислотная смола. Сильнокислотный катионит КУ-2-8 – негорючий, неплавкий материал, нерастворимый в воде и органических растворителях, не ядовитый. Представляет собой

зерна сферической формы, способные к набуханию и нерастворимые в воде. Имеет цвет от желтого до коричневого, гранулы размером 0,5–2 мм. После восстановления палладийсодержащего комплекса катионита приобретает черный цвет;

2. КФ-1-Pd – палладийсодержащий катализатор на основе слабокислотного катионита сополимерного типа КФ-1 (катионит фосфорнокислый). Катализатор и катионит механически прочны, устойчивы к органическим растворителям и кислотам. Нестоек к щелочам и окислителям. Н-форма катионита способна к ионному обмену только в сильнощелочной среде. Катионит и катализатор на его основе – черные зерна размером 0,3–2 мм. Аниониты и катиониты обладают универсальной способностью к набуханию, которая зависит от природы полимера и растворителя.

Результаты и их обсуждение

Необходимым условием эффективного синтеза N-бутиламинсалициловой кислоты является проведение реакции в нейтральной среде. Это условие можно обеспечить, используя органические растворители. С целью оптимизации реакции предварительно проводились опыты в различных вариациях путем изменения параметров реакции (давление водорода, температура, растворители, концентрации субстратов и т. д.), в которых были получены экспериментальные данные, позволившие определить оптимальные параметры проведения синтеза целевого продукта. Было установлено, что в оптимизированных условиях проведения процесса гидрогенизационное аминирование протекает в так называемой области, подчиняющейся кинетическим характеристикам, что свидетельствует об отсутствии диффузионных ограничений протекания реакции гидроаминирования (рис. 1–3).

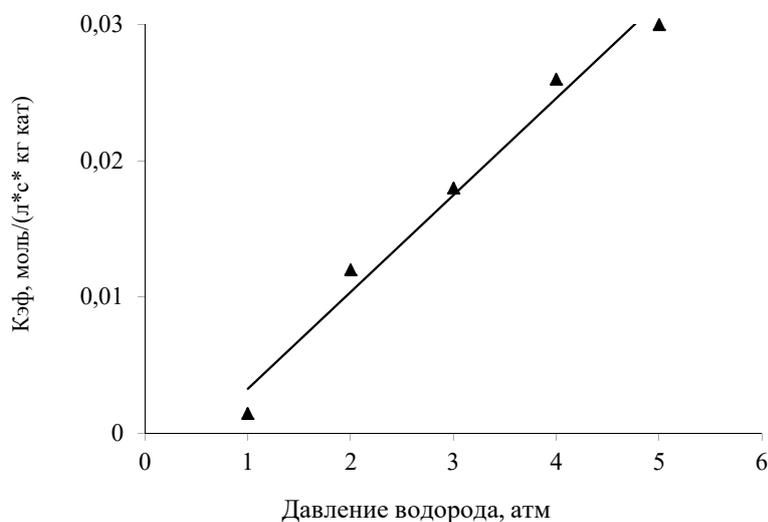


Рис. 1. Зависимость $k_{эф}$ гидрогенизационного аминирования бутаналя 4-нитросалициловой кислотой от начального P_{H_2} (давления водорода) на АВ-17-8-Pd

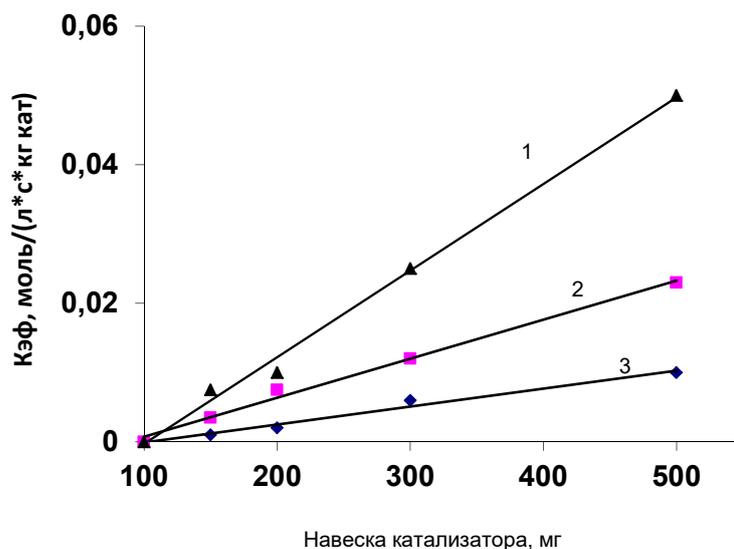


Рис. 2. Зависимость $k_{эф}$ гидроаминирования бутаналь 4-нитросалициловой кислотой от навески катализатора: 1 – Pd/C; 2 – АВ-17-8-Pd; 3 – АН-1-Pd

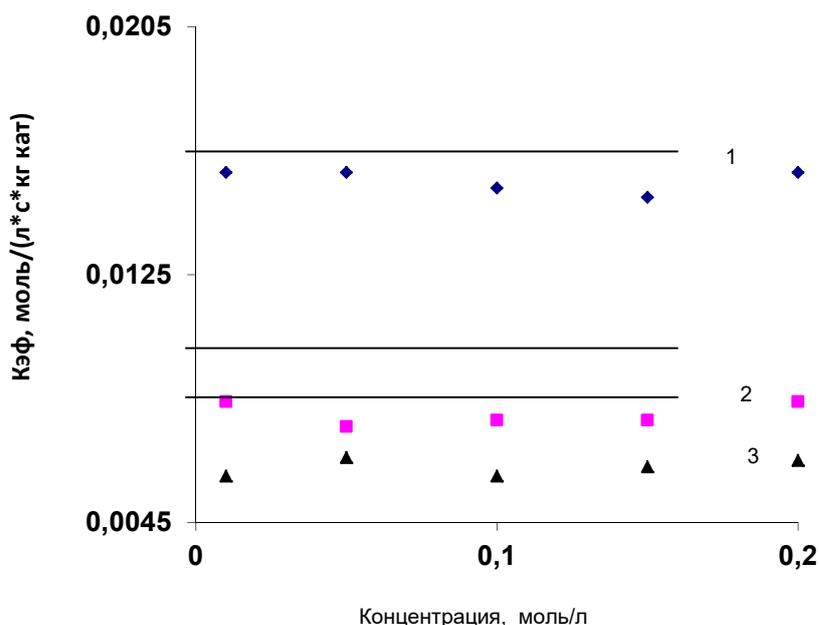


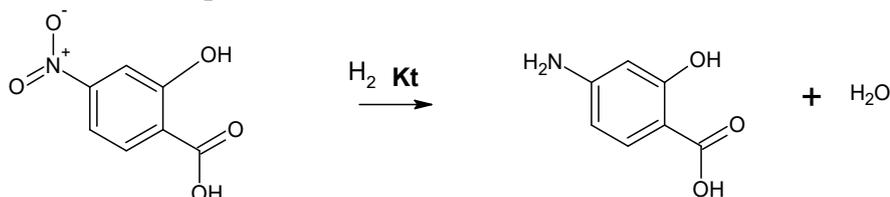
Рис. 3. Зависимость $k_{эф}$ гидроаминирования бутаналь нитросалициловой кислотой от начальной концентрации нитробензола. Бутаналь берется в избытке: 1 – Pd/C; 2 – АВ-17-8-Pd; 3 – АН-1-Pd

На отсутствие диффузионных ограничений в данном процессе однозначно указывает и модуль Тиле, который согласно литературным данным для аналогичных реакций имеет значения 0,24–0,77, зависящие от химической структуры субстрата и строения активных центров катализатора. Как показывают результаты предварительных экспериментов (рис. 1–3), реакция синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутаналь 4-нитросалициловой кислотой на различных палладиевых катализаторах имеет первый порядок по катализатору и водороду, т. е.

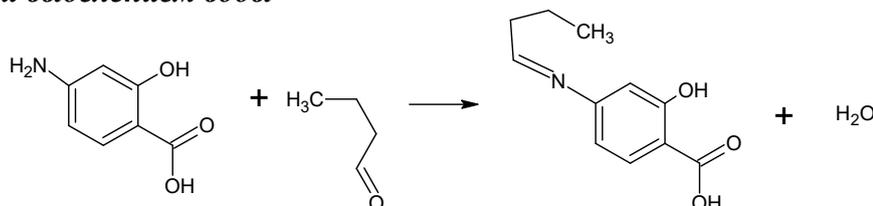
наблюдаемая эффективная скорость процесса увеличивается прямо пропорционально количеству активных центров катализатора и парциальному давлению водорода. Нулевой порядок наблюдается для субстратов, в которых наблюдаемая эффективная скорость не зависит от их начальных концентраций. Реакция протекает в несколько стадий согласно схеме 1.

Схема 1. Реакции, протекающие при каталитическом синтезе N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутанала 4-нитросалициловой кислотой на палладиевых катализаторах

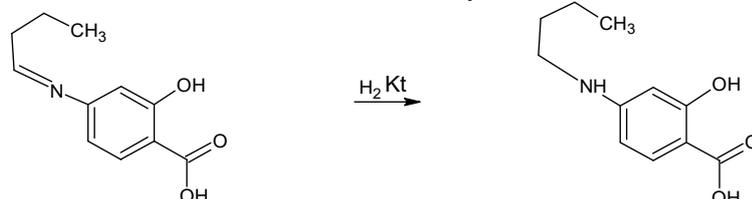
а) Восстановление 4-нитросалициловой кислоты до 4-аминосалициловой кислоты



б) Реакция взаимодействия с масляным альдегидом, протекающая с получением азометина и выделением воды



в) Реакция восстановления азометина до N-бутиламиносалициловой кислоты



Каталитический синтез N-бутил-4-аминосалициловой кислоты, как показано на схеме 1, включает в себя несколько взаимосвязанных стадий промежуточного превращения субстратов, наиболее важной из которых является гидрирование ароматического нитросоединения – 4-нитросалициловой кислоты до соответствующего первичного ароматического амина.

В свою очередь нитросоединение получают нитрованием исходных соединений бензола, его производных или других ароматических органических соединений.

Образующиеся нитросоединения могут являться целевыми продуктами органического синтеза, но чаще всего их используют как промежуточные продукты в цепи химических превращений исходных ароматических соединений в практически значимые и очень важные амины разнообразного строения. Преимущество данного метода в том, что синтез аминов не сопровождается образованием вредных побочных продуктов, таких, как токсичные сточные воды и пр., что позволяет отнести данный метод к процессам «зеленой» химии.

Согласно схеме 1(а, б) процессу взаимодействия первичного ароматического амина предшествует гидрирование нитросоединения до соответствующего амина (схема 1а), которое протекает гораздо легче, чем другие процессы гидрирования. Далее генерируемый *in situ* (т. е. в ходе реакции) амин вступает в реакцию конденсации с присутствующим (в избытке) в реакционной среде масляным альдегидом (схема 1б).

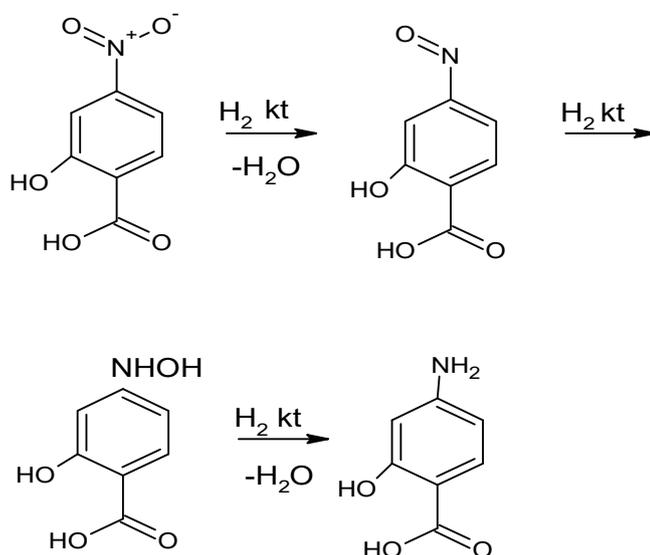
Эффективному протеканию данной реакции конденсации ароматического амина с алифатическим альдегидом способствуют свободные функциональные группы анионитов или катионитов. Об этом также свидетельствует низкая концентрация промежуточного продукта – ароматического амина, так как он по мере образования сразу связывается масляным альдегидом с образованием азометина (основание Шиффа).

Образующийся азометин (схема 1б) подвергается гидрированию по азометиновой двойной связи углерод-азот до N-бутил-4-аминосалициловой кислоты (схема 1в). Снижение концентрации промежуточных продуктов реакции способствует смещению равновесия в сторону целевого продукта (вправо).

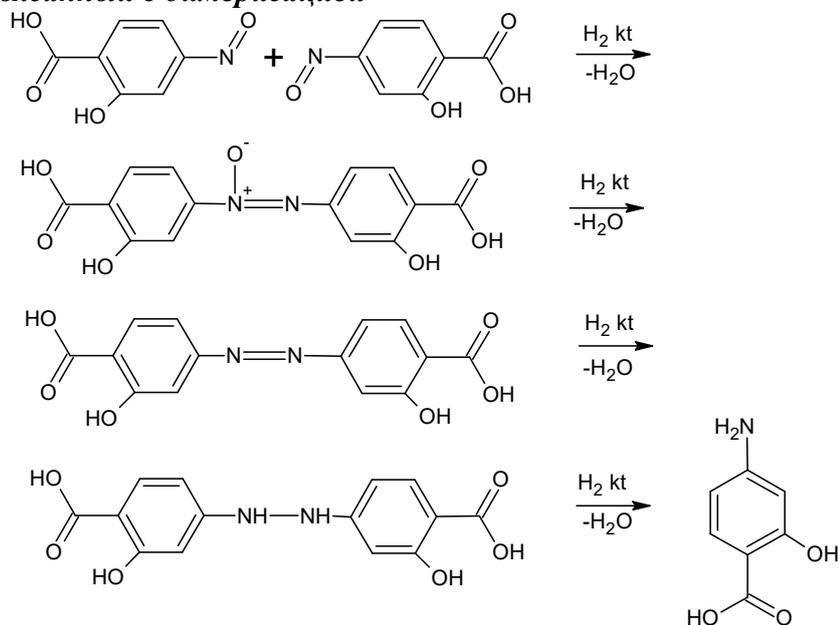
Полученные эмпирические данные также свидетельствуют об образовании промежуточных и побочных продуктов каталитического синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутанала 4-нитросалициловой кислотой, которые хорошо регистрируются методом ТСХ (схемы 2а–г):

Схема 2. Образование промежуточных и побочных продуктов каталитического синтеза N-бутил-4-аминосалициловой кислоты гидрогенизационным аминированием бутанала 4-нитросалициловой кислотой

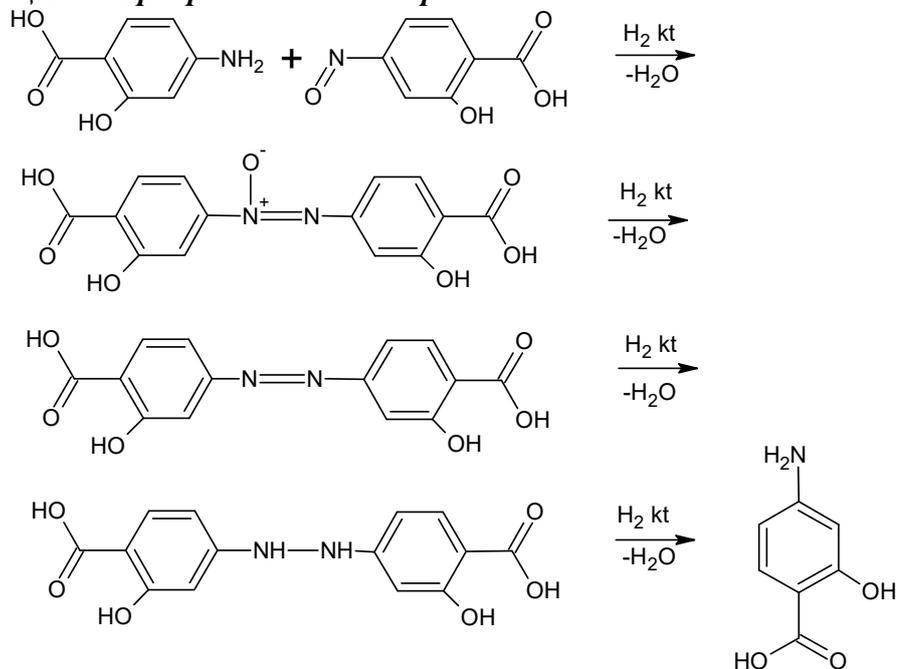
а) Процесс, связанный непосредственно с гидрированием нитрогруппы



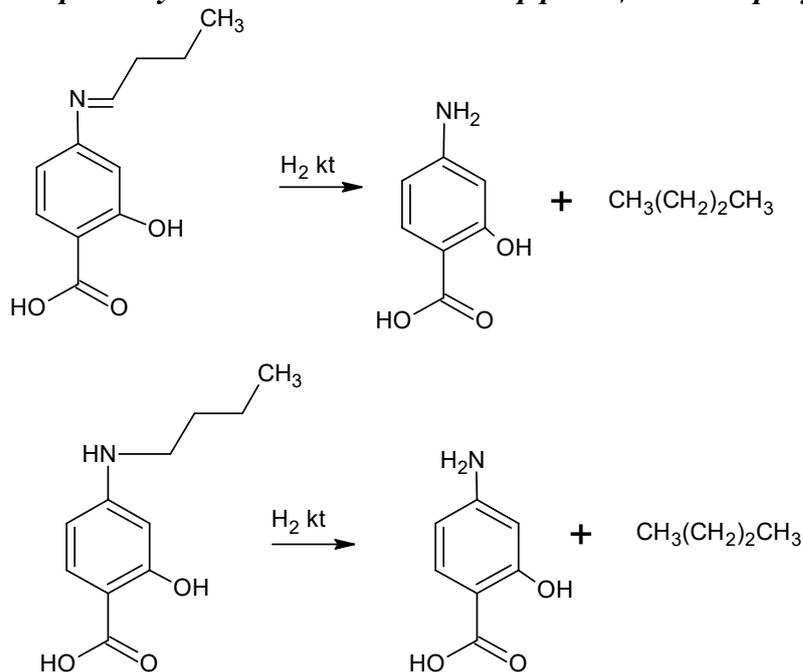
б) Процесс, связанный с димеризацией



в) Димеризация нитропроизводного с первичным амином



г) Гидрогенолиз промежуточного основания Шиффа и целевого продукта реакции



Из схемы 2а–г видно, что в условиях гидроаминирования образуется ряд промежуточных продуктов. Так, при непосредственном гидрировании (схема 2а) образуются продукты неполного восстановления нитрогруппы – нитрозосалициловая и гидроксиламиносалициловая кислоты, которые способны димеризоваться до азоксипроизводных (схема 2б, показано на примере димеризации азоксисалициловой кислоты).

Таким же образом способны к димеризации, азоксисалициловая кислота и п-аминосалициловая кислота (схема 2в). В обоих случаях образуются азокси-, азо- и гидроазопроизводные (схемы 2б и 2в), которые образуют п-аминосалициловую кислоту за счет гидрогенолиза. Гидрогенолизу также подвергаются азометин и целевой продукт реакции (схема 2г). Избежать побочных процессов, полностью или частично не удастся поэтому и выход целевого продукта далек от количественного (табл. 1–3). Сопоставлялись свойства металлополимеров (табл. 1, 2) классически гетерогенных аналогов – (палладий на угле) и катализатора Линдлара (палладий на карбонате кальция, обработанный ацетатом свинца) (табл. 3).

Таблица 1. Выходы целевого продукта на различных палладийсодержащих сильноосновных и слабоосновных анионитах при гидрогенизационном аминировании бутанала 4-нитросалициловой кислотой в различных растворителях

Растворитель	Время, мин.	$k_{3ф}$ (л·моль ⁻¹ Pd·с ⁻¹)	Выход вторичного амина, масс. %
сильноосновный анионит			
AB-17-8-Pd			
Этанол	40	1,4	85
Пропанол	60	0,8	79
Толуол	120	0,4	77

слабоосновные аниониты			
АН-1-Pd			
Этанол	45	1,1	74
Пропанол	64	0,6	75
Толуол	124	0,3	65
АН-108-э-Pd			
Этанол	42	1,0	77
Пропанол	67	0,7	76
Толуол	110	0,25	62
АН-211-Pd			
Этанол	48	0,9	73
Пропанол	70	0,75	70
Толуол	140	0,22	64
АН-511-Pd			
Этанол	41	1,1	70
Пропанол	55	1,0	65
Толуол	115	0,27	62
АН-541-Pd			
Этанол	40	1,15	68
Пропанол	57	1,05	63
Толуол	112	0,28	64

Экспериментальные параметры проведения реакции: навеска катализатора – 0,2 г, $t = 20-25$ °С, $P_{H_2} = 1$ атм., объем растворителя – 10–30 мл; 4-нитросалициловая кислота – 0,1 моль/л, масляный альдегид – 0,3 моль/л. Ошибка определения выхода целевого продукта и $k_{эф}$ ($л \cdot моль^{-1} Pd \cdot с^{-1}$) $\pm 3 \div 8$ %.

Таблица 2. Выходы целевого продукта на различных палладийсодержащих катионитах при гидрогенизационном аминировании бутанала 4-нитросалициловой кислотой в различных растворителях

Растворитель	Время, мин.	$k_{эф}$ ($л \cdot моль^{-1} Pd \cdot с^{-1}$)	Выход вторичного амина, масс. %
катиониты			
КУ-2-8-Pd			
Этанол	55	1,0	66
Пропанол	64	0,6	64
Толуол	145	0,21	60
КФ-1-Pd			
Этанол	58	1,15	64
Пропанол	65	0,64	62
Толуол	135	0,25	62

Условия в табл. 1.

Таблица 3. Выходы целевого продукта на различных палладийсодержащих гетерогенных катализаторах при гидрогенизационном аминировании бутанала 4-нитросалициловой кислотой в различных растворителях

Растворитель	Время, мин.	$k_{эф}$ ($л \cdot моль^{-1} Pd \cdot с^{-1}$)	Выход вторичного амина, масс. %
Гетерогенные катализаторы			
Pd/C			
Этанол	20	2,5	55
Пропанол	22	2,3	58
Толуол	28	1,8	52
Pd/CaCO₃			
Этанол	18	2,7	53
Пропанол	25	2,0	57
Толуол	32	1,5	50

Условия в табл. 1.

Исходя из приведенных в схемах 1а–в, 2а–г и табл. 1–3 (неколичественные выходы целевого продукта) эмпирических данных, можно предполагать, что в ходе реакции гидроаминирования одновременно, но с различными скоростями совмещаются три процесса – это гидрогенизация нитросоединения как источника ароматического амина, взаимодействие ароматического амина с альдегидом, в частности с бутаналем, продуктом реакции которого является азометин (основание Шиффа), и гидрогенизация основания Шиффа по азометиновой связи (C=N) до соответствующего целевого продукта – N-бутил-4-аминосалициловой кислоты.

Максимальная скорость реакции наблюдается при использовании в качестве растворителя этанола. Замена его на толуол, напротив, снижает активность катализатора, но увеличивает селективность (табл. 1).

Ранее было отмечено, что интерес к данным исследованиям помимо указанных выше причин вызван еще и тем, что именно 4-аминосалициловая кислота легко подвергается декарбоксилированию, особенно в присутствии минеральных сильных кислот. Поэтому необходимым условием эффективного синтеза N-бутиламиносалициловой кислоты является проведение реакции в нейтральной среде. Это условие можно обеспечить, используя органические растворители.

Данные таблиц 1–3 показывают, что в ряду растворителей протекание реакции гидроаминирования в среде этилового спирта позволяет достичь максимальной селективности. Пропанол как гомолог этанола также проявляет высокую селективность и активность в гидроаминировании. Неполярный растворитель – толуол, проявляет меньшую активность для МП, но его селективность сопоставима. У гетерогенных катализаторов активность в толуоле падает меньше, а селективность сопоставима.

Критический анализ по гидроаминированию в присутствии палладиевых катализаторов на основе других анионитов (табл. 1) подтверждает тенденции, характерные для катализатора АВ-17-8-Pd. Из полученных экспериментальных данных видно, что селективность и стабильность МП на основе анионитов выше в сравнении с другими образцами катализаторов. Однако активность МП (табл. 1, 2) в некоторых случаях ниже, чем у других гетерогенных аналогов (табл. 3). Очевидно, такая тенденция полностью определяется высокомолекулярной сетчатой структурой полимерного носителя

каталитической системы, которая обеспечивает более высокую доступность активных центров катализатора субстратам за счет ячеистой структуры сетки полимерного звена, тем более что аниониты имеют такую ячеистую структуру, состоящую из трехмерных сетчатых структур большого объема, которая многократно превышает молекулярные размеры субстратов.

Следовательно, в МП субстрату обеспечивается избирательная доступность к активному центру катализатора (эффект молекулярного сита), находящегося внутри ячейки, т. е. высокая доступность субстратам с меньшим молекулярным радиусом и меньшая – более крупным субстратам. При этом образуются так называемые молекулярные «сита». Экспериментально, например, путем подбора подходящего растворителя, можно регулировать размер ячейки одного и того же ионита, так как иониты обладают способностью к набуханию (увеличению объема и как следствие размера ячеек полимерного носителя) в растворителях различной природы.

Экспериментальные данные, полученные для катионитов (табл. 2), показывают, что они во многом похожи с анионитами, поскольку в целом обладают аналогичными свойствами полимерного носителя. Сравнительный анализ и сопоставление экспериментальных характеристик МП (табл. 1, 2) с полученными экспериментальными характеристиками гетерогенных аналогов (табл. 3) показывает, что, хотя гетерогенные катализаторы и превосходят МП в активности, ряд активности изученных в работе катализаторов имеет следующий вид: Pd/CaCO₃>Pd/C>AB-17-8-Pd>АН-541-Pd=КФ-1-Pd>АН-511-Pd=АН-1-Pd>АН-108-э-Pd>КУ-2-8-Pd>АН-221-Pd. По селективности катализаторы гидроаминирования располагаются в ряд: AB-17-8-Pd>АН-108-э-Pd>АН-1-Pd>АН-221-Pd>АН-511-Pd>АН-541-Pd>КУ-2-8-Pd>КФ-1-Pd>Pd/C>Pd/CaCO₃.

Выводы

Каталитический синтез N-бутил-4-аминосалициловой кислоты реакцией восстановительного алкилирования 4-аминосалициловой кислоты алифатическим альдегидом – бутаналем на МП позволяет получить целевой продукт в одну стадию, за счет совмещения нескольких процессов гидрогенизации, с высоким выходом (60–85 масс. %), в отличие от своих гетерогенных аналогов (50–58 масс. %). Проведен анализ возможных побочных процессов, приведены наиболее вероятные схемы протекания нежелательных реакций, которые могут существенно повлиять на селективность процесса. Сравнительный анализ эффективности МП по сравнению с гетерогенными аналогами показал, что хотя они и уступают гетерогенным катализаторам в активности, в целом МП являются более эффективными.

Литература

1. Белецкая И.П., Кустов Л.М. Катализ – важнейший инструмент «зеленой» химии // Успехи химии. 2010. Т. 79, № 6. – С. 493–515.
2. Белецкая И.П., Анаников В.П. Почему развитая страна не может существовать без органической химии // Журнал органической химии. 2015. Т. 51, вып. 2. – С. 159–164.
3. Mironenko R.M., Belskaya O.B., Stepanova L.N., Gulyaeva T.I., Trenikhin M.V., Likholobov V.A. Palladium supported on carbon nanoglobules as a promising catalyst for selective hydrogenation of nitroarenes // Catalysis letters. 2020. Т. 150. – С. 888–900.
4. Караханов Э.А., Дедов А.Г. Каталитическое гидрирование гетероциклических соединений. – М.: Изд-во МГУ, 2020. – 195 с.

5. Анаников В.П. Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью // Успехи химии. 2014. Т. 83, № 10. – С. 885–887.
6. Абдуллаев М.Г. Усовершенствованный метод синтеза *n*-аминосалициловой кислоты на органометаллических катализаторах // Хим.-фарм. журн. 2021. Т. 55, № 1. – С. 50–55.
7. Абдуллаев М.Г. Гидрогенизационное N-алкилирование α -аланил- α -пролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты на оргоно-металлических катализаторах // Изв. АН. Сер.: Химическая. 2020. № 10. – С. 1923–1927.
8. Afanasyev O.I., Kuchuk E., Chusov D., Usanov D.L. Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals // Chemical reviews. 2019. Т. 119, № 23. – С. 11857–11911.
9. Абдуллаев М.Г., Ключев М.В. «Зеленая» химия в получении местных анестетиков // Катализ в промышленности. 2007. № 3. – С. 33–37.
10. Колхаун Х.М., Холтон Д., Томпсон Д., Твигг М. Новые пути органического синтеза. Практическое использование переходных металлов: пер. с англ. – М.: Химия, 1989. – С. 363.
11. Ключев М.В., Насибулин А.А., Абдуллаев М.Г. Получение металлополимерных катализаторов // Патент РФ № 2039599. БИ 1995. № 20.
12. Сокольский Д.В. Гидрирование в растворах. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1979. – 364 с.

Поступила в редакцию 5 февраля 2022 г.

UDK 541.128.542.971.544.4.032.7. 544.47

DOI: 10.21779/2542-0321-2022-37-2-56–69

Synthesis of N-Butyl-4-Aminosalicylic Acid by Hydrogenation Amination of Butanal With 4-Nitrosalicylic Acid on Palladium-Containing Catalysts

M.G. Abdullayev¹, A.U. Choriev²

¹ Dagestan State University; Russia, 367000, Makhachkala, M. Gadzhiyev st., 43a; mahram-ivgu@rambler.ru;

² Karshi State University; Uzbekistan, 180103, Karshi, Kuchabog st., 17; azimjon-organik@mail.ru

New catalysts for the synthesis of N-butyl-4-aminosalicylic acid by hydrogenation amination of butanal with 4-nitrosalicylic acid based on polymer substrates of various nature and palladium salts have been obtained. It is shown that there is no information in the literature on the synthesis of N-butyl-4-aminosalicylic acid using the obtained metal polymer catalysts (MP). For the purpose of comparative analysis of palladium polymers in hydrogenation amination of butanal with 4-nitrosalicylic acid, their properties were compared with palladium-containing heterogeneous analogues. It is found that metallopolymers allow one-stage synthesis of the target product under mild conditions and with a high yield (60–85 wt %) in contrast to their heterogeneous analogues (50–58 wt %), but are inferior to them in activity, i. e. the effective rate of the process. At the same time, there is a reduction in the number of intermediate stages at the MP due to the combination of hydrogenation reactions of the nitro group to the amino group, condensation of the amino group with the aldehyde group, which leads

to the formation of azomethine and hydrogenation of the azamethine bond itself. MP also exhibit greater stability in the reaction, and, as a result, are generally more effective compared to heterogeneous analogues, despite less activity. Consequently, MP can be considered as promising catalysts that can be replaced by traditional hydrogenation catalysts, especially in fine organic and pharmaceutical syntheses.

Keywords: *hydrogenation amination, catalysts, palladium, N-butyl-4-aminosalicylic acid.*

Received 5 February 2022