

УДК 66.02 :66.091.2:66.097.3

ТЕТРАГИДРОИНДОЛ: ПРОМЫШЛЕННЫЕ РЕШЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

¹Меркулов В.В., ²Ряполов О.А., ¹Мантлер С.Н.

¹РГП «Карагандинский государственный индустриальный университет», Темиртау,
e-mail: smart-61@mail.ru;

²АО «WALDIS», Клайпеда, e-mail: oleria@mail.ru

Настоящая статья посвящена анализу достоинств и недостатков существующих способов производства тетрагидроиндола, а также исследованию технологических решений, позволяющих осуществлять промышленное производство данного ценного сырья, имеющего широкие перспективы использования в фармацевтической и сельскохозяйственной отрасли хозяйства. Предлагаемая технология основана на реакции Трофимова, отработана на опытном производстве с использованием промышленного сырья различных компаний и позволяет достигать 98%-ного выхода тетрагидроиндола с чистотой 99,7% при степени конверсии циклогексаноноксима более 75% и последующем его рециклинге. В ходе практических экспериментов была также эффективно решена задача дегидрирования тетрагидроиндола в индол с помощью сульфидного нанокатализатора, который позволяет достичь 96% выхода индола при селективности процесса 100% и чистоте продукта более 99,7%. Такие технологические показатели достигнуты благодаря возможности подбора оптимальной структуры активной зоны (размера кластеров нанокристаллов NiS в пределах 300–800 нм) путём изменения величины фильтрования каталитического раствора. Уникальность данных научных и технологических исследований обусловлена тем, что по общепринятым представлениям соединения серы являются каталитическими ядами по отношению к гетерогенным катализаторам дегидрирования на основе Ni, Pt, и Pd.

Ключевые слова: ацетилен, тетрагидроиндол, технология производства, каталитическая система, нанокластер, сульфид никеля, триптофан

TETRAHYDROINDOLE: ITS INDUSTRIAL SYNTHESIS AND WAYS OF USING

¹Merkulov V.V., ²Ryapolov O.A., ¹Mantler S.N.

¹RSI Karaganda State Industrial University, Temirtau, e-mail: smart-61@mail.ru;

²UAB PN «WALDIS», Klaipeda, e-mail: oleria@mail.ru

This article is devoted to analysis of the strengths and weaknesses of existing methods of tetrahydroindole production, as well as the study of technological solutions used for industrial production of this valuable raw material which has broad prospects for use in the pharmaceutical and agricultural sectors of the economy. The proposed technology is based on the Trofimov reaction, it has verified at the pilot plant using industrial raw materials of different companies and lets achieve 98% yield of tetrahydroindole which has a purity of 99,7% and also get a conversion of cyclohexanone oxime more than 75% with subsequent its recycling. During practical experiments it has been also solved effectively the problem with dehydrogenation of tetrahydroindole to indole via sulfide nanocatalyst which gives the opportunity for achievement 96% yield of indole, 100% selectivity of the process and product purity over 99,7%. Such process indicators have been achieved thanks to the possibility of selection of the optimal structure of the active catalyst zone (the size of the nanocrystals NiS clusters within 300–800 nm) by changing the value of the filtration of the catalyst solution. The uniqueness of this scientific and technological research is due to the fact that all sulfur compounds are poisons with respect to heterogeneous dehydrogenation catalysts based on Ni, Pt, and Pd according to the standard point of view.

Keywords: acetylene, tetrahydroindole, production technology, the catalyst system, nanocluster, nickel sulfide, tryptophan

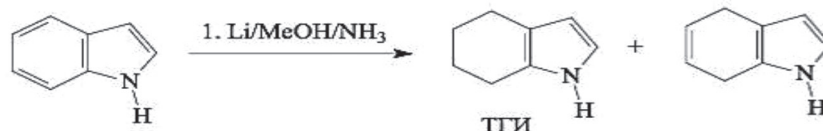
Открытый ещё в начале 1970-х гг. 4,5,6,7-тетрагидроиндол (ТГИ) является достаточно известным и ценным соединением. Следует отметить, что в научной литературе достаточно много внимания (сотни работ) уделено разработке эффективных способов получения различных производных ТГИ и исследованию их разнообразных свойств, поскольку они являются ценными реагентами и синтонами для получения перспективных продуктов. Эти методы получения производных ТГИ предполагают использование дорогостоящих катализаторов на основе металлов

платиновой группы и основаны, как правило, на экзотичных исходных соединениях, что ограничивает их широкое применение. Поэтому долгое время ТГИ оставался недоступным для промышленного производства. При этом существовал перспективный способ получения одного из его производных N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (ВТГИ) из циклогексаноноксима (ЦГО) и ацетилена.

Цель исследования

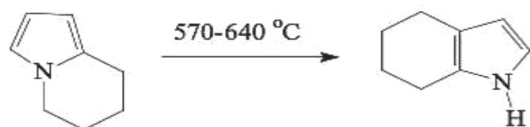
Данное исследование было направлено на поиск технологических решений, позво-

ляющих осуществлять промышленное производство недорогого ТГИ с высоким выходом и чистотой целевого продукта, а также максимальной степенью конверсии сырья и возможностью его последующей рециркуляции.

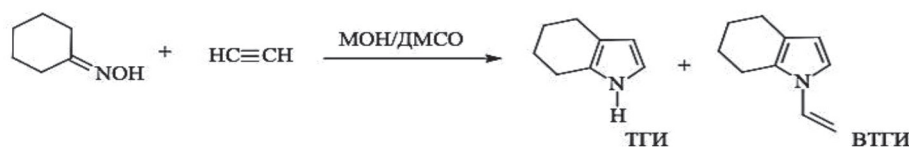


Однако при этом образуется сложная смесь продуктов, включая непрореагировавший индол и не менее четырех неидентифицированных соединений, для разделения которой можно использовать только методы препаративной газожидкостной хроматографии. К тому же концентрация целевого ТГИ в данной смеси не превышает 30%.

Гораздо более селективно с выходом до 70% ТГИ образуется в условиях высокотемпературного пиролиза циклогекса[а]пиррола [4]:



где $R^1, R^2 = \text{Alk, Ar, Het}$; $M = \text{Li, Na, K, Cs}$



В 1979 году на Ангарском заводе химических реактивов была впервые запущена пилотная установка с объемом реактора 63 л для синтеза ВТГИ из ЦГО и ацетилена (под давлением ацетилена до 1,4 атм) в системе КОН/ДМСО. В то время этот оригинальный синтез не был востребован промышленностью, поскольку рынок индола был не развит и ограничивался использованием его в парфюмерии и фармацевтике, а производство триптофана составляло всего несколько тонн. Потребовалось 25 лет, чтобы фундаментальные исследования были реализованы в эффективной технологии получения недорогого индола через ТГИ. В дальнейшем на базе реакции Трофимова разрабатывалось несколько способов получения тетрагидроиндола.

Материалы и методы исследования

Известно, что ТГИ практически всегда образуется в качестве одного из продуктов при восстановлении индола щелочными металлами в системе NH_3/MeOH , в частности металлическим литием при низкой температуре (минус 78 °С):

Но это исходное вещество еще более труднодоступно, чем ТГИ.

Известны патенты, в которых описаны способы каталитического восстановления водородом производных индола. Однако ТГИ в продуктах этих реакций присутствует преимущественно в следовых количествах.

Только после открытия общего метода пиррольного синтеза (реакция Трофимова) взаимодействием доступных и недорогих кетоксимов с ацетиленом в сверхосновных системах типа MOH/DMCO (где M – щелочной металл), появилась возможность получать с высокими выходами разнообразные 2-х-замещенные и 2,3-х-дизамещенные NH – и N винилпирролы, в том числе и ТГИ, а также реализовать этот метод в заводских условиях [5]:

Известен способ получения ТГИ взаимодействием ЦГО с ацетиленом в присутствии гидроксида калия в водном ДМСО (12% H_2O , давление ацетилена 10 атм) при 120 °С. Для выделения ТГИ реакцию смесь промывают водой и экстрагируют его диэтиловым эфиром. Далее эфирные экстракты вновь многократно промываются водой, после чего осушаются карбонатом калия. Высушенные эфирные экстракты перегоняются в вакууме, закристиализовавшийся дистиллят очищается перекристаллизацией из октана. Выход ТГИ в данном способе составляет 74%, а конверсия ЦГО 50% [2]. Недостатками этого способа являются невысокая конверсия исходного ЦГО и использование ацетилена под давлением (что повышает взрывоопасность и делает процесс трудно-

реализуемым в производстве), а также трудоемкая многостадийная очистка целевого продукта с применением высоко пожаро- и взрывоопасного диэтилового эфира [3].

С целью повышения конверсии ЦГО в той же реакции предложен способ получения ТГИ, в котором в качестве катализатора использованы гидроокиси рубидия или тетрабутиламмония. Однако при этом возникла необходимость повысить давление ацетилена до 16 атм [2]. Таким образом, основной недостаток первого способа сохранился.

Имеется описание способа получения ТГИ взаимодействием ЦГО с ацетиленом под давлением 1,2–1,5 атм в среде ДМСО-диоксан (1:1) в присутствии гидроксида калия при температуре 110–120 °С и скорости подачи ацетилена 30 л/ч в течение 4–6 часов. Для выделения ТГИ также используется диэтиловый эфир и перекристаллизация из гексана, гептана или октана. Однако выход целевого продукта ТГИ в нем остается невысоким и составляет 45–50%.

Сообщалось, что реакцию могут катализировать также гидроксиды лития и натрия, однако, конверсия ЦГО и выходы целевого ТГИ при этом чрезвычайно низки (10–20%) и не интересны для промышленности.

Известен способ получения ТГИ взаимодействием ЦГО с ацетиленом в системе КОН – ДМСО при атмосферном давлении ацетилена, мольном соотношении ЦГО : КОН = 1:0,3–0,4, массовом соотношении ЦГО : ДМСО = 0,08 и продолжительности контакта реагентов 12–16 часов с перемешиванием реакционной смеси только в течение первых 0,5–2 часов. В этих условиях выход ТГИ и конверсию ЦГО удалось повысить до 93,5 и 95% соответственно. Но это произошло за счет очевидного ухудшения главнейших технологических параметров: повышения концентрации нерегенерируемого катализатора (15–20% КОН от массы ЦГО), увеличения продолжительности реакции (до 12–16 ч) и большого разбавления (ЦГО в ДМСО – 8%), что привело к резкому снижению производительности на единицу объема катализаторного раствора. Отсутствие перемешивания осложнило контроль за ходом реакции (поскольку в каждой точке реактора создаются разные концентрации реагентов и продукта), создало условия для нежелательного образования ВТГИ и существенно снизило безопасность процесса, так как из-за градиента температуры в поверхностном слое реакционной смеси процесс может выйти из-под контроля за счет большой теплоты реакции и вызвать взрывное разложение ацетилена [1].

Фундаментальным недостатком этого способа, как и способов-аналогов, использующих в качестве катализатора гидроксиды щелочных металлов, является необратимое превращение катализатора в ацетаты за счет известной реакции гидроксидов щелочных металлов с ацетиленом и водой $\text{KOH} + \text{HC}\equiv\text{CH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{KOCOSCH}_3 + \text{H}_2$. Эта побочная реакция приводит к снижению концентрации катализатора, а стало быть, и скорости основной реакции уже на начальных стадиях процесса. Она также является причиной накопления водорода в газовой фазе над реакционной смесью, что вызывает снижение парциального давления ацетилена и, как результат, дальнейшее падение скорости. Очевидной нетехнологичностью отмечается также и стадия выделения ТГИ путем экстракции, приводящая к безвозвратным потерям экстрагентов и продукта [2]. Перечисленные недостатки препятствуют практическому использованию этого способа.

В опубликованном патенте ФРГ описан синтез пирролов, в том числе ТГИ, на базе реакции Трофимова из кетоксимов и ацетилена в различных растворителях, включая N-метилпирролидон, в присутствии алкоксидов щелочных металлов. Однако лучший пример синтеза ТГИ из этого патента (реакция ЦГО с ацетиленом в системе t-BuOK/NMP) нам не удалось воспроизвести: ТГИ был получен с выходом только 17% (вместо заявленных в нем 52%).

Результаты исследования и их обсуждение

Промышленный вариант технологии производства ТГИ был достигнут в совместной разработке Иркутского института химии СО РАН и литовской научно-исследовательской компании «Waldis», которые стремились получить недорогой индол, как сырье для быстро развивающегося рынка триптофана. Оригинальность их решения состояла в том, что экзотический ТГИ, стоимость которого на рынке доходила до 240 евро за грамм, превратился в недорогое сырье для производства индола, так как реакционные компоненты его получения являются продуктами многотоннажных производств и вполне доступны на рынке. Технология, в основе которой лежит реакция Трофимова, была отработана как в лабораторных условиях в стеклянной посуде, так и на опытном производстве в 6-литровом и 10-литровом стальных реакторах с использованием промышленного сырья польской компании «Azoty Tarnow», российской компании «Саяныхимпром» и промышленных растворителей французской компании «Arkema». При этом выход ТГИ с чистотой 99,7% составил за один проход 98% на прореагировавший ЦГО, степень конверсии которого была более 75%. Непрореагировавший ЦГО при экстрагировании ТГИ остается в растворителе, поэтому легко осуществима его рециркуляция.

В ходе исследований эффективно была решена также и задача дегидрирования ТГИ в индол с помощью сульфидного нано-катализатора и разработана уникальная промышленно-реализуемая технология производства. В данной технологии рост наноструктур на подложке оксида алюминия легко регулируется изменением величины фильтрования каталитического раствора. Благодаря возможности подобрать оптимальную структуру активной зоны нанокатализатора, достигается 96% выход индола при селективности процесса 100% и чистоте продукта более 99,7%. Другие известные катализаторы дегидрирования ТГИ явно уступают ему по эффективности получения индола, обеспечивая выход в диапазоне до 66%. Так, на хром-редкоземельном катализаторе выход индола на пропущен-

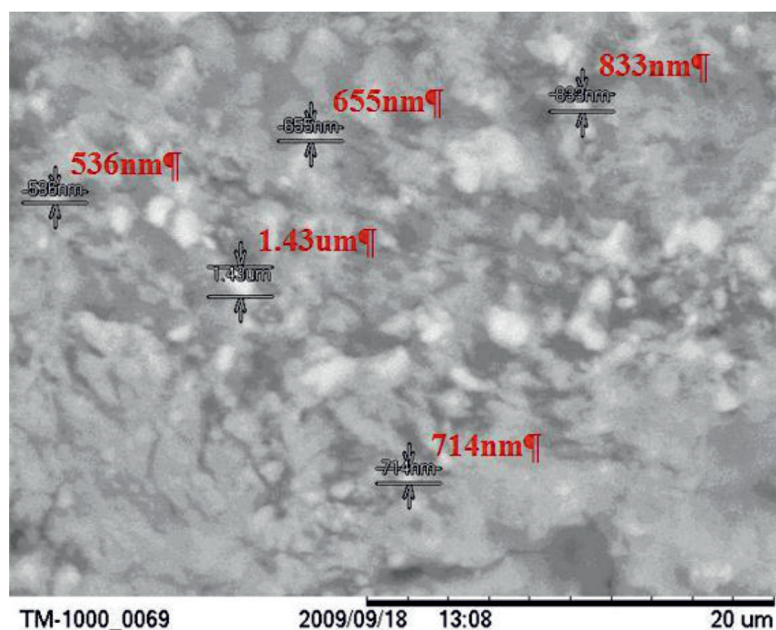
ную смесь составляет 65,7%. При этом образуются 1-этилиндол (1,3%), 2-этилиндол (8,9%), неидентифицированные продукты (5,8%), а также тетрагидроиндол (1,2%). Все компоненты данной смеси имеют близкие температуры кипения и растворимости, образуя сложную технологически неразделимую смесь. Это является одним из недостатков данного способа. Другой недостаток – использование каталитических систем, содержащих высокие концентрации дорогостоящих компонентов – палладия (1–1,5%) и редкоземельных элементов (5%).

Уникальность подхода обработанной нами технологии дегидрирования состояла в том, что использовалась каталитическая система, в которой в качестве активного компонента применен наноразмерный сульфид никеля, не используемый ранее для ароматизации азотистых гетероциклов с насыщенными нанофрагментами. Обычными для таких процессов являются нанесенные катализаторы на основе палладия и редкоземельных элементов, а также платины и родия, реже используются соединения хрома, железа, молибдена, меди, кадмия, цинка или металлический никель. Известно, что пирролидин превращается в пиррол на родиевом катализаторе (0,5% Rh на Al_2O_3 , 650 °C) с небольшим (до 45%) выходом продукта, а на алюмохромовом контакте (33,5% Cr_2O_3 на Al_2O_3 , 400 °C) выход пиррола снижается в три раза (до 17%). Для дегидрирования ТГИ в индол может

использоваться и палладий на углероде. Эта же каталитическая система (5% Pd/C, 200 °C) применялась для ароматизации продуктов индольного ряда с небольшим выходом, например, 3,4-дигидро- β -карболинов и тетрагидро- β -карболинов с выходом β -карболинов 25% [1].

Высокий уровень уникальности описанных научных и технологических решений, использующих в качестве активного компонента нанокатализатора сульфид никеля, обусловлен тем, что по общепринятым представлениям соединения серы являются каталитическими ядами по отношению к гетерогенным катализаторам дегидрирования на основе Ni, Pt, и Pd, которые теряют активность даже в присутствии следов сероводорода, меркаптанов и сульфидов. Таким образом, данная разработка ставит новый широкий вопрос в каталитических реакциях относительно соединений серы.

При разработке катализатора установлено, что допирование ионами Na^+ и Cl^- повышает поляризацию амфотерных молекул оксида алюминия и усиливает взаимодействие мезопористостей носителя с сульфидом никеля. Аффинность катализатора, в свою очередь, влияет на размер и количество нанокластеров (NiS) на фрактальной поверхности носителя ($\gamma-Al_2O_3$), а уменьшение размеров нанокластеров NiS приводит к увеличению выхода индола на этом катализаторе. Оптимальные размеры кластеров нанокристаллов NiS составляют 300–800 нм (рисунок).



Фрактальная поверхность катализатора с содержанием никеля 0,56%

Зависимость выхода индола от размера нанокластеров кристаллов никеля

Катализатор	Содержание Ni, %	Размер кристаллов Ni, нм	Выход индола, %	Катализатор	Содержание Ni, %	Размер кристаллов Ni, нм	Выход индола, %
K1	2,10	10	52	K6	1,40	7	57
K2	2,00	10	46	K7	1,20	6	66
K3	1,90	10	59	K8	1,00	5	76
K4	1,80	8	46	K9	0,99	4,5	96
K5	1,60	7	46	K10	0,44	3	93

Величину допирования определяли с помощью величины отжима (фильтрацией) полученной каталитической суспензии. Увеличение фильтрации снижало количество нанокластеров, но увеличивало их размер. Уменьшение величины фильтрации, наоборот, снижало размеры нанокристаллов, но увеличивало их количество.

Путем варьирования степени допирования были получены наилучшие результаты, которые определили количественное содержание никеля в нанокластерах (таблица).

Из таблицы видно, что увеличение размеров нанокристаллов никеля снижает выход индола при дегидрировании даже при большом содержании Ni в каталитической системе. И, наоборот, уменьшение размеров нанокристаллов никеля приводит к возрастанию выхода индола на этом катализаторе. Оптимальными оказались размеры кристаллов никеля равные 3–4,5 нм и соответствующие содержанию никеля в нанокластере 0,99%, как в катализаторе K9.

Выводы

Таким образом, в ходе исследований разработаны технологии, позволяющие получать в промышленных масштабах недорогой ТГИ и путем его дегидрирования на каталитической системе, в которой в качестве активного компонента применяется наноразмерный сульфид никеля на Al₂O₃, производить индол. Данные вещества являются ценным сырьем для тонкого органического синтеза. И если рынок индола был определен и понятен, а рост его был обусловлен ростом производства кормовой аминокислоты (L-триптофан), то рынок ТГИ стал быстро формироваться с публикаций о возможности его промышленного производства. Поскольку некоторые производные ТГИ это био- и ДНК-активные вещества, то научное сообщество прежде всего стало разрабатывать фармацевтическое направление. Так, Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова предложил большую линейку онколекарств – фтор-производных тетрагидроиндола; а германская компания «Symrise» заинтересовалась ТГИ как фикса-

тором запахов в парфюмерных композициях. В последние 10 лет активные исследования с ТГИ ведут такие гиганты фармацевтического рынка, как «Janssen Pharmaceutica», «Mitsubishi Pharma Corporation», «Myriad Genetics». Данные факты свидетельствуют о перспективности предлагаемой технологии производства ТГИ.

Список литературы

1. Гусарова Н.К., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Малькина А.Г. Химия ацетилена. Новые главы. // Под ред. Егорова М.П. – Новосибирск: Наука, 2013. – 368 с.
2. Патент РФ № 2297410. МПК C07D209/04. Способ получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Ряполов О.А., Платонов В.Б. Заявитель и патентообладатель(и) Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, ЗАО «Прекубос Намай «ВАЛДИС». N2005123920/04; заявл. 27.07.2005, опубл. 20.04.2007, Бюл. № 11. – 13 с.
3. Ряполов О.А., Меркулов В.В. Обоснование развития различных производств тонкого органического синтеза в Республике Казахстан // Республиканский научный журнал «Вестник Карагандинского государственного индустриального университета». – 2015. – № 4(11). – С. 80–84.
4. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Собенина Л.Н. Химия пиррола. Новые страницы // Под ред. Г.А. Толстикова. – Новосибирск: Наука, 2012. – 383 с.
5. Трофимов Б.А., Шмидт Е.Ю., Иванова Е.В. Новая основно-каталитическая реакция кетонов с ацетиленами. – Saarbruecken: Lambert Academic Publishing, 2012. – 124 с.

References

1. Gusarova N.K., Mihaleva A.I., Shmidt E.Ju., Malkina A.G. Himija acetilena. Novye glavny. // Pod red. Egorova M.P. Novosibirsk: Nauka, 2013. 368 p.
2. Patent RF no. 2297410. MPK C07D209/04. Sposob poluchenija 4,5,6,7-tetragidroidnola. Trofimov B.A., Mihaleva A.I., Shmidt E.Ju., Rjapolov O.A., Platonov V.B. Zajavitel i patentoobladatel(i) Irkutskij institut himii im. A.E. Favorskogo Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk, ZAO «Prekubos Namaj «VALDIS». N2005123920/04; zajavl. 27.07.2005, opubl. 20.04.2007, Bjul. no. 11. 13 p.
3. Rjapolov O.A., Merkulov V.V. Obosnovanie razvitija razlicnyh proizvodstv tonkogo organicheskogo sinteza v Respublike Kazahstan // Respublikanskij nauchnyj zhurnal «Vestnik Karagandinskogo gosudarstvennogo industrialnogo universiteta». 2015. no. 4(11). pp. 80–84.
4. Trofimov B.A., Mihaleva A.I., Shmidt E.Ju., Sobenina L.N. Himija pirrola. Novye stranicy // Pod red. G.A. Tolstikova. Novosibirsk: Nauka, 2012. 383 p.
5. Trofimov B.A., Shmidt E.Ju., Ivanova E.V. Novaja osnovno-kataliticheskaja reakcija ketonov s acetilenami. Saarbruecken: Lambert Academic Publishing, 2012. 124 p.