

ПОЛУЧЕНИЕ δ -ВАЛЕРОЛАКТОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТОЙЧИВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА¹

© 2022 г. Я. В. Соловьёва^{a, b, *}, И. С. Пузырев^b, М. Г. Первова^b, В. А. Кузнецов^b,
И. А. Власов^b, Г. А. Артемьев^b, А. В. Пестов^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20

*e-mail: yana-soloveva-1998@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2021 г.

После доработки 23.11.2021 г.

Принята к публикации 24.11.2021 г.

Проведено сравнение реакционной способности производных пероксида водорода в реакции окисления циклопентанона по Байеру–Виллигеру с образованием δ -валеролактона. В качестве окислителей использовали пероксид водорода в уксусной, муравьиной или трифторуксусной кислоте, монопероксофталаты магния и натрия, а также гидропероксиды кумола и *трет*-бутила. Окисление проводили в водной, водно-метанольной и водно-этилацетатной средах. Среди исследованных окислителей монопероксофталаты натрия и магния обеспечивают высокую конверсию и селективность реакции в мягких условиях.

Ключевые слова: циклопентанон, окисление Байера–Виллигера, валеролактон

DOI: 10.31857/S0514749222040024, **EDN:** SIFOFD

ВВЕДЕНИЕ

δ -Валеролактон является ценным циклическим сложным эфиром благодаря способности вступать в реакцию полимеризации с раскрытием цикла с образованием биodeградируемых полимеров, необходимых для применения как в быту, так и в медицинской практике [1, 2]. Данные полимеры используются для восстановления или частичной замены тканей, а также при имплантации и для создания систем доставки лекарственных препаратов [3–5]. В настоящее время отечественного производства δ -валеролактона нет, но потребность в современных биоразлагаемых полимерных ма-

териалах возрастает не только в России, но и во всем мире [6]. По этой причине разработка препаративного и масштабируемого метода синтеза δ -валеролактона как сомомера является важной и нужной не только для развития отечественной химической промышленности, но и для обеспечения потребностей общества в современных полимерных материалах.

Одним из традиционных методов синтеза δ -валеролактона является окисление циклопентанона по реакции Байера–Виллигера, в классическом варианте которой в качестве окислителей используются органические перкислоты, такие как моноперсерная кислота, пербензойная кислота, *m*-хлорпербензойная кислота [7]. Однако взрывоопасность и нестабильность данных кислот ограничивают транспортировку и хранение при коммерческом использовании. Другим дешёвым окис-

¹ Статья публикуется по материалам доклада, представленного на V Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (8–12 ноября 2021, г. Екатеринбург и г. Пермь)

лителем является кислота Каро (H_2SO_5), которую получают *in situ* при смешении $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и H_2SO_4 [8], или используют смесь KHSO_5 , KHSO_4 и K_2SO_4 [9]. Недостатком такого метода окисления, помимо трудоёмкости процесса, является низкий выход лактонов, связанный с тем, что под действием сильного окислителя процесс протекает глубоко до образования гидрокарбонной кислоты. Мягким окислителем может выступать пероксид водорода [10], но его применение требует использования сложных по составу каталитических систем, что является препятствием к промышленному масштабированию [11, 12]. Монопероксофталат магния используется в качестве окислителя кетонов в различных средах. Высокие выходы лактонов достигаются в водно-метанольном растворе [13]. Перспективными окислителями являются аддукты H_2O_2 ввиду их большей устойчивости и безопасности при транспортировке и хранении. Такие аддукты широко используются в качестве бытовых и промышленных отбеливающих и дезинфицирующих средств и являются удобными и коммерчески доступными окислителями, в том числе при получении лактонов [14].

Таким образом, с целью разработки препаративного и масштабируемого метода синтеза δ -валеролактона в мягких условиях в настоящей работе предпринята попытка проведения окисления циклопентанона с использованием ряда коммерческих устойчивых и нетоксичных окислителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально окисление циклопентанона осуществляли H_2O_2 в среде уксусной, муравьиной и трифторуксусной кислот (схема 1). Как следует из

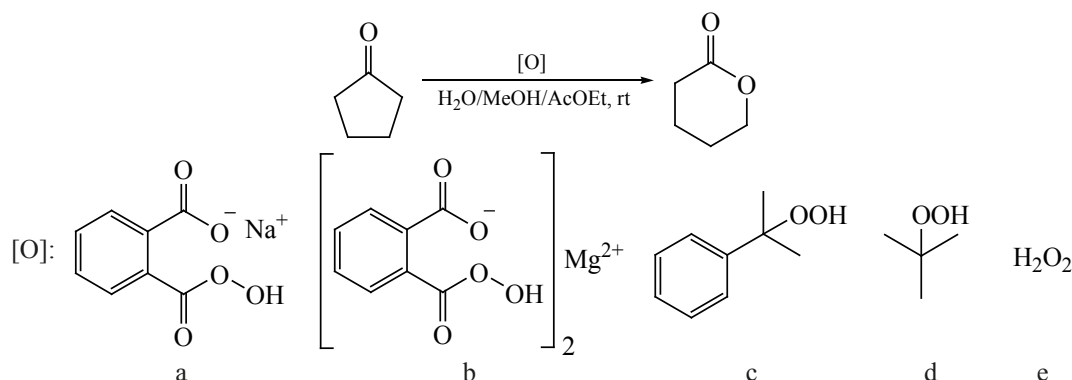
полученных данных (см. таблицу), эффективным растворителем оказалась трифторуксусная кислота, как самая сильная из использованных кислот.

При применении в качестве окислителей гидропероксидов кумола и *трет*-бутила реакцию осуществляли в водно-метанольной и этанольной среде. Полученные данные (см. таблицу) свидетельствуют о том, что гидропероксид кумола окисления циклопентанона не обеспечивает. Гидропероксид *трет*-бутила показал низкую конверсию кетона, которая незначительно повышается при использовании четырехкратного мольного избытка окислителя.

Наиболее эффективными в качестве окислителя оказались монопероксофталаты магния и натрия. Окисление с использованием монопероксофталата магния осуществляли в водно-метанольной среде (схема 1). Как следует из полученных данных (см. таблицу), четырехкратный избыток окислителя обеспечивает необходимую скорость реакции и высокую селективность процесса как в водно-метанольной, так и в водно-этилацетатной среде.

Использование в качестве окислителя монопероксофталата натрия (схема 1) в условиях реакции, аналогичных окислению с монопероксофталатом магния, в среде вода–этилацетат приводит к резкому уменьшению конверсии кетона (см. таблицу). Наблюдаемое различие в реакционной способности, по-видимому, обусловлено разной растворимостью солей натрия и магния. Поэтому дополнительное использование тетрабутиламмония бромид в качестве катализатора фазового переноса в паре с монопероксофталатом натрия обеспечивает высокую конверсию и селективность

Схема 1



Влияние на окисление циклопентанона различных окислителей по данным ГЖХ, 25°C, 24 ч

Окислитель	Мольное соотношение окислитель–кетон	Растворитель	Конверсия циклопентанона, %	Содержание δ -валеролактона, %
Пероксид водорода	1:1	CH ₃ COOH	0	0
	1:1	HCOOH	2	87
	1:1	CF ₃ COOH	100	100
	0.65:1	H ₂ O–MeOH	0	–
Гидропероксид кумола	2:1	H ₂ O–MeOH	0	–
	1.3:1	EtOH	0	–
	4:1	EtOH	0	–
	1.3:1	EtOH	1	64
	1.3:1	H ₂ O–MeOH	8	92
Гидропероксид <i>трет</i> -бутила	4:1	H ₂ O–MeOH	6	100
	4:1	EtOH	8	100
	1.3:1	H ₂ O–MeOH	95	100
Монопероксофталат магния	4:1	H ₂ O–MeOH	100	100
	1.3:1	H ₂ O–AcOEt	82	99
	4:1	H ₂ O–AcOEt	100	100
	1.3:1	H ₂ O–AcOEt	2	83
	4:1	H ₂ O–AcOEt	11	100
Монопероксофталат натрия	1.3:1	H ₂ O–AcOEt–MeOH	21	100
	1.3:1	H ₂ O–AcOEt ^a	45	100
	4:1	H ₂ O–AcOEt–MeOH	100	100
	4:1	H ₂ O–AcOEt ^a	100	100

^a Реакцию проводили в присутствии Bu₄NBr

окисления. Аналогичный эффект обеспечивается при прибавлении в реакционную массу метанола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали перкарбонат натрия (Na₂CO₃·3.1H₂O₂), коммерческий продукт «Никалюкс» (ООО «НПФ Геникс») или синтезировали по методике [15]. Монопероксофталат магния [Mg(ОСОС₆H₄СООН)₂] – дезинфицирующее средство «Дисмозон пур» фирмы «Боде Хеми ГмбХ и Ко» (Германия) или синтезировали по методике [16]. Перкарбонат натрия анализировали на содержание H₂O₂ титрованием перманганатом калия [17], монопероксофталат магния – титрова-

нием тиосульфатом натрия с добавлением йодида калия [17]. Гидропероксид кумола и *трет*-бутила использовали как коммерческие реактивы «Тигонокс К-90» и «Тригонокс Б».

Для количественной оценки образующихся продуктов использовали хроматографический анализ, который проводили на газовом хроматографе Shimadzu GC2010Plus с пламенно-ионизационным детектором и кварцевой капиллярной колонкой ZB-5 (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм). Газ-носитель – азот, разделенный поток 1:30. Начальная температура колонки составляла 40°C (изотерма 3 мин), затем температура повышалась на 10°C/мин до конечной температуры

280°C (изотерма 15 мин). Температура испарителя 250°C, детектора 300°C.

Окисление пероксидом водорода. Растворяли 0.08 г (0.95 ммоль) циклопентанона в смеси 2 мл муравьиной, уксусной или трифторуксусной кислоты и 0.034 г (1 ммоль) 30%-ного пероксида водорода. Смесь перемешивали при температуре 50°C 1.5 ч. Полученный раствор экстрагировали хлористым метиленом (3×12 мл). Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали, концентрат анализировали.

Окисление монопероксофталатом магния. Растворяли 0.43 г (5.1 ммоль) циклопентанона в смеси 20.4 мл воды и 20.4 мл метанола, добавляли 0.86 г бикарбоната натрия и 2.56 г (6.63 ммоль) монопероксофталата магния. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем осадок офилтровывали, фильтрат экстрагировали хлористым метиленом (3×12 мл). Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали, концентрат анализировали. Синтезы проводили, варьируя мольное соотношение кетона и перфталата (см. таблицу).

Окисление монопероксофталатом натрия. В колбу помещали 6.04 мл этилацетата, 0.4 мл воды и перкарбонат натрия (10.71 ммоль в пересчете на H₂O₂). Раствор охлаждали до 10°C и при интенсивном перемешивании порциями вносили 1.51 г (10.2 ммоль) фталевого ангидрида, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре. К смеси добавляли 0.22 г (2.55 ммоль) циклопентанона и 20 мл воды. Полученную двухфазную систему интенсивно перемешивали при комнатной температуре. Этилацетат отгоняли в виде азеотропа с водой, β-валеролактон экстрагировали из водного раствора хлористым метиленом.

Для сравнения перед введением циклопентанона смесь подкисляли дополнительным количеством фталевого ангидрида до pH ≈ 4.5, что соответствует значению pH водной реакционной среды, содержащей монопероксофталат магния. Образующийся в этом случае осадок фталевой кислоты после удаления этилацетата отделяли фильтрованием, дальнейшее выделение δ-валеролактона проводилось аналогично вышеописанному.

Окисление гидропероксидом кумола. В колбу помещали 20.4 мл воды, 20.4 мл метанола и 0.86 г бикарбоната натрия. После растворения бикарбоната в раствор добавляли 2.13 г (10.2 ммоль) гидропероксида кумола и 0.43 г (5.1 ммоль) циклопентанона. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем осадок офилтровывали, фильтрат экстрагировали хлористым метиленом (3×12 мл). Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали, концентрат анализировали.

Окисление гидропероксидом *трет*-бутила. В колбу помещали 20.4 мл воды, 20.4 мл метанола и 0.86 г бикарбоната натрия. После растворения бикарбоната в раствор добавляли 2.63 г (20.4 ммоль) гидропероксида *трет*-бутила и 0.43 г (5.1 ммоль) циклопентанона. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем осадок офилтровывали, фильтрат экстрагировали хлористым метиленом (3×12 мл). Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали, концентрат анализировали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены условия окисления циклопентанона в δ-валеролактон с использованием доступных, устойчивых, безопасных при хранении производных пероксида водорода.

Показана эффективность применения монопероксофталатов магния и натрия, которые обеспечивают количественную конверсию циклопентанона с высокой селективностью.

Выявлены особенности использования монопероксофталата натрия, продемонстрировавшие необходимость использования катализатора фазового переноса либо метанола.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пузырев Игорь Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6535-7180>

Артемьев Григорий Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2103-5187>

Власов Илья Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1727-1475>

Пестов Александр Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

Кузнецов Василий Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2156-6076>

Первова Марина Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-5418>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Okada M. *J. Prog. Polym. Sci.* **2002**, 27, 87–133. doi 10.1016/S0079-6700(01)00039-9
2. Yang J., Jia L., Hao Q. *J. Macromol. Biosci.* **2005**, 5, 896–903. doi 10.1002/mabi.200500096
3. Lendlein A., Sisson A. *Handbook of Biodegradable Polymers: Synthesis, Characterization and Applications*. New York: Wiley. **2011**.
4. Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X. *J. Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37, 237–280. doi 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004
5. Friess S.L., Farnham N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5518–5521. doi 10.1021/ja01168a042
6. Yin G.Z., Yang X.M. *J. Polym. Res.* **2020**, 27, 38. doi 10.1007/s10965-020-2004-1
7. Meinwald J., Frauenglass E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5235–5239. doi 10.1021/ja01504a052
8. Monson R.S. *Advanced Organic Synthesis: Methods and techniques*. New York: RHADON. **1976**.
9. Kennedy R., Stock A. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901–1906. doi 10.1021/JO01081A019
10. Strukul G. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1198–1209. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19980518)37:9<1198::AID-ANIE1198>3.0.CO;2-Y
11. Piscopo C., Löbbecke S., Maggi R., Sartori G. *J. Adv. Syn. Cat.* **2010**, 352, 1625–1629. doi 10.1002/adsc.201000076
12. Vagnoni M., Samori C. *J. Biocat. Biotransform.* **2021**. doi 10.1080/10242422.2021.1913126
13. Mino T., Masuda S., Nishio M., Yamashita M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2633–2635. doi 10.1021/jo9623043
14. Кузнецов В.А., Первова М.Г., Ятлук Ю.Г. *ЖПХ.* **2013**, 86, 191–196. doi 10.1134/S1070427213020080
15. Вернер Д., Манфред М., Хельмут Х., Габриэле В. Пат. 02174490 (**1997**). РФ. МПК С 11 D1/04.
16. Hignett Geoffrey J. Пат. 4403994 (**1982**). США. МПК С 07 С 409/30.
17. *Аналитическая химия: Методы химического анализа*. Ред. О.М. Петрухин. М.: Химия, **1992**.

Synthesis δ -Valerolactone with the Use of Stable Compounds of Hydrogen Peroxide Derivatives

Ya. V. Solovyova^{a, b, *}, I. S. Puzyrev^b, M. G. Pervova^b, V. A. Kuznetsov^b, I. A. Vlasov^b,
G. A. Artemiev^b, and A. V. Pestov^{a, b}

^a Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002 Russia

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi/Akademicheskaya, 22/20, Ekaterinburg, 620108 Russia

*e-mail: yana-soloveva-1998@mail.ru

Received November 2, 2021; revised November 23, 2021; accepted November 24, 2021

The Bayer–Williger oxidation of cyclic ketones to form esters or optically active lactones is an important transformation in organic synthesis for the production of steroids, pheromones and monomers of biodegradable polymers. The synthesis of δ -valerolactone was carried out using available, stable, safe during storage hydrogen peroxide adducts. Monoperoxophthalates of sodium and magnesium provide high conversion and selectivity of the process under mild conditions, neutralizing the occurrence of side reactions.

Keywords: Bayer–Villiger oxidation, cyclopentanone, valerolactone