

УДК 544.47+547.5

ГЕТЕРОГЕННО-КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЗИНГЕРОНА И ДЕГИДРОЗИНГЕРОНА

© 2020 г. П. А. Чистякова^{1, *}, А. В. Чистяков¹, М. В. Цодиков¹

¹Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва, 119991 Россия

*E-mail: polina.zharova@mail.ru

Поступила в редакцию 26.03.2020 г.

После доработки 05.05.2020 г.

Принята к публикации 12.05.2020 г.

В настоящей работе представлены результаты по одностадийному гетерогенно-каталитическому синтезу зингерона и дегидрозингерона. Показана перспективность предлагаемого подхода, выявлены основные кинетические закономерности протекания реакций. Найдены оптимальные условия получения зингерона и дегидрозингерона, обеспечивающие выход целевых продуктов 45.8 и 76.2% соответственно.

Ключевые слова: гетерогенный катализ, медь, дегидрозингерон, зингерон

DOI: 10.31857/S0028242120050068

Зингерон и дегидрозингерон — биологически активные вещества, входящие в состав корня имбиря [1]. Находят широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности: в пищевой промышленности они используются в качестве ароматизаторов и консервантов [2]; в фармацевтической: дегидрозингерон — активный компонент противосудорожных препаратов, антиоксидант и антимуtagenный агент [3], зингерон — антиоксидант, противовоспалительное средство, проявляет активность в подавлении энтеротокси-

нов (*Escherichia coli*), вызывающих диарею [4, 5] (этот тип диареи — основная причина детской смертности в развивающихся странах [6]).

Впервые зингерон и дегидрозингерон были выделены из корня имбиря в 1917 г. японским химиком Хироши Номурой [7]. Он же разработал синтетический метод синтеза зингерона гидрированием дегидрозингерона, получаемого путем конденсации ацетона и ванилина в присутствии щелочей (схема 1).

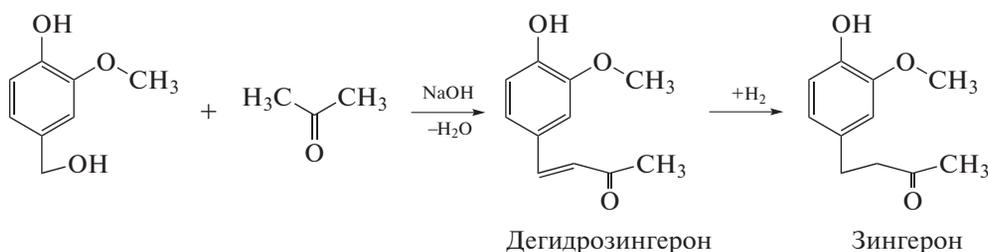


Схема 1. Двухстадийный синтез зингерона.

Зингерон до сих пор [8] производится по двухстадийному способу, предложенному Номурой, что значительно увеличивает количество отходов и стоимость производства [9]. В настоящее время предпринимаются попытки поиска эффективных гетерогенных катализаторов для получения дегидрозингерона путем конденсации ацетона с ванилином. Одним из перспективных катализаторов процесса является гидротальцит, в присутствии которого за 4 ч реакции достигается выход дегидрозингерона 88% [3].

Ранее нами была обнаружена возможность проведения гетерогенно-каталитической кросс-конденсации первичных спиртов со вторичными [10]. Данный подход может быть использован для одностадийного получения зингерона из ванилина и изопропанола. Проведение синтеза в одну стадию в присутствии нанесенных катализаторов позволит исключить стадию гидрирования, а также отказаться от щелочи при проведении первой стадии конденсации ванилина с ацетоном.

Настоящая работа посвящена разработке гетерогенно-каталитических методов получения ценных биологически активных веществ путем алкилирования ванилина ацетоном или изопропанолом. В настоящей работе представлены результаты по одностадийному гетерогенно-каталитическому синтезу зингерона и дегидрозингерона. Показана перспективность предлагаемого подхода, выявлены основные кинетические закономерности протекания реакций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Каталитические тесты по кросс-конденсации ванилина с ацетоном и изопропанолом в присутствии синтезированных систем были проведены на мультиреакторной автоклавной установке Parf 5000 series. Время эксперимента в стационарном режиме составляло 5 ч, перемешивание осуществлялось магнитной мешалкой со скоростью 1000 об./мин, газ в объеме автоклава – аргон с начальным давлением 1 атм. Ацетон и изопропанол брали в 15-кратном мольном избытке к ванилину.

Моно- и биметаллические катализаторы $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Ni}-\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}-\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Co}-\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, с содержанием металлов 1 мас. % готовили методом пропитки по влагоемкости из растворов соответствующих нитратов (х. ч.), в качестве носителя использовали $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (АО “Ангарский завод катализаторов и органического синтеза”, 160 м²/г, гранулы 0.5 мм). Полученные образцы сушили в вакууме при 80°C в течение 5 ч, после чего прокачивали в муфельной печи в течение 5 ч при 500°C в атмосфере аргона.

Качественный состав жидких органических продуктов определяли методом хромато-масс-спектрометрии на приборах “Agilent MSD 6973” (колонка HP-5MS) и “DelsiNermag Automass-150” (колонка CPSil-5) с EI равной 70 эВ. Количествен-

ное содержание жидких органических веществ определяли методом газо-жидкостной хроматографии на приборе “Varian 3600” (колонка Хромтэк SE-30, 0.25 × 250 см, Df = 0.3 мм, 50°C (5 мин), 10 град/мин, 280°C, $T_{\text{инж}} = 250^\circ\text{C}$, $P_{\text{инж}} = 1$ бар, деление потока 1/200, ПИД).

Исследование кислотных свойств катализатора проводили методом температурно-программированной десорбции (ТПД) аммиака, используемого в качестве молекулы-зонда на анализаторе хемосорбции газов типа УСГА. Фракцию катализатора 0.25–0.5 мм массой ~0.1 г (навеску брали с точностью до 5×10^{-4} г) помещали в кварцевый реактор на слой кварца фракции 1–0.5 мм. Образец нагревали в токе гелия до температуры 500°C со скоростью 15 град/мин и прокачивали при этой температуре в течение 1 ч в токе гелия, после чего охлаждали до температуры 60°C. Далее насыщали образец аммиаком в течение 20 мин в токе осушенного аммиака, разбавленного азотом. Физически адсорбированный аммиак удаляли при 100°C в токе сухого гелия в течение 1 ч. После этого образец резко охлаждали в токе сухого гелия (30 мл/мин) до температуры 60°C. Условия анализа: подъем температуры со скоростью 8°C/мин до 600°C в токе гелия 30 мл/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе изучены закономерности протекания двух реакций: конденсация ванилина и ацетона (схема 2, реакция (1)) и ванилина и изопропанола (схема 2, реакция (2)). В качестве катализаторов были выбраны моно- и биметаллические системы на основе $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ с нанесенными медными частицами и металлами триады железа, которые ранее зарекомендовали себя высоко активными и селективными в реакциях конденсации кислород содержащих соединений [11–13].

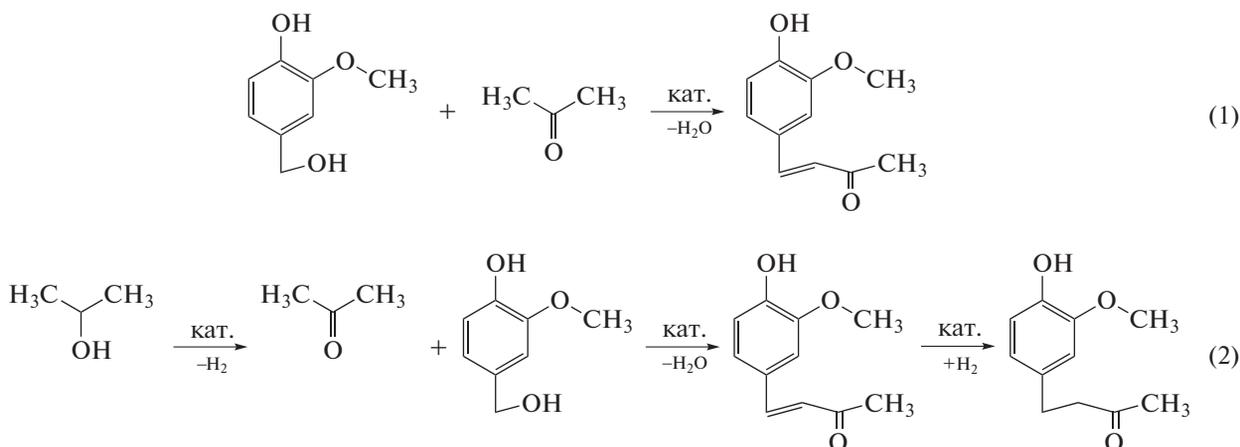


Схема 2. Реакции конденсации ванилина с ацетоном с получением дегидрозингерона (1) и с изопропанолом с получением зингерона (2).

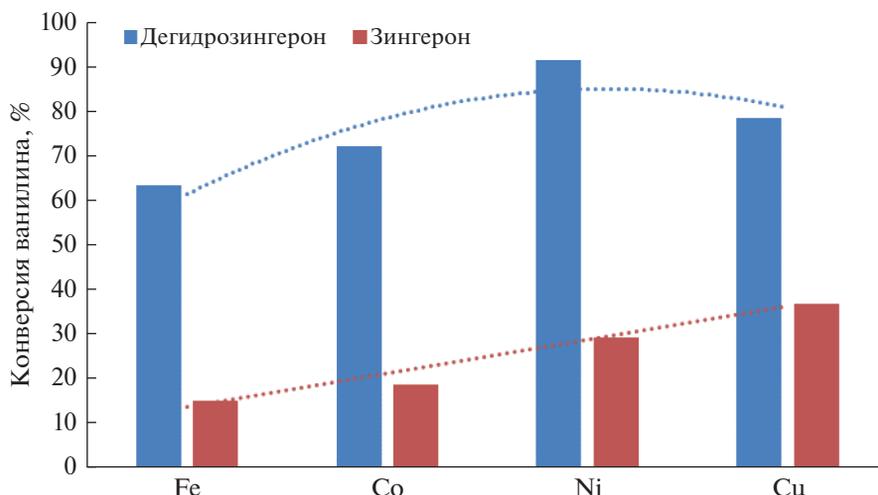


Рис. 1. Конверсия ванилина в изучаемых реакциях в присутствии монометаллических катализаторов при температуре 180°C и времени контакта 3 ч.

На рис. 1 представлены зависимости конверсии ванилина при фиксированной температуре (180°C) от природы нанесенных металлов. Из данных, представленных на рисунке, видно, что наиболее активными металлами являются медь и никель, обеспечивающие максимальное превращение ванилина. Катализаторы на основе железа и кобальта проявляют значительно меньшую активность в реакциях получения дегидрозингерона и зингерона, поэтому для дальнейших исследований были выбраны Ni/Al₂O₃- и Cu/Al₂O₃-катализаторы.

Температурные зависимости выходов дегидрозингерона и зингерона, достигнутые в ходе конденсации ванилина с изопропанолом и ванилина с ацетоном, соответственно, представлены в табл. 1.

Найдено, что оптимальной температурой получения дегидрозингерона является 180°C, что обеспечивает его максимальный выход в присутствии изучаемых катализаторов. Выход дегидрозингеро-

на в присутствии Ni/Al₂O₃ катализатора более чем на 10% превышает выход (при 180°C), достигаемый в присутствии катализатора Cu/Al₂O₃, что демонстрирует большую активность никель содержащей системы. Однако, в синтезе зингерона наблюдается обратная картина – в присутствии катализатора Cu/Al₂O₃ выход целевого продукта более чем на 10% превышает его выход, получаемый в присутствии Ni/Al₂O₃-катализатора (при 245°C).

Важно отметить, что при температуре 180°C выход зингерона на 40–50% меньше, чем выход дегидрозингерона, что вероятно, свидетельствует о различных лимитирующих стадиях реакций. При увеличении температуры до 245°C выход дегидрозингерона резко снижается ввиду интенсивного образования смолистых нелетучих соединений, вероятно являющихся продуктами поликонденсации ванилина и ацетона (схема 3).

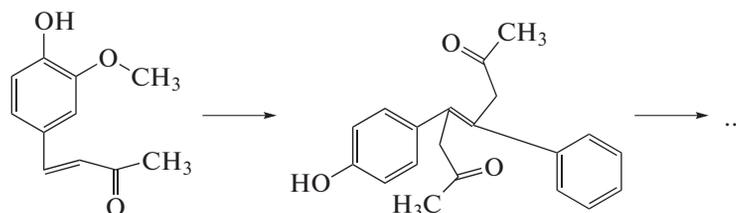


Схема 3. Путь возможной поликонденсации дегидрозингерона.

В присутствии Cu/Al₂O₃-катализатора увеличение температуры до 245°C приводит к увеличению на 10% выхода зингерона, получаемого из ванилина и изопропанола. В присутствии Ni/Al₂O₃-катализатора увеличение температуры незначительно увеличивает выход зингерона и при этом в

продуктах реакции возрастает доля смолистых нелетучих соединений.

Таким образом, наиболее активным катализатором среди исследованных в синтезе дегидрозингерона оказался Ni/Al₂O₃-катализатор, обеспечивающий при температуре 180°C выход целе-

Таблица 1. Зависимость выхода дегидрозингерона и зингерона от температуры при катализе системами 1 мас. % Cu/Al₂O₃ и 1 мас. % Ni/Al₂O₃.

Катализатор	Cu/Al ₂ O ₃	Ni/Al ₂ O ₃	Cu/Al ₂ O ₃	Ni/Al ₂ O ₃
температура, °С	выход дегидрозингерона, %*		выход зингерона, %**	
130	16.0	18.1	4.2	1.5
180	76.2	87.5	36.3	31.6
245	20.4	17.3	45.8	35.2

* Дегидрозингерон получен по реакции (1) (схема 2).

** Зингерон получен по реакции (2) (схема 2).

вого продукта, превышающий 87%. Для синтеза зингерона из ванилина и изопропанола наиболее перспективным оказался катализатор Cu/Al₂O₃, в присутствии которого при 245°С достигнут максимальный выход зингерона, равный 45.8% (табл. 1).

Принимая во внимание то, что в работе используются нанесенные катализаторы, были проведены каталитические тесты по определению каталитической активности носителя – γ -Al₂O₃ (табл. 2). Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что оксид алюминия проявляет активность в превращении ацетона и ванилина в дегидрозингерон, при этом практически не проявляя активности в превращении изопропанола и ванилина в зингерон. Выход дегидрозингерона в присутствии оксида алюминия более низкий по сравнению с его выходом в присутствии металлсодержащих катализаторов. В то же время изменение выхода дегидрозингерона в присутствии Al₂O₃ имеет симбатную зависимость, которая представлена в табл. 1 для нанесенных катализаторов. Это позволяет предположить, что ключевым фактором в конденсации ацетона и ванилина является кислотность поверхности катализатора, при этом для синтеза зингерона конденсация не является лимитирующей стадией. Необходимо отметить, что согласно схеме 2 одной из начальных стадий получения зингерона является дегидрирование изопропанола в ацетон, которое вероятно затруднено в присутствии оксида алюминия без металлических компонентов. Кроме того, основным маршрутом превращения изопропанола в присутствии немодифицированного оксида алюминия является его дегидратация в пропилен и диизопропило-

Таблица 2. Выход дегидрозингерона и зингерона в присутствии каталитического носителя Al₂O₃ при времени опыта 3 ч

Температура, °С	Выход дегидрозингерона, %	Выход зингерона, %
130	4.9	0.0
180	33.3	0.0
245	13.6	0.1

вый эфир. С другой стороны, низкая активность оксида алюминия в синтезе зингерона может быть следствием конкурирующей хемосорбции изопропанола и ванилина.

Известно, что немаловажным фактором, оказывающим влияние на протекание химических реакций, является кислотность катализатора [14–16]. С целью проверки влияния кислотно-основных свойств носителя на параметры изучаемых реакций, были проведены каталитические тесты по синтезу зингерона и дегидрозингерона в присутствии катализаторов на основе сибунита и оксида кремния (табл. 3).

Обнаружено, что в присутствии катализатора на основе оксида кремния наблюдается резкое снижение выхода зингерона и дегидрозингерона, по сравнению с Ni/Al₂O₃-катализатором, а в присутствии катализатора на основе сибунита каталитическая активность практически отсутствует. Учитывая фактор поверхности, в настоящей работе мы протестировали каталитические носители со значениями удельной поверхности близкой (для SiO₂ – 250–300 м²/г) либо превосходящих (для сибунита – 380–430 м²/г) поверхность оксида алюминия (180–230 м²/г). Таким образом, уменьшение каталитической активности в ряду Cu/Al₂O₃ > Cu/SiO₂ > Cu/C вероятнее всего, связано с изменением кислотности поверхности.

С целью выяснения кислотных свойств изучаемых катализаторов, были проведены исследования по ТПД аммиака, результаты которых представлены на рис. 2. Из данных рис. 2 видно, что поверхность оксида алюминия способна адсорбировать гораздо большее количество молекул зондов аммиака, чем другие носители, что свидетельствует о наличии большего количества кислотных центров на ее поверхности. Катализатор на основе сибунита практически не обладает способностью к адсорбции аммиака. Таким образом, предложенная выше зависимость активности катализатора в реакции конденсации ацетона с ванилином в дегидрозингерон от кислотности катализатора находит полное подтверждение в проведенных исследованиях.

Таблица 3. Выход дегидрозингерона и зингерона в присутствии катализаторов на основе различных носителей

Температура	180°C	Температура	245°C
катализатор	выход дегидрозингерона, %	катализатор	выход зингерона, %
Ni/Al ₂ O ₃	87.5	Cu/Al ₂ O ₃	45.8
Ni/SiO ₂	13.7	Cu/SiO ₂	9.4
Ni/C	0.4	Cu/C	0.1

Следующим этапом работы стало изучение закономерностей получения зингерона и дегидрозингерона в присутствии биметаллических катализаторов. Использование биметаллических катализаторов является потенциально перспективным направлением катализа, т.к. существует вероятность проявления различными парами металлов синергетического эффекта, заключающегося в резком увеличении их каталитической активности и/или селективности в химических реакциях [17].

Результаты каталитических экспериментов показали, что введение железа или кобальта к Cu/Al₂O₃-системе приводит к уменьшению каталитической активности в получении как дегидрозингерона, так и зингерона (рис. 3). Использование биметаллической системы Ni–Cu/Al₂O₃ с различным соотношением активных компонентов для конденсации ванилина с ацетоном не приводит к видимым изменениям активности, более того, монометаллический никелевый катализатор проявляет очень близкую активность. Таким об-

разом, вероятно, ключевым фактором в синтезе дегидрозингерона из ванилина и ацетона является кислотность носителя катализатора. Нанесение частиц никеля путем пропитки оксида алюминия нитратом никеля с последующей прокалкой, может приводить к образованию поверхностных частиц смешанного оксида Ni_xAl_{2x}O₄, что, в свою очередь, может создавать благоприятный регион кислотности для протекания реакции конденсации. Следует отметить, что кривые ТПД аммиака “чистого” оксида алюминия и с нанесенными частицами никеля практически идентичны, что делает дальнейший анализ данным методом затруднительным.

При использовании биметаллических систем для синтеза зингерона было обнаружено, что максимальный выход целевого продукта достигается в присутствии системы Cu–Ni/Al₂O₃ с мольным соотношением компонентов 1 : 1 (рис. 3). В литературе известно большое количество примеров образования сплавов меди и никеля на поверх-

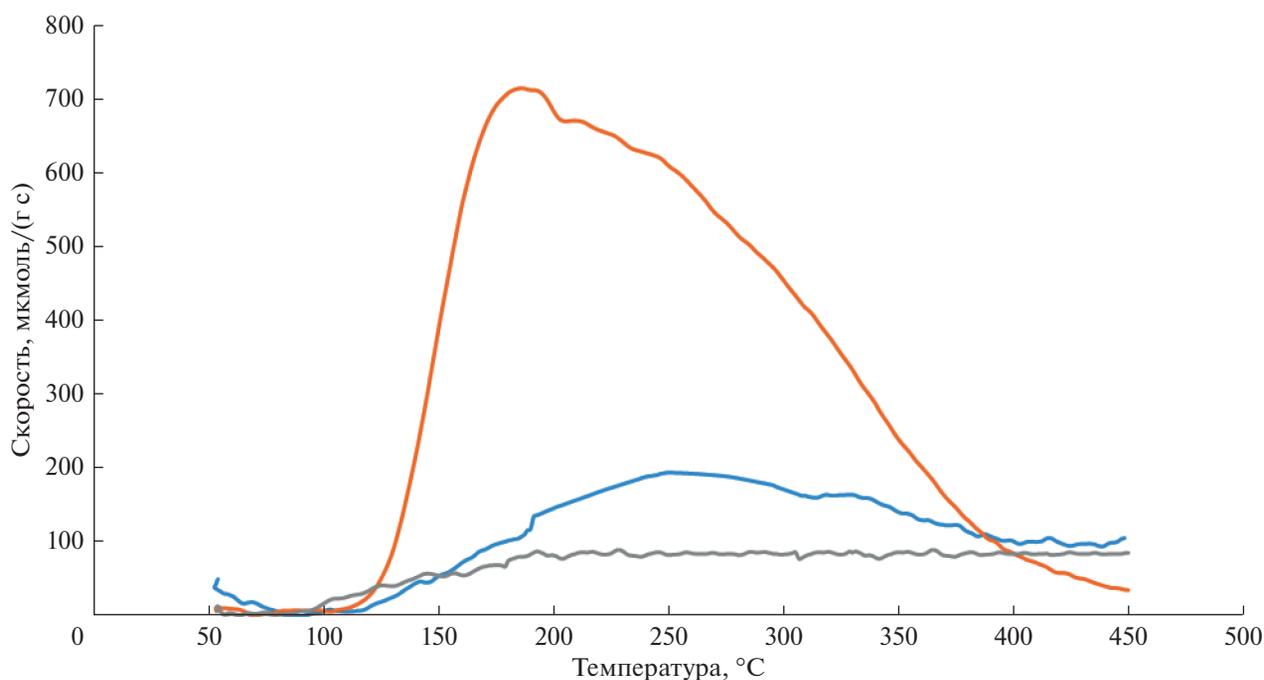


Рис. 2. Зависимость скорости десорбции аммиака от температуры для оксида алюминия, оксида кремния и сибунита.

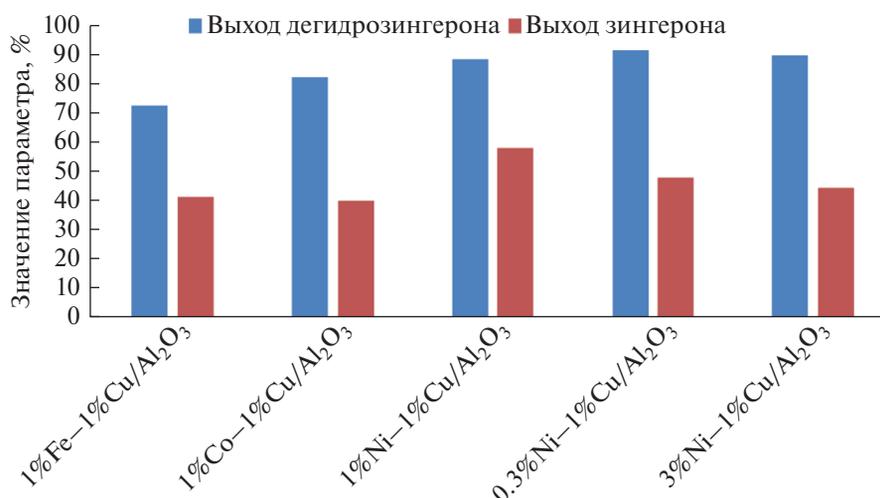


Рис. 3. Выход дегидрозингерона (при 180°C) и зингерона (при 245°C) в присутствии биметаллических катализаторов при времени опыта 3 ч.

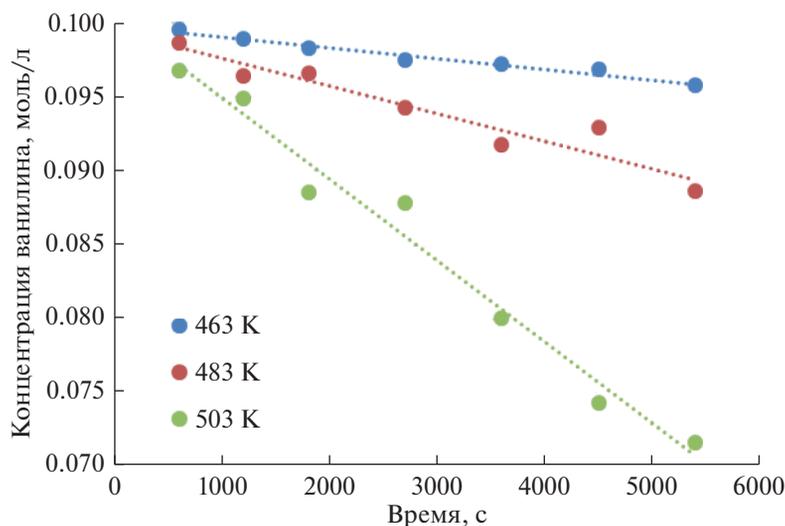


Рис. 4. Кинетические кривые конверсии ванилина в ходе его взаимодействия с изопропанолом в присутствии Ni-Cu/Al₂O₃-катализатора (начальная концентрация ванилина 0.1 моль/л, молекулярный избыток изопропанола 13).

ности пористых носителей [18–20]. Основным фактором, влияющим на каталитические свойства сплавов, как правило, является электронный фактор, т.е. изменение энергии *d*-зоны сплава по сравнению с индивидуальными металлами [21].

Полученные результаты показывают, что кислотность катализатора является основным фактором в реакции конденсации ацетона с ванилином, а при конденсации изопропанола с ванилином – гидрирующая–дегидрирующая активность нанесенных активных компонентов. Для подтверждения этого заключения был проведен кинетический анализ реакций с целью определения кажущихся энергий активации и их сопоставления.

На рис. 4 представлены кинетические кривые конверсии ванилина в ходе его взаимодействия с изопропанолом в присутствии катализатора Ni-Cu/Al₂O₃ (начальная концентрация ванилина 0.1 моль/л, молекулярный избыток изопропанола 13). На рис. 5 представлены кинетические кривые конверсии ванилина в ходе его взаимодействия с ацетоном в присутствии катализатора Ni-Cu/Al₂O₃ (начальная концентрация ванилина 0.1 моль/л, молекулярный избыток ацетона 13).

Расчет полученных кинетических кривых показал, что для конденсации ванилина с изопропанолом наблюдается псевдонулевой порядок по ванилину, а для конденсации ванилина с ацето-

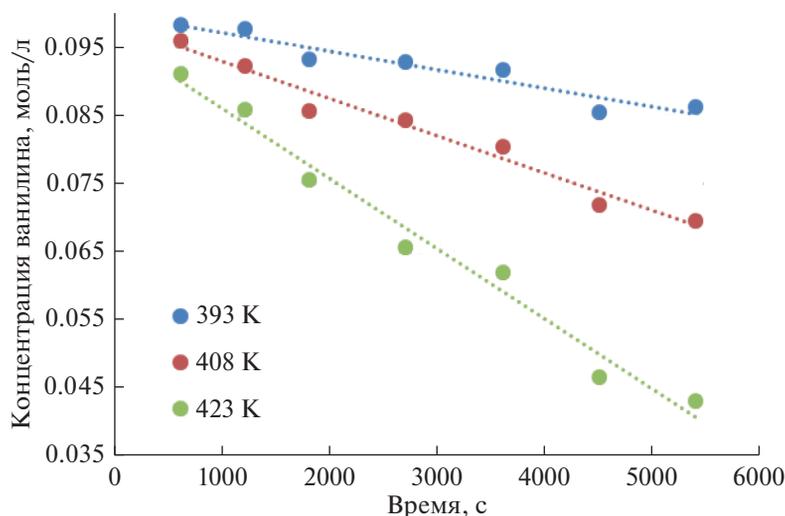


Рис. 5. Кинетические кривые конверсии ванилина в ходе его взаимодействия с ацетоном в присутствии катализатора Ni–Cu/Al₂O₃ (начальная концентрация ванилина 0.1 моль/л, молекулярный избыток ацетона 13).

ном — псевдопервый порядок реакции по ванилину. Полученные данные позволяют предположить, что в случае конденсации ванилина с ацетоном происходит хемосорбция ванилина и, вероятно, ацетона поверхностью катализатора, после чего происходит их химическое взаимодействие. При взаимодействии ванилина с изопропанолом псевдопервый порядок реакции по ванилину указывает, что вероятной лимитирующей стадией может являться дегидрирование изопропанола на поверхности катализатора.

Была вычислена энергия активации и предэкспоненциальный множитель для изучаемых реакций. Для получения дегидрозингерона значение кажущейся энергии активации составило 80.3 кДж/моль, значение предэкспоненциального множителя — 1.3×10^6 . Для получения зингерона значение кажущейся энергии активации составило 92.4 кДж/моль, значение предэкспоненциального множителя — 7.8×10^7 . Полученные значения энергии активации также указывают на высокую вероятность различных лимитирующих стадий при алкилировании ванилина ацетоном или изопропанолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали возможность осуществления гетерогенно-каталитических реакций алкилирования ванилина изопропанолом и ацетоном с получением ценных биологически активных веществ — зингерона и дегидрозингерона, входящими в состав корня имбиря. Продемонстрирован высокий потенциал никель-медных катализаторов в одностадийном синтезе зингерона из ванилина и изопропанола, без использования щелочей и растворителей. Обнаружено, что

при конденсации ванилина с ацетоном главным фактором, оказывающим влияние на активность катализатора, является его кислотность, а при конденсации ванилина с изопропанолом основополагающую роль играет гидрирующая–дегидрирующая активность медьсодержащих активных компонентов. Кинетические исследования позволили определить порядок изучаемых реакций по ванилину и определить кажущиеся энергии активации. Для конденсации ванилина с ацетоном значение кажущейся энергии активации составило 80.3 кДж/моль, для конденсации ванилина с изопропанолом значение кажущейся энергии активации составило 92.4 кДж/моль. Повышение значения кажущейся энергии активации для конденсации ванилина с изопропанолом, вероятно, связано со сменой лимитирующей стадии, характеризующейся более высоким значением активационного барьера протекания реакции.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01068.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чистякова Полина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3251-7181>

Чистяков Андрей Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-7998>

Цодиков Марк Вениаминович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8253-2945>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mashhadi N.S., Ghiasvand R., Askari G., Hariri M., Darvishi L., Mofid M.R.* // Int. J. Prev. Med. 2013. V. 4. № 1. P. 36.
2. *Svetaz L.A., Di Liberto M.G., Zanardi M.M., Suárez A. G., Zacchino S.A.* // Int. J. of Mol. Sci. 2014. V. 15. № 12. P. 22042.
3. *Bhanawase S.L., Yadav G.D.* // Curr. Catalysis. 2017. V. 6. № 2. P. 105.
4. *Shin S.G., Kim J.Y., Chung H.Y., Jeong J.C.* // J. Agricul. and Food Chemistry. 2005. V. 53. № 19. P. 7617.
5. *Mani V., Arivalagan S., Siddique A.I., Namasivayam N.* // Mol. and Cellular Biochemistry. 2016. V. 421. № 1–2. P. 169.
6. *Chen J.C., Huang L.J., Wu S.L., Kuo S.C., Ho T.Y., Hsiang C.Y.* // J. Agricul. and Food Chemistry. 2007. V. 55. № 21. P. 8390.
7. *Nomura H. LXIV.* // J. Chem. Soc. Transactions. 1917. V. 111. P. 769.
8. *Van der Schaft P.* // Flavour Development, Analysis and Perception in Food and Beverages. Woodhead Publishing, 2015. P. 235.
9. *Wang Z., Yin G., Qin J., Gao M., Cao L., Wu A.* // Synthesis. 2008. V. 2008. № 22. P. 3675.
10. *Chistyakov A.V., Zharova P.A., Nikolaev S.A., Tsodikov M.V.* // Catal. Today. 2017. P. 124.
11. *Chistyakov A.V., Nikolaev S.A., Zharova P.A., Tsodikov M.V., Manenti F.* // Energy. 2019. V. 166. P. 569.
12. *Zharova P.A., Chistyakov A.V., Tsodikov M.V., Nikolaev S.A., Rossi F., Manenti F.* // Chem. Engineering Transactions. 2017. V. 57. P. 31.
13. *Zharova P.A., Chistyakov A.V., Tsodikov M.V., Nikolaev S.A., Corbetta M., Manenti F.* // Chem. Engineering Transactions. 2016. V. 50. P. 295.
14. *Илиопуллу Е.Ф., Антонакосу Е.В., Каракουлиа С.А., Василос И.А., Лаллас А.А., Триантафиллидис К.С.* // Chem. Engineering J. 2007. V. 134. № 1–3. P. 51.
15. *Kumar R., Sithambaram S., Suib S.L.* // J. of Catalysis. 2009. V. 262. № 2. P. 304.
16. *Benesi H.A., Winquist B.H.C.* Surface Acidity of Solid Catalysts. Academic Press, 1978.
17. *Эллерт О.Г., Цодиков М.В., Николаев С.А., Новоторцев В.М.* // Успехи химии. 2014. Т. 83. С. 718.
18. *Robertson S.D., McNicol B.D., De Baas J.H., Kloet S.C., Jenkins J.W.* // J. of Catalysis. 1975. V. 37. № 3. P. 424.
19. *Singh A.K., Xu Q.* // ChemCatChem. 2013. V. 5. № 3. P. 652.
20. *Sinfelt J.H.* // Accounts of Chem. Research. 1977. V. 10. №. 1. P. 15.
21. *Чоркендорф И., Наймантсведрайт Х.* Современный катализ и химическая кинетика. Учебное пособие. Долгопрудный: Интеллект, 2013. 56 с.