

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДИФЕНГИДРАМИНА

Н.В. Мартиросян, Г.П. Оганесян

Национальный политехнический университет Армении

Дифенгидрамин (димедрол) является одним из основных представителей группы антигистаминных препаратов первого поколения, который до сих пор активно применяется при некоторых аллергических заболеваниях центральной нервной системы. Химическое название: N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (в виде гидрохлорида). Ранее нами было изучено алкилирование моноэтаноламина в условиях межфазного катализа с целью исследования кинетических закономерностей алкилирования диметиламинэтанола. В качестве алкилирующего агента использовался дифенилхлорметан (бензогидрохлорид). Реакция проводилась в двухфазной каталитической системе "жидкость-жидкость". Подробно исследована кинетика реакции О-алкилированием диметиламинэтанола для синтеза N,N-диметил-2-(дифенилметокси)этиламина при межфазном катализе. В качестве межфазного катализатора использовали четвертичную аммониевую соль тетрабутиламмоний хлорид, которая является перспективным катализатором из-за своей доступности, что может иметь решающее значение при организации промышленного производства. Для определения коэффициентов кинетического уравнения был реализован полнофакторный эксперимент размерности 2^3 .

Концентрация катализатора – триметилбензиламмония хлорида во всех экспериментах составляла $0,1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, что в 1,5 раза превышало критические концентрации мицеллообразования. Независимые переменные варьировались в интервале: температура - $60 \dots 80^\circ\text{C}$, а начальные концентрации бензогидрохлорида и диметиламинэтанола - в интервале $1,5 \dots 2,0 \text{ моль} / \text{л}$.

Анализ полученного кинетического уравнения проведен с использованием предназначенного для моделирования поведения динамических систем пакета SimuLink, вер. 4.0 в системе MatLab 6.5. Показано, что соотношение реагентов влияет на продолжительность реакции значительно сильнее, чем величина их начальных концентраций. Полученное кинетическое уравнение может быть использовано при расчёте реактора для получения N,N-диметил-2-(дифенилметокси)этиламина.

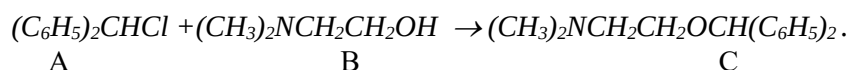
Ключевые слова: дифенгидрамин (димедрол), N,N-диметил-2-(дифенилметокси) этиламин, N,N-диметиламинэтанол, бензогидрохлорид, межфазный катализ.

Введение. Одной из важных проблем органического синтеза является изучение синтеза лекарств и их промежуточных продуктов с целью создания новых лекарств или улучшения существующих технологий. Дифенгидрамин

(димедрол) считается антигистаминным препаратом первого поколения, который до сих пор активно применяется при некоторых аллергических заболеваниях центральной нервной системы.

В литературе описаны исследования по производству биологически активного вещества димедрола, N, N-диметил-2-(дифенилметокси) этиламина гидрохлорида [1-3]. Ранее нами было изучено алкилирование моноэтаноламина в условиях межфазного катализа [4]. Исследованы кинетические закономерности алкилирования диметиламинэтанола.

Постановка проблемы и методы исследования. Целью настоящей работы является изучение кинетики реакций синтеза N,N-диметил-2-(дифенилметокси)этиламина в условиях щелочного катализа диметиламинэтанола. В качестве алкилирующего агента используется дифенилхлорметан (бензогидрохлорид):



Реакция проводилась в двухфазной каталитической системе "жидкость-жидкость". В качестве межфазного катализатора использовали четвертичную аммониевую соль ТЭБАХ, которая является перспективным катализатором из-за своей доступности, что может иметь решающее значение при организации промышленного производства.

Экспериментальная часть. Эксперименты проводили в реакторе идеального смешения (трёхтубусная колба объёмом 250 мл, снабжённая быстроходной мешалкой, термометром и обратным холодильником; для поддержания заданной температуры использовалась водяная баня).

Количество реагентов рассчитывалось из условия получения суммарного объёма реакционной смеси 150 мл. Водную фазу (расчётные количества дистиллированной воды, бензогидрохлорида, катализатора и поташа в эквимольном по отношению к используемому в данном эксперименте количеству диметиламинэтанола) перемешивали до полного растворения при заданной температуре; отдельно в той же бане термостатировали нужное количество диметиламинэтанола.

После подготовки водной и органической фаз при работающей мешалке органическую фазу быстро приливали к водной, реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, затем, не останавливая мешалки, пипеткой в 1 мл, соединённой со шприцем, отбирали $\approx 0,5$ мл смеси.

Через 10 мин, также при работающей мешалке, отбирали вторую пробу.

Содержание N,N-диметил-2- (дифенилметокси)этиламина определяли с помощью газожидкостного хроматографа – ГЖХ (хроматограф ЛХМ-80, колонка 3×2000 мм, 3% ПЭГА + 3% Е-310 на Inerton - Super – DMCS, газ-носитель Н₂, 60 мл/мин, температура колонки – 150 °С, испарителя – 230 °С, ДИП – 200 °С). Начальную скорость реакции определяли, как частное от деления разности концентраций N,N-диметил-2- (дифенилметокси)этиламина в первой и второй пробах на время между моментами отбора этих проб.

Результаты исследования. Для реакции вида $A + B \rightarrow C$ уравнение формальной кинетики записывается в виде

$$r = k C_A^\alpha \cdot C_B^\beta, \quad (1)$$

где r - скорость образования продукта реакции ($dC_c/d\tau$), моль·л⁻¹·с⁻¹; C_A и C_B - концентрации соответственно реагентов А и В, моль/л; α и β – порядки реакции по реагентам А и В; $k = A_0 \exp(-E/RT)$ – константа скорости реакции при температуре T ; E - энергия активации, Дж·моль; $R = 8,314$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹ – универсальная газовая постоянная.

Путем логарифмирования уравнение приводится к виду

$$\ln r = \ln A_0 + (-E/R) \cdot 1/T + \alpha \ln C_A + \beta \ln C_B. \quad (2)$$

После замены переменных уравнение (2) приводится к виду

$$Y = b_0 + b_1 z_1 + b_2 z_2 + b_3 z_3, \quad (2a)$$

где $Y = \ln r$; $b_0 = \ln A_0$; $b_1 = (-E/R)$; $b_2 = \alpha$; $b_3 = \beta$; $z_1 = 1/T$; $z_2 = \ln C_A$; $z_3 = \ln C_B$.

Здесь C_A – концентрация бензогидрохлорида; C_B – концентрация диметиламинэтанола.

Для определения четырёх коэффициентов (b_0 ; b_1 ; b_2 ; b_3) был реализован полнофакторный эксперимент (ПФЭ) размерности 2³.

Концентрация катализатора триметилбензиламмония хлорида во всех экспериментах составляла 0,1 моль·л⁻¹.

Независимые переменные варьировались в интервалах (в натуральной системе координат) $z_1 = (3,304 \pm 0,109) \cdot 10^{-3}$, $z_2 = (0,549 \pm \pm 0,144)$, $z_3 = (0,549 \pm 0,144)$, что соответствует изменениям условий эксперимента в пределах $T = 333 \div 363$ К (т.е. 60 ÷ 90 °С), $C_{A(0)} = 1,5 \div 2,0$ моль·л⁻¹,

$C_{B(0)} = 1,5 \div 2,0 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ($C_{A(0)}$ и $C_{B(0)}$ – начальные концентрации соответственно бензогидрохлорида и диметиламинэтанола).

В табл. 1 приведены матрица планирования и результаты эксперимента.

Обработку результатов эксперимента проводили по обычной методике, принятой в планировании эксперимента [5].

После замены переменных кинетическое уравнение принимает вид

$$dC/d\tau = (1,328 \pm 0,06) \cdot 10^{10} \cdot \exp(-55000 \pm 9155/RT) \cdot C_A^{1,09 \pm 0,1} \cdot C_B^{0,76 \pm 0,12} \quad (3)$$

Таблица 1

Матрица планирования и результаты ПФЭ 2^3 для определения констант уравнения формальной кинетики реакции между диметиламинэтанолом и бензогидрохлоридом

№ п/п	X_0	X_1	X_2	X_3	$r = \Delta C/\Delta \tau$, моль/л·час	$Y =$ $-\ln(\Delta C/\Delta \tau)$	$\hat{Y}$	$(Y - \hat{Y})^2$
1	+	+	+	+	1,228	0,2054	0,150	0,0032
2	+	+	-	+	0,802	-1,5829	-0,167	0,0028
3	+	-	-	+	0,194	-1,6400	-1,705	0,0040
4	+	-	+	+	0,240	-1,4271	-1,385	0,0018
5	+	+	+	-	0,876	-0,1324	-0,0717	0,0036
6	+	+	-	-	0,711	-0,3411	-0,388	0,0022
7	+	-	-	-	0,140	-1,9661	-1,909	0,0026
8	+	-	+	-	0,211	-1,5559	-1,606	0,0054

Анализ полученного кинетического уравнения (3) проведен с использованием предназначенного для моделирования поведения динамических систем пакета SimuLink, вер. 4.0 в системе MatLab 6.5.

На рис. 1-6 представлены результаты моделирования изменения во времени концентраций образующегося N,N-диметил-2-(дифенилметокси) этиламина (C_c) и расходуемых при этом бензогидрохлорида (C_A) и диметиламинэтанола при начальной концентрации бензогидрохлорида $C_{A(0)} = 1,0 \text{ моль/л}$ и температуре реакции 348 K (75°C).

Начальная концентрация диметиламинэтанола варьировалась от эквимольной ($C_{B(0)} = 1,0 \text{ моль/л}$) до полуторакратного избытка ($C_{B(0)} = 1,5 \text{ моль/л}$).

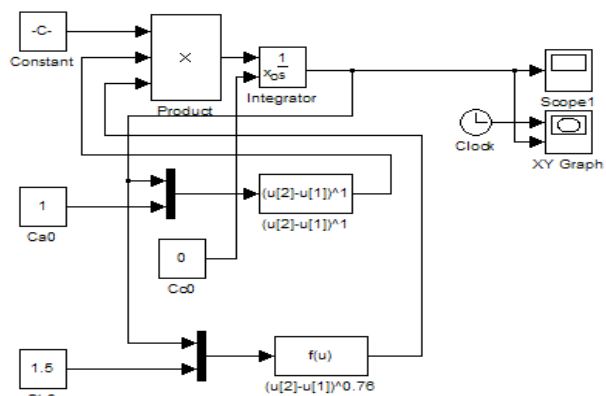


Рис. 1. Представление зависимости $CC = f(\tau)$

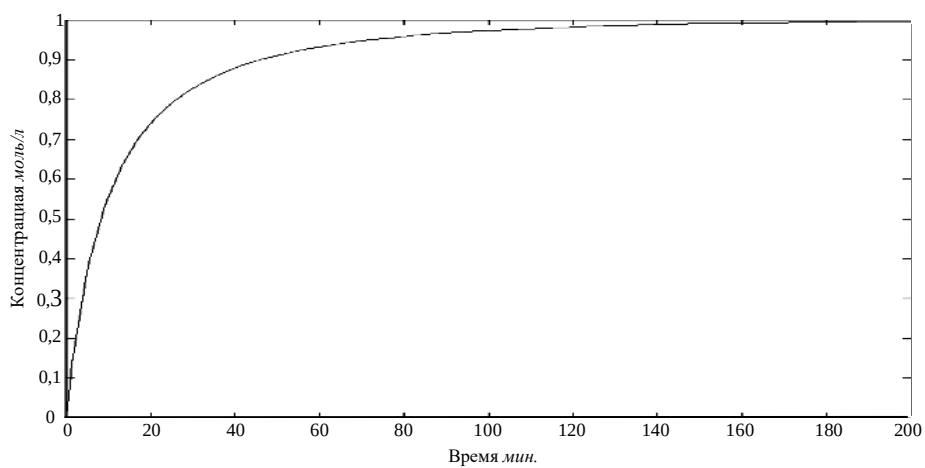


Рис. 2. Зависимость $CC = f(\tau)$ при $CA(0) = CB(0) = 1,0$ моль/л

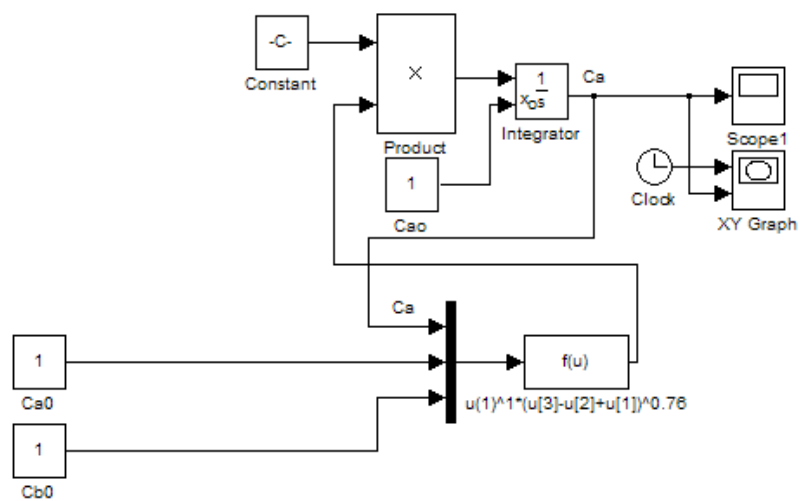


Рис. 3. Представление зависимости $C_A = f(\tau)$

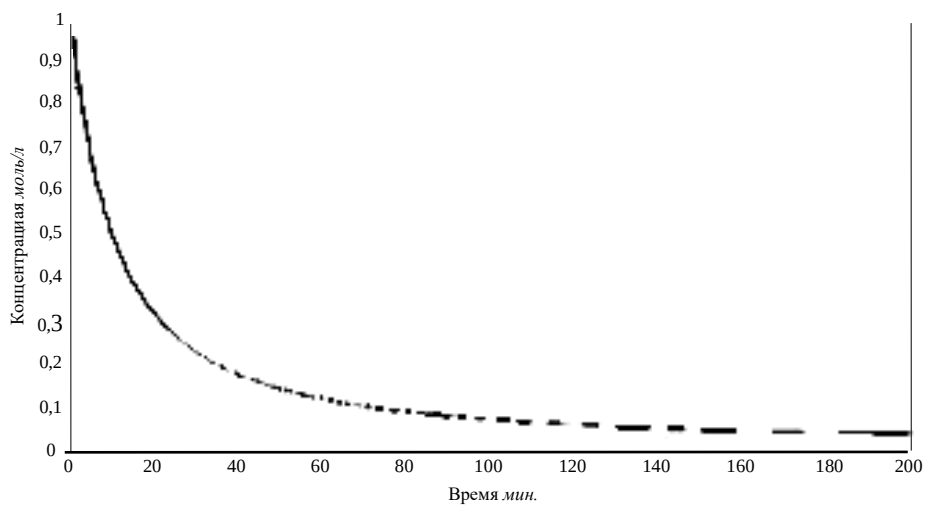


Рис. 4. Зависимость $C_A = f(\tau)$ при $C_{A(0)} = C_{B(0)} = 1,0$ моль/л

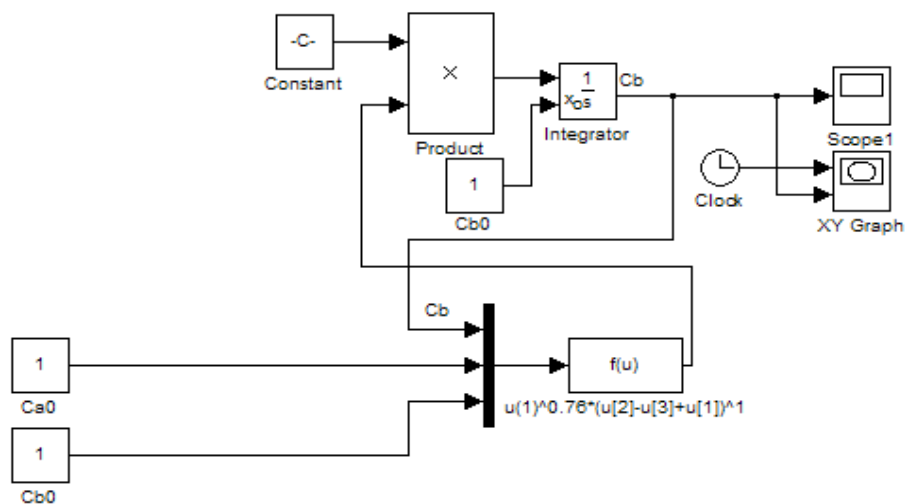


Рис. 5. Представление зависимости $C_B = f(\tau)$

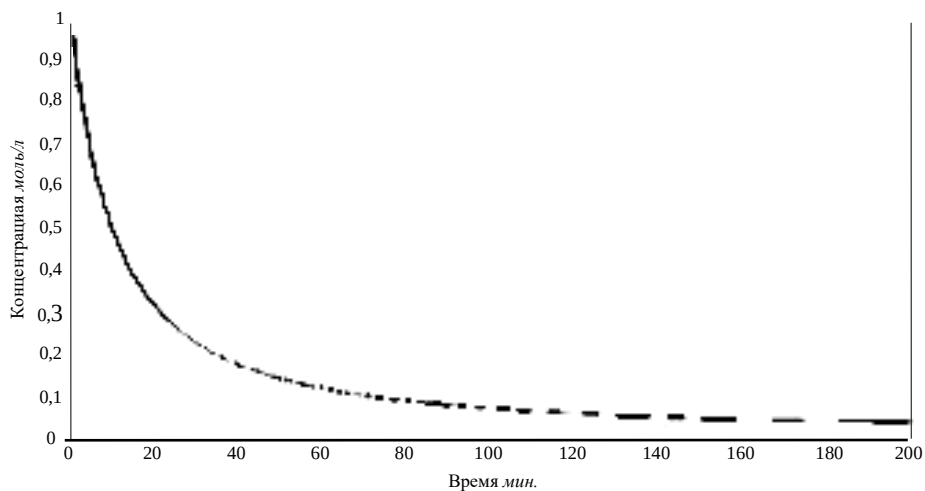


Рис. 6. Зависимость $C_B = f(\tau)$ при $C_{A(0)} = C_{B(0)} = 1,0$ моль/л

Аналогично проведен анализ кинетического уравнения при начальных концентрациях бензогидрохлорида ($C_{A(0)}$), равных 1,5; 1,75; 2,0 моль/л. Результаты анализа сведены в табл. 2.

Таблица 2

Зависимость времени 95%-й конверсии бензогидрохлорида от его начальной концентрации и начального соотношения реагентов

$C_{A(0)}$, моль/л	Время 95%-й конверсии бензогидрохлорида ($\tau_{0,95}$), мин			
	$C_{A(0)} = C_{B(0)}$	$C_{A(0)} = 1,1C_{B(0)}$	$C_{A(0)} = 1,2C_{B(0)}$	$C_{A(0)} = 1,5C_{B(0)}$
1,0	150	100	68	45
1,5	140	88	60	38
1,75	132	80	54	34
2,0	120	70	48	30

На рис. 7 представлены результаты математического моделирования процесса взаимодействия диметиламинэтанола с бензогидрохлоридом при 348 К, проведенного с помощью предназначенного для моделирования поведения нелинейных динамических систем пакета **SimuLink** (версия 4.0) в системе **MatLab 6.5** [6,7]. Рассмотрено влияние на ход реакции как начальных концентраций реагентов ($C_{A(0)}$ и $C_{B(0)}$) в пределах от 1,0 до 2,0 моль/л, так и их соотношения, в пределах от эквимольного до полуторакратного избытка диметиламинэтанола.

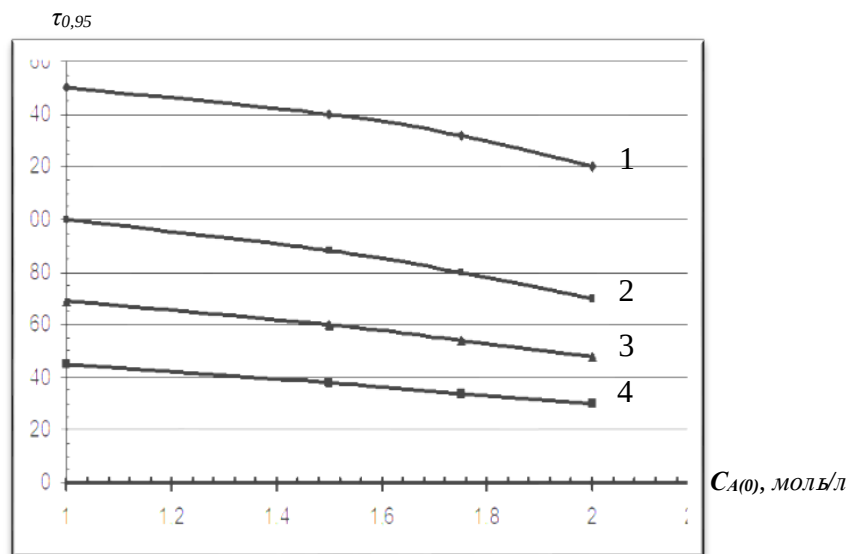


Рис. 7. Зависимость времени 95%-й конверсии бензогидрохлорида ($\tau_{0,95}$) от начальной концентрации бензогидрохлорида ($C_{A(0)}$) и избытка диметиламинэтанола: 1 – $C_{B(0)} = C_{A(0)}$; 2 – $C_{B(0)} = 1,1C_{A(0)}$; 3 – $C_{B(0)} = 1,2C_{A(0)}$; 4 – $C_{B(0)} = 1,5C_{A(0)}$

В качестве показателя, характеризующего процесс, рассматривалось время, необходимое для практически полного расходования бензогидрохлорида при условии протекания только целевой реакции (время 95%-й конверсии бензогидрохлорида). Как видно из рис.7, соотношение реагентов влияет на продолжительность реакции значительно сильнее, чем величина их начальных концентраций.

Так, при эквимольном соотношении диметиламинэтанол: бензогидрохлорид двукратное повышение начальных концентраций реагентов (от 1,0 до 2,0 моль/л) сокращает продолжительность реакции со 150 до 120 мин, т.е в 1,25 раза, в то время как, например, при начальной концентрации бензогидрохлорида $C_{A(0)} = 1,0$ моль/л продолжительность реакции сокращается приблизительно в 3,3 раза (со 150 до 45 мин).

Заключение. Исследована кинетика реакции синтеза N,N-диметил-2-(дифенилметокси)этиламина при межфазном катализе О-алкилированием диметиламинэтанола бензогидрохлоридом. Показано, что соотношение реагентов влияет на продолжительность реакции значительно сильнее, чем величина их начальных концентраций.

Литература

1. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства: Пособие для врачей. Т.2.-Харьков: Торгсин, 1997. —592 с.
2. **Рубцов М.В., Байчиков Н.Г.** Синтетические химико-фармацевтические препараты. - М.: Медицина, 1971.- 98 с.
3. Алкилирование моноэтаноламина алкилгалогенидами в условиях межфазного катализа / **А.Х. Назаретян, Г.О. Торосян** и др. // Тезисы докладов 12-й Межвузовской конференции молодых ученых (март 1985).- Л.: Изд-во ЛГУ, 1987.-Ч. 2.-С.136-141.
4. **Հովհաննիսյան Գ.Պ., Էդոյան Ն.Գ., Թորոսյան Գ.Հ.** Երկմեթիլամինաէթանոլի օ-ալկիլմումը միջֆազային կատալիզի պայմաններում // ՀԱՊՀ-ի Լրաբեր. Գիտական հոդվածների ժողովածու.-Մաս 2.-2017.- էջ 1019-1022:
5. **Ахназарова С.Л., Кафаров В.В.** Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. - М.: Высшая школа, 1978.- 302 с.
6. **Ավետիսյան Հ.Ռ.** Օպտիմալացման խնդիրների լուծումը MATLAB միջավայրում: Մեթոդական ցուցումներ / ՀԱՊՀ.-Եր.: Ճարտարագետ, 2016. – 78 էջ:
7. **Պորոսյան Ա.Գ., Մանուկյան Ա.Լ., Ավետիսյան Հ.Ռ.** Մոդելավորումը matlab & simulink միջավայրում: Լաբորատոր աշխատանքների կատարման մեթոդական ցուցումներ / ՀԱՊՀ.-Եր.: Ճարտարագետ, 2020. – 108 էջ:

*Поступила в редакцию 30.11.2021.
Принята к опубликованию 27.12.2021.*

Ն.Ս. Մարտիրոսյան, Գ.Պ. Հովհաննիսյան

Դիֆենիդրամինը (դիմեդրոլ) առաջին սերնդի հակահիստամինային պրեպարատների խմբի հիմնական ներկայացուցիչներից է, որը դեռևս ակտիվորեն օգտագործվում է կենտրոնական նյարդային համակարգի որոշ ալերգիկ հիվանդությունների դեպքում: Քիմիական անվանումն է՝ N, N-դիմեթիլ-2-(դիֆենիլմեթոքսի)-էթիլամին (որպես հիդրոքլորիդ): Նախկինում ուսումնասիրել ենք մոնոէթանոլամինի ալկիլացումը միջֆազային կատալիզի պայմաններում: Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել դիմեթիլամինէթանոլի ալկիլացման կինետիկ օրինաչափությունները: Որպես ալկիլացնող ագենտ օգտագործվել է դիֆենիլքլորմեթան (բենզոհիդրոքլորիդ): Ռեակցիան իրականացվել է երկֆազ «հեղուկ-հեղուկ» կատալիտիկ համակարգում: Այսպիսով, ուսումնասիրվել է դիմեթիլամինէթանոլի O-ալկիլացման ռեակցիայի կինետիկան՝ միջֆազային կատալիզի պայմաններում՝ N, N-դիմեթիլ-2-(դիֆենիլմեթոքսի) էթիլամինի սինթեզի համար: Որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործվել է չորրորդային ամոնիումային աղ՝ տետրաբութիլամոնիումի քլորիդ, որը մատչելի է և կարող է որոշիչ նշանակություն ունենալ արդյունաբերական արտադրության կազմակերպման գործում: Կինետիկ հավասարման գործակիցները որոշելու համար իրականացվել է 23 կարգի լրիվ ֆակտորային փորձ:

Կատալիզատորի՝ տրիմեթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի կոնցենտրացիան բոլոր փորձերում եղել է 0,1 մոլ/լ-1, 1,5 անգամ ավելի բարձր, քան միջելի ձևավորման կրիտիկական կոնցենտրացիան: Անկախ փոփոխականները տատանվում էին. ջերմաստիճանը՝ 60...80°C միջակայքում, իսկ բենզահիդրոքլորիդի և դիմեթիլամինէթանոլի նախնական կոնցենտրացիաները՝ 1,5...2,0 մոլ/լ միջակայքում:

Ստացված կինետիկ հավասարման վերլուծությունը կատարվել է դինամիկ համակարգերի վարքագիծը մոդելավորելու համար սիմուլինկ փաթեթի, վեբ. 4.0 մաթլաբ 6.5 համակարգի միջոցով: Ցույց է տրվել, որ ռեագենտների հարաբերակցությունը շատ ավելի ուժեղ ազդեցություն է թողնում ռեակցիայի տևողության վրա, քան դրանց սկզբնական կոնցենտրացիաների արժեքները: Ստացված կինետիկ հավասարումը կարող է օգտագործվել N,N-դիմեթիլ-2-(դիֆենիլմեթոքսի) էթիլամինի արտադրության ռեակտորը հաշվարկելու համար:

Առանցքային բառեր. դիֆենիդրամին (դիմեդրոլ), N,N-դիմեթիլ-2-(դիֆենիլմեթոքսի)էթիլամին, N,N-դիմեթիլամինէթանոլ, բենզահիդրոքլորիդ, միջֆազային կատալիզ:

INVESTIGATING THE REACTION KINETICS FOR OBTAINING DIPHENHYDRAMINE

N.V. Martirosyan, G.P. Hovhannisyan

Diphenhydramine (Dimedrol) is one of the main representatives of the group of first generation antihistamines, which is still actively used for some allergic diseases of the central nervous system. The chemical name is N,N-dimethyl-2-(diphenylmethoxy)-ethylamine (as hydrochloride). Previously we have studied the alkylation of monoethanolamine under conditions of phase transfer catalysis. The aim of this work is the research of kinetic regularities of the alkylation of dimethylamineethanol. Diphenylchloromethane (benzohydrochloride) was used as an alkylating agent. The reaction was carried out in a two-phase liquid-liquid catalytic system. Also, the kinetics of the reaction by O-alkylation of dimethylamineethanol for the synthesis of N,N-dimethyl-2-(diphenylmethoxy) ethylamine by phase transfer catalysis was studied in detail. A quaternary ammonium salt was used as a phase transfer catalyst: tetrabutylammonium chloride, which is an available catalyst. To determine the coefficients of the kinetic equation, a full-factor experiment of dimension 2^3 was implemented.

The concentration of the catalyst - trimethylbenzylammonium - chloride in all experiments was 0.1 mol/l^{-1} , 1.5 times higher than the critical micelle concentration. Independent variables varied in the intervals: temperature: $60...80^\circ\text{C}$ and the initial concentrations of benzohydrochloride and dimethylamineethanol - in the range of $1.5 \dots 2.0 \text{ mol/l}$.

The analysis of the obtained kinetic equation was carried out using the SimuLink, ver. 4.0 in the MatLab 6.5 system. The ratio of reagents has been shown to have a much stronger effect on the reaction rate than the values of their initial concentrations. The resulting kinetic equation can be used to calculate the reactor for the production of N,N-dimethyl-2-(diphenylmethoxy)ethylamine.

Keywords: diphenhydramine dimedrol, N,N-dimethyl-2-(diphenylmethoxy) ethylamine, N,N-dimethylamine ethanol, benzohydrochloride, phase transfer catalysis.