

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Гордеев Дмитрий Алексеевич

**Бесфосгенный синтез
алифатических карбаматов и изоцианатов
на основе этиленкарбоната**

05.17.04 – Технология органических веществ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель

кандидат химических наук
доцент С.Н. Мантров

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1 Основные методы получения О-алкил-N-алкилкарбаматов.....	7
1.1.1 Получение алифатических карбаматов с применением продуктов фосгенирования: изоцианатов, хлорформиатов, карбамоилхлоридов.....	8
1.1.2 Синтез карбаматов из карбонатов, мочевины или других карбаматов.....	18
1.1.3 Бесфосгенные методы получения карбаматов на основе оксидов углерода.....	29
1.2 Кинетика и механизм аминолиза органических карбонатов.....	32
1.3 Получение изоцианатов термолизом карбаматов.....	35
Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	39
2.1 Исходные вещества и растворители.....	39
2.2 Синтез карбаматов.....	43
2.2.1 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов.....	43
2.2.2 Синтез О-алкил-N-алкилкарбаматов.....	45
2.2.3 Синтез О-алкил-N-фенэтилкарбаматов переэтерификацией О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата.....	46
2.2.4 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов непрерывным способом.....	48
2.2.4.1 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата непрерывным способом.....	48
2.3 Синтез <i>n</i> -бутилизоцианата термолизом N-н-бутилкарбаматов.....	49
2.3.1 Синтез индивидуального <i>n</i> -бутилизоцианата.....	49
2.3.2 Синтез <i>n</i> -бутилизоцианата, переведенного в N-н-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевину.....	50
2.4 Синтез стандартных веществ.....	51
2.4.1 Синтез N-н-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины.....	51
2.4.2 Синтез N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины.....	51
2.5 Методики кинетических экспериментов.....	52
2.5.1 Аминолиз этиленкарбоната <i>n</i> -бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат при различных начальных концентрациях амина.....	52
2.5.2 Аминолиз этиленкарбоната <i>n</i> -бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат при различных ненулевых начальных концентрациях продукта реакции (О-2-гидроксиэтил-N- <i>n</i> -бутилкарбамата).....	52

2.5.3 Аминолиз этиленкарбоната <i>n</i> -бутиламинол в среде различных растворителей.....	53
2.5.4 Аминолиз этиленкарбоната различными алкиламинами в среде ацетонитрил-этиленкарбонат.....	53
2.5.5 Реакция переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -фенэтилкарбамата в избытке метилового спирта.....	54
2.6 Методики анализа проб.....	55
2.6.1 Анализ реакционной массы аминолиза методом ВЭЖХ.....	55
2.6.1.1 Определение калибровочного коэффициента для хроматографического анализа реакции аминолиза.....	56
2.6.1.2 Определение концентрации алкиламина методом ВЭЖХ.....	57
2.6.2 Анализ реакционной массы переэтерификации методом ВЭЖХ.....	57
2.6.2.1 Определение коэффициента экстинкции для хроматографического анализа реакции переэтерификации.....	57
2.6.2.2 Определение степени превращения О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -фенэтилкарбамата методом ВЭЖХ.....	58
2.6.3 Анализ реакционной массы синтеза О-2-гидроксиэтил- <i>N-n</i> -бутилкарбамата непрерывным способом.....	59
2.6.3.1 Определение коэффициента экстинкции для хроматографического анализа синтеза О-2-гидроксиэтил- <i>N-n</i> -бутилкарбамата непрерывным способом.....	59
2.6.3.2 Определение массы <i>n</i> -бутиламина методом ВЭЖХ.....	60
2.6.4 Анализ продуктов термолиза <i>N-n</i> -бутилкарбаматов методом ВЭЖХ.....	60
2.6.4.1 Определение калибровочного коэффициента для хроматографического анализа продуктов термолиза <i>N-n</i> -бутилкарбаматов.....	60
2.6.4.2 Определение выхода <i>n</i> -бутилизотиоцианата термолизом <i>N-n</i> -бутилкарбаматов.....	61
Глава 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	63
3.1 Анализ реакционной массы аминолиза этиленкарбоната.....	67
3.2 Кинетические закономерности аминолиза этиленкарбоната.....	74
3.2.1. Кинетика и механизм реакции аминов с этиленкарбонатом.....	74
3.2.1.1 Влияние начальной концентрации <i>n</i> -бутиламина на начальную скорость реакции аминолиза этиленкарбоната.....	76
3.2.1.2 Влияние ненулевой начальной концентрации продукта реакции (О-2-гидроксиэтил- <i>N-n</i> -бутилкарбамата) на начальную скорость реакции аминолиза этиленкарбоната.....	78

3.2.1.3 Предположения о механизме реакции аминолита этиленкарбоната <i>n</i> -бутиламинои.	
Вывод кинетической модели реакции.....	81
3.2.2 Влияние природы инертного растворителя на скорость каталитической и автокаталитической реакции этиленкарбоната с <i>n</i> -бутиламинои.....	88
3.2.3 Связь строения амина со скоростью его взаимодействия с этиленкарбонатом в каталитической и автокаталитической реакции.....	92
3.3 Анализ реакционной массы переэтерификации	
О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	96
3.4 Кинетические закономерности переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	101
3.4.1 Кинетика и механизм переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	101
3.4.2 Влияние концентрации катализатора на реакцию переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	105
3.4.3 Влияние заместителя в спирте на реакцию переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	106
3.4.4 Активационные параметры реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> -алкилкарбаматов.....	111
Глава 4. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	114
4.1 Синтез О-2-гидроксиэтил- <i>N</i> - <i>n</i> -бутилкарбамата в непрерывном режиме.....	116
4.2 Термолиз <i>N</i> - <i>n</i> -бутилкарбаматов.....	120
ВЫВОДЫ.....	131
ЛИТЕРАТУРА.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Эфиры N-замещенных карбаминовых кислот – карбаматы представляют большой интерес как вещества, обладающие разнообразной биологической активностью. Их применяют для наркоза [1, 2], как антихолинэстеразные средства [3, 4], консерванты [5] и инсектициды [6]. Би- и полифункциональные уретаны широко используются в качестве полимеров, необходимых для производства строительных и теплоизолирующих материалов, прочных покрытий с заданными свойствами, износостойких герметиков и клеев [7]. Вместе с тем, карбаматы могут выступать полупродуктами органического синтеза. Так, например, термическое разложение карбаматов приводит к изоцианатам [8, 9].

Основные методы получения эфиров карбаминовых кислот заключаются в фосгенировании различных прекурсоров с получением токсичных интермедиатов (карбамоилхлориды, изоцианаты, хлорформиаты). Главным побочным продуктом таких производств является хлороводород. Кроме пагубного воздействия на человека и окружающую среду, хлороводород также чрезвычайно коррозионно активен, что вынуждает увеличивать затраты не только на охрану труда и защиту окружающей среды, но и на аппаратное оформление. Примечательно, что при взаимодействии хлорсодержащих интермедиатов со вторым прекурсором в качестве побочного продукта вновь образуется хлороводород. Таким образом, весь хлор полностью переходит в побочные продукты.

Разработка альтернативного бесфосгенного экологичного и экономически целесообразного метода синтеза карбаматов остро стоит перед человечеством уже несколько десятилетий. Наиболее подходящим на данную роль методом выглядит аминолиз эфиров угольной кислоты – карбонатов. В настоящее время большую часть карбонатов получают фосгенным методом, однако, циклические карбонаты синтезируют исключительно бесфосгенно – карбонилированием углекислым газом оксиранов. Наиболее простым и дешевым циклическим карбонатом является этиленкарбонат – продукт многотоннажного производства. Аминолизом этиленкарбоната алкиламинами можно получить широкий набор O-2-гидроксиэтилкарбаматов.

Очевидно, что О-2-гидроксиэтилкарбаматы не покрывают весь спектр используемых карбаматов. Вместе с тем, они могут рассматриваться как полупродукты в синтезе других карбаматов, получаемых переэтерификацией О-2-гидроксиэтиловых эфиров. Такие процессы описаны в литературе, но мало изучены, а сами исследования ограничены лишь реакцией с высококипящими спиртами. Поэтому для рассмотрения возможности получения широкого набора О-алкилкарбаматов из О-2-гидроксиэтилкарбаматов необходимо ответить на вопрос о возможности осуществления переэтерификации карбаматов спиртами различного строения.

Как было отмечено выше, карбаматы представляют большой интерес в качестве прекурсоров в синтезе изоцианатов – важнейших реагентов полимерной промышленности. Так, объем мирового производства полиуретанов в 2015 году составил 18 млн тонн. При этом они занимают шестое место среди всех полимеров на основе ежегодного мирового производства [10].

Известно, что с целью получения изоцианатов, разложению преимущественно подвергают О-метилкарбаматы, благодаря термической стабильности метанола. С другой стороны, термолиз О-2-гидроксиэтилкарбаматов должен приводить к соответствующим изоцианатам, но обширных исследований по данному вопросу в литературе не представлено.

Таким образом, цель настоящей работы состоит в изучении количественных закономерностей аминолиза этиленкарбоната различными аминами; изучении количественных закономерностей переэтерификации О-2-гидроксиэтилкарбаматов; практической проверке возможности синтеза широкого набора О-алкил-N-алкилкарбаматов; исследованиям по термолизу О-2-гидроксиэтилкарбаматов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основные методы получения N-алкил-O-алкилкарбаматов

В литературе представлено множество работ, посвященных синтезу карбаматов различными методами с применением широкого спектра реагентов, относящихся к тем или иным классам органических соединений. Однако, несмотря на это разнообразие, лишь некоторые варианты получения уретанов интересны с точки зрения реализации в промышленности, что связано с доступностью и дешевизной сырья, а также высокими выходами для синтезируемых структур. В связи с этим ниже описаны основные способы синтеза карбаматов, которые являются промышленными или могут на них претендовать (Рисунок 1.1).

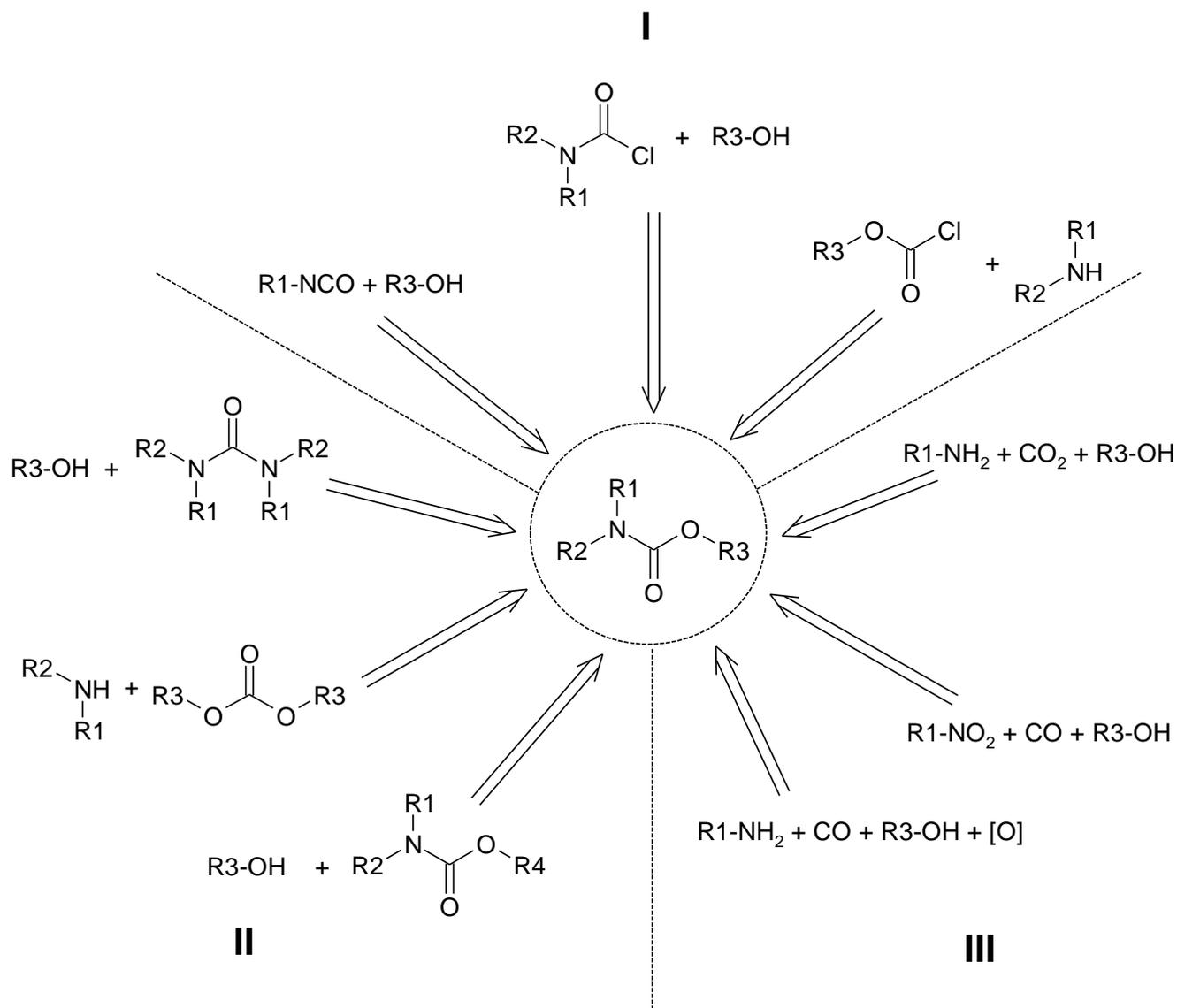
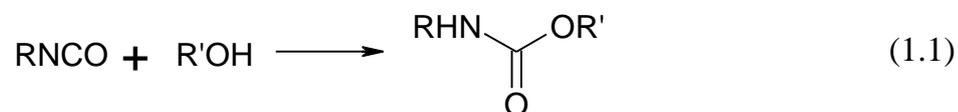


Рисунок 1.1. Основные способы получения карбаматов.

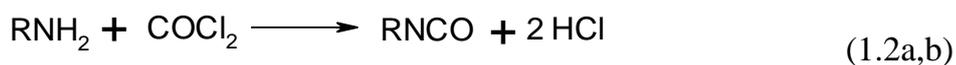
Следует отметить, что способы получения уретанов, согласно представленной схеме (Рисунок 1.1) и, исходя из структуры карбонилирующих агентов, можно условно разбить на три группы. К реагентам первой группы относятся изоцианаты, хлорформиаты и карбамоилхлориды. В промышленности эти соединения получают преимущественно с применением фосгена. Вторая группа в качестве исходных реагентов объединяет мочевины, карбонаты и карбаматы, поскольку они могут быть как продуктами фосгенирования аминов или спиртов, так и синтезироваться альтернативными путями. Методы третьей группы полностью исключают применение фосгена и опираются на использование таких карбонилирующих агентов, как оксиды углерода. Несмотря на условность разделения методов получения по такому принципу, оно позволяет отнести промышленное производство карбаматов к фосгенному или бесфосгенному, что имеет первостепенное значение для его организации и эксплуатации. Ниже подробно рассмотрены варианты получения карбаматов, с применением тех или иных карбонилирующих агентов, представленных в схеме (Рисунок 1.1).

1.1.1 Получение алифатических карбаматов с применением продуктов фосгенирования: изоцианатов, хлорформиатов, карбамоилхлоридов

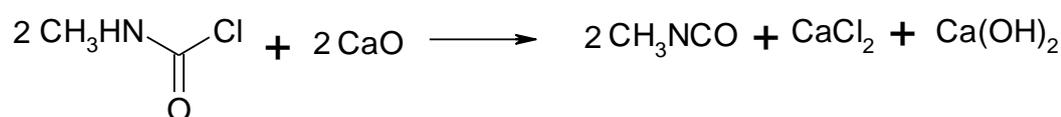
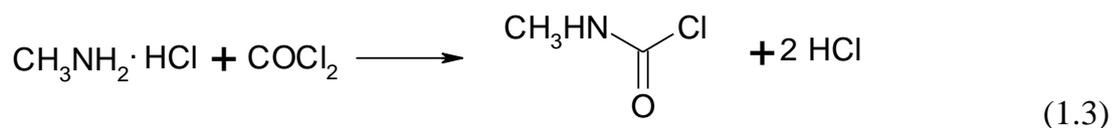
Следует отметить, что подавляющее большинство методов получения карбаматов связано с применением на одной из стадий фосгена или продуктов фосгенирования. При этом, пожалуй, самый простой и наиболее используемый вариант состоит во взаимодействии спиртов с изоцианатами [11-13]:



Этот метод широко представлен в литературе, реакция идет с выходами, близкими к количественным. Исходные изоцианаты получают промышленно путем обработки фосгеном аминов или их солей [14-16]. Данный метод известен с 1884 года, когда В. Хенчелю удалось получить изоцианат при взаимодействии фосгена с солью первичного амина [17].



В 1888 году по указанной схеме Л. Гаттерман и Г. Шмидт получили метилизоцианат с почти количественным выходом – расплав гидрохлорида метиламина обрабатывали фосгеном при 250°C, затем хлорангидрид метилкарбаминовой кислоты подвергали термолизу в присутствии оксида кальция [18]:



В настоящее время известно большое количество различных вариантов фосгенирования аминов и их солей с получением карбамоилхлоридов и изоцианатов, характеризующихся высокими выходами и селективностями. Несмотря на это следует отметить, что наиболее часто процессы фосгенирования проводят при высоких температурах в среде высококипящих инертных растворителей, в качестве которых, как правило, выступают ароматические углеводороды.

Так, в патенте [19] описывается типичный подход к получению алкилизоцианатов, которое осуществляют в хлорбензоле, о-дихлорбензоле, 1,2,4-трихлорбензоле, толуоле, ксилоле. Авторы патента отмечают, что первоначально раствор технического гидрохлорида амина фосгенируется в емкостном аппарате с эффективным обратным холодильником при нагревании и пропускании фосгена (Схема 1.2a,b). После завершения процесса из реакционной массы отдувают сухим воздухом хлороводород и вакуумной дистилляцией выделяют целевой изоцианат. По описанной методике авторами получен целый ряд изоцианатов с высокими выходами (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Результаты синтеза алкилизоцианатов фосгенированием алкиламинов и их гидрохлоридов по схемам 1.2a,b [19]

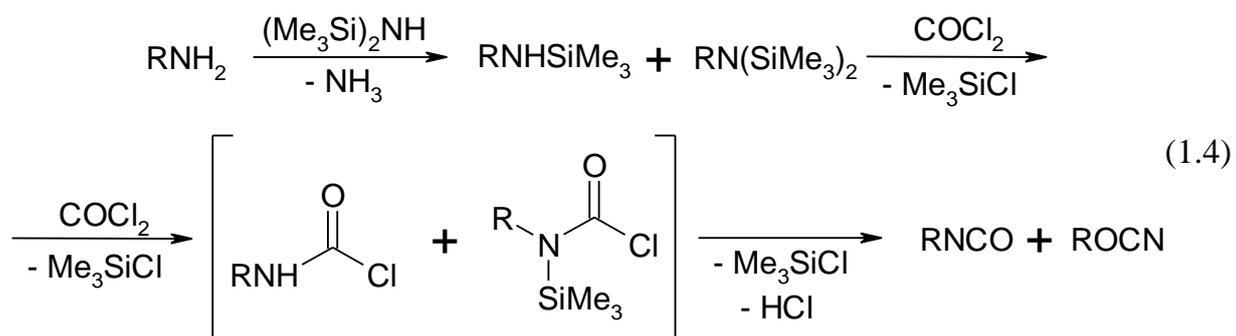
№	Схема	R	Растворитель	Выход, %
1	2	3	4	5
1	1.2b	C ₁₈ H ₃₇	-	91

1	2	3	4	5
2	1.2a	$C_{18}H_{37}$	Хлорбензол	97
3	1.2a	$C_6H_5CH_2$	Хлорбензол	83
4	1.2a	цикло- C_6H_{11}	Толуол	76
5	1.2a	$C_6H_5CH_2CH_2$	Хлорбензол	91
6	1.2b	$C_{12}H_{25}$	Хлорбензол	94
7	1.2b	C_4H_9	о-Дихлорбензол	не указан

В то же время, изоцианаты являются полупродуктами ряда многотоннажных производств. Так, алифатические диизоцианаты используются в производстве различных полиуретанов, а метилизоцианат в синтезе пестицидов. Таким образом, существует устойчивая потребность в этих соединениях и имеется ряд патентов, описывающих их получение в непрерывном режиме. Так, в работе [20] представлено получение гексаметилендиизоцианата и изофорондиизоцианата из соответствующих аминов и фосгена в непрерывном режиме в системе из двух реакторов смешения, где первый реактор представляет собой собственную разработку авторов патента, а второй – трубчатый реактор с рубашкой.

Основные проблемы, с которыми сталкивается производство алифатических изоцианатов по схеме прямого фосгенирования, заключаются в образовании хлороводорода, который обратимо взаимодействует с изоцианатом, образуя карбамоилхлорид. Причем заметное смещение равновесия в сторону изоцианата происходит при температурах выше 100 °С. Другая проблема, связанная с выделением хлороводорода, обусловлена его взаимодействием с исходными аминами, что приводит к образованию их гидрохлоридов. Последние не растворимы в органических растворителях и, выпадая из них, делают процесс гетерогенным. Это влечет к затруднению организации процесса, поскольку может происходить забивание трубопроводов и вентилях, особенно при проведении реакции в непрерывном режиме. Кроме того, гидрохлориды алкиламинов довольно инертны и многие из них способны реагировать с фосгеном при температурах только выше 200 °С. Последнее обстоятельство усложняет аппаратное оформление и требует применения коррозионностойкого оборудования, способного выдерживать воздействие хлороводорода и фосгена при высоких температурах. Поэтому для снижения нагрузки

на аппаратуру нередко применяют модифицированный метод получения изоцианатов, основанный на предварительном силилировании аминов:



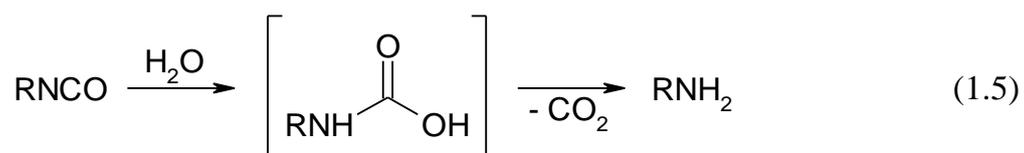
Этот метод исключает образование гидрохлоридов аминов, а, стало быть, и проблемы, связанные с ним. Сама реакция идет при более низких температурах и необратима. Реализация подобного варианта описана в статье А. В. Лебедева с соавт. [21], в которой предложен кремнийорганический двухстадийный синтез различных изоцианатов с выходом 40-77% (Таблица 1.2). На первой стадии из исходного амина и гексаметилдисилазана с использованием в качестве катализатора концентрированной серной кислоты, либо триметилхлорсилана в безводном толуоле в присутствии триэтиламина с практически количественным выходом получают силиламин. Затем его прикапывают к раствору фосгена в толуоле при 0 °С, после чего реакцию массу выдерживают при 105 °С и перегоняют. Однако, при использовании в качестве субстрата некоторых замещенных бензиламинов получают неразделимую смесь продуктов, содержащую 5-6% соответствующего цианата.

Таблица 1.2 – Результаты синтеза алкилизоцианатов фосгенированием силиламинов по схеме 1.4 [21]

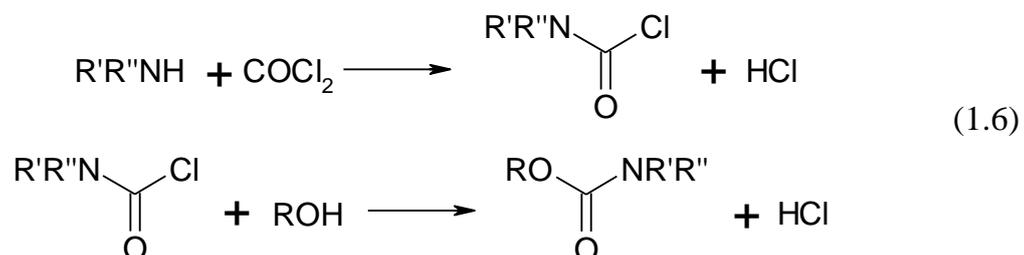
№	R	Выход изоцианата, %	Выход цианата, %
1	2	3	4
1	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂	67.3	0
2	CH ₃ O(CH ₂) ₂	60	0
3	CH ₃ O(CH ₂) ₃	66.6	0
4	C ₂ H ₅ O(CH ₂) ₃	67.5	0
5	C ₆ H ₅ CH ₂	54.8	3
6	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	58.4	7
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	40.8	5

1	2	3	4
8	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	58.2	3.5
9	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	46.8	15
10	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	56.5	3.5
11	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	65.7	0
12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	76.1	0
13	3,4-(CH ₃ O)C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	77.3	0

Следует отметить, что, несмотря на существование альтернативных методов получения алифатических изоцианатов, они практически не реализуются в промышленности ввиду экономической нецелесообразности, либо технологических сложностей. В связи с этим, производство карбаматов через изоцианаты практически всегда сопряжено с применением фосгена. Несмотря на это, «изоцианатный» метод является основным промышленным способом получения карбаматов. Это обусловлено высокой селективностью процесса и отличными, практически количественными выходами [22, 23]. Кроме того, синтез таких продуктов, как пенополиуретаны построен исключительно на «изоцианатной» технологии, поскольку вспенивание полимеризующейся массы связано с параллельным процессом гидролиза изоцианата, приводящего к выделению углекислого газа [14]:



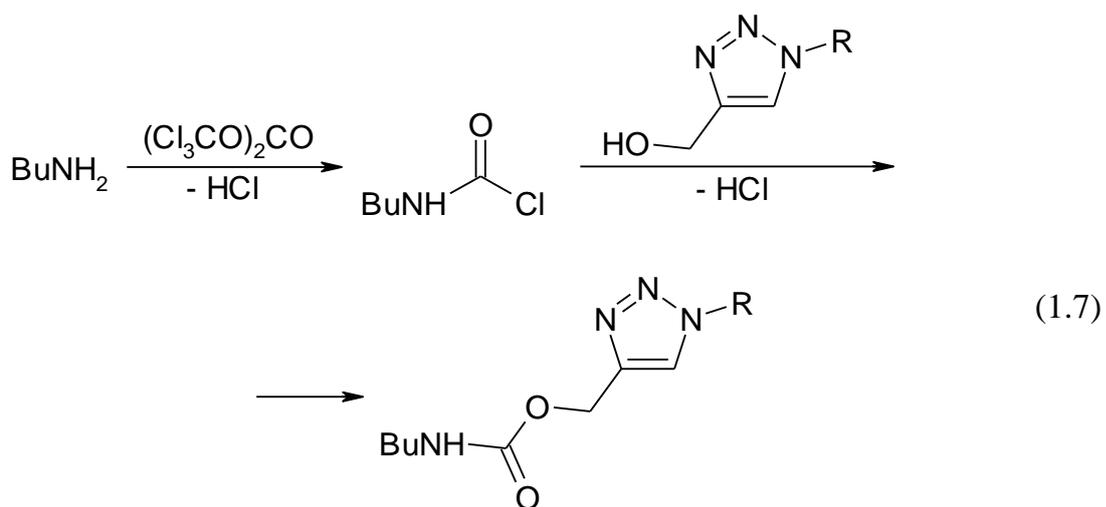
Другой метод получения карбаматов с использованием фосгена состоит в фосгенировании вторичных аминов. В данном случае продуктом такого взаимодействия является не изоцианат, а N,N-дизамещенный карбамоилхлорид [25-27]. Он не способен отщеплять хлороводород и образовывать изоцианаты. Тем не менее, его реакция со спиртами приводит к N,N-дизамещенным карбаматам [28-30]:



Получение карбаматов путем взаимодействия спиртов с изоцианатами (Схема 1.1) или карбамоилхлоридами широко освещено в литературе, изучены механизм и кинетика данных реакций [31-33]. Процесс, чаще всего, ведут при достаточно низких температурах (0-100 °С) в среде инертного растворителя либо без растворителя, в качестве катализаторов могут быть использованы третичные амины [34, 35]; соединения металлов [36, 37], в том числе меди [38] и олова [39, 40].

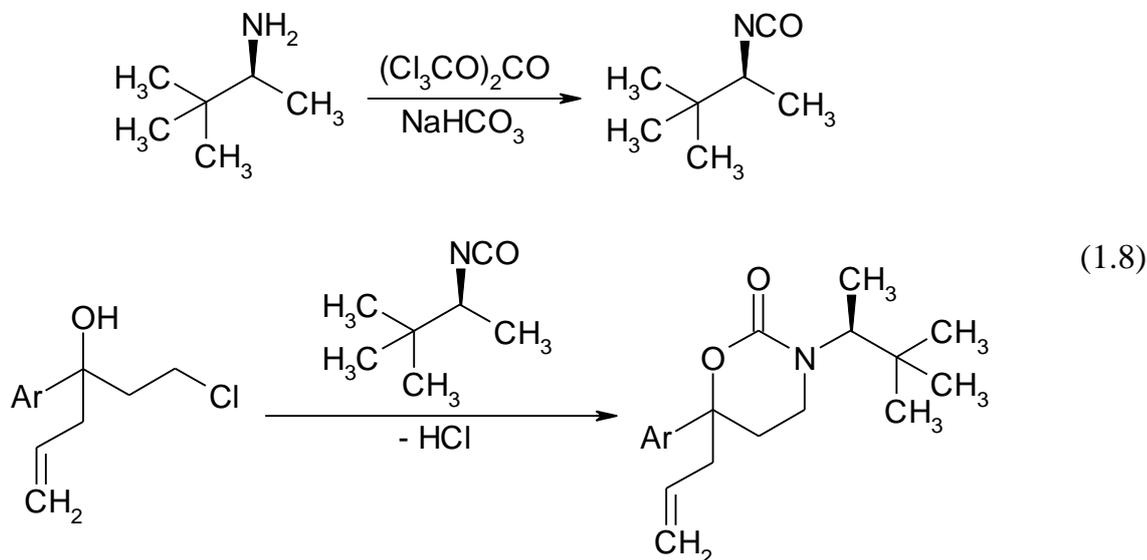
Следует отметить, что метод синтеза карбаматов, основанный на реакции изоцианатов и карбамоилхлоридов со спиртами отлично подходит и для получения сложных, как правило, биологически активных молекул, содержащих уретановый фрагмент. Это связано с тем, что взаимодействие спиртов и изоцианатов/карбамоилхлоридов идет в очень мягких условиях и характеризуется высокими выходами по целевому продукту.

Так, например, в патенте [41] представлено получение *O*-(1-*цис*-3-(5-фенилизоксазол-3-карбоксамид)циклобутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил-*N*-*n*-бутилкарбамата, который способствует увеличению активности трансмембранного регулятора муковисцидоза, ацилированием исходного 1-замещенного 4-гидрокси-метил-1,2,3-триазола *n*-бутилкарбамоилхлоридом, который, в свою очередь, получают при взаимодействии *n*-бутиламина с трифосгеном в дихлорметане в присутствии пиридина в течение 16 часов при 0 °С:

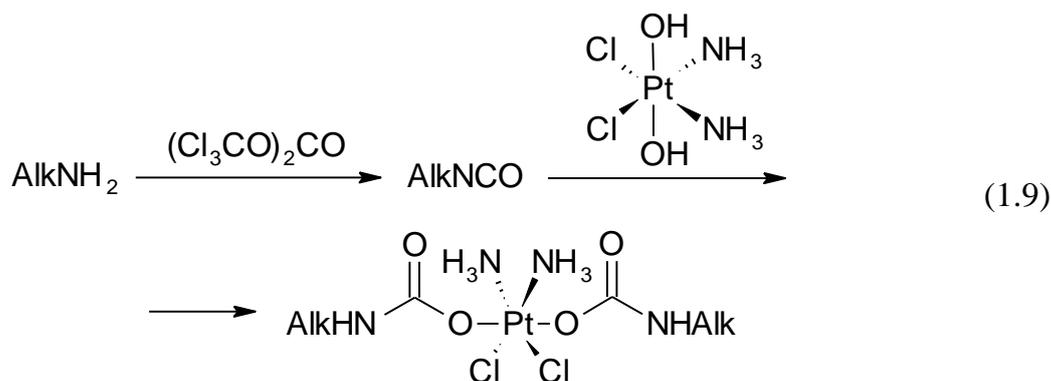


В патенте [42] предложен синтез ингибитора 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа – 3-((2*S*)-3,3-диметилбутан-2-ил)-6-(2-гидроксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1,3-оксазинан-2-она, в котором целевой уретановый фрагмент получается при взаимодействии 1-хлор-3-(4-фторфенил)гекс-5-ен-3-ола с (*S*)-2,2-диметил-3-

изоцианатбутаном. Указанный изоцианат получен в гетерофазном процессе – к смеси растворов (*S*)-1,2,2-триметилпропиламина в дихлорметане и NaHCO₃ в воде при 0 °С добавляли трифосген, реакционную массу перемешивали 15 минут, после чего органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением целевого изоцианата с выходом 90%:



В патенте [43] представлен синтез препаратов для лечения злокачественных опухолей на основе комплекса платины (IV) с уретановыми лигандами. К суспензии *цис,цис,транс*-[Pt(NH₃)₂Cl₂(OH)₂] в диметилформамиде добавляли раствор изоцианата в диметилформамиде, полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 40 °С, разбавляли этилацетатом, промывали водой и осаждали гексаном. В качестве изоцианатов использовали 2-этилгексилоизоцианат и 1,1-диметил-3,3-диметилбутилизоцианат, которые получали при прикапывании раствора смеси соответствующего амина с *N,N*-диизопропилэтиламином в ТГФ к раствору трифосгена в ТГФ при 0 °С. Затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3.5 часов, концентрировали и использовали без дальнейшей очистки:



В патенте [45] описывается получение алкилхлорформиатов в непрерывном режиме из соответствующего спирта и газообразного фосгена в разработанном авторами стеклянном реакторе длиной 1800 мм и диаметром 100 мм с временем удержания от 10 до 20 секунд. Реактор состоит из трех зон – зона реакции, зона заряда, зона конденсации. Важно отметить, что фосген часто подавался в реактор не стехиометрически спирту, а в небольшом недостатке. Указанным методом авторами был получен целый ряд алкилхлорформиатов разной природы (Таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Результаты синтеза алкилхлорформиатов фосгенированием спиртов в непрерывном режиме по схеме 1.11а [45]

№	R	Температура зоны реакции, °С	Время удержания, сек	Выход по спирту, %	Выход по фосгену, %
1	CH ₃	64	13	88	96
2	C ₂ H ₅	120	14	92	98
3	(CH ₃) ₂ CH	60	16	90	96
4	C ₄ H ₉ O(CH ₂) ₂	66-68	15	92	не указан
5	цикло-C ₆ H ₁₁	100	16	86	не указан
6	C ₆ H ₅ CH ₂	170	17	81	не указан

В патенте [46] авторы получали алкилхлорформиаты в емкостном аппарате с эффективным обратным холодильником в периодическом режиме. В жидкий фосген сначала подавали исходный спирт, а затем в реактор одновременно подавали и жидкий фосген, и спирт так, чтобы обеспечить 1.2÷1.4-кратный мольный избыток фосгена. По окончании процесса реактор дегазировали и реакцию массу промывали ледяной водой. Авторами были получены различные моно- и бисхлорформиаты с высокими выходами (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Результаты синтеза алкилхлорформиатов фосгенированием спиртов в периодическом режиме по схеме 1.11а [46]

№	R	Выход, %
1	C ₂ H ₅	90
2	(CH ₃) ₂ CH	92
3	CH ₂ =CHCH ₂	95
4	C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄	99

Как было указано выше, алкилхлорформиаты могут быть использованы для получения карбаматов. Так, Клайв с соавт. [47] описывают синтез ряда карбаматов взаимодействием этилхлорформиата с соответствующим амином в водной среде. Процесс проводили в две стадии: на первой стадии половина расчетного количества хлорформиата добавлялась к водному раствору амина, после чего в реакционную массу добавлялся избыток водного раствора NaOH и оставшаяся порция хлорформиата. По указанной схеме получены карбаматы с выходом 20-89%.

В некоторых случаях процесс проводят в присутствии катализатора. Так, Панди с соавт. [48] использовали в качестве катализатора иттриево-циркониевую кислоту Льюиса. Целевые карбаматы получали путем медленного прибавления раствора хлорформиата в ацетонитриле к раствору амина, содержащего 20% мольн. катализатора (1.11b). Авторами получены ряд карбаматов на основе первичных и вторичных аминов с выходами 88-94% (Таблица 1.5).

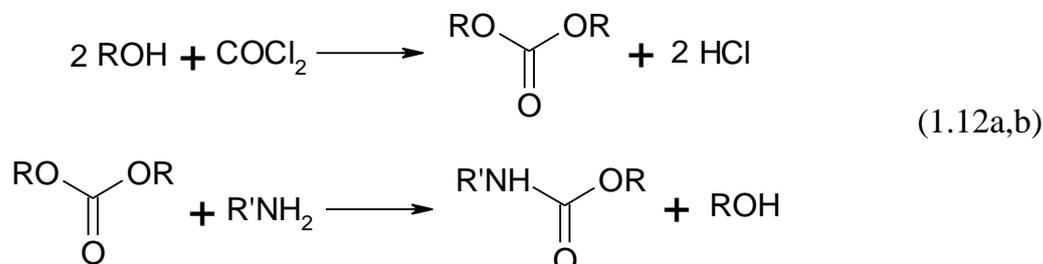
Таблица 1.5 – Результаты синтеза карбаматов ацилированием хлорформиатами алкиламинов в присутствии Y-Zr кислоты Льюиса по схеме 1.11b [48]

№	R	R'	Выход, %
1	CH ₃	C ₄ H ₉	94
2	C ₂ H ₅	цикло-C ₆ H ₁₁	88
3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	90
4	C ₂ H ₅	O(C ₂ H ₄) ₂	91
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ C(COOCH ₃)H	93
6	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ C(COOCH ₃)H	92
7	C ₂ H ₅	4-НОС ₆ H ₄ CH ₂ C(COOCH ₃)H	92
8	C ₆ H ₅ CH ₂	4-НОС ₆ H ₄ CH ₂ C(COOCH ₃)H	91

Нельзя не отметить, что «изоцианатный» метод получения карбаматов кажется более предпочтительным, в сравнении с «хлорформиатным», так как последний зачастую проводится с дополнительным реагентом – акцептором хлороводорода, либо в гетерофазе, что приводит к трудо- и энергозатратному выделению и очистке целевого карбамата.

1.1.2 Синтез карбаматов из карбонатов, мочевины или других карбаматов

Основными продуктами взаимодействия фосгена со спиртами, взятыми в более чем двухкратном мольном избытке, являются органические карбонаты [49-51]. Аминолиз последних под действием аминов приводит к карбаматам [52-54]:



Это взаимодействие впервые описано в 1845 году Каурсом. Так, по представленной схеме из диэтилкарбоната и аммиака он синтезировал О-этилкарбамат [55]. Следует отметить, что метод получения карбаматов таким способом выглядит привлекательно. Это связано с тем, что реакция идет в довольно мягких условиях, при невысоких температурах (20-130 °С) и, в отличие от применения хлорформиатов и карбамоилхлоридов как карбонилирующих агентов, в данном варианте не выделяется хлороводород, связывающий реагирующий амин. Нередко процесс катализируют, а в качестве растворителя используют как исходный карбонат, так и некоторые инертные растворители.

Так, например, Сима с соавт. [56] изучали взаимодействие различных первичных и вторичных аминов с диметилкарбонатом при 170 °С в среде ионных жидкостей, которые по утверждению авторов выступают не только в качестве растворителей, но еще и катализаторов. Например, из *n*-гексиламина в хлориде 1-метил-3-бутилимидазолия получен О-метил-*N-n*-гексилкарбамат с конверсией исходного амина более 99% и селективностью по карбамату более 99%. Использование других ионных жидкостей на примере циклогексиламина ведет к низкой селективности по целевому карбамату – образуются такие побочные продукты, как циклогексен (до 4.1% в 1-цетил-3-метилимидазолия тетрафторборате), *N,N*-диметилциклогексиламин (до 60.8% в 1-цетил-3-метилимидазолия тетрафторборате), О-метил-*N-n*-гексил-*N*-метилкарбамат (до 16.8% в 1-бензил-3-метилимидазолия тетрафторборате). Стоит отметить, что снижение температуры до 120°С при взаимодействии циклогексиламина с диметилкарбонатом в

хлориде 1-метил-3-бутилимидазолия позволяет увеличить селективность по карбамату с 82.7 до 95%, однако конверсия амина при этом снижается с 99+ до 23.7%.

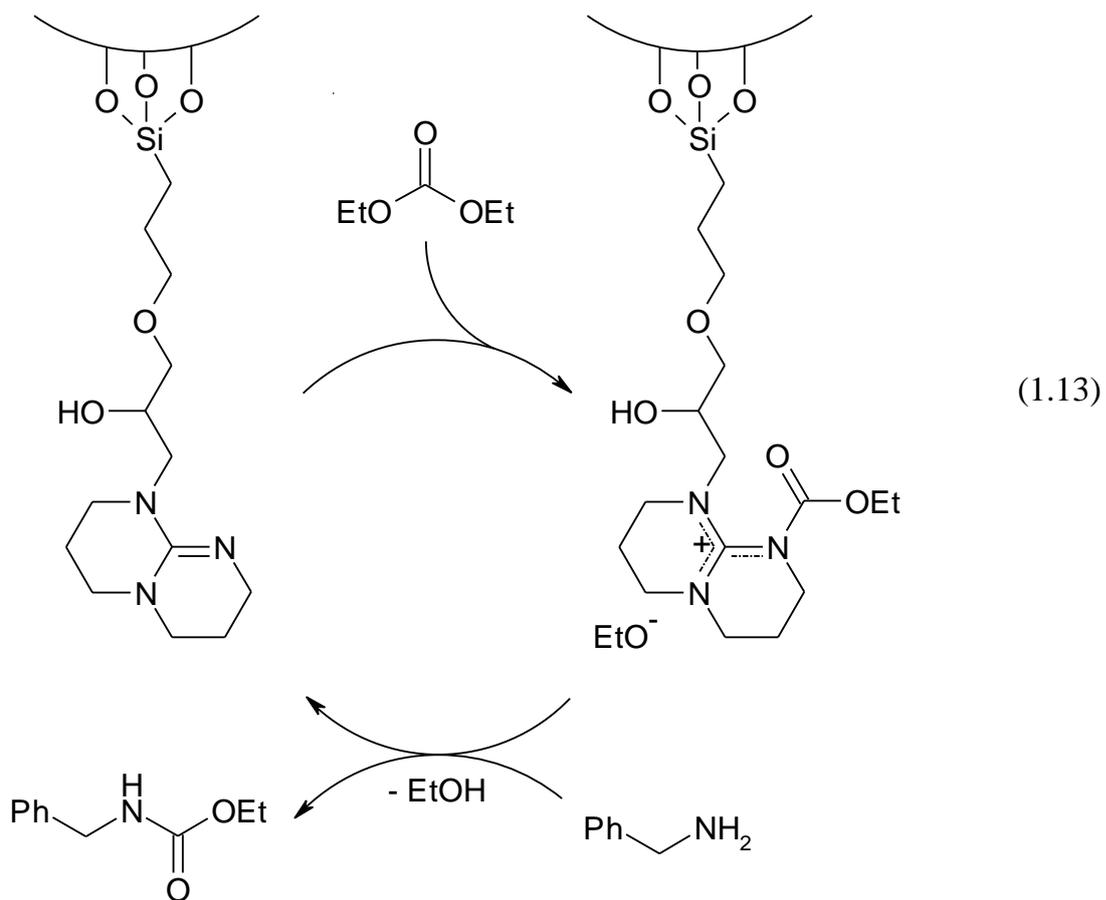
В патенте [57] описывается получение карбаматов взаимодействием моноаминов и диаминов с диметилкарбонатом, катализируемое липазой из *Candida antarctica*. Например, из *n*-гексиламина в толуоле при температуре 70 °С и времени реакции 24 часа получен *O*-метил-*N-n*-гексилкарбамат с выходом 95%. Авторами также представлено получение изофоронилдиметилкарбамата, который может быть использован для получения изофорондиизоцианата, из изофорондиамина и диметилкарбоната при указанных выше условиях, однако реакцию проводили в течение 400 часов, а выход целевого бискарбамата составил 96%.

В качестве катализаторов аминолита могут быть использованы различные основания. Так, Карлони с соавт. [58] исследовали каталитическую активность 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (ТВД), иммобилизованного на мезопористом оксиде кремния МСМ-41, в селективном получении карбаматов из диэтилкарбоната при 125 °С в течение 15 часов. Во всех случаях селективность по целевому карбамату составила 97-99%, а выход, как и ожидалось, связан со строением исходного амина (Таблица 1.6).

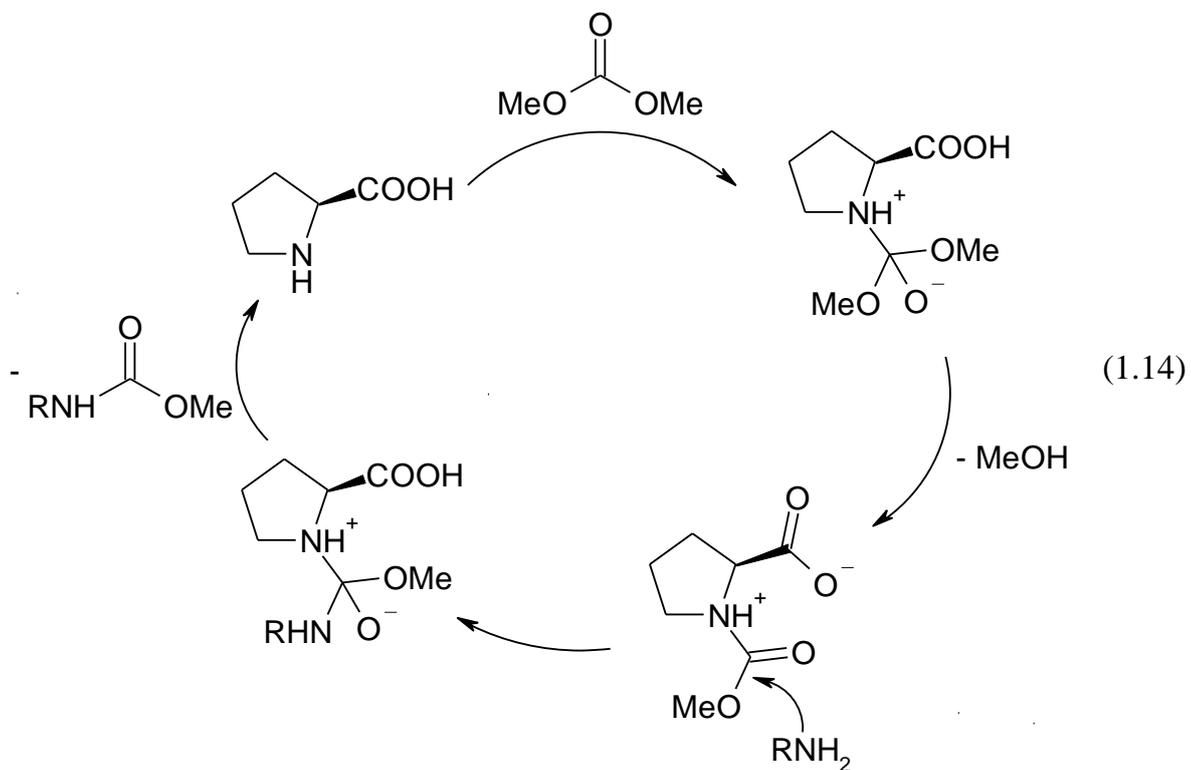
Таблица 1.6 – Результаты синтеза карбаматов аминолитом диэтилкарбоната в присутствии иммобилизованного ТВД по схеме 1.12b [58]

№	R	R'	Выход, %	Селективность, %
1	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	98	99
2	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ C(CH ₃)H	16	98
3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ C(C ₆ H ₅)H	0	0
4	C ₂ H ₅	CH ₂ =CHCH ₂	55	98
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	82	97
6	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	72	98
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NHC ₂ H ₄	89	97

Каталитическое действие оснований принято описывать в рамках их действия в качестве переносчика активированной карбонильной группы (Схема 1.13).



В схожей с основаниями манере Кумар с соавт. [59] описывают действие L-пролина:

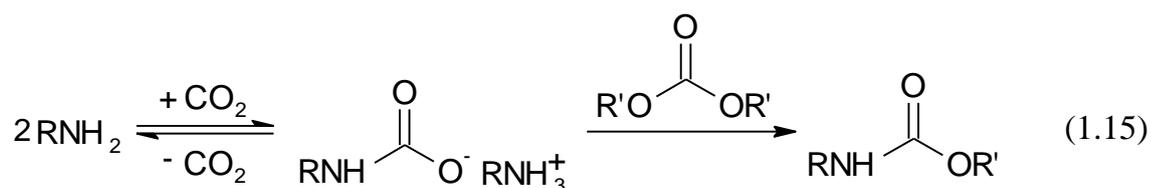


Авторы получали различные О-метилкарбаматы при взаимодействии соответствующих аминов с диметилкарбонатом в присутствии каталитических количеств (5% мольн.) L-пролина и тетрабутиламмония бромида (ТВАВ) при комнатной температуре в течение 1.5-3 часов. На примере бензиламина авторами были подобраны оптимальные условия аминолита – 5-кратный избыток диметилкарбоната позволяет получить целевой карбамат с выходом 97%, тогда как дальнейшее увеличение избытка карбоната несущественно влияет на выход, а использование лишь 2-кратного избытка снижает этот показатель до 87%. Использование инертного растворителя также пагубно сказывается на протекании реакции – в ацетонитриле выход составил 54, а в 1,2-дихлорэтано – 40%. Стоит отметить, что при проведении реакции без катализаторов в течение 8 часов выход целевого карбамата составил всего 10%, а применение только одного катализатора позволяет увеличить выход до 65% за 6 часов при использовании L-пролина и 52% за 6 часов при использовании ТВАВ. При использовании оптимальных условий авторам удалось получить ряд О-метилкарбаматов с высокими выходами (Таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Результаты синтеза карбаматов аминолитом диметилкарбоната в присутствии L-пролина и ТВАВ по схеме 1.14 [59]

№	R	Время реакции, ч	Выход, %
1	C ₄ H ₉	1.5	93
2	C ₅ H ₁₁	1.5	94
3	цикло-C ₆ H ₁₁	2.0	89
4	C ₆ H ₅ CH ₂	3.0	96
5	C ₆ H ₅ C(CH ₃)H	2.5	93
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	2.5	91

Повышение нуклеофильности исходного амина может быть достигнуто при его взаимодействии с углекислым газом за счет образования карбамата алкиламмония:



Сельва с соавт. [60] проводили синтез О-алкил-N-алкилкарбаматов из первичных алифатических аминов и диалкилкарбонатов в сверхкритическом диоксиде углерода при 130 °С и 10-кратном мольном избытке карбоната. Хотя реакция в данных условиях наблюдается и при относительно низком давлении CO₂, получение целевого карбамата с выходом более 80% удавалось достичь лишь при давлении 90 бар, которое позволяло ингибировать образование побочного N-метилованного карбамата. Указанным методом авторами были получены некоторые карбаматы с высокими выходами (Таблица 1.8).

Таблица 1.8 – Результаты синтеза карбаматов аминоллизом диалкилкарбоната в сверхкритическом CO₂ по схеме 1.15 [60]

№	R	R'	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %
1	C ₁₀ H ₂₁	CH ₃	130	17	83
2	C ₁₀ H ₂₁	C ₂ H ₅	130	20	65
3	1-C ₁₀ H ₇ CH ₂	CH ₃	130	20	80
4	1-C ₁₀ H ₇ CH ₂	C ₂ H ₅	140	18	48
5	C ₈ H ₁₇	CH ₃	130	15	77
6	цикло-C ₆ H ₁₁	CH ₃	130	14	50

Известно положительное влияние высокого давления на протекание некоторых реакций конденсации. В этом же ключе Маргетич с соавт. [61] изучали реакцию диметилкарбоната с алифатическими аминами при высоком давлении. Реакцию проводили при 5-кратном мольном избытке диметилкарбоната при 8 кбар и комнатной температуре в течение 16 часов. Авторами был получен ряд целевых карбаматов с высокими выходами: О-метил-N-бензилкарбамат (100%), О-метил-N-*n*-пропилкарбамат (96%), ряд бис-карбаматов с выходами 60-100%.

Известно также использование трифлатов (трифторметансульфонатов) элементов третьей группы в качестве катализаторов реакции аминолиза диметилкарбоната. Дистазо с соавт. [62] исследовали каталитическую активность трифлатов скандия Sc(OTf)₃ и лантана La(OTf)₃ в реакции карбометоксилирования алифатических аминов диметилкарбонатом при 20 °С. Sc(OTf)₃ оказался более эффективным катализатором, чем его лантановый гомолог. Авторы обращают внимание на то, что реакцию следует проводить при максимально безводных условиях, так как вода резко ингибирует

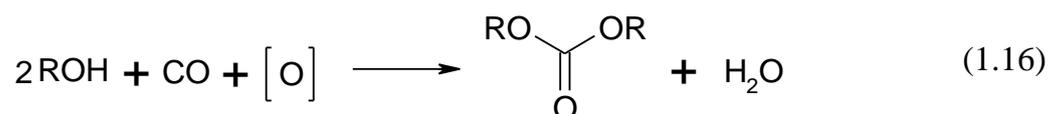
каталитическую активность трифлатов. Как и ожидалось, температура сильно влияет на селективность по целевому карбамату – при ее повышении увеличивается образование N-метилированного побочного продукта. При использовании в качестве катализатора Sc(OTf)₃ (3% мольн.) и 2.7-2.9-кратном избытке диметилкарбоната при температуре 20 °С авторами был получен ряд О-метилкарбаматов с высоким выходом и практически 100%-ной селективностью: О-метил-N-бензилкарбамат (время реакции во всех случаях – 24 часа, выход – 83%), О-метил-N-аллилкарбамат (77%), О-метил-N-бутилкарбамат (82%). Курины с соавт. [63] синтезировали О-метилкарбаматы при взаимодействии аминов с диметилкарбонатом в присутствии трифлата другого элемента третьей группы – иттербия в качестве катализатора. Реакцию проводили при 80 °С в течение 8 часов при 5-кратном избытке диметилкарбоната и 5% мольн. гидрата Yb(OTf)₃. Авторами был получен ряд О-метилкарбаматов с высоким выходом даже в случае пространственно затрудненных аминов: О-метил-N-бензилкарбамат (95%), О-метил-N-н-бутилкарбамат (93%), О-метил-N-циклогексилкарбамат (89%), О-метил-N-1-фенэтилкарбамат (92%). Обобщенные сравнительные результаты аминолита диметилкарбоната в присутствии трифлатов редкоземельных элементов представлены в таблице 1.9.

Таблица 1.9 – Результаты синтеза карбаматов аминолитом диметилкарбоната в присутствии трифлатов Sc, La и Yb по схеме 1.12b [62, 63]

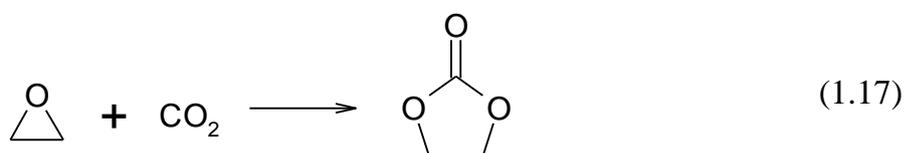
№	R`	Катализатор	Соотношение ¹	T ²	Время реакции, ч	Выход, %
1	C ₆ H ₅ CH ₂	Sc(OTf) ₃	1 : 13 : 0.079	20	20.9	75
2	C ₆ H ₅ CH ₂	La(OTf) ₃	1 : 13 : 0.073	20	24.0	71
3	C ₆ H ₅ CH ₂	Sc(OTf) ₃	1 : 0.39 : 0.014	20	21.2	82
4	C ₆ H ₅ CH ₂	La(OTf) ₃	1 : 0.39 : 0.015	20	48	83
5	C ₆ H ₅ CH ₂	Sc(OTf) ₃	1 : 2.90 : 0.03	20	24	83
6	C ₆ H ₅ CH ₂	Yb(OTf) ₃	1 : 5 : 0.05	80	8	83
7	C ₄ H ₉	Sc(OTf) ₃	1 : 13 : 0.075	20	24.8	79
8	C ₄ H ₉	La(OTf) ₃	1 : 13 : 0.077	20	24.8	69
9	C ₄ H ₉	Sc(OTf) ₃	1 : 2.70 : 0.03	20	24	82
10	C ₄ H ₉	Yb(OTf) ₃	1 : 5 : 0.05	80	8	93

¹ – амин : диметилкарбонат : катализатор, мольн.; ² – температура, °С.

Многие из рассмотренных выше методов синтеза карбаматов из карбонатов являются промышленно применимыми, хорошо изученными и пригодными для получения целевых продуктов с высокими выходами и селективностями. Следует, однако, отметить, что их реализация в большинстве случаев сопряжена с использованием «фосгена», поскольку сами карбонаты, как правило - продукты фосгенирования спиртов. В связи с этим «карбонатный» метод получения уретанов не дает преимуществ по сравнению с «изоцианатным», поскольку применение фосгена на любой из стадий процесса не отвечает требованиям современной «зеленой химии». Это обусловлено как его высокой токсичностью, так и сложностью утилизации большого количества основного побочного продукта – хлороводорода. Тем не менее, синтез карбаматов аминоллизом органических карбонатов (схема 1.12, реакция b) может являться и бесфосгенным, если исходный карбонат синтезирован без применения фосгена. В связи с этим обращают на себя внимание попытки синтеза карбонатов путем окислительного карбонилирования спиртов [64-66]:

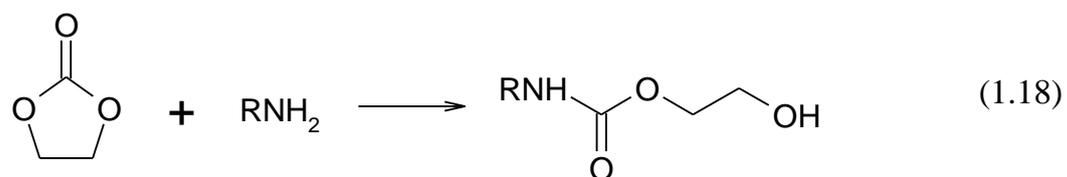


Такой способ получения представляет интерес и выглядит весьма перспективным, однако на настоящий момент мало проработан и требует серьезных исследований. Следует отметить, что окислительное карбонилирование угарным газом – не единственный вариант синтеза карбонатов, альтернативных фосгенированию спиртов. Некоторые диэфиры угольной кислоты могут быть получены и из углекислого газа [67]. Одним из таких соединений, представляющим собой продукт многотоннажного производства, является этиленкарбонат [68]:



Представленный метод получения данного продукта хорошо отработан, а с точки зрения эффективности производства имеет существенное преимущество по сравнению с другими, поскольку он абсолютно сбалансирован по сырью, и ни один атом исходных веществ не переходит в побочные продукты.

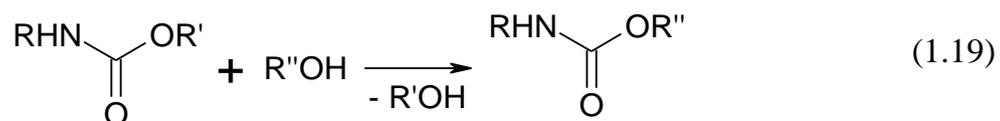
Следует отметить, что аминоллизом этиленкарбоната различными алкиламинами можно получить ряд O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов:



Этот процесс проводят при температурах 20-150 °С в среде инертного растворителя либо без него. Иногда взаимодействие осуществляют в присутствии катализаторов [69-71]. В качестве катализаторов используются 1,3,5-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен [72]; карбонат цезия [73]; трис(нонилфенил)фосфит [74]; цеолит NaY [75]; 1,3-бис(1-гидрокси-1-трифторметил-2,2,2-трифторэтил)бензол [76].

Данный метод получения карбаматов может считаться перспективным для промышленного использования, как альтернатива «фосгенным» методам. Это обуславливается доступностью исходного сырья, экологичностью метода и технологической простотой его реализации. С целью отработки метода синтеза карбаматов таким способом, изучение аминолиза этиленкарбоната целесообразно проводить без катализатора, т.к. ранние работы указывают на возможный автокаталитический характер процесса и катализ исходным амином [77-79]. Стоит отметить, что сведения о катализе и автокатализе аминолиза этиленкарбоната, представленные в литературе, слишком противоречивы.

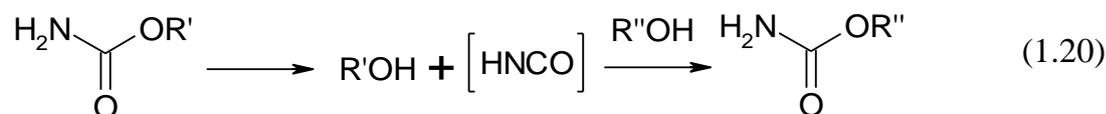
Таким образом, аминолиз этиленкарбоната – перспективный бесфосгенный способ получения карбаматов. Однако данным методом можно синтезировать лишь ряд О-2-гидроксиэтилкарбаматов, в то время как, существует потребность в бесфосгенном синтезе широкого ряда О-алкилкарбаматов. Эта проблема может быть решена путем трансформации О-2-гидроксиэтилкарбаматов в другие О-замещенные карбаматы путем переэтерификации. Выше (Рисунок 1.1) отмечалось, что карбаматы как и карбонаты можно отнести ко второй группе карбонилирующих агентов, используемых в химии уретанов. Действительно в литературе встречается ряд работ, посвященный реакциям переэтерификации карбаматов:



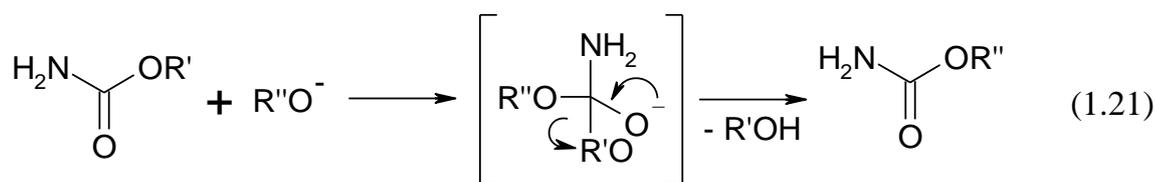
В реакциях незамещенных карбаматов со спиртами в качестве катализатора используют алкоголяты натрия, которые получают путем растворения натрия в избытке спирта. При таком варианте проведения переэтерификации удастся получить карбаматы

с очень низкими выходами [80, 81]. С другой стороны, в работе Крафта сообщается, что изопропилат алюминия является хорошим катализатором взаимодействия О-этилкарбамата с бензиловым спиртом и при использовании в качестве растворителя толуола и отгонкой из реакционной массы азеотропной смеси этанол-толуол удалось получить О-бензилкарбамат с выходом 85.5% [82]. Данные каталитические системы были использованы для получения большого числа моно- и дикарбаматов из первичных и вторичных спиртов и диолов с хорошими выходами. Причем их эффективность сохраняется при переходе от незамещенных карбаматов к алкилкарбаматам [83].

К другим эффективным катализаторам можно причислить дилаурат дибутилолова, оксид дибутилолова, серную кислоту и 4-толуолсульфокислоту. При использовании низкокипящего спирта обычно применяется основной или кислотный катализ. Для взаимодействия спиртов с О-алкилкарбаматами в присутствии кислотных катализаторов предполагаемый механизм реакции заключается в диссоциации карбамата до изоцианата или изоциановой кислоты, с последующим присоединением к высококипящему спирту [84]:



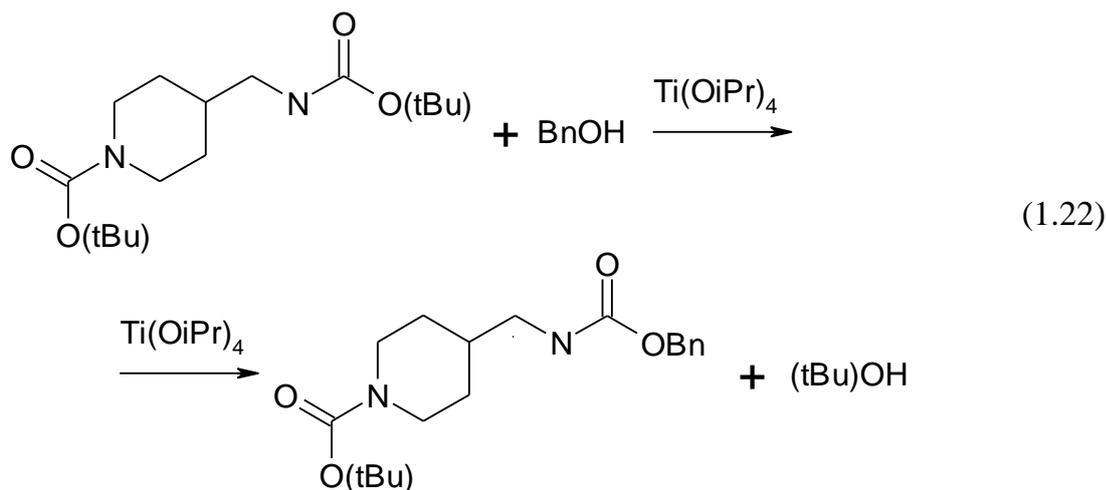
С другой стороны, основной катализ оказывается более эффективным в реакциях замещенных карбаматов со спиртами [85]. Механизм реакции, катализируемой алколюлят-ионом, несомненно, должен включать в себя нуклеофильную атаку анионом карбонильного углерода карбамата:



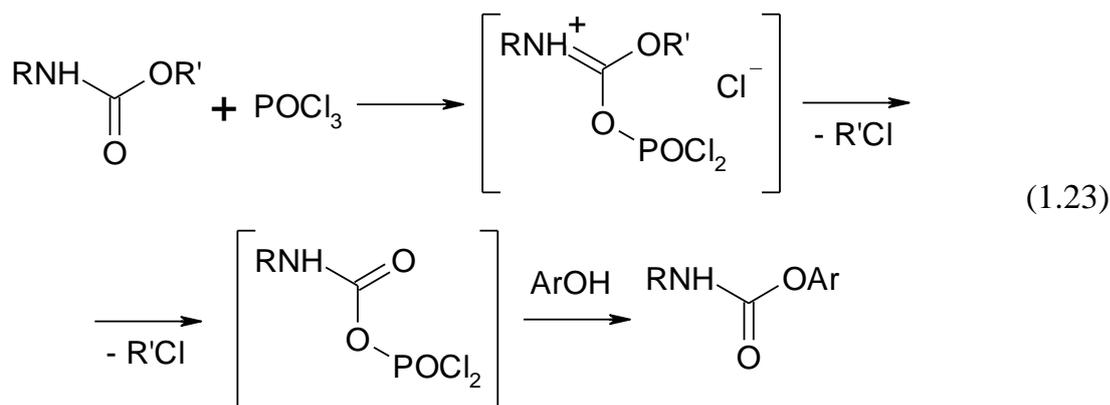
Карбаминовые эфиры низкокипящих спиртов могут быть получены из эфиров высококипящих спиртов при высокой температуре со спиртами, имеющими температуру кипения ниже 140 °С [86]. В данном случае, исходный карбамат диссоциирует на изоцианат и спирт, которые имеют температуры кипения, различающиеся достаточно, чтобы обеспечить немедленное их разделение с помощью перегонки. Стоит отметить, что переэтерификация карбаматов третичными спиртами и

фенолами при использовании кислотного и основного катализа в литературе не представлена.

Другими часто используемыми катализаторами переэтерификации являются алкоголяты титана (IV) [87]. Используя изопропилат титана (IV), возможно заменить трет-бутоксикарбонильную защиту амина на бензилоксикарбонильную, а контролируя температуру процесса, можно селективно переэтерифицировать эфирные группы аминокислот и пептидов в присутствии N-концевой карбаматной группы [88]:



Для получения O-арилкарбаматов из O-алкилкарбаматов использует метод, при котором исходный карбамат обрабатывают фосфорилхлоридом в присутствии фенолов [89-90]:

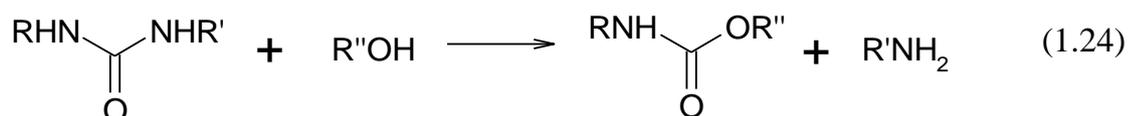


Ожидается, что природа алкильного радикала оказывает влияние на легкость расщепления C-O связи и, следовательно, выход целевого O-арилкарбамата. Так, получение O-фенил-N-метилкарбамата реакцией переэтерификации с наибольшим выходом наблюдалось при использовании O-бензил-N-метилкарбамата – 73%, в то время как при использовании O-аллил-N-метилкарбамата, O-изопропил-N-

метилкарбамата и О-метил-N-метилкарбамата выход целевого продукта составил 60, 57 и 55%, соответственно.

Таким образом, процесс переэтерификации карбаматов широко освещен в литературе, исследовано большое количество каталитических систем на различных субстратах. Однако следует отметить, что практически все О-алкилкарбаматы, описанные в литературе, были получены с высокими выходами при переэтерификации высококипящими спиртами эфиров, образованных низкокипящих спиртами. Такой подход позволяет сместить обратимую реакцию в сторону целевого продукта за счет отгонки образующегося низкокипящего спирта. Синтез карбаминового эфира низкокипящего спирта из эфира более высококипящего спирта с достаточным для применения выходом в литературе не описан. Тем не менее, именно переэтерификация О-2-гидроксиэтилкарбаматов различными спиртами может представлять промышленный интерес, поскольку, как показано выше, О-2-гидроксиэтилкарбаматы являются продуктами бесфосгенного метода получения уретанов из этиленкарбоната. Однако использование в качестве исходных в реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов упоминается лишь в одной статье [91]. Автором был получен О-децил-N-метилкарбамат из О-2-гидроксиэтил-N-метилкарбамата в присутствии дилаурата дибутилолова с выходом 81%, процесс проводили при температуре 160-170 °С и давлении 30 мм рт. ст. Тем не менее эта работа не дает ответа на вопрос о возможности синтеза карбаматов по представленной схеме из низкокипящих спиртов, так как температура кипения деканола (231 °С) выше таковой у этиленгликоля (197 °С) и равновесие в реакции смещалось за счет отгонки более легкокипящего спирта – этиленгликоля. Таким образом, на настоящий момент неизвестно можно ли использовать для синтеза широкого набора О-алкил-N-алкилкарбаматов из О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов.

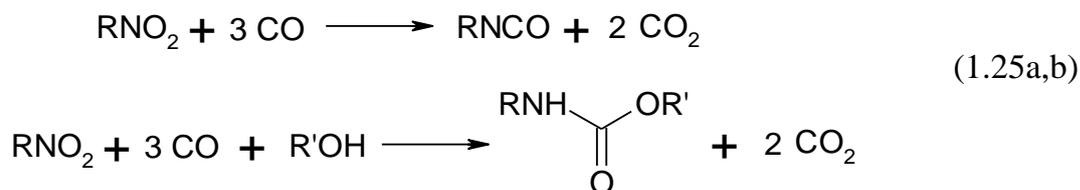
Третьей альтернативой получения карбаматов из реагентов условно предложенной нами второй группы является реакция мочевины со спиртами. Впервые это взаимодействие осуществил в 1871 году А. В. Гофман. Он синтезировал О-этилкарбамат взаимодействием этанола с карбамидом под давлением и при температуре 150 °С [92]. Поскольку замещенные мочевины можно получать как фосгенированием аминов, так и без использования фосгена (например, переаминированием карбамида), то их алкоголиз может рассматриваться как альтернатива фосгенным методам синтеза карбаматов:



В отличие от аминолиза карбонатов, алкоголиз мочевины идет в более жестких условиях. Он осуществляется, как правило, при повышенных температурах 120-230 °С и, иногда, давлениях до 20 атм. Обычно алкоголиз алифатических мочевины требует применение катализаторов, в качестве которых используют соли металлов: лантана, иттрия [93], меди [94], олова, цинка [95], свинца, кобальта [96]; оксиды металлов: цинка, алюминия [97], хрома, никеля, титана [98], олова, ванадия [95]; обожженный гидроталькит [99, 100]; алколюляты спиртов [101]. Метод является одним из самых перспективных из всех вышеперечисленных бесфосгенных методов синтеза карбаматов, в настоящее время активно исследуется – ведется поиск простых, экологичных и регенерируемых катализаторов, подбираются оптимальные технологические условия проведения процесса.

1.1.3 Бесфосгенные методы получения карбаматов на основе оксидов углерода

Альтернативные фосгенным методы получения карбаматов и по сей день остаются мало изучены. Наиболее широко освещен среди них метод синтеза на основе оксида углерода (II). В 80-е года XX века с целью синтеза широкого ряда важных промышленных органических соединений – карбаматов и изоцианатов, интенсивно исследовался метод карбонилирования нитросоединений [102, 103]:



Подавляющее большинство работ, касающихся синтеза карбаматов по схеме 1.25b, направлено на получение N-арилуретанов, подобраны оптимальные условия проведения процесса и каталитические системы [104-107]. Однако синтез O-алкил-N-алкилкарбаматов по данной схеме практически не освещен в литературе, что обусловлено малой доступностью нитроалканов по сравнению с нитробензолами.

Известен также метод каталитического карбонилирования смеси амина и спирта. Процесс, как правило, проводят в жестких условиях – при повышенном давлении и

высоких температурах. В качестве катализаторов используют соли и оксиды меди [108], палладия [109] и других металлов [110, 111]; комплексы кобальта [112], меди [113]; многокомпонентные системы органических катализаторов [114, 115]. К примеру, по схеме 1.25b на каталитической системе $\text{TiO}_2\text{-Cr}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ при температуре 190 °С в течение 8 часов в автоклаве были получены алифатические карбаматы с выходом 80-98% [111].

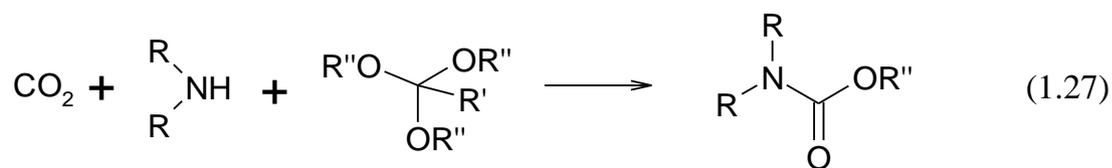
Существует и вариант окислительного карбоксилирования смеси амина и спирта с получением карбаматов:



По схеме 1.26 получен О-этил-N-фенилкарбамат с выходом до 98% [116]. Реакцию проводили в присутствии каталитической системы, состоящей из металла группы платины (Rh, Ru, Pt, Pd, Ir), нанесенного на поверхность активированного угля или оксида кремния (IV), и галогенида щелочного металла (Na, K, Cs) или тетраметиламмония при температуре 160-170 °С в течение 3 часов в автоклаве.

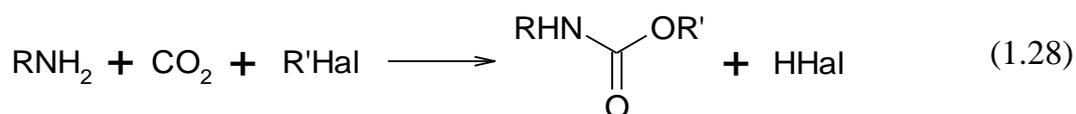
Таким образом, возможно получение соответствующих карбаматов путем карбонилирования оксидом углерода (II) смеси спирта и азотсодержащего соединения в присутствии или отсутствии окислителя. Данный метод позволяет синтезировать целевые карбаматы с высоким выходом из промышленно доступных реагентов, однако следует отметить, что процесс проводят при повышенном давлении и высоких температурах. Но основным недостатком такой схемы является использование дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов или сложных органических лигандов, проблемы их регенерации и, соответственно, сложность многократного их использования. В конечном итоге, данный метод синтеза карбаматов еще недостаточно изучен для его промышленного использования и может быть улучшен за счет облегчения условий проведения процесса и поиска новых дешевых и регенерируемых промышленно применимых каталитических систем.

Карбонилирование может осуществляться и оксидом углерода (IV) – метод позволяет получать карбаматы из различных прекурсоров с высокими выходами. К примеру, описано карбонилирование диоксидом углерода смеси алифатического амина и ортоэфира с получением целевого карбамата:



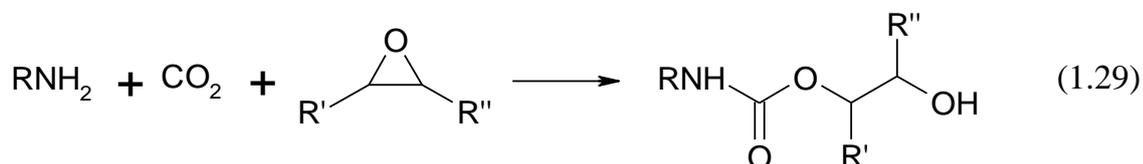
Таким методом получен О-метил-N,N-диэтилкарбамат с выходом до 70% [117]. Процесс проводили в автоклаве при температуре 120 °С и давлении 40 атм в течение 45 часов. При этом образуются такие побочные продукты как спирт, амид и третичный амин.

В реакции карбонилирования вместо ортоэфиров могут быть использованы также и алкилгалогениды:



В литературе представлен широкий набор вариантов реализации процесса по схеме 1.28 – реакцию проводят при температурах 20-100 °С, давлениях 1-80 атм в течение 1-48 часов. В качестве катализаторов используют тетрабутиламмония бромид [118]; 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен [119]; каталитические системы MCM-41 и SBA-15-pr-Ade [120].

Схожую с ортоэфирами и алкилгалогенидами роль могут выполнять эпоксины:



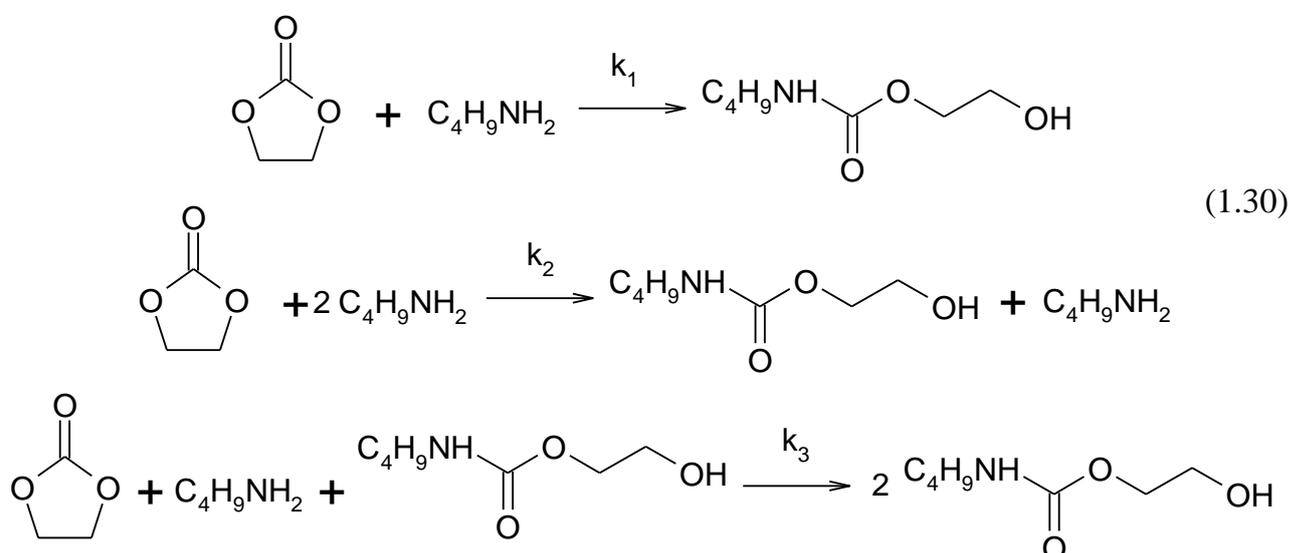
Процесс по схеме 1.29 проводят при температуре 70-90 °С, давлении 10 атм в течение 24-70 часов с выходом целевого карбамата до 81%. В качестве катализатора используют алюминийорганические комплексы $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{AlCl}_6\text{NO}_4$ и $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{AlNO}_4$, а в качестве со-катализаторов тетрабутиламмония бромид и бис(трифенилфосфин)иминия хлорид. Стоит отметить, что данная реакция при некоторых условиях стереоселективна и позволяет получить транс-изомер карбамата с селективностью более 99% [121].

1.2 Кинетика и механизм аминолита органических карбонатов

Обзор литературы показывает, что данные о кинетике и механизме взаимодействия алкиламинов с органическими циклическими карбонатами практически отсутствуют, а имеющаяся информация противоречива и требует верификации.

Лишь в работах Немировского с соавт. [77] и Михеева с соавт. [78] изучается кинетика аминолита алкиленкарбонатов.

Так, в первом случае, автор изучает кинетику аминолита поливинилкарбоната и модельного соединения – этиленкарбоната *n*-бутиламин в среде диметилформаида при температуре 50.00 ± 0.01 °C и указывает на протекание катализируемой амином, автокаталитической и некаталитической реакции:



Но точное определение частных констант скоростей реакций автор не приводит и оперирует кажущейся константой второго порядка, так как кинетика аминолита этиленкарбоната при использованных автором условиях проведения эксперимента довольно точно подчиняется уравнению второго порядка, за исключением сравнительно небольшого начального участка. Немировский также не делает никаких предположений о механизме превращений по схеме 1.30.

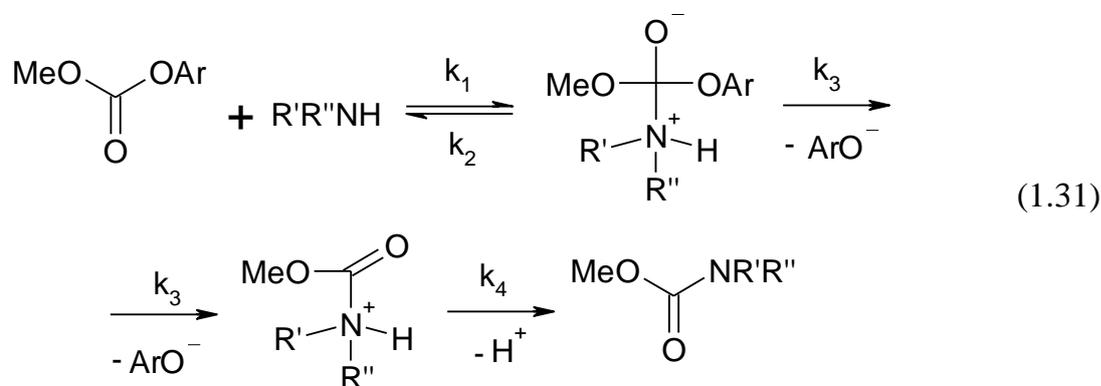
Михеев с соавт. изучал взаимодействие замещенных (1-бутоксн-2,3-пропиленкарбонат, 1-феноксн-2,3-пропиленкарбонат, 1,2-пропиленкарбонат) алкиленкарбонатов и этиленкарбоната с первичными (*n*-октиламин, моноэтаноламин) и вторичными (ди-*n*-бутиламин) аминами в среде диметилформаида при одинаковой начальной концентрации реагентов и температурах 60-80 °C. Во всех экспериментах автор наблюдал общий второй порядок реакции и первый порядок по каждому реагенту,

не подтверждая, таким образом, данные Немировского по существованию каталитического и автокаталитического путей протекания аминолита карбонатов.

В недавней работе Томито с соавт. [122] описывается кинетика аминолита пяти- и шестичленных карбонатов алкиламинами при равных начальных концентрациях реагентов в диметилацетамиде при 30-70 °С. Авторы утверждают, что в таких условиях кинетика аминолита адекватно описывается уравнением общего второго порядка и первого порядка по каждому реагенту. Таким образом, вновь не подтверждая существование каталитического и автокаталитического маршрутов.

Вместе с тем, несколько статей посвящено исследованию аминолита ациклических О-арилкарбонатов [123, 124].

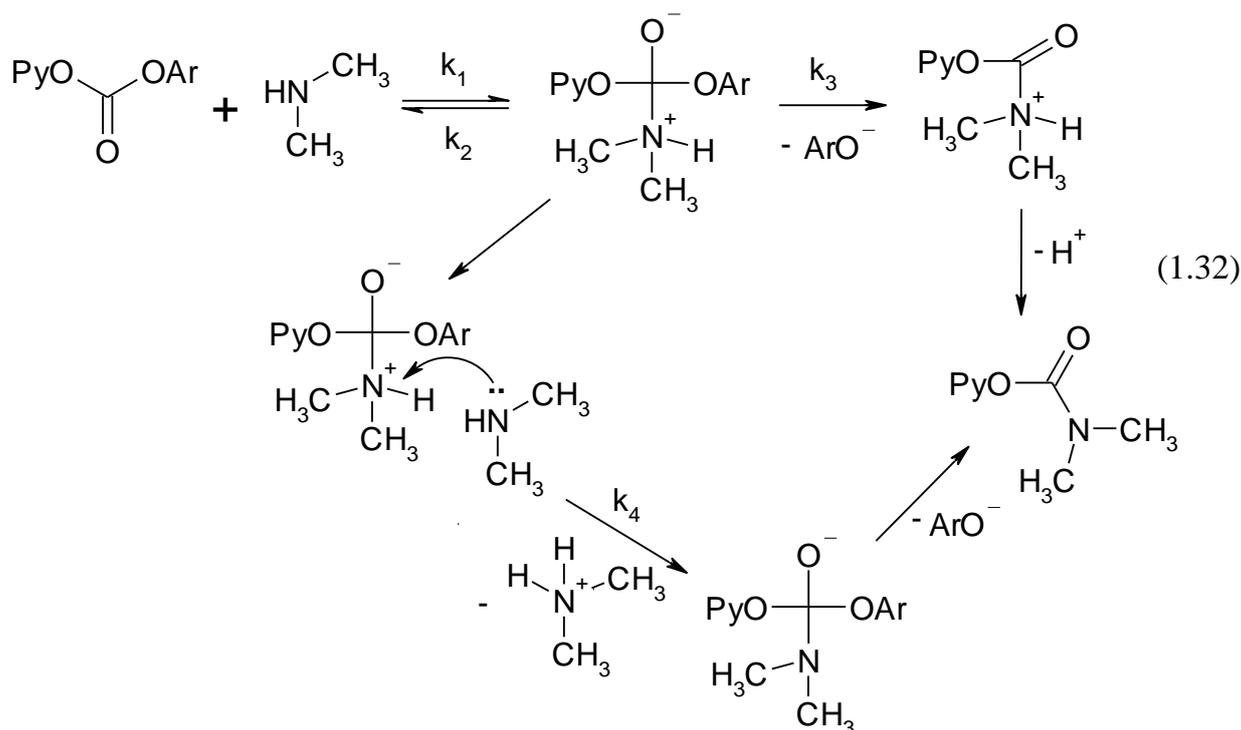
Так, Кастро с соавт. [123] исследовали кинетику и механизм аминолита ариметилкарбонатов рядом вторичных ациклических аминов в водной среде при 25.0°С в избытке амина и наблюдали псевдо-первый порядок реакции по карбонату. Также, на основании полученных экспериментальных данных авторы описывают механизм аминолита исследуемых карбонатов в рамках классического присоединения-отщепления:



Стоит отметить, что при изучении кинетики аминолита в избытке амина невозможно сделать вывод о протекании катализируемой амином реакции, т.к. исследуется порядок реакции только по карбонату. Также, при аминолите ациклических карбонатов не наблюдается автокаталитической реакции, что может быть связано с несколько иным строением продукта реакции, а именно отсутствием в нем гидроксильной группы.

Ким с соавт. [124] исследовали кинетику и механизм взаимодействия аминолита 4-нитрофенил-2-пиридилкарбоната рядом вторичных шестичленных аминов в среде ацетонитрила при 25.0±0.1 °С. Авторы обращают внимание на нелинейный характер

зависимости наблюдаемой константы скорости реакции от концентрации амина и делают предположение о существовании каталитического пути протекания реакции:



Сделав предположение, что $k_2 \gg k_3 + k_4 \cdot C_A$ кинетика системы превращений по схеме 1.32 может быть описана уравнением:

$$\frac{k_{набл}}{C_A} = \frac{k_1 \cdot k_3}{k_2} + \frac{k_1 \cdot k_4 \cdot C_A}{k_2}, \quad (1.33)$$

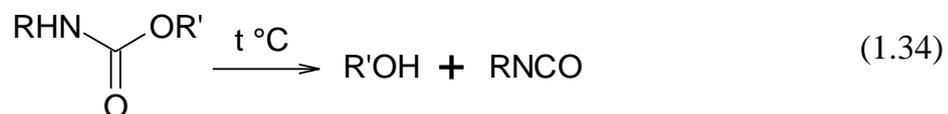
где C_A – концентрация амина, моль/л.

Действительно, кинетическая модель по уравнению 1.33 адекватно описывает аминолиз исследуемых карбонатов и подтверждает справедливость предложенного авторами механизма реакции с двумя переходными состояниями, а соотношение k_4 / k_3 , как и ожидается, зависит от основности используемого амина.

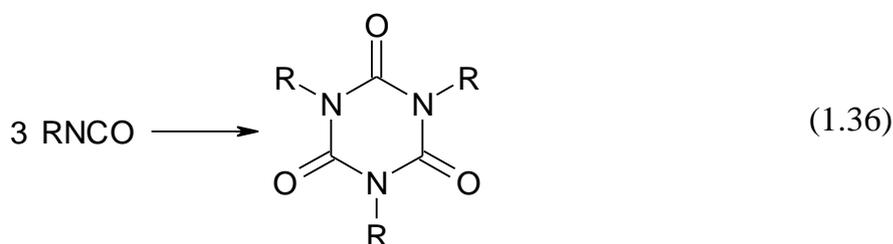
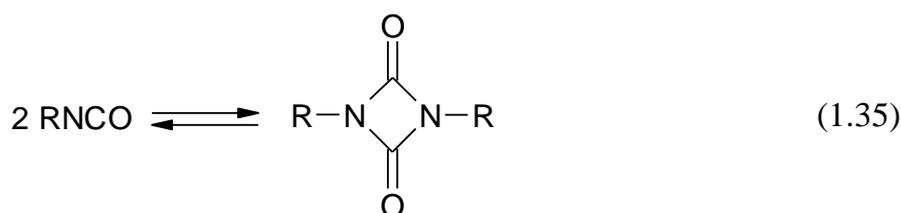
Таким образом, обзор литературы по механизму и кинетике аминолиза органических карбонатов показывает, что данный процесс является сложным, его исследования зачастую противоречивы и не дают о нем полного представления. Исследования аминолиза этиленкарбоната ограничиваются всего несколькими работами, на основании которых невозможно сделать выводы о кинетических закономерностях взаимодействия и его механизме.

1.3 Получение изоцианатов термоллизом карбаматов

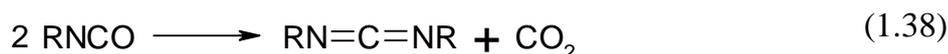
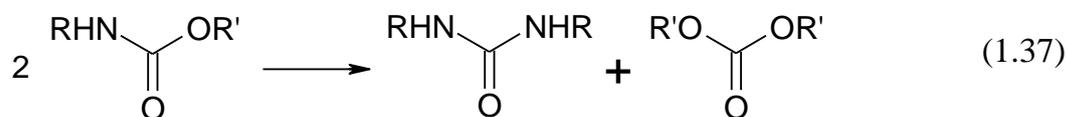
Отщепление спирта от карбамата при повышенной температуре и/или действии различных активирующих реакцию агентов лежит в основе одного из перспективных методов получения изоцианатов:



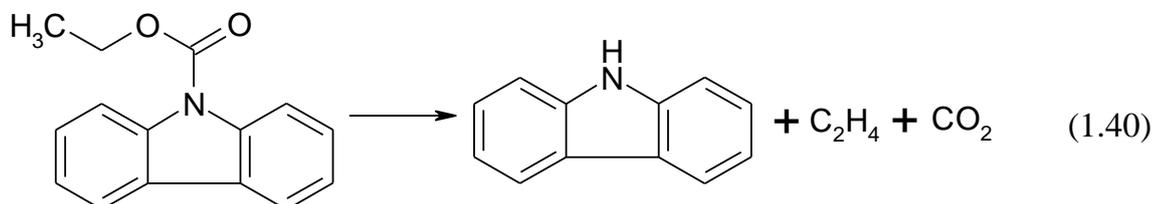
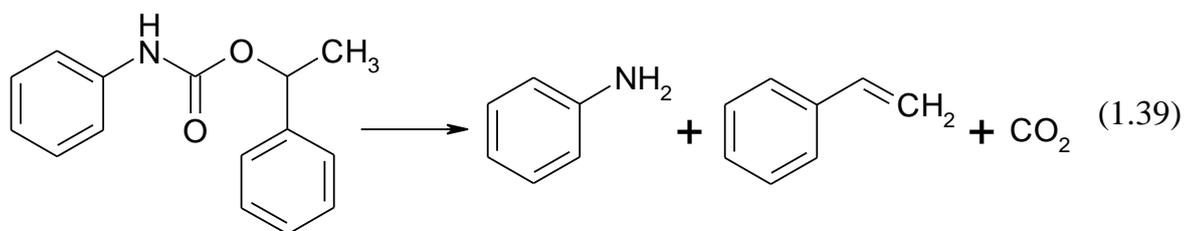
Основная проблема, сильно затрудняющая внедрение метода в промышленности – обратимость взаимодействия, поскольку присоединение изоцианатов к спиртам при температурах ниже температуры диссоциации осложняет выделение целевого изоцианата (схема 1.1). Высокие температуры, порядка 200-300 °С, также способствуют ряду побочных реакций – димеризации и тримеризации образующегося изоцианата [125, 126]:



образования мочевины и карбодиимидов [127]:



и, в некоторых довольно редких случаях, деструкция изоцианата или интермедиата с разрывом связи C-N или C-C [128]:



Как правило, в роли катализаторов, при необходимости их использования, применяются те же системы, что и в синтезе исходных карбаматов: оксиды и гидроксиды металлов и неметаллов – кальция, кадмия [129], кремния [130], фосфора [131]; алкоголяты щелочных металлов [132-134]; дилаурат дибутилолова [135, 136].

Стоит отметить, что О-арилкарбаматы диссоциируют при более низких температурах, чем О-алкилкарбаматы, ввиду большей кислотности фенолов, по сравнению со спиртами.

В патенте [137] описывается получение алифатических моно- и диизоцианатов с длиной углеродной цепи 3-18 атомов из соответствующих карбаматов. Раствор карбамата в алкилбензоле нагревают до 220-350 °С при пониженном давлении, непрерывно отгоняя пары, которые затем частично конденсируют и разделяют в сепараторе. Паровую фракцию дополнительно конденсируют и подвергают ректификации с получением целевого изоцианата.

В литературе также представлено термическое разложение О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов в периодическом режиме [138]. Авторы подвергали термолизу О-2-гидроксиэтил-N-циклогексилкарбамат при температуре 160-205 °С и давлении 8 мм рт. ст. с использованием в качестве катализатора оксид кальция (14% мол.). Циклогексилизоцианат экстрагировали из дистиллята диэтиловым эфиром и смешивали с циклогексиламином для образования N,N'-дициклогексилмочевины, по массе которой определяли выход целевого изоцианата – 62%. С использованием в качестве катализатора карбоната кальция (13% мол.) при температуре 192-218 °С и давлении 22-23 мм рт. ст. получен циклогексилизоцианат с выходом 64%. Авторами также получен бутилизоцианат при температуре 150-190 °С и давлении 8 мм рт. ст. с использованием в

качестве катализатора оксид кальция (13% мол.), анализированный в виде N-бутил-N'-фенилмочевины, с выходом 23%.

Таким образом, термолиз карбаматов с получением изоцианатов широко освещен в литературе и является одним из наиболее применяемых и востребованных методом получения изоцианатов, наряду с фосгенированием аминов. Однако термолиз карбаматов, полученных бесфогенным путем, кажется привлекательнее и перспективнее последнего, благодаря своей экологичности. Исходные карбаматы могут быть синтезированы аминоллизом этиленкарбоната (схема 1.18) и последующей переэтерификацией подходящим спиртом (схема 1.19). С другой стороны, имеются предпосылки к возможности получения изоцианатов каталитическим и некаталитическим термолизом O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов непрерывным способом. Данная технология, будучи разработанной, открывает путь к бесфогенному получению многих изоцианатов из соответствующих аминов всего в две стадии.

Из проведенного обзора литературы можно сделать несколько важных выводов:

- Основные существующие промышленные методы получения карбаматов связаны с использованием на одной из стадий синтеза токсичного вещества – фосгена, а сам метод не сбалансирован по хлору, что ведет к образованию побочных продуктов, требующих утилизацию;
- Бесфогенные способы синтеза карбаматов опираются на применение оксида углерода (II), оксида углерода (IV) или мочевины, другие используемые варианты характеризуются малой доступностью исходных реагентов, большим количеством отходов и невысоким выходом целевого продукта;
- Синтезы на основе оксида углерода (II) и оксида углерода (IV) представляют значительный промышленный интерес, но остается нерешенной проблема отделения и регенерации дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов, либо разработки новых технологичных каталитических систем;
- Метод получения O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов по реакции аминолиза этиленкарбоната перспективен, как альтернатива фосгенированию, но требует детального изучения, поскольку данные о закономерностях аминолиза этиленкарбоната в литературе практически отсутствуют, механизм взаимодействия не установлен;

- Переэтерификация карбаматов широко освещена в литературе и может быть использована в бесфосгенном синтезе О-алкил-N-алкилкарбаматов из О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов;
- Получение изоцианатов термолизом карбаматов является перспективным промышленным методом, который может быть улучшен, за счет экологичности, привносимой бесфосгенным синтезом исходных карбаматов.

2. Экспериментальная часть

^1H ЯМР-спектры измерены на приборе "Varian Mercury Plus 400" (400 МГц); сдвиги измерены относительно тетраметилсилана; растворитель – CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Хроматографирование образцов проводили на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μm).

2.1 Исходные вещества и растворители

Способы очистки и основные физические свойства растворителей и реагентов представлены в таблицах 2.1-2.3. Физико-химические константы растворителей и веществ близки или совпадают с литературными данными.

Таблица 2.1 – Физические свойства и методы очистки растворителей

Растворитель	Метод очистки	Экспериментальные данные		Литературные данные		
		Т. кип., °С (давление, мм рт. ст.) ¹	n_D^{20}	Т. кип., °С (давление, мм рт. ст.)	n_D^{20}	Источ- ник
1	2	3	4	5	6	7
Ацетонитрил	Используют реактив фирмы «Компонент-Реактив», особо чистый (99.90%)	81-82	1.3440	81.60	1.3441	[139]
ТГФ	Кипятят с Cu_2Cl_2 в течение 30 мин, затем перегоняют, сушат над KOH , кипятят с обратным холодильником, перегоняют над CaH_2	65.5-66.0	1.4068	66	1.4069	[140]

1	2	3	4	5	6	7
ДМСО	Используют реактив фирмы Sigma-Aldrich, для УФ-спектроскопии ($\geq 99.8\%$)	75-76 (12)	1.4770	189	1.4770	[140]
ДМФА	Нагревают над P_2O_5 , затем перегоняют под вакуумом	52.0-52.5 (20)	1.4288	153.0	1.4289	[139]
Хлористый метилен	Используют реактив фирмы «Компонент-Реактив», особо чистый (99.8%)	39.5-40.0	1.4246	39.95	1.4246	[139]
1,4-Диоксан	Сушат над КОН, кипятят над Na в течение 12 ч, перегоняют над Na, хранят в темноте в атмосфере N_2	101-102	1.4232	101.5	1.4233	[140]
Хлороформ	Встряхивают с водой, сушат над $CaCl_2$, перегоняют над P_2O_5 , хранят в темноте в атмосфере N_2	61.0-61.5	1.4487	61.15	1.4486	[139]
Толуол	Применяют фракционную перегонку	110-111	1.4968	110.62	1.4969	[140]

¹ - если давление не указано – имеется ввиду атмосферное давление.

Таблица 2.2 – Физические свойства и методы очистки аминов

Реагент	Метод очистки	Экспериментальные данные		Литературные данные		
		Т. кип., °С	n_D^{20} (Т. пл., °С)	Т. кип., °С	n_D^{20} (Т. пл., °С)	Ист.
1	2	3	4	5	6	7
<i>n</i> -Бутиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 11690	77-78	1.4002	77.8-78.2	1.4009	[140]
Бензиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 10585	183-185	1.5428	185	1.5401	[140]
Циклогексиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 11128	133-134	1.4585	134.5	1.4593	[140]
2-Метоксиэтиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 16258	94-95	1.4055	95	1.4060	[140]
Изобутиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 12250	67-69	1.3968	67.5	1.3970	[140]

1	2	3	4	5	6	7
Фенэтиламин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 15649	194-195	1.5318	197-198	1.5310	[140]
Гексаметилендиамин	Используют реактив фирмы Acros, 99%, код 12064	202-204	(40-41)	204-205	(42)	[140]

Таблица 2.3 – Физические свойства и методы очистки спиртов

Реагент	Метод очистки	Экспериментальные данные		Литературные данные		
		Т. кип., °С	n_D^{20}	Т. кип., °С	n_D^{20}	Ист.
1	2	3	4	5	6	7
Метанол	Кипятят с СаН ₂ в течение 60 мин, затем перегоняют	62-63	1.3271	64.51	1.3286	[139]
Этанол	Кипятят с СаН ₂ в течение 60 мин, затем перегоняют	77-78	1.3589	78.33	1.3594	[139]
1-Пропанол	Используют реактив фирмы «Компонент-Реактив», сухой (99.5%)	96-97	1.3830	97.15	1.3835	[139]
2-Пропанол	Используют реактив фирмы «Компонент-Реактив», сухой (99.8%)	81-82	1.3759	82.40	1.3747	[139]

1	2	3	4	5	6	7
Бутанол	Используют реактив фирмы «Компонент-Реактив», сухой (99.8%)	116-117	1.3971	117.73	1.3992	[139]

2.2 Синтез карбаматов

2.2.1 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

К расплаву 0.1 моль этиленкарбоната при температуре 50 °С и перемешивании по каплям добавляют 0.1 моль соответствующего амина (в случае гексаметилендиамина – раствор 0.05 моль в 10 мл хлористого метилена) так, чтобы температура не превышала 60 °С. После полного добавления амина, реакционную массу выдерживают при 50-60 °С 5-12 часов. Затем ее охлаждают, добавляют 50 мл хлористого метилена, промывают 5%-ным водным раствором соляной кислоты 2x35 мл, органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, после чего хлористый метилен отгоняют в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе и выделяют целевой карбамат подходящим методом (Таблица 2.4). Строение и индивидуальность продукта определяют с помощью ¹H ЯМР спектров (Таблица 2.5).

Таблица 2.4 – Условия получения и выделения О-2-гидроксиэтилкарбаматов

N-заместитель	Условия проведения реакции и выделения целевого продукта		Литературные данные	
	Время реакции, ч	Метод выделения; выход продукта	Физ. свойства	Ист.
1	2	3	4	5
<i>n</i> -Бутил	5	Перегонка: 113-121 °С (0.9 мм рт. ст.); 86%	Т. кип. 163-164 °С (12 мм рт. ст.)	[141]
Бензил	12	Перегонка: 150-159 °С (0.9 мм рт. ст.); 71%	Т. кип. 215 °С (17 мм рт. ст.)	[142]

1	2	3	4	5
Циклогексил	8	Перекристаллизация из изопропанола, т. пл. 62-64 °С; 79%	Т. пл. 64 °С	[142]
2-Метоксиэтил	10	Перегонка: 119-127 °С (0.9 мм рт. ст.); 73%	-	-
Изобутил	5	Перегонка: 108-114 °С (0.9 мм рт. ст.); 81%	Т. кип. 85-87 °С (0.01 мм рт. ст.)	[143]
Фенэтил	8	Не требуется, т. пл. 29-33 °С; 85%	Т. пл. 36 °С	[142]
Гексаметилен	12	Перекристаллизация из ацетонитрила, т. пл. 93-96 °С; 76%	Т. пл. 94 °С	[144]

Таблица 2.5 – Данные ¹H ЯМР спектров О-2-гидроксиэтилкарбаматов

N-заместитель	Данные ¹ H ЯМР спектров: растворитель; δ, м.д.; J, Гц
1	2
<i>n</i> -Бутил	CDCl ₃ ; 0.92 (т., 3H, CH ₃ -, J = 7.5); 1.29-1.40 (м., 2H, -CH ₂ -); 1.44-1.54 (м., 2H, -CH ₂ -); 2.27 (уш. с., 1H, -OH); 3.17 (уш. с., 2H, -CH ₂ NH-); 3.77-3.81 (м., 2H, -CH ₂ OH); 4.20 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 4.2); 4.77 (уш. с., 1H, -NH-)
Бензил	CDCl ₃ ; 2.42 (уш. с., 1H, -OH); 3.79 (м., 2H, -CH ₂ OH); 4.22-4.24 (м., 2H, -CH ₂ O-); 4.36 (д., 2H, -CH ₂ NH-, J = 5.8); 5.18 (уш. с., 1H, -NH-); 7.24-7.35 (м., 5H, аром.)
Циклогексил	CDCl ₃ ; 1.10-1.95 (м., 10H, -CH ₂ -); 2.21 (уш. с., 1H, -OH); 3.48 (т., 1H, -CHNH-, J = 3.7); 3.79 (т., 2H, -CH ₂ OH, J = 4.2); 4.19 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 4.2); 4.66 (уш. с., 1H, -NH-)
2-Метоксиэтил	CDCl ₃ ; 2.29 (уш. с., 1H, -OH); 3.34-3.39 (м., 2H, -CH ₂ O-); 3.36 (с., 3H, CH ₃ O-); 3.78-3.81 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 3.78-3.81 (м., 2H, -CH ₂ OH); 4.21 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 4.6); 5.15 (уш. с., 1H, -NH-)

1	2
Изобутил	CDCl ₃ ; 0.91 (д., 6H, CH ₃ -, J = 6.6); 1.69-1.82 (м., 1H, -CH-); 2.35 (уш. с., 1H, -OH); 3.00 (т., 2H, -CH ₂ NH-, J = 6.2); 3.78-3.80 (м., 2H, -CH ₂ OH); 4.20 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 4.2); 4.86 (уш. с., 1H, -NH-)
Фенэтил	CDCl ₃ ; 2.30 (уш. с., 1H, -OH); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.43-3.48 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 3.76-3.78 (м., 2H, -CH ₂ -); 4.18-4.20 (м., 2H, -CH ₂ OH); 4.80 (уш. с., 1H, -NH-); 7.17-7.33 (м., 5H, аром.)
Гексаметилен	DMSO-d ₆ ; 1.19-1.44 (м., 8H, -CH ₂ -); 2.92-2.97 (м., 4H, -CH ₂ NH-); 3.52 (т., 4H, -CH ₂ OH, J = 5.2); 3.93 (т., 4H, -CH ₂ O-, J = 5.2); 4.61 (уш. с., 2H, -OH); 6.91 (уш. с., 2H, -NH-)

2.2.2 Синтез О-алкил-N-алкилкарбаматов

К раствору 0.1 моль соответствующего амина в 100 мл хлористого метилена при температуре 0 °С, поддерживаемой за счет ледяной бани, и перемешивании по каплям добавляют раствор 0.05 моль (в случае гексаметилендиамина – 0.1 моль) соответствующего хлорформиата в 50 мл хлористого метилена так, чтобы температура не превышала 10 °С. После полного добавления хлорформиата, реакцию снимают с ледяной бани и кипятят 3-6 часов. Затем ее охлаждают, промывают 5%-ным водным раствором соляной кислоты 2x35 мл, органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, после чего хлористый метилен отгоняют в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе и выделяют целевой карбамат подходящим методом (Таблица 2.6). Строение и индивидуальность продукта определяют с помощью ¹H ЯМР спектров (Таблица 2.7).

Таблица 2.6 – Условия получения и выделения О-алкил-N-алкилкарбаматов

Карбамат	Условия проведения реакции и выделения целевого продукта		Литературные данные	
	Время реакции, ч	Метод выделения; выход продукта	Физ. свойства	Ист.
1	2	3	4	5
О-метил-N-н-бутил	3	Перегонка: 80-89 °С (7-8 мм рт. ст.); 84%	Т. кип. 94-95 °С (15 мм рт. ст.)	[145]

1	2	3	4	5
О-метил-N-фенэтил	4	Не требуется, т. пл. 28-32 °С; 76%	Т. кип. 94-95 °С (0.3 мм рт. ст.); Т. пл. 30-31 °С	[146]
О-этил-N-фенэтил	4	Не требуется, т. пл. 32-34 °С; 70%	Т. пл. 35-36 °С	[147]
О-метил-N-(6-(метоксикарбониламино)гексил)	6	Не требуется, т. пл. 118-123 °С; 85%	Т. пл. 113-114 °С	[148]

Таблица 2.7 – Данные ¹H ЯМР спектров О-алкил-N-алкилкарбаматов

Карбамат	Данные ¹ H ЯМР спектров: растворитель; δ, м.д.; J, Гц
О-метил-N-н-бутил	CDCl ₃ ; 0.92 (т., 3H, CH ₃ -, J = 7.1); 1.30-1.39 (м., 2H, -CH ₂ -); 1.44-1.51 (м., 2H, -CH ₂ -); 3.14-3.19 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 3.66 (с., 3H, CH ₃ -); 4.59 (уш. с., 1H, -NH-)
О-метил-N-фенэтил	CDCl ₃ ; 2.81 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.45 (кв., 2H, -CH ₂ NH- J = 6.6); 3.66 (с., 3H, CH ₃ -); 4.64 (уш. с., 1H, -NH-); 7.17-7.32 (м., 5H, аром.)
О-этил-N-фенэтил	CDCl ₃ ; 1.24 (т., 3H, CH ₃ -, J = 7.1); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.42-3.47 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 4.09-4.15 (м., 2H, -CH ₂ O-); 4.61 (уш. с., 1H, -NH-); 7.16-7.33 (м., 5H, аром.)
О-метил-N-(6-(метоксикарбониламино)гексил)	CDCl ₃ ; 1.28-1.54 (м., 8H, -CH ₂ -); 3.12-3.17 (м., 4H, -CH ₂ NH-); 3.65 (с., 6H, CH ₃ -); 4.66 (уш. с., 2H, -NH-)

2.2.3 Синтез О-алкил-N-фенэтилкарбаматов перэтерификацией

О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата

Растворяют 0.23 г (0.01 моль) натрия в 30 мл соответствующего спирта и загружают в автоклав с 6.28 г (0.03 моль) О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата. Автоклав продувают аргоном, закрывают и выдерживают реакционную массу при

температуре 100-110 °С в течение 3 часов. Затем автоклав охлаждают, реакционную массу выгружают, и экстрагируют 40 мл петролейного эфира. Петролейный эфир отгоняют в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе и получают целевой карбамат (Таблица 2.8), строение и индивидуальность которого определяют с помощью ¹Н ЯМР спектра (Таблица 2.9). Полученный таким способ О-алкил-N-фенэтилкарбамат не требует дальнейшей очистки, согласно данным ¹Н ЯМР спектра содержание основного вещества составляет более 97% во всех случаях.

Таблица 2.8 – Физические свойства О-алкил-N-фенэтилкарбаматов

Карбамат	Экспериментальные данные		Литературные данные	
	Выход продукта	Физ. свойства	Физ. свойства	Источник
<i>n</i> -Пропил	72%	Т. кип. 111-119 °С (0.9 мм рт. ст.)	Т. кип. 127-135 °С (2.5 мм рт. ст.)	[149]
Изопропил	85%	Т. пл. 26-29 °С	Т. пл. 29.5-30 °С	[149]
Бутил	78%	Т. кип. 132-138 °С (0.9 мм рт. ст.)	Т. кип. 125-135 °С (0.5 мм рт. ст.); т. пл. 6-9 °С	[149]
Циклогексил	82%	Т. пл. 54-58 °С	-	-

Таблица 2.9 – Данные ¹Н ЯМР спектров О-алкил-N-фенэтилкарбаматов

О-заместитель	Данные ¹ Н ЯМР спектров: растворитель; δ, м.д.; J, Гц
1	2
<i>n</i> -Пропил	CDCl ₃ ; 0.93 (т., 3H, CH ₃ -, J = 7.5); 1.58-1.67 (м., 2H, -CH ₂ -); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.42-3.47 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 4.02 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 6.6); 4.61 (уш. с., 1H, -NH-); 7.16-7.33 (м., 5H, аром.)
Изопропил	CDCl ₃ ; 1.23 (д., 6H, CH ₃ -, J = 6.2); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.41-3.46 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 4.56 (уш. с., 1H, -NH-); 4.87-4.97 (м., 1H, -CHO-); 7.17-7.33 (м., 5H, аром.)

1	2
Бутил	CDCl ₃ ; 0.95 (т., 3H, CH ₃ -, J = 7.5); 1.34-1.43 (м., 2H, -CH ₂ -); 1.55-1.63 (м., 2H, -CH ₂ -); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.42-3.47 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 4.07 (т., 2H, -CH ₂ O-, J = 6.6); 4.63 (уш. с., 1H, -NH-); 7.18-7.32 (м., 5H, аром.)
Циклогексил	CDCl ₃ ; 1.05-1.92 (м., 10H, -CH ₂ -); 2.82 (т., 2H, -CH ₂ -, J = 7.1); 3.41-3.46 (м., 2H, -CH ₂ NH-); 3.59-3.66 (м., 1H, -CHO-); 7.18-7.32 (м., 5H, аром.).

2.2.4 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов непрерывным способом

Реакцию проводят в термостатируемом реакторе вытеснения, схема которого представлена на Рисунке 4.1, а подробное описание – в разделе 4.1.

2.2.4.1 Синтез О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата непрерывным способом

В качестве реактора P1 устанавливают трубку 4x1 из нержавеющей стали 08X18H10 длиной 67.9 см и объемом 2.13 мл. В предварительно продутые аргоном емкости E1 и E2 загружают этиленкарбонат и *n*-бутиламин, соответственно. Затем в термостатируемом шкафу T1 устанавливают температуру 45 °С и ожидают полного расплавления этиленкарбоната в емкости E1, а в термостатируемом шкафу T2 устанавливают температуру 50 °С. После чего при помощи насосов H1 и H2 подают реагенты с заданными расходами: этиленкарбонат – 2.68 мл/час (40.6 ммоль/час), *n*-бутиламин – 4.17 мл/час (40.6 ммоль/час). Таким образом, время удержания реакционной массы составляет 18.7 минут. Полученный О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамат попадает в емкость E3.

Выход О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата оценивается путем отбора пробы на выходе из реактора определенной массы с последующей ее пробоподготовкой и анализом методом ВЭЖХ остаточного амина. В указанных условиях выход О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата составляет 97.3%.

Пробоподготовка. В предварительно взвешенный флакон объемом 15 мл помещают отобранную пробу реакционной массы синтеза О-2-гидроксиэтил-N-н-

бутилкарбамата массой 30.0-80.0 мг, взвешивают флакон повторно и определяют точную массу отобранной пробы. Затем к ней добавляют 10 мл ацетонитрила, отбирают аликвоту 0.1 мл и помещают ее в мерную пробирку объемом 5 мл. Добавляют 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем пробу доводят до отметки 5.0 мл метанолом, выдерживают в течение 5 минут и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.3.2.

2.3 Синтез *n*-бутилизоцианата термоллизом *N*-*n*-бутилкарбаматов

Термоллиз *N*-*n*-бутилкарбаматов проводят в обогреваемой насадочной колонне, схема которой приведена на Рисунках 4.3 и 4.4, а описание – в разделе 4.2. При помощи программного обеспечения на ПК устанавливают необходимые технологические параметры проведения процесса: расход газа-носителя (аргон) – 10-50 л/ч и температуру – 200-500 °С.

Указанный процесс был осуществлен в двух вариантах. В первом случае продукты термоллиза подвергались фракционной конденсации в системе теплообменников с получением индивидуального *n*-бутилизоцианата. Во втором случае продукты термоллиза барботировались через раствор 1-фенилэтиламина, который связывает *n*-бутилизоцианат в *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевину. Второй вариант позволяет оценить выход целевого *n*-бутилизоцианата без дополнительных потерь в системе трубопроводов и теплообменников, которые могут быть обусловлены обратной реакцией со спиртом и/или уносом газом-носителем в виде капель или паров.

2.3.1 Синтез индивидуального *n*-бутилизоцианата

Технологические параметры установки термоллиза: расход газа-носителя (аргон) – 20 л/ч; температура – 300 °С. Для отдельной конденсации продуктов термоллиза были использованы два последовательно соединенных холодильника-конденсатора с приемниками для жидких продуктов. В первом холодильнике конденсации подвергался этиленгликоль и оставшийся *O*-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамат при температуре 85-95 °С, во втором – *n*-бутилизоцианат при температуре 10-15 °С. После установления стационарности технологических параметров при помощи дозирующего насоса в

верхнюю часть колонны подается О-2-гидроксиэтил-N-*n*-бутилкарбамат с расходом 0.100 ± 0.003 мл/мин в течение 100 минут. После окончания дозирования карбамата, приемник с *n*-бутилизоцианатом отсоединяют от холодильника, закрывают крышкой и взвешивают. Массу продукта определяют путем вычета массы пустого приемника – получают 3.2 г (49%) *n*-бутилизоцианата с температурой кипения 112-115 °С. Литературные данные: 114-115 °С [150].

2.3.2 Синтез *n*-бутилизоцианата, переведенного в N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевину

Технологические параметры установки термолиза: расход газа-носителя (аргон) – 20 л/ч; температура – 300 °С. Для поглощения продуктов термолиза заданного количества N-*n*-бутилкарбамата (О-2-гидроксиэтилкарбамата – 1.00 ± 0.03 мл; О-метилкарбамата – 0.90 ± 0.03 мл) готовят сорбирующий раствор: в емкость помещают навеску стандарта (п-ацетотолуидин) массой 35.0-45.0 мг, добавляют 11.5-12.5 мл ацетонитрила и 1.1-1.3 мл 1-фенилэтиламина. После установления стационарности технологических параметров, выходной патрубков колонны соединяют с барботером емкости, содержащей сорбирующий раствор. При помощи дозирующего насоса в верхнюю часть колонны подается N-*n*-бутилкарбамат с заданным расходом (О-2-гидроксиэтилкарбамат – 0.100 ± 0.003 мл/мин; О-метилкарбамата – 0.090 ± 0.003 мл/мин) в течение 10 минут. После окончания дозирования карбамата систему оставляют в текущем режиме на 5-10 минут, после чего в нее подают 4.00 ± 0.10 мл толуола с расходом 0.400 ± 0.010 мл/мин во избежание задерживания исходных веществ и продуктов термолиза в колонне. Емкость с сорбирующим раствором отсоединяют от колонны, закрывают и оставляют на 1 час. Затем добавлением концентрированного водного раствора соляной кислоты доводят рН сорбирующего раствора до значения 5-6 для перевода избыточного 1-фенилэтиламина в аммониевую соль. Из полученного раствора отбирают аликвоту объемом 0.20 ± 0.02 мл, добавляют к ней 3.0 ± 0.1 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.4.2.

2.4 Синтез стандартных веществ

2.4.1 Синтез *N*-*n*-бутил-*N*'-(1-фенилэтил)мочевины

Реакцию проводят в насадочной колонне, описанной в разделе 2.3. При помощи программного обеспечения на ПК устанавливают расход газа-носителя (аргон) – 20 л/ч и температуру – 300 °С. Готовят раствор 1.0 мл (0.94 г, 7.76 моль) 1-фенилэтиламина в 10 мл ацетонитрила. После установления стационарности технологических параметров, выходной патрубков колонны соединяют с барботером емкости, содержащей раствор 1-фенилэтиламина. При помощи дозирующего насоса в верхнюю часть колонны подается *O*-метил-*N*-*n*-бутилкарбамат с расходом 0.090 ± 0.003 мл/мин в течение 10 минут (6.60 моль). После окончания дозирования карбамата систему оставляют в текущем режиме на 15-20 минут. Емкость с сорбирующим раствором отсоединяют от колонны, закрывают и оставляют на 1 час. Затем растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе – получают оранжевое масло, которое кристаллизуется из 30 мл гексана. Полученный порошок кипятят с 80 мл воды в течение 1 часа, затем отфильтровывают и получают 1.12 г (77%) *N*-*n*-бутил-*N*'-(1-фенилэтил)мочевины в виде белого порошка.

¹H ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц; CDCl₃): 0.86 (т., 3H, CH₃-, J = 7.5); 1.19-1.29 (м., 2H, -CH₂-); 1.34-1.42 (м., 2H, -CH₂-); 1.44 (д., 3H, CH₃-, J = 6.6); 3.05-3.16 (м., 2H, -CH₂NH-); 4.76-4.81 (кв., 1H, -CHNH-, J = 6.6); 7.21-7.32 (м., 5H, аром.).

2.4.2 Синтез *N*-*n*-бутил-*N*'-(4-хлорфенил)мочевины

В двухгорлую колбу объемом 20 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 0.768 г (0.005 моль) 4-хлорфенилизоцианата и 5 мл ацетонитрила. Перемешивают при комнатной температуре до полного растворения изоцианата. Затем по каплям добавляют раствор 0.50 мл (0.366 г, 0.005 моль) *n*-бутиламина в 5 мл ацетонитрила. После полного добавления амина, реакционную массу выдерживают при комнатной температуре 30 минут. Затем образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 10 мл холодной воды. Получают 1.03 г (91%) *N*-*n*-бутил-*N*'-(4-хлорфенил)мочевины в виде белого порошка.

^1H ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц; CDCl_3): 0.94 (т., 3H, CH_3 -, J = 7.5); 1.32-1.41 (м., 2H, $-\text{CH}_2-$); 1.47-1.55 (м., 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.25 (т., 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, J = 7.1); 7.22-7.33 (м., 5H, аром.).

2.5 Методики кинетических экспериментов

2.5.1 Аминолиз этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат при различных начальных концентрациях амина

Реакцию проводят в двугорлом термостатируемом реакторе объемом 20 мл, снабженным обратным холодильником со счетчиком пузырьков для подачи аргона, термометром, магнитной мешалкой. Перед термостатированием в реактор загружают навеску этиленкарбоната (7.50 г), отвешенную на аналитических весах, и добавляют 5.7 мл ацетонитрила. Реактор термостатируют до температуры 50 °С с точностью ± 0.5 град, после чего вводят *n*-бутиламин, предварительно термостатированный при той же температуре. Количество введенного амина определяют по разности веса пробирки с *n*-бутиламином до и после отбора определенного объема для реакции. Момент добавления амина считают началом реакции. Через определенные промежутки времени отбирают пробы по 0.1 мл, добавляют их к 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем к пробе добавляют 1.0 мл метанола и выдерживают ее в течение 5 минут. После чего к пробе добавляют 3.0 мл ацетонитрила, 0.4 мл полученной пробы разбавляют 1.6 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.1.2.

2.5.2 Аминолиз этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат при различных ненулевых начальных концентрациях продукта реакции (О-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата)

Реакцию проводят в реакторе, описанном выше в п. 2.5.1. В реактор загружают навеску этиленкарбоната (7.50 г), отвешенную на аналитических весах, добавляют 5.7 мл ацетонитрила и продукт реакции (О-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамат). Количество введенного карбамата определяют по разности веса пробирки с О-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбаматом до и после отбора определенного объема для

реакции. Реактор термостатируют до температуры 31°C с точностью ± 0.5 град, после чего вводят *n*-бутиламин, предварительно термостатированный при той же температуре. Количество введенного амина определяют по разности веса пробирки с *n*-бутиламином до и после отбора определенного объема для реакции. Момент добавления амина считают началом реакции. Через определенные промежутки времени отбирают пробы по 0.1 мл, добавляют их к 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем к пробе добавляют 1.0 мл метанола и выдерживают ее в течение 5 минут. После чего к пробе добавляют 3.0 мл ацетонитрила, 0.4 мл полученной пробы разбавляют 1.6 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.1.2.

2.5.3 Аминолиз этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде различных растворителей

Реакцию проводят в реакторе, описанном выше п. 2.5.1. В реактор загружают навеску этиленкарбоната (7.50 г), отвешенную на аналитических весах, и добавляют 5.7 мл растворителя. Реактор термостатируют до температуры 50°C с точностью ± 0.5 град, после чего вводят *n*-бутиламин, предварительно термостатированный при той же температуре. Количество введенного амина определяют по разности веса пробирки с *n*-бутиламином до и после отбора определенного объема для реакции. Момент добавления амина считают началом реакции. Через определенные промежутки времени отбирают пробы по 0.1 мл, добавляют их к 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем к пробе добавляют 1.0 мл метанола и выдерживают ее в течение 5 минут. После чего к пробе добавляют 3.0 мл ацетонитрила, 0.4 мл полученной пробы разбавляют 1.6 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.1.2.

2.5.4 Аминолиз этиленкарбоната различными алкиламинами в среде ацетонитрил-этиленкарбонат

Реакцию проводят в реакторе, описанном выше в п. 2.5.1. В реактор загружают навеску этиленкарбоната (7.50 г), отвешенную на аналитических весах, и добавляют 5.7

мл ацетонитрила. Реактор термостатируют до температуры 50 °С с точностью ± 0.5 град, после чего вводят необходимый алкиламин, предварительно термостатированный при той же температуре. Количество введенного амина определяют по разности веса пробирки с амином до и после отбора определенного объема для реакции. Момент добавления амина считают началом реакции. Через определенные промежутки времени отбирают пробы по 0.1 мл, добавляют их к 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизотиоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем к пробе добавляют 1.0 мл метанола (в случае циклогексиламина – 4.0 мл) и выдерживают ее в течение 5 минут. После чего к пробе добавляют 3.0 мл ацетонитрила (в случае циклогексиламина – 0 мл), 0.4 мл полученной пробы разбавляют 1.6 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.1.2.

2.5.5 Реакция переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата

Реакцию проводят в кинетической ячейке высокого давления (Рисунок 2.1). В аппарат помещают 28.0 ± 0.1 мл необходимого спирта и 0.077 ± 0.002 г (3.35 ± 0.09 ммоль) натрия. При полностью открытых кранах К1, К2 и игольчатом вентиле ВР1, реактор продувают аргоном. Затем закрывают кран К2 и вентиль ВР1. Навеску исходного О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата массой 0.700 ± 0.002 г (3.35 ± 0.01 ммоль) растворяют в 5.0 ± 0.1 мл соответствующего спирта и помещают раствор в емкость для ввода пробы Е1, после чего набирают в нее аргон до 4-6 атм. Реактор термостатируют до необходимой температуры с точностью ± 0.5 град, после чего вводят исходный карбамат кратковременным открытием крана К2. Количество введенного карбамата определяют по площади пика нулевой пробы. Момент добавления карбамата считают началом реакции. Через определенные промежутки времени при помощи игольчатого вентиля ВР1 отбирают пробы по 0.5 ± 0.1 мл и анализируют методом ВЭЖХ согласно разделу 2.6.2.2.

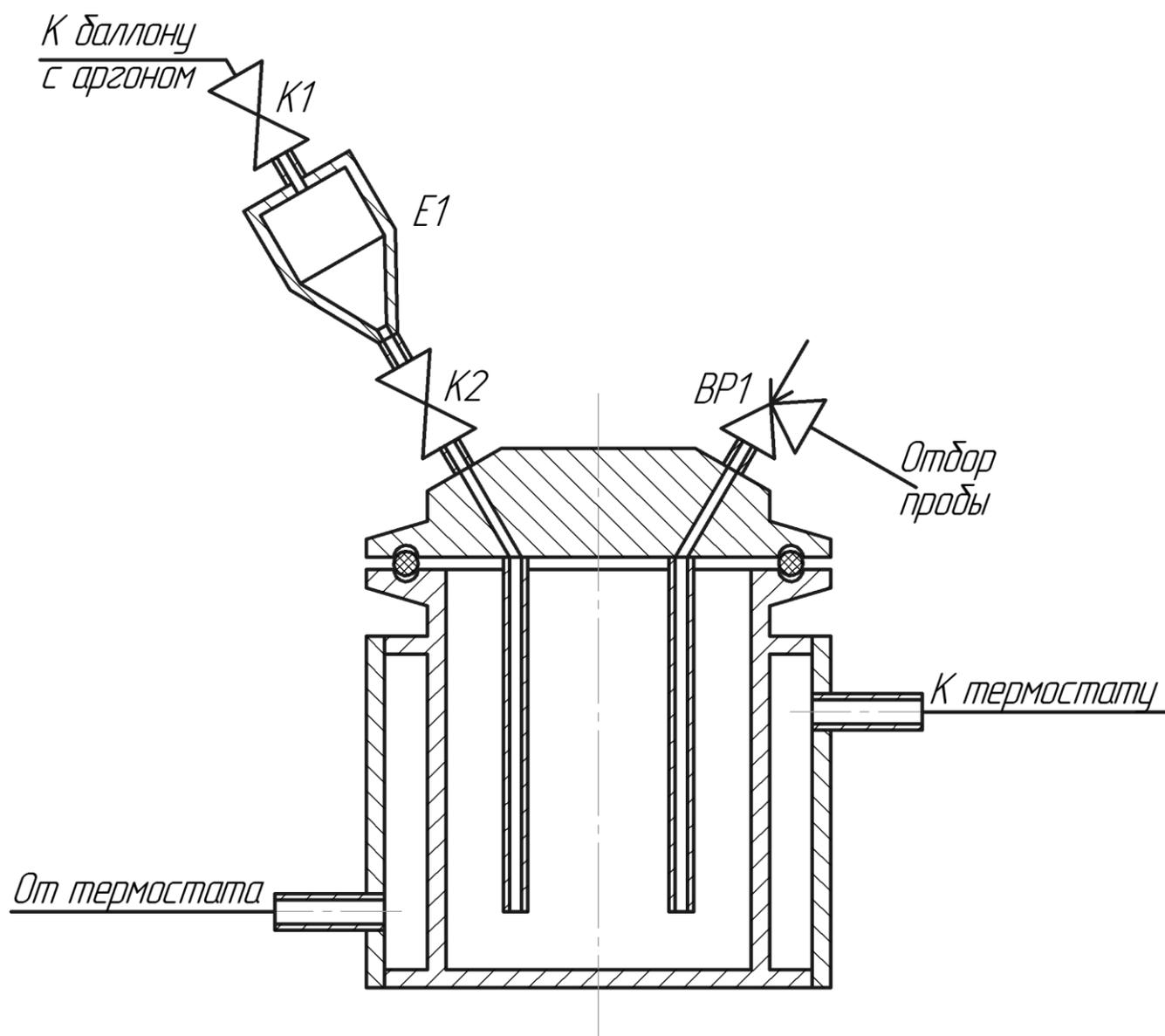


Рисунок 2.1. Кинетическая ячейка высокого давления.

2.6 Методики анализа проб

2.6.1 Анализ реакционной массы аминлиза методом ВЭЖХ

Для анализа проб методом ВЭЖХ была применена система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μm). Рабочая длина волны 235 нм.

2.6.1.1 Определение калибровочного коэффициента для хроматографического анализа реакции аминоллиза

На аналитических весах во флаконы объемом 10 мл помещают навеску амина массой, соответствующей количеству вещества 0.2-1.2 ммоль (Таблица 2.10). К навескам добавляют 3 мл ацетонитрила. Таким образом, готовят 8-10 растворов с различными навесками амина и концентрацией 0.07-0.40 моль/л. После полного растворения амина из каждого флакона отбирают пробу 0.1 мл, добавляют к 0.5 мл 0.1 М раствора 4-хлорфенилизотиоцианата, выдерживают пробу в течение 5 минут. Затем к ней добавляют 1.0 мл метанола (в случае циклогексиламина – 4.0 мл) и выдерживают ее в течение 5 минут. После чего к пробе добавляют 3.0 мл ацетонитрила (в случае циклогексиламина – 0 мл), 0.4 мл полученной пробы разбавляют 1.6 мл ацетонитрила и анализируют методом ВЭЖХ. Измеряют площадь пика, характерного для соответствующей N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины при установленной длине волны детектора.

Таблица 2.10 – Граничные массы навесок аминов для приготовления растворов

Амин	Масса амина, соответствующая количеству вещества, г:	
	0.2 ммоль	1.2 ммоль
<i>n</i> -Бутиламин	0.0146	0.0877
Бензиламин	0.0214	0.1286
Циклогексиламин	0.0198	0.1190
2-Метоксиэтиламин	0.0150	0.0901
Изобутиламин	0.0146	0.0877
Фенэтиламин	0.0242	0.1452

Калибровочный коэффициент, отражающий связь площади пика с мольным содержанием анализируемого амина в растворе, определяют путем корреляции согласно уравнению:

$$K = \frac{m}{0.003 \cdot S \cdot M}, \quad (2.1)$$

где K – калибровочный коэффициент, моль*сек/л*мВ; m – масса навески амина, г; M – молярная масса амина, г/моль; S – площадь хроматографического пика для N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, мВ*сек; 0.003 – объем пробы, л.

2.6.1.2 Определение концентрации алкиламина методом ВЭЖХ

Концентрация алкиламина определяется методом ВЭЖХ по площади пика соответствующей N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины с учетом калибровочного коэффициента:

$$C = K \cdot S, \quad (2.2)$$

где C – концентрация алкиламина в реакционной массе, моль/л; K – калибровочный коэффициент, моль*сек/л*мВ; S – площадь хроматографического пика для N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, мВ*сек.

2.6.2 Анализ реакционной массы переэтерификации методом ВЭЖХ

Для анализа проб методом ВЭЖХ была применена система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μ m). Рабочая длина волны 254 нм.

2.6.2.1 Определение коэффициента экстинкции для хроматографического анализа реакции переэтерификации

На аналитических весах во флаконы объемом 15 мл помещают навеску карбамата массой, соответствующей количеству вещества 0.1-1.5 ммоль (Таблица 2.11). К навескам добавляют 10 мл ацетонитрила. Таким образом, готовят 8-10 растворов с различными навесками карбамата и концентрацией 0.01-0.15 моль/л. После полного растворения карбамата пробу анализируют методом ВЭЖХ. Измеряют площадь пика, характерного для соответствующего карбамата при установленной длине волны детектора.

Таблица 2.11 - Граничные массы навесок карбаматов для приготовления растворов

Карбамат	Масса карбамата, соответствующая количеству вещества, г:	
	0.1 ммоль	1.5 ммоль
1	2	3
О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамат	0.0209	0.3135
О-метил-N-фенэтилкарбамат	0.0179	0.2685

1	2	3
О-этил-N-фенэтилкарбамат	0.0193	0.2895
О-н-пропил-N-фенэтилкарбамат	0.0208	0.3113
О-изопропил-N-фенэтилкарбамат	0.0208	0.3113
О-циклогексил-N-фенэтилкарбамат	0.0248	0.3713

Коэффициент экстинкции, отражающий связь площади пика с мольным содержанием анализируемого карбамата в растворе, определяют путем корреляции согласно уравнению:

$$\varepsilon = \frac{m}{0.010 \cdot S \cdot M}, \quad (2.3)$$

где ε – коэффициент экстинкции, моль*сек/л*мВ; m – масса навески карбамата, г; M – молярная масса карбамата, г/моль; S – площадь хроматографического пика для карбамата, мВ*сек; 0.010 – объем пробы, л.

2.6.2.2 Определение степени превращения

О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата методом ВЭЖХ

Степень превращения О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата определяется методом ВЭЖХ по соотношению площадей пиков, характеризующих исходный О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамат и образующийся О-алкил-N-фенэтилкарбамат с учетом коэффициентов экстинкции:

$$x = \frac{C_{ГЭФЭК_0} - C_{ГЭФЭК}}{C_{ГЭФЭК_0}} = \frac{C_{АФЭК}}{C_{ГЭФЭК_0}} = \frac{\varepsilon_{АФЭК} \cdot S_{АФЭК}}{\varepsilon_{ГЭФЭК} \cdot S_{ГЭФЭК} + \varepsilon_{АФЭК} \cdot S_{АФЭК}}, \quad (2.4)$$

где x – степень превращения; $\varepsilon_{ГЭФЭК}$, $\varepsilon_{АФЭК}$ – коэффициенты экстинкции О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата и О-алкил-N-фенэтилкарбамата соответственно, моль*сек/л*мВ; $S_{ГЭФЭК}$, $S_{АФЭК}$ – площади хроматографического пика для О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата и О-алкил-N-фенэтилкарбамата соответственно, мВ*сек.

2.6.3 Анализ реакционной массы синтеза О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата непрерывным способом

Для анализа проб методом ВЭЖХ была применена система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μ m). Рабочая длина волны 254 нм.

2.6.3.1 Определение коэффициента экстинкции для хроматографического анализа синтеза О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата непрерывным способом

На аналитических весах во флакон объемом 10 мл помещают навеску N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины массой 15.0-20.0 мг. К навеске добавляют 6.0 мл метанола и перемешивают до полного растворения, получая раствор с концентрацией 11.0-14.7 ммоль/л. Затем в 8-10 флаконов объемом 10 мл помещают по 5 мл метанола и добавляют к ним аликвоты раствора N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины объемом 0.1-0.5 мл. Получают серию растворов с концентрациями 0.216-1.337 ммоль/л, каждый из которых анализируют методом ВЭЖХ. Измеряют площадь пика, характерного для N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины при установленной длине волны детектора.

Коэффициент экстинкции, отражающий связь площади пика с мольным содержанием N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины в растворе, определяют путем корреляции согласно уравнению:

$$\varepsilon = \frac{m \cdot V_{алик}}{0.006 \cdot S \cdot M \cdot (V_{алик} + 0.005)}, \quad (2.5)$$

где ε – коэффициент экстинкции, моль*сек/л*мВ; m – масса навески N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, г; M – молярная масса N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, г/моль; S – площадь хроматографического пика для N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, мВ*сек; $V_{алик}$ – объем аликвоты, л; 0.006 – объем исходного раствора N-н-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, л; 0.005 – объем добавочного метанола, л.

2.6.3.2 Определение массы *n*-бутиламина методом ВЭЖХ

Масса непрореагировавшего *n*-бутиламина определяется методом ВЭЖХ по площади пика *N-n*-бутил-*N'*-(4-хлорфенил)мочевины с учетом коэффициента экстинкции и разбавлений:

$$m = \varepsilon \cdot S \cdot M \cdot 0.5, \quad (2.6)$$

где m – масса *n*-бутиламина в реакционной массе, г; ε – коэффициент экстинкции, моль*сек/л*мВ; S – площадь хроматографического пика для *N-n*-бутил-*N'*-(4-хлорфенил)мочевины, мВ*сек; M – молярная масса *n*-бутиламина, г/моль; 0.5 – коэффициент разбавления.

2.6.4 Анализ продуктов термоллиза *N-n*-бутилкарбаматов методом ВЭЖХ

Для анализа проб методом ВЭЖХ была применена система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μ m). Рабочая длина волны 254 нм.

2.6.4.1 Определение калибровочного коэффициента для хроматографического анализа продуктов термоллиза *N-n*-бутилкарбаматов

Готовят раствор стандарта – *p*-ацетотолуидина следующим образом: на аналитических весах во флакон объемом 15 мл помещают навеску *p*-ацетотолуидина массой 20.0 ± 2.0 мг, к навеске добавляют 10 мл ацетонитрила. Получают раствор *p*-ацетотолуидина с концентрацией 1.8-2.2 г/л. Готовят раствор стандартного образца анализируемого вещества – *N-n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины, синтезированного и очищенного по методике, изложенной в разделе 2.4.1, следующим образом: на аналитических весах во флакон объемом 15 мл помещают навеску *N-n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины массой 80.0 ± 5.0 мг, к навеске добавляют 10 мл ацетонитрила. Получают раствор *N-n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины с концентрацией 7.5-8.5 г/л. Отбирают 5-8 аликвот раствора *p*-ацетотолуидина объемом 50-500 мкл и помещают их во флаконы объемом 10 мл. Добавляют к ним аликвоты раствора *N-n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины таким образом, чтобы обеспечить в конечном растворе диапазон

относительной концентрации N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины к п-ацетотолуидину от 10 до 200. А сами концентрации веществ не должны превышать следующие значения: для п-ацетотолуидина – 0.2 г/л; для N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины – 8.0 г/л. При необходимости пробы разбавляют ацетонитрилом и анализируют методом ВЭЖХ. Измеряют площади пиков, характерные для N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины и п-ацетотолуидина, при установленной длине волны детектора.

Строят зависимость отношения концентраций N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины и п-ацетотолуидина от отношения площадей их хроматографических пиков. Калибровочный коэффициент, отражающий связь площади пика N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины с массовым ее содержанием в растворе при известном содержании в нем п-ацетотолуидина, определяют путем линейной корреляции как тангенс угла наклона исследуемой зависимости.

2.6.4.2 Определение выхода *n*-бутилизоцианата термолизом N-*n*-бутилкарбаматов

Масса N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины может быть рассчитана исходя из площадей хроматографических пиков N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины и п-ацетотолуидина с учетом калибровочного коэффициента:

$$m_{обр} = \frac{K \cdot S_{обр} \cdot m_{ст}}{S_{ст}}, \quad (2.7)$$

где $m_{обр}$ – масса навески образца (N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевины) в сорбционном растворе, мг; K – калибровочный коэффициент; $m_{ст}$ – масса навески стандарта (п-ацетотолуидин) в сорбционном растворе, мг; $S_{обр}$ и $S_{ст}$ – площадь хроматографического пика образца (N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевина) и стандарта (п-ацетотолуидин), соответственно.

Выход *n*-бутилизоцианата можно вычислить по формуле:

$$\eta_{из} = \frac{m_{обр} \cdot M_{карб}}{M_{обр} \cdot V_{карб} \cdot \rho_{карб}}, \quad (2.8)$$

где $\eta_{из}$ – выход *n*-бутилизоцианата; $M_{карб}$ – молярная масса используемого N-*n*-бутилкарбамата, мг/ммоль; $m_{обр}$ – масса образца (N-*n*-бутил-N'-(1-фенилэтил)мочевина) в сорбционном растворе, мг; $M_{обр}$ – молярная масса образца (N-*n*-бутил-N'-(1-

фенилэтил)мочевина), мг/ммоль; $V_{карб}$ – объем поданного N-н-бутилкарбамата, мл; $\rho_{карб}$ – плотность используемого N-н-бутилкарбамата, мг/мл.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

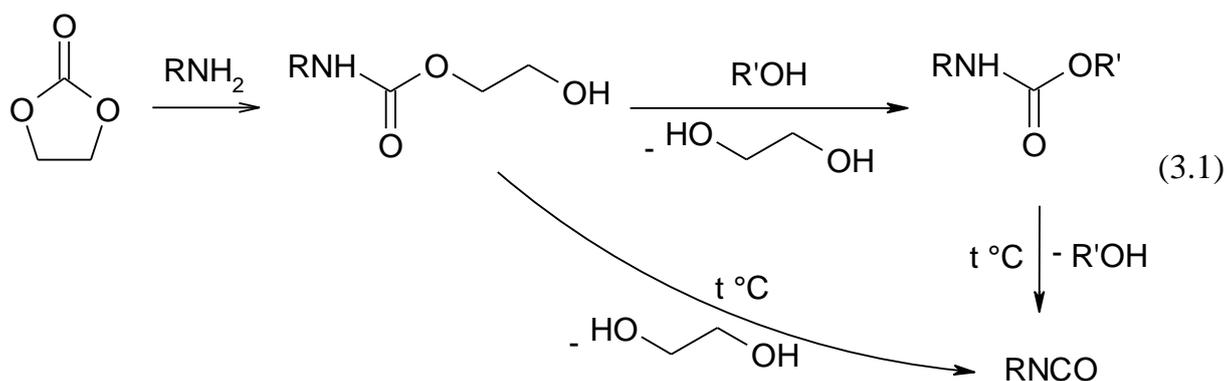
Согласно обзору литературы, основной промышленный способ получения карбаматов и изоцианатов включает в себя стадию фосгенирования. Использование фосгена имеет ряд существенных недостатков, среди которых особо следует выделить нерациональное расходование хлора, поскольку он полностью переходит в побочный продукт производства – хлороводород, загрязненный различными хлорорганическими отходами. Следует отметить, что его регенерация и возврат в производство экономически невыгодны, а утилизация приводит к продуктам, требующим захоронения. Кроме того, агрессивность и высокая коррозионная активность хлороводорода вынуждает применять дорогостоящие материалы и усложняет технологический процесс. К тому же, фосгенирование алифатических аминов осложняется применением повышенного давления и температур, а высокая токсичность фосгена и продуктов его взаимодействия приводят к увеличению затрат на защиту окружающей среды и охрану труда. Вместе с тем, современные правила «зеленой химии» требуют разработки новых экологических и экономичных технологий, созданных на принципах энерго- и ресурсосбережения, с высокими селективностями по целевым продуктам и максимальной регенерацией побочных продуктов. Благодаря этому поддерживается устойчивый интерес к поиску альтернативных бесфосгенных методов получения карбаматов и изоцианатов.

Из обзора литературы следует, что значительное количество работ посвящено изучению карбонилирования нитросоединений с получением карбаматов и изоцианатов. Данный метод исключает использование фосгена и позволяет избежать образования хлорсодержащих отходов, а исключение стадии восстановления нитросоединений упрощает аппаратное и технологическое исполнение производства, что, в конечном итоге приводит к его удешевлению. Однако карбонилирование нитросоединений проводят при высоких температурах и давлениях. Кроме того, для получения алифатического ряда изоцианатов большинство нитросоединений являются недоступными, поскольку не производятся в промышленных масштабах. Другой общей проблемой карбонилирования нитросоединений как ароматических, так и алифатических, является отсутствие дешевого, эффективного и возвращаемого в процесс катализатора. Существующие в настоящий момент каталитические системы на

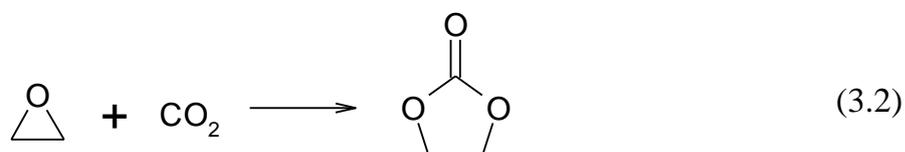
основе благородных металлов плохо регенерируются и крайне дорогостоящие. При этом, более доступные катализаторы не позволяют получать целевые продукты с приемлемыми для промышленного использования выходами.

К альтернативным методам получения карбаматов стоит отнести алкоголиз мочевины. Данный способ позволяет получать N-незамещенные, N-арил- и N-алкилкарбаматы в две стадии из карбамида. Следует отметить, что описанный бесфосгенный метод получения карбаматов основан на использовании доступного и дешевого сырья, а образующийся в качестве побочных продуктов аммиак или амин может быть выделен, очищен и отправлен на повторное использование. Недостатком алкоголиза, особенно алифатических мочевины, является проведение процесса при высоких температурах с применением различных катализаторов. Повышение температуры может приводить к образованию нежелательных побочных продуктов. Кроме того, использование токсичных металлоорганических катализаторов требует принятия мер по обеспечению техники безопасности и защите окружающей среды.

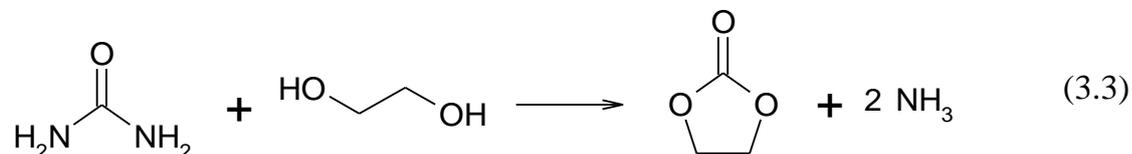
Отмечая проблемы получения карбаматов и изоцианатов по бесфосгенной технологии, описанные выше, стоит обратить внимание на способ, лишенный указанных недостатков и потому представляющимся весьма перспективным. Этот метод состоит в аминоллизе этиленкарбоната и последующей переэтерификации и/или термоллизе продуктов с получением изоцианатов:



Следует отметить, что исходный этиленкарбонат, используемый в данном методе, является продуктом многотоннажного производства и может быть получен карбонилированием оксирана оксидом углерода (IV):



Другим плюсом метода является тот факт, что этиленгликоль, образующийся при переэтерификации и разложении О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата, может быть выделен, очищен и использован далее в качестве готового продукта или превращен в исходный этиленкарбонат взаимодействием с карбамидом [151, 152]:



Важно, также, отметить, что передовые на сегодняшний день методы получения моноэтиленгликоля заключаются в гидролизе этиленкарбоната. Это так называемые технологии OMEGA (компания Shell) и METEOR™ (компания Dow). Они являются альтернативами классического варианта получения моноэтиленгликоля, состоящего в гидролизе этиленоксида. Новые технологии лишены основного недостатка, присущего «эпоксидному» методу - образования олиго- и полиэтиленгликолей, которые получают при взаимодействии этиленгликоля с этиленоксидом. Следует отметить, что потребность в этих побочных продуктах реакции значительно ниже, чем в этиленгликоле, а разделение такой смеси продуктов энергетически затратно, ввиду высокой температуры их кипения.

По технологии OMEGA этиленоксид подвергают взаимодействию с оксидом углерода (IV) (Схема 3.2). Полученный этиленкарбонат впоследствии гидролизуют до моноэтиленгликоля и углекислого газа, причем последний может подаваться обратно в процесс. Данный метод имеет чрезвычайно высокую селективность по моноэтиленгликолю – 99.5% [153, 154].

Технология METEOR™ использует аналогичную схему процесса и позволяет уменьшить по сравнению с вышеописанным классическим методом количество основного оборудования на 20%, регулирующих клапанов на 50%, предохранительных клапанов на 30%, арматуры трубопроводов на 40% и общий размер рабочей зоны на 40% [155].

Таким образом, технологический процесс по схеме 3.1 может включать в себя не только перспективный бесфосгенный способ получения изоцианатов и карбаматов, но еще и высокоселективный способ получения моноэтиленгликоля.

Кроме того, данный метод экологически безопасен и, в случае синтеза карбаматов, требует низких затрат энергии, поскольку процессы аминолита и

переэтерификации проводят при атмосферном давлении, невысоких температурах и без образования плохо регенерируемых отходов.

В литературе представлено несколько работ, касающихся аминолиза алкиленкарбонатов. В работах [77-79] исследованы некоторые количественные закономерности данного процесса, однако авторы не делают никаких предположений относительно механизма изучаемых реакций. Имеющиеся сведения не позволяют оценить перспективность данного метода в рамках промышленного производства.

Вместе с тем, вторая стадия процесса – переэтерификация карбаматов (Схема 3.1) достаточно широко освещена в литературе, предложены механизмы реакции в зависимости от используемого катализатора. Тем не менее, несмотря на обширные сведения, касающиеся переэтерификации, вряд ли можно утверждать, что данное взаимодействие исследовано полностью. Связано это с тем, что во всех рассматриваемых случаях изучалась реакция О-алкил-N-алкилкарбаматов, образованных низкокипящими спиртами со спиртами, имеющими более высокую температуру кипения. Такой подход позволял смещать равновесие переэтерификации в сторону целевого продукта путем отгонки легкокипящего спирта. Следует отметить, что продуктом взаимодействия этиленгликоля с алкиламином является О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамат, который и требуется переэтерифицировать. Поскольку данное соединение образовано высококипящим спиртом – этиленгликолем, то вопрос возможности его переэтерификации низкокипящими спиртами остается открытым.

Общеизвестно, что для получения изоцианатов термолизу удобно подвергать карбаматы, образованные термостабильными спиртами, например, метанолом и бензиловым спиртом. Таким образом, логичной выглядит технологическая цепочка бесфосгенного синтеза изоцианатов, в ходе которой на первой стадии осуществляют аминолиз этиленкарбоната подходящим амином, на второй стадии – переэтерификацию полученного О-2-гидроксиэтилкарбамата одним из вышеупомянутых спиртов, на третьей – термолиз О-алкилкарбамата с получением целевого изоцианата. С другой стороны, в литературе имеются некоторые сведения о возможности прямого термолиза О-2-гидроксиэтилкарбаматов (Схема 3.1). Однако авторами работ не представлено никаких данных о селективности и побочных продуктах данного процесса. А термолиз проводился только в каталитическом варианте и в периодическом режиме. Такая организация процесса вряд ли может претендовать на промышленно реализуемую, а от

использования каталитических систем необходимо, по возможности, отказываться.

Таким образом, метод получения карбаматов и изоцианатов из этиленкарбоната представляет значительный практический интерес и требует детального изучения.

3.1 Анализ реакционной массы аминолиза этиленкарбоната

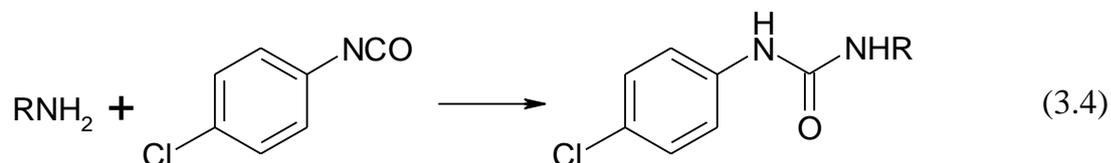
Компонентами реакционной массы аминолиза этиленкарбоната являются исходный амин и этиленкарбонат, а также продукты реакции – соответствующий карбамат и, возможно, диалкилмочевина. В литературе представлены статьи, посвященные исследованию кинетики аминолиза алкиленкарбонатов [77-79], однако авторы в них не описывают методик анализа реакционных масс. В связи с этим вопрос анализа реакционной массы, содержащей амин, этиленкарбонат, O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамат и N,N'-диалкилмочевину, остается открытым.

Из литературы известно, что методы количественного определения алкил- и алкиленкарбонатов, карбаматов и мочевины заключаются, в основном, в применении жидкостной или газовой хроматографии [156-158]. Кроме того, нередко анализируют не сами карбаматы и мочевины, а их продукты гидролиза или термолиза [159-161]. Методы анализа аминов хорошо изучены, к ним можно отнести различные виды титрования [162, 163], спектрофотометрию и фотоколориметрию с различными индикаторами [164, 165], газовую и жидкостную хроматографии [166, 167]. Таким образом, изучение кинетических закономерностей взаимодействия этиленкарбоната с алкиламинами целесообразно проводить по убыли амина.

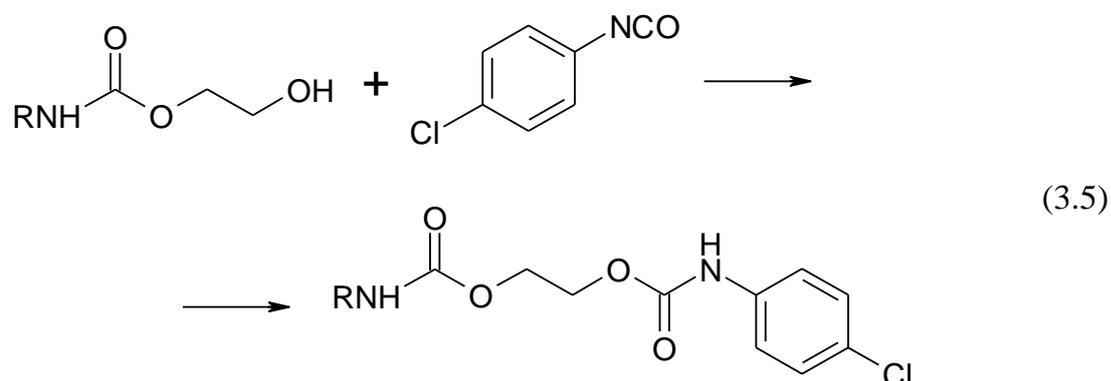
Такие методы количественного определения аминов, как кондуктометрическое и потенциометрическое титрование являются трудоемкими и малочувствительными. Фотоколориметрия – доступный и простой метод физико-химического анализа, однако и он уступает наиболее современному и точному методу высокоэффективной жидкостной хроматографии, в пользу которого и сделан был выбор. В качестве аналитического прибора использовалась система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μ m).

Для проведения анализа на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором необходимо предварительно связывать целевой

алкиламин с ароматическим фрагментом, для обеспечения поглощения в УФ-области. В качестве дериватирующего агента удобно использовать ароматический изоцианат, достаточно стабильный и имеющий температуру плавления выше комнатной. Наиболее простым и подходящим для данных целей арилизоцианатом является 4-хлорфенилизоцианат. Таким образом, исходный алкиламин анализировался в виде N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины:



Известно, что изоцианаты легко взаимодействуют не только с аминами, но и со спиртами образуя карбаматы. Поэтому, при проведении анализа реакционной массы, логично ожидать, что продукт аминолита этиленкарбоната – O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамат, содержащий гидроксильную группу, также может присоединять изоцианат с образованием дикарбамата. В итоге последний будет обнаруживаться на хроматограмме:



Поскольку скорость реагирования 4-хлорфенилизоцианата с аминами зависит от строения последнего, то для каждого используемого в работе амина требовалось определить время исчерпывающего реагирования с 4-хлорфенилизоцианатом в условиях выбранной пробоподготовки. Кроме этого, скорость взаимодействия пропорциональна концентрациям реагирующих веществ. Поэтому при определении времени реакции концентрация амина должна быть выбрана такой, чтобы она была минимальной в рассматриваемом диапазоне проводимых измерений. В итоге была предложена концентрация амина, численно равная 20% от его начальной концентрации. Таким образом, предложенный аналитический метод оказался пригодным для достоверного определения концентраций исходного амина до его степени превращения равной 0.8.

Для определения времени реакции изоцианата с каждым конкретным амином была исследована зависимость площади пика N-4-хлорфенил-N'-алкилмочевины от времени взаимодействия и получены графики, отражающие эти зависимости (Рисунок 3.1).

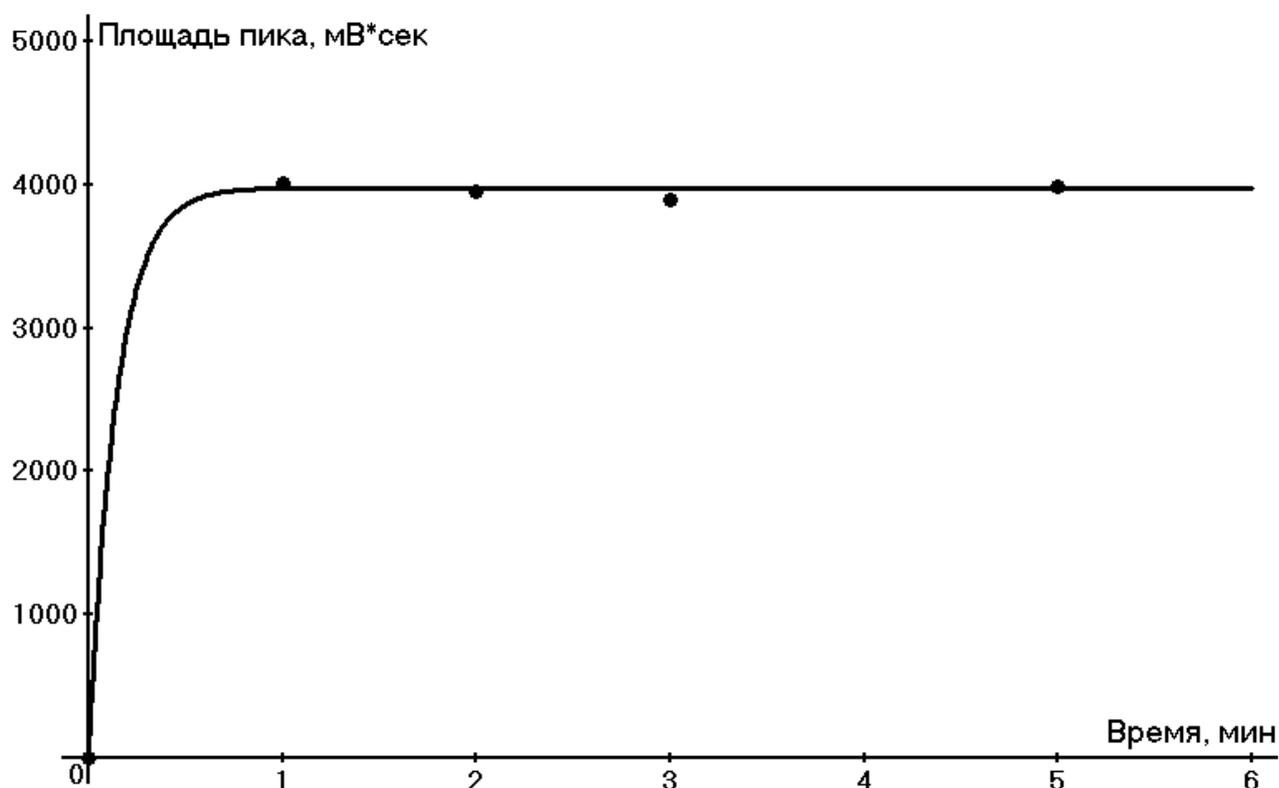


Рисунок 3.1. Изменение площади пика N-*n*-бутил-N'-(4-хлорфенил)мочевины от времени взаимодействия *n*-бутиламина с 4-хлорфенилизоцианатом по пробоподготовке, описанной в 2.6.1.1.

Оказалось, что площадь пика N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины для всех исследуемых аминов выходит на плато уже через одну минуту после добавления изоцианата и затем не меняется, что означает полную конверсию амина. Таким образом, было установлено, что время обработки амина дериватирующим агентом не должно быть меньше 1 минуты, и с целью удобства использования аналитического метода было принято время 5 минут.

Для оценки возможности использования реакции по схеме 3.5, позволяющей определять концентрацию O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата в реакционной массе, необходимо получить аналогичный график зависимости при взаимодействии исходного карбамата с изоцианатом (Рисунок 3.2). Концентрацию исходного карбамата следует выбирать по принципу, описанному выше для аминов – подходящей является

концентрация, составляющая 20% от концентрации исходного амина. Экспериментальные данные представлены на графике (Рисунок 3.2).

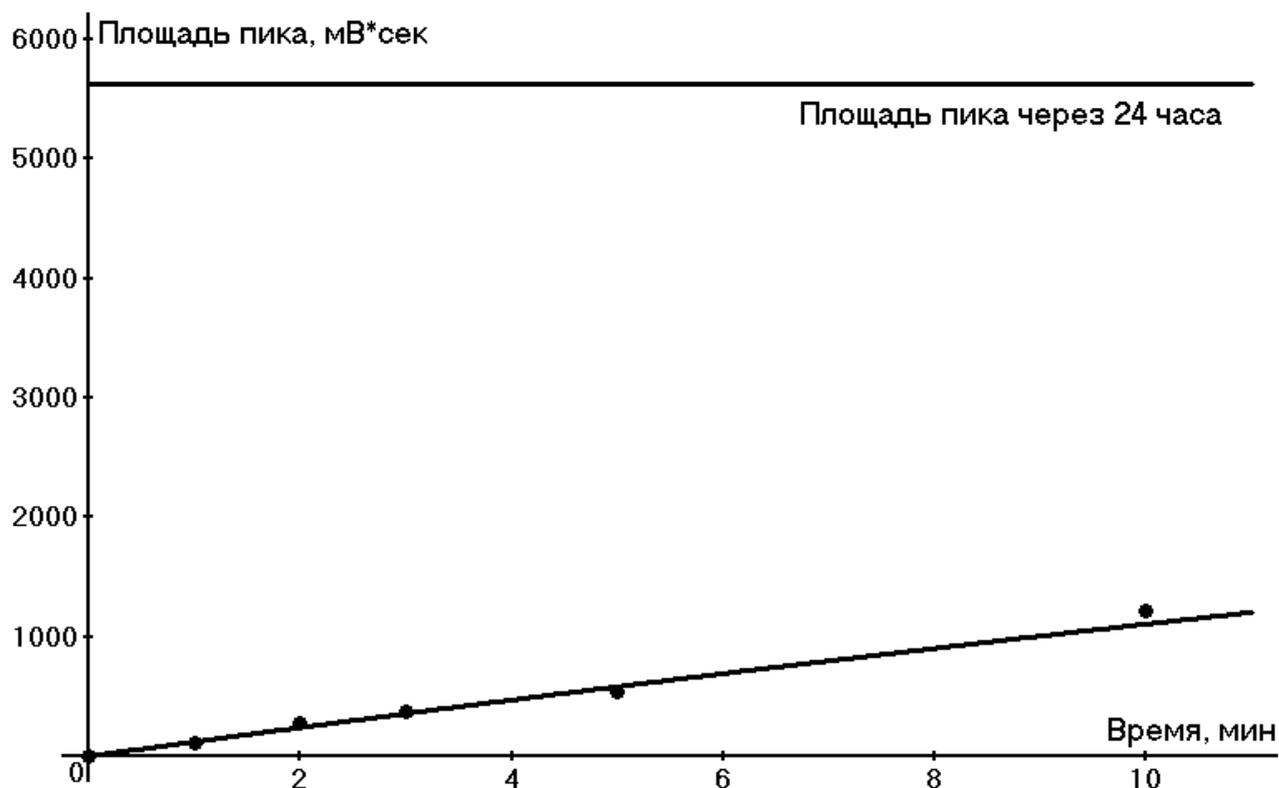
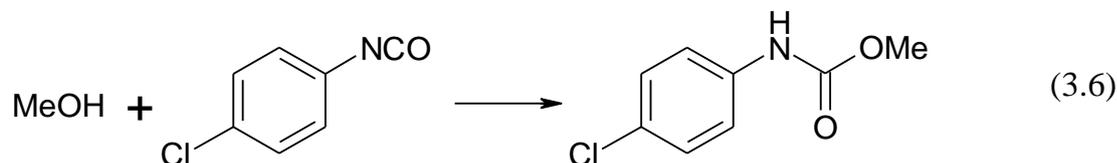


Рисунок 3.2. Изменение площади пика *N*-*n*-бутил-*N'*-(4-хлорфенил)дикарбамата этиленгликоля от времени взаимодействия *O*-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата с 4-хлорфенилизоцианатом по пробоподготовке, описанной в 2.6.1.1.

Таким образом, время полного взаимодействия *O*-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов с изоцианатом при исследуемой концентрации слишком велико для использования в аналитических целях. Оказалось, что полная дериватизация реакционной массы, содержащей максимальную концентрацию карбамата (100% от концентрации исходного амина), занимает около 24 часов. Применение катализаторов, например, 4-диметиламинопиридина, для данного процесса позволяет уменьшить это время лишь до нескольких часов. По-видимому, подобрать подходящие условия для количественного анализа *O*-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов в рамках проводимого эксперимента не представляется возможным, а использование катализатора усложняет пробоподготовку и, в любом случае, не позволяет уменьшить ее время до нескольких минут. Таким образом, целесообразно проводить дериватизацию изоцианатом только исходного алкиламина.

Поскольку 4-хлорфенилизоцианат – очень реакционноспособное соединение, то после связывания анализируемого амина, его избыток было предложено трансформировать в О-метил-N-(4-хлорфенил)карбамат с помощью метилового спирта, которым разбавляли анализируемую пробу:



Таким образом, для проведения анализа необходимо также оценить время взаимодействия метанола с изоцианатом в рамках пробоподготовки, описанной в 2.6.1.1. В связи с этим была исследована скорость реагирования по схеме 3.6 при минимальной требуемой концентрации изоцианата, определяющейся как избыток изоцианата к исходному амину при нулевой его конверсии. В итоге был получен график зависимости площади хроматографического пика О-метил-N-(4-хлорфенил)карбамата от времени взаимодействия 4-хлорфенилизоцианата с метанолом (Рисунок 3.3).

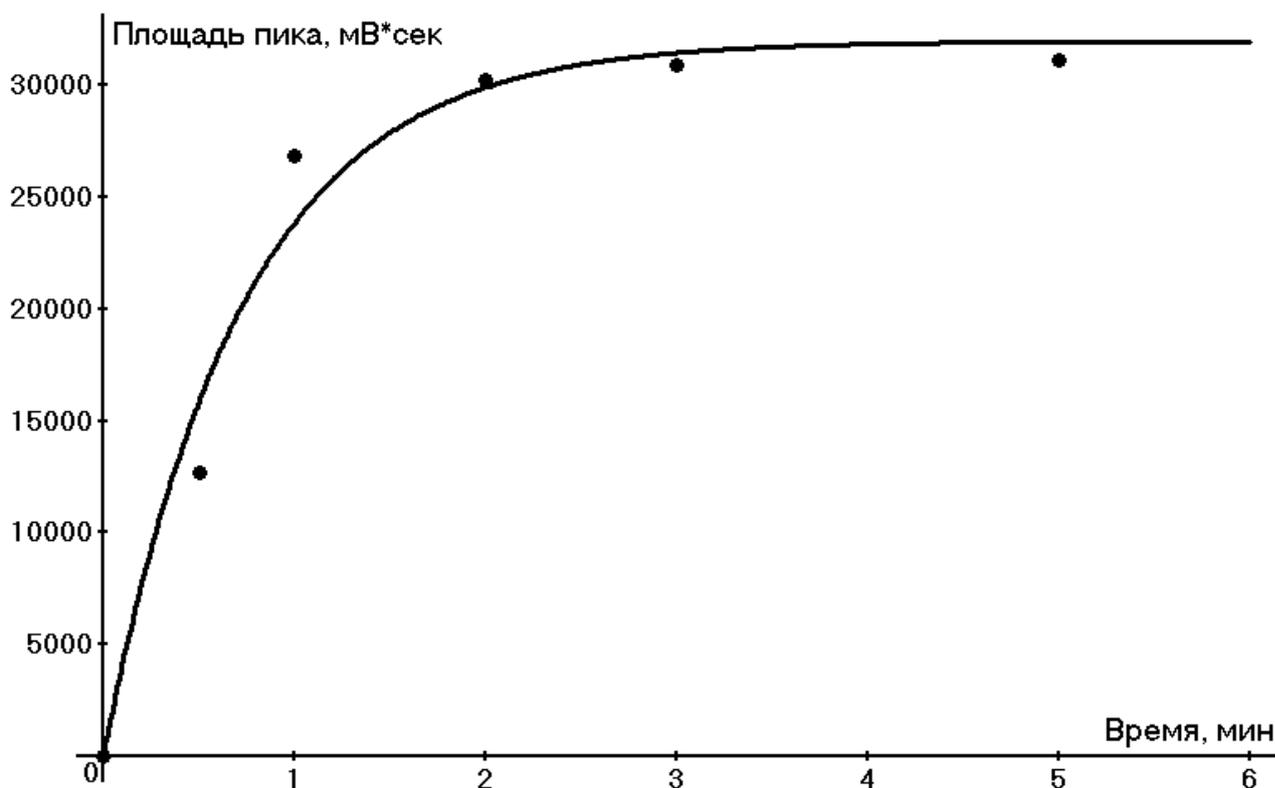


Рисунок 3.3. Изменение площади пика О-метил-N-(4-хлорфенил)карбамата от времени взаимодействия 4-хлорфенилизоцианата с метанолом по пробоподготовке, описанной в 2.6.1.1.

По результатам исследования было обнаружено, что площадь пика О-метил-N-(4-хлорфенил)карбамата не возрастает, начиная со второй минуты взаимодействия 4-хлорфенилизоцианата с метанолом. Таким образом, время обработки избыточного изоцианата метанолом не должно быть меньше 2 минут, и с целью удобства использования аналитического метода было выбрано в количестве 5 минут.

Далее для каждого амина были подобраны оптимальные условия хроматографирования, обеспечивающие наиболее эффективное разделение возможных компонентов смеси (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Оптимальные условия исследования пробы методом ВЭЖХ

Исходный амин	Параметры проведения анализа			Время удерживания, сек
	Состав элюента, %		Скорость потока, мл/мин	
	Вода	Ацетонитрил		
<i>n</i> -Бутиламин	40	60	0.9	549±5
Бензиламин	40	60	1.2	433±4
Циклогексиламин	40	60	1.2	571±6
2-Метоксиэтиламин	40	60	0.9	277±3
Изобутиламин	40	60	0.9	522±5
Фенэтиламин	40	60	1.2	479±4

В используемой хроматографической системе, как упоминалось ранее, детектирование осуществляется УФ-детектором. Таким образом, с целью определения оптимума поглощения были сняты УФ-спектры ряда анализируемых N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевин. Оказалось, что для всех продуктов реакции 4-хлорфенилизоцианата с аминами искомый оптимум составляет 235 нм.

Обработка результатов хроматографического анализа проводилась по площади пика соответствующей N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины. Для каждой мочевины была проведена калибровка и рассчитан калибровочный коэффициент в пересчете на исходный амин, отражающий зависимость:

$$C = K \cdot S, \quad (3.7)$$

где C – концентрация алкиламина в реакционной массе, моль/л; K – калибровочный коэффициент, моль*сек/л*мВ; S – площадь хроматографического пика для N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины, мВ*сек.

Полученные калибровочные коэффициенты для расчета концентрации алкиламинов по площади пика соответствующей N-алкил-N'-(4-хлорфенил)мочевины по пробоподготовкам, описанным в 2.6.1.1, представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Калибровочные коэффициенты к уравнению 3.7

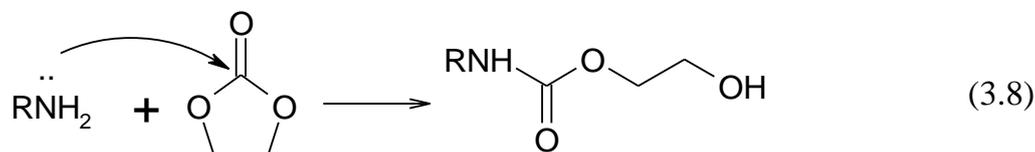
Исходный амин	Калибровочный коэффициент $\times 10^5$, моль*сек/л*мВ	Коэффициент корреляции
<i>n</i> -Бутиламин	1.579 \pm 0.039	0.998
Бензиламин	1.995 \pm 0.037	0.998
Циклогексиламин	1.899 \pm 0.065	0.996
2-Метоксиэтиламин	1.584 \pm 0.063	0.994
Изобутиламин	1.511 \pm 0.048	0.997
Фенэтиламин	2.072 \pm 0.095	0.996

3.2 Кинетические закономерности аминолита этиленкарбоната

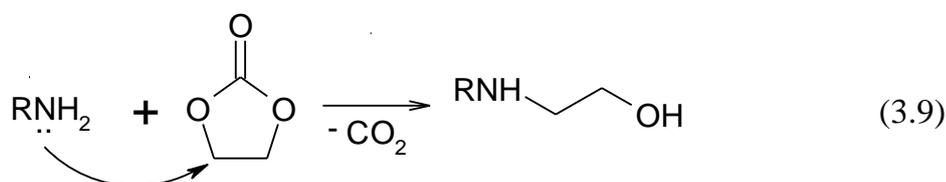
3.2.1 Кинетика и механизм реакции аминов с этиленкарбонатом

Как отмечалось выше, в литературе отсутствуют достоверные сведения о закономерностях реакции алкиламинов с алкиленкарбонатами, в частности, этиленкарбонатом. При этом проведенные ранее исследования [77-79] указывают, что возможны разные маршруты аминолита: бимолекулярное взаимодействие амина с карбонатом; реакция, катализируемая исходным амином; автокаталитическое протекание процесса под действием продукта реакции. Следует отметить, что каталитический маршрут обнаруживается и в случае аминолита ациклических арилкарбонатов [124], а предложенный авторами механизм реакции (Схема 1.32) может быть перенесен на аминолит этиленкарбоната.

Из литературы [168], также, известно, что алкилкарбонаты имеют два электрон-дефицитных реакционных центра, по которым может осуществляться нуклеофильная атака. В случае атаки по карбонильному атому углерода этиленкарбоната происходит раскрытие цикла с образованием О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата:



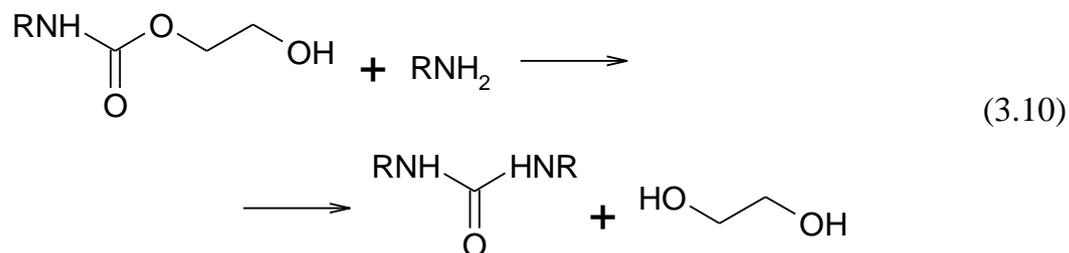
При атаке по атому углерода этиленкарбоната в α -положении происходит отщепление углекислого газа и образование N-замещенного этаноламина:



Однако, следует отметить, что нуклеофильная атака по схеме 3.9 наблюдается только для анилинов и при температурах выше 140 °С [169-171], а значит в рамках данной работы подобное взаимодействие если и протекает, то в крайне незначительной степени. Для подтверждения данной гипотезы проводился анализ реакционной массы синтеза О-2-гидроксиэтил-N-бензилкарбамата по методике из 2.3.1.2 методом ВЭЖХ. В качестве стандарта использовали N-бензилэтаноламин фирмы Acros, 96%, код 10594. На хроматограммах проб, отбираемых в течение 10 часов проведения реакции, не

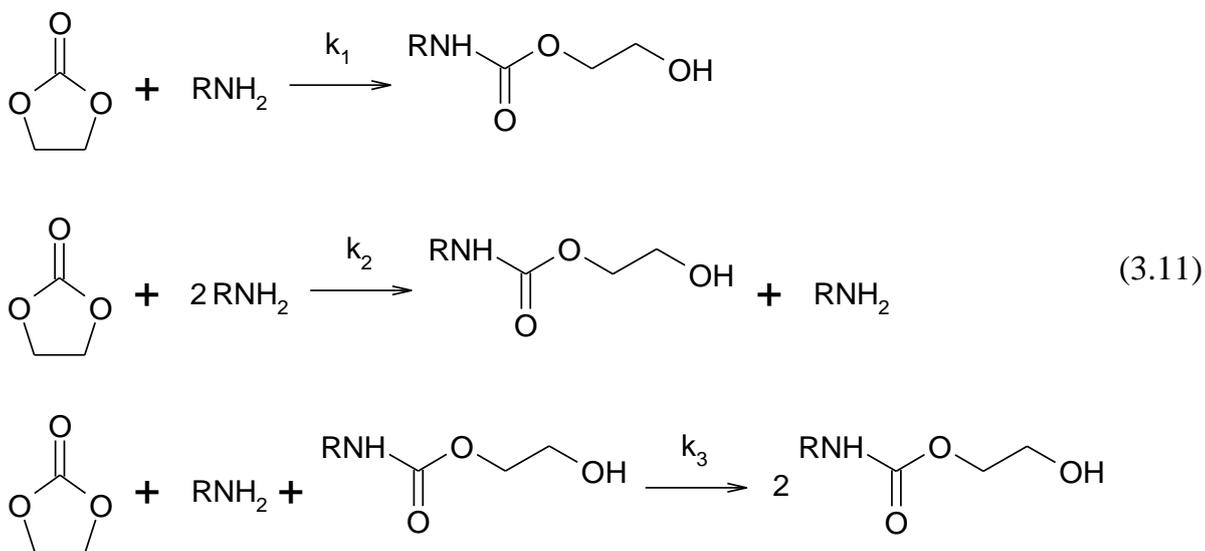
наблюдалось образования пика, соответствующего N-бензилэтаноламину.

Другой возможной побочной реакцией является аминолит целевого карбамата с образованием симметричной мочевины [172]:



Протекание реакции аминолита O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата по схеме 3.10 легко проследить в рамках эксперимента, аналогичного эксперименту из 2.5.1, за тем лишь отличием, что вместо этиленкарбоната в качестве исходного используется O-2-гидроксиэтил-N-*n*-бутилкарбамат. При проведении вышеописанного опыта оказалось, что концентрация *n*-бутиламина в исследуемой реакционной массе не уменьшается на протяжении 48 часов. Таким образом, в исследуемой системе не наблюдается протекание побочных реакций.

В итоге, на основании имеющейся литературы, было предложено, что в условиях проводимого эксперимента имеют место лишь три необратимые параллельные реакции, приводящие к целевому продукту. Первая реакция представляет собой обычное бимолекулярное взаимодействие амина с этиленкарбонатом, вторая реакция учитывает возможность атаки этиленкарбоната карбоната двумя молекулами амина, третья реакция происходит при участии продукта взаимодействия - O-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата и представляет собой автокаталитический процесс:



Опираясь на схему 3.11 и с учетом псевдонулевого порядка по этиленкарбонату,

достигаемого за счет не менее чем 20-кратного его мольного избытка по отношению к амину, можно составить уравнение скорости реакции расходования амина:

$$r_A = -\frac{dC_A}{dt} = k'_1 C_A + k'_2 C_A^2 + k'_3 C_A C_K, \quad (3.12)$$

где r_A – скорость реакции по алкиламину; k'_1 , k'_2 и k'_3 – наблюдаемые константы скорости бимолекулярного, катализируемого амином и автокаталитического взаимодействия алкиламина с этиленкарбонатом, соответственно; C_A и C_K – концентрация алкиламина и О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата, соответственно.

3.2.1.1 Влияние начальной концентрации *n*-бутиламина на начальную скорость реакции аминолита этиленкарбоната

Для проверки соответствия предложенной схемы превращений (3.11) и определения порядка по амину были проведены исследования при различных начальных концентрациях *n*-бутиламина. Следует отметить, что в начальный момент времени концентрация О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата равна нулю, поэтому в выражении 3.12 третье слагаемое обнуляется и оно принимает вид:

$$r_{A0} = k'_1 C_{A0} + k'_2 C_{A0}^2 \quad (3.13)$$

Для линеаризации экспериментальных данных уравнение 3.13 следует поделить на начальную концентрацию амина:

$$\frac{r_{A0}}{C_{A0}} = k'_1 + k'_2 C_{A0}, \quad (3.14)$$

где r_{A0} – начальная скорость реакции по алкиламину; C_{A0} – начальная концентрация алкиламина.

Полученное выражение позволяет однозначно определить порядок реакции по амину. Исходя из этого, была проведена серия экспериментов по методике, описанной в 2.5.1 (амин – *n*-бутиламин, температура – 50 ± 0.5 °С). Полученные результаты представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Экспериментальные данные аминолиза этиленкарбоната *n*-бутиламином при его различных начальных концентрациях

Начальная концентрация <i>n</i> -бутиламина ¹ $C_{Б40}$, моль л ⁻¹	Начальная скорость реакции по <i>n</i> -бутиламину ² $r_{Б40} \times 10^5$, моль л ⁻¹ сек ⁻¹	Отношение начальной скорости реакции к начальной концентрации <i>n</i> -бутиламина $\frac{r_{Б40}}{C_{Б40}} \times 10^5$, сек ⁻¹
0.176±0.002	1.212±0.160	6.896±0.143
0.298±0.003	3.151±0.356	10.577±0.124
0.397±0.006	6.398±0.125	16.052±0.036
0.441±0.020	7.303±1.421	16.565±0.239

¹ – начальная концентрация *n*-бутиламина определялась как точка пересечения кинетической кривой в координатах $C-f(t)$ с осью ординат.

² – начальная скорость реакции по *n*-бутиламину определялась как отрицательный тангенс угла наклона касательной к кинетической кривой в координатах $C-f(t)$ в точке $t=0$.

Для проверки значимости полученной модели был использован критерий Фишера. Коэффициент корреляции составил 0.988 при числе степеней свободы объясненной дисперсии $f_1 = 1$ и числе степеней свободы необъясненной дисперсии $f_2 = 3$. Тогда расчётное значение критерия Фишера составит 124.25, в то время как табличное значение для уровня значимости $p = 0.05$ равняется 10.13. Таким образом, полученные результаты (Таблица 3.3) адекватно (по критерию Фишера) аппроксимируются линейной зависимостью (Рисунок 3.4) (коэфф. корр. 0.988).

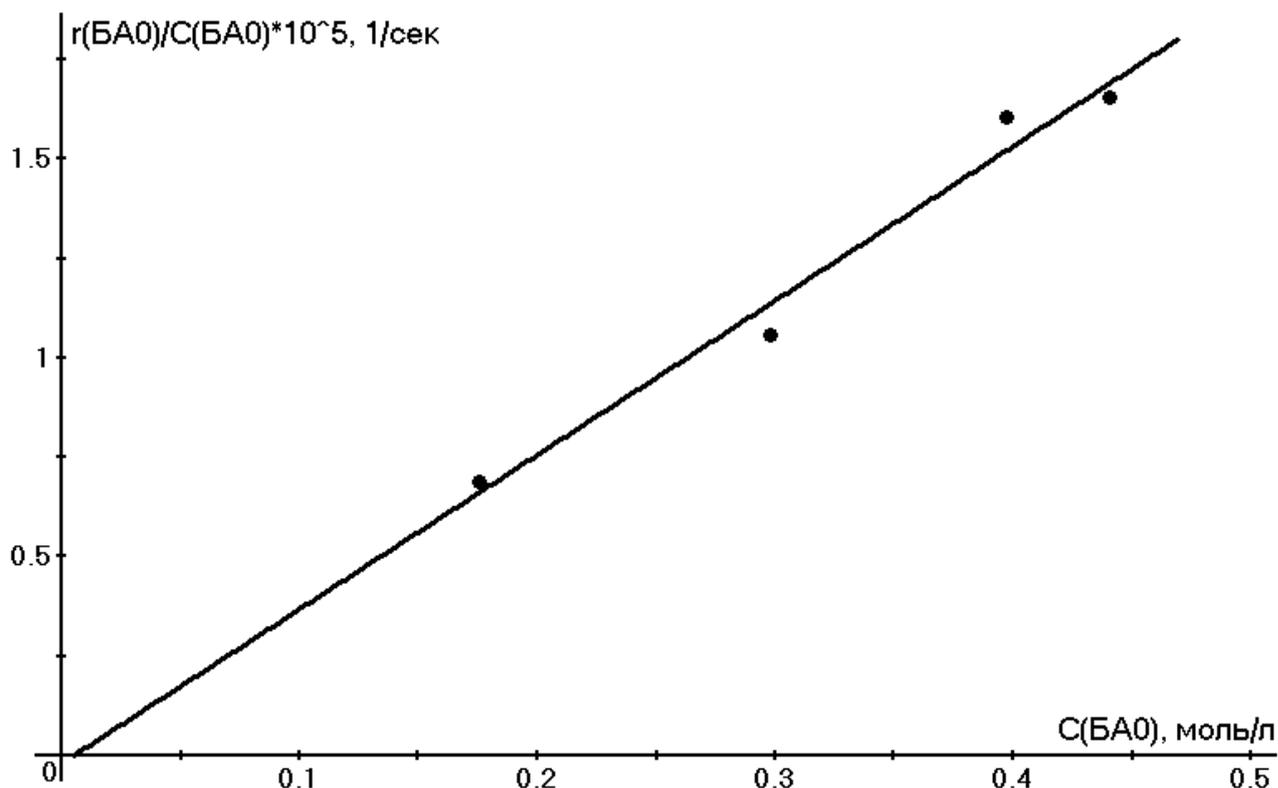


Рисунок 3.4. Графическая интерпретация зависимости $\frac{r_{BA0}}{C_{BA0}} = f(C_{BA0})$ (уравнение 3.14).

Отрицательное значение константы скорости реакции первого порядка и соизмеримость ее величины с ошибкой определения говорят о том, что бимолекулярное взаимодействие амина с этиленкарбонатом если и имеет место, то является несущественным. Таким образом, согласно полученным результатам, основной вклад в процесс вносит взаимодействие этиленкарбоната с двумя молекулами амина [173].

3.2.1.2 Влияние ненулевой начальной концентрации продукта реакции (О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата) на начальную скорость реакции аминолиза этиленкарбоната

Для проверки возможности автокатализа было исследовано поведение реакции аминолиза этиленкарбоната алкиламином, на примере *n*-бутиламина, в условиях ненулевой начальной концентрацией продукта реакции – О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата. Ранее было показано, что указанный карбамат не вступает в реакцию с *n*-бутиламином, а значит, ускоренное расходование амина в рамках данного

эксперимента может быть связано только с протеканием автокаталитической реакции. Если пренебречь бимолекулярным взаимодействием, которое согласно результатам, полученным в разделе 3.2.1.1, незначимо, то выражение 3.12 в данном случае примет вид:

$$r_{A0} = k'_2 C_{A0}^2 + k'_3 C_{A0} C_{K0} \quad (3.15)$$

Для линеаризации экспериментальных данных уравнение 3.15 следует поделить на квадрат начальной концентрации *n*-бутиламина. В итоге получится следующее выражение:

$$\frac{r_{A0}}{C_{A0}^2} = k'_2 + k'_3 \frac{C_{K0}}{C_{A0}} \quad (3.16)$$

Исходя из представленной зависимости (3.16), для определения влияния продукта реакции необходимо провести ряд экспериментов, в которых бы варьировалась начальная концентрация О-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата и определялась начальная скорость аминоллиза. Методика проведения указанных экспериментов описана в разделе 2.5.2. Полученные результаты представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Экспериментальные данные аминоллиза этиленкарбоната *n*-бутиламином при различных начальных концентрациях О-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата

Отношение начальной концентрации О-2-гидроксиэтил- <i>N-n</i> -бутилкарбамата ¹ к начальной концентрации <i>n</i> -бутиламина $\frac{C_{K0}}{C_{BA0}}$	Начальная скорость реакции по <i>n</i> -бутиламину $r_{BA0} \times 10^5$, моль л ⁻¹ сек ⁻¹	Отношение начальной скорости реакции к квадрату начальной концентрации <i>n</i> -бутиламина $\frac{r_{BA0}}{C_{BA0}^2} \times 10^4$, л моль ⁻¹ сек ⁻¹
1	2	3
0.457±0.076	3.477±0.422	1.900±0.288
0.666±0.076	3.734±0.335	1.986±0.228
0.863±0.076	4.062±0.296	2.093±0.196
1.227±0.095	4.185±0.362	2.869±0.332
1.502±0.099	4.057±0.301	2.975±0.296
1.920±0.109	4.194±0.385	2.976±0.367

1	2	3
2.977±0.153	4.816±0.444	4.040±0.557

¹ – начальная концентрация О-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата вычислялась как отношение количества карбамата, введенного в пробу, к общему объему пробы.

Для проверки значимости полученной модели был использован критерий Фишера. Коэффициент корреляции составил 0.972 при числе степеней свободы объясненной дисперсии $f_1 = 1$ и числе степеней свободы необъясненной дисперсии $f_2 = 5$. Тогда расчётное значение критерия Фишера составит 85.55, в то время как табличное значение для уровня значимости $p = 0.05$ равняется 6.61. Таким образом, полученные результаты (Таблица 3.4) адекватно (по критерию Фишера) аппроксимируются линейной зависимостью (Рисунок 3.5) (коэфф. корр. 0.972), на основании чего можно сделать вывод о существовании автокаталитической реакции первого порядка по карбамату.

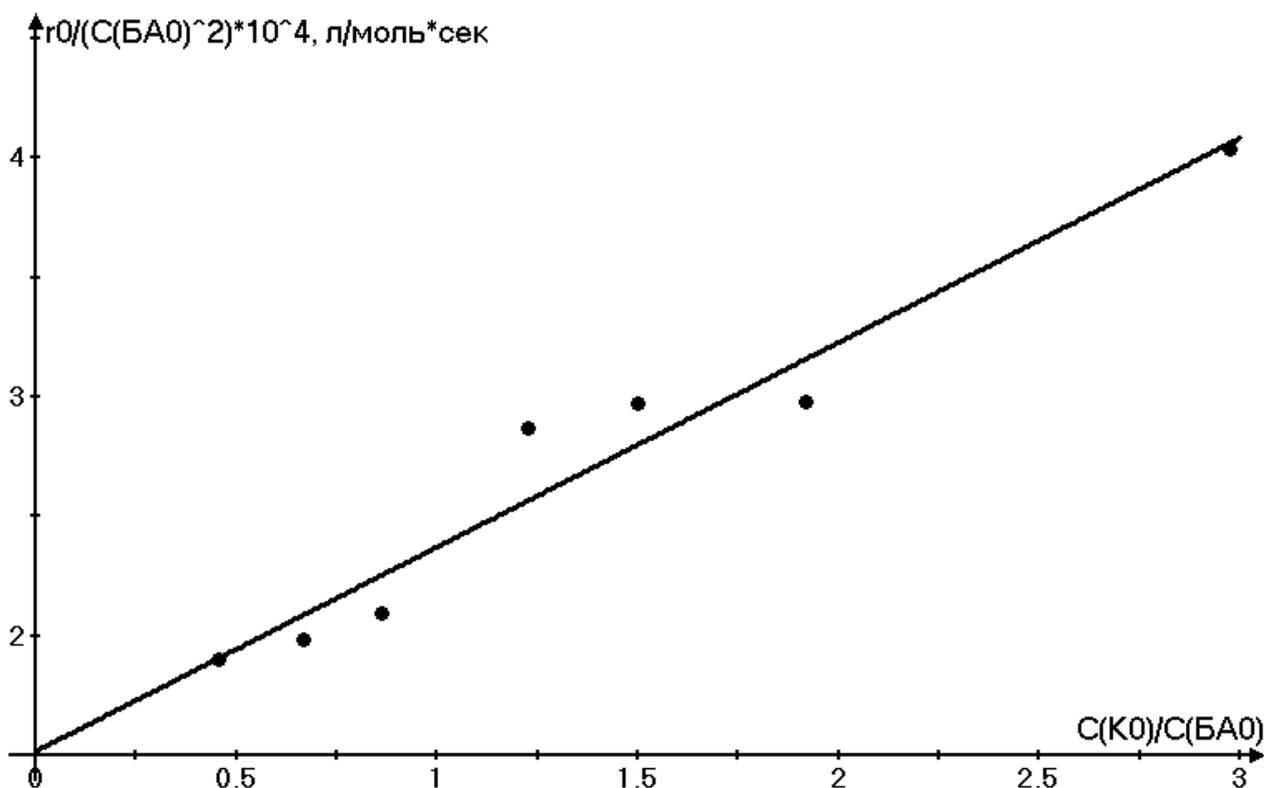


Рисунок 3.5. Графическая интерпретация зависимости $\frac{r_{BA0}}{C_{BA0}^2} = f\left(\frac{C_{K0}}{C_{BA0}}\right)$ (Уравнение

3.16).

Таким образом, в системе протекают две параллельные реакции, и кинетика

аминолиза этиленкарбоната в условиях избытка последнего описывается следующим уравнением:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k'_2 C_A^2 + k'_3 C_A C_K \quad (3.17)$$

3.2.1.3 Вывод кинетической модели реакции аминолиза этиленкарбоната *n*-бутиламином. Предположения о механизме реакции

Выше отмечалось, что концентрация карбамата не может быть определена ввиду ограничений выбранного аналитического метода, поэтому целесообразно представить ее в уравнении 3.17 в виде разности начальной и текущей концентрации амина, с учетом принятой 100%-ной селективности реакции аминолиза и отсутствием последовательных реакций в системе. Для упрощения выражения уравнение 3.17 было поделено на концентрацию амина и в левой части данная величина была внесена под знак дифференциала. В результате было получено уравнение:

$$-\frac{d \ln C_A}{dt} = k'_2 C_A + k'_3 (C_{A0} - C_A) \quad (3.18)$$

После раскрытия скобок и перегруппировки членов в правой части уравнения 3.18, было получено удобное для интегрирования выражение:

$$-\frac{d \ln C_A}{dt} = k'_3 C_{A0} + (k'_2 - k'_3) C_A \quad (3.19)$$

Решение дифференциального уравнения 3.19 для начальных условий $t=0$, $C_A=C_{A0}$ имеет следующий вид:

$$t = \frac{\ln \left(1 - \frac{k'_3}{k'_2} + \frac{k'_3 C_{A0}}{k'_2 C_A} \right)}{k'_3 C_{A0}} \quad (3.20)$$

Для проверки адекватности кинетической модели по уравнению 3.20 была исследована реакция аминолиза этиленкарбоната *n*-бутиламином по методике, описанной в 2.5.1 при нескольких температурах. На основании полученных данных в соответствии с уравнением 3.20 методом нелинейной корреляции определены константы скоростей каталитической и автокаталитической реакций. Условия эксперимента и полученные результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Константы скорости аминолиза этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат (50% об.)

Температура, °С	Константы скоростей химических реакций ¹ ×10 ⁵ , л ² моль ⁻² с ⁻¹		Коэф. детер.
	каталитической k_2	автокаталитической k_3	
26.0±0.5	3.38±1.26	2.47±0.53	0.986
30.0±0.5	4.81±0.51	2.43±0.15	0.996
40.0±0.5	7.59±1.14	2.50±0.27	0.995
50.0±0.5	14.13±1.61	2.21±0.28	0.995

¹ – пересчет из наблюдаемых констант реакций в действительные произведен путем деления первых на мольную концентрацию этиленкарбоната.

Из таблицы 3.5 видно, что экспериментальные данные подходят под представленную модель (3.20) с достаточно высокими коэффициентами детерминации. Адекватность модели можно оценить при помощи сравнения критерия Фишера для каждой кинетической кривой с табличным значением. Расчётное значение критерия Фишера для кривой 1 составляет 633.9, для кривой 2 – 2739, для кривой 3 – 2189, для кривой 4 – 2189. В то время как табличные значение для уровня значимости $p = 0.05$ равняются 5.12, 4.84, 4.84, 4.84, для каждой кривой соответственно. Таким образом, полученные результаты (Таблица 3.5) адекватно (по критерию Фишера) аппроксимируются предложенной моделью (3.20), что также видно по рисунку 3.6, на котором изображено соответствие экспериментальных точек описанного выше эксперимента расчетным кинетическим кривым.

Поскольку константы скоростей были определены при нескольких температурах, то далее рассчитывались эффективные энергии активации исследуемых реакций по уравнению Аррениуса. Получены следующие значения: $E_{a2} = 46.46 \pm 2.43$ кДж/моль (коэфф. корр. 0.997), $E_{a3} = -3.16 \pm 2.05$ кДж/моль (коэфф. корр. 0.738).

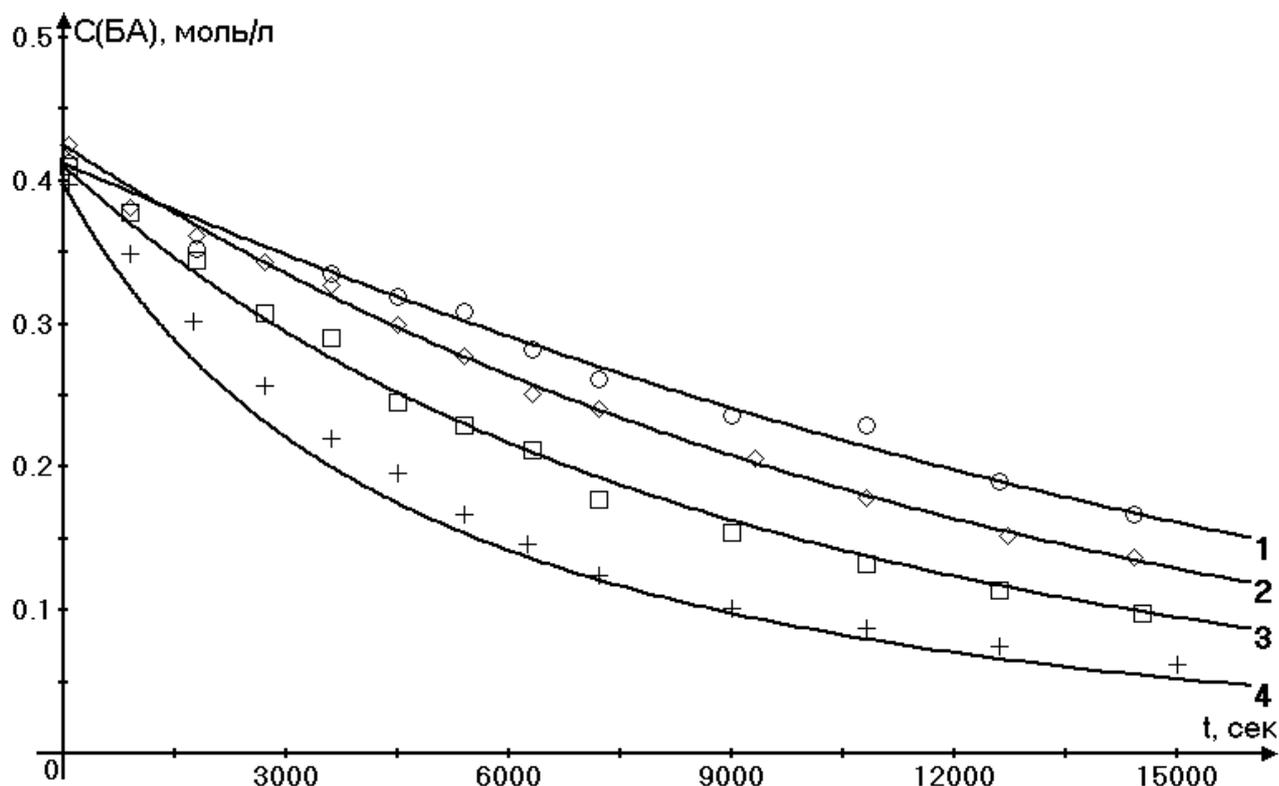
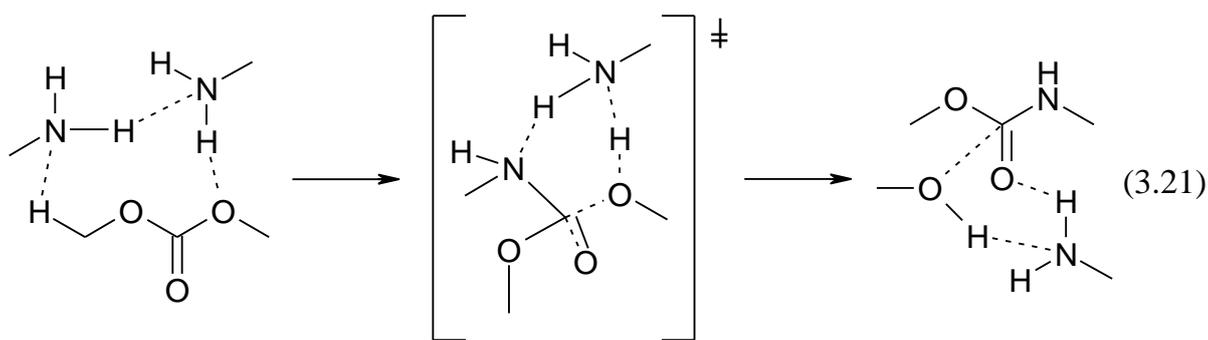


Рисунок 3.6. Графическая интерпретация зависимости $t - f(C_{БА})$ (уравнение 3.20) с учетом вычисленных констант скоростей (таблица 3.5) и ее соответствие экспериментальным данным при: 1 – 26.0 °C, 2 – 30.0 °C, 3 – 40.0 °C, 4 – 50.0 °C.

Согласно представленным выше закономерностям, а также данным квантово-химических расчетов по взаимодействию метиламина с диметилкарбонатом [174, 175] можно предложить возможный механизм реакции аминолита, согласно которому исследуемые взаимодействия по схеме 3.11 являются тримолекулярными.

Так, при квантово-химическом расчете реакции метиламина с диметилкарбонатом в среде метанола Самуиловым было показано, что атака по карбонилу осуществляется преимущественно ассоциатами амина. В частности, при взаимодействии димера метиламина с диметилкарбонатом возможно выделить следующие шаги: образованию водородно-связанного предреакционного комплекса (метиламин-метиламин-диметилкарбонат); шестичленное переходное состояние; образование водородно-связанного послереакционного комплекса (метиламин-метанол-карбамат). Последний, в свою очередь, распадается на O-метил-N-метилкарбамат и ассоциат метанол-метиламин (Схема 3.21) [174].



Повышенная активность ассоциатов была показана Самуиловым еще раньше на примере взаимодействия ассоциатов спиртов с изоцианатами [176]. Согласно расчетам, образование водородно-связанных ассоциатов сопровождается заметным снижением потенциала ионизации. Так, например, адиабатический потенциал ионизации метанола составляет 10.34 эВ, а в случае его линейных самоассоциатов значительно падает: для димера до 8.82 эВ, а тримера – 8.12 эВ. При этом происходит значительное увеличение электронодонорных свойств спирта, благодаря чему повышается его нуклеофильность и, соответственно, реакционная способность при взаимодействии с положительно-заряженными фрагментами молекул. В то же время, потенциал ионизации метиламина по результатам квантово-химического расчета методом wB97XD равен 8.9 эВ. В то время как расчетный потенциал ионизации димера метиламина заметно ниже и составляет 7.6 эВ. Таким образом, вклад самоассоциатов амина в реакцию аминолита органических карбонатов может быть легко объяснен с позиции термодинамики и должен быть принят во внимание.

В то же время, Самуилов с соавт. провели квантово-химический расчет взаимодействия линейных ассоциатов метиламин-метиламин, метиламин-метанол, метиламин-метанол-метанол и метиламин-метанол-метанол-метанол с диметилкарбонатом [175]. Полученные данные по термодинамическим параметрам указанных реакций показывают, что взаимодействие димера метиламина с диметилкарбонатом является наиболее предпочтительным во всем рассматриваемом диапазоне температур (298-473 К) и его свободная энергия Гиббса при 298 К, рассчитанная методом B3LYP, составляет -33.8 кДж/моль. Реакция диметилкарбоната с ассоциатами метиламин-метанол ($\Delta G = -15.3$ кДж/моль) и метиламин-метанол-метанол ($\Delta G = -12.6$ кДж/моль; в случае образования циклического тримера метанола $\Delta G = -20.3$ кДж/моль) оказывается термодинамически даже менее выгодной, чем реакция с несвязанным метиламином ($\Delta G = -19.9$ кДж/моль). Взаимодействие диметилкарбоната с

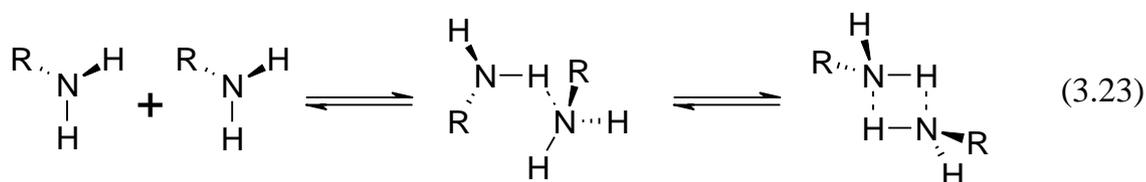
ассоциатом метиламин-метанол-метанол-метанол с образованием О-метил-N-метилкарбамата и циклического тетрамера метанола оказывается термодинамически наиболее выгодным среди всех реакций с участием ассоциатов метанола ($\Delta G = -23.8$ кДж/моль).

Из всего вышеизложенного, можно сделать предположение о том, что в основном акте аминолита этиленкарбоната происходит взаимодействие именно ассоциатов амин-амин и амин-карбамат с этиленкарбонатом, что и подтверждается экспериментальными данными.

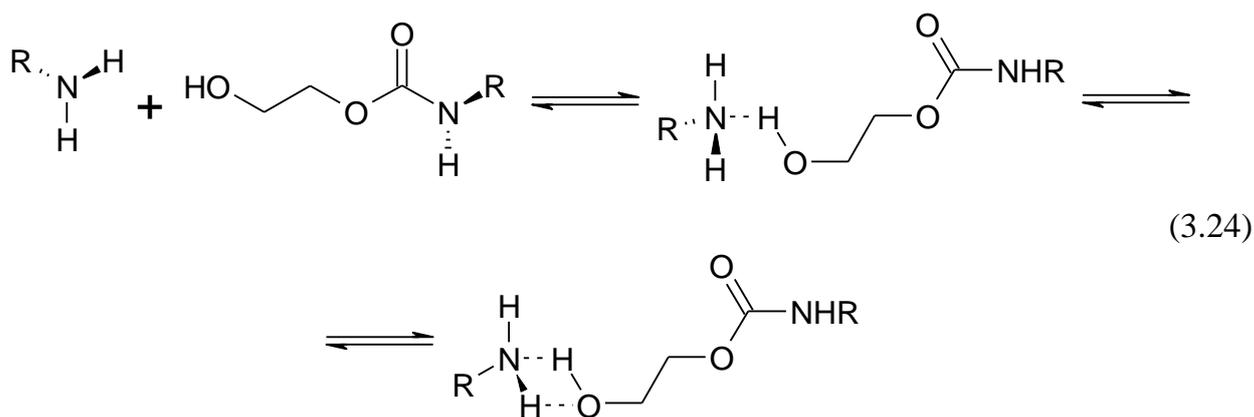
В случае протонных растворителей, в образовании ассоциатов существенную роль играют молекулы самого растворителя, в особенности, при изучении кинетики – в сильно разбавленных растворах амина. Из литературы [10] известно, что протонные растворители образуют водородно-связанные комплексы с этиленкарбонатом, стягивая электронную плотность с карбонильного атома углерода на атомы кислорода и, тем самым, существенно повышая электрофильность этиленкарбоната по карбонилу (Схема 3.22).



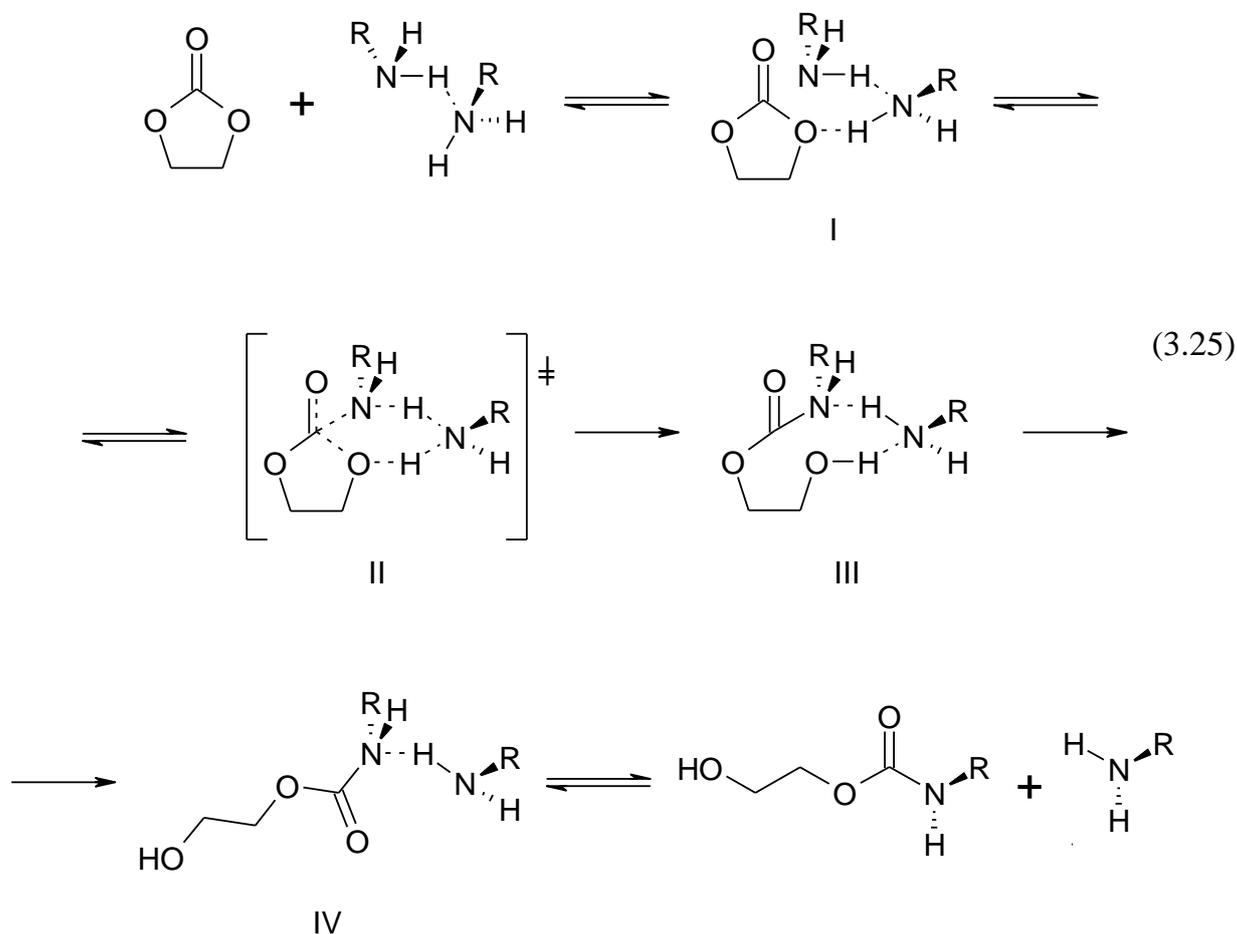
Как было указано ранее, по этой причине кинетические закономерности аминолита изучались именно в апротонных растворителях, в которых амин может образовывать лишь самоассоциаты. Причем, ожидается образование как линейных, так и циклических ассоциатов (Схема 3.23), хотя и существование последних может быть термодинамически невыгодно.



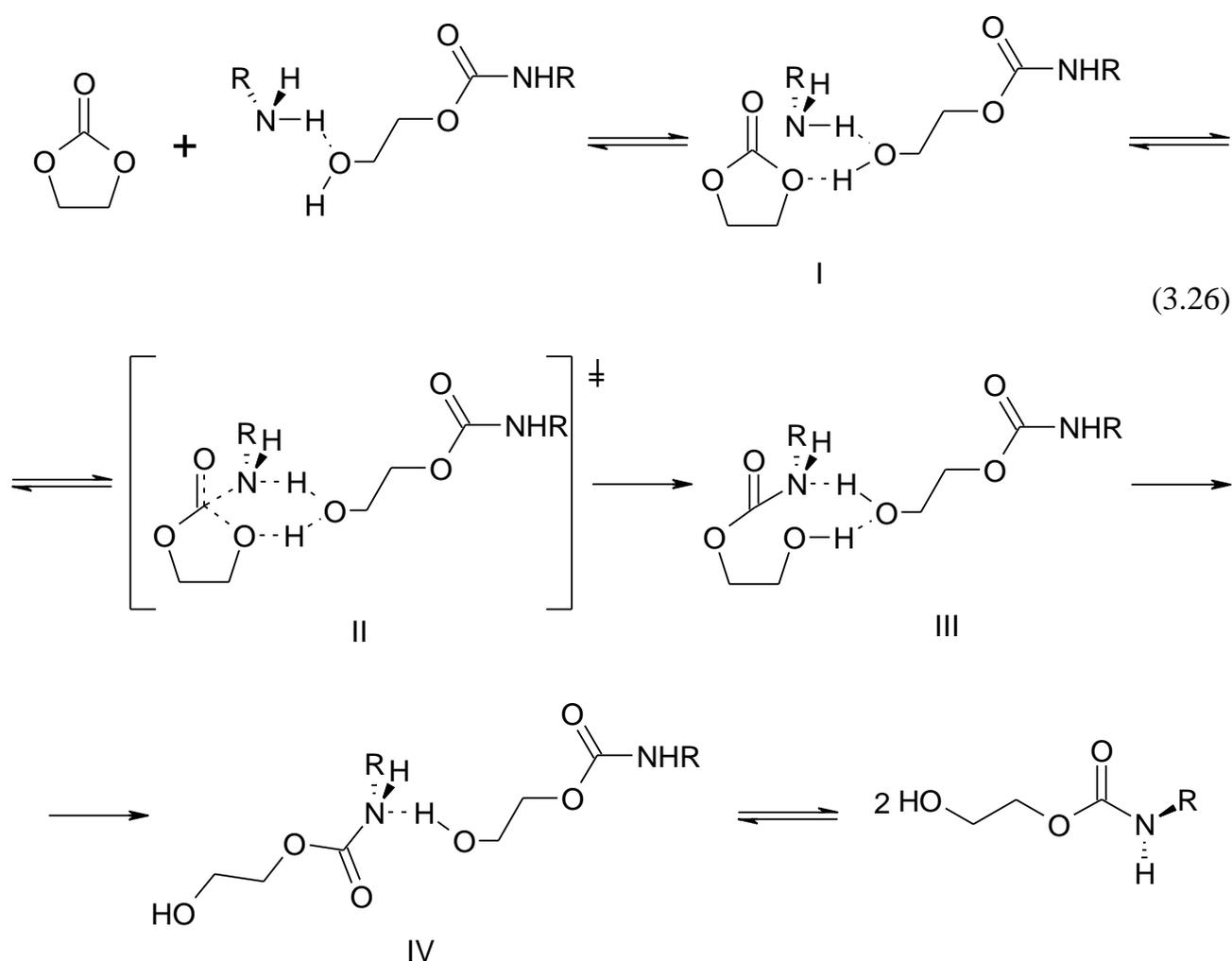
Автокаталитический характер процесса предполагает существование ассоциатов типа амин-карбамат, которые также можно представить в линейном и циклическом виде (Схема 3.24).



Рассмотрим предполагаемый механизм аминолита этиленкарбоната на примере линейного самоассоциата алкиламина (Схема 3.25). У такого ассоциата имеется три несвязанных протона, один из которых на первой стадии образует водородную связь с атомом кислорода этиленкарбоната (I). После чего осуществляется нуклеофильная атака карбонильного атома углерода этиленкарбоната с образованием шестичленного переходного состояния (II). Затем происходит согласованный перенос протонов с одновременным образованием связей и, вероятно, промежуточного девятичленного комплекса (III), который быстро раскрывается до линейного гетероассоциата амин-карбамат (IV).



Механизм аминолита этиленкарбоната гетероассоциатом алкиламин-карбамат несколько отличается (Рисунок 3.26). У такого ассоциата имеется два несвязанных протона – один от амина, второй – от гидроксильной группы карбамата. На первой стадии протон гидроксильной группы карбамата образует водородную связь с атомом кислорода этиленкарбоната (I). После чего осуществляется нуклеофильная атака амином карбонильного атома углерода этиленкарбоната с образованием шестичленного переходного состояния (II). Затем происходит согласованный перенос протонов с одновременным образованием связей и, вероятно, промежуточного девятичленного комплекса (III), по аналогии с вышеописанным механизмом, который быстро раскрывается до линейного самоассоциата карбамата (IV).



Таким образом, взаимодействие идет при непосредственном участии ассоциатов, а не отдельных молекул. Следует отметить, что в исследуемой системе присутствуют и другие ассоциаты, например, этиленкарбоната с продуктом реакции. Также, очевидно, что не все молекулы, находящиеся в реакционной массе, существуют в форме ассоциатов и имеет место равновесие между различными ассоциированными и

неассоциированными частицами. А это означает, что наблюдаемые константы реакции k'_2 и k'_3 в уравнениях 3.12-3.20, по сути, являются комбинацией констант скоростей реакции и констант равновесия между различными ассоциатами и одиночными молекулами. Как известно, с ростом температуры количество ассоциатов уменьшается и равновесие смещается в сторону исходных частиц, а константа равновесия падает. Именно снижением концентрации ассоциатов и уменьшением константы равновесия и объясняется аномальное значение эффективной энергии активации [173].

3.2.2 Влияние природы инертного растворителя на скорость каталитической и автокаталитической реакции этиленкарбоната с *n*-бутиламином

Для лучшего понимания исследуемого взаимодействия и уточнения его механизма нами были изучены влияния характера среды на скорость аминолитического этиленкарбоната *n*-бутиламином. Была поставлена серия опытов, в которой варьировались растворители. Поскольку ранее было показано, что псевдонулевой порядок реакции по этиленкарбонату значительно упрощает обработку экспериментальных данных, то взаимодействие проводили, как и ранее, используя его значительный избыток. Чтобы выполнить два условия эксперимента: псевдонулевой порядок реакции по этиленкарбонату и вариацию параметров среды, в которой осуществляется взаимодействие, все реакции проводили в смеси этиленкарбонат:растворитель в объемном соотношении 1:1. Далее, согласно выражению 3.20 и по результатам экспериментальных данных, методом нелинейной корреляции определялись значения наблюдаемых констант реакции.

Количественное описание влияния свойств инертного растворителя на константы скорости аминолитического осуществлялось с применением корреляционного уравнения Пальма-Коппеля. Оно позволяет учесть основные виды взаимодействия между растворителем и растворенными веществами [177]:

$$\lg(k) = \lg(k_0) + yY + pP + eE + bB, \quad (3.27)$$

где k и k_0 – искомая константа скорости реакции и константа скорости в газовой фазе, соответственно; Y , P , E , B – полярность, поляризуемость, кислотность и основность соответствующего растворителя (Таблица 3.6); y , p , e , b – чувствительность константы скорости реакции к изменению данного параметра среды.

Обработка полученных результатов в соответствии с представленным выражением показывает (Рисунок 3.7), что влияние растворителя на k_2 удовлетворительно описывается двухпараметрическим уравнением при исключении из корреляции диметилсульфоксида (коэфф. корр. 0.883):

$$\lg(k_2) = -(5.86 \pm 0.34) + (4.61 \pm 1.01)P + (0.000771 \pm 0.00023)B \quad (3.28)$$

Константа скорости автокаталитической реакции k_3 также зависит от двух параметров, характеризующих среду, и при исключении из корреляции тетрагидрофурана описывается следующим уравнением (коэфф. корр. 0.963):

$$\lg(k_3) = -(5.81 \pm 0.14) + (1.51 \pm 0.19)Y + (0.0840 \pm 0.0083)E \quad (3.29)$$

Графическая интерпретация зависимости 3.29 приведена на графике (Рисунок 3.8).

Следует отметить, что в настоящей работе исследовалось влияние на скорость аминолита только апротонных растворителей и уравнения 3.28 и 3.29 оказывается применимым только для данных сред. Это связано с образованием ассоциатов протонными растворителями с реагентами и продуктами реакции, влияющих на протекающие процессы. Как отмечено выше, такие ассоциаты обладают исключительной реакционной способностью, их взаимодействие специфично и, потому, не может быть учтено формальным уравнением Пальма-Коппеля.

Таблица 3.6 – Постоянные индивидуальных растворителей, используемых в работе

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость ϵ^{20}	Показатель преломления n_D^{20}	Параметры растворителя по Пальму-Коппелю [177] ¹			
			Y	P	E	B
1	2	3	4	5	6	7
Этиленкарбонат ²	90.5	1.4148	0.4918	0.3337	12.9	199.5
ТГФ	7.4	1.4076	0.4049	0.3292	0.0	287.0
Ацетонитрил	37.5	1.3416	0.4803	0.2857	0.0	160.0
ДМСО	48.9	1.4783	0.4848	0.3721	3.2	362.0
ДМФА	37.8	1.4356	0.4804	0.3466	2.4	343.0
Дихлорметан	9.1	1.4246	0.4217	0.3398	2.7	23.0

1	2	3	4	5	6	7
1.4-диоксан	2.2	1.4424	0.2231	0.3385	4.2	237.0
Хлороформ	4.8	1.4180	0.3587	0.3357	3.3	14.0
Толуол	2.4	1.4010	0.2395	0.3829	1.3	58.0

¹ – Y – полярность, P – поляризуемость, E – кислотность, B – основность.

² – Кислотность [177] и основность [178] этиленкарбоната рассчитаны по формулам:

$$E = E_t(30) - 25.57 - 14.39Y - 9.08P, \quad (3.30)$$

где эмпирический параметр полярности этиленкарбоната $E_t(30) = 48.6$ [179].

$$B = 15.82 + 11.20DN, \quad (3.31)$$

где донорность этиленкарбоната $DN = 16.4$ ккал/моль [179].

В Таблице 3.6 представлены значения параметров для индивидуальных растворителей. В работе же исследуются бинарные системы типа этиленкарбонат:растворитель, параметры которых, согласно Пальму [177], могут быть вычислены по формуле:

$$Z_{N_{ij}} = N_i Z_i + N_j Z_j \quad (3.32)$$

где: Z – параметр среды, N – мольная доля компонента.

Таблица 3.7 – Параметры уравнения Пальма-Коппеля для исследуемых бинарных растворителей

Сорастворитель	Параметры бинарного растворителя				$-\lg(k_2 \text{ эксп})$	$-\lg(k_3 \text{ эксп})$
	Y	P	E	B		
ТГФ	0.4525	0.3317	7.08	239.06	4.156	4.449
Ацетонитрил	0.4853	0.3067	5.66	177.30	4.318	4.615
ДМСО	0.4884	0.3523	8.21	278.34	3.791	4.389
ДМФА	0.4865	0.3397	8.04	266.04	4.047	4.416
Дихлорметан	0.4560	0.3368	7.70	109.28	4.187	4.453
1.4-диоксан	0.3737	0.3358	9.09	215.99	4.165	4.502
Хлороформ	0.4312	0.3346	8.54	115.11	4.215	4.445
Толуол	0.3943	0.3527	8.43	144.83	4.153	4.502

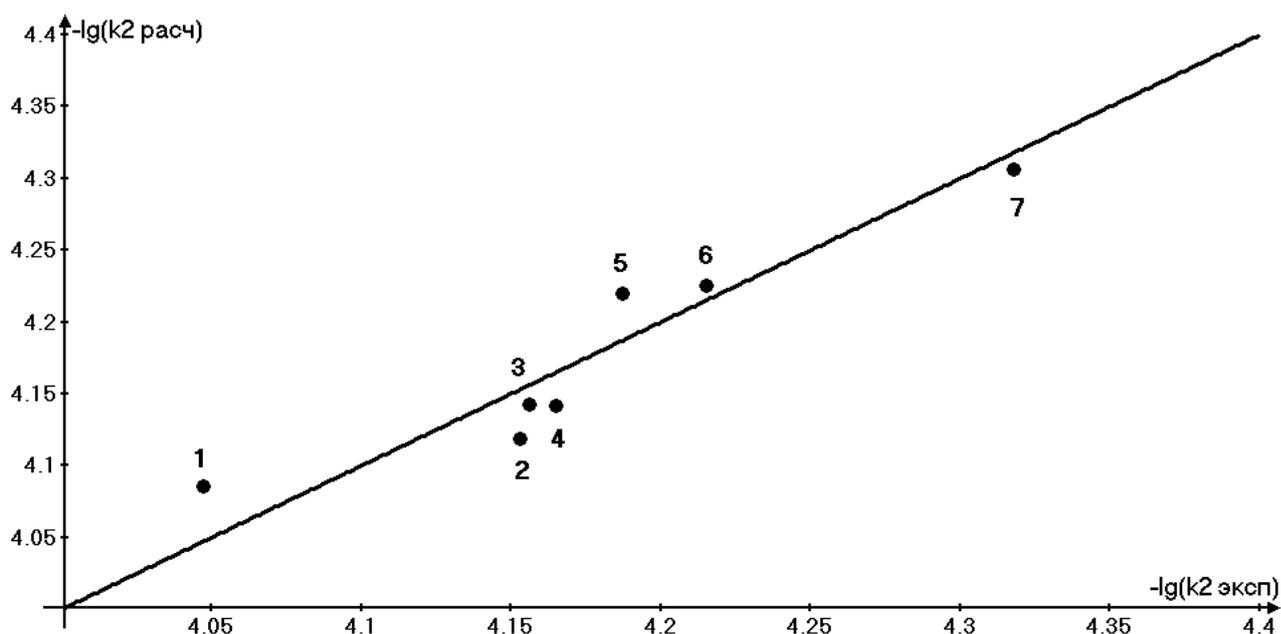


Рисунок 3.7. Соответствие экспериментальных и рассчитанных по уравнению Пальма-Коппеля значений константы скорости k_2 при 30 °С в различных растворителях: 1 – ДМФА, 2 – толуол, 3 – ТГФ, 4 – 1,4-диоксан, 5 – дихлорметан, 6 – хлороформ, 7 – ацетонитрил.

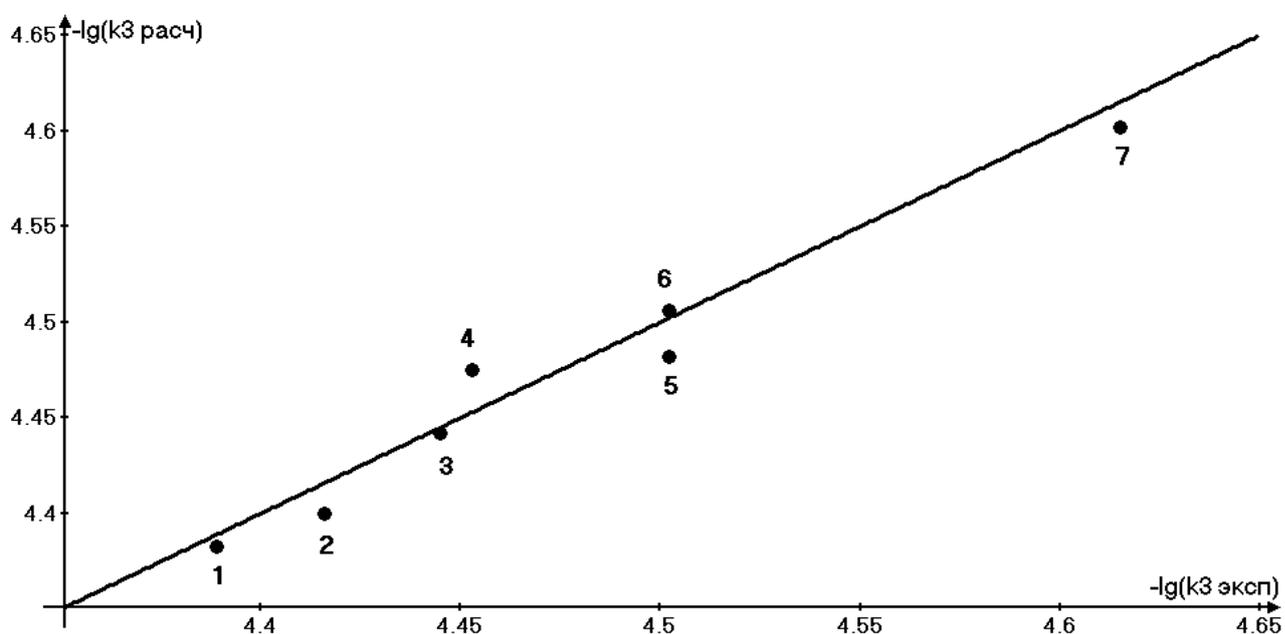


Рисунок 3.8. Соответствие экспериментальных и рассчитанных по уравнению Пальма-Коппеля значений константы скорости k_3 при 30 °С в различных растворителях: 1 – ДМСО, 2 – ДМФА, 3 – хлороформ, 4 – дихлорметан, 5 – 1,4-диоксан, 6 – толуол, 7 – ацетонитрил.

По результатам экспериментов, следует отметить, что обе константы аминолиза

слабо зависят от характера растворителя, их значения меняются в пределах одного порядка. Именно этим объясняются довольно низкие коэффициенты корреляции в полученных зависимостях. Возможно, такое незначительное влияние среды на скорость реакции связано с тем, что исследуемая реакционная серия имеет изокINETическую температуру около 30 °С. Другое объяснение наблюдаемого явления может состоять в том, что все реакции проводились в системе этиленкарбонат:растворитель с объемным соотношением 1:1. Несмотря на то, что для расчетов использовались усредненные параметры среды (Уравнение 3.32) вряд ли можно считать, что в таких системах есть равномерное распределение между молекулами этиленкарбоната и второго растворителя, поскольку молекула этиленкарбоната сильнополярна и в смеси с малополярными веществами (ТГФ, хлороформ, толуол, 1,4-диоксан) она будет находиться в виде самоассоциатов. Эти самоассоциаты могут окружать такие же полярные молекулы, какими являются амины и карбаматы, создавая эффект «клетки». В таких условиях взаимодействие между амином и этиленкарбонатом происходит в окружении молекул этиленкарбоната, то есть в сольватационной оболочке и потому варьирование растворителей мало сказывается на скорости взаимодействия. В связи с этим попытки объяснить влияние параметров растворителя на скорость реакции с позиции механизма представляются малоинтересными и не имеют особого смысла [180].

3.2.3 Связь строения амина со скоростью его взаимодействия с этиленкарбонатом в каталитической и автокаталитической реакции

Для изучения влияния структуры алифатического амина на скорость аминолиза этиленкарбоната была проведена серия опытов с различными алифатическими аминами. Взаимодействие осуществляли в среде ацетонитрил-этиленкарбонат (50% об.) при температуре 30 °С. Экспериментальные данные обрабатывались в соответствии с уравнением 3.20 методом нелинейной корреляции. В результате были определены наблюдаемые константы скоростей исследуемой реакции для различных аминов (Таблица 3.8). Количественное влияние заместителя в амине на скорость аминолиза было описано с помощью уравнения Тафта. При этом было обнаружено, что константы скорости плохо коррелируются со стандартными параметрами заместителей. Поэтому

использовались стерические константы заместителей, предложенные Хэнкоком, которые учитывают фактор гиперконъюгации [181]. Интересно, что к аналогичному выводу пришли и авторы более ранних работ по исследованию аминолиза карбонатов [79]. В результате были получены удовлетворительные корреляционные зависимости – для катализируемой амином реакции при исключении из корреляции заместителя 2-метоксиэтил (коэфф. корр. 0.984):

$$\lg(k_2) = -(3.24 \pm 0.15) - (3.55 \pm 0.32)\sigma^* + (1.46 \pm 0.16)E_s^c \quad (3.33)$$

для автокаталитической реакции с учетом всех заместителей (коэфф. корр. 0.930):

$$\lg(k_3) = -(4.23 \pm 0.12) - (1.18 \pm 0.21)\sigma^* + (0.76 \pm 0.12)E_s^c \quad (3.34)$$

Графическая интерпретация зависимости 3.33 приведена на графике (Рисунок 3.9), а зависимости 3.34 – на графике (Рисунок 3.10), соответственно.

Полученные данные показывают, что строение амина в два-три раза сильнее влияет (как стерически, так и за счет электронных эффектов) на процесс, катализируемый амином, нежели на автокаталитическое взаимодействие. Несмотря на то, что данное обстоятельство кажется очевидным, поскольку в первой реакции участвуют две молекулы амина, полученные данные, служат подтверждением правильности выбранной ранее модели взаимодействия. Следует также отметить, что утроенное значение электронной составляющей в уравнении Тафта для константы k_2 по сравнению с этой составляющей для k_3 говорит о том, что нуклеофильные свойства амина в димерах заметно повышаются, что способствуют не только атаке этиленкарбоната, но и согласованному переносу протона в переходном состоянии (Схема 3.25) [180]. Эти данные также хорошо согласуются с теоретическими расчетами, о которых было изложено выше.

Таблица 3.8 – Параметры уравнения Тафта для исследуемых аминов

Амин	Параметры заместителя			-lg(k ₂ эксп)	-lg(k ₃ эксп)
	σ* [182]	E _s (по Тафту) [182]	E _s ^c (по Хэнкоку) ² [181]		
1	2	3	4	5	6
<i>n</i> -Бутиламин	-0.13	-0.39	-0.70	4.656	3.850
Бензиламин	0.22	-0.38	-0.70	5.063	5.036
Циклогексиламин	-0.15	-0.79	-1.40	5.174	4.811

1	2	3	4	5	6
2-Метоксиэтиламин	0.24 ¹	-0.39	-0.70	4.984	4.685
Изобутиламин	-0.21	-0.93	-1.24	4.868	4.226
2-Фенэтиламин	0.08	-0.38	-0.69	4.823	4.495

¹ – Параметр σ^* для данного заместителя рассчитан по формуле [182]:

$$\sigma^*(CH_2X) = 0.41\sigma^*(X) \quad (3.35)$$

² – Параметры E_s^c по Хэнкоку рассчитаны по формуле [181]:

$$E_s^c = E_s - 0.306(n - 3), \quad (3.36)$$

где n – число α -водородных атомов в молекуле амина.

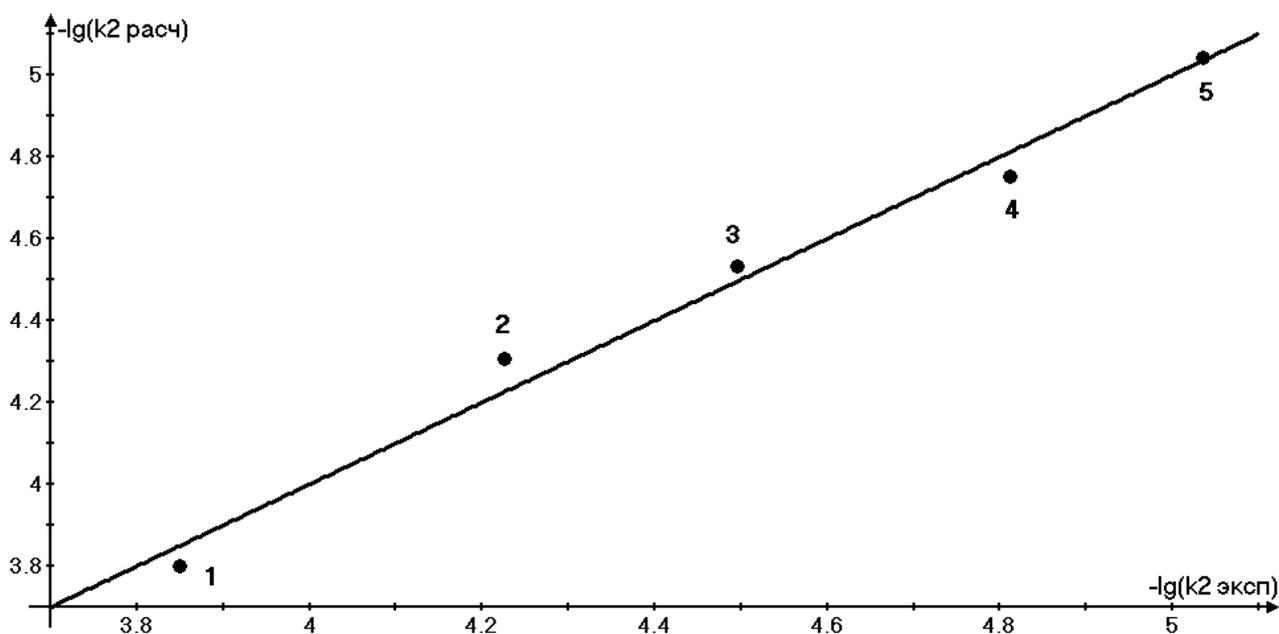


Рисунок 3.9. Соответствие экспериментальных и рассчитанных по уравнению Тафта значений константы скорости k_2 при 30 °C для различных аминов: 1 – *n*-бутиламин, 2 – изобутиламин, 3 – 2-фенэтиламин, 4 – циклогексиламин, 5 – бензиламин.

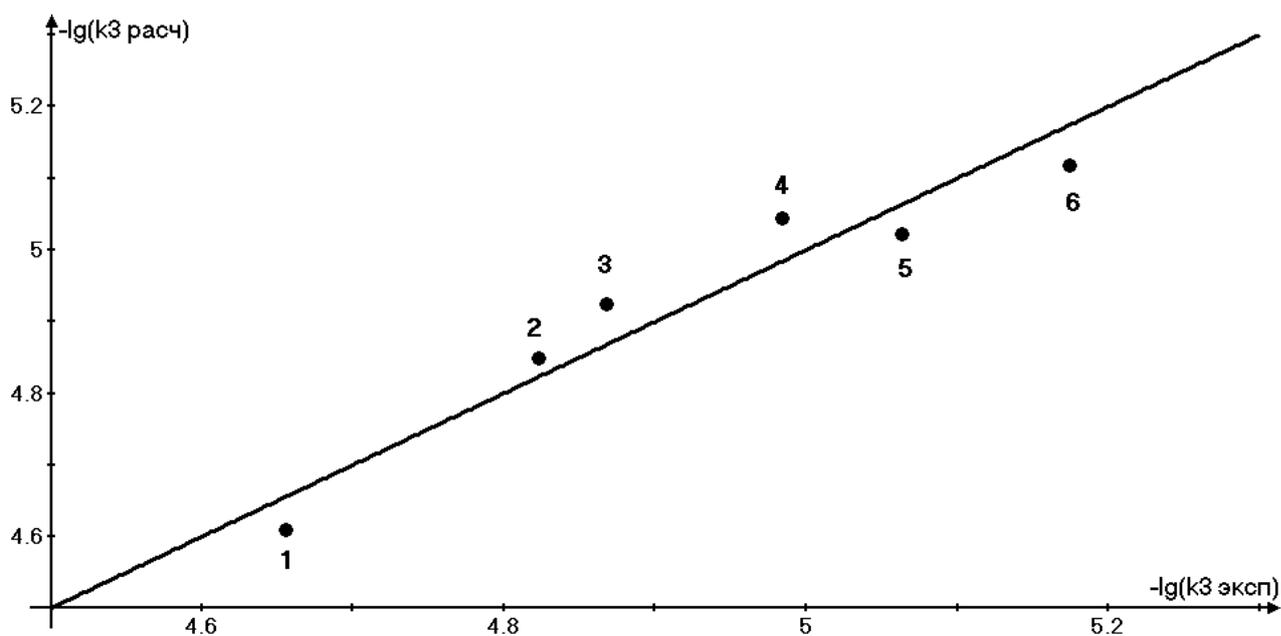
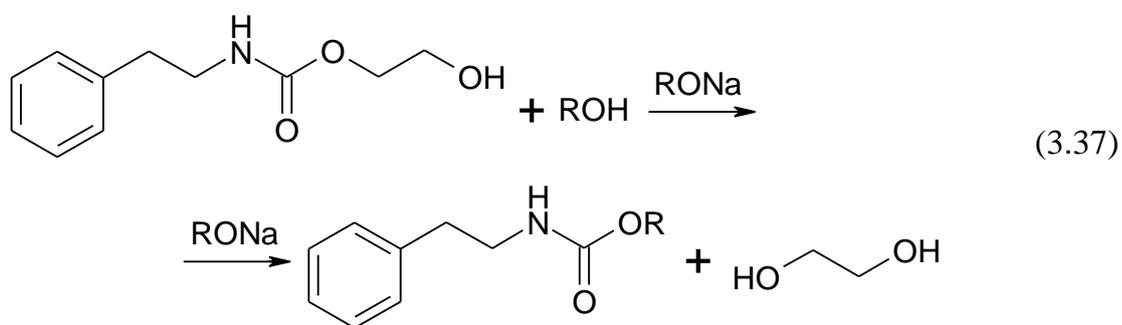


Рисунок 3.10. Соответствие экспериментальных и рассчитанных по уравнению Тафта значений константы скорости k_3 при 30 °С для различных аминов: 1 – *n*-бутиламин, 2 – 2-фенэтиламин, 3 – изобутиламин, 4 – 2-метоксиэтиламин, 5 – бензиламин, 6 – циклогексиламин.

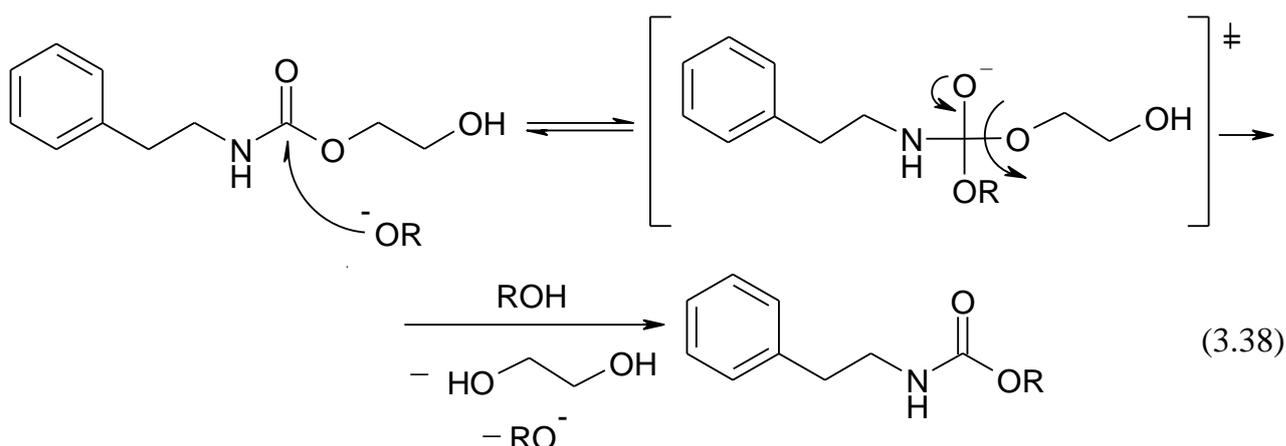
3.3 Анализ реакционной массы переэтерификации

О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

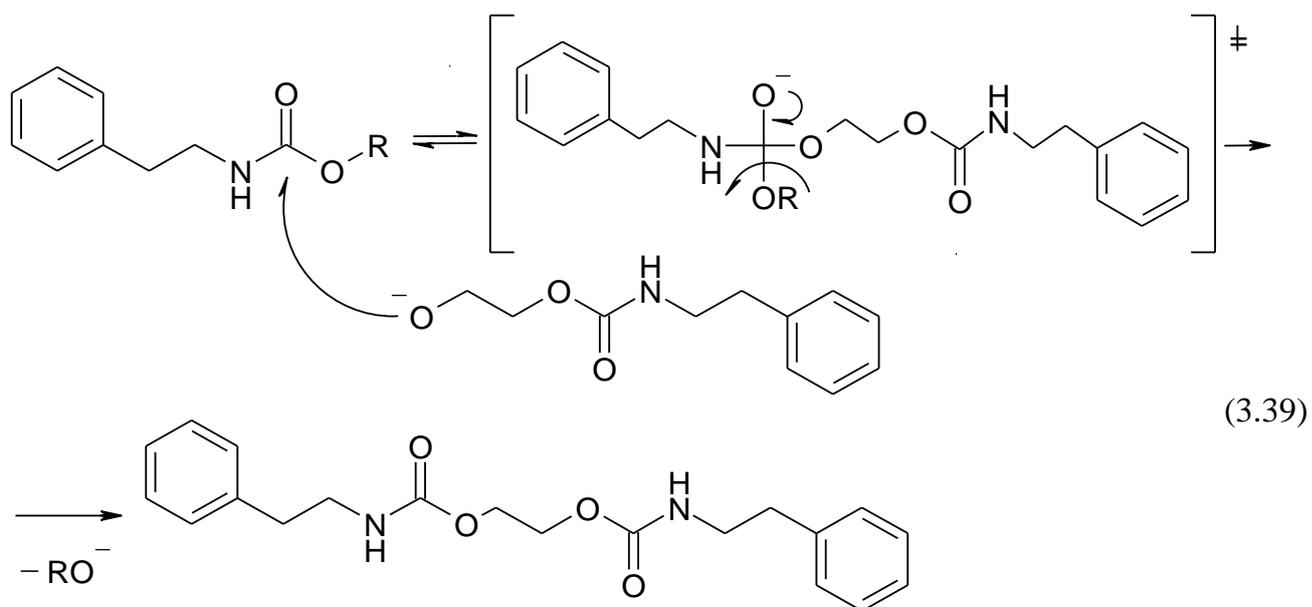
При изучении закономерностей реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов в качестве исходного карбамата был выбран О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамат (Схема 3.37). Наличие ароматического фрагмента, как в исходном, так и в конечном карбамате, позволяет исследовать не только выход целевого карбамата, но и селективность данной реакции. Алкоголят натрия, выступающий как катализатор для данного процесса, синтезируется предварительно при взаимодействии спирта с металлическим натрием.



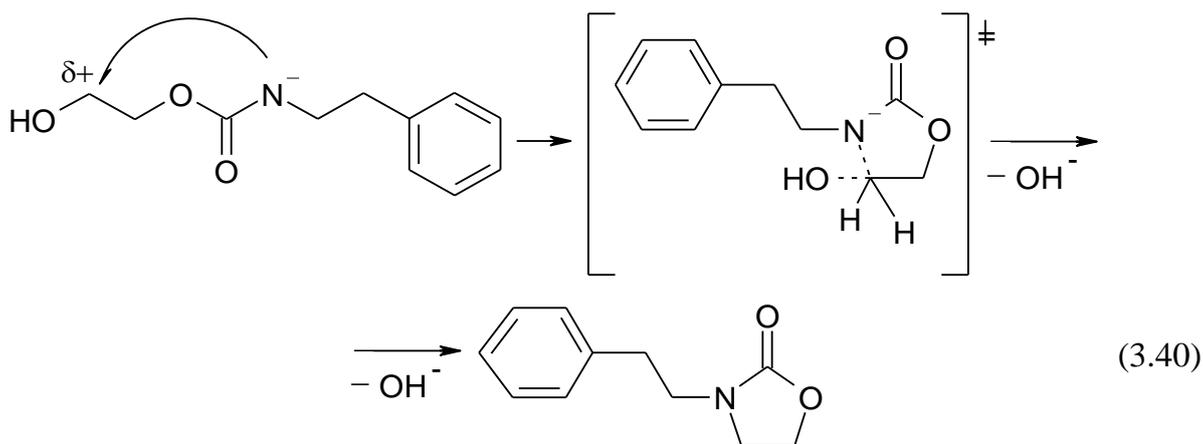
Механизм переэтерификации, катализируемый алкоголятом натрия, по-видимому, включает в себя нуклеофильную атаку алкоголят-анионом карбонильного атома углерода исходного карбамата с образованием тетраэдрического переходного состояния и дальнейшим уходом этиленгликоля в виде аниона [85]:



Вышеописанный механизм реакции может предполагать ряд побочных превращений, среди которых можно выделить образование термодинамически выгодного бискарбамата при атаке 2-(N-(2-фенэтил)карбамоилокси)этанололятом натрия О-алкил-N-фенэтилкарбаматов:



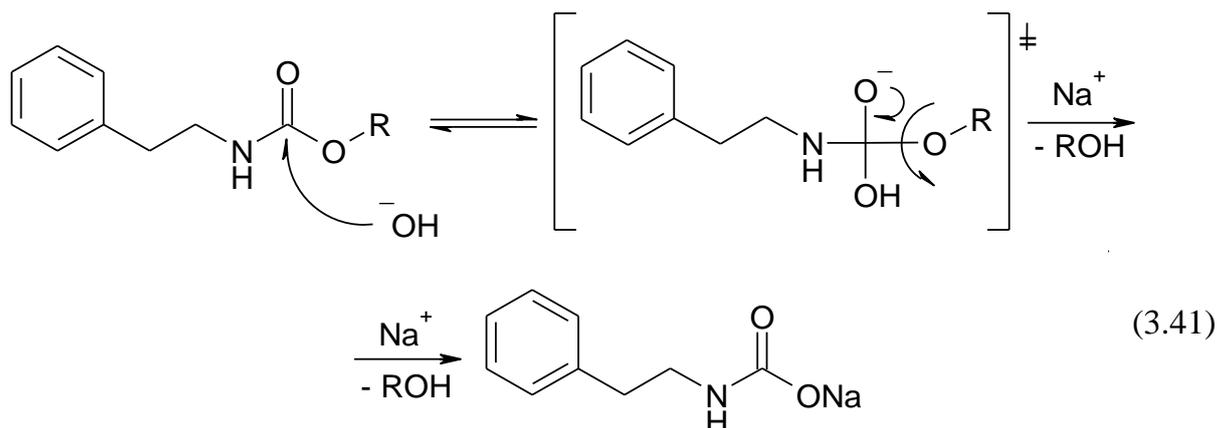
Возможен еще один побочный процесс - образование N-замещенного оксазолидин-2-она, за счет выгодности пятичленного цикла, путем внутримолекулярной атаки N-депротонированного карбамата по β -углеродному атому O-заместителя:



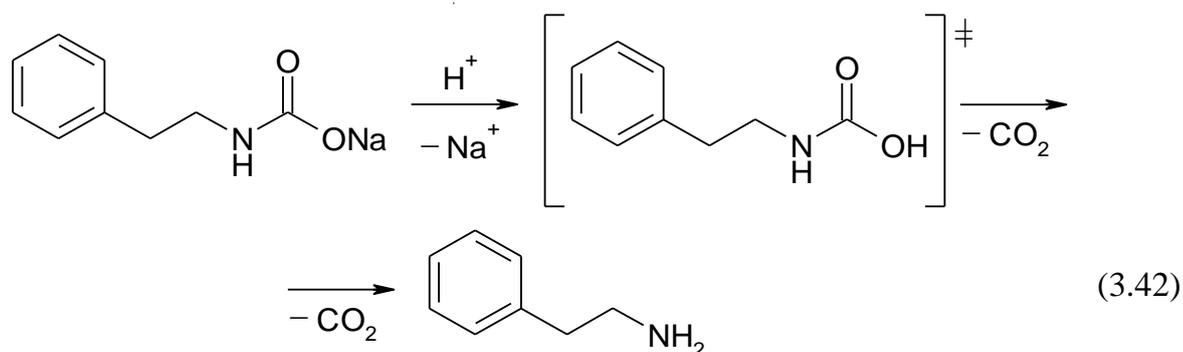
Для подтверждения протекания вышеописанных реакций (Схемы 3.38-3.40) был проведен модельный эксперимент, в котором в качестве спирта был использован *n*-пропанол, при соотношении исходных реагентов карбамат:спирт:алкоголят 1:100:1. При анализе полученной реакционной массы с помощью жидкостной хроматографии с масс-детектором было обнаружено наличие в смеси только целевого *O-n*-пропил-N-фенэтилкарбамата и исходного *O*-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата. Таким образом, протекание побочных реакций по схемам 3.39 и 3.40 в условиях эксперимента не наблюдается.

Важно отметить, что наличие в спиртах следов воды может пагубно сказываться на протекании реакции, так как исходные могут подвергаться атаке гидроксил-анионом

с образованием побочного продукта – карбамата натрия:



В то же время, известно, что карбаминовые кислоты неустойчивы и могут существовать только в виде солей, а при попытке их выделить в свободном виде путем подкисления, распадаются на амин и углекислый газ:



Протекание процесса по схеме 3.42 неприемлемо при проведении реакций переэтерификации, катализируемой основаниями, т.к. образующийся углекислый газ будет реагировать с алкоголями и переводить их в неактивные карбонаты.

Так как все возможные продукты реакций по схемам 3.38-3.42 и исходный карбамат включают в себя ароматический фрагмент, исследование реакции переэтерификации целесообразно проводить с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором. В качестве аналитического прибора использовалась система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μm).

Далее для каждого карбамата были подобраны оптимальные условия хроматографирования, обеспечивающие наиболее эффективное разделение возможных компонентов смеси (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Оптимальные условия исследования пробы методом ВЭЖХ

N-фенэтилкарбамат	Параметры проведения анализа		Скорость потока, мл/мин	Время удерживания, сек
	Состав элюента, %			
	Вода	Ацетонитрил		
О-2-гидроксиэтил	40	60	0.8	246±2
О-метил				385±4
О-этил				477±5
О-н-пропил				695±7
О-изопропил				664±7
О-циклогексил	30	70	1.3	452±5
О-2-(2-метоксиэтокси)этил	40	60	0.8	366±4

В используемой хроматографической системе, как упоминалось ранее, детектирование осуществляется УФ-детектором. Таким образом, с целью определения оптимума поглощения были сняты УФ-спектры ряда анализируемых N-фенэтилкарбаматов. Оказалось, что для всех продуктов реакции 4-хлорфенилизоцианата с аминами искомый оптимум составляет 254 нм.

Обработка результатов хроматографического анализа проводилась по площадям пиков исходного и целевого карбаматов. Для каждого карбамата была проведена калибровка и рассчитан коэффициент экстинкции, отражающий связь площади пика с мольным содержанием анализируемого карбамата в растворе:

$$\varepsilon = \frac{m}{0.003 \cdot S \cdot M}, \quad (3.43)$$

где ε – коэффициент экстинкции, моль*сек/л*мВ; m – масса навески карбамата, г; M – молярная масса карбамата, г/моль; S – площадь хроматографического пика для карбамата, мВ*сек; 0.003 – объем пробы, л.

Полученные коэффициенты экстинкции для расчета концентрации карбаматов по площади пика представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Коэффициенты экстинкции к уравнению 3.43

Н-фенэтилкарбамат	Калибровочный коэффициент $\times 10^6$, моль сек л ⁻¹ мВ ⁻¹	Коэффициент корреляции
О-2-гидроксиэтил	5.004±0.167	0.998
О-метил	4.239±0.079	0.999
О-этил	5.429±0.134	0.997
О- <i>n</i> -пропил	5.673±0.126	0.998
О-изопропил	5.573±0.113	0.998
О-циклогексил	3.018±0.262	0.987
О-2-(2-метоксиэтокси)этил	5.732±0.224	0.990

3.4 Кинетические закономерности переэтерификации

О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

3.4.1 Кинетика и механизм переэтерификации

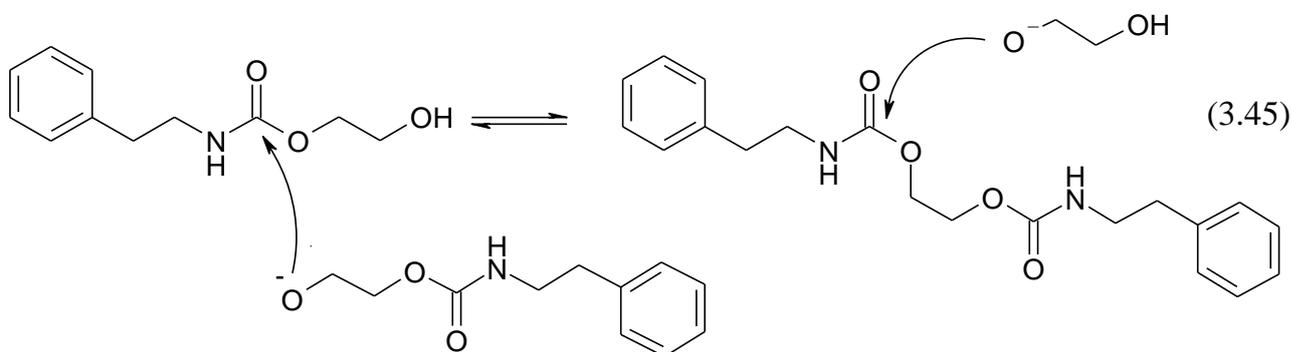
О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

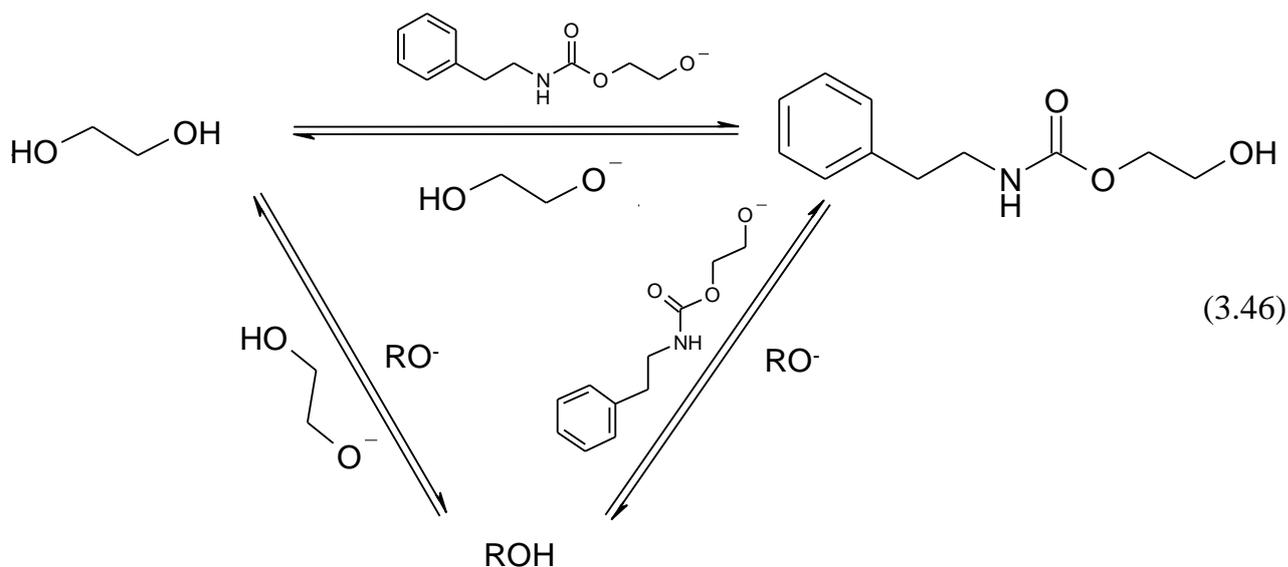
Как уже было описано выше, для исследуемого взаимодействия реализуется механизм нуклеофильной атаки алкоголят-анионом карбонильного атома углерода исходного карбамата (Схема 3.38). Если данное предположение верно, то скорость расходования О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата может быть представлена следующим выражением:

$$r_{ГЭ} = -\frac{dC_{ГЭ}}{dt} = k_1 C_{ГЭ} C_{КАТ} - k_{-1} C_{АЛК} C_{ЭГ}, \quad (3.44)$$

где $r_{ГЭ}$ – скорость реакции по О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамату; k_1 и k_{-1} – константы скорости прямой и обратной реакции, соответственно; $C_{ГЭ}$, $C_{КАТ}$, $C_{АЛК}$ и $C_{ЭГ}$ – концентрация О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата, алкоголята, О-алкил-N-фенэтилкарбамата и этиленгликолята, соответственно.

Следует отметить, что исследуемое взаимодействие обратимо. Оно может также протекать и в побочном направлении (Схема 3.45), поскольку в системе одновременно присутствуют три различных алкоксид-аниона и три различных спирта, между которыми устанавливается равновесие (Схема 3.46).





Поэтому попытка описать процесс переэтерификации выливается в систему дифференциальных уравнений, решение которой связано с проблемами, обусловленными наличием в системе трудно измеримых концентраций алколюлятов спиртов. Однако данная проблема легко разрешается проведением взаимодействия в значительном избытке спирта, который является реагентом переэтерификации карбамата и, к тому же, выступает в роли растворителя. В таких условиях равновесие (Схема 3.46) смещается в сторону алколюлята данного спирта и можно утверждать, что концентрации алколюлятов этиленгликоля и О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата ничтожно малы. В итоге, поскольку существованием этих анионов можно пренебречь, то их отсутствие в системе исключает обратимость реакций (Схемы 3.38 и 3.45). Таким образом, меняется и математическое описание взаимодействия, в котором второе слагаемое в правой части уравнения 3.44 становится равным нулю. Кроме того, значительный избыток спирта позволяет принять концентрацию его алколюлята в уравнении 3.44 постоянной и равной начальной. Тогда она может быть внесена в константу скорости k_1 , и при этом скорость расходования О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата будет описываться реакцией первого порядка:

$$r_{ГЭ} = -\frac{dC_{ГЭ}}{dt} = k_1' C_{ГЭ}, \quad (3.47)$$

где k_1' – наблюдаемая константа скорости прямой реакции.

Если предположить, что в схеме 3.38 из двух стадий процесса медленной является образование промежуточного интермедиата, а его распад происходит быстро и необратимо, то скорость образования продукта реакции также будет описываться

уравнением первого порядка:

$$r_{АЛК} = \frac{dC_{АЛК}}{dt} = k_1' C_{ГЭ} \quad (3.48)$$

Таким образом, в случае правильности представленной выше модели измеряемые значения скоростей убыли и образования исходного и конечного карбаматов должны совпадать, а между константами скоростей этих процессов должно наблюдаться равенство. Кроме того, только в этом случае можно утверждать о протекании процесса лишь в одном направлении и говорить об отсутствии побочных взаимодействий.

Для подтверждения адекватности предложенной модели взаимодействия был проведен эксперимент по переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата *n*-пропанолом при температуре 80 °С. В качестве катализатора-реагента использовали *n*-пропилат натрия, взятый в эквивалентном мольном соотношении с исходным карбаматом. Результаты эксперимента представлены на графике (Рисунок 3.11).

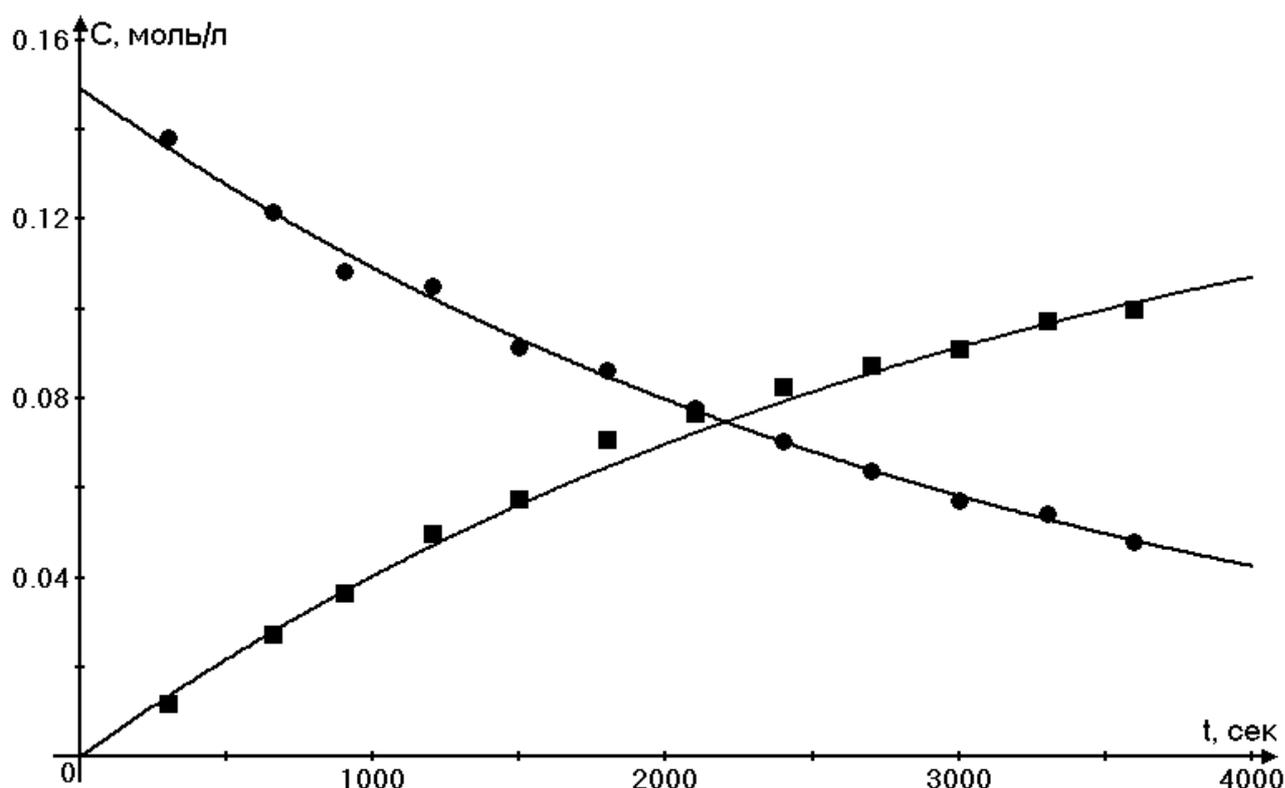


Рисунок 3.11. Кинетические кривые переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата *n*-пропанолом при 80 °С и 1.0 мольн. экв. катализатора: ● — О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамат; ■ — О-*n*-пропил-N-фенэтилкарбамат.

Полученные кинетические кривые (Рисунок 3.11) были использованы для вычисления констант скоростей и начальных скоростей реакций расходования

исходного О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата и образования целевого О-*n*-пропил-N-фенэтилкарбамата.

Интегрирование уравнения 6 позволяет линеаризовать кинетическую кривую в координатах $\ln(C_{ГЭ})-t$ и определить наблюдаемую константу расщедования О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата k_1' . А интегрирование уравнения 3.47 позволяет линеаризовать кинетическую кривую в координатах $\ln(1-C_{АЛК}/C_{ГЭ0})-t$ и определить наблюдаемую константу образования О-*n*-пропил-N-фенэтилкарбамата k_1' исходя из соотношения:

$$\ln\left(1 - \frac{C_{АЛК}}{C_{ГЭ0}}\right) = -k_1' t, \quad (3.49)$$

где $C_{ГЭ0}$ – начальная концентрация О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата.

Рассчитанные значения констант и скоростей представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Результаты обработки кинетических кривых в соответствии с Рисунком 3.11

	Расщедования О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата (коэфф. корр.)	Образования О- <i>n</i> -пропил-N-фенэтилкарбамата (коэфф. корр.)
Константа $k_1 \times 10^3$, л моль ⁻¹ сек ⁻¹	3.109±0.090 (0.996)	3.100±0.058 (0.998)
Начальная скорость $r_0 \times 10^5$, моль л ⁻¹ сек ⁻¹	4.300±0.275 (0.995)	5.061±0.182 (0.998)

Согласно полученным результатам можно утверждать, что константа расщедования исходного карбамата практически равна константе образования продукта, а начальные скорости расщедования исходного карбамата и образования продукта довольно близки по значениям. Следовательно, предложенная кинетическая модель (Уравнения 3.47 и 3.48) позволяет исследовать переэтерификацию О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата в рамках простой реакции первого порядка при соблюдении указанных выше условий эксперимента. Стоит также отметить, что при этом отсутствует образование побочных продуктов, а при обработке экспериментальных

данных достаточно определять только одну из констант взаимодействия. Это и было осуществлено в дальнейших расчетах, где находилась лишь константа расхода исходного карбамата, как более точная величина, не включающая в себя ошибку измерения начальной концентрации реагента.

3.4.2 Влияние концентрации катализатора на реакцию переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

Как было указано выше, для описания реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов нами предложено использовать кинетическое уравнение простой реакции первого порядка. Получаемая в таком случае наблюдаемая константа скорости реакции содержит в себе концентрацию второго реагента (катализатора) – алкоголята натрия. Она остается постоянной на протяжении всего опыта, благодаря более чем стократному мольному избытку спирта по отношению к остальным реагентам.

Для подтверждения предположения о том, что значение наблюдаемой константы прямо пропорционально концентрации алкоголята был проведен ряд экспериментов по переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата при различных концентрациях катализатора аналогично разделу 2.5.5, но с использованием других количеств катализатора. Переэтерификацию проводили в метиловом спирте. Результаты экспериментов приведены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Экспериментальные данные переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата при различных концентрациях катализатора

№	Концентрация катализатора C_{cat} , моль/л	Наблюдаемая константа скорости реакции $k'_1 \times 10^5$, сек ⁻¹
1	0.0727	3.00±0.19
2	0.1449	7.23±0.24
3	0.2909	13.33±0.20
4	0.3952	17.94±0.54

Для графической интерпретации связи наблюдаемой константы скорости

переэтерификации и концентрации катализатора обнаруживается линейная зависимость между этими параметрами. Экспериментальные точки укладываются на прямую, выходящую из начала координат (Рисунок 3.12), что подтверждает предложенную ранее зависимость:

$$k_1' = k_1 C_{КАТ} \quad (3.50)$$

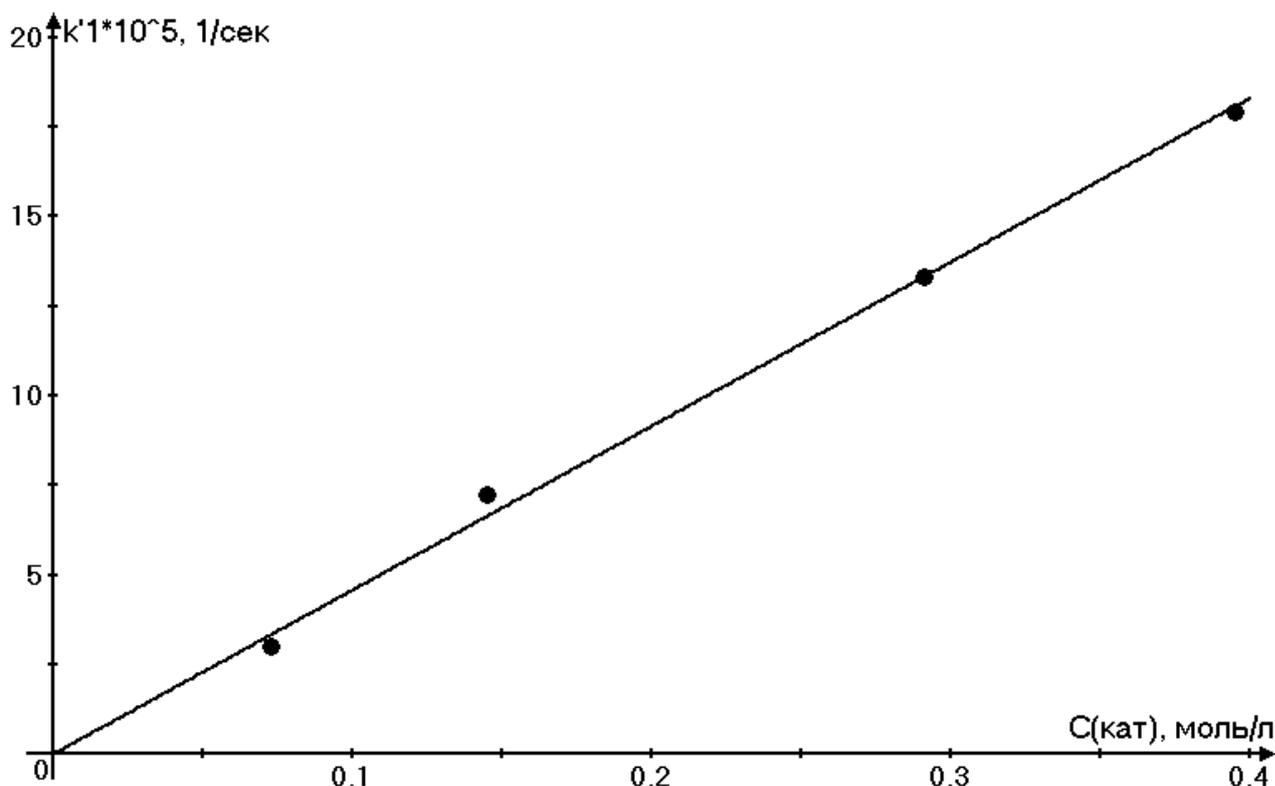


Рисунок 3.12. Графическая интерпретация зависимости $k_1' - C_{КАТ}$ (Уравнение 3.50).

Таким образом, было подтверждено наличие линейной зависимости между концентрацией катализатора и наблюдаемой константой скорости переэтерификации в интервале концентраций катализатора 0-0.4 моль/л, а также получено значение истинной константы скорости $k_1 = (4.58 \pm 0.19) \times 10^{-4}$ (коэфф. корр. 0.998).

3.4.3 Влияние заместителя в спирте на реакцию переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

При исследовании влияния заместителя в спирте, взаимодействующем с О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматом, на скорость реакции, следует упомянуть о двух факторах. Во-первых, поскольку переэтерификация проводится в спирте, который одновременно выступает реагентом и растворителем, то изменение его структуры

приводит к изменению свойств среды, обеспечивающей реакцию. Во-вторых, изменение строения спирта приводит к изменению нуклеофильности сопряженного с ним алкоголята, который является атакующей частицей и от силы которого зависит, в конечном итоге, скорость реакции. Таким образом, изменение заместителя при ОН-группе алканола приводит к одновременному изменению двух параметров системы.

При попытке предсказать влияние спирта как растворителя на скорость переэтерификации, можно предположить, что оно будет менее выражено, нежели влияние нуклеофильности атакующей частицы. Действительно, если обратиться к механизму взаимодействия (Схема 3.38) и сравнить полярность реагирующих веществ с полярностью переходного состояния, то станет очевидно, что она претерпевает несильные изменения. Это обусловлено тем, что в обоих случаях имеет место целый отрицательный заряд на атоме кислорода как у алкоксид-аниона, так и у аниона промежуточного интермедиата. В связи с этим полярный растворитель будет одинаково хорошо стабилизировать частицы до и в процессе взаимодействия. Поэтому полярность среды, которая, к тому же, по Пальму [177] меняется для спиртов не в очень широких пределах, не должна оказывать сильного влияния на скорость процесса. По тем же причинам не должны оказывать заметного влияния и такие характеристики среды как кислотность и основность [177].

Поэтому представляется, что основное изменение скорости реакции обусловлено изменением нуклеофильности алкоксид-аниона, вызванное сменой заместителя в молекуле спирта. Общеизвестно, например, что нуклеофильность метилат-аниона ниже, чем нуклеофильность его ближайшего гомолога – этилат-аниона. Если перейти на количественную оценку параметра нуклеофильности, то стоит обратиться к работе Майра [183], в которой изучалась сила алкоголятов в среде сопряженных с ними спиртов. Оценка нуклеофильности проводилась путем исследования кинетики реакций бензгидрильных катионов с различными спиртами в присутствии соответствующих им алкоксидов. Таким образом, автором работы были получены величины нуклеофильности и констант скоростей для различных алкоксидов. В итоге, для метилата в метаноле найдены следующие значения: нуклеофильность $N=15.78$ и параметр нуклеофил-специфичной чувствительности $s_N=0.56$; для этилата в этаноле: $N=15.78$, $s_N=0.65$; для *n*-пропилата в *n*-пропаноле: $N=16.03$, $s_N=0.70$. Согласно Майру, скорость взаимодействия пропорциональна произведению этих двух параметров:

$\lg(k^{20^\circ\text{C}}) \sim N \times s_N$. Тогда общая нуклеофильность для данных алколюатов будет составлять: для метилата $15.78 \times 0.56 = 8.84$, для этилата $15.78 \times 0.65 = 10.26$; для *n*-пропилата $16.03 \times 0.7 = 11.24$. Следует отметить, что константа скорости реакции, исследуемой Майром, при использовании этилата в 14.5 раз, а при использовании *n*-пропилата в 18.7 раз больше, чем при использовании метилата в качестве нуклеофила. Поэтому, опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о том, что метилат-анион существенно более слабый нуклеофил, чем этилат и *n*-пропилат в соответствующих спиртах. Таким образом, при изменении радикала в алкоксид-анионе наблюдается заметное изменение его нуклеофильности.

Несмотря на сделанные предположения, нельзя без специального исследования сбрасывать со счетов и влияние среды. Однако следует отметить, что даже при учете влияния обоих факторов на скорость реакции (растворитель и нуклеофильность), оба изменения, вызванные сменой радикала в одном ряду, должны подчиняться принципу линейности свободных энергий. А это значит, что константы Тафта, характеризующие свойства заместителя, могут выступать в качестве неких интегральных величин, отражающих влияние структуры, как на свойства среды, так и на нуклеофильность атакующей частицы.

Опираясь на сделанные предположения и для оценки влияние заместителя в молекуле спирта на скорость реакции, были проведены исследования по переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата различными спиртами при нескольких температурах и осуществлена корреляция между параметрами заместителей в молекуле спирта по Тафту (Таблица 3.13) и константами скоростей переэтерификации.

Таблица 3.13 – Параметры заместителя в молекуле спирта по Тафту

Заместитель	Параметры заместителя	
	σ^* [184]	E_s [184]
Метил	0.000	0.00
Этил	-0.100	-0.07
<i>n</i> -Пропил	-0.115	-0.36
Изопропил	-0.190	-0.47
Циклогексил	-0.150	-0.79
2-(2-Метоксиэтокси)этил	– ¹	– ¹

¹ – литературные данные отсутствуют.

В результате обработки экспериментальных данных было обнаружено, что вклад стерической постоянной заместителя на два порядка меньше, чем вклад индукционной постоянной. Таким образом, для указанной корреляции было решено использовать только индукционную постоянную Тафта:

$$\lg(k) = \lg(k_0) + \rho^* \sigma^* \quad (3.51)$$

Поскольку влияние спиртов на скорость переэтерификации исследовалось при различных температурах, то параметр ρ^* был рассчитан для трех температур (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Зависимость константы скорости реакции переэтерификации от индукционной постоянной Тафта заместителя алкоголят-иона

Заместитель	σ^*	$\lg(k)$ при температуре		
		60 °C	70 °C	80 °C
Метил	0.000	-4.406	-3.936	-3.485
Этил	-0.100	-3.527	-3.168	-2.729
<i>n</i> -Пропил	-0.115	-3.394	-2.938	-2.509
Изопропил	-0.190	-2.838	-2.554	-2.217
Циклогексил	-0.150	-3.092	-2.629	-2.359
2-(2-Метоксиэтокси)этил	–	-4.841	-4.332	-3.948
ρ^*		-8.383±0.284	-7.698±0.767	-6.906±0.707
Коэфф. корр.		0.998	0.985	0.985

Графическая интерпретация зависимости $\lg(k) - \sigma^*$ (Уравнение 3.51) по данным из Таблицы 3.14 приведена на графике (Рисунок 3.13).

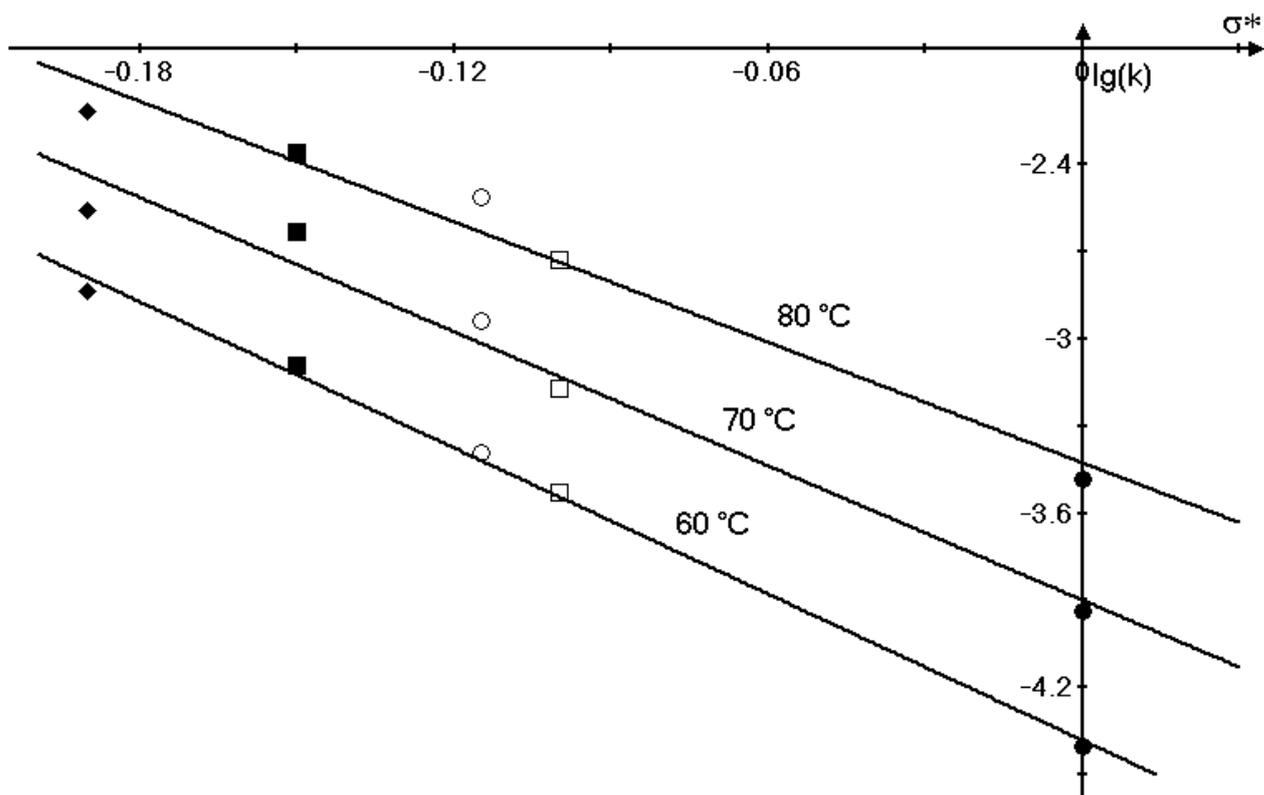
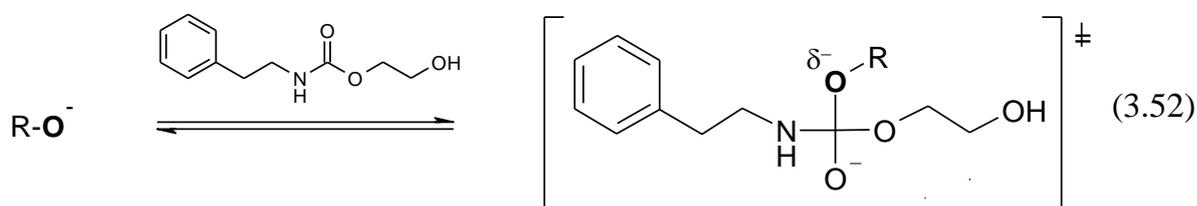


Рисунок 3.13. Графическая интерпретация зависимости $\lg(k) - \sigma^*$ (Уравнение 3.50) для заместителей: ● – метил; □ – этил; ○ – *n*-пропил; ■ – циклогексил; ◆ – изопропил.

Согласно полученным результатам значение константы реакционной серии ρ^* сильно отрицательно, что отлично согласуется с предложенным механизмом и предполагаемой исключительной ролью нуклеофильности алкоксид-аниона в переэтерификации карбаматов. Известно, что знак константы реакционной серии противоположен изменению заряда на реакционном центре при переходе от исходного вещества, у которого варьируется радикал, к промежуточному интермедиату. В исследуемом случае в качестве реакционного центра, у которого варьируется радикал, следует рассматривать алкоксид-анион. После присоединения к алкоксид-аниону карбамата и образования промежуточного интермедиата целочисленный отрицательный заряд на кислороде алкоксида превращается в частичный отрицательный заряд, то есть становится положительным по сравнению с исходным:



Резкое изменение величины заряда на кислороде подтверждается и высоким по абсолютной величине численным значением ρ^* . Этот факт также подтверждает, что атака нуклеофилом по карбонилу является скоростью определяющей стадией процесса. В противном случае знак константы реакционной серии, а также ее величина были бы иными.

Следует отметить, что параметр ρ^* уменьшается с ростом температуры, что свидетельствует о существовании изокинетической зависимости.

3.4.4 Активационные параметры реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов

Как было указано выше, переэтерификация О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата проводилась для различных спиртов при различных температурах. Это дает возможность оценить активационные параметры указанного взаимодействия – энергии, энтальпии и энтропии активации взаимодействия с различными алкоголями.

Энергии активации рассчитывались согласно уравнению Аррениуса. Полученные результаты представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Параметры для уравнения Аррениуса реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата

Спирт	Энергия активации E_a , кДж/моль	$\ln(A)$	Коэфф. корр.
Метанол	101.78±1.21	26.61±0.42	0.999
Этанол	97.53±5.66	27.00±1.96	0.997
<i>n</i> -Пропанол	92.20±4.15	25.57±1.48	0.998
Изопропанол	70.43±2.03	18.86±0.72	0.999
Циклогексанол	83.53±4.86	23.09±1.73	0.997
Метилловый эфир моноэтиленгликоля (МЭДЭГ)	105.92±4.30	29.38±1.49	0.998

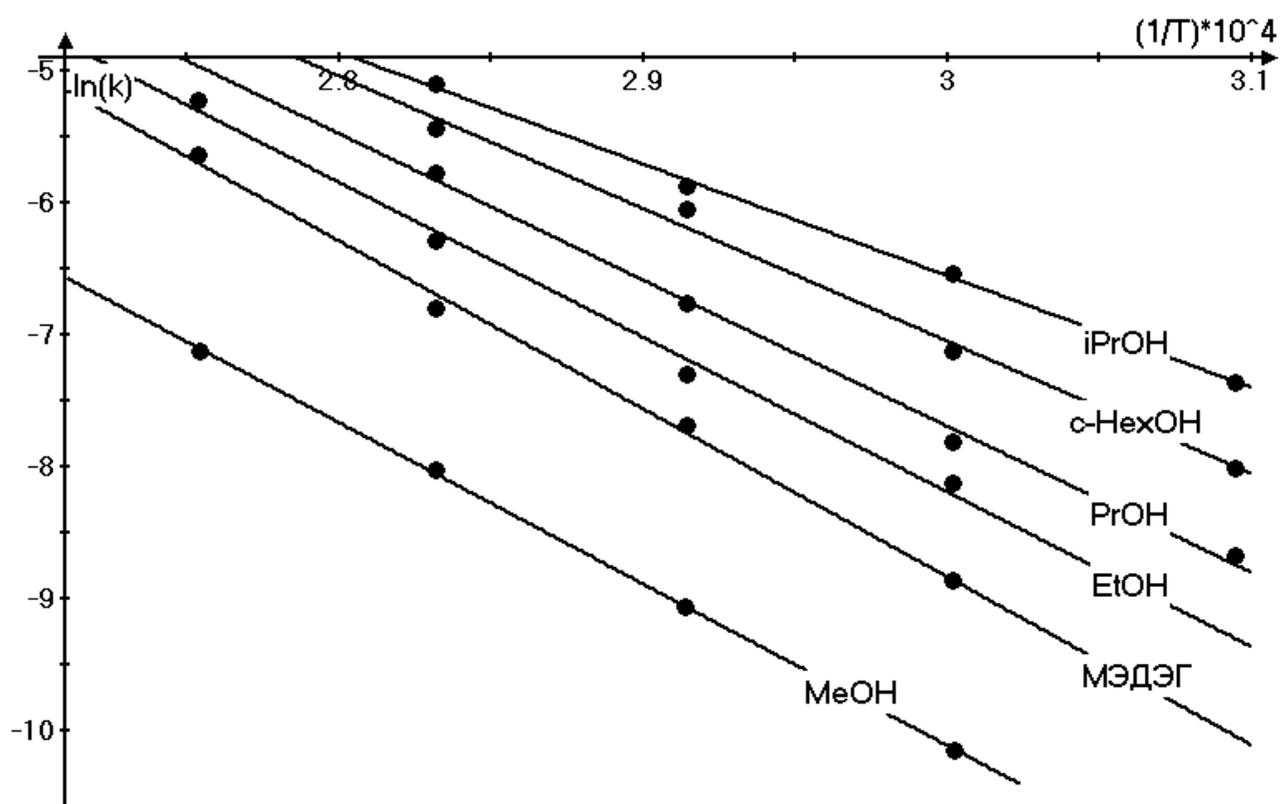


Рисунок 3.14. Температурная зависимость константы скорости переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата различными спиртами в аррениусовых координатах.

Для расчета энтальпий и энтропий активации использовано уравнение Эйринга [185]. Полученные результаты представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Энтропия и энтальпия активации реакции переэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата

Спирт	Энтальпия активации ΔH^\ddagger , кДж/моль	Энтропия активации ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	Коэфф. корр.
Метанол	98.90±1.24	-(52.29±0.43)	0.999
Этанол	94.65±5.63	-(49.05±5.35)	0.997
<i>n</i> -Пропанол	89.40±4.13	-(60.67±5.42)	0.998
Изопропанол	67.63±2.02	-(116.51±8.61)	0.999
Циклогексанол	80.73±4.83	-(81.32±10.10)	0.997
МЭДЭГ	103.03±4.29	-(29.24±2.14)	0.998

Важно отметить, что для всех спиртов энтропия активации оказалась отрицательной, что не противоречит предложенному бимолекулярному маршруту

взаимодействия.

Совокупность энтальпий и энтропий активации (Таблица 3.16) может быть использована для расчета изокINETической температуры [186] (Рисунок 3.15). Полученное значение изокINETической температуры составляет 149.3 ± 37.7 °C (коэфф. корр. 0.984).

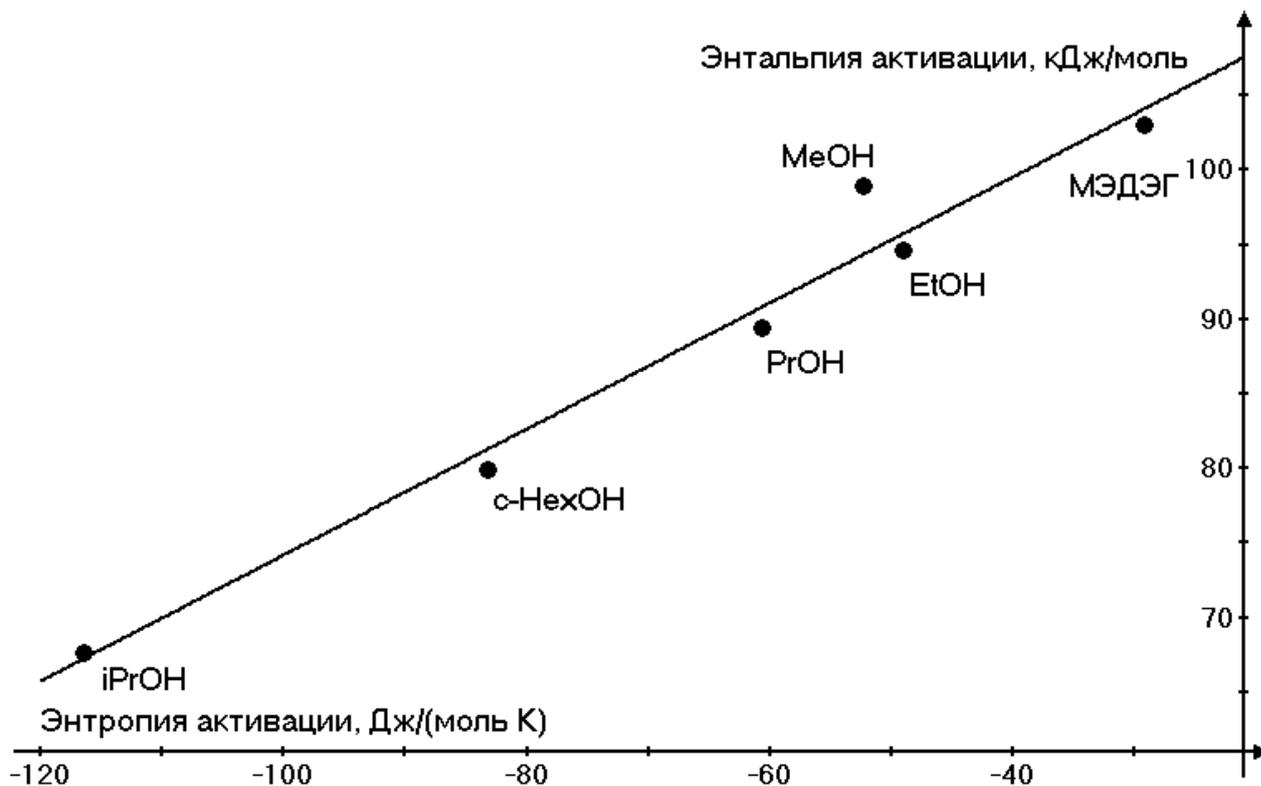


Рисунок 3.15. Зависимость энтальпии активации от энтропии активации перэтерификации О-2-гидроксиэтил-N-фенэтилкарбамата различными спиртами.

4 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Согласно полученным ранее результатам было установлено, что аминолитиз этиленкарбоната представляет собой сложную реакцию, которая включает в себя каталитический и автокаталитический параллельные маршруты. Следует также отметить, что скорости исследуемых взаимодействий довольно высоки, что при реализации метода в промышленности позволяет проводить процесс в непрерывном режиме, например, в реакторе идеального вытеснения. Такой подход при переходе от препаративной к промышленной химии выглядит разумным, поскольку позволяет повысить производительность реакционной аппаратуры. Поэтому представляет интерес изучение аминолитиза этиленкарбоната в модельных трубчатых реакторах. Вместе с тем при переходе от лабораторной методики, осуществляемой в стеклянной колбе с перемешивающим устройством к установке, моделирующей промышленный непрерывный процесс, не стоит забывать, что кинетические измерения проводились только в разбавленных средах при использовании апротонных растворителей. Для реализации данного метода в промышленности, использование растворителей не только повысит стоимость проведения процесса за счет дополнительных затрат на их регенерацию, но и уменьшит скорость реакции, что, несомненно, приведет к укрупнению и удорожанию технологического оборудования. Таким образом, исследование аминолитиза в непрерывном режиме целесообразно проводить без применения каких-либо растворителей, используя смесь амин-этиленкарбонат, взятых в мольном соотношении 1:1, являющимся стехиометрическим. Данный подход позволяет избавиться от дополнительных затрат как на регенерацию растворителей, так и на выделение непрореагировавшего реагента, если бы он был взят в избытке. Следует, однако, отметить, что такое изменение свойств реагирующей системы может существенно повлиять на характер взаимодействия, а скорость его может оказаться отличной от прогнозируемой. Действительно, значительное увеличение концентрации амина до 50%-мольной доли по сравнению с кинетическими экспериментами, проводимыми ранее, должно оказывать влияние, аналогичное влиянию протонных растворителей, поскольку связь N-H, все же, имеет слабый кислотный характер. При этом повышенная концентрация амина в целом повысит не только количество его самоассоциатов, но еще и их порядок, открывая, таким образом, дополнительные

маршруты аминолита.

Указанные особенности проведения аминолита без растворителя могут привести к неожиданному и непрогнозируемому увеличению общей скорости реакции. Поэтому, для подтверждения данной теории, а также с целью рассмотрения промышленной применимости указанного метода, была сконструирована лабораторная установка по непрерывному получению О-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов в термостатируемом реакторе вытеснения, схема которой представлена на Рисунке 4.1.

Ранее отмечалось, что сами по себе О-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматы, получаемые аминолитом этиленкарбоната, представляют интерес как полупродукты органического синтеза. В дальнейшем они могут быть превращены или в другие О-алкил карбаматы методом переэтерификации, что исследовано выше, или подвергнуты термолизу с целью синтеза изоцианатов. Последнее взаимодействие для О-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов практически не исследовано. Из обзора литературы лишь следует, что термическое разложение О-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов может быть эффективно использовано для получения алкилизоцианатов. Однако имеющиеся данные говорят о крайне низких, промышленно неприменимых, выходах. Более того, описаны [138] только каталитические варианты термолиза О-2-гидроксиэтил-*N*-циклогексилкарбамата с выходом циклогексилизоцианата 62-64% и О-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата с выходом *n*-бутилизоцианата лишь 23%, где в качестве катализаторов авторы использовали карбонат и оксид кальция. Подобные каталитические системы из-за наблюдаемого выхода вряд ли можно считать промышленно-пригодными, а отсутствие данных относительно некаталитического термолиза ставит под вопрос эффективность вышеупомянутых катализаторов. Кроме того, авторы проводили процесс разложения в периодическом режиме, нагревая под вакуумом суспензию катализатора в карбамате. Вряд ли такой метод может представлять интерес для производства изоцианатов. Поэтому, чтобы говорить о возможности использования О-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов в качестве прекурсоров в синтезе алкилизоцианатов, необходимо исследовать их термолиз в непрерывном, или близком к нему, режиме без использования катализатора.

Следует отметить, что в общем термолиз О-алкилкарбаматов обременен побочными процессами, такими, как например, дегидратацией образующегося спирта. При этом выделяющаяся вода, реагируя с изоцианатом, необратимо превращает его в

амин, который далее с другой молекулой изоцианата дает мочевины. Именно этот процесс вынуждает использовать эфиры карбаминных кислот, образованных спиртами, не склонными к олефинизации, таких как метиловый и бензиловый. Вместе с тем этиленгликоль, который образуется при термоллизе *O*-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов также относится к спиртам, плохо поддающимся дегидратации. Этот факт говорит в пользу применения данных карбаматов для синтеза изоцианатов. В то же время, дополнительная гидроксильная группа в молекуле карбамата может и должна влиять на процесс его термолиза. В связи с этим сравнительный термолиз *O*-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов и *O*-метил-*N*-алкилкарбаматов представляет интерес и позволяет ответить на поставленные выше вопросы. Поэтому вторая задача, решение которой представлено в технологической части, состояла в изучении термолиза карбаматов. Для этого была создана лабораторная установка, схема которой представлена на Рисунках 4.3 и 4.4. В рамках экспериментов оптимизации температурного режима и сравнения термолиза *O*-2-гидроксиэтил- и *O*-метил-*N*-*n*-бутилкарбамата получаемый *n*-бутилизоцианат улавливали раствором 1-фенэтиламина и определяли количество полученной *N*-*n*-бутил-*N*'-1-фенэтилмочевины, структура которой подтверждена с помощью метода ^1H ЯМР-спектроскопии.

4.1 Синтез *O*-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата в непрерывном режиме

Общеизвестно, что при проведении реакции в реакторе вытеснения (РВ), зависимость степени превращения от времени может быть найдена путем интегрирования соответствующего кинетического дифференциального уравнения. Предложенная в разделе 3.2.1 кинетическая модель (Уравнение 3.17), как было показано, адекватна для описания аминолиза этиленкарбоната рядом алкиламинов в среде апротонных растворителей и в условиях большого разбавления. Эксперимент, проводимый в РВ, может иметь другую кинетическую модель за счет дополнительных маршрутов реакции, привносимых высокими концентрациями реагентов и наличием протонного «растворителя» – исходного амина, как это обсуждалось в разделе 3.2.1.3.

Таким образом, при проведении аминолиза этиленкарбоната аминами в РВ ожидается увеличение степени превращения относительно рассчитанного по модели, предложенной в разделе 3.2.1, значения при той же самой температуре.

Рассчитать зависимость степени превращения исходного амина от времени можно при помощи численного метода интегрирования в системе компьютерной алгебры Mathcad. Для этого необходимо составить систему дифференциальных уравнений по предложенной кинетической модели:

$$\begin{cases} \frac{dC_A}{dt} = -k_2 C_A^2 C_{EC} - k_3 C_A C_{EC} C_K \\ \frac{dC_{EC}}{dt} = -k_2 C_A^2 C_{EC} - k_3 C_A C_{EC} C_K \\ \frac{dC_K}{dt} = k_2 C_A^2 C_{EC} + k_3 C_A C_{EC} C_K, \end{cases} \quad (4.1)$$

где k_2 и k_3 – константы скорости катализируемого амином и автокаталитического взаимодействия алкиламина с этиленкарбонатом, соответственно; C_A , C_{EC} и C_K – концентрация алкиламина, этиленкарбоната и О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбамата, соответственно.

Искомая степень превращения для каждого выбранного времени может быть вычислена по известной формуле:

$$X_A = \frac{C_{A0} - C_A}{C_{A0}}, \quad (4.2)$$

где X_A – степень превращения алкиламина; C_{A0} – начальная концентрация алкиламина.

Совокупность степеней превращения от времени для аминолита этиленкарбоната *n*-бутиламином при 50.0 °С рассчитывалась на основании констант скоростей, полученных в рамках эксперимента из раздела 3.2.1.3, и взяты из Таблицы 3.5 ($k_2 = 1.41 \times 10^{-4} \text{ л}^2 \text{ моль}^{-2} \text{ с}^{-1}$, $k_3 = 2.21 \times 10^{-5} \text{ л}^2 \text{ моль}^{-2} \text{ с}^{-1}$, $C_{A0} = 6.0 \text{ моль л}^{-1}$). Результаты расчета представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Рассчитанные значения концентрации и степени превращения *n*-бутиламина

Время, мин	Степень превращения <i>n</i> -бутиламина	Концентрация <i>n</i> -бутиламина, моль л ⁻¹
1	2	3
0.0	0.000	6.000
1.2	0.244	4.536

1	2	3
2.4	0.372	3.768
3.6	0.453	3.282
4.8	0.511	2.934
6.0	0.555	2.670
7.2	0.589	2.466
8.4	0.618	2.292
9.6	0.641	2.154
10.8	0.661	2.034
12.0	0.678	1.932
13.2	0.694	1.836
14.4	0.707	1.758
15.6	0.719	1.686
16.8	0.730	1.620
18.0	0.740	1.560
19.2	0.749	1.506
20.4	0.757	1.458
21.6	0.764	1.416
22.8	0.771	1.374
24.0	0.778	1.332

Для нахождения зависимости степени превращения от времени пребывания в РВ была проведена серия экспериментов в термостатируемом реакторе вытеснения, схема которого представлена на Рисунке 4.1. При помощи двух насосов (Н1 и Н2), расположенных в термостатируемом шкафу Т1, из емкостей Е1 и Е2 по обогреваемому трубопроводу подают этиленкарбонат и алкиламин в термостатируемый шкаф Т2. В шкафу Т2 трубопроводы соединяются в смесителе потоков и реагенты поступают в трубчатый реактор Р1. Изменяя длину реактора Р1 и скорость подачи реагентов насосами Н1 и Н2 можно варьировать время пребывания реакционной массы. В термостатируемом шкафу Т1 поддерживается температура 40-50 °С, необходимая для плавления исходного этиленкарбоната. В термостатируемом шкафу Т2 может поддерживаться заданная температура в диапазоне 40-100 °С с точностью ± 0.3 °С, необходимая для осуществления аминолиза этиленкарбоната в изотермическом режиме.

Эксперимент проводили по методике, описанной в разделе 2.2.4, за тем лишь исключением, что использовались реактора Р1 различной длины (20-68 см). Полученные

результаты представлены в Таблице 4.2.

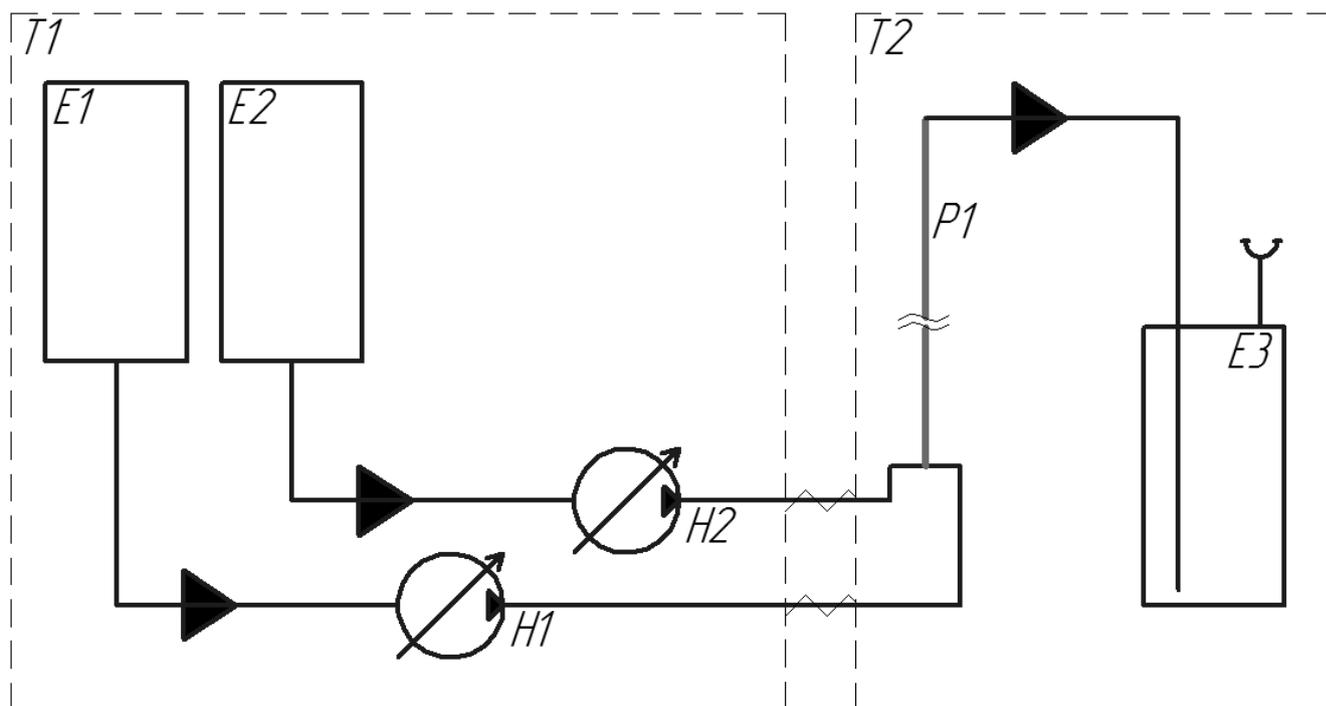


Рисунок 4.1. Схема установки непрерывного получения О-2-гидроксиэтилкарбаматов.

Таблица 4.2 – Результаты аминлиза этиленкарбоната *n*-бутиламином в РВ различной длины

Длина реактора, см	Время пребывания, мин	Степень превращения <i>n</i> -бутиламина
20.3	5.6	0.730
29.8	8.2	0.848
39.4	10.9	0.875
48.9	13.5	0.912
58.4	16.1	0.932
67.9	18.7	0.973

Рассчитанные и экспериментальные зависимости степени превращения от времени (Таблицы 4.1 и 4.2) могут быть наглядно представлены на одном общем графике (Рисунок 4.2).

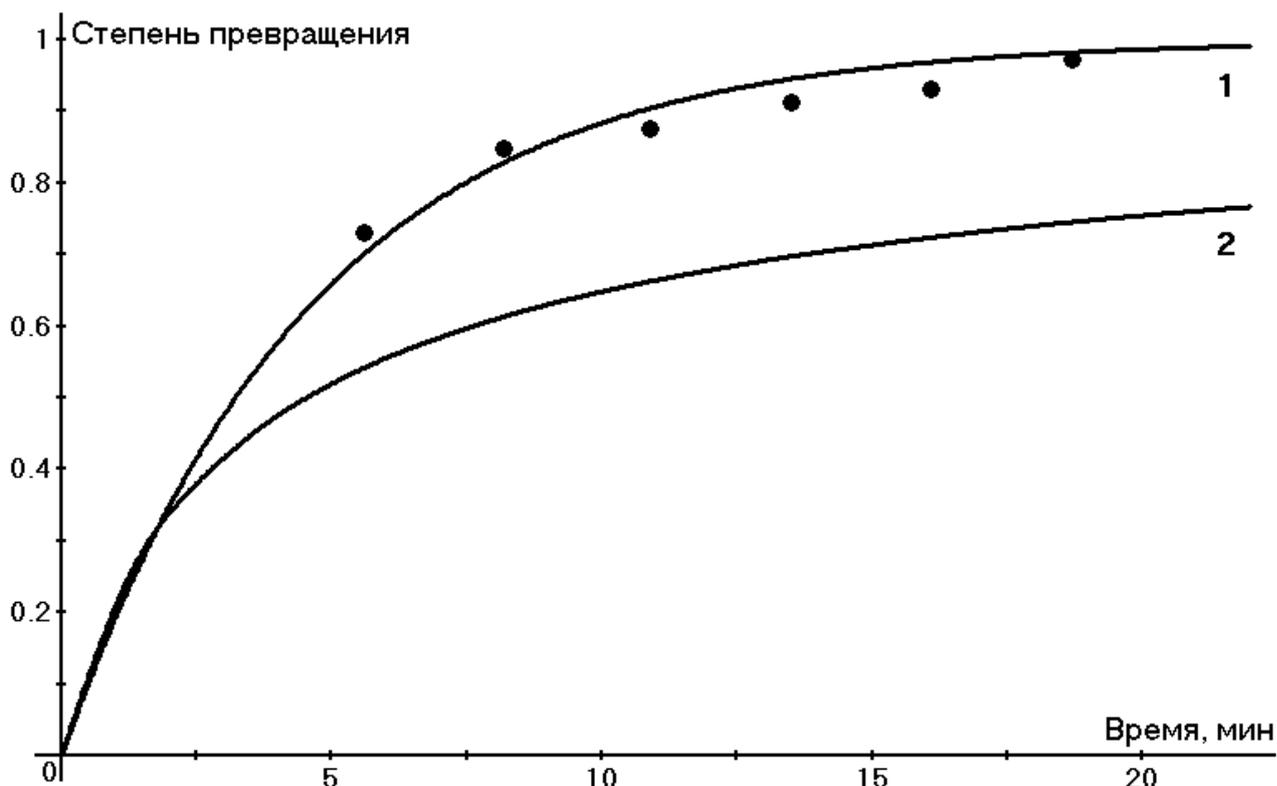


Рисунок 4.2. Зависимость степени превращения от времени пребывания: ● – экспериментальные точки; 1 – экспериментальная кривая; 2 – расчетная кривая.

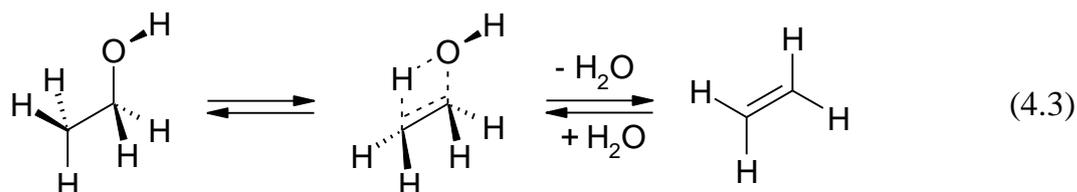
На графике (Рисунок 4.1) видно, что сделанные предположения об увеличении скорости реакции в РВ без использования инертного апротонного растворителя имеют место на самом деле.

Таким образом, аминолиз этиленкарбоната различными алкиламинами может быть успешно проведен в реакторе вытеснения. Причем, для пространственно незатрудненных аминов без электроноакцепторных заместителей время пребывания может составлять всего несколько десятков минут при температуре 50 °С. При более высоких температурах, время пребывания и вовсе может быть снижено до нескольких минут. А данный метод может быть рекомендован к промышленному применению для синтеза широкого набора О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов.

4.2 Термолиз N-н-бутилкарбаматов

Как было указано ранее, существенным побочным процессом термолиза карбаматов является последующая деградация образующегося спирта. Так, каталитический термолиз метанола на оксиде цинка наблюдается уже при 300 °С [187],

причем продуктами распада являются формальдегид и водород, а образующийся формальдегид практически сразу дегидрируется до оксида углерода (II). Тот же путь термоллиза может протекать и некаталитически, но уже при более высоких температурах – 650-750 °С [187]. Гомологи метанола в результате термического разложения преимущественно дегидратируются до алкенов [188]. Согласно квантовохимическим расчетам, механизм дегидратации включает в себя циклическое четырехчленное переходное состояние (Схема 4.3) [189].

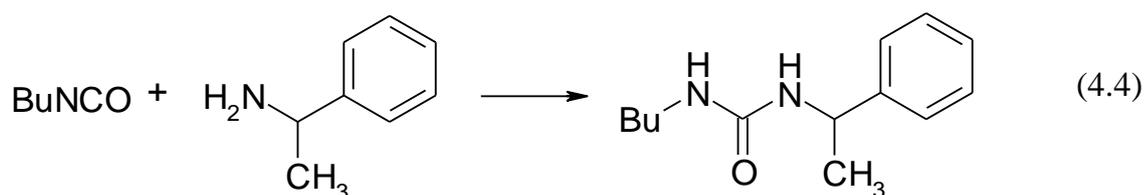


Что касается диолов – они также подвергаются дегидратации до енолов с последующей перегруппировкой в альдегиды. Заметное образование ацетальдегида из этиленгликоля начинается при температурах около 500 °С. Кроме альдегида в ходе термического разложения этиленгликоля также образуются водород, оксид углерода (II) и метан. Кроме того, в пиролизате обнаруживаются следы других соединений, таких как кротоновый альдегид, который может образовываться в результате конденсации двух молекул ацетальдегида. А метан и оксид углерода (II) являются скорее продуктами дальнейшего распада ацетальдегида, а не исходного гликоля [190]. Сведений относительно механизма термоллиза этиленгликоля в литературе не представлено, однако его можно интерпретировать в рамках вышеуказанного четырехчленного переходного состояния. Примечательно, что О-2-гидроксиэтилкарбаматы имеют в своем составе свободную спиртовую группу, которая также может дегидратироваться, хотя никаких сведений об этом в литературе не представлено, а образующийся О-винилкарбамат может служить источником нежелательных побочных продуктов.

Предложенный в разделе 2.3.2 метод анализа позволяет оценивать лишь количество образующегося *n*-бутилизоцианата, однако этих сведений достаточно для понимания общих сравнительных закономерностей термоллиза О-метил- и О-2-гидроксиэтилкарбаматов.

В качестве аналитического прибора использовалась система высокоэффективной жидкостной хроматографии Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 μm).

Для проведения анализа на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором необходимо улавливать целевой *n*-бутилизоцианат ароматическим фрагментом, для обеспечения поглощения в УФ-области. В качестве такого фрагмента агента удобно использовать ароматические амины, так как изоцианаты довольно быстро и практически количественно взаимодействуют с ними. Однако получаемая таким образом мочевины должна быть хорошо растворима в органических растворителях, например, ацетонитриле. С этой точки зрения, наиболее простым и подходящим амином является 1-фенилэтиламин. Таким образом, получаемый *n*-бутилизоцианат анализировался в виде *N*-*n*-бутил-*N*'-(1-фенилэтил)мочевины:



Логично предположить, что при пропускании парогазовой смеси через сорбционный раствор будет происходить унос жидкости в виде капель и пара, таким образом, постоянство и фиксирование объема раствора не может быть достигнуто, а значит и невозможно использовать в качестве аналитического параметра концентрацию целевой мочевины. В таком случае, оказывается подходящим метод внутреннего стандарта, причем стандартное вещество удобнее вносить сразу в сорбционный раствор, так как он оказывается слишком концентрированным для прямого анализа, а использование разбавлений будет вносить дополнительные ошибки, которых можно избежать указанным способом. В таком случае, стандартное вещество должно отвечать целому ряду требований – это должен быть доступный и безопасный реагент, нелетучий и хорошо растворимый во многих органических растворителях, он не должен взаимодействовать с изоцианатами и спиртами и образовывать соли в кислой среде. Важно также отметить, что стандартное вещество следует добавлять в раствор в минимальном количестве для уменьшения его возможного влияния на происходящие в растворе процессы. Однако использование слишком малых навесок вещества повышает относительную ошибку метода. С другой стороны, использование системы высокоэффективной жидкостной хроматографии с настраиваемым УФ-детектором позволяет подобрать длину волны, для которой коэффициенты экстинкции исследуемых веществ будут соотноситься требуемым образом. Подходящим в качестве стандартного

вещества был выбран *p*-ацетотолуидин – он соответствуем всем указанным выше требованиям.

Путем нескольких экспериментов были подобраны оптимальные условия хроматографирования, обеспечивающие наиболее эффективное разделение возможных компонентов смеси: состав элюента – вода:ацетонитрил 50:50, скорость потока – 1.0 мл/мин. В используемой хроматографической системе, как упоминалось ранее, детектирование осуществляется УФ-детектором. Поэтому были сняты УФ-спектры анализируемых *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины и *p*-ацетотолуидина для определения оптимума поглощения исследуемого раствора по принципам, указанным выше. Оптимальное соотношение массы *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины к массе *p*-ацетотолуидина в исследуемом растворе не должно превышать 35-37. Оказалось, что выполнение всех указанных требований достигается при длине волны детектора 254 нм.

Обработка результатов хроматографического анализа проводилась по отношению площадей пика *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины и *p*-ацетотолуидина. В диапазоне относительных концентраций *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины к *p*-ацетотолуидину от 10 до 200 получены отношения площадей соответствующих хроматографических пиков и построена зависимость отношения масс от отношения площадей указанных веществ согласно разделу 2.6.4.1. Определен калибровочный коэффициент для расчета массы *N*-*n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины по отношению площади ее пика к площади пика *p*-ацетотолуидина при известной его массе в пробе – 112.30 ± 1.41 (коэфф. детер. 0.999).

Термолиз *N*-*n*-бутилкарбаматов проводился при помощи установки, изображенной на Рисунке 4.3. Установка состоит из баллона с аргоном Б1, регулятора расхода газа-носителя Р1, насадочной колонны К1, емкости с сорбционным раствором Е1 и управляемого с ПК блока модулей ввода-вывода. Регулятор расхода газа представляет собой готовый прибор РРГ-10 компании ООО «ЭЛТОЧПРИБОР» и позволяет подавать в колонну газ-носитель (аргон) с расходом 10-52 л/час. Насадочная колонна представляет собой металлическую трубу из нержавеющей стали 08Х18Н10 длиной 50 см и внутренним диаметром 14 мм. Колонна заполнена спирально-призматической насадкой из нержавеющей стали 08Х18Н10 с долей свободного объема 0.85. Температура в колонне поддерживается при помощи проволочного нагревателя, изготовленного из нихромовой проволоки диаметром 0.8 мм марки Х20Н80. Проволока

подключена к сети 220В через твердотельное реле и позволяет поддерживать температуру внутри насадки колонны с точностью $\pm 5\%$.

Регулятор расхода газа и твердотельное реле управляются аналоговым сигналом с управляющего модуля вывода, представляющего собой цифро-аналоговый преобразователь. Цифровой сигнал поступает от подключенного к системе ПК с SCADA-системой.

Исходный карбамат подается в штуцер колонны при помощи шприцевого насоса H1 NE-1000 компании New Era.

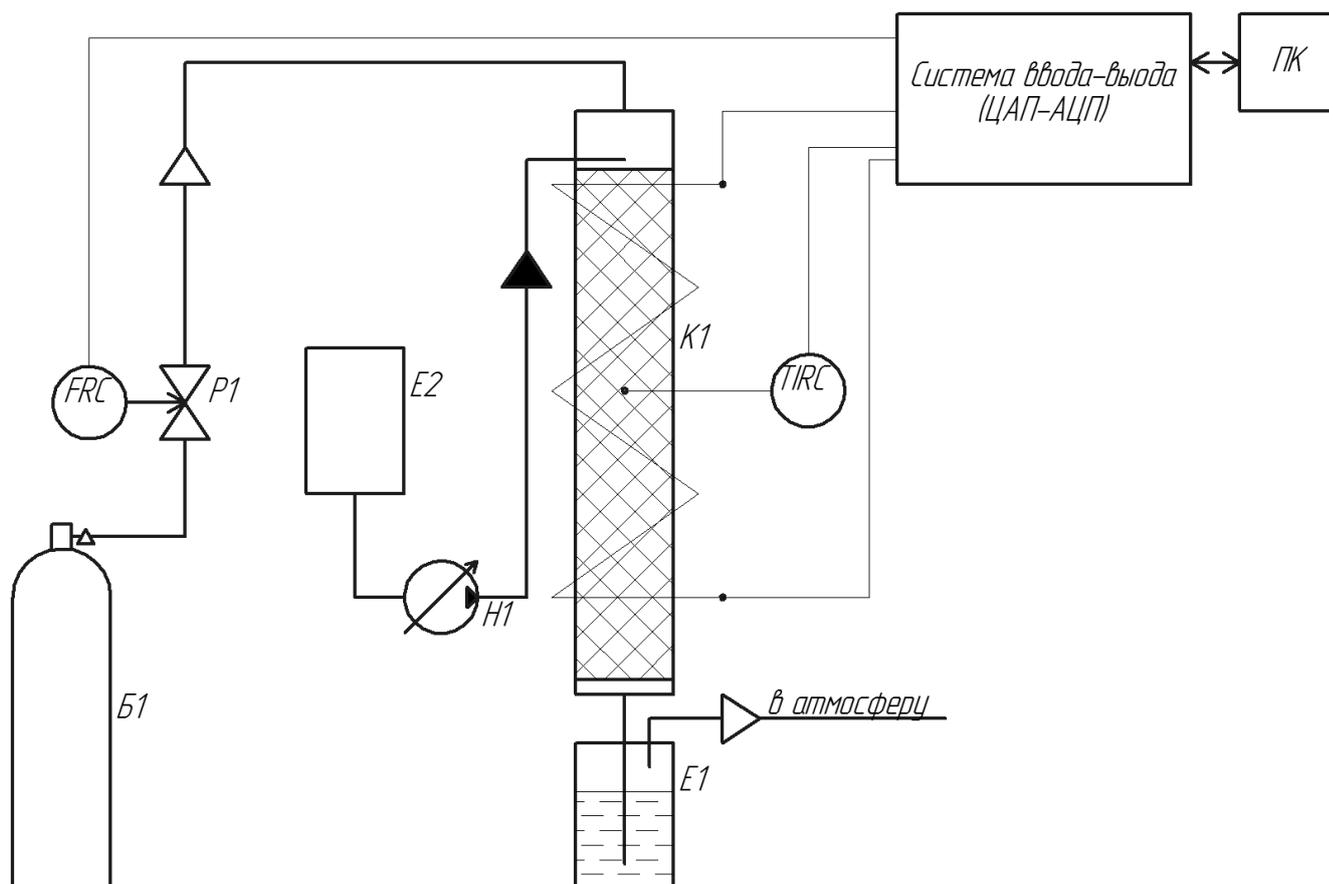


Рисунок 4.3. Функциональная схема установки термоллиза.

Продукты термоллиза улавливались сорбционным раствором, содержащим 1-фенилэтиламин, как это описывается в разделе 2.3.2. Так как использование проточной колонны в периодическом режиме сопряжено с риском увеличения абсолютной погрешности, было решено проводить каждый эксперимент минимум в трех повторах, рассчитывая затем среднее значение выхода.

Газ-носитель позволяет уменьшить парциальное давление карбамата и, соответственно, уменьшить температуру его кипения. При расходе газа-носителя 20 л/час и O-2-гидроксиэтил-N-н-бутилкарбамата 0.1 мл/мин и его полном испарении в

колонне, парциальное давление карбамата составляет 32 мм рт. ст., а температура его кипения – 185 °С. Таким образом, при температуре насадки 200 °С термолиз О-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата может рассматриваться как парофазный. Тот же мольный расход О-метилкарбамата и, соответственно, то же парциальное давление достигается при объемном расходе 0.090 мл/мин.

Объем вышеописанной колонны составляет ~77 мл, а свободный объем с учетом насадки достигает ~65 мл. При подаче газа-носителя с расходом 20 л/час, среднее время пребывания в колонне составит около 20 секунд.

При термическом разложении О-метил-*N*-бутилкарбамата наблюдался количественный выход изоцианата уже при 300 °С (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Результаты термолиза О-метил-*N*-бутилкарбамата при различных температурах

№ опыта	Температура, °С	Выход изоцианата, %
1	200	20.0±8.2
2	250	59.8±7.0
3	300	102.0±4.4
4	350	104.0±8.3
5	400	100.8±1.5
6	450	101.2±2.4

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанный аналитический метод подходит для количественного определения изоцианата в продуктах термолиза. Поскольку в широком диапазоне температур (300-450 °С) наблюдается образование изоцианата с количественным выходом, это означает, что происходит не только полное разложение исходного О-метил-*N*-бутилкарбамата в насадочной колонне, но и полное его поглощение сорбционным раствором и полное связывание *n*-бутилизоцианата в *N*-*n*-бутил-*N*'-(1-фенилэтил)мочевину.

Также, стоит отметить, что некаталитическое термическое разложение О-метил-*N*-бутилкарбамата можно проводить в насадочной колонне при 300 °С и времени пребывания 20 секунд с выходом около 100%.

В случае О-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата количественный выход не наблюдался ни при какой температуре в условиях эксперимента (Таблица 4.4). Для

идентификации побочных продуктов, сорбционный раствор термолита указанного карбамата при 300 °С был проанализирован с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектором. При этом в растворе, кроме целевой *N-n*-бутил-*N'*-(1-фенилэтил)мочевины и исходного *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата, были также обнаружены *N,N'*-ди-*n*-бутилмочевина и *N-n*-бутилоксазолидин-2-он. Было решено, что данные побочные продукты могут образовываться при жидкофазном термолите карбамата. Действительно, разложение в жидкой фазе может иметь место в том случае, если подаваемый карбамат не успевает испариться и некоторое время стекает по насадке колонны в виде нагретой жидкости. Вероятность такого процесса обусловлена высокой температурой кипения карбамата (185 °С при 32 мм рт. ст.). Такой температуры оказывается вполне достаточно для преобразования карбамата в вышеуказанные побочные продукты еще до его испарения. Важно также отметить, что при проведении термолита при температуре 450 °С наблюдается существенное потемнение сорбционного раствора, что, по-видимому, означает частичное осмоление исходного карбамата и/или продуктов его деградации.

Таблица 4.4 – Результаты термолита *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата при различных температурах

№ опыта	Температура, °С	Выход изоцианата, %
1	200	22.1±12.1
2	250	58.2±13.5
3	300	64.2±5.8
4	350	66.0±7.4
5	400	65.2±6.6
6	450	55.1±6.9

Если предположения о медленном испарении *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата верны, то очевидным решением проблемы является снижение температуры кипения исходного карбамата в колонне путем снижения его парциального давления, достигаемого за счет большего его разбавления газом-носителем. С учетом выше изложенного был осуществлен модельный эксперимент, который проводился при температуре в колонне 300 °С, расходе газа-носителя 40 л/час, расходе *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата 0.005 мл/мин и, таким образом, парциальном

давлении 0.83 мм рт. ст.. Следует отметить, что при таком парциальном давлении температура кипения карбамата составляет 100-105 °С. Для обеспечения предложенного режима разложения того же количества карбамата, что и во всех ранее проведенных экспериментах (6.60 ммоль), его подачу необходимо проводить в течение 200 минут. Негативным следствием снижения парциального давления исходного карбамата является снижение парциальных давлений и, следовательно, температур кипения продуктов термолита. Так, при парциальном давлении исходного карбамата 32 мм рт. ст., температура кипения целевого *n*-бутилизотиоцианата составляет 33-34 °С, что означает его конденсацию в сорбционном растворе. Но при парциальном давлении исходного карбамата 0.83 мм рт. ст., температура кипения целевого *n*-бутилизотиоцианата уменьшается до -(22-21) °С. Не стоит забывать, что увеличенный расход газа-носителя также способствует увеличенному уносу продуктов термолита. Данные факты могут вносить существенную погрешность в разработанный аналитический метод.

В результате проведенного термолита при пониженном парциальном давлении *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата удалось увеличить выход *n*-бутилизотиоцианата до 90.1±6.2%, что подтвердило предложенную ранее гипотезу. Таким образом, при реализации данного метода в промышленности, стоит внимательно подходить к организации проведения процесса – важно не допускать разложения карбамата в жидкой фазе, для этого необходимо по возможности снижать температуру кипения карбамата и подавать его в виде дисперсии, например, при помощи форсунки.

Важно отметить, что вышеописанные результаты были достигнуты при некаталитическом термолите карбаматов, в то время как в литературе зачастую приводится именно каталитический вариант проведения термолита. Из обзора литературы известно, что одними из наиболее востребованных катализаторов в синтезе карбаматов и их термолите являются оловоорганические катализаторы. Выше была описана проблема термолита указанного карбамата, связанная с его высокой температурой кипения, и вариант ее решения. Однако, еще одним вариантом решения данной проблемы является снижение температуры разложения в колонне при одновременном использовании катализатора. Таким образом, было решено провести серию экспериментов по термолиту *O*-2-гидроксиэтил-*N-n*-бутилкарбамата, содержащего 1 мольный % катализатора – дибутилолова дилаурата (DBTDL). Модельный эксперимент проводился при температурах в колонне 200-250 °С, расходе

газа-носителя 20 л/час, расходе О-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата (с растворенным в нем катализатором) 0.100 мл/мин. Полученные результаты (Таблица 4.5) показали снижение выхода при каталитическом проведении процесса по сравнению с некаталитическим.

Таблица 4.5 – Результаты термолиза О-2-гидроксиэтил-*N*-*n*-бутилкарбамата при различных температурах в присутствии DBTDL

№ опыта	Температура, °С	Выход изоцианата, %	
		Без катализатора	С 1 мольн. % DBTDL
1	200	22.1±12.1	13.8±5.2
2	250	58.2±13.5	28.3±7.7

Таким образом, применение катализатора на основе оловорганических соединений приводит к снижению, а не к увеличению выхода целевого продукта. Это объясняется ускорением не только разложения карбамата, но и катализом побочных процессов, например, таких как тримеризация образующегося продукта. Эти процессы хорошо известны для реакций в жидкой фазе. Следует, также отметить, что некаталитический вариант разложения карбамата с учетом нюансов, описанных выше, позволяет получить целевой изоцианат с высокими выходами при температуре уже около 300 °С, а ее снижение до 200-250 °С вряд ли окупит стоимость использования и регенерации катализатора, даже если бы он позволил повысить выход изоцианата при этих температурах до 60-70%.

Если на выходе колонны установить два последовательно соединенных холодильника-конденсатора Т1 и Т2, возможно проводить фракционную конденсацию продуктов термолиза и, таким образом, получать индивидуальный изоцианат. Схема такой установки представлена на Рисунке 4.4, а описание проведенного процесса и его результаты – в разделе 2.3.1. По данной методике был получен *n*-бутилизоцианат с выходом 49%. Важно отметить, что низкий выход связан прежде всего с недостатками технологической установки. К таковым можно отнести: наличие холодных участков между реактором Р1 и теплообменником Т1, в которых происходит частичная конденсация продуктов термолиза и их обратная реакция; невозможность снизить парциальное давление карбамата до 1 мм, так как для этого потребуется конденсировать конечный *n*-бутилизоцианат при температуре около -30 °С; неэффективную работу

приемников-сепараторов С1 и С2, от использования которых следует отказаться и вместо имеющихся теплообменников установить кожутрубчатые холодильники-конденсаторы без сепараторов.

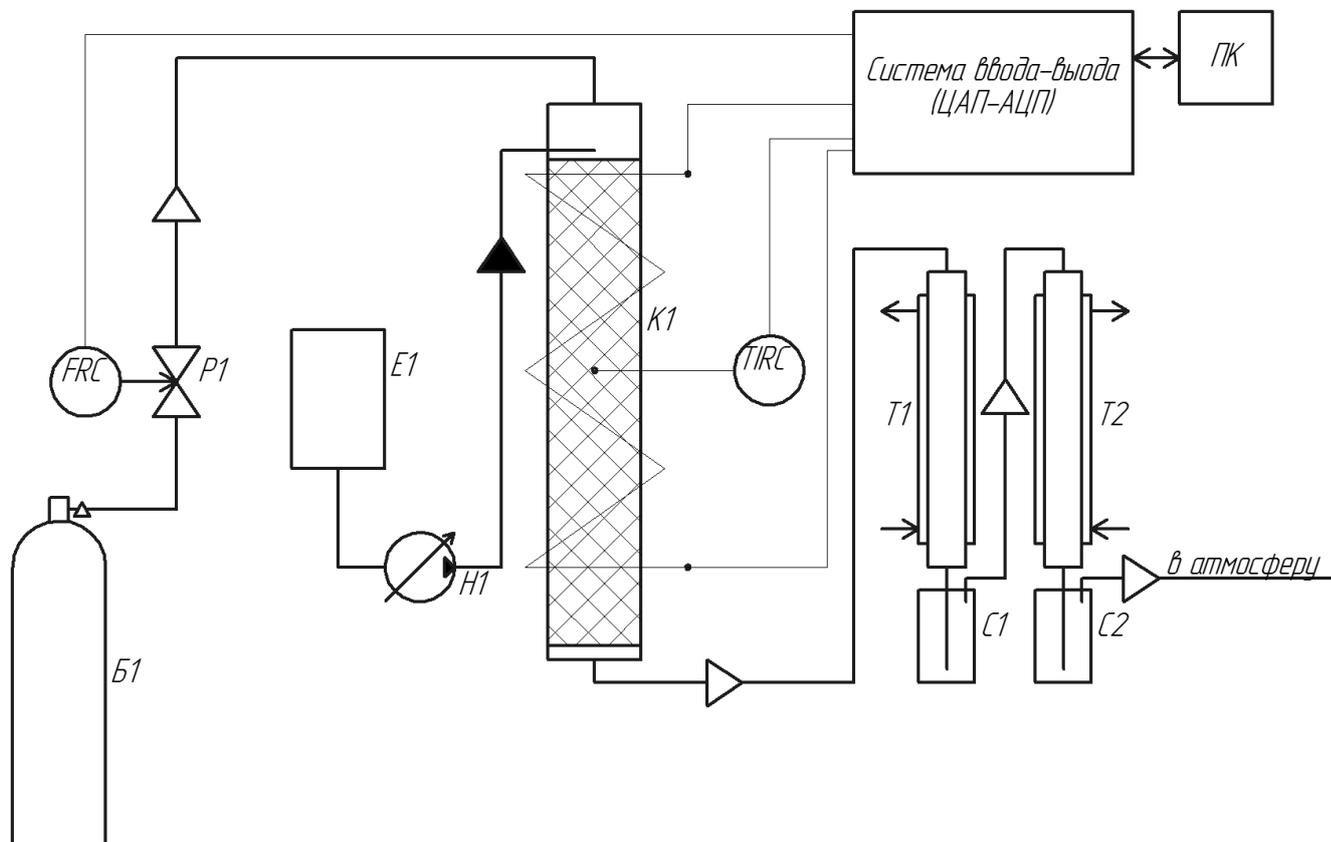
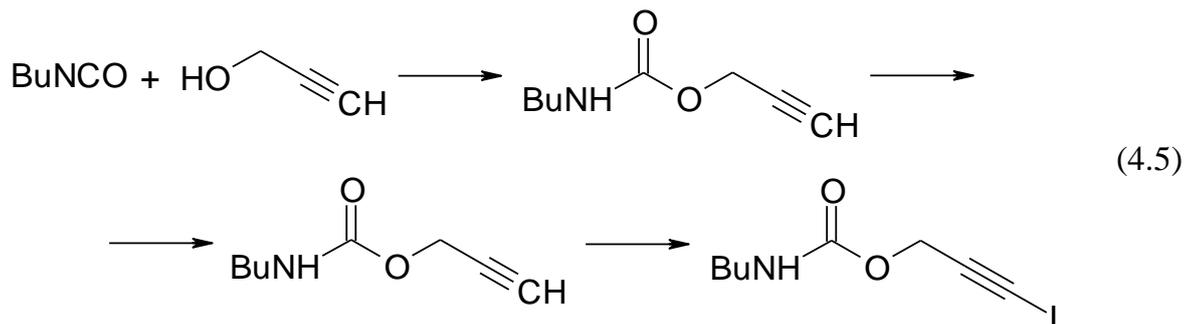


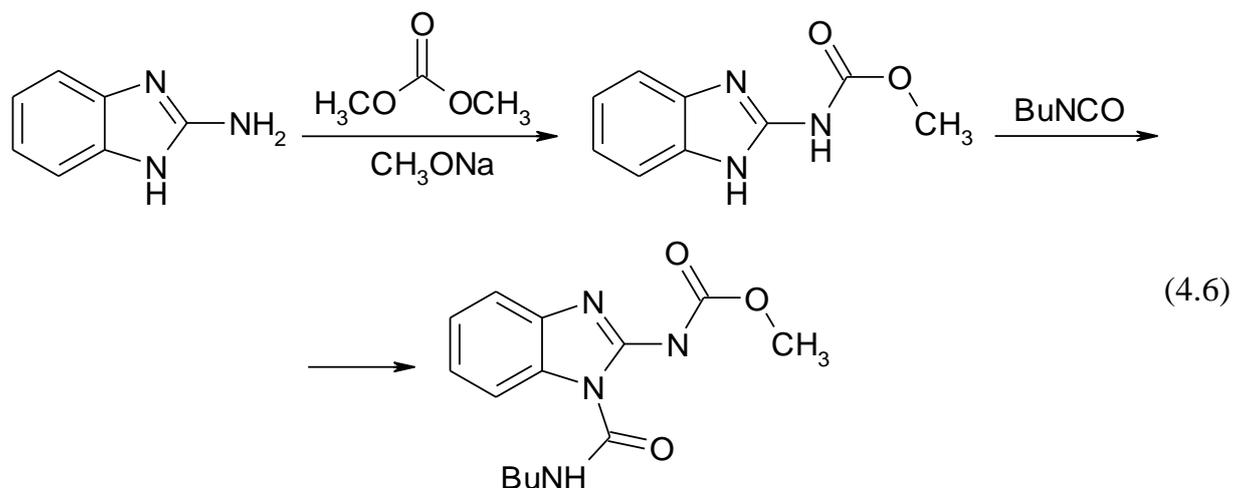
Рисунок 4.4. Функциональная схема установки термоллиза.

Следует, однако, отметить, что во многих случаях нет необходимости выделять изоцианат, а можно его сразу подавать в раствор веществ, с которыми он должен прореагировать. Примечательно, что полученные бесфосгенным методом алкилизотиоцианаты могут быть использованы в синтезе широкого набора биологически активных карбаматов.

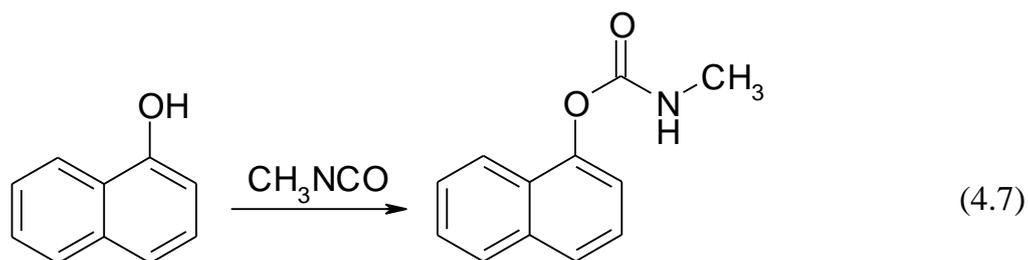
Так, *n*-бутилизотиоцианат может быть использован в синтезе *O*-(3-иодо-2-пропинил)-*N*-*n*-бутилкарбамата – эффективного консерванта и фунгицида [191], применяемого в красках и покрытиях, для защиты древесины, средствах личной гигиены:



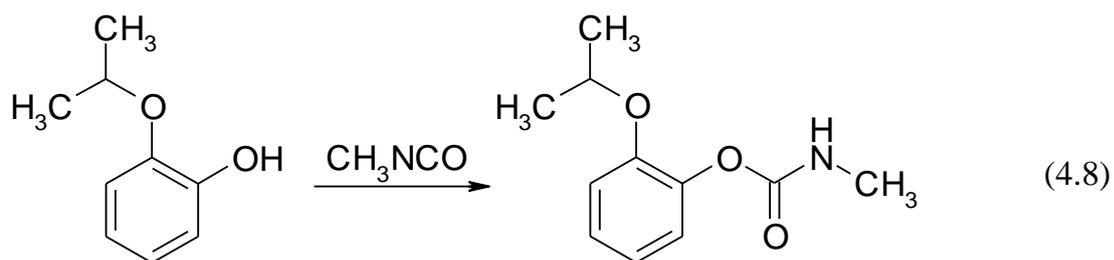
О-метил-N-(1-(бутилкарбамоил)бензимидазол-2-ил)карбамата – системного фунгицида [192]:



Метилизоцианат является прекурсором в производстве большого числа биологически активных карбаматов, например, карбарила (О-1-нафтил-N-метилкарбамата) – высокоэффективного инсектицида [193]:



пропоксура (О-2-изопропоксифенил-N-метилкарбамата) – инсектицида широкого спектра действия [194]:



Таким образом, описанный бесфосгенный метод получения алкилизоцианатов может быть успешно использован в промышленном органическом синтезе. Однако, важно понимать, что О-2-гидроксиэтилкарбаматы имеют довольно высокие температуры кипения, а их разложение следует проводить исключительно в паровой фазе. Этот факт следует учитывать при подборе технологических параметров – температуры колонны и расхода газа-носителя, для каждого карбамата отдельно.

ВЫВОДЫ

1. Исследованы кинетические закономерности аминолита этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде различных растворителей. Показано, что аминолит адекватно описывается двумя параллельными реакциями, одна из которых представляет собой автокаталическое взаимодействие, другая – бимолекулярный, относительно амина, процесс. Обнаружено, что скорость аминолита в апротонных растворителях слабо зависит от параметров среды. Количественная оценка обоих маршрутов может быть представлена двухпараметровыми уравнениями Пальма-Коппеля.
2. Изучено влияние структуры амина на скорость его взаимодействия с этиленкарбонатом. Для обоих путей аминолита в уравнениях Тафта необходимо использовать стерические параметры заместителей, учитывающие гиперконъюгационную составляющую. Наблюдается значительное влияние структуры амина на процесс, катализируемый амином, по сравнению с автокаталитическим процессом.
3. Предложен возможный механизм параллельного взаимодействия алкиламинов с этиленкарбонатом, согласно которому оба маршрута аминолита являются тримолекулярными, нуклеофильная атака осуществляется бимолекулярным ассоциатом (амин-амин, амин-карбамат), а переходное состояние представляет собой шестичленный цикл.
4. Показана принципиальная возможность бесфосгенного получения широкого набора *O*-алкил-*N*-алкилкарбаматов по реакции переэтерификации *O*-2-гидроксиэтил-*N*-алкилкарбаматов в присутствии алколюлятов спиртов. В значительном избытке спиртов процесс высокоселективен и является простой реакцией псевдопервого порядка.
5. Исследовано влияние структуры реагирующего спирта на скорость переэтерификации при различных температурах на примере *O*-2-гидроксиэтил-*N*-фенэтилкарбамата. Показано, что определяющим параметром является индукционная постоянная Тафта. Константа реакционной серии отрицательна и имеет высокие значения по абсолютной величине.
6. Показана принципиальная возможность проведения аминолита этиленкарбоната различными алкиламинами в реакторе вытеснения. Данный метод может быть

рекомендован к промышленному применению для синтеза широкого набора О-2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов.

7. Создана лабораторная установка термического разложения карбаматов в непрерывном режиме. На примере термолиза О-2-гидроксиэтил-N-*n*-бутилкарбамата с получением *n*-бутилизоцианата показана перспектива синтеза алифатических изоцианатов по бесфосгенной технологии в промышленных условиях. При определенных условиях получен *n*-бутилизоцианат с выходом около 90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rose, C. L. Local Anesthetic Agents: The Chemistry and Pharmacology of Twelve Carbamates / C. L. Rose, H. R. Sullivan, A. Pohland // *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific ed.)*. – 1955. – Vol. 44, № 12. – P. 766-769.
2. Wisborg, K. The effects of propanidid on arterial pressure, pulse rate, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes in the cat / K. Wisborg, S. Saphthavichaiikul, P. Skovsted // *Can. Anaesth. Soc. J.* – 1977. – Vol. 24, № 4. – P. 505-513.
3. Konopacki, J. Carbachol-induced theta-like activity in entorhinal cortex slices / J. Konopacki, H. Gołebiewski, B. Eckersdorf // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 572, № 1-2. – P. 76-80.
4. Demir, H. Effects of Neostigmine Methylsulfate on Enzyme Activity of Acetylcholinesterase in Rat Serum, Plasma, Muscle and Liver in vivo / H. Demir, V. Turkoglu // *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 25-30.
5. Bryld, L. E. Iodopropynyl butylcarbamate: a new contact allergen / L. E. Bryld et al. // *Contact Dermatitis*. – 1997. – Vol. 36, № 3. – P. 156-158.
6. Fukuto, T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides / T. R. Fukuto // *Environ. Health Perspect.* – 1990. – Vol. 87. – P. 245-254.
7. Патент США US 3984957 Int. Cl. E04C2/288. Composite building module / Piazza M. R. – Заявл. - 31.12.1975, опубл. - 12.10.1976.
8. Daly, N. J. The thermal decompositions of carbamates. II. Methyl N-methylcarbamate / N. J. Daly, F. Ziolkowski // *Aust. J. Chem.* – 1972. – Vol. 25, № 7. – P. 1453-1458.
9. Chambers, J. The thermal decomposition of some tolylene bis-carbamates / J. Chambers, C. B. Reese // *Brit. Polym. J.* – 1977. – Vol. 9, № 1. – P. 41-46.
10. Cornille, A. A Perspective Approach to Sustainable Routes for Non-Isocyanate Polyurethanes / A. Cornille et al. // *Eur. Polym. J.* – 2017. – Vol. 87C. P. 535-552.
11. Fortman, D. J. Mechanically Activated, Catalyst-Free Polyhydroxyurethane / D. J. Fortman et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 137, № 44. – P. 14019-14022.
12. Chiou, S.-Y. Substrate activation of butyrylcholinesterase and substrate inhibition of acetylcholinesterase by 3,3-dimethylbutyl-*N-n*-butylcarbamate and 2-trimethylsilyl-ethyl-*N-n*-butylcarbamate / S.-Y. Chiou et al. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 24-31.

13. Патент США US 2004044242. Int. Cl. C07C271/00. Use as catalyst for forming urethanes, of fluorinated and of trivalent metal acid salts, composition containing same and methods using same / J.-M. Bernard, B. Jousseume, C. Laporte, T. Toupance. – Заявл. - 04.09.2003, опубл. - 03.04.2004.
14. Schopohl, M. C Synthesis of Rigid Receptors Based on Triphenylene Ketals / M. C. Schopohl et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – № 14. – P. 2987-2999.
15. Reck, R. α -Bromisocyanate / R. Reck, J. C. Jochims // Chem. Ber. – 1982. – Vol. 115, № 3. – P. 860-870.
16. Van Der Linden, W. A. Discovery of a potent and highly β 1 specific proteasome inhibitor from a focused library of urea-containing peptide vinyl sulfones and peptide epoxyketones / W. A. Van Der Linden et al. // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 181-194.
17. Hentschel, W. Notizen / W. Hentschel // Chem. Ber. – 1884. – Vol. 17, № 1. – P. 1284-1289.
18. Gattermann, L. Über Harnstoffchloride und deren synthetische Anwendung / L. Gattermann // Liebigs Ann. Chem. – 1888. – Vol. 244, № 1-2, – P. 29-76.
19. Патент США US 2326501 Int. Cl. C07C263/10. Isocyanates / W. Siefken, A. Dozer. – Заявл. - 28.06.1936, опубл. - 10.08.1943.
20. Патент США US 7547801 Int. Cl. C07C263/10. Process for the continuous preparation of isocyanates / F. Pohl et al. – Заявл. - 26.06.2006, опубл. - 16.06.2009.
21. Lebedev, A. V. Organosilicon synthesis of isocyanates: II. Synthesis of aliphatic, carbocyclic, and fatty-aromatic isocyanates / A. V. Lebedev et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2006. – Vol. 76, № 3. – P. 469-477.
22. Cunliffe, A. V. The kinetics of the reaction of isophorone di-isocyanate with monoalcohols / A. V. Cunliffe et al. // Polymer. – 1985. – Vol. 26, № 2. – P. 301-306.
23. Yoganathan, S. *N*-Methylimidazole-catalyzed Synthesis of Carbamates from Hydroxamic Acids via the Lossen Rearrangement / S. Yoganathan, S. J. Miller // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 602-605.
24. Six, C. Isocyanates, Organic / C. Six, F. Richter // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. – Wiley-VCH, 2002. – Vol. 20. – P. 63-82.

25. Prozorovskii, V. B. Correlation between the structure and activity of aminostigmine derivatives containing various substituents at the nitrogen atom of the carbamoyl group / V. B. Prozorovskii et al. // *Russ. J. Appl. Chem.* – 1995. – Vol. 68, № 4. – P. 589-593.
26. ПАТЕНТ США US 6335429 (B1) Int. Cl. C07K 17/02. Fluorogenic or fluorescent reporter molecules and their applications for whole-cell fluorescence screening assays for caspases and other enzymes and the use thereof / S. X. Cai et al. – Заявл. - 08.03.2000, опубл. - 01.01.2002.
27. Gale, D. J. The Anomalous Reactions of Some Fluoronitrobenzenes With Some N,N-Dialkylamines / D. J. Gale, J. Rosevear, J. F. K. Wilshire // *Aust. J. Chem.* – 1995. – Vol. 48, № 5. – P. 997-1008.
28. Brown, C. A. Short Convergent Synthesis of the Mycolactone Core Through Lithiation–Borylation Homologations / C. A. Brown, V. K. Aggarwal // *Chem. Eur. J.* – 2015. – Vol. 21, № 40. – P. 13900-13903.
29. Balieu, S. Toward Ideality: The Synthesis of (+)-Kalkitoxin and (+)-Hydroxyphthioceranic Acid by Assembly-Line Synthesis / S. Balieu et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 137, № 13. – P. 4398-4403.
30. Roesner, S. Enantioselective installation of adjacent tertiary benzylic stereocentres using lithiation–borylation–protodeboronation methodology. Application to the synthesis of bifluranol and fluorohexestrol / S. Roesner, D. J. Blair, V. K. Aggarwal // *Chem. Sci.* – 2015. – Vol. 6, № 7. – P. 3718-3723.
31. Chang, M.-C. Kinetics and mechanism of urethane reactions: Phenyl isocyanate–alcohol systems / M.-C. Chang, S.-A. Chen // *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* – 1987. – Vol. 25, № 9. – P. 2543-2559.
32. Lovering, E. G. Kinetic studies of some alcohol–isocyanate reactions / E. G. Lovering, K. J. Laidler // *Can. J. Chem.* – 1962. – Vol. 40, № 1. – P. 31-36.
33. D'Souza, M. J. Mechanistic Studies of the Solvolyses of Carbamoyl Chlorides and Related Reactions / M. J. D'Souza, D. N. Kevill // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 111-123.
34. Bloodworth, A. J. The nuclear magnetic resonance spectra of urethanes, ureas, allophanates, and biurets / A. J. Bloodworth, A. G. Davies // *J. Chem. Soc. B.* – 1966, P. 125-127.

35. Патент Германии DE 2040175 Int. Cl. C07C271/06. N-substd chloromethyl carbamate prepn - from monosubstd carbamates by reaction with paraformaldehyde and hydrogen chloride / W. Ritter. – Заявл. - 13.08.1970, опубл. - 17.02.1972.
36. Stock, C. Mild and High-Yielding Molybdenum (VI) Dichloride Dioxide-Catalyzed Formation of Mono-, Di-, Tri-, and Tetracarbamates from Alcohols and Aromatic or Aliphatic Isocyanates / C. Stock., R. Brueckner // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354, № 11-12. – P. 2309-2330.
37. Kim, Y. H. A Convenient Coupling Reaction of Isocyanates with t-Alcohols with Catalytic Amount of SmI₂ in the Presence of HMPA / Y. H. Kim, H. S. Park // *Synlett.* – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 261-262.
38. Francis, T. Carbamates and 2-oxazolidinones from tertiary alcohols and isocyanates / T. Francis, M. P. Thorne // *Can. J. Chem.* – 1976. – Vol. 54, № 1. – P. 24-30.
39. Fortman, D. J. Mechanically Activated, Catalyst-Free Polyhydroxyurethane Vitrimers / D. J. Fortman et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 137, № 44. – P. 14019-14022.
40. White, D. K. Synthesis of 1,3-dialkyldiazetidinediones from N,N'-dialkylaminocarbonylcarbamic chlorides (2,4-dialkylallophanoyl chlorides) / D. K. White, F. D. Greene // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, № 23. – P.4530-4532.
41. Международный патент WO 2015/196071 (A1) Int. Cl. C07D231/12. Compounds, compositions and methods of increasing cftr activity / C. M. Bastos. B. Tait, B. Munoz. – Заявл. - 19.06.2015, опубл. - 23.12.2015.
42. Патент США US 2013245051 (A1) Int. Cl. C07D239/10. Cyclic urea inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 / D. A. Clarimon et al. – Заявл. - 10.12.2008, опубл. - 18.06.2009.
43. Международный патент WO 2014100417 (A1) Int. Cl. C07F15/00. Compounds, compositions, and methods for the treatment of cancers / M. T. Bilodeau et al. – Заявл. - 19.12.2013, опубл. - 26.06.2014.
44. Международный патент WO 2011109274 (A1) Int. Cl. A01N43/04. Fluorouracil derivatives / R. A. Persichetti, J. F. Liu. – Заявл. - 28.02.2011, опубл. - 09.09.2011.
45. Патент США US 3966786 (A) Int. Cl. C07C68/02. Method for producing chloroformates / L. Rozsa, L. Meszaros, F. Mogyorodi. – Заявл. - 28.01.1972, опубл. - 29.06.1976.

46. Патент США US 2476637 (A) Int. Cl. C07C68/02. Method of preparing chloroformates / S. Franklin, W. F. Newton. – Заявл. - 28.02.1947, опубл. - 19.07.1949.
47. Clive, D. L. J. Cyclofunctionalization of olefinic urethanes using benzeneselenenyl chloride in the presence of silica gel: a general route to nitrogen heterocycles / D. L. J. Clive et al. // *J. Org. Chem.* – 1980. – Vol. 45, № 11. – P. 2120-2126.
48. Pandey, R. K. Synthesis of Carbamates Using Ytria-Zirconia Based Lewis Acid Catalyst / R. K. Pandey, S. P. Dagade, M. K. Dongare, P. Kumar // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, № 23. – P. 4019-4027.
49. Bigley, D. B. Carbonate pyrolysis. Part III. The gas-phase pyrolysis of some unsymmetrical and t-alkyl carbonates / D. B. Bigley, C. M. Wren // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1972. – P. 2359-2361.
50. Brown, P. Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. CVI.¹ Occurrence of Alkyl and Aryl Rearrangements in the Fragmentation of Some Organic Carbonates² / P. Brown, C. Djerassi // *J. Am. Chem. Soc.* – 1966. – Vol. 88, № 11. – P. 2469-2477.
51. Bigley, D. B. Pyrolysis of carbonates. Part II. The gas-phase pyrolysis of some symmetrical 1-methylalkyl carbonates. Kinetic deuterium isotope effect / D. B. Bigley, C. M. Wren // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1972. – P. 1744-1745.
52. Ma, S. Catalysts for Isocyanate-Free Polyurea Synthesis: Mechanism and Application / S. Ma et al. // *ACS Catal.* – 2016. – Vol. 6, № 10. – P. 6883-6891.
53. Millet, A. Palladium-Catalyzed γ -Selective Arylation of Zincated Boc-Allylamines / A. Millet, O. Baudoin // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16, № 15. – P. 3998-4000.
54. Millet, A. Ligand-Controlled α - and β -Arylation of Acyclic N-Boc Amines / A. Millet, D. Dailier, P. Larini, O. Baudoin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53, № 10. – P. 2678-2682.
55. Cahours A. Neue Bildungsweise des Urethanes / A. Cahours // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1845. – Vol. 56, № 3. – P. 266.
56. Sima, T. The syntheses of carbamates from reactions of primary and secondary aliphatic amines with dimethyl carbonate in ionic liquids / T. Sima, S. Guo, F. Shi, Y. Deng // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 45. – P. 8145-8147.

57. Патент США US 2012302782 (A1) Int. Cl. C07C269/06. Process for preparing a carbamate compound / Y. Yamamoto, Y. Yoshida, M. Araki. – Заявл. - 06.01.2011, опубл. - 29.11.2012.
58. Carloni, S. Catalytic Activity of MCM-41–TBD in the Selective Preparation of Carbamates and Unsymmetrical Alkyl Carbonates from Diethyl Carbonate / S. Carloni et al. // *J. Catal.* – 2002. – Vol. 205, № 1. – P. 199-204.
59. Kumar, S. L-Proline–TBAB-catalyzed phosgene free synthesis of methyl carbamates from amines and dimethyl carbonate / S. Kumar. S. L. Jain // *New J. Chem.* – 2013. – Vol. 37, № 9. – P. 2935-2938.
60. Selva, M. The synthesis of alkyl carbamates from primary aliphatic amines and dialkyl carbonates in supercritical carbon dioxide / M. Selva, P. Tundo, A. Perosa // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 7. – P. 1217-1219.
61. Margetic, D. Reactions of Dimethyl Carbonate with Aliphatic Amines Under High Pressure / D. Margetic et al. // *Synth. Commun.* – 2011. – Vol. 41, № 15. – P. 2283-2289.
62. Distaso, M. Group 3 metal (Sc, La) triflates as catalysts for the carbomethoxylation of aliphatic amines with dimethylcarbonate under mild conditions / M. Distaso, E. Quaranta // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 7. – P. 1531-1539.
63. Curini, M. Carbamate synthesis from amines and dimethyl carbonate under ytterbium triflate catalysis / M. Curini, F. Epifano, F. Maltese, O. Rosati // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 28. – P. 4895-4897.
64. Nefedov, B. K. Carbonylation reaction / B. K. Nefedov, N. S. Sergeeva, Ya. T. Éidus // *Russ. Chem. Bull.* – 1972. – Vol. 21, № 12. – P. 2663-2666.
65. Nefedov, B. K. Synthesis of symmetrical dialkyl carbonates by carbonylation of aliphatic alcohols with carbon monoxide in the presence of mercuric acetate / B. K. Nefedov, N. S. Sergeeva, Ya. T. Éidus // *Russ. Chem. Bull.* – 1972. – Vol. 21, № 7. – P. 1575-1576.
66. Kondo, K. Selenium Catalyzed Synthesis of of Carbonates. The Reaction of Alkoxide with Carbon Monoxide and Oxygen in the Presence of Selenium / K. Kondo, N. Sonoda, H. Sakurai // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1975. – Vol. 48, № 1. – P. 108-111.
67. Parrott, A. J. Self-Optimizing Continuous Reactions in Supercritical Carbon Dioxide / A. J. Parrott et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50, № 16. – P. 3788-3792.

68. Европейский Патент EP 0546428 (A1) Int. Cl. C07B61/00. Method for the preparation of ethylene glycol carbonate / P. Wagner et al. – Заявл. - 01.12.1992, опубл. - 16.06.1993.
69. Yildiz, S. Z. Non-ionic peripherally substituted soluble phthalocyanines: Synthesis characterization and investigation of their solution properties / S. Z. Yildiz, S. Colak, M. Tuna // J. Mol. Liq. – 2014. – Vol. 195. – P. 22-29.
70. Han, L. Diisocyanate free and melt polycondensation preparation of bio-based unsaturated poly(ester-urethane)s and their properties as UV curable coating materials / L. Han et al. // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4, № 90 – P. 49471-49477.
71. Li, S. Aliphatic thermoplastic polyurethane-ureas and polyureas synthesized through a non-isocyanate route / S. Li et al. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5, № 9 – P. 6843-6852.
72. Saliu, F. Organocatalyzed synthesis of ureas from amines and ethylene carbonate / F. Saliu, B. Rindone // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 48. – P. 6301-6304.
73. Jagtap, S. R. Synthesis of 1,3-Disubstituted Symmetrical/Unsymmetrical Ureas via Cs₂CO₃-Catalyzed Transamination of Ethylene Carbonate and Primary Amines / S. R. Jagtap, Y. P. Patil, A. G. Panda, B. M. Bhanage // Synth. Commun. – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 2093-2100.
74. Международный патент WO 2004052843 (A1) Int. Cl. C07C269/06. Process for producing carbamoyloxy (meth)acrylates and new carbamoyloxy (meth)acrylates / V. Stone. – Заявл. - 18.11.2003, опубл. - 24.06.2004.
75. Shrivarkar, A. B. Synthesis of β -Amino Alcohols from Aromatic Amines and Alkylene Carbonates Using Na-Y Zeolite Catalyst / A. B. Shrivarkar, S. P. Gupte, R. V. Chaudhari // Synlett. – 2006. – Vol. 2006, № 6. – P. 1374-1378.
76. Grignard, B. CO₂-blown microcellular non-isocyanate polyurethane (NIPU) foams: from bio- and CO₂-sourced monomers to potentially thermal insulating materials / B. Grignard et al. // Green Chem. – 2006. – Vol. 18, № 7. – P. 2206-2215.
77. Немировский, В. Д. Кинетика аминолита поливинилкарбоната и модельных соединений / В. Д. Немировский, С. С. Скороходов. // Высокомолекул. Соед. Сер. А. – 1967. – Т. IX, № 10. – С. 2142-2147.
78. Михеев, В. В. Взаимодействие органических карбонатов с аминами / В. В. Михеев, Н. В. Светлаков, В. А. Сысоев, Р. Х. Гумерова // Ж. Орг. Хим. – 1983. – Т. XIX, Вып. 3. – С. 498-501.

79. Tabushi, I. A kinetic study of the reaction of ethylene carbonate and amines / I. Tabushi, O. Ryohei // *Nippon Kagaku Zasshi*. – 1963. – Vol. 84. – P. 162-167.
80. Патент Германии DE 565319 Int. Cl. C07C271/06. Verfahren zur Herstellung der Carbaminsaeureester von Alkoholen hoeheren Molekulargewichts / W. Muehl. – Заявл. - 25.04.1931, опубл. - 01.12.1932.
81. Патент Германии DE 551777 Int. Cl. C07C271/06. Verfahren zur Herstellung von nicht substituierten Carbaminsaeureestern disubstituierter Aminoalkohole / G. Heilner. – Заявл. - 10.04.1927, опубл. - 14.06.1932.
82. Kraft, W. M. The Preparation of Indanone Derivatives by a Carbamate-Aldehyde Reaction / W. M. Kaft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – Vol. 70, № 11. – P. 3569-3571.
83. Rossi, L. Science of Synthesis Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Product Class 6: Acyclic and Cyclic Carbamic Acids and Esters, and Their Sulfur, Selenium, Tellurium, and Phosphorus Analogue / L. Rossi // Thieme. – 2014. – P. 529.
84. Gaylord, N. G. The Reactions of Carbamates with Alcohols / N. G. Gaylord, C. E. Sroog // *J. Org. Chem.* – 1953. – Vol. 18, № 12. – P. 1632-1635.
85. Gaylord, N. G. Carbamates. IV. The Reactions of Disubstituted Carbamates with Alcohols / N. G. Gaylord // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25, № 11. – P. 1874-1876.
86. Senanayake, C. H. Nature of N-Bromosuccinimide in Basic Media: The True Oxidizing Species in the Hofmann Rearrangement / C. H. Senanayake et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116, № 17. – P. 7947-7948.
87. Патент Германии DE 2655741 Int. Cl. C07C271/06. A process for the production of carbamates higher boiling alcohols / L. Heiss. – Заявл. - 09.12.1976, опубл. - 15.06.1978.
88. Shapiro, G. Facile and Selective *O*-Alkyl Transesterification of Primary Carbamates with Titanium (IV) Alkoxides / G. Shapiro, M. Marzi // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 21. – P. 7096-7097.
89. Kulkarni, G. H. Contra-thermodynamic trans-esterification of carbamates by counter-attack strategy: A viable non-phosgene, non-mic route to carbamate pesticides / G. H. Kulkarni, R. H. Nasik, S. K. Tandel, S. Rajappa // *Tetrahedron*. – 1991. – Vol. 47, № 7. – P. 1249-1256.

90. Deshpande, S. Transesterification of alkyl carbamate to aryl carbamate: Effect of varying the alkyl group / S. Deshpande, A. P. Likhite, S. Rajappa // *Tetrahedron*. – 1994. – Vol. 50, № 34. – P. 10367-10370.
91. Михеев, В. В. Взаимодействие 2-гидроксиэтил-N-алкилкарбаматов со спиртами и аминами / В. В. Михеев // *Журн. Орг. Хим.* – 1989. – Т. 25, № 10. – P. 2245-2246.
92. Hofmann, A.W. Ueber Biuret und Ver Nvande Ver Bindungen / A.W. Hofmann // *Chem. Ber.* – 1871. – Vol. 4. – P. 262-269.
93. Патент США US 2010312001 Int. Cl. C07C271/12. Catalyst for the synthesis of organic carbonates, process for preparing the same and application thereof / S. Wershofen et al. – Заявл. - 17.10.2008, опубл. - 21.05.2013.
94. Патент США US 2837561 Int. Cl. C07C271/06. Preparation of organic monocarbamates / S. Veinfest, P. Adams, J. Halpern. – Заявл. - 31.05.1956, опубл. - 03.06.1958.
95. Патент Германии DE 753127 Int. Cl. C07C271/06. Verfahren zur Herstellung von Carbaminsaeureestern / K. Billig, H. Krauss. – Заявл. - 28.09.1940, опубл. - 24.11.1952.
96. Paquin, A. M. Über Umsetzungen von Harnstoff mit Alkoholen // A. M. Paquin / *Z. Naturforsch.* – 1946. – Vol. 1. – P. 522.
97. Wu, X. Dimethyl carbonate synthesis over ZnO–CaO bi-functional catalysts / X. Wu et al. // *Catal. Commun.* – 2014. – Vol. 46. – P. 46-50.
98. Патент США US 2011160478 Int. Cl. C07C269/00. Catalyst for the synthesis of alkyl carbamates, the method for preparing the same and the use thereof / Y. Deng et al. – Заявл. - 13.02.2009, опубл. - 30.06.2011.
99. Wang, P. Catalytic alcoholysis of urea to diethyl carbonate over calcined Mg–Zn–Al hydrotalcite / P. Wang et al. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5, № 25 – P. 19534-19540.
100. Международный патент WO 2014072802 (A3) Int. Cl. C07C68/00. Synthesis of dimethyl carbonate and related compounds / V. V. Ranade. – Заявл. - 11.11.2013, опубл. - 12.09.2014.
101. Международный патент WO 2006021250 (A1) Int. Cl. C07C269/00. Method for producing carbamic acid esters / B. Henning, J. Eberhardt, U. Wagner, H.-J. Woelk. – Заявл. - 14.06.2005, опубл. - 02.03.2006.
102. Liu, I. O. Y. The Formation of Methyl Isocyanate during the Reaction of Nitroethane over Cu-MFI under Hydrocarbon-Selective Catalytic Reduction Conditions / I. O. Y. Liu, N. W. Cant, B. S. Haynes, P. F. Nelson // *J. Catal.* – 2001. – Vol. 203, № 2. – P. 487-494.

103. Lapidus, A. L. Carbamate preparation by nitromethane carbonylation / A. L. Lapidus, S. D. Pirozhkov, A. R. Tumanova // *Russ. Chem. Bull.* – 1988. – Vol. 37, № 5. – P. 1049-1049.
104. Islam, Sk. M. Polystyrene anchored ruthenium (II) complex catalyzed carbonylation of nitrobenzene and amines for the synthesis of disubstituted ureas / Sk. M. Islam et al. // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – Vol. 772-773. – P. 152-160.
105. Kolmakov, A. O. Carbonylation of Nitrobenzene with Carbon Monoxide to Methyl N-Phenyl Carbamate in the Presence of the System Sodium Sulfide – Activator // A. O. Kolmakov, E. N. Tarasov, B. A. Redoshkin, Yu. A. Aleksandrov // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1988. – Vol. 58, № 1. – P. 212-213.
106. Krogul, A. Application of Pd (II) Complexes with Pyridines as Catalysts for the Reduction of Aromatic Nitro Compounds by CO/H₂O / A. Krogul, G. Litwinienko // *Org. Process Res. Dev.* – 2015. – Vol. 19, № 12. – P. 2017-2021.
107. Mooibroek, T. J. Mechanistic Study of the L₂Pd-Catalyzed Reduction of Nitrobenzene with CO in Methanol: Comparative Study between Diphosphane and 1,10-Phenanthroline Complexes / T. J. Mooibroek, E. Bouwman, E. Drent // *Organometallics*. – 2012. – Vol. 31, № 11. – P. 4142-4156.
108. Casiello, M. Copper(II)-catalysed oxidative carbonylation of aminols and amines in water: A direct access to oxazolidinones, ureas and carbamates / M. Casiello et al. // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2015. – Vol. 407. – P. 8-14.
109. Shi, F. A Novel PdCl₂/ZrO₂-SO₄²⁻ Catalyst for Synthesis of Carbamates by Oxidative Carbonylation of Amines / F. Shi, Y. Deng, T. SiMa, H. Yang // *J. Catal.* – 2001. – Vol. 203, № 2. – P. 525-528.
110. Honda, M. Heterogeneous CeO₂ catalyst for the one-pot synthesis of organic carbamates from amines, CO₂ and alcohols / M. Honda et al. // *Green Chem.* – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 3406-3413.
111. Wang, P. N-Substituted carbamate synthesis using urea as carbonyl source over TiO₂-Cr₂O₃/SiO₂ catalyst / P. Wang et al. // *Green Chem.* – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 3964-3971.
112. Патент США US 2009275771 (A1) Int. Cl. C07C269/04. Process for the preparation of urethanes / Y. Deng et al. – Заявл. - 28.01.2009, опубл. - 05.11.2009.

113. Zheng, S. A novel and efficient (NHC)Cu^I (NHC = N-heterocyclic carbene) catalyst for the oxidative carbonylation of amino compounds / S. Zheng, F. Li, J. Liu, C. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5883-5886.
114. Chatuvedi, D. An Efficient, One-Pot Synthesis of Carbamates from the Corresponding Alcohols Using Mitsunobu's Reagent / D. Chatuvedi, N. Mishra, V. Mishra // *Monatsh. Chem.* – 2007. – Vol. 138. – P. 57-60.
115. Chaturverdi, D. A high yielding one-pot, novel synthesis of carbamate esters from alcohols using Mitsunobu's reagent / D. Chaturverdi, A. Kumar, S. Ray // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 41. – P. 7637-7639.
116. Fukuoka, S. A novel catalytic synthesis of carbamates by the oxidative alkoxy carbonylation of amines in the presence of platinum group metal and alkali metal halide or onium halide / S. Fukuoka, M. Chono, M. Kohno // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 8. – P. 1458-1460.
117. Ishii, S. Novel Synthesis of Carbamic Ester from Carbon Dioxide, Amine, and Ortho Ester / S. Ishii, H. Nakayama, Y. Yoshida, T. Yamashita // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1989. – Vol. 62, № 2. – P. 455-458.
118. Yoshida, M. Catalytic production of urethanes from amines and alkyl halides in supercritical carbon dioxide / M. Yoshida, N. Hara, S. Okuyama // *Chem. Commun.* – 2000. – № 2. – P. 151-152.
119. McGhee, W. Carbon Dioxide as a Phosgene Replacement: Synthesis and Mechanistic Studies of Urethanes from Amines, CO₂, and Alkyl Chlorides / W. McGhee et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 9. – P. 2820-2830.
120. Патент США US 2007270605 (A1) Int. Cl. C07C269/04. Process for the preparation of carbamates / D. Srinivas, R. Srivastava, P. Ratnasamy. – Заявл. - 22.05.2006, опубли. - 22.11.2006.
121. Guo, W. Stereodivergent Carbamate Synthesis by Selective in Situ Trapping of Organic Carbonate Intermediates / W. Guo et al. // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 1722-1727.
122. Tomita, H. Reactivity comparison of five- and six-membered cyclic carbonates with amines: Basic evaluation for synthesis of poly (hydroxyurethane) / H. Tomita, F. Sanda, T. Endo // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* – 2001. – Vol. 39. – P. 162-168.

123. Castro, E. A. Kinetics and Mechanism of the Aminolysis of Methyl 4-Nitrophenyl, Methyl 2,4-Dinitrophenyl, and Phenyl 2,4-Dinitrophenyl Carbonates / E. A. Castro, M. Aliaga, P. Campodonico, J. G. Santos // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 25. – P. 8911-8916.
124. Kim, M.-Y. Kinetic Study on Aminolysis of 4-Nitrophenyl 2-Pyridyl Carbonate in Acetonitrile: Kinetic Evidence for a Stepwise Mechanism with Two Intermediates / M.-Y. Kim, H.-R. Kim, J.-I. Lee, I.-H. Um. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 638-640.
125. Slotta K. H. Über Isocyanate, II.: Umsetzungen des Methylisocyanates unter dem Einfluß von Triäthylphosphin / K. H. Slotta, R. Tschesche // *Chem. Ber.* – 1927. – Vol. 60, № 2. – P. 295-301.
126. Shashoua, V. E. The Homopolymerization of Monoisocyanates / V. E. Shashoua // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81, № 12. – P. 3156-3156.
127. D'Silva, T. D. J. Studies of methyl isocyanate chemistry in the Bhopal incident / T. D. J. D'Silva et al. // *J. Org. Chem.* – 1986. – Vol. 51, № 20. – P. 3781-3788.
128. Dyer, E. Thermal Degradation of Alkyl N-Phenylcarbamates / E. Dyer, G. C. Wright // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81, № 9. – P. 2138-2143.
129. Bortnick, N. t-Carbinamines, RR'R''CNH₂. III. The Preparation of Isocyanates, Isothiocyanates and Related Compounds / N. Bortnick, L. S. Luskin, M. D. Hurwitz, A. W. Rytina // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78, № 17. – P. 4358-4360.
130. Патент США US 2409712 Int. Cl. C07C263/04. Chemical process and products / C. E. Schweitzer. – Заявл. - 03.02.1944, опубл. - 22.10.1946.
131. Waldman, T. E. Isocyanates from primary amines and carbon dioxide: 'dehydration' of carbamate anions / T. E. Waldman, W. D. McGhee // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1994. – № 8. – P. 957-958.
132. Патент США US 2713591 Int. Cl. C07C263/04. Preparation of organic isocyanates / N. M. Bortnick et al. – Заявл. - 25.09.1952, опубл. - 19.06.1955.
133. Патент Германии DE 1016699 Int. Cl. C07C263/04. Verfahren zur Herstellung von organischen Isocyanaten / N. M. Bortnick et al. – Заявл. - 23.09.1953, опубл. - 03.10.1957.
134. Mai, D. N. Asymmetric Palladium-Catalyzed Carboamination Reactions for the Synthesis of Enantiomerically Enriched 2-(Arylmethyl)- and 2-

- (Alkenylmethyl)pyrrolidines / D. N. Mai, J. P. Wolfe // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132, № 35. – P. 12157-12159.
135. Патент США US 2011092731 (A1) Int. Cl. C07C263/04. Isocyanate production process / M. Shinohata, N. Miyake. – Заявл. - 15.05.2008, опубл. - 21.04.2011.
136. Liu, K Preparation and characterization of an improved Cu²⁺-cyclen polyurethane material that catalyzes generation of nitric oxide from S-nitrosothiols / K. Liu, M. E. Meyerhoff // J. Mat. Chem. – 2012. – Vol. 22, № 36. – P. 18784-18787.
137. Патент США US 5210284 Int. Cl. C07C263/04. Continuous process for the preparation of isocyanates from urethanes / F. Mizia, C. Calderoni. – Заявл. - 19.12.1991, опубл. - 11.05.1993.
138. Патент США US 3076007 Int. Cl. C07C263/04. Organic isocyanate preparation / R. Jr. Barclay, R. P. Kurkju. – Заявл. - 29.08.1958, опубл. - 29.08.1963.
139. Вайсбергер А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки. / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс // М. «Иностр. лит-ра» – 1958. – 519 с.
140. Свойства органических соединений. Справочник. Под ред. Потехина А. А. Л.: «Химия» – 1984. – 520 с.
141. Nagasawa, A. A New Synthetic Route to Primary Amines from Aliphatic Halides / A. Nagasawa, H. Kitano, K. Fukui // Nippon Kagaku Zasshi. – 1966. – Vol. 87. – P. 485-488.
142. Chim. et Ind. Sonderband 23e Congr. int. Chim. ind. Mailand / M. Viard, P. Piganiol // Milan. – 1950. – P. 233-236.
143. Лущик, В. Б. Синтез и превращения β-оксиэтил-N-алкилкарбаматов / В. Б. Лущик, В. Д. Немировский, С. С. Скороходов // Журн. Орг. Хим. – 1967. – № 10. – P. 1741-1746.
144. McCabe, R. W. Synthesis of novel polyurethane polyesters using the enzyme Candida antarctica lipase B / R. W. McCabe, A. Taylor // Chem. Commun. – 2002. – № 9. – P. 934-935.
145. Degani, I. An Easy and Efficient One-Step Procedure for the Preparation of Alkyl and Aryl Alkylcarbamates from S-Methyl N-Alkylthiocarbamates / I. Degani, R. Fochi, C. Magistris // Synthesis. – 2008. – № 18. – P. 2919-2924.

146. Бальон, Я. Г. Синтез β -фенилизоцианата / Я. Г. Бальон, Р. Н. Москалева, Т. Г. Назаренко // Укр. Хим. Журн. – 1977. – № 7. – P. 775-776.
147. Gromek, S. M. Synthesis and biological evaluation of santacruzamate A analogues for anti-proliferative and immunomodulatory activity / S. M. Gromek et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 24, № 21. – P. 5183-5196.
148. Mampuy, P. Iodide-Catalyzed Synthesis of Secondary Thiocarbamates from Isocyanides and Thiosulfonates / P. Mampuy et al. // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 2808-2811.
149. Shriner, R. L. The Synthesis of N-Substituted Carbamates / R. L. Shriner, R. G. Child // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – Vol. 74, № 2. – P. 549-550.
150. Saylik, D. Preparation of Isocyanates from Primary Amines and Carbon Dioxide Using Mitsunobu Chemistry / D. Saylik et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 11. – P. 3940-3946.
151. Bhanage, B. M. Transesterification of urea and ethylene glycol to ethylene carbonate as an important step for urea based dimethyl carbonate synthesis / B. M. Bhanage, S.-I. Fujita, Y. Ikushima, M. Arai // Green Chem. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 429-432.
152. Zhao, X. Synthesis of ethylene carbonate from urea and ethylene glycol over zinc/iron oxide catalyst / X. Zhao et al. // J. Chem. Technol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 83, № 5. – P. 750-755.
153. Патент США US 20120136178 Int. Cl. C07C27/14. Process for the preparation of ethylene glycol / A. A. Smaardijk, J. Hessing H. Stichter. – Заявл. - 22.11.2011, опубл. - 31.05.2012.
154. Патент США US 9096564 (B2) Int. Cl. C07C27/00. Process for the preparation of ethylene glycol / J. Van Ogtrop, A. A. Smaardijk, J. Hessing H. Stichter. – Заявл. - 31.01.2012, опубл. - 04.08.2015.
155. Dow Technology Licensing METEOR™ Ethylene Oxide/Glycol Process Technology [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dow.com/licensing/offer/meteor.htm>. – Дата обращения: 10.03.2017.
156. Jing, D. Determination of 30 carbamate pesticide residues in vegetative foods by QuEChERS-liquid chromatography-tandem mass spectrometry // D. Jing, W. Gangli, C. Jin, Z. Qingsheng // Se Pu. – 2015. – Vol. 33, № 8. – P. 830-837.

157. Lianzhu, W. Determination of 51 carbamate pesticide residues in vegetables by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on optimization of QuEChERS sample preparation method / W. Lianzhu et al. // *Se Pu*. – 2013. – Vol. 31, № 12. – P. 1167-1175.
158. Yasuda, T. Determination and stability studies of urea in urea creams by high-performance liquid chromatography / T. Yasuda, T. Akama, H. Ikawa // *Yakugaku Zasshi*. – 1992. – Vol. 112, № 2. – P. 141-145.
159. Carabias-Martínez, R. Behaviour of carbamate pesticides in gas chromatography and their determination with solid-phase extraction and solid-phase microextraction as preconcentration steps / R. Carabias-Martínez, C. García-Hermida, E. Rodríguez-Gonzalo, L. Ruano-Miguel // *J. Sep. Sci.* – 2005. – Vol. 28, № 16. – P. 2130-2138.
160. Butler, L. I. Method for the determination of residues of carbamate insecticides by electron-capture gas chromatography / L. I. Butler, L. M. McDonough // *J. Agric. Food Chem.* – 1968. – Vol. 16, № 3. – P. 403-407.
161. Baunok, I. Specific determination of urea herbicide residues by EC Gas chromatography after hydrolysis and iodine derivative formation / I. Baunok, H. Geissbuehler // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 1968. – Vol. 3, № 1. – P. 7-17.
162. Fritz, J. S. Differential Titration of Amines / J. S. Fritz // *Anal. Chem.* – 1953. – Vol. 25, № 3. – P. 407-411.
163. Денеш И. Титрование в неводных средах. / И. Денеш // М. «Мир» – 1971. – С. 288, 314, 383-384.
164. Rawat J. P. Sensitive Method for Spectrophotometric Determination of Amines / J. P. Rawat, J. P. Singh // *Anal. Chem.* – 1975. – Vol. 47. – P. 738-741.
165. Benson G. A. Spectrophotometric Microdetermination of Amines and Sulfamates with 1,4-Benzoquinone / G. A. Benson, W. J. Spillane // *Anal. Chem.* – 1976. – Vol. 48, № 14. – P. 2149.
166. Kataoka, H. Derivatization reactions for the determination of amines by gas chromatography and their applications in environmental analysis / H. Kataoka // *J. Chromatogr. A*. – 1996. – Vol. 733, № 1-2. – P. 19-34.
167. Sahasrabuddhey, B. Determination of ammonia and aliphatic amines in environmental aqueous samples utilizing pre-column derivatization to their phenylthioureas and high performance liquid chromatography / B. Sahasrabuddhey, A. Jain and K. K. Verma // *Analyst*. – 1999. – Vol. 124, № 7. – P. 1017-1021.

168. Tundo, P. Dimethyl Carbonate as an Ambident Electrophile / P. Tundo, L. Rossi, A. Loris // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 6. – P. 2219-2224.
169. Guo, W. A Metal-Free Synthesis of N-Aryl Carbamates under Ambient Conditions / W. Guo et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – Vol. 54, № 40. – P. 11686-11690.
170. Yan, H. N-Methylation of poorly nucleophilic aromatic amines with dimethyl carbonate / H. Yan et al. // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42, № 6. – P. 5951-5960.
171. Selva, M. The reaction of primary aromatic amines with alkylene carbonates for the selective synthesis of bis-N-(2-hydroxy)alkylanilines: the catalytic effect of phosphonium-based ionic liquids / M. Selva et al // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 22. – P. 5187-5198.
172. Barzagli, F. Improved Solvent Formulations for Efficient CO₂Absorption and Low-Temperature Desorption / F. Barzagli, M. Di Vaira, F. Mani, M. Peruzzini // *ChemSusChem.* – 2012. – Vol. 5, № 9. – P. 1724-1731.
173. Гордеев Д. А. Кинетика и механизм аминолиза этиленкарбоната *n*-бутиламином в среде ацетонитрил-этиленкарбонат / Д. А. Гордеев, С. Н. Мантров, Р. Р. Дашкин, П. А. Стороженко // *Бутлеров. сообщ.* – 2016. – Т. 46, № 4. – P. 54-60.
174. Samuilov, A. Y. Computational study of the reaction of dimethyl carbonate with methyl amine / A. Y. Samuilov, F. B. Balabanova, Y. D. Samuilov // *Comp. Theor. Chem.* – 2014. – Vol. 1049. – P. 7-12.
175. Samuilov, A. Y. Quantum-chemical study of thermodynamics of hydrogen-bonded methylamine-methanol complexes reaction with dimethyl carbonate/ A. Y. Samuilov, F. B. Balabanova, Y. D. Samuilov, A. I. Konovalov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2014. – Vol. 84, № 8. – P. 1480-1486.
176. Самуилов А. Я. Роль водородных связей в механизмах органических реакций / А. Я. Самуилов, Я. Д. Самуилов // *Бутлеров. сообщ.* – 2011. – Т. 28, № 19. – P. 1-15.
177. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. / В.А. Пальм // Л.: «Химия» – 1977. – 359 с.
178. Makitra, R. Correlation Analysis in Chemistry of Solutions / R. Makitra, A. Turovsky, G. Zaikov // *CRC Press* – 2014. – P. 33.
179. Райхардт, К. Растворители в органической химии. / К. Райхардт // Л.: «Химия» – 1973. – 763 с.

180. Гордеев Д. А. Влияние природы растворителя и строения алифатического амина на скорость аминолита этиленкарбоната / Д. А. Гордеев, С. Н. Мантров // Бутлеров. сообщ. – 2016. – Т. 48, № 11. – Р. 27-34.
181. Шортер, Дж. Разделение полярного, стоического и резонансного эффектов в органических реакциях с использованием правила линейной зависимости между изменениями свободной энергии / Дж. Шортер // Успехи химии. – 1971. – Т. 40, № 11. – Р. 2081-2101.
182. Williams, A. Free Energy Relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry / A. Williams // Royal Society of Chemistry – 2003. – 313 p.
183. Phan, T. B. Comparison of the nucleophilicities of alcohols and alkoxides / T. B. Phan, H. Mayr // Can. J. Chem. – 2005. – Vol. 83, № 9. – Р. 1554-1560.
184. Справочник химика. М.: «Химия» – 1964. – Т. 3. – С. 954-957.
185. Шмид, Р. Неформальная кинетика. В поисках путей химических реакций / Р. Шмид, В. Н. Сапунов // Пер. с англ. М.: «Мир». – 1985. – 264 с.
186. Гаммет, Л. Основы физической органической химии. Скорости, равновесия и механизмы реакций / Л. Гаммет // Пер. с англ. М.: «Мир». – 1972. – 534 с.
187. Fletcher, C. J. M. The Thermal Decomposition of Methyl Alcohol / C. J. M. Fletcher // Proc. R. Soc. A. – 1934. – Vol. 147, № 860. – Р. 119-128.
188. Yamabe, T. Reaction ergodography for unimolecular decomposition of ethanol / T. Yamabe, M. Kouzumi, K. Yamashita, A. Tachibana // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – Vol. 106, № 8. – Р. 2255-2260.
189. Butkovskaya, N. I. Decomposition of Chemically Activated Ethanol / N. I. Butkovskaya, Y. Zhao, D. W. Setser // J. Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98, № 42. – Р. 10779-10786.
190. Moldoveanu, S. Pyrolysis of Organic Molecules: Applications to Health and Environmental Issues / S. Moldoveanu // Elsevier Science. – 2010. – Р. 281-282.
191. Gitchaiwat, A. Assessment and characterization of antifungal and antialgal performances for biocide-enhanced linear low-density polyethylene / A. Gitchaiwat et al. // J. Appl. Polym. Sci. – 2013. – Vol. 128, № 1. – Р. 371-379.
192. Elslahi, R. H. Comparative study of the fungicide Benomyl toxicity on some plant growth promoting bacteria and some fungi in pure cultures / R. H. Elslahi, A. G. Osman, A. M. Sherif, A. A. Elhussein // Interdiscip Toxicol. – 2014. – Vol. 7, № 1. – Р. 12-16.

193. Cox, C. The problems with Sevin (Carbaryl) / C. Cox // J. Pestic. Reform. – 1993. – Vol. 13. – P. 31-36.
194. Xiao, L. S. Comparative studies of acetylcholinesterase purified from three field populations of *Liposcelis entomophila* (enderlein) (psocoptera: liposcelididae) / L. S. Xiao, W. Dou, Y. Li, J. J. Wang // Arch. Insect. Biochem. Physiol. – 2010. – Vol. 75. – P. 158-173.