

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ ХИМИИ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**СИНТЕЗ СОИНИЦИАТОРОВ ФОТОПОЛИМЕРИЗАЦИИ
ПРОИЗВОДНЫХ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

Выпускная квалификационная работа
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия
очной формы обучения, группы 11001518
Лаврухиной Светланы Юрьевны

Научный руководитель
к.х.н., доцент
Симаков С.В.

БЕЛГОРОД 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	6
1.1 Состав композиционных пломбировочных материалов	6
1.2 Классификация композитов	8
1.3 Методы получения этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты	12
1.3.1 Диметилирование этилового эфира 4 - аминокислоты (анестезина)	13
1.3.2 Этерификация 4 – (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты	14
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	22
2.1 Синтез 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида	22
2.1.1 Синтез 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида по реакции Вильсмайера-Хаака.....	22
2.2 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты.....	23
2.2.1 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из пара-аминобензойной кислоты.....	23
2.2.2 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида.....	23
2.2.3 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина).....	24
2.3 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты ...	24
2.3.1 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты	24
2.3.2 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина).....	25

2.3.3 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина).....	25
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	27
ВЫВОДЫ.....	32
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	33
ПРИЛОЖЕНИЕ	36

ВВЕДЕНИЕ

Стоматологические композитные материалы сегодня являются основными реставрационными материалами [1].

Основными компонентами композитных материалов являются органический мономер и неорганический наполнитель. Кроме того в их состав входят связующий слой, инициаторы полимеризации, а также стабилизаторы. Образование композитного материала происходит вследствие полимеризации, которая может быть инициирована либо химическим путем, либо под воздействием света [1,2].

В композитах химического отверждения используется инициаторная система, состоящая из перекиси бензоила, активируемой третичными аминами.

В светоотверждаемых композитных материалах в качестве инициатора полимеризации чаще всего используется светочувствительное вещество камфорохинон (фотоинициатор) и аминный активатор (соинициатор), например, этиловый эфир 4- (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты. Он образует с камфорохиноном комплекс, который активируется, поглощая энергию света и затем распадается с образованием свободных радикалов [2].

Ранее в лаборатории органического синтеза ООО "Наноапатит" совместного предприятия с НИУ БелГУ был разработан и внедрен в производство способ получения камфорохинона.

Второй компонент - этиловый эфир 4- (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты не выпускается отечественной промышленностью, а закупается по импорту. Поэтому разработка метода получения данного соединения и аналогичных ему представляется весьма актуальным.

Предметом нашего исследования является соинициатор фотополимеризации - этиловый эфир 4- (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты.

Целью настоящей работы является разработка наиболее оптимального метода синтеза этилового эфира 4- (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты и его апробация в условиях реального производства.

Для достижения этой цели необходимо выполнить следующие задачи:

- выбрать на основе анализа имеющихся литературных данных наиболее оптимальный способ синтеза этилового эфира 4- (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты;
- осуществить синтез, как исходных соединений, так и целевого продукта в достаточных количествах (4-5 кг в год).

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Состав композиционных пломбировочных материалов

Композитные материалы – это материалы, которые состоят из нескольких компонентов. Композитные материалы, которые используются в стоматологии, отличаются от похожих материалов, применяемых в других областях [3].

Композитные материалы в стоматологии – это синтетические пломбировочные материалы цвета естественных зубов, затвердевающие после внесения в ротовую полость под воздействием света или от химической реакции [4].

Современные стоматологические композитные материалы имеют в своем составе различные компоненты. Основной составной частью композиционных материалов являются:

- органический мономер;
- неорганические наполнители;
- силаны;
- инициаторы полимеризации;
- стабилизаторы;
- красители;
- пигменты.

При получении композитов в качестве органической матрицы используются многофункциональные, чаще всего - бифункциональные метакрилаты, имеющие тривиальную формулу: MA-R-MA, в которой MA является остатком сложного эфира метакриловой кислоты, а R – алифатической цепью, а также ароматические кольца и полиэферы [4,5].

В основном, в стоматологических композиционных материалах в качестве органической матрицы выступает BIS-GMA (бисфенол-А-глицилдиметакрилат), UDMA (уретандиметакрилат), DGMA (декандиолдиметакрилат), HEMA (2-гидроксиэтиленметакрилат).

Органическая матрица в незатвердевшем состоянии состоит из инициаторов полимеризации, ингибиторов, катализаторов, и других веществ [3,6].

Неорганический наполнитель определяет следующие свойства композитов:

- механическая прочность;
- усадка;
- водопоглощение;
- устойчивость к истиранию;
- цветостабильность.

В качестве неорганических добавок используют диспергированные частицы бариевого стекла, кварца (SiO_2), аэросила (дисперсная система SiO_2), а также разнообразные модификации двуоксида кремния [3,5,6].

Диаметр частиц наполнителя может находиться в интервале от 0,01 до 100 мкм. От величины размера таких частиц будет зависеть то, существует ли возможность ввода их в состав композитного материала, за счет этого будет увеличиваться прочность материала (физическое явление сопротивления тела, не подвергаться напряжению под действием разрушений). Большие частицы образуют шероховатую поверхность, а также увеличивают истираемость пломбировочного материала. За счет большой удельной поверхности маленьких частиц есть возможность увеличить полируемые свойства получаемых композитов, и, как следствие, устойчивость к истиранию [7, 8]. Но есть существенные недостатки маленьких частиц, внесенных в пломбировочный материал, такие как:

- водопоглощение,
- прочность,
- цветостабильность.

Для того чтобы сохранить прочность и пластичность все частицы наполнителя необходимо покрывать органической матрицей [3,7,8].

Основную роль в связывании органической матрицы с неорганическим наполнителем выполняет связующий слой – силан (за счет образования химических связей, как с поверхностью, так и с нанесенным веществом, он способствует связыванию структурных единиц и объединение их в одну систематическую единицу). Силан наносится на поверхность неорганического наполнителя еще до смешивания с органической матрицей [7,8].

Силан - это кремнийорганическое соединение, являющееся биполярным связующим агентом. Связывание наполнителя с матрицей приводит к повышению прочностных характеристик исследуемого материала, таких как прочность на изгиб, давление и твердость [3,5,7].

1.2 Классификация композитов

Композиционные материалы различают в зависимости от размера частиц неорганического наполнителя и вида полимеризации [5].

По размеру частиц неорганического наполнителя композиционные материалы классифицируют на:

- макронаполненные;
- микронаполненные;
- мининаполненные;
- гибридные.

Макронаполненные композиты включают в свой состав неорганический наполнитель - кварц, стекло или керамика, диаметр частиц которых встречается в интервале от 2 до 30 мкм, а количественное содержание неорганического наполнителя составляет 75-85 % [3,9,10]. Такие композиты имеют высокие прочностные характеристики, что отличает их от композитов, имеющих другую размерность. Из недостатков таких материалов можно выделить абразивную износостойкость и высокие показатели шероховатости поверхности, за счет плохой полируемости. Большая часть макронаполненных композитов применялась еще без

адгезивных систем, именно это приводило к большому количеству осложнений [3,12]. В качестве примеров этой группы композитов можно привести:

- “Evicrol”, DentalSpofa;
- “Consize”, 3M[5].

Микронаполненные композиты включают в свой состав неорганические наполнители с диаметром частиц от 0,05 до 0,5 мкм. В их состав входят высокодисперсные частицы SiO_2 и других наполнителей. Из недостатков таких наполнителей можно выделить низкий показатель содержания наполнителя: от 45 до 55 % [3,4,10]. В отличие от макрофилированных композитных материалов, данные вещества имеют высокую полируемость, являются абразивно устойчивыми, так как таким образцам не свойственна шероховатость. Но по сравнению с обычными композитными материалами, микрофилированные композиты уступают по характеристикам твердости и прочности [6,12]. В качестве примеров можно назвать:

- «Heliomolar», Vivadent;
- «SiluxPlus», «FiltekA-110», 3M;
- «Durafill VS» Kulzer;
- «AmelogenMicrofill», Ultradent [5].

Мининаполненные композиты имеют диаметр частиц наполнителя в диапазоне 2-6 мкм и характеристики данных композиционных материалов обеспечивают наличие свойств, как от микро-, так и от макронаполнителей[11]. Таким образом, это позволяет расположить такие частицы по характеристикам между макро- и микрофилированными частицами. Из достоинств данных материалов можно выделить высокие прочностные свойства и устойчивость к истиранию. Но из недостатков можно выделить то, что данные материалы невозможно отполировать до блеска[3,5,8,11]. Можно привести ряд примеров:

- «PrismaFil», Dentsply;

- «BisFilП», Bisco;
- «VisioFILS», Espe;
- Призма, АО «СтомаДент» [5].

Гибридные композиты являются смешанными материалами, так как включают в свой состав частицы микро-и макронаполненных композитов. Чаще всего в данных композитах размер частиц варьируется от 0,005 до 55 мкм [4,12]. В отличие от предыдущих материалов, частицы этой группы подвержены не такой большой истираемости и полировке. Также одним из достоинств следует выделить снижение коэффициента термического расширения [5]. Можно привести следующие примеры гибридных композитов:

- Призмафил, УниРест, АО «СтомаДент»;
- «Prisma TPH», «Spectrum TPH», «Esthet X», Dentsply, «Pertac-Hybrid», Espe [3].

Композиционные материалы по виду полимеризации различают:

Самоотверждаемые (самополимеризуемые или химиоотверждаемые) представляют собой систему паста – паста или порошок – жидкость [3,4,5,11]. При замешивании пасты, которая содержит аминовый компонент с катализаторной пастой, в состав которой входит инициаторная система из перекиси бензоила происходит образование свободных радикалов, в результате чего начинается реакция радикальной полимеризации [4, 12,13]. Скорость полимеризации зависит от количества инициатора, присутствия ингибиторов и температуры [5,13,14]. Некоторые представители композитов химического отверждения:

- «Brilliant» (Coltene);
- «Charisma F» (Kulzer);
- «Consize» (3M ESPE);
- «Evicrol», «Evicrol Posterior» (Spofa Dental) [11].

В таблице 1 представлены достоинства и недостатки применения композитных материалов химического отверждения.

Таблица 1.

Достоинства и недостатки применения химиокомполитов

Достоинства[6,9]	Недостатки[6,9,10]
- равномерность полимеризации;	- требуют смешивания компонентов;
- низкая полимеризационная усадка;	- сложность точного дозирования материала;
- меньшие временные затраты на реставрацию;	- высокое содержание остаточного мономера;
- низкая стоимость.	- низкая цветостойкость и полируемость.

Светоотверждаемые (светополимеризуемые) представляют из себя однокомпонентные материалы (пасту или жидкотекучий материал) [3]. Реакция полимеризации идентична полимеризации в химических материалах, но активация полимеризации осуществляется не химическим активатором, а световой энергией [3,9,11,14]. В качестве инициатора полимеризации используется светочувствительное вещество камфорохинон (фотоинициатор) и аминный активатор, например, этиловый эфир 4-(N,N-диметил)-аминобензойной кислоты. Они образуют с дикетоном комплекс, который активируется, поглощая энергию света и затем распадается с образованием свободных радикалов. Интенсивное расщепление камфорохинона наступает под воздействием света с длиной волны 400-500 нм [5]. Скорость полимеризации зависит от концентрации инициатора, продолжительности освещения и интенсивности светового потока [4,5]. В таблице 2 представлены достоинства и недостатки применения композитных материалов светового отверждения.

Таблица 2.

Достоинства и недостатки применения фотополимеров

Достоинства[3,6,13]	Недостатки[3,6,11]
- высокая степень готовности к использованию, не требуют замешивания;	- увеличение времени реставрации;
- возможность послойного внесения пломбировочного материала и моделирования пломбы длительное время;	- высокая чувствительность к соблюдению технологии (толщина слоев, направление света, изоляция от влаги и т.д.);
- высокая прочность;	- полимеризационная усадка направлена к источнику света;
- высокая цветостабильность.	- высокая стоимость пломбировочного материала и фотополимеризационных устройств.

В следующем разделе обзора литературы будут рассмотрены методы получения этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты – соинициатора (активатора) фотохимического отверждения полимерной матрицы.

1.3 Методы получения этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

Из анализа литературных данных следует, что существующие методы получения этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты можно разделить на две группы:

- диметилирование этилового эфира 4 - аминобензойной кислоты (анестезина);
- этерификация 4 - (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты, получаемой различными способами.

1.3.1 Диметилирование этилового эфира 4 - аминобензойной кислоты (анестезина)

Самым простым способом (так как в качестве исходного вещества используется анестезин - промышленно производимый продукт) является получение этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты (2) из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (1) диметилированием аминогруппы последнего (рис.1.1.):

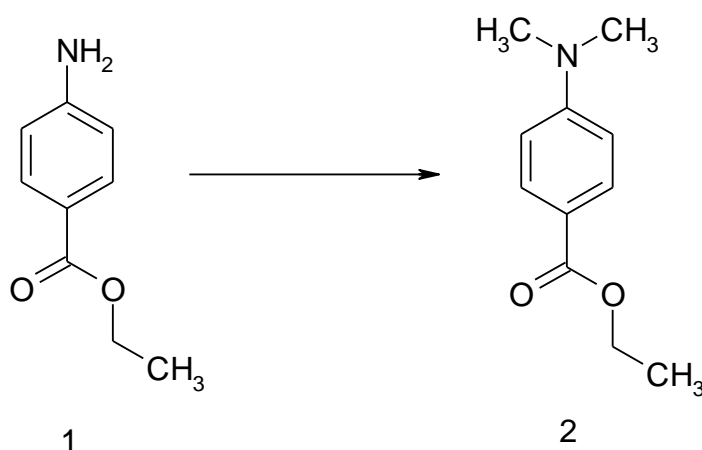


Рис. 1.1. Получение этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

Так, авторами работы[15] был предложен способ получения этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты, состоящий из взаимодействия этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезин) с диметилсульфатом с использованием в качестве катализатора цеолита алюминия (рис.1.2.):

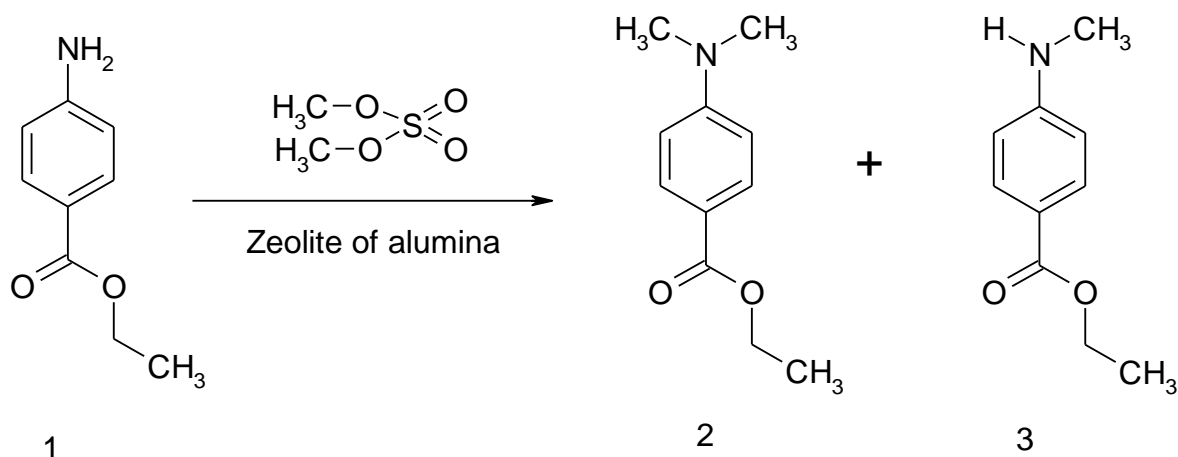


Рис.1.2. Получение этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

В работе[16] описан классический метод диметилирования аминогруппы. Однако, и в этом случае получить чистый продукт не удалось, так как при метилировании аминогруппы, идет образование моно- и ди-метилированных производных 4-аминобензойной кислоты (2 и 3) (рис 1.3), разделение которых на индивидуальные вещества затруднительно.

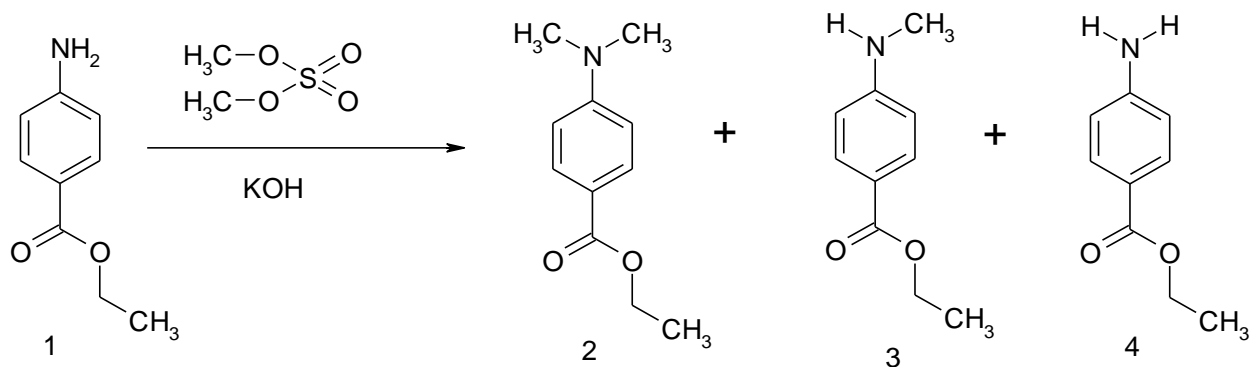


Рис.1.3.Получение этилового эфира 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

Для избежания подобных трудностей используют второй вариант.

1.3.2 Этерификация 4 – (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Необходимую 4-(N, N – диметиламино) – бензойную кислоту можно получить различными методами.

Так, в ИРЕА[17] разработан метод метилирования непосредственно 4-аминобензойной кислоты (5) диметилсульфатом в водном растворе щелочи с образованием диметилированного продукта, который легко можно превратить в целевую 4 – (N, N – диметиламино) – бензойную кислоту (6) реакцией этерификации карбоксильной группы.

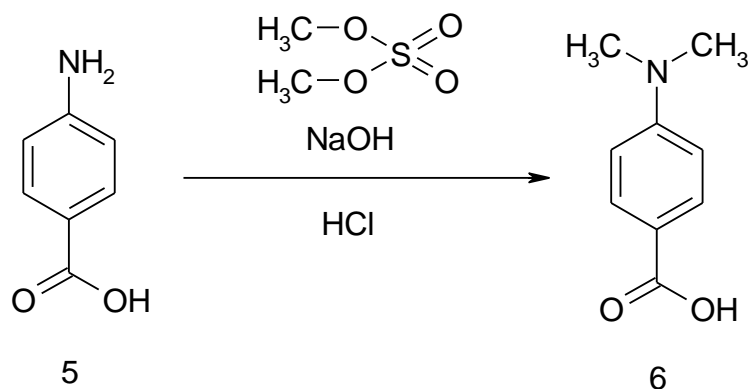


Рис. 1.4. Получение 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

В работе [18] описан синтез 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты (6) взаимодействием диметиланилина (7) с фосгеном (8) с последующим омылением (рис. 1.5).

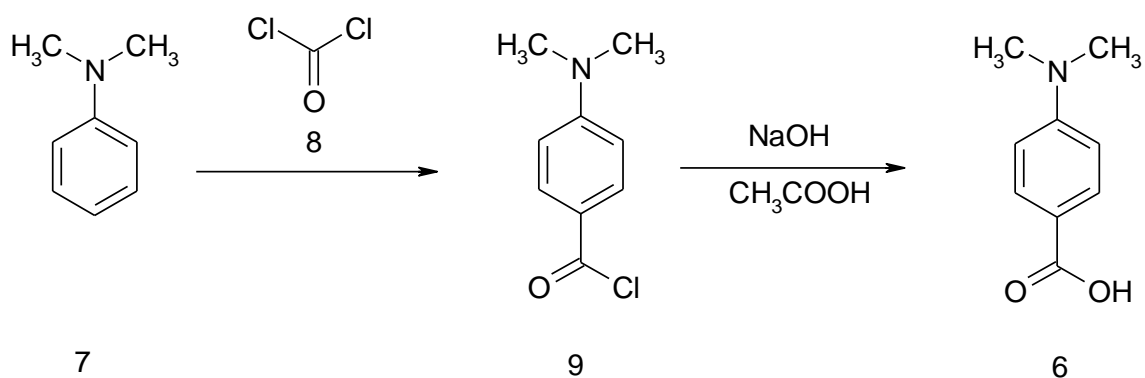


Рис 1.5. Получение 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

Авторы работы [19] для получения 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты (6) использовали карбоксилирование ароматических аминов по реакции синтеза салициловой кислоты по методу Кольбе.

Магнийгаллоидные производные вторичных и третичных ариламинов присоединяют углекислоту, которая при нагревании переходит в ядро, образуя карбоксильную группу. Реакция идет по следующей схеме (рис.1.6):

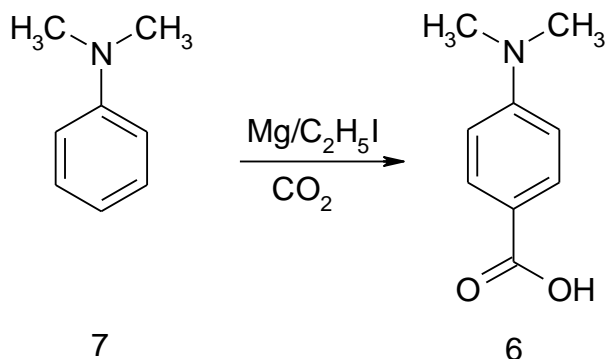


Рис. 1.6. Получение 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты

Существует способ синтеза 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты(6) деметилированием 4 – карбоксифенилтриметиламмоний - хлорида (10). Последний получают исчерпывающим метилированием 4-аминобензойной кислоты [20] (рис.1.7).

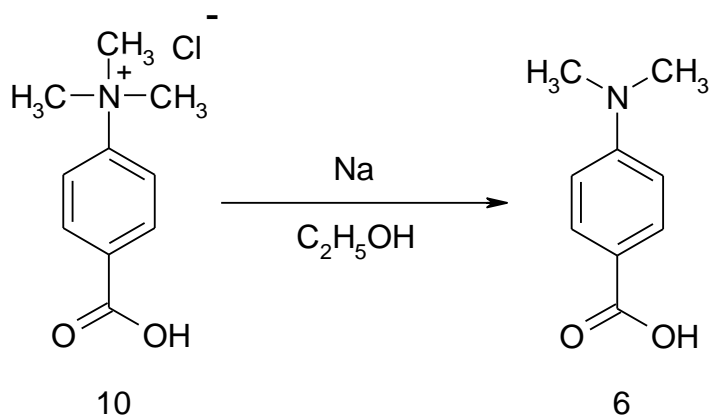


Рис. 1.7. Получение 4 – (N, N – диметиламино) - бензойной кислоты

Авторы работы [21] использовали для синтеза 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты (6) литирование 4 - бром - N,N - диметиланилина (11) с последующей карбонизацией (рис.1.8).

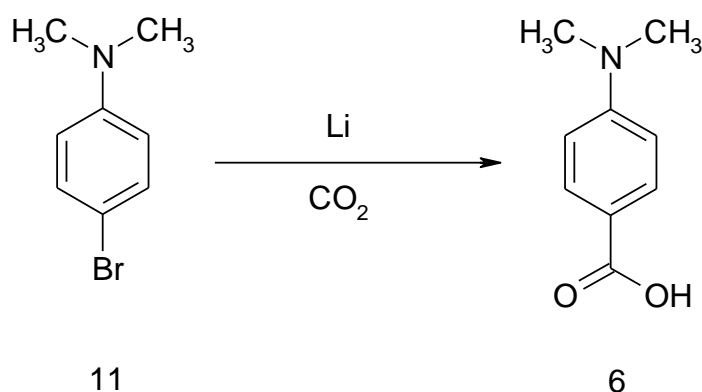


Рис. 1.8. Получение 4- (N,N – диметиламино) - бензойной кислоты

Аналогичная схема синтеза приведена и в работе [22].

Авторами работы [23] детально исследован вышеуказанный метод и отмечено, что реакция протекает успешно только в случае совместного присутствия в реакционной массе N - метил и N,N– диметиланилинов.

В работе [24] авторами был предложен метод получения 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты(6) путем реакции 4-нитробензойной кислоты (12) с формальдегидом в присутствии катализатора Pd/C (рис.1.9).

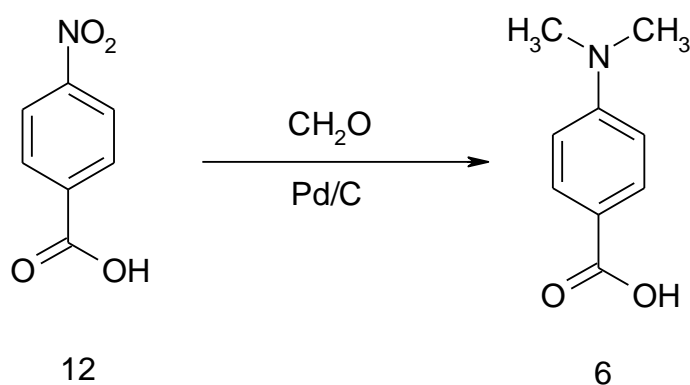


Рис. 1.9. Получение 4- (N,N – диметиламино)- бензойной кислоты

В литературе приводится большое количество различных вариантов получения 4 - (N,N – диметиламино)- бензойной кислоты, исходя из 4 - (N,N – диметиламино) – бензальдегида.

Так, авторами работы [25] разработан метод получения непосредственно целевого продукта с использованием карбоната калия в

присутствии трифенилфосфинпалладия. Следует отметить, что реакция приводит непосредственно к этиловому эфиру 4 - (N,N – диметиламино)-бензойной кислоты, однако, сопровождается образованием побочных продуктов (рис.1.10).

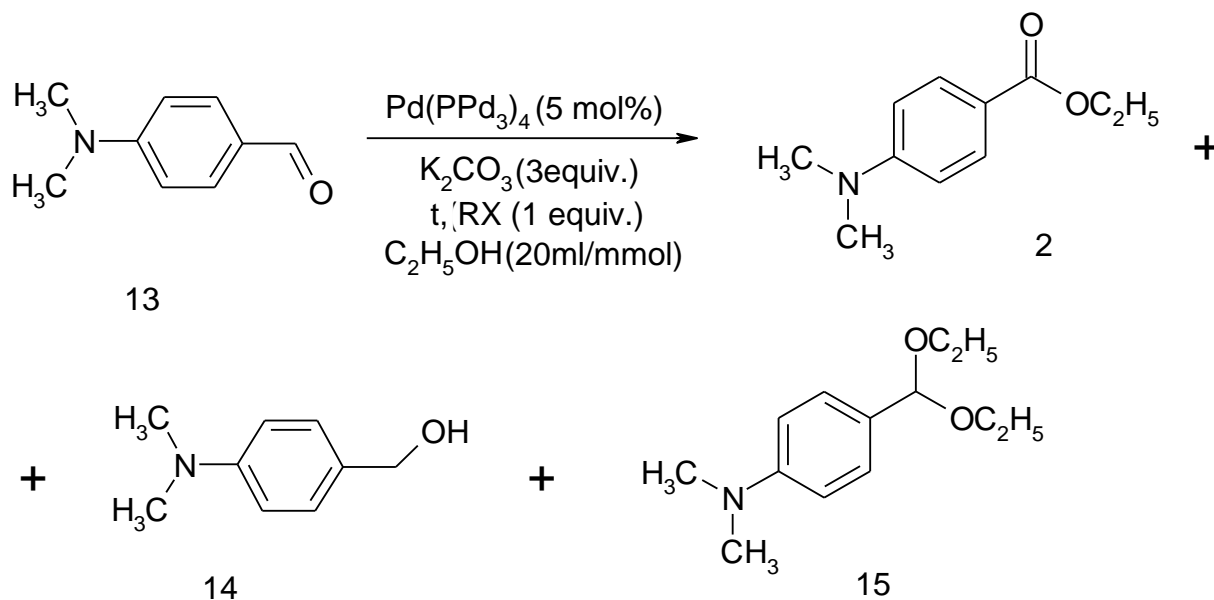


Рис. 1.10.Получение 4 - (N,N – диметиламино)- бензойной кислоты

Seymour D. и соавторы [26] превращали 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегид (13) в нитрил (17) через оксим (16) и омылением нитрила получали соответствующую кислоту (6) (рис.1.11).

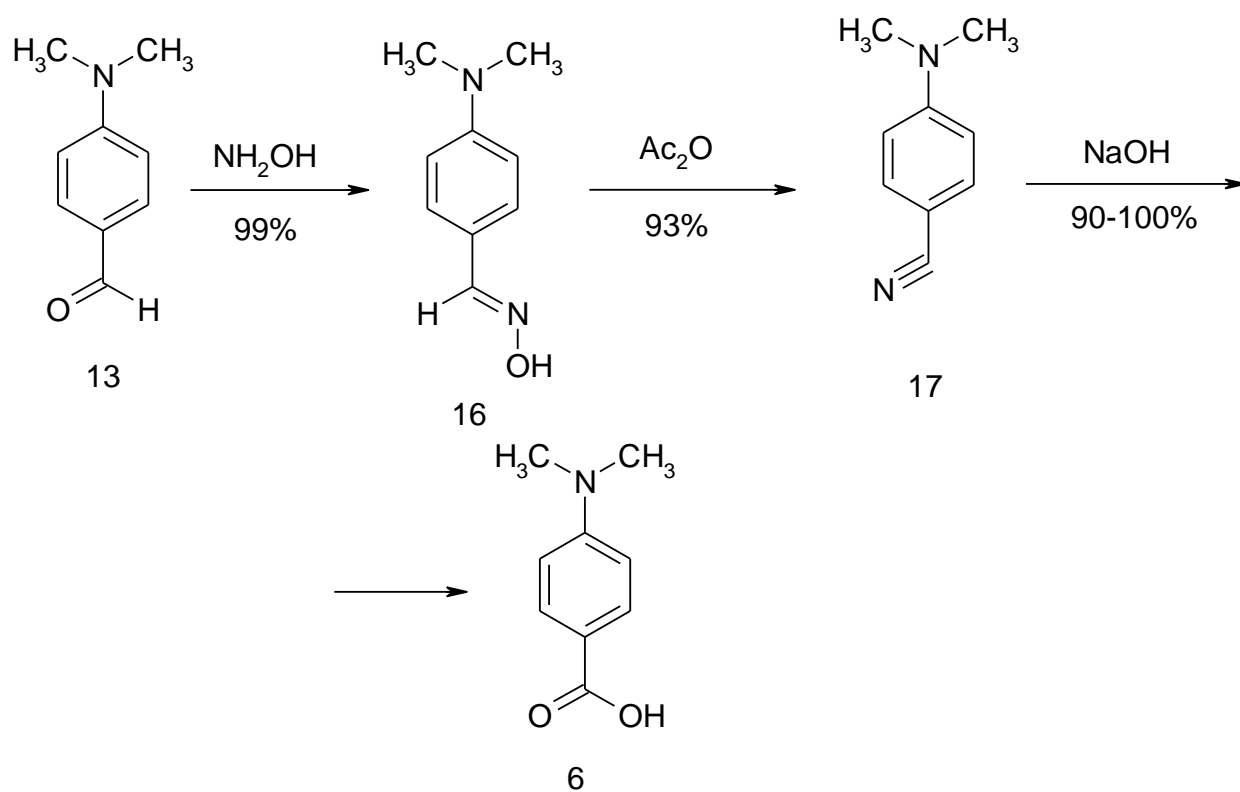


Рис. 1.11. Получение 4 - (N,N – диметиламино)- бензойной кислоты

GongR. и соавторы [27]использовали 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегид (13) и оксид серебра (I) в присутствии кислорода воздуха для получения 4 – (N, N – диметиламино) – бензойной кислоты(6), как показано на рис.1.12.

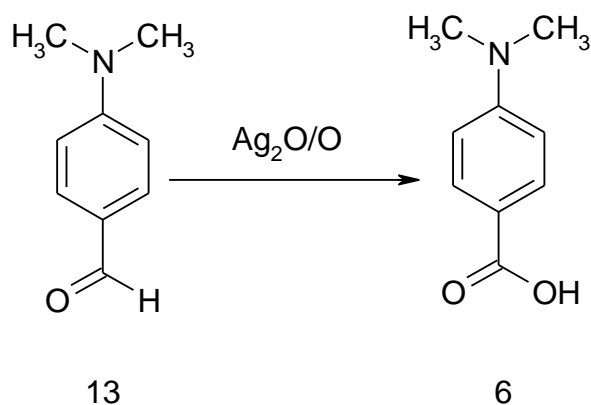


Рис. 1.12. Получение 4 - (N,N – диметиламино)- бензойной кислоты

Авторами работы [28] для окисления 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегида (13) разработан метод с использованием смеси гидроксида натрия и калия (рис.1.13).

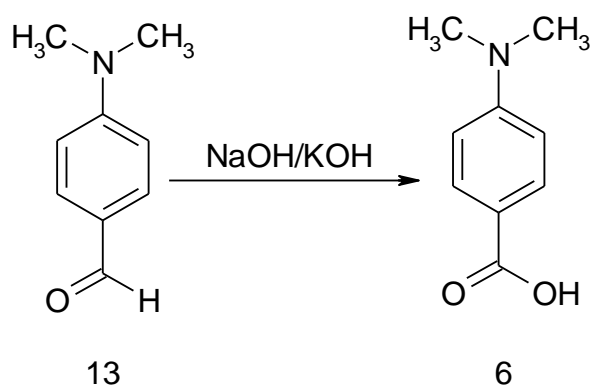


Рис. 1.13. Получение 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Для получения 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегида существует так же несколько методов. Самым распространенным является метод, использующий реакцию Вильсмайера – Хаака[29] (рис.1.14).

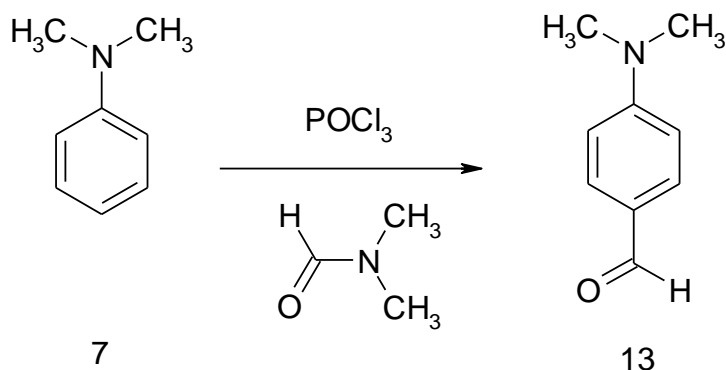


Рис. 1.14. Получение 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегида

Авторы работы [30] предложили следующую схему синтеза 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегида (13), изображенную на рис.1.15.

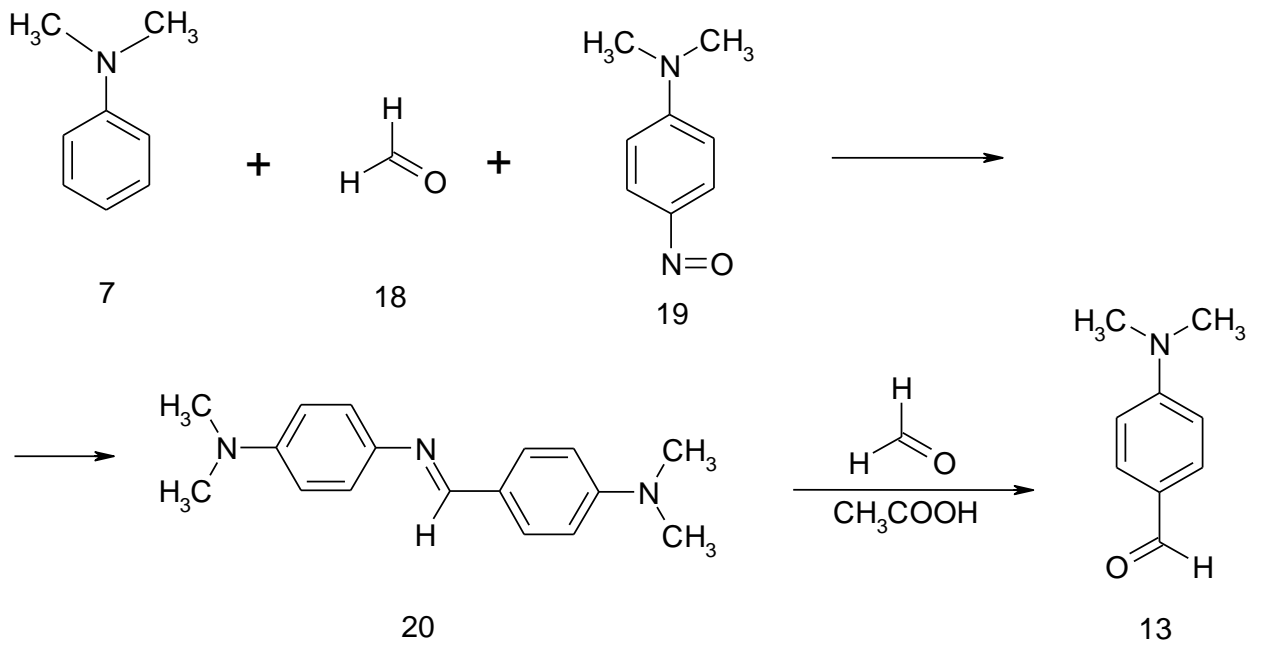


Рис. 1.15. Получение 4 - (N, N – диметиламино) – бензальдегида

Полученная различными методами 4 - (N, N – диметиламино)-бензойная кислота была этерифицирована этанолом в присутствии серной кислоты или хлористого водорода [26] (рис.1.16).

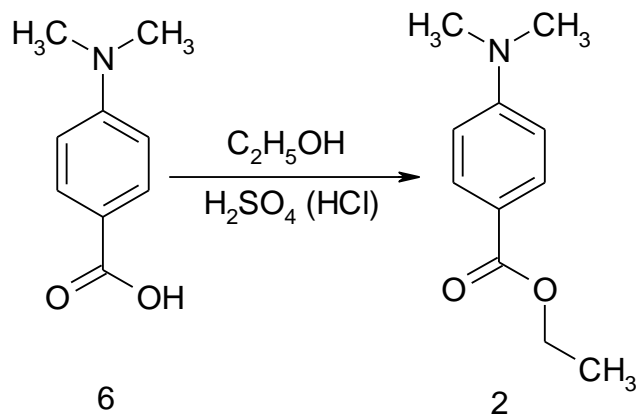


Рис. 1.16. Получение этилового эфира 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Синтез 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида

2.1.1 Синтез 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида по реакции Вильсмайера-Хаака

В двухлитровую круглодонную колбу, расположенную в бане со льдом вносят 445 г (6,2 моль) диметилформамида. Колбу соединяют с обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой. К раствору осторожно приливают из капельной воронки и при интенсивном перемешивании 263 г (1,59 моль) оксихлорида фосфора. После охлаждения в реакционную массу по каплям и интенсивном перемешивании загружают 200 г (1,72 моль) диметиланилина. После прибавления всего количества, начинает выпадать желто – зеленый осадок. Полученную смесь нагревают на паровой бане и перемешивают еще в течение 2,5 часов. После начала нагревания реакционной массы, происходит растворение желто-зеленого осадка. После чего реакционную смесь охлаждают и выливают на 1,5 кг измельченного льда, загруженного в 5-литровый стакан. Оставшийся осадок в колбе, можно смыть холодной водой и добавить к реакционной массе. Раствор нейтрализуют до $\text{pH}=6$, контролируя pH раствора при помощи универсальной индикаторной бумаги, прибавляя при интенсивном перемешивании около 2 литров водного раствора ацетата натрия. После начала прибавления ацетата натрия, начинает выпадать в осадок 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегид. Полученную смесь оставляют на ночь в холодильном шкафу. Выпавший после охлаждения зеленоватый осадок отфильтровывают на вакуумном насосе, промывают на фильтре 2 л дистиллированной воды. После промывания водой желто-зеленая окраска начинает исчезать. После высушивания при комнатной температуре осадок становится окрашенным в слабый желтый цвет. Выход 4 – (N,N, -

диметиламино) – бензальдегида составляет 198 – 208 г (80-84% теоретич.); т.пл. 73-74°C.

2. 2 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты

2.2.1 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из пара-аминобензойной кислоты

В коническую колбу объемом 6 л, расположенную в бане, вносят раствор 224 г карбоната натрия в 3 л воды и 274 г (2 моль) пара-аминобензойной кислоты. Коническую колбу снабжают механической мешалкой и капельной воронкой. В течение 2 часов к реакционной смеси приливают 560 мл (5,92 моль) диметилсульфата, в результате чего температура реакционной массы повышается до 60°C. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают с помощью водоструйного насоса, после промывают на фильтре дистиллированной водой и сушат при 40-50°C.

Выход технической 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты равен 200 г, что составляет 60,5 % от теоретического; т.пл. 224-226°C.

Выход чистой 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты после перекристаллизации из этанола равен 150 г, что составляет 45,4 % от теоретического; т.пл. 236-237°C.

По литературным данным, т.пл. 232-240°C.

2.2.2 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида

Смесь 160 г (4 моль) гидроксида натрия и 240 г (4,3 моль) гидроксида калия тщательно перемешивают и помещают в металлический сосуд из нержавеющей стали. К смеси прибавляют 150 г (1 моль) 4 – (N,N, - диметиламино) – бензальдегида. Смесь нагревают на электроплитке при непрерывном перемешивании, пока весь альдегид не расплавится. Затем охлаждают и растворяют в 2-х л теплой воды. Раствор фильтруют через

тканевый фильтр и фильтрат подкисляют до $\text{pH} = 4$ концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции в промывных водах, затем сушат. Выход 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты равен 130 г, что составляет 84 % от теоретического; т.пл. 239-241°C.

2.2.3 Синтез 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина)

В конической колбе объемом 250 мл растворяют 16,5 г (0,1 моль) этилового эфира пара-аминобензойной кислоты (анестезин) в 100 мл диметилсульфоксида (ДМСО), помещают раствор в баню со льдом и при перемешивании добавляют 50 г (0,89 моль) гидроксида калия. Смесь перемешивают в течение 20 минут. Затем в реакционную массу добавляют 25 мл йодистого метила и перемешивание продолжают еще 2 часа. Полученный раствор разбавляют водой и нейтрализуют путем добавления концентрированной соляной кислоты. Выпавший при этом осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции в промывных водах и сушат. Выход 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты равен 7,9 г (48% от теорет.).

2.3 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты

2.3.1 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты

В двухлитровую круглодонную колбу загружают к раствору 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты (34 г, 0,21 моль) в 300 мл этанола при кипячении по каплям добавляют концентрированную серную кислоту (24 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный раствор разбавляют водой (2 л) и нейтрализуют путем

добавления концентрированной аммиачной воды. Осадок собирают фильтрованием, промывают на фильтре водой и затем сушат.

Полученный технический этиловый эфир 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты (36,8 г) дважды перекристаллизовывают из этилового спирта с добавлением активированного угля и сушат в сушильном шкафу при температуре 40⁰С до постоянной массы.

Выход чистого этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты равен 22,9 г, что составляет 66,1 % от теоретического.

2.3.2 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина)

Смесь 33 г (0,2 моль) анестезина, 2,28 г (0,01 моль) ТЭБАХ, 500 мл бензола, 40 г (1 моль) NaOH и 40 мл воды помещают в коническую колбу и энергично перемешивают при комнатной температуре до образования пасты. После этого прибавляют по каплям 25 мл (0,4 моль) йодистого метила и смесь перемешивают 200 минут. За это время паста растворяется. Органическую фазу отделяют, промывают несколько раз водой и упаривают досуха. После удаления растворителя вещество перекристаллизовывают; т.пл. 45 – 48 ⁰С, выход 82%.

2.3.3 Синтез этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты из этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезина)

Смесь 30 г (0,18 моль) и 170 мл (1,78 моль) диметилсульфата нагревают в круглодонной колбе с обратным холодильником в течение часа. Раствор охлаждают, после чего добавляют 120 г (1,13 моль) карбоната натрия и 750 мл воды. Воду экстрагировали эфиром. Эфирный раствор обрабатывают 3н соляной кислотой, а затем подщелачивают. Полученный эфир отгоняют. Остаток анализируют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. По данным хроматографического анализа реакционная смесь состоит из этилового эфира пара-аминобензойной кислоты, этилового эфира

моно – N - метиламинобензойной кислоты и этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основе анализа литературных данных можно сделать вывод о том, что существует две общих группы методов получения этилового эфира 4 – (N,N – диметиламино) – бензойной кислоты:

- диметилирование этилового эфира 4 – аминобензойной кислоты (анестезина);
- этерификация 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты, получаемой различными методами.

Промышленностью выпускается этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты (анестезин), поэтому нами была предпринята попытка получения этилового эфира 4 – (N,N – диметиламино) – бензойной кислоты диметилированием последнего. Из известных способов введения метильной группы, мы остановились на варианте использования йодистого метила в диметилсульфоксиде в присутствии твердого КОН:

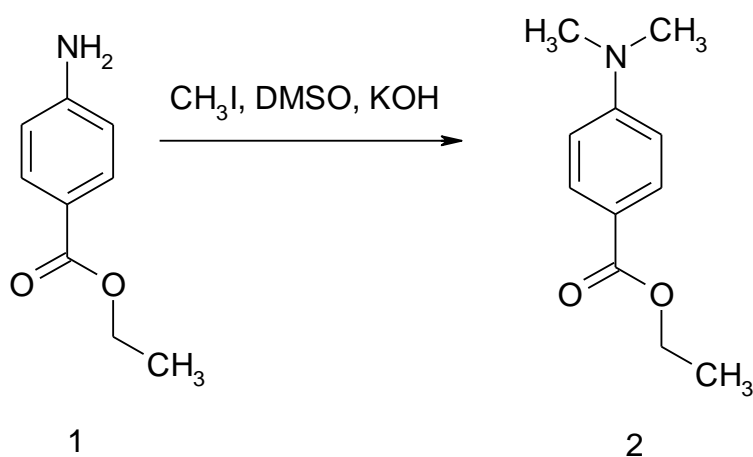


Рис. 3.1. Получение этилового эфира 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Однако оказалось, что вместо ожидаемого эфира образуется 4 – (N,N-диметиламино)-бензойная кислота, моно-N-метиламинобензойная кислота и пара-аминобензойная кислота. По-видимому, в процессе обработки реакционной массы после метилирования происходит гидролиз полученного

эфира. По данным хроматографического анализа содержание 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты составляет 68,9 %, моно – N – метиламинобензойной кислоты – 18,9 % и пара-аминобензойной кислоты – 10,1 %.

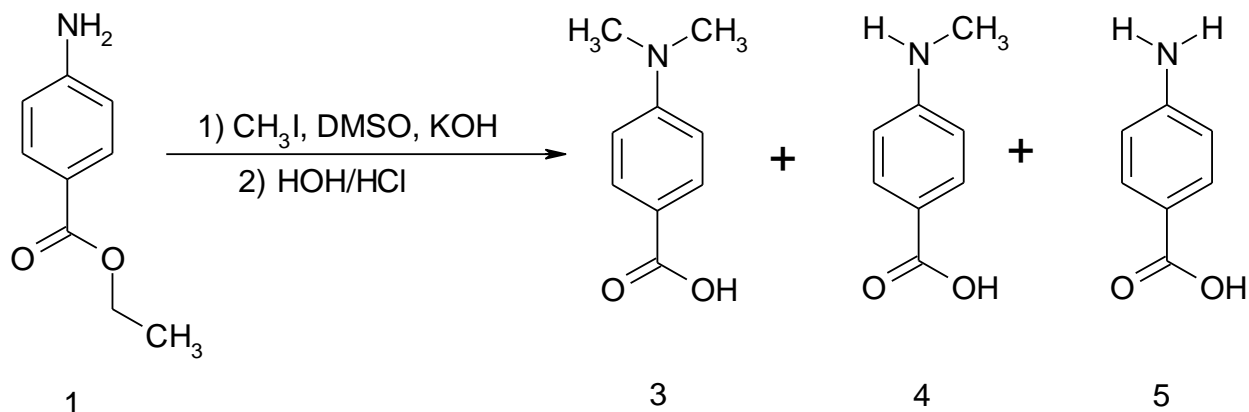


Рис. 3.2. Получение 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Для предотвращения омыления сложного эфира, мы попытались осуществить реакцию диметилирования с использованием в качестве алкилирующего средства - диметилсульфата в водно-щелочной среде.

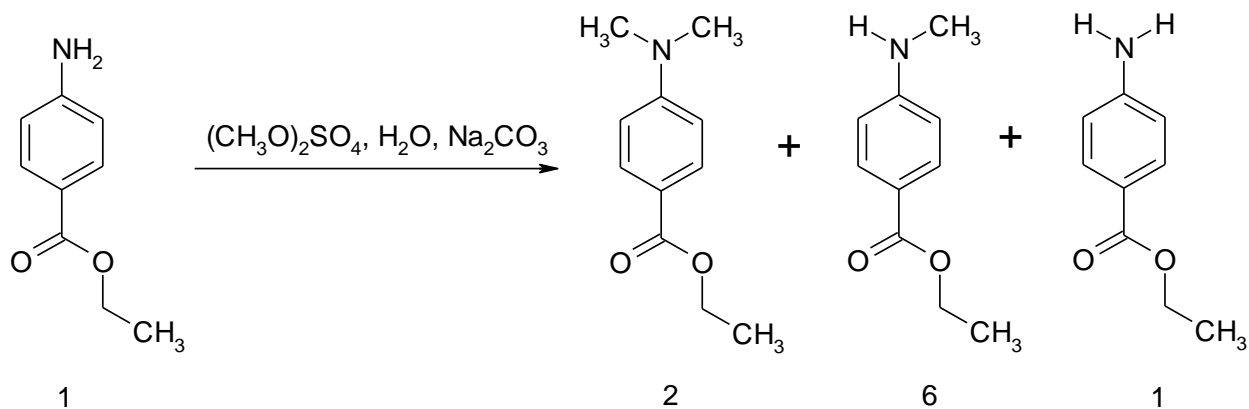


Рис. 3.3. Получение этилового эфира 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

По данным хроматографического анализа реакционной массы содержание этилового эфира 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты составляет всего 5,1 %. В основном реакционная смесь состоит из непрореагировавшего и моно-метилированного анестезина.

Тогда нами была предпринята попытка осуществить диметилирование анестезина с использованием межфазного катализа.

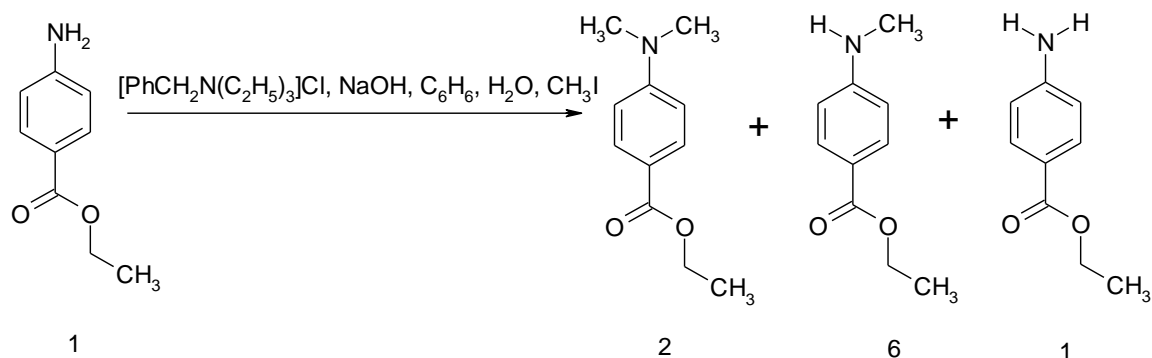


Рис. 3.4. Получение этилового эфира 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Но, к сожалению, результат был аналогичным. Содержание этилового эфира 4 – (N,N-диметиламино) - бензойной кислоты по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии составляет 3,3%.

Так как реализовать данную схему не удалось, мы решили пойти по второму пути и использовать в качестве исходного соединения - 4 – (N,N-диметиламино)-бензойную кислоту.

Проанализировав варианты получения 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты нами был выбран метод диметилирования пара-аминобензойной кислоты диметилсульфатом в щелочной среде. 4 – (N,N-диметиламино)-бензойная кислота образуется в ходе реакции в виде натриевой соли, которую мы переводили в свободную кислоту разбавленным раствором соляной кислоты. Выход целевого соединения равен 42 %. По данным высокоэффективной жидкостной хроматографии чистота 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты составляет 99,8%.

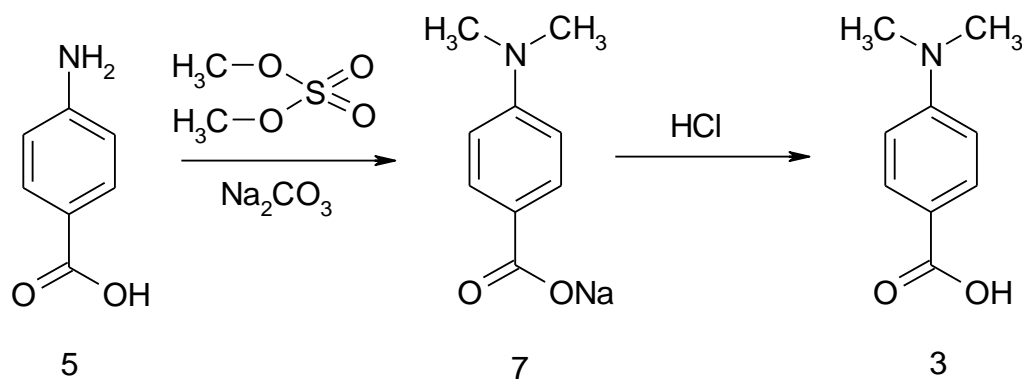


Рис.3.5. Получение 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Несмотря на то, что продукт получился с высокой степенью чистоты, нами была предпринята попытка повысить выход целевого соединения. Однако, варьирование условий синтеза не привело к существенному повышению выхода 4 - (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты.

По-видимому, столь низкий выход 4 - (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты связан со сложностью введения двух метильных групп в молекулу аминобензойной кислоты, поэтому нами было решено использовать в качестве исходного, соединение с уже готовой диметиламиногруппой и ввести в положение 4 бензольного кольца карбоксильный фрагмент.

Таким исходным соединением является N,N-диметиланилин – доступный и дешевый продукт. Прямое введение непосредственно карбоксильной группы в молекулу диметиланилина связано с экспериментальными сложностями. Поэтому мы решили ввести первоначально альдегидную группу, а затем окислить ее до необходимой карбоксильной группы.

4 - (N,N-диметиламино) - бензальдегид был получен по реакции Вильсмайера-Хаака с выходом 80%.

Для окисления альдегидной группы мы использовали метод щелочного плавления. 4 - (N,N-диметиламино)-бензойная кислота была получена с выходом 78 %.

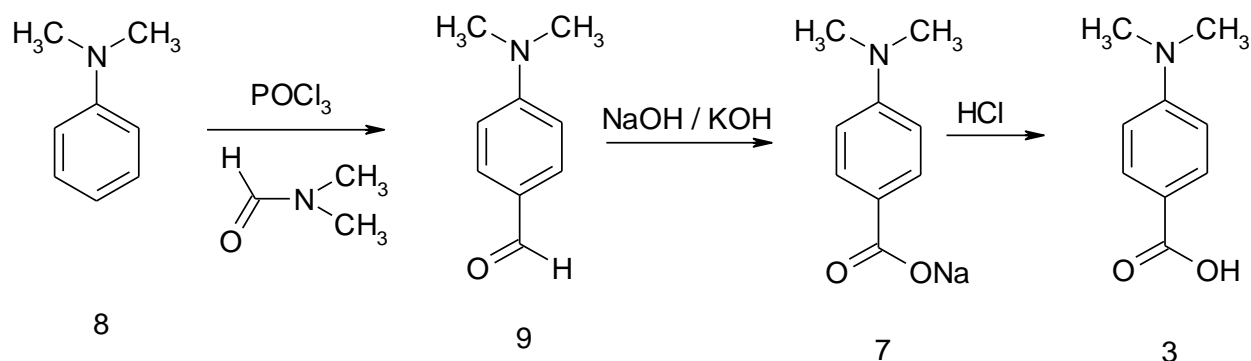


Рис. 3.6. Получение 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Таким образом, суммарный выход по двум стадиям составил 62 %.

Полученную кислоту этерифицировали кипячением в этаноле в присутствии серной кислоты. Выход чистого этилового эфира 4 – (N,N – диметиламино) – бензойной кислоты составил 64 %. По данным высокоэффективной жидкостной хроматографии содержание этилового эфира 4 – (N,N – диметиламино) – бензойной кислоты составляет 99%.

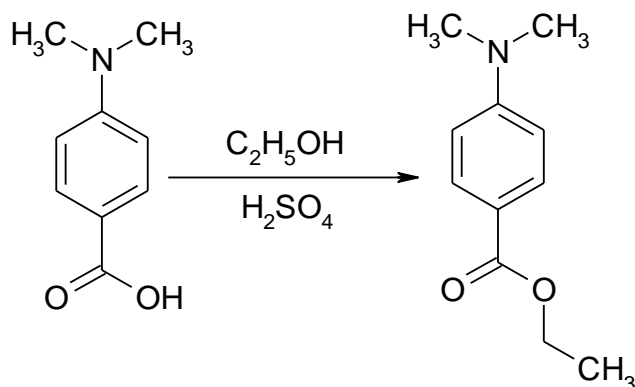


Рис. 3.7. Получение этилового эфира 4 - (N, N – диметиламино)- бензойной кислоты

Полученный продукт отвечает всем требованиям, предъявляемым для возможности использования в стоматологических материалах. Опытная партия в количестве 0,5 кг была передана на производственный участок композитных материалов.

ВЫВОДЫ

1. На основе анализа литературных данных определен наиболее оптимальный метод синтеза этилового эфира 4-(N,N-диметиламино) - бензойной кислоты;

2. Осуществлен синтез необходимых исходных соединений, а также целевого продукта – этилового эфира 4-(N,N-диметиламино)-бензойной кислоты.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков Е.А., Янушевич О.О. Терапевтическая стоматология. Болезни зубов: учебник для студентов медицинских вузов. / Под редакцией Е.А. Волкова, О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Ч.1. С.75.
2. Николишин А. К. Восстановление (реставрация) и пломбирование зубов современными материалами и технологиями. Полтава: «Полтава», 2001. С. 8-12.
3. Боровский Е. В., Иванов В. С., Банченко Г. В., Вагнер В. Д. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под редакцией Е. В. Боровского. М.: «Медицинское информационное агентство», 2003. С. 326–334.
4. Хельвиг Е., Климек И., Аттин Т. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под редакцией А. М. Политун, Н. И. Смоляр. Пер.с нем. Львов: «Галдент», 1999. С. 133,137–140.
5. Борисенко А. В., Неспрядько В.П. Композиционные пломбировочные и облицовочные материалы в стоматологии: практическое пособие. М.: «Книга плюс», 2002.С. 8–15, 21–23.
6. Максимовский Ю.М., Ульянова Т.В., Заблоцкая Н.В. Современные пломбировочные материалы в клинической стоматологии: учебное пособие. - М.: «МЕДпресс – информ», 2008. С. 4-7.
7. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология: учебное пособие / Л.А. Дмитриева. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. С. 895-898.
8. Смирнова М.А., Хиора Ж. П. Эстетическая реставрация зубов с применением нанокомпозитов: клинический атлас: учебное пособие. Санкт-Петербург:«Амфодент», 2007.С. 12-16,361–365.
9. Храмченко С. Н., Казеко Л. А. Композиционные материалы в терапевтической стоматологии: учебно-методическое пособие. – М.: БГМУ, 2007.С. 12-14.

10. Максимовский Ю. М., Митронин А. В. Терапевтическая стоматология: руководство к практическим занятиям. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 214–216.
11. Базилян Э. А., Янушевич О. О. Пропедевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под редакцией Э.А. Базилян, О.О. Янушевича. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. С. 148,151,154.
12. Николаев А. И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. М.: МЕДпрессинформ, 2010.С. 344,346,348,357,358.
13. Трезубов В. Н., Штейнгарт М. З., Мишнев Л. М. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение: учебник для медицинских вузов / Под редакцией В.Н. Трезубова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.:СпецЛит, 2001. С. 168–171.
14. Жулев Е. Н., Трезубов В. Н., Мишнев Л. М. Терапевтическая стоматология. Прикладное материаловедение: учебник для студентов медицинских вузов. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 235–238.
15. OnakaM., UmezonoA., KawaiM., IzumiY. N – AlkylationofAnilineDerivativesbyUseofPotassium Cation – exchanged Y – Type Zeolite // Journal of the American Chemistry. 1985. V.1.P. 1202–1203.
16. Schmidt A., Habeck T., Snovydyovych B., Einfeld W. Addition Reactions and Redox Esterifications of Carbonyl Compounds by N – Heterocyclic Carbenes of Indazole // Organic Letters. 2007. V.9. P. 3515–3518.
17. Кузнецова Т.И. N – Диметиламинобензойная кислота. Методы получения химических реактивов и препаратов. М.: НИИТЭХИМ, 1970. С.79–81.
18. Губен И. Методы органической химии. Том 3. Выпуск 2. М.: Химическая литература, 1935. С. 407–408.
19. Губен И. Методы органической химии. Том 4. Выпуск 1. Книга 2. – М.: Химическая литература, 1949. С. 410–411.

20. Theilheimer W. Synthetic Methods of Organic Chemistry // Interscience Publishers. 1947. V. 1.P. 200–201.
21. Theilheimer W. Synthetic Methods of Organic Chemistry // Interscience Publishers. 1963. V. 17.P. 348–349.
22. Theilheimer W. Synthetic Methods of Organic Chemistry // Interscience Publishers. 1963. V. 17.P. 355.
23. Иоффе С.Т., Несмеянов А.Н. Методы элементоорганической химии. Магний, бериллий, кальций, стронций, барий. М.: Академия наук СССР, 1963. С.423.
24. Dunbar R. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals// Journal of Chemical Education. 1960. V.39. – P. 440.
25. Heropoulos G.A., Villalonga – Barber C. A clean, palladium – catalyzed oxidative esterification on aldehydes using benzyl chloride // Tetrahedron Letters. 2011. V. 52.P. 5319–5322.
26. Seymour D., Wolfstirn B. The Preparation of Some *m*- and *p*-Substituted α – Methylstyrenes // Journal of the American Chemical Society. 1948. V. 70. P. 1177.
27. Mu H., Gong R., Ren L., Zhong C., Sun Y., Fu E. An intramolecular charge transfer fluorescent probe: Synthesis and selective fluorescent sensing of Ag^+ // Spectrochimica Acta Part A. 2008. P. 923–928.
28. Kim S., Kim M., Um H. Kinetic Study on Nucleophilic Substitution Reactions of 4 – Nitrophenyl X – Substituted Benzoates with Potassium Ethoxide: Reaction Mechanism and Role of K^+ Ion // Journal of the Korean Chemical Society. 2014. V. 35. P. 225–229.
29. Кампень Э., Арчер У. N – Диметиламинобензальдегид // Синтез органических препаратов. – М.: Иностранная литература. 1954. Т. 5. С. 22–23.
30. Адамс Р., Колеман В. N – Диметиламинобензальдегид // Синтез органических препаратов. М.: Иностранная литература. 1954. Т.1. С. 193–195.

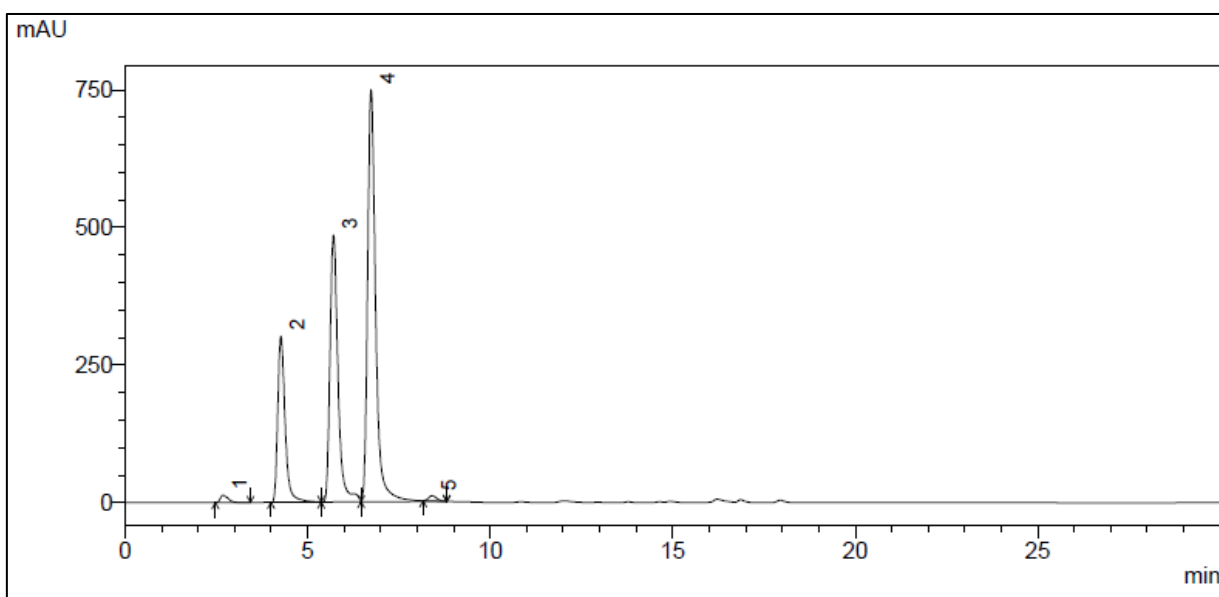


Рис.1. Хроматограмма реакционной массы диметилирования анестезина йодистым метилом в присутствии сверхсильного основания

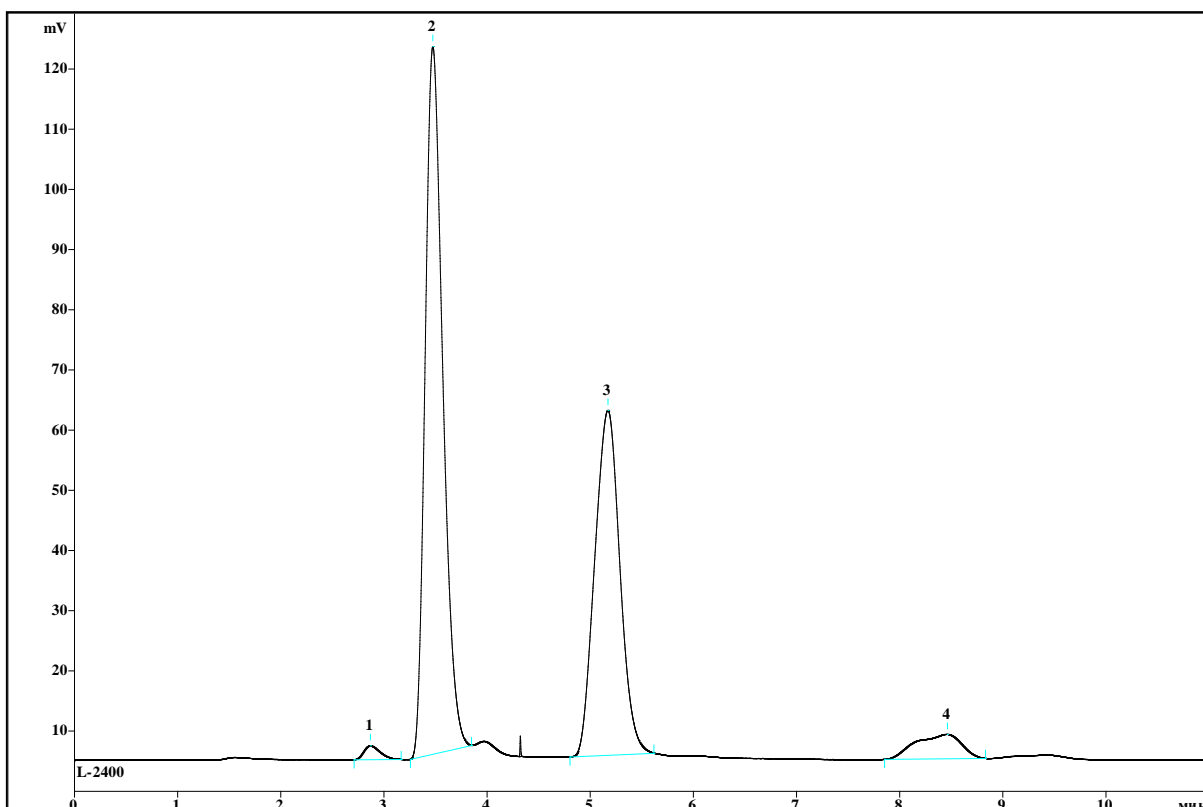


Рис.2. Хроматограмма реакционной массы диметилирования анестезина диметилсульфатом в водно-щелочной среде

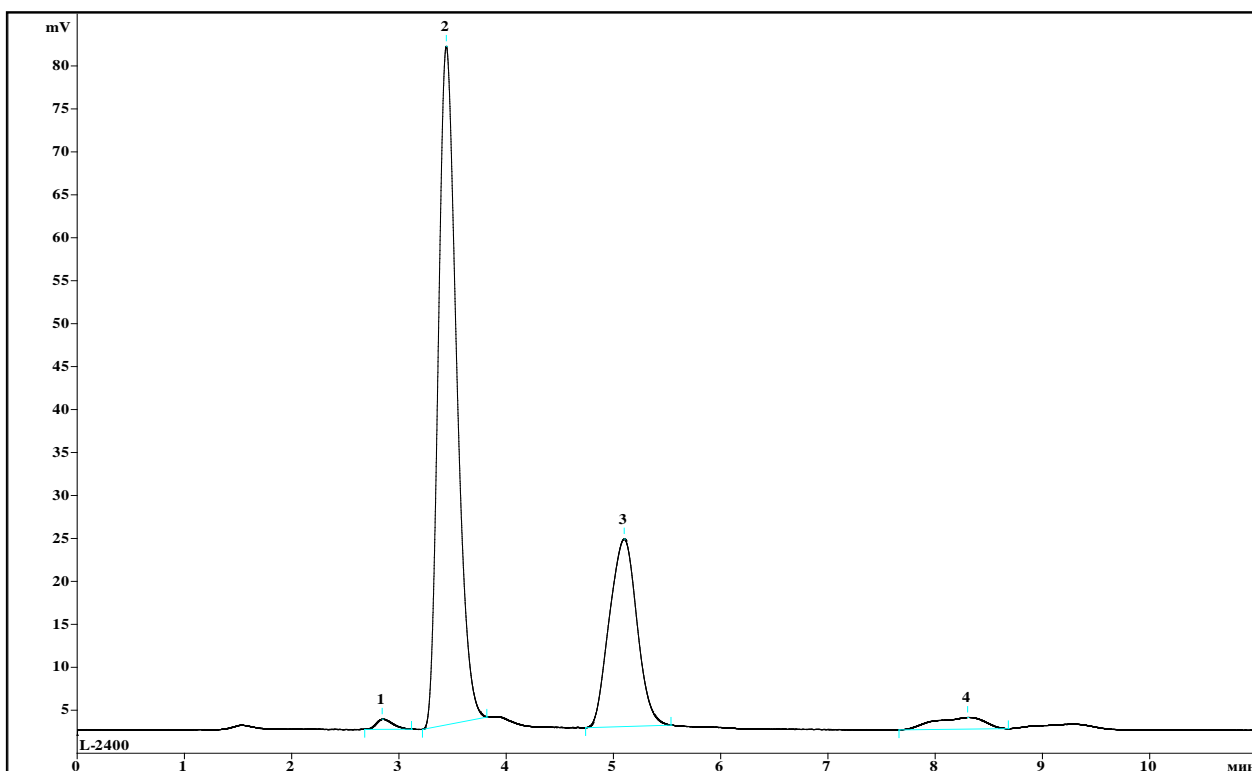


Рис.3. Хроматограмма реакционной массы диметилирования анестезина в условиях межфазного катализа

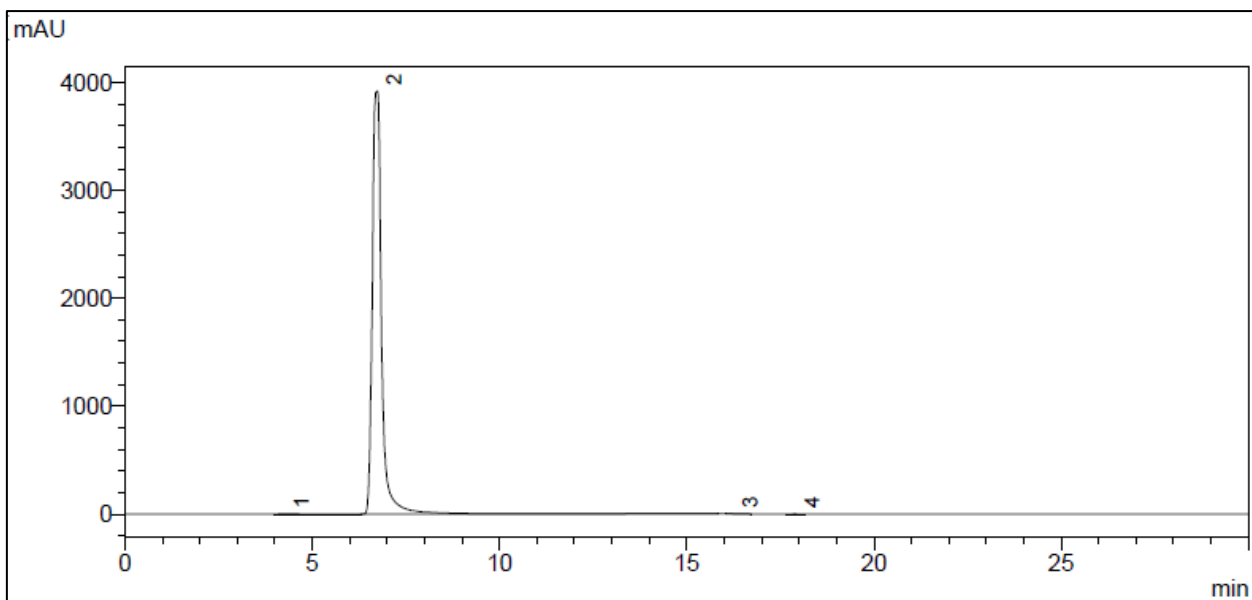


Рис.4. Хроматограмма 4 – (N,N-диметиламино)-бензойной кислоты

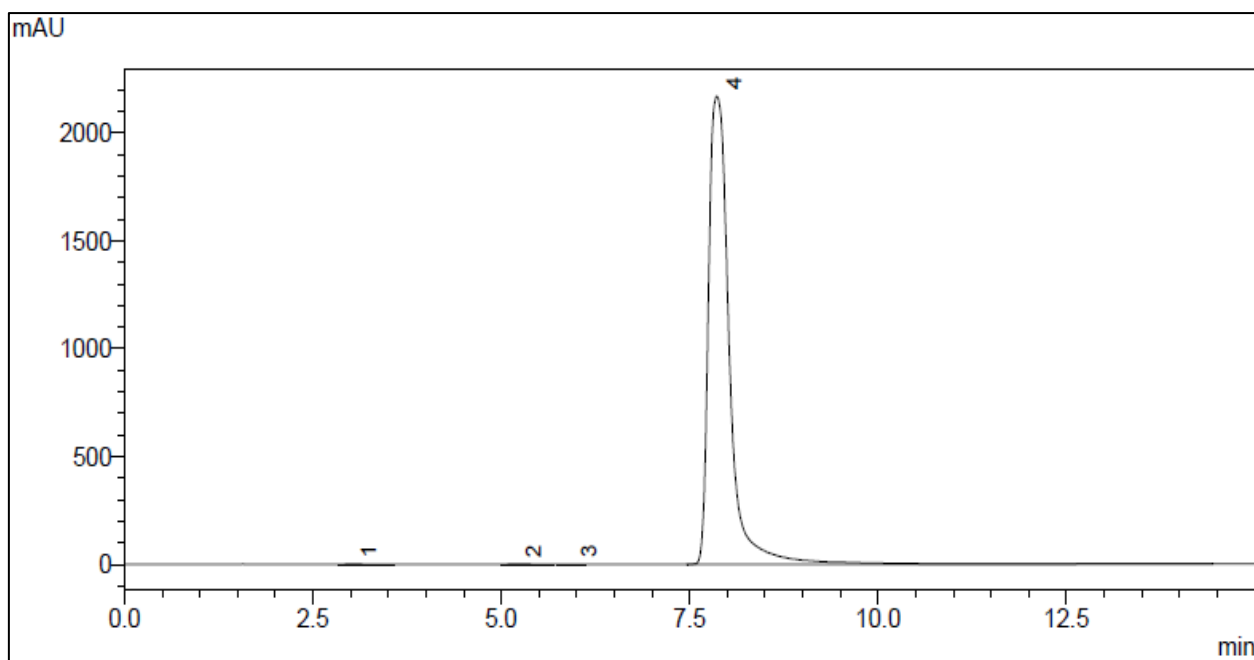


Рис.5. Хроматограмма этилового эфира 4 – (N,N-диметиламино) - бензойной
КИСЛОТЫ