

УДК 547.599.2

**ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ФАРМАКОПЕЙНОГО ТЕРПИНГИДРАТА
ИЗ ПРОДУКТОВ ГИДРАТАЦИИ СКИПИДАРА**

© 2014 г.

*А.А. Шалашова,¹ И.С. Ильичев,² Е.А. Маврина,¹
А.Б. Рабиль,² Л.Л. Семенычева¹*¹Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского
²Торговый дом «Оргхим», Н. Новгород

llsem@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.02.2014

Исследовано влияние температурного режима кристаллизации и скорости охлаждения продуктов гидратации скипидара на выход целевого продукта – терпингидрата. На основании экспериментальных данных подобраны оптимальный температурный режим и время кристаллизации терпингидрата.

Ключевые слова: скипидар, кислотно-каталитическая гидратация, фармакопейный терпингидрат, выделение, очистка.

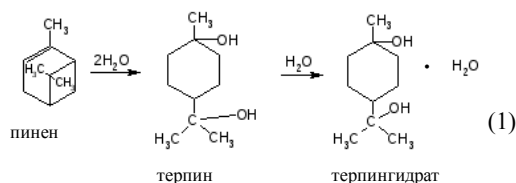
Введение

Одним из широко распространенных типов реакций, положенных в основу промышленного получения вторичных скипидарных продуктов, является кислотно-каталитическое присоединение к терпеновым углеводородам (ТУВ) воды, спиртов, карбоновых кислот и соединений некоторых других классов [1]. Характерной особенностью реакций электрофильного присоединения к ТУВ, главным образом к бициклическим, является сопровождающее реакцию изменение углеродного скелета, происходящее вследствие разрывов цикла или перегруппировок, протекающих через большое число последовательных перестроек углеродного скелета [2, 3]. Литературные данные свидетельствуют о том, что кислотно-катализируемая гидратация α -пинена, сопровождающаяся его изомеризацией, приводит к получению широкого спектра продуктов – монотерпеноидов моно- и бициклического строения, а также низкомолекулярных олигомеров монотерпеновых углеводородов, преимущественно димеров.

Фармакопейный терпингидрат (ФТГ) является одним из продуктов глубокой переработки скипидара и имеет важное практическое значение. ФТГ представляет собой лекарственный препарат и входит в состав комбинированных противокашлевых лекарственных средств (гликодина, тедеина, кодтерпина, теркодина и терпинкода, флюколдекса форте и др.) [4].

В соответствии с известными литературными данными, существенное влияние на условия гидратации скипидара, а также на направление

реакции оказывает природа кислоты [4–11]. Образование ФТГ из скипидара, а точнее α -пинена – основного компонента скипидара – происходит по схеме [11]



Важное значение для получения целевого продукта – ФТГ – имеют условия выделения его из продуктов гидратации скипидара. Цель данной работы – получение данных о влиянии температурного режима кристаллизации и скорости охлаждения продуктов гидратации скипидара для выбора оптимальных условий выделения ФТГ.

Экспериментальная часть

В качестве сырья использовались сульфатный скипидар с содержанием α -пинена 74 масс.% и ортофосфорная кислота (ОФК) с концентрацией 78 масс.%. Реактор гидратации представлял собой термостатируемую колбу с мешалкой. В реактор загружали сырье, воду, катализатор и эмульгатор. По окончании реакции содержимое реактора переносили на фильтр, где происходило отделение терпингидрата-сырца от реакционной массы. Его нейтрализовали 15%-ным водным раствором едкого натра и перекристаллизовывали из спирта.

Для проведения перекристаллизации расчетное количество терпингидрата-сырца загружали

Таблица 1

**Влияние концентрации кислоты на выход терпингидрата
при температуре 20–60°C. Время реакции 8 часов**

Температура, °С	Концентрация кислоты								
	25 масс.%			40 масс.%			60 масс.%		
	Конверсия α -пинена, %	Конверсия α -пинена в терпингидрат	Конверсия α -пинена в спирты, %	Конверсия α -пинена, %	Конверсия α -пинена в терпингидрат	Конверсия α -пинена в спирты, %	Конверсия α -пинена, %	Конверсия α -пинена в терпингидрат, %	Конверсия α -пинена в спирты, %
20	4.1	следы	2.1	5.9	следы	2.9	49.8	33.8	7.4
30	6.2	следы	3.3	13.4	следы	10.7	52.4	37.7	8.9
40	8.1	следы	5.8	21.6	следы	15.7	53.4	1.5	14.3
50	15.7	следы	10.7	39.7	следы	24.4	77.3	следы	19.3
60	30.0	следы	23.5	76.4	следы	41.5	96.6	следы	30.7

Таблица 2

**Результаты перекристаллизации терпингидрата-сырца из растворов спиртов
(температура растворения 70–80°C, охлаждения – 20°C, время охлаждения 8–10 ч)**

Спирт	Этиловый спирт			Изопропиловый спирт		
Соотношение компонентов терпингидрат-сырец : спирт	1.0:2.5	1.0:3.0	1.0:3.5	1.0:2.5	1.0:3.0	1.0:3.5
Выход терпингидрата, %	68	73	74	59	68	67

Таблица 3

Показатели качества ФТГ

Показатели по стандарту, обязательные для проверки	Регламентируемые показатели с допустимыми отклонениями	Показатели качества	Методы анализа
Кислотность или щелочность	Нейтральный по бромтимоловому синему	Нейтральный по бромтимоловому синему	ГОСТ 5898-97
Массовая доля сульфатной золы, %, не более	0.1	0.08	ГОСТ 12417-94
Массовая доля тяжелых металлов, %, не более	0.001	0.0007	ГОСТ Р-53218-2008

в кристаллизатор, заливали растворитель (этиловый или изопропиловый спирт). Соотношение компонентов терпингидрат-сырец : спирт, согласно литературным данным [12, 13], должно составлять 1 : (3.0–3.5). При перемешивании раствор нагревали до 70–80°C до полного растворения терпингидрата, после чего охлаждали до 20°C и поддерживали эту температуру в течение 8–10 ч. Полученную суспензию фильтровали для отделения кристаллов, которые дополнительно промывали охлажденным растворителем и сушили от остатков спирта. Количество полученного продукта контролировали.

Показатели качества ФТГ определяли по нормативным документам: кислотность или щелочность – по ГОСТу 5898-97, массовую долю сульфатной золы – по ГОСТу 12417-94, массовую долю металлов – по ГОСТу Р-53218-2008.

Обсуждение результатов

В соответствии с поставленной целью, в работе было исследовано влияние концентрации кислоты на выход целевого продукта. Это влияние изучено в интервале концентраций 25–60%

при температуре 20–60 °С, времени реакции 8 часов и различных массовых соотношениях кислоты : скипидар. Результаты экспериментов представлены в табл. 1. Как следует из полученных данных (табл. 1), для выделения целевого продукта – ФТГ – гидратацию следует проводить при отношении кислоты к скипидару больше 1 (наиболее эффективно соотношение водного раствора кислоты : скипидар, равное 8 : 1) и невысокой температуре.

Важной частью технологического процесса получения ФТГ является очистка терпингидрата-сырца. Она осуществляется перекристаллизацией из спиртового раствора. Практически важно было провести перекристаллизацию из разных органических спиртов. Экспериментальные данные были получены на примере этилового и изопропилового спиртов. Результаты перекристаллизации из растворов спиртов представлены в табл. 2. Из этих данных видно, что более эффективен при перекристаллизации этиловый спирт, т.к. в этом случае выход целевого продукта выше, чем при применении изопропилового спирта. Мольное соотношение 1 : 3.0(3.5) является предпочтительным.

Полученный продукт – ФТГ – проанализировали по показателям качества. Результаты представлены в табл. 3.

Заключение

Таким образом, подобраны условия для получения целевого продукта кислотно-каталитической гидратации скипидара – ФТГ. Изучены температурный режим кристаллизации и скорость охлаждения продуктов гидратации скипидара с целью выбора оптимальных условий проведения процесса. Подобраны температурный режим и время кристаллизации ФТГ: при 20 °С в течение не менее 8 ч.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (договор № 02.G25.31.0073) в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского.

Список литературы

1. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1991. 448 с.
2. Бархаш В.А. Неклассические карбокатионы. Новосибирск: Наука, 1984. 296 с.
3. Современные проблемы химии карбониевых ионов / Под ред. В.А. Коптюга. Новосибирск: Наука, 1975. 412 с.
4. Новый справочник химика и технолога. Сырье и продукты промышленности органических и неорганических веществ. С.-Петербург: НПО «Профессионал», 2002. 1144 с.
5. Радбиль А.Б., Ильичев И.С., Шалашова А.А., Семенычева Л.Л. // Вопросы химии и химической технологии. 2013. № 5. С. 147–154.
6. Радбиль А.Б., Ильичев И.С., Шалашова А.А., Семенычева Л.Л. Глубокая переработка жидкофазных отходов лесной промышленности для создания новых материалов // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2013. № 11. С. 49–55.
7. Yamamoto J., Tanaca S., Etsuno J. One-step preparation of α -terpineol from α -pinene, β -pinene, and/or 3-carene. Патент 09278693. Япония // РЖХим. 1998. 3Н134П.
8. Yamamoto J., Tanaca S., Etsuno J. One-step preparation of α -terpineol from α -pinene, β -pinene, and/or 3-carene. Патент 09278692. Япония // РЖХим. 1998. 3Н135П.
9. Wang X., Wang Q., Feng H., Yilian S. // Ziran Kexueban. 1998. V. 21. № 4. P. 308–311.
10. Исагулянц В.И. Синтетические душистые вещества. Ереван: Изд-во АН Арм. ССР. 1946. С. 157–165.
11. Радбиль А.Б. Дис. ... д-ра техн. наук. Красноярск, 2009. 286 с.
12. Сидоров И.И., Турышева Н.А., Фалеева Л.П., Ясюкевич Е.И. Технология натуральных эфирных масел и синтетических душистых веществ. М.: Легкая и пищевая промышленность, 1984. 368 с.
13. Дучинская Ю.И., Чебышев А.Г. Производство синтетических душистых веществ. М.: Пищепром., 1959. 342 с.

SEPARATION AND PURIFICATION OF PHARMACOPEIA-GRADE TERPIN HYDRATE FROM HYDRATION PRODUCTS OF TURPENTINE

A.A. Shalashova, I.S. Ilichev, E.A. Mavrina, A.B. Radbil, L.L. Semenycheva

Turpentine is a byproduct of forest industry. Its processing into new materials is of considerable interest. The influence of the crystallization temperature regime and the cooling rate of the turpentine hydration products on the yield of terpin hydrate has been studied. Based on the experimental data, the optimum temperature regime and the crystallization time of terpin hydrate have been chosen.

Keywords: turpentine, acid-catalytic hydration, pharmacopoeia-grade terpin hydrate, separation, purification.

References

1. Sajks P. *Mehanizmy reakcij v organicheskoj himii*. M.: Himija, 1991. 448 s.
2. Barhash V.A. *Neklassicheskie karbokationy*. Novosibirsk: Nauka, 1984. 296 s.
3. *Sovremennye problemy himii karbonievyh ionov* / Pod red. V.A. Koptjuga. Novosibirsk: Nauka, 1975. 412 s.
4. *Novyj spravocnik himika i tehnologa. Syr'e i produkty promyshlennosti organicheskikh i neorganicheskikh veshhestv*. S.-Peterburg: NPO «Professional», 2002. 1144 s.
5. Radbil' A.B., Il'ichev I.S., Shalashova A.A., Semenycheva L.L. // *Voprosy himii i himicheskoy tehnologii*. 2013. № 5. S. 147–154.
6. Radbil' A.B., Il'ichev I.S., Shalashova A.A., Semenycheva L.L. *Glubokaja pererabotka zhidkofaznyh othodov lesnoj promyshlennosti dlja sozdaniya novyh materialov* // *Vse materialy. Jenciklopedicheskij spravocnik*. 2013. № 11. S. 49–55.
7. Yamamoto J., Tanaca S., Etsuno J. One-step preparation of α -terpineol from α -pinene, β -pinene, and/or 3-carene. Patent 09278693. Japonija. // *RZhHim*. 1998. 3N134P.
8. Yamamoto J., Tanaca S., Etsuno J. One-step preparation of α -terpineol from α -pinene, β -pinene, and/or 3-carene. Patent 09278692. Japonija. // *RZhHim*. 1998. 3N135P.
9. Wang X., Wang Q., Feng H., Yilian S. // *Ziran Kexueban*. 1998. V. 21. № 4. P. 308–311.
10. Isaguljanc V.I. *Sinteticheskie dushistyje veshhestva*. Erevan: Izd-vo AN Arm. SSR. 1946. S. 157–165.
11. Radbil' A.B. *Dis. ... d-ra tehn. nauk*. Krasnojarsk, 2009. 286 s.
12. Sidorov I.I., Turysheva N.A., Faleeva L.P., Jajukevich E.I. *Tehnologija natural'nyh jefirnyh masel i sinteticheskikh dushistyh veshhestv*. M.: Legkaja i pishhevaja promyshlennost', 1984. 368 s.
13. Duchinskaja Ju.I., Chebyshev A.G. *Proizvodstvo sinteticheskikh dushistyh veshhestv*. M.: Pishheprom., 1959. 342 s.