

К. І. ПЕТКО

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

А. П. СТРОКАНЬ, Г. І. ХАРИТОНЕНКО

Київський національний університет технологій та дизайну

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛАБОРАТОРНОГО МЕТОДУ ОКИСНЕННЯ БЕНЗИЛОВИХ СПИРТІВ ДО ВІДПОВІДНИХ АЛЬДЕГІДІВ

Досліджено реакцію окиснення *p*-метилбензилового та *p*-метоксибензилового спиртів до відповідних альдегідів дією розведеної азотної кислоти. Показано, що зниження концентрації кислоти або заміна азотної кислоти на азотисту дає можливість отримувати відповідні *p*-метил- та *p*-метоксибензальдегіди з більш високим виходом, порівняно з відомою методикою [1].

Ключові слова: *p*-метилбензальдегід, *p*-метоксибензальдегід, окиснення, бензиловий спирт, *p*-метилбензиловий спирт, *p*-метоксибензиловий спирт.

К. І. PETKO

Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, Kyiv

A. P. STROKAN, A. I. KHARYTONENKO

Kyiv National University of Technologies and Design

IMPROVEMENT OF THE LABORATORY METHOD OF BENZYL ALCOHOLS OXIDATION TO THE RELEVANT ALDEHYDES

The reaction of oxidation of *p*-methylbenzyl, and *p*-methoxybenzyl alcohols to the corresponding aldehydes with the action of dilute nitric acid was investigated. It has been shown that a decrease in the concentration of nitric acid or the replacement of nitric to nitrous acid technique was devised for obtaining of corresponding *p*-methyl and *p*-methoxybenzaldehydes with a higher yield, as compared with the known method [1]. Aromatic aldehydes are widely used in organic synthesis, in particular in the synthesis of pharmaceuticals, perfumes, herbicides, pesticides, and many other chemical compounds with practical applications. Getting and studying the chemical properties of aromatic aldehydes in the laboratory workshop of students-pharmacists is a useful component of practical familiarization with the chemical processes of synthesis of drug compounds. There are quite a few techniques for obtaining aromatic aldehydes in laboratory conditions. The simplest from a formal point of view are the methods of oxidation of the corresponding benzyl alcohols. But the use in practice of such a method, as a rule, leads to low yields of the target products or their complete absence in the reaction medium. The authors of the article optimized the method of oxidation of benzyl alcohols to the corresponding benzaldehydes for cases in which the compounds have electron-donating substituents in the benzene core. The laboratory method for the production of *p*-methylbenzaldehyde and anisole aldehyde by oxidation of the corresponding benzyl alcohols was proposed.

Key words: *p*-methylbenzaldehyde, *p*-methoxybenzaldehyde, oxidation, benzyl alcohol, *p*-methylbenzyl alcohol, *p*-methoxybenzyl alcohol.

Вступ

Ароматичні альдегіди широко застосовуються в органічному синтезі, зокрема під час синтезу фармацевтичних препаратів, парфумів, гербіцидів, пестицидів та багатьох інших хімічних сполук, що мають практичне застосування. Безпосередньо сам бензальдегід використовується у складі багатьох парфумів (запах мигдалю), а інші ароматичні альдегіди завдяки своїй різноманітній реакційній здатності є вихідними синтонами для синтезу таких класів сполук, як, наприклад, 1,4-дигідропіридини (серцево-судинні препарати, Ніфедіпін, Форидон), похідні амфітаміну (нейротропні препарати Хлорметазон, Пірамін), бензімідазоли (препарат для зниження кров'яного тиску Дібазол) та багато інших.

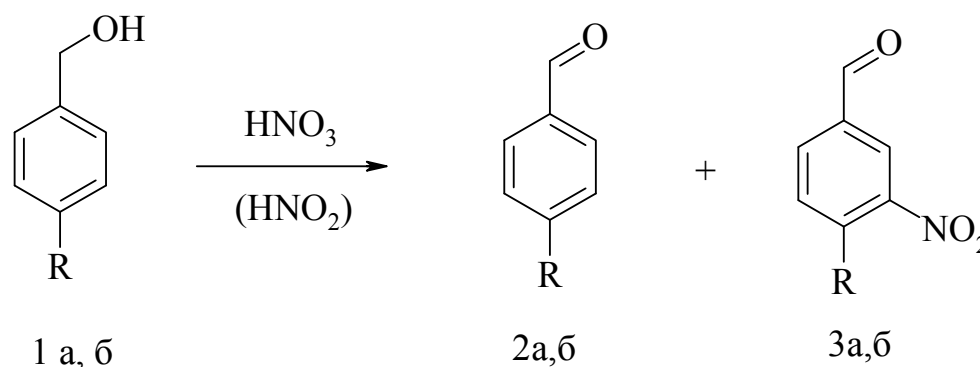
Отримання та вивчення хімічних властивостей ароматичних альдегідів в лабораторному практикумі студентів-фармацевтів є корисною складовою практичного ознайомлення з хімічними процесами синтезу лікарських сполук. Є досить багато методик отримання ароматичних альдегідів в лабораторних умовах. Найпростішими з формальної точки зору виглядають методики окиснення відповідних бензилових спиртів. Але використання на практиці такого методу, як правило, призводить до низьких виходів цільових продуктів або їх повної відсутності в реакційному середовищі, оскільки більшість окисників легше окиснюють сам бензальдегід до відповідної карбонової кислоти, ніж бензиловий спирт до бензальдегіду. Хоча застосування деяких окисників, таких як піридиній хлорохромат [2], третбутил-гідропероксид [3], триоксид ренію [4], нітробензол в присутності родієвого каталізатора [5] та інших, дозволило проводити окиснення бензилових спиртів до альдегідів з високими, та іноді, наприклад у випадку піридиній хлорохромату, майже кількісними виходами. Крім того, вище згадані окиснювальні агенти є, як правило, достатньо дорогими, та часто високотоксичними речовинами, що різко обмежує їх застосування в лабораторному практикумі студентів.

Нещодавно розроблено простий та зручний лабораторний спосіб одержання бензальдегіду із бензилового спирту який полягає у взаємодії вихідного бензилового спирту з розведеною (10%, тобто 1.6 моль/л) азотною кислотою. Виходи бензальдегіду сягають 95% [1]. Такий спосіб без сумніву є оптимальним для отримання бензальдегіду в лабораторних умовах, а також, при відповідних доробках, може бути запропонований як промисловий. Можна було припустити, що основною домішкою при використанні азотної кислоти є бензойна кислота. При відтворенні умов синтезу [1], нами було досліджено реакційну

суміш після відгонки з водяною парою цільового бензальдегіду. Було проведено екстракцію діетиловим етером, відділення бензойної кислоти у вигляді натрієвої солі з органічного розчину відмиванням розведеним лугом, та наступну відгонку розчинника. Після дослідження залишку методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) було знайдено продукт нітрування бензальдегіду – мета-нітробензальдегід. Кількість його не перевищувала 2-3% від кількості вихідного бензильного спирту. У випадку незаміщеного бензильного спирту чи його похідних, що місять у бензойною кільці акцепторні замісники, побічна реакція нітрування практично не проходить, тому що азотна кислота розведена, тому має слабку нітруючу дію. Крім того, в кінцевому продукті ядро дезактивовано до електрофільних атак (введення нітрогрупи) наявністю альдегідної функції. Але, якщо в бензольному ядрі будуть знаходитись електронодорні групи, що активують реакцію нітрування, то виходить альдегідів при такому способі отримання будуть нижчими. Тому метою нашого дослідження було удосконалити методику отримання бензальдегідів із відповідних бензильних спиртів при наявності у бензольному ядрі електронодонорних замісників, що активують побічні процеси нітрування.

Експериментальна частина

Нами було досліджено реакцію *p*-метил- (1а) та *p*-метокси- (1б) бензильних спиртів з 10% азотною кислотою за методикою [1] (рис. 1).



R = CH₃ (а) OCH₃ (б).

Рис. 1. Реакція *p*-метил- (1а) та *p*-метокси (1б) бензильних спиртів з 10% азотною кислотою

При відтворенні умов окиснення приведених для бензильного спирту (кип'ятіння з активним перемішуванням протягом 40 хвилин та подальша перегонка з водяною парою цільових продуктів), для аналогів бензильного спирту 1а та 1б, як і очікувалось, виходить цільових продуктів 2а та 2б різко знизилася.

Так, *p*-метилбензальдегід (2а) був отриманий з виходом біля 45%, тоді як вихід анісового альдегіду (2б) що має більш електронодонорну метокси групу становив не більше 2-3%, тобто для останнього така методика є зовсім не прийнятною.

При дослідженні залишків після відгонки цільових продуктів 2а та 2б, було виділено у випадку *p*-метилбензальдегіду біля 10% продукту нітрування 3а, тоді як у випадку анісового альдегіду кількість продукту нітрування 3б досягала 45%.

Для оптимізації процесу, було використано більш низькі концентрації азотної кислоти. При використанні 5% розчину азотної кислоти в реакції окиснення сполуки 1а, продукти нітрування були виділені в дуже малих кількостях, але це призводило до зменшення швидкості прямої реакції; після відгонки продукту реакції в ньому було виявлено значну домішку (біля 20%) вихідного бензильного спирту.

Для отримання чистого продукту було збільшено тривалість процесу. При кип'ятінні з активним перемішуванням протягом 1,5 години, та подальшій відгонці з водяною парою було отримано чистий продукт 2а з виходом біля 65%. Під час дослідження побічних продуктів не було виявлено продукту нітрування 3а, а тільки *p*-толуїлову кислоту. Отже, таку методику можна вважати оптимальною для лабораторного використання.

При реакції *p*-метоксибензильного спирту 1б з 5% азотною кислотою вихід цільового анісового альдегіду становив лише 15%. Слід зазначити що анісовий альдегід (2б) менш летючий ніж його аналог (2а), тому час відгонки з водяною парою у цьому випадку потрібно більше часу – біля двох годин. Продукт 2а відганявся з реакційної суміші протягом 1 години. Оскільки збільшується час взаємодії з окисником при високій температурі, збільшується кількість продукту більш глибокого окиснення – відповідної бензойної кислоти. При дослідженні залишку після відгонки продукту було виявлено біля 10% продуктів нітрування, тобто більша частина альдегіду окислилася до відповідної бензойної кислоти. Зниженням концентрації азотної кислоти до 3% нам вдалося практично повністю уникнути побічного процесу нітрування, але час проходження реакції був збільшений до 3 годин, окиснення значною мірою відбувалося до бензойної кислоти. Вихід анісового альдегіду становив 25–27%. Часткове заміщення азотної кислоти на азотисту, яка має більш окиснюючі властивості при сумарній концентрації кислот 3-4% приводило до збільшення виходу

цільового продукті. Час реакції при такій комбінації окисників зменшився до 1 години. Вихід анісового альдегіду склав 48%, і хоча він є не дуже високим, але метод може бути запропонований як лабораторний спосіб отримання анісового альдегіду. Отже, наші методики, які характеризувалися найбільшим виходом, наступні.

п-Метилбензальдегід (2а) отримували нагріванням до кипіння при інтенсивному перемішуванні суміші 12.2 г (0.1 моль) п-метилбензиловго спирту та 120 мл (125 г, 0.1 моль HNO_3 у перерахунку на чисту кислоту) 5% азотної кислоти. Реакційну суміш продовжували перемішувати при кипінні протягом 1,5 годин. Контроль за відсутністю вихідного бензилового спирту проводили методом тонкошарової ТШХ. Очищення продукту проводили перегонкою з водяною парою до зникнення оливи у воді, що відганяється (біля 1 години). Цільовий продукт відділяли від водного шару та екстрагували діетиловим етером (2x100 мл). Розчинник випаровували та об'єднали з основним продуктом. Для очистки від води та залишків етеру продукт переганяли у вакуумі. Вихід продукту склав 7.8 г (65%). Т. кип. = 88-90 °С (20 мм. рт. ст.).

п-Метоксибензальдегід (2б) отримували нагріванням до кипіння при інтенсивному перемішуванні суміші 13.8 г (0.1 моль) п-метоксибензиловго спирту та 145 мл (155 г, 0.06 моль HNO_3 у перерахунку на чисту кислоту) 3% азотної кислоти, та 4.2 г (0.06 моль) нітриту натрію протягом 1 години. Контроль за відсутністю вихідного бензилового спирту проводили за методом ТШХ. Очищення продукту проводили перегонкою з водяною парою до зникнення оливи у воді, що відганяється (біля 2 годин). Цільовий продукт відділяли від водяного шару; залишки екстрагували діетиловим етером. Для очистки від води та залишків етеру продукт переганяли у вакуумі. Вихід продукту склав 6.4 г (48%). Т. кип. = 92-95 °С (20 мм. рт. ст.).

Висновки

Таким чином, нами оптимізовано спосіб окиснення бензилових спиртів до відповідних бензальдегідів для випадків, коли сполуки мають електрондонорні замісники у бензольному ядрі. Запропоновано лабораторну методику отримання п-метилбензальдегіду та анісового альдегіду окисненням відповідних бензилових спиртів.

References

1. S. R. Joshi, K. L. Kataria, S. B. Sawant, J. B. Joshi // *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 44, № 2 (2005), p. 325–333.
2. K. L. Barlett, M. E. Blake, J. M. Lones // *Journ. of Amer. Chem. Soc.*, vol. 127, № 17 (2003), p. 6485–6488.
3. K. Khanmohamed, R. Mokhtar, R. Zendeheh // *Journ. of Chinese Chem. Soc.*, vol. 75, № 1 (2010), p. 205–212.
4. S. A. Sousa, J. R. Bernardo, A. C. Fernandes // *Tetr. Lett.*, vol. 53, № 14 (2012), p. 6205–6208.
5. G. F. Demg, Y. Chaol, S. Peng // *Org. Lett.*, vol. 22, № 11, p. 4888–4891.

Рецензія/Peer review : 4.3.2019 р. Надрукована/Printed : 10.4.2019 р.

Рецензент: д. т. н., проф. Мокроусова О. Р.