

УДК 547.596+547.271+661.731.9

## СИНТЕЗ КРЕЗОТИНОВЫХ КИСЛОТ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕМ КРЕЗОЛОВ НАТРИЙЭТИЛКАРБОНАТОМ

© 2016 г. Х. А. Суербаев<sup>1</sup>, Е. Г. Чепайкин<sup>2</sup>, Н. Ж. Кудайбергенов<sup>1</sup>, Г. Ж. Жаксылыкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

E-mail: khsuerbaev@mail.ru

<sup>2</sup>Институт структурной макрокинетики и проблем материаловедения РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: echer@ism.ac.ru

Поступила в редакцию 12.05.2015 г.

Карбоксилирование *o*-, *m*- и *p*-крезолов натрийэтилкарбонатом протекает региоселективно с образованием крезотиновых кислот: 2-гидрокси-3-метилбензойной, 2-гидрокси-4-метилбензойной и 2-гидрокси-5-метилбензойной, соответственно. Найденны оптимальные условия проведения процесса: соотношение исходных реагентов [крезол] : [натрийэтилкарбонат] = (1.5–2) : 1,  $T = 180–185^{\circ}\text{C}$ ,  $P_{\text{CO}_2} = 10$  атм,  $\tau = 6–7$  ч. Разработаны простые и удобные методы синтеза крезотиновых кислот, которые могут быть использованы для их промышленного производства.

**Ключевые слова:** крезотиновые кислоты; *o*-, *m*-, *p*-крезолы; карбоксилирование; диоксид углерода; натрийэтилкарбонат.

DOI: 10.7868/S002824211604016X

Использование диоксида углерода в качестве источника углерода в органическом синтезе является актуальной проблемой современной органической химии и нефтехимии [1]. О большом интересе к этой проблеме свидетельствуют возрастающие темпы роста научных публикаций по данной тематике. Следует отметить, что утилизация диоксида углерода в химическом синтезе имеет также важное природоохранное значение, так как является одним из путей снижения выбросов диоксида углерода – основного компонента парниковых газов – в атмосферу [1, 2]. Одно из наиболее перспективных направлений использования диоксида углерода в органическом синтезе – получение на его основе карбоновых кислот и их производных – органических соединений, содержащих карбоксильную группу  $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$  и карбоксиамидную группу  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$  (карбоновые кислоты, сложные эфиры, лактоны, органические карбонаты и карбаматы, мочевины, амиды и др.) [1, 3]. В настоящее время в качестве среды для проведения химических реакций широко используется сверхкритический  $\text{CO}_2$ , в том числе и как реагент для карбоксилирования аренов [4].

Впервые об использовании щелочных солей этилугольной кислоты в реакции карбоксилирования фенола было сообщено в работе [5]. При медленном нагревании до  $175^{\circ}\text{C}$  смеси фенола с суспензией натрийэтилкарбоната (НЭК) в этаноле с одновременной отгонкой растворителя и ча-

сти непрореагировавшего фенола (при пониженном давлении) и последующей обработкой реакционной смеси водой получена салициловая кислота с выходом 50%. При применении калийэтилкарбоната получена смесь салициловой и *n*-гидроксибензойной кислот. Позже о применении щелочных солей алкилугольных кислот в качестве карбоксилирующих агентов в реакции карбоксилирования фенола и его производных (преимущественно в виде фенолятов натрия и калия) сообщалось в ряде работ японских исследователей [6–8].

Ранее мы провели достаточно подробные исследования реакции карбоксилирования гидроксиаренов (фенола, нафтолов) легкодоступными производными  $\text{CO}_2$  – щелочными солями алкилугольных кислот и установили, что реакцию можно проводить без применения растворителей [9–11]. Выявлены оптимальные условия проведения процесса. Продукты карбоксилирования крезолов – метилзамещенные фенолкарбоновые кислоты (крезотиновые кислоты), находят широкое применение в качестве фотостабилизаторов, фармацевтических и пестицидных препаратов [12, 13]. На настоящий момент основным промышленным способом синтеза крезотиновых кислот является карбоксилирование крезолов щелочных металлов диоксидом углерода под давлением (реакция Кольбе–Шмидта). Метод имеет ряд серьезных недостатков, главный из которых – необходимость предварительного синтеза крезолов ше-

лочных металлов. Получение крезолатов связано с технологической трудоемкостью их получения (отгонка воды в вакууме) и высокой гигроскопичностью сухих крезолатов щелочных металлов [14–16].

Цель настоящей работы – разработка усовершенствованного способа синтеза крезотиновых кислот путем карбоксилирования *m*-, *n*- и *o*-крезолов натриевой солью этилугольной кислоты.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве реагентов использовали сухой натрий-этилкарбонат, синтезированный взаимодействием диоксида углерода с этилатом натрия по методике [8, 9] и *m*-, *n*- и *o*-крезолы (SIGMA-ALDRICH). Опыты проводили без применения растворителей в среде газообразного CO<sub>2</sub>. Индивидуальность синтезированных крезотиновых кислот определяли по температуре плавления и данным ИК- и ПМР-спектроскопии. ИК-Спектры сняты на ИК-спектрометре Mattson “Satellite-FTIR” с Фурье-преобразованием в области частот 4000–400 см<sup>-1</sup>; ПМР-спектры – на приборе “Bruker DPX 400”, рабочая частота 300 МГц. В качестве эталона использован тетраметилсилан.

*Получение 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты.* В стеклянный реактор, помещенный в стальной автоклав, снабженный мешалкой, электрическим обогревом и вводом (выводом) газообразного диоксида углерода, загружают 4.33 г (0.04 моль) *n*-крезола и 2.24 г (0.02 моль) натрийэтилкарбоната (соотношения реагентов [*n*-крезол] : [натрийэтилкарбонат] = 2 : 1), автоклав герметизируют, дважды продувают CO<sub>2</sub> для удаления воздуха, а затем наполняют CO<sub>2</sub> до давления 10 атм, включают перемешивание и обогрев. Температуру ре-

акционной смеси в течение 4 ч поднимают до 185°C (скорость подъема температуры 40°C/ч) и выдерживают при этой температуре и давлении CO<sub>2</sub> 10 атм в течение 3 ч. После этого прекращают перемешивание и обогрев, автоклав охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывают водой. Полученный водный раствор экстрагируют эфиром для отделения непрореагировавшего *n*-крезола. Из эфирного слоя возвращают 2.2 г непревращенного *n*-крезола. Продукт реакции (2-гидрокси-5-метилбензойная кислота) выделяют подкислением водной фазы соляной кислотой. Получают 2.67 г (88.0%) 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты; выход на вступивший в реакцию *n*-крезола составляет 97.3%. T<sub>пл</sub> = 149–150°C.

По приведенной выше методике синтезированы также 2-гидрокси-4-метилбензойная кислота (выход 74.2%) и 2-гидрокси-3-метилбензойная кислота (выход 38%) взаимодействием натрийэтилкарбоната с *m*-крезолом и *o*-крезолом, соответственно.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По карбоксилированию *o*-, *n*- и *m*-крезолов щелочными солями алкилугольных кислот литературных данных не имеется. В настоящей работе подробно исследована реакция карбоксилирования крезолов натрийэтилкарбонатом с использованием химически чистых *o*-, *m*- и *n*-крезолов фирмы SIGMA-ALDRICH (схема 1). Установлено, что для карбоксилирования крезолов может быть применен натрийэтилкарбонат. Изучено влияние условий проведения реакции на ход протекания процесса и выход продуктов.

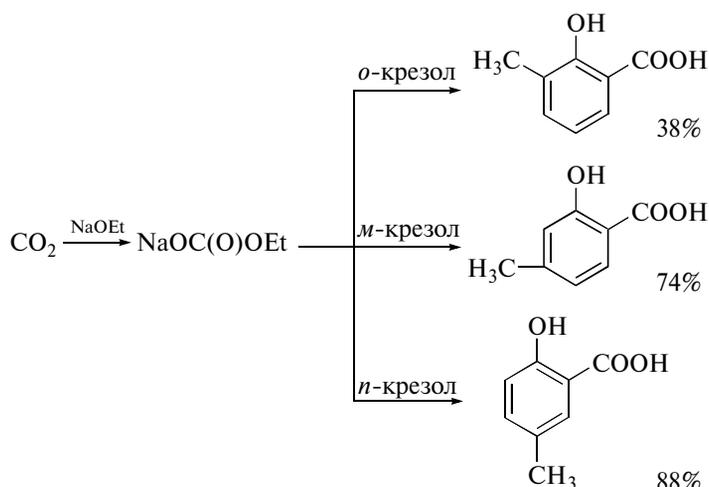
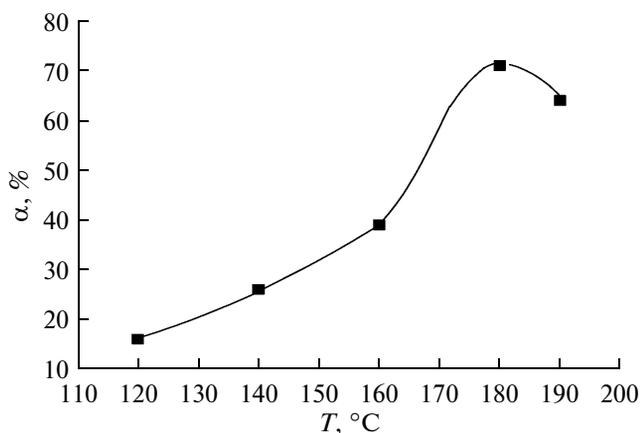


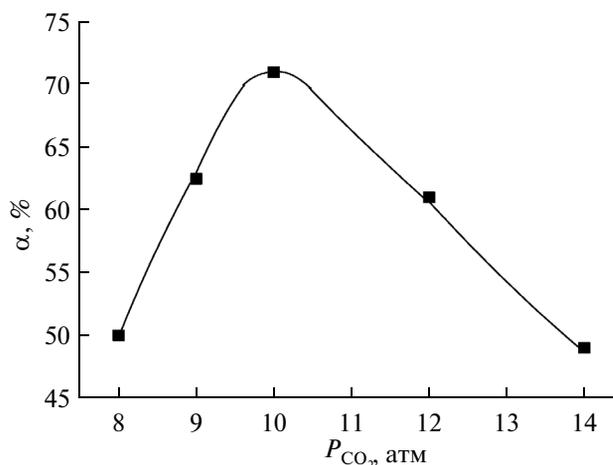
Схема 1. Карбоксилирование крезолов натрийэтилкарбонатом.

Найдено, что при изученных нами условиях карбоксилирование *m*-крезола натрийэтилкарбо-

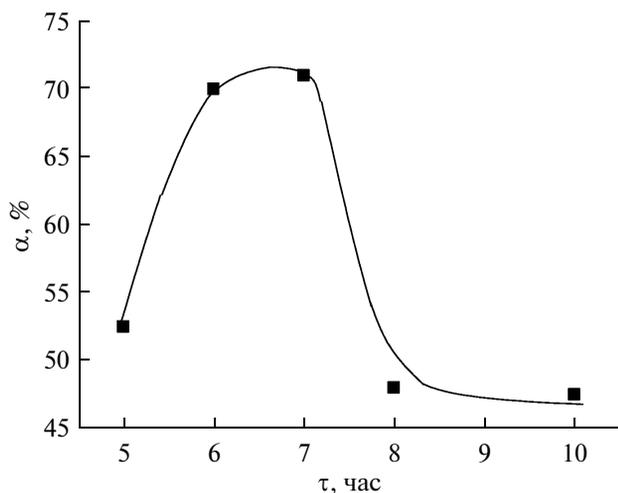
натом протекает региоселективно в *o*-положение к гидроксильной группе с образованием лишь 2-гид-



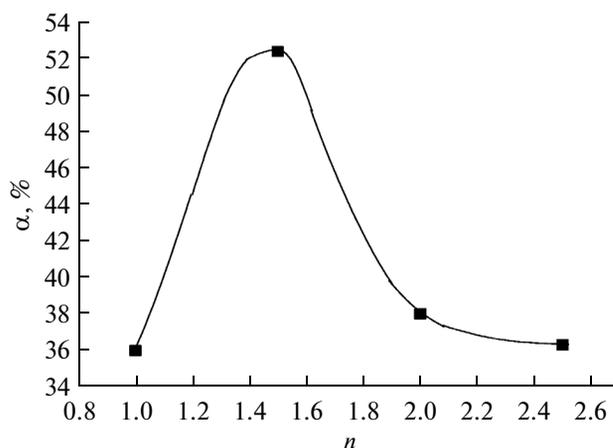
**Рис. 1.** Влияние температуры на выход *m*-крезотиновой кислоты ( $\alpha$ ); *m*-крезол : НЭК = 2,  $P_{\text{CO}_2}$  = 10 атм,  $\tau$  = 6 ч.



**Рис. 2.** Влияние давления  $\text{CO}_2$  на выход *m*-крезотиновой кислоты ( $\alpha$ ). *m*-крезол : НЭК = 2,  $T$  = 180°C,  $\tau$  = 6 ч.



**Рис. 3.** Влияние продолжительности ( $\tau$ , ч) реакции на выход *m*-крезотиновой кислоты ( $\alpha$ ). *m*-Крезол : НЭК = 2,  $T$  = 180°C,  $P_{\text{CO}_2}$  = 10.



**Рис. 4.** Выход *m*-крезотиновой кислоты ( $\alpha$ ) в зависимости от исходного мольного соотношения *m*-крезола к натрийэтилкарбонату ( $n$ ).  $T$  = 160°C,  $P_{\text{CO}_2}$  = 10 атм,  $\tau$  = 6 ч.

рокси-4-метилбензойной кислоты. Результаты изучения влияния условия проведения реакции карбоксилирования *m*-крезола натрийэтилкарбонатом на выход продукта приведены на рис. 1–4. Поскольку реакция проводится без введения дополнительных растворителей, то их роль играет *m*-крезол и по мере хода реакции выделяющийся этанол. Зависимость выхода продукта (2-гидрокси-4-метилбензойная кислота) от температуры проведения реакции имеет экстремальный характер. При повышении температуры с 120 до 180°C выход продукта резко увеличивается с 15.2 до 71.5%, а при дальнейшем поднятии температуры до 190°C понижается до 64.8% (рис. 1).

Оптимальными значениями давления  $\text{CO}_2$  и продолжительности реакции являются 10 атм и 7 ч, соответственно (рис. 2 и 3). В качестве инертного газа используется относительно недорогой диоксид углерода. Оптимальным соотношением исходных реагентов является [*m*-крезол] : [натрийэтилкарбонат] = 1.5 : 1 (рис. 4). Следует отметить, что об увеличении выхода салициловой кислоты при карбоксилировании фенола натрийэтилкарбонатом при использовании избыточного количества субстрата (фенола) сообщалось в работе [9]. В найденных нами оптимальных условиях проведения реакции карбоксилирования *m*-крезола натрийэтилкарбонатом выход 2-гидрокси-4-метил-

Карбоксилирование *n*-крезола натрийэтилкарбонатом

№ п/п	Условия проведения реакции				Выход 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты, мас. %
	соотношение реагентов [п-крезол] : [натрийэтилкарбонат]	<i>T</i> , °C	<i>P</i> <sub>CO<sub>2</sub></sub> , атм	продолжительность, ч	
1	1 : 1	185	10	7	53.7
2	2 : 1	185	10	7	88.1
3	3 : 1	185	10	7	74.3
4	2 : 1	150	10	7	48.8
5	2 : 1	170	10	7	72.4
6	2 : 1	180	10	7	80.0
8	2 : 1	195	10	7	80.5
9	2 : 1	185	8	7	38.6
11	2 : 1	185	12	7	74.4
12	2 : 1	185	10	5	70.3
13	2 : 1	185	10	6	72.3
15	2 : 1	185	10	8	75.0

бензойной кислоты составляет 74.2%; выход на вступивший в реакцию *m*-крезол составляет 91.0%.

Экстремальный вид зависимостей на рис. 1–4 может быть связан со следующими обстоятельствами. Снижение выхода при повышении температуры (рис. 1) и продолжительности реакции (рис. 3) сверх оптимальных значений может быть связано с протеканием побочных реакций (декарбоксилирование, осмоление). Можно полагать, что при давлении диоксида углерода выше оптимального изменяются свойства среды из-за его высокой растворимости (рис. 2). В ходе реакции выделяется этанол, который является соразвителем. Возможно, что максимум выхода (рис. 4) при увеличении соотношения *m*-крезол/ НЭК связан с недостатком этанола для создания оптимального состава среды.

Установлена возможность применения натрийэтилкарбоната в качестве карбоксилирующего реагента в реакции карбоксилирования *o*- и *n*-крезолов. Найдено, что карбоксилирование *n*-крезола натрийэтилкарбонатом протекает региоселективно с образованием 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты. Изучено влияние условий проведения реакции на выход продукта (табл. 1). При найденных оптимальных условиях проведения реакции ([*n*-крезол] : [натрийэтилкарбонат] = 2 : 1, *T* = 185°C, *P*<sub>CO<sub>2</sub></sub> = 10 атм, τ = 7 ч) выход 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты достигает 88.1%, выход на вступивший в реакцию *n*-крезола составляет 97.3%

Установлено, что реакция карбоксилирования *o*-крезола натрийэтилкарбонатом протекает так-

же селективно с образованием лишь 2-гидрокси-3-метилбензойной кислоты. Следует отметить, что в случае *o*-крезола реакция протекает с существенно более низким выходом продукта, чем в случаях *n*- и *m*-крезолов. При проведении карбоксилирования *o*-крезола в найденных для реакции *n*-крезола натрийэтилкарбонатом оптимальных условиях ([*o*-крезол] : [натрийэтилкарбонат] = 2 : 1, *T* = 185°C, *P*<sub>CO<sub>2</sub></sub> = 10 атм, τ = 7 ч), выход продукта (2-гидрокси-3-метилбензойная кислота) составляет 38.0%; выход на вступивший в реакцию *o*-крезол составляет 90.1 %.

Идентификация синтезированных соединений проведена по физико-химической константе (*T*<sub>пл</sub>), по отсутствию депрессии температуры плавления смешанной пробы продуктов с чистыми реактивными образцами 2-гидрокси-3-, 2-гидрокси-4- и 2-гидрокси-5-метилбензойных кислот, а также по данным ИК- и ПМР-спектроскопии. В ИК-спектрах всех синтезированных соединений полоса при 1620–1660 см<sup>-1</sup> (карбоксильная группа) и широкая размытая полоса при 2300–3500 см<sup>-1</sup> (полоса поглощения гидроксильных групп, вовлеченных в сильные водородные связи). В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре 2-гидрокси-3-метилбензойной кислоты протоны ароматического кольца в положениях 4 и 6 проявляются в виде дублетов при 7.36 ppm и 7.78 ppm, а в положении 5 в виде триплета при 6.68 ppm, соответственно. Метильная группа проявляется в виде синглета (2.3 ppm). Протоны карбоксильной и гидроксильной групп из-за сильной водородной связи проявляются в виде размытого сигнала при 10.6 ppm.

Таким образом, показана возможность применения натрийэтилкарбоната в качестве карбоксилирующего реагента в реакции карбоксилирования крезолов. Установлено, что карбоксилирование *o*-, *m*- и *p*-крезолов протекает региоселективно с образованием 2-гидрокси-3-, 2-гидрокси-4- и 2-гидрокси-5-метилбензойных кислот. Найдены оптимальные условия проведения изученных реакции. Разработанные простые и удобные способы синтеза крезотиновых кислот могут быть использованы для их промышленного производства.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carbon dioxide as a Source of Carbon: Biochemical and Chemical Uses. Ed.: Aresta M. and Forti G. Dordrecht: D. Reidel Publishing Company. 1987. p. 429.
2. Organic and Bio-organic Chemistry of Carbon Dioxide. Ed.: Inoue S. and Yamazaki N. Tokyo: Kodansha LTD, 1982. p. 279.
3. *Suerbaev Kh.A.* // Eurasian Chem.-Technol. J. 2010. V. 12. № 2. P. 105.
4. *Шляхтин А.В., Вацадзе С.З., Крутько Д.П., Лемновский Д.А., Забалов М.В.* // Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2012. Т. 7. № 1. С. 21.
5. *Jones I.J.* // Chemistry and Industry. 1958. P. 1245.
6. *Hirao I., Kondo T., Kito T.* Carboxylation of phenol derivatives. XI. Carboxylation of phenol and its salts with alkali metal alkyl carbonates // Kogyo Kagaku Zasshi (Japanese). 1969. V. 72. № 3. P. 692; [Chem. Abstr. 1969. V. 71. 38535g].
7. *Kito T., Kondo T., Ago H., Yamamoto S., Hirao I.* Carboxylation of phenol derivatives. XVII. Carboxylation of potassium phenoxide with potassium alkyl carbonates in solvents // Kogyo Kagaku Zasshi (Japanese). 1970. V. 73. № 4. P. 742; [Chem. Abstr. 1970. V. 73, 45067a].
8. *Kito T., Hirao I.* Carboxylation of phenol derivatives. XX. Syntheses of phenolpolycarboxylic acids by the carboxylation of alkali phenoxide in the presence of alkali alkyl carbonates // Bull. Chem. Soc. Japan. 1971. V. 44. № 11. P. 3123.
9. *Суербаев Х.А., Михненко О.Е., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М., Чепайкин Е.Г.* // Нефтехимия. 2005. Т. 45. № 1. С. 46 / Petrol. Chemistry. 2005. V. 45. № 1. P. 41].
10. *Суербаев Х.А., Михненко О.Е., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М., Чепайкин Е.Г.* // Нефтехимия. 2005. Т. 45. № 5. С. 364 / Petrol. Chemistry. 2005. V. 45. № 5. P. 335].
11. *Суербаев Х.А., Чепайкин Е.Г., Кананиева Ф.М., Сейтенова Г.Ж.* // Нефтехимия. 2009. Т. 49. № 4. С. 283 / Petrol. Chemistry. 2009. V. 49. № 4. P. 265].
12. *Huams D.E., Howard A.N., Evans I.E., Davison H.H.* // Diabetologia. 1971. V. 7. № 2. P. 94.
13. *Шакиров Л.Г., Зобов П.М., Биккулов А.З.* // Журн. прикл. химии. 1985. Т. 58. № 4. С. 872.
14. *Lindsey A.S., Jeskey M.* // Chemical Reviews. 1957. V. 57. P. 583.
15. *Шакиров Л.Г., Зобов П.М., Биккулов А.З.* // Журн. прикл. химии. 1985. Т. 58. № 4. С. 963.
16. *Хлебников В.Н., Шакиров Л.Г., Кузнецов О.Э., Биккулов А.З.* // Журн. прикл. химии. 1989. Т. 62. № 3. С. 626.