

PŘÍPRAVA BENZONITRILU DEHYDRACÍ BENZAMIDU OXIDEM FOSFOREČNÝM V MIKROVLNNÉM PROSTŘEDÍ

JANA ŠAULIOVÁ A ROMAN ZMIJA

*Katedra chemie, Pedagogická fakulta Univerzity Jana Evangelisty Purkyně, České mládeže 8, 400 96 Ústí nad Labem
e-mail: sauliova @pf.ujep.cz*

Došlo 4.11.02, přepracováno 3.6.03, přijato 18.7.03.

Klíčová slova: benzonitril, benzamid, dehydratace, mikrovltný ohřev

Úvod

Benzonitril byl z benzamidu připraven v malém množství již v roce 1832 termickým rozkladem par benzamidu vedených skleněnou trubicí rozpálenou do červena¹. V 19. století byl ještě získán opakovanou destilací benzoátu amonného (resp. za přítomnosti $ZnCl_2$)², dehydrací benzamidu oxidem fosforečným³, sulfidem fosforečným⁴, chloridem fosforečným⁵, fosgenem, bromidem fosforečným a fosforitým⁶, chloridem fosforitým⁷ a páleným vápnem⁸. Autoři těchto prvních dehydrací většinou neuváděli bližší podmínky ani výtěžky.

Na počátku 20. století byla dehydratace benzamidu uskutečněna fosgenem za přítomnosti pyridinu⁹, dále chloridem fosforylu v pyridinu¹⁰ a také oxidem fosforečným (v poměru 1,4 mol P_2O_5 / 1 mol amidu; bližší podmínky opět nebyly uvedeny)¹¹. V roce 1916 byly publikovány pyrogenní dehydratace, při kterých byl roztavený benzamid přikapáván na kontaktní materiál (oxid hlinitý, pemzu, sklo, písek, grafit) zahřátý na vysokou teplotu (výtěžky benzonitrilu byly 54–68 % v závislosti na použitém materiálu)¹². Ve stejném roce byl benzonitril získán ve výtěžku 90 % vedením par benzamidu do trubice naplněné prískem zahřátým na 425 °C (cit.¹³). K tomuto typu reakcí patří i zahřívání kyseliny benzoové a amoniaku za přítomnosti oxidu hlinitého na 400 °C (cit.¹⁴). Při teplotě 180 °C byl benzamid také dehydratován působením ketenu (konverze 70 %) (cit.¹⁵) a při 295 °C směsí chloridu hlinitého a chloridu sodného¹⁶.

V polovině minulého století byl publikován výtěžek dehydratace benzamidu oxidem fosforečným v závislosti na molárním poměru P_2O_5 a benzamidu; při poměru 1 : 3 byl 48 % a při poměru 2 : 3 byl 72 % (cit.¹⁷). Ve stejné době byla provedena dehydratace benzamidu také tosylchloridem¹⁸, kyselinou amidosírovou¹⁹ a její amonnou solí²⁰. Působením tosylchloridu na benzamid v přítomnosti pyridinu byl pak benzonitril získán ve výtěžku 76 % (cit.²¹), působením thionylchloridu ve výtěžku 80 % (cit.²²) a dehydrací komplexem vzniklým z thionylchloridu a amoniaku v suchém benzenu (za zvýšeného tlaku, při 325 °C) ve výtěžku 57 % (cit.²³). Vysoké výtěžky (89 %) poskytla dehydratace benzamidu působením chlormethyliden(dimethyl)amoniumchloridu (tj. Vilsmeierova činidla z di-

methylformamidu a oxalylchloridu)²⁴ nebo obdobná dehydratace směsí dimethylformamidu a kyanurchloridu (80 %) (cit.²⁵). Pro srovnání s našimi experimenty byla zajímavá dehydratace benzamidu obohaceného uhlíkem ¹³C (v amidové skupině) oxidem fosforečným (v poměru 1,24 mol amidu / 1 mol P_2O_5) při 200 °C za mírně sníženého tlaku. Benzonitril, který v průběhu reakční doby (7 h) destiloval z reakční směsi, byl získán ve výtěžku 88 % (cit.²⁶).

V devadesátých letech 20. století byla s vysokou konverzí (97 %) uskutečněna dehydratace benzamidu trimethylsilyl-polyfosfátem v inertní atmosféře argonu při teplotě 50 °C (cit.²⁷), dále s konverzí 85 % působením vodného roztoku hydroxidu sodného na benzamid rozpuštěný v chloroformu (za přítomnosti triethylaminu jako katalyzátoru fázového přenosu)²⁸, potom působením oxidu fosforečného na minerálním nosiči (Merck – SICAPENT®) v roztoku toluenu, xylenu nebo 1,2-dimethoxyethanu (s max. konverzí 50 %) (cit.²⁹) nebo účinkem trichloroacetylchloridu za přítomnosti triethylaminu v dichlormethanu s konverzí 90 % (cit.³⁰) nebo také směsí oxidu fosforečného, triethylaminu a trimethylsilyltosylátu³¹.

Na konci 20. století byl benzonitril získán ve výtěžku 48 % působením dichlor(methyl)ceru na benzamid při teplotách –78 °C až 0 °C (cit.³²), ve výtěžcích 86–90 %, dehydrací dibutylstanniumoxidem za varu v toluenu nebo xylenu^{33,34} a ve výtěžku 89 % působením 2-chlor-1,3-dimethyl-4,5-dihydroimidazolium-chloridu za přítomnosti triethylaminu a kyseliny trifluoroctové v 1,2-dichlorethanu při teplotách 20 °C (cit.³⁵).

I když způsobů dehydratace karboxamidů na nitrily je velmi mnoho, v řadě případů je klasická metoda využívající oxid fosforečný stále výhodná. Její nevýhodou jsou vedlejší rozkladné reakce, kterými bývá doprovázena při dlouhodobějším zahřívání za vysokých teplot (např. 200–220 °C)³⁶.

V devadesátých letech 20. století byl zjištěn významný vliv mikrovltného pole na rychlost a selektivitu některých reakcí organických sloučenin^{37,38}. Od té doby prudce vzrostlo množství publikací z oblasti mikrovltné chemie a s nimi také počet známých organických syntéz aktivovaných mikrovltnými. Příklady reakcí, u kterých se příznivě uplatnil vliv mikrovltného prostředí, můžeme nalézt v přehledných referátech^{39,40} nebo v monografiích^{41,42}. Zatímco v roce 1995 byla publikována hydrolyza fenylacetonnitrilu a 2,3-difenylpropan-nitrilu na příslušný amid s využitím mikrovltného ohřevu⁴³, dehydratace amidů karboxylových kyselin na nitrily v mikrovltném prostředí doposud popsána nebyla. Zaměřili jsme se proto na dehydrataci benzamidu účinkem oxidu fosforečného v mikrovltném prostředí a její srovnání s dehydrací provedenou klasickým ohřevem.

Experimentální část

Pro reakce v mikrovltném prostředí byl používán mikrovltný reaktor MREOS polské výroby (Plazmatronika S.A.). Pokusy, při kterých byl dosažen nejvyšší výtěžek benzonitrilu s použitím mikrovltného a s použitím klasického ohřevu, jsou uvedeny podrobněji. Při použití klasického ohřevu je uveden i další postup, při kterém byl získán kromě benzonitrilu i významný podíl 2,4,6-trifenyl-1,3,5-triazinu. Výsledky dalších experimentů jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I
Dehydratace benzamidu oxidem fosforečným

Číslo pokusu	Ohřev	Výchozí množství benzamidu [g]	PM ^a	Reakční doba ^b [min]	Výtěžek benzonitrilu ^c	
					[g]	[%]
1	MW ^d	6,0	1,13	1,5	3,58	70,1
2	MW	12,1	1,00	1,2	6,63	64,4
3 ^e	MW	6,2	1,01	1,0	3,34	64,3
4	MW	6,1	0,67	2,5	4,60	87,5
5	MW	12,1	0,50	2,0	9,30	90,2
6 ^f	MW	6,0	0,49	1,5	4,56	88,5
7	MW	6,2	0,51	2,0	4,60	87,5
8 ^e	MW	6,1	0,53	1,1	4,46	84,9
9	MW	6,1	0,35	3,5	3,15	60,7
10	klas. ^g	12,1	0,50	5,0	4,80	46,0
11	klas.	12,1	0,50	60,0	7,10	68,9
12	klas.	12,1	0,50	120,0	6,90	66,9
13	klas.	6,3	1,04	90,0	7,00	67,9

^a PM – molární poměr P₂O₅/benzamid; ^b reakce byly ukončeny 30 s po dosažení varu reakční směsi, ^c benzonitril po destilaci (obsah podle GC min. 99,5 %), ^d MW – mikrovlnný; ^e reakční směs byla předem částečně roztavena v olejové lázni při teplotě 125–135 °C, ^f k benzamidu byla před rozetřením přidána voda (1–1,5 % na hmotnost amidu), ^g klas. – klasický

Dehydratace benzamidu v mikrovlnném prostředí

Směs 12,1 g (0,1 mol) jemně rozetřeného benzamidu a 7,1 g (0,05 mol) oxidu fosforečného byla důkladně promíchána ve 100 ml baňce a zahřívána pod zpětným chladičem v mikrovlnném reaktoru (max. výkon 600 W) po dobu 1–3,5 minuty. Při pokusech bylo třeba umístit baňku 2 cm nad dno reaktoru, aby nedocházelo ke snížení výtěžku v důsledku nižší intenzity mikrovlnného pole u dna reaktoru. Směs se nejprve částečně roztavila a reakce byla ukončena 30 s po tom, co vzniklý benzonitril začal vřít. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl kapalný podíl oddělen dekantací (složení podle GC: 96,9 % benzonitrilu, 1,8 % kyseliny benzoové, 1,3 % benzamidu) a jeho destilací bylo získáno 9,3 g benzonitrilu (90,2 % teorie, b.v. 72 °C / 2,4 kPa), čistota byla sledována plynovou chromatografií (obsah benzonitrilu 99,7 %).

Tuhý zbytek po dekantaci surového produktu byl suspenzován ve vodě, nerozpuštěný podíl byl odfiltrován, promyt vodou a po vysušení identifikován pomocí GC jako výchozí benzamid (b.t. 125–130 °C).

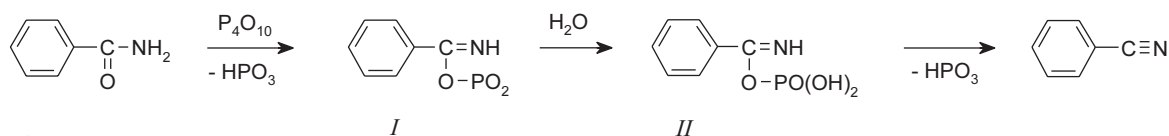


Schéma 1

Dehydratace benzamidu klasickým ohřevem

Směs 12,1 g (0,1 mol) jemně rozetřeného benzamidu a 7,1 g (0,05 mol) oxidu fosforečného byla zahřívána pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalciovým uzávěrem na olejové lázni. Při teplotě lázně 150–180 °C se směs roztavila a dále byla 1 h udržována při teplotě 190–200 °C. Po ochlazení byl kapalný podíl oddělen dekantací (složení podle GC: 97,6 % benzonitrilu, 2,2 % benzamidu a 0,2 % kyseliny benzoové) a jeho destilací bylo získáno čistého 7,3 g benzonitrilu (68,9 % teorie, b.v. 72 °C / 2,4 kPa). Z tuhého zbytku byly odstraněny složky rozpustné ve vodě a následně podíly rozpustné za horka v ethanolu a v benzenu.

Z ethanolickeho roztoku po ochlazení vykristalizoval výchozí benzamid (0,35 g, b.t. 130–132 °C). Z benzenového roztoku bylo odpařením získáno 0,3 g látky o b.t. 238 °C, která byla pomocí IČ, UV, NMR a hmotnostní spektroskopii identifikována jako 2,4,6-trifenyl-1,3,5-triazin (cit.⁴⁴ udává b.t. 232–235 °C)

Poznámka: Pro získání většího množství 2,4,6-trifenyl-1,3,5-triazinu byla provedena obdobným způsobem reakce 0,3 mol benzamidu s oxidem fosforečným (0,375 mol) s reakční dobou prodlouženou na 8 h. Kapalný podíl byl dekantován (12,8 g) a jeho destilací bylo získáno 12,3 g (39,9 %) benzonitrilu (b.v. 86 °C / 3,3 kPa). Tuhý podíl po dekantaci byl rozložen 150 ml směsí vody a ledu, nerozpuštěný podíl byl odfiltrován (20 g, teplota tání 190–205 °C) a krystalizován z benzenu za přítomnosti karborafinu (výtěžek 9,5 g (30,7 %), b.t. 238 °C).

Výsledky a diskuse

Pro dehydrataci benzamidu na benzonitril v mikrovlnném prostředí jsme zvolili metodu využívající oxid fosforečný, který absorbuje mikrovlnné záření. Tato metoda v klasickém provedení zůstává pro dehydrataci karboxamidů stále užitečnou pro svou jednoduchost, snadnou dostupnost činidla a snadnou izolaci produktu. Reakce byla provedena bez rozpouštědla, což nejen zjednodušuje izolaci produktu, ale je zřejmě příznivé i z hlediska využití mikrovlnného prostředí. Z literatury je známo, že při použití polárních rozpouštědel, která silně absorbují mikrovlnné záření, dochází k určitému „zastínění“ absorpce reaktantů rozpouštědlem a urychlení reakce nebývá tak výrazné⁴⁵. Současné zkušenosti také ukazují, že vyšší urychlení reakce je možné očekávat u polárních mechanismů, kdy polarita roste při přechodu od základního k tranzitnímu stavu a kromě tepelných se uplatňují i specifické efekty⁴¹. Při reakci benzamidu s oxidem fosforečným lze předpokládat vzrůst polarity vzhledem k tomu, že pravděpodobnými meziproducty jsou přechodně vzniklé smíšené imidoanhydridy typu I nebo II. Celý pochod zjednodušeně znázorňuje schéma 1.

Použití mikrovlnného prostředí při dehydrataci benzamidu vedlo k výraznému zkrácení reakční doby. Při pokusech jsme nejprve zvolili molární poměr oxid fosforečný : benzamid vyšší než 1 (poměr běžně používaný při klasických postupech), který jsme postupně snižovali. V případech, kdy byl tento poměr 1 nebo vyšší, docházelo k výraznému tmavnutí reakční směsi v důsledku rozkladných reakcí vyvolaných lokálním přehřátím a v některých případech došlo i k jiskření s rizikem vzniku požáru. Přítomnost malého množství vlhkosti v benzamidu (1–1,5 hm.%) nebo předběžné roztavení směsi vedlo k omezení lokálních přehřátí. K výraznému omezení rozkladných reakcí došlo pak při dalším snížení podílu oxidu fosforečného. Získaný surový produkt obsahoval kromě benzonitrilu a malého množství benzamidu (0,2–3 %) také malé množství kyseliny benzoové (0,2–2,5 %). Obě látky lze snadno oddělit destilací. Nejvyšší výtěžky benzonitrilu (90 %) byly dosaženy při molárních poměrech oxidu fosforečného a benzamidu 0,5–0,67 : 1 a reakčních dobách 1,5– 2,5 min. Reakce byly ukončeny cca 30 s po tom, co začala reakční směs viditelně vřít. Tato doba při reprodukci jednotlivých pokusů kolísala v rozmezí 1 min, zřejmě podle homogenity prostředí a obsahu vlhkosti (závislé na kvalitě použitého oxidu fosforečného, na rychlosti jeho navážení apod.). Prodloužením reakční doby se v surovém produktu zvyšoval podíl kyseliny benzoové, případně reakční směs ztmavla.

Pro srovnání jsme provedli i několik dehydratací benzamidu klasickým ohřevem, teplotu jsme zvolili tak, aby odpovídala teplotě varu benzonitrilu, tj. teplotě, která byla dosažena v mikrovlnném prostředí. Nejvyšší výtěžek benzonitrilu byl dosažen po reakční době 1 h (69 %). U pokusů s klasickým ohřevem jsme současně zjistili vznik další látky, kterou jsme získali ve větším množství při dlouhodobějším pokusu s vyšším podílem oxidu fosforečného. Vedlejší produkt byl identifikován elementární a UV-spektrální analýzou jako 2,4,6-trifenyl-1,3,5-triazin a vznikl zřejmě následnou kondenzační reakcí benzonitrilu. Trimerizace benzonitrilu za vysokých teplot, jak působením kyselých (např. kyseliny sírové⁴⁴), tak i bazických činidel (např. cyklohexylaminu⁴⁶) nebo dokonce i bez nich⁴⁷ je mnohokrát popsána v literatuře.

Závěr

Použití mikrovlnného ohřevu při dehydrataci benzamidu oxidem fosforečným vedlo k výraznému urychlení reakce. Dehydratace v mikrovlnném prostředí byly provedeny při různých poměrech benzamidu a oxidu fosforečného, během krátkých reakčních dob (1–2,5 min) s nejvyšším výtěžkem 90 % benzonitrilu. Při reakcích byl zaznamenán i vznik malého množství kyseliny benzoové. Pro srovnání byly provedeny obdobným způsobem také dehydratace benzamidu klasickým ohřevem. Nejvyšší výtěžek benzonitrilu (69 %) byl dosažen po reakční době 1 h. U reakcí s klasickým ohřevem byl zjištěn vznik vedlejšího produktu, který byl identifikován jako 2,4,6-trifenyl-1,3,5-triazin.

Uvedená práce byla vykonána díky podpoře Fondu rozvoje vysokých škol a firmy Diagnostika s.r.o. Ústí nad Labem. Za provedení GC analýz bychom chtěli poděkovat Mgr. J. Škodovi z PF UJEP.

LITERATURA

1. Wöhler F., Liebig J.: Justus Liebigs Ann. Chem. 3, 239 (1832).
2. Buckton G. B., Hofmann A. W.: Justus Liebigs Ann. Chem. 100, 155 (1856).
3. Dumas J., Malaguti F., Leblanc F.: C. R. Acad. Sci. 25, 474 (1847).
4. Henry L.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 2, 307 (1869).
5. Henke W.: Justus Liebigs Ann. Chem. 106, 276 (1858).
6. Gerhard C.: *Traité de chimie organique*, sv. 4, str. 762. Paris 1856.
7. Lachman A.: Am. Chem. J. 18, 606 (1896).
8. Anschütz R., Schultz G.: Justus Liebigs Ann. Chem. 196, 48 (1879).
9. Einhorn A., Melter C.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 3649 (1902).
10. Freundler M.: Bull. Soc. Chim. Fr. 9, 738 (1911).
11. Tingle J. B.: Am. Chem. J. 35, 87 (1906).
12. Boehner R. S., Andrew C. E.: J. Am. Chem. Soc. 38, 2504 (1916).
13. Boehner R. S., Ward A. L.: J. Am. Chem. Soc.: 38, 2506 (1916).
14. Houben J., Fischer W.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 339 (1933).
15. Rice F. O., Greenberg J., Waters E. Ch., Vollharth R. E.: J. Am. Chem. Soc. 56, 1760 (1934).
16. Norris J. F., Klemka A. J.: J. Am. Chem. Soc. 62, 1433 (1940).
17. Bascuñán A. M.: Rev. Quim. Farm. (Chile) 35, 15 (1945); Chem. Abstr. 40, 2782 (1946).
18. Gwan Y. S.: J. Indian Chem. Soc. 18, 164 (1941).
19. Kiršanov A. V., Zolotov Z. M.: Ž. Obšč. Chim. 20, 284 (1950).
20. Boivin J. L.: Can. J. Res., Sect. B 28, 671 (1950).
21. Stephens C. R., Bianco E. J., Pilgrim F. J.: J. Am. Chem. Soc. 76, 1701 (1954).
22. Krynitsky J., Carhart H. W.: *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, str. 436. Wiley, New York 1963.
23. Gagnon P. E., Boivin J. R., Dickson J. H.: Can. J. Chem. 37, 520 (1959).
24. Bargar, T. M., Riley, C. M.: Synth. Commun. 10, 479, (1980).
25. Olah G. A., Narang S. C., Fung A. P., Gupta B., Balaram G.: *Synthesis 1980*, 657.
26. Uchiyama T., Toshiyasu Y., Nakamura Y., Miwa T., Kawaguchi S.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 54, 181 (1981).
27. Yokoyama M., Yoshida S., Imamoto, T.: *Synthesis 1982*, 591.
28. Schroth W., Kluge H., Frach R., Hodek W., Schaedler H. D.: J. Prakt. Chem. 325, 787 (1983).
29. Kaiser D. A., Kaye P. T., Pillay L., Ross G. H. P.: Synth. Commun. 14, 883 (1984).
30. Saednya A.: *Synthesis 1985*, 184.
31. Rao C. S., Rambabu M., Srinivasan P. S.: Synth. Commun. 19, 1431 (1989).
32. Calderwood D. J., Davies R. V., Rafferty P., Twigger H. L., Whelan M.: *Tetrahedron Lett.* 38, 1241 (1997).
33. Bose D. S., Jayalakshmi B., Goud P. R.: *Synthesis 1999*, 1724.
34. Bose D. S., Jayalakshmi B.: *J. Org. Chem.* 64, 1713 (1999).

35. Isobe T., Ishikawa T.: *J. Org. Chem.* 64, 6984 (1999).
36. Kent R. E., McElvain S. M.: *Org. Synth., Coll. Vol. III*, str. 493. Wiley, New York 1955.
37. Gedye R. N., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Rouselt J.: *Tetrahedron Lett.* 27, 279 (1986).
38. Giguere R. J., Bray T. L., Duncan S. M.: *Tetrahedron Lett.* 27, 4945 (1986).
39. Toma Š.: *Chem. Listy* 87, 627 (1993).
40. Perreux L., Loupy A.: *Tetrahedron* 57, 9199 (2001).
41. Kingston H. M., Haswell S. J. (Eds.): *Microwave-Enhanced Chemistry*. American Chemical Society, Washington 1997.
42. Loupy A. (Ed.): *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim 2002.
43. Barbry D., Pasquier C., Faven C.: *Synth. Commun.* 25, 3007 (1995).
44. Krafft : *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 2390 (1890).
45. Loupy A., Petit A., Hamelin J., Texier- Boulet F., Jacquault P., Mathé D.: *Synthesis* 1998, 1213.
46. Xu Far, Sun Jian-Hua, Yan Hai-Bin, Shen Qi: *Synth. Commun.* 30, 1017 (2000).
47. Kurbatova A. S., Kurbatov J. V.: *Žur. Org. Chim.* 33, 1120 (1997).

J. Šauliová and R. Zmija (*Department of Chemistry, Pedagogical Faculty, J. E. Purkyně University, Ústí nad Labem*): **Preparation of Benzonitrile by Dehydration of Benzamide with Phosphorus Pentoxide in Microwave Medium**

Dehydration of benzamide to benzonitrile with phosphorus pentoxide in a microwave reactor for 1–2.5 min gave high yields (90 %) of benzonitrile. Microwave heating led to a significant acceleration of the reaction compared with classic heating.