

МІЖФАЗОВИЙ КАТАЛІЗ (PHASE TRANSFER CATALYSIS)

ЛЕКЦІЯ 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Історія виникнення

Йонні пари в органічній хімії

МФ каталізatori. Катіон

МФ каталізatori. Аніон

Екстрагенти на основі краун-етерів, криптандів та інших сполук, що утворюють хелати

Практичне використання МФК

1. Каталізatori

2. Розчинники

3. Перемішування

Перелік використаних джерел

У розвитку методів органічного синтезу хіміки намагаються створювати більш швидкі, більш прості та більш дешеві препаративні методи. Одним з таких методів є нова техніка проведення органічних реакцій, що стала застосовуватися лише з 1970-х років. Це – техніка міжфазового каталізу МФК (PTC, Phase Transfer Catalysis) [1, 2].

За умов МФК субстрат, що знаходиться в органічній фазі, бере участь у хімічній реакції з реагентом, який знаходиться в іншій фазі – рідкій чи твердій. Реакція здійснюється за участю реагента-переносника. Цей реагент, або каталізатор, здатний сольобілізувати або екстрагувати в органічне середовище неорганічні або органічні йони у вигляді йонних пар.

Визначення: МФК називають прискорення реакцій між хімічними сполуками, що знаходяться у різних фазах. Як правило, це реакції між солями, розчинними у воді або наявними в твердому стані, з одного боку, та речовинами, розчиненими в органічній фазі, з іншого. За відсутності каталізатора такі реакції проходять зазвичай повільно або не проходять зовсім.

Традиційні методики проведення реакцій, як правило, передбачають розчинення реагентів у гомогенному середовищі. Але реакція може уповільнитися через сольватацію аніону у гідроксидовмісних розчинниках або через побічні процеси з розчинником. Часто дуже гарні результати дає використання апротонних розчинників, але вони, як правило, дорого коштують, важко відділяються після реакції та можуть вести до екологічних проблем, якщо мова йде про промислове виробництво.

МФК робить можливим або прискорює реакції у мало полярних розчинниках між йонними сполуками та органічними (частіше, нерозчинними у воді) речовинами. Найчастіше як каталізatori використовують онієві солі або комплексоутворювачі, що можуть зв'язувати йони лужних металів і таки чином переводити їх у розчин. Найчастіше застосовують амонієві та фосфонієві солі, наприклад Ph_4PBr , Ph_4PCl , Ph_3MePBr , Bu_4PCl , Oct_3EtPBr , $(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{Et}_3\text{PBr}$.

Основна функція каталізатора полягає у перенесенні аніонів реагуючої солі в органічну фазу у формі йонних пар. В апротонних розчинниках вони фактично не сольватовані та неекрановані і, відповідно, мають високу реакційну здатність.

З практичної точки зору МФК має значні переваги перед загальноновживаними методами:

1. Не потребує дорогих безводних або апротонних розчинників.
2. Забезпечує більш високі швидкості реакцій та/або більш низькі температури реакцій.
3. У багатьох випадках використовується більш просте обладнання.
4. Замість алкоголятів, амідів натрію, гідриду натрію або металічного натрію можна використовувати водні розчини гідроксидів лужних металів.

Окрім того, є ще деякі особливі переваги, а саме:

- можливість здійснення реакцій, що не йдуть за інших умов;
- зміна селективності;
- зміна співвідношення продуктів реакції, наприклад, *O*- або *C*-алкілювання;
- більш високі виходи в результаті зменшення побічних процесів.

Хоча й більшість реакцій МФК включають екстракцію аніонів в органічні розчинники під дією катіона-каталізатора, загальне поняття МФК є ширшим. Воно включає також і екстракцію катіонів та навіть нейтральних молекул з одної фази в іншу за допомогою каталізатора.

Історія виникнення

МФК – відносно нова галузь органічної хімії, початок якої було покладено у середині та наприкінці 1960-х років трьома незалежними науковими групами під керівництвом Манкоші, Старка та Брендстрьома.

Реакції, що включають міжфазовий перенос, проводилися і раніше, і, без сумніву, багато таких робіт „поховано” у старій літературі і, особливо, у патентах. Один з найстаріших патентів, що відомий на сьогодні, датований 1913 роком. Перші роботи мали випадковий характер, а головне – їхні автори не здогадувались, які потенційні можливості несе новий метод.

Систематичне вивчення МФК та сучасні методики МФК з'явилися уперше 1965 р. у роботах М. Манкоші зі співроб. Вони почали систематично досліджувати алкілування та інші реакції у двофазових системах, головним чином таких, що містили концентровані водні розчини гідроксидів лужних металів. Роботи М. Манкоші стали більш відомими після публікації 1969 р. повідомлення про відкриття генерування дихлорокарбену у “Tetrahedron Letters” [3].

Термін „міжфазовий каталіз” було введено Ч. Старксом та вперше застосовано в патентах 1968 р. Новий метод проведення реакцій, як і термін МФК здобули визнання після публікації статті Ч. Старкса у *J. Am. Chem. Soc.* 1971 р. [4]. Уперше було визначено межі методу, а сам метод розповсюджений за межі початкового застосування – алкілування та генерування карбенів.

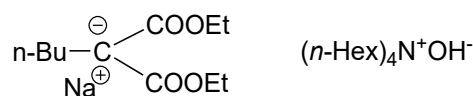
Було запропоновано єдину механістичну концепцію для всіх цих реакцій, що дало сильний поштовх розвитку цієї галузі. З'явилося багато робіт, у яких МФК було використано для проведення реакцій нових типів, таких як реакція між рідкою та твердою фазами, реакція під впливом каталізаторів, що „пришиті” до полімерів, розроблено нові каталітичні реагенти, такі як краун-етери.

Для опису МФК інколи вживають і такий термін, як „каталіз фазового переносу” або „каталіз міжфазового переносу”, хоча МФК є найбільш вживаним.

Йонні пари в органічній хімії

У багатьох випадках МФК полягає у екстракції йонних молекул органічним розчинником або їх розчинення у ньому. У зв'язку з цим треба розглянути поведінку йонних молекул у розчині.

Звичайні неорганічні солі натрію або калію нерозчинні у неполярних органічних розчинниках. Це вірно і для солей з неорганічними аніонами з невеликими органічними катіонами, наприклад, для тетраметиламоній хлориду $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$. Однак подібні солі часто здатні розчинятись у дихлорометані або хлороформі. Більше того, використання відносно великих органічних аніонів навіть може забезпечити розчинність солей лужних металів у таких розчинниках, як бензен. Наприклад, діетил-*n*-бутилмалонат натрію утворює 0,14 М розчин у бензені.

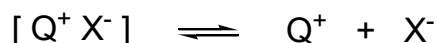


Подібним чином великі онієві катіони, наприклад, тетра-*n*-гексиламоній, роблять розчинними солі навіть невеликих органофобних аніонів, таких як гідроксид-йонів, у вуглеводнях.

Молекули, що складаються з йонів у кристалічній ґратці, у розчинниках з високою діелектричною проникністю повністю або частково дисоціюють на сольватовані катіони та аніони. Ці розчини у воді є хорошими провідниками. У менш полярних розчинниках навіть сильні електроліти можуть розчинятись з утворенням розчинів з низькою електропровідністю. Це означає, що лише частина розчиненої солі дисоційована на вільні йони. Щоб пояснити таку поведінку розчинів, у 1926 р. Б'єррум висунув гіпотезу йонних пар, яку надалі було вдосконалено Фуоссом та іншими долідниками.

Йонні пари являють собою асоціати протилежно заряджених йонів та є нейтральними частинками. Їх стабільність забезпечується переважно кулонівськими

силами. Йонні пари – це термодинамічно індивідуальні частинки, що знаходяться у рівновазі з вільними йонами:



Головне, що відрізняє вільні йони та йонні пари, - це те, що розчини, що містять лише йонні пари, не проводять електричний струм. Це дозволяє визначити вміст вільних йонів шляхом вимірювання провідності.

При низьких концентраціях у розчинниках з діелектричною проникністю ϵ більше 40 знаходяться головним чином дисоційовані йони. Але у будь-якому розчиннику, чим більше йони, тим більше ступінь дисоціації.

При розчиненні між молекулами речовини та розчинником відбуваються йон-дипольні взаємодії. Сольватна оболонка зменшує рухливість як йонів, так і йонних пар. Здатність апротонного розчинника до сольватації не залежить від діелектричної проникності, але значною мірою визначається його електронодонорними або електроноакцепторними властивостями.

За характером взаємодії розчинники поділяють на групи:

1. Полярні протонні розчинники легко сольватують як аніони, так катіони. Великі четвертинні амонійні катіони не сольватуються, тобто сильної взаємодії з розчинником немає. Однак багато аніонів мають відносно низьку реакційну здатність (нуклеофільність) через сильне екранування сольватною оболонкою.
2. Полярні апротонні розчинники (ДМСО, ДМФА) легко сольватують катіони. Однак аніони сольватуються слабо через те, що позитивний кінець диполу розчинника просторово затруднений, тому швидкості реакцій у таких розчинниках є високими.
3. Малополярні апротонні розчинники: в них реакції МФК проходять легко. Їх ϵ змінюється від 8.9 (CH_2Cl_2), 4.7 (CHCl_3), 4.2 (етер) до 2.3 (бензен) та 1.9 (гексан). Хоча розчинність звичайних неорганічних солей в них надзвичайно мала, органічні четвертинні амонієві, фосфонієві та інші онієві солі, а також „замасковані” органічною оболонкою солі лужних металів часто достатньо розчинні, особливо у CH_2Cl_2 та CHCl_3 . У цих розчинниках

концентрація вільних йонів незначна і домінують йонні пари. Внаслідок слабкої взаємодії між йонними парами та молекулами розчинника реакція з електрофілами в органічній фазі йде швидко, і деякі звичайно слабкі нуклеофіли, наприклад, ацетат, виявляються сильними. Так, у гомогенних розчинах в ацетонітрилі відносна нуклеофільність солей тетраетиламонію у реакції заміщення з різними аніонами від азиду N_3^- до флуориду F^- відрізняється лише у 80 разів, причому флуор є найсильнішим серед галогенів. Різниця у реакційній здатності йонів у таких розчинниках порівняно з „нормальною поведінкою” інколи буває настільки вражаючою, що такі йонні пари називають „голими”, або „оголеними”.

Типи йонних пар.

Існує два типи йонних пар:

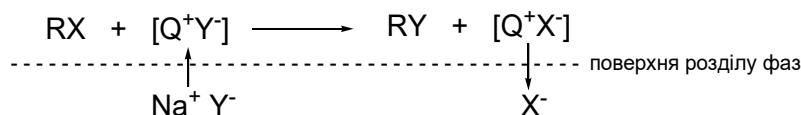
1. Вільні (рихлі), зовнішні або розділені розчинником йонні пари.
2. Зв'язані (тісні), внутрішні, близькі або контактні йонні пари.

Екстракція йонних пар з водних розчинів в органічну фазу.

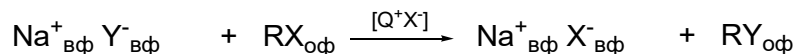
Принципи.

Найпростіша двофазова (вода – органічний розчинник) реакція заміщення між аніоном та органічною речовиною містить ряд рівноважних процесів.

Схема МФК:

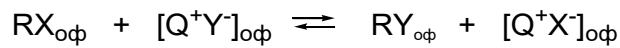


Загальна реакція:

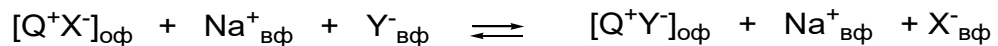


МФК можна розділити на два рівноважні процеси:

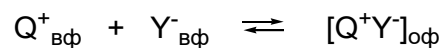
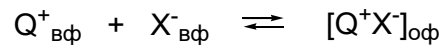
1) хімічну реакцію в органічній фазі:



2) екстракційну рівновагу:

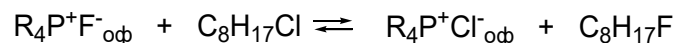
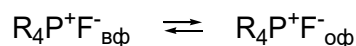
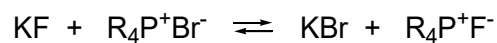


Фактори, що визначають положення цієї рівноваги, визначаються більш простими рівновагами екстракції:



Досліджувалось багато різних катіонів – амонієвих, фосфонієвих, сульфонієвих, арсонієвих, а також комплекси краун-етерів з катіонами лужних металів тощо.

Приклад реакції:



Вплив розчинника.

Розчинники для МФК повинні:

- не змішуватись з водою;
- бути апротонними;

Найкращими є CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, 1,2-дихлороетан.

Ефір, етилацетат, хлоробензен, 1,2-дихлоробензен мають низьку екстракційну здатність, реакції у них йдуть повільно.

Ефект висолювання.

Величина константи екстракції залежить від наявності інших солей. Брендстрьомом було вивчено відносні константи екстракції Bu_4NCl та Bu_4NBr в системі H_2O/CH_2Cl_2 за наявності K_2CO_3 . Було знайдено, що величини констант змінюються однаково – лінійно залежать від молярності K_2CO_3 . Додавання 2 моль K_2CO_3 на 1 л приводило до збільшення константи екстракції майже у 1000

разів! Цей ефект має велике значення для МФК, особливо у випадку реакцій з концентрованим (50%-ним) розчином NaOH. У такому середовищі всі четвертинні амонієві солі малорозчинні та легко екстрагуються. Крім того, розчин NaOH працює як осушувач органічної фази.

МФ каталізатори. Катіон

Найбільш вживаними є такі комерційно доступні каталізатори:

ТЕБА – триетилбензиламоній хлорид;

ТЕБА-бромід - триетилбензиламоній бромід;

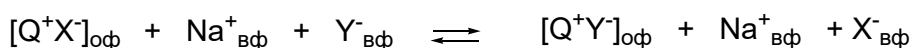
Адоген 464 (Aldrich Chemical),

Алікват 336 (Fluka) – метилтриоктиламоній хлорид (трикаприлметиламоній хлорид; технічний продукт, що містить переважно солі зі змішаними алкільними групами C₈-C₁₀).

Загальна тенденція: збільшення кількості атомів С – збільшення ліпофільності.

Загалом, lg E_{QX} гомологічних серій четвертинних амонієвих солей збільшується приблизно на 0.54 на один атом С незалежно від типу неполярного апротонного розчинника та аніону. Однак число атомів карбону не є лише одним впливовим фактором. Так, бензильні групи виявились значно менш ліпофільними, ніж *n*-гептильні, а їх внесок у екстракційну здатність знаходиться між бутильною та пропільною групами. Наприклад, хлорид бензилтриетиламонію (ТЕБА) знаходиться головним чином у водній фазі, якщо відсутній ефект „висолювання”, який спричиняє дія концентрованого розчину NaOH.

Як провести селективну екстракцію?



Навіть найбільш гідрофільні ОН-йони екстрагуються при використанні дуже ліпофільних катіонів, а найбільш гідрофільні катіони – Me₄N⁺ - дуже ліпофільних аніонів.

МФ каталізатори. Аніон

Шкалу ліпофільності аніонів було визначено через обмін аніонів між розчином четвертинної амонійної солі в органічному розчиннику (CHCl_3) та водним розчином NaY .

Шкала ліпофільності:

$\text{Пікрат} \gg \text{MnO}_4^- > \text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{ClO}_3^- = \text{толуенсульфонат} > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{CN}^- = \text{BrO}_3^- = \text{PhCOO}^- > \text{NO}_2^- = \text{Cl}^- > \text{HSO}_4^- > \text{HCO}_3^- > \text{ацетат} > \text{F}^-, \text{OH}^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{CO}_3^{2-} > \text{PO}_4^{3-}$

Аналогічний ряд ліпофільності спостерігається і для солей з четвертинними фосфонієвими та трифенілсульфонієвими катіонами.

Висновок: при використанні малих катіонів типу Bu_4N^+ аніони двох- та триосновних кислот екстрагуються значно важче, ніж гідро- або дигідроаніони відповідних кислот.

Практичний висновок полягає у тому, що для катіонів середніх розмірів гідросульфати HSO_4^- є не лише хорошими вихідними солями для приготування багатьох онієвих солей, але й корисними міжфазовими каталізаторами. Також зручними у використанні є хлориди Cl^- .

Йодид I^- , як і перхлорат ClO_4^- , як дуже ліпофільні, екстрагуються переважно. Тому, якщо наявні невеликі кількості катіонів, вони будуть екстрагуватися у вигляді йонних пар, в основному, з дуже ліпофільними аніонами. Цей ефект може заважати основній реакції, особливо, якщо в реакції утворюються йодид-йони у разі алкілйодидів як реагентів. При цьому спостерігається «отруєння» каталізатора, коли весь каталізатор у формі йодиду екстрагується в органічну фазу і реакція зупиняється. Тому йодиди, і меншою мірою броміди, як правило, не слід використовувати як міжфазові каталізатори.

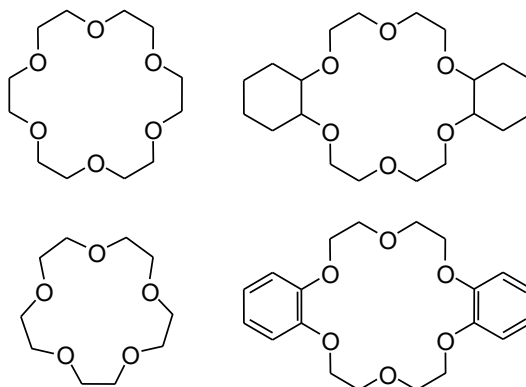
Висновок: корисні аніони у каталізаторах: HSO_4^- , Cl^- ; I^- - працюють неефективно.

Сіль з потрібним аніоном можна найпростіше одержати шляхом **обміну аніонів** через екстракцію розчинником. Вихідну сіль розчиняють у CH_2Cl_2 і струшують з надлишком концентрованого водного розчину солі лужного металу,

що містить необхідний аніон. Цю операцію повторюють 2-3 рази, кожен раз зі свіжим водним розчином солі. Як вихідну сіль зручно використовувати кислий сульфат тетрабутиламонію $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$. Таким чином легко увести більш ліпофільний аніон – Hal^- , CN^- , N_3^- , PhCO_2^- , PhO^- , тощо.

Екстрагенти на основі краун-етерів, криптаннів та інших сполук, що утворюють хелати

Створення „органічної оболонки” лужного металу через комплексоутворення з краун-етерами, такими як 15-краун-5, 18-краун-6, дибензо-18-краун-6, дициклогексано-18-краун-6, криптат [2.2.2], що продається під назвою „криптофікс [222]” криптанн (IPAC).



Найбільшого застосування набули катіонні комплекси Na та K. Калій утворює найбільш стабільні комплекси з 18-членними кільцями, тоді як натрій переважно утворює комплекси з 15-членними макроциклами. Такі комплекси утворені за принципом „хазяїн-гість”.

Комплексоутворення веде до таких наслідків:

1. „Органічна оболонка” лужного металу забезпечує утворення „онієвого” йону, який може розчинятись та екстрагуватись разом з аніонами у неполярних органічних розчинниках. Так, за наявності 18-краун-6 аніон MnO_4^- переходить у бензен з утворенням „пурпурного бензену”.

2. Активація йону. Аніонна частина йонної пари в органічному розчиннику „активована”, тобто більш реакційно здатна, аніж без комплексного катіонної

частини. У полярних апротонних розчинниках цей ефект ще більш помітний. Такі системи називають системами, у яких проходять реакції „оголених аніонів”.

„Активація аніону” 18-краун-6 в ацетонітрилі (ϵ 39) показала, що при цьому спостерігається вирівнювання нуклеофільності. Константи заміщення у бензилтозилаті на N_3^- , CH_3CO^- , CN^- , F^- , Cl^- , Br^- , I^- відрізнялись лише на порядок величини. Ацетат- та флуорид-аніони мали значно вищу реакційну здатність порівняно з реакціями у гідроксидовмісних розчинниках.

Необхідно зауважити, що активація аніонів легко пригнічується водою, яка може бути наявна у слідових кількостях у середовищі. Результатом цього буде сольватація йонної пари або аніонів та, відповідно, зниження їхньої нуклеофільності. Крім того, краун-етери мають схильність до перенесення води навіть у такі мало полярні розчинники, як хлороформ.

Практичне використання МФК

1. Каталізатори

За літературними даними кількість каталізатора варіюється від кількох мольних відсотків до кількох моль. У більшості випадків достатньо 1-3 мольних %.

Молярні кількості каталізатора використовують, якщо:

- у результаті реакції утворюється йодид-аніон, який може зв'язувати органічний катіон в органічній фазі;
- використовуються малоактивний алкілюючий агент;
- алкілюючий агент схильний до побічних реакцій (наприклад, гідролізу під дією лугу);
- потрібно селективно провести реакцію з поліфункціональною молекулою.

2. Розчинники

Часто як розчинник використовується сам субстрат.

Вимоги до розчинників:

- не змішуватись з водою, щоб уникнути гідратації йонних пар;

- у малополярних розчинниках (бензен, ДХМ, гептан) йонні пари переходять з водної фази в органічну лише незначною мірою, якщо лише сполучення катіону з аніоном не буде дуже ліпофільним. Так, ТЕБА неефективний як каталізатор у системі бензен/вода або ДХМ/вода. Тому в них рекомендується використовувати солі Bu_4N^+ або з ще більшими катіонами – тетрапентиламонію $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}^+$, тетрагексиламонію Hex_4N^+ або Алікват 336.

Висновок: найкращі розчинники - CH_2Cl_2 , CHCl_3 , 1,2-дихлороетан.

3. Перемішування

Зазвичай, достатньо перемішування магнітною мішалкою. Однак при використанні 50%-них розчинів луку, які через їхню в'язкість перемішуються достатньо повільно, бажано застосувати інтенсивніше перемішування:

- нейтральні умови H_2O /органічна фаза - > 200 об/хв.;
- NaOH /органічна фаза та тверда фаза/рідина – 750-800 об/хв.

Перелік використаних джерел

1. Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. Phase Transfer Catalysis. Third, Revised and Enlarged Ed. Wiley, 1993, 499 p.
2. Weber, W. P.; Gokel, G. W. Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis. 1977, Springer Berlin, Heidelberg, 282 p.
3. Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M. Reactions of organic anions. XXIV. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 10.53: 4659-4662. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88775-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88775-X).
4. Starks, C. M. Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93.1, 195-199.