

МІЖФАЗОВИЙ КАТАЛІЗ (PHASE TRANSFER CATALYSIS)

ЛЕКЦІЯ 2. ПРИКЛАДИ ЗАСТОСУВАННЯ В ОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ

С-алкілювання активованих зв'язків С-Н

α -Елімінування

Реакції окиснення

Обмін галогенів: синтез йодидів та флуоридів

β -Елімінування E2

Реакція Хека: підвищення ефективності за умов МФК

Відновлення аренів

Окиснення $\text{H}_2\text{O}_2/\text{RuCl}_3$

“Зелений” метод прямого окиснення циклогексену до адипінової кислоти

МФК у синтезі гетероциклів

Застосування в органічній хімії

- *С, N, O-алкілювання;*
- *нуклеофільне ароматичне заміщення;*
- *α -елімінування;*
- *відновлення та окиснення;*
- *заміщення (обмін галогену, одержання галогенідів, нітрилів, естерів, тіолів, сульфідів, етерів);*
- *гідроліз;*
- *приєднання до зв'язків $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ тощо;*
- *асиметричний МФК.*

С-алкілювання активованих зв'язків С-Н

Ще 1951 р. Жарус знайшов, що фенілацетонітрил можна проалкілювати етил- та бензилхлоридами за наявності концентрованих водних лугів та ТЕБА. М. Манкоша розширив область застосування цієї реакції, оптимізував умови, а також узагальнив метод.

Переваги:

- не потребує дорогих основ (NaNH_2 , $t\text{-BuOK}$, Mn , Ph_3C^- тощо);
- висока селективність;
- більш чисті продукти та високі виходи.

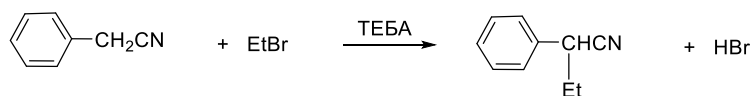
У багатьох випадках МФК простіший, реакції відбуваються з високою селективністю, ведуть до утворення більш чистих продуктів з вищими виходами. Найчастіше у таких реакціях використовується ТЕБА.

Алкілювання карбоаніонів: М. Манкоша

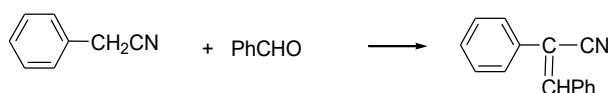
Алкілювання арилацетонітрилів

Алкілювання фенілацетонітрилу в системі етил бромід/конц. водний розчин NaOH /1 мол. % ТЕБА описано в „Органічних синтезах” [2].

Реакція відбувається слабо екзотермічно та за 28-35 °С завершується за 3-5 год., а вихід продукту алкілювання сягає 78-84%:



Фенілацетонітрил, що не прореагував, видаляють у вигляді α -фенілцинамонітрилу після обробки бензальдегідом:

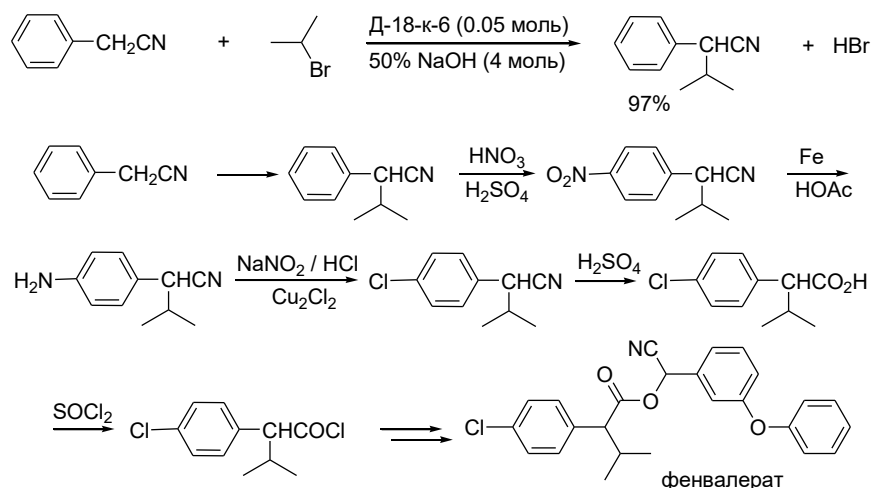


За звичайними методиками переважно утворювалась суміш продуктів моно- та діалкілювання. Однак за умов МФК концентрація йонних пар карбаніонів в органічній фазі є малою, оскільки є малою концентрація каталізатора. У випадках, коли $\text{Ph-CH}_2\text{-CN}$ є більш сильною кислотою, ніж утворений Ph-CH(R)-CN , що частіше трапляється, діалкілювання не відбувається і моноалкілювання проходить селективно. Однак експериментальні дані свідчать, що активні алкілюючі агенти, такі як аліл- та бензилгалогеніди, - мають тенденцію до утворення відносно більшої кількості дизаміщених продуктів.

При використанні великого надлишку конц. розчину луку алкілброміди, як правило, є більш ефективними алкілюючими агентами, ніж хлориди. Йодиди

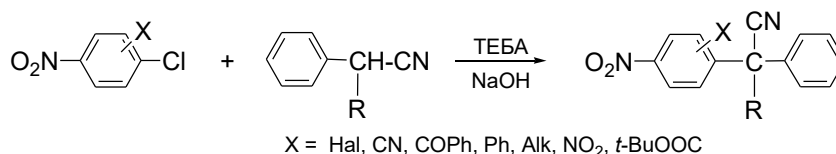
негативно впливають на алкілювання, оскільки йодид краще екстрагується в органічну фазу, ніж аніон фенолацетонітрилу. Тому йодиди не рекомендується використовувати, коли беруть каталітичні кількості ТЕБА. Щоб цьому запобігти, використовують молярні кількості $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$. Розчинники, як і спирти, уповільнюють реакцію, а якщо замінити NaOH на KOH , реакція не йде. Такі побічні процеси, як гідроліз нітрильних або естерних груп, не відбувається, і лише за температур біля 90°C вони стають помітними.

Прикладом застосування алкілювання за умов МФК на кафедрі органічної хімії є синтез інсектициду Фенвалерату, перша стадія якого – алкілювання фенолацетонітрилу ізопропілбромідом за наявності Д-18-к-6:

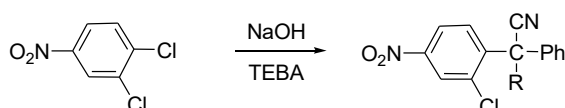


Нуклеофільне ароматичне заміщення

Фенолацетонітрили можуть бути використані як реагенти в нуклеофільному ароматичному заміщенні. М. Манкоша: заміщення NaI у активованих ароматичних та гетероциклічних системах, таких як *орто*- та *пара*-галогенонітробензени, хлоронітропіридини.

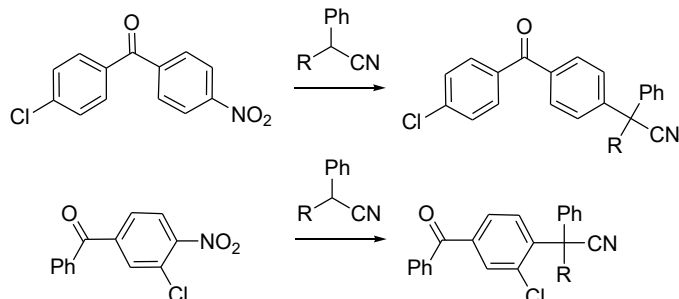


У 2,4-дихлоронітробензені заміщується головним чином хлор у положенні 4.

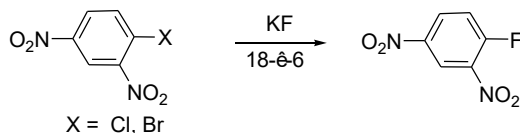


Для фенілацетонітрилу як такого реакцію провести не вдається через те, що продукт нітроарилування отруєє каталізатор.

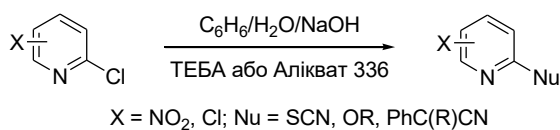
Нітрогрупа також може заміщуватись під дією аніону фенілацетонітрилу у разі наявності в *орто*- або *пара*-положенні сильної електроноакцепторної групи:



У 2,4-динітрохлоро- або бромобензенах заміщення Cl на F проходить в CH₃CN за наявності твердого KF та 18-к-6 (1 год., темп. кипіння 83 °C):

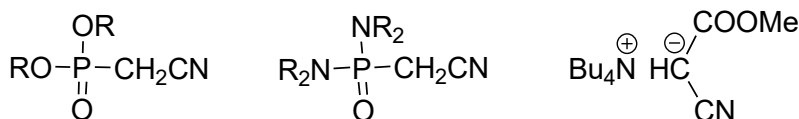


Заміщення хлору в піридині відбувається за наявності активуючих груп:

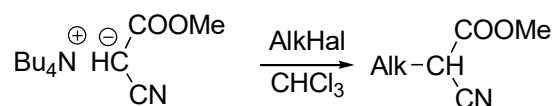


C-алкілювання активованих ціанопохідних

Роль активуючих груп можуть відігравати також фосфоро- та сульфуровмісні замісники, такі, як, наприклад, у фосфорноестерних (RO)₂P(O)CH₂CN або фосфорноамідних (R₂N)₂P(O)CH₂CN ацетонітрилах. Їхнє алкілювання за умов МФК ефективно проходить за участі алкілйодидів за наявності Bu₄NBr у CH₂Cl₂.



До ціанооцтового естеру можна ввести нітроарильну групу за участі *n*-хлоронітроароматичної сполуки та ТЕБА. Так, Брендстрьом виділив сіль метилціаноацетату з Bu₄N⁺ екстракцією розчинником, а потім проалкілював її у CHCl₃. У суміші окрім продукту моноалкілювання також було виявлено вихідний метилціаноацетат та його діалкіловану похідну.



Малоновий естер

Уперше етилмалонат був проалкілований алкілхлоридами за наявності 10% четвертинних амонієвих солей та 40%-вого водного КОН. Пізніше Брендстрьом використав свій метод *екстрактивного алкілування* (молярні кількості або невеликий надлишок Bu_4NHSO_4 , 2 моль 2М розчину NaOH, CH_2Cl_2) для алкілування малонового естеру алкілйодидами. Звичайно спостерігається (за винятком CH_3I) моноалкілування. За методом Манкоші (ТЕБА, конц. NaOH) реакція між *трет*-бутилмалонатом та EtBr, бензил- та алілхлоридом проходить екзотермічно, і при еквімолярних кількостях реагентів утворюється суміш моно- та дизаміщених продуктів.

Алкілування амбідентних аніонів

У разі β -дикарбонільних сполук може проходити як C-, так і O-алкілування. Було показано, що напрям C- або O-алкілування залежить від багатьох факторів: структури субстрата та реагента, розчинника, концентрації, природи катіона, наявності краун-етера, температури тощо.

Було сформульовано правила, що визначають напрям алкілування амбідентних аніонів: „чим вільніший аніон, тим більше тенденція до алкілування за найбільш електронегативним положенням” (Нобль). Отже, O-алкілуванню сприятимуть:

- полярний апротонний розчинник;
- великий протийон;
- низька концентрація енолят-аніону;
- наявність „жорсткої” відхідної групи в алкілюючому агенті, або такий реагент, що мало активний у реакціях типу $\text{S}_{\text{N}}2$;
- стерично затруднений алкілюючий агент.

У цих випадках можна використовувати дві методики МФК, що включають:

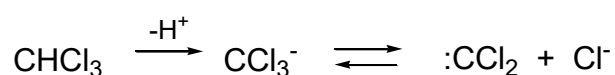
1) виділення четвертинної амонійної солі еноляту за допомогою екстракції розчинником та подальшу реакцію у тому ж або іншому розчиннику;

2) проведення „справжньої” реакції МФК у двофазній системі.

На практиці використовують обидва методи.

α-Елімінування

Утворення дигалогенокарбенів, що каталізується основами, є однією з найбільш вживаних реакцій МФК. Як правило, набагато скоріше відбувається перша стадія – депротонування, на відміну від подальшого відщеплення галогенід-аніону. Ці реакції аніонів можуть конкурувати з реакціями самих карбенів.



Тривалий час вважали, що утворення :CCl_2 з CHCl_3 під дією основи є реакцією, яка чутлива до вологи, враховуючи властивість CHCl_3 піддаватися гідролізу з утворенням СО та форміат-аніону. Але одержання дигалогенокарбенів за наявності водного розчину сильних основ та каталізатора, зазвичай, ТЕБА, стало загально вживаним методом після публікації відомої роботи М. Манкоші 1969 року [3].

Які переваги має цей метод?

1. На відміну від інших методів генерації :CCl_2 у МФК реакції він утворюється оборотно та розкладається поступово. Побічні процеси не проявляються помітною мірою.

2. Використання великого надлишку CHCl_3 та NaOH є легшим та дешевим.

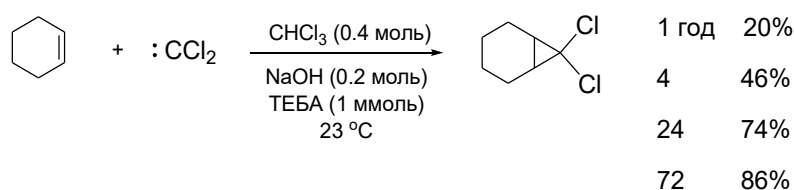
Час життя :CCl_2 малий, але за методом Манкоші він не утворюється весь одночасно. Система залишається реакційно здатною досить довго навіть за відсутності гарного акцептора карбена. Тому стає можливою взаємодія навіть з досить дезактивованими субстратами.

На практиці застосовують 50%-вий (конц.) водний розчин NaOH за наявності ТЕБА (приблизно 1 мол. % відносно алкена) в якості каталізатора та CHCl_3 як розчинника. Основні фактори, що впливають на хід реакції:

1. Швидкість перемішування: має бути енергійним, до 800 об/хв. (механічне або магнітне).

2. Температура, час реакції. Підвищення температури до 50°C часто підвищує вихід продукту за більш короткий час. Однак треба враховувати ймовірну конкуренцію гідролізу та приєднання, а також неконтрольований хід реакції.

До прикладу – реакція з циклогексеном: за три доби вихід продукту зростає до 86%.



3. Кількість CHCl₃. Має значення при проведенні реакції у більших масштабах (більше, як 0.1-1.0 моль алкену). Найкраще 3-4 кратний надлишок CHCl₃ (CH₂Cl₂ як співрозчинник, що прискорює реакцію).

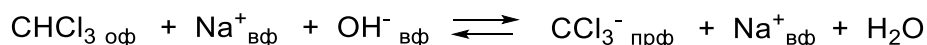
4. Кількість основи. 50%-ний розчин NaOH. Стандарні умови: 4 год., 4 моль CHCl₃ на 1 моль алкену; виходи різко зростають до співвідношення NaOH:алкен = 4:1, а далі зростають незначною мірою.

5. Кількість каталізатора. Зазвичай 1 мол. % до алкену (ТЕБА, інколи співкаталізатор – 1 мл етанолу на 1 ммоль ТЕБА).

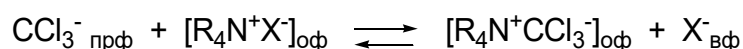
6. Тип каталізатора. Четвертинні амонієві солі, краще хлориди, а не йодиди. Найчастіше – ТЕБА, можна Алікват 336.

Механізм генерування :CCl₂

1 стадія: депротонування на межі розподілу фаз:



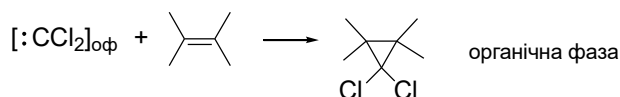
2 стадія: „зняття аніону”, що сильно зсунута ліворуч:



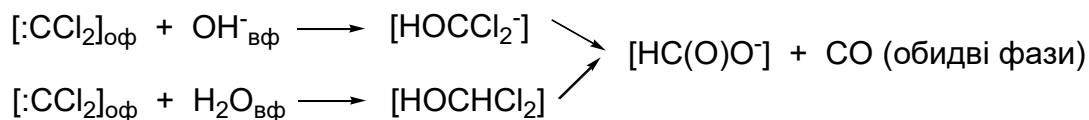
3 стадія: оборотне утворення карбену:



Далі: необоротне утворення аддукту:

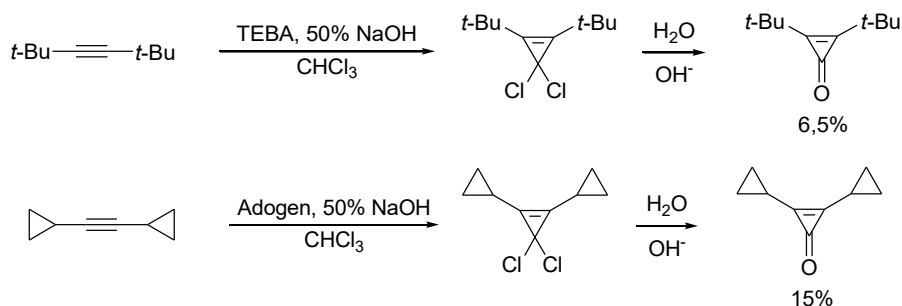


Конкурентною є необоротна реакція гідролізу, що йде на межі розподілу фаз, і тому є повільною:

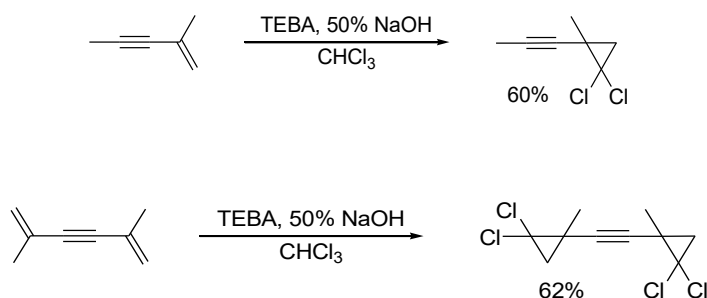


Приклади реакцій

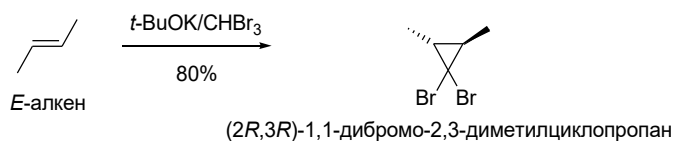
Синглетний $:\text{CCl}_2$ приєднується до $\text{Alk}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Alk}$, $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$ та $\text{Alk}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$ з невисокими виходами. $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ та $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ не реагують. У лужному середовищі дихлороциклопропени гідролізують до кетонів:



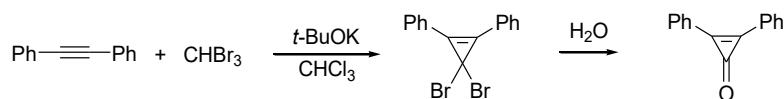
Алкіни значно менш реакційно здатні у реакції з $:\text{CCl}_2$ порівняно з алкенами, потрійний зв'язок залишається незадіяним:



Аналогічно відбувається генерування $:\text{CBr}_2$ у системі $t\text{-BuOK}/\text{CHBr}_3$, *цис*- або *транс*-розташування метильних груп зберігається:



Алкіни реагують аналогічно з $:\text{CBr}_2$ ($t\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}$, **Schlosser's base**):



Реакції окиснення

За допомогою каталізатора багато неорганічних окисників можуть бути перенесені в органічну фазу. Однак треба пам'ятати, що в залежності від природи окисника необхідною є наявність йонів H^+ або OH^- .

Окиснення MnO_4^-

Калій перманганат відомий окисник, який часто використовується у великому надлишку ($> 100\%$). Це пояснюється тим, що KMnO_4 за звичайних умов частково розкладається до MnO_2 з виділенням O_2 . Аналогічний процес може відбуватися за наявності кислот або основ. Продукт, що утворюється, адсорбується на коричневому дрібному осаді, що вимагає багаторазове промивання осаду розчинником.

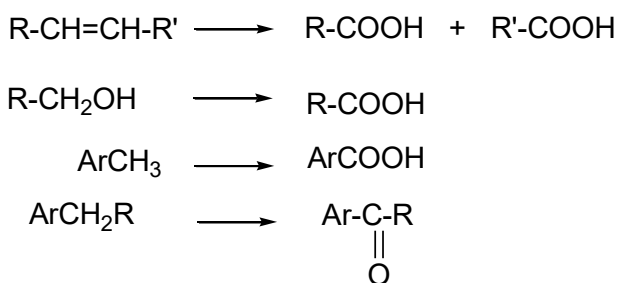
Метод МФК вільний від цих недоліків. Як каталізатори використовують як четвертинні амонійні солі, так і краун-естери.

Солубілізуюча здатність:



ТЕБА, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$, алікват 336.

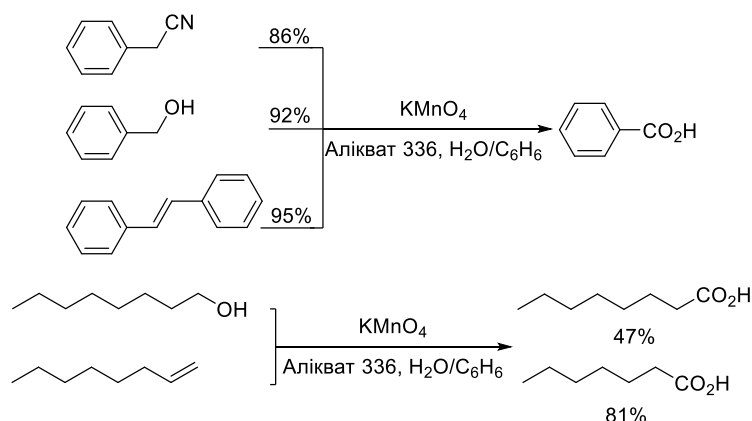
Умови реакції: 25°C , бензен, час проходження реакції: олефіни – декілька хвилин, толуен – 72 год.



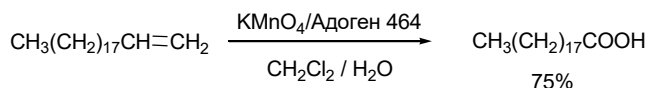
Типова методика окиснення олефінів до кислоти [5]

До розчину 4.8 г (0.03 моль) KMnO_4 у 50 мл води при перемішуванні додають розчин 0.01 моль олефіна у 30 мл бензена, що містить 0.5 г Bu_4NBr . Після

перемішування впродовж 3 год. за кімнатної температури реакційну суміш обробляють NaHSO_3 (відновлює MnO_2), підкислюють, відокремлюють органічний шар, висушують його та видаляють розчинник. За такою методикою також проходить окиснення фенолацетонітрилу та бензилового спирту; октан-1-олу.

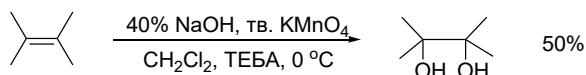


У деяких випадках CH_2Cl_2 може бути кращим за бензен:



[5] Herriott, A. W.; Picker, D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1511;
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)93123-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)93123-5). *Org. Synth.* **1981**, 60, 11.

цис-Гідроксилювання олефінів: лужний KMnO_4



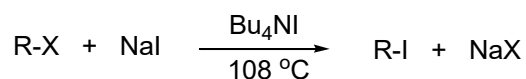
Методика окиснення олефінів до діолів

Субстрат, що розчинений у CH_2Cl_2 , змішують за $0\text{ }^\circ\text{C}$ разом з ТЕБА, 40%-вим водним NaOH та твердим KMnO_4 та інтенсивно перемішують до завершення реакції.

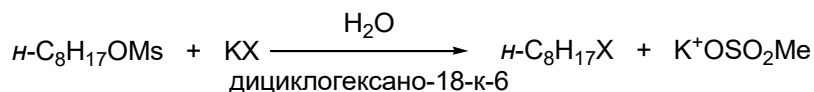
[6] Weber, W. P.; Shepherd, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4907.

Обмін галогенів: синтез йодидів та флуоридів

Найкраще реагують первинні AlkHal ; $\text{X} = \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > > \text{F}^-$. Вторинні галогеніди переважно утворюють олефіни.

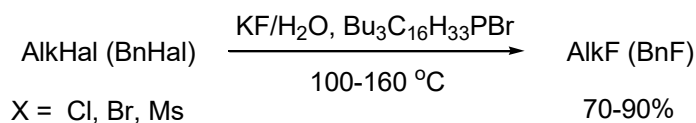


Найшвидче реагують мезилати:

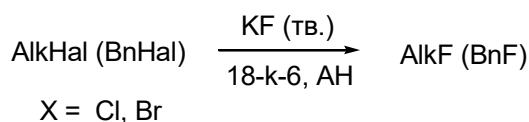


[7] Landini, D.; Montanari, F.; Pirisi, F. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 879.

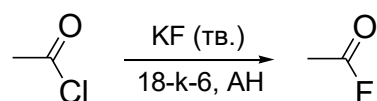
Аніон F^- діє як нуклеофіл, так і основа: конкуренція між заміщенням, гідролізом та елімінуванням.



Реакція проходить також у системі тверда фаза/рідина:

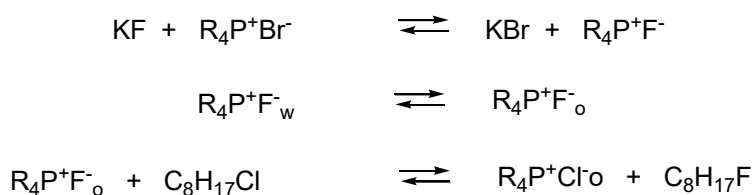


Так можна отримати флуороангідриди:



[8] Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2250.

Співкаталізатори у реакціях МФК для аніонів F^- та OH^- . Флуорування



Обмеження звичайної методики МФК рідина/рідина:

- нерозчинність KF у більшості розчинників;
- гідратація флуорид-аніонів;
- висока основність, β -елімінування.

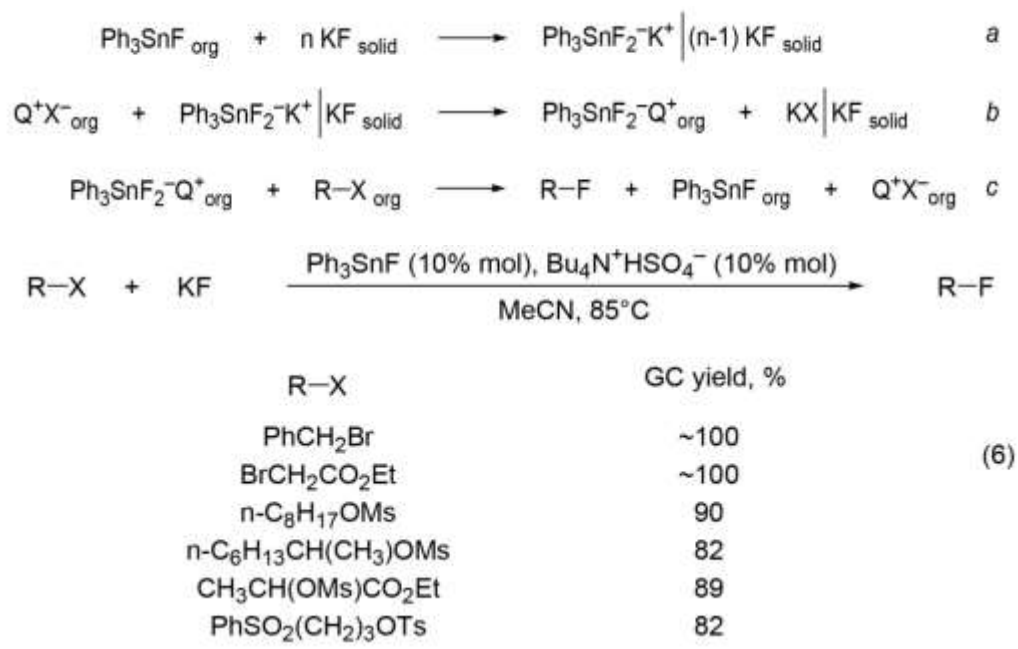
Обмеження методики МФК рідина/твердий KF:

- низька ліпофільність флуорид-аніонів;

- висока енергія кристалічної ґратки KF.

Флуорування: співкаталізатор Ph_3SnF

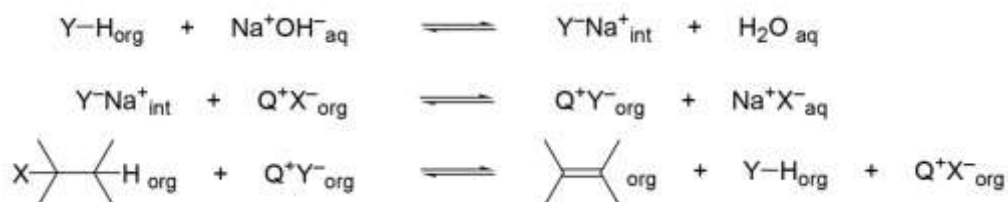
Наведені обмеження є причиною низької ефективності процедури МФК рідина-рідина для нуклеофільного флуорування [9]. Покращити ступінь перетворення можна застосуванням співкаталізатора Ph_3SnF .



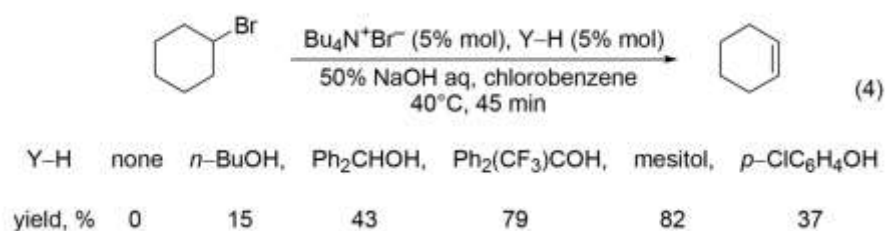
[10] (a) Małosza, M.; Bujok, R. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2761. (b) Małosza, M.; Bujok, R. *Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 209.

β-Елімінування E2

Використання співкаталізатора – спирту або фенолу як слабкої органічної кислоти Y-H, яка депротонується у двофазовій системі з утворенням ліпофільного аніону Y⁻, який виконуватиме роль сильної основи:



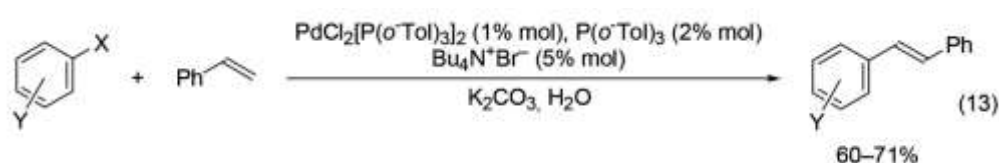
У перетворення бромциклогексану на циклогексен найкращі результати показав мезитол:



[11] Małkosza, M.; Lasek, W. *Tetrahedron*, 1991, 47, 2843.

[12] Małkosza, M.; Chesnokov, A. *Tetrahedron*, 2000, 56, 3553.

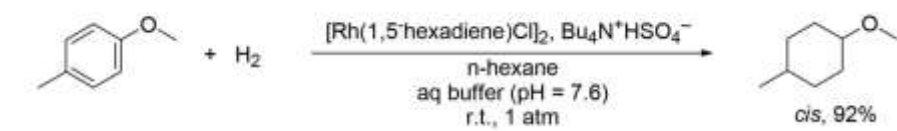
Реакція Хека: підвищення ефективності за умов МФК



[13] Wang, J-X.; Liu, Z; Hu, Y.; Wei, B.; Bai, L. *Synth. Commun.*, 2002, 32, 1607.

Відновлення аренів

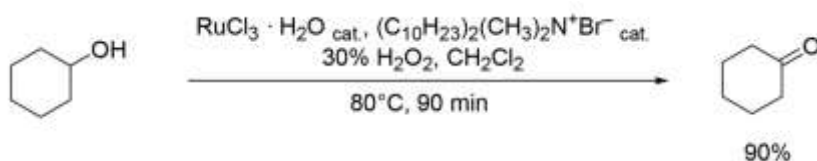
Зазвичай потребує високого тиску та температур, але за умов МФК відновлення ефективно проходить за нормальних умов (кімнатна температура, тиск 1 атм.).



[14] Januszkiewicz, K. R.; Alper, H. *Organometallics*, **1983**, 2, 1055.

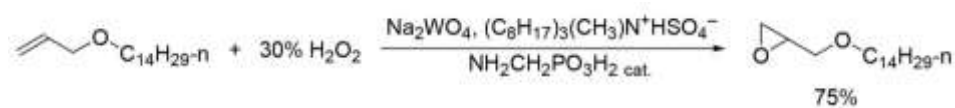
Окиснення H₂O₂/RuCl₃

Ліпофільний МФ каталізатор не лише переносить RuCl₃·H₂O₂ в органічну фазу, але й запобігає осадженню відновленого Ru.



[15] Barak, G.; Dakka, J.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3553.

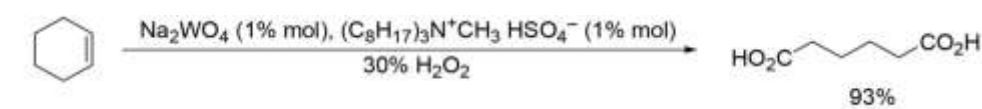
Аналогічно відбувається окиснення алкенів до карбонільних сполук. Можливе також утворення епоксидів.



[16] Sato, K.; Aoki, M.; Ogawa, M.; Hashimoto, T.; Panyella, D.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70, 905.

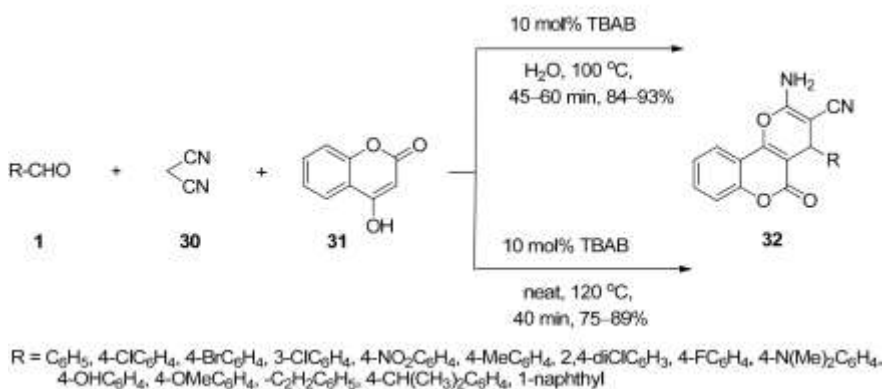
[17] Sato, K.; Aoki, M.; Tagaki, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12386.

“Зелений” метод прямого окиснення циклогексену до адипінової кислоти:

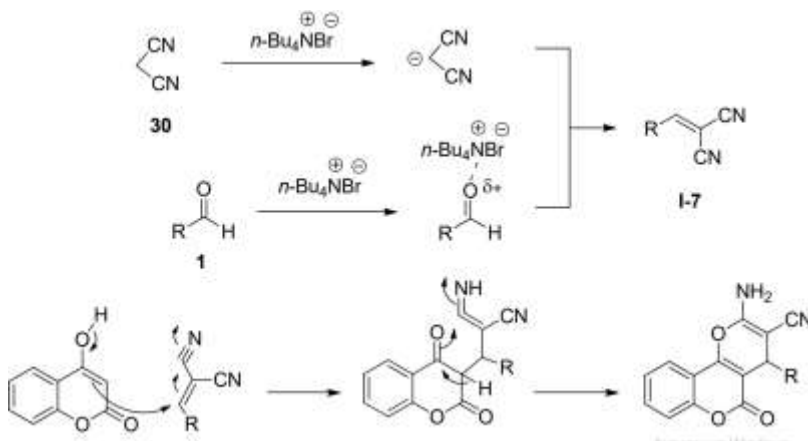


[18] Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R. *Science*, **1998**, 281, 1646.

МФК у синтезі гетероциклів. Синтез 3,4-дигідропірано[с]хромену: механізм МФК



Механізм за умов МФК:



[19] Khurana, J.M.; Kumar, S. Tetrabutylammonium bromide (TBAB): A neutral and efficient catalyst for the synthesis of biscoumarin and 3, 4-dihydropyrano[c]chromene derivatives in water and solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4125–4127.

Перелік використаних джерел

1. Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. Phase Transfer Catalysis. Third, Revised and Enlarged Ed. Wiley, **1993**, 499 p.
2. Makosza, M. Two-phase reactions in the chemistry of carbanions and halocarbenes — a useful tool in organic synthesis. In: *Organic Synthesis*. Butterworth-Heinemann, **1975**, p. 439-462.
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. Małosza, M.; Fedoryński, M. Co-catalysis in phase transfer catalyzed reactions (a concept paper). *Arkivoc*, **2006**, 4: 7-17.
5. Herriott, A. W.; Picker, D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1511; *Org. Synth.* **1981**, 60, 11.
6. Weber, W. P.; Shepherd, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4907.
7. Landini, D.; Montanari, F.; Pirisi, F. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 879.
8. Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2250.
9. Dermeik, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 879.
10. (a) Małosza, M.; Bujok, R. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2761. (b) Małosza, M.; Bujok, R. *Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 209.
11. Małosza, M.; Lasek, W. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2843.
12. Małosza, M.; Chesnokov, A. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3553.
13. Wang, J-X.; Liu, Z; Hu, Y.; Wei, B.; Bai, L. *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 1607.
14. Januszkiewicz, K. R.; Alper, H. *Organometallics*, **1983**, 2, 1055.
15. Barak, G.; Dakka, J.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3553.

16. Sato, K.; Aoki, M.; Ogawa, M.; Hashimoto, T.; Panyella, D.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 905.
17. Sato, K.; Aoki, M.; Tagaki, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12386.
18. Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R. *Science*, **1998**, *281*, 1646.
19. Khurana, J. M.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4125–4127.