

ОТРИМАННЯ ЗМІШАНИХ АНГІДРИДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ІНВЕРСІЙНОГО ТРАНСФАЗНОГО КАТАЛІЗУ

Аніщенко В.М., Редько А.М., Рибаченко В.І.

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ хімії спектроскопічних досліджень, м. Київ, Україна, e-mail: anischenko@nas.gov.ua

Стаття присвячена синтезу змішаних ангідридів карбонових кислот в двофазних системах вода-органічний розчинник, які використовуються як ацилюючі агенти в органічному синтезі, в тому числі при отриманні біологічно активних речовин. В роботі розглянуто вплив різних факторів на вихід цільового продукту, та визначено оптимальні умови для синтезу змішаних ангідридів методом інверсійного трансфазного каталізу. Як каталізатори було використано ряд пара-заміщених піридин N-оксидів (4-метил-, 4-метокси-, 4-морфоліно- та 4-диметиламіно- піридин N-оксиди). Показано, що зі зростанням основності каталізатора знижується вихід цільового продукту внаслідок прискорення побічних реакцій, а при переході від 4-метокси- к 4-морфоліно- піридин N-оксиду відбувається зміна швидкості визначальної стадії. Встановлено, що проведення реакції при 0°C з використанням 4-метилпіридин N-оксиду як каталізатора та етилацетату як органічної фази дозволяє синтезувати змішані ангідриди карбонових кислот з виходом близьким до кількісного.

Ключові слова: інверсійний трансфазний каталіз, змішані ангідриди, піридин N-оксиди, ВЕРХ.

PREPARATION OF MIXED CARBONIC ACIDS ANHYDRIDES UNDER INVERSION PHASE TRANSFER CATALYSIS

Anishchenko V.M., Redko A.M., Rybachenko V.I.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Spectrochemical Research, Kyiv, Ukraine, e-mail: anischenko@nas.gov.ua

The article is devoted to the synthesis of mixed carboxylic acid anhydrides in two-phase water-organic solvent systems. Mixed carboxylic acid anhydrides are used as acylating agents in organic synthesis, including in the production of biologically active substances. The influence of various factors on the yield of the target product is considered, and the optimal conditions for the synthesis of mixed anhydrides by the method of inversion

phase-transfer catalysis are determined. Para-substituted pyridine N-oxides (4-methyl-, 4-methoxy-, 4-morpholino- and 4-dimethylamino- pyridine N-oxides) were used as catalysts. The results showed that increasing the basicity constant of the catalyst reduces the yield of the target product due to the acceleration of adverse reactions. Also, the transition from 4-methoxy- to 4-morpholino- pyridine N-oxide changes the rate of the determination step. According to the obtained experimental data, carrying out the reaction at 0°C using 4-methylpyridine N-oxide as a catalyst and ethyl acetate as the organic phase allows the synthesis of mixed carboxylic acid anhydrides with a yield close to quantitative.

Keywords: inverse phase-transfer catalysis, mix anhydride, pyridine N-oxide, HPLC

Останнім часом особлива увага приділяється розробці методів отримання хімічних продуктів, які задовольняють принципам «зеленої хімії». Одним з таких методів, який дозволяє здійснити ряд хімічних перетворень з високою швидкістю, селективністю і виходом кінцевого продукту є інверсійний трансфазний каталіз (ІТК) [1]. Функція каталізатора в цьому методі, на відміну від класичного трансфазного каталіза, полягає в транспортуванні ліпофільного субстрату з органічної фази в водну. Такий підхід дає ряд очевидних переваг: використання води як реакційного середовища замість дорогих і токсичних органічних розчинників, м'які умови проведення реакції, високі виходи і зручне виділення кінцевого продукту з реакційної суміші. В літературі є відомості щодо синтезу змішаних ангідридів карбонових кислот методом ІТК [2-4]. Однак, досі не було проведено аналізу впливу структури каталізатора на швидкість реакції, температури, концентрації карбоксилат іону та природи органічного розчинника на вихід змішаних ангідридів бензойної та аліфатичних карбонових кислот.

Мета дослідження: визначення оптимальних умов синтезу змішаних ангідридів карбонових кислот в двофазних системах вода-органічний розчинник в присутності похідних піридин N-оксиду.

Матеріали і методи дослідження.

Похідні піридин N-оксиду: 4-метилпіридин N-оксид (MePNO), 4-метоксипіридин N-оксид (MeOPNO), 4-морфолінопіридин N-оксид (MorphPNO), 4-диметиламінопіридин N-оксид (DMAPNO), були отримані згідно методик наведених в літературі [5]. Використовували розчинники, що мали ступінь чистоти для ВЕРХ. За перебігом реакції стежили аналізуючи склад органічної фази за допомогою хроматографічної системи Agilent 1100 з діодно-матричним детектором та колонкою Zorbax C18 250x3.5мм 5мкм. Як елюенти використовували водний розчин 0,05М H_3PO_4 (Fluka) - (A) та ацетонітрил (Sigma-Aldrich) - (B). Зразки органічної фази розводили в 50 разів ацетонітрилом і 5 мкл отриманого розчину аналізували ВЕРХ. Елюювання проводили за постійної температури в 40°C, що дозволило отримати ефективне розділення всіх компонентів та визначити їх концентрації в органічній фазі. Детектування компонентів здійснювали за наступними довжинами хвиль: 206 нм – дихлорметан та етилацетат; 230 нм – бензойна кислота; 238 нм – змішаний ангідрид бензойної та аліфатичної кислоти; 242 нм – бензойний ангідрид. Слід відзначити, що при використанні вище описаної програми елюювання бензоїлхлорид гідролізувався в колонці, внаслідок чого не можливо було контролювати його концентрацію.

Вплив реакційних умов на перебіг каталітичного процесу вивчали на прикладі реакції утворення оцтово-бензойного ангідриду. Реакцію проводили в термостатуємому реакторі, в якому змішували 5 мл водного розчину ацетату натрію (0,5 ммоль) з каталізатором (0,5-5 мкмоль) і 5 мл органічного розчинника. Отриману двофазну систему термостатували протягом 10 хв. при повільному перемішуванні магнітною мішалкою. Далі в органічну фазу вводили бензоїлхлорид (0,5 ммоль) і підвищували інтенсивність перемішування до 1500 об./хв. Через визначенні часові інтервали відбирали проби органічної фази (10 мкл), які розводили ацетонітрилом і аналізували ВЕРХ. Після того як з хроматограм зникав

широкий пік від гідролізу бензоїлхлориду, перемішування припиняли і визначали вихід оцтово-бензойного ангідриду.

Результати дослідження.

Згідно літературних даних лімітуючою стадією ІТК процесу (рис. 1) є реакція утворення іонного інтермедіату (PNOBz⁺Cl⁻) - (k₁) [6].

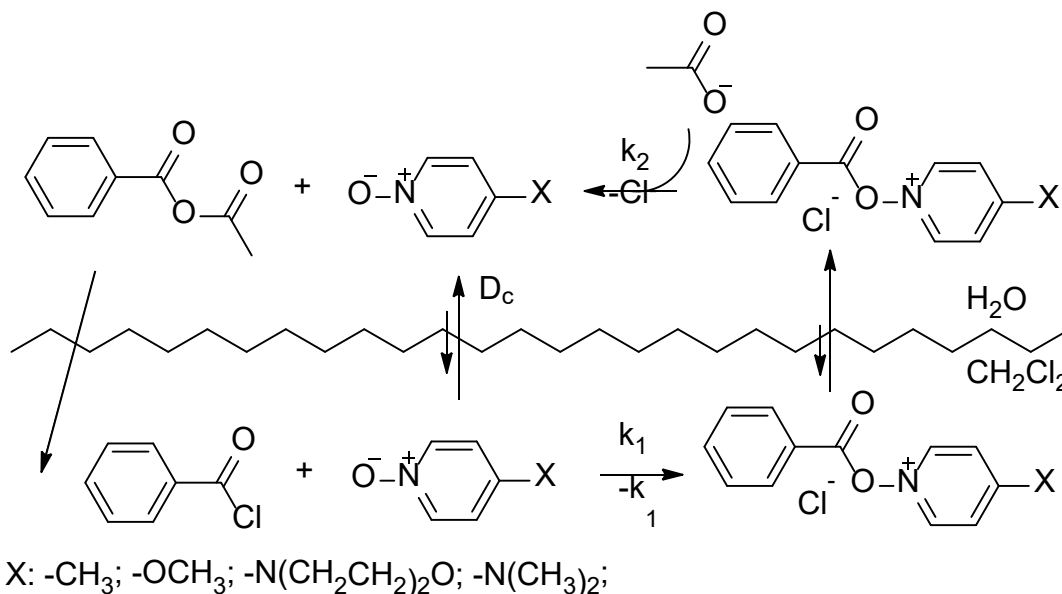


Рисунок 1. Схема ІТК процесу утворення змішаного ангідриду в двофазній системі вода-дихлорметан.

Первинні кінетичні експериментальні дані з накопичення оцтово-бензойного ангідриду (AcOBz) обробляли з використанням рівняння (1) отримуючи ефективні константи швидкості реакції (k_{еф}).

$$\ln\left(\frac{[\text{AcOBz}]_{\infty}}{[\text{AcOBz}]_{\infty} - [\text{AcOBz}]_t}\right) = k_{\text{еф}} \cdot t \quad (1)$$

де [AcOBz]_t – концентрація оцтово-бензойного ангідриду в момент часу t, М; [AcOBz]_∞ – концентрація оцтово-бензойного ангідриду наприкінці реакції, М; t - час, с.

Ефективні константи швидкості, в свою чергу, пов'язані з константами швидкості реакції утворення іонного інтермедіату наступним чином:

$$k_{\text{еф}} = \frac{k_1}{1 + D_c} \cdot [C]_0 \quad (2)$$

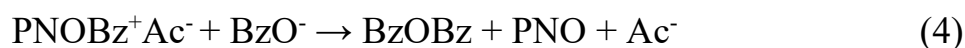
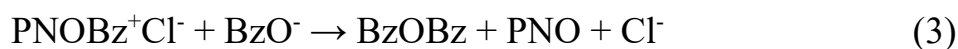
де D_c – коефіцієнт розподілу каталізатора в двофазній системі вода-дихлорметан; $[C]_0$ – початкова концентрація каталізатора в водній фазі, М.

В таблиці 1 наведено отримані константи швидкості k_1 , вихід змішаного ангідриду і константи основності pK_{BH^+} для досліджених каталізаторів. Найбільша константа швидкості k_1 і найбільший вихід спостерігаються при використанні MeOPNO. А основніші MorphPNO та DMAPNO показали меншу ефективність як каталізатори в досліджуваній реакції. Цей факт можна пояснити зменшенням реакційної здатності іонного інтермедіату з підвищенням основності каталізатора, що призводить до зміни лімітуючої стадії, тобто $k_2 < k_1$ при каталізі MorphPNO та DMAPNO.

Таблиця 1. Константи швидкості (k_1) та вихід оцтово-бензойного ангідриду при ІТК похідними піридин N-оксиду

Каталізатор	pK_{BH^+}	$k_1 \cdot 10^{-2}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Вихід, %
MePNO	1,29	6,4±0,5	82
MeOPNO	2,05	15,0±1,1	80
MorphPNO	3,25	5,1±0,4	75
DMAPNO	3,88	3,8±0,4	67

Вихід оцтово-бензойного ангідриду знижувався зі зростанням основності каталізатора, що можна пояснити збільшенням ролі реакцій гідролізу бензоїлхлориду (BzCl) та оцтово-бензойного ангідриду. Також спостерігалось накопичення бензойного ангідриду (BzOBz), що є наслідком перебігу реакцій (3) і (4).



Реакція (4) стає можливою внаслідок взаємодії між оцтово-бензойним ангідридом (AcOBz) та каталізатором, що може призводити до утворення ацетату бензоїлоксипіридинія (PNOBz⁺Ac⁻) (5) та бензоату ацетилоксипіридинія (PNOAc⁺Bz⁻) (6).



Співвідношення швидкостей реакцій утворення цих сполук впливає на кінцевий вихід ангідридів. Так, якщо $k_5 > k_6$ в органічній фазі буде накопичуватися менш реакційно здатний бензойний ангідрид. У разі ж $k_5 < k_6$ в органічній фазі повинна спостерігатися вища концентрація аліфатичного ангідриду. Внаслідок того, що аліфатичний ангідрид легко гідролізується, його детектування методом ВЕРХ при елююванні водним розчином кислоти є неможливим. Тому для всіх експериментів були зареєстровані ІЧ спектри зразків органічної фази, в хроматограмах котрих був відсутній бензоїлхлорид. Так, інтенсивність смуги поглинання, що відповідає валентним коливанням карбонільної групи в аліфатичному ангідриді (1814 см⁻¹), була низькою і зменшувалася при переході від MePNO до MeOPNO. При використанні більш основних каталізаторів, ця смуга в ІЧ спектрах не спостерігалася зовсім. Таким чином, для менш основних каталізаторів реакція зі змішаним ангідридом перебігає більш селективно з переважним утворенням бензоату ацетилоксипіридинія.

Додатково було проаналізовано вплив початкової концентрації ацетату натрію (AcONa), природи органічної фази (дихлорметан або етилацетат) та температури реакції (T) (табл. 2) на вихід оцтово-бензойного ангідриду.

З наведених даних випливає, що використання етилацетату при низькій температурі, в присутності надлишку ацетату натрію дозволяє отримувати оцтово-бензойний ангідрид з майже кількісним виходом.

Таблиця 2. Вихід оцтово-бензойного ангідриду за різних умов реакції в двофазній системі вода-дихлорметан (CH₂Cl₂) та етилацетат-вода (EtOAc) ([BzCl]=0,100 моль·л⁻¹; [MePNO]₀=0,010 моль·л⁻¹)

[AcONa], М	Т, °С	Вихід, % (CH ₂ Cl ₂)	Вихід, % (EtOAc)
0,100	25	82	88
	0	82	91
0,200	25	86	91
	0	88	94
0,300	25	90	94
	0	92	97
0,400	25	92	96
	0	95	98
0,500	25	95	98
	0	97	99

В цих умовах було проведено синтез відповідних змішаних ангідридів карбонових кислот шляхом бензоїлювання пропіонату та стеарату натрію. Отримання стеарат-бензойного ангідриду проводили за початкової концентрації стеарата натрію 0,120 М. Більша концентрація стеарата перешкоджає розшаруванню двофазної системи, що унеможлиблює відокремлення органічної фази. Вихід пропіонат-бензойного і стеарат-бензойного ангідридів склав понад 95%.

Висновки.

1. Визначено оптимальні умови (каталізатор, температура, розчинник) синтезу методом інверсійного трансфазного каталізу змішаних ангідридів карбонових кислот в двофазних системах вода-органічний розчинник.

2. Встановлено, що при переході від менш основних 4-метилпіридин N-оксиду і 4-метоксипіридин N-оксиду до більш основних 4-морфолінопіридин N-оксиду і 4-диметиламінопіридин N-оксиду відбувається зміна швидкості визначальної стадії, внаслідок зменшення реакційної здатності відповідного катіону N-ацилоксипіридинія.

Список літератури

1. Mathias L.J. Inverse phase transfer catalysis. First report of a new class of interfacial reactions / L.J. Mathias, R.A. Vaidya // J.Amer.Chem.Soc. – 1986. – Vol. 108. - № 2. – P. 1093–1094.
2. Wang M.-L. Study of the Pyridine 1-Oxide-Catalyzed Two-Phase Reversible Exchange Reaction of Benzoyl Chloride and Butanoate Ion / M.-L. Wang, C.-C. Ou, J.-J. Jwo // Bull.Chem.Soc.Jpn. - 1994. - Vol. 67. – Is. 11. - P. 2949-2955.
3. Wang M.-L. Kinetics of the reaction of benzoyl chloride and sodium carboxylate under inverse phase-transfer catalysis / M.-L. Wang, C.-C. Ou, J.-J. Jwo // J.Mol.Cat. A: Chem. - 1995. - Vol. 99. - № 3. - P. 153-160.
4. Wang M.-L. Study of the Reaction of Benzoyl Chloride and Sodium Dicarboxylate under Inverse Phase Transfer Catalysis / M.-L. Wang, C.-C. Ou, J.-J. Jwo // Bull.Chem.Soc.Jpn. - 1995. - Vol. 68. - № 8. - P. 2165-2174.
5. Katritzky A. R. The preparation of some substituted pyridine 1-Oxides / A.R. Katritzky // J.Chem.Soc. - 1959. – Is. 12. - P. 3680-3683.
6. Wang M.-L. Study of the Reaction of Glycine and Benzoyl Chloride Under Inverse Phase Transfer Catalysis / M.-L. Wang, C.-C. Ou, J.-J. Jwo // Chem.Eng.Commun. - 2000. - Vol. 179. - № 1. - P. 233-252.