

А.А. Афонькин, А.Е. Шумейко, М.Л. Кострикин, Н.Г. Разумова

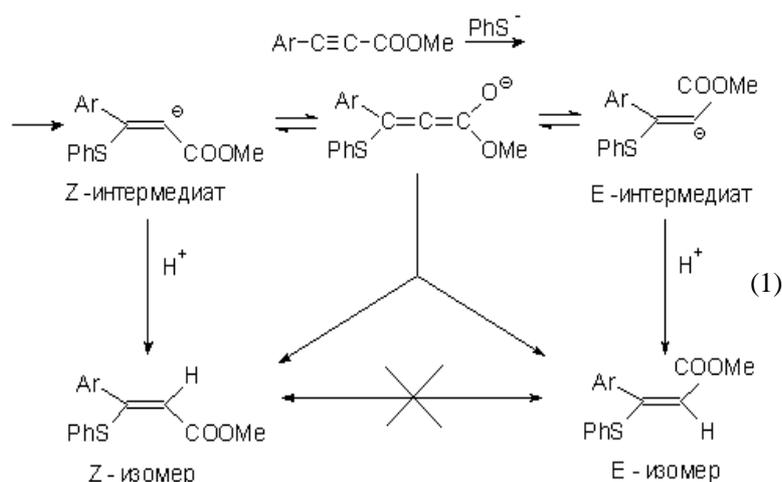
МЕЖФАЗНОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ТИОФЕНОЛЯТ-ИОНОВ К АКТИВИРОВАННЫМ ЭФИРАМ АРИЛПРОПИОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В межфазных условиях изучена реакция присоединения тиофенолят-ионов к активированным эфирам арилпропиоловой кислоты. Показано, что в двухфазных системах в присутствии катализаторов межфазного переноса реакция протекает необратимо с образованием *Z*- и *E*-изомеров. В органическом растворителе, в том числе в "отделенной" органической фазе, процесс является равновесным. Найдены условия, влияющие на место протекания химического взаимодействия.

Реакции, протекающие через стадию присоединения органических или неорганических анионов к непредельным С=C, С=О и С=N связям (в том числе присоединение по Михаэлю, альдольная и бензоиновая конденсации, циангидриновый синтез), успешно катализируются четвертичными ониевыми солями в двухфазных системах вода—органический растворитель [1]. Однако в отличие от реакций нуклеофильного замещения механизм их в межфазных условиях детально не изучен. В то же время такого рода информация важна в случае межфазнокаталитических (МФК) реакций, стереовыход которых подвержен влиянию места протекания химического взаимодействия [2].

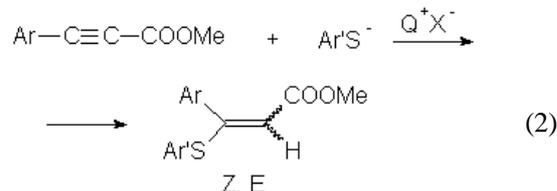
Прямое использование представлений о механизме МФК, накопленных при изучении реакций нуклеофильного замещения, затруднено в силу специфики самого процесса и отсутствия уходящей группы, сольватация которой играет важную роль в межфазнокатализируемых реакциях нуклеофильного замещения. Ряд факторов, о которых пойдет речь ниже, свидетельствует о том, что, реакции присоединения анионов по кратной связи (или их отдельные стадии) имеют тенденцию к протеканию на поверхности раздела фаз (ПРФ) или вблизи нее, а схема Старкса [1] представляется менее предпочтительной по сравнению с процессами нуклеофильного замещения.

Выбранная в качестве объекта изучения реакция бимолекулярного присоединения тиофенолятиона к метиларилпропиолатам в метаноле протекает (схема (1)) [3] с образованием интермедиатов карбанионного типа, способных к изомеризации через кумуленовое оксипроизводное с последующим превращением в конечные продукты — *E*- и *Z*-изомеры эфиров соответствующих коричневых кислот.



Характер образующихся интермедиатов, наличие нескольких равновесий на пути к конечным продуктам позволяют предположить повышенную склонность этой реакции в МФК-условиях к протеканию на ПРФ, что дает возможность целенаправленно влиять на ее стереовыход, используя подход, предложенный ранее [2] для МФК-фенолиза циклофосфазенов.

Выбранная модельная реакция присоединения 4-нитротиофенолят-иона к метиловому эфиру арилпропионовой кислоты в системе боратный буфер (рН 9.60) — органический растворитель (*n*-бутанол, *o*-дихлорбензол, гексан) по данным ВЭЖХ во всех случаях протекает, как и в гомогенных спиртовых средах, с образованием продуктов:



где Ar = Ph, 3-NO₂Ph; Ar' = 4-NO₂Ph, 2,4-(NO₂)Ph; Q⁺ = Et₃BzN⁺, Bu₄N⁺; X⁻ = Cl⁻, I⁻.

Одновременно протекает побочная реакция окисления 4-нитротиофенолят-аниона, катализируемая, как и основной процесс, четвертичными аммониевыми солями. Особенно значима она в двухфазной системе с гексаном, где ее вклад достигает 30 %. Долю побочной реакции удается свести к минимуму (~5 %), проводя процесс в атмосфере аргона и закрыв реактор от источника света.

Кинетику присоединения 4-нитротиофенолят-иона к метиларилпропиолату изучали при 10–1000-кратном избытке субстрата ($\text{PhC}\equiv\text{COOMe}$), что обеспечивало во всех случаях соблюдение условий псевдомономолекулярности процесса.

В двухфазной системе боратный буфер (pH 9.60) — органический растворитель в присутствии четвертичных аммониевых солей (реакция (2)) протекает необратимо. Наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка ($k_n^{\text{MФ}}$), характеризующие этот процесс, определялись по убыли нитротиофенола при длине волны 417 нм и были постоянны до глубин превращения 60–90 %.

Во всех случаях увеличение концентрации катализатора приводит к росту величин $k_n^{\text{MФ}}$ (рис. 1). Особенно подвержена межфазному катализу реакция (2) в системе боратный буфер—бутанол, где уже при концентрации триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ), равной $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, константа $k_n^{\text{MФ}}$ достигает значительных и потому трудноизмеряемых величин. Напротив, в двухфазной системе боратный буфер—гексан катализ ТЭБАХ

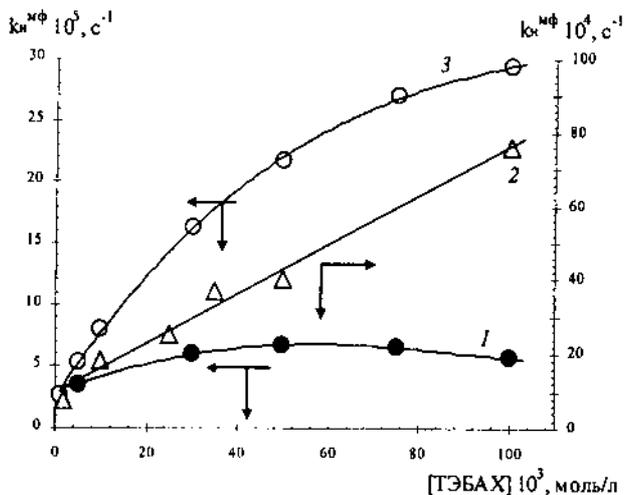


Рис. 1. Зависимость величины $k_n^{\text{MФ}}$ реакции 4-нитротиофенолята с метилфенилпропиолатом в системах боратный буфер (pH 9.18) — органический растворитель от концентрации катализатора [ТЭБАХ]: 1 — *n*-гексан, 2 — *n*-бутанол, 3 — *o*-дихлорбензол. $[\text{PhC}\equiv\text{COOMe}] = 2.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

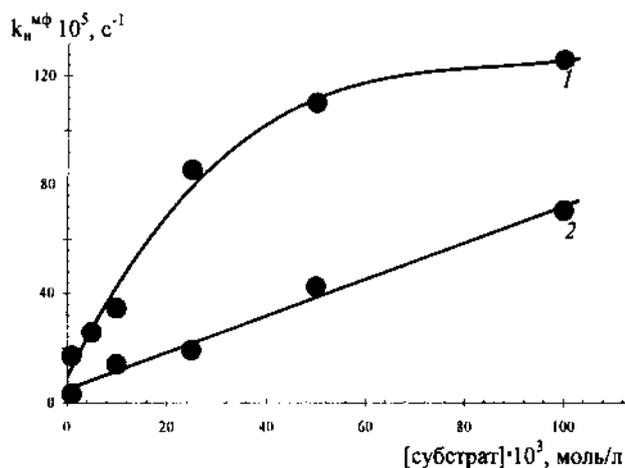


Рис. 2. Влияние концентрации субстрата на величину $k_n^{\text{MФ}}$ реакции 4-нитротиофенолята с метиларилпропиолатом в системах боратный буфер (pH 9.18) — *o*-дихлорбензол: 1 — $3\text{-NO}_2\text{PhC}\equiv\text{CCOOMe}$; 2 — $\text{PhC}\equiv\text{CCOOMe}$. $[\text{ТЭБАХ}] = 5 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

отсутствует, а кривая 1 иллюстрирует некаталитическую реакцию.

Наблюдается также зависимость скорости исследуемого процесса от структуры субстрата. Из рис. 2 следует, что переход от метилфенилпропиолата к 3-нитрозамещенному субстрату приводит к существенному увеличению скорости при прочих равных условиях, что согласуется с порядком реакционной способности в ряду замещенных эфиров арилпропиоловой кислоты, обнаруженным в спиртовых средах [3].

Для обнаружения условий преимущественного протекания реакции (2) на ПРФ или в объеме органической фазы был использован подход, ранее разработанный для фенолиза циклофосфазенов [2] и их моноарилоксипроизводных [2, 4]. Суть его заключается в поиске характеристических зависимостей наблюдаемой константы скорости процесса от концентрации субстрата [5]. При этом полагается, что полное отсутствие влияния концентрации субстрата на $k_n^{\text{MФ}}$ является необходимым признаком протекания стадии химического взаимодействия на ПРФ.

Обнаруженные различия во влиянии концентрации субстрата (рис. 2—4) на скорость процесса позволяют предположить особенности в деталях механизма МФК в ряду использованных органических фаз, в частности, в топологии стадии химического взаимодействия.

Реакция в двухфазной системе боратный буфер (pH 9.60) — *n*-бутанол, по всей видимости, лимитируется стадией присоединения тиоарилат-иона к субстрату и протекает в объеме органи-

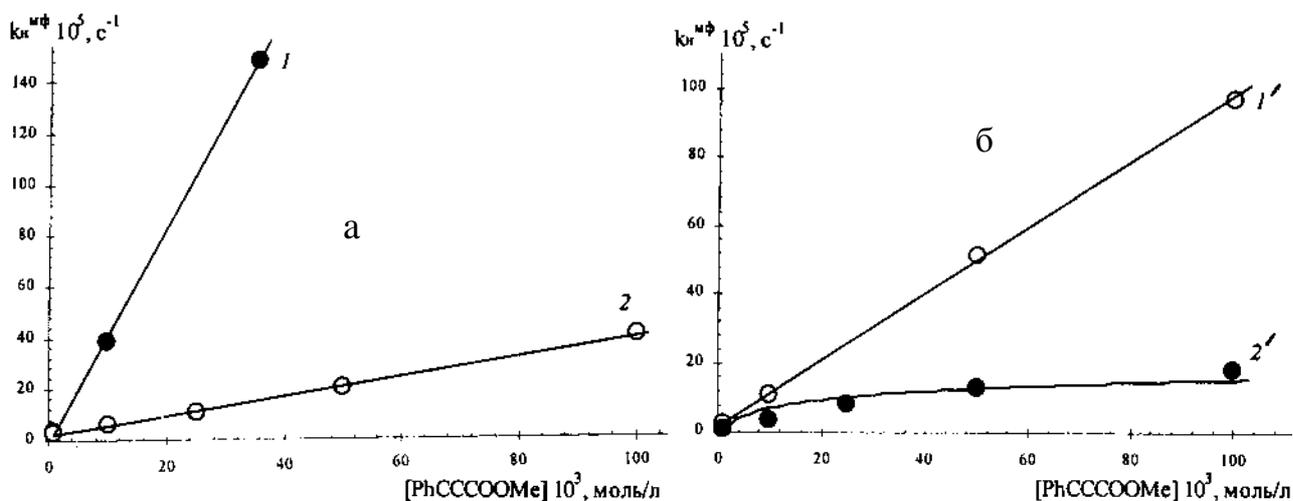
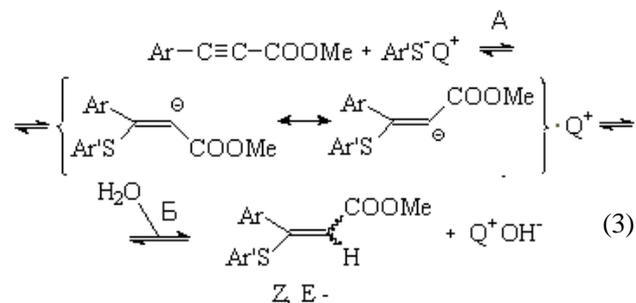


Рис. 3. Зависимость величины $k_n^{M\Phi}$ реакции 4-нитрофенолята с метилфенилпропиолатом в системах боратный буфер (рН 9.18) — органический растворитель (а) и — *o*-дихлорбензол (б) от концентрации субстрата: 1 — *n*-бутанол, 2 — *n*-гексан, $[TЭБAX] = 5 \cdot 10^{-2}$ моль/л (а); 1' — $[TЭБAX] = 5 \cdot 10^{-2}$, 2' — $[TЭБAX] = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л (б).

ческой фазы. Этому способствует значительная экстракция 4-нитрофенолята триэтилбензиламмония в бутанол (эффективная степень экстракции достигает величины 28 при $[TЭБAX] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л). В пользу этого предположения свидетельствуют также и существенное влияние концентрации ТЭБАХ на $k_n^{M\Phi}$ (рис. 1, кривая 2), прямолинейный характер зависимости от концентрации субстрата в двухфазной системе (рис. 3, а, кривая 1). Реакция в двухфазной системе боратный буфер (рН 9.60) — *o*-дихлорбензол представляет собой иной тип взаимодействия. При низких значениях концентрации катализатора она склонна к протеканию на ПРФ, что проявляется в криволинейности зависимости $k_n^{M\Phi}$ от концентрации метилфенилпропиолята (рис. 3, б, кривая 2'). При этом область независимости $k_n^{M\Phi}$ от концентрации субстрата достигается тем раньше, чем ниже содержание ТЭБАХ в системе. Возрастание концентрации ТЭБАХ или переход к более липофильному катализатору Vu_4NI приводит к увеличению экстракции 4-нитрофенолят-иона (в 35—40 раз в последнем случае), адекватному росту наблюдаемой константы скорости процесса, прямолинейному характеру зависимости между $k_n^{M\Phi}$ и концентрацией субстрата (рис. 3, б, кривая 1') и, как результат, к перемещению в глубь органической фазы стадии присоединения реагента, скорость которой, по всей вероятности, и лимитирует весь процесс в целом.

Таким образом, система боратный буфер (рН 9.60) — *o*-дихлорбензол оказывается наиболее благоприятной для целенаправленного воздействия

на выбор места протекания реакции (2). По исследованию реакции в двухфазной системе боратный буфер (рН 9.60) — гексан получены результаты, неоднозначные в своей интерпретации. С одной стороны, наблюдаемая скорость реакции 4-нитрофенолят-иона с метилфенилпропиолатом практически не чувствительна к содержанию катализатора в двухфазной системе (рис. 1, кривая 1), что более характерно для интерфазных реакций [6]. С другой стороны, прямолинейный характер зависимости между $k_n^{M\Phi}$ и концентрацией субстрата (рис. 3, а, кривая 2), свидетельствует в пользу экстракционного механизма взаимодействия [2, 6]. Согласовать эти противоречивые результаты можно лишь предположив, что в качестве лимитирующей стадии процесса реализуется стадия протонирования одного из ионнопарных интермедиатов (схема (3)), малочувствительная к содержанию субстрата в системе. Быстрая в большинстве случаев, она может быть затруднена, когда в качестве органической фазы выступает гексан, в котором очень низкое содержание воды и источником протонов может выступать ПРФ,



где при pH 9.60 их концентрация невелика.

Кинетические закономерности реакции присоединения тиоарилат-ионов к активированной тройной связи в насыщенных водой органических растворителях ("отделенная" органическая фаза) существенно отличаются от изученных нами в межфазных условиях и в гомогенной спиртовой среде [3]. Во-первых, в насыщенных водой *o*-дихлорбензоле и *n*-бутаноле взаимодействие тиоарилатов, экстрагированных в виде солей тетраалкиламмония из водной фазы в органическую, с арилметилпропиолатами представляет собой равновесный процесс (рис. 4). Во-вторых, константы скорости $k_2^{\text{эф}}$ выше в случае метилфенилпропиолата по сравнению с 3-нитрозамещенным продуктом (таблица), тогда как в изученных нами межфазных условиях и спиртовых средах [3] наблюдается противоположная картина — 3-нитрозамещенный суб-

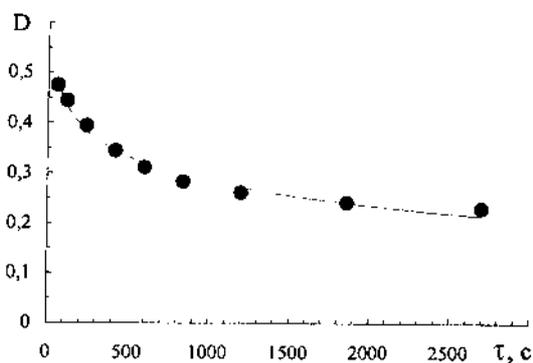


Рис. 4. Типичная зависимость оптической плотности (концентрации реагента) от времени для реакции присоединения тиоарилат-иона к метиларилпропиолату в "отделенной" органической фазе (298 К). [3-NO₂-PhC≡CCOOMe] = 1·10⁻² моль/л, 4-NO₂PhS⁻ТЭБА⁺, насыщенный водой *o*-дихлорбензол.

страт значительно более активен независимо от структуры реагента и типа органической среды.

В дополнение к приведенным выше закономерностям обнаружено, что в насыщенном водой *o*-дихлорбензоле скорости нуклеофильного присоединения в 10–100 раз выше, чем в насыщенном водой *n*-бутаноле, в отличие от соответствующих межфазных условий, где *n*-бутанол в качестве органической компоненты обеспечивает существенно более высокую скорость реакции по сравнению с *o*-дихлорбензолом (рис. 1).

Из схемы (3) видно, что для образования конечных продуктов реакции — метиловых эфиров замещенных коричных кислот — требуется протонирование анионного интермедиата, получающегося в результате присоединения тиоарилат-иона к активированной тройной связи. В "отделенной" органической фазе единственным источником протонов является растворенная в ней вода (рK_a воды равно 15.74, рK_a бутилового спирта меньше 19 [8]). По-видимому, равновесная стадия отрыва протона от воды становится ключевой и лимитирует весь процесс в целом.

В межфазных условиях стадия протонирования интермедиата играет, как правило, менее значительную роль и, по-видимому, осуществляется на поверхности раздела фаз (ПРФ), а полная конверсия исходных реагентов обеспечивается непрерывным подходом к ПРФ как H₂O из водной фазы, так и анионного промежуточного продукта из органической среды.

Обнаруженное падение констант скоростей $k_2^{\text{эф}}$ при переходе от метилфенилпропиолата к его 3-нитропроизводному (таблица), по-видимому, связано с адекватным снижением основности интермедиата, величина которой определяет ско-

Эффективные константы скорости взаимодействия тиоарилатов тетраалкиламмония с метиларилпропиолатами $k_2^{\text{эф}}$ в "отделенной" органической фазе

Органическая фаза	Субстрат	Реагент	$k_2^{\text{эф}}$, л/(моль·с) *
<i>o</i> -Дихлорбензол	Метилфенилпропиолат	4-NO ₂ PhS ⁻ ТЭБА ⁺	(7.55 ± 0.01)·10 ⁻¹
	3-Нитрофенилметилпропиолат	"	(1.98 ± 0.01)·10 ⁻¹
	Метилфенилпропиолат	2,4(NO ₂)PhS ⁻ ТЭБА ⁺	(3.60 ± 0.01)·10 ⁻²
	3-Нитрофенилметилпропиолат	"	(1.24 ± 0.61)·10 ⁻²
<i>n</i> -Бутанол	Метилфенилпропиолат	4-NO ₂ PhS ⁻ ТЭБА ⁺	(4.52 ± 0.01)·10 ⁻²
	3-Нитрофенилметилпропиолат	"	(1.39 ± 0.20)·10 ⁻²
	Метилфенилпропиолат	2,4(NO ₂)PhS ⁻ ТЭБА ⁺	(2.35 ± 7.26)·10 ⁻⁴

* Величины $k_2^{\text{эф}}$ рассчитывались как тангенс угла наклона зависимости наблюдаемой константы скорости от концентрации субстрата в условиях не менее 10-кратного избытка последнего по отношению к реагенту.

рость присоединения H^+ на стадии Б (схема (3)). Мерой основности интермедиата может выступать величина заряда на карбанионе при двойной связи. Расчет этих параметров методами AM1, MNDO показал, что на величину отрицательного заряда на углеродном атоме в основном влияет заместитель арильного фрагмента и практически не влияет характер заместителей в тиоарильной части, а величина заряда на карбанионе (и, следовательно, основность) уменьшается при переходе от фенилпропиолата к 3-нитрофенилпропиолату. Исходя из последнего, становится понятной активность интермедиатов в реакции присоединения протона на стадии Б (схема (3)) и наблюдаемая инверсия в реакционной способности изученных субстратов по сравнению с условиями межфазного катализа (рис. 2).

Относительно влияния органического растворителя, столь сильно различающегося в условиях "отделенной" органической фазы и межфазных условиях, можно сказать следующее. Более низкие скорости процесса в насыщенном водой *n*-бутаноле являются следствием как снижения нуклеофильности реагента, так и, возможно, основности интермедиата из-за более значительных по сравнению с *o*-дихлорбензолом эффектов сольватации спиртом. В межфазных условиях дезактивирующие эффекты сольватации перекрываются выигрышем от экстракции ионнопарного реагента, существенно более выраженной для систем с *n*-бутанолом.

Были выделены продукты реакции фенилпропиолата с тиофенолят-ионом в виде смеси *E,Z*-изомеров. Полученное при этом соотношение *E:Z* = 73:27 соответствует литературному [3] (содержание изомеров смеси определяли ПМР-спектроскопией по описанным [2] спектрам индивидуальных соединений и по данным ВЭЖХ). Однако с течением времени и (или) под действием УФ-облучения происходило накопление более устойчивого *Z*-изомера вплоть до исчезновения *E*-продукта.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что для реакций нуклеофильного присоединения межфазный катализ, кроме своих традиционных преимуществ [1], проявляет ранее не описанную в литературе особенность — обеспечивает более полную конверсию реагентов, превращая равновесный процесс в необратимый. Особенно значим этот фактор при получении изомерных продуктов реакции нуклеофильного присоединения по кратной связи, поскольку целенапра-

вленное влияние на соотношение изомеров без изменения структуры реагентов возможно лишь в условиях МФК, но не в классических органических средах.

Синтез и очистку реагентов [3, 8], подготовку органических растворителей [9] и буферных растворов [9] производили по описанным методикам. Кинетические измерения в условиях межфазного катализа [10], "отделенной" органической фазы [11], расчет наблюдаемых констант скорости выполняли, как описано ранее. Эффективную степень экстракции 4-нитротиофенолят-иона в органическую фазу определяли по методу [10]. MNDO и AM1 расчеты зарядов в карбанионных интермедиатах выполняли на IBM PC Celeron 450 с помощью стандартной программы HyperChem.

РЕЗЮМЕ. У трансфазних умовах досліджено реакцію приєднання тиофенолят-йонів до активованих ефірів арилпропіолової кислоти. Показано, що у двофазних системах у присутності каталізаторів трансфазного переносу реакція протікає незворотно з утворенням *Z,E*-ізомерів. В органічному розчиннику, в тому числі у "відокремленої" органічної фази, процес є рівноважним. Установлено фактори, які визначають місце протікання хімічної взаємодії.

SUMMARY. Phase-transfer addition of thiophenolate ions to activated esters of propionic acid has been studied. In two-phase systems with of phase-transfer catalysts added, the reaction was found to proceed irreversibly to give *Z,E*-isomers. In organic solvent, as with the separated organic phase, the process is equilibrium. The conditions responsible for the place where reaction proceeds have been ascertained.

1. *Dehmlow T.V., Dehmlow S.S.* Phase Transfer Catalysis. -VCH: Weinheim, 3d Edn., 1993.
2. *Афонькин А.А., Шумейко А.Е., Попов А.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. -1995. -№ 11. -С. 2102—2107.
3. *Hamed E.A., Moussa A.M., Yossef A.H.* // J. Phys. Org. Chem. -1990. -3, № 6. -P. 375—378.
4. *Razumova N.G., Shumeiko A.E., Afonkin A.A., Popov A.F.* // Mend. Commun. -1994. -P. 64, 65.
5. *Halpern M., Sasson Y., Rainovitz M.* // J. Org. Chem. -1984. -49. -P. 2011, 2012.
6. *Юфим С.С.* Механизм межфазного катализа. -М.: Наука, 1984.
7. *Danner R.S., Yilderbrand J.H.* // J. Amer. Chem. Soc. -1922. -44. -P. 2824.
8. *Newman M.S., Merrill S.H.* //Ibid. -1955. -77. -P. 5549—5551.
9. *Гордон И., Форд Р.* Спутник химика. -М.: Мир, 1976.
10. *Попов А.Ф., Афонькин А.А., Шумейко А.Е.* // Реакц. способность орган. соединений. -1988. -4. -С. 287—296.
11. *Попов А.Ф., Афонькин А.А., Шумейко А.Е.* // Там же. -1988. -4. -С. 297—305.