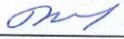


МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ  
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК  
И ПРОВЕРЕНО НА ОБЪЕМ  
ЗАИМСТВОВАНИЯ  
и.о. заведующего кафедрой  
канд. тех. наук, доцент  
 Г.Н. Шигабаева  
«05» июня 2017 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ  
КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ОКСИДА ХИНОЛИНА В РЕАКЦИЯХ  
МЕЖФАЗНОГО АЛКИЛИРОВАНИЯ ДИОЛОВ

04.04.01 Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнил работу  
студент 2 курса  
очной формы обучения



Цаплина  
Мария  
Валерьевна

Научный руководитель  
канд. хим. наук,  
доцент



Лебедева  
Наталья  
Николаевна

Рецензент  
к.х.н., доцент кафедры  
общей и специальной химии  
строительного института  
ФГБОУ ВО «ТИУ»



Турнаева  
Елена  
Анатольевна

Тюмень, 2017

## Реферат

с. 76, рис. 28, табл. 3, библи. 47.

Проведено O-алкилирование различных субстратов: пропандиола-1,3, бутандиола-1,4, пентандиола-1,5 аллилхлоридом в двухфазной системе OF/ВФ в условиях обратного межфазного катализа в присутствии N-оксида хинолина. Изучено влияние интенсивности перемешивания, времени проведения реакции, температуры и концентрации реагирующих веществ на конверсию двухатомных спиртов в моно- и диаллиловые эфиры.

Ключевые слова: алкилирование диолов, двухфазная система, обратный межфазный катализ, N-оксид хинолина.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1. Межфазный катализ и его особенности .....	9
1.1.1. Методы МФК.....	10
1.1.2. Используемые катализаторы в процессах классического межфазного перенос .....	14
1.1.3. Растворители, используемые в МФК .....	17
1.1.4. Реакции межфазного катализа в промышленности .....	18
1.2. «Обратный» межфазный катализ.....	20
1.2.1. Используемые катализаторы в процессах «обратного» межфазного переноса.....	21
1.2.2. Применение ОМФК в органическом синтезе.....	24
1.3. Алкилирования спиртов в условиях межфазного катализа .....	28
1.3.1. Реакции алкилирования одноатомных спиртов .....	31
1.3.2. Реакции алкилирования двухатомных спиртов (гликолей) .....	34
1.3.3. Применение эфиров двухатомных спиртов.....	36
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Используемые в синтезе химические реагенты и их подготовка.....	37
2.2. Методика анализа продуктов реакции О-алкилирования гликолей в условиях ОМФК.....	39
2.3. Методика каталитических экспериментов .....	43
2.3.1. Влияние природы межфазного катализатора на эффективность реакции О-алкилирования пентандиола-1,5.....	44

2.3.2. Влияние интенсивности перемешивания реакционной смеси на эффективность О-алкилирования гликолей .....	44
2.3.3. Влияние времени проведения реакции на эффективность О-алкилирования гликолей .....	45
2.3.4. Влияние концентрации межфазного катализатора на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом .....	45
2.3.5. Влияние концентрации гидроксида калия на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	46
2.3.6. Влияние содержания аллилхлорида на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	46
2.3.7. Влияние содержания гликоля на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	47
2.3.8. Влияние температуры реакции на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	47
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>49</b>
3.1. Влияние природы межфазного катализатора на эффективность реакции О-алкилирования пентандиола-1,5.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2. Влияние интенсивности перемешивания реакционной смеси на эффективность О-алкилирования гликолей.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.3. Влияние времени проведения реакции на эффективность О-алкилирования гликолей .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.4. Влияние температуры реакции на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.5. Влияние концентрации межфазного катализатора на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

3.6. Влияние концентрации гидроксида калия на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.7. Влияние содержания аллилхлорида на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.8. Влияние содержания гликоля на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ВЫВОДЫ.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	51

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МФК – межфазный катализ

ОМФК – обратный межфазный катализ

ж/ж – жидкость/жидкость

ПРФ – поверхность раздела фаз

ОФ – органическая фаза

ВФ – водная фаза

АХ – аллилхлорид

ЦД – циклодекстрин

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ОХ - N-оксид хинолина

ОП - N-оксид пиридина

ТЭАБ - тетраэтиламмоний бромид

ТОАБ - тетраоктиламмоний бромид

ОТМАБ - октилтриметиламмоний бромид

КалS – каликс[n]арен

## ВВЕДЕНИЕ

Продуктом реакции О-алкилирования двухатомных спиртов аллилхлоридом являются моно- и диаллиловые эфиры, представляющие большой практический интерес. В основном их применяют как растворители, солубилизаторы, пластификаторы, моющие и очищающие средства. Реже в качестве химических добавок и композиций, которые применяются для повышения нефтеотдачи пластов. Применение аллиловых эфиров двухатомных спиртов можно встретить в производстве современных полимерных материалов и пластмасс. Также они довольно широко используются в лекарственной промышленности.

Самым распространенным методом получения простых эфиров является взаимодействие алкоголятов щелочных металлов с алкилгалогенидами. Этот процесс имеет ряд существенных недостатков. Именно поэтому все больше набирает интерес получение простых эфиров в условиях межфазного катализа.

Межфазный катализ (МФК) – ускорение реакций между химическими соединениями, которые находятся в разных фазах. Без участия катализатора данные реакции обычно протекают медленно и неэффективно, либо не протекают вообще.

К преимуществам МФК относят применение твердых гидроксидов щелочных металлов и их водных растворов, что исключает использование высокочувствительных к влаге и пожароопасных щелочных металлов, вместе с тем исключаются стадии получения их алкоголятов, гидридов и амидов для генерирования реакционноспособных нуклеофильных частиц. Еще одним преимуществом является отсутствие необходимости тщательной осушки реагентов и использование дорогостоящих апротонных растворителей.

Реакции О-алкилирования субстратов, которые способны растворяться в щелочной водной фазе, например двухатомных спиртов и фенолов, в условиях межфазного катализа изучено недостаточно.

На кафедре органической и экологической химии исследованы реакции О-алкилирования этиленгликоля и бутандиола-1,4 в присутствии четвертичных солей аммония и N-оксидов пиридина и хинолина: подробно изучена кинетика реакций и предложен механизм. Представлялось интересным изучение реакций алкилирования других субстратов более липофильного пентандиола-1,5 и менее липофильного пропандиола-1,3. Данное исследование может быть интересно в плане обсуждения механизма межфазного переноса в условиях обратного межфазного катализа.

В связи с этим цель настоящей работы: исследовать особенности протекания реакций О-алкилирования двухатомных спиртов (пропандиола-1,3, бутандиола-1,4 и пентандиола-1,5) в двухфазной системе «ж/ж» в присутствии N-оксида хинолина.

Соответственно в задачи работы входили:

1. Исследовать активность и селективность N-оксида хинолина в реакции алкилирования различных диолов;
2. Изучить возможность применения каликсарена в качестве катализатора межфазного переноса в реакции алкилирования пентандиола-1,5;
3. Определить оптимальные условия реакции алкилирования диолов в двухфазной системе «жидкость/жидкость»;
4. Исследовать влияние концентраций реагирующих веществ на конверсию двухатомных спиртов в моно- и диаллиловые эфиры.



# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Межфазный катализ и его особенности

Межфазный катализ (МФК) был признан в качестве полезного инструмента для достижения эффективности процесса в многофазных реакциях, приводящий к экономии материальных и энергетических затрат. За последние три десятилетия он набрал силу в вопросах механизма и его промышленного применения. В настоящее время метод МФК используется более чем в 600 процессах, от исследования в химии до полномасштабного производства, где такие преимущества как быстрота, чистота и более высокая селективность реакции являются потребностью дня [1].

Межфазный катализ является хорошо отработанной технологией в препаративной химии и широко используется для органического синтеза, в частности, для нуклеофильного замещения. Главная особенность этого метода заключается в том, чтобы позволить реагентам, присутствующим в различных фазах, вступить в реакцию с помощью катализатора, который передает анионы в виде пары ионов, из водной фазы в органическую.

Наибольшее преимущество МФК в органическом синтезе проявляется в достижении больших скоростей даже при умеренных температурах реакции [2].

В таких системах скорость реакции находится в зависимости от диффузионных процессов реагентов, которые происходят на границе раздела фаз. Интенсивное перемешивание является необходимым, но не всегда действенным способом, используемым для расширения поверхности контакта между несмешивающимися фазами [3].

Взаимодействие двух веществ, которые находятся в различных фазах реакционной смеси, часто тормозится из-за неспособности реагентов собраться вместе. Традиционным решением этой проблемы является использование соответствующего взаимного растворителя. Введение

межфазных катализаторов выступает альтернативным решением данной гетерогенности. Понятие межфазного катализа включает в себя несколько эффективных методов, которые обладают такими преимуществами, как простота, мягкие условия эксплуатации, высокая скорость реакции, а также использование недорогих реагентов. Следует также отметить, что это промышленно важные и экологически чистые процессы, т. к. они производят меньше отходов и потребляют меньше энергии, чем традиционные процессы. [4].

Межфазным катализом называют ускорение реакций между двумя реагентами, которые содержатся в различных фазах. Ускорение межфазного переноса осуществляется за счет использования катализаторов, в качестве которых чаще всего используют органические катионы или нейтральные комплексы для неорганических катионов. При отсутствии катализатора данные реакции протекают с меньшей эффективностью или же вообще отсутствуют [5].

### 1.1.1. Методы МФК

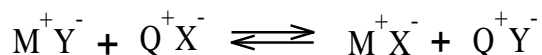
Методы МФК подразделяют на две группы: по механизму реакций и по типу гетерофазных систем.

Общепринятыми считаются три типа механизма в межфазном катализе:

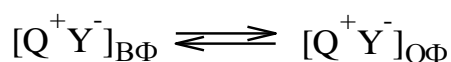
#### ***1. «Прямой» или же классический межфазный катализ.***

Этот метод наиболее популярен и изучен. Он представляет собой экстракцию ионных молекул при помощи органического растворителя. В данном случае роль межфазного катализатора заключается в перемещении аниона – реагента из водной в органическую фазу. Реакция между анионом и субстратом протекает в органической фазе.

а) Ионный обмен:



б) Диффузия через поверхность раздела фаз:



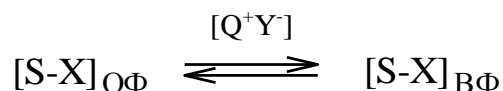
в) Взаимодействие иона  $Y^-$  с субстратом в органической фазе с последующим образованием продуктов реакции [6].

### 2. «Обратный» межфазный катализ.

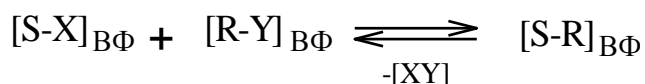
Реакция осуществляется в водной фазе по механизму «всаливания». В данной реакции в процессе добавления катализатора межфазного переноса происходит увеличение растворимости субстрата, находящегося в водной фазе.

Механизм ОМФК представляет собой трехстадийный процесс.

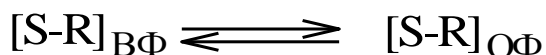
а) Введение межфазного катализатора  $[Q^+ X^-]$  в систему. После чего происходит повышение растворимости  $[S-X]$  в водной фазе, с последующим переходом его из органической в водную фазу:



б) Реакция между субстратом и реагентом с образованием продукта реакции:



в) Обратный переход в органическую фазу продукта реакции:



Очевидно, что здесь должны применяться гидрофильные катализаторы, облегчающие растворение субстрата в водной фазе, выполняя роль гидротропных агентов.

### 3. Межфазный катализ на поверхности раздела фаз.

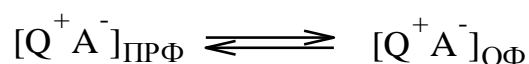
В системах с разбавленными водными фазами данный механизм представляет собой десорбцию, образовавшейся на границе раздела фаз,

пары ионов в органическую фазу. В этом случае реакция между органическим субстратом и ионной парой протекает в органической фазе. Здесь можно выделить следующие несколько стадий:

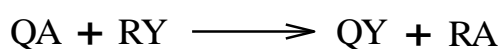
а) Процесс адсорбции субстрата и катализатора, который происходит на поверхности раздела фаз (ПРФ).

б) Процесс ионного обмена и образование органической ионной пары  $Q^+A^-$  на ПРФ.

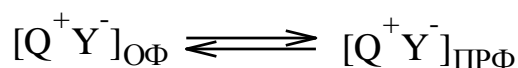
в) Процесс десорбции ионной пары  $Q^+A^-$ , образовавшейся на предыдущей стадии, в органическую фазу:



г) В органической фазе протекает реакция ионной пары  $Q^+A^-$  с реагентом  $RY$ , который является растворимым в данной фазе:



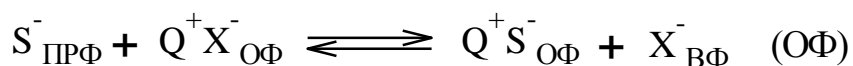
д) Происходит замыкание каталитического цикла посредством адсорбции  $Q^+Y^-$  на ПРФ, анион  $Y^-$  переходит в водную фазу:



Следует отметить, что важную роль играет различие коэффициентов распределения  $Q^+A^-$  и  $Q^+Y^-$ . Иначе будет происходить замедленные реакции за счет того, что  $Q^+Y^-$  будет оставаться в органической фазе [7].

В системах с концентрированными водными фазами, когда ВФ – концентрированный раствор щелочи, а ОФ – слабая органическая кислота, происходит следующее:





Для реакции С-алкилирования данный механизм имеет экспериментальные подтверждения. Согласно которым депротонирование слабой органической кислоты происходит на ПРФ, катализатор межфазного переноса переносит карбанион в органическую фазу, там и происходит процесс его алкилирование [8].

Рассматривая типы гетерофазных систем в межфазном катализе можно выделить следующие системы, в которых он может проявляться:

*1. Система «жидкость - жидкость».*

Большинство реакций МФК проводятся в системе «жидкость-жидкость», в которой в основном органическая фаза является фазой реакции с соответствующей передачей реагента через катализатор в водную фазу. Основным недостатком ж-ж МФК с экологической точки зрения является то, что гомогенный катализатор, как правило, не извлекают и повторно используют [9].

В этой система в роли органической фазы выступает апротонный, не смешивающийся с водой, неполярный растворитель. Этим требованиям удовлетворяют хлорированные растворители, такие как хлороформ, дихлорэтан и т.д., или углеводороды, такие как бензол и толуол. Следует отметить, что сам жидкий субстрат также может быть органической фазой.

В роли водной фазы выступают растворы солей, имеющие, нейтральную или кислую, среды, или же концентрированные растворы щелочи.

*2. Система «жидкость - твердая фаза».*

Органическую фазу в этом случае будут представлять те же самые растворители, которые используются в системах «жидкость-жидкость».

Твердую фазу представляют три группы веществ:

а) Соединения, депротонирующие субстрат на ПРФ, например, щелочи, имеющие гранулированную и порошкообразную структуру, карбонаты в измельченном и кристаллическом виде и т.д.

б) Соли, способные связывать и переносить ион (ионоформные), у которых анион выступает в качестве реагента.

в) Катализатор, например, аниониты (анионообменные смолы), которые содержат основные группы. Субстрат в органической фазе взаимодействует с анионом, который располагается на поверхности смолы.

### *3. Система «газ – жидкость».*

В этом случае газ – это органическое основание. Данное основание, находясь в газообразном виде, проходит через фазу, в которой содержится другой реагент. Достоинство этой системе в том, что не требуется органический растворитель, используемый катализатор легко восстанавливается и прост в использовании [10].

## **1.1.1. Используемые катализаторы в процессах классического межфазного перенос**

Катализатор фазового переноса позволяет повысить скорость реакции между реагентами в разных фазах, транспортируя один или несколько реагентов через границу раздела фаз [11].

Основные свойства, которыми должны обладать данные катализаторы: липофильность, селективность экстракции, хорошее разделение противоионов в соответствующей паре ионов, невысокая сольватация анионов, высокая растворимость в ОФ и стабильность в химическом и термическом плане. Данными свойствами соответствуют четвертичные (ониевые) соли, краун – эфиры, криптанды и полиэтиленгликоли [12].

Относительно недавно получили распространение такие катализаторы, как каликсарены.

### ***Четвертичные (ониевые) соли***

Эта группа катализаторов межфазного переноса получила наибольшее распространение в виду их невысокой стоимости и средней активности. К недостаткам можно отнести их относительную неустойчивость в щелочных средах и термическую стабильность. Эти недостатки не обладают высокой значимостью, т. к. процессы МФК проводятся в мягких условиях, при которых большинство органических солей могут проявлять свою устойчивость долгое время [10].

Четвертичные аммонийные соли являются ведущим классом хиральных катализаторов используемых в классическом МФК [13].

Это связано с наименьшей стабильностью вторых в обычных условиях фазового переноса.

За последние годы становится очевидным, что сложные активации и управления преобразований нуклеофила в одиночку не приводит к достаточной селективности. Таким образом, применение бифункциональных катализаторов солей аммония стало одной из самых перспективных стратегий для проведения реакций, требующих в высшей степени стереоселективности в мягких условиях. Эти катализаторы могут способствовать проведению реакций, в которых контроль только за одним партнером в реакции не является достаточным для достижения высокой селективности. Тем не менее, в то время, как использование катализаторов, содержащих свободные ОН- группы тщательно исследованы, было бы справедливо сказать, что разработка и применение хиральных бифункциональных катализаторов солей аммония, включающих дополнительные, каталитические, активные группы, все еще находится в зачаточном состоянии. Как было показано в последнее время, введение универсальных доноров Н-связи, таких как (тио)мочевин дает хорошие результаты. На данный момент существует проблема прямолинейного синтеза этих катализаторов и введение дополнительных функциональных групп, что связано с реакционной способностью доноров Н-связи. Использование сочетания четвертичного аммонийного фрагмента с

кислотами Льюиса также является весьма перспективным и многообещающим [14].

Обзор и обобщение некоторых межфазных катализаторов солей четвертичного фосфония в экологически безопасных трансформациях приведены в данной статье [15].

### ***Макроциклические полиэферы и азамакробициклические эфиры (краун-эфиры и криптанды)***

Чаще всего применяются в системах «жидкость - твердая фаза» в виду их склонности к комплексообразованию. Чтобы быть более эффективными данные катализаторы должны: образовывать комплекс с солью, растворяющийся в реакционной среде и создавать равновесие между нуклеофилом и нуклеофугом, которое не препятствовало бы анионному обмену. Катализаторы этой группы не получили большого распространения, что связано со сложностью их получения, токсичностью и немалой стоимостью [10].

Следует отметить, что анионы криптандов выгоднее краун - эфирных комплексов по реакционной способности, т. к. в них почти отсутствует катион - анионное взаимодействие, поэтому стоимость их более высока [12].

### ***Полиэферы с открытой цепью (политиленгликоли)***

Катализаторы данной группы менее активны, чем катализаторы, представленные ранее, но они более доступные в плане цены и более экологичны. Кроме этого к их положительным качествам можно отнести: устойчивость, способность легко восстанавливаться, разлагаются микроорганизмами.

В случаях, когда реакция сопровождается переносом ОН-иона в системах «жидкость – твердая фаза» в присутствии умеренно полярных органических растворителях, полиэферы выступают достаточно хорошими



катализаторами межфазного переноса с активностью иногда превышающую активность краун - эфиров.

В системах «жидкость – жидкость» полиэтиленгликоли проявляют себя плохими катализаторами, но в отдельных реакциях они способны образовывать дополнительную, насыщенную катализатором, третью фазу, и выполнять роль активного катализатора в реакциях МФК [10, 16].

### **1.1.2. Растворители, используемые в МФК**

Не менее важным наряду с выбором реагентов, при планировании направленного органического синтеза, является подбор растворителя.

Хороший растворитель, применяемый в процессах межфазного переноса, должен:

- во-первых, не смешиваться с водой, т. к. в результате такого смешивания происходит образование сильно «экранированных» ионных пар, обладающих слабой реакционной способностью;
- во-вторых, быть апротонным, что препятствует возникновению водородных связей с анионами ионных пар.

Самыми распространенными растворителями в межфазном катализе являются гептан ( $C_7H_{16}$ ), толуол ( $C_6H_5-CH_3$ ), бензол ( $C_6H_6$ ). Также востребованы растворители, относящиеся к низкокипящим хлорированным углеводородам. Это дихлорметан, трихлорметан, менее востребован 1,2-дихлорэтан. Их популярность связана с их доступностью, легким извлечением и высокой экстракционной способностью [17,3].

Недостатком трихлорметана и хлористого метилена является их химическая активность по отношению к щелочи. Данный недостаток не является значимым в виду высоких скоростей реакций межфазного катализа [18].

Существует несколько исследований, в которых рассматривается, как зависит эффективность реакций нуклеофильного замещения от природы

растворителя в различных системах межфазного катализа (ж/ж, ж/т). Исследованию подверглись 17 органических растворителей, но выявить определенную взаимосвязь между большинством физических параметров не получилось. В результате исследования были сделаны следующие заключения: реакция протекает эффективнее при уменьшении диэлектрической проницаемости; устанавливается хорошая взаимосвязь между поляризуемостью и константой скорости органического растворителя; исследованные органические растворители можно поделить на две группы ароматические (и тетрахлорметан) и все остальные. Ароматические растворители, в отличие от всех остальных, в системе ж/т проявляет «бензольный эффект», который является результатом высокой поляризуемости ароматического кольца [19].

Следует отметить, что в межфазном катализе встречается множество процессов, которые протекают без растворителя [17]. Также зачастую роль органической фазы выполняет исходный, жидкий субстрат [5].

Важную роль для эффективного протекания реакций в гетерофазных системах играет тщательный подбор, как растворителя, так и соответствующего ему межфазного переносчика.

### **1.1.3. Реакции межфазного катализа в промышленности**

Благодаря своим особенностям реакции МФК применяются, и являются эффективными, во многих областях промышленности:

- ***Парфюмерия***

При получении душистых веществ (органических соединений с характерным запахом, применяемых как пахучие компоненты). Они являются результатом реакции алкилирования ацетофенона аллилхлоридом. Также при помощи реакции карбонилирования бензилхлорида в присутствии Pd-катализаторов получают важный в парфюмерии интермедиат – фенилуксусную кислоту.

- ***Агрохимия***

В результате селективного O-алкилирования и O-фосфрилирования азотсодержащих гетероциклов получают гербициды и инсектициды, которые используются для защиты растений от сорняков и насекомых-вредителей.

- ***Фармацевтическая промышленность***

Реакции МФК применяются в синтезе:

-антибиотиков, при альдольной конденсации в присутствии катализатора и щелочи (NaOH);

-антидепрессантов, при N-алкилировании индолов и карбазонов;

-фармакологически активных агентов, при N-алкилировании  $\beta$ -лактамов и карбамидов.

Авторы статьи [\*] предоставляют обзор основных преимуществ методов МФК выявленных в фармацевтической промышленности и рассматривают возможные перспективы этого метода [20].

- ***Реакции полимеризации***

К таким реакциям относятся реакции конденсации (синтез поликарбонатов, полиэфиров, полисульфонатов), анионная и свободно-радикальная полимеризация (полимеризация акрилонитрила (инициатор-пероксомоносульфат), диенов (катализаторы – краун эфиры)), химическая модификация полимеров (монометилпроизводных полистирола).

- ***Биологически активные соединения***

Применяется в реакции O-нитрохлорбензолов с азидом натрия ( $\text{NaN}_3$ ) для получения производных бензофурана. Межфазно-каталитические реакции карбоновой кислоты или сложного эфира с амином и фенилфосфонатом при наличии  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KOH}$  приводят к синтезу пептидов. Также немаловажным является получение промежуточных соединений (производные производные п-толуилсульфонила и нуклеозидов) используемых в химии нуклеиновых кислот [10].

## 1.2. «Обратный» межфазный катализ

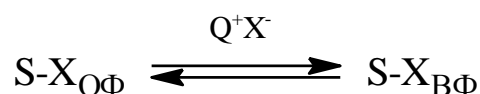
Обратный межфазный катализ (ОМФК) облегчает реакцию между двумя несмешивающимися реагентами через транспорт органического субстрата в водный раствор второго реагента, где происходит реакция [4].

ОМФК используется для проведения некоторых органических реакций, таких как пероксидирование и ацилирование [21].

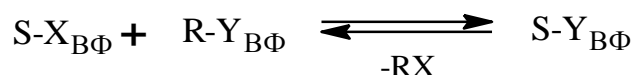
Данный тип межфазного катализа осуществляется по так называемому механизму «всаливания», который основан на увеличении растворимости органического субстрата в водной фазе при добавлении межфазного катализатора, в данном случае реакция протекает в ВФ.

«Обратный» межфазный катализ включает в себя 3 основные стадии:

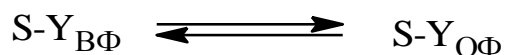
1. Введение межфазного катализатора  $Q^+X^-$  в систему, в результате чего увеличивается растворимость субстрата  $S-X$  в воде, получившийся интермидиат мигрирует из ОФ в ВФ:



2. Образование продукта реакции, в результате взаимодействия субстрата с реагентом:



3. Переход продукта реакции из водной в органическую фазу:



Катализаторами здесь могут выступать гидротропные агенты (гидрофильные ПАВ), которые повышают растворимость субстрата в водной фазе [22].

Согласно данным [23] по мере увеличения полярности органического растворителя происходит увеличение эффективности межфазного переноса аллилхлорида. Тем не менее, на практике в условиях «обратного»

межфазного катализа предпочтительнее использовать такие растворители, как гептан или гексан, что связано с их экономичностью и экологичностью.

### 1.2.1.Используемые катализаторы в процессах «обратного» межфазного переноса

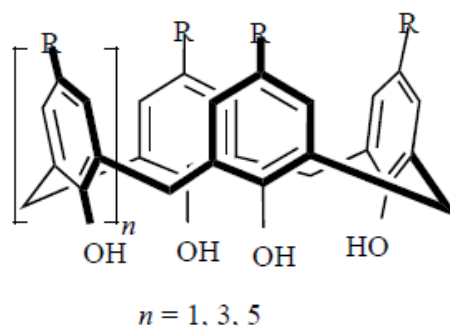
К преимуществам применения ОМФК, в отличие от прямого МФК, относят легкое отделение и переработку используемого водного раствора катализатора, а также, если в реакции используются жидкие органические реагенты, то наличие органического растворителя не является необходимым.

Тем не менее, в резком контрасте с прямым межфазным катализом, понимание, разработка и применение этого метода для проведения органических реакции еще не расширилось до необходимой степени. Это происходит главным образом из-за того, что на данный момент ограничено количество обратных агентов фазового переноса. Известные из них: растворимые в воде каликсарены, циклодекстрины и их производны [4].

#### *Каликсарены*

Макроциклические соединения, являющиеся продуктами циклической олигомеризации фенола с формальдегидом.

Каликс[*n*]арены – макроциклические соединения фенольных звеньев, связанных с помощью метиленовых групп в 2,6-положениях, с определенными верхними и нижними радикалами и центральным кольцевым пространством.

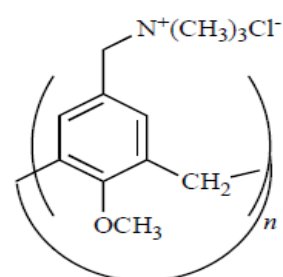


В настоящее время химия каликс[*n*]аренов развивается очень быстрыми темпами. Применение водорастворимых каликс[*n*]аренов в каталитических системах предоставляет дополнительные возможности в двухфазном катализе для синтетической химии и технологических процессов.

Первый пример применения водорастворимых каликс[*n*]аренов в качестве эффективных катализаторов для передачи в реакциях обратного межфазного катализа был разработан с помощью Shimizu и др. в 1997 году.

Успех этого вида катализа измеряется способностью каликс[*n*]аренов образовывать комплексы включения.

Shimizu и др. сообщили, что водорастворимые каликс[*n*]арены, содержащие триметиламмоний-метиленовые группы могут катализировать реакции нуклеофильного замещения алкил- и арилгалогенидов с простыми нуклеофилами находящимися в водной среде.



$n = 4$ ; CX1  
 $n = 6$ ; CX2  
 $n = 8$ ; CX3

Реакция 1-бромоктана с NaCN в воде в течение 6 ч при 100°C приводит к 1-цианооктану с выходом 6% и восстановлением исходного материала 86%. Когда же, реакцию проводят в присутствии каликс[*n*]аренов CX2 (0,5 моль%), выход 1-цианооктана увеличивается до 83%.

Эффективность каликс[*n*]аренов варьируется в зависимости от размера и / или формы молекул субстрата.

Водорастворимые каликс[*n*]арены CX1-CX3 показали простое и эффективное средство для обратного межфазного катализа в проведение реакций нуклеофильного замещения активированных и неактивированных органических галогенидов.

В 2002 году Shimizu и др. описали сферу методологии, в которой катализаторы CX1-CX3 используются в водном двухфазном С- или О-алкилировании активных метиленовых соединений, спиртов и фенолов с алкилгалогенидами.

Водорастворимые каликс[*n*]арены были также исследованы в отношении реакций О-алкилирования спиртов и фенолов с алкилгалогенидами в водном растворе NaOH. Реакция протекает с высокими выходами при производстве соответствующих О-алкилированных продуктов. По механистическим соображениям исследовали эффекты размера и формы спиртовых молекул, каталитические полости на уплотнение алкилирования в водном растворе NaOH. Эффективность каликс[*n*]арена с точки зрения выхода целевого эфира увеличивается с увеличением размера молекул спирта от метанола до бутанола, в то время как она уменьшается в случае гексанола. В реакциях от метанола до бутанола, коэффициент полезного действия возрастает с уменьшением растворимости спиртов в воде. Таким образом, эффективность катализатора варьируется в зависимости от размера и / или формы кислотных молекул субстрата, но не молекулы алкилгалогенида.

Каликс[*n*]арены показывают себя, как очень универсальный класс функционализированных катализаторов, которые могут быть использованы в нескольких различных химических реакциях. В последнее время наблюдается растущий интерес в применении каликс[*n*]аренов в качестве катализатора межфазного катализа для синтеза различных химических продуктов тонкого органического синтеза [4].

### ***Циклодекстрины***

Циклодекстрины (ЦД) относятся к классу природных макроциклических олигосахаридов, получаемых путем ферментативной изомеризации крахмала. Благодаря своей уникальной структуре, они способны формировать клатратные комплексы включения по типу «гость хозяин» с различными типами молекул: органическими, неорганическими, металлоорганическими и др [24].

ЦД является хорошим катализатором благодаря его отличной каталитической активности и экологичности. Внутренняя поверхность их является гидрофобной, а внешняя поверхность – гидрофильная. Они внедряют различные органические и металлоорганические соединения [25].

В обратном межфазном катализе начинают пользоваться спросом вещества - катализаторы, имеющие гидрофильные свойства и способные образовывать комплексы с переносом заряда с молекулами органического реагента. Самые распространенные из них это: N-оксид хинолина и пиридина, 4-аминопиридин, 4- (диметиламино) пиридин N-оксид, 1-бензоил-4-диметиламинопиридин и 4- (диметиламино) пиридин [26]. В данной статье [27] представлен легкий синтез амилозы и производных целлюлозы, несущих различные количества N-оксидных групп пиридина, и их использование в качестве органокатализаторов для энантиоселективного аллилирования бензальдегида с аллилтрихлорсиланом.

### **1.1.1. Применение ОМФК в органическом синтезе**

Первым механизм обратного межфазного катализа описал Старкс [28]. Он предполагал, что липофильный субстрат мигрирует в ВФ при помощи водорастворимого ПАВ. Так как мицеллы, образованные в ВФ, могут солбилизовать фракцию субстрата, который находится в равновесии с ОФ, и реакция в этом случае происходит на поверхности мицелл в ВФ. Продукт липофильной природы, полученный в результате реакции, переходит в ОФ [28].

В данной работе Старкса исследовалась зависимость скорости реакции эпоксицирования халкона от концентрации додецилтриаммоний бромид (ДДТМАБ). Соотношение объемов двух фаз составляло 1:1. При уменьшении концентрации ДДТАБ наблюдался спад скорости реакции. В результате же увеличения концентрации ДДТМАБ до 500 ммоль/л скорость реакции существенно увеличивалась. Но при содержании катализатора в количестве от 0-10 ммоль/л изменения скорости реакции были незначительны. Ожидается,



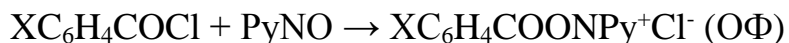
что полученные результаты при низких скоростях будут согласовываться с теорией ОМФК. Более высокое содержания поверхностно-активного вещества приводит к возрастанию солюбилизующей способности и к более эффективному каталитическому эффекту. Происходит противостояние между двумя каталитическими процессами: 1 – ОМФК (ПАВ переносит липофильный субстрат в ВФ); 2 – мицеллярный катализ (стабилизация образовавшегося заряженного интермедиата противоположно заряженными группами ПАВа на поверхности мицелл). Доминирующий находится в зависимости от скорости перемешивания реакционной смеси [28].

Работ по обратному межфазному катализу относительно немного, мы рассмотрим несколько наиболее современных.

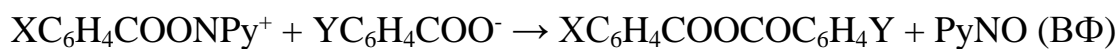
Авторами [2] была изучена реакция замещения  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}$  ( $\text{X} = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{I}, \text{NO}_2$  и  $\text{YC}_6\text{H}_4\text{COONa}$ ) в двухфазной среде  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , оксид пиридина в качестве катализатора. В итоге были получены смешанные и симметричные ангидриды. Так как оксид пиридина проявляет гигроскопичные свойства, его заменили на кристаллический  $(\text{PyNO})\text{H}^+\text{Cl}^-$ .

Кинетический эксперимент был проведен в трехгорлой колбе с применением якорной мешалки, погружаемой в термостатируемую водяную баню. Обе фазы термостатировались меньше 30 минут при температуре реакции. Последовательность эксперимента была следующей: водный раствор, содержащий известные количества  $\text{YC}_6\text{H}_4\text{COONa}$  и  $(\text{PyNO})\text{H}^+\text{Cl}^-$ , добавляли к органическому раствору равному по объему ( $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и внутренний стандарт) в условиях постоянного перемешивания. По истечении заранее определенных промежутков времени из реакционной смеси отбирали 0,2 мл пробы и помещали в охлаждаемую колбу, содержащую 0,2 мл гексана и 0,7 мл воды, для последующей экстракции. Для мгновенной остановки реакции данную колбу тщательно перемешивали в течении 40 секунд. Анализ ОФ проводили методом жидкостной хроматографии с использованием внутреннего стандарта (нафталин).

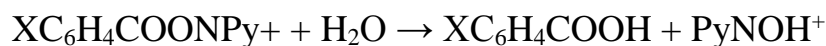
Схема реакции с участием оксида пиридина может быть представлена следующими уравнениями:



Получившийся интермедиат  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COONPy}^+\text{Cl}^-$  переходит в ВФ, где реагирует с  $\text{YC}_6\text{H}_4\text{COO}^-$  с образованием бензойного ангидрида:



или же подвергается гидролизу с образованием бензойной кислоты:



Данные реакции являются необратимыми. Первая реакция является лимитирующей стадией процесса. Если распределение катализатора между водной и органической фазами протекает очень быстро, то скорость реакции выражается кинетическим уравнением первого порядка:

$$-\frac{d[\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}]_{org}}{dt} = k_{obs}[\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}]$$

Установление первого порядка реакции происходило по графику зависимости  $\ln[\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}] - t$ .

При отсутствии оксида пиридина преимущественно реакции протекает по второму уравнению реакции. В присутствии катализатора реакция идет согласно последнему представленному уравнению.

В результате сопоставления величины константы скорости  $k_{obs}$  с эффектом заместителя X в молекуле  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ , было установлено, что электроноакцепторные заместители ускоряют реакцию, а электронодонорные в свою очередь замедляют [29].

В работе [\*] авторы исследовали факторы, влияющие на выход и характеристическую вязкость для реакции между метилфосфорным дихлоридом (МФД) и натриевой солью бисфенола (БФ), в среде  $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  в условиях ОМФК. Используемые катализаторы: пиридин (Py), пиридин-оксид

(PNO) и 4-диметиламинопиридин (DMAP). Результаты представлены в сравнении с синтезом других полифосфонатов в условиях МФК.

Синтез полифосфонатов проводили следующим образом: 0,005 моль БФ растворяли в 20 мл водного раствора NaOH (0,8 г), затем добавляли 0,0025 моль катализатора. К полученному раствору добавляли 0,005 моль MPD в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по каплям, поддерживая температуру ниже 15°C; Затем полученную смесь перемешивали (500 об/мин) в течение 1 ч при 15°C, чтобы свести к минимуму побочные реакции гидролиза. Водный слой отбрасывали, а органический слой последовательно промывали водой до нейтрального pH. Органическую смесь осаждали путем заливки раствора в избыток гексана. Полимер собирали, и сушили в вакууме, при 50°C, до постоянного веса.

Таблица 1.1

Результаты исследования по влиянию типа и концентрации катализатора на выход продукта реакции и характеристическую вязкость

Катализатор	n, моль/л	Выход, %	Вязкость, дл/г
Py	0.05	35	0.250
	0.075	53	0.285
	0.125	65	0.350
PNO	0.05	40	0.320
	0.075	68	0.333
	0.125	80	0.450
DMAP	0.05	45	0.335
	0.075	72	0.542
	0.125	92	0.650

Полифосфат с высоким выходом был получен методом ОМФК при небольшом перемешивании (100-500 об/мин), тогда как в условиях МФК процесс происходит только при интенсивном перемешивании (> 10 000 об/мин).

Порядок эффективности межфазных катализаторов DMAP > PNO > Py. Преимущество DMAP над другими пиридиновыми катализаторами является то,

что DMAP проявляет каталитическую активность за счет своих донорных метильных заместителей [2].

### **1.3. Алкилирования спиртов в условиях межфазного катализа**

Реакции O-, C-, N-алкилирования входят в ряд наиболее известных двухфазных каталитических реакций [3, 5, 17, 30].

Применение твердых гидроксидов щелочных металлов и их водных растворов является несомненным преимуществом межфазного катализа, так как появляется возможность отказаться от пожароопасных и высокочувствительных к влаге щелочных металлов, их алкоголятов, гидридов и амидов [3, 5, 18].

В реакциях с основаниями механизм и кинетика изучены не в полной мере. В связи с тем, что экстракционный механизм не позволяет объяснить всех особенностей реакций с участием  $\text{OH}^-$  - иона в МФК был предложен альтернативный механизм при участии поверхности раздела фаз. Существует вероятность, что реакции с  $\text{OH}^-$  - ионами могут протекать по обоим механизмам [18].

МФК реакции, за водную фазу в которых применяют конц. растворы едких щелочей, приобрели повышенный интерес в синтезе органических соединений, вследствие фундаментальных работ Макоши

Благодаря фундаментальным работам Макоши реакции МФК с участием кон. едких растворов щелочей вызвали большой интерес в синтезе органических соединений [31].

В данном случае роль основания сводится к депротонированию субстрата и генерированию *in situ* соответствующих анионных частиц.

Межфазный катализ позволяет проводить реакции алкилирования соединений, заметно различающихся по своей кислотности. В соответствии с

[32] используемые субстраты подразделяются на четыре группы по своему показателю кислотности:

1.  $pK_a < 16$

Эту группу представляют водорастворимые субстраты, которые депротонируются в ВФ.

2.  $16 < pK_a < 23$

Сюда входят как водорастворимые, так и не растворимые в воде субстраты. Как уже говорилось, депротонирование первых происходит в водной фазе, вторые же подвергаются депротонированию на поверхности раздела фаз.

3.  $23 < pK_a < 37$

Данная группа содержит очень трудно депротонирующие субстраты.

4.  $pK_a > 7$

Субстраты с таким показателем кислотности в условиях межфазного катализа с использованием в качестве основания щелочей, не могут быть депротонированы.

В большей степени изучены реакции алкилирования слабых органических СН-кислот с  $23 < pK_a < 37$  [3], в том числе и на химическом факультете ТюмГУ [33, 34].

Реакции алкилирования слабых органических кислот ( $pK_a < 23$ ), к которым относятся и спирты, исследованы в меньшей степени, но уже можно выделить несколько закономерностей.

К примеру, в результате исследования влияния различных экспериментальных параметров на протекании реакции алкилирования липофильных спиртов в двухфазных системах с участием водного раствора щелочи, более вероятным считается протекание реакции на поверхности раздела фаз («интерфазный механизм») [3, 5]. В данном случае депротонирование субстрата  $RON$  протекает на ПРФ, образуется ионная пара  $M^+RO^-$ , нерастворимая в обеих фазах. Так называемая «прикрепленная» ионная пара остается у ПРФ, до тех пор, пока катион катализатора не перенесёт анион

в объём ОФ в виде новой ионной пары  $Q^+RO^-$ , одновременно осуществляется миграция исходного аниона катализатора в ВФ. Далее новая ионная пара  $Q^+RO^-$  взаимодействует с алкилирующим агентом, в результате чего образуется продукт реакции. Катализатор  $Q^+X^-$  вновь продолжает каталитический цикл.

Экстрагирование алкоголят-аниона имеет больше преимуществ по сравнению с гидроксид-ионом [5, 33, 35].

К ним относятся:

1. Мягкий четвертичный ион с большей вероятностью образует пару с мягким алкоголь-анионом, чем с жестким гидроксид-анионом.
2. Высокая гидрофильность гидроксид-иона благоприятствует экстракции четвертичного органического алкоголята  $Q^+OR^-$ , а не гидроксида  $Q^+OH^-$ .

Механизм алкилирования слабых кислот в условиях МФК с участием ПРФ имеет множество экспериментальных подтверждений [33].

При использовании в качестве субстрата менее липофильных спиртов, которые могут растворяться в обоих фазах, возможно протекание следующих превращений [33]:

- депротонирование субстрата в ВФ;
- межфазный перенос алкоголь-аниона в органическую среду;
- нуклеофильное замещение в ОФ;
- перенос нуклеофуга в ВФ.

В случае двухатомных спиртов, которые также относят к слаболипофильным спиртам, межфазный механизм протекания реакции алкилирования до конца не установлен. Это связано с их почти полным отсутствием смешивания с большинством органических растворителей, следует отметить, что они способны хорошо растворяться в щелочной ВФ.

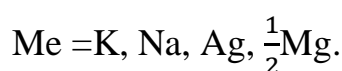
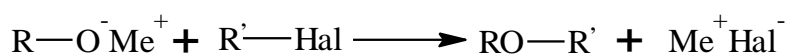
В результате взаимодействия ионных пар, значимую роль играет размер катиона с которым анион образует ионную пару  $Q^+RO^-$ , чем больше катион, тем выше реакционная способность аниона [3].

Чтобы получить более полное представление об механизме алкилирования спиртов (реакция Вильямсона) в условиях межфазного катализа требуется

анализ влияния различных экспериментальных параметров на протекании соответствующих реакций, как в гомогенных условиях, так и в двухфазных системах.

### 1.3.1. Реакции алкилирования одноатомных спиртов

Реакция Вильямсона (синтез Вильямсона) - является наиболее распространенным методом получения преимущественно несимметричных эфиров. Простые эфиры получают путем алкилирования алкилгалогенидами алкоголятов или фенолятов.

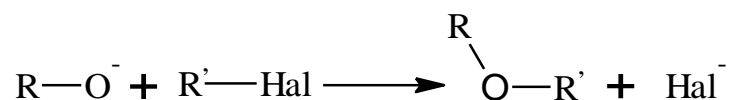


Простой эфир получают с выходом 60-80%. В гомогенных условиях в качестве растворителя используют абсолютный эфир, диоксан [31].

#### *Механизм алкилирования по Вильямсону*

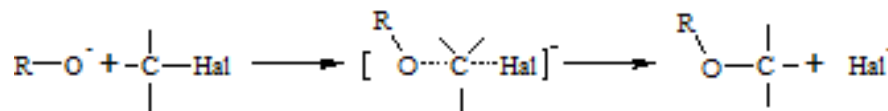
Реакция протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ). В случае третичных алкилгалогенидов происходит мономолекулярное нуклеофильное замещение ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) и элиминирование [36].

Суть метода сводится к взаимодействию алкоголята - аниона и алкилирующего агента:



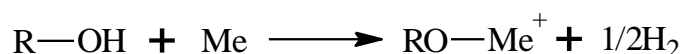
В данном случае скорость и течение реакции находятся под влиянием структуры субстрата в том числе и природы уходящей группы, температуры и растворителя [37].

$S_N2$  механизм при котором атака нуклеофилом выполняется с тыльной стороны субстрата. Во время протекания реакции образование интермедиата не происходит. В одну стадию осуществляется одновременное образование связи C-OR и разрыв C-X связи:



*Получение алкоголятов*

В результате взаимодействия щелочного металла и соответствующего ему спирта происходит образование алкоголятов.



Спирты, которые трудно взаимодействуют с натрием, зачастую переводят в алкоголяты путем реакции с калием или жидким сплавом натрия и калия (1:2). Реакцией с амидом натрия можно получать алкоголяты как в жидком аммиаке, так и в органических растворителях.

Образование алкоголятов зачастую происходит на стадии добавления спиртового раствора едкого калия / карбонат / суспензии гидроокиси щелочного металла к соответствующему спирту. Чтобы алкоголят растворился, применяют избыток спирта, удаление которого из эфира осуществляется за счет кипячения с обратным холодильником над металлическим натрием [38].

При получении эфиров суспензию алкоголята подвергают нагреву в соответствующем галогенсодержащем соединении или растворе алкоголята и галогенида в растворителе, например в том же спирте [39].

При использовании спиртов с большой молекулярной массой следует использовать растворитель [40].

*Алкилирующие агенты*



Как галогенсодержащие соединения применяют по возможности алкилйодиды, так как они реагируют легче, чем соответствующие алкилбромиды; реакционная способность алкилхлоридов зачастую является меньше [36].

Но в связи с высокой стоимостью алкилиодиды используются только в лабораторных синтезах. В промышленных синтезах применяются более доступные хлористые алкилы. Фтористые алкилы слишком инертны, в виду малой поляризуемости фтора, что делает их не подходящими для алкилирования [41].

Наибольшей реакционной способностью обладают аллил- и бензилгалогениды, следующие по активности алкилгалогениды, винил- и арилгалогениды имеют наименьшую реакционной способности [39].

Активность галоидных соединений способствует реакции диалкилированию. Поэтому лучше выбирать менее активные галогеналкилы.ю если требуется избежать диалкилирования [3].

Применение вторичных и третичных галогеналканов сопровождается конкурентной реакцией дегидрогалогенирования алкенов, что значительно снижает выход простых эфиров [42].

Реакция дегидрогалогенирования алкенов набирает силу в зависимости от структуры алкилгалогенида в следующем порядке [36]:

первичный < вторичный < третичный

Аллилгалогениды проявляют высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения. Это вероятно связано со стабилизацией, которая является результатом делокализации электронов двойной связи, что облегчает установление переходного состояния между реагентами и продуктами реакции [31].

### 1.3.2. Реакции алкилирования двухатомных спиртов (гликолей)

Реакции алкилирования двухатомных спиртов по методу Вильямсона протекают поэтапно. Первоначально происходит образование моноэфира, затем при последующем алкилировании образуется диэфир [42].

Согласно данным [43] получение моно- и диаллиловых эфиров гликолей осуществляется путем взаимодействия гликоля (гликолята натрия) с алкилгалогенидом. В случае с двухатомным спиртом процесс протекает при наличии в системе щелочи или соды, четвертичных аммониевых оснований, соединений меди или цианистой ртути.

Авторы [31] приводят условия, при которых в реакциях получения моноаллиловых и монометаллиловых эфиров гликолей выход целевого продукта увеличивается на 30% (с 60-65% до 90-95%) при протекании процесса в одну стадию. Согласно этим условиям реагенты должны подаваться одновременно, растворитель – диоксан, КОН,  $t=50-55^{\circ}\text{C}$ .

Использование метода межфазного катализа является более перспективным в реакции алкилирования двухатомных спиртов, что связано с более легким протеканием процесса и более доступными реагентами.

В условиях межфазного катализа авторами [5] была проведена реакция алкилирования бутандиола-1,4 аллилхлоридом в водном растворе NaOH в качестве катализатора были взяты четвертичные соли аммония. В результате были выявлены оптимальные условия получения моно- и диаллилового эфиров бутандиола-1,4 (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Оптимальные условия синтеза моно- и диаллилового эфиров бутандиола-1,4

Параметры процесса	1-аллилокси-4- гидроксидбутан	1,4- диаллилоксибутан
t, ч	10	11

T, °C	55	60-65
Аллилхлорид : гликоль	3,5:1	3,5:1
NaOH : бутандиол-1,4	2,5:1	5:1
$\omega(\text{NaOH}), \%$	33	50
$\text{C}(\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-)$ , моль/1 моль бутандиола-1,4	0,01	0,04
Выход, мол. %	80	95
$T_{\text{кип}}(p=2 \text{ ммрт. ст.}), \text{°C}$	80,5:81,0	65,3:65,5

Синтез моно- и диаллиловых эфиров имеет существенные различия в плане условий протекания процесса. Это делает возможным сведение такого побочного процесса, как диалкилирования к нулю, посредством подбора концентрации щелочи и соотношения щелочь : диол. При всем при этом нахождение новых каталитических систем является первостепенной задачей, в виду длительного протекания реакции и влияния многих других параметров на выход продукта, что связано с невысокой каталитической активностью  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ .

На кафедре органической и экологической химии ТюмГУ были исследованы реакции алкилирования бутандиола-1,4 и этандиола в присутствии оксидов пиридина и хинолина, как межфазных катализаторов. В случае проведения реакции алкилирования бутандиола-1,4 и этандиола аллилхлоридом с использованием оксида хинолина показана возможность селективного синтеза моноаллилового эфира с достаточно высокой скоростью [44].

Авторами [23] показаны условия селективного получения аллилового эфира бутандиола-1,4.

<b>Параметры процесса</b>	<b>1-аллилокси-4-</b>
---------------------------	-----------------------

	<b>гидроксидбутан</b>
T, °C	50
ОФ:ПФ	3:4
диол : АХ : КОН : N- оксид пиридина	1:1:1,4:0,025
$\omega$ , об/мин	1200
S, %	95

Повышение содержания щелочи приводит к увеличению выхода побочных продуктов, что является нежелательным течением процесса. В качестве растворителя следует использовать гептан, гексан в виду их экологичности и экономичности.

### **1.3.3. Применение эфиров двухатомных спиртов**

Эфиры двухатомных спиртов обладают сродством к гидрофобным и гидрофильным веществам, что связано с нахождением в молекулах биполярных групп. Высокая поверхностная активность этих соединений позволяет их использовать, как растворители, солюбилизаторы, пластификаторы, очищающие и моющие средства [45].

Также они являются составной частью красок, чернил, эмалей, применяются в стекольной промышленности для сухой чистки и осветления стекол. Полупроводниковая промышленность использует эфиры гликолей как растворители очищающих средств [46].

Простые эфиры диолов нашли свое применение в производстве лекарственных препаратов, химических добавок и композиций, также они являются компонентами, повышающими нефтеотдачу пластов и широко используются в органическом синтезе.

Аллиловые эфиры диолов используют при получении пластмасс и полимерных материалаов [44].

Эфиры этиленгликоля применяются в качестве растворителей для смол, красок, лаков, олиф и чернил, являются составной частью красящих паст, моющих средств, жидкого мыла, косметики и гидравлических жидкостей. Эфиры, таких соединений, как пропиленгликоль и бутиленгликоль находят применение в качестве диспергирующих агентов и как растворители для лаков, красок, смол, масел и смазок [46].

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Используемые в синтезе химические реагенты и их подготовка

Для проведения реакций О-алкилирования диолов в условиях обратного межфазного катализа были взяты следующие соединения. Физические свойства были взяты из справочника [47].

#### *Физические свойства субстратов и их очистка*

Субстрат	T <sub>кип</sub> , °C	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
Пропандиол-1,3	213,5	1,4398
Бутандиол-1,4	229	1,4467
Пентандиол-1,5	260	1,4494

Использовались субстраты марки «ч», необходимая дополнительная очистка осуществлялась путем вакуумной перегонки в атмосфере азота.

#### *Физические свойства алкилирующего агента и его очистка*

Алкилирующий агент	T <sub>кип</sub> , °C	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
Аллилхлорид	45	1,4157

Использовали аллилхлорид марки «ч», дополнительно проводили очистку фракционной перегонкой с дефлегматором при атмосферном давлении.

### ***Физические свойства органического растворителя и его очистка***

<b>Растворитель</b>	<b>T<sub>кип</sub>, °C</b>	<b>n<sub>D</sub><sup>20</sup></b>
Гептан	98,42	1,3878

Использовали гептан марки «ч», предварительно очищенный перегонкой при атмосферном давлении.

### ***Приготовление раствора депротонирующего агента (KOH)***

Для приготовления концентрированного раствора брали 60г гранулированного гидроксида калия (KOH «чда») и 60 см<sup>3</sup> дистиллированной H<sub>2</sub>O. Полученный раствор оттитровывали ацидометрическим методом с использованием фиксанального раствора щавелевой кислоты и индикатора фенолфталеина. Получали KOH следующей концентрации: 12,3 моль/ дм<sup>3</sup>. Из этого концентрированного раствора KOH путем разбавления готовили растворы: C(KOH) = 8,9 моль/дм<sup>3</sup>, C(KOH) = 10,2 моль/дм<sup>3</sup>, C(KOH) = 11,2 моль/дм<sup>3</sup>.

### ***Используемые межфазные катализаторы***

Четвертичные аммониевые соли, марка «ч»: N-оксид хинолина и N-оксид пиридина - производство фирмы «ACROS ORGANICS», тетраэтиламмоний бромид (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>NBr (ТЭАБ), тетраоктиламмоний бромид (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>4</sub>NBr (ТОАБ), октилтриметиламмоний бромид (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>(CH<sub>3</sub>)NBr) (ОТМАБ), каликсарен S ((-C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>OHS-)<sub>4</sub>).

### ***Физические свойства реагентов и их подготовка, используемых для выделения продуктов синтеза:***

В качестве *нейтрализующего агента* использовали раствор HCl 4 моль/л: для приготовления использовалась концентрированная HCl марка «хч», 33 мл HCl (ρ=1,182 г/мл) растворяли в мерной колбе на 100 мл и доводили объем до метки дистиллированной водой.

В качестве *экстрагирующего агента* применяли циклогексанол ( $C_6H_{12}O$ ), без дополнительной очистки.

Экстрирующий агент	$T_{кип}, ^\circ C$	$n_D^{20}$
Циклогексанол	155	1,4498

### ***Реагенты используемые в хроматографическом анализе***

В качестве *стандарта* использовали пентанол-1 ( $C_5H_{11}OH$ ), марка «ХЧ», без дополнительной очистки.

Стандарт	$T_{кип}, ^\circ C$	$n_D^{20}$
Пентанол-1	118,9	1,4053

## **2.2. Методика анализа продуктов реакции О-алкилирования гликолей в условиях ОМФК**

Полученные в результате реакции продукты анализировали методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на хроматографе «Кристалл 2000М». Характеристики прибора: стеклянная капиллярная колонка ( $d = 30$  м,  $l = 0,34$  мм ); адсорбент ; газ-носитель – азот с расходом 40 мл/мин; пламенно-ионизационный детектор ( $H_2:O_2$ ); программируемое повышение температуры от 100 до 1800С/мин.

В качестве стандарта для анализа продуктов реакции О - алкилирования гликолей был взят пентанол-1.

Методика анализа продуктов реакции заключалась в следующем: после проведения экстракции продуктов реакции отбирали 1 мл органической фазы, добавляли стандарт в количестве 20 мкл и проводили хроматографический анализ.

Для расчета количества продуктов реакции применяли метод внутреннего стандарта. Исходной характеристикой было взято соотношение  $S_x/S_{St}$ , где  $S_x$  – площадь определяемого вещества,  $S_{St}$  – площадь стандарта.

В работе использовали следующие калибровочные графики:

- Калибровочные графики для определения содержания продуктов алкилирования ,пропандиола-1,3:

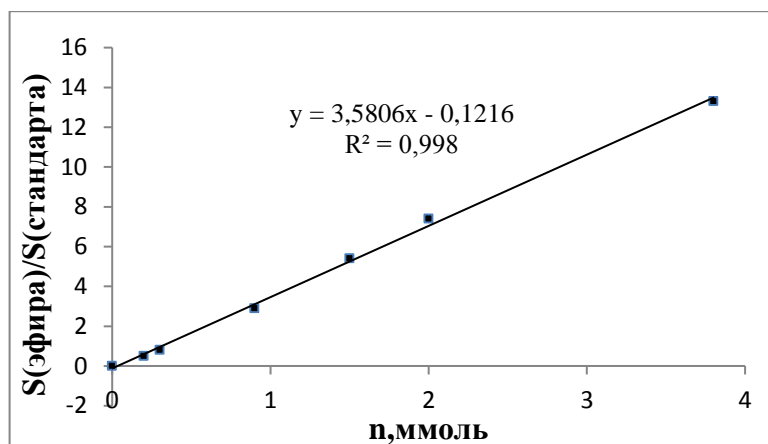


Рис.2.2.Калибровочный график для определения количества вещества моноаллилового эфира пропандиола-1,3 в органической фазе.

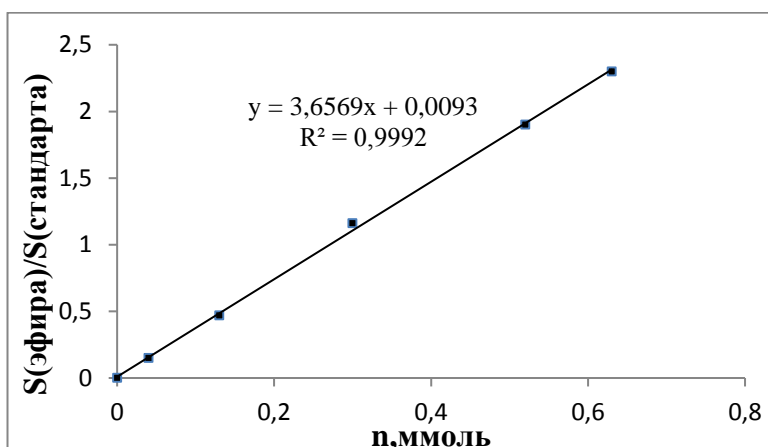


Рис.2.3. Калибровочный график для определения количества вещества диаллилового эфира пропандиола-1,3 в органической фазе.

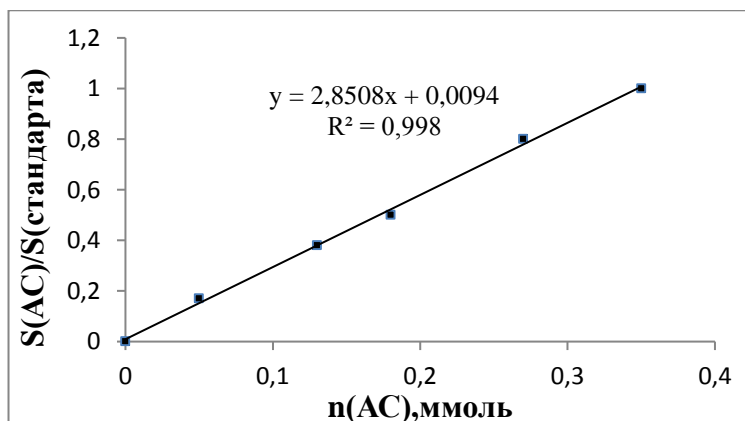


Рис.2.4. Калибровочный график для определения количества вещества аллилового спирта в органической фазе.



- Калибровочные графики для определения содержания продуктов алкилирования ,бутандиола-1,4:

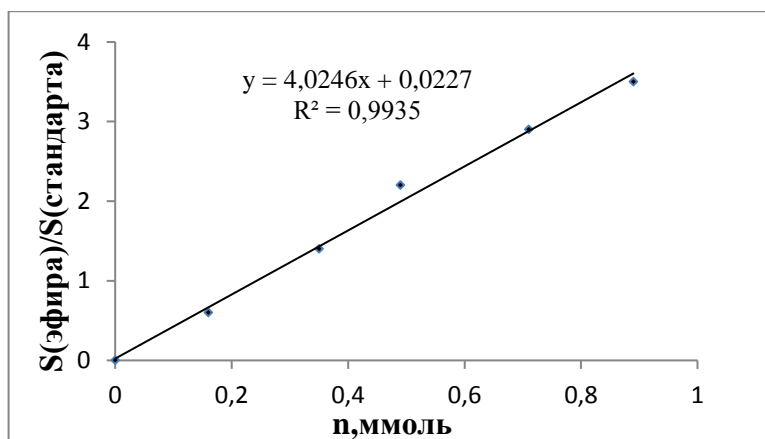


Рис.2.5.Калибровочный график для определения количества вещества моноаллилового эфира бутандиола-1,4 в органической фазе.

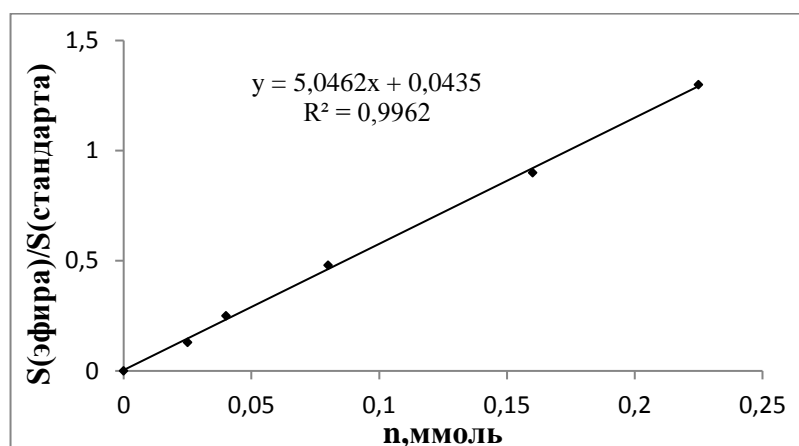


Рис.2.6. Калибровочный график для определения количества вещества диаллилового эфира бутандиола-1,4 в органической фазе.

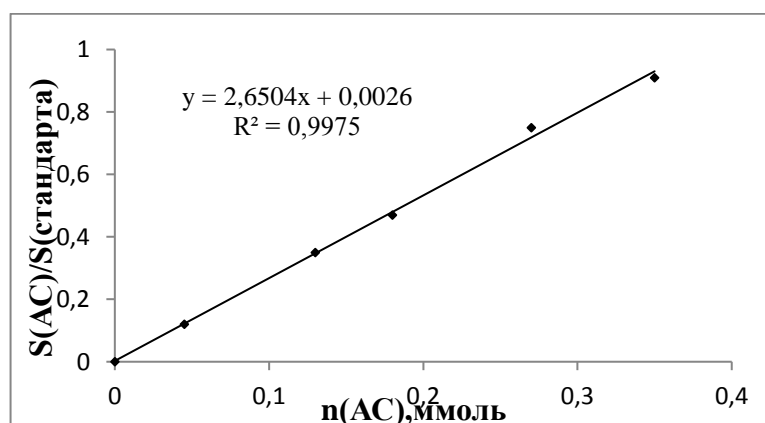


Рис.2.7. Калибровочный график для определения количества вещества аллилового спирта в органической фазе.

- Калибровочные графики для определения содержания продуктов алкилирования пентандиола-1,5:

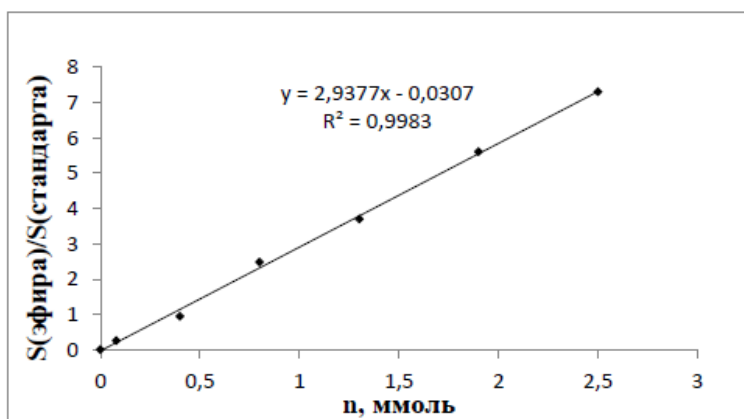


Рис.2.8. Калибровочный график для определения количества вещества моноаллилового эфира пентандиола-1,5 в органической фазе

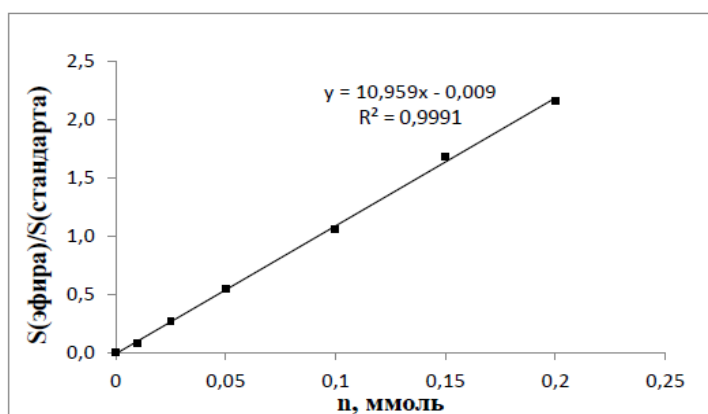


Рис.2.9. Калибровочный график для определения количества вещества диаллилового эфира пентандиола-1,5 в органической фазе

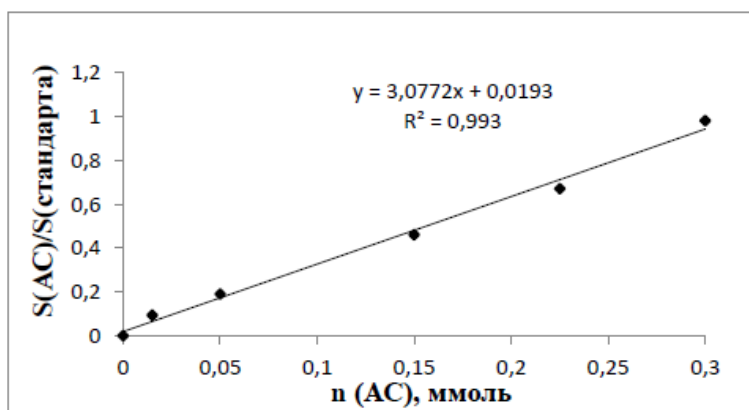


Рис.2.10. Калибровочный график для определения количества вещества аллилового спирта в органической фазе

Каждый калибровочный график имеет соответствующее уравнение (Рис.2.1.-2.9.), по которому рассчитывали мольное содержания моноаллилового и диаллилового эфира двухатомного спирта и аллилового спирта в исследуемых растворах.

Конверсию гликолей в соответствующие эфиры и аллилхлорида в аллиловый спирт находили по уравнению:

$$\alpha(x) = \frac{n(y)}{n(x)} * \frac{V_1}{V_2} * 100\% \quad (2.1)$$

где  $\alpha(x)$  - конверсия гликолей и аллилхлорида в продукты, %;  $n(x)$  - исходное количество гликолей или аллилхлорида в ОФ, моль;  $n(y)$  – количество аллилового спирта или продуктов моно- и диалкилирования в ОФ, моль;  $V_1$  - объем ОФ, отбираемой для хроматографического анализа, мл;  $V_2$  - объем ОФ после экстракции, мл.

Относительная ошибка хроматографического определения веществ не превышала  $\pm 5\%$ .

### 2.3. Методика каталитического эксперименты

Реакция О-алкилирования диолов аллилхлоридом проводили в гетерофазной системе «ж/ж», где органическая фаза содержит алкилирующий агент, а водный раствор основания – диол, гидроксид калия и образующийся алкоголь. Опыты проводились в стеклянном химическом реакторе с термостатирующей рубашкой, снабженным магнитной мешалкой и обратным холодильником, при температуре 50°C. Для поддержания необходимой температуры использовали термостат ТЖ-ТС-01. Чтобы избежать диффузионных осложнений реакцию проводили в условиях не зависимости

скорости реакции от скорости перемешивания системы: 800 об/мин. Соотношение полярной и органической фазы:  $V_{\text{ПФ}} : V_{\text{ОФ}} = 4:3$ .

После завершения синтеза, полученную реакционную смесь нейтрализовывали 4М р-ром HCl и проводили двукратную экстракцию циклогексаном ( $V_{1\text{эк}}=3$  мл,  $V_{2\text{эк}}=2$  мл). Затем при помощи делительной воронки отделяли органическую фазу от неорганической.

### **2.3.1. Влияние природы межфазного катализатора на эффективность реакции О-алкилирования пентандиола-1,5**

Были исследованы следующие межфазные катализаторы: N-оксид хинолина (ОХ), N-оксид пиридина (ОП), тетраэтиламмоний бромид (ТЭАБ), тетраоктиламмоний бромид (ТОАБ), октилтриметиламмоний бромид (ОТМАБ), коликсарен S.

В химический реактор помещали 0,018 моль пентандиола-1,5 (1,9 мл); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; 0,018 моль межфазного катализатора и 0,026 моль 11,2 М КОН (2,1 мл).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов в присутствии различных по природе катализаторов межфазного переноса.

### **2.3.2. Влияние интенсивности перемешивания реакционной смеси на эффективность О-алкилирования гликолей**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и 0,026 моль КОН (11,2М КОН<sub>пд</sub> (2,1мл); 10,2М КОН<sub>бд</sub> (2,4 мл); 8,9М КОН<sub>прд</sub> (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) при разной интенсивности перемешивания реакционной смеси в диапазоне от 200 до 1000 об/мин.

### **2.3.3. Влияние времени проведения реакции на эффективность О-алкилирования гликолей**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и 0,026 моль КОН (11,2М КОН<sub>пд</sub> (2,1мл); 10,2М КОН<sub>бд</sub> (2,4 мл); 8,9М КОН<sub>прд</sub> (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) при различном времени проведения реакции в диапазон от 0,5 до 4 часов.

### **2.3.4. Влияние концентрации межфазного катализатора на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; разное количество межфазного катализатора N-оксида хинолина и 0,026 моль КОН (11,2М КОН<sub>пд</sub> (2,1мл); 10,2М КОН<sub>бд</sub> (2,4 мл); 8,9М КОН<sub>прд</sub> (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) с различным количеством межфазного катализатора.

### **2.3.5. Влияние концентрации гидроксида калия на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и водный раствор гидроксида калия различной концентрации ( $\text{KOH}_{\text{пд}}$  (2,1мл); 10,2М  $\text{KOH}_{\text{бд}}$  (2,4 мл); 8,9М  $\text{KOH}_{\text{прд}}$  (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) с различной концентрацией водного раствора гидроксида калия в диапазоне от 1,0 до 12М.

### **2.3.6. Влияние содержания аллилхлорида на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; разное количество аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и 0,026 моль  $\text{KOH}$  (11,2М  $\text{KOH}_{\text{пд}}$  (2,1мл); 10,2М  $\text{KOH}_{\text{бд}}$  (2,4 мл); 8,9М  $\text{KOH}_{\text{прд}}$  (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) с различным содержанием аллилхлорида в реакционной смеси в диапазоне от 0 до 0,018 моль.

### **2.3.7. Влияние содержания гликоля на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом**

В химический реактор помещали разное количество субстрата; 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и 0,026 моль КОН (11,2М КОН<sub>пд</sub> (2,1мл); 10,2М КОН<sub>бд</sub> (2,4 мл); 8,9М КОН<sub>прд</sub> (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин,  $T = 50$  °С.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) с различным содержанием диолов в реакционной смеси в диапазоне от 0 до 0,018 моль.

### **2.3.8. Влияние температуры реакции на эффективность О-алкилирования гликолей аллилхлоридом**

В химический реактор помещали 0,018 моль субстрата (1,3 мл пропандиола-1,3; 1,6 мл бутандиола-1,4; 1,9 мл пентандиола-1,5); 1,5 мл гептана; 0,018 моль (1,5 мл) аллилхлорида; межфазного катализатора N-оксида хинолина 0,08 г и 0,026 моль КОН (11,2М КОН<sub>пд</sub> (2,1мл); 10,2М КОН<sub>бд</sub> (2,4 мл); 8,9М КОН<sub>прд</sub> (2,1 мл)).

$V_{\text{ОФ}} = 3$  мл,  $V_{\text{ПФ}} = 4$  мл,  $t = 1$  час,  $\omega = 800$  об/мин.

Был проведен ряд опытов с тремя субстратами (пропандиол-1,3; бутандиол-1,4; пентандиол-1,5) при различной температуре в диапазоне от 40-80°С.





### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

## ВЫВОДЫ

1. Исследование кинетики реакций О-алкилирования пропандиола-1,3, бутандиола-1,4 и пентандиола-1,5 подтвердило эффективность использования N-оксида хинолина в качестве катализатора обратного межфазного переноса.
2. Каликсарен является эффективным катализатором для реакции алкилирования диолов.
3. Каталитический эффект N-оксида хинолина при алкилировании диолов с различной длиной цепи связан с высокой липофильностью пентандиола-1,5 и увеличивается в ряду:



4. Влияние концентрации щелочи на скорость алкилирования диолов согласуется с нуклеофильностью образующихся на промежуточной стадии алкоголятов.
5. Реакция О-алкилирования двухатомных спиртов незначительно зависит от температуры реакции. Наибольшая эффективность для всех исследуемых субстратов достигается при 50°C.
6. Кинетическими данными подтверждается, что реакция депротонированного субстрата с аллилоксихинолиний катионом протекает на ПРФ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ganapati D. Yadav, Neesha M. Desai. Three Phase Catalytic Reactions: Role of Omega Aqueous Phase in Solid-Liquid Phase Transfer Catalyzed Etherification of 2- Hydroxy Acetophenone // International Journal of Chemical Reactor Engineering. 2006. Vol. 4. P. 1-17.
2. Smaranda Ilescu, Gheorghe Iia, Aurelia Pascariu, Adriana Popa, Nicoleta Plesu. Novel synthesis of phosphorus containing polymers under inverse phase transfer catalysis // ScienceDirect. 2006. Polymer 47. P. 6509-6512.
3. Островский В.А. Межфазный катализ органических реакций// Сорровский образовательный журнал. 2000. Т. 6. №11. С. 30-34.
4. Juliana. B. Simões, Daniel L. da Silva, Angelo de Fátima, Sergio A. Fernandes. Calix[n]arenes in Action: Useful Host-Guest Catalysis in Organic Chemistry // Current Organic Chemistry. 2012. Vol. 16. P. 949-971.
5. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. Перевод с англ. М.: Мир. 1987. С. 485.
6. Юфит С.С. Механизм межфазного катализа. Москва: Наука, 1982.С. 264.
7. Яновская Л. А., Юфит С. С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия. 1982. С. 184.
8. Котова Т.П., Л.П. Паничева, Н.В. Морозова, Н.Н. Лебедева Моноалкилирование малонового эфира в условиях межфазного катализа: факторы, влияющие на эффективность и селективность // Нефтехимия. 2005. Т. 45. № 2. С. 1-6.
9. Ganapati D. Yadav, Priyal M. Bisht. Intensification and Selectivities in Complex Multiphase Reactions: Insight into the Selectivity of Liquid-Liquid Phase-Transfer-Catalyzed O-Alkylation of p-Methoxyphenol with Allyl Bromide / Ind. Eng. Chem. Res. 2005. Vol. 44. P. 1273-1283.

10. Sanjeev D. Naik, L. K. Doraiswamy. Phase transfer catalysis: chemistry and engineering // *Reactors, Kinetics and Catalysis*. 1998. Vol. 44. No. 3. P. 612-646.
11. Jiajing T., Nobuyoshi Y. Contemporary Asymmetric Phase Transfer Catalysis: Large-Scale Industrial Applications// *Org. Process Res. Dev.* 2015. P. 1-29. DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00304.
12. Некрасов С. В. Межфазный катализ и его применение в синтезе биологически активных веществ. С-Петербург: Химико-фармацевтический институт. 1992. С. 51.
13. Rosaria S., Brunello N., Francesco D. R., Giorgio D. S. and Irene I. Cyclopeptoids as Phase-Transfer Catalysts for the Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids// *Eur. J. Org. Chem.* 2014. P. 7793–7797. DOI: 10.1002/ejoc.201403224.
14. Johanna Novacek, Mario Waser. Bifunctional Chiral Quaternary Ammonium Salt Catalysts: A Rapidly Emerging Class of Powerful Asymmetric Catalysts // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. P. 637-648. DOI: 10.1002/ejoc.201201425
15. Shiyao Liu, Yusuke Kumatabara, Seiji Shirakawa. Chiral quaternary phosphonium salts as phase-transfer catalysts for environmentally benign asymmetric transformations // *Royal Society of Chemistry*. 2015. DOI: 10.1039/c5gc02692j
16. Shoichi Shimizu. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Nucleophilic substitution of alkyl and arylalkyl halides in aqueous media/Shoichi Shimizu, Katsuyuki Kito, Yasuyuki Sasaki and Choichiro Hirai// *Chem. Commun.*-1997. P. 1629-1630
17. Вебер В., Гокель Г. Межфазный катализ в органическом синтезе: Пер. с англ. М.: Мир. 1980. С. 328.
18. Старкс Ч. М. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение. М.: Химия. 1991. С. 207.

19. Stojanowa-Antoszczyszyn M., Urbala M., Janus E. Reactions of *O*-alkylation of  $C_4$  diols using allyl chloride: an identification of new ethers // *Comptendus de l'Académie bulgare des Sciences*. 1999. T. 52. №7, P. 39-42
20. Michal Fedorinski. Phase transfer catalysis in pharmaceutical industry – where are we?/ Michal Fedorinski, Magdalena Jezierska-Zieba, Barbara Kakol // *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*. 2008. №. 6. P. 647-654.
21. Yung, S.C., Jing-Jer, J. Inverse phase transfer catalysis. Kinetics of the pyridine 1-oxide-catalyzed reactions of dichlorobenzoyl chlorides and benzoate ions // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 160. 2000. №160. P. 357-366
22. Mathias L. J. Inverse Phase Transfer Catalysis. First Report of a New Class of Interfacial Reaction / R. A. Vaidya // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108. – P. 1093 – 1094.
23. Киселев С. А., Лебедева Н. Н., Паничева Л. П. Алкилирование бутандиола-1,4 аллилхлоридом в двухфазных системах в присутствии N-оксида пиридина // *Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования*. 2014. №5. Химия. С. 36-44.
24. Федорова П. Ю., Андресон Р. К., Алехин Е. К., Усанов Н. Г. Природные циклические олигосахариды циклодекстрины, в системах доставки лекарств // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011. Т.6. № 4. P.125-131.
25. Herve Bricout. Chemically Modified Cyclodextrins: An Attractive Class of Supramolecular Hosts for the Development of Aqueous Biphasic Catalytic Processes/ Herve Bricout , Frederic Hapiot , Anne Ponchel, Sébastien Tilloy and Eric Monflier // *Journal “Sustainability”*. 2009. №1. P. 924-945
26. Isamu Shiina, Hisaya Ushiyama, Yo-ko Yamada, Yo-ichi Kawakita, and Kenya Nakata. 4-(Dimethylamino)pyridine N-oxide (DMAPO): An Effective

- Nucleophilic Catalyst in the Peptide Coupling Reaction with 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride// Chem. Asian J. 2008. Vol. 3. P. 454 – 461.
27. Tomoyuki Ikai, Munetsugu Moro, Katsuhiro Maeda, Shigeyoshi Kanoh. Synthesis of polysaccharide derivatives bearing pyridine N-oxide groups and their use as asymmetric organocatalysts// Reactive & Functional Polymers. 2011. Vol. 71. P. 1055–1058.
28. Starks, C. Phase Transfer Catalysis – Academic Press. 1978. №14.
29. Yen Liang Lu. Inverse phase transfer catalysis: kinetics of the pyridine-1-oxide-catalyzed two-phase reactions of methyl-, methoxy-, iodo-, and nitrobenzoyl chlorides and benzoate ions/Yen Liang Lu, Jing-Jer Jwo // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2001. № 170. P. 57-65
30. Балежин С.А. Основы физической и коллоидной химии. Учебное пособие. М.: Просвещение. 1975. С. 400.
31. Шабаров Ю.С. Органическая химия: Учебник для ВУЗов. 3-е изд. М.: Химия, 2000. С. 848.
32. Barry J., Bram G., Decodts G., Loupy A., Pigeon P., Sansoulet J. Preparation d'ethers aliphatiques par alkylation des alcoolates dans des conditions douces et economiques // Tetrahedron Letters. 1984. vol. 40. №15, P. 2945-2950
33. Котова Т.П. Моноалкилирование малонового эфира в межфазных условиях: Дис. на присуждение учёной степени к. х. н. /научный руководитель доктор химических наук Паничева Л.П. Тюменский государственный университет, кафедра органической и экологической химии. Тюмень. 2000. С. 127.
34. Морозова Н. В. Алкилирование этандиола и бутандиола-1,4 аллилхлоридом в межфазных условиях: диссертация канд. хим. наук. Тюм. гос. ун-т. Тюмень. 2006. С. 122.
35. Котляр С.А., Лукьяненко Н.Г., Климова Е.И. Каталитическая активность краун-эфиров в реакции Вильямсона // Журнал органической химии. 1990. Т. 30. Дып. 2. С. 172-173.

36. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы: Ч. 1. М.: Мир. 1973. С. 394.
37. Бартон Д., Оллис В. Д. Общая органическая химия: Т. 2.: Кислородсодержащие соединения. Пер. с англ. М.: Химия. 1982. С. 856.
38. Ингольд К. Теоретические основы органической химии. Пер. с англ. М.: Мир, 1973. С. 1056.
39. Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968. С. 944.
40. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. Т. 1. Перевод с англ. М.: Мир. 1978. С. 592.
41. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. Начала органической химии. М.: Химия. 1974. С. 664.
42. Тюкавкина Н. А., Лузин А. П., Зурабян С. Э. Органическая химия: Кн. 1. М.: Дрофа. 2003. С. 640.
43. Колдобский Г.И., Островский В.А., Осипова Т.Ф. Межфазный катализ в химии гетероциклических соединений // Химия гетероциклических соединений. 1983. №11. С. 1443-1459.
44. Морозова П. В., Лебедева П. П., Паничева Л. И., Литвинов А. О. Алкилирование диолов в условиях обратного межфазного катализа // Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования. 2007. №3. С. 83-89.
45. Дымент О. Н., Казанский К. С., Мирошников А. М. Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена. М.: Химия. 1976. С. 373.
46. Энциклопедия МОТ: Т.4. Раздел 18: Обзор химических соединений.
47. Потехин А. А. Свойства органических соединений. Справочник. Л.: Химия. 1984. С. 520.