

ОРГАНИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ: ПОЛУЧЕНИЕ ПРОПИЛЕНКАРБОНАТА КАРБОКСИЛИРОВАНИЕМ ОКСИДА ПРОПИЛЕНА В ПРИСУТСТВИИ ФЕНОЛОВ И ФТОРИРОВАННЫХ СПИРТОВ

© 2018 г. А. Р. Эльман*, С. А. Жарков, Л. В. Овсянникова

ООО «Ростхим»,

ул. Б. Садовая 1/4, Москва, 123001 Россия; *e-mail: elmanar@yandex.ru

Поступило в Редакцию 22 марта 2018 г.

Фенол, полифенолы, а также фторированные спирты являются активными катализаторами карбоксилирования оксида пропилена с получением пропиленкарбоната в мягких условиях (60°C, 7 атм). Наиболее активны многоатомные фенолы с соседними ОН-группами и спирты с повышенной кислотностью гидроксильных протонов. Данные катализаторы, в сочетании с иодидом тетрабутиламмония, активны при низких концентрациях (0.25 мол%), обеспечивая практически количественный выход пропиленкарбоната. Они значительно повышают свою активность с увеличением добавки соли аммония (TOF до 260), а также температуры и начального давления CO₂ (TON до 370).

Ключевые слова: пропиленкарбонат, карбоксилирование пропиленоксида, катализ фенолами и фторированными спиртами

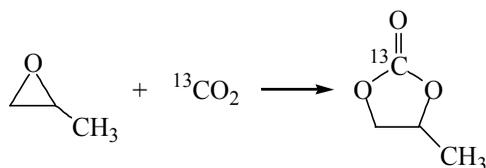
DOI: 10.1134/S0044460X18080024

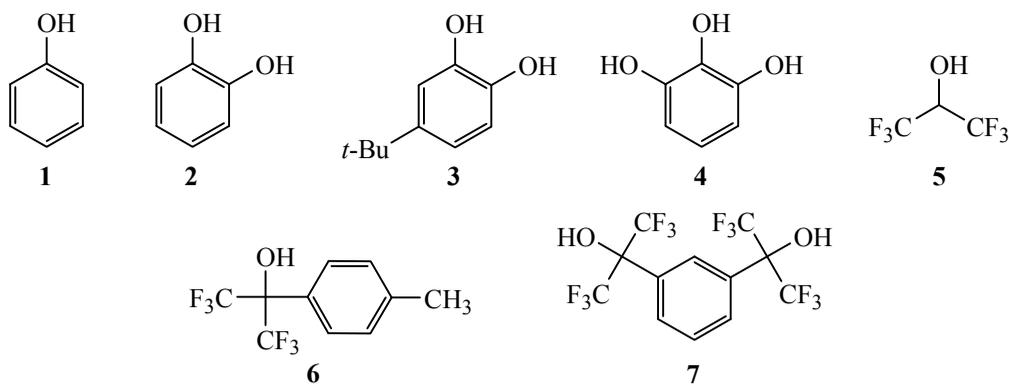
Взаимодействие оксида пропилена и ¹³CO₂ с получением ¹³C-пропиленкарбоната, меченного стабильным изотопом углерода ¹³C в карбонильной группе (схема 1), является первой стадией процесса производства ¹³C-мочевины [1, 2] – основного компонента медицинских препаратов для диагностики *Helicobacter pylori* и некоторых других бактерий в организме [3, 4]. В связи с высокой стоимостью изотопного сырья, карбоксилирование оксида пропилена проводят в недостатке ¹³CO₂. Обычно в качестве катализаторов используют соли металлов в сочетании с солями аммония [5–7].

Известно, однако, что реакцию оксида пропилена с CO₂ могут катализировать соединения, способные к образованию водородных связей, особенно спирты и фенолы с повышенной протонной кислотностью [8, 9]. Эти органические катализаторы ак-

тивны в сочетании с солями аммония, в том числе Bu₄N⁺Br⁻ (ТВАВ) и Bu₄N⁺I⁻ (ТВАИ). Среди фенолов наибольшую активность проявляют полифенолы с соседними гидроксильными группами в ароматическом кольце – производные пирокатехина (2, 3) и пирогаллола (4) [8, 9], а среди спиртов – фторированные производные изопропанола (5–7) и *трет*-бутанола [9, 10]. Так, константа скорости первого порядка реакции оксида пропилена с ¹³CO₂ в присутствии систем ТВАВ–2 или ТВАВ–4 (по 3 мол% каждого компонента, 60°C, 20 атм) в 2.5 раза выше, чем в отсутствие этих полифенолов (т. е. при использовании лишь ТВАВ, который обладает невысокой каталитической активностью). В тех же условиях фторированные спирты еще более активны: перфтор-*трет*-бутанол и гексафтор-(*n*-толил)изопропанол 6 увеличивают указанную константу ско-

Схема 1





рости примерно в 4 раза, а 1,3-бис(2-гидроксигексафторизопропил)бензол **7** – почти в 6 раз и в 10 раз по сравнению с его нефторированным аналогом. При этом среди изученных спиртов наиболее активны перфторированные трифторметильные производные [9, 10].

Однако, несмотря на то, что лучшие из приведенных систем позволяют в мягких условиях обеспечить максимально возможный выход пропиленкарбоната, их активность все же невелика по сравнению с металлосодержащими катализаторами [5, 6]. Так, количественный выход пропиленкарбоната в системе ТВАВ–**7** достигался через 100 мин при концентрации компонентов катализатора 3 мол% (60°C, 20 атм) [9], а система ТВАИ–**4** позволяла достичь того же выхода лишь за 18 ч при концентрации ее компонентов 5 мол% (45°C, 10 атм, растворитель – метилэтилкетон) [8]. Тем не менее, с учетом требований по минимизации примесей тяжелых металлов в лекарственных средствах, представляло интерес подробнее изучить наиболее активные из указанных каталитических систем, не содержащих соединений металлов, в реакции карбоксилирования оксида пропилена в условиях получения ^{13}C -пропиленкарбоната, что и явилось целью настоящей работы.

В предварительных экспериментах было проведено сравнение активности фенолов и фторированных спиртов в качестве органических катализаторов, совместно с ТВАИ, который входит в состав наиболее активных каталитических систем реакции (схема 1) [5], в условиях промышленного процесса получения ^{13}C -пропиленкарбоната (100°C, CO_2 :оксид пропилена ~ 1:1, моль/моль) [2]. Полученные результаты показали, что в выбранных условиях активность одного $\text{Cu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ незначительна, однако существенно возрастает при добавлении органических катализаторов (рис. 1). При этом активность систем на основе одноатомных спиртов **5**, **6** и фенола **1** оказалась заметно ниже, чем двухатомных **2** и **7**

(все системы ТВАИ–катализатор использованы с содержанием компонентов 1 мол%).

Однако необходимо отметить, что при высоких температурах системы на основе фенолов оказались нестойкими, особенно в случае пирогаллола и *трет*-бутилпирокатехина: конечная реакционная масса заметно темнела, а при использовании пирогаллола приобретала черную окраску. При этом скорость процесса резко снижалась. В то же время в случае фторированных спиртов окраска реакционной массы за время реакции не менялась. Поэтому дальнейшие эксперименты с фенолами проводили в мягких условиях. На рис. 1, б приведено сравнение активности систем на основе фенолов при 60°C и начальном давлении CO_2 7 атм. Видно, что полифенолы гораздо активнее фенола, при этом активности систем на основе пирокатехина **2**, **3** и пирогаллола **4** близки.

На рис. 2 показана зависимость скорости реакции от концентрации высокоактивных каталитических систем на основе спирта **7** и фенола **2** при соотношении ТВАИ:катализатор = 1:1. При использовании пирокатехина скорость процесса растет линейно с увеличением концентрации каталитической системы (рис. 2, б), тогда как для фторированного двухатомного спирта **7** наблюдается ускоренный рост каталитической активности (рис. 2, а), причем само ~~четвертичное~~ ~~основание~~ ТВАИ обладает на порядок меньшей активностью, чем эквимольная система ТВАИ–катализатор.

Было изучено также влияние соотношения компонентов каталитических систем ТВАИ–**2** и ТВАИ–**7** на скорость реакции оксида пропилена с CO_2 . Данные зависимости изучали в широком диапазоне значений отношения ТВАИ–катализатор и одинаковых (мягких) условиях проведения процесса (рис. 3). В выбранных условиях при низких значениях концентрации катализатора (0.25 мол%) активности эквимольных систем на основе двухатомных фторированных спиртов и фенолов (на примере соединений

2 и 7) близки. Однако с увеличением концентрации ТВАИ активность системы на основе фторированного спирта 7 растет быстрее, чем при использовании пирокатехина 2. Интересно отметить, что активность системы ТВАИ–2, содержащей по 1 мол% каждого компонента, близка к активности той же системы с содержанием компонентов 2.5 и 0.25 мол% соответственно при t 60°C (рис. 2, б, 3). С практической точки зрения, это позволяет выбирать состав катализатора на основе экономических соображений (цена, доступность и т. п.) без потери каталитической активности.

В таблице приведены примеры проведения карбоксилирования оксида пропилена в условиях получения ^{13}C -пропиленкарбоната (т. е. при недостатке CO_2 по отношению к оксиду пропилена) в присутствии каталитических систем ТВАИ–катализатор, рассмотренных в данной работе.

Все спирты и фенолы, испытанные в качестве катализаторов (совместно с ТВАИ), позволяют эффективно проводить процесс карбоксилирования оксида пропилена, обеспечивая высокий выход пропиленкарбоната. При этом фторированные спирты работают как в мягких, так и в сравнительно жестких условиях (при $t > 100^\circ\text{C}$) без потери активности, тогда как сравнивать активность систем на основе фенолов можно лишь в мягких условиях в связи с их нестойкостью при высоких температурах. Результаты опытов № 10–13 показывают, что каталитическая активность фенолов (в том числе скорость и частота оборотов, TOF) растет с увеличением числа гидроксильных групп, что полностью согласуется с данными работ [8, 9]; при этом время протекания процесса сокращается. Двухатомный спирт 7 также активнее в сравнении с одноатомными фторированными спиртами 5 и 6 (оп. № 5–7)

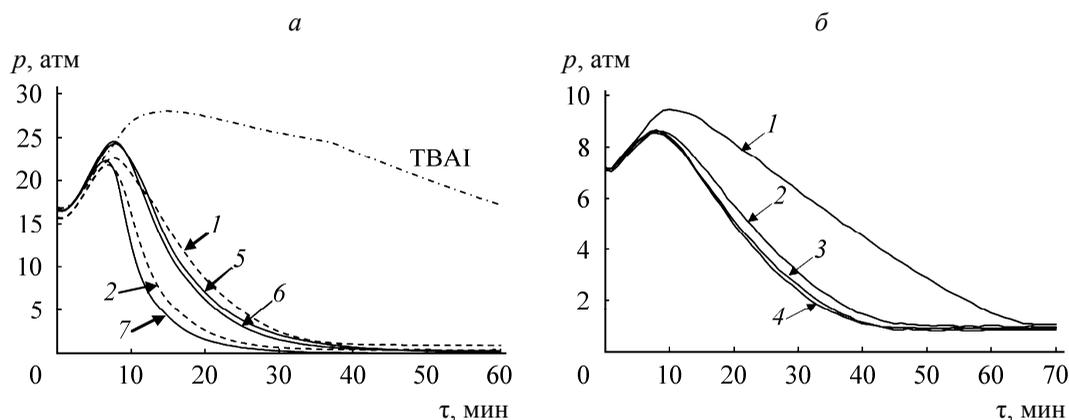


Рис. 1. Зависимость давления в реакторе от времени в процессе карбоксилирования оксида пропилена с разными катализаторами в жестких условиях при 100°C и p_0 16–17 атм (а), а также сравнение активности систем на основе фенолов в мягких условиях при 60°C и p_0 7 атм (б). Концентрация ТВАИ и катализатора – 1 мол%, мольное отношение CO_2 –оксид пропилена ≤ 1 .

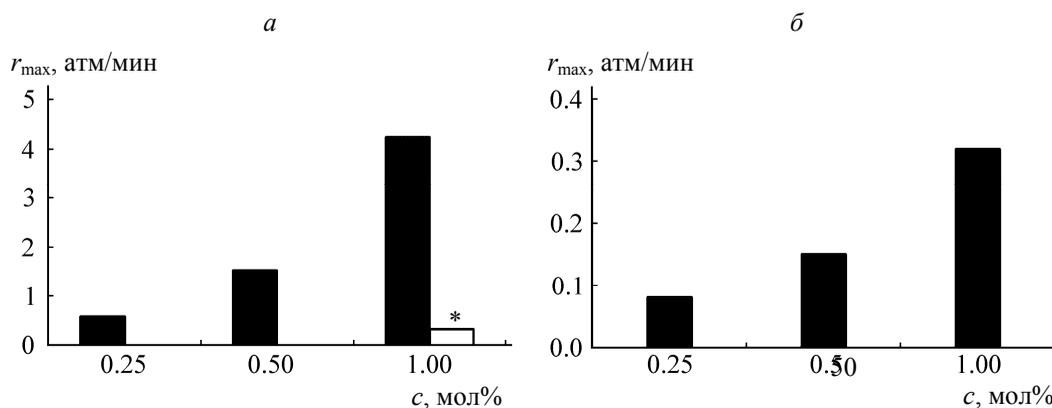


Рис. 2. Зависимость скорости реакции карбоксилирования оксида пропилена при соотношении ТВАИ:катализатор = 1:1 от концентрации спирта 7 [в присутствии только ТВАИ (*)] при 103°C и p_0 16 атм (а) и от концентрации спирта 2 при 60°C, p_0 7 атм (б).

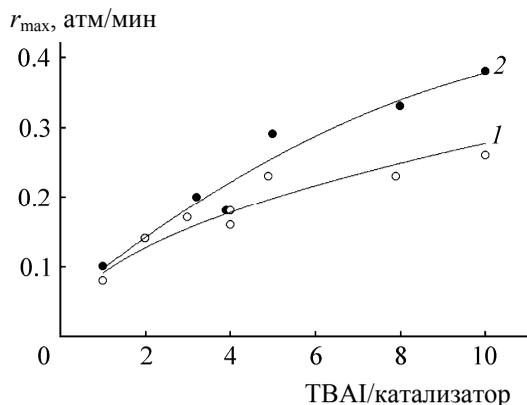


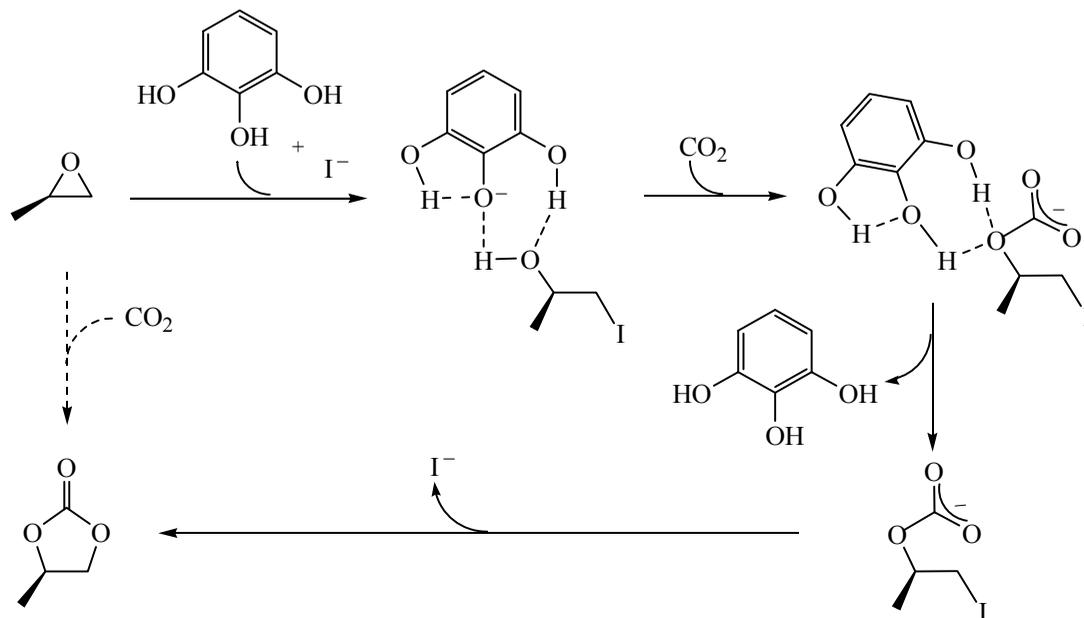
Рис. 3. Зависимость скорости реакции карбоксилирования оксида пропилена от соотношения ТВАИ–катализатор при 60°C и p_0 7 атм. 1 – 2, 2 – 7 (c 0.25 мол%).

и обеспечивает высокий выход пропиленкарбоната даже при низких концентрациях компонентов каталитической системы ТВАИ–7 – 0.25 мол% (оп. № 9); при этом число оборотов (TON) достигает 370. Из сравнения оп. № 11 и 16 хорошо видно, что каталитическая система ТВАИ–2 позволяет менять соотношение компонентов, не меняя общей производительности процесса – скорости и времени его завершения (рис. 2, б, 3). При этом одновременное увеличение концентрации ТВАИ в 2.5 раза и уменьшение концентрации пирокатехина в 4 раза существенно повышает его каталитическую активность: значения TON и TOF увеличиваются более чем в 3 раза. Эти данные наряду с результатами оп. № 15–18 показывают важную роль соли четвертич-

ного аммония, увеличение соотношения которой к катализатору (спирту или фенолу) значительно увеличивает активность каталитической системы. Так, активность пирокатехина **2** в концентрации 0.25 мол% при увеличении соотношения ТВАИ–2 с 4 до 10 приводит к увеличению частоты оборотов TOF с 77 до 209 (оп. № 15, 16), а активность спирта **7** при увеличении соотношения ТВАИ–7 с 1 до 10 приводит к увеличению значения TOF с 62 до 259 (оп. № 17, 18).

Механизм реакции оксида пропилена с CO_2 , катализируемой гидроксилсодержащими органическими катализаторами, изучен в целом ряде работ [8, 10–13]. Установлено, что активация α -окиси происходит в результате образования водородных связей между протонами катализатора и эпоксидным кислородом с последующим раскрытием трехчленного цикла, внедрением CO_2 и образованием целевого карбоната с регенерацией органического катализатора (схема 2); при этом анион аммонийной соли, атакуя метиленовый углерод субстрата, облегчает разрыв цикла α -окиси [8]. Повышение кислотности OH-групп катализатора способствует увеличению каталитической активности (*n*-нитрофенол в сравнении с фенолом [8, 9], фторированные спирты в сравнении с нефторированными аналогами [9, 10], *m*-гидроксипиридин в сравнении с *o*- и *n*-изомерами [14]), однако более важным фактором является наличие в молекуле катализатора нескольких OH-групп, способных к хелатирующему взаимодействию с кислородом эпоксидного кольца. Так, повышенной каталитической активностью облада-

Схема 2



Получение пропиленкарбоната карбоксилированием оксида пропилена в присутствии каталитических систем ТВАI–катализатор^а

№ опыта	Катализатор		ТВАI, %	ТВАI/катализатор	t, °C	p ^б , атм	CO ₂ /оксид пропилена, моль/моль	Время, мин	Выход пропиленкарбоната ^в , %	r _{max} , атм/мин	TON	TOF, ч ⁻¹
	№	c, мол%										
1	1	1	1	1	103	16	0.85	50	93.0	1.42	78	151
2	2	1	1	1	104	16	0.89	40	94.7	3.00	85	231
3	3	1	1	1	104	17	0.98	60	94.3	2.14	93	112
4	4	1	1	1	103	16	0.90	240 ^г	92.7 ^г	0.84	83	25
5	5	1	1	1	103	17	0.91	60	99.2	2.07	91	133
6	6	1	1	1	103	17	0.93	50	95.2	2.27	90	174
7	7	1	1	1	102	17	0.90	40	98.7	4.24	89	231
8	7	0.5	0.5	1	105	17	0.99	90	95.5	1.54	182	138
9	7	0.25	0.25	1	105	17	0.98	180	94.8	0.58	370	131
10	1	1	1	1	60	7	0.38	65	98.7	0.20	38	41
11	2	1	1	1	58	7	0.39	50	95.6	0.32	46	66
12	3	1	1	1	58	7	0.44	45	93.6	0.35	42	82
13	4	1	1	1	58	7	0.40	45	93.7	0.37	38	71
14	2	0.5	0.5	1	58	7	0.40	100	95.0	0.15	76	51
15	2	0.25	1	4	59	7	0.40	140	94.9	0.16	154	77
16	2	0.25	2.5	10	59	7	0.37	55	93.1	0.26	139	209
17	7	0.25	0.25	1	61	7	0.38	150	92.3	0.10	145	62
18	7	0.25	2.5	10	59	7	0.36	35	92.3	0.38	134	259

Примечания. а) Объем оксида пропилена 20 мл. б) Начальное давление CO₂ при комнатной температуре. в) Выход выделенного продукта в расчете на загруженный CO₂. г) Процесс прерван, но реакция не закончилась, реакционная масса почернела.

ют полифенолы и нафтолы с соседними ОН-группами [8, 9], фторсодержащий диол **7** [9, 10], сахара [9], этаноламины [9, 15, 16], силандиол Ar₂Si(OH)₂ [12].

Наши результаты подтверждают известные данные. Так, среди испытанных катализаторов наименее активен фенол: в сравнимых условиях значения TON и TOF составляют 38 и 41 при концентрации 1 мол% (табл. 1, оп. № 10), а наиболее активен фторированный двухатомный спирт **7**: TON 134 и TOF 259 при концентрации 0.25 мол% (табл. 1, оп. № 18). Кроме того, сравнение пирокатехина **2** и гексафторизопропанола **5**, имеющих близкие значения pK_a (~9.3 [17, 18]), показывает (оп. № 2, 5), что пирокатехин в сходных условиях значительно более активен и обеспечивает большую скорость про-

цесса (почти в 1.5 раза) и частоту оборотов катализатора TOF (231 против 133), чем одноатомный спирт **5**.

Полученные результаты показывают, что органические соединения, способные к образованию водородных связей, совместно с солями четвертичного аммония являются эффективными катализаторами реакции получения циклических карбонатов методом карбоксилирования α-окисей. Катализаторы, использованные в данной работе (спирты и фенолы совместно с иодидом тетрабутиламмония), обеспечивают получение ¹³C-пропиленкарбоната (для последующего синтеза диагностического препарата ¹³C-мочевины) в мягких условиях (60°C, 7 атм) с почти количественным выходом без использования растворителя (что увеличивает производительность

процесса). Наиболее активны многоатомные фенолы и спирты с повышенной кислотностью гидроксильных протонов. Данные катализаторы, в отличие от известных аналогичных систем [8–16], могут работать при весьма низких концентрациях (≤ 0.25 мол%) и значительно повышают свою активность с увеличением добавки соли аммония (ТОФ до 260), а также температуры и начального давления CO_2 (TON до 370); при этом обеспечивается полное поглощение газа, что необходимо, например, в синтезе ^{13}C -продуктов с целью экономии изотопного сырья.

С практической точки зрения, отсутствие металлов (в составе катализаторов), растворителя, мягкие условия и достаточно высокая производительность испытанных катализаторов открывают перспективы их использования в производстве циклических карбонатов на базе CO_2 , в частности, для получения лекарственных средств.

Экспериментальная часть

Анализ газовой фазы в реакторе на остаточное содержание CO_2 проводили методом газовой хроматографии, используя хроматограф Кристаллюкс-4000М с детектором по теплопроводности, насадочной колонкой размером 3 м \times 3 мм, заполненной активированным углем (Shimadzu, 60–80 меш); газ-носитель – гелий (60 мл/мин), нагрев колонки от 35°C (выдержка 2.5 мин) до 150°C со скоростью 45 град/мин, температура детектора – 150°C, ток детектора – 70 мА, объем вводимой пробы (петли) – 1 мл. Анализ пропиленкарбоната методом ЯМР выполняли на спектрометре Bruker AVANCE 600 МГц при помощи программы обработки данных WinNMR фирмы «Bruker».

Скорость реакции определяли, как максимальную скорость поглощения газа в точке перегиба зависимости давления в реакторе (p) от времени (τ) при помощи программы TableCurve 2D v5.01.05 (SYSTAT Software Inc.) [20] путем наилучшего математического описания указанной зависимости $p = f(\tau)$ и определения максимального значения первой производной.

$$r_{\max} = \left| -\frac{dp}{d\tau} \right|_{\max}$$

Реакции проводили в стальном термостатируемом автоклаве объемом 200 мл, снабженном датчиками для автоматической записи температуры и давления с шагом в 1 мин. В автоклав помещали компоненты каталитической системы и после гер-

метизации его вакуумировали, загружали оксид пропилена с помощью сифона из мерной емкости и подавали CO_2 до необходимого давления, после чего вентиль подачи газа закрывали. Затем включали перемешивание и обогрев. В ходе реакции наблюдали за изменением температуры и давления. По завершении процесса (прекращение падения давления) автоклав охлаждали, удаляли непрореагировавший оксид пропилена под вакуумом водоструйного насоса и извлекали полученный продукт, из которого отгоняли пропиленкарбонат в вакууме при т. кип. 82–84°C (3 мм рт. ст.) {т. кип. 241.7°C (760 мм рт. ст.) [19]}. Получали продукт с чистотой не менее 99% по данным ЯМР ^1H , n_D 1.4209 (n_D^{20} 1.4209 [19]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.37 д (3H, CH_3 , 3J 6.1 Гц), 4.06 м (1H, CH_2 , $^2J \approx ^3J = 7.3$ –8.6 Гц), 4.57 т (1H, CH_2 , $^2J \approx ^3J = 7.9$ –8.6 Гц), 4.89 м (1H, CH).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Носков Ю.Г., Руш С.Н., Крон Т.Е., Корнеева Г.А., Темкин О.Н., Кузьмин С.Г. Пат. РФ 2440826 (2012). // Б. И. 2012. № 3.
2. Эльман А.Р., Овсянникова Л.В., Давыдов И.Э., Кушнарев Д.И., Губанов О.В., Зырянов С.М., Сидько Ю.А. Пат. РФ 2638837 (2017). // Б. И. 2017. № 35.
3. Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Плавник Т.Э. // Клин. мед. 2015. Т. 93. № 9. С. 42.
4. Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. // BioMed Res. Int. 2013. Vol. 2013. Article ID 702896. 20 pages. doi 10.1155/2013/702896.
5. North M., Pasquale R., Young C. // Green Chem. 2010. Vol. 12. N 9. P. 1514. doi 10.1039/c0gc00065e.
6. Maeda C., Taniguchi T., Ogawa K., Ema T. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. N 1. P. 134. doi 10.1002/anie.201409729.
7. Rulev Y.A., Gugkaeva Z., Maleev V.I., North M., Belokon Y.N. // Beilstein J. Org. Chem. 2015. Vol. 11. P. 1614. doi 10.3762/bjoc.11.176.
8. Whiteoak C.J., Nova A., Maseras F., Kleij A.W. // ChemSusChem. 2012. Vol. 5. N 10. P. 2032. doi 10.1002/cssc.201200255.
9. Alves M., Grignard B., Gennen S., Mereau R., Detrembleur C., Jerome C., Tassaing T. // Catal. Sci. Technol. 2015. Vol. 5. N 9. P. 4636. doi 10.1039/c5cy00891c.

10. Gennen S., Alves M., Méreau R., Tassaing T., Gilbert B., Detrembleur C., Jerome C., Grignard B. // *ChemSusChem*. 2015. Vol. 8. N 11. P. 1845. doi 10.1002/cssc.201500103.
11. Shen Y.-M., Duan W.-L., Shi M. // *Adv. Synth. Catal.* 2003. Vol. 345. N 3. P. 337. doi 10.1002/adsc.200390035.
12. Hardman-Baldwin A.M., Mattson A.E. // *ChemSusChem*. 2014. Vol. 7. N 12. P. 3275. doi 10.1002/cssc.201402783.
13. Wang L., Zhang G., Kodama K., Hirose T. // *Green Chem*. 2016. Vol. 18. N 5. P. 1229. doi 10.1039/C5GC02697K.
14. Wang X., Wang L., Zhao Y., Kodama K., Hirose T. // *Tetrahedron*. 2017. Vol. 73. N 8. P. 1190. doi 10.1016/j.tet.2017.01.018.
15. Xiao B., Sun J., Wang J., Liu C., Cheng W. // *Synth. Commun.* 2013. Vol. 43. N 22. P. 2985. doi 10.1080/00397911.2012.754471.
16. Werner T., Tenhumberg N. // *J. CO₂ Util.* 2014. Vol. 7. P. 39. doi 10.1016/j.jcou.2014.04.002.
17. Химическая энциклопедия / Под ред. Н.С. Зефирова и др. М.: Большая Российская энцикл., 1999. Т. 5. С. 74.
18. Kida T., Sato S.-I., Yoshida H., Teragaki A., Akashi M. // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50. P. 14245. doi 10.1039/c4cc06690a.
19. Химическая энциклопедия / Под ред. Н.С. Зефирова. М.: Большая Российская энциклопедия, 1995. Т. 4. С. 104.
20. TableCurve 2D v5.01.05, Automated Curve Fitting & Equation Discovery. SYSTAT Software Inc. (USA), 2002. <https://www.systat.ru/Systat>.