Chem. Listy *109*, 594–599 (2015) Referát

MOŽNOSTI POUŽITÍ DIALKYL-KARBONÁTŮ PŘI ACYLAČNÍCH, ALKYLAČNÍCH A DEHYDRATAČNÍCH REAKCÍCH

TOMÁŠ WEIDLICH

Ústav Environmentálního a chemického inženýrství, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
tomas.weidlich@upce.cz

Došlo 9.12.13, přepracováno 30.10.14, přijato 18.11.14.

Klíčová slova: dimethyl-karbonát, diethyl-karbonát, organocíničité sloučeniny, aromatické aldehydy, benzonitrily, deriváty skořicové kyseliny

Obsah

1. Úvod
2. Reaktivita dialkyl-karbonátů
3. Alkylace aminů
4. Alkylace *C*-kyselin
5. Alkylace thiolů
6. Alkylace alkoholů
7. Dialkyl-karbonáty v roli dehydratačních činidel
8. Závěr

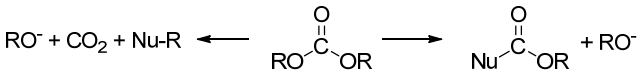
1. Úvod

V technologii syntézy chemických specialit se významnou měrou využívají acylační, alkylační a kondenzační reakce. Běžnými činidly pro provádění alkylací jsou halogenalkany, případně dialkyl-sulfáty[1]. Při provádění acylačních reakcí bývají obvykle používány chloridy kyselin. Dehydratační činidla, jakými jsou polyfosforečná kyselina, a dále anhydridy a chloridy karboxylových a sulfonových kyselin[2] nacházejí uplatnění při syntézách nitrilů z příslušných oximů nebo při reakcích aldehydů s *C*-kyselinami. Nevýhodou použití uvedených látek je jejich toxicita a produkce stechiometrického množství anorganických solí (příslušných halogenidů nebo síranů) během provádění výše uvedených reakcí[1–3]. Možnou náhradou výše uvedených činidel jsou alkylestery kyseliny uhličité (dialkyl-karbonáty). Cílem tohoto článku je shrnout možnosti použití dialkyl-karbonátů v organické technologii.

2. Reaktivita dialkyl-karbonátů

Acylace a alkylace jsou běžně používané reakce aplikované pro výrobu chemických specialit, ať už se jedná o *C*-, *N*-, *O*- nebo *S*-acylaci, respektive alkylaci. Dialkyl-karbonáty (DAlkC) mohou s nukleofily reagovat buď jako acylační, nebo jako alkylační činidla, při reakcích se tedy chovají jako ambidentní elektrofily[4] (obr. 1).

Při methoxykarbonylačních a methylačních reakcích našel uplatnění vedle běžně užívaného methylchlorformiátu (ClCOOMe), methyljodidu (MeI) či dimethyl-sulfátu (DMS) i dimethyl-karbonát (DMC). Výhodami DMC ve srovnání s ClCOOMe, MeI a DMS je jeho nízká toxicita (13,8 g/kg orálně u krysy[5]), dobrá biodegradovatelnost, nízká cena srovnatelná nebo nižší než cena DMS, ClCOOMe či MeI (cit.[1]). DMC je vyráběný ve velkém množství (100 kt/rok v r. 2002)[4], jeho výroba je založena na reakci methanolu s vhodným acylačním činidlem (fosgen, oxid uhelnatý nebo ethylen-karbonát). Vedle DMC jsou ve velkotonážním množství v současnosti dostupné i další dialkyl-karbonáty: ethylen-karbonát, propy-



Obr. 1. **Schéma alkylace a acylace nukleofilu dialkyl-karbonátem (DAlkC)**

Tabulka I
Srovnání běžně užívaných alkylačních činidel[1]

Činidlo	Výhody použití	Nevýhody použití
Halogenalkany RX	reaktivní, levné	toxické, produkce stechiometrického množství anorganických solí
Dialkyl-karbonáty $(RO)_2CO$	levné, selektivní, při alkylaci vzniká CO_2 a příslušný alkohol; nízká toxicita; výroba možná z CO_2 a alkoholu	málo reaktivní, alkylace vyžaduje použití delších reakčních časů a vyšší teploty

len-karbonát, diethyl-karbonát, dipropyl- a dibutyl-karbonát[4,5], které lze mimo jiné získávat reesterifikací DMC příslušným alkoholem[5] (tabulka I).

3. Alkylace aminů

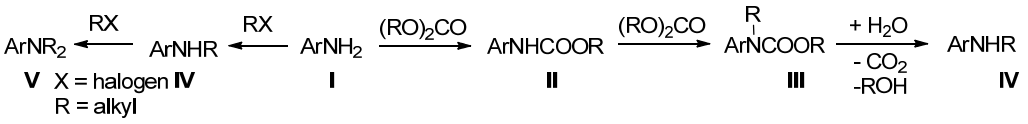
Organické aminy lze působením DAlkC transformovat na příslušné karbamáty, nebo na *N*-alkyl-karbamáty, nebo přímo na alkylaminy, záleží na použitých reakčních podmínkách[4]. Alifatické aminy jsou v kyselém prostředí (při použití H_2NSO_3H) s DAlkC acylovány na příslušné karbamáty[6]. Reakce anilinů **I** s DAlkC probíhá tak, že DAlkC nejprve acyluje aminoskupinu za vzniku příslušného karbamátu **II**, který je následně alkylován na *N*-alkyl-karbamát **III**, po následné hydrolýze lze takto selektivně získat příslušný monoalkylovaný amin **IV**[1,4,5] (obr. 2).

Reaktivnější halogenalkany reakcí s aniliny poskytují směs *N*-alkylovaných anilinů **IV** a **V**, protože rychlost alkylace *N*-alkylovaných anilinů roste s počtem na dusík vázaných alkylových skupin (s počtem alkylových skupin vzrůstá nukleofilita reagujícího anilinu[7], obr. 2).

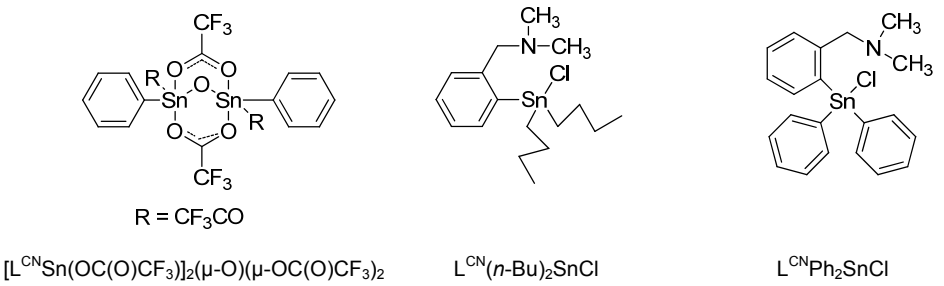
Pokud je při reakcích DAlkC s aniliny použita kyselá katalýza *C,N*-chelatovanými organocíničitými sloučeninami $[L^{CN}Sn(OC(O)CF_3)]_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}OC(O)CF_3)_2$, $L^{CN}(n\text{-}Bu)_2SnCl$ a $L^{CN}Ph_2SnCl$ (obr. 3), dochází za podmínek šestnáctihodinového varu v nadbytku DAlkC selektivně k acylaci primárního aminu za vzniku derivátu **II**, produkt následné alkylace **III** ani příslušné alkylaniliny za těchto reakčních podmínek nevznikaly[8].

Při reakci 4-bromanilinu nebo 4-chloranilinu rozpuštěného v přebytku diethyl-karbonátu (DEC) byl za katalýzy *C,N*-chelatovanými organocíničitými sloučeninami $L^{CN}(n\text{-}Bu)_2SnX$ a $[L^{CN}Sn(OC(O)CF_3)]_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}OC(O)CF_3)_2$ (obr. 4) po šestnáctihodinovém varu reakční směsi vedle produktu *N*-acylace **II** pozorován vznik symetrické močoviny **VI**, která vzniká jako následný produkt reakce karbamátu **II** s nezreagovaným 4-bromanilinem **I** (cit.[8,9]).

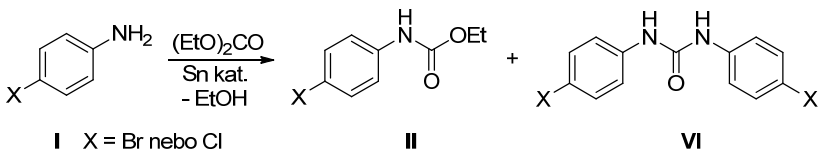
V literatuře byla popsána bazicky[10] nebo i 1,3-dichlorodistannoxany kysele katalyzovaná[11] reakce 2-aminoethanolů a 1,2-diaminů s DAlkC, při které dochází k cyklizaci na příslušné 2-oxoisoxazoly, resp. imidazolidin-2-ony. Při testování katalytické aktivity *C,N*-chelatovaných organocíničitých sloučenin $L^{CN}Ph_2SnCl$ a $[L^{CN}Sn(OC(O)CF_3)]_2$-$(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}OC(O)CF_3)_2$ pro reakci přebytku DAlkC s *N*-fenylaminoalkoholem **Ia** za varu jsme pozorovali vznik směsi karbonátu **VII** a cyklického karbamátu **IIa**. Pokud byla reakce prováděna za podmínek oddestilovávání vznikajícího alkoholu, byl pak po dostatečně dlouhé době reakce (dokud destiluje alkohol) cyklický karbamát **IIa** jediným



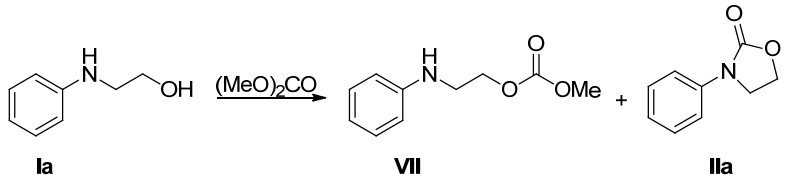
Obr. 2. **Reakce dialkyl-karbonátů (DAlkC) s aromatickými aminy**



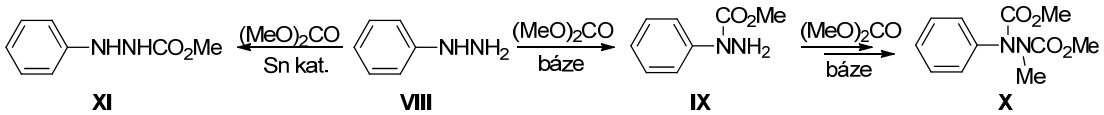
Obr. 3. **Struktury organocíničitých sloučenin s katalytickým účinkem na reakci DAlkC**



Obr. 4. **Produkty acylace 4-halogenanilinů II s DEC katalyzované organocíničitými sloučeninami uvedenými na obr. 3**



Obr. 5. **Acylace *N*-fenylaminoethanolu Ia s DMC za katalýzy organocíničitými sloučeninami uvedenými na obr. 4**



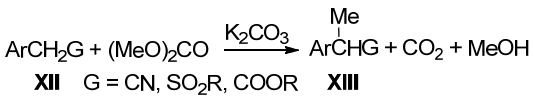
Obr. 6. **Produkty acylace fenylhydrazinu s DMC**

reakčním produktem[8]. Bez použití katalyzátoru k reakci mezi DAlkC a *N*-fenylaminoethanolem **Ia** za uvedených reakčních podmínek nedochází (obr. 5).

Bylo prokázáno, že pokud se místo anilinu při reakci s DMC použije fenylhydrazin **VIII**, pak za katalýzy silnou bazí, jakou je např. *terc*-butanolát draselný, vzniká za laboratorní teploty karbazát **IX**, který je za několikahodinového varu reakční směsi působením přebytku DMC acylován a následně methylován na karbazát **X**. Pokud se místo silné báze použije organocíničitá sloučenina Sn $[O_2CCH(Et)Bu]_2$ jako Lewisova kyselina, vzniká selektivně karbazát[12] **XI** (obr. 6).

4. Alkylace *C*-kyselin

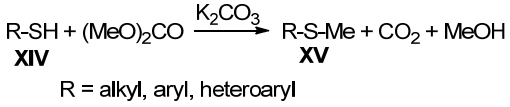
Tundo a spol.[4] popisují bazicky (K_2CO_3) katalyzovanou monomethylaci arylacetonitrilů, arylacetátů, aryloxyacetátů, laktonů, sulfonů a sulfoxidů (*C*-kyselin **XII** obecného vzorce $ArCH_2G$, kde G je CN, $COOCH_3$, SOR, SO_2R, SO_2Ar) s DMC, ke které dochází až při teplotách nad 180 °C, přičemž u zmiňovaných *C*-kyselin bylo dosaženo selektivity monomethylace vyšší než 95 % (obr. 7).



Obr. 7. **Monomethylace *C*-kyselin s DMC[4] za katalýzy K_2CO_3**

5. Alkylace thiolů

Reakcí alifatických i aromatických thiolů **XIV** s DMC vznikají (methyl)sulfidy[4] **XV** (obr. 8). Bylo prokázáno, že při této reakci nedochází vůbec k acylaci, příslušné thiokarbonáty bazicky katalyzovanou reakcí s DMC



Obr. 8. **Methylace thiolů na odpovídající methylsulfidy[4]**

nevznikají ani přechodně, protože bylo prokázáno, že za reakčních podmínek používaných pro alkylaci thiolů nelze thiokarbonáty na sulfidy transformovat[4].

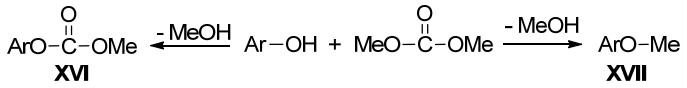
6. Alkylace alkoholů

Nevýhodou použití dialkyl-karbonátů ve srovnání s halogenalkany je to, že při alkylacích vyžadují použití energičtějších podmínek, obvykle teplotu nad 150 °C, což pro provádění reakce v kapalné fázi vyžaduje práci za zvýšeného tlaku (teplota varu DMC je 90 °C při 101,3 kPa) nebo reakci v plynné fázi na heterogenním katalyzátoru[13]. Při nižších teplotách dochází při reakcích s alkoholy přednostně k reesterifikaci dialkyl-karbonátu (obr. 9). Tuto acylační reakci lze využít mimo jiné i pro získávání dalších dialkyl-karbonátů, ať už s použitím bazické[14] nebo kyselé katalýzy[8].

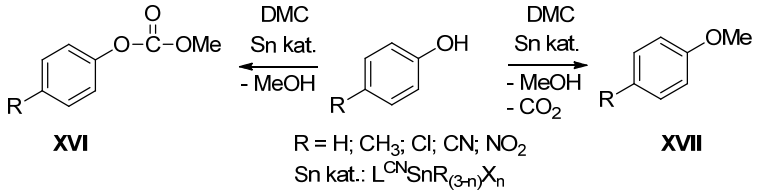
Reakce fenolů s DAlkC vede za podmínek katalýzy organocíničitými sloučeninami (obr. 3) ke vzniku směsi *O*-alkylovaných a *O*-acylovaných produktů[9] (obr. 10).

Pokud se místo fenolů použije benzylalkohol nebo furfurylalkohol, pak při reakci s DEC za katalýzy $L^{CN}(n\text{-Bu})_2SnCl$ vzniká ethyl-benzyl-karbonát, resp. ethyl-furfuryl-karbonát[8], což potvrzuje dříve zmiňovanou skutečnost, že alifatické alkoholy při reakci s DAlkC podléhají acylaci.

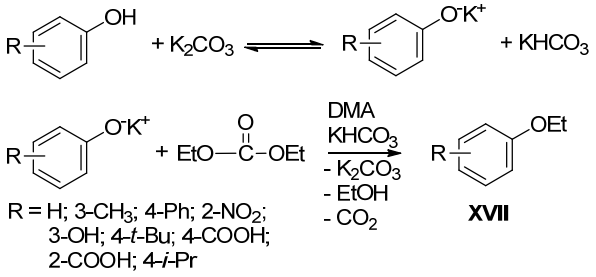
Experimentálně jsme prokázali[15], že na rozdíl od výše popisované alkylace v kyselém prostředí lze bazicky katalyzovanou alkylací v prostředí *N*,*N*-dimethylacetamidu (DMA) ethylovat fenoly i karboxylové kyseliny za nor-



Obr. 9. **Reakce DMC s fenoly[13]**



Obr. 10. **Reakce testovaných fenolů s DMC za katalýzy organocíničitými sloučeninami uvedenými na obr. 3**



Obr. 11. **Alkylace fenolů diethyl-karbonátem s použitím uhličitanu draselného jako báze[15]**

málního tlaku při 150 °C s použitím bezvodého uhličitanu draselného jako levné báze (obr. 11). DMA byl použit kvůli mnohem vyšší stabilitě[16] a nižší zdravotní škodlivosti[2] ve srovnání s *N,N*-dimethylformamidem[16].

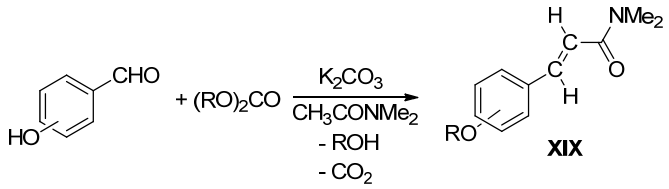
Vznikající ethylethery **XVII** lze izolovat vakuovou destilací nebo krystalizací po oddestilování rozpouštědla a přebytečného DEC, přičemž jak DMA, tak i DEC lze bez problémů do procesu ethylace recyklovat[16].

7. Dialkyl-karbonáty v roli dehydratačních činidel

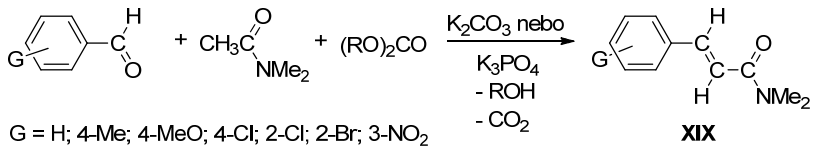
V případě, že byl popisované alkylaci podroben vanilin nebo jiný hydroxybenzaldehyd, selektivně vznikal *N,N*-dimethylamid alkoxyskořicové kyseliny jako produkt reakce DMA s aldehydickou skupinou[16] (obr. 12).

Dalším studiem této reakce se ukázalo, že bez přídavku dialkyl-karbonátu ke kondenzační reakci mezi aromatickým aldehydem a DMA v přítomnosti uhličitanu či fosforečnanu draselného prakticky nedochází. Prokázali jsme, že po přídavku dialkyl-karbonátu ke směsi benzaldehydu a báze v DMA a ohřevu reakční směsi k varu z reakční směsi oddestilovává směs alkoholu a dialkyl-karbonátu[17] (obr. 13).

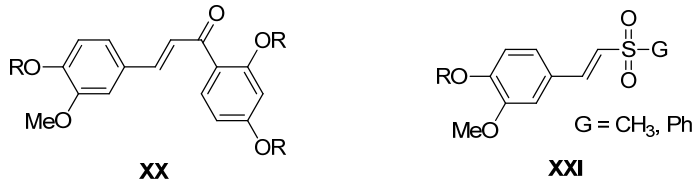
Aplikovatelnost jiných *C*-kyselin pro kondenzaci s hydroxybenzaldehydy za spolupůsobení DAlkC byla studována na vanilinu **XVIIIa** jako modelové sloučenině v různých polárních aprotických rozpouštědlech. Prokázali jsme, že kromě DMA lze s úspěchem pro kondenzaci použít také *N,N*-diethylacetamid (za vzniku příslušného *O*-alkylovaného *N,N*-diethylcinnamamidu, butyl-acetát (za vzniku butylesteru *O*-alkylované skořicové kyseliny nebo po alkalické hydrolýze *O*-alkylované skořicové kyseliny), a dále 2,4-dihydroxyacetofenon, fenyl(methyl)sulfon



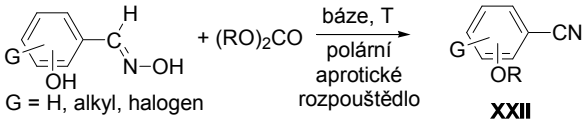
Obr. 12. **Alkylace hydroxybenzaldehydů s dialkyl-karbonátem v DMA vede ke vzniku *N,N*-dimethylamidů alkoxyskořicových kyselin[16]**



Obr. 13. **Vznik dimethylamidů substituovaných skořicových kyselin reakcí benzaldehydů s DMA s použitím dialkyl-karbonátu jako dehydratačního činidla**[17]



Obr. 14. **Produkty reakce vanilinu s DEC (R=Et) a 2,4-dihydroxyacetofenonem (XX) a dimethylsulfonem nebo methylfenylsulfonem (XXI) v TMM**



Obr. 15. **Tvorba alkoxybenzonitrilů při reakci hydroxybenzaldoximů s dialkyl-karbonáty**[28]

a dimethylsulfon (obr. 14). Při náhradě DMA za tetramethylmočovinu nebo cyklický derivát močoviny 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (DMI) lze provést *O*-ethylaci vanilinu, přičemž aldehydická skupina zůstává nedotčena. Sulfolan se ukázal být nevhodným rozpouštědlem kvůli velmi podobnému bodu varu produktů reakce a bodu varu sulfolanu.

Při použití 2,4-dihydroxyacetofenonu jako *C*-kyseliny za spolupůsobení diethyl-karbonátu v přebytku tetramethylmočoviny (TMM) vzniká *O*-ethylovaný chalkon **XX**. Když byl místo 2,4-dihydroxyacetofenonu jako *C*-kyseliny použit methyl(fenyl)sulfon nebo dimethylsulfon, při reakci vznikal odpovídající vinyl sulfon **XXI** (obr. 14).

Jak ilustruje obr. 15, pokud je místo příslušného hydroxybenzaldehydu při reakci s dialkyl-karbonátem za varu v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti báze (K_2CO_3 nebo K_3PO_4) použit oxim (hydroxybenzaldoxim), dochází ke vzniku alkoxybenzonitrilů.

Přitom alkoxybenzonitrily byly dle dostupných informací z hydroxybenzaldehydů syntetizovány v několika syntetických krocích, obvykle s nutností izolace meziproduktů. V prvním syntetickém kroku je syntetizován příslušný alkoxybenzaldehyd alkylací hydroxybenzaldehydu s halogenalkanem[18] nebo dialkylsulfátem[19]. Takto syntetizovaný alkoxybenzaldehyd je následně přeměňován na oxim[20], ten je pak dehydratován[2,21–27] působením $POCl_3$, acetylchloridu, oxalylchloridu, methansulfonylchloridu nebo diethyl-chlorfosfátu na odpovídající alkoxybenzonitril.

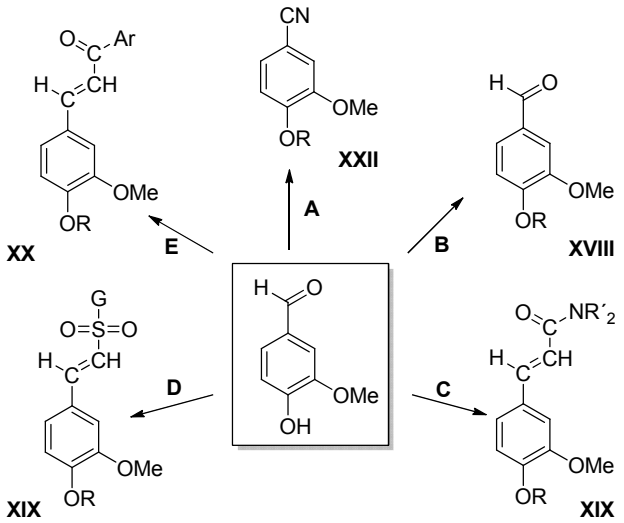
Reakci lze provést jednostupňově tak, že se do roztoku hydroxybenzaldehydu v DMA a dialkylkarbonátu přidá hydrochlorid hydroxylaminu a větší přebytek báze (K_2CO_3 nebo K_3PO_4) a reakční směs se temperuje nejprve na nižší teplotu (100 °C) až do vzniku hydroxybenzaldoximu, následně se reakční směs uvede k varu, přičemž vzniká příslušný alkoxybenzonitril[28].

8. Závěr

Dialkyl-karbonáty mohou za vhodných reakčních podmínek nahradit organické halogenderiváty používané v roli alkylačních, acylačních, a v některých případech i dehydratačních činidel[4–17,28] (obr. 16). Použitím dialkylkarbonátů lze výrazně snížit rizika spojená s aplikací pro tyto reakce běžně používaných toxických činidel, jakými jsou alkylhalogenidy, dialkyl-sulfáty, alkansulfonylchloridy či acylchloridy[2,7,18–27] a eliminovat i riziko emisí organických halogenderivátů do životního prostředí[3].

LITERATURA

1. Selva M., Perosa A.: Green Chem. *10*, 457 (2008).
2. Movassagh B., Fazeli A.: Synth. Commun. *37* (2007) 625.
3. Dokument BREF, Integrovaná prevence a omezování znečištění (IPPC), *Dokument o nejlepších dostupných technikách ve výrobě speciálních organických chemikálií (Organic Fine Chemicals)* Únor 2006. www.ippc.cz.



A: 1. $NH_2OH/K_2CO_3/ROH$; 2.$(RO)_2CO/K_2CO_3$ v DMA nebo TMM.
B: $(RO)_2CO/K_3PO_4$ v TMM nebo DMI.
C: $(RO)_2CO/K_3PO_4$ v *N,N*-dialkylacetamidu (R´= Me nebo Et).
D: $(RO)_2CO/K_3PO_4$ + CH_3SO_2-G (G=Me, Ph) v TMM.
E: $(RO)_2CO/K_3PO_4$ + CH_3COAr (Ar=Ph, 2,4-dihydroxyfenyl) v TMM.

Obr. 16. **Bazicky katalyzovaná reakce vanilinu s dialkyl-karbonáty v přítomnosti *C*-kyselin**

4. Tundo P., Rossi L., Loris A.: J. Org. Chem. *70*, 2219 (2005).
5. Ono Y.: Appl. Catal., A *155*, 133 (1997).
6. Wang B., He J., Sun R. C.: Chin. Chem. Lett. *21*, 794 (2010).
7. Smith M. B., March J.: *March´s Advanced Organic Chemistry*, str. 555, 6. vydání. Wiley, New Jersey 2007.
8. Padělková Z., Weidlich T., Císařová I., Růžička A.: Appl. Organometal. Chem. *23*, 253 (2009).
9. Weidlich T., Dušek L., Vystrčilová B., Eisner A., Švec P., Růžička A.: Appl. Organometal. Chem. *26*, 293 (2012).
10. Xia L.: Green Chem. *9*, 369 (2007).
11. Pulla S.: J. Mol. Catal. A: Chem. *338*, 33 (2011).
12. Rosamilia A. E., Arico F., Tundo P.: J. Org. Chem. *73*, 1559 (2008).
13. Selva M., Militello E., Fabris M.: Green Chem. *10*, 73 (2008).
14. Fan M. Zhang P.: Energy Fuels *21*, 633 (2007).
15. Weidlich T., Pokorný M., Padělková Z., Růžička A.: Green Chem. Lett. Rev. *1*, 53 (2007).
16. MSDS data pro DMF a DMA; http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Europe_Home/Czech_Republic.html (accessed 7 May 2007).
17. Weidlich T., Prokeš L., Růžička A., Padělková Z.: Monatsh. Chem. *141*, 205 (2010).
18. Eynde J. J. V., Mailleux I.: Synth. Commun. *31*, 1 (2001).
19. Cao Y.-Q., Pei B.-G.: Synth. Commun. *30*, 1759 (2000).
20. Buck J. S., Ide W. S.: Org. Synth. Coll. *2*, 622 (1943).
21. Pomeroy C.: J. Am. Chem. Soc. *81*, 6340 (1959).
22. Sarvari M. H.: Synthesis *2005*, 787.
23. Sharghi H., Sarvari M. H.: Synthesis *2003*, 243.
24. Zhu J.-L., Lee F.-Y., Wu J.-D., Kuo C.-W., Shia K.-S.: Synlett *2007*, 1317.
25. Telvekar V. N., Patel K. N., Kundaikar H. S., Chaudhari H. K.: Tetrahedron Lett. *49*, 2213 (2008).
26. Iida S., Togo H.: Tetrahedron *63*, 8274 (2007).
27. Růžička A., Weidlich T. (Univerzita Pardubice): Způsob přípravy alkoxybenzonitrilů CZ20090271 (A3) (2010).

T. Weidlich *(Institute of Environmental and Chemical Engineering, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Pardubice, Czech Republic):* **Potential Applications of Dialkyl Carbonates in Acylation, Alkylation and Dehydration Reactions**

This review summarizes the information on the reactivity of dialkyl carbonates with C-, N-, O- and S-nucleophiles. Non-toxic dialkyl carbonates can replace hazardous acylating, alkylating and dehydrating agents such as alkyl halides, dialkyl sulfates, alkyl chloroformates, sulfonyl and acyl chlorides.