

Von Mordecai Rabinovitz*, Yoram Cohen und Marc Halpern

Durch Anwendung der Phasentransfer-Katalyse werden viele organische Reaktionen bedeutend vereinfacht und erleichtert. Zu diesen Umsetzungen zählen Reaktionen mit Nucleophilen, speziell mit Anionen und Basen, in wäßrig-organischen Zweiphasensystemen. Sowohl im Laboratoriumsmaßstab als auch im technischen Maßstab setzt sich diese Arbeitsweise immer mehr durch. Ein überragender Vorteil ist die Verwendung von Basen in wäßriger Lösung bei Reaktionen, die traditionell mit starken Basen in nichtwäßrigen Medien durchgeführt wurden. Klassische Verfahren, die weitestgehende Wasserfreiheit, teure Lösungsmittel und gefährliche Basen (wie Metallhydride und Organometall-Reagentien) erfordern, werden jetzt oftmals durch Prozesse ersetzt, die mit wäßrigen Lösungen von Natrium- oder Kaliumhydroxid arbeiten (PTC/OH-Prozesse). Wenn auch die Reaktionsmechanismen im Detail noch umstritten sind, scheint die Kenntnis der mechanistischen Aspekte doch soweit fortgeschritten zu sein, daß wertvolle Anregungen für die Optimierung der PTC/OH-Prozesse gegeben werden können. Besonders wichtig ist der Katalysator. Phasentransfer-Katalysatoren sollten an jedem Laboratoriumsplatz zur Verfügung stehen, da sie außerordentlich viele organische Reaktionen effizient, bequem und sicher beschleunigen.

1. Einleitung

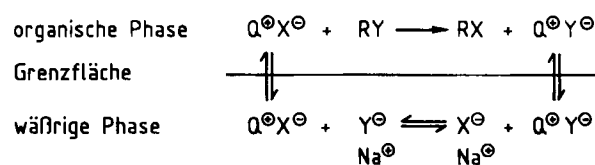
Die Phasentransfer-Katalyse (PTC)^[1] ermöglicht Reaktionen zwischen Anionen oder Molekülen, die in einer (gewöhnlich wäßrigen) Phase gelöst sind, mit organischen Substraten, die sich in einer organischen Phase befinden. Typische Beispiele werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Ausgewählte Anwendungen der Phasentransfer-Katalyse mit Hydroxid-Ionen (PTC/OH) oder anderen Ionen (PTC/X).

PTC/OH	PTC/X
Alkylierungen (C-, N-, O-)	Halogen austausch
Carbenadditionen	Veresterungen
Eliminierungen	andere nucleophile Substitutionen (CN ⁻ , RS ⁻ , N ₃ ⁻ , SCN ⁻ , etc.)
Kondensationen (Wittig-, Aldol-, Darzens-)	Oxidationen
Michael-Additionen	Reduktionen
Hydrolysen	Benzoinkondensation
Deuteriumaustausch	asymmetrische Induktionen
Isomerisierungen	
Anwendungen in der Organometallchemie	

Der wichtigste Bestandteil solcher PTC-Systeme ist der Katalysator. Vielverwendete Katalysatoren sind quartäre Ammonium- und Phosphonium-Ionen (Q⁺)^[1], Kronenether^[2], Cryptate^[3] und offenkettige Polyether^[4]. Die Wirkung des Katalysators kann durch das einleuchtend einfache Schema 1 nach Starks^[1] illustriert werden. Das Ionenpaar Q⁺X⁻ ist oftmals in der wäßrigen Phase löslich. Die Alkylketten von Q⁺ verleihen dem Ionenpaar aber auch eine organophile Natur, und es kann sich dementspre-

chend auch in der organischen Phase lösen. Man spricht von einer „Extraktion“ des Anions X⁻ aus der wäßrigen in die organische Schicht in Form eines Ionenpaares Q⁺X⁻; diese Extraktion verläuft über einen Gleichgewichtsprozeß. In der organischen Phase kann das Anion dann mit einem organischen Substrat RY zum gewünschten Produkt RX reagieren. Dabei wird eine negativ geladene Fluchtgruppe Y⁻ in Freiheit gesetzt, die sich mit dem Kation Q⁺ zu einem neuen Ionenpaar Q⁺Y⁻ vereint, das wiederum an der Phasengrenze an einem Äquilibrierungsprozeß teilnimmt. Falls nun die wäßrige Phase einen Überschuß am reagierenden Anion X⁻ enthält und wenn sich dieses bevorzugt mit Q⁺ assoziiert, so schließen sich weitere katalytische Kreisläufe an.



Schema 1. Der Extraktionsmechanismus [1].

Durch diesen Extraktionsmechanismus (sowie einen geringfügig modifizierten Prozeß, bei dem Q⁺ stets in der organischen Phase bleibt und nur an der Phasengrenze die Anionen X⁻ und Y⁻ austauscht^[5]), hat sich der Verlauf von Hunderten von Reaktionen mit vielen Dutzenden von beteiligten Anionen erklären lassen.

Das Konzept der Phasentransfer-Katalyse ist in der Literatur fest etabliert; es sind mehrere ausgezeichnete Übersichten^[6-8] und Monographien^[9-11] über das Gebiet veröffentlicht worden. Zu den bemerkenswertesten Vorteilen der PTC gehört die Verwendung von wäßrigem Natriumhydroxid als Base^[12] bei organischen Reaktionen anstelle der klassischen Alkalimetall-alkoxide, -amide und -hydride. Jedoch wurde schon frühzeitig ersichtlich, daß der bei

[*] Prof. Dr. M. Rabinovitz, Y. Cohen, Dr. M. Halpern
Department of Organic Chemistry, Institute of Chemistry
Hebrew University of Jerusalem
Jerusalem 91904 (Israel)

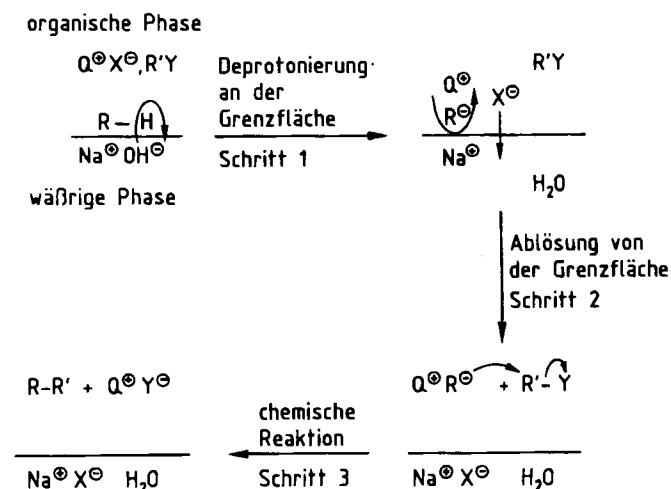
den meisten PTC-Systemen angenommene Mechanismus, der Extraktionsmechanismus (vgl. Abschnitt 3), die Reaktionen in Gegenwart von Hydroxid-Ionen nicht vollständig erklären konnte. Deshalb wurde als Alternative der Grenzflächenmechanismus vorgeschlagen (vgl. Abschnitt 2)^[12]. Heute weiß man, daß solche Systeme nach beiden Mechanismen reagieren können. Im vorliegenden Bericht sollen diese Mechanismen näher charakterisiert und in ihren Konsequenzen auf die von Hydroxid-Ionen ausgelösten phasentransfer-katalytischen Reaktionen („PTC/OH-Systeme“) besprochen werden. Der günstige Preis und die gute Zugänglichkeit der quartären Ammonium- und Phosphonium-Ionen („Q⁺“) machen sie zu bevorzugten Katalysatoren für Forschung und industrielle Praxis. Deshalb haben wir uns hier auf PTC/OH-Systeme mit Q⁺-Katalysatoren konzentriert. Die beiden Hauptmechanismen werden anhand der sie stützenden Argumente vorgestellt, und es werden Kriterien zur Bestimmung des Mechanismus im Einzelfall vorgeschlagen. Daraus ergibt sich eine Möglichkeit, neue potentielle Anwendungen der PTC/OH-Methode für Synthesen im voraus zu beurteilen und anschließend zu optimieren.

2. Der Grenzflächenmechanismus

2.1. Allgemeines

Ursprünglich wurde angenommen, daß PTC/OH-Reaktionen über einen Mechanismus verlaufen, bei dem das Hydroxid-Ion aus der wässrigen Natronlauge in die organische Phase extrahiert wird^[13]. Später veröffentlichten *Herriott* und *Pickar* Werte für die Verteilungskoeffizienten mehrerer quartärer Ammoniumhydroxide zwischen 2N Natriumhydroxid und Benzol^[14]. Diese wurden durch Acidimetrie von aliquoten Mengen solcher QX enthaltenden Phasen gewonnen, die zuvor mit Natronlauge äquilibriert worden waren. *Dehmlow* wendete diese Methode ebenfalls zur Bestimmung von QOH-Konzentrationen in organischen Phasen an. *Brändström* wies jedoch darauf hin, daß derartigen Bestimmungen leicht Fehler anhaften können: Unter Umständen sind weitere Basen als Verunreinigung im Medium vorhanden, die vornehmlich aus der Synthese des Ammoniumsalzes mitgeschleppt wurden (R₃HNX in R₄NX), oder Zersetzungsprodukte des Katalysators^[15]. Verlässliche Daten für die Extraktionskonstanten quartärer Ammoniumhydroxide (*E*_{QOH}) sind dementsprechend schwierig zu erhalten und können für Benzol selbst für so lipophile Katalysatoren wie Tetrapentyl- oder Tetrahexylammoniumhydroxid nicht genau berechnet werden^[16]. *E*_{QOH} für Tetraheptylammoniumhydroxid in Benzol wurde auf 1.2 geschätzt^[16]. Tetrabutylammoniumhydroxid (Bu₄NOH) ist eine Spezies QOH, die häufig bei PTC/OH-Reaktionen angewendet wird und nicht die Fähigkeit zur Extraktion des Hydroxid-Ions in Benzol aufweist^[16]. Das läßt vermuten, daß der klassische Katalysator für PTC/OH-Reaktionen, Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) (das hydrophiler als Bu₄NOH ist), das Hydroxid-Ion noch schlechter extrahiert. Interessanterweise beschleunigt TEBA Hunderte von PTC/OH-Reaktionen^[12], während nucleophile Substitutionen mit diesem Katalysator und einem hydrophilen Anion langsam – wenn überhaupt – ver-

laufen^[14]. Da diese nucleophilen Substitutionen mechanistisch gut charakterisiert sind (Extraktionsmechanismus), wurde angenommen, daß PTC/OH-Reaktionen mit solchen hydrophilen Katalysatoren wie TEBA ein anderer Mechanismus zugrundeliegt. Gegen den Hydroxid-Extraktionsmechanismus wurden noch viele weitere Argumente vorgebracht. Dazu gehören z. B. die komplizierten kinetischen Reaktionsordnungen der PTC/OH-Reaktionen (gegenüber den einfachen Umsetzungen pseudo-erster oder zweiter Ordnung beim Extraktionsmechanismus) und die starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Rührgeschwindigkeit (gegenüber der relativen Unempfindlichkeit der Extraktionsreaktionen von der Durchmischung). *Makosza* schlug deshalb als Alternative den Grenzflächenmechanismus für die PTC/OH-Systeme vor^[12] (vgl. Schema 2).



Schema 2. Der Grenzflächenmechanismus [12].

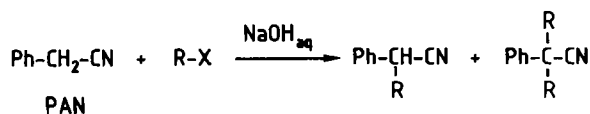
Nach dem Grenzflächenmechanismus wird ein Substratmolekül RH , das sich in der organischen Schicht nahe der Phasengrenze befindet, durch ein Hydroxid-Ion deprotoniert, das sich seinerseits nahe der Grenzfläche, aber auf der wässrigen Seite aufhält (Schritt 1). Auf diese Weise entsteht ein Ionenpaar $Na^+ R^-$ an der Grenzfläche, das jedoch in beiden Phasen unlöslich ist. Das verankerte $Na^+ R^-$ bleibt an dieser Stelle, bis das Katalysator-Kation Q^+ das organische Anion in Form des neuen Ionenpaares $Q^+ R^-$ in die Tiefe der organischen Phase zieht. Das ursprüngliche Gegenion X^- von Q^+ wird gleichzeitig an die wässrige Phase abgegeben (Schritt 2). Schließlich reagiert $Q^+ R^-$ mit einem Substrat $R'-Y$ zu $R-R'$ (Schritt 3), und das gebildete $Q^+ Y^-$ kann in einen erneuten katalytischen Zyklus eintreten.

2.2. Beweise für den Grenzflächenmechanismus

Obwohl der Grenzflächenmechanismus vermutlich für eine große Anzahl von Reaktionen gültig ist, gibt es erst wenige kinetische Arbeiten auf diesem Gebiet. Das dürfte daran liegen, daß die Kinetik von Grenzflächenphänomenen generell sehr kompliziert ist.

Die Bedeutung der Grenzflächenerscheinungen bei der Alkylierung von Phenylacetonitril (PAN) läßt sich bei der

Umsetzung in Abwesenheit eines Katalysators demonstrieren (Schema 3)^[17]. Daß die Alkylierung überhaupt stattfindet, ist ein Beweis, daß das Substrat an der Phasengrenze ohne Mitwirkung eines Katalysators deprotoniert wird^[17].



Schema 3. Alkylierung von Phenylacetonitril (PAN).

Das entstehende organische Anion reagiert mit dem Alkylhalogenid in diesem Nicht-PTC-System ebenfalls an der Grenzfläche, da $\text{Na}^+ \text{PhCH}^- \text{CN}$ in beiden Phasen relativ unlöslich ist (Konzentration der Na^+ -Ionen in der organischen Phase: 5 ppm; Konzentration von PAN in der wäßrigen Phase: <2 ppm^[17]). Unter PTC/OH-Bedingungen dagegen ist die Deprotonierung von PAN (Schritt 1, Schema 2) ein schneller Gleichgewichtsprozeß. Das Fehlen eines kinetischen Isotopeneffekts bei der Butylierung von PAN in Gegenwart von Butyltriethylammoniumbromid zeigt, daß der Bruch der C-H-Bindung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist^[18a].

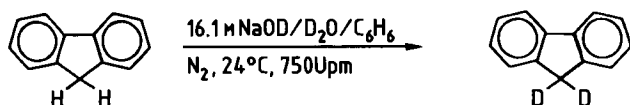


Abbildung 1 faßt unsere Ergebnisse zur Deuterierung von Fluoren zusammen. Die Ergebnisse legen nahe, daß der erste Schritt des Grenzflächenmechanismus ein schneller Gleichgewichtsprozeß und darüber hinaus eine notwendige Voraussetzung der Katalyse ist^[18a]. Das folgt aus der Induktionsperiode bei (a), wenn die wäßrige Base zuletzt zugegeben wird, und dem sofortigen Einsetzen der Reaktion bei (b) und (c), wenn der Katalysator erst nach Äquilibrierung des Gemisches beigefügt wird (Abb. 1).

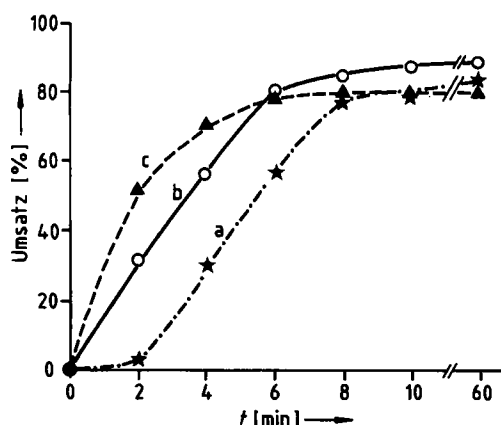


Abb. 1. Reaktionsprofil für die Deuterierung von Fluoren: a) NaOD/D₂O zuletzt zugeetzt; b) TEBA nach 20 min Äquilibrieren der organischen und wäßrigen Phasen zugegeben; c) wie (b), aber mit TEBA mit Br⁻ statt Cl⁻ als Gegenion [18].

Dementsprechend scheint die Rolle des Katalysators in diesem System (und vermutlich in den meisten PTC/OH-Reaktionen) darin zu bestehen, daß er das Gleichgewicht

der Fluorenid-Ion-Bildung an der Phasengrenze (1. Schritt, Schema 2) nach rechts verschiebt, indem das organische Anion in die organische Phase transportiert wird (2. Schritt, Schema 2). Dies bewirkt eine starke Erhöhung der Gesamtmenge des Fluorenid-Ions im System und damit eine höhere Deuterierungsgeschwindigkeit.

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Katalysatorkonzentration wurde für die Ethylierung von PAN untersucht^[19]. Eine doppeltlogarithmische Darstellung der Reaktionsgeschwindigkeit gegen die Katalysatorkonzentration ergab für einen weiten Konzentrationsbereich eine Gerade; die Steigung betrug jedoch 0.6. Daraus kann geschlossen werden, daß die chemische Reaktion (Schritt 3, Schema 2) nicht allein geschwindigkeitsbestimmend ist. Im Unterschied dazu ist bei einfachen nucleophilen Substitutionen die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit *linear* proportional der Katalysatorkonzentration, wie es für den Extraktionsmechanismus charakteristisch ist (Abschnitt 3.2)^[14, 20-22]. Bei allerdings nur drei Experimenten wurde gefunden, daß die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion sowohl von der PAN- als auch von der Ethylbromidkonzentration linear abhängig war. Das könnte bedeuten, daß Substrat und Alkylierungsmittel am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind^[19]; die Molverhältnisse wurden bei diesen Versuchen aber nur sehr wenig variiert.

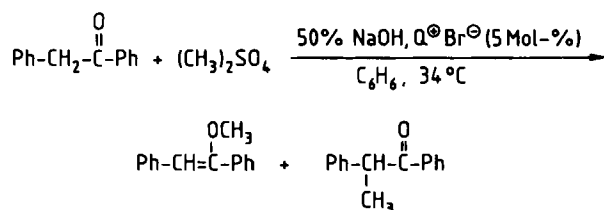
Die Geschwindigkeit mancher Grenzflächenreaktionen ist im Bereich 600 bis 1700 Upm proportional der Rührgeschwindigkeit^[23]. Dieses Merkmal eignet sich zur Auffindung von Grenzflächenphänomenen, weil man eine einfache Meßmöglichkeit hat; man braucht ein Experiment nur mit veränderter Rührgeschwindigkeit zu wiederholen. So werden für die Reaktion von Dihalogencarbenen in Gegenwart von Halogenoformen, 50proz. wäßriger Natronlauge und TEBA-X als Katalysator Rührgeschwindigkeiten von 750–800 Upm benötigt^[24], um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Ethylierung von PAN stark von der Rührgeschwindigkeit abhängt, ist ein deutlicher Hinweis, daß in diesem Falle der Grenzflächenmechanismus gilt^[19]. Hier nimmt die Geschwindigkeit sogar bis 1950 Upm kontinuierlich zu.

2.3. Einfluß der Katalysatorstruktur

Die quartären Ammonium-Ionen Q⁺ der allgemeinen Klasse Alkyltriethylammonium erwiesen sich als wirksamste Katalysatoren für PTC/OH-Systeme^[12, 24-27]. Solche kleinen und oftmals hydrophilen Q⁺ sind aber bei anderen PTC-Reaktionen, die nichts mit Hydroxid-Ionen zu tun haben, ineffektiv^[14]. Die beobachtete verstärkte Aktivität von TEBA, Tributylmethylammonium etc. in PTC/OH-Reaktionen hat dazu geführt, daß nach einer Alternative für den Extraktionsmechanismus gesucht wurde, die schließlich auch akzeptiert worden ist.

Die Hauptrolle des Katalysators beim Grenzflächenmechanismus wird darin gesehen, daß dieser das an der Grenzfläche gebildete organische Anion aus seiner Verankerung löst und als Ionenpaar Q⁺R⁻ in die Tiefe der organischen Phase führt. Um dies zu können, muß Q⁺ erfolgreich gegen das Alkalimetall-Ion um Assoziation mit dem organischen Anion konkurrieren. Es liegt nahe, daß die

positive Ladung am zentralen Stickstoffatom leichter zugänglich wird, wenn die Alkylketten am Kation Q^{\oplus} mehr und mehr verkürzt werden^[26]. Dementsprechend wird ein Ionenpaar aus einem Q^{\oplus} mit zugänglicher Ladung und einem organischen Anion einen geringeren Energiegehalt als ein anderes haben, bei dem die positive Ladung von vier langen Alkylketten stark abgeschirmt ist. Da der zweite



und/oder der dritte Schritt (Schema 2) des Grenzflächenmechanismus geschwindigkeitsbestimmend ist, steigert die bevorzugte Wechselwirkung der sterisch zugänglichen Kationen Q^{\oplus} mit dem Anion die Reaktionsgeschwindigkeit.

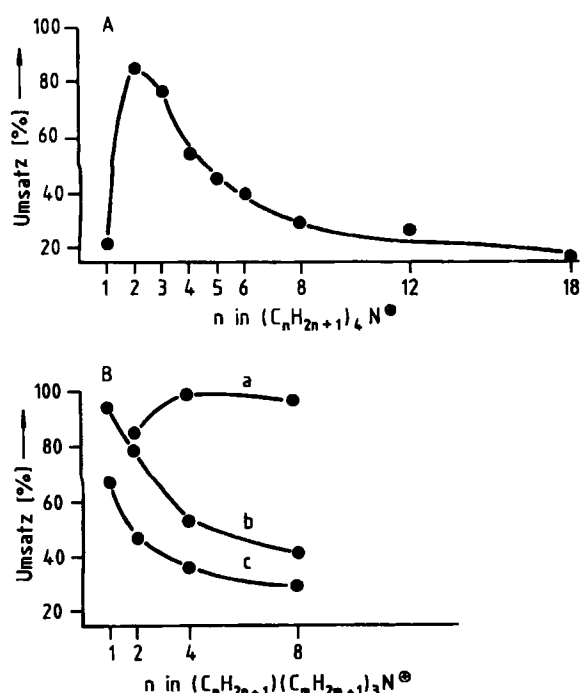


Abb. 2. Einfluß der Q^{\oplus} -Struktur auf die Reaktivität bei der Alkylierung von Desoxybenzoin [26]. A) Umsetzungen nach 30 min mit symmetrischen Q^{\oplus} vom Typ $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_4\text{N}^{\oplus}$; B) Umsetzungen nach 30 min mit unsymmetrischen Q^{\oplus} vom Typ $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})(\text{C}_m\text{H}_{2m+1})_3\text{N}^{\oplus}$, a) $m=2$, b) $m=4$, c) $m=8$.

Selbst wenn nur eine der vier langen Alkylketten (z. B. in Tetraoctylammonium) durch eine kurze Alkylkette ersetzt wird (z. B. Methyltriethylammonium), beobachtet man eine merkliche Verbesserung der katalytischen Wirkung, z. B. bei der Methylierung von Desoxybenzoin (vgl. Abb. 2). Bei extremer Verkürzung der Alkylketten, bei Tetramethylammonium, ist das Ionenpaar $Q^{\oplus}R^{\ominus}$ aber nicht genügend organophil, um sich ausreichend in der organischen Phase zu lösen. Hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit ähnlich niedrig wie im nicht-katalysierten Falle, in welchem das $\text{Na}^{\oplus}\text{R}^{\ominus}$ -Ionenpaar nicht in die organische Phase gelangen kann. Man kann daraus ableiten, daß Zugänglichkeit der Ladung und Nicht-Hydrophilie in den Alkyltriethylammonium-Ionen nahezu optimal ausbalanciert sind. Die struk-

turellen Anforderungen an einen optimalen Katalysator im Grenzflächensystem werden in Tabelle 2 illustriert.

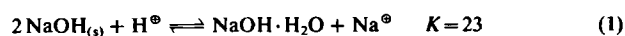
Tabelle 2. Strukturelle Anforderungen an Q^{\oplus} in Grenzflächen-PTC/OH-Systemen.

Katalysator			
Zugänglichkeit der positiven Ladung	ausgezeichnet	gut	befriedigend
Lipophilie	sehr schlecht	mäßig	gut
Wirksamkeit	schlecht	gut	mäßig

Enantioselektive Alkylierungen in Gegenwart von chiralen PT-Katalysatoren sind mit eindrucksvollen Ergebnissen dokumentiert^[28–30]. Bis zu 92% Enantiomerenüberschuß wurden bei der Alkylierung eines Indanonderivats in Gegenwart eines Benzylcinchoniniumsalzes als $Q^{\oplus}X^{\ominus}$ erreicht^[28]. Nach der „Drei-Punkte-Wechselwirkungstheorie“ für chirale Erkennung^[31] komplexiert das planare Indanon-Anion mit dem chiralen Q^{\oplus} bevorzugt auf derjenigen Seite, auf der zwei Komplexbindungen und eine Wasserstoffbrücke eine stabilere Anordnung im Ionenpaar bewirken. Die korrekte sterische Stellung der Hydroxygruppe ist eine notwendige Voraussetzung der Enantioselektivität. Die Wichtigkeit der Hydroxygruppe wurde bei einem verwandten PT-Katalysator demonstriert: Bei Reaktionen mit dem Benzylchininiumsalz trat asymmetrische Induktion auf, und diese fehlte in Gegenwart des Desoxybenzylchininiumsalzes^[30]. Der Einfluß der Katalysatorstruktur auf Reaktivität und Selektivität von PTC/OH-Alkylierungen kann also sehr ausgeprägt sein.

2.4. Einfluß von Wasser- und Basenkonzentration

Die Rolle des Wassers in zweiphasigen PTC/OH-Systemen ist vielfältig. Der erste Haupteffect besteht darin, daß die effektive Basizität des Hydroxid-Ions an der Grenzfläche stark von der Konzentration der wäßrigen Base abhängt^[19]. Bei steigender Basenkonzentration sinkt die Hydratation des Hydroxid-Ions, und seine Basizität erhöht sich stark. Nach Abschätzungen würde der pK_a -Wert von Wasser etwa 28 betragen, wenn es nicht durch Wasserstoffbrücken mit der umgebenden Hydrathülle verbunden wäre^[32a]. Die Protonenaffinität des Hydroxid-Ions an der Grenzfläche ist nicht völlig unbeeinflusst von der Hydratation, da Wassermoleküle zur Hydratbildung aus der nahen wäßrigen Phase zur Verfügung stehen. Die empirische Obergrenze für Substrataciditäten bei anionischen Reaktionen, die über den Grenzflächenmechanismus verlaufen, liegt bei etwa $pK_a=23$ ^[12]. Interessanterweise hat die folgende Reaktion (1) für NaOH ^[32b] die Gleichgewichtskonstante $K=23$:



Dieser Wert verweist auf die gefundene obere Grenze der Substratacidität, weil er festlegt, welche Substrate aus thermodynamischer Sicht Ionenpaare Na^+R^- bilden können. Vor kurzem untersuchten *Dehmlow et al.*^[33a] die Wirksamkeit von Basen bei der Alkylierung von Benzamid. Obwohl es keine eindeutigen Hinweise auf den Reaktionsmechanismus gibt, dürfte – wie auch von den Autoren angenommen^[33a] – ein Grenzflächenmechanismus wahrscheinlich sein. (Benzamid hat einen pK_a -Wert von ≈ 20 ^[33b].) Aus dieser Veröffentlichung ergibt sich, daß die beste Base für Bisalkylierungen gepulvertes Kaliumhydroxid ist. Dazu sei angemerkt, daß bei Reaktion (1) für festes KOH der K -Wert etwa 31 beträgt^[32].

Bei der PTC-Alkylierung von PAN^[19] (vgl. Schema 3) ist die effektive kinetische Ordnung bezüglich des Hydroxid-Ions 5.3! Das kann auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden, deren einer die starke Abhängigkeit der Basizität des Hydroxid-Ions vom Ausmaß der Hydratation ist. Zweifellos sind auch Aussalzeffekte und andere Substanztransporteffekte wesentlich, und diese gehen ebenfalls auf das Wasser im System zurück.

Der zweite Haupteffekt von Wasser in PTC/OH-Systemen besteht darin, daß organische Anionen beim Transport von der Grenzfläche in die organische Phase von Hydratwasser begleitet sein können^[34,35], so wie auch anorganische Anionen ihre Hydrathüllen mit sich führen^[22]. Eine Hydratation der organischen Anionen in der organischen Phase kann Reaktivität und Selektivität der Alkylierung beeinflussen^[34,35]. Beispielsweise wird das Fluoren-Anion in Gegenwart von TEBA, Benzol und 16.1 M NaOD (in D_2O) bei Raumtemperatur deuteriert, aber nicht alkyliert^[18,35] (außer in Gegenwart von Dimethylsulfoxid^[36]). Die Deuterierung macht wahrscheinlich, daß das Substrat ausreichend sauer ist, daß das OD^- -Ion an der Grenzfläche unter diesen Bedingungen basisch genug zur Deprotonierung des Fluorens ist und daß der Katalysator das organische Anion von der Grenzfläche ablösen kann. Unter ähnlichen Bedingungen, jedoch mit gepulvertem NaOH als Base, läßt sich Fluoren auch in hoher Ausbeute alkylieren^[35]. Die erhöhte Reaktivität kann zwanglos der verkleinerten Hydrathülle des Fluoren-Anions in einem System mit weniger Wassermolekülen, d.h. höherer Basenkonzentration, zugeschrieben werden. Auch anderen Alkylierungen ist verstärkte Nucleophilie durch verringerte Hydratation nachgesagt worden^[31].

2.5. Anioneneffekte

Viele PTC/OH-Reaktionen werden völlig oder partiell durch „Vergiftung“ des Katalysators gehemmt^[13]. Diese Vergiftung tritt dann auf, wenn das deprotonierte organische Substrat^[37] (beim Grenzflächenmechanismus) oder das extrahierte Hydroxid-Ion^[21,38] nicht effektiv mit einem anderen lipophilen Anion (z. B. Iodid) um Assoziation an Q^+ in der organischen Phase konkurrieren kann. Dieses andere lipophile Anion kann erstens das mit dem Katalysator eingebrachte Gegenion und zweitens die Fluchtgruppe aus dem Substrat (etwa bei Eliminierungen) oder aus dem Alkylierungsmittel sein. Im zweiten Falle steigt die Konzentration des störenden Ions mit Fortschreiten der Reaktion an. Aus diesem Grunde muß man die Flucht-

gruppe sorgfältig wählen, d.h. man wird gelegentlich ein Alkylchlorid einem Alkyljodid vorziehen, obwohl das Alkyljodid ein besseres Alkylierungsmittel ist. Die Alkylierung von PAN (die nach dem Grenzflächenmechanismus abläuft) wäre um zwei Größenordnungen empfindlicher gegenüber Katalysatorvergiftung, wenn sie nach dem Extraktionsmechanismus ablief^[19]. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß die katalytische Wirkung von Q^+ -Katalysatoren in Grenzflächen-PTC/OH-Systemen durch lipophile Fluchtgruppen weniger behindert wird als in Hydroxid-Extraktionssystemen, weil das für die Reaktion benötigte organische Anion R^- von sich aus lipophil ist (sehr viel stärker natürlich als OH^-) und oftmals erfolgreich mit anderen Anionen um das Q^+ -Gegenion konkurrieren kann. So sind auch Fälle bekannt, bei denen der Katalysator durch I^- nicht vergiftet wird^[39].

Bei der Deuterierung^[18] konnte gezeigt werden, daß die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion in Gegenwart von Bromid höher als in Gegenwart von Chlorid war (vgl. Abb. 1b und 1c)^[18]. Das kann mit der Notwendigkeit zusammenhängen, das hydrophile Kation von TEBA in der organischen Phase für Schritt 1 (Schema 2) löslich zu machen, wozu Bromid geeigneter ist als Chlorid.

3. Der Extraktionsmechanismus

3.1. Allgemeines

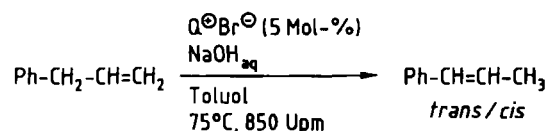
Der Extraktionsmechanismus (Schema 1) wurde durch mehrere umfassende kinetische Untersuchungen der nucleophilen Substitution mit vielen anorganischen Anionen außer Hydroxid (Halogenide, Cyanid, Azid, Thiocyanat etc.)^[14,20,22] gut charakterisiert. Bei der Extraktion von Hydroxid besteht die Aufgabe des Katalysators im Transport von OH^- in die Tiefe der organischen Phase, wo die Folgereaktion abläuft. Kennzeichnend für diese Systeme sind eine einfache Kinetik pseudo-erster oder zweiter Ordnung (erste Ordnung bezüglich Katalysator), erhöhte Reaktivität in Gegenwart organophiler Kationen Q^+ , Unabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Rührgeschwindigkeit (oberhalb etwa 300 Upm), starke Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Lipophilie der vorhandenen Anionen und Abhängigkeit vom Ausmaß der Hydratation des reagierenden anorganischen Anions in der organischen Phase^[5,14,20,22].

Seit *Makosza* die Hypothese des Grenzflächenmechanismus für PTC/OH-Systeme^[12] aufstellte und nachdem *Dehmlow et al.*^[16] und andere zeigten, daß die Extraktionskoeffizienten für Q^+OH^- in organische Lösungsmittel sehr klein sind, ist die Gültigkeit des Extraktionsmechanismus für die hier besprochenen Systeme in der wissenschaftlichen Welt zunehmend skeptisch betrachtet worden. Jedoch sind trotz der gut dokumentierten schlechten Extrahierbarkeit von OH^- durch Q^+ immer wieder Veröffentlichungen erschienen, in denen Fortschritte bei Synthesen der OH^- -Extraktion zugeschrieben wurden^[38,40–42]. In der Tat wurden die für den Extraktionsmechanismus typischen kinetischen und sonstigen Parameter bei mehreren PTC/OH-Systemen identifiziert.

3.2. Beweise für den Hydroxid-Extraktionsmechanismus

Viele PTC/OH-Systeme gehorchen komplizierten kinetischen Gesetzen und haben für die Katalysatorkonzentration Abhängigkeiten einer gebrochenen Ordnung^[19,27]. Auf diese Kompliziertheit ist auch ein großer Teil der Schwierigkeiten bei der Entschlüsselung der Kinetik dieser Systeme zurückzuführen: Es werden Fluchtgruppen frei, und parallele und konsekutive Reaktionen laufen nebeneinander ab. Im Idealfall sollte eine kinetische Charakterisierung in einem möglichst einfachen System erfolgen. Isomerisierungen und Deuterierungen erfüllen diese Forderung, weil man nicht mit zusätzlichen komplizierten Gleichgewichten wegen ständig wechselnder Art und Konzentration der Anionen oder weiteren konkurrierenden Reaktionen rechnen muß.

Die Kinetik der Isomerisierung von Allylbenzol wurde unter PTC/OH-Bedingungen umfassend untersucht (vgl. Schema 4). Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit und der Induktionsperioden von Substratkonzentration, Katalysatorstruktur, Katalysatorkonzentration, Rührgeschwindigkeit, Temperatur, Katalysator-Gegenion und Konzentration der wäßrigen Natronlauge sprechen für einen Hydroxid-Extraktionsmechanismus^[21].



Schema 4. Isomerisierung von Allylbenzol [21].

Diese Isomerisierung war das erste Beispiel einer PTC/OH-Reaktion, die nach einfacher pseudo-erster Ordnung bezüglich des Substrats verläuft. Für den Extraktionsmechanismus erwartet man lineare Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration und der $\text{Q}^\oplus\text{OH}^\ominus$ -Konzentration in der organischen Phase, da beide Spezies am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind. (Die gefundene Aktivierungsenergie von ca. 17 kcal/mol weist auf eine Kontrolle der Gesamtgeschwindigkeit durch die chemische Reaktion hin.) Tatsächlich wurden Abhängigkeiten erster Ordnung sowohl bezüglich des Substrats als auch des Katalysators gefunden (Abb. 3). Die Konzentration des $\text{Q}^\oplus\text{OH}^\ominus$ -Ionenpaares ist klein (stationärer Zustand) und geht in die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} ein^[21]:

$$\begin{aligned} \text{Geschwindigkeit} &= k_{\text{obs}}[\text{Allylbenzol}] \\ k_{\text{obs}} &= k_{\text{chem}}[\text{Q}^\oplus\text{OH}^\ominus]_{\text{org}} \end{aligned} \quad (2)$$

Ein weiterer Beweis für die Gültigkeit des Extraktionsmechanismus ist die Unabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Rührgeschwindigkeit oberhalb ca. 300 Upm (Abb. 4). Ähnliche Ergebnisse wurden von Starks et al.^[20] und anderen^[13,22,43] so interpretiert, daß der Umsatz kinetisch durch den Ablauf der chemischen Reaktion kontrolliert wird, wobei $\text{Q}^\oplus\text{X}^\ominus$ in einer stationären Konzentration vorliegt. Unterhalb 300 Upm reicht der Massentransport des reagierenden Anions nicht aus; dann wird die Ki-

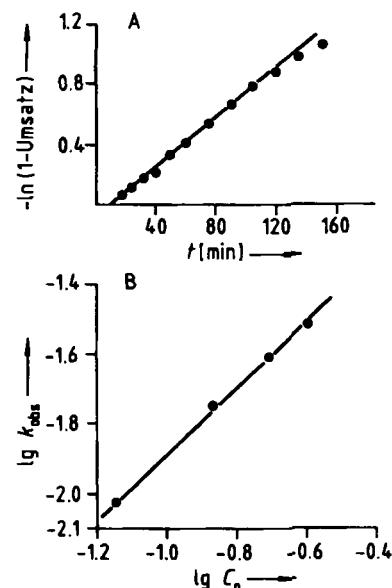


Abb. 3. A) Kinetik pseudo-erster Ordnung bei der Isomerisierung von Allylbenzol unter Standardbedingungen [21] (vgl. Schema 4); B) Bestimmung der kinetischen Ordnung bezüglich des Katalysators bei der Isomerisierung von Allylbenzol (Steigung 0.97) [21]. C_0 = Anfangskonzentration des Katalysators.

netik einer diffusionskontrollierten Reaktion beobachtet. Bei derartigen geringen Rührgeschwindigkeiten tritt für die Isomerisierung eine Induktionsperiode auf, die von der Rührgeschwindigkeit abhängt und darauf zurückgeführt wird, daß $\text{Q}^\oplus\text{OH}^\ominus$ in der organischen Phase eine stationäre Konzentration erreichen muß^[21].

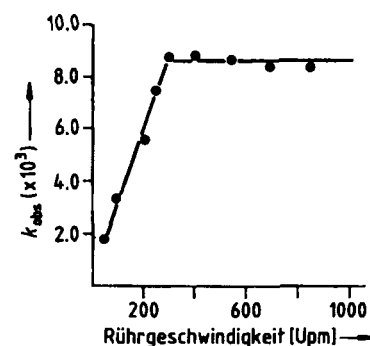


Abb. 4. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bei der Isomerisierung von Allylbenzol von der Rührgeschwindigkeit [21] (vgl. Schema 4 und Tabelle 3).

Weitere Hinweise auf den Extraktionsmechanismus in diesem PTC/OH-System sind die beobachteten Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeit von der Katalysatorstruktur und - besonders stark - vom Katalysator-Gegenion (siehe Abschnitt 3.5). Insgesamt bilden die einfache Kinetik sowie die Abhängigkeit von Katalysatorstruktur und Rührgeschwindigkeit bei diesem PTC/OH-System einen starken Kontrast zu den entsprechenden Parametern bei Systemen, die nach dem Grenzflächenmechanismus reagieren. Außerdem liegen deutliche Korrelationen zu den Befunden beim gut dokumentierten Extraktionsmechanismus vor^[21].

3.3. Einfluß der Katalysatorstruktur

Nach dem Extraktionsmechanismus (Schema 1) ist es die Hauptaufgabe des Katalysators, das anorganische Anion in die organische Phase zu extrahieren, bei S_N2 -artigen Reaktionen nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit dem organophilen Charakter von Q^+ zu^[14, 20, 22]. Selbst beim stark hydrophilen Hydroxid-Ion steigt das Ausmaß der Extraktion mit der Lipophilie von Q^+ , wie *Dehmlow et al.*^[16] zeigten. Dementsprechend scheint die strukturelle Hauptvoraussetzung bei Q^+ für extraktive Systeme in langen Alkylketten zu bestehen. Bei der Isomerisierung von Allylbenzol wurde eine monotone Zunahme der Geschwindigkeit mit der Organophilie der symmetrischen Tetraalkylammoniumsalze beobachtet (Abb. 5). Der Ver-

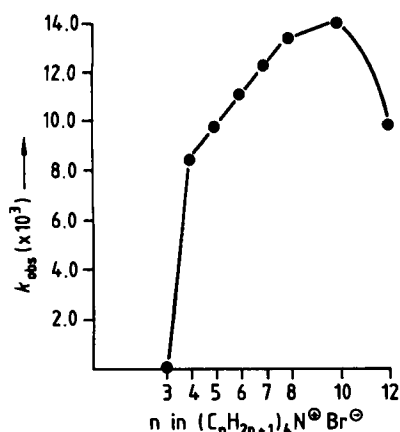


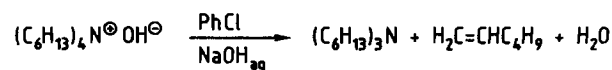
Abb. 5. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bei der Isomerisierung von Allylbenzol von der Q^+ -Struktur [21] (vgl. Schema 4 und Tabelle 3).

gleich mit den Katalysatoreffekten beim Grenzflächenmechanismus (Abb. 2) ist instruktiv. Vermutlich hängt der hier auftretende Effekt mit der verbesserten Löslichkeit der Q^+OH^- -Ionenpaare in der nichtpolaren organischen Phase zusammen (d.h. Tetraäthylammoniumhydroxid ist in Toluol nicht so gut löslich wie das Tetraoctyl-Analogon). Das sollte zu einer größeren Reaktionsgeschwindigkeit führen, da $[Q^+OH^-]_{\text{org}}$ in diesem Term enthalten ist [vgl. Gleichung (2)]. Vergrößern der elektrostatischen Zugänglichkeit und Verringern der Organophilie von Q^+ durch Ersatz eines langen Alkylrests durch eine Methylgruppe, z.B. Verwendung von Methyltriäthylammonium statt Tetraäthylammonium, verringert die Reaktionsgeschwindigkeit. Dieses Beispiel demonstriert erneut, daß wenigstens zwei PTC/OH-Mechanismen existieren müssen. Q^+ -Ionen unterhalb einer minimalen Organophilie, etwa Tetrapropylammonium, sind in diesem extraktiven System total unbrauchbar^[21].

3.4. Einfluß von Wasser- und Basenkonzentration

Unter Flüssig/Flüssig-PTC-Bedingungen sind die von den Kationen Q^+ in die organische Phase transportierten Anionen durch eine geringe Anzahl von Wassermolekülen solvatisiert^[5, 20, 22, 44]. *Landini et al.* zeigten, daß die Hydratationszahl des Q^+X^- -Ionenpaares hauptsächlich von der

Natur des Anions abhängt. Sie scheint insbesondere mit der Größe des Anions und seiner Ladungsverteilung zusammenzuhängen^[45]. Es wurde angenommen, daß die Hydratation einer der Hauptfaktoren für die Nucleophilie und die relative Reaktivität von anorganischen Anionen im PTC-System ist. In homogener wasserfreier Lösung sind die Reaktionsgeschwindigkeiten größer als im zweiphasigen System. Wiederholung der Experimente im wasserhaltigen homogenen System ermöglichte die Simulierung der PTC-Geschwindigkeitskonstanten^[22]. Das Hydroxid-Ion ist ein kleines, hartes Anion fast ohne Ladungsdispersion, so daß es in wäßrig/organischen Zweiphasensystemen stark solvatisiert werden sollte. Bei hohen NaOH-Konzentrationen sind relativ geringe Konzentrationen an Wasser vorhanden, das mit dem Hydroxid-Ion in die organische Phase transferiert werden kann. Ein verändertes Ausmaß an Hydratation von OH^- in der organischen Phase kann dessen Basizität stark verändern. Der Befund, daß Allylbenzol ($pK_a = 34$ ^[46]) unter PTC/OH-Bedingungen deprotoniert werden kann, scheint zu bedeuten, daß das extrahierte Hydroxid um wenigstens elf Größenordnungen basischer als das Grenzflächen- OH^- ist. Diese Annahme erhielt vor kurzem eine gewissermaßen quantitative Stütze durch eine elegante Arbeit von *Landini et al.*^[47]. Sie befaßten sich mit der Reaktivität von OH^- in Abhängigkeit von seiner Hydrathülle bei der Hofmann-Eliminierung von Tetrahexylammoniumhydroxid in Chlorbenzol (vgl. Schema 5).



Schema 5. Hofmann-Abbau von Tetrahexylammoniumhydroxid [47].

Im betrachteten NaOH-Konzentrationsbereich veränderten sich die Geschwindigkeitskonstanten um bis zu vier Größenordnungen. Die Basizitätsverstärkung durch die Verringerung der Hydratationszahl des Hydroxid-Ions von einem Mittelwert 11 auf 3.5 H_2O/QOH fällt sehr viel stärker aus als die früher gefundenen Reaktivitätsänderungen bei anderen Anionen^[48, 49]. Mit anderen Worten: Die Basizität des Hydroxid-Ions kann drastisch verstärkt werden, wenn keine Wassermoleküle zur Solvation vorhanden sind; wir nähern uns hier dem „nackten Anion“. Die Ergebnisse von *Landini und Maia*^[47] kann man mit denen von *Bohme et al.*^[50] über „wirklich nackte Hydroxid-Ionen“ in der Gasphase vergleichen. Die Daten zeigen, daß die Gasphasenreaktivität durch die Desolvatation von Anionen in nichtpolaren organischen Lösungsmitteln angenähert werden kann. Das erklärt zumindestens teilweise die starke Empfindlichkeit der Isomerisierung von Allylbenzol^[21] oder des H/D-Austausches bei schwachen CH-Säuren^[51, 52] gegenüber der NaOH-Konzentration. Bei der Allylbenzol-Isomerisierung war die effektive kinetische Reaktionsordnung bezüglich der Konzentration von wäßrigem NaOH 5.0. Dieses Ergebnis ähnelt demjenigen, das bei der Grenzflächenalkylierung von PAN^[19] erhalten wurde, und beruht vermutlich auf ähnlichen Phänomenen (verstärkte Basizität, Aussalzeffekte usw.), obwohl man erwarten sollte, daß die verstärkte Basizität bei der Deprotonierung sehr schwacher CH-Säuren die Hauptrolle spielen sollte.

3.5. Anioneneffekte

Die Hydrophilie des Hydroxid-Ions und die Schwierigkeiten bei seiner Extraktion in nichtpolare organische Lösungsmittel sind mehrfach hervorgehoben worden. Diese harte Base assoziiert sich schlecht mit dem relativ weichen Q^\ominus , besonders in Gegenwart anderer, weicherer Anionen wie Bromid oder Iodid. Es ist deshalb verständlich, daß extraktive PTC/OH-Reaktionen der „Katalysatorvergiftung“ stärker unterliegen als Reaktionen, die über den Grenzflächenmechanismus verlaufen. Solch ein Effekt der Gegenionen auf die Isomerisierungsgeschwindigkeit von Allylbenzol wurde wie folgt nachgewiesen: Arbeitete man in Gegenwart eines 100fachen Überschusses von OH^\ominus über das Katalysator-Gegenion, so verringerte der Wechsel von HSO_4^\ominus (wirksames Ion: $SO_4^{2\ominus}$) zu Br^\ominus die Reaktionsgeschwindigkeit um das Fünffzigfache (Tabelle 3). Trotz

Tabelle 3. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bei der Isomerisierung von Allylbenzol vom Katalysator-Gegenion [21] (vgl. Abb. 4 und 5) [a].

Katalysator	$k_{obs} (\times 10^3)$	Induktionsperiode [min]
$Bu_4N HSO_4$	114	< 0.1
$Bu_4N Cl$	24	1.3
$Bu_4N Br$	2.4	10

[a] Reaktionsbedingungen: 1.42 M Allylbenzol in Toluol, 5 Mol-% Katalysator, 40proz. NaOH, 75°C, 850 Upm.

der viel besseren Löslichkeit von Tetrabutylammoniumbromid in Toluol bringt Tetrabutylammoniumhydrogensulfat mehr OH^\ominus in die organische Phase. Die Lipophilie-Reihe $SO_4^{2\ominus} < Cl^\ominus < Br^\ominus$ bestimmt auch, wie leicht ein stationärer Zustand an $Q^\ominus OH^\ominus$ in der organischen Phase erreicht wird, was sich im entsprechenden Trend bei den Induktionszeiten niederschlägt^[21].

3.6. Beispiele für das PTC/OH-Extraktionssystem

In Tabelle 4 werden einige repräsentative Beispiele für Synthesen gezeigt, die vermutlich nach dem OH-Extraktionsmechanismus verlaufen. Diese Anwendungen seien hier herausgestellt, weil offenbar Reaktionen über Hydroxidextraktion in der interessierten chemischen Öffentlichkeit noch wenig bekannt sind.

Den ersten drei Dehydrobromierungen^[38,40,41] kann man den Extraktionsmechanismus zuordnen, wenn man Art und Menge des verwendeten Katalysators in Erwägung zieht. In den ersten beiden Fällen waren stöchiometrische Mengen an Katalysator $Q^\ominus X^\ominus$ ^[38,40] notwendig, und das zeigte, daß die Extraktion von Hydroxid in Gegenwart nur katalytischer Mengen $Q^\ominus X^\ominus$ durch Katalysatorvergiftung verhindert wird. Interessanterweise liefert die Dehydrobromierung von 1,2-Dibrom-1,2-diphenylethan (vgl. Nr. 1 und 3) nur das Monoeliminierungsprodukt α -Bromstilben^[35]. Die Stereochemie der Reaktion unter PTC/OH-Bedingungen beweist, daß eine E2-Eliminierung stattfindet^[35]. Dehmloew et al.^[41] konnten das Problem der Katalysatorvergiftung überwinden, indem sie Tetraoctylammonium, ein stark organophiles Q^\ominus , verwendeten.

Die Abhängigkeit der Reaktivität von der Q^\ominus -Struktur bei der Esterhydrolyse (Nr. 4) weist ebenfalls auf die Gültigkeit

Tabelle 4. Beispiele für PTC-Reaktionen, die unter Hydroxid-Ionen-Extraktion ablaufen.

Nr.	Reaktion	Bedingungen	Lit.
1	$R-CHBr-CHBr-R' \rightarrow R-C \equiv C-R' + 2 HBr$	$Bu_4N^\oplus HSO_4^\ominus$ (300 Mol-%), 50proz. NaOH, Pentan, CH_2Cl_2 , 20°C	[38]
2	$R-C_6H_4OCH_2CH_2X \rightarrow R-C_6H_4OCH=CH_2 + HX$	$Bu_4N^\oplus HSO_4^\ominus$ (100 Mol-%), 50proz. NaOH, Benzol, 20°C	[40]
3	wie Reaktion 1	$Octyl_4N^\oplus Br^\ominus$ (5 Mol-%), festes KOH, Petrolether, 80°C	[41]
4	$ROOC-(CH_2)_n-COOR \rightarrow Na^\oplus OOC-(CH_2)_n-COO^\ominus Na^\oplus$	$Q^\oplus X^\ominus$ (1 Mol-%), 50proz. NaOH, Petrolether	[42]
5	Thiazol \rightarrow 2-Deuteriothiazol	$Bu_4N^\oplus HSO_4^\ominus$, NaOD/ D_2O (17 M)	[53]
6	$Ph-CH_2-CH_2-Br \rightarrow Ph-CH=CH_2 + HBr$	$Octyl_4N^\oplus Br^\ominus$ (5 Mol-%), 50proz. NaOH, 75°C, 750 Upm	[55, 56]
7	$p-Br-C_6H_4-CHCl-CH_3 \rightarrow p-Br-C_6H_4-CH=CH_2 + HCl$	$Q^\oplus X^\ominus$ (5 Mol-%), festes oder 50proz. NaOH, 75°C, 1000 Upm	[35]

des Hydroxidextraktionsmechanismus hin^[42]. Im Falle der Deuterierung von Thiazolen (Nr. 5) nehmen die Autoren an, daß der Grenzflächenmechanismus wirksam ist^[53]. Für den Hydroxidextraktionsmechanismus scheinen jedoch bessere Gründe zu sprechen: Die Reaktion verläuft nach der ersten Ordnung bezogen auf das Substrat, der pK_a -Wert der Substrate ist hoch (ca. 29, also > 23, dem Maximalwert für den Grenzflächenmechanismus), und hydrophile PT-Katalysatoren sind weniger wirksam^[53,54].

Die Dehydrobromierung von Phenethylbromid (Nr. 6) verläuft mit Tetraoctylammoniumbromid rascher als mit Benzyltriethylammoniumbromid^[55,56]. Hier könnte man die Kinetik erster Ordnung in Anwesenheit des Tetraoctyl-Katalysators und die niedrige Aktivierungsenergie (etwa 8 kcal/mol) dahingehend interpretieren, daß ein diffusionskontrollierter Hydroxidextraktionsmechanismus vorliegt^[55].

Für die Dehydrohalogenierung eines 1-Phenylethylhalogenids (Nr. 7) wurde Chlorid statt Bromid als Fluchtgruppe gewählt^[35]. Obwohl Bromid an sich die bessere Abgangsgruppe ist, ermöglicht Chlorid eine stärkere Hydroxidextraktion, und somit wird die Reaktion mit der Zeit nicht so stark verlangsamt wie beim Bromid; in der Tat erwies sich Chlorid als Fluchtgruppe der Wahl.

Wir konnten den Extraktionsmechanismus nutzen, um die Anwendungsbreite des H/D-Austausches unter PTC/OH-Bedingungen bis zum Grenz- $pK_a = 37$ ^[58] auszudehnen. Die Verstärkung der Basizität des OH^\ominus -Ions wurde durch Verwendung von gepulvertem NaOD, dem lipophilen Tetrabutylammonium als Q^\ominus und einem stark hydrophilen Gegenion, z. B. HSO_4^\ominus ^[51,52], erreicht.

4. PTC/OH-Mechanismen:

Bestimmungsmöglichkeiten und Folgerungen

4.1. Bestimmung des Mechanismus in PTC/OH-Systemen

Die Eigenschaften, die die beiden Haupt-PTC/OH-Mechanismen charakterisieren, sind in Tabelle 5 zusammen-

gefaßt. Mit ihrer Hilfe kann man einerseits leicht sehen, wie man den Mechanismus einer PTC/OH-Reaktion feststellt, und andererseits Reaktionsbedingungen für neue potentielle Anwendungen auswählen. Für Fälle, bei denen der Grenzflächenmechanismus wirksam wird, sind die Kationen Q^{\oplus} mit sterisch zugänglicher Ladung die besten Katalysatoren^[24, 26, 27]; eine starke Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit kann erwartet werden^[19, 24, 39], und die Kinetik ist nicht von einfacher Ordnung bezüglich Substrat^[18, 19, 27] oder Katalysator^[19, 27]. Beim Extraktionsmechanismus sind dagegen organophile Q^{\oplus} die besten Katalysatoren^[14, 20, 21]; die Reaktionsgeschwindigkeit ist oberhalb eines relativ niedrigen Grenzwertes unabhängig von der Rührgeschwindigkeit^[14, 20–22, 37], und die Kinetik bezüglich Substrat und Katalysator ist einfach^[14, 20–22] (vgl. Abb. 5).

Tabelle 5. Charakteristiken der PTC/OH-Mechanismen.

Charakteristikum	Extraktionsmechanismus kontrolliert durch		Grenzflächenmechanismus
	chemische Reaktion	Diffusion	
Q^{\oplus} -Struktur	Organophilie	Organophilie	Zugänglichkeit der Ladung
Rührgeschwindigkeit	keine Abhängigkeit [a]	variable Abhängigkeit	starke Abhängigkeit
allgemeine kinetische Reaktionsordnung	einfach (pseudoerste oder zweite Ordnung)	nullte Ordnung	kompliziert (v_0 muß bestimmt werden)
kinetische Reaktionsordnung bez. des Katalysators	erste Ordnung	gebrochene Ordnung	gebrochene Ordnung
Gegenion-Effekt (Empfindlichkeit gegen Katalysatorvergiftung)	stark abhängig	stark abhängig	mäßig abhängig
OH^{\ominus} -Konzentration in Wasser	sehr stark abhängig	sehr stark abhängig	sehr stark abhängig
Substratacidität	$pK_a < 37$ $pK_a < 16$	$pK_a < 37$ $pK_a < 16$	$16 < pK_a < 23$
Aktivierungsenergie	> 10 kcal/mol	< 10 kcal/mol	> 10 kcal/mol

[a] Oberhalb eines Grenzwertes, der für minimalen Massenaustausch notwendig ist.

Man kann ein einfaches Experiment durchführen, das eine ziemlich sichere Abschätzung ermöglicht, welcher PTC/OH-Mechanismus in einem bestimmten System wirksam wird. Dazu werden zwei Ansätze nebeneinander unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt, von denen der eine ein organophiles Kation Q^{\oplus} , z. B. Tetraoctylammoniumbromid oder -chlorid, der andere einen Katalysator mit gut zugänglicher Ladung, etwa Butyltriethylammoniumbromid oder -chlorid, enthält. Wenn der organophile Katalysator die höhere Reaktivität auslöst, darf man auf den Extraktionsmechanismus schließen. Man würde dann weiterhin eine Kinetik erster Ordnung (bezüglich Substrat und Katalysator) erwarten, wenn der Extraktionsmechanismus chemisch kontrolliert (nicht diffusionskontrolliert) ist. Falls der andere Katalysator die höhere Reaktivität bewirkt, kann man den Grenzflächenmechanismus als gege-

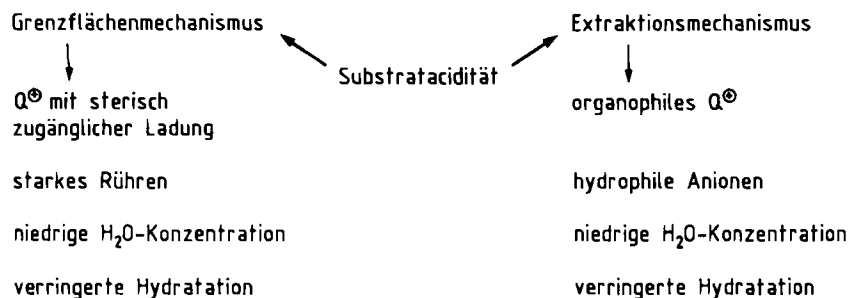
ben ansehen und eine komplexe Kinetik erwarten. Ein zusätzlicher Ansatz mit stark erhöhter Rührgeschwindigkeit hilft ebenfalls bei der Unterscheidung der Mechanismen, weil der Grenzflächenmechanismus stark von diesem Parameter beeinflusst wird, während das bei der chemisch kontrollierten Extraktion nicht der Fall ist (jedenfalls oberhalb einer bestimmten Rührgeschwindigkeit, die für den minimalen Massenaustausch notwendig ist). Zwischen dem seltenen diffusionskontrollierten Mechanismus und den anderen kann man unterscheiden, indem man die kinetische Reaktionsordnung und die Aktivierungsenergie bestimmt. Eine Aktivierungsenergie über 10 kcal/mol weist auf chemische Kontrolle hin (Etherbildung 14 kcal/mol^[37], Alkylierung 20 kcal/mol^[19], Isomerisierung 17 kcal/mol^[21]), wogegen Diffusionskontrolle eine Aktivierungsenergie unter 10 kcal/mol (Eliminierung 8 kcal/mol^[55]) erfordert.

4.2. Bewertung und Optimierung neuer potentieller PTC/OH-Anwendungen

In diesem Abschnitt wollen wir zeigen, wie sich a priori abschätzen läßt, ob eine neue potentielle PTC/OH-Anwendung möglich ist und wie – im positiven Falle – die Reaktionsbedingungen optimiert werden können.

Nach Tabelle 5 kann man mit den ersten drei Kriterien auf den Mechanismus einer bestimmten PTC/OH-Reaktion schließen. Jedoch muß noch ein weiterer kritischer Faktor berücksichtigt werden, wenn Folgerungen für die Reaktionsbedingungen gezogen werden sollen: die Acidität des Substrats. Man kann die Substrate für PTC/OH-Reaktionen nach ihren pK_a -Werten in vier Klassen einteilen: a) $pK_a < 16$, b) $16 < pK_a < 23$, c) $23 < pK_a < 37$, d) $pK_a > 37$. In Klasse (a) sind die konjugaten Basen der Substrate im allgemeinen wasserlöslich. Hier findet die Deprotonierung in der wäßrigen Phase statt, und das Anion wird nach dem einfachen Extraktionsmechanismus^[57] in die organische Phase extrahiert. In Klasse (b) gibt es zwei Arten von Substraten: wasserlösliche wie Alkohole und nicht wasserlösliche wie Phenylacetonitril (PAN) und Fluoren. Bei wasserlöslichen Substraten ist gewöhnlich der Extraktionsmechanismus wirksam. Das in der wäßrigen Phase gebildete Anion OR^{\ominus} wird in die organische Phase extrahiert und reagiert dort mit dem Elektrophil. Im Gegensatz dazu ist es bei den nicht wasserlöslichen Substraten mit $pK_a = 16–23$ sehr wahrscheinlich, daß sie durch OH^{\ominus} an der Grenzfläche deprotoniert werden. Das gebildete organische Anion wird dann bevorzugt durch Q^{\oplus} in die organische Phase getragen werden und unterdrückt die OH^{\ominus} -Extraktion. Wenn wie in Klasse (c) mit $pK_a = 23–37$ eine stärkere Base zur Deprotonierung der Substrate notwendig ist, kann nur das extrahierte Hydroxid-Ion basisch genug sein (verringerte Hydratation!), um die Reaktion auszulösen; der PTC/OH-Extraktionsmechanismus spielt die entscheidende Rolle. Bei Substraten der Klasse (d) mit $pK_a > 37$ kann nach bisherigen Erkenntnissen keine Reaktion erwartet werden. So blieben z. B. Versuche zum Deuteriumaustausch der benzyllischen Protonen von Toluol erfolglos^[35].

Der Schlüssel für die Auswahl der Anfangsbedingungen für eine PTC/OH-Reaktion und die Entscheidungshilfe, ob eine solche Umsetzung überhaupt sinnvoll ist, ist also die Acidität des Substrats (vgl. Schema 6). Unserer Mei-



Schema 6. Vorgaben bei der Bewertung und Optimierung neuer potentieller Anwendungen der PTC/OH-Methode.

nung nach läßt sich aus der Substratacidität auch auf den Mechanismus schließen. Umgekehrt ergeben sich dann aus der Wahl eines Mechanismus diametral entgegengesetzte praktische Folgerungen wegen der unterschiedlichen Reaktionscharakteristika.

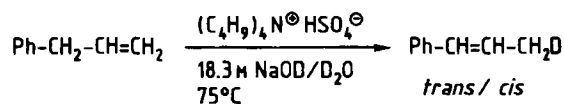
Liegt der Substrat- pK_a -Wert zwischen 16 und 23 und ist das Substrat nicht wasserlöslich, so erwartet man die Gültigkeit des Grenzflächenmechanismus. Man wählt ein Kation Q^+ mit zugänglicher Ladung, am besten eines mit einer Methylgruppe oder drei Ethylgruppen und den übrigen Resten Butyl bis Octyl. Wegen des Gegenions muß man sich nicht viel Sorgen machen, doch sollte man lipophile Anionen wie Iodid vermeiden, wenn das zu alkylierende Substrat nicht außerordentlich lipophil ist. Dementsprechend können die Alkylierungsmittel Fluchtgruppen enthalten, die so lipophil wie Bromid und manchmal sogar Iodid sind, aber es ist wiederum sinnvoll, die Anhäufung von Anionen zu vermeiden, die mit dem organischen Anion um Q^+ konkurrieren. Für Reaktionen nach dem Grenzflächenmechanismus sollte eine Durchmischung gewählt werden, die so stark wie praktikabel oder wirtschaftlich vertretbar ist. Eine hohe Nucleophilie des organischen Anions wird durch Verringerung des Wassergehalts im System (hohe OH^- -Konzentration) erreicht. Man muß aber beachten, daß die „zugänglichen“ Q^+ empfindlicher gegen OH^- -induzierte Zersetzungsreaktionen sind, besonders bei höheren Temperaturen.

Wenn eine stärkere Base zur Deprotonierung des Substrats ($23 < pK_a < 37$) benötigt wird und der Extraktionsmechanismus gültig ist, sollte man ein organophiles Kation Q^+ wählen, z. B. Tetraoctylammonium. Das Gegenion muß hydrophil sein, z. B. HSO_4^- (die Hydroxidextraktion wird durch fast alle Anionen behindert). Eine hohe NaOH-Konzentration, sogar gepulvertes NaOH, ist zur Erhöhung der Basizität empfehlenswert. Der Gebrauch eines sperrigen Kations Q^+ , etwa Tetraoctylammonium, verringert auch dessen Empfindlichkeit gegenüber Hofmann-Abbau und Dequaternisierung durch Hydroxid. Die Durchmischung muß keineswegs aufwendig maximiert werden, da sie jenseits einer leicht erreichbaren Größe keine Verbesserung bringt.

Trialkylmethylammoniumchlorid (Alkyl = Octyl, Decyl) ist ein preiswerter, unter dem Namen Aliquat 336 kommerziell in Tankwagen-Mengen erhältlicher Katalysator. Er ist elektrostatisch gut genug zugänglich, um Grenzflächen-PTC-Reaktionen zu katalysieren, und genügend organophil, um Extraktions-PTC-Reaktionen zu katalysieren. Das Gegenion Chlorid behindert die OH^- -Extraktion nicht sehr stark. Die Nachteile von Aliquat 336 liegen in der Schwierigkeit seiner Abtrennung aus Reaktionsmischungen, da es in fast allen organischen Phasen löslich

ist, so daß das Produkt normalerweise destillativ (Industrie) oder chromatographisch (Laboratorium) abgetrennt werden muß. Seine hohe Molmasse setzt seine Kosteneffektivität etwas herab. Vor kurzem wurde Tributylmethylammoniumchlorid kommerziell eingeführt; es dürfte ein sehr effizienter Katalysator für Reaktionen vom Grenzflächenmechanismus sein.

PTC/OH-Bedingungen haben ihre Anwendungsgrenzen. Gegenwärtig scheint der maximale pK_a -Wert für reagierende Substrate ca. 37 zu sein (Benzothiophen wurde deuteriert^[58]). Diese Grenze kann anhand von Allylbenzol illustriert werden, das isomerisiert und in der Endstellung monodeuteriert werden kann, wenn man mit 18.3 M NaOD/D₂O und Bu₄NHSO₄ bei 75°C arbeitet^[51]. Allylbenzol ist sauer genug, um unter diesen Bedingungen deprotoniert zu werden, nicht aber β -Methylstyrol (vgl. Schema 7).



Schema 7. Isomerisierung und Deuterierung von Allylbenzol [51].

Eine andere Begrenzung findet die Methode im Temperaturbereich, in dem quartäre Ammoniumsalze eingesetzt werden können. Die meisten PTC/OH-Reaktionen sind oberhalb 75–90°C weniger effektiv, weil sich der Katalysator zersetzt. Eine Lösung dieses Problems ist vielleicht die Verwendung von Polyethylenglycolen^[59] oder Kronenethern^[2b], die thermisch stabiler als die quartären Ammonium- (und Phosphonium-)Salze sind. Auch bestimmte Pyridiniumsalze sind bei hohen Temperaturen stabil und eignen sich als Phasentransfer-Katalysatoren bei der nucleophilen Substitution mit Phenolat und Thiophenolat^[73].

Die Wahl eines Lösungsmittels ist meist noch eine Angelegenheit von Versuch und Irrtum. Dichlormethan und aromatische Kohlenwasserstoffe sind im allgemeinen brauchbar; es fällt auf, daß ungewöhnliche Lösungsmittel gelegentlich sehr vorteilhaft waren, z. B. Methylisobutylketon^[35]. Chloroform ist in Gegenwart konzentrierter Natronlauge wegen der Dichlorcarbenbildung zu vermeiden. Auch Dichlormethan versagt gelegentlich: Es bildet Formalddehyd^[16] oder wirkt in PTC/OH-Systemen alkylierend^[60]. Ester sind meist ungeeignet, da sie hydrolysiert werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Obschon viele neuartige PTC-Anwendungen gefunden wurden, liegt der Hauptwert der PTC-Methode doch auf dem weiten Gebiet der basischen, alltäglichen Reaktionen,

die mit hoher Ausbeute, einfach, billig und mit problemloser Aufarbeitung durchgeführt werden können. PTC/OH-Anwendungen sind für den Chemiker besonders attraktiv und sind mehrfach in Übersichten zusammengefaßt worden^[6,7,9,11].

Das Verständnis der Grundlagen einer so weitverbreiteten Synthesetechnik ist nicht nur als solches wichtig, sondern kann auch als Ausgangspunkt für zukünftige Fortschritte dienen. Der Grenzflächen- und der Extraktionsmechanismus sind die beiden akzeptierten Hauptmechanismen. Wir meinen, daß es außerordentlich wichtig ist, sich vor Augen zu halten, daß die beiden Mechanismen entgegengesetzte Charakteristika haben, denn eine PTC/OH-Reaktion kann je nach Bedingungen total versagen oder total gelingen. Dies gilt besonders im Hinblick auf das große Potential, das in den PTC/OH-Reaktionen unter extraktiven Bedingungen noch zu schlummern scheint. Wir erwarten, daß demnächst viele schwache CH-Säuren unter PTC/OH-Bedingungen umgesetzt werden.

Eine volle Erklärung aller PTC/OH-Effekte steht zwar noch aus, doch wurde ein grobes Verständnis in den vergangenen Jahren erarbeitet. Die Kenntnis der Mechanismen gibt dem Chemiker eine vorläufige Handhabe zur Abschätzung und Optimierung neuer potentieller Anwendungen. Gegenwärtig erscheinen viele Publikationen und Patentschriften über PTC/OH-Systeme. Wir hoffen, daß die hier präsentierten mechanistischen Einsichten dazu beitragen werden, neue Wege zur Anwendung der PTC/OH-Reaktionen in der organischen Synthese zu ebnen.

Eingegangen am 20. November 1985,
veränderte Fassung am 21. Februar 1986 [A 596]
Übersetzt von Prof. Dr. Eckehard Dehmlow, Bielefeld

- [1] C. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 195.
- [2] a) C. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495; b) G. W. Gokel, H. D. Durst, *Synthesis* 1976, 168.
- [3] B. Dietrich, J. Lehn, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1225.
- [4] J. Ugelstad, P. Mork, B. Jensen, *Acta Chem. Scand.* 17 (1963) 1455.
- [5] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 112.
- [6] E. V. Dehmlow, *Angew. Chem.* 89 (1977) 521; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 493.
- [7] E. V. Dehmlow, *Angew. Chem.* 86 (1974) 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 170.
- [8] G. Gokel, W. Weber, *J. Chem. Educ.* 55 (1978) 350, 439.
- [9] W. Weber, G. Gokel: *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1977.
- [10] C. Starks, C. Liotta: *Phase Transfer Catalysis: Principles and Techniques*, Academic Press, New York 1978.
- [11] E. V. Dehmlow, S. I. Dehmlow: *Phase Transfer Catalysis*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- [12] M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* 43 (1975) 439.
- [13] A. Herriott, D. Picker, *Tetrahedron Lett.* 1972, 4521.
- [14] A. Herriott, D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2345.
- [15] A. Brändström, *Adv. Phys. Org. Chem.* 15 (1977) 267.
- [16] E. V. Dehmlow, M. Slopianka, J. Heider, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2361.
- [17] M. Makosza, E. Bialecka, *Tetrahedron Lett.* 1977, 183.
- [18] a) M. Halpern, Y. Cohen, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *Nouv. J. Chim.* 8 (1984) 443; b) E. V. Dehmlow, S. Barahona-Naranjo, *J. Chem. Res. Synop.* 1982, 186.
- [19] R. Solaro, S. D'Antone, E. Chiellini, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4179.
- [20] C. Starks, R. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3613.
- [21] M. Halpern, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1022.
- [22] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 2796.
- [23] F. Menger, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 5965.
- [24] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1783.
- [25] J. Dockx, *Synthesis* 1973, 441.
- [26] M. Halpern, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *Tetrahedron* 38 (1982) 3183.
- [27] M. Makosza, B. Serafinowa, *Rocz. Chem.* 39 (1965) 1223.
- [28] U. Dolling, P. Davis, E. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 446.
- [29] J. Verbicky, E. O'Neil, *J. Org. Chem.* 50 (1983) 1786.
- [30] S. Collona, R. Annunziata, *Afinidad* 38 (1981) 501; *Chem. Abstr.* 97 (1982) 145091t.
- [31] W. Pirkle, J. Finn in J. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis, Vol. 1*, Academic Press, New York 1983, S. 87–124.
- [32] a) C. Ritchie, H. King, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 833; b) W. Jolly, *J. Chem. Educ.* 44 (1967) 304.
- [33] a) E. V. Dehmlow, B. Lipka, *J. Chem. Res. Synop.* 1985, 107; *J. Chem. Res. Miniprint* 1985, 1418; b) J. Hine, M. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 5266.
- [34] M. Halpern, Y. Sasson, I. Willner, M. Rabinovitz, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1719.
- [35] M. Halpern, Ph. D. Thesis, Hebrew University of Jerusalem, 1983.
- [36] M. Makosza, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 15 (1967) 165.
- [37] H. Freedman, R. Dubois, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3251.
- [38] A. Gorgues, A. LeCoq, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4723.
- [39] A. Merz, *Angew. Chem.* 85 (1973) 868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 846.
- [40] K. Mizuno, Y. Kimura, Y. Otsuji, *Synthesis* 1979, 688.
- [41] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron* 37 (1981) 1653.
- [42] E. V. Dehmlow, S. Barahona-Naranjo, *J. Chem. Res. Synop.* 1979, 238.
- [43] A. Brändström: *Preparative Ion Pair Extraction. An Introduction to Theory and Practice*, Apotekarsocieteten/Hassel Läkemedel, Stockholm 1974, S. 139–140.
- [44] F. Montanari, D. Landini, F. Rolla, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 147, zit. Lit.
- [45] G. Illuminati in M. R. J. Dack (Hrsg.): *Chemistry, Vol. 8/2*, Wiley, New York 1976, Kap. 120.
- [46] K. Bowden, R. Cook, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 1407.
- [47] D. Landini, A. Maia, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1041.
- [48] D. Landini, A. Maia, G. Podda, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2264.
- [49] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2719.
- [50] D. Bohme, G. Mackay, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 978.
- [51] M. Halpern, D. Feldman, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 54.
- [52] D. Feldman, M. Halpern, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1746.
- [53] W. Spillane, P. Kavanaugh, F. Young, H. Dou, J. Metzger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 1763.
- [54] Siehe dazu D. Brunelle, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1309.
- [55] M. Halpern, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2011.
- [56] M. Halpern, H. Sahalka, Y. Sasson, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [57] C. Starks, *CHEMTECH* 1980, 110.
- [58] D. Feldman, M. Rabinovitz, unveröffentlicht.
- [59] R. Neumann, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1282.
- [60] E. V. Dehmlow, J. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1976, 95.