



**Wydział Chemiczny
Politechniki Warszawskiej**

*Zakład Technologii i Biotechnologii Środków
Leczniczych*

Laboratorium „Podstawy Technologii Chemicznej”

Instrukcja do ćwiczenia:
„Kataliza przeniesienia międzyfazowego”

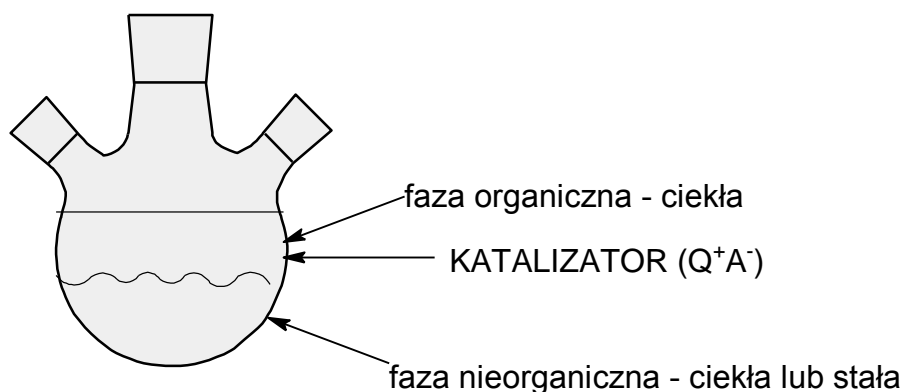
1. Wprowadzenie

Synteza organiczna stanowi główną metodę produkcji związków chemicznych znajdujących praktyczne zastosowanie niemal we wszystkich dziedzinach naszego życia, poczynając od leków, poprzez środki ochrony roślin, chemię gospodarczą, barwniki, polimery i wiele innych. Związki te otrzymywane są w procesach przemysłowych, które powinny charakteryzować się maksymalną prostotą i możliwie dużym bezpieczeństwem poszczególnych operacji jednostkowych. Reakcje wykorzystywane w przemyśle powinny charakteryzować się wysokimi selektywnościami i wydajnościami, co pozwala na ograniczenie ilości tworzących się uciążliwych i niebezpiecznych dla środowiska odpadów. Równie ważne w przypadku procesów prowadzonych w dużej skali jest zastosowanie tanich, łatwo dostępnych i bezpiecznych reagentów i rozpuszczalników. Jedną z metod syntezy spełniających te warunki jest kataliza przeniesienia międzyfazowego (PTC).

2. Układ reakcyjny

Najprostszy układ reakcyjny PTC składa się z dwóch wzajemnie niemieszających się faz, ciekłej fazy organicznej oraz ciekłej lub stałej fazy nieorganicznej. Najważniejszym czynnikiem jest obecność w układzie katalizatora przeniesienia międzyfazowego, w najprostszym przypadku jest to czwartorzędowa sól amoniowa. Zasadnicza różnica w stosunku do innych, nazwijmy je klasycznych układów reakcyjnych polega na tym, że nie jest tu wymagana przynajmniej częściowa rozpuszczalność wszystkich reagentów w układzie reakcyjnym. W tym przypadku wzajemna niemieszalność faz decyduje o łatwości wydzielenia produktu.

W fazie ciekłej znajdują się substraty organiczne, druga faza – ciekła lub stała - stanowi źródło anionów nieorganicznych lub zasady służącej do generowania anionów organicznych. Aniony, zarówno organiczne jak i nieorganiczne, są stopniowo dostarczane do fazy organicznej, zwykle w formie lipofilowych par jonowych z kationem pochodzącym z katalizatora.



Jak już wspomniano wyżej dwa typowe układy reakcyjne to układ ciecz - ciecz i ciecz - ciało stałe.

Układ ciecz - ciecz to inaczej układ faza organiczna – faza wodna nieorganiczna. Fazę organiczną stanowią reagenty organiczne - czyste lub rozpuszczone w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym. W przypadku substratów organicznych ciekłych z reguły nie jest konieczne dodawanie rozpuszczalnika, natomiast związki stałe wymagają rozpuszczenia w niewielkiej ilości rozpuszczalnika. Fazę wodną stanowi zwykle wodny roztwór zasady (stosowanej do deprotonowania związku organicznego obecnego w drugiej fazie) lub wodny roztwór soli nieorganicznej (stanowiący źródło anionów nieorganicznych). Wodny roztwór zasady to najczęściej 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu lub 60% wodny roztwór wodorotlenku potasu.

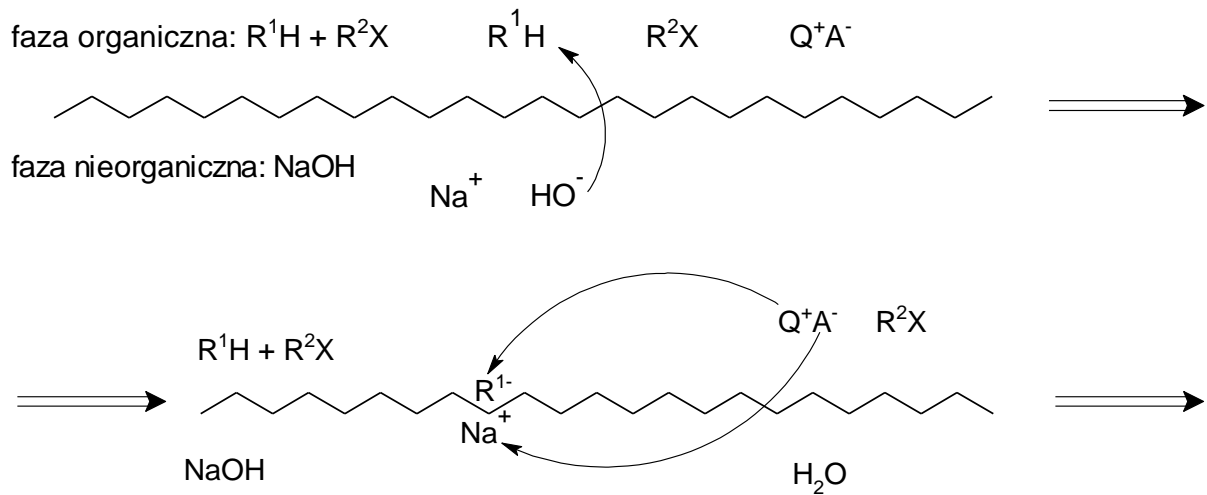
Układ ciecz – ciało stałe to inaczej układ faza organiczna ciekła – faza stała nieorganiczna. Faza organiczna jest taka sama jak poprzednio, natomiast fazę stałą stanowi zasada, czyli zwykle sproszkowany wodorotlenek sodu lub potasu lub węglan potasu bądź stała sól nieorganiczna.

3. Mechanizm katalizy przeniesienia międzyfazowego

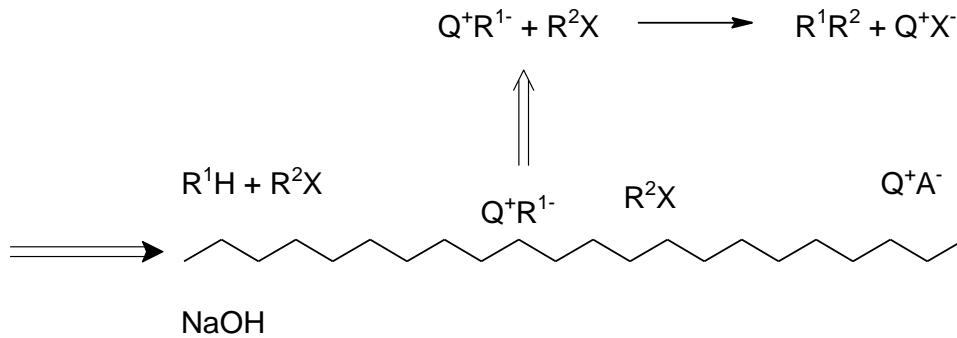
Poniżej przedstawiony jest najprostszy mechanizm działania katalitycznego układu dwufazowego. Istotą tej metodologii jest ciągłe wytwarzanie lipofilowych par jonowych składających się z kationu tetraalkiloamoniumowego (lub innego w zależności od użytego katalizatora) i anionu organicznego lub nieorganicznego i ich ciągłe dostarczanie do fazy organicznej, w której zachodzi właściwa reakcja.

Układ zawierający zasadę w fazie nieorganicznej (ciekłej lub stałej)

Pierwszym etapem reakcji jest zachodzące na granicy faz deprotonowanie cząsteczki organicznej (R^1H) działaniem zasady, prowadzące do utworzenia ścisłej pary jonowej anion organiczny-kation nieorganiczny (pochodzący z zasady, zwykle kation sodowy lub potasowy). Ta para jonowa jest ulokowana w obszarze międzyfazowym i nie może przejść ani do fazy organicznej, gdyż nie posiada właściwości lipofilowych, ani w głąb fazy wodnej ze względu na silny efekt wysalający stężonego wodnego roztworu zasady. W wyniku szybkiej wymiany jonowej zachodzącej w obszarze międzyfazowym powstaje para jonowa kation katalizatora - anion organiczny. Para ta migruje do wnętrza fazy organicznej, gdzie anion organiczny wstępuje w reakcję z odpowiednim reagentem (R^2X) obecnym w fazie organicznej.

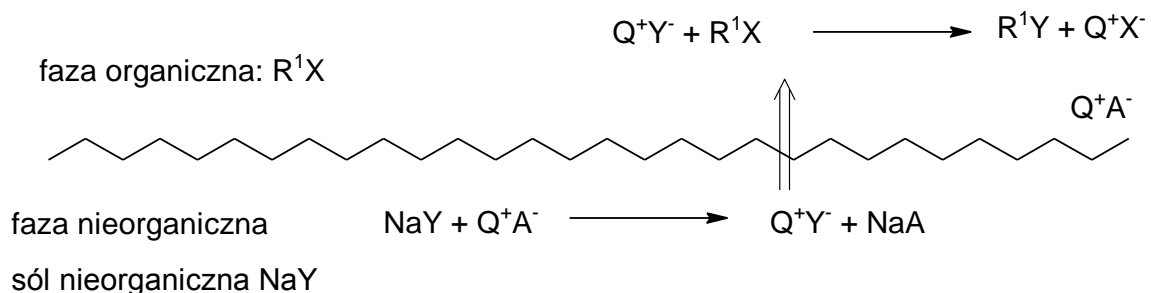


Ta lipofilowa para jonowa migruje do wnętrza fazy organicznej, gdzie zachodzi właściwa reakcja. Anion (zwykle) halogenkowy (Y^-) pochodzący z czynnika alkilującego tworzy z kationem katalizatora nową parę jonową, która migruje do granicy faz, gdzie ulega kolejnej wymianie.



Układ zawierający aniony nieorganiczne w fazie ciekłej lub stałej

W bardzo dużym uproszczeniu można stwierdzić, że następuje reakcja wymiany między solą nieorganiczną użytą do reakcji, a solą amoniową. W rezultacie tworzy się nowa, lipofilowa para jonowa Q^+Y^- , która dyfunduje do fazy organicznej i tam reaguje z substratem organicznym tworząc produkt.



Widać więc, że sól amoniowa używana zwykle w ilości 1% molowego w stosunku do substratu organicznego rzeczywiście działa jako katalizator. Z przedstawionego powyżej mechanizmu wynika kilka ważnych cech katalitycznych układów dwufazowych. W fazie organicznej, w której przebiega właściwa reakcja nie ma zasady używanej do generowania anionów organicznych, co zmniejsza możliwość zachodzenia reakcji ubocznych, takich jak np. hydroliza. Ze względu na małą ilość używanego katalizatora stężenie anionu organicznego lub nieorganicznego w fazie organicznej jest bardzo małe, co oznacza, że w praktyce reakcje prowadzone są w bardzo dużym rozcieńczeniu, nieprzekraczającym stężenia katalizatora. Zapewnia to wysokie selektywności i zmniejszenie ilości reakcji ubocznych. Ze względu na małe stężenie anionu w fazie organicznej nie jest konieczne również używanie rozpuszczalnika, przynajmniej w reakcjach prowadzonych przy użyciu ciekłych substratów.

4. Reakcje możliwe do przeprowadzenia w warunkach PTC

- Reakcje substytucji (alifatycznej i aromatycznej) z użyciem takich nukleofilów jak cyjanek, fluorek, bromek, jodek, azydek, tiocyjanian, cyjanian, azotan, azotyn, siarczek, siarczyn, alkoholany, fenolany, węglan, anion hydroksylowy i inne
- C-Alkilowanie (aryloacetonitryli i innych nitryli, estrów malonowych, ketonów benzylowych, estrów i amidów arylooctowych, sulfonów, węglowodorów i innych aktywnych C-H kwasów,) a także chiralne C-alkilowanie
- N-Alkilowanie (heterocykli, amidów, amin)
- O-Alkilowanie (alkoholi, fenoli)
- S-Alkilowanie
- Addycja do wiązań wielokrotnych (addycja Michaela, addycja do wiązań potrójnych, addycja do nieaktywowanych wiązań podwójnych)
- Addycja do grupy karbonylowej (kondensacja benzoinowa, kondensacja aldolowa, kondensacja Darzensa)
- Addycja do wiązania C=N
- Reakcje β -eliminacji (synteza alkenów i alkinów)
- Reakcje hydrolizy
- Reakcje z wykorzystaniem ylidów fosfonowych i sulfonowych (reakcja Wittiga, reakcja Hornera, synteza epoksydów)
- Inne reakcje zachodzące w obecności zasady (np. wymiana izotopowa, izomeryzacja)
- Reakcje PTC z wykorzystaniem związków metaloorganicznych (np. reakcja karbonylowania)
- Reakcje α -eliminacji (reakcje karbenów, w tym najczęściej generowanego metodą PTC dichlorokarbenu)
- Reakcje redukcji (borowodorek sodu i inne)

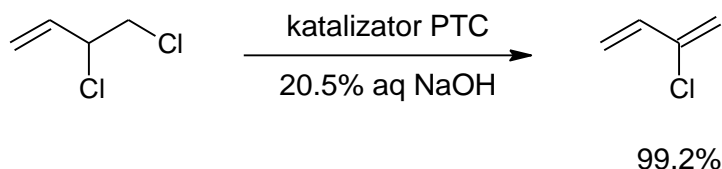
- Reakcje utleniania (nadmanganian potasu, nadtlenek wodoru, podchloryn sodu, tlen i inne)
 - Reakcje polimeryzacji (anionowa, wolnorodnikowa, reakcja polimeryzacji-kondensacji, modyfikacja polimerów)
 - Estryfikacja, transestryfikacja
 - Reakcje z udziałem HCl, HBr
 - Chlorometylowanie
- i inne

5. PTC w praktyce-przemysle

Grupy związków produkowanych przemysłowo z wykorzystaniem metody PTC w jednym lub kilku etapach to monomery, polimery, produkty agrochemiczne, substancje czynne leków, modyfikatory, dodatki, stabilizatory, substancje smakowe, aromaty, produkty perfumeryjne, barwniki, materiały wybuchowe, środki powierzchniowo czynne, produkty petrochemiczne i szereg innych ważnych związków, stosowanych jako substraty w innych syntezach przemysłowych.

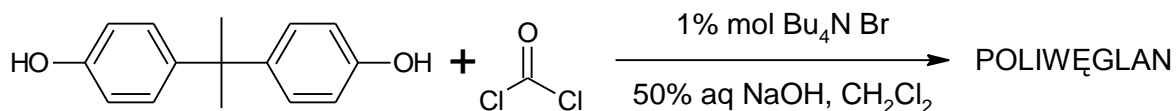
Poniżej przedstawiono wybrane przykłady reakcji prowadzonych metodą PTC. Część to przykłady procesów realizowanych w przemyśle, pozostałe to syntezy możliwe do wdrożenia jako procesy przemysłowe lub przykłady ukazujące zalety zastąpienia konwencjonalnego sposobu prowadzenia reakcji technika PTC.

❖ Reakcja eliminacji z 3,4-dichlorobut-1-enu wykorzystywana do syntezy ważnego monomeru, chloroprenu, wykorzystywanego w produkcji m.in. neoprenu. Chloropren produkowany jest w dużej skali (16 ton na godzinę), przy użyciu tylko 0.8% mola NaOH w nadmiarze, z bardzo wysoką wydajnością.

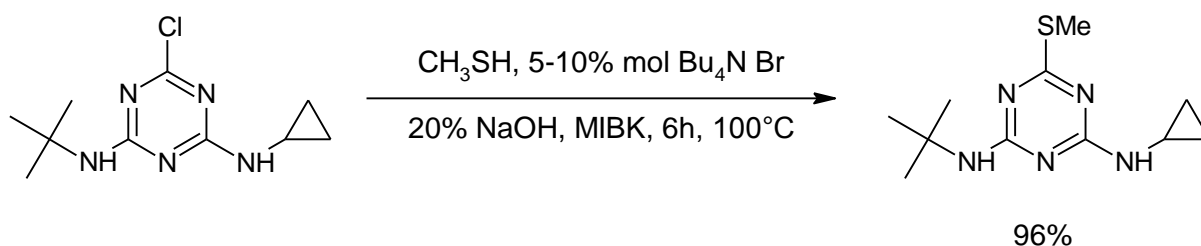


❖ Synteza poliwęglanów, ważnych tworzyw sztucznych o wysokiej przezroczystości i bardzo dobrych właściwościach mechanicznych. Polimery te otrzymuje się w reakcji odpowiedniego bis fenolu z fosgenem w różnych warunkach. Wcześniej wykorzystywano także warunki dwufazowe, ale z użyciem trietyloaminy (i innych amin trzeciorzędowych) jako katalizatora kondensacji i dużo większego nadmiaru fosgeny. Poniżej zaprezentowano

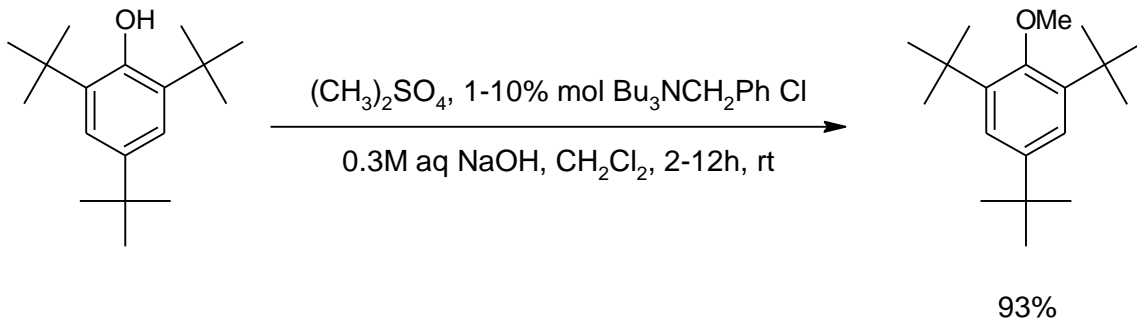
przykład z wykorzystaniem najbardziej rozpowszechnionego fenolu – bis fenolu A i bardzo małego nadmiaru fosgeny – tylko 2% mol, co oznacza znaczny wzrost bezpieczeństwa całego procesu.



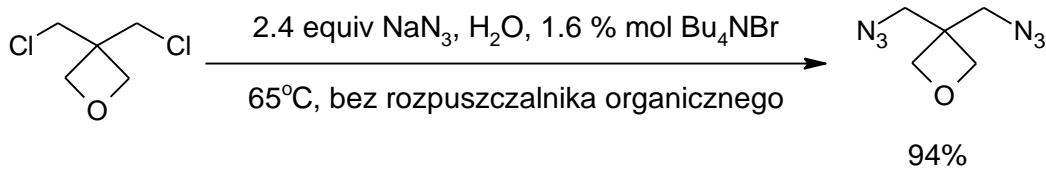
❖ Reakcja substytucji aromatycznej w chlorotriazynach w warunkach PTC wykorzystywana jest do syntezy związków o działaniu herbicydowym. Tą metodą otrzymano z wysokimi wydajnościami ponad 40 różnych triazyn. Metoda syntezy 2,4-di(alkilamino)-6-alkilotio-s-triazyn z chlorku cyjanuru była znana już wcześniej, ale była nieopłacalna z przemysłowego punktu widzenia. Po wprowadzeniu podstawników alkiloaminowych w miejsce pierwszych dwóch atomów chloru w trichlorotriazynie niezbędna była zmiana rozpuszczalnika z takiego jak alifatyczny lub aromatyczny węglowodór, eter na mieszaninę aceton-woda w celu przeprowadzenia wymiany ostatniego atomu chloru na grupę tioalkilową. Dodatkowo pochodna di aminowa otrzymana w drugim etapie musiała być wydzielona i oczyszczona. Zaletą opatentowanej metody PTC jest możliwość zastosowania jednego rozpuszczalnika w trzech kolejnych etapach, dodatkowo bez wydzielania poszczególnych produktów. Wszystkie trzy przejścia realizowane są w toluenie lub MIBK, a surowy produkt drugiego przejścia po rozdzieleniu faz jest zatężany do 40-50% wagowych przez destylację.



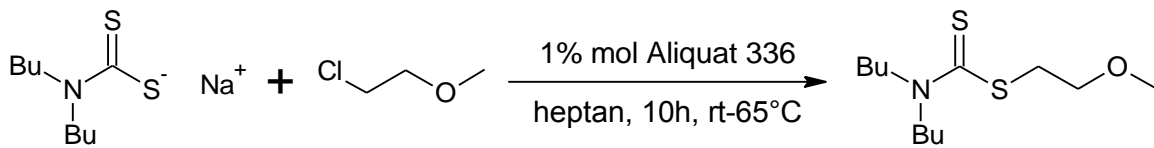
❖ O-alkilowanie, metoda syntezy szeregu eterów arylo-alkilowych. Reakcja Williamsona zwykle najlepiej zachodzi w układzie PTC, gdyż nie wymaga wtedy użycia nadmiaru otrzymanego wcześniej (i ewentualnie suszonego) alkoholu, warunków bezwodnych, daje zwykle wysokie wydajności przy krótkich czasach reakcji i prostym ich przerobie.



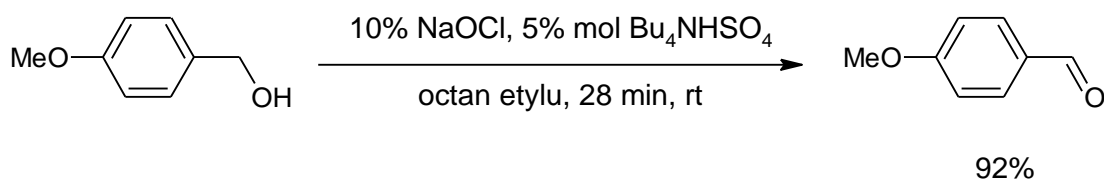
❖ Reakcja substytucji z użyciem azydku sodu na przykładzie syntezy bis-azydometylooksetanu, substratów do homopolimerów lub kopolimerów poliestrowych, wykorzystywanych jako różnego rodzaju materiały wysokoenergetyczne (wybuchowe). Reakcja prowadzona jest bez rozpuszczalnika, co znacznie ułatwia wydzielenie produktu (tylko przemywanie wodą, bez destylacji), a surowy produkt o czystości ponad 99% może być używany bezpośrednio jako monomer w procesie polimeryzacji.



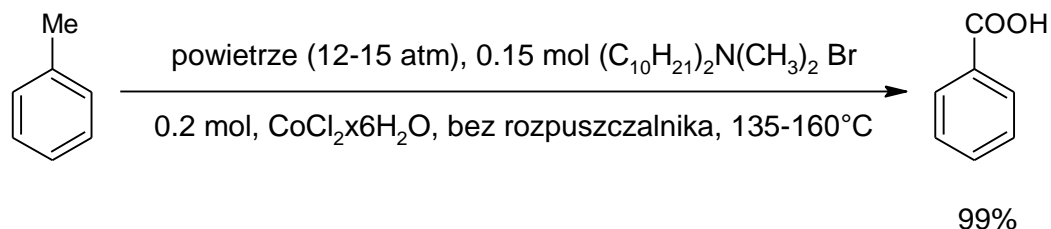
❖ Reakcja tioestryfikacji wykorzystywana do otrzymywania wielofunkcyjnych dodatków do paliw i smarów, zapobiegających głównie utlenianiu i nadmiernemu zużyciu. W procesie nie tworzą się produkty uboczne co umożliwia wykorzystanie surowego produktu, otrzymanego po oddestylowaniu lotnych związków.



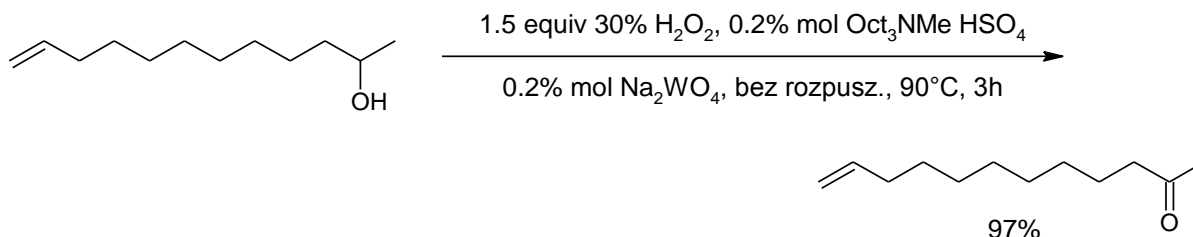
❖ Reakcja utleniania podchlorynem różnych grup związków przedstawiona na przykładzie przekształcenia alkoholu w aldehyd. Charakterystycznymi cechami tej metody jest krótki czas reakcji w temperaturze pokojowej, wysoka wydajność, użycie taniego czynnika utleniającego, charakteryzującego się wysoką selektywnością w tych warunkach (w tym przykładzie – nie tworzy się kwas jako produkt uboczny).



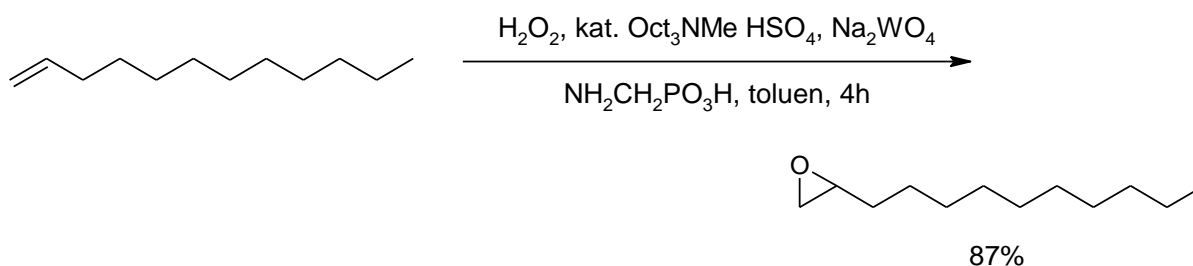
❖ Utlenianie tlenem z powietrza



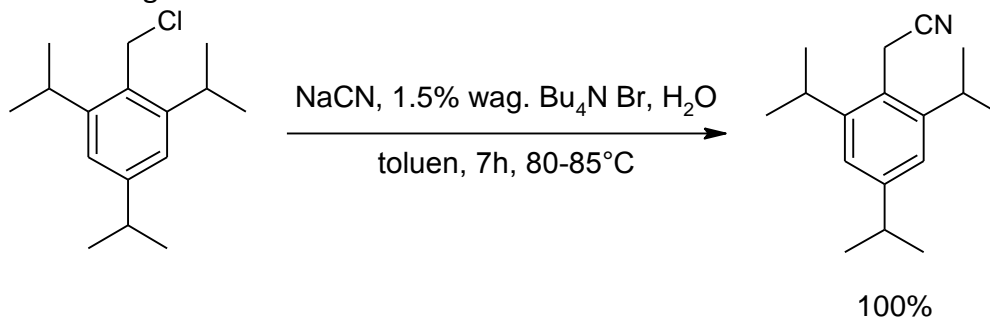
❖ Selektywne utlenianie alkoholu zawierającego wiązanie podwójne C=C do ketonu nadtlaniem wodoru z bardzo wysoką wydajnością. Metoda charakteryzuje się bardzo wysoką chemoselektywnością, w przedstawionym przykładzie produktem ubocznym jest odpowiedni ketoepoksyd tworzący się w ilości 0.4%. Mała ilość zanieczyszczeń oraz fakt, że nadtlenek wodoru nie ulega rozkładowi w tych warunkach pozwala na zawracanie fazy wodnej w procesie (po uzupełnieniu ilości czynnika utleniającego i katalizatora). Reakcja zachodzi bez rozpuszczalnika, jest prosta, tania i bezpieczna, dodatkowo wolna jest od organicznych i nieorganicznych halogenków.



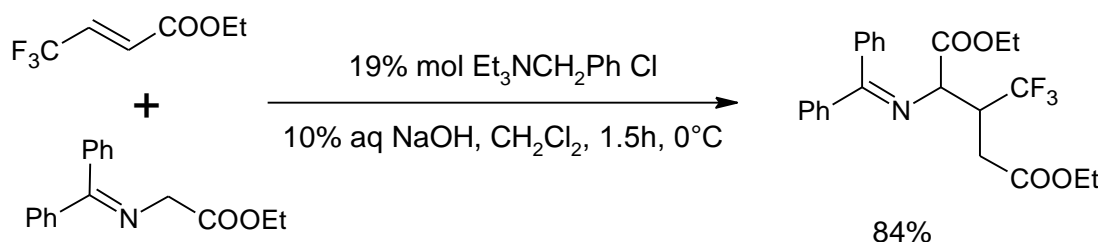
❖ Przemiana alkenu w epoksyd to bardzo ważna reakcja, gdyż epoksydzwiazki są szeroko stosowane jako intermediaty w syntezie chemicznej, zarówno laboratoryjnej jak i przemysłowej. Szereg znanych metod utleniania przy wykorzystaniu nadtlenu wodoru wymaga zastosowania chlorowanych węglowodorów jako rozpuszczalników, co powoduje, że nie kwalifikują się do wprowadzenia do przemysłu. W tym procesie reakcje prowadzone są w toluenie lub bez rozpuszczalnika. Ta metoda umożliwia utlenienie szeregu alkenów do odpowiednich epoksydów, znajduje szczególne zastosowanie w przypadku najmniej reaktywnych terminalnych alkenów, które dają produkty z wydajnościami 94-99%, przy użyciu 2% mol katalizatora. Podobnie jak wyżej metoda wolna od halogenków.



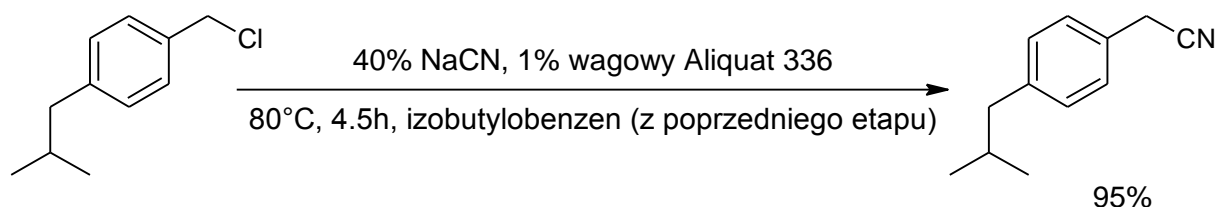
❖ Synteza podstawionego cyjanku benzylu z odpowiedniego chlorku, przedstawiona na poniższym schemacie, stanowi jeden z etapów syntezy związku będącego inhibitorem transferazy ACAT. Przed opracowaniem metody PTC substratem był odpowiedni bromek benzylowy (trudniej dostępny niż pochodna Cl), który poddawany był reakcji z cyjankiem potasu w DMSO dając produkt z wydajnością 70%. Zamiana bromku na chlorek, a cyjanku potasu na cyjanek sodu pozwoliła na podwyższenie wydajności do 80-85%. Nadal jednak reakcja prowadzona była w DMSO – rozpuszczalniku wyjątkowo niekorzystnym z technologicznego punktu widzenia, a cyjanek sodu używany był w bardzo dużym nadmiarze (70% mol). Reakcja prowadzona w skali 40 kg (podstawionego chlorku benzylowego) w mieszaninie wody i toluenu z cyjankiem sodu, użytym w nadmiarze tylko 0.045% molowego, pozwoliła na otrzymanie produktu z wydajnością ilościową. Otrzymana pochodna fenylacetonytrylu była następnie, bez oczyszczania, poddawana następnej reakcji (hydroliza do kwasu). Co istotne, następował całkowity zawrót toluenu i tworzyła się znacznie mniejsza ilość ścieku wodnego.



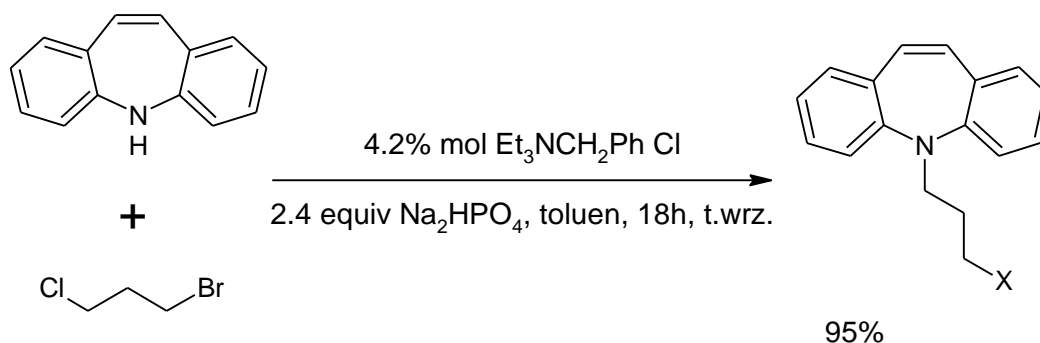
❖ Addycja Michaela: zastosowanie metody PTC w miejsce metody klasycznej pozwala na użycie 10% wodnego roztworu NaOH zamiast LDA (bardzo silna zasada wymagająca warunków ściśle bezwodnych), prowadzenie reakcji w 0°C, zamiast w -78°C w bezwodnym THF. Dodatkowym atutem jest wzrost wydajności o 19%.



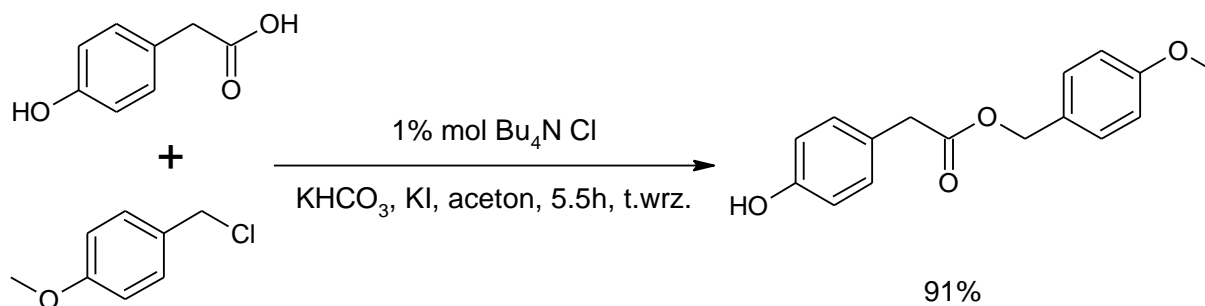
❖ W jednej z metod syntezy ibuprofenu (kwas 2-(4-izobutylofenylo)propionowy) wykorzystuje się przekształcenie pochodnej chlorku benzylu w odpowiedni cyjanek, co przedstawiono na poniższym schemacie. W pierwszym etapie całego procesu izobutylobenzen poddaje się reakcji chlorometylowania, a następnie surowy produkt tzn. mieszaninę zawierającą 40-60% wagowych odpowiedniego chlorku benzylu poddaje się reakcji z cyjankiem. Rozpuszczalnikiem w tej reakcji jest izobutylobenzen, użyty w nadmiarze w poprzednim etapie. Powoduje to duże oszczędności: eliminuje się etap wydzielenia, regeneracji i ewentualnej zmiany rozpuszczalnika, jaka byłaby niezbędna w klasycznej metodzie prowadzenia syntezy nitrilu z chlorku. W następnym etapie surowy bądź wydzielony produkt poddaje się reakcji alkirowania metodą PTC. Przy odpowiednim doborze warunków możliwe jest wykorzystanie jednego rozpuszczalnika i katalizatora (zakładając, że katalizator pozostaje w fazie organicznej) w kilku kolejnych reakcjach.



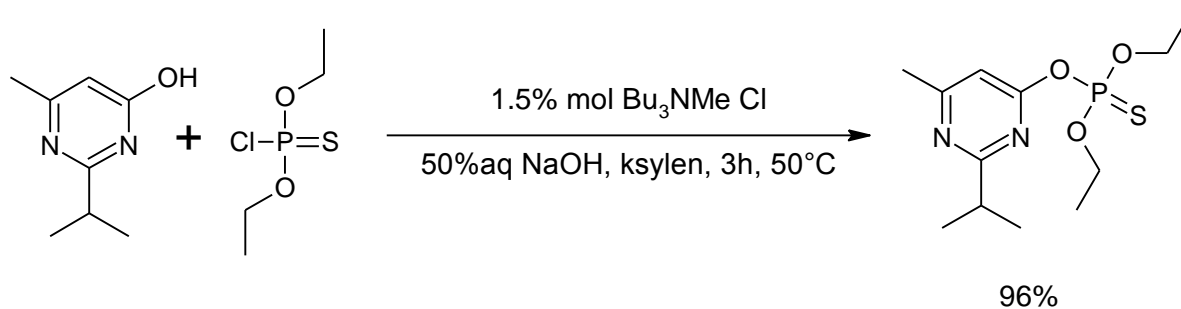
❖ Przedstawiona poniżej reakcja N-alkilowania dibenzoazepiny jest jednym z etapów syntezy substancji czynnej leku psychotropowego o nazwie opipramol. We wcześniejszym patencie jako zasadę niezbędną do generowania N-anionu wykorzystywano amidek sodu, co jest nie tylko niebezpieczne w dużej skali, ale dodatkowo zasada ta powoduje eliminację HX z produktu, jak i substratu. Reakcje N-alkilowania halo- i dihalozwiązkami prowadzono często w obecności wodoroku sodu jako zasady, dzięki czemu nie następowała eliminacja HX zarówno z czynnika alkilującego, jak i z produktu. Reagent ten jest zarówno drogi jak i niewskazany w dużej skali (przemysł), stąd konieczność znalezienia innych warunków reakcji. Stwierdzono, że reakcja N-alkilowania bromochloropropanem biegnie wydajnie w warunkach PTC, przy użyciu wodorofosforanu np. sodu jako zasady, dając mieszaninę chloro- i bromopochodnej. Obie pochodne wstępują w następnym etapie w reakcję z pochodną piperazyny, dając finalny produkt.



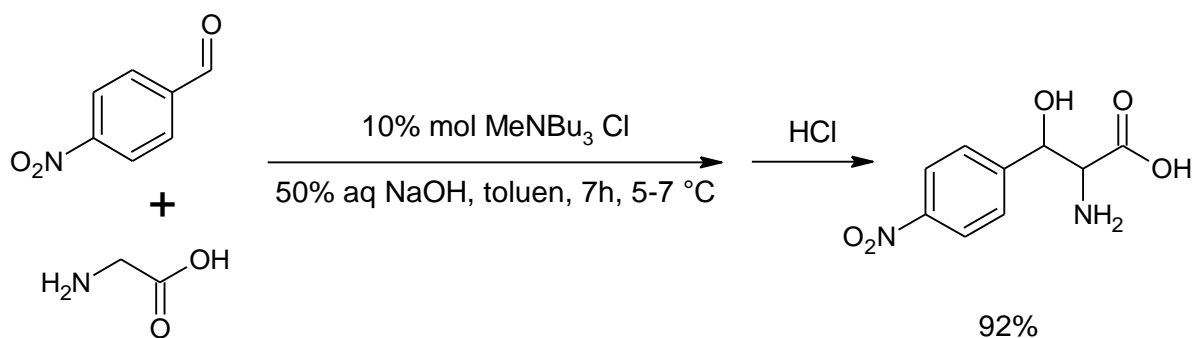
❖ Reakcja estryfikacji przedstawiona na przykładzie syntezy półproduktu do otrzymywania substancji czynnej leku (cefeclor). Typowo reakcje syntezy estrów prowadzi się w warunkach kwaśnych, jednak w przypadku estrów benzylowych jest to metoda nieoptymalna ekonomicznie, gdyż odpowiednie reagenty są niestabilne w obecności kwasów nieorganicznych. W tym przypadku zastosowanie metody PTC pozwala na otrzymanie szeregu estrów benzylowych z wysokimi wydajnościami. Użycie wodorowęglanu jako zasady umożliwia selektywne deprotonowanie tylko grupy karboksylowej w obecności grupy OH fenolu.



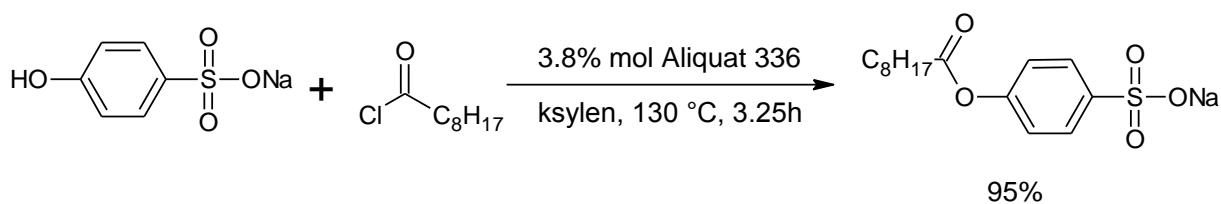
❖ Synteza estru tiofosforowego (V) na przykładzie diazinonu, związku o działaniu insektobójczym, w tym zwalczającym roztocza. Przykład reakcji, w której w środowisku wodnym używany jest jako substrat chlorek kwasowy (używany w niedomiarze, 5% mol nadmiaru hydroksypiryminy), a produkt tworzy się z wysoką wydajnością.



❖ Przykład reakcji kondensacji soli, zwykle sodowej, glicyny ze związkiem karbonylowym prowadzącej do podstawionych pochodnych seryny. Związki te znajdują zastosowanie w syntezie jako materiały wyjściowe do otrzymywania substancji czynnych antybiotyków, takich jak chloramphenicol, cetophenicol, thiamphenicol.

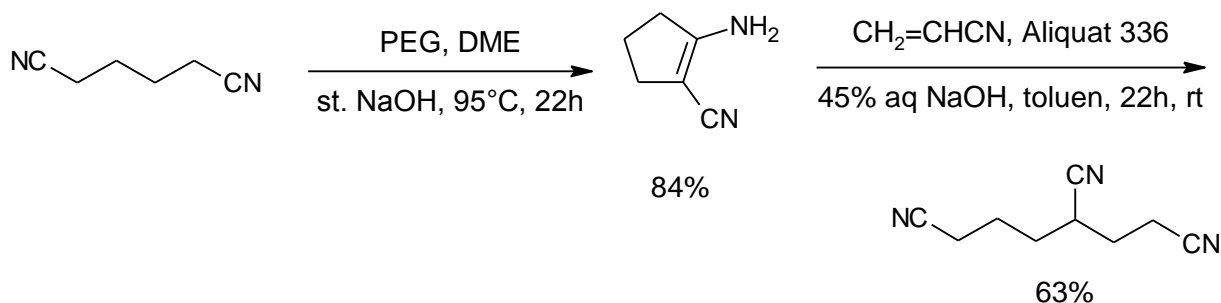


❖ Reakcja acylowania w warunkach PTC wykorzystywana do otrzymywania soli sodowych pochodnych kwasu benzenosulfonowego, głównie 4-hydroxy pochodnej. Związki te stosowane są jako aktywatory środków wybielających. W innych, wcześniej opisanych procesach, stosowano te same substraty, ale zwykle reakcje zachodziły w wyższych temperaturach, przy większych nadmiarach chlorków kwasowych i z gorszymi wydajnościami. W procesie realizowanym metodą PTC chlorek kwasowy używany jest w bardzo małym nadmiarze (1.03 mola na mol fenolu), reakcja biegnie w niższej temperaturze niż uprzednio (200°C).

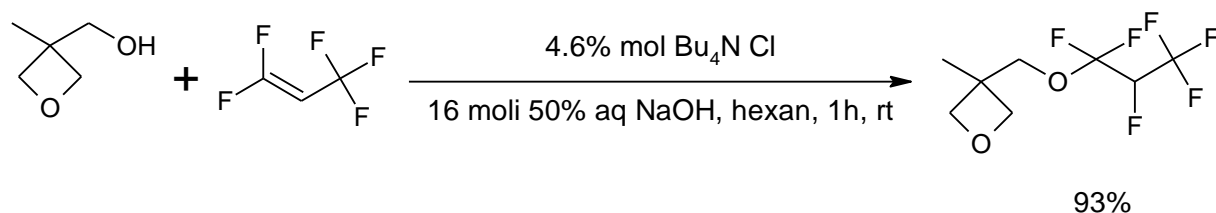


❖ Dwuetapowy proces syntezy alifatycznych trinitryli, w pierwszym etapie substratem jest odpowiedni α,ω -dinitryl, a w drugim otrzymany produkt reaguje z akrylonitrylem.

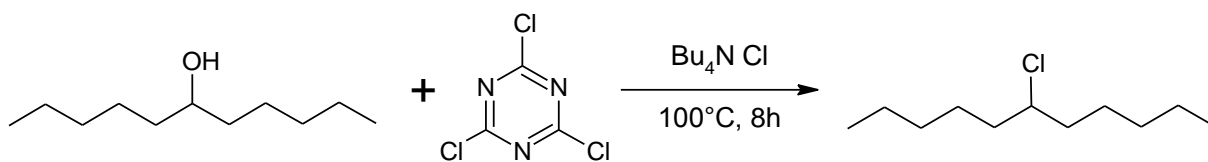
Poniższy przykład przedstawia syntezę heksano-1,3,6-trinitrylu, będącego ważnym półproduktem w syntezie, m.in. po hydrolizie otrzymuje się kwas stosowany do produkcji detergentów, po redukcji otrzymuje się triaminę, będącą z kolei substratem do syntezy monomeru wykorzystywanego w otrzymywaniu poliuretanów. Inne metody syntezy opierają się na wykorzystaniu tych samych substratów i takich reagentów jak amidek sodu, t-butanolan potasu, wodorek sodu czy sól metaliczny.



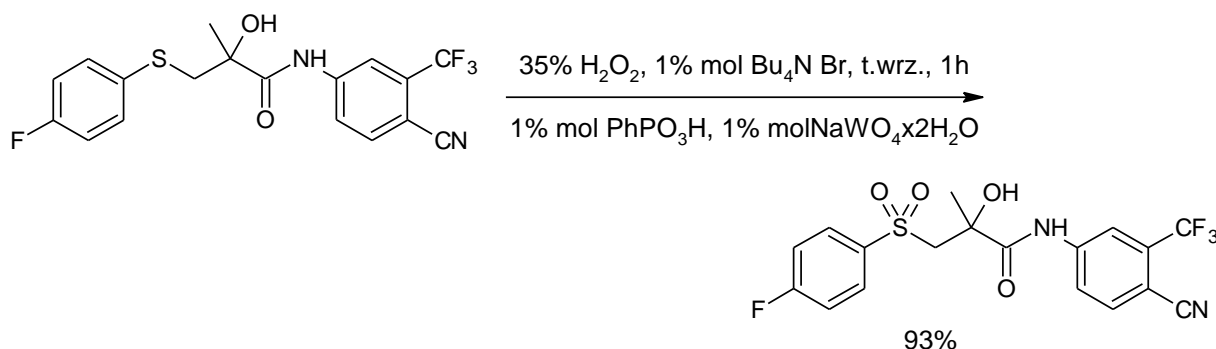
❖ 3-Fluoroalkoksymetylo-3-alkilooksetany wykorzystywane są jako intermediały w syntezie wielu użytecznych produktów zawierających fluor. Poniżej przedstawiono na przykładzie pochodnej metylowej wydajną metodę syntezy takich związków. Łatwo dostępne substraty w wyniku reakcji Michaela tworzą w warunkach PTC produkt z wysoką wydajnością. Natomiast wcześniejsza metoda syntezy opierała się na wykorzystaniu trudno dostępnego odpowiedniego bromometylooksetanu, a wydajność reakcji wynosiła jedynie 44%, przy jednoczesnym rozkładzie substratów.



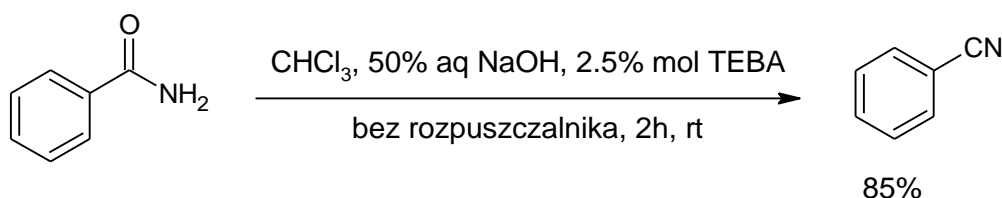
❖ Przekształcenie drugorzędowego alkoholu w drugorzędowy chlorek bez użycia chlorku tionylu w ilości stechiometrycznej na przykładzie 6-chloroundekanu. W patencie opisano szereg syntez monochlorowanych węglowodorów od C-3 do C-20 o wysokiej czystości z odpowiednich alkoholi i chlorku cyjanuru. Związki te są wartościowymi intermediałami w syntezach produktów farmaceutycznych i środków ochrony roślin. Zastosowanie katalizatora PTC umożliwi znaczne skrócenie czasu reakcji z 36 (reakcja w takich samych warunkach bez katalizatora) do 8 godzin przy tej samej temperaturze reakcji, konwersji alkoholu wynoszącej 99% i niskim stopniu izomeryzacji. Produktami ubocznymi są odpowiedni alken i eter, a wydajność chloropochodnej wynosi 74%.



❖ Utlenianie sulfidu do sulfonu przy użyciu pięciokrotnego nadmiaru nadtlenku wodoru wykorzystywane w syntezie substancji czynnej leku (bicalutamid). Znane metody syntezy wykorzystują reakcję utleniania w układzie MCPBA- CH_2Cl_2 , nie nadającą się do zastosowania w przemyśle m.in. ze względu na użycie chlorku metylenu jako rozpuszczalnika.

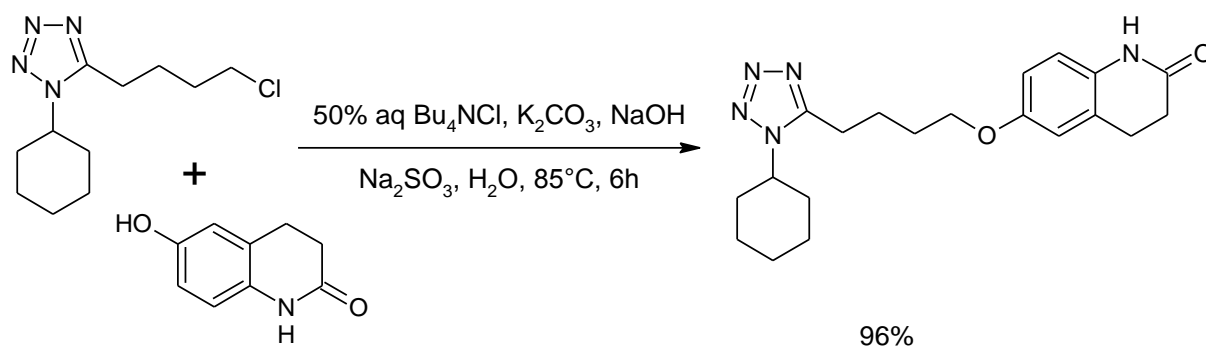


❖ Odwodnienie amidu do nitylu. W typowych warunkach PTC reakcja trwa dwie godziny, dając produkt z wydajnością 85%, natomiast połączenie techniki PTC z użyciem ultradźwięków umożliwia skrócenie czasu reakcji do 20 minut przy zachowaniu tej samej wydajności. Wadą tej metody jest oczywiście użycie chloroformu, ale inne czynniki odwadniające takie jak chlorek glinu, pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu, chlorek tionylu, używane w dużym nadmiarze i często w wysokich temperaturach, także nie spełniają kryteriów bezpiecznego stosowania w przemyśle. Jest to reakcja o dużym znaczeniu praktycznym, gdyż w substancjach czynnych leków i produktach agrochemicznych często występuje grupa CN.

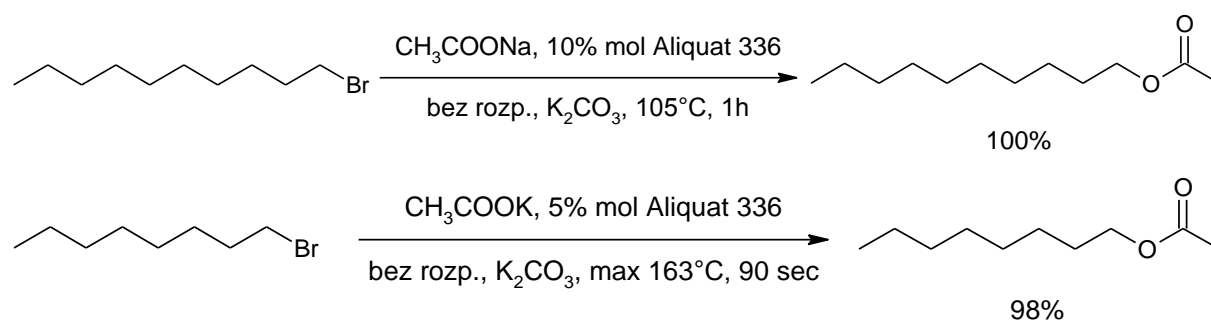


❖ Zastosowanie warunków PTC pozwoliło na selektywne otrzymanie produktu O-alkilowania bez domieszki, trudnego do oddzielenia, produktu konkurencyjnego N-alkilowania. Przedstawiony poniżej związek i jego pochodne wykorzystywane są jako substancje czynne leków, a więc czystość otrzymanych związków jest bardzo istotna. We

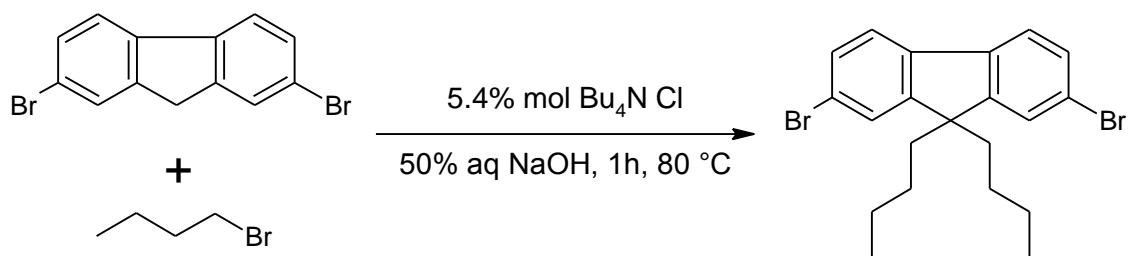
wcześniejszych procesach prowadzonych w warunkach zasadowych, w obecności zarówno zasad organicznych jak i nieorganicznych wydajność produktu O-alkilowania wahała się w granicach 50-74%.



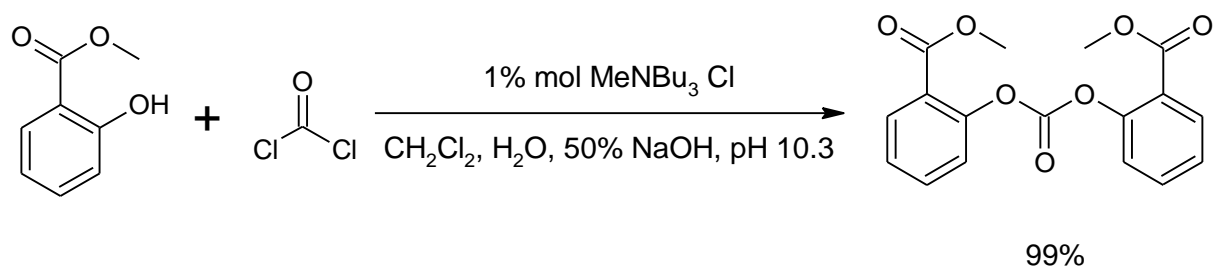
❖ Zastosowanie techniki PTC do syntezy octanów długołańcuchowych alkoholi w układzie ciec-ciało stałe bez rozpuszczalnika umożliwia otrzymanie produktów z bardzo wysokimi wydajnościami. Warto zwrócić uwagę na połączenie techniki PTC z działaniem mikrofal, co pozwala na znaczne skrócenie czasu reakcji przy użyciu podobnych substratów.



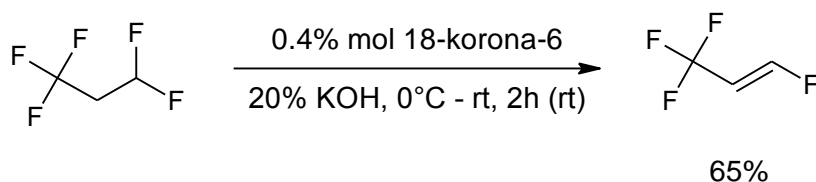
❖ Reakcja C-alkilowania 2,7-dipodstawionych fluorenów wykorzystywana jest do syntezy mono- i dialkilowych pochodnych, znajdujących zastosowanie w chemii polimerów, do produkcji materiałów fotoluminescencyjnych. Mimo niskiej kwasowości substratu, dużego zatłoczenia sterycznego monopochodnej w procesie PTC otrzymuje się produkt dialkylowany z wysoka wydajnością.



❖ Diarylowęgłany podstawione grupami estrowymi to użyteczne substraty do syntezy poliwęglanów w reakcji z aromatycznymi dihydroksyzwiązkami. Poniżej przedstawiony został przykład reakcji estryfikacji z użyciem fosgeny w obecności wody. Uprzednio reakcje syntezy takich diarylowęgłanów prowadzono w chlorku metylenu lub chloroformie w obecności trietyloaminy, otrzymując różnie podstawione estry z wydajnościami rzędu 70-75% przy 20% nadmiarze molowym fosgeny. Po zmianie układu na dwufazowy, przy mniejszym nadmiarze fosgeny, wydajności są niemal ilościowe.

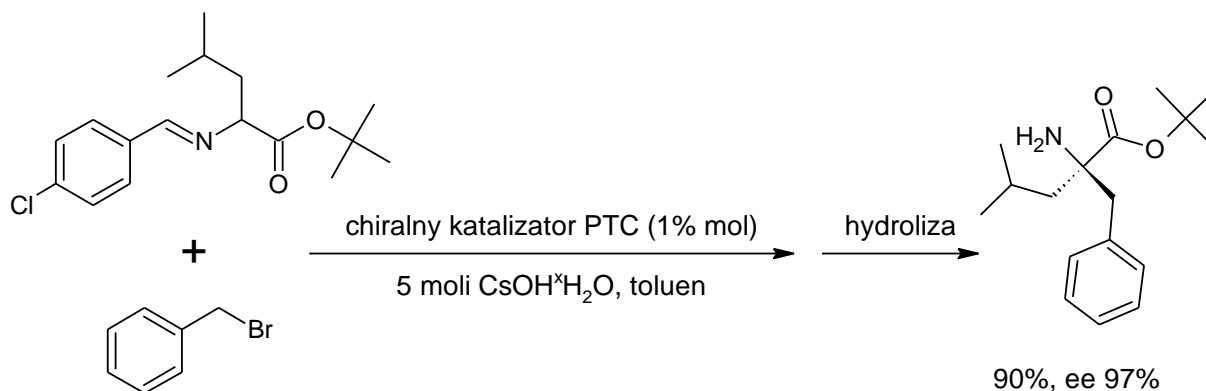


❖ Eliminacja fluorowodoru w warunkach PTC stanowi prostą metodę syntezy fluoroolefin lub fluorohaloolefin, będących ważnymi intermediatami w przemysłowej syntezie organicznej, m.in. do otrzymywania polimerów zawierających fluor. Znane, opatentowane metody syntezy takich połączeń wymagają m.in. użycia alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu, wysokich temperatur, gazowych halogenowodorów. Należy podkreślić, że w reakcji prowadzonej w takich samych warunkach, ale bez użycia katalizatora, fluoroalken nie tworzy się.



❖ Reakcja chiralnego alkilowania iminy – pochodnej glicyny w obecności optycznie czynnego katalizatora PTC stanowi atrakcyjną metodę syntezy nieracemicznych, nienaturalnych α -aminokwasów. W powyższej metodzie wykorzystuje się stosunkowo tanie

(poza katalizatorem), łatwo dostępne substraty, a sama reakcję także prowadzi się w prosty sposób w łagodnych warunkach.



❖ Technika PTC jest wykorzystywana do oczyszczania paliw silnikowych ze związków zawierających siarkę, takich jak dibenzotiofen. W pierwszym etapie stosuje się metodę redukcyjnej desulfuryzacji, a po obniżeniu zawartości siarki poniżej 0.5% wag wykorzystuje się metodę oksydacyjnej desulfuryzacji. Jest to utlenianie działaniem nadtlenu wodoru w obecności katalizatora, Aliquat 336 (0.5% wag), w temperaturze 60°C. Pozwala ona na obniżenie zawartości siarki do około 0.005% wag, co jest już zgodne z obowiązującymi normami.

❖ Kataliza przeniesienia międzyfazowego może znaleźć także praktyczne zastosowanie przy oczyszczaniu rozcieńczonych wodnych ścieków z niektórymi związkami organicznymi. Duża część ścieków wodnych zawiera różnego rodzaju aniony organiczne i nieorganiczne, takie jak aniony cyjankowe czy fenolanowe, stanowiące wyjątkowo toksyczne składniki tych odpadów. Stwierdzono, że związki takie jak fenolan sodu, cyjanek sodu, benzoian sodu, których stężenia w fazie wodnej nie przekraczają 1%, reagują w obecności katalizatora PTC z aktywnymi halogenkami alkilowymi czy chlorkami kwasowymi, dając produkty z wysokimi wydajnościami (przeważnie powyżej 90%). Tym samym oznacza to usunięcie większości zanieczyszczeń z fazy wodnej.

6. Katalizatory PTC

Jako katalizatory PTC stosuje się sole amoniowe, sole fosfoniowe, sulfoniowe i inne, a także etery koronowe (makrocycliczne polieter) i kryptandy (aza-makrocycliczne polieter), glikole polietylenowe i ich dimetylowe etery, katalizatory PTC na nośnikach polimerowych, znane są także chiralne katalizatory PTC (głównie pochodne naturalnych alkaloidów).

Wybór katalizatora zależy od typu reakcji, rozpuszczalnika, temperatury, rodzaju zasady, sposobu wydzielania produktu i jego zastosowania, a także od ceny katalizatora. W praktyce przemysłowej stosuje się najczęściej sole amoniowe, ze względu na ich dostępność, zwykle wysoką aktywność i umiarkowaną cenę. Spośród katalizatorów PTC najtańsze są glikole polietylenowe (PEG), dalej sole amoniowe, nieco droższe są sole fosfoniowe, a najdroższe są etery koronowe i kryptandy. Jeżeli chodzi o aktywność poszczególnych grup katalizatorów to najbardziej aktywne są etery koronowe i kryptandy, dalej mniej aktywne są sole fosfonowe i amoniowe, a najmniej aktywne są glikole polietylenowe. Jeżeli chodzi o odzyskiwanie, a następnie zwracanie użytego katalizatora to jest to względnie proste jedynie w przypadku glikoli polietylenowych. Istotna jest również stabilność używanych katalizatorów. Najbardziej stabilne są etery koronowe i kryptandy, dalej glikole polietylenowe, natomiast sole fosfoniowe i amoniowe w środowisku zasadowym w podwyższonej temperaturze ($>100^{\circ}\text{C}$) mogą ulegać rozkładowi. Trzeba jednak pamiętać, że reakcje PTC rzadko prowadzi się w temperaturze przekraczającej 120°C . W warunkach przemysłowych etery koronowe i kryptandy są rzadko stosowane, nie tylko ze względu na cenę, ale także z powodu ich toksyczności. Za to są to katalizatory stabilne w temperaturach sięgających $150\text{--}200^{\circ}\text{C}$ (podobnie jak glikole polietylenowe).

7. Zalety PTC w przemyśle

- Realizowanie procesu przemysłowego w warunkach PTC umożliwia rezygnację z użycia drogiej i niebezpiecznej zasady takiej jak: alkoholany, wodorki, amidki i inne. Poszczególne związki spośród wymienionych są palne, wybuchowe, reagują z wytworzeniem wodoru, wszystkie wymagają pracy w warunkach ściśle bezwodnych, czasem w osłonie gazu obojętnego, co jest proste jedynie w skali laboratoryjnej. W warunkach przemysłowych wykorzystuje się zwykle wodorotlenek sodu w postaci 50% lub bardziej rozcieńczonego roztworu. Taka zmiana zasady powoduje oprócz poprawy bezpieczeństwa także bardzo duże oszczędności.

- Zastosowanie warunków PTC często umożliwia prowadzenie reakcji bez rozpuszczalnika, a przynajmniej wyeliminowanie trudnych w regeneracji dipolarnych aprotonowych rozpuszczalników takich jak DMSO czy DMF. Rozpuszczalniki te mieszają się z wodą niezbędną w procesie wydzielania produktu, co w praktyce uniemożliwia ich regenerację/zwracanie i powoduje tworzenie dużej ilości toksycznych ścieków/odpadów. Dodatkowo nie ma praktycznie możliwości regeneracji tych dość drogiej rozpuszczalników. W procesach PTC w skali przemysłowej nie stosuje się także jako rozpuszczalników chlorowanych węglowodorów (w tym dichlorometanu), co także jest istotne z punktu widzenia ekologii. Wiele reakcji PTC prowadzi się bez rozpuszczalnika, a tym samym nie

następuje jego emisja do atmosfery, nie ma konieczności jego zawracania/regeneracji (destylacja), zmniejsza się niezbędna objętość reaktora, unika się dodatkowych operacji (oddzielanie od produktu, zawrót). W przypadku reakcji prowadzonych metodą PTC często substrat (substraty) i/lub produkt służą jako rozpuszczalnik pod warunkiem, że są one ciekłe w temperaturze pokojowej. Taka sytuacja często ma miejsce w reakcjach alkilowania, gdzie czynnik alkilujący taki jak halogenek alkilowy zwykle używany jest w nadmiarze. W przypadku gdy ze stałych substratów otrzymuje się ciekły produkt możliwe jest częściowe napełnienie reaktora wcześniej otrzymanym produktem w celu umożliwienia mieszania jego zawartości; w trakcie prowadzenia procesu ilość fazy ciekłej powiększa się. Ogólnie porównując procesy przemysłowe prowadzone metoda inna niż PTC, a następnie po modyfikacji w warunkach PTC można stwierdzić, że przeważnie następuje zmniejszenie ilości stosowanego rozpuszczalnika. Rozpuszczalnikami mającymi duże znaczenie w przemysłowych reakcjach PTC, których nie można prowadzić bez rozpuszczalnika są ksylen, toluen i MIBK ze względu na ich łatwe zawracanie w procesie, niskie straty podczas destylacji, niską emisję do atmosfery i przeważnie dobrą reaktywność substratów. W sumie w przypadku konieczności użycia rozpuszczalnika istnieje duża dowolność w doborze rozpuszczalnika.

- Zastosowanie metody PTC w wielu procesach przemysłowych spowodowało wzrost wydajności otrzymywanego produktu, nawet o kilkanaście procent, to z kolei powoduje tworzenie się mniejszych ilości odpadów organicznych i w dalszej kolejności zmniejszenie kosztów utylizacji tych odpadów.

- Realizacja procesu metodą PTC umożliwia rezygnację z warunków ściśle bezwodnych. Związki zawierające grupy funkcyjne wrażliwe na obecność wody takie jak estry, chlorki kwasowe, w tym fosgen, chlorki sulfonowe i inne w odpowiednio dobranym układzie reakcyjnym nie ulegają hydrolizie (przynajmniej nie w stopniu znaczącym), nawet w reakcjach z użyciem 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodu.

- W wielu przypadkach stosuje się mniejsze nadmiary reagentów, niż w przypadku reakcji prowadzonych inną techniką niż PTC.

- W przypadku np. reakcji eteryfikacji nie ma potrzeby otrzymywania w pierwszym etapie odpowiedniego alkoholanu i jego ewentualnego suszenia (kolejna różnica w kosztach).

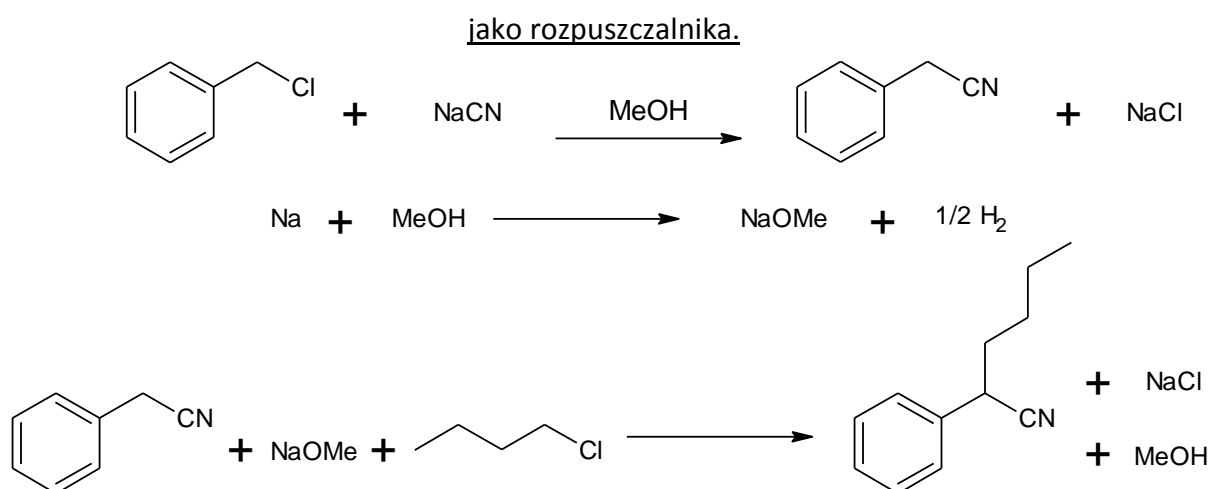
- Metoda szczególnie przydatna i w praktyce przemysłowej często wykorzystywana do prowadzenia reakcji substytucji z cyjankami (synteza cyjanku benzylu z chlorku benzylu). Typowo stosuje się tylko 2% nadmiar molowy odpowiedniego cyjanku, co wystarcza do uzyskania wysokiej wydajności, zwiększa bezpieczeństwo, zmniejsza koszt, ułatwia utylizację odpadów.

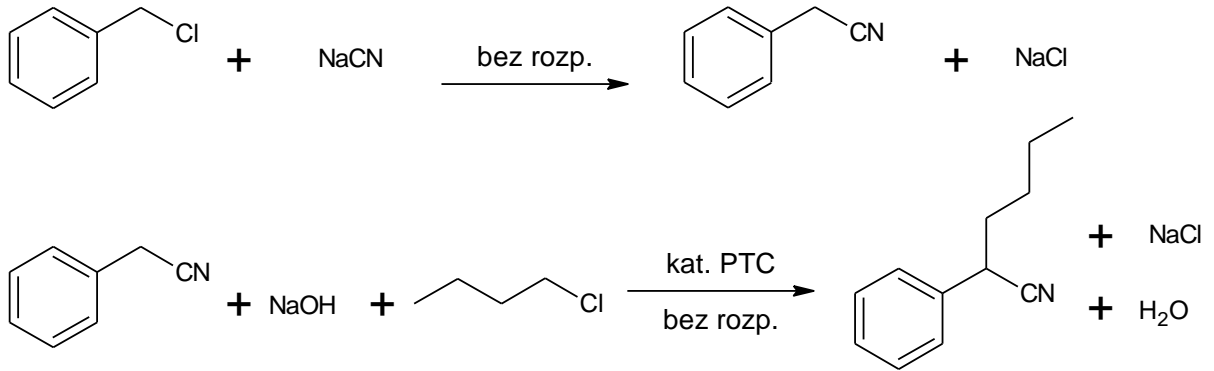
- Zwiększenie bezpieczeństwa.
- Minimalizacja reakcji ubocznych.
- Zwykle skrócenie czasu całego procesu (cyklu).
- Łagodne warunki prowadzenia reakcji pozwalają na lepszą kontrolę egzotermiczności reakcji (procesu), gwarantując jego dużą powtarzalność.
- Zwykle duża czystość produktów (nawet surowych), co jest szczególnie ważne w przemyśle farmaceutycznym.
- Dwufazowa natura procesów PTC pozwala na łatwe prowadzenie kolejnych reakcji PTC w tym samym reaktorze, przez proste oddzielenie faz (ewentualnie z przemyciem fazy organicznej wodą) i zastąpienie ciekłej lub stałej fazy inną. Może to być szczególnie użyteczna metoda w takim cyklu przemian jak przeprowadzenie chlorku benzylu w cyjanek benzylu, a następnie jego alkirowanie.
- Zmniejszenie kosztów.
- Lepsze wykorzystanie aparatury.

8. Porównanie syntezy w warunkach klasycznych i w warunkach PTC

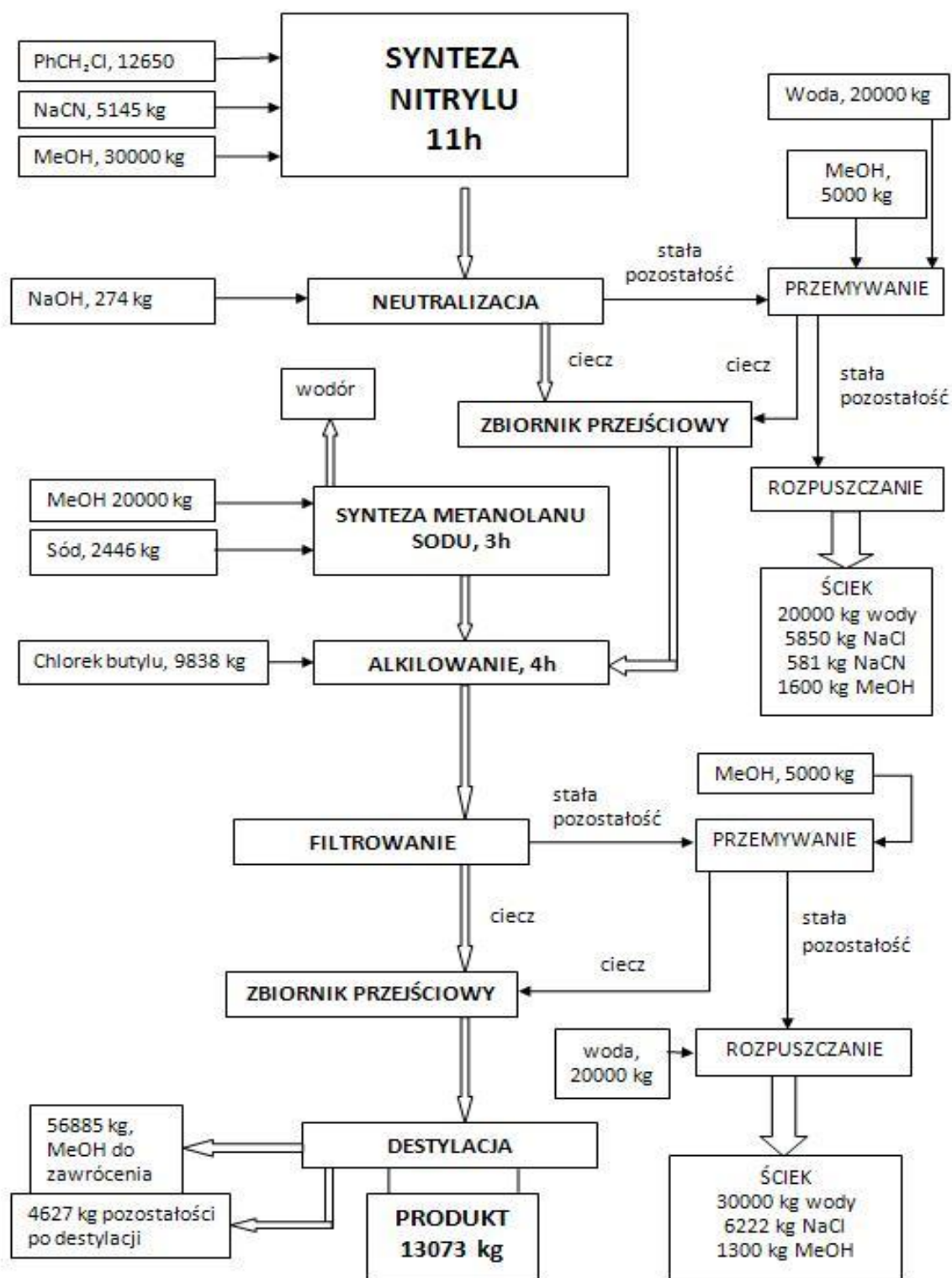
Porównanie otrzymywania α -butylofenyloacetonitrylu w warunkach PTC i metodą klasyczną w metanolu. W obu przypadkach w pierwszym etapie otrzymuje się cyjanek benzylu w reakcji chlorku benzylu z cyjankiem sodu, a następnie alkirowanie go chlorkiem butylu.

Schemat syntezy α -butylofenyloacetonitrylu w warunkach klasycznych z użyciem metanolu

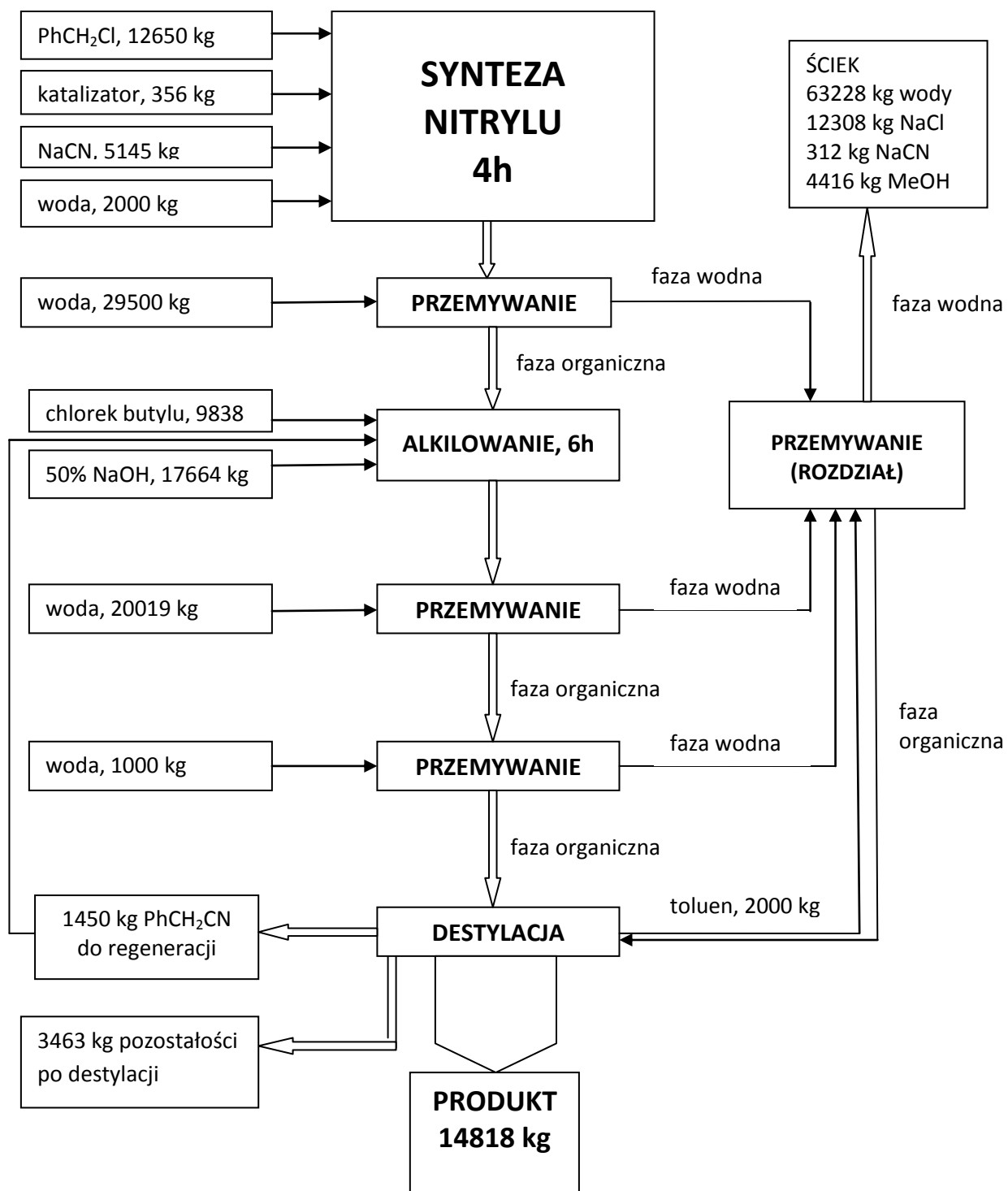


Schemat syntezy α -butylofenyloacetonitrylu w warunkach PTC.

Schemat blokowy syntezy α -butylofenyloacetonitrylu w warunkach klasycznych z użyciem metanolu jako rozpuszczalnika.



Schemat blokowy syntezy α -butylofenyloacetonitrylu w warunkach PTC.



Cel ćwiczenia

Celem ćwiczenia jest praktyczne poznanie techniki prowadzenia reakcji w katalitycznym układzie dwufazowym na wybranych przykładach. Ogólnie zadanie praktyczne polega na przeprowadzeniu dwóch reakcji, jednej z użyciem katalizatora PTC i drugiej bez dodatku katalizatora, a następnie na porównaniu wyników i obserwacji. Zadaniem grupy studenckiej będzie wykonanie obliczeń ilości reagentów dla podanego schematu reakcji, zmontowanie zestawów reakcyjnych, przeprowadzenie właściwych reakcji, zanalizowanie produktów.

Wykonanie ćwiczenia

W kolbie Witta umieszczono 10 mmol α -metylostyrenu, 100 mmol chloroformu i katalityczną ilość bromku tetrabutylamoniowego (ok. 5% mol). Całość intensywnie mieszano, a następnie wkroplono w ciągu 15 min. 100 mmoli 50% roztworu NaOH - pilnując, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 40°C. Po dodaniu całej objętości wodorotlenku reakcję mieszano jeszcze przez godzinę, a następnie pobrano próbką kontrolną na GC.

Drugi eksperyment będzie wykonywany według tego samego przepisu, ale bez katalizatora.

9. Zasady BHP

W trakcie wykonywania ćwiczenia obowiązują ogólne przepisy dotyczące pracy w laboratoriach Politechniki warszawskiej. Dodatkowe zalecenia zostaną przekazane przed rozpoczęciem ćwiczeń.

Literatura

E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, VCH, **1993**.

C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase-transfer catalysis, Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, Chapman & Hall, **1994**.

Chemical Abstracts

Patenty

