

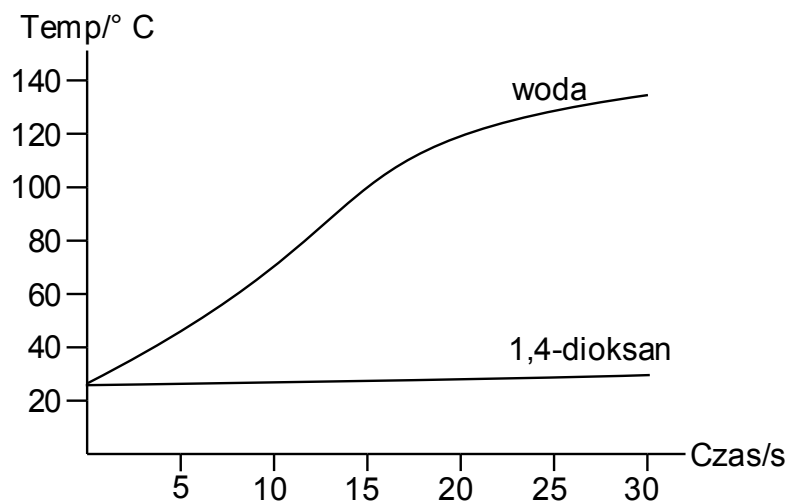
Nowoczesne techniki reakcyjne w chemii medycznej

Zielona chemia - wprowadzenie do wykładu	(1 godz.)
1. Reakcje wieloskładnikowe	(2 godz.)
2. Kataliza przeniesienia fazowego	(1 godz.)
3. Reakcje prowadzone w wodzie z udziałem wody w roli medium reakcyjnego	(2 godz.)
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej	(1 godz.)
5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej	(1 godz.)
6. Reakcje inicjowane mikrofalami	(2 godz.)
7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych	(1 godz.)
Zielona chemia – podsumowanie wykładu	(2 godz.)
8. Zaliczenie	(2 godz.)

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - działanie mikrofal na zw. chemiczne

Mikrofale	Zakres widma	Domowe kuchenki
Długość fali	1 mm – 1 m	12.2 cm
Częstotliwość	0.3 – 300 GHz	2.45 ($\pm$ 0.05) GHz

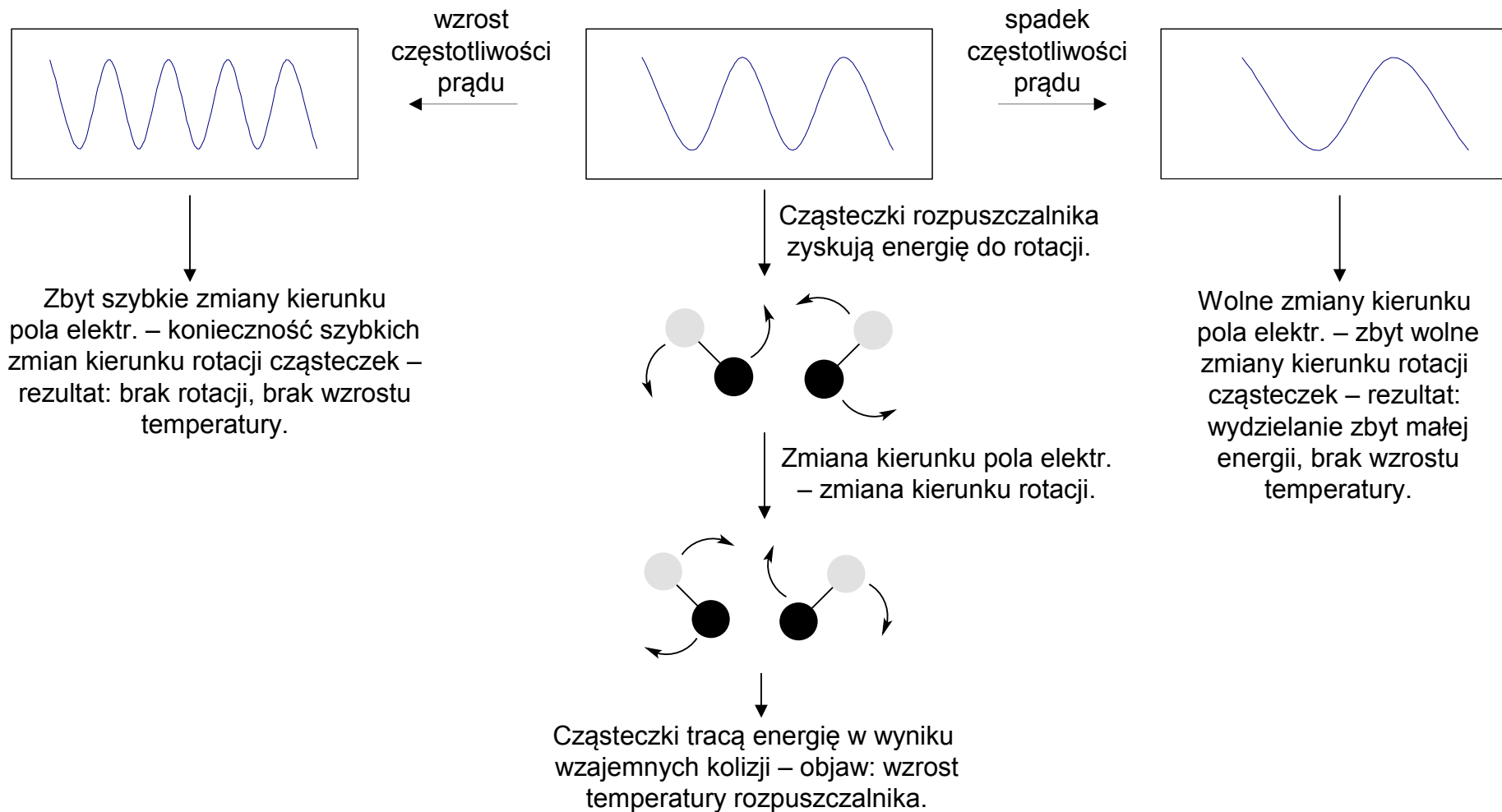
Polaryzacja dipoli cząsteczkowych



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - działanie mikrofal na zw. chemiczne

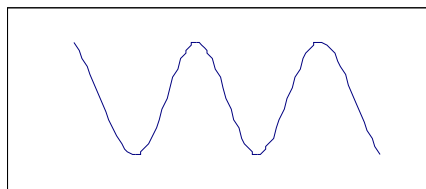
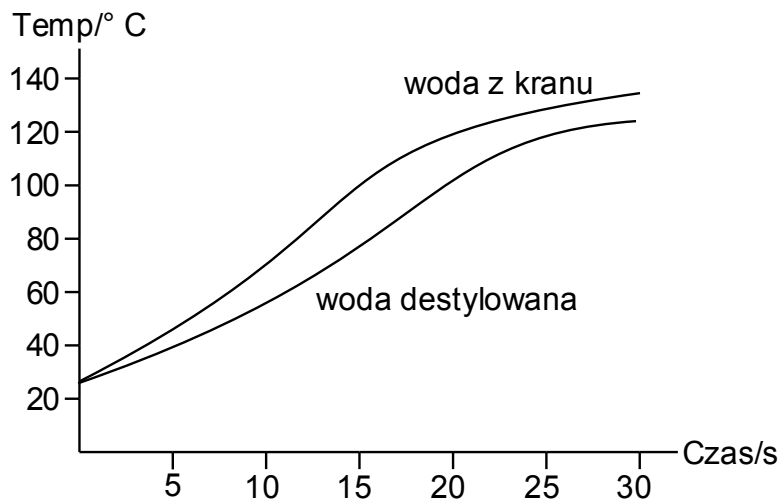
Polaryzacja dipoli cząsteczkowych



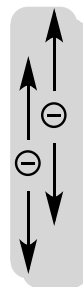
P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - działanie mikrofal na zw. chemiczne

Przewodnictwo jonowe



Migracja jonów zgodnie z kierunkiem pola elektrycznego.

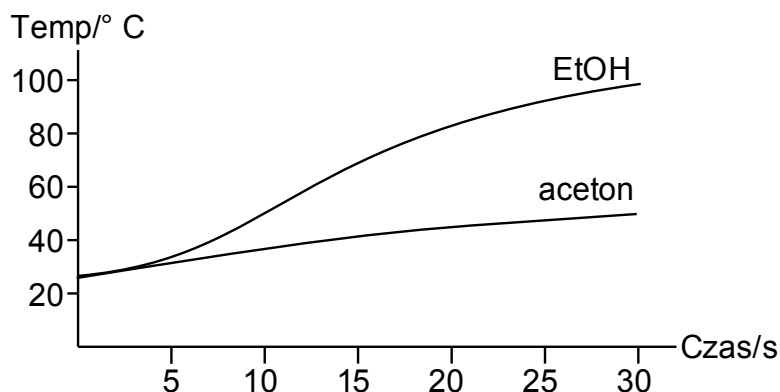


Wydzielanie dodatkowych porcji energii w wyniku kolizji jonów z rotującymi cząsteczkami rozpuszczalnika. Rezultat: wzrost temperatury w układzie.

P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - działanie mikrofal na zw. chemiczne

Współczynnik utraty



ϵ'' - Charakteryzuje zdolność związku do magazynowania energii elektrycznej. W temperaturze pokojowej i pod wpływem statycznego pola elektrycznego, $\epsilon'' = \epsilon_s$.

ϵ' = Efektywność przetwarzania energii elektrycznej w energię cieplną.

L. P.	Rozpuszczalnik	Stała dielektryczna (ϵ_s)	$\tan\sigma = \epsilon''/\epsilon'$
1.	heksan	1.9	
2.	benzen	2.3	
3.	chloroform	4.8	
4.	kwas octowy	6.1	0.091
5.	octan etylu	6.2	0.174
6.	THF	7.6	0.059
7.	chlorek metylenu	9.1	0.047
8.	aceton	20.6	0.042
9.	etanol	24.6	0.054
10.	metanol	32.7	0.941
11.	acetonitryl	36	0.659
12.	DMF	36.7	0.067
13.	DMSO	47	0.161
14.	kwas mrówkowy	58	0.722
15.	woda	80.4	0.123

$$\tan\sigma = \epsilon''/\epsilon'$$

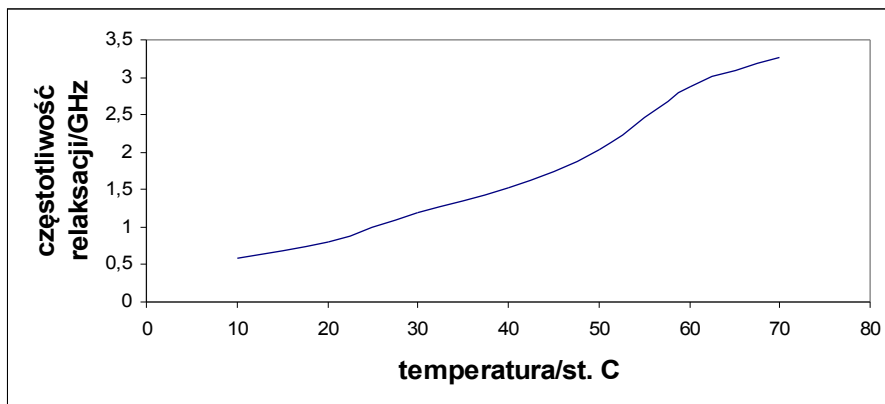
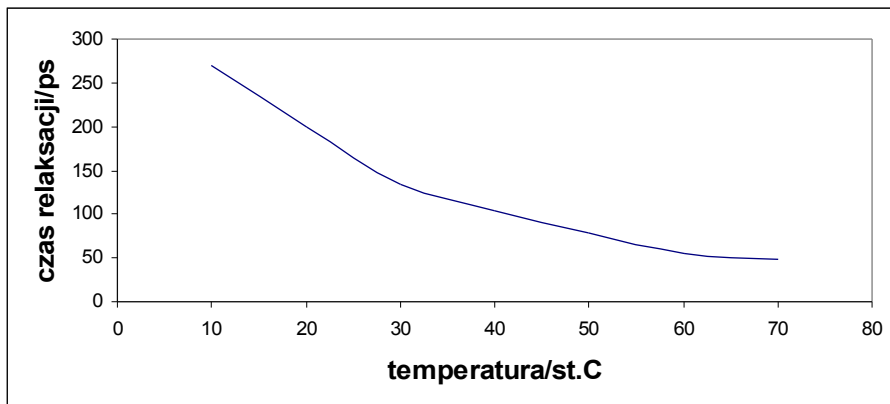
Współczynnik utraty (loss factor),

im wyższy, tym medium reakcyjne absorbuje promieniowanie mikrofalowe w wyższym stopniu, w rezultacie tym szybciej wzrasta jego temperatura.

P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - działanie mikrofal na zw. chemiczne

Efekt przegrzania (na przykładzie etanolu)



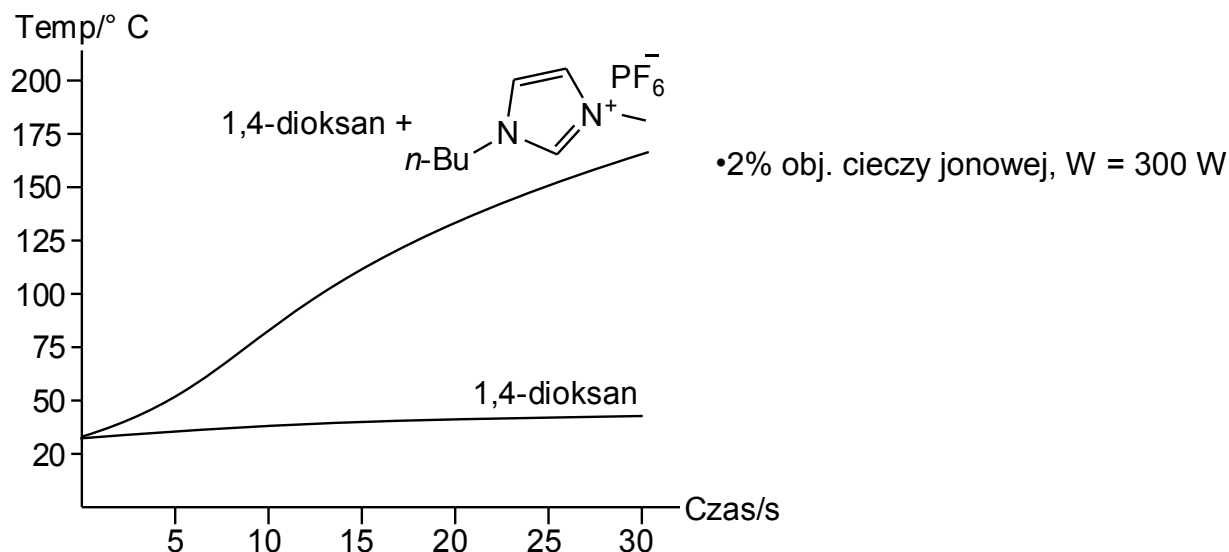
Zależność temperatury wybranych rozpuszczalników od szybkości grzania (ze stałą mocą grzania)

Rozpuszczalnik	Szybkość grzania [°C/s]	Temperatura wrzenia w konwencjonalnych warunkach	Temperatura po ekspozycji [°C]	Różnica [°C]
woda	1.01	100	104	4
etanol	2.06	79	103	24
metanol	2.11	65	84	19
aceton	2.23	56	81	25

D. M. P. Mingos *Theoretical aspects of microwave dielectric heating* w *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Ed. J. P. Tierney, P. Lidström; 2005, CRC Press LLC, 2000 Corporate Blvd., N.W., Boca Raton. s. 6 i 12.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - dobór rozpuszczalnika

- Woda
- Polarny o dużej wartości stałej dielektrycznej i dużej wartości współczynnika utraty (loss factor)
- Niepolarny z dodatkiem rozpuszczalnika polarnego
- Niepolarny z dodatkiem soli nieorganicznej (problem rozpuszczalności soli)
- Niepolarny z dodatkiem cieczy jonowej
- Ciecz jonowa



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - wpływ promieniowania na szybkość reakcji

Hipotezy

$$K = A e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

Diagram illustrating the Arrhenius equation with annotations:

- An arrow points from the text "wpływ na energię aktywacji" (influence on activation energy) to the term $-\Delta G$ in the exponent.
- An arrow points from the text "wpływ na ruchliwość cząsteczek w zależności od częstotliwości promieniowania" (influence on molecular mobility depending on the frequency of radiation) to the pre-exponential factor A .

wpływ na ruchliwość cząsteczek w zależności
od częstotliwości promieniowania

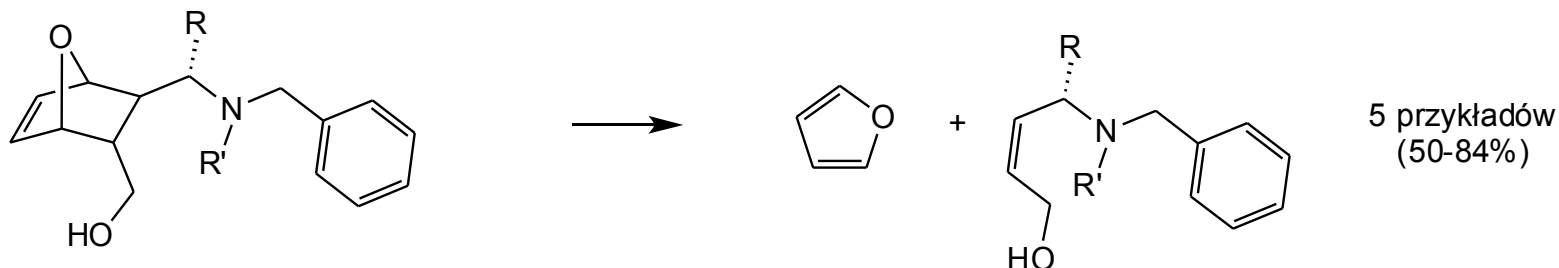
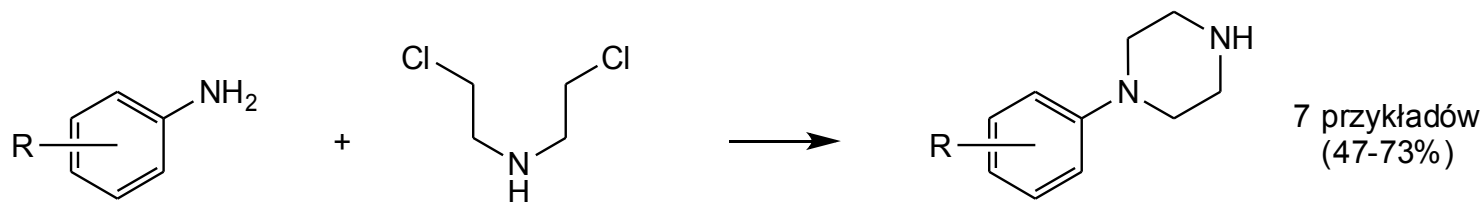
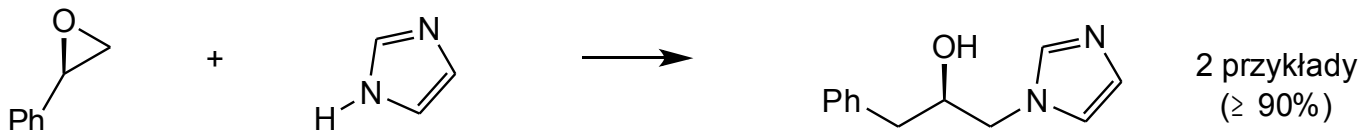
Rola czynnika temperaturowego

- równomierne ogrzewanie próbki w objętości,
- skrócenie czasu reakcji.

C. O. Kappe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. J.-S. Schanche *Mol. Diversity* **2003**, 7, 293.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

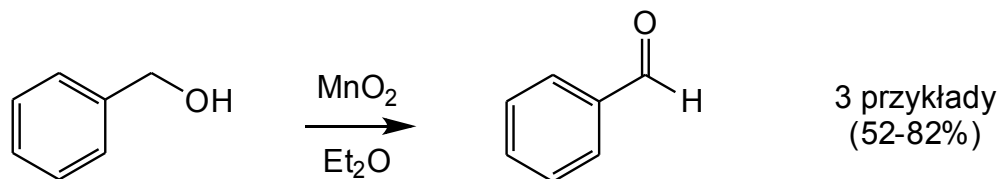
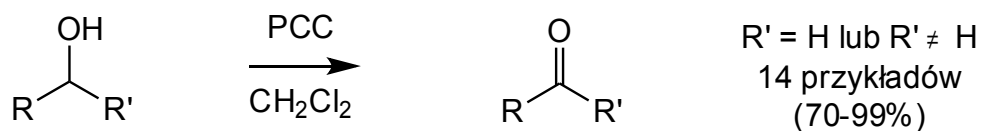
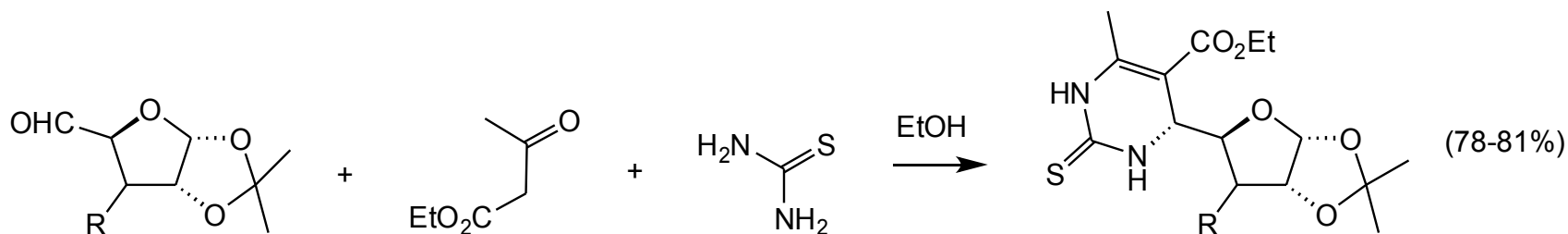
Reakcje bezropuszczalnikowe



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

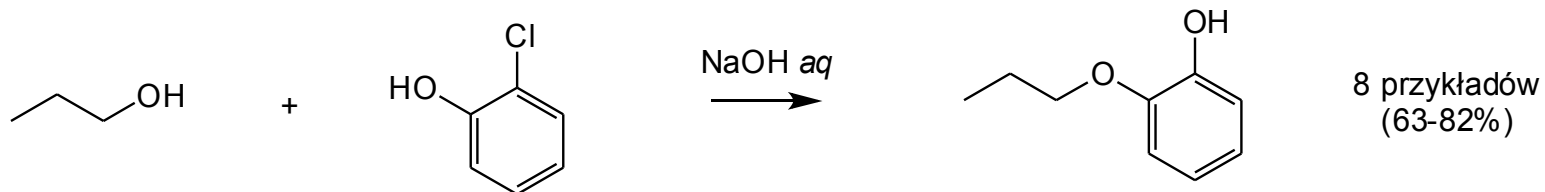
Reakcje w rozpuszczalniku



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. M. Koszytkowska-Stawińska, W. Buchowicz *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1706.

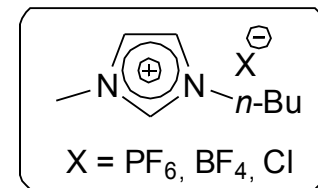
6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

Reakcje w warunkach PTC

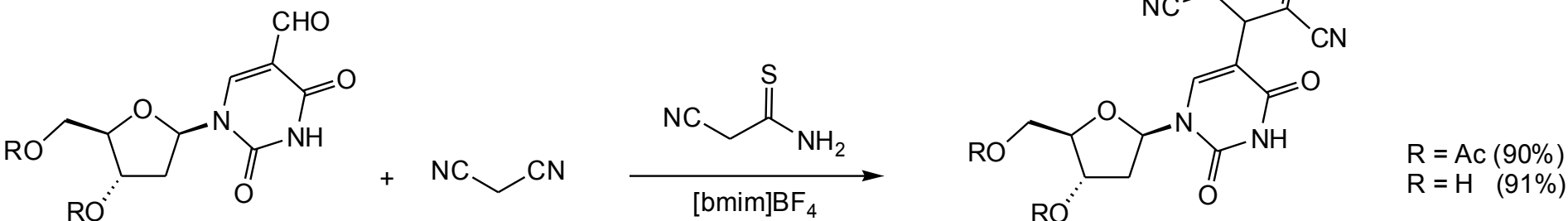
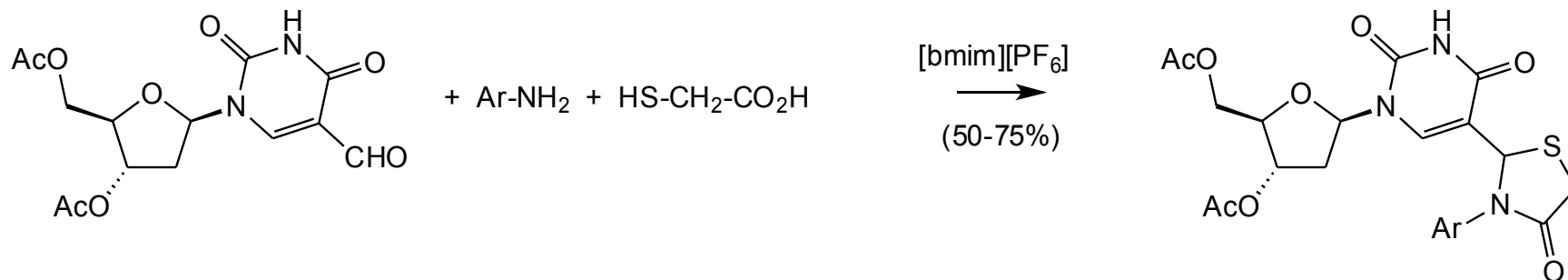


P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne



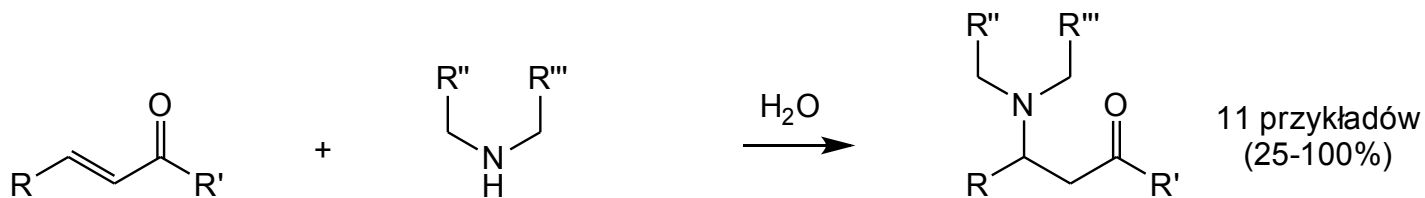
Reakcje w cieczy jonowej



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. M. Koszytkowska-Stawińska, W. Buchowicz *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1706.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

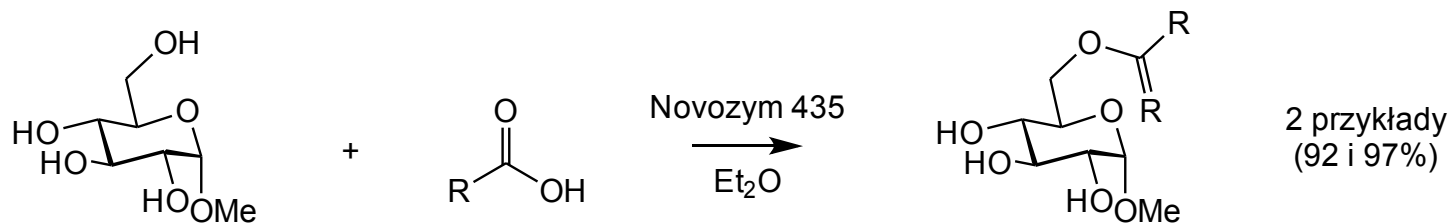
Reakcje w wodzie



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

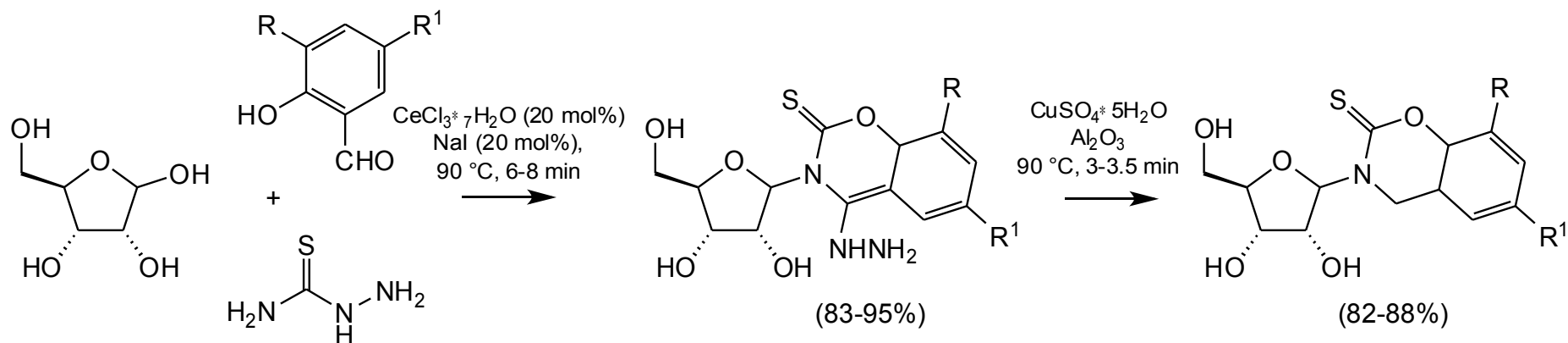
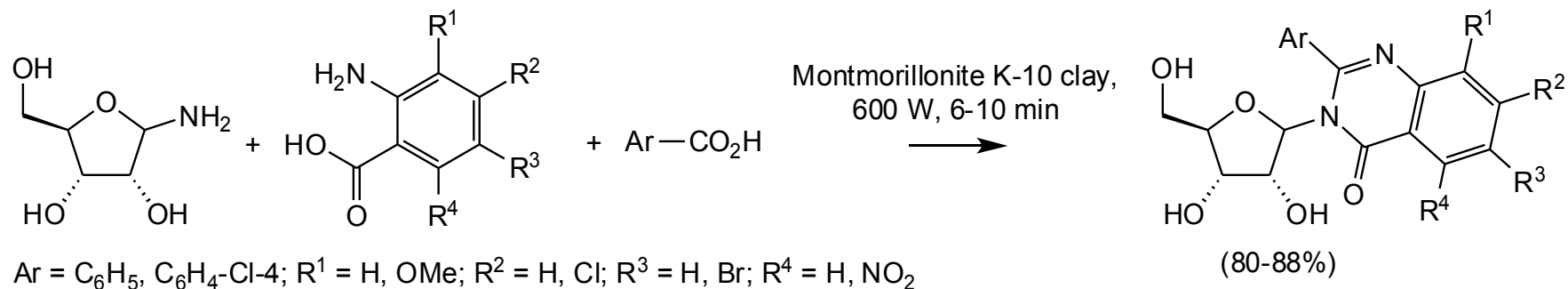
Reakcje z udziałem biokatalizatorów



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

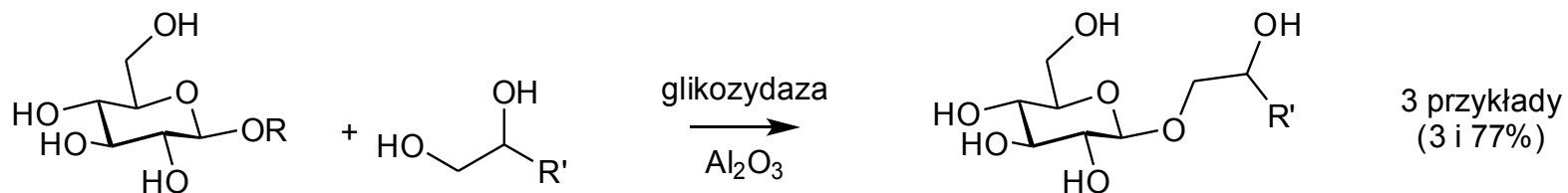
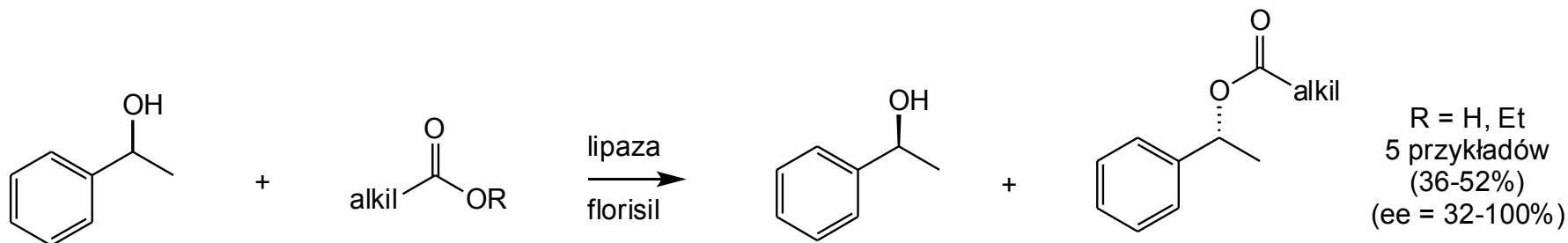
Reakcje na stałym nośniku (in. w roztworze stałym)



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. M. Koszytkowska-Stawińska, W. Buchowicz *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1706.

6. Reakcje inicjowane prom. mikrofalowym - techniki eksperymentalne

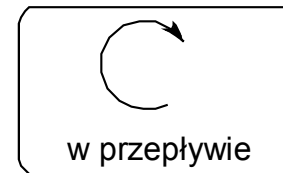
Techniki mieszane – biotransformacje na stałym nośniku



P. Lidstrom, J. Tiernej, B. Wathley, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych

L. Vaccaro, D. Lanari, A. Marrocchia, G. Strappaveccia *Green Chem.* **2014**, *16*, 3680-3704.



RSC Advances

Cite this: DOI: 10.1039/c2ra20406a

www.rsc.org/advances

PAPER

A simple and efficient synthesis protocol for sulfonation of nitrobenzene under solvent-free conditions *via* a microreactor

Yizheng Chen,^{ab} Yuanhai Su,^a Fengjun Jiao^a and Guangwen Chen^{a*}

Received 6th March 2012, Accepted 13th April 2012
DOI: 10.1039/c2ra20406a

A simple and efficient method for the sulfonation of nitrobenzene using SO₃ as the sulfonating agent in a microreactor was developed and conducted in this work. The reaction enthalpy was determined using a microreactor-based calorimeter. The effects of molar ratio of reactants, reaction temperature and liquid hourly space velocity (LHSV) on the reaction performance were experimentally studied under solvent-free conditions. Under optimized reaction conditions, 94% conversion of nitrobenzene (NB) and 88% yield of *meta*-nitrobenzenesulfonic acid (*m*-NBSA) was obtained even when the residence time was less than 2 s. A microreactor-batch set-up was fabricated and developed to completely convert NB. The process safety has been improved and reaction time has been reduced compared to the batch method. These results demonstrate that the multifunctional integrated microreactor is an extremely useful and highly efficient tool for the sulfonation of NB under solvent-free conditions.

Introduction

Sulfonation of aromatics is one of the essential organic reactions for the production of various intermediates and fine chemicals, such as color intensifiers, pigments, detergents, pharmaceuticals and pesticides.^{1–3} It has drawn continuous interest to develop an efficient, safe and clean sulfonation process or technology.^{3–7} Sulfur trioxide (SO₃), oleum, sulfuric acid and chlorosulfuric acid are the general sulfonating agents and of high industrial importance due to the high availability and low cost of these reagents.¹ However, the sulfonation with sulfuric acid or oleum is an equilibrium process due to hydrolysis in produced water.⁸ Moreover, it requires a minimum concentration of sulfuric acid in the range of 78–90% by weight for reaction.³ Thus a high molar ratio of sulfonating agent to substrate is required to maintain a sufficiently high concentration of sulfuric acid which may lead to massive use of sulfuric acid. The sulfonation with chlorosulfuric acid can also create an acid disposal problem due to the generation of hydrogen chloride during the reaction process.⁹ SO₃ as the sulfonating agent has some distinctive advantages compared with other sulfonating agents, such as high activity, fast reaction rate, high atom economy due to direct addition of SO₃ group, low material cost and minimal waste acid generation. Thus, SO₃ sulfonation is a clean and efficient process and has been extensively performed in chemical industry.⁹

However, SO₃ sulfonation is usually a very fast and highly exothermic reaction. The enthalpy of sulfonation of aromatics is about 168 kJ mol^{−1}.¹⁰ The state of SO₃ can be gas or liquid according to the requests of different technological processes. The low heat and mass transfer capabilities of conventional reactors may give rise to the insufficient mixing and local overheating, and thus lead to the formation of many impurities or even the runaway of reaction.¹¹ In a recent SO₃ sulfonation process, a variety of reactors such as thin-film reactors, falling film reactors and jet loop reactors have been used.^{10–12} In particular, falling film reactors are often used on the anionic surfactant processes nowadays, and some methods to intensify heat and mass transfer have been taken such as adding corrugated walls and baffles.¹² Even so, temperature control is not yet satisfactory and scale-up problem needs to be solved.¹ To control the reaction in a mild way, SO₃ is required to be premixed with large amounts of inert gas or solvents (e.g. dry air, nitrogen, dichloroethane, sulfur dioxide and dioxane) to lower its activity.¹³ Besides, large quantities of coolants are used in the external heat exchangers to strictly control the reaction temperature for these conventional reactors.¹⁴ Therefore, the reaction time, energy consumption and separation cost are still not ideal considering the requests of green processes.

For the purpose of solving the problems occurring during SO₃ sulfonation mentioned above, it is significant to exploit the feasibility of microreaction technology for the SO₃ sulfonation process. Microreaction technology has provided great opportunities for fast and highly exothermic reactions, production of unstable or toxic materials and other useful substances with improved process safety and high product quality.^{15–18} Microreactors, with dimensions in the sub-millimeter range,

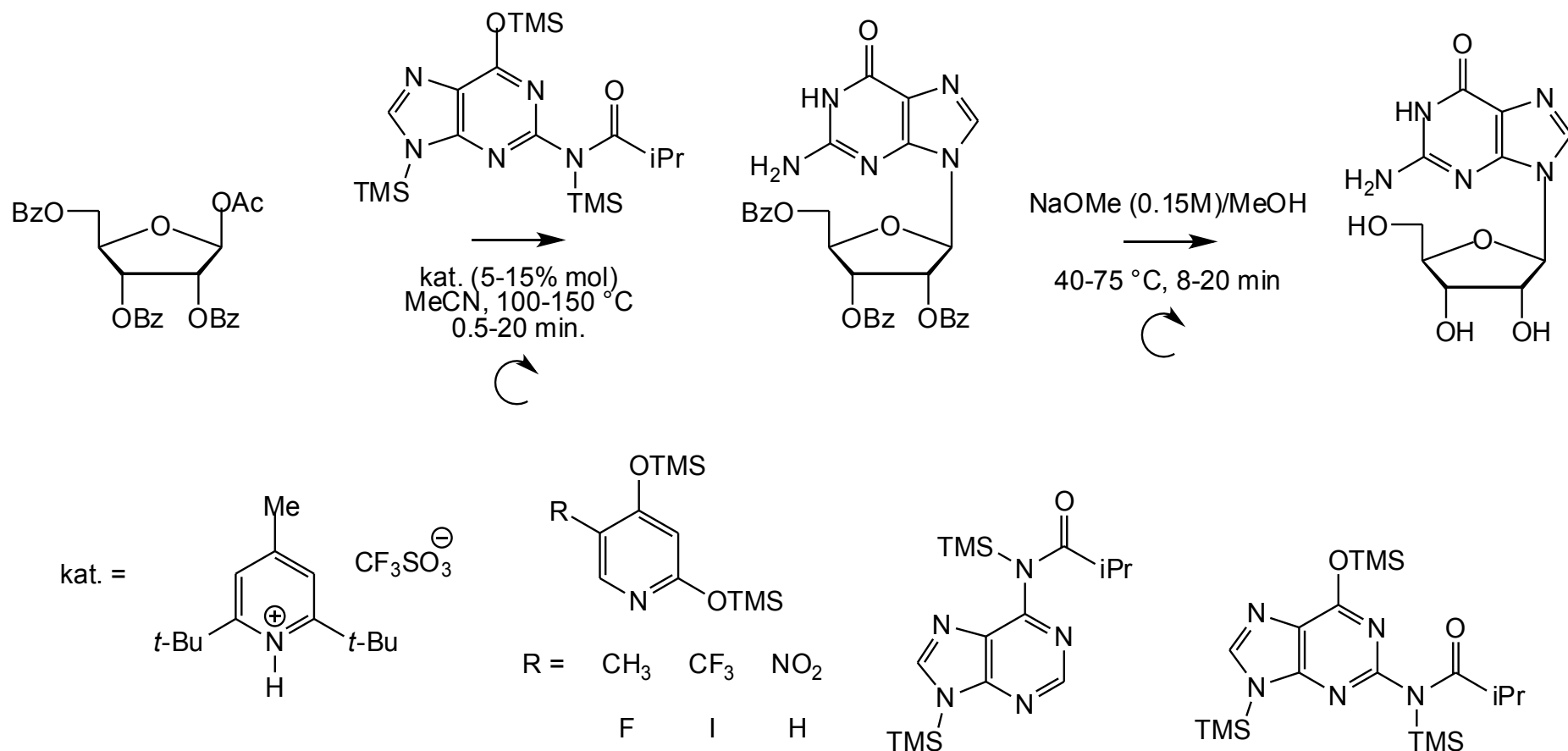
*Dalian National Laboratory for Clean Energy, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, 116023, China
^aGraduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China. E-mail: gwchen@dlap.ac.cn

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2012

Y. Chen, Y. Su, F. Jiao, G. Chen *RSC Adv.* DOI: 10.1039/c2ra20406a.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

Skrócenie czasu reakcji

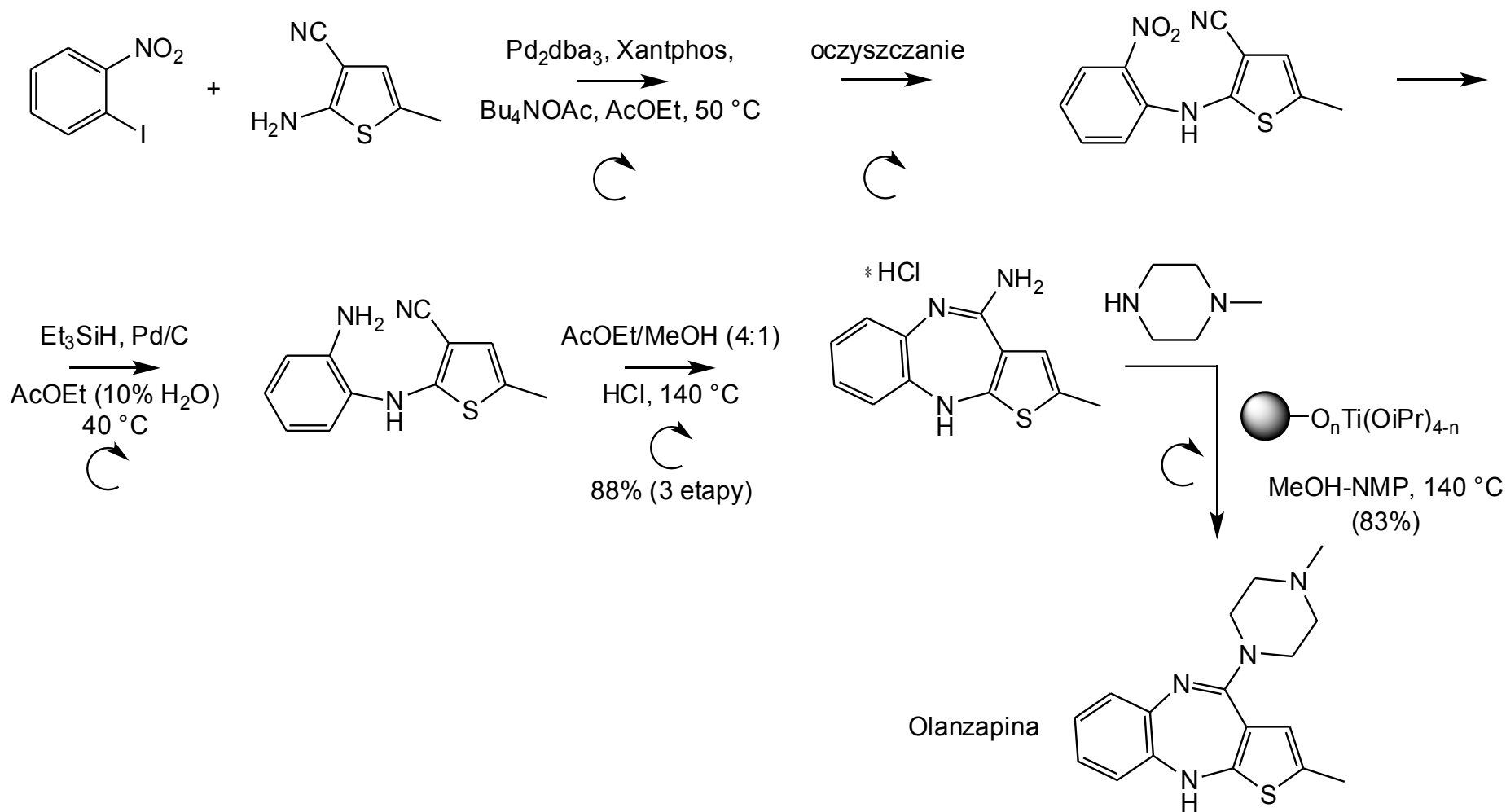


wyd. glikozylowania = 80-98%; R = H (uracyl): 7.4 g produktu/h

A. Sniady, M. W. Bedore, T. F. Jamison *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2155–2158.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

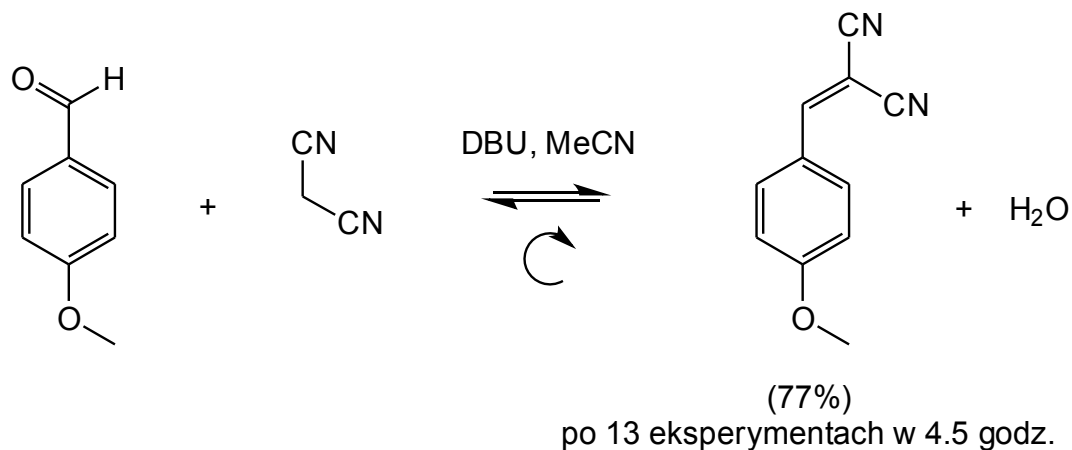
Skrócenie czasu reakcji



J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9813–9817.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

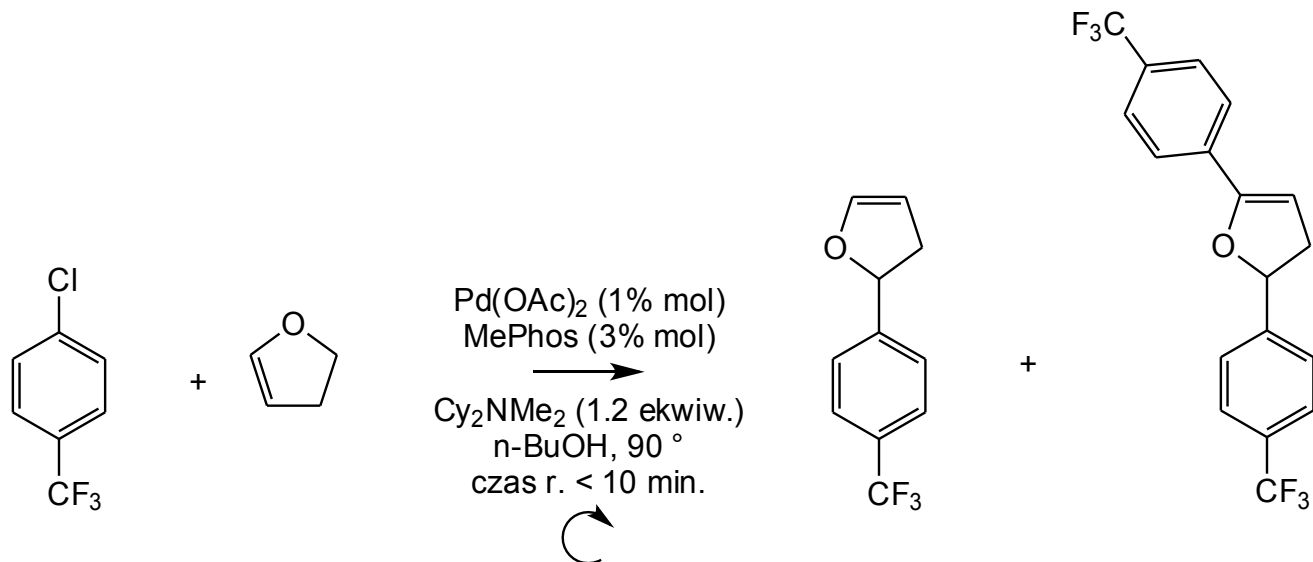
Automatyczna optymalizacja warunków reakcji



J. P. McMullen, K. F. Jensen *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1169–1176.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

Optymalizacja warunków reakcji



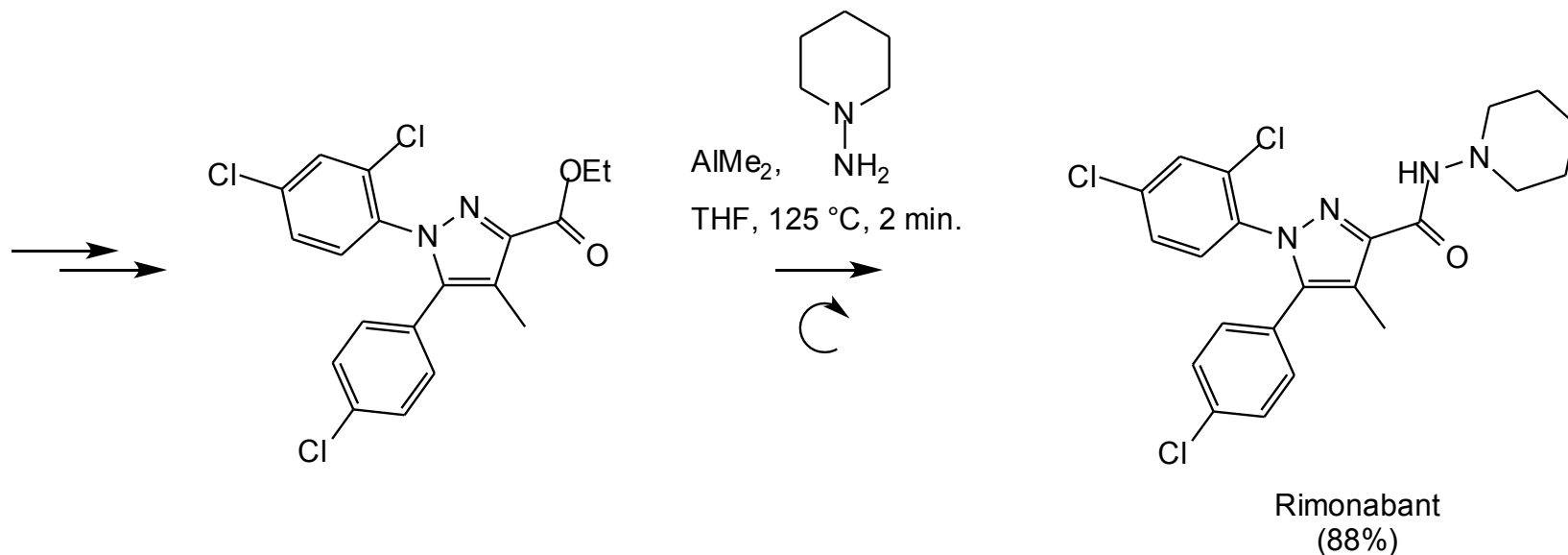
(83.1% po 19 eksperymentach)

114 kg/rok w 7 ml reaktorze

J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7076–7080.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

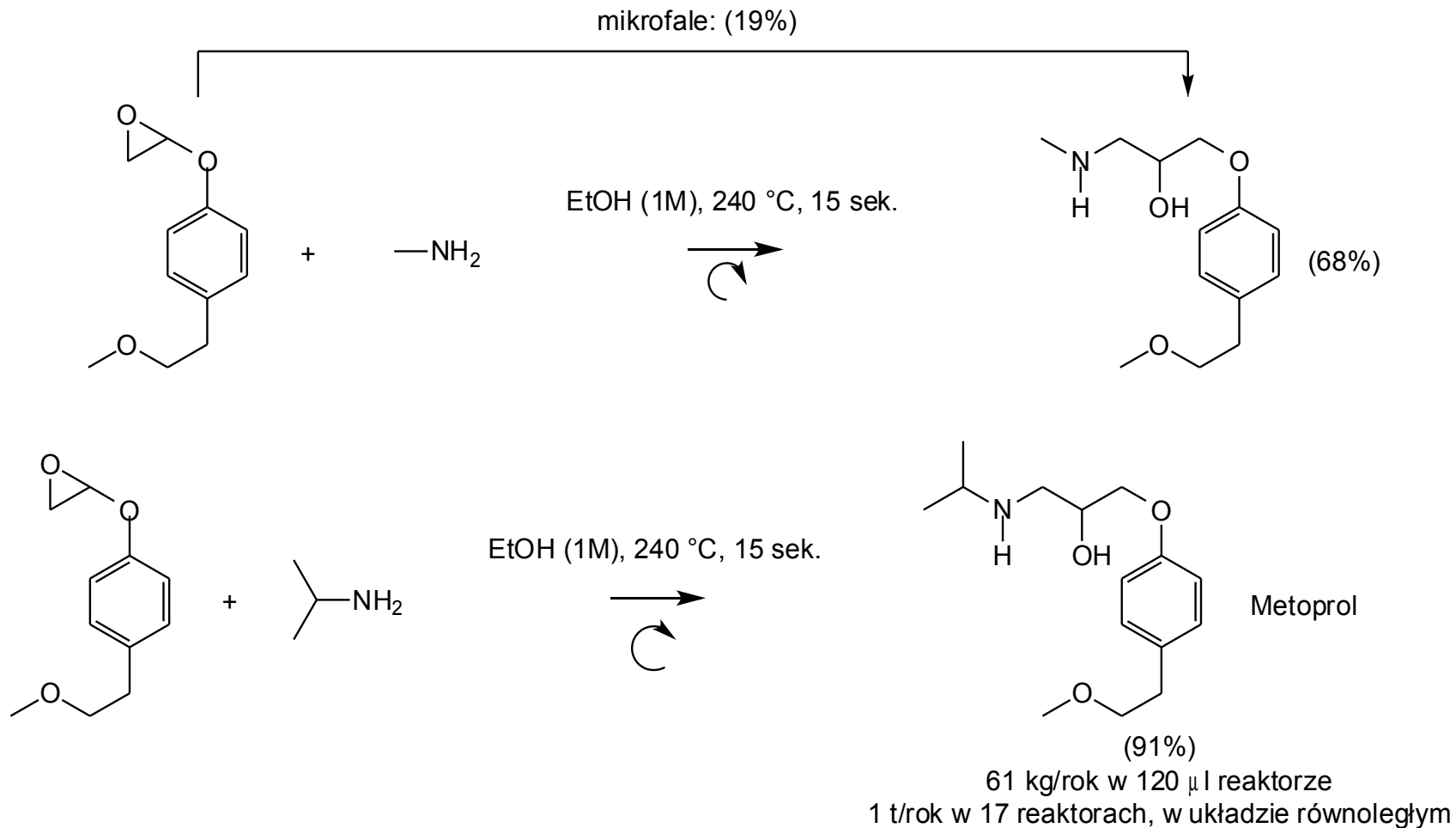
Możliwość stosowania związków niebezpiecznych



H. Oyamada, T. Naito, S. Kobayashi *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 735–739.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

Możliwość powiększenia skali produkcji

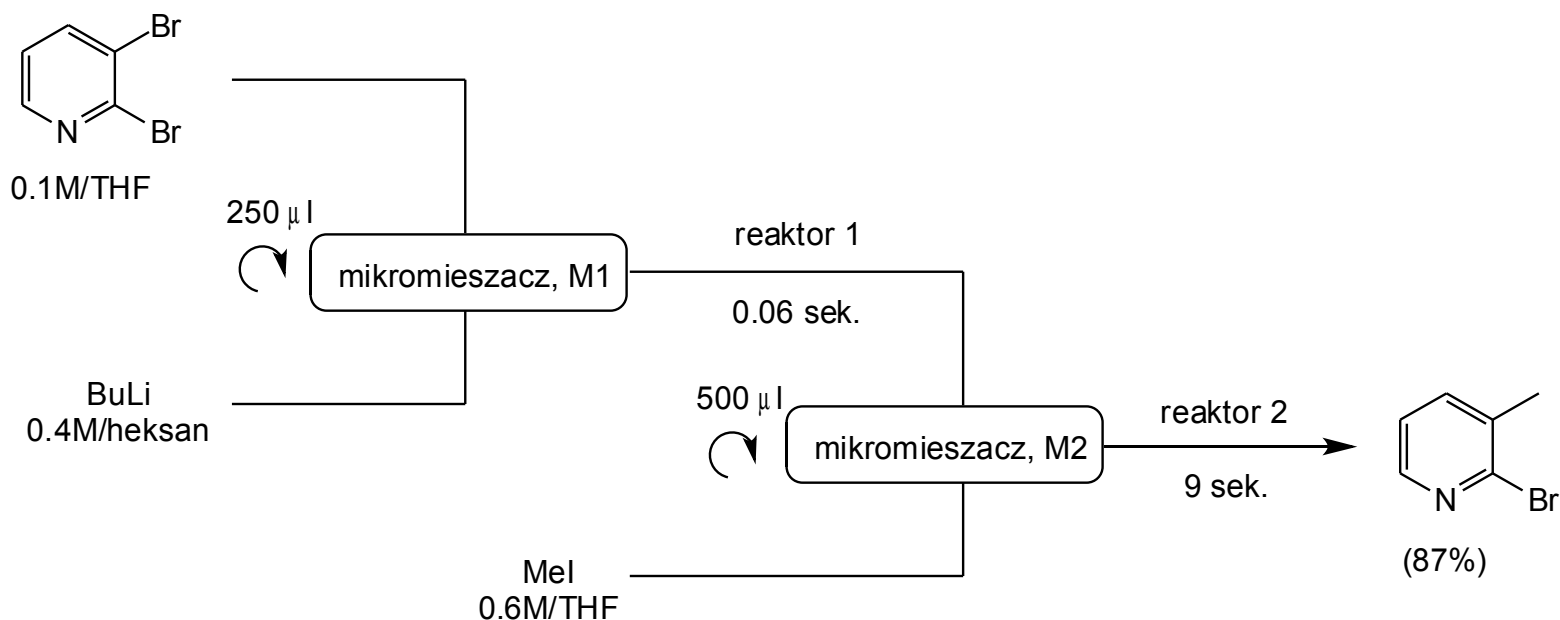


M. W. Bedore, N. Zaborenko, K. F. Jensen, T. F. Jamison *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 432–440.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

Oszczędność energii

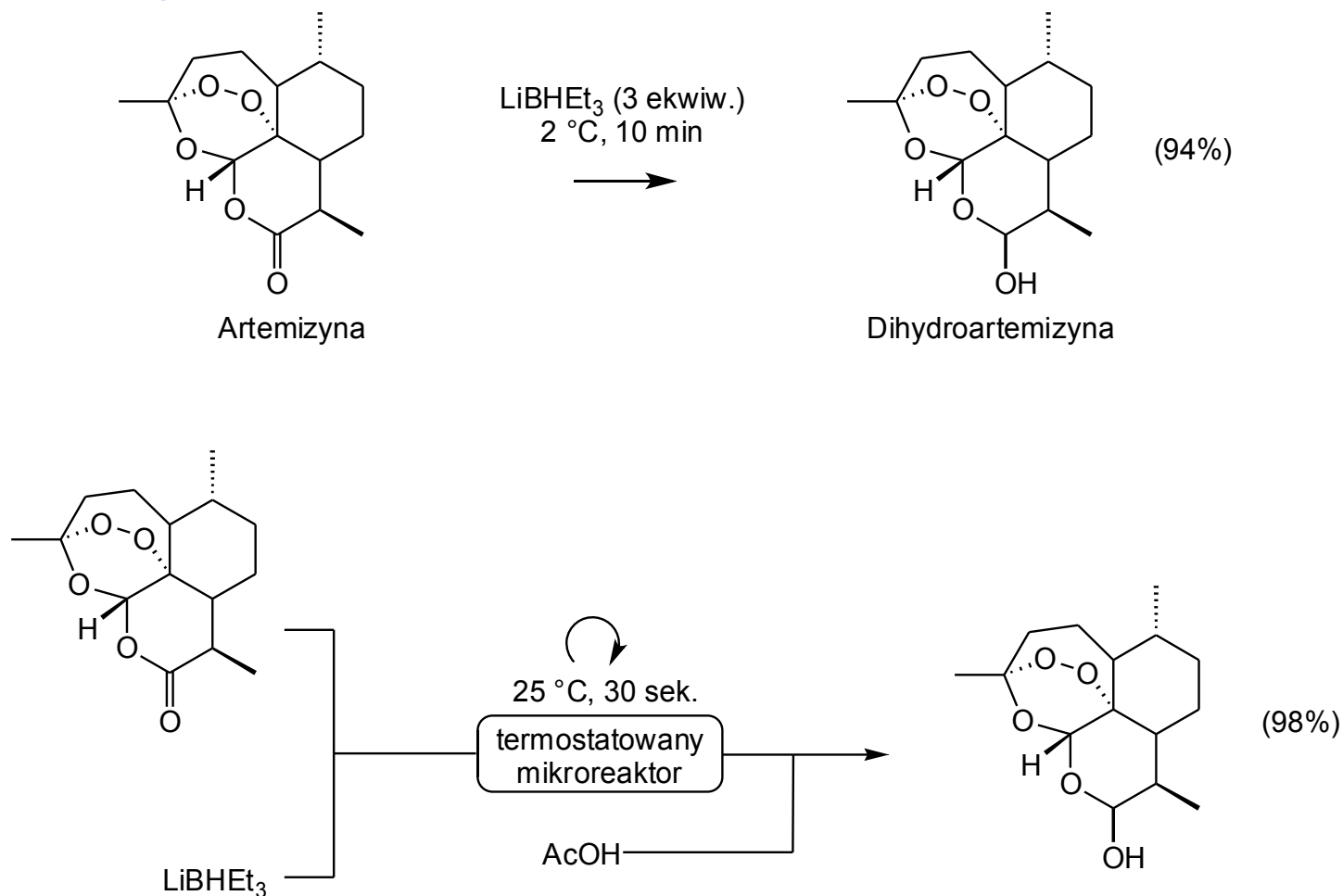
proces prowadzony w temp. 0 °C



A. Nagaki, S. Yamada, M. Doi, Y. Tomida, N. Takabayashi, J. Yoshida *Green Chem.* **2011**, 13, 1110–1113.

7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych - zalety metody

Oszczędność energii

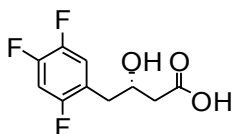
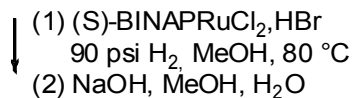
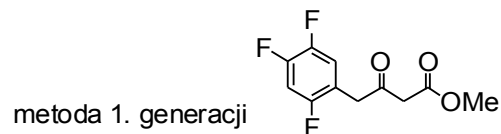


X. L. Fan, V. Sans, P. Yaseneva, D. D. Plaza, J. Williams, A. Lapkin *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1039–1042.

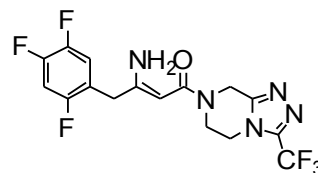
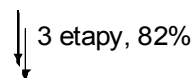
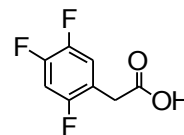
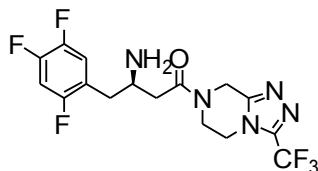
ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

Udoskonalenie syntezy sitagliptyny (cukrzyca)

- Wzrost końcowej wydajności procesu o ok. 50%.
- Zmniejszenie produkcji odpadów o ok. 100 kg/1 kg finalnego produktu.

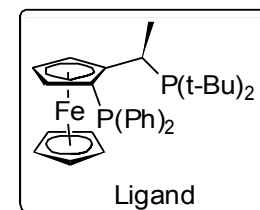


6 etapów, 63%



98%

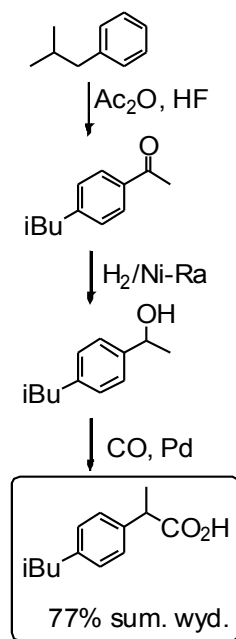
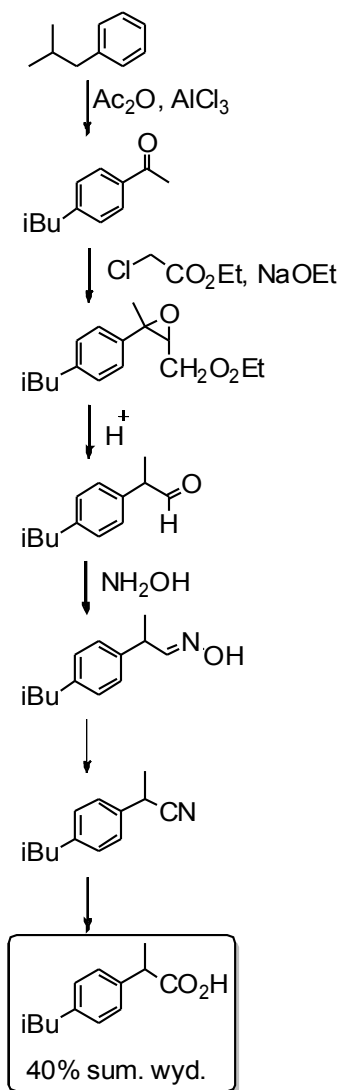
0.15% mol [Rh(COD)Cl]₂,
0.15% mol Ligand
0.15% mol NH₄Cl,
250 psi H₂, 50 °C, MeOH, 18 h



Hansen, K. B.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798. A. R. Brown „Catalytic Asymmetric Methods for the Direct Synthesis of Primary Amines” *Org. Lett.* Source: organicdivision.org.

ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

Udoskonalenie syntezy ibuprofenu

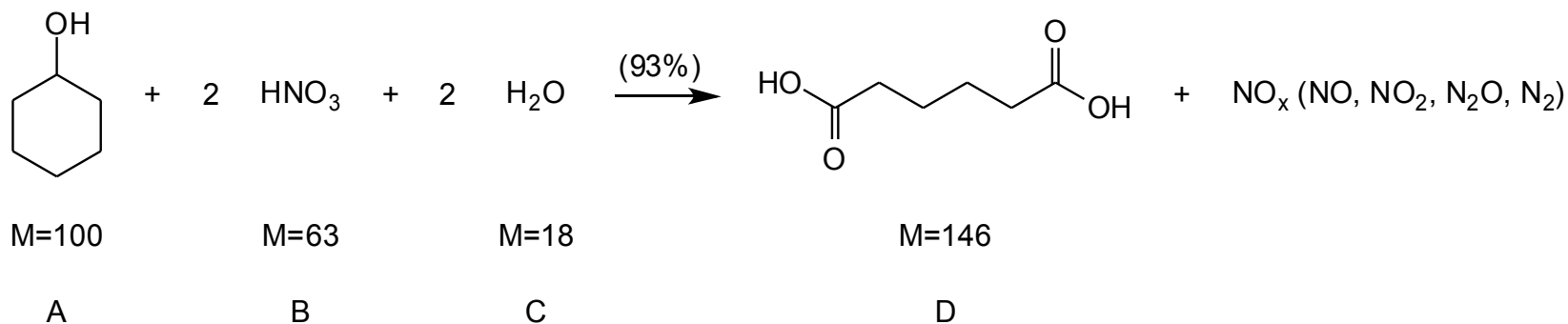


- Wzrost sumarycznej wydajności procesu.
- Zaniechanie produkcji odpadowych soli glinu.
- Recykliczacja katalizatorów (Ni-Ra, Pd).

ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

Udoskonalenie syntezy kwasu adypinowego

Metoda tradycyjna



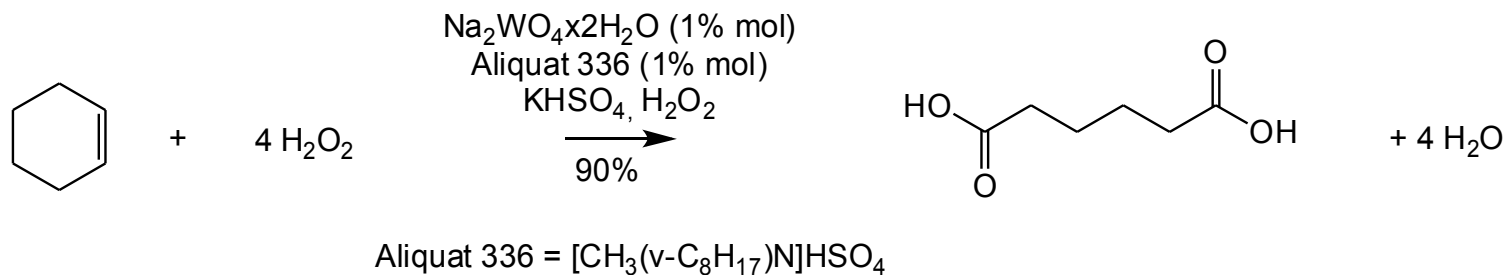
$$\text{masowa efektywność reakcji} = \frac{M(D)}{\frac{\text{wyd.}}{100} \times M(A) + \frac{M(B) \times n(B)}{n(A)} + \frac{M(C) \times n(C)}{n(A)}} \times 100\%$$

$$\text{masowa efektywność reakcji} = \frac{146}{\frac{93.}{100} \times 100 + \frac{63 \times 2}{1} + \frac{18 \times 2}{1}} \times 100\% = \frac{146}{255} \times 100\% = 57\%$$

ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

Udoskonalenie syntezy kwasu adypinowego

Metoda udoskonalona



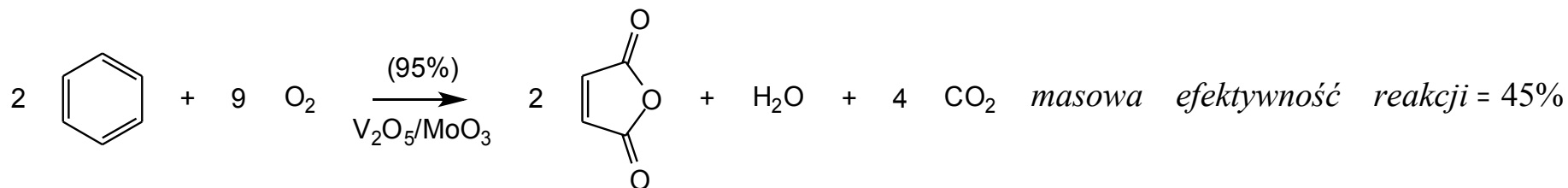
$$\text{masowa efektywność reakcji} = \frac{146}{\frac{90}{100} \times 84 + \frac{34 \times 4}{1}} \times 100\% = \frac{146}{212} \times 100\% = 69\%$$

K. Sato, M. Aoki, R. Noyori *Science* **1998**, 281, 1646. Y. Usui, K. Sato *Green Chem.* **2003**, 5, 373.

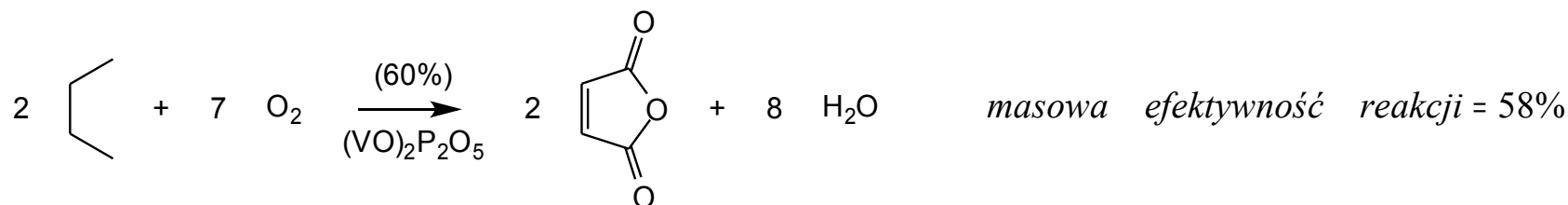
ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

Udoskonalenie syntezy bezwodnika maleinowego

Metoda tradycyjna



Metoda udoskonalona

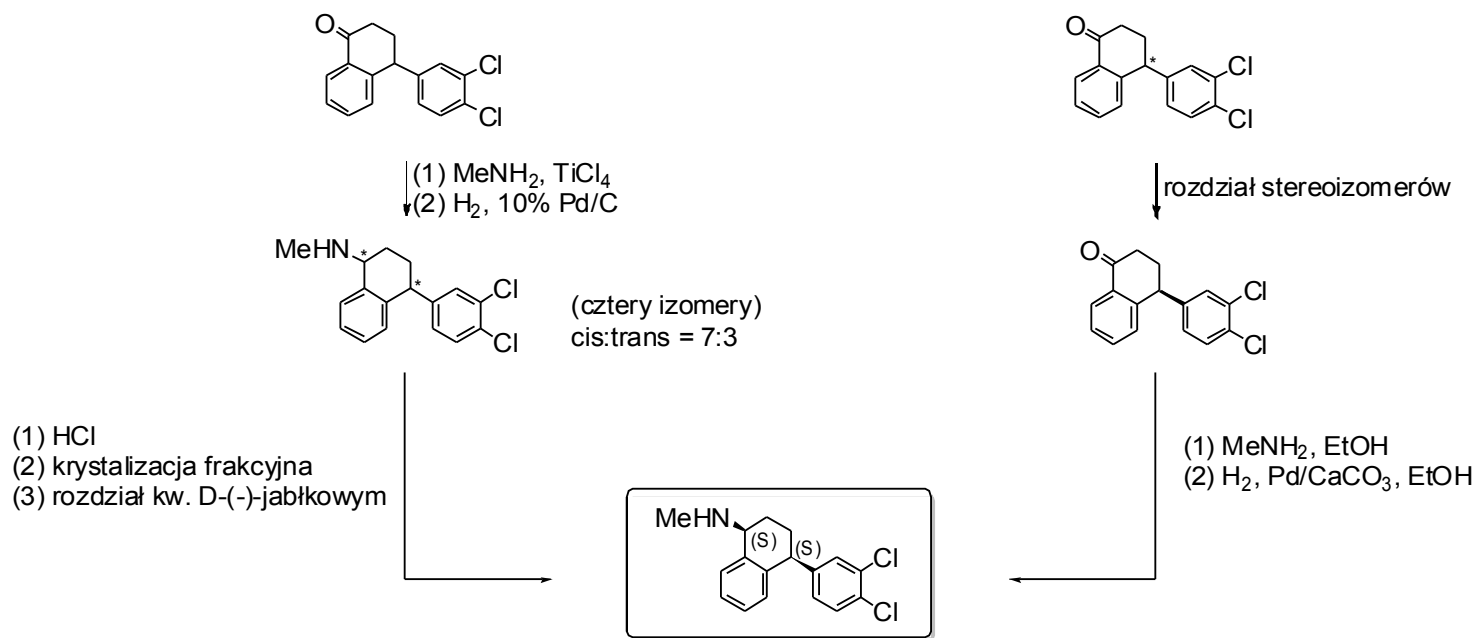


Patent 4515904, 30.9.1983 (R. C. Edwards, Standard Oil Company, Indiana, USA). Catalysts for the production of maleic anhydride by the oxidation of butane.

R. M. Contractor, D. I. Gemett, H. S. Horowitz, H. E. Bergna, G. S. Patience, J. T. Schwartz, G. M. Sisler *Studies Surf. Sci. Catal.* **1994**, 82, 233.

ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

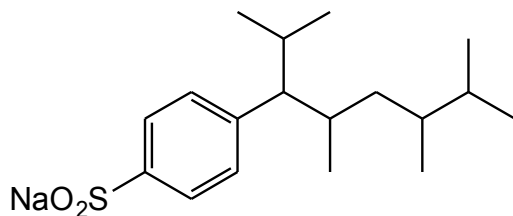
Udoskonalenie syntezy sertraliny (antydepresant)



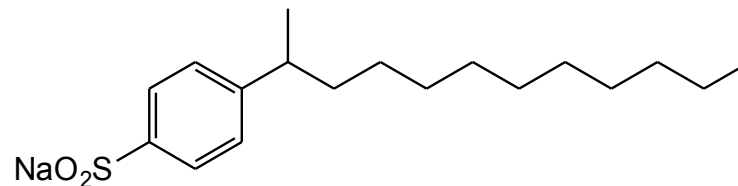
W. M. Welch, C. A. Harbert, K. B. Koe, A. R. Kraska, US 4536518 (**1985**). S. K. Ritter *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 25.

ZIELONA CHEMIA - osiągnięcia przemysłu chemicznego

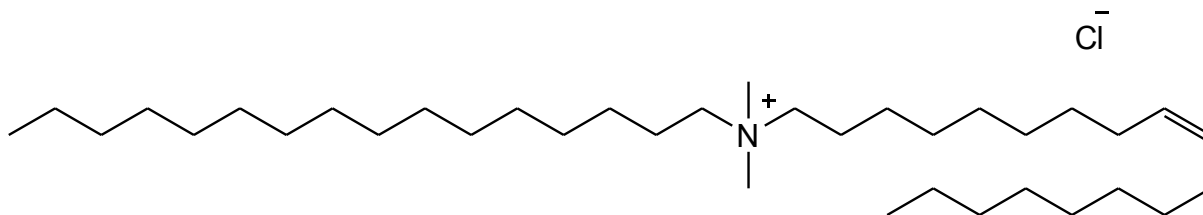
Opracowanie biodegradowalnych środków powierzchniowo czynnych



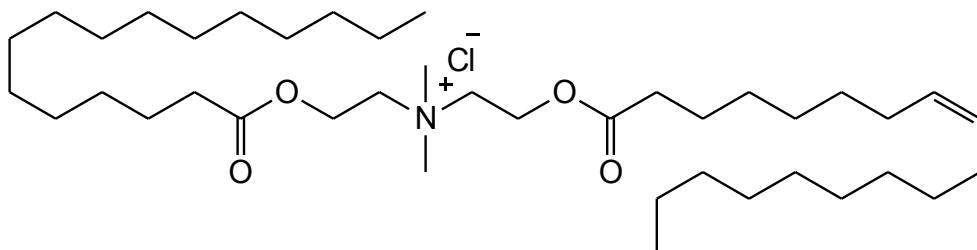
TPPS
(opracowany w latach 50-tych)



LAS
(zamiennik TPPS)



DHTDMAC
(biodegradowalność = 0-5%)

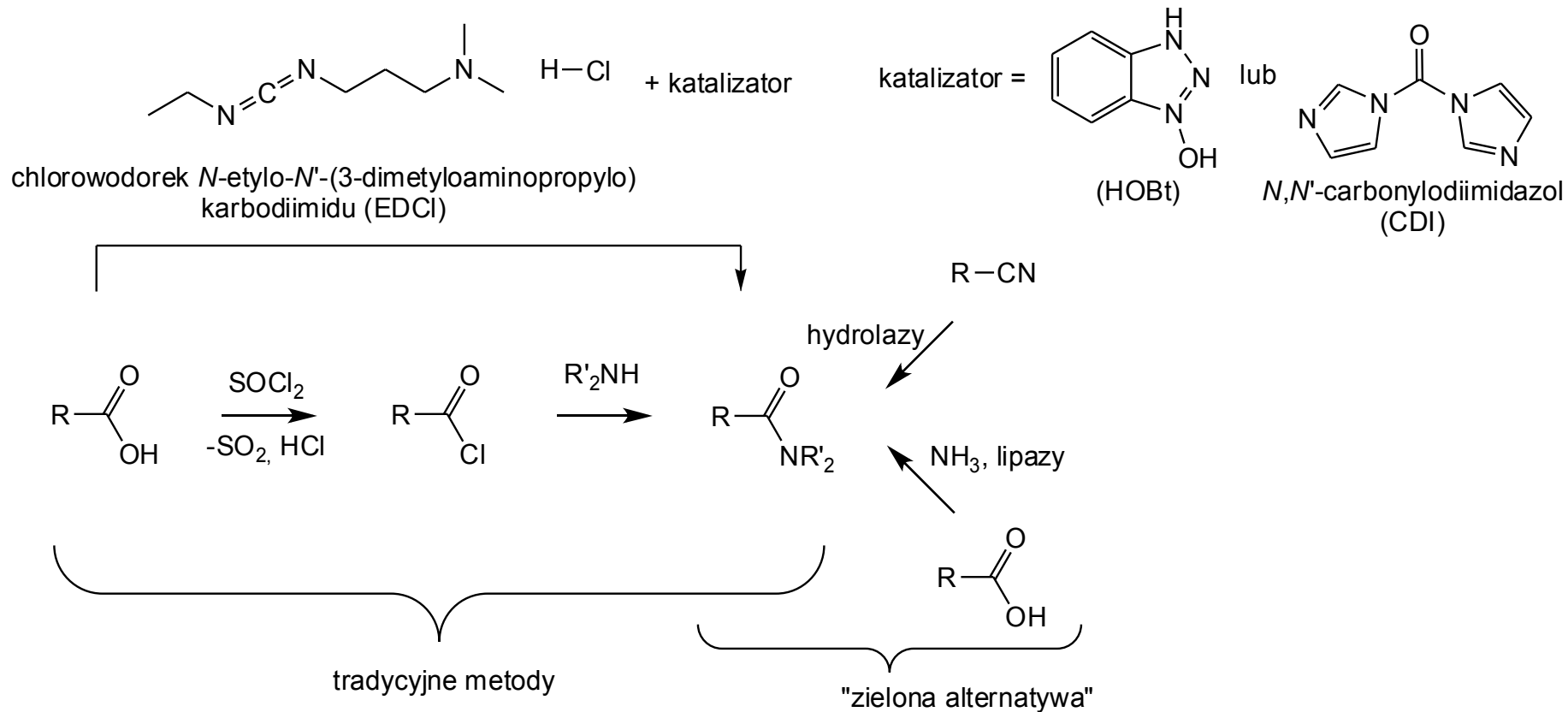


DEEDMAC
(biodegradowalność = 76%)

P. Anastas, N. Eghbali *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.

ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań*

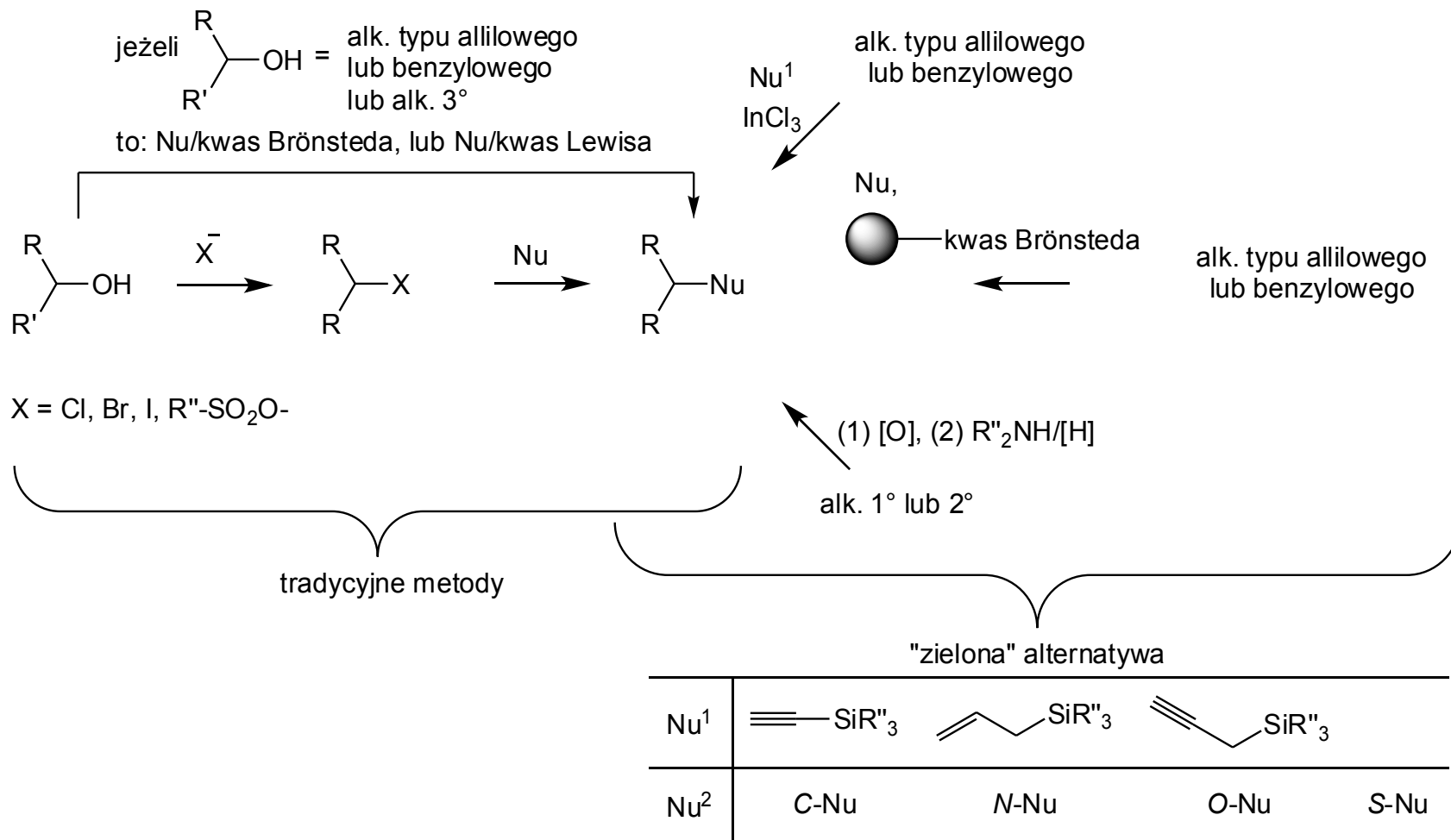
1. Synteza amidów – cel: poprawa efektywności reakcji pod względem wykorzystania reagentów



* Na podstawie ustaleń dokonanych przez ACS GCI Pharmaceutical Roundtable (ACS Green Chemistry Institute (GCI) - the global pharmaceutical corporations), Waszyngton 2005. D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaksh, T. Y. Zhang *Green Chem.* **2007**, 9, 411.

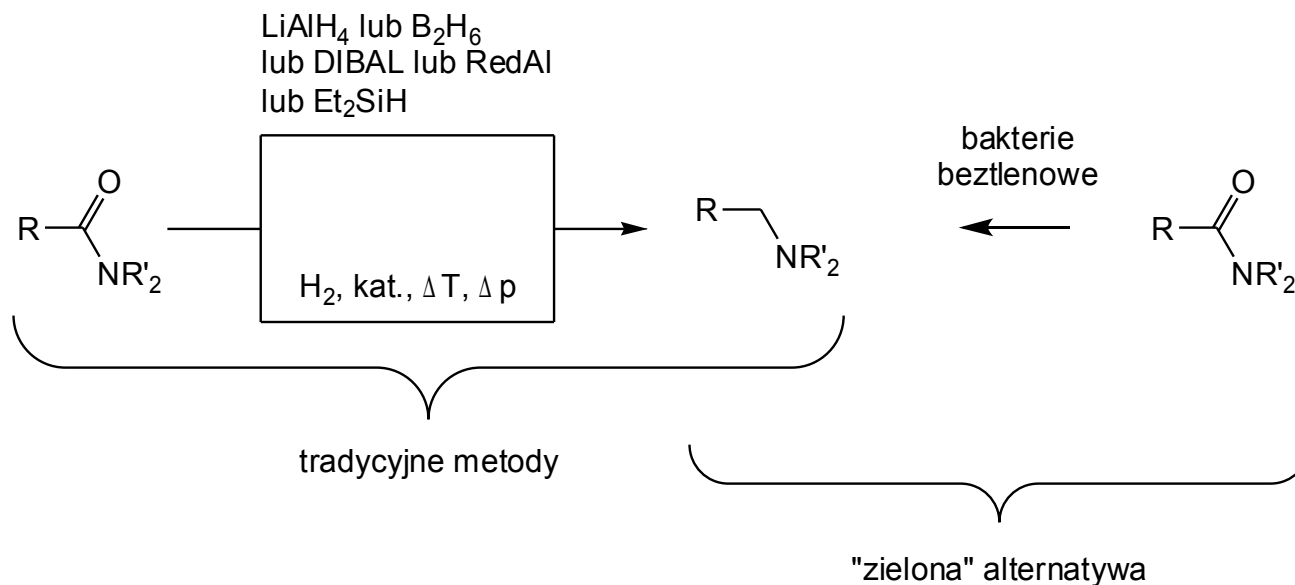
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

2. Aktywacja alkoholi w reakcji S_N – cel: uniknięcie zbędnych etapów pośrednich i zmniejszenie ilości generowanych odpadów



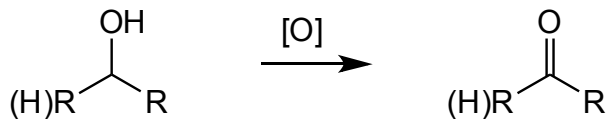
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

3. Redukcja amidów bez konieczności stosowania wodorków metali – cel: zaniechanie stosowania substancji niebezpiecznych (np. LiAlH_4) i uniknięcie generowania odpadów



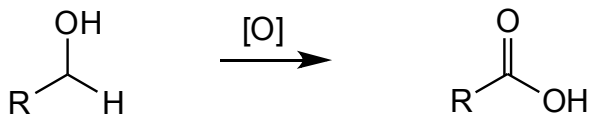
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

4. Utlenianie/epoksydowanie – cel: zaniechanie stosowania substancji niebezpiecznych



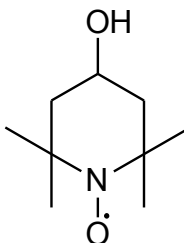
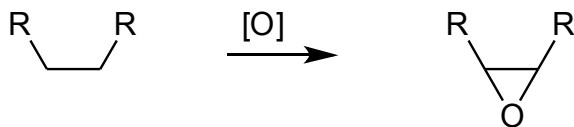
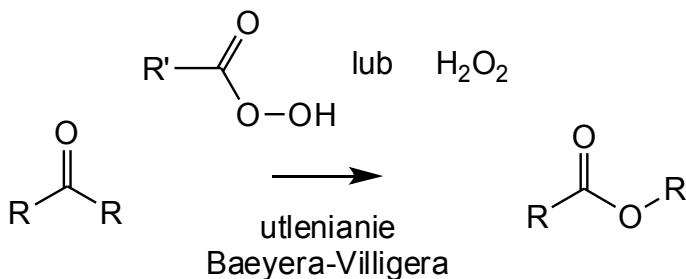
Dokonane postępy:

rezygnacja z utleniaczy opartych na metalach Cr, Mn lub Os na rzecz utleniaczy nowej generacji (Ru/*t*-BuOOH, TEMPO/NaOCl, O₂/Pd-kat./chlorowany rozpuszczalnik).

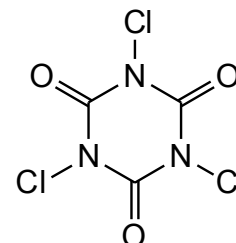


Dalsze rekomendacje:

- opracowanie bezpiecznych warunków transportu, użytkowania i utylizacji nadtlenuków i nadkwasów organicznych oraz H₂O₂,
- opracowanie alternatywy dla NaOCl,
- rezygnacja z chlorowanych rozpuszczalników.



TEMPO

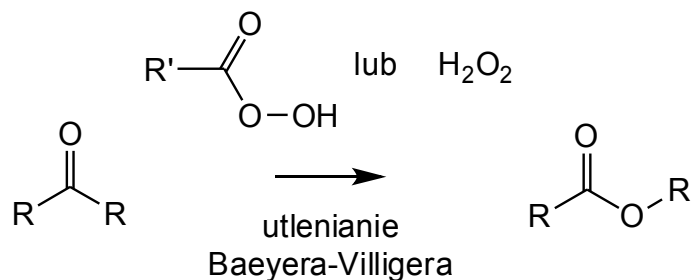


TCIA
(trichloroisocyanuric acid)

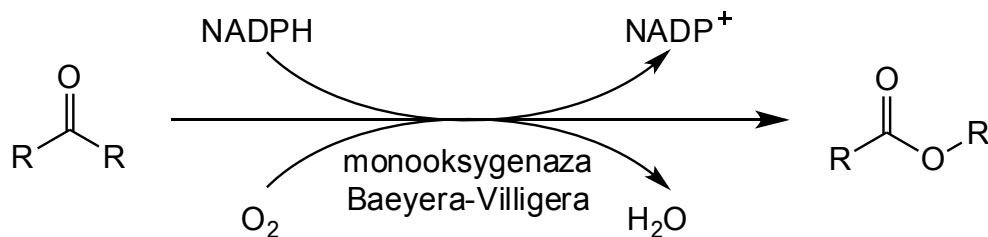
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

4. Utlenianie/epoksydowanie – cel: zaniechanie stosowania substancji niebezpiecznych

tradycyjna metoda



"zielona" alternatywa

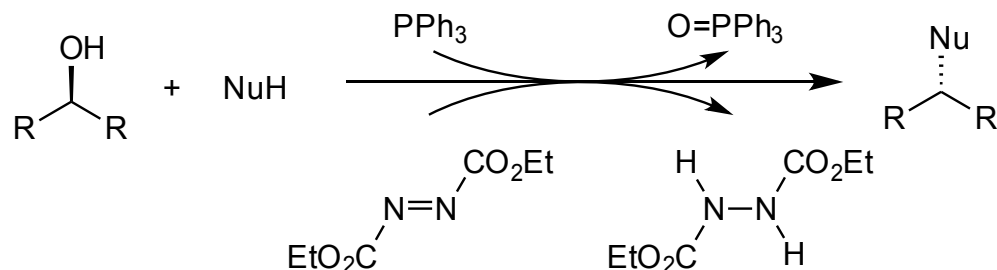


H. Leisch, K. Morley, P. C. K. Lau *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4165.

ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

5. Opracowanie przyjaznych środowisku naturalnemu warunków reakcji Mitsunobu

tradycyjna reakcja Mitsunobu



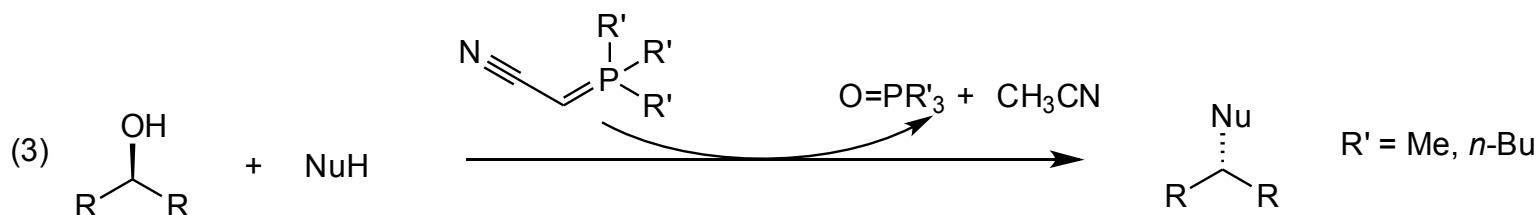
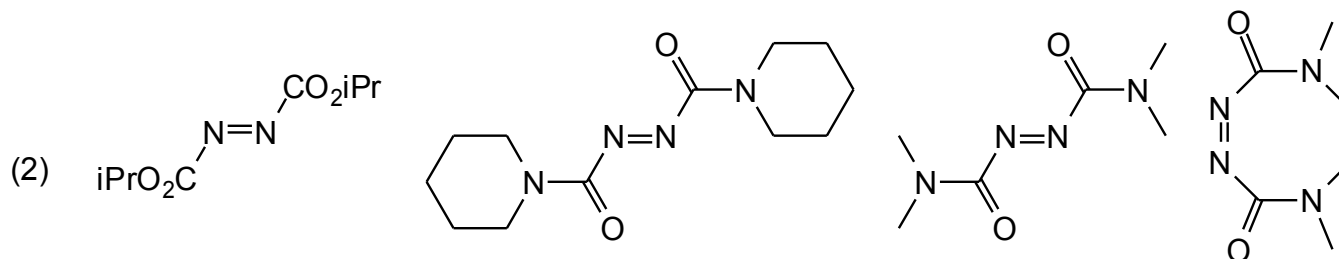
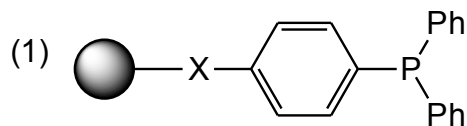
Zalety:

- szeroki zakres stosowalności,
- dobra stereoselektywność.

Usterki:

- wybuchowy charakter DEAD
- konieczność stosowania stechiometrycznych ilości reagentów,
- generowanie dużych ilości odpadów,
- chromatograficzne wydzielanie produktu.

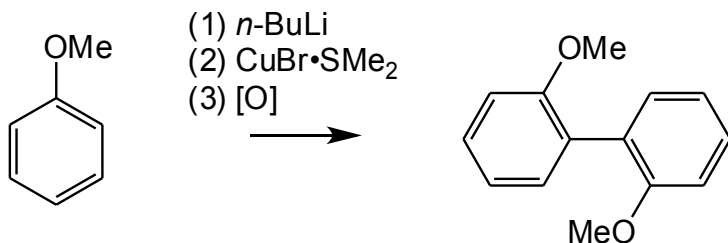
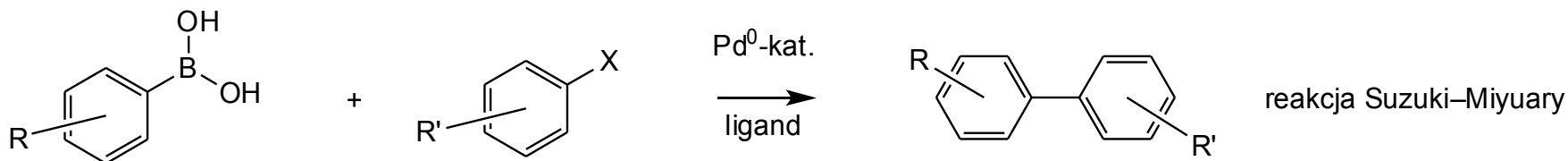
rozwiązania alternatywne



ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

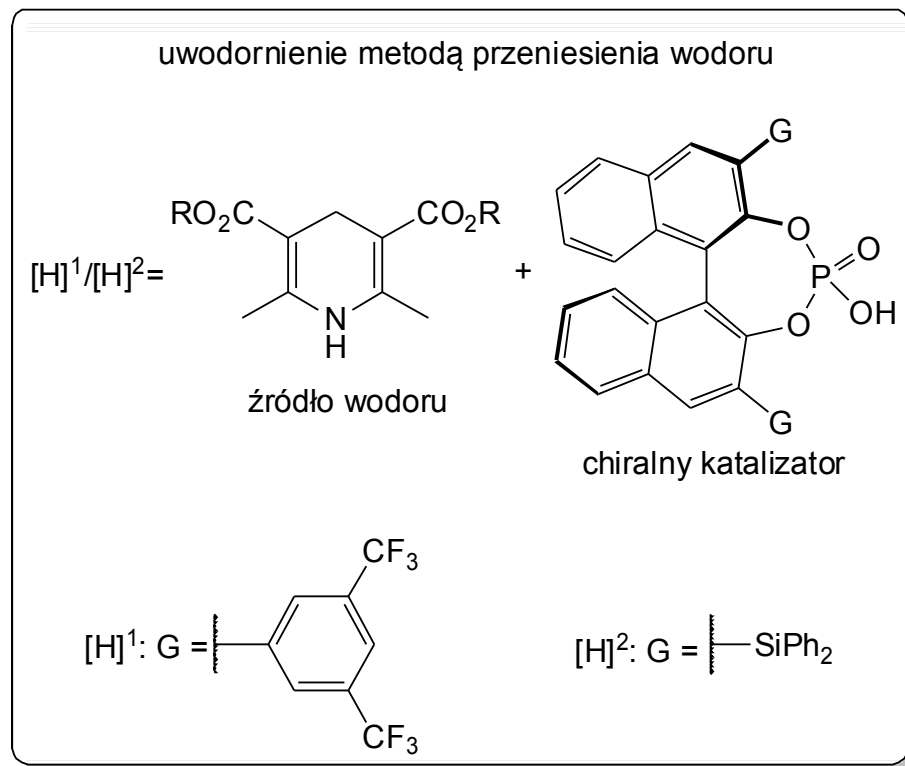
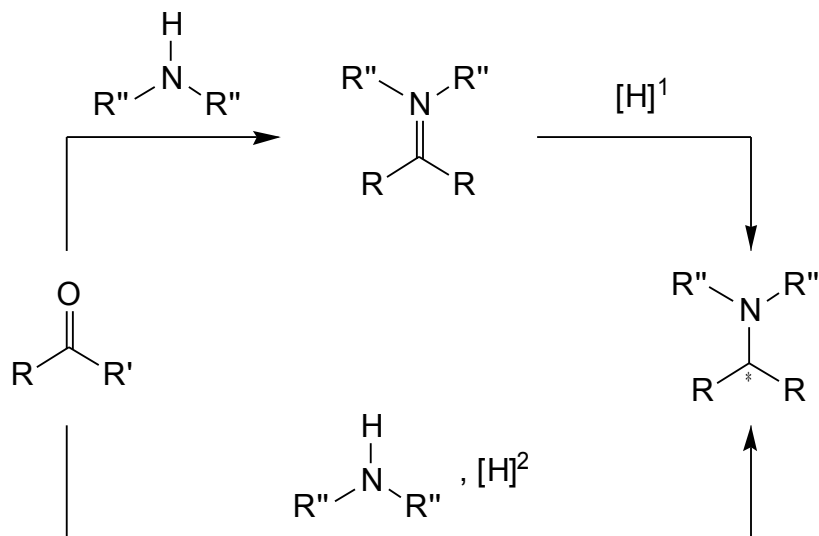
6. Opracowanie efektywnych metod otrzymywania bisaryli

istniejące metody



ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

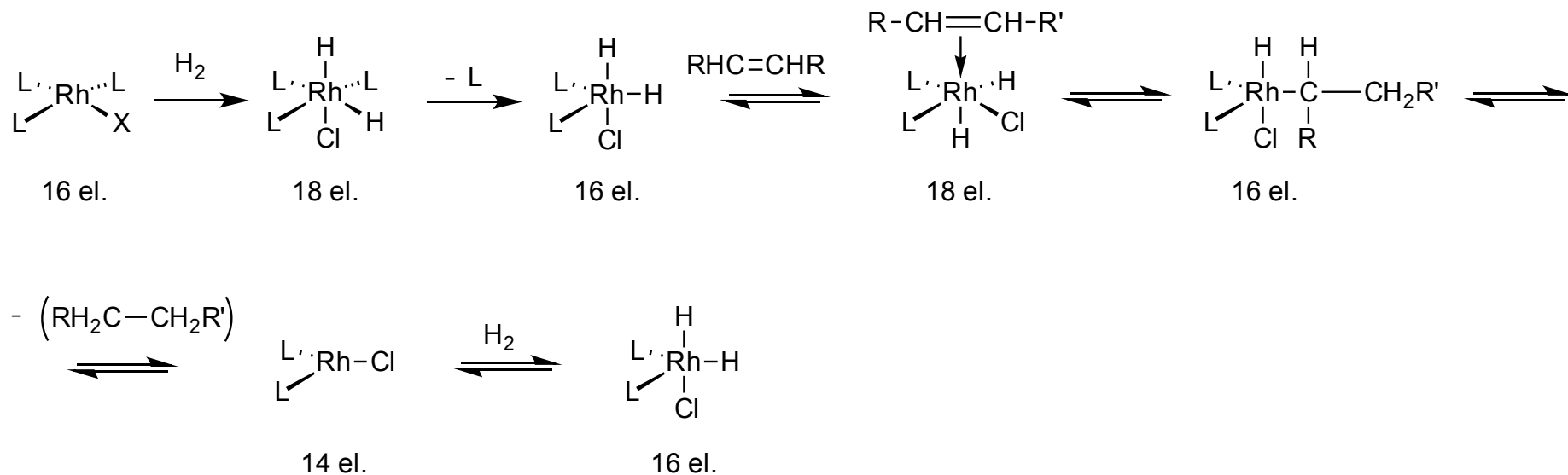
7. Asymetryczna synteza amin z prochiralnych ketonów – cel: zmniejszenie liczby etapów syntezy i uniknięcie konieczności rozdziału stereoizomerów



M. Terada, N. Momiyama *Enantioselective Synthesis of Amines by Chiral Brønsted Acid Catalysts* w *Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications*, T. C. Nugent (Ed.); 2010, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, s. 75-130.

ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

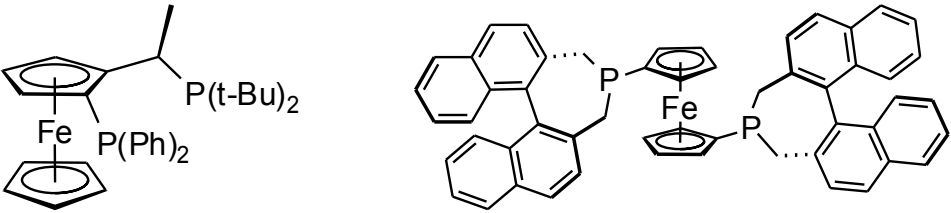
8. Asymetryczne uwodornienie alkenów, imin i enamin – cel: zmniejszenie liczby etapów syntezy i uniknięcie konieczności rozdziału stereoizomerów

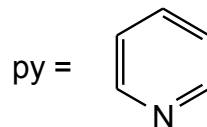


T. W. G. Solomons, C. B. Fryhle *Organic Chemistry* 10th ed. John Wiley & Sons, Inc., s. G-11.

ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

8. Asymetryczne uwodornienie alkenów, imin i enamin – cel: zmniejszenie liczby etapów syntezy i uniknięcie konieczności rozdziału stereoizomerów

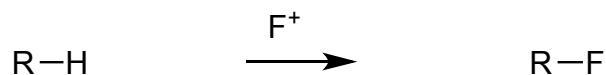
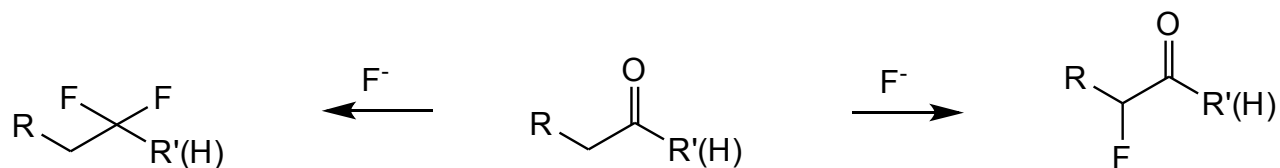
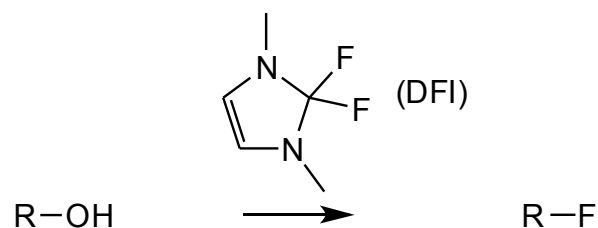
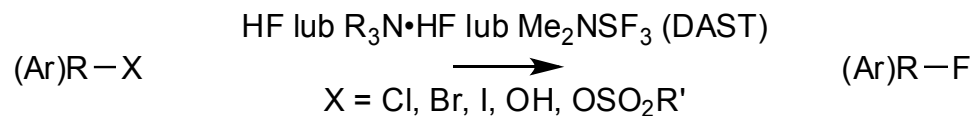
$R-CH=CH-R'$	$C-CH=CH-C$ alken	$R-CH=CH-NR'_2$ enamina	$R-CH=NH$ imina
katalizator	$[Rh(Ph_3P)_3]Cl$ kat. Wilkinsona $[(R_3P)Ir(COD)py]PF_4$ kat. Crabtree	$[Rh(COD)_2]BF_4$ lub $[Rh(COD)Cl]_2$	$[Ir(COD)Cl]_2$
chiralny ligand			



F. A. Carey, R. J. Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 5th ed. Part B: Reactions and Synthesis, 2007 Springer Science+Business Media, LLC, s. 374-388. . Bernsmann, M. van der Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. De Vries, B. L. Feringa *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 943.

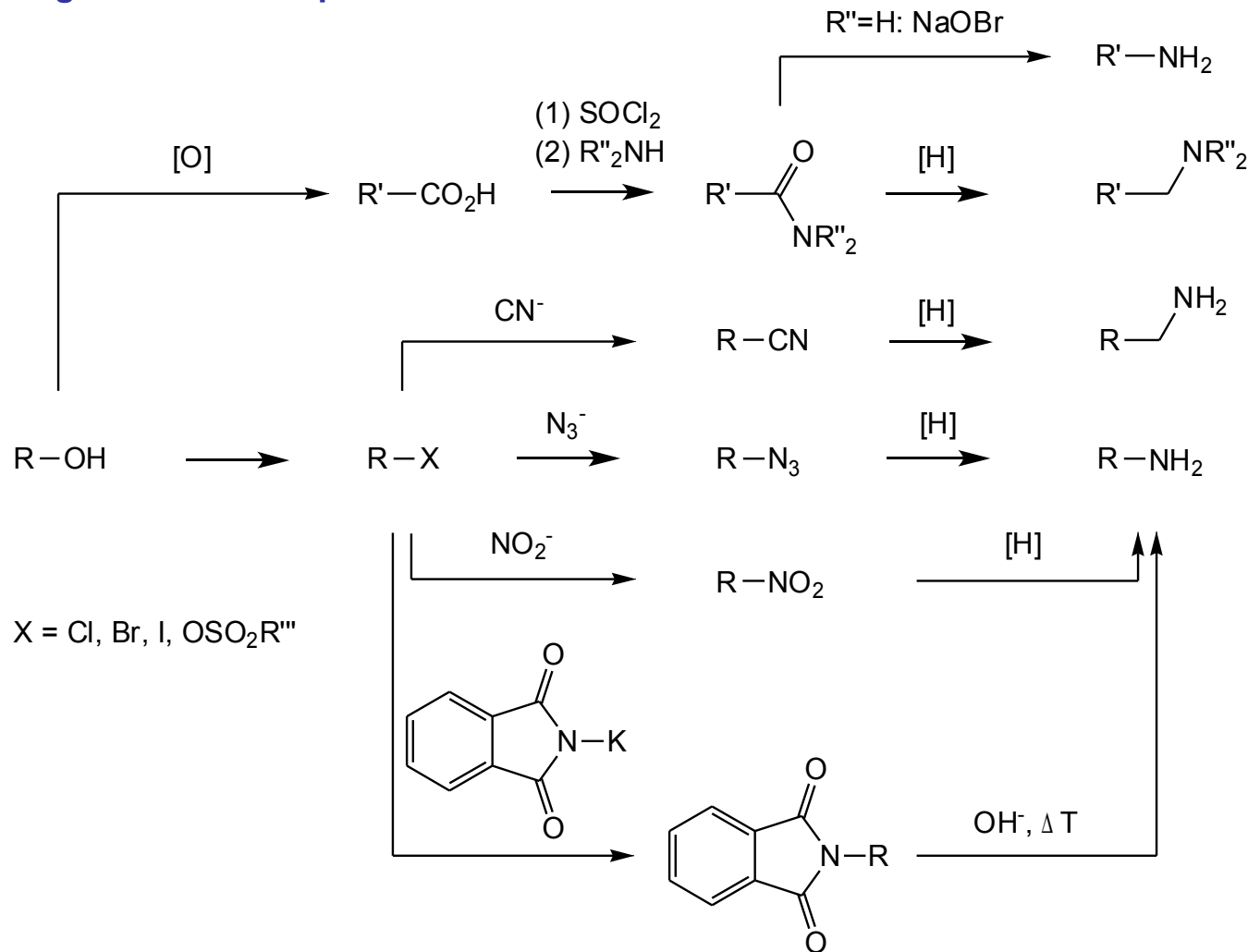
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

9. Otrzymywanie fluorozwiązków – cel: opracowanie bezpiecznych czynników fluorujących



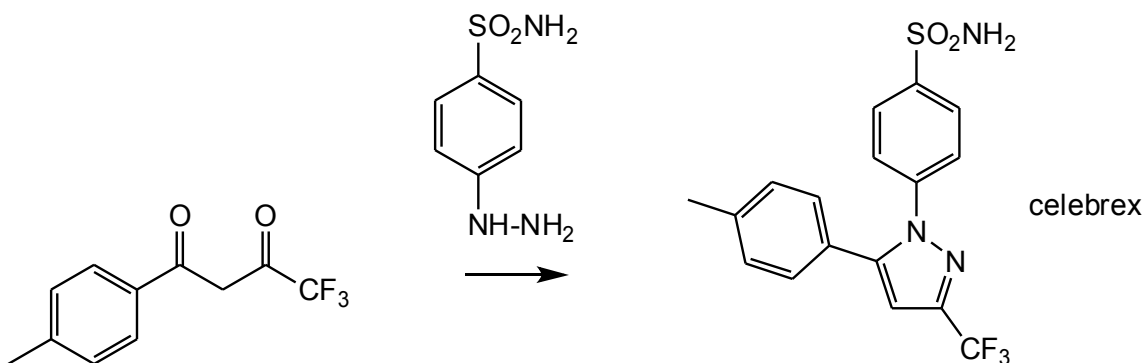
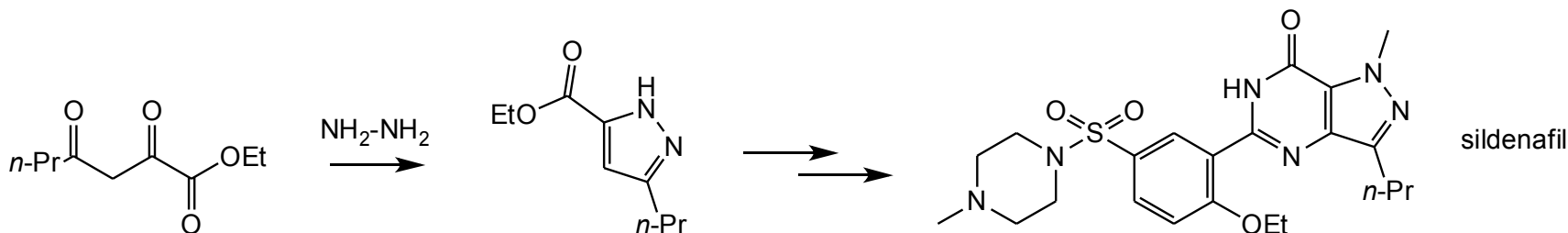
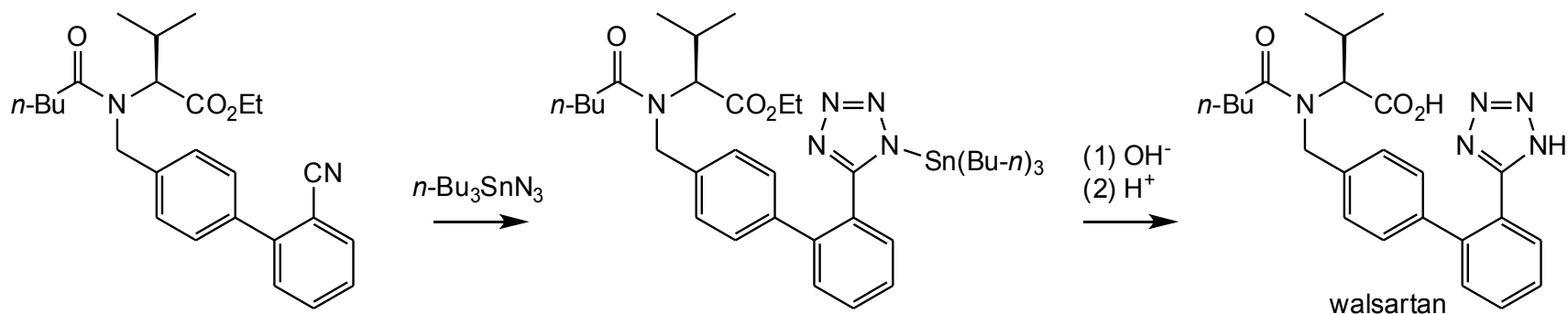
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

10. Bezpośrednie przekształcenie alkohol-amina – cel: ograniczenie liczby etapów pośrednich i uniknięcie generowania odpadów metali



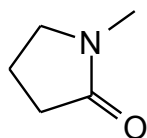
ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

11. Synteza azoli – cel: uniknięcie konieczności stosowania substancji niebezpiecznych

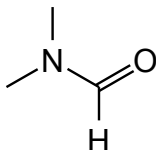


ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

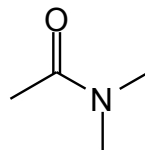
12. Opracowanie zamienników rozpuszczalników aprotowych dipolarnych – cel: uniknięcie konieczności stosowania substancji niebezpiecznych



N-metylopirolidyn-2-on
(NMP)



N,N-dimetyloformamid
(DMF)



N,N-dimetyloacetamid
(DMAc)



dimetylsulfotlenek
(DMSO)

Zalety

- dobra rozpuszczalność związków organicznych,
- relatywnie dobra rozpuszczalność niektórych związków nieorganicznych, azydów i cyjanków.

Wady

- skomplikowany przerób mieszaniny reakcyjnej, często w układzie rozpuszczalnik-woda, w konsekwencji generowanie dużych ilości toksycznych odpadów,
- energochłonna utylizacja przez spalanie,
- konieczność zużycia dużych ilości tlenu do spalania,
- generowanie szkodliwych NO_x i SO_2 .

ZIELONA CHEMIA - obszary syntezy organicznej wymagające intensyfikacji badań

13. Opracowanie efektywnych technik mycia instalacji do syntezy organicznej – cel: uniknięcie konieczności stosowania dużych ilości rozpuszczalników organicznych

Norma zawartości pozostałości: do 20 ppm.

Stosowane rozpuszczalniki: metanol, aceton.

Ilości rozpuszczalnika myjącego: zwykle 2-3 x ilość stosowana w reakcji.

Alternatywne rozwiązania

- $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$,
- mycie ciśnieniowe parą wodną.

Poszukiwane rozwiązania

- efektywne detergenty, akceptowalne z punktu widzenia zastosowań w instalacjach do produkcji farmaceutyków.