

JOLANTA JAŚKOWSKA, PIOTR KOWALSKI*

N-BENZYLOWANIE FTALIMIDU W WARUNKACH BEZROZPUSZCZALNIKOWEJ KATALIZY MIĘDZYFAZOWEJ (PTC)

N-BENZYLATION OF PHTHALIMIDE USING PHASE TRANSFER CATALYSTS UNDER SOLVENT-FREE CONDITIONS

Streszczenie

W artykule opisano *N*-benzylowanie ftalimidu w reakcji ftalimidu (1) z chlorkiem benzylu (2), w warunkach bezrozpuszczalnikowej katalizy PTC. Reakcja prowadzona w obecności K_2CO_3 zachodzi spontanicznie. W wyniku badań ustalono, że największy efekt katalityczny posiadają TBAB (bromek tetrabutylamonium) oraz TBATFB (tetrafluoroboran tetrabutylamonium).

Słowa kluczowe: ftalimid, *N*-benzylowanie, *N*-benzylftalimid, katalizatory PTC, TBAB

Abstract

N-Benzylation of phthalimide in the reaction of phthalimide (1) and benzyl chloride (2), catalyzed by PT catalysts in solvent-free conditions, has been developed. The reaction occurs in the presence of K_2CO_3 and takes place spontaneously. The results of investigations indicated that TBAB (tetrabutylammonium bromide) and TBATFB (tetrabutylammonium tetrafluoroborate) show highest catalytic effect.

Keywords: phthalimide, *N*-benzylolation, *N*-benzylphthalimide, catalysts PT, TBAB

* Mgr inż. Jolanta Jaśkowska, dr hab. inż. Piotr Kowalski, prof. PK, Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Synteza *N*-benzyloftalimidu w reakcjach ftalimidu z chlorkiem benzylu realizowana jest najczęściej z zastosowaniem odpowiedniego rozpuszczalnika oraz zasady aktywującej miejsce substytucji i wiążącej wydzielający się halogenowodór. Jedną z metod otrzymywania *N*-benzyloftalimidu polega na kondensacji w 190°C ftalimidu z chlorkiem benzylu, który równocześnie pełni rolę rozpuszczalnika, w obecności K_2CO_3 [1]. *N*-benzyloftalimid otrzymać można również w reakcji ftalimidu potasu z chlorkiem benzylu [2] lub ftalimidu z chlorkiem benzylu w obecności etanolanu sodu [3].

Znane są również metody kondensacji ftalimidu z chlorkiem benzylu w warunkach promieniowania mikrofalowego. Liu Xiuying i współautorzy, prowadząc reakcję w obecności $K_2CO_3-Al_2O_3$, uzyskali *N*-benzyloftalimid z wydajnością 98% po 420 s [4]. Chociaż czas samej reakcji był stosunkowo krótki, to jednak przygotowanie katalizatora ($K_2CO_3-Al_2O_3$) oraz oczyszczanie produktu reakcji wydłużało proces od 9 do 10 h. Metoda z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego została ulepszona poprzez zastosowanie polietylenoglikolu-400 (PEG) jako katalizatora PTC oraz *N,N*-dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika [5]. W wyniku tak zmodyfikowanej reakcji otrzymano produkt z wydajnością 98,5% po 120 s, przy czym cały cykl trwał jedynie 20 min.

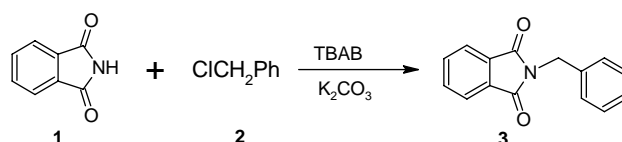
W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się reakcje w warunkach bezrozsączalnikowych, prowadzone w obecności promieniowania mikrofalowego [6]. Brak rozpuszczalnika niesie ze sobą wiele korzyści. Pozwala zmniejszyć ryzyko eksplozji, gdy reakcja prowadzona jest w zamkniętym naczyniu, oraz pozwala wyeliminować drogie, toksyczne i trudne do usunięcia z mieszaniny reakcyjnej rozpuszczalniki. Syntezy w warunkach bezrozsączalnikowych kwalifikuje je do reakcji „zielonej chemii”. Pierwsze próbné reakcje *N*-alkilowania ftalimidu wykonywane były w układzie zawierającym wodorotlenek potasowy oraz bromek tetrabutylamoniowy (TBAB), jednak procesy te zachodziły gwałtownie z dużym efektem cieplnym, co prowadziło do termicznej degradacji mieszaniny reakcyjnej [7]. Wyeliminowanie wodorotlenku potasu spowodowało znacznie łagodniejszy przebieg reakcji, jednak czas uległ wydłużeniu z kilkunastu sekund do kilku minut. W wyniku procesu, w którym zastosowano czterokrotny nadmiar molowy węglanu potasu oraz ok. 25% nadmiar molowy chlorku benzylu, uzyskano produkt *N*-benzylowania ftalimidu z 93% wydajnością w ciągu 4 min [8].

2. Badania własne

W artykule przedstawiono badania nad syntezą *N*-benzyloftalimidu w warunkach bezrozsączalnikowej katalizy międzyfazowej (PTC). Inspiracją do podjęcia badań w tym zakresie była obserwacja samorzutnego rozgrzewania się mieszaniny reakcyjnej stanowiącej ftalimid (1) i chlorek benzylu (2) w obecności węglanu potasu i TBAB. Analiza mieszaniny reakcyjnej wykazała, że w warunkach tych, po paru minutach, tworzy się *N*-benzyloftalimid (3).

W pierwszym etapie badań nad tworzeniem się *N*-benzyloftalimidu (3) w reakcji ftalimidu (1) z chlorkiem benzylu (2) w obecności TBAB jako katalizatora analizowano wpływ K_2CO_3 (tab. 1). Z przeprowadzonych prób wynika, że wydajność oraz efekt egzotermiczny wyraźnie zależą od ilości użytej zasady. Najwyższą wydajność (94%) uzyskuje się przy

stosunku molowym imid:K₂CO₃ równym 1:3. Obserwuje się przy tym wzrost temperatury mieszaniny reakcyjnej aż do 60°C. Tak ustalone warunki procesu uznano za optymalne dla reakcji *N*-benzylowania ftalimidu.



Przeprowadzono również próby, w których ftalimid (1) zastąpiono jego solą potasową (tab. 1, próba 5), oraz reakcję, w której zamiast chlorku benzylu (2) użyto bromku benzylu (tab. 1, próba 6), jednak wyniki doświadczeń wskazują, że czynniki te nie mają większego wpływu na przebieg i wydajność procesu.

Tabela 1

Bezropuszczalnikowa synteza *N*-benzylftalimidu (3) w reakcji ftalimidu (1) z chlorkiem benzylu (2), katalizowana przez TBAB, w zależności od ilości użytego K₂CO₃

Próba	K ₂ CO ₃ [mole]	Maksymalna temperatura mieszaniny reakcyjnej [°C]	<i>N</i> -benzylftalimid (3)	
			wydajność [%], po 30 min reakcji	temperatura top. [°C] ^a
1 ^b	0,01	45	81	109–112
2 ^b	0,02	50	87	108–111
3 ^b	0,03	60	94	111–113
4 ^b	0,04	55	85	107–111
5 ^c	0,03	55	92	110–112
6 ^d	0,03	60	93	110–112

^a Dane dla surowego produktu (Lit. temp. top. 3: 113–114°C [5], 114–116°C [8], 118–119°C [9]).
^b Warunki reakcji: ftalimid (1) (0,010 mol), chlorek benzylu (2) (0,012 mol), TBAB (10 mol%).
^c Warunki reakcji: ftalimidek potasu (0,010 mol), chlorek benzylu (2) (0,012 mol), TBAB (10 mol%).
^d Warunki reakcji: ftalimid (1) (0,010 mol), bromek benzylu (0,012 mol), TBAB (10 mol%).

W kolejnym etapie badań testowano efektywność katalizatorów PTC, w warunkach reakcji uznanych za optymalne, stosując obok TBAB TEAC (chlorek tetraetyloamoniowy), TEBA (chlorek trietylobenzylamoniowy), CTMAB (bromek cetylotrimetyloamoniowy), TBAFTB (tetrafluoroboran tetrabutylamoniowy) oraz DABCOB (dibromek 1,4-didodekano-1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu) (tab. 2).

Z zebranych w tab. 2 danych wynika, że postęp i wydajność reakcji syntezy *N*-benzylftalimidu (3) zależą od rodzaju użytego katalizatora PTC. Najwyższe wydajności w najkrótszym czasie uzyskano z użyciem TBAB (94%) (tab. 2, próba 1) oraz TBAFTB (88%) (tab. 2, próba 2). Zastosowanie TEBA wiąże się z obniżeniem wydajności (65%) pomimo sześciokrotnego wydłużenia czasu reakcji (tab. 2, próba 3). Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej na wrzącej łaźni wodnej skutkuje skróceniem czasu tej reakcji do 30 min, przy zachowaniu zbliżonej wydajności (tab. 2, próba 4). Podobne skrócenie czasu reakcji w zależności od ogrzewania mieszaniny reakcyjnej zaobserwowano w przypadku pozosta-

łych katalizatorów PTC (tab. 2, próba 5–8). W przypadku prowadzenia procesu bez obecności katalizatorów PTC nie zaobserwowano postępu reakcji (tab. 2, próba 9–10), co dowodzi ich istotnej roli w *N*-benzylowaniu ftalimidu (**1**).

Tabela 2

Bezropuszczalnikowa synteza *N*-benzylftalimidu (3**) w reakcji ftalimidu (**1**) z chlorkiem benzylu (**2**), w obecności K_2CO_3 i katalizatorów PTC^a**

Próba	Katalizator PTC	Czas trwania reakcji [min]	<i>N</i> -benzylftalimid (3)	
			wydajność [%]	temperatura top. [°C]
1	TBAB	30 ^b	94	111–113
2	TBATFB	30 ^b	88	109–112
3	TEBA	180 ^b	65	108–111
4	TEBA	30 ^c	62	109–111
5	TEAC	180 ^b	70	109–112
6	TEAC	30 ^c	64	109–111
7	CTMAB	30 ^c	60	110–111
8	DABCO	30 ^c	75	110–111
9	0	180 ^b	0	–
10	0	180 ^c	0	–

^a Warunki reakcji: ftalimid (**1**) (0,010 mol), chlorek benzylu (**2**) (0,012 mol), K_2CO_3 (0,030 mol), katalizator PTC (10 mol%).
^b Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej.
^c Mieszaninę reakcyjną ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej.

Ustalone warunki bezropuszczalnikowego *N*-benzylowania ftalimidu w obecności TBAB i K_2CO_3 zastosowano z powodzeniem w reakcjach *N*-benzylowania i *N*-alkilowania imidów [10–11].

3. Część eksperymentalna

Temperatury topnienia oznaczono na aparacie Böetius. Widma IR wykonano na spektrometrze Bio–Rad FTS–175C w pastylkach KBr, a widma ¹H NMR na aparacie Tesla 487C (80 MHz) w roztworze $CDCl_3$, stosując TMS jako standard wewnętrzny. Postęp reakcji i czystość produktów były monitorowane metodą TLC (płytki silicazelu, Merck 60 F₂₅₄), stosując jako eluent chloroform/metanol (90:10).

Reakcje *N*-benzylowania ftalimidu (**1**) chlorkiem benzylu (**2**)

Mieszaninę składającą się z 1,47 g (0,01 mola) ftalimidu (**1**), 4,14 g (0,03 mola) bezwodnego K_2CO_3 oraz 0,32 g (0,001 mola) TBAB ucierano w moździerzu, aż do uzys-

kania pudrowej konsystencji. Do tak przygotowanej mieszaniny reakcyjnej dodano 1,2 ekwiwalentu chlorku benzylu (**2**). Całość mieszano szpatułką przez ok. minutę i pozostawiono w temperaturze pokojowej. W ciągu 10–15 min mieszanina rozgrzała się do temperatury 60°C, a po kolejnych 15–20 min temperatura mieszaniny obniżyła się do temperatury pokojowej. Wydzielenie *N*-benzyloftalimidu (**3**) realizowano przez dodanie do mieszaniny 100 ml wody i odsączeniu surowego produktu. Jakość uzyskanego połączenia oceniano na podstawie wyników analizy TLC, badań fizykochemicznych oraz pomiarów temperatury topnienia.

4. Podsumowanie

W artykule przedstawiono badania nad *N*-benzylowaniem ftalimidu (**1**) w warunkach bezrozpuszczalnikowej katalizy międzyfazowej (PTC). Wykonane badania dowodzą, że reakcja ftalimidu (**1**) z chlorkiem benzylu (**2**) w obecności K₂CO₃ prowadzi do *N*-benzyloftalimidu (**3**). Największą wydajność (94%) uzyskano w obecności TBAB jako katalizatora PTC, przy stosunku molowym imid:K₂CO₃ równym 1:3. Spośród testowanych katalizatorów PTC najwyższe wydajności uzyskano z użyciem TBAB (94%) oraz TBAFTB (88%).

Literatura

- [1] Manske R.H.F., *Org. Synth. Coll.*, **2**, 83, 1943; **12**, 10, 1932.
- [2] Gabriel S., *Ber.*, **20**, 2227, 1887.
- [3] Weisz A., Lanyi B., *Magyar Kem. Folyoirat*, **39**, 153, 1933; [*C. A.* **28**, 5815, 1934].
- [4] Liu X.Y., Qie L.J., Ma Z.G. et al., *Chem. J. Internet*, **4**, 34, 2002.
- [5] Liu X.Y., Qie L.J., Ma Z.G. et al., *Chem. J. Internet*, **5**, 66, 2003.
- [6] Diddams P., Butters M., *Solid Supports and Catalysts in Organic Chemistry*, ed. K. Smith, Ellis Harwood, London 1992.
- [7] Bogdał D., *Zastosowanie promieniowania mikrofalowego w reakcjach przeniesienia międzyfazowego w układach bezrozpuszczalnikowych*, Monografia 248, Politechnika Krakowska, Kraków 1999.
- [8] Bogdał D., Pielichowski J., Boroń A., *Synlett*, **37**, 873, 1996.
- [9] Le Z.G., Chen Z.Ch., Hu Y., Zheng Q.G., *Synthesis*, **7**, 995, 2004.
- [10] Kowalski P., Jaśkowska J., Bojarski A.J., Duszyńska B., *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 209, 2008.
- [11] Jaśkowska J., Kowalski P., *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1371, 2008.