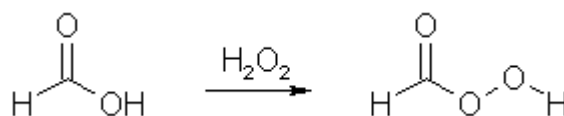


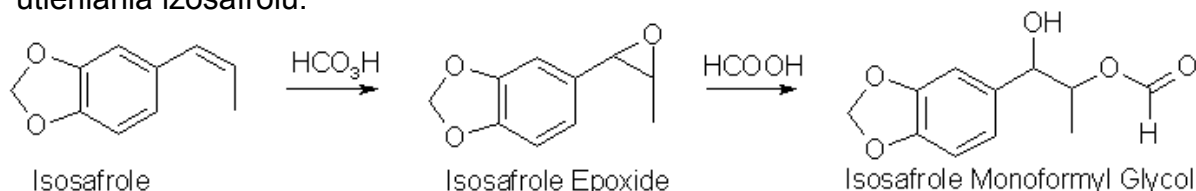
MDP2P.

Bardzo powszechnym sposobem przekształcania propenylobenzenu (fenylopropenu) w fenylo-2-propanon (czego przykładem jest konwersja izosafrolu do 3,4-metyleno-dioksy-fenylo-2-propanonu, MDP2P) jest utlenianie alkenu (propenylobenzenu) za pomocą nadkwasu. Nadkwas jest kwasem karboksylowym, który został poddany reakcji z nadtlenkiem wodoru, tworząc wysoce reaktywny nadkwas, który jest w stanie przenieść jeden ze swoich atomów tlenu do alkenu, tworząc epoksyd (trójcłonowy pierścień zawierający dwa atomy węgla i jeden tlen). Nadkwas powstaje w ten sposób, czego przykładem jest konwersja kwasu mrówkowego do kwasu nadmrówkowego:

Jeśli do izosafrolu (lub jakiegokolwiek innego propenylobenzenu) doda się kwas mrówkowy,

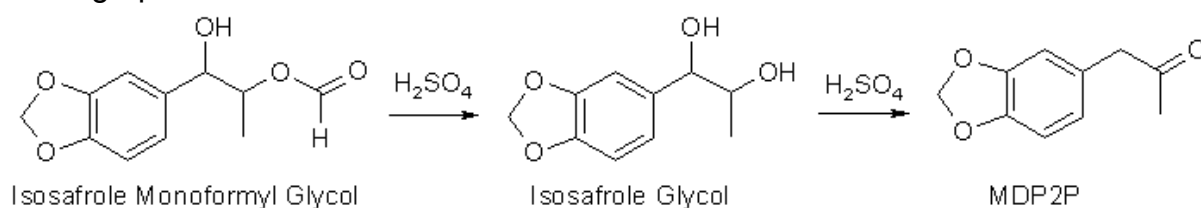


pierwszym etapem jest utworzenie epoksydu. Trójcłonowy epoksyd jest cząsteczką naprężoną i łatwo otwiera się w obecności silnego kwasu, a kwas mrówkowy jest wystarczająco silnym kwasem, aby to zrobić. Kwas mrówkowy jest zawsze obecny w roztworze, często jako rozpuszczalnik, a w każdym razie powstaje z kwasu nadmrówkowego po przeniesieniu dodatkowego atomu tlenu do alkenu. Rezultatem jest ester między glikolem izosafrolowym, 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1,2-propanodiol i kwasem mrówkowym, tutaj nazywanym glikolem monoformylowym izosafrolu. Jest to główny produkt reakcji otrzymany w tej reakcji. Obecne są inne produkty utleniania, takie jak reszkowy epoksyd i część glikolu bez obecnej grupy estrowej, a także pewne zanieczyszczenia powstałe w wyniku nadmiernego utleniania izosafrolu.



Aby przekształcić ester glikolu izosafrolowego w MDP2P, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez kilka godzin z rozcieńczonym (15% wag.) wodnym roztworem kwasu siarkowego (H_2SO_4), gdzie ester najpierw ulega hydrolizie do glikolu izosafrolowego, który pod wpływem silnego kwasu ulega dehydratacji (eliminacji wody) i przegrupowaniu do postaci MDP2P w reakcji zwanej przegrupowaniem Pinacola.

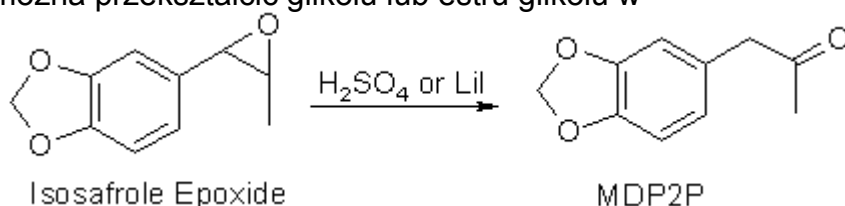
Przegrupowanie Pinacola:



Prawie każdy nadkwas może być użyty do utleniania alkenów, jednym z najczęściej używanych na małą skalę w profesjonalnych laboratoriach jest kwas m-chloroperbenzoesowy, który jest stosunkowo stabilny w stanie czystym, lub monoperoksy-ftalan magnezu. Zaletą jest to, że nie trzeba ich przygotowywać bezpośrednio przed użyciem, ale wadą jest ich wysoka masa cząsteczkowa (na dużą skalę potrzebna byłaby bardzo duża ilość nadkwasu) i to, że są znacznie droższe niż kwas nadmśrkowy. Dobrą alternatywą dla kwasu nadmśrkowego jest kwas nadoctowy, który jest przygotowywany z powszechnie dostępnego kwasu octowego. Można stosować zarówno stężoną formę (lodowaty kwas octowy), jak i rozcieńczony 90% kwas octowy. Ponieważ kwas octowy nie jest tak silnym kwasem jak kwas mśrkowy, do wytworzenia kwasu nadoctowego potrzebny jest silny katalizator kwasowy, zwykle kilka ml kwasu siarkowego dodaje się do mieszaniny CH_3COOH i H_2O_2 , a dobrze wymieszany roztwór pozostawia się na noc. Często pożądane jest zneutralizowanie silnego kwasu siarkowego przed użyciem, co uzyskuje się przez dodanie dwóch równoważników octanu sodu, co następnie powoduje powstanie obojętnego siarczanu sodu i kwasu octowego, alternatywnie kwas nadoctowy można uwolnić od pozostałego H_2SO_4 przez szybką destylację próżniową (w niskiej temperaturze, aby uniknąć ryzyka wybuchu). Bezwodne roztwory kwasu nadoctowego mogą być również wytwarzane przez poddanie mieszaniny azeotropowej destylacji próżniowej w celu usunięcia wody.

Jeśli mieszanina reakcyjna nie jest tak kwaśna jak ta w zwykłej reakcji performatywnej (na przykład jeśli reakcja jest buforowana lub użyto słabszego nadkwasu), możliwe jest, że pośredni epoksyd nie zostanie otwarty pierścieniem do estru glikolu, ale nie stanowi to problemu, ponieważ kwas siarkowy może również otworzyć epoksyd i przekształcić go w pożądany MDP2P. Jeśli wyizolowany zostanie czysty epoksyd, można go izomeryzować do MDP2P, na przykład poprzez refluks z jodkiem litu w octanie etylu, ale nie można przekształcić glikolu lub estru glikolu w MDP2P.

Korzystne może być buforowanie mieszaniny reakcyjnej kwasu nadmśrkowego za pomocą środka



buforującego (takiego jak wodorowęglan sodu), ponieważ gdy pH jest wyższe, reaktywność nadkwasu jest niższa, co zmniejsza reakcje uboczne spowodowane nadmiernym utlenianiem produktu (może powstać kwas piperonylowy i kwas piperonylooctowy wraz z odpowiednimi aldehydami). Ważne jest również kontrolowanie temperatury reakcji, ponieważ wysokie temperatury również sprzyjają reakcjom ubocznym. Wydajność reakcji z zastosowaniem tych środków ostrożności jest na ogół wyższa (o około 20-25%) niż bez nich.

Dodanie słabej zasady, takiej jak węglan sodu lub wodorowęglan sodu (który w kontakcie z kwasem mśrkowym jest przekształcany w dwutlenek węgla i mśrczan sodu) nie wpływa na nadkwas, ponieważ jest on znacznie słabszym kwasem niż

odpowiadający mu kwas karboksylowy. Bufor wpływa jedynie na kwasowość roztworu spowodowaną przez rozpuszczalnik kwasu karboksylowego, co również jest naszym celem.

Kwasowość kwasów karboksylowych/nadkarboksylowych:

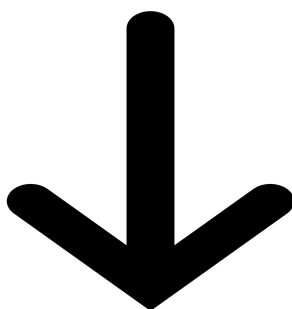
1. Kwas mrówkowy: pKa 3.6
2. Kwas nadmrówkowy: pKa 7.1
3. Kwas octowy: pKa 4.8
4. Kwas nadoctowy: pKa 8.2

Procedury zawarte w tym dokumencie odnoszą się do utleniania izosafrolu do MDP2P, ale mogą być stosowane do każdego propenylobenzenu (takiego jak anetol, izoapiole, izodillapiole i izomirycyny), z wyjątkiem asaronu. Asaron jest cząsteczką bardzo wrażliwą na kwasy, więc jasne jest, że nie zadziała w zwykłym utlenianiu kwasem nadmrówkowym. Nie zostało jeszcze udowodnione, czy asaron nie może być stosowany w utlenianiu kwasem nadoctowym lub buforowanym nadmrówkowym. Byłoby interesujące dowiedzieć się, co stanie się w buforowanym utlenianiu kwasu nadoctowego.

Kwas mrówkowy:

Standardowe utlenianie kwasem mrówkowym:

Była to najczęściej stosowana procedura utleniania nadkwasem, ponieważ to właśnie ona pojawiła się w Pihkal, Total Synthesis II2 i innych popularnych książkach na temat produkcji MDMA, takich jak The Complete Book of Ecstasy. Została ona zapoczątkowana przez japońskich chemików Fugisawa i Deguchi w latach 50-tych. Wydajność wynosi zazwyczaj 50-60% teoretycznie. Aceton w mieszaninie reakcyjnej służy jako współrozpuszczalnik, ułatwiając izosafrolowi mieszanie się z wodną mieszaniną kwasu nadmrówkowego. Wadą tego rozwiązania jest możliwość reakcji acetonu z nadkwasem, tworząc nadutlenek acetonu, bardzo niestabilny materiał wybuchowy. Bardzo żmudne jest także usuwanie nadmiaru kwasu mrówkowego za pomocą destylacji próżniowej (nie można go destylować pod zwykłym ciśnieniem, w przeciwnym razie istnieje ryzyko rozkładu).

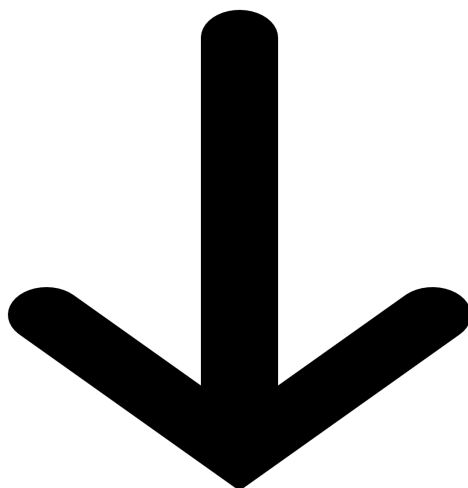


Eksperymentalna synteza:

Do dobrze mieszanego roztworu 34 gramów nadtlenu wodoru 30% w 150 gramach kwasu mrówkowego 80% dodawano kroplami roztwór 32,4 gramów izosafrolu w 120 ml acetonu z taką szybkością, która utrzymywała temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie nieprzekraczającym 40°C. Wymagało to nieco ponad 1 godziny, a w razie potrzeby stosowano zewnętrzne chłodzenie. Mieszanie kontynuowano przez 16 godzin, uważając, aby powolna reakcja egzotermiczna nie spowodowała nadmiernego ogrzewania. Dobrze sprawdziła się zewnętrzna łaźnia lodowa. W tym czasie roztwór zmienił kolor z pomarańczowego na głęboki czerwony. Wszystkie lotne składniki zostały usunięte pod próżnią, co dało około 60 gramów bardzo głębokiej czerwonej pozostałości. Rozpuszczono ją w 60 ml MeOH, potraktowano 360 ml 15% H₂SO₄ i ogrzewano przez 3 godziny na łaźni wodnej. Po schłodzeniu mieszaninę reakcyjną ekstrahowano 3x75 ml Et₂O, połączone ekstrakty przemyto najpierw H₂O, a następnie rozcieńczonym NaOH, a rozpuszczalnik usunięto pod próżnią. Pozostałość oddestylowano (przy 2,0 mmHg/108-112°C lub przy około 160°C przy pompie wodnej), uzyskując 20,6 gramów 3,4-metylenodioksyfenyloacetonu w postaci bladożółtego oleju. Oksym (z hydroksyloaminy) miał temperaturę topnienia 85-88°C. Półkarbazon miał temperaturę topnienia 162-163°C.

Utlenianie kwasem nadmrówkowym:

Procedura ta omija problem konieczności usuwania dużej ilości kwasu mrówkowego pod próżnią (co zajmuje dużo czasu i powoduje korozję pomp próżniowych) poprzez zalanie mieszaniny reakcyjnej wodą i ekstrakcję produktu pierwszej reakcji rozpuszczalnikiem organicznym. Inne osoby, w szczególności Eleusis, promowały praktykę zalewania mieszaniny reakcyjnej roztworem wodorotlenku sodu w celu zneutralizowania kwasu mrówkowego, ale ma to tę wadę, że spowoduje hydrolizę estru glikolu do glikolu przed reakcją z kwasem siarkowym, co w wielu przypadkach zmniejszy wydajność reakcji. Wydajność reakcji opisanej poniżej jest nieco niska, ale reakcja zwykle daje 50-60% teoretycznie. Metoda ta nie skaluje się tak dobrze, ponieważ do ekstrakcji potrzebna będzie ogromna ilość roztworu wodnego.



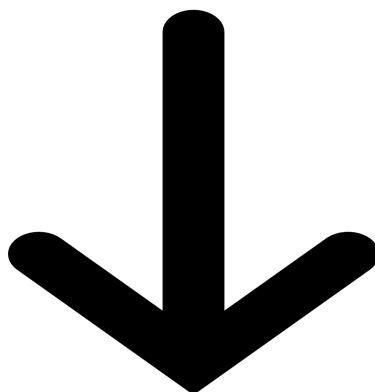
Eksperymentalna synteza:

Roztwór 65 gramów izosafrolu w 100 ml acetonu dodano w jednej porcji do mieszanego roztworu 60 ml H_2O_2 35% w 300 gramach kwasu mrówkowego 85% w zlewce o pojemności 1000 ml umieszczonej w łaźni lodowej (oba roztwory zostały wstępnie schłodzone do -20°C w zamrażarce). Do mieszaniny reakcyjnej dodano trochę lodu, aby zapobiec wzrostowi temperatury powyżej 40°C . Mieszaninę mieszano przez 16 godzin, po czym przelano ją do 1500 ml zimnej wody. Mętny roztwór ekstrahowano 3x100 ml CH_2Cl_2 , a zebrane ekstrakty uwolniono od rozpuszczalnika przez destylację.

Ciennoczerwoną pozostałość zebrano w 120 ml metanolu i dodano do 700 ml H_2SO_4 15%, a roztwór powoli utrzymywano w temperaturze wrzenia przez trzy godziny. Mieszaninę reakcyjną schłodzono i ekstrahowano 3x75ml CH_2Cl_2 . Ekstrakty przemyto 250 ml wody i 250 ml roztworu NaOH 5%. Fazę organiczną wysuszono nad MgSO_4 , przefiltrowano próżniowo, i filtr przemyto niewielką ilością CH_2Cl_2 , a rozpuszczalnik usunięto przez destylację. Czarną pozostałość oddestylowano z próżnią aspiratora 15 mmHg, uzyskując ~30 ml żółto-brązowego oleju (temperatura wrzenia $115-170^\circ\text{C}$), który przedestylowano, uzyskując 31 gramów (44%) intensywnie żółtego oleju (temperatura wrzenia $140-150^\circ\text{C}$), który dał pojedynczą plamkę w TLC.

Utlenianie buforowanym kwasem mrówkowym:

W artykule w Chemical Abstracts z 1975 r.4 znalazło się streszczenie utleniania izosafrolu, w którym zastosowano dodanie kwasu nadmrówkowego do zawiesiny węglanu sodu w roztworze izosafrolu w dichloroetanie i reakcji przez 5 godzin, w której wydajność podano jako 73% teoretycznie. Niewielkie eksperymenty przeprowadzone przez The Hive Collective (w szczególności Ritter, Gyro Gearloose i Baalchemist) wykazały, że użycie dwukrotnie większej ilości molowej wodorowęglanu sodu (NaHCO_3) zamiast węglanu sodu (Na_2CO_3), a także użycie dichlorometanu jako rozpuszczalnika było korzystniejsze, zarówno pod względem wydajności, jak i z praktycznego punktu widzenia. Temperatura roztworu reakcyjnego nie powinna przekraczać 40°C , a dzięki zastosowaniu bardziej powszechnego dichlorometanu jako rozpuszczalnika, jest to zapewnione automatycznie, ponieważ jest to jego temperatura wrzenia. Bardzo ważne jest zapewnienie dobrego mieszania w tej reakcji, tak aby warstwy organiczne i wodne były dokładnie wymieszane podczas całej reakcji. Kolejną zaletą tego wariantu jest to, że potrzeba znacznie mniej rozpuszczalników i kwasu nadmrówkowego. Wydajność tej reakcji jest również jedną z najwyższych odnotowanych, wahając się między 65-75%.



Eksperymentalna synteza:

Izosafrol (230 gramów, 1,42 mol) rozpuszczono w 550 ml dichlorometanu w kolbie okrągłodennej o pojemności 2000 ml (wyposażonej w chłodnicę zwrotną i wkraplacz), a do roztworu dodano 71 gramów (0,82 mol) NaHCO_3 . Następnie roztwór kwasu nadmrówkowego, który został przygotowany godzinę wcześniej przez zmieszanie 220 gramów (2,25 mol) H_2O_2 35% i 290 ml (350 gramów, 6,45 mol) HCOOH 85%, dodano kroplami do roztworu izosafrolu w ciągu 2 godzin, powodując wydzielanie się dwutlenku węgla i nieznaczny refluks. Mieszaninę pozostawiono do mieszania w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, a następnie przelano do rozdzielacza o pojemności 2000 ml. Dolną warstwę organiczną odlano, a górną warstwę wodną przemyto w lejku 100 ml dichlorometanu, ekstrakt DCM dodano do warstwy organicznej, którą następnie przemyto 2x200 ml wody i 150 ml solanki (stężony wodny chlorek sodu). Jasnożółte ekstrakty wodne przemyto 75 ml dichlorometanu, a fazy organiczne połączono i pozbawiono rozpuszczalnika przez destylację na łaźni wodnej.

Pozostały pomarańczowy olej rozpuszczono w 400 ml metanolu i lekko ogrzewano w 2000 ml kolbie okrągłodennej z 1400 ml H_2SO_4 15% przez 2 godziny przy dobrym mieszaniu. Roztwór pozostawiono do ostygnięcia, odlano ciemną dolną warstwę, a warstwę wodną ekstrahowano 3x200 ml eteru dietylowego. Połączone warstwy organiczne przemyto 3x200 ml wody, 300 ml NaOH 5% i 200 ml solanki, wysuszono nad MgSO_4 i przefiltrowano. Eter oddestylowano, a pozostałość poddano destylacji próżniowej przy użyciu aspiratora próżniowego (~15 mmHg), uzyskując 174 gramów (68%) żółtego MDP2P (temp. wrzenia 130-150°C).

Kwas nadoctowy:

Utlenianie kwasem nadoctowym:

Naukowcy zainteresowali się zastąpieniem kwasu nadoctowego kwasem nadmrówkowym w celu utlenienia izosafrolu do MDP2P, ponieważ kwas octowy jest znacznie łatwiej dostępny niż kwas mrówkowy i powinien być w stanie wykonać to zadanie równie dobrze. Inspiracją była dyskusja na grupie dyskusyjnej alt.drugs.chemistry.usenecie.com w Usenecie w 1996 roku. Ulepszenia do opisanej tam procedury zostały wprowadzone przez grupę chemików i zostały wypróbowane przez Semtexium (aka Semtex Enigma), a wyniki można znaleźć tutaj. Dodatkowym ulepszeniem byłoby zneutralizowanie kwasu siarkowego użytego do katalizowania tworzenia kwasu nadoctowego 25 gramami octanu sodu przed dodaniem izosafrolu. Kwas nadoctowy tworzy się bardzo łatwo przez zmieszanie kwasu mrówkowego z nadtlenkiem wodoru, ale w przypadku kwasu octowego wymaga silnego katalizatora kwasowego i 12-16 godzin odstania.

Materiały:	1. 1500 ml lodowatego kwasu octowego
-------------------	--------------------------------------

	2. 325 ml nadtlenu wodoru 30% 3. 5 ml kwasu siarkowego 98% 4. 500 ml acetonu 5. 325 gramów izosafrolu 6. 8750 ml wody demineralizowanej/destylowanej 7. 1500 ml dichlorometanu 8. 500 ml metanolu 9. 398 gramów H ₂ SO ₄ 98% w 2300 ml wody (H ₂ SO ₄ 15%) 10. 1250 ml roztworu wodorotlenku sodu 5% 11. 50 gramów bezwodnego siarczanu magnezu
--	--

Eksperymentalna synteza:

1. Zmieszaj kwas nadoctowy z H₂O₂ 30% i 5 ml H₂SO₄ w 3 litrowej kolbie, zmieszaj i zostaw mieszaninę do odstania na 12 godzin.
2. Do osobnej kolby dodaj 500 ml acetonu i 325 gramów izosafrolu, i zostaw w łaźni lodowej do ochłodzenia.
3. Kolbę z kwasem nadoctowym schłódź do -5 stopni C, i ciągle mieszając dodaj roztwór izosafrolu w acetonie. Po dodaniu, mieszaninę mieszaj w temp. pokojowej przez 16 godzin.
4. Po 16 godzinach, przelej mieszaninę do 7500 ml wody, wymieszaj i ekstraktuj 3 razy po 500 ml dichlorometanu. Ekstrakty połącz, i odparuj pod próżnią.
5. Pozostały syrop po destylacji rozpuść w 500 ml metanolu i dodaj do 2500 ml roztworu H₂SO₄ 15%. Całość poddaj delikatnemu refluksowi przez 2 godziny, i po refluksie kolbę schłódź do temperatury pokojowej.
6. Oddziel warstwę kwasu od ciemnobrązowej warstwy, i następnie ekstrahuj ją 3 razy po 400 ml DCM (z wcześniejszych ekstrakcji). Ekstrakty zmieszaj razem.
7. Przemyj ekstrakty 1250 ml wody, a potem 1250 ml roztworu NaOH 5%.
8. Warstwę organiczną wysusz bezwodnym siarczanem magnezu, przefiltruj całość. Rozpuszczalnik następnie odparowano, a pozostałość poddano destylacji próżniowej otrzymując 200 gramów MDP2P.

Napisane przez: Fudes