



VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ V PRAZE
Fakulta chemické technologie
Ústav organické technologie

Laboratoř specializace výroba léčiv
(M111015) a technologie organických látek a
chemické speciality (M111012)

T

Využití faktorového plánování v oblasti chemických specialit

Vedoucí práce:

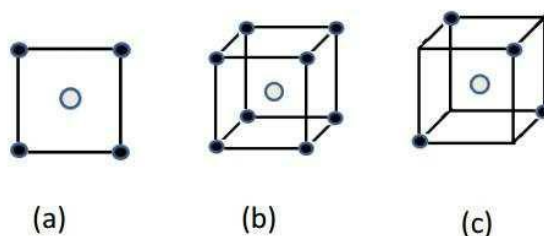
Ing. Eva Zapletalová, Ph.D.

Umístění práce:

F07

1. Úvod

Faktorové plánování je optimalizační metoda, hojně využívaná převážně ve farmaceutické průmyslové praxi. Tato metoda je časově náročnější a velmi citlivá na chybu měření, ale poskytuje velké množství informací a zahrnuje i možné interakce mezi podmínkami. Cílem faktorového plánu je navrhnout uspořádání pokusů, které by co nejlépe postihlo vliv těchto faktorů popř. i jejich interakcí na sledovanou veličinu při pokrytí celého prostoru měření. Pro plánování tímto způsobem se využívá různých metod o různé časové a finanční náročnosti. Nejvýznamnější je úplný faktorový plán, který se používá při nižším počtu faktorů (optimální 2 nebo 3). Úplný faktorový plán spočívá v postupném otestování všech možných kombinací faktorů. Pokud jsou uvažovány dvě úrovně faktoru, používá se k určení množství pokusů vzorec 2^k , kde „k“ je počet faktorů. Při úplných faktorových plánech jsou provedeny všechny možné kombinace úrovní sledovaných faktorů. Vzhledem k množství experimentů se úplný faktorový plán zjednodušuje různými způsoby, například využitím jednofaktorového plánu nebo částečného faktorového plánu, který navrhuje jen polovinu, čtvrtinu nebo osminu pokusů oproti úplnému faktorovému plánu. Na obrázku 1 je schematicky znázorněn navrhovaný počet měření pro dva (a) nebo tři (b) faktory a částečný faktorový plán pro 3 faktory (c) se dvěma úrovněmi a středovým bodem, který je možné, ale ne nutné, také provést.

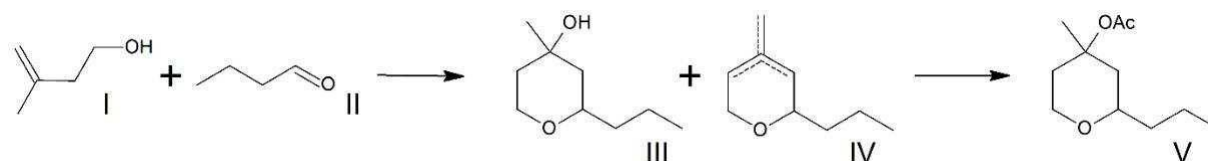


Obrázek 1: Faktorový plán experimentu a navrhovaný počet měření pro dva (a) faktory nebo tři (b) faktory se dvěma úrovněmi a částečný faktorový plán pro 3 faktory (c) se dvěma úrovněmi.

Laboratorní práce je v tuto chvíli zaměřena na optimalizaci přípravy meziprojektu pro syntézu vonné látky Clarycet.

Clarycet (obrázek 2, V) je komerční název pro acetát tetrahydro-4-methyl-2-propyl-2*H*-Pyran-4-olu, který se vyznačuje květinovou vůní s ovocnými a dřevitými podtóny. Lze jej připravit dvoukrokovou syntézou. Prvním krok této syntézy, kterým se budete v rámci této laboratorní úlohy zabývat, spočívá v kysele katalyzované Prinsově cyklizaci isoprenolu (obrázek 2, I) s butanalem (II). V závislosti na složení reakční směsi může druhý krok probíhat několika způsoby: i) esterifikace substituovaného tetrahydropyranolu (III) kyselinou octovou nebo

acetanhydridem nebo ii) adice kyseliny octové na dvojnou vazbu substituovaného dihydropyranu (IV).



Obrázek 2: Syntéza Clarycetu (I – isoprenol, II – butanal, III - 4-methyl-2-propyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol, IV – 5,6-dihydro-4-methyl-2-propyl-2*H*-pyran, V – Claryceti; acetát tetrahydro-4-methyl-2-propyl-2*H*-Pyran-4-olu)

2. Postup laboratorní práce

2.1 Příprava faktorového plánu

Výtěžek Prinsovy cyklizace pro přípravu Clarycetu se dá ovlivnit několika faktory a to: druhem a množstvím katalyzátoru, teplotou, použitým rozpouštědlem, poměrem reaktantů a přidavkem vody. Pokud by byl požadován úplný faktorový plán, byl by počet experimentů vzhledem k rozsahu laboratorní práce neúměrně velký (až 2^6 v případě 2 úrovní 6 faktorů, tzn. 2 teploty, 2 katalyzátory atd.). Proto bude navržen částečný faktorový plán pro 3 faktory o 2 úrovních (tj. 4 experimenty). Pro návrh vhodného faktorového plánu se používá software Statistica, záložka Statistics, funkce DoE, záložka Design experiment. Je nutné zadat 2 úroňový plán se 3 faktory a 4 experimenty. Faktorový plán pak vypadá podobně, jako ukazuje tabulka 1, s tím, že 1 a -1 jsou úroňně faktoru např. pro teplotu nižší (-1) a vyšší hodnota (1).

Tabulka 1: Návrh částečného faktorového plánu pro 3 faktory o 2 úrovních

Číslo pokusu	Faktor A	Faktor B	Faktor C
1	1	1	1
2	-1	-1	1
3	1	-1	-1
4	-1	1	-1

2.2 Popis experimentu

Prinsova cyklizace se provádí v baňce s bočním vývodem pro odběr vzorků opatřené zpětným chladičem. Nejprve jsou vyhřátý olejové lázně pro regulaci teploty reakce a připraví se zpětné chladiče. Reakce budou prováděny s heterogenním katalyzátorem dle zadání. Do jednotlivých baněk (4 ks) budou navážena potřebná množství isoprenolu a butanalů, bude přidáno rozpouštědlo, baňka bude umístěna na magnetickou míchačku nad olejovou lázeň a nakonec bude přidán katalyzátor do baňky pomocí násypky. Ihned po vložení katalyzátoru do reakce bude baňka umístěna do olejové lázně a bude nastaveno míchání na požadované otáčky. Vzorky reakčních směsí budou odebírány v 15., 30., 60., 120. a 180. minutě experimentu (objem cca 0,1 ml), naředěny rozpouštědlem dle zadání, odstředěny, kapalná fáze bude separována a analyzována na plynovém chromatografu.

2.3 Analýza vzorků reakční směsi

Chromatografické analýzy vzorků reakčních směsí budou prováděny na plynovém chromatografu s plamenově-ionizačním detektorem (FID) s užitím nepolární kolony, parametry použité kolony a metody uvedete do protokolu.

2.4 Vyhodnocení výsledků

Pro vyhodnocení vlivu faktorů na reakci budou vypočteny 4 hodnoty, a to dvě hodnotící rychlost reakce: čas pro dosažení 50% konverze butanalů (případný výpočet extrapolací) a TOF v 15. minutě; a dvě zaměřené na selektivitu: selektivita k substituovanému tetrahydropyranolu v 50% konverzi, a poměr tetrahydropyranol/dihydropyrany v 50% konverzi. Konverze butanalů bude vypočtena dle rovnice 1, kde hodnoty uvedené v kulatých závorkách jsou jednotky, A_0 je analytická koncentrace výchozí látky na počátku (v čase τ_0) a A_τ je koncentrace výchozí látky v průběhu reakce (v čase τ). Jednotkou konverze jsou %.

$$K = \frac{A_0(\%) - A_\tau(\%)}{A_0(\%)} \cdot 100 \quad \text{Rovnice 1}$$

Selektivita v 50% konverzi se vypočítá podle rovnice 2, kde $THPol_{50}$ je analytická koncentrace tetrahydropyranolu v 50% konverzi butanalů, $\sum P_{50}$ je suma všech produktů v 50% konverzi. Jednotkou selektivity jsou %.

$$S_{90} = \frac{THPol_{50}}{\sum P_{50}} \quad \text{Rovnice 2}$$

Poměr THPol/DHP v 50% konverzi se vypočítá jako poměr analytické koncentrace tetrahydropyranolu a dihydropyranů.

TOF je reakční rychlost, vypočítaná podle rovnice 3, kde n_0 je počáteční látkové množství butanalu, K_{15} je jeho konverze v 15. minutě, m_{kat} je hmotnost katalyzátoru, 15 je počet minut reakce.

$$TOF = \frac{n_0 \cdot K_{15}}{m_{kat} \cdot 15} \quad \text{Rovnice 3}$$

Pro každou reakci tedy budou vypočteny 4 hodnoty, které budou vloženy do softwaru Statistica ve formě obdobné, jako je naznačeno v tabulce 2, kde Prom 1-3 jsou zadané faktory A-C a Prom 4-7 jsou vypočtené hodnoty (tedy čas pro dosažení 50% konverze - t, selektivita v 50% konverzi - S, poměr THPol/DHP v 50% konverzi - P a TOF).

Tabulka 2: Příklad tabulky dat pro analýzu experimentu

Č. pokusu	Prom 1	Prom 2	Prom 3	Prom 4	Prom 5	Prom 6	Prom 7
1	1	1	1	t_1	S_1	P_1	TOF_1
2	-1	-1	1	t_2	S_2	P_2	TOF_2
3	1	-1	-1	t_3	S_3	P_3	TOF_3
4	-1	1	-1	t_4	S_4	P_4	TOF_4

Tato tabulka bude vyhodnocena opět v záložce Statistics funkce DoE, tentokrát záložka Analyze design. Je nutné zadat závisle proměnnou, což je sloupec vypočtené hodnoty (4-7), pro každý soubor hodnot zvlášť a nezávisle proměnné, což jsou faktory (A-C). Po kliknutí na tlačítko OK a Shrnutí je získán „efekt faktorů“, který udává vliv jednotlivých faktorů na vypočtenou hodnotu. Zhodnocení jednotlivých efektů v diskuzi je výstupem práce.

2.4 Obsah protokolu

Protokol k Laboratorní oboru Využití faktorového plánování v oblasti chemických specialit bude obsahovat tyto body:

- Úvod
- Cíl práce
- Stručný pracovní postup

- Schéma reakce a názvy možných vedlejších produktů vznikajících ve studované reakci
- Návrh faktorového plánu vygenerovaný softwarem Statistica
- Přesné navážky substrátů a katalyzátoru
- Charakteristiku kolony, podmínky použité chromatografické analýzy a retenční časy jednotlivých látek
- Tabulka pro analýzu experimentu podle vzoru tabulky 2
- Rovnice vlivu jednotlivých faktorů na rychlost reakce a selektivitu k tetrahydropyranolu a zhodnocení toho, jaký faktor má na průběh reakce největší vliv včetně doporučení, jaké podmínky by bylo vhodné zvolit, aby byl výtěžek tetrahydropyranolu co nejvyšší
- Závěr

2.5 Obecné poznámky

Do laboratoře dorazte vybaveni laboratorním pláštěm, ochrannými brýlemi (není nutné, pokud máte vlastní dioptrické) a kalkulačkou. Připravte se na výpočty zmíněné v této práci (výpočet navážek reakce dle molárního poměru reaktantů, základní výpočty).

Software Statistica je dostupný pomocí virtuální učebny:

<https://vc.vscht.cz/software/virtualni-ucebna>

Laboratorní práce začíná obvykle v 8:00, v některé termíny bude ale začínat později (nejpozději ve 12:00 (na to byste byli s předstihem upozorněni emailem)). Práce probíhá ve dvou dnech – první den provedete samotnou reakci, odeberete vzorky a dáte je měřit. Druhý den vyhodnotíte naměřená data a seznámíte se s programem Statistica. Nemusí se jednat přesně o druhý den po provedení práce, ale i jiný den dle domluvy.

Poděkování

Děkuji kolegyním, které vytvořily předchozí verze tohoto návodu (abecedně): L. Dolejšová Sekerová, E. Vyskočilová, K. Zítová.