

Mikrovalna kemija u vodi

Diplomski studij
Primijenjena kemija

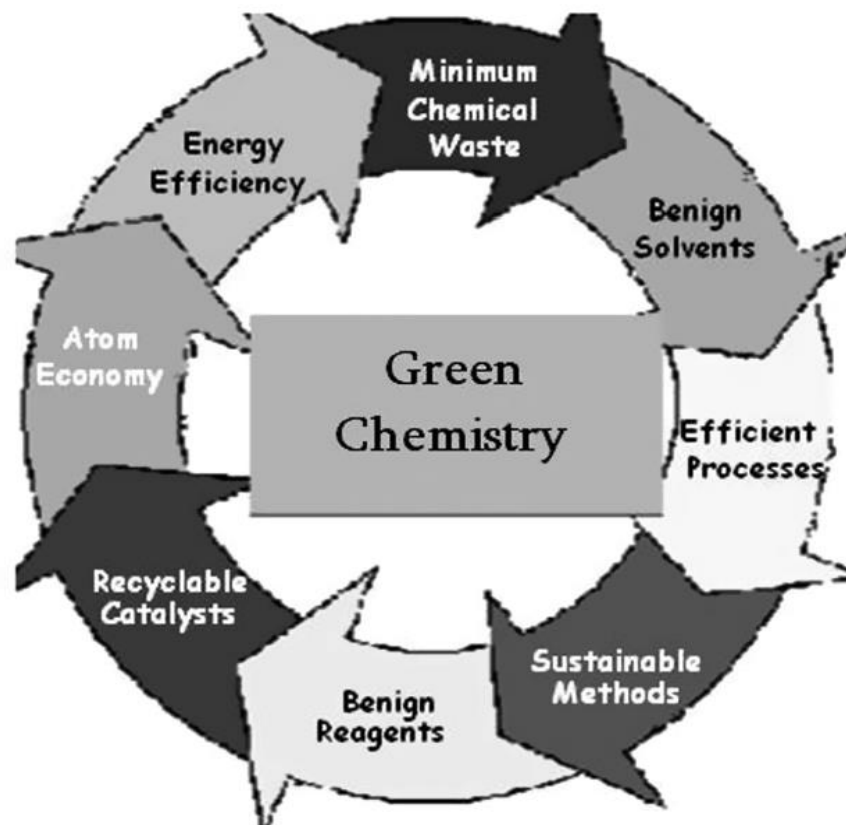
Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

UVOD

- **koncept zelene kemije** – zaštititi okoliš otkrićem novih kemijskih procesa i reakcija koje sprječavaju zagađenje
- odnosi se na sve aspekte kemije
- **farmaceutska zelena kemija** – razvoj novih, učinkovitih i ekološki prihvatljivih sintetskih metoda – disperzija opasnih i štetnih kemikalija i otpada u okoliš mora biti minimalna ili kompletno eliminirana
- **potrošnja materijala i energije minimalna – maksimalna učinkovitost**
 - The maximum amounts of reagents are converted to useful product (atom economy)
 - Production of waste is minimised through reaction design
 - Non-hazardous raw materials and products are used and produced wherever possible
 - Processes are designed to be inherently safe
 - Greater consideration is given to using renewable feedstocks
 - Processes are designed to be energy efficient

PRINCIPI ZELENE KEMIJE

- sprječavanje upotrebe lako isparljivih i toksičnih otapala
- ponovna upotreba katalizatora i reagensa
- upotreba benignih kemikalija, ekonomičnih sintetskih metoda s minimalnim brojem sintetskih koraka i nusprodukata
- energetski učinkoviti i blagi reakcijski uvjeti
- zbrinjavanje nastalog kemijskog otpada
- sintetski protokol često ne zadovoljava sve uvjete zelene kemije – **što više zadovoljenih uvjeta, proces je “zeleniji”**
- zamjena za toksična otapala – bio-otapala, superkritični fluidi, ionske otopine...

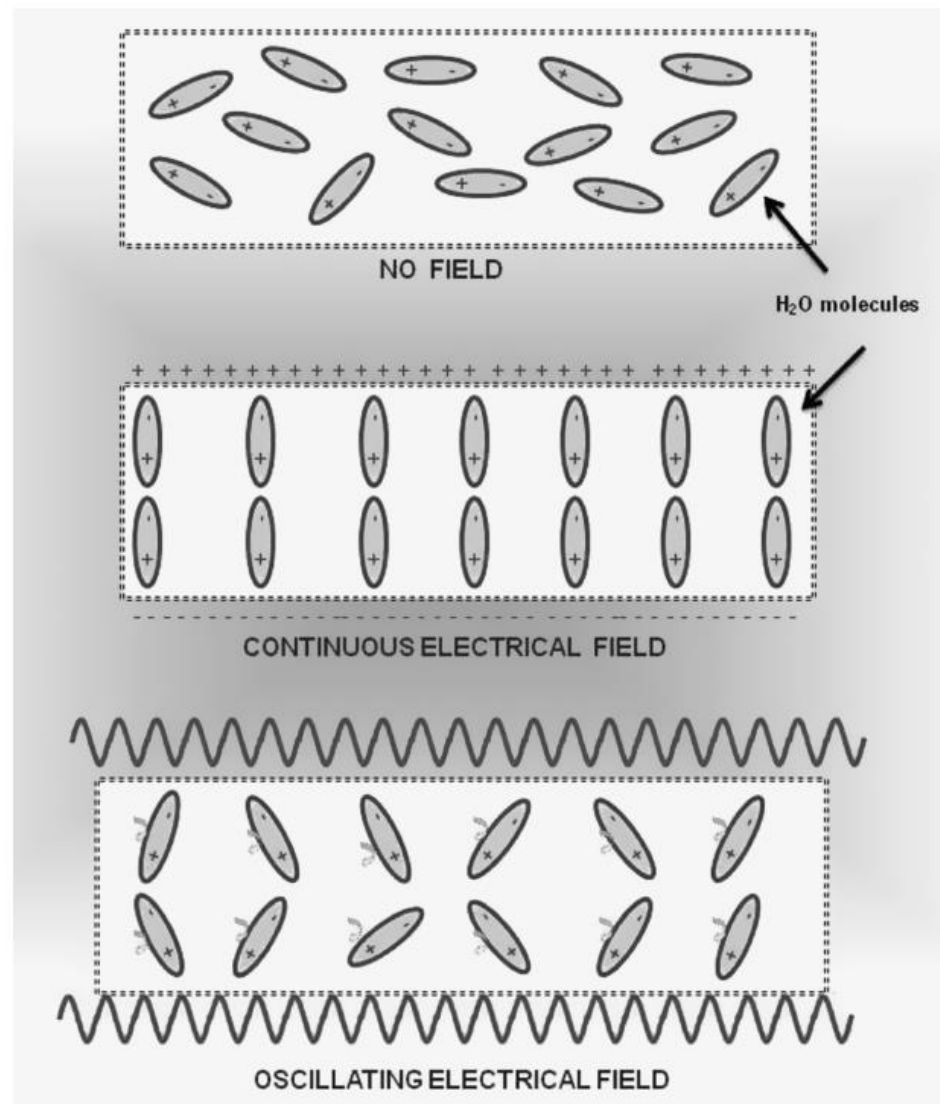


VODA KAO ZELENO OTAPALO

- jedan od najvažnijih prioriteta - upotreba **zelenih otapala** ili provođenje **reakcija bez otapala** (“solvent free”)
- takav proces mora biti primjenjiv na industrijskoj skali ili barem u pilot postrojenjima – “**scale up**”
- **voda** – velike količine, jeftina, netoksična, nekorozivna i nezapaljiva, visoki tlak para
- **glavni nedostaci**: a) velika većina organskih spojeva je slabo i/ili nije topljiva u vodi – heterogene otopine, b) izolacija produkata – uparavanje nije ekonomski isplativ proces
- bio-otapala, ionske otopine - nisu ekonomski isplative, toksične
- upotreba MW tehnike zagrijavanja – voda je polarna i dobro apsorbira MW zračenje – ubrzavanje kemijskih reakcija
- optimiziranje potrošnje energije

VODA KAO ZELENO OTAPALO

- mehanizam dipolarne polarizacije i ionske vodljivosti molekula vode
- heterogene otopine
- bez međufaznih katalizatora jer je **voda pseudo organsko otapalo** – visoke temperature
- sinteza novih organskih molekula, polimernih materijala, nanomaterijala, enzimatska i nanokataliza

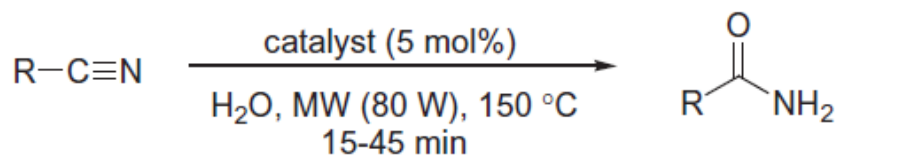


Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

- veliki broj razvijenih ekološki prihvatljivih metoda MW organske sinteze – metal-katalizirane reakcije

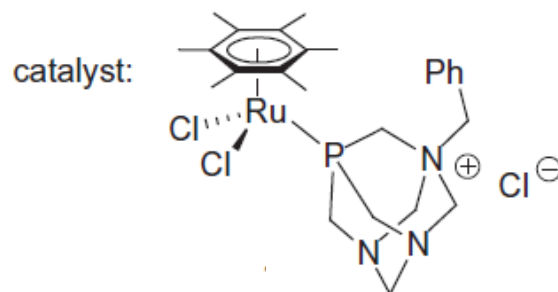
Reakcije adicije

- hidriranje nitrila – velika industrijska primjena – tradicionalne metode zahtijevaju veliku količinu kiseline i baze za neutralizaciju uz nastajanje nusprodukata



95-99% (10 examples)

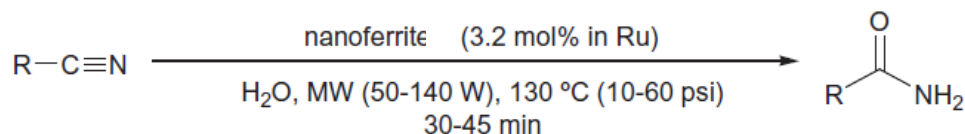
R = aryl, alkyl



Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

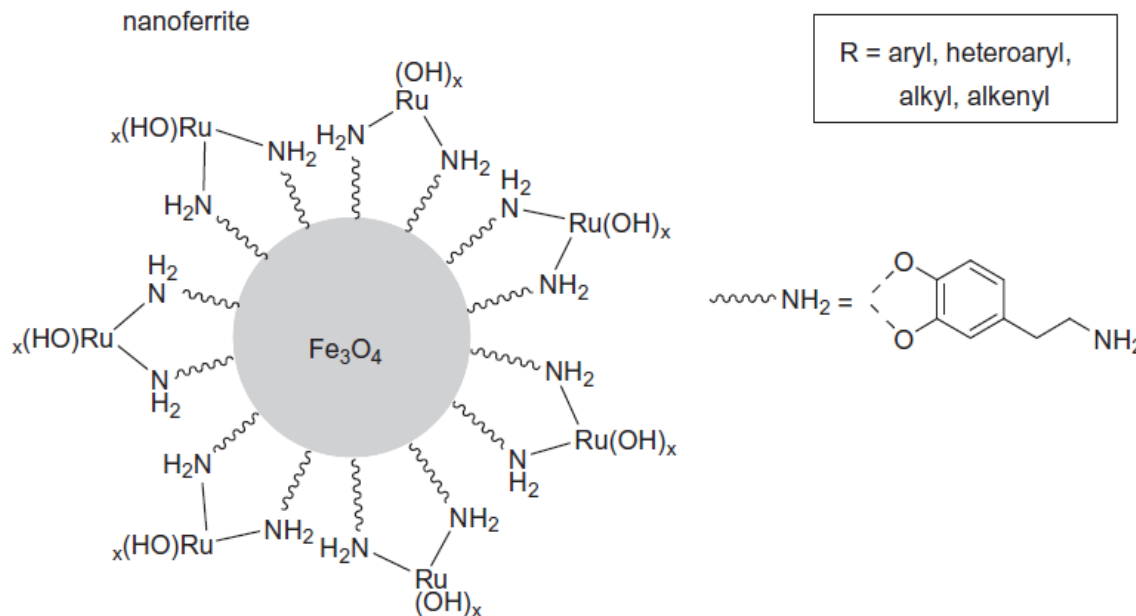
Reakcije adicije

- nanoferit – izrazita reaktivnost i selektivnost za MW hidriranje heteroaromatskih nitrila
- recikliranje katalizatora 3 puta



61-88% (12 examples)

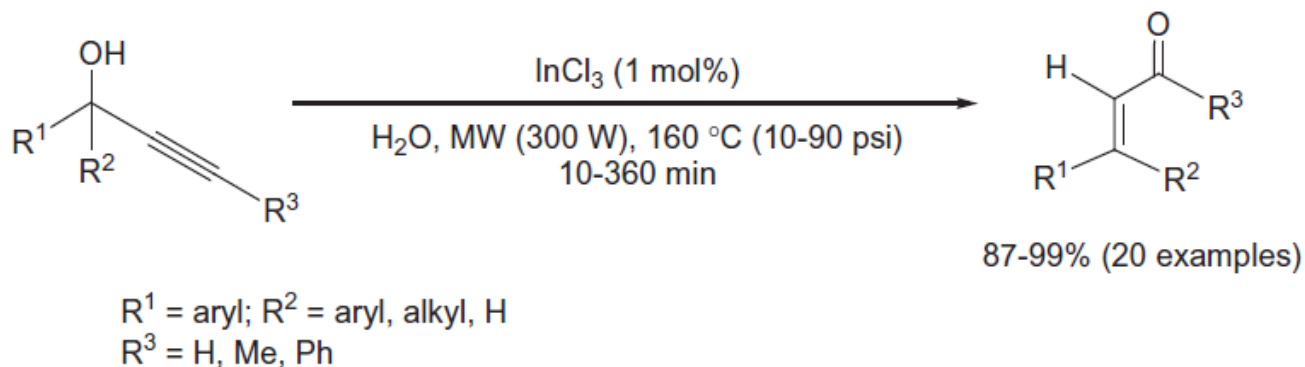
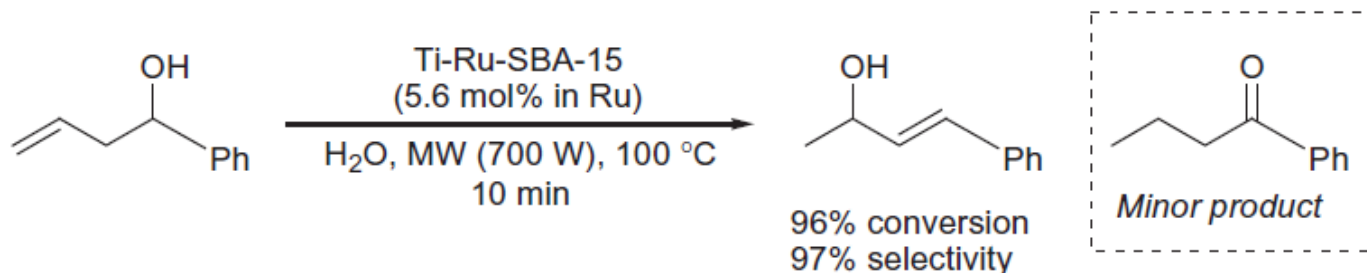
R = aryl, heteroaryl,
alkyl, alkenyl



Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije izomerizacije

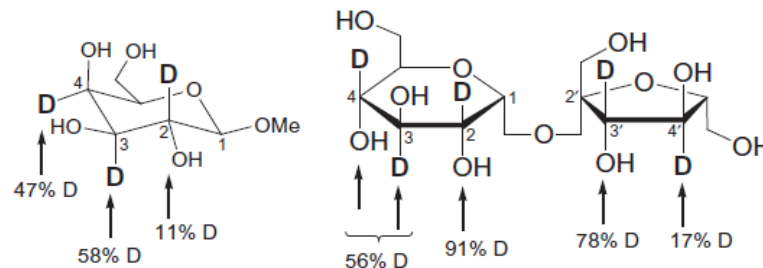
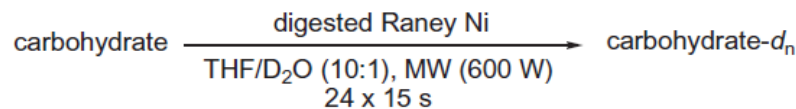
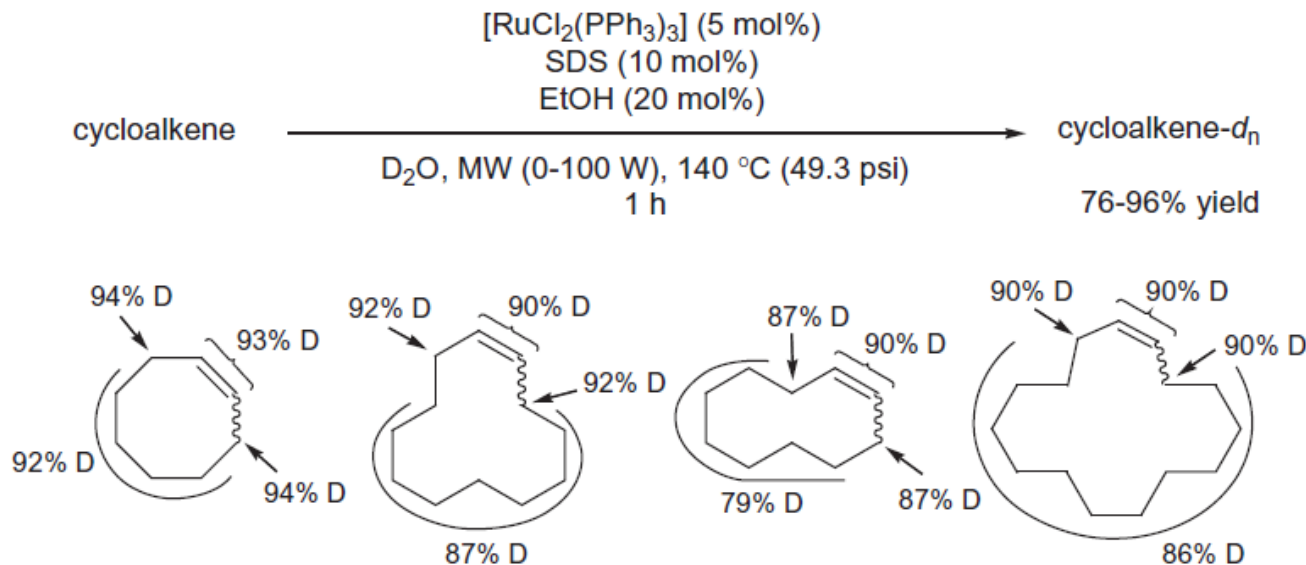
- nezasićeni alkoholi s više od jednog sp^3 C atoma između alkenskog dijela i OH skupine



Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije supstitucije

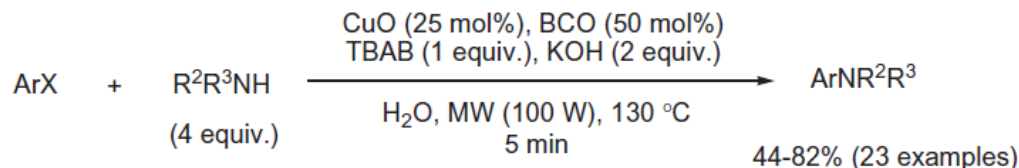
- *deuterijem obilježeni spojevi* – mehanistička istraživanja, standardi u masenoj spektroskopiji



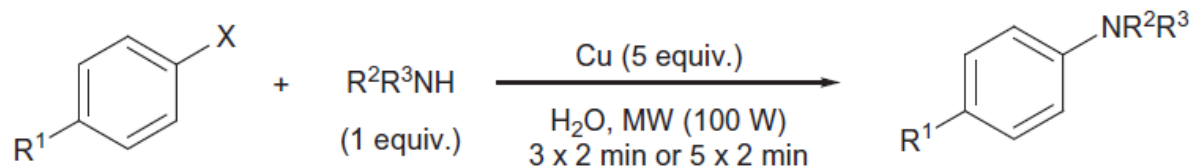
Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije supstitucije

➤ ariliranje amina

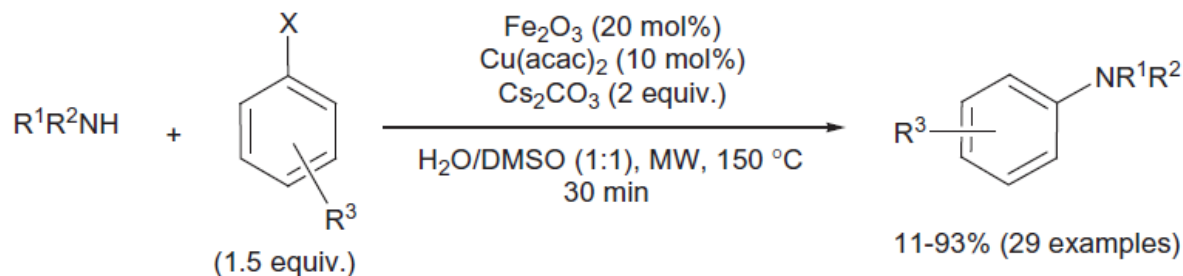


X = Br, I
R² = aryl, alkyl, R³ = H
or R², R³ = alkyl



X = Br, I; R¹ = H, Me
R², R³ = H, alkyl, aryl, -(C=O)R

71-91% (18 examples)



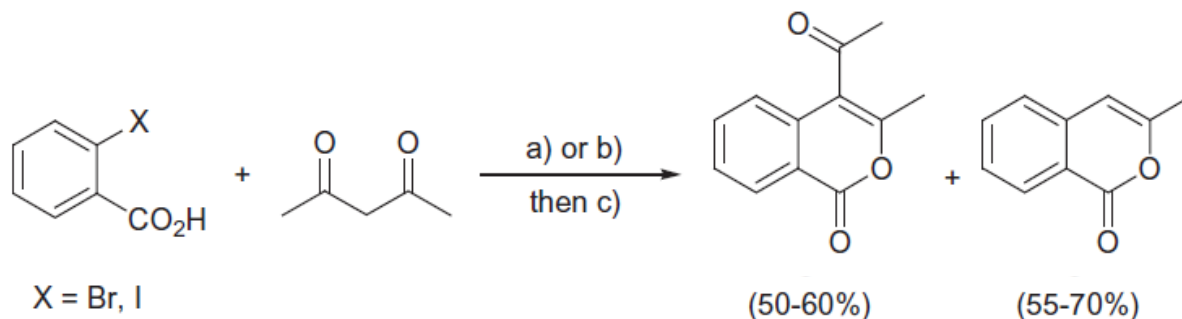
X = I, Br

11-93% (29 examples)

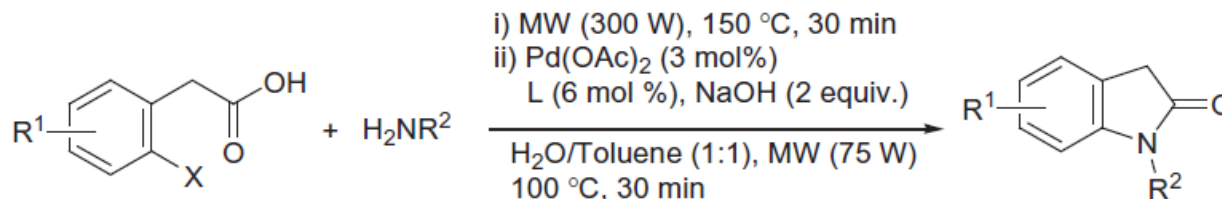
Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije ciklizacije

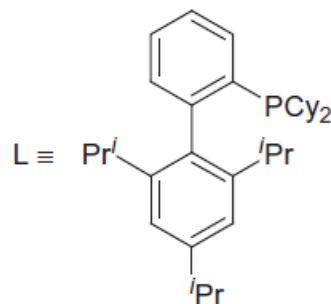
- 2003. – prvi slučaj MW inducirane metal-katalizirane cikloadicije



a) NaH, CuX, THF
b) KOH, CuX, H₂O, MW, 100-150 °C, 40-200 psi
c) dil. HCl



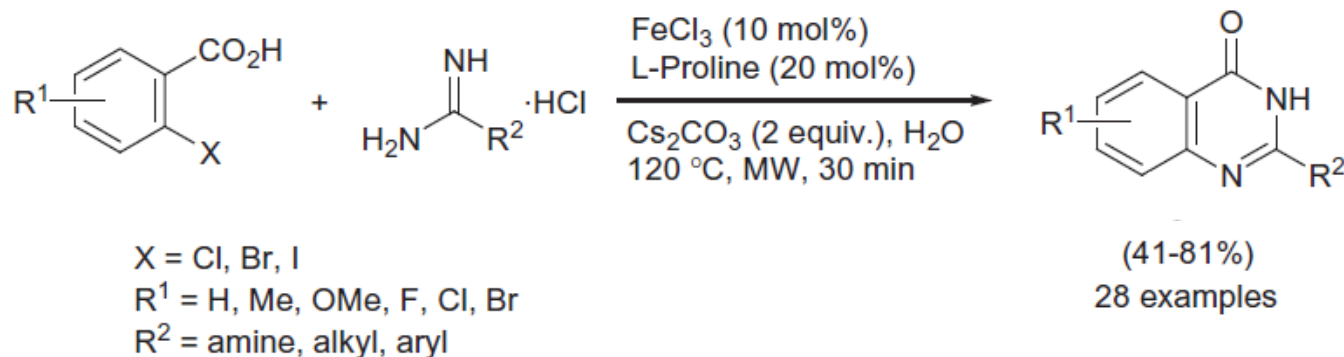
X = Cl, Br
R¹ = H, F, Cl, CF₃
R² = alkyl, aryl



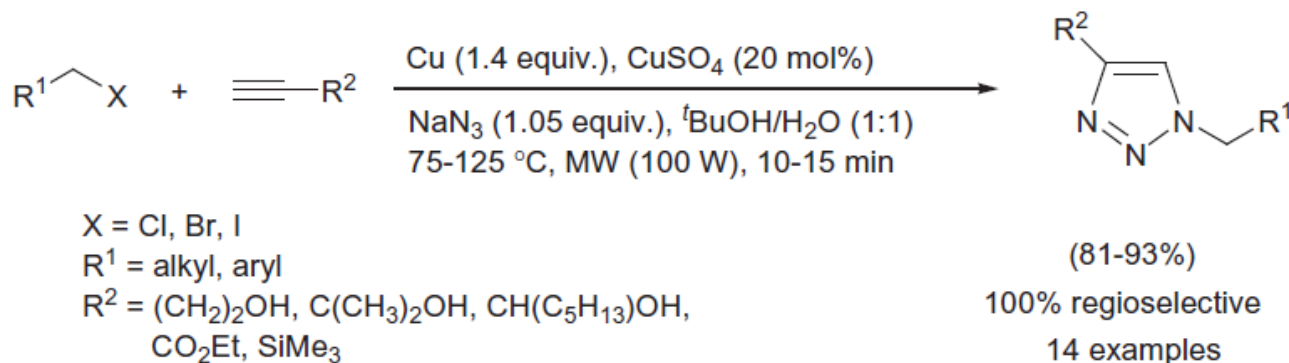
Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije ciklizacije

➤ prvi primjer Fe katalizirane MW sinteze *N*-heterocikličkih spojeva

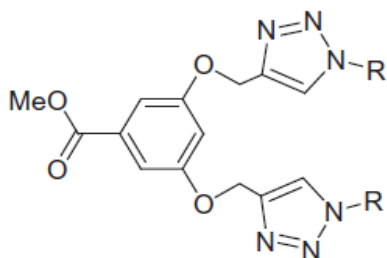


➤ *in situ* sinteza azida

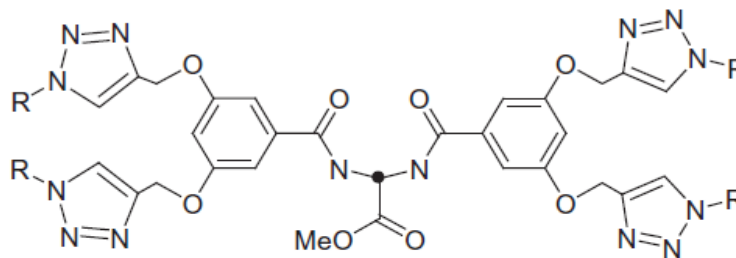


Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

- **dendrimeri** - razgranate simetrične molekule s izraženom strukturnom perfekcijom – bioaktivne molekule



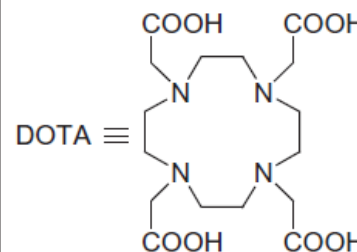
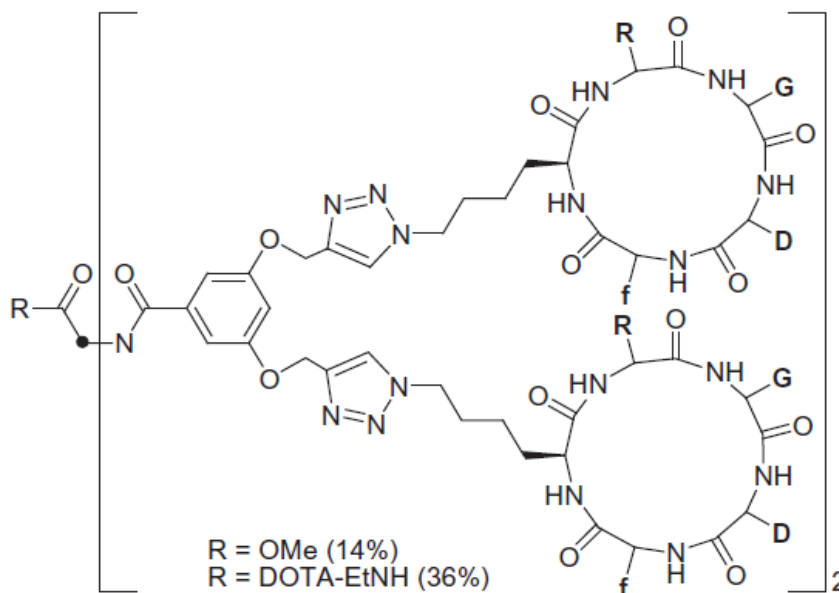
(48-96%)
9 examples



(14-91%)
5 examples

R = small, large and cyclic peptides

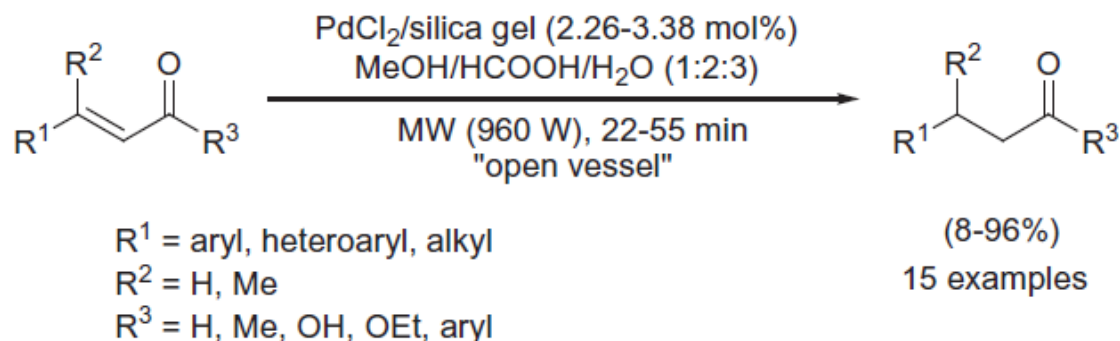
+ 2 octavalent examples
+ 1 hexadecavalent example



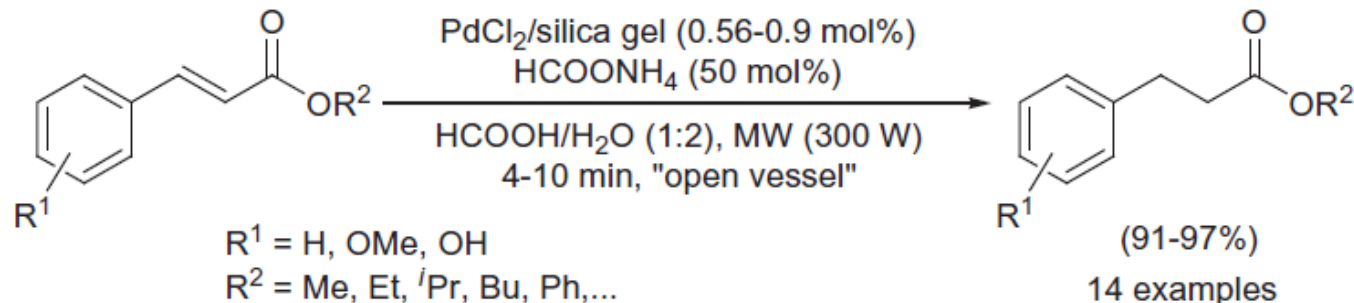
Metal-katalizirane MW reakcije u vodi

Reakcije redukcije i oksidacije

- redukcija α,β -nezasićenih karbonilnih spojeva spojeva



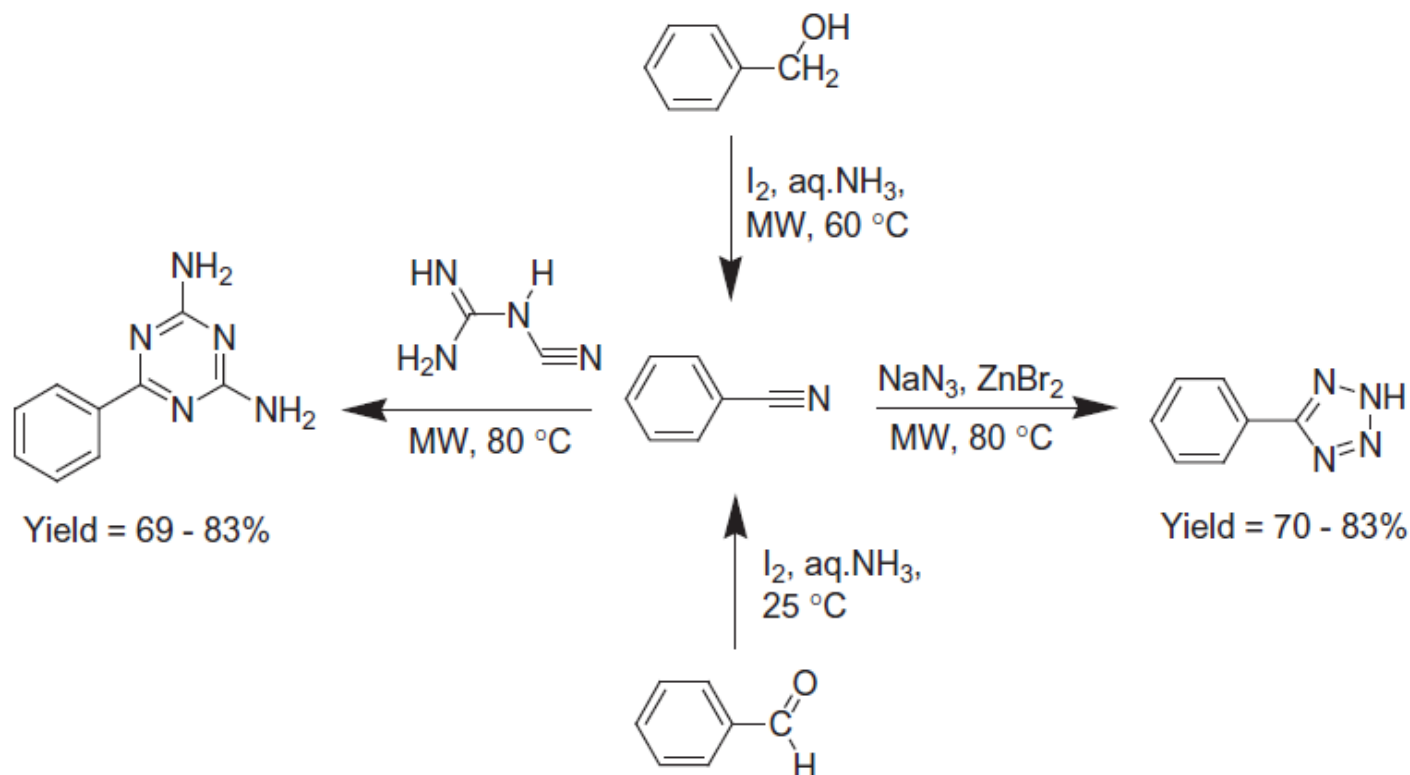
- kemoselektivna sinteza estera dihidrocimetne kiseline



MW sinteza bioaktivnih heterocikla u vodi

Dušikovi heterocikli

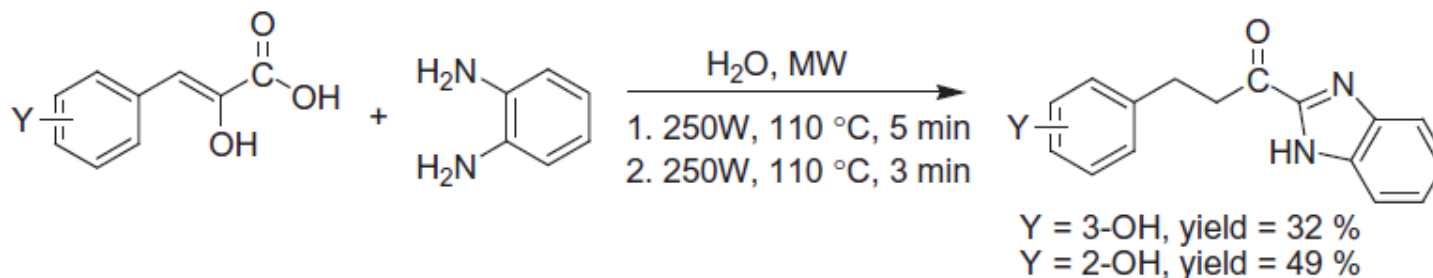
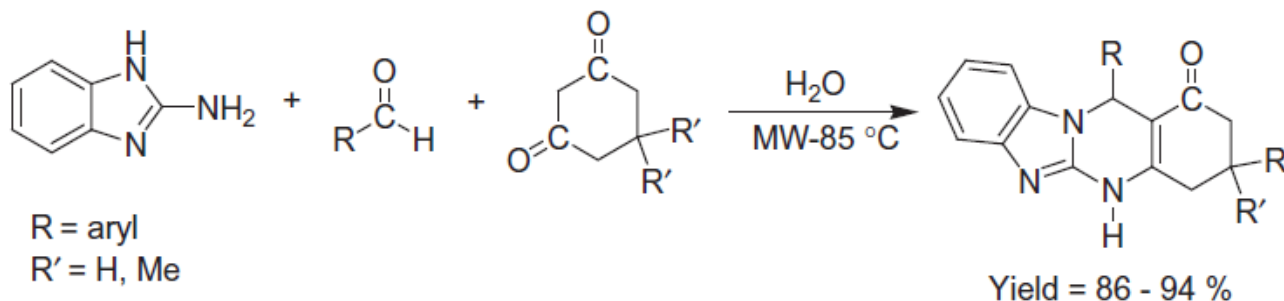
- prirodni spojevi – vitamini, hormoni, antibiotici, alkaloidi
- medicinska kemija – važni strukturni dijelovi za sve klase potencijalnih lijekova



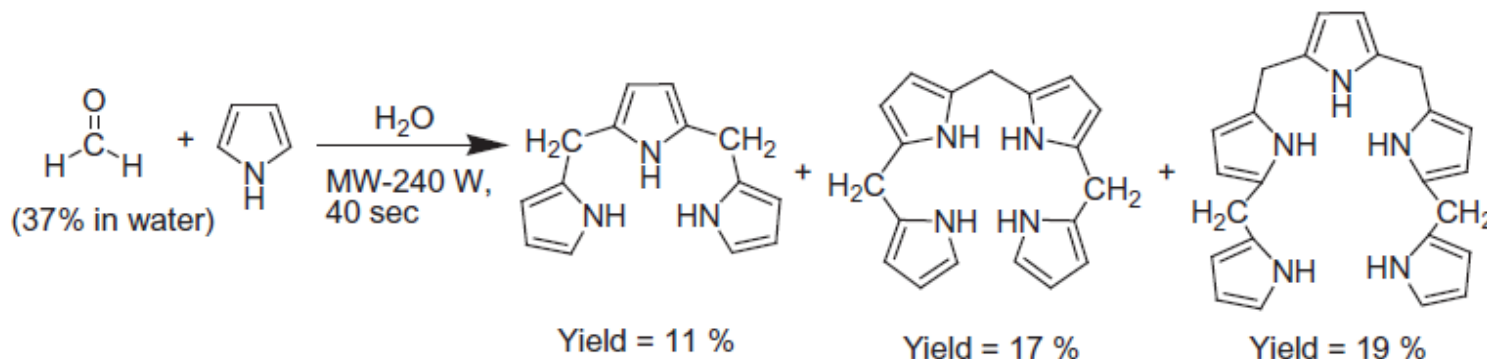
MW sinteza bioaktivnih heterocikla u vodi

Dušikovi heterocikli

➤ kondenzirani ciklički derivati



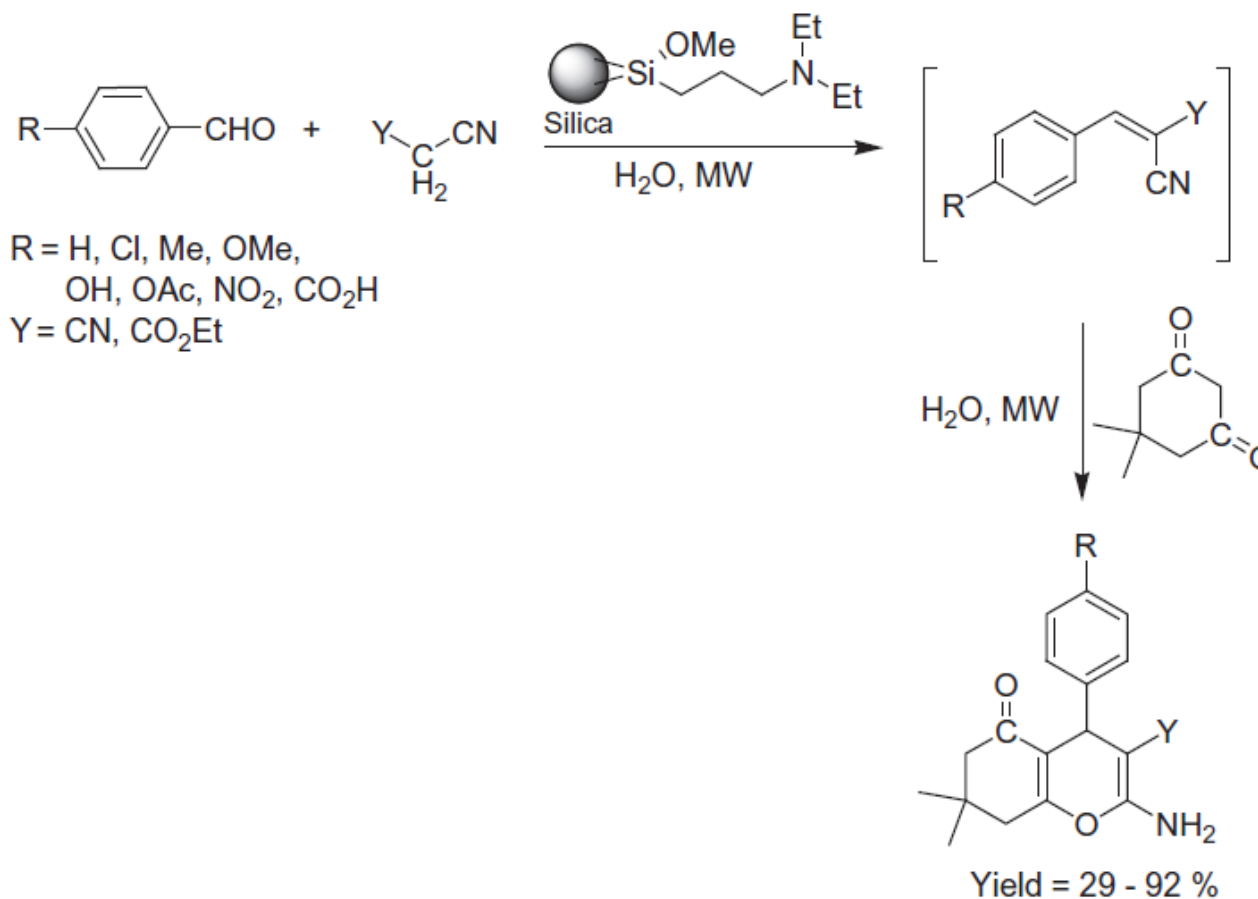
➤ porfirini



MW sinteza bioaktivnih heterocikla u vodi

Heterocikli sa S ili O atomima

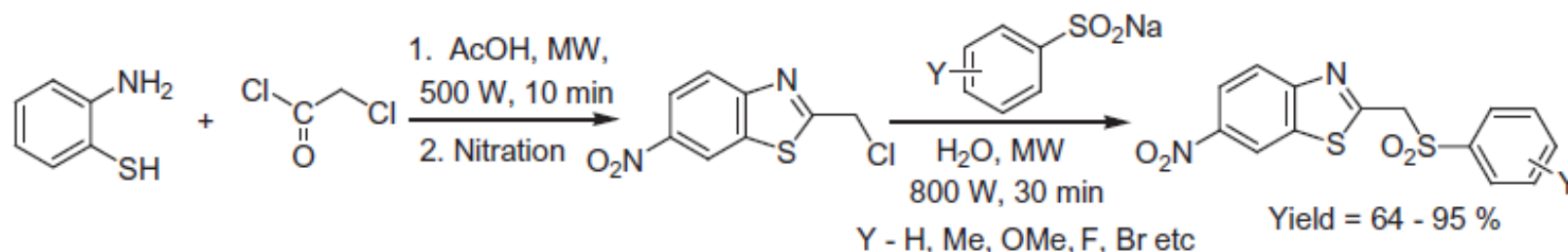
- tetrahidrobenzo[*b*]pirani – raznolike biološke karakteristike
- “one-pot” sinteza



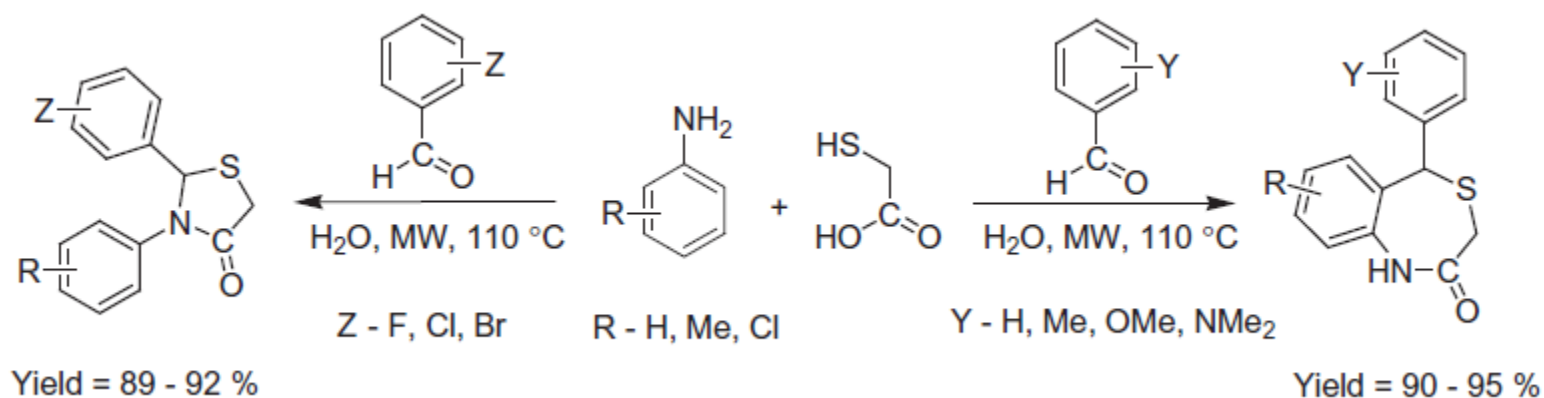
MW sinteza bioaktivnih heterocikla u vodi

Heterocikli sa S ili O atomima

- organosumporna kemija
- benzotiazoli



- benzotiazepinoni



MW enzimatske reakcije u vodi

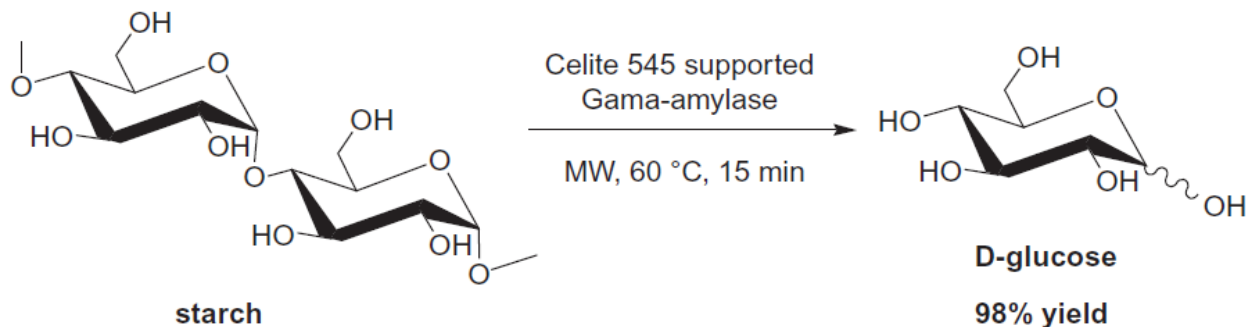
- enzimatska hidroliza proteina
- **istraživanja podijeljena u dvije kategorije:** a) enzimaska aktivnost nakon izlaganja mikrovalnom zračenju; b) enzimaska aktivnost tijekom izlaganja mikrovalnom zračenju

Table 5.1 Effect of microwave irradiation on enzyme activity in aqueous solutions.

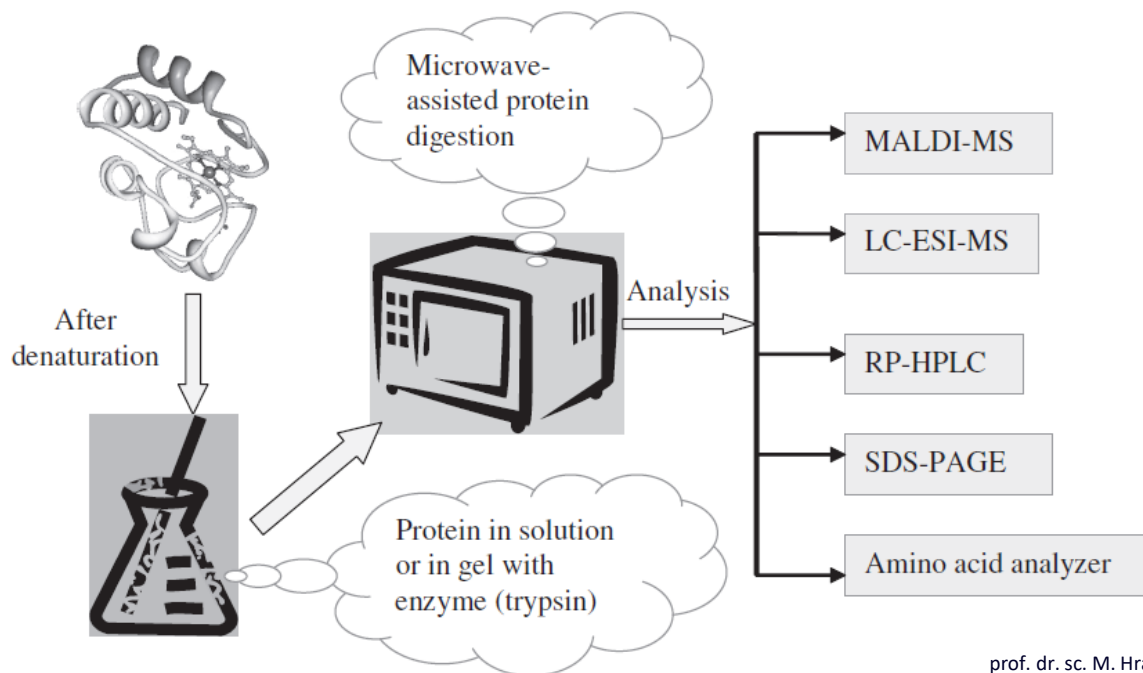
<i>Enzyme</i>	<i>Frequency (GHz)</i>	<i>MW Power (W g⁻¹)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>MW effect</i>	<i>Ref.</i>
Lactate dehydrogenase, acid phosphatase, and alkaline phosphatase	2.8	400–1000 mW cm ⁻²	37–50 (fixed)	No non-thermal effect, but thermally induced inactivation	62
Glucose 6-phosphate dehydrogenase, adenylate kinase, cytochrome <i>c</i> reductase	2.45	0.042	25–60	No effect	54
Horseradish peroxidase	2.45	62.5 to 375	25 (fixed)	No effect at low power density, but inactivation at high power density	56
Lysozyme and trypsin	2.45	0.1–0.6	30–95	No effect	55
Acetylcholinesterase	2.45		37	No direct effect unless thermal inactivation	63
Lactate dehydrogenase	3	30–1800	25–60	No effect but thermal activation	64
Alcohol dehydrogenase	40 to 115	10 mW cm ⁻²		No effect	57
Lactate dehydrogenase, glutamic oxaloacetic transaminase, and creatine phosphokinase	2.45	0.004–0.0162	37.5	No effect	58
Acetylcholinesterase, creatine kinase	2.45	0.001–0.1	37 (fixed)	No effect	59
Acetylcholinesterase	2.45		25	No effect	60
Cellulase from <i>Penicillium funiculosum</i>	2.45		35	No effect	61
β-Galactosidase from <i>Bacillus acidocaldarius</i>	10.4	1.1–1.7	70 (fixed)	Inactivation at low enzyme concentration, but no effect at high enzyme concentration	67

MW enzimatske reakcije u vodi

- MW zračenje u većini slučajeva nema utjecaja na enzimsku aktivnost u vodi

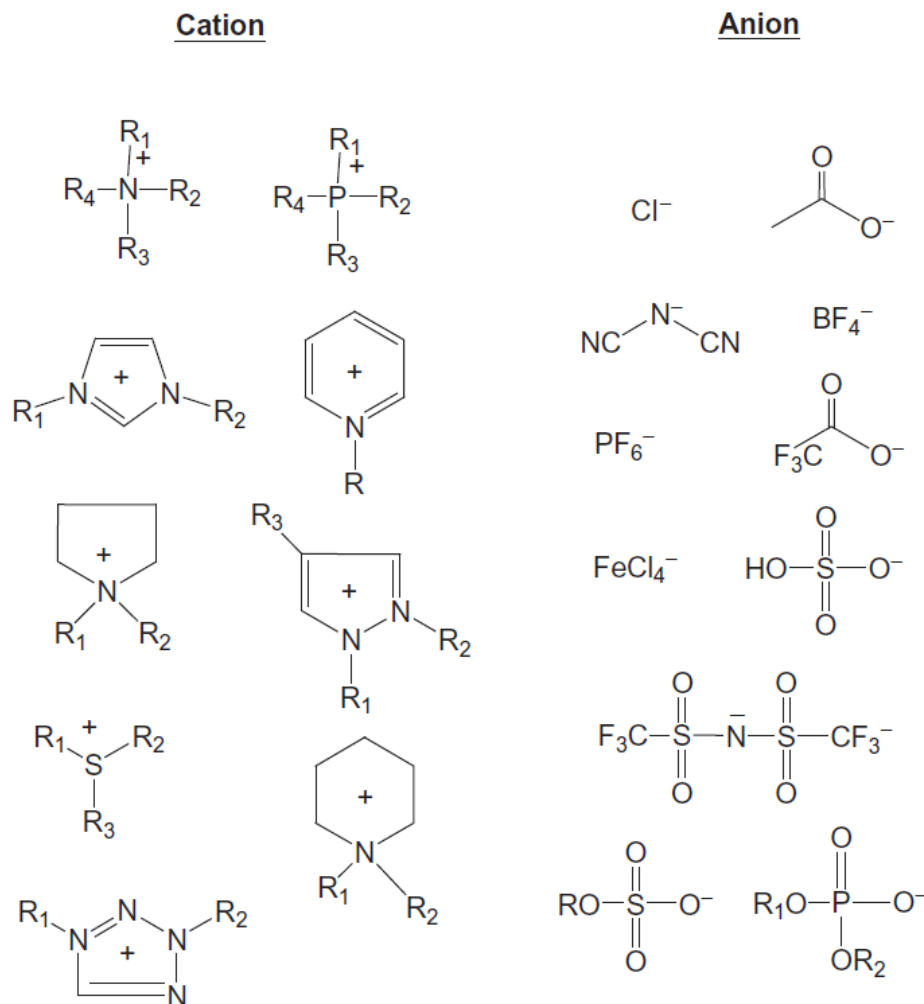


- za analizu strukture proteina provodi se enzimatska ili kemijska hidroliza u manje fragmente - proteomika



MW enzimatske reakcije u ionskim kapljevina

- ionske kapljevine – sadrže ione, tekućine ispod 100 °C, soli s niskom temperaturom taljenja
- **prednosti** – nizak tlak para, niska zapaljivost, visoka ionska vodljivost, visoka termalna vodljivost, dobra moć otapanja širokog spektra organskih supstrata, visoka termalna i kemijska stabilnost
- **primjena** - organska kataliza, anorganska sinteza, biokataliza, polimerizacija, kemijsko inženjerstvo



MW enzimatske reakcije u ionskim otopinama

- relativno polarna – slično alkoholima
- efikasno apsorbiraju MW zračenje – idealna za MW reakcije
- **manje štetna od organskih otapala**

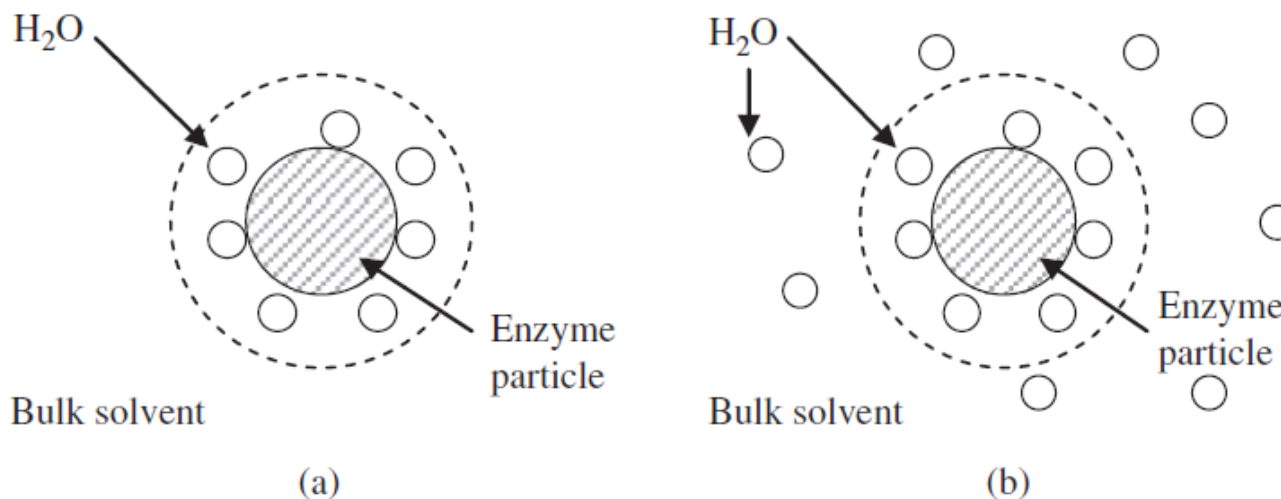
Table 5.2 Dielectric constants of some organic solvents and ionic liquids.

<i>Solvent^a</i>	<i>Dielectric constant, ϵ_s (temperature, °C)</i>	<i>Solvent^a</i>	<i>Dielectric constant, ϵ_s (temperature, °C)</i>
Water	80.1 (20) ^b	[EMIM][OTf]	15.2 (25) ^c
Methanol	33.0 (20) ^b	[EMIM][BF ₄]	12.8 (25) ^c
Ethanol	25.3 (20) ^b	[EMIM][Tf ₂ N]	12.3 (25) ^d
Acetonitrile	36.64 (20) ^b	[EMIM][EtSO ₄]	37.84 or 36.75 ^e
DMSO	47.24 (20) ^b	[BMIM][BF ₄]	11.7 (25) ^c
Dimethylformamide	38.25 (20) ^b	[BMIM][PF ₆]	11.4 (25) ^c or (20) ^f
1-Butanol	17.84 (20) ^b	[BMIM][Tf ₂ N]	11.7 (25) ^d
Dichloromethane	8.93 (25) ^b	[HMIM][PF ₆]	8.9 (25) ^c
THF	7.52 (22) ^b	Hexane	1.89 (20) ^b
Toluene	2.38 (23) ^b	Diethyl ether	4.27 (20) ^b

^aInitialism of ionic liquids: EMIM = 1-ethyl-3-methylimidazolium, BMIM = 1-butyl-3-methylimidazolium, HMIM = 1-*n*-hexyl-3-methylimidazolium, OTf = trifluoromethylsulfonate, Tf₂N = bis (trifluoromethylsulfonyl)imide.

MW enzimatske reakcije u ionskim otopinama

- vodom inducirano super zagrijavanje



- enzimatska čestica okružena slojem molekula vode u suhom i hidrofobnom otapalu – sloj vode ima visoku dielektričnu konstantu
- pod djelovanjem MW zračenja enzimatski dio ima višu temperaturu – aktivacija enzima

Mikrovalno zračenje u procesnoj kemiji

Diplomski studij
Primijenjena kemija

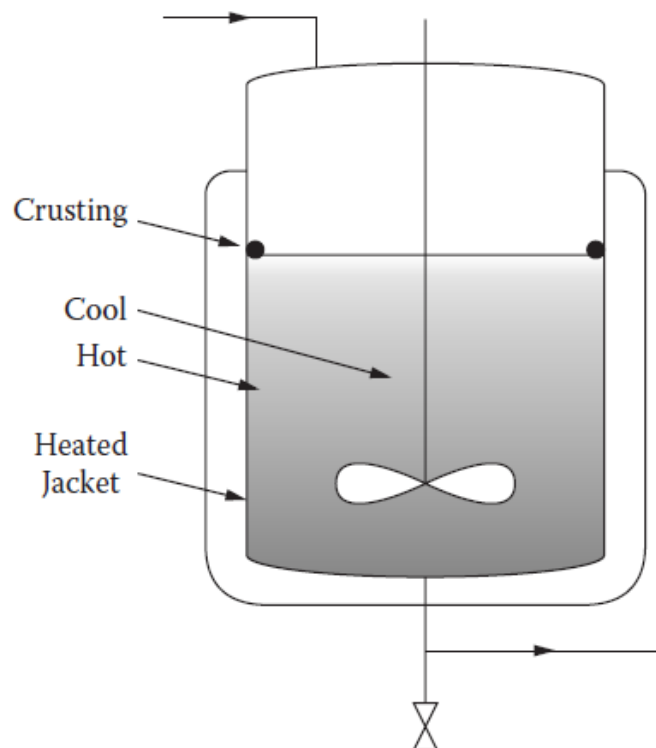
Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

UVOD

- temelji se na **pilot postrojenjima i “scale-up-u”** – odnosi se na proizvodnju na velikoj skali većinom u industriji
- MW zračenje koristi se najčešće za pročišćavanje, sušenje, polimerizaciju, analizu i analitičke metode, organsku sintezu, kemiju okoliša, proizvodnju hrane
- 1990.-tih prve publikacije o scale-up-u organskim reakcijama koje koriste MW zračenje
- Strauss – prvi kontinuirani protočni MW reaktor za sintezu na velikoj skali
- posebna važnost i primjena MW reaktora od 2000. godine u medicinskoj i farmaceutskoj kemiji – potreba za razvojem i dizajniranjem MR reaktora prilagođenih za scale-up

UVOD

- scale-up MW kemija posebno se razvija u zadnjih 5 godina
- temperaturni gradijenti – veliki problem kod provođenja reakcija na velikoj skali – dekompozicija
- potreba za velikim količinama uzoraka za biološka testiranja



efekti zagrijavanja u scale-up reaktoru
grijanom konvencionalnim načinom

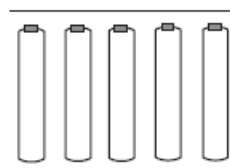
UVOD

General Summary of Reaction Classes Suitable for Microwave Scale-Up

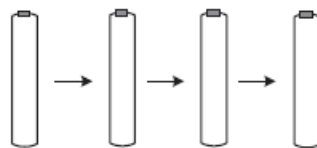
	Beneficial/Suitable	No Benefit/Unsuitable
Major reaction classes	Additions condensations Alkylations/acylations Heterocycle formation Hydrogenations S _N Ar reactions	Amide bond formation Deprotections (excluding hydrogenations) Functional group additions Functional group interconversions Protection reactions
Minor reaction classes	Cycloadditions Friedel–Crafts reactions Metal-catalyzed reactions (e.g., Heck and Suzuki couplings) [Peptide synthesis] ^a [Polymer synthesis] ^b Thermal rearrangements	Grignard reactions Low-temperature organometallic reactions (e.g., lithiation) Oxidations Reductions (metal hydrides, excluding hydrogenations)
Other reaction parameters	Autoclave/pressure reactions Reactions with gases Reactions with solid-support reagents Reactions with water as solvent Where thermodynamic product required	

Problemi vezani uz scale-up

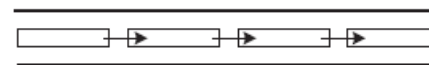
- **mala duljina penetracije** (nekoliko centimetara za većinu organskih otapala na 2,45 GHz) – nema efikasnog zagrijavanja reakcijske smjese
- reakcijska smjesa u središnjem dijelu reaktora ne apsorbira dovoljno MW zračenja
- duljina penetracije ovisna je o frekvenciji – malo dozvoljenih frekvencija s kojima se može raditi
- efikasni MW reaktori za scale up od 10 g do 1 kg



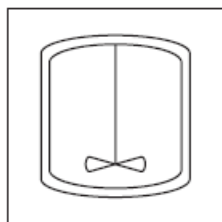
(a) Parallel



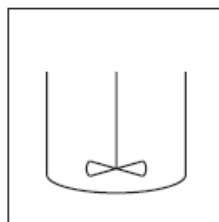
(b) Sequential



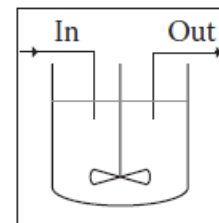
(c) Continuous



(d) Large Vessel
(Sealed)



(e) Large Vessel
(Open)



(f) Continuous Stirred
Tank Reactor

Paralelni scale-up

- 6-20 cilindričnih reakcijskih posuda – kontinuirano zagrijavanje
- max do 1 L volumena i 100 g produkta
- dobra reproducibilnost eksperimenata
- nedostatak: punjenje i pražnjenje reakcijskih posuda
- koristi se u malim i srednjim farmaceutskim industrijama



Scale-up korištenjem veće reakcijske posude

- što je veća reakcijska posuda, problem duljine penetracije i homogenog zagrijavanja MW zračenjem postaje veći – problem sigurnosti – visoki tlak para kod superzagrijavanja otapala
- zbog vrlo visokih tlakova i temperatura, za kućište i reakcijske posudu moraju biti korišteni posebni materijali – kvarc, keramika, teflon
- **problemi vezani uz hlađenje** – koristi se komprimirani zrak ili otapala
- vrijeme hlađenje je često puno duže nego ukupno reakcijsko vrijeme – povećavanje vremena ukupnog ciklusa
- mogu se koristiti zatvorene i otvorene reakcijske posude – volumeni od 1 – 3,5 L



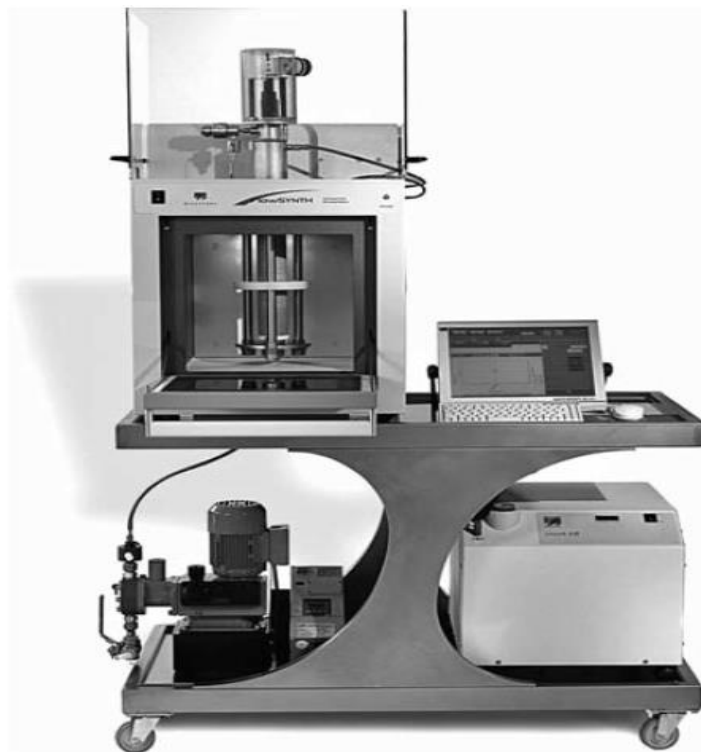
Scale-up u slijedu

- vrijeme ciklusa je brzo – manje reakcijske posude pa nema problema sa zagrijavanjem i apsorpcijom MW zračenja
- reakcijske smjese moraju biti homogene da bi se mogle ispumpati
- nekoliko stotina grama produkta dnevno



Kontinuirani scale-up

- brza sinteza u medicinskoj i farmaceutskoj kemiji
- proizvode kilograme produkta dnevno
- vrijeme hlađenja je kratko
- podobni za egzotermne reakcije
- više temperature se teže ostvaruju



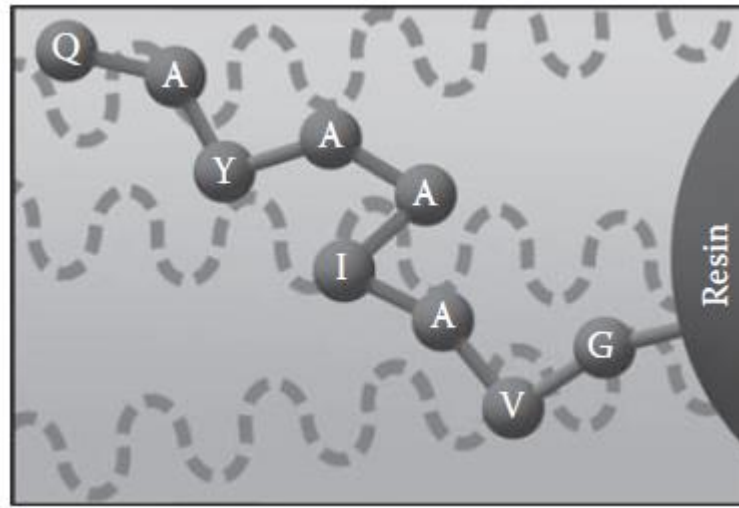
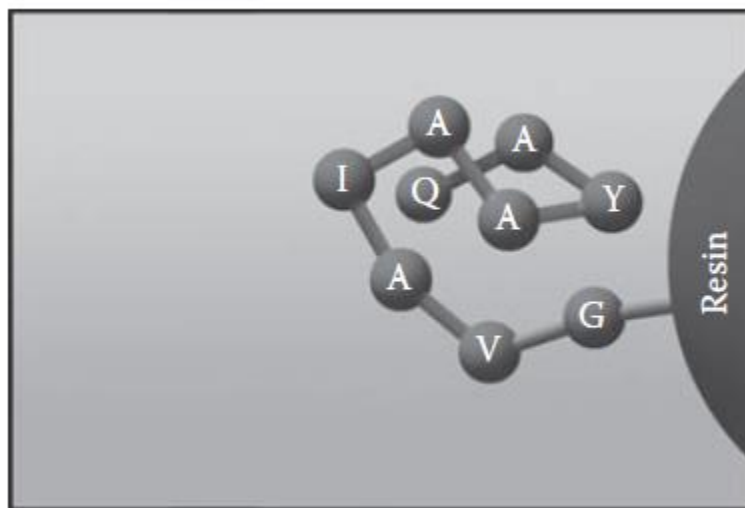
Mikrovalno zračenje u bio-znanostima

Diplomski studij
Primijenjena kemija

Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

UVOD

- primjena MW zračenja u bio-znanostima uglavnom se odnosi na **sintezu peptida ili pripremu uzoraka za proteomsku analizu**
- polarizirana amidna veza – dvije rezonancijske strukture – dipolni moment dva puta je veći od dipolnog momenta vode – jaka interakcija s MW zračenjem
- jedan od najvažnijih problema je agregacija rastućeg peptidnog lanca zbog vodikovih veza
- MW zračenje može uništiti vodikove veze



UVOD

- proteini mogu tvoriti i sekundarne strukture kao što su α -zavojnice – svaka amidna N-H grupa peptidne veze stvara vodikovu vezu s karbonilnim dijelom peptidne veze
- na taj se način stvara **makrodipolni moment** duž zavojnice
- prisustvo nekoliko α -zavojnica tvori dipol koji je nekoliko puta jači od vode – apsorpcijom MW zračenja mogu nastati tercijarne strukture proteina

