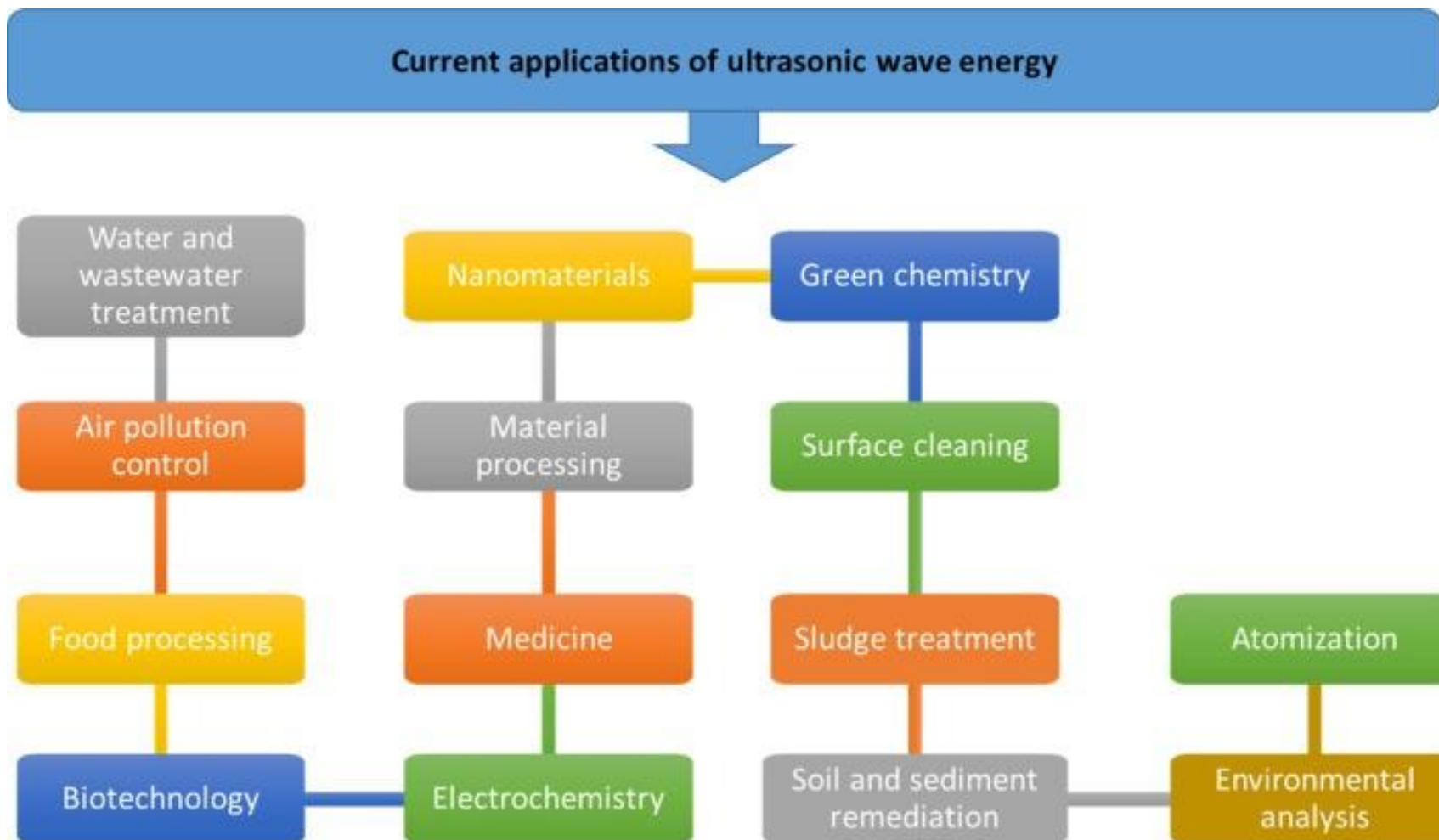


Sinteze potpomognute ultrazvučnim zračenjem (UZV)

Diplomski studij
Primijenjena kemija

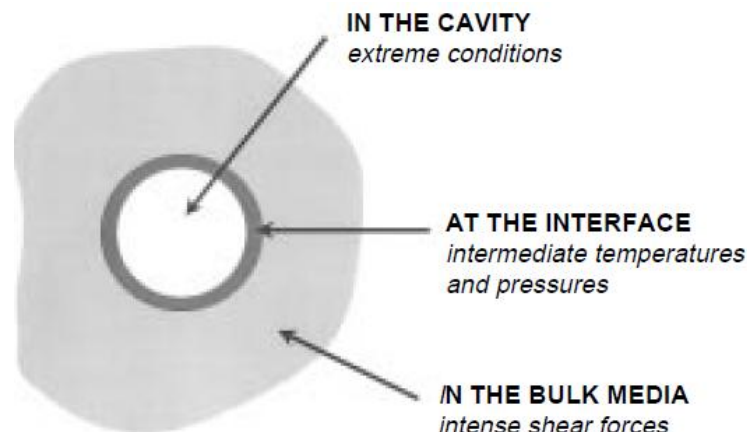
Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

Primjena ultrazvučnih valova



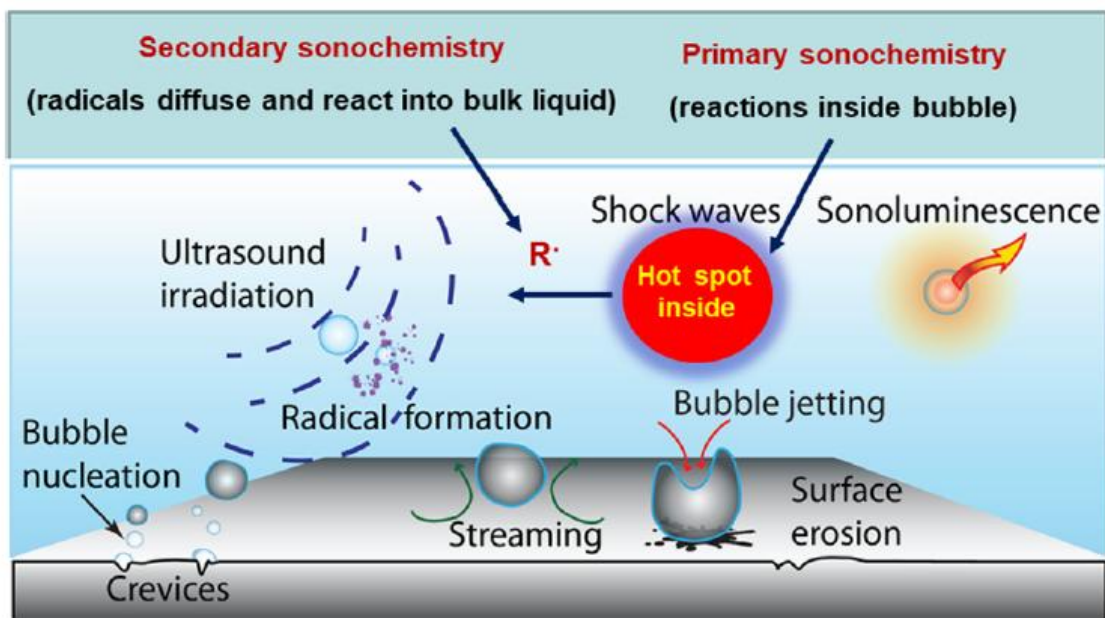
Reakcije potpomognute ultrazvukom

- **ultrazvučna kemija (sonokemija)** – područje kemije u kojem se ultrazvuk visokog intenziteta koristi za induciranje i ubrzavanje kemijskih reakcija (sinteza, kataliza, razgradnja, polimerizacija, hidroliza itd.).
- brže, veća iskorištenja, uporaba zelenih, blažih reagenasa
- **molekule reagiraju zbog primjene ultrazvuka visokog intenziteta** (npr. 20 kHz)
- zbog izmjeničnih ciklusa visokog/niskog tlaka uzrokovanih ultrazvučnim valovima u tekućini, stvaraju se vakuumski mjehurići (kavitacijske šupljine), koji rastu kako se tlačni ciklusi ponavljaju
- kada kavitacijski mjehurić dosegne određenu veličinu gdje ne može apsorbirati više energije, implodira i stvara visoko energetski gustu vruću točku - **lokalno žarište** karakteriziraju vrlo visoke temperature, pritisci i iznimno brza mikro-strujanja
- učinak ultrazvuka na kemijske reakcije temelji se na **stvaranju akustične kavitacije** u tekućinama



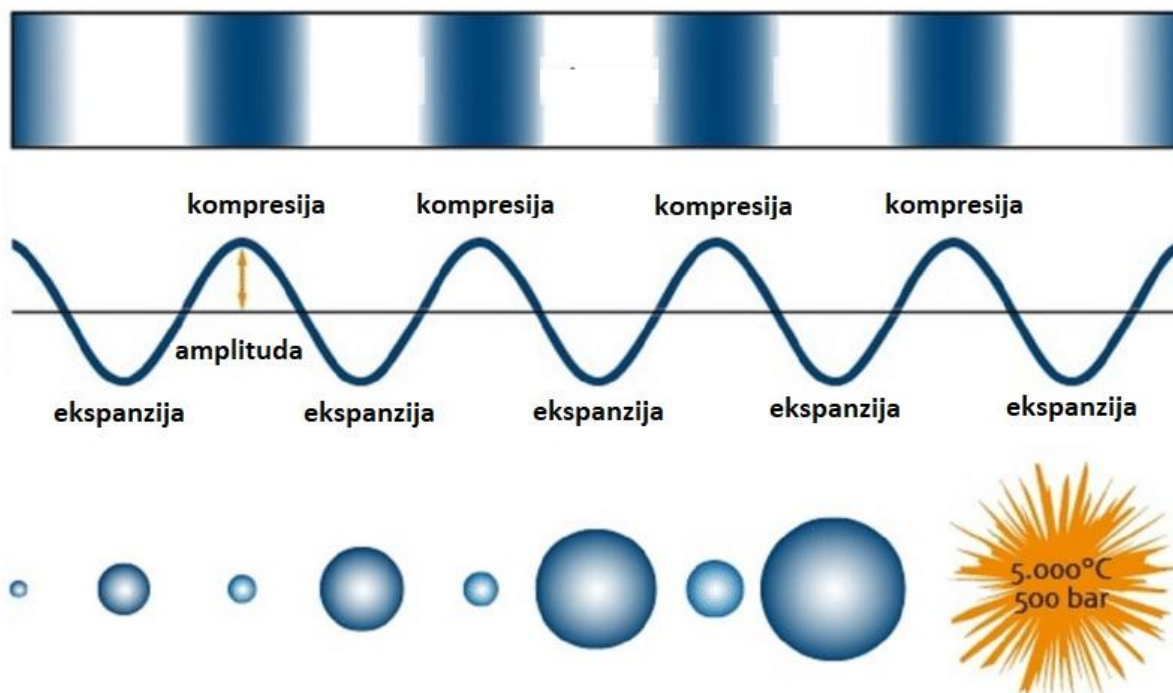
Karakteristike ultrazvuka

- **ultrazvuk** – longitudinalni val kojeg je moguće generirati vibracijama
 - ima **više frekvencije od čujnog zvuka** pa je potrebno generirati vibracije viših energija
 - **3 vrste ultrazvučnih pretvornika**: plinski, tekućinski i elektromehanički
 - lako isparljivi reagensi i otapala „zarobljeni” su u mikro mjehurićima, podliježu homolitičkom cijepanju i/ili konverziji u pobuđena stanja
 - takve čestice u otopini mogu reagirati s molekulama u blizini mjehurića koji kolabira ili se rekombinira kako bi dao stabilan produkt
-
- **kolabiranje mjehurića** – popraćeno je udarnim valovima i posmičnim silama – daljnje puknuće nehlapljivih molekula na površini mjehurića
 - u vodenom mediju u prisustvu kisika nastaju **reaktivne kisikove čestice**
 - razgradnja različitih organskih molekula

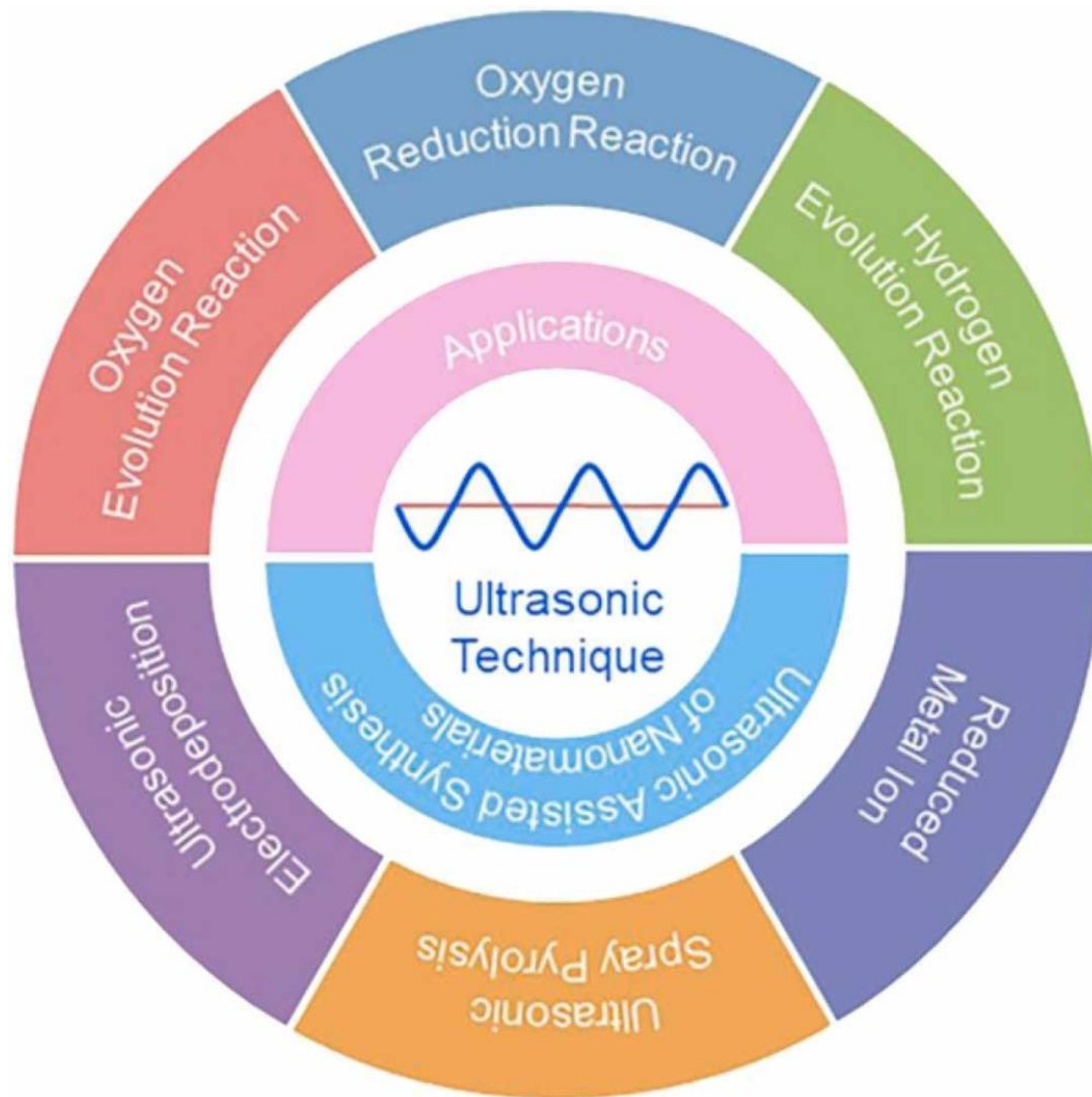


Karakteristike ultrazvuka

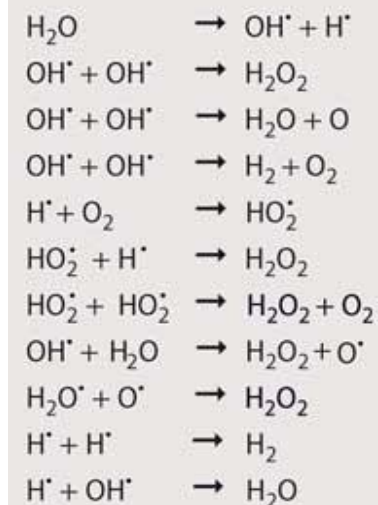
- prilikom propuštanja ultrazvučnih valova kroz tekućinu, stvaraju se **izmjene tlakova**
- tijekom ciklusa niskog tlaka (ekspanzija) **nastaju mikromjehurići ili šupljine**
- **mjehurići rastu** ulaskom male količine otopljenog plina ili pare iz medija u njegovu unutrašnjost tijekom ciklusa visokog tlaka (kompresije)
- rast traje sve dok se ne poveća gustoća interferencija mjehurića; kao rezultat, **mjehurići dostižu nestabilan volumen pri kojemu ne mogu više apsorbirati ultrazvučnu energiju**
- **mjehurići implodiraju** - ti snažni raspadi mjehurića oslobađaju pohranjenu energiju koja rezultira povećanjem lokalne temperature i tlaka reakcijske smjese
- energija za kemijske i mehaničke učinke



Primjena ultrazvučnih reakcija



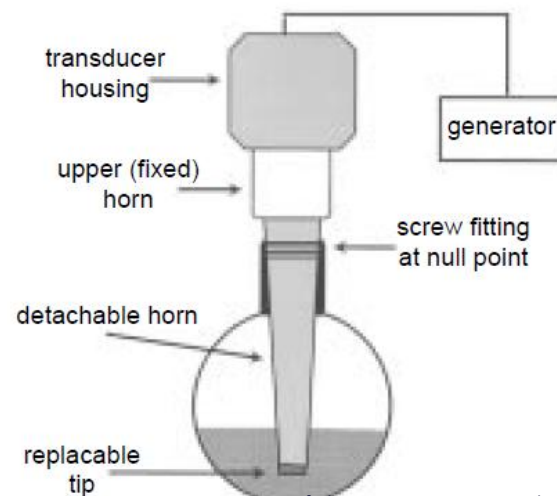
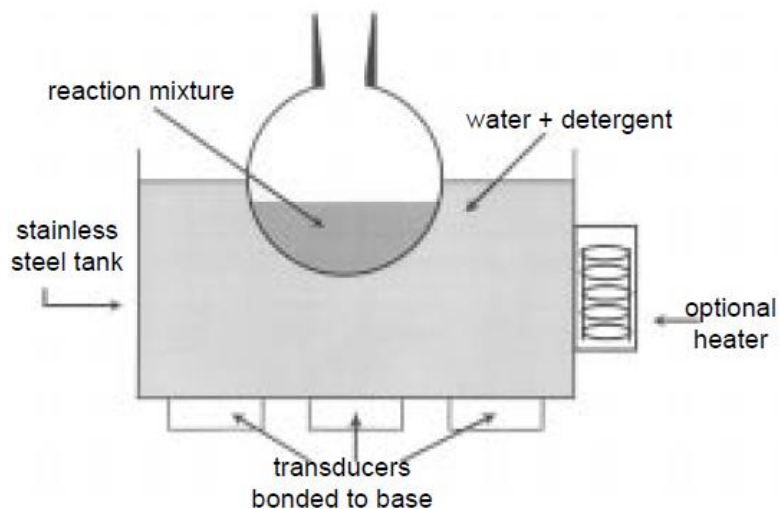
- radikali i čestice koje nastaju djelovanjem ultrazvuka na vodu



s1

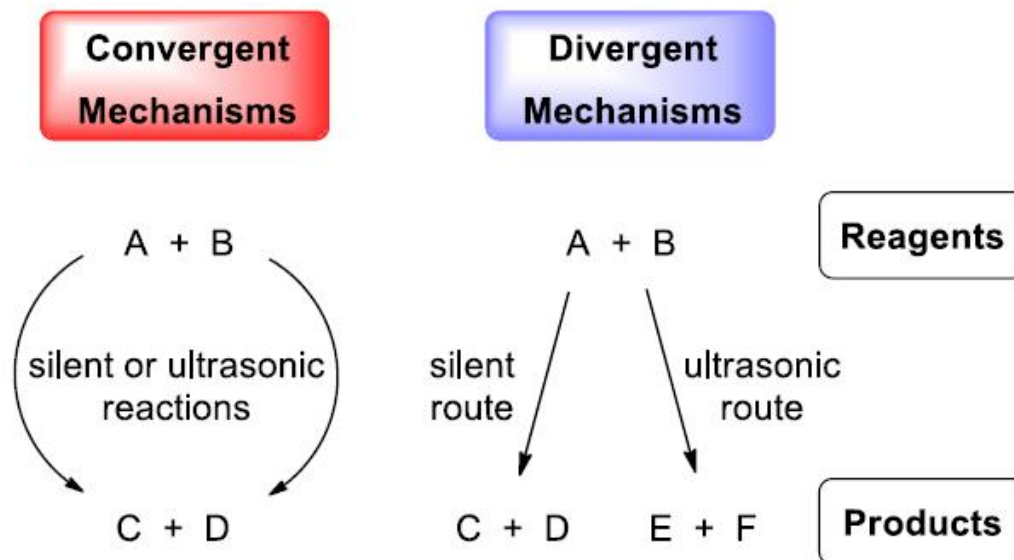
Uređaji za ultrazvučne reakcije

- ultrazvučna kupelj i ultrazvučne sonda

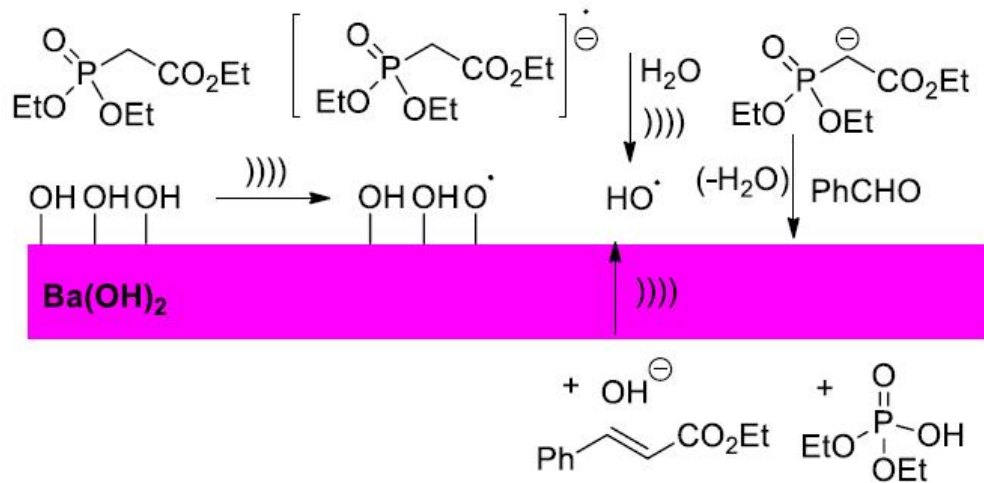


Klasifikacija sonokemijskih reakcija

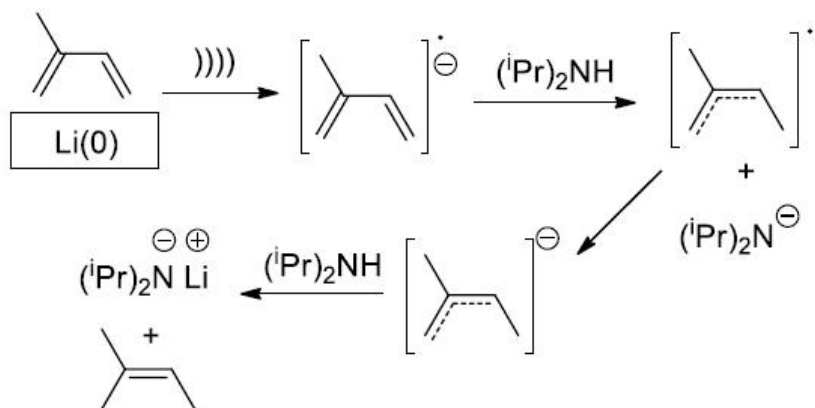
- **konvergentni mehanizam** – kada konvencionalna i sonokemijska reakcija daju iste produkte
- **divergentni mehanizam** – kada konvencionalna i sonokemijska reakcija ne daju iste produkte



Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom



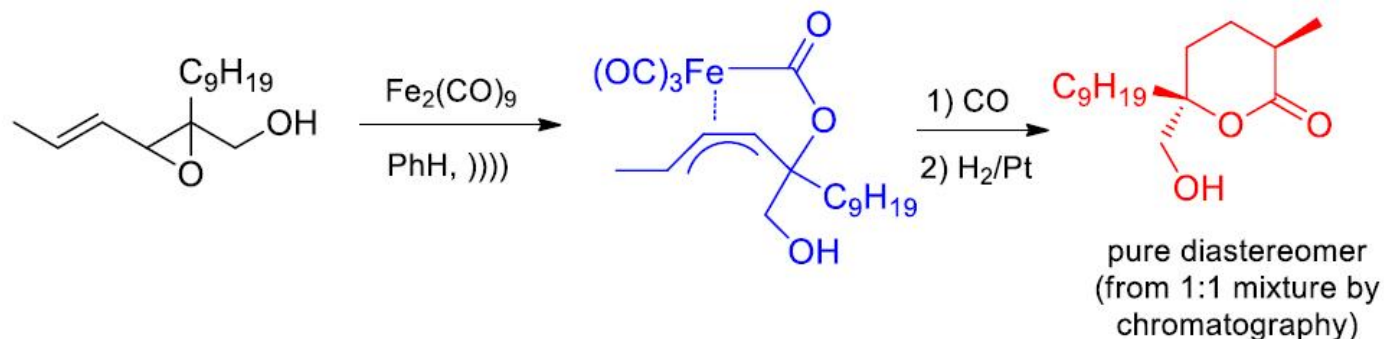
- **Wittig-Hornerovo olefiranje** katalizirano barijevim hidroksidom – radikalni mehanizam pod utjecajem ultrazvučnih valova
- **dvostruka uloga sonifikacije:** OH skupine na površini metala pod utjecajem UZV-a daju radikal anione a pod utjecajem sonifikacije uklanjaju se i tragovi vode



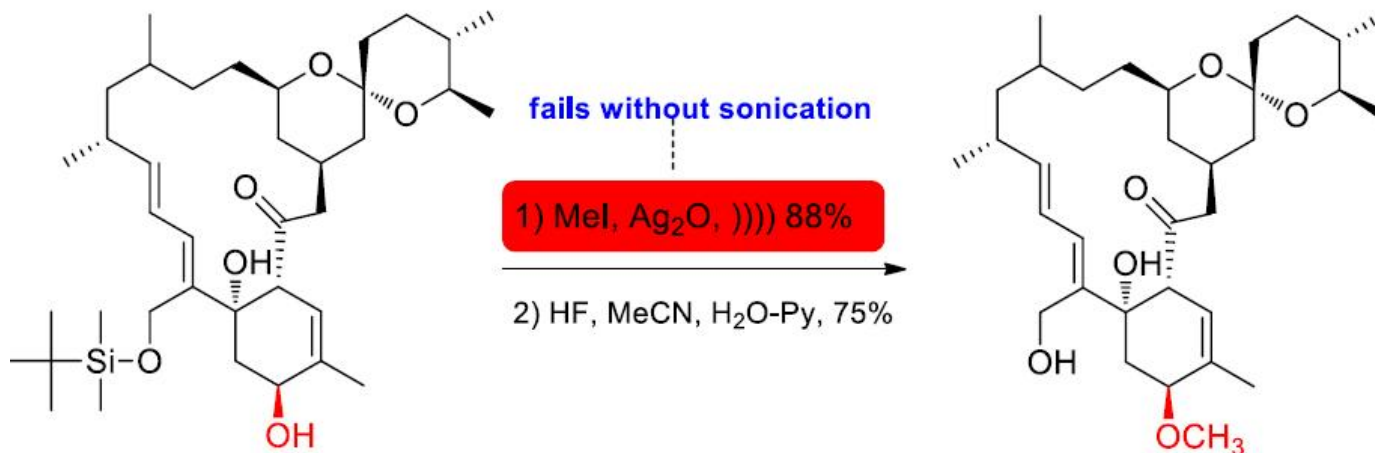
- **sinteza LDA** – aktivacija litija ultrazvukom i izoprena kao elektron-transfer reagensa
- elektron-transfer s površine metala na dialkilamin je trenutak nakon sonifikacije

Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- **prirodni produkt *maligolid*** – uspješna sinteza ultrazvučnom reakcijom iz vinilnog epoksida – aktivan prema mikobakterijama, iz plave alge

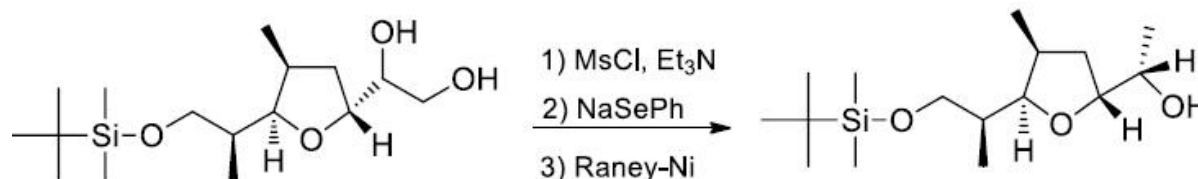
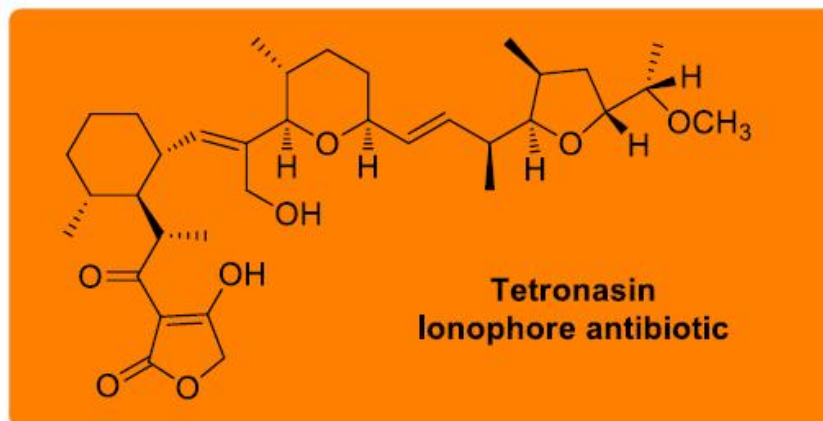


- **prirodni produkt *milbemycin*** – uspješno *O*-alkiliranje ultrazvučnom reakcijom – izoliran iz *Streptomyces mikroorganizama*, u veterini



Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

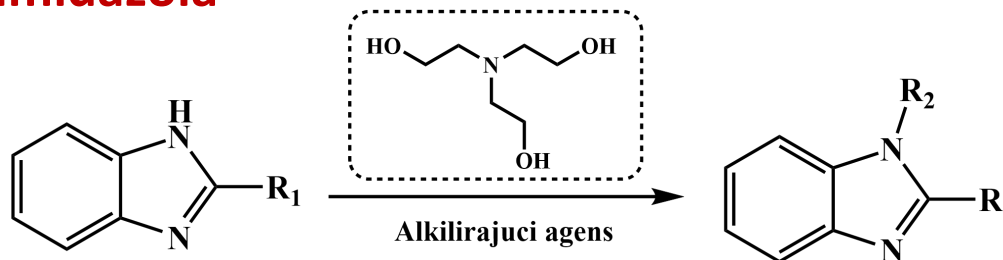
- **tetronasin** – ionoforski antibiotik
- ključni sintetski međuprodukt priređen ultrazvučnom reakcijom
- heterogene reakcije – tip 3 sonokemijskih reakcija (ili polarni ili radikalski mehanizmi)



NaSePh: PhSeSePh/THF
Na/Ph₂CO,)))
0.1 h vs 72 h without ET agent

Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

■ derivati benzimidazola



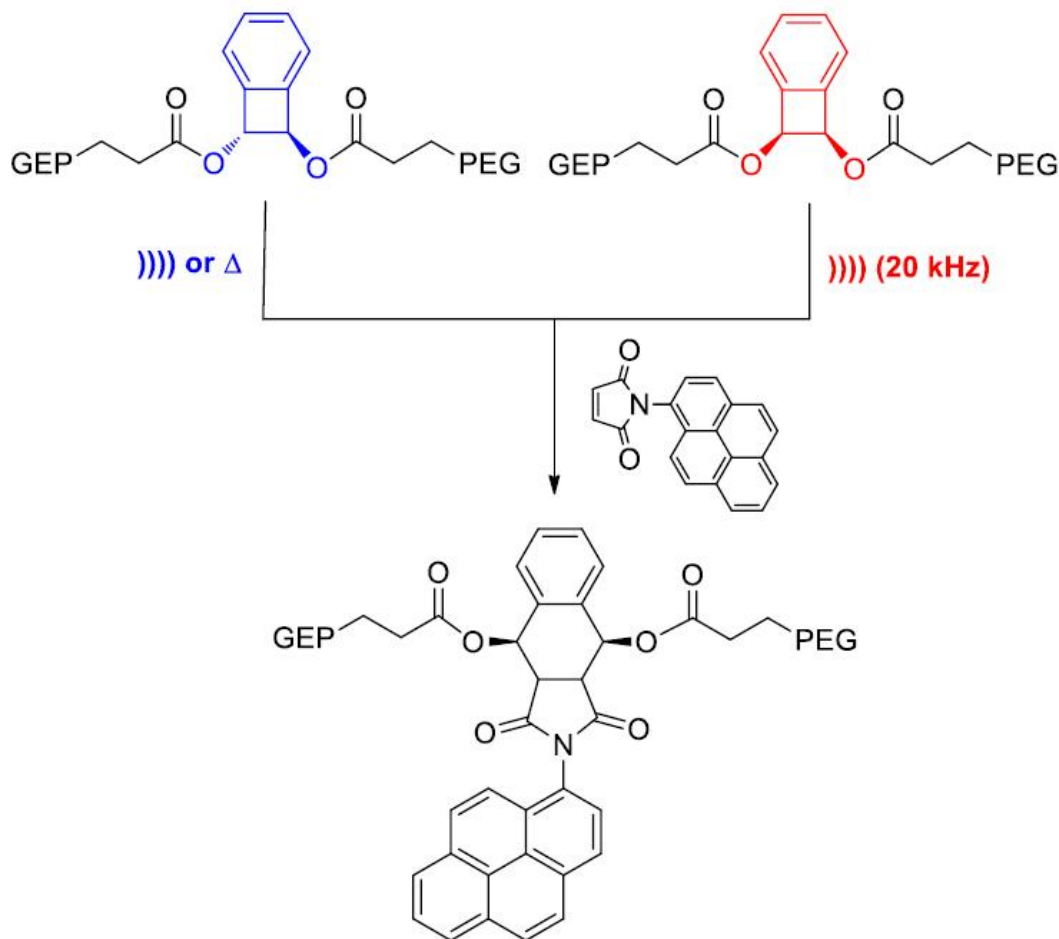
Klasična metoda

Ultrazvučna metoda

Spoj	R ₁	R ₂	Vrijeme (h)	Iskorištenje (%)	Vrijeme (min)	Iskorištenje (%)
a	COCH ₃	CH ₃	3	87	4	96
b	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	81	4	96
c	COCH ₃	CH ₂ Ph	3	87	6	95
d	COCH ₃	SO ₂ Ph	2-3	65	6	93
e	COCH ₃	SO ₂ Ph- <i>p</i> -CH ₃	3-4	69	5	95
f	CH ₂ CN	CH ₃	3	81	4	96
g	CH ₂ CN	C ₂ H ₅	2-3	85	5	94
h	CH ₂ CN	CH ₂ Ph	1-2	65	5	94
i	CH ₃	CH ₃	3	81	4	96
j	CH ₃	C ₂ H ₅	2-3	85	5	94
k	CH ₃	CH ₂ Ph	1-2	65	5	94

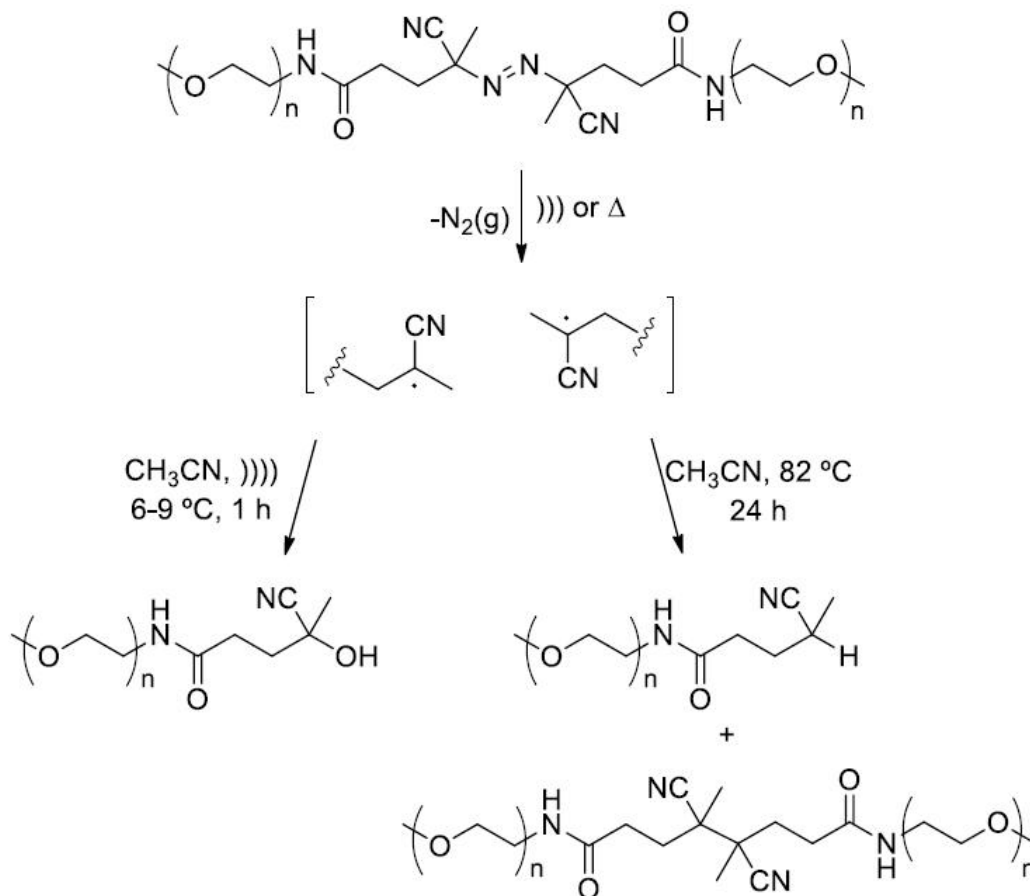
Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- **zabranjeno otvaranje prstena** u benzociklobutenskom mehanoforu u sredini polietilen-glikolskog lanca
- i *cis*- i *trans*-derivati daju *E,E*-dien, dok pod termičkim uvjetima samo *trans*-derivat daje *E,Z*-dien



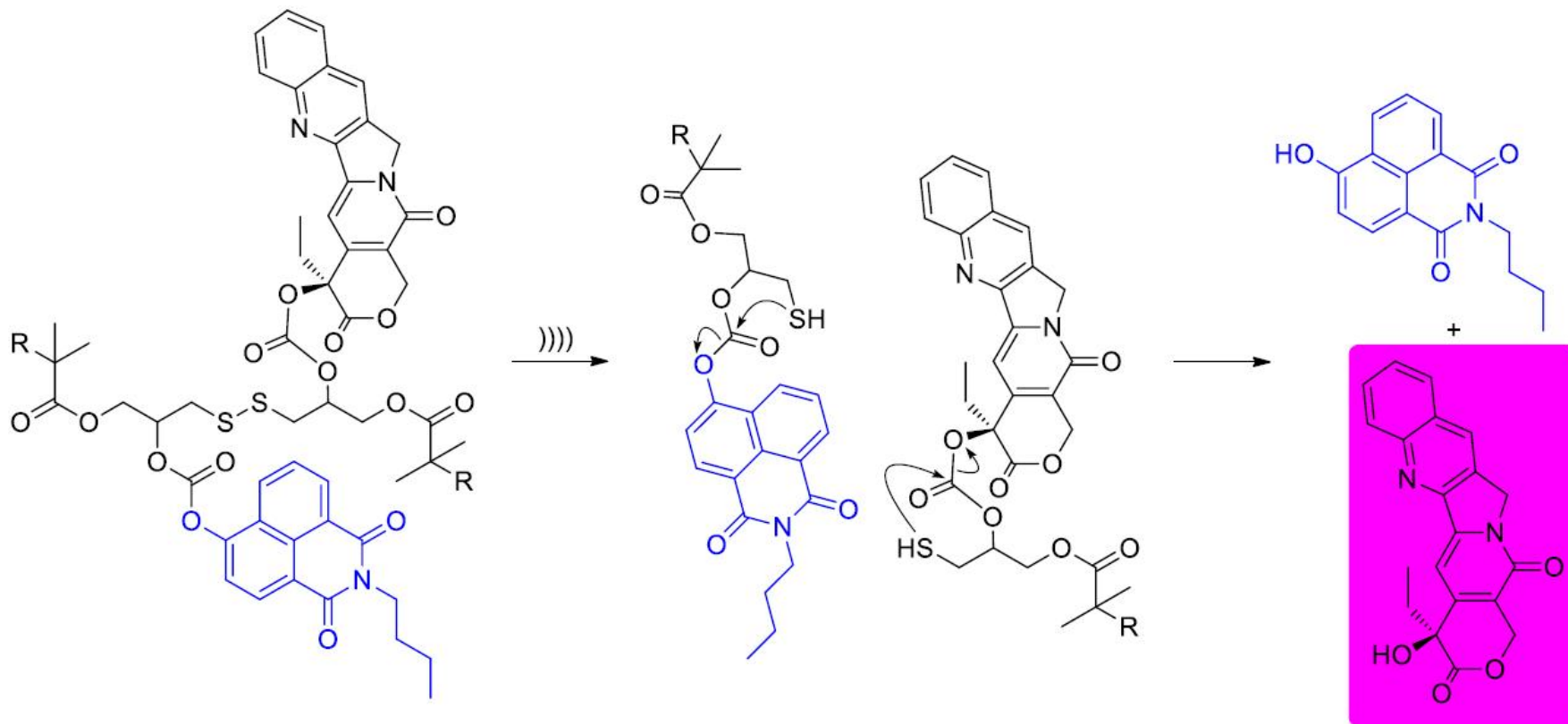
Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- **divergentna sonokemijska** reakcija i **termičko cijepanje** azobisnitrila
- termalno aktiviranje zahtjeva višu temperaturu – produkti su rezultat apstrakcije vodika i dimerizacije
- ultrazvučna aktivacija na nižim temperaturama – oksidacija radikalskih međuprodukata



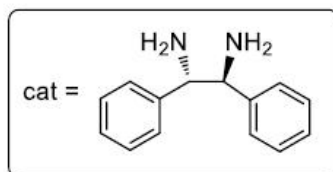
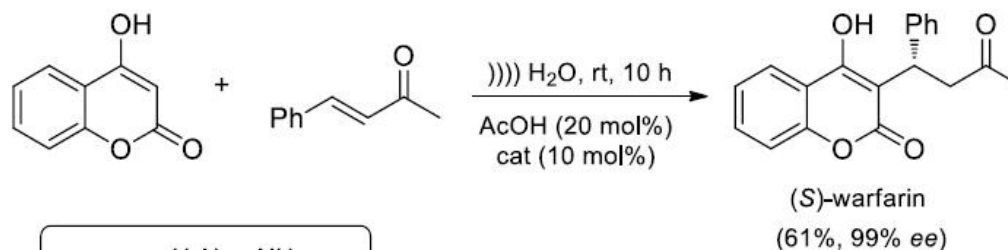
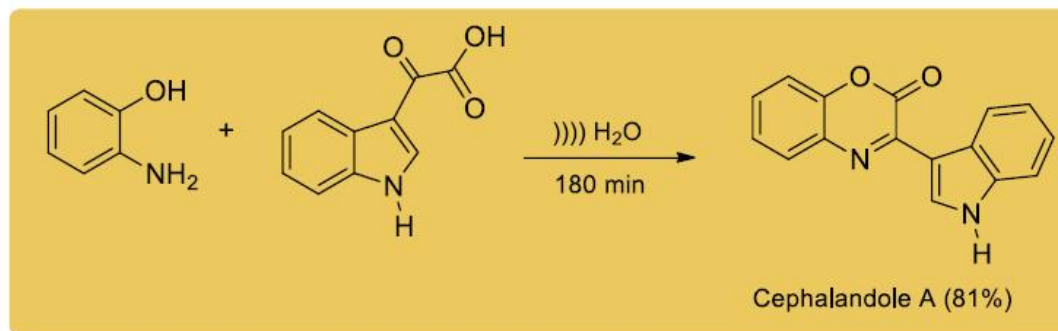
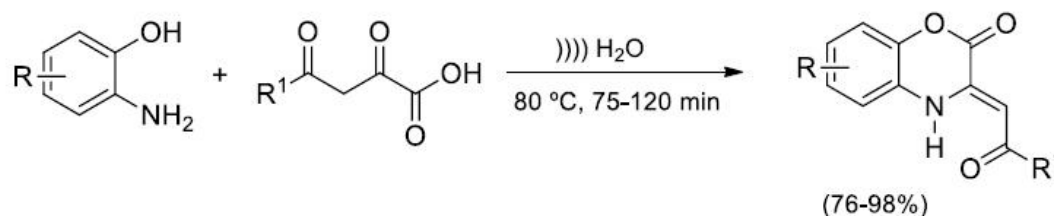
Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- **otpuštanje lijeka pod djelovanjem ultrazvukova**
- ultrazvučno cijepanje disulfida kao centralnog dijela polimera topljivog u vodi omogućava otpuštanje antitumorskih lijekova
- slična strategija za lijekove vezane na polimere kovalentnim ili nekovalentnim interakcijama



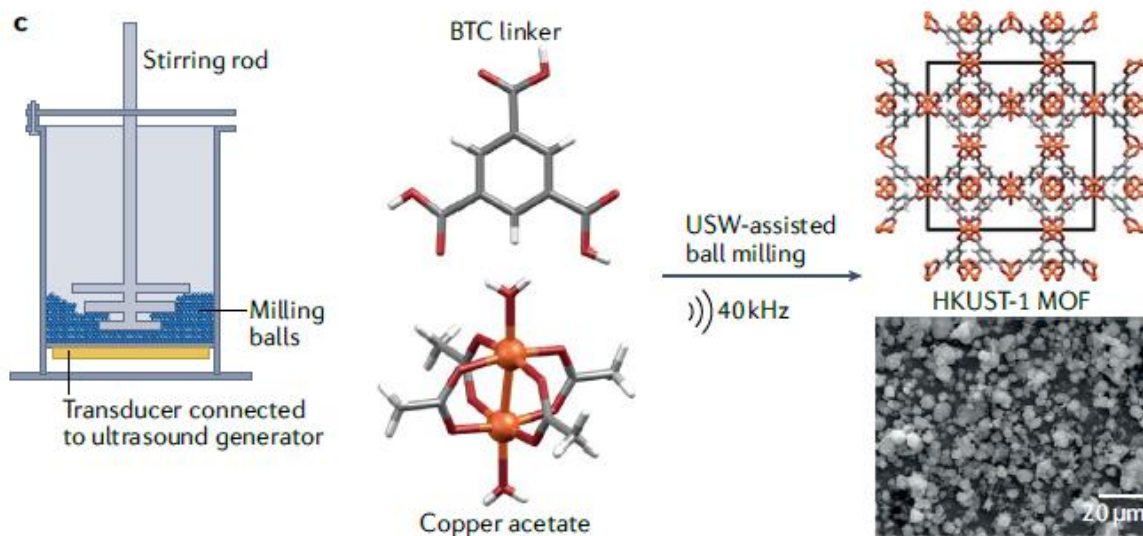
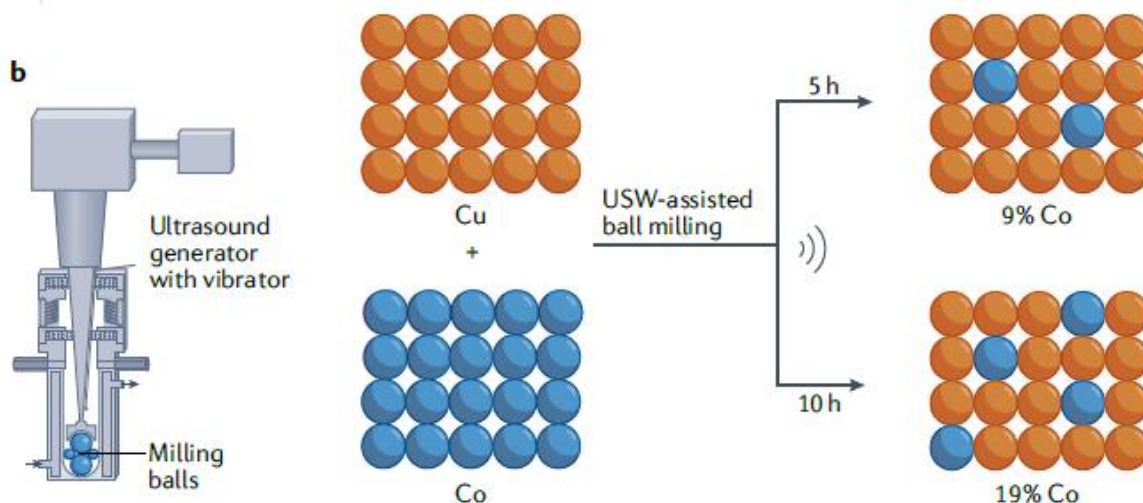
Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- **sonokemijska sinteza heterocikličkih lijekova u vodi**
- **antitumorski lijek *cefalandomol***
- **antikoagulant *warfarin* – enantiomerno čisti produkt**



Primjeri reakcija potpomognutih ultrazvukom

- kombinacija **mehanokemijske i sonokemijske** sinteze materijala



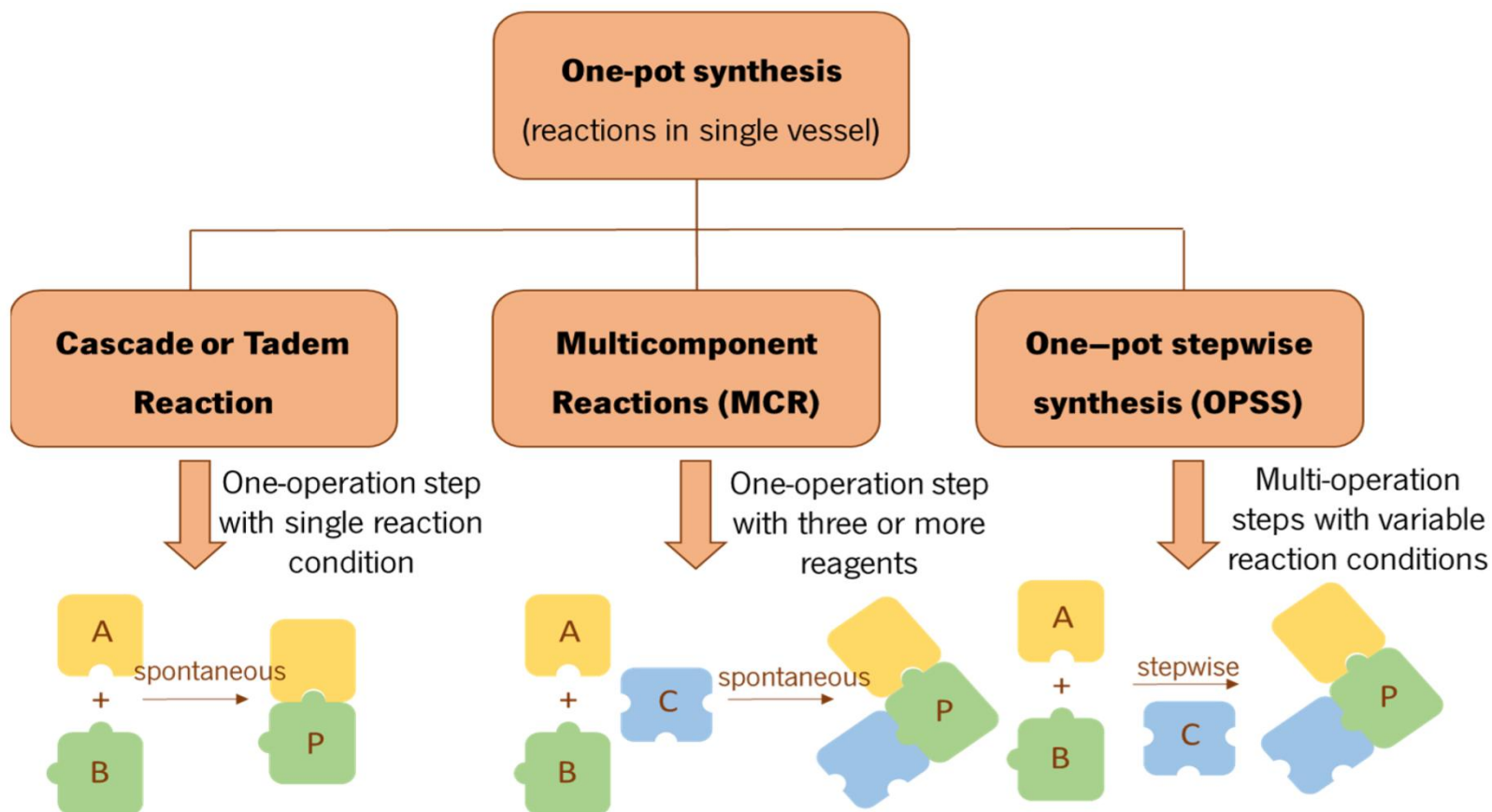
„One-pot” reakcije

Diplomski studij
Primijenjena kemija

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

„One-pot” reakcije

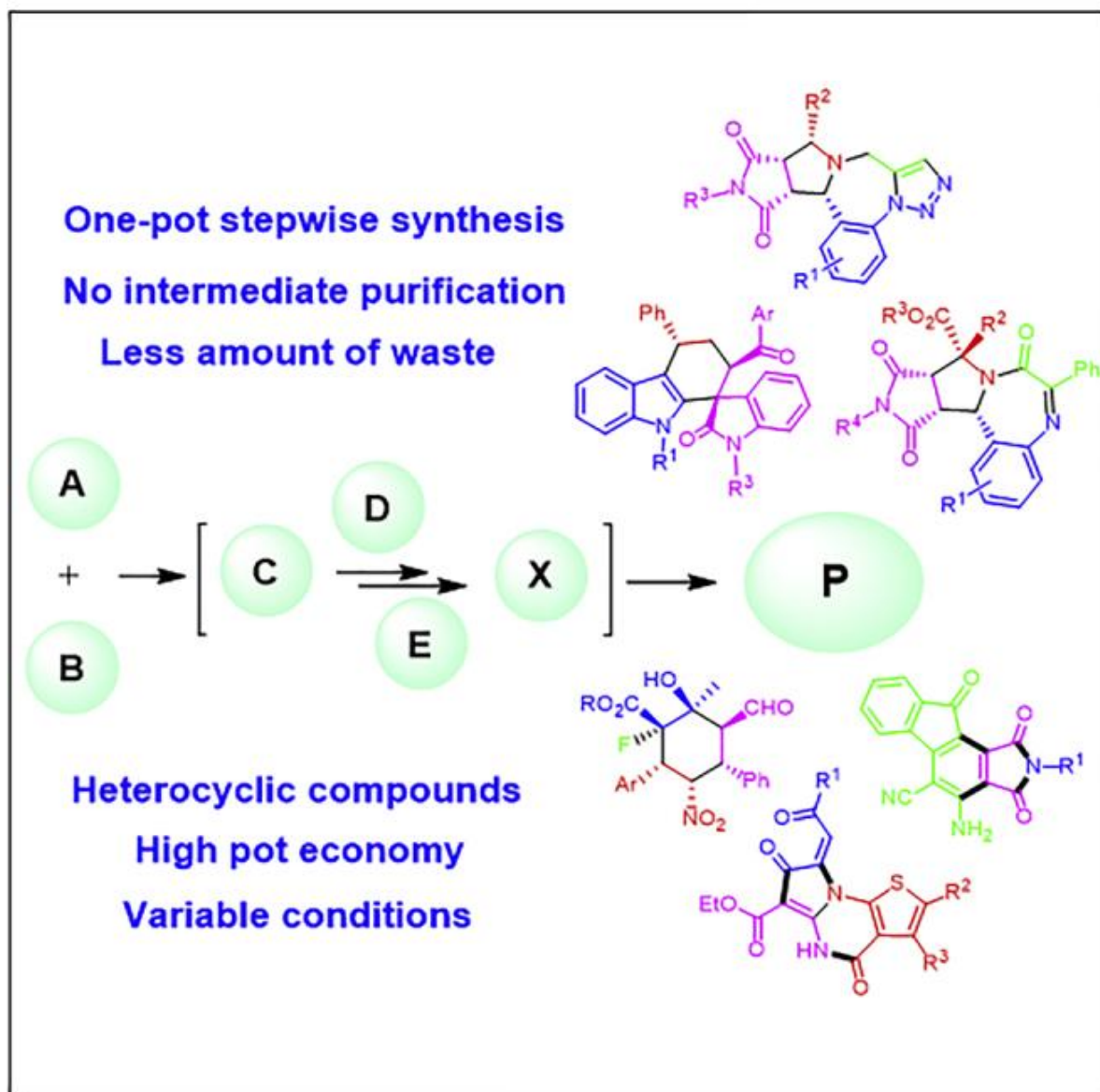
- reakcije **u jednoj posudi**
- uključuju jedan ili dva reaktanta (jedna od definicija)
- nastaju produkti koji sadrže elemente iz svih reaktanata
- kaskadne, tandemске i multikomponentne reakcije** – jedan stupanj



Karakteristike „one-pot” reakcija

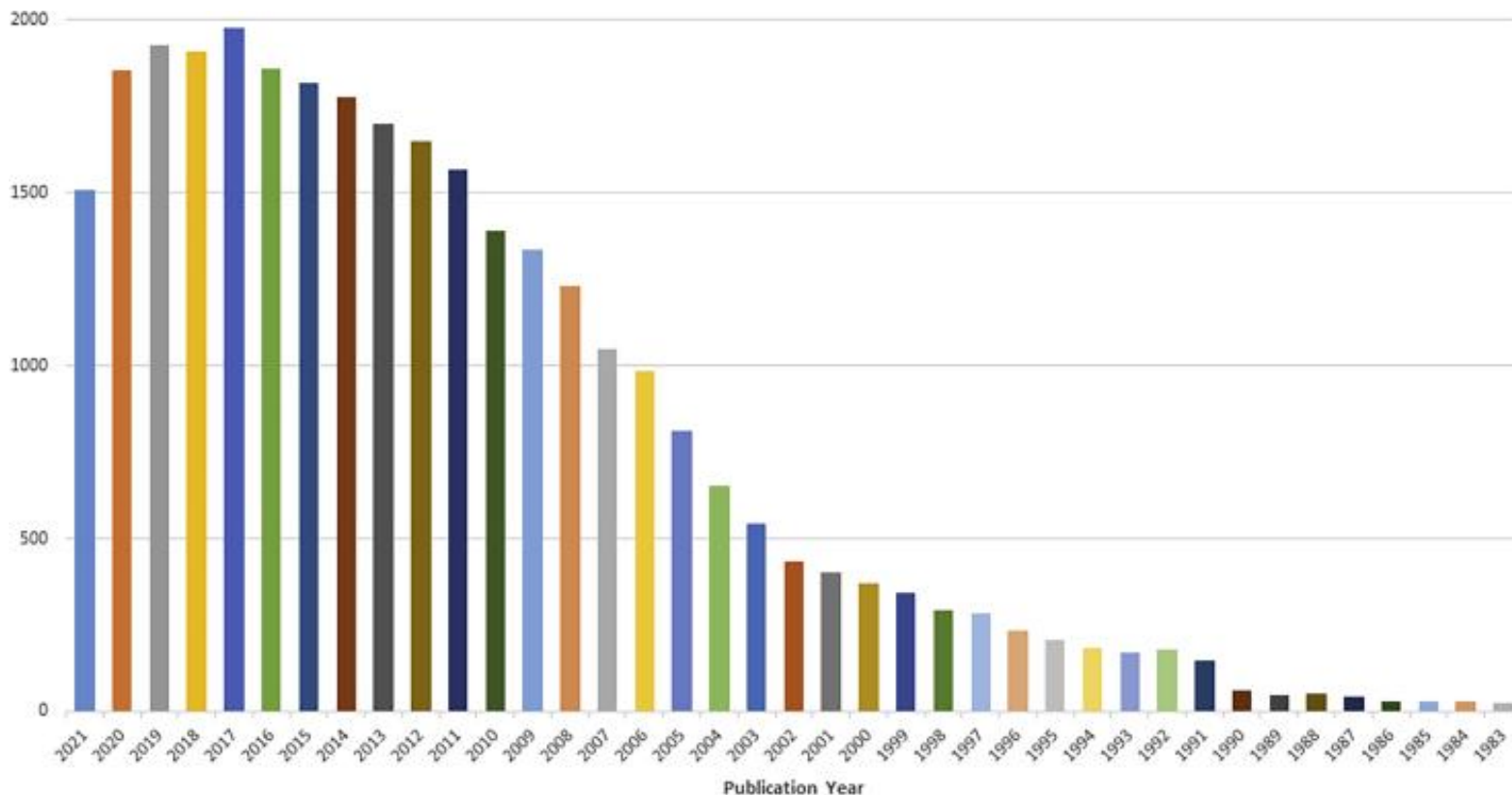
- **maksimalno iskorištenje početne reakcije** uz minimalno nastajanje nusprodukata kako bi se smanjio njihov utjecaj na kasnije reakcije
- **izbjegavanje žestokih reakcijskih uvjeta** kao što je upotreba jake kiseline/baze, a koji možda imaju utjecaj na druge transformacije
- **zamjena otapala i promjena temperature reakcije** u različitim sintetskim koracima radi rješavanja pitanja topljivosti i reaktivnosti reaktanata
- **tolerancije funkcionalnih skupina** - kemoselektivnost, **vrste supstrata i selektivnosti reakcije** tijekom cijelog reakcijskog procesa
- stvaranje nestabilnih i visoko reaktivnih reaktanata *in situ* i integracija u reakcijski slijed
- provođenje kompliciranih i/ili osjetljivih reakcija (kao što su MCR ili reakcije katalizirane prijelaznim metalima) na početku sinteze kako bi se smanjio utjecaj nusprodukata iz prethodnih koraka

Karakteristike „one-pot” reakcija



Karakteristike „one-pot” reakcija

- područje sinteze koje se naglo razvija zadnjih 15 godina - **pristup zelenoj kemiji**
- **različite organske transformacije** - ciklizacija, cikloadicija, pregrađivanje, kataliza, radikalske i klik reakcije, mikrovalovima potpomognute reakcije, elektrokemijske i fotokemijske reakcije, sinteza heterocikličkih spojeva, potencijalnih lijekova, važnih biomolekula i prirodnih produkata



Višekomponentne reakcije

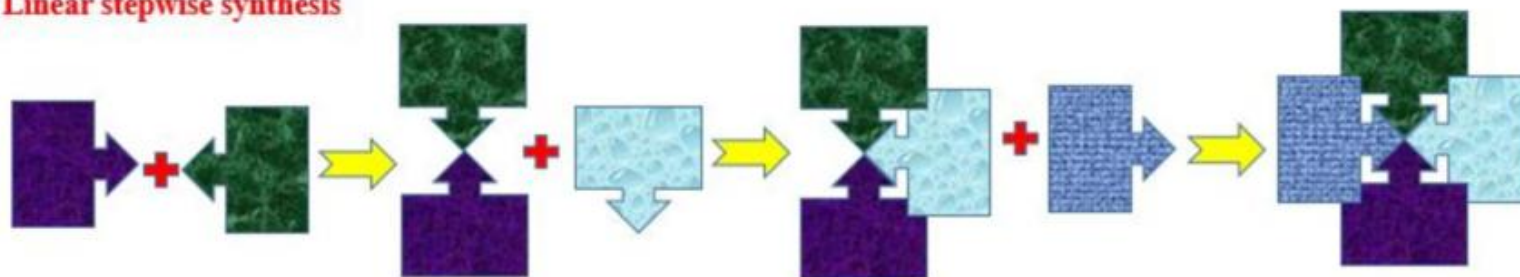
Diplomski studij
Primijenjena kemija

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

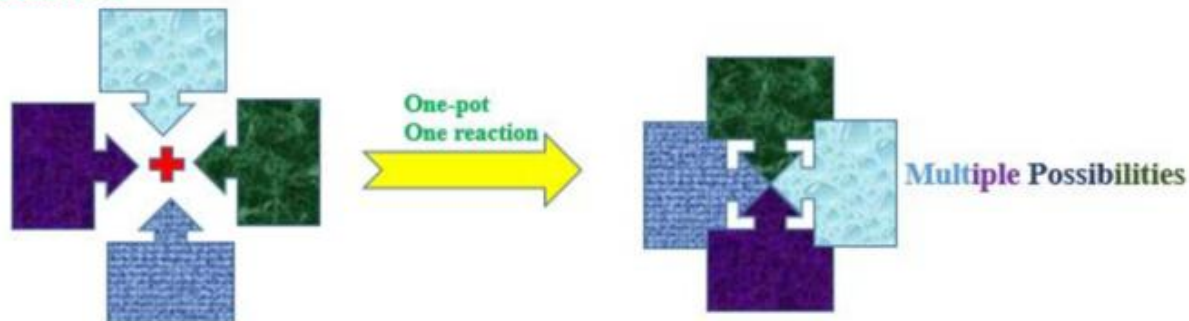
Višekomponentne reakcije

- reakcije u kojima **sudjeluju tri ili više reaktanta u jednoj reakciji, pri čemu produkt sadrži dijelove svih reaktanata**
- posebno su učinkovite u pripravi “biblioteke” molekula
- u farmaceutskoj industriji - reakcije za pripremu biblioteka malih molekula sličnih lijekovima

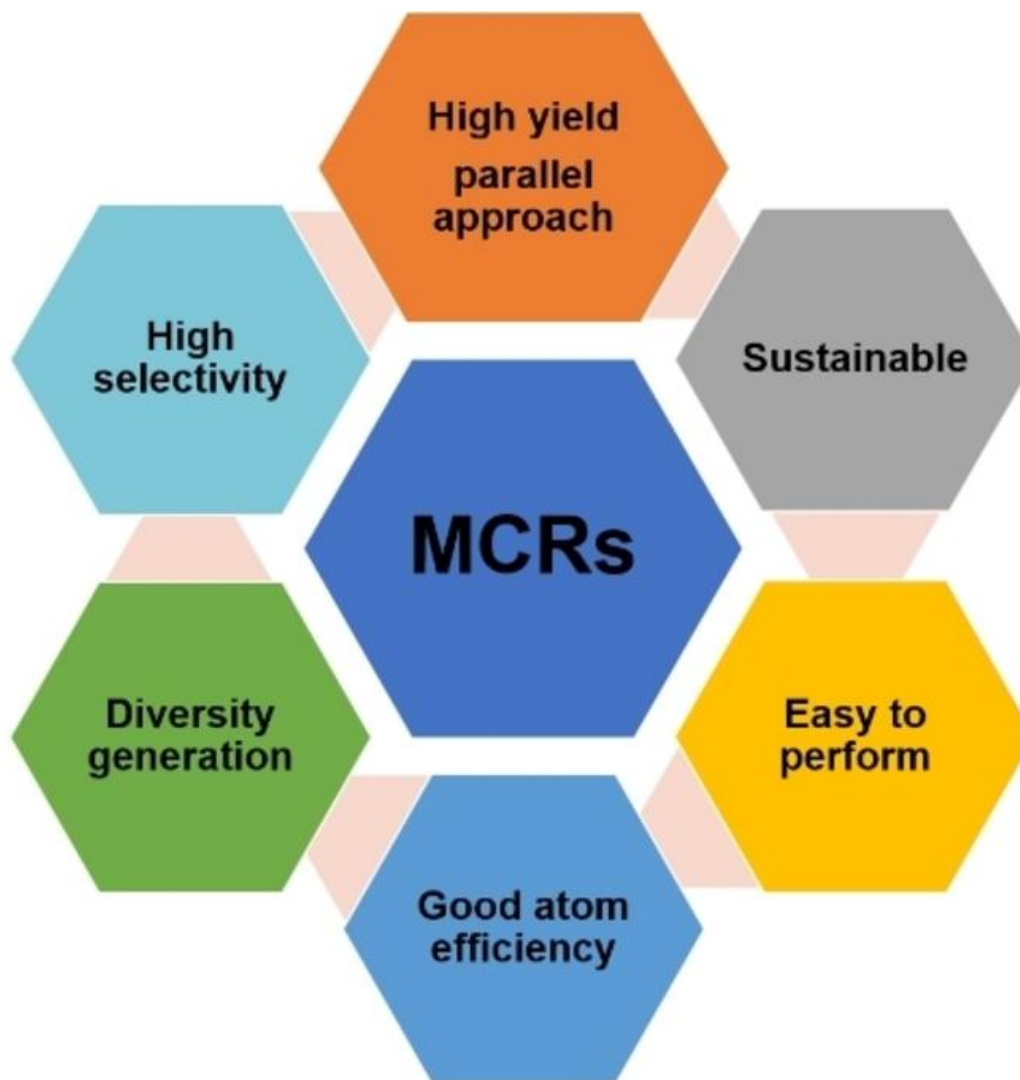
Linear stepwise synthesis



Multicomponent reaction

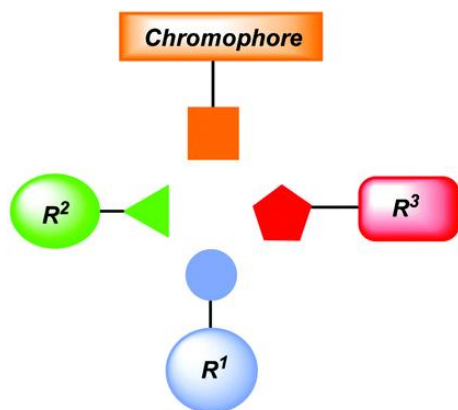


Karakteristike višekomponentnih reakcija

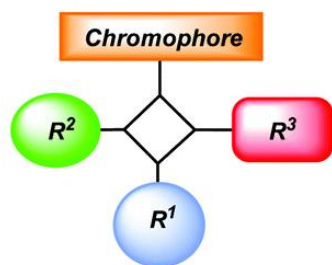


Višekomponentne reakcije

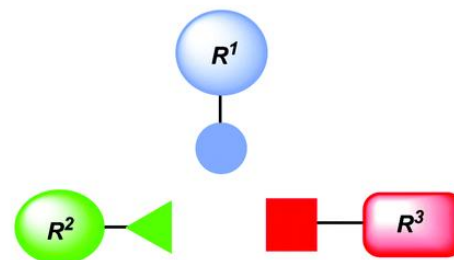
- posebno su učinkovite u pripravi “biblioteke” molekula
- **sinteza kromofora** – različiti π -konjugirani sustavi
- **sinteza raznih „scaffolda”**



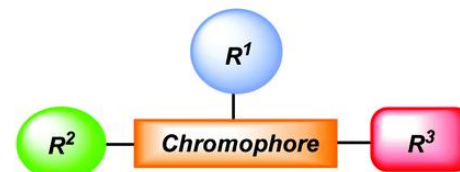
MCR



Scaffold Approach

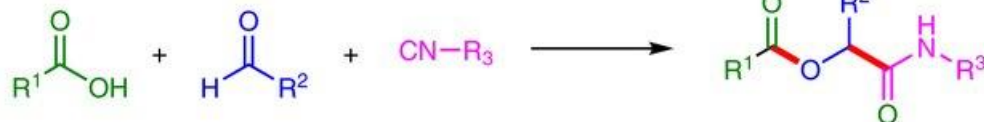


MCR

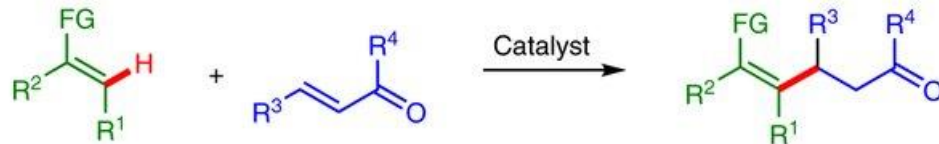
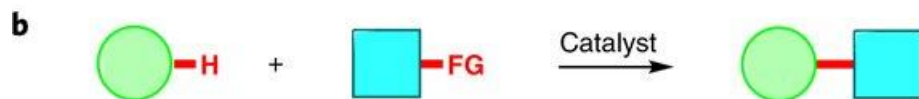


Chromophore Approach

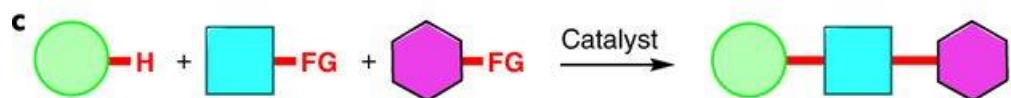
Vrste višekomponentnih reakcija



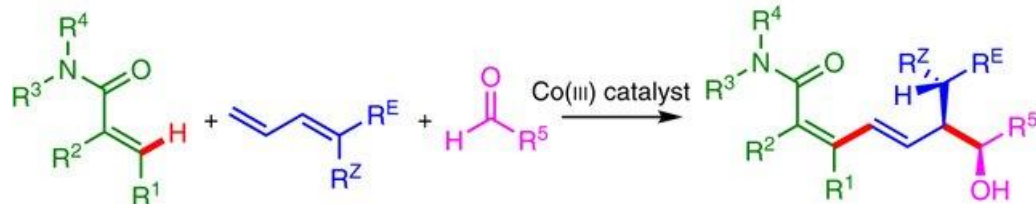
- **strategija trikomponentne reakcije za sintezu kompleksnih molekula; Passerinijeva reakcija**



- **shematski prikaz dvokomponentne C-H adicije katalizirane prijelaznim metalima; primjer C-H adicije za nastajanje α,β -nezasićenih karbonilnih spojeva**

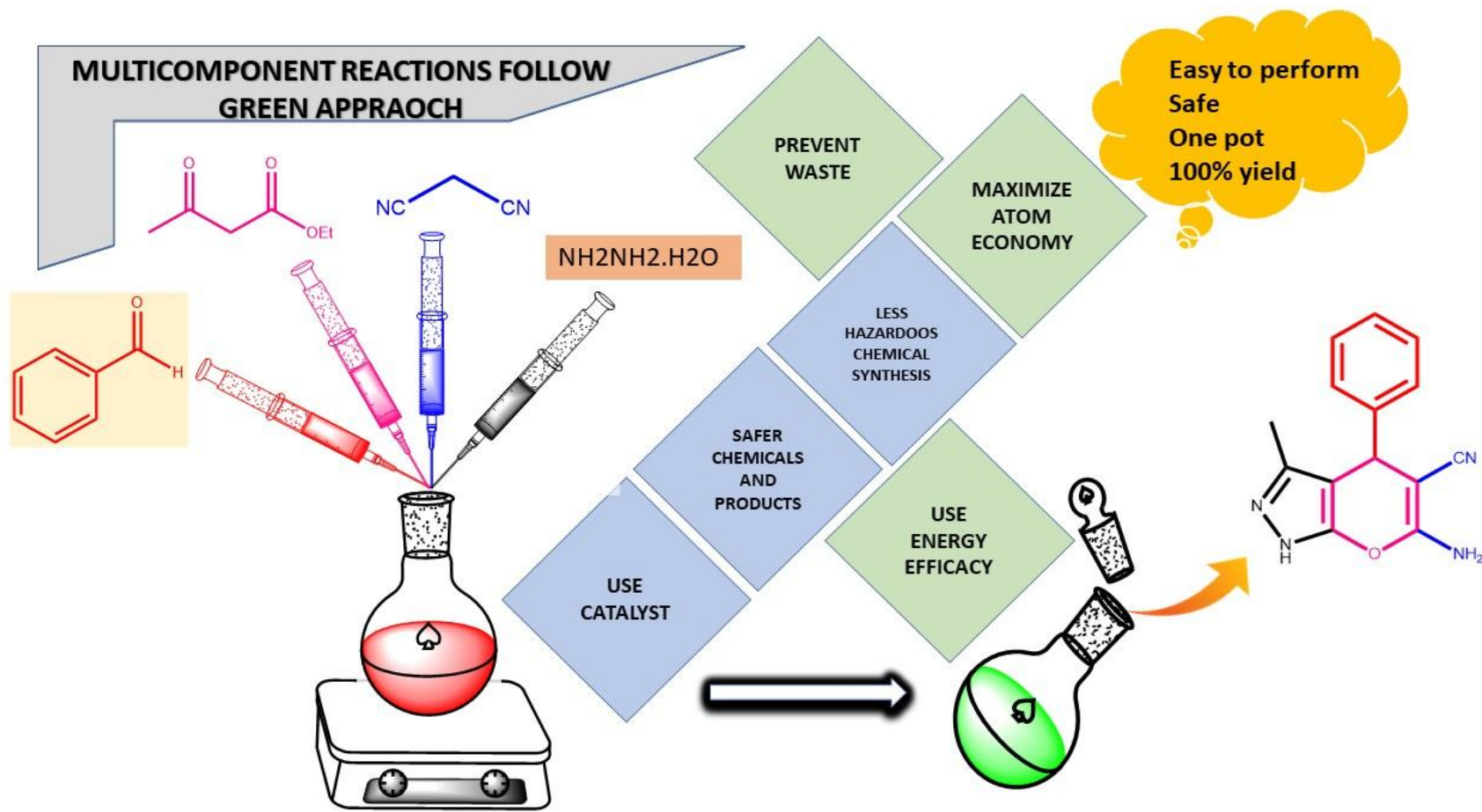


- **slijedna trikomponentna C-H adicija katalizirana prijelaznim metalima; dvokomponentne reakcije ne idu; primjer C-H adicije diena i aromatskih aldehida katalizirane kobaltom**



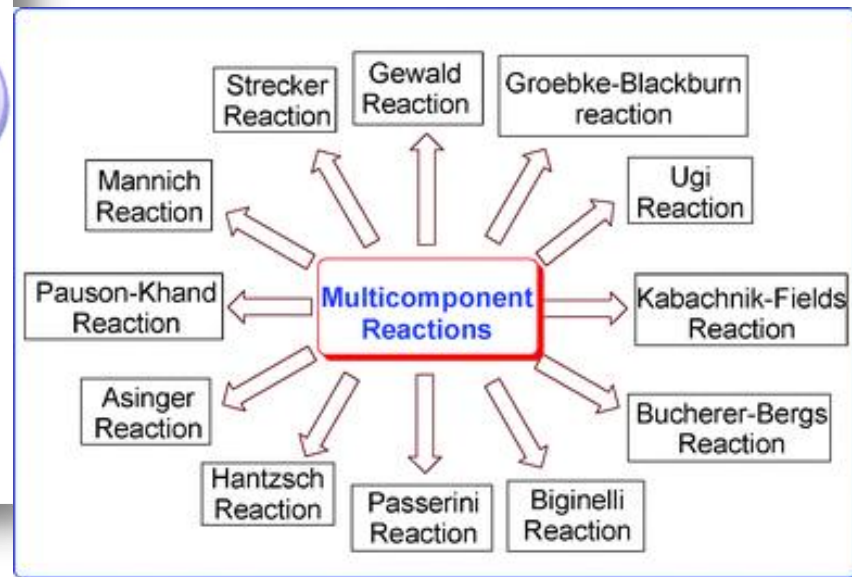
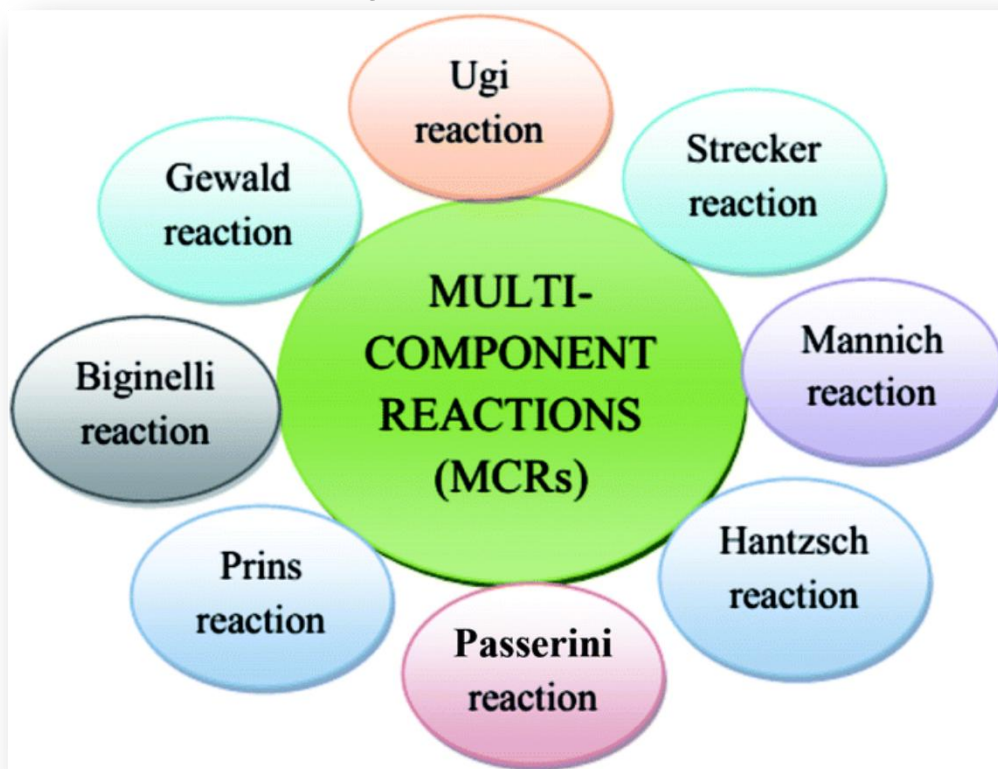
Višekomponentne reakcije

■ zelene sintetske metode



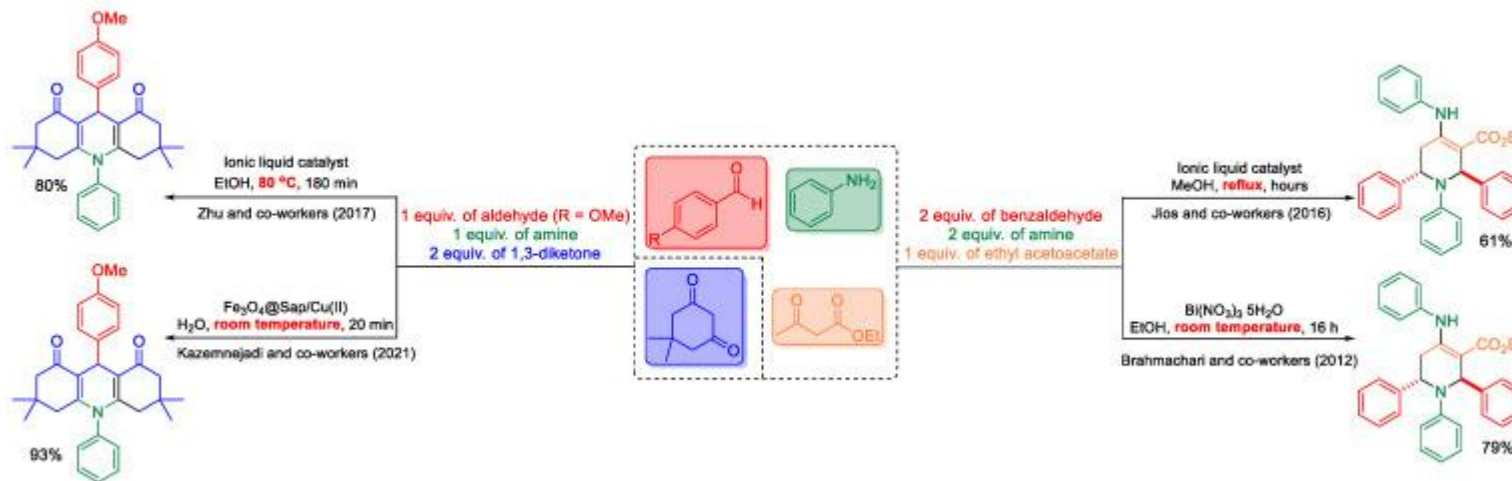
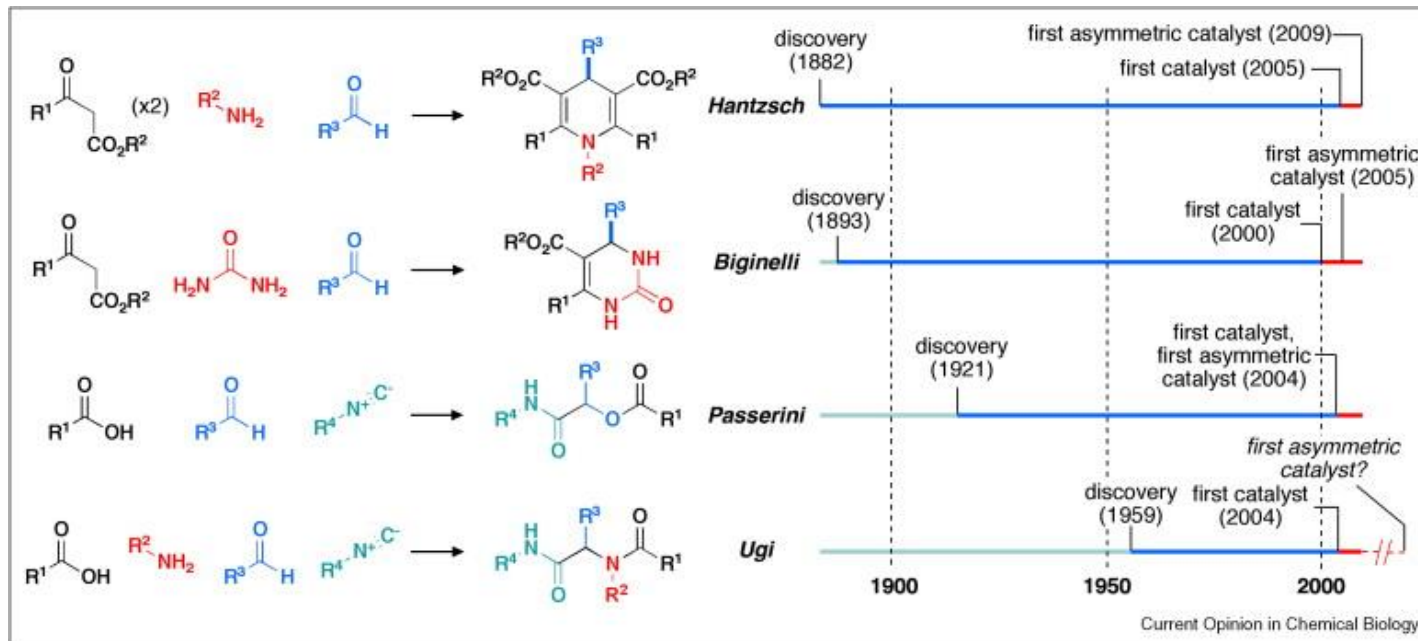
Višekomponentne reakcije (MCR)

- različite kemijske reakcije
- posebna važnost – medicinska i farmaceutska kemija, kombinatorna kemija, biblioteke spojeva
- važne za sintezu heterocikličkih spojeva
- sinteza usmjerena na raznolikost (**diversity oriented synthesis**)



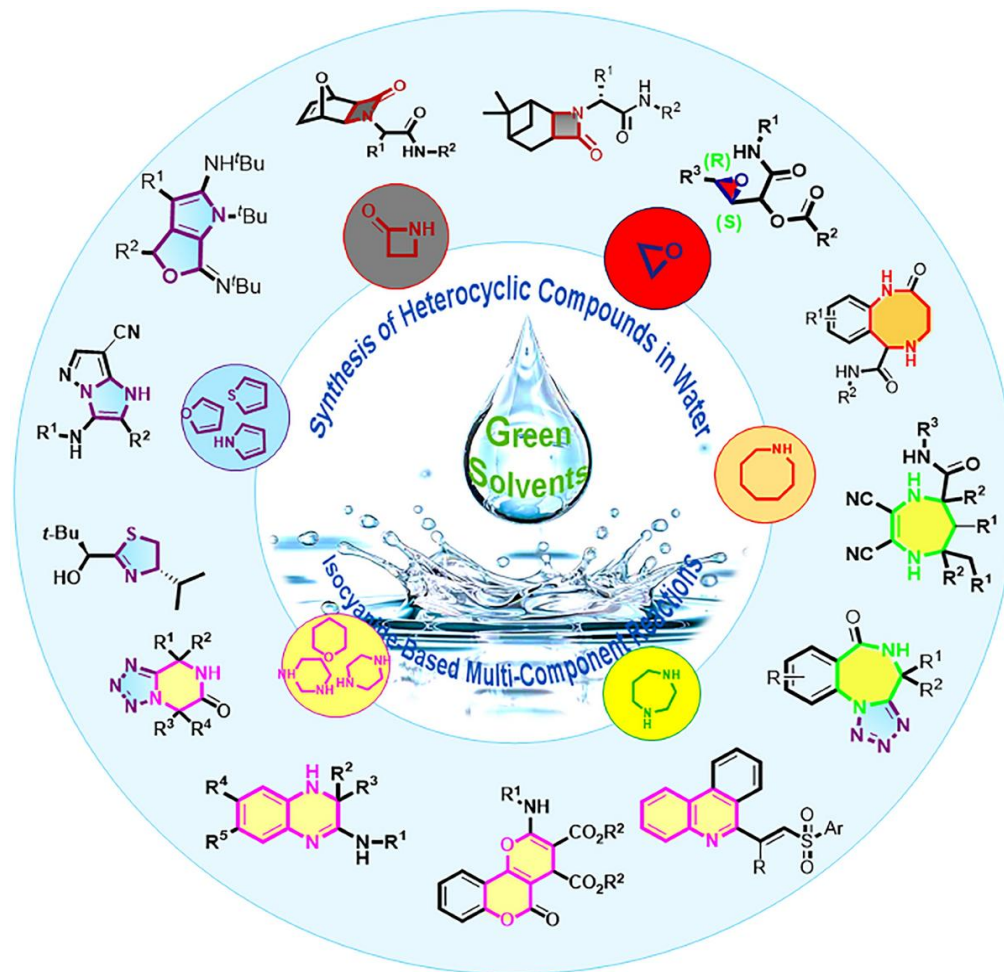
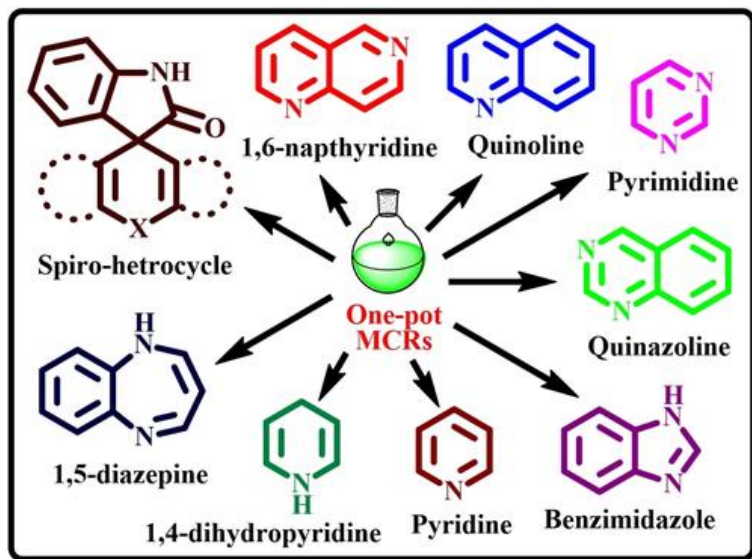
Primjeri višekomponentnih reakcija

■ različite kemijske reakcije



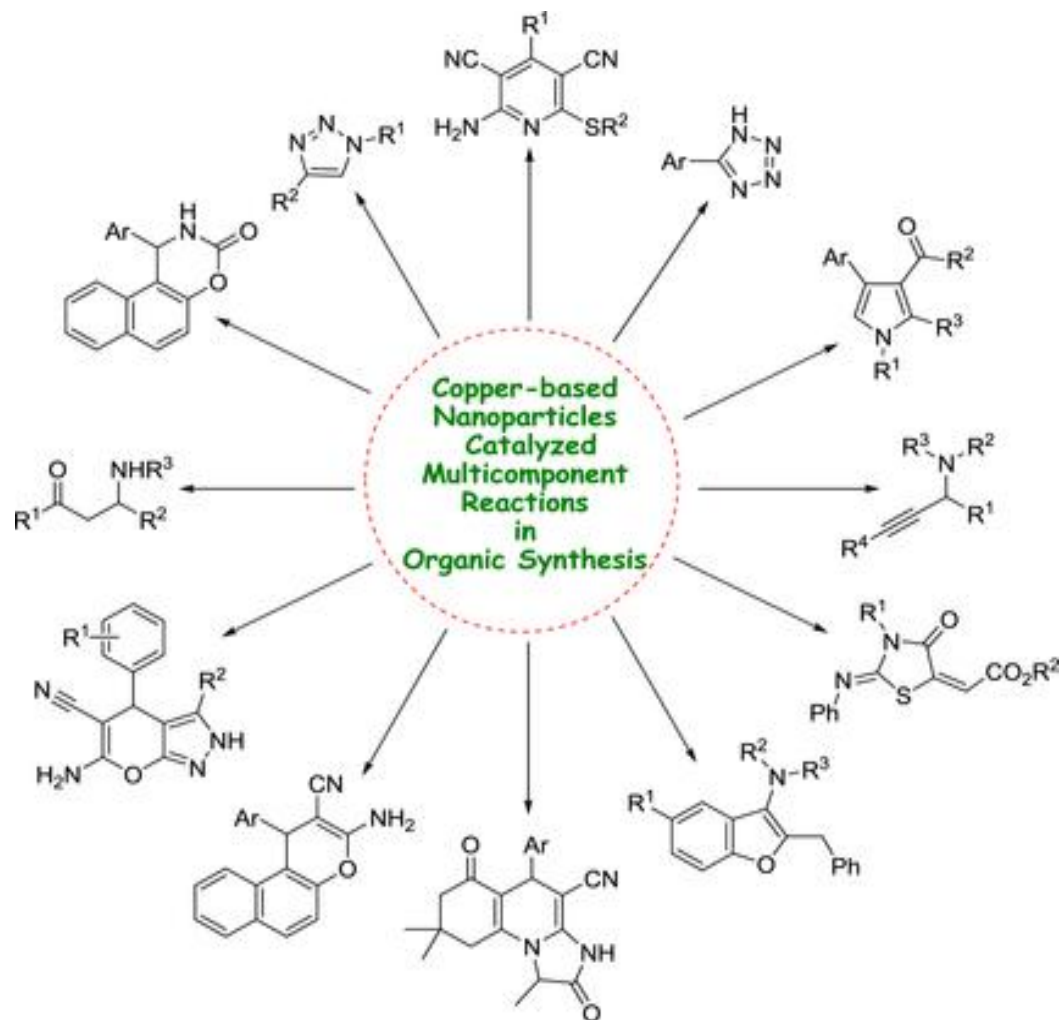
Primjeri višekomponentnih reakcija

- **heterociklički spojevi**
- posebna važnost – medicinska i farmaceutska kemija
- različiti heterociklički spojevi temeljeni na izocijanidu



Primjeri višekomponentnih reakcija

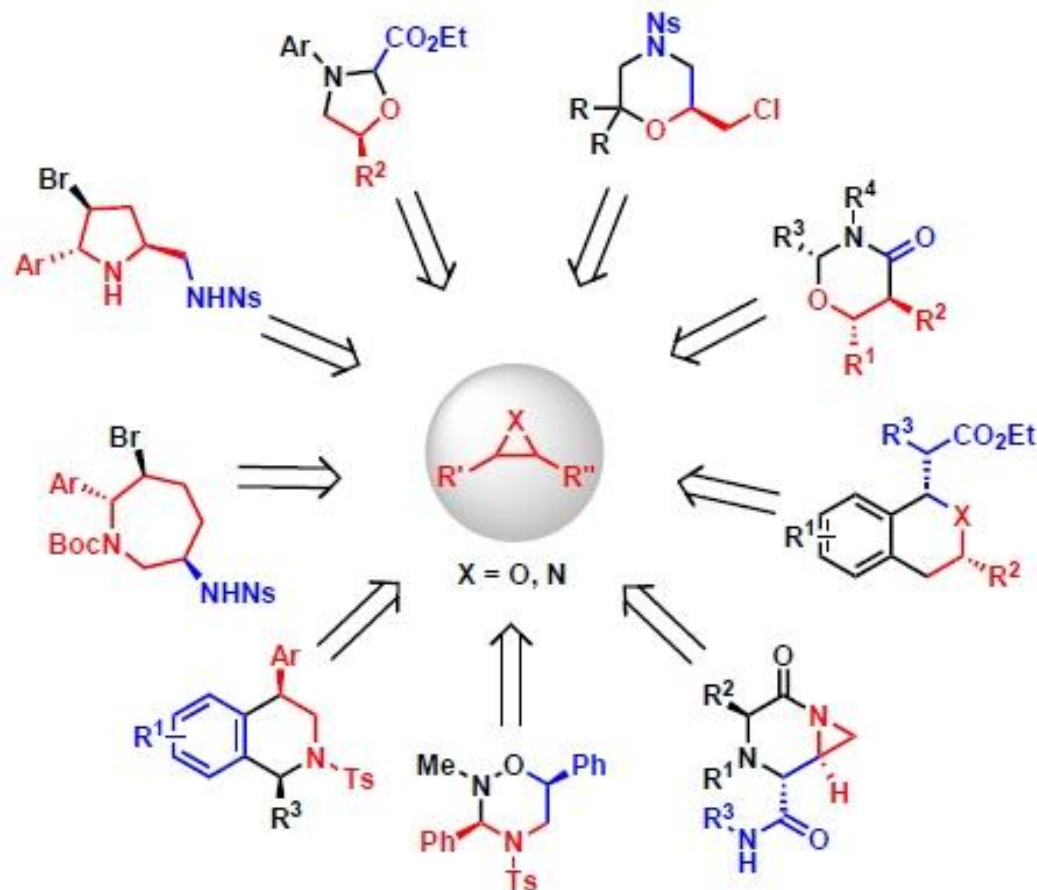
- **katalizirane nanočesticama na bazi bakra** – razni heterociklički spojevi
- ekološki prihvatljiva i jeftina metoda



Primjeri višekomponentnih reakcija

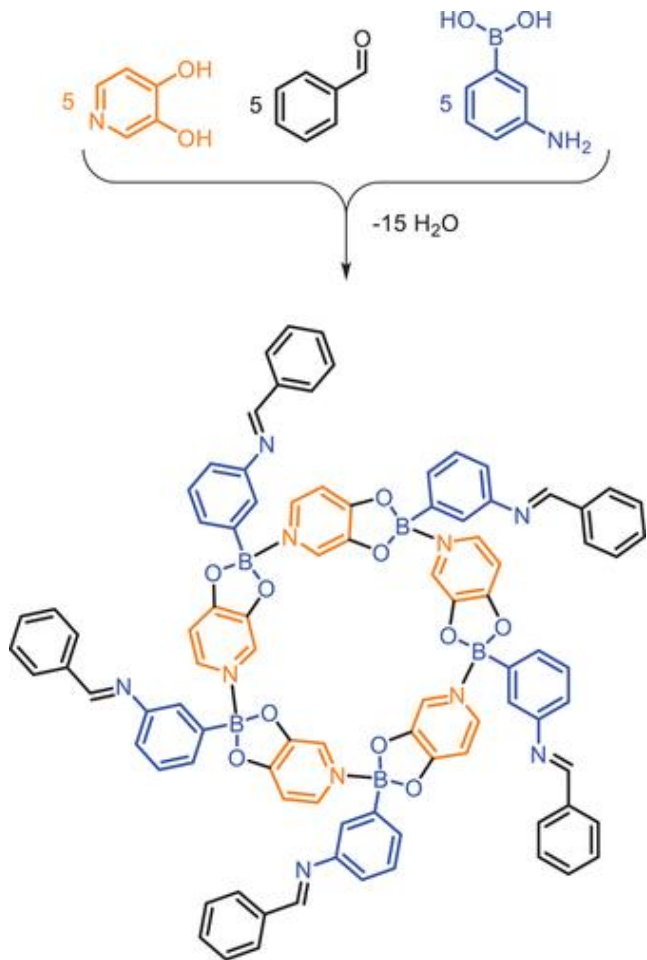
Stereoselektivne multikomponentne reakcije

- niz transformacija epoksida koji su uz aziridine, važne strukturne građevne jedinice u medicinskoj kemiji – prirodni produkti

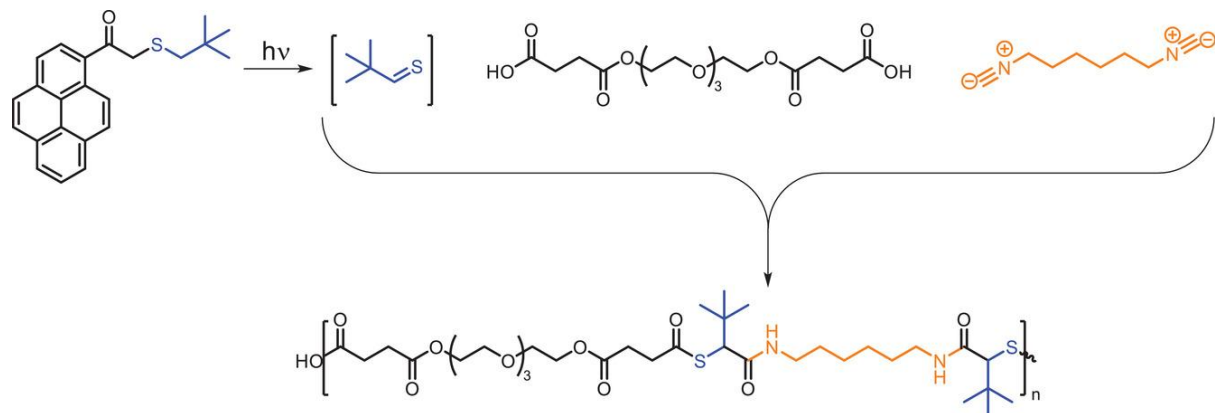


Primjeri višekomponentnih reakcija – polimeri

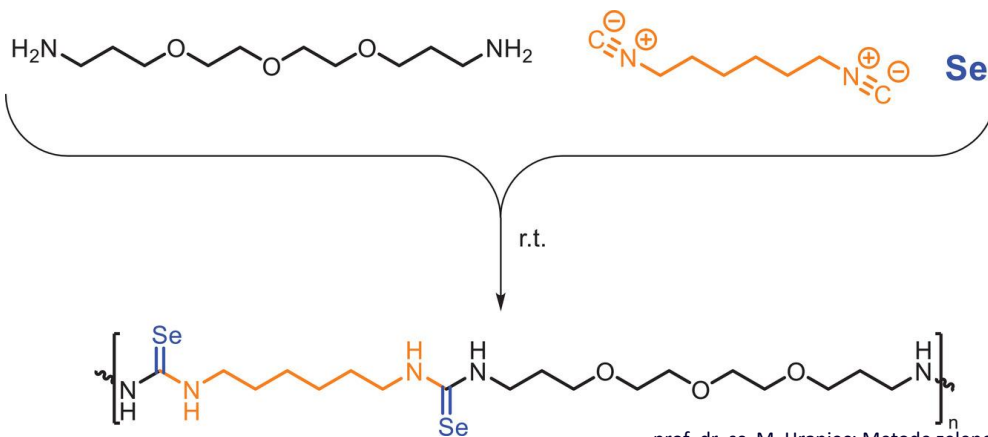
- dendrimeri na bazi bora
- molekularno prepoznavanje



- **polioesteri**
- polimerizacija *in situ* – Passerinijeva reakcija



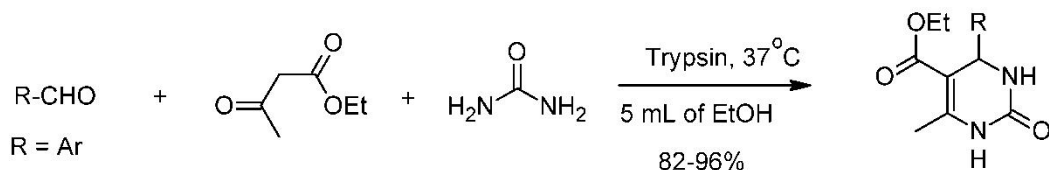
- **poliselenouree**
- kada se ugradi u makromolekule, selen može imati jedinstvene fizikalne karakteristike - veliki atomski radijus, lako se polarizira, ima stabilne izotope



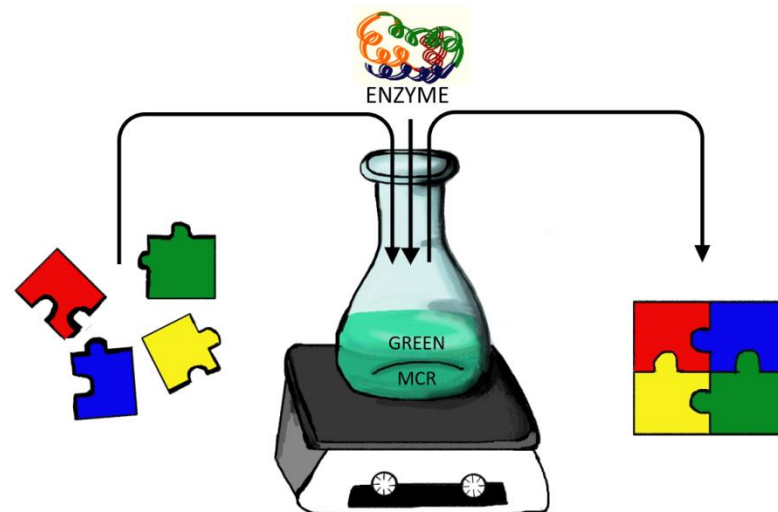
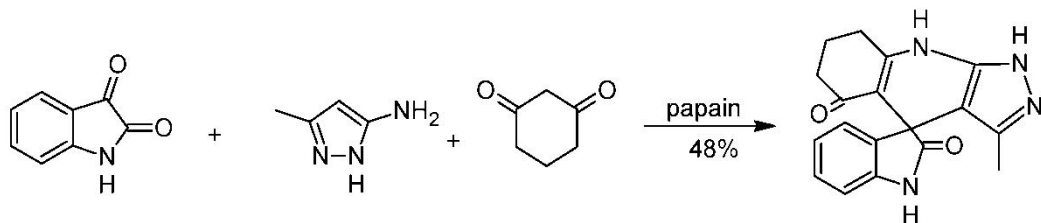
Biokataliza - višekomponentne reakcije

- multikomponentne reakcije **biokatalizirane enzimima**
- jedinstvene metode u razvoju i otkrivanju novih lijekova i kombinatornoj kemiji

■ biokatalizirana Biginellijeva sinteza dihidropirimidona

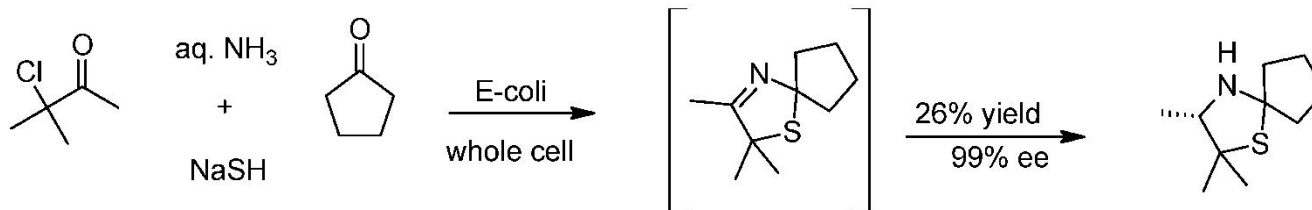


■ biokatalizirana Hantzschova sinteza spiropirazolo[3,4-b]piridina



Shematski prikaz biokatalizirane višekomponentne reakcije

- **prva i jedina enantioselektivna biokatalizirana sinteza ovakvog prstena koja je katalizirana stanicom *E. coli* - visoka enantioselektivnost**



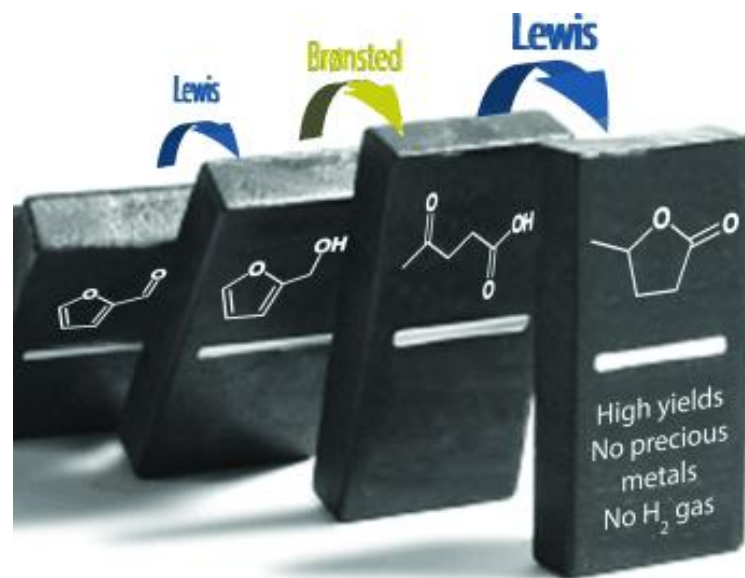
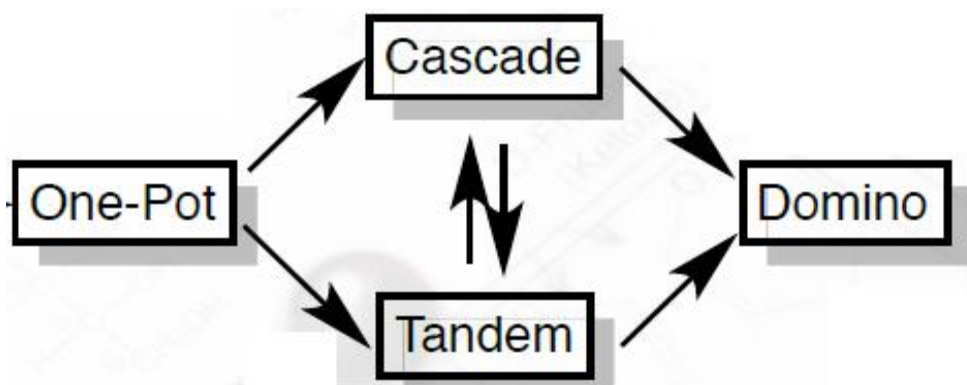
Domino reakcije

Diplomski studij
Primijenjena kemija

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

Domino reakcije – tandemске i kaskadne reakcije

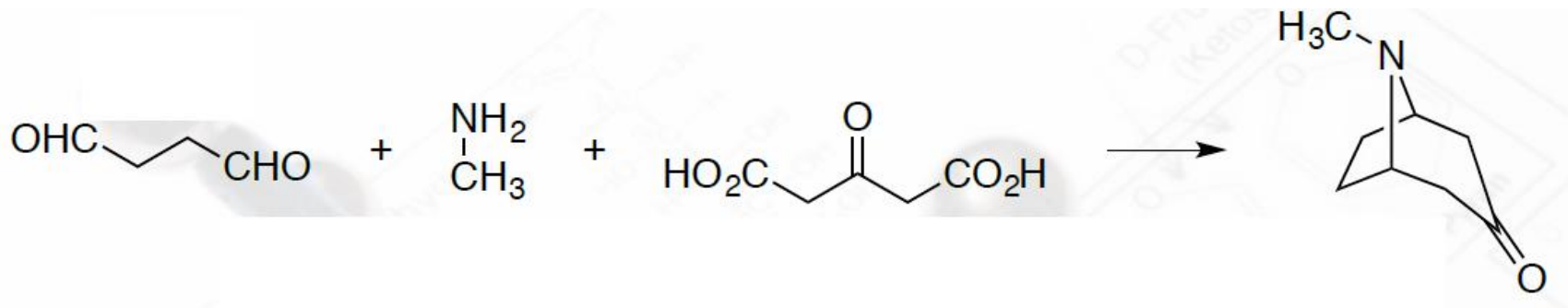
- uključuju stvaranje dvije ili više, obično, C-C veza
- reakcije se odvijaju u istim reakcijskim uvjetima bez naknadnog dodavanja reagensa i katalizatora, a naredna reakcija ostvariva je samo ako u prethodnom stupnju nastane produkt
- smanjenje otpadnih komponenata
- bez izolacije intermedijara
- kraće vrijeme sinteze željenog produkta



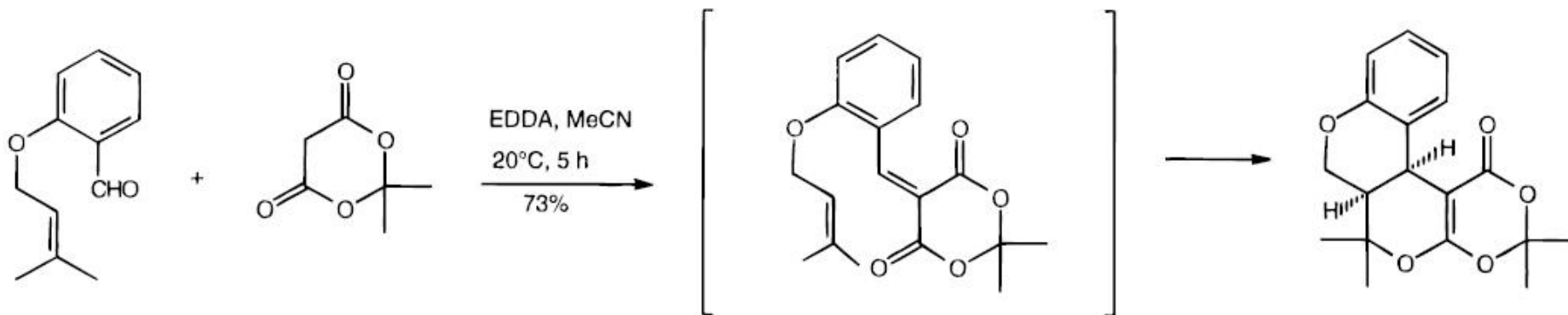
- ❑ **kaskadne** – nastaju dvije ili više veza; naredna transformacija na funkcijskim skupinama dobivenima u prethodnom stupnju
- ❑ **tandemske** – nekoliko veza nastaje u nizu, bez izolacije intermedijera, promjene reakcijskih uvjeta ili dodavanje reagensa

Domino reakcije

- prva domino sinteza *tropinona* (Robinson, 1917. god.)



- domino Knoevenagel Hetero-Diels-Alderova reakcija s aromatskim aldehidima

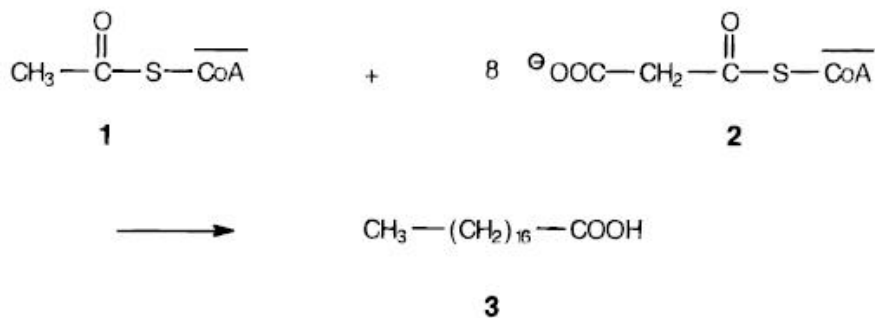


Klasifikacija domino reakcija

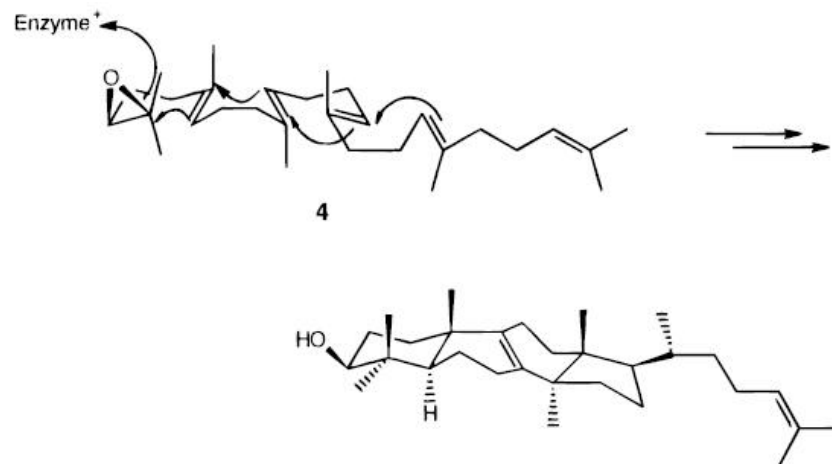
- **homo-domino** reakcije – isti reakcijski mehanizmi
- **hetero-domino** reakcije – različiti reakcijski mehanizmi

1st step		2nd step		3rd step	
1a	cationic	2a	cationic	3a	cationic
1b	anionic	2b	anionic	3b	anionic
1c	radical	2c	radical	3c	radical
1d	pericyclic	2d	pericyclic	3d	pericyclic
1e	photochemical	2e	photochemical	3e	photochemical
1f	carbinoid	2f	carbinoid	3f	carbinoid
1g	transition metal-catalyzed	2g	transition metal-catalyzed	3g	transition metal-catalyzed
1h	oxidation/reduction	2h	oxidation/reduction	3h	oxidation/reduction

Primjeri „prirodnih” domino

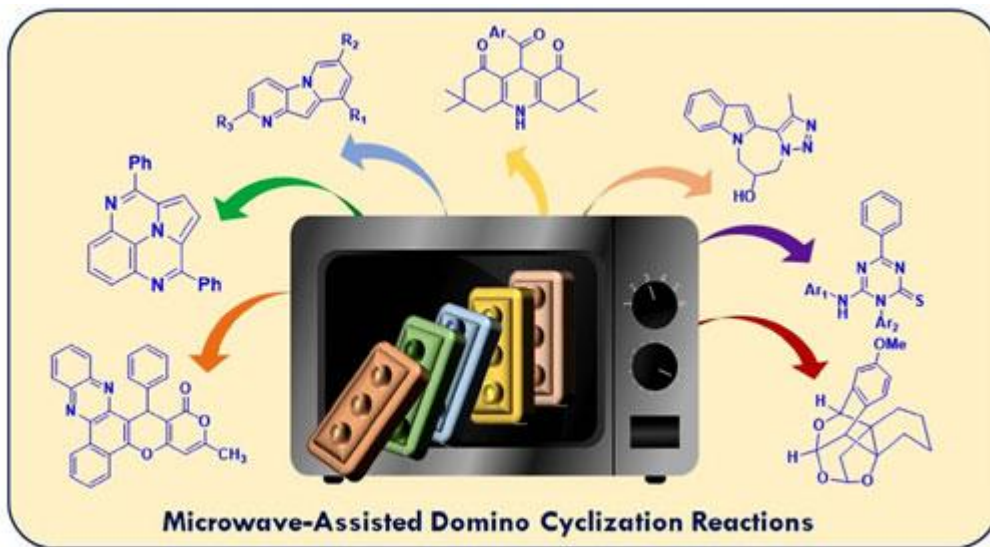


- biosinteza masnih kiselina iz acetata
- nije moguća direktna usporedba zbog mnogobrojnih enzima



- biosinteza steroida iz *skvalena*
- nastaje *lanosterol* - *progesteron*

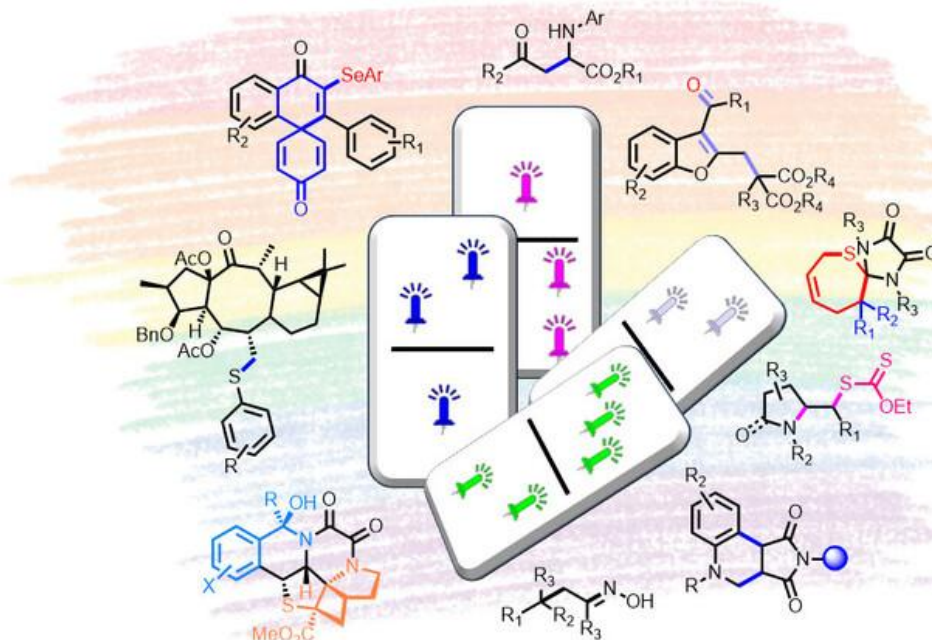
Primjeri domino reakcija



- mikrovalovima potpomognute ciklizacije

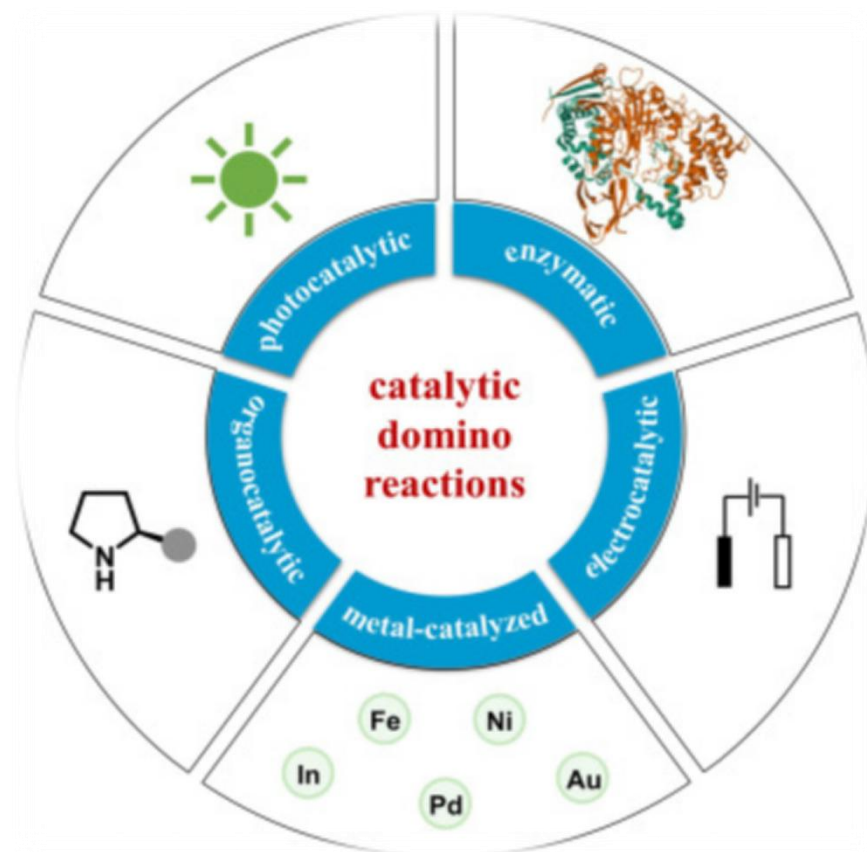
Microwave-assisted domino cyclization reactions.

- Domino reakcije uzrokovane svjetlom



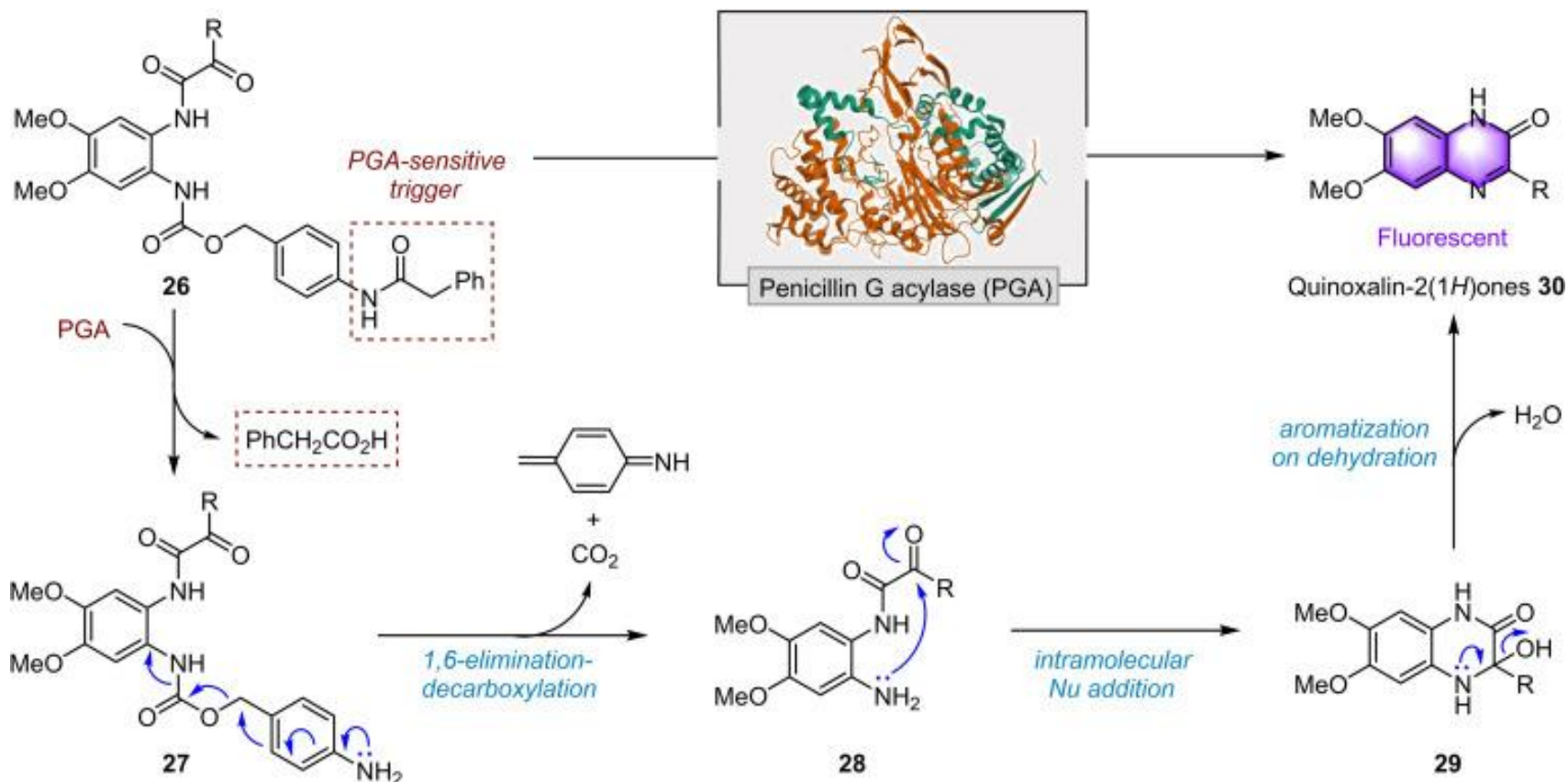
Katalitičke domino reakcije

- veliki napredak u suvremenoj organskoj sintezi
- za jednostavnu sintezu vrlo kompleksnih molekula u jednom koraku
- omogućava veliki broj kemijskih transformacija u jednom koraku
- povećava učinkovitost i smanjuje procese pročišćavanja
- **brzo i selektivno** mogu nastati kompleksne molekule
- osiguravaju **atomsku učinkovitost**
- znatno **smanjuju ukupno vrijeme** potrebno za sintezu
- **ekonomičan** proces
- **zelena kemija**
- kombiniraju kationske, anionske, radikalske, oksido/reduktivne i pericikličke mehanizme



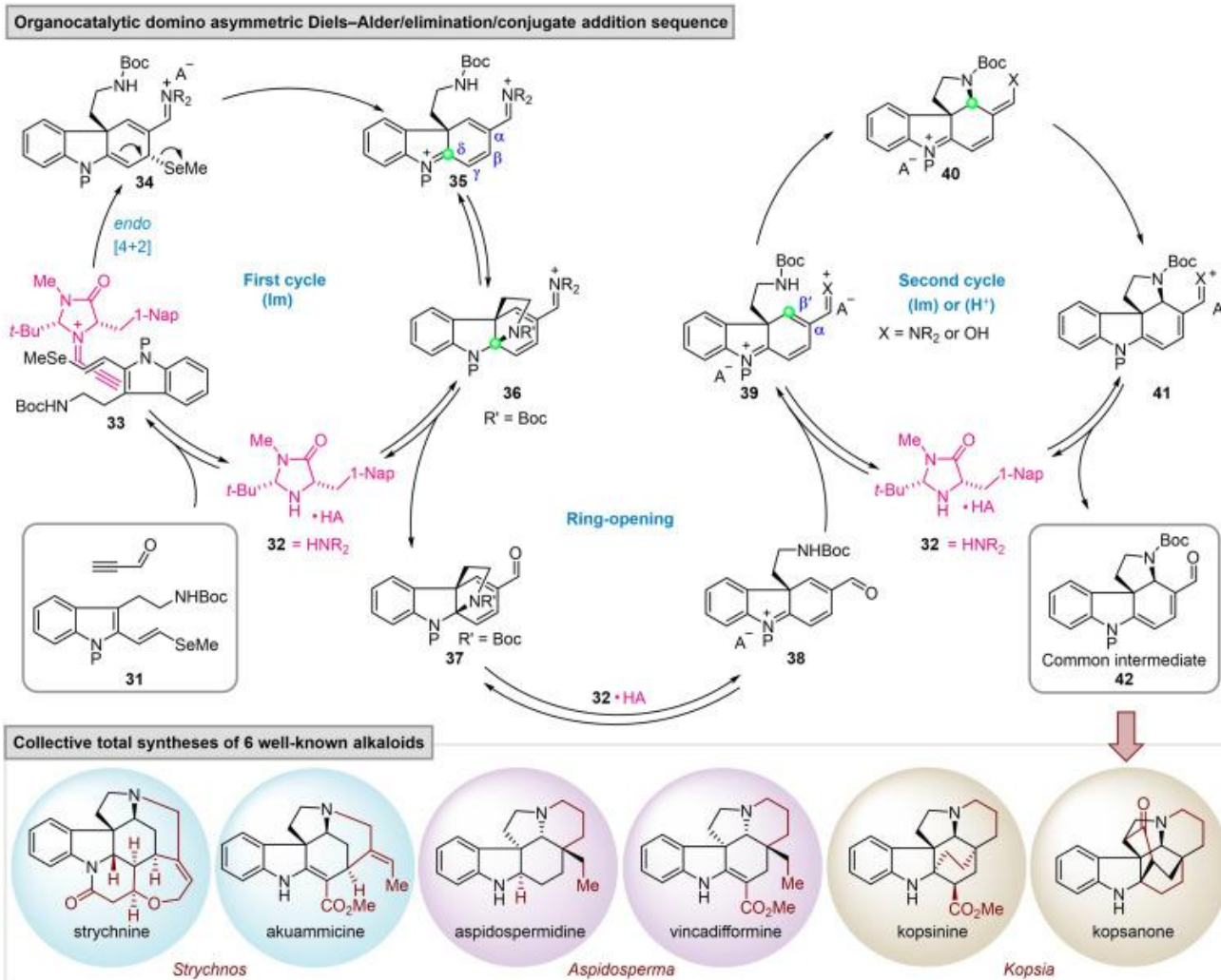
Katalitičke enzimatske domino reakcije

■ enzimatska domino aktivacija fluorescentne probe



Organokatalitičke domino reakcije

- organokatalitička asimetrična domino reakcija
- priprava indolskih alkaloida totalnom sintezom

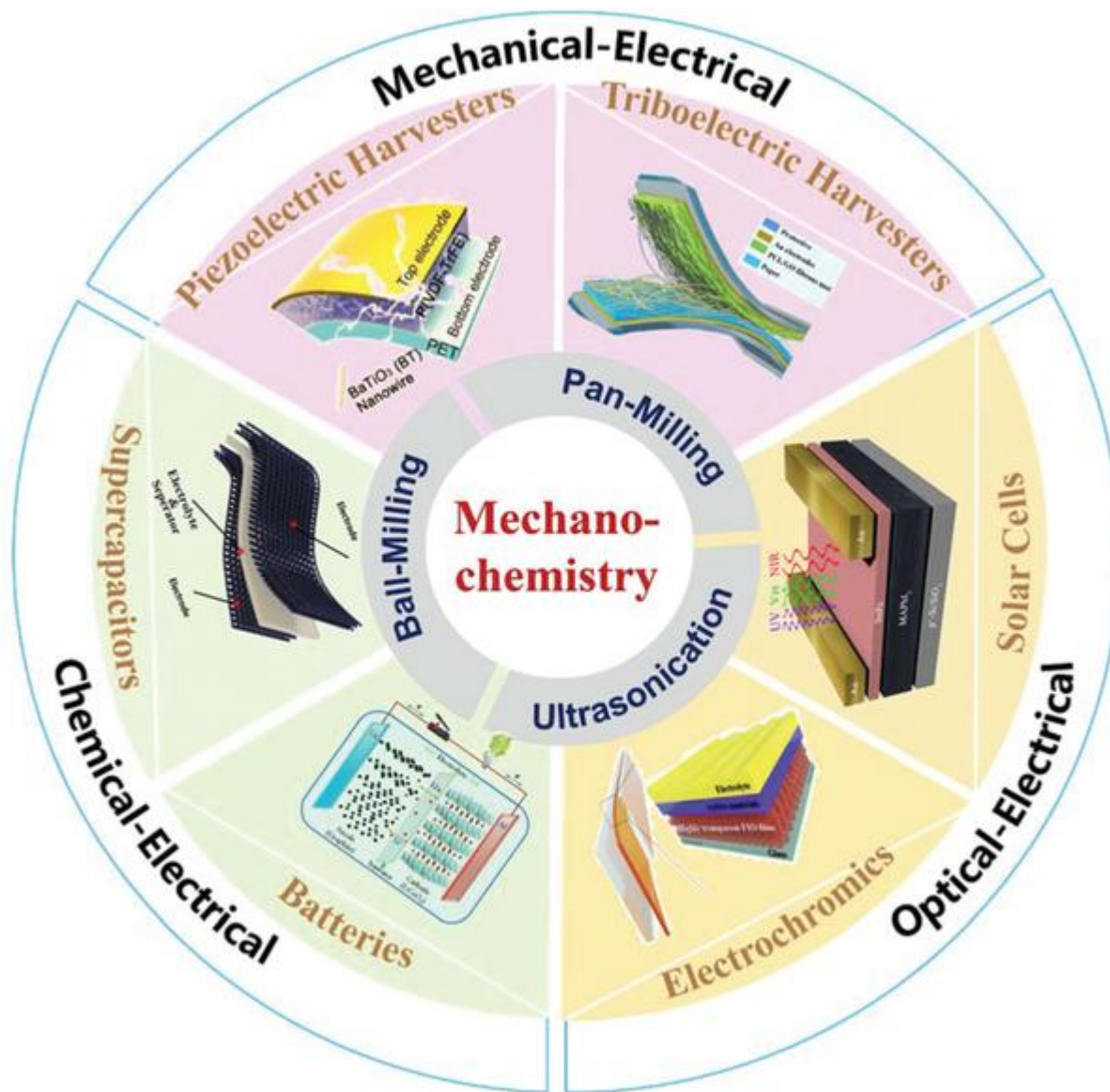


Mehanokemijske reakcije

Diplomski studij
Primijenjena kemija

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

Mehanokemija



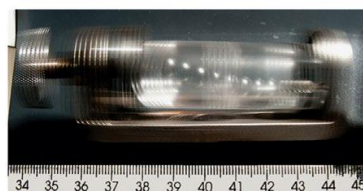
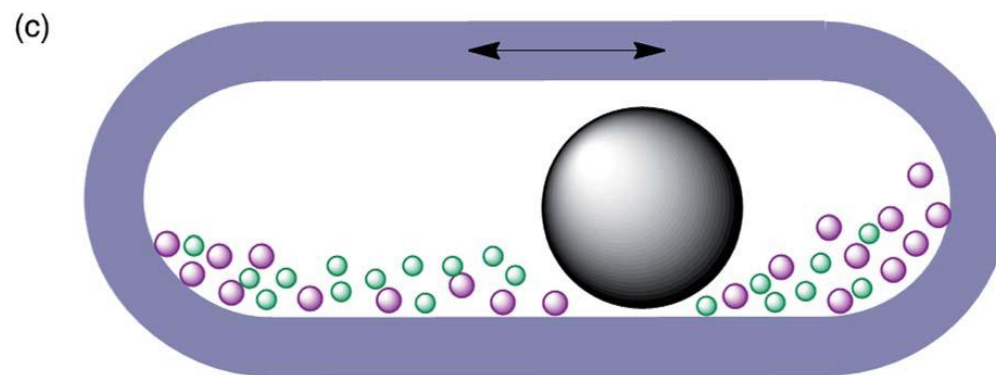
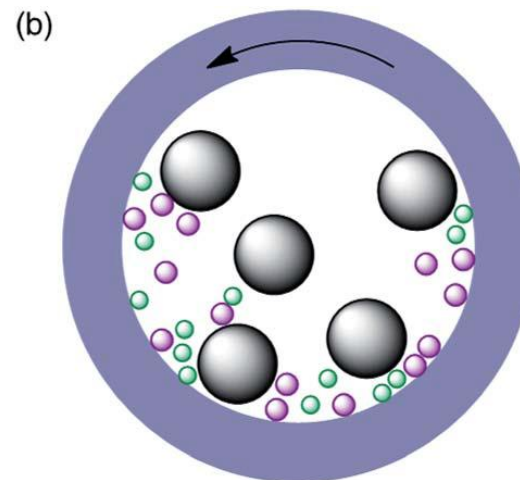
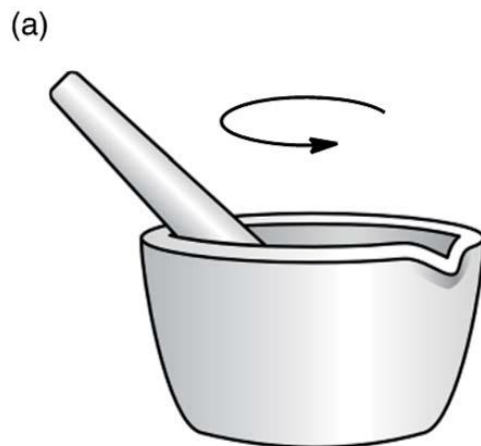
Mehanokemijska sinteza

- **energetski učinkovita alternativa** korištenju otapala
- mehanokemijske reakcije provode se **u tarioniku ili kugličnom mlinu** ili bez otapala ili uz dodatak tek katalitičke količine tekućine
- kruti reaktanti se melju i usitnjavaju čime im se **povećava dodirna površina, dolazi do trenja što dovodi do međusobne reakcije između reaktanata** i time nastaju produkti
- mehanokemijsko mljevenje omogućuje korištenje slabo topljivih reaktanata, kao što su oksidi metala čija bi primjena u otopinama zahtijevala visoku temperaturu i tlak
- reakcije u mlinovima odvijaju se **u čeličnim, teflonskim ili prozirnim polimetilmetakrilatnim posudicama**
- jedna do nekoliko **čeličnih kuglica različitih promjera**
- **vibracijski mlin** - posudica oscilira frekvencijama od 25 do 30 Hz te dolazi do miješanja reaktanata
- dolazi do struganja reaktanata o površinu posudice pri čemu ti udarci o stijenke dovode do raspršenja energije i zagrijavanja posudice

Mehanokemijska sinteza

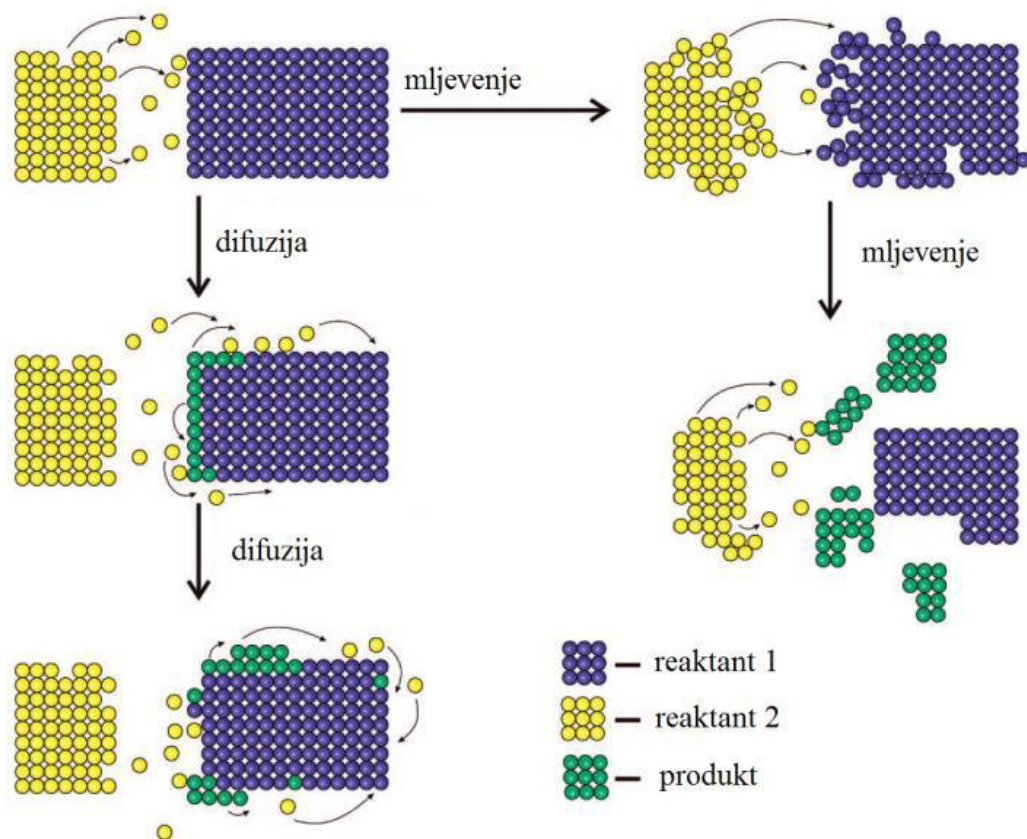
■ tri glavna načina mehaničke aktivacije kemijskih reakcija

- ❖ a) tarionik
- ❖ b) kuglično mljevenje
- ❖ c) vibracijsko miješanje

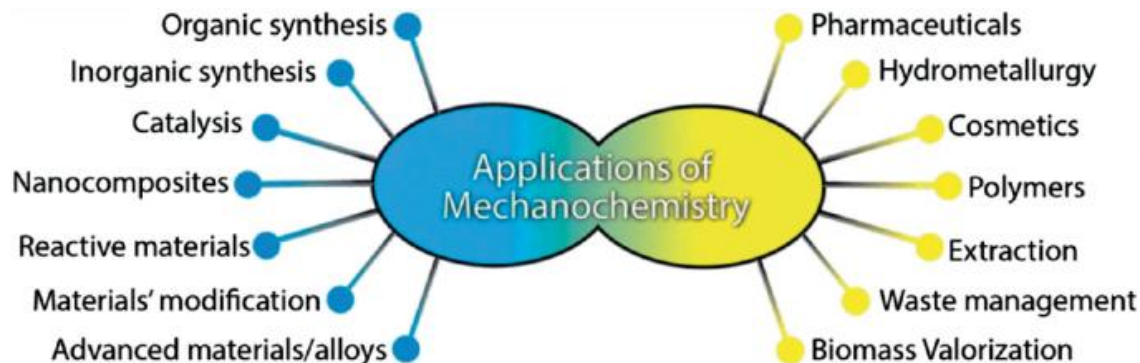
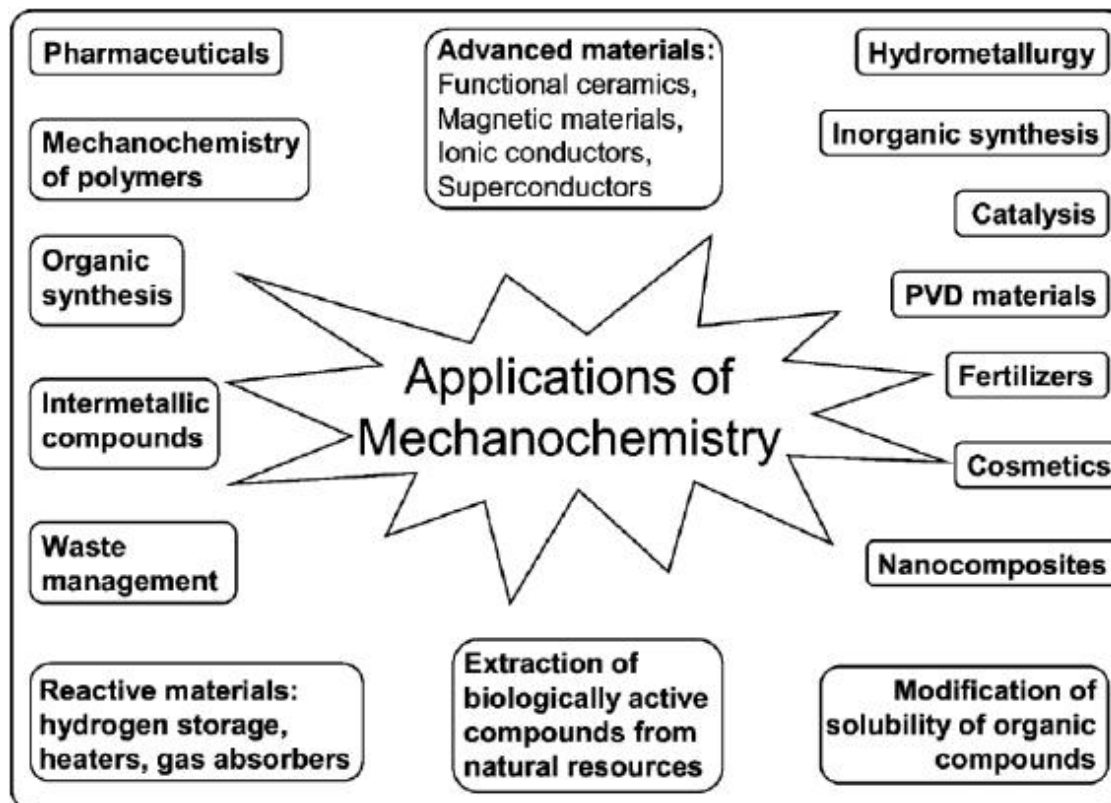


Mehanokemijska sinteza

- osim usitnjavanja čestica koje dovodi do veće specifične površine, **mljevenje olakšava miješanje i difuziju reaktanata**
- stvara deformacije na površinama što ima utjecaj na brzinu reakcije
- realan prikaz ukupnog procesa ne može se točno opisati samo jednim molekularnim mehanizmom

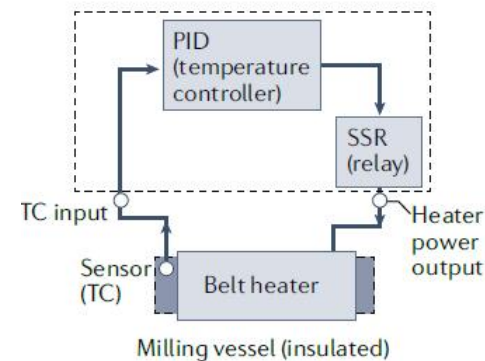
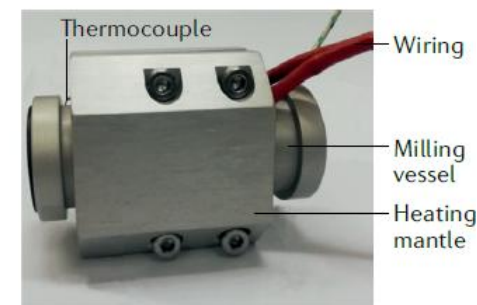
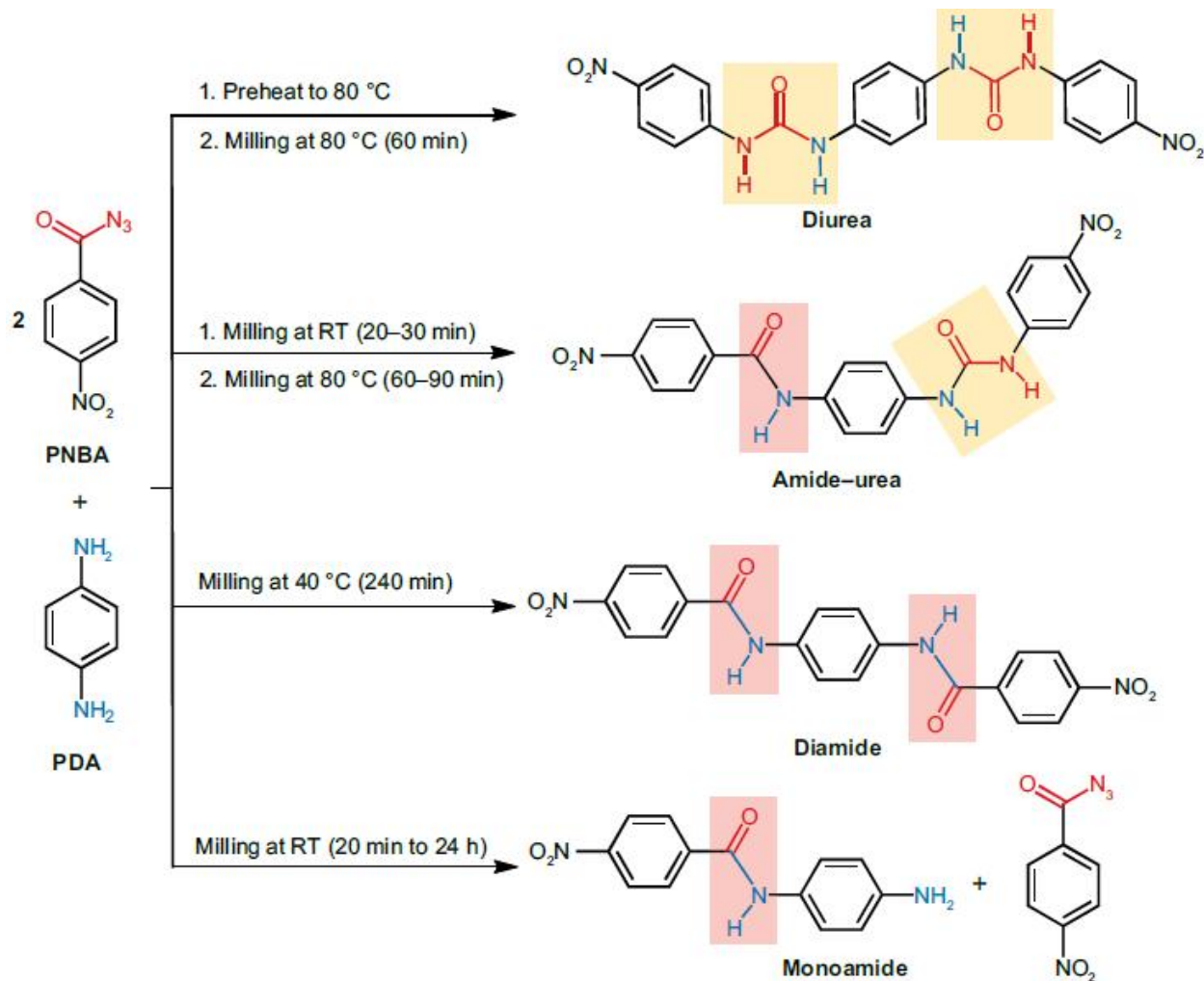


Primjena mehanokemije



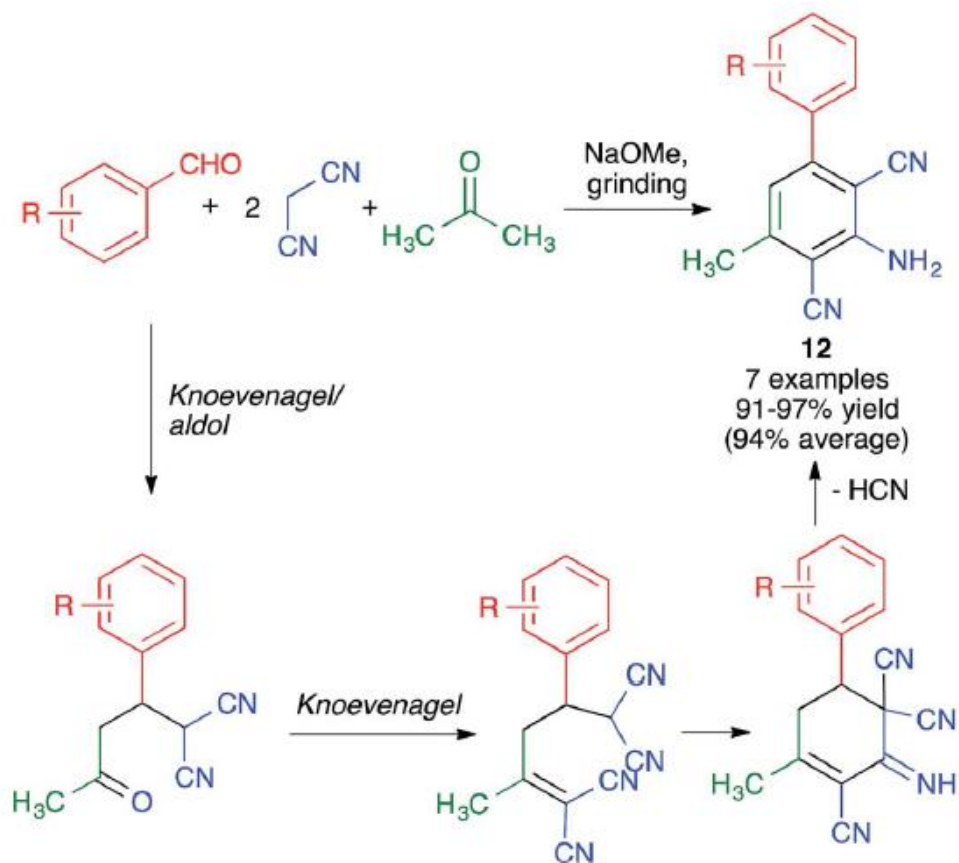
Primjeri mehanokemijskih sinteza

■ Utjecaj temperature i vremena na vrstu dobivenih produkata



Primjeri mehanokemijskih sinteza bisfenila

- visokofunkcionalni bisfenili
- drugi benzenski prsten – multikomponentna reakcija aromatskih aldehida, malonitrila i acetona u prisutnosti katalitičke količine NaOMe
- dozvoljava strukturne modifikacije na samo jednom benzenskom prstenu

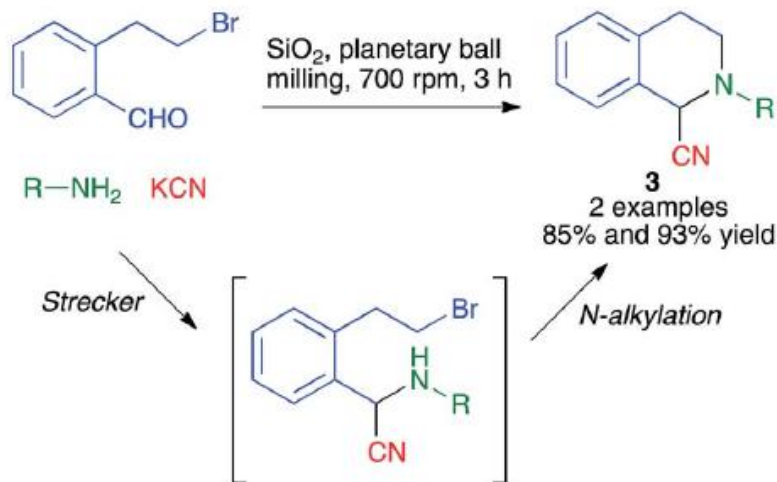


Primjeri multikomponentnih mehanokemijskih sinteza

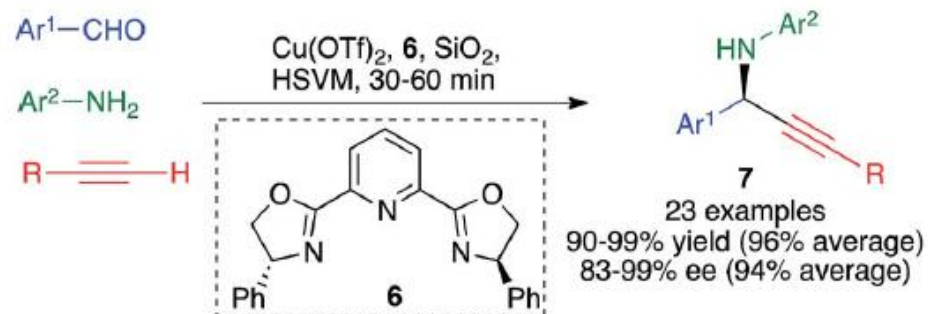
- **Ugijeva reakcija** – četverokomponentna reakcija iz izonitrila, primarnih amina, aldehida i karboksilnih kiselina



- mehanokemijska Streckerova/*N*-alkiliranje sinteza tetrahidroizokinolina

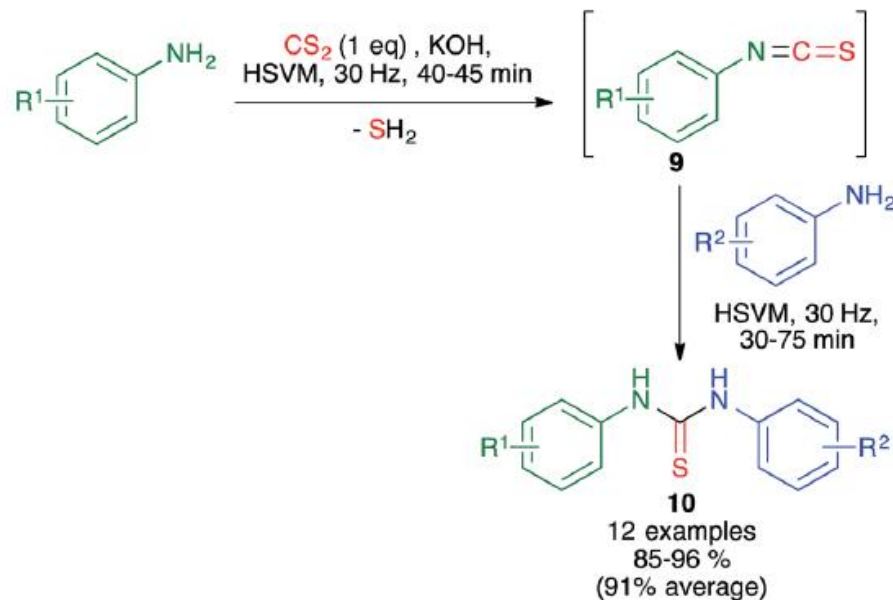
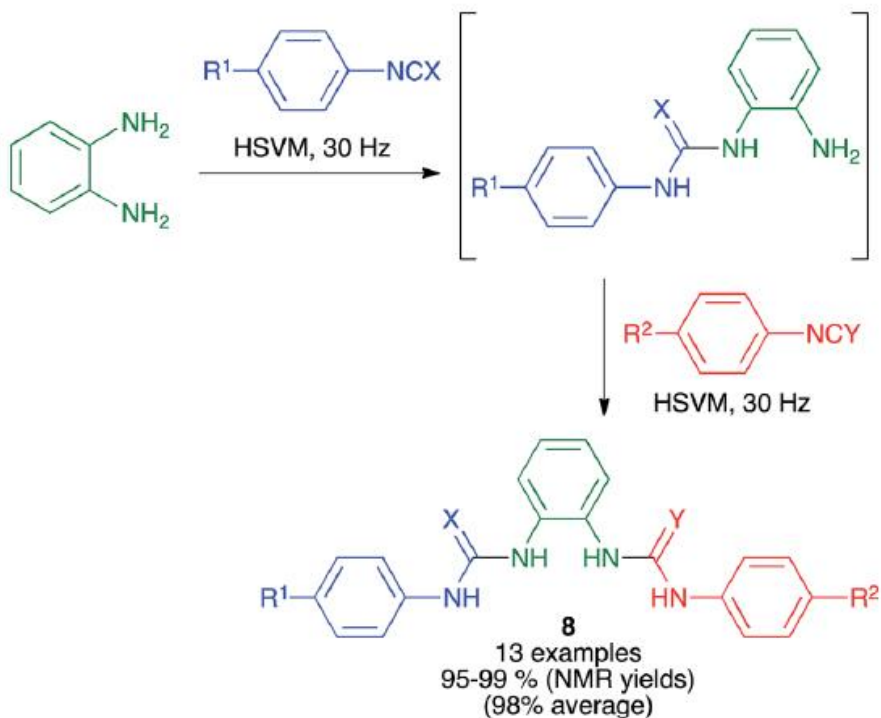


- enantioselektivno A3 kopuliranje



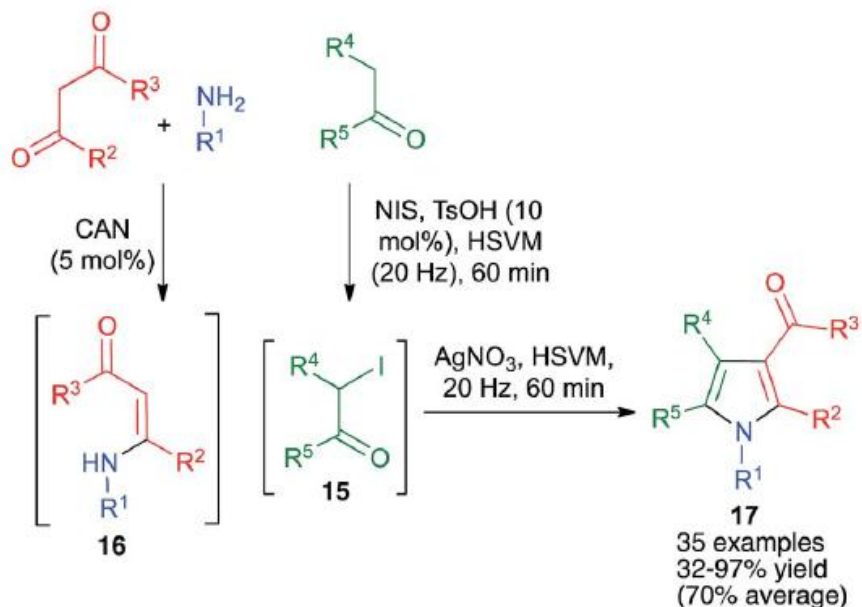
Primjeri multikomponentnih mehanokemijskih sinteza

- **sinteza urea i tiourea**
- **medicinska kemija i organokataliza**
- **uree – iz *o*-fenilendiamina sekvencijskom adicijom**
- **tiouree – iz izotiocijanata**

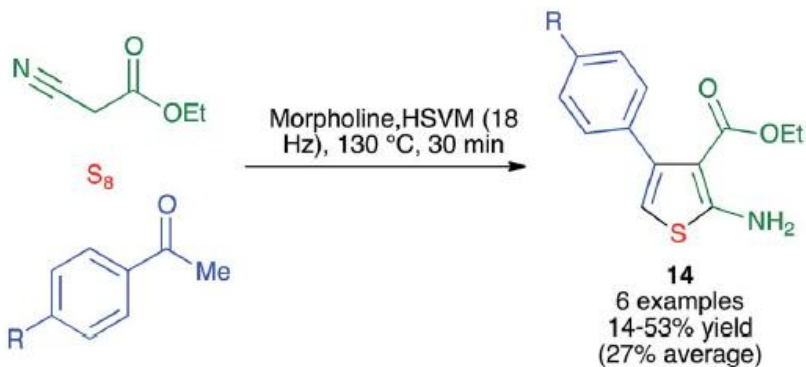


Primjeri mehanokemijskih sinteza heterocikla

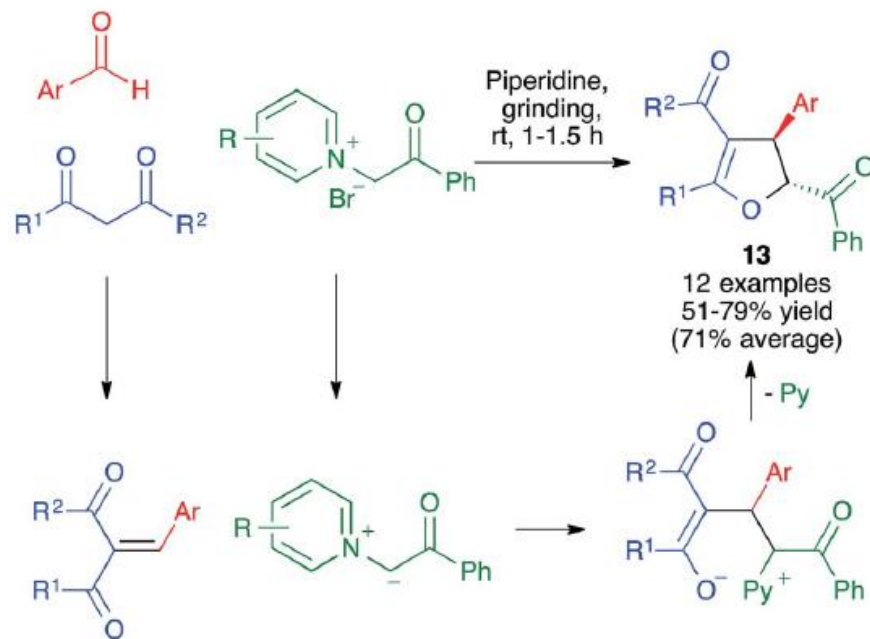
■ Hantzschova sinteza pirola



■ Gewaldova sinteza tiofena

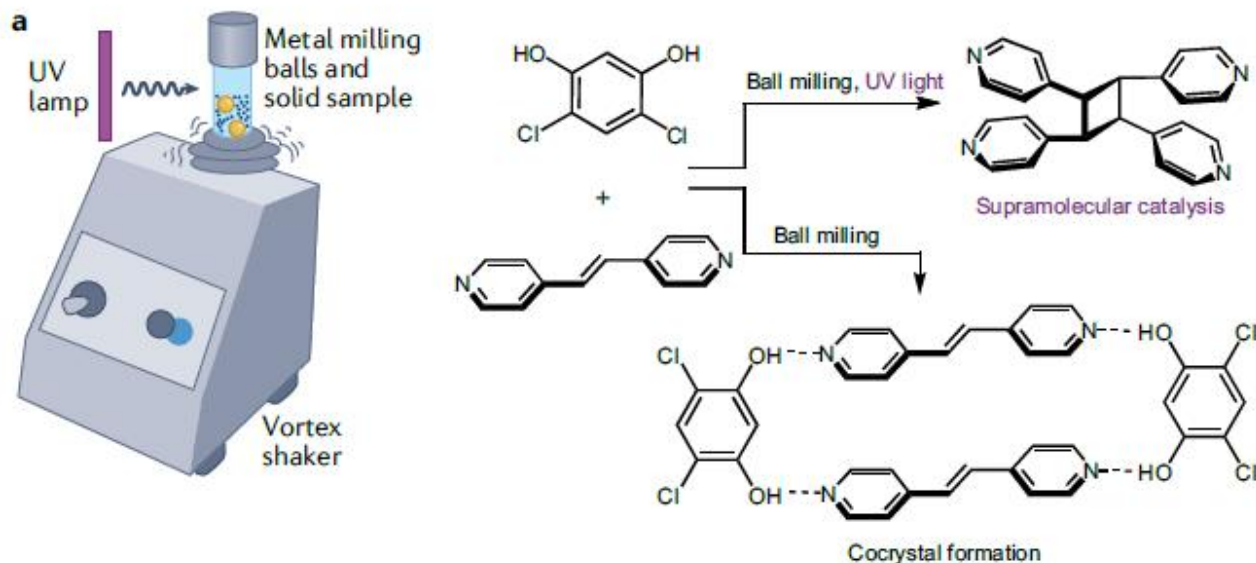


■ dijastereoselektivna trikomponentna sinteza furana

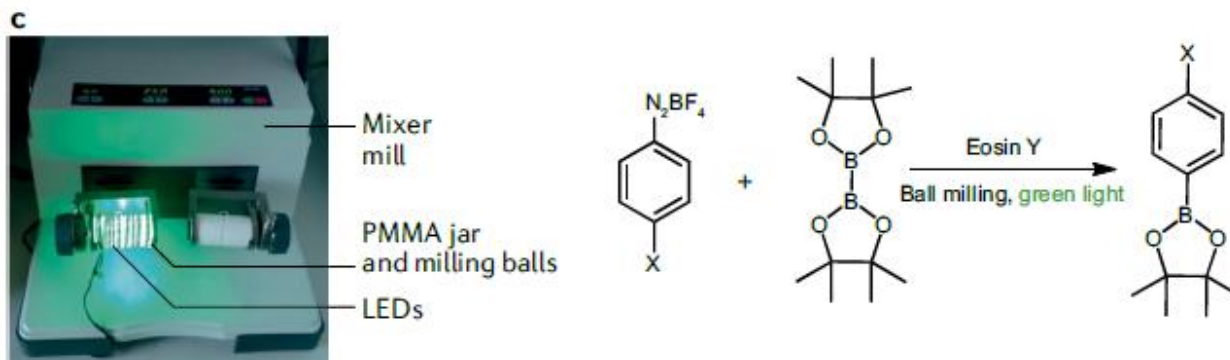


Primjeri foto-mehanokemijskih sinteza

- kombinacija mljevenja i osvjetljavanja
- supramolekulska katalizirana [2+2] cikloadicija

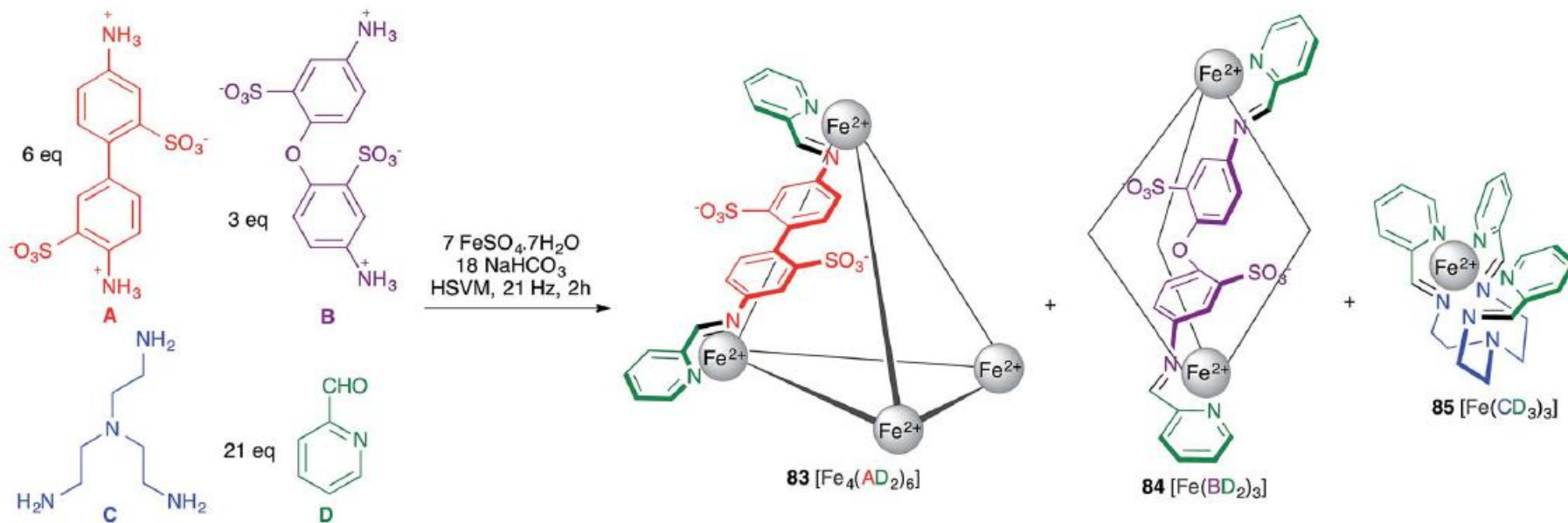


- fotoboriliranje arildiazonijevih soli

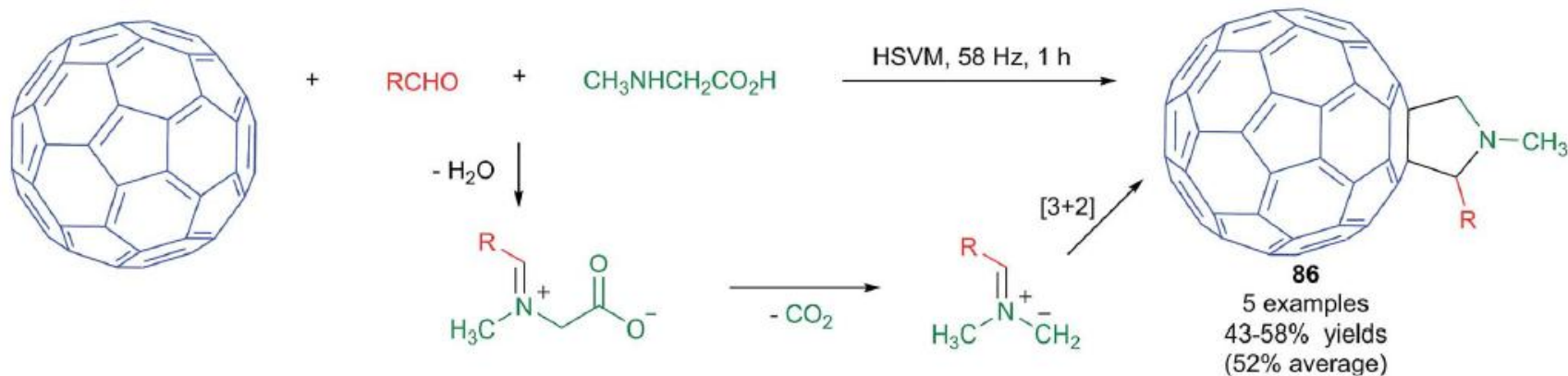


Primjeri supramolekulskih mehanokemijskih sinteza

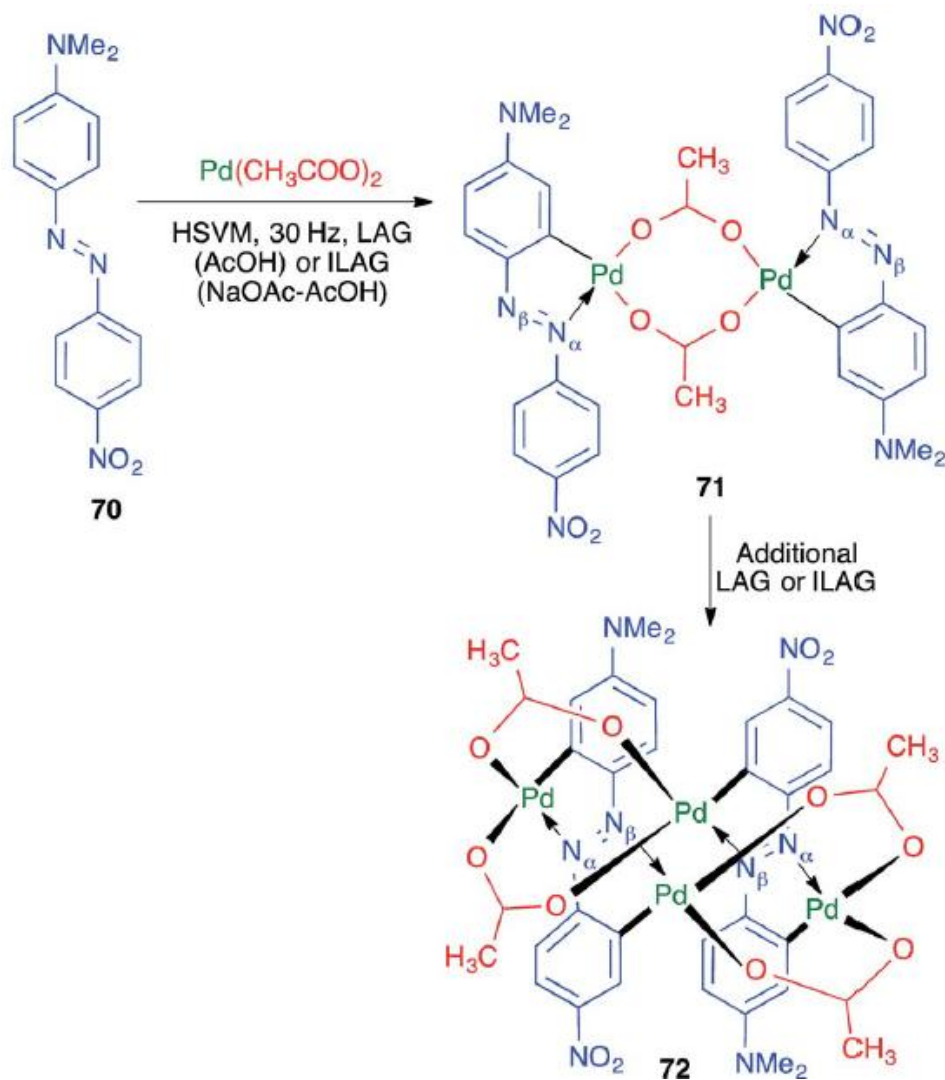
■ supramolekulska kemija



■ funkcionalizacija fulerena i nanocijevi – Pratova reakcija



Primjeri mehanokemijskih sinteza organometalnih spojeva



■ Pd-metalosupramolekulski kompleks iz azo-derivata

■ cink-salen kompleks

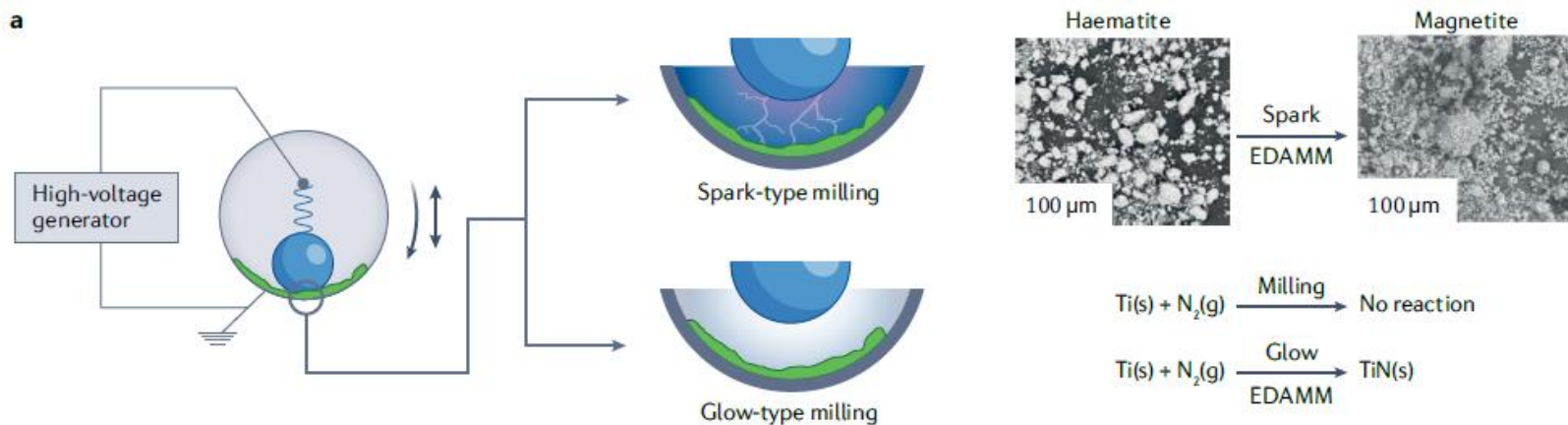


■ kompleks salicilaldehida i imina

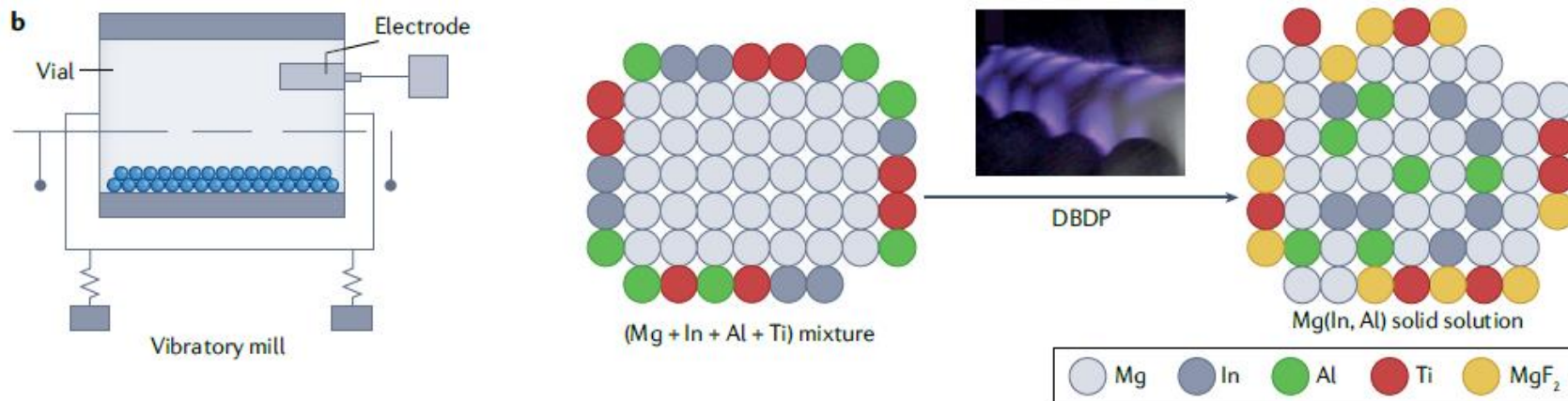


Primjeri elektromehanokemijskih sinteza

- redukcija hematita u magnetit
- standardno mljevenje nakon 20 h daje nakupine nanokristaliničnog hematita, a 30 min elektrokemijski potpomognutog mljevenja daje magnetit



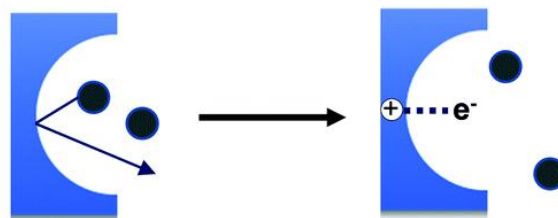
- dobivanje krutine jednostavnim miješanjem elemenata



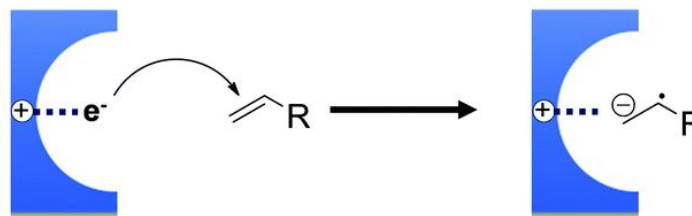
Primjeri elektromehanokemijskih sinteza polimera

- transfer elektrona s reaktanata koji se melju uzrokuje nastajanje radikalskog aniona
- on započinje polimerizaciju
- dodatak radikalskih inhibitora usporava polimerizaciju (kisik, fenol ili hidrokinon)
- najbolji rezultati u reaktoru od nehrđajućeg čelika

Step 1) Ball collision energy > Work function: Electron release from a jar



Step 2) Electron transfer to monomer: Radical anion formation



Step 3) Initiation & Propagation

