

Nowoczesne techniki reakcyjne w chemii medycznej

Zielona chemia - wprowadzenie do wykładu	(1 godz.)
1. Reakcje wieloskładnikowe	(2 godz.)
2. Kataliza przeniesienia fazowego	(1 godz.)
3. Reakcje prowadzone w wodzie z udziałem wody w roli medium reakcyjnego	(2 godz.)
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej	(1 godz.)
5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej	(1 godz.)
6. Reakcje inicjowane mikrofalami	(2 godz.)
7. Reakcje prowadzone w mikroreaktorach przepływowych	(1 godz.)
Zielona chemia – podsumowanie wykładu	(2 godz.)
8. Zaliczenie	(2 godz.)

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- **Bezpieczeństwo** - rezygnacja z rozpuszczalników palnych organicznych, z których wiele wykazuje właściwości wybuchowe, mutagenne, kancerogenne.
- **Efektywność technologii** – rezygnacja z konieczności zabezpieczania hydrofilowych grup funkcyjnych, szczególnie przydatna w chemii cukrów i aminokwasów.
- **Prostota operacji technologicznych** – wydzielanie produktów reakcji przez rozdział faz/sączenie, ułatwiona kontrola temperatury procesu ze względu dużą pojemność cieplną wody.
- **Zmniejszenie skażenia środowiska naturalnego** – prostsza recykliczacja wody odpadowej niż odpadowych rozpuszczalników organicznych.
- **Możliwość rozwoju nowych metod syntetycznych.**
- **Niski koszt syntezy organicznej?**

C.-J. LI, T.-H. CHAN *Comprehensive organic reactions in aqueous media*, 2nd Ed. 2007, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego - koncepcje funkcji wody

„Miejsce” przebiegu reakcji					
W wodzie <i>in water</i>	Układ reakcyjny	A	+	B	$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$ C
	Rozpuszczalność	100%		100%	0%
	Wydajność				100%
Na wodzie <i>on water</i>	Układ reakcyjny	A	+	B	$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$ C
	Rozpuszczalność	100%		100%	0%
	Wydajność				100%

R. N. Butler, A. G. Coyne *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6302.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

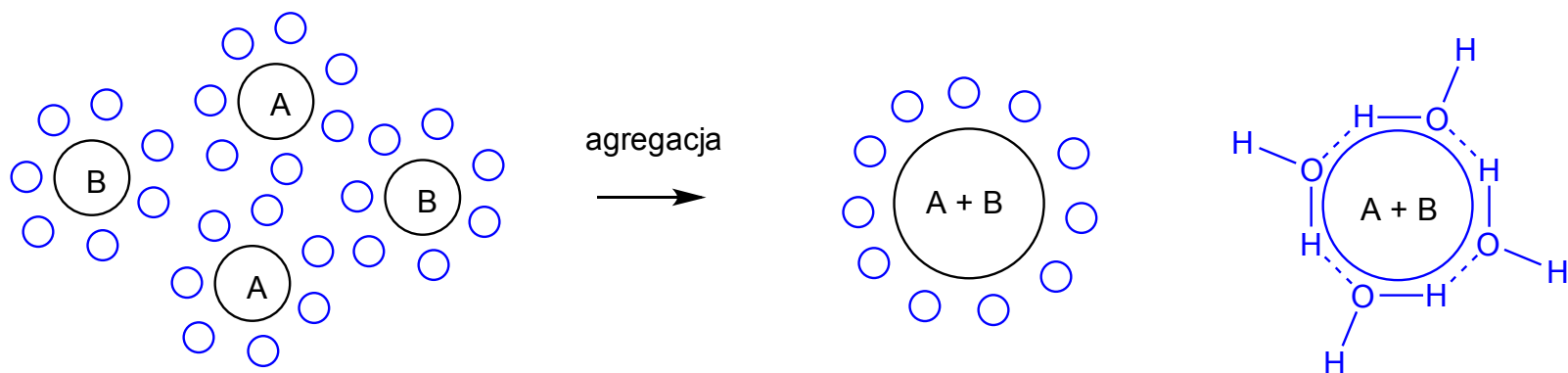
- zależność: rozpuszczalność reagentów w wodzie-koncepcja funkcji wody

Reagenty: rozpuszczalność w wodzie (mol/l)	Słabo rozpuszczalne ($\sim 10^{-2}$)	Trudno rozpuszczalne ($10^{-3} - 10^{-5}$)	Bardzo trudno rozpuszczalne ($< 10^{-5}$)
stan skupienia reagentów	ciecz-ciecz	ciecz-ciecz	ciecz-ciecz
	c. stałe-ciecz	c. stałe-ciecz	c. stałe-ciecz
	c. stałe-c. stałe		
Aktywne medium reakcyjne	roztwór	krople	oleiste skupiska
	drobne krople	drobne agregaty	granica faz wokół dużych skupisk
	powierzchnia ciała stałego		
Działający efekt fizyczny	hydrofobowy	hydrofobowy	trans-fazowe wiązania wodorowe
	wiązania wodorowe	trans-fazowe wiązania wodorowe	
	trans-fazowe wiązania wodorowe		
Koncepcja mechanistyczna	w wodzie (głównie)	na wodzie (głównie)	na wodzie
	na wodzie (niekiedy)	w wodzie (niekiedy)	

R. N. Butler, A. G. Coyne *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6302.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

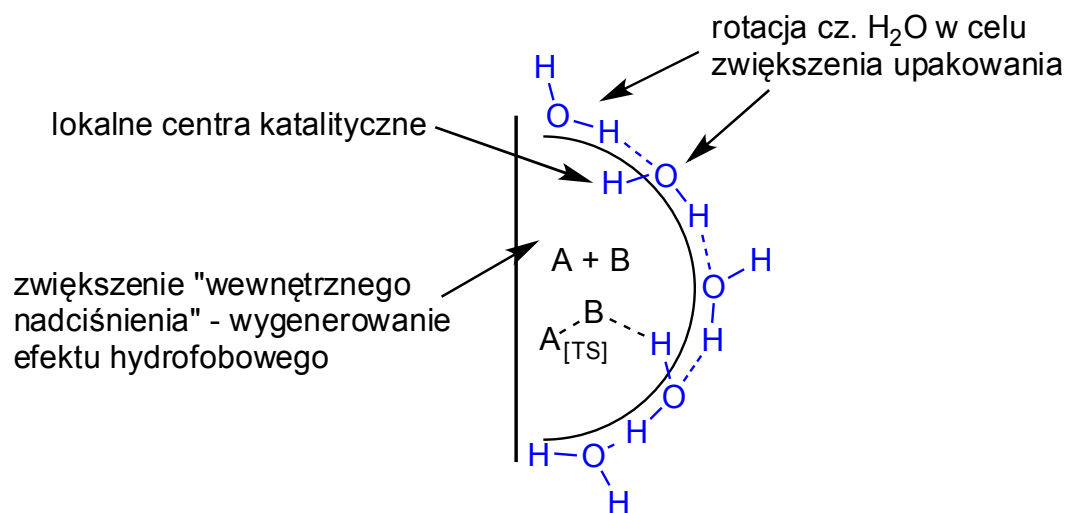
- efekty fizyczne działające w układzie reakcyjnym, efekt hydrofobowy



- Ograniczenie powierzchni kontaktu zw. organiczny – woda.
- Zwiększenie szybkości reakcji przez wytworzenie "wewnętrznego nadciśnienia" wewnątrz agregatu.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

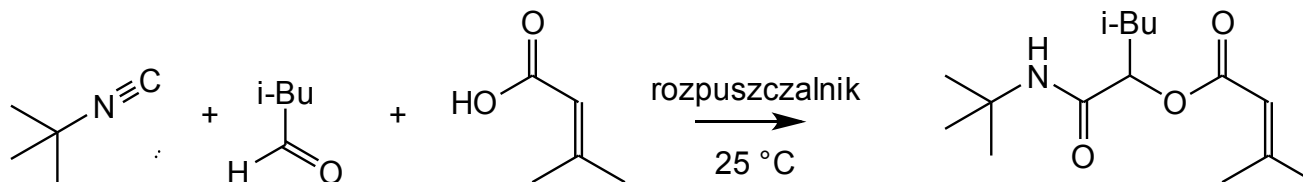
- efekty fizyczne działające w układzie reakcyjnym, trans-fazowe wiązania wodorowe



R. N. Butler, A. G. Coyne *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6302.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- korzyści: (a) wzrost efektywności reakcji



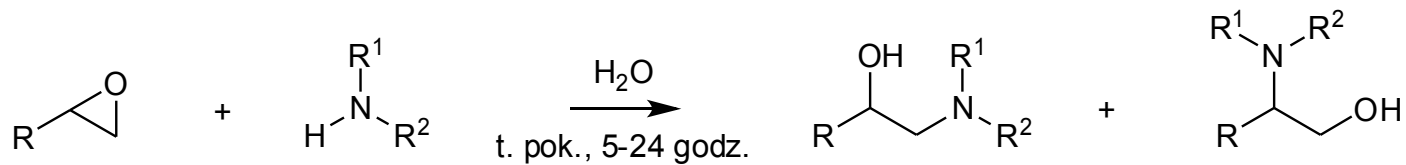
Rozpuszczalnik	Czas reakcji/godz.	Stopień konwersji/%
dichlorometan	18	50
dimetyloformamid	24	15
metanol	24	0
woda	3.5	100

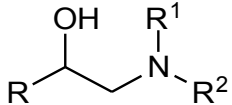
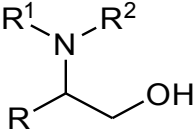
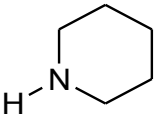
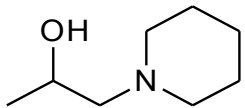
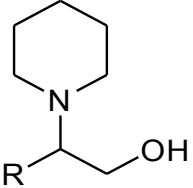
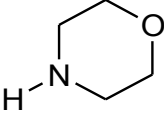
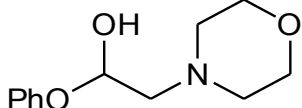
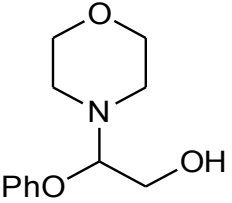
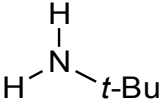
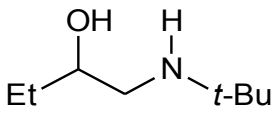
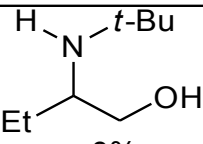
M. C. Pirrung and K. D. Sarma *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 126, 444.

M. C. Pirrung and K. D. Sarma *Tetrahedron* **2005**, 61, 11456.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- korzyści: (b) wzrost selektywności reakcji

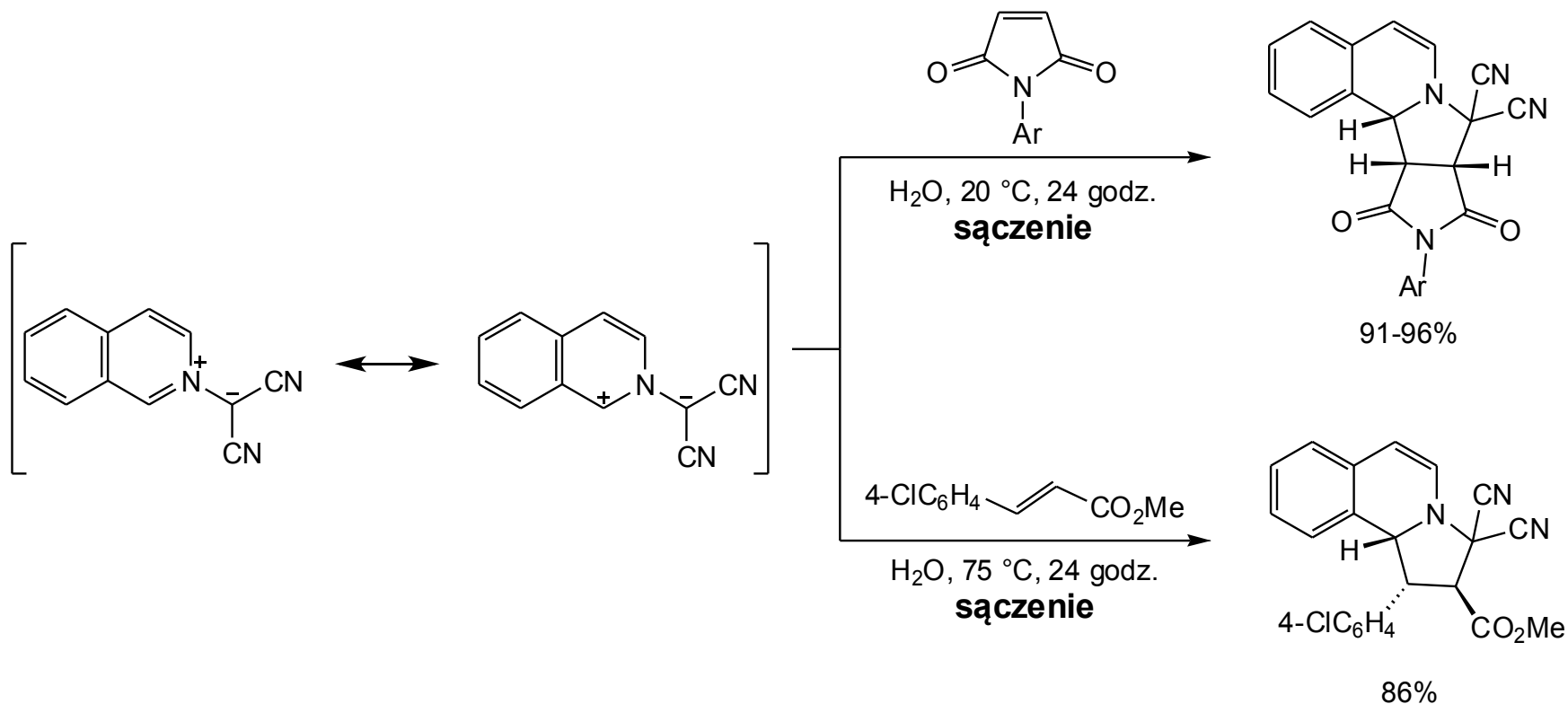


		Selektywność		Wydajność/%
R	Amina			
Me		 100%	 0%	96
PhO		 100%	 0%	97
Et		 100%	 0%	90

N. Azizi and M. R. Saidi *Org. Lett.* **2005**, **7**, 3649.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

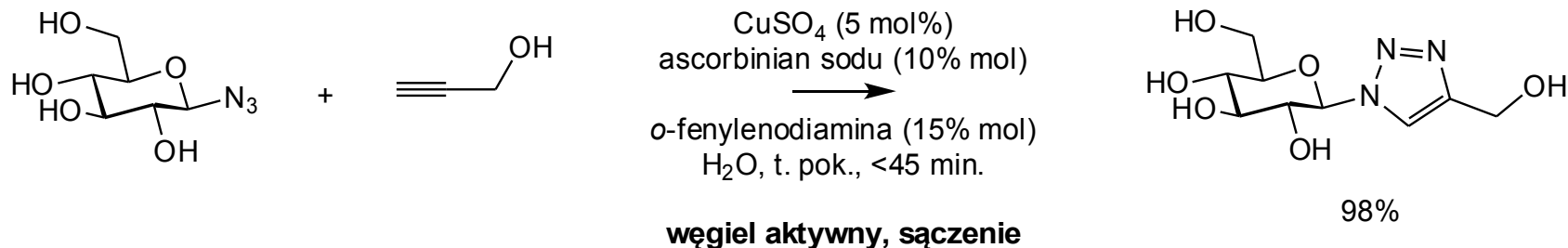
- korzyści: (c) prostota wydzielania produktu(ów) reakcji



R. N. Butler, A. G. Coyne, E. M. Moloney *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3501.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

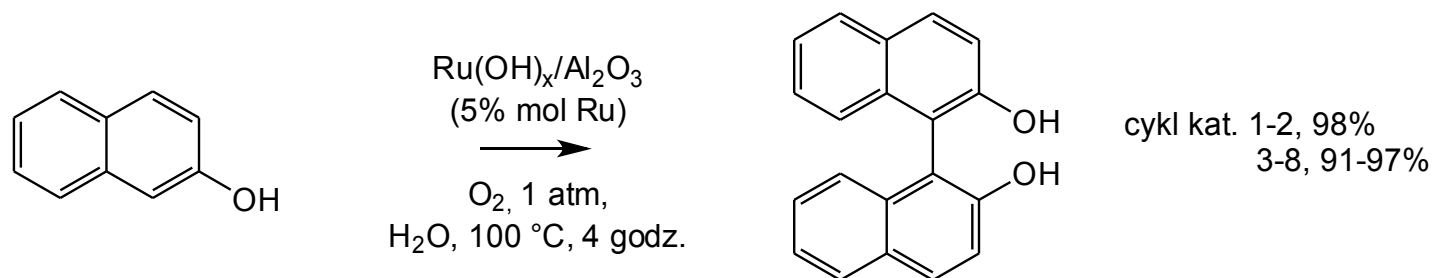
- korzyści: (d) możliwość bezpośredniego użycia hydrofilowych substratów



A. Baron, Y. Blériot, M. Sollogoub, B. Vauzeilles *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1898.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

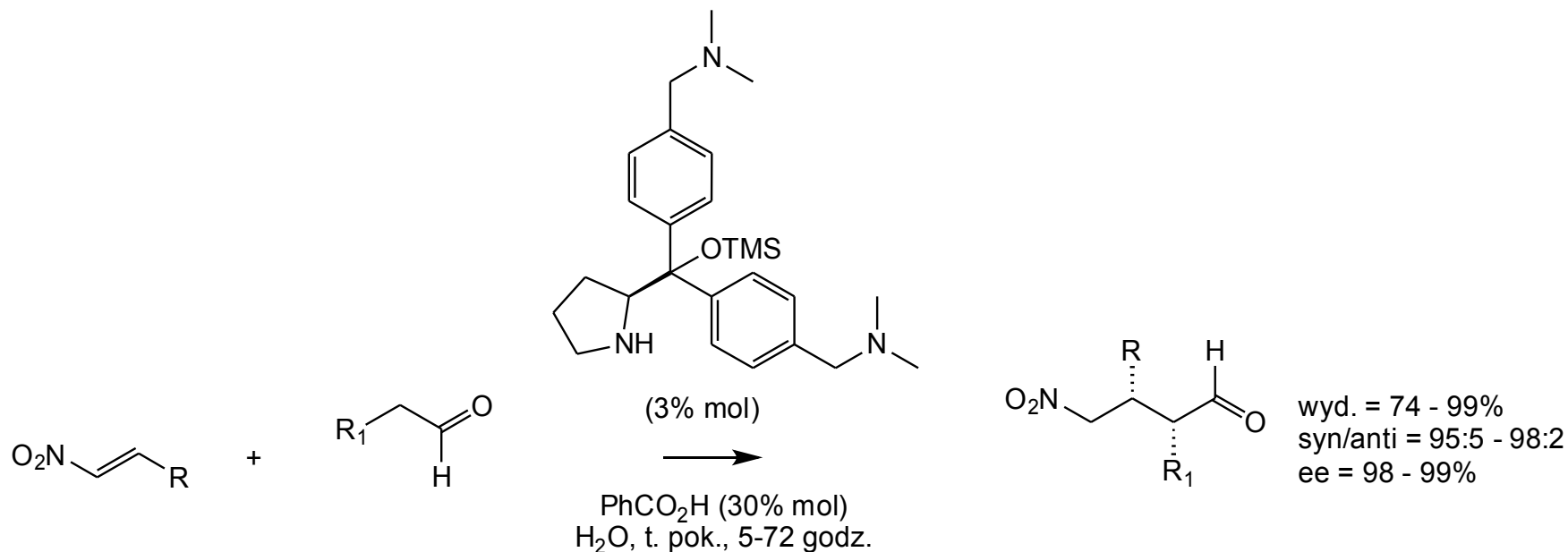
- korzyści: (e) zachowanie aktywności katalizatora



Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6634.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- korzyści: (e) zachowanie aktywności katalizatora

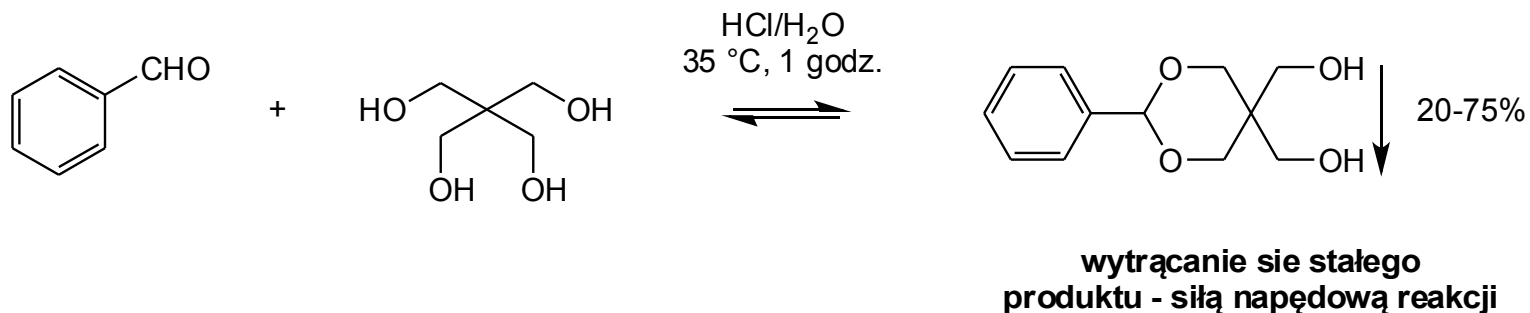


faza wodna zawierana do 6-ściu razy

Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 50.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

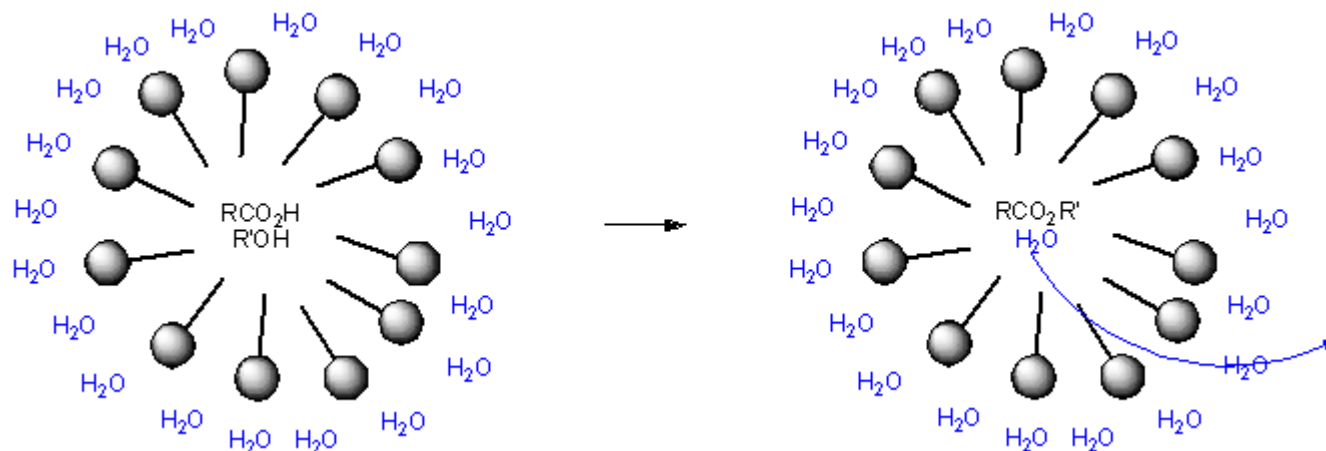
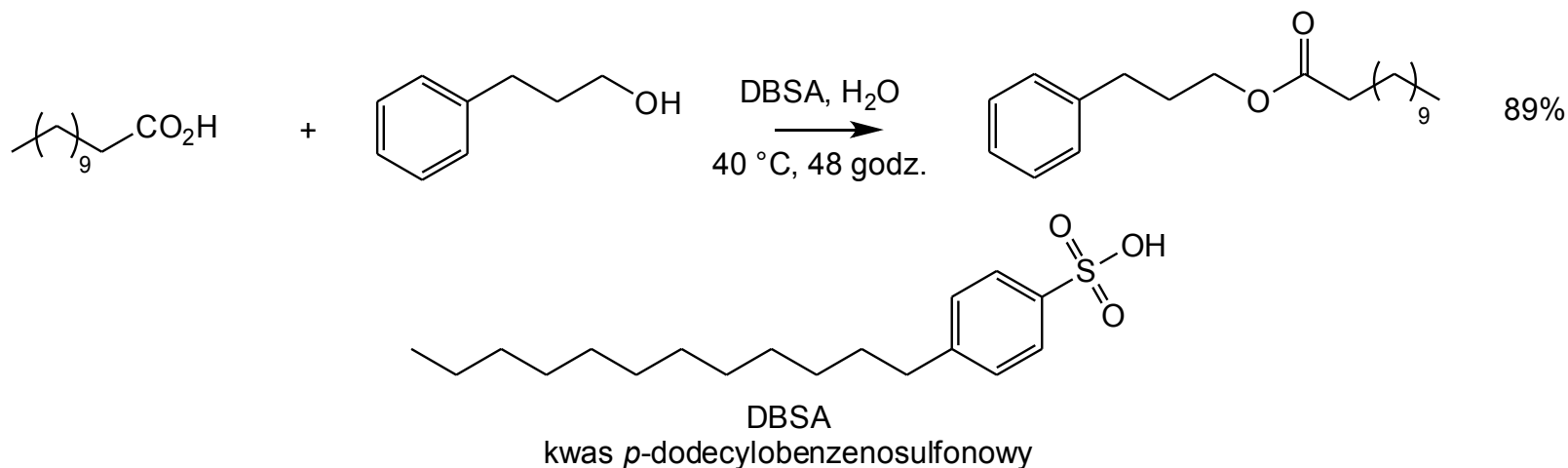
- korzyści: (f) synteza związków podatnych na hydrolizę



K. M. Doxsee, J. E. Hutchison *Green Organic Chemistry Strategies, Tools and Laboratory Experiments*; Brooks-Cole: Pacific Grove, CA, 2004; s 74.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

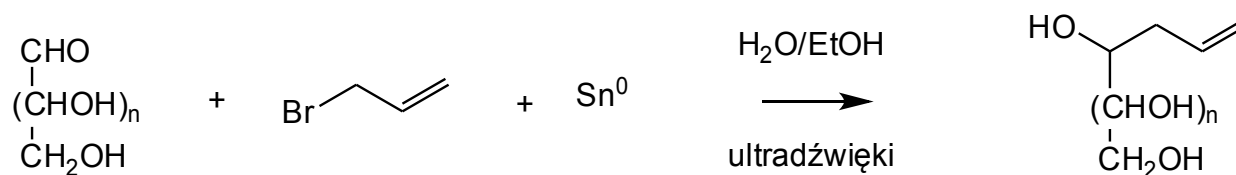
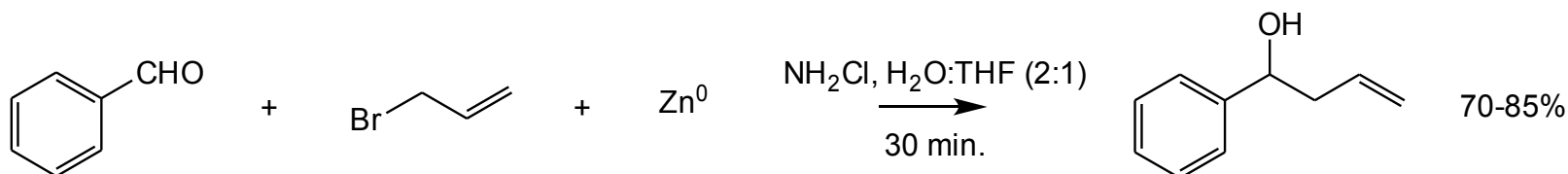
- korzyści: (f) synteza związków podatnych na hydrolizę



K. S. Manabe, X.-M. S. Iimura, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11971.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

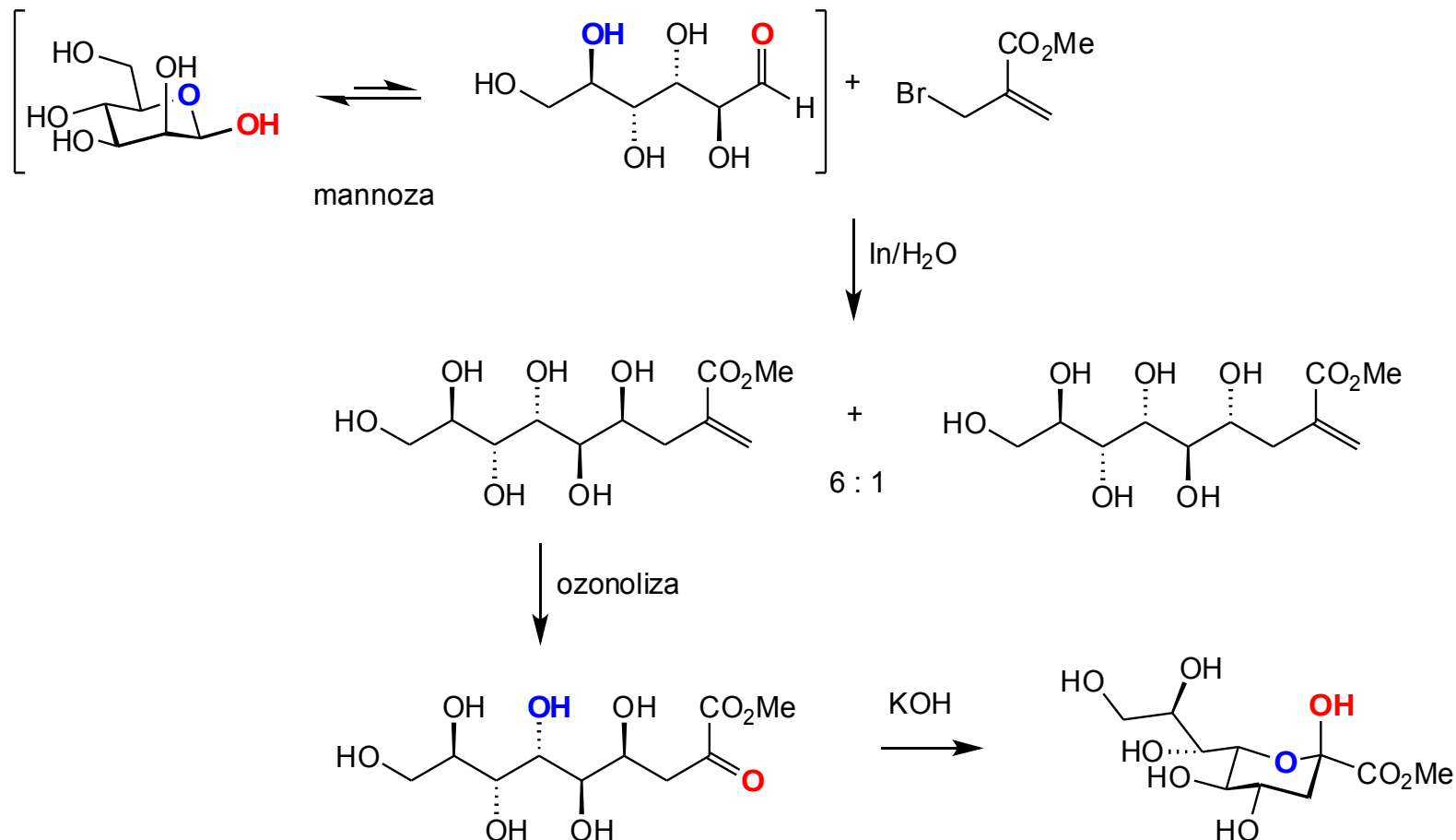
- korzyści: (g) reakcje inicjowane metalem - allilowanie Barbiera-Grignarda



G. W. Breton, C. A. Hughey *J. Chem. Educ.* **1998**, 75, 85.
 W. Schmid, G. M. Whitesides *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6674.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

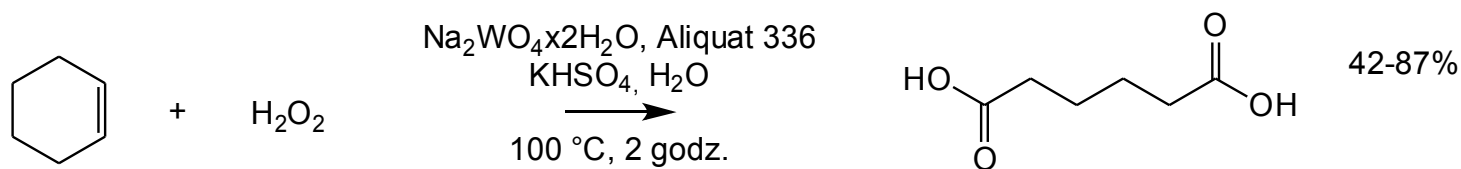
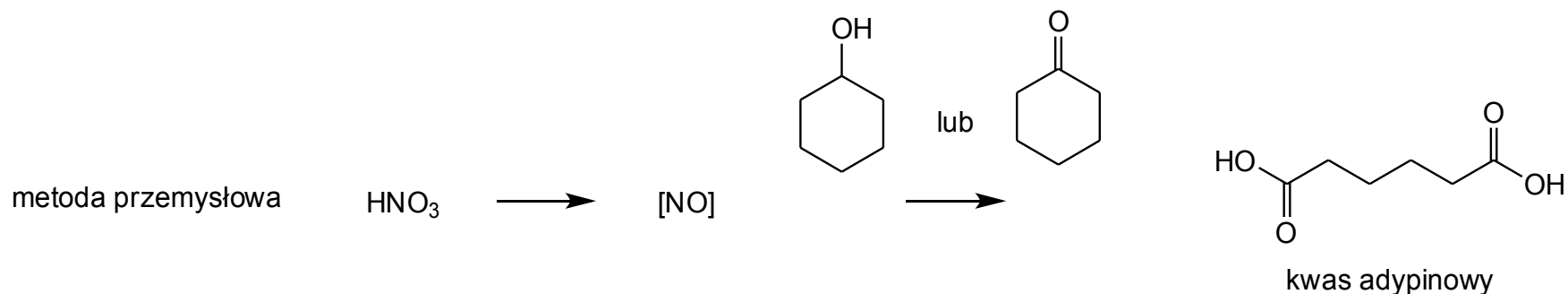
- korzyści: (g) reakcje inicjowane metalem - allilowanie Barbiera-Grignarda



T. H. Chan, C. J. Li *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 747.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- korzyści: (g) możliwość rezygnacji ze szkodliwych/niebezpiecznych reagentów



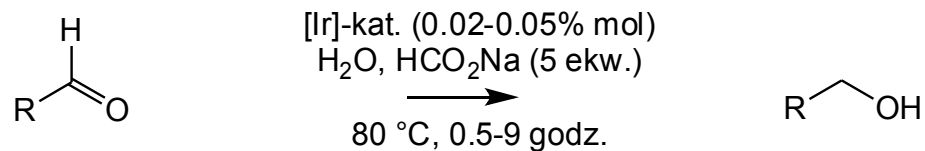
K. Sato, M. Aoki, R. Noyori *Science* **1998**, 281, 1646.

S. M. Reed, J. E. Hutchison *J. Chem. Educ.* **2000**, 77, 1627.

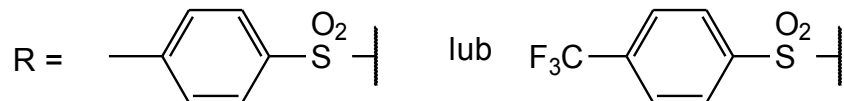
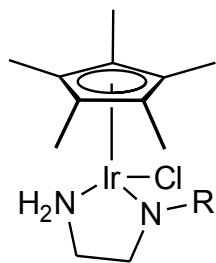
K. M. Doxsee, J. E. Hutchison *Green Organic Chemistry Strategies, Tools and Laboratory Experiments*; Brooks-Cole: Pacific Grove, CA, 2004; s. 135-141.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

- korzyści: (g) możliwość rezygnacji ze szkodliwych/niebezpiecznych reagentów



99%	98%	98%	97%

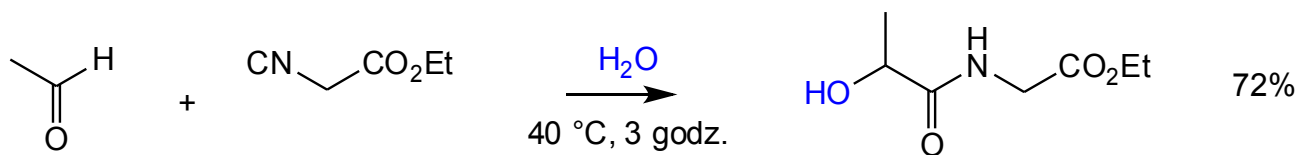
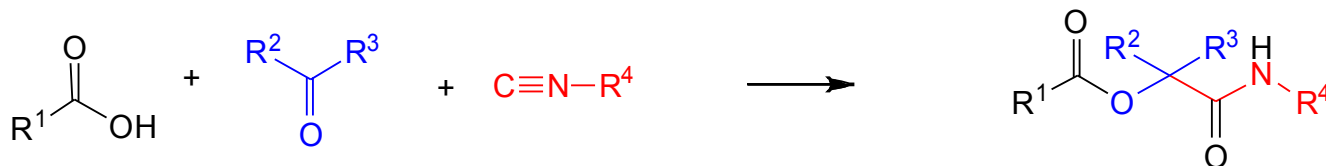


X. Wu, J. Liu, X. Li, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, D. Vinci, J. Ruan, J. Xiao *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6718.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego

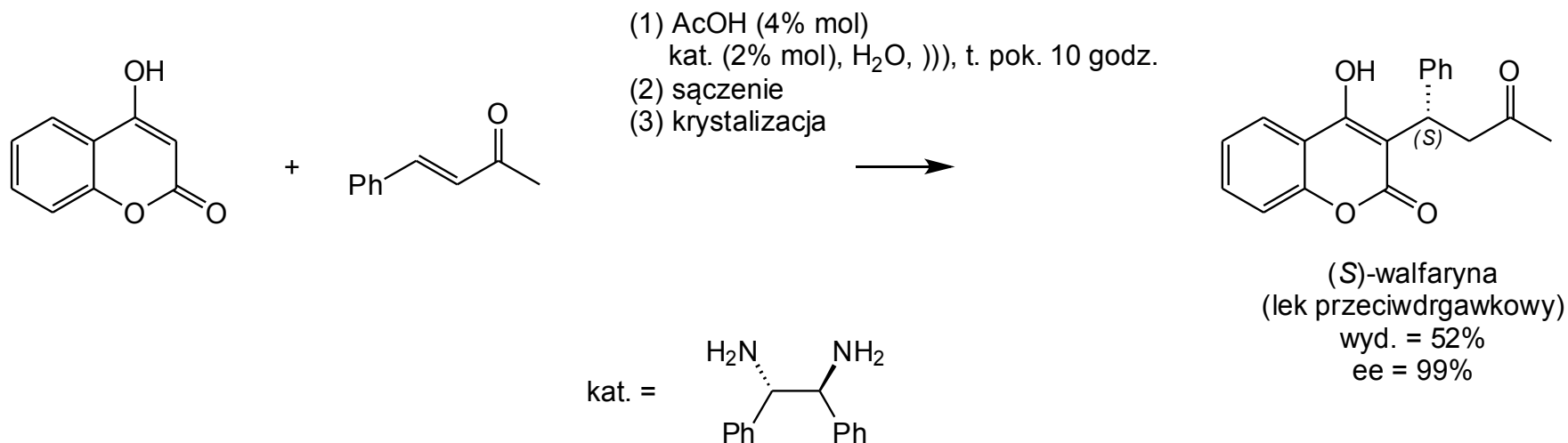
- korzyści: (g) możliwość rezygnacji ze szkodliwych/niebezpiecznych reagentów

r. Passeriniego i jej modyfikacja z wykładu "Reakcje wieloskładnikowe"



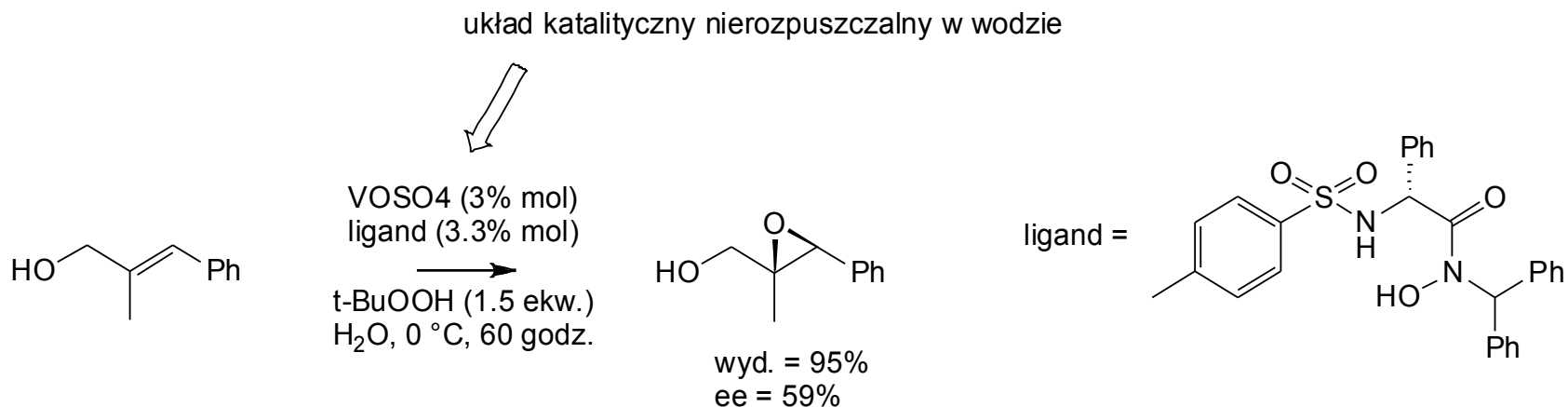
N. Shapiro, A. Vigalok *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2849.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego - wykorzystanie w przemyśle farmaceutycznym



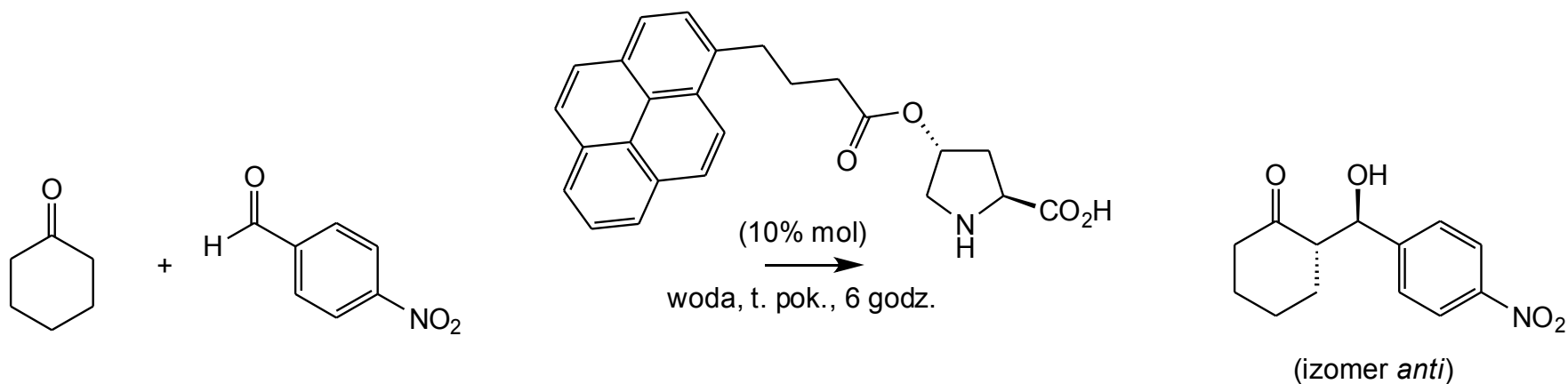
M. Rogozinska, A. Adamkiewicz, J. Mlynarski *Green Chem.* **2011**, 13, 1155.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego - działania proekologiczne



Z. Bourhani, A. V. Malkov *Chem. Commun.* **2005**, 4592.

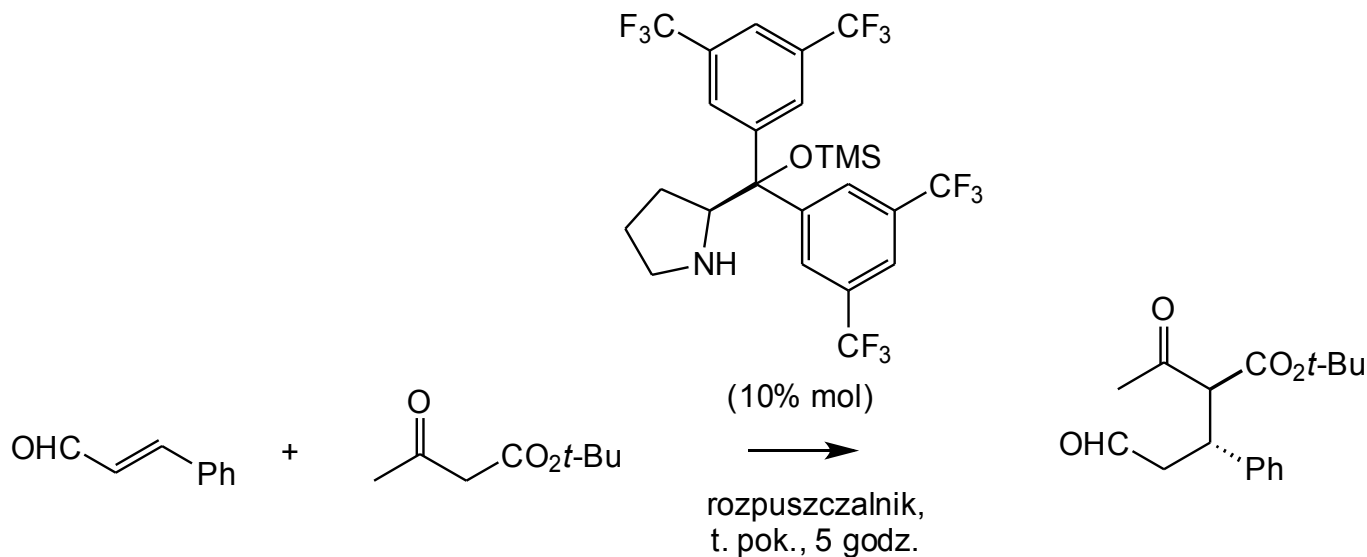
3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego - jaka woda?



Woda	Stopień konwersji/%	<i>anti</i> : <i>syn</i> /%	ee/%
destylowana	99	95 : 5	98
"kranowa"	99	92 : 8	96

F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. L. Meo, S. Riela, R. Noto *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2747.

3. Reakcje prowadzone z udziałem wody w roli medium reakcyjnego - czy na pewno woda?



Rozpuszczalnik	Wydaność/%	ee/%
woda destylowana	97	94
woda morską	88	96
piwo	98	98

A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen *Chem. Commun.* **2006**, 4928.

4. Reakcje prowadzone w fazie stałej - założenia metody

stałe substraty $\longrightarrow$ stałe produkty (+ gazowe produkty)

stałe substraty + gazowe substraty $\longrightarrow$ stałe produkty (+ gazowe produkty)

- Reakcja jest prowadzona bez dodatku rozpuszczalnika w układzie ciało stałe – ciało stałe lub w układzie gaz – ciało stałe, bez przejściowego topnienia lub wykraplania składników mieszaniny reakcyjnej, i produkty reakcji są stałe (ewentualnie towarzyszą im produkty gazowe).
- Substraty są stosowane w stosunku stechiometrycznym (w układzie ciało stałe – ciało stałe) lub z nadmiarem substratu gazowego.
- Reakcja przebiega ze 100% wydajnością.
- Stały katalizator lub czynnik odwadniający może być ilościowo usunięty techniką ekstrakcyjną.
- Produkty uboczne (np. NaCl) mogą być usunięte metodą wmywania ze stałego produktu docelowego.

4. Reakcje prowadzone w fazie stałej - techniki ekperymentalne

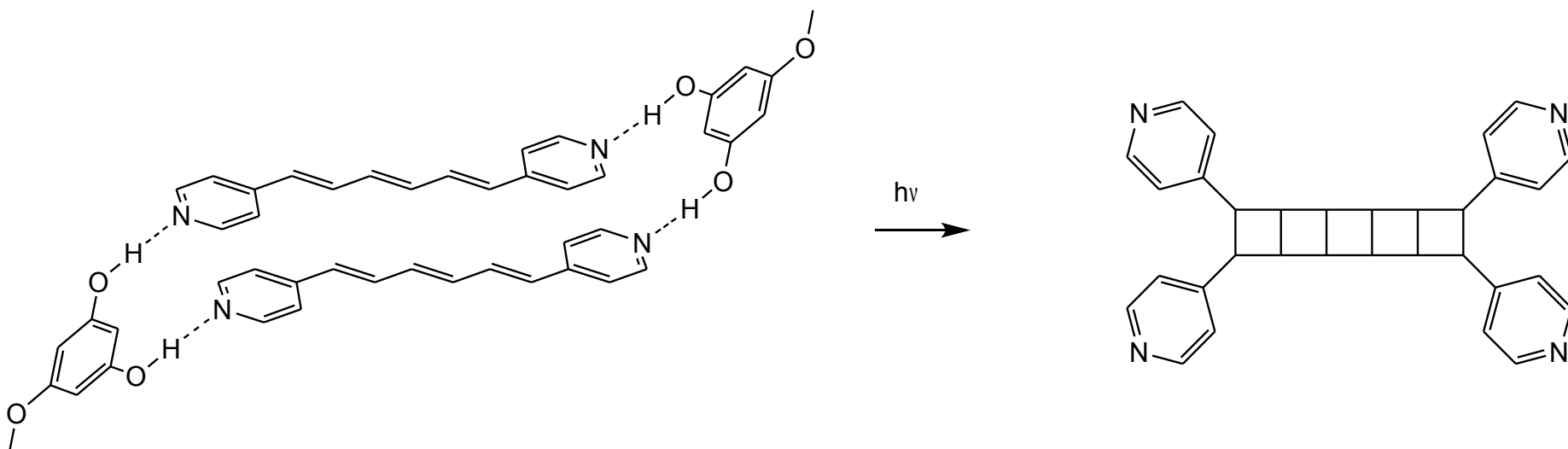
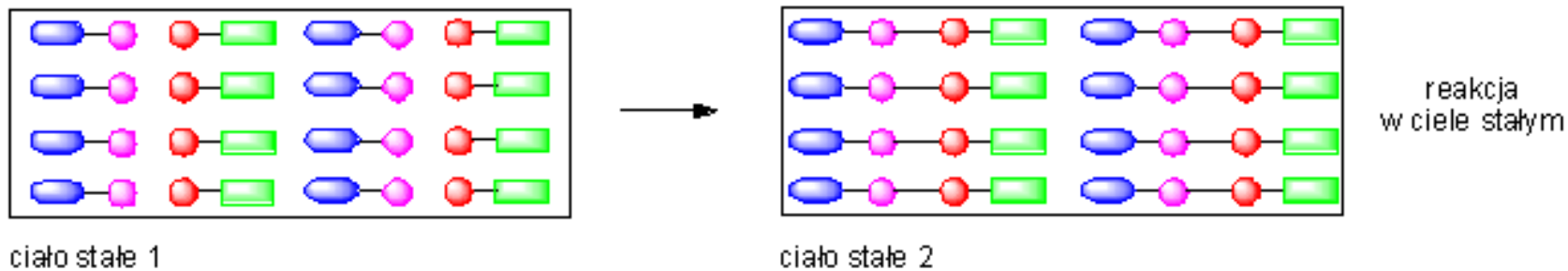
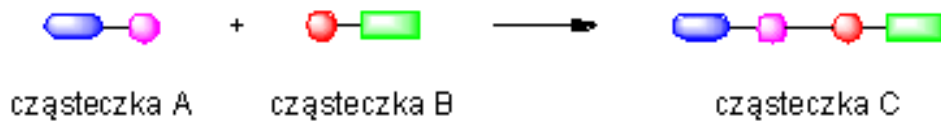
Reakcje ciało stałe-ciało stałe – ciągłe odnawianie kontaktu między stałymi składnikami mieszaniny reakcyjnej: stosuje się np. młyn kulowy.

Niekiedy konieczne jest chłodzenie mieszaniny reakcyjnej w celu zapobieżenia jej topnieniu (niezbędne jest stosowanie młynów o specjalnej konstrukcji – dwuściennych). Nie należy nadmiernie chłodzić mieszaniny, aby nie „zamrozić” reakcji.

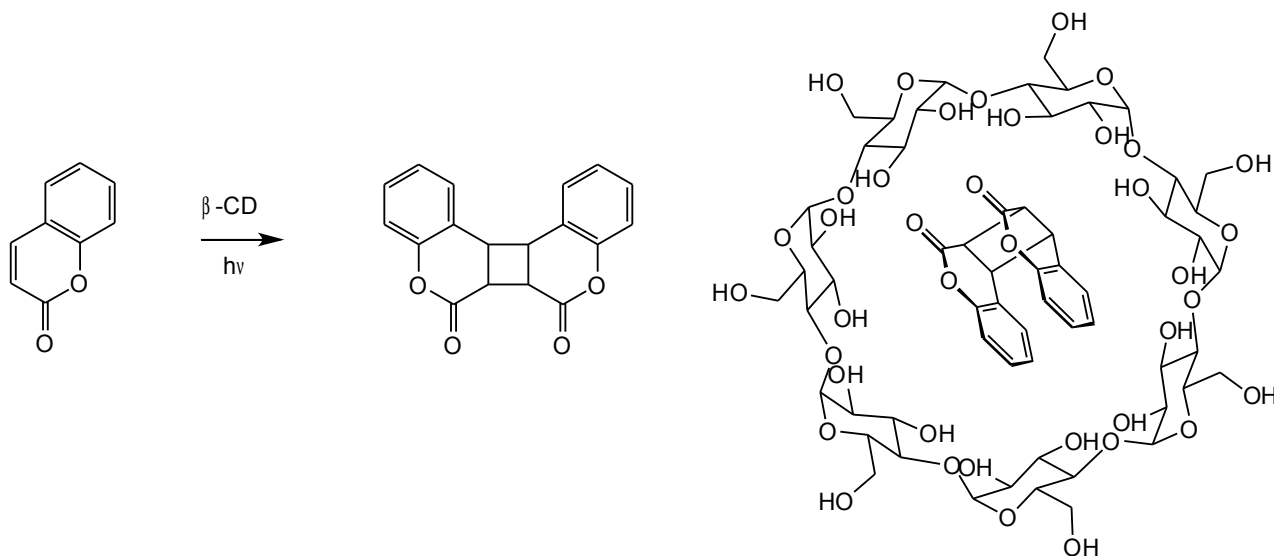
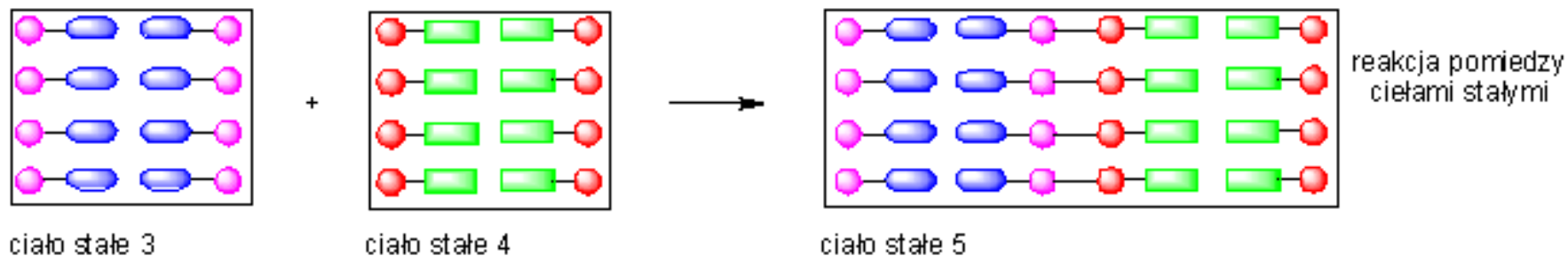
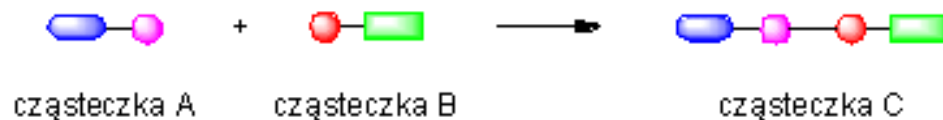
Reakcje gaz – ciało stałe – szczelna aparatura ciśnieniowa:

- konieczne jest mieszanie lub wytrząsanie mieszaniny reakcyjnej, kiedy wydzielają się gazowe produkty reakcji w celu wymieszania składników gazowych mieszaniny,
- pary lotnych substratów lub lotne substraty powinny być stosowane w ilościach stechiometrycznych ze względu na niebezpieczeństwo ich wykroplenia i rozpuszczenia stałych składników mieszaniny,
- w dużej skali stosuje się technikę przepuszczania składników gazowych przez złożę składników stałych w specjalnych kolumnach przepływowych.

4. Reakcje prowadzone w fazie stałej - warianty reakcji



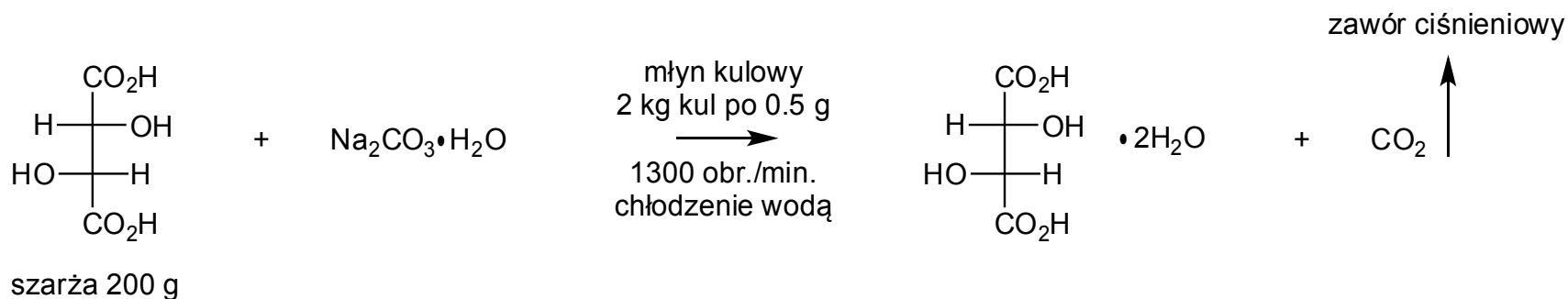
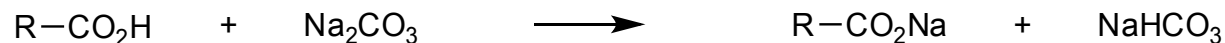
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej - warianty reakcji



4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - tworzenie soli

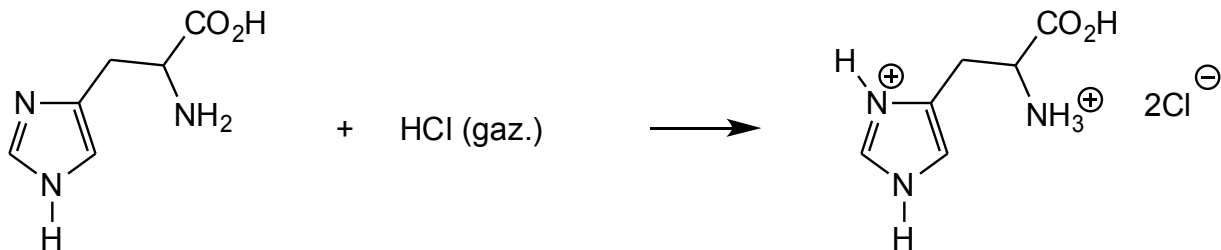
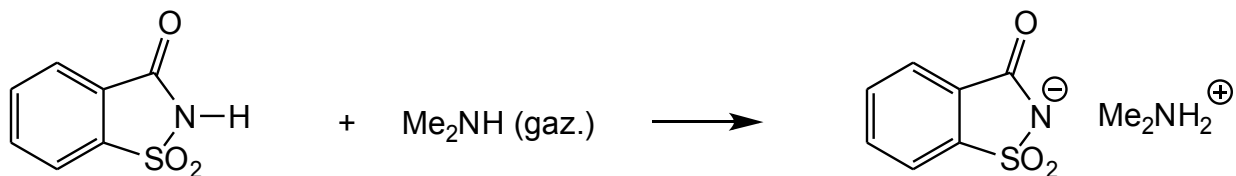
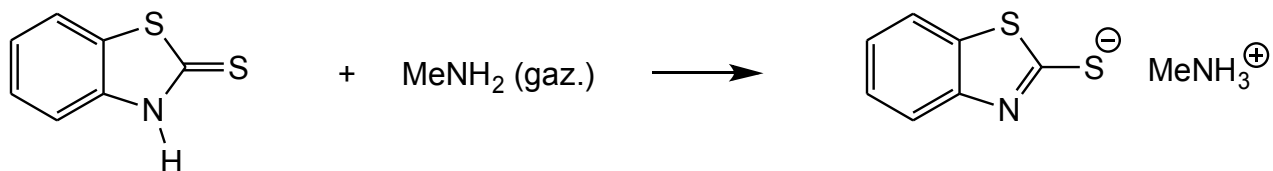
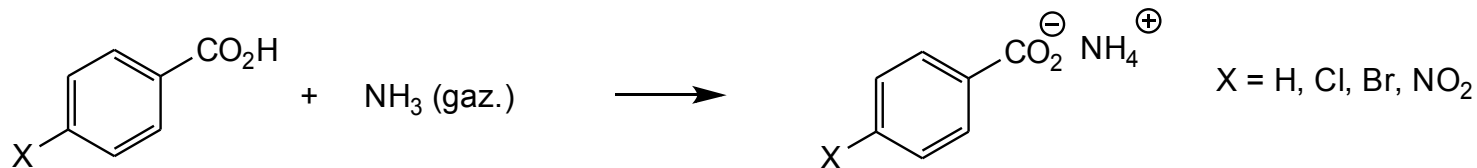
Wariant ciało stałe – ciało stałe

Ucieranie kwasów karboksylowych z NaOH lub KOH nie jest efektywne – zbyt duży efekt cieplny reakcji.



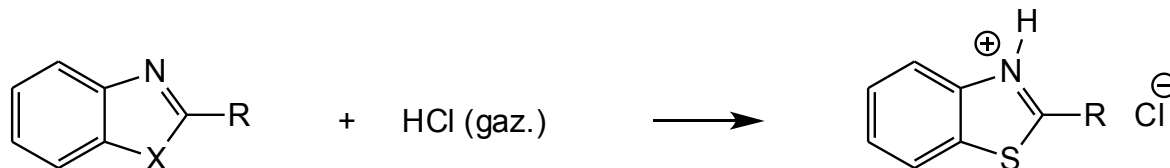
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - tworzenie soli

Wariant gaz – ciało stałe



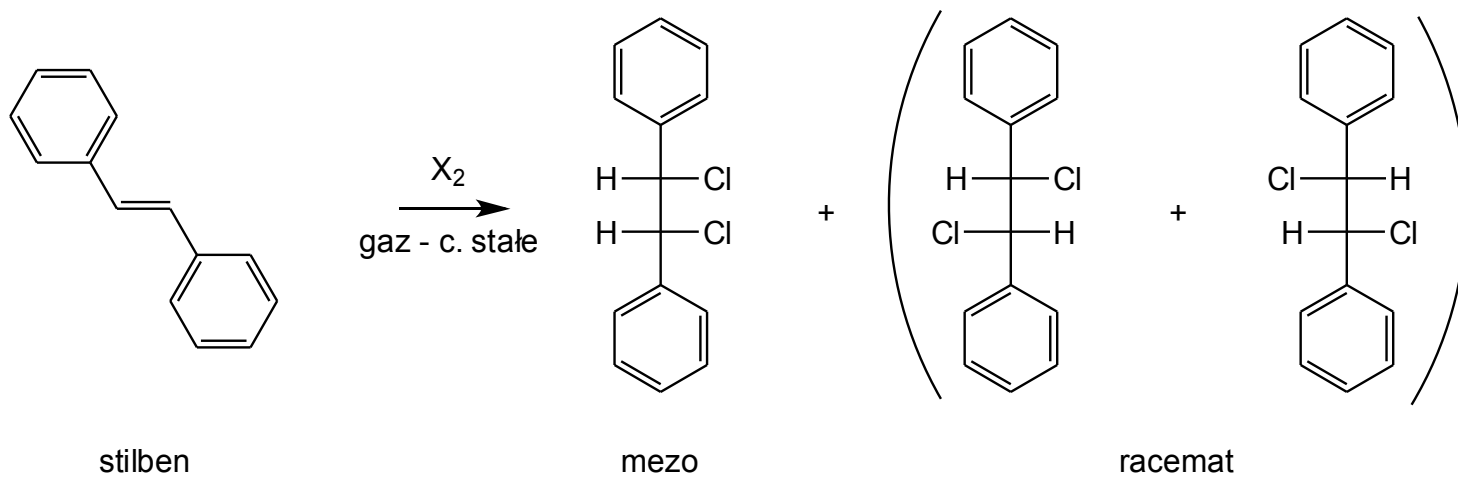
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - tworzenie soli

Wariant gaz – ciało stałe (użycie zestalonego substratu ciekłego)



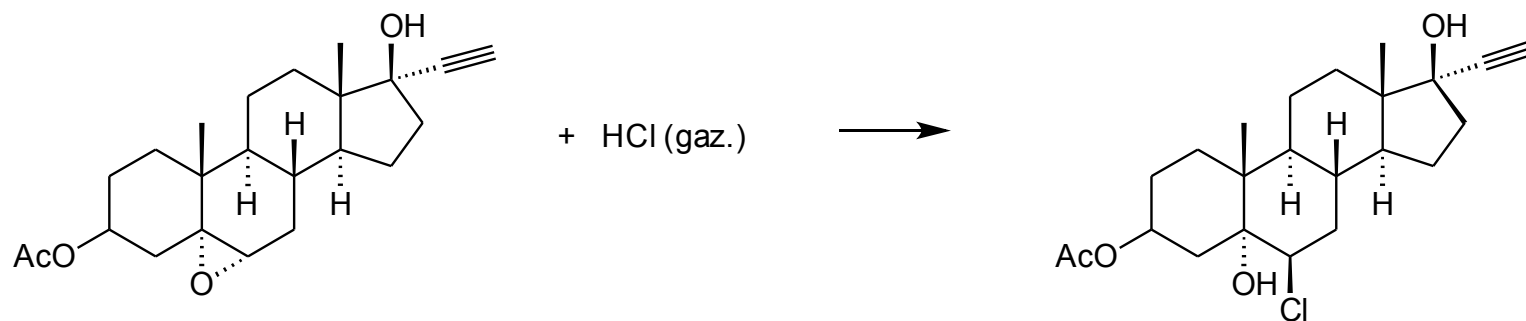
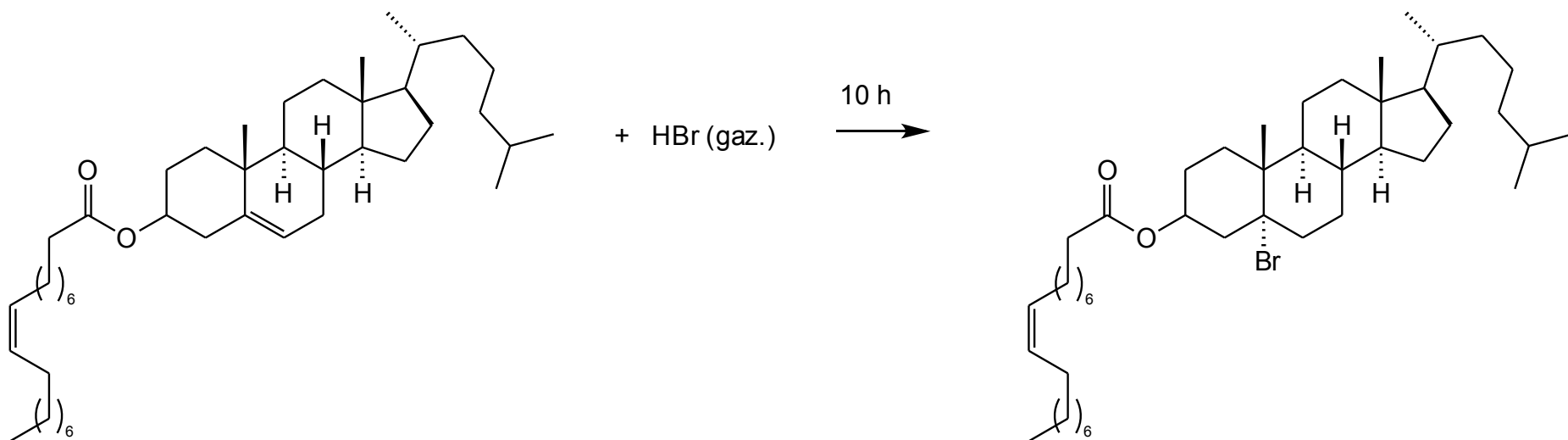
X	R	Stan skupienia w t. pok.	Temp. reakcji
S	Me	ciecz	-10
S	CH ₂ Ph	ciecz	-30
S	SMe	ciecz	-45
S	S-CH=CH ₂	ciecz	-45
O	S-CH=CH ₂	ciecz	-30

4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - halogenowanie alkenów

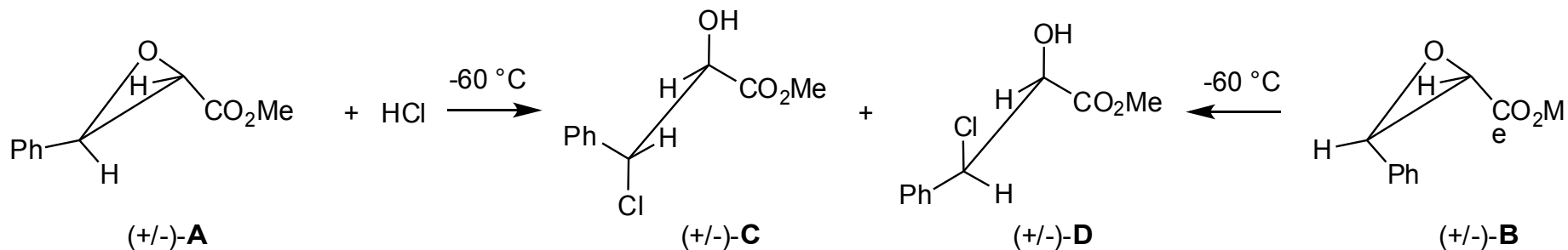


stilben	X	mezo:rac	wydajność/%
roztarty	Br	62:38	20
zmielony	Br	25:75	100
roztarty	Cl	39:61	39
zmielony	Cl	18:82	100

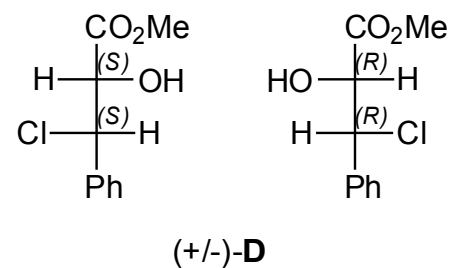
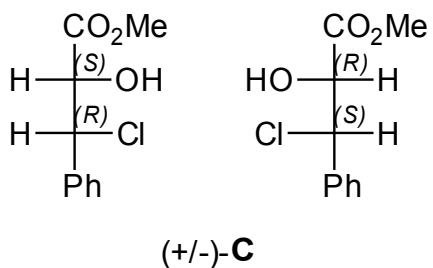
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - addycja halogenowodoru



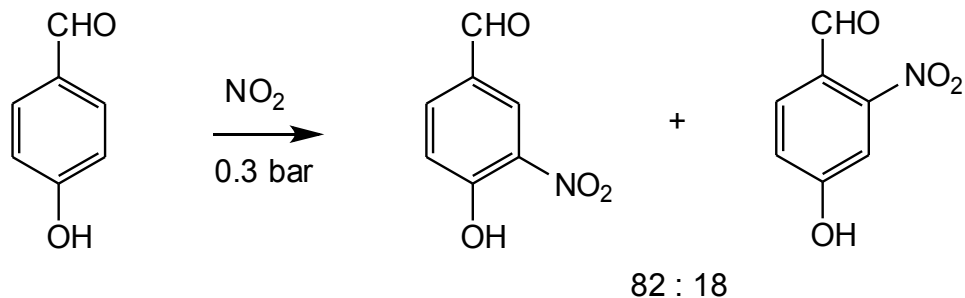
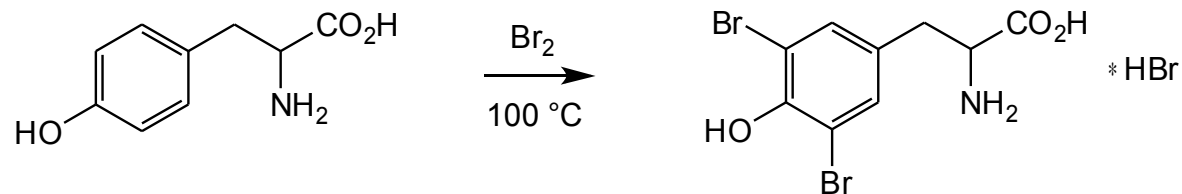
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - addycja halogenowodoru



Epoksyd	C : D
A	27 : 73
B	29 : 71

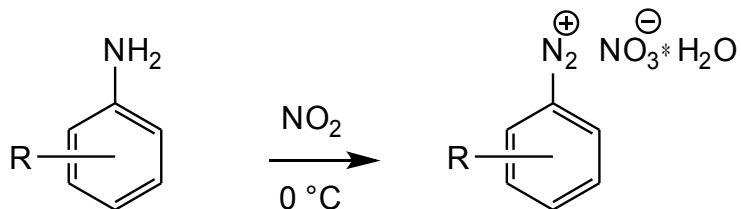


4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - aromatyczna substytucja elektrofilowa

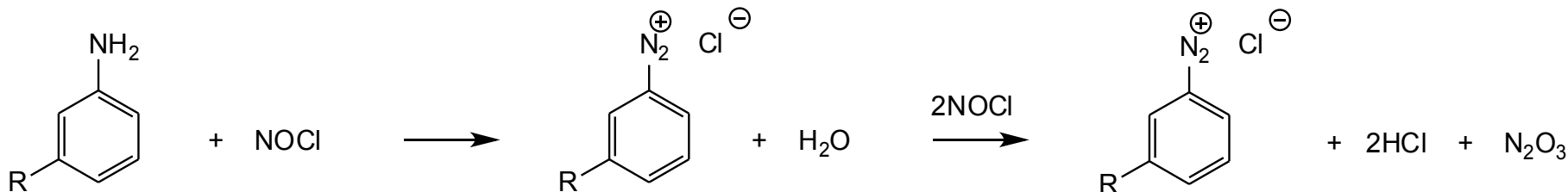


4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - diazowanie

**Uwaga: stałe sole diazoniowe są wybuchowe (czułe na temperaturę i uderzenie)!
Nie używać młyna kulowego!**



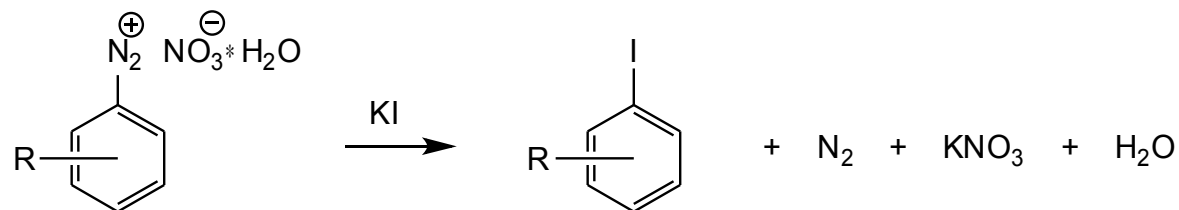
R = 4-NO₂, 4-Cl, 4-Br, 4-CO₂H, 4-SO₃H, 4-CN, 4-C₆H₄-NH₂;
2-CO₂H, 2-SO₃H;
3-NO₂



R = NO₂, CO₂H, SO₃H

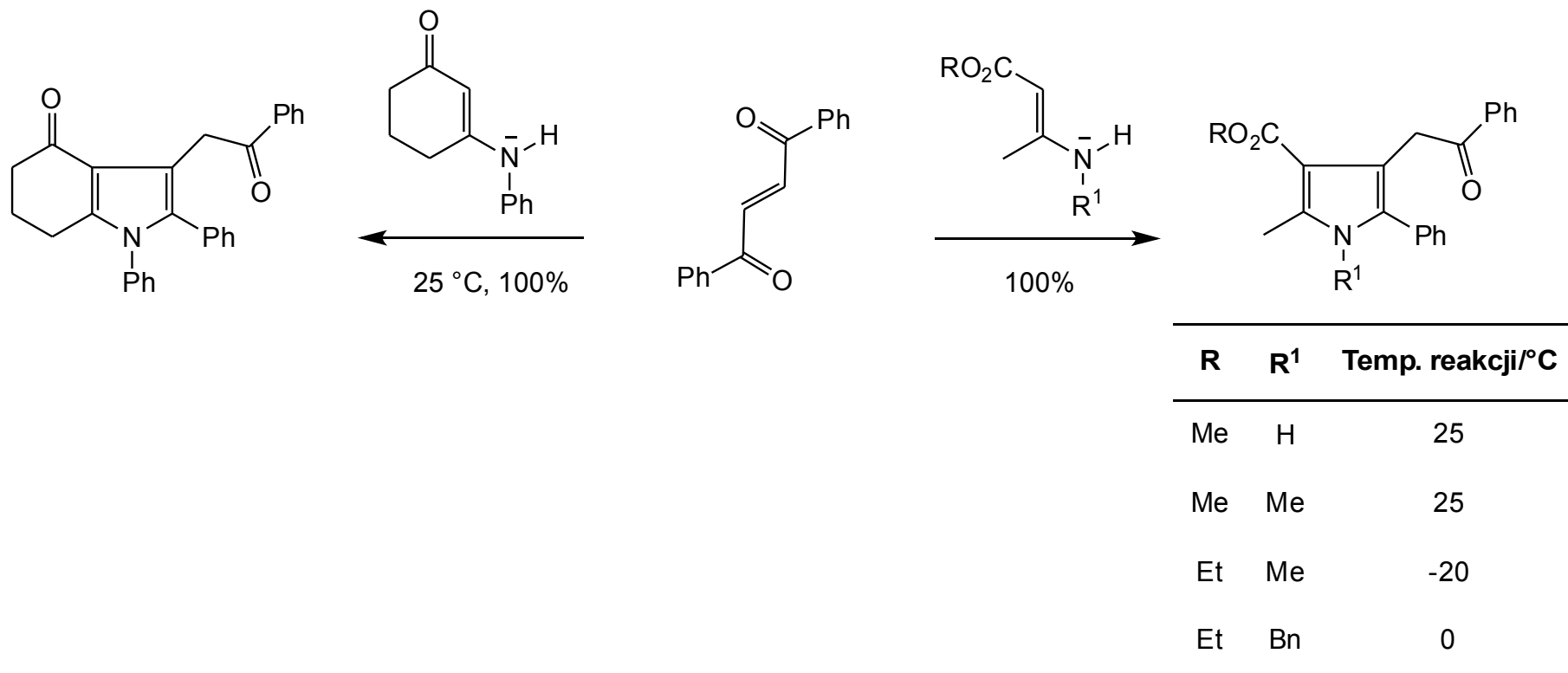
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - wymiana grupy diazoniowej

Uwaga: stałe sole diazoniowe są wybuchowe (czułe na temperaturę i uderzenie)!
Nie używać młyna kulowego!

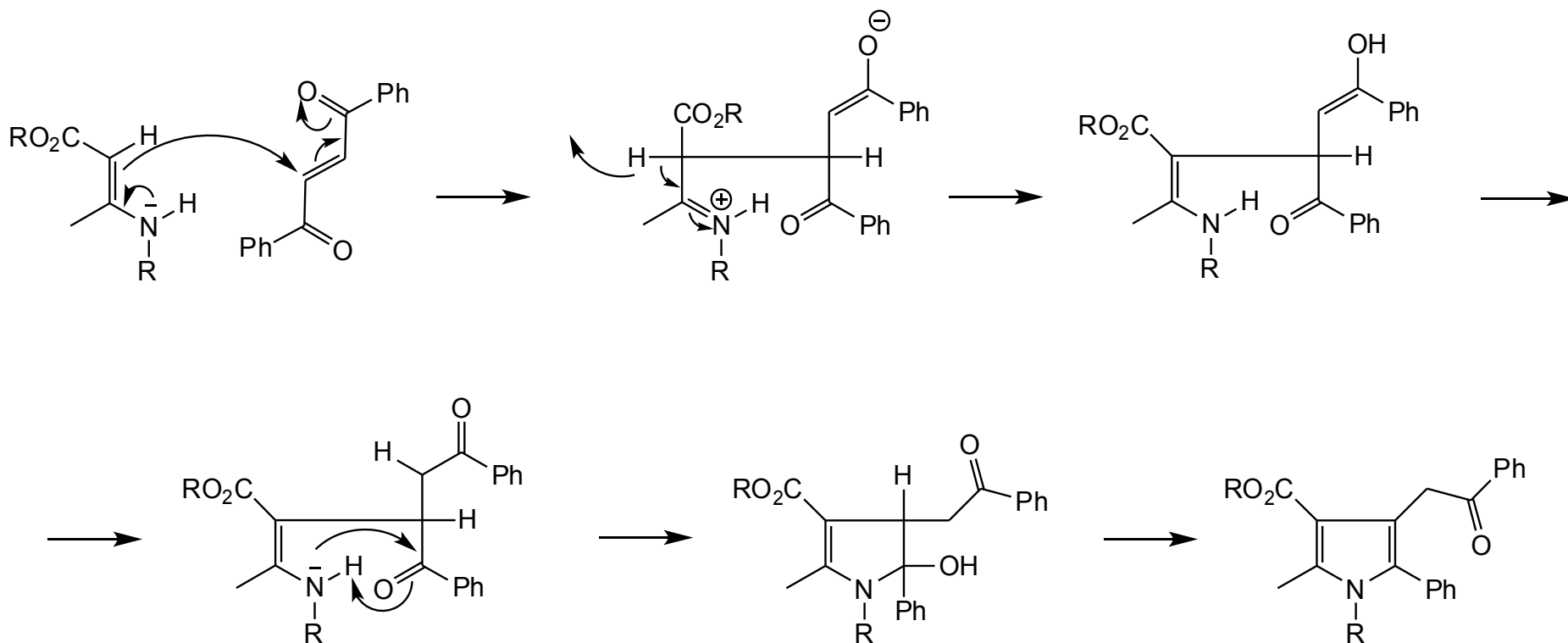


R = 4-NO₂, 4-Br, 4-CO₂H, 4-CN;
2-CO₂H

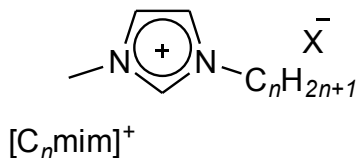
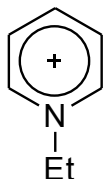
4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - reakcje kaskadowe



4. Reakcje prowadzone w fazie stałej, przykłady - reakcje kaskadowe



5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - cechy cieczy jonowych



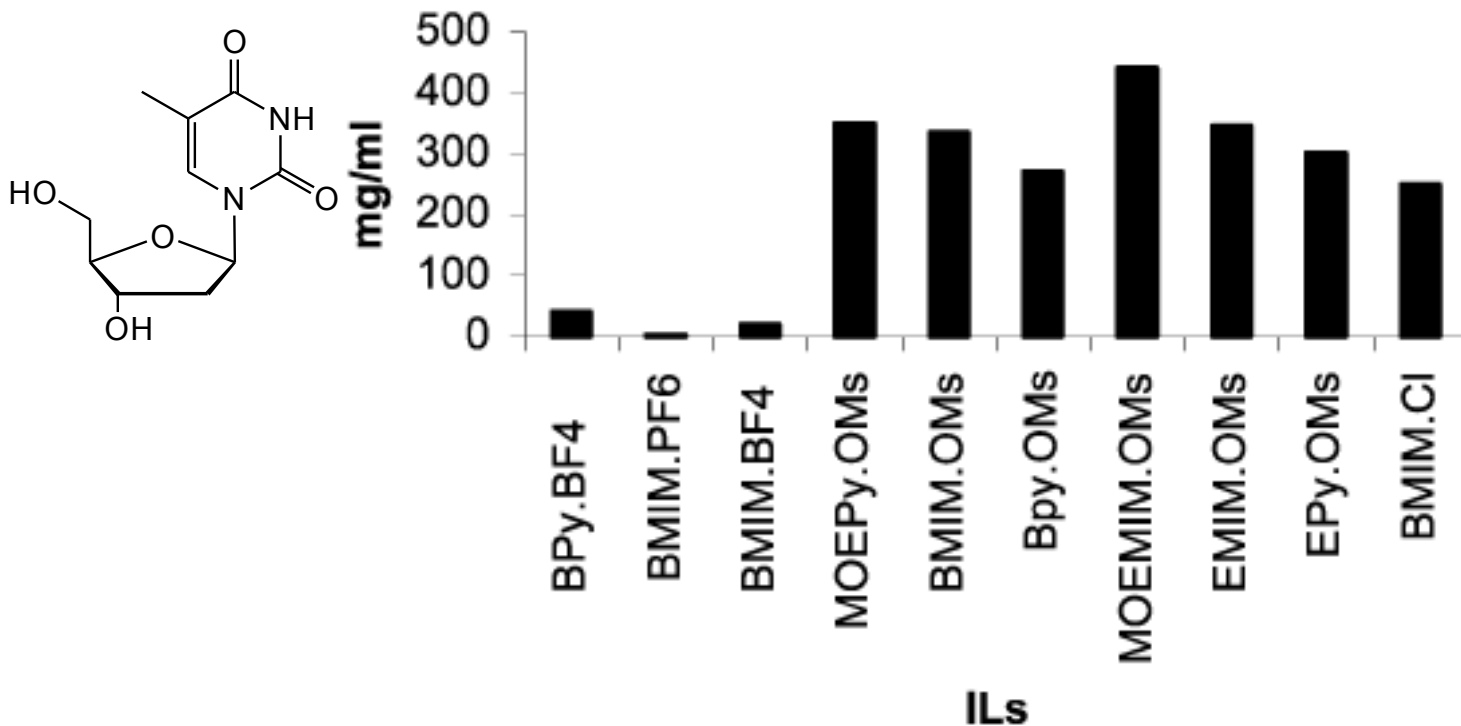
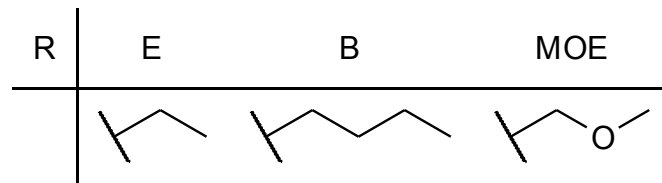
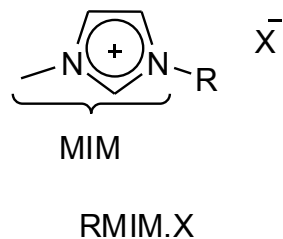
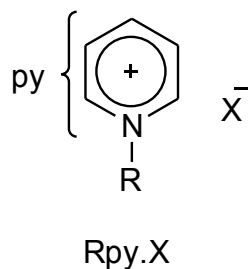
$$n = 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16$$



- Ciekłe w zakresie od -96 do $+200$ °C.
- Doskonała rozpuszczalność związków nieorganicznych i organicznych (w tym polimerów).
- Niektóre są czułe na działanie wody, inne są hydrofobowe i trwałe na powietrzu.
- Trwałe termicznie do temperatury $+200$ °C.
- Łatwo dostępne w handlu.
- Bardzo niska (*niemierzalna*) prężność par.
- Niepalne, ale niektóre są wybuchowe.
- Wzmagają właściwości kwasowe kwasów Brønsteda i Lewisa.
- Dobre właściwości solwatuujące – używane w małych ilościach.
- Pełnią rolę rozpuszczalnika i katalizatora.
- Wzmagają selektywność reakcji.

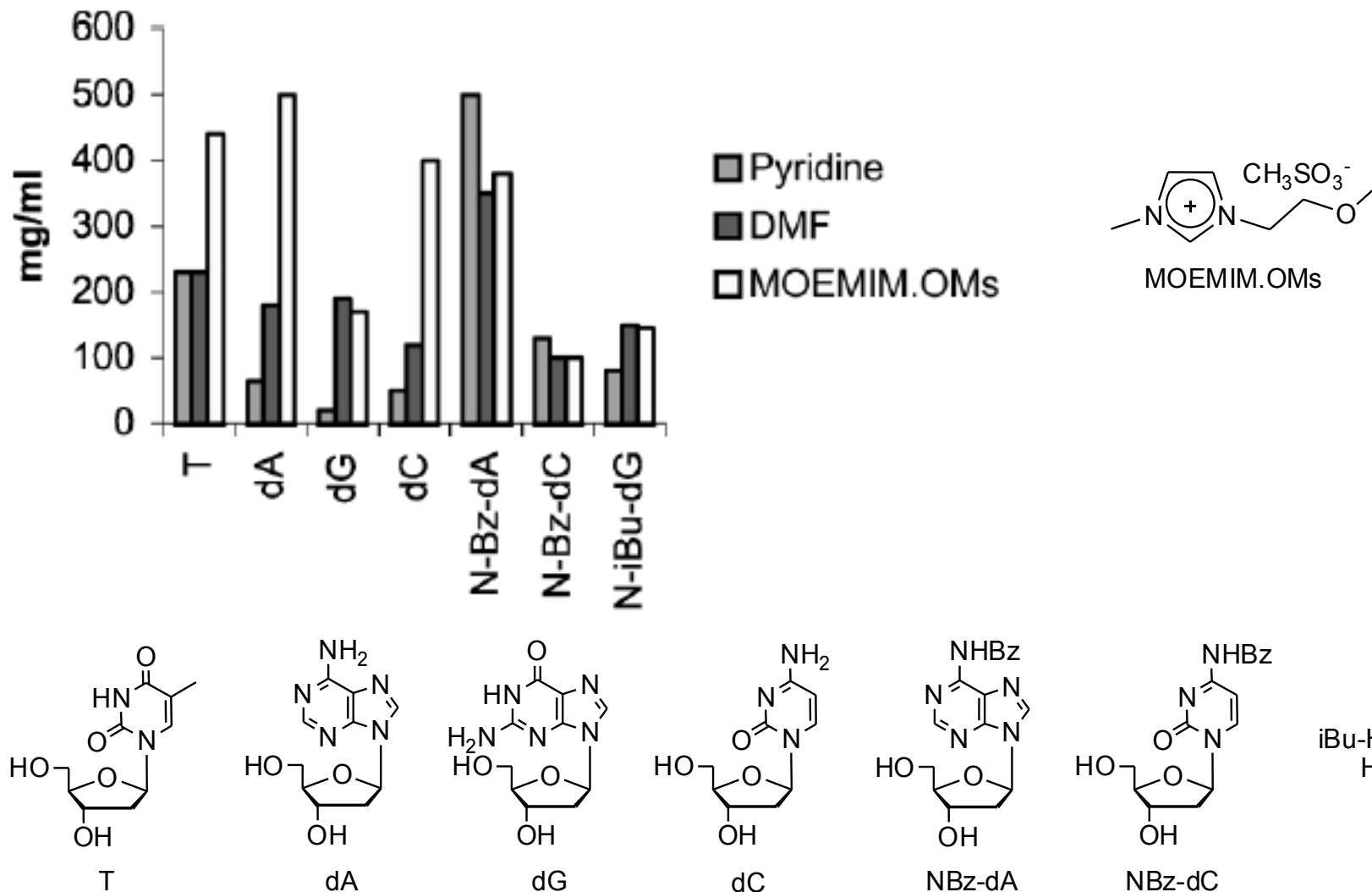
P. Von Walden *Bull. Acad. Imp. Sci. St. Petersburg* **1914**, 8, 405. T. P. Wier, Jr., U.S. Patent 4,446,350 (1948). T.P Wier, Jr., F. H. Hurley U.S. Patent 4,446,349, 1948. F. H. Hurley U.S. Patent 4,446,331 (1948). F. H. Hurley, T. P. Wier *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 207. F. H. Hurley, T. P. Wier *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 203. H. L. Chum, V. R. Koch, L. L. Miller, R. A. Osteryoung *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3264. J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - rozpuszczalność związków organicznych



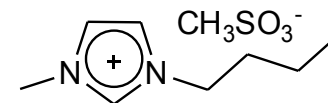
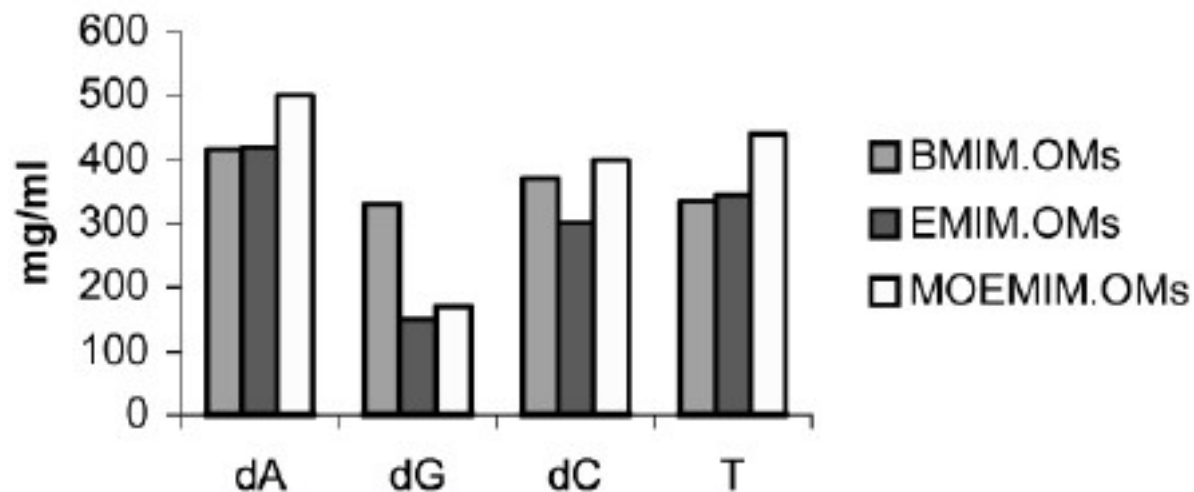
M. C. Uzagare, Y. S. Sanghvi, M. M. Salunkhe *Green Chem.* **2003**, 5, 370.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - rozpuszczalność związków organicznych

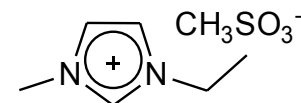


M. C. Uzagare, Y. S. Sanghvi, M. M. Salunkhe *Green Chem.* **2003**, 5, 370.

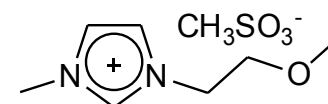
5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - rozpuszczalność związków organicznych



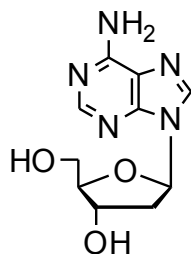
MOEMIM.OMs



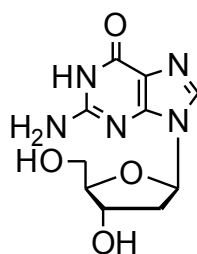
MOEMIM.OMs



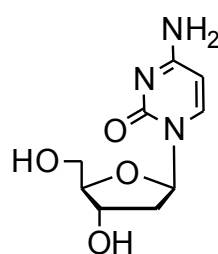
MOEMIM.OMs



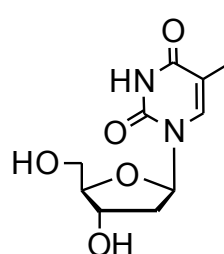
dA



dG



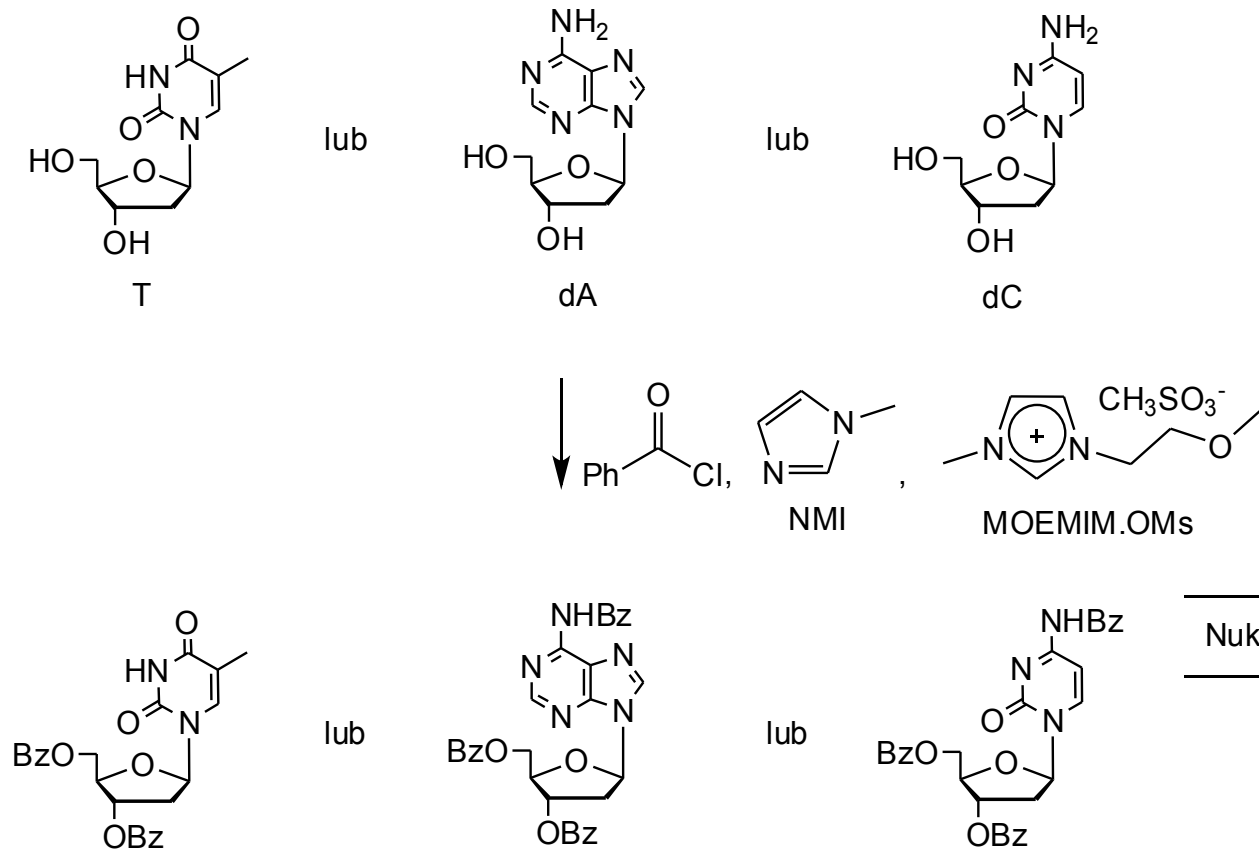
dC



T

M. C. Uzagare, Y. S. Sanghvi, M. M. Salunkhe *Green Chem.* **2003**, 5, 370.

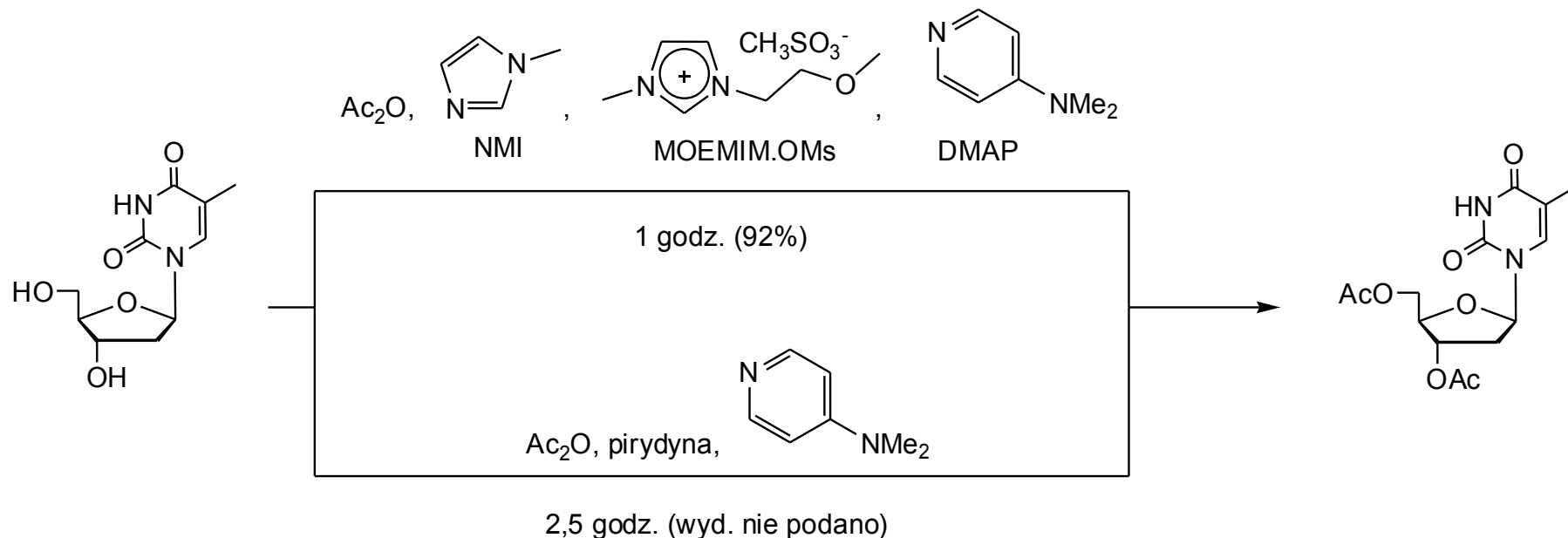
5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - wpływ IL na przebieg reakcji



Nukleozyd	NMI	Czas/godz	Wyd./%
T	-	27	89
T	+	1.3	95
dA	+	1.5	94
dC	+	1.5	85

M. C. Uzagare, Y. S. Sanghvi, M. M. Salunkhe *Green Chem.* **2003**, *5*, 370.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - wpływ IL na przebieg reakcji

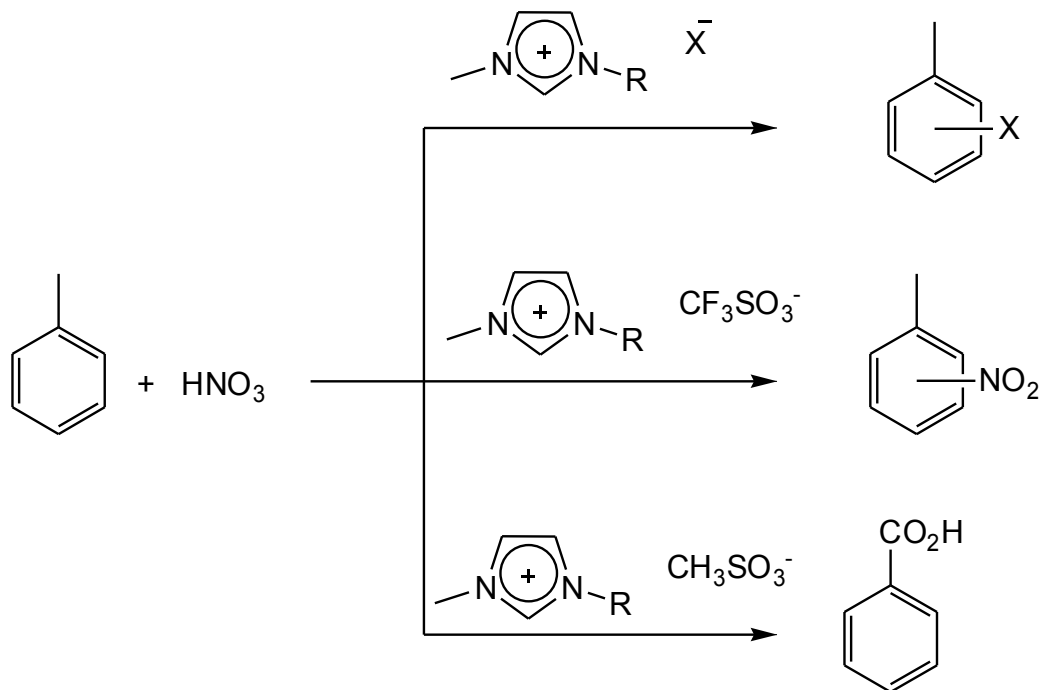


Przerób mieszaniny reakcyjnej

<u>Reakcja w IL</u>	<u>Reakcja w pirydynie</u>
1. Ekstrakcja AcOEt 2. Przemycie ekstraktu wodą 3. Suszenie 4. Oddestylowanie rozpuszczalnika 5. Chromatografia kolumnowa	1. Oddestylowanie pirydyny 2. Kodestylacja pirydyny z toluenem 3. Rozpuszczenie pozostałości w AcOEt 4. Przemycie roztworu wodą 5. Suszenie 6. Oddestylowanie rozpuszczalnika 7. Chromatografia kolumnowa

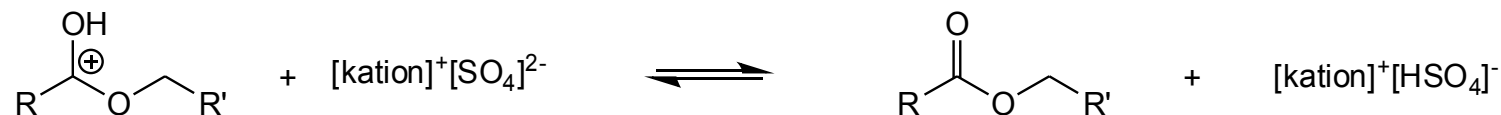
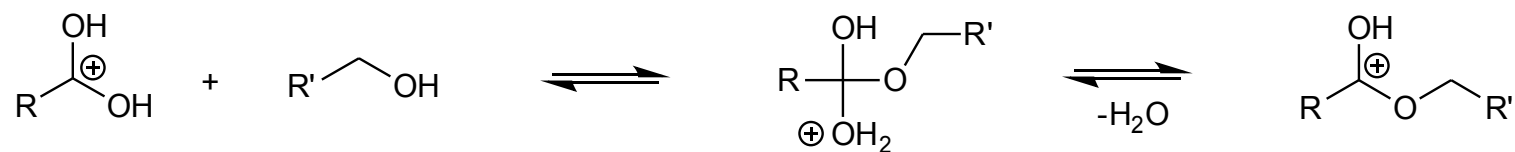
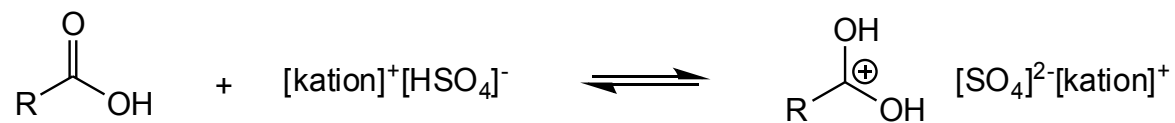
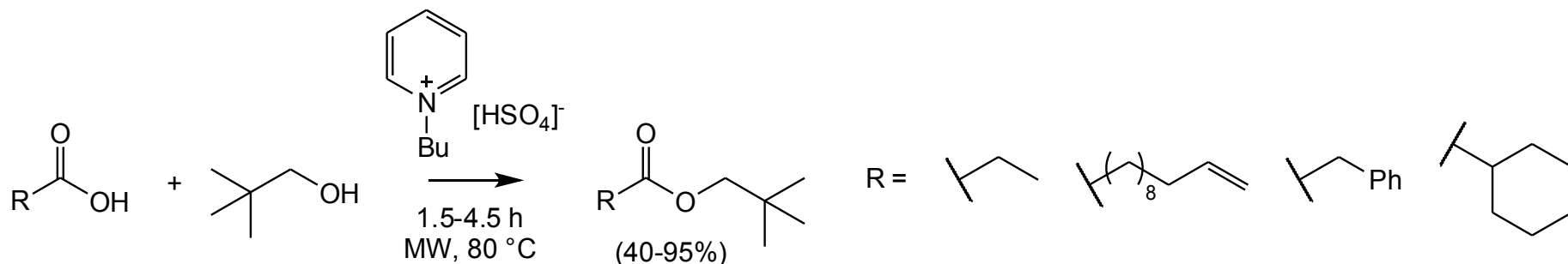
M. C. Uzagare, Y. S. Sanghvi, M. M. Salunkhe *Green Chem.* **2003**, 5, 370.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - wpływ IL na przebieg reakcji



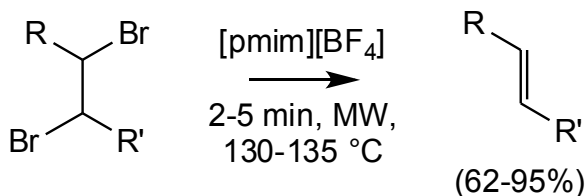
M. J. Earle, S. P. Katdare, K. R. Seddon *Org. Lett.* **2004**, 6, 707.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - IL w roli katalizatora

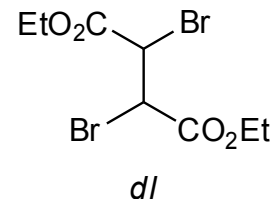
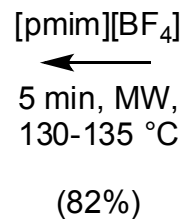
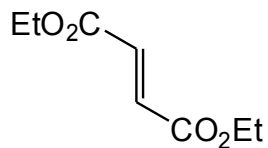
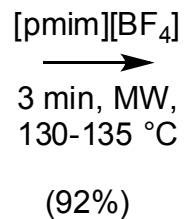
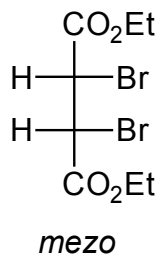


A. Arfan, J. P. Bazureau *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 743.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - wpływ IL na przebieg reakcji

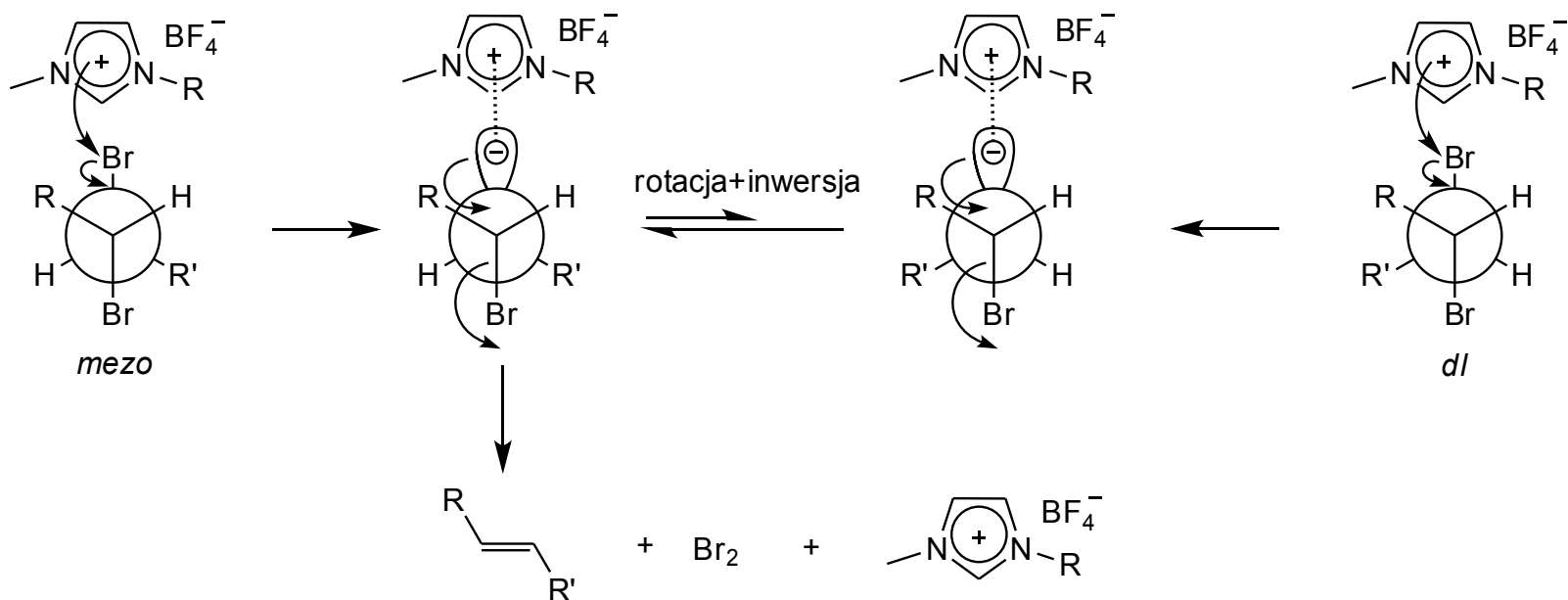


R, R' = alkilil, aryl, CN, CO₂Me, CO₂Et, C(O)Ph, NO₂



C. B. Ranu, R. Jana *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8621.

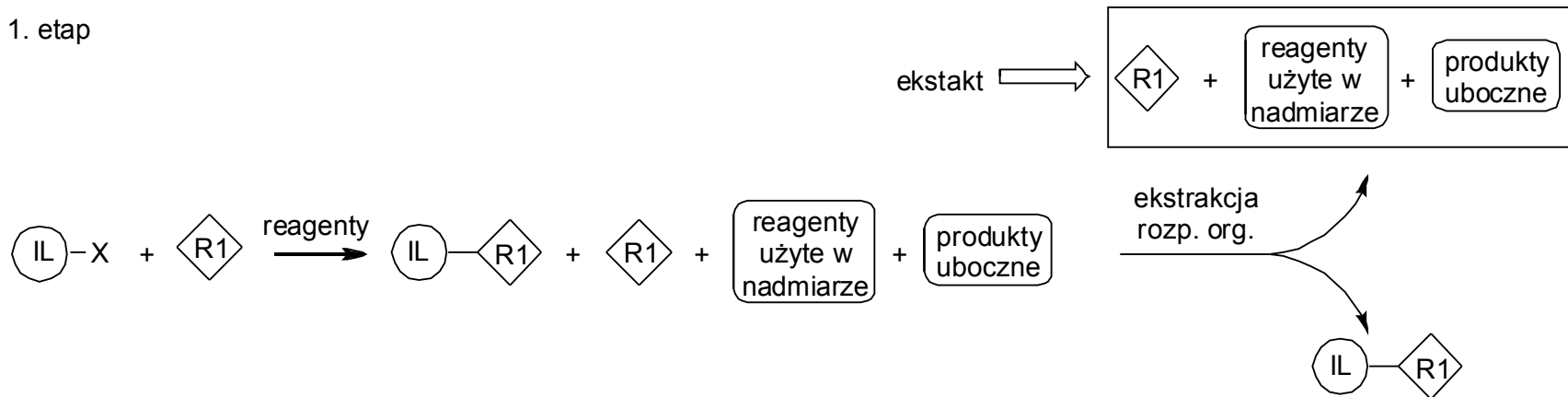
5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - wpływ IL na przebieg reakcji



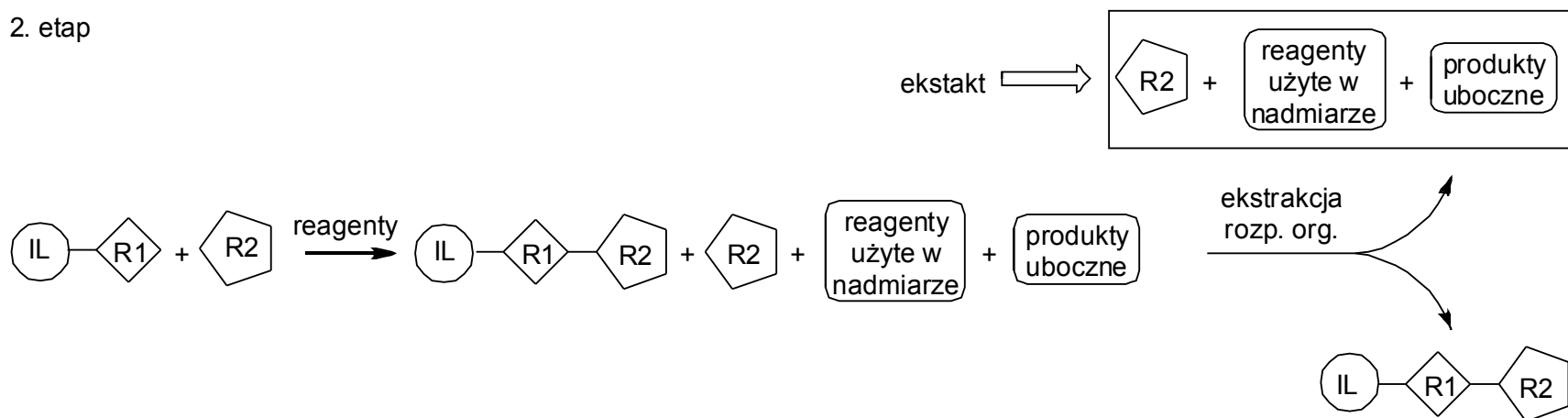
C. B. Ranu, R. Jana *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8621. D. J. Cramm *Pure Appl. Chem.*, 1963, 7, 155.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - IL w roli rozpuszczalnego nośnika

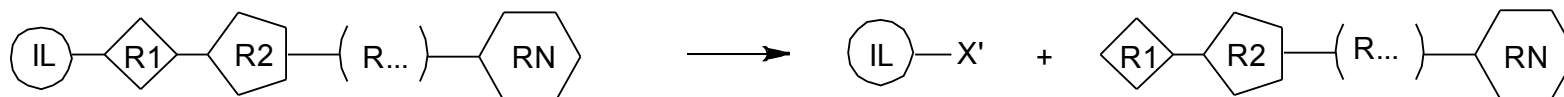
1. etap



2. etap

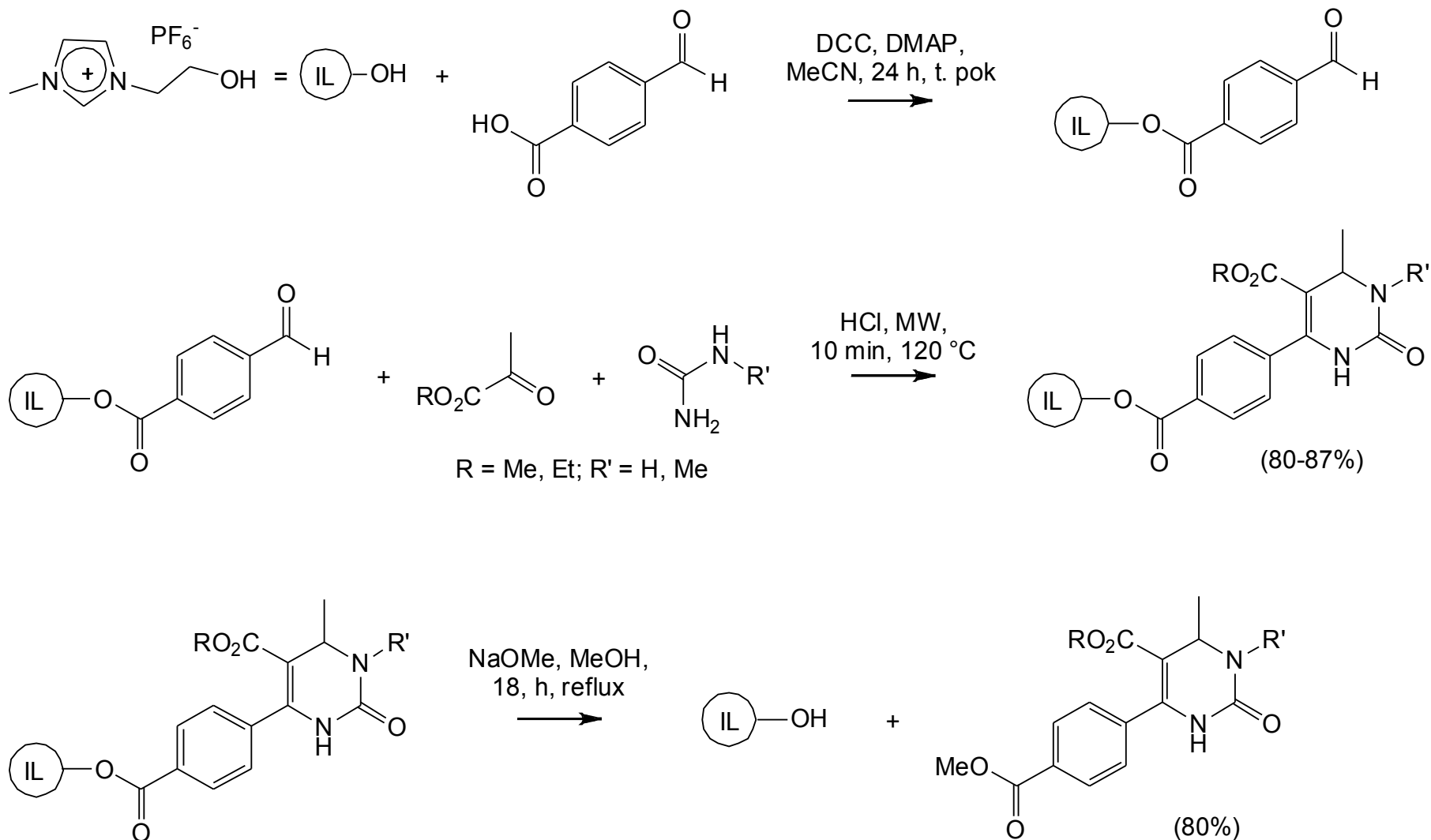


końcowy etap - odszczepienie finalnego produktu od cieczy jonowej



J-C. Legeay, J. J. V. Eynde, J. P. Bazureau *Tetrahedron* **2005**, 61, 12386.

5. Reakcje prowadzone w cieczy jonowej - IL w roli rozpuszczalnego nośnika



J-C. Legeay, J. J. V. Eynde, J. P. Bazureau *Tetrahedron* **2005**, 61, 12386.