

Zelená chemie

Navrhování chemických produktů

Jaromír Literák



Struktura nebo složení produktu

- Jsou dané, existuje volnost ve způsobu přípravy.
- Není striktně dáno, lze měnit produkt i způsob jeho přípravy.

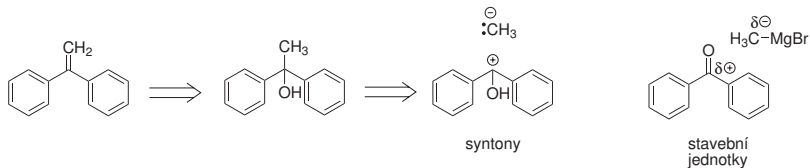
Zohledňujeme:

- Způsob přípravy a s tím spojená rizika a zátěž.
- Vztah mezi funkcí a strukturou nebo složením produktu.
- Rizika spojená s jeho užíváním. Jeho toxicita.
- Možnost recyklace či dalšího využití po skončení životnosti.
- Osud v životním prostředí po úniku.

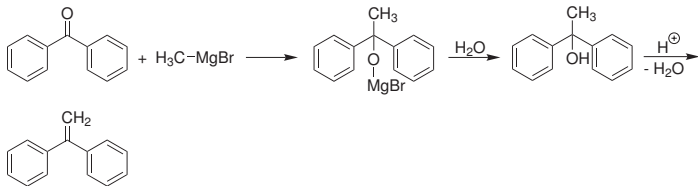
Dobrá syntetická chemie je zelená chemie.

Příprava látky – retrosyntetická analýza

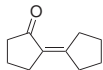
- Identifikace vazeb v produktu, které lze snadno vytvořit, často:
 - Vazby uhlík–heteroatom (O, N, P, S).
 - Uhlovodíkové zbytky poutané k cyklům.



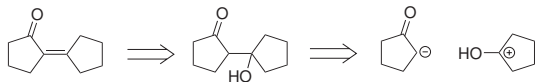
syntéza:



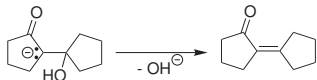
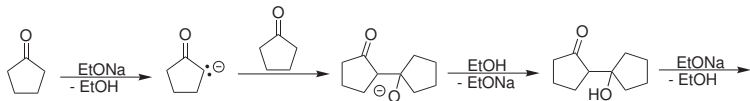
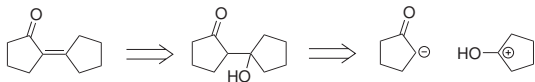
Příprava látky – retrosyntetická analýza



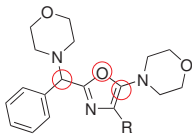
Příprava látky – retrosyntetická analýza



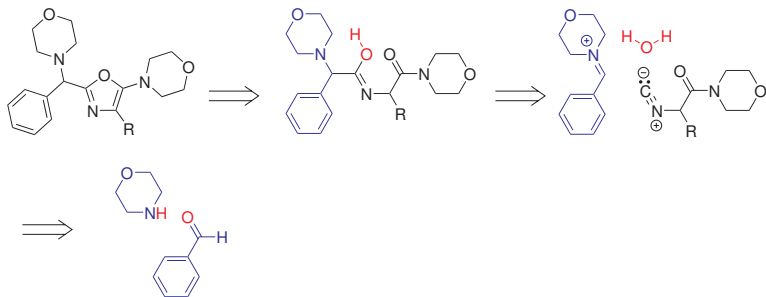
Příprava látky – retrosyntetická analýza



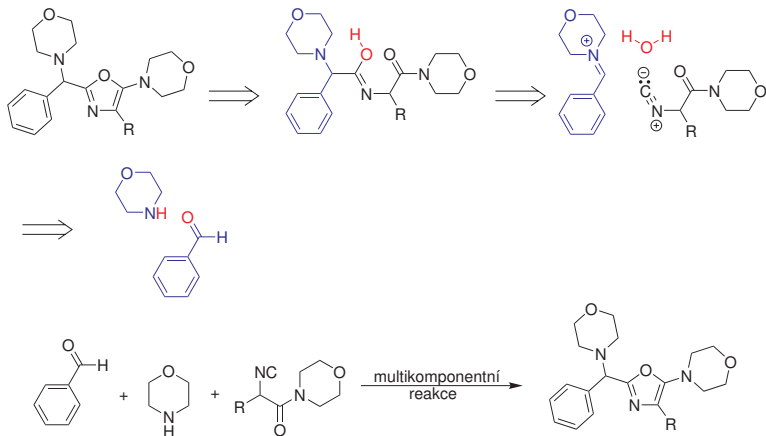
Příprava látky – retrosyntetická analýza



Příprava látky – retrosyntetická analýza



Příprava látky – retrosyntetická analýza



Přeměny funkčních skupin

- Často vyžadují stechiometrická množství činidel, které jsou zdrojem odpadů (LiAlH_4 , MnO_4^- , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$).



- Cílem jsou katalytické transformace, oxidace s využitím vzduchu (O_2) redukce s využitím H_2 .

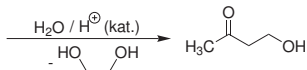
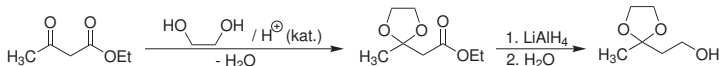
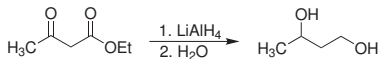
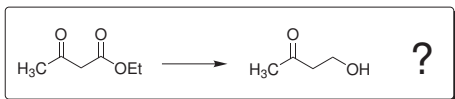
Nejčastější typy chemických transformací ve farmacii

Cíl transformace	Typ reakce
tvorba nové C–O vazby	O-alkylace
tvorba nové C–C vazby	C-alkylace adice nukleofilu na vazbu C=O
tvorba nové C–N vazby	N-alkylace N-acylace
tvorba nové C–S vazby	S-alkylace
redukce	katalytická hydrogenace adice hydridového aniontu
cyklizace	často heterocyklizace
tvorba nové vazby C=C	eliminační reakce
hydrolýza	kysele nebo bazicky katalyzovaná
halogenace	přeměna alkoholu na halogenderivát
tvorba soli	neutralizační reakce
dělení enantiomerů	tvorba diastereomerních solí s chirálními kyselinami a aminy

Chranicí skupiny a chemoselektivita

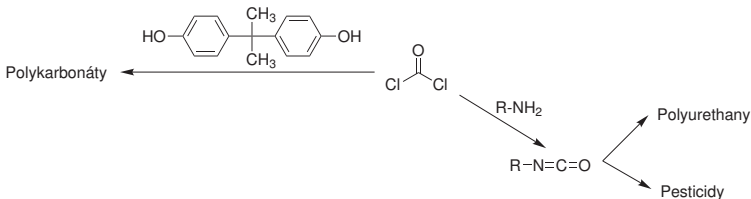
Problém **chemoselektivity** → potřeba užití chranicích skupin.

- Zvýšení počtu syntetických krok
- Zvýšené množství odpadů

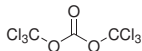


Náhrada fosgenu

- Toxický plyn, $T_v = 7,6^\circ\text{C}$.
- Příprava: $\text{CO} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{COCl}_2$
- Produkce isokyanátů (polyurethany a pesticidy) a polykarbonátů.

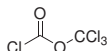


- Laboratorní náhrada:



Trifosgen

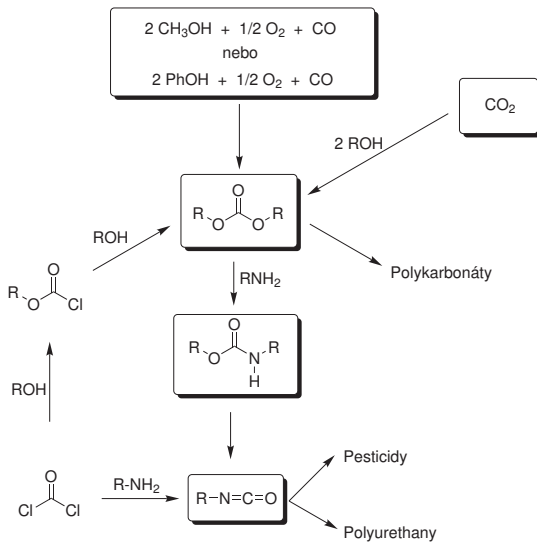
$T_f = 83^\circ\text{C}$



Difosgen

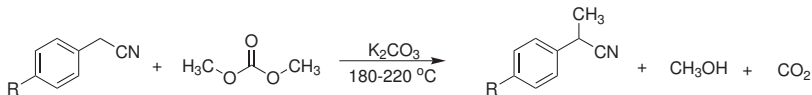
$T_v = 128^\circ\text{C}$

Náhrada fosgenu



Alkylace C-kyselin

- Methylace C-kyselin vyžadují obvykle stechiometrické množství báze a toxická methylační činidla (alkylhalogenidy, dimethyl-sulfát).
- Reakce vede ke vzniku odpadních solí, navíc je obvykle doprovázena vícenásobnými alkylacemi.
- Methylaci arylacetonitrilů pomocí netoxického dimethyl-karbonátu v přítomnosti uhličitanu draselného – reakce probíhá s vysokou selektivitou, bez vícenásobné alkylace, nevznikají odpadní soli.



Konvergentní syntézy jsou obvykle výhodnější než lineární
předpokládejme 80% výtěžek každé reakce:

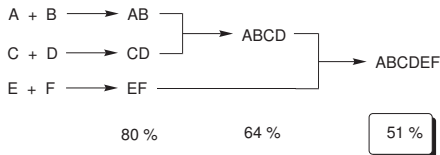
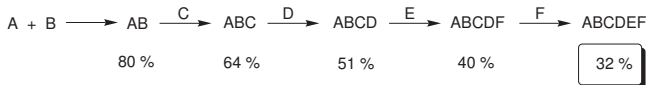


Diagram toků chemické reakce

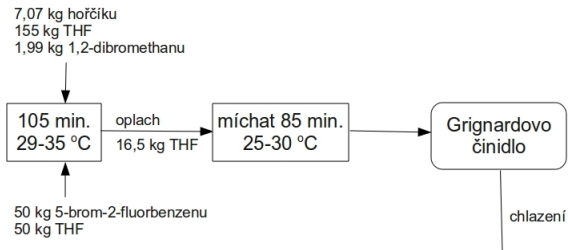
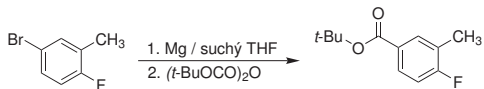
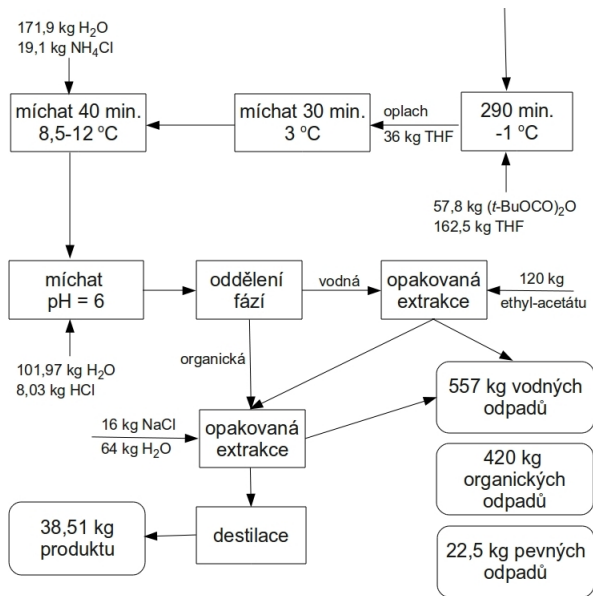


Diagram toků chemické reakce

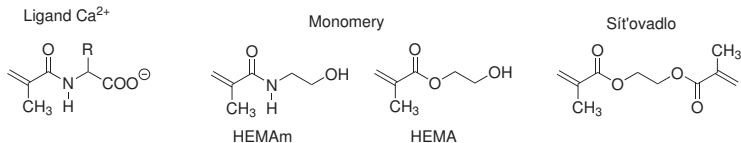


- 1 Nemělo by růst množství látek získávaných ze zemské kůry v ekosféře.
- 2 Nemělo by v ekosféře růst množství látek produkovaných člověkem.
- 3 Nesmí docházet k omezování diverzity a produktivity biosféry.
- 4 Správné a účinné využití zdrojů, které slouží k uspokojování lidských potřeb.

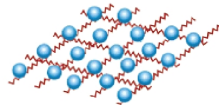
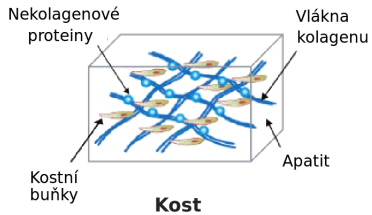
V přírodě existuje **koloběh** látek, všechno odpad je potravou, primárním zdrojem energie je Slunce, zdrojem látek fotosyntetizující rostliny.

Řešení může být v **napodobení přírody**.

- Kost vzniká krystalizací hydroxyapatitu v přítomnosti hydrogelu kolagenu (templát, lešení).
- Kost se vyznačuje výbornými mechanickými vlastnostmi – kompozit z tvrdé anorganické složky a pružné bílkoviny, obě složky k sobě silně poutané.
- Současné ortopedické implantáty (kovy, keramika, polymery) jsou inertní, ale liší se svými mechanickými vlastnostmi od okolní tkáně.
- Nápodoba: zesíťovaný hydrogel HEMA nebo HEMAm obsahují monomery s ligandy pro Ca^{2+} a adhezi buněk. Následná mineralizace srážením HA.

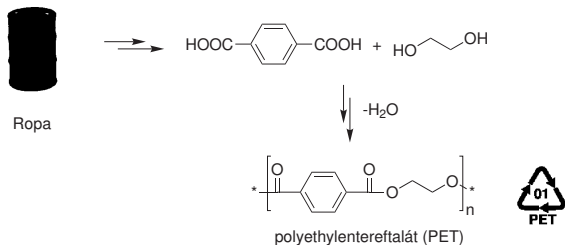


Umělá kost

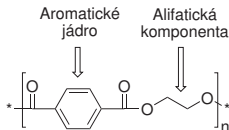


Náhrada PET

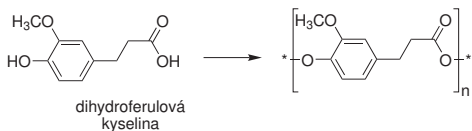
- Tvoří 18 % na celosvětové produkce polymerů.



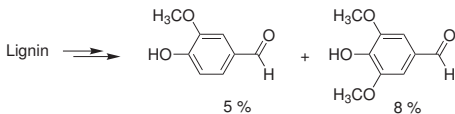
- Výborné vlastnosti $T_g = 67^\circ\text{C}$ a $T_m = 265^\circ\text{C}$.
- Alternativní polymer musí obsahovat podobné strukturální rysy pro dosažení srovnatelných vlastností:



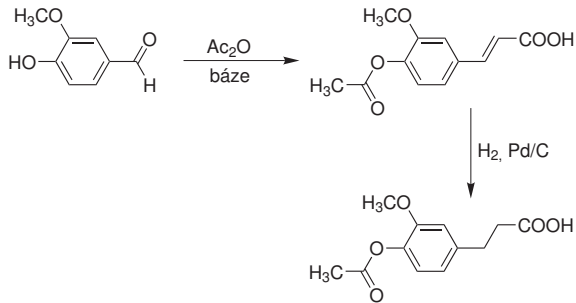
- Poly(4-hydroxybenzoát) $T_m = 350\text{ }^\circ\text{C}$ (obtížné zpracování).
- Náhrada kys. tereftalové furan-2,5-dikarboxylovou kyselinou (obnovitelný zdroj), zůstává ethylenglykol z ropy.
- Využití dihydroferulové kyseliny jako náhrady za oba monomery.



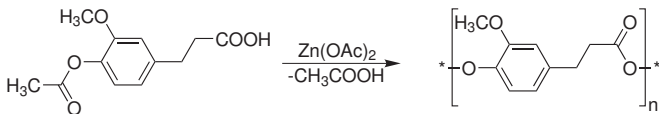
- Příprava monomeru:



- Příprava monomeru:



- Polykondenzace:



- **Poly(dihydroferulát)**

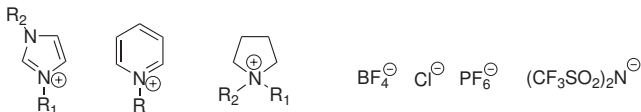
- $T_g = 73\text{ }^\circ\text{C}$ a $T_m = 234\text{ }^\circ\text{C}$.
- Obnovitelný zdroj suroviny (vanilin i kys. octová).
- Snadnější degradace hydrolýzou (fenolát jako odstupující skupina).
- Jeden monomer.
- Recyklace kyseliny octové

Náhrada petrochemických produktů

Petrochemický produkt	Produkt z obn. zdrojů
HDPE	PHA (Polyhydroxyalkanoáty)
PTT (polytrimethylentereftalát) Nylon 6	PTT
Ethyl-acetát	Ethyl-laktát
Ethylen	Ethylen (z bioethanolu)
Maleinanhydrid	Kys. jantarová
Kys. adipová	Kys. adipová
Kys. octová	Kys. octová
<i>n</i> -Butanol	Bio- <i>n</i> -Butanol

- Vlastnosti i biologické účinky látek lze odhadovat s využitím QSAR (Quantitative structure-activity relationship) – korelace struktury a vlastností.
- T-SAR – Thinking in structure-activity relationships
- Lokalizace interakčního potenciálu na prostorové struktuře molekuly (iontová, dipól-dipól, disperzní, H-vazba, hydrofobní efekt).
- Ze 3-D struktury molekuly můžeme odvodit:
 - Chemicky (biochemicky) reaktivní prvek. Může být definován na semikvantitativní škále ve spojení s environmentálními podmínkami (oxidace, redukce, teplota, vlhkost, pH).
 - Přítomnost kyselých a bazických funkčních skupin (důležitý parametr ovlivňující chování látky).
 - Lipofilita, rozpustnost ve vodě (předpověď biologických účinků).

- Iontové kapaliny jsou nízkotající soli:



- Korelace toxicity pro bakterie a buňky s povahou R a druhem aniontu → toxicita výrazně stoupá s délkou R a s dalšími faktory, které činí sůl lipofilnější.
- Design musí probíhat s ohledem na tuto závislost.

- Látky uvolňované člověkem mohou být zdrojem potravy pro mikroorganismy.
- Rychlost degradace (+ škodlivost) ovlivníme vhodným designem.

Základní pravidla

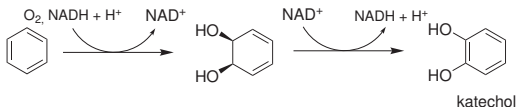
- Napodobování přírody. Přírodní produkty jsou plně degradovatelné, látky s podobnou strukturou budou s velkou pravděpodobností také.
- S rostoucí velikostí molekuly klesá rychlost degradace.
- Stericky náročnější části molekul jsou degradovány pomaleji.
- Látky špatně rozpustné ve vodě budou odbourávány pomaleji.

Urychlení odbourávání látky v přírodě

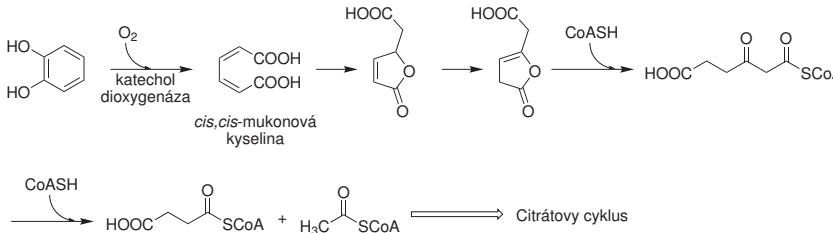
- Silně akceptorní skupiny zpomalují rychlost degradace (aromatických) sloučenin.
- Mnoho heterocyklů je odolných vůči biodegradaci.
- Látky obsahující vazby C–Cl a C–F jsou odbourávány pomaleji.
- Alifatické sloučeniny s etherickými vazbami degradují pomalu.
- Sloučeniny obsahující větvené alkylové řetězce budou odbourávány pomaleji než struktury nevětvené.

Urychlení odbourávání látky v přírodě

- Degradaci látky výrazně zpomalí nepřítomnost dvou volných sousedících pozic na benzenovém jádře (bakteriální degradace derivátů benzenu probíhá obvykle přes katechol).

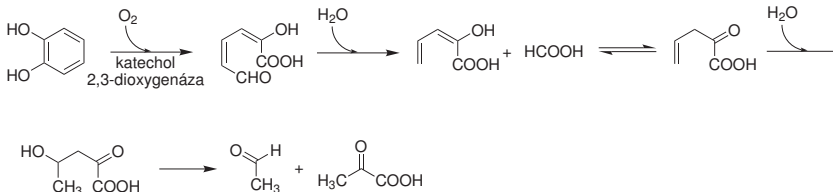


- *ortho*-štěpení katecholu:



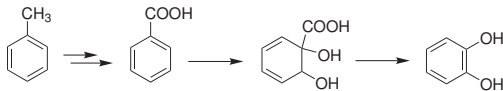
Urychlení odbourávání látky v přírodě

- *meta*-štěpení katecholu:



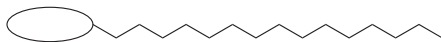
Metabolismus alkylbenzenů

- Oxidace postranního řetězce \rightarrow alkohol \rightarrow aldehyd \rightarrow kyselina \rightarrow katechol.

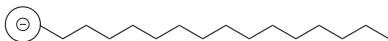


- Oxidace aromatického jádra na alkylkatecholy \rightarrow následující štěpení.

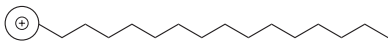
- Neionogenní



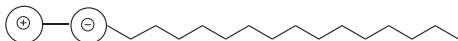
- Anionaktivní



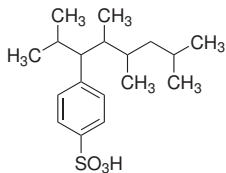
- Kationaktivní



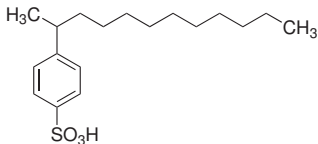
- Amfolytické



- **Alkylbenzensulfonáty** – vyráběny alkylací benzenu tetramerem propenu a následnou sulfonací. Snižují účinnost čistíren odpadních vod.

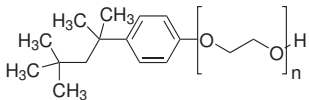


- Výrazné zlepšení (urychlení degradace):

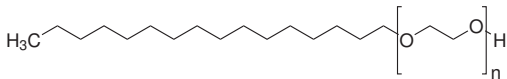
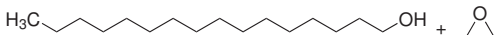


Neionogenní tenzidy

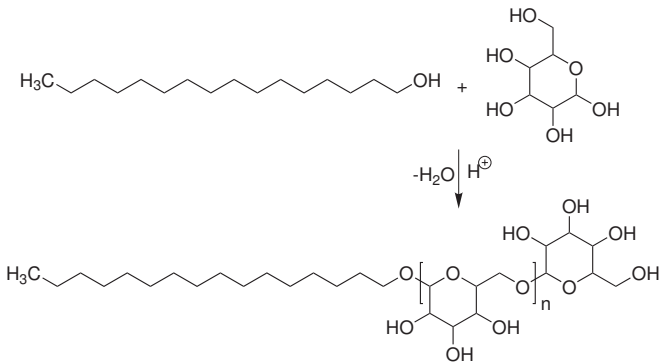
- Podobně u alkylfenylpolyethylenglykolů:



- K přípravě neionogenních tenzidů lze využít alkoholy odvozené redukcí mastných kyselin:

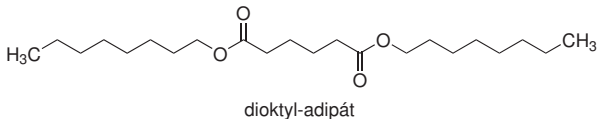
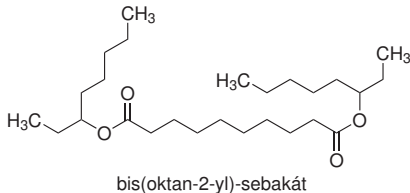


- Také glykosidy:

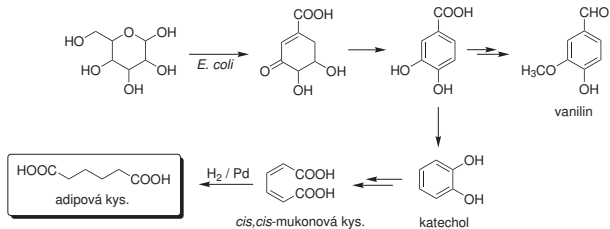
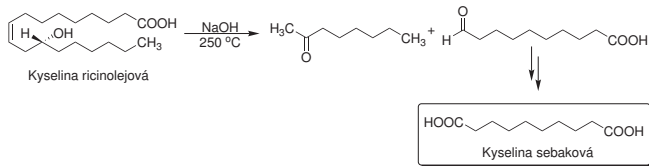


- 1 Výroba polymerů z biodegradovatelných monomerů.
Biodegradovatelné polymery:
 - Polylaktát.
 - Polyhydroxyalkanoáty.
 - Nearomatické polyestery (polybutylensukcinát).
 - Polyvinylalkohol.
 - Deriváty škrobu.
 - Deriváty celulosy – estery, nitráty (celuloid).
- 2 Zabudování biodegradovatelného segmentu do řetězce polymeru – škrob nebo silylovaný škrob (15 % škrobu zajistí dobu života asi 1 rok).
- 3 Zabudování částí, které urychlí chemické a fotochemické stárnutí polymeru.

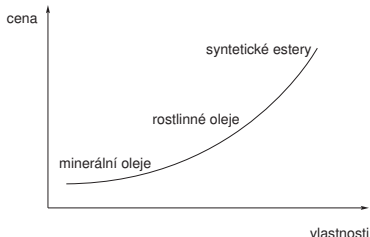
- V mnoha aplikacích nelze zabránit jejich úniku (motorové pily, lana jeřábů, doprava. . .). Zdroj znečištění.
- Mazadla založená na minerálních olejích (uhlovodíky).
- Syntetická mazadla, např. estery dvojsytných kyselin:



- Kyselinu sebakovou lze vyrobit také z kys. ricinolejové (zdroj ricinový olej), kyselinu adipovou z glukosy.



- Rostlinné oleje (slunečnicový, palmový, ricinový, řepkový).
- Výhody oproti minerálním olejům:
 - Lépe snižují tření.
 - Menší změna viskozity s teplotou.
 - Menší ztráty odpařováním.
 - Nižší toxicita.
 - Snadnější biodegradace.



- Snadno rozpoznatelné označení spotřebního zboží, které je vůči přírodě šetrnější než jiné zboží ze stejné kategorie.
- Certifikováno různými institucemi.
- Základem je analýza celého životního cyklu výrobku. Všechny posuzované parametry mají určitou hranici, jejíž překročení výrobek vyřazuje z posuzování.
- K získání certifikátu je potřeba získat určité celkové skóre – ponechává relativní volnost výrobcí pro navrhování produktu při zachování „zelenosti“ výrobku.



EU



ČR

Agentura pro ekologicky šetrné výrobky