

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.

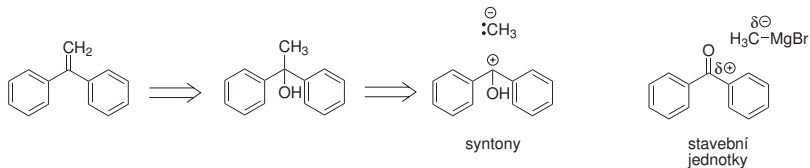
Zohledňujeme:

- 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.

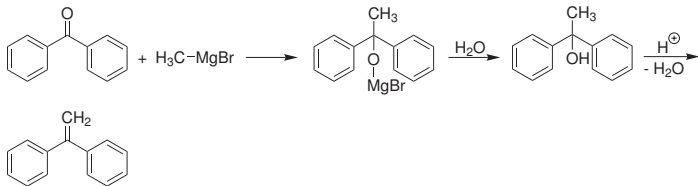
Dobrá syntetická chemie je zelená chemie.

Příprava látky – retrosyntetická analýza

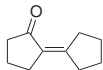
- Identifikace vazeb v produktu, které lze snadno vytvořit, často:
 - Vazby uhlík–heteroatom (O, N, P, S).
 - Uhlovodíkové zbytky poutané k cyklům.



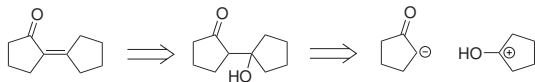
syntéza:



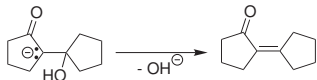
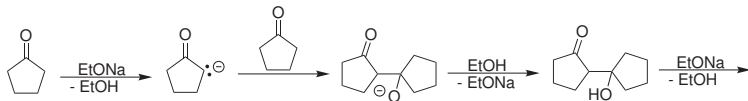
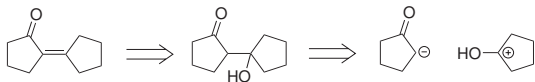
Příprava látky – retrosyntetická analýza



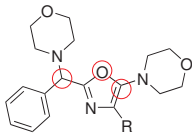
Příprava látky – retrosyntetická analýza



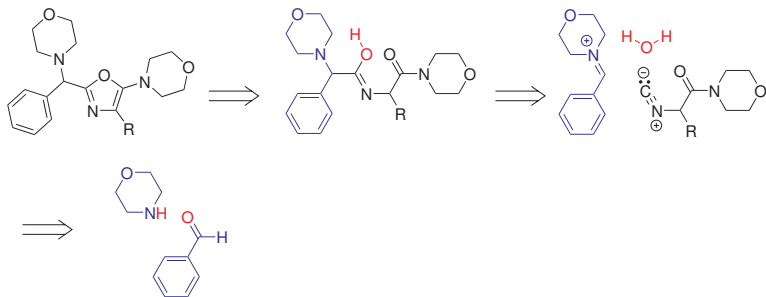
Příprava látky – retrosyntetická analýza



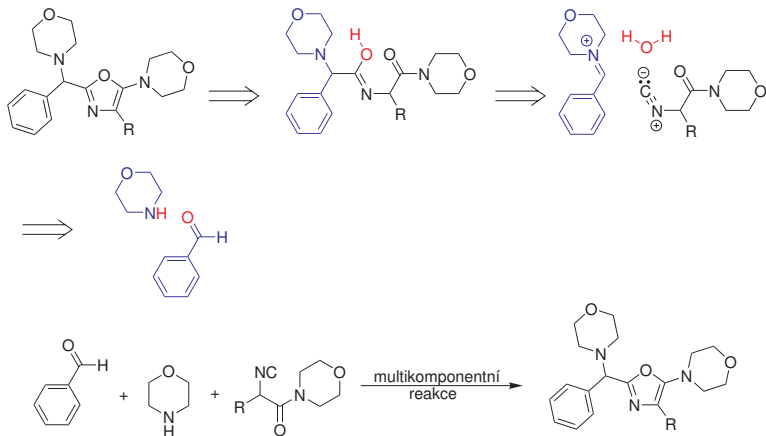
Příprava látky – retrosyntetická analýza



Příprava látky – retrosyntetická analýza



Příprava látky – retrosyntetická analýza



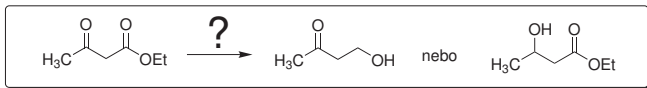
Nejčastější typy chemických transformací ve farmacii

| 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 **chemoselektivita** → potřeba užití **chranicích skupin**.

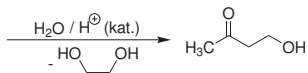
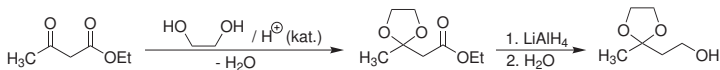
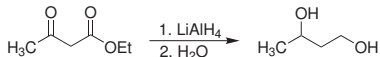
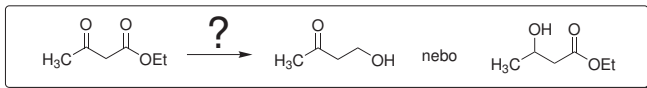
- Zvýšení počtu syntetických kroků.
- Zvýšené množství odpadů.



Chranicí skupiny a chemoselektivita

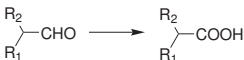
Problém **chemoselektivity** → potřeba užití **chranicích skupin**.

- Zvýšení počtu syntetických kroků.
- Zvýšené množství odpadů.



Přeměny funkčních skupin

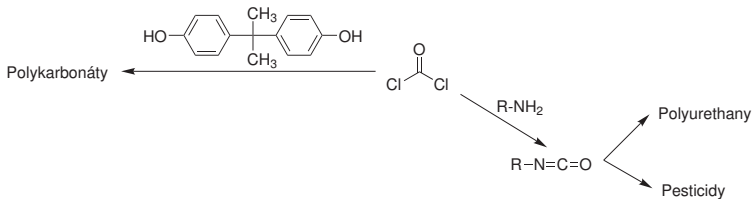
- Často vyžadují **stechiometrická množství** činidel, která jsou zdrojem odpadů (LiAlH_4 , MnO_4^- , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$).



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

Náhrada fosgenu

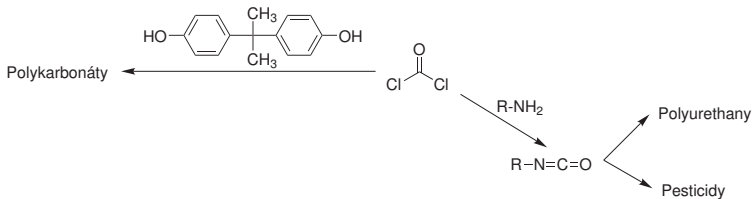
- Toxický plyn, $t.v. = 7,6^\circ\text{C}$.
- Příprava: $\text{CO} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{COCl}_2$
- Produkce **isokyanátů** (polyurethany a pesticidy) a **polykarbonátů**.



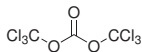
- Laboratorní náhrada?

Náhrada fosgenu

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

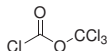


- Laboratorní náhrada?



Trifosgen

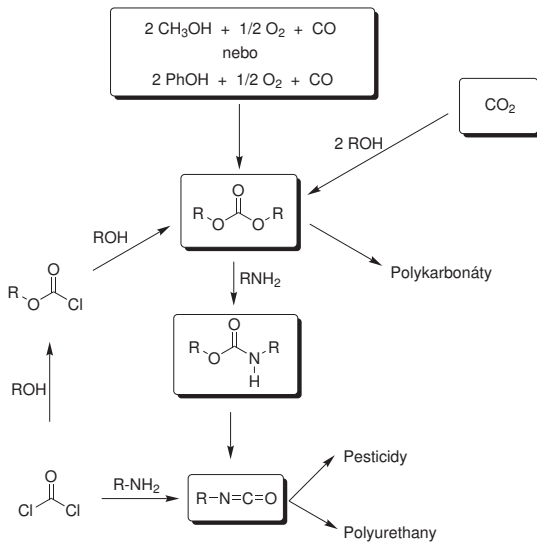
$t.t. = 83\text{ }^{\circ}\text{C}$



Difosgen

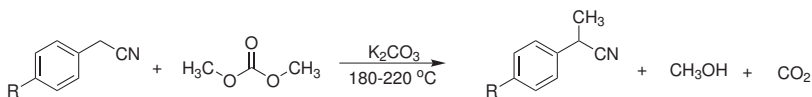
$t.v. = 128\text{ }^{\circ}\text{C}$

Náhrada fosgenu



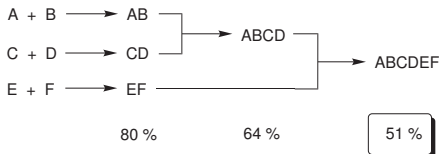
Alkylace aniontů C-kyselin

- 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.

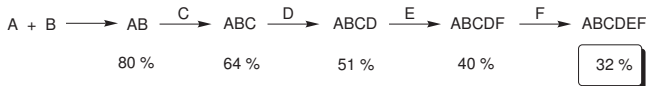


Předpokládejme 80% výtěžek reakce v každém kroku.

Konvergentní syntéza:



Lineární syntéza:



Konvergentní syntézy jsou obvykle výhodnější než lineární

Diagram toků chemické reakce

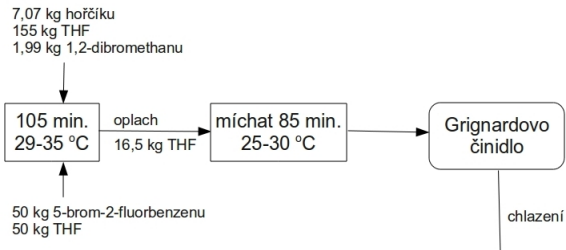
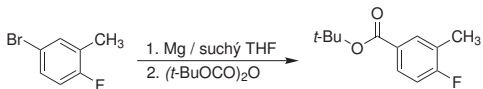
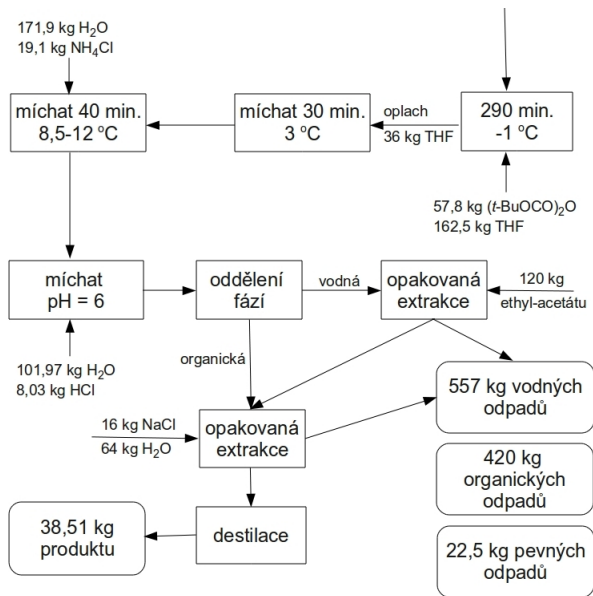


Diagram toků chemické reakce

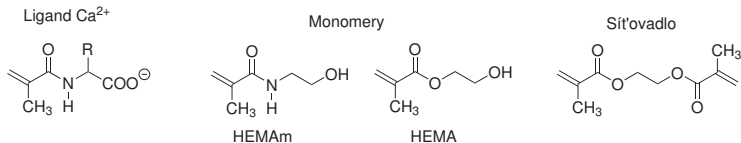


- 1 Nemělo by růst množství látek získávaných ze zemské kůry v ekosféře.
- 2 Nemělo by v ekosféře růst množství látek produkovaných člověkem.
- 3 Nesmí docházet k omezování diverzity a produktivity biosféry.
- 4 Správné a účinné využití zdrojů, které slouží k uspokojování lidských potřeb.

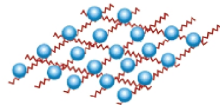
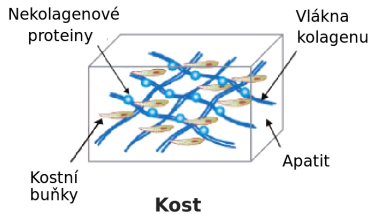
V přírodě existuje **koloběh** látek, všechn odpad je potravou, primárním zdrojem energie je Slunce, zdrojem látek fotosyntetizující rostliny.

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.



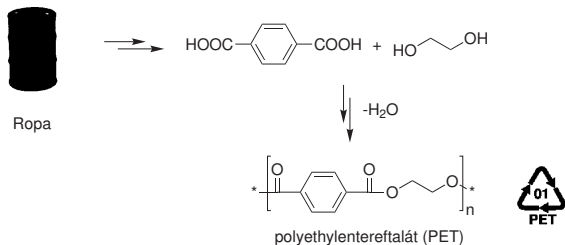
Umělá kost



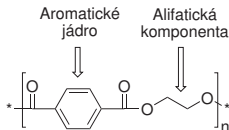
Umělá kost

Náhrada PET

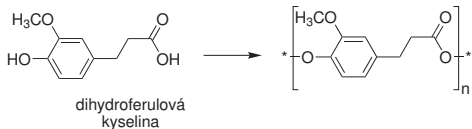
- Tvoří 18 % na celosvětové produkce polymerů.



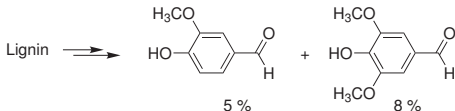
- Výborné vlastnosti $T_g = 67^\circ\text{C}$ a $t.t. = 265^\circ\text{C}$.
- Alternativní polymer musí obsahovat **podobné strukturální rysy** pro dosažení srovnatelných vlastností:



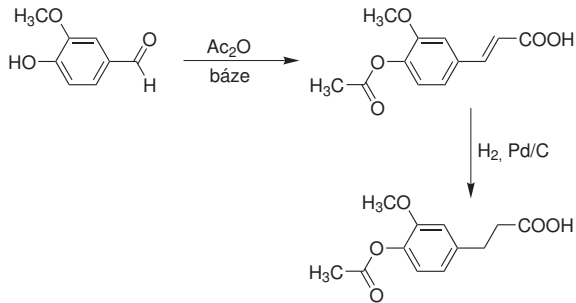
- Poly(4-hydroxybenzoát) *t.t.* = 350 °C (obtížné zpracování).
- Náhrada kys. tereftalové furan-2,5-dikarboxylovou kyselinou (obnovitelný zdroj), zůstává ethylenglykol z ropy.
- Využití dihydroferulové kyseliny jako náhrady za oba monomery.



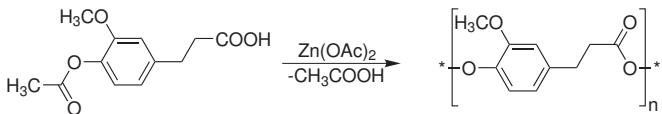
- Příprava monomeru:



- Příprava monomeru:



- Polykondenzace:



- **Poly(dihydroferulát)**

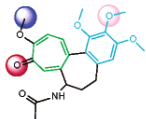
- $T_g = 73\text{ }^\circ\text{C}$ a $t.t. = 234\text{ }^\circ\text{C}$.
- Obnovitelný zdroj suroviny (vanilin i kys. octová).
- Snadnější degradace hydrolyzou (fenolát jako odstupující skupina).
- Jeden monomer.
- Recyklace kyseliny octové

Náhrada petrochemických produktů

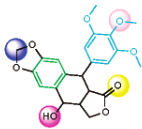
| Petrochemický produkt | Produkt z obn. zdrojů |
|--|------------------------------|
| HDPE | PHA (Polyhydroxyalkanoáty) |
| PTT (polytrimethylentereftalát) Nylon 6 | PTT |
| Ethyl-acetát | Ethyl-laktát |
| Ethylen | Ethylen (z bioethanolu) |
| Maleinanhydrid | Kys. jantarová |
| Kys. adipová | Kys. 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).

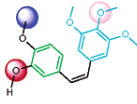
Design produktů



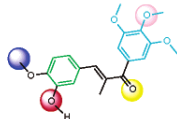
(Colchicine)



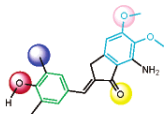
(Podophyllotoxin)



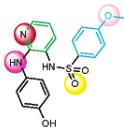
(Combretastatin A-4)



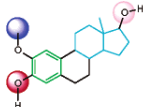
(Methylchalcone)



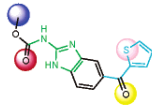
(Indanocine)



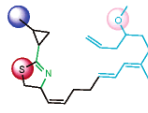
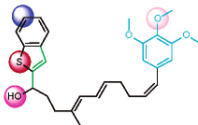
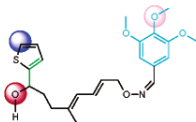
(E7010)



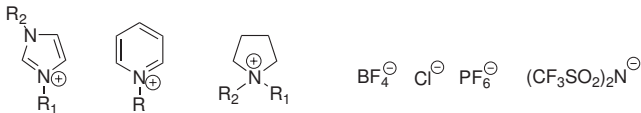
(2-Methoxyestradiol)



(Nocodazole)



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.

Urychlení odbourávání látky v přírodě

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

Základní pravidla

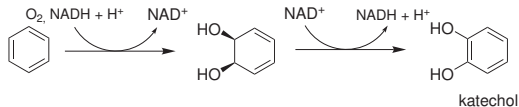
- Napodobování přírody. Přírodní produkty jsou plně degradovatelné, látky s podobnou strukturou budou s velkou pravděpodobností také.
- S rostoucí velikostí molekuly klesá rychlost degradace.
- Stericky náročnější části molekul jsou degradovány pomaleji.

Urychlení odbourávání látky v přírodě

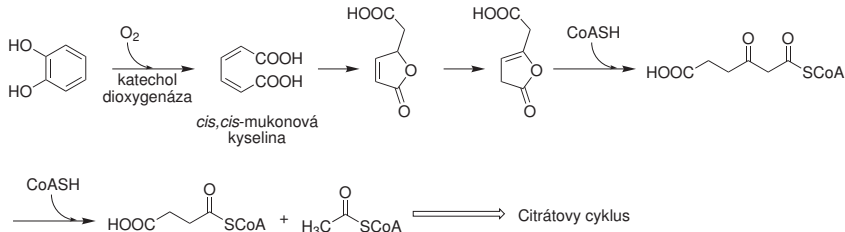
- Látky špatně rozpustné ve vodě budou odbourávány pomaleji.
- Silně akceptorní skupiny zpomalují rychlost degradace (aromatických) sloučenin.
- Mnoho heterocyklů je odolných vůči biodegradaci.
- Látky obsahující vazby C–Cl a C–F jsou odbourávány pomaleji.
- Alifatické sloučeniny s etherickými vazbami 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**).

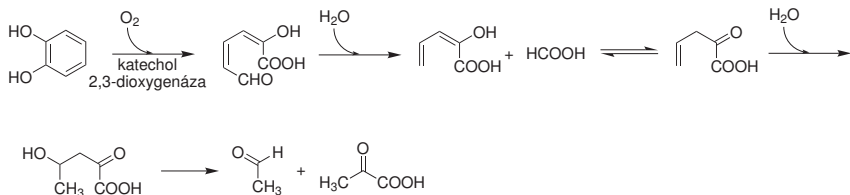


ortho-štěpení katecholu:



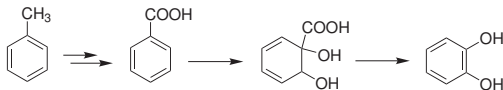
Urychlení odbourávání látky v přírodě

meta-štěpení katecholu:



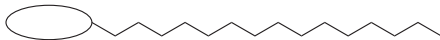
Metabolismus alkybenzenů

Oxidace postranního řetězce → alkohol → aldehyd → kyselina → katechol.

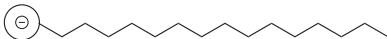


Oxidace arom. jádra na alkykatecholy → následující štěpení.

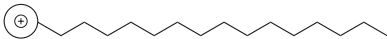
- Neionogenní



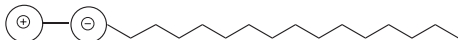
- Anionaktivní



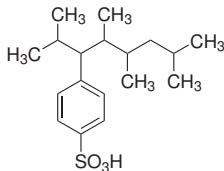
- Kationaktivní



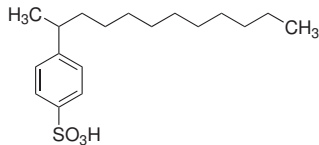
- Amfolytické



Alkylbenzensulfonáty – vyráběny alkyací benzenu tetramerem propenu a následnou sulfonací. Snižují účinnost čistíren odpadních vod.

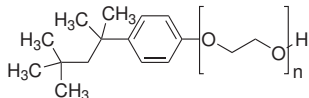


Výrazné zlepšení (urychlení degradace):

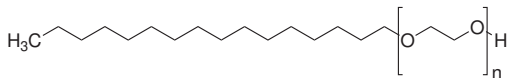
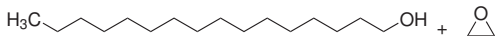


Neionogenní tenzidy

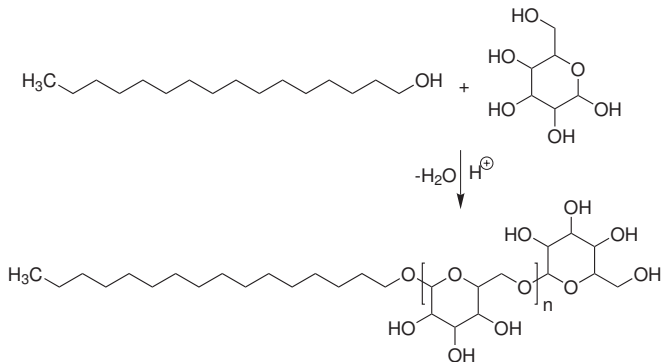
Podobně u **alkylfenylpolyethylenglykolů**:



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

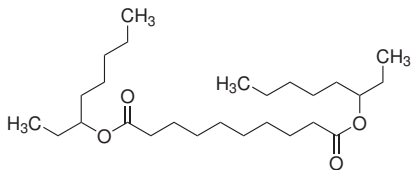


Také glykosidy:

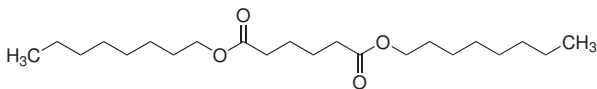


- 1 Výroba polymerů z biodegradovatelných monomerů.
Biodegradovatelné polymery:
 - Polylaktát.
 - Polyhydroxyalkanoáty.
 - Nearomatické polyestery (polybutylensukcinát).
 - Polyvinylalkohol.
 - Deriváty škrobu.
 - Deriváty celulosy – estery, nitráty (celuloid).
- 2 Zabudování **biodegradovatelného segmentu** 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:

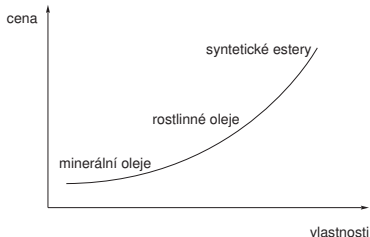


bis(oktan-2-yl)-sebakát



dioktyl-adipát

- **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