

# 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.

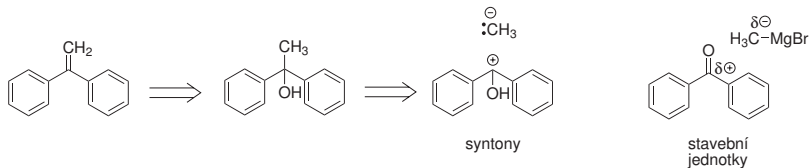
## Zohledňujeme:

- 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.

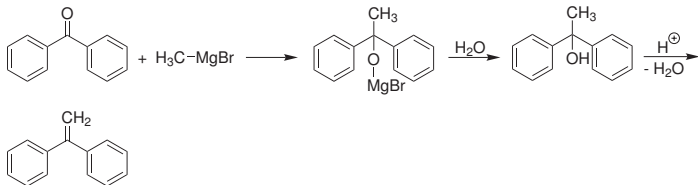
**Dobrá syntetická chemie je zelená chemie.**

# Příprava látky – retrosyntetická analýza

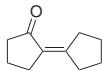
- Identifikace vazeb v produktu, které lze snadno vytvořit, často:
  - Vazby uhlík–heteroatom (O, N, P, S).
  - Uhlovodíkové zbytky poutané k cyklům.



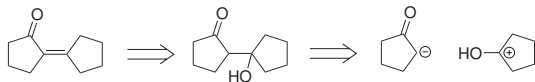
syntéza:



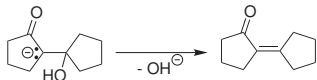
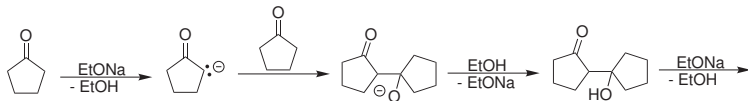
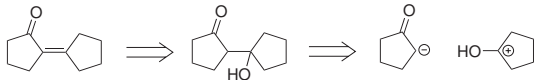
# Příprava látky – retrosyntetická analýza



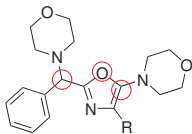
# Příprava látky – retrosyntetická analýza



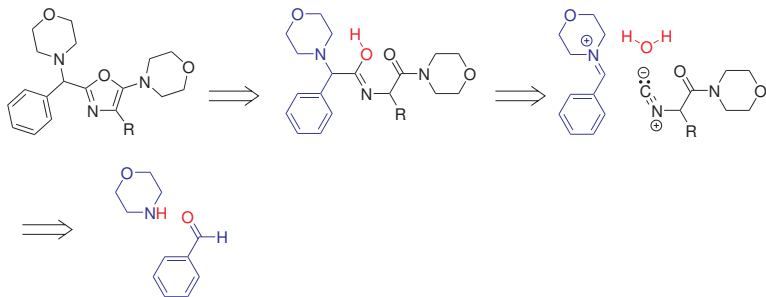
# Příprava látky – retrosyntetická analýza



# Příprava látky – retrosyntetická analýza

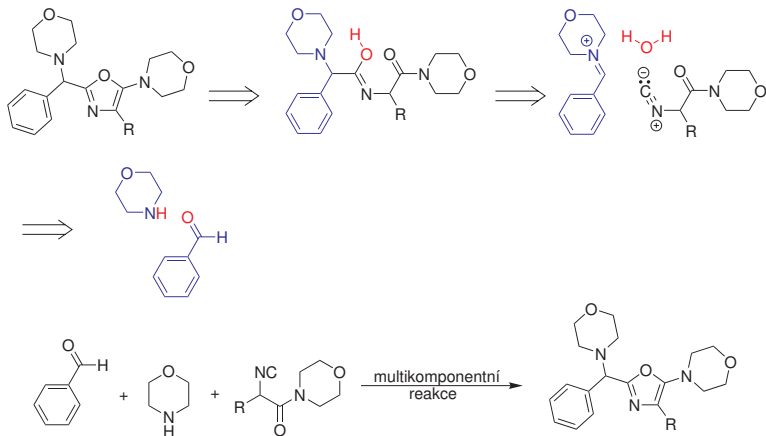


# Příprava látky – retrosyntetická analýza





# Příprava látky – retrosyntetická analýza



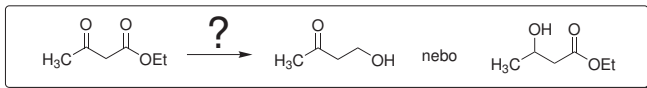
# Nejčastější typy chemických transformací ve farmacii

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

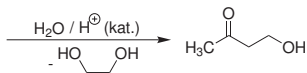
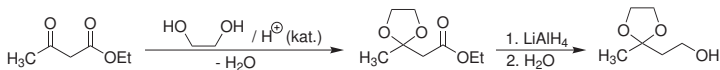
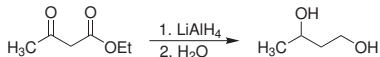
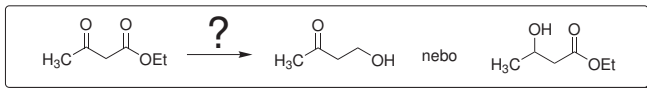
- Zvýšení počtu syntetických kroků.
- Zvýšené množství odpadů.



# Chranicí skupiny a chemoselektivita

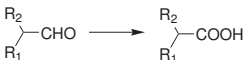
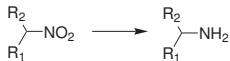
Problém **chemoselektivita** → potřeba užití **chranicích skupin**.

- Zvýšení počtu syntetických kroků.
- Zvýšené množství odpadů.



# Přeměny funkčních skupin

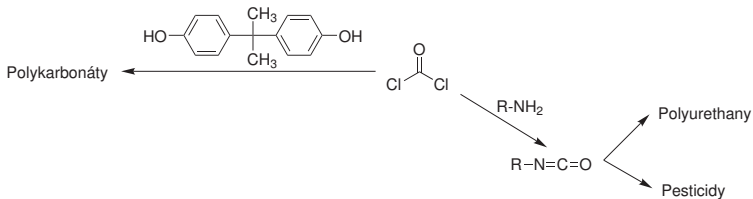
- Často vyžadují **stechiometrická množství** činidel, která jsou zdrojem odpadů ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{MnO}_4^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ).



- Cílem jsou **katalytické transformace**, oxidace s využitím vzduchu ( $\text{O}_2$ ) redukce s využitím  $\text{H}_2$ .

# Náhrada fosgenu

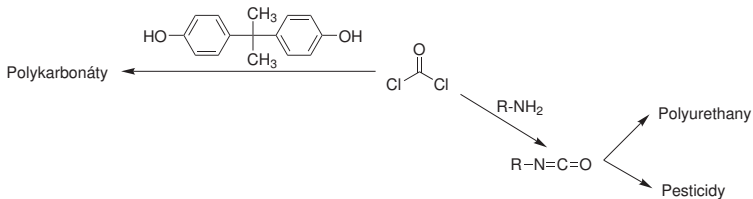
- Toxický plyn,  $t.v. = 7,6^\circ\text{C}$ .
- Příprava:  $\text{CO} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{COCl}_2$
- Produkce **isokyanátů** (polyurethany a pesticidy) a **polykarbonátů**.



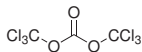
- Laboratorní náhrada?

# 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**.

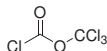


- Laboratorní náhrada?



Trifosgen

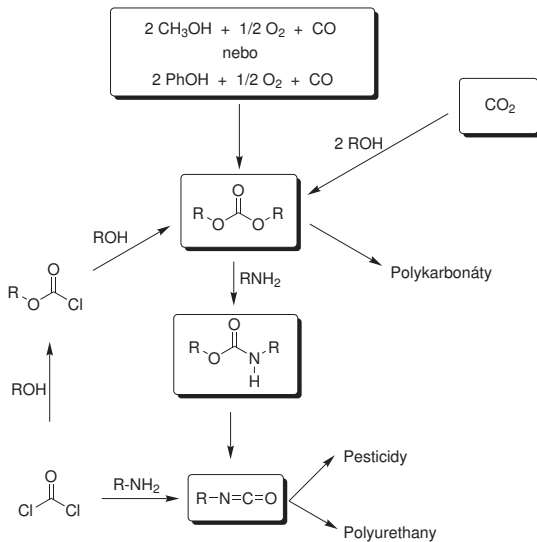
$t.t. = 83\text{ }^{\circ}\text{C}$



Difosgen

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

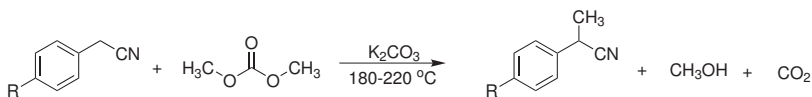
# Náhrada fosgenu





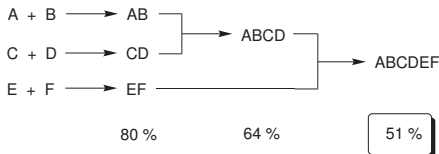
# Alkylace aniontů C-kyselin

- 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.
- Methylace arylacetonitrilů pomocí netoxického **dimethyl-karbonátu** v přítomnosti uhličitanu draselného – reakce probíhá s vysokou selektivitou, bez vícenásobné alkylace, nevznikají odpadní soli.

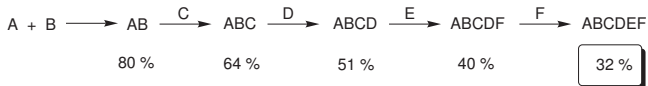


Předpokládejme 80% výtěžek reakce v každém kroku.

## Konvergentní syntéza:

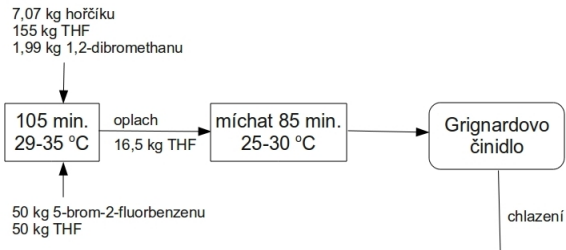
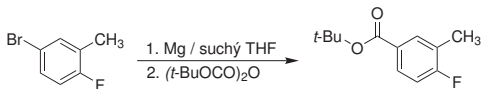


## Lineární syntéza:

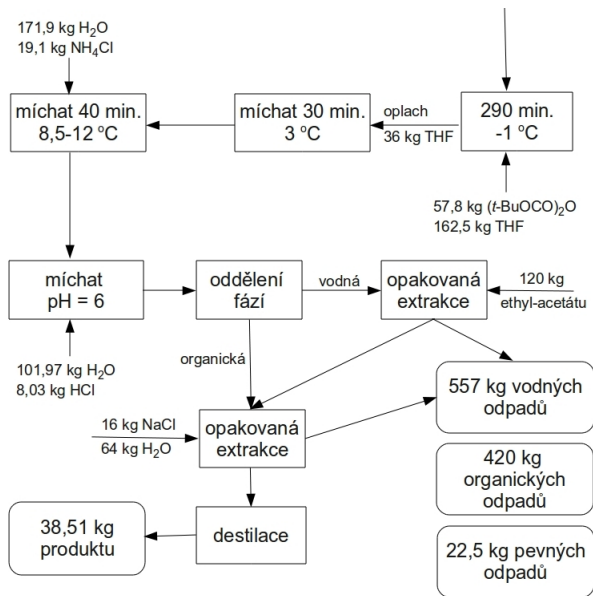


**Konvergentní syntézy jsou obvykle výhodnější než lineární**

# Diagram toků chemické reakce



# Diagram toků chemické reakce

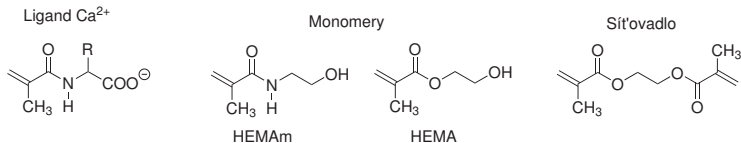


- 1 Nemělo by růst množství látek získávaných ze zemské kůry v ekosféře.
- 2 Nemělo by v ekosféře růst množství látek produkovaných člověkem.
- 3 Nesmí docházet k omezování diverzity a produktivity biosféry.
- 4 Správné a účinné využití zdrojů, které slouží k uspokojování lidských potřeb.

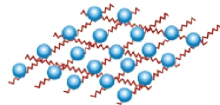
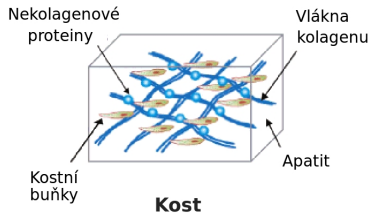
V přírodě existuje **koloběh** látek, všechnen odpad je potravou, primárním zdrojem energie je Slunce, zdrojem látek fotosyntetizující rostliny.

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  $\text{Ca}^{2+}$  a adhezi buněk. Následná mineralizace srážením HA.

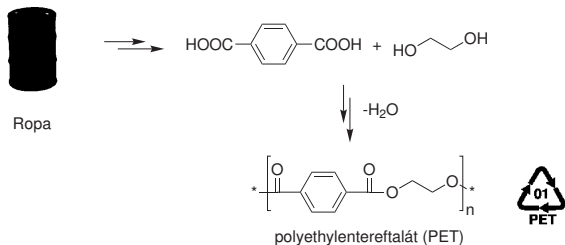


# Umělá kost

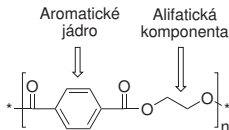


# Náhrada PET

- Tvoří 18 % celosvětové produkce polymerů.

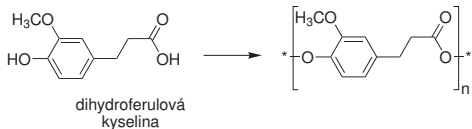


- Výborné vlastnosti  $T_g = 67^\circ\text{C}$  a  $t.t. = 265^\circ\text{C}$ .
- Alternativní polymer musí obsahovat **podobné strukturální rysy** pro dosažení srovnatelných vlastností:

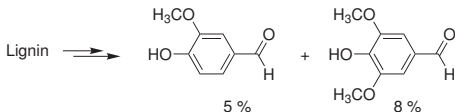




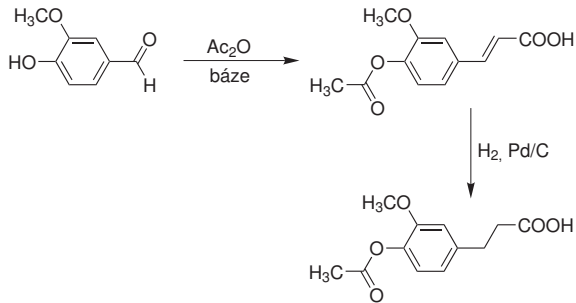
- Poly(4-hydroxybenzoát) *t.t.* = 350 °C (obtížné zpracování).
- Náhrada kys. tereftalové furan-2,5-dikarboxylovou kyselinou (obnovitelný zdroj), zůstává ethylenglykol z ropy.
- Využití dihydroferulové kyseliny jako náhrady za oba monomery.



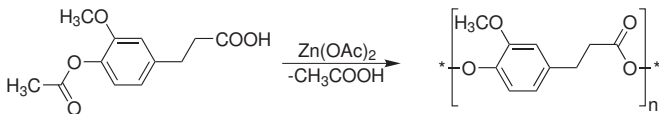
- Příprava monomeru:



- Příprava monomeru:



- Polykondenzace:



- **Poly(dihydroferulát)**

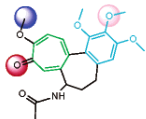
- $T_g = 73^\circ\text{C}$  a  $t.t. = 234^\circ\text{C}$ .
- Obnovitelný zdroj suroviny (vanilin i kys. octová).
- Snadnější degradace hydrolyzou (fenolát jako odstupující skupina).
- Jeden monomer.
- Recyklace kyseliny octové

# Náhrada petrochemických produktů

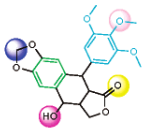
<b>Petrochemický produkt</b>	<b>Produkt z obn. zdrojů</b>
HDPE	PHA (Polyhydroxyalkanoáty)
PTT (polytrimethylentereftalát) Nylon 6	PTT
Ethyl-acetát	Ethyl-laktát
Ethylen	Ethylen (z bioethanolu)
Maleinanhydrid	Kys. jantarová
Kys. adipová	Kys. adipová
Kys. octová	Kys. octová
<i>n</i> -Butanol	Bio- <i>n</i>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

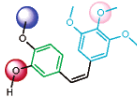
# Design produktů



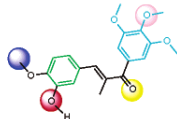
(Colchicine)



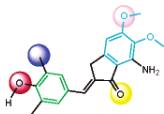
(Podophyllotoxin)



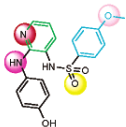
(Combretastatin A-4)



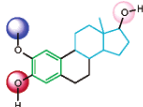
(Methylchalcone)



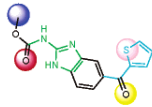
(Indanocine)



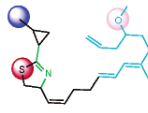
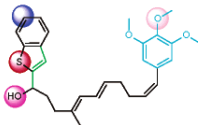
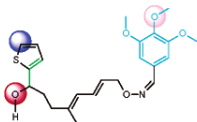
(E7010)



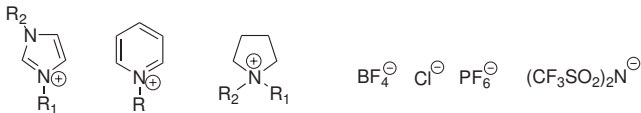
(2-Methoxyestradiol)



(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.

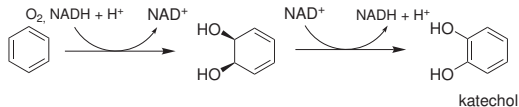


# Urychlení odbourávání látky v přírodě

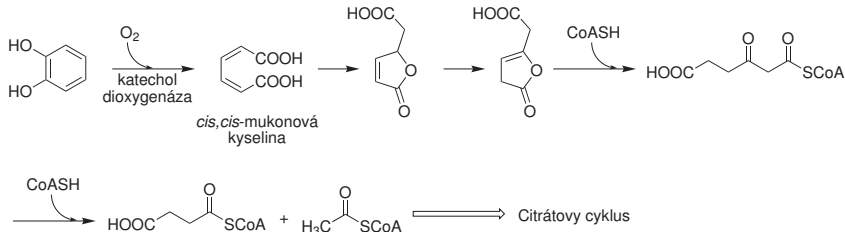
- Látky špatně rozpustné ve vodě budou odbourávány pomaleji.
- Silně akceptorní skupiny zpomalují rychlost degradace (aromatických) sloučenin.
- Mnoho heterocyklů je odolných vůči biodegradaci.
- Látky obsahující vazby C–Cl a C–F jsou odbourávány pomaleji.
- Alifatické sloučeniny s etherickými vazbami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

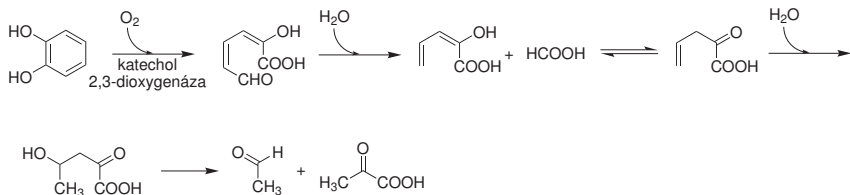


*ortho*-štěpení katecholu:



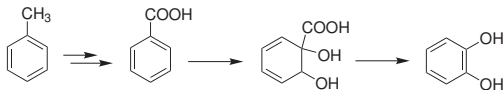
# Urychlení odbourávání látky v přírodě

*meta*-štěpení katecholu:



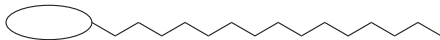
## Metabolismus alkybenzenů

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

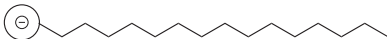


Oxidace arom. jádra na alkykatecholy  $\rightarrow$  následující štěpení.

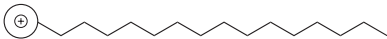
- Neionogenní



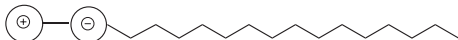
- Anionaktivní



- Kationaktivní

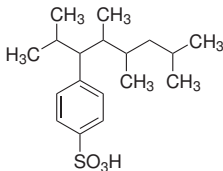


- Amfolytické

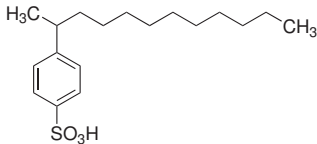


# Anionaktivní tenzidy

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

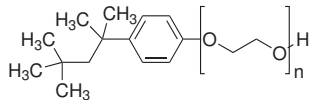


Výrazné zlepšení (urychlení degradace):

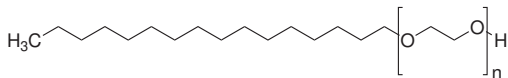
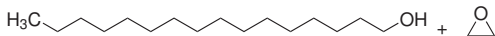


# Neionogenní tenzidy

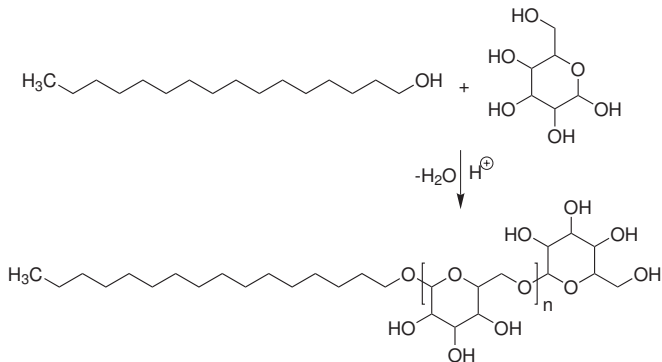
Podobně u **alkylfenylpolyethylenglykolů**:



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



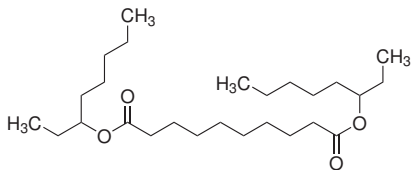
Také glykosidy:



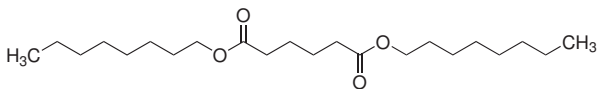
- 1 Výroba polymerů z biodegradovatelných monomerů.  
**Biodegradovatelné polymery:**
  - Polylaktát.
  - Polyhydroxyalkanoáty.
  - Nearomatické polyestery (polybutylensukcinát).
  - Polyvinylalkohol.
  - Deriváty škrobu.
  - Deriváty celulosy – estery, nitráty (celuloid).
- 2 Zabudování **bioderadovatelného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

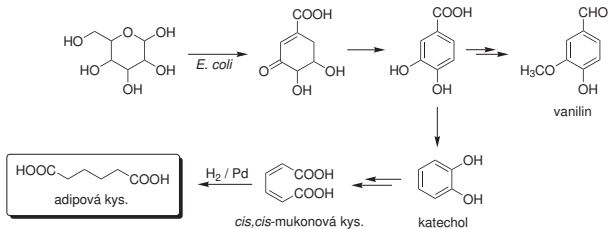
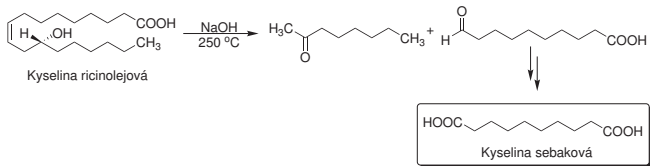


bis(oktan-2-yl)-sebakát

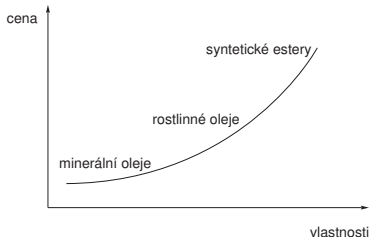


dioktyl-adipát

- **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