

**Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Sveučilište u Zagrebu
Zavod za organsku kemiju**

Marijana Hranjec

SINTEZE POTPOMOŽNUTE MIKROVALOVIMA

nastavni tekst

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1. TEMELJNI PRINCIPI MIKROVALNE SINTEZE	1
1.1. Uvod.....	1
1.2. Teorija mikrovalnog zračenja.....	4
1.2.1. Dipolarna polarizacija	6
1.2.2. Ionska vodljivost (kondukcijski mehanizam)	7
1.3. Dielektrična svojstva materije.....	8
1.4. Dielektrična svojstva krutina	13
1.5. Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja	15
1.5.1. Razlika između klasičnog i MW zagrijavanja	19
2. MIKROVALNI REAKTORI	20
2.1. Uvod.....	20
2.2. Mikrovalni sistem.....	22
2.3. Jednofunkcijski reaktori	23
2.3.1. Biotage jednofunkcijski MW reaktori.....	25
2.3.2. CEM jednofunkcijski MW reaktori	27
2.4. Višefunkcijski reaktori.....	30
2.4.1. Anton Paar višefunkcijski MW reaktori.....	32
2.4.2. Biotage višefunkcijski MW reaktori	33
2.4.3. CEM višefunkcijski MW reaktori.....	33
2.4.4. Milestone višefunkcijski MW reaktori	34
3. OSNOVNE TEHNIKE MIKROVALNE SINTEZE	37
3.1. „Solvent-free“ reakcije	37
3.1.1. Karakteristike „solvent-free“ reakcija.....	40
3.2. Međufazna kataliza (engl. phase-transfer catalysis)	40
3.3. Voda kao otapalo u mikrovalnoj sintezi	42
3.4. Ionske kapljivine u mikrovalnoj sintezi.....	45
4. KAKO ZAPOČETI S MIKROVALNOM SINTEZOM	49
4.1. Zašto koristiti mikrovalovima potpomognutu sintezu	49
4.2. Razvoj metode	49
5. MIKROVALNO ZRAČENJE U PROCESNOJ KEMIJI	56
5.1. Paralelni scale-up	57
5.2. Scale-up u slijedu.....	58
5.3. Scale-up korištenjem veće reakcijske posude.....	59
6. MIKROVALNA KEMIJA U VODI	60
6.1. Osnovni principi zelene kemije.....	60
6.2. Voda kao zeleno otapalo	61
6.3. MW kemijske reakcije u vodi	62

6.3.1. Primjeri metalima kataliziranih MW reakcija u vodi.....	62
6.3.2. Primjeri MW sinteze heterocikla	70
6.3.3. N-, S-i O-funkcionalizacije.....	73
6.3.4. Nukleofilne aromatske supstitucije.....	74
6.3.5. Reakcije u vodi kod „blizu-“, i „superkritičnih“ uvjeta vode	75
6.3.6. Reakcije polimerizacije u vodi	77
6.3.7. Reakcije pripreme nanomaterijala.....	80
6.3.8. MW enzimatske reakcije u vodi.....	84
7. PRIMJERI MIKROVALNIH SINTEZA	85
7.1. Metalima katalizirane MW reakcije ugljik-heteroatom unakrsnog spajanja	85
7.2. Asimetrična molibdenom katalizirana alilna alkiliranja.....	86
7.3. MW potpomognuta sinteza heterocikličkih spojeva.....	87
7.3.1. MW sinteza peteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom.....	87
7.3.2. MW sinteza peteročlanih heterocikala s dva heteroatoma	89
7.3.3. MW sinteza peteročlanih heterocikala s više od dva heteroatoma.....	90
7.3.4. MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom	92
7.3.5. MW sinteza šesteročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma	94
7.3.6. MW sinteza sedmeročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma	95
7.3.7. MW sinteza poliheterocikličkih spojeva.....	96
8. POPIS SKRAĆENICA	99

LITERATURA

- C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical microwave synthesis for organic chemists*, Wiley-WCH, Weinheim, 2009.
- M. Larhed, K. Olofsson, *Topics in current chemistry 266, microwave methods in organic synthesis*, 1-289, Springer-Verlag, Heidelberg, 2006.
- Van der Eycken, C. O. Kappe, *Topics in heterocyclic chemistry, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles*, 1-301, Springer-Verlag, Heidelberg, 2006.
- N. E. Leadbeater, *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*, CRC Press, 2010.
- C. O. Kappe, Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 6250-6284.

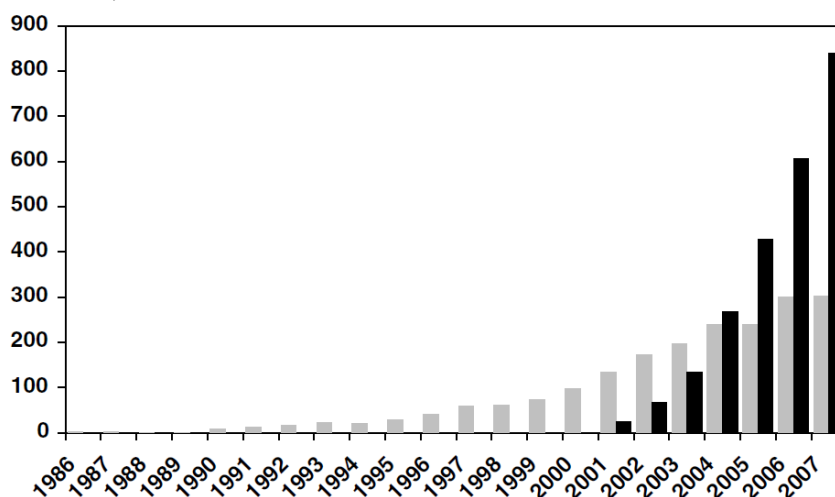
DODATNA LITERATURA

1. <http://www.microtechfactoryservice.com/history.html>.
2. B. L. Hayes, *Microwave synthesis: Chemistry at the Speed of Life*, CEM Publishing, Matthews, NC, 2006.
3. I. Zrinski, M. Eckert-Maksić, Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi, *Kemija u industriji* **54** (2005) 469-476.
4. M. Taylor, S. S. Atri, S. Minhas, P. Bisht, *Developments in Microwave Chemistry*, RSC, Evaluateserve, 2005.
5. www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu
6. K. Mikami, *Green Reaction Media in Organic Synthesis*, Blackwell Publishing, 2005.
7. D. Dallinger, C. O. Kappe, Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent, *Chemical Review* **107** (2007) 2563-2591.
8. J. P. Tierney, P. Lindström, *Microwave Assisted organic Synthesis*, Blackwell Publishing, 2004.

1. TEMELJNI PRINCIPI MIKROVALNE SINTEZE

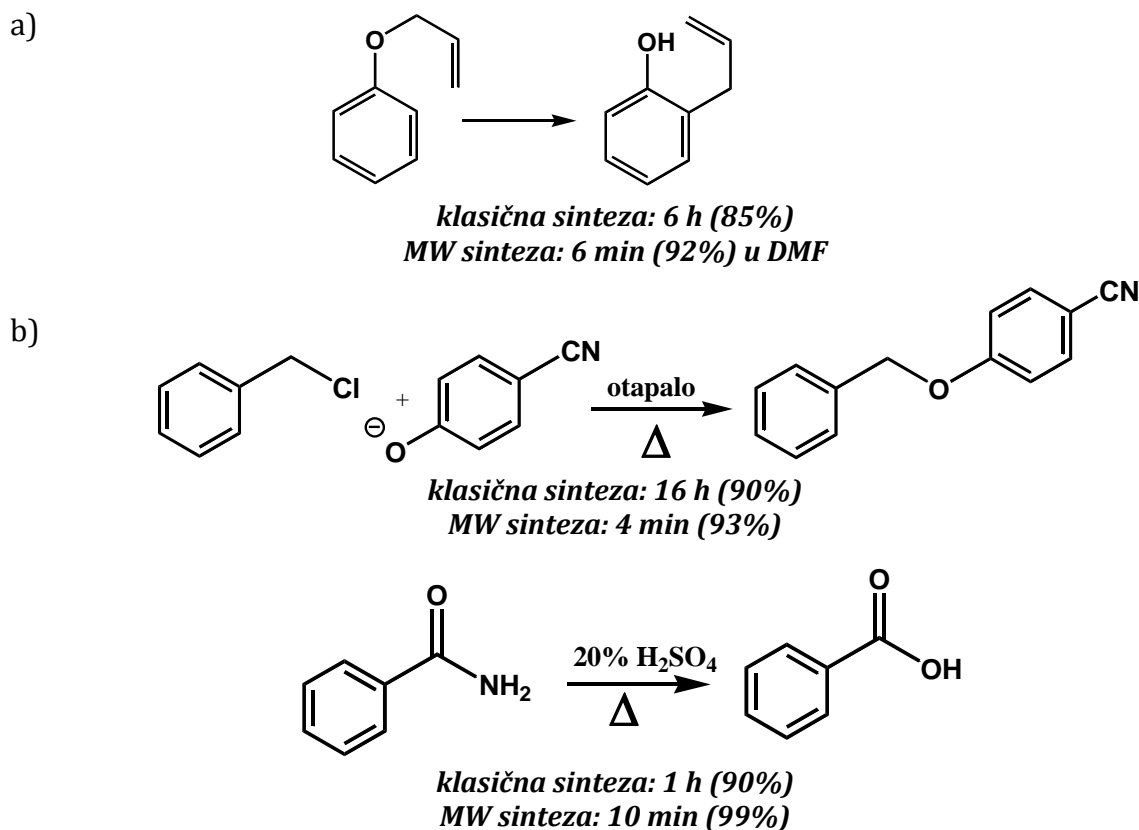
1.1. Uvod

U posljednja tri desetljeća, provođenje raznih kemijskih reakcija potpomognutih mikrovalnim (MW) zračenjem vrlo je popularna metoda u kemijskoj sintezi. Od objave prve znanstvene publikacije koja je opisivala primjenu MW zračenja u organskoj sintezi 1986. godine do danas je objavljeno nekoliko tisuća znanstvenih članaka. Danas je sinteza potpomognuta MW zračenjem postala rutinska metoda koja se koristi za provođenje različitih kemijskih reakcija u svim granama kemije. Iako je većina prvih kemijskih reakcija provedena u kućnim mikrovalnim pećnicama, današnji trend podrazumijeva korištenje modernih i sofisticiranih mikrovalnih reaktora. U počecima razvoja mikrovalne sinteze, osnovni problemi vezani uz eksperimente provedene u kućnim mikrovalnim pećnicama podrazumijevali su nedovoljno dobru ponovljivost i nemogućnost kontrole temperature i tlaka a postojao je i veliki rizik od zapaljivosti ili eksplozija uslijed korištenja zapaljivih organskih otapala. Već tada su uočene neke od važnih prednosti mikrovalne sinteze u odnosu na konvencionalnu sintezu, a podrazumijevale su značajno skraćanje vremena kemijskih reakcija (s nekoliko dana ili sati na nekoliko minuta), veća iskorištenja reakcija, smanjeni broj nusprodukata te veću čistoću izoliranih produkata. Mikrovalna sinteza se s vremenom i razvojem modernih mikrovalnih reaktora uspješno počela primjenjivati osim za organsku sintezu u istraživačkim laboratorijima, i za višestupnjevite i totalne sinteze u medicinskoj kemiji posebno važnoj za kemijsku i farmaceutsku industriji a u zadnjih nekoliko godina vrlo se uspješno primjenjuje i za sintezu polimera, nanomaterijala te u raznim biokemijskim procesima. Mogućnost primjene MW zračenja u kemijskoj sintezi u raznim granama kemije rezultirala je objavljivanjem velikog broja znanstvenih publikacija koje opisuju primjenu MW zračenja.



Slika 1. Broj objavljenih znanstvenih radova koji se odnose na primjenu mikrovalnog zračenja u kemijskoj sintezi (sivom bojom su označene publikacije objavljene u 7 najprestižnijih časopisa organske kemije *J. Org. Chem.*, *Org. Lett.*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Lett.*, *Synth. Commun.*, *Synthesis*, *Synlett*; crnom bojom označene su publikacije koje opisuju MW sintezu MW reaktorima s kontroliranim procesnim parametrima).

Prve dvije znanstvene publikacije koje opisuju primjenu MW zračenja u organskoj sintezi objavljene su gotovo istodobno 1986. godine u časopisu *Tetrahedron Letters*: a) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Letters* **27** (1986) 4945; b) R. N. Gedye, F. Smith, K. Westaway, Humera Ali, Lorraine Baldisera, Lena Laberge, John Rousell, The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters* **27** (1986) 279.

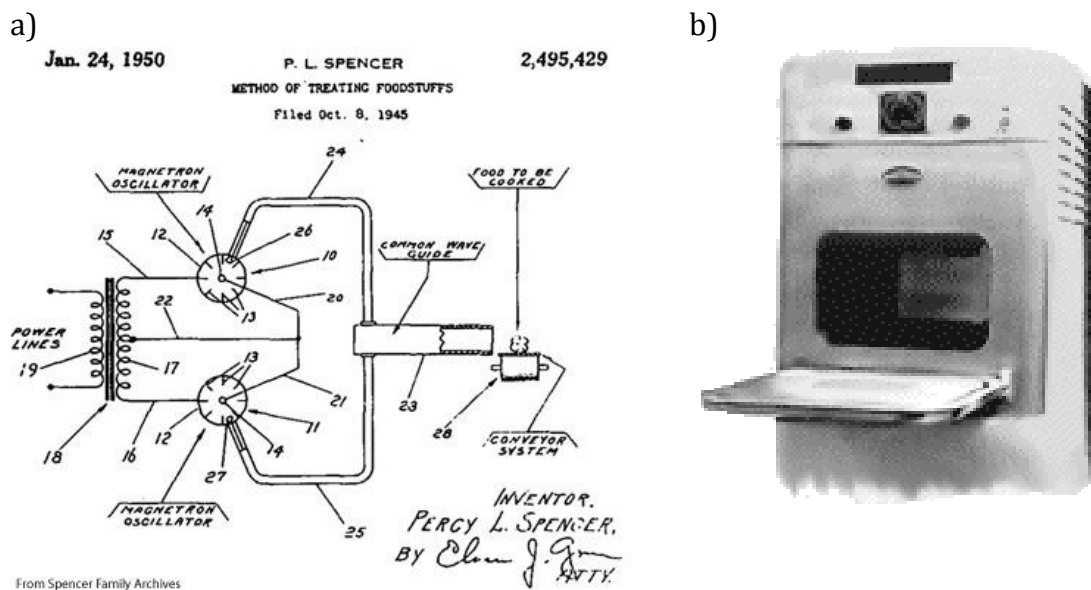


Shema 1. Reakcije sinteze potpomognute MW zračenjem objavljene u prvim publikacijama 1986.

Prva publikacija opisivala je dramatično skraćanje reakcijskog vremena nekih Diels-Alderovih reakcija, en-reakcija i Claissenovih kondenzacija te značajan utjecaj otapala na reakcijsko vrijeme i iskorištenje. Druga publikacija opisivala je primjenu MW zračenja u 4 organske reakcije te je sintetizirano 7 novih organskih spojeva uz izrazito skraćivanje reakcijskog vremena i povećanje iskorištenja.

Mikrovalne tehnike naglo se počinju razvijati tijekom Drugog svjetskog rata pogotovo u vojne svrhe za navigaciju, komunikaciju i radare. Prva kućna mikrovalna pećnica pojavila se na tržištu 1947. godine u Sjedinjenim američkim državama (SAD) nakon što je P. L. Spencer, jedan od vodećih američkih stručnjaka za razvoj radara, 1946. predložio i patentirao nacrt prve MW pećnice koja bi se koristila za kuhanje u jednom restoranu. P. L. Spencer bavio se razvojem magnetrona za radare koji je i u ovom slučaju služio kao izvor MW zračenja. Na ideju o primjeni MW zračenja u kulinarstvu došao je sasvim slučajno kada je otkrio da je magnetron iz radara, koji je emitirao MW zračenje, rastopio komad čokolade koji je držao u džepu.

Prema prikazanom nacrtu, može se zaključiti da i današnji moderni MW reaktori sadrže iste osnovne sastavne dijelove poput magnetrona, oscilatora ili valovoda kojim mikrovalovi dolaze do kućišta. Cijena prve MW pećnice nazvane *Radarange* kretala se od 2000 do 3000 USD te je bila vrlo velikih dimenzija. Prva hrana koja je bila pripremljena korištenjem MW zračenja bile su kokice. 1967. godine na tržištu u SAD-u pojavljuje se prva kućna MW pećnica dimenzija sličnih današnjim čija je cijena bila 495 USD. Poznato je da je 1976. godine više od 60% domaćinstava u SAD-u posjedovalo kućnu MW pećnicu. 1980.-tih godina zabilježen je globalni porast korištenja kućnih MW pećnica u cijelom svijetu.



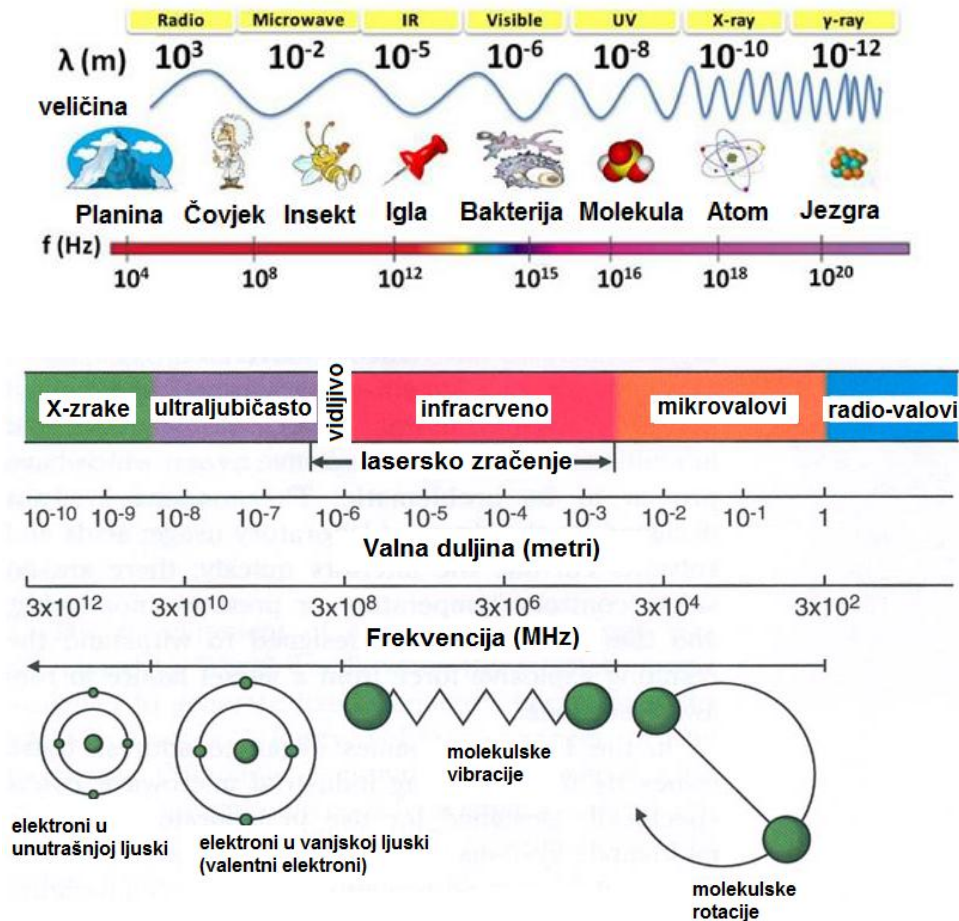
Slika 2. a) Nacrt prve MW pećnice; b) prva komercijalna MW pećnica.¹

Kako su se prve kemijske reakcije u kućnim MW pećnicama provodile u staklenom posuđu bez ikakve kontrole temperature ili tlaka, vrlo su često završavale eksplozijama ili je došlo do zapaljenja reakcijskih smjesa uz vrlo slabu ponovljivost provedenih eksperimenata. Većina organskih kemičara u to vrijeme nije shvaćala sve prednosti i pozitivne aspekte primjene MW zračenja u kemijskoj sintezi. Budući da kućne MW pećnice nisu bile dizajnirane za takvu namjenu, krajem 1990.-tih godina nekoliko je istraživačkih grupa počelo razvijati prototipove današnjih modernih MW reaktora kojima je osnovna karakteristika bila mogućnost kontrole temperature i tlaka te korištenje agresivnih, zapaljivih i toksičnih organskih otapala i reaktanata. Početkom 21. stoljeća dizajnirani su i višefunkcijski MW reaktori koji su omogućili provođenje više kemijskih reakcija istovremeno, a u zadnjem desetljeću intenzivno su se razvijali MW reaktori za scale-up koji se koriste u kemijskoj i farmaceutskoj industriji.

Danas se mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje primjenjuje kao alternativa klasičnom zagrijavanju, a temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu. MW zagrijavanjem moguće je provesti neke reakcije koje se ne odvijaju klasičnim putem.

1.2. Teorija mikrovalnog zračenja

U elektromagnetskom spektru područje MW zračenja nalazi se između infracrvenog zračenja i radio frekventnih valova, što odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m, odnosno frekvencijama između 0,30 GHz i 300 GHz.



Slika 3. Elektromagnetski spektar zračenja.

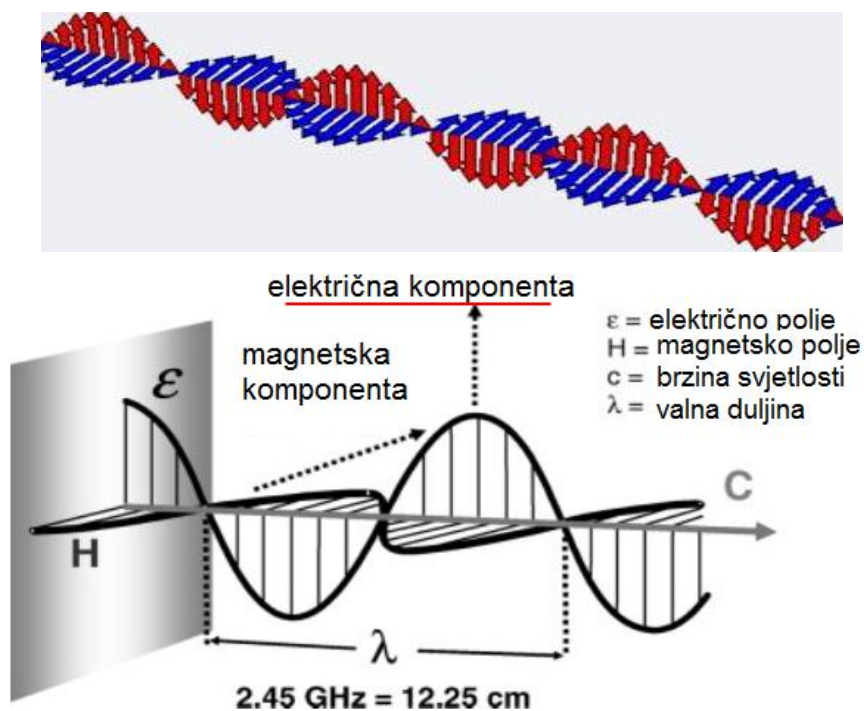
Kako bi se izbjegle interakcije s telekomunikacijskim frekvencijama i frekvencijama mobilnih telefona, uređaji koji se rabe u industrijske, medicinske i znanstvene svrhe smiju raditi samo pri tzv. ISM (*Industrial Scientific and Medical Frequencies*) frekvencijama od 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz i 27,12 GHz. Kućne MW pećnice i laboratorijski MW reaktori rade pri frekvenciji od 2,45 GHz (12,25 cm), što odgovara energiji fotona od 0,0016 eV ($0,155 \text{ kJmol}^{-1}$). Većina zagrijavanja pod utjecajem mikrovalnog zračenja nastaje dipolarnom polarizacijom ili kondukcijskim mehanizmom. Do zagrijavanja dolazi uslijed interakcije komponenti električnog polja MW zračenja i nabijenih dijelova materije koja je podvrgnuta MW zračenju. Fotoni MW zračenja imaju jako nisku energiju koja je nedovoljna za kidanje kemijskih veza u odnosu na energije fotona drugih vrsta zračenja (tablica 1).

Tablica 1. Tipične frekvencije i energije fotona u elektromagnetskom spektru s energijama kemijskih veza.

Vrsta zračenja	Frekvencija (MHz)	Kvantna energija (eV)	Vrsta veze	Energija veze (eV)
gama zrake	3.0×10^{14}	1.24×10^6	C–C	3.61
X-zrake	3.0×10^{13}	1.24×10^5	C=C	6.35
ultraljubičasto	1.0×10^9	4.1	C–O	3.74
vidljivo svjetlo	6.0×10^8	2.5	C=O	7.71
infracrveno svjetlo	3.0×10^6	0.012	C–H	4.28
mikrovalovi	2450	0.0016	O–H	4.80
radiofrekvencije	1	4.0×10^{-9}	vodikova veza	0.04–0.44

Veliku ulogu u apsorpciji MW zračenja imaju i otapala koja se koriste u eksperimentima a posebno povoljna otapala za MW zagrijavanje su polarna otapala s dipolnim momentom i visokom dielektričnom konstantom poput vode, DMF ili diklormetana.

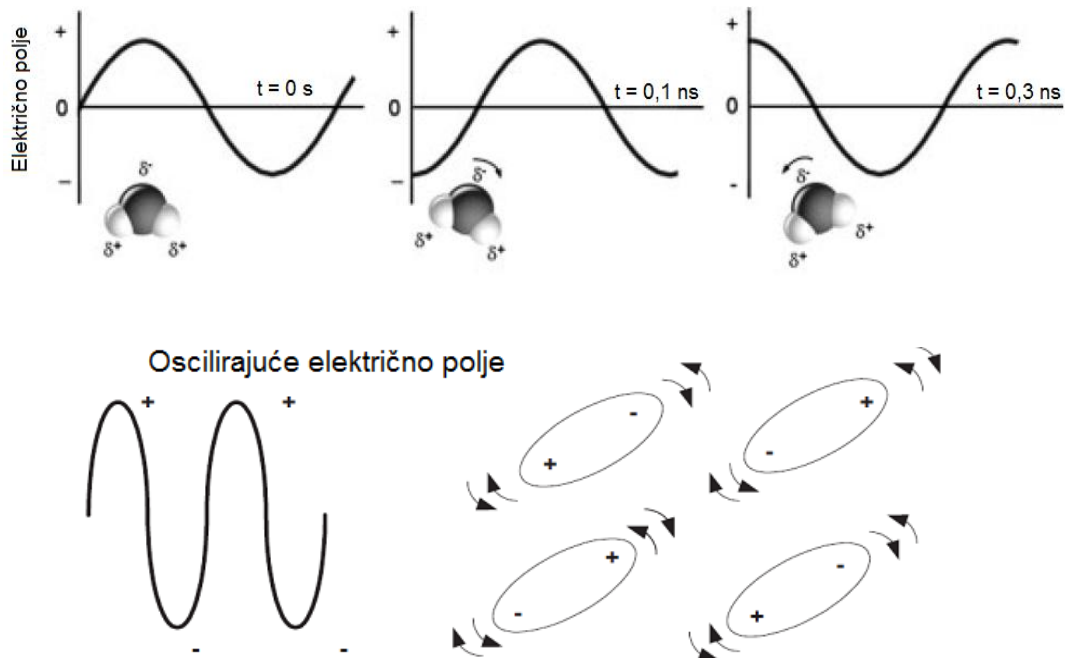
MW zračenje je elektromagnetsko zračenje koje se sastoji od električne i magnetske komponente pri čemu je električna komponenta (E) MW zračenja odgovorna za interakciju s materijom.

**Slika 4.** Električna i magnetska komponenta MW zračenja.

Dva osnovna mehanizma zagrijavanja materije MW zračenjem su **dipolarna polarizacija** (rotacija dipola) i **kondukcijski mehanizam** (ionska vodljivost). Električna komponenta MW zračenja uzrokuje zagrijavanje induciranjem polarizacije unutar materije koja je izložena MW zračenju.

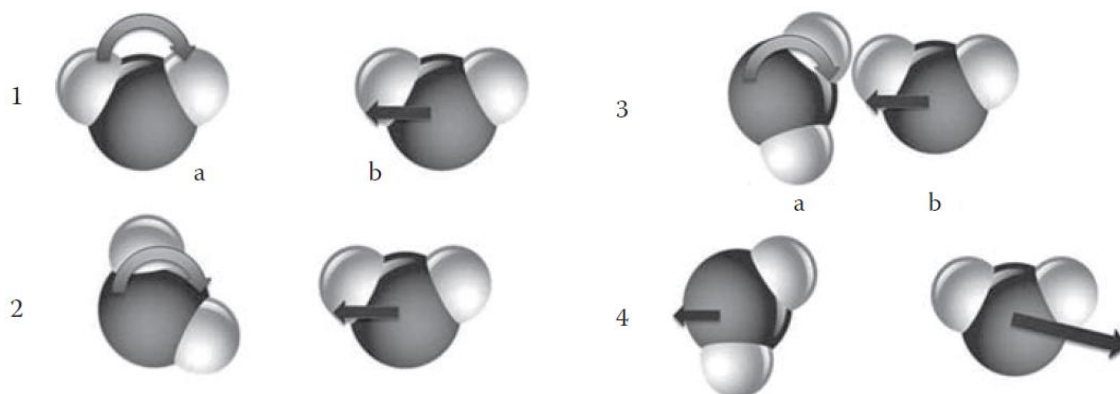
1.2.1. Dipolarna polarizacija

Da bi materija mogla apsorbirati energiju MW zračenja mora imati odgovarajući dipolni moment, odnosno dipolarna polarizacija (engl. *dipole rotation* ili *dipolar polarization mechanism*) je **proces zagrijavanja polarnih molekula**.



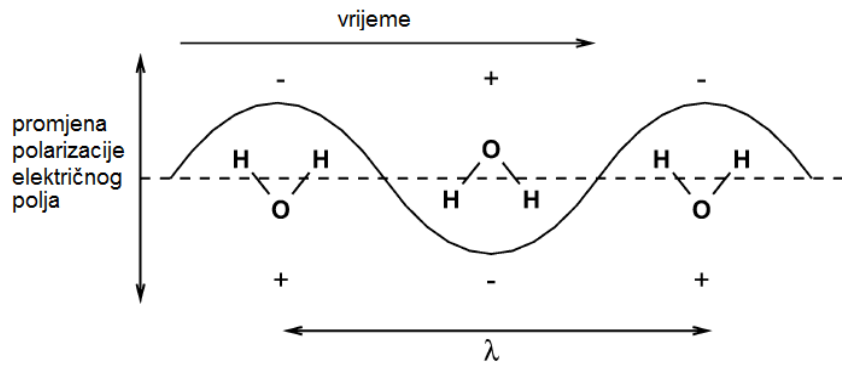
Slika 5. Mehanizam dipolne polarizacije.

Električna komponenta MW zračenja potiče rotaciju molekula, no njihovo kretanje nije dovoljno brzo te ne slijede dovoljno dobro brze izmjene električnog polja. Dolazi do slučajnog (random) gibanja molekula pri čemu dolazi do raspada elektromagnetskog zračenja u toplinsku energiju.



Slika 6. Slučajna gibanja polarnih molekula pod utjecajem MW zračenja.

Jakost dipolarne polarizacije ovisi o polarnosti molekula i njihovoj sposobnosti da slijede brze izmjene smjera i osciliranja električne komponente MW zračenja.

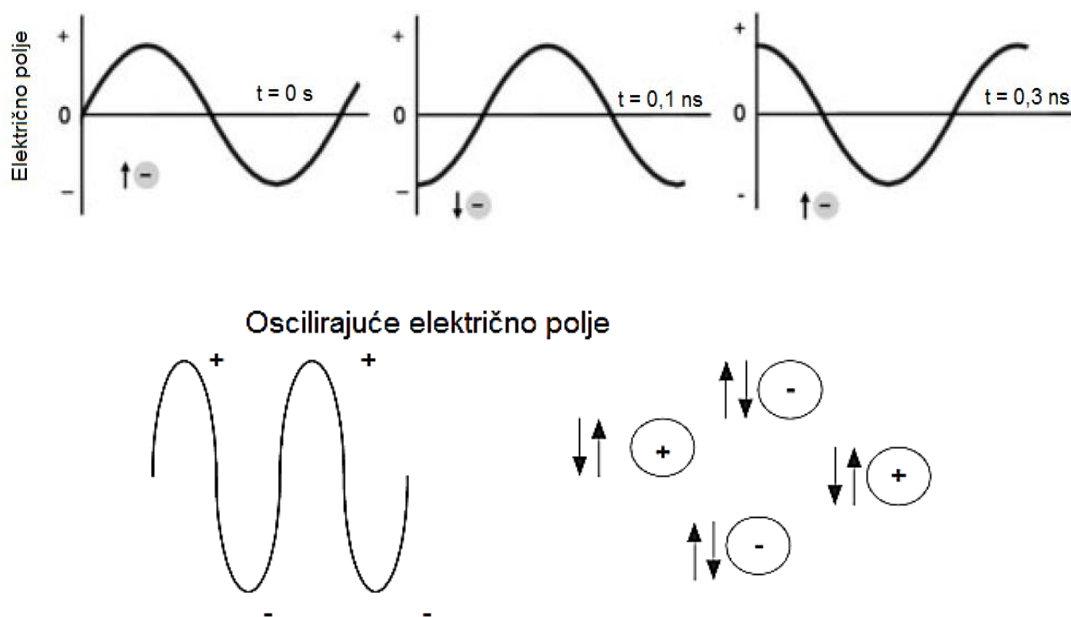


Slika 7. Primjer dipolarne polarizacije molekule vode.

Brza promjena električnog polja MW zračenja uzrokuje rotacije molekula vode. Pri tome dolazi do unutrašnjeg trenja u polarnom mediju što vodi do zagrijavanja reakcijske smjese. Budući da je izmjena električnog polja brža od rotacije molekula oko vlastitog dipolnog središta, dolazi do faznog pomaka, a energija se apsorbira iz električnog polja.

1.2.2. Ionska vodljivost (kondukcijski mehanizam)

Ionska vodljivost (engl. *ionic conduction* ili *ionic conduction mechanism*) se javlja ako su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju na koji djeluje MW zračenje te dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog električnog polja. Slobodni ioni nastoje slijediti smjer kretanja električnog polja koje uzrokuje oscilacije elektrona ili iona.



Slika 8. Kondukcijski mehanizam.

Glavni nedostatak ove metode je to što nije primjenjiva na materiju koja ima visoku provodljivost jer se većina energije koja tijekom ozračivanja padne na nju reflektira.

1.3. Dielektrična svojstva materije

Općenito, jakost interakcije MW zračenja s nekom materijom određena je **dielektričnim svojstvima materije** (krutina i tekućina), dielektričnom konstantom (ϵ'), dielektričnim gubitkom (ϵ'') i tangensom gubitka ($\tan \delta$).

- 1) **Dielektrična konstanta (ϵ')** (engl. *relative permittivity*) je sposobnost molekule da se polarizira djelovanjem električne komponente MW zračenja, a što joj je vrijednost veća, veći je i dipolni moment molekule.
- 2) **Dielektrični gubitak (ϵ'')** (engl. *dielectric loss* ili *complexed permittivity*) opisuje količinu MW energije koja se rasipa u toplinu unutar uzorka.
- 3) **Tanges gubitka ($\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$)** (engl. *loss tangent* ili *tangent delta (δ)*) određuje sposobnost materije (krutina i tekućina) da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku energiju pri određenoj frekvenciji i temperaturi.

Navedene veličine koje opisuju dielektrična svojstva materije kvantitativno su opisane unutar **Debyeve relaksacijske teorije** jednadžbama 1–3.

$$\epsilon' = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_0 - \epsilon_{\infty}}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (1)$$

$$\epsilon'' = \frac{(\epsilon_0 - \epsilon_{\infty}) \omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (2)$$

$$\tau \approx \frac{3V\eta}{kT} \quad (3)$$

Kako se najčešće kemijske reakcije odvijaju u otopinama, veliku važnost u mikrovalnoj sintezi ima učinkovitost apsorpcije MW zračenja upotrijebljenog otapala (slika 9). Pri odabiru otapala za MW sintezu, njihove temperature vrelišta nisu odlučujući čimbenik jer se djelovanjem MW zračenja sva otapala mogu zagrijati do točke vrelišta u vrlo kratkom vremenskom periodu od svega nekoliko sekundi. Također, kada su otapala izložena MW zračenju, njihove su točke vrelišta više u odnosu na one kod klasičnog zagrijavanja, a taj se efekt naziva efekt pregrijavanja (*engl. superheating effect*).

Za vrlo visoku sposobnost apsorpcije MW zračenja kao i brzo zagrijavanje reakcijski medij mora imati visoki $\tan \delta$. $\tan \delta$ je ovisan o frekvenciji i temperaturi. Materijali s visokom dielektričnom konstantom ne moraju nužno imati visoki $\tan \delta$. Otapala koja imaju nizak $\tan \delta$ također se mogu koristiti u reakcijama potpomognutim MW zračenjem jer reaktanti i katalizatori mogu povećati ukupna dielektrična svojstva reakcijskog medija. Za poboljšanje dielektričnih svojstava materije koriste se često i polarni aditivi poput alkohola ili ionskih otopina.

OTAPALO	Dielektrična konstanta (ϵ')	Dielektrični gubitak (ϵ'')	Tanges gubitka ($\tan \delta$)
voda	80.4	9.89	0.123
etanol	24.3	22.9	0.941
DMSO	45	37.1	0.825
DMF	37.7	6.07	0.161
acetonitril	37.5	2.32	0.062
aceton	20.7	1.11	0.054
DCM	9.1	0.382	0.042
THF	7.4	0.348	0.047
etil-acetat	6	0.354	0.059
toluen	2.4	0.096	0.040
heksan	1.9	0.038	0.020

Slika 9. Dielektrična svojstva nekih otapala.²

Apsorpcijska moć otapala obično se izražava tangensom gubitka δ , a s obzirom na njegovu vrijednost otapala se mogu podijeliti u tri skupine (tablica 2):

- 1) visoko apsorbirajuća otapala – $\tan \delta > 0,5$
- 2) srednje apsorbirajuća otapala – $\tan \delta = 0,5 - 0,1$
- 3) nisko apsorbirajuća otapala – $\tan \delta < 0,1$

Općenito što je $\tan \delta$ veći to je apsorpcijska moć otapala veća tj. ono djelotvornije pretvara energiju MW zračenja u toplinsku energiju.

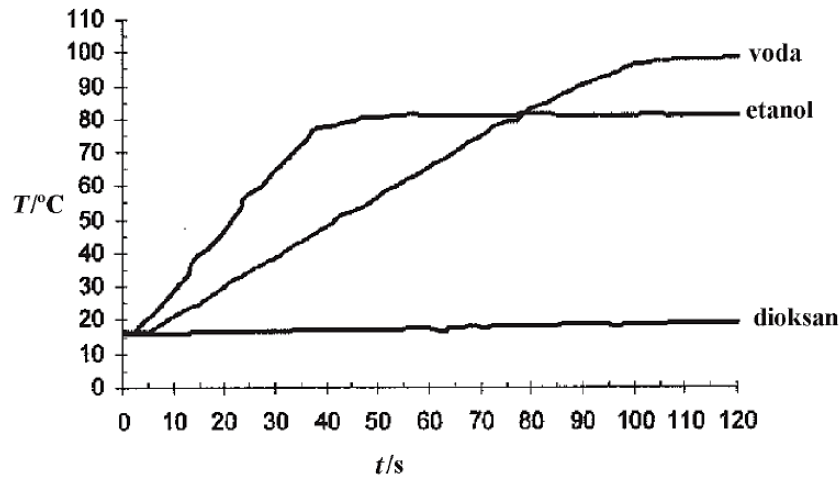
Tablica 2. Tanges gubitka ($\tan \delta$) nekih uobičajenih organskih otapala pri 2,45 GHz i 25 °C.³

Visoko "High" (> 0.5)		Srednje "Medium" (0.1 – 0.5)		Nisko "Low" (< 0.1)	
Otapalo	Tan δ	Otapalo	Tan δ	Otapalo	Tan δ
etilen-glikol	1,350	butan-2-ol	0,447	kloroform	0,091
EtOH	0,941	diklorbenzen	0,280	MeCN	0,062
DMSO	0,825	NMP	0,275	EtOAc	0,059
propan-2-ol	0,799	octena kiselina	0,174	aceton	0,054
mravlja kiselina	0,722	DMF	0,161	THF	0,047
MeOH	0,659	dikloretan	0,127	DCB	0,042
nitrobenzen	0,589	voda	0,123	toluen	0,040
butan-1-ol	0,571	klorbenzen	0,101	heksan	0,020

MW-propusna otapala: CCl₄, benzen, dioksan

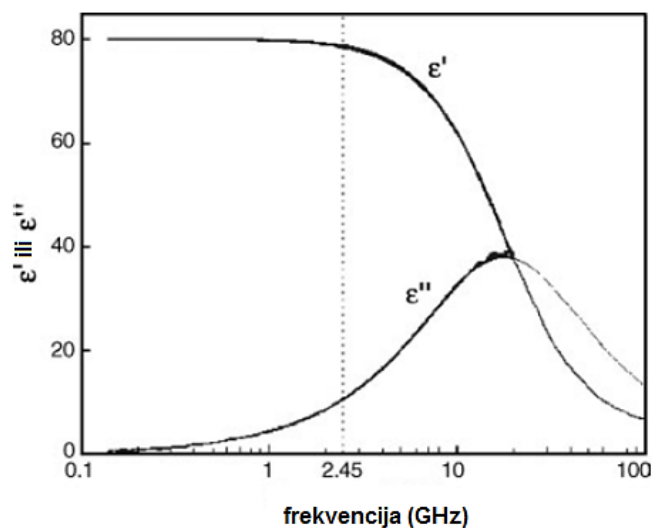
MW propusna otapala su ona koja uopće ne apsorbiraju MW zračenje a to su dioksan, ugljikov tetraklorid (CCl₄) i benzen.

Voda, koja je srednje apsorbirajuće otapalo, sporije se zagrijava od etanola dok dioksan uopće ne apsorpira MW zračenje (slika 10).



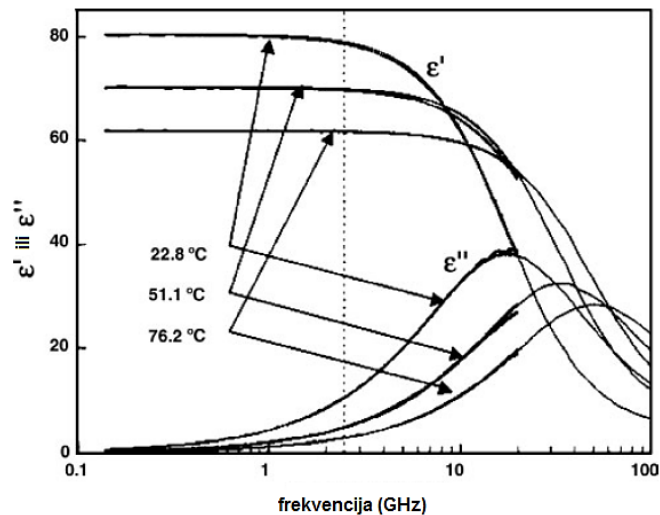
Slika 10. Usporedba zagrijavanja etanola, vode i dioksana.

Tangens gubitka δ ovisi i o promjeni temperature i frekvencije. Na slici 11 prikazana je ovisnost dielektričnih svojstava destilirane vode kao funkcija frekvencije na 25 °C. Zagrijavanje dostiže svoj maksimum oko 18 GHz iako sve kućne MW pećnice i MW reaktori za kemijsku sintezu rade s puno manjom dozvoljenom frekvencijom od 2,45 GHz. Pri frekvencijama većim od 2,45 GHz dielektrična konstanta opada.



Slika 11. Dielektrična svojstva vode kao funkcije frekvencije.

Dielektrični gubitak ϵ'' i $\tan \delta$ čiste vode i većine organskih otapala opadaju s povećanjem temperature (slika 12). Apsorpcija MW zračenja u vodi zbog toga opada s povećanjem temperature. Voda se vrlo lako i brzo može zagrijati do 100 °C pod utjecajem MW zračenja na frekvenciji od 2,45 GHz dok je zagrijavanje vode na 200 °C moguće postići pod sniženim tlakom. Pod utjecajem MW zračenja voda se može zagrijati i do temperature 374 °C što odgovara uvjetima tzv. superkritične vode.



Slika 12. Dielektrična svojstva vode kao funkcije frekvencije i temperature.

U Tablici 3 su prikazane promjene vrijednosti dielektrične konstante ϵ' i tangensa gubitka δ za nekoliko organskih otapala uslijed promjene frekvencije od 14 MHz do 2,45 GHz. Za polarna otapala niže molarne mase, smanjenje frekvencije uzrokuje smanjenje tangensa gubitka δ . Za vrlo viskozna otapala poput glicerola, tangens gubitka δ raste sa smanjenjem frekvencije na 444 MHz.

Tablica 3. Dielektrična svojstva kao funkcija frekvencije.

frekvencija	ϵ'	ϵ''	$\tan \delta$
voda			
14 MHz	78.3	0.10	0.001
444 MHz	77.9	1.70	0.022
900 MHz	78.6	3.51	0.045
2.45 GHz	77.4	9.48	0.122
heksan-1-ol			
14 MHz	8.0	0.70	0.088
444 MHz	5.2	3.6	0.702
900 MHz	4.0	2.3	0.568
2.45 GHz	3.4	1.2	0.341
nitrobenzen			
14 MHz	35.1	0.20	0.006
444 MHz	35.3	4.0	0.113
900 MHz	33.7	7.7	0.229
2.45 GHz	25.2	14.7	0.584
glicerol			
14 MHz	42.5	3.70	0.087
444 MHz	11.4	9.9	0.866
900 MHz	8.41	6.40	0.759
2.45 GHz	6.33	3.42	0.540

Na temelju svega navedenoga, može se zaključiti da je MW dielektrično zagrijavanje postala vrlo učinkovita tehnika za provođenje organskih i anorganskih kemijskih reakcija koje imaju visoku aktivacijsku energiju. Na taj način se ukupno vrijeme trajanja takvih reakcija znatno skraćuje na sekunde ili minute, a odabirom otapala u kojima se reakcije provode može se znatno utjecati na iskorištenje i vrijeme trajanja reakcija.

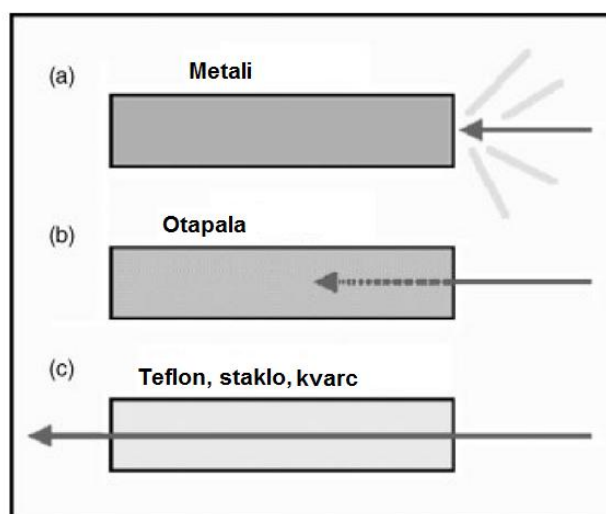
Prema definiciji, **duljina penetracije** je točka kod koje je još prisutno 37% početne snage MW zračenja. Duljina penetracije je inverzno proporcionalna tangensu gubitka δ te također značajno ovisi o promjeni temperature i frekvencije zračenja. Materijali koji imaju relativno visoki tangens gubitka δ imaju niske vrijednosti duljine penetracije te vanjski slojevi takvog materijala u potpunosti apsorbiraju MW zračenje. Tako je npr. za vodu na sobnoj temperaturi duljina penetracije svega 1,4 cm dok se s povećanjem temperature na 95 °C ta vrijednost povećava na 5,7 cm (tablica 4).

Tablica 4. Duljina penetracije nekih materijala.

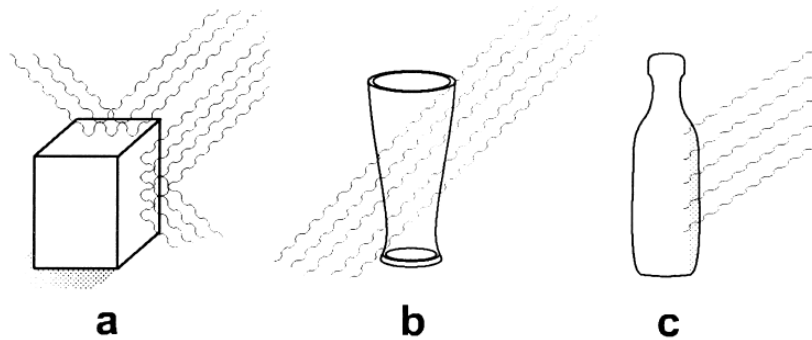
Materijal	Temperatura (°C)	Duljina penetracije (cm)
voda	25	1.4
voda	95	5.7
led	-12	1100
polivinil-klorid (PVC)	20	210
staklo	25	35
teflon	25	9200
kvarcno staklo	25	16 000

Prilikom MW zagrijavanja neke reakcijske smjese na većoj skali, dolazi do zagrijavanja tj. samo vanjski slojevi takve smjese apsorbiraju MW zračenje. Unutrašnji dio reakcijske smjese ostaje nedovoljno zagrijan pa se može dodatno zagrijati ili konvencionalnim načinom ili kondukcijskim mehanizmom.

Interakcija MW zračenja s materijom karakterizirana je s tri karakteristična procesa: **apsorpcija, transmisija i refleksija**. Materija koja ima visoke vrijednosti dielektričnih svojstava (npr. polarna otapala) pokazuje snažnu apsorpciju MW zračenja što uzrokuje brzo zagrijavanje reakcijskog medija. Napolarni materijali pokazuju vrlo slabu interakciju s MW zračenjem te se mogu koristiti kao konstrukcijski materijali za reaktore ili izolatori. Ako se MW zračenje odbija ili reflektira od materijala, nema ulaženja energije u takav sustav ili je ono vrlo maleno a temperatura takvog materijala raste samo na površini. Obično takve materijale karakterizira visoka provodljivost.



Slika 13. Interakcija MW zračenja s različitim materijom.



Slika 14. a) Električni konduktor; b) izolator i c) apsorpcijski materijal.

1.4. Dielektrična svojstva krutina

Molekule koje su u krutom stanju imaju vrlo ograničenu mogućnost rotacije čak i u odsutnosti efekata vodikovih veza. U pravim krutinama molekularne rotacije i mehanizam dipolarne polarizacije kojim se polarna otapala zagrijavaju djelovanjem MW zračenja nemaju nikakvog smisla. **Dominantni mehanizam** dielektričnog zagrijavanja krutina uslijed djelovanja MW zračenja je **provodljivost** ili **kondukcijski mehanizam**. Prema tome su izolatori i poluvodiči relativno otporni prema MW zračenju te se ne zagrijavaju dovoljno brzo u mikrovalnom kućištu (tablica 5).

Tablica 5. Efekt nakon izlaganja MW zračenju.

Materijali	konačna temperatura (°C)	vrijeme (min)
Izolatori		
NaCl	83	7
SnCl ₄	49	8
CaO	83	30
SnO	102	30
TiO ₂	122	30
Poluvodiči		
Carbon	1283	1
NiO	1305	6.25
CuO	701	0.5
V ₂ O ₅	701	9
WO ₃	532	0.5
Metali		
Al	577	6
Ni	384	1
Magnetni materijali		
Fe ₃ O ₄	510	2
Co ₂ O ₃	1290	3

Takvi se materijali koriste kao izolatori ili poput silikatnog stakla, *pyrex* stakla ili aluminijevog oksida služe kao konstrukcijski materijali za izradu reakcijskog posuda ili posudica.

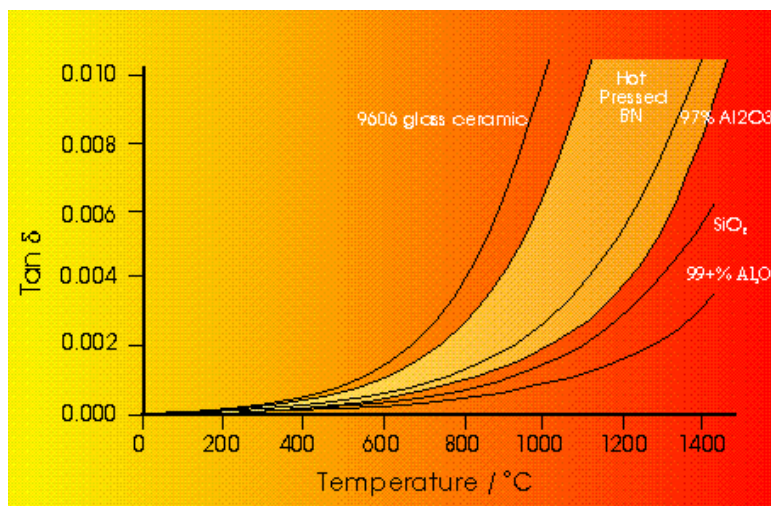
Na višim temperaturama neke krutine podliježu faznim promjenama što sprječava ione da sudjeluju u kondukcijskom mehanizmu. Također, neki materijali koji sadrže u svojoj strukturi katione natrija ili kalija mogu se koristiti za izradu reakcijskih posuda ali na višim temperaturama počinju apsorbirati MW zračenje.

Krutine koje su poluvodiči ili posjeduju dobru ionsku provodljivost čak i na niskim temperaturama, posjeduju značajan $\tan \delta$ te se mogu zagrijavati u mikrovalnom kućištu (tablica 6).

Tablica 6. Tangens gubitka nekih materijala.

Materijal	$\tan \delta (\times 10^{-4})$	Materijal	$\tan \delta (\times 10^{-4})$
kvarc	0,6	pleksiglas	57
keramika	5,5	poliester	28
porculan	11	polietilen	31
fosfatno staklo	46	polistiren	3,3
borosilikatno staklo	10	teflon	1,5

Provodljivost takvih materijala je jako osjetljiva na promjenu temperature te $\tan \delta$ može značajno porasti pod takvim djelovanjem. Dijamant i sumpor su otporni prema MW zračenju za razliku od grafita, silicijevog karbida ili bora koji imaju visoki $\tan \delta$ te vrlo efikasno pretvaraju energiju MW zračenja u toplinsku energiju. Tako npr. mnogi metalni oksidi ili sulfidi mogu postići vrlo visoke temperature nakon kratkog izlaganja MW zračenju (slika 15, tablica 7).



Slika 15. Ovisnost $\tan \delta$ o temperaturi nekih keramičkih materijala.

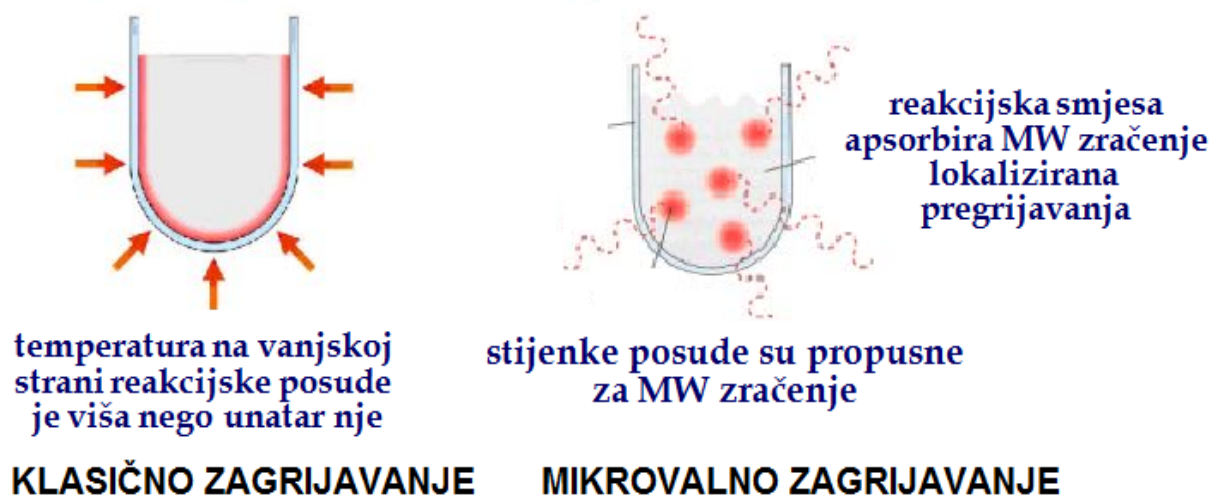
Mogućnost postizanja vrlo visokih temperatura u kratkom vremenskom periodu danas se vrlo učinkovito koristi prilikom provođenja MW sinteze u krutom stanju (engl. *solid state*). Reakcijska vremena za sintezu raznih metalnih oksida uz pomoć MW zračenja znatno su kraća, a čistoća i kristaliničnost takvih materijala su vrlo visoke. U posljednje vrijeme MW sinteza primjenjuje se i za sintezu raznih keramičkih materijala koji imaju vrlo dobre mehaničke i kemijske karakteristike.

Tablica 7. Temperature koje mogu postići neki materijali nakon izlaganja MW zračenju.

Materijal	t (min)	T (°C)	Materijal	t (min)	T (°C)
C (amorfni)	1	1283	V ₂ O ₅	11	714
C (grafit)	2	1100	Cr ₂ O ₃	7	130
Ti	1	1150	MnO ₂	6	1287
V	1	557	V ₂ O ₅	11	714
Fe	7	768	MnO ₂	6	1287
Co	3	697	Mn ₂ O ₃	6	1180
Ni	1	384	Fe ₃ O ₄	3	1258
Zn	3	581	Co ₂ O ₃	3	1290
Zr	6	462	NiO	6	1305
Nb	6	358	CuO	6	1012
Mo	4	660	ZnO	5	326
W	6	690	WO ₃	6	1270

1.5. Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja

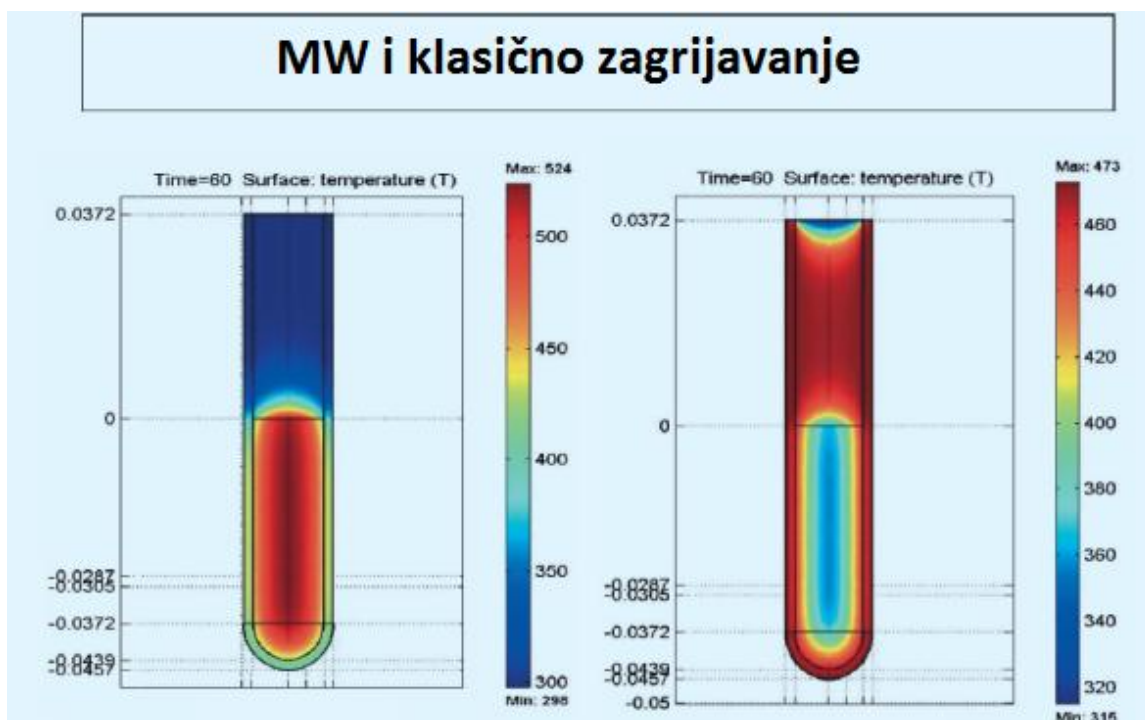
Uobičajeno se organska sinteza provodi kondukcijskim zagrijavanjem uz korištenje vanjskog izvora topline (uljna kupelj ili grijaća čarapica). Takav način zagrijavanja reakcijskog medija nije dovoljno brz i efikasan budući da ovisi o termičkoj provodljivosti različitih materijala i generalno rezultira višom temperaturom reakcijske posude u odnosu na reakcijsku smjesu (slika 16). Toplinska energija se najprije prenosi na stijenke reakcijske posude, a tek potom na reakcijsku smjesu. Uobičajeno je da je temperatura npr. uljne kupelji 10 do 20 °C viša u odnosu na temperaturu reakcijske smjese. Na taj se način troši puno više energije i vremena koje je potrebno za postizanje i održavanje termičke ravnoteže. Kao posljedica nejednolikog zagrijavanja, može doći do temperaturnih lokaliziranih pregrijavanja koja uzrokuju nehomogenost reakcijske smjese i smanjena iskorištenja reakcija.



Slika 16. Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja.

Veliki nedostatak klasičnog načina zagrijavanje je i direktni kontakt reakcijske posude s izvorom topline što može uzrokovati različite poteškoće prilikom provođenja kemijske reakcije. S druge strane, MW zračenje uzrokuje vrlo efikasno zagrijavanje reakcijske smjese direktnom interakcijom molekula otapala, reagensa ili katalizatora koji su prisutni u reakcijskom mediju s MW zračenjem. MW zračenje povisuje temperaturu cijelog volumena reakcijske smjese simultano jer reakcijska smjesa direktno apsorbira MW zračenje budući da stijenke takvih posuda propuštaju MW zračenje. Reakcijske posude izrađene su od materijala poput borosilikatnog ili kvarcnog stakla ili teflona te u potpunosti propuštaju MW zračenje. Ukoliko je kućište mikrovalnog reaktora pravilno dizajnirano, zagrijavanje reakcijskog medija će biti homogeno i jednoliko. MW zagrijavanje omogućava kontrolirano provođenje reakcija, što podrazumijeva da isključivanjem izvora MW zračenja prestaje prijenos topline u reakcijsku smjesu. Danas većina znanstvenika smatra da ubrzanje kemijskih reakcija djelovanjem MW zračenja nastupa zbog termičkog/kinetičkog djelovanja koje je posljedica jakog trenutačnog grijanja (engl. *high instantaneous heating*) reakcijskog medija. Budući da kod MW zagrijavanja reakcijska smjesa izravno apsorbira energiju jer su stijenke reakcijske posude za nju propusne, to dovodi do naglog povišenje temperature što ima za posljedicu lokalizirano pregrijavanje pojedinih dijelova reakcijske smjese.

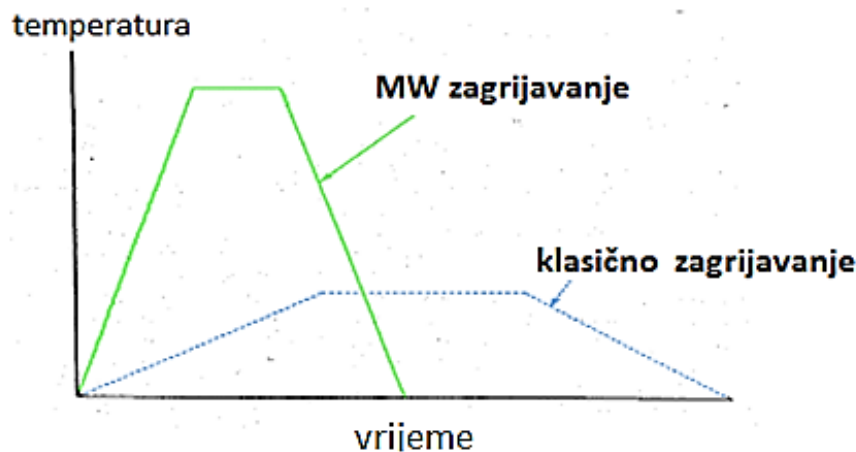
Na slici 17 prikazan je temperaturni profil reakcijske smjese nakon 60 sekundi zagrijavanja MW i klasičnim zagrijavanjem pomoću uljne kupelji. Iz slike temperaturnog profila MW zagrijavanja prikazanoj na lijevoj strani slike može se uočiti jednolika temperatura unutar cijele reakcijske smjese (crvena boja) koja je upravo i u tom dijelu najviša.



Slika 17. Temperaturni profil nakon 60 sekundi zagrijavanja mikrovalnim i klasičnim načinom.⁴

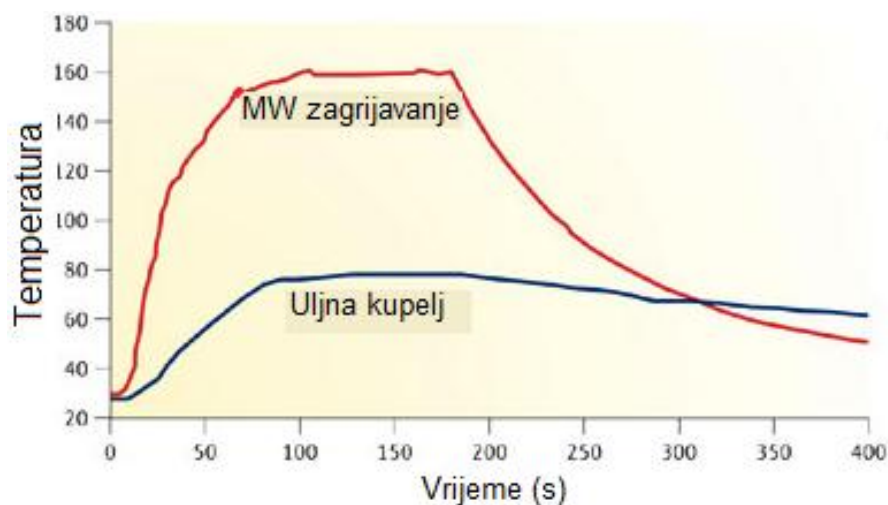
Temperaturni profil klasičnog zagrijavanja prikazan na desnoj strani ukazuje na činjenicu da je najviša temperatura na stijenkama reakcijske posude koja je u izravnom kontaktu s izvorom topline, a unutar reakcijske smjese temperatura je niža (zeleno i plava boja) i nije jednoliko raspoređena.

Na slici 18 prikazani su temperaturni profili mikrovalnog i klasičnog zagrijavanja. Temperaturni profil MW zagrijavanja ukazuje na činjenicu da se u relativno kratkom vremenskom periodu nakon nekoliko sekundi postiže viša temperatura reakcijske smjese za razliku od temperaturnog profila klasičnog zagrijavanja koji pokazuje uspostavu niže temperature reakcijske smjese nakon dužeg vremenskog perioda.



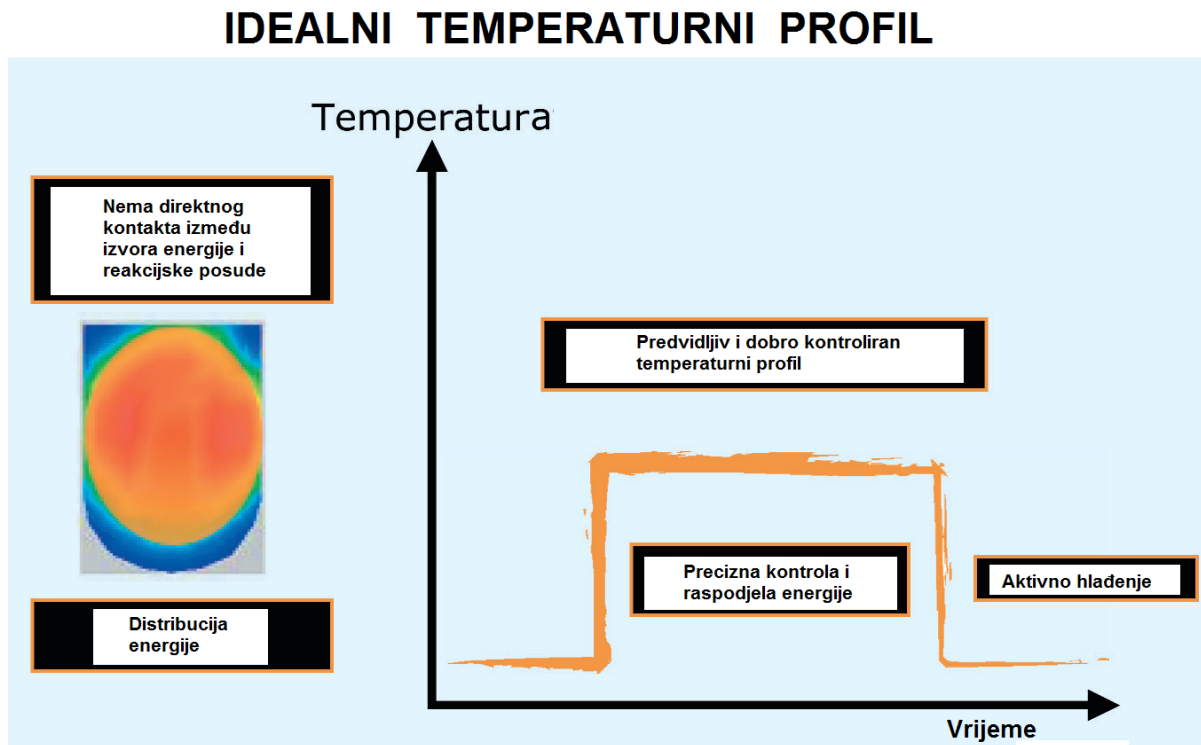
Slika 18. Temperaturni profil MW i klasičnog zagrijavanja.

Na slici 19 prikazan je temperaturni profil zagrijavanja reakcijske smjese u etanolu klasičnim i MW zagrijavanjem iz koje možemo zaključiti da se prilikom MW zagrijavanja postiže viša temperatura od 160 °C u kratkom vremenskom roku nakon cca 60 s dok se korištenjem uljne kupelji reakcijska smjesa zagrije na 75 °C nakon otprilike 80 s.



Slika 19. Reakcijska smjesa u etanolu kod klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja.

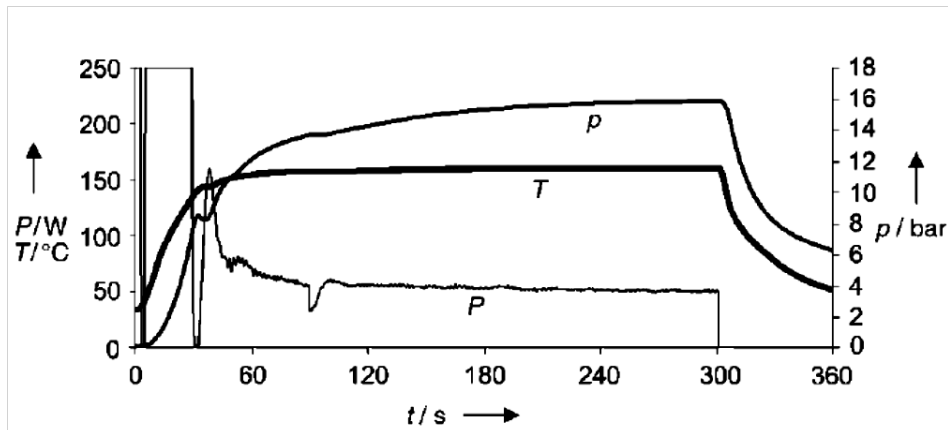
Mikrovalnim zagrijavanjem se postiže **idealni temperaturni profil**, a zagrijavanje je visoko kontrolirano (slika 20). Upotrebom mikrovalnih reaktora temperaturni profil reakcijske smjese je predvidljiv i strogo kontroliran a vrlo precizno se može kontrolirati i energija te njezina raspodjela. Ono što je karakteristično za temperaturni profil MW zagrijavanja je i aktivno i kontrolirano hlađenje reakcijske smjese.



Slika 20. Idealni temperaturni profil MW zagrijavanja.

Osnovne prednosti i karakteristike MW zagrijavanja:

- MW zračenje se danas primjenjuje u kemijskoj sintezi kao alternativa klasičnom zagrijavanju reakcijskih smjesa
- temelji se na svojstvu materije (tekućine i/ili krutine) da apsorbira elektromagnetsku toplinu MW zračenja i pretvara ju u toplinsku energiju
- velika mogućnost primjene u svim granama kemije i kemijskog inženjerstva
- osnovne prednosti MW zagrijavanja su znatno skraćanje reakcijskog vremena, bolje iskorištenje reakcija, izolacija produkata i smanjenje broja nusprodukata
- MW zagrijavanjem moguće je provesti neke reakcije koje se ne mogu provesti klasičnim zagrijavanjem
- provode se temperaturno kontrolirane reakcije, a temperaturni profil MW zagrijavanja je idealni
- dobra kontrola svih reakcijskih parametara (slika 21)
- provode se i reakcije bez otapala (engl. *solvent free reactions*)



Slika 21. Reakcijski parametri kod MW zagrijavanja.

1.5.1. Razlika između klasičnog i MW zagrijavanja

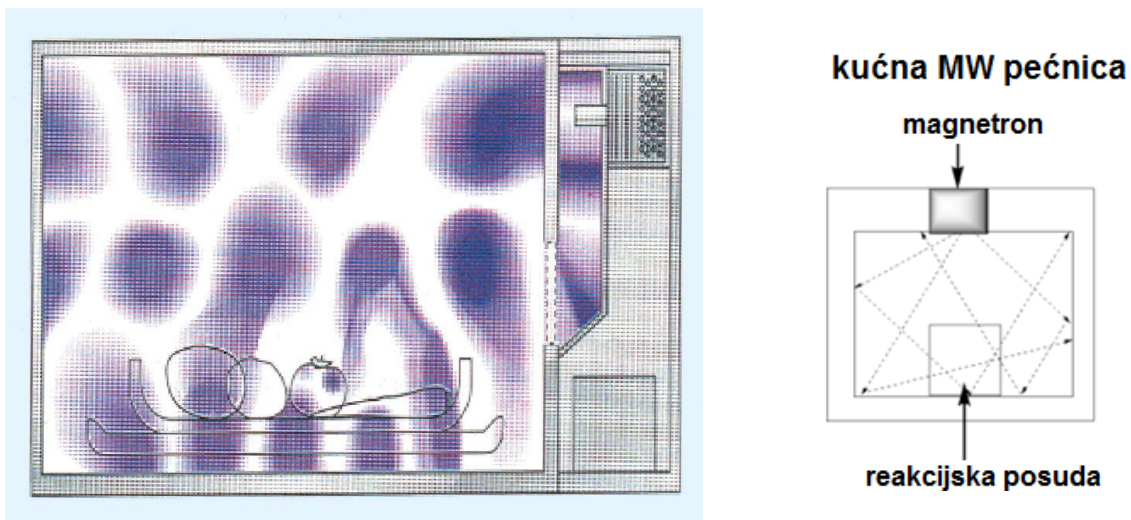
Tablica 8.

Br.	Klasično zagrijavanje	MW zagrijavanje
1.	Zagrijavanje reakcijske smjese je sporije a toplina izvora energije najprije zagrijava stijenke reakcijske posude na kojima je temperature najviša	Zagrijavanje reakcijske smjese je direktno budući da stijenke reakcijske posude propuštaju MW zračenje
2.	Reakcijska posuda je u direktnom kontaktu s izvorom topline koji uvijek ima višu temperaturu	Reakcijska posuda nije u direktnom kontaktu s izvorom topline i nalazi se u kućištu MW reaktora
3.	Zagrijavanje uz pomoć termalnih ili električnih izvora topline (uljna kupelj, vodena kupelj, pješčana kupelj, grijaća čarapica, plin)	Zagrijavanje MW zračenjem
4.	Mehanizam zagrijavanja je kondukcijski	Mehanizmi zagrijavanja su dipolarna polarizacija ili ionska vodljivost
5.	Transfer energije događa se prelaskom topline s izvora energije na stijenke reakcijske posude te potom na reakcijsku smjesu	Zagrijavanje reakcijske smjese je direktno pod utjecajem MW zračenja a stijenke reakcijske posude propuštaju MW zračenje
6.	Svi sastavni dijelovi reakcijske smjese se zagrijavaju jednoliko	Neki dijelovi reakcijske smjese, ako imaju bolje dielektrične karakteristike, mogu se zagrijevati specifično
7.	Brzina zagrijavanja je manja	Brzina zagrijavanja je puno veća
8.	Najviša temperature koja se može postići određena je temperaturom vrelišta reakcijske smjese.	Temperatura koja se može postići može biti viša od temperature vrelišta reakcijske smjese

2. MIKROVALNI REAKTORI

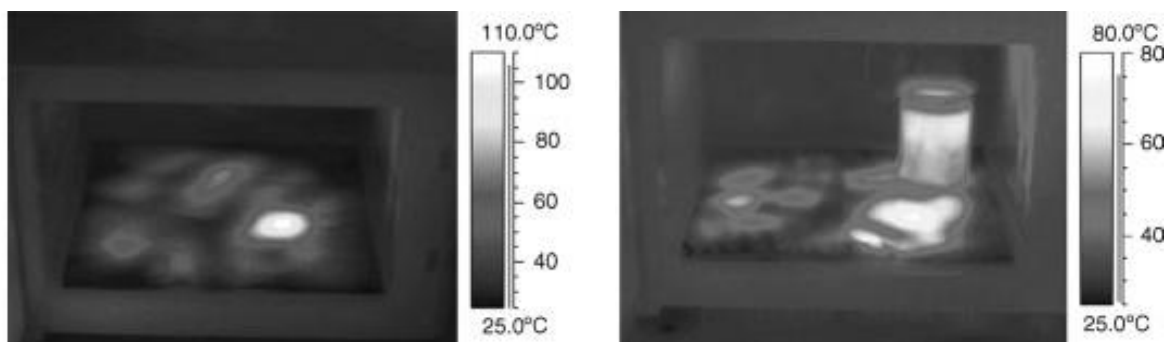
2.1. Uvod

Prvi eksperimenti kemijske sinteze provedeni su u kućnim mikrovalnim pećnicama 1980.-tih ali je ponovljivost takvih rezultata bila jako niska. Glavni nedostaci takvih eksperimenata su bili promjenjiva snaga zračenja, nemogućnost mjerenja tlaka i temperature i miješanja reakcijske smjese, nehomogenost elektromagnetskog polja, velike temperaturne razlike unutar kućišta, nemogućnost kontrole sigurnosti rada te mogućnost eksplozije. Zbog korištenja organskih otapala posebno je bila izražena opasnost od mogućeg zapaljenja ili eksplozije reakcijske smjese odnosno sigurnosni aspekti takvih eksperimenata nisu bili u dovoljnoj mjeri zadovoljavajući. Neravnomjerno zagrijavanje reakcijske smjese posljedica je povremenog isključivanja izvora zračenja ili magnetrona zbog kojeg je snaga MW zračenja promjenjiva (slika 22).



Slika 22. Nejednoliko polje MW zračenja u kućnoj MW pećnici.

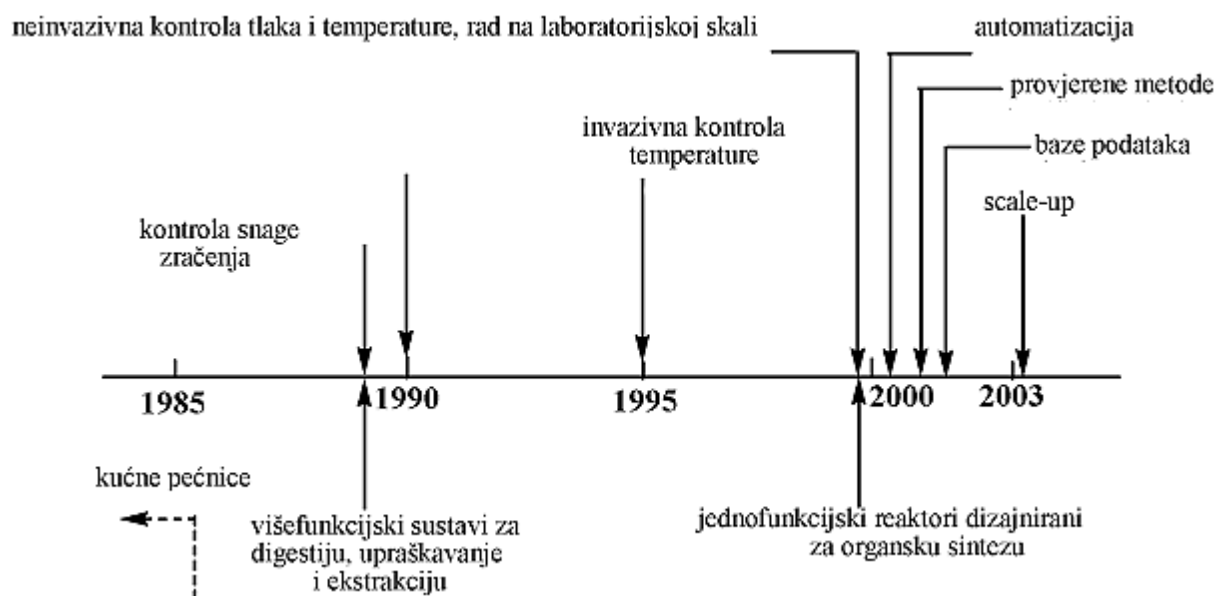
Zbog promjenjive snage MW zračenja mogu nastati mjesta s lokaliziranim pregrijavanjem (engl. *hot spot*) ili lokalizirana hladna mjesta (engl. *cold spot*) što se može uočiti na slikama mapiranja MW eksperimenata IR termokamerom (slika 23).



Slika 23. Nehomogenost MW zračenja u praznoj ili punoj kućnoj MW pećnici.

Zbog povećanog interesa za sintezom potpomognutom MW zračenjem, 1990.-tih godina počinje se razvijati MW tehnologija i osmišljavati i dizajnirati moderni MW reaktori koji će prvenstveno omogućiti kontrolu reakcijskih parametara, miješanje reakcijske smjese i općenito povećanje razine sigurnosnih aspekata provođenja takvih eksperimenata. **Osnovni zahtjevi koji su pri dizajnu modernih MW reaktora** trebali biti zadovoljeni odnosili su se na mogućnost magnetskog ili mehaničkog miješanja reakcijske smjese, precizno mjerenje temperature, kontrolu tlaka, kontinuiranu regulaciju snage MW zračenja, učinkovito hlađenje reakcijske smjese nakon provedenog eksperimenta, programiranje eksperimenata te kućište otporno na eksplozije. 1990.-tih godina pojavljuju se na tržištu MW reaktori za primjenu u drugim granama kemije poput reaktora za digestiju, uprašavanje ili ekstrakciju. Krajem 20. stoljeća osmišljeni su i prvi jednofunkcijski MW reaktori dizajnirani posebno za organsku sintezu, a nekoliko godina kasnije na tržištu su se pojavili i MW reaktori koji su u potpunosti bili automatizirani i koristili su provjerene metode, višefunkcijski MW reaktori te MW reaktori koji su bili namijenjeni za scale-up prvenstveno u kemijskoj industriji (slika 24).

Kronološki razvoj mikrovalne tehnologije:

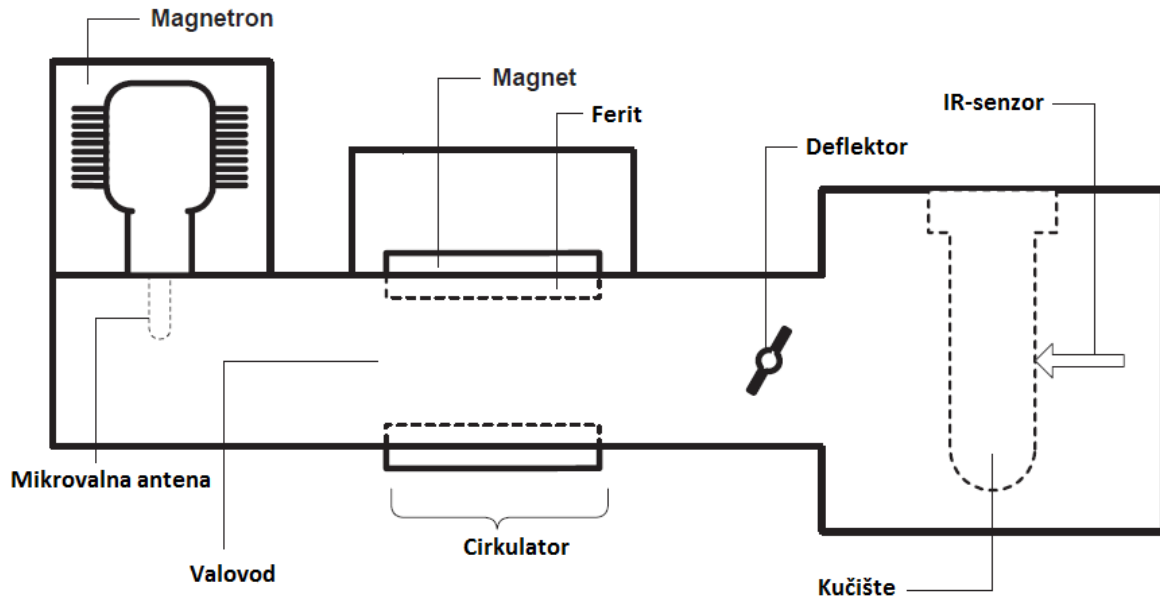


Slika 24. Razvoj MW tehnologije.

Danas se još uvijek radi na dizajnu novih i još više sofisticiranih MW reaktora kao i pilot postrojenja za MW kemijsku sintezu koja imaju veliku primjenu u kemijskoj, a pogotovo farmaceutskoj industriji gdje omogućavaju da se u relativno kratkom vremenskom periodu prirede veće količine organskih molekula. Na tržištu su trenutno prisutna četiri velika proizvođača MW reaktora koji proizvode reaktore za kemijsku sintezu za laboratorije te kemijsku, farmaceutsku i biokemijsku industriju: **Anton Paar** GmbH (Austrija), **Biotage** AB (Švedska), **CEM** Corporation (SAD) i **Milestone/MLS** GmbH (Italija i Njemačka).

2.2. Mikrovalni sistem

Mikrovalni reaktori posjeduju mikrovalni sistem koji se obično sastoji (slika 25) od magnetrona, valovoda, kućišta s uzorkom, cirkulatora, IR senzora, deflektora *itd.*



Slika 25. Mikrovalni sistem.

Najvažniji dijelovi MW reaktora su:

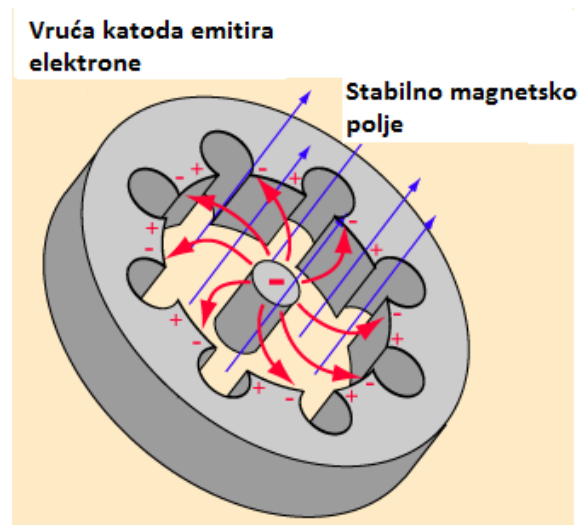
magnetron - izvor konstantnog MW zračenja

valovod - vodi mikrovalove do antene ili mikrovalnog aplikatora (kućišta)

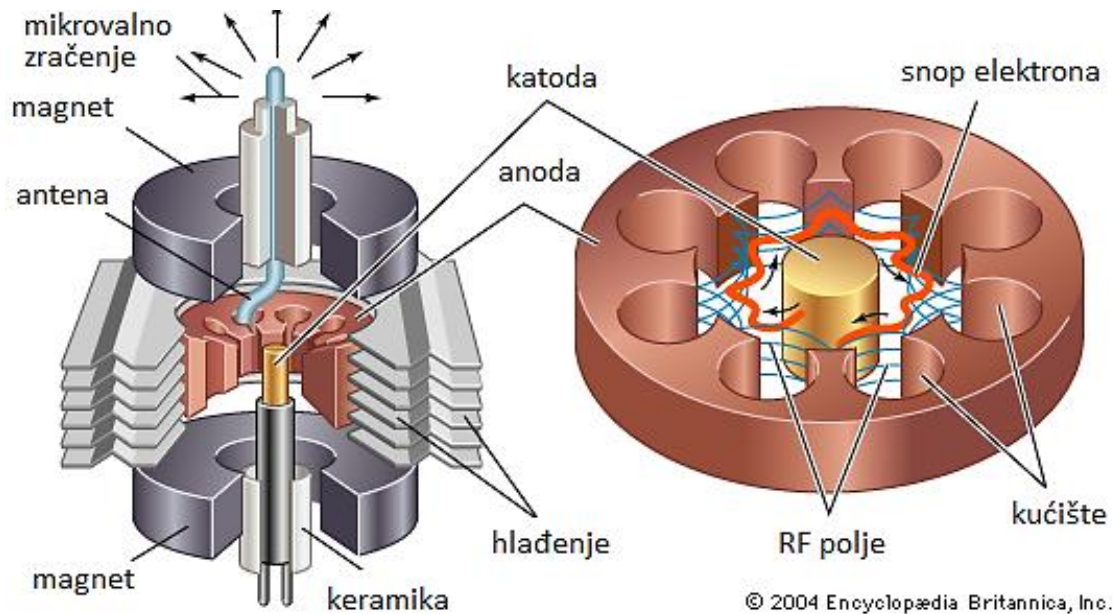
cirkulator - štiti magnetron ili cijeli instrument od reflektirajućeg mikrovalnog zračenja

deflektor - osigurava konstantno MW zračenje (maksimalna snaga MW zračenja pretvara se u toplinu)

Magnetron se sastoji od katode i anode. Kao što je prikazano na slikama 26 i 27, vruća katoda emitira elektrone i stvara stabilno magnetsko polje. Elektroni kruže u snopovima oko katode prije nego stignu do anode i na taj način pretvaraju vlastitu energiju u MW osciliranje. MW energija iz kućišta gdje se nalazi magnetron se sakuplja na anteni koja je spojena na valovod. Valovodom MW zračenje dolazi do kućišta MW reaktora u kojem je smještena reakcijska posuda.



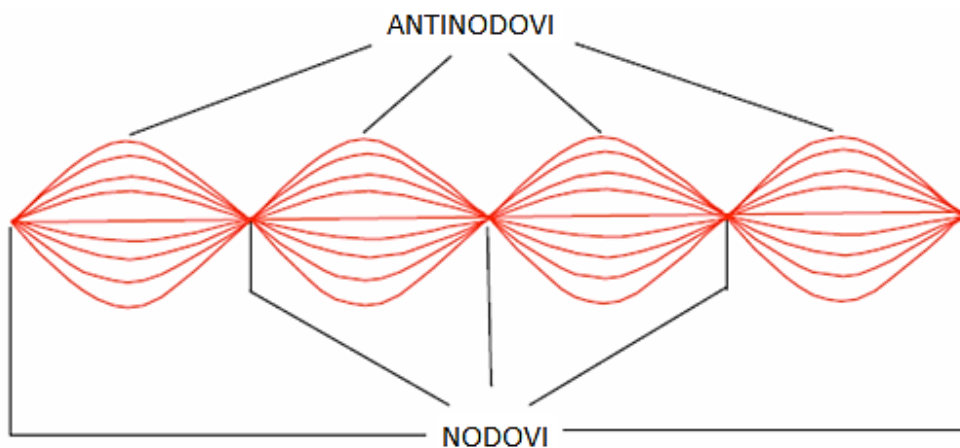
Slika 26. Katoda magnetrona.⁵



Slika 27. Magnetron.

2.3. Jednofunkcijski reaktori

Višefunkcijski i jednofunkcijski reaktori razlikuju se u geometriji i dimenzijama kućišta. Kod jednofunkcijskih reaktora zračenje prolazi kroz dobro definiran valvod (*engl.* wave guide) i usmjereno pada na reakcijsku posudicu koja je na točno određenoj udaljenosti od izvora. Glavna značajka jednofunkcijskih reaktora je mogućnost stvaranja stalnog valnog profila MW zračenja (slika 28).



Slika 28. Stalni valni profil.

Pri stvaranju stalnog valnog profila nastaje skup čvorova na kojima je intenzitet MW energije nula (nodovi) i skup čvorova gdje je magnituda MW zračenja najviša i intenzitet MW energije je maksimalan (antinodovi).

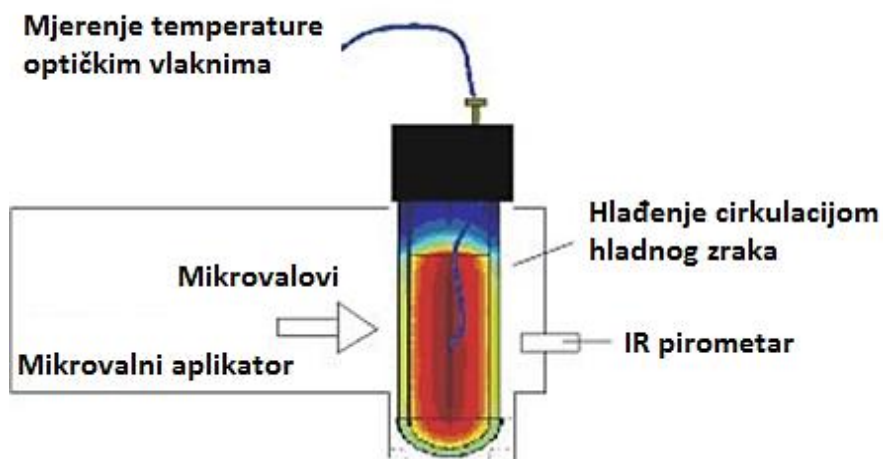
Reakcijska posuda mora biti smještena na odgovarajućoj udaljenosti od magnetrona kako bi uzorak bio smješten na čvorovima s maksimalnom energijom MW zračenja.



Slika 29. Jednofunkcijski MW reaktor.

Glavni nedostatak jednofunkcijskih reaktora je malo radno kućište, jedna reakcijska posuda koja se istovremeno može ozračavati i rad s ukupno malim količinama otapala i uzoraka (0,2 – 50 ml).

Poseban primjer jednofukcijskog MW reaktora je MW reaktor s hlađenjem koji omogućava simultano hlađenje reakcijske smjese koja je zagrijavana MW zračenjem (slika 30). Temperatura u takvom reaktoru se može mjeriti simultano i nezavisno korištenjem dva temperaturna senzora.



Slika 30. MW reaktor s hlađenjem.

Prvi jednofunkcijski MW reaktor (Synthewave 402) pojavio se na tržištu 1990., a proizvela ga je francuska tvrtka Prolab (slika 31). Bio je jednostavnog izgleda s pravokutnim valovodom i magnetronom maksimalne izlazne snage 300 W. Kućište mu je bilo dizajnirano za korištenje cilindričnih staklenih ili kvarcnih posuda različitih promjera.

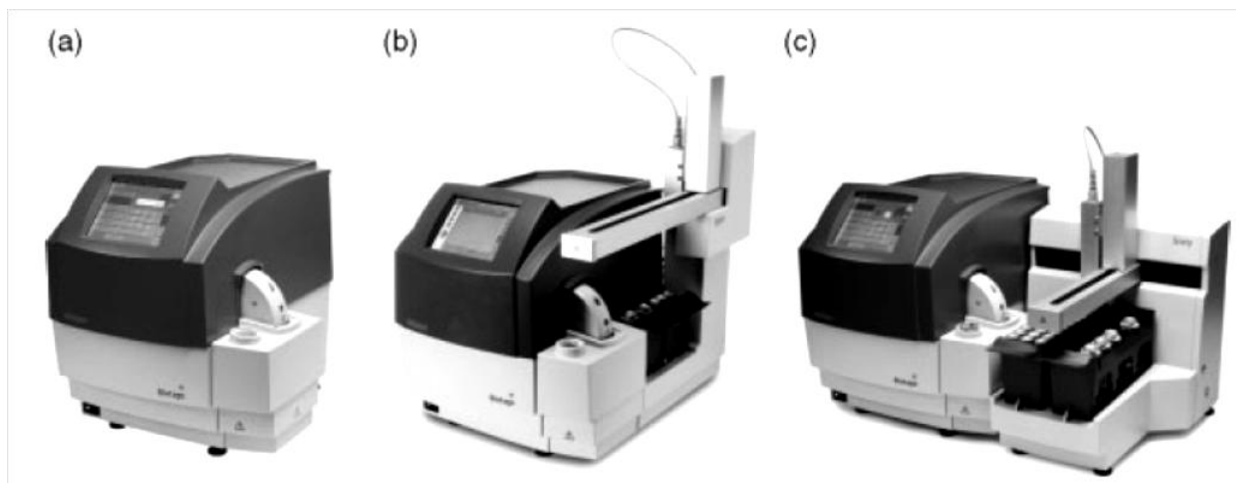


Slika 31. Prvi jednofunkcijski MW reaktor.

Temperatura je mjerena pri dnu kućišta IR temperaturnim senzorom čija je kalibracija zahtijevala korištenje optičkih vlakana. Od 1999. u većini objavljenih patenata spominje se korištenje MW reaktora CEM korporacije.

2.3.1. Biotage jednofunkcijski MW reaktori

Trenutno su na tržištu dostupni jednofunkcijski MW reaktori namijenjeni za kemijske reakcije na maloj skali prikazani na slici 32, a nazvani su *Biotage Initiator*. Za provođenje kemijskih reakcija koriste se reakcijske posudice volumena 0,2-0,5 do 20 ml.



Slika 32. a) *Biotage Initiator* MW reaktor; b) *Initiator Eight* i c) *Initiator Sixty*.



Slika 33. Reakcijske posude za provođenje reakcija u Biotage Initiator reaktorima.

Od 2004. godine Biotage ima u svojoj ponudi Emrys jednofunkcijske reaktore koji se, iako nisu više komercijalno dostupni, u velikoj mjeri koriste u kemijskim laboratorijima. Na slici 34 prikazan je u potpunosti automatiziran jednofunkcijski reaktor *Emrys Liberator* na kojem je moguće provesti do 120 reakcija paralelno s radnim volumenom reakcijskih posudica od 0,2 do 5,0 ml. Maksimalni tlak koji je moguće postići je 20 bara a temperatura se kreće u rasponu od 60 do 250 °C. Kontrola temperature provodi se IR senzorom.



Slika 34. *Emrys Liberator* MW reaktor.

Radna platforma *Chemspeed SWAVE* u potpunosti je automatizirana i omogućava rad s paralelno 240 uzoraka. U ovom slučaju je cijeli postupak sinteze automatiziran, od pripreme uzoraka, provođenja kemijske reakcije, dodavanja reagensa ili otapala u inertnoj atmosferi do pročišćavanja dobivenih produkata ekstrakcijom, kromatografijom ili filtriranjem. Omogućena je također i kromatografska analiza. Za provođenje višestupnjevite sinteze omogućeno je direktno dodavanje reagensa.



Slika 35. Chemspeed SWAVE MW reaktor.

Ovakav način rada omogućava i nadogradnju spomenute radne platforme kako bi se povećala količina dobivenih produkata. Moguće ju je nadograditi s još jednim *Biotage Initiator* MW reaktorom.

2.3.2. CEM jednofunkcijski MW reaktori

Jednofunkcijski MW reaktori *Discover system* na tržištu su od 2001. godine a karakterizira ih okruglo kućište koje omogućava da reakcijska posuda primi ravnomjernu količinu energije. Takav sistem nudi i mogućnost za scale-up korištenjem zatvorene posude, automatizaciju, korištenje otvorene posude ili protočne sisteme, provođenje kemijskih reakcija na niskim temperaturama ili primjenu u bio-znanostima (slika 36). Mogu se primijeniti različiti reakcijski uvjeti u otvorenim sistemima s maksimalnim radnim volumenom od 125 ml ili zatvorenim sistemima s maksimalnim volumenom od 50 ml. Ovakvi MW reaktori rade s maksimalnom izlaznom snagom od 300 W što je dovoljno za uspješno provođenje većine uobičajenih kemijskih reakcija. Temperatura se mjeri IR senzorom smještenim na dnu kućišta, ispod reakcijske posude.



Slika 36. Jednofunkcijski CEM MW reaktori: BenchMate, LabMate i S-Class.

Novija generacija *Discover LabMate* MW reaktora nudi mogućnost kontrole tlaka, a maksimalni tlak koji se može postići je 20 bara. 2006. godine na tržištu se pojavio *Discover S-Class* MW reaktor koji je karakteriziran u potpunosti automatskom kontrolom tlaka a nudi i mogućnost primjene reakcijske posude od 35 ml s radnim volumenom od 2 do 25 ml. Jedinstvena karakteristika ovakvog MW reaktora je integrirana CCD kamera za praćenje *in situ* reakcija.

Nadopuna navedenim *Discover* sistemima je *Discover CoolMate* MW reaktor pogodan za provođenje kemijskih reakcija na niskim temperaturama (slika 36). Opremljen je reakcijskom posudom i medijem za hlađenje pa se na taj način mogu postići temperature od -80 do 65 °C. Temperatura se mjeri i kontrolira optičkim vlaknima.



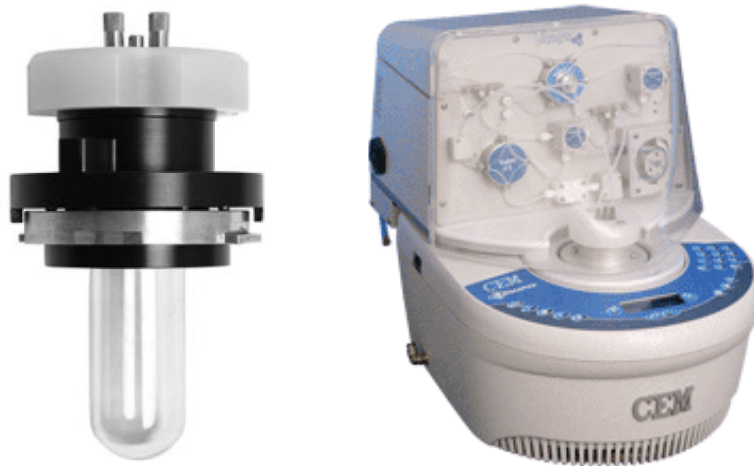
Slika 36. Jednofunkcijski Discover CoolMate MW reaktor.

Voyager sistem omogućava pretvaranje *Discover BenchMate* i *LabMate* MW reaktora u automatizirani protočni sustav dizajniran za scale-up i dobivanje ukupno 1 kg produkata (slika 37) zadržavajući karakteristike jednofunkcijskih reaktora.



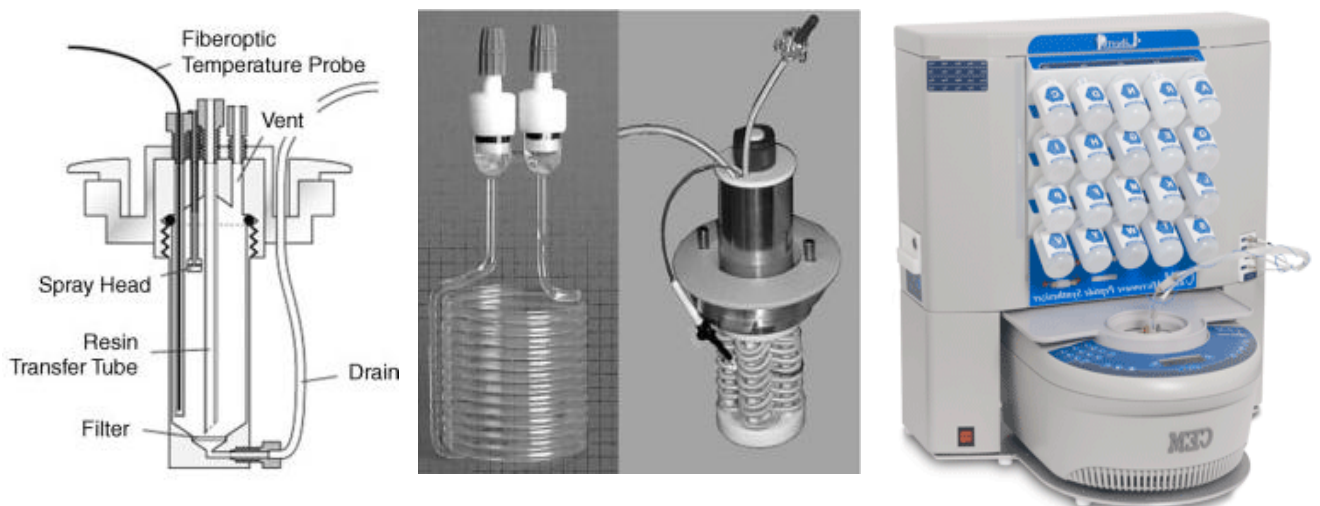
Slika 37. Jednofunkcijski Voyager sistem.

Voyager SF sistem opremljen je posebnom reakcijskom posudom volumena 80 ml u koju se reakcijska smjesa ubacuje i izbacuje pomoću peristaltičke pumpe (slika 38). Maksimalno se može postići temperatura od 250 °C i tlak 18 bara. Ovakav reaktor namijenjen je za heterogene reakcijske smjese, emulzije te reakcije koje se provode u krutoj fazi. Jednoliko miješanje omogućeno je dinamičkim miješanjem.



Slika 38. Jednofunkcijski *Voyager_{SF}* sistem.

Korporacija CEM nudi na tržištu i u potpunosti automatizirani MW reaktor *Liberty* za sintezu peptida na krutoj fazi (slika 39). Omogućava sintezu do 12 peptida, a opremljen je s 25 rezervoara s odgovarajućim aminokiselinama volumena 125 do 250 ml. Potencijalni problemi vezani uz racemizaciju riješeni su unutrašnjom kontrolom temperature pomoću optičkih vlakana.



Slika 39. *Liberty* sistem za sintezu peptida.

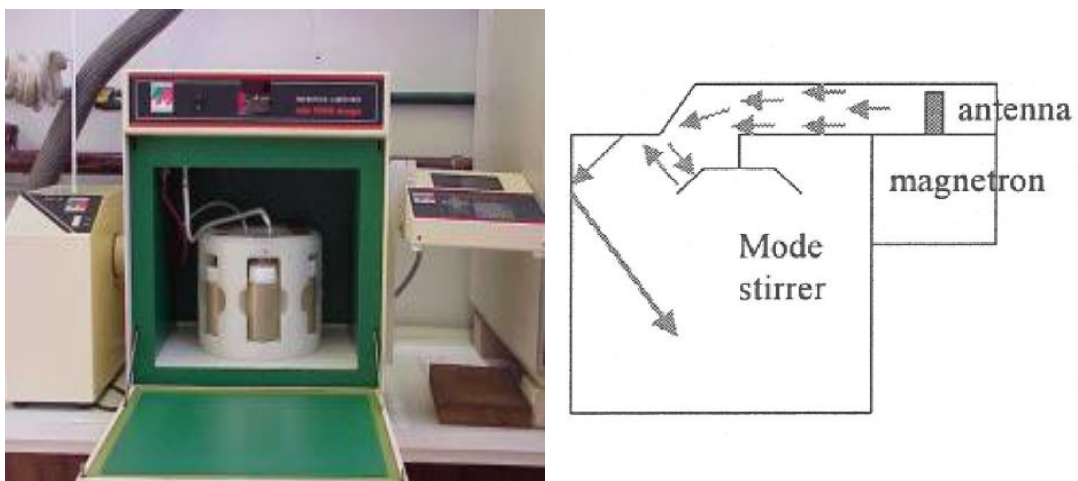
U tablici 9 dana je usporedba jednofunkcijskih Biotage i CEM MW reaktora.

Tablica 9. Usporedba karakteristika jednofunkcijskih Biotage i CEM MW reaktora.

KARAKTERISTIKE	Biotage Initiator 2.0	CEM Discover
<i>valovod</i>	pravokutni	cirkularni
<i>maks. izlazna snaga</i>	400 W	300 W
<i>temperatura</i>	40-250°C	25-300°C
<i>maks. tlak</i>	20 bar	20 bar
<i>veličina posude</i>	0,2-20 ml	4-80 ml
<i>IR senzor</i>	sa strane na definiranoj visini	na dnu kućišta
<i>optičko vlakno</i>	NE	DA
<i>simultano hlađenje</i>	DA	DA
<i>zatvorene posude</i>	DA	DA
<i>otvorene posude</i>	NE	DA
<i>magnetsko miješanje</i>	300-900 rpm	3 brzine

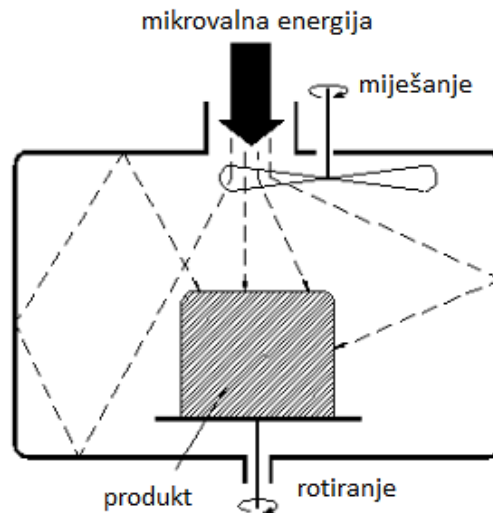
2.4. Višefunkcijski reaktori

Višefunkcijski reaktori imaju veliko kućište, unutar kojeg se MW-zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem na stijenkama kućišta (slika 40). Reakcijske posudice rotiraju te se na taj način postiže homogena raspodjela elektromagnetskog polja. Pri tome se ne stvara stalni valni profil MW zračenja. Cilj je dobiti maksimalnu disperziju MW zračenja i na taj način povećati područje koje može prouzročiti efektivno zagrijavanje unutar reakcijskog prostora.



Slika 40. Višefunkcijski MW reaktor.

Na taj način se simultano i podjednako može ozračivati više reakcijskih posuda a radi se ukupno s većim količinama otapala i uzoraka (nekoliko litara).



Slika 41. Valni profil višefunkcijskog MW reaktora.

Glavni nedostatak višefunkcijskih MW reaktora je nemogućnost potpune kontrole zagrijavanja uzoraka.

Odabir tipa reaktora ovisi ponajprije o tome što se želi raditi (npr. kombinatorna sinteza, medicinska kemija) i o količinama reaktanata, a ne o tipu kemijske reakcije. U tablici 9 prikazana je usporedba osnovnih karakteristika višefunkcijskog i jednofunkcijskog reaktora.

Tablica 10. Usporedba jednofunkcijskog i višefunkcijskog MW reaktora.

JEDNOFUNKCIJSKI MW REAKTOR	VIŠEFUNKCIJSKI MW REAKTOR
veliko kućište	malo kućište
rad s velikim količinama	rad s malim količinama
pogodan za scale-up	mogućnost scale-upa primjenom tehnike kontinuiranog ili zaustavljenog protoka
rad s više reakcijskih posudica paralelna sinteza	rad s jednom reakcijskom posudicom sintaza automatskim postavljanjem uzorka
EM polje može biti nehomogeno	homogenije EM polje
mogući problemi pri radu s malim količinama	pogodan za rad s malim količinama
niža gustoća EM polja	viša gustoća EM polja

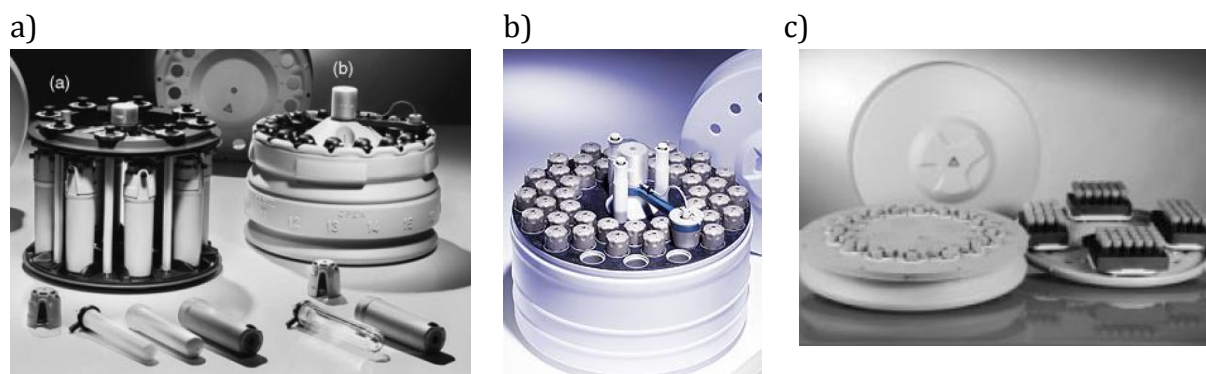
2.4.1. Anton Paar višefunkcijski MW reaktori

Jedan od najviše korištenih višefunkcijskih MW reaktora prisutnih na tržištu je *Anton Paar Synthos 3000* namijenjen za scale-up sintezu s maksimalnim reakcijskim volumenom od 1l (slika 42). Reakcije se mogu provoditi pri visokim temperaturama (do 300 °C) i tlakovima (80 bar). Opremljen je s dva magnetrona što omogućava vrlo efikasno MW zagrijavanje i dobivanje velike količine produkata u kratkom vremenskom periodu. Moguće je provoditi i sinteze na krutoj fazi (engl. *solid-phase synthesis*). Mjerenje temperature provodi se IR senzorom smještenim na dnu kućišta a mjerenje tlaka hidrauličnim sistemom. Maksimalni tlak koji je dopušten je 86 bara te je dovoljan za provođenje velike većine kemijskih reakcija dok je maksimalna dopuštena temperatura 310 °C što je dovoljno za postizanje superkritičnih uvjeta vode. Ovakav višefunkcijski MW reaktor se može nadograditi s dijelovima potrebnim za uvođenje inertnih plinova ili dijelovima potrebnim za filtriranje. U svrhu dodatne kontrole kemijskih reakcija, moguće je i mjerenje temperature u referentnoj reakcijskoj posudi.



Slika 42. Anton Paar Synthos 3000 višefunkcijski MW reaktor;
za uvođenje plinova; dio za filtriranje.

Ovakav višefunkcijski sistem nudi mogućnost provođenja reakcija s nosačima za 16, 48, 64, 96 i 192 reakcijskih posuda (slika 43).



Slika 43. Nosači za 16 (a), 48 (b) i 64 i 96 (c) reakcijskih posuda.

2.4.2. Biotage višefunkcijski MW reaktori

Za scale-up primjenu Biotage na tržištu nudi *Emrys Advancer* višefunkcijske MW reaktore s teflonskim reakcijskim posudama maksimalnog volumena 350 ml za provođenje kemijskih reakcija pod visokim tlakom (slika 44). Eksperimenti provedeni s ukupnim radnim volumenom od 50 do 300 ml nude mogućnost proizvodnje 10 do 100 g produkta dnevno. Homogeno MW ozračivanje je omogućeno vrlo dobrim miješanjem reakcijske smjese (1000 rpm). Maksimalna izlazna snaga je 1200 W a temperatura 250 °C. Nedostatak ovog MW reaktora su njegove velike dimenzije.



Slika 44. Emrys Advancer višefunkcijski MW reaktor.

2.4.3. CEM višefunkcijski MW reaktori

Najkorišteniji višefunkcijski MW reaktor je *MARS S* sistem u kojem se kemijske reakcije mogu provoditi na temperaturi do 300 °C i tlaku do 100 bara.



Slika 45. MARS S CEM višefunkcijski sistem.

Iako je maksimalna izlazna snaga 1600 W, eksperimenti se obično provode korištenjem niže snage od 400 do 800 W pa ovakvi višefunkcijski sistemi imaju nisko energetske nivo rada. Ovakav reaktor opremljen je nosačima različite veličine kao i reakcijskim posudama različitog oblika i volumena. Temperatura se mjeri optičkim kabelom smještenim u referentnoj reakcijskoj posudi te uz pomoć dva IR senzora smještena na donjem dijelu kućišta. Za provođenje kemijskih reakcija na većoj skali koristi se *MARS scale-up* sistem u kojem se mogu provoditi kemijske reakcije na atmosferskom tlaku uz korištenje reakcijskih posuda volumena od 250 ml do 5 l (slika 46). Takav sistem opremljen je nosačima različitih veličina i oblika dizajniranim za različite reakcijske posude čime se omogućava istovremeno provođenje mnogobrojnih kemijskih reakcija.

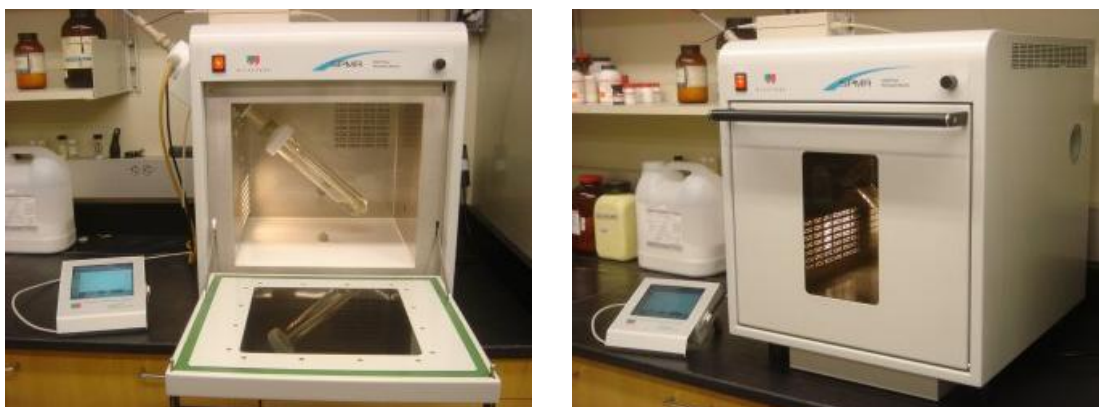


Slika 46. MARS scale-up sistem.

Ovakav sistem se može nadograditi ulaznim i izlaznim linijama te se na taj način omogućava kontinuirana sinteza i protok. Korištenjem raznih reakcijskih posuda moguće je provoditi kemijske reakcije u zatvorenim sistemima pod vrlo visokim tlakom.

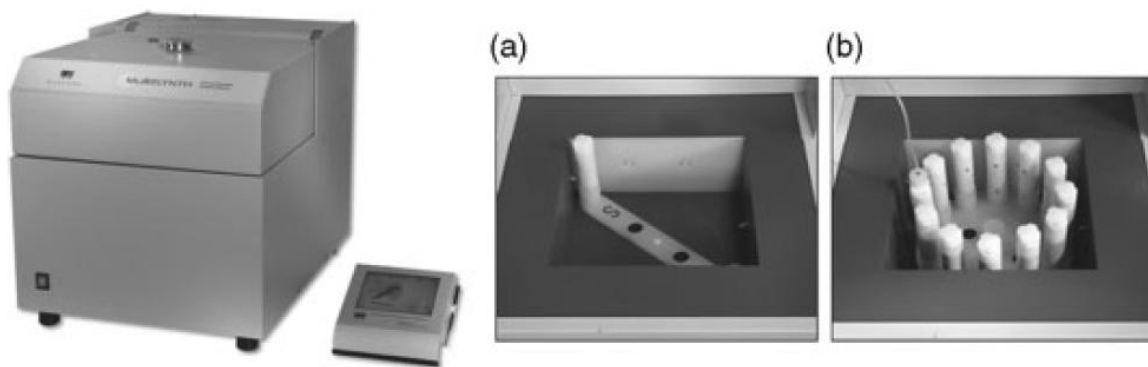
2.4.4. Milestone višefunkcijski MW reaktori

Milestone nudi na tržištu veliki broj raznih višefunkcijskih MW reaktora namijenjenih za provođenje reakcija volumena do 3,5 l pri različitim reakcijskim uvjetima.



Slika 47. Milestone višefunkcijski MW reaktori.

MultiSYNTH reaktor na tržištu je prisutan od 2006., a bio je jedinstven po tome što nudi mogućnost primjene i kao jednofunkcijskog i višefunkcijskog MW reaktora (slika 48). Sve prednosti jednofunkcijskog reaktora kao što su brzo zagrijavanje, potpuna kontrola jedne reakcijske posude te brzo hlađenje kombinirane su s prednostima višefunkcijskog načina rada MW reaktora poput istovremene mogućnosti provođenja više kemijskih reakcija (paralelna sinteza). Temperatura se mjeri s optičkim kabelom i IR senzorima smještenim na dnu kućišta. Ovakav način rada omogućava optimiranje reakcijskih uvjeta korištenjem jednofunkcijskog načina rada te direktni scale-up korištenjem višefunkcijskog načina rada ovog MW reaktora.



Slika 48. Milestone *MultiSYNTH* reaktor kao a) jednofunkcijski i b) višefunkcijski reaktor.

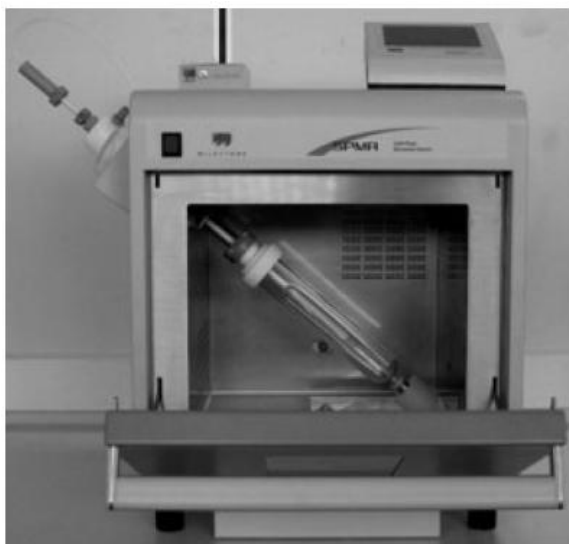
Milestone je proizveo i *Pilot 4000 labstation* te *ETHOSpilot 4000* višefunkcijske MW reaktore namijenjene za kemijsku i farmaceutsku industriju u kojima se takvi reaktori koriste za dobivanje velike količine produkata (do 1 kg).



Slika 49. Milestone višefunkcijski reaktori namijenjeni za industriju.

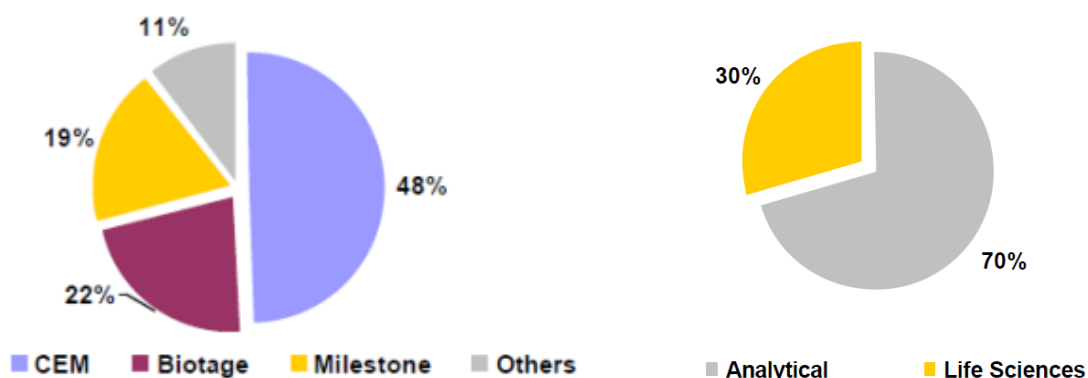
Izlazna snaga ovakvog reaktora je do 2500 W, a može se i povećati do 5000 W ako je potrebno. Reakcijske posude su dizajnirane i napravljene od raznih materijala tako da se mogu koristiti pri raznim tlakovima i reakcijskim uvjetima.

RotoSYNTH Milestone MW reaktor dizajniran je za provođenje reakcija bez otapala primjerice kada su reaktanti ili reagensi nanесeni na krute nosače poput silikagela ili aluminiја. Staklena posuda koja je smještena u kućište ovog reaktora rotira tijekom provođenја kemijske reakcije tako da omogućava maksimalno miješanje reaktanata te na taj način homogeno zagrijavanje reakcijske smjese i distribuciju topline čak i kada se koristi veća količina reaktanata u krutom stanju. Opremljen je jednim magnetronom koji osigurava izlaznu snagu do 1200 W a reakcije se mogu provoditi do temperature 250 °C.



Slika 49. Milestone RotoSYNTH reaktor.

Najznačajniji proizvođači MW reaktora danas su na tržištu **CEM**, **Biotage** i **Milestone** koji proizvode mikrovalne reaktore za laboratorije i kemijsku, farmaceutsku i biokemijsku industriju (slika 50). Prema području primjene, primjena MW reaktora se najčešće dijeli na analitičko i sintetsko područje u području prirodnih znanosti a prema danoj slici može se zaključiti da se još uvijek najviše MW reaktori koriste u analitičkom području dok se udio primjene MW reaktora u kemijskoj sintezi s vremenom povećava.

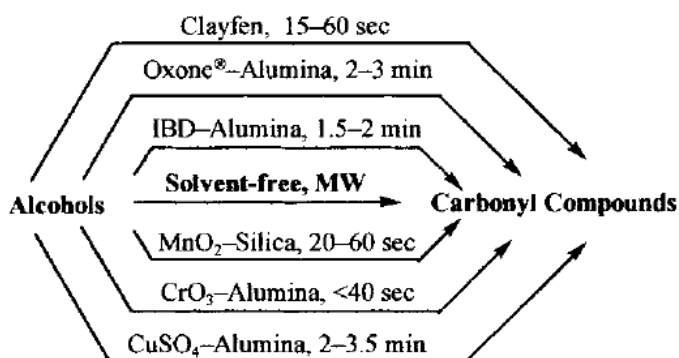


Slika 50. a) Udio najvažnijih proizvođača MW reaktora na tržištu; b) zastupljenost MW reaktora u analitičkom području i području prirodnih znanosti prema broju objavljenih publikacija.¹

¹ M. Taylor, S. S. Atri, S. Minhas, P. Bisht, Developments in Microwave Chemistry, RSC, Evaluateserve, 2005.

3. OSNOVNE TEHNIKE MIKROVALNE SINTEZE

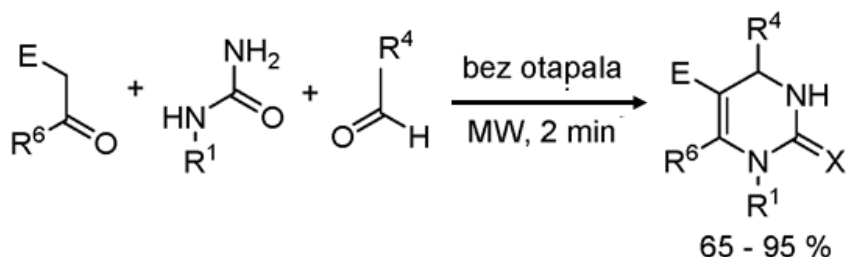
U modernoj organskoj sintetskoj kemiji istraživanja su usmjerena prema korištenju novih ekološki prihvatljivih metoda koje čine temelje **zelene kemije** (eng. *green chemistry*). Među takvim procesnim tehnikama vrlo važno mjesto zauzimaju tehnike koje koriste mikrovalno zračenje a reakcije se provode korištenjem vode kao reakcijskog medija dok veliku važnost imaju i reakcije koje se provode bez otapala (eng. **solvent free reactions**). Sigurnost provođenja takvih reakcija u modernim MW reaktorima je vrlo visoka. Ostale sintetske metode koje se često koriste u MW sintezi uključuju i reakcije na anorganskim nosačima te reakcije s nerazrijeđenim reagensima i reaktantima.



Slika 51. Primjer korištenja MW sinteze karbonilnih spojeva na anorganskim nosačima.

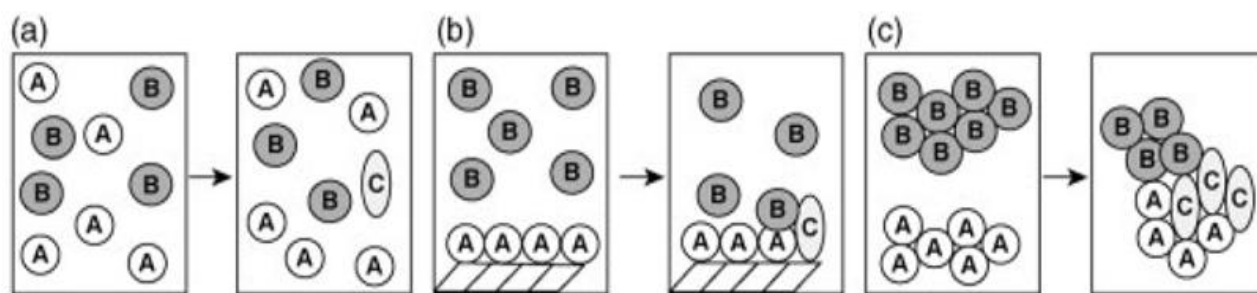
3.1. „Solvent-free“ reakcije

Ovaj tip reakcija razvija se od 90.-tih godina prošlog stoljeća a prvi eksperimenti su se provodili na način da su se reaktanti miješali izravno i bez otapala. Nazivaju se još i *dry media reactions*. Ukoliko se reaktanti ne mogu izravno pomiješati, mogu se nanositi i na anorganske nosače koji snažno apsorbiraju MW zračenje poput silikagela, grafita ili aluminijska. U pravilu čisti i suhi organski reaktanti ne apsorbiraju energiju MW zračenja pa gotovo da zagrijavanje takve reakcijske smjese ne postoji. Tada se u reakcijsku smjesu može dodati i mala količina polarnog otapala kako bi došlo do dielektričnog zagrijavanja MW zračenjem. Primjer jedne od prvih takvih reakcija je sinteza pirimidonskih derivata iz β -ketoestera, aldehida i uree djelovanjem MW zračenja prema shemi 2.



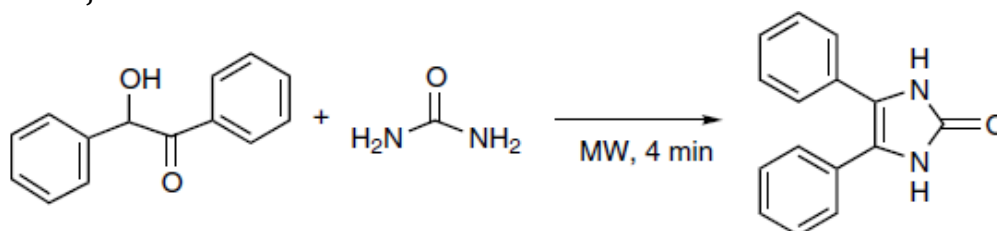
Shema 2. Reakcija sinteze potpomognute MW zračenjem bez otapala.

Sinteza na anorganskim nosačima podrazumijeva adsorpciju reaktanata na mineralne okside poput aluminijevog oksida, silikagela, gline ili zeolita, ili grafit te njihovo izravno izlaganje djelovanju MW zračenja. Izbor čvrstog nosača ovisi o tipu reakcije, a u nekim reakcijama čvrsti nosač djeluje i kao katalizator. Tako aluminijevi oksidi djeluju kao baze, silikagel kao slaba kiselina, a montmorilonitne su gline slične kiselosti kao sumporna kiselina. Budući da mineralni oksidi imaju nisku moć apsorpcije MW zračenja i slabu termičku vodljivost, za reakcije koje zahtijevaju visoke temperature upotrebljava se grafit. Poznato je da amorfni ugljik i grafit u praškastoj formi snažno interagiraju s MW zračenjem frekvencije 2,45 GHz, pri čemu se razvijaju vrlo visoke temperature (> 1300 K). Grafit djeluje kao prijenosnik energije i prenosi toplinsku energiju na reagense. Kada se govori o reakcijama između krutina, potrebno je razlikovati **solvent-free** (reakcije bez otapala), **solid-phase** (reakcije na krutom nosaču) i **solid-state** reakcije (reakcije u krutom stanju) prema slici 52.



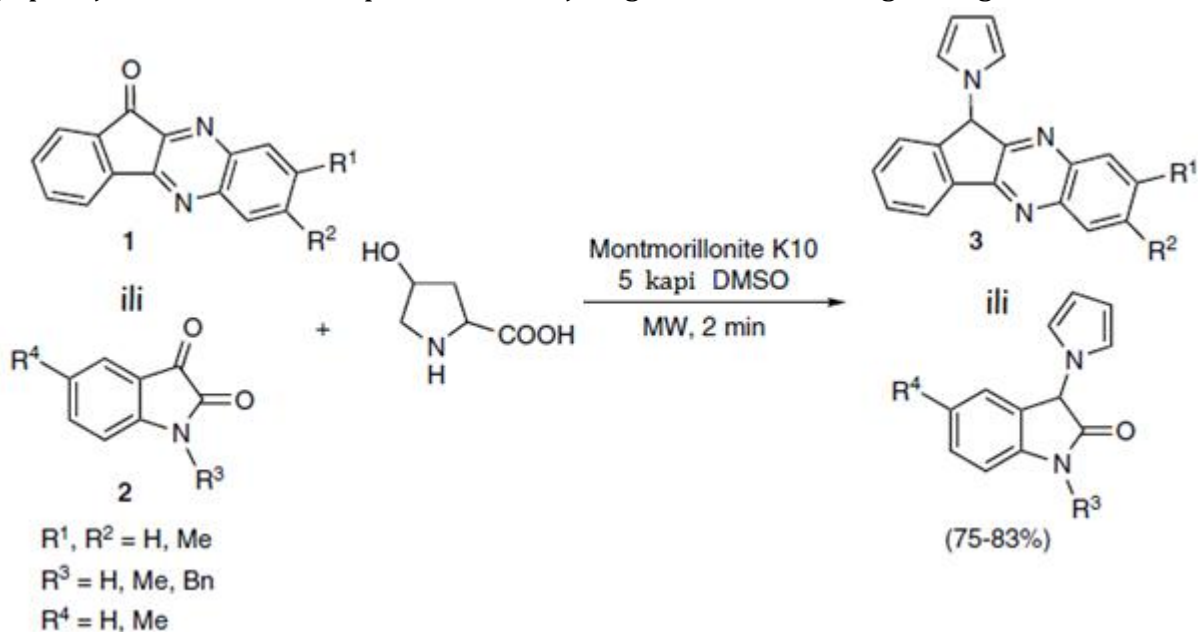
Slika 52. Reakcije a) bez otapala; b) na krutom nosaču i c) u krutom stanju.

Kod reakcija bez otapala (slika 52a), dva reaktanta se izravno pomiješaju bez ikakvih dodataka te su u fluidnoj fazi. Reakcije na krutom nosaču (slika 52b) podrazumijevaju da je jedan reaktant u fluidnoj fazi, a drugi je nanesen na kruti nosač. Produkt koji pri tome nastaje ostaje vezan na krutom nosaču. Reakcije u krutom stanju (slika 52c) odnose se na reakciju dvije ili više krutina koje daju produkt koji je također u krutom stanju. U sva tri slučaja produkti se relativno lagano izoliraju korištenjem destilacije, ekstrakcije ili sublimacije. Primjer takve reakcije prikazan je na shemi 3, a uključuje sintezu 4,5-difenil-4-imidazolin-2-ona iz reakcijske smjese koja je priređena miješanjem benzoina i uree. Reakcija je provedena u kućnoj MW pećnici, a rotirajuće postolje omogućilo je zagrijavanje reakcijske smjese budući da snažno apsorbira MW zračenje pri čemu je došlo do taljenja benzoina. U modernim MW reaktorima ovu bi reakciju bilo moguće provesti samo uz dodatak male količine vode koja bi apsorbirala MW zračenje i zagrijala reakcijsku smjesu.



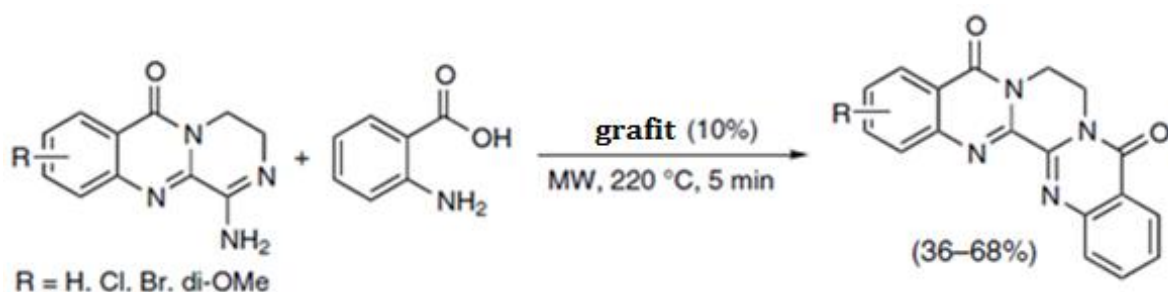
Shema 3. MW sinteza 4,5-difenil-4-imidazolin-2-ona.

Alternativna metoda koristi anorganske nosače poput silikagela, alumnija ili gline, a koji slabo apsorbiraju MW zračenje. Takve se reakcije provode na način da se jedan od reaktanata adsorbira na anorganski nosač, a poželjno je da se nosači nakon završetka reakcije recikliraju što je također jedan od aspekata *zelene kemije*. Na shemi 4 prikazan je primjer sinteze derivata pirola korištenjem gline K10 kao anorganskog nosača.



Shema 4. MW sinteza derivata pirola na glinenom anorganskom nosaču.

Alternativni način provođenja ovakvih reakcija je i korištenje grafita kao nosača koji vrlo dobro apsorbira MW zračenje. Na taj se način mogu provesti MW potpomognute kemijske reakcije s reaktantima koji vrlo slabo ili uopće ne apsorbiraju MW zračenje a temperatura reakcijske smjese koja se postiže je vrlo visoka i može u vrlo kratkom vremenskom periodu, već nakon 1 minute doseći i do 1000 °C. Na shemi 5 prikazana je reakcija kinazolina s antranilnom kiselinom provedena korištenjem grafita kao anorganskog nosača te su priređeni pentaciklički produkti u dobrim iskorištenjima. Kada je reakcija provedena korištenjem organskog otapala poput DMF, iskorištenja ovakve reakcije su puno niža.



Shema 5. MW sinteza korištenjem grafita kao nosača.

Budući da grafit jako snažno apsorbira MW zračenje, potrebna je posebna kontrola temperature prilikom provođenja takvih reakcija, a preporuča se korištenje kvarcnih reakcijskih posuda.

3.1.1. Karakteristike „solvent-free“ reakcija

PREDNOSTI

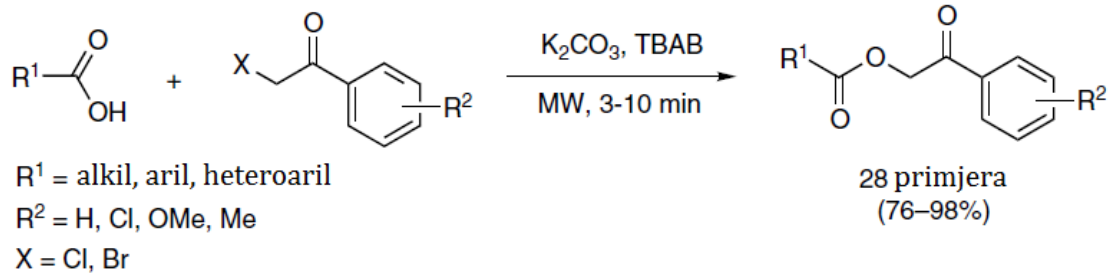
- lako ih je provoditi
- nije potrebna posebna oprema
- visoka reaktivnost zbog katalizatora i/ili reagensa na poroznim materijalima
- sigurnosni aspekti vrlo visoki jer nema zapaljivih otapala
- nisu štetne za okoliš – jedan od aspekata zelene kemije

NEDOSTATCI

- mjerenje temperature može biti otežano
- moguće nastajanje lokaliziranih pregrijavanja
- problemi s miješanjem
- ograničena mogućnost za scale-up
- ponovljivost je upitna

3.2. Međufazna kataliza (engl. *phase-transfer catalysis*)

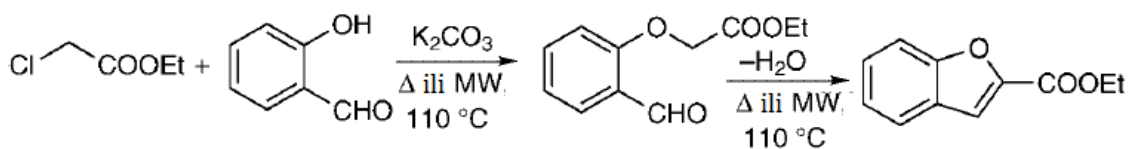
Ova ekološki prihvatljiva metoda široko se primjenjuje u organskoj sintezi, biotehnologiji i kemiji materijala, industrijskoj kemiji i mikrovalnoj kemijskoj sintezi. Osnovna karakteristika takvih reakcija je da se reaktanti nalaze u dvije odvojene faze, npr. tekuća-tekuća faza ili tekuća-kruta faza. **U tekuće-tekuće međufaznoj katalizi** reaktanti se nalaze u dvije faze koje se ne miješaju. Ionski reaktanti ili reagensi su obično otopljeni u vodi a organski supstrati u organskim otapalima. **U kruto-tekuće međufaznoj katalizi** ionski se reagensi koriste u obliku krutine te su suspendirani u organskom otapalu u kojem su otopljeni supstrati. Transport aniona iz vodene ili krute faze do organske faze gdje se reakcija zapravo odvija omogućen je **međufaznim katalizatorima**. Međufazni katalizatori su tipične kvaterne amonijeve soli od kojih se najčešće koristi tetrabutilamonijev bromid (TBAB) ili kationski kompleksirajući agensi. U kruto-tekuće međufaznoj katalizi potrebna je najmanje jedna tekuća komponenta a obično se elektrofilni reagens koristi i kao supstrat i kao tekuća faza. Reakcije međufazne katalize optimalne su za korištenje MW zračenja za zagrijavanje reakcijske smjese, a najbolje rezultate daje kombinacija kruto-tekuće međufazne katalize i zagrijavanja apsorpcijom mikrovalnog zračenja. Korištenjem ovakve sintetske metode, naročito kruto-tekuće međufazne katalize bez korištenja otapala moguće je provesti niz različitih organskih reakcija i transformacija čak i pod atmosferskim tlakom. Na shemi 6 prikazana je reakcija *o*-alkiliranja karboksilnih kiselina krutina-tekućina međufaznom katalizom uz korištenje TBAB međufaznog katalizatora.



Shema 6. O-alkliranje karboksilnih kiselina međufaznom katalizom.

Reakcija je provedena korištenjem ω -haloacetofenona kao elektrofila, kalijevog karbonata kao baze i 10% mol TBAB kao međufaznog katalizatora u kućnoj mikrovalnoj pećnici. Ovim eksperimentom također je potvrđena i važna uloga međufaznog katalizatora budući da su iskorištenja reakcija provedenih bez katalizatora bila znatno niža (oko 45%). U zadnjem desetljeću i tekuće-tekuće međufazna kataliza počela se sve više koristiti kao značajna metoda u kemijskoj sintezi. Posebnu primjenu našla je u paladijem kataliziranim unakrsnim reakcijama poput Heckove, Suzukijeve ili Sonogashirine reakcije. I u ovom slučaju su najbolji rezultati dobiveni korištenjem TBAB međufaznog katalizatora. Kao otapalo se koristi voda te je i ova metoda ekološki prihvatljiva budući da je korištenje vode kao otapala jedan od aspekata zelene kemije. No, usprkos svim navedenim prednostima međufazne katalize, osnovni nedostaci primjene ove metode su nemogućnost homogenog miješanja, nehomogeno zagrijavanje i nemogućnost preciznog mjerenja temperature što posebno dolazi do izražaja kod većih količina reakcijske smjese ili scale-upu. Homogeno zagrijavanje takve reakcijske smjese može se postići jakim i efikasnim miješanjem što je kod postojanja heterogene reakcijske smjese i odsutnosti otapala teško ostvariti. Najbolji način mjerenja temperature takvih reakcijskih smjesa je korištenje optičkih vlakana no ponekad čak ni njihova primjena ne osigurava dovoljno precizno mjerenje temperature.

Na shemi 7 prikazana je reakcija etilnog estera kloroctene kiseline i salicilaldehida koja je provedena bez otapala, a prilikom provođenja reakcije istraživana je korelacija između načina i jakosti miješanja i temperaturnih gradijenata koji nastaju prilikom provođenja reakcije konvencionalnim načinom ili korištenjem MW zračenja.



Shema 7. Sinteza etilnog estera benzo[b]furan-2-karboksilne kiseline.

Kod provođenja reakcije konvencionalnim načinom, etilni ester benzo[b]furan-2-karboksilne kiseline priređen je u 90%-tnom iskorištenju na temperaturi od 150 °C dok su niže temperature favorizirale nastajanje međuprodukta. Reakcije potpomognute MW zračenjem provedene su bez i s miješanjem te je utvrđeno da je uz jako i efikasno miješanje temperatura reakcijske smjese postojanje temperaturnih gradijenata minimalno.

3.3. Voda kao otapalo u mikrovalnoj sintezi

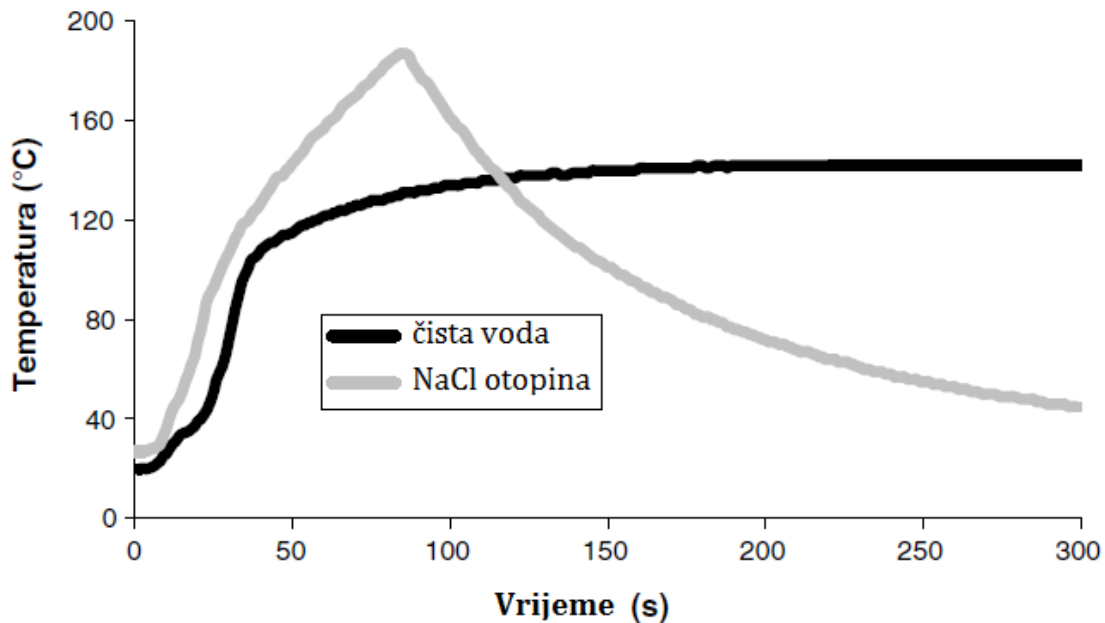
Sintetske organske reakcije u vodenom mediju provođene na sobnoj ili blago povišenoj temperaturi od velikog su interesa organskih sintetskih kemičara budući da vodu kao otapalo vrlo često karakteriziraju jedinstvena reaktivnost i selektivnost, odnosno hidrofobni efekti. Osim uobičajenih reakcija u vodenom mediju u temperaturnom području od 0 do 100 °C, moguće je provesti i reakcije kod temperatura iznad 100 °C (tzv. *superheated conditions*) u zatvorenim reakcijskim posudama zbog povoljnih promjena u fizikalnim i kemijskim karakteristikama vode kod visokih temperatura i tlakova. U tablici 11 prikazane su kemijske i fizikalne karakteristike vode kod različitih tlakova i temperatura.

Tablica 11. Kemijske i fizikalne karakteristike vode.

	Obična voda ($T < 150\text{ °C}$) ($p < 0.4\text{ MPa}$)	Blizu-kritična voda ($T = 150\text{--}350\text{ °C}$) ($p = 0.4\text{--}20\text{ MPa}$)	Superkritična voda ($T > 374\text{ °C}$) ($p > 22.1\text{ MPa}$)
Temperatura (°C)	25	250	400
Tlak (bar)	1	50	250
Gustoća (g cm^{-3})	1	0.8	0.17
Dielektrična konstanta ϵ'	78.5	27.1	5.9
$\text{p}K_{\text{w}}$	14	11.2	19.4

Iz tablice 11 vidljivo je da dielektrična konstanta znatno opada s povećanjem temperature. Temperaturno područje od 150 do 300 °C, koje se naziva i blizu-kritično područje vode, od velikog je značaja za organsku sintetsku kemiju. U tom području voda poprima fizikalne i kemijske karakteristike polarnih organskih otapala pa ju nazivamo i **pseudoorganskim otapalom**. Naime, kod 250 °C voda ima sličnu gustoću i polarnost kao i acetonitril na sobnoj temperaturi. Pri takvim uvjetima tj. temperaturi, organski spojevi i reagensi postaju dobro topljivi u vodi. Ekološka važnost korištenja vode kao pseudoorganskog otapala proizlazi i iz činjenice da je na taj način olakšana i izolacija produkata i nusprodukata. Hlađenjem na sobnu temperaturu voda ponovno poprima svoje uobičajene fizikalne i kemijske karakteristike odnosno organski spojevi, konkretno produkti reakcije, postaju loše topljivi u vodi te se vrlo lako uklone filtracijom budući da organski spojevi u tom slučaju najčešće kristaliziraju. Također, u blizu-kritičnim uvjetima $\text{p}K_{\text{w}}$ vrijednost se smanjuje što znači da voda u tom slučaju postaje i bolja kiselina i bolja baza te se može ponašati u nekom reakcijskom mediju kao kiselina, baza ili oboje. Primjena superkritične vode u MW sintezi je ograničena budući da je vrlo teško zagrijati vodu primjenom MW dielektričnog zagrijavanja iznad 300 °C.

Tangens gubitka ($\tan \delta$) kao i kod organskih otapala i u slučaju vode značajno ovisi o temperaturi. Kako dielektrična konstanta vode značajno opada povišenjem temperature i $\tan \delta$ značajno opada. $\tan \delta$ vode može se znatno povećati npr. dodatkom male količine anorganske soli koja će povećati apsorpciju MW zračenja konduktivnim mehanizmom.

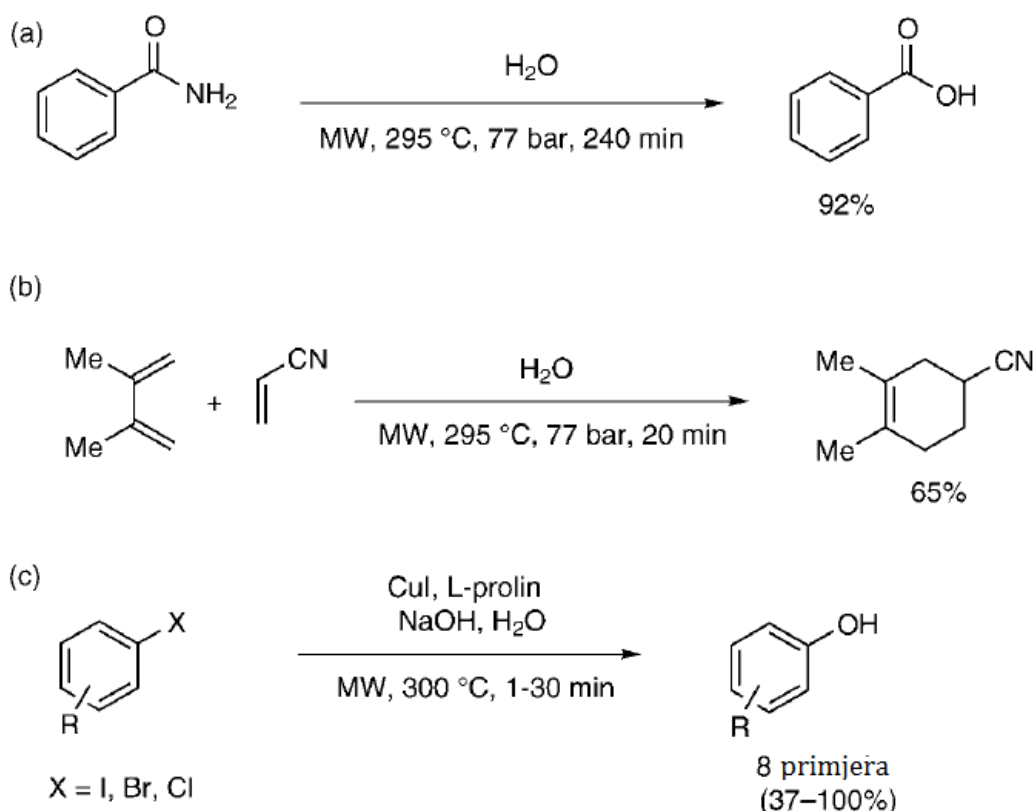


Slika 53. Temperaturni profili MW zagrijavanja čiste vode i otopine NaCl.

Slika 53 prikazuje temperaturne profile MW zagrijavanja 5 ml čiste vode i 5 ml 0,03 M otopine NaCl korištenjem konstantne snage od 150 W. Uzorak čiste vode u kratkom vremenskom periodu doseže maksimalno 130 °C dok uzorak otopine NaCl doseže pod istim uvjetima 190 °C. Smatra se da niska koncentracija dodane soli pri temperaturama od 200 do 250 °C ne bi smjela značajno utjecati na reaktivnost vode. Također, primjenom nekih supstrata ili metalnih katalizatora poput paladija, voda se vrlo brzo i efikasno može zagrijati na temperature više od 200 °C.

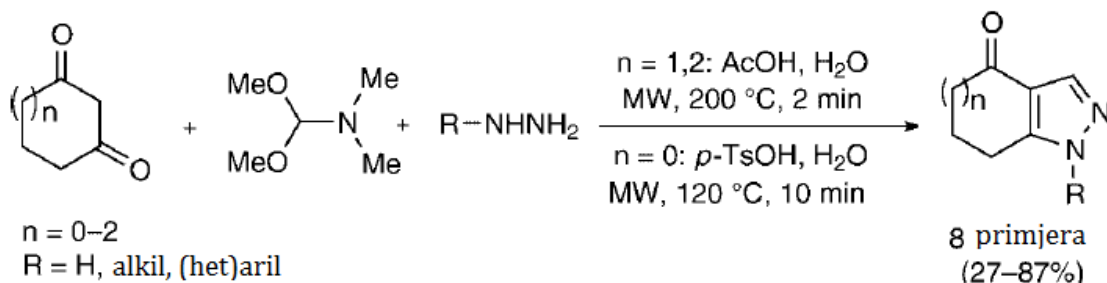
Primjena mikrovalne kemije u vodi zbog prethodno opisanih značajki, postala je vrlo važna u organskoj sintetskoj kemiji. Budući da maksimalan tlak većine jednofunkcijskih ili višefunkcijskih MW reaktora koji se koriste u laboratorijima ne prelazi 20 bar, većina kemijskih reakcija koje su objavljene u znanstvenim radovima provedene su na temperaturama oko 200 °C. Samo je nekoliko kemijskih reakcija provedeno na temperaturama višim od 200 °C i to u sofisticiranijim MW reaktorima u kojima je moguće raditi i s tlakovima višim od 20 bar.

Shema 8 prikazuje nekoliko primjera organskih reakcija provedenih na temperaturama oko 300 °C korištenjem *Synthos 3000* višefunkcijskog MW reaktora uz korištenje tlaka od 80 bar. Tako su Kremsner i Kappe proveli hidrolizu benzamida u benzojevu kiselinu bez dodavanja kiselog ili baznog katalizatora (a). Diels-Alderova reakcija (b) provedena na 295 °C za 20 minuta daje produkt u 65%-tnom iskorištenju, a kada se provodi na temperaturi oko 200 °C produkt nastaje samo u tragovima. U oba ova slučaja u reakcijsku smjesu dodana je 0,03 M otopina NaCl kako bi se poboljšala dielektrična svojstva vode i efikasnost apsorpcije MW zračenja. Direktna konverzija arilnih halogenida u odgovarajuće fenole daje puno veća iskorištenja kada se provodi na temperaturi od 300 °C u odnosu na reakciju provedenu kod 200 °C. To se posebno odnosi na arilne kloride i arilne bromide.



Shema 8. Primjeri organskih reakcija provedenih na temperaturama oko 300 °C.

Kao što je ranije spomenuto, zbog uobičajenog maksimalnog tlaka od 20 bar za većinu jednofunkcijskih i višefunkcijskih MW reaktora, najčešće se kemijske reakcije provode na temperaturama oko 200 °C. Molteni je zajedno sa suradnicima objavio sintezu fuzioniranih pirazola u trikomponentnoj *one-pot* reakciji korištenjem MW zračenja u vodenom mediju. Da bi reakcija bila uspješna i provedena za 2 minute na 200 °C, potrebno je dodati 2 ekvivalenta octene kiseline. Hlađenjem na sobnu temperaturu i miješanjem nastali produkti kristaliziraju te se vrlo lako odvoje filtracijom.



Shema 9. Primjeri sinteze fuzioniranih pirazola u vodenom mediju korištenjem MW zračenja.

U literaturi je opisan i niz reakcija i transformacija kataliziranih metalima poput Suzuki-jevih, Heckovih, Sonogashira ili Stille-ovih reakcija uspješno provedenih u vodi primjenom MW zračenja.

3.4. Ionske kapljevine u mikrovalnoj sintezi

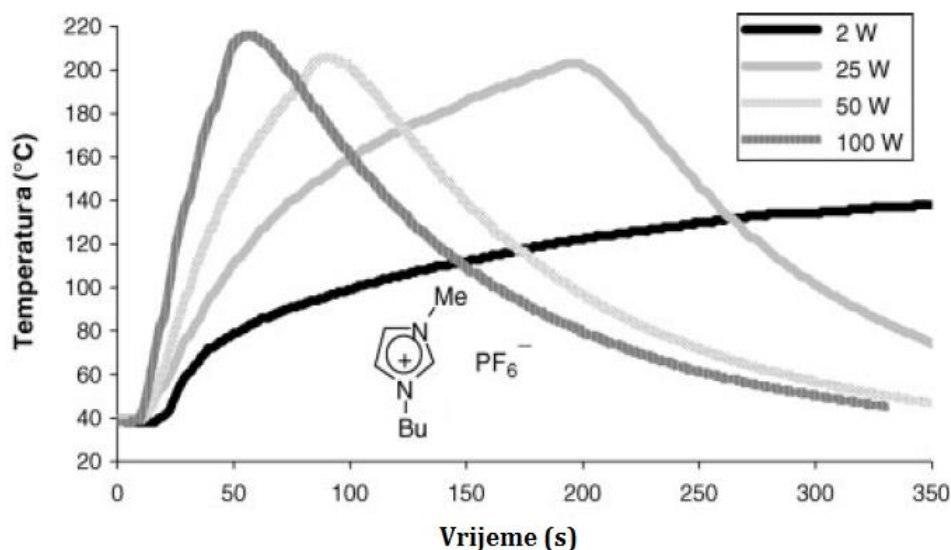
Ionske kapljevine su nova vrsta otapala koja se u potpunosti sastoje od iona. U strukturi najčešće imaju **organski kation** (većinom kvaterni dušikov atom) i **anorganski** ili **organski anion**. Na sobnoj temperaturi su otopine ili imaju temperaturu taljenja na temperaturi nižoj od 100 °C te nisu zapaljive. Imaju zanemarivo malen tlak para, ne miješaju se s nepolarnim otapalima pa se organski produkti lako uklone ekstrakcijom dok se ionske kapljevine regeneriraju. Karakterizira ih vrlo široko temperaturno područje u kojem se mogu koristiti (najčešće >300 °C) te niska toksičnost. Zbog svih navedenih karakteristika vrlo se često koriste kao ekološki prihvatljiva otapala.

Karakteristike ionskih kapljevina:

- ✓ organske soli koje su otopine na sobnoj temperaturi
- ✓ široko temperaturno područje (300 °C)
- ✓ polarna otapala
- ✓ ekološki prihvatljiva i netoksična
- ✓ vrlo efikasno apsorbiraju MW zračenje kondukcijskim mehanizmom

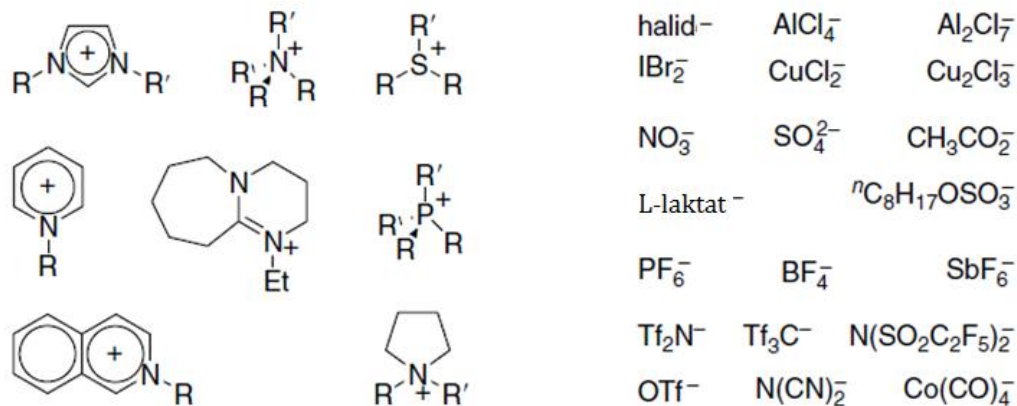
Gledajući iz aspekta MW kemije, vrlo značajna karakteristika je njihova izražena polarnost koja proizlazi iz vrste kationa ili aniona. Ionskom vodljivošću u vrlo se kratkom vremenskom periodu mogu efikasno zagrijati apsorpcijom MW zračenja bez značajne promjene ili povišenja tlaka pa prilikom rada s ionskim kapljevina nema značajnijih problema kod zadovoljavanja sigurnosnih aspekata.

Na slici 54 prikazan je temperaturni profil brzog MW zagrijavanja 1-butil-3-metilimidazolij-heksafluorofosfata različitim konstantnim snagama od 2 do 100 W. Uz korištenje snage od samo 2 W, ionska otopina se u vrlo kratkom vremenskom roku od 5 minuta može zagrijati do 140 °C. Korištenjem veće snage, ionska se kapljevina vrlo efikasno može zagrijati do temperatura iznad 200 °C u jednoj minuti.



Slika 54. Temperaturni profil MW zagrijavanja ionske kapljevine povećanjem snage.

Na slici 55 prikazane su strukture kationa i aniona koje se najčešće pojavljuju u ionskim kapljevinama.



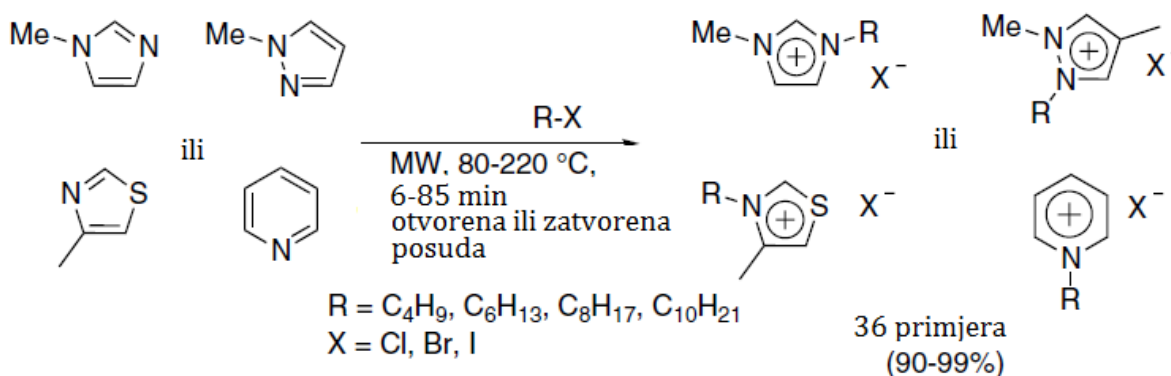
Slika 55. Najčešće primjenjivane ionske kapljevine.

Ionske kapljevine na tri su načina povezane s MW zračenjem:

- ✓ upotreba MW zračenja za sintezu ionskih kapljevin
- ✓ koriste se kao otapala, katalizatori ili reagensi u MW kemiji
- ✓ kao aditivi ili dodatak otapalima ili reakcijskim smjesama koje slabo apsorbiraju MW zračenje

Iako se smatraju ekološki prihvatljivim otapalima ili jednim od aspekata zelene kemije, njihova sinteza to nije budući da je za njihovo pročišćavanje potrebna velika količina organskih otapala.

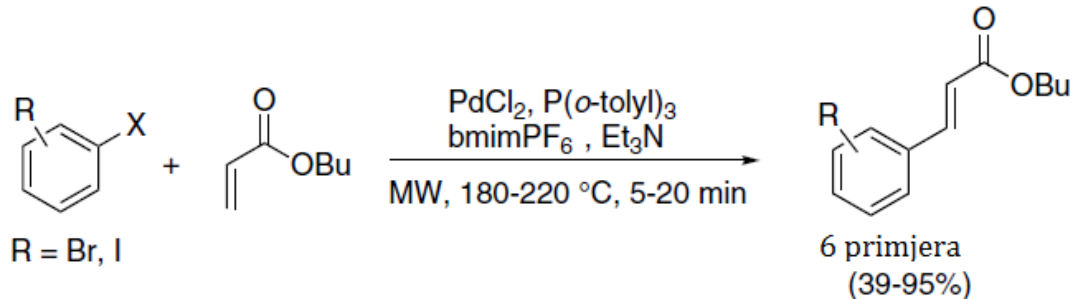
Ionske kapljevine koje imaju halogenidni ion kao anion se vrlo lako mogu sintetizirati reakcijom dušikovih heterocikla s alkil-halogenidima kao što je prikazano na shemi 10.



Shema 10. Primjer sinteze ionskih otopina korištenjem MW zračenja.⁶

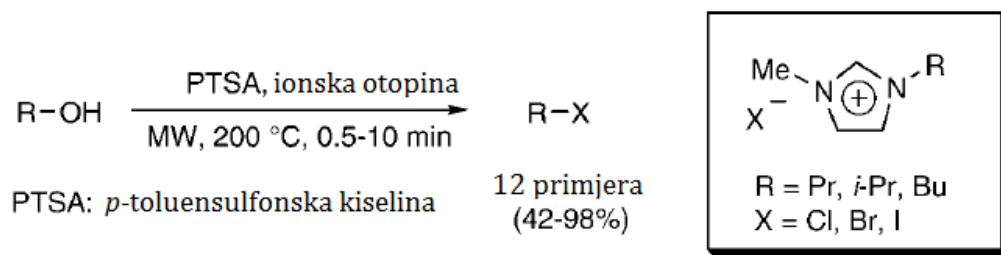
Korištenjem MW zračenja prikazane ionske kapljevine sintetizirane su u vrlo kratkom vremenskom periodu u odnosu na konvencionalni način sinteze istih a karakteriziraju ih i vrlo visoka iskorištenja. Također, na ovaj način značajno je smanjena i količina dodanog alkil-halogenida koji se u konvencionalnoj sintezi dodaje u vrlo velikom suvišku.

Veći značaj ima primjena ionskih kapljevina kao otapala za provođenje MW potpomognutih kemijskih reakcija. Primjer korištenja ionske kapljevine kao otapala za provođenje Heck-ove reakcije prikazan je na shemi 11. Reakcijom arilnih bromida ili arilnih jodida s butil-akrilatom u ionskoj kapljevini, u vrlo kratkom vremenskom periodu nastaju odgovarajući produkti.



Shema 11. Primjer MW potpomognute Heck-ove reakcije korištenjem ionske kapljevine kao otapala.

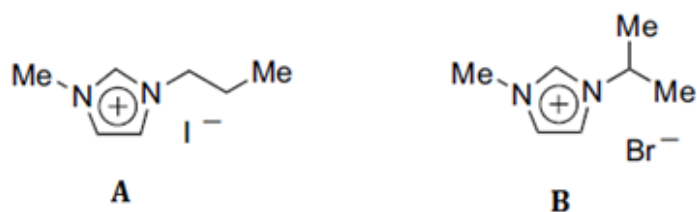
Na shemi 12 prikazana je MW potpomognuta sinteza primarnih alkilnih halogenida iz odgovarajućih alkohola pri čemu je ionska otopina bazirana na 1,3-dialkilimidazolij-halogenidu korištena i kao reagens i otapalo.



Shema 12. Primjer MW potpomognute sinteze uz korištenje ionske otopine kao otapala i reagensa.

Mnogobrojni eksperimenti u kojima su ionske kapljevine korištene kao aditivi otapalima koja slabije apsorbiraju MW zračenje pokazali su da čak i dodatak vrlo male količine ionske otopine (0,1 mmol/1 ml otapala) može značajno povisiti temperaturu reakcijskog medija u vrlo kratkom vremenskom periodu jer se mijenjaju njegova dielektrična svojstva. U tablici 12 prikazani su rezultati koji su dobiveni proučavanjem temperaturnih efekata uslijed zagrijavanja otapala uz dodatak ionskih kapljevina A ili B te bez dodavanja ionskih kapljevina kao aditiva za efikasniju apsorpciju MW zračenja. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da dodatak vrlo male količine ionske kapljevine A ili B značajno povećava temperaturu takvog reakcijskog medija u relativno brzom vremenskom periodu ovisno o vrsti otapala. Najizraženiji efekt uočen je kod heksana a najmanje izražen efekt kod korištenja toluena kao otapala.

Usprkos svim navedenim prednostima korištenja ionskih kapljevina u MW sintezi, postoje i neki nedostaci. Tako je primjerice korištenje ionskih kapljevina neprikladno za određene vrste kemijskih reakcija te dodatak vrlo male količine ionske kapljevine može preusmjeriti sintezu u smjeru nastajanja neželjenih nusprodukata. Također je uočena i termalna nestabilnost nekih ionskih kapljevina s alkil-imidazolnom jezgrom u prisutnosti jakih nukleofila koji reagiraju s alkilnom grupom ionske kapljevine.

Tablica 12. Temperaturni efekti uslijed MW zagrijavanja korištenjem ionskih kapljevina A i B.

Otapalo	Dodana ionska kapljovina	Temperatura (°C)	Vrijeme (s)	Temperatura (°C) bez ionske kapljovine
Heksan	A	217	10	46
	B	228	15	
Toluen	A	195	150	109
	B	234	130	
THF	A	268	70	112
	B	242	60	
Dioksan	A	264	90	76
	B	246	60	

Fizikalno-kemijske karakteristike, prednosti i nedostatci te primjena ionskih kapljevina:

PREDNOSTI	NEDOSTATCI
<ul style="list-style-type: none"> • nizak tlak para • nisu zapaljive • lako odvajanje produkata i recikliranje katalizatora • visoka topljivost plinova • aditivi nepolarnim otapalima ili onima koja slabije apsorbiraju MW zračenje 	<ul style="list-style-type: none"> • otežano pročišćavanje uz korištenje velike količine organskih otapala • visoka viskoznost • komercijalno vrlo skupe • toksičnost nije u potpunosti objašnjena • reagiraju s jakim nukleofilima
SVOJSTVA	PRIMJENA
<ul style="list-style-type: none"> • struktura soli s organskim kationom i organskim ili anorganskim anionom • vrlo brzo i efikasno apsorbiraju MW zračenje • visoka topljivost organskih reagensa ili katalizatora • visoka topljivost plinova • ne miješaju se s nekim organskim otapalima 	<ul style="list-style-type: none"> • moguća primjena kao otapala, reagensa ili aditiva za nove i selektivne kemijske reakcije • reakcije se provode u koncentriranim uvjetima • ubrzanje reakcija koje uključuju korištenje plinova • recikliranje katalizatora

4. KAKO ZAPOČETI S MIKROVALNOM SINTEZOM

4.1. Zašto koristiti mikrovalovima potpomognutu sintezu

Kao što je već ranije spomenuto, u kemiji, a posebice organskoj sintezi, mikrovalovima potpomognute kemijske reakcije postale su uobičajene tehnike u eksperimentalnom radu te se uspješno primjenjuju u laboratorijima, pilot postrojenjima i industriji. Postoje mnogobrojne prednosti korištenja MW zračenja, a neke od najvažnijih prednosti zbog kojih bi ova metoda trebala biti prvi izbor su:

- značajno skraćanje reakcijskog vremena u minute ili sekunde zbog visokih temperatura koje se mogu postići
- vrlo visoka iskorištenja reakcija uz nastajanje zanemarive ili minimalne količine nusprodukata
- čistije reakcije zbog smanjenog broja nusprodukata, većeg iskorištenja i olakšane separacije nastalih produkata
- vrlo visoka ponovljivost eksperimenata zbog dobre kontrole temperature i ostalih reakcijskih parametara te homogenog polja MW zračenja
- mogućnost postizanja reakcijskih uvjeta (visoka temperatura ili tlak) koji se ne mogu postići konvencionalnim načinima zagrijavanja

4.2. Razvoj metode

MW zračenje se u sintetskoj kemiji još uvijek primjenjuje za ubrzavanje kemijskih reakcija koje se provode konvencionalnim načinima zagrijavanja smanjujući značajno na taj način ukupno vrijeme trajanja reakcija. U zadnjih nekoliko godina MW potpomognute reakcije koriste se i kao prvi izbor kod optimiranja i provođenja kemijskih reakcija bez prethodno preliminarno provedenih eksperimenata konvencionalnim načinima.

Nakon što je MW zračenje odabrano kao prvotni izbor za provođenje neke kemijske reakcije potrebno je **pretražiti baze podataka** kako bi se prikupili podatci o eksperimentalnim uvjetima provođenja reakcije. Ako se reakcija provodi u otvorenoj posudi na atmosferskom tlaku, tada će temperature koje se mogu postići apsorpcijom MW zračenja biti limitirane. Prednost provođenja takvih eksperimenata je mogućnost korištenja standardnog laboratorijskog posuda u MW reaktoru te provođenja sinteze na većoj skali. Kao što je ranije i navedeno, većina MW potpomognutih reakcija provodi se korištenjem zatvorenih reakcijskih posuda što omogućava provođenje reakcija na višim tlakovima od atmosferskog te postizanje znatno viših temperatura. U takvim uvjetima, neka od uobičajenih otapala koja se koriste u organskoj sintezi, mogu se zagrijati znatno više od uobičajenih temperatura vrelišta. Tako se primjerice metanol koji ima temperaturu vrelišta 65 °C može zagrijati i do temperatura od 165 °C. Takve reakcije se provode na manjoj skali zbog maksimalnog dopuštenog volumena reakcijske smjese. Sljedeći korak u razvoju metode je **odabir odgovarajućeg otapala** koje može biti od velike važnosti za uspješno provođenje kemijskih reakcija.

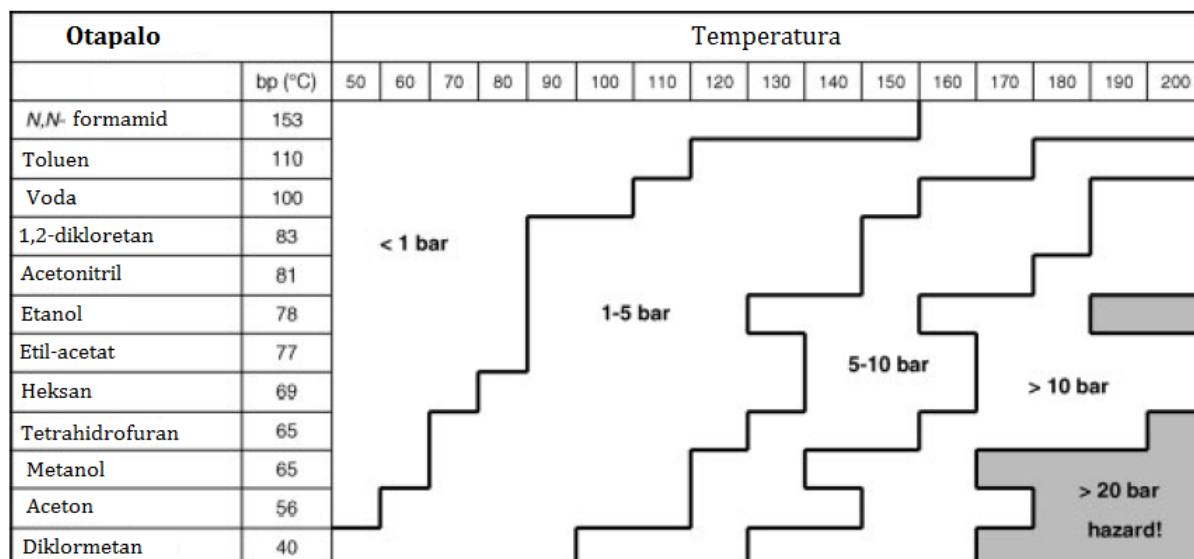
U većini slučajeva MW kemijska sinteza provodi se u istom otapalu u kojem je provedena ta reakcija konvencionalnim načinom. Glavni kriterij za odabir otapala nije temperatura vrelišta budući da se pod tim uvjetima mogu postići znatno više temperature od temperature vrelišta, nego su to dielektrične karakteristike. Što je veći $\tan \delta$ to je reakcijska smjesa polarnija i efikasnija je apsorpcija MW zračenja (tablica 13).

Tablica 13. Fizikalne karakteristike najčešćih otapala.

Otapalo	Tv (°C)	ϵ'	ϵ''	$\tan \delta$	Apsorpcija MW zračenja
Etilen- glikol	197	37.0	49.950	1.350	vrlo dobro
Dimetilsulfoksid	189	45.0	37.125	0.825	dobro
Etanol	78	24.3	22.866	0.941	dobro
Metanol	65	32.6	21.483	0.659	dobro
Voda	100	80.4	9.889	0.123	umjereno
1-Metil-2-pirolidon	204	32.2	8.855	0.275	umjereno
N,N-dimetilformamid	153	37.7	6.070	0.161	umjereno
1,2-Diklorbenzen	180	9.9	2.772	0.280	umjereno
Acetonitril	81	37.5	2.325	0.062	umjereno
Diklormetan	40	9.1	0.382	0.042	slabo
Tetrahidrofuran	66	7.4	0.348	0.047	slabo
Toluene	110	2.4	0.096	0.040	vrlo slabo

Prvi eksperiment trebao bi biti proveden u istom otapalu koje je korišteno i za provođenje iste kemijske reakcije konvencionalnim načinom. Ukoliko se ne postigne zadovoljavajuća ciljana temperatura u nekom kraćem vremenskom periodu, potrebno je razmisliti o upotrebi polarnijeg otapala koje će jače apsorbirati MW zračenje te omogućiti postizanje visoke temperature. Tada se najčešće koriste acetonitril, DMF, alkoholi ili voda. Ako se koriste slabo apsorbirajuća otapala poput toluena, diklormetana, THF (tetrahidrofuran) ili dioksana, potrebno je koristiti smjese s polarnim otapalima ili dodati aditive koji će bolje apsorbirati MW zračenje. Pri provođenju eksperimenata potrebno je voditi računa i o smanjenju polarnosti otapala na vrlo visokim temperaturama uslijed pada vrijednosti dielektričnog gubitka ϵ'' i tangensa gubitka $\tan \delta$ s povišenjem temperature.

Kada se otapala zagrijavaju na temperature više od temperatura vrelišta, tlak para znatno raste pa je potrebno voditi računa o tome kod provođenja eksperimenata. U većini MW reaktora reakcijske posude imaju maksimalni dozvoljeni volumen od 10 ml, a najčešće se radi s volumenima od 5 do 7 ml (slika 56). Također je potrebno paziti i na minimalni dozvoljeni volumen s kojim se može raditi zbog IR senzora koji se nalaze u kućištu MW reaktora na odgovarajućoj visini.

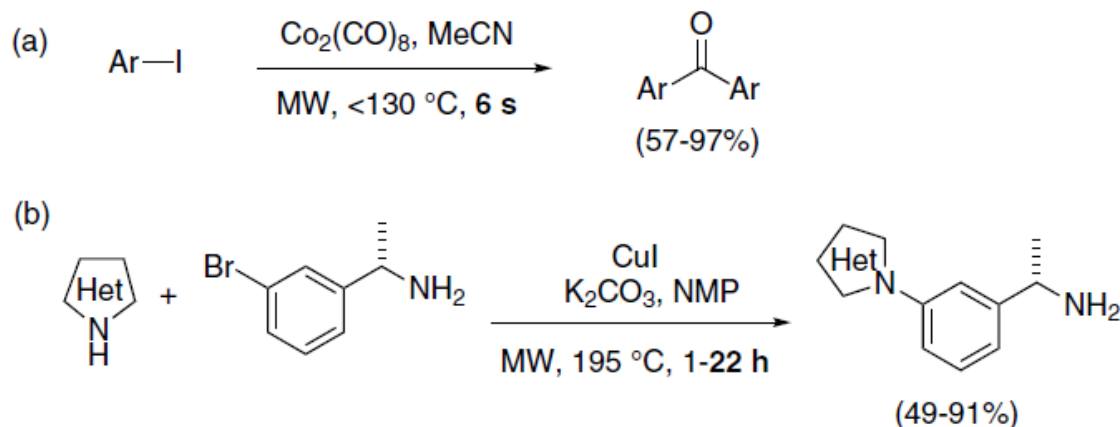


Slika 56. Tlak para nekih otapala kod odgovarajućih temperatura.

Neke kemijske reakcije mogu biti provedene i bez dodavanja otapala (engl. *dry media reactions*), a u tom slučaju rast tlaka para reakcijske smjese je malen pa se takvi eksperimenti mogu provoditi i u otvorenim posudama. Nedostatak takvih reakcija je otežano miješanje i mjerenje temperature reakcijske smjese te mogućnost raspadanja ili dekompozicije reakcijske smjese ili nastalih produkata.

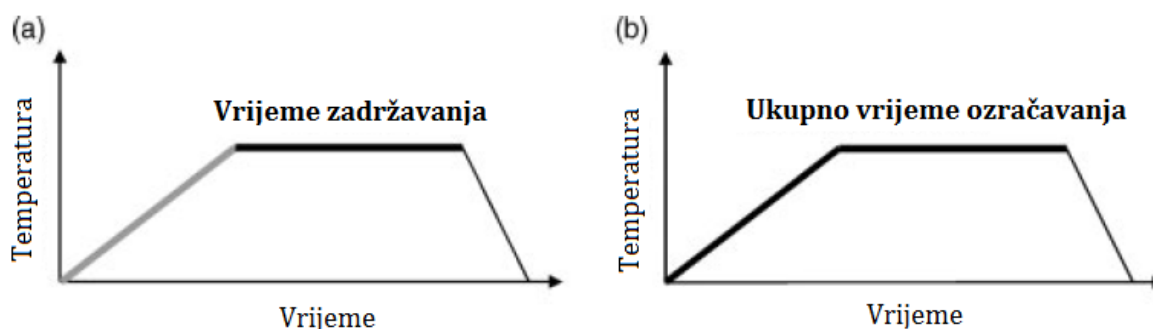
Nakon što je odabrano otapalo, **optimiraju se reakcijski uvjeti** koji uključuju **vrijeme, temperaturu** i **snagu MW zračenja**. Najvažniji reakcijski parametri za provođenje neke kemijske reakcije, bilo MW zračenjem ili konvencionalnim zagrijavanjem, su vrijeme reakcije i temperatura. Kada se optimira nova kemijska reakcija, uobičajeno se prvotno izabire temperatura koja je 30 do 40 °C niža od temperature vrelišta izabranog otapala. Eksperiment se potom provodi 5 do 10 minuta što bi trebalo dati dobar uvid u ishod reakcije koja se optimira. Pri odabiru temperature potrebno je voditi računa o fizikalno-kemijskim karakteristikama otapala i mogućnosti dekompozicije otapala ili reagensa. Tako se primjerice DMF iznad 180 °C u bazičnom mediju raspada na ugljični-monoksid i *N,N*-dimetilamin.

Uobičajena gornja dozvoljena temperaturna granica većine jednofunkcijskih Biotage MW reaktora je 250 °C, a onih korporacije CEM je 300 °C. Takva visoka temperatura omogućava optimizaciju i provođenje potpuno novih reakcija koje se ne mogu provesti konvencionalnim načinom. Smatra se da je, ako neka kemijska reakcija pod izabranim uvjetima ne završi za 60 minuta, potrebno mijenjati reakcijske uvjete (otapalo, reagensi, molarni uvjeti, temperatura, reakcijsko vrijeme). Do sada je najbrža kemijska reakcija provedena apsorpcijom MW zračenja trajala svega 6 s (shema 13a) a najduža kemijska reakcija trajala je 22 sata i odnosila se na bakrom katalizirano *N*-ariliranje (shema 13b).



Shema 13. Najkraća (a) i najduža (b) reakcija potpomognuta MW zračenjem.

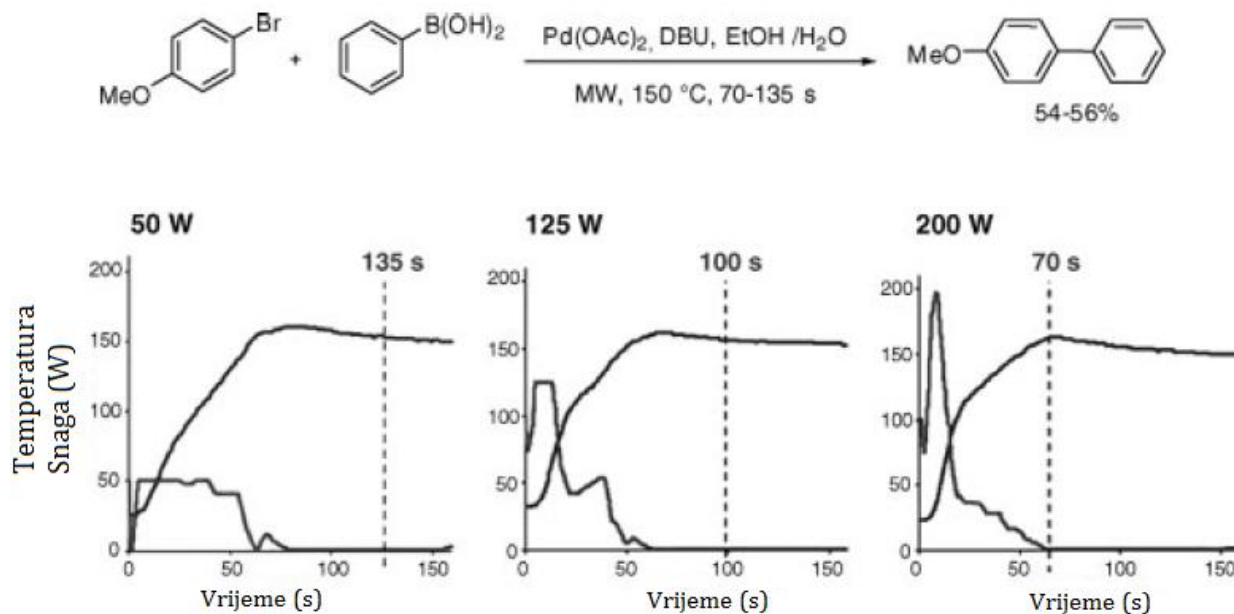
Kada se govori o vremenu trajanja neke reakcije, potrebno je razlikovati **ukupno vrijeme ozračavanja** i **vrijeme zadržavanja** (engl. *hold time*). Kada se koristi pojam vrijeme zadržavanja misli se na vrijeme koje je potrebno da se postigne željena temperatura (slika 57a, siva linija), a ukupno vrijeme ozračavanja podrazumijeva i vrijeme koje je potrebno da se reakcijska smjesa zagrije na željenu temperaturu i vrijeme koje je potrebno da neka kemijska reakcija završi (slika 57b, crna linija).



Slika 57. Vrijeme zadržavanja i ukupno vrijeme reakcije.

Treći važan reakcijski parametar je izlazna snaga koja se koristi u nekom MW reaktoru. Inicijalna snaga koja se koristi ovisi o željenoj temperaturi koja se treba postići kao i apsorpcijskoj moći otapala koje se koristi. Ukoliko je apsorpcijska moć otapala ili reakcijske smjese vrlo visoka, potrebna je niža inicijalna snaga da se postigne željena temperatura.

Na slici 58 prikazana je Suzuki-jeva reakcija koja je završila za 70 sekundi korištenjem izlazne snage od 200 W dok je ukupno vrijeme trajanja reakcije kada se koristila inicijalna snaga od 50 W bilo 135 sekundi. Promjenom izlazne snage magnetrona nije se mijenjalo iskorištenje reakcije.



Slika 58. Suzuki-jeva reakcija provedena korištenjem različitih izlaznih snaga.

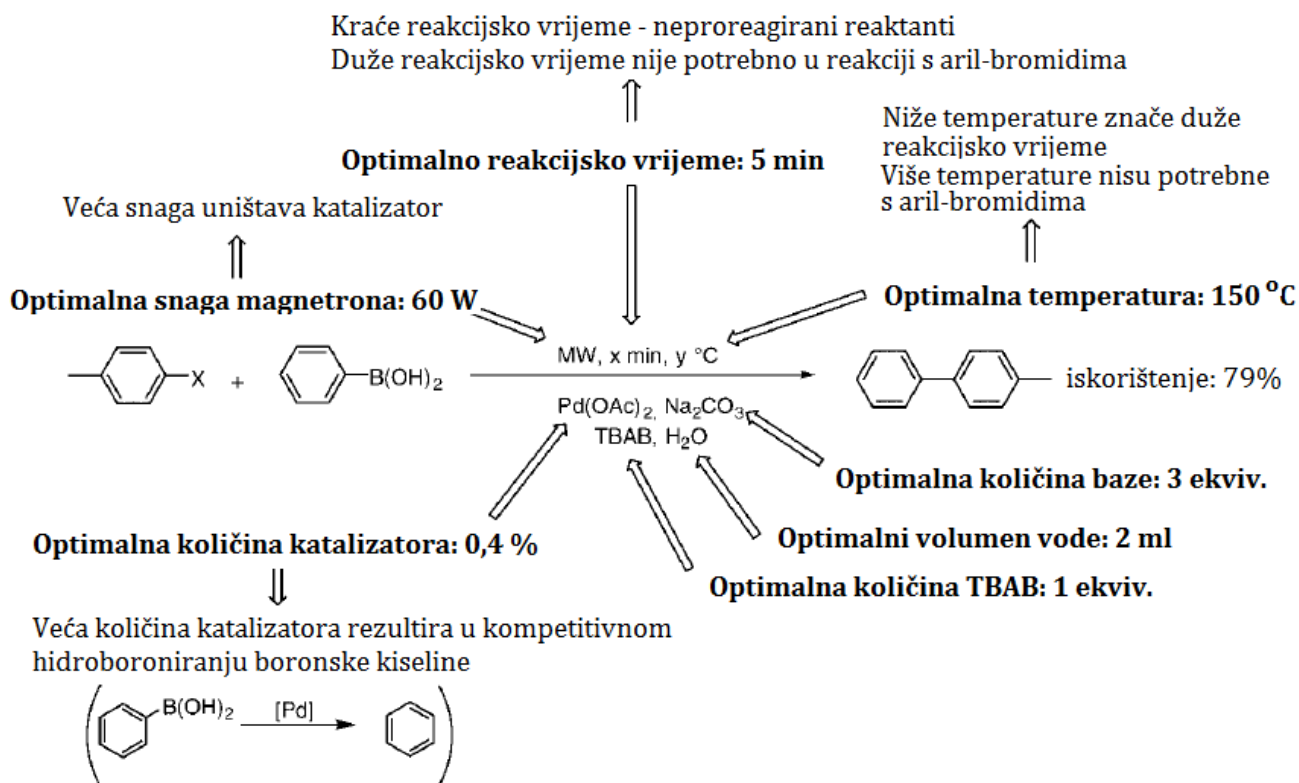
Ukoliko prvotni izbor reakcijskih uvjeta ne daje zadovoljavajuće rezultate, pristupa se **optimizaciji reakcijskih uvjeta**. Optimizacija MW sinteze vrlo je slična optimizaciji neke kemijske reakcije koja se provodi konvencionalnim načinom budući da su temperatura i reakcijsko vrijeme dva najvažnija parametra koja se mogu optimirati. Ukoliko reakcija nije završila ili nije došlo do konverzije reaktanata u željene produkte, potrebno je povisiti temperaturu. Pri tome je potrebno voditi računa o eventualnoj temperaturnoj nestabilnosti reagensa ili katalizatora pa se ponekad, ako se radi na vrlo visokim temperaturama, koristi manje reaktivni reagens koji je stabilan na visokoj temperaturi. Potpuna konverzija reaktanata u produkte se može postići i produživanjem vremena ozračavanja ili povećanjem inicijalne snage magnetrona. Ako je prilikom provedbe eksperimenta kod odabranih reakcijskih uvjeta došlo do raspadanja reaktanata ili produkata potrebno je sniziti temperaturu reakcijske smjese. Ukoliko na povišenoj temperaturi nastane željeni produkt koji se raspada uslijed djelovanja tih visokih temperatura, potrebno je skratiti reakcijsko vrijeme kako bi se izolirao ili detektirao produkt prije nego se raspadne. Isto tako može se smanjiti i koncentracija reakcijske smjese, promijeniti molarni omjeri reaktanata i/ili reagensa ili smanjiti inicijalna snaga magnetrona. Moguće je i da je kod provođenja prvog eksperimenta interkonverzija reaktanata u produkte potpuna i da je reakcija završena. U tom slučaju potrebno je optimizirati reakcijske parametre na način da se pronade najniža temperatura i najkraće reakcijsko vrijeme koje će i dalje omogućiti potpunu konverziju reaktanata uz zadržavanje iste vrijednosti iskorištenja reakcije.

U tablici 14 dan je prikaz mogućih problema koji se mogu javiti kod optimizacije MW potpomognute kemijske reakcije te predložena rješenja.

Tablica 14. Problemi koji se mogu pojaviti kod optimizacije MW sinteze.

Rezultat	Rješenje i mogućnosti
Reakcija nije išla ili nije postignuta potpuna konverzija	<ul style="list-style-type: none"> • povisiti temperaturu reakcije • produžiti reakcijsko vrijeme • promijeniti otapalo, katalizator, reagens, molarne omjere reaktanata i reagensa <i>itd.</i> • povisiti koncentraciju reakcijske smjese • povisiti inicijalnu snagu magnetrona
Dekompozicija (raspadanje) reagensa/produkta	<ul style="list-style-type: none"> • sniziti temperaturu reakcije • skratiti reakcijsko vrijeme • promijeniti i zamijeniti reagens s onim koji je temperaturno stabilniji • smanjiti koncentraciju • sniziti inicijalnu snagu magnetrona
Reakcija završena	<ul style="list-style-type: none"> • skraćivati reakcijsko vrijeme tako dugo dok je i dalje postignuta potpuna interkonverzija i isto iskorištenje produkata

Slika 59 prikazuje optimizaciju Suzuki-jeve reakcije.



Slika 59. Optimizacija Suzuki-jeve reakcije.

Kod provođenja MW potpomognute kemijske sinteze potrebno je voditi računa o sigurnosnim aspektima upotrebe MW reaktora, a najvažniji su dani u tablici 15.

Tablica 15. Sigurnosni aspekti MW sinteze.

Sigurnosni aspekti kod korištenja MW reaktora
<ul style="list-style-type: none"> • koristiti samo ispravne MW reaktore • ne koristiti oštećene ili neispravne MW reaktore i popratno posuđe • uvijek počinjati sintezu na manjoj skali i s manjim količinama • držati se uputa o minimalnom i maksimalnom dozvoljenom volumenu reakcijskih posuda • razumjeti mehanizam kemijske reakcije koja se provodi • biti oprezan ako se prilikom provođenja reakcije razvijaju plinovi • paziti na ukupan tlak para reakcijske smjese • paziti na stabilnost i svojstva korištenih otapala i reagensa • biti oprezan kada se sintetiziraju spojevi s rizičnim funkcionalnim skupinama poput NO, NO₂, N₃ • izbjegavati korozivne reagense i/ili reaktante • razumijeti kinetičke parametre reakcije koja se provodi • biti oprezan prilikom rada s materijalima ili reagensima koje karakterizira visoka moć apsorpcije MW zračenja (heterogeni materijali, grafit, zeoliti) • osigurati adekvatno i jako miješanje naročito kod heterogenih reakcijskih smjesa ili provođenja reakcija u krutom stanju ili onih bez otapala

Kao što je već više puta spomenuto, MW zagrijavanje ima puno svojih prednosti, ali i neke nedostatke koji su prikazani u tablici 16.

Tablica 16. Prednosti i nedostatci MW zagrijavanja.

Prednosti MW zagrijavanja	Nedostatci MW zagrijavanja
<ul style="list-style-type: none"> • brzi prijenos energije i zagrijavanje uslijed ozračivanja MW zračenjem • brzo zagrijavanje otapala iznad temperature vrelišta • skraćeno reakcijsko vrijeme • viša iskorištenja/čišće reakcije • provođenje reakcija koje se ne mogu provesti konvencionalnim načinom • odlična kontrola reakcijskih parametara (temperatura, tlak) • idealno i za reakcije na većoj skali i automatizaciju • provođenje heterogenih reakcija 	<ul style="list-style-type: none"> • nemogućnost direktnog praćenja kemijske reakcije • nemogućnost dodavanja reagensa ili katalizatora prilikom provođenja reakcije kod standardnih MW reaktora • nije primjenjiva za industrijske pogone osim nekoliko vrlo skupih pilot postrojenja ili reaktora za scale-up • visoka cijena MW reaktora • lokalna pregrijavanja • mala duljina penetracije ako se radi o heterogenim reakcijskim smjesama

5. MIKROVALNO ZRAČENJE U PROCESNOJ KEMIJI

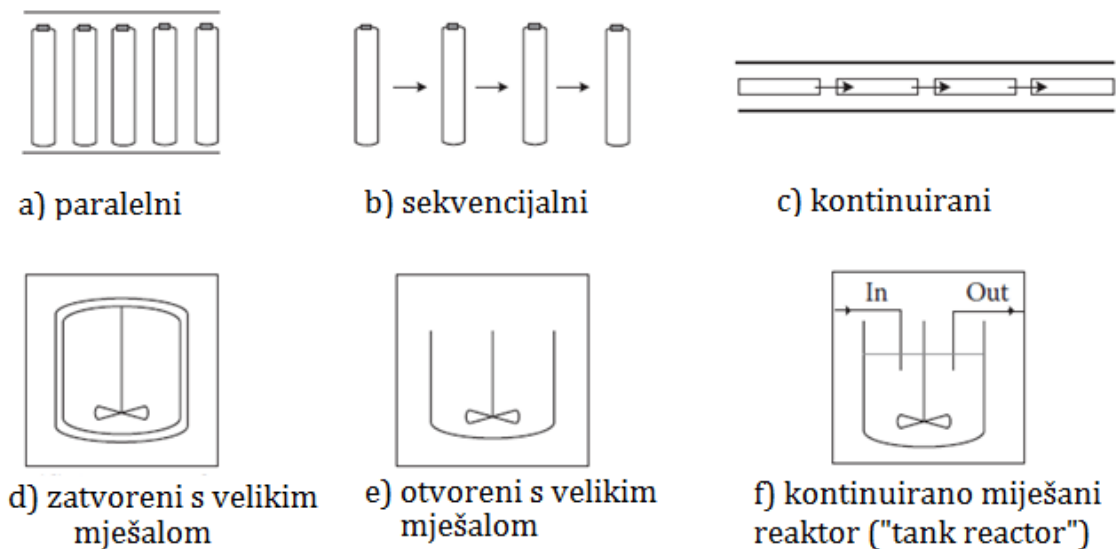
U modernoj MW sintezi mogu se koristiti brojne procesne tehnike koje kombiniraju jednofunkcijske i višefunkcijske MW reaktore. MW procesne tehnike najčešće podrazumijevaju proizvodnju na velikoj skali većinom u pilot postrojenjima ili industriji. MW zračenje koristi se u pilot postrojenjima i industriji za pročišćavanje, sušenje, polimerizaciju, analizu i analitičke metode, organsku sintezu, kemiju okoliša proizvodnju hrane. Već početkom devedesetih godina prošlog stoljeća pojavljuju se prve publikacije koje opisuju korištenje MW zračenja za scale-up, a od početka 21. stoljeća takvi MW reaktori, koji se mogu koristiti u procesnoj kemiji za proizvodnju većih količina produkata, postaju vrlo važni za razvoj kemijske, a posebice farmaceutske industrije. U zadnjih desetak godina velika se pažnja posvećuje razvoju novih MW reaktora i metoda za primjenu u procesnoj kemiji.

Kod provođenja reakcija na većoj skali najveći problem je stvaranje temperaturnih gradijenata zbog velike količine reakcijske smjese koja se ozračava MW zračenjem te reakcijska smjesa u MW reaktoru nije jednoliko zagrijavana. Zbog toga može doći do smanjenja iskorištenja reakcije uslijed veće količine neproreagiranih reaktanata ili zbog temperaturnih gradijenata može doći do dekompozicije ili raspadanja reaktanata ili reagensa. Dakle, zbog male duljine penetracije dolazi do nejednolikog zagrijavanja pri čemu reakcijska smjesa u sredini MW reaktora ne apsorbira dovoljno MW zračenja. Danas se u procesnoj kemiji koriste MW reaktori koji su pogodni za sintezu od 10 g do 1 kg produkata. U tablici 17 prikazane su kemijske reakcije koje su više ili manje pogodne za scale-up.

Tablica 17.

	Prikladne za scale up	Neprikladne za scale-up
Glavne klase reakcija	<ul style="list-style-type: none"> • adicijske kondenzacije • alkiliranje/aciliranje • sinteza heterocikla • hidrogeniranje • S_NAr reakcije 	<ul style="list-style-type: none"> • formiranje amidne veze • skidanje zaštitnih skupina • adicije na funkcionalne skupine • interkonverzije funkcionalnih skupina
Manje klase reakcija	<ul style="list-style-type: none"> • cikloadicije • Friedel-Craftsovo alkiliranje • metal-katalizirane reakcije (Suzukijeva, Heckova) • sinteza polimera i peptida • termička pregrađivanja 	<ul style="list-style-type: none"> • Grignardove reakcije • organometalne reakcije na niskoj temperaturi (litiranje) • oksidacije i redukcije (metalni hidridi)
Ostali reakcijski parametri	<ul style="list-style-type: none"> • reakcije u autoklavima • reakcije s plinovima • reakcije s reagensima na krutoj fazi • reakcije u vodi 	

Na slici 60 prikazani su najvažniji načini MW kemijske sinteze u procesnoj kemiji.



Slika 60. Vrste MW reaktora u procesnoj kemiji.

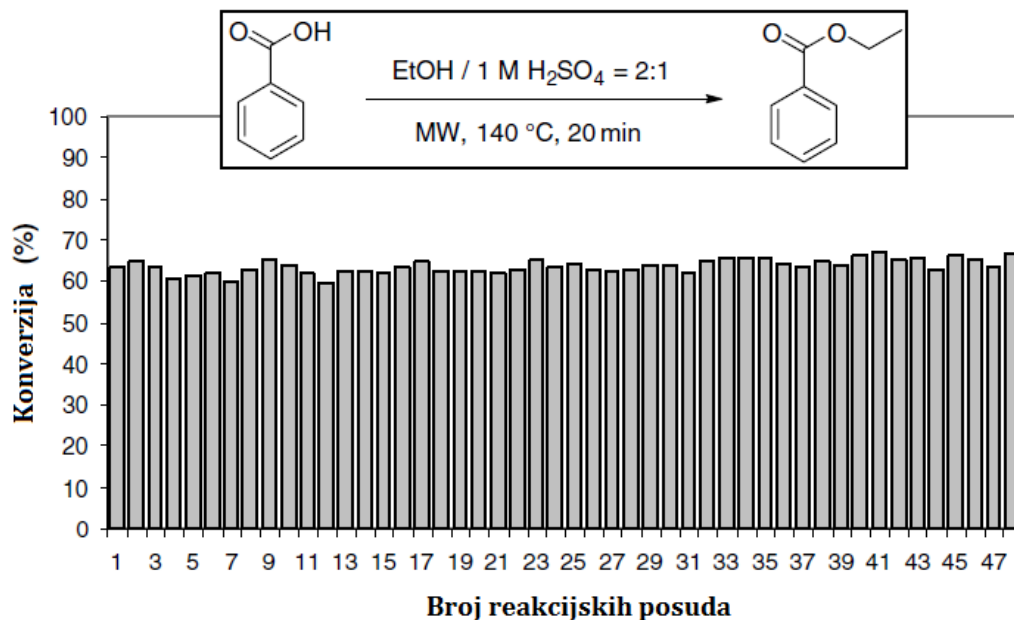
5.1. Paralelni scale-up

Ovaj način provedbe kemijske reakcije je vrlo sličan metodi korištenja višefunkcijskog MW reaktora te radi na principu istovremenog korištenja većeg broja reakcijskih posudica. Najčešće se koristi 6 do 20 reakcijskih posuda koje se kontinuirano zagrijavaju te imaju iste reakcijske parametre iako neki proizvođači nude i nosače za veći broj reakcijskih posuda (48 ili 96 za *Synthos 3000* MW reaktor). Maksimalno se radi s ukupnim volumenom do 1 l, a na taj se način može proizvesti i do 100 g produkta dnevno. Koristi se u manjim postrojenjima ili u farmaceutskoj industriji za proizvodnju manjih količina. Na slici 61 prikazani su neki tipovi MW reaktora za paralelni scale-up.



Slika 61. MW reaktori za paralelni scale-up.

Homogenost reakcija provedenih u 48 reakcijskih posuda koje su istovremeno ozračavane studirana je na primjeru kiselo-katalizirane esterifikacije benzojeve kiseline s etanolom. Iskorištenja u pojedinim reakcijskim posudama kretala su se od 60 do 67% uz standardnu devijaciju od 1,7%.



Slika 62. Esterifikacija provedena u 48 reakcijskih posuda ozračavanih istovremeno.

Nedostatak ovakve metode je zasigurno punjenje i pražnjenje reakcijskih posuda, ali je ponovljivost eksperimenata vrlo visoka.

5.2. Scale-up u slijedu

Ova metoda procesne MW kemije koristi jedan jednofunkcijski MW reaktor s manjom reakcijskom posudom pa se vrlo rijetko javljaju problemi s pojavom temperaturnih gradijenata ili nejednolikim zagrijavanjem reakcijske smjese apsorpcijom MW zračenja. Na slici 63 prikazan je primjer MW reaktora za scale-up u slijedu.



Slika 63. MW jednofunkcijski reaktor za scale-up u slijedu.

Kod primjene ovakve metode procesne kemije, reakcijske smjese koje se najčešće koriste su homogene kako bi se olakšalo provođenje reakcije i ispumpavanje reakcijske smjese nakon što reakcija završi. Moguće je proizvesti i nekoliko stotina grama produkata u jednom danu. Primjenom automatiziranog slijednog scale-upa moguće je istovremeno provesti reakcije korištenjem različitih otapala, reagensa ili katalizatora u različitim reakcijskim posudama te svaka od korištenih posuda ima svoj temperaturni profil. U tablici 18 dana je usporedba paralelnog i automatiziranog slijednog scale-upa.

Tablica 18. Usporedba paralelnog i automatiziranog slijednog scale-upa.

Paralelni scale-up	Automatizirani slijedni scale-up
<ul style="list-style-type: none"> • veća izlazna količina produkata • veća skala • slabija kontrola temperature i tlaka • isto otapalo u svim reakcijskim posudama • isti reagensi • sve reakcijske posude imaju isti temperaturni profil zagrijavanja 	<ul style="list-style-type: none"> • manja izlazna količina produkata • manja skala • bolja kontrola temperature i tlaka • mogu se koristiti različita otapala • korištenje različitih reagensa ili katalizatora • za svaku reakcijsku posudu postoji specifičan temperaturni profil zagrijavanja

5.3. Scale-up korištenjem veće reakcijske posude

U ovoj metodi procesne kemije mogu se koristiti otvorene ili zatvorene reakcijske posude volumena od 1 do 3,5 l. Što je veća reakcijska posuda, problem duljine penetracije i homogenog zagrijavanja reakcijske smjese MW zračenjem postaje veći.



Slika 64.

Pri tome je potrebno zadovoljiti neke sigurnosne aspekte, a problem sigurnosti vezan je uz visoki tlak para koji se javlja kod superzagrijavanja otapala. Zbog vrlo visokih tlakova i temperatura, za kućište i reakcijske posudu moraju biti korišteni posebni materijali poput kvarca, keramike ili teflona. Na slici 64 prikazan je MW reaktor koji koristi reakcijsku posudu velikog volumena za provođenje MW kemijskih reakcija. Prilikom provođenja reakcije mogu se javiti problemi vezani za hlađenje reakcijske smjese pa se koristi komprimirani zrak ili otapala. Vrijeme hlađenja je često puno duže nego ukupno reakcijsko vrijeme što povećava vrijeme trajanja ukupnog ciklusa.

6. MIKROVALNA KEMIJA U VODI

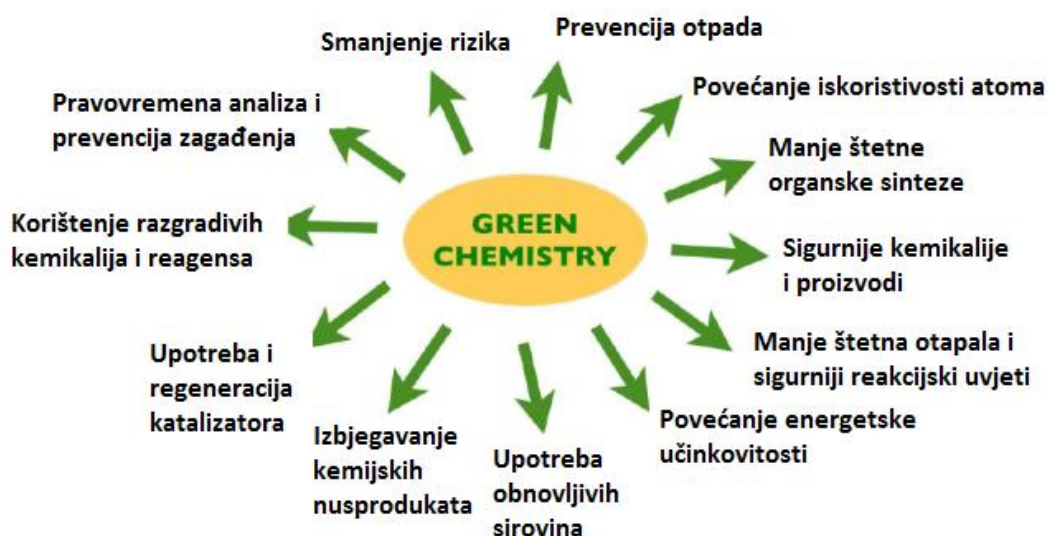
6.1. Osnovni principi zelene kemije

Osnovni koncept zelene kemije podrazumijeva zaštitu okoliša otkrićem novih kemijskih procesa i reakcija koje sprječavaju zagađenje. Odnosi se na sve aspekte kemije, a posebnu važnost ima **farmaceutska zelena kemija** koja se bavi razvojem novih, učinkovitih i ekološki prihvatljivih sintetskih metoda. Osnovni zadatak kod razvoja zelenih metoda ili procesa je smanjena disperzija opasnih i štetnih kemikalija i otpada u okoliš koja mora biti minimalna ili kompletno eliminirana. Također je važna i potrošnja materijala i energije koja mora biti minimalna da bi se osigurala maksimalna učinkovitost.

Osnovni zahtjevi i smjernice zelene kemije su:

- maksimalna količina reaktanata i reagensa se pretvara u korisne produkte
- nastajanje otpada je minimizirano optimiranjem i dizajniranjem reakcija
- korištenje bezopasnih materijala i otapala kada god je to moguće
- sigurnosni aspekti i sigurnost takvih reakcija i procesa su vrlo visoki
- energetski učinkoviti procesi
- recikliranje reagensa i katalizatora
- upotreba benignih kemikalija i ekonomičnih sintetskih metoda s minimalnim brojem sintetskih koraka i nusprodukata
- sprječavanje upotrebe lako isparljivih i toksičnih otapala
- efikasno zbrinjavanje nastalog kemijskog otpada
- kao zamjena za toksična otapala se koriste bio-otapala, superkritični fluidi i ionske otopine
- korištenje energetski učinkovitih i blagih reakcijskih uvjeta

Sintetski protokol nekog eksperimenta ili procesa često ne zadovoljava sve uvjete zelene kemije a što je više zadovoljenih uvjeta, proces je "zeleniji".



Slika 65. Glavni aspekti zelene kemije.

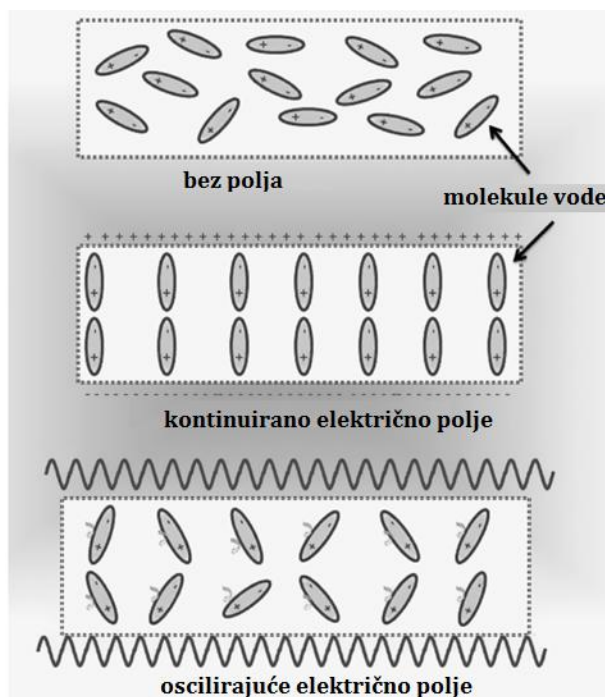
6.2. Voda kao zeleno otapalo

Jedan od najvažnijih prioriteta zelene kemije je upotreba zelenih otapala ili provođenje reakcija bez otapala (engl. *solvent free*). Zeleni proces mora biti primjenjiv na industrijskoj skali ili barem u pilot postrojenjima.

Prednosti korištenja vode općenito u kemiju su: *dostupna je u velikim količinama, jeftina, netoksična, nekorozivna I nezapaljiva, ima visoki tlak para itd.*

Glavni nedostaci korištenja vode u kemiji su: *velika većina organskih spojeva je slabo i/ili nije topljiva u vodi – heterogene otopine, problem izolacije produkata jer uparavanje nije ekonomski isplativ proces itd.*

Ukoliko se kombiniraju sve prednosti vode kao otapala za kemijske reakcije u zelenoj kemiji zajedno sa svim prednostima MW zagrijavanja, može se zaključiti da će upotrebom vode u MW kemiji kao polarnog otapala s vrlo povoljnim dielektričnim svojstvima doći do značajnog ubrzanja kemijskih reakcija uz nastajanje produkata u vrlo visokim iskorištenjima. Sve prednosti vode kao pogodnog otapala za provođenje MW potpomognutim kemijskih reakcija navedene su ranije a jedan od važnijih aspekata zelene kemije koji na taj način može biti zadovoljen je optimirana potrošnja energije. Molekule vode se pod djelovanjem MW zračenja mogu zagrijavati mehanizmom dipolne polarizacije ili kondukcijskim mehanizmom prema slici 66.



Slika 66. Mehanizmi MW zagrijavanja vode.

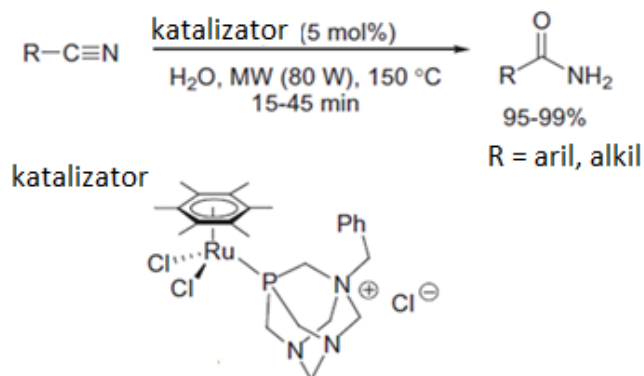
Pod djelovanjem MW zračenja voda može biti zagrijana na vrlo visoke temperature (250 °C) ili postići tzv. **superkrične uvjete** (374 °C) pri čemu postaje pseudoorgansko otapalo i mijenja svoje fizikalno-kemijske karakteristike. Zbog toga se voda može koristiti u MW reakcijama za sintezu novih organskih molekula, polimernih materijala i nanomaterijala, te u enzimatskoj ili nanokatalizi.

6.3. MW kemijske reakcije u vodi

6.3.1. Primjeri metalima kataliziranih MW reakcija u vodi

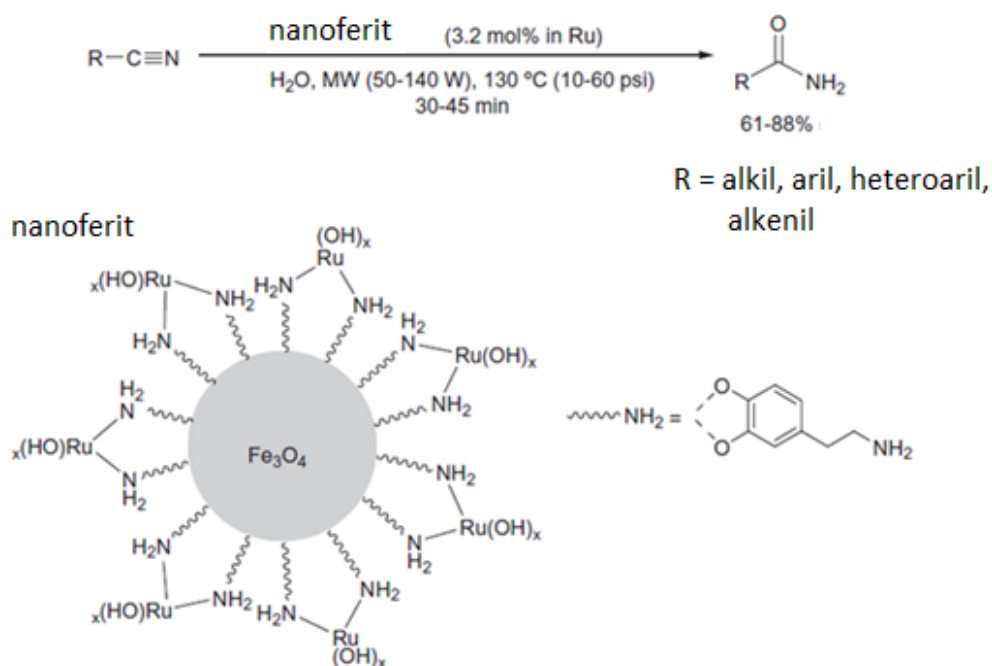
Reakcije adicije

Reakcija hidrolize nitrila ima vrlo široku industrijsku primjenu a konvencionalne metode pripreve zahtijevaju velike količine baze ili kiseline za neutralizaciju uz nastajanje nusprodukata. Na shemi 14 prikazana je reakcija hidrolize alkil ili aril supstituiranih nitrila u amide potpomognuta MW zračenjem, uz korištenje prikazanog rutenijevog katalizatora. Iskorištenja reakcija su vrlo visoka.



Shema 14. Primjer MW potpomognute reakcije hidriranja nitrila uz korištenje rutenijevog katalizatora.

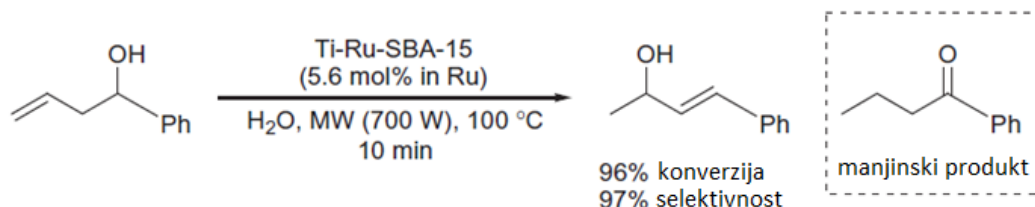
Isti tip reakcije proveden je i korištenjem nanoferitnog katalizatora prema Shemi 15. U reakciji su korišteni alkil, aril, heteroaril i alkenil supstituirani nitrili a iskorištenja su niža u usporedbi s prethodno navedenom reakcijom iako je reakcija provedena na nižoj temperaturi.



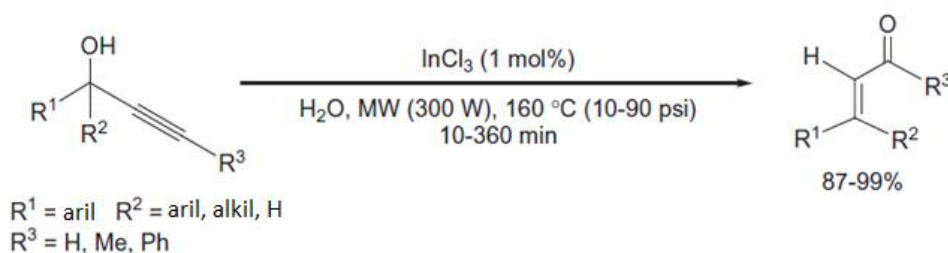
Shema 15. Primjer MW potpomognute reakcije hidriranja nitrila uz korištenje nanoferita kao katalizatora.

Reakcije izomerizacije

Korištenjem MW zračenja vrlo se uspješno mogu provesti i reakcije izomerizacije nezasićenih alkohola provedene u vodi uz korištenje metalnih katalizatora (shema 16 i 17). U odnosu na konvencionalne ili fotokemijske metode izomerizacije selektivnost takvih reakcija je izrazito visoka.



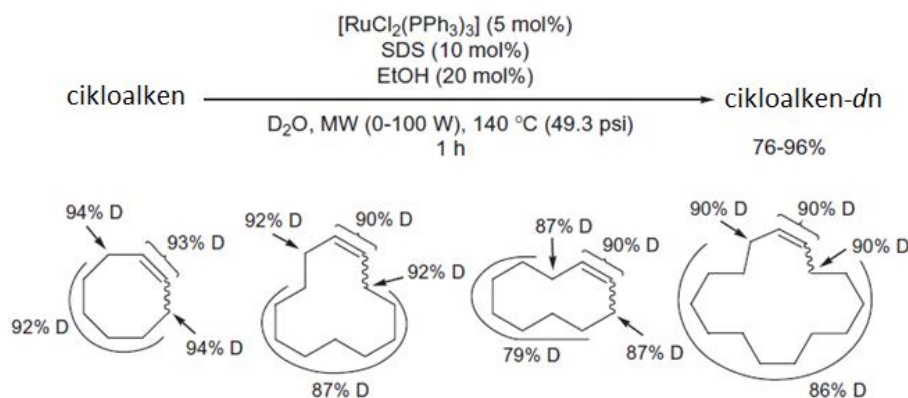
Shema 16. Primjer izomerizacije alkenkog alkohola.



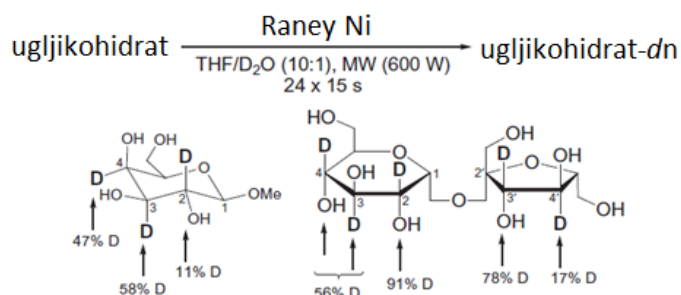
Shema 17. Primjer izomerizacije alkinskog alkohola.

Reakcije supstitucije

Deuterijem obilježeni spojevi priređuju se supstitucijskim reakcijama potpomognutim MW zračenjem a imaju veliku važnost za mehanistička istraživanja ili se koriste kao standardi primjerice u masenoj spektrometriji.

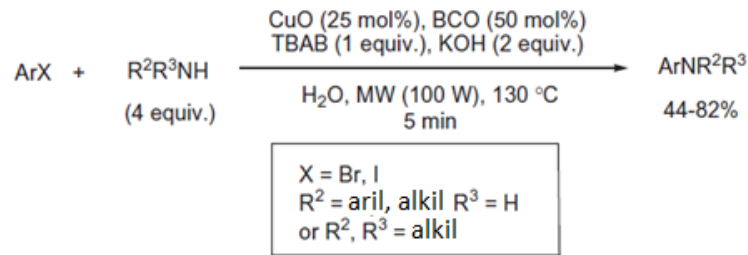


Shema 18. Sinteza deuteriranih cikloalkena.

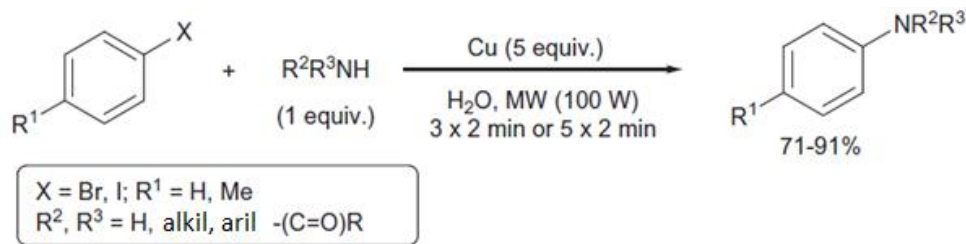


Shema 19. Sinteza deuteriranih ugljikohidrata.

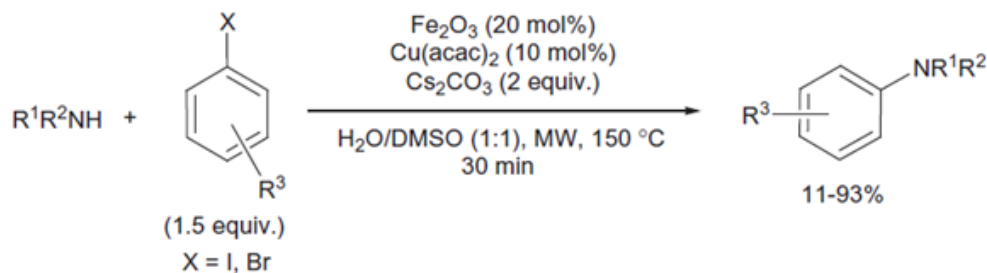
Na shemama 20, 21 i 22 prikazani su primjeri MW potpomognutih ariliranja različitih amina.



Shema 20. MW sinteza aromatskih amina.



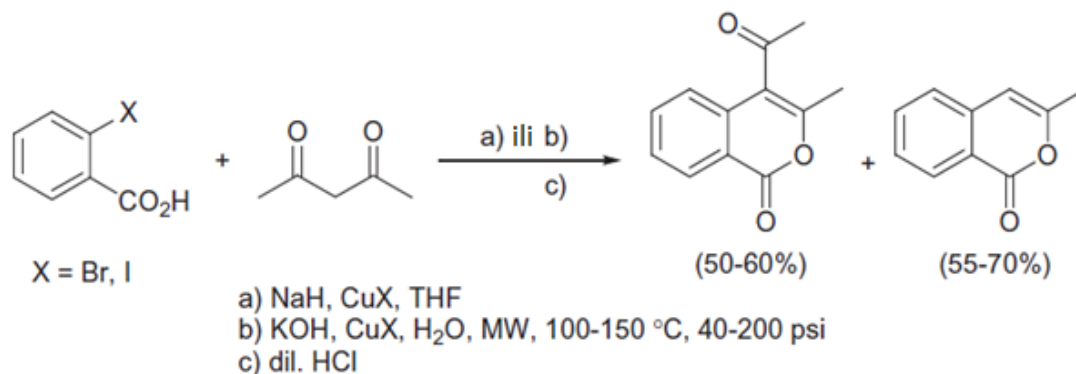
Shema 21. MW sinteza aromatskih amina.



Shema 22. MW sinteza aromatskih amina.

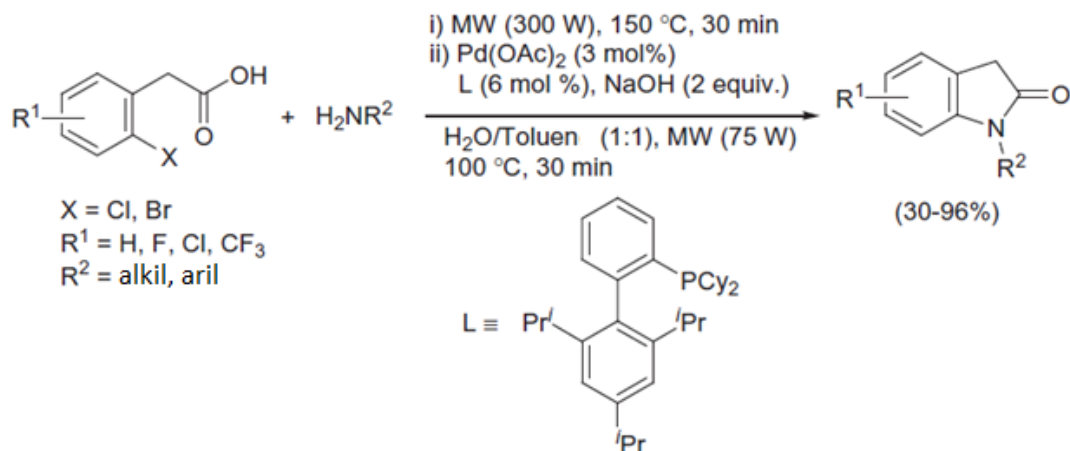
Reakcije ciklizacije

2003. objavljen je prvi slučaj cikloadicije potpomognute MW zračenjem uz korištenje metalnih katalizatora i vode kao otapala. Prema shemi 23 u reakciji je dobivena smjesa dva produkta počevši od halogeno supstituiranih benzojevih kiselina u dobrim iskorištenjima.



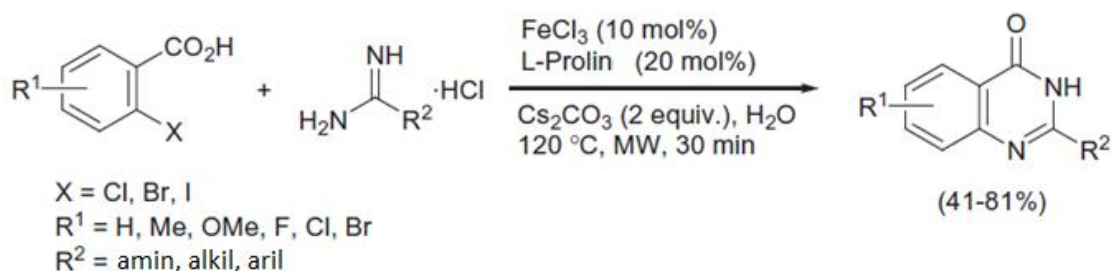
Shema 23. Prvi primjer cikloadicije provedene korištenjem MW zračenja.

Shema 24 prikazuje reakciju cikloadicije benzilnih karboksilnih kiselina i alkilnih/arilnih amina uz korištenje paladijevog acetata kao katalizatora.



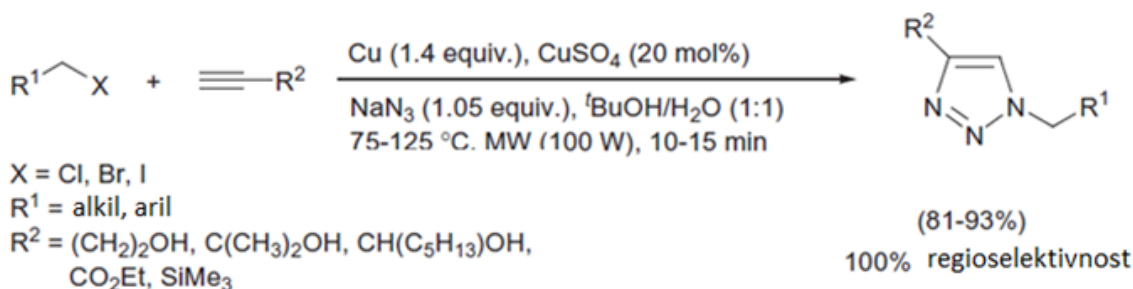
Shema 24. Primjer MW potpomognute reakcije cikloadicije.

Na shemi 25 prikazan je prvi primjer željezom katalizirane sinteze dušikovih heterocikla korištenjem MW zračenja i vode kao otapala.



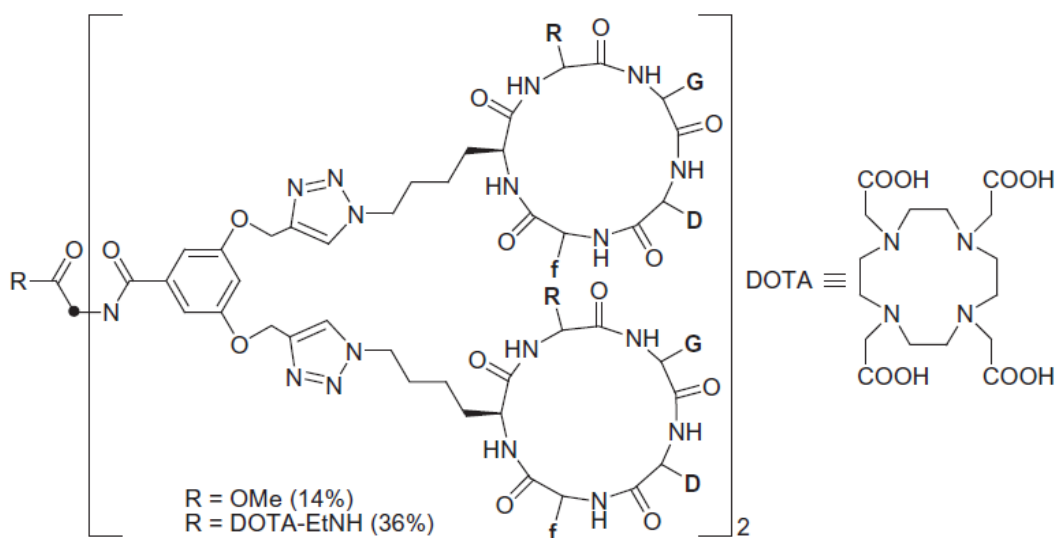
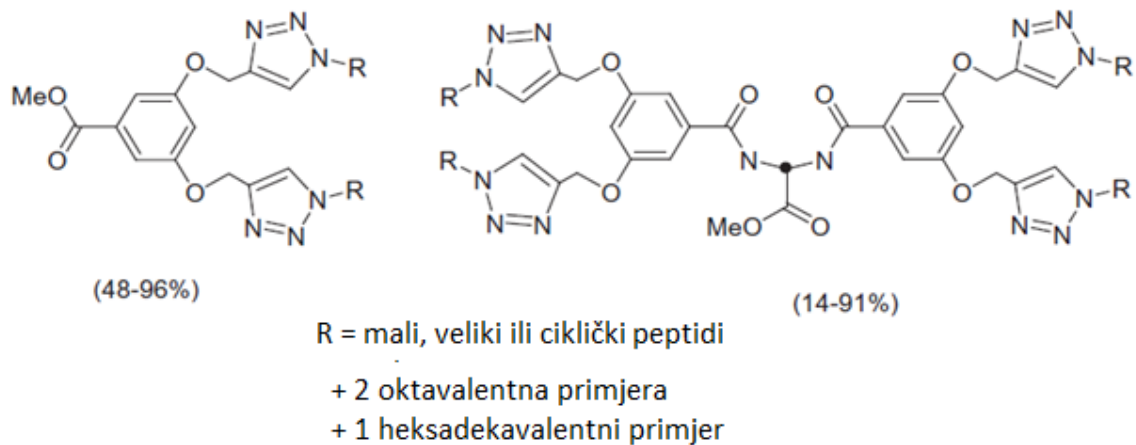
Shema 25. Prva MW potpomognuta sinteza dušikovih heterocikla.

Primjenom MW metode sinteze uspješno je provedena *in situ* sinteza triazola katalizirana bakrom uz 100%-tnu regioselektivnost, počevši od alkilnih ili arilnih halogenida te različito supstituiranih alkina prema shemi 26.



Shema 26. *In situ* sinteza triazola.

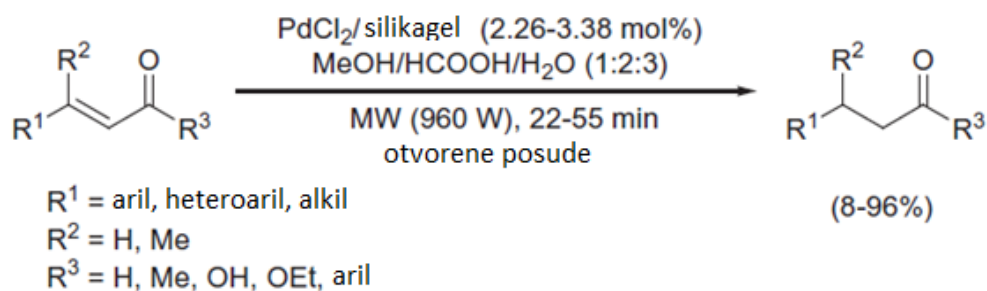
Opisana metoda vrlo je bitna i ima široku primjenu u sintezi različitih dendrimera (slika 67). Dendrimeri su razgranate simetrične molekule s izraženom strukturnom simetrijom i savršenstvom. Takve molekule su bioaktivne, a imaju primjenu i u farmaceutskoj industriji kao pomoćne tvari za bolju biodistribuciju.



Slika 67. Primjeri dendrimera sintetiziranih primjenom MW zračenja u vodi.

Reakcije redukcije i oksidacije

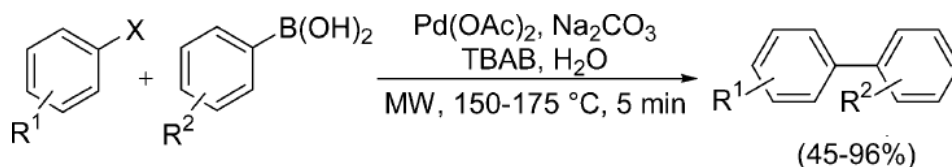
Korištenjem MW zračenja vrlo se uspješno provode i metalima katalizirane redukcije i oksidacije. Na shemi 27 prikazan je primjer redukcije α,β -nezasićenih karbonilnih spojeva koja je provedena u vodi korištenjem paladijevog klorida kao katalizatora. Ovisno o tipu supstituenata, iskorištenja nekih reakcija su vrlo slaba dok su u većini primjera ipak dobiveni produkti s dobrim ili vrlo dobrim iskorištenjima.



Shema 27. MW redukcija nezasićenih karbonilnih spojeva.

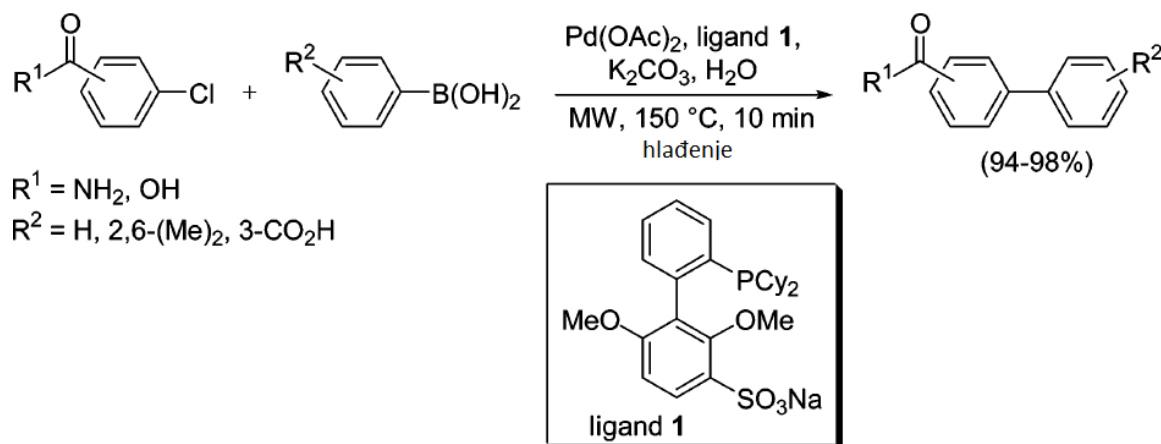
Suzukijeve reakcije

Suzukijeve reakcije podrazumijevaju paladijem katalizirane unakrsne reakcije arilnih halogenida i boronskih kiselina koje se koriste u velikoj mjeri u organskoj sintezi za formiranje novih C-C veza. Koriste se i kao uobičajene sintetske metode za sintezu biarilnih spojeva. Na shemi 28 prikazana je MW potpomognuta Suzuki-jeva reakcija koja koristi vodu kao otapalo. Reakcija je provedena korištenjem paladijevog acetata i međufaznog katalizatora TBAB, a produkti su dobiveni u kratkom vremenu.⁷



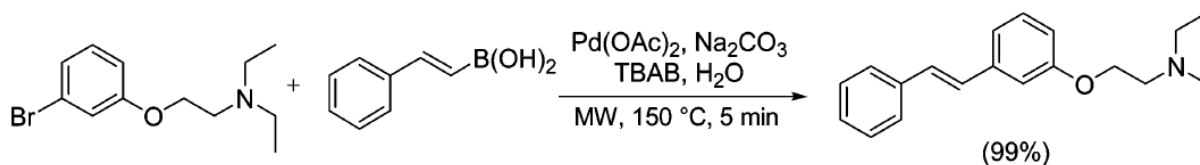
Shema 28. MW potpomognuta Suzuki-jeva reakcija.

Nedavno su Buchwald i Anderson objavili MW sintezu biarilnih spojeva dobivenih modificiranom Suzukijevom reakcijom korištenjem novog efikasnog liganda. Veliki problem kod provođenja takvih reakcija predstavljaju supstrati koji mogu prouzrokovati sterička ometanja što je značajno smanjeno upotrebom prikazanog liganda. Izvrsna iskorištenja su uočena kod korištenja arilnih klorida i tienilnih bromida kao supstrata.



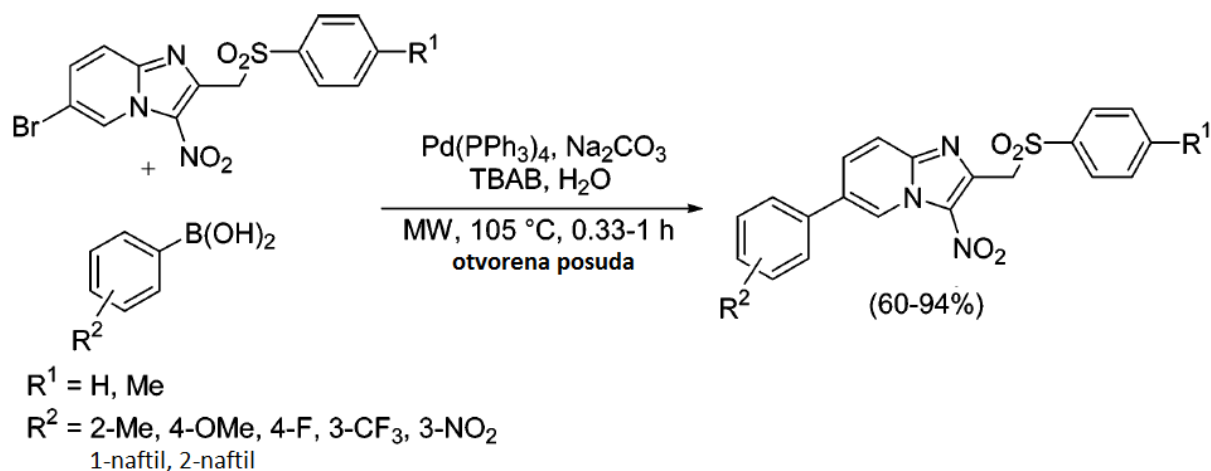
Shema 29. MW potpomognuta sinteza biarilnih spojeva.

Reakcijski uvjeti prikazani na shemi 30 bili su optimalni i za MW sintezu nikotinskih antagonista acetilkolinskih receptora baziranih na stirenu polazeći od vinil-boronske kiseline.



Shema 30. MW sinteza nikotinskih antagonista acetilkolinskih receptora.

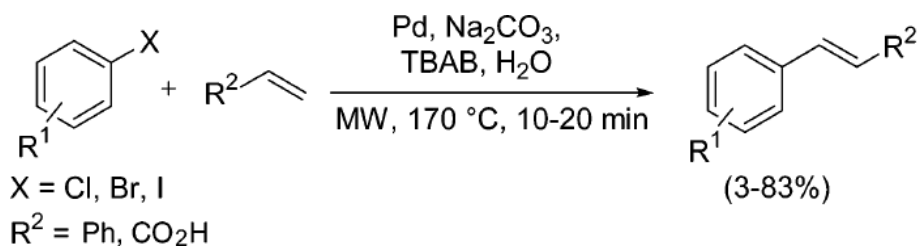
Osim paladijevog acetata, u Suzuki-jevima reakcijama korišteni su i drugi paladijevi katalizatori poput sustava $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ i TBAB za sintezu arilnih derivata imidazo[1,2-*a*]piridina prema shemi 31. MW sinteza sprječava agregaciju koja je inače uočena kod konvencionalnog načina provođenja reakcije.



Shema 31. MW sinteza arilnih derivata imidazo[1,2-a]piridina.

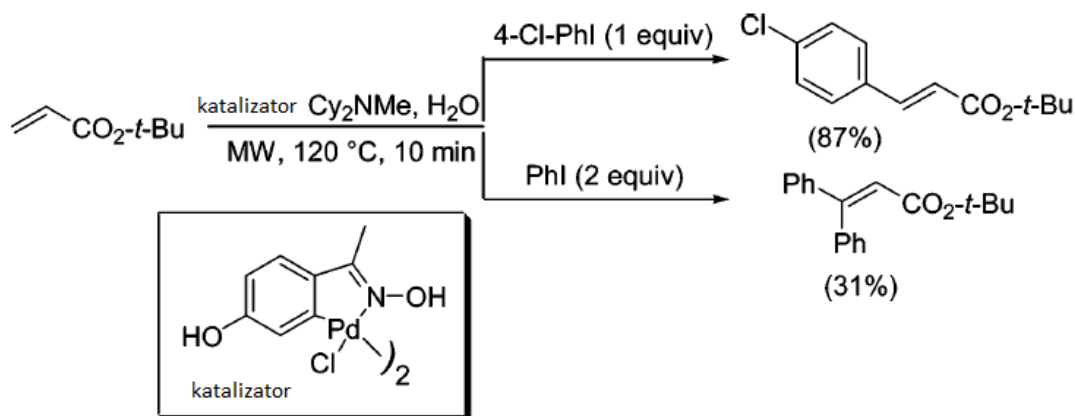
Heck-ove reakcije

Heck-ove reakcije su paladijem katalizirane vinilne supstitucije koje se obično provode korištenjem arilnih halogenida i alkena. Grupa autora primijenila je uvjete koji se koriste u Suzuki-jevim reakcijama i bez korištenja liganada na Heck-ove reakcije pripreve alkena prema shemi 32.



Shema 32. MW potpomognuta Heck-ova reakcija.

Nadalje, MW potpomognute Heck-ove reakcije u vodi provode se uspješno i korištenjem kompleksnijih katalizatorskih sustava za mono- i di- β,β -diariliranje nezasićenih terminalnih alkina. Najbolja iskorištenja reakcije su dobivena korištenjem prikazanog paladijevog katalizatora na shemi 33.

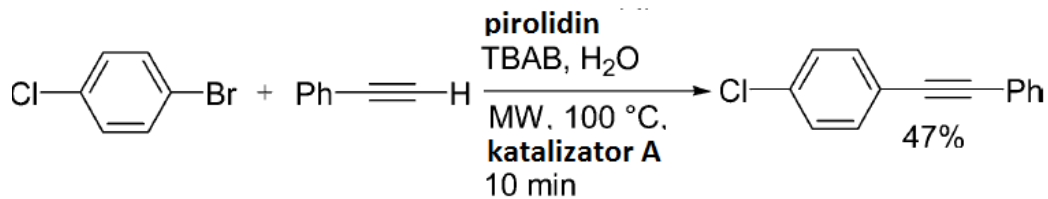


Shema 33. MW potpomognuta Heck-ova reakcija.

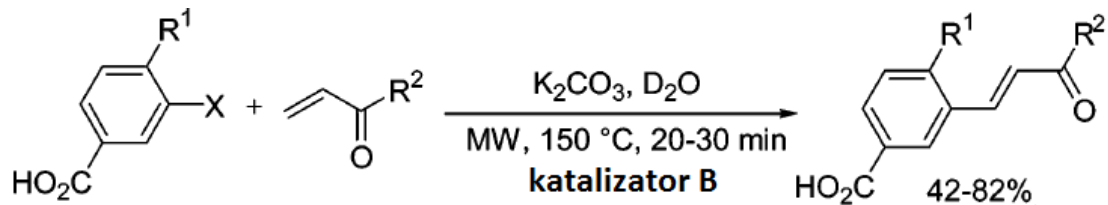
Sonogashira reakcije

Sonogashirina reakcija podrazumijeva paladijem i bakrom kokatalizirano spajanje terminalnih alkina s arilnim ili vinilnim halidima te se koristi za sintezu nesimetričnih alkina. U posljednjih nekoliko godina uspješno su razvijene i primijenjene i reakcije koje koriste samo paladijeve katalizatore. Primjer dvije takve reakcije potpomognute mikrovalovima u vodi dan je na shemi 34: prva reakcija prikazuje sintezu alkina počevši od 4-klorbrombenzena i fenilecetilena, a druga kao početne reaktante koristi arilne bromide ili jodide za pripremu derivata cimetine kiseline.

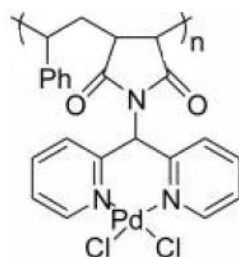
a)



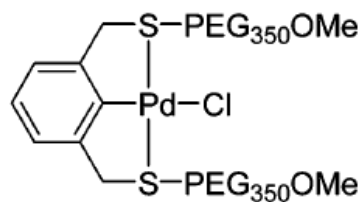
b)

R¹ = H, MeR² = OH, NMe₂

X = Br, I



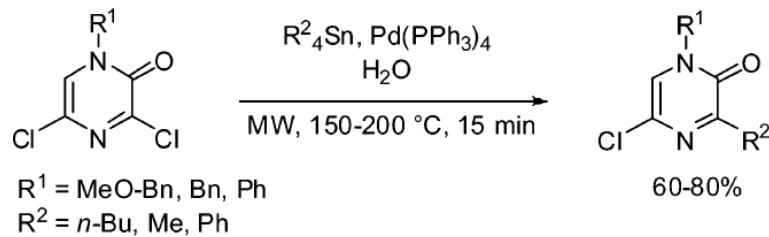
katalizator A



katalizator B

Shema 34. Sonogashira reakcije.**Stille-ove reakcije**

Stille-ova reakcija u unakrsnom spajanju koristi organokositrene reagense a do sada je u literaturi objavljeno samo nekoliko primjera takvih reakcija potpomognutih MW zračenjem. Shema 35 prikazuje reakciju uvođenja supstituenta na C-3 položaj pirazinonskog prstena provedenu u vodi u trajanju 15 minuta. Kada je ista reakcija provedena konvencionalnim načinom, kao otapalo je korišten toluen, a reakcija je završila nakon 3 dana iako je iskorištenje reakcije provedene korištenjem MW zračenja bilo nešto slabije.

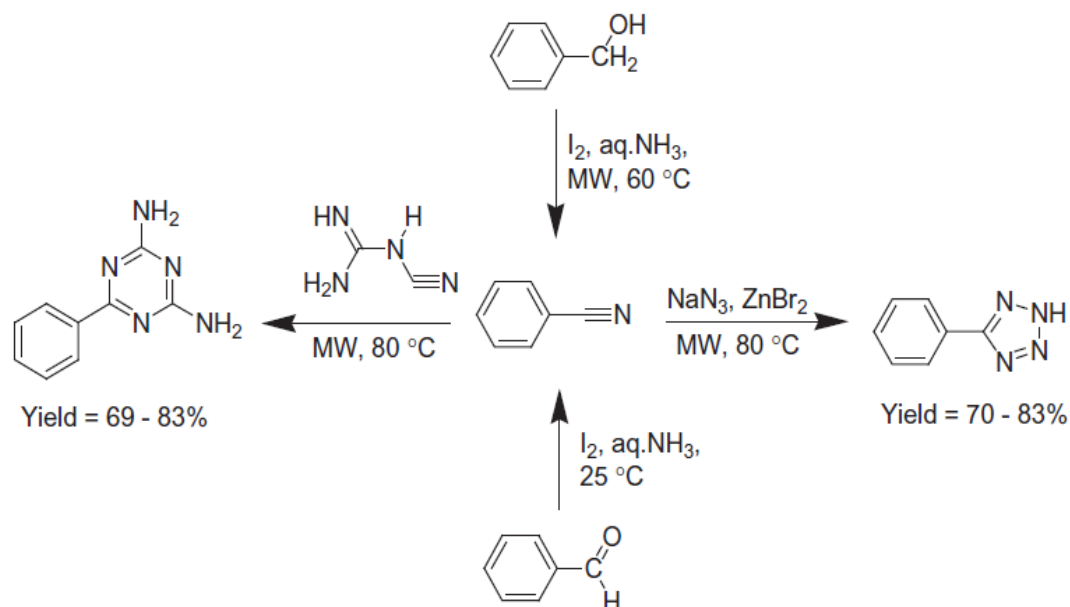


Shema 35 Primjer Stille-ove reakcije.

6.3.2. Primjeri MW sinteze heterocikla

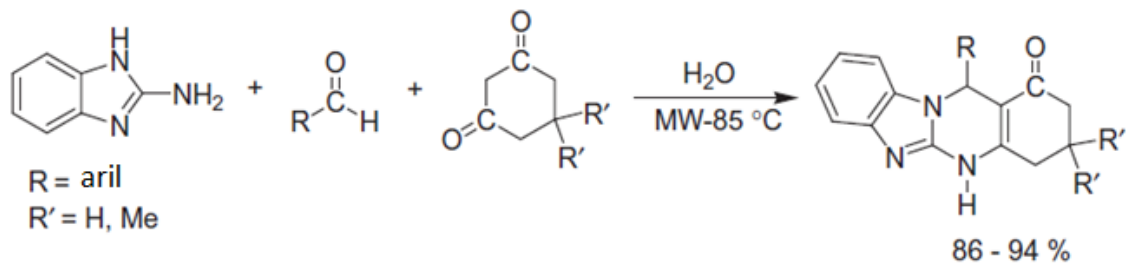
Sinteza dušikovih heterocikla

Heterociklički spojevi spadaju u najbrojniju skupinu organskih spojeva a oko 50% svih postojećih organskih spojeva ima u svojoj strukturi ugrađen barem jedan heterociklički prsten. Među najzastupljenijim heterocikličkim spojevima svakako su i dušikovi heterocikli koji su važne građevne jedinice nukleinskih kiselina, proteina, vitamina, hormona, lijekova i mnogih drugih važnih molekula. Imaju vrlo raznolika područja primjene a posebna važnost zauzimaju u medicinskoj kemiji i farmaceutskoj industriji, u veterini, kao agrokemikalije, u tekstilnoj industriji kao bojila, pigmenti i optička bjelila, u prehrambenoj industriji kao aditivi i antioksidansi, kao inhibitori korozije te u optičkoj i elektroničkoj industriji. Dušikovi heterocikli posebno su zanimljivi medicinskim kemičarima jer su važni strukturni dijelovi za sve klase potencijalnih lijekova. Na shemi 36 prikazan je primjer sinteze nekih dušikovih heterocikla poput triazina ili tetrazola korištenjem sinteze potpomognute MW zračenjem.



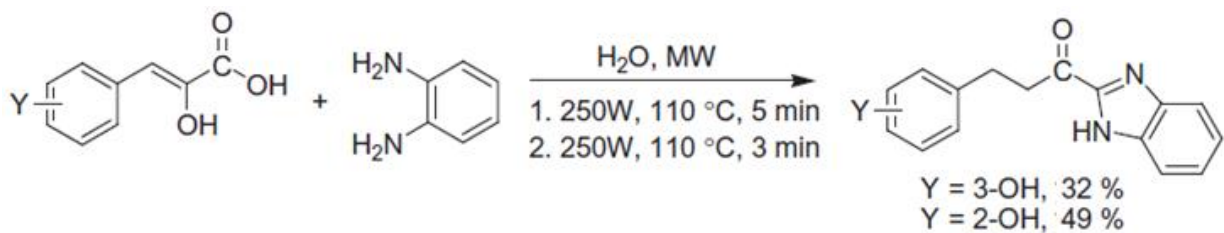
Shema 36. MW potpomognuta sinteza dušikovih heterocikla.

Primjenom MW zračenja i vode kao otapala uspješno se mogu sintetizirati raznoliki dušikovi heterocikli koji pokazuju različite biološke aktivnosti poput antitumorske, antivirusne, antibakterijske i ostalih. Na shemi 37 prikazana je sinteza tetracikličkih derivata benzimidazola koji su jedni od najvažnijih dušikovih heterocikla.



Shema 37. MW sinteza derivata benzimidazola.

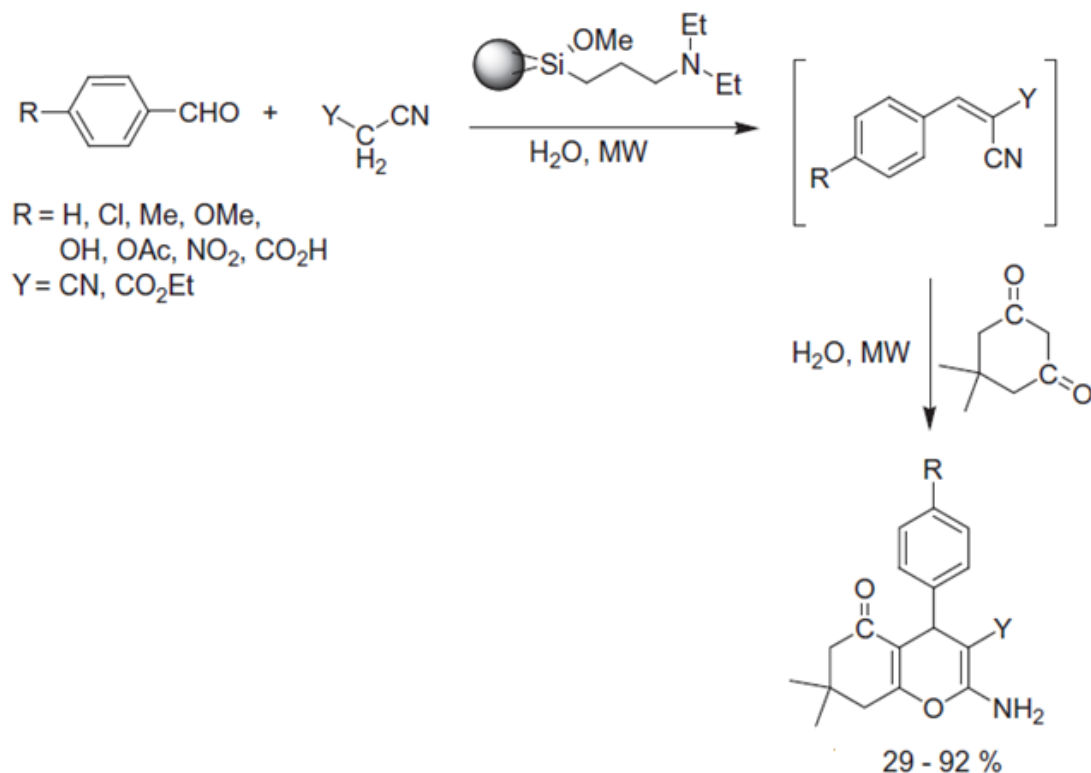
MW potpomognuta sinteza u vodi također se uspješno primjenjuje i za sintezu same benzimidazolske jezgre iz 1,2-fenilendiamina i karboksilnih kiselina prema Shemi 38.



Shema 38. MW sinteza benzimidazolskog prstena.

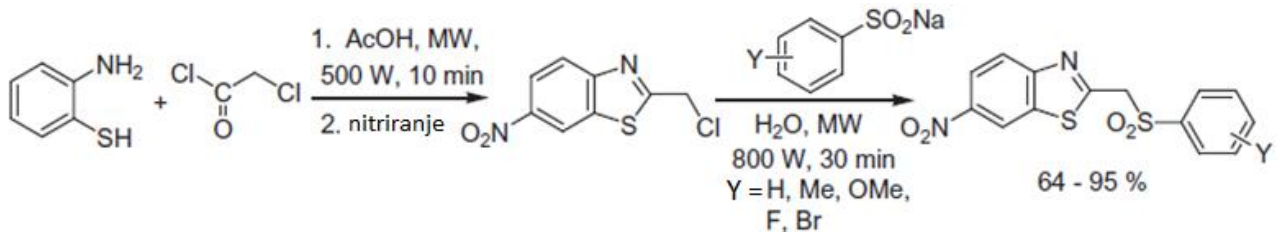
Sinteza ostalih heterocikla

U organskoj i medicinskoj kemiji veliku pažnju znanstvenika također zauzimaju i ostali tipovi heterocikličkih spojeva poput onih sa sumporovim ili kisikovim heteroatomom. Na shemi 39 prikazana je *one-pot* MW potpomognuta sinteza tetrahydrobenzo[*b*]pirana koji su pokazali raznovrsne biološke karakteristike pri čemu je kao katalizator korišten silicijev kompleks.



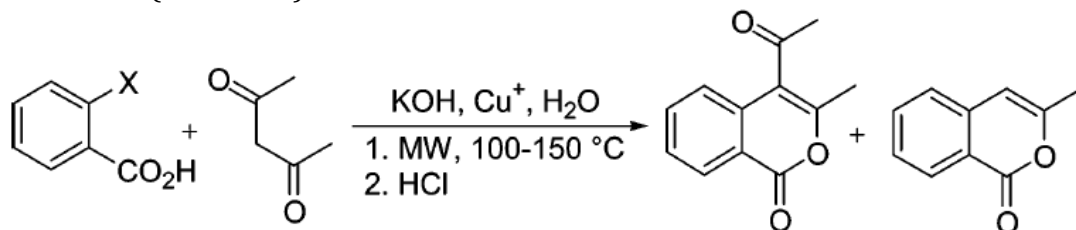
Shema 39. MW sinteza tetrahydrobenzo[*b*]pirana.

Na shemi 40 prikazana je MW sinteza derivata benzotiazola, jednih od najvažnijih sumporovih heterocikala. Benzotiazoli su poznati kromofori koji se vrlo često koriste u organskoj i medicinskoj kemiji kao građevne jedinice biološki važnih spojeva. Derivati benzotiazola pokazuju vrlo široki spektar bioloških aktivnosti od kojih su najvažnije antitumorska ili antibakterijska aktivnost.



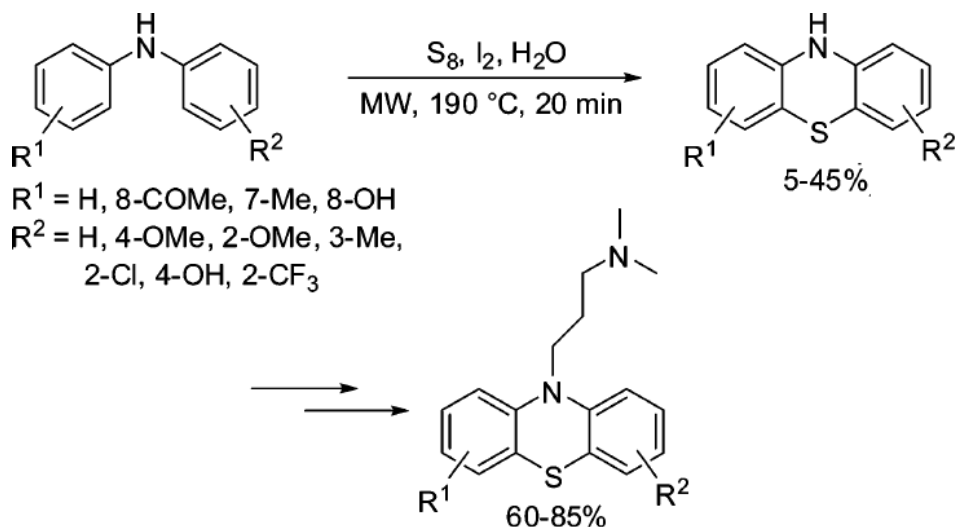
Shema 40. MW sinteza derivata benzotiazola.

Aromatska supstitucija aktiviranih metilenskih derivata, 1,3-diketona s bazom i stehiometrijskom količinom bakrovog reagensa uz MW zračenje i vodu kao otapalo, daje ovisno o temperaturi, tlaku i prirodi aktiviranog metilenskog spoja različite derivate izokromenona (shema 41).



Shema 41. MW sinteza derivata izokromenona.

Na shemi 42 prikazana je MW potpomognuta sinteza fenotiazinskih derivata koji su priređeni kao potencijalni anti-HIV agensi. Ciljani spojevi priređeni su jodom kataliziranom reakcijom diarilnih amina sa sumporom. Također je uspješno provedeno i MW potpomognuto *N*-alkiliranje i aminacija.

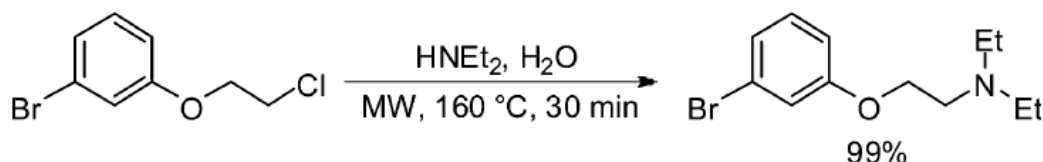


Shema 42. MW sinteza derivata fenotiazina.

6.3.3. N-, S-i O-funkcionalizacije

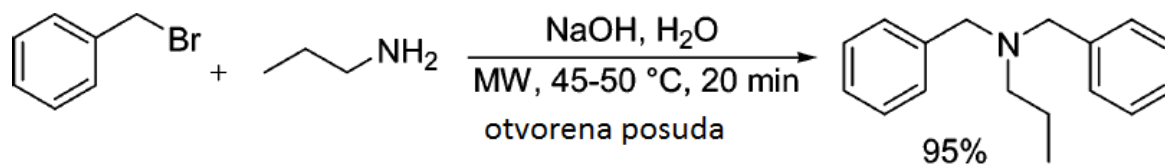
N-alkiliranje i N-ariliranje

N-dialkilirani arilni halogenid priređen je MW potpomognutom reakcijom u vodi (shema 43) gotovo u kvantitativnom iskorištenju a važan je prekursor za sintezu potencijalnih antagonista acetilkolinških receptora čija je struktura temeljena na stirenskim nikotinamidima. Korištenjem polarnog protičnog otapala iskorištenje je značajno poboljšano u odnosu na konvencionalni način provođenja reakcija.



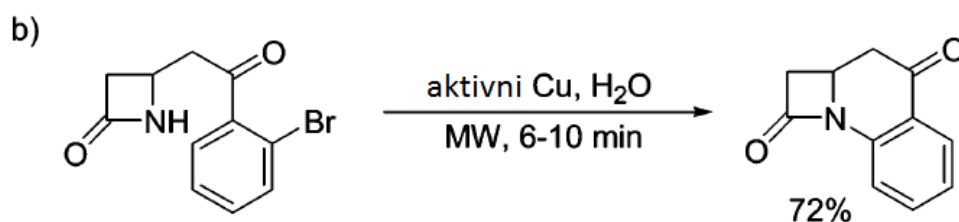
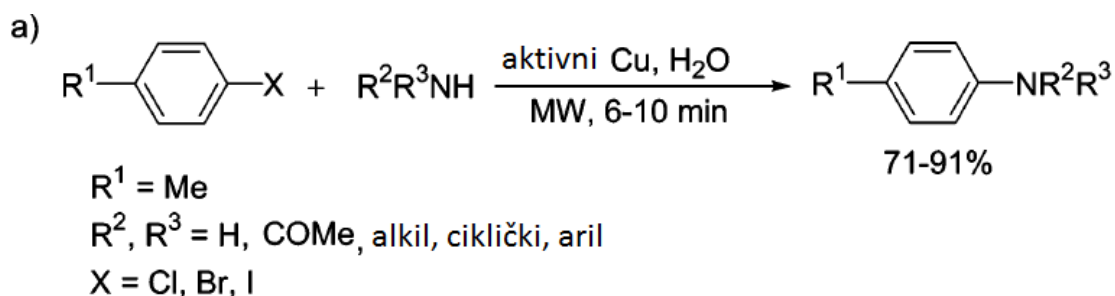
Shema 43. MW potpomognuto N-alkiliranje.

MW zračenje uspješno je primijenjeno i za sintezu tercijarnih amina iz primarnih ili sekundarnih amina u reakciji s alkil-halgenidima. Na taj je način vrijeme reakcije skraćeno s 12 h na 20-30 minuta, a može se spriječiti nastajanje sporednih produkata.



Shema 44. MW potpomognuto N-alkiliranje.

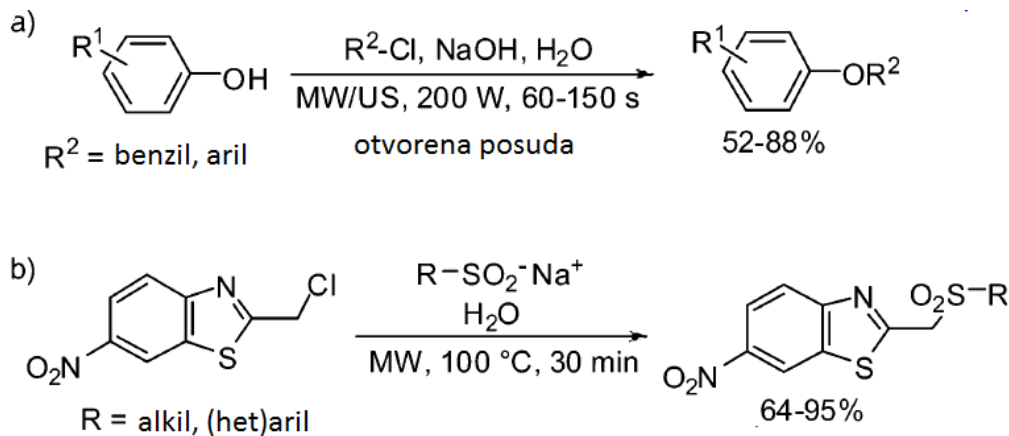
Skupina znanstvenika uspješno je razvila MW potpomognuto inter-i intramolekulsko N-ariliranje korištenjem bakra kao katalizatora (shema 45) i vrlo blagih reakcijskih uvjeta. U slučaju intramolekulskog N-ariliraja β -laktama reakcija se provodi bez bazičnih uvjeta kako bi se spriječila dekompozicija početnog reaktanta.



Shema 45. MW potpomognuta N-ariliranja.

O- i S-funkcionalizacije

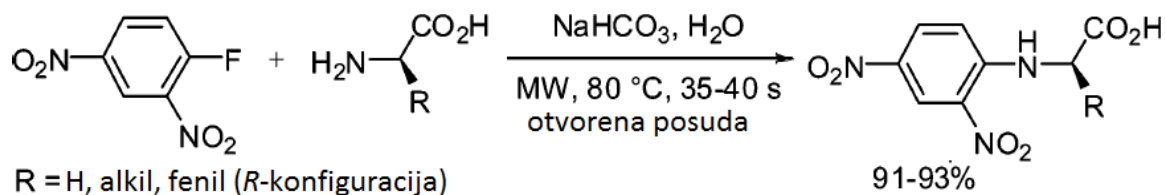
Kombinacijom MW zračenja i ultrazvučnih valova uspješno je provedena i Williamson-ova sinteza etera (slika 46a) iz fenola i alkilnih ili arilnih klorida. Ovakva kombinirana metoda daje viša iskorištenja i kraće reakcijsko vrijeme u odnosu na istu reakciju koja koristi i samo MW zračenje ili ultrazvučne valove. Slika 46b prikazuje uspješnu MW potpomognutu S-funkcionalizaciju primijenjenu za sintezu sulfonilmetilbenzotiazolnog derivata kao potencijalnih antitumorskih agensa.



Shema 46. Primjeri MW potpomognutih a) O- i b) S-funkcionalizacija.

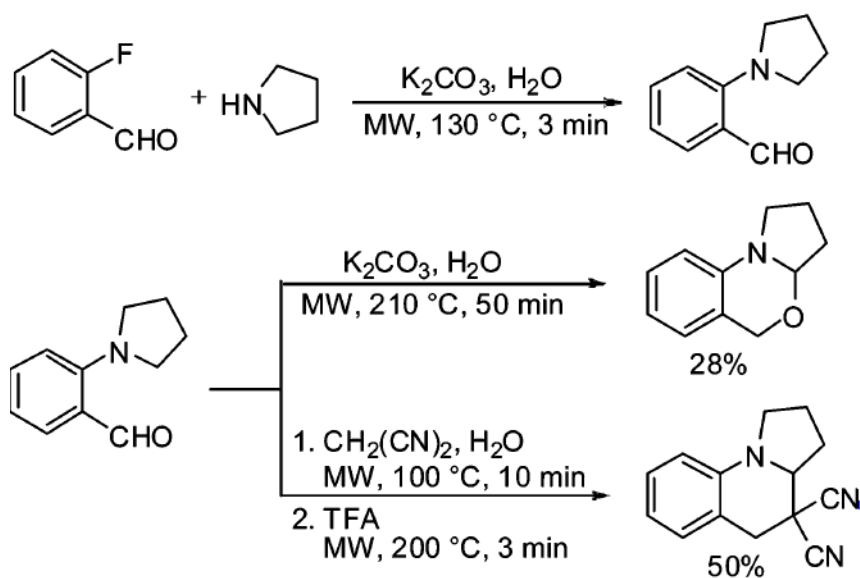
6.3.4. Nukleofilne aromatske supstitucije

Kada se reakcija nukleofilne aromatske supstitucije (S_NAr) provodi na konvencionalni način zahtijeva vrlo visoke temperature i dugačka reakcijska vremena. Arilni halogenid, da bi bio dovoljno reaktivan, mora biti u orto i/ili para položaju supstituiran elektron-odvlačećom skupinom. Shema 47 prikazuje reakciju 2,4-dinitrofluorbenzena i aminokiselina te produkti nastaju u izrazito kratkom reakcijskom vremenu u jako dobrim iskorištenjima.



Shema 47. MW potpomognuta nukleofilna aromatska supstitucija.

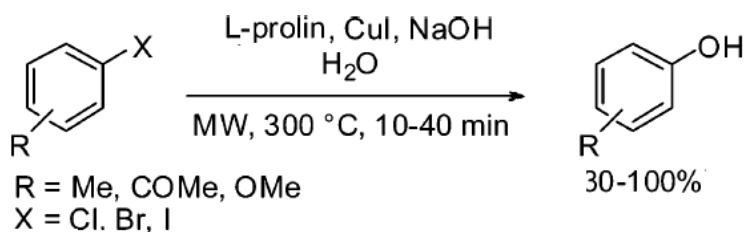
Reakcija nukleofilne supstitucije izrazito je važna u sintezama složenijih ciljanih molekula. Na shemi 48 prikazana je MW sinteza tricikličkih pirido-fuzioniranih molekula čiji je glavni prekursor priređen MW potpomognutom nukleofilnom aromatskom supstitucijom iz 2-fluorbenzaldehida s pirolidinom. Ciljani derivati priređeni su MW potpomognutom Knoenagel-ovom kondenzacijom.



Shema 48. MW potpomognuta sinteza.

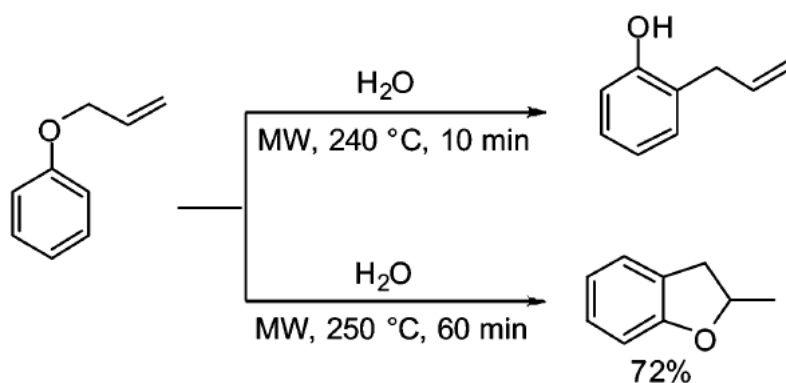
6.3.5. Reakcije u vodi kod „blizu-“, i „superkritičnih“ uvjeta vode

Samo nekolicina publikacija opisuje MW reakcije u vodi na temperaturi iznad 200 °C zbog maksimalne gornje dopuštene vrijednosti tlaka koja je najčešće 20 bar za komercijalno dostupne MW reaktore. Čista voda primjerice na temperaturi od 250 °C postiže tlak od 5 bar. Reakcije kod „blizu superkritičnih“ uvjeta vode (između 200 i 300 °C) postižu tlakove od 80 do 100 bar te se provode u specijalnim MW reaktorima. Primjer takve reakcije je prikazan na shemi 49 i odnosi se na reakciju direktne konverzije arilnih halogenida u fenole kod 300 °C. U reakciji se bakar koristi kao katalizator a, L-prolin kao aditiv dok se pokazalo da je najbolja baza NaOH. Ako se reakcija provodi na 200 °C, reakcijsko se vrijeme znatno produžuje.



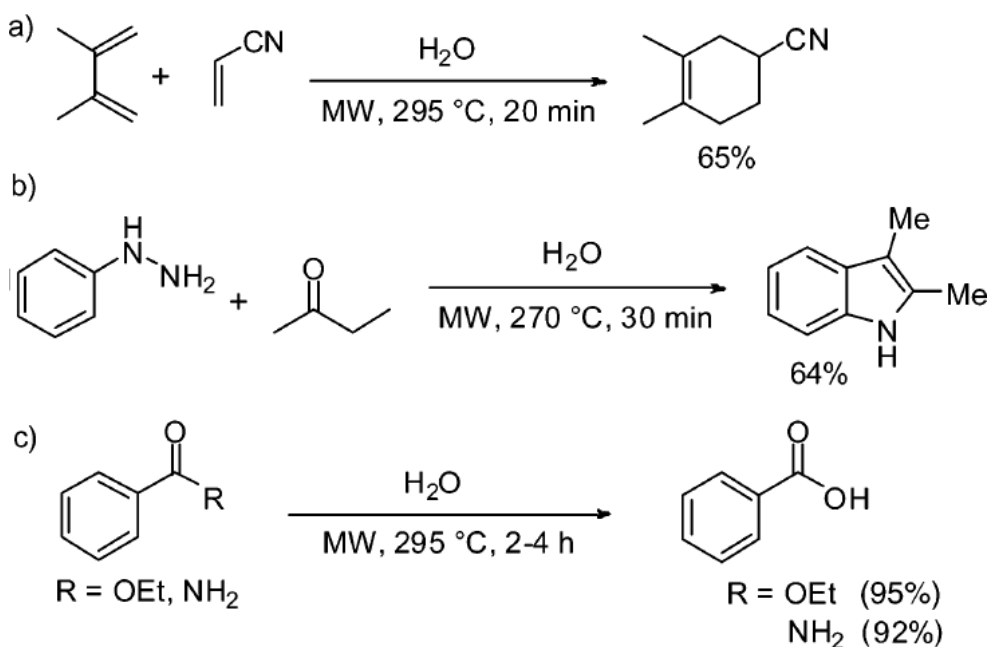
Shema 49. MW potpomognuta sinteza fenola.

Na shemi 50 prikazana je Claisen-ova razgradnja alil-fenil-etera u 2-alilfenol provedena na 240 °C u iskorištenju od 84 %, a kada je reakcija provedena na 200 °C iskorištenje je bilo samo 10 %. Ako se temperatura povisi za samo 10 °C i produži reakcijsko vrijeme na 60 minuta, nastaje dihidrobenzofuranski derivat koji je identificiran kao termodinamički produkt.



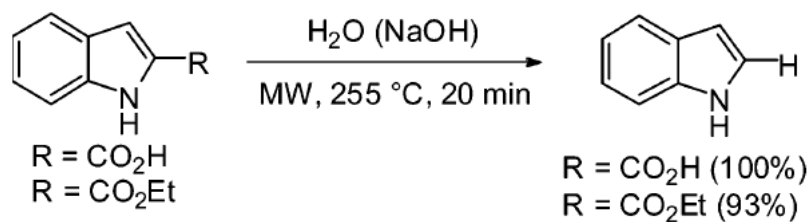
Shema 50. MW potpomognuta sinteza kod „blizu kritičnih“ uvjeta vode.

U „blizu kritičnim“ uvjetima uspješno je provedena i Diels-Alder-ova reakcija prikazana na shemi 51a, Fisher-ova sinteza indola (51b) i hidroliza etilnog benzoata i benzamida (51c).



Shema 51. MW potpomognuta sinteze kod „blizu kritičnih“ uvjeta vode.

Korištenjem navedenih uvjeta uspješno se mogu provesti i reakcije dekarboksilacije (shema 52) na derivatima indola.

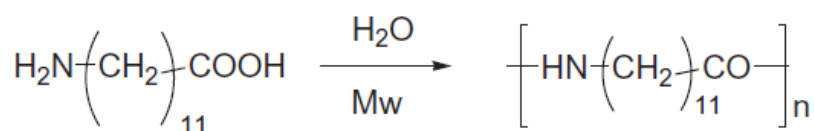


Shema 52. MW potpomognuta dekarboksilacija.

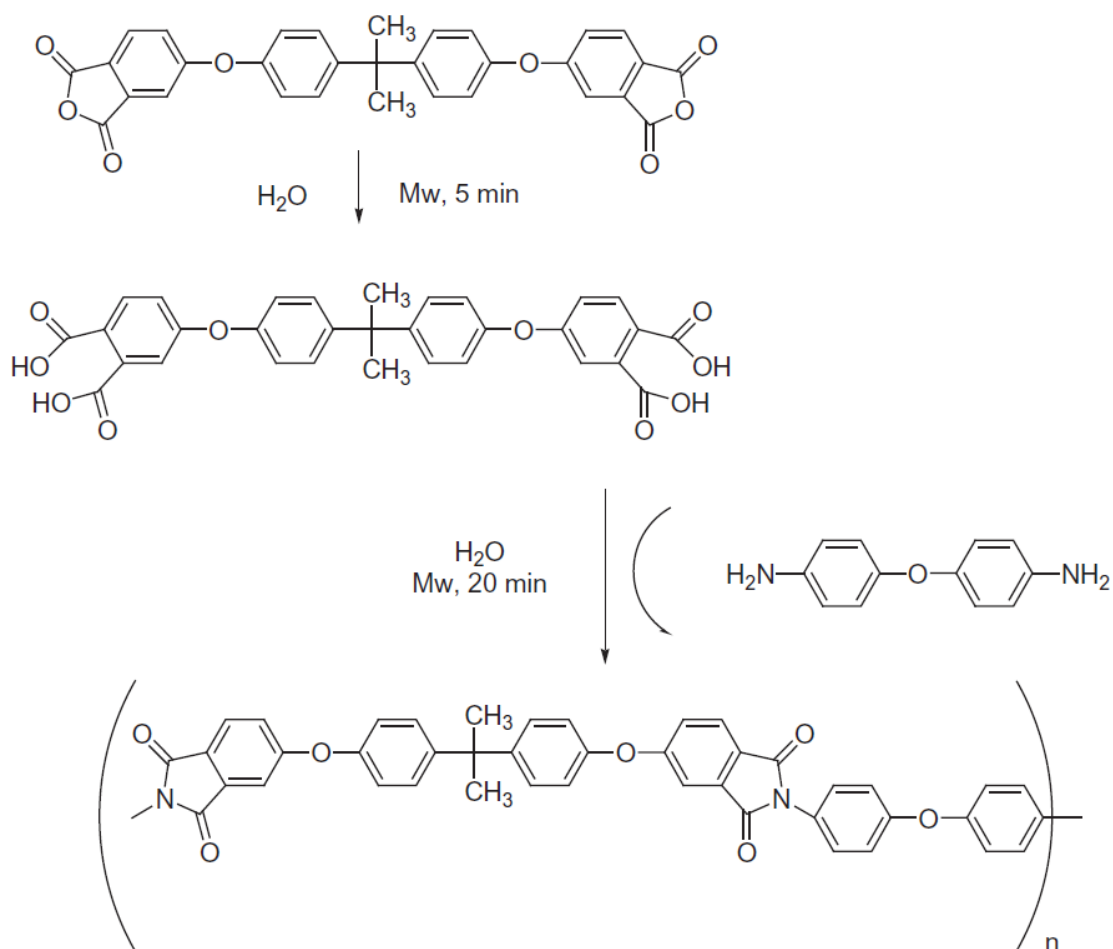
6.3.6. Reakcije polimerizacije u vodi

U zadnjih deset godina zabilježen je i porast broja publikacija koje se odnose na MW polimerizacije. Takve reakcije se provode u različitim organskim otapalima, a posebna je pažnja usmjerena na polimerizacije u vodi. Reakcije u krutom stanju se u ovom slučaju izbjegavaju jer se javlja veliki problem s miješanjem, viskoznosti i visokim talištima nastalih polimera. Takav način provođenja polimerizacije uz korištenje vode kao otapala i MW zračenja pokazao se kao vrlo obećavajući i inovativni način koji bi se mogao primjenjivati i u kemijskoj industriji. Na shemi 53 prikazana su dva primjera polimerizacije provedene u vodi, a polimeri poli-amidi (a) i poli-imidi (b) su dobiveni u relativno kratkom vremenu.

a)

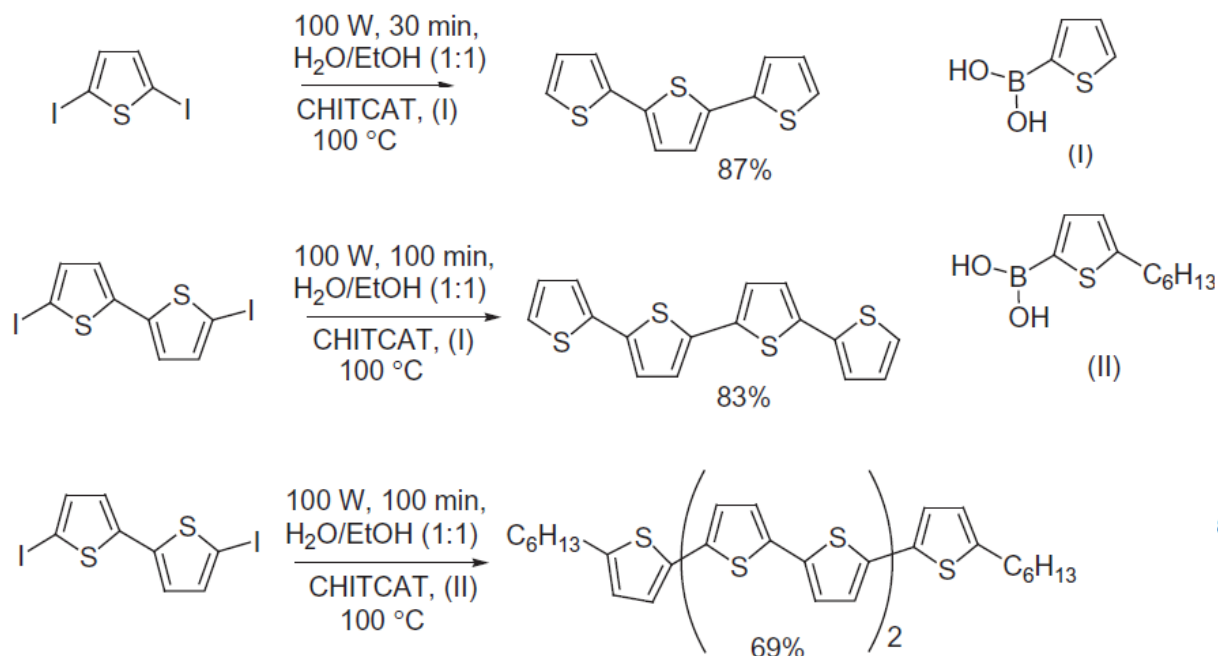


b)



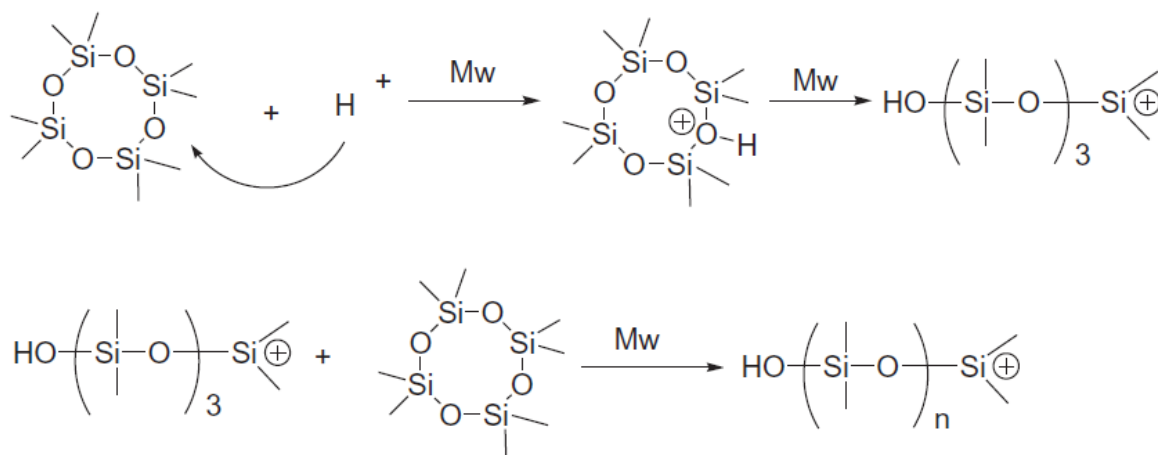
Shema 53. MW potpomognute polimerizacije.

Korištenjem MW potpomognute polimerizacije vrlo se uspješno mogu prirediti i tiofenski poluvodiči prema shemi 54 a smatra se da je za optimalna elektrokemijska svojstva optimalno 6 tiofenskih jedinica povezanih u nizu. Reakcija je provedena u smjesi vode i etanola u omjeru 1:1 uz korištenje metalnih katalizatora I i II.



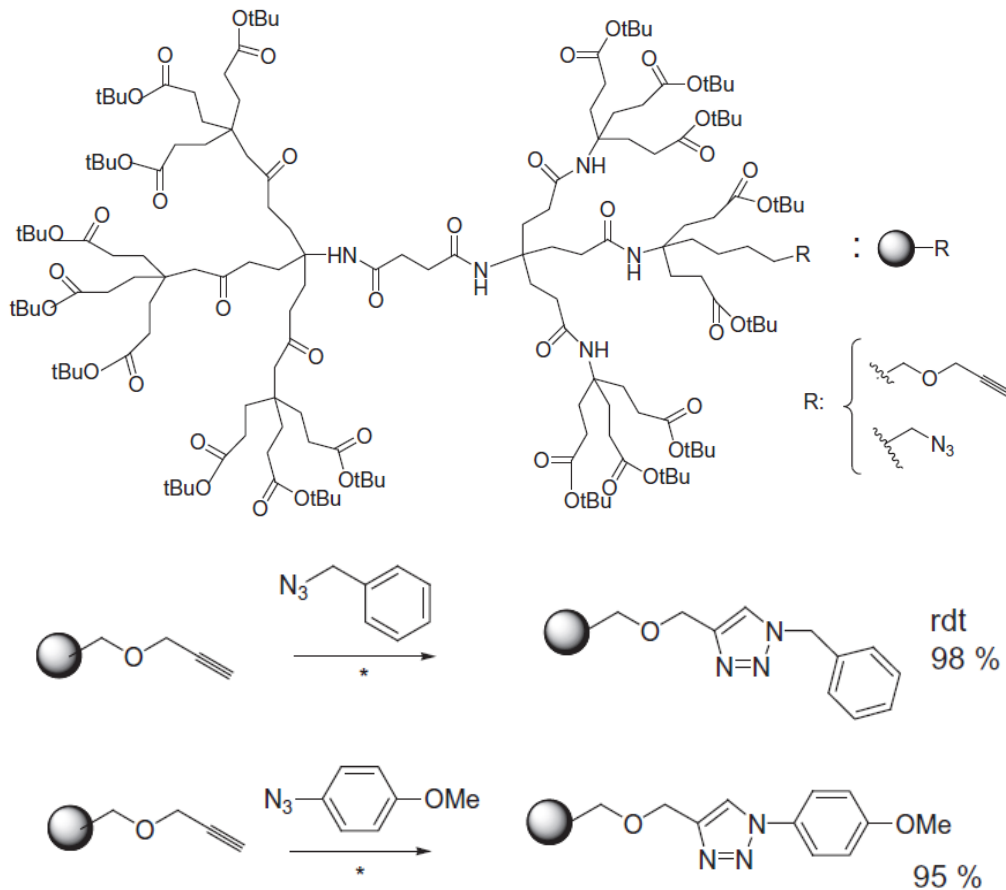
Shema 54. MW potpomognuta sinteza tiofenskih poluvodiča.

Shema 55 prikazuje kationsku polimerizaciju oktametilciklotetrasiloksana koja je provedena u emulzijskim reakcijskim uvjetima, a dobivene nanočestice su manjih dimenzija od onih dobivenih klasičnom polimerizacijom.



Shema 55. MW potpomognuta kationska polimerizacija.

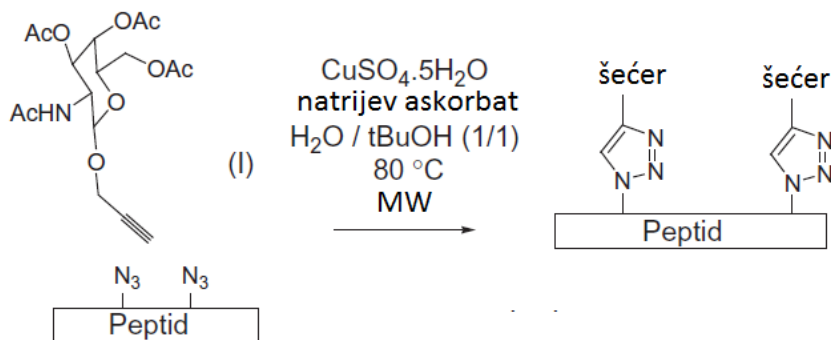
Dendrimeri, molekule koje imaju strukturnu savršenost, mogu se uz pomoć MW zračenja funkcionalizirati npr. uvođenjem heterocikličkih strukturnih jedinica poput triazolnog prstena (shema 56) ili dodatnih lančastih supstituenata u svrhu poboljšanja njihovih fizikalno-kemijskih karakteristika ili biološke aktivnosti.



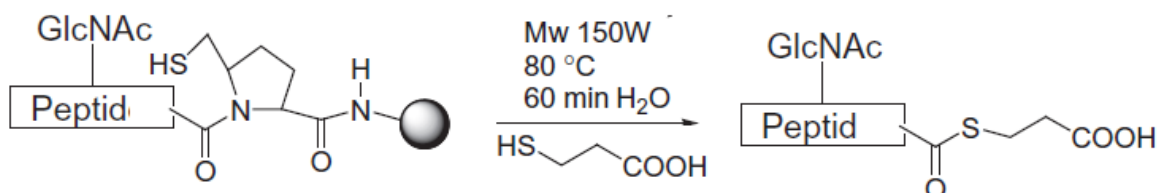
Shema 56. MW potpomognuta funkcionalizacija dendrimera.

Na isti način mogu se funkcionalizirati i peptidi poput onih na shemi 57 koji su preko triazolnog prstena funkcionalizirani šećernim jedinicama (57a) ili tiolnim supstancijama (57b). Reakcija 56a je provedena u smjesi vode i *tert*-butanola u omjeru 1:1, a reakcija 57b u vodi, obje na relativno niskoj temperaturi od 80 °C.

a)



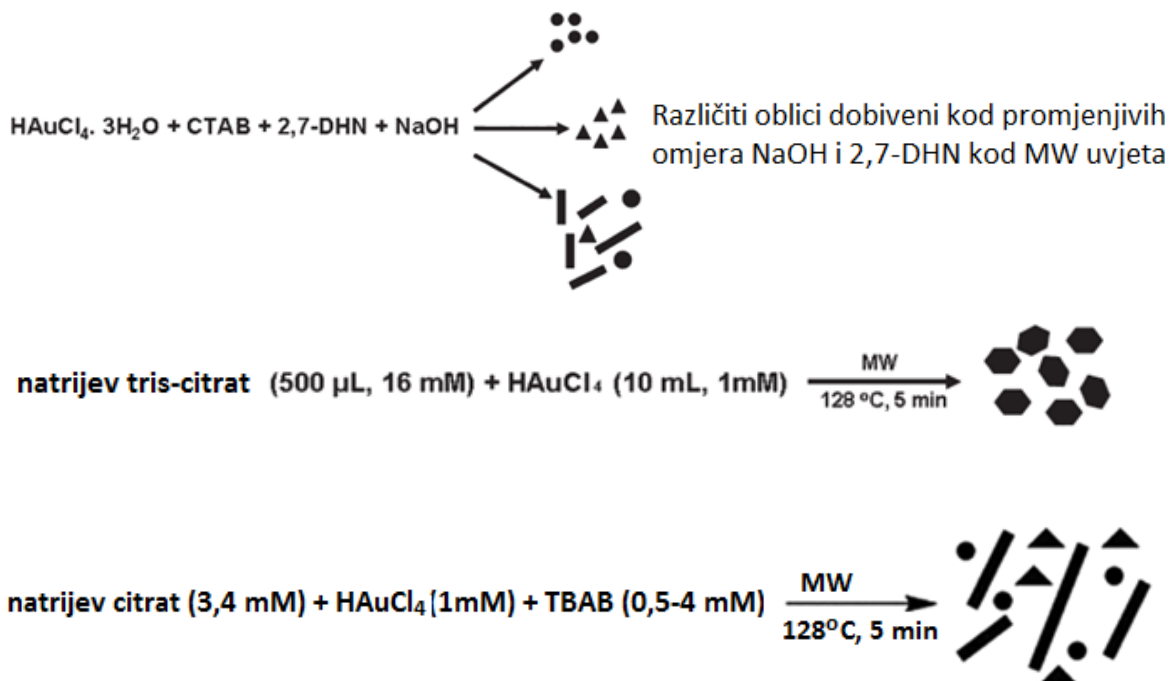
b)



Shema 57. MW potpomognuta funkcionalizacije peptida.

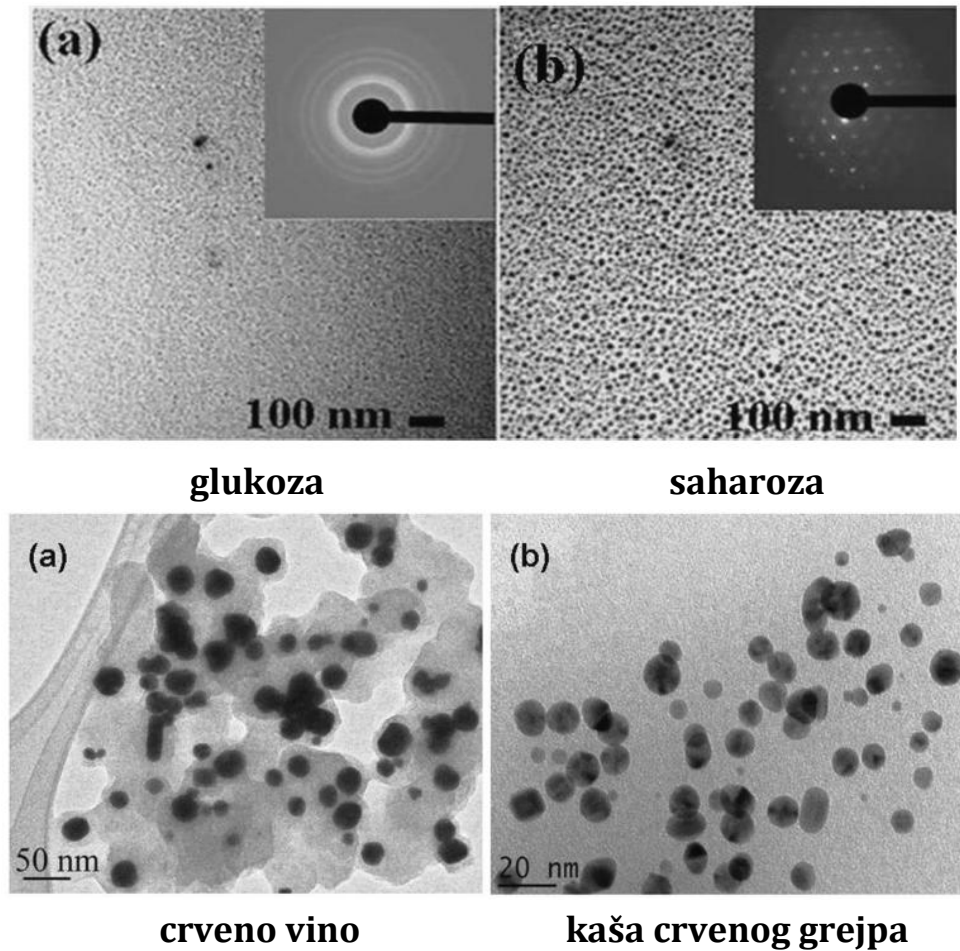
6.3.7. Reakcije pripreve nanomaterijala

Nanomaterijali imaju značajnu ulogu u mnogim područjima primjene poput elektronike, katalize, optičkih materijala, magnetskih materijala, zaštiti okoliša, informatici, biologiji *itd.* To su strukture koje imaju barem jednu dimenziju u nanometrima i definirani su veličinom čestica pa ih karakterizira kontrolirana veličina čestica, oblik i kristalna struktura. Nalazimo ih u jednodimenzionalnom obliku poput štapića ili cijevi, dvodimenzionalnom obliku poput listova i u trodimenzionalnom u obliku poput kuglica. Imaju izvrsne fizikalne karakteristike od kojih je jedna od najvažnijih velika površina u odnosu na volumen (P/V omjer). Priređuju se uglavnom konvencionalnim sintetskim metodama pri čemu je potrebna visoka temperatura za inicijaciju i kontrolirano dodavanje prekursora. Takvi reakcijski uvjeti vrlo često uzrokuju nejednaki temperaturni gradijent. U posljednjih nekoliko godina se za njihovu sintezu koristi i MW zračenje što omogućava homogene reakcijske uvjete, brzo inicijalno zagrijavanje i skraćeno reakcijsko vrijeme. Dijele se najčešće prema atomu metala koji imaju u svojoj strukturi a najviše upotrebljavani nanomaterijali su zlatni, srebrni, paladijevi, platinski i feritni nanomaterijali. Najviše proučavani nanomaterijali su oni koji u svojoj strukturi imaju atom zlata a područje njihove primjene je kataliza i optoelektronika. Na slici 68 prikazan je primjer sinteze nekih **zlatnih nanomaterijala** različitih oblika u vodenim otopinama.



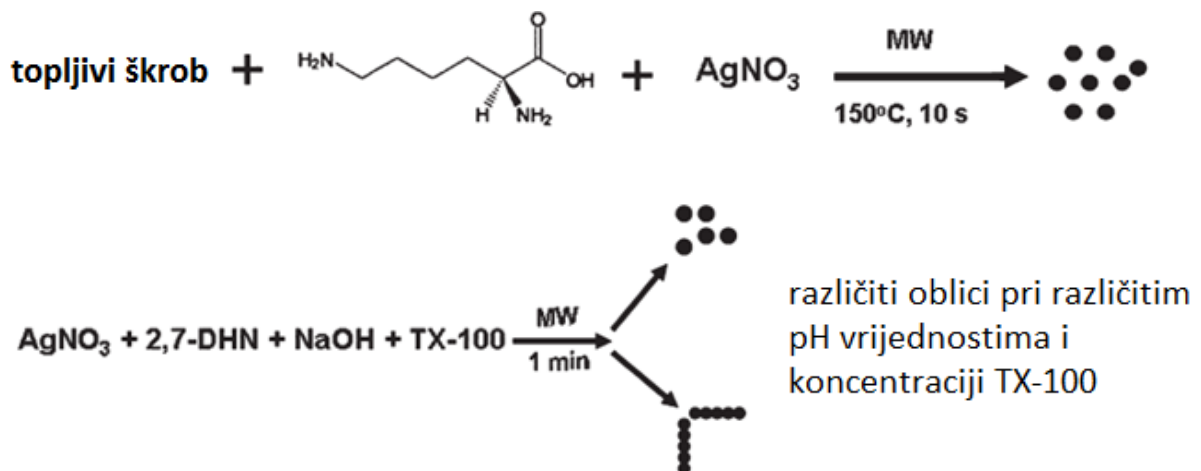
Slika 68. Primjeri sinteze zlatnih nanomaterijala.

U literaturi su također poznati primjeri kada se prirodni produkti poput šećera (glukoza, saharoza), kaše crvenog grejpa ili crnog vina koriste kao reducirajući agensi za MW sintezu nanomaterijala. Na slici 69 prikazane su slike priređenih zlatnih nanomaterijala dobro definiranih dimenzija čestica uz korištenje navedenih prirodnih produkata kao reducirajućih agensa.



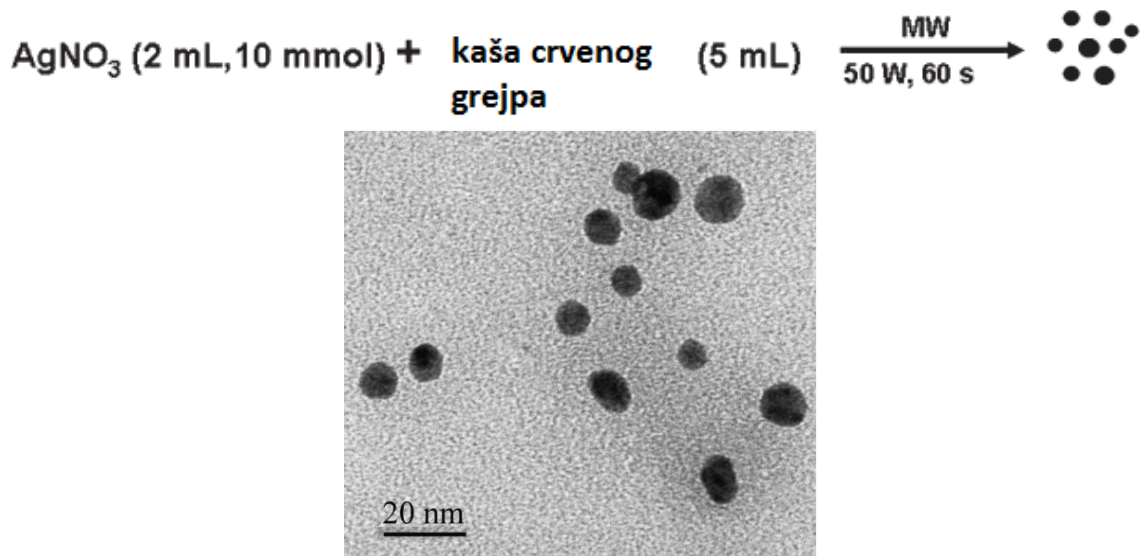
Slika 69. Primjeri sinteze zlatnih nanomaterijala uz korištenje prirodnih produkata.

Srebrni nanomaterijali imaju šire područje primjene, a najviše se koriste u optoelektronici, katalizi, elektronici i farmaceutskoj industriji. Najbolji su izbor za primjenu u Ramanovoj spektroskopiji. Na slici 70 prikazani su primjeri MW sinteze srebrnih nanomaterijala u vodenim otopinama.



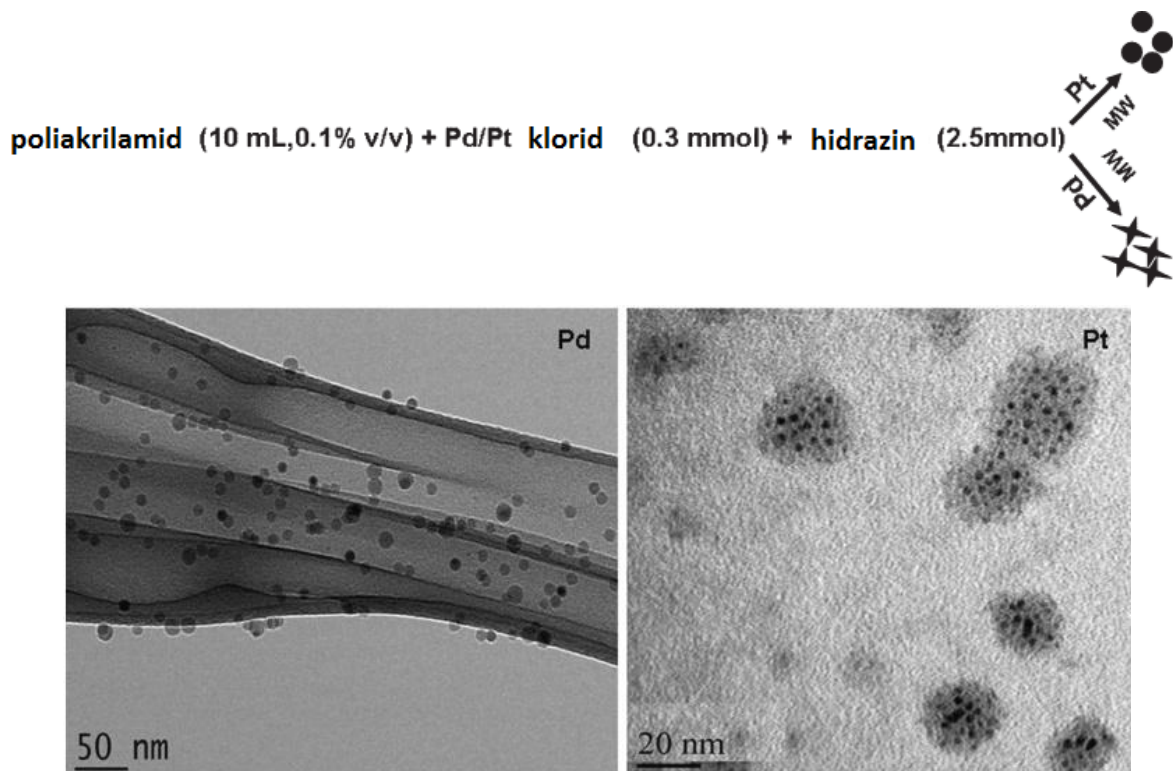
Slika 70. Primjeri sinteze srebrnih nanomaterijala.

Na slici 71 prikazan je primjer MW sinteze srebrnog nanomaterijala u vodenoj otopini dobivenog u obliku kuglica definirane veličine čestica od 7 do 15 nm a u sintezi je kao stabilizirajući i reducirajući agens korištena kaša crvenog grejpa.



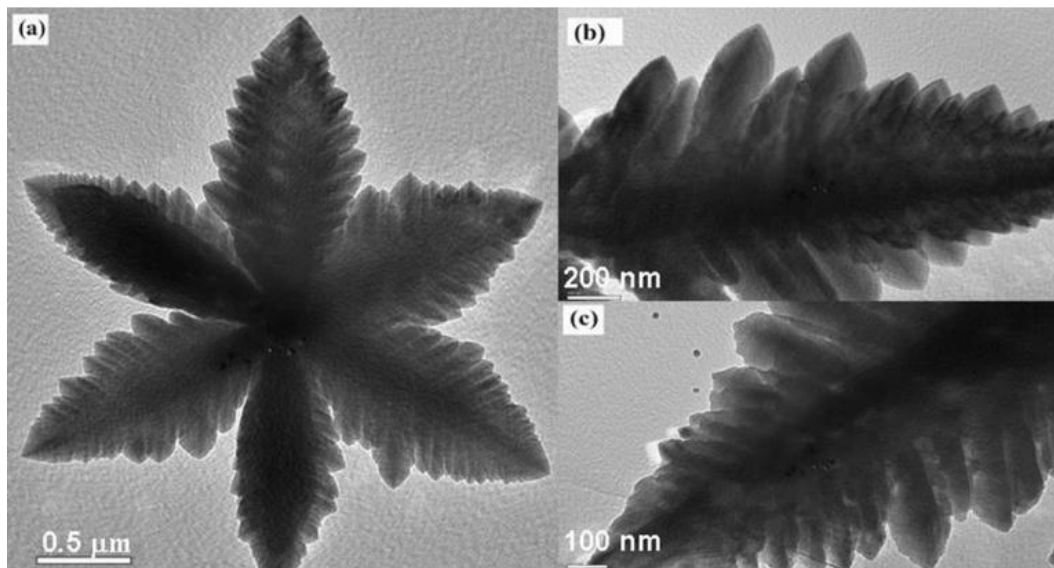
Slika 71. Primjeri sinteze srebrnog nanomaterijala korištenjem kaše crvenog grejpa.

Paladijevi i platinski nanomaterijali koriste se u katalizi, proizvodnji goriva i mikroelektroda. Na slici 72 dan je primjer nanomaterijala priređenih kod istih MW reakcijskih uvjeta iz poliakrilamida korištenjem paladijevog ili platina(II)-klorida u vodenim otopinama.



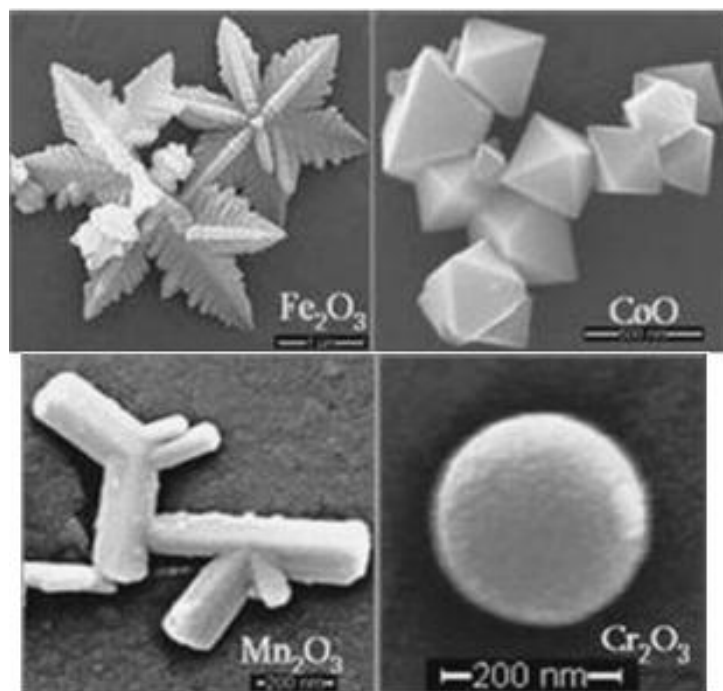
Slika 72. Primjeri sinteze paladijevog i platinskog nanomaterijala.

Feritni nanomaterijali koriste se kod magnetskih snimanja, u elektronici, katalizi ili kao senzori za plinove. Na slici 73 prikazan je primjer feritnog nanomaterijala različitih dimenzija oblika čestica koji je priređen korištenjem MW sinteze. Snježne pahulje (slika 73a) dobivene su zagrijavanjem vodene otopine $K[Fe(CN)_6]$.



Slika 73. Primjeri feritnih nanomaterijala.

Slika 74 prikazuje još neke primjere nanomaterijala dobivenih zagrijavanjem metalnih oksida i različitih oblika čestica.



Slika 74. Primjeri nanomaterijala dobivenih MW zagrijavanjem nekih metalnih oksida.

6.3.8. MW enzimatske reakcije u vodi

Istraživanja vezana uz enzimatske reakcije potpomognute MW zračenjem mogu se podijeliti u dvije kategorije:

- proučavanje enzimatske aktivnosti nakon izlaganja MW zračenju
- proučavanje enzimatske aktivnosti tijekom izlaganja MW zračenja

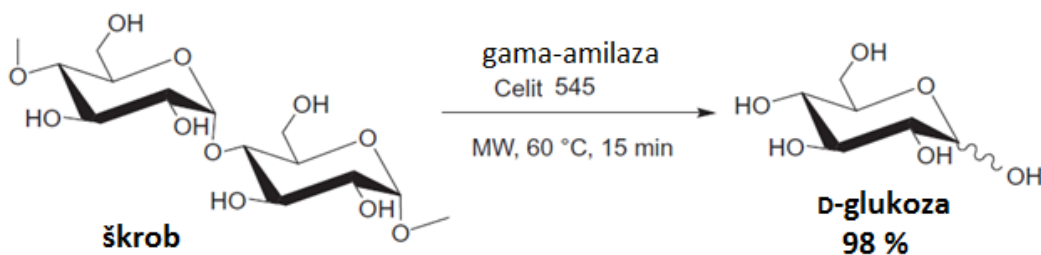
Najčešće se MW zagrijavanje koristi za enzimatsku hidrolizu proteina. Primjer takvog istraživanja dan je na slici 75.

efekt MW zračenja na aktivnost pojedinih enzima u vodenim otopinama

Enzyme	Frequency (GHz)	MW Power ($W g^{-1}$)	T (°C)	MW effect	Ref.
Lactate dehydrogenase, acid phosphatase, and alkaline phosphatase	2.8	400–1000 $mW cm^{-2}$	37–50 (fixed)	No non-thermal effect, but thermally induced inactivation	62
Glucose 6-phosphate dehydrogenase, adenylate kinase, cytochrome <i>c</i> reductase	2.45	0.042	25–60	No effect	54
Horseradish peroxidase	2.45	62.5 to 375	25 (fixed)	No effect at low power density, but inactivation at high power density	56
Lysozyme and trypsin	2.45	0.1–0.6	30–95	No effect	55
Acetylcholinesterase	2.45		37	No direct effect unless thermal inactivation	63
Lactate dehydrogenase	3	30–1800	25–60	No effect but thermal activation	64
Alcohol dehydrogenase	40 to 115	10 $mW cm^{-2}$		No effect	57
Lactate dehydrogenase, glutamic oxaloacetic transaminase, and creatine phosphokinase	2.45	0.004–0.0162	37.5	No effect	58
Acetylcholinesterase, creatine kinase	2.45	0.001–0.1	37 (fixed)	No effect	59
Acetylcholinesterase	2.45		25	No effect	60
Cellulase from <i>Penicillium funiculosum</i>	2.45		35	No effect	61
β -Galactosidase from <i>Bacillus acidocaldarius</i>	10.4	1.1–1.7	70 (fixed)	Inactivation at low enzyme concentration, but no effect at high enzyme concentration	67

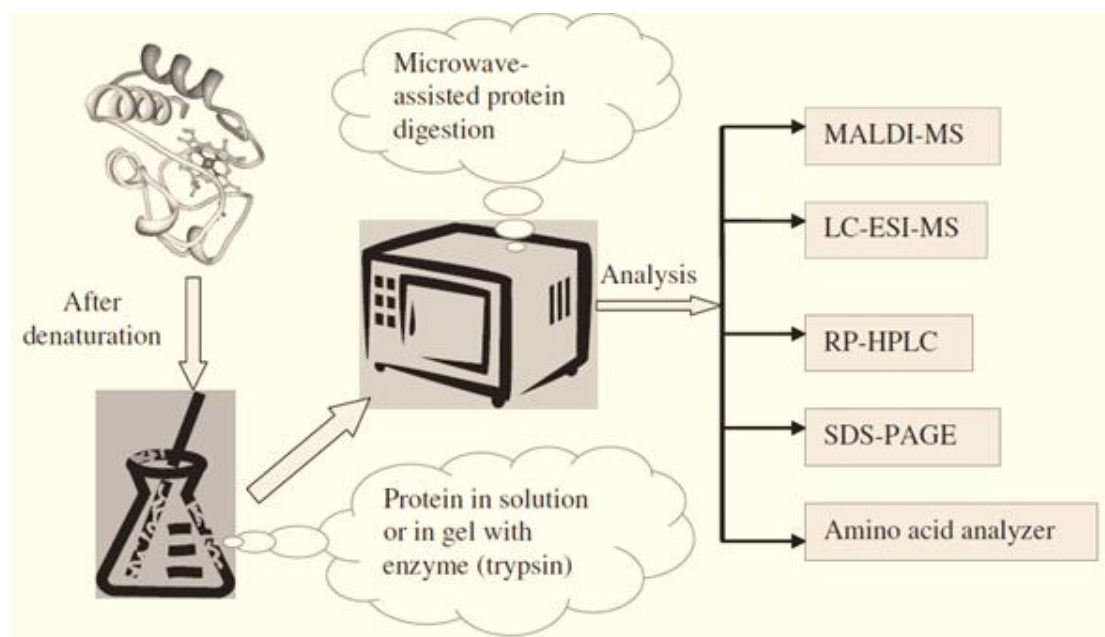
Slika 75. Primjeri proučavanja efekta MW zračenja na aktivnost enzima.

Kada se reakcije provode u vodenom mediju, MW zračenje najčešće nema utjecaja na aktivnost enzima. Primjer takve reakcije u kojoj je u potpunosti sačuvana aktivnost enzima γ -amilaze je hidroliza škroba.



Shema 58. Enzimatska hidroliza škroba pod djelovanjem MW zračenja.

Ova metoda posebnu važnost ima u znanstvenim istraživanjima u području biokemije, molekularne biologije i medicinske kemije za analizu strukture različitih proteina. Metoda koja se naziva proteomika koristi fragmentiranje proteina na manje strukturne dijelove i/ili aminokiseline pod utjecajem MW zračenja koji se onda analiziraju različitim analitičkim i spektroskopskim tehnikama, a najčešće masenom spektrometrijom (slika 76).

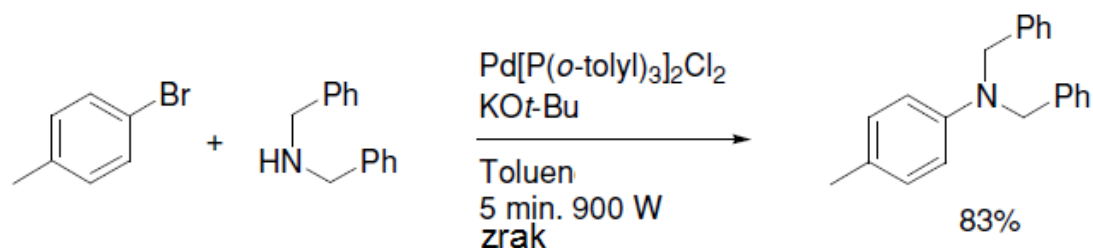


Slika 76. Enzimatska hidroliza proteina pod utjecajem MW zračenja.

7. PRIMJERI MIKROVALNIH SINTEZA⁸

7.1. Metalima katalizirane MW reakcije ugljik-heteroatom unakrsnog spajanja

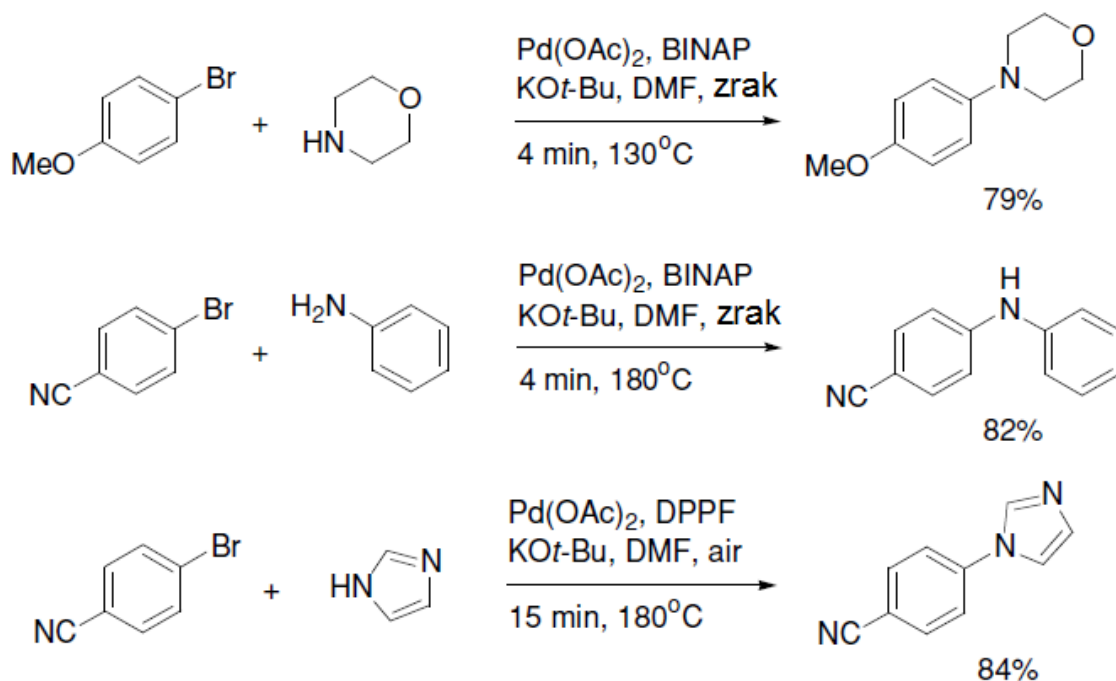
Direktne paladijem ili niklom katalizirane reakcije arilnih halida (ili pseudo halida) s nukleofilnim aminima (npr. Buchwald-Hartwig-ova aminacija) imaju značajnu ulogu u modernoj organskoj i heterocikličkoj kemiji. Zbog velike važnosti aromatskih amina u medicinskoj kemiji, navedene se metode kontinuirano proučavaju i razvijaju od 1994. godine. Prva MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija objavljena je 2002. i prikazana je na shemi 59 a odnosi se na aminaciju arilnog bromida provedenu u kućnoj MW pećnici pod atmosferskim uvjetima.



Shema 59. MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija.

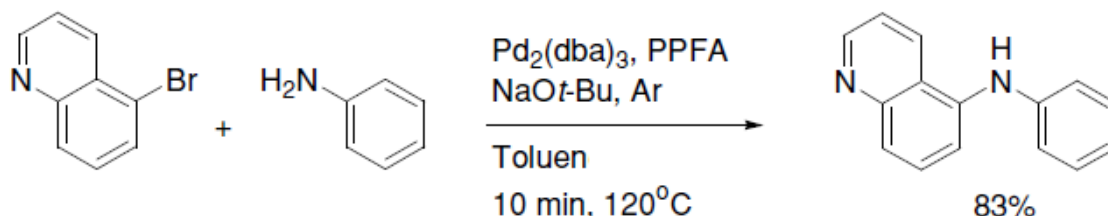
Kasnije je grupa autora objavila MW aminaciju proučavanu na 14 različitim primjerima (shema 59). Usprkos visokim reakcijskim temperaturama od 130-180 °C i prisutnosti jake baze *t*-KOBu, razgradnja DMF i generiranje nukleofilnog dimetilamina nije predstavljalo veliki problem prilikom sinteze.

MW sinteza *N*-arilimidazola zahtijevala je modifikacije originalnog postupka u kojem je BINAP korišten kao paladijev ligand te je korišten DPPF ligand.



Shema 60. MW potpomognute Buchwald-Hartwig-ova aminacije.

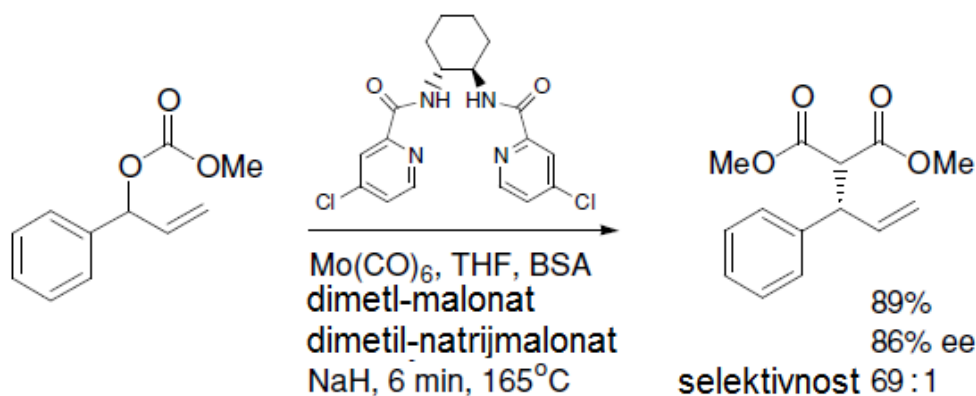
Nedavno je ova metoda uspješno primijenjena i na aminaciju 5- i 8-kinolinskih derivata prema shemi 61 uz značajno povećano iskorištenje reakcije u odnosu na klasičnu metodu sinteze i zagrijavanja u uljnoj kupelji.



Shema 61. MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija kinolina.

7.2. Asimetrična molibdenom katalizirana alilna alkiliranja

Asimetrične reakcije alilnih supstitucija razvijaju se posebno u nekoliko posljednjih godina a najznačajniji rezultati dobiveni su korištenjem paladijevih ili molibdenovih katalizatora. Zanimljiva je činjenica da takve reakcije katalizirane molibdenovim katalizatorima preferiraju nastajanje najzaklonjenijeg produkta i značajno doprinose regioselektivnosti što je u potpunoj suprotnosti s alilnim supstitucijama kataliziranim paladijevim katalizatorima. Primjer jedne takve reakcije prikazan je na shemi 62, a uvođenjem kloriranog liganda povećana je selektivnost reakcije (69:1 vs 13:1).

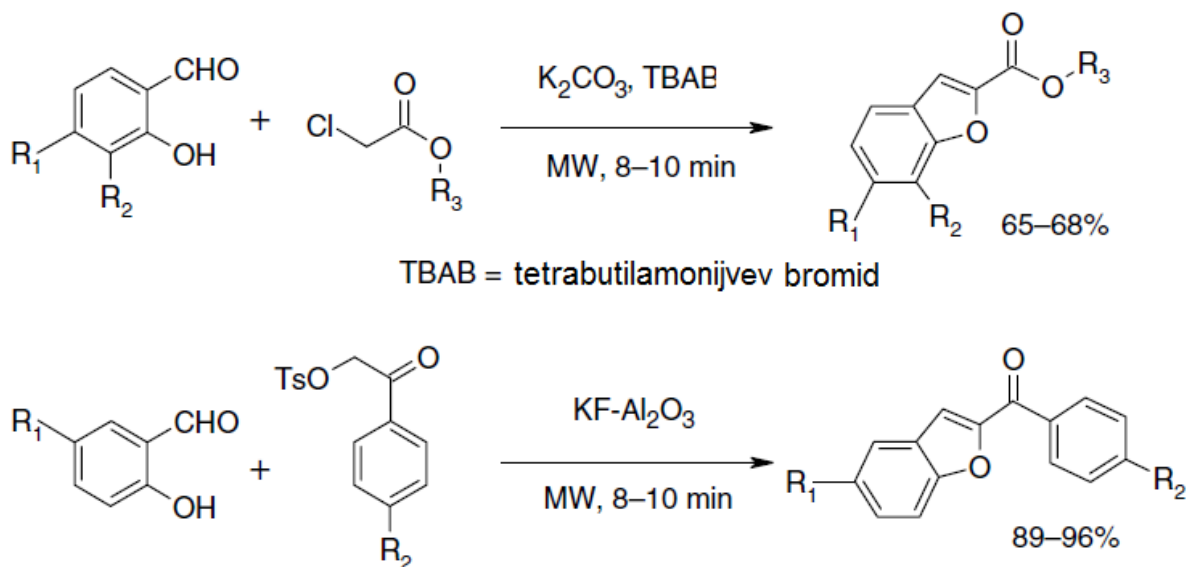


Shema 62. MW potpomognuto enantioselektivno molibdenom katalizirano alilno alkiliranje.

7.3. MW potpomognuta sinteza heterocikličkih spojeva

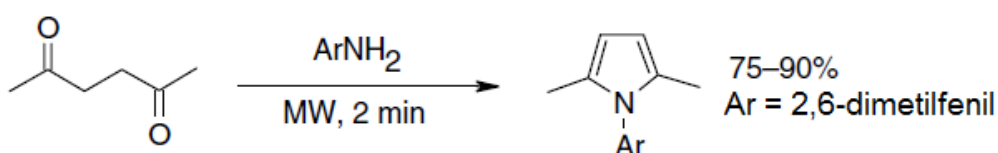
7.3.1. MW sinteza peteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

2-karboksi supstituirani benzofurani priređeni su u reakciji međufazne katalize bez otapala kondenzacijom salicilnih aldehida s esterima kloroctene kiseline prema shemi 63. 2-karboksirilni derivati benzofurana priređeni su kondenzacijom salicilnih aldehida i α -tosiloksiketona.



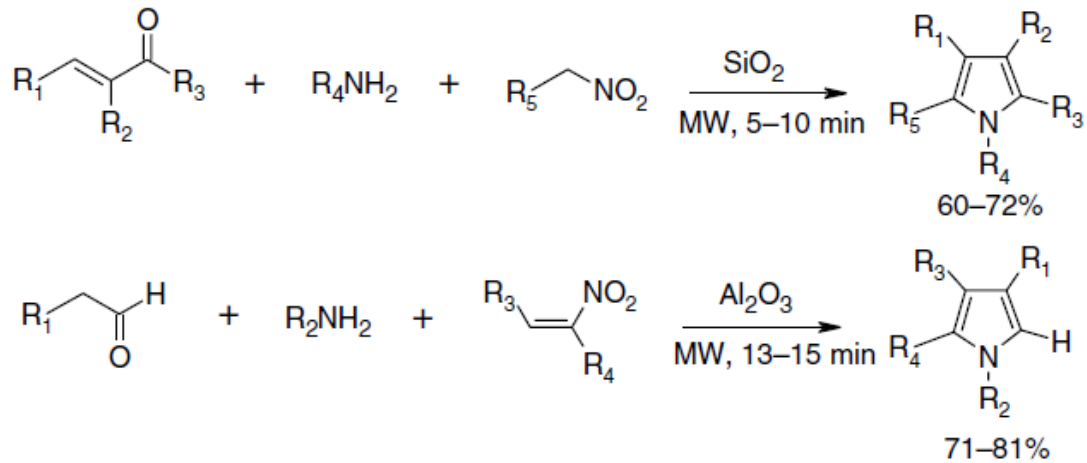
Shema 63. MW potpomognuta sinteza benzofuranskih derivata.

Grupa autora je objavila MW potpomognutu verziju Paar-Knoor-ove sinteze pirola koja je provedena bez otapala u vremenu od 2 minute što je značajno skraćenje reakcijskog vremena u odnosu na konvencionalnu metodu kada je reakcija trajala 12 sati.



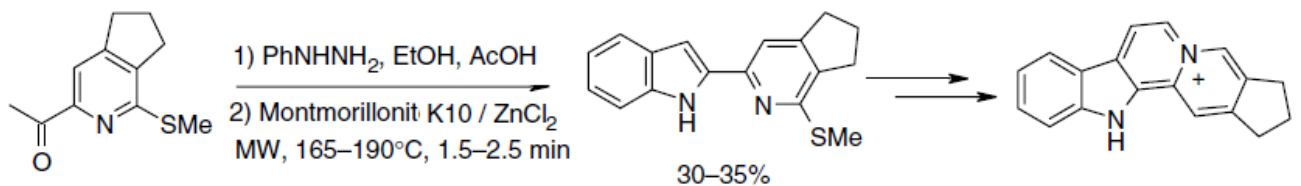
Shema 64. MW potpomognuta sinteza derivata pirola.

Trikomponentne reakcije sinteze derivata pirola potpomognute MW zračenjem provedene su uspješno bez otapala iz jednostavnih strukturnih podjedinica te su značajne za sintezu biblioteka heterocikličkih spojeva koji imaju veliku važnost u medicinskoj kemiji i farmaceutskoj industriji.



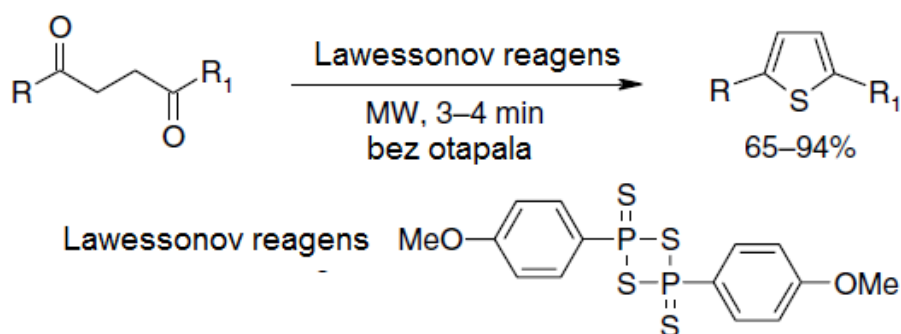
Shema 64. MW potpomognute sinteze derivata pirola.

MW sinteza uspješno je primijenjena i za sintezu ključnog sintetskog prekursora prilikom pripreve prirodnog citostatika *Sempervirina*, a koji je proveden bez otapala.



Shema 65. MW potpomognuta sinteza ključnog prekursora za sintezu *Sempervirina*.

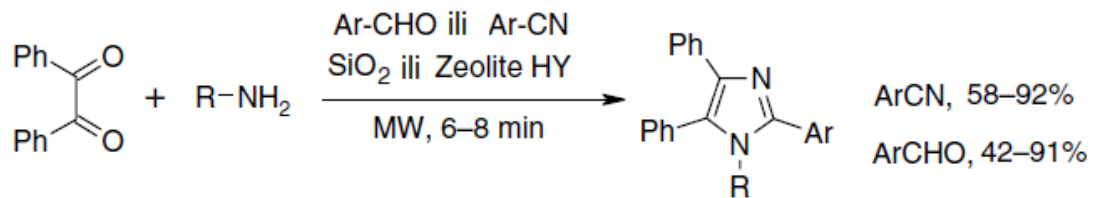
U literaturi je objavljena i MW potpomognuta Paar-Knoor-ova sinteza derivata tiofena provedena također bez otapala (shema 66). Počevši od 1,4-dikarbonilnih spojeva, kratkom reakcijskom vremenu i visokom iskorištenju vrlo brzo se može sintetizirati niz ovakvih derivata.



Shema 66. MW potpomognute sinteze derivata tiofena.

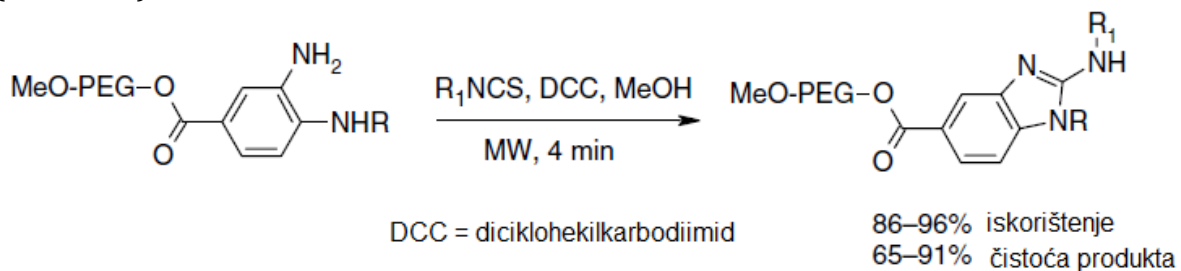
7.3.2. MW sinteza peteročlanih heterocikala s dva heteroatoma

Različiti derivati imidazola uspješno su sintetizirani primjenom MW zagrijavanja u četirikomponentnoj reakciji počevši od benzoina, aromatskih aldehida, primarnog amina i amonijevog acetata na silikagelu ili zeolitu HY prema shemi 67.



Shema 67. MW potpomognute sinteze derivata imidazola.

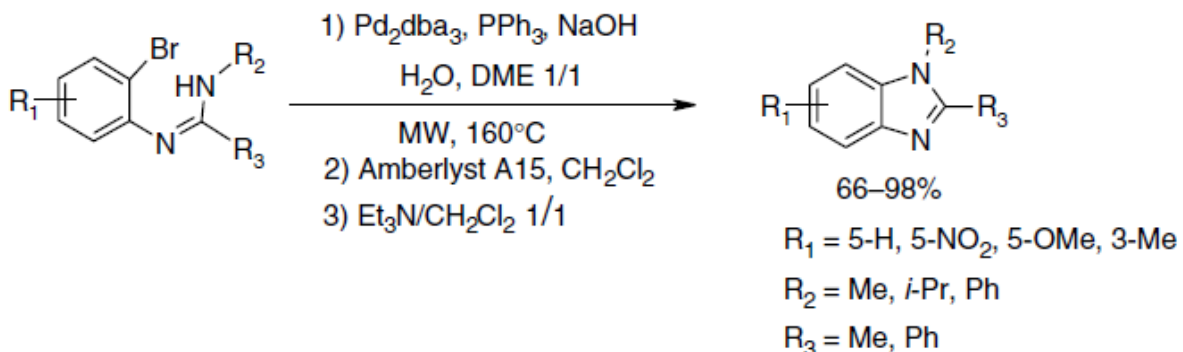
Serija 2-arilamino supstituiranih benzimidazola uspješno je priređena korištenjem MW potpomognute sinteze u kojoj je ključni sintetski korak ciklokondenzacija 1,2-fenilendiamina supstituiranog polietilen-glikolnim lancem (PEG) s izotiocijanatom (shema 68).



DCC = diciklohekilkarbodiimid

Shema 68. MW potpomognute sinteze derivata benzimidazola.

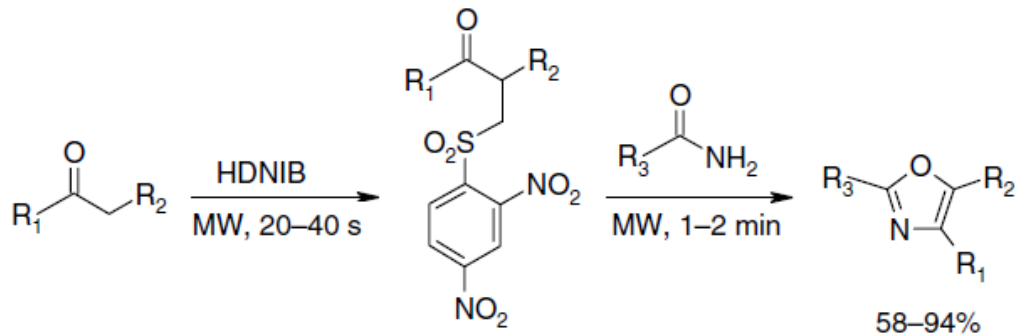
Alternativna strategija za sintezu derivata benzimidazola uključuje paladijem kataliziranu ciklizaciju (2-bromfenil)amidina prema shemi 69.



Shema 69. MW potpomognute sinteze derivata benzimidazola.

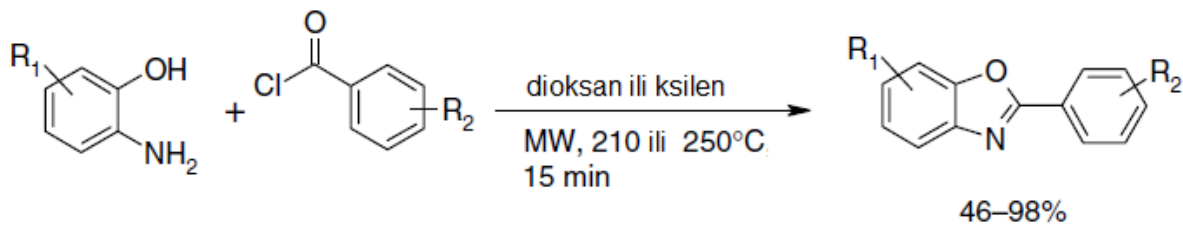
Ova je reakcija provedena u vodenom reakcijskom mediju, a produkt je izoliran ionskom izmjenom u jako kiselom mediju što je omogućilo vrlo efikasnu i brzu izolaciju čistog produkta. Istom metodom su priređeni i *N*-supstituirani derivati benzimidazola.

Različiti derivati oksazola također su priređeni jednostavnom i učinkovitom MW potpomognutom sintezom iz ketona i primarnih amina u *one-pot* sintezi.



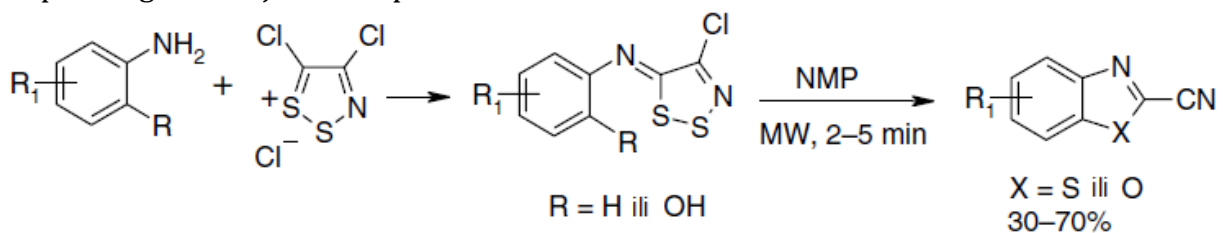
Shema 70. MW potpomognute sinteze derivata oksazola (HDNIB = hidroksi-(2,4-dinitrobenzen)sulfoniloksijodbenzen).

Mala biblioteka 2-arilbenzoksazola sintetizirana je MW potpomognutom kondenzacijom 2-aminofenola sa serijom kiselinskih klorida prema shemi 71.



Shema 71. MW potpomognute sinteze derivata benzoksazola.

MW potpomognuta sinteza uspješno je primijenjena i na sintezu različitih derivata benzotiazola (shema 72), a ista se metoda može upotrijebiti i za sintezu derivata benzoksazola. U ovom istraživanju također je proučavan utjecaj otapala na iskorištenja reakcija te je utvrđeno da je u ovom slučaju bolje provesti MW reakcije uz korištenje otapala nego reakcije bez otapala.

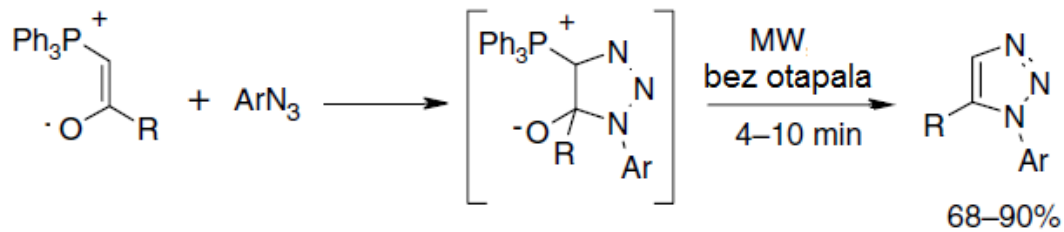


Shema 72. MW potpomognute sinteze derivata benzoksazola i benzotiazola.

7.3.3. MW sinteza peteročlanih heterocikala s više od dva heteroatoma

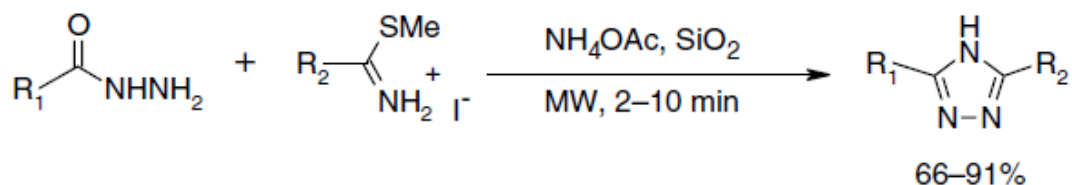
1,2,3-triazoli se općenito sintetiziraju 1,3-dipolarnom cikloadicijom organskih azida s acetenom ili acetilenskim ekvivalentima. Na shemi 73 prikazana je MW sinteza derivata triazola provedena bez otapala i korištenjem silikagela kao nosača. Ista je reakcija provedena i konvencionalnim načinom ali je korišten benzen kao otapalo a reakcijsko vrijeme je uključivalo nekoliko dana miješanja na temperaturi refluksa.

Primjenom MW sinteze i bez korištenja otapala, reakcijsko je vrijeme skraćeno na svega nekoliko minuta.



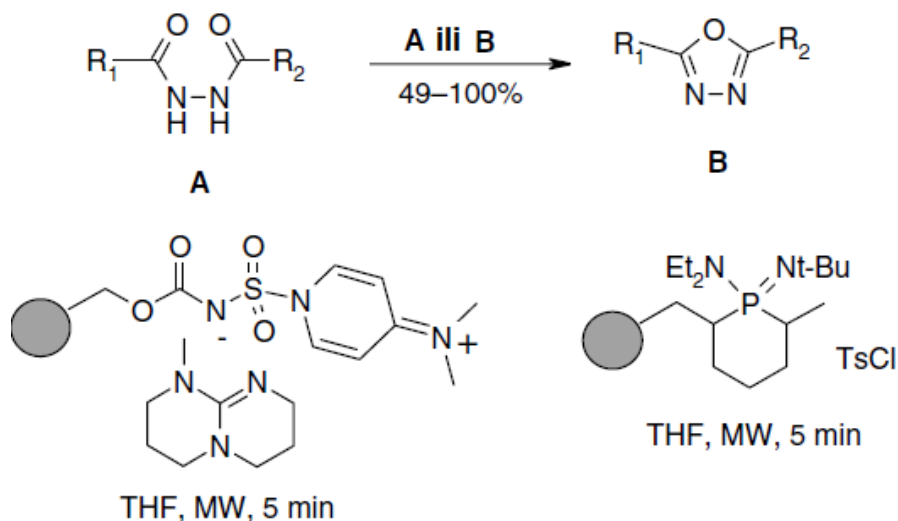
Shema 73. MW potpomognute sinteze derivata 1,2,3-triazola.

Vrlo važna klasična sintetska metoda za pripremu 1,2,4-triazola je Pelizzari-jeva reakcija u kojoj se acilhidrazid kondenzira s amido ili tioamidom na visokoj temperaturi. Korištenjem istog pristupa, razvijena je i slična MW potpomognuta metoda u kojoj dolazi do kondenzacije *S*-metilizotioamida-hidrojodida s acilhidrazinima u prisustvu silikagela i natrijevog acetata (shema 74).



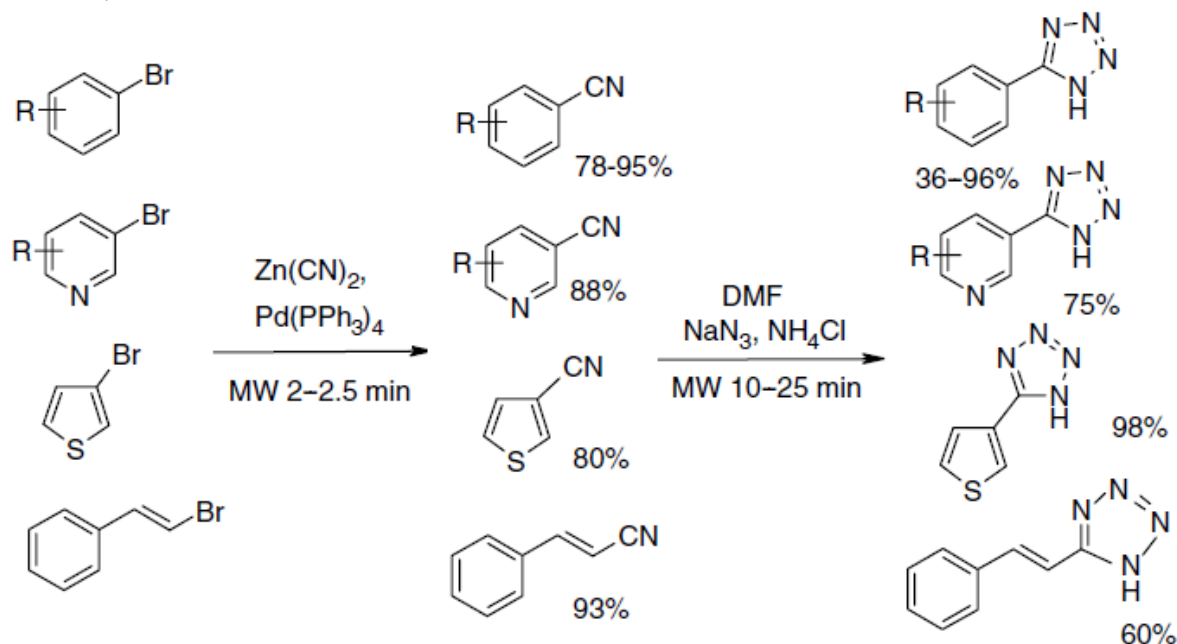
Shema 74. MW potpomognute sinteze derivata 1,2,4-triazola.

Oksadiazoli su vrlo zanimljivi medicinskim kemičarima budući su poznati kao stabilni bioizosteri metabolički nestabilnih estera. 1,3,4-oksadiazoli priređuju se ciklokondenzacijom 1,2-diacilhidrazina i njihovih ekvivalenata. U potrazi za blažim reakcijskim uvjetima uspješno je provedena MW potpomognuta sinteza takvih derivata na polimernom nosaču uz korištenje Burgess-ovog reagensa (shema 75, A). Alternativno, ova se ciklodehidratacija može provesti i korištenjem fosfazena i *p*-toluensulfonil-klorida na istom polimerom nosaču (shema 75, B). Izolacija i pročišćavanje nastalog produkta provedeno je vrlo efikasno, filtriranjem polimera.



Shema 75. MW potpomognute sinteze derivata oksadiazola.

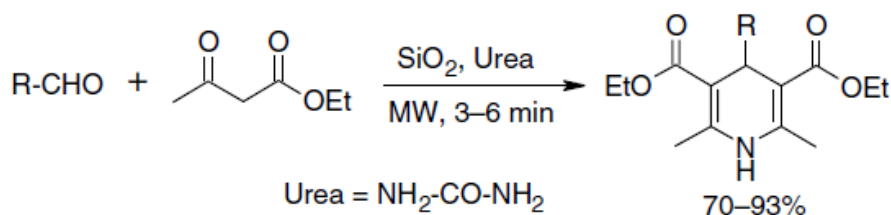
Tetrazoli nalaze svoju primjenu u medicinskoj kemiji kao bioizosteri karboksilnih kiselina. Klasičnim metodama, ovi se heterociklički derivati sintetiziraju reakcijom azida i nitrila. Najčešće se kao izvor azida u klasičnim metodama koriste tri-*n*-butilazid ili trimetilsililni azid dok se kod takvih MW potpomognutih reakcija kao izvor azida koristi natrijev azid u prisutnosti amonijevog klorida i DMF kao otapala. Primjer takvih reakcija prikazan je na shemi 76, a reakcija se može i provesti u jednom stupnju, bez prethodne konverzije arilnih bromida u nitrile.



Shema 76. MW potpomognute sinteze derivata tetrazola.

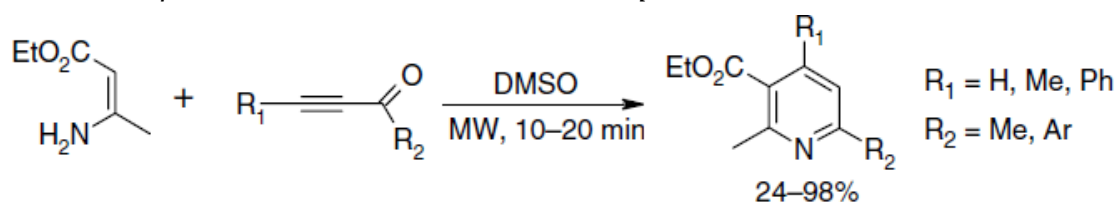
7.3.4. MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

Klasična Hantzsch-ova sinteza dihidropiridina provedena je i korištenjem MW zračenja prema shemi 77.



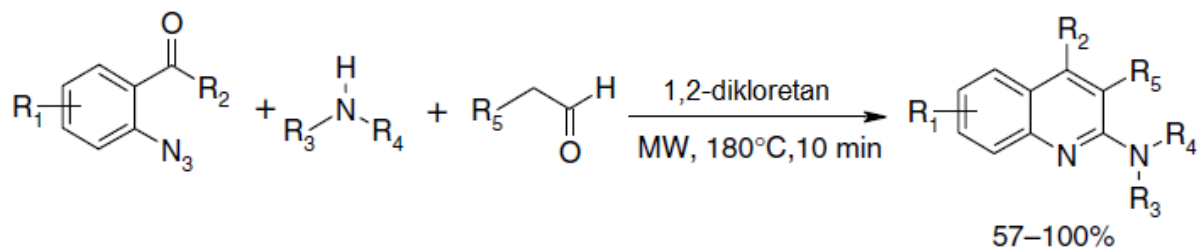
Shema 77. MW potpomognuta sinteza dihidropiridina.

Korištenjem MW sinteze mogu se također prirediti tri- ili tetra-supstituirani derivati piridina iz etil- β -aminokrotonata i alkinona u *one-pot* sintezi.



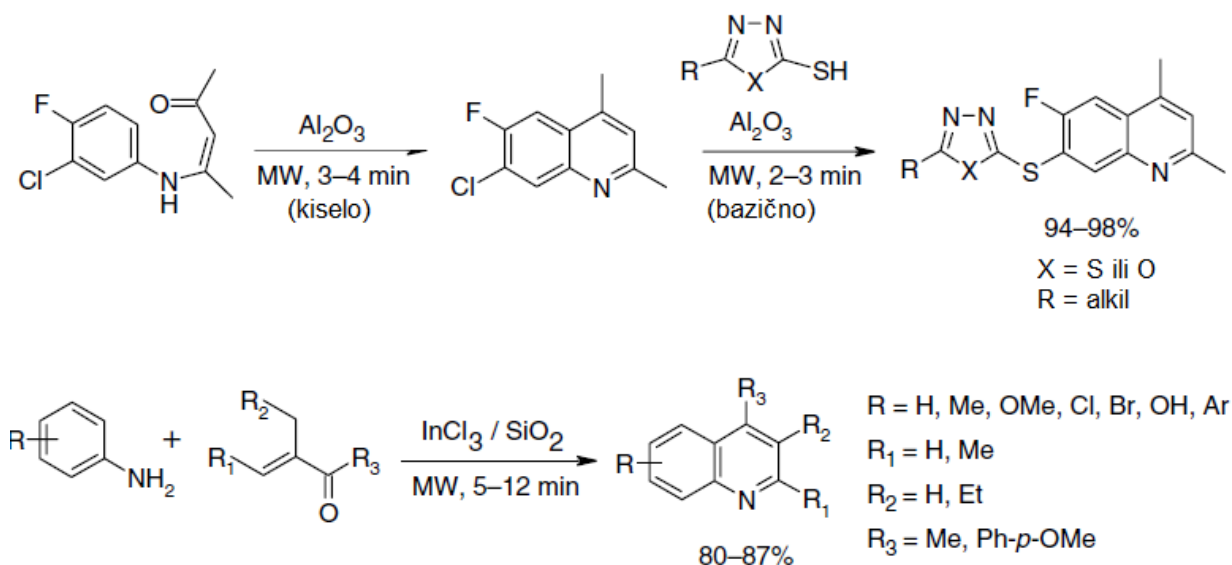
Shema 78. MW potpomognuta sinteza derivata piridina.

Budući da su kinolini vrlo značajni kao građevne jedinice u medicinskoj kemiji, razvijen je niz sintetskih metoda koje omogućavaju sintezu različitih derivata kinolina iako klasične metode sinteze ne omogućavaju korištenje velikog broja različitih supstituenata ili funkcionalnih grupa na kinolinskoj jezgri. Prilikom razvoja novih sintetskih metoda, iskorištene su sve prednosti MW sinteze a posebno vrlo kratko reakcijsko vrijeme i čistoća te jednostavna izolacija nastalih produkata. Tako je uspješno razvijena trikomponentna MW sinteza derivata 2-aminokinolina prema shemi 79. Reakcija uključuje zagrijavanje sekundarnog amina i aldehida uz nastajanje enamina koji *in situ* reagira s 2-azidobenzofenonom.



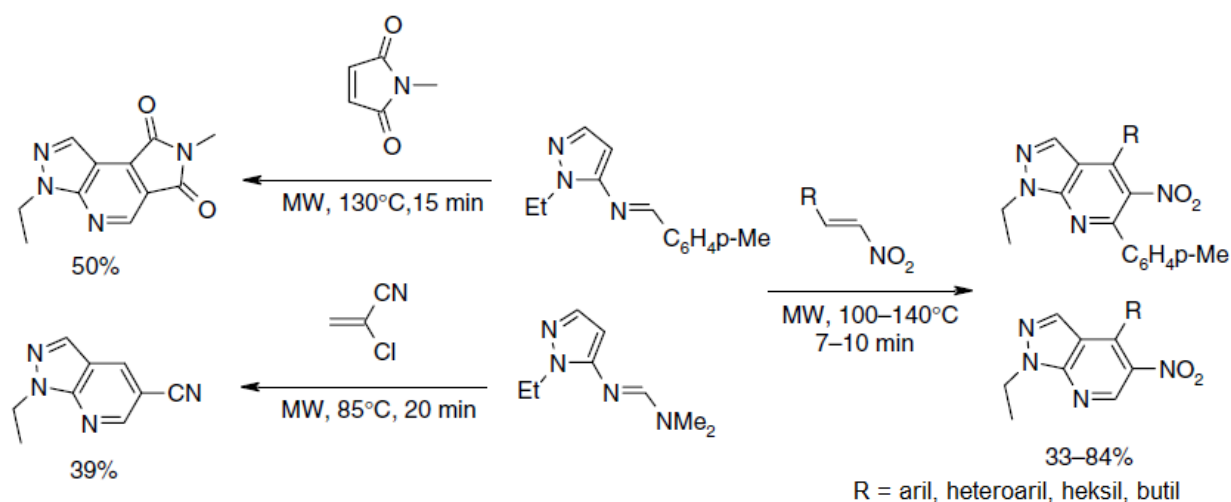
Shema 79. MW potpomognuta sinteza derivata 2-aminokinolina.

Grupa autora uspješno je razvila vrlo brzu i efikasnu MW potpomognutu sintezu derivata kinolina bez otapala kao potencijalnih antibakterijskih agensa. Sinteza je provedena korištenjem aluminijsk(III)-oksida kao krutog nosača te je reakcijsko vrijeme skraćeno sa sati na sekunde, a produkti su izolirani u jako dobrom iskorištenju. Drugi primjer MW sinteze derivata kinolina proveden je korištenjem silikagela kao krutog nosača, a uključuje modificiranu Skraup-ovu MW sintezu počevši od anilina i alkil-vinilketona te indijevog klorida.



Shema 80. MW potpomognuta sinteza derivata kinolina.

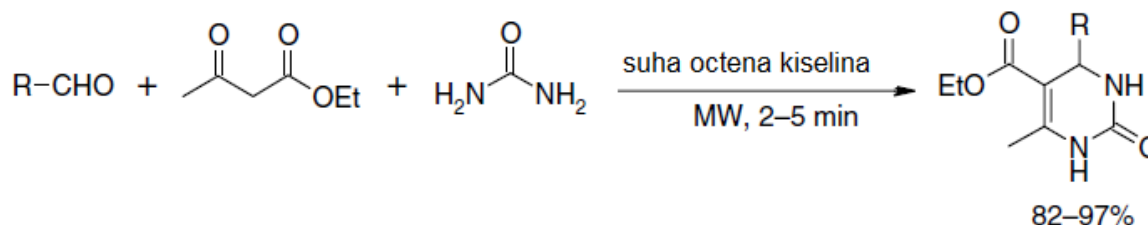
Hetero Diels-Alder-ova reakcija potpomognuta MW zračenjem je vrlo učinkovita metoda koja omogućava jednostavnu i brzu sintezu kompleksnih kondenziranih heterocikličkih molekula. Ciklokondenzacija pirazolinskih imina s različitim dienofilima korištena je za sintezu supstituiranih pirazolo[3,4-*b*]piridina, a provedena je bez korištenja otapala.



Shema 81. MW potpomognuta sinteza derivata pirazolo-piridina.

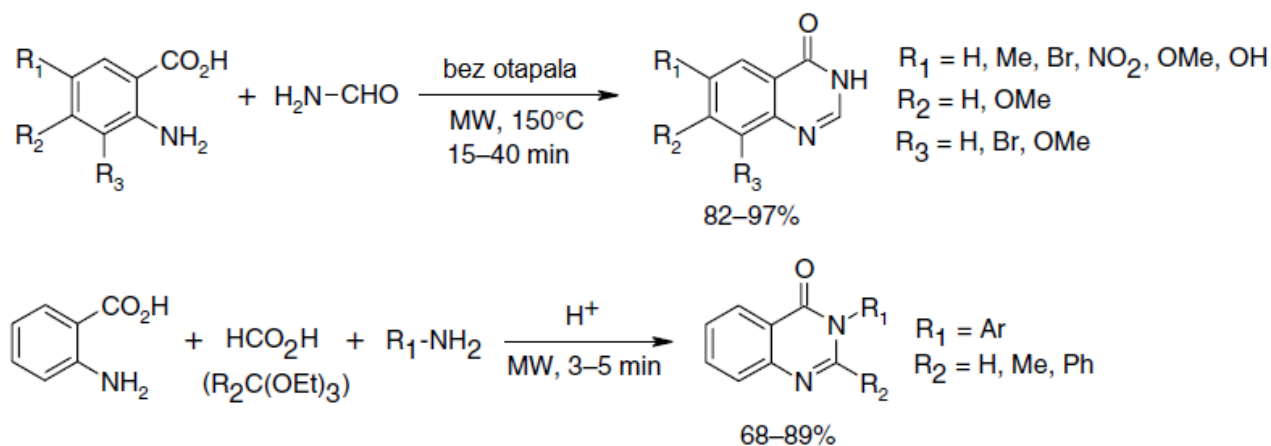
7.3.5. MW sinteza šesteročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma

Pirimidini su vrlo važna skupina heterocikličkih spojeva jer njihovi derivati imaju široki spektar različitih bioloških aktivnosti. Dihidropiridini se uspješno mogu sintetizirati primjenom MW zračenja u reakciji *one-pot* ciklokondenzacije aldehida, β -ketoestera i uree primjenom različitih kiselih katalizatora bez otapala (shema 82). Ova metoda je modificirana višekomponentna Biginelli-jeva reakcija, a velika prednost je lagana izolacija produkta filtriranjem.



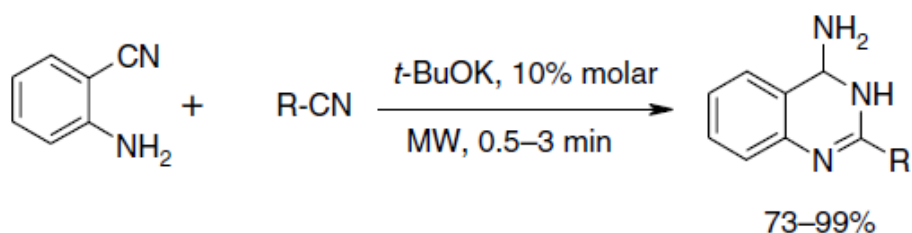
Shema 82. MW potpomognuta sinteza derivata dihidropiridina.

Kada se kinazolinska jezgra funkcionalizira odgovarajućim supstituentima, postaje vrlo značajna strukturna jedinica za sintezu kompleksnijih i biološki aktivnih molekula.



Shema 83. MW potpomognuta sinteza derivata kinazolina.

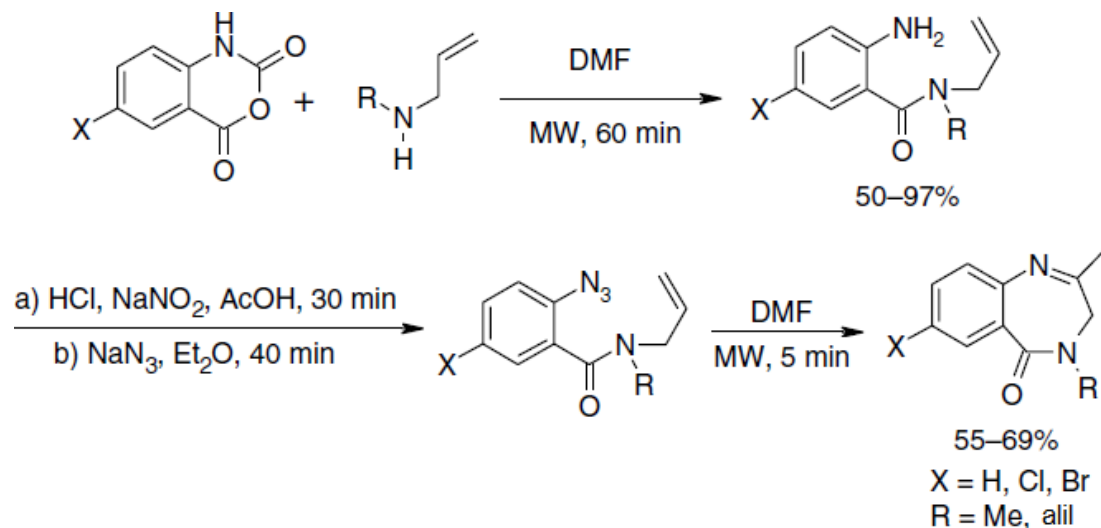
Najviše se za sintezu takvih derivata koristi Niementowski-jeva metoda koja najčešće za formiranje prstena uključuje reakciju antranilne kiseline (ili derivata poput 2-aminobenzonitrila) s formamidom uz produženo reakcijsko vrijeme i visoke temperature. Korištenjem MW zagrijavanja u ovoj metodi, može se u kratkom vremenskom roku i s visokim iskorištenjima sintetizirati značajan broj derivata kinazolina. Sličan pristup korišten je i za sintezu 4-aminokinazolina polazeći od aromatskih nitrila koji reagiraju s 2-aminobenzonitrilom u prisustvu katalitičke količine baze (shema 84). Reakcija je provedena bez korištenja otapala.



Shema 84. MW potpomognuta sinteza derivata 4-aminokinazolina.

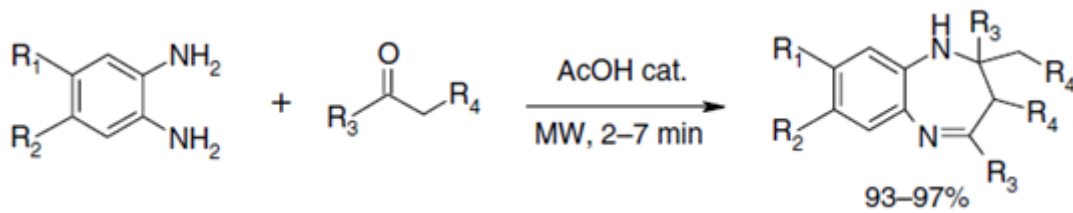
7.3.6. MW sinteza sedmeročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma

Benzodiazepinska jezgra je poznata farmakoforna strukturna jedinica u medicinskoj kemiji koja se zbog povoljnih bioloških karakteristika proučava već dugi niz godina. 1,4-benzodiazepini se uspješno sintetiziraju u reakciji intramolekularne cikloadicije u DMF korištenjem MW zračenja. Jedna takva sintetska metoda prikazana je na shemi 85 a korišteni su identični reakcijski uvjeti kao i u konvencionalnoj sintezi s time da su produkti izolirani u većim iskorištenjima, a reakcijsko vrijeme je skraćeno.



Shema 85. MW potpomognuta sinteza derivata 1,4-benzodiazepina.

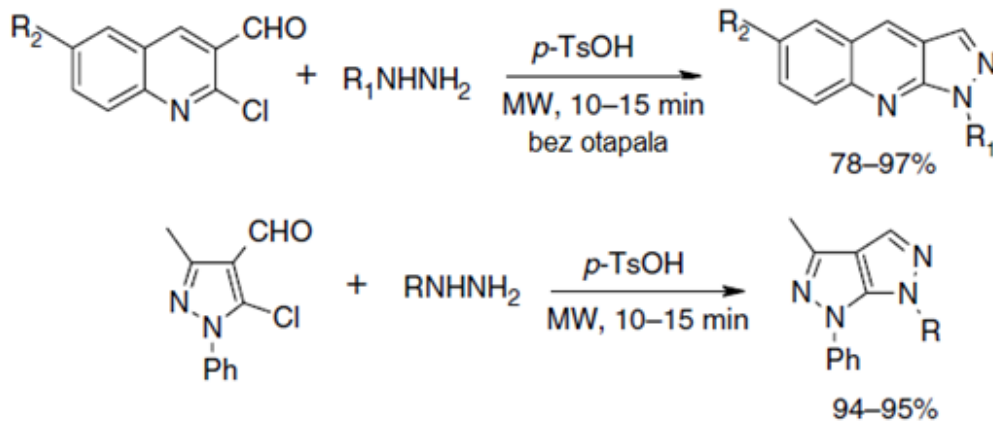
MW potpomognuta sinteza derivata 1,5-benzodiazepina također je uspješno primijenjena u reakciji kondenzacije ketona s 1,2-fenilendiaminima u suhim reakcijskim uvjetima. Reakcija je uspješno provedena miješanjem reaktanata u prisutnosti katalitičke količine octene kiseline, a produkti su izolirani u skoro kvantitativnim iskorištenjima.



Shema 86. MW potpomognuta sinteza derivata 1,5-benzodiazepina.

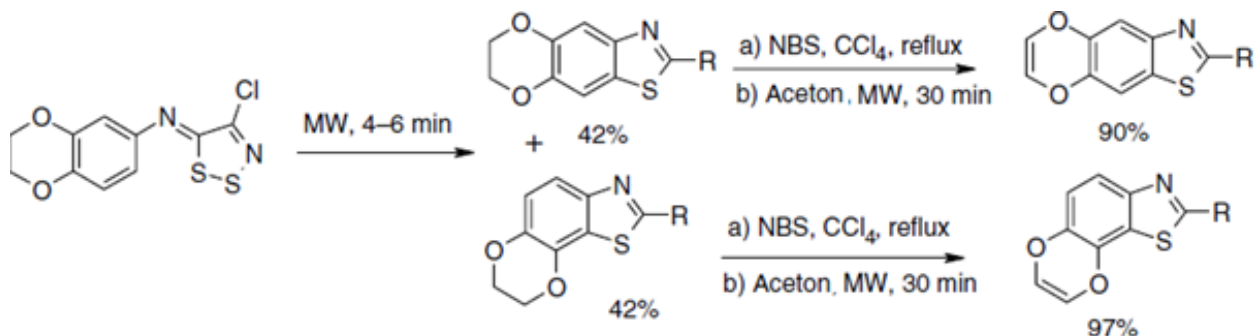
7.3.7. MW sinteza poliheterocikličkih spojeva

Različite prednosti MW sinteze koriste se i u višestupnjevitim sintezama kompleksnih poliheterocikličkih spojeva koji pokazuju različite biološke aktivnosti. Struktura takvih spojeva najčešće je slična strukturi prirodnih produkata poput alkaloida ili produkata izoliranih iz morskih organizama i posebno su važni u farmaceutskoj industriji. Takve sinteze najčešće zahtijevaju veliki broj sintetskih koraka a korištenjem MW zračenja nastoji se smanjiti njihov broj, skratiti reakcijsko vrijeme ili olakšati izolacija čistih produkata. Iz dostupnih literaturnih podataka može se zaključiti da je danas poznati veliki broj razvijenih sintetskih metoda potpomognutih MW zračenjem a koriste se za sintezu različitih vrsta kondenziranih heterocikličkih spojeva. Tako je primjerice objavljena sinteza kondenziranih derivata pirazola (shema 87) koja podrazumijeva reakciju β -klorvinilaldehida s hidrazin-hidratom ili fenil-hidrazinom.



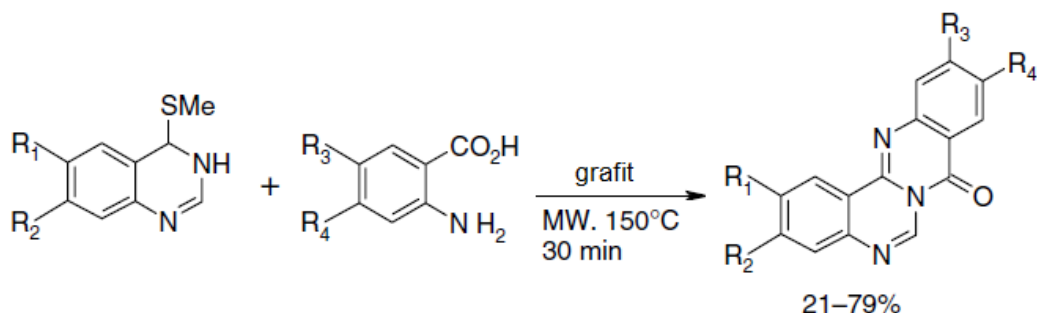
Shema 87. MW potpomognuta sinteza kondenziranih derivata pirazola.

Primjenom MW zračenja uspješno se mogu sintetizirati i kondenzirani derivati benzotiazola prema shemi 88 iz imino-1,2,3-ditiazola a ovaj primjer je prvi takav korišten za sintezu tricikličkih derivata benzotiazola.



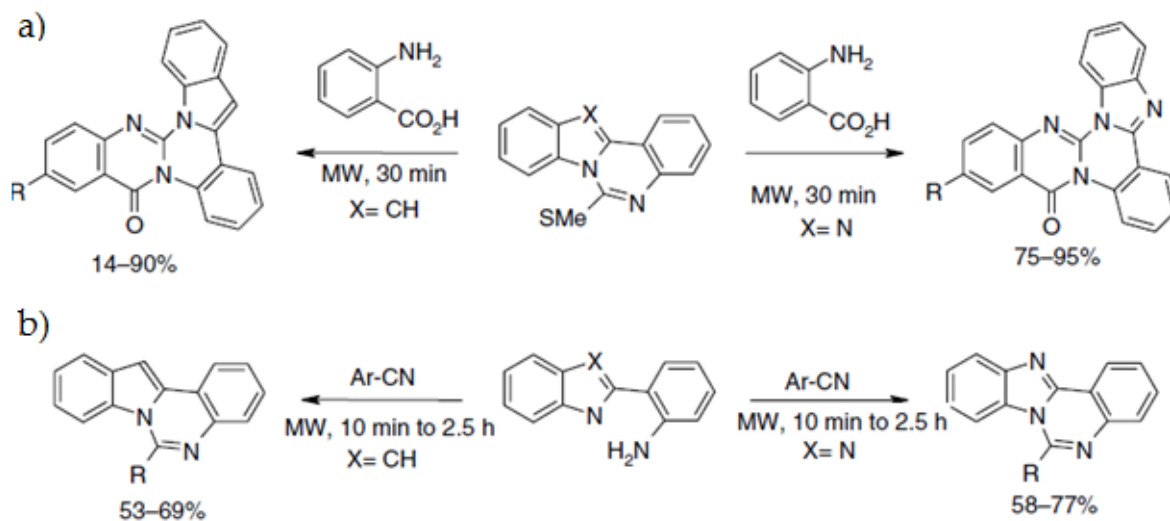
Shema 88. MW potpomognuta sinteza kondenziranih derivata benzotiazola.

Grupa autora razvila je uspješnu MW potpomognutu sintetsku metodu za pripremu četverocikličkih derivata kinazolina. Kod razvijanja i optimiranja metode korišteno je otapalo, a reakcija je provedena i u heterogenim reakcijskim uvjetima bez otapala. Kada je reakcija provedena bez otapala, iskorištenja su bila viša i lakše su izolirani produkti (shema 89).



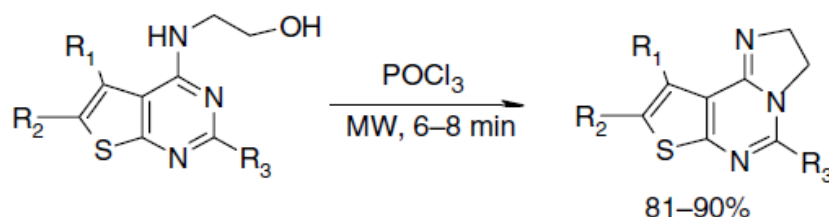
Shema 89. MW potpomognuta sinteza tetracikličkih derivata kinazolina.

MW sinteza uspješno je primijenjena i na sintezu kondenziranih heterocikličkih molekula koje su slične prirodnim produktima izoliranim iz morskih organizama a odnose se na indolske derivate kinazolina (shema 90a). U ovom slučaju korišten je grafit kao aditiv koji će poboljšati apsorpciju MW zračenja. Korištenjem sličnih reakcijskih uvjeta, uspješno su sintetizirani i imidazolski derivati kinazolina (shema 90b).



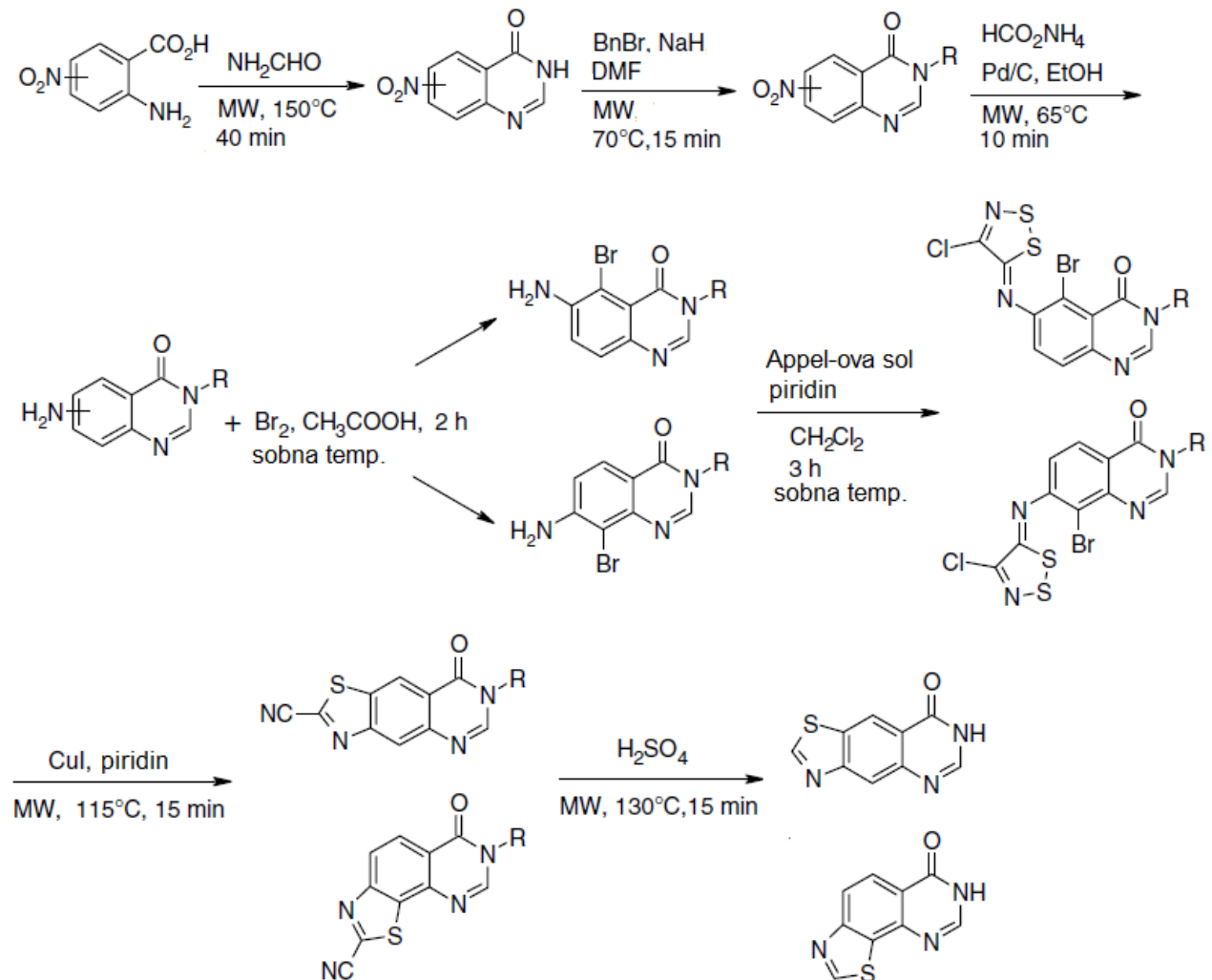
Shema 90. MW potpomognuta sinteza tetracikličkih derivata kinazolina.

Na shemi 91 prikazana je MW potpomognuta sinteza tricikličkih derivata tiofena koja u odnosu na konvencionalne uvjete, ima puno viša iskorištenja i kraće reakcijsko vrijeme.



Shema 91. MW potpomognuta sinteza tricikličkih derivata tiofena.

Farmaceutska važnost nesupstituiranih tiazolokinazolinona ograničena je nedostatkom supstituenata poput bazične amino skupine. Na shemi 92 prikazana je višestupnjevita MW potpomognuta sinteza takvih derivata koja je omogućila proučavanje utjecaja različitih supstituenata na biološku aktivnost. Sinteza je provedena u 7 sintetskih koraka od kojih je 5 potpomognuto MW zračenjem.



Shema 92. MW potpomognuta sinteza derivata tiazolokinazolinona.

MW potpomognuta sinteza omogućava vrlo jednostavan i efikasan način sinteze različitih kondenziranih heterocikličkih spojeva koji imaju potencijalnu biološku aktivnost te su posebno važni za medicinske kemičare u farmaceutskoj industriji. Prikazani heterociklički spojevi priređeni su ili u kućnim MW pećnicama ili u jednofunkcijskim ili višefunkcijskim MW reaktorima. Optimiranjem tih metoda omogućena je i njihova primjena u kemijskoj industriji, posebno nakon što su se na tržištu pojavili MW reaktori predviđeni za scale-up i industrijsku primjenu.

8. POPIS SKRAĆENICA

MW – mikrovalno

EM – elektromagnetsko

DMF – *N,N*-dimetiformamid

tan δ – tangens gubitka

PEG – polietilen-glikol

IR – infracrvena

TBAB – tetrabutilomonijev bromid

THF – tetrahidrofuran