

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA KEMIJO IN KEMIJSKO TEHNOLOGIJO

DIPLOMSKO DELO

Leja Tominec

Ljubljana, 2020

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA KEMIJO IN KEMIJSKO TEHNOLOGIJO

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM 1. STOPNJE
KEMIJA

**Sodobni okolju prijazni pristop v organski kemiji 2*H*-piran-2-
onskih derivatov: sinteze, reaktivnost, uporabnost**

DIPLOMSKO DELO

Leja Tominec

MENTOR: doc. dr. Krištof Kranjc

Ljubljana, 2020

IZJAVA O AVTORSTVU

diplomskega dela

Spodaj podpisana *Leja Tominec* sem avtorica diplomskega dela z naslovom: *Sodobni okolju prijazni pristop v organski kemiji 2H-piran-2-onskih derivatov: sinteze, reaktivnost, uporabnost.*

S svojim podpisom zagotavljam, da:

- je diplomsko delo rezultat mojega raziskovalnega dela pod mentorstvom *doc. dr. Krištofa Kranjca*.
- sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženem diplomskem delu, navedena oziroma citirana v skladu z navodili;
- se zavedam, da je plagiatorstvo, v katerem so tuje misli oziroma ideje predstavljene kot moje lastne, kaznivo po zakonu (Zakon o avtorski in sorodnih pravicah – uradno prečiščeno besedilo (ZASP-UPB3) (Ur. list RS, št. 16/2007));
- sem poskrbela za slovnično in oblikovno korektnost diplomskega dela;
- je elektronska oblika diplomskega/magistrskega dela identična tiskani obliki diplomskega dela.

V Ljubljani, 1. 9. 2020

Podpis avtorice:

Zahvala

Diplomsko delo sem opravljala na Katedri za organsko kemijo na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani.

Za pomoč in strokovno vodstvo se iskreno zahvaljujem mentorju doc. dr. Krištofu Kranjcu, ki je posvetil svoj čas vodenju in pomoči pri eksperimentalnemu in teoretičnemu delu te diplomske naloge, ter temeljitemu pregledu tega dela.

Najlepša hvala tudi moji družini za njihovo potrpežljivost in podporo v času študija in času izdelave diplomskega dela.

Sodobni okolju prijazni pristop v organski kemiji 2*H*-piran-2-onskih derivatov: sinteze, reaktivnost, uporabnost

Povzetek:

V diplomskem delu najprej opišem kemijske lastnosti 2*H*-piran-2-onov. Razčlenim vrste naravnih spojin, v katerih se pojavi izoliran ali pripojen skelet piranonov kot sestavni del spojine. Opisani so bufadienolidi, stiril-, 4-hidroksi-, 6-substituirani-2*H*-piran-2-oni, kumarini in kromoni. Posvetim se tudi aktualni temi zelene kemije. Njena načela usmerjajo načrtovanje kemijskih produktov in procesov tako, da se prepreči onesnaževanje ter zmanjša negativne vplive kemikalij na zdravje in okolje. Pomembna vira za raziskovanje zelenih načinov aktivacije reakcij in zelenih procesov sta obsevanje z mikrovalovi in uporaba visokega tlaka. V delu opišem sinteze 2*H*-piran-2-onov z reakcijami kondenzacije, z Wittigovo in Baylis–Hillmanovo reakcijo, s povečanjem obroča, s ciklizacijo s sledečo premestitvijo, z jodolaktonizacijo in sinteze z uporabo organskih ali kovinskih katalizatorjev. V eksperimentalnem delu opišem praktično opravljene sinteze 6-(2-furil)-3-benzoilamino- in 3-benzoilamino-6-(4-metilfenil)-2*H*-piran-2-ona po 'one pot' metodi, ki jo je razvil Kepe s sodelavci.

Ključne besede: 2*H*-piran-2-oni, [4+2] cikloadicije, naravne spojine, zelena kemija, mikrovalovi, visok tlak

Contemporary environment-friendly approach in organic chemistry of 2*H*-pyran-2-one derivatives: Syntheses, reactivity, application

Abstract:

This diploma work describes chemical properties of 2*H*-pyran-2-ones. It goes over types of naturally occurring compounds, with pyranone framework as an isolated structure or fused into a polycyclic compound. It describes bufadienolide, styryl-, 4-hydroxy-, 6-substituted-2*H*-pyran-2-ones, coumarins and chromones. It addresses the topics of green chemistry. Its principles direct planning of chemical products and processes in such a way as to prevent pollution and decrease negative effects of chemicals on health and environment. Important sources for research of green approaches to activate the reactions are microwave irradiation and use of high pressure. The synthesis of 2*H*-pyran-2-ones with the application of reactions of condensation, Wittig's and Baylis–Hillman's reaction, ring expansion strategy and rearrangement-cyclization, iodolactonization and use of organo or metal catalysts are described. In the experimental part a description of two syntheses, namely of 6-(2-furyl)-3-benzoylamino- and 3-benzoylamino-6-(4-methylphenyl)-2*H*-pyran-2-one as conducted via 'one pot' method developed by Kepe and co-workers, is provided.

Keywords: 2*H*-pyran-2-ones, [4+2] cycloadditions, natural compounds, green chemistry, microwaves, high pressure

Kazalo

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Pregled literature | 1 |
| 1.1 | Piranoni..... | 1 |
| 1.1.1 | Kemijske lastnosti..... | 1 |
| 1.1.2 | Splošne spektroskopske lastnosti | 2 |
| 1.2 | Piranoni v naravi in njihova uporaba..... | 2 |
| 1.2.1 | Izoliran skelet piranonov..... | 2 |
| 1.2.2 | Skelet piranonov kot sestavni del drugih spojin..... | 6 |
| 1.3 | Zelena kemija..... | 7 |
| 1.3.1 | Principi zelene kemije (povzeto po ref. [11])..... | 7 |
| 1.4 | Mikrovalovna kemija..... | 10 |
| 1.4.1 | Interakcije mikrovalovnega sevanja z različnimi materiali | 10 |
| 1.4.2 | Mehanizmi segrevanja z mikrovalovi..... | 11 |
| 1.4.3 | Inštrumentacija | 12 |
| 1.4.4 | Uporaba mikrovalov | 14 |
| 1.4.5 | Prednosti uporabe mikrovalov v kemiji..... | 15 |
| 1.5 | Visokotlačna kemija | 16 |
| 1.5.1 | Vplivi visokega tlaka | 16 |
| 1.5.2 | Inštrumentacija za generiranje visokega tlaka | 18 |
| 1.5.3 | Uporaba visokega tlaka..... | 19 |
| 1.6 | Sinteza piranonov | 19 |
| 1.6.1 | Kondenzacije..... | 20 |
| 1.6.2 | Knoevenaglova kondenzacija..... | 23 |
| 1.6.3 | Wittigova reakcija..... | 24 |
| 1.6.4 | Baylis–Hillmanova reakcija | 25 |
| 1.6.5 | Povečanje obroča..... | 25 |
| 1.6.6 | Ciklizacije s sledečo premestitvijo | 26 |
| 1.6.7 | Jodolaktonizacija | 26 |
| 1.6.8 | Sinteza 2H-piran-2-onov z uporabo organokatalizatorjev..... | 27 |
| 1.6.9 | Sinteze 2H-piran-2-onov katalizirane s kovinskimi katalizatorji..... | 27 |
| 1.7 | Reaktivnost 2H-piran-2-onov..... | 31 |
| 2 | Namen diplomskega dela | 33 |
| 3 | Rezultati in razprava..... | 35 |
| 3.1 | 'One pot' sinteza 2H-piran-2-onov..... | 35 |
| 4 | Eksperimentalni del | 37 |
| 4.1 | Sinteza 6-(2-furil)-3-benzoilamino-2H-piran-2-ona (114)..... | 38 |
| 4.2 | Sinteza 3-benzoilamino-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (117)..... | 39 |
| 5 | Zaključek..... | 41 |
| 6 | Seznam uporabljene literature in virov..... | 43 |

Seznam uporabljenih kratic in simbolov

Ac – acetilna skupina
Bu – butilna skupina
CDCl₃ – devteriran kloroform
DMF – dimetilformamid
DMFDMA – *N,N*-dimetilformamid dimetil acetal
EPS – elektron privlačna skupina
Et – etilna skupina
HRMS – masna spektroskopija visoke ločljivosti
hv – svetloba
IR – infrardeča spektroskopija
J – sklopitvena konstanta pri NMR
Me – metilna skupina
MW – mikrovalovi
NMR – jedrska magnetna resonanca
Ph – fenilna skupina
Pr – propilna skupina
R – splošni (lahko določeni) substituent
T – temperatura
THF – tetrahidrofuran
TLC – tankoplastna kromatografija
TMS – tetrametilsilan
UV – ultravijolično
 Δ – segrevanje
 δ – kemijski premik pri NMR
 ϵ' – dielektrična konstanta
 ϵ'' – faktor dielektrične izgube

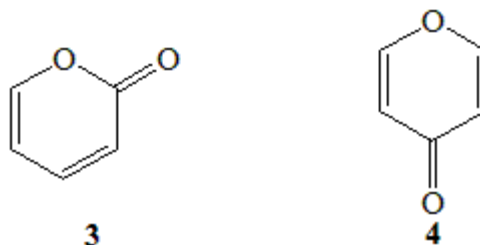
1 Pregled literature

1.1 Piranoni

Piranoni so ciklične spojine, ki vsebujejo piranski obroč z dodano karbonilno skupino na drugem ali četrtem mestu obroča [1]. Štirje ogljikovi atomi piranskega obroča so sp^2 hibridizirani, eden je sp^3 hibridiziran. Pri imenovanju lokacijo sp^3 ogljikovega atoma nakažemo s predpono *H* in ustrezno številko. V primeru spojine **1** je sp^3 ogljikov atom na mestu 2 obroča, kot je prikazano na sliki 1. Spojina se tako imenuje 2*H*-piran. Ko je ta isti ogljikov atom zamenjan s karbonilno skupino, se terminologija ohrani. Tak primer je 2*H*-piran-2-on, spojina **3** na sliki 2, kjer je sp^3 ogljikov atom na mestu 2 zamenjan s karbonilno skupino [2].



Slika 1: 2*H*-piran (**1**) in 4*H*-piran (**2**)



Slika 2: 2*H*-piran-2-on (**3**) in 4*H*-piran-4-on (**4**)

1.1.1 Kemijske lastnosti

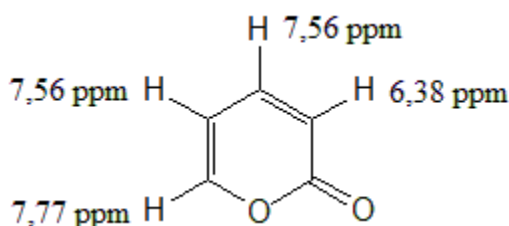
Piranone lahko opišemo kot ciklične nenasičene estre s fizikalnimi in kemijskimi lastnostmi alkenov in arenov. Karbonilni kisik 2*H*-piran-2-ona **3** je nukleofilen, obenem so piranoni sposobni elektrofilne substitucije zaradi njihove aromatičnosti. Alifatske značilnosti piranonov se izražajo v Diels–Alderjevih reakcijah, kjer lahko piranoni reagirajo kot dieni ali dienofili [2].

1.1.2 Splošne spektroskopske lastnosti

Nesubstituirani 2H-piran-2-oni imajo karakteristične UV absorpcijske vrhove pri 216 nm in 289 nm, nesubstituirani 4H-piran-4-oni pa pri 246 in 260 nm [2].

Karakteristični vrh vzdolžnega nihanja C=O vezi v IR absorpcijskemu spektru se nahaja v območju $1730\text{--}1704\text{ cm}^{-1}$ za 2H-piran-2-one in $\sim 1667\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ za 4H-piran-4-one. Občasno lahko vidimo še šibkejše vrhove višjih frekvenc. Glede na naravo in pozicijo substituentov na 2H-piran-2-onskem obroču se pojavijo rdeči ali modri premiki v IR absorpcijskih frekvencah. Substituenti na 4H-piran-4-onskem obroču nimajo velikega vpliva na njihov IR absorpcijski maksimum [2].

$^1\text{H-NMR}$ spekter nesubstituiranih 2H-piran-2-onov je sestavljen iz štirih kompleksnih multipletov. Dva z enakima intenzitetama pri δ 6.38 ppm in δ 6.43 ppm pripadata protonoma na ogljikih C-3 in C-5. $^1\text{H-NMR}$ premiki protonov 2H-piran-2-onov so prikazani tudi na sliki 3. Multiplet za proton na ogljiku C-4 leži pri δ 7.56 in proton na ogljiku C-6 pri δ 7.77. Značilne so tudi sklopitvene konstante za pare protonov na ogljikih C-3 in C-4 ($J = 9.4\text{ Hz}$), C-4 in C-5 ($J = 6.3\text{ Hz}$) ter C-5 in C-6 ($J = 5.0\text{ Hz}$) [2].



Slika 3: $^1\text{H-NMR}$ premiki 2H-piran-2-ona

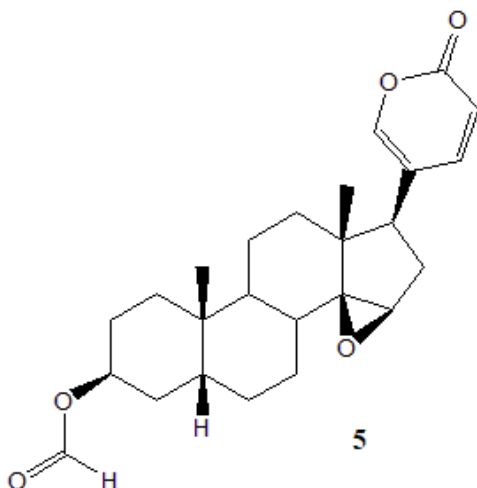
1.2 Piranoni v naravi in njihova uporaba

1.2.1 Izoliran skelet piranonov

Izoliran skelet piranonov najdemo v mnogih naravnih spojinah, ki so biološko in tudi farmacevtsko pomembne. Piranoni se pojavijo v različnih pomembnih bioloških procesih živali, rastlin, gliv in bakterij. Sintetizirani analogi teh spojin imajo zanimive biološke aktivnosti, so pomembni prekurzorji v organski sintezi in sintezi farmacevtsko aktivnih spojin. Med slednjimi so omembe vredni inhibitorji HIV proteaze, antifungalni in antimikrobni, kardiotoniki, feromoni, naravni pigmenti in antitumorni agenti [2].

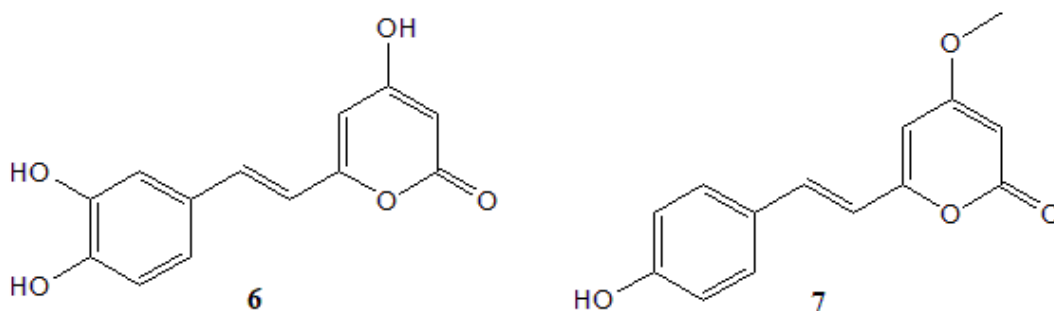
Spojine s piranonskim skeletom lahko razdelimo glede na njihove substituentne na obroču. Bufadienolidi so 2H-piran-2-oni, ki imajo pripeto steroidno skupino na C-5 mestu laktonskega obroča. Pridobimo jih iz rastlinskih in živalskih virov. Večina piranonov te skupine se uporablja v tradicionalni medicini za lajšanje vnetij, revme in težav povezanih s centralnim živčnim sistemom. Posebej zanimivi za raziskave so bufadienolidi iz krastač rodu *Bufo*. Ti so sestavina tradicionalnega kitajskega zdravila,

ki lajša srčna obolenja in preprečuje rakave bolezni s zaviranjem rasti tumorskih celic. 19-oksobufalin (slika 4, 5), spada med te spojine. Nekateri derivati bufadienolidov so hemoragični in povzročajo vzdražljivost. Za rastline, kot so grah, fižol in paradižnik, so nekatere te spojine fitotoksične in povzročajo poljedelsko škodo [2].



Slika 4: 19-oksobufalin (5)

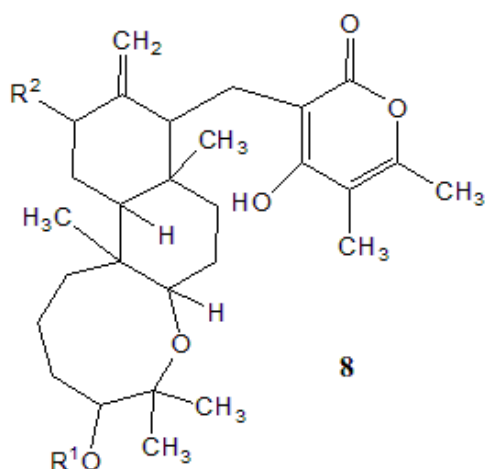
Stiril-2-piranoni se biosintetizirajo v rastlinah in v mikroorganizmih. Pomembne spojine so glivični metabolit hispidin (slika 5, 6), antioksidant feligidimer A, ekstrahiran iz trosnjaka glive *Polyporus igniarius*, in 4'-hidroksi-5,6-dehidrokavain (slika 5, 7) iz semena rože *Alpinia blepharocalyx*. Ta ima močno antiproliferativno aktivnost proti mišjemu karcinomu 26-L5 in človeškim HT-1080 fibrosarkomskim celicam [2].



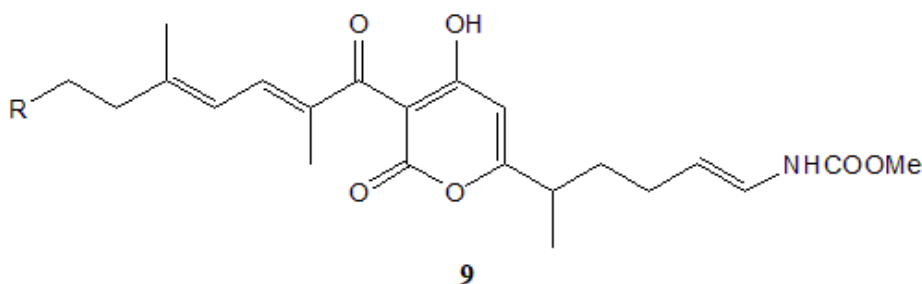
Slika 5: Hispidin (6) in 4'-hidroksi-5,6-dehidrokavain (7)

Biološko in kemijsko zanimivi predstavniki piranonov so 4-hidroksi-2H-piran-2-oni (slika 6, 8). Tudi te spojine lahko izoliramo iz različnih naravnih virov. Veliko spojin te skupine ima antibiotično, antibakterijsko in antiglivično aktivnost. Iz bakterije *Myxococcus fulvus* so bili izolirani tudi N-alkenilkarbamat pironi, kot sta miksopironina A in B (slika 7, 9). Slednja kažeta aktivnost proti Gram pozitivnim bakterijami. Novo izolirani antibiotiki, prikazani na sliki 6, iz kulture *Aspergillus* NF 00659, ki vključujejo

4-hidroksi-2*H*-piran-2-onski in 4,5,-seko-triciklo diterpensi skelet, močno inhibirajo rast A2780 rakstih celic na človeških jajčnikih [2].

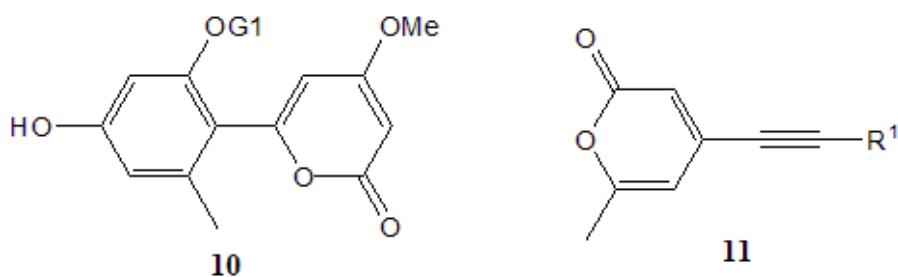


Slika 6: Antibiotiki s 4-hidroksi-2*H*-piran-2-onskim obročem (**8**)



Slika 7: Miksopironin A (R = Me) in B (R = Et).

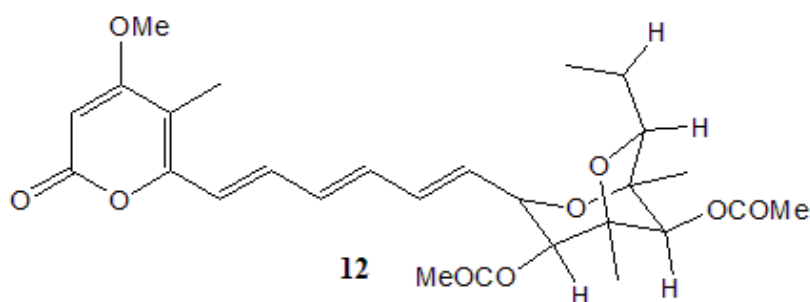
6-alkil-2*H*-piran-2-oni se v naravi običajno nahajajo v različnih sevih mikroorganizmov *Trichoderma*. Uporabljajo se v živilski industriji kot arome in v kozmetični industriji za svetljenje kože. Glede na vir lahko 6-alkil/aril-2*H*-piran-2-one uvrstimo v naslednje skupine: anularini, pirenoini in makromelini, elijopironi, koletopironi in helipironi, facidini, elasinini, azonapironi, taivapironi, lahaulidi A–D ter aloenini (slika 8, **10**). Slednji so posebej zanimivi, saj jih izoliramo iz rastline *Aloe vera*, ki je množično uporabljena v kozmetiki, zdravi prehrani in tradicionalni medicini [2].



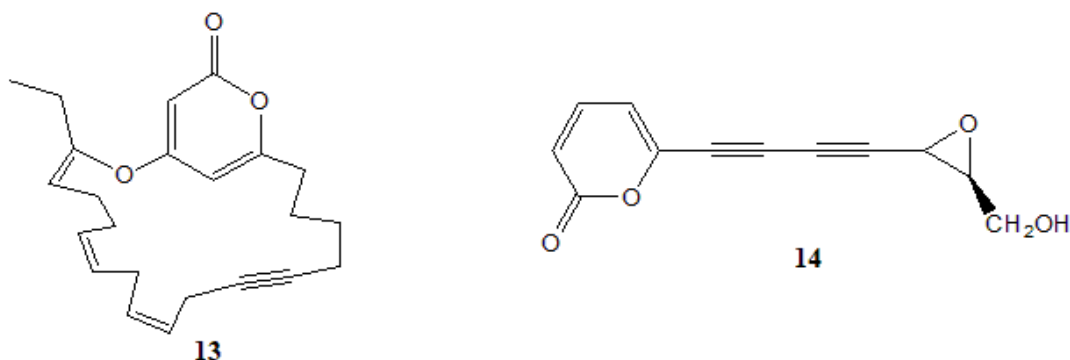
Slika 8: Aloenin (**10**) in 4-alkinil-6-metil-2*H*-piran-2-on (**11**)

Posebej pomemben med 6-alkil-2*H*-piran-2-oni je 4-alkinil-6-metil-2*H*-piran-2-on (slika 8, **11**), ki inhibira rast A2780 rakastih celic na človeških jajčnikih in rast L562 celic kronične mielogene levkemije. Strukturno malo različna molekula 4-metoksi-6-pentil-2*H*-piran-2-on in njeni derivati močno škodujejo leskam in so glavni vzrok poljedelske škode v Turčiji. To spojino proizvaja gliva *Pestalotiopsis guelpinii* [8].

Gibepironi, nektrapiironi in analogi, citreopironi, luteoretikulini, citreoviridini in derivati, aurovertini, asteltoksini in citreomontanini, multiforisin, wailupemicini ter solanopironi so 6-alkenil-2*H*-piran-2-oni. Mnogi piranoni iz te skupine kažejo antiglivno in antibakterijsko aktivnost. Multiforisini kažejo tudi imunosupresivno aktivnost. Citreopiranoni in citreoviridini inhibirajo rast hipokotil v kalčkih solate. Aurovertini, ki jih pridobivamo iz miceličnega ekstrakta *Calcarisporium arbuscula*, so toksični za živali. Aurovetin A (slika 10, **12**) inhibira ADP-stimulirano dihanje, aurovetina B in D inhibirata oksidativno fosforilacijo [2].

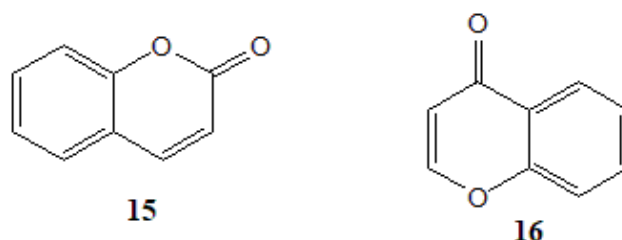
Slika 10: Aurovetin A (**12**)

Med naravne s 6-karboksilnimi kisljinami substituirane 2*H*-piran-2-one spadajo stizolobična kislina, stizolobinična kislina in muskaurin-2. Slednji je oranžni pigment, izoliran iz rdeče mušnice (*Amanita muscaria*). V naravi najdemo tudi nekaj strukturno posebnih 2*H*-piran-2-onskih derivatov, kot so polinenasičeni makrociklični piranoni (slika 11, **13**), izolirani iz rdečih alg *Phacelocarpus labillardieri*. Nitidon (slika 11, **14**), izoliran iz *Junghuhnia nitida*, je antibiotik ter citotoksik, ki razlikuje med morfologijo in fiziologijo tumorskih celic tudi v nanomolarnih koncentracijah [2].

Slika 11: Polinenasičeni makrociklični piranon (**13**) in nitidon (**14**)

1.2.2 Skelet piranonov kot sestavni del drugih spojin

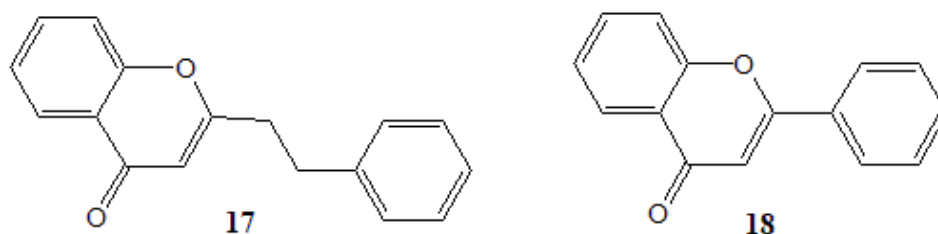
Poleg izoliranega skeleta piranona se lahko struktura piranona pojavi tudi kot del večjih sistemov; npr. pripojena k drugim benzenskim obročem, s čimer nastanejo t.i. benzopironi (npr. kumarinski in kromonski derivati) (slika 12).



Slika 12: Kumarin (**15**) in kromon (**16**)

Kumarini (slika 12, **15**) ali 2H-1-benzopiran-2-oni so naravne spojine, ki se pojavljajo v rastlinah, kot je tonka (*Dipteryx odorata*). Za kumarine je značilen sladek vonj in grenak okus. Grenkoba odvrča živali, ki bi se z rastlino prehranjevale [3]. Te spojine delujejo antimikrobno, proti virusom, protivnetno, proti diabetično, so antioksidanti in imajo inhibitorsko aktivnost na različne encime [4]. Kumarini so v industrijski uporabi že od leta 1820, predvsem v proizvodnji parfumov, arom in mehčalcev. Danes se v zdravstvu uporablja kumarin varfarin pod imenom Coumadin, kot antikoagulant [3]. Raziskuje se vlogo kumarinov kot antioksidantov. Kumarini so posebej dobri antioksidanti zaradi njihovih kemijskih in strukturnih lastnosti. Kljub vsem raziskavam mehanizem delovanja še ni povsem poznan [5].

Kromoni (slika 12, **16**) ali 4H-1-benzopiran-4-oni imajo podobne lastnosti in biološke aktivnosti kot kumarini. Za različne derivate kromonov so značilne različne barve, kar se s pridom uporablja v medicini za pripravo fluorescenčnih sond [6]. Zadnje raziskave so pokazale, da imajo kromoni s feniletilnim substituentom na C-2 mestu (slika 13, spojina **17**) živčno zaščitno aktivnost. To lastnost se lahko s pridom uporablja pri zdravljenju nevrodegenerativnih bolezni, vendar so potrebne nadaljnje raziskave. Pomembni in bolj raziskani derivati kromonov so flavonoidi. Ti nosijo fenilno skupino na C-2 atomu (slika 13, **18**) [7].



Slika 13: 2-(2-feniletil) kromon (**17**) in flavon (**18**)

1.3 Zelena kemija

Zelena kemija ali trajnostna kemija predstavlja načrtovanje kemijskih produktov in procesov tako, da se zmanjša ali povsem odpravi uporaba in nastanek nevarnih snovi. Obsega celoten življenjski cikel produkta od nastanka, preko industrijskega pridobivanja in uporabe, do odstranitve iz okolja. S to filozofijo zelena kemija prepreči onesnaževanje na molekularni ravni, zmanjša negativne vplive kemikalij na zdravje človeka in okolja ter obenem spodbuja inovativne rešitve okoljskih problemov [9].

Zelena kemijo vrednotimo z uporabo določenih meritev in količin, kot so E-faktor, intenziteta procesne mase, vpliv življenjskega cikla spojine na okolje, ... Principe zelene kemije sta prva obširno razdelala in opisala Paul Anastas in John Warner. Delovanje in cilje zelene kemije sta opredelila v dvanajstih pomembnih točkah, ki sta jih obrazložila in ponazorila s primeri. Ti principi so načrtovalni kriteriji, ki dajejo ogrodje zelenim procesom od ideje do končnega produkta [10].

1.3.1 Principi zelene kemije (povzeto po ref. [11])

Preprečevanje odpadkov

Bolje je preprečiti nastanek odpadnih snovi, kot jih kasneje predelati in očistiti [11].

Atomska varčnost

Sintezne metode naj maksimirajo vgraditev vseh uporabljenih materialov procesa v končni produkt. Izguba atomov naj bo minimalna [11]. Učinkovitost reakcije navadno merimo s procentnim izkoristkom. Boljši pokazatelj učinkovitosti je procentna atomska varčnost, ki se izračuna preko spodnje enačbe 1. Ta predstavlja kvocient molekulske mase želenega produkta in seštevka molekulskih mas vseh reaktantov. Predvidevamo vgraditev samo 50 masnih % reagentov v zeleni produkt. Ostalo je odpad. Tak proces nam lahko daje produkt s 100 % izkoristkom, vendar s 50 % atomsko varčnostjo (ekonomičnostjo) [10].

$$\text{Atomska varčnost \%} = \frac{M(\text{željeni produkt})}{\sum M(\text{reaktanti})}$$

Enačba 1: Izračun atomske varčnosti

Manj nevarne kemijske sinteze

Pri sinteznih metodah naj se, kjerkoli je možno, uporabljajo in pridobivajo spojine, ki niso toksične za človekovo zdravje in okolje. Spojine naj bodo čim manj toksične [11]. Tega principa se med načrtovanjem sinteze pogosto ne upošteva. Lažje je trditi, da inovativnost ni možna, kot poiskati ustrezne nenevarne nadomestne spojine. Kemiki uporabljajo toksične spojine, saj so te pogosto bolj reaktivne in zato kinetično in termodinamsko bolj ugodne. Osredotočijo se le na najboljše vplivanje na kemijsko transformacijo oziroma njeno izvedbo preko novega mehanizma. Izmed vseh možnosti

spojin ne izberejo najmanj toksične spojine. Uporaba tovrstnih spojin v zgolj eni stopnji procesa vpliva na celotni toksikološki profil procesa. Izjema so namenska pridelava toksičnih ali biološko aktivnih molekul za farmacevtsko ali agrikulturno uporabo [10].

Načrtovanje varnejših kemikalij in produktov

Kemijski produkti naj bodo načrtovani tako, da ohranijo svojo učinkovitost in funkcionalnost, hkrati naj bo njihova toksičnost čim manjša [11]. Problem tega principa je v uravnoteženju lastnosti močno reaktivnih kemikalij s toksičnostjo. Reaktivne kemikalije so v široki uporabi, saj najbolje vplivajo na reakcijo in omogočajo doseganje visokih izkoristkov. Obenem so problematične, ker lahko reagirajo z biološkimi tarčami in povzročijo raznolike stranske učinke. Za uresničevanje principa je poleg razumevanja kemije procesa potrebno razumevanje toksikologije in okoljskih znanosti. Toksikologija je razvijajoča se znanost, ki spodbuja inovativno kemijsko karakterizacijo. Pri tej se na toksičnost gleda kot na napako v načrtu, ki jo je posledično potrebno izboljšati. Najbolje že v pripravi načrta samega procesa [10].

Uporaba varnejših topil in reakcijskih pogojev

Uporabi pomožnih kemikalij, kot so topila, separacijski reagenti, itd. se je potrebno izogniti kjerkoli je to možno. V primeru uporabe, naj bodo ta čim varnejša in neškodljiva [11]. V veliko primerih reakcija ne poteče brez uporabe pomožnih kemikalij. Iz kemijskega procesa jih ne moremo povsem izločiti, zato jih moramo upoštevati pri analizi "zelenosti" tega procesa. Topila predstavljajo 50–80 % mase v standardni seriji kemijske operacije in 75 % celokupnega vpliva na okolje tekom življenjskega cikla kemikalije (produkta). Pomožne kemikalije porabijo največ energije, saj jih segrevamo, destiliramo, mešamo, filtriramo itd. še preden jih recikliramo ali sežgemo. So največji prispevek k povprečni toksičnosti procesa. Kemiki moramo stremeti k optimizaciji topil tako, da ohranijo svoj namen, se zmanjšajo energijske potrebe, imajo čim manjšo toksičnost in vpliv na okolje ter so varna za rokovanje [10].

Dvig energijske učinkovitosti

Poraba energije in vpliv energije na okolje in ekonomijo naj bo čim manjši. Sintezne metode naj se izvajajo pri sobni temperaturi in tlaku [11]. Dandanes je poraba energije aktualen problem. Večina energije namenjena uporabi se izgubi pri pretvorbi kemikalij in prenosu snovi. Obenem se ogromno energije, pridobljene iz fosilnih goriv, porabi za transportno industrijo, ogrevanje in ohlajanje. Običajno kemiki pri načrtovanju kemijske pretvorbe energiji posvetijo zelo malo pozornosti. Še manj zmanjševanju porabe le-te. O tem večkrat razmišlja kemijski inženir. Ko se kemiki posvečajo energiji, se to nanaša na entalpijo v enačbi Gibbsove proste entalpije. To vključuje toploto nastanka, toploto izhlapevanja, entalpijo, eksotermičnost reakcije itd. Za dvig energijske učinkovitosti je potrebno razmisliti tudi o porabi energije pri odstranjevanju in menjavanju topil, pripravi mešanic za naslednji korak, izolaciji zelenega produkta ter odstranjevanju nečistoč [10].

Uporaba obnovljivih reagentov

Uporabljene naj bodo izhodne surovine pridobljene iz obnovljivih virov, kadarkoli je to ekonomsko in tehnično možno [11]. Obnovljive vire pogosto predstavljajo kmetijski (tudi odpadni) produkti. Neobnovljivi viri surovin so fosilna goriva in stranski produkti iz rudarske industrije [9]. Uporaba neobnovljivih virov negativno vpliva na človekovo zdravje in na globalno okolje. Rešitev problemov okolja je eden izmed večjih izzivov današnjih raziskovalcev. Narava izdelava približno 170 milijard ton biomase na leto. Od tega je le 3,5 % biomase namenjeno človekovi uporabi. Za ekonomijo, ki bi popolnoma temeljila le na biomasi, se predvideva 25 % poraba letno pridelane biomase približno. Pojavi se tehnični problem razvoja nizko energijskih in nestrupenih procesov pretvorbe biomase v uporabne kemikalije. Pridelava ogljika med procesom mora biti manjša, kot ga iz okolja odvzamemo. Tako na ogljični odtis ne vplivamo in ga celo zmanjšamo [10].

Izogibanje kemijskim derivatom

Nepotrebna derivatizacija, kot je uporaba zaščitnih skupin in začasne modifikacije tekom procesa, naj se uporablja v čim manjši meri. Derivatizacija in uporaba derivatov ustvari dodatne korake v procesu, ki potrebujejo svoje reagente in ustvarijo stranske produkte, zato naj se ji čim bolj izogibamo [11]. Zelo dober način uresničevanja tega principa je uporaba encimov. Ti so specifični le na en del molekule in derivatizacija ostalih delov reaktanta ni potrebna. Obenem lahko reakcije izvajamo pri milih pogojih. Uporaba encimov je že vključena v mnogih industrijskih sintezah antibiotikov; taki sta npr. sintezi ampicilina in amoksisicilina [10].

Uporaba katalizatorjev

Pri sintezah naj ima prednost uporaba katalitskih reagentov in ne stehiometričnih reagentov [11]. Katalizatorji so učinkoviti že v majhnih količinah in jih je običajno mogoče regenerirati. Katalizator je spojina, ki spremeni hitrost reakcije z znižanjem aktivacijske energije. Med reakcijo katalizator ohrani svoje lastnosti in se ne porablja. Stehiometrične reagente moramo običajno uporabiti celo v prebitku in navadno (preostanka) ne moremo regenerirati [9]. Princip zagotavlja zmanjšanje količine odpadnih snovi in izboljša atomsko varčnost. V zadnjih dveh desetletjih se katalizo koristi v petrokemijski in farmacevtski industriji ter industriji laboratorijskih kemikalij. Uporablja se heterogene, homogene katalizatorje, organokatalizatorje in encime [10].

Načrtovanje snovi, ki razpadejo po uporabi

Kemijski produkti naj po poteku funkcije razpadejo v neškodljive razpadne produkte, ki so v okolju neobstojni [11]. Izpostavljenost nevarnim molekulam je velika zaradi globalne disperzije preko izhlapevanja, sorpcije in bioakumulacije. Ta princip zelene kemije predvideva načrtovanje produktov, ki imajo manjše tveganje za nastanek škode. Tveganje je odvisno od toksičnosti same molekule in od tega, kako sta ji izpostavljena okolje in človek. Razpad substance preko biodegradacije, hidrolize ali fotolize zmanjša tveganje, seveda le, če nastanejo nestrupeni razpadni produkti. V ta namen moramo razumeti kaj molekuli povečuje ali zmanjšuje obstojnost ter kakšni so mehanizmi

njenega razpada. Na podlagi tega se molekulo ustrezno načrtuje ali modificira. Razpad spojine mora poteči znotraj ekosistema in v dovolj veliki meri [10].

Hkratna analiza za preprečevanje onesnaževanja

Razvijajo naj se nove analizne metode, s katerimi se spremlja in kontrolira (industrijske) procese v realnem času, na kraju dogajanja. Zmanjša naj se onesnaževanje z preprečevanjem nastanka nevarne substance [11]. Procesna analiza zazna spremembe v temperaturi, pH, tlaku... med izvajanjem reakcije. S tem preprečimo izgubo nadzora nad reakcijo, zastrupitev katalizatorja in druge škodljive ali nevarne dogodke [10].

Zmanjšanje potenciala za nesreče

Načrtujejo, uporabljajo in sintetizirajo naj se predvsem snovi, ki zmanjšajo verjetnost nesreč, vključno z izpusti, eksplozijami in zastrupitvami [11]. Varnost definiramo kot nadzor nad prepoznanimi nevarnostmi, da dosežemo sprejemljivo raven tveganja. Zadnji princip zelene kemije je logična posledica vseh prejšnjih principov. Tradicionalna kemija se je ukvarjala predvsem z nadzorom nad nevarnimi snovmi. Zelena kemija spodbuja eliminacijo nevarnih snovi in njihovo nadomeščanje z drugimi čim manj nevarnimi nadomestki. Upoštevanje tega principa je v dobro okolja in človekovega zdravja, in tudi v dobro proizvodnih in laboratorijskih delavcev [10].

1.4 Mikrovalovna kemija

Vse večja želja po čistih in okolju prijaznih metodah vodi znanstveni in tehnološki razvoj v zelene procese in metode. V kemiji se ta razvoj kaže v raziskavah alternativnih metod uvajanja energije v reakcijske sisteme. Ena izmed teh metod je gretje z mikrovalovnim obsevanjem. Mikrovalovna kemija temelji na polarnih molekulah, ki selektivno absorbirajo mikrovalovno energijo in jo pretvorijo v toploto [14, 15].

1.4.1 Interakcije mikrovalovnega sevanja z različnimi materiali

V elektromagnetnem spektru se mikrovalovno območje nahaja med infrardečo svetlobo in radijskimi valovi. Gospodinjske in industrijske mikrovalovne pečice delujejo pri stalni frekvenci 2,45 GHz, ki je zakonodajno predpisana. Tako se izognemo morebitnim interferencam s telekomunikacijskimi valovi in valovi radarskih naprav. Frekvenci 2,45 GHz po Planckovem zakonu pripada energija 0,3 cal/mol. Ta energija zadošča, da mikrovalovno valovanje prodre relativno globoko v večino vzorcev, hkrati pa je prešibka za prekinitvev molekulskih vezi. Posledično mikrovalovno sevanje ne vpliva na strukturo molekul, spremenijo pa se lahko medmolekulske interakcije [13, 14, 15].

Materiali, ki prevajajo električni tok, kakršni so grafit in različne kovine, odbijejo večino mikrovalov. Tanek kovinski material se pri obsevanju z mikrovalovi segreje zaradi upornosti toku prostih elektronov na površini materiala, do katerega pride pod vplivom električne komponente polja valovanja. Izolatorji, kot so keramični materiali in

porcelan, imajo dobre dielektrične lastnosti in so zato transparentni za mikrovalovno sevanje. Mikrovalovi preidejo skozi tak material brez absorpcije, izgub ali generiranja toplote. Nekateri materiali, kot je voda, lahko ob obsevanju z mikrovalovi le-te absorbirajo in energijo pretvorijo v toploto [14].

1.4.2 Mehanizmi segrevanja z mikrovalovi

Dipolarna polarizacija in ionsko prevajanje

Z mehanizmom polarizacije dipolov se segrevajo polarne molekule s stalnim dipolnim momentom. Take molekule se v oscilirajočem elektromagnetnem polju primerne frekvence (torej iz območja mikrovalov) poskušajo stalno orientirati vzporedno z vektorjem polja in želijo z njim ostati v fazi (saj je to energijsko gledano najbolj ugodno). Zaradi velikosti molekul, delovanja medmolekulskih sil in drugih faktorjev, se pojavi zakasnitev premika posamezne molekule (glede na spreminjanje orientacije elektromagnetnega mikrovalovnega polja). Rezultat je, da vektorji dipolnega momenta molekul zaostajajo (oz. prehitvajo) vektor električnega polja; večji kot je kot med obema vektorjema, večja je možnost za toplotne (t.i. dielektrične) izgube. Toplota se lahko generira preko dveh različnih mehanizmov. Sproščanje toplote je lahko posledica mehanskih interakcij ("drgnjenja") med polarnimi molekulami (polarnega) topila, kot so voda, metanol in etanol ali pa je posledica interakcij med polarnimi molekulami topljenca, kot sta amonijak in mravljinčna kislina. S principom ionskega prevajanja se pod vplivom mikrovalov segrevajo reakcijske zmesi, ki vsebujejo ione. Oscilirajoče premikanje ionov pod vplivom mikrovalovnega sevanja povzroča trke z drugimi delci. Ob tem oddana energija se iz kinetične pretvori v toploto [14, 15]

Za učinkovite interakcije med delci mora biti frekvenca elektromagnetnega polja primerna. Pri previsoki frekvenci bodo interakcije med delci zaustavile premik polarnih molekul preden se ta orientira s poljem. Premajhna frekvenca omogoči popolni premik molekule in ne omogoča zakasnitve med vektorjem električne komponente mikrovalovnega valovanja in dipolnim momentom [13, 15].

S polarizacijo dipolov in ionskim prevajanjem ne moremo segrevati plinov. Medmolekulske razdalje v plinih so prevelike, da bi med molekulami lahko prišlo do fizičnih kontaktov. Pri trdnih snoveh je rotacija omejena, saj so dipoli močnejše vezani v kristalno strukturo in se ne morejo prosto premikati ali rotirati kot v tekočini. Če želimo izvesti reakcijo v trdem stanju, potrebujemo termično prevodno podlago, kot je silicijev karbid. Ta močno absorbira mikrovalove, se segreva in prejeto energijo odda kot toploto in tako posredno segreje tudi reakcijsko zmes [13].

Pri dielektričnem gretju mora imeti molekula določene dielektrične lastnosti. Sposobnost gretja spojine je odvisna od njene sposobnosti pretvarjanja mikrovalovnega sevanja v toploto pri določeni frekvenci in temperaturi. To lastnost opiše tangens dielektrične izgube ali faktor izgube δ . Definiran je kot razmerje dielektrične izgube ϵ'' in dielektrične konstante ϵ' , kot je prikazano na spodnji enačbi 2. Dielektrična izguba

predstavlja učinkovitost pretvorbe elektromagnetnega sevanja v toploto. Dielektrična konstanta opisuje sposobnost polarizacije molekule v električnem polju. Topila, kot so voda, etanol, acetonitril, kloroform itd. imajo visoko dielektrično konstanto. Visoka vrednost faktorja izgube pomeni visoko dovzetnost za mikrovalovno energijo. Z višanjem temperature se tangens dielektrične izgube zmanjšuje [13, 14].

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'}$$

Enačba 2: Tangens dielektrične izgube

Uporovno gretje ali kondukcija

Pri kondukciji nastane toplota kot posledica električnega upora. Oscilirajoče elektromagnetno polje povzroči oscilirajoč tok elektronov (ali ionov) v električnem prevodniku. Sproži se električni tok, katerega pretoku se material upira in se zato segreva. Materiali z dobro električno prevodnostjo odbijejo večino energije mikrovalov, zato niso primerni za konduktivno gretje [15].

Medfazna polarizacija

Medfazna polarizacija je kombinacija uporovnega gretja in dipolarne polarizacije. Mehanizem je pomemben pri segrevanju reakcijske zmesi, ki vsebuje električno prevodni material zmešan z neprevodnim. Taka zmes je na primer zmes kovinskega prahu in žvepla. Kovine v prahu, za razliko od večjega kosa kovine, dobro absorbirajo mikrovalovno sevanje. Delci kovine v prahu se segrevajo preko mehanizma podobnega dipolarni polarizaciji. Okolje delcev kovine deluje kot topilo za polarne molekule in onemogoča premik ionov v oscilirajočem polju. Pojavi se fazni zamik nihanja ionov. Posledično ioni zaradi večjega gibanja trčijo ob druge delce in segrevajo sistem [15].

1.4.3 Inštrumentacija

Že sredi 80. let 20. stoletja se je v kemiji začela uporabljati kuhinjska mikrovalovna pečica za različne sinteze. Vse večji interes za mikrovalovno kemijo spodbuja razvoj monomodnih in multimodnih mikrovalovnih reaktorjev, specifično prilagojenih za kemijsko uporabo [13].

Multimodni sistemi

Gospodinjske mikrovalovne peči so multimodni sistemi. Ti imajo zaradi odboja mikrovalovnega valovanja s sten aparature in reakcijske posode nehomogeno razporeditev elektromagnetnega polja. V aparaturi se pojavijo temne točke valovanja (destruktivna interferenca). Vzorec temnih točk se spreminja z različnimi posodami v aparaturi, kar izniči enakomerno hkratno segrevanje celotne reakcijske zmesi in onemogoči natančno določanje parametrov. Slabosti multimodnih sistemov so pomanjkanje nadzora nad uravnavanjem moči, temperature, tlaka in posledično pomanjkljiva varnost ter ponovljivost rezultatov. Reakcijske zmesi se lahko zaradi pregrevanja v temnih točkah termično razgradijo ali celo vžgejo [13, 14].

Mikrovalovne aparature specifično namenjene za kemijsko uporabo nudijo kontrolirano izbiro moči, natančno merjenje temperature, tlaka (običajno do 20 bar), mešanje reakcijske zmesi, določen volumen reakcijske posode in vpogled v reakcijsko zmes preko kamere. Vgrajeni so varnostni ventili v primeru pobeglih reakcij ali nastanka previsokega tlaka. Možnost avtomatizacije omogoča izboljšanje učinkovitosti sistema in lajšanje dela človeka [13]. Prednost multimodnih sistemov specifičnih za kemijsko uporabo je možnost gretja več vzorcev hkrati in v večjih količinah. Nudijo možnost uporabe odprtih in zaprtih reakcijskih posod. Najpogosteje tako aparaturo uporabljamo za kemijsko analizo [15].

Monomodni sistemi

Monomodni sistemi z interferenco v aparaturi generirajo vzorec stoječega mikrovalovnega vala. Nastanejo vozli, kjer je mikrovalovna energija enaka nič in hrbti valov z maksimalno energijo. Za najboljši učinek mikrovalovnega obsevanja mora reakcijska posoda stati na mestu, kjer se nahaja (stoječi) hrbet mikrovalovnega valovanja. Tam se pojavi homogeno elektromagnetno polje z maksimalno mikrovalovno energijo. Kljub temu, da lahko v monomodnih sistemih specifičnih za kemijsko uporabo segrevamo le eno reakcijsko posodo naenkrat, imajo več prednosti. Zelo hitro lahko segrevamo volumne do 50 ml v zaprtih posodah in 150 ml v odprtih posodah z reflusom. Za segrevanje porabimo manjši vložek energije. Po poteku reakcije omogočijo hitro ohladitev s stisnjenim zrakom in hitrejšo avtomatizacijo [15].

Tehnološki razvoj mikrovalovnih pečic s stalnim pretokom je omogočil izvajanje reakcij na nivoju nekaj kilogramov brez sprememb parametrov [16].

Delovanje mikrovalovne pečice

Mikrovalove v pečici proizvaja magnetron z močjo 850 W. Magnetron je termo-ionska dioda iz anode in katode. Ob segrevanju katode se iz nje sprostijo elektroni, ki tečejo proti anodi. Anoda je zgrajena iz lihega števila luknjic, ki delujejo kot uglaševalna vezja za osciliranje z določeno frekvenco. Aksialno na anodo je inducirano močno magnetno polje, ki ukrivi pot elektronov. Ti elektroni potujejo skozi luknjice na anodi in inducirajo oscilirajoč naboj. Oscilacija poteka do vzpostavitve dovolj visoke amplituda nihanja. Nastalo valovanje se nato preko antene prenese iz anode [13, 14].

Reakcijske posode

Reakcije lahko izvedemo v odprtih reakcijskih posodah, kot so erlenmajerice, čaše ali epruvete, ali v zaprtih reakcijskih posodah. Mikrovalovno gretje v odprtih posodah ne kaže izboljšanja hitrosti reakcije. Maksimalne možne temperature so enake tistim pri običajnem gretju. Zgornja temperaturna limita v raztopinah je vrelišče reakcijske zmesi (topila). Pri delu z odprtimi posodami so problematična tudi vnetljiva in hlapna topila. Zaprte posode omogočajo pregretje topila do neke stopnje. Posode običajno vzdržijo pritisk parnega tlaka do okoli 20 bar. To je glavni razlog pospeševanja reakcij ob segrevanju z mikrovalovi [13].

Večina materialov za reakcijske posode je transparentnih za IR in mikrovalovna sevanja, kar vidimo iz njihove nizke vrednosti tangensa dielektrične izgube. Segrevajo se zelo počasi in ne prispevajo h gretju reakcijske zmesi oziroma je ta prispevek kvečjemu zanemarljiv. V primeru reakcijske zmesi, ki slabo absorbira mikrovalove in se težko segreva z dielektrično polarizacijo, uporabimo posodo iz materiala z višjim tangensom dielektrične izgube, kot je silicijev karbid [13].

1.4.4 Uporaba mikrovalov

Mikrovalovna kemija je uporabna v vseh disciplinah kemije. V analizni kemiji se uporablja za določanje pepela ali vode v vzorcu, za razkroje in ekstrakcije. Učinkovita je pri anorganskih sintezah organokovinskih spojin, koordinacijskih in interkalatnih spojin, keramičnih in polimernih produktov ter pri pripravi katalizatorjev in sintezi nanodelcev [14, 15].

Organska sinteza z mikrovalovnim obsevanjem vključuje sintezo z ali brez topila. Pregled literature pokaže uspešno mikrovalovno aktivacijo ogromnega števila organskih reakcij, npr. N- ali C-alkiliranja, oksidacije in redukcije, Knoevenaglove kondenzacije, hidrogeniranja β -laktamov, hidrolize, dehidracije, esterifikacije, epoksidacije, dekarboksilacije, deacetiliranja, cikloadicije in ciklizacije, Mannichova, Suzukijeva, Heckova in Diels–Alderjeva reakcija [14, 15, 16].

Mikrovalovna organska sinteza s topili

Pri organski sintezi z mikrovalovi uporabimo topila, ki dobro absorbirajo mikrovalove in so učinkovit prenosnik energije. Tangens dielektrične izgube se z višjo temperaturo zmanjšuje, kar otežuje segrevanje vročih organskih topil. Za zelo hitro segrevanje reakcijske zmesi uporabimo topila z visoko dielektrično konstanto, kot so voda, metanol, etanol, acetonitril, kloroform itd. Uporaba topil z nizko dielektrično konstanto je možna, če druge komponente zmesi dvignejo povprečno polarnost raztopine [13, 14].

Intenzivno se raziskujejo organske reakcije v vodnih medijih. Voda ima dielektrično konstanto 78 pri 25 °C, pri 300 °C se zniža na 20, kar je primerljivo acetonu pri sobni temperaturi. Pri višjih temperaturah se voda obnaša kot psevdo-organsko topilo. Je zeleno nadomestilo več organskih topil. Omogoča tudi lažjo izolacijo produkta, saj ta postane po ohladitvi reakcijske posode običajno manj topen [14].

Mikrovalovna organska sinteza brez topil

Mikrovalovna organska sinteza brez topil lahko poteka na tri načine. Z uporabo čistih reaktantov, kjer mora biti vsaj eden izmed reaktantov tekoč pri temperaturi potrebni za potek reakcije. Reakcija poteče, ko se trdni reaktanti raztopijo v tekočem (oz. staljenem) reaktantu ali se tekoči reaktant adsorbira na površino trdnega [14].

Učinkovit način organske sinteze brez topil je uporaba katalize prenosa med trdno in tekočo fazo. Metoda je specifična za nukleofilne reakcije. Katalitične količine

tetraalkilamonijeve soli ali kationskega kompleksirajočega agenta dodamo v zmes čistih reaktantov. Reakcija poteče v tekoči organski fazi, ki je sestavljena le iz elektrofilnega reaktanta R-X [14].

Organska sinteza je možna je tudi v suhem mediju na trdnih mineralnih nosilcih. Ti so običajno slabi električni prevodniki, vendar dobro absorbirajo mikrovalove. Rezultat je hitro in homogeno segrevanje z manjšo termično razgradnjo produktov v primerjavi z običajnim gretjem. Za reakcije v suhem mediju so bili razviti trdni nosilci iz aluminijevega oksida, silikatov, montmorillonitne gline in zeolitov [13, 14].

1.4.5 Prednosti uporabe mikrovalov v kemiji

Krajši reakcijski časi

Z mikrovalovi lahko dosežemo višje temperature in do njih pridemo hitreje kot pri običajnih metodah gretja. Spremenjen je temperaturni profil reakcije. Posledično lahko skrajšamo čas reakcij iz ur na minute. To najbolje razložimo z Arrheniusovo enačbo (enačba 3), kjer k predstavlja konstanto hitrosti reakcije, T absolutno temperaturo, E_a aktivacijsko energijo sistema, R plinsko konstanto, A pa je predeksponentni faktor, značilen za vsako reakcijo. Enačba predpostavi, da dvig temperature za 10 °C $2\times$ pospeši hitrost mnogo reakcij. Na primer sinteza fluorescina z običajnimi metodami gretja pri temperaturah okoli 180 °C potrebuje 10 ur. Uporaba mikrovalovnega gretja skrajša sintezo na 35 min [13, 16].

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Enačba 3: Arrheniusova enačba

Večji izkoristki in čistejši produkti

Sinteza z mikrovalovi je bolj učinkovita. Tvori se manj stranskih produktov, kar zviša izkoristek reakcije. Zmanjša se količina dela in časa, potrebnega za čiščenje produktov. Izkoristek sinteze aspirina lahko z uporabo mikrovalov izboljšamo s 85 % na 97 % [16].

Enakomerno in selektivno segrevanje

Pri običajnem gretju se reaktanti počasi aktivirajo preko zunanega vira toplote. Reakcijski sistem se segreva posredno iz zunanje strani (stene) proti notranjosti. Zaradi razlike v temperaturi se vzpostavi toplotni gradient, ki povzroča prenos energije v notranjost reakcijskega sistema. Metodo klasičnega segrevanja izboljšamo z mešanjem, vendar je še vedno potrebno veliko časa za vzpostavitev termičnega ravnovesja [13, 14].

Pri mikrovalovnem gretju mikrovalovi interagirajo direktno z molekulami v reakcijski zmesi. Reakcijske posode so običajno transparentne za mikrovalove. Segrevajo se zgolj spojine, ki absorbirajo mikrovalove. Temperatura reakcijskega sistema se dvigne hitro in lokalizirano, saj je bilo gretje sproženo z dipolarno polarizacijo ali ionskim prevajanjem neposredno v reakcijski zmesi (t.i. *in situ* gretje). Rezultat je enakomerno in hkratno segrevanje celotne reakcijske zmesi [12, 14, 16].

Energijska varčnost

Gretje z mikrovalovi je zelo učinkovito, saj se segreva samo reakcijska zmes in ne tudi reakcijska posoda in aparatura. Porabe energije za segrevanje so izrazito manjše [16].

Zelena metoda

Potek reakcij z mikrovalovi je čist in zelo ekonomičen. Uporaba mikrovalovnega segrevanja zmanjša ali celo izključi potrebo po veliki količini organskih topil za potek reakcije in čiščenje produkta. Obenem se zmanjša količina odpadnih produktov [16].

Ponovljivost

Nadzor nad parametri je veliko boljši pri uporabi mikrovalov za segrevanje. Zmes se enakomerno segreva, kar izboljša rezultate in olajša ponovljivost reakcij [16].

1.5 Visokotlačna kemija

Metoda, ki vodi v čistejše in okolju prijaznejše metode je tudi uporaba visokega tlaka. Znanstveno raziskovanje vplivov visokega tlaka na fizikalne lastnosti snovi se je začelo v začetku 19. stoletja. Pozneje so v ospredje prišle raziskave vpliva visokega tlaka na ravnotežje in hitrost reakcij. Uporaba visokega tlaka v kemiji se je razširila šele po tehnološkem razvoju visokotlačnih aparatov in natančnih merilnih naprav [19].

V literaturi so definirani različni pojmi za povišane tlake; ultra visoki tlak predstavlja tlake, višje od 100 kbar. Ti se uporabljajo za preučevanje kemijskih in fizikalnih lastnosti novih materialov. Pojem visoki tlaki omejuje območje tlakov med 1–20 kbar, ki jih običajno uporabimo za raziskovanje vpliva tlaka na potek organskih reakcij v tekoči fazi. Srednji tlaki med 20–1000 bar so primerni za izvajanje heterogenih kataliz in reakcije, kot so hidrogenacije v konstantnem pretoku [18].

1.5.1 Vplivi visokega tlaka

Primarni učinek višanja tlaka je zmanjševanje volumna raztopine. Pri tem se zmanjšujejo tudi medmolekulske razdalje. Manjše razdalje pomenijo delno prekrivanje elektronskih oblakov molekul in zvišanje kinetične energije elektronov. Zaradi močnega odboja elektronov se pojavi destabilizacija sistema. S prehodom v stanje z minimalno prosto energijo se sistem ponovno stabilizira. Pojavi se fazni prehod, amorfizacija, reakcija kondenzacije, polimerizacije, disociacije, ionizacije ali celo atomizacije in metalizacije [17, 19].

Visok tlak različno vpliva na kemijski potencial reaktantov in produktov, kar se pokaže v spremembi reakcijske konstante ravnotežja. Različni vplivi na kemijski potencial reaktantov in produktov spremenijo kinetične lastnosti reakcije. Na splošno visok tlak pomakne ravnotežje proti produktom pri reakcijah, kjer se zmanjša reakcijski volumen oz. pospeši tiste reakcije, kjer je aktivacijski volumen reakcije negativen [18].

Vplivi na fizikalne lastnosti

Visok tlak vpliva na spremembe v temperaturi vrelišča in tališča, gostote, viskoznosti, topnosti, dielektrične konstante, prevodnosti in mnoge druge lastnosti spojin. Drugačne lastnosti topila in reaktantov pod visokim tlakom in izboljšanje homogenosti medija reakcije se s pridom uporablja v izboljšanju procesov in pogosto tudi pri izboljšanju reakcijskega mehanizma. Zaradi različnih vplivov tlaka se zmanjša mobilnost in sposobnost preureditve molekul. Posledično moramo skupaj s tlakom za uspešen potek reakcij upoštevati tudi temperaturo [18, 19].

Vpliv na kemijsko ravnotežje

Kemijsko ravnotežje je določeno z minimalno Gibbsovo prosto energijo reakcije, ki jo lahko izračunamo po spodnji zvezi med Gibbsovo prosto energijo ΔG° in ravnotežno konstanto reakcije K (enačba 4). V enačbi T predstavlja absolutno temperaturo, R pa je plinska konstanta. Prosta energija reakcije je odvisna od kemijskih potencialov čistih reaktantov in produktov pri pogojih reakcije. Kemijski potenciali so odvisni od tlaka, temperature in kemijske sestave reakcijske zmesi [19].

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

Enačba 4: Povezava med Gibbsovo prosto energijo in ravnotežno konstanto reakcije

Vpliv visokega tlaka na ravnotežno konstanto reakcije predvidimo iz Le Chatelier–Braunovega principa. Reakcijam, pri katerih se reakcijski volumen zmanjša, se pri konstantni temperaturi in višanju tlaka reakcijska konstanta eksponentno viša [17, 19].

Vpliv na hitrost reakcije

Kemijska reakcija je lahko sestavljena iz več elementarnih reakcij. Hitrost elementarnih reakcij lahko določimo iz njihove stehiometrije po spodnji enačbi 4, kjer c_i predstavlja koncentracijo in m_i stehiometrični koeficient komponente i . Pri določanju hitrosti preprostih reakcij lahko predvidevamo hitrost celokupne reakcije po najpočasnejši elementarni reakciji. Določanje vpliva tlaka na kemijsko reakcijo je tako pogojeno z vplivom na njeno najpočasnejšo elementarno reakcijo [19].

$$v(t) = k \prod_{reagentov} c_i^{m_i}(t)$$

Enačba 4: Izračun hitrosti elementarne reakcije

Hitrost reakcije je močno odvisna od temperature in tlaka pri katerem reakcija poteka. Najboljši pokazatelj odvisnosti hitrosti reakcije od tlaka je aktivacijski volumen reakcije. Aktivacijski volumen kemijske reakcije je definiran kot razlika med parcialnim molskim volumnom prehodnega stanja in parcialnim molskim volumnom začetnega stanja. Procesi, pri katerih se aktivacijski volumen zmanjša, kjer poteka koncentriranje naboja in ionizacija, se pod visokim tlakom pospešijo. To ugodno vpliva na reakcije, kjer stehiometrično gledano nastane manjše število delcev produkta. Take reakcije so cikloadicije in premestitve, reakcije, ki potečejo preko cikličnega ali dipolarnega prehodnega stanja in reakcije s sterično omejenim mehanizmom [17, 18, 19].

Vpliv na elektronsko strukturo spojin

Visok tlak vpliva tudi na elektronsko strukturo reaktantov. V molekulah lahko pride do širjenja in s tem novega prekrivanja elektronskih energijskih nivojev. Razlike med LUMO in HOMO orbitalami se zmanjšajo ali celo izginejo. Posledično se spremeni mehanizem kemijske reakcije [17].

1.5.2 Inštrumentacija za generiranje visokega tlaka

Visok tlak dosežemo z dinamičnimi metodami, pod katere spadajo udarni valovi iz plinskih pištol, pulzirajoči laserji, visokofrekvenčni tokovi in eksplozivi. Z njimi dosežemo ekstremno visoke tlake, ki pa so obstojni le kratek čas. Pri generiranju tlaka se sprosti ogromno toplote, zato te metode za izvajanje reakcij niso pogoste. Bolj se uporabljajo statične metode, ki vključujejo aparature na bazi votlih valjev, nakoval ali hidravličnega dvigala. Ti z mehansko silo delujejo pravokotno na površino vzorca [17].

Aparatura z votlimi valji

V votel valj, ki je na eni strani zaprt, z odprte strani potiskamo bat. V valju nastane več deset kbar visok tlak. Ta princip generiranja visokega tlaka uporablja večina naprav z nekaj cm velikimi komorami [17].

Različica take aparature deluje na principu hidravličnega dvigala in je uporabna za sintezne reakcije. Kovinski valj z luknjo v sredini je s spodnje strani zaprt s čepom in tesnili. To posodo vstavimo v hidravlično dvigalo in jo napolnimo s hidravlično tekočino. V valj potopimo zaprte teflonske ampule z reaktanti. Na vrhu valja je daljši zatesnjen bat, ki je pritrjen le na ohišje naprave. Ročna hidravlična dvigalka zvišuje tlak v dvigalu, kar dviguje celotno posodo. Zgornji bat pritiska v notranjost valja. Posledično se volumen notranje votline valja zmanjšuje in s tem narašča tlak v hidravlični tekočini ter tudi ampuli. S to metodo dosežemo tlake do 20 kbar. Hidravlična tekočina, ki obdaja ampule, je hidravlično olje za generiranje tlakov pod 8 kbar ali beli špirit za tlake nad 8 kbar. Tekočine morajo imeti nizko stisljivost in zmrzišče pri visokih tlakih nad sobno temperaturo [17].

Aparatura je sestavljena iz trdnega, ne krhkega jekla in tesnil, ki vzdržijo velike sile. Uporablja se sistem dvojnih tesnil. Tesnilo na batu je gumijasto ali teflonsko. Sledi mu tesnilo iz medenine, bronca ali Cu-Be zlitine. Ob tlakih, višjih od 5 kbar, se kovinsko tesnilo deformira in popolnoma prilagodi notranjim stenam visokotlačne posode. Kovinsko tesnilo je zaradi deformacije primerno le za enkratno uporabo [17].

Diamantna nakovalna celica

Uporaba diamantov omogoča sprotno spremljanje dogajanja v reakcijski zmesi s spektroskopskimi metodami. V diamantni nakovalni celici dosežemo tlake velikosti nekaj Mbar. Možno je tudi spreminjanje temperature od 4 K do 1000 K. Oba parametra reakcije lahko ohranjamo konstantna. Zaradi majhne celice in drage opreme z diamantno nakovalno celico ne moremo izvajati sintez v večjih količinah [17].

Aparature z nasprotujočimi si nakovali in več nakovali

Vzorec je vpet med dvema nakovaloma stožčaste oblike iz volframovega karbida. Kovinsko ohišje preprečuje delovanje prečnih deformacij [17].

Merjenje tlaka v aparaturi

Tlak v aparaturi lahko merimo neposredno z uporavnimi senzorji. Kontakti teh detektorjev se pri visokih tlakih pogosto drobijo. Problemu se lahko izognemo s posredno meritvijo, ki je sicer manj natančna, a cenejša in enostavnejša in zato v večji uporabi. Preko enkratne izvedbe neposredne meritve določimo umeritveno krivuljo. Z Bourdonovo cevjo merimo tlak v olju hidravlike in iz prej določene umeritvene krivulje ugotovimo dejanski tlak v reakcijski celici [17].

1.5.3 Uporaba visokega tlaka

V organski kemiji so možne izvedbe reakcij v zaprtih sistemih, sistemih s stalnim pretokom in v mikroreaktorjih. V literaturi so opisani vplivi visokega tlaka na Diels–Alderjeve reakcije, Heckovo, Passerinijevo ter Stetterjevo reakcijo, na dipolarne cikloadicije, [2+2] cikloadicije, kondenzacijske reakcije, nukleofilne reakcije, adicijske, eliminacijske reakcije, domino reakcije ter Baeyer–Villigerjevo oksidacijo ketonov [18].

Reakcije pod visokim tlakom moramo izvajati v raztopinah. Večini tekočin temperatura tališča narašča z višanjem tlaka. Pri dovolj visokem tlaku se lahko pojavi trdna faza že pri sobni temperaturi. Izbrati moramo primerno topilo, ki ohrani dobre solvacijske lastnosti z višanjem tlaka pri konstantni temperaturi. Taka topila so diklorometan, dietil eter in višji alkoholi [17].

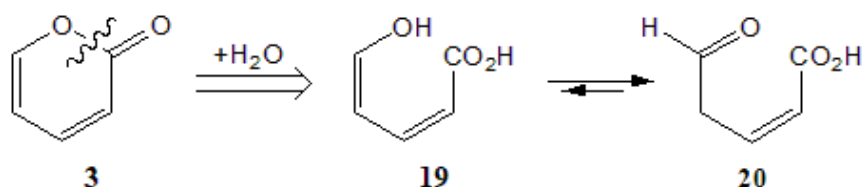
Topnost trdnih spojin se z višjim tlakom zmanjšuje. Posledično je v reakcijski zmesi manjša koncentracija reaktantov in reakcija se upočasni. Z višanjem tlaka se viskoznost tekočin močno poveča, zato je v močno stisnjenih tekočinah gibanje molekul z difuzijo omejeno. Nekateri elementi se pod visokim tlakom obnašajo kot elementi iste skupine periodnega sistema elementov, ki imajo večjo maso [17, 19].

Problem rešimo s povišanjem temperature reakcijske posode s termostatirano tekočino. Višja temperatura spodbudi disociacijo molekul. Dvojno ohišje aparatur, skozi katerega se pretaka termostatirana tekočina, izniči tudi vpliv nihanja temperature v okolici [17].

1.6 Sinteza piranonov

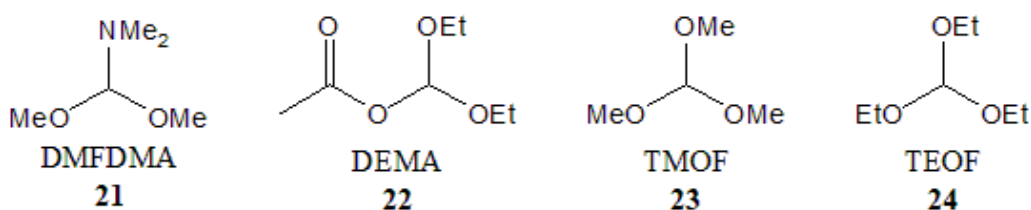
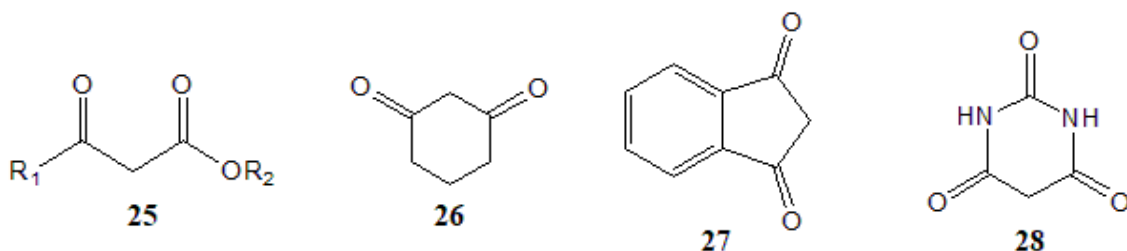
V literaturi so opisani različni procesi sinteze 2H-piran-2-onov, med njimi 'one pot' sinteza, tvorbe reaktantov *in situ*, reakcije z mikrovalovi ali pri visokem tlaku, ki upoštevajo principe zelene kemije [8]. Pri izgradnji 2H-piran-2-onskega obroča je možnih več poti. Prikažemo jih lahko z retrosintezno reakcijo. S hidrolizo estrske vezi v laktonskem obroču retrosintezno gledano dobimo nenasičeno hidroksi kislino, ki lahko

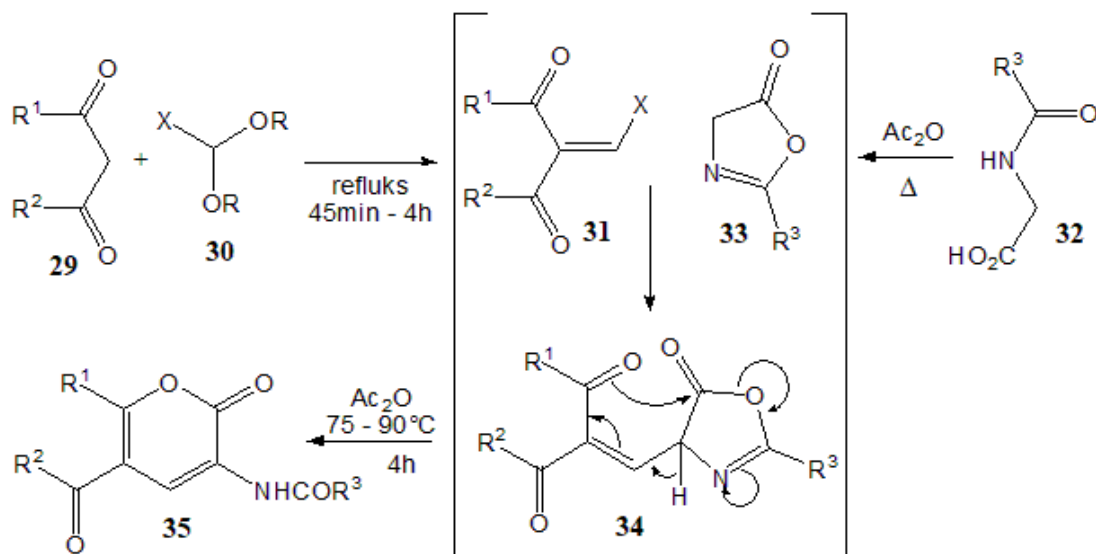
obstaja v obliki dveh tautomernih oblik (slika 14, spojini **19** in **20**). To kislino (ali njen sintezni ekvivalent) lahko pridobimo iz različnih sintonov. S pravilno izbiro sintonov in reakcijske poti nadziramo substituiranost nastalih piranonov. Pri tem nam pogosto pomagajo kislinski, bazni, organski in kovinski katalizatorji [2, 8, 20].

Slika 14: Retrosinteza 2H-piran-2-ona **3**

1.6.1 Kondenzacije

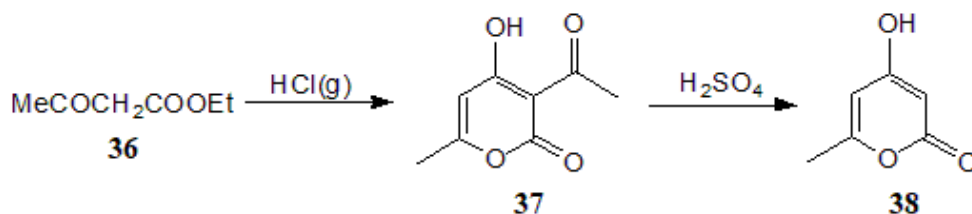
Zelo učinkovit in široko uporabljen način sinteze piranonov je 'one pot' sinteza. V prvi stopnji med reagirata spojina z aktivno metilensko skupino ali ciklična oziroma heterociklična 1,3-diokso spojina ter primerni C₁-sinton do vmesnega enamina, ki v naslednji stopnji z *N*-acilglicinom (v ciklični obliki zaradi dehidracije pod vplivom acetanhidrida) daje končni produkt. Primerni C₁-sintoni so spojine, kot so *N,N*-dimetilformamid dimetil acetal (DMFDMA, slika 16, **21**), dietoksimetil acetat (DEMA, **22**), trimetil in trietil ortoformat (TMOF, **23** in TEOF, **24**). Primerne spojine z aktivno metilensko skupino so β-ketoestri **25**, aciklični in ciklični 1,3-diketoni **26** ter ciklične 1,3-diokso spojine (slika 16, **27** in **28**). Reakcije 'one pot' sinteze 4,5-disubstituiranih 3-acilamino-2H-piran-2-onov **35**, prikazane na sliki 18, potekajo pri višjih temperaturah in v acetanhidridu. Pri spojinah z manj aktivno metilensko skupino, ki imajo ob strani prisotno samo eno karbonilno skupino (npr. aceton, 2-acetilfuran, 2-acetiltiofen), uporabimo sintezo z mikrovalovi. Rezultat teh reakcij je nastanek 5-nesubstituiranega 3-acilamino-2H-piran-2-ona [8].

Slika 15: C₁-sintoniSlika 16: β-ketoester (**25**), ciklični 1,3-diketon cikloheksa-1,3-dion (**26**), indan-1,3-dion (**27**) in barbiturna kislina (**28**)

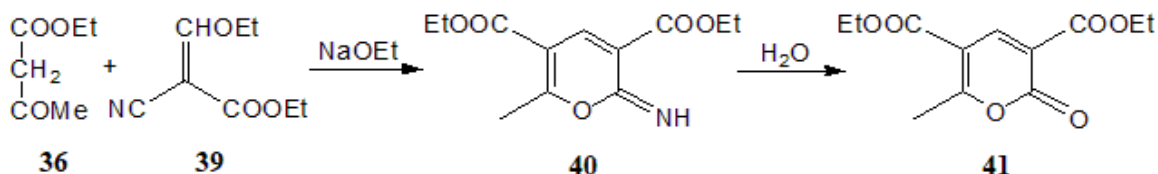


Slika 18: 'One pot' sinteza 2H-piran-2-onov

Pogosto se uporabljajo reakcije kondenzacijske ciklizacije β -ketoestrov, ki jih katalizirajo kisline (slika 19) ali baze (slika 20). V primeru etil acetoacetata (**36**) ob prisotnosti plinastega HCl se ta samokondenzira, nato ciklizira. Nastane 3-acetil-4-hidroksi-6-metil-2H-piran-2-on (**37**). Molekulo **37** s H_2SO_4 deacetiliramo v 4-hidroksi-6-metil-2H-piran-2-on (**38**). Produkt bazično katalizirane transformacije etil acetoacetata (**36**) z etil etoksimetilencianoacetatom (**39**) je dietil 6-metil-2H-piran-2-on-3,5-dikarboksilat (**41**) [2].



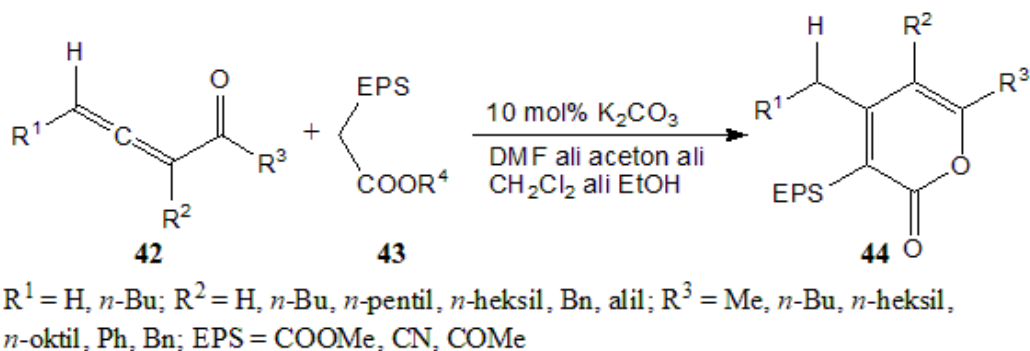
Slika 19: Kislinsko katalizirana kondenzacija etil acetoacetata (**36**)



Slika 20: Bazno katalizirana kondenzacija etil acetoacetata (**36**)

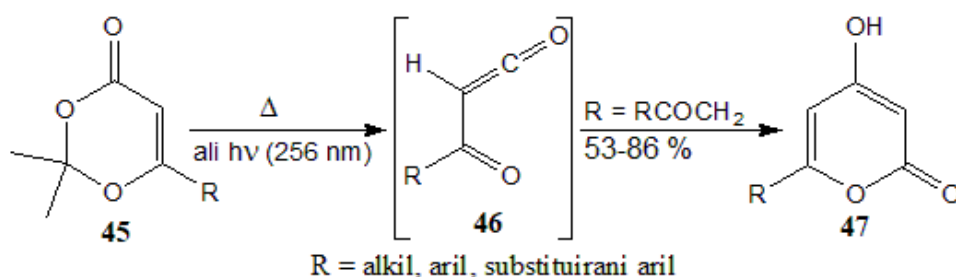
1,2-alenilni ketoni **42** so spojine s primanjkljajem elektronov in zato primerne za nukleofilne napade. Bazično katalizirana reakcija 1,2-alenilnih ketonov z acetati, substituiranimi z elektron privlačnimi skupinami (slika 21, **43**), vodi do nastanka visoko

substituiranih derivatov 2H-piran-2-onov **44**. Predvideva se mehanizem preko Michaelove adicije, migracije C=C dvojne vezi in laktonizacije (intramolekulane transesterifikacije) [2, 20].

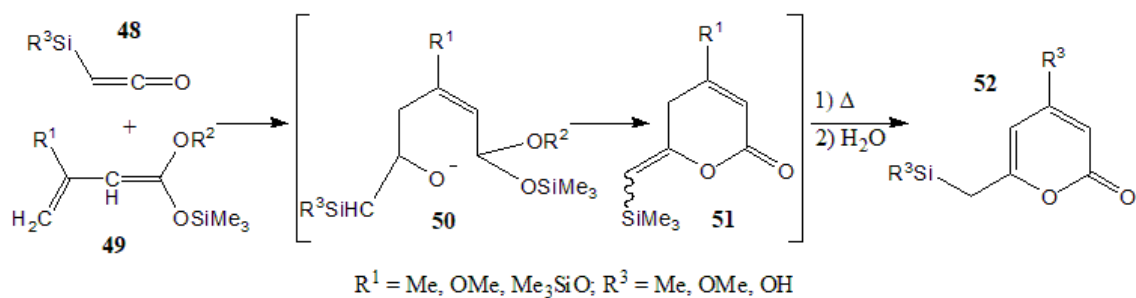


Slika 21: Reakcija 1,2-alenil ketonov **42** z acetati **44** s pripeto EPS

Mnogi 1,3-diketoni v dietil etru reagirajo s (klorokarbonil)fenil keteni pri čemer nastanejo 3,4,5,6-tetrasubstituirani-2H-piran-2-oni [20]. Preko ketenskega intermedata (slika 22) potekajo reakcije cikličnih enonov oziroma 1,3-dioksin-4-onov **45**. Njihov obroč se pod termičnimi ali fotokemijskimi pogoji odpre v ketenski intermediat **46**, ki nato ciklizira v 6-substituiran 4-hidroksi-2H-piran-2-on **47**. Tudi mnogi sililketeni **48** so reaktivni za [4+2] cikloadicije z elektronsko bogatimi 1,3-dieni **49**, kjer nastanejo substituirani 2H-piran-2-oni **52** (slika 23) [2].

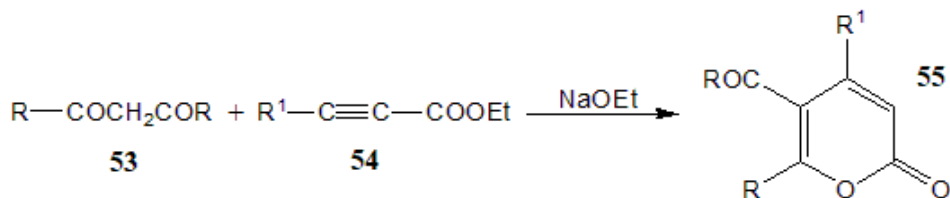


Slika 22: Sinteza 2H-piran-2-onov **47** preko ketenskega intermedata **46**

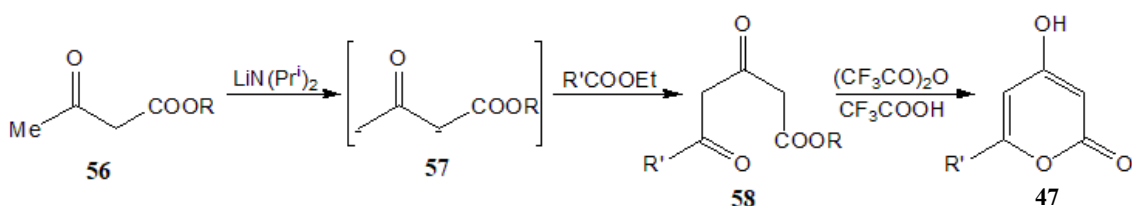


Slika 23: Sinteza 2H-piran-2-onov **52** iz sililketenov **48** in 1,3-dienov **49**

Bazično katalizirane reakcije kondenzacije 1,3-dikarbonilnih spojin **53** z acetilenskimi estri **54** vodijo do nastanka 6-alkil-4-alkoksi-2H-piran-2-onov **55** (slika 24). Možna je priprava dianiona **57** iz β -ketoestra **56** z $\text{LiN}(\text{Pr}^i)_2$. Dianion **57** kondenzira z estrom in nastane 6-alkil-4-hidroksi-2H-piran-2-on **47** (slika 25) [2].



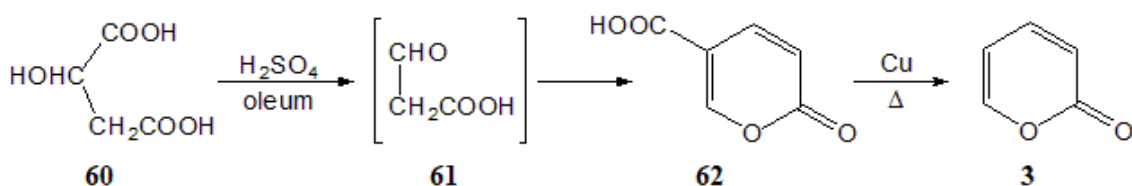
Slika 24: Sinteza 2H-piran-2-onov iz 1,3-dikarbonilov (**53**) in acetilenskih estrov (**54**)



Slika 25: Sinteza 2H-piran-2-onov **47** s tvorbo dianiona **57** iz β -ketoestra **56**

V literaturi so opisane kondenzacijske sinteze 3,4,6-trialkil-5-etoksikarbonil-2H-piran-2-onov [20], 3,4,6-triaril-2H-piran-2-onov [2], 5-acetil-2H-piran-2-onov [20], 5-alkil-2H-piran-2-onov [2], 3-substituiranih 2H-piran-2-on-4-karboksaldehid acetalov [2, 20], 6-aril-4-aroil-3-fenil-2H-piran-2-onov [20], 6-alkil-5-halo-2H-piran-2-onov [2], 3-acilamino-6-polifluoroalkil-2H-piran-2-onov [2, 20], 4-aril-6-trifluoro-2H-piran-2-onov [20] in 6-substituiranih 3-acilamino-2H-piran-2-onov [2].

Nesubstituiran 2H-piran-2-on (**3**) dobimo s kislinsko katalizirano reakcijo samokondenzacije formilacetne kisline (**61**), ki jo pridobimo *in situ* z dekarboksilacijo in dehidracijo α -hidroksijantarne kisline (**60**). Najprej nastane 2H-piran-2-on-5-karboksilna kislina (**62**), ki se dekarboksilira s pomočjo bakrovega prahu (slika 26) [2].

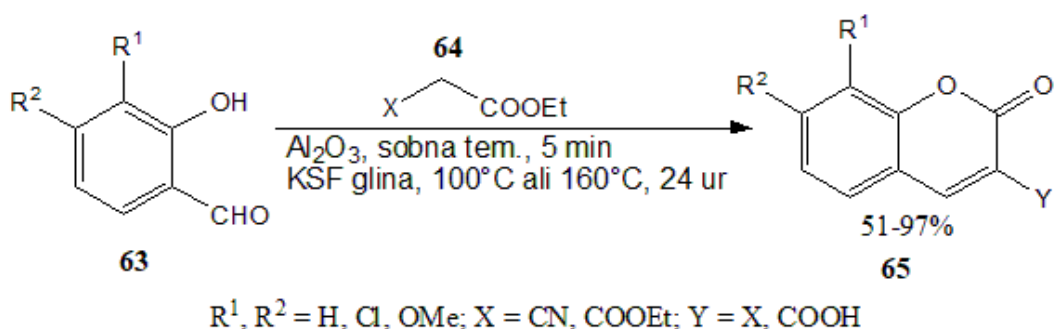


Slika 26: Sinteza nesubstituiranega 2H-piran-2-ona (**3**)

1.6.2 Knoevenaglova kondenzacija

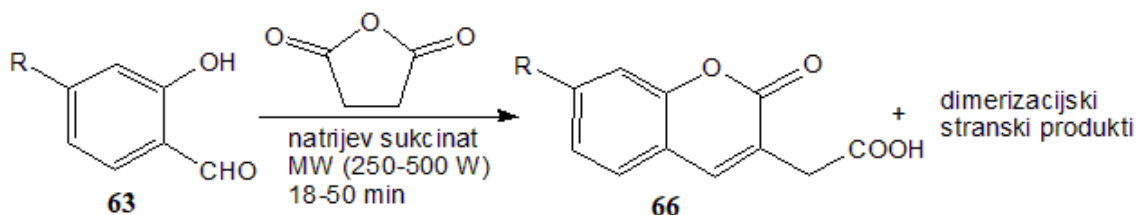
S Knoevenaglovo kondenzacijo (slika 27) primerne karbonilne spojine (npr. **63**) in aktivnega metilenskega derivata **64** ob prisotnosti anorganskega nosilca lahko pripravimo 2H-kromen-2-onske derivate **65**. Primerna anorganska nosilca sta

aluminijev oksid pri sobni temperaturi in KSF glina pri 100 °C ali 160 °C. Sočasno lahko poteka tudi hidroliza estrske skupine metilenskega derivata [8].



Slika 27: Sinteza 2H-kromen-2-onskih derivatov **65** s Knoevenaglovo kondenzacijo

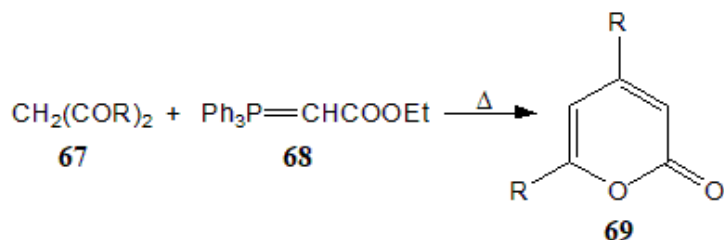
2H-kromen-2-onske derivate lahko sintetiziramo tudi z bolj zeleno metodo: 4-substituirane 2-hidroksibenzaldehide **63** ($R^1 = H, R^2 = R$) reagiramo s sukcinanhidridom ob prisotnosti natrijevega sukcinata. Reagente obsevamo z mikrovalovi z močjo 250–500 W. Tako skrajšamo čas priprave produktov **66** z 1,5–5 ur pri običajnem segrevanju na le 18–50 minut (slika 28) [8].



Slika 28: Sinteza 2H-kromen-2-onskih derivatov **66** z mikrovalovi iz benzaldehidov **63** ($R^1 = H, R^2 = R$).

1.6.3 Wittigova reakcija

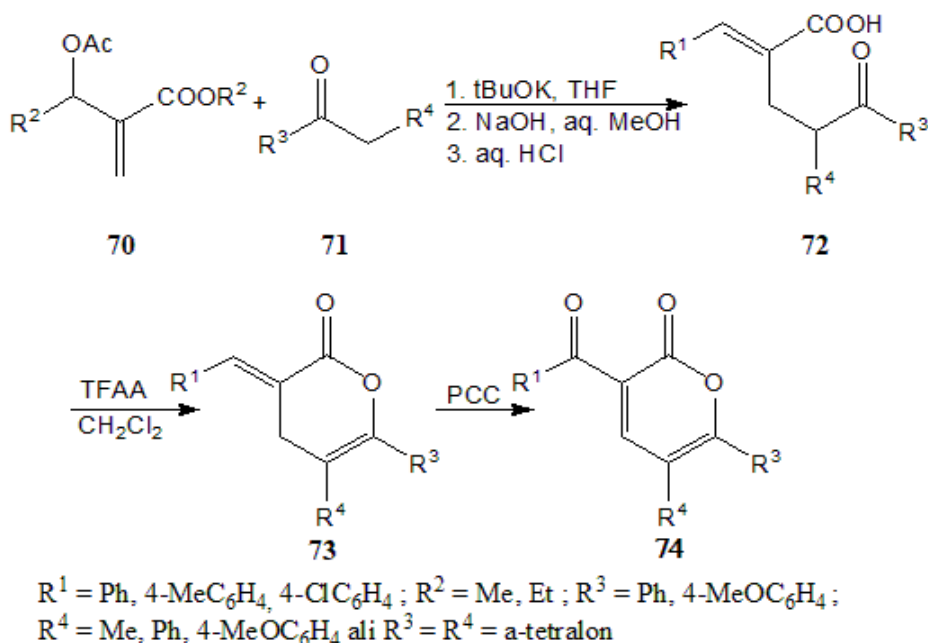
Za sintezo 4,6-disubstituiranih-2H-piran-2-onov **69** lahko uporabimo Wittigovo reakcijo. Pri tej segrevamo fosforan **68** z različnimi 1,3-diketoni **67** (slika 29) [2].



Slika 29: Sinteza 4,6-disubstituiranih-2H-piran-2-onov **69** z Wittigovo reakcijo

1.6.4 Baylis–Hillmanova reakcija

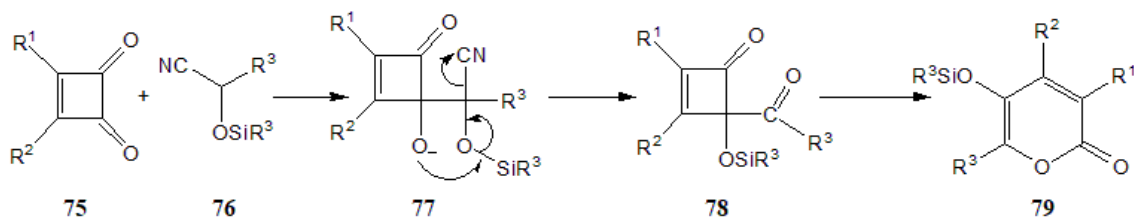
Pri Baylis–Hillmanovi reakciji nastane C–C vez med α -C mestom v aktivnem alkenu in C elektrofilom. Reakcija je katalizirana z nukleofilnim katalizatorjem [21]. Pri sintezi 2H-piran-2-onov z Baylis–Hillmanovo reakcijo (slika 30) na primarnem mestu adukta nastane keton, sledi laktonizacija in oksidacija. Nastanejo 3,5,6-trisubstituirani 2H-piran-2-oni **74** [20].



Slika 30: Sinteza 3,5,6-trisubstituiranih 2H-piran-2-onov **74** z Baylis–Hillmanovo reakcijo.

1.6.5 Povečanje obroča

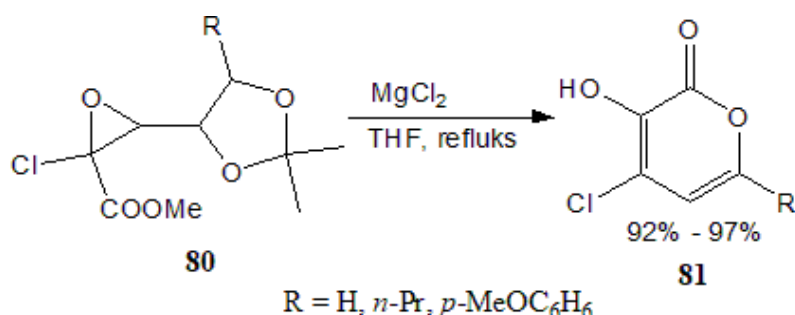
Med adicijo *O*-sililiranih cianohidrinov **76** na ciklobuten-1,2-dione **75** se pojavi spontana 1,4-sililna migracija in odcep cianidnega iona. *In situ* nastane 4-acilciklobutenon **78**, katerega obroč se spontano razširi v 2H-piran-2-on **79** (slika 31). Reakcija poteka pri temperaturi nižji od sobne, kar je v nasprotju z večino reakcij povečanja obročev 4-aril- ali 4-vinilciklobutenonov, ki običajno potrebujejo temperaturo nad 100 °C [2, 20].



Slika 31: Sinteza 2H-piran-2-onov s povečanjem obroča

1.6.6 Ciklizacije s sledečo premestitvijo

Z reakcijo 'one pot' ciklizacije s sledečo premestitvijo (slika 32) lahko pripravimo 4-halo-3-hidroksi-2H-piran-2-one **81** iz 4,5-dihidroksi-2-kloroglicidnega estra **80**, ki ima acetonidno zaščito. Reakcijo premestitve katalizira magnezijev halid [20].



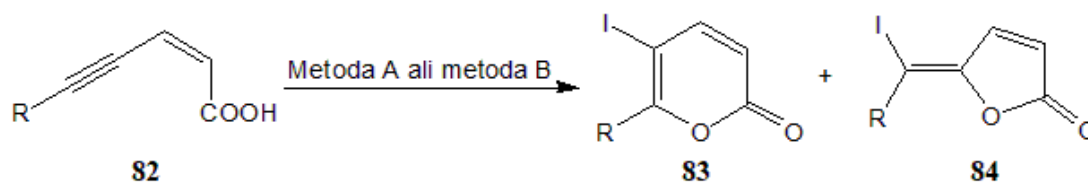
Slika 32: Sinteza 4-halo-3-hidroksi-2H-piran-2-ona **81** preko ciklizacije s sledečo premestitvijo

Z uporabo te metode sintetiziramo haouamin A iz indanona in (+)-psevdodeflektusina iz 2H-piran-2-ona in ustreznega alkina [20]. V zatesnjeni cevi pri 100 °C lahko cikliziramo substituirano glutakonsko kislino z acetil kloridom, da pridobimo zmes 6-hidroksi-3-metil-2H-piran-2-ona in 6-kloro-3-metil-2H-piran-2-ona [2].

1.6.7 Jodolaktonizacija

Jodolaktonizacija kot poseben primer halolaktonizacije je zelo učinkovit način sinteze laktonov. Reakcija poteka preko adicije kisika in halogena na karbonilno dvojno vez [22]. Pri sintezi 2H-piran-2-onov iz 5-substituiranih (*Z*)-2-en-4-inojskih kislin **82** z jodolaktonizacijo moramo upoštevati selektivnost reakcije (slika 33). Nastane namreč zmes 6-substituiranih 5-jodo-2H-piran-2-onov **83** in (*E*)-5-(1-jodoiliden)-5H-furan-2-onov **84**. Kot reagente uporabimo elementarni jod v kombinaciji z NaHCO₃ v CH₃CN ali NIS v kombinaciji s KHCO₃ v CH₃CN. Podobna reakcija poteče tudi med (*Z*)-5-alkil-2-en-4-inojskimi kislinami in aril halidi ob prisotnosti K₂CO₃ in katalitskih količinah Pd(PPh₃)₄ [2, 20].

Selektivnost reakcije za pripravo 2H-piran-2-onov lahko povečamo tako, da reagiramo (*Z*)-2-en-4-inojske kisline s katalitskim sistemom Cy₂NH·HX in CuBr₂ pri 80 °C ali s kovinskim katalizatorjem ZnBr₂ v THF pri 23 °C [2, 20].

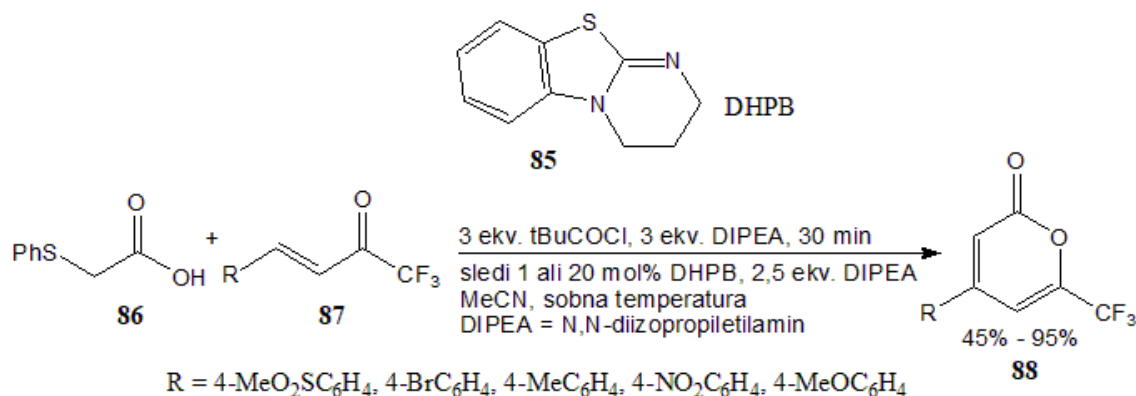


Metoda A: 3,0 ekv. I₂, 3,0 ekv. NaHCO₃, CH₃CN, molarno razmerje 89/90 = 66:34 do 79:21
Metoda B: 1,1 ekv. NIS, 1,0 ekv. KHCO₃, CH₃CN, molarno razmerje 89/90 = 18:82 do 4:96

Slika 33: Sinteza 6-substituiranih 5-jodo-2H-piran-2-onov **83** z jodolaktonizacijo

1.6.8 Sinteza 2H-piran-2-onov z uporabo organokatalizatorjev

Z 'one pot' reakcijo med (feniltio)ocetno kislino (**86**) in α,β -nenasičenimi trifluorometil ketoni **87**, ki jo katalizira organokatalizator izosečnina DHPB (**85**), lahko pripravimo 4,6-disubstituirane in 3,4,6-trisubstituirane 2H-piran-2-one (slika 34). Transformacija je sestavljena iz zaporedja Michaelove adicije, laktonizacije in eliminacije tiola [20].

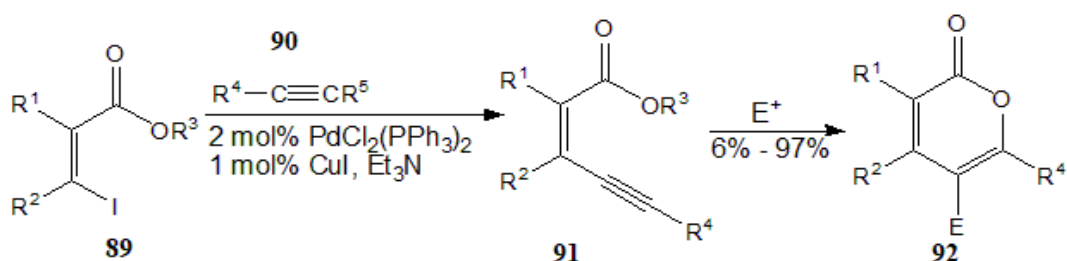


Slika 34: Sinteza 2H-piran-2-onov z uporabo organokatalizatorja DHPB

1.6.9 Sinteze 2H-piran-2-onov katalizirane s kovinskimi katalizatorji

Široka uporaba 2H-piran-2-onov je znana že dolgo časa, vendar so bile učinkovite metode sintez 2H-piran-2-onov, kataliziranih s prehodnimi kovinami, razvite šele pred kratkim. Prehodne kovine, ki se največkrat uporabljajo pri katalizi sintez 2H-piran-2-onov, so paladij, zlato, rutenij, rodij in nikelj [20].

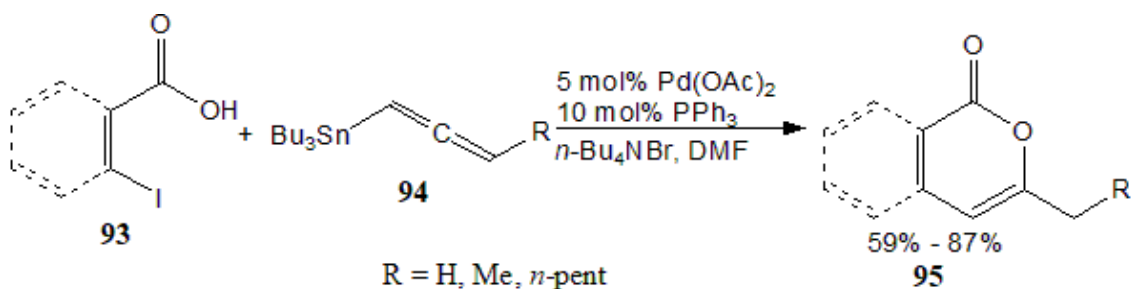
Zelo uporabni katalizatorji sintez različnih derivatov 2H-piran-2-onov so paladijeve zvrsti. Z uporabo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ kompleksa lahko sintetiziramo primerno substituirane 2H-piran-2-one iz mnogih različnih reagentov, kot so alkinil estri **89** in terminalni alkini ali interni alkini **90** (slika 35), (2E)-2,3-difluoro-3-jodoakrilne kisline ali (Z)-5-alkil-2-en-4-inojske kisline in terminalnih alkinov ter funkcionaliziranih vinilstananov in acil kloridov. Pri teh reakcijah se Pd(0) katalizator z redoks reakcijami regenerira.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}, \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, t\text{-Bu}; \text{R}^4 = n\text{-Bu}, \text{Ph}, \text{Si}(i\text{-Pr)}_3$ ali H
 $\text{R}^5 = \text{H}$ ali $n\text{-Bu}, \text{Ph}, \text{Si}(i\text{-Pr)}_3, \text{E}^+ = \text{ICl}, \text{I}_2, p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl}, \text{PhSeCl}, \text{HI}$

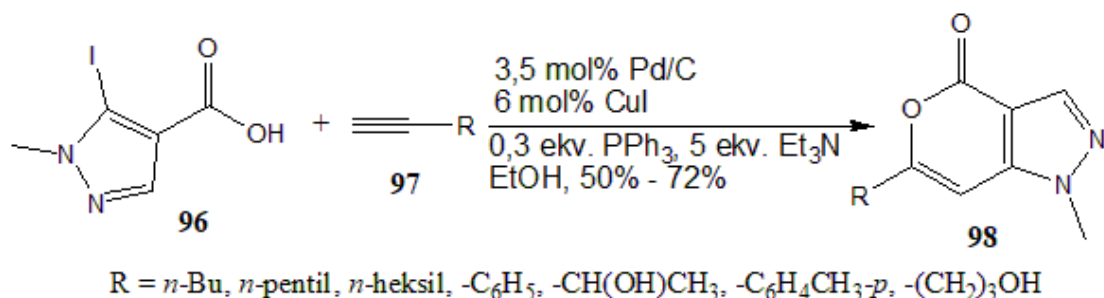
Slika 35: Dvostopenjska sinteza 2H-piran-2-onov s $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ kompleksom

Pd(0) kompleks je katalizator tudi pri sintezi 3-substituiranih izokumarinov **95** s tandemsko Stillejevo reakcijo in 6-*endo* oksaciklizacijo iz alenil-tributilkositrovih reagentov **94** in (*Z*)- β -jodovinilnih ali 2-jodobenzojskih kislin **93** (slika 36) [20].

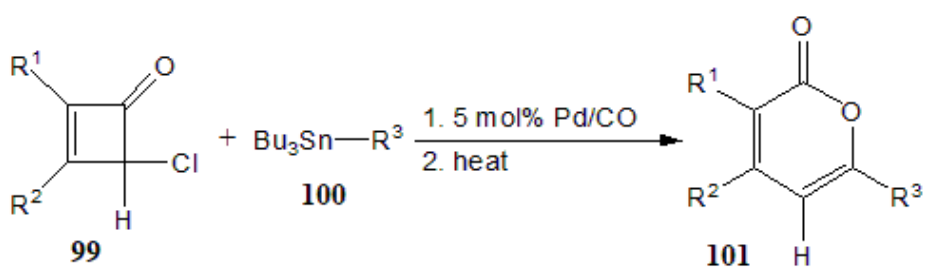


Slika 36: Sinteza izokumarinov **95** iz kositrovih reagentov **94**

Za regiosektivno 'one pot' sintezo 2*H*-piran-2-ona **98**, pripojenega k pirazolnemu obroču, kot katalizator uporabimo Pd/C, ki omogoči nastanek vezi med 5-jodopirazol-4-karboksilno kislino **96** in terminalnim alkinom **97** (slika 37). Pd/C je katalizator za regiospecifično sintezo 2,3,6-trisubstituiranih-2*H*-piran-2-onov **101**, ki poteka skladno z mehanizmom navzkrižnega spajanja ('cross coupling') (slika 38) [20].

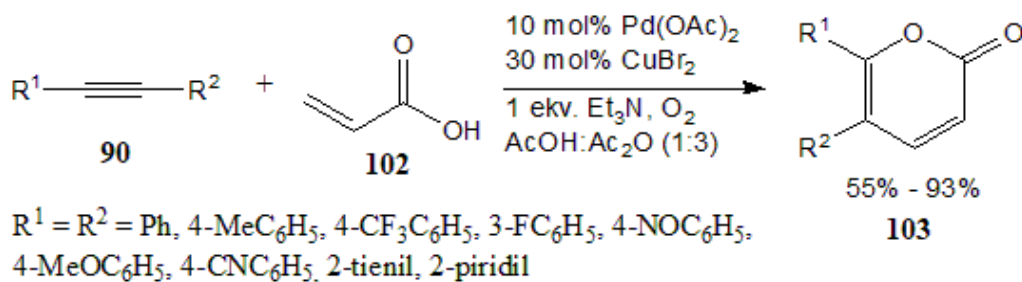


Slika 37: Sinteza 2*H*-piran-2-ona **98**, s pripojenim pirazolnim obročem



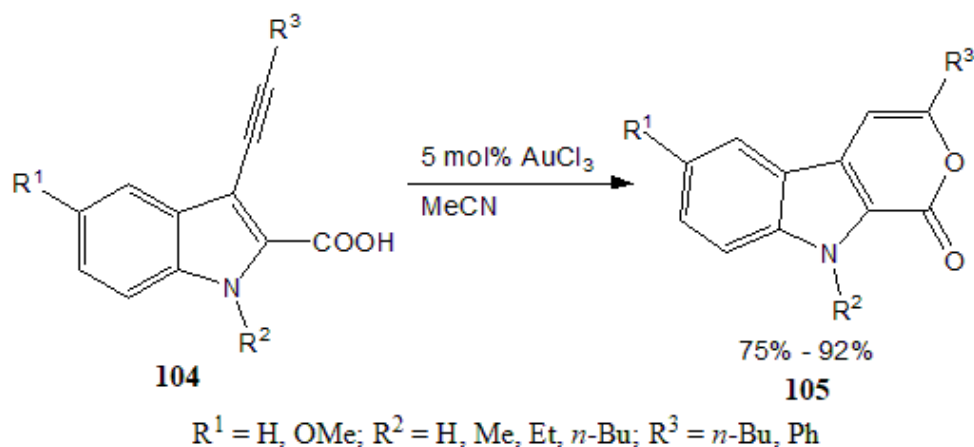
Slika 38: Sinteza 2,3,6-trisubstituiranih-2*H*-piran-2-onov **101** s kositrovimi reagenti **100**

Regioselektivna sinteza substituiranih 2H-piran-2-onov (slika 39) je s paladijem kataliziran oksidativni nastanek novega obroča med akrilnimi derivati **102** in internimi alkini **90**. Sinteza je zelo učinkovita in obenem spada med zelene metode, saj je stehiometrični oksidant atmosferski kisik, kot stranski produkt nastane samo voda, reakcija pa poteka pri milih pogojih [20].



Slika 39: Regioselektivna sinteza substituiranih 2H-piran-2-onov **103**, ki jo katalizirajo paladijeve soli

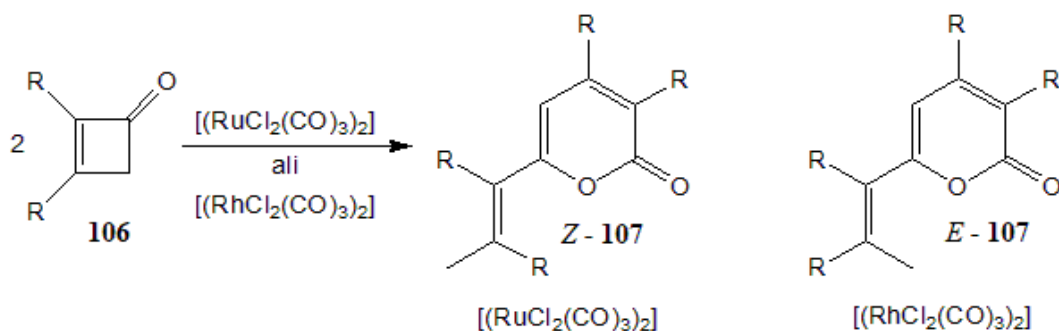
Preko katalitskih kompleksov, ki vsebujejo zlato, lahko učinkovito izvedemo regioselektivno sintezo pirano[3,4-*b*]indol-1(9*H*)-onov **105** (slika 40), sintezo vinil 2H-piran-2-onov, indolov, furanov, benzofuranov s sekvenčno alkinsko aktivacijo, pretvorbo β -alkinilpropiolaktonov v primerne substituirane 2H-piran-2-one, sintezo neurimenolida A s 6-*endo* ciklizacijo in popolno sintezo (+)-violapirona C. Prednost teh reakcij je alkinofilni značaj katalitskih kompleksov z zlatom, kombiniran z njegovo visoko kompatibilnostjo z različnimi funkcionalnimi skupinami. Posledično tovrstni pristopi v zadnjem času prihajajo v ospredje raziskav [20].



Slika 40: Regioselektivna sinteza pirano[3,4-*b*]indol-1(9*H*)-onov **105**

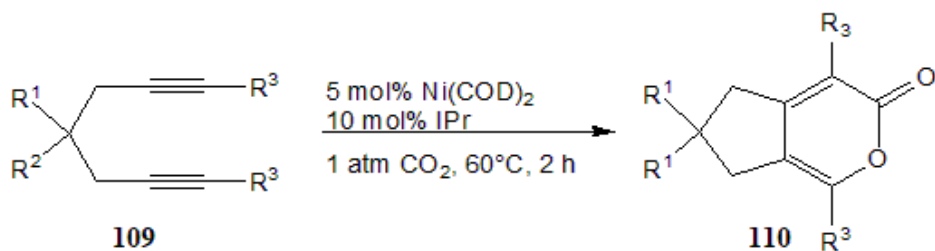
Zanimivi osnovni katalizatorjev sta kovini rodij in rutenij. Zvrsti obeh katalizirajo sintezo 2H-piran-2-onov in butenolidnih derivatov iz substituirane akrilne ali maleinske kisline in alkenov ali alkinov. Rutenijevi kompleksi katalizirajo regioselektivno reakcijo med substituiranimi propiolati ter [3+2+1] cikloadicijo med sililacetileni, α,β -nenasičenimi

ketoni in CO [20]. Kompleksi obeh kovin katalizirajo stereoselektivno reakcijo širjenja obroča ciklobutenonov (slika 41). Ko kot katalizator uporabimo rutenijev katalitski sistem, večinsko nastane (*Z*)-6-alkenil-2*H*-piran-2-on (*Z*-**107**). Uporaba rodija stereoselektivnost obrne in večinski produkt je (*E*)-izomer (*E*-**107**) [2].



Slika 41: Stereoselektivna reakcija širjenja obroča ciklobutenonov (**106**)

Nikeljevi kompleksi katalizirajo [2+2+2] cikloadicijo dienov in CO₂ (slika 42), sintezo 2*H*-piran-2-onov iz propargil klorida ali propargil alkohola in CO₂ ter tudi sintezo 6-alkil/aril-4-metilsulfanil-2*H*-piran-2-on-3-karbonitrilov ali -karboksilatov [20].

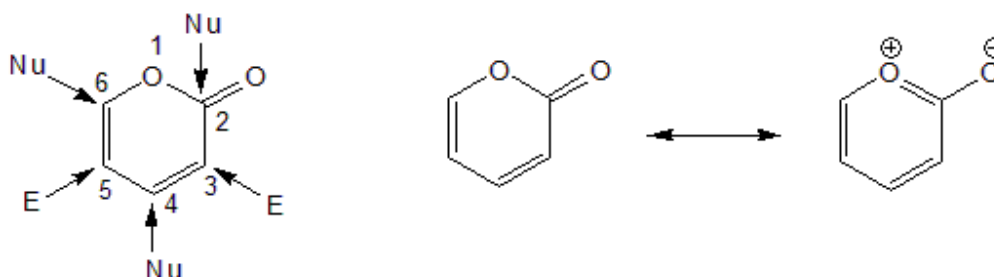


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CH}_2\text{OBn}, \text{CH}_2\text{TBDMS}, -\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$; $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CH}_2\text{OBn}, \text{CH}_2\text{OTBDMS}, -\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$; $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}$

Slika 42: Sinteza pripojenih 2*H*-piran-2-onov **110** z [2+2+2] cikloadicijo dienov, katalizirana z nikeljevimi zvrstmi

1.7 Reaktivnost 2H-piran-2-onov

2H-piran-2-oni imajo zelo raznoliko reaktivnost zaradi svoje strukture (slika 43), ki kaže lastnosti cikličnih estrov, dienov in aromatskih spojin ob popolni delokalizaciji elektronov. Tako lahko 2H-piran-2-oni sodelujejo v reakcijah transformacij obroča, substitucijah, adicijah in eliminacijah [2].



Slika 43: Reaktivnost 2H-piran-2-onov in dve resonančni strukturi

Položaji C-2, C-4 in C-6 si sledijo po moči elektrofilnosti in dovzetnosti za nukleofilni napad. Različni substituenti na obroču močno vplivajo na potek reakcij. Prisotnost elektron privlačnega substituenta na C-3 mestu napravi C-4 in C-6 mesti elektronsko revni in ju aktivira za nukleofilni napad, kjer je C-6 bolj elektrofilen. To mesto lahko napadejo ogljikovi, dušikovi ali žveplovi nukleofili. Glede na moč nukleofila lahko napadu sledi krčenje in transformacija obroča. Ko je C-4 mesto substituirano z dobro izstopajočo skupino, kot so metoksi, metilsulfanilna ali metilsulfoksidna skupina, postane C-4 mesto še bolj primerno za nukleofilni napad. Glede na moč napadajočega nukleofila lahko substitucija na C-4 poteče s krčenjem obroča, ki vključuje substituent na C-3 mestu obroča. V reakcijah, kjer zelo močan nukleofil napada C-2 mesto, se lahko piranonski obroč odpre [2].

Mesti C-3 in C-5 sta zaradi svoje elektronske gostote dovzetni za elektrofilni napad. Če so na mestih C-4 in C-6 prisotni elektron donorski substituenti, kot so alkilne in alkoksi skupine, poteka elektrofilna substitucija na obroču. Reakcijski pogoji in koncentracije reagentov odločajo ali bo potekala adicija ali substitucija na piranonskem obroču [2].

Pri reakcijah cikloadicije sodelujeta konjugirani dvojni vezi 2H-piran-2-onskega obroča. Potekajo mehanizmi [2+2], [4+2], [3+3] in [6+4] cikloadicije. Aromatski značaj piranonov otežuje potek cikloadicij. Izjema so [4+2] ali Diels–Alderjeve reakcije, kjer se 2H-piran-2-on obnaša kot ciklični dien [2].

Manj raziskane reakcije 2H-piran-2-onov so fotokemijske in redoks pretvorbe [2].

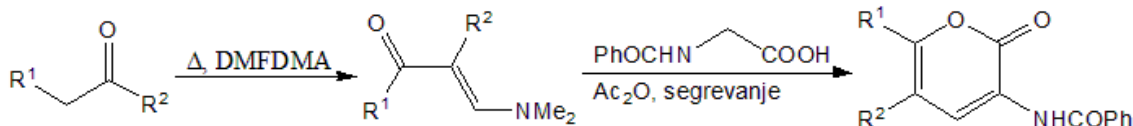
2 Namen diplomskega dela

V okviru tega diplomskega dela smo nameravali opraviti kratek pregled piranonov v naravi, že opravljenih sintez nekaterih 2H-piran-2-onov in novejših bolj zelene metode sintez teh spojin.

Namen praktičnega dela diplomske naloge je priprava nekaterih 2H-piran-2-onov in njihovih derivatov. Pridobljene spojine smo nadaljnje nameravali uporabiti v [4+2] cikloadicijah oziroma Diels–Alderjevih cikloadicijah z različnimi dienofili, kot so npr. maleinanhidrid, *N*-substituirani maleimidi ipd.

Sinteze in pretvorbe smo nameravali opraviti s klasičnimi metodami, ki uporabljajo konvencionalno termično aktivacijo reakcij (segrevanje z oljno kopeljo ali električnimi grelnimi plašči pod refluxom) v okviru 'one pot' sinteze. Raziskati smo nameravali tudi zelene metode aktivacije reakcij, kot so uporaba mikrovalov in visokega tlaka, ki bi privedle do istih produktov z dobrim izkoristkom. Splošna shema izvedenih reakcij sinteze 2H-piran-2-onov pod termičnimi pogoji je prikazana na sliki 44.

Nastale spojine smo nameravali analizirati in karakterizirati s spektroskopskimi metodami (FT-IR in NMR spektroskopija, MS spektrometrija) ter z določitvijo temperatur tališča.

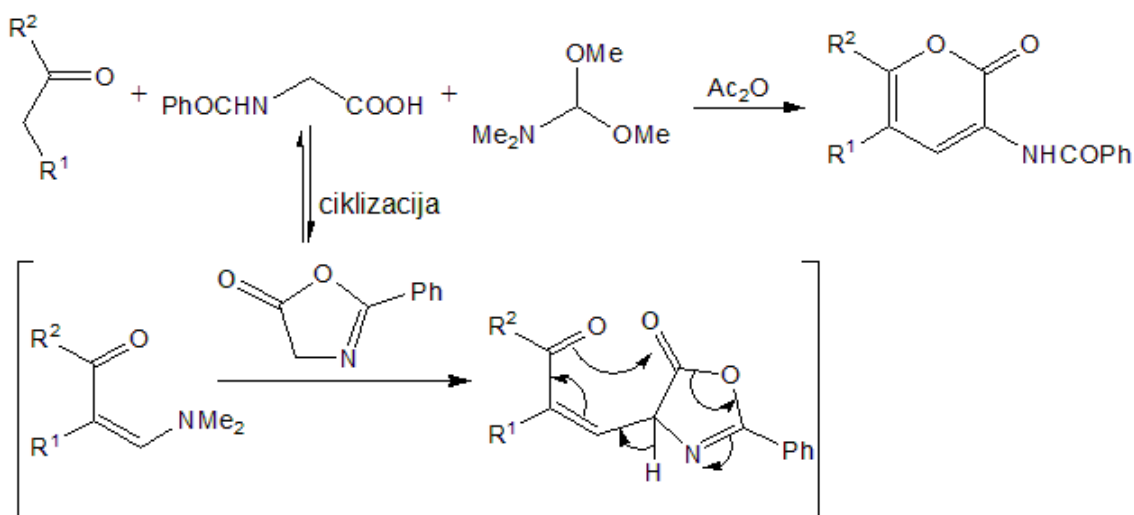


Slika 44: Shema priprave nekaterih 2H-piran-2-onov pod termičnimi pogoji [23].

3 Rezultati in razprava

3.1 'One pot' sinteza 2H-piran-2-onov

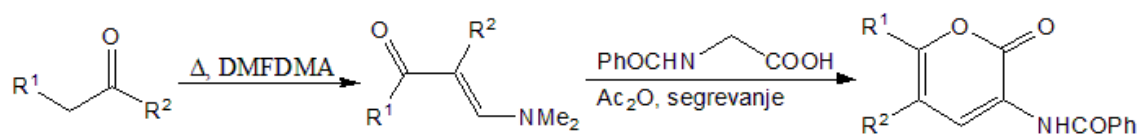
Za sintezo 2H-piran-2-onov smo uporabili 'one pot' metodo, ki jo je razvil Kepe s sodelavci. Sinteza se prične s segrevanjem zmesi 1,3-dikarbonilne spojine in prebitka C₁-sintona, npr. *N,N*-dimetilformamid dimetil acetala (DMFDMA). V tem koraku nastane nova dvojna vez med dvema ogljikovima atomoma, v splošnem nastanejo *N,N*-dimetilaminometilenski derivati prvotne karbonilne spojine. Hlapne komponente po zaključku prve stopnje odstranimo z rotovapiranjem. Nastali intermediat brez čiščenja uporabimo v drugi stopnji za reakcijo s hipurno kislino v acetanhidridu. Zmes običajno segrevamo na oljni kopeli s temperaturo okoli 90 °C več ur. Nastalo reakcijsko zmes ponovno rotovapiramo, da odstranimo vse hlapne komponente, in nato izoliramo nastali substituirani 2H-piran-2-on. Na ta način smo pripravili dva 2H-piran-2-onska derivata (**114** in **117**) ter ju prekristalizirali iz etanola [23]. Na sliki 45 je prikazan splošni mehanizem 'one pot' sinteze, ki jo je razvil Kepe s sodelavci [24].



Slika 45: Splošni mehanizem 'one pot' sinteze, ki jo je razvil Kepe s sodelavci [24]

Splošna shema izvedenih sintez obeh 2H-piran-2-onovih derivatov **114** in **117** pod termičnimi pogoji je prikazana na sliki 46. Priložena je tudi tabela pogojev in rezultatov (tabela 1). Obe sintezi sta potekali po opisanih postopkih s predvidenimi rezultati med posameznimi koraki.

Zaradi aktualne situacije s pandemijo COVID-19 ter zaradi pravil, predpisanih zaradi nje, žal nisem uspela opraviti vsega predvidevanega eksperimentalnega dela.



Slika 46: Shema priprave nekaterih 2H-piran-2-onov pod termičnimi pogoji [23].

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| Izhodna spojina | furil metil keton (111) | 4-metilacetofenona (115) |
| Produkt | 114 , rumeni kristali | 117 , rumeni kristali |
| R ¹ | 2-furil | 4-metilfenil |
| R ² | H | H |
| Način segrevanja do intermedjata | Refluks 4 h | Refluks 4 h |
| Način segrevanja do produkta | Oljna kopel 90 °C, 4 h, topilo Ac ₂ O | Oljna kopel 90 °C, 4 h, topilo Ac ₂ O |
| Izkoristek surovega produkta | 62,3 % | 25,4 % |

Tabela 1: Prikaz oznak spojin z ustreznimi substituentami in pogojev sintez

4 Eksperimentalni del

Pri izvedbi reakcij, ki so vključevale segrevanje, smo uporabili grelnike s stopenjskim uravnavanjem temperature ali grelne mešalnike s platinskim kontaktnim termometrom (v primeru oljnih kopeli).

Analize s tankoplastno kromatografijo (TLC) za spremljanje poteka reakcij smo opravili na aluminijastih ploščicah z nanosom silikagela (Fluka 60778), ki je vseboval fluorescentni indikator. Za detekcijo lis smo uporabili UV svetilko s svetlobo valovne dolžine 254 nm. Za mobilne faze smo uporabili ustrezne zmesi etil acetata, petroletra, diklorometana, metanola ali kloroforma.

Infrardeče spektre (IR) smo posneli na Perkin-Elmer ATR spektrometru.

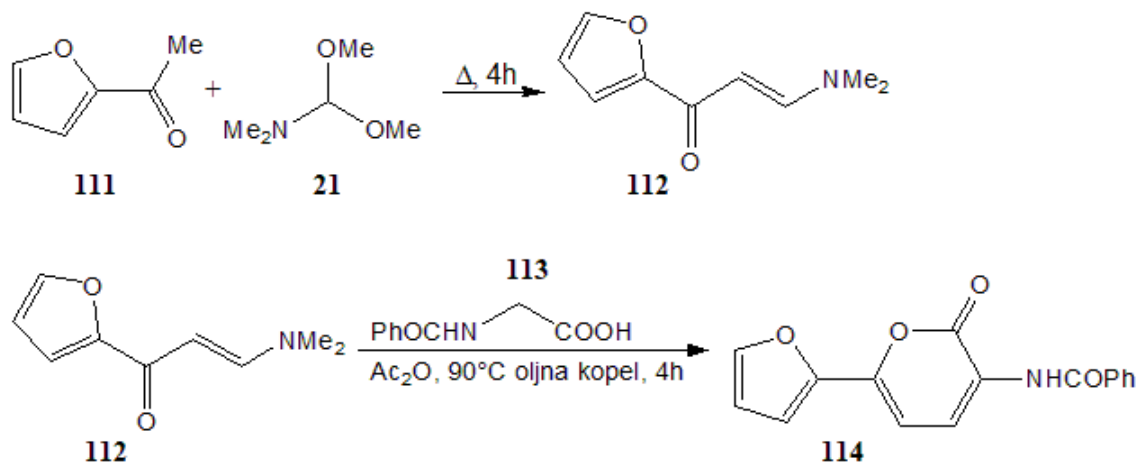
Masni spektri visoke ločljivosti (HRMS) smo posneli na Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS inštrumentu z ionizacijo z razprševanjem v električnem polju (ESI).

Meritve jedrske magnetne resonance (NMR) smo izvedli na 300 MHz Bruker DPX 300 ali 500 MHz Bruker Avance III NMR spektrometru pri temperaturi 302 K. Kemijski premiki (δ) glede na standard tetrametilsilan (TMS) so podani v ppm, sklopitvene konstante pa v Hertzih (Hz).

Reakcije pod pogoji obsevanja z mikrovalovi bi izvedli v mikrovalovnem sintetizatorju Discover (CEM Corporation, Matthews, NC, ZDA). Naprava omogoča izbiro moči segrevanja do 300 W, reakcije se izvajajo v zaprtih kvarčnih ampulah (10 ml). Preko pokrovčka se meri tlak v ampuli. Temperaturo v ampuli se izmeri z zunanjim infrardečim termometrom, nameščenim pod ampulo. Vsebina se meša z magnetnim mešalom, ki je prevlečeno s teflonom. Spremljanje vseh parametrov omogoča priložena računalniška oprema na ločenem računalniku.

Reakcije pod visokim tlakom bi potekale v aparaturi U-101 proizvajalca Polish High Pressure Research Institute (Warszawa). Reakcijska zmes se pripravi v teflonski ampuli (2,5 ali 3,5 ml) z navojnim pokrovčkom in gumijastim tesnilom. Ampule so potopljene v beli špirit in stisnjene do željenega tlaka. Za tesnjenje se uporabljajo medeninasti in teflonski obročki za enkratno uporabo.

4.1 Sinteza 6-(2-furil)-3-benzoilamino-2H-piran-2-ona (114)



Slika 45: Reakcija sinteze 6-(2-furil)-3-benzoilamino-2H-piran-2-ona (114)

V 250 ml bučko zatehtam 11,079 g (100 mmol) furil metil ketona (**111**) in 16,1532 g (134 mmol) DMFDMA (**21**). Zmes segrevam pod reflukso 4 h. Nastalo temno rjavo zmes temeljito odrotaviram, da pridobim temen oljnat ostanek, ki mu dodam 16,153 g (90 mmol) hipurne kisline (**113**) in 125 ml acetanhidrida (Ac₂O). Zmes ponovno 4 h segrevam na oljni kopeli pri 90 °C. Ko se zmes ohladi, jo odrotaviram do suhega preostanka. Strdku dolijem 45 ml etanola, razmešam in shranim v hladilniku, da se iz raztopine izločijo oranžni kristali. Odnučiram oborino in jo spiram z etanolom do rumenega obarvanja kristalov. Tako dobljen surov produkt **114** prekristaliziram iz zmesi EtOH/DMF = 3/2. Pridobljene zelo svetlo rumene kristale spravim, da se osušijo [25].

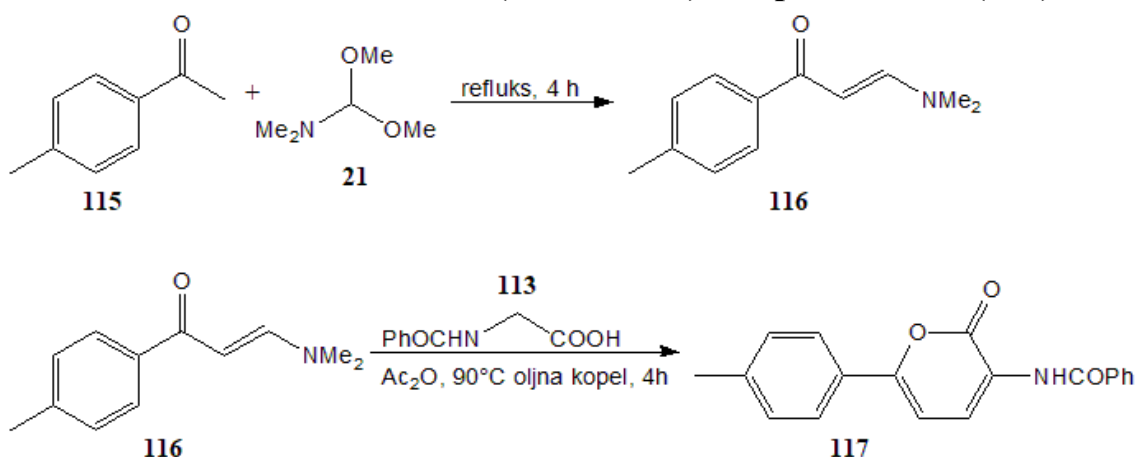
Izkoristek surovega produkta: 17,623 g (62,3 %).

Temperatura tališča, podana v literaturi: 212,0–213,5 °C iz EtOH/DMF [23].

IR: ν_{\max} 3376, 1709, 1646, 1523, 1491, 1357, 1233 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 4-H ali 5-H), 7,11 (dd, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H, furilni H), 7,41 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H, furilni H), 7,52 (m, 3H, Ph), 7,58 (m, 1H, furilni H), 7,90 (m, 2H, Ph), 8,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4-H ali 5-H), 8,70 (s, 1H, NH).

4.2 Sinteza 3-benzoilamino-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (117)



Slika 46: Reakcija sinteze 3-benzoilamino-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (**117**)

V 250 ml bučko zatehtam 7,009 g (52 mmol) 4-metilacetofenona (**115**) in 13,550 g (114 mmol) DMFDMA (**21**). Zmes segrevam pod refluksom 4 h. Nastalo temno zmes odrotavapiram do oljnatega ostanka, v katerem sem opazila že kristale. Ostanku dodam 4,516 g (25 mmol) hipurne kisline (**113**) in 35 ml acetanhidrida (Ac_2O). Zmes 4 h segrevam na oljni kopeli pri 90°C . Ohlajeno zmes odrotavapiram do suhega preostanka v katerem so opazni vijolično obarvani kristali. Dodam 13 ml etanola, razmešam in shranim v hladilniku čez noč. Oborino odnučiram in sperem z etanolom. Pridobljene svetlo oranžne kristale surovega produkta **117** osušim in stehtam (4,063 g, 25,4 %). 1,353 g surovega produkta **117** prekrizaliziram iz približno 300 ml EtOH ter tako pridobim rumene kristale, ki jih spravim, da se osušijo (1,045 g). Izmerila sem temperaturo tališča suhega produkta, ki v literaturi še ni objavljena [26].

Izkoristek prekrizaliziranega produkta: 3,138 g (19,7 %)

Izmerjena temperatura tališča: $219,2\text{--}219,8^\circ\text{C}$.

IR: ν_{max} 3369, 1754, 1703, 1635, 1520, 1177 cm^{-1} [26].

MS: m/z 306 ($\text{M}+\text{H}^+$) [26].

HRMS izračunana za $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (MH^+): 306,1125; izmerjena: 306,1121 [26].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H, CH_3), 6,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 4-H ali 5-H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H ali 3'-H, 5'-H), 7,50 (m, 2H, Ph), 7,58 (m, 1H, Ph), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H ali 3'-H, 5'-H), 7,90 (m, 2H, Ph), 8,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 4-H ali 5-H), 8,71 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 101.4, 123.7, 124.6, 124.8, 127.1, 128.3, 128.8, 129.6, 132.4, 133.6, 140.5, 154.1, 159.7, 165.9.

5 Zaključek

Diplomsko delo ima obsežen teoretični uvod, saj dela praktičnih eksperimentov zaradi pandemije COVID-19 nismo uspeli opraviti. Tako so najprej predstavljene kemijske in splošne spektroskopske lastnosti 2H-piran-2-onom.

V drugem poglavju uvoda so razčlenjene naravne spojine, v katerih se pojavi izoliran skelet piranonov in skelet piranonov kot sestavni del drugih spojin. Piranoni se pojavijo v različnih pomembnih bioloških procesih živali, rastlin, gliv in bakterij. Sintetizirani analogi teh spojin imajo zanimive biološke aktivnosti, so pomembni prekursorji v organski sintezi in sintezi farmacevtsko uporabnih spojin.

Sledi vpogled v zeleno kemijo in principe zelene kemije, kot sta jih opredelila Paul Anastas in John Warner. Zelena kemija predstavlja takšno načrtovanje kemijskih produktov in procesov, da prepreči onesnaževanje na molekularni ravni ter zmanjša negativne vplive kemikalij na zdravje človeka in okolje, obenem spodbuja inovativne rešitve okoljskih problemov.

V uvodnem poglavju sta opisani tudi dve zeleni metodi za aktiviranje kemijskih reakcij; to sta obsevanje z mikrovalovi in uporaba visokega tlaka. Posvetila sem se delovanju teh metod, opremi, ki jo uporabljamo, ter prednostim in slabostim teh dveh metod. Obe metodi predstavljata pomemben vir za raziskovanje novih in zelenih metod sintez spojin, med njimi tudi 2H-piran-2-onov.

Sledi poglavje o nekaterih možnih postopkih sinteze 2H-piran-2-onov. Pri izgradnji 2H-piran-2-onskega obroča je možnih več strategij. S pravilno izbiro sintonov in reakcijske poti je možen nadzor nad substituiranost nastalih piranonov. Pri tem pogosto pomagajo kislinski, bazni, organski ali kovinski katalizatorji.

V okviru eksperimentalnega dela sem opravila sintezo 6-(2-furil)-3-benzoilamino-2H-piran-2-ona (**114**) in 3-benzoilamino-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona (**117**). Obe sintezi sem izvedla skladno z 'one pot' metodo, kot jo je razvil Kepe s sodelavci. Sintezi sta bili uspešni. Oba produkta sem pridobila z zadovoljivima izkoristkoma (62,3 oz. 19,3 %) in primerne čistoče. V nadaljevanju sem oba produkta prekrizalizirala (iz zmesi etanola in DMF v primeru **114** oziroma čistega etanola v primeru **117**), da sta bila primerne čistoče za nadaljnje analize.

Čeprav je bilo laboratorijskega dela manj, sem zadovoljna z izkušnjami dela v organskem laboratoriju in pridobljene samostojnosti. Obenem mi je iskanje člankov in informacij za pisanje teoretičnega dela utrdilo hitro ovrednotenje vsebine primernih besedil in uporabo pridobljenih informacij.

6 Seznam uporabljene literature in virov

- [1] *Pyrone*. Wikipedia, the free encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrone> (pridobljeno 29. mar. 2020).
- [2] A. Goel, V. J. Ram: Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865–7913.
- [3] *Coumarin*. Wikipedia, the free encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Coumarin>. (pridobljeno 29. mar. 2020).
- [4] H. M. P. Poumalead, R. Hammb, Y. Zangc, Y. Shionod, V. Kuetee: Coumarins and Related Compounds from the Medicinal Plants of Africa. *Med. Plant Res. Africa* **2013**, *1*, 261–300.
- [5] I. Kostova, S. Bhatia, P. Grigorov, S. Balkansky, V. S. Parmar, A. K. Prasad, L. Saso: Coumarins as Antiooxidants. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3929–3951.
- [6] H. A. Tawafik, E. F. Ewies, W. S. El-Hamouly: Synthesis of chromones and their applications during the last ten years. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2014**, *4*, 1046–1085.
- [7] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed: Natural occurring 2-(2-phenylethyl) chromones, structure elucidation and biological activities. *Nat. Prod. Res.* **2015**, *29*, 1498–1520.
- [8] K. Kranjc, M. Kočevár: Regio- and stereoselective syntheses and cycloadditions of substituted 2H-pyran-2-ones and their fused derivatives. *Arkivoc* **2013**, (*i*), 333–363.
- [9] *Basics of Green Chemistry*. United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry> (pridobljeno 4. apr. 2020).
- [10] Green Chemistry. American Chemical Society, Green Chemistry Institute. <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (pridobljeno 4. apr. 2020).
- [11] P. T. Anastas, J. C. Warner: *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press 1998, str. 30.
- [12] *Zelena kemija*. Wikipedia, the free encyclopedia. https://sl.wikipedia.org/wiki/Zelena_kemija (pridobljeno 4. apr. 2020).
- [13] A. Bacher: Microwave Chemistry in Organic Synthesis. *UCLA* **2016**, https://www.chem.ucla.edu/~bacher/General/30BL/Microwave_Chemistry/Microwave%20Chemistry%20in%20Organic%20Synthesis.pdf (pridobljeno 15. junij 2020).

- [14] M. A. Surati, S. Jauhari, K. R. Desai: A brief review: Microwave assisted organic reaction. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2012**, *4*, 645–661.
- [15] M. Gaba, N. Dhingra: Microwave chemistry: General Features and Applications. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **2011**, *45*, 175–183.
- [16] S. Nain, R. Singh, S. Ravichandran: Importance of Microwave Heating in Organic Synthesis. *Adv. J. Chem. A* **2019**, *2*, 94–104.
- [17] K. Kranjc: Uporaba visokega tlaka v kemiji. *Kemija v šoli*, **2007**, *19*, 18–22.
- [18] F. Benito-López, R. J. M. Egberink, D. N. Reinhoudt, W. Verboom: High pressure in organic chemistry on the way to miniaturization. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10023–10040.
- [19] V. Schettino, R. Bini, M. Ceppatelli, L. Ciabini, M. Citroni: Chemical Reactions at very high pressure. *Adv. Chem. Phys.* **2005**, *131*, 105–242.
- [20] J. S. Lee: Recent advances in the synthesis of 2-pyrones. *Mar. Drugs*, **2015**, *13*, 1581–1620.
- [21] *Baylis-Hillman reaction*. Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Baylis%E2%80%93Hillman_reaction (pridobljeno 24. junij 2020).
- [22] *Iodolactonization*. Wikipedia, the free encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Iodolactonization> (pridobljeno 30. junij 2020).
- [23] V. Kepe, M. Kočevár, S. Polanc: One-pot synthesis of some 2H-pyran-2-derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1707–1710.
- [24] V. Kepe, M. Kočevár, S. Polanc, B. Verček, M. Tišler: A simple and general one-pot synthesis of some 2H-pyran-2-ones and fused pyran-2-ones. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1707–1710.
- [25] K. Kranjc, neobjavljeni rezultati.
- [26] G. Pavlin: *Priprava premostenih bicikličnih [2.2.2] sistemov z Diels–Alderjevimi reakcijami zaščitenih 3-amino-2H-piran-2-onov*. Ljubljana: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo 2020, diplomsko delo.

