

# Zelena sinteza organskih spojeva

---

**Njegovec, Tihana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:740038>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

**Tihana Njegovec**

## **„ZELENA“ SINTEZA ORGANSKIH SPOJEVA**

**Mentor: doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač**

**Završni rad**

U Osijeku, srpanj 2015.

## Sažetak

„Zelena“ kemija definirana je kao kemija koja osmišljava kemijske produkte i procese koji ne štete okolišu zamjenjujući ih obnovljivim izvorima i novijim pristupom sintezama te na taj način sprečava nastajanje onečišćenja. „Zelena“ kemija bazira se na 12 načela u kojima je katalizator naveden kao jedan od najvažnijih alata za provedbu „zelenih“ procesa. Ovaj rad se usredotočuje na primjere sintetskih procesa u organskoj kemiji u kojima se koriste novi „zeleni“ pristupi, čime je minimaliziran nastanak otpada i nusprodukata. Ovi primjeri obuhvaćaju cijeli niz trendova „zelene“ kemije kao što su: biokataliza, kataliza, upotreba alternativnih sirovina i reakcijskih medija te njihovu primjenu u osnovnim organskim reakcijama (oksidacija, nitriranje, sulfoniranje, alkiliranje).

Ključne riječi: zelena kemija, kataliza, biokataliza, reakcije organske sinteze, superkritični fluidi, oksidacija, nitriranje, alkiliranje

## Summary

Green chemistry is defined as the design, development, and implementation of chemical products or processes, which reduce or eliminate the use of generation of hazardous and toxic substances, as well as replace non-renewable feedstocks with renewable materials. Green chemistry is based on d “The 12 Principles of Green Chemistry”. These principles identify catalysis as one of the most important tools for implementing green chemistry. This paper focuses on the examples of the synthetic unit processes, which demonstrate the procedures that have been effectively implemented to accomplish several of green chemistry principles simultaneously. Wastes and by-products can be minimised or avoided by developing these cleaner synthesis routes. These examples encompass the full range of green chemistry trends such as catalysis, biocatalysis and use of alternative feedstocks, solvents, reagents etc. in basic organic reactions as oxidation, nitration, alkylation etc.

Key words: green chemistry, catalysis, biocatalysis, organic synthesis, supercritical fluid, oxidation, nitration, sulfonation, alkylation

## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Dvanaest načela „zelene kemije“</b> .....	2
<b>3. “Zelene” kemija u katalitičkim i biokatalitičkim reakcijama</b> .....	3
3.1. Katalitičke reakcije.....	4
3.2. Katalitičke reakcije u alternativnim reakcijskim medijima.....	7
3.2.1. Reakcije u vodenom mediju.....	7
3.2.2. Reakcije u superkritičnim tekućinama.....	7
3.2.3. Reakcije u ionskim kapljevinama.....	8
<b>4. Biokatalitičke reakcije</b> .....	12
<b>5. Zelena kemija u osnovnim reakcijama organske sinteze</b> .....	17
5.1. Oksidacija.....	17
5.2. Sulfoniranje.....	19
5.3. Alkiliranje.....	20
5.5. Nitiranje.....	21
5.6. Halogeniranje.....	23
<b>6. “Zelena” kemija u sintezi lijekova na primjeru ibuprofena</b> .....	25
<b>7. Zaključak</b> .....	28
<b>8. Literatura</b> .....	29

## 1.Uvod

Pokret za zaštitu okoliša, temeljen na znanstvenim i ekonomskim načelima, a poznat kao „zelena“ kemija utemeljen je 1990. u SAD-u, a od godine 1995. pokrenut je program Green Chemistry Challenge Awards Program s ciljem prepoznavanja i podupiranja fundamentalnih i razvojnih kemijskih industrijskih metodologija kojima se postiže prevencija onečišćivača. „Zelena kemija“ je po definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša definirana kao kemija koja osmišljava kemijske produkte i procese koji nisu štetni za okoliš i na taj način sprečava nastajanje onečišćenja. Program „zelena“ kemija obuhvaća promjene dosad primjenjivanih metoda i materijala u industrijskim procesima proizvodnje, a glavni je uvjet prihvaćanja tog programa stvaranje ekonomske dobiti. Procesi „zelene“ kemije temelje se na 12 načela koja govore o smanjenju, odnosno uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata te se time uporaba supstancija opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš reducira ili eliminira. Prilikom osmišljavanja procesa „zelene“ kemije, nemoguće je istodobno maksimalno udovoljiti zahtjevima svih 12 načela „zelenog procesa“ ali se tijekom pojedinih stupnjeva sinteze pokušava primjeniti što veći broj načela. Do ostvarenja ciljeva zelenog programa dolazi se kroz nekoliko trendova:

- istraživanja na području katalitičkih i biokatalitičkih reakcija u svrhu dobivanja visokoselektivnih, čistih spojeva bez nastanka štetnih međuprodukata
- traženje novih sirovina, neškodljivih i obnovljivih
- osmišljavanje manje toksičnih eko-kompatibilnih kemikalija
- pronalaženje i ispitivanje novih alternativnih reakcijskih medija, netoksičnih i obnovljivih kao što je voda i superkritične tekućine
- istraživanja alternativnih puteva za pročišćavanje onečišćenog zraka i vode radi poboljšanja njihove kvalitete, kao što su npr. fotokatalitičke reakcije [1]

U ovom radu najprije su navedena načela „zelene“ kemije, zatim primjena „zelene“ kemije u katalitičkim i biokatalitičkim reakcijama te u osnovnim reakcijama organske sinteze. Na kraju je navedena usoredba sinteze ibuprofena na klasičan način i nova sinteza koja primjenjuje načela „zelene“ kemije.

## 2.Dvanaest načela „zelene kemije“

1. Bolje je spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je već nastao.
2. Tijek kemijske sinteze treba osmisliti tako da maksimalno uključe ulazne sirovine u konačni proizvod
3. Sintetske procese, ako je to moguće, treba osmisliti tako da se u njima ne rabe i ne proizvode tvari toksične za ljude i za okoliš.
4. Kemijske produkte treba osmisliti tako da im se smanji toksičnost, a zadrži djelotvornost.
5. Uporabu pomoćnih kemijskih tvari ( otapala, sredstva za razdjeljivanje i sl.) treba izbjeći ili zamjeniti neškodljivim, gdje god je to moguće.
6. Sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku tako da bi se energetske zahtjevi sveli na minimum.
7. Potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.
8. Treba izbjegavati nepotrebna proširenja procesa (npr. zaštićivanje funkcijskih skupina, privremene modifikacije fizikalno-kemijskog procesa itd.)
9. Katalitički reagensi selektivni koliko je to moguće, prihvatljiviji su od reagensa u stehiometrijskim količinama.
10. Kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš nakon prestanka njihovog djelovanja.
11. Potrebno je primjeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. U kemijskim procesima potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (eksplozija, vatra i štetno isparavanje). [2]

### 3. „Zelena“ kemija u katalitičkim reakcijama

#### 3.1. Katalitičke reakcije

Reakcije koje nastaju u prisustvu katalizatora nazivaju se katalitičkim reakcijama. Katalizatori su tvari koje ne ulaze u konačne produkte reakcije i koje se tijekom procesa ne mijenjaju u stehiometrijskim omjerima sa reaktantima i produktima. Katalitičko djelovanje objašnjava se stvaranjem nestabilnih međuprodukata (aktiviranih kompleksa) između katalizatora i reaktanata koji dalje reagiraju oslobađajući katalizator i dajući konačne produkte reakcije. Obično se pod katalizom u užem smislu riječi podrazumijeva samo ubrzanje kemijskih reakcija i u tom slučaju govori se o pozitivnoj katalizi i pozitivnim katalizatorima. Dvije su osnovne vrste katalizatora: homogeni koji se nalazi se u istoj fazi kao reakcijska smjesa, heterogeni koji se ne nalazi u istoj fazi kao reakcijska smjesa.

Na katalizi se danas temelji 90% industrijskih i organskih procesa, a ona u „zeleni“ način sinteze uvodi novosti kao što su: manje uložene energije, katalitičke količine reaktanata (a ne stehiometrijske), smanjenje upotreba otapla i toksičnih tvar itd. Istraživanja područja katalize mogu se svrstati u dva pravca:

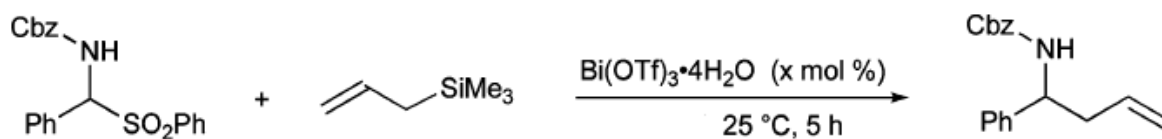
- dugoročna istraživanja, koja su uglavnom temeljena na razvoju novih riješenja katalizatora, procesa i tehnologija
- kratkoročna istraživanja, uglavnom temeljena na poboljšanju postojećih katalitičkih procesa i tehnologija [1]

U pronalaženju novih „zelenih“ katalizatora ispituje se niz novih elemenata i njihovih spojeva kao što su:

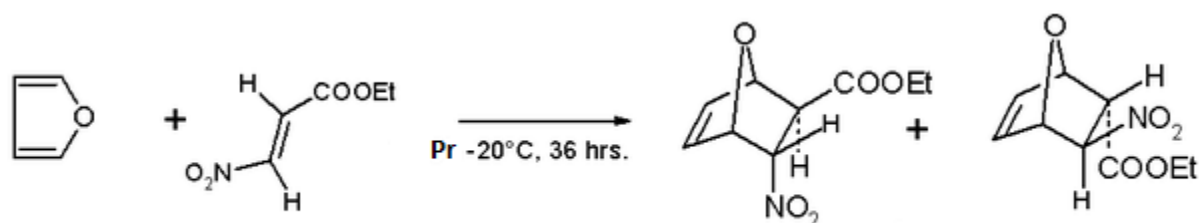
- spojevi bizmuna u nizu organskih transformacija, kao što su oksidacija, redukcija i kopulacija, utvrđeno je da su spojevi bizmuna (III)  $[\text{BiBr}_3, \text{Bi}(\text{NO}_3)_3, \text{BiCl}_3, \text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$  pogodni i obećavajući katalizatori (**Slika 1.**) [3]
- lantanoidi kao visokoselektivni katalizatori u Diels- Alderovim i azo-Diels Alderovim reakcijama (**Slika 2.**) [4]



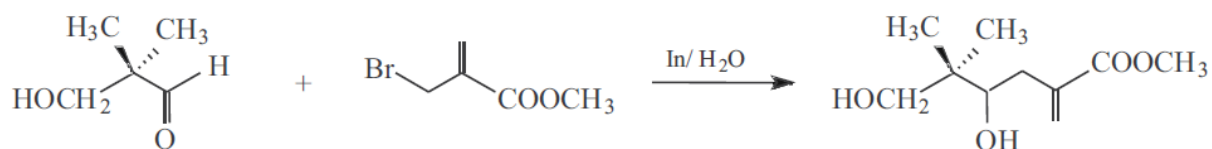
- indij se pokazao kao idealan katalizator u reakcijama kopolucije, stabilan u vodenom i baznom mediju, relativno netoksičan, ne oksidira na zraku i lako se regenerira (**Slika 3.**) [5]



**Slika 1.** Spoj bizmunta (III) -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  kao katalizator



**Slika 2.** Diels Alderova reakcija katalizirana lantanoidom Pr



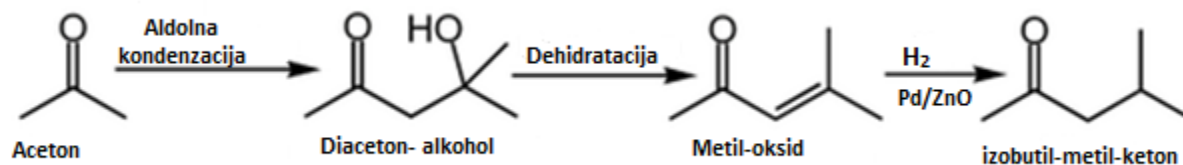
**Slika 3.** Reakcija kopolucije katalizirana indijem

U industrijskim procesima oksidacije sve veću i važniju ulogu zauzima heterogena kataliza, kojom se bitno povećava selektivnost procesa. O heterogenoj katalizi govorimo kada se reaktant i katalizator ne nalaze u istoj fazi. U heterogenoj katalizi barem jedan reaktant se adsorbira na površinu katalizatora i prevodi u oblik u kojem lakše stupa u reakciju. Najčešće se reaktant fragmentira. U praksi se heterogeni katalizator sastoji od čestica aktivne faze manjih

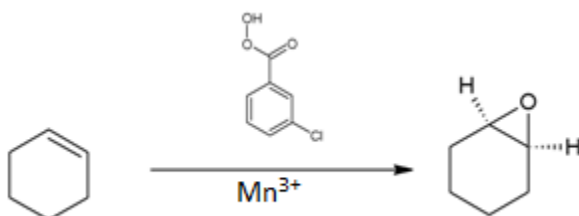
od 2 nm koje su dispergirane na poroznom nosaču oksida [6]. Heterogeni katalizatori pripremaju se imobilizacijom aktivnih mjesta na poroznim nosačima, kao što su SiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Povećanje reakcijske selektivnosti utvrđeno prilikom primjene tih katalizatora ovisi o poroznosti takvih materijala.

Ispitano je mnogo novih katalizatora kao što su :

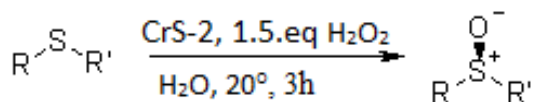
- Ni/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, odnosno Pd/ZnO u reakciji kondenzacije acetona u izobutil- metil- keton, gdje su pridonjeli visokoj konverziji i selektivnosti (**Slika 4.**) [7]
- aluminofosfati sa ionima Mn<sup>3+</sup> i Co<sup>3+</sup> u reakcijama oksidacije i epoksidacije cikloheksena, α-pinena, limonena, stirena i heks-1-ena (**Slika 5.**) [8]
- kromov silikat (CrS-2) uz vodikov peroksid u oksidaciji tioetera i sulfoksida i u epoksidaciji alkena (**Slika 6.**) [9]



**Slika 4.** Kondenzacija acetona u izobutil- metil keton



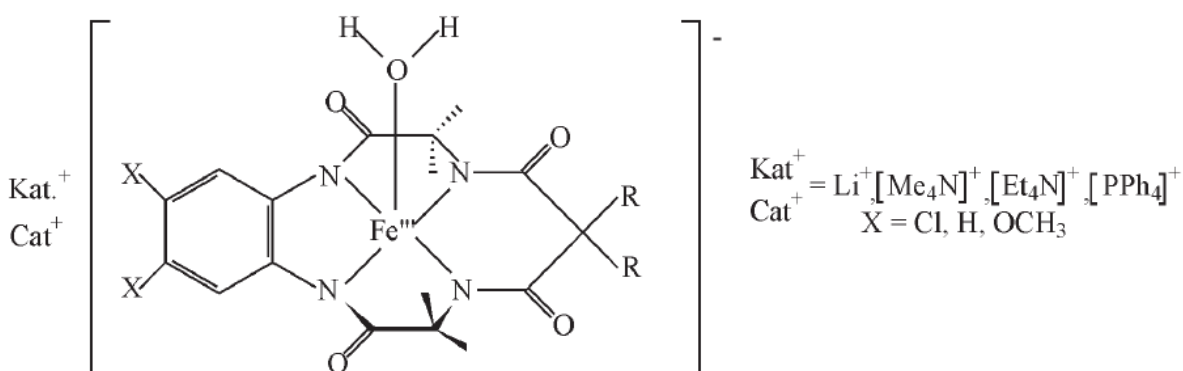
**Slika 5.** Epoksidacija cikloheksena uz aluminofosfate sam Mn<sup>3+</sup> ionom



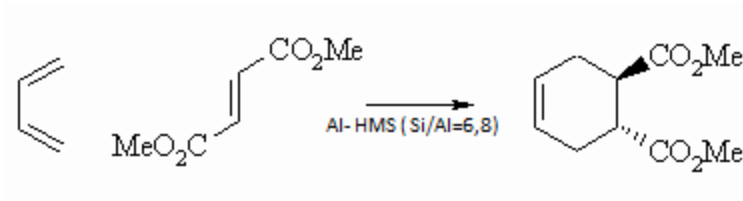
**Slika 6.** Oksidacija tioetera katalizirana kromovim silikatom uz vodikov peroksid

Sintetizirani su i katalizatori koji aktiviraju oksidaciju vodikovim peroksidom, kao što su tetraamidni makrociklički ligandi (Tetra-Amido-Macrocylic Ligand-TAMLTM). Kombinacijom aktivatora TAML<sup>TM</sup> (**Slika 7.**) s vodikovim peroksidom provedeno je uklanjanje lignina iz drvene celuloze pri niskim temperaturama, te je izostavljen proces oksidacije hipokloritima u kojem nastaju klorirani toksični nusprodukti kao što je 2,3,7,8-tetraklordibenzodioksin.[1]

U zelenom pristupu organskoj kemiji vežni su i mezoporozni čvrsti katalizatori kao što su čvrste kiseline (čvrsta sumporna kiselina) i perkiseline. Kao čvrsti kiseli katalizatori, umjesto tipične Lewisove kiseline AlCl<sub>3</sub>, u nizu sinteza ispitani su aluminijem bogati mezoporozni aluminosilikati (Al-HMS) s različitim masenim omjerom Si i Al. Tako se npr. Al-HMS (Si/Al=6,8) pokazao kao dobra zamjena za kiseli katalizator u Diels-Alderovoj reakciji nezasićenih estera sa konjugiranim 1,3-dienima pri standardnim reakcijskim uvjetima. (**Slika 8.**) [1]



**Slika 7.** Aktivator TAML<sup>TM</sup>



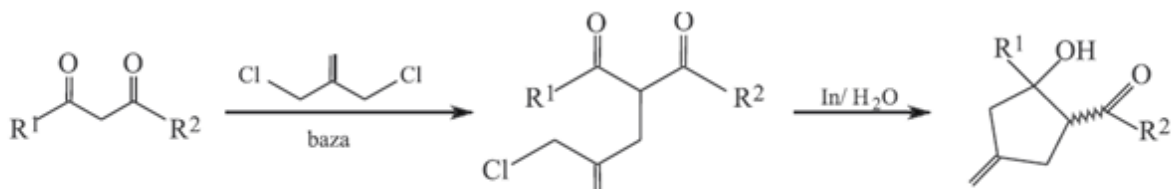
**Slika 8.** Al-HMS kao kiseli katalizator u Diels- Alderovoj reakciji

### 3.2. Katalitičke reakcije u alternativnim reakcijskim medijima

#### 3.2.1. Reakcije u vodenom mediju

Vodu možemo upotrijebiti kao alternativu mnogim organskim otapalima kao što su eter, alkohol, aceton i slično zbog toga što je jeftina, nije toksična i nije zapaljiva. Uz pravilan odabir katalizatora u vodi se može provoditi niz reakcija stoga se ispituje katalitičko djelovanje novih katalizatora kao što su :

- Lantanov triflat La(OTf)<sub>3</sub>
- AlCl<sub>3</sub>, kao Lewisov kiseli katalizator
- Indij za ciklizaciju alkiliranih 1,3- dikarbonilnih spojeva (**Slika 9.**)[1]



**Slika 9.** Ciklizacija u vodenom mediju katalizirana indijem

#### 3.2.2. Reakcije u superkritičnim tekućinama

Superkritične tekućine su tvari koje na temperaturi i tlaku iznad svoje kritične točke posjeduju gustoću tekućina i viskoznost plinova. Kritična točka predstavlja najvišu temperaturu

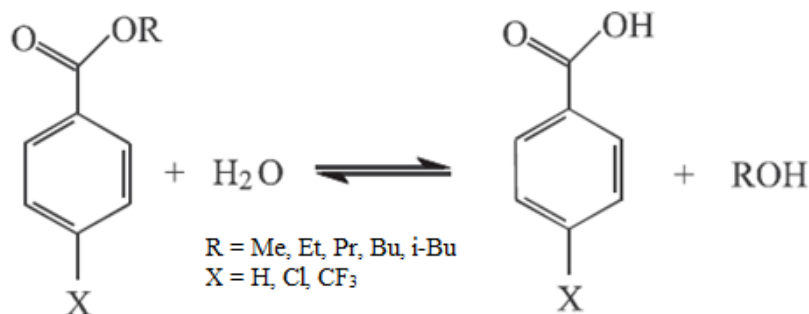
i tlak pri kojoj supstanca može postojati i kao para i kao tekućina u ravnoteži. Superkritične tekućine pogodna su otapala zbog toga što su visoke difuznosti, niskog viskoziteta, „nulte“ površinske napetosti, podesive gustoće, neškodljive za okoliš, mogu se reciklirati i netoksične su. [6]

	<b>Gustoća (kg/m<sup>3</sup>)</b>	<b>Viskoznost (cP)</b>	<b>Difuzija (mm<sup>2</sup>/s)</b>
<b>Plinovi</b>	1	0,01	1-10
<b>Superkritične tekućine</b>	100-1000	0,05-0,1	0,01-0,1
<b>Tekućine</b>	1000	0,5-1	0,001

Tablica 1. Usporedba fizikalnih svojstva plinova, superkritičnih tekućina i tekućina

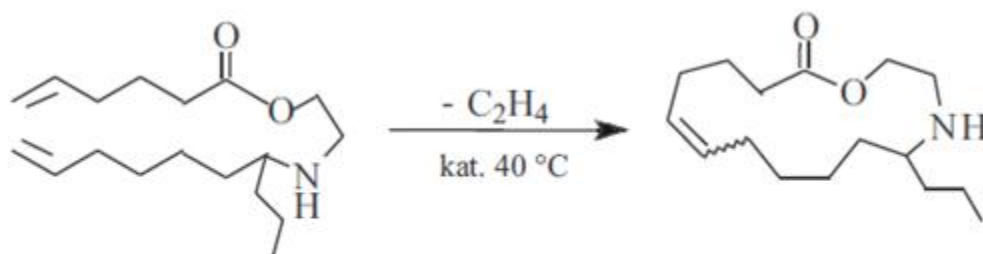
U ekološkom pristupu industrijskim procesima primjenu nalaze ekstrakcije organskih spojeva i ekstrakcije metala iz vodenih otopina sa superkritičnim tekućinama. Superkritični CO<sub>2</sub> (sc-CO<sub>2</sub>, 31,1 °C, 74 bar), voda nazvana “blizu kritičnoj vodi” i superkritična voda (sc-H<sub>2</sub>O, 374 °C, 220 bar) najzanimljiviji su “zeleni” mediji koji se ispituju kao zamjena za klasična otapala.

Superkritična voda ima manji polaritet nego obična voda što ju čini gotovo nepolarnom tekućinom. Može se miješati sa organskim spojevima i plinovima te se najčešće koristi za oksidacijsku razgradnju toksičnog otpada. Kao primjer možemo navesti vodu pri temperaturi „blizu kritične“ koja je upotrebljena kao homogeni reakcijski medij u Friedel-Craftsovim reakcijama alkilacije. Fenol i *p*-krezol alkilirani su *tert*-butil-alkoholom i propan-2-ol-om u vodi pri 275 °C, bez kiselog katalizatora. Voda je u tim uvjetima djelovala i kao otapalo i kao katalizator. U mediju “blizu kritičnoj vodi” provedena je i hidroliza estera benzojeve kiseline, kod koje je pretpostavljen autokatalitički mehanizam djelovanja. **(Slika 10.)** [1]



**Slika 10.** Sinteza benzojeve kiseline u mediju „blizu kritičnoj vodi“

Superkritični  $\text{CO}_2$  najčešće je korištena superkritična tekućina, sličan je nepolarnim organskim otapalima, a dodatkom kootapala koja su polarna (metanol, toluen) može se modificirati njegova topljivost. Uporabom  $\text{CO}_2$  kao alternativnog “zelenog” medija, nastaje paradoks, jer se on u procesima u kojima nastaje kao proizvod ljudske djelatnosti ili prirodnih tokova, identificira kao onečišćivač. Primjenom  $\text{CO}_2$  postiže se puno lakša izolacija produkta, a eksperimentalni podaci ukazuju da ima povoljan utjecaj i na konverziju i na selektivnost. Uvođenje  $\text{sc-CO}_2$  u industrijsku proizvodnju pokazalo se i financijski povoljnije, kao primjer možemo navesti proces dekofeinizacije kave. U laboratorijskim uvjetima sa  $\text{sc-CO}_2$  razvijen je i proces ekstrakcije sojinog ulja iz soje, gdje zamjenjuje heksan. Uporaba  $\text{sc-CO}_2$  kao organskog otapala za ekstrakciju metala  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{As}^{3+}$  itd. iz vodenog medija pokazala se vrlo uspješna te će vjerojatno naći primjenu u pročišćavanju pitke i otpadne vode.[1]



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : nema reakcije

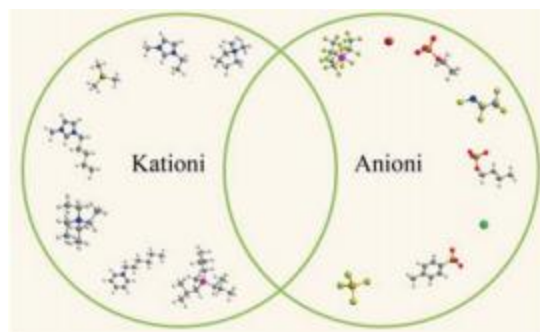
$\text{sc-CO}_2$ : 74% iskorištenje

### **Slika 11.** Sinteza makrocikličkog prirodnog produkta epilocena u sc- CO<sub>2</sub> mediju

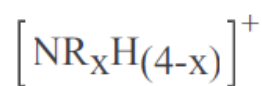
#### 3.2.3. Reakcije u ionskim kapljevinama

Ionske kapljevine su organske soli koje su pri sobnoj temperaturi u kapljevitom stanju, a zbog svojih specifičnih svojstava, koja ne posjeduje nijedna druga tvar, prikladne su za raznovrsnu uporabu. Sastoje se od kationa i aniona (**Slika 12.**) te posjeduju visok stupanj nesimetričnosti, zbog čega je onemogućena njihova kristalizacija. Uz definiciju ionskih kapljevina često se spominje i njihovo talište, koje je niže od 100 °C. Mogućnost primjene ionskih kapljevina u različitim industrijskim granama polazi od specifičnih svojstava koja one posjeduju. Prednosti ionskih kapljevina u usporedbi s konvencionalnim organskim otapalima su: sposobnost otapanja različitih organskih i anorganskih tvari; u kapljevitom su stanju u širokom rasponu temperatura; velika toplinska i elektrokemijska postojanost; velika električna vodljivost; nehlapljive su zbog zanemarivog tlaka para; neeksplozivne i nezapaljive; mogu biti hidrofilne ili hidrofobne; mogu se regenerirati i višestruko koristiti; veća selektivnost; povišena djelotvornost procesa; znatno više brzine reakcija i procesa. Ovisno o području primjene i pojedinom procesu iskorištavaju se navedena svojstva ionskih kapljevina. [10]

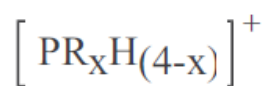
Ionske kapljevine kao „zelena“ otapala u organskim sintezama imaju primjenu u mnogim reakcijama kao što su Diels-Alderove reakcije, aza-Diels-Alderove reakcije, Biginellijeve reakcije, redukcije aldehida, nitriranje aromatskih spojeva, Fischerova indolna sinteza, Friedel-Craftsova reakcija alkilacije aromata, Friedel-Craftsova acilacija, esterifikacij itd. Glavni problem kod ionskih kapljevina je teška izolacija produkta do koje dolazi zbog njihove nehlapljivosti, stoga se provode ekstrakcije u dvofaznim sustavima u kojima se općenito rabe otapala kao što su dietil-eter. Da bi se postigla visoka selektivnost željenog produkta, klasični katalitički procesi organske sinteze kombiniraju se s enzimima koji u biokatalitičkim procesima pridonose toj selektivnosti.



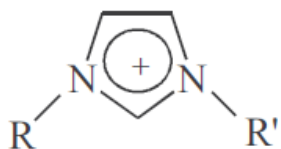
**Slika 12.** Struktura ionske kapljevine



**a**

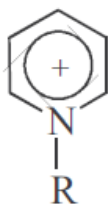


**b**

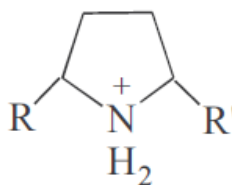


**c**

R=Me, R'=Et: [emim]<sup>+</sup>  
R=Me, R'=n-Bu: [bmim]<sup>+</sup>



**d**



**e**

**Slika 13.** Primjeri kationa na kojima se baziraju ionske kapljevine



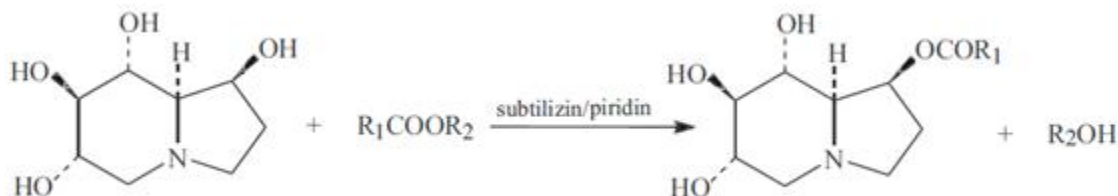
#### 4. „Zelena“ kemija u biokatalitičkim reakcijama

Biokatalitičke reakcije su reakcije koje uključuju upotrebu enzima kao katalizatora. Enzim su velike proteinske molekule sa visokom katalitičkom moći i visokom regulacijom aktivnosti. Enzime dijelimo prema tipu reakcije koje kataliziraju pa tako mogu biti: hidrolaze, liaze, transferaze, oksidoreduktaze, ligaze i izomeraze. Enzimi su vioko specifični i obično kataliziraju samo jednu reakciju ili jedan tip reakcija, a za svoju aktivnost trebaju kofaktore koji su obično metali ili male organske molekule. Upotrebom enzima reakcija teče novim reakcijskim putem čija je energija aktivacije manja pa je stoga reakcija brža. Prednost enzima kao katalizatora je ta što ne zahtijavaju posebne reakcijske uvjete ( pH, temperatura ili tlak ), biorazgradivi su i djeluju pri niskim koncentracijama. Proizvodnja produkata koji nastaju u biokatalitičkim procesima iz obnovljivih sirovina posebno je važna u prehrambenoj industriji , pri sintezi specijalnih kemikalija, u farmaceutskoj industriji i u industrijskim sintezama aromatskih spojeva, organskih kiselina i alkohola. Velik potencijal biokatalitičkih istraživanja usmjeren je na dva područja [1]:

- Razvoj novih biokatalizatora za katalizu reakcija koje je nemoguće provesti klasičnim reakcijama , kao što je npr. stvaranje asimetrične veze C-C u vodenom mediju, kao pogodni biokatalizatori za taj tip reakcija pokazale su aldolaze i transketolaze
- Razvoj procesa za biokatalitičku deracemizaciju koji se temelji na kombiniranoj uporabi nekoliko enzima radi prevođenja racemata u optički čiste stereoizomere

Enzimi kao što su esterase, proteaze i lipaze pripadaju skupini enzima hidrolaze koji kataliziraju hidrolizu kemijskih veza a oni se sve se više rabe za asimetrične sinteze farmaceutskih i poljoprivrednih kemikalija. Lipaze kataliziraju hidrolizu prirodnih triglicerida u masne kiseline, mono- i digliceride, glicerol te niz drugih reakcija, kao npr. nastajanje estera iz ketona i alkohola, amida iz estera i amonijaka itd. Nitril-hidrataze kataliziraju konverziju nitrila u amide, dok nitrilaze kataliziraju hidrolize nitrila u odgovarajuće karboksilne kiseline i amonijak. Kao primjer možemo navesti reakciju nitril-hidrataze kojom je provedena biokatalitička sinteza akrilamida bez nastanka nusprodukata amonijevog sulfata. Još jedan primjer je upotreba enzima subtilizina kao regioselektivnog katalizatora čime je omogućena selektivna acilacija, kojom su sintetizirani analozi kastanospermina koji služi kao potencijalni lijek za AIDS. Subtilizin dopušta acilaciju

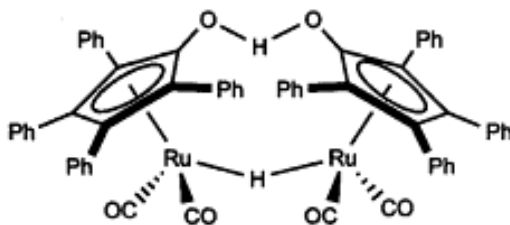
isključivo na C-1 hidroksilnoj skupini, ostavljajući tri sekundarne hidroksilne skupine netaknute. **(Slika 14.)** [1]



**Slika 14.** Selektivna acilacija ksantonospermina

Kao primjer kombiniranoj upotrebi enzima možemo navesti:

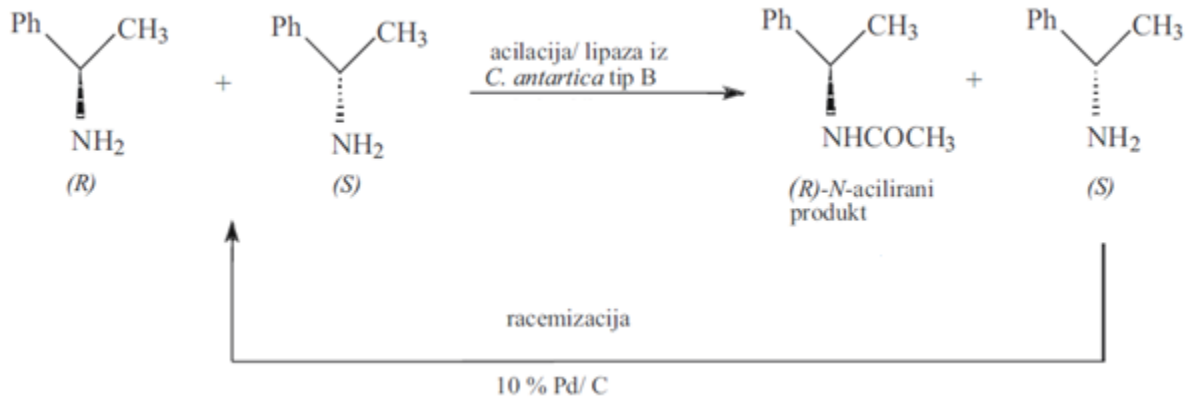
- rutenij u kombinaciji s enzimima racemizira sekundarne alkohole, a uporabom rutenijeva kompleksa  $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-H})(\text{C}_4\text{Ph}_4\text{COHOCC}_4\text{Ph}_4)]$  **(Slika 15.)** u kombinaciji s lipazom iz *Pseudomonas cepacia* provedena je aldolna kondenzacija u jednom stupnju. U tako provedenoj reakciji dobiven je acetilirani produkt u iskorištenju većem od 70 % i uz 95%-tnu selektivnost. Navedeni je postupak je dobar put za sintezu kiralnih derivata  $\beta$ -hidroksikiselina.[11]



**Slika 15.** Kompleks  $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-H})(\text{C}_4\text{Ph}_4\text{COHOCC}_4\text{Ph}_4)]$

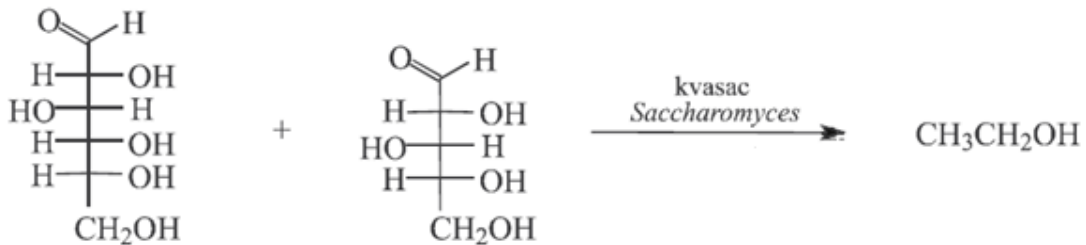
- paladij na ugljenu rabi se za racemizaciju (*S*)-feniletilamina nastalog tijekom acilacije racemičnog feniletilamina imobiliziranom lipazom iz *Candida antartice* tipa B. Utvrđena je 77 %-

tna konverzija racemičnog spoja u *N*-acetilirani spoj (**Slika 16.**) [12]



**Slika 16.** Racemizacija (*S*)- feniletil amina katalizirana s Pd/C

- biokataliza je djelotvorna pri prevođenju biomase u etanol, koji može biti zamjena za benzin (**Slika 17.**) [13]

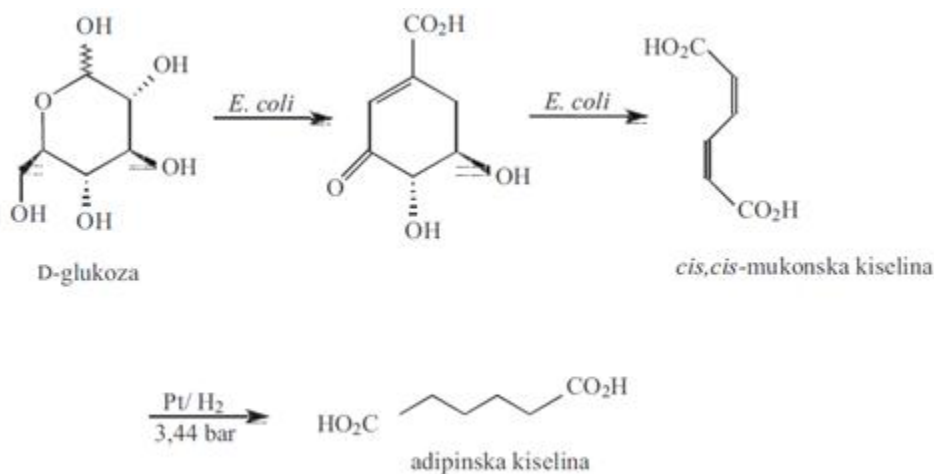


**Slika 17.** Biokatalitičko prevođenej biomase u etanol

Polimeri su velike molekule (makromolekule), vrlo velikih relativnih molekulskih masa do nekoliko milijuna a nastaju međusobnim povezivanjem velikog broja istovrsnih ponavljanih jedinica kovalentnim kemijskim vezama. Polimerne tvari razvrstavaju se: prema podrijetlu u dvije skupine: prirodni polimeri (celuloza, škrob, kaučuk, svila, vuna i pamuk, te biopolimeri a to su bjelančevine, nukleinske kiseline, posebni polisaharidi i slično) i sintetski polimeri (nastaju nadziranom i upravljanim kemijskim procesima). Široko su rasprostranjeni u svakodnevnom životu (najčešće ih prepoznamo kao plastiku i gumu) i njihova razgradnja čini teško riješiv

ekološki problem, stoga se taj problem pokušava riješiti osmišljavanjem biorazgradivih polimera kao što su:

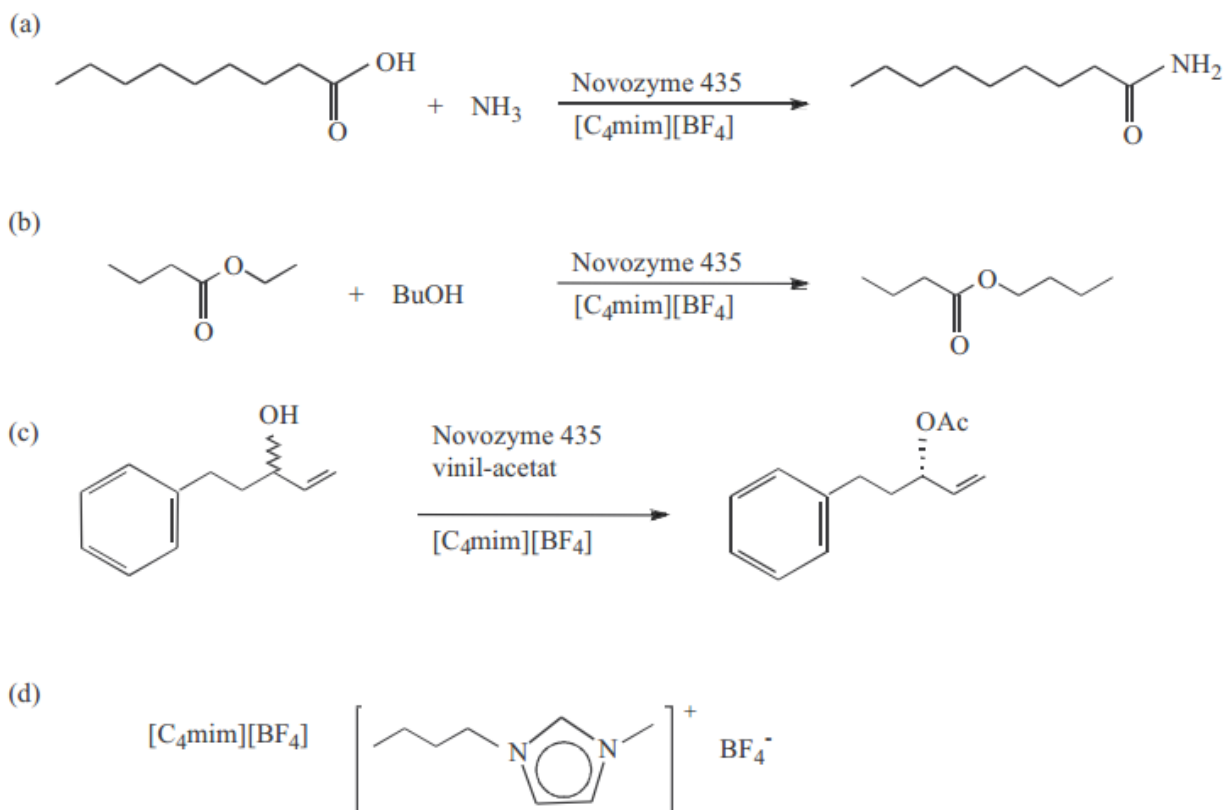
- $\gamma$ -poliglutaminska kiselina, koja se pokazala kao pogodna zamjena za biološki nerazgradiv polianion, poliakrilnu kiselinu. To je polimer topljiv u vodi, dobiven mikrobiološkom fermentacijom obnovljive sirovine [14]
- monomer adipinske kiseline u proizvodnji nylon-6,6, biokatalitički je sintetiziran iz D-glukoze, uporabom genetski modificirane *Klebsielle pneumoniae*, kao vrsta *Escherichie coli*. D-Glukoza prevodi se u *cis, cis*-mukonsku kiselinu koja se potom reducira te nastaje adipinska kiselina (**Slika 18.**) [15]



**Slika 18.** Biokatalitička sinteza adipinske kiseline

Polarni mediji za katalitičke reakcije rabe se ionske kapljevine, koje su opisane ranije u tekstu. Tako su npr. ionskoj kapljevini (C<sub>4</sub>min)[BF<sub>4</sub>], tj. (1-butil-3-metilimidazol) [BF<sub>4</sub>] s lipazom iz *Candide antartice* provedene su reakcije amonolize, esterifikacije i transesterifikacije (**Slika 19.**). Željeni produkti dobiveni su u većem iskorištenju nego klasičnim sintetskim postupcima gdje je primjenjen *tert*-butil-alkohol. Ionske kapljevine ispitane su kao reakcijski mediji i u biokatalitičkim sintezama peptida i estera, prilikom kojih je utvrđena termička stabilnost i transesterifikacijska aktivnost lipaze B iz *Candidae antartice* i  $\alpha$ -kimotripsina. Transesterifikacijske reakcije triglicerida i alkohola kratkih lanaca (propanol, butanol) katalizirane imobiliziranim lipazom iz *Pseudomonas fluorescens* također su provedene u

ionskim kapljevina. Nastali dugolančani esteri masnih kiselina mogu poslužiti kao “zeleno” dizelsko gorivo koje ne proizvodi sumporove okside (SOx).[1]



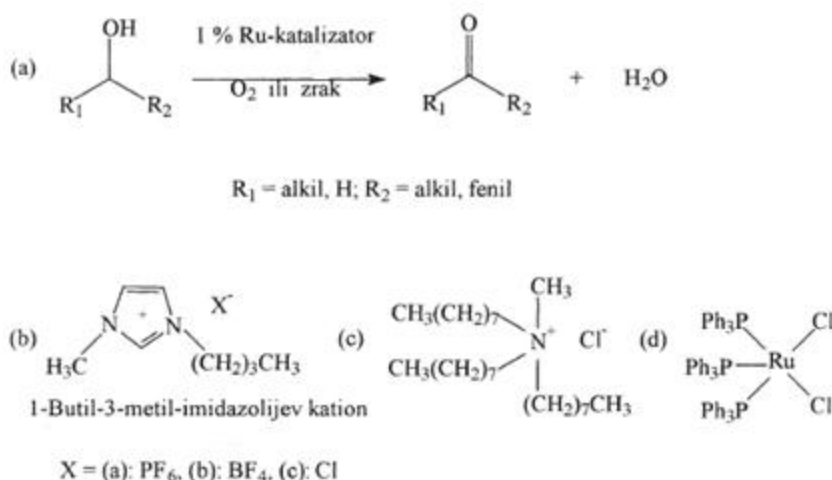
**Slika 19.** Biokatalitičke reakcije u ionskim kapljevina: (a)aminolaza,(b)transesterifikacija, (c)esterifikacija,(d) struktura ionske kapljevine

## 5. „Zelena“ kemija u osnovnim reakcijama organske sinteze

Osnovne reakcije pri sintezi organskih spojeva su nitriranje, halogeniranje, alkiliranje, oksidacija i sulfoniranje. U daljnjem tekstu bit će navedeni novi postupci sinteze organskih spojeva primjenom ovih vrsta reakcija, no sa katalizatorima i polaznim spojevima koji su manje toksični nego oni dosad korišteni.

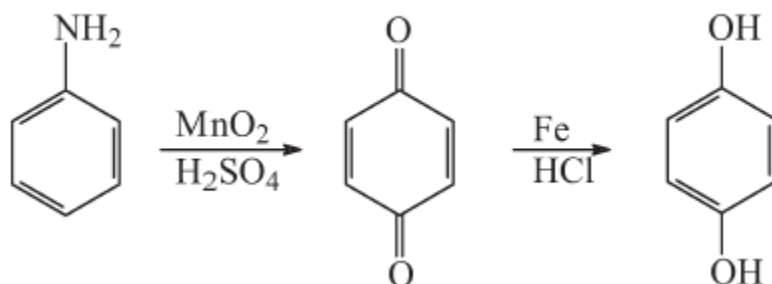
### 5.1. Oksidacija

Reakcije oksidacije se provode u tekućoj ili plinskoj fazi uz uporabu kisika, ozona, peroksida, dušične kiseline, dimeće sumporne ili kromne kiseline kao oksidacijskih sredstava, a katalizirane su toksičnim teškim metalima kao što su vanadij, krom, magnezij, bakar, itd. Oksidacija je jedan od najtoksičnijih procesa kemijske industrije, stoga ga je potrebno pažljivo kontrolirati da ne bi došlo do stvaranja neželjenog produkta, ugljikovog dioksida, ili nekih drugih toksičnih plinova i produkata. Proces oksidacije organskih tvari primjenjuje se u industrijskoj proizvodnji alifatskih i aromatskih aldehida, ketona i kiselina. Pri oksidaciji primarnih i sekundarnih alkohola u kiseline i ketone razvijeni su novi sustavi katalize. Sustav se sastoji od otopine vodikova peroksida, amonijeva hidrogen-sulfata i volframa kao katalizatora. Aerobna oksidacija alifatskih i aromatskih alkohola u odgovarajuće aldehide i ketone provedena je uz rutenijev kompleks  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  kao katalizator u ionskim tekućinama (*N,N'*-dialkilimidazolijev kation). Iskorištenje ove reakcije pri „zelenom“ pristupu je do 98%, naspram 91%-tnom iskorištenju kod standardnog puta reakcije (**Slika 20**). [2]

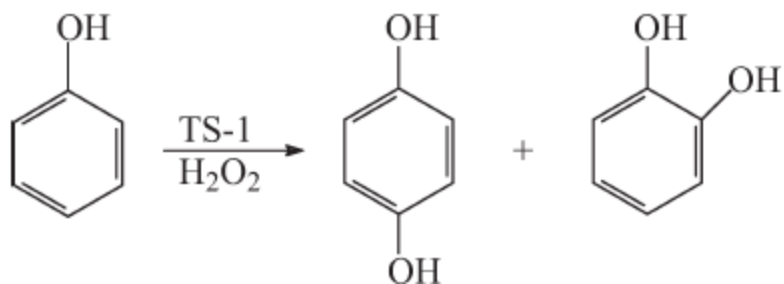


**Slika 20.** Aerobna oksidacija alkohola

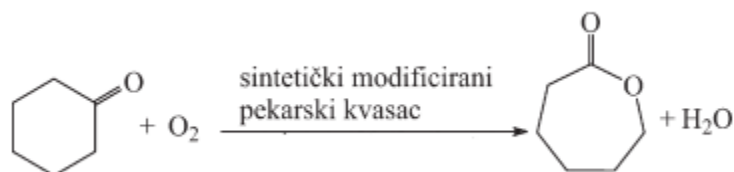
Kao još jedan primjer možemo navesti dobivanje hidrokinona klasičnom metodom oksidacijom anilina uz manganov dioksid i  $H_2SO_4$  te redukcijom nastalog međuprodukta s Fe/HCl (Slika 21). Pri toj sintezi nastaje velika količina opasnog otpada jer proizvodnjom jednog mola hidrokinona nastaje ekvivalentna količina amonijeva sulfata i željezova oksida. „Zeleni“ proces temelji se na direktnoj proizvodnji hidrokinona iz fenola i vodikova peroksida uz upotrebu katalizatora iz skupine titanovih silikata (**Slika 22.**). Proveden je i “zeleni” proces oksidacije ketona u laktone atmosferskim kisikom s pomoću genetički modificiranog pekarskog kvasca u vodenom mediju (**Slika 23.**). Proces je zamijenio klasičanu Baeyer-Villigerovu reakciju, koja se izvodi uz eksplozivnu *m*-klorperoksibenzojevu kiselinu.[2]



**Slika 21.** Priprava hidrokinona iz anilina, iskorištenje do 68%



**Slika 22.** Priprava hidrokinona uporabom vodikova peroksida i titanovih silikata, iskorištenje 95%



**Slika 23.** Biokatalitička sinteza laktona

## 5.2. Sulfoniranje

Sulfoniranje je organski proces za dobivanje alkil sulfonata koji se dalje primjenjuju kao anionski tenzidi. Za sulfoniranje alkilbenzena rabi se oleum (dimeća H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ili H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> množinskog udjela više od 75%. Višak sumporova trioksida u oleumu uklanja vodu nastalu u reakciji i pridonosi većem iskorištenju reakcije. Oleum je jako oksidacijsko sredstvo i njegovom uporabom nastaje kao nusprodukt katran koji se mora ukloniti. Sulfoniranje oleumom nije idealno rješenje jer matičnica što zaostaje nakon odjeljivanja produkta čini velik problem za okoliš, a i zbog nastalih emisija aerosola koje pridonose globalnom zatopljenju. Primjena i konstrukcija novih reaktora u kojima dolazi do razdvajanja produkta iz reakcijske smjese s pomoću membrana otpornih na kiseline pokazala je dobre rezultate pri direktnom sulfoniranju organskih spojeva sa SO<sub>3</sub> i pridonijela razvoju čistih sintetskih putova. Kao primjer možemo

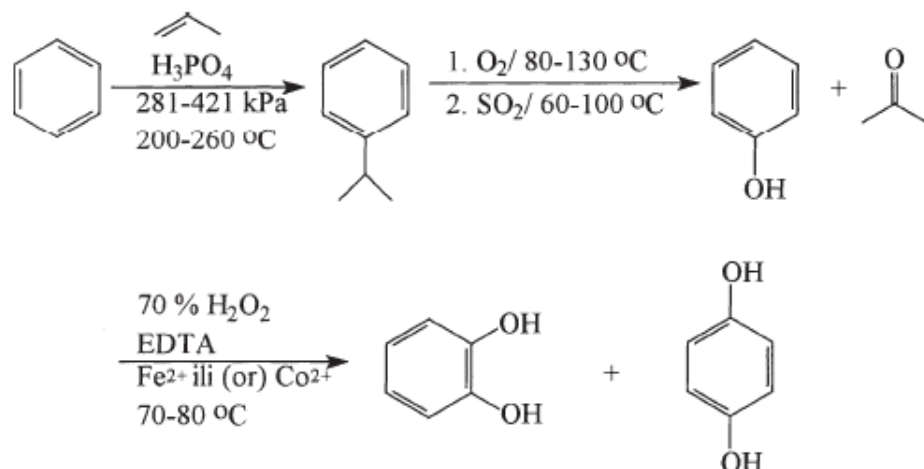


navesti dobivanje  $\beta$ - naftalensulfonske kiseline koja se dobiva sulfoniranjem naftalena, a važan je proizvod farmaceutskih kemikalija, bojila i polimera. Klasičnom sintezom dobiva se smjesa izomera  $\alpha$  i  $\beta$ - naftalensulfonske kiseline u izomernom odnosu  $\beta:\alpha = 56.2 : 36.2$ , dok se pri uvjetima mikrovalnog zračenja, što predstavlja „zeleni“ put dobiva omjer  $\beta:\alpha = 87.7 : 4.7$ . [2]

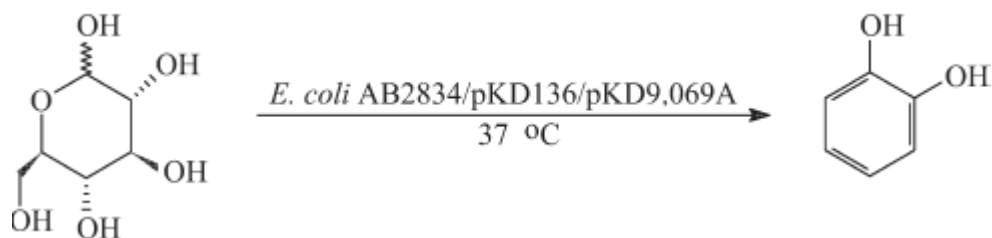
### 5.3. Alkiliranje

Sredstva za alkiliranje obično su alkeni, alkoholi, alkil-sulfati, alkil-halogenidi, a katalizatori kiseline HF, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Procesi alkiliranja provode se pri temperaturama višim od 200 °C i povišenu tlaku, što rezultira nastajanjem niza nepoželjnih nusprodukata (otpadni alkil-halogenidi, sulfati i emisija plinova). Alkiliranje je proces koji se često primjenjuje u proizvodnji sintetičke gume, bojila i mirisa te u naftnoj i farmaceutskoj industriji. Za Friedel-Craftsove reakcije alkiliranja kao katalizatori upotrebljavaju se u stehiometrijskim količinama jake Brönstedove (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i HF) ili Lewisove kiseline (AlCl<sub>3</sub> i BF<sub>3</sub>), a kako je pri tom tipu reakcija konverzija svega 35 %, nastaje puno otpada. Friedel-Craftsovo alkiliranje trifenilmetanola s metoksibenzonom, potaknuto trifluoroctenom kiselinom, uspješno je provedeno u supkritičnom ugljikovu dioksidu ( $\rho=0,154, 0,146$  i  $0,068 \text{ gcm}^{-3}$ ) pa je dobiven *p*-metoksitetrafenilmetan u 83–87 %-tnom iskorištenju. [16]

Priprava katehola tradicionalno se izvodi iz benzena u nekoliko reakcijskih stupnjeva koji zahtijevaju žestoke reakcijske uvjete, pri kojima nastaje niz neželjenih nusprodukata (**Slika 24.**). Zamijenjena je biokatalitičkom reakcijom, koja polazi od D-glukoze u prisutnosti genetički modificirane *Escherichia coli* a izvodi se u jednom reakcijskom stupnju i nema nusprodukata (**Slika 25.**) [17]



**Slika 24.** Klasična sinteza katehola

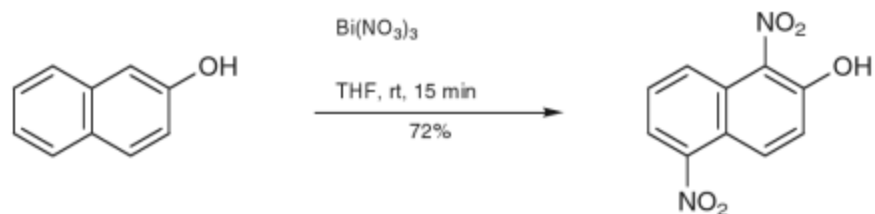


**Slika 25.** Biokatalitička sinteza katehola

## 5.4. Nitiranje

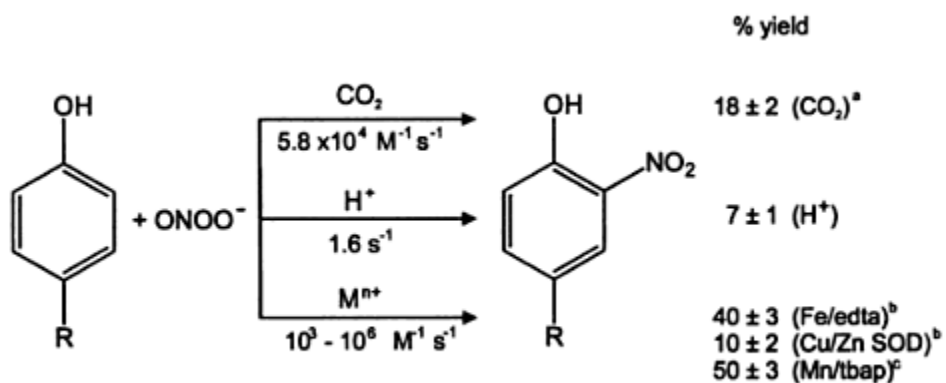
Nitiranje je klasičan proces organske sinteze, koji se najčešće izvodi djelovanjem smjese koncentrirane dušične ( $\text{HNO}_3$ ) i sumporne kiseline ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) na organske spojeve, pri visokim temperaturama, međutim u tim procesima nastaje mnogo nusprodukata. U "zelenom" procesu nitiranja koncentrirane kiseline zamjenjuju se razrijeđenim kiselinama, odnosno problem se pokušava riješiti nitiranjem pomoću čvrstih, kiselih katalizatora. Kao primjer možemo navesti reakcije koje su provedene:

- Nitiranje aromatskih ugljikovodika provedeno je i s bizmutovim trinitratom pentahidratom uz anhidrid octene kiseline ili u ionskim tekućinama uz visoko iskorištenje (**Slika 26.**)[18]



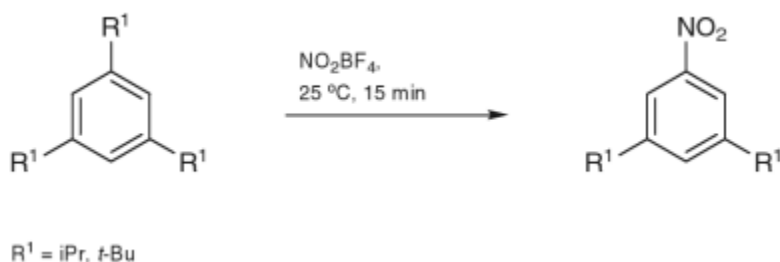
**Slika 26.** Nitiranje 2- naftola uz katalizator  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

- Katalitičko nitiranje fenola s peroksinitritnim anionom uz manganove- i željezove-porfirine kao katalizatore provedeno je uz visoku konverziju i selektivnost *p*-produkta (**Slika 27.**)[19]



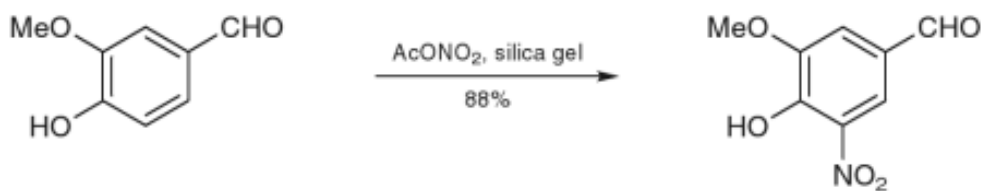
**Slika 27.** Nitiranje fenola s peroksinitritnim anionom uz željezove ili manganove porfirine

- Nitiranje trialkilbenzena koristeći tetrafluorborat kao katalizator provedeno je uz visoko iskorištenje i manje otpada (**Slika 28.**) [18]



**Slika 28.** Nitiranje trialkilbenzena uz tetrafluorborat

- Nitriranje vanilina sa acetil nitratom na silica gelu provedeno je uz iskorištenje od 88% (**Slika 29.**) [18]



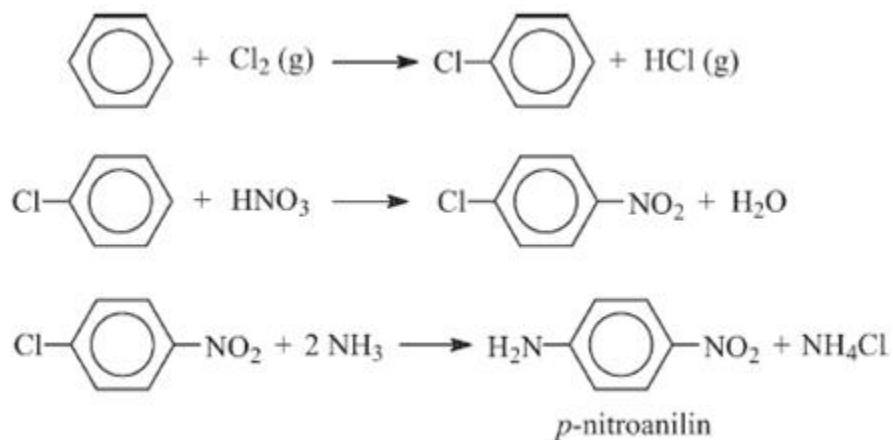
**Slika 29.** Nitriranje vanilina

## 5.5. Halogeniranje

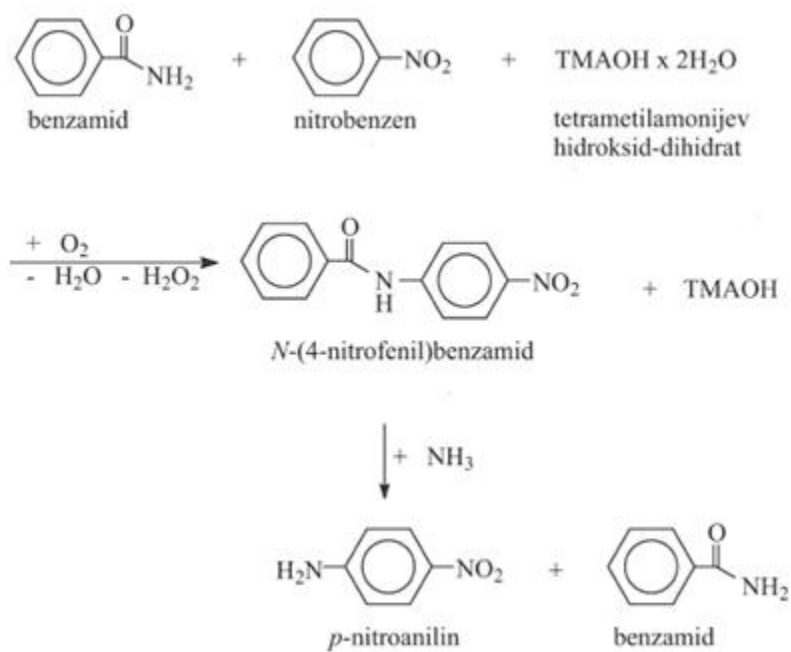
Halogeniranje se općenito odvija posredstvom katalizatora. Ta je reakcija vrlo bitna u proizvodnim procesima niza komercijalnih proizvoda, kao što su otapala (tetraklorugljik, diklormetan), sredstva za čišćenje (trikloretnan, tetrakloretnan), sredstva za hlađenje (trifluorkloretnan), pesticidi i herbicidi (organoklorirani insekticidi, klortriazin i atrazin), deodoranti, farmaceutski proizvodi itd. Halogeniranje se često primjenjuje i u sintezi spojeva koji ne sadrže halogen (klorirani međuproducti), a u tim procesima nastaju velike količine kloriranih nusprodukata koji onečišćuju okoliš. U procesu halogeniranja svi su reaktanti (halogen, vodikovi halogenidi, karbonil-kloridi) opasni i predstavljaju ozbiljne probleme. Kao primjer usporedit ćemo klasičnu sintezu i „zelenu sintezu *p*-nitroanilina“.

Proizvodnja *p*-nitroanilin, može se navesti kao primjer slabe iskoristivosti uporabljenih reaktanata uz nastajanje velike količine nusprodukata. Klasična kemijska metoda za pripremu *p*-nitroanilina provodi se u tri stupnja uz iskorištenje tek 56% (Slika 30). U prvom stupnju sinteze klorira se benzen u monoklorbenzen, a kako reakcija nije selektivna, nastaje i nešto diklorbenzena. Izdvaja se monoklorbenzen, koji se potom nitrira te nastaju *p*- i *o*-izomeri kloronitrobenzena u omjeru 2:1. Izomer *p*-kloronitrobenzena izdvaja se i u reakciji s amonijakom nastaje *p*-nitroanilin. Prema novom „zelenom“ procesu (**Slika 31.**) reakcijom nitrobenzena, benzamida i tetrametilamonijeva hidroksid-dihidrata nastaje međuproduct *N*-(4-nitrofenil) benzamid. Međuproduct nakon izdvajanja reagira s amonijakom u metanolu, te se dobiva

isključivo *p*-izomer nitroanilina i benzamid, koji se vraća kao sirovina na početak procesa. Tijekom “zelenog” procesa ne nastaje toksični klorbenzen kao međuprodukt, a iskorištenje je i do 92%. [2]



**Slika 30.** Klasična sinteza *p*-nitroanilina



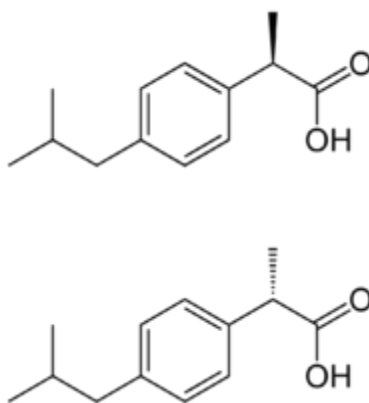
**Slika 31.** Zelena sinteza *p*-nitroanilina.

## 6. „Zelena“ kemije u sintezi lijekova na primjeru ibuprofena

### 6.1. Usporedba stare i nove sinteze Ibuprofena

Farmaceutska industrija smatra se jednom od najdinamičnijih sektora kemijske industrije u 21. stoljeću. Prodaja lijekova i drugih farmaceutskih proizvoda vidno raste u zadnjih nekoliko desetljeća. Analgetici i protuupalni lijekovi spadaju u najčešće i najviše korištene lijekove. Jedni od najvažnijih su Aspirin (acetilsalicilna kiselina) i Ibuprofen.

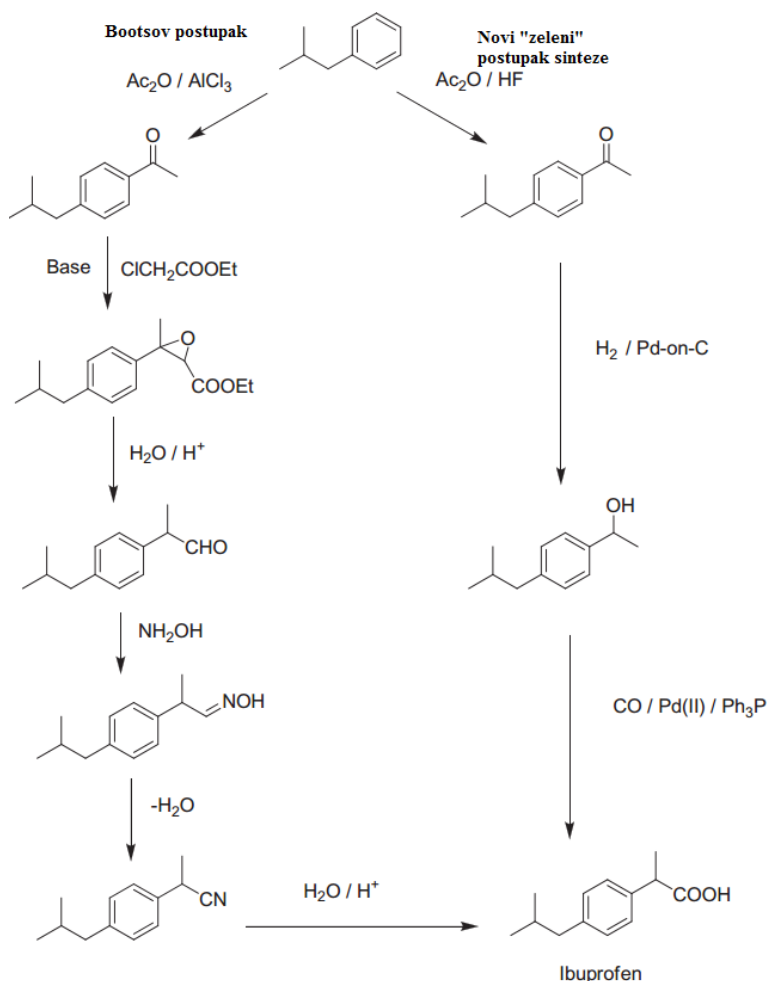
Ibuprofen je razvijen tokom 1960-tih od strane Boots Group. Otkrio ga je Stewart Adams, u saradnji s svojim kolegama John Nicholsonom i Colin Burrows, a patentirao ga je 1961. godine pod komercijalnim imenima Nurofen, Brufen i Advil. To je bijeli kristalni prah ili bezbojna kristalna tvar. Gotovo je netopljiv u vodi, a dobro se otapa u acetonu, metanolu i metilen kloridu. Ibuprofen je skraćeno ime od starije nomenklature: *izo*-butil-propan-fenolska kiselina i postoje dva moguća enantiomera. (**Slika 32.**) [20]



**Slika 32.** (R) i (S) enantiomeri Ibuprofena

Iako je struktura ibuprofena relativno jednostavna, postoji dovoljna strukturna složenost koja omogućuje veći broj načina dobivanja. Stara sinteza ibuprofena uključuje šest koraka s proizvodnjom sekundarnih nusproizvoda i otpada. Dobivanje započinje reakcijom izobutilbenzena sa etilbromacetatom u prisutstvu natrijevog hidroksida. Nastali produkt se zatim hidrolizira, a dobiveni aldehid reagira sa hidroksilaminom dajući oksim koji hidrolizom preko cijanida daje ibuprofen (Slika 33). Glavni problem stare sinteze je mala ekonomska

isplativost, jer je iskorištenje upotrebljenih ulaznih sirovina tek oko 40%. [20]. 1990.-ih godina razvijen je novi „zeleni“ način sinteze ibuprofena koji uključuje samo tri koraka. Postupak počinje sa izobutilbenzenom koji se acilira pomoću acetilfluorida u prisutstvu fluorovodika kao katalizatora. Reakcija se zbiva na 58°C i 2,8-4,1 bara, 4-*izo*-butil-acetofenon se reducira do alkohola uz Raney nikal katalizator. Dobiveni 1-(4-*izo*-butilfenil) zatim reagira sa ugljikovim dioksidom u prisudstvu paladijeva klorida i tri- fenilfosfina i dobivamo ibuprofen uz iskorištenje i do 99% (**Slika 33.**). Skoro sav polazni materijal se prevodi u produkt ili se regenerira i vraća u proces te je time stvaranje otpadnih materijala gotovo eliminirano. Zbog toga ovaj postupak spada u „zelene sinteze“. [21]



**Slika 33.** Usporedba Bootsovog postupka i „zelenog“ postupka sinteze Ibuprofena

## 7. Zaključak

„Zelena“ kemija je program za osmišljavanje, razvoj i primjenu kemijskih proizvoda i procesa koji reduciraju ili eliminiraju uporabu ili proizvodnju tvari opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš. Procesi zelene kemije temelje se na 12 načela koja govore o smanjenju, odnosno uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata. Ciljevi „zelene kemije ostvaruju se kroz katalize, biokatalize, upotrebe obnovljivih sirovina, alternativnih reakcijskih medija (voda, ionske kapljevine, superkritične tekućine) te se tada primjenjuju na osnovne reakcije u organskoj sintezi kao što su nitriranje, halogeniranje, alkiliranje, oksidacija i sulfoniranje. Neki od novih načina proizvodnje organskih spojeva bitnih za život opisani su i ovom radu. Među najvažnije ekološke probleme današnjice ubrajaju se zagađenja geosustava (zemlje, zraka i vode), koje nastaju kao rezultat ljudske djelatnosti a utječu na život i zdravlje čovjeka. Stoga se intenzivno istražuju načini uklanjanja onečišivača iz zraka i vode čemu puno pridonosi „zeleni“ način razmišljanja u kemiji i ostalim sektorima. „Zelene“ kemija je program koji traje i svakim danom donosi niz novih ideja i rješenja kojima bitno ujeće na budućnost planeta Zemlje.

„Zelena kemija predstavlja temelj naše održivosti u budućnosti, stoga je imperativ o njenoj važnosti učiti buduće kemičare.“ [22]



## 8. Literatura

1. Jukić, Marijana; Đaković, Senka; Filipović-Kovačević, Željka; Kovač, Veronika; Vorkapić-Furač, Jasna. Dominantni trendovi "zelene" kemije. // Kemija u industriji. - 54 (2005), 5 ; str. 255-272
2. Jukić, M.; Đaković, S.; Filipović-Kovačević, Ž.; Vorkapić-Furač, J.: "Zelena" kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima. // Kemija u industriji. - 53 (2004), 5 ; str. 217–224
3. N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, Tetrahedron 58 (2002) 8373.
4. P. T. Anastas, L. B. Bartlett, M. M. Kirchoff, T. C. Williamson, Catalysis Today 55 (2000)
5. L. A. Paquette, u: P. T. Anastas, T. C. Williamson (ur.), Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes, Vol. 15, Oxford Univeristy Press, New York, 1998, str. 250-269.
6. P.W.Atkins, Načela fizikalne kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1996.
7. J. J. Spivey, M. R. Gogate, 2nd Annual Green Chemistry and Engineering Conference, Washington, DC, 30. lipanj–2. srpnja 1998.
8. R. Raja, G. Sankar, J. M. Thomas, Chem. Commun. 1999, 829.
9. R. Joseph, M. Sasidharan, R. Kumar, A. Sudalai, T. Ravindranathan, Chem. Commun. 1995, 134
10. J.Earle, R.Sesdon, Pure Appl. Chem, Vol.72, No7., 1391 – 1398.,2000.
11. B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 1645.
12. M. T. Reetz, K. Schimossek, Chimia 50 (1996) 668.
13. N. W. Y. Ho, The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 1998 Award Entries and Recipients, EPA 744-R-98-001, US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC, 1998, str. 21-28
14. R. A. Gross, D. L. Kaplan, The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 1997 Award Entries and Recipients, EPA 744-S-97-001, US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC, 1997, str. 8-12.

15. K. M. Draths, J. W. Frost, The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 1998 Award Entries and Recipients, EPA 744-R-98-001, US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC, 1998, str. 3-8.
16. J. E. Chateaufneuf, K. Nie, *Advan. Environ. Res.* 4 (2000) 307.
17. K. M. Draths, J. W. Frost, in: P. T. Anastas, T. C. Williamson (Eds.), *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Ch. 9, Oxford University Press, New York, 1998, str. 150–182.
18. Hauben, Wheyl, *Methods of Molecular Transformations*, C.A. Rasden, Thieme, 1293-1318.
19. . G. G. A. Balavoine, Y. V. Geletti, D. Bejan, *Nitric oxide* 1 (1997) 507.
20. D. Miljin, S. Petrović, *Ibuprofen- Svojstva i dobivanja*
21. Anastas PT, Kirchhoff MM, Williamson TC. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Appl Catal A: General*, 221: 3-13, 2001.
22. Daryle Busch, President ACS, June 26, 2000., *Color me Green*, *Chem.Eng. News* 2000., 78 (28) 49-55
23. S. Pine, *Organska kemija, Školska knjiga*, Zagreb, 1994.
24. L. Stryer, *Biokemija, Školska knjiga*, Zagreb, 1991
25. Anastas PT, Warner JC. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, 1998.
26. Roger Sheldon, *Introduction to Green Chemistry, Organic Synthesis and Pharmaceuticals*