

Zastosowanie analizy FTIR *in situ* w obrazowaniu i optymalizacji reakcji wspomaganych mikrofalowo



Cherniienko Alina^{1,2}, Kossakowski Kacper², Lesyk Roman³, Zaprutko Lucjusz², Pawełczyk Anna²

¹ Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³ Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego, Lwów, Ukraina

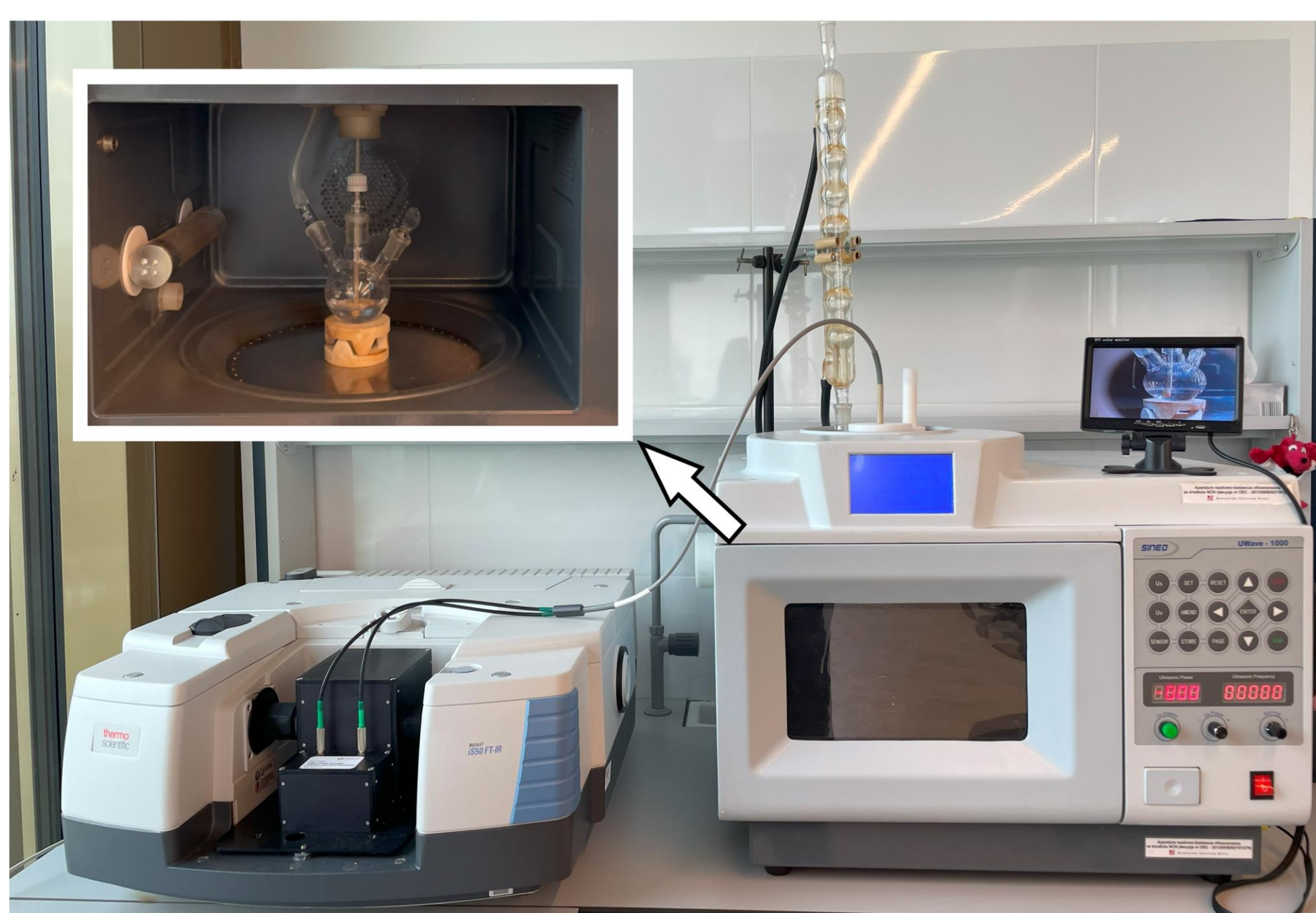
Wprowadzenie

Współczesna chemia medyczna poza klasycznym projektowaniem aktywnych struktur molekularnych, obejmuje również ich racjonalne otrzymanie oraz wszechstronną charakterystykę i analizę. Optymalizacja procedur syntetycznych ma kluczowe znaczenie, ponieważ niedopracowane reakcje są nieefektywne, marnotrawne i nieprzyjemne dla środowiska. Dlatego, badanie optymalnych warunków reakcji, w szczególności zgodnych z zasadami zielonej chemii, jest istotne zarówno dla badań laboratoryjnych, jak i przemysłowych. Proponowane zrównoważone badania przedstawiają zintegrowaną technikę monitorowania reakcji prowadzonych w różnych warunkach, m. in. wspomaganych mikrofalowo (MW), z wykorzystaniem wielofunkcyjnego reaktora, metodą ATR-FTIR w czasie rzeczywistym (*in situ*). Takie podejście umożliwia bieżącą analizę przebiegu wybranej reakcji oraz stanowi narzędzie precyzyjnej jej kontroli.

Rosnące zapotrzebowanie na ekologiczne i wydajne metody analityczne przyczyniło się do rozwoju technik monitorowania reakcji chemicznych w czasie rzeczywistym. Spektroskopia FTIR *in situ* stała się kluczowym narzędziem, oferującym nieinwazyjne monitorowanie i charakteryzowanie przemian molekularnych. Technika ta umożliwia badaczom wgląd w mechanizmy reakcji, optymalizację warunków ich przebiegu oraz udoskonalanie ścieżek reakcji poprzez pomiar absorpcji promieniowania podczerwonego, obserwację i analizę charakterystycznych drgań molekularnych i grup funkcyjnych obecnych w analizowanej mieszaninie. Natomiast synteza wspomagana mikrofalowo (MW) stanowi alternatywę dla tradycyjnych reakcji, znacząco przyczyniając się do "ekologizacji" procesów chemicznych. Techniki MW, zgodne z zasadami zielonej chemii, zwiększają wydajność energetyczną, redukują czas reakcji, minimalizują odpady, poprawiają czystość produktu końcowego i zapewniają bezpieczniejsze warunki pracy. Połączenie FTIR *in situ* z wielofunkcyjnym reaktorem MW stanowi nowatorskie podejście syntetyczno-analityczne.

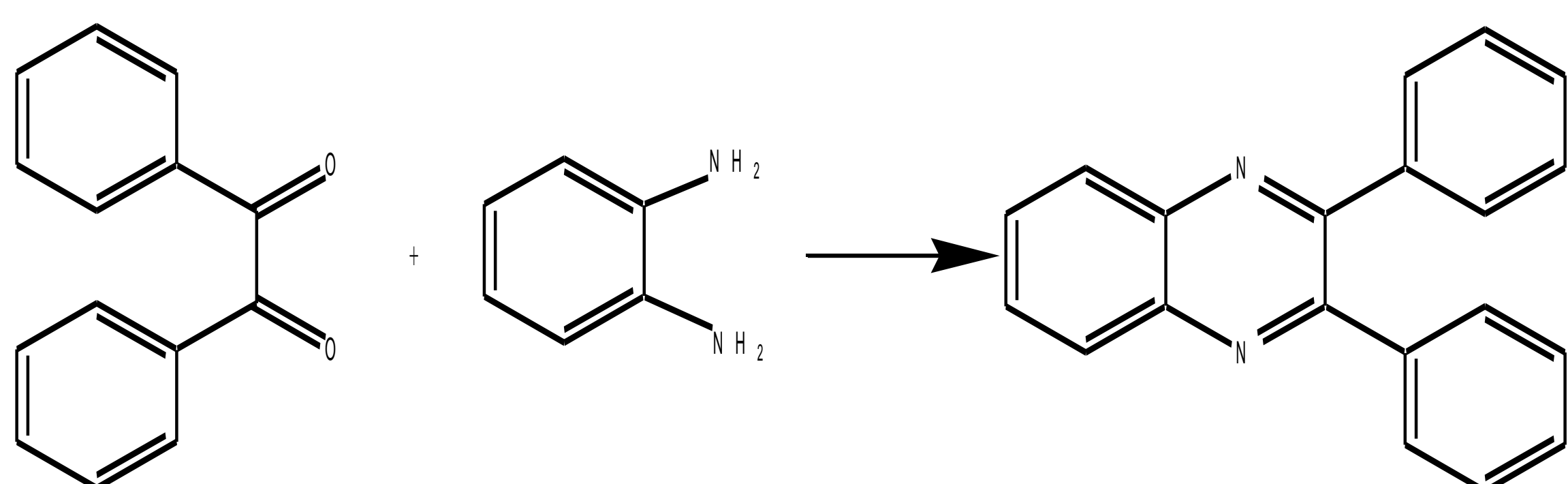
Materiały i metody

Proponowane narzędzie badawcze składa się z wielofunkcyjnego reaktora UWave-1000 firmy SINEO, wyposażonego m. in. w generator mikrofalowy (MW) oraz spektrometru ATR/FTIR Nicolet iS50 Tri-Detector Gold Flex, wyposażonego w sondę światłowodową, która integruje te dwa urządzenia.



Wysiłki badawcze koncentrowały się na badaniu i optymalizacji reakcji syntezy azotowych układów heterocyklicznych, w szczególności układów pirazyny (1,4-diazyny) z prekursorów 1,2-diketonowych. Finalna 2,3-difenylochinoxalina została otrzymana z równomolowych ilości 1,2-fenylendiaminy i benzylu (1,2-difenyloetano-1,2-dionu), w różnych rozpuszczalnikach, w obecności 10% roztworu HCl jako katalizatora (stosunek 9:1 (v/v) - 9 ml rozpuszczalnika i 1 ml 10% roztworu HCl). Oceniono wpływ mocy MW (100 i 200W) na kinetykę reakcji i porównano z metodami konwencjonalnym.

Warunki	Rozpuszczalnik	Katalizator
MW-200W	Metanol (MeOH)	HCl
MW-100W	Etanol (EtOH)	
Reflux	MeOH: woda- 7:3 ratio	
Temperatura pokojowa	DMSO	



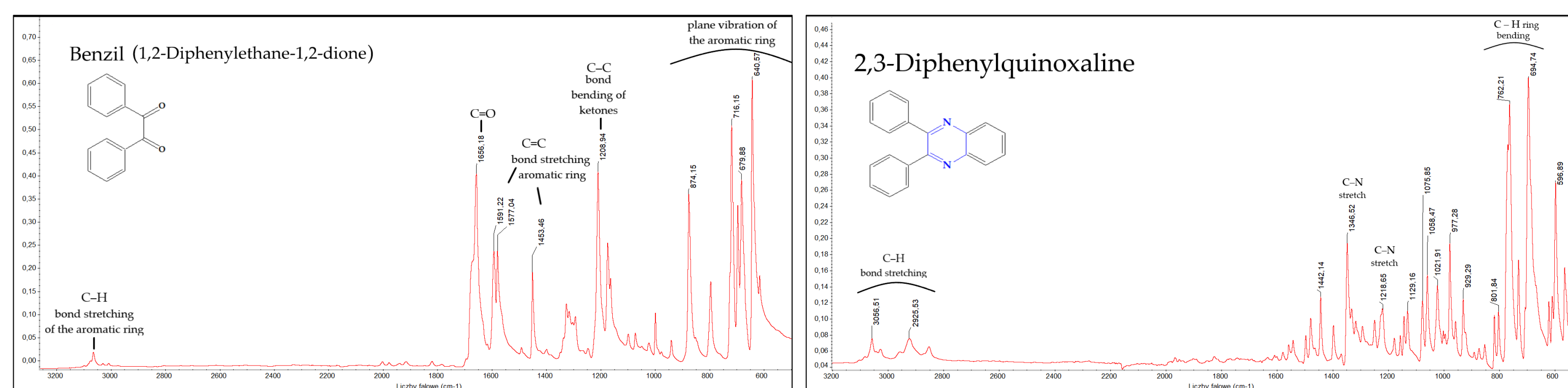
Perspektywy badawcze dotyczą analizy procesu syntezy wybranych układów imidazoli, diazepin oraz ich benzopochodnych na drodze reakcji kondensacji benzylu lub analogicznych diketonów z aminami, co pozwoli na opracowanie nowych ścieżek syntezy N-heterocyklicznych rdzeni do wykorzystania w chemii medycznej.

Dyskusja i wyniki

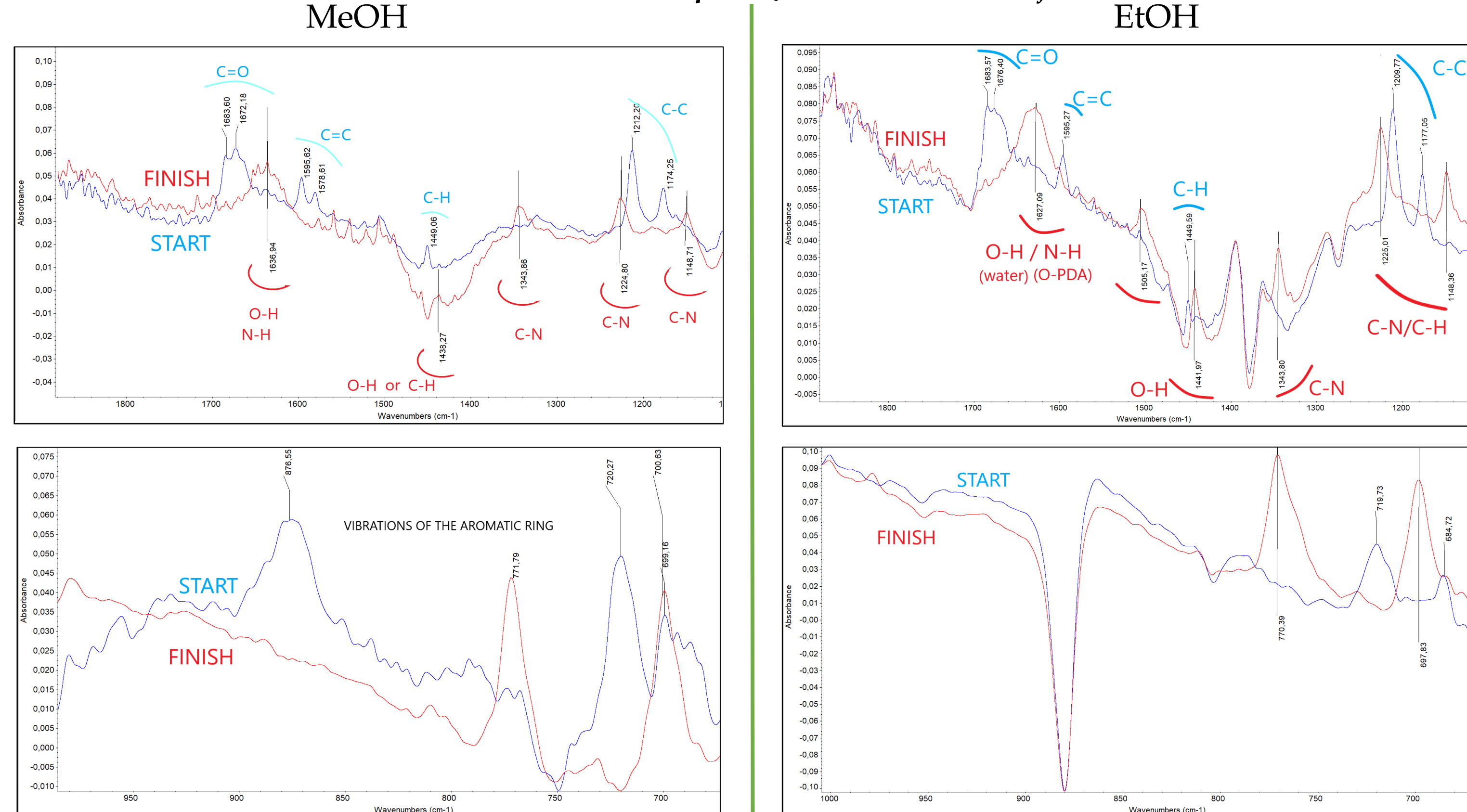
Podczas procedury eksperymentalnej monitorowano postęp reakcji w czasie rzeczywistym za pomocą spektroskopii IR, wykonując pomiar czasowy (32 skany) dla każdego rozpuszczalnika w różnych warunkach: MW-100W, MW-200W i klasycznym refluxie. Dodatkowo, postęp reakcji kontrolowano metodą TLC. Profile intensywności i wysokości wybranych charakterystycznych pików były skrupulatnie rejestrowane i archiwizowane do późniejszej analizy statystycznej. Zaobserwowano, że dwa rozpuszczalniki, DMSO i MeOH:H₂O, zostały celowo wykluczone na początkowych etapach gromadzenia danych ponieważ:

- **MeOH:H₂O**: Dodatek wody prowadzi do wydłużenia czasu reakcji w porównaniu do samego MeOH. Ponadto obecność szerokiego pików O-H przy 1630 cm⁻¹ zakłóca dokładną ocenę przez maskowanie pików karbonylowego C=O przy 1684 cm⁻¹.
- **DMSO**: W reakcjach prowadzonych w warunkach wspomaganych MW zaobserwowano niepożądane liczne produkty uboczne w stosunku do reakcji klasycznej. Dodatkowo nie udało się uzyskać pełnej konwersji substratu benzylowego (analiza TLC i IR).

Widmo *ex situ* substratu i produktu



Widmo *in situ* początku i końca reakcji



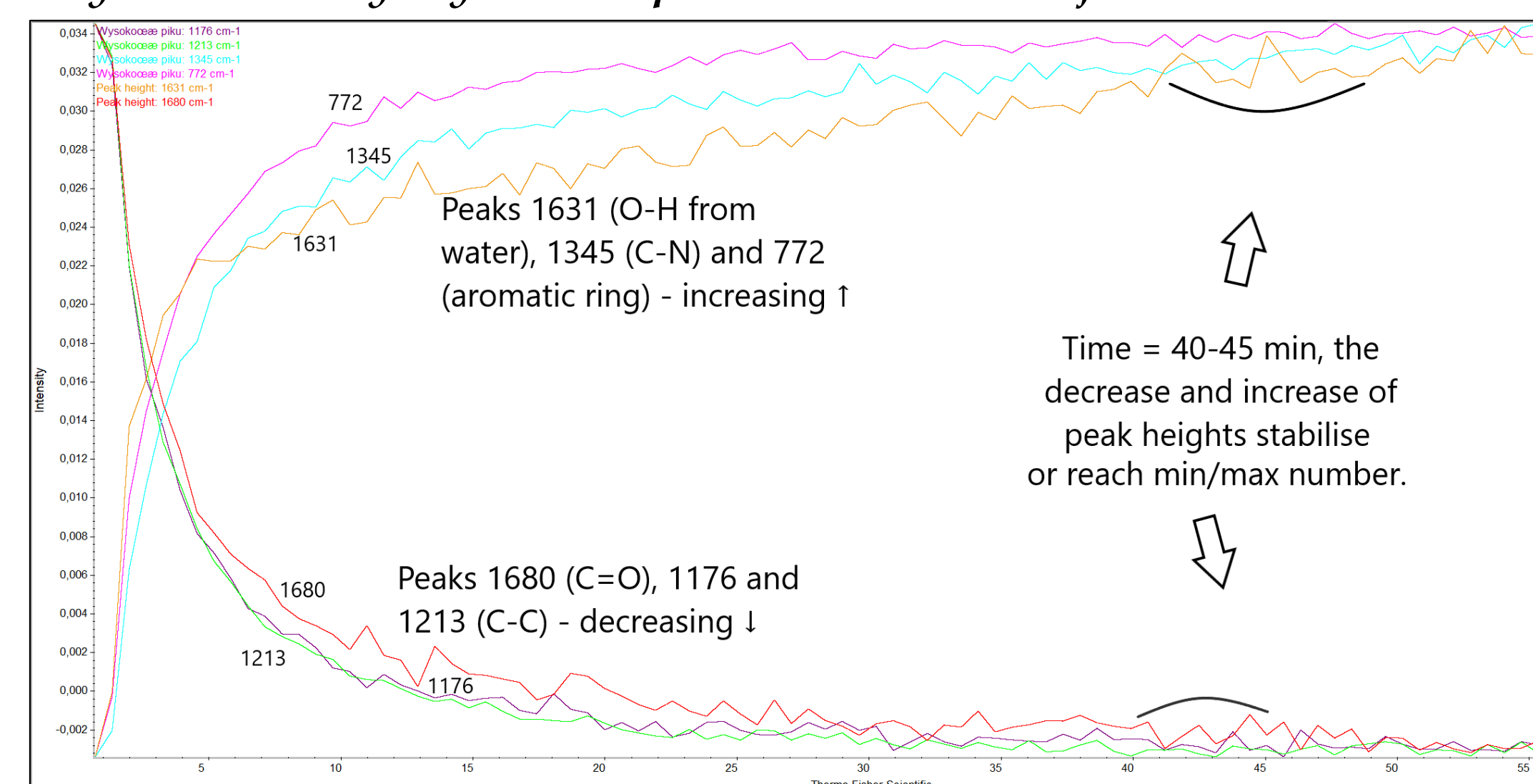
Zakończenie reakcji określano poprzez obserwację intensywności poszczególnych pików:

- **Dla substratu benzylowego**: Zanik specyficznych pików wskazywał na spadek jego zawartości: szeroki pik około 1683-1672 cm⁻¹ dla wiązań C=O, piki przy 1212-1209 cm⁻¹ i 1177-1174 cm⁻¹ odpowiednio dla wiązań C-C i C-O, oraz pik przy 720 cm⁻¹ dla wiązań C-H.
- **Dla produktu chinoksalinowego**: Tworzenie się produktu było sygnalizowane pojawieniem się, a następnie wzrostem intensywności pików, takich jak: 1343 cm⁻¹ i 1226-1224 cm⁻¹ oraz 1148 cm⁻¹ dla wiązań C-N, a także pików przy 771-770 cm⁻¹ i 699-697 cm⁻¹ z regionu pierścienia aromatycznego.

Analizując wysokości tych pików, zaobserwowano korelację między ich intensywnością a postępowaniem reakcji. Zostało to dodatkowo potwierdzone analizą TLC.

Warunki	MeOH	EtOH
MW-200W	40-45 min	60-65 min
MW-100W	55-60 min	70-75 min
Reflux	90-100 min	100-110 min
Temperatura pokojowa	Około 24 h	Około 30 h

Przykład analizy wysokości pików *in situ* reakcji w MeOH w 200 MW



Podsumowanie

Połączenie spektroskopii FTIR *in situ* z chemią mikrofalową (MW) oferuje obiecującą drogę do rozwoju przyjaznych dla środowiska technik syntetyczno-analitycznych, z potencjałem do podniesienia poziomu badań i optymalizacji reakcji chemicznych. Dokonana eksploracja reakcji syntezy wybranych układów N-heterocyklicznych oraz rozwój metodologii łączących oba podejścia, przyczynia się do kompleksowego zrozumienia procesów chemicznych i ich znaczenia w zrównoważonej chemii.