

Katalitički procesi u proizvodnji finih kemikalija

Klepić, Mariana

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:252450>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-10-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Mariana Klepić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Mariana Klepić

KATALITIČKI PROCESI U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Članovi ispitnog povjerenstva: Prof. dr.sc. Vesna Tomašić

Izv. prof. Domagoj Vrsaljko

Izv. prof. Vanja Kosar

Zagreb, srpanj 2018.

SAŽETAK

Proizvodnja finih kemikalija, uključujući farmaceutike, agrokemikalije, boje i pigmente, arome i mirise, kao i proizvode posebne namjene ima izuzetno važnu ulogu u gospodarstvu neke zemlje i predstavlja područje ljudske djelatnosti koje se kontinuirano razvija. U usporedbi s masovnom proizvodnjom kemikalija, proizvodnja finih kemikalija kao konačan produkt ima proizvod visoke kvalitete koji se proizvodi u relativno malim količinama, a dobiva se nizom reakcija kojima se mora osigurati visok standard čistoće dobivenog proizvoda i sigurnosti procesa. Proizvodnja finih kemikalija, kao i ostala područja kemijske procesne industrije utemeljena je na ključnim znanjima iz kemije, posebice organske sinteze i analitičke kemije, kao i temeljenim inženjerskim znanjima iz područja kemijskog inženjerstva koja omogućavaju razvoj i optimiranje procesa i njegovo kontinuirano poboljšavanje i nadogradnju. S obzirom na sve strožije zahtjeve za kvalitetom procesa, kako pri samoj proizvodnji tako i pri zaštiti okoliša, uključujući ekonomske i ostale čimbenike, neophodna je modifikacija postojećih procesa primjenom temeljne metodologije intenzifikacije procesa, čime se smanjuju rizici i nedostaci postojećih procesa te povećava profit i konkurentnost na svjetskom tržištu.

U radu je dan pregled katalitičkih procesa koji se primjenjuju pri proizvodnji finih kemikalija s naglaskom na odabranim primjerima koji su rezultat primjene metodologije intenzifikacije procesa pri razvoju novih tehnologija za proizvodnju finih kemikalija.

Ključne riječi: fine kemikalije, katalizatori, integracija procesa, metodologija intenzifikacije procesa

SUMMARY

Fine chemicals industry, including pharmaceuticals, agrochemicals, dyes and pigments, aromas and scents, as well as specialties, holds an important role in economy and represents the ever evolving branch of chemical engineering. Compared to bulk chemical industry, fine chemical industry has, as a final product, high quality product produced in relatively small amounts. That product is obtained in a reaction sequence which has to ensure high purity standard and process safety. Fine chemical industry, as well as other fields in chemical processing industry, is based on chemistry knowledge, especially on the fields of organic synthesis and analytical chemistry, also on the chemical engineering aspect which provides development and process optimization, as well as its continuous improvement. Because of stricter process quality demands regarding production, environmental protection and economy factors, it's necessary to modify existing processes by applying process intensification methodology, which reduces risks and flaws of existing processes and amplifies profit and global market competitiveness.

This thesis provides overview of catalitical processes applied in fine chemical industry with emphasis on chosen examples which are result of process intensification methodology while developing new and improved technologies.

Key words: fine chemicals, catalyst, process integration, process intensification methodology

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	TEORIJSKI DIO	2
2.1.	IZVEDBA PROCESA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI.....	2
2.2.	FINE KEMIKALIJE.....	4
2.3.	KATALITIČKI PROCESI I UPOTREBA KATALIZATORA U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA.....	9
2.3.1.	<i>Pojam katalize.....</i>	9
2.3.2.	<i>Kataliza i djelovanje katalizatora.....</i>	11
2.3.3.	<i>E-faktori.....</i>	16
2.4.	TRADICIONALNI KATALITIČKI PROCESI U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA.....	17
2.4.1.	<i>Katalitička redukcija.....</i>	18
2.4.2.	<i>Katalitička oksidacija.....</i>	20
2.4.3.	<i>Katalitičko nastajanje C-C veza.....</i>	21
2.4.4.	<i>Kataliza krutim kiselinama.....</i>	22
2.4.5.	<i>Kataliza krutim bazama.....</i>	23
2.4.6.	<i>Biokataliza.....</i>	24
2.4.7.	<i>Enantioselektivna kataliza.....</i>	26
2.4.8.	<i>Odabir otapala - katalitička konverzija uz vodu kao otapalo.....</i>	27
2.4.9.	<i>Integracija procesa.....</i>	28
3.	RASPRAVA I PERSPEKTIVNI DIO.....	30
3.1.	METODOLOGIJA INTENZIFIKACIJE PROCESA.....	30
3.2.	NOVE TEHNOLOGIJE U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA- ODABRANI PRIMJERI.....	35
3.2.1.	Proizvodnja finih kemikalija u transformacijama nusprodukta i otpada agro-hrane.....	35
3.2.2.	Upotreba cijanobakterija u proizvodnji finih kemikalija.....	37
4.	ZAKLJUČAK.....	38
5.	POPIS SIMBOLA I SKRAĆENICA.....	39
6.	LITERATURA.....	40
7.	ŽIVOTOPIS.....	42

1. UVOD

Čovjek svojim aktivnostima utječe na stanje okoliša: na čistoću zraka, vode i zemlje, kao i na koncentraciju stakleničkih plinova koji utječu na klimatske promjene i količinu otpada koji stvara. Svaki novi proizvod ne može nastati bez energije i materijala koji, kada ih prestanemo koristiti, postaju otpad koji se mora odvajati, reciklirati ili odložiti na siguran način [1]. U vremenskom periodu od nekoliko desetljeća ostvarili smo izuzetan napredak u odnosu na prijašnje stanje, kada je kemijsko onečišćenje bilo vrlo vidljivo. U Europskoj Uniji se primjenjuju mnoge uspješne mjere zaštite okoliša. Od 1950. do 2000 obujam proizvodnje kemikalija u svijetu je porastao pedeset puta, a svakodnevno se, diljem svijeta, registrira velik broj novih kemikalija. Time se povećava cjelokupni kemijski pritisak na okoliš i ljude. Upotreba pesticida, farmaceutika i akumulacija postojanih onečišćivača negativno utječe na životinje, biljke i čitave ekosustave, iz čega možemo zaključiti da treba težiti očuvanju pozitivnih učinaka uporabe kemikalija uz istovremeno smanjenje njihovih nuspojava [2].

Kao kompromis između industrije i očuvanja okoliša javlja se "zelena industrija" koja potiče učinkovitiju upotrebu resursa i energije uz stvaranje novih tehnologija i usluga. Procesi farmaceutske industrije utemeljeni su na organskoj sintezi koja se tradicionalno provodi u šaržnim reaktorima. Radi poboljšanja ekonomičnosti procesa i veće fleksibilnosti rada, pozornost je sa šaržne preusmjerena na kontinuiranu proizvodnju, što je utjecalo na razvitak industrije finih kemikalija. Fine kemikalije su spojevi visoke čistoće koji se dodaju tvarima poput plastike, adheziva, kozmetike i farmaceutika, u malim količinama kako bi poboljšali svoj učinak [3].

U cilju poboljšanja procesa, u industriji finih kemikalija i farmaceutske industrije, uvedena je kataliza. Farmaceutici se ponekad javljaju kao nepredviđena onečišćivača jer se, radi nedovoljnog pročišćavanja u postrojenjima za obradu otpadnih voda, akumuliraju u okolišu. Kao obećavajuće rješenje u farmaceutskoj i industriji finih kemikalija, javljaju se katalitički procesi, što je ujedno i tema ovog rada.

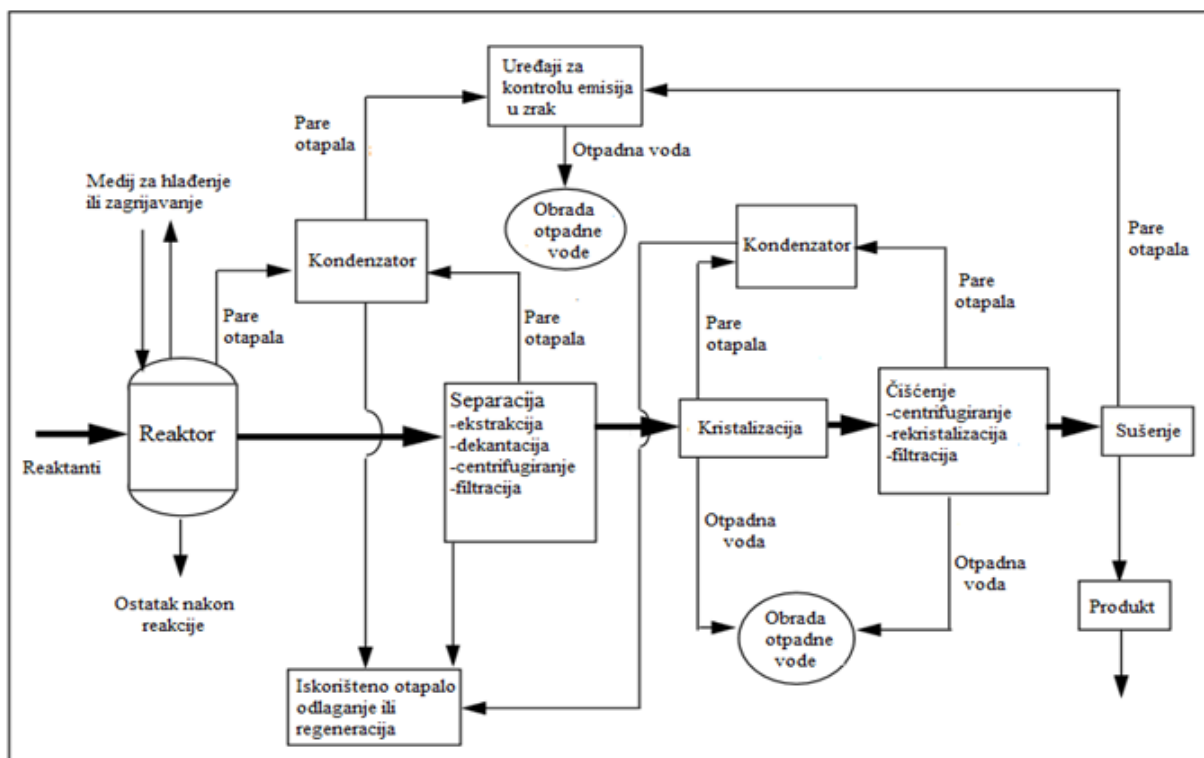
2. TEORIJSKI DIO

2. 1. IZVEDBA PROCESA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Procesi organske sinteze kojima je utemeljena farmaceutska industrija tradicionalno se provode u kotlastim reaktorima, međutim u novije vrijeme sve veću pozornost sintetskih organskih kemičara poprimaju kontinuirani procesi, odnosno tehnologije koje se zasnivaju na kontinuiranom toku fluida. To je uglavnom rezultat nastojanja za poboljšanjem ekonomičnosti procesa, što uključuje jednostavnije vođenje i upravljanje procesima te veću fleksibilnost rada. Zbog toga primjena kontinuiranih procesa pri proizvodnji finih kemikalija, uključujući različite produkte i aktivne farmaceutske sastojke (engl. *Active Pharmaceutical Ingredients, APIs*) u novije vrijeme postaje izuzetno zanimljiva problematika kako akademskoj zajednici tako i industrijskom menadžmentu. Iako se farmaceutska industrija još uvijek zasniva na višenamjenskim kotlastim ili polu-kotlastim reaktorima, fokus znanstvenih istraživanja sve više se usmjerava na kontinuiranu proizvodnju organskih molekula, uključujući visoko funkcionalne i kiralne spojeve. Metodologija sinteze koja se zasniva na kontinuiranom toku može se kombinirati i s ostalim naprednim tehnologijama, kao što su mikrovalno zračenje, novi reagensi i/ili katalizatori na odgovarajućim nosačima, fotokemija, induktivno zagrijavanje, elektrokemija, novi sustavi otapala, tehnologija 3D tiska, tehnologije koje se zasnivaju na primjeni mikroreaktora i sl.. Takve kombinacije omogućavaju razvoj potpuno automatiziranih procesa s povećanom učinkovitošću i, u mnogim slučajevima, povećanom održivošću procesa. Ustanovljeno je i da se u uvjetima kontinuiranog toka može postići sigurnija proizvodnja organskim intermedijera i API-a, pri čemu se neki sintetski koraci, koji se u tradicionalnim sustavima ne mogu provoditi zbog sigurnosnih razloga, mogu provoditi uz minimalni rizik [4]. U nastavku teksta bit će dan pregled novijih postignuća u području kontinuirane višestupnjevite sinteze organskih molekula koje nalaze primjenu kao potencijalni API-ji. Proizvodnja farmaceutika obično uključuje sljedeća tri slijedna stupnja:

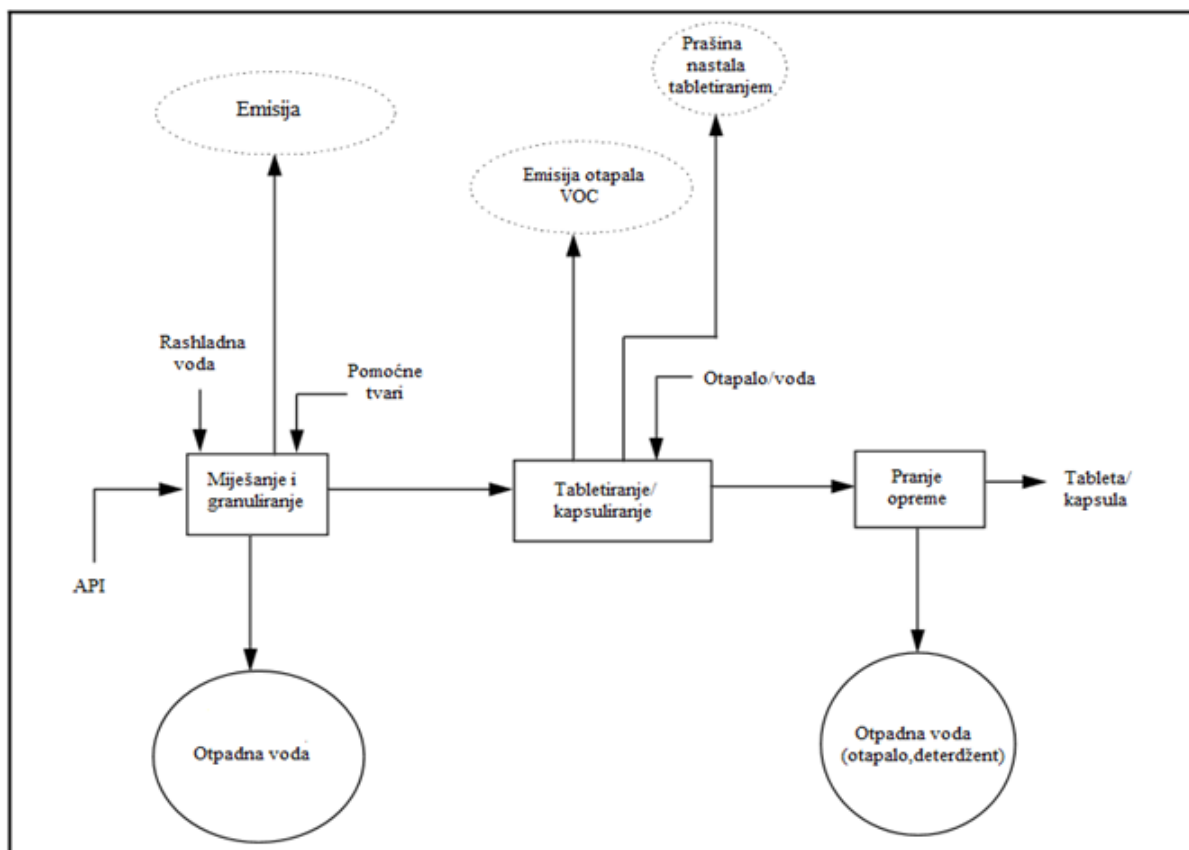
1. istraživanje i razvoj,
2. konverzija organskih i anorganskih supstanci u farmaceutske proizvode putem fermentacije, ekstrakcije i/ili kemijske sinteze,
3. formulacija konačnog farmaceutskog proizvoda.

Većina se farmaceutika proizvodi kemijskom sintezom primjenom kotlastih ili šaržnih procesa. U šaržnim procesima se određeni produkt proizvodi u vremenskim periodima koji variraju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci, sve dok se ne proizvede dovoljno materijala koji odgovara zahtjevima kupca. Ista se oprema katkad koristi za proizvodnju različitih intermedijera ili supstanci primjenom različitih procesa koji pritom generiraju različite otpadne tokove. Proizvodnja farmaceutika kemijskom sintezom podrazumijeva kompleksne serije procesa koje uključuju proizvodnju intermedijera i kemijske reakcije koji se provode slijedno, tj. korak po korak. Pojednostavljenu shemu proizvodnje farmaceutika prikazuje slika 1.



Slika 1. Pojednostavljena shema kemijske sinteze farmaceutika [5]

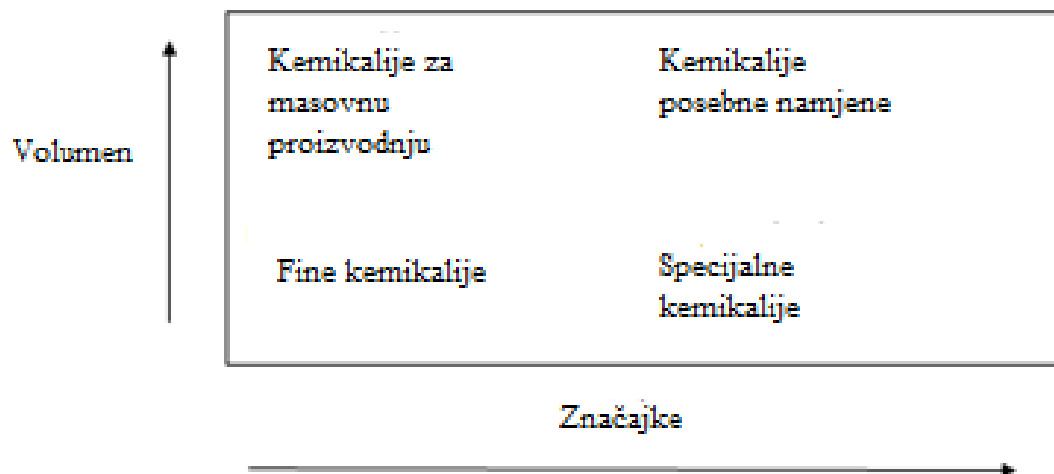
Aktivni se sastojak (API), odnosno odgovarajući farmaceutik, miješa, granulira i na kraju formulira ili oblikuje i pakira na odgovarajuće načine kako bi bio siguran i jednostavan za uporabu te učinkovit pri svom djelovanju. Slika 2 prikazuje pojednostavljenu shemu dobivanja gotovog farmaceutskeg proizvoda. Uobičajeni oblici farmaceutskeg proizvoda su tablete, kapsule, tekućine, kreme, masti i injekcije.



Slika 2. Pojednostavljena shema procesa formuliranja/oblikovanja farmaceutskog proizvoda [5].

2.2. FINE KEMIKALIJE

Ne postoji opće prihvaćena definicija kemikalija za masovnu proizvodnju, finih kemikalija, specijalnih kemikalija i kemikalija posebne namjene. Obično se definiraju s obzirom na volumen i prema posebnim značajkama kao što je prikazano na slici 3 [6]. *Kemikalije za masovnu proizvodnju* proizvode se u velikim količinama i prodaju se na temelju industrijskih specifikacija i ostalih zahtjeva, dok se *kemikalije posebne namjene* proizvode u velikim količinama, ali se uglavnom prodaju s obzirom na očekivani učinak. Kemikalije manjeg volumena općenito se dijele prema specifikacijama ili ovisno o svom učinku, a cijena je odraz njihove vrijednosti. Karakteristični primjeri takvih kemikalija su *fine kemikalije* i *specijalne kemikalije* [6].



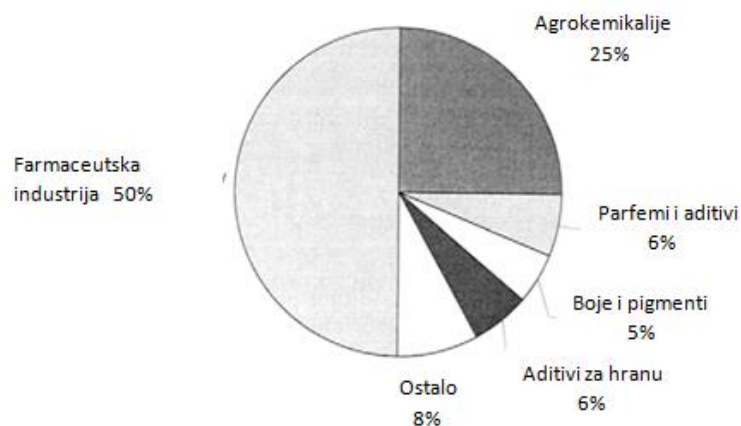
Slika 3. Klasifikacija kemikalija prema volumenu i posebnim značajkama [6]

Nameće se pitanje po čemu se razlikuju fine kemikalije od kemikalija masovne proizvodnje? Nema opće prihvaćene definicije, međutim najčešće se smatra da je fina kemikalija ona čija je cijena viša od 10 USD/kg i čiji je volumen proizvodnje manji od 10 t/god. Proizvodnja finih kemikalija često uključuje složene sinteze koje se provode u više koraka, a provodi se većinom u šaržnim ili kotlastim reaktorima i ostaloj višenamjenskoj opremi. Kemikalije masovne proizvodnje proizvode se kontinuiranim procesima u postrojenjima namijenjenim baš zatakvu vrstu proizvodnje, što će detaljnije biti objašnjeno u nastavku teksta. Razlike u osnovnim značajkama opisanih vrsta kemikalija predočene su u Tablici 1.

Tablica 1. Značajke finih kemikalija i kemikalija masovne proizvodnje

	Kemikalije masovne proizvodnje	Fine kemikalije
Volumen (t/god.)	>10,000	<10,000
Cijena (USD/kg)	<10	>10
Vrijednost	niska	visoka
Životni ciklus	dug	relativno kratak
Vrsta procesa	kontinuirani	diskontinuirani
Postrojenje	specijalizirano	višenamjensko
Potrošnja sirovina	relativno visoka	relativno niska
Cijena rada/kg produkta	niska	visoka
Uloženi kapital/kg produkta	velik	velik
Fleksibilnost	niska	visoka

Pri proizvodnji kemikalija, kao i u svakoj industriji, dolazi do problema vezanih uz onečišćenje okoliša, obradu otpadnih tvari, nedovoljnu učinkovitost procesa i problema vezanih uz uspješno dobivanje željenog proizvoda. Zbog toga se proizvodnja finih kemikalija intenzivno izučava. Fine kemikalije su produkti visoke i dobro definirane čistoće proizvedeni u relativno malim količinama, koji se prodaju po relativno visokim cijenama. Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine. Prva skupina odnosi se na fine kemikalije koji se koriste kao intermedijeri za proizvodnju drugih produkata, a druga skupina uključuje primjenu finih kemikalija kao aktivnih sastojaka, aditiva ili pomoćnih pomagala zbog njihovih specifičnih značajki [6]. Slika 4. prikazuje karakteristična područja primjene finih kemikalija u mnogim industrijama, a posebice u farmaceutskoj industriji.



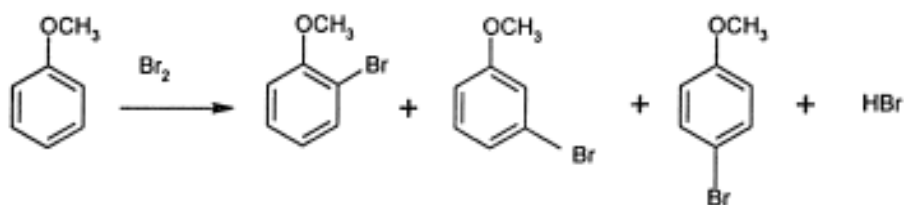
Slika 4. Područja primjene finih kemikalija [6].

Procesi proizvodnje finih kemikalija vrlo su specifični s obzirom na različite aspekte. Pri njihovoj proizvodnji treba provesti mjere predostrožnosti i potreban je precizan operativni sustav, jer su fine kemikalije većinom složene višenamjenske molekule specifičnih svojstava poput nestabilnosti pri povišenim temperaturama i osjetljivosti pri promjeni okolnih uvjeta. S obzirom da su fine kemikalije proizvodi visoke čistoće, selektivnost je jedna od njihovih bitnih značajki. Niska selektivnost podrazumijeva nastajanje onečišćivala u znatnim volumenima što uvjetuje njihovo naknadno zbrinjavanje prije odlaganja i čini proces neprofitabilnim. Značajno povećanje selektivnosti omogućava kataliza o kojoj će biti više riječi kasnije u radu. Osim visoke selektivnosti koja se postiže primjenom katalizatora, napredak u proizvodnji finih kemikalija rezultat je snažnog razvoja brojnih analitičkih metoda koje s lakoćom detektiraju i najmanje nečistoće prisutne u konačnom proizvodu. Mnogo se pažnje usmjerava na sigurnost rada, potencijalne opasnosti po zdravlje čovjeka i odlaganje otpada, s obzirom da se u proizvodnji finih kemikalija često koriste toksične kemikalije, poput halogenih spojeva, fozgena, zapaljivih tvari, itd. [6]. Da bi se bolje shvatila uloga reakcijskog inženjerstva pri proizvodnji finih kemikalija važno je dobro poznavanje kemijskog sastavakorištenih materijala, načina i vremena proizvodnje te strukture i cijene konačnih proizvoda. Reakcijsko inženjerstvo može imati velik utjecaj na komercijalizaciju proizvodnje, izbor najpovoljnijih reakcijskih putova, razvoj sigurnih i uspješnih procesa proizvodnje i minimiziranje nepovoljnih utjecaja ukupnog procesa proizvodnje na okoliš i ljudsko zdravlje.

Mnoge nečistoće mogu imati strukturu sličnu strukturi željenog proizvoda. Primjerice, sintetički piretroid prodaje se kao izolirani enantiomer, iako dolazi kao jedan od 8 mogućih stereoizomera. Od preostalih sedam, šest stereoizomera nije biološki aktivno. Proces kojim se dobiva smjesa enantiomera, od kojih se sedam odnosi na nečistoće koje dolaze u sličnim količinama, zahtjeva separaciju i odlaganje otpada, što taj proces čini poprilično neisplativim. Slična je situacija s komercijalnim insekticidom cipermetrinom, koji pri proizvodnji dolazi u smjesi osam stereoizomera. Prema tome, proces proizvodnje treba se zasnivati na stereospecifičnoj kemiji da bi se mogli izdvojiti aktivni centri pažljivo usmjeravati proces proizvodnje željenog proizvoda. Navedeni primjer ukazuje na sljedeće aspekte vezane uz potencijalnu primjenu osnovne metodologije kemijskog reakcijskog inženjerstva:

1. pri proizvodnji postoji opasnost od neželjenih reakcija koje rezultiraju nastajanjem sporednih produkata,
2. intenzitet nastajanja nečistoća ovisi o reaktivnosti molekula kao i izboru odgovarajućeg tipa reaktora,
3. pri proizvodnji željenih produkata postoji više mogućih reakcijskih putova,
4. svi stupnjevi procesa trebaju se izučavati cjelovito, a ne izdvojeno,
5. izvedivost i komercijalna održivost izabranog kemijskog postupka određena je selektivnošću, produktivnošću i jednostavnošću procesa i svih njegovih faza [7].

Potpuna specifičnost reakcija je gotovo nemoguća, čak i kada su u pitanju najjednostavnije organske reakcije. U stvarnim sustavima uvijek će se odigravati paralelne i uzastopne reakcije, pri čemu će učinkovitost procesa biti manja od 100% čak i u najbolje projektiranim reaktorima. Primjerice, Cox je opisao visoku, ali ne i potpunu, selektivnost jednostavne elektrofilne supstitucije aromatskih prstena (slika 5.). Pri provedenoj sintezi dobio je 95% p-spoja, 5% o-spoja i m-spoj u tragovima. [6]



Slika 5. Jednostavna elektrofilna supstitucija[7]

2.3. KATALITIČKI PROCESI I UPOTREBA KATALIZATORA U PROIZVODNJI FINIH KEMIČALIJA

2.3.1. Pojam katalize

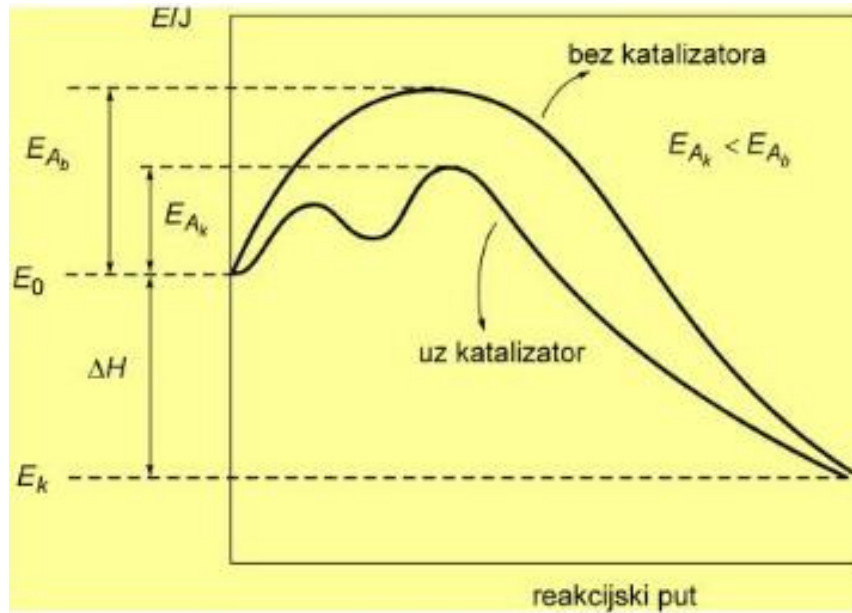
Sam naziv "kataliza" potječe od Berzeliusa koji ju je prvi put primijenio za opis utjecaja određenih tvari (katalizatora) na brzinu kemijske reakcije, pri čemu su te tvari ostale nepromijenjene tijekom procesa. To objašnjenje pojma kataliza uglavnom vrijedi i danas izraženo na suvremen način: *katalizator je tvar koja utječe na brzinu i/ili smjer kemijske reakcije, ali se ne troši u samom procesu, tj. reakciji, odnosno kataliza je pojava ubrzanja kemijskih reakcija djelovanjem tvari zvanih katalizatori.*

Iz te se osnovne definicije izvode sljedeći zaključci:

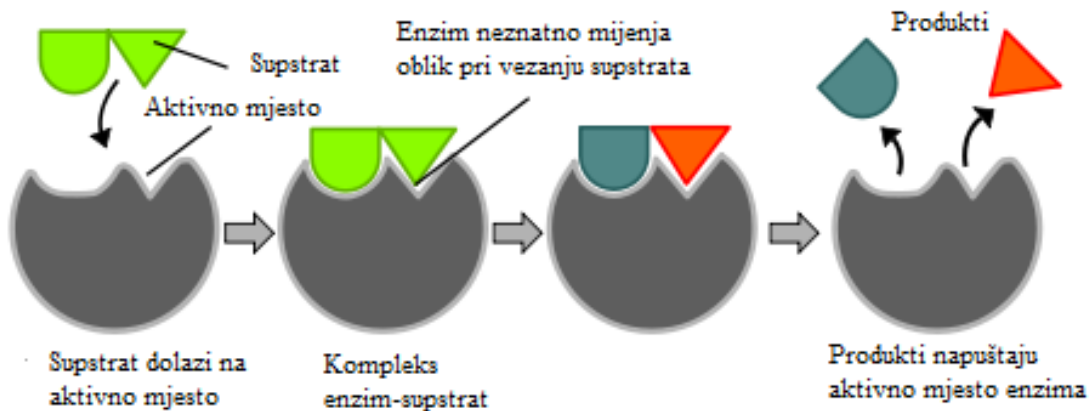
1. Katalizator svojom prisutnošću može ubrzati ili usporiti kemijsku reakciju. Kada kažemo da katalizator usporava kemijsku reakciju, uglavnom podrazumijevamo da u složenoj reakciji katalizator više ubrzava jednu reakciju od ostalih mogućih, odnosno, selektivan je i u tom slučaju djeluje kao inhibitor.
2. Katalizator se ne troši u značajnijoj količini tijekom reakcije, tj. njegov je gubitak zanemariv u usporedbi s ukupnom masom nastalih produkata.
3. Katalizator ne mijenja ravnotežu povratnih reakcija, ali ubrzava njihovo postizanje.
4. Katalizator mora reagirati u makar jednoj reakciji unutar reakcijskog puta.
5. Osnovno djelovanje katalizatora sastoji se u promjeni reakcijskog puta, što rezultira snižavanjem energije aktivacije (E_a)[8] (slika 6).

Izbor katalizatora može biti velik i raznolik. Mnoge su reakcije katalizirane na površini metalnih katalizatora, dok su bioreakcije katalizirane biokatalizatorima ili enzimima. Enzimi su proteini koji vežu reaktant na aktivno mjesto po principu brava-ključ. Pritom nastaje kompleks enzim-supstrat, a kada međumolekularne veze u tako nastalom kompleksu dovoljno oslabe, stvaraju se produkti koji zatim napuštaju aktivno mjesto. Nakon toga nepromijenjeni enzim spreman je za daljnje reakcije (slika 7).

Katalizatori se mogu nalaziti u istoj fazi kao reaktantii tada govorimo o homogenim katalizatorima ili mogu biti prisutni u različitim agregatnim stanjima u odnosu na reaktante i tada ih nazivamo heterogenim katalizatorima [9].



Slika 6. Reakcijski put uz prisutnost katalizatora [8]



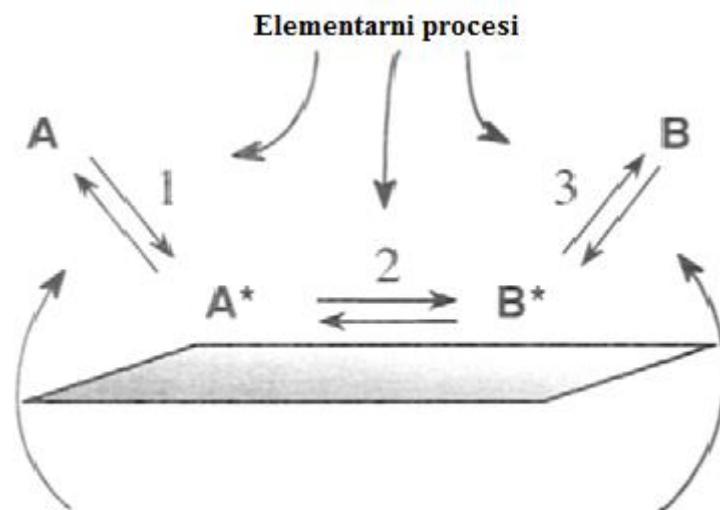
Slika 7. Prikaz djelovanja enzima[9].

2.3.2. Kataliza i djelovanje katalizatora

Kataliza ima ključnu ulogu u kemijskoj pretvorbi polaznih reaktanata u očekivane produkte reakcije, međutim nema istu važnost u svim sektorima kemijske industrije. Dok se pri masovnoj proizvodnji kemikalija katalitički procesi primjenjuju u preko 80% industrijskih procesa, pri proizvodnji finih i specijalnih kemikalija katalitički procesi još uvijek imaju relativno skroman doprinos što uglavnom rezultira nastajanjem znatne količine neželjenih sporednih produkata.

Za uspješnu katalizu važna su aktivna mjesta koja omogućavaju provedbu reakcije primjenom alternativnog reakcijskog puta u odnosu na nekatalitičku reakciju. Ako je katalizator učinkovit, taj će alternativni put omogućiti postizanje veće selektivnosti. Ako se kao katalizatori koriste enzimi (fermenti) koji ubrzavaju kemijske reakcije u nekim industrijskim procesima tada se govori o biokatalizatorima odnosno o biokatalizi.

U heterogenoj katalizi molekule reaktanta adsorbiraju se na aktivna mjesta na površini katalizatora, gdje se zatim provodi površinska reakcija između adsorbiranih reaktanata, a nakon toga u zadnjem stupnju slijedi desorpcija produkta s katalitički aktivnih centara (slika 7). U homogenoj katalizi je slična situacija, međutim pri homogenoj katalizi mogu se provoditi i reakcijekompleksiranja i/ili pregradnje [6].



Slika 7. Proces heterogene katalize [6]

Za uspješnu provedbu katalitičke reakcije u kojoj se reaktanti nalaze u plinovitom i/ili tekućem agregatnom stanju i adsorbiraju se na površinu krutog katalizatora jako važnu ulogu imaju procesi međufazne i unutarfazne difuzije. Općenito, heterogeno-katalitički proces uključuje sljedeće elementarne stupnjeve:

- prijenos tvari (reaktanata) iz mase fluida do površine katalizatora (međufazna difuzija),
- prijenos tvari (reaktanata) do odgovarajućih aktivnih centara u unutrašnjosti zrna katalizatora (unutarfazna difuzija),
- adsorpcija tvari (reaktanta) na katalitički aktivne centre,
- površinska reakcija između adsorbiranih reaktanata,
- desorpcija produkta s aktivnih centara,
- prijenos tvari (produkta) iz unutrašnjosti do površine zrna katalizatora (unutarfazna difuzija),
- prijenos tvari (produkta) s površine katalizatora u masu fluida (međufazna difuzija).

Iako se heterogena kataliza tradicionalno koristi u petrokemijskoj industriji te pri masovnoj proizvodnji kemikalija, u proizvodnji finih kemikalija još uvijek dominira klasična organska sinteza. Međutim sve je veći broj primjera koji ukazuju na mogućnosti primjene heterogene katalize u proizvodnji kompleksnih agrokemikalija i farmaceutika. Heterogena kataliza omogućava čistiju proizvodnju finih kemikalija što se ostvaruje na dva načina: poboljšanjem samog procesa proizvodnje te smanjenjem nastajanja ili pretvorbom neželjenih i toksičnih sporednih produkata u ekološki prihvatljive spojeve. Postoji velik broj katalitičkih pretvorbi koje se odnose na sintezu finih kemikalija, međutim pritom trebaju biti ostvareni brojni preduvjeti da bi kataliza bila tehnički izvediva.

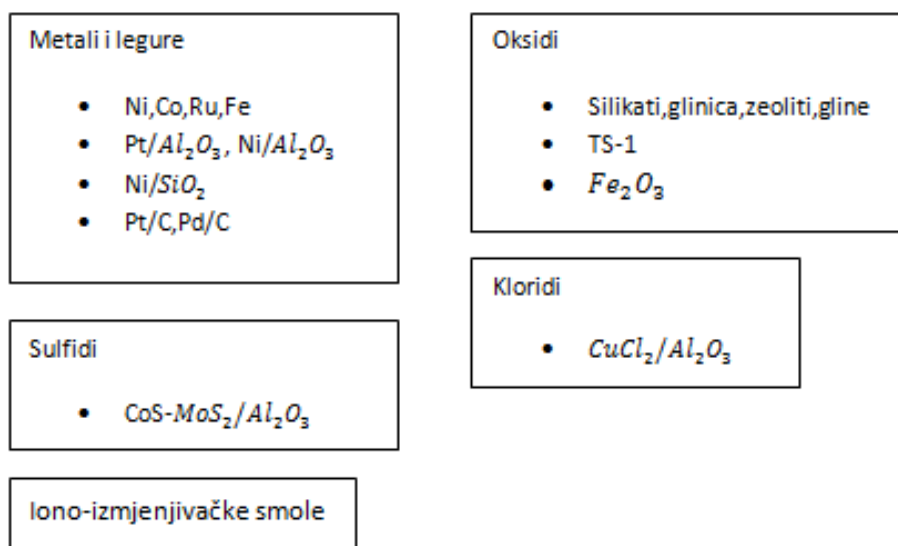
Ključni problemi pri primjeni heterogene katalize u proizvodnji finih kemikalija su sljedeći:

- nedostatak odgovarajućih izvedbi katalizatora razvijenih u akademskim istraživanjima (selektivnost, aktivnost, produktivnost, stabilnost),
- specifičnost supstrata i potreba za jako selektivnim katalizatorima kao jedan od preduvjeta za uspješno predviđanje i planiranje sinteze,
- nedostatak vremena i financija neophodnih za pronalaženje prikladnih komercijalno prihvatljivih katalizatora,
- potrebna visoka čistoća početnih sirovina i pažljivo praćenje reakcijskih uvjeta [10].

Ako se reaktanti, produkti i katalizator nalaze u istoj plinovitoj ili kapljevitoj fazi, radi se o homogenoj katalizi. Kao što je već spomenuto, mehanizam homogene katalize uključuje reakcije kompleksiranja i/ili pregradnje koji su analogni adsorpciji i desorpciji kod heterogene katalize. Kao homogeni katalizatori u kapljevitoj fazi najčešće djeluju razrijeđene kiseline ili baze te spojevi i ioni koji mogu stvarati koordinacijske komplekse. Vrlo često se kao homogeni katalizatori koriste kompleksi prijelaznih metala, koji sadrže odgovarajući metalni ion okružen odgovarajućim ligandima. Postoji velik broj takvih homogenih katalizatora što je rezultat različitog oksidacijskog stanja i koordinacijskog broja, pri čemu je od velike važnosti mogućnost prelaska iz jednog u drugo oksidacijsko stanje.

Selektivnost katalizatora (kemo-, regio-, stereo- i enantioselektivnost) ima presudnu važnost pri sintezi finih kemikalija. Zbog visokih cijena početnih sirovina i intermedijera, kao i zbog skupih naknadnih separacijskih stupnjeva, selektivnost katalizatora treba biti veća od 95% da bi proces bio učinkovit i ekonomski prihvatljiv. Učinkovitost katalizatora, koja se može izraziti na različite načine, npr. pomoću konverzije, kao omjer supstrata i katalizatora i sl., određuje cijenu katalizatora, njegovu aktivnost i utječe na kapacitet proizvodnje. Katalitički procesi jako su osjetljivi na nečistoće koje mogu djelovati kao katalitički otrovi i mogu promijeniti selektivnost katalizatora. Zbog toga je kvaliteta početnih sirovina jedan od ključnih elemenata za uspješnost katalitičkog procesa. Odvajanje katalizatora iz smjese produkata po završetku procesa također je važan problem pri provedbi katalitičkog procesa. Najjednostavnija metoda separacije koja se koristi za tu svrhu je filtracija, međutim ova metoda nije uvijek učinkovita, jer može doći do ispiranja aktivnih sastojaka katalizatora, kao što su plemeniti metali ili skupi ligandi, pa je stoga potrebno primjenjivati složenije i skupe metode separacije, kao što su destilacija, ionska izmjena, ekstrakcija i dr.

Pri proizvodnji finih kemikalija najčešće se primjenjuju različiti metalni katalizatori. Postoje brojni parametri o kojima zavisi učinkovitost heterogenih metalnih katalizatora, pri čemu su posebno važni: vrsta metala, tip katalizatora, sadržaj metala na nosaču i tip samog nosača. S obzirom na značajke samog metala za katalizu su važni: aktivna površina, mogućnost disperzije aktivne komponente, veličina čestice katalizatora, raspodjela i veličina porakatalizatora i kiselo-bazne značajke katalizatora. Na tržištu se nalaze različiti tipovi katalizatora, a brojni proizvođači osiguravaju proizvodnju katalizatora prilagođenu potrebama korisnika [10]. Slika 8 prikazuje različite tipove krutih katalizatora koji se koriste u industrijskoj praksi.



Slika 8. Vrste krutih katalizatora [6]

Djelovanje katalizatora može se dodatno poboljšati pravilnim izborom reakcijskog sustava i reakcijskih uvjeta. Jako važni parametri su: temperatura, otapalo, tlak vodika (pri provedbi reakcija hidriranja), koncentracija supstrata te koncentracija katalizatora. Izbor odgovarajućeg otapala često ima važnu ulogu, jer može poboljšati djelovanje samog katalizatora.

Proizvodnja finih kemikalija u velikoj mjeri zavisi o primijenjenim katalizatorima kao i o primjeni metodologije kemijskog procesnog inženjerstva. Od iznimne je važnosti provoditi „čiste“ i sigurne procese koji omogućuju proizvodnju kvalitetnih produkata u skladu s očekivanim zahtjevima. Potreba za procesnom opremom također je važan aspekt proizvodnje. Obično se katalitički procesi provode u šaržnim reaktorima, međutim u nekim slučajevima to može biti opasno. Primjerice pri proizvodnji peroksida Wittigovim procesom može doći do rizika od pojave eksplozije u određenim uvjetima rada. Zbog toga se teži primjeni kontinuiranog tipa reaktora. Uloga katalitičkog i procesnog inženjerstva posebno dolazi do izražaja pri postizanju željene visoke selektivnosti i produktivnosti reakcije.

U mnogo slučajeva homogeni katalizatori mogu biti zamijenjeni heterogenim katalizatorima. Karakteristični primjeri su reakcije alkilacije, esterifikacije, eterifikacije, itd. Ponekad heterogeni katalizatori omogućavaju postizanje veće selektivnosti, dok su u drugim sustavima prikladniji homogeni katalizatori. Karakterističan primjer je primjena gline kao katalizatora. Glina je često primjenjivan katalizator u organskoj kemiji (primjerice u reakcijama alkilacije aromatskih spojeva, esterifikacije, eterifikacije, dimerizacije, oligomerizacije, itd.). Velika je prednost gline kao katalizatora njezina toplinska stabilnost kao i niska cijena koštanja.

Farmaceutici ponekad djeluju kao zabrinjavajuća i nepredviđena onečišćivala okoliša. Zbog toga je potrebno razvijati i stalno poboljšavati procese za njihovo uklanjanje iz okoliša. U svijetu se svakodnevno primjenjuje na tisuće različitih aktivnih spojeva u medicini i veterini te uglavnom u okoliš dospijevaju u nepromijenjenom obliku aktivnih metabolita. Zbog nedovoljno učinkovitog pročišćavanja u postrojenjima za obradu otpadnih voda, farmaceutici neprekidno utječu na okoliš prodirući u mora, površinske i podzemne vode. Unatoč niskim koncentracijama, njihova akumulacija i velika postojanost u okolišu čine ih izrazito opasnim za sve ekosustave. Za sprečavanje spomenutog problema nužno je razviti nove strategije uklanjanja onečišćivala iz otpadnih voda. Za tu svrhu istraženi su postupci napredne oksidacije poput UV/H_2O_2 ili UV/O_3 , ali takvi su postupci također skupi i katkad njima nastaju različiti mutageni i otrovni spojevi koji mogu biti opasnijih od polaznih spojeva. I u tom području se kao dobro rješenje nametnula kataliza. Proces remedijacije pomoću metalnih nanočestica kao katalizatora obećavajuće pristup pri obradi otpadnih voda. Isto tako, biološki sintetizirani nanomaterijali također predstavljaju 'čistu' i okolišno prihvatljivu alternativu.

Dobar primjer primjene metalnih nanočestica u cilju zaštite okoliša je paladij (Bio-Pd). Paladij se pokazao učinkovitim katalizatorom za uklanjanje onečišćivala poput klorobifenila, trikoloetilena i azo-boja [11].

2.3.3.E-faktor

Organska sinteza trenutno se nalazi na prekretnici. Na laboratorijskoj skali toliko je napredovala da omogućava pripremu izuzetno složenih produkata. Međutim, modernije tehnologije ponekad rezultiraju nastajanjem neželjenih sporednih produkata i ostalih toksičnih i opasnih materijala. Zbog toga se pojavljuju sve strožiji propisi o zaštiti okoliša i sigurnosti ljudi. Također je sve intenzivnija potraga za alternativnim tehnologijama kojima se minimizira nastajanje otpada i izbjegava nastajanje toksičnih spojeva.

S napretkom tehnologija raste i svijest ljudi o potrebi zaštite okoliša. Krajem prošlog stoljeća ustanovljeno je da su postrojenja s nultim razinama emisija, odnosno tzv. zelena kemija i održivi razvoj- jedini mogući smjer u daljnjem razvoju industrije. Zbog toga je i tradicionalna kemijska industrija promijenila smjer djelovanja, sa isključivo kemijske i industrijske dobiti na održivi razvoj i ekonomsku dobit, izbjegavajući nastajanje otpada i primjenu toksičnih kemikalija. Na taj način je ekonomija okoliša postala jedan od glavnih poticaja za primjenu tehnoloških inovacija. Jedno od mogućih rješenja u tom smislu sastoji se u primjeni katalize. Međutim postavlja se pitanje: ako je rješenje tako jednostavno, zašto se kataliza koristila samo povremeno pri proizvodnji finih i specijalnih kemikalija? Primarni je razlog takvog stanja odvojen razvoj katalize od postignuća u području organske sinteze. Kataliza se razvijala kao poddisciplina fizikalne kemije. Širu primjenu kataliza pronalazi u petrokemijskoj industriji tek 1930-ih godina u procesima rafiniranja nafte i kasnije primasovnoj proizvodnji kemikalija opće namjene. Činjenica je i da u prošlosti nije bila prepoznata potreba za smanjenje nastajanja otpadnih tokova pri proizvodnji finih kemikalija. Tek u prošlom desetljeću to se mijenja i naglasak se stavlja na minimizaciju nastajanja otpada, što i dovodi do razvoja katalitičkih procesa.

Jedan od pokazatelja povezanosti katalitičkih procesa i nastajanja otpadnih tokova je tzv. E-faktor. *E-faktor* predstavlja omjer nastalog otpada po kilogramu proizvedenog produkta.

Pojam otpad obuhvaća sve izlazne tokove materijala nastale tijekom procesa, izuzev željenog produkta. Otpad se uglavnom sastoji od anorganskih soli nastalih neutralizacijom anorganskih oksidansa ili odgovarajućih reducensa.

Razlika u veličini E-faktora koji se odnosi na masovnu proizvodnju kemikalija opće namjene u odnosu na pripadajuće E-faktore koji se odnose na proizvodnju finih kemikalija i kemikalija specijalne namjene (kao što su i farmaceutici) rezultat je raširene primjene reagensa i ostalih sirovina u stehiometrijskim omjerima i provedbe višestupnjevitih sinteza (tablica 2) [10].

Tablica 2. Usporedba E-faktora u različitim segmentima industrije [6]

Vrsta industrije	God. proizvodnja produkta/kg	kg otpada/kg produkta
Rafiniranje nafte	$10^6 - 10^8$	<0.1
Kemikalije masovne proizvodnje	$10^4 - 10^6$	<1-5
Fine kemikalije	$10^2 - 10^4$	5->50
Farmaceutici	$10 - 10^2$	25->100

Kao što je ranije spomenuto, jedan od uzročnika nastajanja otpada odnosi se na primjenu anorganskih reagensa u stehiometrijskim omjerima. Proizvodnja finih i specijalnih kemikalija obiluje klasičnim stehiometrijskim tehnologijama, od kojih većina potječe iz 19. stoljeća. Primjeri takvih stehiometrijskih tehnologija su redukcije metala ili metalnih hidrida te oksidacije s permanganatom ili dikromatom. Rješenje problema sastoji se u zamjeni neodgovarajućih stehiometrijskih tehnologija sa čistim katalitičkim procesima, kao što su primjerice katalitičko hidriranje, katalitička oksidacija ili karbonilacija i sl.

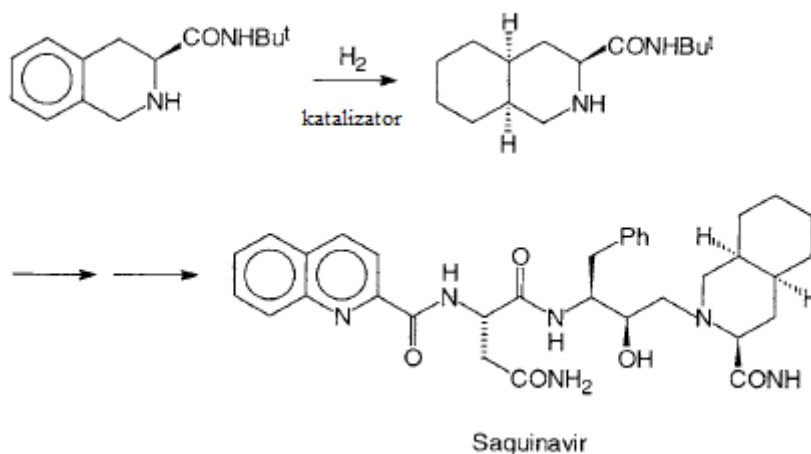
2.4. TRADICIONALNI KATALITIČKI PROCESI U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA

Katalitičke pretvorbe zavisno o tipu primijenjenog katalizatora i vrsti pretvorbe mogu biti homogene, heterogene i enzimatske.

2.4.1. Katalitička redukcija

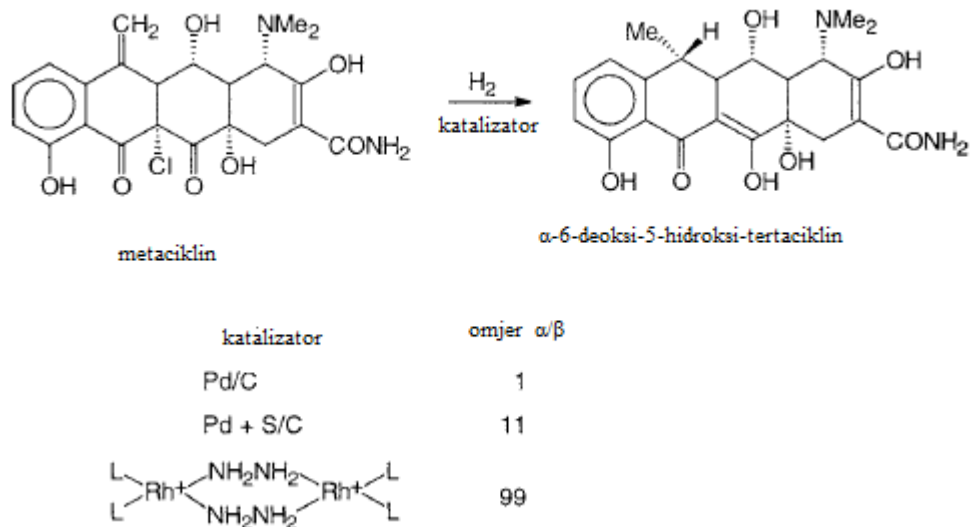
Katalitičko hidriranje i dehidriranje ima široku primjenu u proizvodnji finih kemikalija. Primjerice 10-20 % svih reakcijskih stupnjeva u sintezi vitamina uključuje katalitičko hidriranje. Selektivno katalitičko hidriranje glukoze u sorbitol prvi je korak u sintezi vitamina C.

Katalitička hidriranja su općenito izuzetno selektivne reakcije s gotovo potpunim iskorištenjem te se provode u kapljevitom agregatnom stanju pri relativno blagim uvjetima temperature i tlaka. Najčešće primjenjivani katalizatori su plemeniti metali, a kako se oni mogu regenerirati, gotovo da ne dolazi do nastajanja nezapaljivog otpada. Pri proizvodnji finih i specijalnih kemikalija sve se više popularizira proizvodnja kompleksnih molekula iz čega proizlazi potreba za katalitičkim hidriranjem, koje može biti kemo-, stereo- i regioselektivno. Slikovit primjer predstavlja sinteza intermedijera Roche HIV inhibitora proteaze *Saquinira*. Proizvodnja uključuje kemo- i diastereoselektivno hidriranje aromatskog prstena uz izbjegavanje racemizacije u stereogenim centrima supstrata.



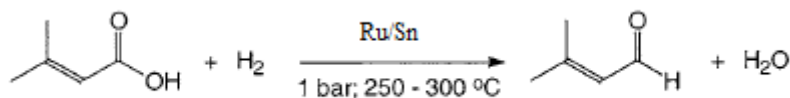
Slika 13. Sinteza intermedijerati tokom proizvodnje Saquinavira[6].

Ponekad se visoka kemo-, regio- i stereoselektivnost postiže primjenom homogenog katalizatora za hidriranje. Prikladan primjer predstavlja industrijska sinteza antibiotika tetraciklina. Homogeni katalizator koji se pritom primjenjuje je rodij koji je kemo- i regiospecifičan i pokazuje 99-postotnu selektivnost s obzirom na očekivani α -stereoizomer (slika 14).



Slika 14. Sinteza antibiotika tetraciklina[6].

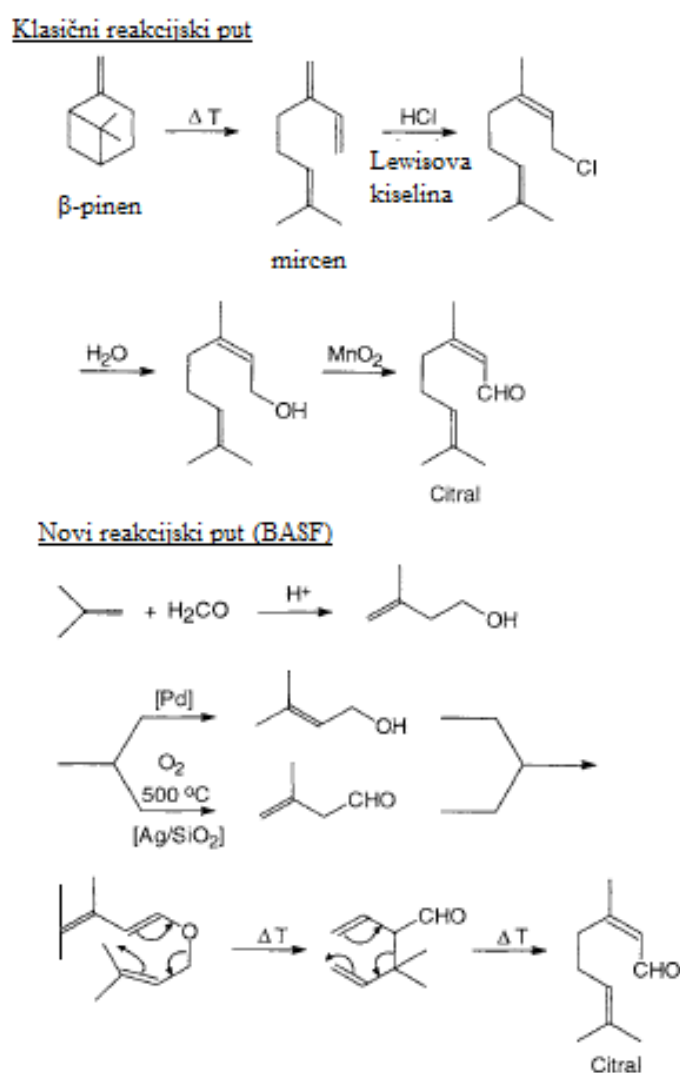
Iako je hidriranje dobro poznat katalitički postupak, još uvijek postoji mnogo prostora za daljnji razvoj i unaprjeđenje tog procesa. Tako su primjerice znanstvenici Rhone-Poluenc-a uspjeli provesti hidriranje karboksilnih kiselina u odgovarajuće aldehide, pri čemu se reakcija odigravala u plinskoj fazi u prisutnosti legure Ru/Sn kao katalizatora pri niskim temperaturama, budući da su karboksilne kiseline termički nestabilne (slika 15) [14].



Slika 15. Hidriranje karboksilne kiseline[14].

2.4.2. Katalitička oksidacija

Katalitička oksidacija kisikom intenzivno se primjenjuje uglavnom pri proizvodnji produkata u petrokemijskoj industriji. U nekim se slučajevima katalitička oksidacija može izravno primijeniti za sintezu finih kemikalija. Karakterističan primjer odnosi se na BASF proces za proizvodnju citrala, ključnog intermedijera za proizvodnju mirisa i vitamina A i E. Ključan stupanj odnosi se na katalitičku oksidaciju u plinskoj fazi, pri čemu se kao katalizator koristi srebro, slično kao i pri proizvodnji formaldehida iz metanola. Ovaj se proces tradicionalno provodio stehiometrijskom oksidacijom s MnO_2 počevši od β -pinena kao polaznog reaktanta (slika 16).

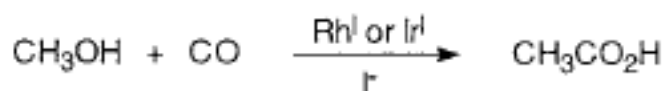


Slika 16. Dva načina dobivanja citrala [6].

U proizvodnji kemikalija opće namjene uglavnom se koristi molekularni kisik kao oksidans, međutim u proizvodnji finih kemikalija izbor oksidansa je malo proširen (vodikov peroksid, ozon, dušikova kiselina, itd.). Iako je skuplji od kisika, vodikov peroksid često se koristi kao oksidans pri proizvodnji finih kemikalija, jer se može jednostavno primjenjivati u uobičajenoj laboratorijskoj opremi (kotlasti reaktor). Osim cijene i jednostavne primjene na izbor oksidansa također utječe priroda sporednih produkata zbog njihovog mogućeg utjecaja na okoliš te postotak dostupnog kisika zbog izravnog utjecaja na učinkovitost procesa [6].

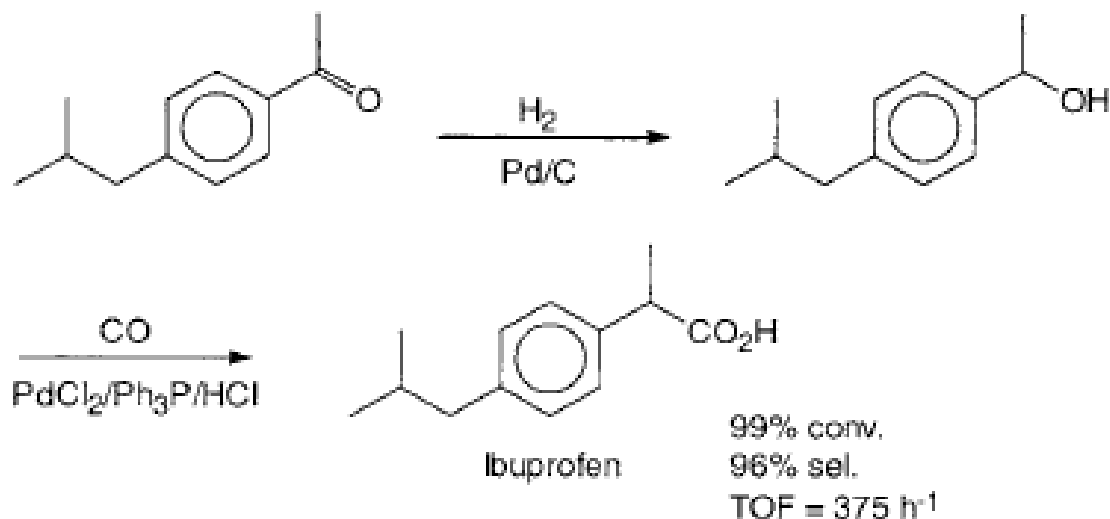
2.4.3. Katalitičko nastajanje C-C veza

Nastajanje C-C veza također je od velike važnosti u organskoj sintezi. Karboksilacija kao katalitička metoda nastajanja C-C veze izuzetno je važna, jer pokazuje visoku učinkovitost i selektivnost. Primjer takve sinteze je proizvodnja octene kiseline karbonilacijom metanola u prisutnosti rodija ili iridija kao katalizatora (slika 16).



Slika 16. Sinteza octene kiseline [6]

Sljedeći primjer takve reakcije jest Hoechst-Celaneseov proces za proizvodnju ibuprofena kojeg se ovim reakcijskim putem proizvodi približno 8000 tona godišnje. Proces se provodi u dva koraka (hidriranje i karbonilacija) sa stopostotnom učinkovitošću iz p-izobutilacetofenona i zamjenio je raniji postupak proizvodnje koji je zahtijevao više koraka i imao veći E-faktor (slika 17). Početna sirovina p-izobutilacetofenon proizvodi se Friedel-Craftsovom akilacijom izobutilbenzena i tekućeg fluorovodika. Reagensi i otapala u potpunosti se recikliraju i time se smanjuje nastajanje velike količine otpadnog aluminijevog klorida koji nastaje u klasičnoj Friedel-Craftsovoj akilaciji.



Slika 17. Sinteza ibuprofena[6].

2.4.4. Kataliza krutim kiselinama

Mnoge često primjenjivane reakcije u proizvodnji finih kemikalija podrazumijevaju primjenu jakih mineralnih ili Lewisovih kiselina (sumporna kiselina, aluminijev klorid i sl.). Kao rezultat toga nastaju otpadni tokovi koji sadrže velike koncentracije neutrošenih kiselina koje se ne mogu lako ukloniti i reciklirati. Pogodna zamjena tim topljivim mineralnim i Lewisovim kiselinama su obnovljive krute kiseline, poput zeolita i gline. Kao primjer može se navesti Friedel-Craftsovaakilacija, jedna od najviše primjenjivanih reakcija pri proizvodnji finih kemikalija. Za razliku od Friedel-Craftsove alkilacije, akilacija zahtijeva više od jednog ekvivalenta, primjerice, AlCl_3 ili BF_3 . Iako su zeoliti uspješno zamjenili problematične Lewisove i mineralne kiseline u aromatskim alkilacijama, u odgovarajućim su akilacijama teško razgradive. U Rhone-Poulenc-u su nedavno objavili prvi komercijalni primjer zeolitom katalizirane Friedel-Craftsove akilacije. Beta zeolit upotrebljava se kao katalizator u reaktoru s nepokretnim slojem katalizatora za akilaciju anisola octenim anhidridom pri proizvodnji p-metoksiacetofenona (slika 18). U originalnom je procesu korišten acetil-klorid u stehiometrijskom omjeru (1:1) s aluminijevim kloridom, pri čemu je nastajalo 4,5 kg vodenog efluenta (koji je sadržavao AlCl_3 , HCl , HCl , ostatke otapala i octenu kiselinu) po kilogramu produkta. Katalitička izvedba procesa rezultira nastajanjem 0,035 kg otpada (99% voda, 0,8 % octene kiselina, < 0,2 % organske tvari), nije potrebno otapalo, katalizator se može reaktivirati, a ukupni broj reakcija smanjen je sa dvanaest na dvije.

Navedeni proces uključuje relativno reaktivne aromatske supstrate, a da bi katalitička metoda bila višenamjenska, mora biti učinkovita u prisutnosti manje reaktivnih aromatskih supstrata. U ovom slučaju postoji problem adsorpcijske neravnoteže; polarniji akilirajući agens adsorbira se prije nego što aromatski supstrat dospije do aktivnog centra.

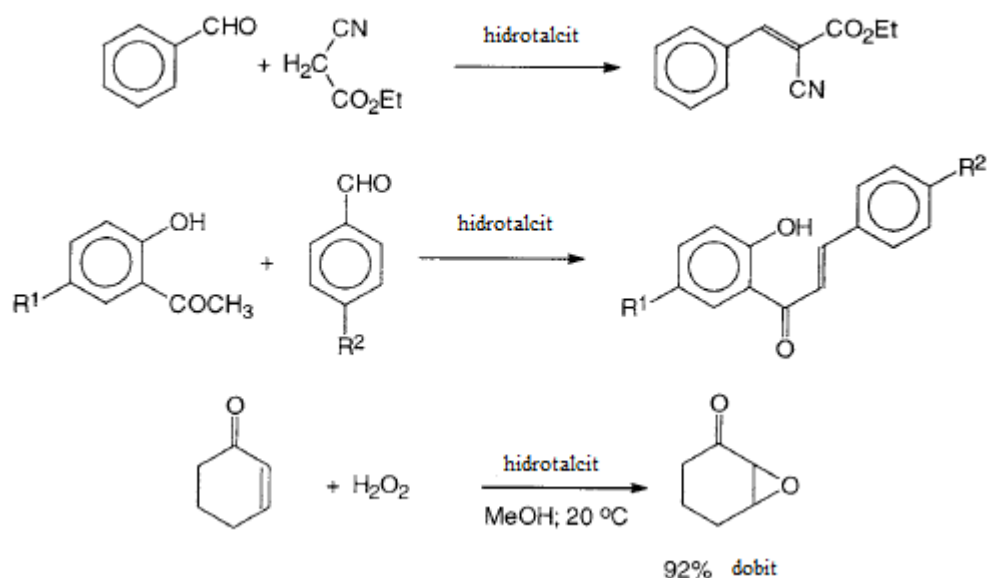


Slika 18. Akilacija katalizirana zeolitom i Friedel-Craftsova akilacija[6].

Primjer vrijedan spomena je i aromatsko nitriranje. Smjesa koncentrirane nitratne i sumporne kiseline rezultira nastajanjem značajnih efluenta i problemima vezanim uz njegovo zbrinjavanje da bi se izbjeglo onečišćenje. Kao alternativa sumpornoj kiselinu javlja se dealuminirani modernit koji katalizira nitriranje benzena sa 65%-tnom vodenom otopinom nitratne kiseline [6].

2.4.5. Kataliza krutim bazama

U praksi postoji relativno malo primjera komercijalne katalize s krutim bazama, međutim pozornost istraživača sve više se usmjerava na razvoj novog katalizatora koji može zamijeniti krute baze i to u sustavima koji se odnose na klasične organske reakcije, poput aldolne kondenzacije ili Michaelove adicije. Primjerice, hidrotalcitne gline sastoje se od pozitivno nabijenih brucitnih slojeva. Tijekom kalciniranja (toplinske obrade pri povišenim temperaturama) postaju aktivne kao im uobičajene krute baze pri aldolnoj i Knoevenagelovoj kondenzaciji (slika 19).

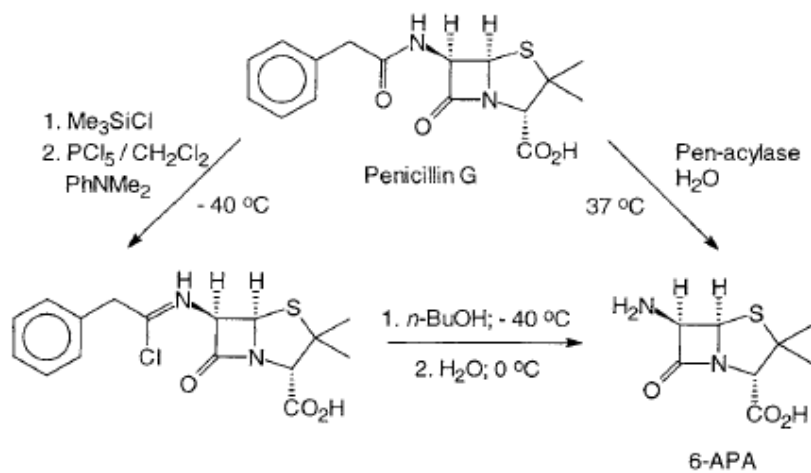


Slika 19. Kondenzacija katalizirana hidrotalcitom [6].

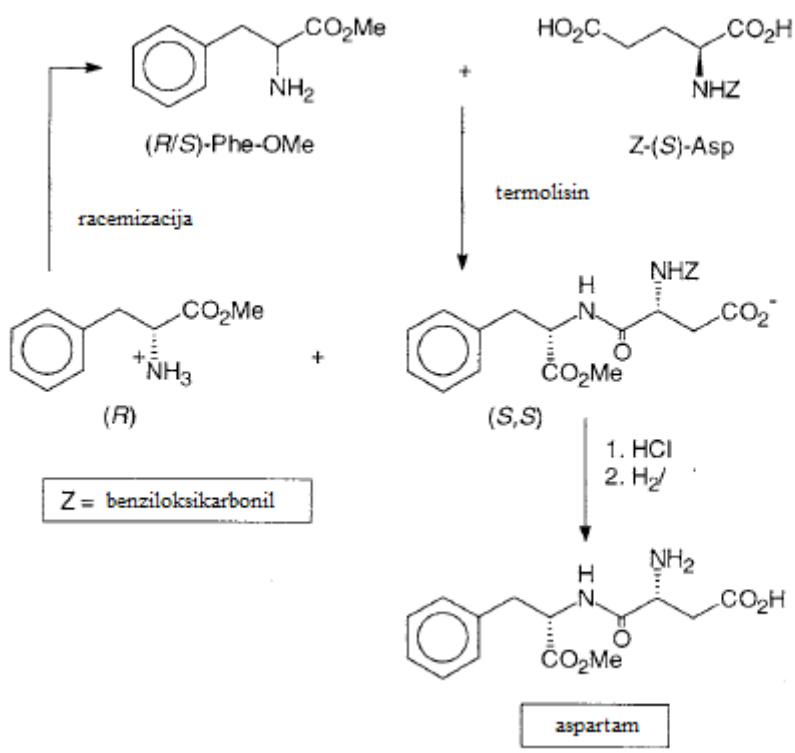
Novi pristup dizajnu krutih baza kao katalizatora odnosi se na imobilizaciju organske baze kovalentnom vezom na krutu površinu, a kao primjer može se navesti aminopropilirani SiO_2 koji se primjenjuje kao katalizator za Knoevenagelovu kondenzaciju [6].

2.4.6. Biokataliza

Enzimi su najbolji katalizatori za reakcije izbjegavanja upotrebe zaštite (maskiranja) funkcionalne skupine. Primjerice, enzimatska hidroliza penicilina G u 6-APA provodi se u jednom koraku pri sobnoj temperaturi, dok se kemijska deakilacija provodi u tri koraka pri temperaturi od $-40\text{ }^\circ\text{C}$ primjenom raznih reagensa u stehiometrijskom omjeru što rezultira većim E-faktorom (slika 19). Glavni razlog prelaska s kemijske na enzimatsku akilaciju je izbjegavanje primjene diklormetana kao otapala. Enzimatskim se procesom proizvodi na tisuće tona 6-APA godišnje. Daljnje prednosti biokatalize su njena kemo-, regio- i stereoselektivnost, dolazi do izražaja i pri proizvodnji umjetnog zaslađivača aspartama (slika 20).



Slika 19. Enzimatska nasuprot kemijske deakilacije penicilina G[6].

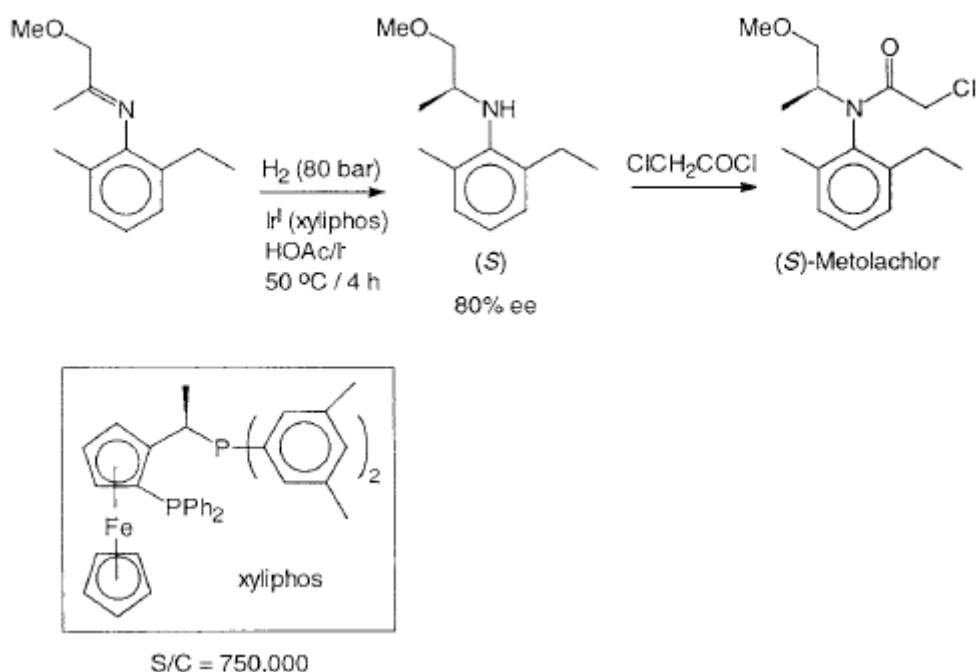


Slika 20. Dobivanje Aspartama biokatalizom[6].

Navedeni primjeri ukazuju na neke od brojnih pogodnosti koje pružaju biotransformacije u odnosu na konvencionalne kemijske procese, pri čemu se izvode u vodi pri blagim uvjetima s visokim stupnjem selektivnosti, izbjegavajući primjenu organskih otapala, a samim time izbjegava se i nastajanje neželjenih otpadnih tokova [6].

2.4.7. Enantioselektivna kataliza

Enantioselektivna kataliza predstavlja još jedno u nizu dostignuća industrije finih kemikalija kojoj je cilj razvoj produkata poput lijekova, pesticida, itd., pri čijoj proizvodnji nastaje manje neželjenih sporednih produkata. Razvoj enantioselektivne katalize rezultirao je povećanjem interesa za enzime i/ili kiralne metalne komplekse. Kao primjer se može navesti asimetrična sinteza u Takasago procesu pri proizvodnji 1-mentola, važnog produkta u industriji mirisa i okusa. Ključan je korak izomerizacija, prokiralnog enamina u kiralni amin katalizirana s Rh-Binap. Sljedeći primjer katalitičke učinkovitosti odnosi se na sintezu optički aktivnog herbicida (s)-metolaklor asimetričkim hidriranjem prokiralnih imina katalizirana kompleksom iridij-ferocenildifosfinom. Ovim se procesom godišnje proizvede nekoliko tisuća tona (S)-metolaklora, a omjer supstrata i katalizatora iznosi 75 000, što rezultira visokom učinkovitošću (slika 21) [6].

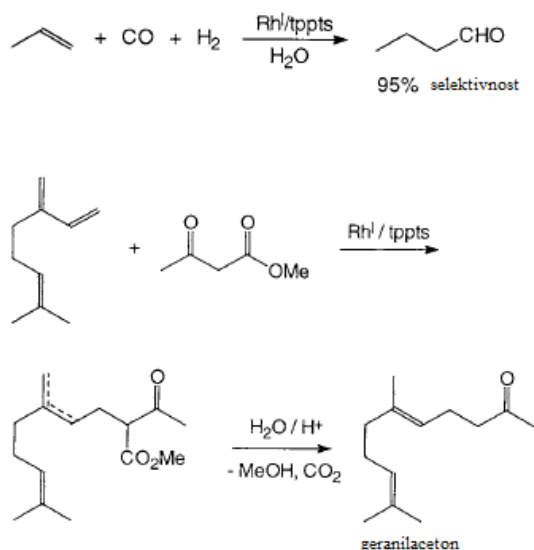


Slika 21. Sinteza (S)-metolaklora[6].

2.4.8. Odabir otapala - katalitička konverzija uz vodu kao otapalo

Homogeni (metalni) katalizatori aktivniji su i/ili selektivniji od heterogenih, no velik im je nedostatak nemogućnost uporabe i recikliranja katalizatora. Prema tome, idealni katalizator trebao bi biti kombinacija visoke aktivnosti i selektivnosti homogenog katalizatora i lakoće uporabe i recikliranja heterogenog katalizatora. Novost u postizanju tog cilja je provođenje reakcije u tekućem dvofaznom sustavu, pri čemu se katalizator nalazi u jednoj fazi (npr. voda), a produkt se otapa u drugoj (organskoj) fazi. Nakon toga katalizator se odvaja od produkta (i reaktanata) jednostavnom separacijom. Važnost ovog pristupa nalazi se u činjenici da omogućava rješavanje važnog ekološkog problema, koji se odnosi na primjenu odgovarajućeg otapala u organskim reakcijama. Uporaba kloriranih otapala, koja su obično prvi izbor u brojnim organskim reakcijama značajno je smanjena. Najbolja i najprihvatljivija opcija po okoliš odnosi se na izbjegavanje primjene otapala, a ukoliko se to ne može izbjeći preferira se primjena vode kao otapala. Voda je nezapaljiva, netoksična, jeftina i dostupna je.

Primjer primjene vodenog dvofaznog sustava je Ruhrchemie/Rhone-Poulencov proces hidroformilacije propilena u n-butanal, koji se zasniva na primjeni rodijeveg kompleksa trisulfoniranog trifenilfosfina (tppts) kao katalizatora koji je topljiv u vodi. Isti se kompleks koristi pri proizvodnji intermedijera geranil acetona putem reakcije mircena sa metilacetoacetatom u dvofaznom sustavu prilikom proizvodnje vitamina A (slika 22)[6].

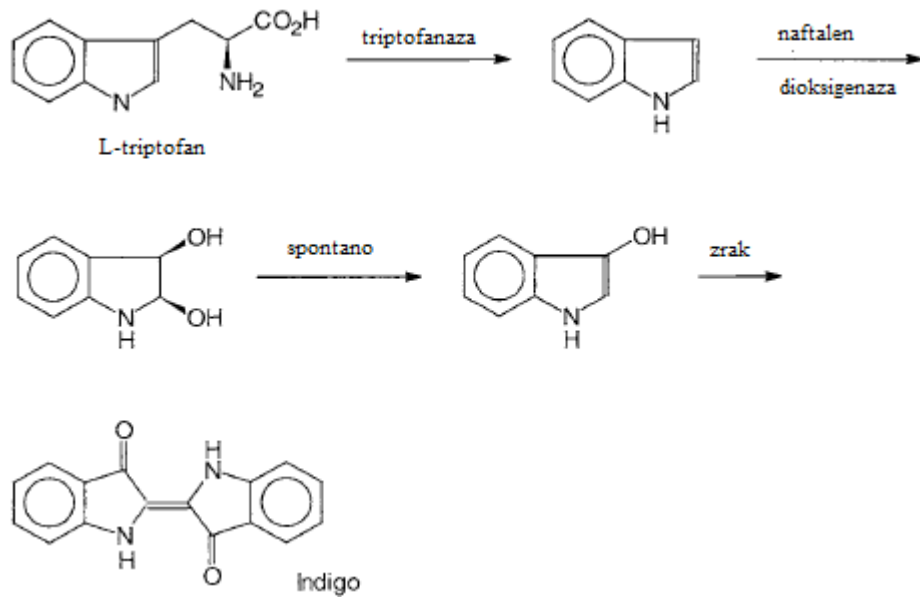


Slika 22. Rhone-Poulencov proces za dobivanje geranilacetona[6].

2.4.9. Integracija procesa

Glavni problem pri skupoj proizvodnji finih kemikalija nalazi se u složenosti procesa, što ukazuje da je zbog ekonomskih razloga potrebno smanjiti broj procesnih jedinica prikladnom integracijom procesa. To može podrazumijevati npr. integraciju kemijskih i biokatalitičkih postupakasa separacijskim (katalitičkim) procesom. Pojednostavljenjem procesa, npr. integracijom reakcijskih i separacijskih stupnjeva u jednu jediničnu operaciju ostvaruju se značajne ekonomske prednosti, kao i prednosti vezane uz zaštitu okoliša. Neke tvrtke uspješno integriraju kemo- i biokatalitičke transformacije u višestupnjevitim sintezama. Zanimljiv je primjer Lonza proces za proizvodnju nikotinamida. Sirovina, 2-metilpentan-1,5-diamin, proizvodi se hidriranjem 2-metilglutaronitrila, sporednog produkta pri proizvodnji najlon-6,6intermedijera hidrocijaniranjem butadiena. Proces uključuje zeolitom kataliziranu ciklizaciju u parnoj fazi, nakon čega slijedi dehidriranje katalizirano paladijem, amoksidacija parne faze s NH_3/O_2 na oksidnom katalizatoru i na kraju enzimatska hidroliza nitrila u amid.

Sljedeći primjer integracije procesa proizvodnju bojila indigo. Princip proizvodnje indiga nije se mijenjao od prve komercijalne sinteze, od prije više od sto godina. Mitsui Toatsu razvio je proces koji se provodi u dva stupnja, pri čemu se indol proizvodi reakcijom etilen glikola s anilinom srebro kao katalizator. Ovaj će se okolišno prihvatljiv proces u budućnosti morati zamjeniti još „zelenijim“ procesom: fermentacijom glukoze. Genencor je nedavno otkrio metodu konverzije L-triptofana u indigo primjenom rekombinantnog soja *E.coli*. S obzirom da se triptofan može proizvesti fermentacijom glukoze, moguća je njegova izravna konverzija u indigo (slika 23) [6].



Slika 23. Genecorov proces dobivanja indiga[6].

3. RASPRAVA I PERSPEKTIVNI DIO

3.1. METODOLOGIJA INTENZIFIKACIJE PROCESA

U novije vrijeme sve češće se susrećemo s postignućima koja izlaze iz okvira „tradicionalnoga“ kemijskog inženjerstva, a uglavnom se zasnivaju na primjeni novog pristupa poznatog pod nazivom *intenzifikacija procesa*. Znanstvenici i inženjeri na uglednim sveučilištima i industrijskim istraživačkim centrima intenzivno rade na otkriću novih procesnih uređaja i tehnika, koji predstavlja velik iskorak u odnosu na dosadašnja saznanja o kemijskim procesnim postrojenjima i omogućavaju razvoj integriranih, sigurnijih, energetski učinkovitijih i ekološki prihvatljivijih tehnologija. Zahvaljujući snažnom razvoju znanosti i sve većem interesu javnosti za ovo područje, intenzifikacija procesa postepeno se počinje izdvajati kao nova disciplina unutar kemijskog inženjerstva.

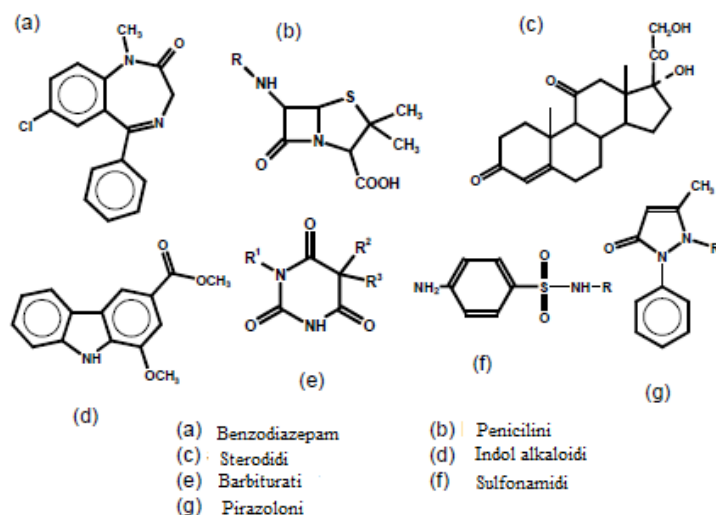
Intenzifikacija procesa (engl. *processintensification*, PI), prvi put se spominje 1970-tih, a potaknuta je potrebom za značajnim smanjenjem kapitalnih troškova proizvodnje. Prema jednoj od prvih definicija, intenzifikacija procesa smatra se novom strategijom koja podrazumijeva značajno smanjenje fizičke veličine kemijskog postrojenja uz istovremeno postizanje željenih ciljeva proizvodnje. S vremenom su se pojavile i druge definicije koje se nisu zasnivale isključivo na smanjenju veličine postrojenja ili pojedinih procesnih uređaja, nego i na povećanju proizvodnih kapaciteta s obzirom na volumen procesnih uređaja, smanjenju potrošnje energije po toni produkta te značajnom smanjenju nastajanja otpada i/ili sporednih produkata. U skladu s takvim tumačenjima prema novijim definicijama pod intenzifikacijom procesa podrazumijevaju se sve istraživačke aktivnosti u području kemijskog inženjerstva koje dovode do otkrića i razvoja znatno manjih, čistih, energetski učinkovitih i održivih tehnologija. Treba napomenuti da se nove kemijske sinteze ili promjene u sastavu katalizatora ne razmatraju u okviru koncepta intenzifikacije procesa, bez obzira na značajne promjene do kojih mogu dovesti u odnosu na postojeće tehnologije, uključujući i povećanje ukupne učinkovitosti procesa. Osnovna zamisao na kojoj se zasniva intenzifikacija procesa je integracija tokova mase i energije. Međutim, intenzifikacija procesa ne može se poistovjetiti s poboljšanjima koja su rezultat optimiranja ili integracije procesa. Isto tako, kod intenzifikacije procesa naglasak nije na racionalizaciji i poboljšanju ekonomičnosti procesa, nego na razvoju održivih tehnologija utemeljenih na inovacijama i novim inženjerskim rješenjima.

Intenzifikacija procesa u širem smislu uključuje dva osnovna inženjerska pristupa:

a) **razvoj novih procesnih uređaja** (npr. nove izvedbe reaktora i procesnih uređaja kojise razlikuju od tradicionalnih izvedbi, a omogućavaju intenzivno miješanje, prijenos topline i mase i sl.) te

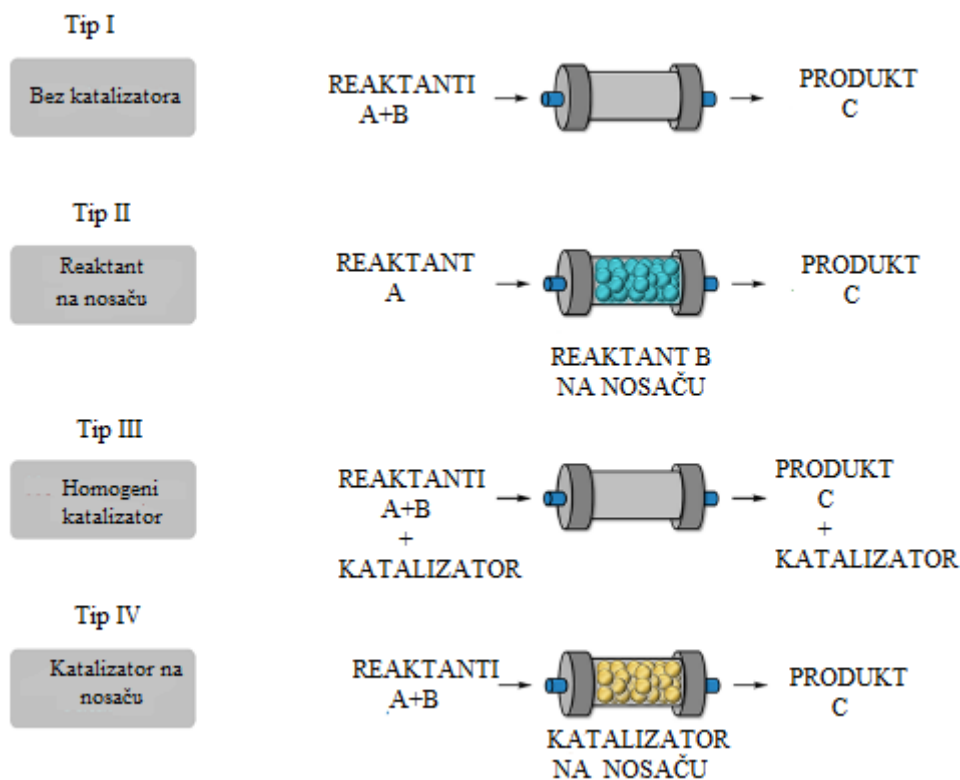
b) **razvoj novih procesnih metoda i/ili tehnika** (npr. nove ili hibridne separacije, integraciju reakcije i separacije, izmjenu topline i fazni prijenos u tzv. višenamjenskim reaktorima (reaktori s reverznim tokom, reaktivna destilacija, reaktivna ekstrakcija, membranski reaktori, gorivne ćelije i sl.), tehnike koje primjenjuju alternativne izvore energije (npr. Sunčeva energija, ultrazvuk, mikrovalovi, plazma tehnologija i sl.) te primjenu novih metoda vođenja i razvoja procesa (npr. namjerno izazvana nestacionarnost procesa). Takav pristup koji se oslanja na primjenu metodologije intenzifikacije procesa omogućava značajan napredak u području (bio)kemijske proizvodnje i procesuiranja (pretvorbe) tvari.

Unatoč činjenici da se organska sinteza u farmaceutskoj industriji tradicionalno provodi u šaržnim izvedbama reaktora, u novije vrijeme sve je veći interes za kontinuiranom proizvodnjom. Do prije nekoliko godina, kontinuirani procesi bili su privilegija petrokemijske industrije i masovne proizvodnje kemikalija opće namjene, jer su se unutar tih industrija specijalizirana postrojenja pokazala ekonomski najisplativijima. Primjena kontinuiranih procesa popularizirala se i u proizvodnji finih kemikalija, posebice aktivnih farmaceutskih sastojaka [12]. Aktivni farmaceutski sastojci su organske molekule sintetizirane i modificirane da bi omogućila proizvodnja medicinskih produkata i obuhvatio širok sektor lijekova. Na slici 24.prikazani su neki primjeri aktivnih farmaceutskih supstanci [12].



Slika 24. Primjeri farmaceutski aktivnih sastojaka [12]

Iako se većina proizvodnje u farmaceutskoj industriji provodi u kotlastim i protočno kotlastim reaktorima, interes za kontinuiranom proizvodnjom je sve veći, međutim nove tehnologije nisu orijentirane isključivo na sintezu organskih molekula. Znanstvenici Novartis-MIT centra za kontinuiranu proizvodnju zabilježili su izvanredne rezultate pri proizvodnji API-a, aliskiren hemifumarata. Navedeni proces počinje pripremom intermedijera i nastavlja kontinuiranom reakcijom, što podrazumijeva da se izuzev transformacija i separacija, procesi kristalizacije, sušenja i formulacije također provode integrirano i jednom u potpunosti automatiziranom procesu. O impresivnosti navedenog procesa govori podatak da Novartis-MIT postrojenje proizvodi 100 g/h aliskirena putem dva osnovna stupnja koji uključuju nastajanje API soli i kristalizaciju. Kada bi se komercijalizirao kontinuirani reaktor dobivalo bi se 188 tona API-a godišnje. Nadalje, dok je u kotlastom reaktoru za uspješnom provođenje reakcije potrebno 48 sati, kontinuiranim procesom u uvjetima refluksa reakcija se može završiti u vremenu od jednog sata u uvjetima bez prisutnosti otapala. Dobiveni rezultati ukazuju da je automatizirani kontinuirani proces i ekološki znatno povoljniji. Novootkriveni interes prema cijevnim reaktorima može se objasniti osnovnim značajkama takvih reaktora. U laboratorijskim uvjetima, obično se kontinuirani reaktor odnosi na tzv. mikroreatore, tj. uređaje malenog promjera kanala u kojima se reakcija provodi pod strogo kontroliranim uvjetima. Zanimljiva je značajka takvih uređaja učinkovit prijenos topline i tvari, što omogućava učinkovito ubrzavanje reakcije čime je i ukupna produktivnost procesa značajno poboljšana.



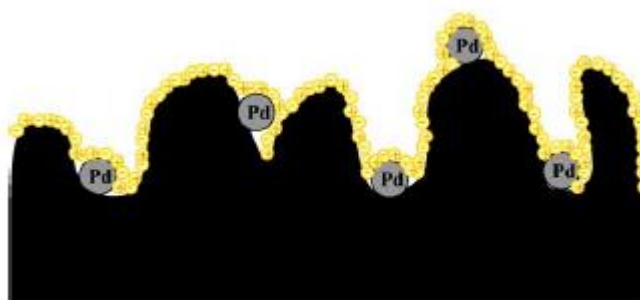
Slika 25. Različite izvedbe kontinuiranih reaktora [13].

Parametri procesa poput temperature, tlaka ili protoka puno se jednostavnije kontroliraju i nadziru, što rezultira pouzdanijim procesom. Zbog malog volumena, uvjeti reakcije se brzo i lako mogu provjeriti i optimirati, a nakon što su optimirani, cijeli proces se lako prevodi na veće mjerilo (engl. *scale-up*). Općenito je uvećanje procesa izazovan zadatak, jer se pritom može javiti velik broj problema poput neplaniranih reakcija, nastajanja sporednih produkata, neučinkovitog miješanja, itd. Zahvaljujući malom volumenu reaktanata, u mikroreaktoru se izbjegavaju sigurnosni problemi, problemi vezani uz rukovanje s opasnim supstancama i sl.. Osim navedenog, mali su reaktorski volumeni učinkovitiji, jer se smanjuje vrijeme reakcije i troškovi procesa. Uz sve navedene pogodnosti, kontinuirani procesi ubrzano se populariziraju, posebice kao opcija za sintetiziranje API-ova ili njihovih intermedijera [13].

Dobar primjer prelaska sa šaržnog na kontinuirani proces je imobilizacija katalizatora pomoću ionske kapljevine. Ionske kapljevine (IT) u katalizi privlače sve više pažnje u okviru kemijskog inženjerstva. To su ionski spojevi koji se sastoje od velikog organskog kationa s mogućnošću delokalizacije naboja i relativno velikog anorganskog aniona.

Glavna razlika između IT i običnih ionskih spojeva je značajno niža temperatura taljenja, primjerice NaCl ima temperaturu taljenja 801 °C, dok je IT-ima temperatura taljenja nešto niža od sobne temperature. Nadalje, većina ih ima neznatan tlak isparavanja (10^{-8}), tekuće su u širokom rasponu temperature, imaju jedinstvena svojstva otapanja, što znači da postoji raznolikost polarnih i nepolarnih spojeva koje su u njima topljive te pokazuju dobru ionsku provodljivost. Usprkos prethodno navedenom, njihovu širu industrijsku primjenu sprečavaju ekonomski aspekti i cijena proizvodnje, ograničeno znanje kemijskih i fizikalnih svojstava i upitna biorazgradivost.

Istraživanje IT-a privlači sve više pozornosti u svijetu znanosti. Kataliza je područje u kojem su ionske kapljevine pokazale veliki potencijal zbog mogućnosti ubrzavanja reakcije. Iskorištenje specijalnih značajki IT-a njihovom imobilizacijom u malim koncentracijama na krutu površinu predstavlja zanimljivu opciju (engl. *Supported ionic liquid catalysts, SILCA*). Iako je metoda predviđena za šaržnu proizvodnju, koncept je uspješno primjenjen u trofaznom kontinuiranom procesu pri hidriranju citrala. SILCA, ionska kapljevina kao katalizator na nosaču, specijalna je vrsta katalizatora koja je razvijena početkom tisućljeća. Sastoji se od tri različita dijela. Prvi dio je porozni kruti nosač koji može biti od aluminijskog oksida, aktivnog ugljika itd., drugi dio je tanki sloj ionske kapljevine koja je imobilizirana na nosaču, a treći dio je sam katalizator koji se brzo otapa u sloju IT. Katalizator sadrži nanočestice paladija koje se imobiliziraju na aktivni ugljen, kao što je prikazano na slici 26. Slika predstavlja SILCA-u koja je korištena pri hidriranju. Crno područje odnosi se na aktivni ugljen, žute točke predstavljaju katione i anione ionske kapljevine, a sive kuglice su nanočestice paladija [15].



Slika 26. SILCA [15].

Selektivno hidriranje α , β -nezasićenih aldehida, ketona i estera omogućava proizvodnju zanimljivih produkata koji se mogu koristiti pri proizvodnji parfema, farmaceutika i sintezi organskih intermedijera poput, primjerice proizvodnje citrala. Sam citral i produkti hidriranja intenzivno se primjenjuju pri proizvodnji parfema i finih kemikalija.

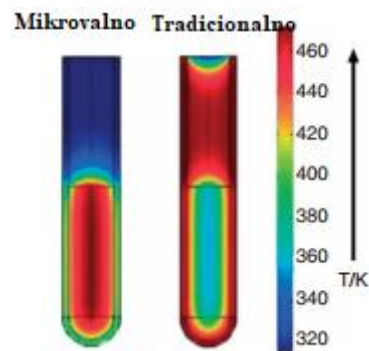
3.2. NOVE TEHNOLOGIJE U PROIZVODNJI FINIH KEMIKALIJA

3.2.1. Proizvodnja finih kemikalija kemijskim pretvorbama sporednih produkata i agro-otpada

Budućnost mnogih biorafinerija ovisi o iskorištenju kemijske i materijalne vrijednosti biomase. Ostaci, otpad i sporedni produkti agro-hrane predstavljaju obnovljiv izvor sirovine, ne samo za proizvodnju energije/goriva, već i za ekstrakciju i pripremu finih kemikalija. Biotransformacije su dragocjena alternativa za proizvodnju finih kemikalija iz biomase; provode se u blagim uvjetima i izrazito su selektivne, što pogoduje mješavinama polifunkcionalnih molekula, kao što su saharidi, lipidi, peptidi, proteini, itd. Upotrebom tehnologija prihvatljivih za okoliš osiguravaju se „zeleni“ i održivi produkti koji su u skladu sa standardima propisanih od strane EU i SAD-a. Biokataliza se, kao što je već spomenuto, provodi u industriji proizvodnje farmaceutika i njihovih intermedijera, finih kemikalija i prehrambenih proizvoda. Iako je primjena na industrijskoj razini još uvijek ograničena, enantioselektivnost ju je pretvorila u odličan alat za sintezu. Biokatalizatori su također doživjeli procvat zahvaljujući izuzetnom napretku postignutom zadnjih desetak godina u poljima proteinskog inženjerstva, bioprocenog inženjerstva i molekularne biologije. Tradicionalne prepreke biotransformacija poput slabe stabilnosti, niske produktivnosti i niske aktivnosti u organskim otapalima, većinom se mogu premostiti upotrebom metoda poput proteinskog inženjerstva, imobilizacije enzima i stanice, metaboličkog inženjerstva i membranskih reaktora.

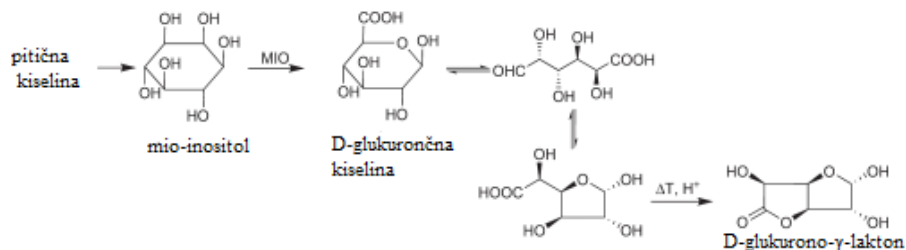
Ekstrakcija vrijednih kemikalija iz biomase mogao bi postati početni stupanj mnogih budućih biorafinerija. Primjerice, predstavlja prvu fazu u svim trenutnim procesima obrade uljanica i u „zelenim“ biorafinerijama, a odgovarajući produkti, s brojnim područjima primjene, mogu biti ekstrahirani iz usjeva pšenice, ječma, trava i drvenog iverja.

Miscantus je primjer trave koja se obrađuje superkritičnim ugljičnim dioksidom ($ScCO_2$) koji omogućava proizvodnju bez nastajanja otpadnih otapala. Iako biokonverzija polako zauzima dominantno mjesto u industriji, treba obratiti pažnju i na termokemijske konverzije. Piroliza je toplinska razgradnja biomase koja se provodi bez prisutnosti kisika. Ovaj termokemijski proces stvara tekuće, krute i plinovite produkte čija relativna kvantiteta ovisi o metodi pirolize i procesnim parametrima, poput temperature, tlaka, vremenu i količini topline. U industriji je trenutno naglasak na brzjoj pirolizi, koja kao produkt daje velike količine bio-ulja, koje se može iskoristiti kao gorivo. Piroliza zahtijeva suhoću tvari, odnosno udio vode manji od 10%, što zahtijeva dodatni utrošak energije tijekom prethodnog sušenja. „Zelenija“ alternativa je mikrovalno zagrijavanje s ciljem sušenja biomaterijala. Ovaj postupak omogućava homogeno zagrijavanje uzorka, što omogućava bolju kontrolu procesa i potencijalne energetske uštede, kao što je prikazano na slici 23 [16].



Slika 23. Usporedba mikrovalnog i tradicionalnog zagrijavanja biomase [16].

U navedenoj su industriji popularne reakcije modificiranja karbohidrata, lipida i glicerola, proteina te derivata fenola. Zanimljiv je primjer proizvodnja D-glukurono- γ -laktona GGL-a iz otpada kukuruza. To je komercijalno vrijedna molekula koja ima mnoge pozitivne zdravstvene učinke, poput protuupalnog djelovanja na kožu te smanjenja koncentracije plazme i kolesterola. Cargil je nedavno predstavio metodu dobivanja GGL-a iz mio-inositola, substrata koji se lako dobiva hidrolizom pitične kiseline iz otpada kukuruza.



Slika 24. Dobivanje D-glukurono- γ -laktona iz pitične kiseline.

Prevođenje sporednih produkata i otpada agro-hrane biokatalizom u komercijalno vrijedne molekule potiče veliki interes i stvara nove mogućnosti razvoja. Iako su biokatalitički procesi na industrijskoj razini još uvijek relativno rijetki, utjecaj modernih tehnologija može imati značajan utjecaj na budućnost i ostvarivanje potencijala biotransformacija [16].

3.2.2. Upotreba cijanobakterija u proizvodnji finih kemikalija

Znanstvenici Mikrobielle Biotechnologie uspjeli su genetski modificirati cijanobakterije stvarivši pritom stanice sposobne proizvoditi enzime potrebne za proizvodnju finih kemikalija. Cijanobakterije također osiguravaju energiju potrebnu enzimima procesom fotosinteze. Ideja procesa je odvojiti kemijsku energiju fiksiranja ugljika i izravno ju upotrijebiti za kemijske reakcije. Znanstvenici su proučavali kako cijanobakterije kataliziraju isključivo sintezu željenog kemijskog produkta i zaključili da se cijanobakterije ponašaju jako selektivno. Mnogi katalitički procesi osim željenog produkta također dovode do nastajanja zrcalno simetričnog „blizanca“. Eksperimenti su pokazali da se enzimi stranih organizama također mogu uspješno ugraditi u cijanobakterije, što znači da se proces može upotrebljavati u različite svrhe i sa svrhom daljnjeg napretka procesa proizvodnje [17].

4. ZAKLJUČAK

Iako se organska sinteza u farmaceutskoj industriji tradicionalno provodila u šaržnim reaktorima, zbog potrebe za razvojem novih naprednijih tehnologija i procesa sve je veći interes za kontinuiranom proizvodnjom. Primjena kontinuiranih procesa, koji izlaze iz okvira tradicionalnog, zasniva se na primjeni metodologije intenzifikacije procesa koja se ubrzano razvija zahvaljujući snažnom razvoju znanosti. Intenzifikacija procesa javila se zbog sve strožijih zakona i zahtjeva vezanih uočavanja okoliša, energetske učinkovitost i održivost, a provodi se razvojem novih procesnih uređaja i metoda.

Primjena kontinuiranih procesa postala je u novije vrijeme izuzetno popularna u proizvodnji finih kemikalija, posebice pri proizvodnji aktivnih farmaceutskih sastojaka, poput organskih molekula sintetiziranih ciljem proizvodnje brojnih medicinskih produkata i lijekova, poput penicilina.

Automatizirani kontinuirani procesi ekološki su znatno povoljniji, a ukupna produktivnost takvih procesa znatno je poboljšana, što dovodi do inovativnosti i daje novi smisao takvom načinu proizvodnje finih kemikalija.

5. POPIS SIMBOLA I SKRAĆENICA

API – aktivni farmaceutski sastojci, *engl. Active Pharmaceutical Ingredients*

E_a - energija aktivacije , J

UV – ultraljubičasto

BASF – Badische Anilin & Soda-Fabrik

IT – izmjenjivač topline

SILCA - ionska kapljevina kao katalizator na nosaču, *engl. Supported ionic liquid catalyst*

GGL – Glucurono-3,6-lakton

6. LITERATURA

1. http://www.fzoeu.hr/hr/zastita_okolisa/ (pristup 12. lipnja 2018.)
2. <https://www.eea.europa.eu/hr/articles/kemikalije-u-europi-razumijevanje-utjecaja> (pristup 12. lipnja 2018)
3. http://www.grupa22.hr/wp-content/uploads/2014/11/Zelena-industrijska-politika-zoran_final.pdf (pristup 12. lipnja 2018.)
4. R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Process. Res. Dev.*, 20 (2016) 2-25.
5. <https://archive.epa.gov/compliance/resources/publications/assistance/sectors/web/pdf/print.pdf> : EPA, Profile of the pharmaceutical manufacturing industry, Office of Compliance Sector Notebook Project, U.S. Environmental Protection Agency, 1997. (pristup 26. travnja 2018.)
6. A. Cybulski, M.M. Sharma, J.A. Moulijn, R.A. Sheldon, *Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering*, Elsevier Science & Technology Books, December 2001.
7. K.J. Carpenter, Chemical reaction engineering aspects of fine chemicals manufacture, *Chemical Engineering Science* 56(2001) 305-322.
8. Z. Gomzi, *Kemijski reaktori*, HINUS, Zagreb 1998., str.228-229.
9. <http://ch302.cm.utexas.edu/kinetics/catalysts/catalysts-all.php> (pristup 6. svibnja 2018.)
10. H. U. Blaser, Heterogeneous catalysis for fine chemicals production, *Catalysis Today*, 60 (2000) 161-165.
11. J.P. Noronha, M.T.B. Crespo, I.A.C. Pereira, Biogenic platinum and palladium nanoparticles as new catalysts for the removal of pharmaceutical compounds, *Water Research* (2016) 1-9.
12. Reference Document on Best Available Techniques for the Manufacture of Organic Fine Chemicals, European Commission, August 2006 13.
13. R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products*, Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano Via Golgi 19, I-20133 Milano Italy, *Org. Process Res. Dev.* 2016

14. T. Yokoyama, N. Yamagata, Hydrogenation of carboxylic acids to the corresponding aldehydes, *Applied Catalysis A: General* 221 (2001) 227-239.
15. P. Virtanen, J.P. Mikkola, E. Toukoniitty, H. Karhu, K. Kordas, K. Eranen, J. Warna, T. Salmi, Supported ionic liquid catalysts- From batch to continuous operation in preparation of fine chemicals, *CatalysisToday* (2009) 144-148.
16. F. Molnari, D. Romano, R. Villa, J. Clark, *Production of Fine Chemicals by (Bio)Transformation of Agro-Food Byproducts and Wastes*, 2011 Elsevier, P 1-2.
17. Ruhr-University Bochum, 2016., Found on Special Chem Adhesives and Sealants Formulation, 6 Apr 2016

7. ŽIVOTOPIS

█ gdje je pohađala osnovnu školu "Tituš Brezovački" i opću gimnaziju "Lucijan Vranjanin". Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije upisala 2013. Godine, studij Ekoinženjerstvo. Tijekom studiranja volontirala i radila (izvan struke), a stručnu praksu odradila u Fondu za zaštitu okoliša i energetske učinkovitost. Od stranih jezika koristi se engleskim. Poznaje rad na računalu (Microsoft word, Excel, PowerPoint te programski paket Matlab).