

<https://doi.org/10.15255/KUI.2022.056>

KUI-49/2023

Pregledni rad

Prispjelo 28. rujna 2022.

Prihvaćeno 3. studenoga 2022.

Organske reakcije u vodi

D. Gašo-Sokač, V. Bušić,* D. Zobundžija i M. Habuda-Stanić

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek,
Ul. Franje Kuhača 18, 31 000 OsijekOvo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License

Sažetak

Velik je izazov provoditi organske reakcije u vodi. U posljednjem desetljeću broj znanstvenih istraživanja koja se bave proučavanjem vode kao zelenog otapala nastavio je eksponencijalno rasti. Osim što je jeftina, voda nije štetna za okoliš, a ponekad daje potpuno neočekivanu reaktivnost u kemijskim reakcijama. Postoji širok raspon organskih reakcija koje se mogu odvijati u vodi: od uobičajenih oksidoredukcijskih reakcija, reakcija koje uključuju karbokatione, pericikličkih reakcija, reakcija prijelaznih metala itd. Organske reakcije u vodenom mediju primjenjuju se u kemiji ugljikohidrata i kemijskoj modifikaciji biomolekula. U novije vrijeme voda se upotrebljava kao medij u mikrovalnoj sintezi.

Ovaj pregledni rad daje uvid u važnost ovog područja budući da se organske reakcije u vodi kao otapalu odvijaju po principima zelene kemije.

Ključne riječi

Zelena kemija, voda, organske reakcije

1. Uvod

Organska se otapala svakodnevno upotrebljavaju u brojnim industrijskim procesima te pri provođenju organskih sinteza. Važna su zbog otapanja polaznih krutih komponenata, prijenosa topline i mase te u pročišćavanju i izolaciji finalnog produkta. Kako je većina konvencionalnih organskih otapala toksična, zapaljiva i korozivna, uzrokuje brojne negativne učinke na ljude i okoliš. U posljednje se vrijeme pozornost pridaje "zelenoj kemiji" i uporabi tzv. "zelenih" otapala. Prema načelima zelene kemije, otapalo treba biti kemijski i fizički stabilno, nezapaljivo, male hlapljivosti, jednostavno za uporabu te jednostavno za recikliranje s mogućnošću ponovne uporabe. S obzirom na navedeno, zbog netoksičnosti i nezapaljivosti te dostupnosti i niske cijene, voda se nameće kao najbolji izbor. Premda se voda kao otapalo zanemaruje u organskoj kemiji zbog ograničavajućih čimbenika poput slabe topljivosti organskih i organometalnih spojeva te zbog visokih energetskih zahtjeva prilikom njezina uklanjanja u postupku izolacije produkta, svakako bi se trebala istražiti kao otapalo za pojedine reakcije. Otkad su istraživanja Diels-Alderovih reakcija pokazala da se te reakcije mogu znatno ubrzati uporabom vode umjesto organskih otapala, porastao je interes brojnih znanstvenika za uporabu vode kao otapala u organskoj sintezi.¹ Nakon prvih saznanja uporaba vode sve se više počela istraživati, a voda upotrebljavati kao otapalo među ostalim i zbog toga što je jeftina i okolišno prihvatljiva.² Pokazalo se da u nekim reakcijama zbog hidrofobnih učinaka uporaba vode kao otapala ne samo da ubrzava reakcije nego i povećava selektivnost čak i kad su reaktanti slabo topljivi ili netopljivi u vodi.^{3,4} Spojevi topljivi u vodi mogu se upotrebljavati izravno bez potrebe za derivatiza-

cijom i funkcionalizacijom strukture, a katalizatori topljivi u vodi mogu se ponovno upotrijebiti nakon odvajanja od organskih produkata koji su netopljivi u vodi. U radu je kroz odabrane kemijske reakcije prikazano kako voda može biti jednako dobro, a u nekim slučajevima i bolje otapalo nego standardna organska otapala.

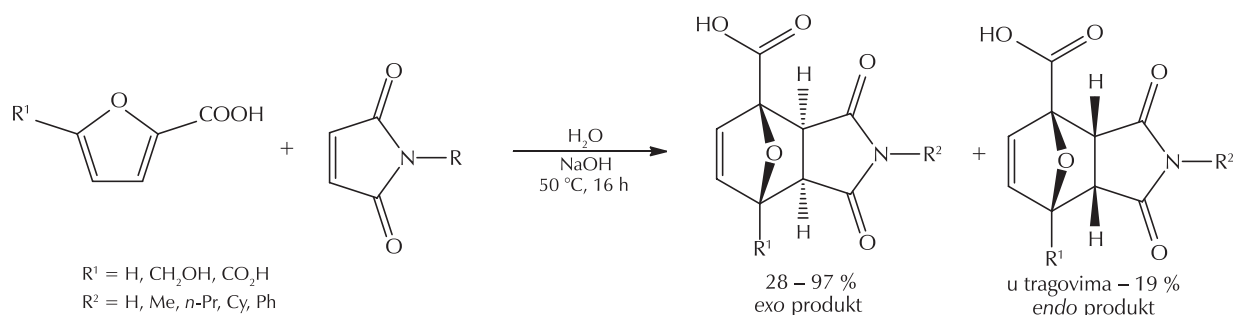
2. Diels-Alderove reakcije u vodi

Pericikličke reakcije su važne reakcije u organskoj sintezi zbog izgradnje cikličkih struktura, a najčešće se proučavaju Diels-Alderove (DA) reakcije kod kojih dvije molekule reagiraju u jednom stupnju usklađeno i daju novi prsten. One uključuju reorganizaciju elektrona unutar zatvorene petlje orbitala koje su u međusobnoj interakciji. DA reakcije odvijaju se i do nekoliko stotina puta brže i imaju veću *endo/exo* selektivnost u vodi nego u organskim otapalima.^{1,5} Primjer je reakcija derivata furankarboksilne kiseline i imida maleinske kiseline koja se odvija u vodi pri blagim uvjetima, pri čemu nastaje preferirano *exo*-produkt u dobrom do izvrsnom iskorištenju (slika 1).⁶

Mala veličina i velika polarnost molekule vode kao i trodimenzionalna mreža vodikovih veza jedinstvena su svojstva koja utječu na veliku energetsku gustoću, visoku površinsku napetost i hidrofobni učinak. Upravo zbog tih svojstava, kao i vodikovih veza koje nastaju između vode i organskih molekula, dolazi do povećanja brzine i selektivnosti pericikličkih reakcija.³ Do povećanja brzine reakcije dolazi i ako reaktanti nisu topljivi u vodi. Reakcija netopljivog furana i imida maleinske kiseline pri sobnoj temperaturi daje produkte u kvantitativnom iskorištenju uz *endo*-selektivnost. Ako se reakcija odvija pri 65 °C, skraćuje se vrijeme reakcije i povećava udio *exo*-produkta.⁷ Reakcija (slika 2) u vodi netopljivog *trans*, *trans*-heksa-2,4-dienil-acetata i *N*-propil-maleimida u relativno kratkom vremenu (8 h) daje visoko iskorištenje (81 %) ako se upotrebljava voda u usporedbi s

* Autor za dopisivanje: doc. dr. sc. Valentina Bušić
e-pošta: vbusic@ptfos.hr

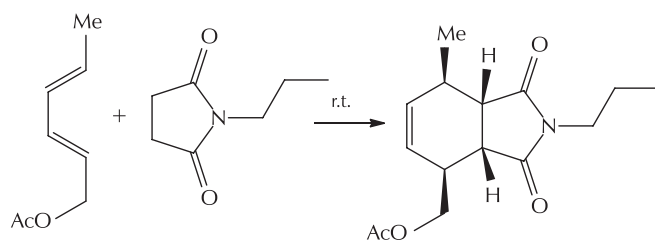
Napomena: Istraživanja u ovom radu prezentirana su na 9. međunarodnoj konferenciji VODA ZA SVE, održanoj 19. – 20. svibnja 2022. u Osijeku.



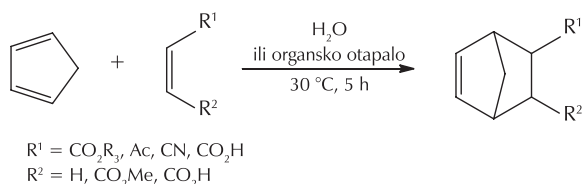
Slika 1 – DA reakcija derivata furankarbonsilne kiseline i imida maleinske kiseline

Fig. 1 – DA reaction of furan carboxylic acid derivatives and maleic acid imide

npr. metanolom kod kojeg se približno isto iskorištenje reakcije (82 %) postiže tek za 48 h. Istraživanje je pokazalo da je reakcija brža u protičnom otapalu (metanol, voda) nego u neprotičnim otapalima kao što su acetonitril i toluen.⁴

Slika 2 – DA reakcija *trans, trans*-heksa-2,4-dienil-acetata i *N*-propilmaleimidaFig. 2 – DA reaction of *trans, trans*-hexa-2,4-dienyl acetate and *N*-propylmaleimide

Povećanje brzine reakcije, akose provodi u vodi u usporedbis organskim otapalima, može se pripisati dvama učincima: hidrofobni učinak i učinak nastanka vodikovih veza.⁸ Reakcija 5-supstituiranog 1,4-naftokinona s ciklopentadienom u vodi je 12 800 puta brža nego u heksanu, dok je ista reakcija u etanolu u odnosu na heksan brža svega 28 puta.⁹ Ispituju se i reakcije u superkričnoj vodi, pri čemu se pokazalo da je iskorištenje nekih reakcija i do 600 puta veće nego u običnoj vodi, što se može pripisati visokoj topljivosti reaktanata u superkričnoj vodi.¹⁰ Istraživanja su pokazala da dodatak katalitičke količine vode u organska otapala (diklormetan i tetrahidrofuran (THF)) dovodi do povećanja iskorištenja reakcija (slika 3, tablica 1).¹¹



Slika 3 – DA reakcija ciklopentadiena i različitih dienofila

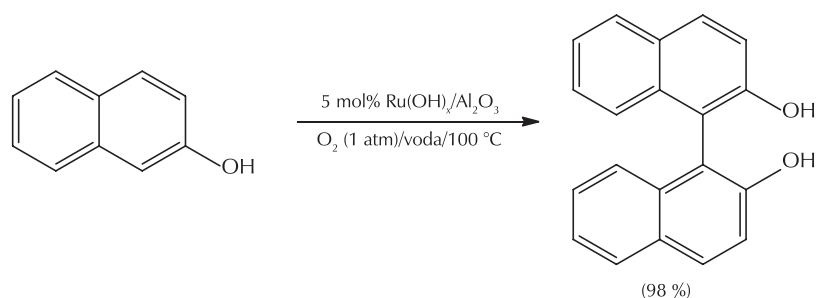
Fig. 3 – DA reaction of cyclopentadiene and different dienophiles

Tablica 1 – Prinos u DA reakcijama ciklopentadiena i različitih dienofila¹¹Table 1 – Yield in DA reactions of cyclopentadiene and different dienophiles¹¹

Otapala	Prinos / %
voda	29 – 89
heksan	0 – 16
CH ₂ Cl ₂	15 – 56
THF/voda (1 : 1)	25 – 80

Diels-Alderova reakcija pripreme hidrogelova reakcijom poli(*N,N*-dimetilakrilamida-co-furfuril-metakrilata) s *N*-maleoilalanin poli(etilenglikolom) u vodi odvija se pri blagim uvjetima pri 37 °C bez prisutnosti katalizatora i inicijatora polimerizacije, a izvrsna je alternativa konvencionalnoj sintezi u kojoj se upotrebljava bakrom-katalizirana azid-alkin cikloadicija koja zbog toksičnosti ima limitiranu primjenu u biološkim sustavima.¹² Na primjeru reakcije 9-hidroksimetilantracena i *N*-metilmaleimida ispitivane su i DA reakcije u vodi pri 100 °C uz klasično zagrijavanje na uljnoj kupelji i mikrovalno zagrijavanje. Iskorištenja reakcija približno su ista, ali se uz mikrovalno zagrijavanje znatno brže dolazi do produkta (2 min) za razliku od klasičnog zagrijavanja (15 min).¹³ Ispitane su reakcije intramolekularne DA reakcije furanskog prstena s neaktiviranom dvostrukom vezom u vodi i uz mikrovalno zagrijavanje, pri čemu su u dobrom do izvrsnom iskorištenju nastali derivati 6*H*-benzo[*c*]kromana.¹⁴ Brojne su i hetero-DA reakcije u kojima se voda upotrebljava kao otapalo. Reakcija fosinil nitrozoalkana s pirolom i enolnim eterima odvija se u uz visoko iskorištenje i do 99 % pri sobnoj temperaturi.^{15,16} Knoevenagel/hetero-DA reakcije uspješno se odvijaju u vodi, reakcijom derivata barbiturne kiseline s dvama ekvivalentima aromatskih aldehida i 3-metilizoksazol-5-aminima u vodi uz mikrovalno zagrijavanje. Nakon 9 do 13 min reakcijom nastaju *syn*-produkti u visokom iskorištenju do 89 %.¹⁷

Općenito, na temelju istraživanja može se zaključiti da su prednosti primjene vode u DA reakcijama skraćivanje vremena reakcije, veći prinosi, jednostavnije izvođenje reakcija, blaži uvjeti reakcija i često odsutnost katalizatora.



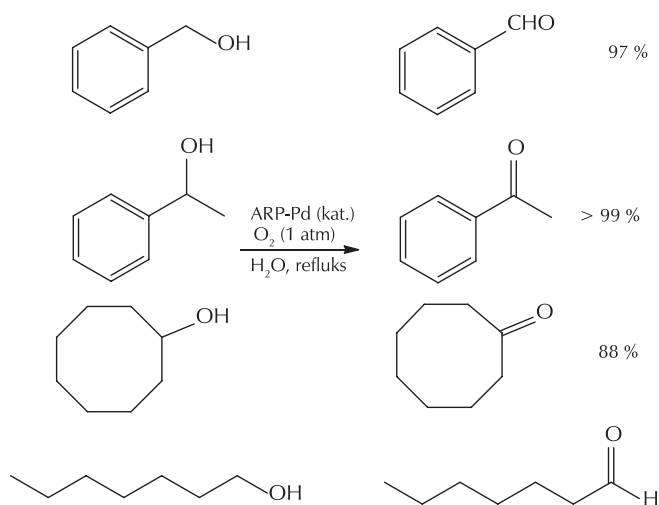
Slika 4 – Oksidativna reakcija naft-2-ola u vodi
Fig. 4 – Oxidative reaction of naphth-2-ol in water

3. Redoks-reakcije

Reakcije oksidacije često se odvijaju uporabom stehiometrijske količine reagensa teških metala (npr. KMnO_4 , V_2O_5) ili oksidansa osjetljivih na vlagu (npr. oksalil-klorida, N,N' -dicikloheksilkarbodiimida). Nedavno su razvijene nove reakcije oksidacije u vodenom mediju u kojima se upotrebljavaju oksidansi kompatibilni s vodom, poput O_2 i H_2O_2 . Uporabom čistog, sigurnog i jeftinog molekularnog kisika kao oksidansa različiti naft-2-oli i supstituirani fenoli mogu se prevesti u odgovarajuće biarilne spojeve pomoću rutenijeva katalizatora $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, pri čemu se rutenijev katalizator može u potpunosti regenerirati. U prisutnosti 5 mol% $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ i 1 atm O_2 oksidativno sparivanje naft-2-ola u vodi daje 1,1'-binaftalen-2,2'-diol u gotovo kvantitativnom prinosu (98 %). Rutenijev se katalizator može ponovno upotrijebiti bez gubitka bilo kakve katalitičke aktivnosti, čak i nakon sedam ciklusa korištenja (slika 4).¹⁸

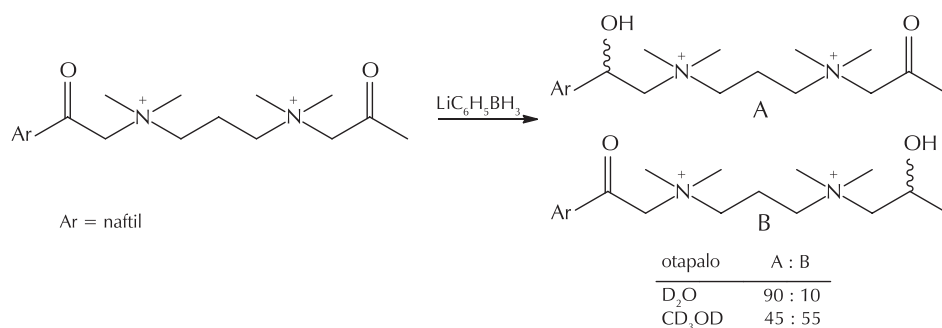
Znanstvenici pretpostavljaju da bi se oksidacija alkohola mogla izvesti pri aerobnim uvjetima u vodi u reakciji koju potiče heterogeni katalizator pod uvjetima atmosferskog tlaka. To bi predstavljalo znatno jeftiniji, sigurniji i ekološki prihvatljiviji oksidacijski proces. Nedavno je objavljeno mnogo radova o katalitičkoj oksidaciji alilnih ili benzilnih alkohola s molekulskim kisikom.^{19–24} Katalitička oksidacija alkohola može se postići u vodi pomoću molekularnog kisika primjenom nove amfifilne disperzije nanočestica paladija (ARP-Pd). U prisutnosti nanopaladijeva katalizatora primarni alkoholi daju odgovarajuće produkte aldehida, a sekundarni alkoholi daju odgovarajuće ketone u vodi (slika 5). ARP-Pd može se ponovno upotrijebiti uz zanemariv gubitak katalitičke aktivnosti.²⁵ Čvrste disperzije definiraju se kao disperzni sustavi u kojima je dispergirana tvar raspršena u čvrstom disperznom sredstvu. Disperzno sredstvo može biti molekula polimera od kojeg se često upotrebljavaju inertni polimeri dobro topljivi u vodenom mediju poput poli(etilen-glikola) (PEG). Hidrofobni dio molekule obično je alkilni lanac, dok hidrofilni dio može biti ionizirana funkcionalna skupina, etilenoksidna skupina. Takve se amfifilne molekule zovu tenzidi ili površinski aktivne tvari. Ugljikove nanočestice izrazito su hidrofobne i stoga imaju afinitet prema hidrofobnom dijelu tenzida. U tom slučaju hidrofilni dio tenzida ostaje u vodi i ometa agregaciju nanočestica. To čini osnovu uporabe površinski aktivnih tvari za disperziju i stabilizaciju ugljikovih nanočestica.

Znanstvenici su u tu svrhu dizajnirali i priredili PS-PEG nanočestice paladija poduprte smolom koje imaju visoku katalitičku aktivnost zahvaljujući velikoj površini nanočestica.^{26–28}

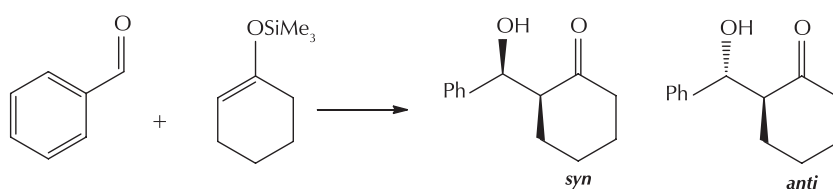


Slika 5 – Katalitička oksidacija alkohola u vodi
Fig. 5 – Catalytic oxidation of alcohol in water

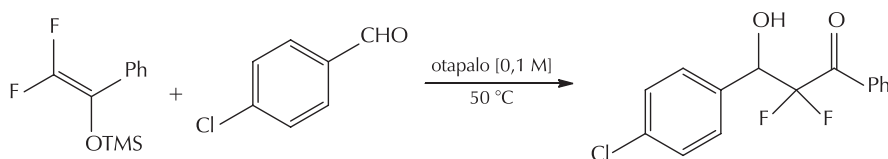
Vodikov peroksid, još je jedan oksidans kompatibilan s vodom, koji se u kombinaciji s polioksometalatom $\text{Na}_{12}[\text{WZnZn}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]$ upotrebljava u oksidaciji alkohola u vodenoj bifaznoj katalizi te ih prevodi u odgovarajuće aldehidne ili ketonske produkte. Katalizator polioksometalat pripremljen *in situ* može se zatim reciklirati u vodi.²⁹ Voda se rijetko upotrebljava kao otapalo u reakciji redukcije, jer je nekompatibilna s većinom redukcijskih sredstava. Međutim, natrijev/litijev borhidrid kompatibilan je s vodom i često se upotrebljava za redukciju ketona ili aldehida. Nakon što se litijev borhidrid (LiBH_4) prevede do hidrofobnijeg redukcijskog reagensa litijeva pentafluorfenilborhidrida ($\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$), dolazi do hidrofobno usmjerene selektivne redukcije ketona u vodi. Primjer su kvaternizirani β -ketodiamini, koji se reduciraju pomoću $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$ gotovo isključivo u vodi (slika 6).³⁰



Slika 6 – Direktna hidrofobna selektivna redukcija ketona
Fig. 6 – Direct hydrophobic selective reduction of ketones



Slika 7 – Mukaiyama aldolna reakcija
Fig. 7 – Mukaiyama aldol reaction



Slika 8 – Mukaiyama aldolna kondenzacija
Fig. 8 – Mukaiyama aldol condensation

Da bi se objasnio ubrzanje reakcije u vodi, mora se uzeti u obzir prisutnost H veza odnosno donorske ili akceptorske funkcionalne skupine kao što su ketoni, amini ili alkoholi. Važna je također i vrsta reakcije i geometrija prijelaznog stanja koje mogu dovesti do različitog ishoda reakcije. S mehanističkog aspekta na ubrzanje organskih transformacija u vodi utječe nekoliko čimbenika. Jedan od njih je hidrofobni efekt koji igra veliku ulogu u različitim reakcijama, poput vezivanja enzim-supstrat kompleksa, nastajanja micela i dvosloja itd. Agregacijom nepolarnih molekula dolazi do istiskivanja molekula vode koje su početno okruživale nepolarne spojeve. Istiskivanjem molekula vode dolazi do agregacije nepolarnih skupina. Jačina hidrofobne interakcije ne nastaje zbog privlačnosti nepolarnih molekula, već je ona rezultat smanjenog broja molekula vode koje moraju okruživati hidrofobni dio strukture, pa je sustav termodinamički stabilniji.³¹

4. Aldolna kondenzacija

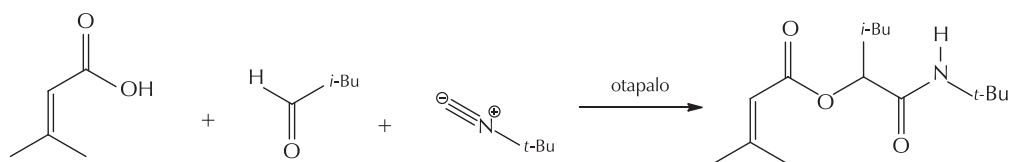
Neka su istraživanja pokazala kako u aldolnoj kondenzaciji u vodi nastaje *syn* produkt kao glavni produkt.^{32,33}

Zhou i sur. pretpostavili su da je mreža vodikovih veza odgovorna za kataliziranje Mukaiyama aldolne kon-

Tablica 2 – Prinos i omjer izomera pri različitim uvjetima reakcije^{31–33}
Table 2 – Yield and ratio of isomers under different reaction conditions^{31–33}

Otapalo	Tlak / Pa	Katalizator	Prinos	<i>syn</i> : <i>anti</i>
H ₂ O	101325	–	23	85 : 15
CH ₂ Cl ₂	101325	TiCl ₄	82	25 : 75
CH ₂ Cl ₂	101325	–	0	–
CH ₂ Cl ₂	10 ⁹	–	90	75 : 25
toluen	101325	–	0	–
THF	101325	–	0	–
CH ₃ CN	101325	–	0	–

zacije difluorenoksilana s karbonilnim spojevima. Autori pretpostavljaju da C–F– — — H–O i C=O– — — H–O interakcije između polaznih supstrata i OH skupine vode omogućuju razmještaj skupina koji dovodi do povoljne orijentacije jedan prema drugome, što potiče reakciju. Prinos reakcije u metanolu iznosio je 29 %, dok se u vodi reakcija provela s 85 %-tnim iskorištenjem (slika 8).³⁴



Slika 9 – Passerinijeva reakcija

Fig. 9 – Passerini reaction

Tablica 3 – Prinos Mukaiyama aldolne kondenzacije u različitim otapalima³⁴Table 3 – Yield of Mukaiyama aldol condensation in different solvents³⁴

Otapalo	Prinos / %
H ₂ O	85
metanol	29
THF/H ₂ O	21
natrijev dodecil sulfat/H ₂ O	79

5. Multikomponentne reakcije

Pretpostavlja se da su multikomponentne reakcije odnosno reakcije u kojima iz nekoliko polaznih komponenti nastane samo jedna kao produkt, mogu ubrzati u vodenom mediju zbog hidrofobnog efekta. Primjer jedne takve reakcije je Passerinijeva reakcija. Izvođenjem reakcije u diklormetanu postignuto je najviše iskorištenje tek nakon 18 h (45 %), dok je provođenjem iste reakcije u vodi maksimalno iskorištenje (95 %) postignuto već za 3,5 h (slika 9).³⁵

Tablica 4 – Brzina i prinos Passerinijeve reakcije u različitim otapalima³⁵Table 4 – Rate constant and yield of the Passerini reaction in different solvents³⁵

Otapalo	Vrijeme/h	Temperatura / °C	Prinos / %	Konstanta brzine / M ² s ⁻¹
CH ₂ Cl ₂	18	25	45	0,01
H ₂ O	5	50	91	0,10
H ₂ O	3,5	25	95	0,18
H ₂ O	2	4	94	1,29
1 M vod. otop. LiCl	0,8	35	95	2,86
metanol	24	25	–	–
formamid	24	25	15	–

6. Zaključak

Tijekom godina voda je bila prikladno otapalo za odabrane transformacije u organskoj kemiji unatoč predodžbama o

njezinim neprikladnim sposobnostima otapanja. Ovaj pregledni rad ukazuje na to da su vrste organskih reakcija u vodi sad jednako raznolike kao i one u organskim otapalima. U mnogim je slučajevima voda nadmašila tradicionalna organska otapala zbog svojih jedinstvenih svojstava. Zanimljivo je i da su u vodi otkrivene neočekivane nove reaktivnosti organskih reakcija. Voda, kao predstavnik zelenih otapala i zelene kemije, ima veliku prednost zbog visokog sigurnosnog profila, ekološke neškodljivosti i niske cijene, stoga bi prilikom odabira otapala trebala imati prednost u odnosu na klasična otapala. S obzirom na sve navedene prednosti, potpuno je jasno da istraživanja i razvoj u tom području i dalje eksponencijalno rastu.

Popis kratica

List of abbreviations

- DA – Diels-Alder
– Diels-Alder
- ARP-Pd – amfilne disperzije nanočestica paladija
– amphiphilic resin-dispersion of nanoparticles of palladium
- PS-PEG – polistiren-poli(etilen-glikol)
– polystyrene-poly(ethylene glycol)

Literatura

References

1. R. Breslow, Determining the Geometries of Transition States by Use of Antihydrophobic Additives in Water, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 471–478, doi: <https://doi.org/10.1021/ar040001m>.
2. K. Hartonen, M.-L. Riekkola, Water as the First Choice Green Solvent, u: F. Pena-Pereira and M. Tobiszewski (ur.), *The Application of Green Solvents in Separation Processes*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2017., str. 19–55, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805297-6.00002-4>.
3. C. J. Li, Organic reactions in aqueous media-with a focus on carbon-carbon bond formation: A Decade Update, *Chem. Rev.* **105** (8) (2005) 3095–3166, doi: <https://doi.org/10.1021/cr00022a004>.
4. C. J. Li, L. Chen, Organic chemistry in water, *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 68–82, doi: <https://doi.org/10.1039/B507207G>.
5. M. I. L. Soares, A. L. Cardoso, T. M. V. D. Pinho e Melo, Diels-Alder cycloaddition Reactions in Sustainable Media, *Molecules* **27** (4) (2022) 1304, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27041304>.
6. R. C. Cioc, T. J. Smak, M. Crockatt, J. C. van der Waal, P. C. A. Bruijninx, Furoic acid and derivatives as atypical dienes in Diels-Alder reactions, *Green Chem.* **23** (2021) 5503–5510,

- doi: <https://doi.org/10.1039/D1GC01535D>.
- M. V. Gil, V. Luque-Agudo, E. Román, J. A. Serrano, Expedient 'on-water' cycloaddition between *N*-substituted maleimides and furans, *Synlett* **25** (2014) 2179–2183, doi: <https://doi.org/10.1055/S-0034-1378560>.
 - S. Otto, J. B. F. N. Engberts, Diels-Alder reactions in water, *Pure Appl. Chem.* **72** (2000) 1365–1372, doi: <https://doi.org/10.1351/pac200072071365>.
 - J. B. F. N. Engberts, Diels-Alder reactions in water: Enforced hydrophobic interaction and hydrogen bonding, *Pure Appl. Chem.* **67** (1995) 823–828, doi: <https://doi.org/10.1351/pac199567050823>.
 - Y. Harano, H. Sato, F. Hirata, Solvent Effects on a Diels-Alder Reaction in Supercritical Water: RISM-SCF Study, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 2289–2293, doi: <https://doi.org/10.1021/ja991673o>.
 - A. Shrinidhi, Diels-Alder reaction with hydrophilic dienes and dienophiles, *Chem. Select* **1** (2016) 3016–3021. doi: <https://doi.org/10.1002/slct.201600421>.
 - H. L. Wei, J. Yang, H. J. Chu, Z. Yang, C. C. Ma, K. Yao, Diels-Alder reaction in water for the straightforward preparation of thermoresponsive hydrogels, *J. Appl. Polym. Sci.* **120** (2011) 974–980, doi: <https://doi.org/10.1002/app.33116>.
 - J. Pinto, V. L. M. Silva, A. M. G. Silva, A. M. S. Silva, J. C. S. Costa, L. M. N. B. F. Santos, R. Enes, J. A. S. Cavaleiro, A. A. M. O. S. Vicente, J. A. C. Teixeira, Ohmic heating as a new efficient process for organic synthesis in water, *Green Chem.* **15** (2013) 970–975, doi: <https://doi.org/10.1039/C3GC36881E>.
 - Y. He, X. Zhang, L. Cui, J. Wang, X. Fan, Catalyst-free synthesis of diversely substituted 6*H*-benzo[*c*]chromenes and 6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones in aqueous media under MWI, *Green Chem.* **14** (2012) 3429–3435, doi: <https://doi.org/10.1039/C2GC36379H>.
 - J. M. de los Santos, R. Ignacio, Z. E. Sbai, D. Aparicio, F. Palacios, Hetero-Diels-Alder reaction of phosphorylated nitroso alkenes with enol ethers on water: A clean approach toward 1,2-oxazine derivatives, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 7607–7615, doi: <https://doi.org/10.1021/jo501339c>.
 - J. M. de los Santos, G. Rubiales, Z. E. Sbai, A. M. O. de Retana, F. Palacios, Reaction of phosphinylated nitrosoalkenes with electron-rich heterocycles. Electrophilic aromatic substitution vs. cycloaddition, *Org. Biom. Chem.* **15** (2017) 662–671, doi: <https://doi.org/10.1039/C6OB02486F>.
 - B. Jiang, N. Ma, X.-H. Wang, S. J. Tu, G. Li, Microwave-assisted multicomponent reaction in water: Highly stereoselective synthesis of pyrimidinespiroisoxazolo[5,4-*b*]pyridine derivatives, *Heterocycles* **84** (2012) 765–774, doi: [https://doi.org/10.3987/COM-11-S\(P\)53](https://doi.org/10.3987/COM-11-S(P)53).
 - S. Kobayashi, K. Manabe, Development of novel Lewis Acid catalysts for selective organic reactions in aqueous media, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 209–217, doi: <https://doi.org/10.1021/ar000145a>.
 - B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, Copper-catalyzed aerobic oxidation of alcohols under fluoruous biphasic conditions, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 4343–4346, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00620-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00620-1).
 - B. A. Steinhoff, S. S. Stahl, Mechanism of Pd(OAc)₂/DM-SO-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation: Mass-Transfer-Limitation Effects and Catalyst Decomposition Pathways, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 4348–4355, doi: <https://doi.org/10.1021/ja057914b>.
 - N. Kakiuchi, Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, Pd(II)–Hydroxalate-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones Using Atmospheric Pressure of Air, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 6620–6625, doi: <https://doi.org/10.1021/jo010338r>.
 - T. Nishimura, Y. Maeda, N. Kakiuchi, S. Uemura, Palladium(II)-catalyzed oxidation of alcohols under an oxygen atmosphere in a fluoruous biphasic system (FBS), *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **24** (2000) 4301–4305, doi: <https://doi.org/10.1039/B006874H>.
 - G. J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, Green, catalytic oxidation of alcohols in water, *Science* **287** (2000) 1636–1639, doi: <https://doi.org/10.1126/science.287.5458.1636>.
 - G. J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, Catalytic Conversions in Water. Part 21: Mechanistic Investigations on the Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols in Water, *Adv. Synth. Catal.* **344** (2002) 355–369, doi: [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200206\)344:3/4%3C355::AID-ADSC355%3E3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200206)344:3/4%3C355::AID-ADSC355%3E3.0.CO;2-S).
 - M. Matsushita, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, Heterogeneously Catalyzed Aerobic Oxidative Biaryl Coupling of 2-Naphthols and Substituted Phenols in Water, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 6632–6640, doi: <https://doi.org/10.1021/ja050436k>.
 - M. Králik, A. Biffis, Catalysis by metal nanoparticles supported on functional organic polymers, *J. Mol. Catal. A* **177** (2001) 113–138, doi: [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00313-2](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00313-2).
 - N. Toshima, Y. Shiraishi, T. Teranishi, M. Miyake, T. Tominaga, H. Watanabe, W. Brijoux, H. Bönnemann, G. Schmid, Various ligand-stabilized metal nanoclusters as homogeneous and heterogeneous catalysts in the liquid phase, *Appl. Organomet. Chem.* **15** (2001) 178–196, doi: <https://doi.org/10.1002/aoc.146>.
 - K. Kaneda, Y. Fujii, K. Ebitani, Catalysis of giant palladium cluster complexes. Highly selective oxidations of primary allylic alcohols to α,β -unsaturated aldehydes in the presence of molecular oxygen, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 9023–9026, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10411-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10411-7).
 - Y. Uozumi, R. Nakao, Catalytic Oxidation of Alcohols in Water under Atmospheric Oxygen by Use of an Amphiphilic Resin-Dispersion of a Nanopalladium Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 194–197, doi: <https://doi.org/10.1002/ange.200390044>.
 - D. Sloboda-Rozner, P. L. Alsters, R. Neumann, A Water-Soluble and "Self-Assembled" Polyoxometalate as a Recyclable Catalyst for Oxidation of Alcohols in Water with Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 5280–5281, doi: <https://doi.org/10.1021/ja0344821>.
 - M. Cortes-Clerget, J. Yu, J. R. A. Kincaid, P. Walde, F. Gallou, B. H. Lipshutz, Water as the reaction medium in organic chemistry: from our worst enemy to our best friend, *Chem. Sci.* **12** (2021) 4237, doi: <https://doi.org/10.1039/D0SC06000C>.
 - Y. Yamamoto, K. Maruyama, K. Matsumoto, Organometallic high-pressure reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 6963–6965, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00361a039>.
 - A. Lubineau, Water-promoted organic reactions: aldol reaction under neutral conditions, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2142–2144, doi: <https://doi.org/10.1021/jo00361a045>.
 - J. S. Yu, Y. L. Liu, J. Tang, X. Wang, J. Zhou, Highly Efficient "On Water" Catalyst-Free Nucleophilic Addition Reactions Using Difluoroenoxy silanes: Dramatic Fluorine Effects, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 9512–9516, doi: <https://doi.org/10.1002/ange.201404432>.
 - M. C. Pirrung, K. D. Sarma, Multicomponent reactions are accelerated in water, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 444–445, doi: <https://doi.org/10.1021/ja038583a>.

SUMMARY

Organic Reactions in Water

Dajana Gašo-Sokač, Valentina Bušić, Dora Zobundžija, and Mirna Habuda-Stanić*

It is an exceptional challenge to perform organic reactions in water. In the last decade, scientific research in the field of water as a green solvent has continued to grow exponentially. Apart from being cheap, water is harmless to the environment and sometimes gives completely unexpected reactivity in reactions. There is a wide range of organic reactions that can take place in water: from common oxidation-reduction reactions, reactions involving carbocations and carbocations, pericyclic reactions, transition metal reactions, and others. Organic reactions in an aqueous medium are used in the chemistry of carbohydrates and in the chemical modification of biomolecules. More recently, water has been used as a medium in microwave synthesis. This review gives an insight into the importance of this field, since organic reactions in water as a solvent, take place according to the principles of green chemistry.

Keywords

Green chemistry, water, organic reactions

*Josip Juraj Strossmayer University of
Osijek, Faculty of Food Technology Osijek,
Ul. Franje Kuhača 18, 31 000 Osijek, Croatia*

Review
Received September 28, 2022
Accepted November 3, 2022