

Сучасні методи синтезу та аналізу



Лекція 5:

Альтернативні розчинники. Реакції без розчинників.

Викладач:

проф. Чебанов Валентин Анатолійович

E-mail: chebanov@karazin.ua

Група кафедри прикладної хімії на ФБ:

<https://www.facebook.com/groups/applied.chemi/>

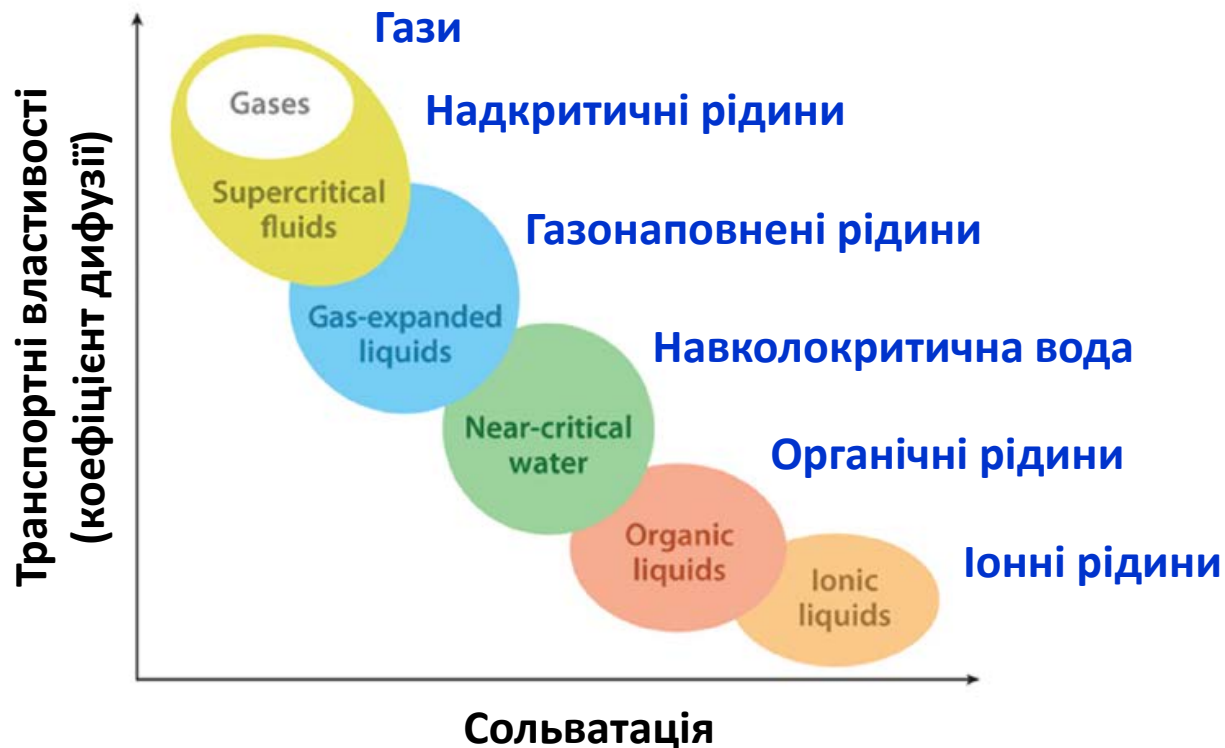


РОЗЧИННИКИ

Розчинник – будь-яка рідина, газ, тверда речовина, газонаповнена рідина або надкритична рідина, що здатна повністю або частково розчинити речовину (тверду, рідку або газоподібну)

Зазвичай розчинники розділяють на кілька великих груп:

- Полярні та неполярні
- Органічні та неорганічні
- Протонні та апротонні
- Основні, кислотні та амфотерні
- ...



РЕАКЦІЙНІ СЕРЕДОВИЩА «ЗЕЛЕНОЇ ХІМІЇ»

5-й принцип «зеленої хімії»: безпечні розчинники та допоміжні речовини. Розчинники та допоміжні речовини у виробництві краще взагалі не використовувати, але якщо це неможливо, вони мають бути безпечними.

Традиційні органічні розчинники (летучі та / або токсичні):

CCl_4
чотири-
хлористий
вуглець

CHCl_3
хлороформ

CH_2Cl_2
дихлорметан

$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$
дихлоретан


бензол


піридин

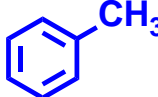

диметилформамід
(ДМФА)

$\text{HO}-\text{R}$

спирти

$\text{H}_3\text{C}-\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$

диметилсульфоксид
(ДМСО)



толуол

«Зелена хімія»:

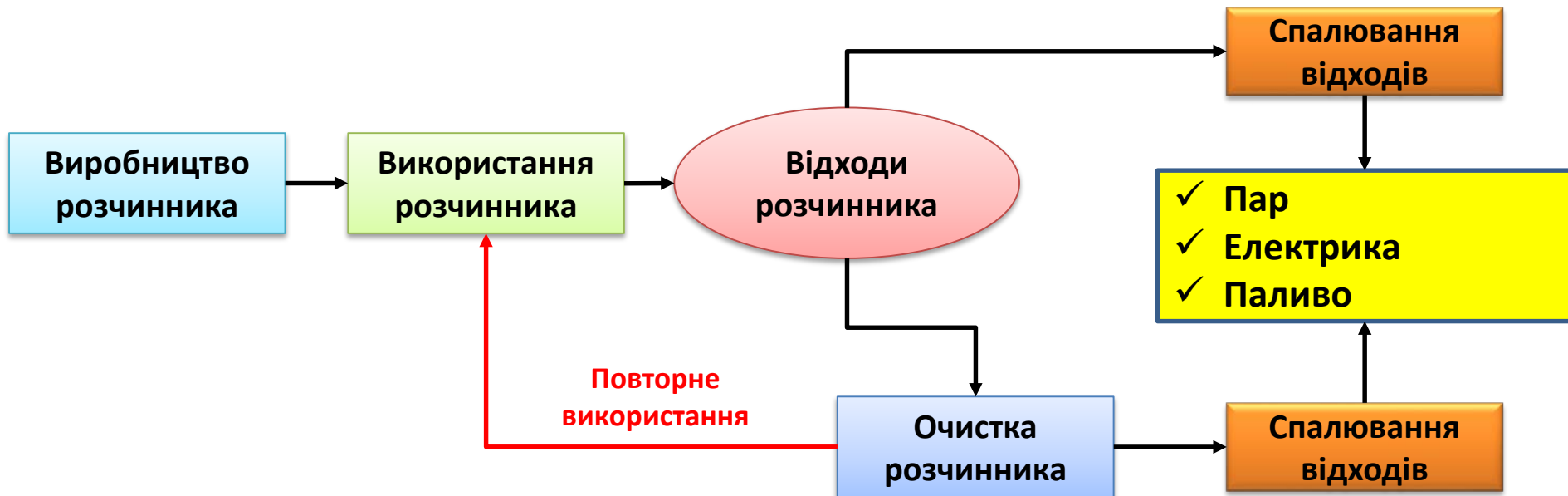
- ✓ твердофазний синтез
- ✓ синтез без розчинника
- ✓ синтез у «зелених розчинниках»:
 - вода
 - надкритичні рідини
 - іонні рідини
 - ...
- ✓ синтез на полімерних підложках
- ✓ ...

Шляхи підвищення безпеки розчинників для довкілля:

- ✓ Заміна небезпечних розчинників такими, що мають краще показники EHS (див. нижче);
- ✓ Використання «біо-розчинників» – розчинників, які вироблені з відновлювальної сировини;
- ✓ Заміна органічних розчинників

ПОКАЗНИКИ ДРУЖНОСТІ ДО ДОВКІЛЛЯ

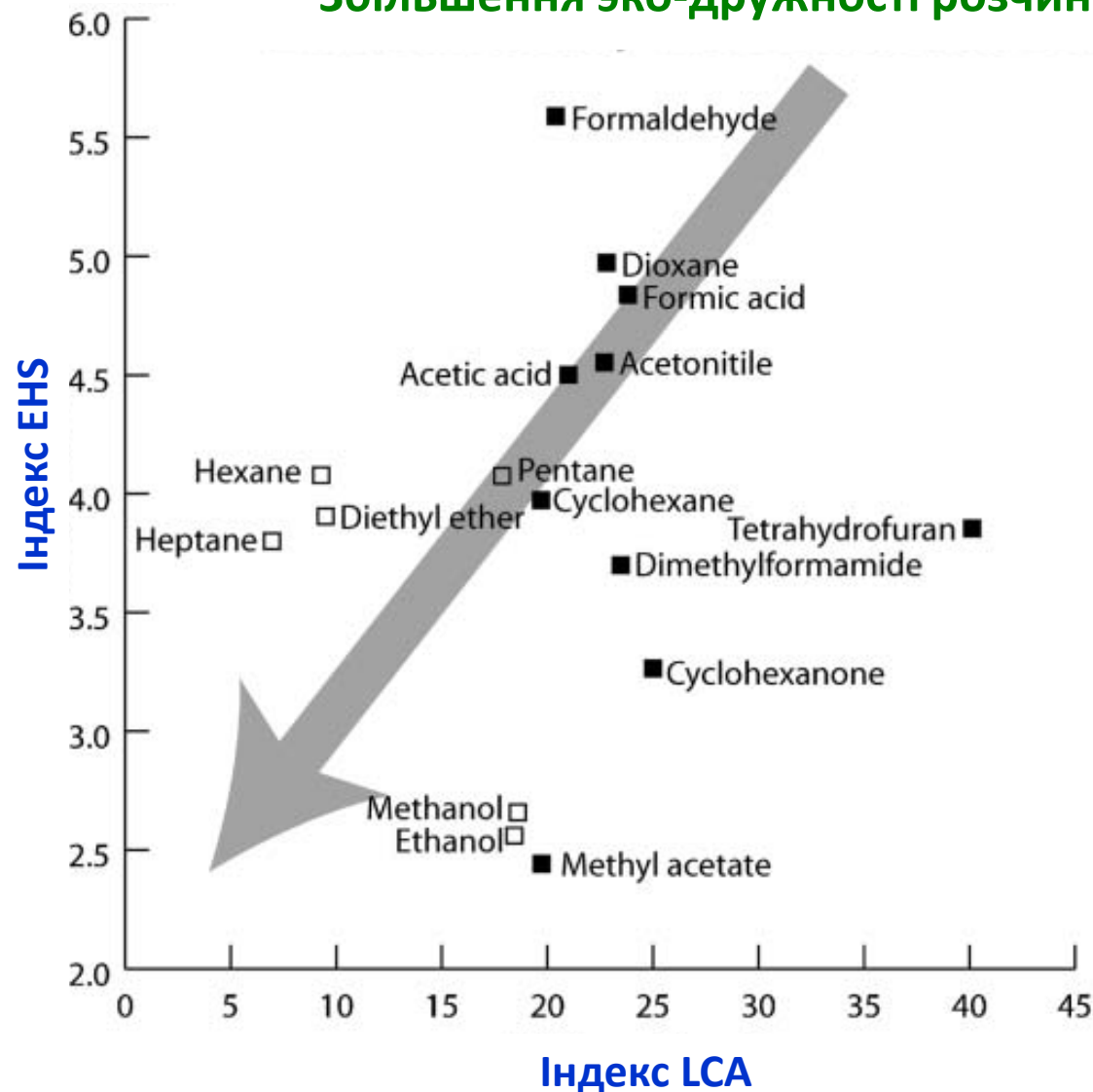
- ✓ **Індекс EHS (environmental, health, safety – довкілля, здоров'я, безпека):** враховує такі показники, як – стійкість та довговічність, небезпеку для атмосфери, небезпеку для водневих ресурсів, гостра токсичність, хронічна токсичність, подразнення, легкість попадання у довкілля, вогне- и вибухонебезпечність, безпека при розкладенні.
- ✓ **Індекс LCA (life-cycle assessment – оцінка життєвого циклу):** оцінка емісії та використання ресурсів для повного життєвого циклу розчинника.



ПОКАЗНИКИ ДРУЖНОСТІ ДО ДОВКІЛЛЯ (КОМБІНУВАННЯ ІНДЕКСІВ EHS ТА LCA)

Шкала EHS

Збільшення еко-дружності розчинників



Сукупні витрати енергії на 1 кг продукції, МДж

РЕАКЦІЇ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Біля 70% поверхні Землі покрито водою. Це найбільш розповсюджений рідкий розчинник.

До того моменту, коли органічні розчинники не стали доступними, саме вода була єдиним з розчинників, який використовували для проведення хімічних процесів.

Перша описана в літературі органічна реакція (синтез Фрідріхом Веллером у 1828 р сечовини з ціанату амонію) була проведена у водному середовищі!

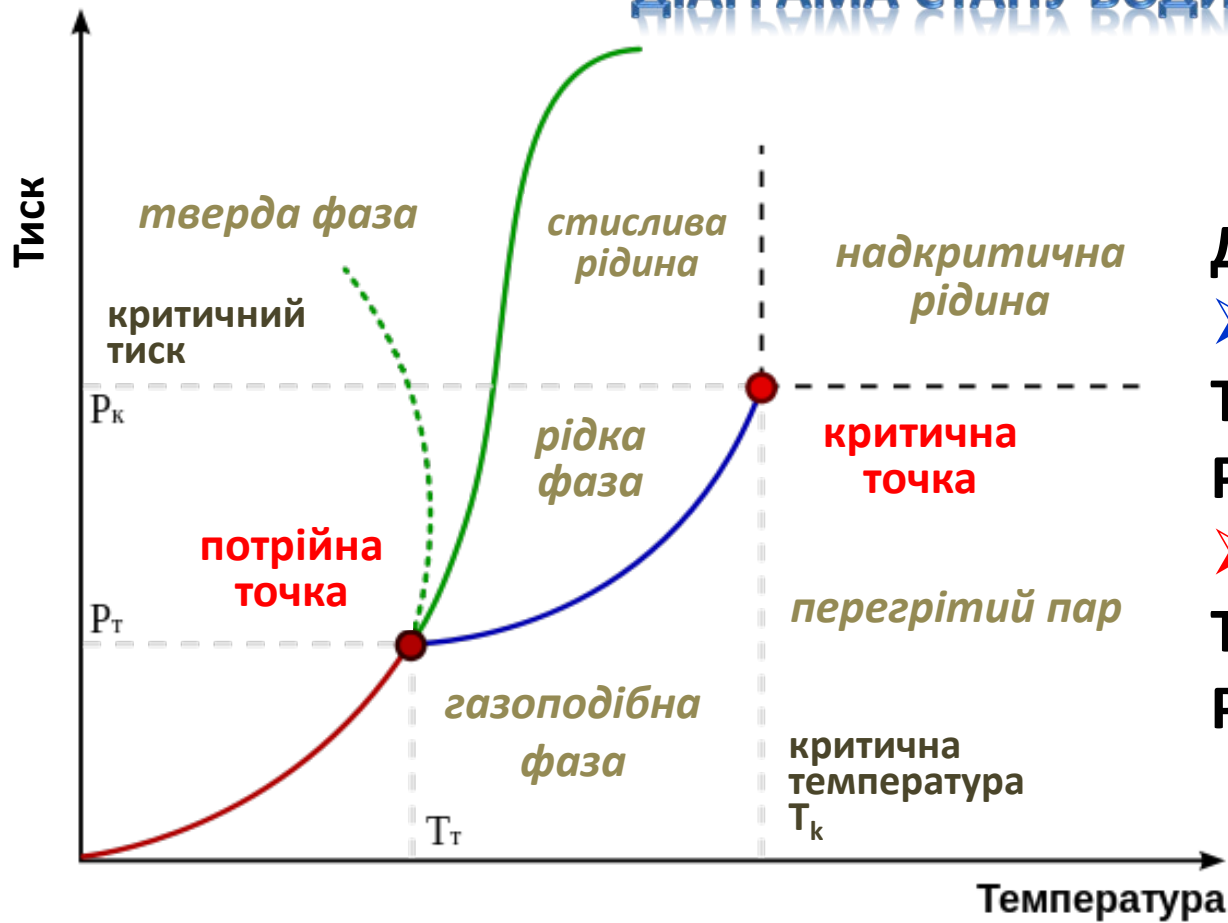
Переваги

- ✓ Відповідає концепції «зелена хімія»
- ✓ Нетоксична
- ✓ Негорюча
- ✓ Широко зустрічається у природі
- ✓ Низька вартість
- ✓ Легкий контроль екзотермічних реакцій (висока питома теплоємність)
- ✓ Можна замінити органічні розчинники

Недоліки

- ✓ Енерговитратний процес дистиляції
- ✓ Висока питома теплоємність – складно швидко розігріти та охолодити водне середовище
- ✓ Низька розчинність більшості органічних сполук
- ✓ Важко очистити від деяких відходів виробництва
- ✓ Неможливо використовувати нестабільні у воді реагенти і каталізатори

ДІАГРАМА СТАНУ ВОДИ



Для води:

➤ **Потрійна точка:**

$T_T = 273,16 \text{ K (} 0,01 \text{ °C)}$;

$P_T = 0,61 \text{ кПа}$

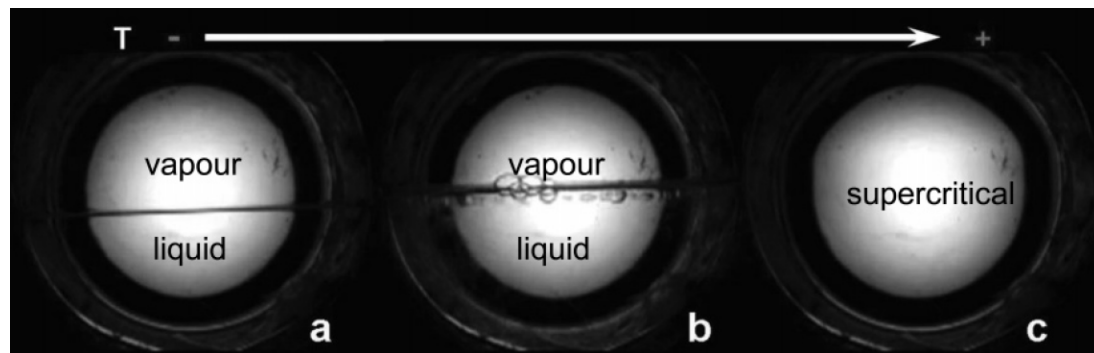
➤ **Критична точка:**

$T_K = 647,3 \text{ K (} 374,15 \text{ °C)}$;

$P_K = 22,1 \text{ МПа}$

Двофазна система:

- (a) при низьких температурах;
- (b) при підвищенні температури;
- (c) при досягненні критичної точки.



ВЛАСТИВОСТІ ВОДИ В РІЗНИХ УМОВАХ

Характеристики	Звичайна вода ($T < 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p < 4\text{ bar}$)	Навколокритична вода ($T = 150\text{-}350\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 4 - 200\text{ bar}$)	Надкритична вода ($T > 374\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p > 221\text{ bar}$)
Температура ($^{\circ}\text{C}$)	25	250	400
Тиск (bar)	1	50	250
Густина (г/см^3)	1	0.8	0.17
Діелектрична проникність (ϵ)	78.5	27.1	5.9
pKw	14	11.2	19.4

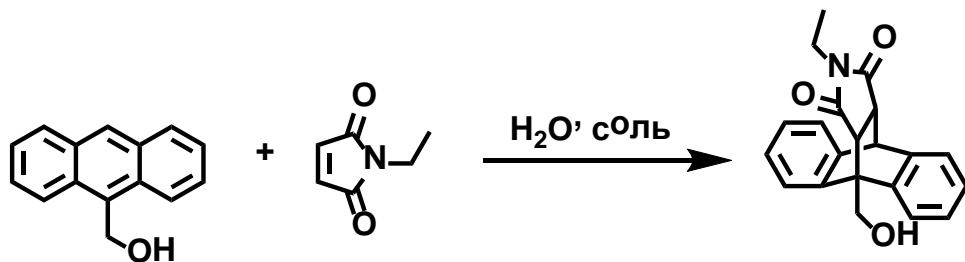
Для збільшення розчинності органічних реагентів у воді та / або проведення реакцій у воді використовують: органічні со-розчинники, ПАР, міжфазні каталізатори, гідрофільні домішки, іонну функціоналізацію, проведення реакцій в навколокритичних або надкритичних умовах тощо.

ГІДРОФОБНИЙ ЕФЕКТ

Гідрофобність – фізична властивість молекули, яка полягає у її прагненні запобігти контакту з водою.

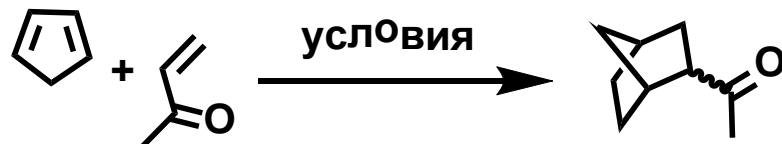
Гідрофобний ефект – тенденція неполярних молекул (часток) агрегуватися при знаходженні у водному середовищі. «Рушійною силою» агрегації є необхідність мінімізації поверхні контакту введених молекул і молекул води для збереження термодинамічно вигідних зв'язків у воді.

Вважається, що гідрофобний ефект може збільшувати швидкість взаємодії неполярних реагентів завдяки так званій «гідрофобній упаковці» (агрегації), яка веде до збільшення локальної концентрації реагуючих речовин.



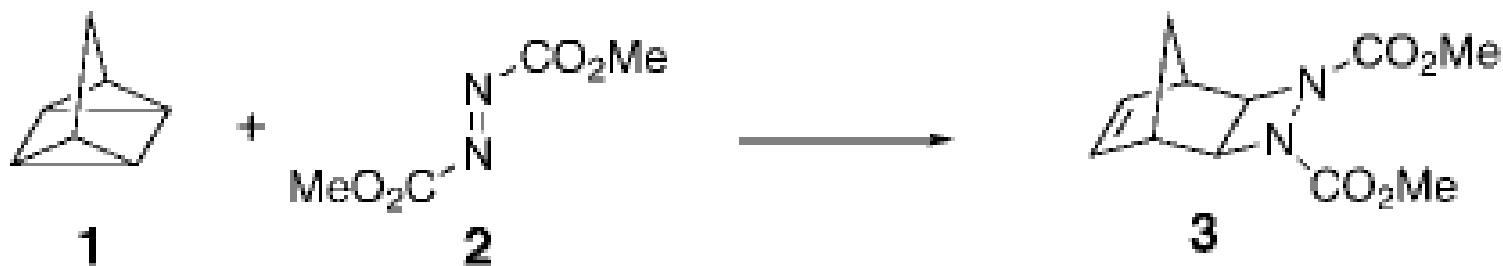
У разі наведеної реакції Дільса-Альдера було знайдено (*JACS* 1980, 7816 і *Tetrahedron Lett.* 1984, 1239), що додавання LiCl збільшує швидкість взаємодії у порівнянні з чистою водою, тоді як додавання перхлорату гуанідінію (C(NH₂)₃ClO₄) значною мірою зменшувало швидкість реакції. Це посередньо підтверджує вплив гідрофобного ефекту на швидкість реакцій у водному середовищі.

Солі, які мають невеликий катіон і аніон (LiCl, NaCl) зменшують розчинність органічних реагентів (ефект висолювання), тоді як солі, в яких один або обидва іони мають великий розмір (LiClO₄, C(NH₂)₃Cl, C(NH₂)₃ClO₄) збільшують їх розчинність.



Розчинник	Віднос. швидкість
Метанол	12,5
Вода	740
Вода / LiCl	1800

ГІДРОФОБНИЙ ЕФЕКТ: РЕАКЦІЇ «НА ВОДІ» (ON WATER)

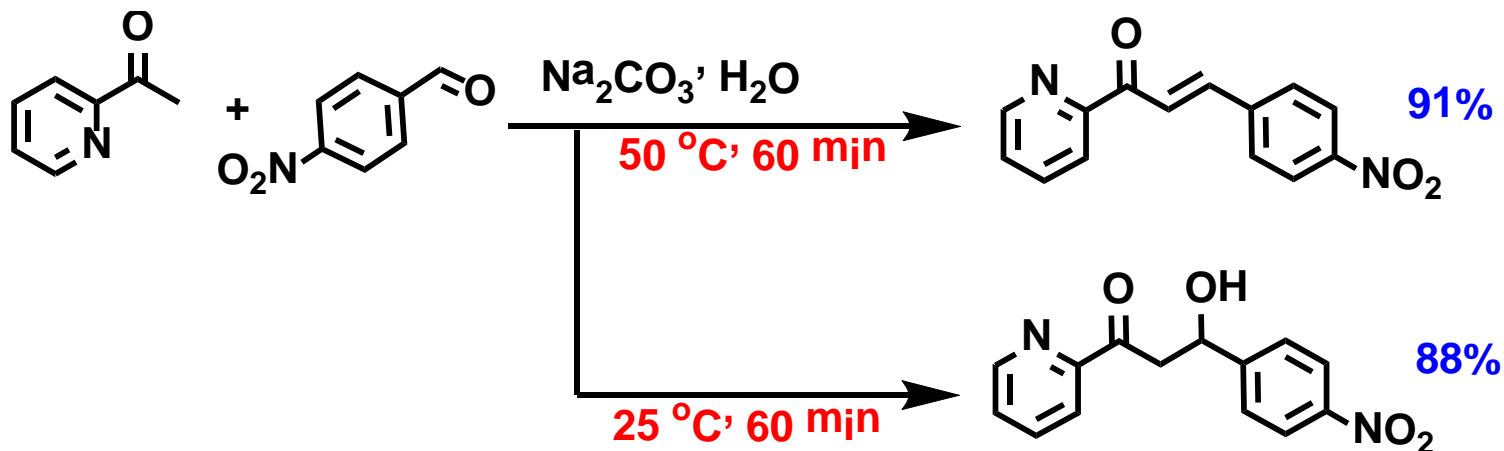


Синтез похідного 1,2-діазетідину з квадріциклану
($2\sigma + 2\sigma + 2\pi$ циклоприєднання)

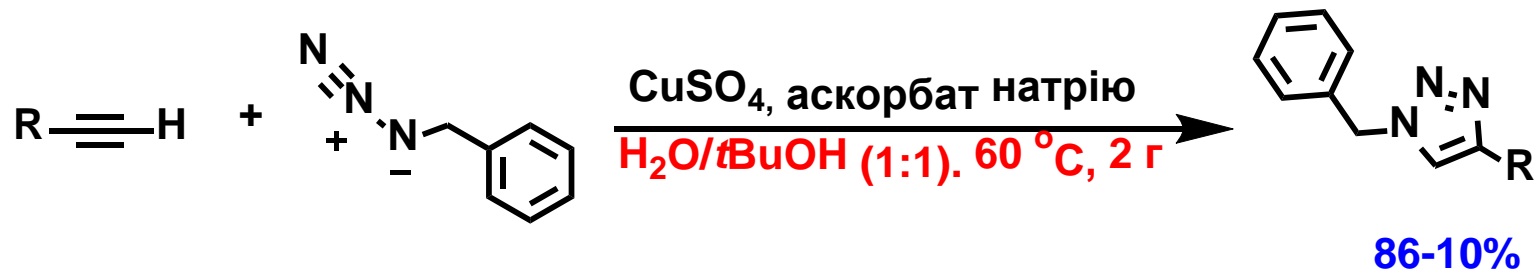
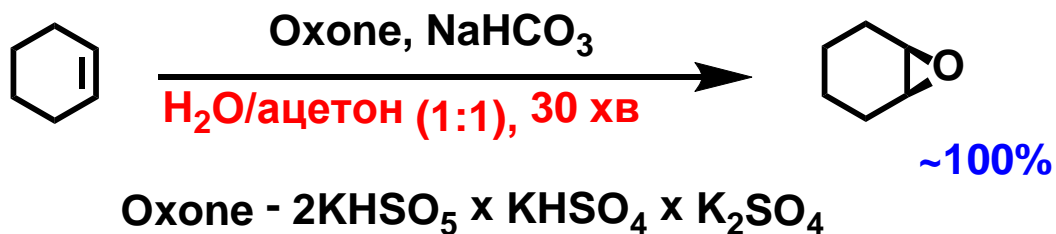
Розчинник	T, °C	Час	Вихід, %
Без розчиннику	0	2 год	0
Без розчиннику	23	48 год	85
Толуол	80	24 год	74
«На воді»	0	1,5 год	93
«На воді»	23	10 хв	82

ПРИКЛАДИ РЕАКЦІЙ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Реакції у воді (різні температури):

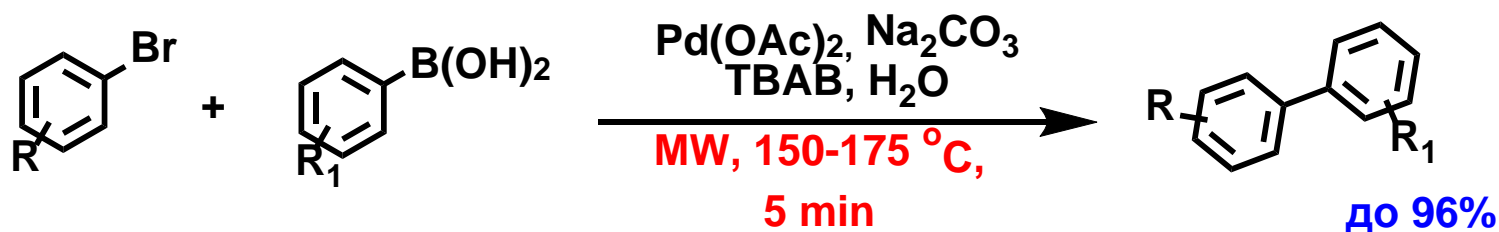
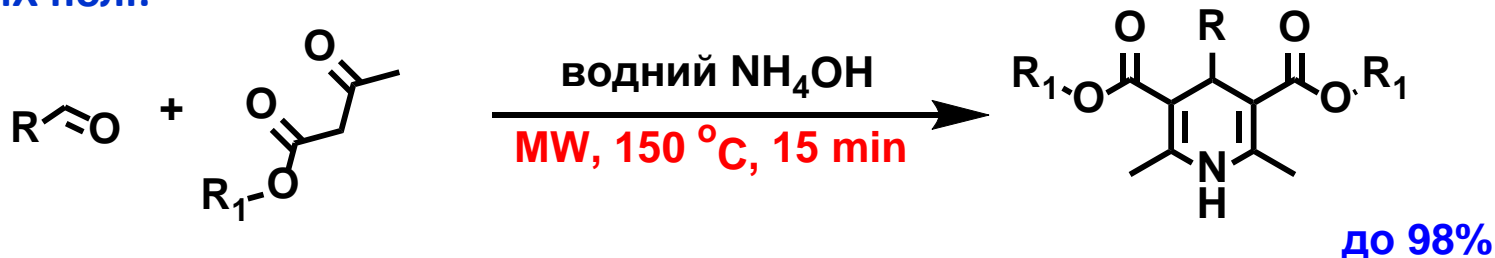


Реакції у воді з со-розчинником:

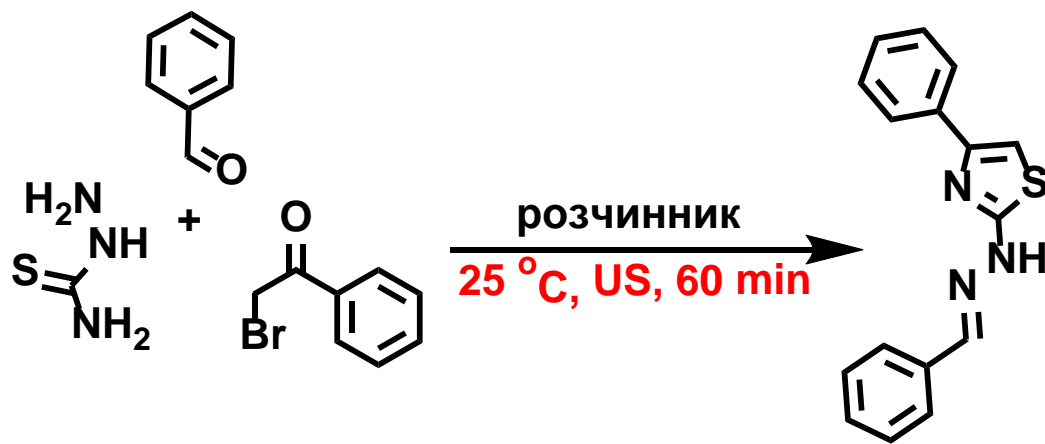


ПРИКЛАДИ РЕАКЦІЙ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Реакції у МХ полі:



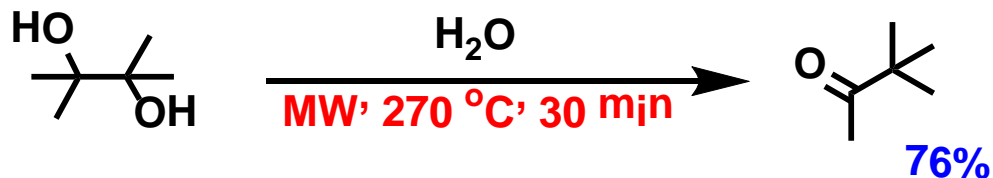
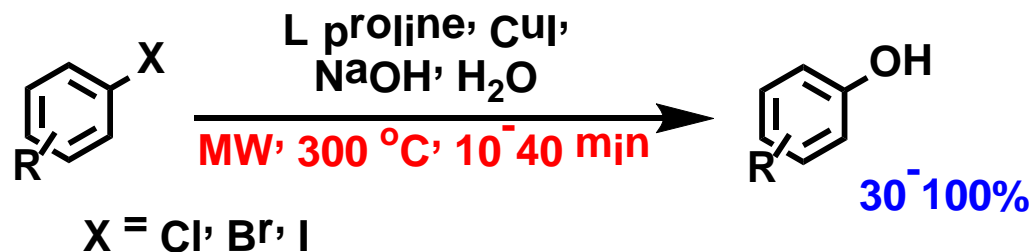
Реакції під дією ультразвуку:



Розчинник	Вихід (%)
Вода	90
Етанол	63
2-Пропанол	65
Ацетонитрил	45
Дихлорметан	56

ПРИКЛАДИ РЕАКЦІЙ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Реакції у навколокритичній воді (ncH₂O):



Реакції у надкритичній воді (scH₂O):

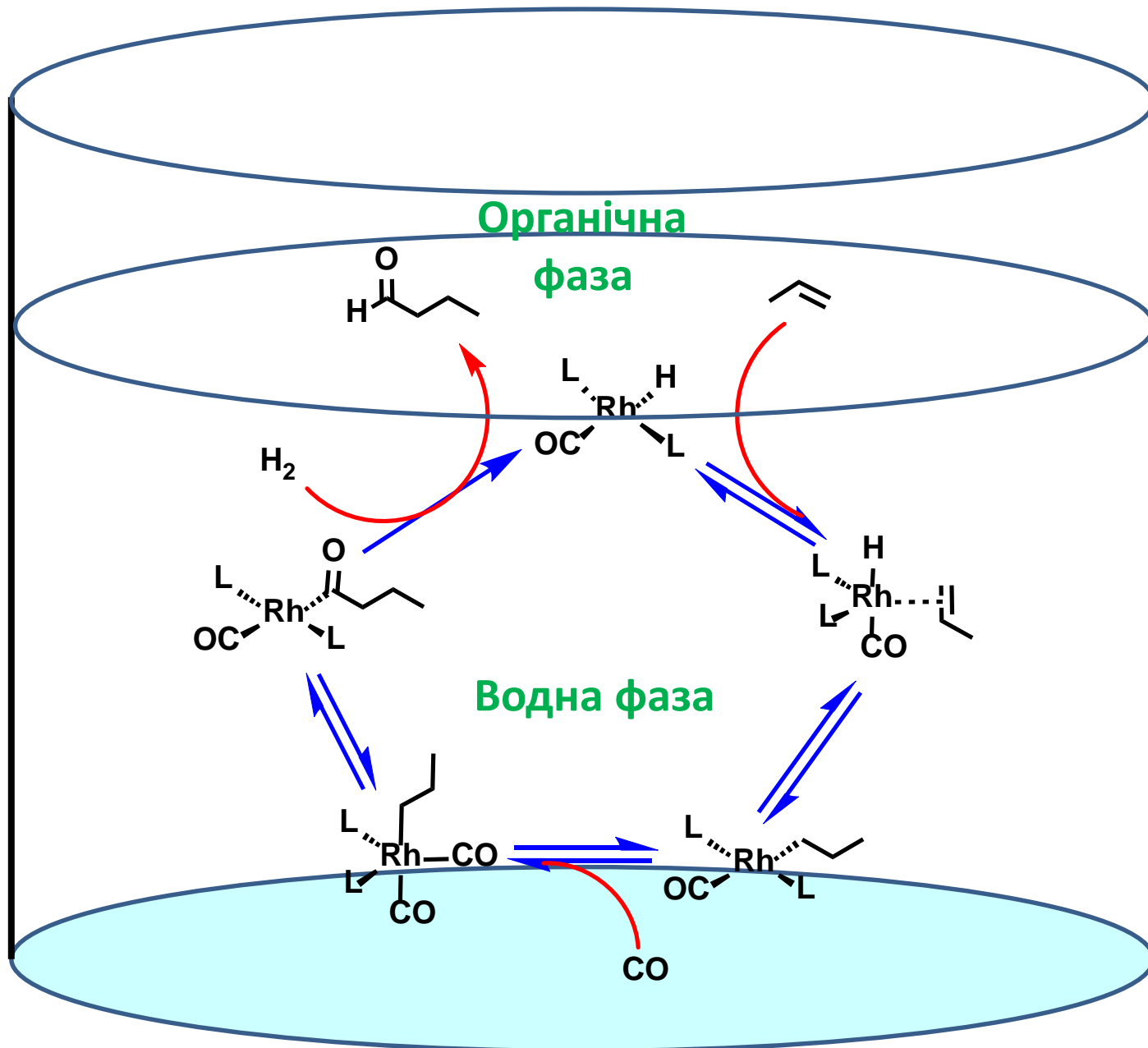
Частіше за все використовуються для синтезу неорганічних сполук!

Приклади:

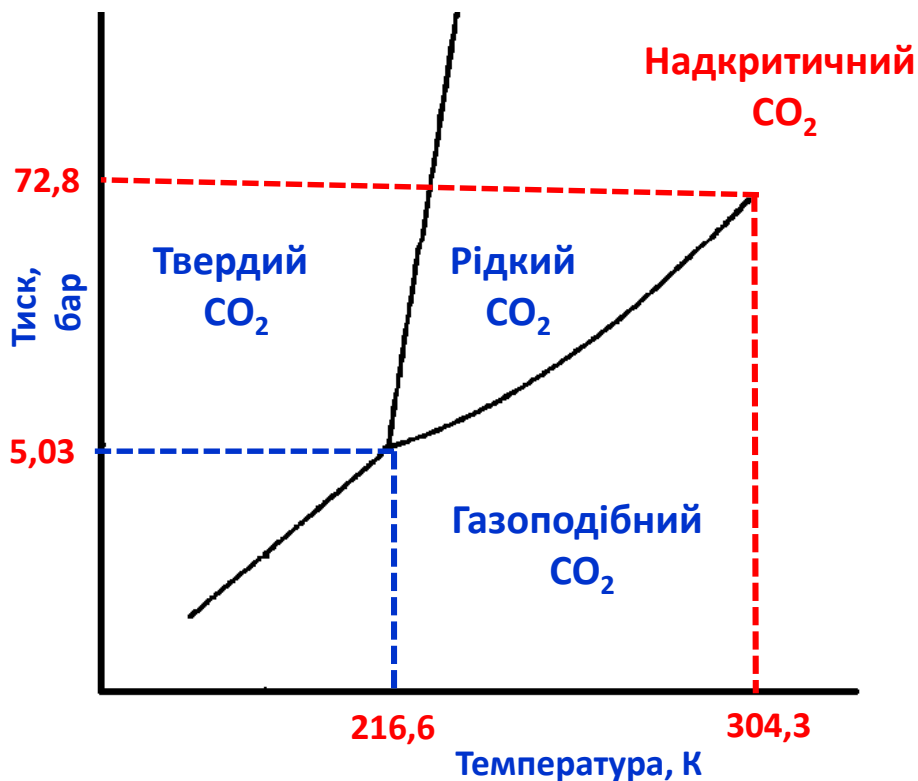
- ✓ Одержання кристалів кварцу з кремнію та гідроксиду натрію (400 °C, 700 бар)
- ✓ Одержання штучного алмазу з оксиду алюмінію, кремнію і гідроксиду берилію в присутності соляної кислоти (800 °C, 1700 бар)

Проведення процесів окислення (розкладення) органічних відходів (SCWO – supercritical water oxidation)

РЕАКЦІЇ В ДВОФАЗНИХ ВОДНО-ОРГАНІЧНИХ СЕРЕДОВИЩАХ



НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ($scCO_2$)



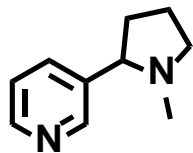
Діаграма стану CO_2

Переваги	Недолики
<ul style="list-style-type: none">✓ Нетоксичність✓ Легко видаляється✓ Багатократне використання✓ Негорючий✓ Висока розчинність газів✓ Слабка сольватація✓ Висока швидкість дифузії✓ Хороший масопереніс✓ Легко доступний✓ Властивості, що легко контролюються	<ul style="list-style-type: none">✓ Робота з відносно високим тиском✓ Капіталоемне обладнання✓ Реагує з активними нуклеофілами✓ Можливі проблеми тепло-переносу✓ Низька в'язкість та діелектрична проникність✓ Погана розчинність полярних речовин

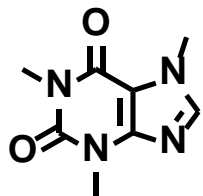
Області застосування:

- ✓ Екстракція, у тому числі, природних сполук (кофеїн, нікотин, β -каротин тощо)
- ✓ Проведення органічних та неорганічних реакцій
- ✓ Напилювальне покриття поверхней

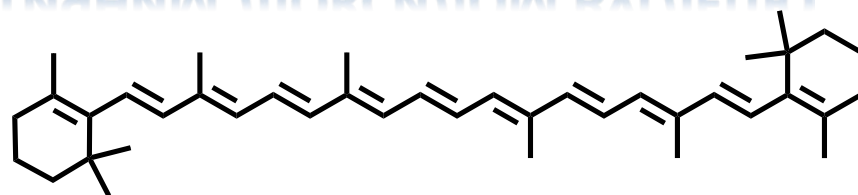
ЕКСТРАКЦІЯ НАДКРИТИЧНИМ ДІОКСИДОМ ВУГЛЕЦЮ



Нікотин



Кофеїн

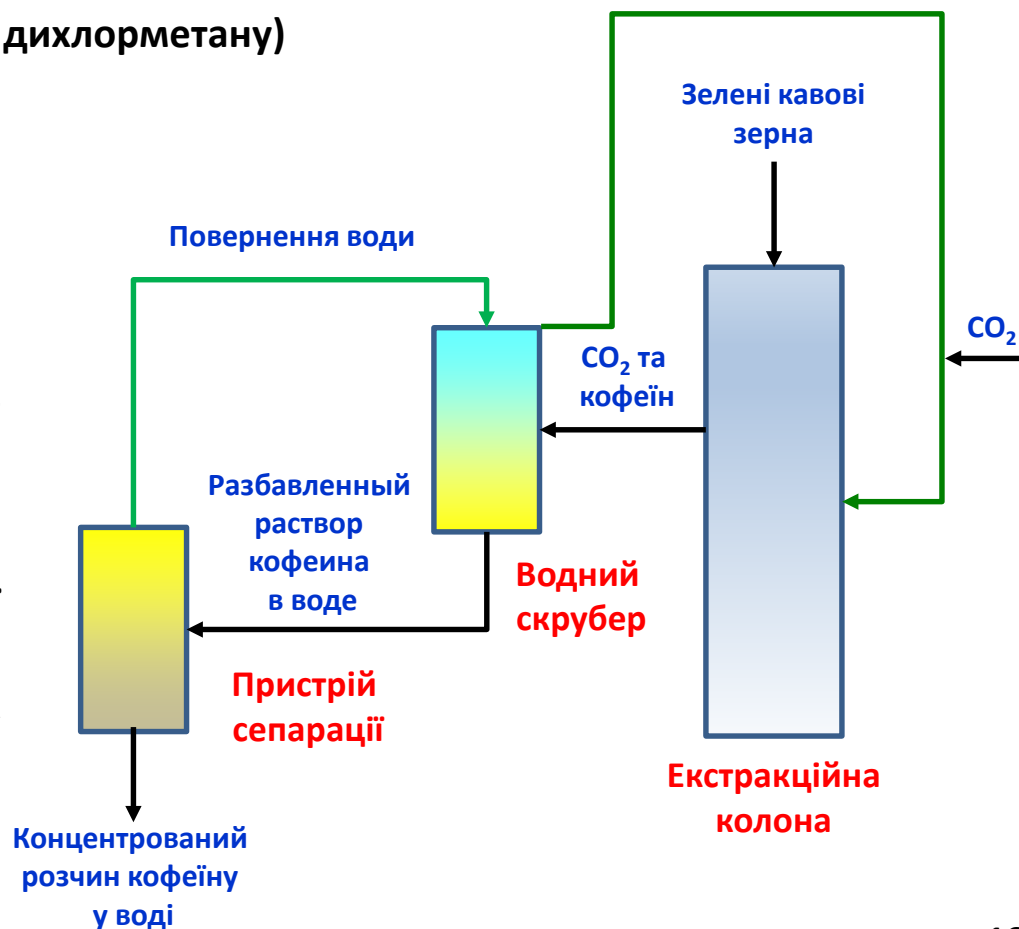


β каротин

- ✓ 1978 – екстракція кофеїну з кави (заміна дихлорметану)
- ✓ 1984 – екстракція нікотину з тютюну

Інші приклади екстракції $scCO_2$:

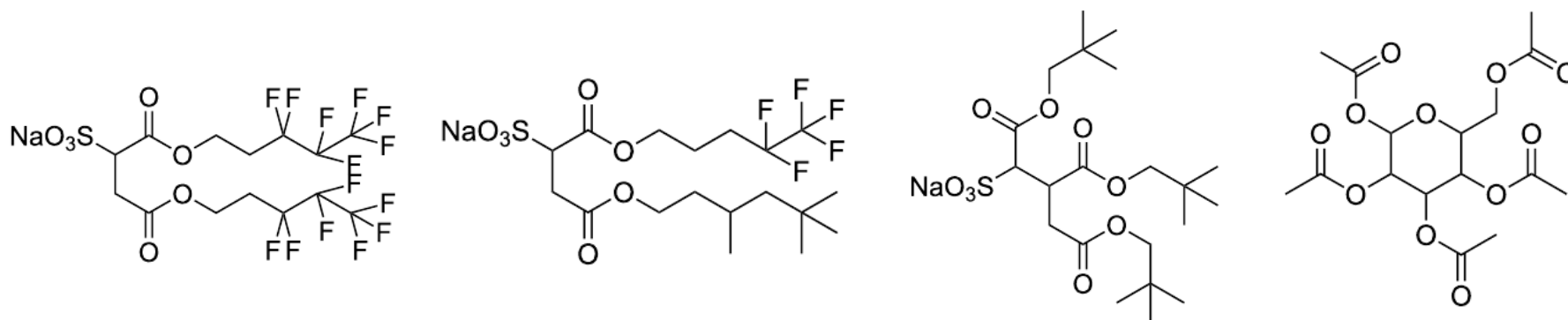
- Екстракція жирів з продуктів харчування, наприклад, з картопляних чіпсів (вилучення до 50% жиру без втрати запаху и смаку)
- Екстракція олії, наприклад, соєвої
- Екстракція ефірних олій з природної сировини для парфюмерії
- Заміна хлоровмісних органічних розчинників для процесів сухої чистки



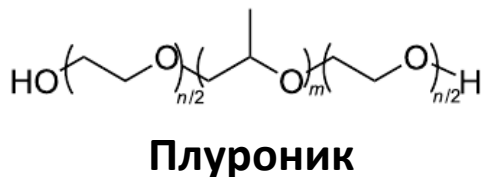
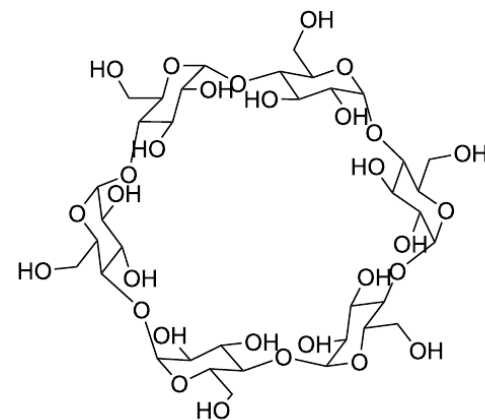
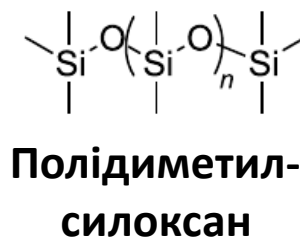
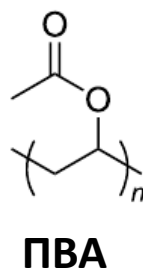
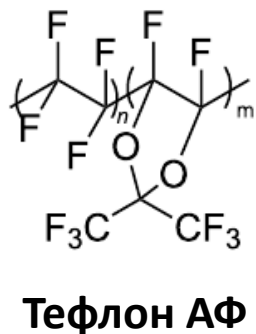
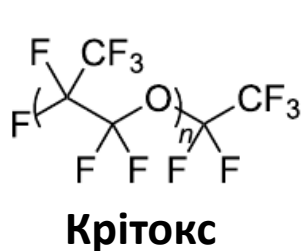
НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ($scCO_2$)

Для збільшення здатності розчиняти полярні речовини та оптимізації в'язкості $scCO_2$, часто використовують домішки, зокрема, флуоровмісні сполуки, ПАР або полімери.

Структура деяких ПАР, що використовуються для модифікації $scCO_2$

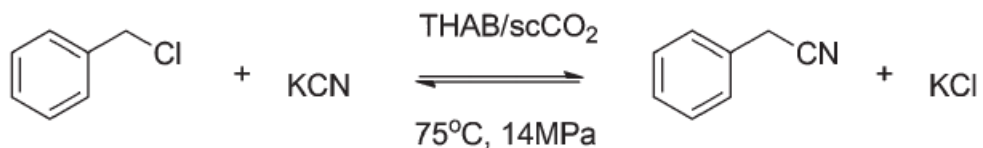


Структура деяких полімерів, що використовуються для модифікації $scCO_2$

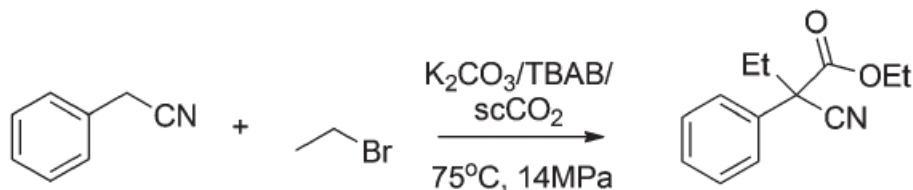


НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ЯК СЕРЕДОВИЩЕ ДЛЯ РЕАКЦІЙ

Для збільшення розчинності полярних речовин у $scCO_2$ іноді використовують міжфазний каталіз (зазвичай четвертинні амонійні солі)

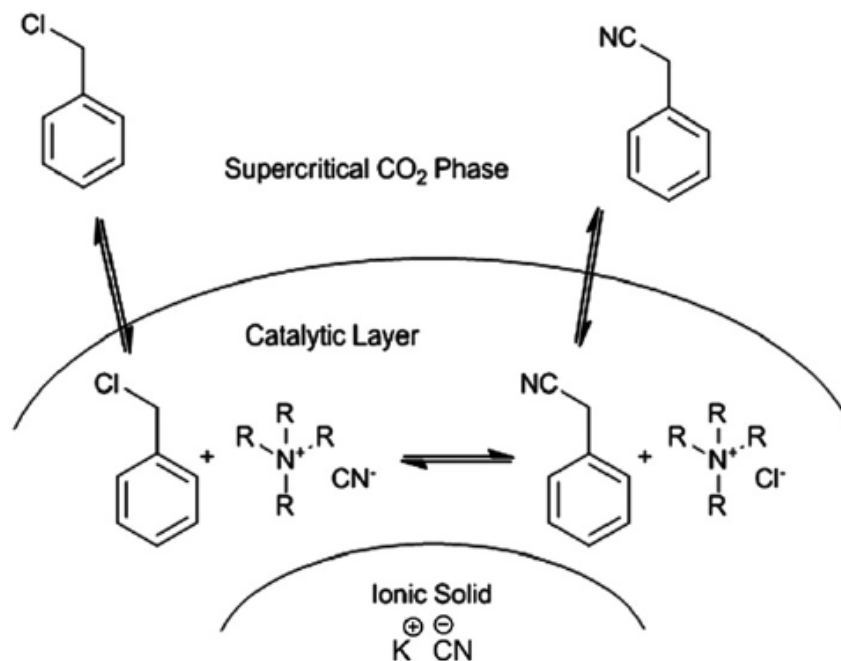


THAB – тетра-*n*-гептиламоній бромід



TBAB – тетра-*n*-бутиламоній бромід

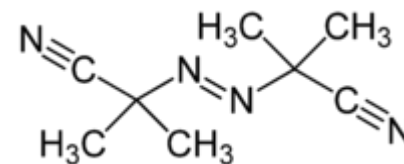
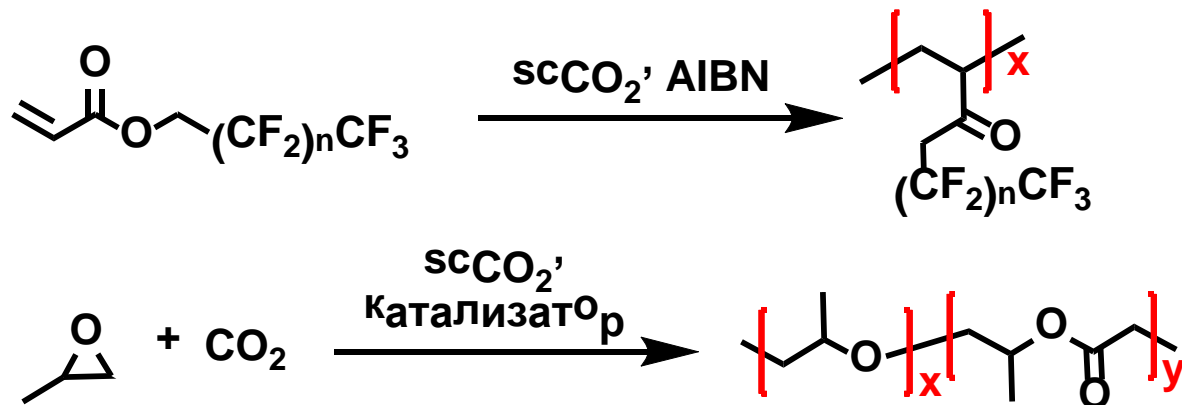
Механізм міжфазного каталізу при використанні $scCO_2$ як розчинника



НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ЯК СЕРЕДОВИЩЕ ДЛЯ РЕАКЦІЙ

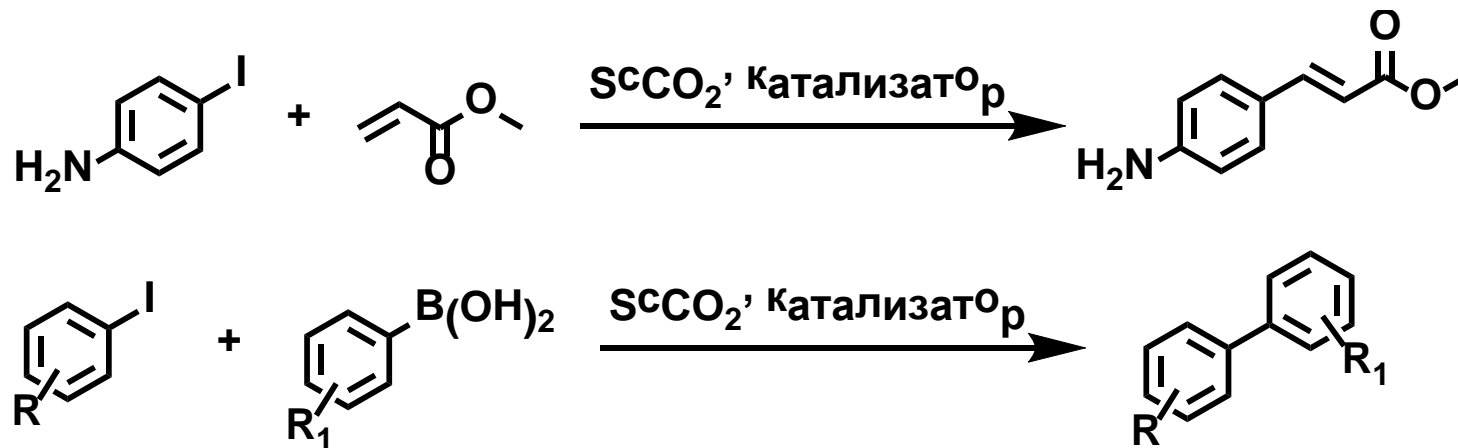
Основна проблема використання $scCO_2$ для проведення реакцій – необхідність наявності спеціального обладнання!

Найбільш вивчена галузь використання $scCO_2$ як реакційного середовища – **радикальні реакції полімеризації**. Це пов'язане з можливістю варіювання молекулярної ваги полімеру простим варіюванням густини (на практиці - тиску) $scCO_2$.

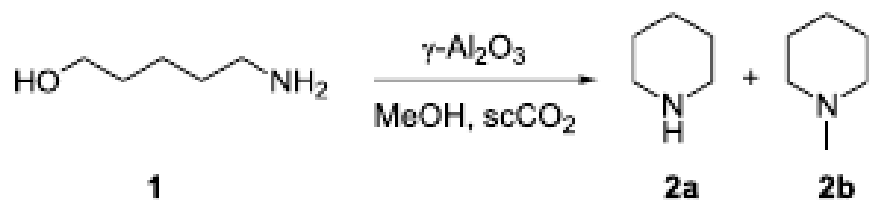


AIBN - азабісбутеронітрил

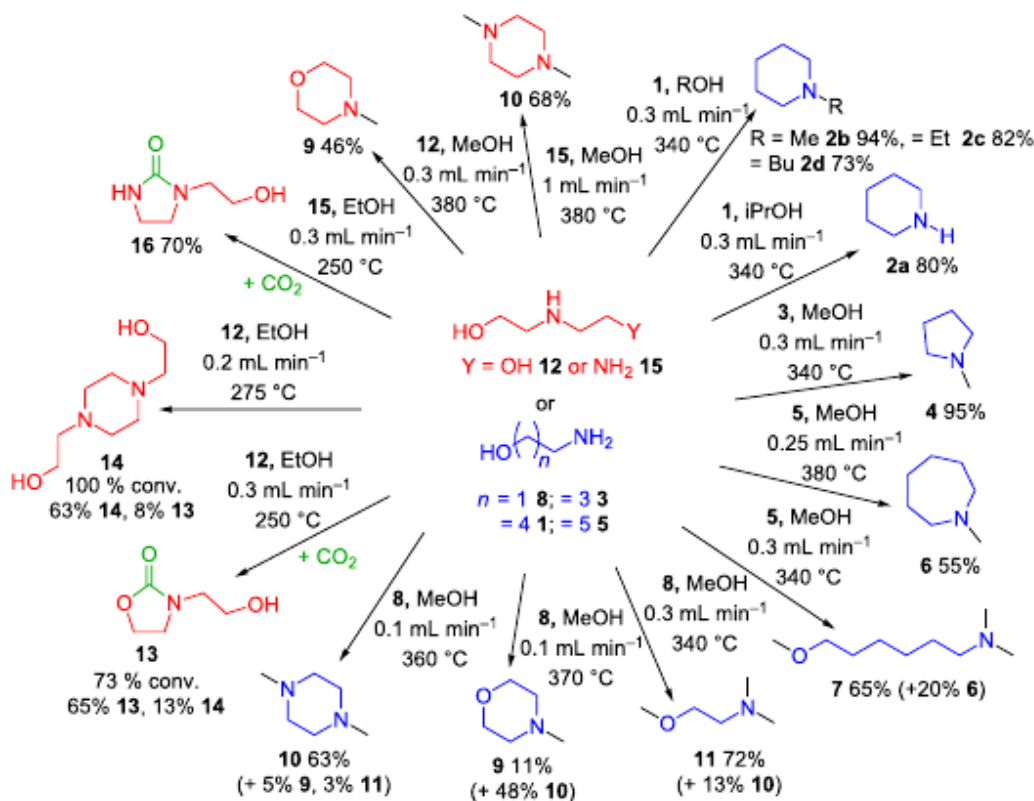
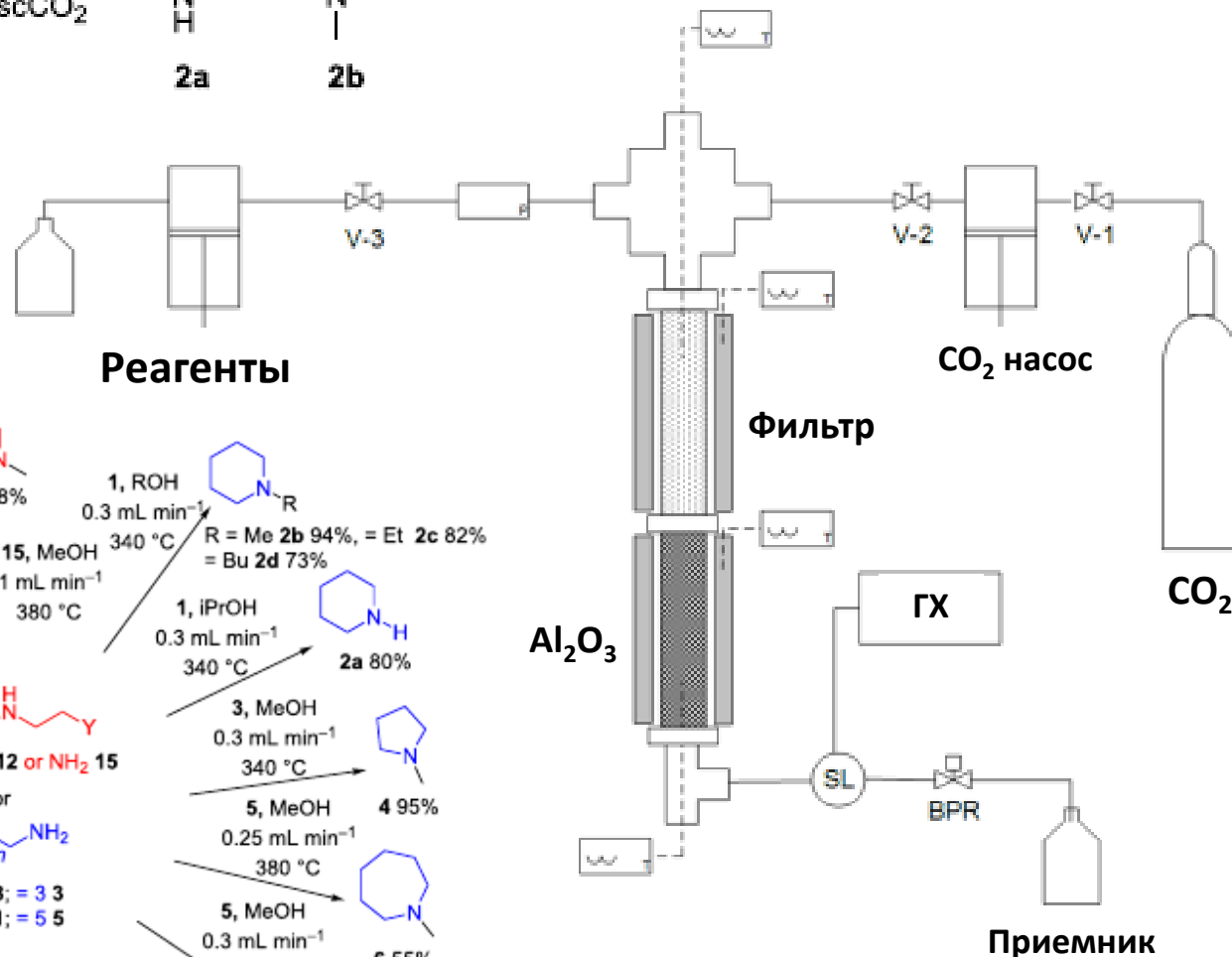
Pd-каталізуемі реакції утворення зв'язків C-C



НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ЯК СЕРЕДОВИЩЕ ДЛЯ РЕАКЦІЙ

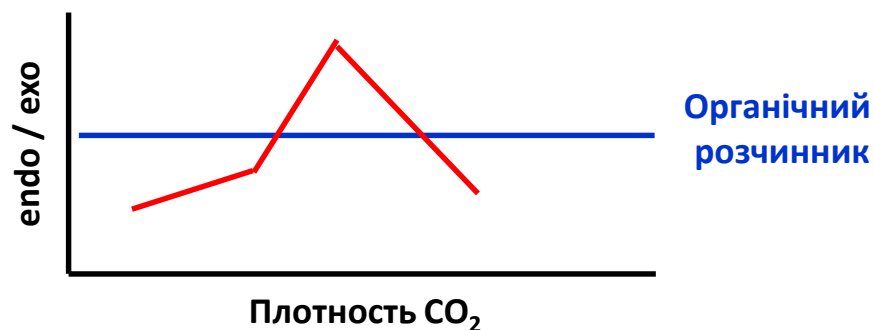
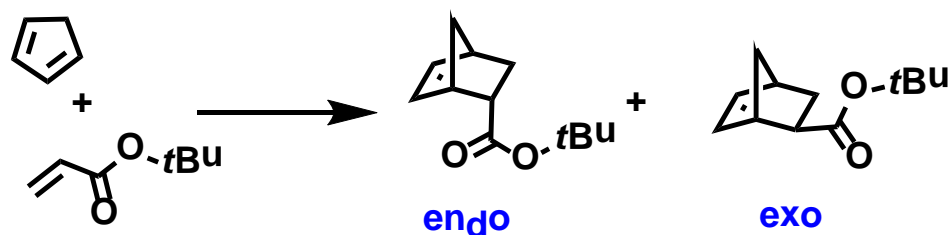
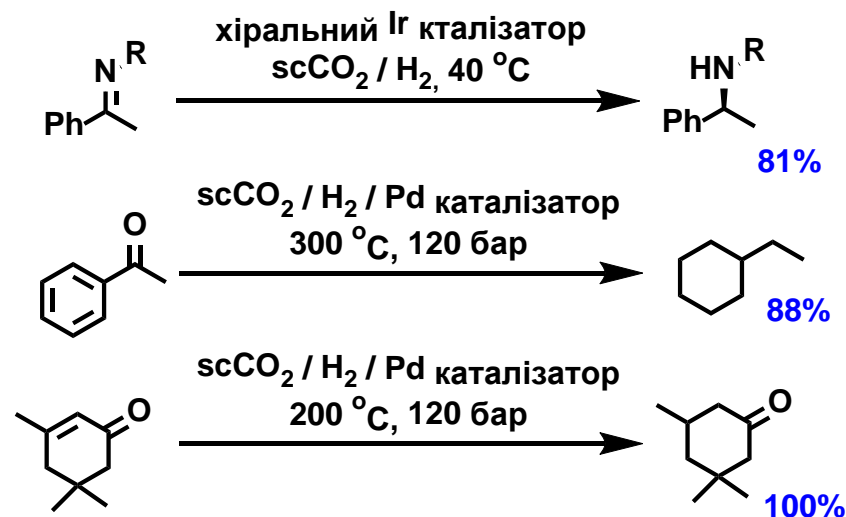
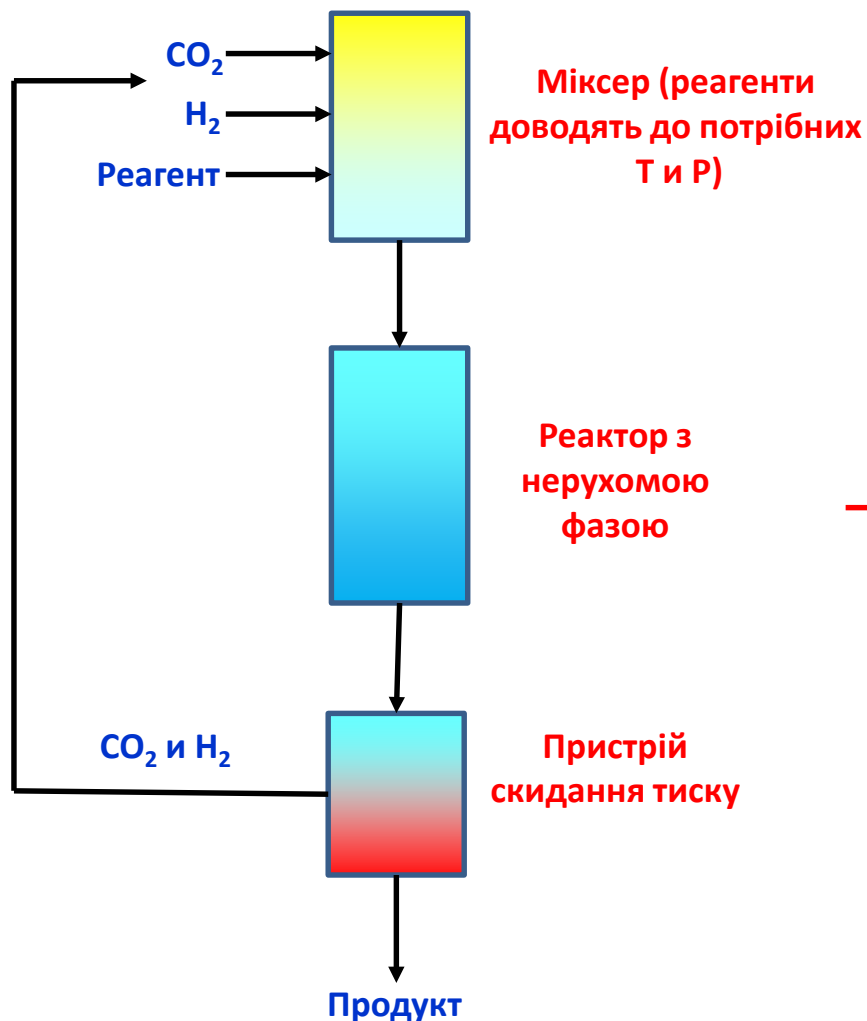


Внутрішньомолекулярна циклізація з N-метилуванням MeOH



НАДКРИТИЧНИЙ ДІОКСИД ВУГЛЕЦЮ ЯК СЕРЕДОВИЩЕ ДЛЯ РЕАКЦІЙ

Реакції відновлення не нерухомій фазі, що містить каталізатор на полісилоксановій основі

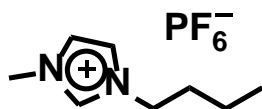


ІОННІ РІДИНИ (IL)

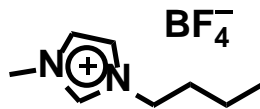
Іонні рідини – солі, які існують в рідкому стані за кімнатної температури (в деяких випадках від кімнатної до 100 °С). Зазвичай в іонних рідинах один з іонів– органічна сполука.

З точки зору «зеленої хімії» IL мають практично нульову летючість, що значно знижує вираженість їх потрапляння у повітря та ризик вибуху. Продукти реакції та залишки реагентів можуть бути легко вилучені з іонних рідин звичайною відгонкою.

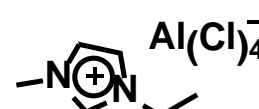
З іншого боку, деякі іонні рідини доволі токсичні речовини (наприклад, LD₅₀ [bmim][PF₆] 500 мг/кг; LD₅₀ дихлорметану – 1600 мг/кг, піридину – 891 мг/кг).



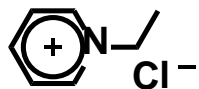
1⁻butyl⁻3⁻methylimidazolium
hexafluorophosphate
[bmim][PF₆]



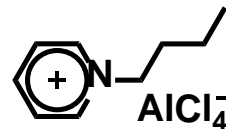
1⁻butyl⁻3⁻methylimidazolium
fluoride boron trifluoride
[bmim][BF₄]



1⁻ethyl⁻3⁻methylimidazolium
chloride aluminium(III) chloride
[emim][AlCl₄]



1⁻ethylpyridinium
chloride
[epy][Cl]



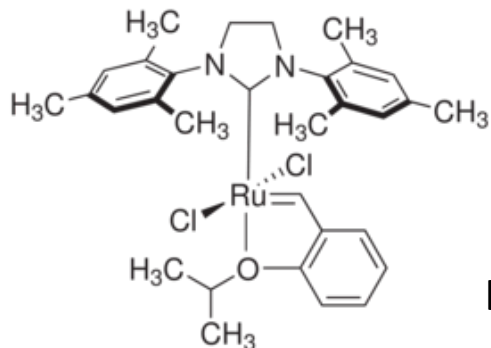
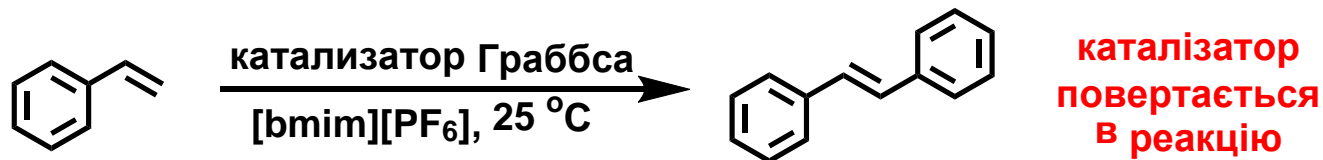
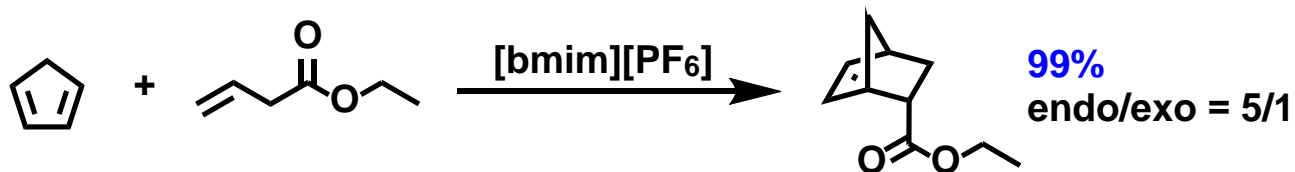
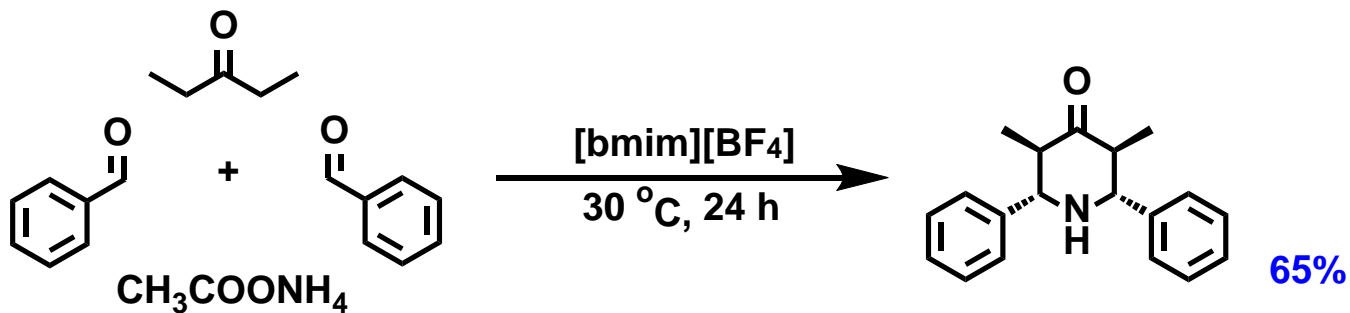
1⁻butylpyridinium
chloride aluminium(III) chloride
[bupy][AlCl₄]

ІОННІ РІДИНИ (IL)

Відмінні риси IL:

- ✓ Керованість – варіювання типу катіону (аніону), довжини алкільного замісника може змінювати властивості IL, такі як кислотність / основність, температура плавлення, в'язкість, що дозволяє керувати умовами реакцій і, відповідно, їх напрямком, селективністю, тощо.
- ✓ Багато IL стабільні за температури > 300 °C, що дає можливість проводити реакції при високих температурах але у той же час при низьких тисках.
- ✓ Незмішуваність IL з водою та органічними розчинниками може бути використано для селективного відділення продукту реакції а також для ридинно-ридинної екстракції.
- ✓ Для певного катіону густина та в'язкість IL залежить від природи аніону: зазвичай густина збільшується в ряду $\text{BF}_4^- < \text{PF}_6^- < (\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}$, а в'язкість збільшується в ряду $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N} < \text{BF}_4^- < \text{PF}_6^- < \text{NO}_3^-$.

ІОННІ РІДИНИ (IL)

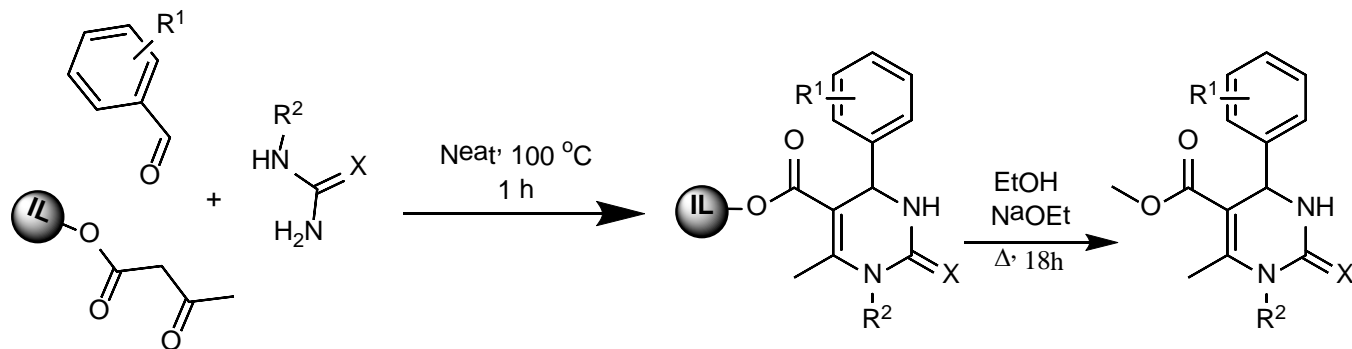
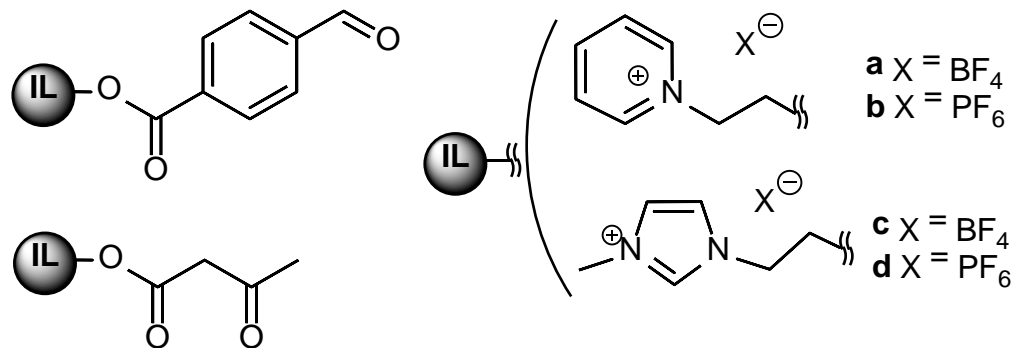


Каталізатор Граббса 2-го покоління



ІОННІ РІДИНИ (IL)

Іонні рідини можуть бути використані як підложки для іммобілізації реагентів та / або каталізаторів



R ¹	R ²	X	Вихід, %
3,4-(CH ₂ O) ₂	H	O	91
4-Cl	H	S	85
4-Cl	Et	O	90

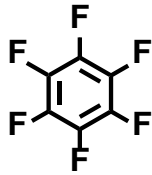
ІОННІ РІДИНИ (IL)

Деякі «нестандартні» галузі застосування IL:

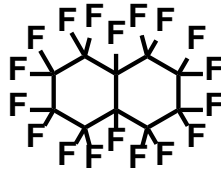
- Сорбція CO_2 в деяких промислових процесах. Використовують IL на основі амінокислот, аніон-функціоналізовані IL, мембрани на основі IL (для розділення CO_2 та інших газів – N_2 , O_2 , CH_4 тощо).
- Сорбція SO_2 (десульфуризація газів).
- Протон-обмінні мембрани в водневих паливних елементах.
- Сенсibilізовані барвниками сонячні батареї. Термоелектричні елементи.
- Літійові, натрієві і магнієві батареї і акумулятори.
- Контроль морфології при синтезі матеріалів, зокрема, молекулярних сит, метал-органічних структур (MOF), фотокаталізаторів тощо.
- Використання в фармації – як розчинника, екстракція природних біоактивних інгредієнтів (у тому числі, під дією УЗ та МХ), активні фармацевтичні інгредієнти тощо.

ІНШІ АЛЬТЕРНАТИВНІ РОЗЧИННИКИ

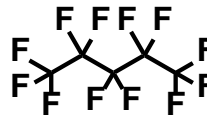
Флуоровмісні розчинники і двуфазні системи на їх основі:



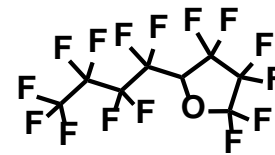
перфторбензол



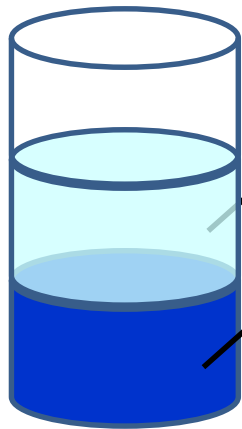
перфтордекалін



перфторпентан



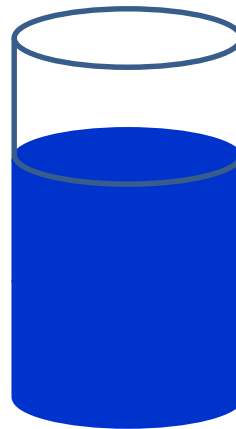
перфтор(2-бутил-тетрагідрофуран)



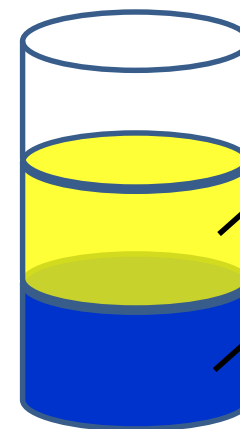
Реагенти

Флуоровмісна фаза з каталізатором

До реакції



Реакція

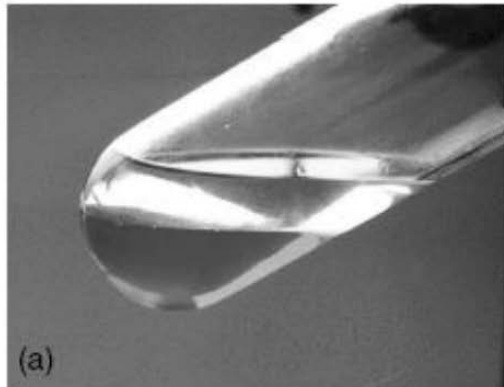


Продукти

Флуоровмісна фаза з каталізатором

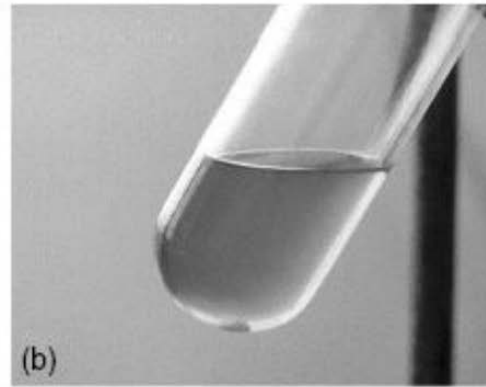
Після реакції

25 °C



(a)

70 °C

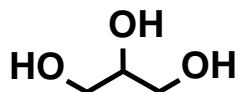


(b)

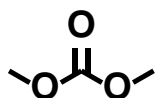
ІНШІ АЛЬТЕРНАТИВНІ РОЗЧИННИКИ

Рідкі полімери: Полідиметилсульфоксан (PDMS), поліетиленгліколь (PEG).

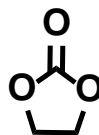
Розчинники на біологічній основі



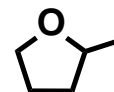
глицерин



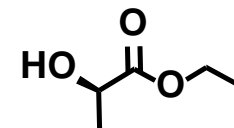
диметилкарбонат



етиленкарбонат

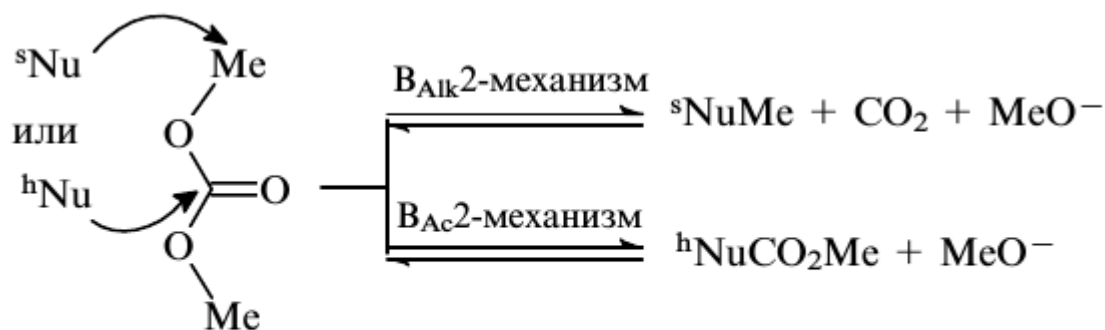


2-метил-ТГФ
(MeTHF)



етил L-лактат

Диметилкарбонат – один з перспективних «зелених» розчинників та реагентів, не має подразнювальної, мутагенної, токсичної дії. Як реагент є безпечним для довкілля і заміняє фосген, диметилсульфат, метилгалогеніди. Не утворює неорганічних солей – група, що уходить (метилкарбонат), розкладається з формуванням CO_2 і метанолу.

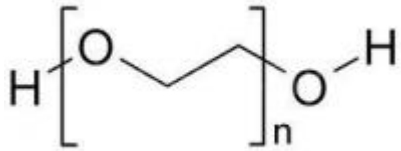


sNu та hNu – «м'який» і «жорсткий» нуклеофіли, відповідно

ІНШІ АЛЬТЕРНАТИВНІ РОЗЧИННИКИ - PEG

Поліетиленгліколь (PEG) – перспективне та екологічно дружнє середовище для проведення хімічних процесів і іммобілізації (фіксації) гомогенних молекулярних каталізаторів.

Для позначення типу поліетиленгліколя використовують середню молекулярну вагу (PEG-200, PEG-400, PEG-600 и т.д.)



Особливості PEG:

- ✓ нелетюча рідина, легко регенериується, доволі стабільна під дією кислот та основ;
- ✓ низька ціна и висока доступність;
- ✓ вкрай низька токсичність;
- ✓ зазнає термоокислювальну і термічну деструкцію за температур вище 310 °С, що дозволяє використовувати його як середовище для реакцій при доволі високих температурах;
- ✓ розчиняється в багатьох розчинниках: воді, метанолі, четирихлористом вуглеці, хлороформі, диметилформаміді, ацетонитрилі. Погано розчиняється і ефірі та ізопропанолі. Таке поєднання розчинності дозволяє регенерувати PEG переосадженням;
- ✓ здатний утворювати комплекси з солями лужних та лужноземельних металів, хлоридом ртуті, тіокарбамідом, поліакриловою кислотою тощо.

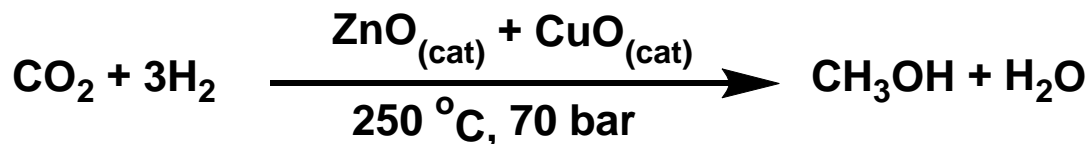
РЕАКЦІЇ БЕЗ РОЗЧИННИКА (SOLVENT-FREE REACTION)

Реакції без розчинника – це будь-які реакції, в яких всі компоненти, що знаходяться в реакційній суміші, (за виключенням носіїв, каталізаторів та промоутерів), входять до складу продуктів або інтермедіатів реакції.

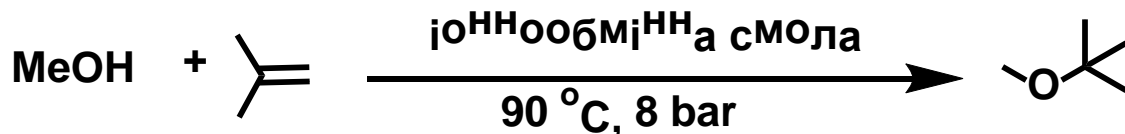
До них відносяться:

- ✓ твердофазні реакції;
- ✓ реакції на твердих носіях;
- ✓ газофазні реакції;
- ✓ рідкофазні реакції, в яких в ролі розчинника виступає один з компонентів.

В промисловості більшість великотонажних процесів базується на реакції без розчинників: крекінг нафти, виробництво бензолу, метанолу, фенолу, полімерів (поліпропілену, поліетилену тощо), *трет*-бутил метилового ефіру, газофазні каталітичні реакції тощо.



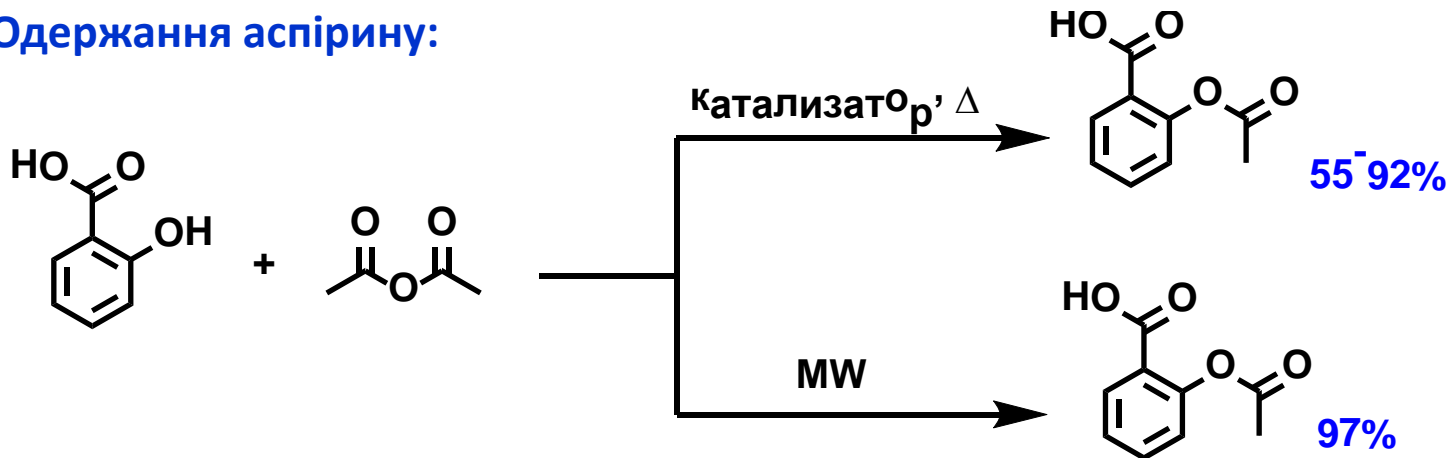
Виробництво метанолу



Виробництво *трет*-бутил метилового ефіру (МТВЕ)

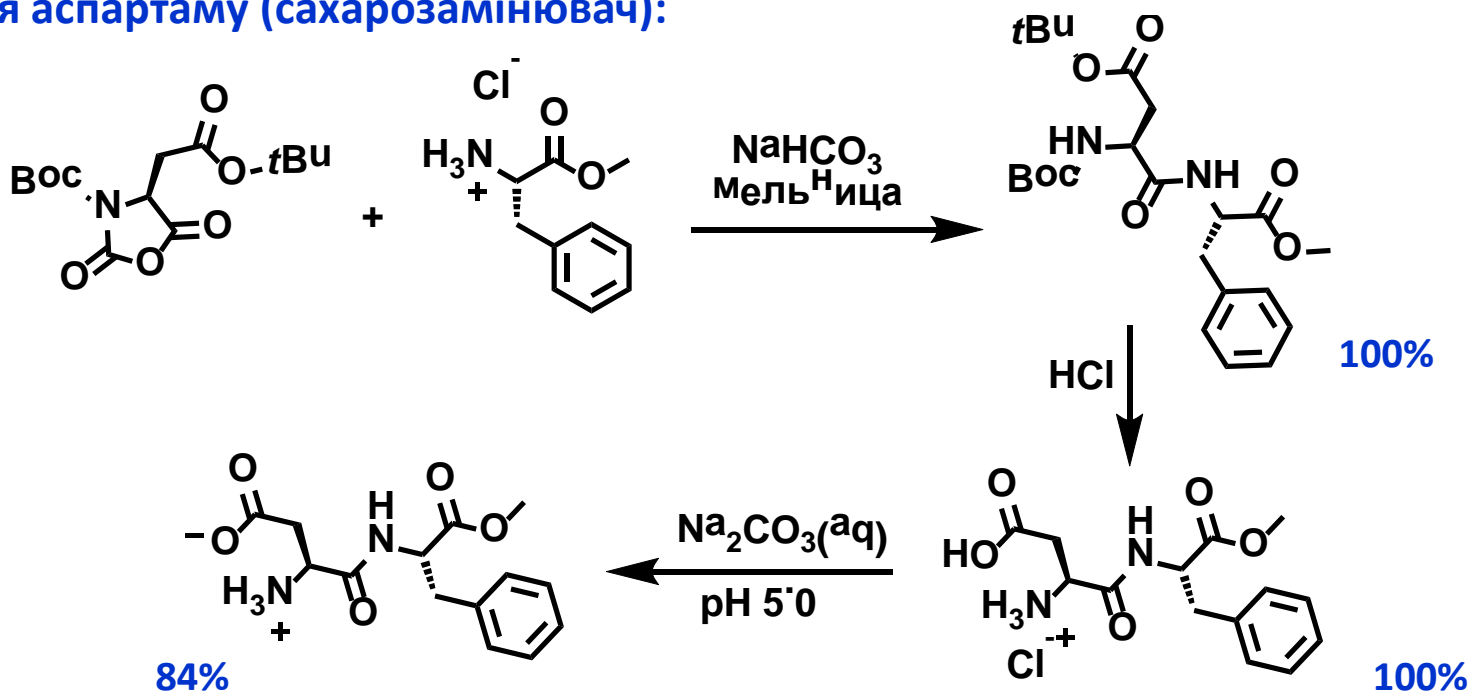
РЕАКЦІЇ БЕЗ РОЗЧИННИКА (SOLVENT-FREE REACTION)

Одержання аспірину:



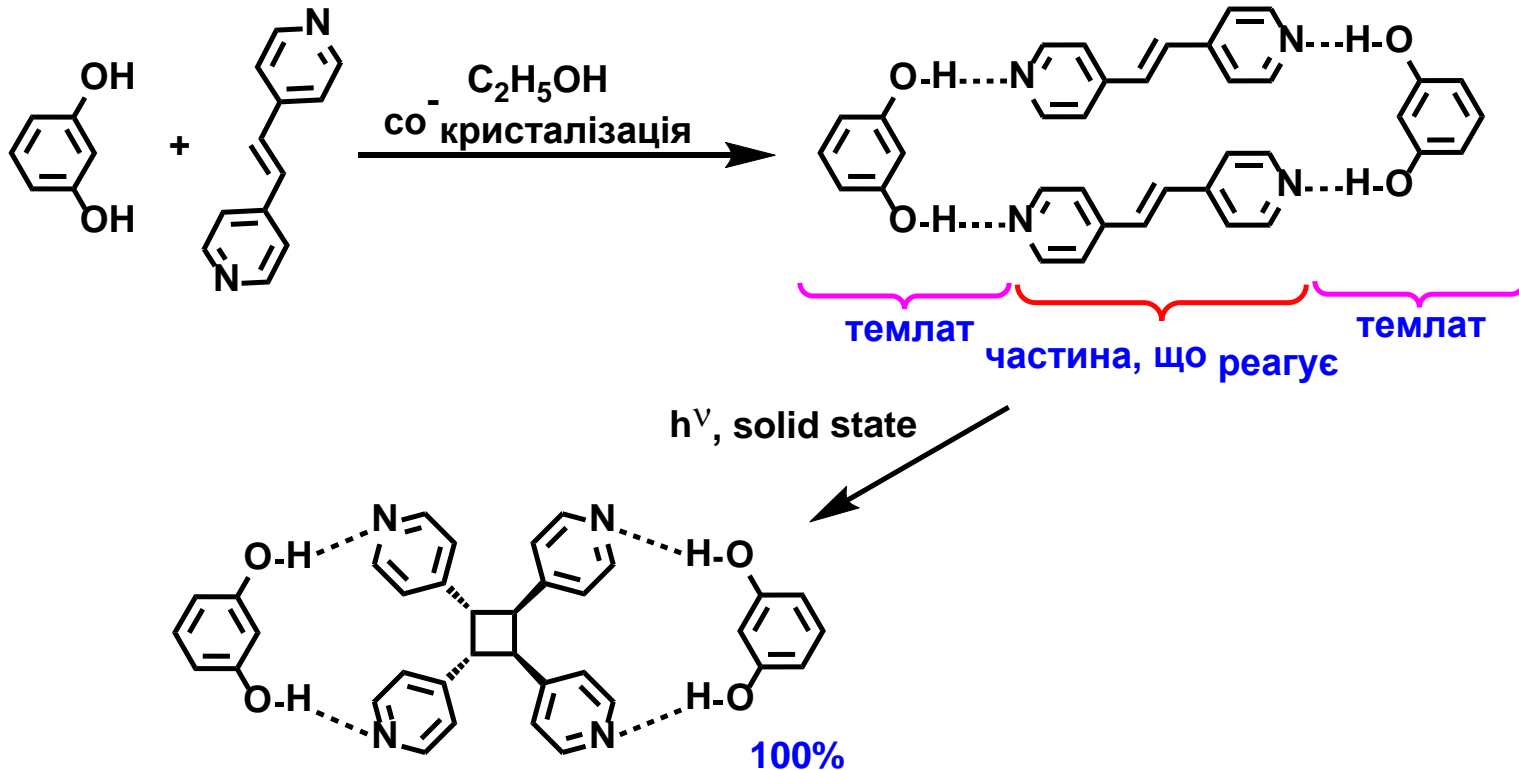
Без розчинника
не потребує очистки

Одержання аспартаму (сахарозамінювач):



ТВІРДОФАЗНИЙ СИНТЕЗ, ЩО КОНТРОЛЮЄТЬСЯ СО-КРИСТАЛІЗАЦІЄЮ (CO-CRYSTAL CONTROLLED SOLID-STATE SYNTHESIS – C³S³)

В процесі кристалізації (як в присутності, так без розчинника) дві тверді речовини можуть утворювати со-кристали, до кристалічної решітки яких входять обидва компоненти. При цьому, властивості кінцевої кристалічної решітки відрізняються від властивостей кристалічних решіток обох компонентів. Реакційні центри сполук часто знаходяться в безпосередній близькості, що обумовлює можливість проходження хімічної реакції.



РЕАКЦІЇ НА ПОЛІМЕРНИХ НОСІЯХ

