

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

А.В. Великородов

ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Учебно-методическое пособие

Издательский дом «Астраханский университет»
2012

УДК 547+542
ББК 24.2
В27

Рекомендовано к печати редакционно-издательским советом
Астраханского государственного университета

Рецензенты:

кандидат химических наук, доцент кафедры органической,
биологической и физколлоидной химии
Астраханского государственного технического университета

Е.В. Шинкарь;

кандидат химических наук, доцент,
заведующая кафедрой фармацевтической химии
Астраханской государственной медицинской академии

О.Л. Титова

*Пособие подготовлено и издано при финансовой поддержке
Министерства образования и науки РФ, грант № 01201259085*

Великородов А. В. Экологически безопасный органический синтез :
учебно-методическое пособие / А. В. Великородов. – Астрахань : Астра-
ханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский
университет», 2012. – 226 с.

Целью данной работы является ознакомление магистрантов с основными подхо-
дами к разработке химических реакций с учетом требований «зеленой» химии, раскры-
тие основных принципов «зеленой» химии.

Пособие включает следующие разделы: программу изучения дисциплины и спи-
сок рекомендуемой литературы, теоретическую часть, тематику семинаров, тестовые
задания, лабораторный практикум и список использованных литературных источников.

Учебное пособие предназначено для магистрантов, обучающихся по направлению
020100.68 «Химия», профиль «Органическая химия», дисциплина «Экологически безо-
пасный органический синтез».

ISBN 978-5-9926-0620-1

© Астраханский государственный университет,
Издательский дом

«Астраханский университет», 2012

© А. В. Великородов, 2012

© Ю. А. Яценко, оформление, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

1. Программа изучения дисциплины и рекомендуемая литература.....	5
2. Теоретическая часть. Экологически безопасный органический синтез	11
2.1. Введение. «Зеленая» химия. Роль химии в устойчивом развитии.....	11
2.2. Мультикомпонентные реакции изоцианидов	21
2.3. Синтезы органических соединений на основе монооксида углерода	41
2.4. Диметилкарбонат как «зеленый» реагент.....	48
2.5. Метанол и синтезы на его основе	64
2.6. Применение альтернативных условий проведения реакций.....	74
2.7. Общая характеристика фотохимических реакций. Фотоинициированные синтезы и перспективы их использования. Электрохимические процессы синтеза органических веществ.....	89
2.8. «Зеленые» растворители. Ионные жидкости	120
2.9. Катализ и биокатализ. Биокатализ в промышленной «зеленой» химии. Цеолитные катализаторы, кислоты и твердые сверхкислоты в чистых технологиях.....	135
2.10. Достижения и перспективы использования в химической промышленности и энергетике возобновляемого растительного сырья.....	149
2.11. Образование в технологических процессах хлорированных микрозагрязнителей (диоксинов) и их минимизация. Реакции прямого нуклеофильного замещения атома водорода в аренах и гетаренах как путь устранения использования галогенпроизводных в органическом синтезе.....	170
3. Тематика семинарских занятий.....	191
4. Тестовые задания	195

5. Примерная тематика рефератов.....	200
6. Вопросы для итогового контроля знаний.....	201
7. Лабораторный практикум по дисциплине	
«Экологически безопасный органический синтез»	203
7.1. Ацилирование первичных аминов.	
Получение ацетанилида	203
7.2. Катализируемая основанием альдольная конденсация.	
Синтез дибензальпропанона	
(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она)	204
7.3. Присоединение галогена по связи C=C.	
Бромирование <i>транс</i> -стильбена.....	205
7.4. Реакция [4+2]-циклоприсоединения.	
Реакция Дильса-Альдера между фураном	
и малеиновой кислотой	208
7.5. Перегруппировка бензила	
в гидроксид(дифенил)уксусную кислоту.....	209
7.6. Бензоиновая конденсация,	
катализируемая тиамин гидрохлоридом	210
7.7. Синтез кумаринов конденсацией Пехмана.....	211
7.8. Синтез 4-нитросалициловой кислоты	213
7.9. Синтез 4-бромацетанилида.....	214
7.10. Перегруппировка диазоаминобензола	
в <i>n</i> -аминобензол.....	215
7.11. Реакция радикального сочетания.	
Синтез 1,1-бис-2-нафтола.....	216
7.12. Окисление. Получение адипиновой кислоты	218
7.13. Трехкомпонентная реакция.	
Синтез дигидропиримидинона	219
7.14. Реакция переэтерификации. Синтез биодизеля.....	220
7.15. Синтез (2-оксо-2'-фенилспиро	
[индолин-3,3'-изоксазолидин]-5'-ил)метил	
фенилкарбамата в присутствии ионной жидкости	221
8. Библиографический список.....	223

1. ПРОГРАММА ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ И РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Введение. «Зеленая» химия. Роль химии в устойчивом развитии. Сырье и выбор энергии. Текущая ситуация и сырье будущего. Технологические вызовы. Использование углекислого газа в химии. Превращение метана в метанол, формальдегид, этилен, бензол, толуол и стирол. Применение биомассы. Физико-химическое поведение сырья. Технологические платформы (ферментация сахаров, термохимические процессы), получаемые при этом химические продукты (молочная кислота, полимолочная кислота, этилацетат, 1,3-пропандиол, янтарная кислота, акриловая кислота, пропиленгликоль, левулиновая кислота и др.), основные направления их применения. Применение растительных масел. Кросс-обмен этилена и метилолеата (этенализис) и биоочистка.

«Зеленые» реагенты и методы. Четырехкомпонентная реакция и другие мультикомпонентные реакции изоцианидов. Стереоселективные четырехкомпонентные реакции Уги. Синтез эфиров 4-арилдигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (синтез Ганча). Современная химия изоцианидов. Реакция Уги (U-CC или U-4CR). Разнообразие реакций U-4CR. Синтез чрезвычайно стерически затрудненных продуктов с помощью U-4CR. Биологически активные соединения, полученные с помощью U-4CR. Шести-, семи- и восьмичленные лактамы, синтезированные с помощью реакций U-4CR. Твердофазный синтез полициклических систем с применением U-4CR.

Хиральные аминсахара, используемые в четырехкомпонентных реакциях. Другие мультикомпонентные реакции. Семикомпонентная реакция. Продукты мультикомпонентных реакций.

Диметилкарбонат как «зеленый» реагент. Основные свойства диметилкарбоната. Каталитическое окислительное карбонилирование метанола. Расщепление циклических карбонатов. Сравнение токсикологических свойств диметилкарбоната (ДМК), фосгена и диметилсульфата. Физические и термодинамические свойства ДМК. Реакции нуклеофильного замещения ДМК посредством $V_{AC}2$ и $V_{AL}2$ механизмы. Условия проведения реакций с участием ДМК. Непрерывный поток: перемешиваемые реакто-

ры и реакторы с режимом двухфазного потока. Общая схема газожидкостного межфазного катализа. Реакции ДМК с различными нуклеофилами в условиях ГЖ межфазного катализа. Альтернативная методология непрерывного потока при метилировании диметилкарбонатом. Метилирование фенолов с помощью ДМК. Схема реактора. Реакции С- и N-метилирования диметилкарбонатом различных соединений (арилацетонитрилов, алкиларилсульфонатов, ароматических аминов) в автоклаве при повышенных температурах. Селективность и механизм реакций монометилирования СН-кислот, аминов. ДМК как метоксикарбонилирующий агент. Получение N-метилоксазолинов из оксимов. Взаимодействие кетонов при высоких температурах с ДМК с образованием сложных эфиров. Карбаминирование первичных аминов с помощью ДМК в присутствии катализаторов Pb (II), сильных оснований, алюминия. Карбаминирование аминов с помощью ДМК в присутствии CO₂. Другие органические карбонаты. Дибензилкарбонат. Бензилирование фенолов соединений с активированной метиленовой группой дибензилкарбонатом. Смешанные органические карбонаты. О-метилирование различных фенолов метил 2-(2метоксиэтокси)этилкарбонатом.

Применение альтернативных условий проведения реакций. Экологически безопасные растворители. Ионные жидкости. Классические и неклассические способы активации химических реакций. Экологически безопасные растворители. Проведение органических реакций в воде. Ионные жидкости в зеленой химии. Катионы и анионы. Свойства ионных жидкостей. Применение ионных жидкостей в органическом синтезе (примеры реакций). Жидкофазные системы в катализе переходными металлами. Мультифазные системы (Ж-Ж-Т, Ж-Ж-Ж-Т, Г-Ж, Г-Т). Синтез винилхлорида с использованием катализатора Дикона (CuCl₂/KCl). Реакция Финкельштейна в газовой фазе при использовании катализатора межфазного переноса. Воднофазный катализ. Гидроформилирование олеилового спирта. Асимметрическое восстановление. Применение ионных жидкостей в каталитическом гидрировании. Сверхкритический CO₂ в качестве «органической фазы». Стабилизация металлических наночастиц полиэтиленгликолями. Мультифазные системы в реакциях восстановления различных соединений. Органические реакции в водной среде. Реак-

ции Дильса-Альдера в воде. Механизм увеличения скорости в водной среде. Катализ кислотами Льюиса в воде. α -аминокислоты в качестве хиральных лигандов. Мицеллярный катализ.

Катализ и биокатализ. Биокатализ в промышленной зеленой химии. Цеолитные катализаторы в чистых технологиях. Кислоты и твердые сверхкислоты в качестве безвредных катализаторов в очистке. Роль катализа в минимизации промышленных отходов. Е-фактор и атомная эффективность. Роль катализа. Синтез ацетофенона при стехиометрическом и каталитическом окислении. Атомная эффективность каталитических процессов. Катализ в воде. Аэробное окисление спиртов, катализируемое Pd(II)/батифенантролином в воде. Получение ациламинокислот через аминокарбонилирование, катализируемое палладием. Процесс интеграции. Бессолевым процесс получения капролактама. Функция биокатализаторов в присутствии органических растворителей. Химия с монооксигеназами. Регио- и стереоспецифическое гидроксилирование пирролидина в присутствии микроорганизмов. Синтез гидроксипирролидинов, гидроксипирролидинонов и гидроксипиперидинов. Технология приготовления биокатализатора и наладка. Идеальная основа биокатализатора – *E. coli*. Синтез катехинов путем рекомбинирования всего клеточного биокатализатора. Синтез эпоксистирола с очень высокой энантиоселективностью. Энантиоселективные процессы окисления, катализируемые металлами. Эпоксидирование аллильных спиртов, алкенов, енонов. Дигидроксилирование алкенов, бензильных соединений. Аллильное окисление. Гидроксилирование β -кетозэфиров. Окисление Байера-Виллигера.

Основные черты цеолитов. Кислотный и бифункциональный металл/кислота катализ. Селективность, обусловленная гелефильтрацией. Селективность, связанная с молекулярной концентрацией в порах цеолита. Современные достижения. Изопарафинизация углеводородов на цеолитных катализаторах. Производство этилбензола и кумола. Тонкий химический синтез. Ацетилирование аренов уксусным ангидридом. One-pot мультистадийный синтез кетонов на бифункциональном цеолитном катализаторе. Синтез метилизобутилкетона из ацетона.

Промышленные процессы, происходящие на оксидных, галидных, жидких кислотных катализаторах. Гамметовская сила кислот и твердых сверхкислот. Применение твердых кислот и сверхкислот в качестве катализаторов в селективном превращении C4-углеводородов. Изомеризация алканов. Алкилирование изобутана.

Окисление изобутана в метакриловую кислоту: альтернативная технология производства метилметакрилата. Технологии производства метилметакрилата. Селективное окисление изобутана, катализируемое полиоксометалатами. Гетерогенные катализаторы. Механизм селективного окисления изобутана. Природа активных центров.

Достижения и перспективы использования в энергетике и химической промышленности возобновляемого растительного сырья. Углеводы в качестве возобновляемого растительного сырья. Доступность моно- и дисахаридов. Основные направления промышленного использования сахаров. Этанол. Фурфурол. D-Сорбитол (D-глюцитол). Молочная кислота. Полимолочная кислота. Поверхностно-активные вещества на основе сахаров. Лекарственные средства и витамины. Будущее химических препаратов на основе сахаров. Возможные направления развития. Непищевое использование глюкозы. Химические превращения D-глюкозы. Доступные производные D-глюкозы в качестве строительных блоков. One-pot превращения D-глюкозы в гидрофильные фураны или в C-глюкозиды по реакции с ацетилацетоном. Энантиомерно чистые шестиуглеродные строительные блоки, получаемые из D-глюкозы через глюкали и эфиры гидроксиглюкалей в качестве ключевых интермедиатов. Пиролиз целлюлозы в высоком вакууме. Продукты окисления D-глюкозы. Левулиновая кислота. D-глюконовая кислота. D-глюконовая кислота. Микробиологические превращения D-глюкозы. Деоксигенирование D-глюкозы или других сахаров в углеводороды (C9 алканы, н-гексан). Гликолитический путь, приводящий к L-яблочной, фумаровой и янтарной кислотам. Итаконовая кислота. 1,3-пропандиол. 1,2-Пропандиол. D-фруктоза и ее непищевое использование. Формы D-фруктозы в растворе. Доступные производные фруктозы в пираноидной форме. N-гетероциклические building blocks, получаемые из фруктозы с помощью one-pot реакций. Промежу-

точные продукты превращений гидроксиметилфурфурола. Фурановые полиэфиры и полиамиды. Промышленные химические продукты из D-ксилозы. Получение D-ксилозы из ксиланов древесины. Пятиуглеродные строительные блоки из D-ксилозы и их применение. Непищевое использование сахарозы. Продукты окисления сахарозы. Сложные и простые эфиры сахарозы. Конверсия сахарозы в изомальтозу; применение продуктов трансформации изомальтозы в промышленности. Линейные С-С полимеры, содержащие остатки сахарозы.

Общая характеристика фотохимических реакций. Фотоинициированные синтезы и перспективы использования в «зеленой» химии. Электрохимические процессы синтеза органических веществ. Радикальные реакции кетонов. Полиеновая изомеризация (провитамин D). Синглетный кислород. Восстановление бензофенона натрием и образование возбужденного состояния при действии триэтиламина. Фоточувствительные реакции. Основное состояние. Активация переноса атома. Радикалы. Активация электронного переноса. Ион-радикалы. Примеры различных видов фотоактивации. Диастереоселективное алкилирование хиральных производных фумаровой кислоты. Фотохимия процессов при активации в результате переноса электрона. Регио- и стереоселективное фотоинициированное присоединение, протекающее через ион-радикалы. Алкилирование через радикалы, образующиеся в результате механизма активации электронного переноса. Примеры реакций алкилирования, протекающих через образование радикалов в результате активации электронного переноса. Общая характеристика электрохимических синтезов органических веществ.

Образование в технологических процессах хлорированных микрозагрязнителей (диоксинов) и их минимизация. Образование полихлорированных дибензодиоксинов и фуранов при авариях. Структура, свойства и поведение диоксинов. Токсикология. Полихлорированные дибензодиоксины и фураны как загрязнители, образующиеся при сжигании различных промышленных отходов. Механизм термического образования диоксинов. Ингибирующая технология как первичная мера минимизации образования диоксинов. Влияние добавок алифатических аминов как ингибиторов на концентрацию диоксинов.

Рекомендуемая литература

Основная

1. «Зеленая» химия в России : сб. ст. / под ред. В. В. Лунина, П. Тундо, Е. С. Локтевой. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 225 с.
2. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.
3. Methods and reagents for green chemistry / ed. P. Tundo, A. Perosa, F. Zecchini, A. J. Wiley-Interscience. – New Jersey : Wiley& Sons, Inc., Publication, 2007.

Дополнительная

1. Великородов А. В. «Зеленая» химия: методы, реагенты и инновационные технологии : монография / А. В. Великородов, А. Г. Тырков. – Астрахань : Изд. дом «Астраханский университет», 2010. – 258 с.
2. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Дж. Дж. Ли ; пер. с англ. В. М. Демьянович. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с.
3. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение : пер. с англ. / под ред. Ч. М. Старкса. – М. : Химия, 1991. – 160 с.
4. Танабе К. Катализаторы и каталитические процессы / К. Танабе. – М. : Мир, 1993. – 176 с.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

2.1. Введение. «Зеленая» химия.

Роль химии в устойчивом развитии

Пожалуй, химия как никакая другая наука чаще всего оказывается под прицелом критики. Ей вменяют в вину создание вредных и опасных для человеческого здоровья веществ и то, что химическое производство загрязняет окружающую среду всевозможными отходами. Но многие порицатели при этом забывают, что данная отрасль промышленности создает огромное количество полезных материалов, которые делают нашу жизнь комфортнее. Сами ученые по мере возможности постоянно совершенствуют реакции, стараются применять меньше вредных растворителей, сокращать количество отходов, тем самым уже работая в русле «зеленой» химии, порой и не отдавая себе в этом отчета.

Можно ли получить новый продукт и при этом не только не навредить экологии, но и добиться высокой экономичности процесса? Можно, уверены ученые – приверженцы принципов «зеленой» химии. Сегодня этот подход к производству химических веществ становится все более популярным в разных странах [1, 2].

Как научное направление «зеленая» химия возникла в 1990-х гг., быстро найдя сторонников. Новые схемы химических реакций и процессов, которые сегодня разрабатываются во многих лабораториях мира, дают реальную возможность кардинально сократить негативное влияние на окружающую среду крупных химических производств. Химические риски, неизбежно возникающие при использовании агрессивных сред, на производстве традиционно пытаются уменьшить, ограничивая контакты с этими веществами. «Зеленая» химия предполагает другую стратегию: продуманный отбор исходных материалов и схем процессов, что в результате позволяет вообще исключить использование вредных веществ. Лидирующие позиции в экологическом движении сегодня принадлежат Европе, что, впрочем, объяснимо: она ближе всех подошла к тому пределу, когда природа уже не восстанавливает своих ресурсов. В европейских странах действует самое прогрес-

сивное законодательство в области «зеленых» технологий. А вот Россия в их внедрении, по оценкам экспертов, пока заметно отстает [2, 3].

«Зеленая» химия изучает химические продукты и процессы в тесной связи с их влиянием на окружающую среду, имея в виду токсичность, взрывоопасность и другие риски. «Зеленая» химия – это быстроразвивающаяся междисциплинарная область науки, внедряющая широкий спектр правительственных научных экспериментальных мероприятий среди различных организаций во всем мире, результаты исследований которых имеют общие цели. «Зеленая» химия взаимодействует с различными отраслями науки и инженерии, включая микробиологию, биотехнологию, инженерную химию, синтетическую, органическую химию, ферментные технологии, токсикологию, аналитическую химию, катализ, экологическую химию, инженерное проектирование и инженерную механику. Ключевыми понятиями являются знания о биотрансформациях, безопасность, экологический риск, токсичность химических веществ.

«Зеленая» химия исследуется на 4 уровнях:

- 1) фундаментальные исследования;
- 2) прикладные исследования и их развитие;
- 3) совместные проекты «правительство – индустрия – институт»;
- 4) создание научных лабораторий во всем мире.

Двенадцать принципов «зеленой» химии.

1. Лучше предотвратить потери, чем перерабатывать и чистить остатки.

2. Методы синтеза надо выбирать таким образом, чтобы все материалы, использованные в процессе, были максимально переведены в конечный продукт.

3. Методы синтеза по возможности следует выбирать так, чтобы используемые и синтезируемые вещества были как можно менее вредными для человека и окружающей среды.

4. Создавая новые химические продукты, надо стараться сохранить эффективность работы, достигнутую ранее, при этом токсичность должна уменьшаться.

5. Вспомогательные вещества при производстве, такие, как растворители или разделяющие агенты, лучше не использовать

совсем, а если это невозможно, их использование должно быть безвредным.

6. Обязательно следует учитывать энергетические затраты и их влияние на окружающую среду и стоимость продукта. Синтез по возможности надо проводить при температуре, близкой к температуре окружающей среды, и при атмосферном давлении.

7. Исходные и расходуемые материалы должны быть возобновляемыми во всех случаях, когда это технически и экономически выгодно.

8. Где возможно, надо избегать получения промежуточных продуктов (блокирующих групп, присоединение и снятие защиты и т.д.).

9. Всегда следует отдавать предпочтение каталитическим процессам (по возможности наиболее селективным).

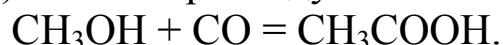
10. Химический продукт должен быть таким, чтобы после его использования он не оставался в окружающей среде, а разлагался на безопасные продукты.

11. Нужно развивать аналитические методики, чтобы можно было следить в реальном времени за образованием опасных продуктов.

12. Вещества и формы веществ, используемые в химических процессах, нужно выбирать таким образом, чтобы риск химической опасности, включая утечки, взрыв и пожар, были минимальными.

Традиционная органическая химия предполагает многостадийные процессы, в результате которых из исходных веществ получают продукты. Но схемы и механизмы реакций, подходящие для лаборатории, совершенно не годятся для крупнотоннажных процессов. Если на каждой стадии реакция идет с выходом, далеким от 100 %, то при переносе на большой масштаб вместе с нужным продуктом получают огромные количества ненужных веществ. В цепочке реакций используют вспомогательные вещества, часто после кислотной или щелочной нейтрализации образуются неорганические соли (хлорид натрия, сульфат натрия, сульфат аммония). Что касается потерь, то в многоступенчатых процессах они бывают выше, чем конечный выход продукта. Эту проблему химических и фармацевтических производств отчасти помогают решить катализаторы, которые существенно уменьшают выход нежелательных побочных продуктов.

В нефтехимии и крупнотоннажной основной химии почти 75 % продуктов получают каталитическими методами. В каталитических процессах, как правило, степень использования исходного продукта довольно высокая [4, 5]. Например, при получении уксусной кислоты с помощью родиевого катализатора (технология «BP-Monsanto») метанол расходуется на 100 %:



Полнота использования исходного вещества называется атомной эффективностью, и этот показатель можно использовать как меру «зелености» химического производства:

$$\text{Атомная эффективность} = \frac{\text{Кол-во атомов в продукте}}{\text{Кол-во атомов в исходных веществах}} \times 100 \%$$

Естественно, процесс в одну стадию $A + B = C$ (например, полимеризация этилена) гораздо эффективнее, чем $A + B = C$ (нужный продукт) + D (побочный продукт). Атомную эффективность Р. Шелдон выражал через Е-фактор, который показывает количество потерь на килограмм продукта (табл. 1).

Атомную эффективность рассчитывают по формуле:

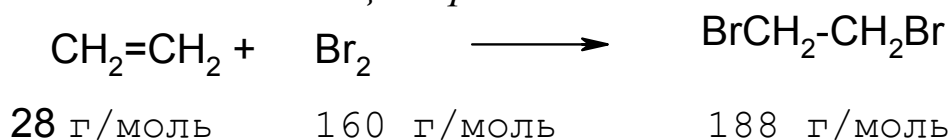
$$\text{Атомная эффективность, \%} = \frac{\text{масса целевого продукта}}{\text{масса целевого продукта} + \text{масса отходов}} \cdot 100 \%$$

или по формуле:

$$\text{Атомная эффективность, \%} = \frac{\text{масса целевого продукта}}{\text{общая масса реагентов}} \cdot 100 \%$$

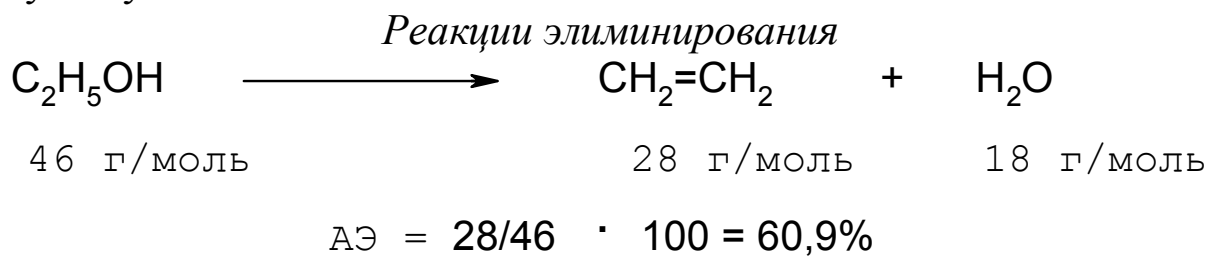
Атомная эффективность (АЭ) различных типов реакций неодинакова.

Реакции присоединения



$$\text{АЭ} = 188 / (28 + 160) \cdot 100 = 100\%$$

В реакциях присоединения побочные продукты (отходы) отсутствуют.



АЭ реакций элиминирования никогда не может быть равной 100 %.

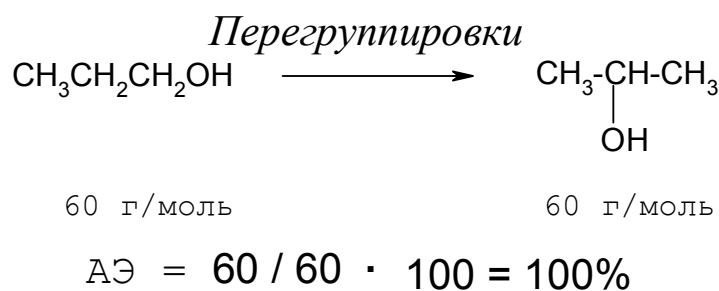
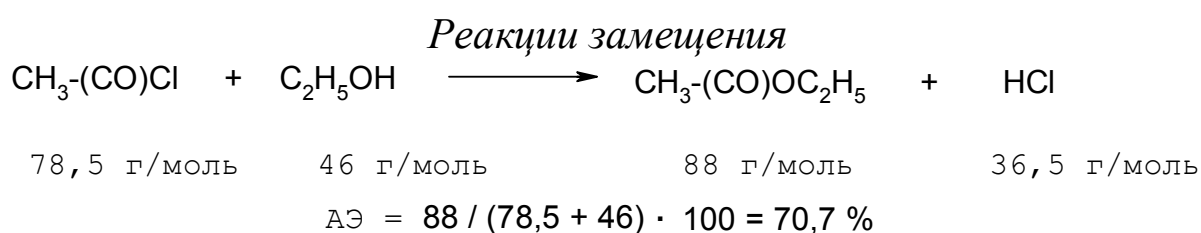


Таблица 1

**Соотношение «Побочный продукт / нужный продукт»
в основных отраслях химической промышленности**

Промышленность	Кол-во тонн продуктов	Соотношение «Побочный продукт / нужный продукт», кг (Е)
Нефтехимическая	106–108	–0,1
Крупнотоннажная основная химия	104–106	< 1–5
Тонкая химия	102–104	5–50
Фармацевтическая	101–103	25–100+

Эlegantный и рентабельный синтетический дизайн. Сердцевиной синтеза является дизайн синтетической схемы для данной целевой молекулы. Все технологические преимущества могут

только дополнять синтетическую схему. Новшество, элегантность и краткость в синтетическом дизайне являются существенными первичными требованиями к *зеленым* химическим процессам.

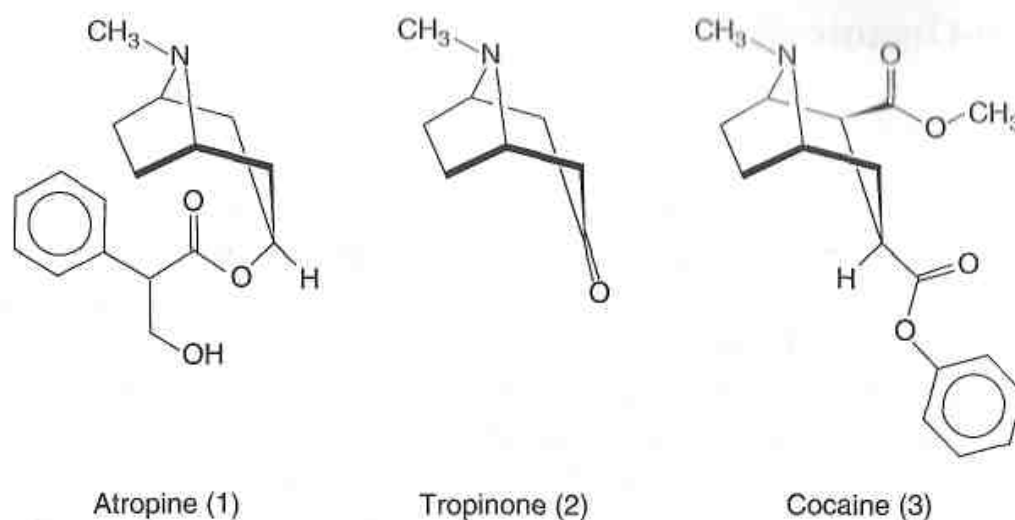


Рис. 1. Структуры атропина, тропинона и кокаина

Важность выдвижения на первый план синтетической схемы можно понять, анализируя две дивергентных синтетических схемы, разработанных для синтеза тропинона, предшественника алкалоида атропина, близкого аналога известного местного анестетика «кокаина» (рис. 1).

R. Willstätter впервые осуществил синтез тропинона в 1901 г. (схема 1). В то время определение структуры соединений было не всегда надежным, и ее подтверждение было получено однозначным синтезом соединения с предполагаемой структурой и сравнением с подлинным образцом натурального продукта. Таким образом, синтез часто был предметом утилитарной необходимости, а не творчества. Примеры такого творчества мы находим в трудах многих великих химиков-синтетиков, таких как Р.Б. Вудвард и И. Кори.

Получение тропинона Р. Виллстаттером демонстрирует одну из фундаментальных проблем вовлечения в многостадийный синтез сложных органических молекул. Хотя отдельные стадии синтеза, в основном, дают хорошие выходы промежуточных продуктов, наличие большого числа стадий обуславливает очень низкий общий выход целевого продукта (порядка 1 %). В резуль-

тате начальные этапы синтеза должны быть выполнены с использованием излишне больших количеств веществ и, несмотря на этот факт, обычно должны быть воспроизведены несколько раз, чтобы получить достаточное количество продукта и выполнить последующие стадии в необходимом масштабе. В 1917 г. Р. Робинсон разработал синтез тропинона совершенно другим способом. Тропинон был получен конденсацией сукциналдегида с ацетоном и метиламином в водном растворе (схема 2). Метод был усовершенствован путем замены ацетона кальциевой соли ацетондикарбоновой кислоты. Первоначально полученный продукт представлял собой соль тропинондикарбоновой кислоты, которая при подкислении и нагревании раствора теряет две молекулы углекислого газа с образованием тропинона.

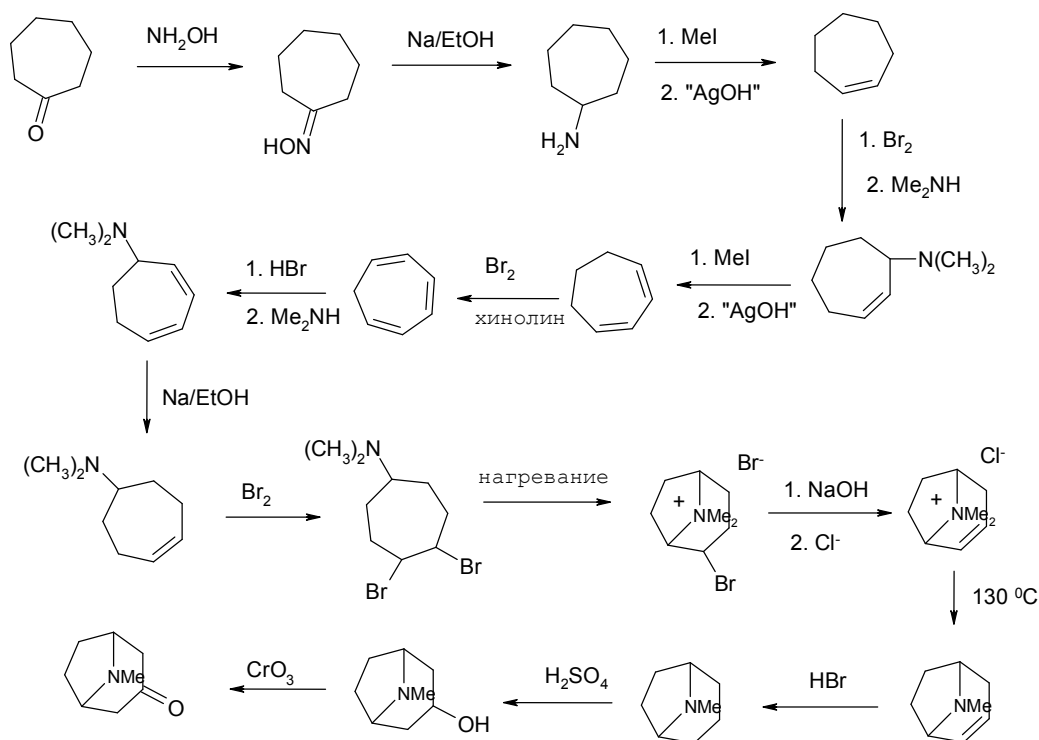


Схема 1. Синтез тропинона по методу Р. Виллстаттера

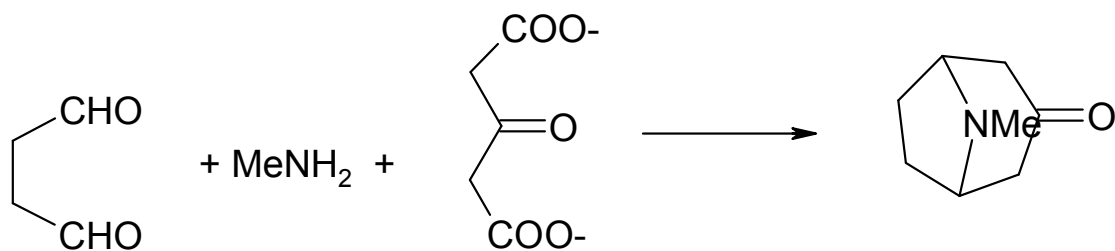


Схема 2. Синтез тропинона по методу Р. Робинсона

Практически, мы можем рассматривать синтез тропинона как один из самых ранних примеров *мультикомпонентных реакций* (МКР). МКР – конвергентные реакции, в которых реагируют три или более исходных веществ с образованием продукта. Все или большинство атомов исходных веществ участвуют в образовании нового продукта. В мультикомпонентных реакциях продукт собирается согласно каскаду элементарных химических реакций.

Карбонильные соединения играли решающую роль в первых мультикомпонентных реакциях. Один из примеров – реакция Манниха (схема 3). Некоторые из известных (или «именных») МКР перечислены в табл. 2.

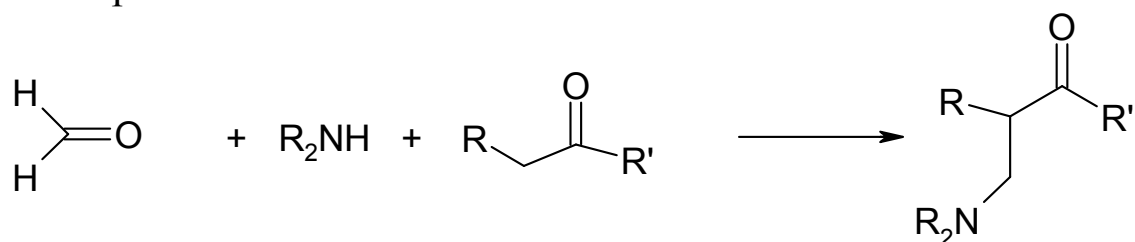


Схема 3. Мультикомпонентная реакция

Таблица 2

Обычные мультикомпонентные реакции

Название реакции	Реактанты / Компоненты	Преобладающий продукт
Манниха	Карбонильные соединения + амины	Кетоамины
Биджинелли	Карбонильные соединения + сложные эфиры + амины	Производные диазина
Бухерера – Бергса	Карбонильные соединения + цианиды + аммонийные соли	Производные имидазолия
Гевальда	Карбонильные соединения + цианиды + сера	Производные тиюфена
Дигидропиридиновый синтез Ганча	Карбонильные соединения + активные метиленовые соединения + амины	Производные дигидропиридина
Кабачника – Филдса	Карбонильные соединения + амины + фосфаты	Аминофосфаты
Штрекера	Карбонильные соединения + HCN + минеральная кислота	Аминокислоты
Тиоамидный синтез Киндлера	Карбонильные соединения + сера + амины	Тиоамид
Пассерини	Карбонильные соединения + карбоновая кислота + изоцианид	Аминоэфиры
Уги	Карбонильные соединения + амины + изоцианиды	Кетоамины

В более специфичных приложениях к процессу создания новых лекарств мультикомпонентные реакции представляют много преимуществ над традиционными подходами. Так, продолжительность шестистадийного синтеза, составляющая 6 месяцев, значительно сокращается при проведении мультикомпонентных реакций. При этом будет привлечено меньшее количество химиков и технического персонала, и больше программ синтеза может быть достигнуто за короткий срок. В *one-pot* реакциях каждый этап синтеза (взвешивание реактивов, добавление реактивов, контроль за ходом реакции во времени) и дальнейшие процессы работы (охлаждение, экстракция, перегонка, хроматография, взвешивание, анализ) необходимо выполнить только один раз в отличие от многостадийных синтезов.

Таким образом, различные типы реакций, обычно используемые в синтезе, могут иметь различные степени воздействия на здоровье человека и окружающую среду. Реакции присоединения, например, полностью включают исходные вещества в конечный продукт и поэтому не производят отходов, которые необходимо затем переработать. Реакции замещения, с другой стороны, обязательно производят в стехиометрических количествах побочные продукты и загрязнения. Реакции элиминирования не требуют введения веществ во время реакции, кроме начального ввода исходного вещества, но они действительно приводят к образованию в стехиометрических количествах вещества, которые не являются частью целевой молекулы. Также реакции элиминирования считаются одними из наименее экономичных с точки зрения атомной эффективности преобразований. Для любого синтетического преобразования важно оценить опасные свойства всех веществ, получаемых в превращении, также важно оценить опасные свойства всех исходных веществ и реактивов, которые участвуют в синтезе.

Атомная эффективность различных типов реакций показана на рис. 2.

К числу реакций с наибольшей атомной эффективностью относятся реакции конденсации, мультикомпонентные реакции и перегруппировки.

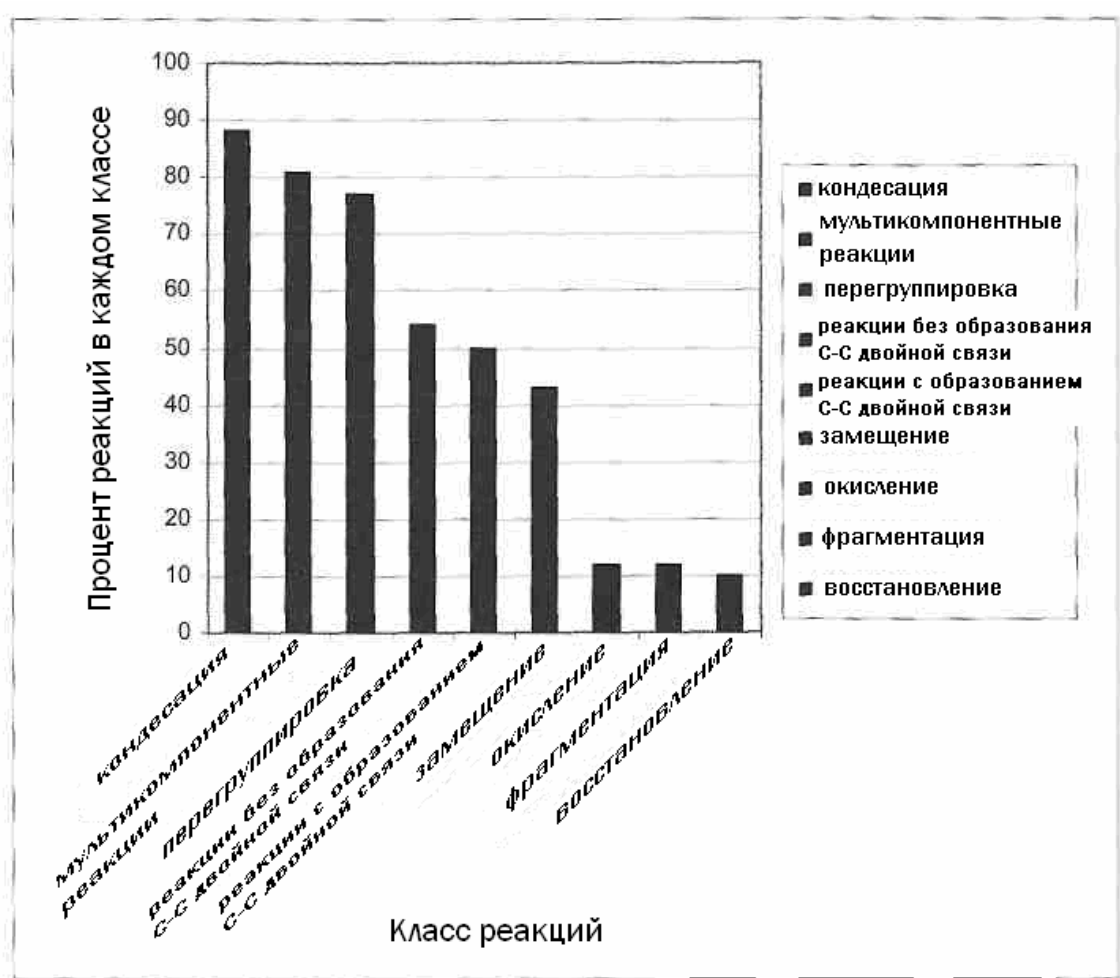


Рис. 2. Атомная эффективность различных типов реакций

Следовательно, где только возможно, эти типы реакции должны быть выбраны, чтобы гарантировать эффективный синтез. Можно перечислить следующие проблемы, возникающие в процессе дизайна синтетического пути:

- минимизировать общее количество стадий;
- максимизировать выход на стадии;
- максимизировать атомную эффективность на стадии;
- использовать стехиометрические условия;

В многостадийных синтезах выполнять следующие рекомендации:

- максимизировать повторяемость конденсаций, мультикомпонентных реакций, перегруппировок, реакций образования C-C и не C-C связей;
- минимизировать частоту замещений (стратегия защитной группы) и окислительно-восстановительные реакции;

- если необходимо использовать окисление, то выберите перекись водорода в качестве окислителя;
- если необходимо использовать восстановление, то выберите водород в качестве восстановителя;
- разрабатывать электрохимические трансформации;
- разрабатывать каталитические методы, где катализаторы регенируются и могут быть использованы повторно;
- разрабатывать регио-/стереоселективные синтетические стратегии;
- выбирать реакции без растворителя, регенируемые растворители, или использовать благоприятные растворители (ионные жидкости);
- минимизировать энергетические затраты: нагревание, охлаждение, реакции под давлением.

Таким образом, рациональное использование подходящих синтетических превращений вместе с кинетической активацией с низким энергопотреблением – путь к экологичному и рентабельному химическому синтезу.

2.2. Мультикомпонентные реакции изоцианидов

Для обычных синтезов веществ из трех и более исходных соединений используют несколько препаративных методов, а промежуточные соединения и конечные продукты должны быть выделены и очищены после проведения каждой стадии. По мере увеличения числа стадий, возрастает количество растворителей, требующихся для очистки полученных веществ, а также возрастает количество побочных продуктов.

Практически необратимые мультикомпонентные реакции (МКР), в частности четырехкомпонентная реакция Уги, полностью удовлетворяют основным принципам «зеленой» химии. Преимуществом МКР является использование от трех до девяти исходных веществ, минимальных количеств растворителей, почти количественный выход чистых продуктов реакций.

Хотя изоцианиды введены в реакцию Уги в конце 1950-х гг., они применялись еще в малой степени на протяжении трех десятилетий. Только в 1995 г. реакцию Уги стали использовать в промышленных масштабах. В течение нескольких последних лет

ассортимент исходных веществ, вовлеченных в эту реакцию и получаемых при этом продуктов, существенно возрос. Четырехкомпонентные реакции Уги позволяют получать более широкое разнообразие продуктов по сравнению с другими обычными реакциями [6].

Классические мультикомпонентные реакции. Химические реакции в принципе являются равновесием между одним или двумя исходными веществами и продуктами. На практике предпочтительны реакции, протекающие необратимо. Синтез продуктов из трех и более реагентов является обычно последовательностью препаративных этапов, где после каждого этапа его промежуточные и конечный продукт должны быть выделены и очищены, что снижает выход целевого продукта. Исключениями могут быть реакции трех компонентов на твердой поверхности, а также некоторые МКР, протекающие через α -присоединение промежуточных катионов или анионов к изоцианидам.

Возрастает число химических соединений, полученных с помощью МКР при непосредственном смешении более чем двух исходных веществ. Такие процессы не происходят самопроизвольно, но их относят к совокупности подреакций, где продукты реакций образуются на заключительных стадиях. При этом любой продукт, который получен МКР, характеризуется большим выходом, меньшими затратами времени, чем любой продукт, полученный многостадийным синтезом.

В настоящее время известны три основных типа МКР. Реакции I типа являются совокупностью равновесных подреакций. Во II типе исходные вещества и промежуточные продукты находятся в равновесии, однако конечные продукты образуются необратимо. МКР III типа относятся к совокупности практически необратимых реакций.

В 1960 г. Хелманн и Опиц ввели МКР в книгу « α -Аминоалкилирование», в которой отметили, что большинство указанных реакций являются МКР, поскольку обладают некоторыми отличительными признаками. Это совокупность трехкомпонентных реакций, которая может быть рассмотрена как трехкомпонентные Хелманна – Опица реакции (ХО-ЗКР). Они являются либо МКР I типа, протекающие через α -аминоалкилирование нук-

леофилов, либо четырехкомпонентными реакциями II типа, в которых образуются промежуточные соединения, реагирующие далее с бифункциональным исходным соединением с образованием гетероцикла. Их последняя стадия всегда является реакцией замыкания цикла, протекающая необратимо.

Химия МКР берет свое начало с 1850 г., когда была предложена трехкомпонентная реакция Стрекера (С-ЗКР), заключающаяся во взаимодействии аммиака, альдегидов и циановодорода. Начиная с 1912 г. используется реакция Манниха (М-ЗКР), в которой взаимодействуют вторичные амины, формальдегид и β -протонированные кетоны.

МКР II типа, формирующие гетероциклы, начинаются с α -аминоалкилирования нуклеофильных соединений, а затем образующиеся продукты реагируют необратимо с бифункциональными соединениями с образованием цикла. Такие реакции были введены в 1882 г. А. Ганчем и Б. Радзижевским. Вскоре после них П. Бигинелли также предложил аналогичный способ образования гетероцикла с помощью МКР. В 1920-х гг. Г. Бухерер и Г. Бергс стали получать производные гидантоина с помощью ББ-4КР. Эта реакция начинается как С-ЗКР, и образующийся при этом продукт затем реагирует с CO_2 с образованием необратимо гидантоина. Продукты С-ЗКР и ББ-4КР могут быть гидролизваны в аминокислоты, но синтез через ББ-4КР преимущественно используется, поскольку он ведет к продуктам с более высокими чистотой и выходами.

Ранее в книге по препаративной химии Л. Гаттермана был предложен в качестве одного из практических лабораторных упражнений *one pot* синтез производных дигидропиридина подобно тем, что образуются по реакции Ганча.

Шилдберг и Флекенстейн наблюдали, что антагонисты кальция могут преимущественно влиять на периферические сосуды и сердце. Первыми фармацевтическими продуктами, имеющими такой же эффект, являлись эфиры 4-арилдигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, полученные по реакции Ганча (схема 4), были независимо внедрены компаниями «Bayer AG» и «Smith Cline & French».

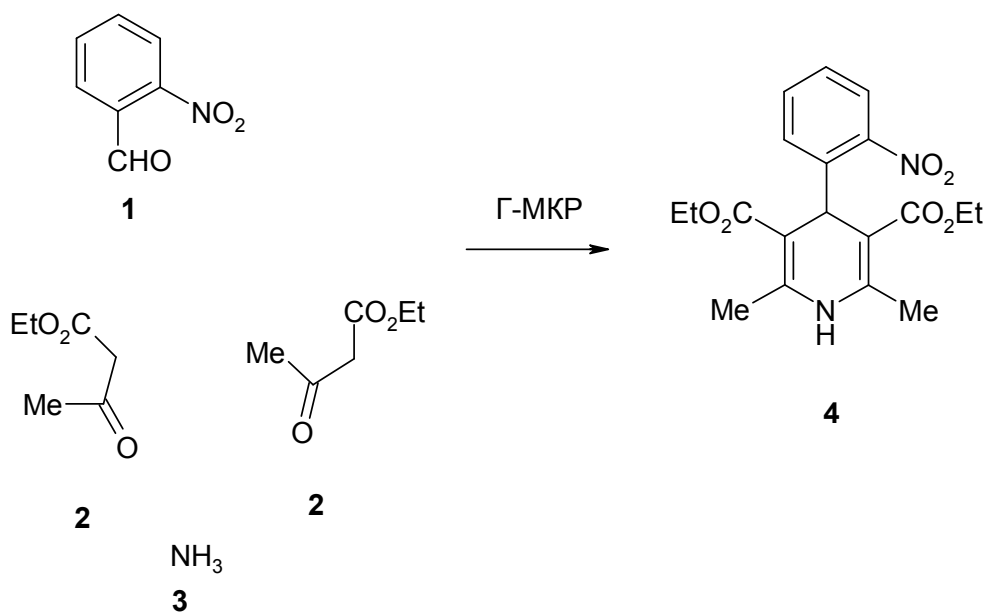


Схема 4. Синтез эфиров 4-арилдигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты по Ганчу

Наконец классическая МКР в 1950-х гг. была введена Асингером, которая включает трех- и четырехкомпонентные реакции, приводящие к образованию производных тиазола. По-видимому, эти А-МКР могут принадлежать как к типу I, так и типу II.

В препаративной химии известны только несколько мультикомпонентных реакций типа III, однако в живых клетках большинство химических соединений образуются именно в МКР III типа. В этом случае образование индивидуальных продуктов происходит с помощью подреакций, которые ускоряются ферментами, присутствующими в соответствующих областях внутри живой клетки. Полученные продукты могут рассматриваться как библиотеки этих веществ.

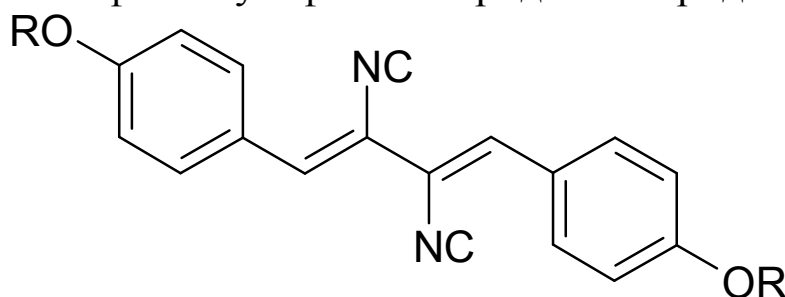
Химия изоцианидов начинается с 1859 г., когда Лайк получил аллилизотиоцианид из аллилиодида и цианида серебра, или, с 1886 г., когда Мейер получил таким же путем 1-изоциано-1-дезоксиглюкозу. В 1867 г. Гаутиер применил этот метод для получения алкилизотиоцианидов, а Гофман разработал получение изоцианидов из первичных аминов, хлороформа и гидроксида калия. Гаутиер также пытался получить изоцианид дегидратированием формиата аммония через его формиламин, используя в качестве водоотнимающего средства пентаоксид фосфора, однако этот способ не привел к получению изоцианида. Гаутиер пока что не осознавал, что кислотная среда разрушала изоцианиды.

За истекшее столетие химия изоцианидов развивалась как неотъемлемая часть органической химии. За это время было получено всего 12 изоцианидов и только несколько их реакций были изучены.

В 1890-х гг. Неф указал, что функциональная группа -NC изоцианидов содержит двухвалентный атом углерода, а следовательно, имеется большое различие между их химией и химическими соединениями, содержащими четырехвалентные атомы углерода. Любой синтез изоцианидов отвечает превращению углерода C^{IV} в углерод C^{II} , а все химические реакции изоцианидов соответствуют обратному превращению C^{II} в C^{IV} .

В этот период самыми важными реакциями изоцианидов были реакции образования производных тетразола из изоцианидов и гидразойной кислоты с помощью метода, разработанного в 1910 г. Оливери-Мандейла и Алэнга, и затем в 1921 г. была предложена Пассерини реакция (П-ЗКР), которая была первой 3-компонентной реакцией изоцианидов. В 1940-х гг. Бейкер и позднее Девар предположили механизмы П-ЗКР. Было указано на важную роль в этом механизме водородной связи между карбоновой кислотой и карбонильным соединением в подходящем растворителе.

В 1948 г. Рот открыли первую реакцию изоцианидов, происходящую в природе – в *Penicillium notatum* Westling и в *Penicillium chrisogenum*. Это соединение вскоре было использовано в качестве антибиотика ксантоциллина **5a**. Позже Хагедрон и Теньюс получили его О,О-диметиловый эфир **5b** путем дегидратации N,N'-диформиламина фенилсульфонилхлоридом в пиридине (рис. 3).



5a: R=H

5b: R=Me

Рис. 3. Ксантоциллин

После 1973 г. число реакций изоцианидов, обнаруженных в природе с участием живых клеткок и растений, существенно возросло.

Новая эра химии изоцианидов гачинается с 1958 г., когда изоцианиды в целом становятся доступными при дегидратировании соответствующих формиламинов в присутствии подходящих оснований (схема 5).

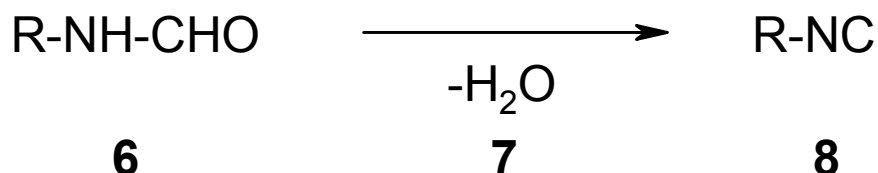


Схема 5. Основной путь образования изоцианидов

Систематическое исследование наиболее подходящих дегидратирующих реагентов началось с фосгена, который является прекрасным реагентом для этой цели. Позднее, когда транспортировка фосгена была запрещена, его стали получать на месте из трифосгена. Могут быть использованы также дифосген и хлорокись фосфора, особенно в присутствии ди-изопропиламина. Балдвин с сотр. получили встречающиеся в природе эпокси-изоцианиды из соответствующих формиламинов при дегидратации последних ангидридом трифторметилсульфоновой кислоты в присутствии ди-изопропиламина.

В 1971 г. в книге «Химия изонитрила» упоминается о 325 изоцианидах, и почти все они получены дегидратацией формиламинов.

После некоторых модельных реакций Уги с сотр. предложил новый путь получения Ксилокаина® с помощью одной из первых У-4КР. В 1944 г. Ксилокаин **12** (схема 6) был произведен компанией А.В. Astra в Швеции. С тех пор ксилокаин является одним из наиболее часто используемых, особенно дантистами, анестетиков. В свое время эта компания запатентовала 26 химических методов получения соединения **12**.

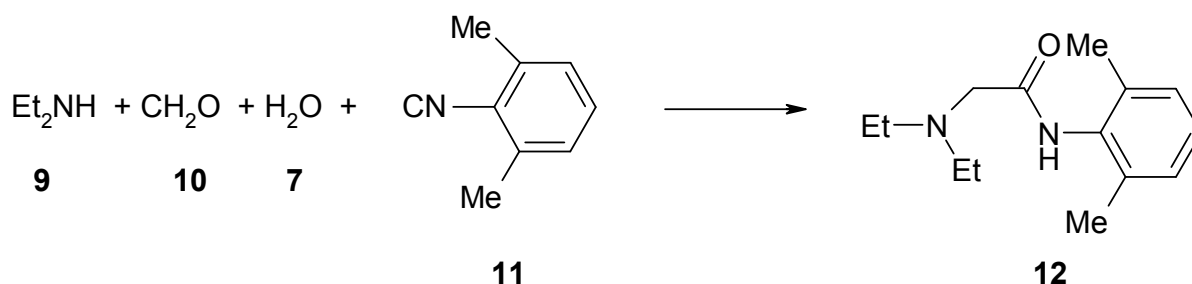


Схема 6. Четырехкомпонентная реакция Ксилокаина[®]

В январе 1959 г. Уги с коллегами решили получить соединение **12** из диэтиламина **9**, формальдегида **10** и 2,6-ксилилизотиоцианида **11**. Первоначально они рассматривали этот метод как вариацию реакции Манниха. В первом эксперименте они обратили внимание на экзотермичность процесса, что при непосредственном смешении исходных веществ может привести к взрыву, и было установлено, что на самом деле это превращение представляет собой 4-компонентную реакцию, в которой вода **7** также принимает участие.

В течение первого месяца этого эксперимента было установлено, что эта реакция чрезвычайно изменчива. Так, различные амины (аммиак, первичные и вторичные амины, производные гидразина, гидроксиламины) **13**, карбонильные соединения (альдегиды, кетоны) **14**, кислотные компоненты **15** или их анионы (H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2Se , R_2NH , RHN-CN , HN_3 , HNCO , YNCS , RCO_2H , RCOSH , ROCO_2H и т.д.), и изотиоцианиды **8** могут давать α -аддукты **16**, которые перегруппировываются в продукты **17** (схема 7).

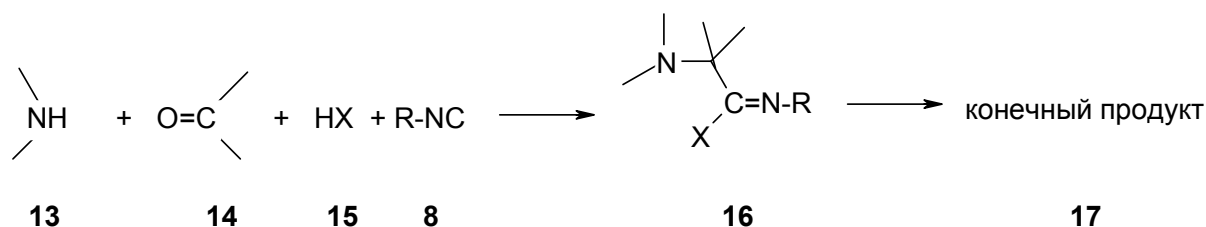


Схема 7. Реакция Уги

С 1962 г. эта реакция носит название реакции Уги, или обозначается как У-4КР. Реакция У-4КР может формально рассматриваться сочетанием ХО-3КР и П-3КР, в котором участвуют обычно карбонильные соединения и кислоты, в то время как в

ХО-ЗКР также необходимо участие амина, а в П-ЗКР – изоцианида. Это объединение обозначается следующим образом: $4\text{КР} = \text{ХО-З-КР} \cup \text{П-ЗКР}$ **18** (рис. 4).

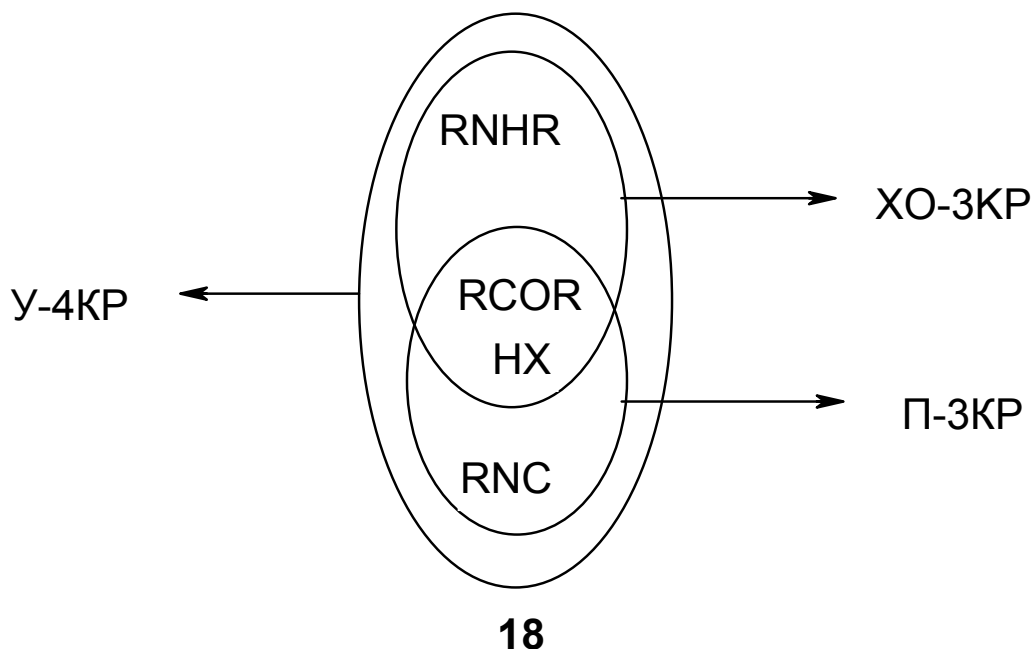


Рис. 4. Реакция Уги как объединение реакций ХО-ЗКР и П-ЗКР

В каждом типе химической реакции скелет продукта является характеристическим, и только его заместители могут быть различными, несмотря на то, что в У-4КР и родственных реакциях изоцианидов скелет продуктов может также включать различные типы аминов и кислотных компонентов. Сказанное иллюстрируется восьмью возможными типами скелетов у продуктов этих реакций (рис. 5). Кроме этих соединений с помощью У-4КР могут быть получены много других типов соединений.

Обычные химические реакции имеют по различным соображениям определенные возможности и ограничения. Многие пространственно затрудненные продукты не могут быть получены традиционным синтезом, но они могут быть спокойно получены с помощью реакции Уги. Так, продукт **22** может быть получен только по реакции У-4КР (схема 8).

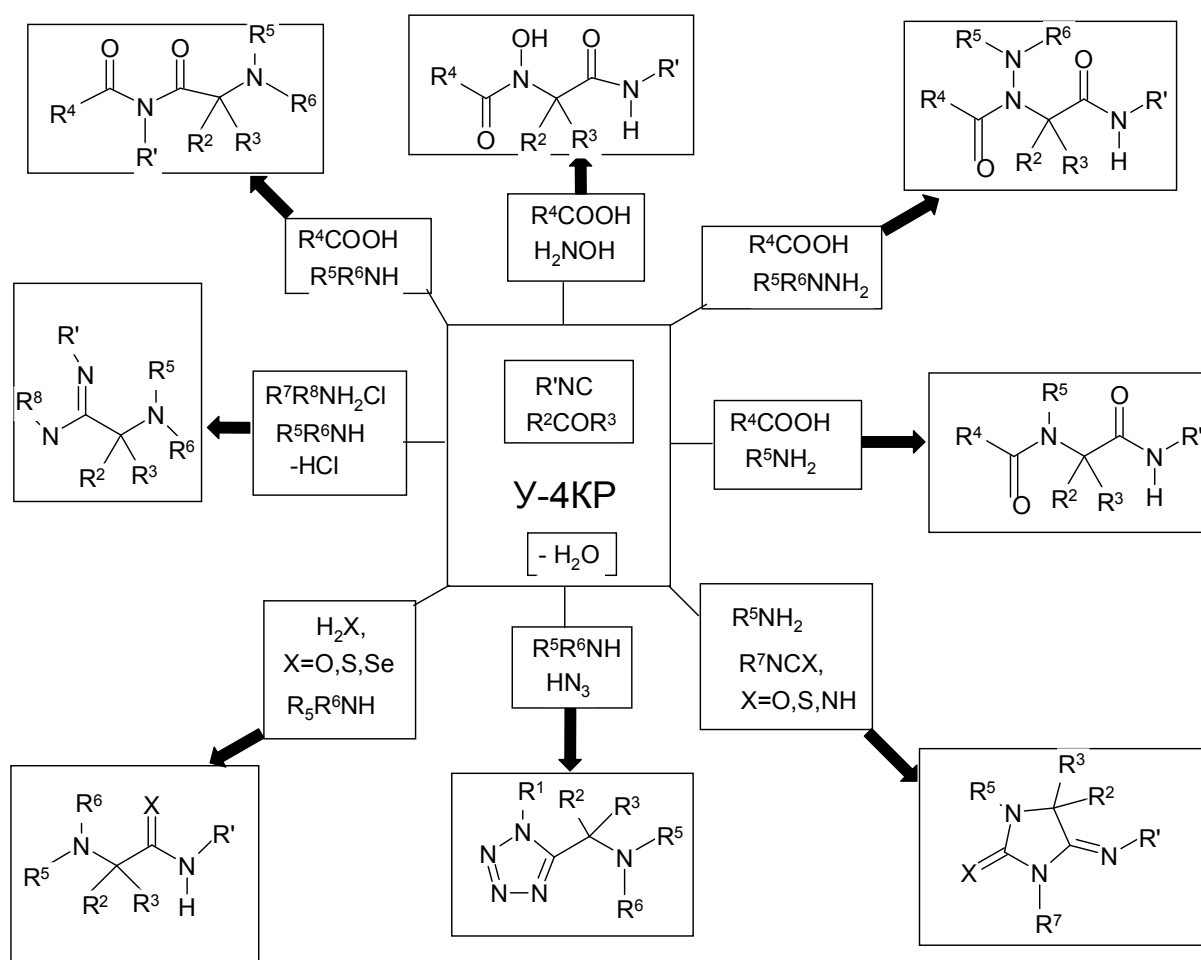


Рис. 5. Многообразие реакции Уги

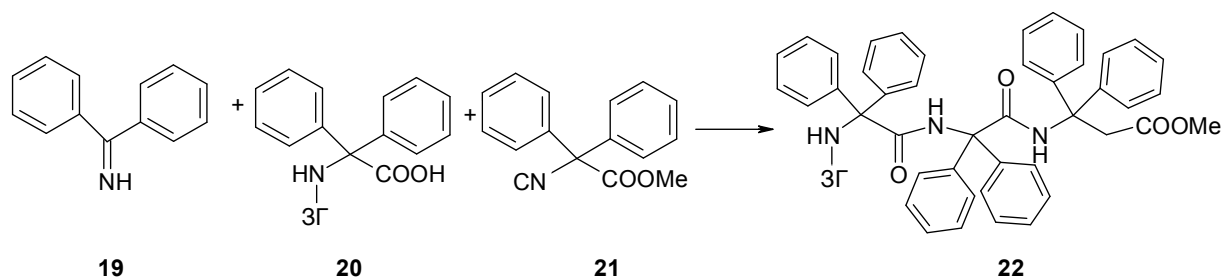


Схема 8. Синтез стерически перегруженного продукта с помощью реакции Уги (ЗГ – защитная группа)

По реакции У-4КР образуются продукты с более высокими выходами с меньшими затратами времени, чем при использовании других синтетических методов.

Реакция Уги является одной из самых часто используемых химических реакций при создании химических библиотек. Такие библиотеки уже предложены в 1961 г., но только в 1980-х гг. химическая промышленность признала преимущества таких библиотек.

В обычных реакциях, где участвуют два исходных соединения, 10 различных компонентов каждого типа соединения могут образовать соответственно по составу 100 различных продуктов. Реакция У-4КР может обеспечить образование 10000 различных продуктов, если вовлекаются в реакцию 10 различных типов исходных веществ каждого типа. Таким путем получены библиотеки чрезвычайно большого количества продуктов. В сочетании с другими комбинаторными методами синтеза эти исследования помогают создать полные химические библиотеки веществ.

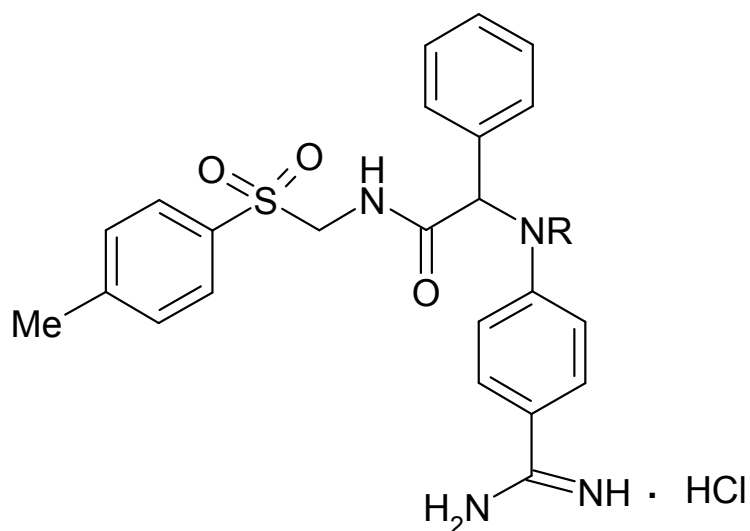
Реакция Уги протекает быстрее и с более высоким выходом, если осуществляют предварительную конденсацию аминного компонента с карбонильным соединением, а изоцианид добавляют позже. Наиболее подходящими растворителями очень часто являются метанол или трифторэтанол, но иногда может с успехом применяться ряд других растворителей. Более того, последовательность введения в реакцию исходных соединений и их концентрация должны быть оптимальными, и при этом должна использоваться подходящая температура. Во многих случаях реакция Уги может ускоряться катализаторами.

В особых случаях исследован механизм реакции У-4КР. Преконденсацией альдегида и хирального амина получено основание Шиффа, изобутиральдегид-(S)- α -фенилэтиламин, который вводили в реакцию с бензойной кислотой и *трет*-бутилизоцианидом в метаноле при 0 °С. В одной из серии экспериментов исследовалась зависимость между соотношением диастереоизомерных продуктов реакции Уги и концентрациями исходных веществ. Отношение диастереомерных продуктов определялось по их оптическим вращениям. Большая совокупность численных величин этих экспериментальных данных была обработана с помощью компьютерных программ. Найдено, что конкурируют четыре пары стереоселективных процессов, и предпочтительно влияние концентрации исходных веществ на образование одного или другого диастереомерного продукта. Полученные знания делают возможным находить оптимальные условия проведения У-4КР.

Хотя довольно рано признано, что многие природные продукты и родственные соединения могут быть получены с помощью реакции Уги, но преимущества поиска новых необходимых

фармацевтических препаратов и средств защиты растений становятся очевидным только в течение нескольких последних лет, когда промышленность начала производить продукты с помощью У-4КР.

Целое десятилетие исследовательская группа Hoffmann-LaRoche AG безуспешно пыталась найти пригодные ингибиторы тромбина традиционными методами. Но только в 1995 г. Вебер с сотр. открыли два таких продукта, **23a** и **23b** (рис. 6), когда они применили библиотеки продуктов 4-компонентных реакций в их систематически планируемых исследованиях, которые также включали математически ориентированные методы.



23; R=H (a), R= *n*-гидрокси-бензоил (б)

Рис. 6. Ингибиторы тромбина

Недавно, исследовательская лаборатория Merck продемонстрировала важный пример. В начале ингибитор протеазы вируса иммунодефита человека КриксиванTM (МК 639) **29** (схема 9) не мог быть получен сложным традиционным многостадийным синтезом с хорошим выходом, но ситуация в корне изменилась, когда ключевой стадией его получения стала реакция Уги.

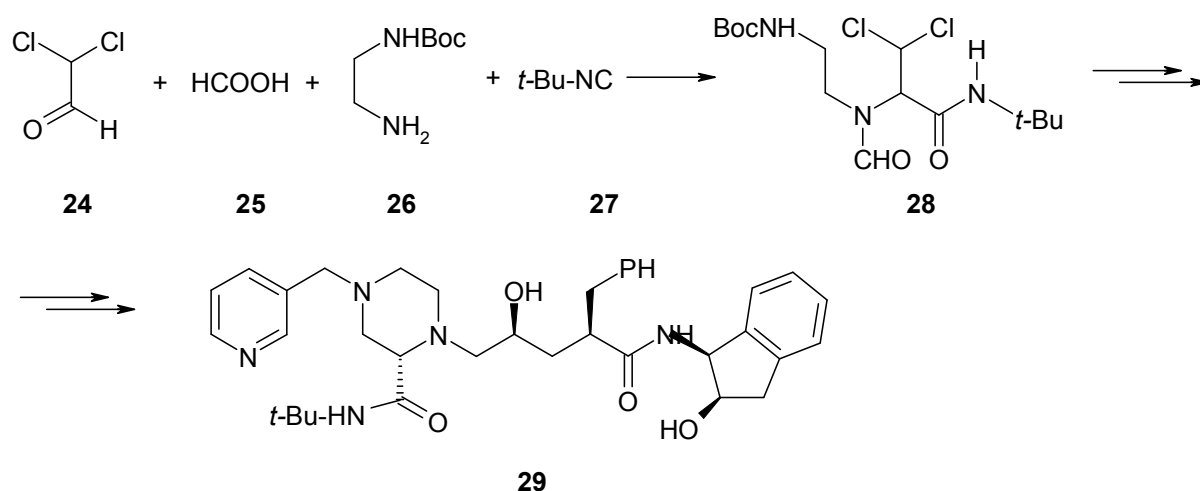


Схема 9. Синтез КриксиванаTM (МК 639)

Парк с сотр. использовали библиотеки продуктов реакции Уги для получения соединений, связывающихся с белком подобных **30**, которое является активным против вируса иммунодефицита человека. Запатентованный продукт **31** был получен Локхофом в компании Bayer AG с использованием реакции Уги четырех различных защищенных производных глюкозы, которые позднее подвергались снятию защитных групп. Продукт **32** Демлинга с сотр. легко может быть получен по реакции Уги. Это соединение является родственным многоядерным ароматическим соединениям Ниельсена (рис. 7).

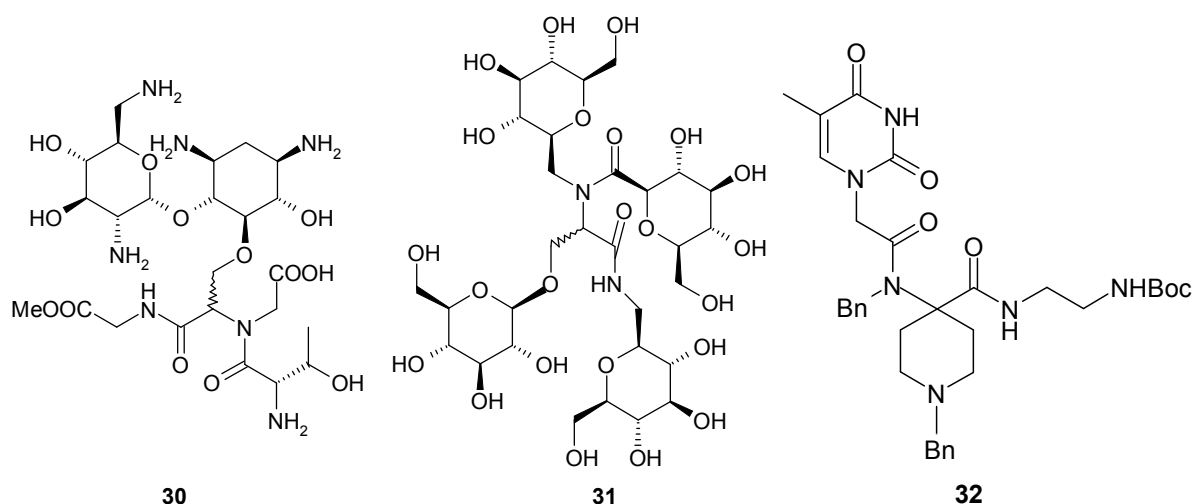


Рис. 7. Биологически активные соединения, синтезированные по реакции У-4КР

Много циклических продуктов получено с помощью реакции Уги из полифункциональных исходных соединений. Сказанное иллюстрируется здесь несколькими примерами (схема 10).

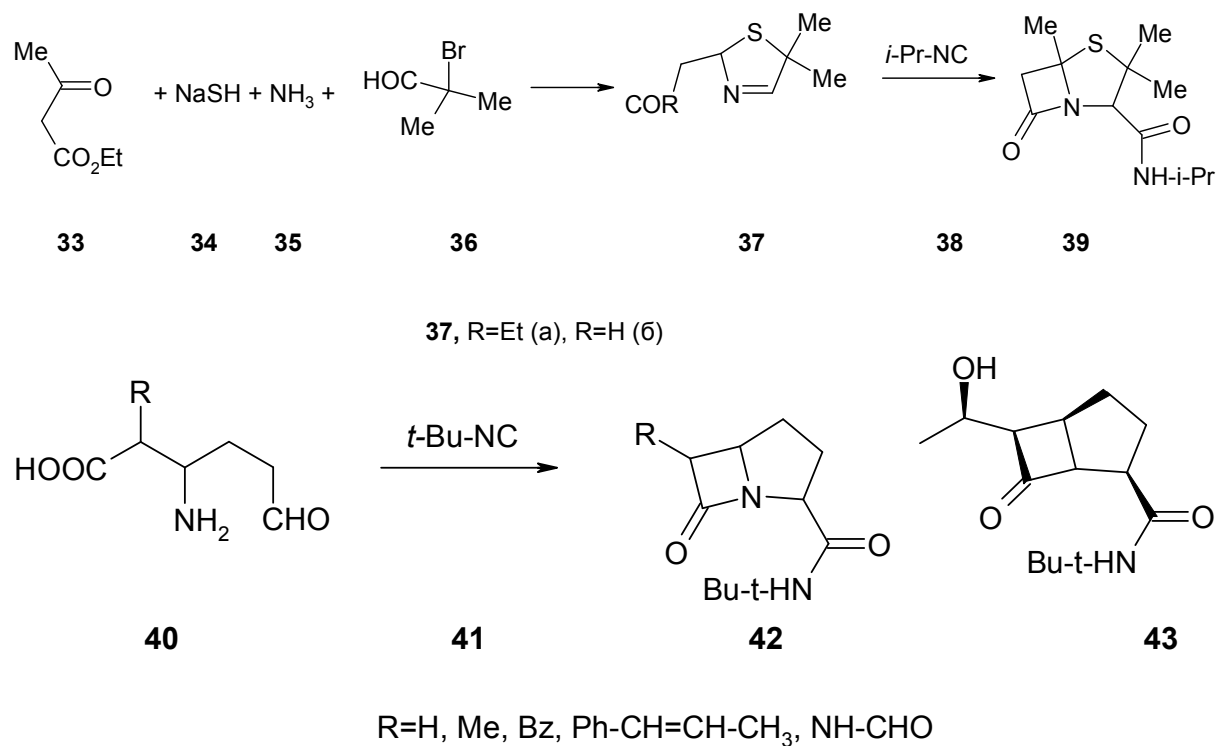


Схема 10. Продукты реакции Уги
с участием полифункциональных исходных соединений

Синтез соединения **39**, родственного пенициллину и осуществленного в 1962 г., начинается с А-4КР с образованием соединения **37a**, которое гидролизует в **37б**. Последнее подвергается реакции Уги с изопропил-изоцианидом **38** с образованием соединения **39**. В течение последующих десятилетий было получено большое разнообразие антибиотически активных производных β -лактамов. Недавно с помощью реакции Уги получены соединения **42**, **43** и один из их стереоизомеров.

Разнообразные циклические продукты получены из исходных соединений, содержащих карбонильные или карбоксильные группы. Так, Гануч-Компа и Уги получили большой ряд пятичленных циклических гамма-лактамных соединений, подобных **44** из левулиновой кислоты. Другие карбонильные соединения и карбоновые кислоты могут приводить к соединениям **45**, которые

получены взаимодействием альдегида фталевой кислоты, метилового эфира валина и *трет*-бутилизоцианида. Продукты **46** и **47** могут получаться с помощью У-4КР и последующей циклизацией (рис. 8).

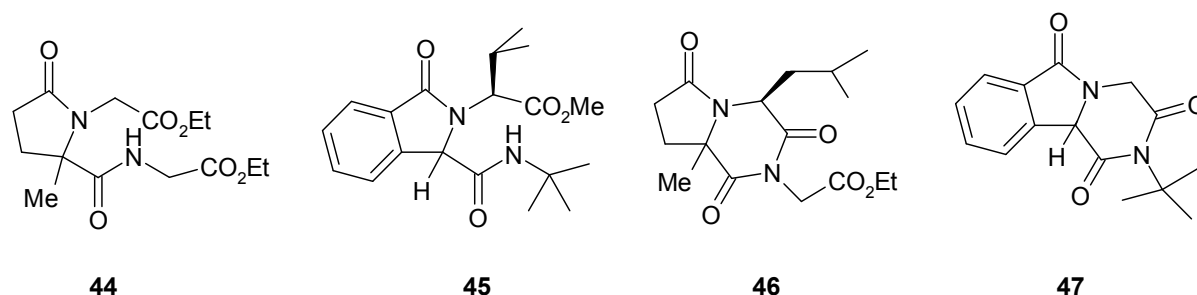


Рис. 8. Продукты реакции Уги с участием карбонильных групп

Кроме того, от шести- до восьмичленных лактамов **48–50** получены из аминов, карбонильных соединений, карбоновых кислот и изоцианидов (рис. 9).

Продукт **56** (схема 11) очень сложной структуры получен с помощью У-4КР взаимодействием соединений **51–54** и последующих нескольких дополнительных стадий.

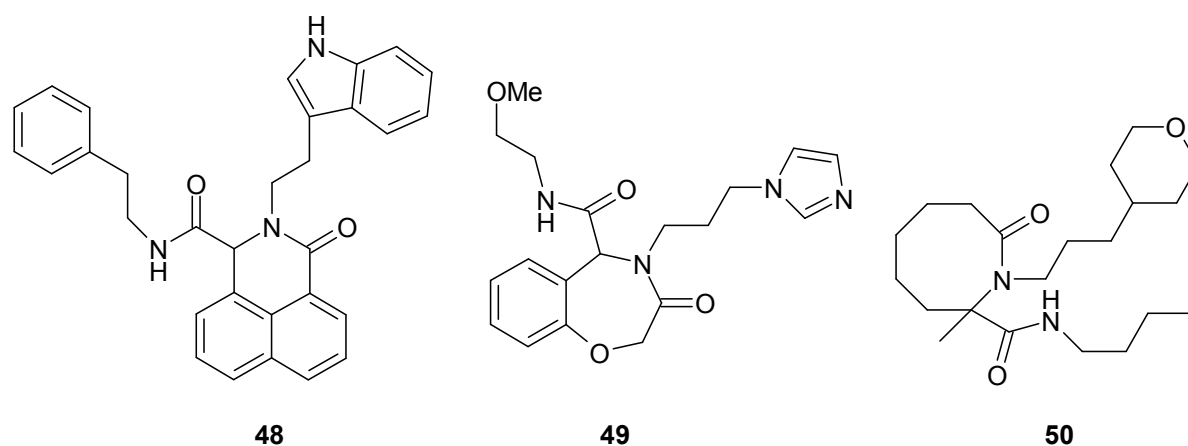


Рис. 9. Шести-, семи- и восьмичленные лактамы, полученные по реакции У-4КР

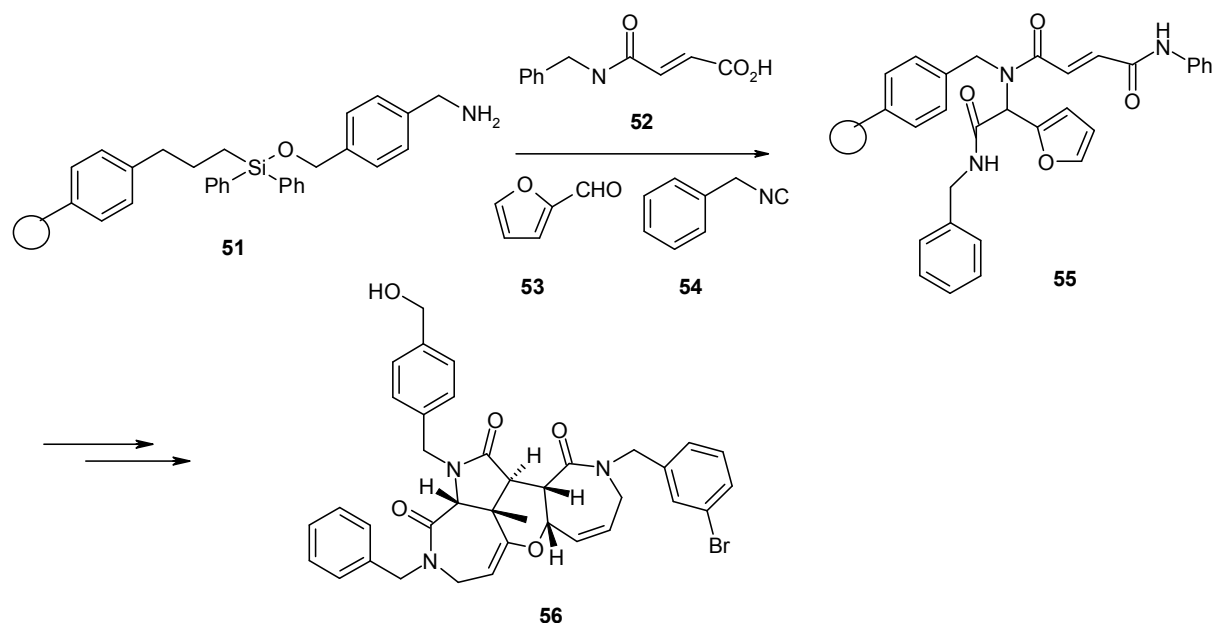


Схема 11. Твердофазный синтез полициклической системы с применением У-4КР

Стереоселективные У-4КР. После того как разработана У-4КР, вскоре замечено, что эта реакция может давать диастереомерные продукты из хиральных аминных компонентов, например, хиральных α -ферроценил-алкиламинов.

В 1988 г. Кунц и Пфренгель разработали получение производных хиральных аминокислот с помощью У-4КР в присутствии 2,3,4,6-тетра-О-пивалоил- β -D-галактопиранозиламина **57** и эфира хлорида цинка в качестве катализатора (рис. 10). Они получили очень высокие стереоселективность и выходы продуктов. Недостатками таких реакций являются то, что только муравьиная кислота может быть использована в качестве кислотной компоненты, и вспомогательная группа продуктов реакции может быть удалена только при действии горячего метанольного раствора HCl.

Несколько лет спустя Гоебел и Уги получили производные α -аминокислот по У-4КР из тетра-О-алкил-1-глюкопиранозиламинов **58**, где может участвовать любая карбоновая кислота. Ленхофф и Уги ввели в У-4КР 1-амино-2-деокси-2-N-ацетиламино-3,4,6-три-О-ацетил- β -D-глюкопиранозу **59** (рис. 10), получив продукты с высокой стереоселективностью и превосходными выходами. Требуемое селективное отщепление вспомогательных групп этих продуктов было неэффективно во всех случаях.

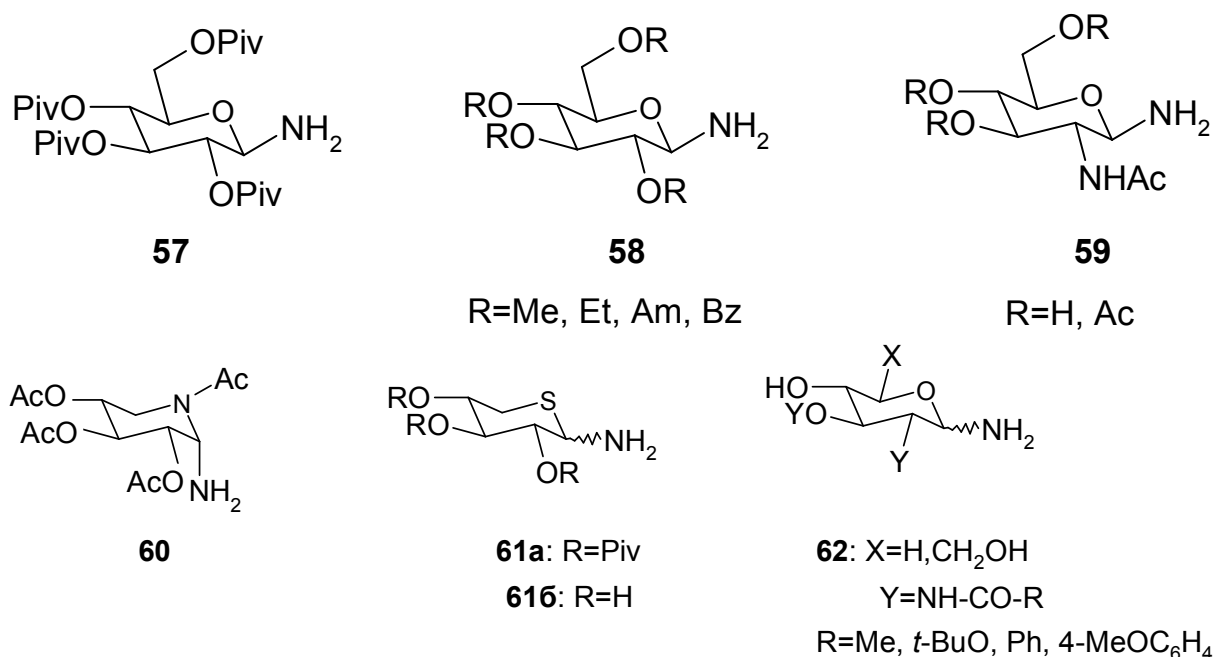


Рис. 10. Хиральные аминсахара, полученные по реакции Уги

Зичлински получил 1-амино-5-деокси-5-ацетамидо-2,3,4-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозу **60** 11 стадийным синтезом. Этот аминный компонент очень легко подвергается реакции Уги, а продукты расщепляемы водой, но, к сожалению, они не очень стабильны.

Росс и Уги получили 1-амино-5-деокси-5-тио-2,3,4-три-О-изобутаноил-β-D-ксилопиранозу **61a** из ксилозы через 5-дезоксид-5-тио-D-ксилопиранозу. В У-4КР этот амин образует производные α-аминокислот стереоселективно и с прекрасными выходами. Преимущество этих продуктов состоит в том, что они стабильны и их вспомогательная группа 5-дезоксид-5-тио-D-ксилопираноза может отщепляться селективно ацетатом ртути (II) и трифторуксусной кислотой. Ожидаемая пространственная структура продукта реакции Уги была подтверждена методом РСА.

В 1985 г. Кочетков с сотр. разработали получение 1-аминоуглеводов из ксилозы, глюкозы и 2-ацетиламиноглюкозы прямым действием аммиака, и позже они улучшили этот метод получения пиранозиламинов с использованием дополнительно карбоната аммония.

Драбик с сотр. получил эти же и другие 1-аминосахара **62**, которые были использованы в качестве аминных компонентов в У-4КР. Таким путем были получены стереоселективно производные α -аминокислот с высокими выходами. Стереоселективность и выходы были особенно хорошие при использовании 0.1 экв. катализаторов $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ZrCl_4 . Лучшим же среди них оказался $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, который обеспечивал 99% выход продукта и стереоселективность 99 % *de*.

Вспомогательные углеводные части продуктов реакций могут быть удалены. Наиболее эффективное отщепление углеводной компоненты от продукта реакции Уги с аминным компонентом **62** (рис. 10) достигается при его обработке 1 М HCl в метаноле при 40 °С в течение 19 ч. В этом случае выходы достигают 30 %, а в случае $\text{Y} = \text{NHCO}-4\text{MeOC}_6\text{H}_4$ выход возрастает до 46 %.

Комбинация реакции Уги и других реакций. Практически одновременно с реакцией Уги открыты несколько типов 5КР. Много лет тому назад найдено, что в ряде случаев наряду с основной реакцией Уги происходит автоокисление в реакции двух изоцианидов, причем структура одного из этих побочных продуктов доказана методом РСА. Механизм автоокисления был установлен с помощью компьютерной программы RAIN. В это время еще не было известно, что мультикомпонентные реакции изоцианидов с участием более четырех исходных соединений могут происходить по различным механизмам реакций.

Новая эра в химии изоцианидов определяется двумя аспектами [1]. Первый, образование продуктов в мультикомпонентных реакциях с участием большого числа исходных соединений и, второй, недавно инициированное исследование новых продуктов в библиотеках мультикомпонентных реакций. В 1995 г. химическая промышленность приступила к исследованию новых соединений в библиотеках продуктов, полученных по реакции Уги и родственных реакций.

Используя эту новую технологию, химик теперь может получить более 20000 новых соединений в день, в то время как прежде хороший химик мог выполнить до 10000 синтезов за 40 лет своей профессиональной деятельности. Мультикомпонентные реакции особенно пригодны для создания библиотек, поскольку

продукты реакций получают с минимальными затратами времени, химических соединений, энергии и с высокими выходами по сравнению с традиционными методами синтеза.

В 1993 г. была впервые осуществлена мультикомпонентная реакция с участием 7 компонентов и вскоре было признано, что такие высоко мультикомпонентные реакции являются обычно сочетаниями реакции Уни и дополнительных реакций. В первой 7-КР интермедиат **63**, полученный по реакции Уги, и находящийся в равновесии продукт **67** подвергаются α -присоединению их катионов и ионов к изоцианиду **27**. Наконец, образовавшийся α -аддукт **69** перегруппировывается в конечный продукт **71** (схема 12).

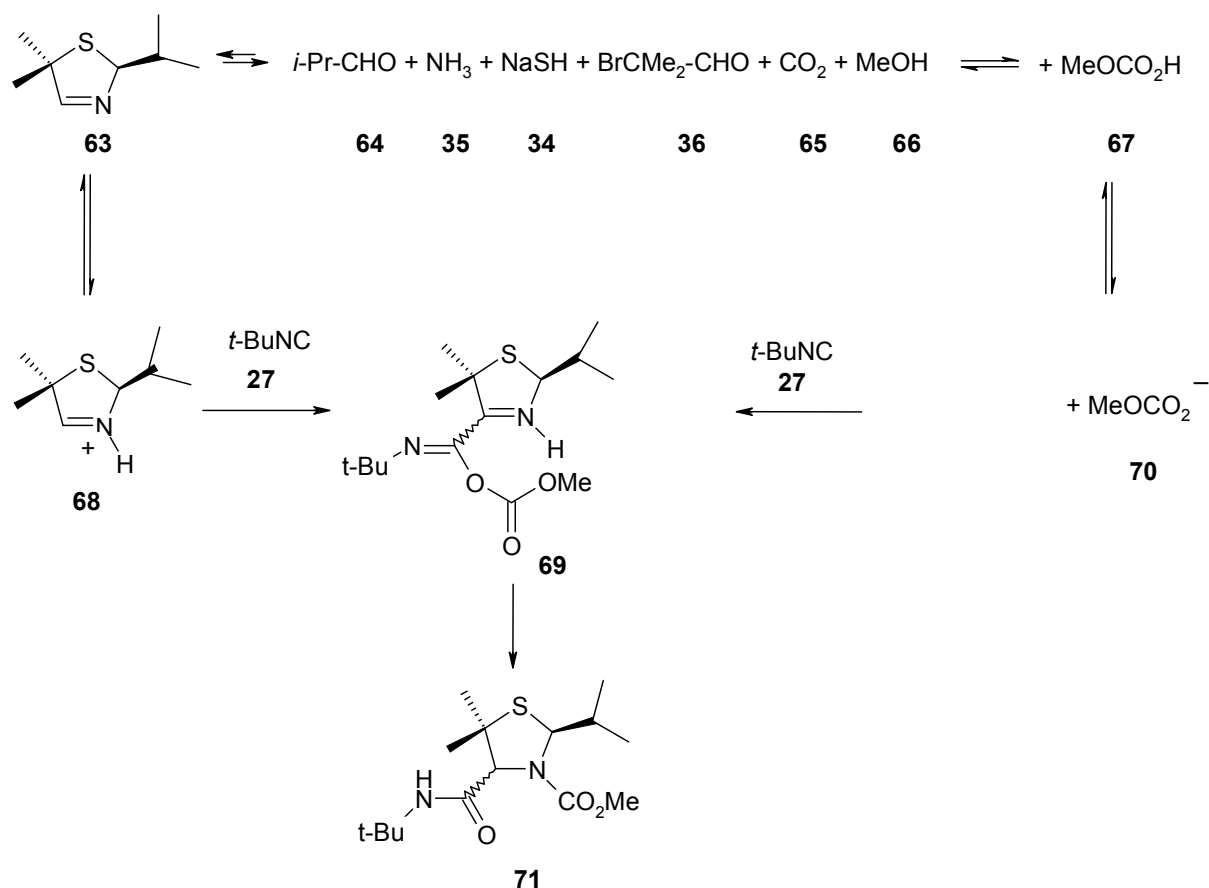


Схема 12. Первая 7-компонентная реакция

Ниже показано разнообразие исходных веществ и продуктов высоко мультикомпонентных реакций. Продукт **72** (рис. 11) получен из пяти функциональных групп лизина, бензальдегида и *трет*-бутилизоцианида. Синтез соединения **73** выполнен с использованием гидразина, фурфурола, малоновой кислоты и изо-

цианометилового эфира ацетоуксусной кислоты, соединение **74** получают по реакции бензиламина, 5-метил-2-фурфурола, моноэтилового эфира малеиновой кислоты и бензилизоцианида.

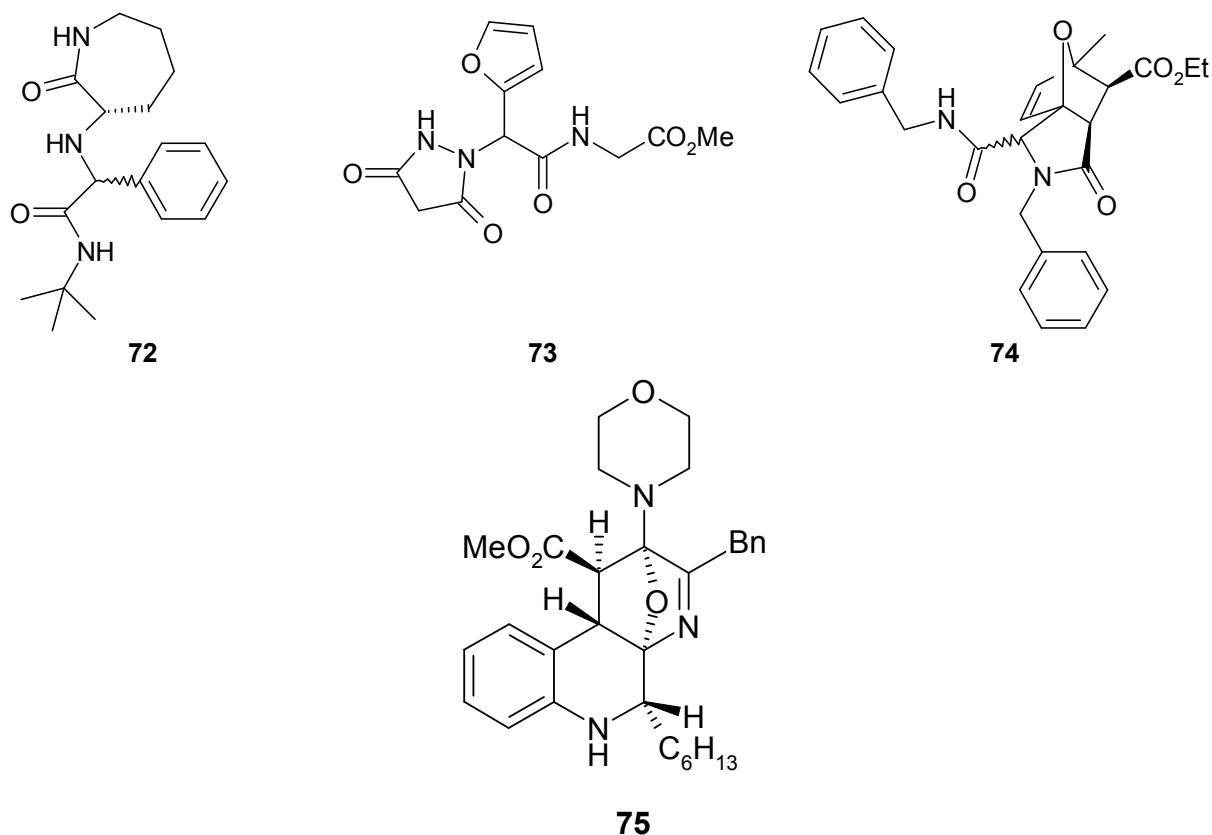


Рис. 11. Продукты высоко мультикомпонентных реакций

Зу с сотр. получили широкий ряд родственных соединений, как, например, соединение **75**, взаимодействием О-аминометилциннамата, гептаноля и α -изоциано α -бензилацетамида.

Боссио с сотр. получили циклические продукты многих различных типов с использованием большого разнообразия мультикомпонентных реакций. Так, соединение **80** было синтезировано из соединений **76–79** (схема 13). Недавно Демлинг и Чи получили соединение **83** взаимодействием соединений **81, 82** и **27** и синтезировали аналогичные полициклические продукты взаимодействием других α -аминокислот с соединением **82** и третбутилизотиоцианидом **27**.

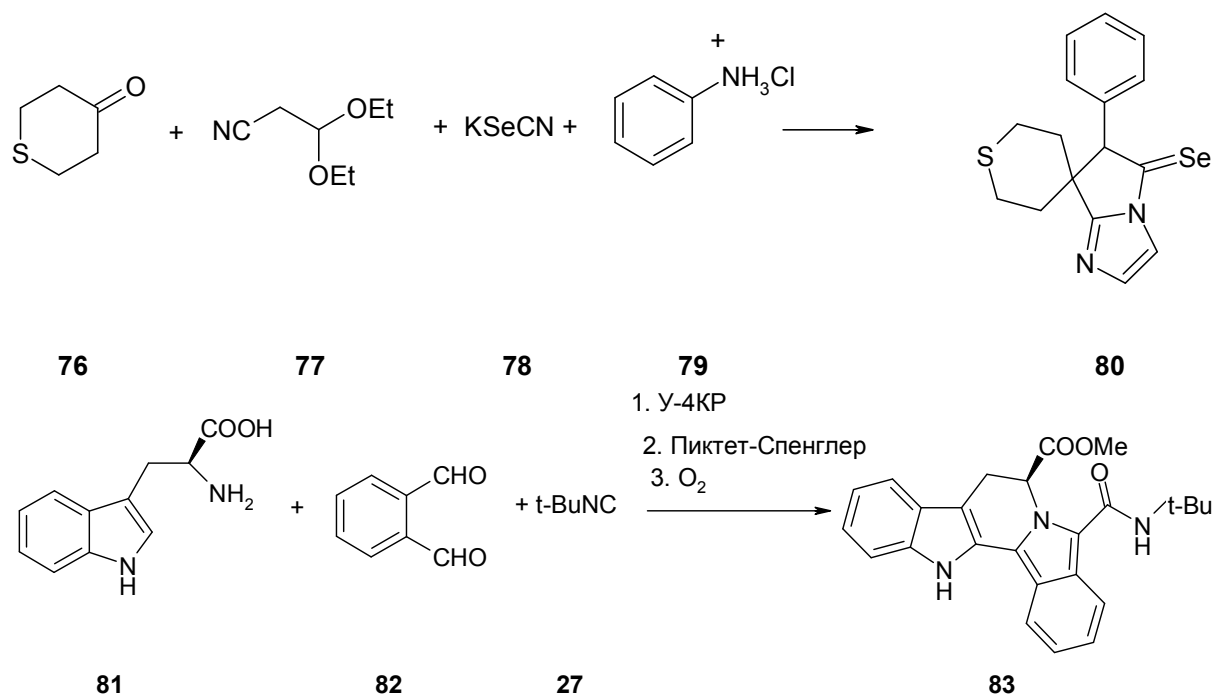


Схема 13. Полициклические продукты
высоко мультикомпонентных реакций

В 1979 г. Шолкопф с коллегами получили α -изоциано- β -диметиламиноакрил метиловый эфир **86**, Бинайме получил много подобных изоцианидов, которые могут превращаться в гетероциклические соединения в мультикомпонентных реакциях. Так, соединение **88** получено при взаимодействии соединений **84–87** (схема 14).

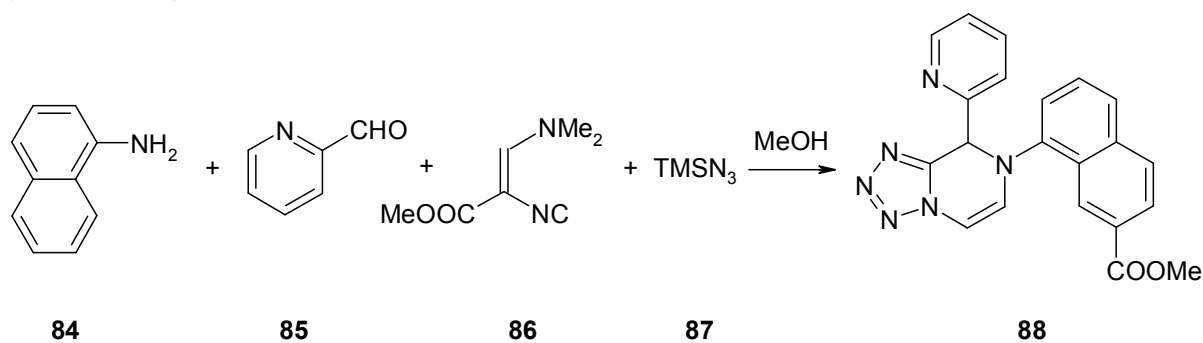


Схема 14. Образование гетероцикла в мультикомпонентной реакции

Демлинг с сотр. ввел в реакцию β -аминотиомасляную кислоту **89**, изомасляный альдегид **64** и соединение **86**, получив продукт **90**, который содержит одновременно β -лактамную группу и тиазольную систему (схема 15).

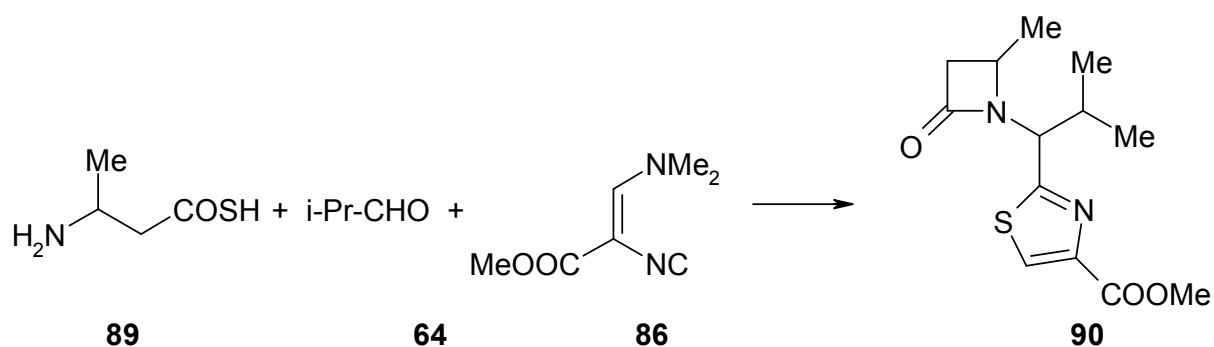


Схема 15. Применение тиокислоты в мультикомпонентной реакции

Ряд мультикомпонентных реакций с участием от семи до девяти функциональных групп нескольких пар исходных соединений может быть осуществлен, что проиллюстрировано реакциями, приведенными на схеме 16.

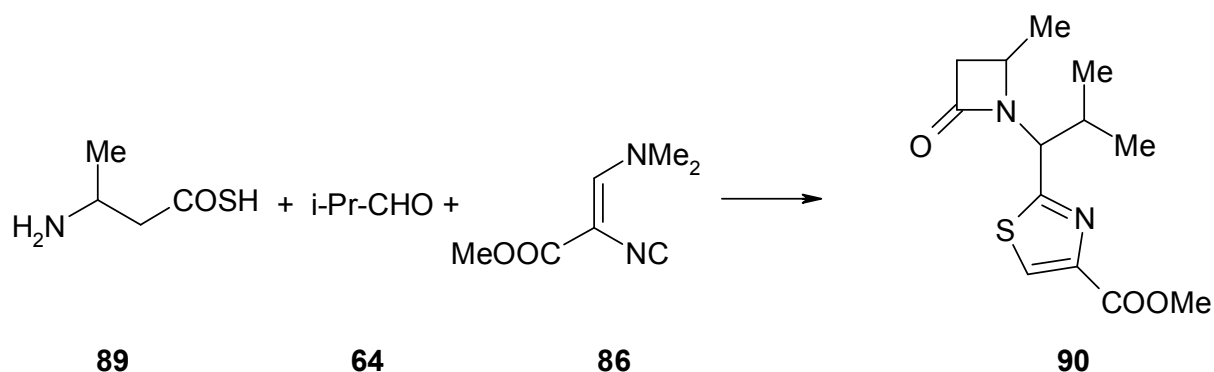


Схема 16. Пример мультикомпонентной реакции, в которой реагируют 9 функциональных групп

2.3. Синтезы органических соединений на основе монооксида углерода

Помимо синтезов органических соединений из CO и H₂ – углеводороды, олефины, в том числе изобутилен с высокими показателями (селективность > 90 %), спирты, в том числе изобутанол с выходом ~ 70 %, метанол и др. – оксид углерода взаимодействует с различными органическими молекулами без и с участием H₂.

Оксосинтез. Первый важный промышленный синтез альдегидов и спиртов по реакции CO и H₂ с олефинами был открыт в 1939 г. О. Реленом. Процесс получил название «оксосинтез» (охо-

process), а реакцию синтеза альдегидов называют реакцией гидроформилирования [7] (схема 17).

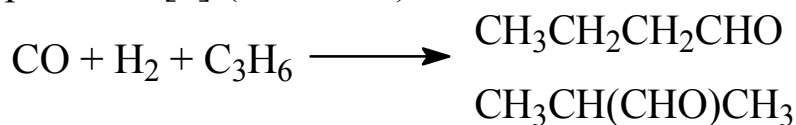


Схема 17. Реакция гидроформилирования

В реакции используют этилен, пропилен, изобутилен, стирол и высшие α -олефины (для получения высших спиртов нормального строения). Процесс проводят в органических растворителях или в жидких олефинах.

Первыми катализаторами процесса были комплексы кобальта, а в качестве исходного комплекса использовали кластер $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Стадии процесса – типичные реакции для металлокомплексного катализа (схема 18).

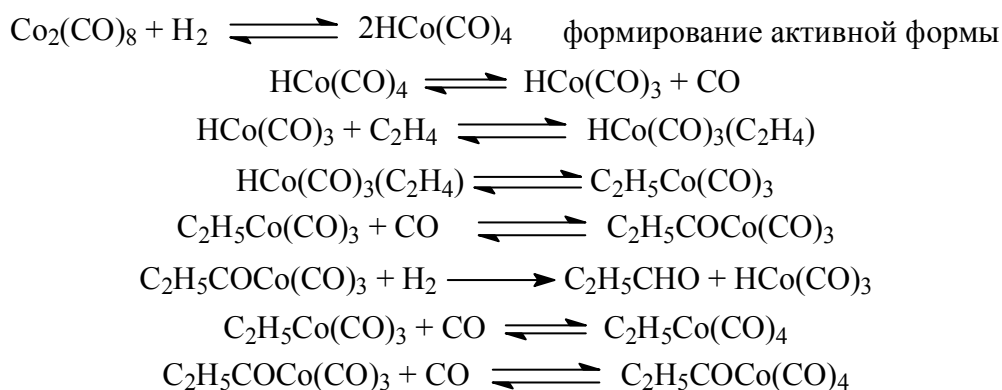


Схема 18. Стадии гидроформилирования

Основные формы катализатора в растворе – $\text{HCo}(\text{CO})_4$ и $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCO}(\text{CO})_4$.

Процесс требует высокой температуры $\sim 150^\circ\text{C}$ и, следовательно, высокого давления (> 30 атм) для предотвращения распада термически неустойчивых комплексов Co. Критическое давление $P > 10$ атм при 120°C . Строгая кинетическая модель этого сложного процесса пока не получена. Отмечено сильное торможение оксидом углерода и важная роль координационно-ненасыщенных комплексов $\text{HCo}(\text{CO})_3$ и $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCO}(\text{CO})_3$. Экспериментально полученное кинетическое уравнение:

$$R = \frac{kP_{\text{CO}}P_{\text{олефин}}P_{\text{H}_2}[\text{Co}]_{\Sigma}}{1 + k_1P_{\text{CO}}^n}$$

превращается в уравнение $R = \frac{k'P_{\text{олефин}}P_{\text{H}_2}[\text{Co}]_{\Sigma}}{P_{\text{CO}}^{n-1}}$, где $n \geq 2$, описывает процесс в узком интервале P_{CO} .

В ходе реакции имеет место частичное гидрирование альдегидов до спиртов. Важным показателем процесса является соотношение альдегидов нормального (n) и изостроения (i). С целью повысить соотношение n/i и смягчить условия процесса исследовали другие каталитические системы (табл. 3).

Таблица 3

Катализаторы оксосинтеза

Условия, показатели	$\text{HCo}(\text{CO})_4$	$\text{HCo}(\text{CO})_3\text{L L} - \text{PBu}_3$	$\text{HRh}(\text{CO})\text{L}_3\text{L} - \text{PPh}_3$
$T, ^\circ\text{C}$	12–160 (опт. 150)	160–200	80–120
$P, \text{атм}$	200–350	50–100	15–50
Альдегиды, %	87	–	96
Спирты, %	10	80	–
n/i	80 : 20	88 : 12	92 : 8
Алканы, %	1	15	2

Наиболее мягкие условия проведения процесса установлены для комплексов $\text{Rh}(\text{I})$, которые более чем в 104 раз активнее карбонильных комплексов Co . В случае комплексов $\text{Rh}(\text{I})$ полученное кинетическое уравнение $R = \frac{kP_{\text{H}_2}[\text{Rh}]_{\Sigma}}{P_{\text{CO}}^n}$ заметно отличается от

приведенного выше кинетического уравнения. Нулевой порядок по Олефину объясняют лимитирующей стадией (схема 19) при условии, что весь $\Sigma[\text{Rh}]$ практически находится в форме ацильного комплекса родия(I).

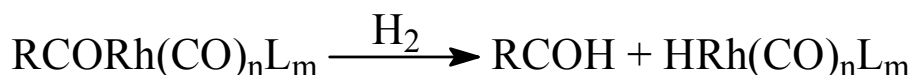


Схема 19. Лимитирующая стадия процесса гидроформилирования

В случае малоактивных олефинов лимитирующая стадия – взаимодействие $\text{HRh}\sim$ с олефином, в этом случае гидридные комплексы родия склонны взаимодействовать друг с другом с образованием кластеров $\text{Rh}(0)$, часть которых образуется необратимо и приводит к дезактивации катализатора. Схема 20 иллюстрирует превращения при катализе $\text{HRh}(\text{CO})_4$.

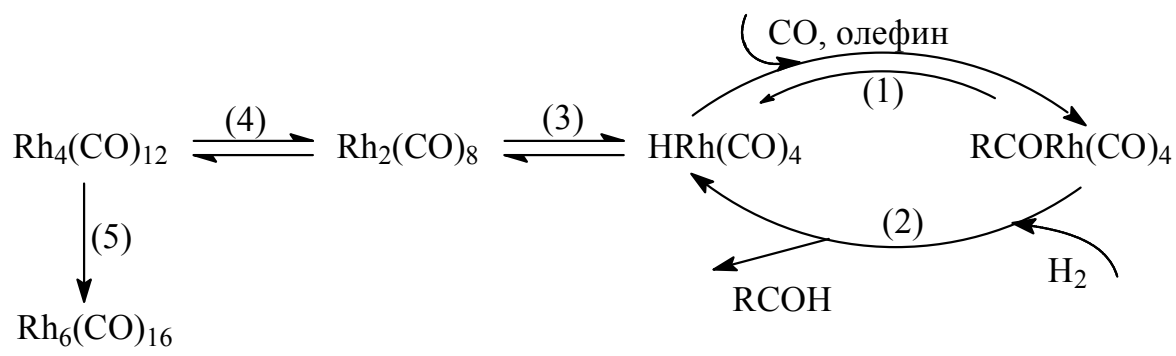


Схема 20. Последовательность превращений, катализируемых $\text{HRh}(\text{CO})_4$

Кластер $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ при взаимодействии со смесью CO и H_2 превращается в активный $\text{HRh}(\text{CO})_4$, а кластер $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ – уже нет. Предполагают, что свободный $\text{HRh}(\text{CO})_4$ принимает участие в стадиях (4) и (5). Таким образом, более активный олефин, ускоряя процесс перехода $\text{HRh}\sim$ в RCORh , уменьшает концентрацию $\text{HRh}\sim$ и тем самым «защищает» катализатор от дезактивации. Аналогичная картина имеет место и для фосфиновых комплексов родия.

Несмотря на явно более эффективный и селективный процесс в случае родиевых катализаторов, высокая стоимость родия делает кобальтовые и родиевые системы близкими по экономическим показателям. В курсе «Прикладной катализ» будут рассмотрены технологические варианты декобальтизации, то есть процессов отделения катализатора от продуктов реакции и методы выделения родиевых катализаторов.

Различные реакции с участием CO. В реакциях CO с олефинами и алкинами участвуют также молекулы других реагентов – H_2O , ROH , RNH_2 и др. Эти процессы были открыты В. Реппе в начале 40-х гг XX в. и протекают в растворах комплексов $\text{Ni}(0, \text{II})$ и $\text{Pd}(0, \text{II})$ (схема 21).

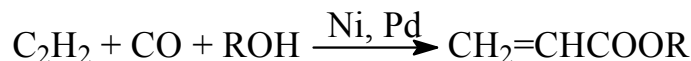
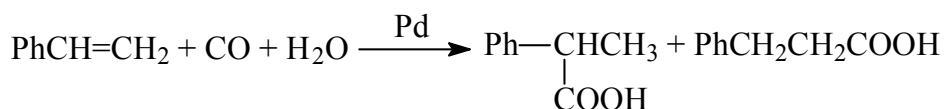


Схема 21. Реакции олефинов, ацетиленов с CO, водой и спиртами

В случае олефинов активными являются гидридные комплексы палладия HPdClL_2 , и механизм реакции напоминает механизм оксосинтеза (схема 22).

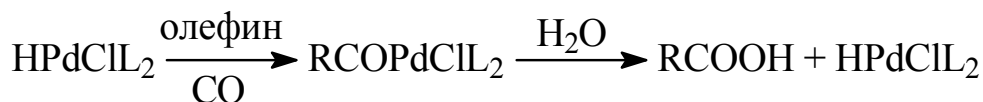


Схема 22. Механизм реакции Олефина с CO и водой

Механизм гидрокарбалкоксилирования ацетилена в растворах комплексов цис- $\text{PdBr}_2[\text{P}(\text{OPh})_3]_2$ отличается от схемы 22 – в этой системе активными комплексами являются комплексы $\text{Pd}(\text{II})$ (схема 23).

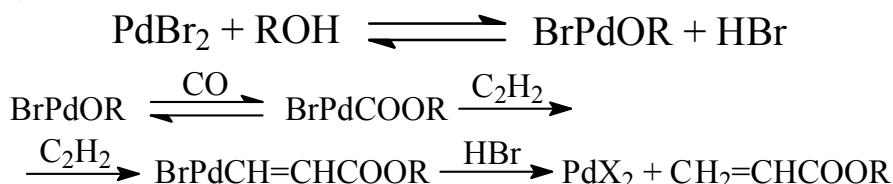


Схема 23. Упрощенный механизм гидрокарбалкоксилирования ацетилена

$$\text{Кинетическая модель процесса } R = \frac{k[\text{Pd}]_{\Sigma} P_{\text{CO}} P_{\text{C}_2\text{H}_2}}{[\text{H}^+](1 + k_1 P_{\text{CO}} + k_2 P_{\text{CO}} P_{\text{C}_2\text{H}_2})}$$

отражает образование алкоголятных комплексов палладия(II) в квазиравновесной стадии.

Процесс синтеза метилметакрилата (ММА) (схема 23) считается в настоящее время наиболее экономически и экологически эффективным (по сравнению с ацетонциангидринным методом и окислением изобутена). Процесс разработан фирмой Shell и протекает при давлении 40–60 атм и температуре 110 °С с очень большой скоростью (50000 моль/(моль·час)) и высокой селектив-

Среди новых процессов карбонилирования можно привести реакции синтеза ангидрида янтарной кислоты и ангидрида малеиновой кислоты, в которых активной формой являются комплексы Pd(I) – Pd₂(CO)₂Br₄ (схема 24) [8].

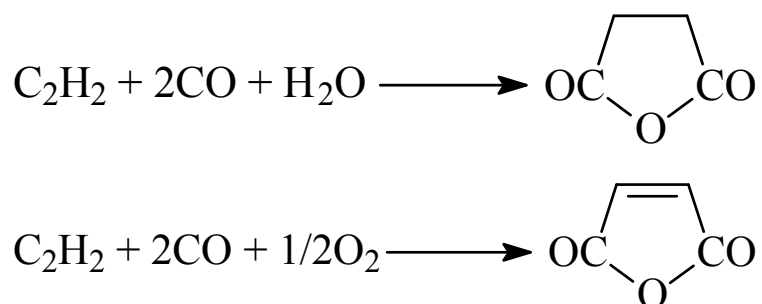


Схема 24. Получение ангидридов янтарной и малеиновой кислот карбонилированием ацетилена

К промышленным процессам карбонилирования спиртов относятся процесс окислительного карбонилирования спиртов (схема 25) и два процесса неокислительного карбонилирования (схема 26) – синтез метилформиата и уксусной кислоты по методам фирмы «Monsanto» и фирмы «Cativa» [9].

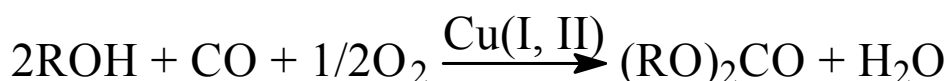


Схема 25. Окислительное карбонилирование спиртов

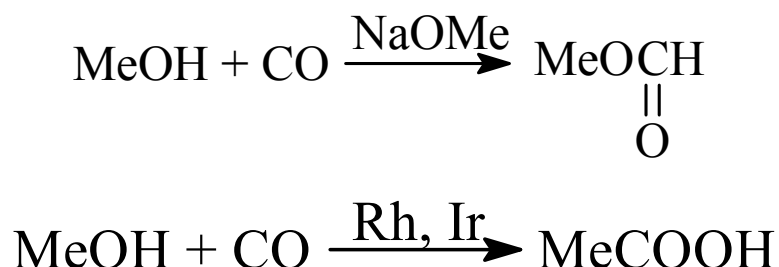


Схема 26. Неокислительное карбонилирование метанола

Процессы карбонилирования метанола до уксусной кислоты.
В процессе фирмы «Monsanto» активным катализатором является комплекс $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2$, а в процессе фирмы «Cativa» – $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2$ -. Основные стадии процесса в случае комплексов родия представлены на схеме 27.

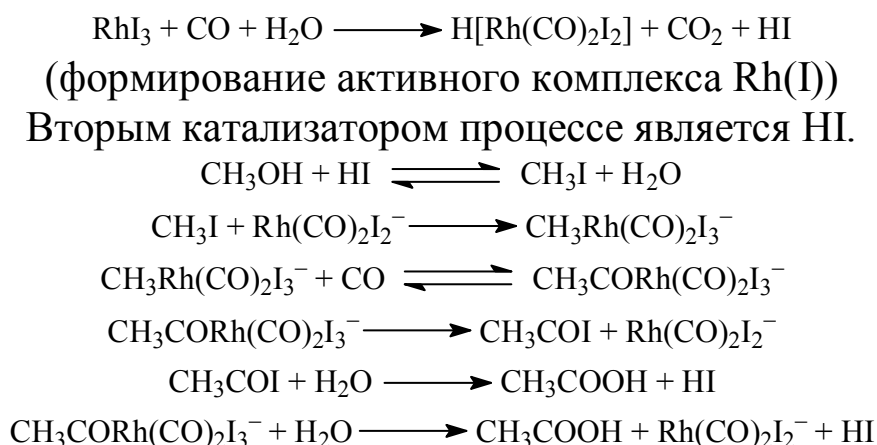


Схема 27. Постадийная схема карбонилирования метанола при катализе $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2$

В условиях, когда концентрация воды в $\text{CH}_3\text{COOH} > 8 \%$ (масс), переход Rh(I) в Rh(III) является медленной стадией. Распад ацильного комплекса до CH_3COI и $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2$ - или под действием H_2O (или MeOH) приводит к образованию CH_3COOH .

Скорость реакции описывается уравнением $R = k[\text{Rh}]_{\Sigma}[\text{CH}_3\text{I}]$, что свидетельствует о существовании Rh , в основном, в форме $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2$ -. Хотя скорость не зависит от P_{CO} , давление CO необходимо для сохранения в растворе карбониллов Rh(I) . Условия процесса – $P_{\text{CO}} = 30$ атм и $T = 150\text{--}170^\circ\text{C}$. Если содержание воды $< 8 \%$, лимитирует стадия восстановительного элиминирования.

Селективность образования уксусной кислоты (на метанол) $> 99 \%$, а на CO – 90% . Потери родия составляют $0,1$ г на 1 тонну кислоты, что при производительности установки 160 тыс. тонн составляет 16 кг в год.

Усовершенствование процесса при переходе к комплексам Ir («Cativa»-процесс, ВР и «Monsanto») связано с тем, что аналогичный Rh(I) комплекс $\text{Ir} [\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2^-]$ более устойчив в широком диапазоне P_{CO} и $[\text{H}_2\text{O}]$. Так, комплекс устойчив при $\sim 0,5 \%$ концентрации H_2O в отличие от комплекса Rh ($> 8 \%$ H_2O). Показано,

что скорость присоединения CH_3I к Ir(I) \sim в 150 раз выше, чем в случае Rh(I) , и не лимитирует процесс. Медленной стадией в этой системе считают реакцию внедрения CO в метильном комплексе Ir(III) , следующую за стадией замещения Γ^- (схема 28).

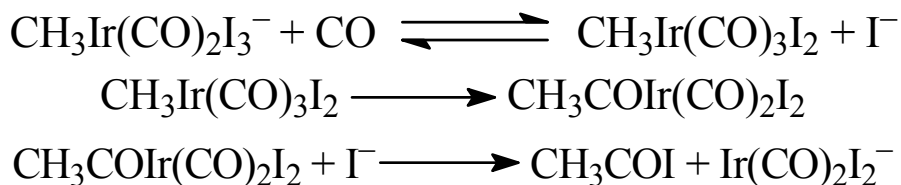


Схема 28. Постадийная схема карбонилирования метанола при катализе $[\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2^-]$

Скорость процесса описывается уравнением $R = k \frac{[\text{Ir}]_{\Sigma} P_{\text{CO}}}{[\text{I}]^-}$, в предположении, что в быстрой квазиравновесной стадии $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2^- + \text{CH}_3\text{I} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_3^-$ равновесие практически полностью смещено вправо и весь $[\text{Ir}]_{\Sigma} \cong [\text{CH}_3\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_3^-]$. Производительность по CH_3COOH в процессе «Cativa» \sim в 2 раза выше, чем в процессе «Monsanto» и составляет ~ 2 кг/л·час.

2.4. Диметилкарбонат как «зеленый» реагент

Для сохранения здоровья людей, ликвидации источников загрязнений окружающей среды химическая промышленность должна развивать чистые химические процессы путем внедрения инновационных и безопасных для окружающей среды химических реакций. «Зеленая» химия предлагает способы реализации такого подхода.

«Зеленый» органический синтез должен удовлетворять, если не всем, то по меньшей мере некоторым из следующих требований: избегать отходов, иметь атомную эффективность, избегать использование и производство токсичных и опасных химикатов, получать соединения, которые будут лучше имеющихся и способных биodeградации, избегать использования вспомогательных веществ (например, растворителей) или использовать экологически совместимые растворители (вода или сжатый CO_2), сокращать энергетические затраты, использовать возобновляемое сырье, а также применять катализаторы.

Очень важно в технологических процессах заменять вредные химические вещества. В традиционных методах алкилирования применяют достаточно токсичные метилгалиды (CH_3X , $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$), диметилсульфат (ДМС). А в реакциях карбонилирования – фосген (COCl_2). Например, на схеме 29 показано метилирование фенола метилгалидами и ДМС с получением анизол и алкокси-карбонилирование спирта фосгеном. Этим токсичным и приводящим к образованию отходов реагентам альтернативой является такой зеленый реагент, как диметилкарбонат (ДМК) [1, 3].

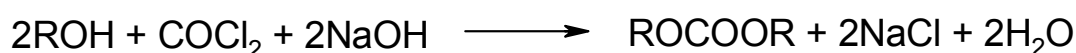
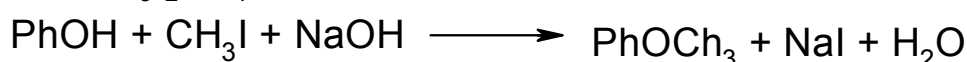
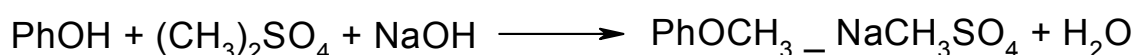


Схема 29. Метилирование и алкоксикарбонилирование с использованием диметилсульфата, метилиодида и фосгена



Схема 30. Метилирование и метоксикарбонилирование с использованием ДМК

Начиная с 1980 г. с развитием межфазного катализа «газ – жидкость» (ГЖ-МФК) и метода непрерывного потока (НП) в органическом синтезе, возникает интерес к дружественно относящемуся к окружающей среде диметилкарбонату, как заменителю ДМС и CH_3X в реакциях метилирования и фосгена в реакциях метоксикарбонилирования (схема 30). Среди особых преимуществ ДМК и других алкилкарбонатов является то, что их строительным блоком является CO_2 , вещество, благоприятное для окружающей среды, которое не вызывает выделение летучих органических соединений (ЛОС) в атмосферу.

Свойства диметилкарбоната. Многие свойства ДМК делают его по-настоящему *зеленым* реагентом, особенно при сравнении с традиционными алкилирующими агентами, такими как метилгаллиды и диметилсульфат или фосгеном, применяемым в качестве метоксикарбонилирующего агента.

1. ДМК является нетоксичным соединением: между прочим, с середины 1980-х гг. его получают безфосгенным методом – каталитическим окислительным карбонилированием метанола с кислородом с помощью процесса, разработанного Еничем (Италия) и компанией «UBE Industries» (Япония) (схема 31). Кроме того, улучшенная безопасная методика получения ДМК исключает загрязнение от фосгена и устраняет необходимость избавления от побочного продукта – неорганических солей.

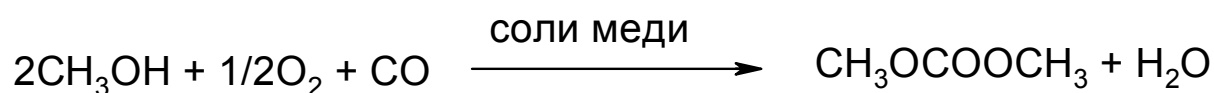


Схема 31. Синтез ДМК по методу Енича

Промышленный метод (10000 г/год), недавно разработанный в Китае компанией «Jiangsu Winpool Industrial Co.», представляет собой расщепление циклических карбонатов (схема 32).

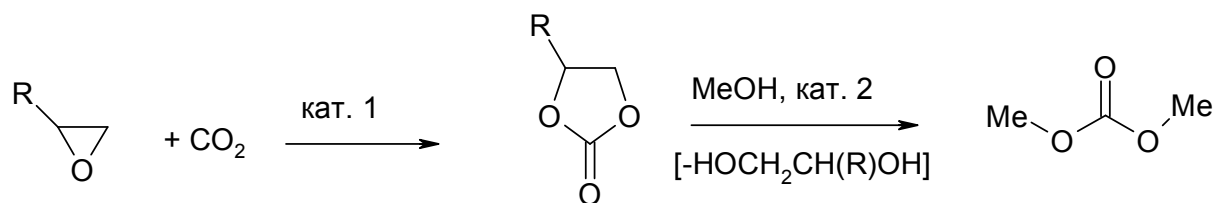


Схема 32. Введение CO_2 в эпоксиды и расщепление циклических карбонатов.

Стадия 1. Катализатор: MgO , CaO . Стадия 2. Катализатор: цеолиты, обмененные ионами щелочных и / или щелочно-земельных металлов

Некоторые токсикологические свойства ДМК, фосгена и ДМС просуммированы в табл. 4.

Таблица 4

Сравнение токсикологических и экотоксикологических свойств ДМК, фосгена и ДМС

Свойства	ДМК	Фосген	ДМС
Острая оральная токсичность (крысы)	ЛД ₅₀ 13,8 г/кг	—	ЛД ₅₀ 440 мг/кг
Острая токсичность через контакт (морские свинки)	ЛД ₅₀ > 2,5 г/кг	—	—
Острая токсичность через ингаляцию (крысы)	ЛК ₅₀ 140 мг/л, 4 ч	ЛК ₅₀ 16 мг/м ³ , 75 мин.	ЛК ₅₀ 1,5 мг/л, 4 ч
Мутагенные свойства	нет	—	мутаген
Раздражающие свойства (кролик, глаза, кожа)	нет	разъедающий	—
Способность к биодеградации (OECD 301 C)	> 90 % (28 дней)	быстрый гидролиз	быстрый гидролиз
Острая токсичность (рыбы) (OECD 203)	1000 мг/л*	—	ЛК ₅₀ 10–100 мг/л, 96 ч*
Острая токсичность на аэробных микроорганизмах сточных вод (OECD 209)	ЭК ₅₀ > 1000 мг/л	—	—

* Указана концентрация вещества, не вызывающая какого-либо эффекта.

2. ДМК относится к огнеопасным жидкостям, имеет запах подобно метанолу и не имеет раздражающее или мутагенное действие, как при контакте, так при вдыхании. С ДМК можно работать без особых мер предосторожностей, требующихся при работе с ядовитыми и мутагенными метилглидами и диметилсульфатом и чрезвычайно токсичным фосгеном. Некоторые физико-химические свойства ДМК перечислены в табл. 5.

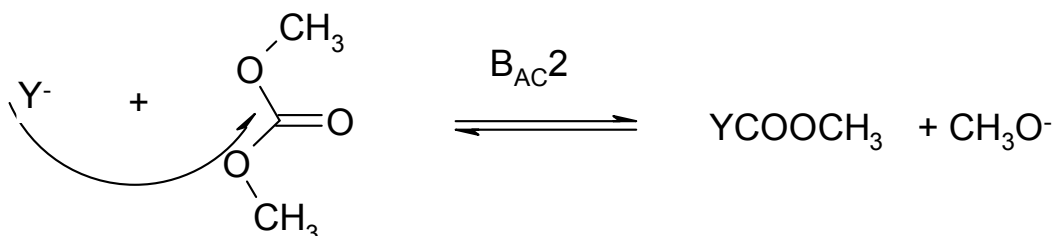
Таблица 5

Некоторые физические и термодинамические свойства ДМК

Физические и термодинамические свойства	Величина
Температура плавления, °С	4,6
Температура кипения, °С	90,3
Плотность d_4^{20}	1,07
Вязкость μ , сантипуаз	0,625
Температура воспламенения, °С	21,17
Диэлектрическая постоянная ϵ^{25}	3,087
Дипольный момент μ , D	0,91
$\Delta H_{\text{исп.}}$, ккал/кг	88,2
Растворимость в воде, г/100 г	13,9
Азеотропные смеси	с водой, спиртами, углеводородами

3. ДМК проявляет разностороннюю и регулируемую реакционную активность, которая зависит от экспериментальных условий. В присутствии нуклеофила (Y^-) ДМК может реагировать либо как метоксикарбонилирующий, либо метилирующий агент (схема 33).

Карбоксиметилирование:



Метилирование:

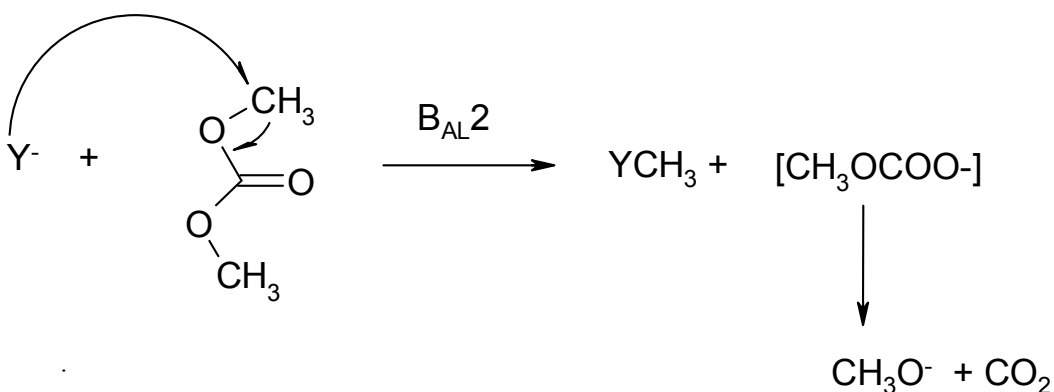


Схема 33. Нуклеофильное замещение у ДМК по механизмам $B_{AC}2$ и $B_{AL}2$

Хотя не всегда ясна граница между двумя путями превращения ДМК, показанных на схеме 33, в целом установлено, что:

а) при температуре кипения ($T = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$). ДМК действует преимущественно как метоксикарбонирующий агент по механизму $V_{AC}2$ (бимолекулярное, катализируемое основанием, ацильное расщепление, нуклеофильное замещение), при котором происходит нуклеофильная атака карбонильного атома ДМК, дающая продукт трансэтерификации. В этих условиях ДМК может заменить фосген;

б) при высоких температурах (обычно $\geq 160\text{ }^{\circ}\text{C}$) ДМК реагирует предпочтительно как метилирующий агент: преобладает механизм $V_{AL}2$ (бимолекулярное, катализируемое основанием, алкильное расщепление, нуклеофильное замещение), при котором нуклеофил атакует метильную группу ДМК.

Из двух реакций является необратимой только реакция метилирования, так как образующаяся $\text{CH}_3\text{OCO}_2\text{H}$ распадается до метанола и CO_2 .

Поскольку обе реакции метилирования и метоксикарбонирования генерируют метоксидный анион, они могут проводиться в присутствии каталитических количеств основания. Это устраняет образование нежелательных неорганических солей в качестве побочных продуктов и избавляет от связанных с этим проблем. В принципе, полученный метанол может быть повторно использован для получения ДМК. В противоположность сказанному метилирование с помощью метилгалидов или диметилсульфата и карбонилирование с помощью фосгена образуют в стехиометрических количествах неорганические соли.

Условия проведения реакций. Разработка новых процессов, не наносящих вреда окружающей среде, часто связана с достижениями химической технологии. Осуществимость безопасного баланса между экологической и экономической безопасностью устанавливает сам процесс. Использование суперкритического CO_2 (scCO_2) является таким примером. scCO_2 – самый привлекательный зеленый растворитель для замены традиционных растворителей, несмотря на то, что процесс происходит при высоком давлении (обычно $P > 130$ бар), энергетически затратный и потенциально опасный. Этот подход становится «зеленым» методом ре-

шения только когда реальные химические преимущества (более высокие селективность, скорости, выходы) достижимы в суперкритическом флюиде.

Также в случае ДМК условия проведения реакций на первый взгляд не являются зелеными: метилирующая способность ДМК проявляется при температуре выше 160 °С (выше температуры кипения самого ДМК), что предполагает возникновение давления (> 3 бар) в периодически осуществляемом процессе. Однако такие условия не являются препятствующими, особенно в промышленности, где давление от 20 до 30 бар и температура до 250 °С не является проблемой.

Более того, с точки зрения борьбы с загрязнениями окружающей среды, преимущества должны быть глобального характера. Реакции алкилирования ДМК должны быть намного безопаснее, чем какой либо другой известный метод алкилирования с использованием традиционных реагентов. Ключевыми аспектами при этом являются не только своеобразие реагента, но и отсутствие отходов, применение каталитических процессов.

Прерывистые (с получением партий продукции) технологические процессы выполняются в сосудах под давлением (в автоклавах), где ДМК поддерживается в жидком состоянии при эндогенном давлении. Для осуществления реакций непрерывного потока при атмосферном давлении требуется, чтобы ДМК и реагент(ы) в газовой фазе проходили через слой катализатора и это ограничение побуждает развитие новых альтернативных технологий проведения реакции, а именно, межфазный Г-Ж катализ и использование реакционного аппарата с мешалкой. Следовательно, ДМК используется в различных условиях как метилирующий реагент разнообразных субстратов: фенолов, тиофенолов, тиолов, ароматических аминов, арилацетонитрилов, арилацетоэфиров, ароксияцетонитрилов, ароксияцетоэфиров, алкиларилсульфонов, бензиларилсульфонов и лактонов, как в условиях непрерывного потока, так и в периодическом технологическом процессе.

Проточные реакторы: с режимом двухфазного потока и реакторы с мешалкой. В условиях межфазного газо-жидкостного катализа газообразные пары реагента и ДМК проходят над слоем катализатора, обычно состоящего из пористого неорганического материала (как правило, корунда в форме сферических зерен диаметром 1–3 нм), действующего как на неорганическое осно-

вание (карбонаты щелочных металлов), так и на агенты межфазного переноса (фосфониевые соли, краун-эфиры, полиэтиленгликоли). Последние в частности, хотя менее эффективны, чем другие агенты фазового переноса, являются более предпочтительными, т.к. они термически стабильные, нетоксичные и дешевые.

В типовой компоновке, реакция метилирования ДМК происходит в проточном реакторе, снабженном мешалкой, при использовании слоя карбоната калия, покрытого ПЭГ 6000 (0,5–5 % мол. экв.) и нагрева до 160–180 °С. Смесь ДМК и субстрата (YH) поступает в реактор, где основание генерирует реакционный нуклеофильный анион (Y⁻) из субстрата. Роль агента фазового переноса заключается в связывании катиона щелочного металла, в результате чего возрастает сила твердого карбоната как основания. Как показано на рис. 12, иммобилизованный агент межфазного переноса, находящийся в жидкой фазе, осуществляет непрерывный перенос продуктов реакции и реагирующих веществ между газовой и жидкой фазами.

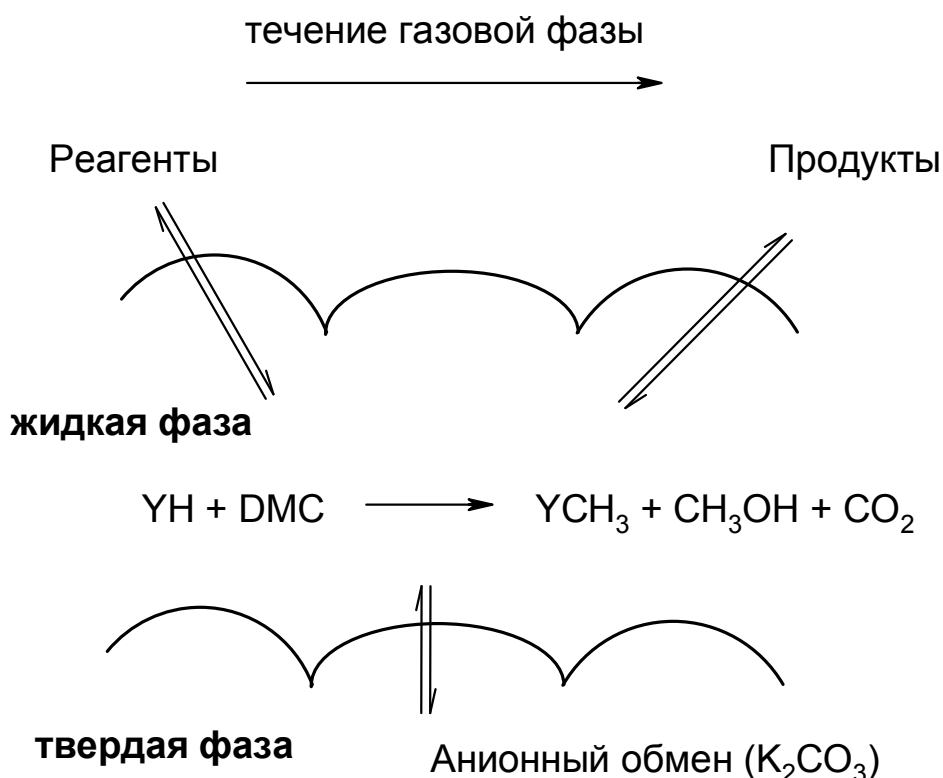


Рис. 12. Общая схема межфазного Г-Ж катализа

Кроме того, в случае применения CH_2 -активных соединений реакция происходит как метилирование с селективностью

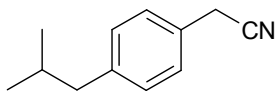
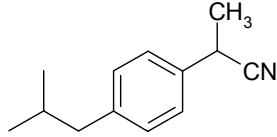
более 99 % (примеры 4 и 5). На рис. 13 приведен пример реакции метилирования фенола в условиях Г-Ж-МФК.

Ниже приведена типовая методика синтеза. Смесь 94 г (1 моль) фенола и 2 моль ДМК пропускают через слой 100 г катализатора, состоящего из 95 % карбоната калия и 5 % (по массе) ПЭГ 6000 при 180 °С, при этом через 1 ч получают чистый анизол с выходом 100 %. Пирокатехин и гидрохинон также могут быть селективно моно- и диалкилированы в условиях непрерывного потока на опытной установке.

Алкоксидные анионы (RO^-) реагируют (табл. 6) с ДМК через $\text{B}_{\text{Ac}2}$ механизм с получением исключительно продуктов *транс*-этерификации (ROCO_2Me) без следовых примесей метиловых метиловых эфиров (пример 3). Такая специфическая селективность в настоящее время подробно исследуется.

Таблица 6

**Реакции ДМК с различными нуклеофилами
в условиях Т-Ж межфазного катализа (МФК)**

Реагент	Продукт, выход, %
ArOH	ArOMe, 100
ArSH	ArSMe, 100
ROH	ROCO ₂ Me + (RO) ₂ CO, 100
PhCH ₂ CN	PhCH(Me)CN, 98
	 , 95

Условия: ГЖ-МФК, реактор двухфазного режима потока, катализатор: K_2CO_3 , покрытый 0,5–5 мол. / % ПЭГ 6000, $T = 160\text{--}180$ °С.

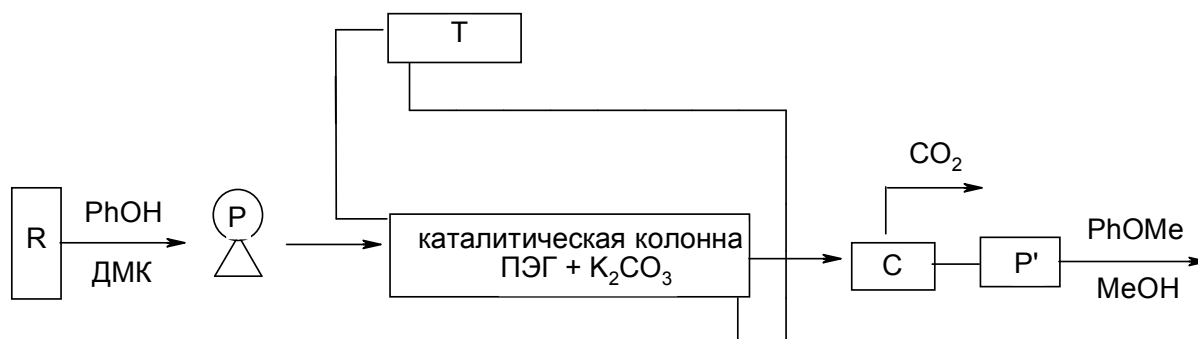


Рис. 13. Метилирование фенолов в реакторе двухфазного режима в условиях ГЖ-МФК: R – резервуар реагентов; P – измерение давления; T – термостат; C – конденсатор; P' – хранилище продукта

Альтернативной методологией метилирования ДМК является методология с использованием реактора с мешалкой (рис. 14). В такой компоновке реактор загружают катализатором в форме жидкой суспензии, состоящей из агента межфазового переноса (обычно ПЭГ 1000) и карбоната калия, и выдерживают при энергичном перемешивании при необходимой температуре (160–200 °С). Смесь ДМК и реагента распыляется для контакта со слоем катализатора. Если выбрана подходящая скорость подачи, то установка работает с меньшими отклонениями: состав смеси, отобранной из выпускного отверстия, идентичен таковому внутри реактора, реакция происходит сразу же, как только реагенты барботируют чрез слой катализатора.

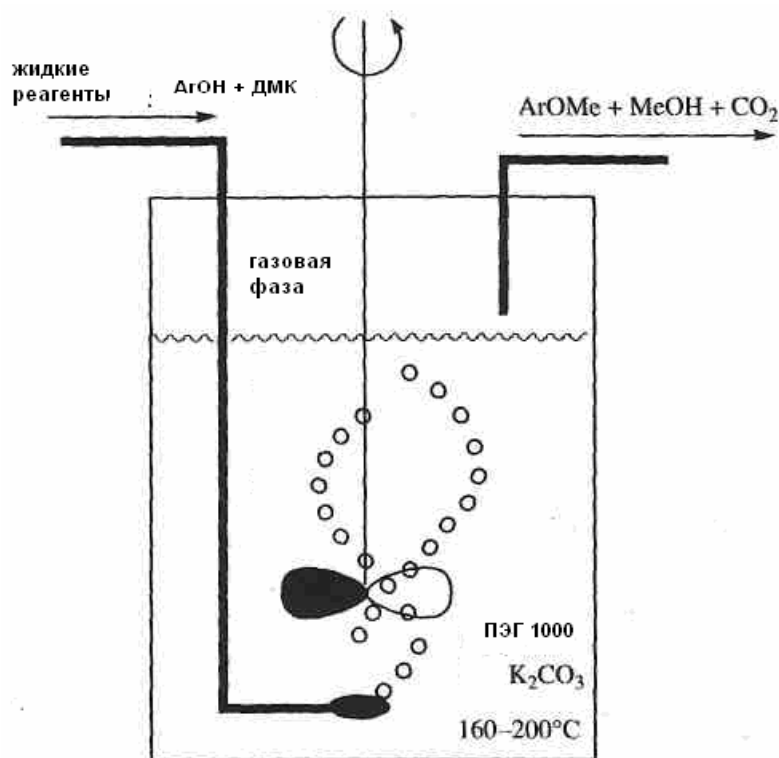


Рис. 14. Схема реактора с мешалкой для О-метилирования фенолов диметилкарбонатом

Жидкие реагенты распыляют и переводят в парообразное состояние при контакте с горячей жидкой суспензией (перемешиванием механически) и барботируют через нее. Реакция происходит мгновенно, анизолы отбираются из паровой фазы.

При атмосферном давлении различные фенолы превращаются количественно в соответствующие анизолы со среднечасовой скоростью подачи сырья $9,5 \times 10^{-2} \text{ ч}^{-1}$. Реакция может протекать без перерыва, по меньшей мере, 2 недели. Некоторые полученные результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7

**О-метилирование фенолов (ArOH) ДМК
в реакторе с мешалкой***

ArOH, Ar	T, °C	Скорость подачи, мл/ч	Время течения, ч	Превращенный субстрат, г	Продукт ArOMe, %	Среднечасовая скорость по- дачи сырья г прод./ г кат.
Ph	200	80	2,5	97,5	97	8,4
p- MeC ₆ H ₄	160	80	4	128,0	98	9,5

* Реакции выполнялись над слоем катализатора ПЭГ 1000 (300 г) и K₂CO₃ (6 г). Молярные соотношения ArOH : ДМК 1 : 1.05 для PhOH и 1 : 1,5 для p-MeC₆H₄OH. Среднечасовая скорость подачи сырья – отношение массы продукта ArOMe в г к массе катализатора в г.

Реакции метилирования ДМК в производстве продукции партиями. В условиях производства продукции партиями реакции метилирования диметилкарбонатом должны обязательно осуществляться в герметичных автоклавах. Такие реакции могут быть осуществлены с разнообразными субстратами. Механизмы превращений могут быть установлены, так как идентификация возможных интермедиатов в условиях производства партий продукции не представляет особого труда. Для соединений, склонных к многократному метилированию, результаты изучения механизма реакций представляют особый интерес, поскольку метилирование диметилкарбонатом полностью подавляет многократное замещение в случае С- и N-алкилирования соответственно для первичных ароматических аминов и соединений с активной метиленовой группой.

Самой интересной и наиболее изученной реакцией, особенно с точки зрения селективности, является моно-С-метилирование арилацетонитрилов (схема 34).

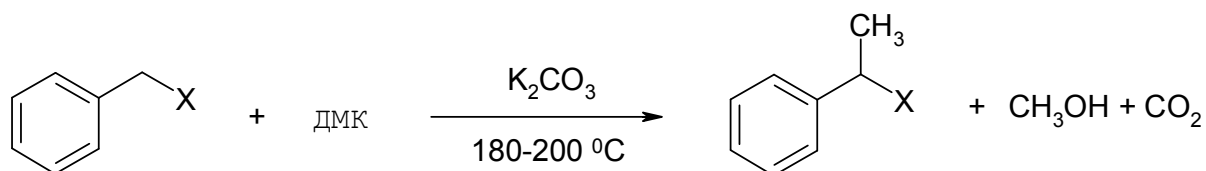


Схема 34. Моно-С-метилирование арилацетонитрилов (X = CN)

В присутствии слабого основания (обычно K_2CO_3) эти соединения могут быть эффективно моно-С-метилированы с беспрецедентной селективностью – более чем 99 % при полной конверсии. Например, когда смесь PhCH_2CN , ДМК и K_2CO_3 в молярном соотношении 1 : 20 : 2, соответственно, реагировала при 180 °С в течение 3,75 ч, то был получен 2-фенилпропионитрил с выходом 95 % и чистотой более 99 %.

Соотношение монодиметилпроизводных в этой же реакции в условиях межфазного катализа с использованием метилиодида никогда не превышает 2,4. Очень высокая селективность монометилирования представляет интерес для синтеза прекурсоров противовоспалительных лекарств, например перечисленных в табл. 8.

Таблица 8

Моно-С-метилирование арилацетонитрилов

X	Ar	Степень конверсии, %	Селективность моно-С-метилирования, %	Интермедиат лекарственного средства
CN	4-Изобутилфенил	99	99	Ибупрофен
CN	2-Карбоксиметилфенил	100	> 99	Кетопрофен
COOMe	2-(6-Метоксинафтил)	100	> 99	Напрофен

Условия: Автоклав, молярное соотношение субстрат: ДМК : K_2CO_3 = 1 : 18 : 2, $T = 180\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$.

Аналогично в присутствии слабого неорганического основания (K_2CO_3) реакции ДМК с сульфонами, несущими α -метиленовые группы ($\text{RCH}_2\text{SO}_2\text{R}'$; R = алкил, арил; R' = арил), приводят к соответствующим моно-С-метилированным соединениям $[\text{RCH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{R}']$ с селективностью > 99 % при полной конверсии (схема 35).

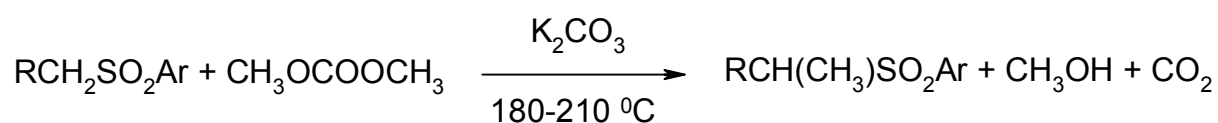


Схема 35. Моно-С-метилирование алкиларилсульфонов

В этих же условиях (производство партиями или в условиях Г-Ж межфазного катализа) первичные ароматические амины также реагируют с ДМК. В этом случае, хотя и реакция протекает селективно с образованием моно-N-метилированных аминов без образования побочных диметилированных продуктов, образуются значительные количества метилкарбаматов (ArNHCO_2Me). Лучшие результаты достигнуты в присутствии цеолитов, в частности фожазитов, обмененных щелочным металлом У и Х. Такие алюмосиликаты обладают псевдосферическими полостями (суперполостями) диаметром 11–8 Å, которые могут быть доступны с помощью каналов, чей размер достигает 7,4 Å.

В присутствии таких твердых катализаторов различные амины, даже дезактивированные как электронными, так и стерическими эффектами, дают соответствующие моно-N-метилпроизводные $[\text{ArNHMe}]$ с селективностью 93–98 % при 95 % конверсии (схема 36). Влияние различных факторов на выход ArNHMe и селективность процесса проиллюстрировано в табл. 9.

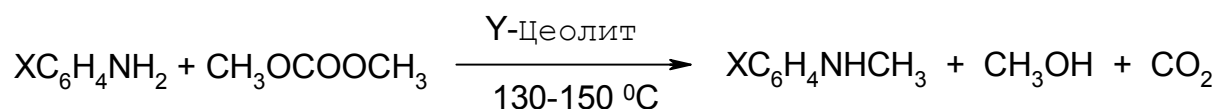


Схема 36. Моно-N-метилирование первичных ароматических аминов на Y-цеолите

Таблица 9

Влияние различных факторов на выход ArNHMe и селективность процесса

$\text{XC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, (X)	Кат.	T, °C	Вре- мя, мин.	Соотношение кат./субстрат ^а	Выход ArN- HMe, %	Селек- тивн., (моно/ди) ^б , %
H	NaY	130	195	1,2	84	98
H	K ₂ CO ₃	180	220	1,8	13	87 ^в
H	-	150	200	-	2	100
<i>n</i> -NO ₂	KY	150	600	3,3	79	93
<i>n</i> -CN	KY	150	270	3,3	83	98
<i>o</i> -CO ₂ Me	NaY	150	330	3,3	84	96
2,6-(Me) ₂	NaY	150	300	3,3	76	94

Примечание: ^аВесовое соотношение между катализатором и амином.

^бСелективность процесса (в %) вычислена по формуле $\{[\text{ArNHMe}] / ([\text{ArNHMe}] + [\text{ArNMe}_2])\} \times 100$.

^в34 % $\text{PhN(Me)CO}_2\text{Me}$ получали в качестве побочного продукта.

В присутствии натрийообмененного Y-цеолита (NaY полость) в качестве катализатора реакции ДМК с амбидентными нуклеофилами, например, аминопроизводными фенолов, бензиловых спиртов, бензойных кислот и бензамидов, показывают не только очень высокую селективность N-монометилирования (до 99 %), но и протекают с полной хемоселективностью по отношению к аминогруппе (схема 37, табл. 10).

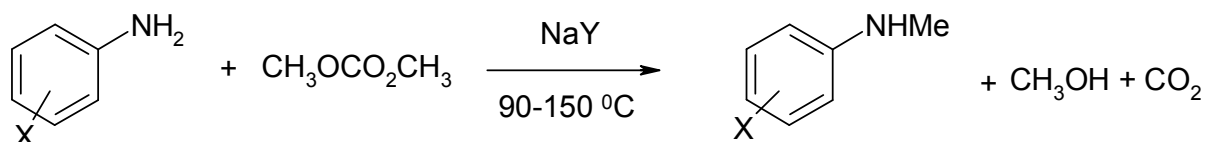


Схема 37. Взаимодействие ДМК с амбидентными нуклеофилами

Таблица 10

**Селективное метилирование диметилкарбонатом
амбидентных ароматических аминов**

Субстрат	T, °C	Степень конверсии, %	Выход ArNHMe, %
X = <i>n</i> -ОН	90	100	91
X = <i>o</i> -ОН	90	100	97
X = <i>n</i> -CH ₂ ОН	90	90	77
X = <i>n</i> -CO ₂ H	130	100	74
X = <i>o</i> -CO ₂ H	150	95	83
X = <i>n</i> -CONH ₂	90	96	86
X = <i>o</i> -CONH ₂	90	100	91

К числу нуклеофильных заместителей в бензольном кольце ариламинов, полностью препятствующих реакциям алкилирования и / или перэтерификации, относятся ОН, СО₂Н, СН₂ОН, CONH₂.

Высокая селективность монометилирования диметилкарбонатом СН₂ кислотных соединений и первичных ароматических аминов может быть объяснена с помощью двух различных последовательных реакций, которые обусловлены двойственным характером ДМК (схема 38). Первая стадия заключается в реакции жесткого центра с жестким центром, селективно приводящая к мягкому аниону, который на второй стадии селективно превра-

щается в конечный монометилированный продукт через замещение по типу «мягкий – мягкий» (выход > 99 %) при полной конверсии (ДМК используется в качестве растворителя).

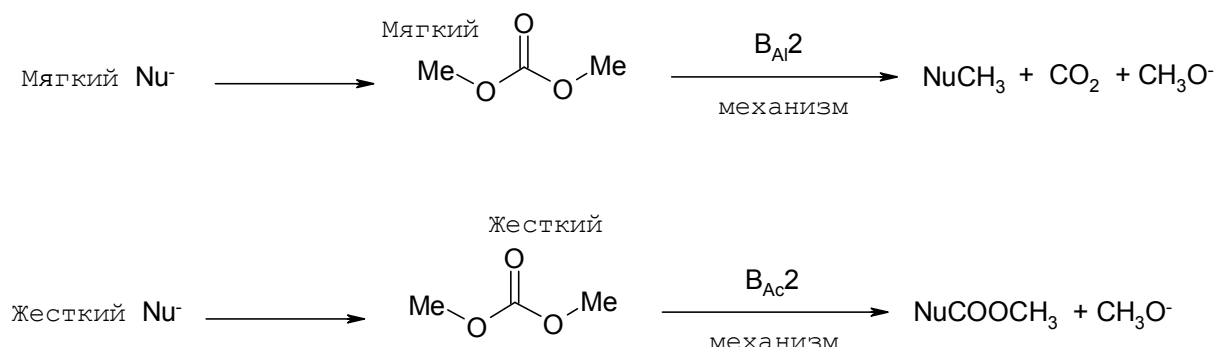


Схема 38. Взаимодействие ДМК с мягкими и жесткими нуклеофилами

Проанализировано явление адсорбции реагентов в реакции монометилирования диметилкарбонатом на цеолитных катализаторах. В качестве моделей в таком исследовании подходят анилин и диметилкарбонат. Согласно проведенным исследованиям, стерические характеристики анилина позволяют ему диффундировать в поры NaY (суперклеток), где с помощью метода дифракции идентифицированы 2 участка адсорбции. Рис. 15 характеризует случай с дейтерированным анилином. Первый участок (I) находится вблизи катиона натрия, который образует π -комплекс с PhND₂. Ион полностью центрирован в ароматическом ядре анилина. На втором участке (II) амин удерживается взаимодействиями с 12 кислородными атомами, которые образуют суперполость цеолита.

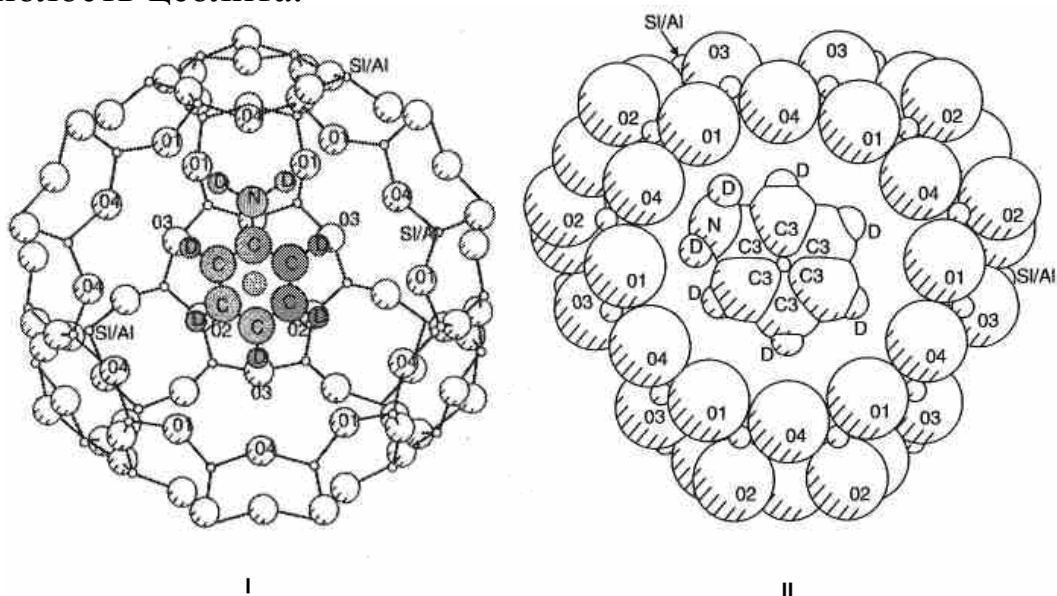


Рис. 15. Два участка адсорбции дейтероанилина в NaY фожазита

Кроме того описана адсорбция ДМК на фожазитах с помощью двух способов взаимодействия. Исследования с помощью метода инфракрасной спектроскопии показывают, что ДМК действует как основание с образованием кислотно-основного комплекса с льюисовскими кислотными центрами катализатора (рис. 16).

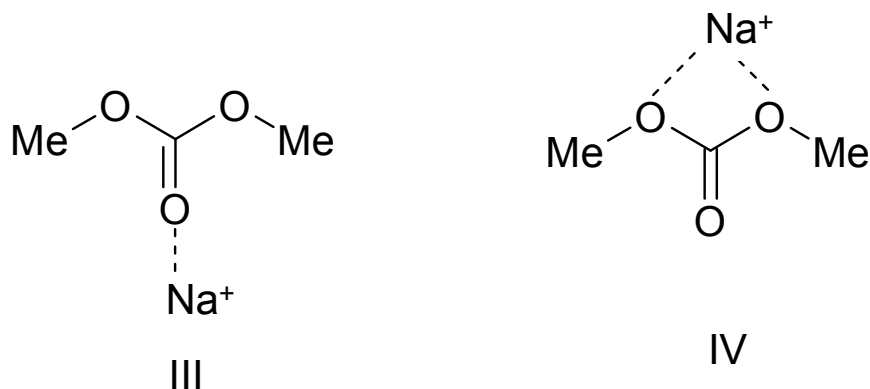


Рис. 16. Способы адсорбции (III и IV) ДМК на фожазитах с обмененными ионами Na^+

Отмечено, что образование обоих комплексов (III и IV) предполагает удлинение связи $\text{O}-\text{CH}_3$ в диметилкарбонате, в результате чего он подвергается электрофильной активации внутри пор сорбента.

На основании рис. 15, 16 предположен механизм моно-N-метилирования анилина диметилкарбонатом. Поскольку реагенты (амин и ДМК) диффундируют в суперполости NaY , то они могут приближаться друг к другу только согласно пространственным характеристикам их адсорбционных моделей (для простоты на рис. 17 рассматривается только один способ адсорбции обоих реагентов).

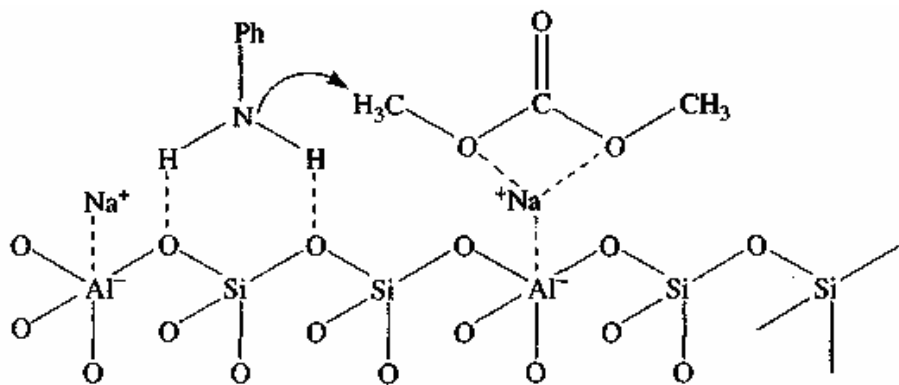


Рис. 17. $\text{B}_{\text{Al}2}$ -замещение анилина на ДМК внутри суперполости NaY

Продукт реакции моно-N-метиланилин, скорее всего, адсорбируется на цеолите различными способами по отношению к анилину, так как на сорбенте возникают различные водородные связи (N-H...O-цеолит). Недавно сообщалось, что N-метиламины могут также взаимодействовать с NaY с помощью водородных связей между протонами метильной группы и атомами кислорода цеолита.

Диметилкарбонат также может выступать в качестве метоксикарбонилирующего агента. Следующие примеры подтверждают сказанное (схема 39).

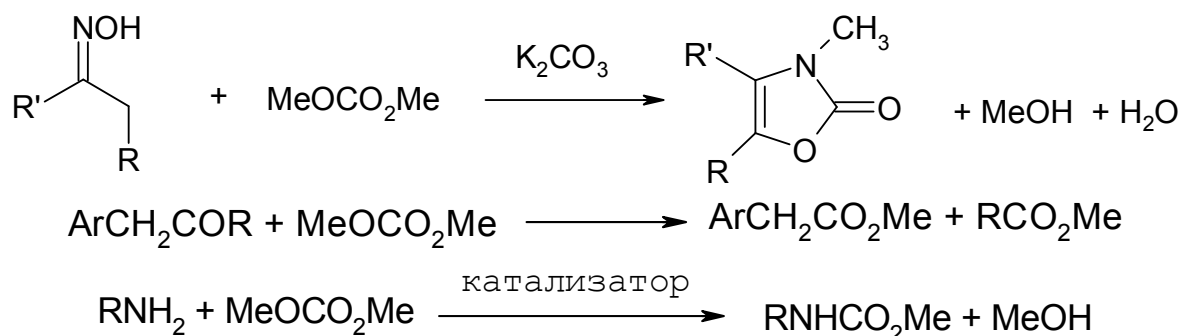


Схема 39. Метоксикарбонилирование оксимов, кетонов и аминов диметилкарбонатом

2.5. Метанол и синтезы на его основе

Метанол, один из основных продуктов многотоннажной химии, широко используется для получения множества ценных химических веществ: формальдегида, сложных эфиров, аминов, растворителей, уксусной кислоты. Мировое производство метанола превышает 20 млн т в год, и спрос на него постоянно растет, что связано с наметившейся тенденцией использовать метанол в новых областях, например для получения высокооктановых бензинов, топлива для электростанций, как сырья для синтеза белка и т.д. [10].

С этапами изучения химии метанола связаны имена величайших химиков. Впервые метанол был обнаружен еще в середине XVII в. Робертом Бойлем при изучении продуктов перегонки дерева, однако в чистом виде метиловый спирт, или древесный, получаемый этим способом, был выделен только через 200 лет: тогда впервые удалось очистить его от примесей сопутствующих веществ, прежде всего уксусной кислоты и ацетона. В 1857 г. Марселен Бертло получил метанол омылением хлористого мети-

ла. Процесс сухой перегонки древесины долгое время оставался, пожалуй, единственным способом производства метанола. Сейчас он полностью вытеснен каталитическим синтезом из оксида углерода и водорода. Получение метанола из синтез-газа впервые было осуществлено в Германии в 1923 г. фирмой BASF. Процесс проводился под давлением 100–300 атм на оксидных цинк-хромовых катализаторах ($\text{ZnO-Cr}_2\text{O}_3$) в интервале температур 320–400 °С, производительность первой промышленной установки доходила до 20 т/сут. Интересно, что в 1927 г. в США был реализован промышленный синтез метанола, основанный не только на монооксиде, но и на диоксиде углерода. В настоящее время в результате развития и усовершенствования процесса получения метанола из синтез-газа используются реакторы большой мощности с производительностью до 2000 т метанола в сутки. Разработаны более активные катализаторы на основе оксидов цинка и меди, которые позволили смягчить условия синтеза – снизить давление до 50–100 атм, а температуру – до 250 °С (схема 40). Реакция является сильно экзотермичной.

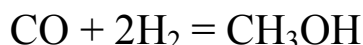


Схема 40. Суммарная реакция образования метанола

Поскольку реакция протекает с уменьшением объема, повышение давления способствует увеличению конверсии синтез-газа. Было предложено несколько механизмов образования метанола. Один из них предполагает ряд последовательных стадий гидрирования хемосорбированного на катализаторе монооксида углерода, при этом образуются промежуточные поверхностные соединения (рис. 18).

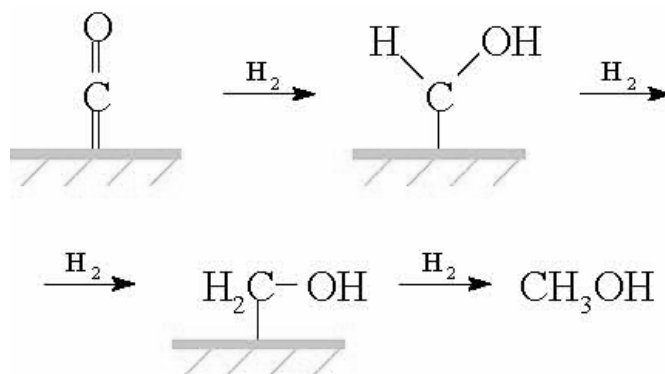


Рис. 18. Образование промежуточных поверхностных соединений монооксида углерода

Второй механизм предполагает образование поверхностного гидрида, внедрение монооксида углерода в связь металл-водород с образованием поверхностного формильного производного, дальнейшее гидрирование которого приводит к образованию гидроксиметиленового производного, аналогичного приведенному в предыдущей схеме.

Согласно третьему механизму, СО внедряется в поверхностный гидроксил, при этом образуются промежуточные соединения, связанные с поверхностью катализатора через кислородный мостик. Последующее гидрирование образующегося формиата и дегидратация приводят к метанолу (рис. 19).

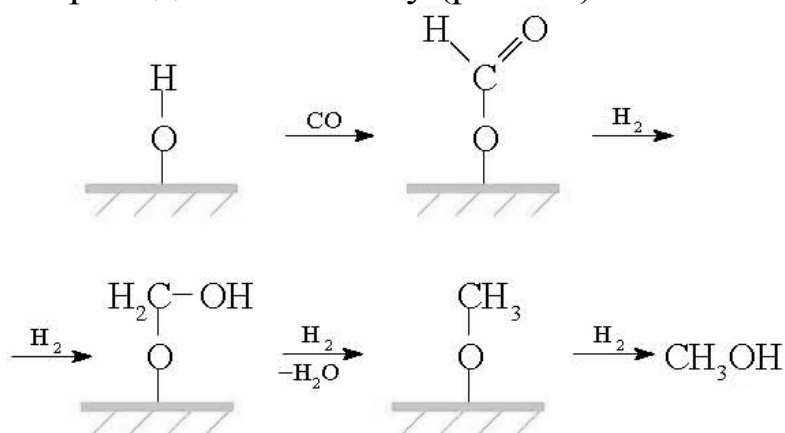


Рис. 19. Образование промежуточных соединений, связанных с поверхностью катализатора через кислородный мостик

Следует отметить еще один экспериментально обоснованный механизм синтеза (А.Я. Розовский), согласно которому метанол образуется при восстановлении диоксида углерода. Монооксид углерода является лишь источником CO_2 (схема 41).

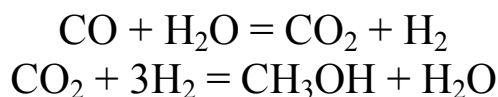


Схема 41. Образование диоксида углерода из монооксида и его участие в синтезе метанола

Как и во многих других случаях, однозначное установление истинных механизмов химических реакций представляет значительную трудность, и до сих пор в синтезе метанола имеются неразгаданные моменты.

Синтезы на основе метанола. На основе метанола может быть получен широкий ассортимент разнообразных классов соединений (рис. 20).

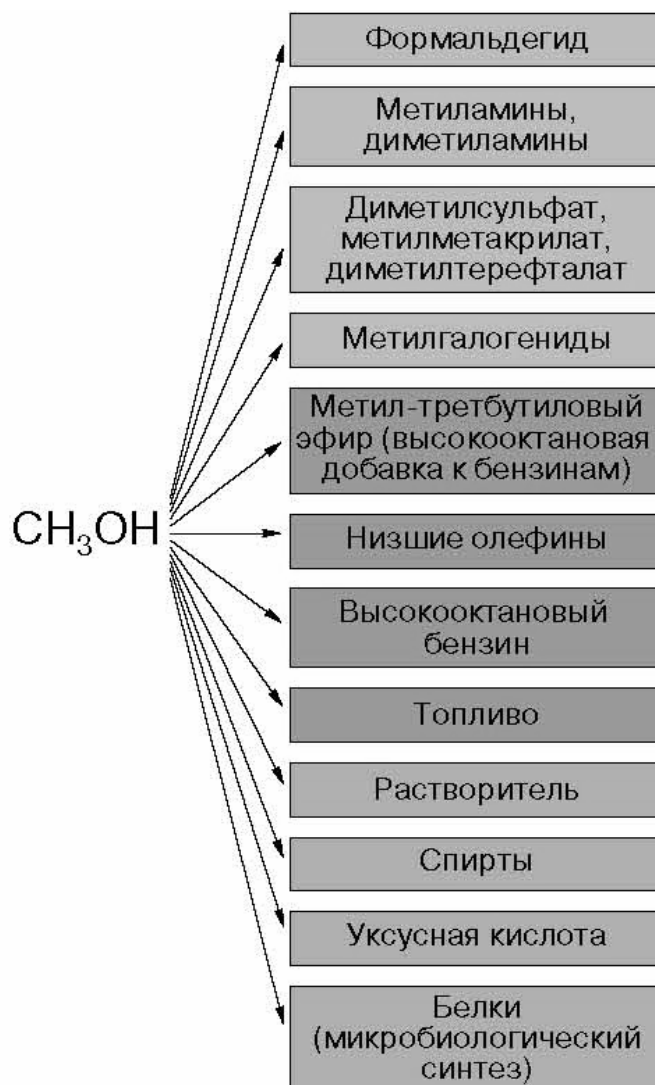


Рис. 20. Применение метанола в органическом синтезе и в качестве добавок к бензину

Значительный рост темпов производства метанола связан, с одной стороны, со все расширяющимися сферами его применения и, с другой – с возрастающим дефицитом природного сырья (нефть, газ).

Получение формальдегида. Более 40 % производимого метанола идет на получение формальдегида. Производство формальдегида в крупных масштабах обусловлено использованием его для получения ценных веществ, прежде всего формальдегидных

смол, находящихся широкое применение в промышленности полимеров: фенолформальдегидных, мочевиноформальдегидных и др. На это расходуется более 60 % производимого формальдегида. Следует упомянуть использование формальдегида в качестве промежуточного вещества для получения изопрена, гексаметилентетрамина (уротропина), пентаэритрита и других ценных продуктов. Переработка метанола в формальдегид осуществляется двумя основными каталитическими способами: окислением его воздухом и дегидрированием (схема 42).

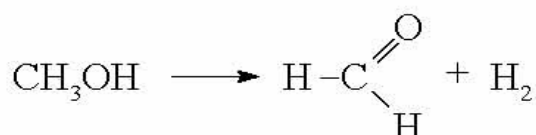
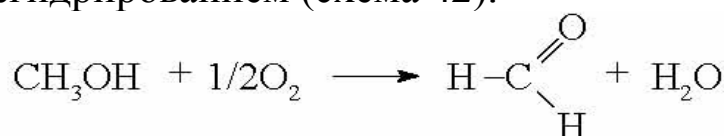


Схема 42. Получение формальдегида из метанола

Окисление метанола в формальдегид проводится с использованием серебряного катализатора при температуре 650 °С и атмосферном давлении. Это хорошо освоенный технологический процесс («BASF»), и 80 % формальдегида получается именно по этому методу. Недавно разработан более перспективный способ, основанный на использовании железо-молибденовых катализаторов. При этом реакция проводится при 300 °С. В обоих процессах степень превращения составляет 99 %. Процесс дегидрирования метанола, осуществленный на цинк-медных катализаторах при 600 °С, пока не получил широкого развития, однако он является очень перспективным, поскольку позволяет получать формальдегид, не содержащий воды.

Уксусная кислота. Уксусная кислота – важнейший химический продукт, который широко используется в промышленности для получения сложных эфиров, мономеров (винилацетат), в пищевой промышленности и т.д. Мировое производство ее достигает 5 млн т в год. Получение уксусной кислоты до недавнего времени базировалось на нефтехимическом сырье [8]. В Уокер-процессе этилен в мягких условиях окисляют кислородом воздуха до ацетальдегида в присутствии каталитической системы PdCl_2

и CuCl_2 . Далее ацетальдегид окисляется до уксусной кислоты (схема 43).

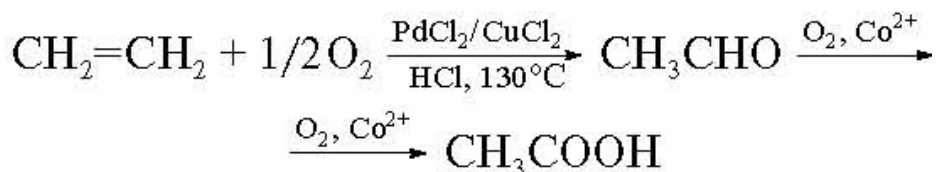


Схема 43. Уокер-процесс получения уксусной кислоты

По другому методу уксусную кислоту получают при окислении н-бутана при температуре 200°C и давлении 50 атм в присутствии кобальтового катализатора.

Изящный Уокер-процесс – один из символов развития нефтехимии – постепенно замещается новыми методами, основанными на использовании угольного сырья. Разработаны способы получения уксусной кислоты из метанола (схема 44).

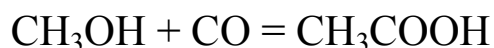


Схема 44. Получение уксусной кислоты из метанола

Эта реакция, имеющая большое промышленное значение, является прекрасным примером, иллюстрирующим успехи гомогенного катализа. Поскольку оба компонента реакции – CH_3OH и CO – могут быть получены из угля, процесс карбонилирования должен стать более экономичным по мере роста цен на нефть. Существуют два промышленных процесса карбонилирования метанола. В более старом методе, разработанном на фирме «BASF», использовали кобальтовый катализатор, условия реакции были жесткими: температура 250°C и давление 500–700 атм. В другом процессе, освоенном фирмой «Monsanto», применяли родиевый катализатор, реакцию проводили при более низких температурах ($150\text{--}200^\circ\text{C}$) и давлении (1–40 атм). Интересна история открытия этого процесса. Ученые компании исследовали гидроформилирование с использованием родийфосфиновых катализаторов. Технический директор нефтехимического отдела предложил использовать этот же катализатор для карбонилирования метанола. Результаты опытов оказались отрицательными, и это связали с трудностью образования связи металл-углерод. Однако, вспомнив лекцию консультанта компании о легком окислительном присое-

динении иодистого метила к металлокомплексам, исследователи решили добавить в реакционную смесь иодный промотор и получили блестящий результат, которому сперва не поверили. Подобное открытие было сделано также учеными конкурирующей компании «Union Carbide», те отстали всего на несколько месяцев. Команда по разработке технологии карбонилирования метанола всего через 5 месяцев интенсивной работы создала промышленный процесс Монсанта, с помощью которого в 1970 г. было получено 150 тыс. т уксусной кислоты. Этот процесс стал предвестником той области науки, которая получила название C_1 -химии.

Механизм карбонилирования был тщательно исследован. Иодистый метил, необходимый для осуществления реакции, получается по уравнению: $CH_3OH + HI = CH_3I + H_2O$.

Каталитический цикл карбонилирования метанола представлен на рис. 21.

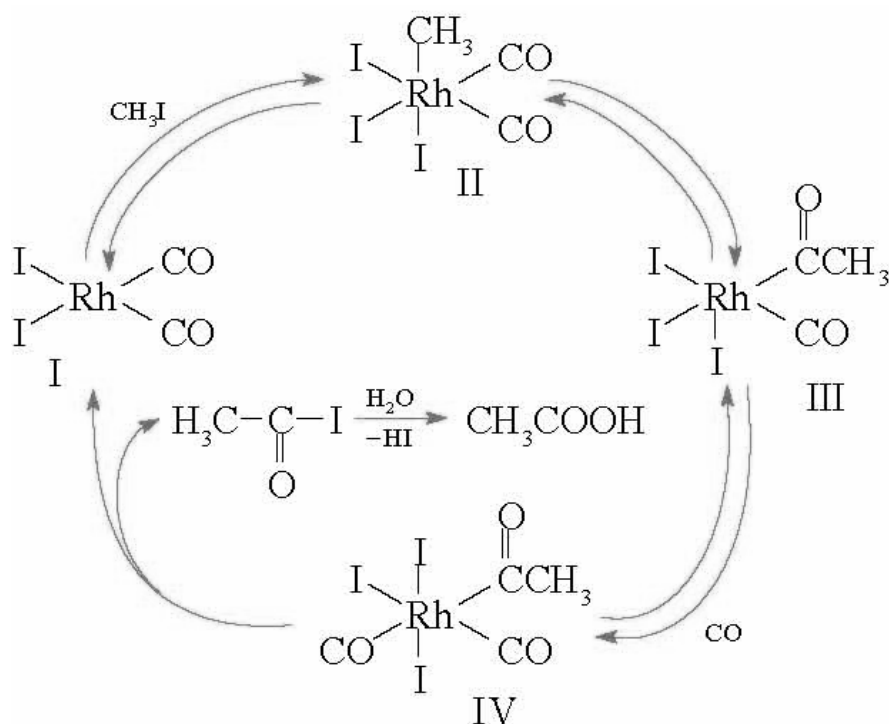


Рис. 21. Каталитический цикл карбонилирования метанола

К плоскоквадратному комплексу $[RhI_2(CO)_2]^-$ (I) окислительно присоединяется иодистый метил с образованием шестикординатного комплекса II, затем в результате внедрения CO по связи метил-родий образуется ацетилродиевый комплекс (III). Восстановительное элиминирование иодангидрида уксусной кис-

лоты регенерирует катализатор, а гидролиз иодангидрида дает уксусную кислоту.

Гомологизация метанола. Гомологизацией называется реакция, в результате которой органическое соединение превращается в свой гомолог путем внедрения метиленовой группы. В 1940 г. впервые была осуществлена катализируемая оксидом кобальта при давлении 600 атм реакция метанола с синтез-газом с образованием в качестве основного продукта этанола (схема 45).

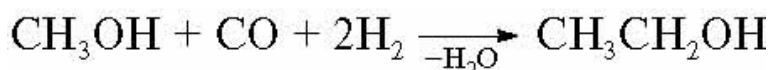


Схема 45. Получение этанола из метанола

Впоследствии эта реакция, названная гомологизацией, вызвала огромный интерес у химиков. Ее привлекательность связана с возможностью получения этилена из угольного сырья по схеме 46.

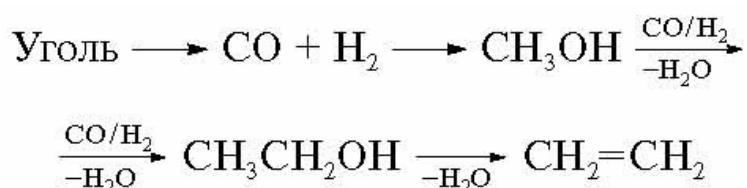


Схема 46. Получение этилена из угля

Применение в качестве катализаторов карбонила кобальта $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ позволило понизить давление до 250 атм, при этом степень превращения метанола составила 70 %, а основной продукт – этанол образовывался с селективностью 40 %. Побочными продуктами реакции являются ацетальдегид и эфиры уксусной кислоты. В дальнейшем были предложены более селективные катализаторы на основе соединений кобальта и рутения с добавками фосфиновых лигандов и было установлено, что реакцию можно ускорить с помощью введения промоторов – иодид-ионов. В настоящее время удалось достичь селективности по этанолу 90 %. Хотя механизм гомологизации до конца не установлен, можно считать, что он близок к механизму карбонилирования метанола.

Метанол как альтернативный энергоноситель. Важнейшей проблемой в настоящее время является поиск альтернативных энергоносителей. Это связано не только с наступающим дефици-

том нефтяного сырья, но и с проблемами экологии. Транспорт потребляет около 40 % нефти, добываемой в мире. Использование углеводородного топлива в двигателях внутреннего сгорания сопровождается выбросами в атмосферу огромного количества вредных веществ: оксидов азота, монооксида углерода и др. Весьма привлекательным представляется возможность использования в качестве моторного топлива спиртов. При этом значительно уменьшаются вредные выбросы. Сама проблема использования спиртов в качестве топлива не нова, и в некоторых европейских странах в 20–30-е гг. XX в. были изданы законы, предписывающие добавление спирта к бензинам.

По некоторым физико-химическим свойствам (теплота сгорания, октановое число и др.) метанол приближается, а по такой важнейшей характеристике, как теплота испарения, даже превосходит лучшие углеводородные топлива. Однако высокая гидрофильность метанола, токсичность, агрессивность по отношению к некоторым металлам, небольшая теплоемкость сдерживают его применение для двигателей внутреннего сгорания. К тому же использование метанола в качестве чистого топлива требует значительного переоборудования двигателей. Более экономичным путем представляется поэтому переработка метанола в бензин. В 1970-е гг. сотрудники фирмы «Mobil» создали новый класс синтетических высококремнеземных цеолитов, названных ZSM-5. Использование этих цеолитов в качестве катализаторов открыло возможность превращения метанола в смесь алифатических и ароматических углеводородов при температуре 350–400 °С и давлении 15 атм. Уникальная структура синтетических цеолитов (определенный размер пор и каналов) ограничивает число атомов углерода в полученной смеси углеводородов до 11 (фракция C₅–C₁₁), и эта смесь выкипает в пределах температур, характерных для бензиновой фракции.

Такой «метанольный» бензин, получаемый в процессе «Mobil», имеет октановое число 92–95 и обладает более высоким качеством по сравнению с бензином, получаемым по методу Фишера-Тропша. Процесс образования бензина из метанола на катализаторе ZSM-5 протекает через стадию дегидратации метанола в диметиловый эфир, который далее превращается в смесь

углеводородов (бензин), состоящую более чем на 50 % из ценных высокоразветвленных парафинов (схема 47).



Схема 47. Получение бензина из метанола

В настоящее время серьезно рассматривается проблема использования метанола в качестве добавок к топливу для энергетических установок. Помимо использования метанола как горючего отметим его применение в качестве сырья для получения высокооктановых добавок к бензину, прежде всего метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ). Добавление небольших количеств этого антидетонатора позволяет использовать бензины без подмешивания к ним такого токсичного вещества, как тетраэтилсвинец. МТБЭ, промышленное производство которого в мире быстро растет, получают взаимодействием метанола с изобутиленом в присутствии кислых катализаторов (схема 48).

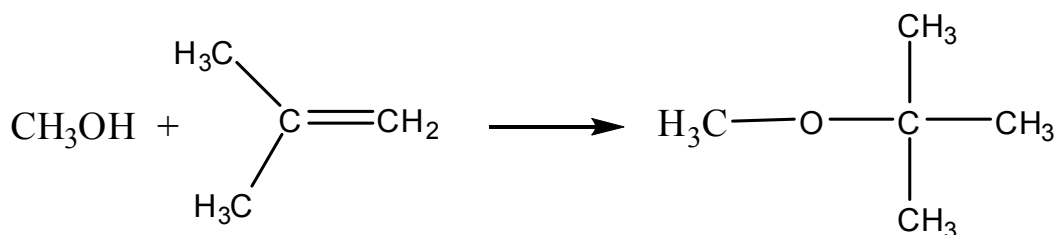


Схема 48. Синтез МТБЭ

Таким образом, в будущем синтез-газ станет основным сырьевым ресурсом химической промышленности. За последние годы в исследованиях в области синтезов на основе СО и Н₂ достигнуты впечатляющие успехи, тем не менее в некоторых случаях разработанные процессы требуют жестких условий – высоких температур и давлений, что ограничивает их широкое промышленное использование. Поэтому крайне актуальной становится задача создания новых активных и селективных катализаторов, позволяющих осуществлять реакции синтез-газа в мягких условиях. Химикам предстоит выполнить огромную работу не только по созданию новых катализаторов, но и по разработке новых процессов, повышающих ресурсо- и энергоотдачу.

2.6. Применение альтернативных условий проведения реакций

Профилактика загрязнений и защита окружающей среды – главные требования в мире возросших потребностей. Синтетическая химия продолжает развивать различные методы с целью получения лучших продуктов с менее разрушительными воздействиями на окружающую среду. Контроль реакционной способности и селективности реакций всегда является центральным предметом в развитии новой методологии органического синтеза. Каждый месяц появляются новые, улучшенные реагенты. Новые реакции или модификации старых реакций разрабатываются для удовлетворения постоянно возрастающего требования селективности в современном синтезе. Обзорные статьи в периодической печати и книгах о новейших реактивах появляются в литературе. В данной главе основное внимание уделяется новым экспериментальным методам, позволяющим улучшить выходы продуктов и уменьшить продолжительность процессов. Будут также рассмотрены новые методы кинетической активации, которые минимизируют расходы энергии, оптимизируя условия реакции.

В большинстве случаев реакцию обеспечивают три компонента (как показано на рис. 22):

- растворитель;
- реагент / катализатор;
- потребляемая энергия.



Рис. 22. Компоненты химической реакции

Следовательно, движение к «зеленым» химическим реакциям должно опираться на изучение этих трех компонентов с точки зрения, главным образом, «рациональной безопасности». Под «рациональной безопасностью» подразумевают:

- использование мягких растворителей или проведение реакции без растворителя;
- использование дополнительных, более эффективных реактивов / катализаторов;
- оптимизация условий реакции при использовании рентабельных, более экологичных, альтернативных процессов.

Роль дополнительных реактивов, растворителей и катализаторов в «зеленых» химических реакциях будет обсуждена в последующих главах.

В этой лекции мы рассмотрим современные методы кинетической активации молекул в химических реакциях. Давление и температура – важные параметры реакции в химических системах. Основное требование: необходимо улавливать и сохранять энергию, необходимую для реакции. Имеется в виду энергия, требуемая как для проведения реакции, так и для охлаждения.

Чтобы минимизировать затраты энергии, делаются попытки усовершенствовать вводимую энергию в химических системах настолько эффективно, насколько возможно. Изучаются методы, исследуются возможные пути использования до сих пор малоиспользуемых форм энергии, так называемых неклассических форм энергии, чтобы оптимизировать продолжительность реакции, выход продукта и избежать вредных побочных продуктов. Исследователи, работающие в этой области, также интересуются энергетическими аспектами при приготовлении исходных веществ и продуктов, а также создания условий реакционных систем (например, поверхностная активация, эмульгирование, гомогенизация, дегазация и т.д.).

На данный момент существует шесть зарегистрированных методов образования молекул в химических реакциях [1, 3], которые могут быть сгруппированы следующим образом:

– *классические методы*, включая:

- термические;
- фотохимические;

- электрохимические;

и *неклассические методы*, которые включают:

- обработку ультразвуком;
- механические;
- микроволновые.

У каждого из этих методов есть свои преимущества и области применения, наряду с его изначальными ограничительными возможностями. Сравнительное исследование этих методов дано в табл. 11.

Что же мы подразумеваем под классическими и неклассическими формами энергии? В классических процессах энергия поступает в систему путем теплопередачи, при помощи электромагнитной радиации в ультрафиолетовом, видимом, или инфракрасном диапазоне; или в форме электрической энергии. С другой стороны, микроволновая радиация, ультразвук и прямое применение механической энергии является примерами использования неклассических форм энергии.

Химические процессы под действием ультразвука. Ультразвук – эффективное и практически безвредное средство активации в синтетической химии, использовался в течение многих десятилетий с различным успехом. Этот метод позволяет не только вводить мощную энергию, что может *увеличить механические эффекты в гетерогенных процессах*, но и, как известно, вызывает новые реакции, приводя к образованию неожиданных химических веществ. *Ультразвук вызывает* уникальное явление *кавитации*, которое в настоящее время является предметом интенсивного исследования и которое уже привело к заставляющим задуматься результатам.

Большинство сегодняшних практиков принимает объяснение, основанное на интерпретации «горячей точки», если это выражение не понимать буквально, а скорее как *«высокоэнергетическое состояние в маленьком объеме»*. «Нужно также напомнить, что только маленькая часть (10^{-3}) звуковой энергии, поглощенной системой, используется для проявления химической активности. Более высокая энергия, низкая частота (16–100 Гц) волн часто связываются с лучшей механической обработкой, а не с химическими эффектами. С использованием высокочастотного ультра-

звука химия получила впечатляющие результаты, прежде всего, по генерированию радикалов. Одна из самых поразительных особенностей химии ультразвука – это создание оптимальных значений температуры реакции. В отличие от классической химии не требуется больше времени для создания более высоких температур, чтобы ускорить процесс. Каждый растворитель имеет уникальные качества. Химия ультразвука в гетерогенных системах является результатом комбинации химических и механических эффектов кавитации.

Реальная выгода использования ультразвука состоит в его уникальной селективности и в повышении реакционной способности. Фактически, гетерогенные реакции – это те реакции, в которых ультразвук, вероятно, будет играть самую важную роль, селективно ускоряя потенциально конкурентоспособные технологические маршруты.

Кроме использования ультразвука в усилении реакционной способности в органических реакциях, его применяют в промышленности в таких процессах как сварка, эмульгирование, дегазация растворителей и распыление. Как показали исследования, ультразвуковое химическое разложение летучих металлоорганических прекурсоров производит наноструктурные материалы различных форм с высокой каталитической активностью. Это оказалось чрезвычайно полезным в синтезе наноструктурных неорганических материалов, включая ряд переходных металлов, сплавов, карбидов, оксидов, сульфидов, а также коллоидных нанометровых кластеров.

Ультразвук, как известно, увеличивает скорость реакции, таким образом, уменьшая продолжительность процесса.

Согласно исследованиям, бромид бензила при взаимодействии с глиноземом, обработанным цианидом калия, дал в качестве продукта бензилцианид под действием ультразвука, в то время как без применения ультразвука, при нагревании реакционной смеси продуктами реакции являются дифенилметаны (схема 49). Эта работа была первым экспериментальным исследованием по ультразвуковой активации, вызывающей специфическую реакционную способность. Дальнейшие исследования в этой области выявили следующие факты:

- реакции, активированные ультразвуком, протекают через образование радикалов или ион-радикалов в качестве промежуточных соединений;
- ионные реакции, главным образом, не подвергаются влиянию ультразвука.

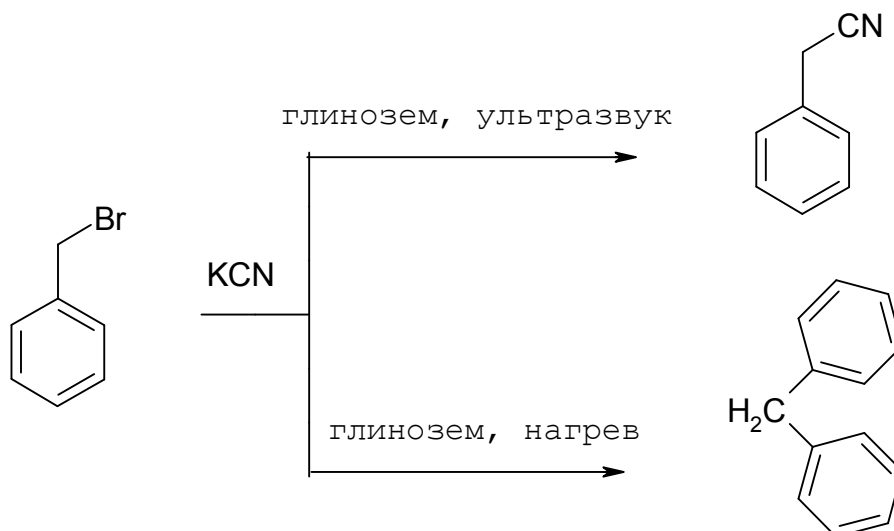
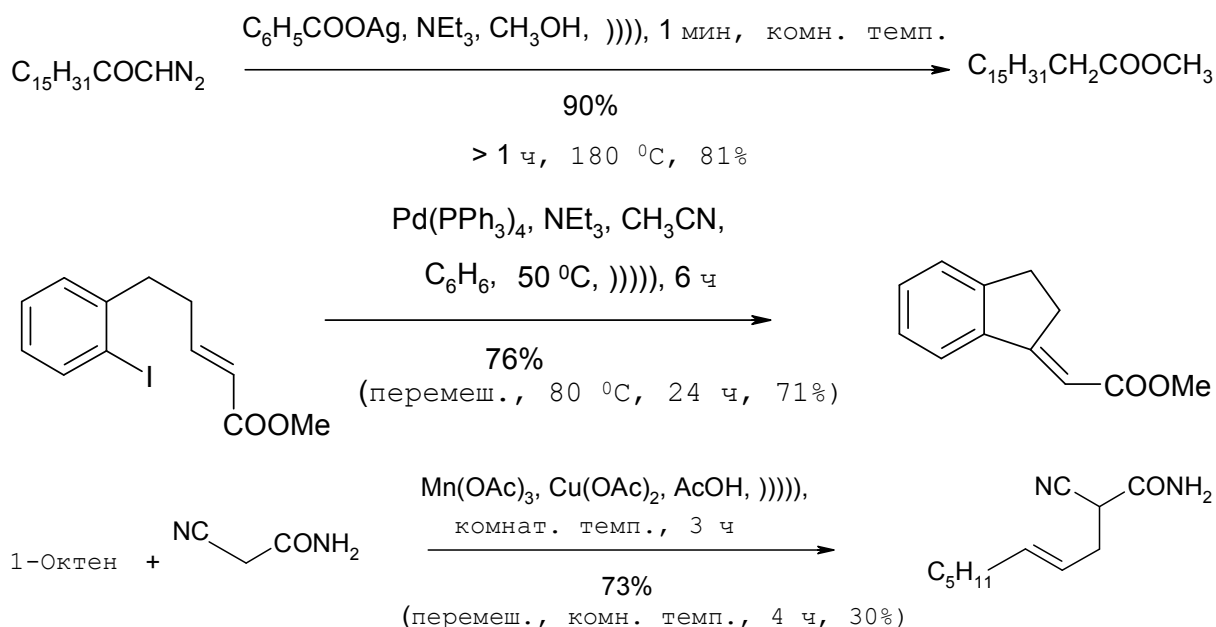
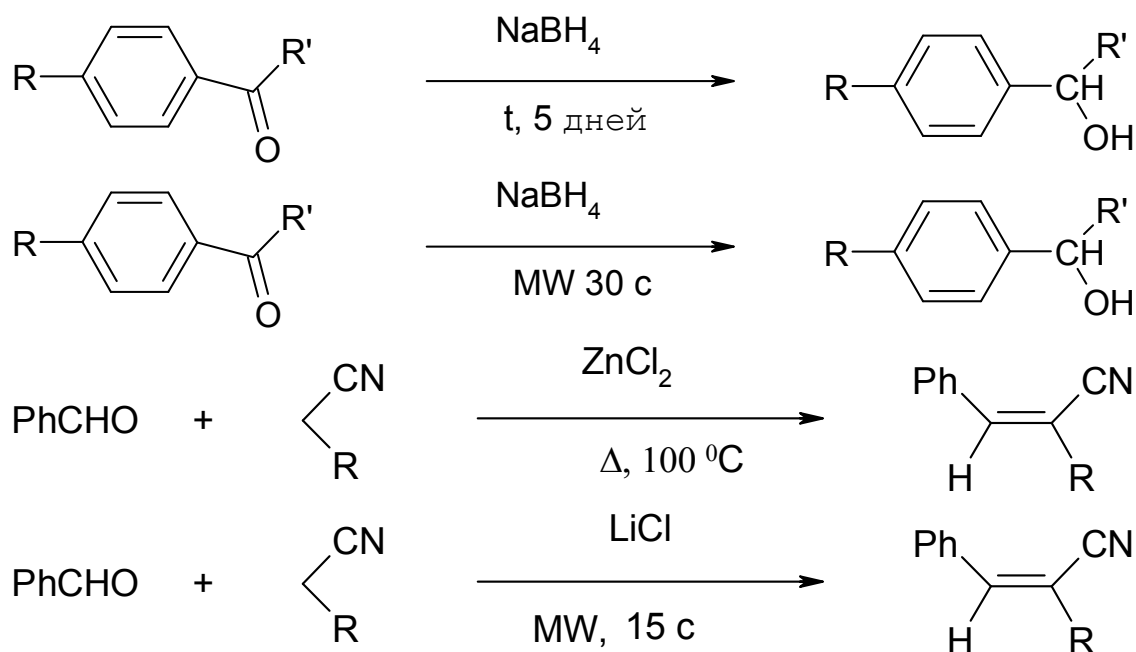


Схема 49. Два направления реакции бензилбромида с цианидом калия

Сравнение некоторых термических реакций и реакций под действием ультразвука:



Сравнение некоторых термических реакций и реакций, протекающих под действием микроволнового облучения:



Использование микроволн в синтезе. Для синтетической химии 1986 был важным годом в использовании микроволновых устройств. С этого года многочисленные синтезы, инициируемые микроволнами, были выполнены в лабораторном масштабе. Наиболее важным результатом было значительное сокращение времени реакции, при условии использования микроволн вместо классических методов введения энергии. Нежелательные побочные реакции могут часто подавляться, а также возможно проведение процесса в отсутствии растворителей. Применение микроволнового излучения (МВИ) является одним из перспективных нетрадиционных способов воздействия на вещество. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что применение микроволнового нагрева в научно-исследовательских целях и на опытных установках позволяет интенсифицировать химические процессы, повысить их селективность, а также осуществить превращения, недоступные при использовании традиционных способов нагрева. Создание и распространение специализированной микроволновой техники, оснащенной современными средствами контроля и регулировки параметров процессов, дает возможность осуществлять органический синтез на более качественном уровне.

Таблица 11

Классические и неклассические пути кинетической активации химических реакций

Способ активации	Термический	Фотохимический	Электрохимический	Ультразвуковой	Микроволновой	Механический
	Конвекционный ток	Электронное возбуждение	Перенос электрона на электроде	Кавитация	Дипольная флуктуация	Механический
<i>Применимость:</i> твердые реактанты	нет	нет	не подходит	подходит	наиболее подходит	наиболее подходит
жидкости	наиболее подходит	наиболее подходит	наиболее подходит	наиболее подходит	нет	не подходит
паста	нет	подходит	не подходит	подходит	идеально подходит	не подходит
<i>Относительная длительность реакции</i>	длительная	длительная	средняя	короткая	очень короткая	средняя
<i>Оборудование для промышленного использования</i>	разработано очень хорошо	разработано очень хорошо	необходимость усовершенствования	необходимость усовершенствования	необходимость усовершенствования	хорошо разработано
<i>Используемые растворители</i>	все	прозрачные растворители к требуемому свету	преимущественно сухие простые эфиры	кроме галогенсодержащих растворителей	преимущественно в отсутствии растворителей	без растворителя
<i>Обычный выход продукта</i>	средний	от низкого до среднего	средний	хороший	очень хороший	средний

В химической области впервые МВИ нашло свое применение в 1970-е гг. для осуществления процесса пробоподготовки различных природных и синтетических образцов к анализам: обезвоживания, «мокрого сжигания» и др. Для этих целей рядом зарубежных (PROLABO, MILESTONE, CEM corp.), а затем и отечественных фирм стало производиться микроволновое оборудование: дайджесты, микроволновые печи для работы при повышенном и атмосферном давлении, системы для экстракции.

Для нагрева реакционных смесей органических соединений сначала использовали бытовые микроволновые печи. Несмотря на огромные трудности, связанные с приспособлением бытовой печи к условиям химического эксперимента, многим исследователям удалось обнаружить положительный эффект воздействия микроволн, проявляющийся в значительном уменьшении времени протекания реакции. Однако микроволновая бытовая печь не отвечает требованиям безопасности, что подтверждают частые случаи взрывов реакционных сосудов, находящихся под давлением, возгорание реакционных смесей, поломки магнетронов и печей, утечка излучения в окружающую среду. Несмотря на использование бытовой техники и различных «кустарных» приспособлений, были выявлены основные закономерности протекания реакций в поле МВИ.

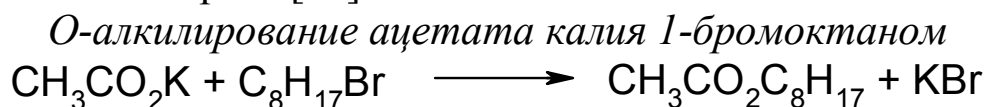
Позднее в Австралии были сконструированы микроволновые установки периодического и непрерывного действия, предназначенные непосредственно для проведения органических реакций, ставшие, по словам самих авторов, хорошим аппаратным дополнением к оснащению химической лаборатории. Применение этих установок исключает многие недостатки бытовых печей. Они оснащены современными средствами контроля и регулировки параметров процесса, позволяют проводить реакции при повышенном и атмосферном давлении, обеспечивают безопасность работы. На этих установках было проведено множество синтезов в течение нескольких минут с получением высокого выхода целевых продуктов.

В настоящее время с применением микроволнового нагрева исследованы различные типы реакций, получено множество экспериментальных данных, однако окончательно механизм влияния МВИ на органические молекулы еще не выяснен. Существующие

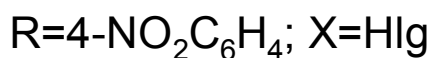
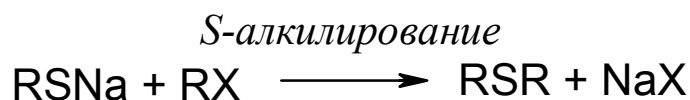
взгляды на причины ускорения реакций в поле МВИ неоднозначны. Часто в литературе встречаются противоречивые сведения об одних и тех же реакциях. Причины этого в сложности измерения температуры в высокочастотном электрическом поле в отсутствие специального оборудования, различные режимы работы микроволновых печей (мономодовый, мультимодовый), цикличность их работы, что негативно сказывается на воспроизводимости результатов экспериментов.

Определенными причинами ускорения химических реакций являются как растяжение внутримолекулярных связей и увеличение числа соударений реагирующих молекул под действием на диполи высокочастотного электрического поля, так и объемный тепловой эффект. Несомненный эффект дает проведение реакций в закрытой микроволновой системе, где наряду с объемным тепловым эффектом имеет место повышенная температура и давление. Известно также, что нагрев в микроволновом поле происходит настолько быстро, что возможен перегрев растворителя выше температуры кипения более чем на 26 °С. На настоящем этапе исследований в микроволновой химии важно определить оптимальные условия проведения микроволновых синтезов для получения максимального выхода целевых продуктов и провести корректные кинетические расчеты параметров уравнения Аррениуса при проведении реакций с применением микроволнового и термического нагрева в сопоставимых условиях с тем, чтобы определить истинное влияние МВИ на скорость химических реакций.

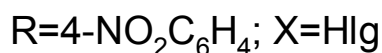
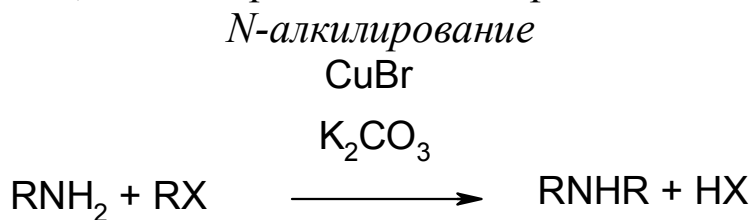
Рассмотрим примеры превращений, успешно осуществленных с применением микроволнового нагрева, классифицированные по типам реакций со сравнением результатов реакций при термическом нагреве [11].



Выход октилацетата при термическом нагреве (100 °С, 5 ч) с использованием в качестве носителя Al_2O_3 составил 93%, с использованием SiO_2 – 69,5 %; при микроволновом нагреве (600 Вт, 10 мин.) 91 и 82 % соответственно.

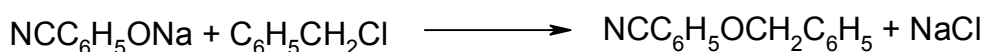


Реакцию проводили при атмосферном давлении. Идентичный выход 4-динитродифенилсульфида 30 % получен за 30 с микроволнового и за 2,5 мин. термического нагрева.



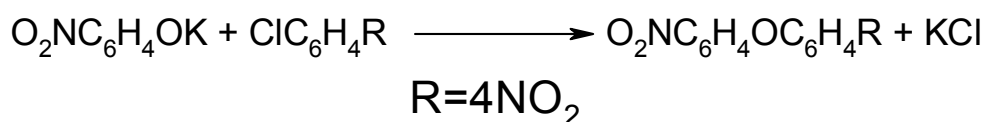
МВИ: 30 мин., выход 4,4'-динитродифениламина – 68 %. Термический нагрев: 2 ч, 40 %.

Бензилирование 4-цианфеноксида натрия бензилхлоридом



Продолжительность процесса при микроволновом нагреве в закрытой системе сокращается в 240 раз. Найдено, что применение тефлонового сосуда меньшего объема с тем же количеством реагентов позволяет сократить продолжительность реакции в 1240 раз по сравнению с классическим способом и получить 4-цианфенилбензиловый эфир с выходом 65 %. Поскольку давление в реакционном сосуде обратно пропорционально его объему, то скорость реакции возрастает с уменьшением объема сосуда.

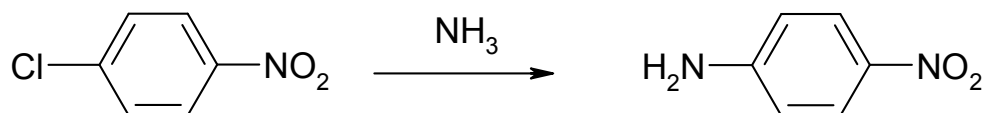
O-арилирование



МВИ: открытая система, 180 °С, 2 ч, выход динитрофенилоксида – 75 %.

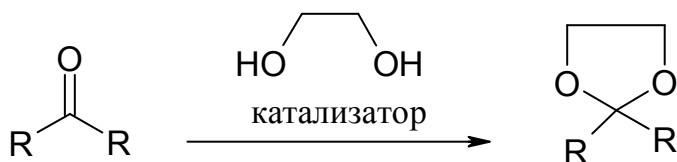
Термический нагрев: 220 °С, 28 ч, выход 97 %.

N-арилирование (аминирование)



Выход 4-нитроанилина за 10 ч термического нагрева составил 95 %, за 1 ч микроволнового нагрева – 93 % (180 °С). Поскольку реакцию под воздействием МВИ проводили в пирексовых трубках без контроля температуры и давления, то для предотвращения взрывов трубок, связанных с избыточным давлением в них, процесс нагрева (2–2,5 мин.) чередовали с охлаждением (15–20 мин.).

Синтез 1,3-диоксоланов



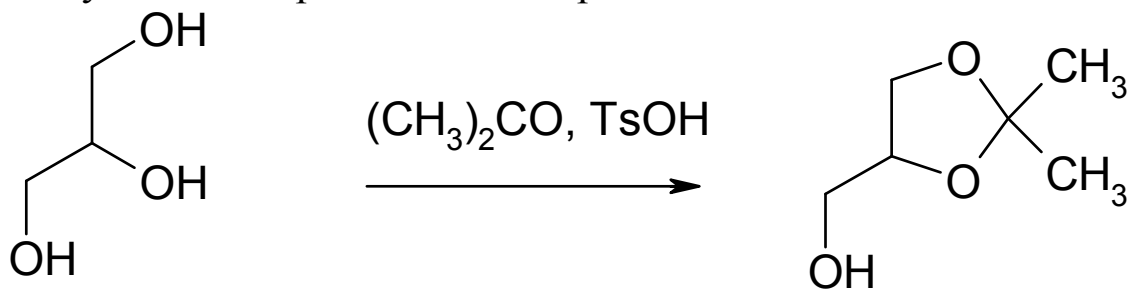
$\text{R}=\text{PhCH}_2\text{CHO}$, PhCHO , $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$

Проведен синтез ряда 1,3-диоксоланов конденсацией этиленгликоля с кетонами и альдегидами с использованием нескольких видов кислых катализаторов. Получены высокие выходы диоксоланов (86–97 %). Время реакций в условиях микроволнового нагрева составляет 2 мин., тогда как термический синтез идет в течение нескольких часов с азеотропным отделением воды.

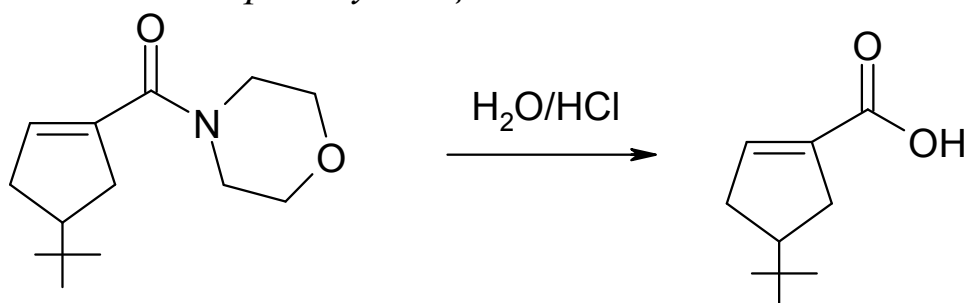
Синтез изопропилиденглицерина

(2,2-диметил-4-гидроксиметилендиоксолана-1,3)

Идентичный выход целевого продукта 84 % был получен за 1,2 мин. нагрева в непрерывном микроволновом реакторе и за 24 ч в условиях термического нагрева.

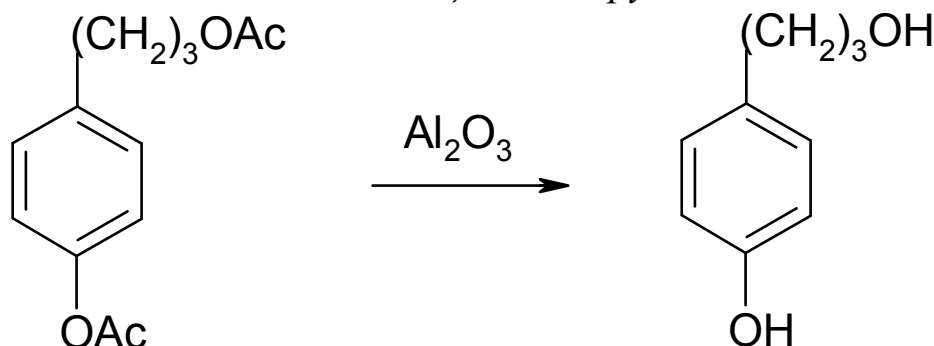


Синтез 4-трет-бутилциклопентеновой кислоты



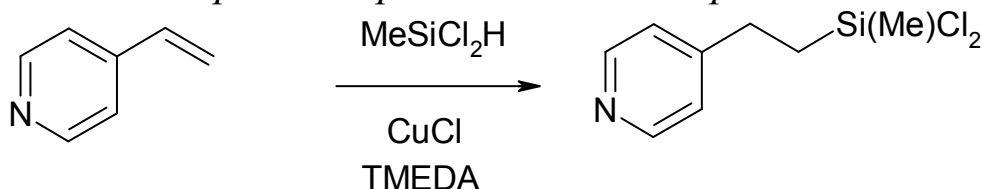
МВИ: (закрытая система), 10 мин., выход 4-третбутилциклопентеновой кислоты – 70 %. Термический нагрев: 4 ч, 48 %.

Снятие защитных групп



Продолжительность реакции при микроволновом нагреве – 2,5 мин., при термическом – 40 ч.

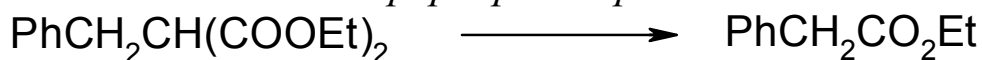
Гидросилилирование 4-винилпиридина



МВИ: 10 мин., выход 4-[этилен-2-(дихлорметилсилил)]-пиридина 71 %.

Термический нагрев: 16 ч, 50 %.

Синтез этилового эфира фенилпропановой кислоты

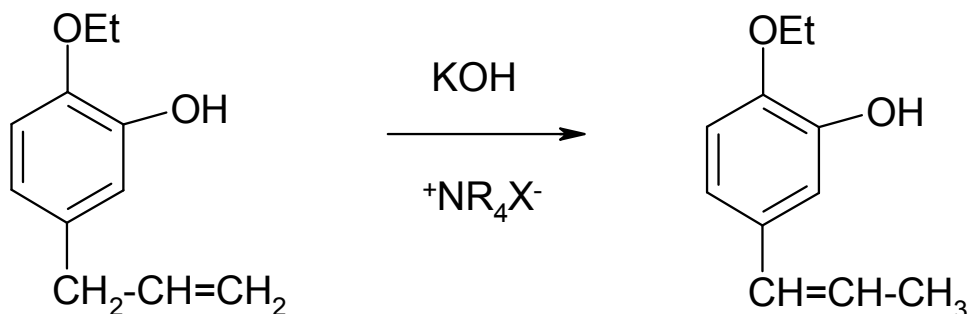


МВИ: мультимодовый режим, 600 Вт, 10 мин., выход этилового эфира фенилпропановой кислоты 50 %; мономодовый режим, 60 Вт, 10 мин., 96 %.

На этом и следующем примерах показана эффективность применения мономодового режима: более высокий выход целе-

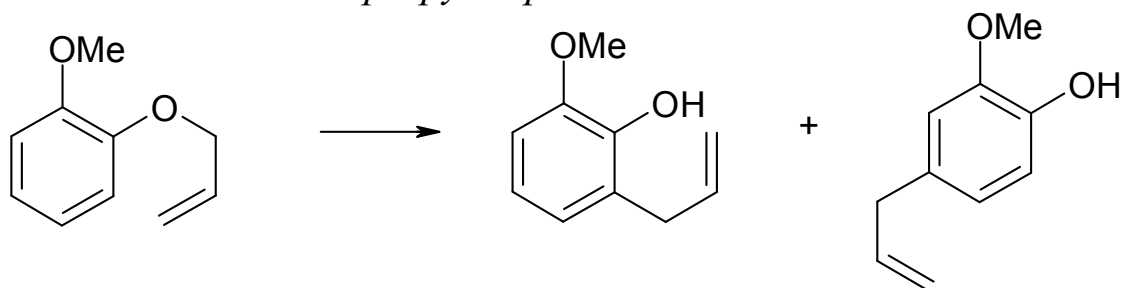
вого продукта при низких энергозатратах. Термический нагрев: 4 ч, 90 %.

*Изомеризация 2-этоксипропен-2-илфенола
в 2-этоксипропен-1-илфенол*



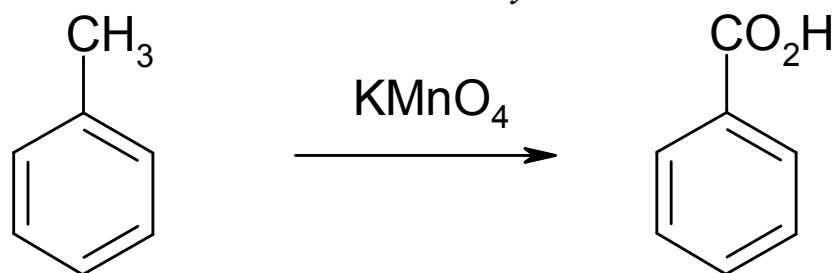
МВИ: мультимодовый режим, 600 Вт, 3 мин., выход 2-этоксипропен-1-илфенола 65 %; мономодовый режим, 60 Вт, 10 мин., 94 %.

Перегруппировка Кляйзена



МВИ: 90 с, суммарный выход *мета*- и *пара*изомеров 2-оксиметилпропенилфенола – 87 %. Термический нагрев: 12 мин., 92 %.

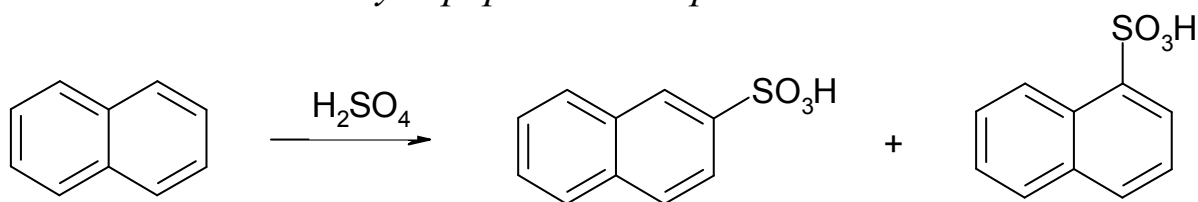
Окисление толуола



МВИ, закрытая система: 5 мин., выход бензойной кислоты 40 %. Термический нагрев: 25 мин., 40 %.

При проведении реакции окисления толуола в открытой системе не найдено влияния МВИ на скорость реакции и выход бензойной кислоты.

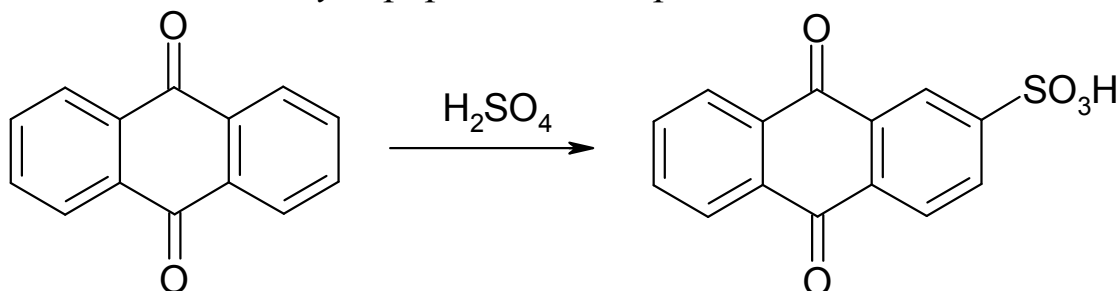
Сульфирование нафталина



МВИ: 160 °С, 3 мин., суммарный выход нафталинсульфоновых кислот – 92,5 %.

Термический нагрев: 163 °С, 4 ч, 78 %. Аналогичные результаты получены авторами [31].

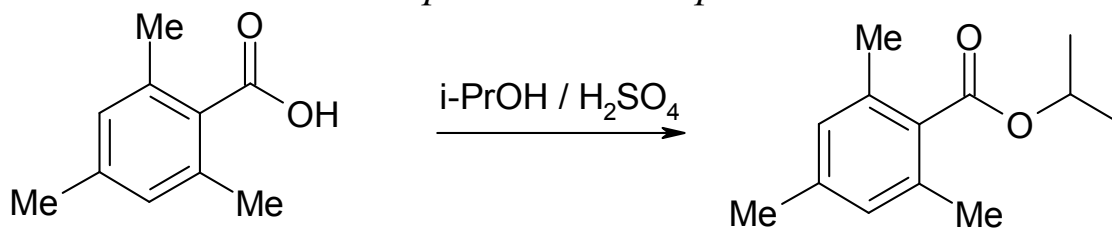
Сульфирование антрахинона



МВИ: 170 °С, 6 мин.

Выход антрахинон-2-сульфоновой кислоты 54 %. Термический нагрев: 110–135 °С, 7 ч, 49 %.

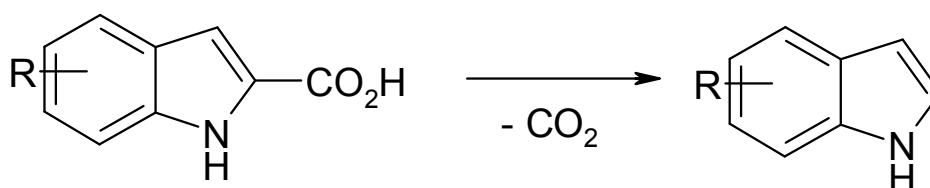
Этерификация мезитойной (триметилбензойной) кислоты изопропиловым спиртом



МВИ (закрытая система): 148 °С, 1 ч, выход изопропилмезитата 56 %.

Термический нагрев: 28 ч, менее 3 % конверсии мезитойной кислоты.

Синтез замещенных и незамещенных индолов

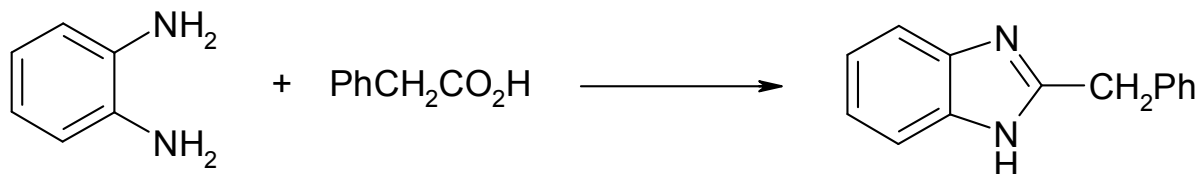


$\text{R}=\text{H}, 4\text{-MeO}, 5\text{-MeO}, 6\text{-MeO}, 5\text{-F}, 6\text{-F}$

МВИ: (закрытая система), 12 мин., выход индолов 91–100 % (в зависимости от вида заместителя).

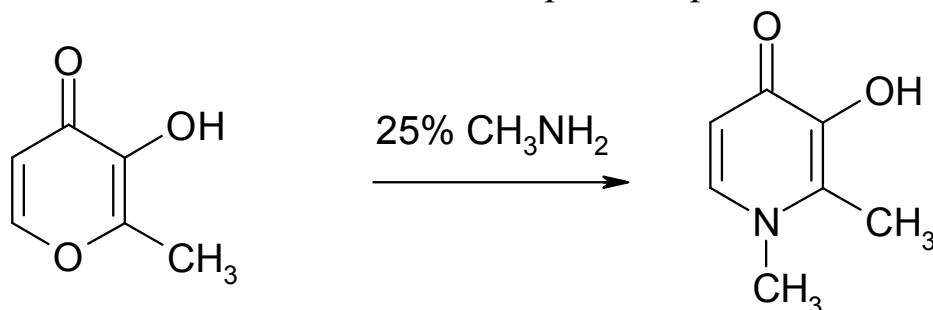
Термический нагрев: 24 мин., 53–65 %.

Синтез 2-бензилбензимидазола



МВИ: 7 мин., выход 2-бензилбензимидазола 79 %. Термический нагрев: 4 ч, 57 %. Применение микроволнового нагрева в этом случае позволяет значительно уменьшить смолообразование.

Синтез 1,2-диметил-3-гидроксипирид-4-она



МВИ: закрытая система, 1,3 мин., выход 1,2-диметил-3-гидроксипирид-4-она 65 %. Термический нагрев: 6 ч, 50 %.

Многие реакции, такие как этерификации, реакции Дильса-Альдера, гидролиза, а также производство неорганических пигментов, были исследованы в последние годы. Кроме очевидных преимуществ использования микроволн в химических синтезах, микроволновые технологии были исследованы в качестве альтернативной экономически выгодной энергии. Высока вероятность применения микроволновой активации химических реакций в экологически рациональном извлечении загрязнителей из загрязненной почвы, или в разложении биомассы путем брожения.

2.7. Общая характеристика фотохимических реакций. Фотоинициированные синтезы и перспективы их использования. Электрохимические процессы синтеза органических веществ

Фотохимические реакции – это реакции, протекающие под действием света [12]. Поглощение фотона с длиной волны $\sim 100\text{--}1500$ нм, чему соответствует энергия $0,8\text{--}12,4$ эВ ($80\text{--}1200$ кДж/моль), вызывает квантовый переход молекулы вещества из основного электронного состояния в одно из возбужденных состояний или фотоионизацию – отщепление электрона и образование катион-радикала. Возбужденные состояния молекул имеют отличную от основного состояния электронную структуру и, как правило, более высокую реакционную способность.

Молекулы вступают в химические реакции, первичные продукты которых чаще всего оказываются нестабильными. Конечные продукты фотохимических реакций появляются в результате обычных термических реакций, которые протекают либо непосредственно с участием первичных частиц, либо как ряд последовательных химических превращений.

Как правило, для молекул с четным числом электронов при фотовозбуждении первоначально образуется возбужденное синглетное состояние (с мультиплетностью, равной 1). Фотохимическая реакция обычно протекает из нижнего возбужденного синглетного состояния или из триплетного состояния (мультиплетность 3), которое получается из возбужденного синглетного состояния путем интеркомбинационной конверсии (изменения спина одного из электронов).

С химическими реакциями возбужденных молекул конкурируют фотофизические процессы: испускание фотона (флуоресценция или фосфоресценция), внутренняя и интеркомбинационная конверсия в нижележащие электронные состояния (триплетное или основное). Вследствие этих процессов времена жизни возбужденных синглетных состояний обычно не превышают $10^{-8}\text{--}10^{-9}$ с. Триплетные состояния в жидких растворах обычно «гибнут» в результате безызлучательного перехода и дезактивации (тушения) примесями (например, кислородом); времена их жизни не превышают 10^{-5} с. В «жестких» средах (замороженных

растворах, полимерных матрицах), где процессы дезактивации замедляются, времена жизни триплетных состояний могут достигать десятка секунд.

Квантовый выход Φ первичного продукта фотохимической реакции, образующегося из какого-либо возбужденного состояния, равен отношению скорости этой фотохимической реакции к сумме скоростей всех фотофизических и фотохимических процессов гибели этого возбужденного состояния. Поскольку такие процессы могут быть как мономолекулярными, так и бимолекулярными, сумму их скоростей выражают через суммеконстант скорости k_i – мономолекулярных (для реакций первого порядка) и псевдомономолекулярных (для реакций второго порядка) процессов, при условии, что для бимолекулярных превращений концентрация $[X]$ реагента в основном электронном состоянии гораздо больше концентрации возбужденных молекул. Если ϕ – квантовый выход молекул в возбужденном состоянии (как правило, $\phi = 1$ для возбужденных синглетных состояний и $\phi \leq 1$ для триплетных состояний), k_r – константа скорости рассматриваемой фотохимической реакции, то

$$\Phi = \phi k_r [X] / \sum_i k_i$$

Суммарный выход конечного продукта равен произведению выходов всех продуктов в ряду последовательных химических превращений, предшествующих образованию конечного продукта. В случае цепных реакций выход конечного продукта может значительно (иногда на несколько порядков) превышать единицу.

Существует и другое определение квантового выхода – как отношение числа молекул, участвующих в фотохимическом или фотофизическом процессе, к числу поглощенных фотонов. От квантового выхода следует отличать квантовую эффективность – отношение скорости процесса к скорости образования возбужденного состояния, из которого протекает данный процесс. Квантовый выход и квантовая эффективность равны для процессов, происходящих из синглетного возбужденного состояния.

Механизмы фотохимических реакций. Большинство фотохимических реакций протекает из термализованных самых нижних возбужденных состояний соответствующей мультиплетности

(правило Каши). Это обусловлено чрезвычайно высокой скоростью термализации – установления термического равновесия в результате перераспределения избыточной колебательной энергии между различными степенями свободы возбужденных молекул и средой, а также высокой скоростью внутренней конверсии – переходов из высших возбужденных состояний в низшие возбужденные состояния той же мультиплетности, которая значительно превышает скорость большинства химических реакций и процессов испускания. Для таких фотохимических реакций квантовый выход не зависит от энергии поглощаемого фотона (длины волны возбуждающего света). Однако существуют также фотохимические реакции, протекающие из нерелаксированных возбужденных состояний, непосредственно образующихся при поглощении фотона. Таковы, например, некоторые реакции диссоциации и изомеризации. При этом химическая реакция конкурирует не с испусканием фотона или дезактивацией возбужденного состояния, а с его релаксацией в состояние, из которого возможен переход с флуоресценцией или фосфоресценцией. Квантовый выход таких реакций не зависит от времени жизни флуоресцентного или фосфоресцентного состояния, но зависит от энергии возбуждения.

Существует два принципиально различных типа первичных реакций фотовозбужденных молекул. При адиабатических фотохимических реакциях электронное возбуждение в элементарном химическом акте сохраняется, реакция полностью протекает на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) возбужденного электронного состояния и первичный продукт получается в возбужденном состоянии. При диабатических первичных реакциях электронное возбуждение в первичном химическом акте теряется, происходит переход с ППЭ возбужденного состояния на ППЭ основного состояния и первичный продукт сразу же получается невозбужденным. В некоторых случаях и адиабатические реакции могут приводить к основному состоянию продукта, если ППЭ основного и возбужденного состояний в области координаты реакции, соответствующей первичному продукту, оказываются вырожденными (например, при фотодиссоциации молекулы на атомы или радикалы).

Теория переходного состояния, на которой основано большинство используемых в химии концепций реакционной способности молекул в термических реакциях применима строго лишь к адиабатическим фотохимическим реакциям. Адиабатические фотохимические реакции целесообразно рассматривать с позиций теории безызлучательных переходов, однако она пока недостаточно развита, особенно для сложных молекул. Наличие конкурирующих физических процессов потери энергии электронного возбуждения, константы скорости которых даже для изолированных молекул очень велики и могут в ряде случаев достигать 10^{10} с^{-1} и более, осложняет механизм фотохимических реакций.

Способность фотовозбужденных молекул к химическому взаимодействию определяется не столько значениями констант скорости соответствующих химических реакций, сколько соотношением скоростей реакции и конкурирующих с ней физических процессов деградации энергии электронного возбуждения. При взаимодействии возбужденных молекул с какими-либо реагентами, помимо процессов потери энергии возбуждения, присутствующих самим возбужденным молекулам, возникают новые, часто еще более эффективные пути деградации энергии, обусловленные появлением дополнительных степеней свободы молекулы в реакционном комплексе и получившие название индуцированной дезактивации.

Для рассмотрения химической активности возбужденных молекул привлекают как «статические» представления об электронной структуре, так и «динамические» характеристики, то есть изменения в элементарном химическом акте тех или иных параметров (сохранение орбитальной симметрии, мультиплетности, изменение энергии Гиббса, энергии локализации и др.).

Для фотохимических реакций наиболее перспективны динамические подходы, поскольку они позволяют учитывать специфику конкретных процессов и в ряде случаев совместно рассматривать химические превращения и конкурирующие с ним процессы деградации энергии возбуждения. Реакции возбужденных молекул с этой точки зрения разделяют на разрешенные и запрещенные (по мультиплетности, орбитальной симметрии и др.). Например, при нарушении орбитальной симметрии на пути реакции возникает значительный потенциальный барьер, высота ко-

торого непосредственно не связана с энергетикой реакции. Скорость таких фотохимических реакций может сильно изменяться даже при слабых изменениях структуры и симметрии молекул реагентов. Аналогично, для фотохимических реакций, связанных с изменением мультиплетности реагирующих частиц, весьма существенны факторы, влияющие на спиновые взаимодействия; эти факторы определяют вероятность интеркомбинационной конверсии, к ним относится, в частности, наличие в реагирующих молекулах или в среде тяжелых атомов парамагнитных частиц, а также внешнего магнитного поля.

Для адиабатических и диабатических фотохимических реакций, разрешенных правилами отбора (например, для фотопереноса протона, фотопереноса электрона, отрыва атома водорода и др.), наблюдаются однотипные зависимости констант скорости от изменения энергии Гиббса в первичном фотохимическом акте. Так, для переноса электрона между возбужденной молекулой и донором электрона зависимость энергии Гиббса активации ΔG^\ddagger от энергии Гиббса переноса электрона ΔG^0 описывается уравнением:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G^0/2 + [(\Delta G_0^\ddagger)^2 + (\Delta G^0/2)^2]^{1/2},$$

где ΔG_0^\ddagger – эмпирический параметр, соответствующий энергии активации изоэнергетической реакции (~ 20 кДж/моль). Для нахождения ΔG^0 реакций возбужденных молекул используют цикл Ферстера, согласно которому в случае адиабатических реакций энтальпия реакции $\Delta H^{0\ddagger}$ в возбужденном состоянии меньше энтальпии реакции ΔH^0 в основном состоянии на величину разности энергий возбуждения исходной молекулы E^* и первичного продукта $E^{*'}.$ Значения E^* и $E^{*'}$ легко определить из экспериментальных спектральных данных или расчетом. Для диабатических фотохимических реакций, где первичный продукт образуется непосредственно в основном состоянии, $\Delta E^{*'}$ опускают. В большинстве случаев полагают, что энтропии реакций в основном и возбужденном состояниях примерно одинаковы и записывают аналогичное уравнение для ΔG^{0*} , которое позволяет вычислять константы равновесия и энергетику фотохимических реакций из возбужденных состояний.

При классификации фотохимических реакций, помимо общепринятых признаков – по типам разрываемых и образуемых связей, важное значение имеют механизмы разрыва и образования связей.

Основные типы фотохимических реакций. Фотодиссоциация – распад молекулы по какой-либо связи на радикалы, атомы или ионы, например (схема 50).

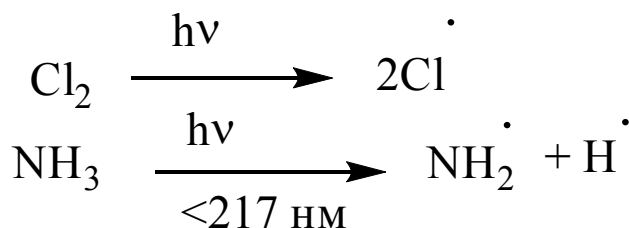


Схема 50. Образование радикалов

Фотодиссоциация происходит при отталкивательном (диссоциативном) типе ППЭ возбужденных состояний молекул. В оптических спектрах поглощения для переходов в «диссоциативные» состояния характерны сплошные полосы. Фотодиссоциация типична для таких возбужденных состояний, в которых электрон находится на разрыхляющей s^* -орбитали. Существуют реакции, когда первичный продукт образуется в возбужденном состоянии (схема 51).

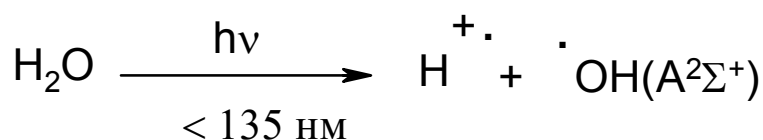


Схема 51. Образование первичного продукта в возбужденном состоянии

В конденсированных средах первичные продукты фотодиссоциации оказываются в «клетке», образованной частицами растворителя, и могут рекомбинировать с образованием исходных молекул, что приводит к существенному снижению квантового выхода по сравнению с фотохимическими реакциями в газовой фазе, где выход часто близок к единице. Фотодиссоциация – первичная стадия многих реакций замещения, стадия инициирования в цепных реакциях.

Преддиссоциация – разновидность фотодиссоциации, при которой после поглощения фотона молекула первоначально оказывается в стабильном возбужденном состоянии, а из него перехо-

дит в диссоциативное возбужденное состояние, например как показано на схеме 52.

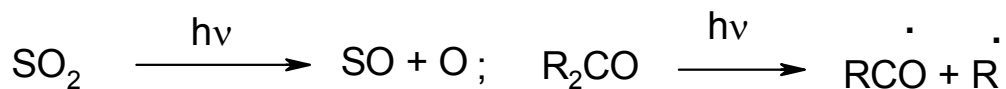


Схема 52. Примеры преддиссоциации

Фотодиссоциация может протекать гомолитически либо гетеролитически. Из реакций гетеролитической фотодиссоциации наиболее важны фотопротолитические реакции (связанные с гетеролитическим разрывом связи элемент – водород). Известны также многочисленные реакции гетеролитической фотодиссоциации по другим связям, в частности С-С, например, в лейкооснованиях – триарилметановых и некоторых других красителях (схема 53).



Схема 53. Гетеролитическая фотодиссоциация триарилцианометана

Некоторые из таких фотохимических реакций могут протекать адиабатически с образованием возбужденных ионов красителей. Первоначально образующиеся карбкатионы могут взаимодействовать с нуклеофилами, приводя в конечном итоге к продуктам нуклеофильного замещения. Широко распространена гетеролитическая диссоциация в координационных соединениях, также приводящая, в конце концов, к замещению лигандов.

Распад (отщепление, фрагментация) – разложение на молекулярные фрагменты, сопровождающиеся перегруппировкой связей (схема 54).

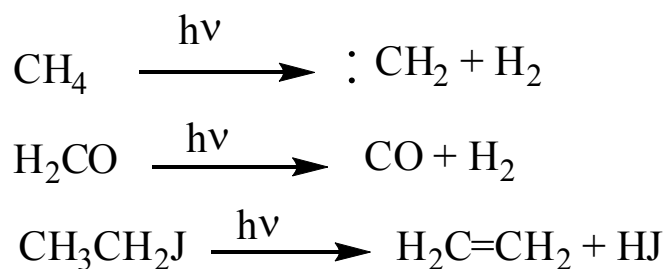
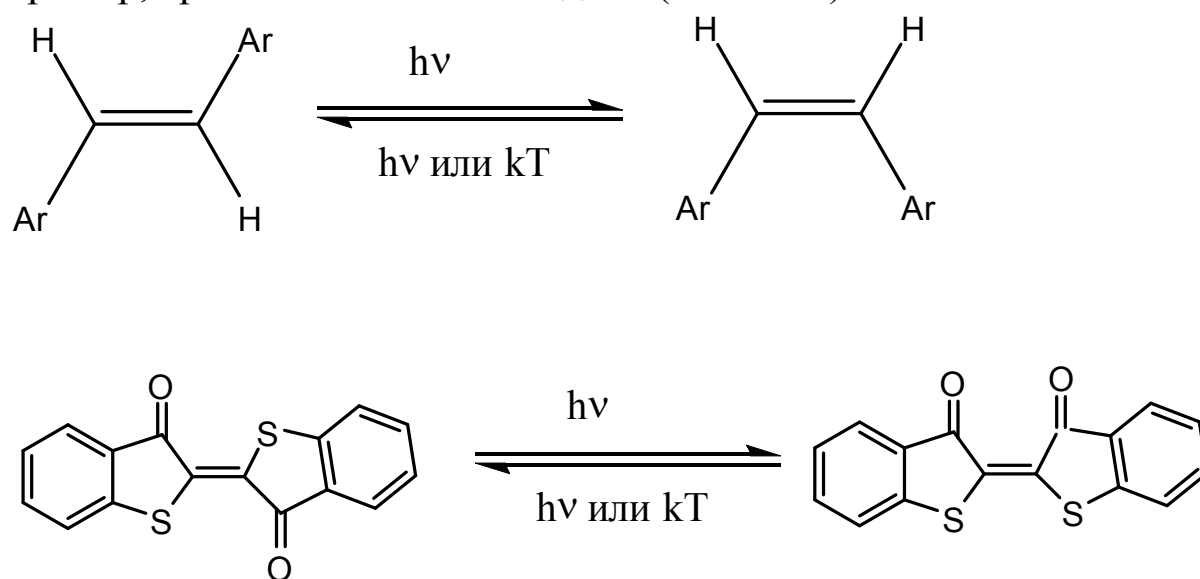


Схема 54. Перегруппировка связей при распаде на молекулярные фрагменты

Разрыв и перегруппировка связей обычно происходят синхронно при движении системы частиц по соответствующей сложной формы ППЭ возбужденного состояния. Такие реакции подчиняются правилам отбора для согласованных реакций (правила Вудворда – Хофмана). Правило сохранения орбитальной симметрии разрешает для возбужденных состояний, в отличие от основного состояния, реакции, протекающие через четырехцентровые переходные состояния. Для таких реакций характерно слабое влияние конденсированной фазы и присутствия добавок, в частности акцепторов радикалов, на квантовый выход.

Фотоизомеризация. В зависимости от характера изомеризации различают стереоизомеризацию, таутомерные превращения, перегруппировки. Широко распространены процессы *цис-транс*- и *транс-цис-фотоизомеризации* непредельных соединений, например, арилэтиленов и тиюиндиго (схема 55).



T – абсолютная температура, k – постоянная Больцмана

Схема 55. Фотоизомеризация арилэтиленов и тиюиндиго

Эти фотохимические реакции обусловлены тем, что минимумы на ППЭ возбужденных состояний, в отличие от ППЭ основного состояния, часто соответствуют ортогональной, а не планарной конфигурации молекулы.

Практическое применение в качестве фотохромных систем находит фотоизомеризация *орто*-нитроароматических соединений и спиропиранов в мероцианины (схема 56).

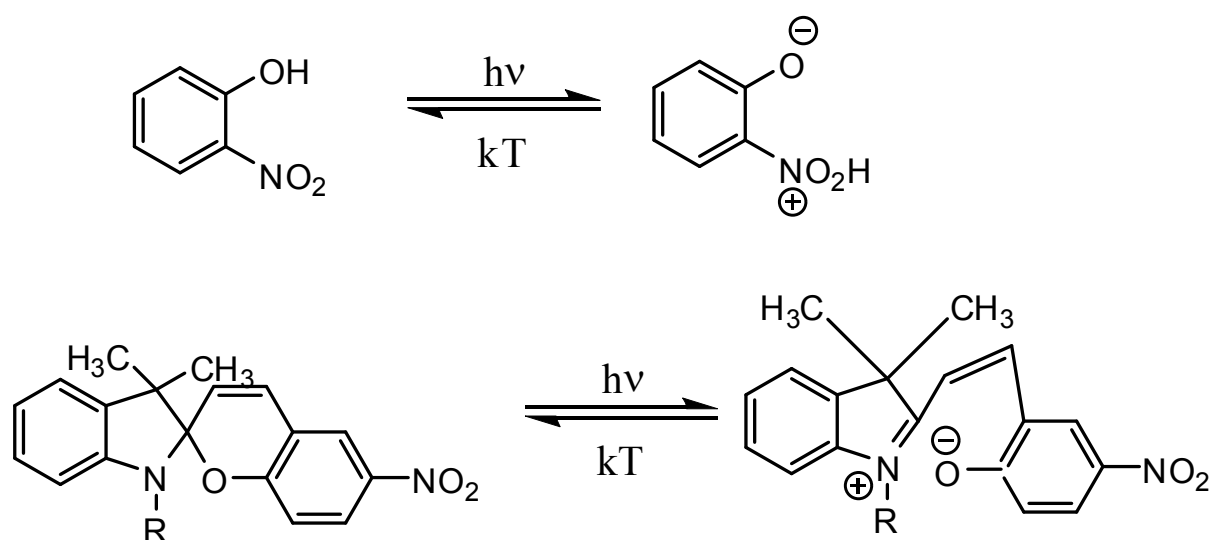


Схема 56. Фотоионизация некоторых соединений

Широко распространены *фотоперегруппировки* в ряду ароматических и циклических непредельных соединений, например, бензола и его производных – в бензвален, фульвен, так называемый дьюаровский бензол и призман (рис. 23).

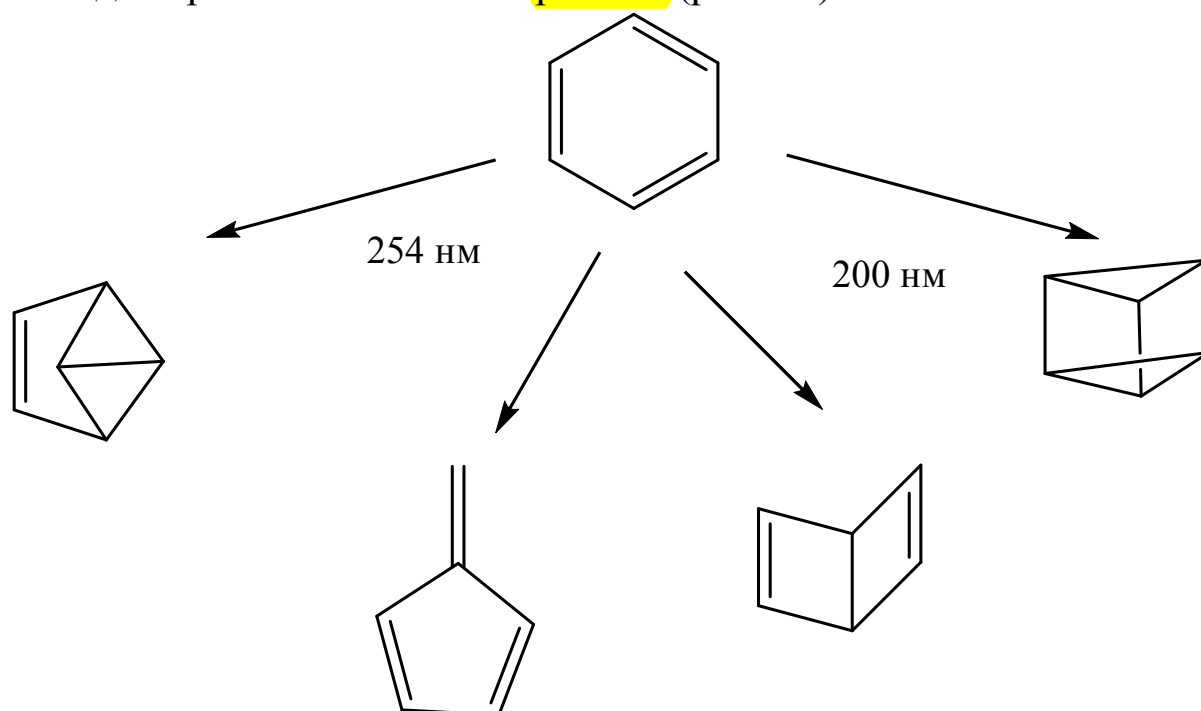


Рис. 23. Фотоперегруппировки бензола

Окислительно-восстановительные фотохимические реакции. В основе большинства из них лежит фотоперенос электрона. Образующиеся в первичной стадии ион-радикалы вступают в дальнейшие превращения, давая продукты окисления или восстанов-

ления. Например, при взаимодействии дурухинона с донорами электрона (аминами, спиртами) под действием света первоначально образуются семихиноновые анион-радикалы, диспропорционирование которых дает хинон и гидрохинон. Подобным образом происходит фотовосстановление красителей (акридиновых, оксазиновых, тиазиновых) до лейкоформ. Аналогично из ароматических углеводородов RH в присутствии доноров электрона D получаются анион-радикалы, которые в протонных растворителях присоединяют протон и дают, в конце концов, продукты диспропорционирования, рекомбинации и т.п. (схема 57).

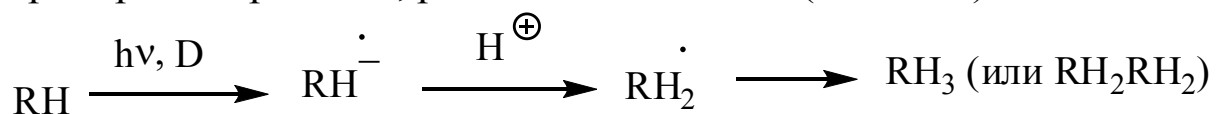


Схема 57. Образование анион-радикалов и их дальнейшие превращения

В координационных соединениях часто наблюдается фотоперенос электрона между центральным ионом и лигандом, что приводит к образованию окисленной и восстановленной форм, как показано, например, на схеме 58.

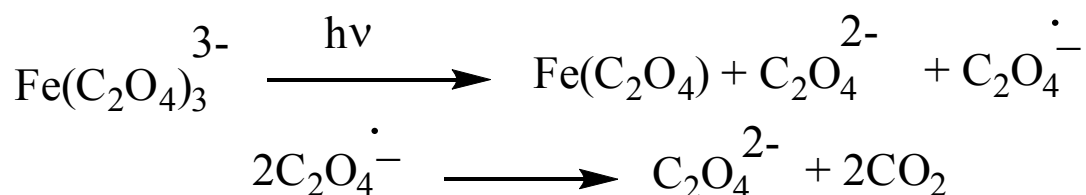


Схема 58. Образование окисленной и восстановленной форм в результате фотопереноса электрона между центральным ионом и лигандом

Перенос электрона может происходить не только при взаимодействии возбужденных молекул с донором или акцептором электрона, но и путем прямой фотоионизации молекул. Для фотоионизации требуется, чтобы энергия фотона превышала потенциал ионизации, что обычно существенно больше, чем для возбуждения молекулы. В конденсированной фазе энергия, необходимая для фотоионизации, понижается по сравнению с газовой фазой на 1–2 эВ вследствие поляризации среды образующимися ионами. При фотоионизации (например, аминов в замороженных растворах) оптическими и радиоспектроскопическими методами наблюдается образование их катион-радикалов. Электрон перво-

начально сольватируется растворителем, а затем присоединяется к какому-либо акцептору, присутствующему в растворе.

Фотовосстановление и фотоокисление могут протекать и не через стадии фотопереноса электрона. Так, фотовосстановление карбонильных, гетероциклических и нитроароматических соединений происходит путем отрыва $n\pi^*$ -возбужденными состояниями этих молекул атома Н от растворителя и дальнейших превращений образующихся радикалов (схема 59)

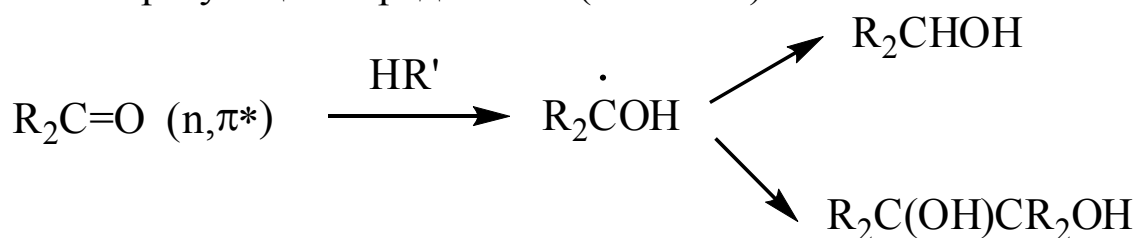


Схема 59. Фотовосстановление карбонильных соединений

Фотоокисление кислородом часто протекает путем фотосенсибилизированного превращения молекулярного кислорода, основное состояние которого является триплетным, в синглетное ($^1\Delta_g$) состояние. Синглетный кислород легко присоединяется по кратным связям и внедряется, например, по связи С-Н (схема 60).

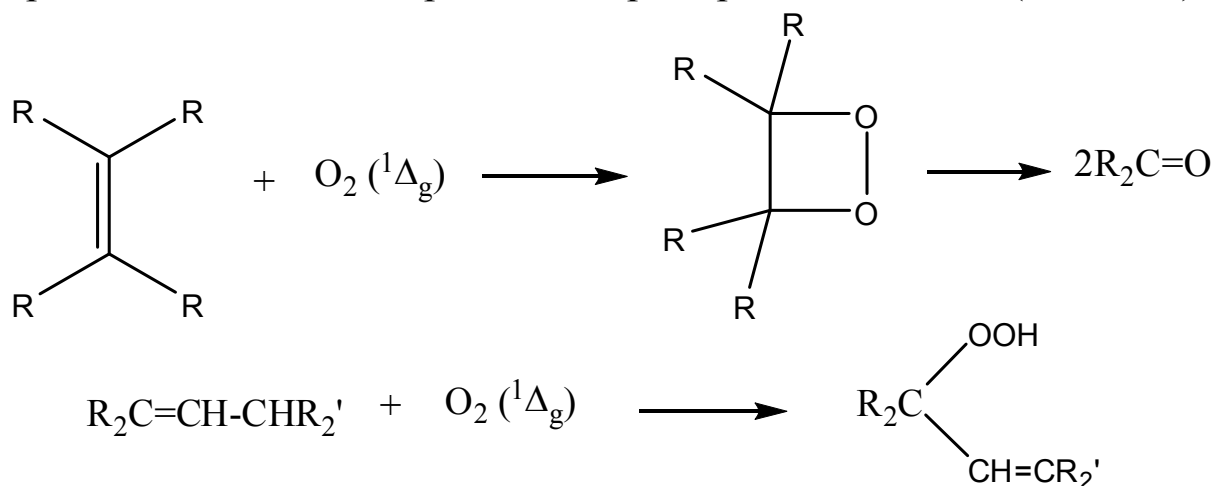


Схема 60. Фотоокисление алкенов с участием синглетного кислорода

Присоединение к возбужденным молекулам различных реагентов характерно для многих ненасыщенных соединений. Такие фотохимические реакции обычно протекают по синхронному механизму и подчиняются соответствующим правилам отбора (по

мультиплетности, орбитальной симметрии и др.). Типичные примеры таких реакций показаны на схеме 61.

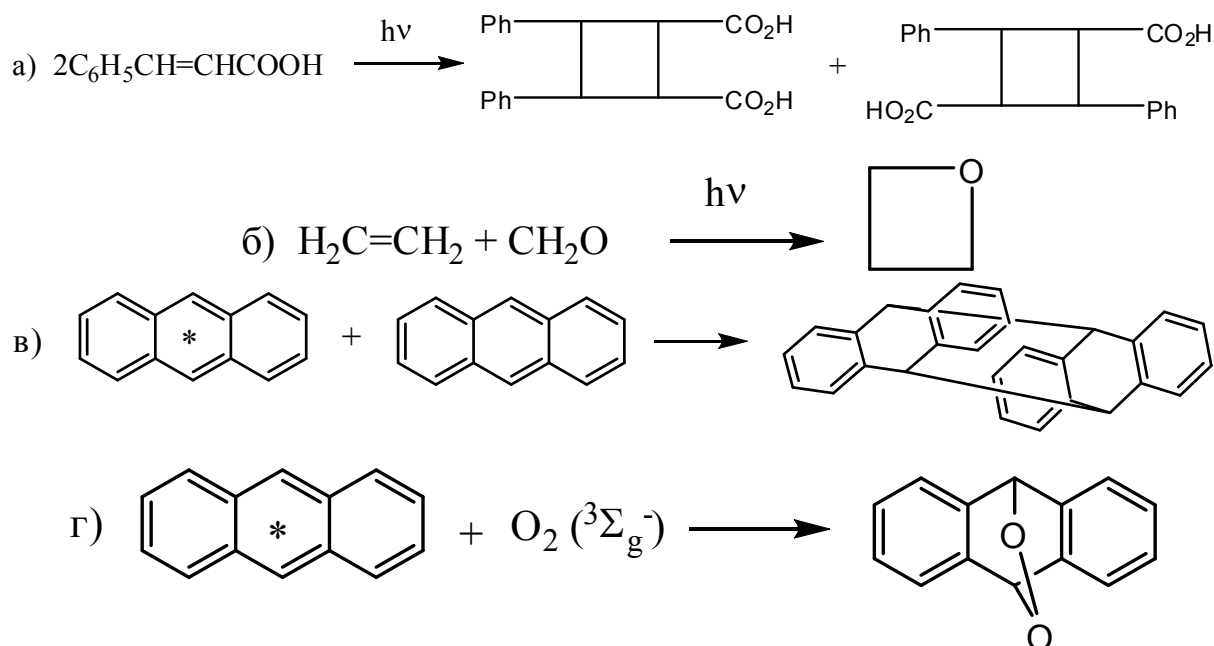


Схема 61. Образование циклобутановых соединений (а), оксетанов (б), фотодимеризация (в), образование оксидов ароматических соединений (г)

Известны процессы фотоприсоединения, протекающие по радикальному (иногда цепному) механизму (схема 62).

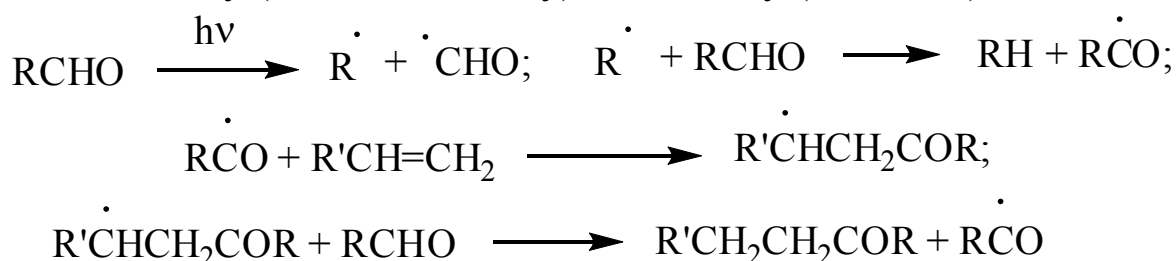


Схема 62. Цепной механизм фотоприсоединения

Отрыв атомов (гомолитический) возбужденными молекулами от реагента (или растворителя) характерен для возбужденных состояний, имеющих неспаренный электрон на несвязывающей орбитали (например, для n, π^* -состояний карбонильных и гетероциклических соединений) (схема 63).

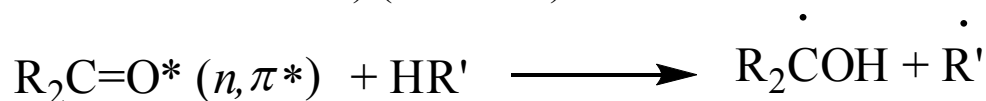


Схема 63. Отрыв атома водорода карбонильным соединением в возбужденном состоянии

Первично образующиеся радикалы вступают во вторичные реакции рекомбинации или диспропорционирования, что приводит к стабильным конечным продуктам (в данном примере пинаконам или спиртам – продуктам восстановления исходного кетона). Причиной такого химического поведения возбужденных n, π^* -состояний является сходство их электронной структуры со структурой радикалов. Для радикальных реакций типичны линейные зависимости логарифма константы скорости отрыва от энергии разрываемой связи.

Внутримолекулярные реакции отрыва атома водорода характерны для карбонильных соединений с достаточно длинными (более двух атомов углерода) заместителями (схема 64).

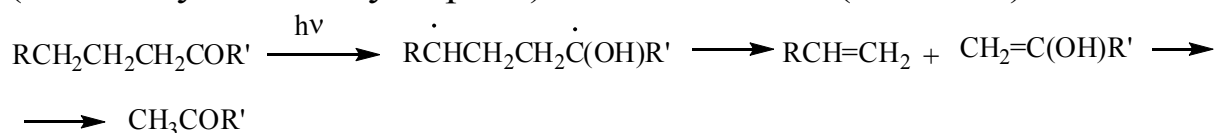


Схема 64. Внутримолекулярные реакции отрыва атома водорода

Промежуточный бирадикал распадается на два непредельных фрагмента – олефин и енол, последний затем изомеризуется в кетон. Эта реакция носит название реакции Норриша типа II, в отличие от реакции Норриша типа I, заключающейся в фотодиссоциации (преддиссоциации) по связям, примыкающим к карбонильной группе (схема 65).

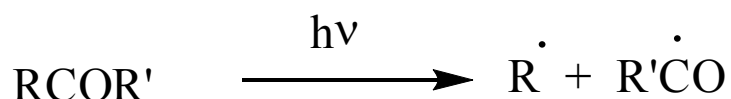


Схема 65. Фотодиссоциация по связи, расположенной рядом с карбонилом

Образующийся в реакции Норриша типа II промежуточный бирадикал может не только распадаться, но и циклизироваться, приводя к образованию замещенного циклобутанола.

Широко распространены также реакции присоединения протона к некоторым основаниям, например, акридину, у которого при переходе в возбужденное состояние значительно увеличивается основность (схема 66).

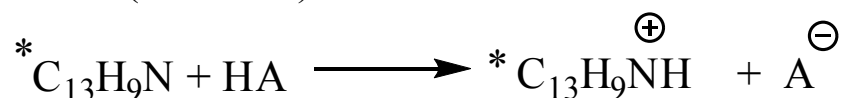


Схема 66. Присоединение протона к акридину в возбужденном состоянии

Фотохимические процессы относят к «зеленым» процессам, поскольку являются высокоэффективными процессами получения сложно построенных органических соединений.

Электрохимический синтез органических веществ. За последние полтора десятилетия существенно возрос интерес к электрохимическим превращениям органических веществ. Число исследований, посвященных этим вопросам, стало резко возрастать. Увеличилась и расширилась сама область применения электрохимических методов исследования. Если первые исследователи ставили перед собой сугубо препаративные задачи, то сейчас электрохимические методы все шире используются для изучения реакционной способности органических веществ, явлений их адсорбции на электродах, генерирования нестабильных радикалов и ион-радикалов, исследования механизма каталитических процессов.

Традиционным химическим технологиям присущи многие недостатки: образование большого количества сильно загрязненных сточных вод ($43 \text{ м}^3/\text{т}$); накопление значительного количества трудноутилизируемых отходов минеральных солей (800 кг/т), а также сложность создания унифицированных производств с быстрой сменой ассортимента производимых малотоннажных продуктов, обусловленная разнообразием необходимых окислителей или восстановителей. Эти недостатки приводят к серьезным экологическим последствиям.

Перспективным направлением снижения отрицательного воздействия химической промышленности на окружающую среду является разработка производств на основе электрохимических процессов, позволяющих отказаться от применения химических окислителей и восстановителей, существенно сократить или полностью исключить образование отходов минеральных солей, более эффективно использовать исходное сырье и материалы.

Замена химических стадий на электрохимические в процессах синтеза органических веществ позволяет:

- разрабатывать унифицированные технологические схемы производства различных веществ (вследствие универсальности окислителя и восстановителя – электрический ток);
- селективно осуществлять процесс, благодаря возможности установления требуемого значения потенциала электрода;

- снизить количество сточных вод и отходов за счет создания технологий с замкнутым циклом водопользования и исключения химических окислителей или восстановителей.

Электродный процесс состоит из нескольких стадий [13]. В упрощенном виде это – подача реагирующего вещества (деполяризатора) к поверхности электрода, собственно электрохимическая реакция (перенос электронов) и отвод продуктов реакции от поверхности электрода в объем электролита. Электродные процессы с участием органических соединений часто включают чисто химические стадии в объеме раствора. Вслед за химической стадией у поверхности электродов или в объеме раствора вновь образовавшиеся вещества могут опять вступать в электрохимическую реакцию. Следует отметить, что в электрохимическую реакцию вступают не только ионы, имеющие заряд, противоположный заряду электрода, но и нейтральные молекулы и даже ионы, имеющие тот же самый заряд, что и электрод и, казалось бы, отталкивающиеся от него. Однако в этих случаях массоперенос – подход электрохимически активных частиц к поверхности электрода и удаление от нее продуктов реакции – осуществляется не за счет миграции (движение под действием электрических зарядов), а за счет диффузии и конвекции (приведение раствора в движение относительно электрода каким-либо способом – перемешиванием, вращением или вибрацией самого электрода, периодически изменением его объема, как в случае капельного ртутного электрода).

Таким образом, основным процессом на поверхности электрода является обмен электронами. В случае органических соединений «чистый» перенос – явление крайне редкое. Как правило, происходят более или менее сложные реакции, которые предшествуют актам переноса заряда, сопровождают их, или включаются между ними. Эти сопряженные химические процессы и определяют большое разнообразие органических электрохимических процессов.

Для изучения электрохимических процессов обычно используют зависимости плотности тока от потенциала ($i - E$), которые получают с применением трехэлектродной ячейки. Электрод сравнения, потенциал которого относительно раствора не зависит

от числа и свойств его компонентов и плотности тока, протекающего между двумя другими электродами. Рабочий электрод, на котором протекает изучаемая электрохимическая реакция. И вспомогательный электрод, которым заканчивается цепь.

Обычно исследователя интересуют процессы, происходящие на рабочем электроде, потенциал которого определяется относительно электрода сравнения. Отметим, что процессы окисления и восстановления могут происходить на одном и том же электроде последовательно в ходе снятия кривой $i - E$. Следовательно, понятия «анод» и «катод» – относительные [14].

При снятии кривых $i - E$ по мере увеличения накладываемого потенциала ток, который вначале был практически равен нулю, начинает быстро возрастать после превышения определенного значения E (рис. 24).

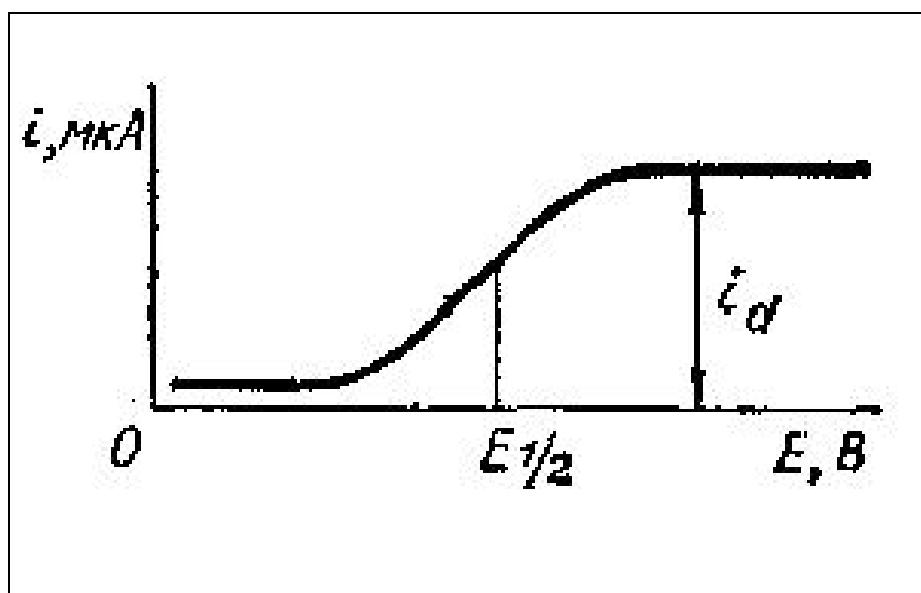


Рис. 24. Поляризационная кривая

Затем после достижения соответствующего потенциала ток принимает предельное значение и остается постоянным при дальнейшем увеличении E . Этот вид кривой характеризует скорость электродной реакции, поскольку плотность тока пропорциональна темпу, с которым происходит электронный обмен на границе раздела электрод – раствор. Скорость реакции определяется двумя факторами: скоростью массопереноса и скоростью переноса заряда. Обмен электронами на поверхности электрода возрастает с увеличением потенциала E (ток i увеличивается). Массоперенос может осуществляться за счет либо конвекции,

либо диффузии. Уменьшение концентрации деполяризатора в приэлектродном слое вследствие протекания приэлектродной реакции приведет к тому, что лимитирующей процесс окажется скорость массопередачи. Плотность тока станет независимой от потенциала (величина максимального тока называется диффузным током i_d). При определенных условиях i_d пропорционально концентрации деполяризатора. Точно установить момент начала протекания электрохимической реакции или ее окончания практически невозможно. Однако, обнаружено, что потенциал полуволны $E_{1/2}$, то есть потенциал, при котором ток равен $\frac{1}{2} i_d$, является величиной характеристичной для данного деполяризатора и практически не зависит от конструкции ячейки и свойств электролита при выполнении некоторых обязательных экспериментальных условий. Эти условия следующие.

Явление миграции подавлено присутствием в растворе индифферентного электролита, ионы которого не подвержены окислению или восстановлению в пределах исследуемой области потенциалов. Конвекция если и существует, то ее условия стационарны. Необходима малая поверхность рабочего электрода, для того чтобы за время снятия кривых $i - E$ количеством вещества, вступившим в электродную реакцию, можно было пренебречь по сравнению с общим количеством его в растворе. Требуется достаточно медленное изменение потенциала во времени.

Допустим, в растворе присутствует органическое вещество в восстановленной и окисленной форме. В таком случае окисление или восстановление с конечной скоростью можно осуществить, сдвинув потенциал электрода несколько ниже или несколько выше по отношению к равновесному потенциалу $E_{\text{равн}}$ (рис. 25 а).

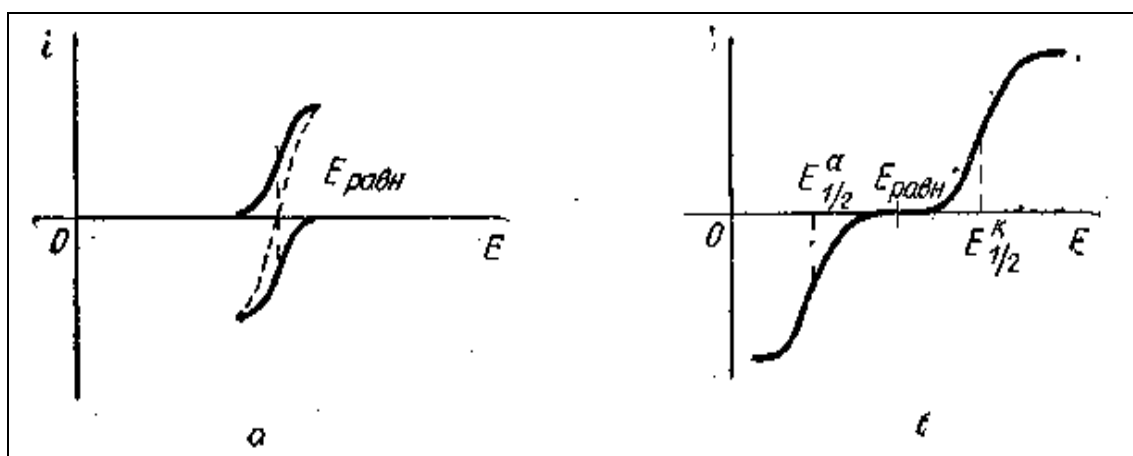


Рис. 25. Обратимая (а) и необратимая (б) системы

Напротив, для необратимой системы катодная и анодная ветви (рис. 25 б) находятся в различных областях, и вблизи $E_{\text{равн.}}$. Невозможно с заметной скоростью осуществить ни окисление, ни восстановление.

Рассмотрим некоторые примеры электрохимического синтеза органических соединений.

Катодные процессы восстановления. Молекулы углеводов при катодном восстановлении могут присоединять один или два электрона (схема 67).



Схема 67. Присоединение молекулой одного или двух электронов

Легкость присоединения электрона определяется сродством углеводорода к электрону и энергией сольватации образовавшегося иона. Из экспериментальных данных следует, что легче всего восстанавливаются полициклические ароматические углеводороды. На первой стадии происходит быстрый обратимый перенос одного электрона с образованием достаточно стабильного анион-радикала, который может либо диффундировать в раствор, либо принять второй электрон с образованием дианиона. Образование стабильного анион-радикала требует фарадея электричества на моль углеводорода. Для последующего анодного окисления требуется также фарадей электричества на моль анион-радикала. Гибель анион-радикалов обусловлена либо протонированием, либо переносом электрона в раствор (схема 68).

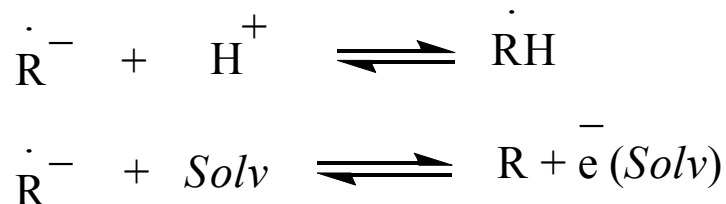


Схема 68. Основные пути превращения анион-радикалов

Перенос электрона в раствор не только может сопровождаться образованием сольватированного электрона, как это приведено в уравнении, но и происходить на другое вещество, находящееся в растворе. В таком случае анион-радикал будет сам каталитически

восстанавливаться и, следовательно, молекула углеводорода будет лишь передатчиком электронов. Выход по току здесь упадет.

Протонирование анион-радикалов ароматических углеводородов нарушает ароматичность системы (схема 69).

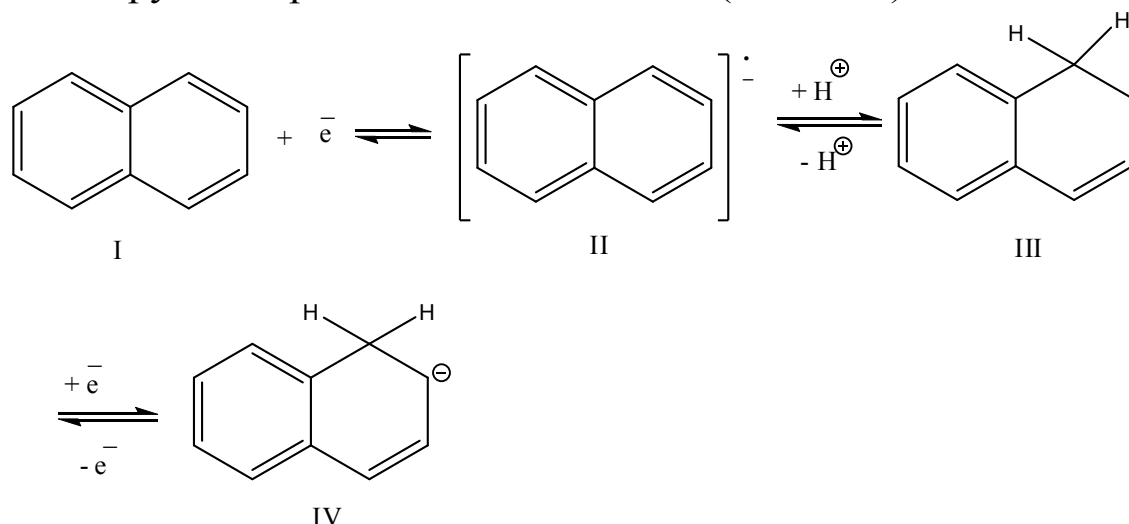


Схема 69. Нарушение ароматичности нафталина при его электрохимическом восстановлении

Восстановление нафталина I приводит к анион-радикалу нафталина II, который в достаточно активных протонодонорных средах может протонироваться с образованием радикала III. Потенциал восстановления радикала III всегда лежит при более положительных значениях, чем потенциал восстановления исходных углеводородов. Следовательно, протонирование всегда приводит к дальнейшему переносу электрона, и эта стадия может быть выделена и изучена лишь в среде апротонных диполярных растворителей. Анион IV в достаточно сильных протонодонорных средах может опять протонироваться $RH^- + H^+ \rightleftharpoons RH_2$.

В апротонных растворителях имеются три возможных источника протонов: примеси, содержащие протоны, в том числе влага (остаточная или из воздуха), сам растворитель и тетраалкиламмониевые ионы R_4N^+ , которые используют в качестве фона.

Устойчивость анион-радикалов в апротонных средах определяет реакции с введением электрофильных групп. Анион-радикал может выступать в качестве переносчика электронов. Генерированный на катоде анион-радикал углеводорода отдает электрон частицам другого вещества, находящимся в растворе. В результате происходит каталитическое восстановление этого вещества, а углеводород выполняет лишь роль катализатора. Анион-радикалы

углеводородов – сильные нуклеофилы. Поэтому электрохимическое восстановление углеводородов, способных к нуклеофильному присоединению, может приводить к олигомеризации. Электрохимическая анионная полимеризация возможна в тех случаях, когда удастся избежать протонирования.

В ряде процессов электрохимического восстановления углеводородов возможен перенос двух электронов с образованием дианионов. Самопроизвольное протонирование электрохимически генерированных дианионов полициклических ароматических углеводородов происходит настолько быстро, что в данных условиях для них неизвестно других реакций.

Органические соединения с кратными С-С связями, как правило, могут быть восстановлены электрохимическим способом. Однако легкость восстановления по кратным связям находится в существенной зависимости от строения молекулы в целом. Наиболее трудно восстанавливается изолированная двойная связь. Введение в молекулу сильных электроотрицательных групп также как сопряжение кратной связи приводит к облегчению ее восстановления.

Гидрирование ацетиленовых связей в органических соединениях протекает по схеме 70.

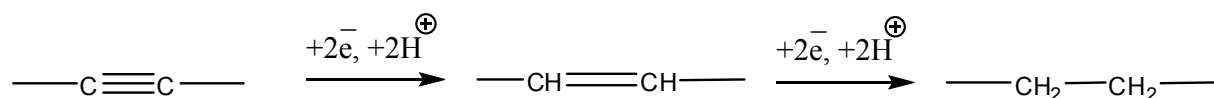


Схема 70. Гидрирование алкинов до алканов

Можно подобрать условия, способные остановить реакцию на первой стадии.

В неводных растворителях эта стадия разбивается на две. Процесс протекает с образованием анион-радикала, который может принимать второй электрон с образованием дианиона (схема 71).

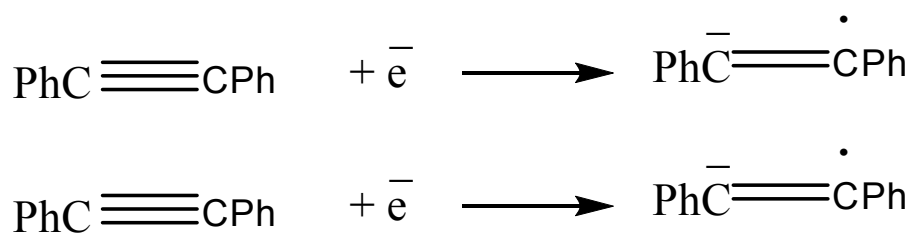


Схема 71. Электровосстановление дифенилацетилена в неводной среде

Дианион может протонироваться (схема 72) или вступать в другие химические превращения.

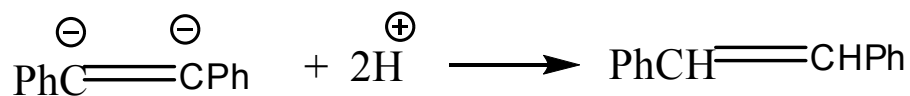


Схема 72. Протонирование дианиона

Образующиеся анион-радикалы бывают довольно лабильными и быстро претерпевают дальнейшее превращение. Для их обнаружения прибегают к помощи различных физико-химических методов. Не исключено подтверждение и химическим путем, используя для фиксации различные «ловушки». В частности, для рассмотренного нами примера образование анион-радикала и дианиона установлено, например, методом полярографии. В неводных растворителях типа диметилформамида, не обладающих протонодонорными свойствами, на полярограмме наблюдаются четко выраженные две одноэлектронные волны восстановления дифенилацетилена. Это дианион. Существование анион-радикала в виде кинетически независимой частицы экспериментально доказано образованием дифенилфумаровой кислоты при электровосстановлении дифенилацетилена в присутствии двуокиси углерода (схема 73).

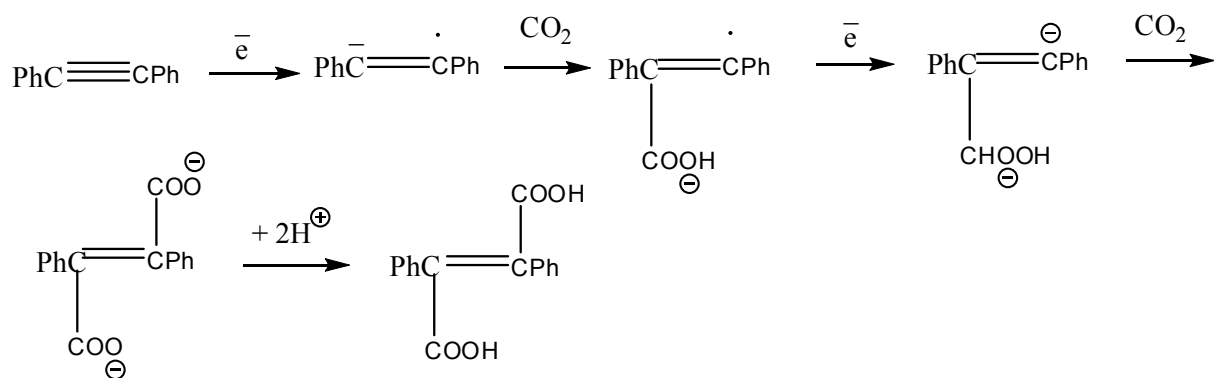


Схема 73. Образование дифенилфумаровой кислоты при электровосстановлении в присутствии диоксида углерода

Ацетиленовые связи по легкости восстановления, о чем судят в первом приближении по величине катодного потенциала в сравнимых условиях, располагаются в ряд: ацетиленовые связи, активированные сильно электроотрицательными группами (СО-

ОН, С = О, СН₂Сl и т.д.) > углеводороды с сопряженными тройными и двойными связями > изолированная тройная связь.

При восстановлении акрилонитрила всегда наблюдается полярографическая волна, соответствующая присоединению двух электронов (образование дианиона), и ни при каких условиях не удавалось наблюдать одноэлектронного восстановления в соответствии с требованиями радикального механизма. При этом протоны не участвуют в электрохимическом процессе, так как характер полярографических волн не зависит от протонодонорной способности растворителя (воды или диметилформамида). Процесс в этом случае протекает по β-атому, что противоречит радикальному механизму. Сопряжение неспаренного электрона с π-электронами нитрильной группы возможно при условии, что электрон расположен на α-углеродном атоме. Следовательно, димеризация должна (в соответствии с радикальным механизмом) идти по α-углеродным атомам, что противоречит экспериментальным данным. Все перечисленное указывает в пользу ионного механизма. Кроме того, ионный механизм удовлетворительно объясняет некоторые особенности электрохимического восстановления акрилонитрила. Согласно дианионному механизму, молекула акрилонитрила атакуется двумя электронами, в результате чего образуется дианион (схема 74).

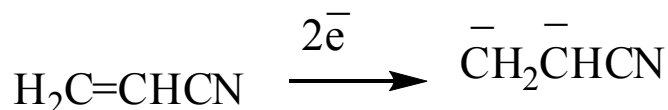


Схема 74. Образование дианиона акрилонитрила

Дальнейшая судьба дианиона зависит от ряда факторов: протонодонорной способности среды, которая определяется природой растворителя и катиона соли индифферентного фона, например иона аммония, концентрацией акрилонитрила и т.п. При высокой концентрации ионов водорода и недостаточной концентрации акрилонитрила образовавшийся дианион превращается в пропионитрил (схема 75).

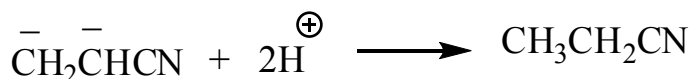


Схема 75. Протонирование дианиона акрилонитрила

С другой стороны, при достаточно высокой концентрации исходного акрилонитрила и пониженной протонодонорной активности среды становится возможным нуклеофильное присоединение дианиона к молекуле акрилонитрила (схема 76).

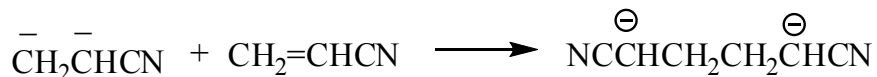


Схема 76. Нуклеофильное присоединение дианиона акрилонитрила к акрилонитрилу

Последующая протонизация димерного аниона приводит к получению адипонитрила (схема 77).

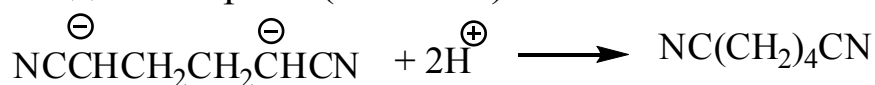


Схема 77. Образование адипонитрила при протонировании димерного аниона

Отметим, что этот процесс реализован в промышленном масштабе.

Эфиры ненасыщенных кислот и их амиды по своему поведению при электрохимическом восстановлении близки к нитрилам, и для них полностью сохраняются все влияния условий электролиза, которые отмечены при восстановлении акрилонитрила.

Участие галогенсодержащих органических соединений в электрохимических реакциях в большинстве случаев приводит к отщеплению галогенида (галогена). Как правило, процесс протекает в одну стадию, и на полярограммах появляется четкая волна, соответствующая переносу двух электронов (схема 78).

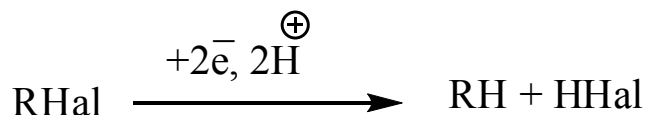


Схема 78. Отщепление галогена при электровосстановлении галогенпроизводных углеводородов

По степени легкости электровосстановления алкилгалогениды располагаются в следующий ряд: $\text{RII} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{RF}$.

Значительный практический интерес представляет электрохимический метод получения тетрациклина из хлортетрациклина. Реакция протекает с выходом, близким к количественному.

Нитросоединения относятся к наиболее изученным в электрохимическом отношении классам органических соединений. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что нитрогруппа восстанавливается в доступной и удобной для исследования области катодных потенциалов и имеет, как правило, относительно большие значения диффузионных токов, которые позволяют проводить количественные определения весьма незначительных концентраций нитросоединений.

Электровосстановление алифатических моонитросоединений, в том числе и нитроловых кислот $[\text{RCNO}_2(\text{NOH})]$, СН-кислот полинитросоединений и полинитросоединений, не проявляющих свойств кислот, протекает без предшествующей протонизации.

Установлено, что на первой стадии происходит обратимый (или квазиобратимый) перенос первого электрона с образованием анион-радикала, который в зависимости от протонодонорных свойств среды может восстанавливаться в протонированной или непротонированной форме (схема 79).

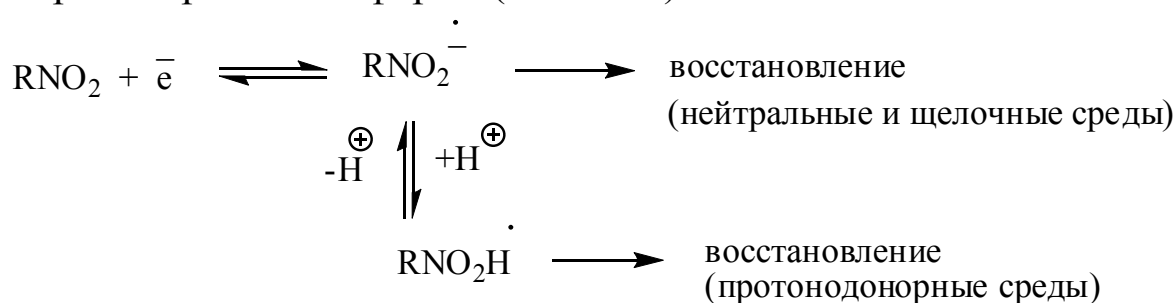


Схема 79. Начальные стадии электровосстановления нитросоединений

Таким образом, для алифатических нитросоединений различного строения имеет место общность первой стадии. Восстановление анион-радикалов для моно- и полинитросоединений идет по различным механизмам: синтез анион-радикалов моонитросоединений в непротонированной и протонированной форме протекает по N-O связям нитрогруппы; накопление анион-радикалов полинитросоединений, в том числе и анион-радикалов СН-кислот, происходит последовательно с двухэлектронным разрывом C-N связи (схема 80).

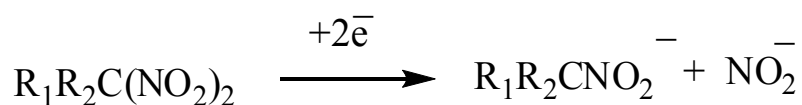


Схема 80. Двухэлектронный разрыв C-N связи полинитросоединений

Дальнейшее восстановление и характер полярографического поведения полинитросоединений определяются соотношением скоростей, сопотствующих электровосстановлению химических реакций с участием образовавшегося аниона нитросоединения: реакции Неффа, протонизации и нитрозирования.

Подробное выяснение механизма электрохимического восстановления алифатических нитросоединений служит надежным фундаментом для разработки «зеленых» электрохимических способов получения целевых веществ. В настоящее время они рекомендованы для препаративного получения динитрометана при денитровании неионизированного тринитрометана и для получения фтординитрометана из фтортринитрометана (схема 81).

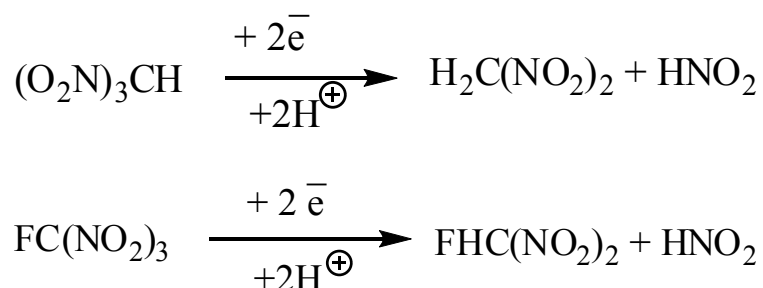
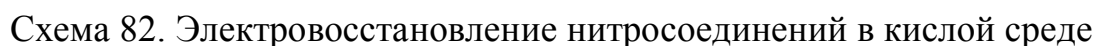


Схема 81. Электросинтез динитрометана и фтординитрометана

Образующиеся динитрометан и фтординитрометан – соединения довольно нестабильные, и поэтому в данных конкретных случаях метод электролиза имеет ряд преимуществ перед химическими методами.

Нитробензол был первым из органических соединений, который подвергался полярографическому изучению. Образование различных продуктов при восстановлении ароматических нитросоединений, по-видимому, обязано разнообразию последующих химических реакций, а не различному характеру непосредственно электрохимических стадий. Особенно существенное влияние на эти побочные реакции оказывает рН электролизуемого раствора.

Восстановление ароматических нитросоединений представлено на схеме 82.



114

Использование электролиза для получения практически ценных веществ в подавляющем большинстве случаев находится в соответствии с различиями в механизмах восстановления (окисления) определенных классов соединений.

Приведем несколько примеров, подтверждающих это положение. При электролизе нитрометана с высоким выходом образуется метиламин. Метиламин в свою очередь является исходным соединением в различных синтезах алкалоидов, соединений группы тропана, красителей антрахинонового ряда, фотореактивов, используется для приготовления различных фармацевтических препаратов.

Перспективен синтез семикарбазона при электрохимическом восстановлении легкодоступного соединения – нитромочевины. Для данного процесса характерна высокая селективность и как следствие этого – высокая степень чистоты.

Довольно широко применяются процессы электрохимического восстановления ароматических и гетероциклических нитросоединений. В этом случае природа продуктов электролиза также во многом определяется величиной pH среды.

Практический интерес представляет электровосстановление 3-нитробензолсульфокислоты в соответствующую 3-аминобензолсульфокислоту – метаниловую кислоту, используемую для изготовления ряда красителей и в качестве промежуточного продукта при производстве противотуберкулезного средства ПАСК (пара-аминосалициловой кислоты). Восстановление протекает практически с количественным выходом метаниловой кислоты и свободно от многих недостатков, свойственных химическим методам восстановления.

В среде сильных минеральных кислот арилгидроксиламины претерпевают перегруппировку, превращаясь в соответствующие аминофенолы. Этот факт используется для электрохимического получения 4-аминофенола, находящего применение в медицине, фотографии, в производстве красителей и т.д. При сравнении электрохимического и химического методов получения 4-аминофенола первый имеет ряд преимуществ. При нем используется более дешевое и доступное сырье (нитробензол вместо 4-нитрофенола), уменьшается количество производственных опе-

раций, получается продукт высокой степени чистоты. Выход 4-аминофенола составляет 60 %.

Изменение условий электролиза – переход от кислой к щелочной среде – ведет к изменению механизма процесса и к получению принципиально новых веществ. При электровосстановлении нитробензола в щелочной среде образуется гидразобензол (схема 83).

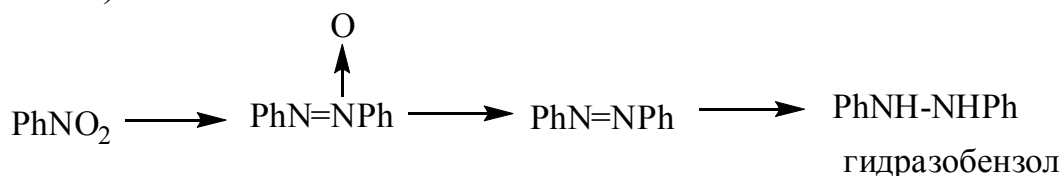


Схема 83. Получение гидразобензола
при электровосстановлении нитробензола

Гидразобензол в кислой среде перегруппировывается в бензидин, который находит широкое применение в производстве различных красителей. Электрохимический метод синтеза гидразобензола с последующей переработкой его в бензидин осуществляется в промышленных масштабах. Выход гидразобензола близок к количественному. Выход бензидина составляет 85 %.

Широко также применяется электрохимическое восстановление карбонильных соединений, карбоновых кислот и их производных, углеводов.

В США налажено крупное производство сорбита и маннита при электрохимическом восстановлении глюкозы и маннозы. Сорбит находит широкое применение в производстве смол, витаминов, медицинских препаратов и других ценных продуктов.

В Индии разработана технологическая схема и промышленная установка для получения салицилового альдегида электровосстановлением салициловой кислоты. Продукт электролиза не нуждается ни в какой дополнительной очистке даже при использовании его в производстве душистых веществ.

При электролизе щавелевой кислоты получают глиоксильную кислоту – полупродукт при синтезе ванилина и ваниляля. Эти вещества находят широкое применение в парфюмерной, пищевой, фармацевтической и других отраслях промышленности и потребляется в больших количествах. Во всех случаях чистота продуктов, синтезированных электрохимическим методом, зна-

чительно выше, а себестоимость ниже, чем при получении их обычным химическим способом.

Анодные реакции окисления. Анодное окисление карбоновых кислот при электролизе растворов солей, известное под названием реакции Кольбе, является одним из самых старых электросинтезов в органической химии. Эта реакция получила большое практическое применение. Это связано с тем, что процессы протекают с высокими выходами по току и веществу и позволяют синтезировать соединения, не нуждающиеся в дополнительной очистке.

При электролизе моноэфиров продуктами анодной конденсации являются диэфиры карбоновых кислот, которые при омылении полностью превращаются в соответствующие дикарбоновые кислоты. Этот синтез открывает очень важный путь получения из доступных низших дикарбоновых кислот высшие дикарбоновые кислоты, являющиеся исходными продуктами для производства полиамидных смол, полиэфиров, пластификаторов, смазочных масел, душистых веществ и т.д. В частности, осуществлен электросинтез себаценовой кислоты путем анодной конденсации метилэфира адипиновой кислоты (схема 84).

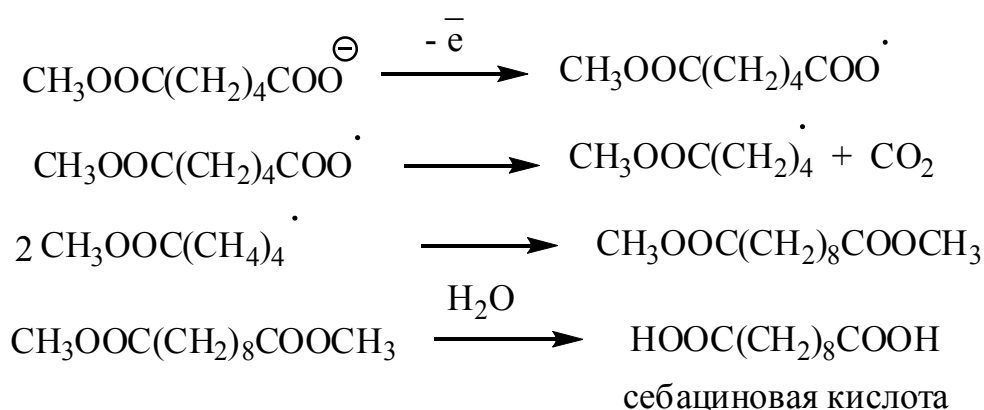


Схема 84. Электросинтез себаценовой кислоты

Метод позволяет получать себаценовую кислоту с выходом 84–86 % по веществу.

Альдозы гладко и с высоким выходом окисляются до соответствующих альдоновых кислот (схема 85).

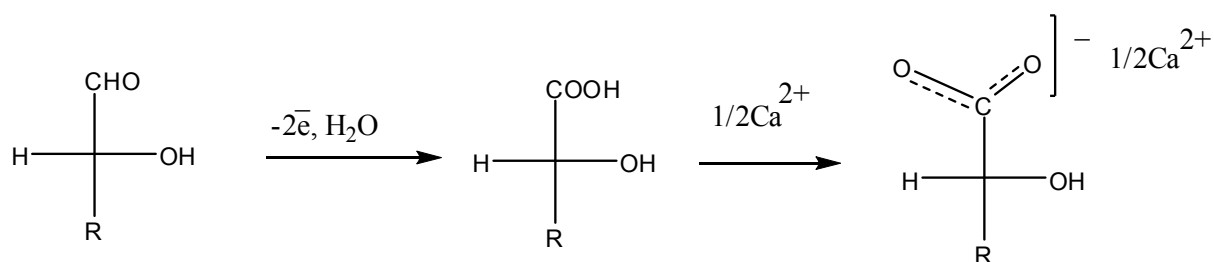


Схема 85. Анодное окисление альдоз в присутствии солей кальция

При проведении электролиза в присутствии солей кальция реакция останавливается на стадии образования альдоновой кислоты из-за нерастворимости ее кальциевых солей. В частности, глюкоза окисляется до глюконата кальция с выходом 85–100 %. Глюконат кальция – важный лекарственный препарат, поэтому электрохимическое окисление глюкозы имеет практическое значение. Электросинтез глюконата кальция осуществляется в промышленном масштабе.

За последние 25–30 лет применение электрохимии в синтетической органической химии значительно расширилось. Согласно исследованиям Плетчера и Уолша, с помощью более 100 электроорганических синтетических процессов на пилотных установках произведено от нескольких тонн до 10^5 тонн продуктов. Примерами таких синтезов являются восстановительная димеризация акрилонитрила, гидрогенирование гетероциклов, пинаколизация, восстановление ароматических нитросоединений, реакция Кольбе, фторирование по методу Симонса, метоксилирование, эпексидирование олефинов, окисление ароматических углеводородов и т.д. Во многих обзорах и публикациях отмечается синтетическая ценность электроорганических методов. Они охватывают широкий спектр применений электрохимических методов в органическом синтезе, включая их использование в фармацевтической промышленности. Мягкие условия реакции, легкий контроль растворителя и противоионов, хорошие выходы, высокая селективность, а также использование доступного оборудования с электрохимической ячейкой и стандартной стеклянной посудой делают электрохимические синтезы конкурентоспособными с обычными методами органического синтеза. Использование растворимых анодов – эффективный путь получения металлоорганических соединений катодной генерацией органических анио-

нов и анодной генерацией катионов металлов. Этот подход был достаточно успешным в синтезе кремнийорганических соединений. Большое разнообразие фторированных кремнийорганических соединений может быть получено с использованием алюминиевого анода и катода из нержавеющей стали в очень мягких условиях и с хорошими выходами.

Открытие новых типов электроорганических реакций, основанных на реакциях сочетания и замещения, реакциях циклизации и элиминирования, электрохимически промотированных перегруппировках, недавно осуществленное успешное селективное электрохимическое фторирование, электрохимические варианты классических синтетических реакций, а также успешное использование этих реакций в многостадийном целенаправленном синтезе позволяет химикам-синтетикам рассматривать электрохимические методы как один из мощных инструментов органического синтеза.

Органическая электрохимия является самостоятельным научным направлением, которое по постановке задач охватывает проблемы органической и металлоорганической химии, при этом используя широкие возможности электрохимического инструментального контроля. Круг задач, которые можно решать с привлечением электрохимических методов, очень широк: это электрохимическая активация реагентов, электрокатализ, электросинтез, изучение механизмов реакций (исследование электронной структуры сложных полифункциональных и полиядерных соединений, изучение кинетики быстрых реакций, обнаружение короткоживущих интермедиатов), моделирование активных сайтов редокс-ферментов и многое другое.

Несмотря на то, что инструментально электрохимические исследования достаточно просты, грамотная интерпретация полученных данных требует знания всех сторон проблемы. Для этого часто необходимо привлечение квантово-химических расчетов, встречного синтеза продуктов реакций или модельных соединений, использование электродов различной природы и подбор оптимального режима измерений. Сопоставление спектральных и электрохимических данных часто позволяет выявлять ключевые моменты, определяющие реакционную способность соединений и ход реакции. Для получения корректных результатов во многих

случаях необходимо исследование различных серий сходственных соединений, в которых варьируется какой-либо параметр или параметры. Поэтому электрохимические исследования достаточно трудоемки и часто требуют привлечения специалистов.

Электрокатализ – это область исследования, которая в настоящее время является очень востребованной и актуальной. Среди каталитических процессов электрокатализ привлекателен, прежде всего, возможностью «управлять» каталитической активностью металлокомплекса путем установки нужного потенциала рабочего электрода.

Электрокаталитические процессы обладают рядом других существенных преимуществ по сравнению с обычным катализом (высокая селективность и экологичность, отсутствие необходимости вводить в реакционную смесь дополнительные окислители или восстановители и др.), поэтому разработка новых электрохимически активируемых реакций, включающих различные типы превращений, представляет большой интерес.

2.8. «Зеленые» растворители. Ионные жидкости

«Зеленые» растворители – безвредные для окружающей среды растворители, или биорастворители, которые получают при переработке сельскохозяйственных зерновых культур [1]. Использование нефтехимических растворителей имеет огромное значение для большинства химических процессов, но не без серьезных последствий для окружающей среды.

Многие из традиционных растворителей – это летучие органические соединения, загрязняющие воздух, огнеопасные, и / или ядовитые. Они способны нанести серьезный вред не только экологии, но и здоровью человека.

Один из 12 принципов зеленой химии гласит, что «использование вспомогательных веществ (например, растворителей, экстрагентов и т.д.) не должны использоваться, где это возможно и если они все же применяются, то должны быть безвредными». Вспомогательные вещества, хотя необходимы для реакций, не входят в конечный продукт. Многие из обычно используемых растворителей (бензол, хлорированные органические растворители и т.д.) являются известными канцерогенными веществами, а

также многие другие представляют опасные угрозы окружающей среде. Следовательно, использование растворителей допустимо только в случаях, когда его использование неизбежно, растворитель должен быть нетоксичным, невоспламеняющимся, и экологически совместимым, как вода. Альтернативы органическим растворителям необходимы для снижения отрицательного воздействия на окружающую среду этих веществ. Необходимо избежать использования органических растворителей, где только возможно. Когда устранить растворитель невозможно, должны быть предприняты усилия, чтобы оптимизировать, минимизировать, и рециркулировать растворители. Растворители, которые устойчивы, недороги и доступны, с безопасным воздействием на окружающую среду, являются самыми подходящими. При выборе растворителя нужно обращать внимание на следующие факторы [3]:

- область применения;
- растворяющая способность и возможность повторного использования растворителя с минимальной потерей растворяющих качеств;
- устойчивость, низкая себестоимость, доступность и безопасность воздействия на окружающую среду;
- физические и химические свойства чистого растворителя(ей);
- взаимодействие различных растворителей, используемых в многостадийных процессах.

Растворители, имеющие в среднем высокую степень экологической безопасности, перечислены в табл. 12.

Таблица 12

Безопасные растворители

№ п/п	Растворитель
1	Изоамиловый спирт
2	2-Этилгексанол
3	2-Бутанол
4	Этиленгликоль
5	1-Бутанол
6	Бутиловый эфир диэтиленгликоля
7	<i>трет</i> -Бутилацетат
8	Бутилацетат
9	<i>н</i> -Пропилацетат

10	Изопрпилацетат
11	Диметилпропиленмочевина
12	Пропионовая кислота
13	Этилацетат
14	Метилизобутилкетон

Поскольку вода является несмешивающейся с большинством органических соединений, большинство реакций, где применяется вода, представляют собой двухфазные системы жидкость-жидкость. Использование межфазных металлоорганических катализаторов с целью катализа водно-фазовых реакций является новым методом решения данной проблемы. Катализатор в таких реакциях – растворимый в воде комплекс переходного металла с субстратами, которые частично растворимы в воде. Процесс Ruhrchemie-Rhône-Poulenc, который включает гидроформилирование пропилена *n*-бутанолом, является примером двухфазного металлоорганического катализа, используемого в промышленном масштабе. Катализатором данного процесса является растворимый в воде комплекс родия (I) с трисульфонированным трифенилфосфином (tppts) (схема 86).

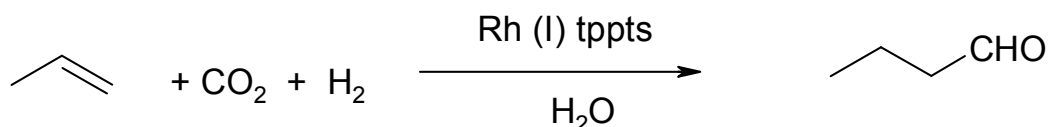


Схема 86. Процесс Ruhrchemie-Rhône-Poulenc

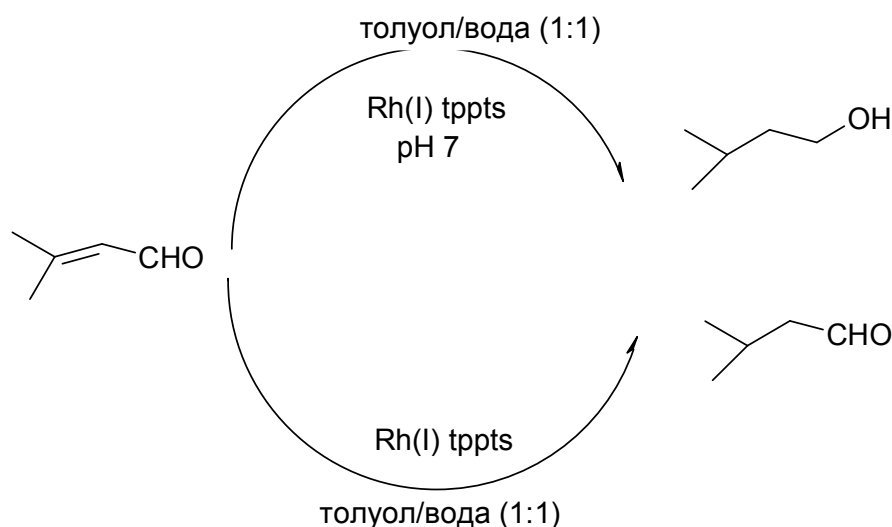


Схема 87. Химически селективное гидрирование в двухфазной системе

Такая же концепция использовалась при хемоселективном гидрировании ненасыщенных альдегидов (схема 87).

Зеленые растворители были разработаны как более безвредная для окружающей среды альтернатива нефтехимическим растворителям. Этиллактат, например, является зеленым растворителем, полученным при переработке зерна. Этиллактат – сложный эфир молочной кислоты. Такие растворители обычно используются в лакокрасочной промышленности и имеют множество преимуществ, в том числе 100 %-ю разлагаемость микроорганизмами, легкую переработку, некоррозионность, неканцерогенность, и безвредность для озонового слоя. Этиллактат – особенно привлекательный растворитель для лакокрасочной промышленности благодаря высокой растворяющей способности, высокой точки кипения, низкого давления пара, и низкого поверхностного натяжения. Он подходит для дерева, пенопласта, металлов, а также действует как очень эффективное средство для снятия краски и стирания надписей на стенах. Этиллактат заменяет такие растворители как толуол, ацетон и ксилол, благодаря более безопасным качествам при работе с ним. Этиллактат – это превосходный растворитель полиуретана. Он обладает высокой растворяющей способностью и в состоянии растворять широкий диапазон полиуретановых смол. Превосходная очищающая сила этиллактата позволяет его использовать для очистки различных металлических поверхностей, эффективно удаляя жиры, масла, клей и твердое горючее. Использование этиллактата очень ценно, поскольку он заменил хлорсодержащие растворители.

Вода как растворитель. Использование воды в качестве растворителя в органических реакциях – одно из лучших решений проблемы токсичности растворителей. Химия в естественных системах (биохимические реакции) основана на воде. Использование воды как растворителя для синтетической химии открывает большие перспективы для более дешевого и менее опасного химического производства. Исследователи в этой области обнаружили, что реакции в воде могут способствовать образованию предпочтительных переходных состояний, которые оптимизируют гидрофобные взаимодействия, таким образом, достигается необычная, уникальная селективность в органических реакциях. Согласно результатам исследований реакций Дильса – Альдера в

воде исследовательскими группами под руководством Бреслоу (Breslow) и Биско (Biscoe) эти реакции часто имеют намного более высокие скорости и большую *эндо*- и *экзо*-селективность, чем в органических растворителях. Вода как растворитель способствует образованию более предпочтительного *эндо*-переходного состояния в реакциях Дильса – Альдера. Каталитический эффект воды объясняется многими факторами, включая гидрофобный эффект, а также образование водородных связей между молекулами воды и реагентами. Исследования в лаборатории Бреслоу показали, что гидрофобные взаимодействия могут определять соотношение продуктов *O*- и *C*-алкилирования феноксид-ионов в воде. Они также использовали гидрофобные борогидриды для контроля региоселективного восстановления сульфатированных природных стероидов. Восстановление происходит со значительной селективностью (87 : 13) по более реакционноспособной кетогруппе при атоме *C*-17, если реакция выполняется в воде с использованием LiBH_4 . Обратный эффект селективности наблюдался, когда восстановление выполнялось при помощи $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$ в 4М $\text{LiCl/D}_2\text{O}$. Результаты других исследований Биско и Бреслоу показали, что эпоксицирование олефинов может селективно катализироваться при помощи гидрофобного окисляющего агента. Использование гидрофобных солей оксазиридиния для эпоксицирования производных коричной и кротоновой кислот позволило значительно увеличить селективность для гидрофобных производных коричной кислоты.

Вода является уникальным растворителем. Основными факторами, ограничивающими широкое применение воды в органическом синтезе, являются нерастворимость неполярных молекул органических веществ в воде, способность некоторых функциональных групп взаимодействовать с растворителем. Несмотря на это, в последние годы разработан ряд эффективных методов синтеза органических соединений различных классов в водной среде [15].

Химические реакции органических веществ в воде. Рассмотрим примеры таких превращений.

Аллилирование карбонильной группы. Это – важная реакция образования *C*-*C* связи – осуществляется в присутствии индия (схема 88) и может осуществляться с субстратами, которые содержат такие функциональные группы, как OH , NH_2 , COOH и др.

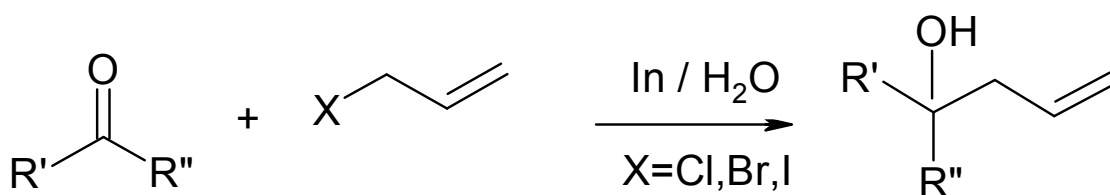


Схема 88. Аллилирование карбонильной группы в воде в присутствии индия

Реакция Дильса-Альдера. Пионерские работы по проведению реакции [4+2]-циклоприсоединения в воде были выполнены Бреслоу, который показал, что циклоприсоединение цикlopентадиена к винилметилкетону в воде (схема 89) протекает с большей скоростью и более селективно, чем в изооктане или метаноле (табл. 13).

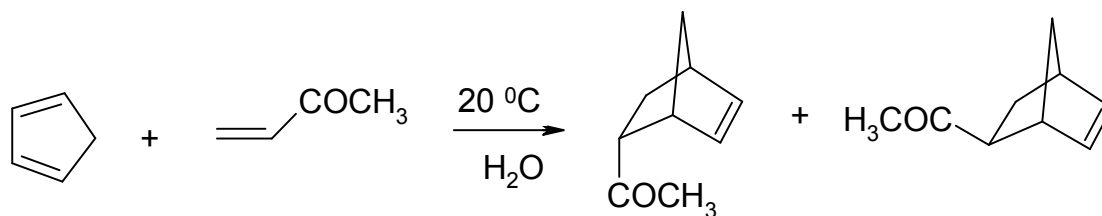


Схема 89. [4+2]-Циклоприсоединение цикlopентадиена к винилметилкетону в воде

Таблица 13

**Влияние природы растворителя
на скорость реакции Дильса – Альдера**

Растворитель	$k_2 \times 10^5, \text{M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$	Соотношение эндо : экзо
изооктан	$5,94 \pm 0,3$	3,85 : 1
метанол	75,5	8,5 : 1
вода	4400 ± 70	21,4 : 1

Реакцию Дильса – Альдера в воде применялась в качестве ключевой стадии в синтезе рацемического 11-кетотестостерона (схема 90).

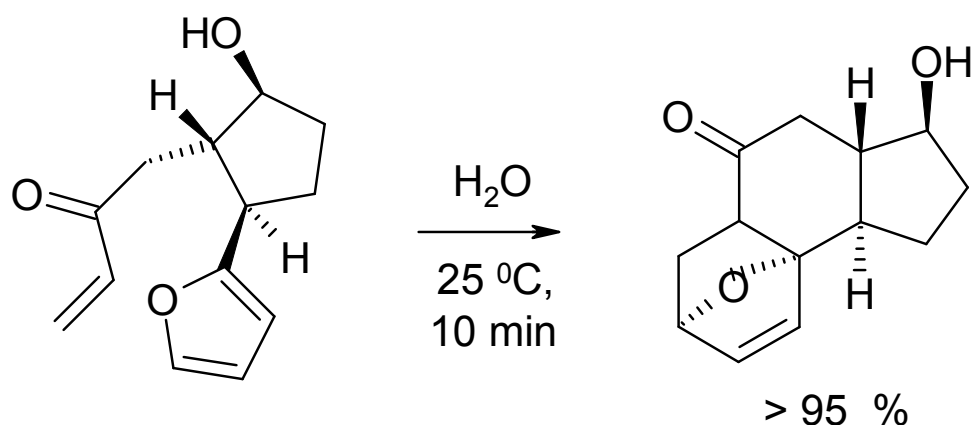


Схема 90. Ключевая стадия в синтезе 11-кетотестостерона

Способность молекул воды образовывать водородные связи с активированным комплексом играет важную роль в повышении селективности реакции Дильса – Альдера.

Радикальные реакции. Хотя применение воды в качестве растворителя в реакциях, протекающих по механизму S_N1 хорошо известно, ее использование в радикальных реакциях изучено в незначительной степени. Ошима с коллегами показал высокую эффективность реакции радикальной циклизации 2-иодуксусной кислоты в γ -лактон в воде в присутствии водорастворимого радикального инициатора (схема 91).

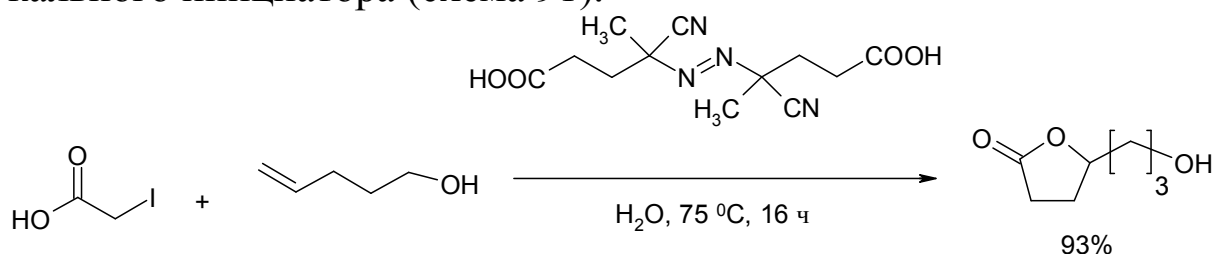


Схема 91. Циклизация 2-иодуксусной кислоты в γ -лактон в воде

Перенос атома в радикальной циклизации аллилиодацетата также более эффективен в воде, чем в бензоле или гексане. Так, обработка иодацетата триэтилбораном в бензоле или гексане не сопровождается циклизацией в иодлактон, а в воде лактон образуется с высоким выходом (схема 92).

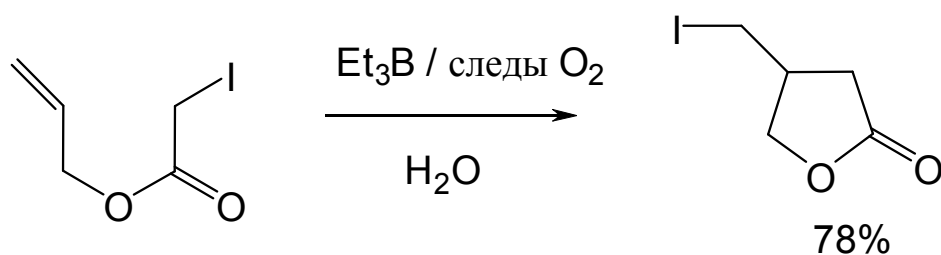


Схема 92. Циклизация иодацетата в лактон в воде в присутствии Et_3B

Этот факт объясняется тем, что большая величина диэлектрической проницаемости воды ϵ способствует легкому превращению *Z*-ротамера в *E*-ротамер (ротамер – поворотный изомер) и облегчает циклизацию (рис. 26).

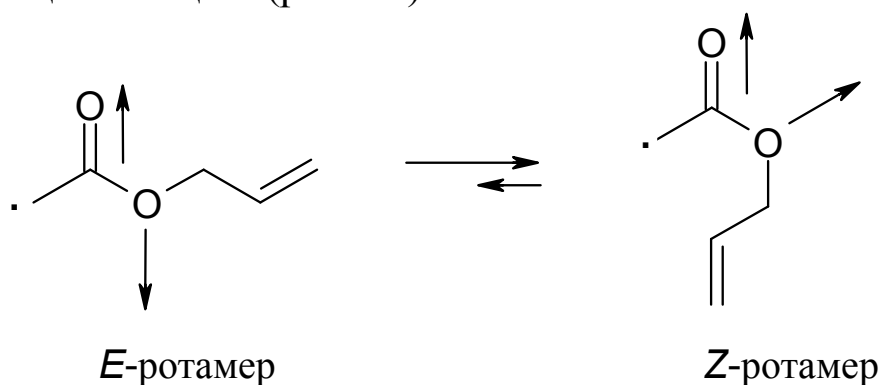
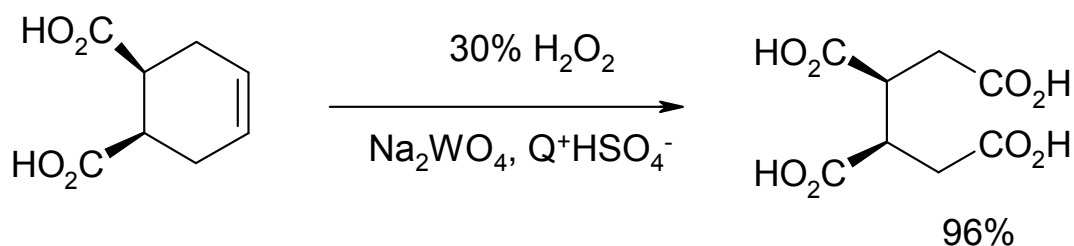


Рис. 26. Превращение *Z*-ротамера иодацетата в *E*-ротамер

Вода также значительно повышает реакционную способность реагентов.

Реакции окисления. Окислительное расщепление алкенов до карбоновых кислот и кетонов – одна из самых полезных реакций в органическом синтезе. Для этой цели обычно применяют такие реагенты, как озон, оксиды металлов (OsO_4 , RuO_4) в сочетании с периодатом натрия и оксоном ($2\text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$). Однако эти реагенты весьма токсичны и их применение нецелесообразно в контексте зеленой химии.

Совсем недавно Найори были разработаны методики с применением менее токсичных реагентов, например пероксида водорода (схема 93).



$\text{Q} = [\text{CH}_3(\text{n-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}]$ - межфазный катализатор

Схема 93. Окислительное расщепление алкенов пероксидом водорода

Рану с сотрудниками при окислении алкенов в соответствующие карбоновые кислоты или кетоны использовали *трет*-бутилгидропероксид в воде в присутствии каталитического количества InCl_3 (схема 94).

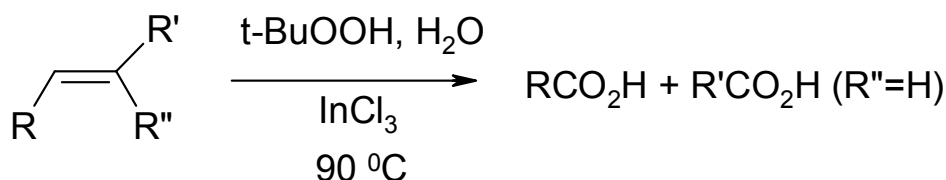
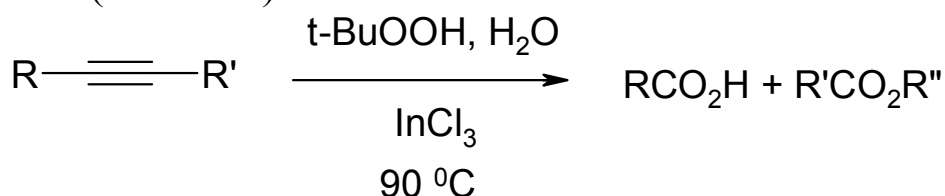


Схема 94. Окисление алкенов *трет*-бутилпероксидом в воде в присутствии InCl_3

Аналогично алкины в этих условиях окисляются до карбоновых кислот (схема 95).



$\text{R}, \text{R}', \text{R}'' = \text{Alkyl}, \text{Aryl}$

Схема 95. Окисление алкинов *трет*-бутилпероксидом в воде в присутствии InCl_3

Отметим, что продукты окисления циклогексена и циклооктена – адипиновая и октан-1,8-диовая кислоты – широко используются в синтезе полимеров.

Производное олефина, содержащее пептидную связь, подвергается в этих условиях окислительному расщеплению до соответ-

ствующей карбоновой кислоты без разрушения других функциональных групп (схема 96).

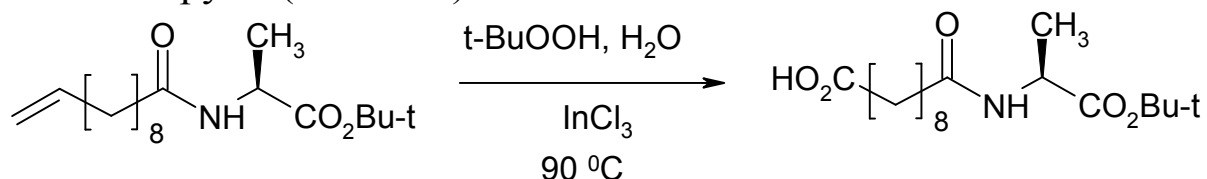


Схема 96. Окисление олефина с пептидным фрагментом до соответствующей карбоновой кислоты

Сато с коллегами сообщили об окислении алкенов в 1,2-диолы с использованием пероксида водорода в присутствии суперкислотной смолы NR-50 (PSO_3H – сополимер тетрафторэтилена и 4-перфтор-3,6-диоксо-4-метил-7-октенилсульфогнилфторида) в водной среде (схема 97).

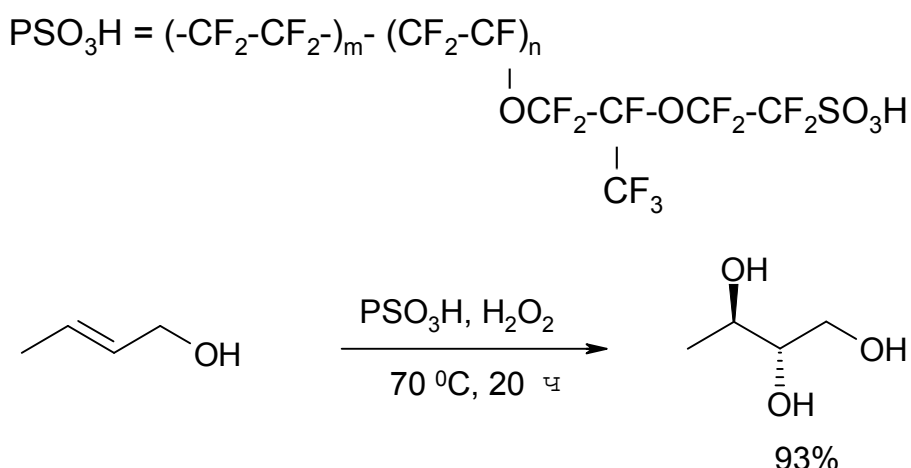


Схема 97. Окисление алкенов пероксидом водорода в присутствии суперкислотной смолы

Продукты таких превращений широко используют в парфюмерии.

Иодирование. Иодирование является очень важным процессом получения разнообразных иодпроизводных органических соединений, которые далее используются в реакциях образования С-С связи, а также при получении металлоорганических соединений. Кроме того, хорошо известны биологически активные иодорганические соединения, в том числе лекарственные препараты.

Разработан эффективный метод иодирования системой $\text{I}_2 - \text{H}_2\text{O}_2$ в водной среде (схема 98).

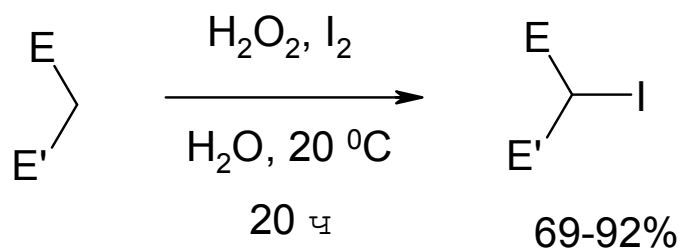


Схема 98. Иодирование системой $\text{I}_2 - \text{H}_2\text{O}_2$ в воде

Реакция Манниха. Разработаны несколько *one-pot* реакций Манниха в воде, приводящих к получению β -аминокарбонильных соединений. Катализаторами этих реакций являются либо кислоты Льюиса, либо кислоты Бренстеда в присутствии или в отсутствии поверхностно-активных веществ (ПАВ). Реакции характеризуются высокими выходами целевых продуктов и умеренной диастереоселективностью.

Катализируемая HBF_4 реакция альдиминов с силилацеталами кетена в воде в присутствии ПАВ (SDS – додецилсульфат натрия) протекает с высоким выходом и стереоселективностью (схема 99).

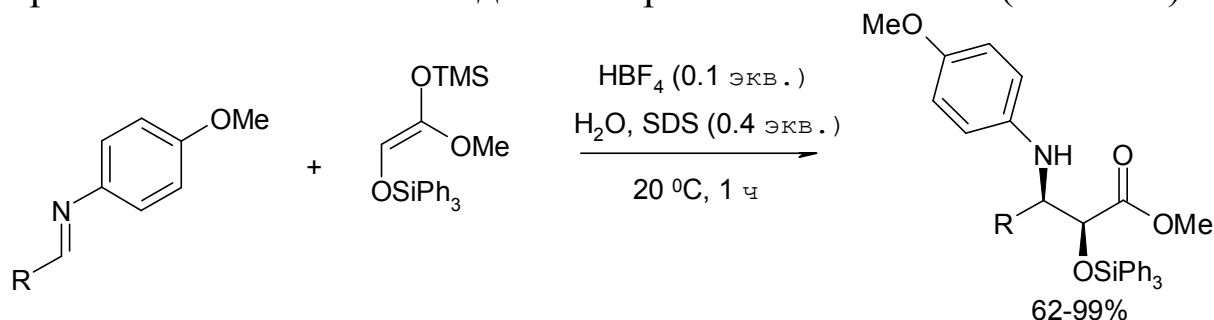
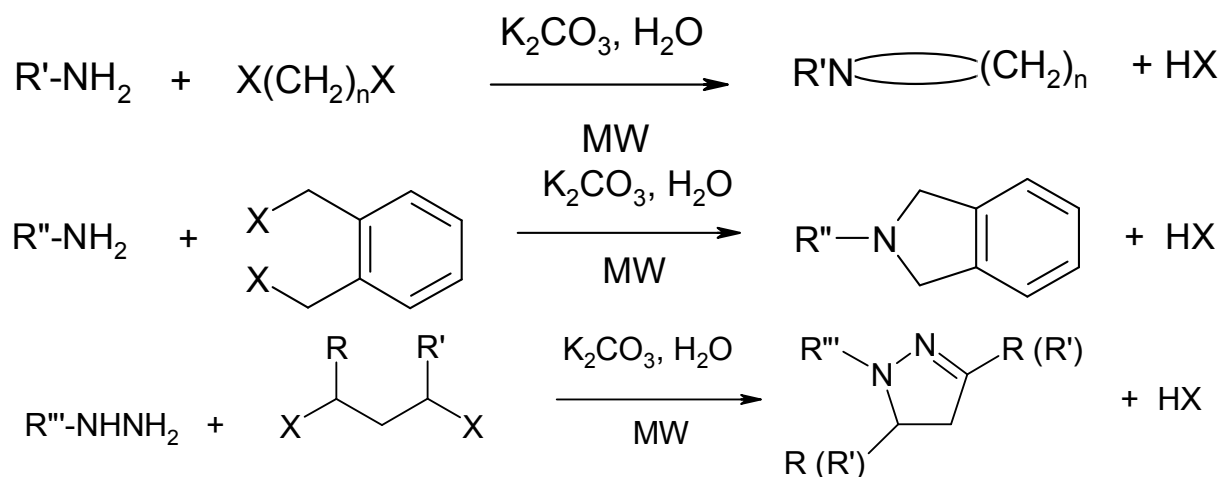


Схема 99. Реакция альдиминов с силилацеталем кетена в воде

Реакции циклизации. Азотсодержащие гетероциклы являются биологически активными соединениями, структурными фрагментами многих природных соединений и фармацевтических субстанций.

Варма с коллегами продемонстрировали направленный синтез N-арилазациклоалкенов, производных 4,5-дигидрофазина и пиразолов путем двойного алкилирования производных гидразина алкилгалогенидами или дитозилатами в воде в условиях микроволнового облучения (схема 100).



R, R', R''' = H, Alkyl, Aryl; R, R' = Alkyl, H; X = Cl, Br, I, OTs

Схема 100. Синтез N-арилазациклоалкенов, производных 4,5-дигидрофазина и пиразолов в воде в условиях микроволнового облучения

Производные тиофена получены Донгом и Лью в воде. Полизамещенный тиофен и незамещенные тиено[2,3-*b*]тиофены получены с высокими выходами. Реакция 1,3-дикарбонильных соединений, эфира бромуксусной кислоты в присутствии сероуглерода и карбоната калия, катализируемая водным раствором бромидов тетрабутиламмония (ТВАВ), приводит к получению указанных соединений (схема 101).

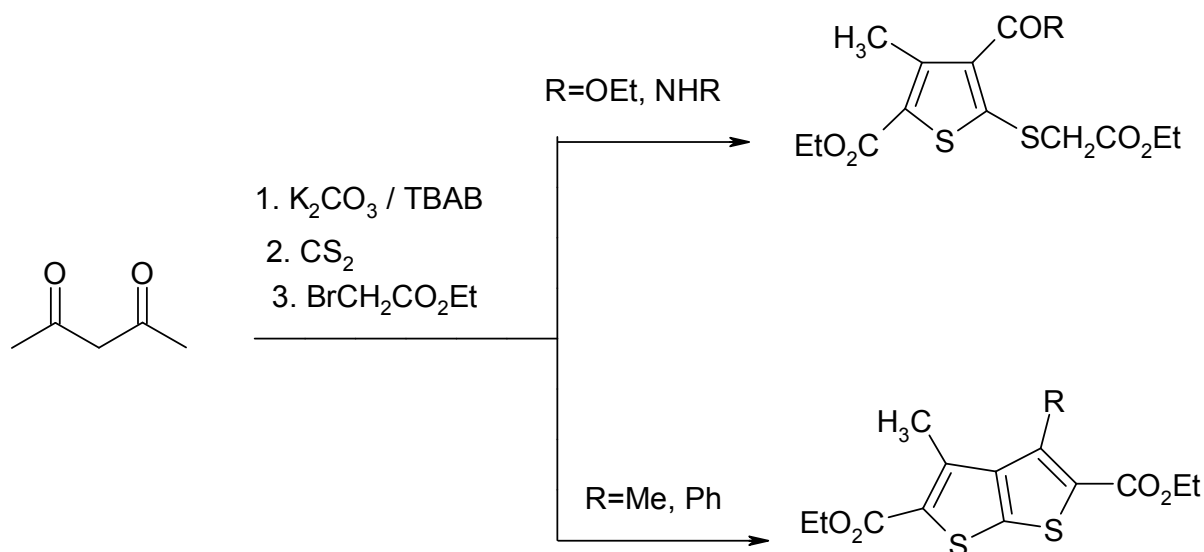


Схема 101. Синтез производных тиофена в условиях межфазного катализа

Перегруппировка Бекмана. Гетерогенный родиевый катализатор $\text{Rh}(\text{OH})_x / \text{Al}_2\text{O}_3$ выступает в качестве эффективного катализатора в *one-pot* синтезе первичных амидов из альдоксимов (схема 102).

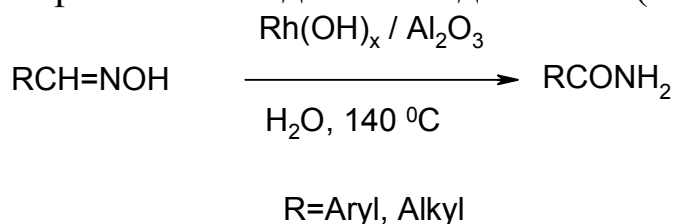


Схема 102. Перегруппировка Бекмана в водной среде

Таким образом, приведенные примеры реакций иллюстрируют эффективность синтеза различных классов органических соединений с использованием воды в качестве экологически благоприятного растворителя.

Реакции в отсутствии растворителя. Существует несколько преимуществ по использованию систем в отсутствии растворителя в отличие от использования органического растворителя. К ним относятся:

- отсутствие промежуточных реакций и веществ, которые необходимо очищать, повторно использовать или уничтожать;
- на подготовительном этапе лабораторной работы часто нет никакой необходимости в специализированном оборудовании;
- благодаря образованию достаточно чистых соединений, не требуются широкомаштабные и дорогие методы очистки, например хроматография;
- часто наблюдается большая селективность;
- реакции протекают быстро, часто с повышенными выходами и пониженными затратами энергии;
- с экономической точки зрения такие процессы являются выгодными, так как снижение себестоимости может быть связано с отсутствием растворителей, требующих дополнительной обработки или переработки.

Не удивительно, что синтез в отсутствии растворителей с недавних пор приобрел значительный интерес со стороны развивающейся синтетической индустрии. Реакции в отсутствии растворителя характеризуются простотой, высокой производительностью и селективностью. Область применения таких процессов

достаточно широка: альдольные конденсации, последовательные альдольные реакции и реакции присоединения по Михаэлю, конденсации Штоббе, О-силилирование спиртов силилхлоридами и катализируемые глиной синтезы *транс*-халконов. Недостатком реакций в отсутствии растворителя, который может затормозить его внедрение в широких масштабах, заключается в вероятности возникновения «горячих точек», которые могут привести к неуправляемым реакциям и, как следствие, к увеличению вероятности нежелательных побочных реакций. Таким образом, важно осуществлять контроль температуры реакции в системах в отсутствии растворителей. Если высоко экзотермические реакции идентифицированы в отсутствии растворителей, то, проблема может быть решена с помощью рационального проектирования реактора.

Ионные жидкости. Любая ионная жидкость состоит из большого азотсодержащего органического катиона и небольшого неорганического аниона. Асимметрия уменьшает энергию решетки кристаллической структуры и приводит к получению соли с низкой точкой плавления. Эти простые жидкие соли (с одним анионом и катионом) могут смешиваться с другими солями (включая неорганические соли) с образованием многокомпонентных ионных жидкостей. Считается, что существует сотни тысяч простых ионных комбинаций, способных образовать ионные жидкости и близких к числу 10^{18} потенциальных ионных жидких смесей. Данный факт предполагает возможность конструирования ионной жидкости с желательными свойствами, удовлетворяющих специфическим требованиям, подбирая необходимые анионы, катионы и концентрации смесей. Ионные жидкости в зависимости от химической системы могут быть заданы и получены с определенной точкой плавления, вязкостью, плотностью, смешиваемостью, гидрофобностью и т.д. Впервые ионная жидкость $(EtNH_3)(NO_3)$ была открыта в 1914 г., но ее получение не способствовало большому интересу к ионным жидкостям, пока не разработали бинарные ионные жидкости, получаемые из смеси хлорида алюминия (III) и хлоридов N-алкилпиридиния или 1,3-диалкилимидазолия.

Компоненты ионных жидкостей (ионы) удерживаются высокими кулоновскими силами и таким образом не проявляют фак-

тически давления пара над поверхностью жидкости. Важно отметить, что это качество ионных жидкостей иметь почти нулевое давление пара (независимо от энергии) означает, что они не дают потенциально опасные летучие органические соединения в отличие от многих промышленных растворителей во время их транспортировки, загрузки и использования. Однако стоит заметить, что у продуктов разложения ионных жидкостей при сверхвысоких температурах возможно измеримое давление пара. Кроме того, они являются невзрывоопасными и неокисляющимися (невоспламеняющимися веществами). Эти характеристики ионных жидкостей могут способствовать развитию новых реакций и процессов, которые обеспечат существенную безопасность для экологии по сравнению с существующими химическими системами.

Найдено, что ионные жидкости пригодны для широкого диапазона химических реакций и процессов [15], включая реакции гидрогенирования, реакции биокатализа, такие как реакции переэтерификации и гидролиза, а также применимы в электрохимии, например, для электролитических батарей. Другая область использования ионных жидкостей – в качестве среды для разделения сырья промышленного назначения, полученного в результате процессов брожения, таких как ацетон, этанол или бутанол. В реакциях алкилирования ионные жидкости дали лучшие результаты, по сравнению с серной кислотой или трихлоридом алюминия, с дополнительным преимуществом – ионная жидкость может быть регенерирована и повторно использована. Реакции в ионных жидкостях также протекают при значительно более низких температурах и давлениях, чем обычные реакции, что приводит к более низким затратам энергии и основного оборудования. Ионные жидкости могут действовать и как катализатор и как растворитель. Во многих системах продукты реакции могут быть отделены простой экстракцией, без применения энергоемкой и дорогостоящей дистилляции.

В то же время любая ионная жидкость рассматривается как «новый химикат», что требует новых исследований в области ее воздействия на окружающую среду, безопасность для здоровья прежде, чем приобретет широкое применение. Были отмечены общие структурные черты среди определенных ионных жидкостей, гербицидов и регуляторов роста растений. Эти общие черты

ставят существенные вопросы перед экологами и придают ионным жидкостям потенциально большой фактор риска. Новые экологические проблемы могут также возникнуть в связи с применением ионных жидкостей в составе полимеров, особенно используемых для упаковки пищевых и гигиенических продуктов. Широкая коммерциализация ионных жидкостей потребует научного обоснования их экологической безопасности и безвредного воздействия на здоровье. Потребуется развитие новых принципов работы с ионными жидкостями в производстве, при транспортировке, хранении и использовании. Общепринятые протоколы экологической безопасности и здоровья для ионных жидкостей также окажут существенное влияние на привлечение исследователей в целях ускорения научных исследований, заводоизготовителей для улучшения химического производства, потребителей в целях увеличения количества продаж и готовности приобретать продукцию, содержащую ионные жидкости.

2.9. Катализ и биокатализ.

Биокатализ в промышленной «зеленой» химии.

Цеолитные катализаторы, кислоты

и твердые сверхкислоты в чистых технологиях

Катализ играет главную роль в формировании более эффективных и экономически выгодных технологических процессов. Эта роль может быть легко обоснована благодаря трем основным характеристикам катализа.

1. Катализаторы уменьшают энергию переходного состояния, таким образом, уменьшая потребление энергии, требуемой для процесса.

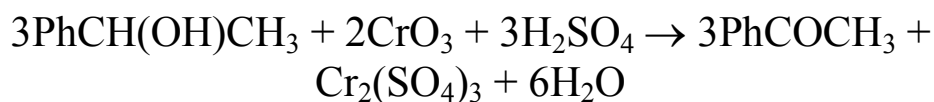
2. Катализаторы требуются в небольших количествах. В случае биокатализаторов необходимое количество катализаторов (чаще ферментов) очень мало по сравнению с количеством реагентов.

3. Регенерируемые и обратимые катализаторы эффективны для «зеленых» процессов.

Будучи не только ключевым средством достижения экономических интересов, катализ – также мощный инструмент в реализации целей зеленой химии [1]. Мотивами к проведению иннова-

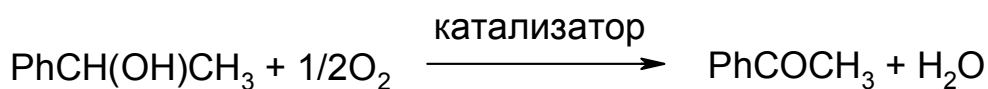
ционных исследований в области катализа служат как экономический интерес, так и намерения сделать технологические процессы более экологически эффективными. Чаще всего экономическая выгода заметно возрастает с развитием «зеленых» процессов. Одним из важнейших понятий зеленой химии, которое может быть изучено при помощи катализа, является атомная эффективность.

Растущее экологическое сознание привело к изменению парадигмы в рассмотрении эффективности процесса, где центр теперь смещается от традиционных химических продуктов к экологически эффективным факторам и фактору атомной эффективности. Последний фактор может быть просто определен как количество отходов, произведенных на килограмм продукта, рассматривая в качестве отходов то, что не является желаемым произведенным продуктом. Вычисление атомной эффективности – быстрый способ сопоставления двух альтернативных путей, приводящих к определенному продукту. Она вычисляется посредством деления молекулярной массы целевого продукта на общее суммарное количество молекулярных масс всех произведенных веществ в стехиометрическом уравнении для всех реакций, участвующих в процессе. Некоторые авторы также определяют ее как число атомов всех реагентов, которые преобразованы в атомы целевого продукта в процессе реакции. Процессы, в которых участвуют реагенты в стехиометрических количествах, имеют меньшую атомную эффективность по сравнению с альтернативными каталитическими процессами. Например, замена процессов окисления с использованием таких традиционных окислителей как перманганата или дихромата калия на каталитические процессы окисления (схема 103) способствуют увеличению атомной эффективности.



$$\text{Атомная эффективность} = (360 : 860) \times 100 = 42 \%$$

Схема 103. Реакция окисления вторичного спирта



$$\text{Атомная эффективность} = (120 : 138) \times 100 = 87 \%$$

Схема 104. Окисление вторичного спирта, способствующее атомной эффективности

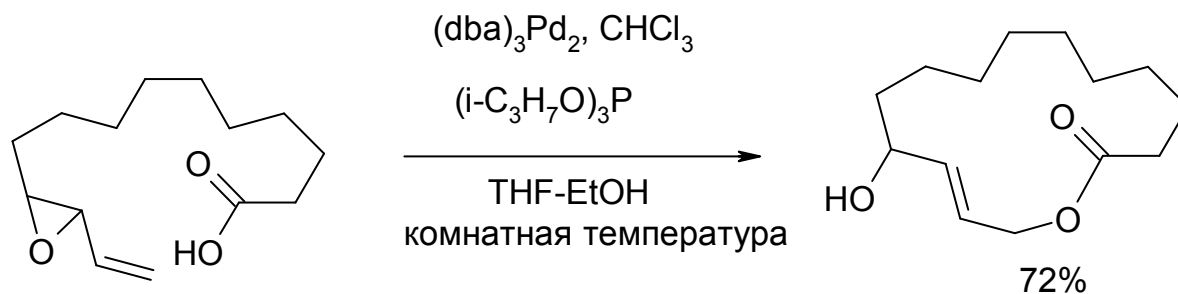


Схема 105. Синтез макролактона с высокой атомной эффективностью

При окислении вторичного спирта (схема 103) традиционным окислителем, взятом в стехиометрическом количестве, атомная эффективность процесса составляет 42 %. Тот же самый продукт, но полученный каталитическим окислением, характеризуется значительным улучшением атомной эффективности, которая составляет более 87 % (схема 104) [1, 3].

Trost в 1998 г. применил широкий набор Pd-содержащих катализаторов в реакции аллильного алкилирования. Синтез макролактонов из соответствующей карбоновой кислоты, катализируемой комплексом палладия, является процессом со 100 %-ой атомной эффективностью (схема 105). Эта реакция происходит при комнатной температуре и является также примером катализа, снижающего затраты энергии.

Ибупрофен – анальгетик (торговые названия «Адвил™» и «Матрикс™») – обычно синтезируют в шесть стехиометрических стадий, атомная эффективность которых составляет менее 40 %. Новый каталитический процесс получения ибупрофена, разработанный компанией ВНС, является трехстадийным и характеризуется атомной эффективностью 80 %. Хотя использование HF, токсичного вещества, является недостатком этого процесса, восстановление HF производится с эффективностью 99,9 %. Это – прекрасный пример экологически эффективного процесса, подходящего для коммерциализации.

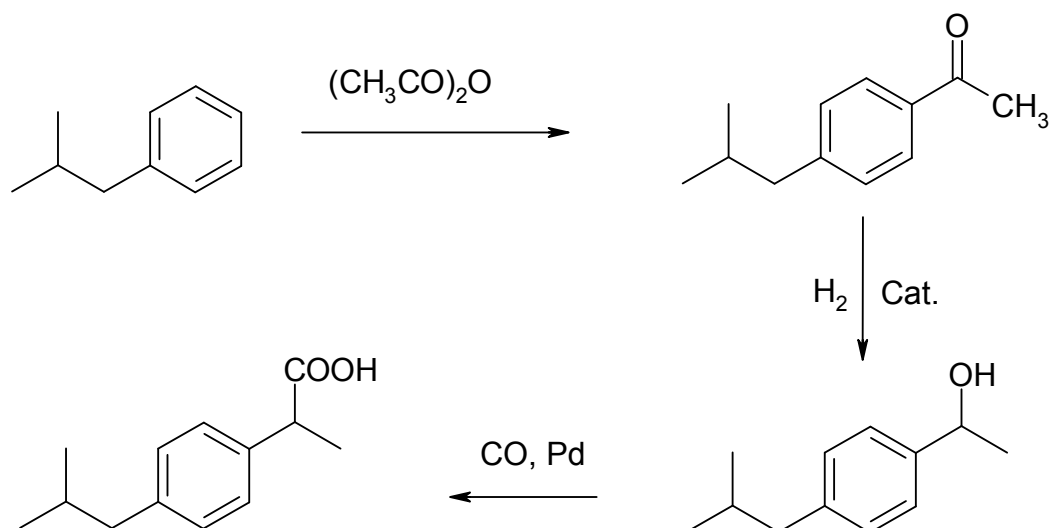


Схема 106. Процесс Hoeschst – Celanere

Процесс, показанный на схеме 106, также известный как процесс Hoeschst – Celanere, является типичным примером каталитической реакции карбоксилирования. Реакции карбоксилирования чаще всего имеют атомную эффективность 100 %, как и качественная одностадийная конверсия альдегида, CO, и амида в ациламинокислоту.

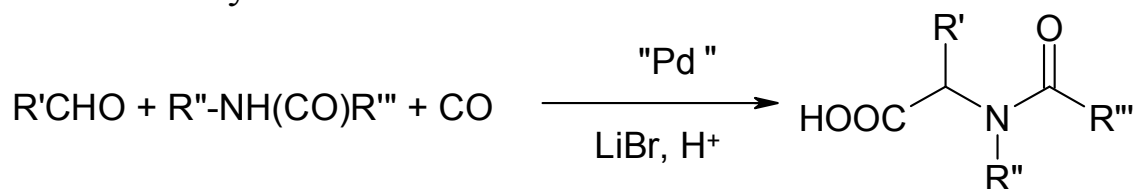


Схема 107. Амидокарбоксилирование

Амидокарбоксилирование (схема 107) является реакцией, также катализируемой палладием.

Использование в качестве катализатора/растворителя HF в процессе Hoeschst – Celanere не соответствует принципам «зеленой» химии. Это приводит к необходимости использования более экологически чистых каталитических процессов: например, использование твердых кислот или ионных жидкостей.

Применение цеолитов в катализируемой кислотой перегруппировке эпоксидов в карбонильные соединения, является хорошим примером использования пригодных для повторного использования твердых кислотных катализаторов. Традиционно,

кислоты Льюиса, например ZnCl_2 , использовались в стехиометрических количествах для типа реакции, показанной на схеме 107. Следующие два примера являются процессами, сопоставимые в плане коммерциализации. Эти соединения являются важными полупродуктами в получении душистых веществ (схема 108).

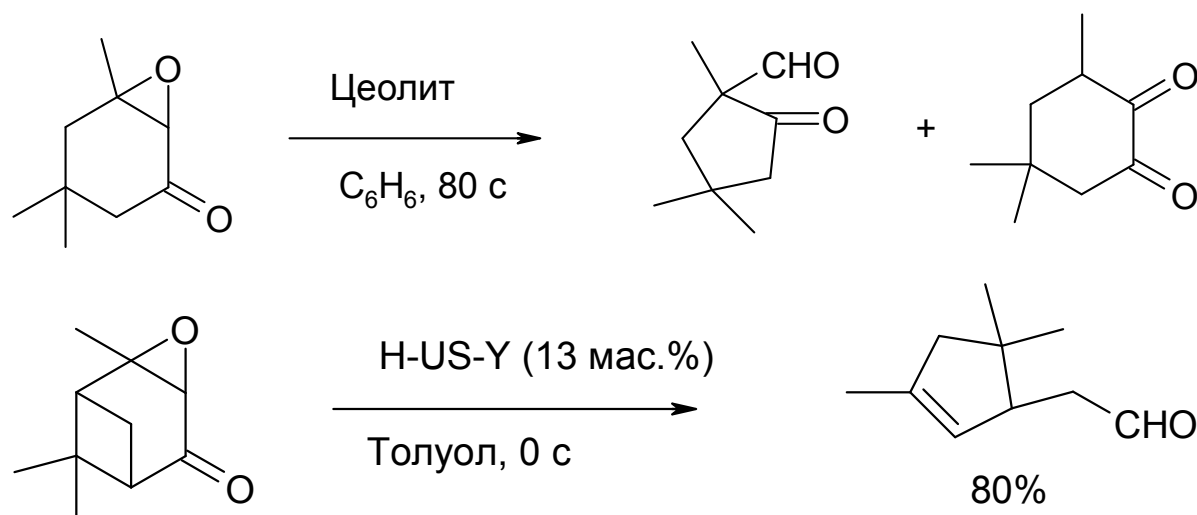


Схема 108. Катализируемые цеолитами и глиной реакции с высокой атомной эффективностью

Использование цеолитов при получении кумола имеет огромное значение. Приблизительно 7 миллионов тонн кумола производится ежегодно во всем мире. Ранее применявшийся процесс его получения основан на алкилировании бензола в присутствии твердой фосфорной кислоты или хлорида алюминия. Оба катализатора являются экологически вредными. Компания «Mobil/Badger Mobil Technology Co.» с 1997 г. использует в технологии производства кумола менее ядовитый карозиновый цеолитный катализатор (схема 109). Кроме того, этот процесс требует меньших экономических затрат и меньшего количества энергии, чем старые катализаторы, соответствуя, таким образом, нескольким условиям зеленой химии одновременно.

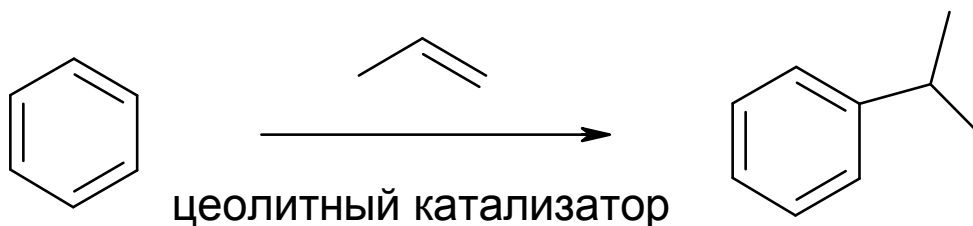


Схема 109. Получение кумола по технологии компании «Mobil/Badger»

Исследования по использованию цеолитов в качестве катализаторов при создании экологически безопасных технологических процессов актуальны в настоящее время. Одним из примеров, где применяется усовершенствованный цеолит, является пример восстановления по методу Меервейна – Понндорфа – Верлея. Этот метод восстановления широко используется для восстановления альдегидов и кетонов в соответствующие спирты. Это восстановление включает реакцию субстрата с донором водорода (роль которого обычно играет изопропиловый спирт), при наличии алкоксида алюминия.

Применение алкоксида алюминия в стехиометрическом количестве обусловленное медленным обменом алкоксильных групп, было изначальным недостатком этого метода. Установлено, что β -цеолит способен катализировать восстановление по методу Меервейна – Понндорфа – Верлея (схема 110). В отличие от более раннего метода этот процесс является действительно каталитическим с возможностью регенирования катализатора простой фильтрацией.

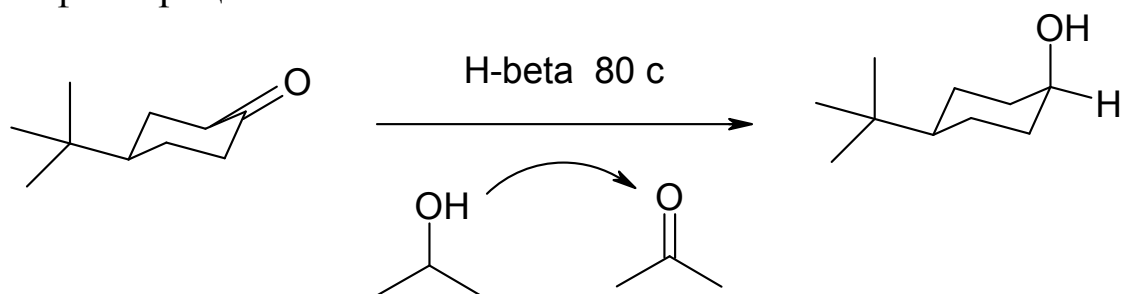


Схема 110. Восстановление по методу Меервейна – Понндорфа – Верлея

На схеме 110 приведен пример восстановления 4-*трет*-бутилциклогексанона, который иллюстрирует следующий важный аспект катализа: селективность катализируемых реакций. В реакции восстановления традиционным методом Меервейна – Понндорфа – Верлея *транс*-спирт является основным продуктом реакции. В реакции, катализируемой цеолитом, образуется термически менее устойчивый *цис*-изомер, который является важным промежуточным соединением в синтезе душистых веществ. Для достижения селективности процессов предлагается применение катализаторов в количествах превышающих стехиометрические, когда отдается предпочтение монозамещению, а не дизамещению, одному стереоизомеру, а не любому другому, или определенному региоизомеру, а не другому. Следовательно, управ-

ляя реакцией с целью получения предпочитаемого продукта, каталитические реакции уменьшают количественные затраты, параллельно уменьшая затраты энергетические, как и было упомянуто ранее.

Неоценим вклад Спайви и Гоугэйта в развитие гетерогенных катализаторов конденсации ацетона с получением метилизобутилкетона (МИБК). Как и другие, эта реакция требует стехиометрического количества основания и может также привести к получению большого объема продуктов глубокой конденсации. Катализаторами, протестированными в этом процессе, являлись никель/алюминий (схема 111), палладий, двуокись циркония, никель, ниобий и ZSM-5 с палладием, которые показали различные степени селективности и степени конверсии.

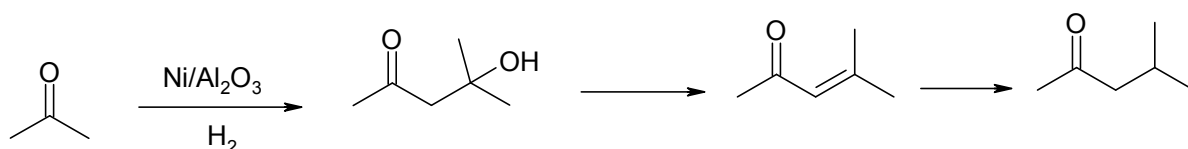


Схема 111. Катализируемая системой Ni/Al₂O₃ реакция с высокой атомной эффективностью

При производстве биологически активных молекул (фармацевтические препараты и пестициды), часто необходимо получить хиральные молекулы в виде чистых энантиомеров. Это обусловлено тем, что один стереоизомер биоактивной молекулы не имеет такую же активность по сравнению с другим стереоизомером, а в некоторых случаях, он может даже привести к определенным побочным эффектам. Это привело к фокусированию внимания на асимметричный катализ, при котором используются хиральные комплексы металлов и ферменты. Применение катализатора, содержащего BINAP [2,2'-бис(диарилфосфино)-1,1'-бинафтил], в синтезе противовоспалительного препарата напроксена, является примером применения хирального металлического катализатора в промышленных целях (схема 112).

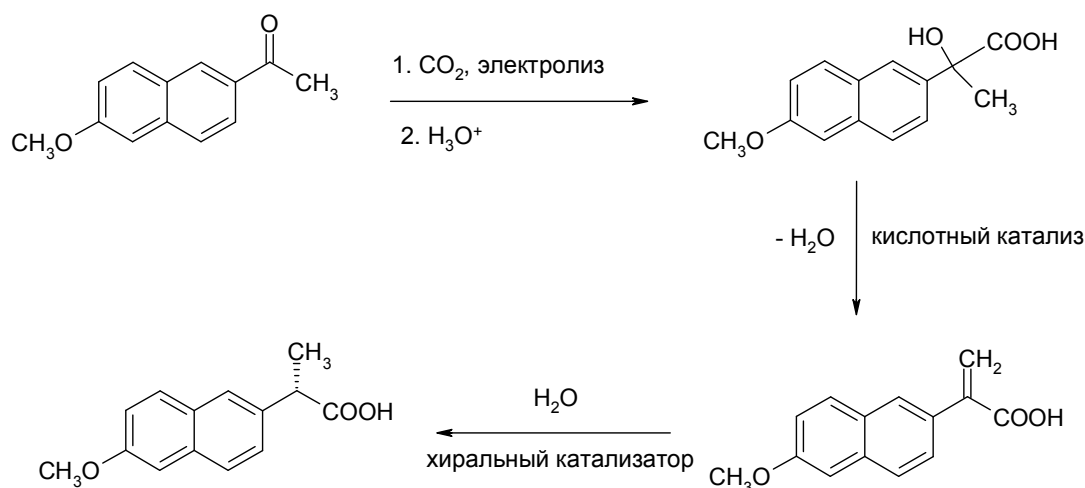


Схема 112. Синтез противовоспалительного препарата напроксена

Лиганд BINAP обладает ограниченной подвижностью из-за стерических затруднений, при этом препарат с его использованием и при повышенном давлении получен с выходом 97 %.

В технологическом процессе синтеза оптически активного гербицида – метаклора используются хиральный комплекс металла в качестве катализатора (схема 113). Комплекс иридия (I) с хиральным ферроценилдифосфином катализирует асимметричное гидрирование прохирального имина, ключевой стадии в данном процессе. Соотношение субстрат/катализатор для этой стадии составляет 750000, с высокой производительностью, делая процесс, таким образом, в промышленном отношении жизнеспособным.

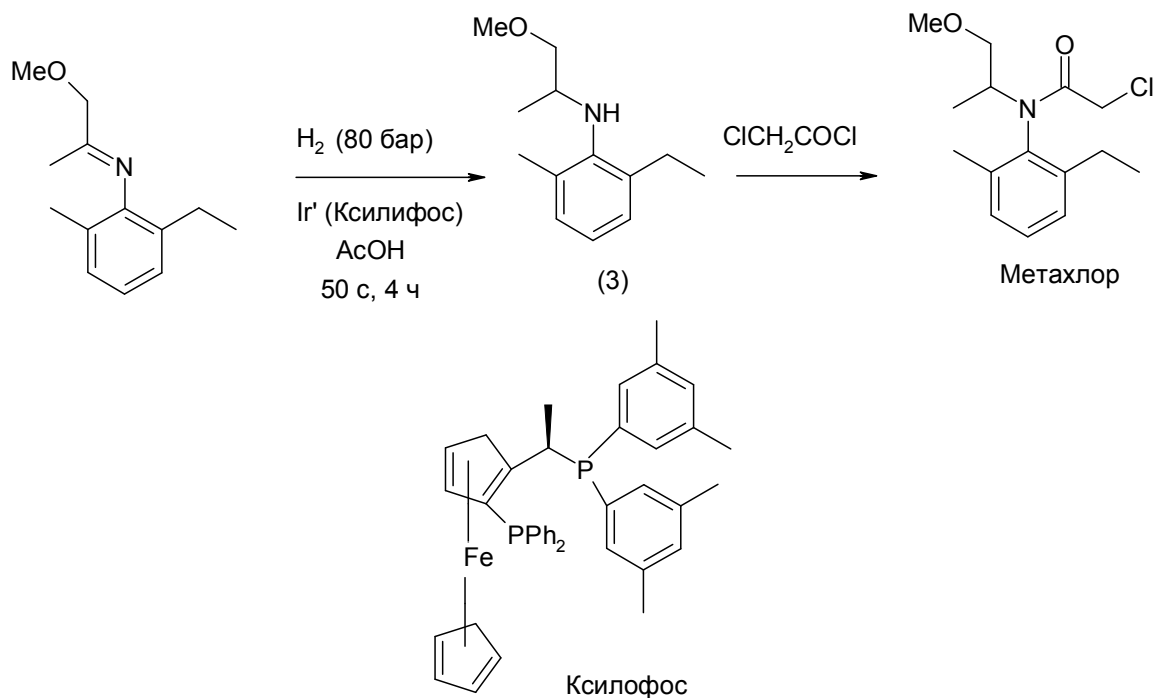


Схема 113. Процесс Novartis для синтеза оптически активных гербицидов

Институт Solutia (США) совместно с Институтом катализа им. Г.К. Борескова (Россия) разработали однофазовый процесс производства фенола из бензола, где в качестве окислителя участвует закись азота (схема 114).

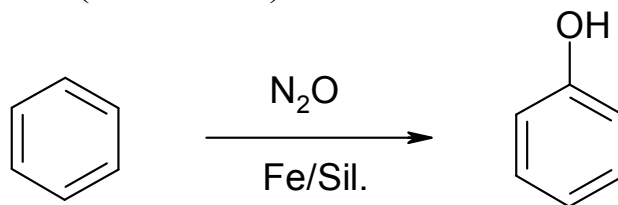


Схема 114. Получение фенола из бензола

Закись азота – это побочный продукт получения адипиновой кислоты.

Предпочитаемые катализаторы – кислые цеолиты ZSM-5 и ZSM-11, содержащие железо или кремний/алюминий в соотношении 100 : 1, содержащие 0,45 % оксид железа (III) от общей массы. Жизнеспособность катализатора составляет 3–4 дня, который, в свою очередь, может быть регенерирован при пропуске воздуха через него при высокой температуре.

Производство кумола из бензола с использованием в качестве катализатора β -цеолита было разработано компанией EniChem (схема 115).

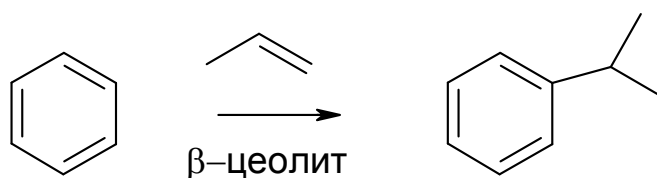


Схема 115. Производство кумола из бензола при катализе β -цеолитом

Этот каталитический процесс сокращает отходы полиалкилированных соединений, которые всегда присутствуют в традиционных технологических процессах.

Процесс производства *n*-гидроксиацетофенона из метоксибензола с использованием глины в качестве катализатора (процесс Rhodia) не требует в данном случае применение токсичных веществ, таких, как $AlCl_3$ и BF_3 , а также исключает образование токсичных отходов (схема 116).

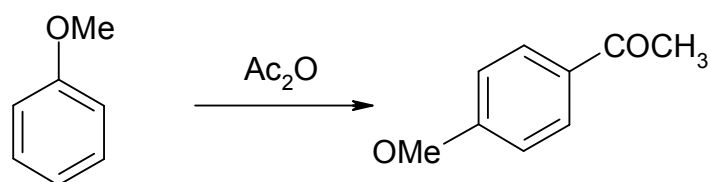


Схема 116. Производство *p*-метоксиацетофенона из метоксибензола

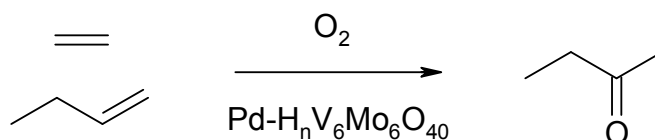


Схема 117. Производство метилэтилкетона (МЭК) из этилена и бутилена

В каталитическом процессе производства метилэтилкетона из этилена и бутилена используется смесь оксидов ванадия, палладия и молибдена в качестве катализаторов (схема 117). Старый процесс, в котором использовались хлорированные соединения, имел значительное количество вредных отходов, что создавало определенные трудности при их утилизации.

Метод Enichem для получения оксида пропена из пропилена требует использования H_2O_2 в качестве окислителя, а также катализатора силиката титана (схема 118).

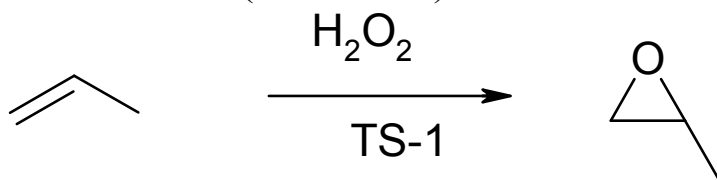


Схема 118. Получение оксида пропена из пропилена

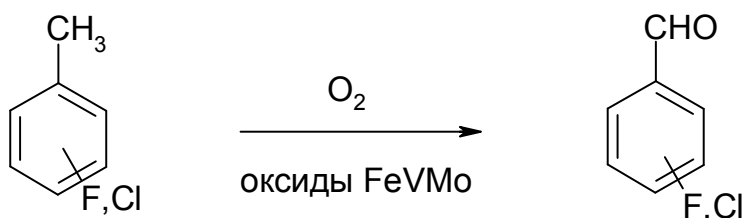


Схема 119. Получение галлобензальдегидов

В методе Avetis для получения галлобензальдегидов необходимо окислить соответствующий галогентолуол воздухом в присутствии катализаторов – смесей оксидов железа, ванадия и

молибдена (схема 119). Данный каталитический процесс устраняет риск образования хлорированных промежуточных продуктов.

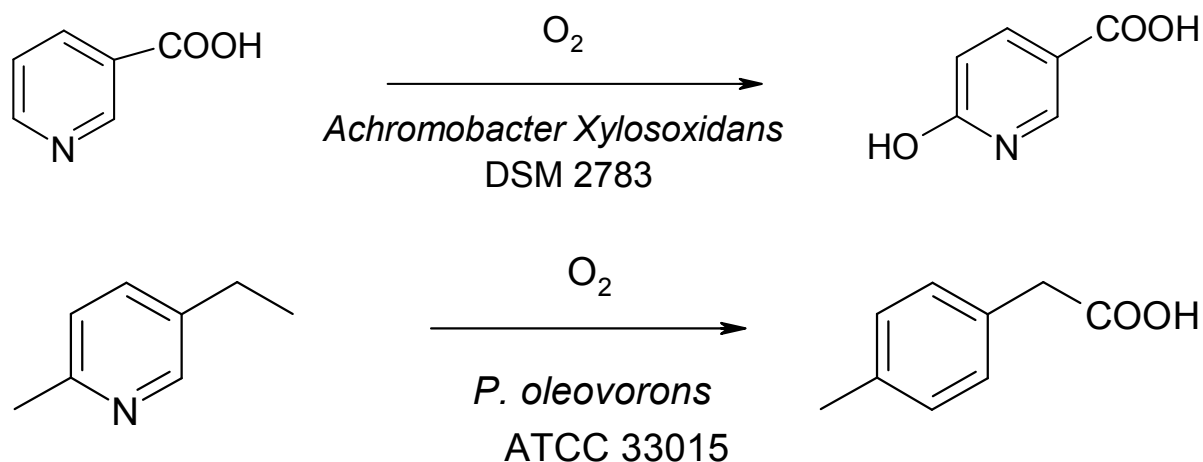


Схема 120. Микробиологическое гидроксирование ароматического кольца

Биокатализ – это катализ, при котором приоритетным является селективность (стерео- или регио-селективность). Ниже представлены некоторые примеры использования биокатализаторов в важнейших синтезах.

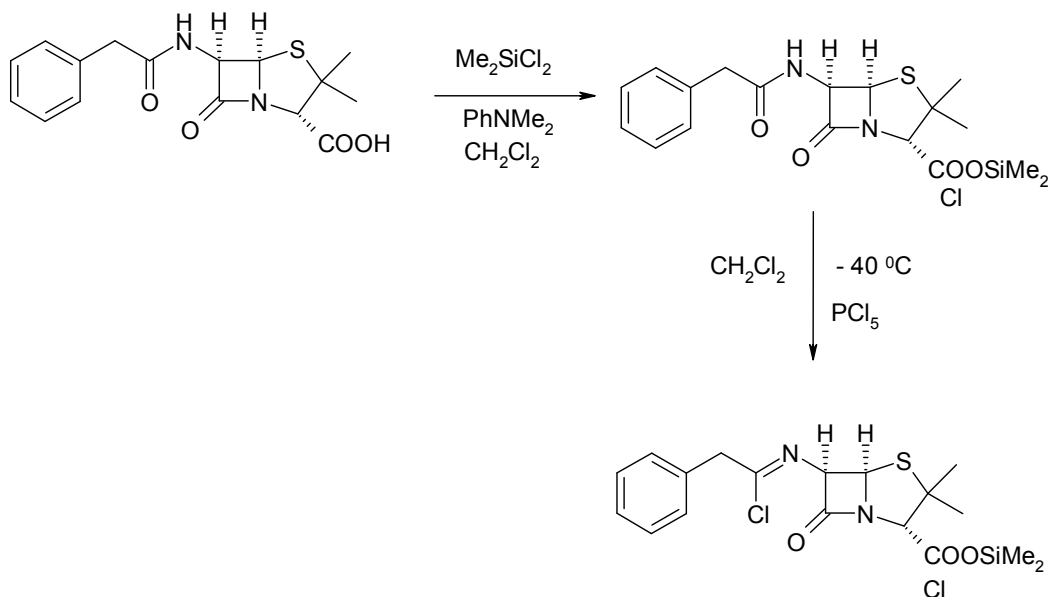
Кирнер осуществил селективные реакции микробиологического гидроксирования кольца и окисления боковой цепи в гетероароматических соединениях (схема 120). Такая селективность одностадийных реакций труднодостижима при реализации процесса в традиционных химических синтезах.

Как показано на схеме 120, помимо достижения селективности, биокатализ также позволяет исключить такие стадии как, защита, снятие защиты, модификация функциональной группы, что также положительно сказывается на увеличении атомной эффективности, сокращении отходов и снижении энергетических затрат.

В качестве примера можно привести синтез 6-аминопенициллиновой кислоты (6-АПК или пенициллина-G). В классическом методе требуется защита карбоксильной группы пенициллина-G, что делает его четырехстадийным процессом. С применением ферментов эта конверсия может быть реализована в одну стадию (схема 121). В генной инженерии также широко используют биокатализ в превращениях химических соединений, которые не являются биологическими субстратами. Так, генетически модифицированные дрожжи были использованы для проведения

реакции Байера – Вилигера (схема 122). Реакция заключается в превращении кетона в лактон с применением обычно *м*-хлоропероксибензойной кислоты (*м*-ХПБК). Этот реагент чувствителен к ударам и является легко взрывающимся. Это классический пример биокатализа, который делает реакцию экологически совместимой. Дрожжи, будучи продуктом, экологически безопасным и непатогенным, окисляет кетон с участием атмосферного кислорода, а в качестве промежуточного продукта образуется только вода. Эта реакция осуществима также и в водной среде. Промышленное значение данной реакции в настоящее время исследуется.

классический метод



биокаталитический метод

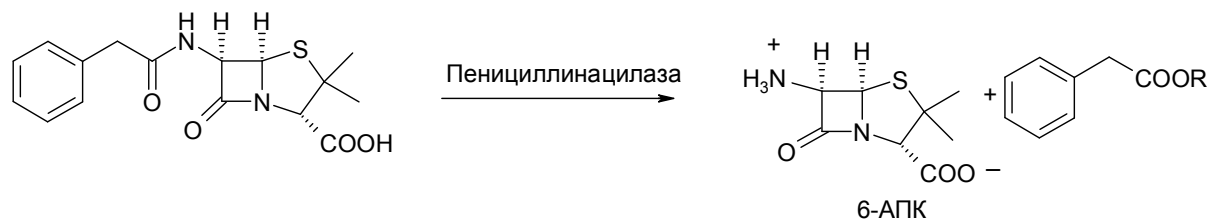


Схема 121. Синтез пенициллина-G

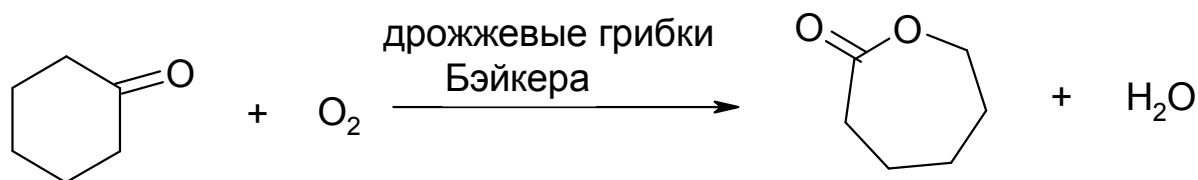


Схема 122. Реакция Байера-Вилигера, катализируемая дрожжевыми грибами

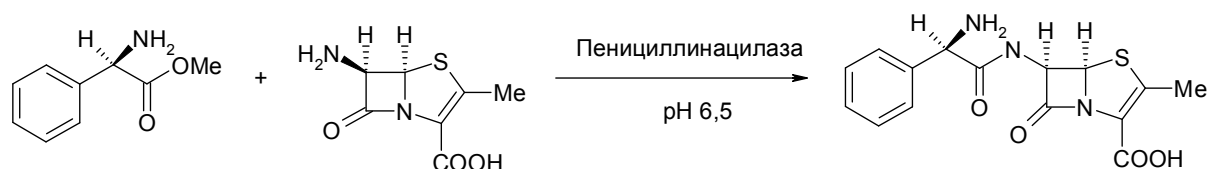


Схема 123. Синтез цефалексина с применением поперечно-связанных кристаллических энзимов

Ферменты имеют определенные недостатки. Их несовместимость с растворителем и нестабильность ограничивает их промышленное использование. С целью увеличения сферы применения ферментов в органических реакциях разработаны поперечно-связанные кристаллические энзимы. Эти кристаллы показывают высокий уровень стабильности при высоких температурах и pH среды при действии водных и органических растворителей. Был осуществлен синтез антибиотика цефалексина с использованием поперечно-связанных кристаллических энзимов (схема 123). Стадия N-защиты метилфенилглицина, присутствующая в классическом синтезе, здесь отсутствует.

Классический синтез пирокатехина, сырьем для которого является бензол (получаемый из нефти – невозобновляемого промышленного сырья), предполагает многостадийный процесс (схема 124).

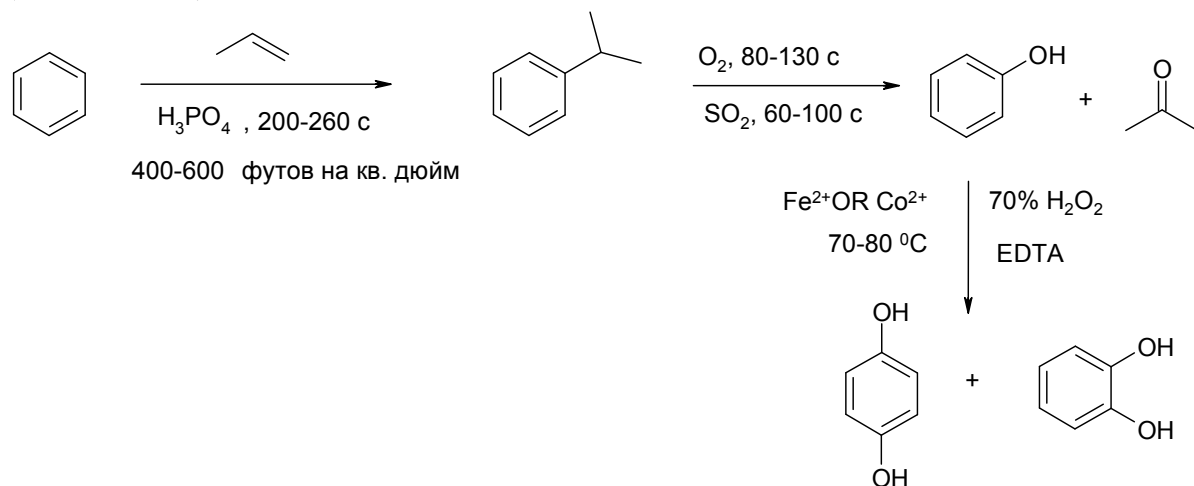


Схема 124. Синтез пирокатехина классическим методом

Микроорганизмы, полученные методами генной инженерии, использовались в синтезе распространенных, но важных химических продуктов, таких как адипиновая кислота и пирокатехин (схема 125). Примечательный аспект этой работы заключается в том, что исходные вещества для этих реакций являются возобновляемыми. Согласно принципам «зеленой» химии, промышленное сырье для технологических процессов должно иметь способность к возобновлению в техническом и экономическом плане. Вышеуказанная реакция имеет самое непосредственное отношение к этому принципу.

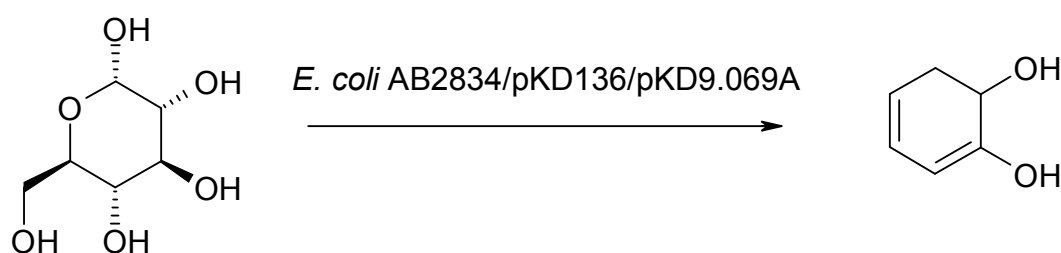


Схема 125. Биокатализ в синтезе пирокатехина из возобновляемого сырья

Биокаталитический процесс (схема 125) является лучшей альтернативой классическому процессу, поскольку он заменяет опасное химическое вещество бензол D-глюкозой и значительно уменьшает энергетические затраты, что является важным для промышленности.

Работая в этом направлении, исследуя биокатализ, китайскому ученому Хо в 1998 г. удалось создать рекомбинантные дрожжи *Saccharomyces*, которые способствуют одновременному превращению глюкозы и ксилозы в этанол (схема 126). В качестве промышленного сырья использовалась биомасса целлюлозы.

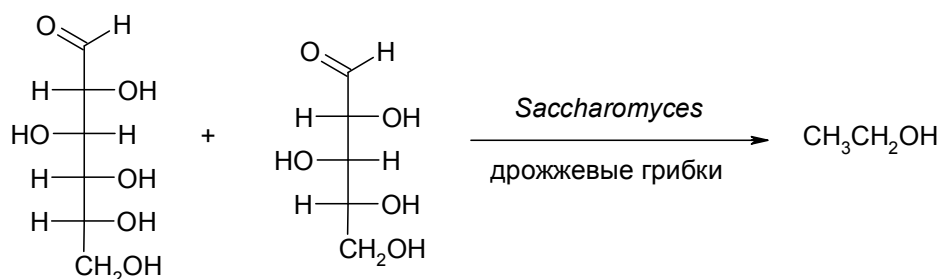


Схема 126. Рекомбинантные дрожжи для ферментации глюкозы и ксилозы

Таким образом катализаторы играют существенную роль в зеленой химии, снижая энергетические затраты, увеличивая селективность и позволяя проводить реакции в менее опасных условиях. Центральная роль в регулировании реакций отводится катализаторам, которые, уменьшают или устраняют образование побочных нежелательных продуктов. Катализ, таким образом, составляет основу для экологически рациональных химических методов.

2.10. Достижения и перспективы использования в химической промышленности и энергетике возобновляемого растительного сырья

Биоразлагаемые полимеры. Полимеры, поддающиеся биологическому разложению, были разработаны несколько десятилетий тому назад, но их полномасштабное коммерческое применение разворачивалось очень медленно. Это происходило оттого, что они, в целом, были более затратными и имели менее устойчивые физические свойства, чем у традиционных пластмасс. Кроме того, не существовало достаточных стимулов для производителей изделий из пластмасс для того, чтобы включать биоразлагаемые материалы в свою продукцию. Тем не менее, положение дел меняется. Новые крупномасштабные производственные системы снижают затратность производства биоразлагаемых полимеров, а усовершенствованные технологии полимеризации и смешивания делают эти материалы более прочными и износостойкими. Кроме того, производители пищевых продуктов и напитков, которые стремятся снискать благосклонность общественного мнения, выражающего все большую озабоченность вопросами экологии, начали использовать биоразлагаемые пластмассы для изготовления различной упаковки. В некоторых случаях, местные и национальные законы также стимулируют использование биоразлагаемых материалов.

К числу основных применений биоразлагаемых пластмасс относится упаковка пищевых продуктов. Контейнеры, пленки и пеноматериалы, изготовленные из таких полимеров, используются для упаковки мяса, молочных продуктов, выпечки и других продуктов. Другим наиболее распространенным применением

являются одноразовые бутылки и стаканчики для воды, молока, соков и прочих напитков, тарелки, миски и поддоны. Еще одним рынком сбыта для таких материалов является производство мешков для сбора и компостирования пищевых отходов, а также пакетов для супермаркетов. Развивающимся применением этих полимеров является рынок сельскохозяйственных пленок.

В отличие от большинства пластмасс, биоразлагаемые полимеры могут расщепляться в условиях окружающей среды с помощью микроорганизмов, таких как бактерии или грибки. Полимер, как правило, считается биоразлагаемым, если вся его масса разлагается в почве или воде за период в шесть месяцев. Во многих случаях продуктами распада являются углекислый газ и вода. Любые другие продукты разложения или остатки должны исследоваться на наличие токсичных веществ и безопасность. Биоразлагаемые полимеры могут производиться из возобновляемых источников, таких как извлеченные из кукурузы сахара, или же их можно получать из нефтехимических сырьевых материалов. Они могут использоваться сами по себе или же в сочетании с другими пластмассовыми смолами и добавками. Биоразлагаемые полимеры можно перерабатывать с помощью большинства стандартных технологий производства пластмасс, включая горячее формование, экструзию, литьевое и выдувное формование [16].

Ароматические полиэфиры. Большинство биоразлагаемых пластмасс относятся к классу полиэфиров, хотя некоторые производятся из других материалов, таких как, например, модифицированный крахмал. Обладая хорошими механическими свойствами, ароматические полиэфиры, такие как полиэтилентерефталат (polyethylene terephthalate – PET) (рис. 27), в то же время, устойчивы к микробному воздействию.

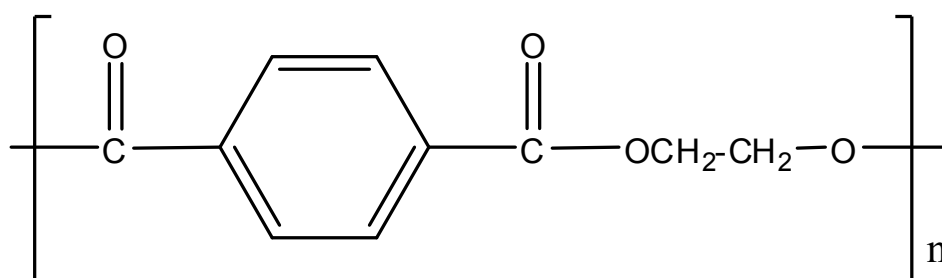


Рис. 27. Полиэтилентерефталат (PET)

Алифатические полиэфиры, напротив, значительно легче разлагаются, но они не обладают такой прочностью, какая свойственна ароматическим полиэфирам. Для того чтобы улучшить физические свойства алифатических полиэфиров, разработчики иногда добавляли другие мономеры к их молекулярным цепям, либо алифатические, либо ароматические.

Полигидроксиалканоаты. Полигидроксиалканоаты (polyhydroxyalkanoates – PHA) (рис. 28) представляют собой алифатические полиэфиры. К числу наиболее значительных представителей этого семейства относятся полигидроксибутират (polyhydroxybutyrate – PHB) и полигидроксивалерат (polyhydroxyvalerate – PHV). Коммерческие продукты из PHA часто производятся из сополимеров PHB и PHV, или сополимеров PHB и другого PHA, который называется полигидроксигексаноатом (polyhydroxyhexanoate – PHH). PHA создаются за счет бактериальной ферментации сахаров растительного происхождения, таких как глюкоза. Полимеры накапливаются в бактериальных клетках, откуда их необходимо извлекать.

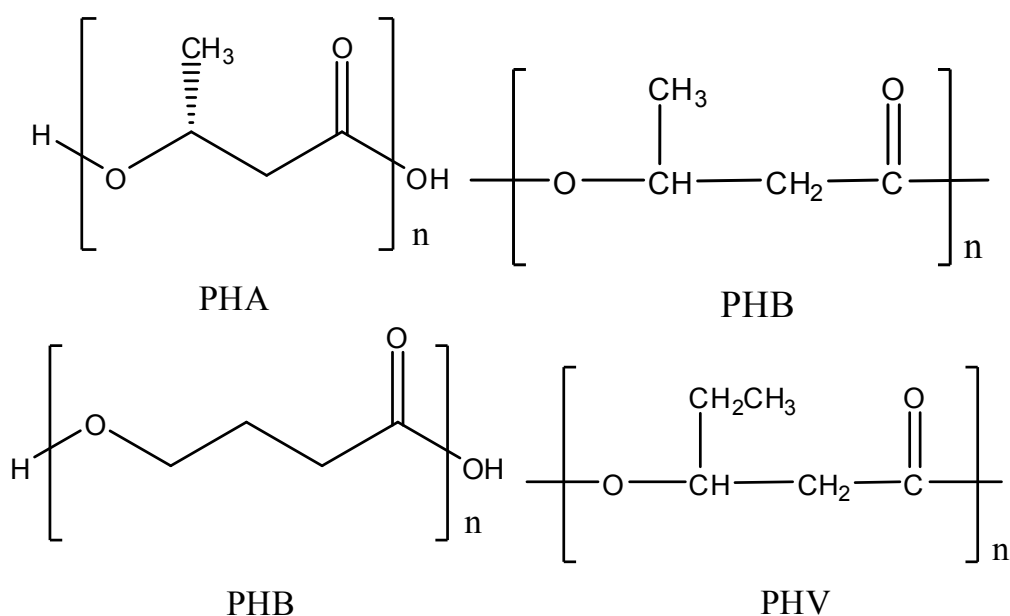


Рис. 28. Полигидроксиалканоаты (PHA)

Молекулярные массы одной линии продуктов из PHA (Metabolix) находятся в диапазоне от тыс. до млн., а их удлинение при разрыве в диапазоне от 5 % до более 1000 %. Их способность к увлажнению и пригодность к нанесению печати охватывает

диапазон от РЕТ до полипропилена, и они обладают стойкостью к ультрафиолетовому облучению. Хотя эти полимеры стабильны в водной среде, они поддаются биологическому разложению в морской воде, почве, в средах компостирования и переработки отходов.

В число применений РНА входят биоразлагаемые упаковочные материалы и формованные товары, нетканые материалы, одноразовые салфетки и предметы личной гигиены, пленки и волокна, связывающие вещества и покрытия, связующие материалы для металлических и керамических порошков, водоотталкивающие покрытия для бумаги и картона. РНА в прошлом были слишком дороги для широкого внедрения. Но прилагаются усилия для снижения стоимости полимеров за счет их производства из поддающихся ферментации сахаров, получаемых из сравнительно недорогих источников, например, таких как трава американских прерий.

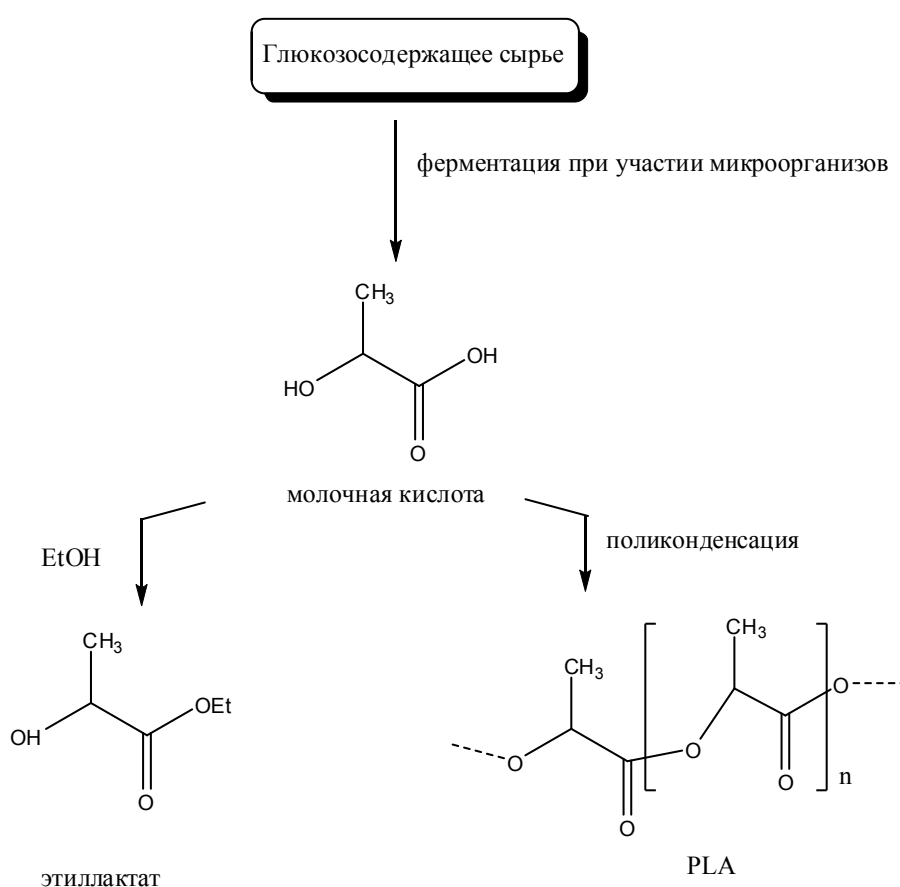


Рис. 29. Получение молочной кислоты, этиллактата и полимолочной кислоты

Полимолочная кислота. Полимолочная (полиоксипропионовая) кислота (polylactic acid – PLA), линейный алифатический полиэфир, получается с помощью полимеризации молочной кислоты, которая изготавливается на основе ферментации сахаров, получаемых из кукурузы или иной биомассы (рис. 29).

Разложение PLA осуществляется в два этапа. Сначала эфирные группы постепенно подвергают гидролизу водой для формирования молочной кислоты и прочих небольших молекул, затем их разлагают с помощью микробов в определенной среде.

Молочная кислота является органическим веществом, которое встречается в природе. С тех пор, как человек питается молоком домашних животных, он фактически использует процесс молочнокислого брожения для производства кислого молока и молочных продуктов. Молочная кислота впервые была получена в 1780 г. в Швеции из кислого молока.

С 1881 г. для промышленного производства молочной кислоты используется метод молочнокислого брожения (ферментации). Ответственными за процесс молочнокислого брожения являются микроорганизмы и бактерии лактобацилус (*Lactobacillus*) и лактококкус (*Lactococcus*) и некоторые другие.

Молочная кислота (химическое обозначение – 2-гидроксилпропановая кислота) является α-гидроксилированной карбоновой кислотой, $C_3H_6O_3$. Речь идет о прозрачной, похожей на сироп жидкости, без запаха и приятно-кислой на вкус, которая хорошо растворяется в воде. На кожу и глаза молочная кислота оказывает раздражающее действие.

Молочная кислота существует в двух диастереоизомерических формах, L(+)- и D(-)-молочная кислота. В то время как изомер D(-)-молочная кислота, в основном, образуется в микробиологическом процессе разложения глюкозы, изомер L(+)-молочная кислота встречается в крови, мускулатуре и в других органах животных и человека.

В качестве сырья для молочной кислоты, как источника углеводов, может быть использован, в принципе, любой вид сахара. Вид сахара выбирают в зависимости от используемого штамма бактерий. Преимущественно применяется сахар, получаемый из сельскохозяйственных побочных продуктов или отходов пищевой промышленности, например, глюкоза, мальтоза,

декстроза – из зерна или картофельного крахмала, сахароза – из сахарного тростника или сахарной свеклы, лактоза – из молочной сыворотки [2].

Классическое применение молочная кислота имеет в пищевой промышленности в качестве консервирующей добавки к пищевым продуктам (Е 270 и Е 325–327 – лактаты натрия, калия и кальция), в качестве буферной субстанции и для придания кислотопривкуса, в кожевенном производстве для набухания и обеззоливания, в текстильной промышленности, как вспомогательное средство для крашения и печати.

В сельском хозяйстве с каждым годом растет применение молочной кислоты в качестве подкисляющей и консервирующей добавки, как средства для очистки, дезинфекции и нейтрализации, а также в качестве добавки для кормов.

В низких концентрациях она применяется в качестве буферной субстанции при производстве косметических и фармацевтических препаратов для достижения кислотного значения рН. В этих областях применения мировая потребность в молочной кислоте, производимой методом ферментации, оценивается в настоящее время в 250000 т/год.

Следующей, особенно важной в будущем областью применения молочной кислоты, является производство биологически разлагаемой полимолочной кислоты PLA методом непрерывной полимеризации [2]. Исследования показали, что 22 % всех произведенных полимерных материалов применяется для упаковки, в основном для упаковок одноразового пользования. Только в Германии это количество составляет 1,5 млн т/год.

Из полимолочной кислоты возможно производство таких продуктов, как покрывающая пленка для сельского хозяйства, системы укрепления грунта для садоводства и возделывания виноградов, одноразовые изделия медицинского применения для больниц, а также упаковка для продовольственных продуктов и товаров широкого потребления. По данным исследований в настоящее время существует рынок полимолочной кислоты для пленок и неформированных волокон приблизительно 122000 т/год, в 2008 г. он составит примерно 390000 т/год и в 2010 г. – до 1184000 т/год.

Молочная кислота производится путем ферментации. При этом начальная часть является периодическим процессом. При использовании определенного количества биореакторов (ферментеров) на последующих стадиях достигается переход процесса в непрерывный. Технологическую цепочку можно продолжить процессом непрерывной полимеризации.

Uhde располагает технологией для производства оптически чистой 100%-ной L(+)-молочной кислоты, в которой используется запатентованный процесс, базирующийся на штамме бактерий *Bacillus coagulans*. Отличительным признаком этой технологии является то, что культивирование микроорганизмов происходит при температуре 48–52 °С в условиях, не требующих стерильности, с доступом воздуха.

Используемый штамм позволяет производить молочную кислоту с концентрацией от 12,1 % и высокой оптической чистотой при температуре 52 °С. Поэтому издержки на охлаждение очень низкие. Более 98,5 % произведенной по этой технологии молочной кислоты является L(+)-изомером.

Произведенный продукт можно использовать в качестве исходного сырья для производства полимолочной кислоты PLA. При разбавлении деминерализованной водой из этого продукта можно производить также и молочную кислоту фармацевтического качества с концентрацией от 88 до 92 %.

Контейнеры для фруктов являются одним из многих применений полимолочной кислоты.

PLA часто смешивают с крахмалом для повышения способности к биологическому разложению и рентабельности производства. Тем не менее, эти смеси довольно непрочные, поэтому к ним часто добавляют пластификаторы, такие как глицерин или сорбит для того, чтобы сделать их более эластичными. Вместо пластификаторов некоторые производители используют для смягчения PLA создание сплава с другими разлагаемыми полиэфирами (табл. 14).

PLA обладает ярким блеском и прозрачностью, при некоторых применениях она может составить конкуренцию полистиролу и PET. PLA уже используется в материалах жесткой упаковки для фруктов и овощей, яиц, деликатесных продуктов и выпечки. Пленки, изготовленные из этого материала, используются для

упаковывания сэндвичей, леденцов и цветов. К числу прочих применений относятся бутылки для воды, соков, молочных продуктов и съедобных масел, формованные с раздувом и вытяжкой. Некоторые производители автомобилей, главным образом компания «Toyota» в Японии, рассматривают возможности использования PLA и других биоразлагаемых пластмасс в своих будущих автомобилях.

Таблица 14

**Типичные свойства материала
и применений из полимера PLA**

Физические свойства	Полимер PLA*
Относительный удельный вес	1,24
Индекс расплава, г/10 мин. (190 °C)	4–8
Прозрачность	прозрачный
Механические свойства	
Прочность на разрыв при разрыве, МПа	53
Предел текучести, МПа	60
Модуль упругости при растяжении, ГПа	3,5
Удлинение при разрыве, %	6,0
Ударная вязкость по Изоду с надрезами, дж/м	12,81
Усадка	как у PET

* – PLA марки NatureWorks™ PLA polymer 2002D.

Синтетические алифатические полиэфиры. Хотя их и производят из нефтепродуктов, синтетические алифатические полиэфиры также поддаются биологическому разложению, как и полимеры, полученные из естественных источников. Самым значительным членом этого класса является полибутиленсукцинат (polybutylene succinate – PBS) (рис. 30), полимер, обладающий свойствами, сходными со свойствами PET.

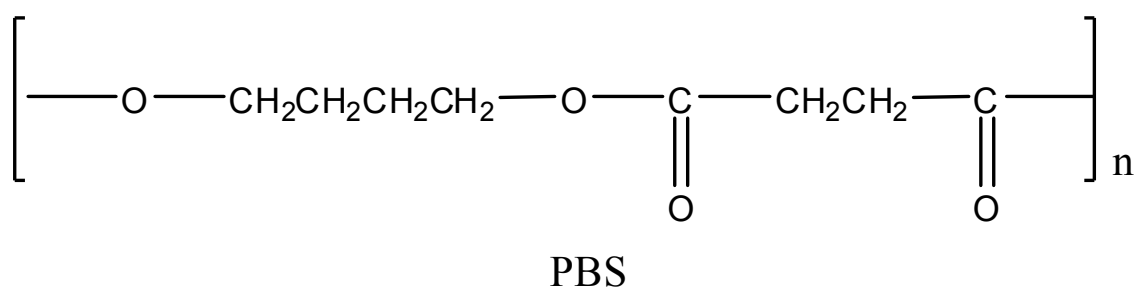
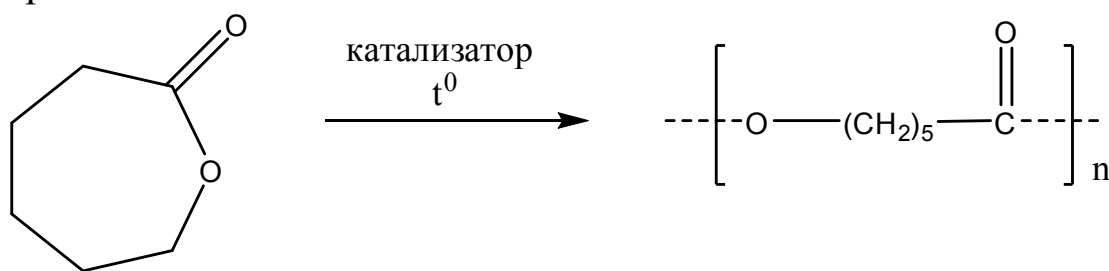


Рис. 30. Полибутиленсукцинат (PBS)

Для того, чтобы снизить стоимость PBS, производители могут смешивать его с крахмалом или синтезировать сополимеры из материала, содержащего адипиатные группы (адипиновой кислоты). PBS хорошо переносит традиционную обработку плавлением, и находит применения при изготовлении мульчирующих пленок, упаковочных пленок и мешков. В класс синтетических алифатических полиэфиров также включается поликапролактон (polycaprolactone – PCL), материал, получаемый за счет полимеризации с раскрытием кольца капролактона (схема 127). Ранее он использовался только в ограниченном объеме из-за его высокой стоимости, но смесь PCL с крахмалом делает этот материал коммерчески успешным. PCL легко смешивается с другими полимерами, передавая им свою способность к разложению. В число применений PCL входят поддоны для пищевых продуктов, пакеты из пленки, связывающие вещества и полимерные модификаторы.



ε-капролактама

Схема 127. Получение поликапролактон (PCL) из ε-капролактама

Синтетические алифатические-ароматические сополиэфиры. Алифатические-ароматические сополиэфиры (aliphatic-aromatic copolyesters – ААС) сочетают способность поддаваться биологическому разложению, присущую алифатическим эфирам, с прочностью ароматических эфиров. Напоминая по своим свойствам полиэтилен низкой плотности (low density polyethylene – LDPE), ААС хорошо обрабатываются с помощью технологии получения пленки экструзией с раздувом. К числу типичных мономеров данного класса относятся: терефталевая кислота, адипиновая кислота и бутандиол. Представителем такого типа сополиэфиров является полимер Ecoflex F (рис. 31). В табл. 15 приведе-

ны физико-механические свойства пленок полиэтилена низкого давления (LDPE) с толщиной 50 мкм.

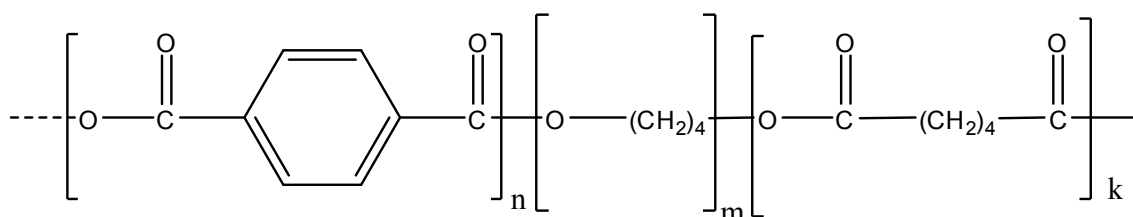


Рис. 31. Синтетический алифатический-ароматический сополиэфир Ecoflex F

Таблица 15

**Типичные свойства пленок, изготовленных
из алифатического-ароматического
сополиэфира Ecoflex F и LDPE**

Свойство	Единица измерения	Ecoflex F	LDPE
Прозрачность	%	82	89
Прочность на разрыв	Н / мм ²	35 / 44	26 / 20
Растягивающее напряжение при разрыве	Н / мм ²	36 / 45	—
Относительная деформация растяжения при разрыве	%	560 / 710	300 / 600
Энергия разрушения (Dynatest)	дж/мм	24	5,5

К числу применений ААС относятся: пленки для сельского хозяйства и садоводства, нанесение слоев для упаковки пищевых продуктов, столовые приборы, мешки для листвы и отходов садоводства. Некоторые товарные позиции этого класса были одобрены в Европейском Союзе и США как материалы, которым разрешается вступать в контакт с пищевыми продуктами. Некоторые марки этих материалов разлагаются в компостной среде за несколько недель.

Модифицированный PET. Хотя PET обычно не подвергается разложению, его можно сделать разлагаемым, синтезируя его с алифатическими сомономерами, которые чувствительны к гидролизу. В обычные рецептуры модифицированного PET входят полибутиленадипат/терефталат и политетраметиленадипат/терефталат. Регулирование: типов сомономеров и соотноше-

ния реагентов может позволить получить полимеры с физическими свойствами, подобранными для применения в специальных целях. В число применений модифицированного РЕТ входят: биоразлагаемые тарелки, миски, коробки для бутербродов и обертки для бутербродов. Домашние салфетки для вытирания, мешки для дворового и садового мусора, геотекстильные материалы и сельскохозяйственные пленки также относятся к числу применений модифицированного РЕТ. Скорость деградации изготавливаемых продуктов можно контролировать за счет добавления различного количества усилителей разложения к базовым смолам.

Модифицированный крахмал. Крахмал, получаемый из естественных растительных источников, обычно используют в качестве наполнителя для биоразлагаемых полимеров. Но крахмал и сам может быть использован как биоразлагаемая пластмасса, если его надлежащим образом модифицировать с помощью химической обработки [1]. Множество содержащихся в обычном крахмале гидроксильных групп, притягивают воду, из-за этого происходит преждевременное разложение полимера – крахмала. Но если часть этих гидроксильных групп заменить другими, такими как эфирные или сложноэфирные, то воде будет не так легко воздействовать на полимер. Дополнительная химическая обработка позволяет создать дополнительные связи между различными частями полимера крахмала для того, чтобы увеличить его теплостойкость, устойчивость к воздействию кислот и срезающему усилию. В результате такой обработки образуется модифицированный крахмал, который разлагается в окружающей среде, но обладает свойствами коммерчески полезного термопласта.

Модифицированный крахмал можно производить на том же оборудовании, что и обыкновенную пластмассу, его можно окрашивать и на него можно наносить печать с использованием всех обычных технологий. Этот материал антистатичен по своей природе. Физические свойства модифицированного крахмала, в целом, уступают свойством смол, полученных нефтехимическим путем, которым он составляет конкуренцию – полиэтилену низкого и высокого давления, и полипропилену. И все же крахмал уже нашел применение на некоторых рынках. Среди применений модифицированного крахмала: поддоны для пищевых продуктов, которые производятся с помощью метода горячего формования;

сельскохозяйственные пленки; пенопластовые упаковочные материалы; столовые приборы, изготовленные с помощью литьевого формования; изготовленные с помощью экструзии сеточки для овощей и фруктов. Материалы могут также быть использованы в качестве добавок для улучшения параметров качения автомобильных шин, вытесняя сажу и оксид кремния, которые обычно используются для этого.

Существуют различные физические и химические способы обработки крахмала, благодаря которым можно получать разнообразные продукты с заранее заданными свойствами.

В последнее время важное практическое значение приобретают модифицированные, или измененные крахмалы. Модификации крахмала различны в зависимости от их степени. При некоторых модификациях молекулы почти не подвергаются никакому воздействию, при других можно обнаружить значительные химические изменения. Однако обычно во всех случаях для модифицированного крахмала характерно сохранение внешнего вида, способности к набуханию, образованию клейстеризованных растворов со свойствами гидрофильных золь и т.п.

При модифицировании крахмалов могут быть значительно изменены его свойства. Так, уменьшение величины молекулы крахмала достигается частичным гидролизом, обработкой химикатами, некоторой деструкцией путем сухого прогрева или замораживания и т.п. Все это часто повышает способность крахмала к набуханию и растворению, позволяет получать так называемые набухающие и растворимые в холодной воде крахмалы. «Сшивание» молекул крахмала поперечными дополнительными связями (фосфатными или другими), наоборот, препятствует процессам набухания.

Введение в молекулу крахмала алкильных радикалов (CH_3 -, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -) на место водорода (в гидроксильных группах) ослабляет межмолекулярные связи и позволяет перевести крахмал в водный раствор при обычной температуре, резко повысить его поверхностную активность. Крахмалы такой модификации могут быть использованы для изготовления пищевых продуктов с пенообразной структурой.

При производстве пищевых продуктов крахмал используют в качестве желеобразующего и загущающего вещества. Крахмал в этих

случаях должен давать студни с достаточной прочностью, часто — прозрачностью, долго не отдавать при охлаждении и хранении воду путем синерезиса. В настоящее время в мировой практике известны и вырабатываются модифицированные крахмалы очень многих видов. Они различаются по способу приготовления и в зависимости от этого по назначению. Выпускают различные виды модифицированных крахмалов с заранее заданными свойствами.

Некоторые модифицированные крахмалы сравнительно мало отличаются по своему составу и свойствам от природного крахмала. Их основные виды — это крахмал, лишенный запаха, с измененным цветом, рассыпчатый и др.

Крахмал, лишенный запаха, в основном добавляют к порошкообразным пищевым продуктам для предупреждения их комкования, например, к сахарной пудре или к детским присыпкам.

Крахмал с измененным цветом используют главным образом для технических целей в случае необходимости сохранения первоначального цвета предмета, например бумаги.

Крахмал рассыпчатый (мобильный) не комкуется, применяется в виде добавлений для того, чтобы предотвратить комкование, придать рассыпчатость продуктам, например пекарским порошкам (химическим разрыхлителям), сахарной пудре и т.д.

Наряду с ними известны многие другие модифицированные крахмалы, получаемые путем сильного изменения их природных свойств: набухающие, термически расщепленные, жидкокипящие и др.

Крахмалы набухающие находят различное применение в пищевой промышленности. Их используют как составные части различных порошкообразных композиций для приготовления соусов, кетчупов, майонезов, йогуртов, пудингов и кремов. Как загустители и стабилизаторы эти крахмалы входят в состав отделочных полуфабрикатов (начинок и др.) для тортов и пирожных, десертных блюд, сухих концентратов супов, молочных напитков. Их можно употреблять в качестве улучшителей хлеба, бисквитного теста и печенья, длительное время не черствеющих. Для их получения используют полную или частичную клейстеризацию крахмала водой при нагревании. Образующаяся студнеобразная масса высушивается.

Крахмалы термически расщепленные (декстрины) получают путем нагревания («обжарки») природных или окисленных высушенных крахмалов выше температуры клейстеризации. Растворы декстринов обладают более низкой вязкостью, чем крахмалов. Благодаря хорошему цвету и вкусу они могут быть использованы в пищевой промышленности. В кондитерском производстве их добавляют для образования устойчивых пенообразных структур при сбивании. Некоторые композиции из декстринов и других модифицированных крахмалов пригодны как основа при получении резинистожелейных кондитерских изделий (типа жевательных конфет).

Перспективными являются методы механической обработки крахмала для его модифицирования. Энергия механического воздействия на крахмал затрачивается в основном на дезагрегацию структуры крахмальных зерен без разрушения микромолекул полисахаридов. Модифицированные умеренным ионизирующим облучением крахмалы отличаются тем, что в них наблюдается наряду с некоторой деполимеризацией также частичное «сшивание» отдельных молекул.

Крахмалы, модифицированные, жидкокипящие, отличаются тем, что их клейстеризованные растворы в нагретом состоянии имеют значительно меньшую вязкость, чем у обычных крахмалов. Вместе с тем после охлаждения растворы их образуют студни хорошего достоинства. Получают такие крахмалы часто обработкой обычного крахмала слабой кислотой в условиях, не вызывающих гидролиза и клейстеризации крахмала. Так, для этого нагревают около 2 ч при температуре, например 50 °С крахмальное молочко из крахмала, содержащее около 1 % соляной кислоты. Чем дольше и интенсивнее термическая обработка, тем сильнее будет степень модификации крахмала, меньше вязкость его клейстеризованных растворов. Степень модификации обозначается условными единицами текучести. Чем выше текучесть крахмала, тем ниже его вязкость. Текучесть необработанного крахмала обычно бывает около 1, а воды – 100 единиц. Модифицированный жидкокипящий крахмал готовят обычно с текучестью около 40–60.

В последнее время, еще в СССР был предложен и применен новый метод получения жидкокипящих желирующих кислотно-окисленных крахмалов. Он состоит в том, что крахмальное мо-

лочко подвергают комбинированной обработке в два этапа – сначала нагреванием в слабом растворе соляной кислоты, а затем, во втором этапе, введением в раствор окислителя (марганцевокислого калия). Процесс обработки заканчивается очень быстро – через несколько минут. Физико-химические свойства модифицированного жидкокипящего желирующего крахмала отличаются от свойств исходного крахмала. При повышении «текучести» не только значительно снижается вязкость их клейстеризованных растворов, но и несколько уменьшается температура их клейстеризации и удельное вращение. Молекулярная масса крахмала после модифицирования несколько снижается, например на 10 % при умеренной модификации, на 40 % – при более значительной. Прочность студня модифицированного крахмала зависит от его «текучести». При «текучести» 25–50 она часто больше, чем у исходного крахмала, а при «текучести» 70 и выше – меньше. При модифицировании разветвленные молекулы амилопектина подвергаются некоторому расщеплению с образованием длинных безветвистости молекул, отличающихся значительной студнеобразующей способностью. Поэтому меньшие по весу, но линейные по строению молекулы, образующиеся из одной крупной, но ветвистой молекулы амилопектина, в пространственном расположении имеют большую длину, чем одна исходная молекула. В результате студни одинаковой концентрации (по весу) крахмала в последнем случае имеют более развитую структурную сетку и большую прочность. При более интенсивном модифицировании («текучесть» 70 единиц и выше), вероятно, происходит расщепление всех молекул амилопектина и амилозы. Они становятся меньше, линейные цепи их короче, в результате чего не могут получаться студни с достаточной прочностью, как у исходного крахмала, и процесс структурообразования замедляется и сокращается. Прочность студней, содержащих 10 %, модифицированного жидкокипящего картофельного крахмала, но разной «текучести» (25 и 50 единиц), может быть почти одинакова. Вязкость их клейстеризованных растворов различна. Чем больше «текучесть», тем более жидкой (менее вязкой) получается масса, содержащая крахмал, благодаря чему она при варке не пригорает к стенкам котла, быстрее уваривается, хорошо отливается.

Биоразлагаемые полимеры наступают на многих фронтах, но нет оснований полагать, что в ближайшем будущем они смогут стать чем-то большим, чем материалы, занимающие только небольшой сегмент общего рынка пластмассовых материалов. Тем не менее, растущая экологическая озабоченность потребителей, и правительственная политика, которая поощряет сохранение естественных ресурсов, стимулируют рост продаж биоразлагаемых полимеров. Особенно много возможностей для внедрения инноваций и роста рынка создает растущая популярность использования «зеленых» упаковочных материалов.

Рекордно высокие цены на нефть и природный газ, которые служат основой многих потребительских продуктов, вдохнули новую жизнь в инициативы по производству пластмасс из возобновляемых ресурсов. В прошлом главным препятствием для использования альтернативных пластиков была их высокая стоимость (и невысокая эффективность по свойствам) по сравнению с пластмассами, полученными на основе нефти. Но из-за взлета цен на нефть альтернативные пластики оказались сравнительно дешевле. Дороговизна нефти также стимулирует заинтересованность в новых исследованиях для совершенствования технологий таких альтернативных материалов. Соевые бобы и зерно – две самых больших группы зерновых культур, служащих источником биомассы для пластиков, распространены по всему миру и выращиваются на всех континентах, кроме Антарктиды. Второе место в мире по производству зерна и четвертое – по производству сои занимает Китай. Использование биомассы в изготовлении пластмасс поддерживает экономику сельских общин. Соевые бобы и зерно – две важнейшие зерновые культуры в экономике США, которые являются основным источником дохода для сельскохозяйственных предприятий. Выполнение обязательств Киотского протокола должно заострить внимание на сравнительной эффективности биополимеров и синтетических полимеров с точки зрения энергетических затрат и выбросов CO₂.

В перспективе жизненного цикла биоразлагаемые полимеры обладают значительными возможностями для извлечения прибыли, отвлекая отходы с мусорных свалок, куда сегодня свозится около 80 % пластиковых отходов, на производство полностью возобновляемых ресурсов в форме энергии или

удобрений, которые в дальнейшем также могут быть переработаны в земле и промышленных установках, закрывая тем самым углеродный цикл. По данным европейский исследований, полимеры на основе крахмала обеспечивают экономию энергии и выбросов от 12 до 40 Дж на 1 т и 0,8–3,2 т выбросов CO₂ на каждую тонну пластика в сравнении с 1 т полиэтилена, полученного из органического топлива.

В отношении альтернативных пластиков на основе масляных зерен, экономия выбросов парниковых газов в эквиваленте CO₂ оценивается в размере 1,5 т на 1 т полиола, изготовленного из рапсового масла. Национальный институт стандартов (NIST) недавно завершил работу по изучению материально-производственных запасов жизненного цикла двух новых соевых полиолов (одного из основных компонентов главной цепи полиуретановых полимеров). Полиолы на соевой основе проявили лишь четвертую часть экологического эффекта, который оказывают полиолы на основе нефти. Было зарегистрировано значительное снижение уровня глобального потепления, образования смога, экологической токсичности и сокращение органического топлива. Многие корпорации пришли к выводу о том, что определение задач корпоративной экологической ответственности полностью соответствует интересам акционеров. Они включили в список своих корпоративных целей необходимость разрабатывать надежное и безопасное сырье и, таким образом, стали активными сторонниками инициативы применения биопродуктов.

Большое количество компаний, особенно в Западной Европе, США, Японии и Китае, занимаются активным производством биоразлагаемых пластиков либо позиционируют себя как таковые. Многие из них производят не более 6000 т продукции в год и добиваются успеха за счет дифференциации продукции и маркетинговой стратегии. Из 80 организаций, производящих в различных странах биоразлагаемые пластики или их смеси, около 8 % компаний занимаются производством пластиков на основе РНА в промышленном масштабе, и около 20 % компаний, перечисленных в этом списке, производят пластмассовые материалы на основе PLA. Более 30 % из них выпускают биоразлагаемые пластики на основе крахмала или смеси, где крахмал является значимой составляющей. В 2002 г. во всем мире было зарегист-

рировано 47 производителей биопластичных смол, при этом производственные объемы только двух из них превышали 40000 т в год и шесть компаний преодолели рубеж в 10000 т в год. Один из заводов NatureWorks с производительностью 140000 т в год в 2002 г. составлял 40 % мировых промышленных объемов.

Полимеры биопластиков производятся по одной из следующих технологий:

- прямое производство микроорганизмами или генетически модифицированными зерновыми культурами, например, полиоксисалканы;
- мономеры на биооснове, получаемые в результате ферментации с последующей полимеризацией, например, полимолочная кислота;
- природные полимеры, химически модифицированные, но сохранившие основу биомассы, например, целлюлозный полимер;
- переработанное сырье, производящее биомассу, которая впоследствии полимеризуется нефтепродуктами, например, полиуретаны, ненасыщенные полиэфиры.

Самыми значимыми именами в категории высокотехнологических биоразлагаемых пластиков PHA/PHB являются «Metabolix», «Mitsubishi Inc.», «Kaneka» и «Biomer». Недавно «Procter & Gamble» и «Kaneka» объявили о заключении двухстороннего соглашения на проведение научных исследований и разработок в целях коммерциализации NODAX H, известного в химии как PHBH или поли-3-гидроксibuтират-со-3-гидроксигексаноат. На рынке пластиков на основе PLA лидирующую позицию занимает компания «NatureWorks LLC» с производственной мощностью 140000 т в год и планами дальнейшего значительного расширения. Компании «Shimadzu Corp.» (Япония), «Mitsui Chemicals» (Япония), «P.T. Toyota Bio» (Индонезия) также занимаются производством «PLA (Toyota Eco Plastic)», который используется в автомобильной промышленности. Из производимых пластиков на основе крахмала на мировых рынках доминирует «Mater-Bi» (получаемый, в основном, из зерна или картофельного крахмала) производства итальянской компании Novamont, он же является лидером мировых продаж биопластиков. «Mater-Bi» пригоден для изготовления деталей литьем под давлением, пленок (для пакетов)

и сыпучего упаковочного материала на основе крахмала. Компания «Rodenburg Biopolymers» (Нидерланды) производит «Solanyl» (из картофельных очистков). Solanyl в основном используется в изготовлении тепличных горшочков для рассады «Grow and Go» и других садоводческих применениях. «Biotec» (Германия) производит «Bioplast», пригодный для литья под давлением, экструзии листовой пленки и пленки с раздувом. «National Starch and Chemical Co.» лицензирует/производит «Ecofoam, a Avebe» (Нидерланды), компания, производящая крахмал на основе картофеля, изготавливает «Paragon». На рынке новых биоразлагаемых полимеров можно отметить компанию «Bioplastics Inc.», производящую сополимерные смолы поликапролактон-крахмал для биоразлагаемых пакетов для покупок. Технология была разработана SINAS (Институт нестандартного применения крахмала) в Мичиганском государственном университете и получила семь патентных свидетельств.

Биоразлагаемые бутылки для воды, формованные с раздувом Компания «Biota Brands of America, Inc.» (США) осуществляет поставки родниковой воды высшего качества, разлитой в бутылки, которые первыми в мировой практике были отлиты из полимолочной кислоты (PLA) производства компании «NatureWorks LLC» (США). Эта уникальная поддающаяся биологическому распаду бутылка одобрена и сертифицирована как таковая для промышленного применения Институтом биоразлагаемых продуктов. Результаты испытаний показали, что бутылка для воды «Biota» полностью разлагается в течение 75–80 дней в условиях промышленного компостирования. Стандартные пластиковые бутылки не поддаются биологическому распаду. Запущенный в эксплуатацию в прошлом году новый завод безалкогольных напитков «Biota» получает преформы PLA, отлитые в Солт-Лейк-Сити компанией «Planet Friendly Products», которая была основана как стратегический союз между «Biota» и литейной компанией.

Преформы производятся литьевым прессованием из смолы PLA на литьевом комплексе «Husky HyPET» 120 на 24 гнезда пресс-формы. В настоящее время производятся бутылки трех размеров: 12-oz Stubby, ½-L и 1-L. По сравнению с PET, температуры формования являются более низкими, при этом контейнеры или преформы PLA не требуют специальной обработки. Для

формования бутылок применяется выдувная машина для литья под давлением, ориентированного формования с раздувом «SIG BloMax Series III» на 10 гнезд, имеющая возможность расширения на 12 гнезд. Выдувная машина эксплуатируется в комплексе с наполнителем. Не имея полной уверенности в том, что их машины справятся с PLA, компании «Husky» и «SIG» заранее решили, что это возможно без каких-либо модификаций.

Гофрированная упаковка, поддающаяся биохимическому распаду «Wave» – это листовой пенопласт, изготовленный из биопластика «Mater-Bi» производства компании «Novamont» (Италия). Этот гофрированный пенопласт с закрытыми порами, обладающий прекрасной ударостойкостью, может защищать объекты любой формы и размера. Его свойства аналогичны свойствам традиционных упаковочных продуктов, а после использования он может утилизироваться путем компостирования вместе с пищевыми отходами или на водоочистных установках для осадков сточных вод. «Wave Mater-Bi» представляет собой инновационную фирменную технологию, позволяющую осуществлять промышленное производство пенопластов на основе крахмала, обладающих устойчивой, эластичной структурой с закрытыми порами. Пенопласт производится в листах и планках различных размеров плотностью от 30 до 400 кг/м³.

Лабораторные испытания, проведенные компанией Novamont показали, что листовой пенопласт «Mater-Bi» обладает свойствами поглощения механического удара/амортизации, сопоставимыми с аналогичными свойствами полиэтиленовых пенопластов, хорошей стойкостью к деформации, даже при высокой относительной влажности, и высокой производственной гибкостью, учитывая, что его можно конвертировать в готовую упаковку без применения стандартных для полиэтиленового пенопласта технологий. «Wave Mater-Bi» еще больше расширяет возможности применения упаковочных технологий компании «Novamont», включающие рыхлые наполнители, термоформованные коробки, экструдированные сетки и ткани, прозрачные пленки для пищевых и непищевых продуктов.

Компания «Sanyo Mavic Media Co, Ltd.» (Япония), дочернее предприятие «Sanyo Electric Co, Ltd.», вывела на рынок первый в мире биоразлагаемый компакт-диск на основе полимолочной ки-

слоты (PLA). Футляр и упаковка диска изготовлены из того же материала. Новые диски, совместно разработанные компаниями «Mitsui Chemicals Inc.» (Япония) и «Sanyo Mavic Media», реализуемые под торговой маркой «MildDisc», практически ничем не отличаются от традиционных дисков, сделанных из поликарбоната, и не уступают им по качеству звука или изображения.

По общей оценке, мировой спрос на диски с учетом объема производства и утилизации более 10 млрд. дисков из традиционного поликарбоната значительно увеличивает нагрузку на глобальную окружающую среду. Помимо возможности биоразложения, «MildDisc» производится из возобновляемых ресурсов. Целевым сегментом «Sanyo Electric» являются крупные потребители, производящие диски с записями, такие как музыкальные CD, видео-CD или программные CD-Rom. Хотя изначально компания специализировалась на записанных дисках, в настоящее время она рассматривает возможности производства компакт-дисков «MildDisc» для записи и перезаписи. Также в будущем планируется начать выпуск DVD по той же технологии.

Компания «John Deere Harvester Works» (США) включила возобновляемые ресурсы в состав композитных материалов RIM и SMC, которые используются для декоративных панелей на всех уборочных комбайнах компании. Конструкционный пенопласт «HarvestForm RIM» (реактивное литье под давлением) и «HarvestForm SMC» (листовой формовочный материал) используются как альтернатива материалам RIM и SMC на основе нефтепродуктов. В составе материалов «HarvestForm RIM» часть полимеров на основе нефти заменяется полимерами на основе соевых бобов. Аналогичным образом, часть полимеров на основе нефти «HarvestForm SMC» заменяется полимерами на основе соевых бобов / зерна.

2.11. Образование в технологических процессах хлорированных микрозагрязнителей (диоксинов) и их минимизация.

Реакции прямого нуклеофильного замещения атома водорода в аренах и гетаренах как путь устранения использования галогенпроизводных в органическом синтезе

Из органических соединений – загрязнителей выделены «приоритетные», то есть те из них, которые представляют наибольшую опасность для человека сейчас и в будущем. Это, прежде всего, полихлорированные диоксины, дибензофураны и другие родственные хлорсодержащие органические соединения, в том числе и пестициды, применяемые для борьбы с вредителями сельского хозяйства. За высокую токсичность их относят к особому классу загрязняющих веществ – так называемым экотоксикантам [17].

Эти соединения присутствуют в окружающей среде в ничтожно малых количествах, на уровне следов. Поэтому их определение в объектах окружающей среды, которые часто, как говорят, «представляют собой сложную матрицу» (имеют сложный химический состав), сродни поиску иголки в стоге сена и требует использования специальных аналитических методов и сложнейшего оборудования. Эти методы и приборы появились сравнительно недавно. Поэтому и возникла возможность проводить экологический мониторинг суперэкотоксикантов достаточно успешно, хотя, как впоследствии было установлено, диоксины к тому времени существовали в природной среде уже несколько десятилетий, со времени начала производства хлорорганических соединений.

Диоксины и близкие им по структуре хлорорганические соединения обладают широким спектром биологического действия на человека и животных. В малых дозах они вызывают мутагенный эффект, отличаются кумулятивной способностью, ингибирующим и индуцирующим действием по отношению к некоторым ферментам живого организма. У человека и животных они могут вызывать повышение аллергической чувствительности к

различным ксенобиотикам. Их опасность очень велика даже в сравнении с тысячами других токсичных примесей. Комплексный характер действия этой группы соединений на человека и живые организмы приводит к подавлению иммунитета, поражению внутренних органов и истощению организма. В природной среде эти суперэкоотоксиканты достаточно устойчивы и могут длительное время находиться в ней практически без изменений. Для них по существу отсутствует предел токсичности (явление так называемой сверхкумуляции), а понятие ПДК (предельной допустимой концентрации) теряет смысл. Организм человека подвержен действию диоксинов и родственных им веществ через воздух (аэрозоли) и воду, а также пищевые продукты. Важно отметить, что многие хлорорганические соединения, в том числе и диоксины, – достаточно устойчивые соединения и могут накапливаться в продуктах (особенно в жирах) по мере их переработки и не разрушаются при кулинарной (тепловой) обработке, сохраняя свое токсическое действие.

Проблема диоксинов привлекла внимание специалистов, занимающихся охраной окружающей среды, сравнительно недавно. Однако сейчас стало очевидно, что ее история насчитывает десятки лет. Уже в 30-х гг. XX в. появились первые сведения о заболеваниях людей, вызванных воздействием сильных антисептиков – хлорфенолов. Тогда ошибочно полагали, что болезнь, названная хлоракне, происходит не от воздействия диоксинов, которые присутствовали как примеси в хлорфеноле, а от контакта с основным продуктом.

Во время войны во Вьетнаме (1962–1971 гг.) американские войска, пытаясь подавить партизанское движение, широко использовали дефолиант (вызывающий ускоренное опадание листьев деревьев), называемый «agent orange» – «оранжевый реактив». Всего над джунглями было распылено 57 тыс. т этого препарата, в котором, как оказалось, в виде примеси содержалось около 170 кг диоксида. Сейчас этот дефолиант известен под названием 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота)

Он находит применение в сельском хозяйстве и в настоящее время, и поэтому выпуск препарата продолжается при тщательном контроле со стороны различных служб, призванных охранять среду обитания и здоровье человека.

Через несколько лет в г. Севезо (Италия) на заводе химических продуктов произошла катастрофа, в результате которой сотни тонн пестицида 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4,5-Т) (рис. 32) были распылены в окрестностях предприятия.

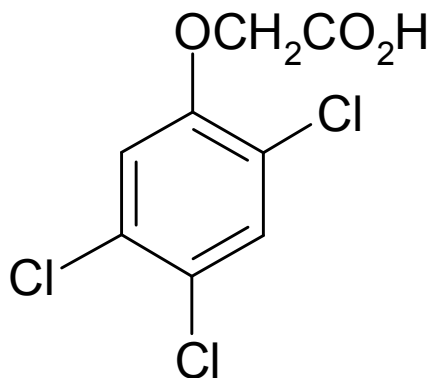


Рис. 32. Пестицид 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота (2,4,5-Т)

Погибло много людей, а также сельскохозяйственных животных. В выбросе оказалось около 3–5 кг диоксинов как примесей в основном продукте, о чем тогда еще не было известно. Сейчас препарат 2,4,5-Т не производят. После этих событий покров тайны с диоксинов был снят, а научное сообщество осознало важность проблемы, поскольку опасность распространения этого класса суперэкоотоксикантов стала очевидной. Появились сообщения о содержании диоксинов как примесей в различных препаратах (гербицидах, хлорфенолах), о накоплении их в водных экосистемах, миграции и т.д. Диоксины стали находить в выхлопных газах автомобилей (1980 г.), продуктах сжигания мусора, в грудном молоке женщин (1984 г.), в выбросах целлюлозно-бумажной промышленности (1985 г., США, Швеция). Проблема диоксинов приобрела глобальный характер. Хотя микропримеси диоксинов в промышленных продуктах никогда не являлись конечной целью человеческой деятельности, а большая часть из них попадала в среду обитания в результате побочных процессов (при синтезе, например, хлорорганических соединений, в том числе и пестицидов), однако их присутствие в настоящее время в окружающей среде не вызывает сомнений. Можно сказать, что диоксины и родственные им по структуре соединения непрерывно генерируются человеческой цивилизацией и поступают в биосферу. Появилось даже понятие «диоксиновый фон». Уместно отметить,

что ни в тканях эскимосов, замерзших 400 лет назад, ни в тканях мумий индейцев, найденных на территории современного Чили, не удалось обнаружить диоксинов даже в следовых количествах.

Таким образом, сегодня существуют разнообразные источники поступления диоксинов и пути их проникновения в окружающую среду и организм человека. В основном этот вид суперэко-токсикантов, как стало ясно, образуется в результате хозяйственной деятельности человека в промышленно развитых странах, особенно в городах, где сосредоточено большинство населения, и имеет, как правило, техногенное происхождение. Источники поступления диоксинов и родственных соединений в окружающую среду и организм человека и животных взаимосвязаны. На рис. 33 изображена схема этой взаимосвязи.

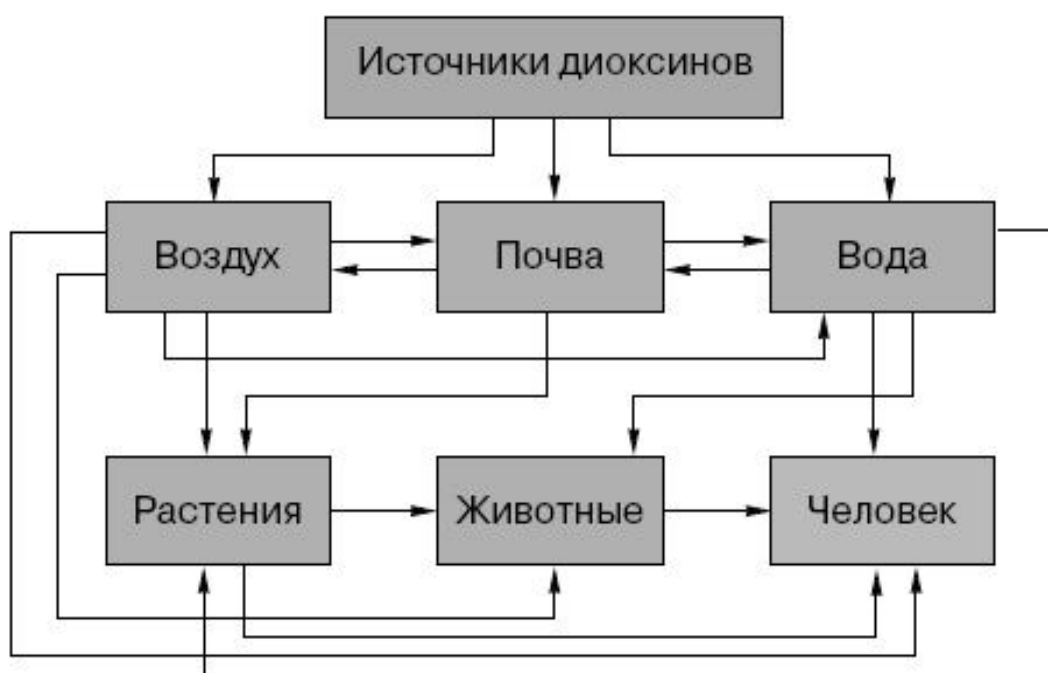


Рис. 33. Схема взаимосвязи источников диоксинов и среды обитания живых организмов

Физико-химические свойства диоксинов. Дибензо-*p*-диоксины (рис. 34) относятся к гетероциклическим полихлорированным соединениям, в структуре которых присутствуют два ароматических кольца, связанные между собой двумя кислородными мостиками.

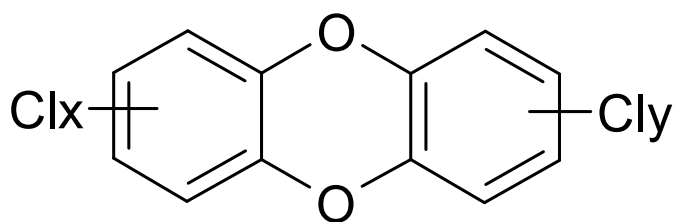


Рис. 34. Дибензо-*p*-диоксины

Аналогичные им дибензофураны (рис. 35) содержат один атом кислорода.

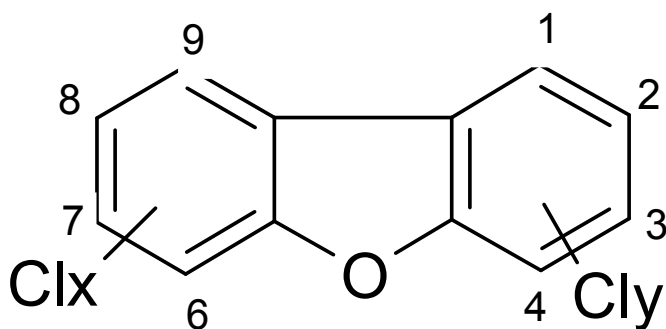


Рис. 35. Полихлорированные дибензофураны

В родственных полихлорированных бифенилах (рис. 36) два ароматических кольца связаны обычной химической связью.

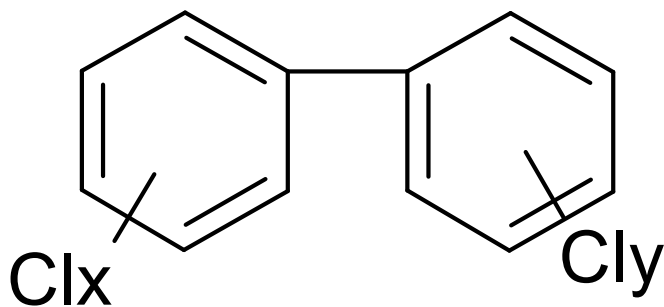


Рис. 36. Полихлорированные бифенилы

Дибензо-*p*-диоксины представляют собой бесцветные кристаллические вещества, температура плавления которых зависит от числа атомов хлора в их структуре. Они хорошо растворимы в органических растворителях и практически нерастворимы в воде, причем с увеличением числа атомов хлора растворимость падает. Дибензофураны, дибензо-*p*-диоксины и полихлорированные бифенилы характеризуются высокой химической устойчивостью,

сохраняющейся даже при высокой температуре. В присутствии примесей кислот под влиянием света, например солнечного, эти соединения сравнительно легко теряют атомы хлора и при этом становятся нетоксичными. При отсутствии органических растворителей этот процесс замедляется, однако при ультрафиолетовом облучении некоторых предшественников диоксинов, например пентахлорфенола (рис. 37), наряду с дехлорированием может происходить образование высокотоксичного изомера диоксина.

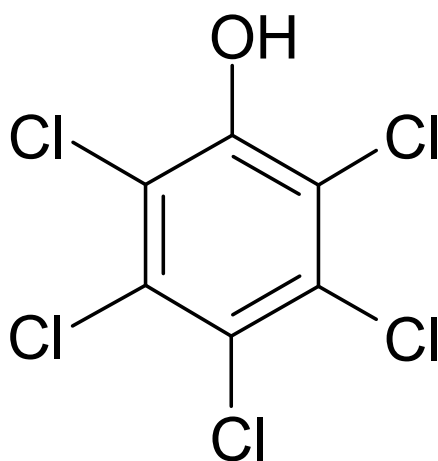


Рис. 37. Пентахлорфенол

Кроме высокой липофильности, то есть способности растворяться в некоторых органических растворителях и удерживаться в жироподобных матрицах, диоксины обладают высокой адгезией к частицам почвы, золы, донным отложениям, что способствует их накоплению и миграции в виде взвесей и комплексов с органическими веществами в поверхностных водах. Действительно, адгезия к частицам взвесей и микроорганизмам в водных системах приводит к тому, что общее содержание диоксидов в них может значительно возрасти по сравнению с содержанием в чистой воде. Диоксины как бы концентрируются на этих частицах, и при этом происходит их перераспределение: из водной фазы они переходят в фазу, состоящую из взвесей и микроорганизмов. Этому способствуют плохая растворимость диоксинов в чистой воде (на уровне 10^{-2} – 10^{-6} мг/л) и эффект высаливания, если в водах присутствуют посторонние неорганические соли. Это распределение характеризуется величиной соответствующих физико-химических констант — коэффициентом распределения. На-

пример, коэффициенты распределения 2,3,7,8-тетрахлоризомера диоксина в системах «почва – вода» и «биомасса – вода» равны соответственно 23000 и 11000, что указывает на преобладание этого диоксина в фазе взвесей и биомассы, то есть микроорганизмов, остатков растений и т.д.

Токсическое действие дибензо-*p*-диоксинов и дибензофуранов зависит от числа атомов хлора и их положения в структуре молекулы.

Максимальной токсичностью обладает 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин (2,3,7,8-ТХДД). Кроме этого изомера высокую токсичность имеет и 1,2,3,7,8-пентахлордибензодиоксин. Близки к ним в этом отношении и производные фуранового ряда, в частности 2,3,7,8-ТХДФ и его С15-изомер. Эти соединения имеют токсичность на много порядков выше, чем, например, широко известный препарат ДДТ (рис. 38), ранее применяемый как высокоэффективное средство против насекомых и других вредителей сельского хозяйства, который также является хлорорганическим соединением.

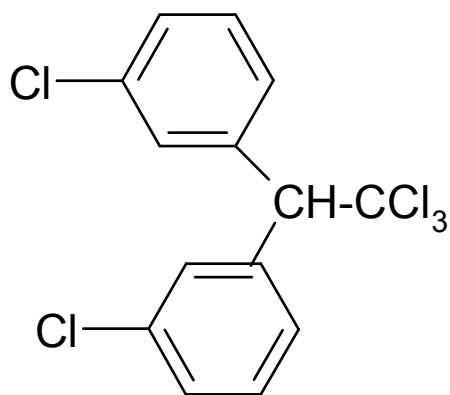


Рис. 38. ДДТ

Некоторые из диоксинов близки к отравляющим веществам типа зарина, зомана, табуна. Однако исследования показали, что острая токсичность для теплокровных сейчас уже не может рассматриваться как критерий опасности этого типа ксенобиотиков. Попадая в организм человека и животных в основном через пищевые продукты, то есть по так называемым трофическим цепям, диоксины вызывают аномалии в работе генетического аппарата. Наиболее важными оказались первичные и вторичные эффекты влияния этого типа ксенобиотиков на организм и их последствия,

существенно зависящие от среды обитания и условий существования организма.

В настоящее время опасность диоксинов как канцерогенов считается доказанной, хотя в предшествующие два десятилетия полной ясности в этом вопросе не было. В этом и состоит главная причина токсичности диоксинов и их выделения в группу суперэкоотоксикантов. Следует отметить, что в описанных выше случаях поражения людей, которые имели в прошлом контакты с различными хлорорганическими соединениями, были приписаны влиянию именно основных, то есть целевых, продуктов производства, а роль загрязнения диоксинами не могла быть учтена. Другие факты поражения относятся к авариям на химических предприятиях, производящих хлорорганические пестициды. При этом трудно или невозможно определить степень воздействия диоксинов как примесей на организм индивидуального человека, хотя их роль может быть весьма существенной.

Ориентировочная доза допустимого поступления диоксинов в организм человека в нашей стране составляет ~ 10 нг/кг ($\sim 10^{-8}$ г/кг). Эта величина имеет некоторый уровень запаса. Однако содержание диоксинов ниже этого значения еще не говорит о полностью благополучной ситуации. Поэтому необходимы как строгий контроль за уровнем поступления диоксинов в окружающую среду, так и мероприятия по предотвращению загрязнения.

Сейчас признано недопустимым присутствие диоксинов в продуктах питания, воздухе и питьевой воде. Достичь же этого практически невозможно. Поэтому различными службами контроля и охраны окружающей среды и здоровья человека в большинстве развитых стран установлены нормы допустимого поступления диоксинов в организм человека, а также ПДК или уровни их содержания в различных средах (воздухе, воде, почве и т.д.). Полагают, что в основном диоксины поступают в организм человека с пищевыми продуктами, прежде всего с мясом и молоком. Из пищевых источников на первом месте стоят, видимо, животные жиры. Интересны данные, полученные в Германии и США. Подсчитано, что в среднем житель ФРГ ежедневно поглощает ~ 79 пг диоксинов, США – ~ 119 пг, Канады – ~ 92 пг (1 пикограмм равен 10^{-12} г). Возможность такой оценки для России затруднительна. Предварительные расчеты суточного поступления

диоксинов в организм жителей городов Уфы и Стерлитамака (Республика Башкортостан) с рекомендуемым набором мясных продуктов и молока показали, что только с этими продуктами питания люди потребляют более 100 пг диоксинов в сутки, что близко к соответствующим значениям других промышленно развитых регионов Европы.

К структурно родственным диоксинам соединениям, которые при некоторых условиях могут превращаться в диоксины, относятся и хлорорганические пестициды, в структуре молекул которых присутствуют ароматические ядра. Сейчас их применение под запретом. Однако сравнительно недавно они использовались в сельском хозяйстве весьма широко, что в свое время, казалось, дало большой положительный эффект. Затем оказалось, что хлорорганические пестициды крайне медленно разлагаются под влиянием физических, химических и микробиологических факторов, способны накапливаться в почве, растениях и т.д., передаваясь по пищевой цепи и концентрируясь в живых организмах. Например, период полураспада в почве большинства хлорорганических пестицидов превышает 1,5 года, а в случае ДДТ и дельдрин – 15–20 лет.

Как и многие другие хлорорганические соединения, хлорсодержащие пестициды гидрофобны и не могут проникать в растения через корневую систему, но зато хорошо поглощаются листьями из воздушной среды. Как и диоксины, этот тип токсикантов хорошо адсорбируется органическими компонентами почвы, донными отложениями и другими элементами водных экосистем и за счет этого способен перемещаться с поверхностными водами, распространяясь на большие расстояния и вызывая вторичные загрязнения.

При загрязнении почвы этими пестицидами подавляется биоактивность некоторых ферментов почв (дегидрогеназы, липазы, инвертазы), благотворно влияющих на здоровье почвы, уменьшаются скорость распада клетчатки и интенсивность почвенного дыхания. По этим показателям, кстати, можно сделать вывод о загрязнении почв промышленными выбросами на ранних стадиях. Со временем пестициды разлагаются под влиянием кислорода воздуха, солнечной радиации, воздействия воды, то есть при гидролизе, вызванном присутствием в почве соответствующих фер-

ментов. Такое самоочищение почв от пестицидов происходит с различной скоростью в зависимости от дозы препарата, характера почвы и самого пестицида. Например, для ДДТ этот срок составляет 4 года, для гексахлорциклогексана – 3 года, для дефолианта 2,4-Д – 1 месяц.

Сегодня едва ли нужно кого-нибудь убеждать в том, что качество жизни во многом зависит от уровня развития химических технологий и обеспечивается использованием полимерных конструкционных и строительных материалов, синтетических тканей, красителей, лекарств и широкой гаммы других самых разнообразных химических продуктов (удобрения, средства защиты растений, товары бытовой химии и др.). В то же время, рост химической продукции привел к тому, что атрибутами химических заводов прошлого века стали горы отвалов, дымы и неприятные запахи, устрашающие пруды-накопители.

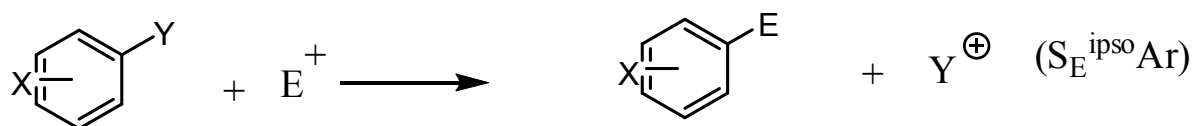
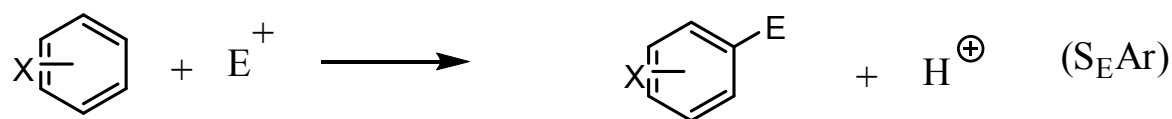
Разработка и применение реакций прямого нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H реакций). Проблема поиска новых технологий, минимизирующих техногенную нагрузку на природу, стоит сегодня как никогда остро, поэтому основными критериями при выборе технологических решений становятся не только экономическая эффективность, но и экологическая приемлемость. Один из рациональных подходов заключается в том, что в рамках существующих технологий реализуются определенные инженерные приемы и методы, обеспечивающие ресурсосбережение: снижение энергоемкости путем утилизации тепла, оборотные схемы водопотребления, рекуперация отходов и т.п. Более радикальным направлением в этом важнейшем деле является создание новых химических процессов, позволяющих уменьшить потребление энергии, снизить количество, а в идеале, совсем избежать побочных продуктов, подлежащих захоронению. Большое будущее, безусловно, принадлежит здесь катализу и новым типам реакций, позволяющим избежать участия в химических процессах соединений, содержащих атомы галогена, серы, ртути, свинца, кадмия, и других потенциальных источников формирования экотоксикантов. Такие процессы получили в англоязычной литературе название «дружеских» по отношению к природе («friendly reactions») [15]. Одним из возможных путей снижения нагрузки на природу и ресурсосбережения являются реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H -

реакции), которые следует рассматривать в противовес широко используемым в химии ароматических соединений, но сегодня скорее несовершенным, процессам замещения легко уходящих групп, главным образом, хлора [2].

Способность атомов хлора в ароматическом кольце замещаться под действием нуклеофилов на амино-, гидрокси-, алкокси- и другие группы широко использовалась в промышленном органическом синтезе на протяжении многих десятилетий. Но сегодня эти методы, ставшие уже традиционными, не удовлетворяют требованиям современных экологических стандартов качества, что и побудило сформировать международную программу по созданию бесхлорных химических процессов и продуктов. Первый основополагающий обзор по S_N^H реакциям появился в отечественной литературе более 25 лет назад (это был и первый в мировой литературе обзор).

Ароматические соединения составляют около одной трети всех органических соединений. Трудно переоценить их роль в производстве и разработке новых материалов, полимеров, красителей, лекарственных препаратов, средств защиты растений, взрывчатых веществ, пищевых добавок и др.

Основными приемами функционализации ароматического сырья являются реакции электрофильного (S_EAr) и нуклеофильного (S_NAr) замещения, причем подавляющее число реакций S_EAr относится к замещению атома водорода, а случаи так называемого *ipso*-замещения, то есть вытеснения неводородных частиц (например, $COOR$, NO_2 , NR_2 и др.), гораздо более редки (схема 128).



$Y=CO_2R, NO_2, NR_2$ и др.

Схема 128. Реакции электрофильного и нуклеофильного ароматического замещения

Напротив, еще сравнительно недавно наиболее распространенным видом нуклеофильного ароматического замещения были реакции *ipso*-замещения ($S_N ipso Ar$), а замещение водорода ($S_N^H Ar$) встречалось много реже (схема 129).

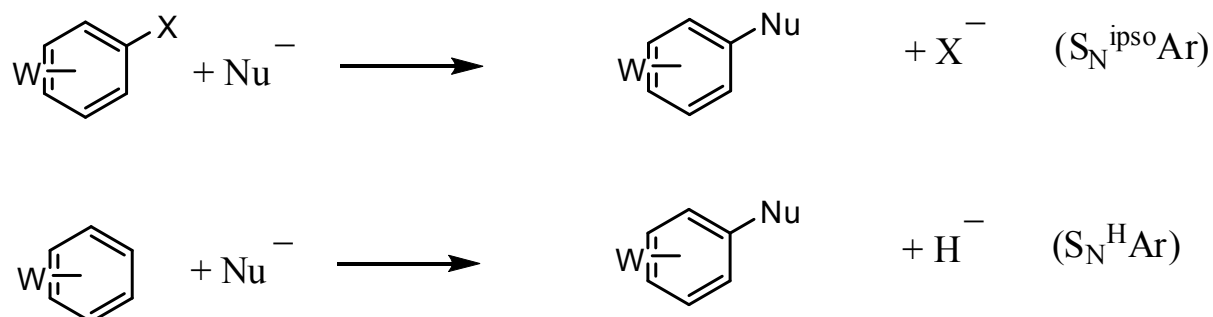


Рис. 129. Реакции нуклеофильного ипсо-замещения и прямого нуклеофильного замещения атома водорода:
W – электроноакцепторная группа; X – уходящая группа

Если строго следовать логике ингольдовской классификации, то $S_N Ar$ следовало обозначать символом $S_N ipso Ar$, а превращения $S_E Ar$ как $S_E^H Ar$. В современной литературе используются чаще всего символы $S_E Ar$, $S_N Ar$, $S_E ipso$, S_N^H . В последних двух случаях символ Ar опускается, поскольку эти типы реакций являются, главным образом, привилегией ароматических веществ. Библиографический анализ показывает, что исторически в учебной литературе сложилось вполне определенная диспропорция в описании реакций электрофильного замещения, с одной стороны, и нуклеофильного – с другой. Если первым посвящены солидные разделы, касающиеся их синтетических возможностей, ориентационных эффектов, механизмов и т.п., то вторые, как правило, освещаются весьма скупо. Несравненно меньше и монографической литературы по превращениям $S_N Ar$ в сравнении с $S_E Ar$, хотя это не поддается объяснению, поскольку в облике сегодняшней химической технологии оба типа превращений занимают, пожалуй, равноценное место. Особого внимания заслуживает интерпретация реакций S_N^H . Они часто либо вообще не рассматривались в учебниках, либо в сочетании с высказываниями вроде «...реакции нуклеофильного замещения водорода в бензольном ядре маловероятны...».

В отсутствие общей концепции эти превращения фигурировали в журнальных статьях как «необычные», «неожиданные» явления. S_N^H превращения не есть нечто экзотическое или неожиданное, напротив, они являются одним из фундаментальных свойств аренов (гетероаренов). К настоящему моменту накоплен громадный материал, показывающий их широчайшие синтетические возможности, позволяющие в мягких условиях создавать связи $C_{аром.}-C$, $C_{аром.}-Hal$, $C_{аром.}-N$, $C_{аром.}-O$, $C_{аром.}-P$, $C_{аром.}-S$. Некоторые из S_N^H реакций давно вошли в промышленный арсенал (синтез нитрофенола, ализарина, 2-аминопиридина), другие находятся в авангарде самых современных промышленных методов. Высокие требования к экологической чистоте производств обусловили перспективу индустриального использования рассматриваемых реакций. Действительно, для того чтобы осуществить процесс по типу $S_NipsoAr$, необходимо сначала ввести в ароматическое ядро такие группы как Cl , NO_2 , SO_3H и др. лишь для того, чтобы затем удалить их и ломать голову над утилизацией отходов. При S_N^H реакциях не требуется предварительной функционализации π -дефицитного ароматического (гетероароматического) соединения, а уходящей группой является формально гидрид-ион. Реально это означает в большой группе превращений удаление из реакционной массы воды, что вряд ли требует комментариев. Существует три основных типа реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода, отличающиеся по механизму реакции: $S_N^H(AE)$, $S_N^H(EA)$ и $S_N^H(ANRORC)$ [18].

$S_N^H(AE)$ реакции. Этот тип превращений является наиболее распространенным. Аббревиатура $S_N^H(AE)$ означает: нуклеофильное замещение водорода по механизму «присоединение – отщепление» («Addition – Elimination») и характеризуется общим признаком – двухстадийным механизмом с образованием вначале промежуточного σH -аддукта в результате присоединения нуклеофила к π -дефицитному арену (гетероарену) с последующим отщеплением водорода формально в виде гидрид-иона (схема 130).

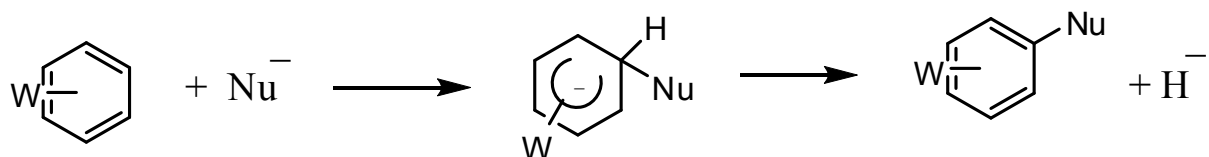


Схема 130. Двухстадийный механизм $S_N^H(\text{AE})$

$S_N^H(\text{AE})$ реакции имеют признаки сходства с реакциями $S_N\text{ipsoAr}$. В то же время, есть и существенные черты различия. σ^H -Аддукты в своей массе являются более устойчивыми, чем их σ^X -аналоги, так называемые «комплексы Мейзенгеймера». Главная причина, обуславливающая повышенную стабильность σ^H -аддуктов, – в природе уходящей группы. В отличие от «хорошо» уходящих, легко сольватирующихся в виде анионов X-групп, таких как Hal , CN , NO_2 , SO_3H и т.п., гидрид-ион не склонен к сольватации, его не удалось зарегистрировать как кинетически независимую частицу в растворах. Существование водорода в форме H^+ или H^\bullet термодинамически гораздо более благоприятно, чем в форме H^- . Поэтому σ^H -аддукты почти всегда ароматизируются не непосредственно, а путем либо окислительных процессов, либо так называемой аутоароматизации. Окислительная ароматизация представляет собой разновидность реакций $S_N^H(\text{AE})$, в которых стадия элиминирования протекает как редокспроцесс. В этом смысле данную разновидность реакций можно обозначить как $S_N^H(\text{AO})$ – нуклеофильное замещение водорода по схеме «присоединение (Addition) – окисление (Oxydation)». При этом σ^H -аддукт теряет два электрона и протон (или один электрон и атом водорода), что суммарно эквивалентно отрыву гидрид-иона. Упрощенно схема окислительной ароматизации может выглядеть следующим образом (схема 131).

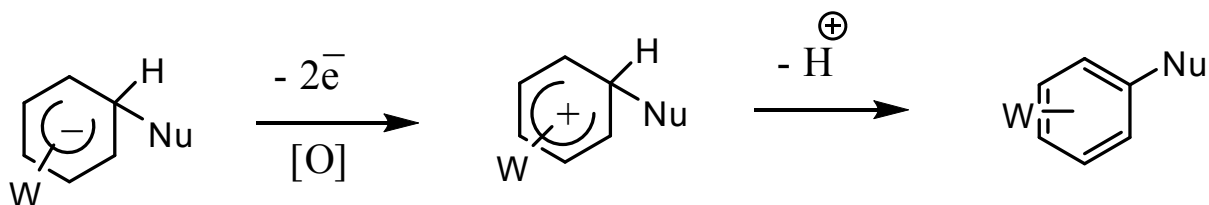


Схема 131. Схема окислительной ароматизации σ^H -аддуктов

Таким образом, окислитель изменяет состояние гидридно-активного водорода, который, в конечном счете, элиминируется

как протон: $\text{H}^- = 2\text{e}^- + \text{H}^+$. Применение кислорода воздуха в качестве окислителя – хорошо известный прием проведения S_N^H реакций – может быть проиллюстрирован предложенным более ста лет назад синтезом нитрофенолов (схема 132).

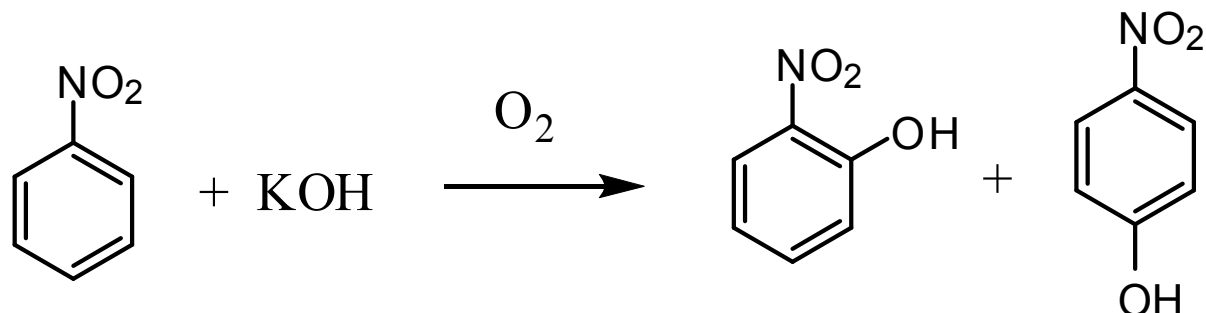


Схема 132. Синтез нитрофенолов при сплавлении нитробензола с гидроксидом калия в присутствии кислорода воздуха

Большое число разнообразных ароматических и гетероароматических соединений было успешно функционализировано путем прямого нуклеофильного аминирования, галогенирования, гидроксирования, алкилирования, цианирования, арилирования, тиолирования, фосфорилирования и других реакций S_N^H с применением окислителей. В качестве последних используются как неорганические: галогены, гипогалогениты, перманганат калия, сера, кислород, катионы металлов и т.д., так и органические реагенты: катионы триарилметила, тропилия, хиноны и их производные, N-бромсукцинимид, гетероциклические катионы и другие. Возможно и электрохимическое окисление интермедиатов. В отсутствие окислителя его роль может выполнять исходный π -дефицитный арен (гетероарен), который может осуществить дегидрирование σ^H -аддукта и превратить его в конечный продукт. При этом исходное вещество претерпевает различной степени восстановление и дает побочный продукт. Такой тип дегидрирования назван «спонтанной» ароматизацией. Блестящим, можно сказать, образцовым примером безотходной S_N^H технологии является синтез 4-нитроанилина из нитробензола и бензамида, в котором сочетаются спонтанная ароматизация с одновременным участием кислорода воздуха (схема 133). Образовавшийся на первой стадии σ^H -аддукт I претерпевает спонтанное окисление исходным нитробензолом до продукта II замещения водорода в нитробензоле остатком бензамида. При этом нитробензол восстанавливается

до нитробензола. Затем проводят аммонолиз соединения II, при котором образуется целевой 4-нитроанилин и бензамид, возвращаемый в начало процесса. Что касается нитробензола, то он окисляется кислородом воздуха до нитробензола. Сложение уравнений приводит к тому, что фактически 4-нитроанилин образуется из нитробензола, аммиака и кислорода воздуха. Побочный продукт – вода. Окислитель играет в ряде случаев решающую роль. Обратимость стадии присоединения может приводить к образованию σ^H -аддукта в исчезающе малой стационарной концентрации, и тогда выход к конечному продукту возможен только при содействии окислителя.

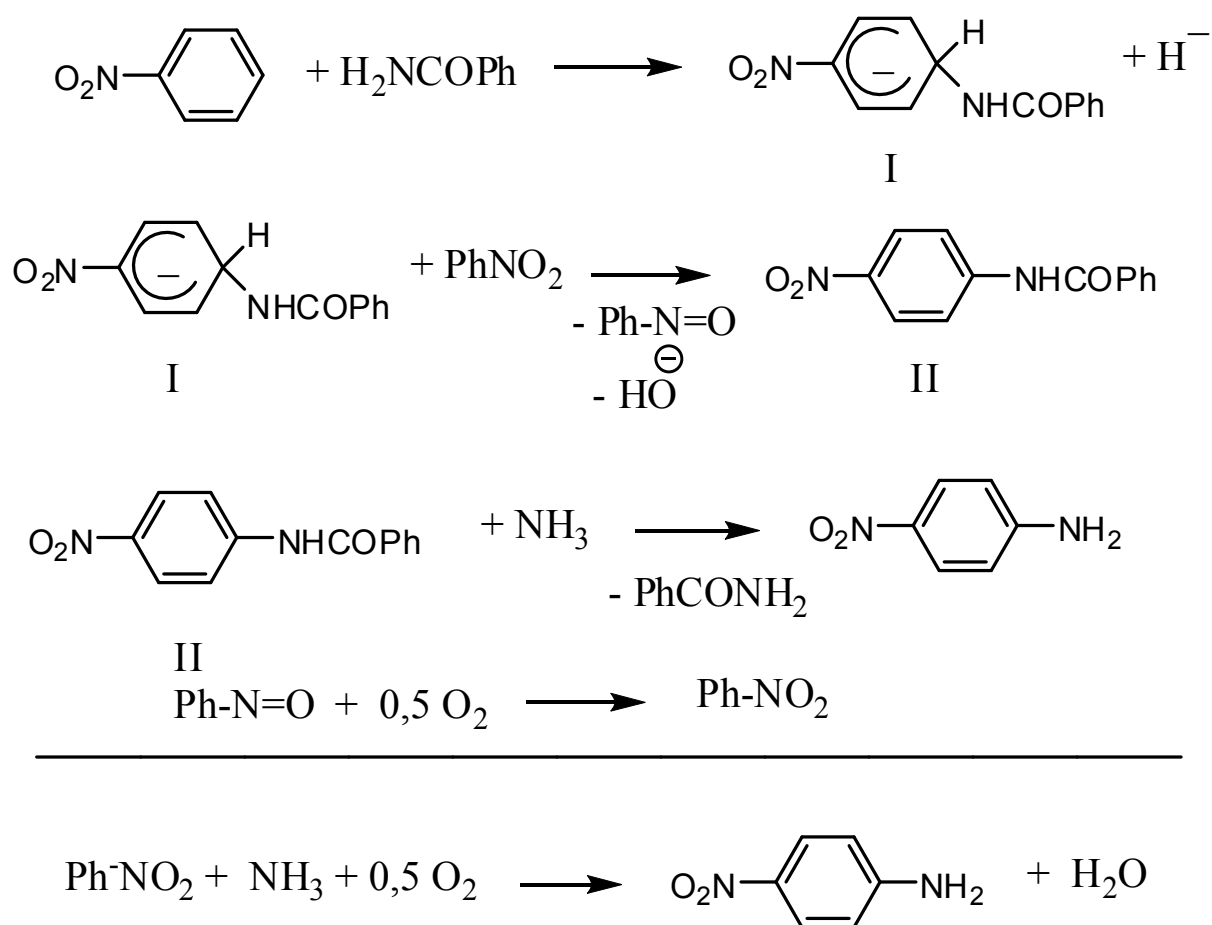


Схема 133. Синтез 4-нитроанилина из нитробензола и бензамида

Используя окислитель, необходимо иметь в виду, что процесс окисления может затронуть нуклеофил, однако чаще всего это не является препятствием для осуществления S_N^H реакций. Не вдаваясь в детали, можно констатировать, что применение оксиданта часто ведет к высоким, близким к количественным выходам. Блестящим примером может служить аминирование азинов

жидким аммиаком в присутствии перманганата калия. Чрезвычайно важно иметь в виду, что в реакциях $S_N^{ipso}Ar$ всегда в качестве кинетически контролируемого промежуточного продукта регистрируются σ^H -аддукты, то есть первоначально идет атака на углеродные атомы, несущие водород, но не X (схема 134). Это создает возможность получения продуктов S_N^H , при использовании окислителя, с сохранением в субстрате легко уходящих групп. Группировки X могут быть вовлечены в дальнейшую функционализацию арена (гетероарена).

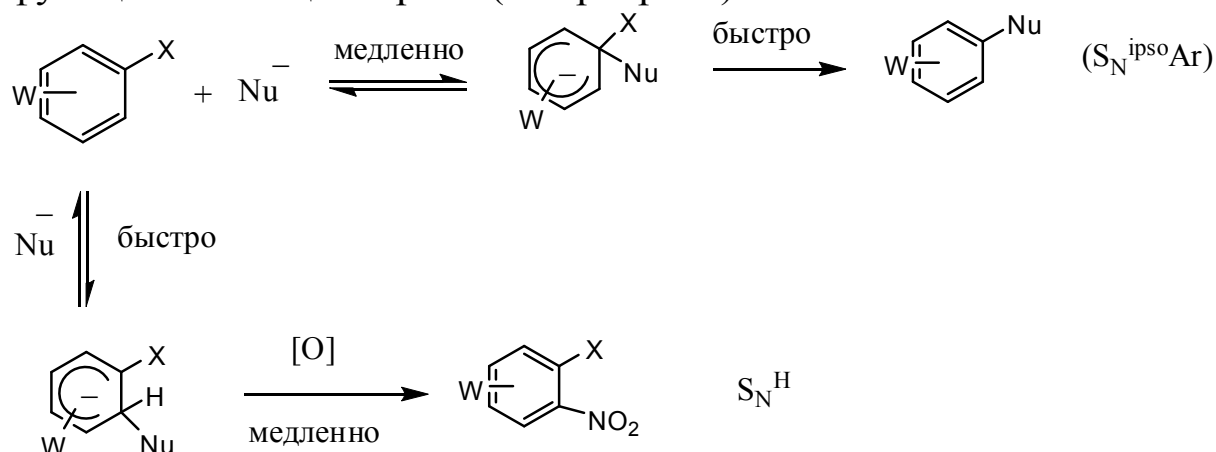


Схема 134. Механизмы нуклеофильного ипсо-замещения и прямого замещения атома водорода

Аутоароматизация. В процессах аутоароматизации ключевую роль играет присутствие вспомогательной группы. Если промежуточный S_N^H аддукт содержит вспомогательную нуклеофугную группу А, то перераспределение электронной плотности в σ^H -аддукте происходит таким путем, при котором группа А может отщепиться в виде аниона, и это делает возможным отрыв водорода в форме протона. Давно известным примером реакции S_N^H с аутоароматизацией является аминирование динитробензола гидроксиламином (схема 135).

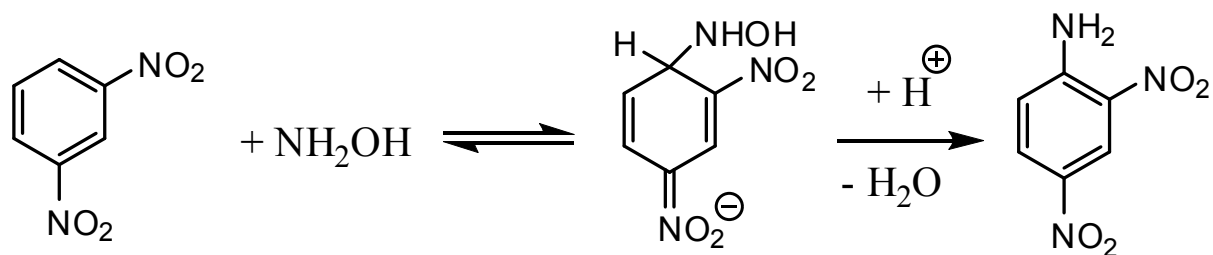


Схема 135. Аминирование динитробензола гидроксиламином

При разном взаимном положении замещаемого атома водорода и вспомогательной группы А возможны несколько вариантов его ароматизации.

Если группа А расположена в ароматическом ядре в *орто*-положении к атакуемому углеродному атому, то такие реакции рассматриваются как *кине*-замещения. Пример *кине*-замещения – реакция 2-нитро-5-цианофурана с карбанионом 2-нитропропана. Здесь водород замещается в положении 3 фуранового кольца, при этом нитрогруппа покидает положение 2 (схема 136).

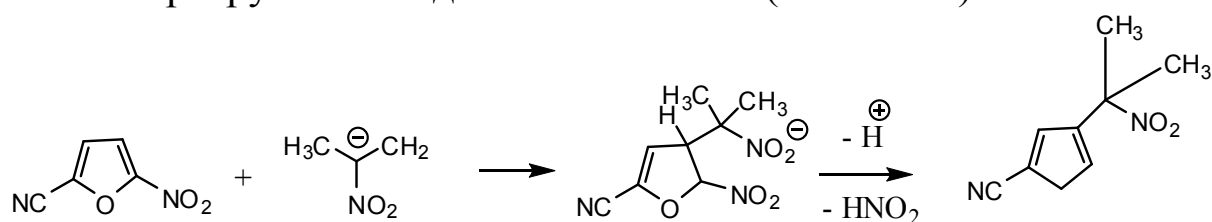


Схема 136. *Кине*-замещение в 2-нитро-5-цианофуране

К *кине*-замещениям следует отнести и реакции N-оксидов и их производных с нуклеофилами, при которых в стадии ароматизации N-оксидная, N-алкоксидная и N-ацилоксидная функции играют роль вспомогательных групп А при элиминировании водорода из интермедиата. Так протекает, к примеру, реакция Райссерта (схема 137).

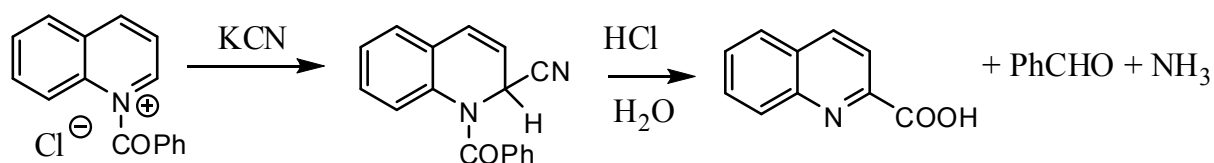


Схема 137. Реакция Райссерта

Помимо целевой карбоновой кислоты образуется альдегид, сам по себе представляющий интерес (кстати, реакция Райссерта используется иногда для получения именно альдегидов).

Когда место нуклеофильной атаки и группу А разделяют в ядре один или более атомов, говорят о *теле*-замещениях.

Теле-замещения зарегистрированы для аренов, которые содержат вспомогательную группу не в ядре, а в боковой цепи (схема 138).

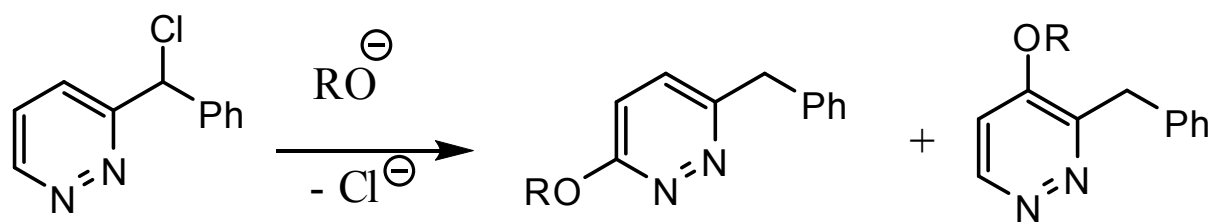


Схема 138. Теле-замещение группы в боковой цепи гетарена

Особый и хорошо изученный тип аутоароматизации представляет собой, так называемое викариозное нуклеофильное замещение, при котором вспомогательная (vicarious) группа (чаще всего галоген) содержится не в субстрате, а в реагенте, при углеродном атоме, являющимся реакционным центром C-нуклеофила. В результате атаки карбаниона на арен в σ^H -аддукте возникает структурная ситуация, делающая возможным β -элиминирование HA (как правило, HHal) (схема 139).

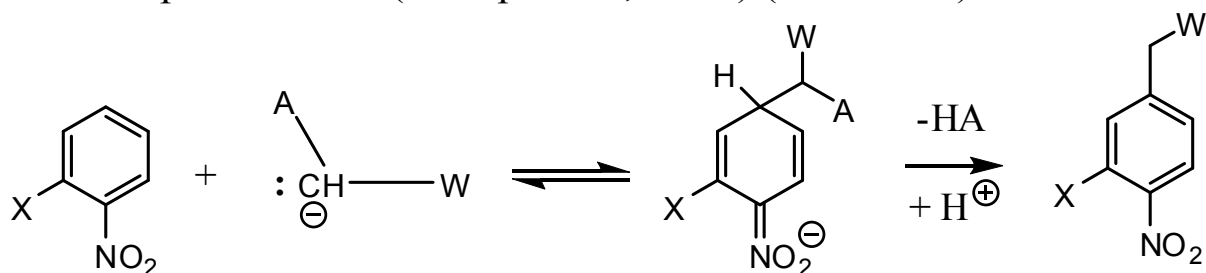


Схема 139. Викариозное нуклеофильное зпмещение:

A – вспомогательная нуклеофугная группировка (Cl, CN, Oar, SAr);

X – нуклеофугная группа (Hal, CN, SO₃H, NO₂ и т.п.);

W – электроноакцепторный остаток (SO₂Ph, SPh, CN)

Строго говоря, все рассмотренные случаи аутоароматизации являются «викариозным», т.е. опосредованным, нуклеофильным замещением водорода, поскольку отщепление водородной частицы становится возможным с помощью других атомов или групп, находящихся в структуре σ^H -аддукта и способных к анионной стабилизации. Это касается и *кине*-, и *теле*-замещений, и реакций N-окисей, и иных подобных превращений. Однако термин «викариозные замещения» закрепился в литературе за реакциями последнего типа. Викариозные нуклеофильные замещения дают весьма широкие синтетические возможности. Они используются не только в ряду нитроаренов, но и в рядах гетероароматических соединений, π -комплексов аренов, небензоидных систем и др.

Примерами викариозных S_N^H реакций, представляющих серьезный промышленный интерес, могут быть взаимодействия нитроаренов с относительно стабильными и доступными перекисями *трет*-бутила и кумила (схема 140). Это метод является общим и простым приемом синтеза нитрофенолов и нитронафтолов, он может быть легко применен при работе с большими количествами реагентов. Существенно, что фенолы получают, минуя предварительное введение в нитроарен сульфогруппы или галогена, а реакции протекают в мягких условиях.

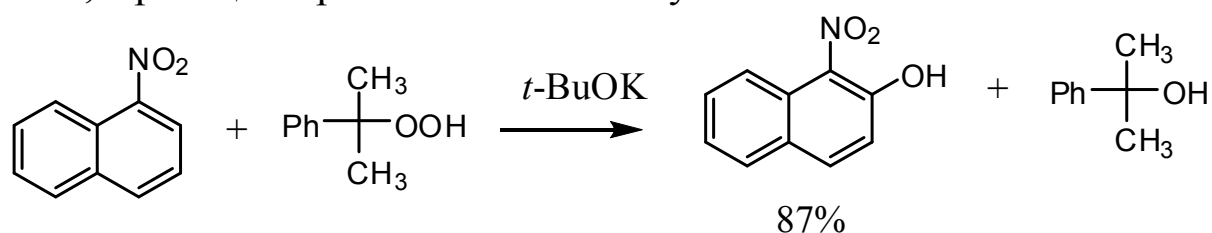
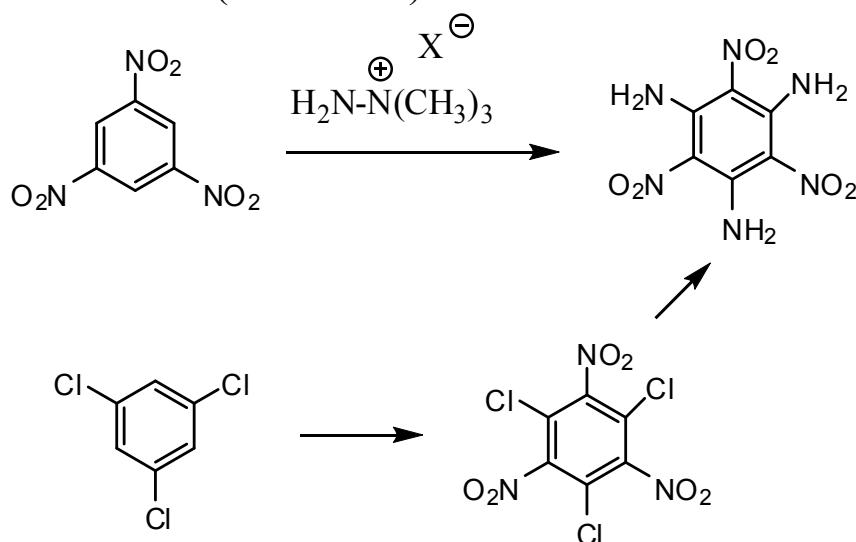


Схема 140. Синтез нитронафтола из 1-нитронафталина и *трет*-бутилпероксида

Образующиеся в качестве побочных продуктов спирты могут быть легко отделены и утилизированы.

В качестве еще одного из ярких примеров использования концепции S_N^H реакций можно привести промышленный синтез триаминотринитробензола путем прямого аминирования тринитробензола 1,1,1-триметил-гидразиний гидросульфатом в качестве викариозного агента (схема 141).



Альтернативный «хлорный путь»

Схема 141. Способы получения триаминотринитробензола

Этот метод успешно конкурирует и вытесняет экологически непривлекательный «хлорный» процесс с участием 1,3,5-трихлорбензола. Итак, мы рассмотрели основы современных представлений о реакциях S_N^H . Еще сравнительно недавно они ассоциировались с реакцией Чичибабина, гидроксилированием нитробензола, синтезом ализарина, то есть процессами, протекающими в жестких условиях, что естественно, если учесть высокоэнергетическую природу вытесняемой H^- частицы. Ситуация не стимулировала химиков к поискам в данной области. Сегодня картина полностью изменилась. Современные данные по механизму реакций дают четкое представление о том, что гидрид-ион должен быть удален непрямыми путями. Это знание, безусловно, способствовало созданию разнообразных и удобных синтетических методов с использованием S_N^H процессов, прогрессу в данной области. Рассмотренные выше примеры и стремительный рост публикаций по указанной теме не оставляют сомнений, что S_N^H реакции – это одна из наиболее интересных, успешно развивающихся областей органической химии, имеющих перспективу создания экологически приемлемых технологических процессов.

3. ТЕМАТИКА СЕМИНАРСКИХ ЗАНЯТИЙ

Семинар 1

Введение. Принципы «зеленой» химии.

Роль химии в устойчивом развитии

1. Цели и задачи нового направления в химии – «зеленой» химии. Роль зеленой химии в устойчивом развитии общества.
2. Основные принципы «зеленой» химии.
3. Диметилкарбонат как «зеленый» реагент.
4. Мультикомпонентные реакции.

Семинар 2

Катализ – важнейший инструмент «зеленой» химии

1. Катализаторы. Виды катализа. Разработка каталитических процессов с учетом требований «зеленой» химии.
2. Металлокомплексный катализ в процессах гидрирования. Применение «зеленых» растворителей, сверхкритических сред, воды, двухфазных систем в процессах гидрирования. Гидрирование в отсутствие растворителя.
3. Энантиоселективные процессы гидрирования.
4. Катализаторы процессов окисления алканов и алкенов. Окислительное расщепление алкенов.
5. Окисление функциональных производных под действием молекулярного кислорода и пероксида водорода. Окисление в ионных жидкостях и во фторированных двухфазных системах. Асимметрическое окисление. Металлокомплексные катализаторы парциального окисления.
6. Катализ в реакциях образования связей C-C.
7. Катализ в реакциях образования связей C-гетероатом. Понятие об интегрированных процессах и каскадных каталитических реакциях.

Семинар 3

Сверхкритическое состояние вещества.

Применение сверхкритических флюидных технологий в промышленности

1. Понятие о сверхкритическом состоянии вещества. Экспериментальные и расчетные методы определения значений критических параметров веществ.
2. Сравнительная характеристика $s\text{-CO}_2$ и $s\text{-H}_2\text{O}$, их применение в качестве экстрагентов в пищевой, химической и топливной промышленности.
3. Применение сверхкритических флюидов в полимерной промышленности и нанотехнологиях.
4. Получение биодизельного топлива на основе реакции сверхкритической трансэтерификации.

Семинар 4

«Зеленые» электрохимические процессы

1. Использование электролиза в органическом синтезе.
2. Методы исследования электрохимических реакций органических соединений.
3. Электрохимическое окисление углеводородов и серосодержащих соединений.
4. Электрохимическое восстановление углеводородов.
5. Электрохимическое восстановление насыщенных и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений.
6. Электрохимическое окисление аминов.
7. Электролиз гетероциклических систем.
8. Перспективы развития электросинтеза органических соединений.

Семинар 5

Мультикомпонентные реакции и их применение в синтезе сложнопостроенных биологически активных соединений

1. Общая характеристика мультикомпонентных реакций.
2. Реакция Уги.

3. Реакция Пассирини.
4. Реакция Штрекера.
5. Реакция Гевальда.
6. Реакция Биджинелли.

Семинар 6

Биомасса и возобновляемые источники энергии

1. Понятие о биотопливе и биодизеле. Возобновляемые виды энергии.
2. Каталитические методы производства биодизельного топлива из натуральных масел и жиров.
3. Характеристика существующих технологий производства биодизеля.
4. Микробные топливные элементы.

Семинар 7

Монооксид, диоксид углерода и диметилкарбонат как реагенты зеленой химии

1. Синтезы органических соединений на основе оксида углерода. Оксосинтез. Характеристика реакций с участием CO.
2. Процессы карбонилирования метанола до уксусной кислоты.
3. Синтез-газ как альтернатива нефти. Метанол как альтернативный энергоноситель.
4. Синтезы на основе метанола.
5. Диметилкарбонат как зеленый реагент. Методы получения и применение в органическом синтезе.

Семинар 8

Биокатализ и зеленая химия

1. Промышленный биокатализ и проблемы его совершенствования.
2. Бактериальное обогащение. Биозостерические модификации. Химические модификации ферментов.
3. Гомогенный биокатализ в смесях водно-органических растворителей и в органических растворителях.
4. Применение ионных жидкостей, циклодекстринов и краун-эфиров в биокаталитических процессах.

Семинар 9

«Зеленые» фотохимические процессы

1. Особенности фотохимических реакций. Классификация фотохимических реакций.
2. Установление механизмов фотохимических реакций. Промежуточные продукты.
3. Окислительно-восстановительные фотохимические реакции (реакции фотопереноса электрона).
4. Реакции фотодиссоциации. Реакции фотоприсоединения и фотозамещения».
5. Реакции фотополимеризации. Реакции фотоизомеризации.

Семинар 10

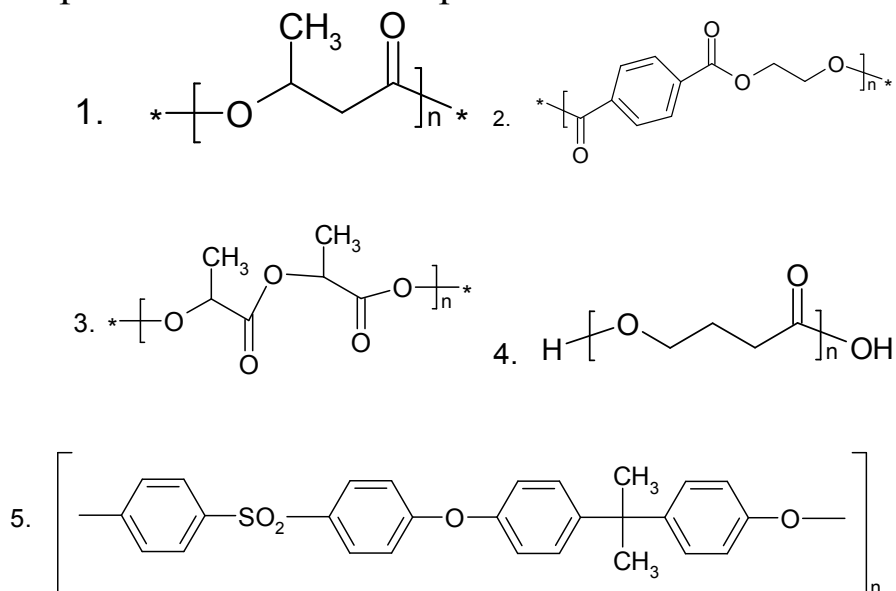
Химическая переработка древесины

1. Целлюлоза и методы ее производства.
2. Термическая переработка (пиролиз) древесины.
3. Канифольно-скипидарное производство.
4. Переработка древесной зелени.
5. Получение и переработка лесохимических продуктов сульфатно-целлюлозного производства.
6. Технология гидролизных и микробиологических производств.

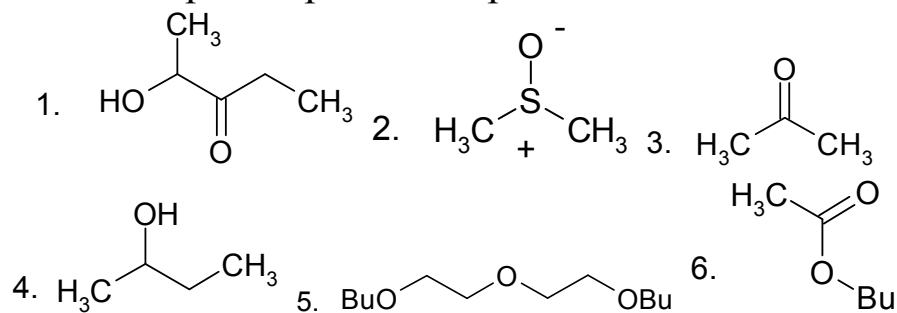
4. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Вариант 1

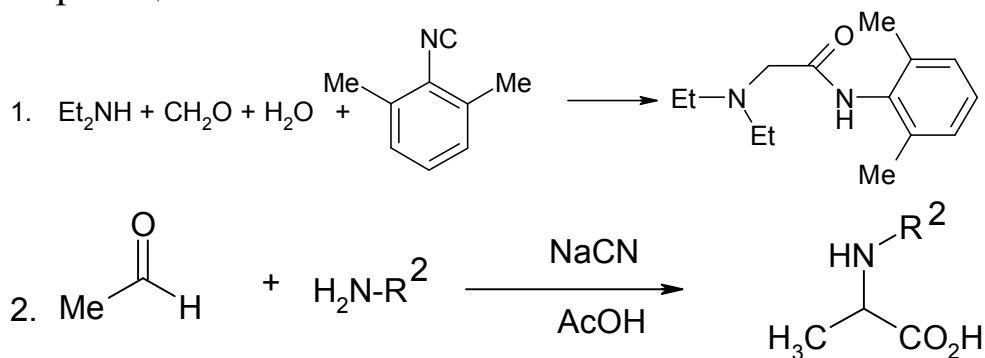
I. К биоразлагаемым полимерам относятся:

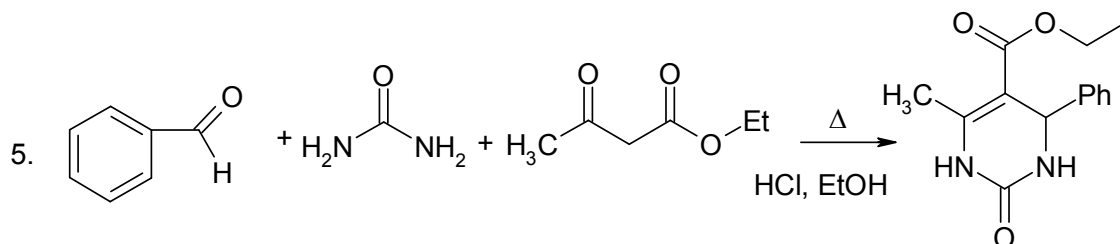
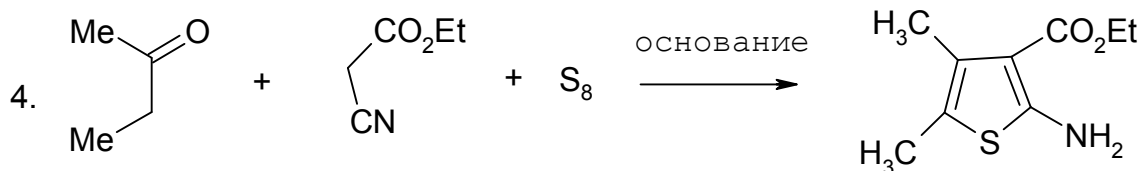
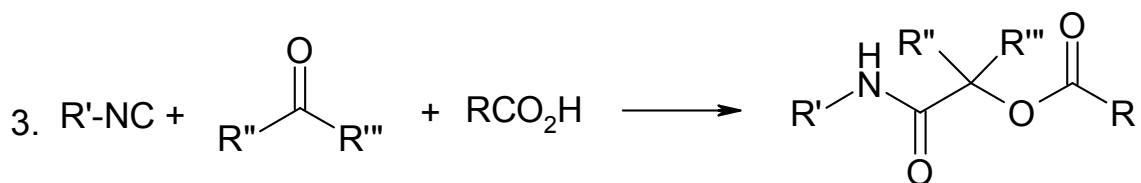


II. К «зеленым» растворителям принадлежат:

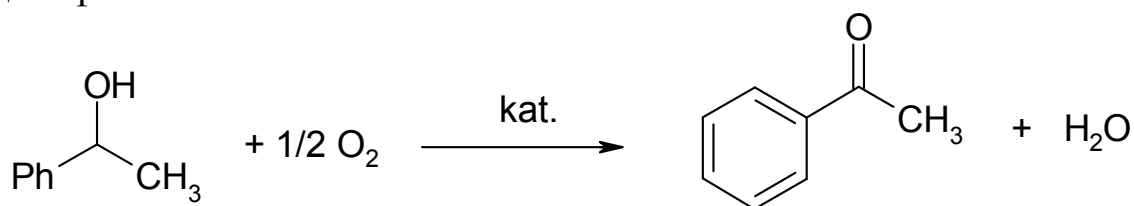


III. Среди приведенных ниже многокомпонентных реакций укажите реакцию Уги:



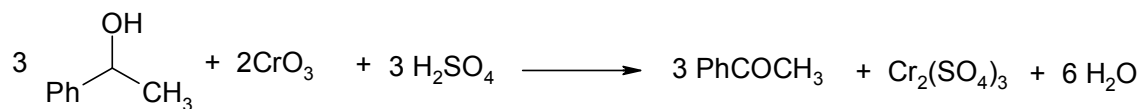


IV. Рассчитайте атомную эффективность реакции синтеза ацетофенона:



1) 87 %; 2) 67 %; 3) 90 %; 4) 50 %.

V. Рассчитайте атомную эффективность реакции синтеза ацетофенона:



1) 62 %; 2) 52 %; 3) 42 %; 4) 32 %.

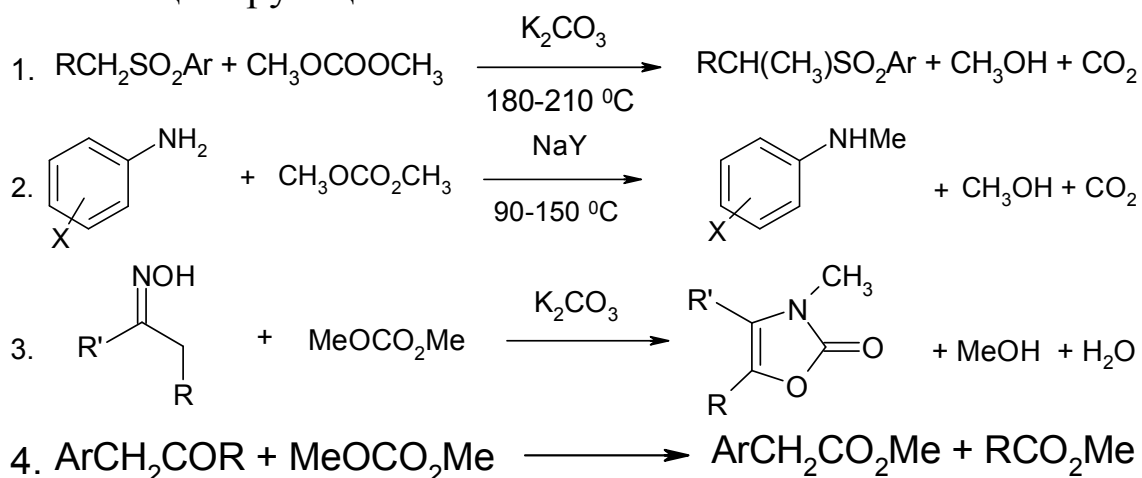
VI. Какие из приведенных ниже типов реакций характеризуются 100 % атомной эффективностью: 1) реакции элиминирования; 2) реакции замещения; 3) перегруппировки; 4) реакции присоединения.

VII. Ультразвуковой способ активации химических реакций наиболее подходит для: 1) жидкости; 2) твердых реактантов; 3) пасты.

VIII. Реакции, активированные ультразвуком, протекают через образование: 1) карбокатионов; 2) радикалов; 3) карбанионов; 4) ион-радикалов.

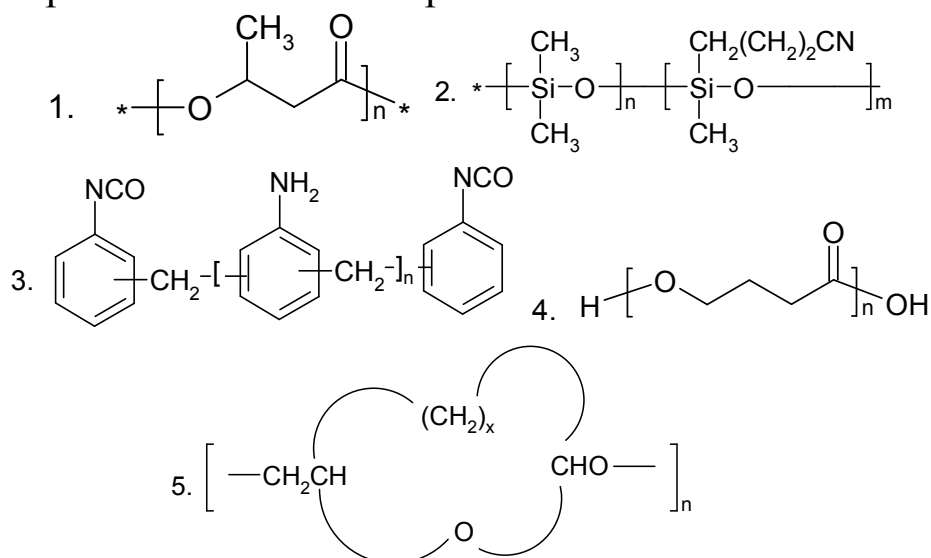
IX. Фотохимическая активация химической реакции вызывает: 1) кавитацию; 2) возбуждение электронов; 3) дипольную флуктуацию; 4) конвекционный ток; 5) перенос электронов на электродах.

X. Укажите реакции, в которых диметилкарбонат выступает в качестве ацилирующего агента.

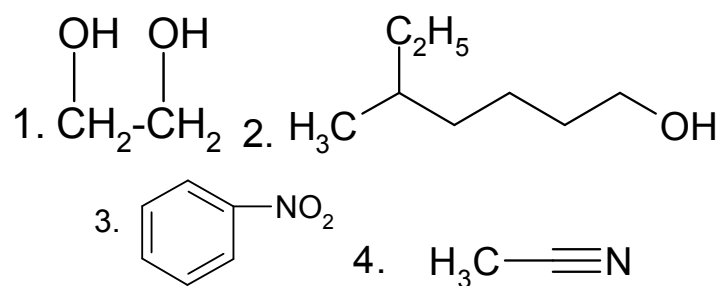


Вариант 2

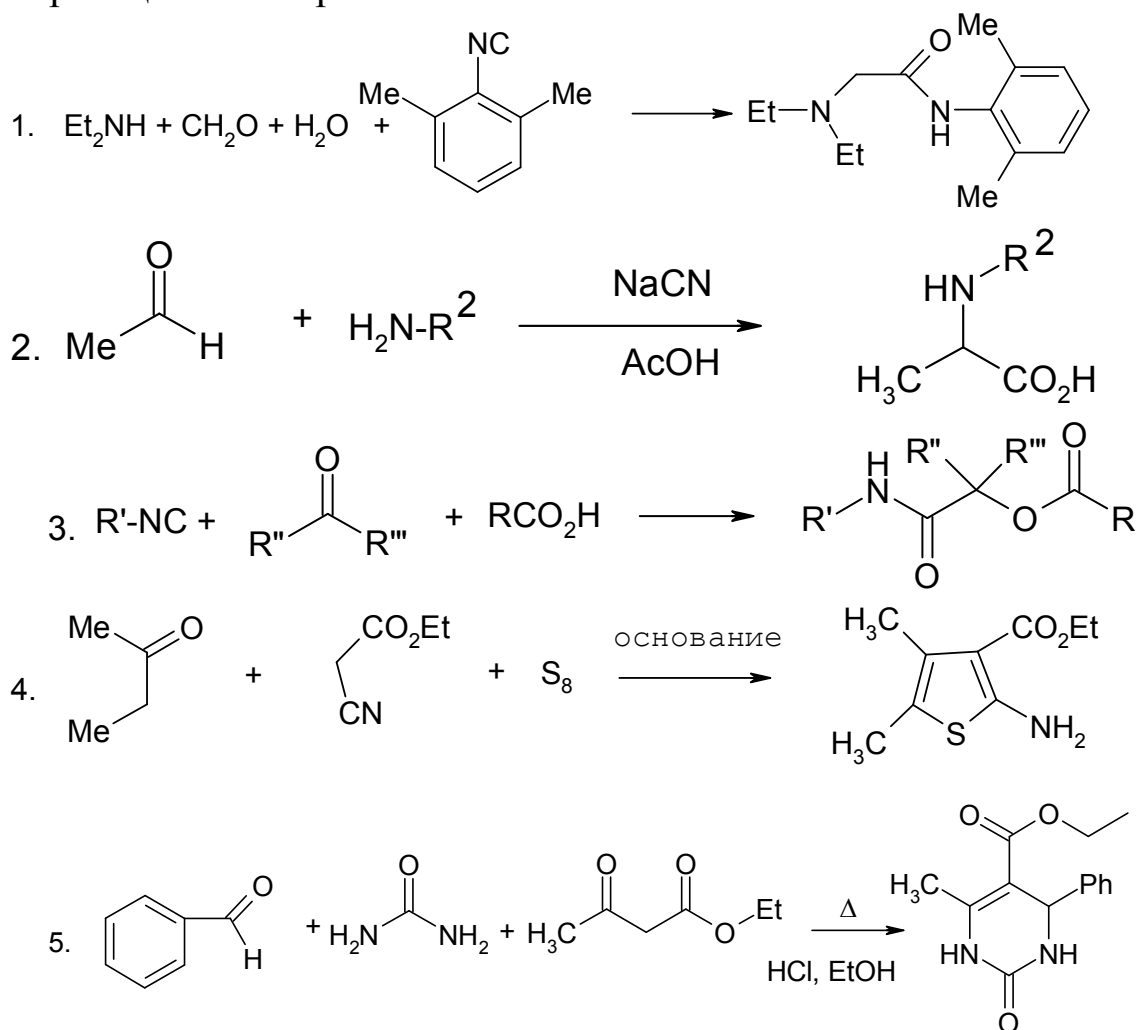
I. К биоразлагаемым полимерам относятся:



II. К «зеленым» растворителям принадлежат:



III. Среди приведенных ниже многокомпонентных реакций укажите реакцию Пассерини:

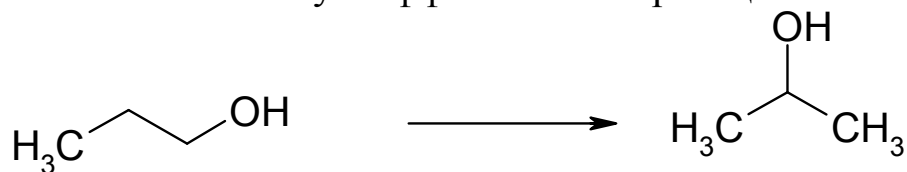


IV. Рассчитайте атомную эффективность реакции синтеза ацетофенона:



1) 42 %; 2) 52 %; 3) 62 %; 4) 72 %.

V. Рассчитайте атомную эффективность реакции:



1) 80 %; 2) 70 %; 3) 60 %; 4) 100 %.

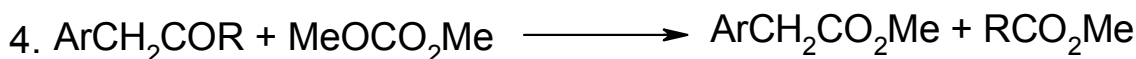
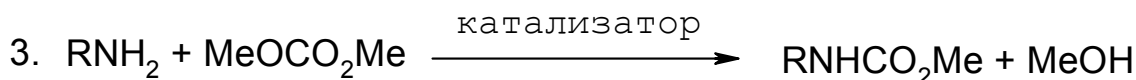
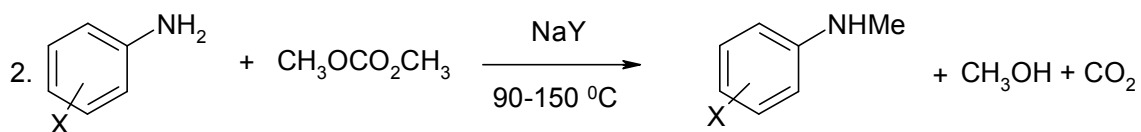
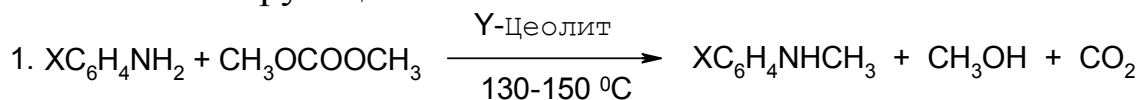
VI. Какие из приведенных ниже типов реакций характеризуются низкой атомной эффективностью: 1) реакции элиминирования; 2) реакции замещения; 3) перегруппировки; 4) реакции присоединения; 5) реакции восстановления; 6) мультикомпонентная реакция; 7) реакции окисления.

VII. Механический способ активации химических реакций не подходит для: 1) жидкости; 2) твердых реактантов; 3) пасты.

VIII. Активируются ультразвуком следующие реакции: 1) радикальные реакции; 2) электрофильные реакции; 3) нуклеофильные реакции.

IX. Микроволновая активация химической реакции вызывает: 1) кавитацию; 2) возбуждение электронов; 3) дипольную флуктуацию; 4) конвекционный ток; 5) перенос электронов на электродах.

X. Укажите реакции, в которых диметилкарбонат выступает в качестве метилирующего агента.



5. ПРИМЕРНАЯ ТЕМАТИКА РЕФЕРАТОВ

1. Жаропрочные материалы и прогресс в химической энергетике.
2. Новые катализаторы для процессов в химической энергетике.
3. Новые электролиты для систем получения и хранения энергии.
4. Селективные мембраны для оборудования в новых направлениях химической энергетике.
5. Селективные адсорбенты и абсорбенты и прогресс химической энергетике.
6. Электрохимические системы для преобразования солнечной энергии в химическую и электрическую.
7. Фотоэлектрохимическое преобразование солнечной энергии.
8. Гидриды металлов как водородаккумулирующие материалы и катализаторы.
9. Химические способы увеличения нефтеотдачи скважин.
10. Химические способы утилизации отходов катализаторов нефтеперерабатывающих заводов.
11. Каталитический реформинг нефти: современные тенденции.
12. Современные присадки к топливам.
13. Процессы Фишера-Тропша и их реализация в современной промышленности.
14. Сравнительный анализ нефти и угля как источников для получения нефтехимических и химических продуктов.
15. Классификация углей с точки зрения энергетической эффективности и экологической приемлемости использования.
16. Пути модификации современных двигателей внутреннего сгорания с учетом экологических требований.

6. ВОПРОСЫ ДЛЯ ИТОГОВОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

1. Структура используемых в настоящее время энергоресурсов. Характеристика альтернативных источников энергии. Химические источники тока – принцип работы, термодинамические основы.

2. Кругооборот углерода и кислорода и их нарушение как причина негативных воздействий человеческой деятельности на природу.

3. Каталитические процессы крекинга и реформинга углеводородов.

4. Получение синтез-газа и различных энергоносителей на его основе.

5. Охарактеризуйте химические методы улучшения эксплуатационных характеристик топлива.

6. Какие существуют новые технологии для повышения эффективности использования существующих источников сырья; охарактеризуйте их количественные параметры.

7. Приведите примеры и опишите химизм получения моторных топлив утилизацией органических отходов животноводства и растениеводства, переработки сельскохозяйственного сырья, лесной и деревообрабатывающей промышленности (на одном примере).

8. Получение метанола и синтеза на его основе.

9. Диметилкарбонат и его применение в органическом синтезе.

10. Каталитические процессы в современном органическом синтезе.

11. Электрохимические процессы синтеза органических веществ.

12. Фотохимические процессы синтеза органических веществ.

13. Применение микроволнового облучения в органическом синтезе.

14. Ионные жидкости как растворители и как каталитические среды.

15. Биокатализ в органическом синтезе.

16. Сверхкритические флюиды в органическом синтезе.

17. Мультикомпонентные реакции в органическом синтезе.

18. Биоразлагаемые полимеры.

19. Возобновляемое растительное сырье. Молочная кислота. Полимолочная кислота. Этиллактат.

20. Химия в интересах устойчивого развития современного общества. Двенадцать принципов зеленой химии.

21. Атомная эффективность химических реакций.

22. Цеолиты, твердые кислоты и суперкислоты в органическом синтезе.

23. Энантиоселективный синтез в контексте зеленой химии.

24. Реакции синтеза органических соединений в водной среде.

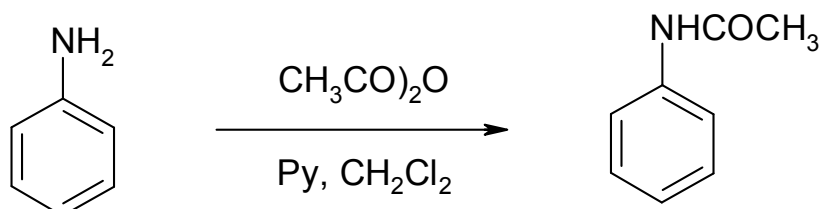
25. Реакции прямого нуклеофильного замещения водорода в контексте «зеленой» химии.

7. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ»

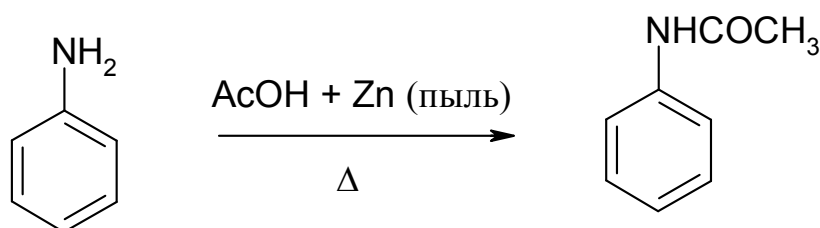
7.1. Ацилирование первичных аминов.

Получение ацетанилида

Традиционный способ предусматривает применение хлорсодержащего растворителя, токсичного органического основания – пиридина. Атомная эффективность процесса низкая, так как побочным продуктом является уксусная кислота.



Альтернативная «зеленая» методика:



Преимуществами данного способа получения являются: применение вместо уксусного ангидрида, за которым «охотится» наркотический бизнес, ледяной уксусной кислоты, не используется токсичный растворитель, минимизируется образование побочных продуктов.

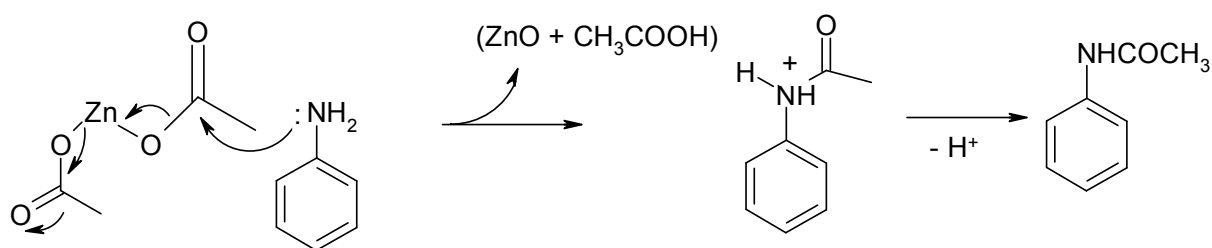
Реактивы:

- анилин – 10 мл (10,2 г);
- ледяная уксусная кислота – 30 мл;
- цинковая пыль – 0,5 г.

Смесь 10 мл анилина и 0,5 г цинковой пыли в 30 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в круглодонной колбе на 100 мл с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную массу затем

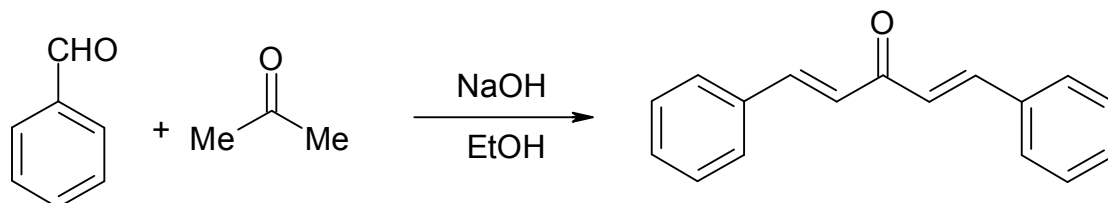
осторожно выливают в стакан объемом 250 мл со 100 мл холодной воды и интенсивно перемешивают при охлаждении снаружи льдом, при этом блестящие кристаллы ацетанилида медленно осаждаются. Через 15–20 мин. образовавшиеся кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе. Получают 10 г (91 %) ацетанилида, который может быть перекристаллизован из воды.

Ниже приведен вероятный механизм реакции.



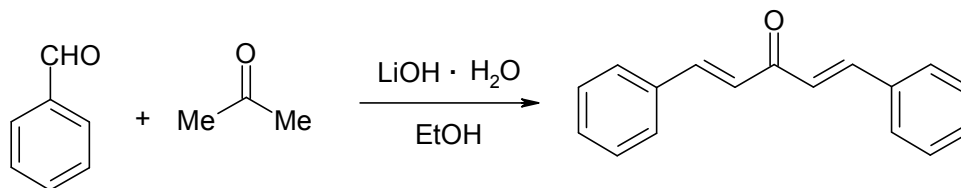
7.2. Катализируемая основанием альдольная конденсация. Синтез дибензальпропанона (1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она)

В традиционном способе получения дибензальпропанона в качестве катализатора применяется щелочь.



В конической колбе с корковой пробкой встряхивают смесь 1 мл бензальдегида, 3,8 мл ацетона и 15 мл этанола в течение двух минут. Затем к полученной смеси добавляют 30 мл 10 %-ного водного раствора гидроксида натрия и продолжают осторожно встряхивать смесь в течение 10 мин., время от времени выравнивая давление в колбе. Реакционную массу охлаждают в ледяной бане, образующиеся светло-желтые кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Получают 3 г (90 %) дибензальпропанона (т.пл. 120–122 °C) [19].

Альтернативный «зеленый» протокол получения дибензальпропанона:



Преимущества: используется менее гигроскопичный гидроксид лития, основание используется в каталитических количествах.

Реактивы:

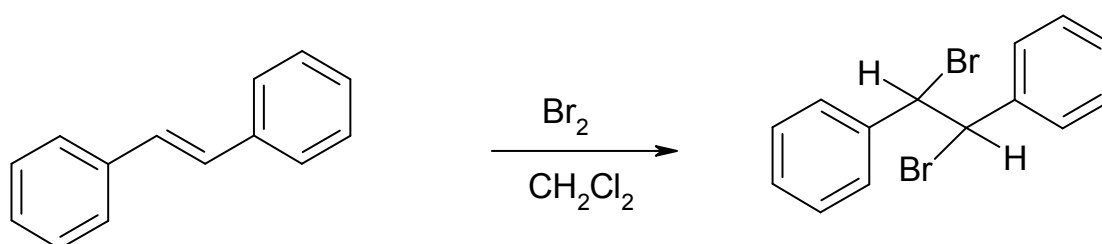
- ацетон – 0,81 мл (11 ммоль);
- бензальдегид – 2,3 мл (20 ммоль);
- моногидрат гидроксида лития – 42 мг (1 ммоль, 10 мол.-%).

В 25 мл круглодонную колбу с небольшим магнитным бруском загружают 5 мл этанола, 0,81 мл ацетона, 2,3 мл бензальдегида, добавляют 42 мг гидроксида лития. Полученную реакционную смесь энергично перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 10 мин. Затем добавляют 5 г измельченного льда для осаждения продукта реакция в виде кристаллического вещества светло-желтого цвета. Полученный продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,1 г (90 %) дибензальпропанона (т.пл. 120–122 °С) [20].

7.3. Присоединение галогена по связи C=C.

Бромирование *транс*-стильбена

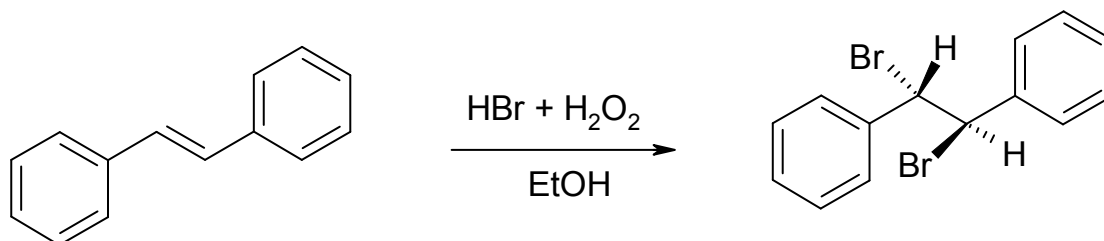
В традиционном способе используется жидкий бром и хлорсодержащий растворитель.



Альтернативные «зеленые» способы исключают применение агрессивного жидкого брома, характеризуются большей атомной

эффективностью, а побочными продуктами являются экологически безопасные соединения [21].

Метод А.

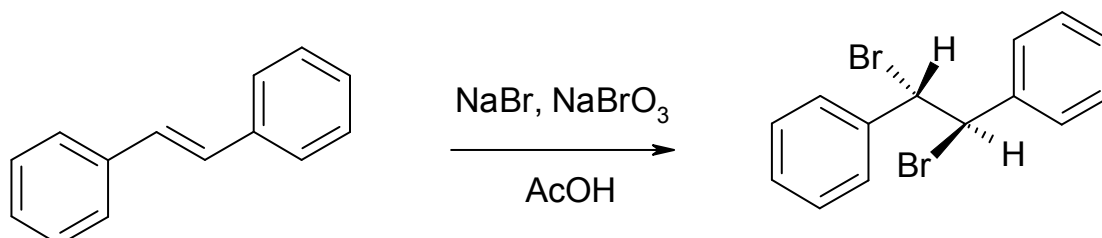


Реактивы:

- *транс*-стильбен – 1,8 г;
- 33 % водный раствор HBr – 5,2 мл;
- 30 % пероксид водорода – 7 мл;
- этанол – 10 мл.

Кипятят раствор 1,8 г *транс*-стильбена в 10 мл этанола. Медленно одновременно из двух капельных воронок к кипящему раствору добавляют 5,2 мл 33 % HBr и 7 мл 30 % H₂O₂. Бесцветный раствор становится оранжевым. Через 15 мин. оранжевая окраска исчезает, что указывает на завершение процесса бромирования. Реакционную массу охлаждают в бане со льдом. Выпавшие кристаллы дибромида стильбена отфильтровывают, перекристаллизовывают и сушат. Получают 2,4 г (70 %) дибромида стильбена, т.пл. 237 °С.

Метод Б.



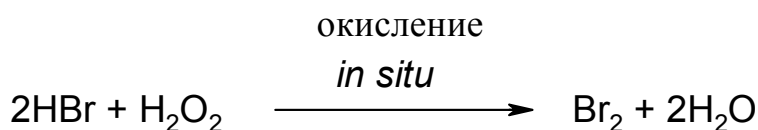
Реактивы:

- *транс*-стильбен – 1,8 г;
- ледяная уксусная кислота – 20 мл;
- бромид натрия – 3 г;
- бромат натрия – 1 г.

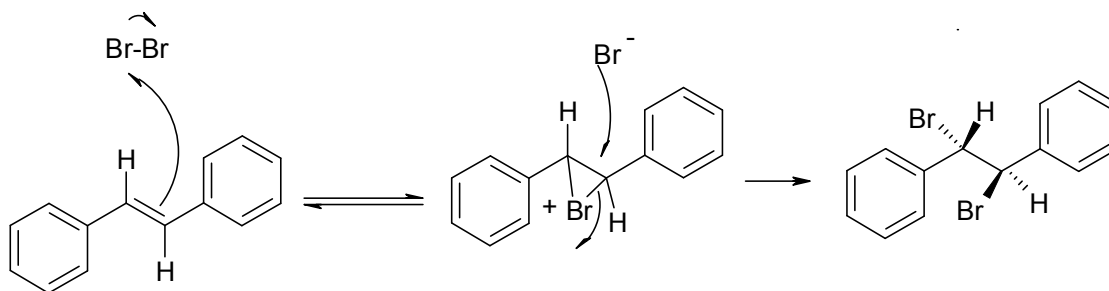
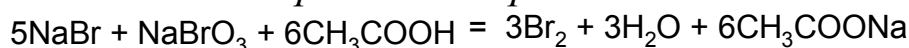
К раствору 1,8 г *транс*-стильбена в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют смесь 3 г бромида натрия и 1 г бромата натрия при комнатной температуре и при перемешивании стеклянной палочкой. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, время от времени перемешивая содержимое колбы при помощи стеклянной палочки. Первоначально появившаяся светло-коричневая окраска постепенно исчезает. Уксусную кислоту нейтрализуют водным раствором гидроксида натрия. Осадок дибромстильбена отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе. Выход 2,6 г (80 %).

Механизм реакции приведен ниже.

Образование брома в методе А.



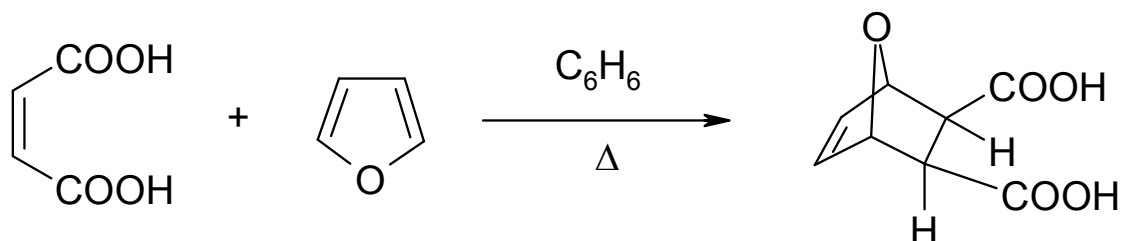
Образование брома в методе Б.



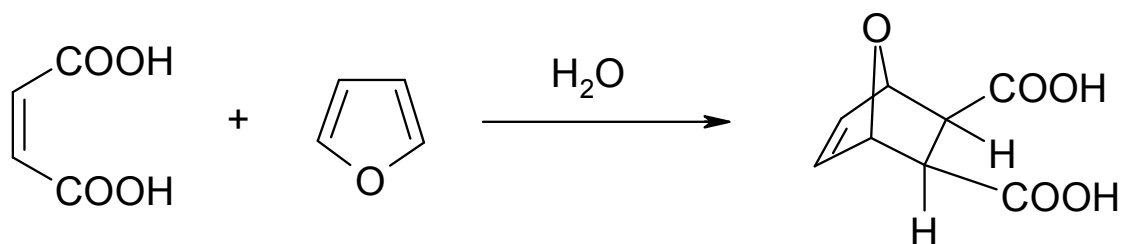
7.4. Реакция [4+2]-циклоприсоединения.

Реакция Дильса – Альдера между фураном и малеиновой кислотой

Традиционный способ предусматривает проведение реакции в высоко токсичном растворителе (в бензоле).



«Зеленый» способ отличается проведением процесса в воде при комнатной температуре и характеризуется 100 % атомной эффективностью [22, 23].

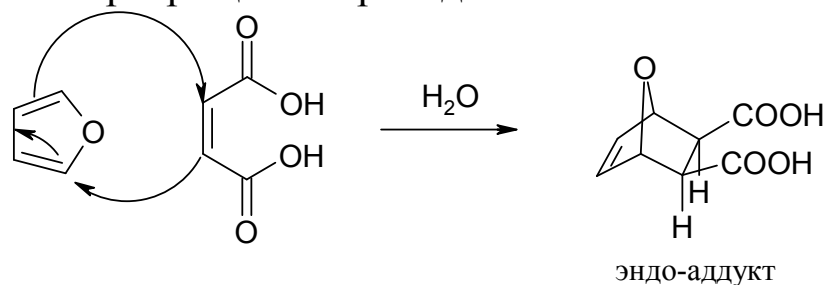


Реактивы:

- фуран – 1 г;
- малеиновая кислота – 2 г.

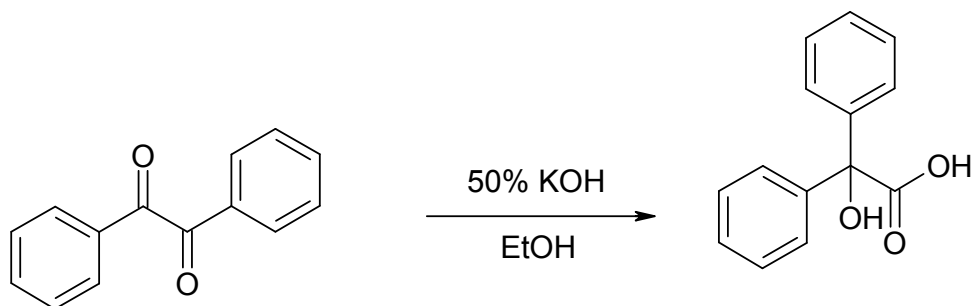
Смесь 1 г фурана и 2 г малеиновой кислоты в 10 мл воды встряхивают или перемешивают 2–3 ч при комнатной температуре. Образующийся аддукт отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 2,1 г (80 %) аддукта, т.пл. 138–140 °С.

Механизм превращения приведен ниже.



7.5. Перегруппировка бензила в гидрокси(дифенил)уксусную кислоту

Традиционный способ.



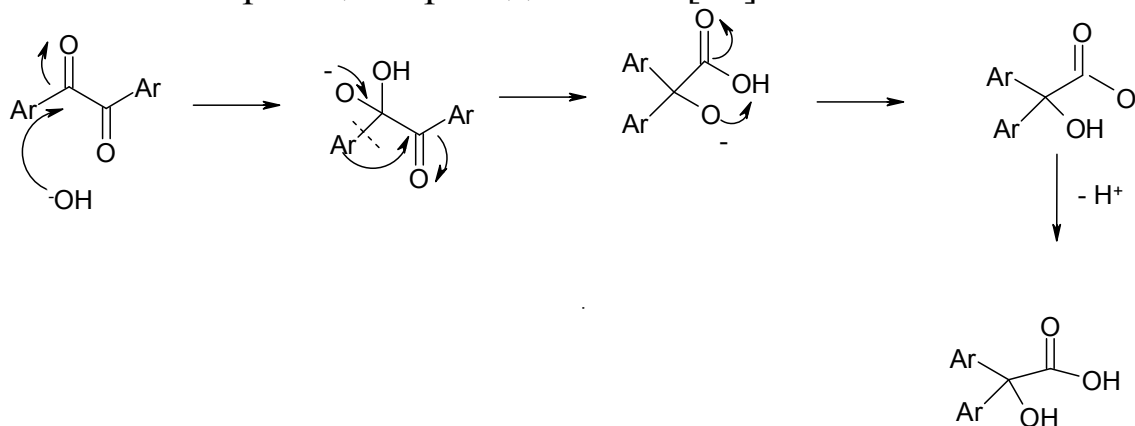
«Зеленый» способ характеризуется проведением процесса в отсутствии растворителя, высокой атомной эффективностью.

Реактивы:

- бензил – 1 г;
- гидроксид натрия – 1 г;
- конц. соляная кислота.

Бензил массой 1 г растирают пестиком в ступке с 1 г гидроксида натрия до получения тонко размолотого порошка. Полученную смесь переносят в сухую коническую колбу и нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют минимальное количество воды и непрореагировавший бензил отфильтровывают. Фильтрат, охлаждая в ледяной бане, подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпавшую гидрокси(дифенил)уксусную кислоту отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой и перекристаллизовывают из горячей воды. Получают 0,86 г (80 %) гидрокси(дифенил)уксусной кислоты, т.пл. 149–151 °С.

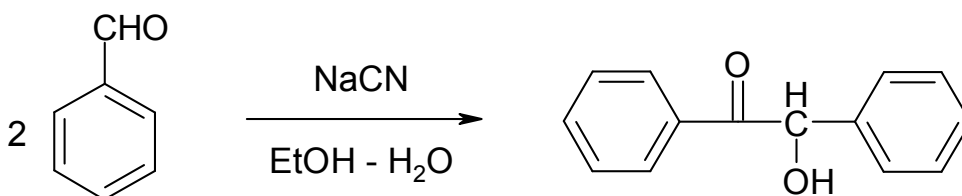
Механизм реакции приведен ниже [24].



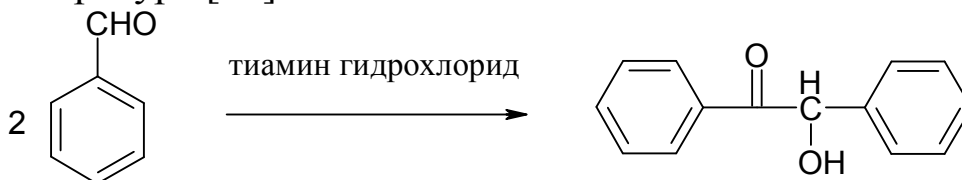
7.6. Бензоиновая конденсация,

катализируемая тиамин гидрохлоридом

Традиционный способ предусматривает применение ядовитого цианида натрия.



Зеленый способ отличается применением безопасного катализатора – витамина, а также проведением процесса при более низкой температуре [25].



Реактивы:

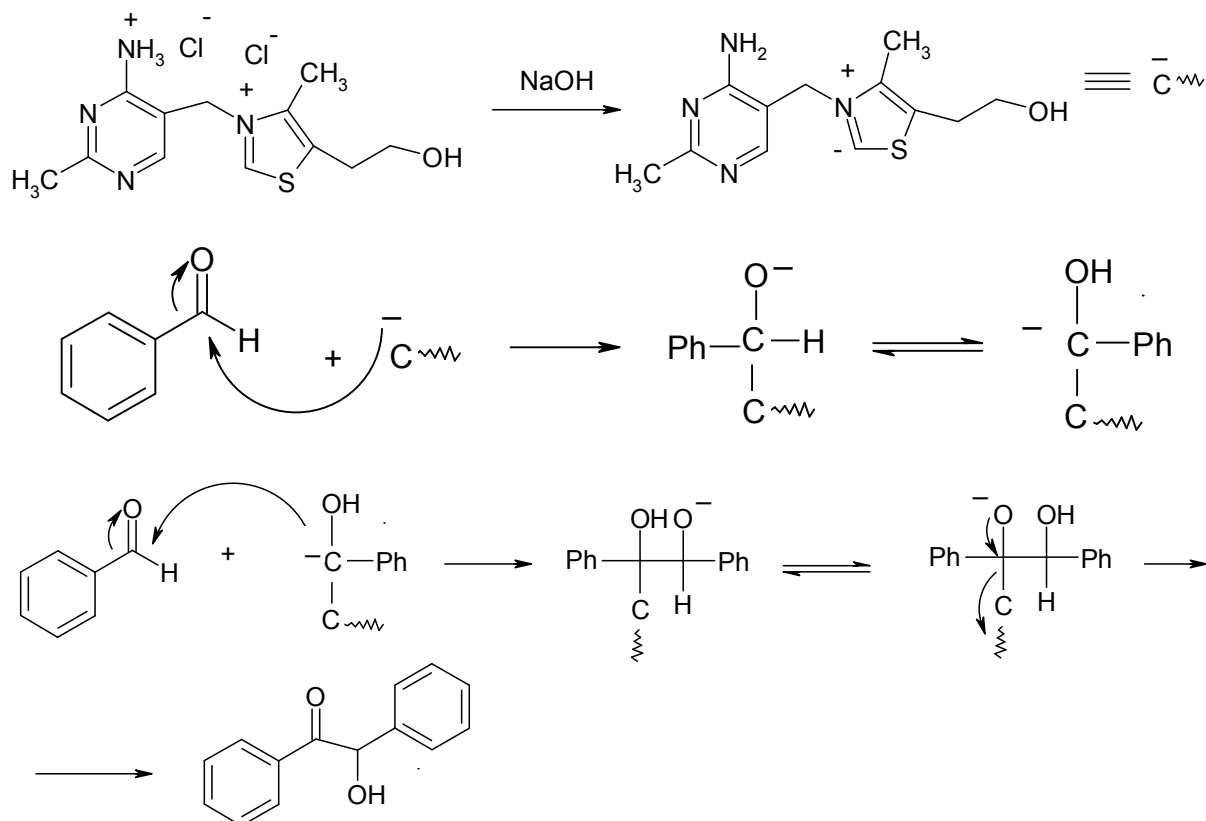
- бензальдегид – 10 г;
- тиамин гидрохлорид – 1,75 г;
- гидроксид натрия – 5 мл (2 моль/л);
- этанол – 15 мл.

Тиамин гидрохлорид массой 1,75 г растворяют в 5 мл воды в круглодонной колбе объемом 50 мл, добавляют 15 мл 95 % этанола и полученную смесь охлаждают в бане со льдом. В этой же бане в маленькой конической колбе охлаждают 5 мл 2М раствора гидроксида натрия. Через 10 мин. охлажденный раствор гидроксида натрия добавляют по каплям к раствору тиамина, а затем добавляют 10 мл свежеперегнанного бензальдегида. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 90 мин., охлаждают до комнатной температуры, а затем помещают в ледяную баню. Если продукт реакции выделяется в виде масла, то смесь повторно нагревают до получения гомогенного раствора, а затем медленно охлаждают. Кристаллизации продукта также способст-

вует царапание стеклянной палочкой по стенке колбы. Получают 6 г (30 %) бензоина, т.пл. 135 °С.

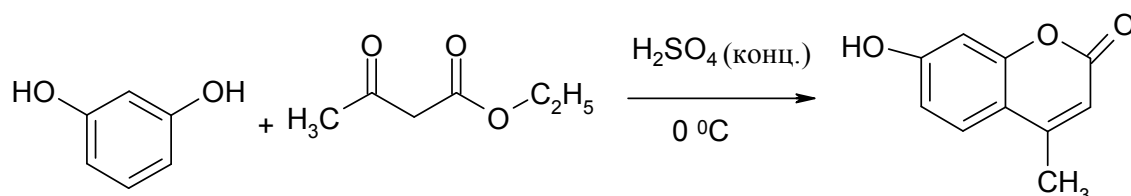
Внимание. Бензальдегид должен быть перед синтезом перегнан для освобождения его от бензойной кислоты. Тиамин гидрохлорид должен храниться в холодильном шкафу.

Постадийная схема превращения приведена ниже.



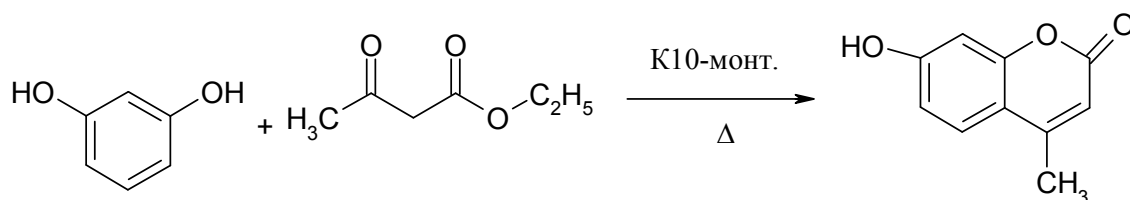
7.7. Синтез кумаринов конденсацией Пехмана

Традиционный способ предусматривает применение серной кислоты – сильного корродирующего агента.



«Зеленый» способ характеризуется применением в качестве кислотного катализатора процесса конденсации глины монтмориллонита K10, проведением реакции в твердом состоянии, зна-

чительным сокращением продолжительности процесса, отсутствием стадии охлаждения реакционной смеси в бане со льдом. Катализатор может быть повторно использован [26].

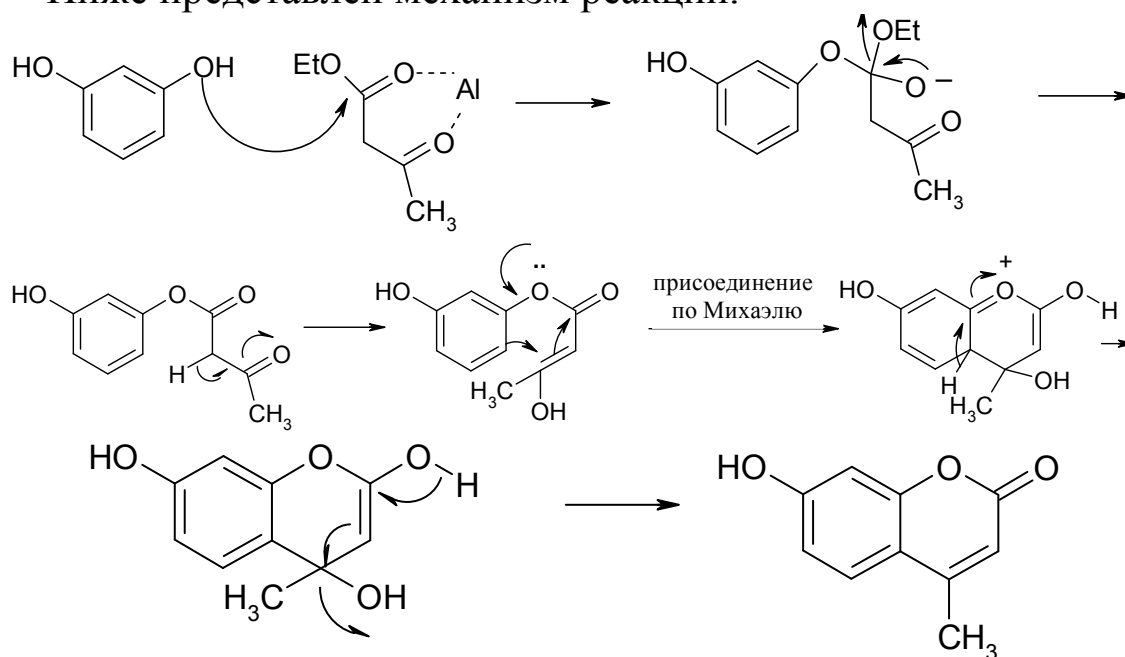


Реактивы:

- резорцин – 1,1 г;
- этилацетоацетат – 1,35 г;
- K10-монтмориллонит – 1,5 г.

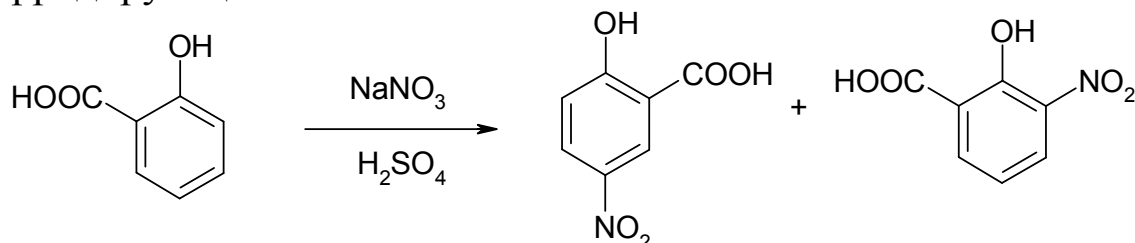
Резорцин массой 1,1 г полностью растворяют в 1,35 г этилацетоацетата в круглодонной колбе объемом 50 мл, добавляют 1,5 г глины K10-монтмориллонита и с помощью стеклянной палочки смесь перемешивают до получения гомогенной системы. Полученную пасту нагревают на водяной бане 3–4 ч, охлаждают до комнатной температуры и образующийся 7-гидрокси-4-метилкумарин экстрагируют диэтиловым эфиром (2×10 мл) при энергичном встряхивании. Глину отфильтровывают, диэтиловый эфир удаляют на роторном испарителе. Получают 1,5 г (85 %) 7-гидрокси-4-метилкумарина в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 180°C .

Ниже представлен механизм реакции.

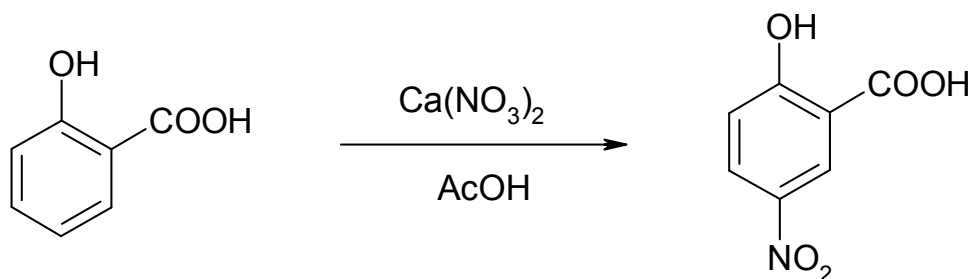


7.8. Синтез 4-нитросалициловой кислоты

Традиционный способ нитрования фенола характеризуется применением концентрированной серной кислоты, являющейся корродирующим агентом.



«Зеленый» способ нитрования отличается высокой скоростью и региоселективностью нитрования, реагенты и побочные продукты (ацетат кальция) в этой реакции являются полезными агрохимикатами, которые являются экологически благоприятными веществами [27].

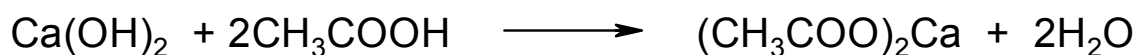
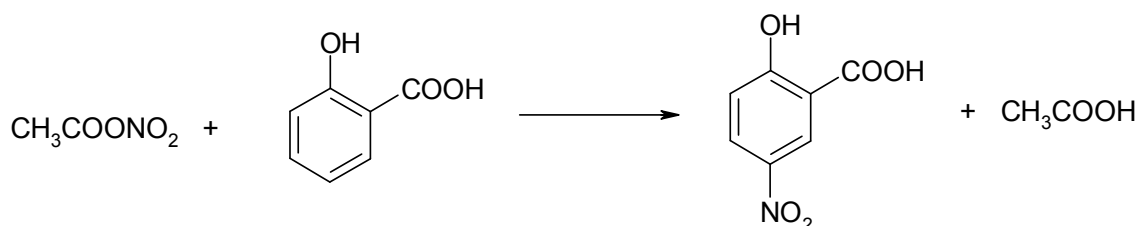
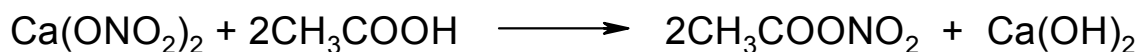


Реактивы:

- тетрагидрат нитрата кальция – 1,5 г;
- ледяная уксусная кислота – 5 мл;
- салициловая кислота – 1 г.

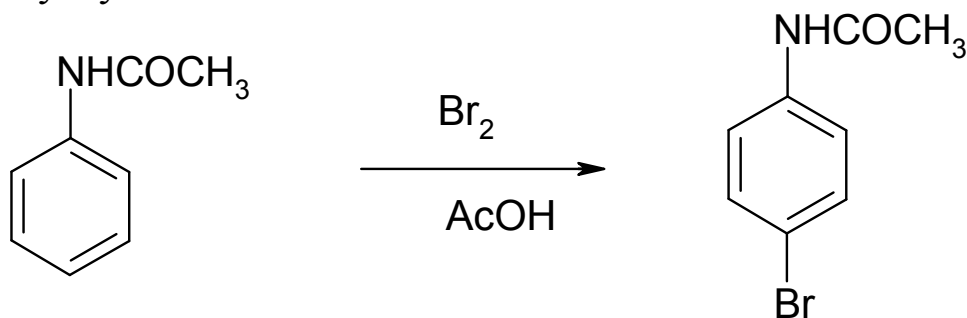
Растворяют в 5 мл теплой ледяной уксусной кислоте 1,5 г тетрагидрата нитрата кальция. Полученную смесь нагревают на кипящей водяной бане 1 мин., затем добавляют 1 г салициловой кислоты, которая полностью растворяется и раствор становится темно-красного цвета. Реакционную массу выливают в 10 мл ледяной воды, и полученный раствор темно-красного цвета помещают в холодильный шкаф. Через 4 ч образующиеся кристаллы желтого цвета отфильтровывают, промывают на фильтре минимальным количеством ледяной воды и сушат на воздухе. Получают 0,66 г (50 %) 4-нитросалициловой кислоты, т.пл. 234 °С.

Механизм реакции представлен ниже.

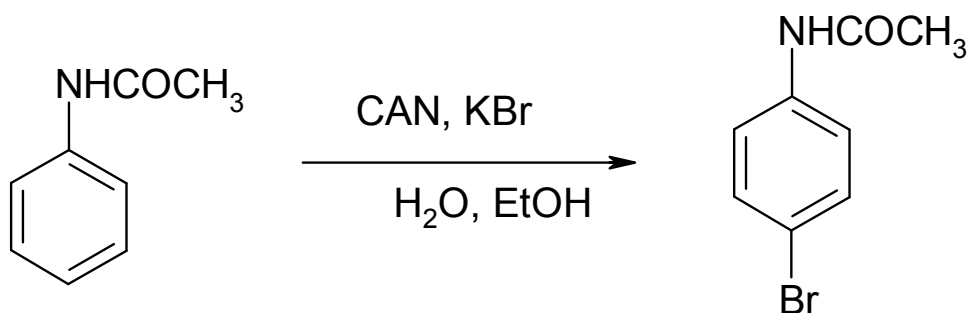


7.9. Синтез 4-бромацетанилида

Традиционный способ предусматривает применение брома и ледяной уксусной кислоты.



В «зеленом» процессе бром заменяют системой KBr-CAN (церий (IV) аммонийнитрат). Процесс проводят в водной среде, а скорость реакции намного выше, чем в традиционном способе [28].

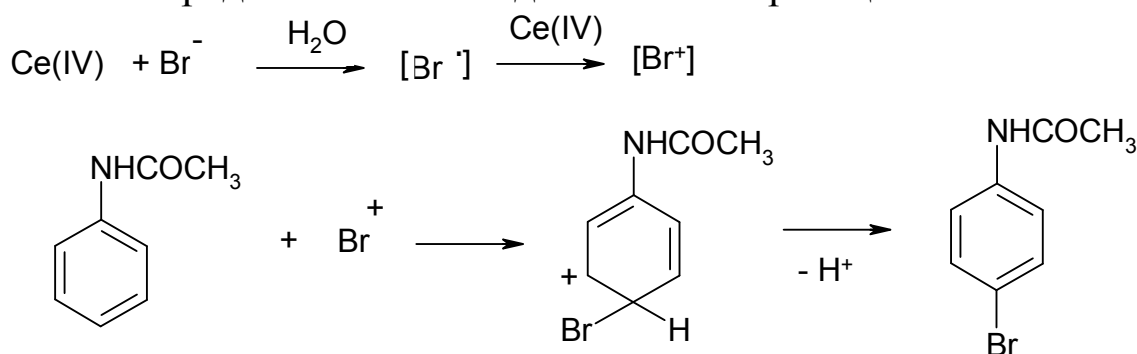


Реактивы:

- ацетанилид – 1 г;
- бромид калия – 1 г;
- церий (IV) аммонийнитрат – 6 г;
- этанол – 15 мл;
- вода – 15 мл.

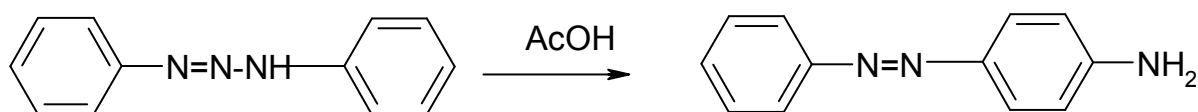
В конической колбе объемом 250 мл растворяют 1 г ацетанилида в 15 мл этанола. Затем растворяют 1 г бромиды калия и 6 г церий (IV) аммонийнитрата растворяют в 15 мл воды и полученный раствор переносят в капельную воронку. К раствору ацетанилида добавляют по каплям раствор из капельной воронки, полученную смесь перемешивают 10 мин. при комнатной температуре, при этом наблюдается выпадение бесцветных кристаллов. Смесь выливают в 25 мл ледяной воды. Продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Получают 1,34 г (85 %) *p*-бромацетанилида, т.пл. 165 °С.

Ниже представлена поэтапная схема реакции.

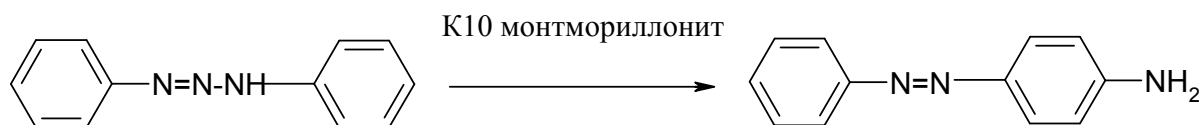


7.10. Перегруппировка диазоаминобензола в *p*-аминобензол

Традиционный способ получения *p*-аминобензола – реакция диазоаминобензола с хлороводородной солью анилина в уксусной кислоте.



Зеленый способ предусматривает применение глины К10 монтмориллонита. Является экологически благоприятным процессом [29].

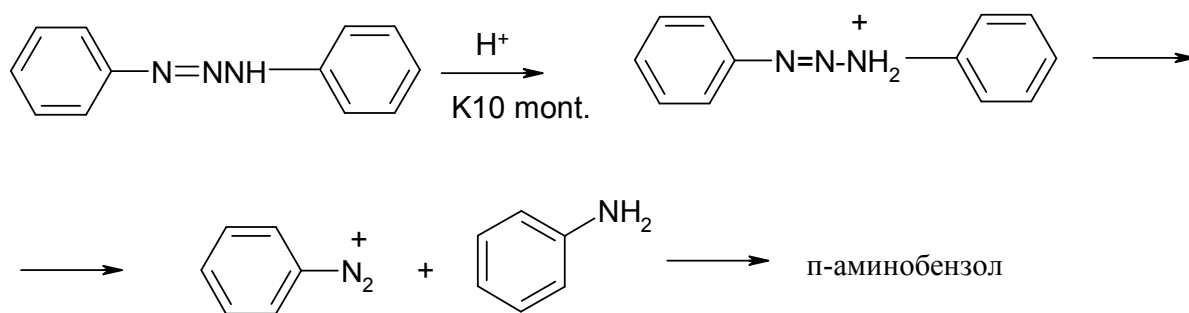


Реактивы:

- диазоаминобензол – 2 г;
- К10-монтмориллонит – 2 г.

Смешивают 2 г диазоаминобензола с 2 г глины К10-монтмориллонита и помещают в круглодонную колбу. Полученную смесь нагревают 3 ч на водяной бане, периодически встряхивая ее каждые 15 мин. Смесь после охлаждения обрабатывают диэтиловым эфиром (2×15 мл). Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 1,7 г (85 %) *p*-аминобензола, т.пл. 127–128 °С.

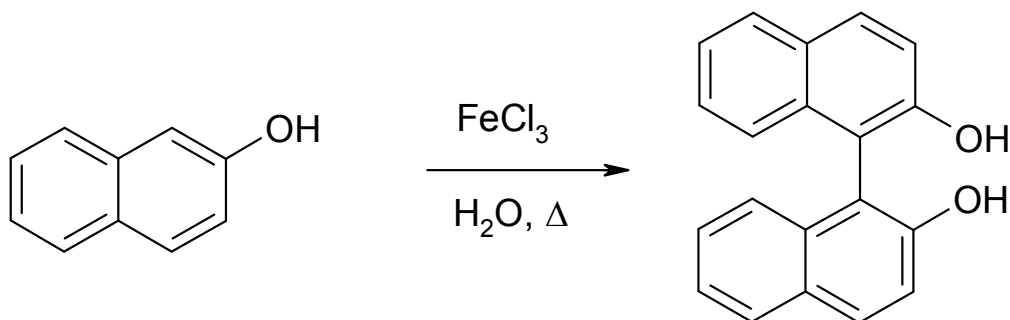
Механизм реакции представлен ниже.



7.11. Реакция радикального сочетания.

Синтез 1,1-бис-2-нафтола

Традиционный способ синтеза характеризуется применением водного раствора хлорида железа (III) и проведение процесса при кипячении (энергетически затратный процесс).



«Зеленый» процесс осуществляется при комнатной температуре с использованием доступного катализатора [30].

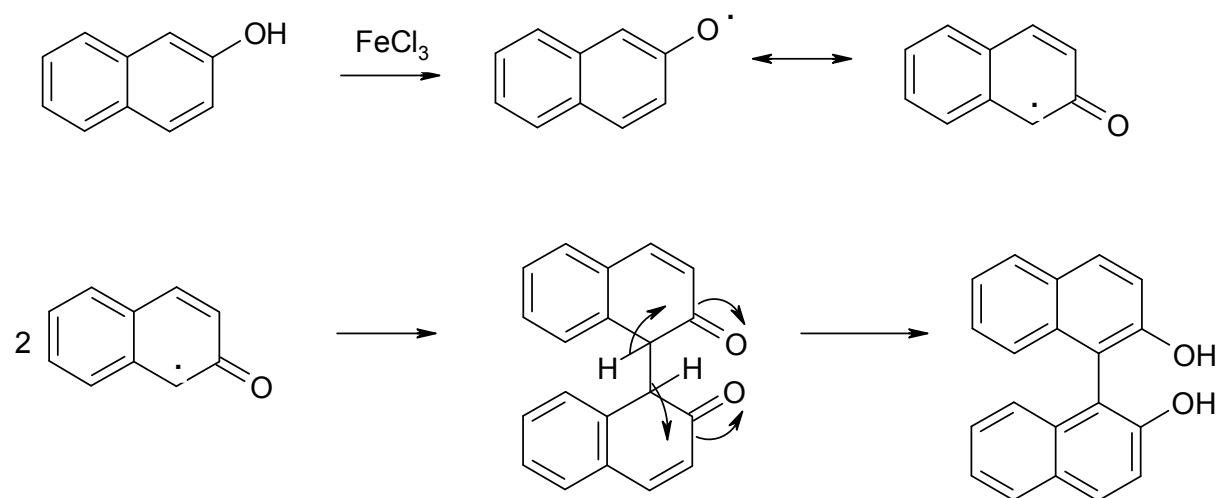


Реактивы:

- 2-нафтол – 2,88 г;
- хлорид железа (III) – 0,7 г;
- вода – 2 капли.

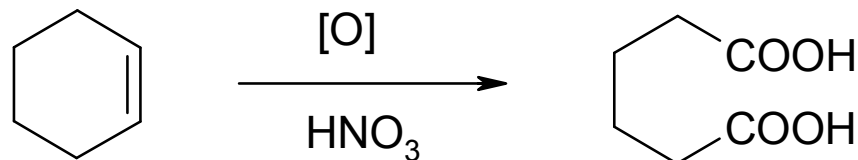
Смесь 2,88 г 2-нафтола, 0,7 г хлорида железа (III) с 2 каплями воды растирают пестиком в фарфоровой чашке в течение 20 мин. Смесь оставляют стоять 2 ч, время от времени ее перемешивая, затем переносят в стакан объемом 100 мл, добавляют 40 мл воды и кипятят 10–15 мин., охлаждают, твердое вещество отфильтровывают, промывают 10 мл кипящей воды, сушат и перекристаллизовывают из толуола. Получают 3,9 г (90 %) 1,1-бис-2-нафтола, т.пл. 214–217 °С.

Механизм реакции представлен ниже и представляет собой пример реакции окислительного сочетания, протекающей через образование свободных радикалов и образование С-С связи.

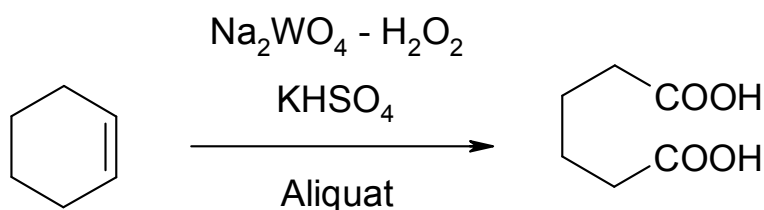


7.12. Окисление. Получение адипиновой кислоты

Традиционный способ получения адипиновой кислоты заключается в окислении циклогексена концентрированной азотной кислотой и сопровождается выделением оксидов азота.



«Зеленый» процесс осуществляется при использовании окислительной системы $\text{Na}_2\text{WO}_4 - \text{H}_2\text{O}_2$ в присутствии гидросульфата калия и аликуата 336. Достоинствами данного способа являются: атомная эффективность процесса, применение межфазного катализа, более высокий выход, применение экологически чистого окислителя [31].



Реактивы:

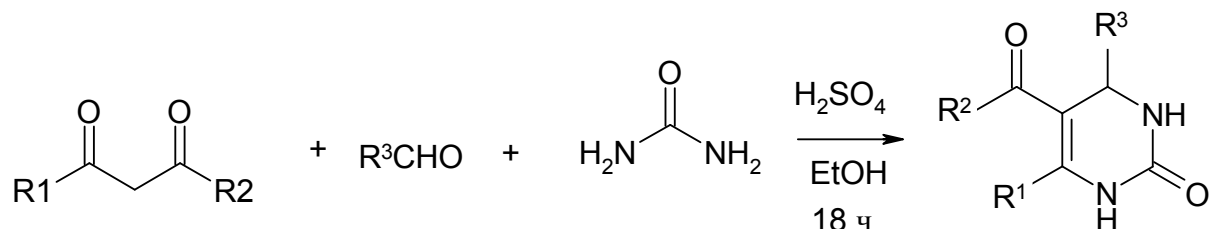
- циклогексен – 2 г;
- вольфрамат натрия – 0,5 г;
- гидросульфат калия – 0,37 г;
- аликуат – 0,5 г;
- пероксид водорода (30 %) – 12 мл.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,5 г вольфрамата натрия, 0,5 г аликуата 336, 12 мл 30%-ного пероксида водорода и 0,37 г гидросульфата калия. Полученную смесь встряхивают, добавляют 2 г циклогексена и нагревают на песчаной бане в течение двух часов. После того как слой циклогексена исчезнет, реакционную массу охлаждают, выпавшую адипиновую кислоту отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 2,5 г (70 %) адипиновой кислоты, т.пл. 151–153 °С.

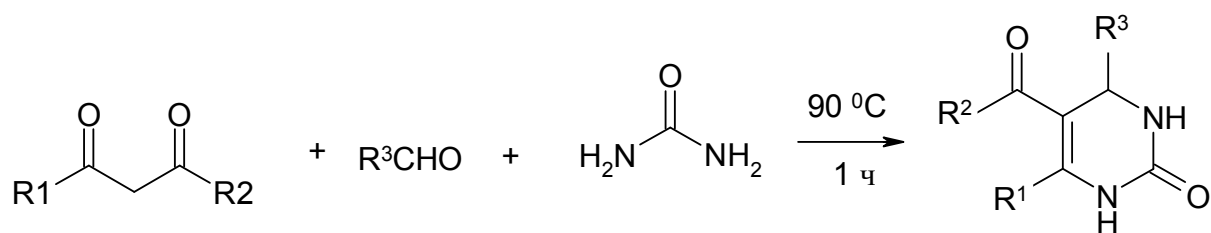
7.13. Трехкомпонентная реакция.

Синтез дигидропиримидинона

Традиционный способ получения дигидропиримидинона состоит в применении концентрированной серной кислоты в качестве катализатора. Процесс осуществляется в этаноле в течение 18 ч.



«Зеленый» процесс осуществляется в отсутствии растворителя и катализатора [32]. Скорость реакции в данном случае намного выше.

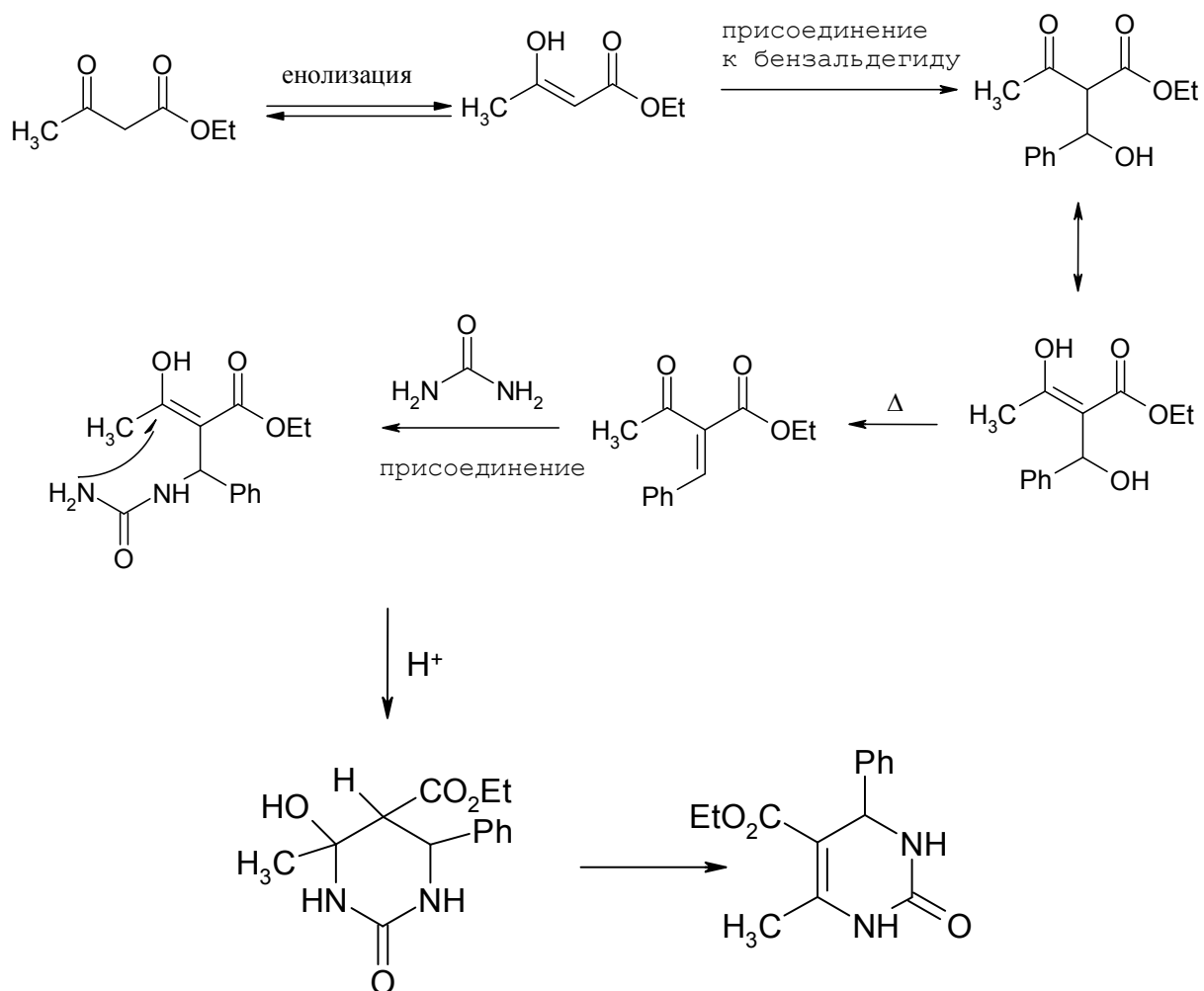


Реактивы:

- этилацетоацетат – 1,3 г;
- бензальдегид – 1,1 г;
- мочевины – 0,7 г.

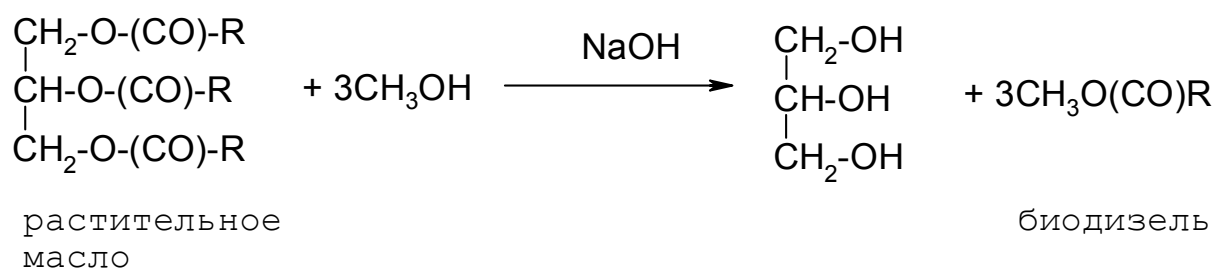
Смесь 1,1 г бензальдегида, 1,3 г этилацетоацетата и 0,7 г мочевины встряхивают в круглодонной колбе в течение двух минут, затем к колбе присоединяют обратный холодильник и реакционную массу нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Твердое вещество переносят при помощи шпателя на фильтр, промывают 1 мл холодной воды и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2 г (79 %) дигидропиримидинона в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 201–202 °С.

Ниже на схеме представлена поэтапная схема реакции.



7.14. Реакция переэтерификации. Синтез биодизеля

Биодизель получают по реакции переэтерификации сложных эфиров растительного масла. Этот эксперимент демонстрирует три ключевых принципа зеленой химии: использование возобновляемого растительного сырья, катализа и проектирование разлагаемого (экологически безопасного) продукта [33].



Реактивы:

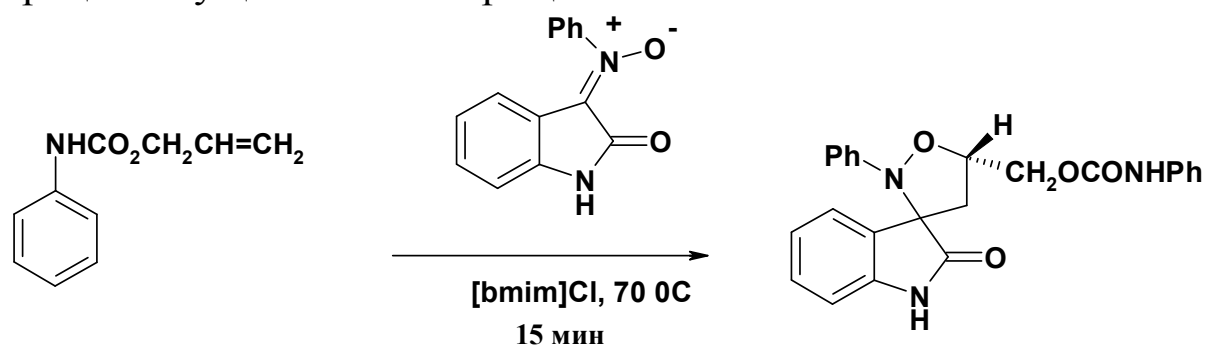
- растительное масло – 100 мл;
- метанол – 20 мл;
- гидроксид натрия – 3 гранулы.

Тонко измельченный безводный гидроксид натрия добавляют к 20 мл 99 % метанола в 250 мл колбе Эрленмейера и энергично перемешивают до полного растворения щелочи. Чистое растительное масло (10 мл) в химическом стакане нагревают до 40 °С. Теплое масло выливают в метанольный раствор гидроксид натрия при энергичном перемешивании. Сначала смесь становится мутной, но вскоре происходит разделение двух слоев. Смесь перемешивают еще 15–20 мин., содержимое колбы переносят в делительную воронку и слои разделяют (верхний слой – биодизель, нижний слой – глицерин).

7.15. Синтез (2-оксо-2'-фенилспиро[индолин-3,3'-изоксазолидин]-5'-ил)метилфенилкарбамата в присутствии ионной жидкости

Традиционный способ получения 2-оксо-2'-фенилспиро[индолин-3,3'-изоксазолидин]-5'-ил)метил фенилкарбамата состоит в кипячении реагентов в ацетонитриле в течение 1 ч.

Зеленый процесс осуществляется в ионной жидкости при 70 °С в течение 15 мин. Устраняется применение токсичного растворителя, выход продукта повышается, а продолжительность процесса существенно сокращается.



Реактивы:

- 1,3-дигидро-3-(оксифениламино)-2H-индол-2-он – 0,48 г;
- аллил-N-фенилкарбамат – 0,53 г;
- хлорид 1-бутил-3-метилимидазолия – 1 г.

Смесь 0,48 г (2 ммоль) 1,3-дигидро-3-(оксифенилимино)-2H-индол-2-она, 0,53 г (3 ммоль) аллил-N-фенилкарбамата и 1 г (5,7 ммоль) хлорида 1-бутил-3-метилимидазолия перемешивают при 75 °С в течение 15 мин., охлаждают до комнатной темпера-

туры, обрабатывают 10 мл холодной воды, выпавший продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Выход – 0,39 г (47 %), кристаллы желтого цвета, т.пл. 232–233 °С. Водный раствор вакуумируют при остаточном давлении 5 мм рт. ст. В остатке получают ионную жидкость, которую повторно можно использовать в синтезе.

8. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бейзер М. Органическая электрохимия : в 2 т. ; пер. с англ. / М. Бейзер, Х. Лунда ; под ред. В. А. Петросяна, Л. Г. Феоктистова. – М. : Химия, 1988.
2. Будников Г. К. Диоксины и родственные соединения как экотоксиканты / Г. К. Будников // Сорровский образовательный журнал. – 1997. – № 8. – С. 38–44.
3. Великородов А. В. Зеленая химия: методы, реагенты и инновационные технологии : монография / А. В. Великородов, А. Г. Тырков. – Астрахань, 2010. – 258 с.
4. «Зеленая» химия в России : сб. ст. / под ред. В. В. Лунина, П. Тундо, Е. С. Локтевой. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 225 с.
5. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Ли Дж. Дж. ; пер. с англ. В. М. Демьянович. – М. : Бинном. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с.
6. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение : пер. с англ. / под ред. Ч. М. Старкса. – М. : Химия, 1991. – 160 с.
7. Ола Дж. Метанол и энергетика будущего. Когда закончатся нефть и газ / Дж. Ола, А. Гепперт, С. Пракаш. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 416 с.
8. Режим доступа: <http://greenchem.uoregon.edu/gems.html>, свободный. – Загл. с экрана. – Яз. рус.
9. Романова Н. Н. Успехи химии / Н. Н. Романова, А. Г. Гравис, Н. В. Зык. – М., 2005. – Т. 74, № 11. – С. 1059–1105.
10. Танабе К. Катализаторы и каталитические процессы / К. Танабе. – М. : Мир, 1993. – 176 с.
11. Темкин О. Н. Комплексы Pd(II, I, 0) в реакциях окислительного карбонилирования / О. Н. Темкин, Л. Г. Брук // Кинетика и катализ. – 2003. – № 5.
12. Томилов А. П. Прикладная электрохимия / А. П. Томилов. – М. : Химия, 1984. – 520 с.
13. Уэйн Р. Основы и применения фотохимии : пер. с англ. / Р. Уэйн. – М. : Мир, 1991. – 304 с.
14. Чупахин О. Н. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода – прямой метод аминирования аренов и гетаренов. Панорама современной химии России. Современный органический

синтез : монография / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, В. Л. Русинов. – М. : Химия, 2003. – С. 99–139.

15. Шелдон Р. А. Химические продукты на основе синтезгаза / Р. А. Шелдон. – М. : Химия, 1987.

16. Bhabat S. Dual-activation protocol for tandem cross aldol condensation: an easy and highly efficient synthesis of α,α' -bis(arylmethylidene) ketones / S. Bhabat, R. Sharma, A. K. Chakraborti // J. Mol. Cat. A: Chemical. – 2006. – Vol. 260. – P. 235–240.

17. Bose A. K. Microwave promoted rapid nitration of phenolic compounds with calcium nitrate / A. K. Bose, S. N. Ganguly, M. S. Manhas, S. Rao, J. Speck, U. Pekelny, E. Pombo-Villars // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 1885–1888.

18. Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals / ed. R. Ballini. – Cambridge : Royal Society Chemistry Publishing, 2009. – 300 p.

19. Gupta R. An Economical and Ecofriendly Regioselective Bromination of Acetanilides Using Potassium Bromide and Ceric Ammonium Nitrate in PolyEthylene Glycol / R. Gupta, Lata // Heterocyclic Letters. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 297–300.

20. Hathaway B. A. An Aldol Condensation Experiment Using a Number of Aldehydes and Ketones / B. A. Hathaway // J. Chem. Education. – 1987. – Vol. 64, № 4. – P. 367–368.

21. Jones J. H. The Cativa™ Process for Manufacture of Acetic Acid. / J. H. Jones // Platinum Metals Rev. – 2000. – Vol. 44, № 3. – P. 94–105.

22. Kirchhoff M. Greener approach to undergraduate chemistry experiments / M. Kirchhoff. – American Chemical Society : Washington, 2002. – P. 25.

23. Lampman P. D. L. Introduction to organic lab technique / P. D. L. Lampman, G. M. Chriz. – New York : College Publishing, 1982.

24. Lendlein A. Handbook of Biodegradable Polymers / A. Lendlein, A. Sisson. – Weinheim : Wiley, 2011. – 426 p.

25. McKenzie L. C. The evolution of a green chemistry laboratory experiment greener brominations of stilbene / L. C. McKenzie, L. M. Huffman, J. E. Hutchison // J. Chem. Education. – 2005. – Vol. 82, № 2. – P. 306–310.

26. Methods and reagents for green chemistry / ed. P. Tundo, A. Perosa, F. Zecchini // Wiley-Interscience. New Jersey : A. J. Wiley & Sons, Inc., Publication, 2007.

27. Pitchumani K. Clay catalysed facile rearrangement of diazoaminobenzene to p-aminoazobenzene / K. Pitchumani, C. Venkatachalapathi, S. Sivasubramanian // Indian J. Chem. – 1997. – Vol. 36B, № 2. – P. 187–189.

28. Ranu B.C. A Practical and Green Approach towards Synthesis of Dihydropyrimidinones without any Solvent and Catalyst / B. C. Ranu, A. Hajra, S. S. Dey // Org. Proc. Res. Dev. – 2002. – № 6. – P. 817.

29. Reed S. M. Green Chemistry in the Organic Teaching Laboratory: An Environmentally Benign Synthesis of Adipic Acid / S. M. Reed, J. E. Hutchison // J. Chem. Education. – 1999. – Vol. 77. – P. 1627–1629.

30. Ridcut D. C. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions / D. C. Ridcut, R. Breslow // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – Vol. 102. – № 26. – P. 7816–7817.

31. Tanaka K. Solvent-Free Organic Synthesis / K. Tanaka, F. Toda // Chem. Rev. – 2000. – Vol. 100, № 3. – P. 1025–1074.

32. Vogel A. I. Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition / A. I. Vogel. – Weinheim : Wiley, 1989. – 1513 p.

33. Woodward R. B. Addition reactions of vinyl phenyl ketone / R. B. Woodward, H. Baer // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70, № 3. – P. 1161–1166.

Анатолий Валериевич Великородов

**ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЙ
ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ**

Учебно-методическое пособие

Редактор *Е.С. Быстрова*
Компьютерная правка, верстка *Н.П. Туркиной*

Заказ № 2590. Тираж 200 экз. (первый завод – 40 экз.).
Уч.-изд. л. 11,4. Усл.-печ. л. 10,6.

Издательский дом «Астраханский университет»
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а
Тел. (8512) 48-53-47 (отдел маркетинга), 48-53-45,
48-53-44, тел./факс (8512) 48-53-46
E-mail: asupress@yandex.ru

