

Otapala u organskoj sintezi

Bliznac, Matias

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:378288>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matias Bliznac

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Otapala u organskoj sintezi

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Neposredni voditelj rada: Alma Ramić, mag. chem.

Zagreb, 2020. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

22. srpnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

25. rujna 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	2
2.1. Odabir i podjela otapala.....	2
2.1.1. Polarnost i protičnost otapala	2
2.1.2. Dielektrična konstanta otapala	6
2.1.3. Topljivost u otapalu	9
2.1.4. Kiselost/bazičnost otapala	10
2.2. Utjecaj otapala na reakcije.....	13
2.2.1. Utjecaj otapala na ravnotežu reakcije	13
2.2.2. Utjecaj otapala na brzinu reakcije.....	16
2.2.3. Utjecaj otapala na nukleofilnu supstituciju	19
2.2.4. Utjecaj otapala na Diels-Alderovu reakciju	23
2.3. Zelena otapala	24
2.3.1. Voda	25
2.3.2. Superkritični fluidi	26
2.3.3. Ionske tekućine.....	27
2.3.4. Reakcije bez otapala	30
2.4. Pročišćavanje otapala	31
2.4.1. Sušenje otapala	31
2.4.2. Uklanjanje ostalih nečistoća	32
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXXIV

§ Sažetak

Odabir otapala za izvođenje reakcije može biti ključan korak u uspješnom provođenju organske sinteze. Iz tog razloga potrebno je dobro poznavati otapala kao reakcijske medije. U ovom radu biti će opisana različita svojstva otapala koja mogu imati utjecaj na reakcije organske sinteze kao što su polarnost i protičnost otapala te načini na koje se ta svojstva odražavaju na tijek reakcije kao što je promjena ravnoteže, brzine i mehanizma reakcije. Poblje će biti opisan utjecaj otapala na učestale reakcije u organskoj sintezi kao što su reakcije nukleofilne supstitucije, različite primjene i vrste „zelenih otapala“ u fazama organske sinteze te proces pročišćavanja otapala prije provođenja same sinteze.

§ 1. UVOD

Iako je u nekim slučajevima dovoljno direktno miješanje reaktanata, većina se organskih reakcija provodi u otopini. Otapala omogućavaju miješanje, pomažu u regulaciji temperature pri kojoj se izvodi reakcija, stabiliziraju (ili destabiliziraju) reaktivne međuprodukte i posreduju pri prijenosu protona. Odabir određenog otapala može odrediti razliku između uspješno i neuspješno provedene reakcije.¹

Odabir otapala bazira se na više čimbenika. Ponajprije se treba vršiti selekcija s obzirom na svojstva otapala kao što su polarnost i protičnost tako da se ostvare odgovarajući reakcijski uvjeti u kojima se reakcija može provesti. Nadalje, mora se obratiti pozornost na reaktivnost otapala. Izbor otapala može se odraziti na ravnotežu, brzinu i mehanizam reakcije te se stoga mora voditi računa o interakcijama otapala u reakcijskom sustavu.

Nadalje, prilikom odabira otapala potrebno je obratiti pozornost na mogućnost korištenja otapala koje će imati manje štetan utjecaj na okoliš. Posljednjih godina sve više se koriste razna „zelena“ otapala kao što su ionske tekućine, superkritična voda i ugljikov dioksid koji u mnogo slučajeva mogu zamijeniti konvencionalna organska otapala.

Prije same sinteze uglavnom je potrebno i pročistiti otapalo jer prisutna onečišćenja mogu imati nepoželjan utjecaj na reakciju. Onečišćenja se pojavljuju prilikom industrijske proizvodnje otapala ili nastaju prilikom stajanja otapala. Često se radi o vodi koja se uklanja sušenjem odgovarajućim sredstvima za sušenje ili peroksidima nastalim autooksidacijom otapala na zraku.

Cilj ovoga rada je kroz primjere različitih reakcija i spojeva objasniti neke od najvažnijih efekata otapala u organskoj sintezi.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Odabir i podjela otapala

Posljednjih godina odabir danog otapala za izvođenje reakcije postao je sve važniji. Sve više se koriste selektivni reagensi za kemijske reakcije i odabir otapala može biti odlučujući za postizanje visokih iskorištenja reakcije i visoke selektivnosti. Toksičnost i mogućnost recikliranja isto tako imaju velik utjecaj na vrstu otapala korištenih za industrijske reakcije. Odabir sustava otapala ključan je za realizaciju mnogih kemijskih reakcija uz najveću efikasnost.²

Ponekad je odabir otapala u kojem će se odvijati pojedina reakcija jednostavan. To uključuje slučajeve kada je otapalo ujedno i reagens ili katalizator. Primjerice, hidroliza estera odvijati će se u vodi, dok će se sinteza estera odvijati u odgovarajućem alkoholu jer se alkohol kao otapalo nalazi u velikom suvišku. Budući da je alkohol ujedno i reagens, taj suvišak pomiče ravnotežu prema nastanku produkata.

Nadalje, postoje faktori koji ograničavaju odabir otapala kao što su topljivost reaktanata i produkata u otapalu te njihova reaktivnost s otapalom. Primjerice, alkoholi kao otapala ne mogu se koristiti u reakcijama s organolitijevim derivatima jer će biti deprotonirani jakim organolitijevim bazama što rezultira burnom reakcijom i uništavanjem reagensa. Za te reakcije koriste se eteri kao što su tetrahidrofuran (THF) ili dietil-eter koji koordiniraju litijev ion i tako otapaju organometalni spoj, no nema problema s deprotoniranjem jer se radi o aprotičnim otapalima, o kojima će biti riječi u poglavlju 2.1.1.³

U poglavljima 2.1.1. do 2.1.4. biti će razrađena različita svojstva i podjele otapala na temelju kojih se može vršiti odabir otapala ovisno o tome koja su svojstva poželjna za danu organsku reakciju.

2.1.1. Polarnost i protičnost otapala

Otapala čije molekule imaju polarizirane veze, odnosno veze između atoma različite elektronegativnosti, nazivaju se polarnima. Pritom se na elektronegativnijem atomu javlja parcijalni negativni naboj koji označavamo s δ^- , a na elektropozitivnijem atomu parcijalni

pozitivni naboj koji označavamo s δ^+ . Kaže se da veza ima dipolni moment μ koji se može opisati vektorom koji je usmjeren od pozitivnog prema negativnom parcijalnom naboju, a čiji iznos se dobije prema jednakosti (1).

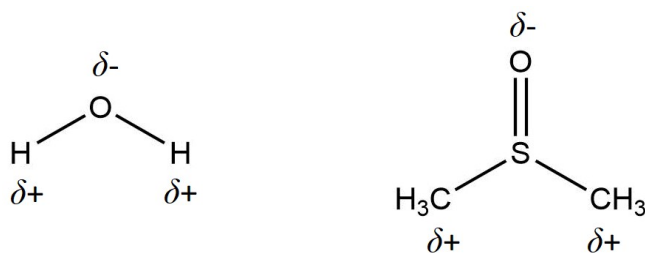
$$\mu = \delta d \quad (1)$$

U jednakosti (1), δ je iznos parcijalnog naboja, dok je d udaljenost između parcijalnih naboja δ^- i δ^+ . SI mjerna jedinica za dipolni moment je C m.⁴

Molekule polarnih otapala imaju takve veze čiji je zbroj vektora dipolnog momenta različit od nule, dok kod nepolarnih otapala molekule imaju ukupni dipolni moment nula ili blizak nuli. To se događa ili zato što nisu prisutne polarizirane veze ili zato što se naboj separira na način da je ukupni dipolni moment molekule μ i dalje nula. Prema tome, otapala se mogu podijeliti na polarna i nepolarna što će se odražavati na njihova svojstva.

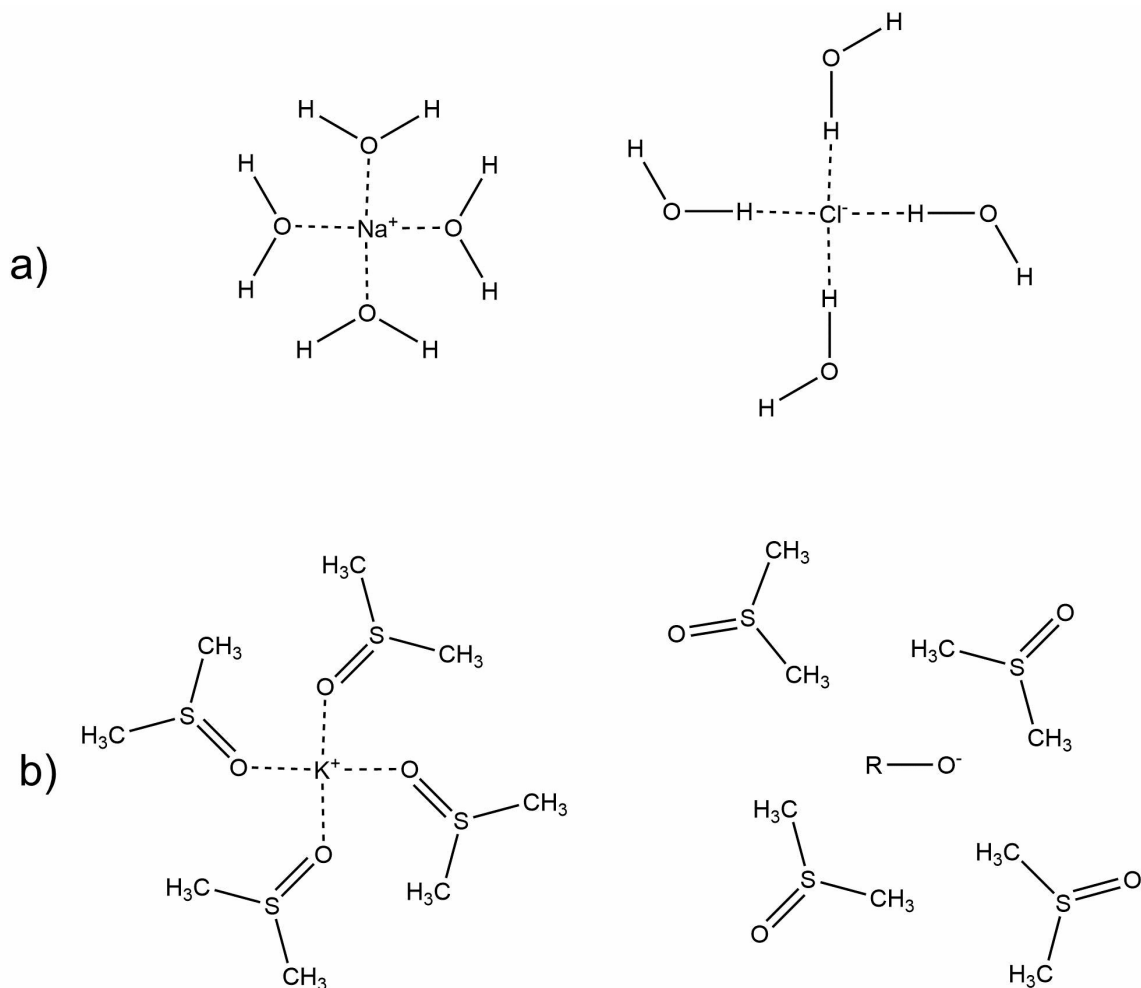
Voda, koja je polarno otapalo, otopiti će ionsku sol kao što je primjerice natrijev klorid jer će solvatiirati i katione i anione soli. Elektrostatske interakcije s parcijalno negativno nabijenim atomima kisika vode stabiliziraju pozitivno nabijene natrijeve ione, dok parcijalno pozitivno nabijeni atomi vodika privlače negativne kloridne ione. Nasuprot tome, otapala kao što su dimetilsulfoksid (DMSO) ili *N,N*-dimetilformamid (DMF) (strukture prikazane u tablici 1.) nemaju kisele protone stoga dobro solvatiiraju samo katione jer imaju lokalizirani parcijalni negativni naboj na kisiku, no slabo solvatiiraju anione jer molekula nema lokaliziranu i pristupačnu parcijalno pozitivno nabijenu regiju.

Može se zaključiti da se polarna otapala dalje mogu podijeliti prema tome sadrže li kisele protone ili ne – svojstvo koje se naziva protičnost. Voda i alkoholi nazivaju se protičnim otapalima jer imaju parcijalno pozitivno nabijene atome vodika koji mogu reagirati s bazama ili nukleofilima. Polarna otapala koja ne sadrže kisele protone nazivaju se aprotičnima. Među takva polarna aprotična otapala ubrajamo već navedene DMSO i DMF. Razlika u protičnosti otapala ovisno o prisutnosti parcijalno pozitivno nabijenih atoma vodika u strukturi otapala prikazana je na slici 1.



Slika 1. Strukture protičnog otapala, vode (lijevo), i aprotičnog otapala, dimetilsulfoksida (desno), s naznačenim parcijalnim nabojima

Protičnost se može odraziti na svojstva otapala na način da mijenjaju reaktivnost prisutnih vrsta u reakcijskoj smjesi. Tako primjerice vrste nereaktivne u vodi, kao što su kloridni ioni nastali otapanjem natrijeva klorida, u aprotičnom otapalu kao što je npr. DMSO mogu postati dobri nukleofili, dok metalni alkoksidi u DMSO postaju izrazito bazični. To se događa zato što DMSO solvatira pozitivne katione, dok anioni postaju destabilizirani solvatacijom i time reaktivniji. Razlika u solvataciji ionskih vrsta u vodi i DMSO prikazana je na slici 2.³

Slika 2. Solvatacija a) natrijeva bromida u vodi i b) kalijeva alkoksida u DMSO³

Dodatna korisna definicija protičnosti i aprotičnosti proizlazi iz Brønsted-Lowryjeve teorije. Protična otapala su kiseline prema Brønstedu, odnosno sadrže jedan ili više atoma vodika koji se mogu otpustiti u reakciji s vodom.¹

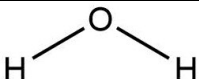
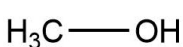
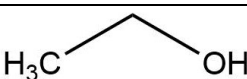
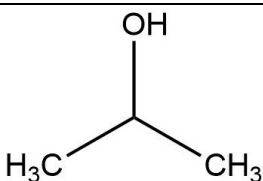
Nepolarna otapala ne mogu se podijeliti na protična ili aprotična. Takva otapala će uglavnom dobro otapati većinu neutralnih organskih molekula. Među njih ubrajaju se ugljikovodici, klorirana otapala kao što je kloroform, aromatska otapala (benzen, toluen) i eteri (dietil-eter).³

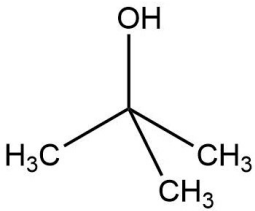
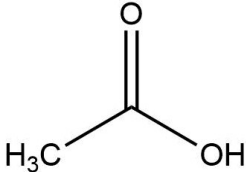
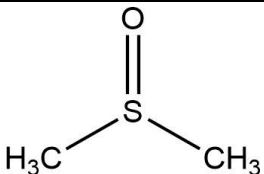
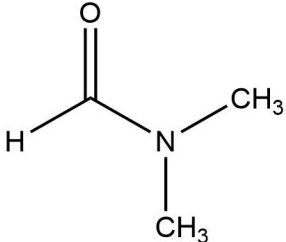
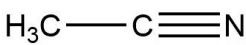
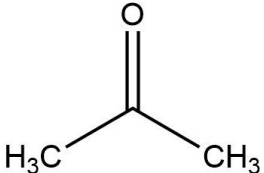
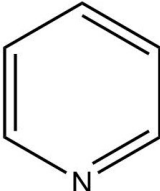
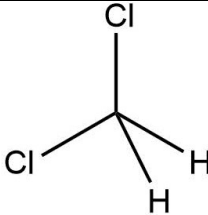
2.1.2. Dielektrična konstanta otapala

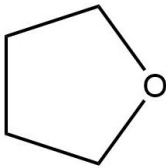
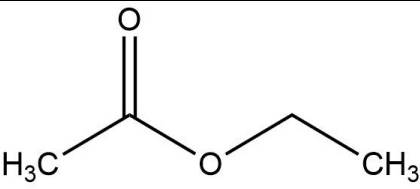
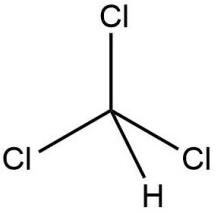
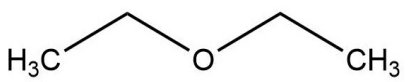
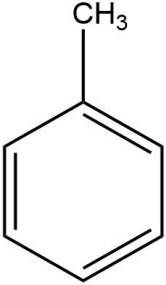
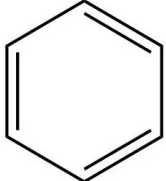
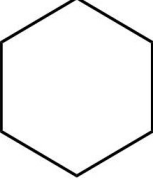
Polarnost otapala može se brojčano prikazati pomoću dielektrične konstante otapala, odnosno relativne permitivnosti otapala. Što je otapalo polarnije, imat će veću dielektričnu konstantu. Relativna permitivnost materijala, oznake ϵ_r , omjer je njegove apsolutne permitivnosti i permitivnosti vakuuma. Permitivnost je svojstvo materijala koje utječe na Coulombovu silu između dva točkasta naboja koja se nalaze u materijalu. Relativna permitivnost je faktor koji izražava koliko se električno polje između ta dva naboja smanjuje u odnosu na vakuum, pri čemu je relativna permitivnost vakuuma po definiciji 1.⁵

Ova korelacija između polarnosti otapala i njegove dielektrične konstante ne mora se uzimati kao pravilo. Primjerice, iznos ϵ_r vrijednosti diklormetana je 9,1 (prema tablici 1.) te se očekivano slabo miješa s vodom. S druge strane, tetrahidrofuran (THF) ima čak i nižu dielektričnu konstantu (7,5; prema tablici 1.), no usprkos tome vrlo se dobro miješa s vodom jer atom kisika u THF-u može djelovati kao akceptor vodikove veze, dok diklormetan ne može stvarati vodikove veze s vodom.¹

Tablica 1. Česta otapala u organskoj sintezi sa strukturama, podjelom prema polarnosti i protičnosti te prikazanim dielektričnim konstantama pri 25 °C³

Otapalo (kratica), formula	Struktura	Dielektrična konstanta
Polarna protična otapala		
Voda, H ₂ O		80
Metanol (MeOH), CH ₃ OH		33
Etanol (EtOH), C ₂ H ₅ OH		25
Izopropanol (i-PrOH), (CH ₃) ₂ CHOH		18

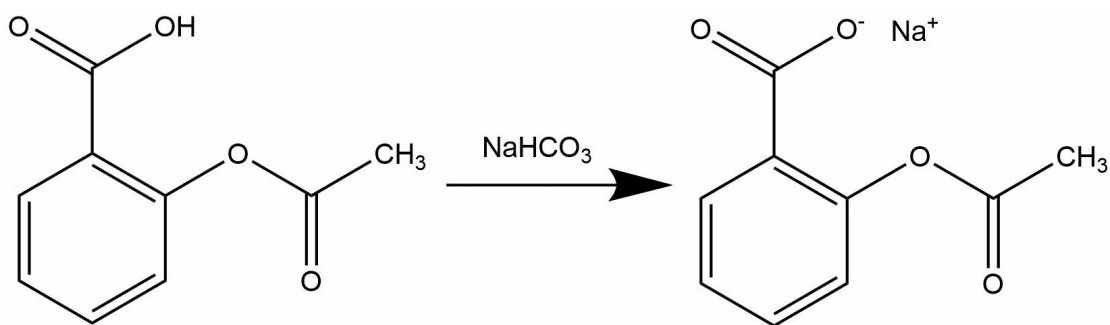
<i>Tert</i> -butanol (<i>t</i> -BuOH), (CH ₃) ₃ COH		11
Octena kiselina (AcOH), CH ₃ COOH		6
Polarna aprotična otapala		
Dimetilsulfoksid (DMSO), CH ₃ CS(O)CH ₃		47
<i>N,N</i> -dimetilformamid (DMF), HC(O)N(CH ₃) ₂		38
Acetonitril (metil- cijanid), CH ₃ CN		38
Aceton, CH ₃ C(O)CH ₃		21
Piridin (Py), C ₅ H ₅ N		12,3
Diklormetan, CH ₂ Cl ₂		9,1

Tetrahidrofuran (THF), C_4H_8O		7,5
Etil-acetat (EtOAc), $CH_3CO_2CH_2CH_3$		6
Nepolarna otapala		
Kloroform, $CHCl_3$		4,8
Dietil-eter (eter, Et_2O), $CH_3CH_2OCH_2CH_3$		4,3
Toluen, $C_6H_5CH_3$		2,4
Benzen, C_6H_6		2,3
Cikloheksan, C_6H_{12}		2
Heksan, C_6H_{14}		1,9
Pentan, C_5H_{12}		1,8

2.1.3. Topljivost u otapalu

Otapalo ponekad neće biti pogodno kao medij za izvođenje reakcije ukoliko neki od reagensa nije topljiv u njemu. To je čest slučaj kod anorganskih soli koje su redovito slabo topljive u organskim otapalima, dok se bolje otapaju u vodi koja je polarno otapalo. Što je otapalo, bilo organsko ili anorgansko, polarnije, to će sol biti topljivija u njemu. Vrijedi općenito pravilo: slično se otapa u sličnom,⁶ tj. tvari će se bolje otapati u otapalima koja su im slična po polarnosti. Prema tome, topljivost reagensa i produkata važan je faktor na temelju kojega se može vršiti odabir otapala.

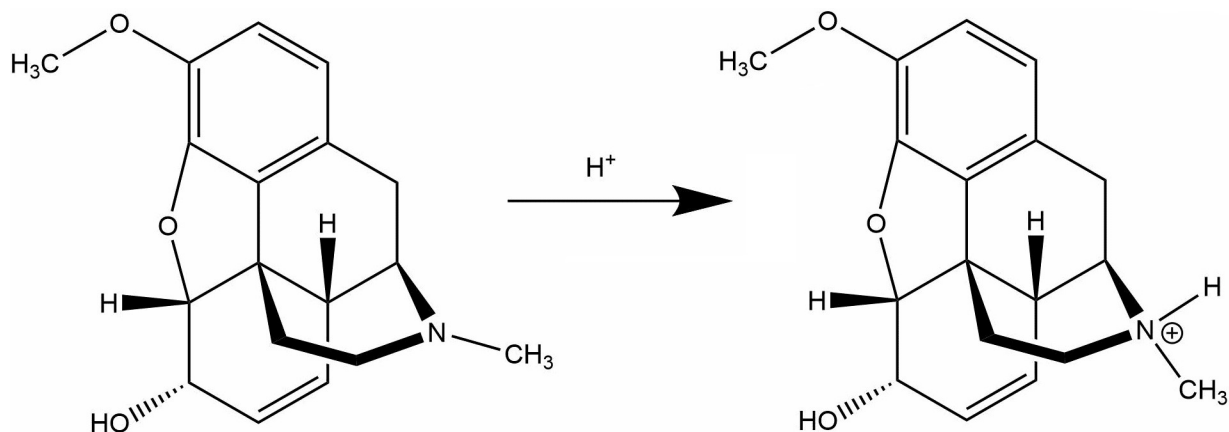
Važno je objasniti kako se može manipulirati topljivošću tvari u vodi. Većina organskih tvari slabo je topljiva u vodi što očito onemogućava provođenje organske sinteze u vodi kao otapalu. Kada je potrebno solvatirati organske komponente u vodi, prevodi ih se u ionski oblik koji će voda dobro solvatirati jer je polarna i protična. To se postiže podešavanjem pH. Dobar način otapanja organske kiseline je u bazičnoj vodenoj otopini – baza deprotonira kiselinu dajući anion. Jednostavan primjer je aspirin – sama acetilsalicilna kiselina nije dobro topljiva u vodi, no njena natrijeva sol puno je topljivija. Dobiva se reakcijom sa slabom bazom, natrijevim hidrogenkarbonatom, kao što je prikazano na slici 3.



Slika 3. Povećanje topljivosti aspirina u vodi reakcijom s bazom zbog nastanka ionskog produkta³

Natrijeva ili kalcijeva sol aspirina prodaje se kao „topljivi aspirin“, najčešće u obliku šumećih tableta. Kada se pH otopine natrijeve soli aspirina snizi, količina neutralnog aspirina se povećava, a topljivost smanji. U kiseljoj okolini želuca (pH 1–2), topljivi aspirin prelazi u neutralni oblik.

Na sličan način, organske baze kao što su amini mogu se otopiti snižavanjem pH. Kodein je često korišten analgetik. Kodein nije jako topljiv u vodi, ali sadrži bazični dušikov atom koji može biti protoniran time dajući topljiviju sol što je prikazano na slici 4.³



Slika 4. Povećanje topljivosti kodeina u vodi reakcijom s kiselinom zbog nastanka ionskog produkta³

2.1.4. Kislost/bazičnost otapala

Izbor otapala limitira područje u kojem se treba nalaziti pK_a otopljenih reaktanata na temelju njegovih kiselih i bazičnih svojstava. Drugim riječima, jakost kiselina ili lužina koje se mogu koristiti u nekom otapalu određena je kiselošću odnosno bazičnošću samog otapala. Kislost, odnosno bazičnost, otapala (a i otopljene tvari) može se brojčano prikazati pomoću pK_a vrijednosti. Ona je negativni logaritam konstante disocijacije kiseline K_a , odnosno konstante ravnoteže za reakciju deprotoniranja prikazanoj na slici 5.



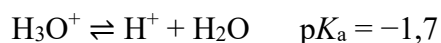
Slika 5. Shema reakcije deprotoniranja kiseline s pripadajućom konstantom disocijacije

Što je pK_a vrijednost manja (a time konstanta ravnoteže veća), to je spoj jača kiselina, a veća vrijednost pK_a govori da je spoj bazičniji. Vrijedi Handerson-Hasselbachova jednakost (2).

$$pK_a = pH + \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

Iz jednakosti (2) može se zaključiti da je pK_a jednak pH pri kojem je 50 % kiseline deprotonirano.³ Ta činjenica nam daje informaciju o otapalu na temelju koje se može odrediti područje pH u kojem je smisleno provoditi reakcije protoniranja/deprotoniranja nekog reaktanta u tom otapalu.

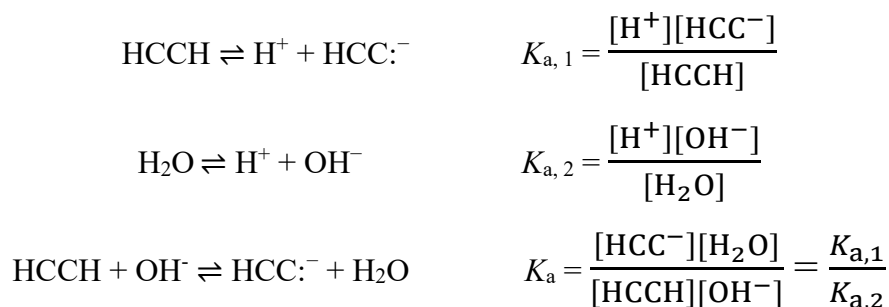
Dodatkom kiseline ili baze u vodu, ona ju može protonirati, dajući H_3O^+ , odnosno deprotonirati, dajući OH^- . Prema tome postoji gornja i donja granica za jakost kiselina i baza koje se mogu koristiti u vodenoj otopini za određene kiselinsko-bazne reakcije. pK_a vrijednosti za reakcije disocijacije H_3O^+ i H_2O (slika 6.) određuju granice pH unutar kojih se mora nalaziti pK_a reaktanta kako bi reakcije njegova protoniranja ili deprotoniranja imalo smisla provoditi u vodi. S vodom, ograničeni smo na pH otprilike između $-1,7$ i $15,7$, dok je izvan tih granica više od 50 % vode protonirano odnosno deprotonirano.



Slika 6. Sheme reakcija deprotoniranja oksonijevog iona (H_3O^+) i vode (H_2O) s pripadajućim pK_a vrijednostima

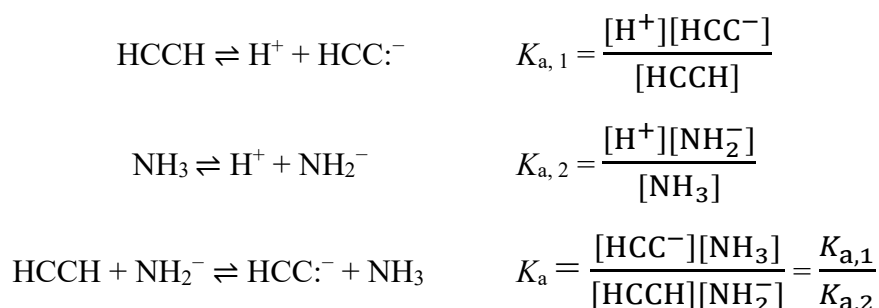
Ako je potrebno ukloniti proton iz spoja koji ima visok pK_a , npr. između 25 i 30, to je nemoguće učiniti u vodi jer je najjača baza koja se može koristiti hidroksidni ion. Ako se doda baza jača od hidroksida, neće deprotonirati spoj, nego će samo deprotonirati vodu i stvoriti hidroksidni ion. Slično tome, kiseline jače od H_3O^+ ne mogu postojati u vodi, nego protoniraju vodu u potpunosti dajući H_3O^+ . Iz tog razloga ne postoji molekula H_2SO_4 ($pK_a = -9$) u vodi, već sumporna kiselina otpušta protone i daje HSO_4^- i SO_4^{2-} . Ako je potrebna baza jača od OH^- (ili kiselina jača od H_3O^+) potrebno je koristiti drugo otapalo.

Primjerice, aceten (etin) ima pK_a 25 što je iznimno nizak pK_a za ugljikovodik. Usprkos tome, hidroksid (najjača baza koja postoji u vodenoj otopini) bi ostvario ravnotežu gdje bi samo 1 u $10^{9,3}$ ($10^{-9,3} = 10^{-25}/10^{-15,7}$, dobiveno prema konstanti disocijacije iz slike 7.), odnosno oko 1 u 2 milijarde molekula etina bila deprotonirana.



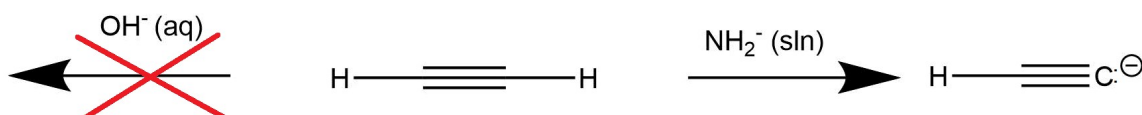
Slika 7. Sheme reakcija deprotoniranja etina (HCCH) i vode (H₂O) te reakcije etina s hidroksidnim ionom s pripadajućim konstantama disocijacije

Ne može se koristiti baza jača od hidroksida jer, bez obzira koliko jaku bazu otopili u vodi, dobili bismo samo hidroksidne ione. Kako bi se etin deprotonirao u zadovoljavajućoj mjeri, mora se koristiti neko drugo otapalo – otapalo čiji je pK_a viši od 25. Uvjeti u kojima se ova reakcija najčešće izvodi je sustav otopine natrijeva amida (NaNH₂) u tekućem amonijaku, NH₃(l), prema reakciji na slici 8.



Slika 8. Sheme reakcija deprotoniranja etina (HCCH) i amonijaka (H₂O) te reakcije etina s amidnim ionom s pripadajućim konstantama disocijacije

Koristeći pK_a vrijednosti amonijaka (oko 33) i etina (25), može se dobiti da je konstanta ravnoteže za navedenu reakciju 10⁸ (10⁻²⁵/10⁻³³, dobiveno prema konstanti disocijacije iz slike 8.), odnosno da je reakcija znatno pomaknuta prema nastanku deprotoniranog etina. Prema tome, amidni se ioni mogu koristiti za deprotoniranje alkena kao što je prikazano na slici 9.³



Slika 9. Reakcija etina s amidnim i hidroksidnim ionom³

2.2. Utjecaj otapala na reakcije

Često se reaktivnost i reakcijski mehanizmi prikazuju vezano za izolirane molekule dok se otapalo tretira kao pasivni nosač. No, kemijska okolina ima izraziti utjecaj na reaktante, a time i na samu reakciju. Izbor otapala, medija reakcije, može djelovati na tijek reakcije na razne načine. Može promijeniti ravnotežu, brzinu, red i mehanizam kemijske reakcije, a u krajnjem slučaju i utjecati na to da se odvije neka potpuno druga reakcija. Primjerice, određena reakcija nukleofilne supstitucije može se uspješno izvesti u jednom otapalu, dok će se u drugom dogoditi solvoliza (reakcija u kojoj je otapalo nukleofil) zbog kompeticije s nukleofilnijim otapalom.

Utjecaj otapala na kemijsku reaktivnost omogućuje termodinamičku i kinetičku kontrolu reakcije izborom ispravnog otapala. Kinetički produkt nastaje kada je energija aktivacije niska pa je kinetički produkt favoriziran jer nastaje brže. Termodinamičkom kontrolom nastaje termodinamički stabilniji produkt čija je energija osnovnog stanja niža. Otapalo može imati utjecaj na selektivnost reakcije, odnosno koji reakcijski put (termodinamička ili kinetička kontrola) prevladava. To se događa zato što otapalo zbog svojih svojstava (polarnost, protičnost) stabilizira, odnosno snižava energiju prisutnih kemijskih vrsta za različite iznose.⁷

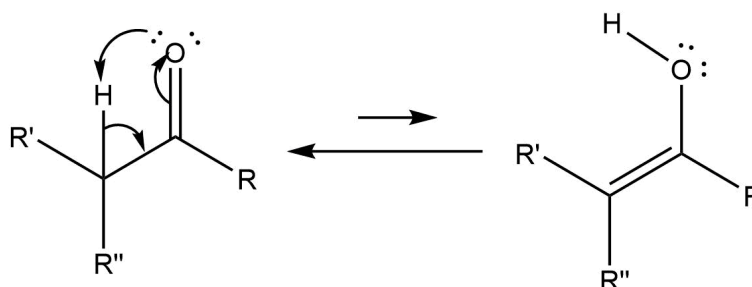
Uzrok utjecaja otapala na kemijsku reakciju je uglavnom različita polarnost i protičnost otapala. U slijedećim poglavljima biti će opisani načini na koje ta svojstva mogu stabilizirati prijelazno stanje, međuprodukt i osnovno stanje reaktanata i produkata te time pomaknuti kemijsku ravnotežu, promijeniti brzinu reakcije ili utjecati na mehanizam reakcije.

2.2.1. Utjecaj otapala na ravnotežu reakcije

Različita otapala mogu utjecati na ravnotežu reakcije zbog različite stabilizacije reaktanata ili produkata. Ravnoteža se pomiče prema lijevo ili desno ovisno o tome jesu li više stabilizirani reaktanti ili produkti. Stabilizacija se može odvijati preko neke od nekovalentnih interakcija s otapalom kao što je vodikova veza, dipol-dipol interakcija, van der Waalsove interakcije, itd. Takav utjecaj otapala na ravnotežu reakcije biti će prikazan na primjeru keto-enolne tautomerije gdje se stabilizacija bazira na vodikovim vezama.

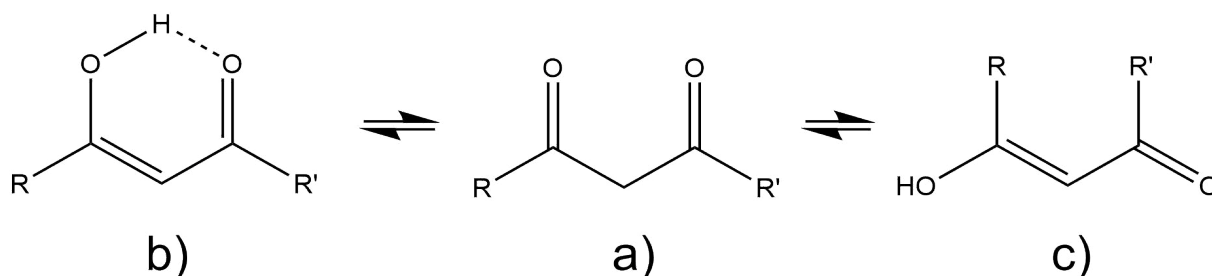
Tautomerna ravnoteža koja se ostvaruje između enola i ketona ili aldehida (keto-enolna tautomerija, prikazana na slici 10.) oblik je prototropije. Pojavljuje se u sustavima koji sadrže

jednu ili više karbonilnih skupina vezanih na sp^3 hibridizirane ugljikove atome na kojima se nalazi jedan ili više vodikovih atoma.⁸



Slika 10. Keto-enolna tautomerija⁸

Keto oblik je općenito stabilniji od enolnog oblika za neutralne sustave, no dostupnost dodatne intramolekularne stabilizacije (npr. uz pomoć vodikovih veza) može uzrokovati da enolni tautomer bude favoriziran. Takav je slučaj u 1,3-dikarbonilnim spojevima, koji uključuju β -dialdehide, β -ketoaldehide, β -diketone i β -ketokarboksilne estere. Oni postoje u otopini ili kao čiste tekućine u tri tautomerna oblika prikazana na slici 11. – a) diketo, b) *cis*-enolni i c) *trans*-enolni oblik (u slučaju da je R različit od R', postoje po dva *cis*-enolna i *trans*-enolna oblika).



Slika 11. Keto-enolna tautomerija kod 1,3-dikarbonilnog spoja: a) diketo, b) *cis*-enolni i c) *trans*-enolni oblik⁹

1,3-dikarbonilni spojevi poprimaju *trans*-enolni oblik samo u jako rijetkim slučajevima. Zanimajući *trans*-enolni oblik, konstanta ravnoteže za keto-enolnu tautomeriju dana je jednakošću (3).

$$K_T = \frac{[\text{enol}]}{[\text{diketo}]} \quad (3)$$

U otopini, neciklički 1,3-dikarbonilni spojevi enoliziraju gotovo isključivo u cikličkom *cis*-enolnom obliku koji je stabiliziran intramolekularnim vodikovim vezama. (Za razliku od cikličkih 1,3-dikarbonilnih spojeva kao što su cikloalkan-1,3-dioni koji mogu dati *trans*-enole

za male prstenove ili *cis*-enole za velike prstenove.) Budući da je diketo oblik obično više polaran od keliranog *cis*-enolnog oblika, keto-enolni omjer često ovisi o polarnosti otapala.

Konstante ravnoteže iz tablice 2. ukazuju na veći udio enola za *cis*-enolizirajući 1,3-dikarbonilni spoj (acetilaceton) u nepolarnim aprotičnim otapalima nego u polarnim protičnim ili aprotičnim otapalima. U pravilu, otapanjem β -dikarbonilnih spojeva u otapalima male polarnosti, postotak *cis*-enolnog oblika se povećava, dok polarna otapala pomiču ravnotežu prema diketo obliku.

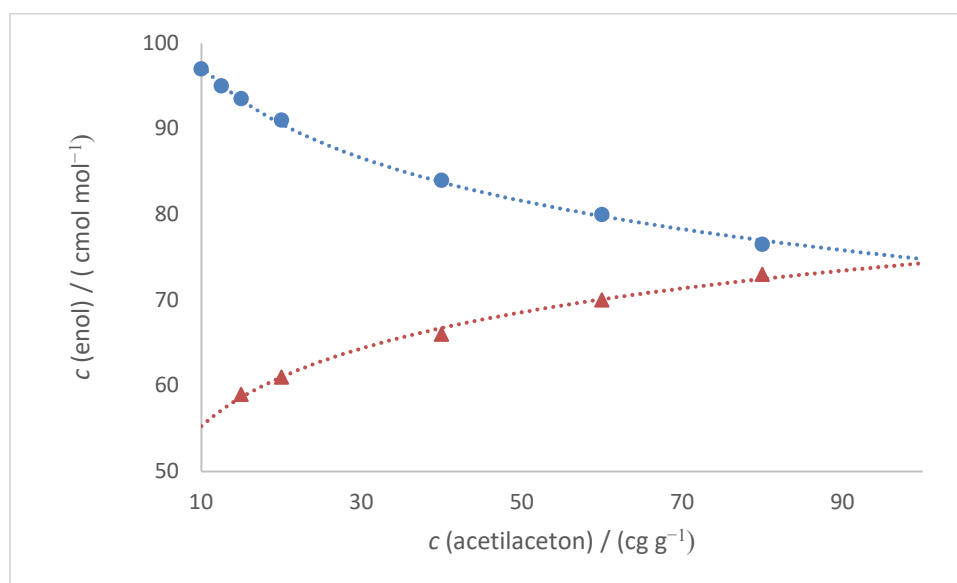
Tablica 2. Konstanta ravnoteže tautomerije acetilacetona ($R=R'=CH_3$) mjerene 1H NMR spektroskopijom pri otprilike 20 °C pri koncentraciji od 10^{-3} do 10^{-2} mol/L (isključujući sami acetilaceton) u različitim otapalima uz navedenu dielektričnu konstantu medija⁹

Otapalo (<i>deuterirano</i>)	K_T	Dielektrična konstanta
Cikloheksan	42	2
THF	7,2	7,5
Toluen	10	2,4
Tetraklorometan	29	2
Benzen	14,7	2,3
Etanol	5,8	25
1,4-dioksan	4,8	2,0
Piridin	3,7	12,3
Triklormetan	5,94	4,8
Diklormetan	4,2	9,1
Acetilaceton	4,3	23
Metanol	2,9	33
Voda	0,23	80
DMSO	2,0	47

Iako je na prvi pogled iznenađujuće da povećanje polarnosti otapala smanjuje udio enola, razumljivo je ako se uzme u obzir intramolekularno keliranje enola. Enolni oblik manje je polaran od diketo oblika jer intramolekularna vodikova veza smanjuje dipol-dipol odbijanje karbonilnih skupina. Nadalje, enolna stabilizacija intramolekularnim vodikovim vezama biti će izraženija kad ne kompetira s intermolekularnim vodikovim vezama s protičnim otapalima.

Stoga, izbor polarnijeg otapala koje je skloni stvaranju intermolekularnih vodikovih veza povezan je sa smanjenjem udjela enola, dok otapala male polarnosti koja ne stvaraju lako vodikove veze omogućuju *cis*-enolnu stabilizaciju intramolekularnim vodikovim vezama.

U skladu s navedenim, udio enola ovisi i o početnoj koncentraciji 1,3-dikarbonilnog spoja na način kao što je prikazano na slici 12. Kako se polarni 1,3-dikarbonilni spoj acetilacetone razrjeđuje s nepolarnim otapalom, tako se udio enola povećava. S druge strane, razrjeđivanjem s polarnim aprotičnim otapalom kao što je *N,N*-dimetilformamid smanjuje se udio enola u otopini acetilacetona.⁹



Slika 12. Utjecaj otapala i koncentracije na keto-enolnu ravnotežu acetilacetona u CCl_4 (●) i $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ (▲) pri $37\text{ }^\circ\text{C}$ ⁹

2.2.2. Utjecaj otapala na brzinu reakcije

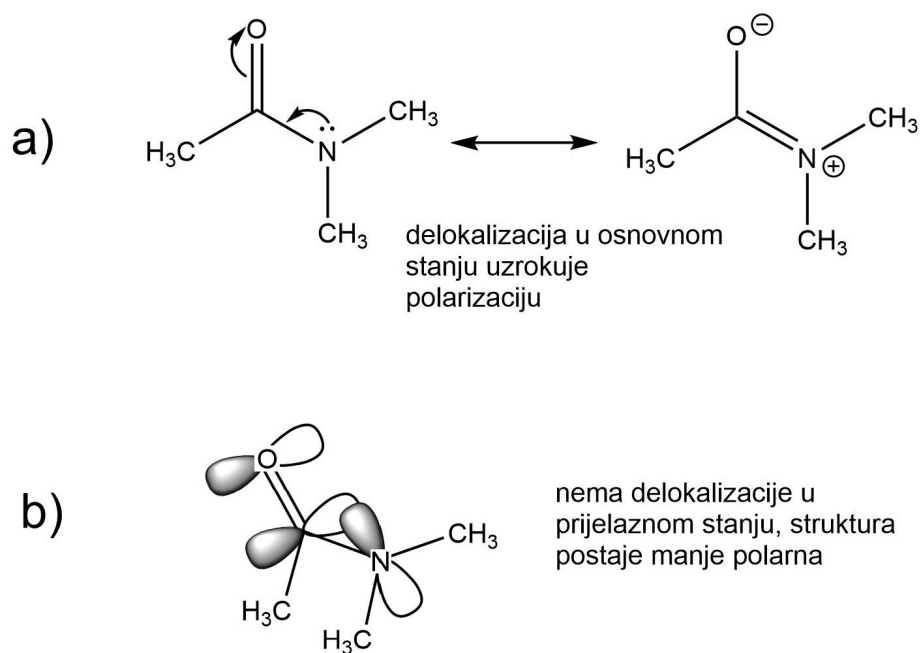
Kao posljedica sposobnosti da solvativiraju nabijene vrste, otapala mogu utjecati na brzinu reakcije stabilizacijom prijelaznog stanja ili međuprodukta. Efekti koji dolaze do izražaja mogu se objasniti na temelju teorije prijelaznog stanja. U suštini, brzina reakcije određena je različitom razinom solvativiranja početnih materijala i prijelaznog stanja zbog čega otapala mijenjaju energiju aktivacije. Energija aktivacije razlika je energije reaktanata i prijelaznog stanja. Kada molekule reaktanata prelaze u prijelazno stanje, molekule otapala orijentiraju se tako da stabiliziraju prijelazno stanje. Ako je prijelazno stanje stabilizirano više od početnih stanja, tada se reakcija ubrzava, a vrijedi i obrnuto. Hughes-Ingoldova pravila za utjecaj otapala

na brzine reakcija zasnivaju se upravo na ravnotežnoj solvataciji prijelaznog stanja odnosno aktiviranog kompleksa.

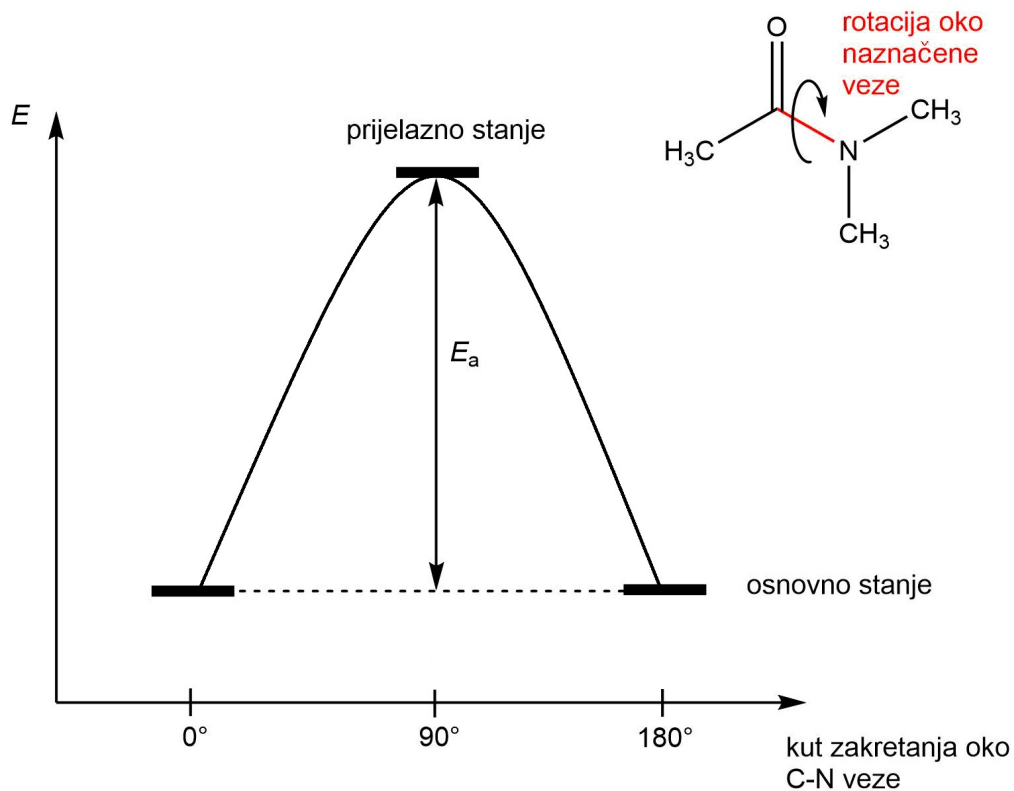
Hughes i Ingold koristili su jednostavan model solvatacije u kojem su uzeli u obzir samo elektrostatske interakcije iona ili polarnih molekula i molekula otapala u početnom i prijelaznom stanju. Ovisno o tome jesu li reakcijske vrste neutralne, pozitivno ili negativno nabijene, sve nukleofilne supstitucijske i eliminacijske reakcije mogu se podijeliti na različite tipove naboja (više u poglavlju 2.2.3.). Ukupan utjecaj otapala na reakcije različitih tipova naboja se može rezimirati s pravilom: povećanje polarnosti otapala rezultira povećanjem brzine onih reakcija u kojima je gustoća naboja veća u aktiviranom kompleksu nego u osnovnom stanju molekula reaktanata, a vrijedi i obrnuto, dok promjena polarnosti otapala ima zanemariv utjecaj na brzine onih reakcija koje uključuju malu ili nikakvu promjenu u gustoći naboja između reaktanata i aktiviranog kompleksa.

Drugim riječima, izbor polarnijeg otapala povećati će ili smanjiti brzinu reakcije ovisno o tome je li aktivirani kompleks više ili manje polaran od početnih reaktanata. Primjerice, reakcija između dva jednako nabijena iona rezultira povećanjem gustoće naboja tijekom aktivacijskog procesa. Stoga će se brzina reakcije povećati povećanjem polarnosti otapala. S druge strane, reakcija između suprotno nabijenih iona biti će sporija u polarnijem otapalu jer dolazi do smanjenja gustoće naboja od reaktanata do aktiviranog kompleksa.⁹

Jednostavan primjer je utjecaj otapala na rotaciju oko C-N veze amida. Kod *N,N*-acetamida je u osnovnom stanju (stanje najniže energije) prisutna delokalizacija zbog konjugacije dušikovog slobodnog para s karbonilnom skupinom. Ova delokalizacija dovodi do separacije naboja i polarizacije amida kao što je prikazano na slici 13. Kako C-N veza rotira, konjugacija je spriječena jer molekula mora proći kroz prijelazno stanje u kojem je slobodni par elektrona dušika okomit na π sustav karbonilne skupine te dolazi do gubitka delokalizacije zbog čega je smanjena separacija naboja. Prijelazno stanje je stoga manje polarno od osnovnog stanja, kao što je prikazano na slici 13.

Slika 13. *N,N*-dimetilacetamid u a) osnovnom stanju i b) prijelaznom stanju³

Na slici 14., energijski profil rotacije oko C-N veze prikazuje energiju *N,N*-dimetilacetamida u osnovnom i prijelaznom stanju.

Slika 14. Energijski profil rotacije oko C-N veze u *N,N*-dimetilacetamidu³

Usporedi li se utjecaj na rotaciju koje imaju nepolarno i polarno otapalo na energije osnovnog i prijelaznog stanja, mogu se primjetiti razlike u energiji aktivacije što je prikazano u tablici 3. gdje su prikazane energije aktivacije za rotaciju oko C-N veze u *N,N*-dimetilacetamidu (DMA) u različitim otapalima.

Tablica 3. Energija aktivacije za rotaciju oko C-N veze *N,N*-dimetilacetamida (DMA)³

Otapalo	E_a / kJ mol ⁻¹
Voda	80,1
DMSO	76,5
Aceton	74,5
Cikloheksan	70,0

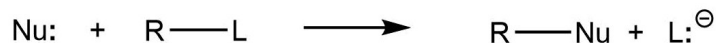
Iz tablice 3. može se vidjeti da je brzina rotacije najveća u najmanje polarnom otapalu (cikloheksan) jer je energetska barijera najmanja. Polarno osnovno stanje biti će stabilizirano polarnim otapalom te će stoga imati nižu energiju. No, manje polarno prijelazno stanje imati će otprilike jednaku energiju, neovisno o polarosti otapala. Stoga u polarnom otapalu, količina energije potrebna da se prijeđe iz osnovnog u prijelazno stanje (energija aktivacije, E_a) veća je nego u nepolarnom otapalu, što smanjuje brzinu reakcije prema Arrheniusovoj empirijskoj jednadžbi (4).

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (4)$$

U jednakosti (4), k je konstanta brzine reakcije, R plinska konstanta, T temperatura (u K), i A predeksponencijalni faktor. Zbog negativnog eksponenta, što je veća energija aktivacije, reakcija je sporija.³

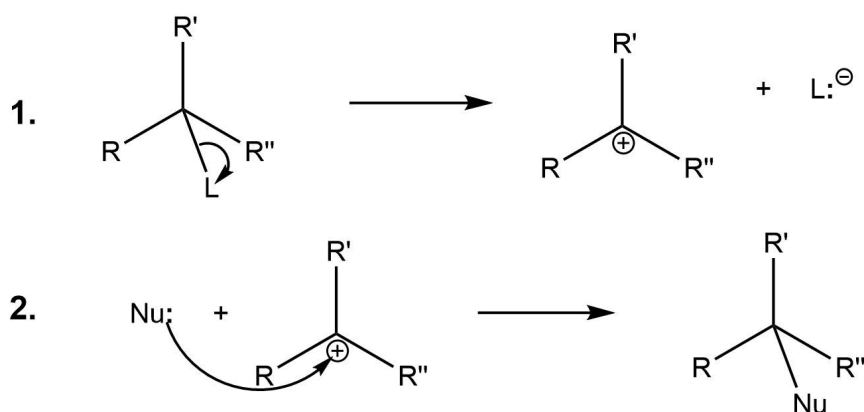
2.2.3. Utjecaj otapala na nukleofilnu supstituciju

Reakcije nukleofilne supstitucije skupina su reakcija u kojima se nukleofil (donor elektrona) selektivno veže na ili napada pozitivni ili parcijalni pozitivni naboj na atomu ili skupini atoma (elektrofil) pri čemu zamjenjuje slabiji nukleofil koji postaje izlazeća skupina. Elektrofil s vezanom izlazećom skupinom naziva se supstrat. Općenita shema reakcije prikazana je na slici 15.

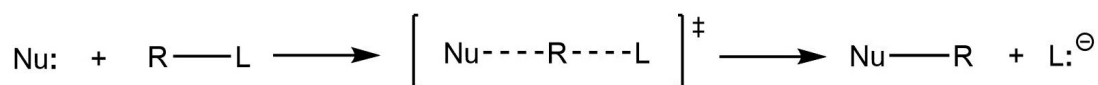


Slika 15. Shema reakcije nukleofilne supstitucije

Na slici 15., R označava elektrofil, L označava izlazeću skupinu, Nu označava nukleofil, a (:) par elektrona koje nukleofil dovodi supstratu te pomoću kojeg formira novu kovalentnu vezu. Postoje dva mehanizma po kojima se ova reakcija može odvijati. S_N1 mehanizam ima dva koraka koja su prikazana na slici 16.

Slika 16. Shema S_N1 reakcijskog mehanizma nukleofilne supstitucije

U prvom koraku S_N1 mehanizma prikazanog na slici 16., izlazeća skupina odlazi s elektrofila čime nastaje karbokation, dok u drugom koraku nukleofil napada karbokation i s njim formira kovalentnu vezu. Prvi korak je spori stupanj, dok je drugi vrlo brzi stupanj. Stoga je korak koji određuje brzinu reakcije korak u kojem nastaje međuprodukt (karbokation). S_N2 mehanizam ima samo jedan korak koji je prikazan na slici 17.

Slika 17. Shema S_N2 reakcijskog mehanizma nukleofilne supstitucije

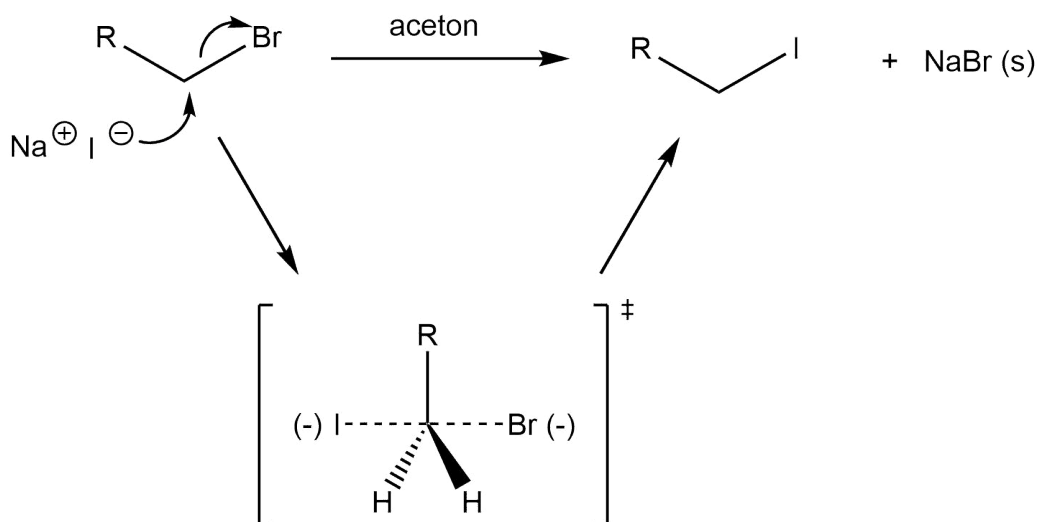
Napad nukleofila i odlazak izlazeće skupine događaju se istovremeno u S_N2 mehanizmu te je stoga brzina reakcije određena energijom aktivacije nastanka prijelaznog stanja označenog s ‡ .

S_N1 reakcije obično se izvode u polarnim protičnim otapalima. Razlog zašto S_N1 reakcije zahtijevaju polarno otapalo je u tome što korak koji određuje brzinu reakcije uključuje nastanak iona (pozitivno nabijeni karbokation i obično negativno nabijena izlazeća skupina) pa će prema tome brzinu ovog procesa povećati prisutnost polarnog otapala koje može dobro

solvatirati nastale ione. Nadalje, protičnost će pomoći u solvataciji aniona kao što je spomenuto u poglavlju 1.1.1. Preciznije, prijelazno stanje je više polarno od polaznih materijala pa je stoga stabilizirano polarnim otapalom. Prema tome su otapala kao što je voda ili karboksilne kiseline (RCO_2H) idealna.

S_N2 reakcije obično se izvode u aprotičnim i manje polarnim otapalima kao što je aceton. Aceton je dovoljno polaran da otopi ionske reagense, no ne previše polaran kao npr. octena kiselina, koja je uobičajeno otapalo za S_N1 reakcije.

Razlog zašto S_N2 reakcije zahtjevaju manje polarna otapala je manje očit. Najčešće, u S_N2 reakcijama koriste se anioni kao nukleofili. Prijelazno stanje je prema tome manje polarno od lokaliziranog aniona jer je naboj razdvojen među dvama atomima. Primjerice, nastanak alkil-jodida iz alkil-bromida S_N2 mehanizmom uz aceton kao otapalo prikazan na slici 18. Aceton ne solvatira jodid jako dobro, time ga čineći reaktivnijim, dok prijelazno stanje manje zahtjeva solvatanje pa je prema tome ukupna reakcija brža.



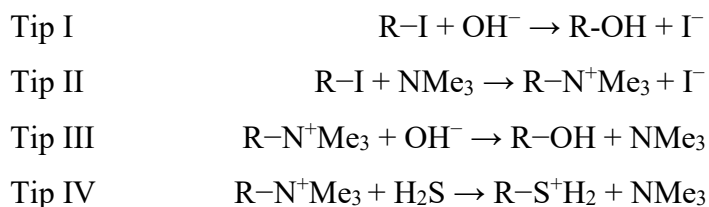
Slika 18. Nukleofilna supstitucija S_N2 mehanizmom alkil-bromida jodidom u acetonu³

Nadalje, aceton kao otapalo pogoduje ovoj reakciji jer otapa natrijev jodid, no ne natrijev bromid, koji precipitira iz otopine i sprječava djelovanje bromida kao nukleofila, a budući da se k tome i uklanja iz otopine, ravnoteža se pomiče prema nastanku više produkta. DMF i DMSO su polarna aprotična otapala koja su također dobra otapala za S_N2 reakcije jer dobro otapaju ionske spojeve, no ne solvatiraju anione dobro čineći ih reaktivnijima.³

Valja spomenuti da utjecaj polarnosti otapala na brzinu S_N1 reakcije ovisi o tome je li supstrat neutralan ili pozitivno nabijen. Za neutralne supstrate, koji čine veliku većinu

slučajeva, povećanjem polarnosti otapala povećava se brzina reakcije jer je veći naboj prisutan u prijelaznom stanju nego u početnom spoju kao što je već navedeno pa je stoga energija ionskog prijelaznog stanja smanjena polarnim otapalom. No, kada je supstrat pozitivno nabijen, naboj je više raspršen u prijelaznom stanju nego u početnom ionu pa povećanje polarnosti otapala dovodi do sporije reakcije. A čak i za otapala slične polarnosti, postoji razlika za protična i aprotična otapala. S_N1 reakcije neioniziranih supstrata u pravilu su brže u protičnim otapalima jer mogu stvarati vodikove veze s izlazećom skupinom.

Za S_N2 reakcije, kod ovisnosti brzine reakcije o polarnosti otapala mora se voditi računa kojem tipu naboja pripada ta reakcija. Postoje 4 tipa naboja koja se mogu pojaviti u supstitucijskim reakcijama ovisno o tome je li nukleofil neutralan ili negativno nabijen i je li supstrat neutralan ili pozitivno nabijen. Primjeri za različite tipove naboja prikazani su na slici 19.



Slika 19. Shema tipova naboja reakcija nukleofilne supstitucije s odgovarajućim primjerima⁸

U tipovima I i IV, početni naboj raspršen je u prijelaznom stanju te je stoga reakcija usporena polarnijim otapalom. U tipu III, početni naboj smanjen je u prijelaznom stanju te je stoga reakcije još više usporena polarnijim otapalom. Samo u tipu II, gdje su reaktanti neutralni, ali prijelazno stanje ima naboj, reakcija je ubrzana polarnijim otapalom.

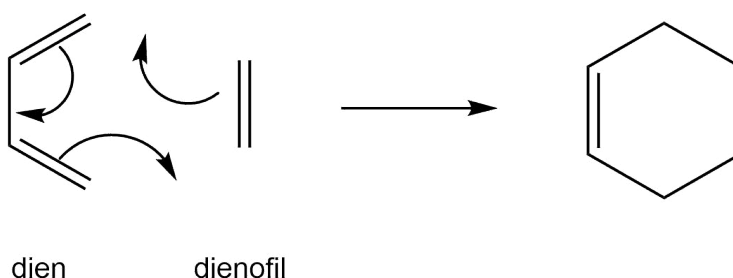
Protičnost se također mora uzeti u obzir. Za reakcije tipa I i III, prijelazno stanje je više solvatirano u polarnim aprotičnim otapalima nego u protičnim, dok je negativno nabijeni nukleofil manje solvatiran u aprotičnim otapalima. Tako da će se promjenom otapala, npr. od metanola do DMSO, brzina reakcije znatno povećati. Reakcije tipa II i IV mnogo su manje ovisne o protičnosti otapala.⁸

Budući da se za većinu reakcija brzina S_N1 povećava, a S_N2 smanjuje u otapalima sve veće polarnosti, moguće je da se ista reakcija odvije pretežno S_N1 mehanizmom u jednom otapalu, a pretežno S_N2 mehanizmom u drugom. Stoga se izborom otapala može podesiti mehanizam kojim želimo da se reakcija pretežno odvija. Primjerice, spojevi s benzilnom skupinom mogu reagirati s S_N1 ili S_N2 mehanizmom i odabir otapala može utjecati na

mehanizam kojim će se reakcija odvijati. Stoga primjerice različito supstituirani benzil-kloridi mogu reagirati prema S_N2 mehanizmu korištenjem acetona kao otapala jer je aceton polarno aprotično otapalo, zbog čega se favorizira S_N2 u odnosu na S_N1 .³

2.2.4. Utjecaj otapala na Diels-Alderovu reakciju

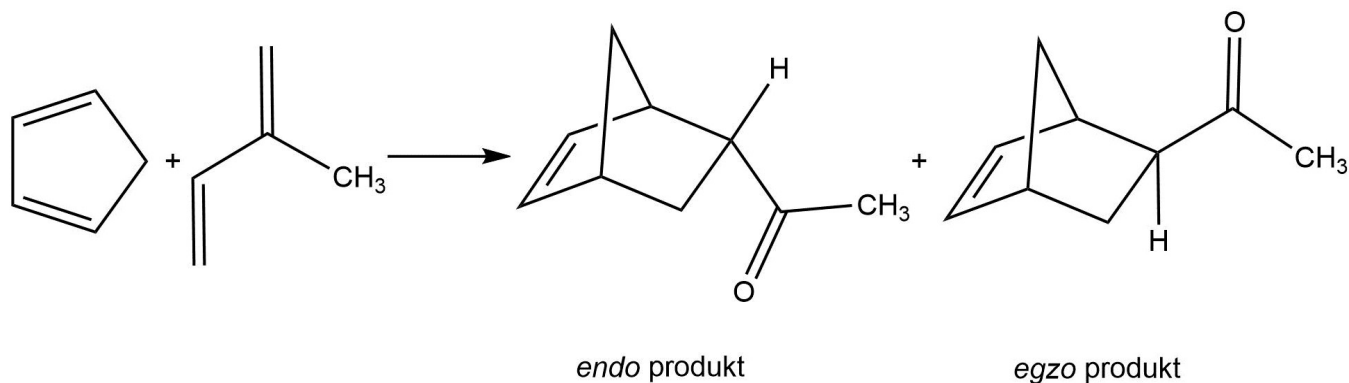
Diels-Alderova reakcija ([4+2] cikloadicija) primjer je pericikličke reakcije u kojoj sudjeluju konjugirani dien i supstituirani alken (dienofil) kojom nastaje supstituirani derivat cikloheksena. Najjednostavniji primjer Diels-Alderove reakcije prikazan je na slici 20.



Slika 20. Diels-Alderova reakcija but-1,3-diena i etena

Za Diels-Alderovu reakciju u stvari određeno otapalo nije ni potrebno, no ipak postoji značajan i koristan efekt otapala koji se pojavljuje. Često su u Diels-Alderovoj reakciji dva reagensa samo izmiješana i zagrijana. Otapalo se može koristiti, no kako ne postoje ionski međuprodukti, izbor otapala se čini nevažnim – bilo koje otapalo koje solvatira oba reagensa je adekvatno. Ovo je u općenitom slučaju istinito te su ugljikovodici najčešće najbolja otapala.³

No, 1980. godine otkrilo se da voda, neočekivano otapalo za većinu organskih reakcija, ima značajan efekt ubrzavanja Diels-Alderove reakcije koji se može primjetiti čak i dodatkom male količine vode u organsko otapalo. Nadalje, endo-selektivnost je povećana u odnosu na reakciju provedenu bez otapala ili u ugljikovodiku. Primjer na kojem je primjećeno ovo ubrzavanje intermolekularne Diels-Alderove reakcije je reakcija ciklopentadiena s metil-vinil-ketonom koja je prikazana na slici 21.¹⁰

Slika 21. Diels-Alderova reakcija ciklopentadiena i metil-vinil-ketona³

Kada se nepolarni spojevi suspendiraju u vodi, njihova relativna netopljivost uzrokuje asocijaciju u uljaste kapljice (hidrofobni efekt). Asocijacija je veća u vodi nego u metanolu te dovodi reagense u međusobnu blizinu time povećavajući brzinu reakcije. Prema tome, voda ne djeluje kao otapalo, već kao „anti-otapalo“. Ovakve vrste reakcija se često nazivaju „reakcije na vodi“ umjesto „reakcije u vodi“.⁸

2.3. Zelena otapala

Istraživanja zelenih otapala fokusirana su na reduciranje štete nanosene okolišu korištenjem toksičnih otapala u organskoj kemiji te su važno područje „zelene kemije“. Cilj je reducirati otpuštanje otapala i kontaminirane vode u ekosistem na način da se smanje količine korištenih hlapljivih otapala. To se postiže razvijanjem novih efikasnijih metoda sinteze, razvijanjem reakcija bez otapala, razvijanjem novih efikasnijih metoda recikliranja otapala te korištenjem pogodnijih zelenih otapala koja nanose manju štetu okolišu.¹¹

Postoje više vrsta zelenih otapala koja su bila predmet istraživanja u kontekstu zelene kemije posljednjih godina kao alternative uobičajenim organskim otapalima. Ona uključuju vodu, ionske tekućine, fluorirana otapala, organske karbonate, superkritični ugljikov dioksid te biootapala (otapala izolirana iz biomase, npr. esteri masnih kiselina). U slijedećim poglavljima biti će opisana samo neka od otapala i tehnika razvijenih u sklopu zelene kemije.

2.3.1. Voda

Voda je najvažnije otapalo koje se može smatrati zelenim. Nije zapaljiva, nije toksična, nije skupa i lako je dostupna. Zelenima se smatraju reakcije u tekućoj, ali i superkritičnoj vodi (više u poglavlju 2.3.2) te reakcije „na vodi“ o kojima je bilo govora u poglavlju 2.2.4. Kao polarno protično otapalo, voda igra važnu ulogu u zelenoj kemiji.

Polarnost obične vode ima mnoge prednosti s obzirom na reaktivnost i selektivnost, kao primjerice u organometalnoj katalizi. Budući da se voda ne miješa s mnogim organskim tvarima i drugim otapalima, razvijena je tehnika vodene/organske dvofazne katalize koja se pokazala izuzetno korisnom. Koncept se bazira na tome da su reaktanti i produkti topljivi u organskoj fazi, a netopljivi u vodenoj fazi, dok je katalizator (najčešće kompleks nekog prijelaznog metala) netopljiv u organskoj, ali topljiv u vodenoj fazi. Reaktanti dolaze u kontakt s katalizatorom tako da se reakcijska smjesa miješa kako bi se reakcija odvila dovoljnom brzinom. Sama reakcija se odvija na graničnoj površini, a ne prijelazom u jednu ili drugu fazu. Na kraju reakcije se zaustavlja miješanje kako bi se produkti mogli odvojiti od otopine katalizatora koji se onda može reciklirati.

Ovom jednostavnom metodom rješava se zahtjevan problem separacije i recikliranja katalizatora. Moguće ga je povratiti i reciklirati iz vodenog/organskog dvofaznog sustava pomoću fazne ekstrakcije dok produkt ostaje otopljen u organskoj fazi. To pojednostavljenje separacije katalizatora od produkata radi recikliranja vrlo je važno i korisno za industrijske kemijske postupke velikih razmjera. Nadalje, metoda vodene/organske dvofazne katalize daje mnoge prednosti asocirane uglavnom s homogenom katalizom (svi metalni centri sudjeluju u katalizi, fleksibilnost rasporeda liganada), ali i prednosti heterogene katalize (separacija katalizatora i njegovo recikliranje).⁹

Najuspješnija vodeno/organska dvofazna kataliza je Ruhr-Chemie/Rhone-Poulenc hidroformiliranje nižih olefina koje koristi rodijev kompleks kao katalizator. Postupak se prvo iskoristio za hidroformiliranje propena do butanala (slika 22.).¹²



Slika 22. Hidroformiliranje propena do butanala⁹

Ruhr-Chemie/Rhone-Poulenc proces zamijenio je prethodni industrijski proces koji je koristio kobaltov katalizator pri visokom tlaku što je donijelo sa sobom mnoge prednosti, kao

što je povećana selektivnost, jednostavniji postupak (pogotovo za recikliranje katalizatora), smanjene potrebe energije te izbjegavanje kontaminacije faze produkta tragovima metala. U svakom slučaju, reakcije u vodenim dvofaznim sustavima mogu se pokazati iznimno korisnima zbog svoje široke primjenjivosti što pokazuje i primjer sinteze ibuprofena karboniliranjem koja je od farmaceutskog i medicinskog značaja.¹³ Osim toga, dvofazni katalitički sustavi se također mogu pripremiti i s drugim zelenim otapalima kao što su ionske tekućine, a pogotovo je važna izvedba s perfluoriranim otapalima. To je važno za sustave osjetljive na vlagu, kao što su organometalne reakcije.

Nadalje, biokataliza se mora razmotriti kada se govori o vodi kao mogućem otapalu. Zbog blagih uvjeta reakcije koje omogućuje voda (fiziološki pH i varijabilne temperature), voda kao reakcijski medij omogućava uporabu enzima kao katalizatora. Do sada je ostvareno mnogo procesa spremnih za komercijalizaciju koji koriste enzime u vodi, kao i drugim zelenim otapalima kao što su ionske tekućine. Razlog za to je stereo-, kemo- i regioselektivnost i izbjegnuto korištenje zaštitnih skupina u velikoj uporabi u konvencionalnoj kemiji.¹¹

2.3.2. Superkritični fluidi

Superkritični fluidi igraju sve važniju ulogu u sintetskoj organskoj kemiji. Superkritični fluid se nalazi u stanju na temperaturi i tlaku iznad kojih plinovi i tekućine mogu postojati u isto vrijeme, odnosno iznad kritične točke. Kritična točka je temperatura, tlak itd. pri kojoj ne postoje granice faza (plinovite i tekuće faze). Svojstva superkritičnih fluida su drukčija od svojstava plinova i tekućina pri standardnim uvjetima, npr. superkritični ugljikov dioksid ima viskoznost sličnu plinu i gustoću sličnu tekućini.

Ugljikov dioksid može se koristiti kao reakcijsko otapalo kada je tlačen - superkritični ugljikov dioksid, $scCO_2$. Ugljikov dioksid nije toksičan, jeftin je, obnovljiv, nezapaljiv, uglavnom inertan i lako se reciklira. Njegova niska kritična temperatura ($T_C = 31,1\text{ }^{\circ}C$) i niski kritični tlak (73,8 bar) osiguravaju da $scCO_2$ može biti sigurno otapalo za mnoge primjene. Relativno niska topljivost sustava s ugljikovodičnim lancima sugerira da se radi o polarnom otapalu.

Korisno svojstvo $scCO_2$ je da se jako dobro miješa s plinovima što ga čini iznimno korisnim u reakcijama kao što su hidrogeniranje s H_2 , oksidacija s O_2 i hidroformiliranje s CO/H_2 što je pokazalo velika iskorištenja i često još veću selektivnost. Nadalje, $scCO_2$ se može vrlo lako separirati od katalizatora i produkata jednostavno smanjenjem tlaka nakon čega se

reciklira zbog čega je često korišteno zeleno otapalo u katalizi. Osim toga, mijenjanje temperature i tlaka dovodi do velikih promjena u viskoznosti, gustoći i dielektričnim svojstvima scCO_2 što ga čini izrazito prilagodljivim, svestranim i selektivnim otapalom.^{8,9,11}

Superkrična voda ponaša se kao nepolaro otapalo i kao takva postoji na visokim tlakovima (iznad 221 bar) i temperaturama iznad 374 °C. Nepolarnost je uzrokovana gubitkom vodikovih veza pa stoga soli nisu topljive u superkričnoj vodi, dok su nepolarne organske tvari dobro topljive u njoj. Drugo važno svojstvo koje se mijenja je ionski produkt vode K_w koji je povećan za tri reda veličine. Stoga su ravnotežne koncentracije H^+ i OH^- iona veće u superkričnoj vodi nego u vodi na sobnoj temperaturi što čini superkričnu vodu interesantnom kao otapalo za kiselo-katalizirane procese.

Budući da se kisik kao i mnoge organske tvari u potpunosti miješaju sa superkričnom vodom, oksidacijske reakcije s kisikom u superkričnoj vodi kao reakcijskim medijom su proučavane od 1970-ih, poglavito radi uklanjanja organskog otpada. Hidrotermalna oksidacija može gotovo u potpunosti razgraditi većinu organskog otpada do CO_2 , vode i N_2 što ovu reakciju čini jako privlačnom iz aspekta zelene kemije. Nažalost, ova metoda nije uspješno komercijalizirana jer nije riješen problem razvijanja reaktora koji bi izdržali izrazito korozivne reakcijske uvjete i nakupljanje soli koje nisu topljive u superkričnoj vodi zbog tragova halogena.^{9,11}

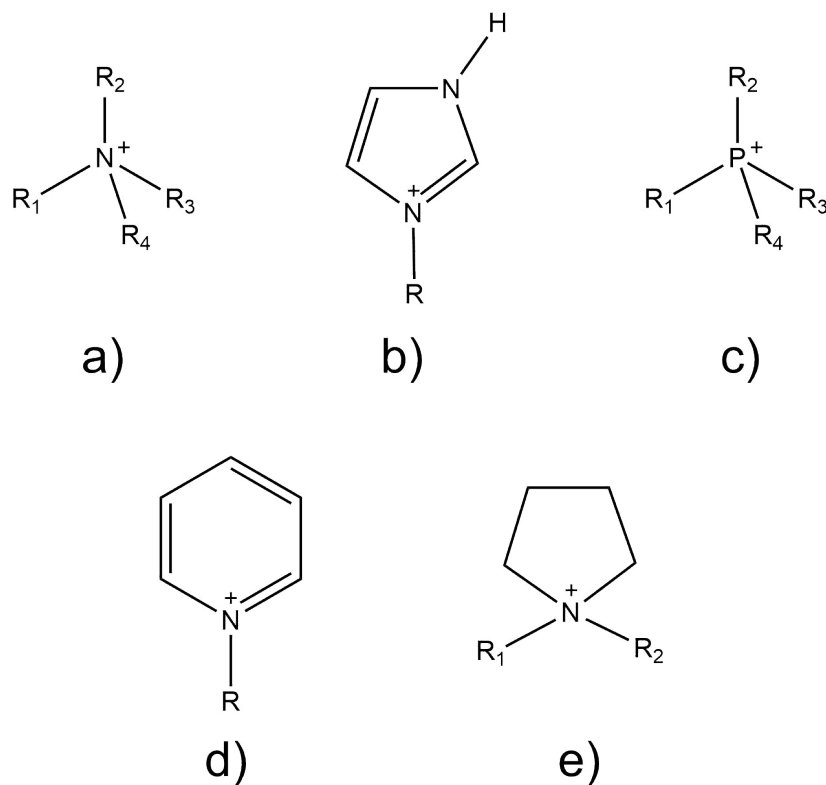
Drugi superkrični fluidi su također korišteni u kemijskim reakcijama, kao što je superkrični amonijak u sintezi gvanadija.¹⁴

2.3.3. Ionske tekućine

Ionske tekućine su rastaljene soli s vrlo niskim tlakom para u kojima su ioni loše koordinirani što dovodi do njihovog niskog tališta (obično ispod 100 °C, a ponekad i na sobnoj temperaturi). U takvim ionskim vrstama postoji obično barem jedan ion s delokaliziranim nabojom, dok je druga komponenta organska. Ovakva kombinacija sprječava formiranje stabilne kristalne strukture. Dodatno, mnoge među njima su vrlo teško zapaljive i izrazito termalno stabilne s dobrim solvativirajućim svojstvima koja im omogućuju da djeluju kao dobri reakcijski mediji te su k tome električki vodljive. Stoga se pojavljuje interes za zamjenu hlapljivih otapala ionskim tekućinama.^{8,11}

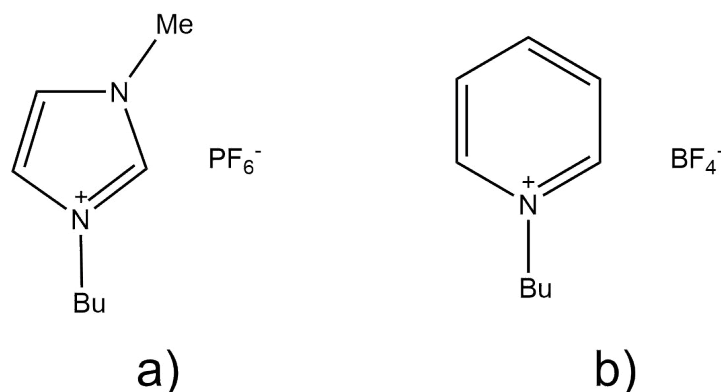
Koriste se kao otapala ili reakcijski medij za mnoge separacijske ili katalitičke procese zbog činjenice da velik broj organskih, anorganskih i polimernih molekula ima visoku topljivost

u ionskim tekućinama. Solvatirajuća svojstva im ovise o manjim anionima i većim organskim kationima od kojih se sastoje. Primjeri aniona su acetatni (CH_3COO^-), benzoatni (PhCOO^-), formijatni (HCOO^-), halogenidni (X^-), heksafluorofosfatni (PF_6^-), hidrogensulfatni (HSO_4^-), metansulfonatni (CH_3SO_3^-), nitratni (NO_3^-), fosfatni (PO_4^{3-}), tetrafluoroboratni (BF_4^-), tiocianatni (SCN^-), tosilatni ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$) i trifluorometansulfonatni ($\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$). Primjeri kationa prikazani su na slici 23.¹¹



Slika 23. Primjeri čestih kationa u ionskim tekućinama: a) amonijev kation b) imidazolijev kation c) fosfonijev kation d) piridinijev kation e) pirolidinijev kation¹¹

Piridinijev i metilimidazolijevi ioni formiraju bazu za učestale ionske tekućine korištene u organskoj kemiji te su strukture nekih ionskih tekućina baziranih na tim ionima prikazane na slici 24. Jedna od najčešćih ionskih tekućina korištenih kao otapalo upravo je 1-butil-3-metilimidazolijev heksafluorofosfat. Poznato je da je proton na C-2 atomu imidazolijevog kationa relativno kiseo zbog čega je česta formacija karbena te anion nastao djelovanjem baze može ući u reakcije supstitucije. Ova činjenica upućuje na to da se mora paziti na moguće sporedne reakcije u kojima ionske tekućine mogu sudjelovati ako ih se koristi kao otapalo.⁸



Slika 24. Strukture često korištenih ionskih tekućina: a) 1-butil-3-metilimidazolijev heksafluorofosfat ([bmim]PF₆) i b) etilpiridinijev tetrafluoroborat⁸

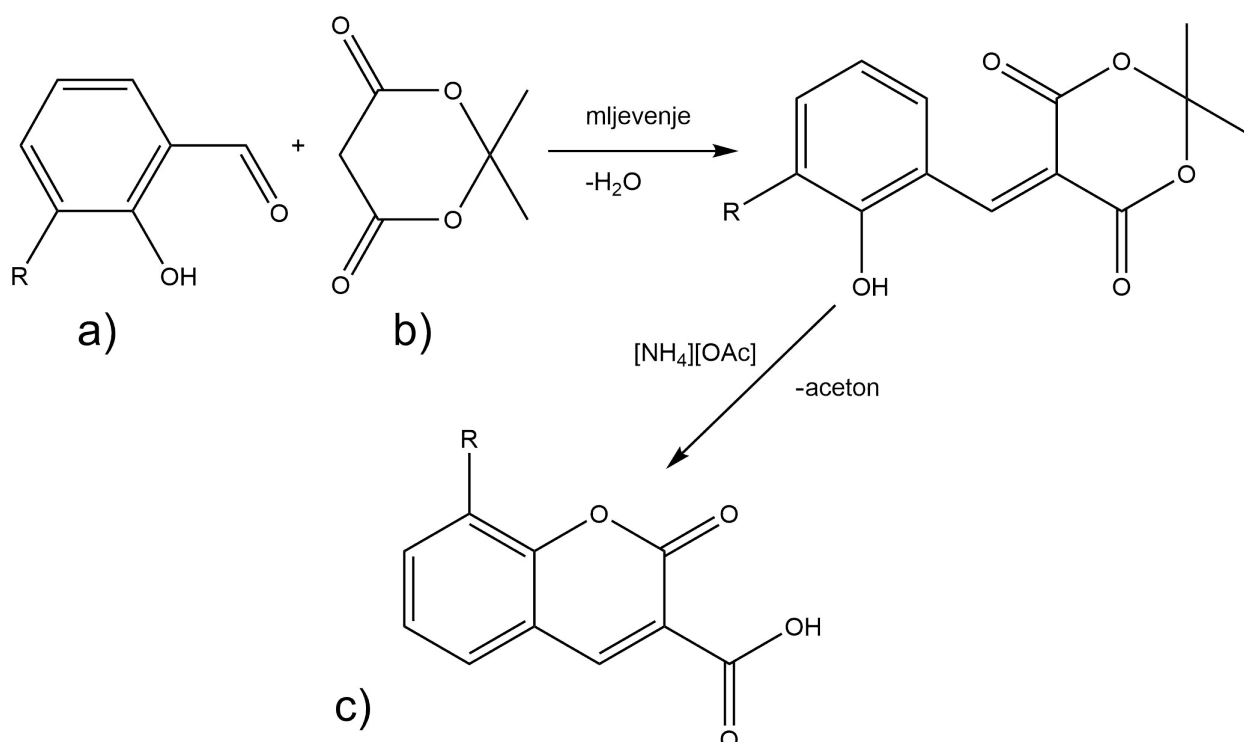
Ionske tekućine su stabilne u širokom rasponu temperatura i mogu biti korištene u dvofaznim katalitičkim sustavima jer se ne miješaju s nekim organskim otapalima. Mogu i same biti katalizatori. Osim različitih specifičnih primjena koje ionske tekućine mogu pronaći u industriji, one isto tako mogu zamijeniti otapala u standardnim reakcijama u organskoj kemiji kao što je Friedel-Craftsovo aciliranje. Ono se može provesti u ionskim tekućinama koje djeluju kao anorganske Lewisove kiseline kao što je [bmim]Cl-AlCl₃ koji je ujedno i katalizator za aciliranje. Druge bitne reakcije su aldolna kondenzacija, Knoevangelova, Michaelova, Biginellijska i Hantzschova reakcija.¹¹

Ionske tekućine su od interesa jer imaju svojstva koja se ne mogu pronaći među drugim otapalima, no neka istraživanja sugeriraju da ionske tekućine i nisu „zelenija“ otapala od otapala koja namjeravaju zamijeniti, a koja se trenutno koriste. Što manje koraka sinteza zahtijeva, biti će „zelenija“, a trenutno su procesi dobivanja ionskih tekućina poprilično komplicirani. Postulira se da ionske tekućine nisu zelena otapala sama po sebi, već samo čine reakciju u kojoj se koriste zelenijom u nekim slučajevima. Ideja da su ionske tekućine zelena otapala počiva u činjenici da je većina ionskih tekućina nehlapljiva na sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku. Iz tog razloga nemaju štetno djelovanje na atmosfersku fotokemiju tako da npr. ne oštećuju ozonski sloj za razliku od mnogih drugih često korištenih otapala koja zamjenjuju.^{9,11}

2.3.4. Reakcije bez otapala

U nekim slučajevima, moguće je izvršiti kemijsku reakciju bez korištenja otapala. Tako su primjerice, reakcije u suhom mediju pod mikrovalnim zračenjem postale važno područje istraživanja. Mikrovalno zračenje koristi se kao alternativa konvencionalnim metodama zagrijavanja kako bi se postigli sigurni i efikasni uvjeti s visokim povećanjem u iskorištenju i uštedenom vremenu.

Postoji više prednosti reakcija bez otapala: (1) mogućnost izravnog dobivanja spojeva visoke čistoće, (2) mogućnost sekvencijalnih reakcija, (3) brza kinetika, (4) manje korištenje energije, (5) minimalna potreba za metal-metaloid kompleksima, (6) jednostavnost i niska cijena opreme i (7) mogućnost izbjegavanja zaštite funkcionalnih grupa. Potencijalni problemi koji se mogu pojaviti su mogućnost pojavljivanja pregrijanih područja i sporednih reakcija, te poteškoće s rukovanjem krutih i viskoznih materijala.^{1,8} Primjer ovakvog pristupa prikazan je na slici 25. - dobivanje c) 3-karboksilkumarina aldolnom kondenzacijom iz a) 2-hidroksibenzaldehida i b) Meldrumove kiseline uz amonijev acetat kao katalizator daje visoko iskorištenje.¹⁵



Slika 25. Dobivanje c) 3-karboksilkumarina aldolnom kondenzacijom iz a) 2-hidroksibenzaldehida i b) Meldrumove kiseline uz amonijev acetat kao katalizator¹⁵

2.4. Pročišćavanje otapala

Prije nego što se ulazi u organsku sintezu koja zahtijeva određeno otapalo, potrebno je prvo razmotriti na koji će način onečišćenja prisutna u tom otapalu utjecati na tijek reakcije te ga onda pročistiti u slučaju da je to potrebno. Lako je zamijetiti da bi neko otapalo po svojim svojstvima bilo pogodno za izvođenje određene reakcije, no uvijek se mora voditi računa i o tome da se u realnoj situaciji to otapalo ne može pribaviti savršeno čisto. Uvijek će postojati onečišćenja i potrebno je odrediti koja razina određenih vrsta onečišćenja je prihvatljiva. Naravno, čistoća otapala koja se može postići ovisi o prirodi onečišćenja dok je potrebna čistoća određena namjenom.

Komercijalno dostupna organska otapala u većini su slučajeva adekvatne čistoće uz pretpostavku da prisutnost malih količina vode (koja je najčešće onečišćenje u organskim otapalima) ne utječe značajno na reakciju te da prisutnost drugih onečišćenja (primjerice etanola u dietil-eteru) neće rezultirati sporednim reakcijama. Komercijalno dostupna otapala za općenitu uporabu najčešće dolaze i sa podacima koji ukazuju na vrstu i količinu mogućih prisutnih onečišćenja.

Kada razina onečišćenja, uključujući i vlagu, nadilazi prihvatljivu količinu za danu reakciju te za slučaj kad su potrebne velike količine tog otapala, često je isplativije provesti pročišćavanje komercijalnih otapala nego kupovati skuplja otapala veće čistoće.¹⁶ U poglavlju 2.5.1. biti će pobliže objašnjeni načini uklanjanja vode iz većine otapala, dok su načini uklanjanja ostalih nečistoća uglavnom specifični za pojedino otapalo te će biti razmotreni na općenit način u poglavlju 2.5.2.

2.4.1. Sušenje otapala

Pod pojmom sušenja otapala podrazumijeva se uklanjanje prisutne vode iz otapala. Iako postoje razvijene razne fizikalne metode separacije kao što su frakcijska destilacija i frakcijska prekrystalizacija, najčešće se ipak koriste sredstva za sušenje jer je način primjene najjednostavniji. Organske tekućine ili otopine organskih tvari u organskim otapalima obično se suše direktnim kontaktom sa sredstvom za sušenje.

Izbor sredstva za sušenje ovisi o više faktora. Sredstvo za sušenje ne smije reagirati s organskim spojem, treba djelovati što brže i s visokim kapacitetom sušenja, ne smije se u znatnoj mjeri otapati u tekućini, treba biti ekonomično i ne smije imati katalitičko djelovanje

na reakcije organske tvari, kao što su npr. polimerizacija, neke kondenzacijske reakcije ili autooksidacija. Prema tome postoje različita sredstva za sušenje koja najbolje odgovaraju za određena otapala ovisno o prirodi otapala i onečišćenja te o željenoj razini suhoće.

Neka od uobičajenih sredstava za sušenje su: bezvodni kalijev karbonat, bezvodni kalcijev, magnezijev ili natrijev sulfat, bezvodni kalcijev klorid, kalcijev ili barijev oksid, fosforov(V) oksid, borov trioksid, kruti natrijev ili kalijev hidroksid. Ovisno o vrsti otapala i onečišćenja, koriste se različita sredstva za sušenje.

Efektivnost navedenih sredstava za sušenje znatno se razlikuje te su mnoga važna u početnim fazama postupka sušenja za veliku većinu organskih otapala, nakon čega se koriste snažnija sredstva za sušenje kao što su reaktivni metali, npr. elementarni natrij, ili metalni hidridi, npr. kalcijev hidrid ili litijev aluminijski hidrid, kada je sigurno da je udio vode vrlo nizak.

Navedena snažnija sredstva za sušenje uklanjaju zadnje tragove vode iz otapala koja su potrebna za reakcije koje zahtijevaju isključivo bezvodne uvjete. Potrebno je obratiti pažnju na opasnost od požara i eksplozije prilikom korištenja tih visoko reaktivnih sredstava za sušenje, naročito nakon provedenog sušenja kada je potrebno ukloniti i zbrinuti korištene reagentne. Preporučene metode sigurnog uklanjanja metalnog natrija i metalnih hidrida su pomoću propan-2-ola, odnosno etil-acetata ili acetona.

Zadnje tragove vode moguće je ukloniti i uz pomoć molekularnih sita te je pogodno čuvati otapalo u prisutnosti sita. Molekularno sito odnosi se na skupinu bezvodnih sintetskih natrijevih i kalcijevih alumosilikatnih adsorbensa (zeolita). Zeoliti imaju kristalnu strukturu rešetke koja sadrži šupljine ili pore jednakih veličina koje imaju sposobnost primanja molekula manjih od limitirajućih dimenzija šupljine dok veće molekule ne difundiraju u kristalnu strukturu. Ova selektivnost, bazirana na veličini i obliku molekula, odgovorna je za djelovanje sita i korisna je za uklanjanje plinovite i tekuće vode koja ulazi u pore i zadržava se zbog adsorptivnog privlačenja. Zbog načina djelovanja zeolita, oni su općenito univerzalno primjenjivi za sušenje gotovo svih otapala.^{9,16}

2.4.2. *Uklanjanje ostalih nečistoća*

Dok sredstva za sušenje kojima se uklanja voda prilikom inicijalnog i završnog sušenja ne reagiraju s organskim otapalom, načini kojima se uklanjaju nečistoće koje nisu voda često podrazumijevaju specifičnu kemijsku obradu prije sušenja. Osim nečistoća koje se javljaju

prilikom procesa proizvodnje, mnoga organska otapala podliježu autooksidaciji prilikom stajanja pri čemu nastaju opasni i eksplozivni peroksidi. Takva otapala se uvijek moraju testirati na prisutnost peroksida te u slučaju da su prisutni moraju biti uklonjeni prije procesa purifikacije na različite individualne načine koji su specifični za svako pojedino otapalo.

Pročišćeno i osušeno otapalo se dalje destilira; separacija od ostalih nečistoća sličnog vrelišta može zahtijevati uporabu frakcijske kolone, dok otapala visokog vrelišta zahtijevaju destilaciju pri sniženom tlaku. Osušena otapala često su iznimno higroskopna te se aparatura za destilaciju stoga mora zaštititi s cijevčicom za sušenje koja sadrži sredstvo za sušenje, no bolje je destilaciju provoditi u inertnoj atmosferi te čuvati pročišćeno i osušeno otapalo u inertnoj atmosferi.¹⁶

Sva organska otapala relativne permitivnosti manje od 15 mogu biti skoro u potpunosti oslobođena od vode, alkohola, peroksida i tragova kiselina uz pomoć jednostavne adsorptivne filtracije kroz bazični aluminijski oksid ili silika-gel, npr. koristeći kromatografsku kolonu duljine 40–150 cm i promjera 2–5 cm.

Siguran, bezopasan i općeniti proces pročišćavanja otapala bez destilacije kojim se dobiju otapala pogodna za uporabu u reakcijama osjetljivima na zrak i vodu su razvio je Grubbs.¹⁷ Otapalo, tlačeno dušikom, prolazi kroz dvije kolone za pročišćavanje. Prva sadrži glinicu (uklanja vodu, peroksidi i inhibitore), dok je druga neobavezna i sadrži bakrov katalizator na nosaču kao skupljač kisika.⁹

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. https://home.cc.umanitoba.ca/~hultin/chem2220/Support/solvents_and_reagents.pdf (datum pristupa 27. srpnja 2019.)
2. P. Knochel (ur.), *Modern Solvents in Organic Synthesis*, Springer, 1999.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2012
4. R. Chang, *Chemistry*, McGraw Hill, New York, 2010
5. D. R. Lide (ur.), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, 2005
6. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, 2006
7. S. R. Elsheimer, *Introduction to Organic Chemistry I*, Blackwell Publishing, 2000
8. M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2013
9. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011
10. D. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 297.
11. K. Shanab, C. Neudorfer, E. Schirmer, H. Spreitzer, *Curr. Org. Chem.* **17** (2013) 1179-1187.
12. B. Cornils, E. Wiebus, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **115** (1996) 211-215.
13. L. M. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **70** (1997) 83-91.
14. G. B. Jacobson, G. Westerberg, K. E. Markides, B. Langstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 6868.
15. G. W. V. Cave, C. L. Raston, J. L. Scott, *Chem. Commun.* **21** (2001) 2159-2169.
16. A. I. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, Essex, 1989
17. A. B. Pangborn, M. A. Girardello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **15** (1996) 1518.