

化学制药中绿色溶剂及无溶剂合成技术

陶铤慧

浙江海翔药业股份有限公司 浙江 台州 318000

摘要: 本文探讨化学制药领域, 探讨绿色溶剂及无溶剂合成技术。绿色溶剂技术包括水介质、超临界流体及离子液体, 虽各具优势但亦存局限, 如水的沸点低、溶解性差, 超临界流体设备成本高, 离子液体合成复杂。无溶剂合成技术则摒弃溶剂, 通过微波、光化及研磨等方式提升反应效率与原子经济性, 虽面临挑战, 却为化学制药绿色发展提供了关键路径。这些技术对降低环境风险、提高经济效益具有重要意义, 推动化学制药行业向更环保、高效的方向发展。

关键词: 化学制药; 绿色溶剂; 无溶剂合成技术

引言

在化学制药进程中, 传统合成工艺对大量有机溶剂的依赖, 引发了环境污染、安全隐患及高昂成本等一系列严峻问题。有机溶剂的挥发性、毒性和易燃性, 既威胁操作人员健康, 又破坏生态环境, 其回收处理更是增加了企业负担。随着环保意识的提升与可持续发展理念的深入人心, 化学制药行业急需变革。绿色溶剂及无溶剂合成技术的出现恰逢其时, 它们成为解决传统工艺困境、推动行业迈向绿色发展的核心力量, 对其深入探究具有深远的现实意义。

1 绿色溶剂技术

1.1 水介质中的有机合成

水, 作为一种最为常见且独特的绿色溶剂, 在化学制药的有机合成中展现出诸多无可比拟的优势。从化学性质上看, 水具有高介电常数, 这一特性使得它能够有效溶解离子型化合物, 为涉及离子反应的有机合成提供了优良的反应环境。在某些酸碱催化的有机反应中, 水能够稳定反应中间体, 促进反应朝着预期方向进行。水的化学稳定性高, 不易与大多数反应物发生副反应, 保证了反应体系的纯净性与可控性。而且, 水来源广泛、成本低廉, 取之不尽用之不竭, 且无毒无害, 对环境污染, 这是其他任何溶剂都难以企及的优势。

在有机合成反应类型方面, 水介质适用于多种反应。例如, 亲核取代反应在水介质中能够顺利进行。由于水对亲核试剂和底物具有良好的溶解性, 且能够通过氢键作用稳定过渡态, 从而加快反应速率。一些氧化还原反应也可在水介质中实现。某些金属催化的氧化反应, 水不仅作为溶剂, 还参与到反应机理中, 通过提供或接受质子, 促进氧化还原过程的进行。水相中的Diels-Alder反应也是研究的热点之一。该反应在水介质中具有

更高的反应速率和立体选择性, 水的存在能够通过疏水作用促进反应物分子的聚集, 有利于反应的发生。

然而, 水介质中的有机合成并非完美无缺。水的沸点相对较低, 在一些需要高温反应的体系中, 可能限制了反应条件的选择。而且, 部分有机反应物在水中的溶解性较差, 这就需要通过添加表面活性剂、共溶剂等手段来改善^[1]。此外, 水的存在可能导致某些对水敏感的反应物或催化剂失活, 因此在反应体系设计时需要充分考虑这些因素, 通过选择合适的反应条件、反应物和催化剂来克服这些障碍。

1.2 超临界流体中的有机合成

超临界流体, 是指处于临界温度和临界压力之上的流体, 兼具液体和气体的特性。在化学制药的有机合成中, 超临界二氧化碳 (scCO_2) 和超临界水 (scH_2O) 是最为常用的超临界流体。以 scCO_2 为例, 它具有低临界温度 (31.1°C) 和适中的临界压力 (7.38MPa), 这使得在相对温和的条件下即可实现超临界状态。 scCO_2 无毒、不可燃、化学性质稳定, 且来源广泛、价格低廉。其扩散系数介于气体和液体之间, 黏度低, 具有良好的传质性能, 能够快速将反应物输送到反应位点, 提高反应速率。同时, scCO_2 对许多有机化合物具有良好的溶解性, 通过调节压力和温度, 可以精确控制其溶解能力, 实现对反应过程的精准调控。

超临界流体在有机合成中的应用极为广泛。在催化加氢反应中, scCO_2 作为溶剂, 能够有效溶解氢气和反应物, 提高氢气在反应体系中的传质效率, 从而显著提高反应速率和选择性。一些酶催化反应在 scCO_2 中也能表现出独特的优势。由于 scCO_2 的低极性和良好的扩散性, 能够为酶提供适宜的微环境, 增强酶的活性和稳定性, 拓展酶催化反应的适用范围。在聚合反应领域, 超临界流

体可作为反应介质和抗溶剂,用于制备具有特定结构和性能的聚合物材料。通过调节超临界流体的参数,可以控制聚合物的分子量、分子量分布和形态。

但超临界流体技术也面临一些挑战。超临界条件需要专门的高压设备,这增加了设备投资和运行成本。而且,超临界流体与反应物、产物的分离过程相对复杂,需要优化分离工艺以提高生产效率^[2]。此外,对于超临界流体中反应机理的研究还不够深入,需要进一步加强基础研究,为工艺优化提供理论支持。

1.3 离子液体作介质的有机合成

离子液体,是由有机阳离子和无机或有机阴离子组成的在室温或接近室温下呈液态的盐类化合物。其独特的结构赋予了离子液体一系列优异的性质。离子液体几乎没有蒸气压,不易挥发,这就避免了传统有机溶剂挥发造成的环境污染和安全隐患。它具有良好的热稳定性和化学稳定性,能够在较宽的温度范围内保持液态,为高温或特殊反应条件下的有机合成提供了可能。离子液体对各类有机、无机化合物具有良好的溶解性,能够溶解一些在传统溶剂中难以溶解的物质,从而拓宽了反应底物的选择范围。而且,通过改变阴阳离子的结构,可以对离子液体的物理化学性质进行“微调”,使其满足不同反应的需求,具有很强的可设计性。

在有机合成反应中,离子液体作为反应介质展现出卓越的性能。在Friedel-Crafts反应中,离子液体能够有效溶解催化剂和反应物,提高反应的活性和选择性,同时避免了传统反应中使用大量腐蚀性催化剂带来的环境污染和设备腐蚀问题。在过渡金属催化的偶联反应中,离子液体能够稳定金属催化剂,提高催化剂的活性和使用寿命,并且可以通过简单的相分离实现催化剂的回收与循环利用。一些氧化反应在离子液体介质中也能取得良好的效果,离子液体能够促进氧化剂与反应物的接触,优化反应路径。

不过,离子液体的大规模应用也受到一些因素的制约。离子液体的合成过程相对复杂,成本较高,这在一定程度上限制了其广泛应用。而且,离子液体的回收与循环利用技术尚不完善,虽然其具有可回收的潜力,但目前回收工艺的复杂性和成本影响了其经济可行性。此外,对于离子液体在复杂反应体系中的长期稳定性和潜在的环境影响还需要进一步深入研究。

2 无溶剂有机合成技术

2.1 无溶剂有机合成

无溶剂有机合成技术,彻底颠覆了传统有机合成依赖溶剂的模式,直接将反应物混合进行反应。这种技术

从源头上消除了溶剂带来的环境污染、安全隐患以及回收处理成本等问题,具有显著的绿色化学特征^[3]。在无溶剂体系中,反应物分子之间的碰撞频率大幅增加,因为没有溶剂分子的稀释作用,反应物浓度相对较高,这有利于提高反应速率。而且,无溶剂合成可以避免溶剂与反应物之间可能发生的副反应,使得反应体系更加纯净,产物的分离和提纯过程也相对简化,从而提高了原子经济性,减少了废弃物的产生。

2.2 无溶剂有机合成的合成方式

2.2.1 微波反应

微波作为一种频率介于300 MHz至300 GHz的电磁波,在无溶剂有机合成中发挥着独特的作用。当微波作用于反应体系时,能够与反应物分子发生相互作用。微波的快速振荡使得反应物分子内的化学键迅速振动、扭转,产生内加热效应,从而使反应体系迅速升温。这种快速升温方式与传统加热方式有着本质区别,它能够实现反应体系的“体加热”,即反应体系内部各个部位同时受热,避免了传统加热方式中可能出现的温度梯度,使得反应更加均匀、高效,有效减少了因局部过热或过冷导致的副反应发生。

在微波辐射下,许多有机反应的速率得到极大提升。微波不仅提供了快速升温的条件,还能够降低反应的活化能,通过微波的特殊作用,使反应物分子更容易达到反应所需的活化状态,从而促进反应的进行。而且,微波反应通常能够提高反应的选择性,在一些复杂的有机合成反应中,能够精准地促进主反应的进行,减少副反应的干扰,得到更高纯度的目标产物,为有机合成反应的高效、高选择性进行提供了有力手段。

然而,微波反应设备相对昂贵,需要专门的微波发生器和反应腔,这增加了前期设备投资成本,限制了一些企业的应用。而且,微波反应的规模放大存在一定困难,目前大多应用于实验室研究和小规模生产,如何实现大规模工业化生产,在设备设计、工艺优化等方面还需要进一步攻克诸多难题,以推动微波反应技术在化学制药领域的广泛应用。

2.2.2 光化反应

光化反应是利用光能激发反应物分子,使其发生化学反应的过程。在无溶剂光化反应体系中,反应物分子直接吸收特定波长的光,跃迁至激发态,处于激发态的分子具有较高的能量,化学活性增强,从而能够发生一系列在基态下难以进行的反应。光化反应具有高度的选择性,通过选择合适波长的光源,可以精准地激发特定的反应物分子或官能团,实现特定的化学反应,这为合

成具有特殊结构和功能的有机化合物提供了有力手段,能够满足化学制药领域对特殊药物分子合成的需求。

例如,在一些环化反应中,光激发能够促使反应物分子发生分子内的环化过程,生成具有特定环状结构的产物,这种选择性的反应过程有助于构建复杂的药物分子结构。光化反应还可以在温和的条件下进行,避免了传统热反应中可能需要的高温高压条件,减少了能源消耗和对设备的要求,降低了生产成本和设备投资风险。而且,光作为一种清洁能源,在反应过程中不产生额外的污染物,符合绿色化学的理念,为化学制药行业的可持续发展提供了绿色的合成途径。

但是,光化反应也面临一些挑战。光的穿透能力有限,对于一些体系较为复杂、反应物浓度较高的反应,可能存在光照不均匀的问题,导致反应体系中不同部位的反应物激发程度不同,影响反应的一致性和产率^[4]。而且,光化反应需要特定波长的光源,光源的选择和维护成本较高,同时反应过程中对反应容器的材质和透光性也有较高要求,需要选用特殊的透光材料制作反应容器,增加了设备成本和实验操作的复杂性。

2.2.3 研钵研磨法

研钵研磨法是一种简单而又独特的无溶剂合成方式。在这种方法中,将反应物置于研钵中,通过机械研磨的方式使反应物充分混合并发生反应。研磨过程中,机械力的作用能够破坏反应物分子间的化学键,促进分子的活化,同时增加反应物分子之间的接触面积和碰撞频率,从而引发化学反应。这种方法操作简单,不需要复杂的设备,在实验室中易于实施,对于科研人员进行初步的反应探索和小剂量的合成实验具有很大的便利性。

对于一些对反应条件要求较为温和、反应过程相对简单的有机合成反应,研钵研磨法能够快速得到目标产物。在一些固体-固体反应体系中,通过研磨可以使两种

固体反应物充分接触,克服固体间扩散缓慢的问题,实现反应的进行^[5]。而且,这种方法能够在常温下进行,避免了高温反应可能带来的副反应和能源消耗,符合绿色化学的原则。

然而,研钵研磨法难以实现大规模生产,主要适用于小剂量的实验研究。而且,研磨过程的均匀性和重复性相对较差,不同操作人员的研磨力度和方式可能导致反应结果存在差异,需要进一步优化操作流程和条件,例如采用标准化的研磨设备和操作规范,以提高反应的稳定性和重现性,为该技术的进一步发展和应用奠定基础。

结束语

综上所述,绿色溶剂及无溶剂合成技术为化学制药行业的绿色转型提供了有力支撑。绿色溶剂各有优势与挑战,无溶剂合成方式也在提升反应效率等方面展现出潜力。尽管当前面临设备、成本、技术等多方面难题,但随着科研投入的增加与技术的不断进步,这些问题有望逐步攻克。未来,这些技术将在化学制药中得到更广泛应用,持续推动行业朝着绿色、高效、可持续的方向蓬勃发展,为人类健康和生态环境做出更大贡献。

参考文献

- [1]李丽.化学制药中绿色溶剂及无溶剂合成技术探究[J].化工管理,2024(16):113-115.
- [2]姜礼进,蔡青峰.绿色溶剂及无溶剂合成技术研究进展[J].云南化工,2021,48(7):21-23.
- [3]袁鑫,范海滨,刘杰,等.连续流技术在光氧化还原催化转化的最新进展[J].催化学报,2023,50(7):175-194.
- [4]李孝峰.光催化 α -氨基膦氧化物和肟衍生物以及烷基酰胺的合成研究[D].河南:河南师范大学,2023.
- [5]刘昕雨.制药工业中绿色化学技术的要点分析[J].饮食保健,2020(47):281.