

Каталитические превращения в воде и сверхкритическом диоксиде углерода с позиций концепции устойчивого развития*

Роджер А. Шелдон

РОДЖЕР А. ШЕЛДОН (ROGER A. SHELDON) — профессор, заведующий лабораторией Технического университета г. Дельфт, Нидерланды, профессор Honoris Causa Российской Академии наук. Область научных интересов: green chemistry, гомогенный катализ, комплексы металлов, гетерогенизированные каталитические системы, процессы селективного окисления, гидрирования.

Biocatalysis & Organic Chemistry, Delft University of Technology, Delft 2628 BL, Netherlands

Введение

Широко известно, что в химической промышленности существует все возрастающая потребность в экологически более приемлемых процессах. Тенденция к «зеленой химии» или «долговременным технологиям», требует изменения парадигмы — от традиционных концепций эффективности процессов, которые ставят во главу угла химический выход, к концепции, которая оценивает экономическую эффективность, как исключение вредных стоков и отказ от применения токсических и/или вредных веществ.

Принятое определение «зеленой химии» можно сформулировать следующим образом: «зеленая химия» эффективно перерабатывает сырьё (предпочтительно возобновляемое), исключает стоки, избегает использования токсических и/или вредных реагентов и растворителей при производстве химических продуктов и их применении».

Полезной мерой потенциальной экологической приемлемости химических процессов является фактор E [1], который определяется как отношение массы стоков (отходов) к массе целевого продукта. Важность проблемы стоков в химическом производстве выявляется при рассмотрении типичных факторов E в различных отраслях химической промышленности (табл. 1). Фактор E — это реальное количество образовавшихся в процессе стоков на единицу массы целевого продукта, причем к стокам относится всё, что не

является целевым продуктом. Этот фактор учитывает химический выход и включает реагенты, потери растворителей, все вспомогательные компоненты и в принципе даже топливо (хотя часто его трудно количественно оценить). За одним исключением — воду в фактор E обычно не включают.

Отходы, образующиеся при производстве органических соединений, состоят прежде всего из неорганических солей. Это является прямым следствием использования стехиометрических количеств неорганических реагентов в органическом синтезе. В частности, в производстве продуктов тонкой химии и фармацевтических препаратов часто используют устаревшие «стехиометрические» технологии. Здесь сразу можно вспомнить примеры стехиометрического восстановления металлами (Na, Mg, Zn, Fe) и гидридами металлов (LiAlH_4 , NaBH_4), окисления перманганатом, диоксидом марганца, реагентами на основе хрома (VI) и множество других реакций, например, сульфирование, нитрование, галогенирование, диазотирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу с применением стехиометрических количеств минеральных (H_2SO_4 , HF , H_3PO_4) и льюисовых кислот (AlCl_3 , ZnCl_2 , BF_3).

Очевидное решение — это замена классических стехиометрических методов на более чистые каталитические способы. Действительно, в производстве продуктов тонкой химии основным требованием времени является разработка процессов с участием H_2 , O_2 , H_2O_2 , CO , CO_2 и NH_3 в качестве прямых источников атомов H, O, C и N. Каталитическое гидрирование, окисление и карбонилирование являются хорошими примерами высокоэффективных на атомном уровне процессов с потреблением малого количества солей (см. схему 1).

В связи с вышесказанным следует отметить, что сейчас постоянно говорят об использовании возобновляемого сырья (биомассы), как о будущем источнике энергии, полимеров, а также продуктов основного и тонкого химического синтеза [2]. Биомасса образуется с помощью солнечной энергии в процессе фотосинтеза из диоксида углерода и воды. Следовательно, диоксид углерода, вода, кислород и азот — это важнейшее сырьё будущего, которое обеспечит пре-

Таблица 1

Фактор E в химической промышленности

Тип химического производства	Тоннаж	E , кг стоков/кг продукта
Основная химия	10^4 — 10^6	<1—5
Тонкая химическая технология	10^2 — 10^4	5—>50
Фармацевтическая промышленность	10 — 10^3	25—>100

* Перевод с английского канд. хим. наук Федоровской Э.А.

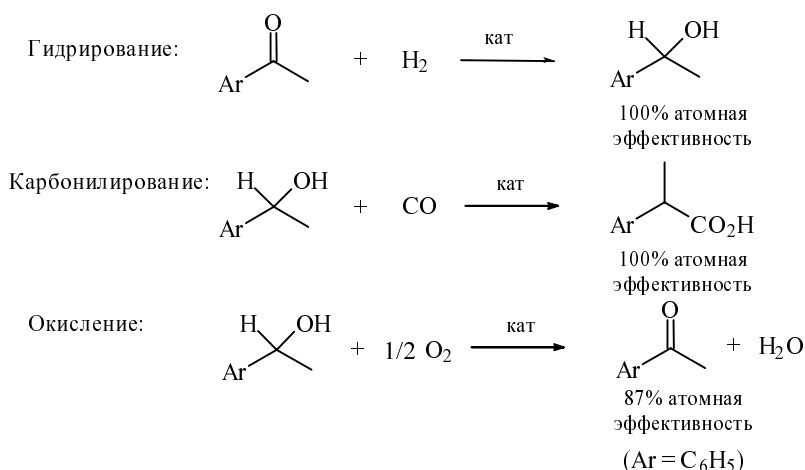


Схема 1. Процессы, эффективные на атомном уровне

вращение биомассы на биоперерабатывающих заводах вместо превращения ископаемых топлив на нефтеперерабатывающих заводах.

Проблема растворителей: альтернативная реакционная среда

Другая важная проблема «зеленой химии» заключается в использовании органических растворителей. Сотрудниками компании Glaxo Smith Kline [3] установлено, что около 85% общей массы химикатов в фармацевтическом производстве приходится на растворители, причем эффективность их выделения обычно составляет 50–80%. Следует отметить, что в повторной разработке процесса производства сертралина [4], за которую фирма Pfizer получила Президентскую Премию по Зеленой химии за 2002 год, среди прочих усовершенствований была модернизация трехстадийной последовательности реакций до одностадийной с использованием этанола в качестве единственного растворителя. Это исключило необходимость применения, последующего выделения и разгонки четырех растворителей (метилхлорид, тетрагидрофуран, толуол и гексан), как было в первоначальном процессе.

С точки зрения «зеленой химии» несколько факторов влияют на выбор растворителя. Растворитель должен быть относительно нетоксичным и безвредным, например, не горючим и не вызывающим коррозии. Он должен быть удерживаемым, т.е. не выделяться в окружающую среду. Использование растворителей является предметом пристального внимания и более строгого экологического законодательства. Комиссия США по пищевым продуктам и лекарствам (U. S. Food and Drug Administration) выпустила специальные директивы, которые можно найти на web-сайте (www.fda.gov/cder/guidance/index.htm).

Остаточный растворитель обычно удаляют из продуктов путем выпаривания или перегонки, поэтому наиболее популярные растворители отличаются высокой летучестью. Пролив и испарение растворителей приводит к загрязнению атмосферы — самой большой проблемы в глобальном масштабе. Более того, контакт работников с летучими органическими соединениями

составляет серьезную проблему для их здоровья. Многие хлорированные углеводороды уже запрещено применять в качестве растворителей или это будет сделано в ближайшем будущем. К сожалению, многие из этих растворителей обладают всеми нужными свойствами и широко популярны при проведении органических реакций. Другой класс растворителей, с которыми связаны проблемы окружающей среды, — полярные апротонные растворители — например, диметилформамид и диметилсульфоксид, которые часто выбирают для проведения реакций нуклеофильного замещения. Это высококипящие соединения, которые трудно удаляются перегонкой. Кроме того, они смешиваются с водой и их можно выделить путем водной промывки, что, к сожалению, неизбежно приводит к

загрязненным водным стокам.

Эти проблемы, касающиеся широкого круга летучих и нелетучих, а также полярных апротонных растворителей, стимулировали поиски более безопасных альтернатив в производстве продуктов тонкой химии и фармацевтических препаратов. Наметилась заметная тенденция отхода от углеводородов и хлорированных углеводородов к низшим спиртам, сложным эфирам и, в некоторых случаях, простым эфирам. Недорогие природные продукты типа этанола имеют дополнительные преимущества, так как легко подвергаются биоразложению, а этиллактат, образующийся из двух безвредных природных продуктов, в настоящее время настоятельно рекомендуют в качестве растворителя для химических реакций.

Альтернативная реакционная среда и многофазный катализ

Вывод ясен: проблема с растворителями касается не столько их применения, сколько явной неэффективности их локализации, выделения и повторного использования. Поэтому необходимо, чтобы альтернативные растворители можно было легко удалять из продуктов и использовать повторно.

Поиск альтернативных реакционных сред связан также с другой проблемой — выделения и повторного использования катализатора. Это желательно как с экологической, так и с экономической точек зрения (многие катализаторы в производстве продуктов тонкой химии содержат очень дорогие благородные металлы и/или хиральные лиганды).

Если катализатор гетерогенный и представляет собой нерастворимое твердое вещество, его можно легко отделить центрифугированием или фильтрацией. Напротив, гомогенный катализатор, растворенный в реакционной среде, создает больше проблем и сводит на нет многие преимущества гомогенных катализаторов, такие как высокая активность и селективность (см. табл. 2). Серьезным недостатком гомогенного катализа являются устаревшие методы отделения (дорогостоящего) катализатора от продуктов реакции и его количественное выделение в активной форме. Отделение продуктов реакции от катализатора отгонкой, как

Таблица 2

Преимущества и недостатки гетерогенного и гомогенного катализа

Катализ	Преимущества	Недостатки
Гомогенный	Мягкие условия реакции Высокая активность и селективность Эффективный перенос тепла	Устаревшие методы разделения и рецикла катализатора Загрязнение продукта Непростой переход к непрерывному процессу
Гетерогенный	Легкое отделение продуктов от катализатора Непрерывность процесса	Проблемы теплопередачи Низкая активность и селективность

правило, ведет к образованию тяжелых остатков, которые удерживаются в фазе катализатора и дезактивируют его. В производстве фармацевтических препаратов количественное выделение катализатора важно еще и потому, что позволяет избежать загрязнения продукта. Поэтому предпринимались попытки гетерогенизировать гомогенные катализаторы путем их закрепления на органических или неорганических носителях. Однако эти подходы не привели к коммерчески жизнеспособным процессам по многим причинам, например, из-за выщелачивания металла, разрушения подложки, низкой производительности катализатора, невозможности воспроизведения активности и селективности.

Необходимость эффективного разделения продуктов и катализатора при сохранении преимуществ гомогенного катализа привела к развитию концепции двухфазного катализа в системе жидкость—жидкость, когда катализатор растворен в одной жидкой фазе, а реагенты и продукты — в другой. Катализатор отделяют путем простого разделения фаз и снова используют. Предпочтительно, чтобы раствор с катализатором оставался в реакторе и использовался повторно при контакте со свежей порцией реагентов без дополнительной обработки или же, в идеальном варианте, работал в непрерывном процессе. Очевидно, что в этом случае те ограничения, которые рассмотрены выше для однофазных систем, остаются в силе для обоих растворителей.

В последние годы были подробно изучены несколько различных комбинаций, включая воду (водные двухфазные системы), сверхкритический диоксид углерода, ионные жидкости и двухфазные системы на основе фторидов. В настоящем сообщении мы остановимся, главным образом, на использовании воды и сверхкритического (скр)

CO₂ для осуществления экологически безопасных непрерывных каталитических процессов. Применение воды и сверхкритического диоксида углерода в качестве реакционных сред находится в русле указанной выше тенденции использования возобновляемого сырья на основе биомассы, которая, в конечном счете, производится из диоксида углерода и воды.

Водный двухфазный катализ

Лучший растворитель тот, который отсутствует, но если растворитель (разбавитель) все-таки необходим, тогда в качестве него предпочтительна вода. Вода не токсична, не горюча, повсеместно доступна и дешева. Более того, благодаря высокой полярности воды можно ожидать появления новых примеров высокой реакционной способности и селективности металлоорганического катализа в водной среде. В этом случае можно преодолеть серьезные недостатки гомогенных катализаторов, в частности, устранить громоздкие методы выделения и повторного использования катализатора. Таким образом, проведение реакции в водных двухфазных системах, в которых катализатор остается в водной фазе, а продукт растворен в органической фазе [5], дает возможность выделять катализатор путем простого разделения фаз и использовать его повторно.

Примером крупномасштабного применения этого подхода является процесс гидроформилирования пропилена в *n*-бутаналь фирмы Рурхеми/Рон Пуленк (Ruhchemie/Rhône Poulenc) (см. схему 2), где катализатором является водорастворимый комплекс родия (I) с трисульфопроизводным трифенилфосфина (trpts) [6].

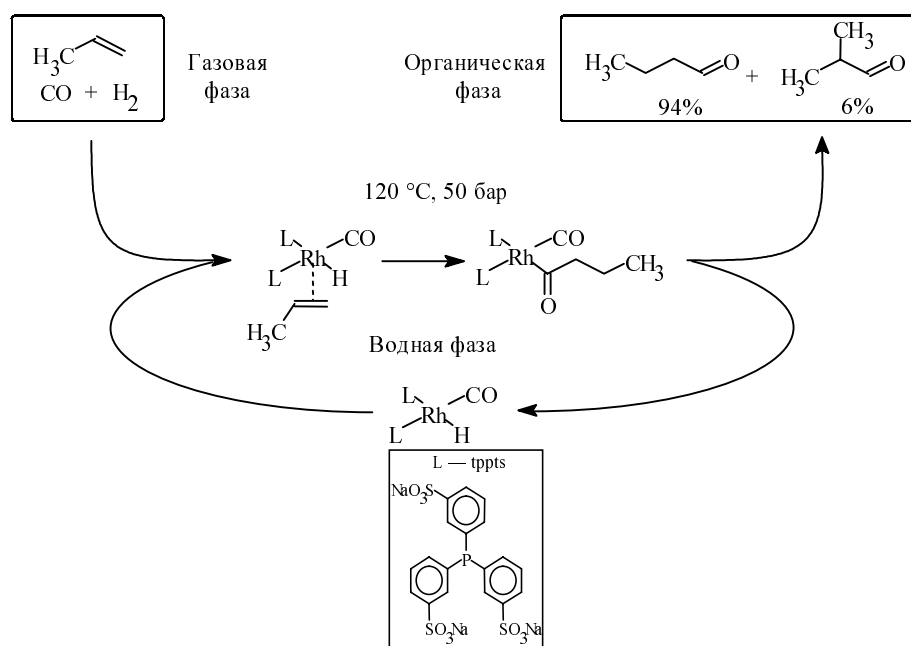
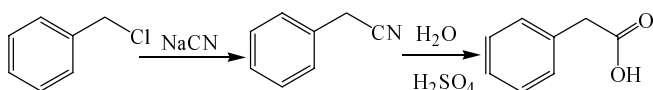


Схема 2. Процесс гидроформилирования пропилена в водной двухфазной системе фирмы Ruhchemie/Rhône Poulenc

Существующий процесс:



Новые процессы:

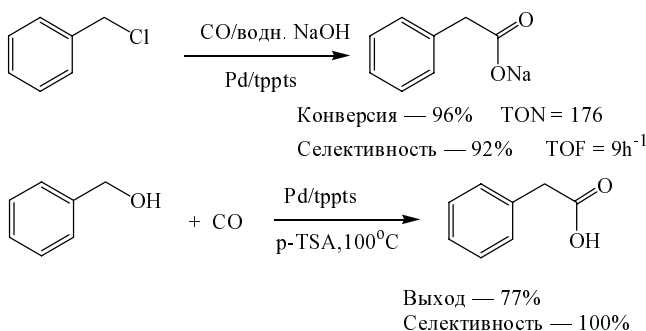


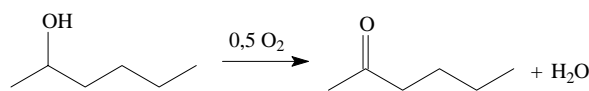
Схема 3. Карбонилирование в водной двухфазной системе

Аналогично фирма Хехст (Hoechst) использовала Pd/tppts [7] в двухфазной системе в качестве катализатора получения фенилуксусной кислоты карбонилированием бензилхлорида, как альтернативу классическому синтезу с цианидом натрия. Хотя по новому процессу образуется один эквивалент хлорида натрия, это количество соли существенно меньше, чем в первоначальном процессе. Кроме того, цианид натрия примерно в семь раз дороже (по массе), чем оксид углерода. Мы избежали образования соли при осуществлении селективного катализируемого Pd/tppts карбонилирования бензилового спирта в кислой водной двухфазной системе (см. схему 3) [8]. Этот метод был использован в двухфазных процессах синтеза ибупрофена карбонилированием 1-(4-изобутилфенил)этанола [9] и гидрокарбосилирования олефинов [10]. Предполагается, что реакция протекает через промежуточное образование иона карбения (следовательно, нужен кислый сокатализатор), который реагирует с комплексом Pd(0) с образованием алкильного комплекса палладия (II) [11].

При использовании дифосфина в качестве лиганда комплекс с палладием (0) катализирует альтернативную сополимеризацию этилена и оксида углерода с образованием применяемого в технике термопластичного поликетона Carilon [12, 13]. Использование хорошо изученного комплекса позволило получить исключительно высокие активности [13] и числа оборотов, более высокие, чем в случае традиционного катализатора в растворе метанола.

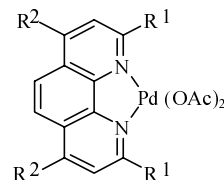
Реакции окисления

Комплекс палладия (II) с сульфированным батфенантролином в водной двухфазной системе использовали в высокоэффективном процессе окисления воздухом первичных и вторичных спиртов в соответствующие альдегиды или карбоновые кислоты и кетоны (см. схему 4) [14]. Органический растворитель не нужен, если субстрат не является твердым веществом, и наблюдались числа оборотов порядка 100 ч⁻¹. Катализатор можно отделить путем простого разделения фаз и повторно использовать (водная фаза является ниж-



Условия реакции:

5 % (мол.) водный раствор ацетата натрия, 100 °С, давление воздуха 30 бар, время — 1 час, катализатор 0,25 % (мол.)



где 1). R₁ = H, R₂ = C₆H₄SO₃Na
2). R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₄SO₃Na
3). R₁ = C₆H₄SO₃Na, R₂ = H

Схема 4. Окисление спиртов воздухом в водной двухфазной системе, катализируемое комплексом палладия

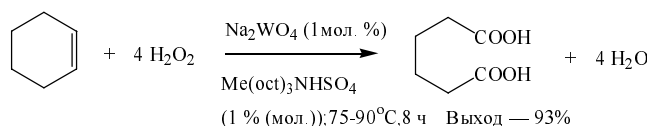


Схема 5. «Зеленый» синтез адипиновой кислоты

ним слоем и может быть оставлена в реакторе для контакта со следующей порцией реагентов).

Этот метод представляет собой яркий пример экологичного каталитического окисления кислородом (воздухом), не требующего органического растворителя, в присутствии стабильного катализатора, пригодного для повторного использования. Единственным недостатком использования воды в качестве растворителя для реакций окисления воздухом является низкая растворимость кислорода в воде. В сочетании с необходимостью (по причинам безопасности) разбавления кислорода азотом это означает, что для обеспечения достаточной концентрации кислорода в водной фазе необходимо поддерживать давление 10—30 бар.

Применение пероксида водорода в качестве окислителя полностью совместимо с использованием воды, как реакционной среды. Пероксид водорода уже применяли в водных двухфазных системах для окисления спиртов в альдегиды или кетоны, эпоксилирования олефинов и окислительного расщепления олефинов или кетонов в карбоновые кислоты, например, циклогексена в адипиновую кислоту (см. схему 5) [15].

Биокатализ

Биокатализ имеет много привлекательных черт с точки зрения «зеленой химии»: мягкие условия реакции (физиологические pH и температура), экологически совместимые катализатор (фермент) и растворитель (часто вода) в сочетании с высокой активностью, хемо-, регио- и стереоселективностью по отношению к многофункциональным соединениям. Кроме того,

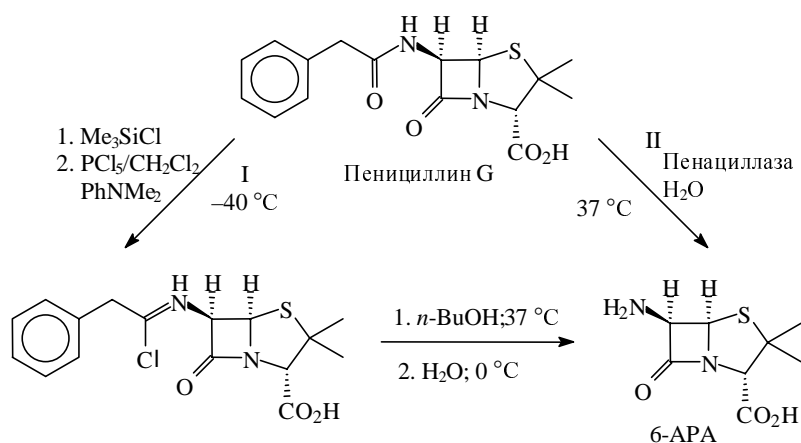


Схема 6. Ферментативное и химическое деацилирование пенициллина G

применение ферментов позволяет избежать активации функциональной группы, а также стадий её защиты и последующего снятия защиты, необходимых в традиционных органических синтезах. Это приводит к более коротким процессам, которые образуют меньше отходов и поэтому более привлекательны, как с экологической, так и с экономической точек зрения по сравнению с традиционными процессами.

По-видимому, уже настало время для широкого применения биокатализа в промышленном органическом синтезе. Согласно последним данным [16], в промышленность внедрено уже более 130 процессов. Достижения в технике использования рекомбинантных ДНК открывают перспективы получения практически любого фермента по приемлемой цене. Развитие технологии белков с использованием таких методик, как целенаправленный мутагенез и выделение *in vitro*, позволяет придавать ферментам необходимые для данного субстрата специфичность, активность, стабильность, профиль pH и т.д. [17]. Кроме того, развитие эффективных методов иммобилизации открывает путь для оптимизации активности, методов выделения и рецикла ферментов.

Наглядный пример преимущества замены традиционной химии на биокатализ дает производство 6-аминопенициллановой кислоты (6-АРА) — ключевого исходного реагента для получения полусинтетической группы цефалоспоринов гидролизом пенициллина G [18]. До середины 1980-х годов для этого гидролиза использовали химическую методику (см. схему 6). Она включала экологически небезобидные реагенты, хлорированный углеводородный растворитель (CH_2Cl_2) при температуре реакции -40°C . Так, для получения 1 кг 6-АРА требовалось 0,6 кг Me_3SiCl , 1,2 кг PCl_5 , 1,6 кг PhNMe_2 , 0,2 кг NH_3 , 8,4 л $n\text{-BuOH}$ и 8,4 л CH_2Cl_2 . Альтернативное ферментативное расщепление пенициллина G проводят в воде при 37°C , и единственным необходимым для поддержания pH реагентом является аммиак (0,9 кг на 1 кг 6-АРА). Применение ферментативного процесса позволяет довести ежегодное производство 6-АРА в мире до нескольких тысяч тонн.

Другое преимущество биокатализа — это высокая хемо-, регио- и стереоселективность, которых трудно или даже невозможно достичь химическими средствами. Примером является получение искусственного подсластителя аспартама. Ферментативный процесс, разработанный голландской компанией Holland Sweetener Company (объединенное предприятие DSM и Tosoh), является полностью регио- и энантиоспецифическим (см. схему 7) [19].

Фирма Дюпон (DuPont) разработала процесс производства глиоксиловой кислоты — крупномасштабного продукта тонкой химической технологии — путем аэробного окисления гликолевой кислоты (см. схему 8) с участием частично дезактивированных клеток рекомбинантных метилотрофных дрожжей [20]. Гликолевая кислота легко доступна, ее получают кислотнокатализируемым карбонилированием формальдегида. Глиоксиловую кислоту традиционно получают

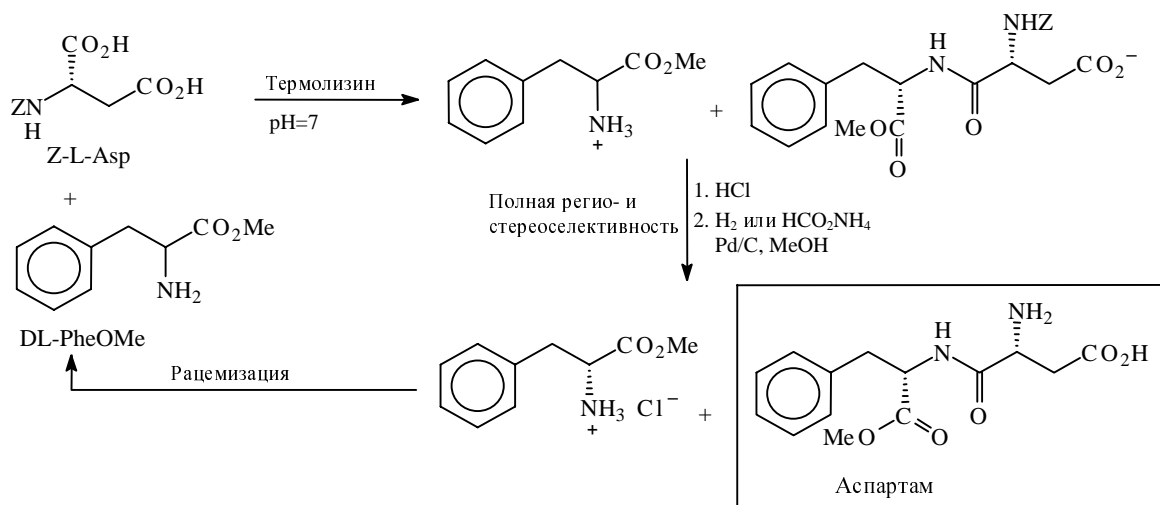
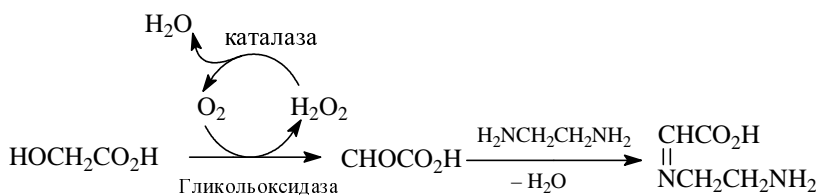


Схема 7. Ферментативный синтез аспартама



Условия реакции: pH 8,9—9,5, температура 5 °С, давление кислорода 8 бар, время 2 ч, катализатор — целые клетки *Pichia pastoris*. Конверсия — 100%, селективность — 98%.

Существующие процессы:

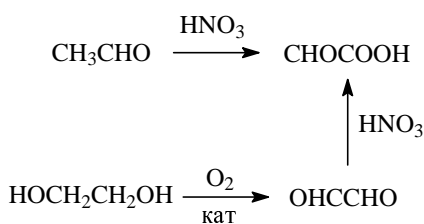


Схема 8. Биокаталитическое получение глиоксиловой кислоты

окислением ацетальдегида или глиоксаля азотной кислотой, т.е. в процессах с высокими значениями фактора Е. Ключевым ферментом в процессе биокатализа является оксидаза, которая потребляет молекулярный кислород в качестве окислителя, образуя один эквивалент пероксида водорода, при этом регенерация кофактора не нужна.

Другой класс ферментов, катализирующих окисление спиртов, включает алкогольдегидрогеназы. Однако в этом случае требуется регенерация кофактора, что препятствует внедрению в промышленность. Недавно из *Rhodococcus ruber* DSM 4451 была выделена высокоэнантиоселективная алкогольдегидрогеназа, специ-

фичная к широкому кругу субстратов и исключительно стойкая по отношению к органическим растворителям [21]. Фермент сохраняет высокую активность при концентрациях до 20 % (об.) ацетона и 50 % (об.) пропан-2-ола. Это позволяет использовать фермент в виде целых микробных клеток в катализе энантиоселективного окисления по Оппенauerу для широкого набора спиртов. В качестве окислителя используется ацетон (20 % (об.) в фосфатном буфере при pH 8) (см. схему 9) при концентрациях субстрата до 1,8 мол·л⁻¹ (237 г·л⁻¹ для октан-2-ола). Реакцию можно проводить иначе, путем восстановления, используя кетон как субстрат и изопропиловый спирт с концентрацией до 50 % (об.) в качестве восстановителя, с образованием соответствующего (S)-спирта с 99 % ее при конверсиях 65—92%.

Сверхкритический диоксид углерода, как реакционная среда

В последние годы повышенным вниманием пользуются другие неклассические реакционные среды в связи с необходимостью замены экологически небезопасных растворителей и/или для того, чтобы облегчить выделение и повторное использование катализаторов [22]. Например, сверхкритический диоксид углерода в последние годы оказался в центре внимания как альтернативная реакционная среда [23]. Некоторые особенности (скр.) CO₂ делают его интересным растворителем с точки зрения «зеленой химии» и катализа. Критические давление и температура диоксида углерода равны 74 бар и 31°С соответственно. Следовательно, для получения сверхкритического диоксида углерода требуются сравнительно небольшие затраты энергии. Кроме того, диоксид углерода не токсичен, химически инертен по отношению ко многим веществам, не горюч и удаляется просто при разгерметизации аппаратуры. Он смешивается, например, с водородом, что позволяет использовать его как растворитель в реакциях гидрирования и гидроформилирования (см. ниже). Хотя CO₂ является парниковым газом, его использование практически ничего не добавляет в атмосферу, т.к. его берут отсюда же. Главное применение диоксида углерода — это возможность замены летучих органи-

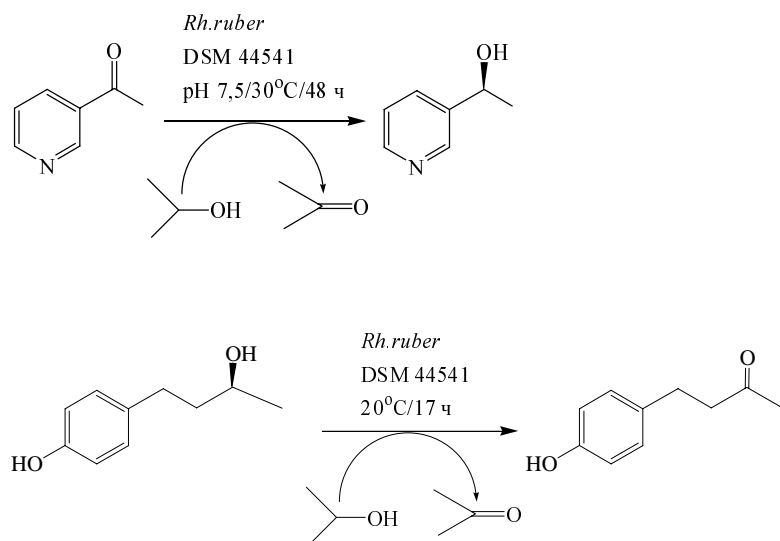


Схема 9. Биокаталитическое окисление по Оппенauerу и восстановление по Меервейну-Понндорфу-Верлею

ческих соединений в процессах экстракции. Например, его широко используют вместо хлорированного углеводорода для декофеинизации кофе. Существование развитой индустрии экстракции сверхкритическими жидкостями означает, что необходимое оборудование уже имеется.

Гидрирование и гидроформилирование

Использование сверхкритического диоксида углерода как растворителя в процессах гидрирования было начато пионерскими работами Полякова, которые внедрила в промышленность фирма Thomas Swan and Co в процессе производства триметилциклогексана гидрированием изофорона на палладии [24].

Способность сверхкритического CO_2 смешиваться с водородом обеспечивает высокие скорости диффузии и создает основу для достижения повышенных скоростей реакции по сравнению с традиционными растворителями. Высокая скорость реакций позволяет использовать исключительно малые проточные реакторы. Хемоселективность превращения многофункциональных соединений может быть достигнута путем незначительного варьирования параметров реакции. Сверхкритический CO_2 также использовали в гидроформилировании олефинов в присутствии иммобилизованного родиевого катализатора.

Реакции окисления

Как и вода, сверхкритический CO_2 также является идеальным инертным растворителем для проведения каталитических реакций аэробного окисления; он не горюч и полностью смешивается с кислородом. Недавно большой интерес вызвали реакции окисления пероксидом водорода, образующимся *in situ* в катализируемой палладием реакции водорода с кислородом в смесях скр. CO_2 /вода [25]. Система оказалась эффективной, и ее использовали для прямого эпоксилирования пропилена в пропиленоксид в присутствии катализатора Pd/TS-1 [26]. Эти реакции, вероятно, протекают через промежуточное образование пероксикарбоновой кислоты по реакции перекиси водорода с CO_2 (см. схему 10).

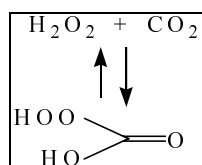
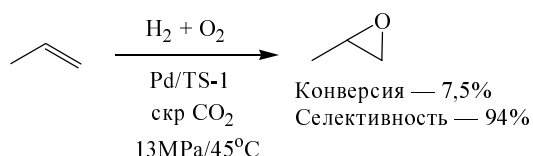


Схема 10. Эпоксилирование пропилена смесью H_2/O_2 в сверхкритическом CO_2

Биокатализ

Сверхкритический CO_2 интересен также как растворитель для биореакций. Обычно ферменты более устойчивы в диоксиде углерода, чем в воде, и катализируемое липазой *Candida antarctica* (Novozym 435) разложение 1-фенилэтанола протекает эффективно в этом растворителе при температурах выше 100 °C [27]. Аналогично энантиоселективное восстановление прохиральных кетонов, катализируемое интактными клетками *Geotrichum candidum*, гладко протекает в среде скр. CO_2 [28]. Использование сверхкритического диоксида углерода в качестве растворителя для биореакций открывает большие возможности, и можно ожидать, что сфера его применения в будущем расширится.

Двухфазные системы на основе сверхкритического диоксида углерода

Ионные жидкости в настоящее время широко предлагаются в качестве среды для реакций «зеленой химии» в органическом синтезе в целом и, в частности, в катализе [29] и биокатализе [30]. Они обладают многими свойствами, которые делают их потенциально привлекательной реакционной средой; например, имеют ничтожное давление насыщенного пара, поэтому их попадание в атмосферу практически исключено. Одной из проблем, связанных с применением ионных жидкостей, является выделение продукта и рецикл катализатора. Если идти путем экстракции летучим органическим растворителем, то преимущество ионных жидкостей становится проблематичным. Привлекательной альтернативой является использование сверхкритического диоксида углерода в качестве второй фазы, причем катализатор остается в ионной жидкости, а продукт экстрагируется в фазу скр. CO_2 . Этот подход был успешно реализован как в гомогенном металлокомплексном катализе [31], так и в биокаталитических реакциях [32]. Недавно мы применили этот прием, используя «переключение смешиваемости» при проведении каталитических реакций в смесях ионная жидкость/сверхкритический диоксид углерода [33].

Рассматривались и другие комбинации со сверхкритическим диоксидом углерода. Например, двухфазная система вода/скр. CO_2 , в которой катализатор, например, комплекс металла с *trpts*, остается в водной фазе, а продукт переходит в фазу сверхкритического диоксида углерода [23]. Система имеет ограничения: катализатор должен растворяться в воде, и все компоненты реакции должны быть устойчивы к кислому раствору карбоновой кислоты ($\text{pH} \approx 3$). Совсем недавно для гидрирования стирола в присутствии катализатора $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ была использована двухфазная система из полиэтиленгликоля (ПЭГ), с растворенным в нем катализатором, и сверхкритического диоксида углерода в качестве экстрагента [34]. ПЭГ имеет преимущества перед ионными жидкостями в том, что он гораздо дешевле и не токсичен (как и CO_2 он принят к использованию для приготовления пищи и напитков). Кроме того, ПЭГ смешивается с распространенными органическими лигандами, и в приведенном выше примере катализатор был устойчив и мог применяться повторно в фазе полиэтиленгликоля.

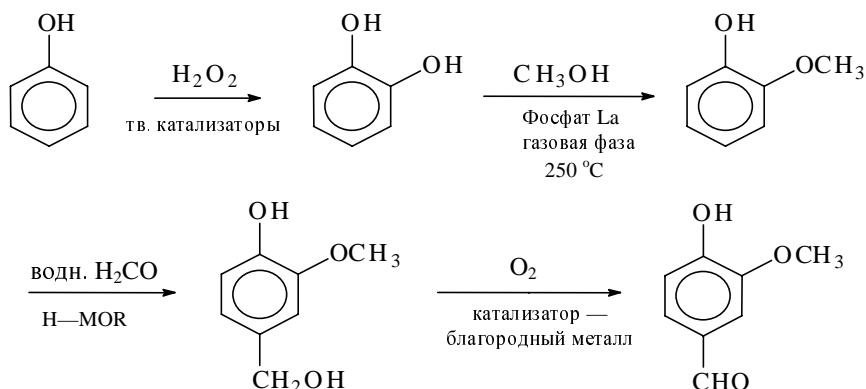
Каталитические каскадные процессы

Широкое применение хемо- и биокаталитического методов в производстве продуктов тонкой химии приводит к постепенному исчезновению традиционных барьеров между гомогенным и гетерогенным катализом, с одной стороны, и биокатализом с другой. Эффективная интеграция этих каталитических технологий в органический синтез поистине является ключом к успеху. Изящным примером служит Rhodia-процесс для производства компонента отдушек — ванилина [35]. Процесс начинается с фенола и включает четыре гетерогенно-каталитические стадии. В целом по одному эквиваленту фенола, H_2O_2 , CH_3OH , H_2CO и O_2 превращаются в один эквивалент ванилина и три эквивалента воды (см. схему 11).

Задача состоит в том, чтобы свести несколько каталитических стадий в многостадийный каталитический каскадный процесс в одном реакторе [36]. Это в чистом виде является подражанием Природе, где механизмы метаболизма в живых клетках включают изящную оркестровку серий биокаталитических стадий в совершенный каскад мультикатализатора, в котором не будет необходимости выделять интермедиаты.

Такое сведение многостадийных синтезов в каталитический каскад в одном реакторе имеет несколько преимуществ — меньше единичных операций, меньше растворителя, меньше объем реактора, короче время цикла, больше объемные и пространственные временные выходы и меньше отходы (более низкий фактор E), что дает существенную экономическую и экологическую выгоду. Более того, сочетание реакций можно использовать для сдвига равновесий вправо, что исключает необходимость применения избытка реагентов.

С другой стороны, имеются проблемы, связанные с построением каталитических каскадов: часто катализаторы не совместимы друг с другом (например, фермент и металлический катализатор), скорости реакций весьма различны и трудно найти оптимальные условия



Суммарная реакция:



Схема 11. Rhodia-процесс получения ванилина

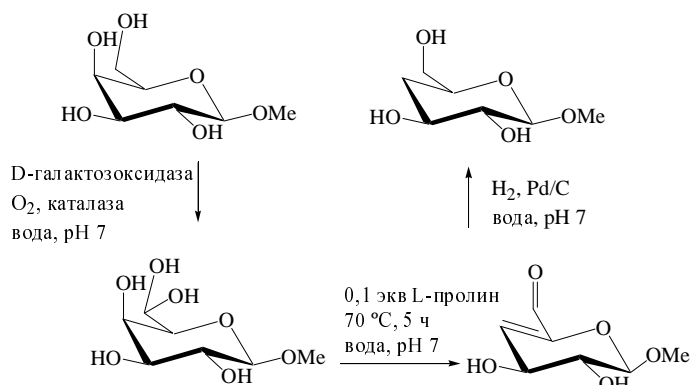


Схема 12. Трехстадийный синтез дезоксисахара в одном реакторе

по pH, температуре, растворителю и т.д. Выделение и рецикл катализатора осложняются, так же как и переработка нисходящих потоков. Природа решает эти проблемы путем обособления различных биокатализаторов. Следовательно, обособление с помощью иммобилизации, возможно, даст способ решения этих проблем в каскадных процессах. Следует также отметить, что биокаталитические процессы в общем протекают практически в тех же условиях — в воде и при обычных температурах и давлениях, что облегчает каскадный процесс.

Пример трехстадийного каталитического каскада в одном реакторе приведен на схеме 12. На первой стадии галактооксидаза катализирует селективное окисление первичной спиртовой группы галактозы в соответствующий альдегид. Затем происходит отщепление молекулы воды, катализируемое L-пролином, и каталитическое гидрирование, в результате которого образуется дезоксисахар [37].

Недавно нам удалось в каскадном процессе, протекающем в одном реакторе, скомбинировать асимметрическое гидрирование в присутствии нанесенного хирального родиевого катализатора с последующим ферментативным гидролизом получаемого продукта водой в качестве единственного растворителя (см. схему 13) [38].

Недавно мы разработали исключительно эффективный метод иммобилизации ферментов в виде поперечно-сшитых агрегатов ферментов (ПСАФ) [39]. Эти агрегаты долго сохраняют высокую активность и стабильность и легко могут быть выделены для повторного использования без снижения активности. Кроме того, метод исключительно прост: осаждение из водного буфера с последующим сшиванием, например, с глутаровым альдегидом, и применим для широкого круга ферментов. Метод не требует приготовления ферментов высокой чистоты и включает очистку и иммобилизацию в одной стадии. Он также может

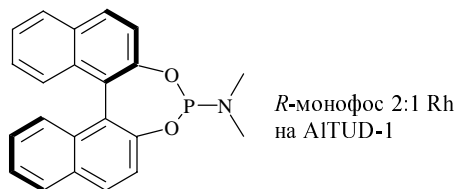
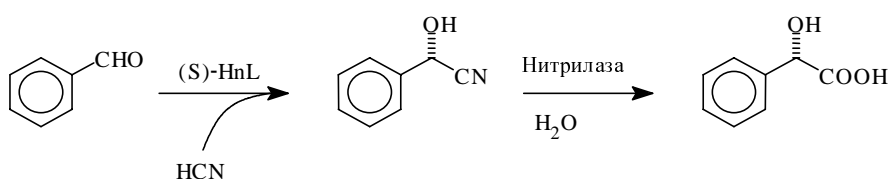


Схема 13. Хемоферментативный синтез аминокислоты

Схема 14. Превращение бензальдегида в *S*-миндальную кислоту в присутствии комбиПСАФ в одном реакторе

быть использован для совместной иммобилизации двух или более ферментов с образованием «комбиПСАФ», которые более эффективны, чем смеси индивидуальных ферментов. КомбиПСАФ идеально подходит для осуществления ферментативных каскадных реакций в воде, где равновесие можно сдвигать путем удаления продукта с помощью последующей биореакции. Например, мы использовали комбиПСАФ, содержащий *S*-селективную нитрилазу (выделенную из *Manihot esculenta*) и неселективную нитрилазу, в смеси диизопропиловый эфир/вода (9:10) при pH 5,5 для превращения в течение 1 ч и в одном реакторе бензальдегида в *S*-миндальную кислоту (см. схему 14) с высоким выходом и энантиоселективностью [40].

Заключение и перспективы

Подход, основанный на осуществлении гомогенных, гетерогенных и ферментативных каталитических процессов в среде воды или сверхкритического диоксида углерода, перспективен для создания стабильной химической промышленности. Вода дешева, повсеместно доступна, не токсична и не горюча, и применение водного двухфазного катализа создает идеальную основу для выделения и повторного использования водорастворимых катализаторов. Вода также является идеальным растворителем для многих процессов, катализируемых природными катализаторами — ферментами. Следовательно, применение воды в качестве реакционной среды находится в русле современной тенденции к созданию долговременной химической промышленности, основанной на использовании возобновляемого, а не ископаемого сырья.

С точки зрения стабильности сверхкритический диоксид углерода также имеет много преимуществ. Как и вода, он дешев, повсеместно доступен, не токсичен и не горюч. Он также отлично подходит как

растворитель для гомогенных, гетерогенных и биокаталитических процессов, легко отделяется от катализатора и продуктов простым сбросом давления. В сверхкритическом диоксиде углерода скорости реакций очень высоки благодаря тому, что по своим свойствам он является промежуточным между газом и жидкостью. Двухфазные системы на основе скр. CO₂ и ионной жидкости или полиэтиленгликоля также представляются многообещающими для многих каталитических процессов, которые включают выделение продуктов и повторное использование катализатора.

Завершением в стабильных каталитических процессах является интеграция хемокаталитических и/или биокаталитических стадий в каскадные каталитические процессы, которые имитируют механизмы клеточного метаболизма. Мы полагаем, что каскадные каталитические процессы в одном реакторе, включающие хемо- и биокатализ и основанные на использовании воды и диоксида углерода в качестве основного сырья и реакционной среды, создадут базис для долговременной химической промышленности. По словам Н. Н. Семенова, «применяя идеи биохимии, химическая наука может разрешить энергетический кризис и сделать промышленное производство более эффективным, и тогда у человечества вырастут крылья» [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Sheldon R. A. C. r. Acad. sci. Ис, Chimie/Chemistry, 2000, v. 3, p.541—551; Chem. Ind. (London), 1992, p. 903—906; 1997, p. 12—15; Pure Appl. Chem., 2000, v. 72, p.1233—1246; Russ. Chem. J., 2000, v. 44, p. 9—20.
2. White Biotechnology: Gateway to a more Sustainable Future, Europabio Report, 2003, www.europabio.org.
3. Constable D. J. C., Curzons A. D., Cunningham V. L. Green Chem., 2002, v. 4, p. 521—527.
4. Rouhi A. M. C&EN, April 2002, p. 31—32; Taber G. P., Pfistere D. M., Colberg J. C. Org. Proc. Res. Dev., 2004, v. 8, p. 385—388.
5. Papadogianakis G., Sheldon R. A. In: Catalysis, v. 13. Specialist Periodical Report. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1997, pp. 114—193; Aqueous Phase Organometallic Catalysis. Concepts and Applications. Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann. Weinheim: Wiley-VCH, 1998.
6. Cornils B., Wiebus E. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1996, v. 115, p. 21.
7. Kohlpaintner W., Beller M. J. Mol. Catal. A: Chemical, 1997, v. 116, p. 259—267.
8. Papadogianakis G., Maat L., Sheldon R. A. Ibid., 1997, v. 116, p. 179—190.
9. Papadogianakis G., Maat L., Sheldon R. A. J. Chem. Technol. Biotechnol., 1997, v. 70, p. 83—91.

10. Papadogianakis G., Verspui G., Maat L., Sheldon R. A. *Catal. Lett.*, 1997, v. 47, p. 43–46.
11. Verspui G., Moiseev I.I., Sheldon R.A. *J. Organometal. Chem.*, 1999, v. 586, p. 196.
12. Verspui G., Papadogianakis G., Sheldon R.A. *Chem. Commun.*, 1998, p. 401; Verspui G., Schanssema F., Sheldon R.A. *Appl. Catal. A: General*, 2000, v. 198, p. 5.
13. Verspui G., Schanssema F., Sheldon R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, v. 57.
14. Ten Brink G. J., Arends I. W. C.E., Sheldon R. A. *Science*, 2000, v. 287, p. 1636–1639.
15. Noyori R., Aoki M., Sato K. *Chem. Commun.*, 2003, p. 1977–1986.
16. Straathof A. J. J., Panke S., Schmid A. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2002, v. 13, p. 548–556.
17. Powell K. A., Ramer S. W., del Cardayrú S. B. e. a. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, v. 40, p. 3948–3959.
18. Wegman M.A., Janssen M.H.A., van Rantwijk F., Sheldon R.A. *Adv. Synth. Catal.*, 2001, v. 343, p. 559–576.
19. Oyama K. In: *Chirality in Industry*. Eds. A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby. New York: Wiley, 1992, p. 237.
20. Gavagan J. E., Fager S. K., Seip J. E. e. a. *J. Org. Chem.*, 1995, v. 60, p. 3957–3963.
21. Stampfer W., Kosjek B., Moitzi C. e. a. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, v. 41, p. 1014–1017.
22. Special Issue on Green Solvents for Catalysis. Eds. W. Leitner, K. R. Seddon, P. Wasserscheid. *Green Chem.*, 2003, v. 5, p. 99–284.
23. Leitner W. *Top. Curr. Chem.*, 1999, v. 206, p. 107; Leitner W. *Acc. Chem. Res.*, 2002, v. 35, p. 746; Beckman E. J. *J. Super-crit. Fl.*, 2004, v. 28, p. 121.
24. Licence P., Ke J., Sokolova M. e. a. *Green Chem.*, 2003, v. 5, p. 99–104.
25. Beckmann E. J. *Green Chemistry*, 2003, v. 5, p. 332.
26. Danciu T., Beckman E. J., Hancu D. e. a. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, v. 42, p. 1140–1142.
27. Overmeyer A., Schrader-Lippelt S., Kascher V., Brunner G. *Biotechnol. Lett.*, 1999, v. 21, p. 65–69.
28. Matsuda T., Watanabe K., Kamitanaka T. e. a. *Chem. Commun.*, 2003, p. 1198–1199.
29. Sheldon R. A. *Ibid.*, 2001, p. 2399–2407.
30. Van Rantwijk F., Madeira Lau R., Sheldon R. A. *Trends Biotechnol.*, 2003, v. 21, p. 131–138.
31. Brown R. A., Pollet P., McKoon E. e. a. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, v. 123, p. 1254–1255; Cole-Hamilton D. J. *Science*, 2003, v. 299, p. 1702–1706.
32. Lozano P., de Diego T. *Biotech. Progr.*, 2004, v. 20, p. 661–669; Reetz M. T., Wiesenhofer W., Francio G., Leitner W. *Chem. Commun.*, 2002, p. 992–993.
33. Kroon M. C., Shariati A., Costantini M., Witkamp G-J., Sheldon R. A., Peters C. Submitted for publication.
34. Heldebrandt D. J., Jessop P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, v. 125, p. 5600–5601.
35. Ratton S. *Chem. Today*, 1997, v. 3-4, p. 33–37.
36. Bruggink A., Schoevaart R., Kieboom T. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2003, v. 7, p. 622–640.
37. Schoevaart R., Kieboom T. *Tetrahedron Lett.*, 2002, v. 43, p. 3399–3400.
38. Simons C. Manuscript submitted.
39. Cao L., van Langen L. M., Sheldon R. A. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2003, v. 14, p. 387–394.
40. Mateo C. Manuscript in preparation.
41. Semenov N. N. *Chem. Brit.*, 1974, p. 471.