不绿色极性非质子溶剂的若干替代策略

高峰, 李明浩, 顾彦龙*

华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

*通讯作者, E-mail: klgy1@hust.edu.cn

收稿日期: 2019-10-20; 接受日期: 2020-02-10; 网络版发表日期: 2020-02-17

国家自然科学基金(编号: 2171101076, 21872060, 21902054)资助项目

摘要 极性非质子溶剂广泛应用于有机合成与药物研发中. 大部分极性非质子溶剂均对人体有毒、对环境有害, 属于需要被替代的不绿色化学品. 因此, 如何减少和避免使用这类溶剂成为近年来绿色化学家关注的热点课题之一. 本文对不绿色极性非质子溶剂的替代策略进行了总结, 主要包括: (1) 可直接替代某一不绿色极性非质子溶剂的新型绿色溶剂; (2) 可主动避免不绿色极性非质子溶剂使用的催化剂偶极化设计. 本文还对比了两种策略的优缺点. 相比于直接替代策略, 催化剂偶极化设计策略不仅扩大了绿色溶剂的选择范围, 也为多功能催化剂的设计和制备开辟了新的研究方向, 在不绿色极性非质子溶剂替代过程中具有良好的发展前景.

关键词 极性非质子溶剂, 有机反应, 绿色溶剂, 催化剂偶极化, 活性中心微环境

1 引言

有机反应大多以有机溶剂作为反应介质来进行, 而有机溶剂造成了全世界合成化学80%以上的有机废物^[1,2]. 有机溶剂的使用不仅导致环境污染和资源浪费, 也对人体健康造成严重危害. 为了避免使用各种挥发性有机溶剂、实现化学与化工过程的绿色化, 有必要以绿色溶剂取代传统有毒、易爆的有机溶剂, 而发展新型绿色溶剂也成为学界和化工行业的共同兴趣和需求^[3,4]. 来自于化工产业界的溶剂选择指南, 如GSK2016、IMI-CHEM21、GCI-PR等均对一些传统有机溶剂进行了分类, 并对不绿色的溶剂给出了适宜可能的替代选择. 极性非质子溶剂, 如 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基亚砜(DMSO)以及 MeNO_2 等, 在上述溶剂选择指南中均被列为不绿色、

需要被替代的溶剂. 极性非质子溶剂因其溶解性能独特, 对某些反应具有难以替代的促进作用而广泛用于有机合成及药物研发中, 其大量使用不仅加重环境污染问题, 也危害操作人员的健康. 因为某些极性非质子溶剂的沸点高, 在反应后处理过程中还产生大量废水^[1]. 但是遗憾的是, 目前尚难以找到适宜的溶剂对其进行替代^[3,4].

因此, 学术界和化工制药相关的行业长期以来一直关注如何替代DMF、DMAc、 N -甲基吡咯烷酮(NMP)、DMSO等传统不绿色极性非质子溶剂. 目前, 人们已经做了大量努力, 并取得了一定成果. Gu和Jérôme^[5]评述了生物质基溶剂在代替石油基溶剂中的巨大优势, 并介绍了其在有机合成、催化、生物转化和分离中的作用. 过去十年来, 与水相容的催化剂蓬勃发展, 促进了以水为反应介质有机反应的巨大飞

引用格式: Gao F, Li M, Gu Y. Several alternative strategies for non-green polar aprotic solvents. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 204–210, doi: 10.1360/SSC-2019-0131

跃, Kobayashi等^[2]总结了表面活性剂功能催化剂的开发, 探讨了过去十年来使用水作为反应介质的催化反应的进展. 但对于不绿色极性溶剂的“任务专一性”替代, 仍少有关. 本文侧重于总结与评述近年来不绿色极性非质子溶剂的替代方法与策略. 总体上看, 这些方法可分为两类: (1) 直接使用某一新型绿色溶剂, 包括开发生物质溶剂^[6,7]、使用由氢键供体与受体组成的溶剂对(HBD-HBA)^[8-10]和其他绿色溶剂替代特定的极性非质子溶剂^[11,12]; (2) 设计极性化的催化剂, 进而主动避免不绿色极性非质子溶剂的使用^[13-17], 以期减少甚至避免传统极性非质子溶剂的使用.

2 新型绿色溶剂直接替代极性非质子溶剂

使用新型绿色溶剂直接替代不绿色偶极非质子溶剂无疑是最简单、有效的方法. 已经报道的可直接替代DMF、NMP、DMAc、DMSO等传统极性非质子溶剂的绿色溶剂主要包括以下三类: 极性生物质基绿色溶剂、氢键供体-受体对溶剂和其他绿色溶剂体系.

2.1 极性生物质基绿色溶剂

随着对溶剂可持续性和环境兼容性的重视, 生物质基溶剂因其来源于可再生生物质, 且具有低毒、可生物降解等优点被认为是传统有机溶剂的新一代替代品^[18]. 经过多年的发展, 已有多种生物质基溶剂用于有机合成中, 如甘油、D-柠檬烯、2-甲基四氢呋喃、葡萄糖酸水溶液、乳酸乙酯及乳酸等^[19]. 因为生物质基溶剂大多依然属于有机溶剂, 其只能替代与其性质相似的部分传统有机溶剂. 质子型溶剂生物乙醇与甘油、2-甲基四氢呋喃等均是中等极性的溶剂^[6], 并不能替代不绿色极性非质子溶剂.

为了以生物质基溶剂替代传统极性非质子溶剂, 研究人员开发了一些新型生物质基绿色溶剂, 如 γ -戊内酯(GVL)^[7]、Cyrene^[6]等. GVL来源于木质纤维素^[7], 其在过渡金属催化的偶联反应及C-H活化反应中有望替代DMF、DMAc以及NMP溶剂^[20,21]. 研究发现, 使用GVL作溶剂在一定程度上能够防止多相催化剂的金属流失, 并可提高催化剂回收性能^[22]. Clark等^[6]开发了强极性生物质基溶剂Cyrene, 其在杂原子烷基化、酰胺合成等反应中表现出对DMF、NMP的优良替代性^[18]. 该类溶剂已经受到学界和产业界的广泛关

注^[23,24], 其制备路线如图1所示. 首先, 纤维素催化热解得到左旋葡萄糖酮前驱体, 后者加氢即可得到Cyrene. 随着Cyrene作为溶剂和生物质基平台化合物需求的扩大, 这一工艺有望在近期实现商业化生产.

2.2 氢键给体与氢键受体溶剂对

极性非质子溶剂之所以被广泛用于活性药物成分(API)研发过程(包括增溶、结晶和反应等)主要因为其较低的Kamlet-Taft (KT)酸度($\alpha \approx 0$)、较高的碱度($\beta > 0.6$)及较大的极性($\pi^* > 0.6$). 这些特性允许其与API形成较强的相互作用. 因此, 在药物研发中, 极性非质子溶剂往往是其他单组分溶剂所不能替代的^[8]. 尽管N-乙基-2-吡咯烷酮、N-丁基-2-吡咯烷酮、2-甲基四氢呋喃等溶剂有毒, 但是依然被广泛使用.

由氢键供体(HBD)-受体(HBA)对混合组成的溶剂可以得到合适的KT参数, 从而为不绿色极性非质子溶剂的替代提供了新的选择^[10]. 环酮-醇组成的氢键给-受体对溶剂原料成本低、制备过程简单, 且可满足在无水条件下使用的需求, 具有较高的应用价值^[9]. 由于该类溶剂具备合适的KT参数, 如较高的偶极性/极化率($\pi^* \approx 0.78$)、中等碱度($\beta \approx 0.54$)及较低的酸度($\alpha \approx 0$), 加之其原料大多为环境无害的成分, 以环戊酮、环己酮作为氢键受体与甲醇、乙醇等氢键供体组成的HBD-HBA对溶剂可以用于替换传统不绿色极性非质子溶剂^[8,9].

2.3 其他绿色溶剂

除了上述选择, 还有一些环境友好的溶剂可用于替代某些不绿色极性非质子溶剂, 如碳酸丙烯酯(PC)、PolarClean、环丁酮及其衍生物等. 碳酸丙烯酯是一种低毒、无腐蚀性、可生物降解的无色液体^[25].

图1 生物质溶剂Cyrene的制备路线^[6] (网络版彩图)

Figure 1 Scheme for the production of Cyrene from biomass ^[6] (color online).

PC主要通过环氧丙烷与二氧化碳的环加成反应合成, 得益于其安全、环保、廉价易得的特点, PC已被广泛用于萃取、电化学、制药等行业中。作为一种新型极性非质子溶剂, PC还被用于Sonogashira、Heck、不对称氢化、不对称羟醛反应、氰醇的不对称合成、杂环化合物(如双咪唑和四氢喹啉)的合成、炔烃的加氢酰化等反应中^[25]。胡长文、於兵等^[26]以磷钼酸为催化剂、PC为溶剂, 以较高的收率实现了末端炔烃(腈)与二级芳香醇之间的取代反应, 高选择性地得到 β -芳基乙基酮(酰胺)类化合物。

PolarClean的主要成分是2-甲基-5-(二甲基氨基)-5-氧戊酸甲酯及其二胺衍生物, 其前驱体是1,3-丁二烯制备Nylon-66过程的副产物——乙烯基戊二腈^[27]。研究发现, PolarClean没有致癌性、遗传毒性、致突变性, 并可生物降解。因此, PolarClean具有替代DMF、NMP等传统极性非质子溶剂的潜力^[12,28]。以PolarClean作为溶剂与过渡金属催化剂结合, 可构建多个绿色的杂环化合物合成体系^[23,28]。目前, PolarClean已经在Solvay公司实现吨级量产, 这为其后续应用提供了强有力的支持^[12]。

环丁砜及其衍生物3-环丁烯砜不但具有NMP、DMSO、DMF、DMAc等相似的极性, 而且没有生殖毒性, 且其皮肤渗透性极低。该类化合物被认为是替换常规不绿色极性非质子溶剂的理想选择^[11,29]。尤其在极性反应体系中, 环丁砜可通过稳定碳正离子中间体、增加阴离子亲核性等特质促进极性反应顺利、高效地进行。因此, 环丁砜不仅被用作氧化、硝化、重排、腈酰化和缩合反应的反应介质, 还可用于卤代烃的亲核取代合成氟代芳烃等反应^[11,29-31]。

3 基于催化剂设计的溶剂替换

以某一新型绿色溶剂替代传统不绿色极性非质子溶剂的策略虽然简单, 但是由于可供选择的绿色溶剂种类有限, 而有机转化反应种类多、需求多样, 很难用某一类或者某几类绿色溶剂实现不绿色极性非质子溶剂的“任务专一性”替代。大多数有机反应都需要借助催化剂的促进作用才能顺利进行。而催化剂的活性、选择性又与其所处的环境密切相关。鉴于催化剂活性与反应介质之间的特殊关系, 通过催化剂的合理设计与修饰, 如对催化剂进行偶极化处理, 有望将依

赖不绿色极性非质子溶剂的反应在某一绿色溶剂中进行, 从而避免不绿色极性非质子溶剂的使用。目前, 借助该策略开发的催化剂包括以下三类: (1) 节溶剂型功能化离子液体; (2) 偶极性片段修饰的固体酸催化剂; (3) 具有表面活性功能的催化剂。

3.1 节溶剂型功能化B酸离子液体

离子液体具有结构可调、可设计的特点。其可作为催化剂, 也可作为溶剂用于某一反应中。针对硝基甲烷有毒、易爆的缺点, 本课题组^[32]设计了一类兼具催化剂与溶剂功能的硝基功能化咪唑盐离子液体**1**, 在醇的硅烷化、取代二氢吡喃亲电开环、端炔的氧化偶联等反应中实现了硝基甲烷、硝基苯类不绿色极性非质子溶剂的“任务专一性”替代。针对酸催化反应往往涉及碳正离子生成、需要使用强偶极性溶剂的特点, 我们对离子液体进行“量体裁衣”式的设计。通过引入砜基片段、最小化离子液体其他结构单元的体积, 赋予离子液体以强偶极性, 进而成功发展了一系列节溶剂型酸性离子液体(图2)。该催化剂可在无溶剂条件下于反应体系中构建偶极性异质相, 在不使用乙腈、硝基甲烷等极性非质子溶剂的前提下高效地实现了苯醇与苯乙炔之间的Friedel-Crafts烷基化、苯乙酮三环化、2-烷基咪唑与芳基甲基酮的缩合制备乙烯基咪唑、咪唑与环状酮的还原烷基化等反应^[32-34]。上述催化体系均避免了不绿色极性非质子溶剂的使用。与传统的Forbes离子液体相比, 虽然离子液体**2**的酸性并未增加, 但是因为催化剂酸中心与偶极性砜基同处于一相, 便于碳正离子的生成与稳定化, 进而确保了离子液体的高活性。为了解决反应过程中的传热、物料分散等问题, 本课题组随后发展了一种含有二烷基咪唑片段的砜基酸性离子液体**3**。该离子液体允许以绿色的乙酸丁酯为溶剂, 通过构建两相体系实现了乙腈、硝基甲烷等极性非质子溶剂的替换^[34]。

3.2 偶极性片段修饰固体酸催化剂

与均相催化剂相似, 固体催化剂的性能也与反应环境密切相关。因此, 在固体催化剂的设计中也可以借鉴均相催化反应中观察到的溶剂效应, 对催化剂进行必要的修饰, 以期获得性能的改进和提升。5-羟甲基糠醛(HMF)是一种果糖在酸催化剂催化水解下而得到的生物质平台分子。果糖到HMF的转化反应在

DMSO、NMP等强偶极性溶剂中具有较高的产率, 这说明该反应对溶剂具有较强的依赖性. 基于此, 肖丰收等^[14]设计了含有偶极性片段(离子液体)的固体酸催化剂, 该催化剂在四氢呋喃(THF)介质中能够高效催化果糖转化成HMF, 经过多次循环使用后依然具有较高的活性. 这种策略不但实现了偶极性溶剂DMSO的替代, 而且因为THF沸点较低, 简化了HMF的分离、纯化过程. 该催化剂制备过程分为以下三步: (1) 对离子液体片段进行乙烯基官能化, 具体如图3所示, 得到聚合物单体; (2) 在DMF溶剂中进行聚合, 得到含有离子液体片段的多孔聚合物; (3) 将多孔聚合物与对苯乙烯磺酸钠共聚, 再经酸化处理得到目标催化剂. 实验表明, 该复合材料的催化性能明显优于直接将酸性官能团嫁接于常规固体载体表面的传统催化剂, 且优于多种市售强酸均相催化剂, 果糖转化率及HMF选择性均达到99%以上. 同时, 在相同的酸密度下, 增加离子液体与酸性位的摩尔比能够显著提高催化剂的活性及HMF的选择性.

类似地, 美国南佛罗里达大学马胜前等^[16]将酸性中心嫁接在共价有机骨架材料(COF)多孔材料上, 再在COF孔道内原位合成了富含NMP溶剂片段的柔性线性聚合物(聚丙烯基吡咯烷酮, PVP), 进而构建了偶极性溶剂修饰的酸性COF材料. 该催化剂的制备路径如图4所示. PVP在COF孔道中可能提供了一个“伪溶剂”环境, 通过自身C=O与果糖羟基之间的氢键作用将反应物封装在具有催化活性位的微环境内. 该催化剂

图2 节溶剂型离子液体催化剂^[32-34] (网络版彩图)
Figure 2 Solvents-saving ionic liquid catalysts [32-34] (color online).

图3 溶剂片段功能化的苯乙烯基聚合物单体^[14] (网络版彩图)
Figure 3 Structures of vinyl-functionalized solvent moieties [14] (color online).

在THF溶剂中能够催化果糖高效水解为HMF, 进而避免了DMSO的使用.

3.3 具有表面活性功能的催化剂

加州大学的Lipshutz课题组^[1]长期开发水相催化体系以替代传统有机溶剂. 最近, 该课题组以两亲性的表面活性剂在油/水两相体系中构建的纳米胶束为纳米反应器, 克服了水相反应的物料传质与溶解问题, 使很多反应可以在水中进行, 具体如图5所示. 在由表面活性剂于水中自组装形成的纳米胶束反应体系中, 表面活性剂分子、催化剂、底物、产物、添加剂均处于稳定的流动、变迁状态, 而纳米胶束内部亲油端作为溶剂容纳有机物和催化剂保证了反应的顺利发生. 通过纳米胶束催化剂的设计, Lipshutz课题组成功开发了一系列温和条件下ppm级催化剂使用量催化的水相反应, 如Fe/Cu催化Click反应^[35]、Fe/Pd催化-NO₂还原反应^[36]、Pd催化Suzuki-Miyaura偶联等对偶极性溶剂依赖性较强的转化反应^[37]. 在上述反应中, 他们均没有使用不绿色的极性非质子溶剂. 在纳米胶束内部, 水介质对疏水性反应物的挤压在一定程度上提高了物料的相互作用, 创建了反应所需的强极性环境. 最近, Lipshutz还在表面活性剂分子片段中引入强偶极性的砷基片段. 这有望进一步强化胶束内部的极性, 拓展该

图4 酸性COF材料极性微环境修饰方法^[15] (网络版彩图)
Figure 4 The concept of modification of the local reaction environment of active sites on acid COFs [15] (color online).

图5 纳米胶束及其水相催化反应过程示意图^[1] (网络版彩图)
Figure 5 The process of nano-micelles and their catalytic reaction in aqueous solution [1] (color online).

体系的适用范围。

日本东京大学的Kobayashi课题组也发展了一系列表面活性剂结合的Brønsted酸催化体系^[38], 并为对水稳定的手性Lewis酸催化剂的设计与研究做出了突出贡献^[18,39-42]。最近, Kobayashi等^[17]创制了包含镍基Lewis酸-表面活性剂-手性配体-单壁碳纳米管四个关键组分形成的集成催化剂(图6)。四个催化组分彼此相互作用, 在水相中实现了醛肟与富电子烯烃的不对称1,4-共轭加成反应, 高选择性地得到手性硝酮类化合物^[18]。需要指出的是, 上述组装催化剂的性能不但明显优于仅由十二烷基磺酸镍构成的纳米胶束催化剂, 也优于传统有机溶剂体系。该催化剂设计理念不但为水相体系高立体选择性合成开辟了新思路, 也为不绿色极性非质子溶剂的替代提供了可能的发展方向。

4 总结与展望

传统不绿色极性非质子溶剂的替代策略主要包括借助某一新型绿色溶剂实现的“任务专一性”替代和借助催化剂合理设计实现的催化剂偶极化策略。对于使用新型绿色溶剂实现的直接策略而言, 生物质基绿色溶剂由于其可再生、可生物降解等优异特质, 是当前比较理想的选择之一。GVL、Cyrene等具有一定偶极性的生物质基溶剂已经商业化, 这为在精细化工、高端制药等行业的应用奠定了基础。HBD-HBA对溶剂在近年来也备受关注, 研究人员也在积极开发合适的方法以识别具有最佳性能的HBD-HBA对溶剂。总体而言, 以某一新型绿色溶剂直接替换不绿色极性非质子溶剂的策略虽然简单, 但受限于有限的溶剂选择, 这种策略依然无法满足有机反应的复杂性、多样化、多元化的现实需求。针对现有的绿色极性非质子溶剂, 人们的研究大多停留在某一个具体的案例收集阶段,

图6 Lewis酸-SWNT-集成催化剂的示意图^[17] (网络版彩图)

Figure 6 Schematic image of Lewis acid-SWNT- integrated catalysts [17] (color online).

在完成了对其可行性的证明之后, 学界尚未建立具有足够参考价值的数据库用以指导人们以最快的速度找到适宜的溶剂选择。

立足于催化剂合理设计的催化剂偶极化策略为不绿色极性非质子溶剂的替代提供了新的研究方向。实践证明, 无论是开发带有偶极性官能团的离子液体或者固体催化剂, 还是设计具有表面活性的功能催化剂, 研究者都成功开发出了新的催化体系用以替代不绿色的极性非质子溶剂。通过“量体裁衣”的催化剂设计, 根据目标模型反应的需求设计相应的催化剂, 不但可以拓展传统绿色溶剂的应用范围, 也为催化剂性能的提高找到了新的思路。因为固体催化剂具有容易分离、可循环使用、应用范围宽等特点, 对固体催化剂的偶极化修饰将在未来的一段时间内成为多相催化研究的重要方向之一。但是, 要顺利实现不绿色极性非质子溶剂的替代, 上述几种策略还远远不够。目前, 迫切需要集中力量开发更多思路新颖、效果明显且与现有方法互补的新策略。

参考文献

- 1 Lipshutz BH, Gallou F, Handa S. *ACS Sustain Chem Eng*, 2016, 4: 5838–5849
- 2 Kitano T, Masuda K, Xu P, Kobayashi S. *Chem Rev*, 2018, 118: 679–746
- 3 Prat D, Hayler J, Wells A. *Green Chem*, 2014, 16: 4546–4551
- 4 Henderson RK, Jiménez-González C, Constable DJC, Alston SR, Inglis GGA, Fisher G, Sherwood J, Binks SP, Curzons AD. *Green Chem*, 2011, 13: 854–862
- 5 Gu Y, Jérôme R. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 9550–9570
- 6 Sherwood J, De Bruyn M, Constantinou A, Moity L, McElroy CR, Farmer TJ, Duncan T, Raverty W, Hunt AJ, Clark JH. *Chem Commun*, 2014,

50: 9650–9652

- 7 Zhang Z. *ChemSusChem*, 2016, 9: 156–171
- 8 Duereh A, Sato Y, Smith Jr. RL, Inomata H. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 114–124
- 9 Duereh A, Guo H, Honma T, Hiraga Y, Sato Y, Lee Smith Jr. R, Inomata H. *Ind Eng Chem Res*, 2018, 57: 7331–7344
- 10 Duereh A, Smith Jr. RL. *J Supercritical Fluids*, 2018, 141: 182–197
- 11 Tilstam U. *Org Process Res Dev*, 2012, 16: 1273–1278
- 12 Cseri L, Szekely G. *Green Chem*, 2019, 21: 4178–4188
- 13 Taheri A, Lai B, Cheng C, Gu Y. *Green Chem*, 2015, 17: 812–816
- 14 Sun Q, Wang S, Aguila B, Meng X, Ma S, Xiao FS. *Nat Commun*, 2018, 3236: 3236–3243
- 15 Sun Q, Tang Y, Aguila B, Wang S, Xiao FS, Thallapally PK, Al-Enizi AM, Nafady A, Ma S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 8670–8675
- 16 Cortes-Clerget M, Akporji N, Zhou J, Gao F, Guo P, Parmentier M, Gallou F, Berthon JY, Lipshutz BH. *Nat Commun*, 2019, 10: 1
- 17 Kitano T, Xu P, Kobayashi S. *Science*, 2018, 362: 311–315
- 18 Bousfield TW, Pearce KPR, Nyamini SB, Angelis-Dimakos A, Camp JE. *Green Chem*, 2019, 21: 3675–3681
- 19 Yang J, Tan JN, Gu Y. *Green Chem*, 2012, 14: 3304–3317
- 20 Ferlin F, Santoro S, Ackermann L, Vaccaro L. *Green Chem*, 2017, 19: 2510–2514
- 21 Rasina D, Kahler-Quesada A, Ziarelli S, Warratz S, Cao H, Santoro S, Ackermann L, Vaccaro L. *Green Chem*, 2016, 18: 5025–5030
- 22 Luciani L, Goff E, Lanari D, Santoro S, Vaccaro L. *Green Chem*, 2018, 20: 183–187
- 23 Zhang J, White GB, Ryan MD, Hunt AJ, Katz MJ. *ACS Sustain Chem Eng*, 2016, 4: 7186–7192
- 24 Salavagione HJ, Sherwood J, De bruyn M, Budarin VL, Ellis GJ, Clark JH, Shuttleworth PS. *Green Chem*, 2017, 19: 2550–2560
- 25 Forero JSB, Muñoz JAH, Junior JJ, da Silva FM. *Curr Org Synth*, 2016, 13: 834–846
- 26 Yang GP, Zhang N, Ma NN, Yu B, Hu CW. *Adv Synth Catal*, 2017, 359: 926–932
- 27 Vaccaro L, Santoro S, Luciani L, Melone C, Ferlin F. *Chim Oggi*, 2019, 37: 60–63
- 28 Ferlin F, Luciani L, Viteritti O, Brunori F, Piermatti O, Santoro S, Vaccaro L. *Front Chem*, 2019, 6
- 29 Savelski M J, Slater C S, Wisniewski C M. *Int J Chem Eng Appl*, 2018, 9: 123–127
- 30 Mendes JP, Branco F, Abreu CMR, Mendonça PV, Serra AC, Popov AV, Guliashvili T, Coelho JFJ. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 858–861
- 31 Marus GA, Vyhmeister E, Pollet P, Donaldson ME, Llopis-Mestre V, Faltermeier S, Roesel R, Tribo M, Gelbaum L, Liotta CL, Eckert CA. *Ind Eng Chem Res*, 2011, 50: 23–27
- 32 Ren Y, Li M, Yang J, Peng J, Gu Y. *Adv Synth Catal*, 2011, 353: 3473–3484
- 33 Taheri A, Liu C, Lai B, Cheng C, Pan X, Gu Y. *Green Chem*, 2014, 16: 3715–3719
- 34 El-Harairy A, Yiliqi A, Yue M, Fan W, Popowycz F, Queneau Y, Li M, Gu Y. *ChemCatChem*, 2019, 11: 4403–4410
- 35 Adenot A, Landstrom EB, Gallou F, Lipshutz BH. *Green Chem*, 2017, 19: 2506–2509
- 36 Gabriel CM, Parmentier M, Riegert C, Lanz M, Handa S, Lipshutz BH, Gallou F. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 247–252
- 37 Takale BS, Thakore RR, Handa S, Gallou F, Reilly J, Lipshutz BH. *Chem Sci*, 2019, 10: 8825–8831
- 38 Shirakawa S, Kobayashi S. *Org Lett*, 2007, 9: 311–314
- 39 Kobayashi S, Xu P, Endo T, Ueno M, Kitano T. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 12763–12766
- 40 Kitano T, Kobayashi S. *Asian J Org Chem*, 2013, 2: 961–966
- 41 Kitano T, Zhu L, Liu C, Xu P, Kobayashi S. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 15422–15425
- 42 Miyamura H, Sonoyama A, Hayrapetyan D, Kobayashi S. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 10559–10563

Several alternative strategies for non-green polar aprotic solvents

Feng Gao, Minghao Li, Yanlong Gu^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

**Corresponding author (email: klgyt@hust.edu.cn)*

Abstract: Polar aprotic solvents are widely used in the organic synthesis and pharmaceutical research, while most of them are not green because their detrimental effects to human health and their hazards to natural environment cause lots of negative effects due to their mass production and consumption. Therefore, minimizing and avoiding the use of such solvents has become one of important facets of green chemistry. Until now, substantial efforts have been devoted and lots of researches have been reported in response to this problem. In the context, this review summarizes the methods and strategies for replacing non-green polar aprotic solvents, which mainly includes the direct replacement with new green alternatives and the utilization of polarized catalysts for avoiding the use of conventional polar aprotic solvents. Besides, their strengths and weaknesses were analyzed for both of the two strategies. Compared with the direct replacement strategy, the design of polarized catalysts not only expands the choice of green solvents, but also provides new possibilities for the design and preparation of multifunctional catalysts, suggesting a promising prospect in substitution strategies for non-green polar aprotic solvents.

Keywords: polar aprotic solvents, organic reactions, new green solvents, polarized catalysts, microenvironment of active centers

doi: [10.1360/SSC-2019-0131](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0131)