



Universitetet
i Stavanger

DET TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE FAKULTET

BACHELOROPPGAVE

Studieprogram/spesialisering:

Lektorutdanning for trinn 8-13
Fordypning realfag (Kjemi og matematikk)

Høstsemesteret, 2020

Åpen

Forfatter: Håkon Olsen Bru

Fagansvarlig: Eli Drange Vee

Veileder: Kåre Bredeli Jørgensen

Tittel på bacheloroppgaven: Metoder for å vurdere «grønnhet» og bærekraft til kjemiske prosesser

Engelsk tittel: Methods to evaluate “greenness” and sustainability of chemical processes

Studiepoeng: 10

Emneord:

Bærekraftig kjemi, grønn kjemi,
beregningsmetoder for bærekraft, grønne
løsemidler, sildenafil

Sidetall: 38

+ vedlegg: 3

Stavanger, 15. Desember 2020

Forside for bacheloroppgaven Det Teknisk-naturvitenskapelige fakultet

Forord

Min litteraturoppgave innenfor lektorstudiet har vært kjekk å skrive ettersom temaet til oppgaven inkluderer både kjemi og matematikk, som er de emnene jeg studerer. Stor takk til Kåre Bredeli Jørgensen for god hjelp og nyttige råd. Oppgaven har vært under en periode samtidig som pandemien Covid-19 har foregått. Møter har foregått elektronisk, men de har vært kjekke og interessante.

Sammendrag

Formålet med denne oppgaven er å bevisstgjøre leseren om målemetoder av grønn kjemi samt deres viktighet for videre arbeid med grønn og bærekraftig kjemi. Oppgaven tar først for seg de mest relevante beregningsmetodene en har i dag og etterpå bruken av dem med innsyn på sammenhenger mellom dem. Noen av metodene har vist seg å være mer brukt enn andre og reaksjonens masseutnyttelsesgrad (RME) er kjent som den beste, men også mest omfattende målemetoden innenfor masseberegningsmetoder. Korrekt bruk av grønne løsemidler er av stor betydning for grønn kjemi og dermed også for resultatene av verdiene til målemetodene. Derfor inneholder oppgaven også litt om grønn bruk av løsemidler. Til slutt tas det for et konkret eksempel der forbedring av syntetiseringen av sildenafil (Viagra) har blitt mer bærekraftig. Eksempelet illustrerer hvordan noen beregningsmetoder sine verdier viser den økede bærekraften rundt produksjonen av legemiddelet.

INNHold

1	Innledning.....	6
2	Beregningsmetoder.....	9
2.1	Prosentvis utbytte (ϵ).....	10
2.2	E-faktor.....	12
2.3	Atomøkonomi (AE).....	13
2.4	Karbonutnyttelsesgrad (CE).....	14
2.5	E-faktor basert på molekylvekt (E_{MW}).....	14
2.6	Reelt masseutbytte (EMY).....	15
2.7	Miljøkvotient (EQ).....	15
2.8	Masseintensitet (MI).....	16
2.9	Materialgjenningsparameter (MRP).....	17
2.10	Reaksjonens masseutnyttelsesgrad (RME).....	18
2.11	Andre beregningsmetoder for grønnet.....	19
3	Bruk av målemetoder.....	21
3.1	Klassifisering av målemetoder.....	22
3.2	Radar-diagram for representasjon av RME.....	24
3.3	Det gylne snitt i beregningsmetoder.....	27
4	Grønn bruk av løsemidler.....	29
5	Eksempel på bruk av målemetoder for å vise grad av bærekraftig kjemi: Sildenafil (Viagra).....	31
5.1	Mindre bruk av løsemidler.....	32
5.2	Overgang til grønnere løsemidler.....	32
5.3	Avfallsstoffer.....	33
6	Konklusjon.....	34
7	Litteratur.....	35
8	Vedlegg.....	39
A.	Sammenligning av målemetoder for forskjellige kjemiske reaksjoner.....	39
B.	The EcoScale tabell med poengoversikt.....	40
C.	Kombinert guide for rangering av løsemidler.....	41

Akronymer og forkortelser

Ref.	Referansenummer
ε	Prosentvis møte
E-factor	E-faktor
AE	Atomøkonomi
CE	Karbonutnyttelsesgrad
E_{MW}	E-faktor basert på molvekt
EMY	Reelt masseutbytte
AAE	Reel atomøkonomi
EQ	Miljøkvotient
MI	Prosessens masseintensitet
MRP	Materialgjenvinningsparameter
RME	Reaksjonens masseutnyttelsesgrad
SF	Støkiometrisk faktor

1 INNLEDNING

Kjemi er relativt ny vitenskap sammenlignet med andre grener innenfor vitenskapen. Starten av den moderne kjemien vi kjenner i dag kan grovt sies begynte på slutten av 1700 tallet. På denne tiden fantes ikke periodesystemet en har i dag, og mye av kjemien gikk ut på å systematisere kjemiens grunnstoffer samt undersøke stoffers egenskaper og reaksjoner. Det er først de siste tiårene arbeidet rundt grønn og bærekraftig kjemi har begynt.

Innenfor organisk kjemi er et av arbeidsområdene syntese av nye organiske stoffer, men også forbedre og effektivisere synteser som allerede finnes. «Fremdriften i organisk kjemi ble før målt i økonomiske fordeler og nytte. I dag må oppdagelse samt produksjonen av nye organiske stoffer både være økonomisk vinnende og samtidig være miljømessig akseptabel.»¹

En ting å ha i bakhodet er at det kan være mye mer interessant for folk flest å høre om et nytt molekyl som for første gang er blitt syntetisert enn at en ny syntese er oppdaget for et molekyl som det har vært mulig å syntesere fra før. Dette kan gjøre at å optimalisere og bedre synteser kan være mindre motiverende. Siden grønn kjemi ble et tema og fikk fokus i forskningen har forskere tenkt grønnere og prøvd å oppdage mer bærekraftige måter å produsere kjemiske stoffer på. Men det er først nå i de siste årene at forskningsverdenen har begynt å virkelig bruke målemetoder på kjemien. Uten bruk av gode målemetoder blir spørsmål som «hvor grønn er egentlig en syntese i forhold til en annen?» vanskelig å svare godt på.

Innenfor grønn og bærekraftig kjemi er det to navn som stadig dukker opp i artikler og tidsskrifter og som er de mest kjente innenfor området. Navnene på disse er Paul T. Anastas og John Charles Warner. Disse to ga ut en bok i 1998 med navnet Green Chemistry: Theory and Practice.² Siden da er denne publikasjonen referert i de fleste artikler eller initiativer rundt grønn kjemi.³ I flere bøker, tidsskrifter og artikler er det klart at det var deres arbeid som fikk «ballen til å rulle» innenfor grønn kjemi. I boken ble det presentert 12 prinsipper som legger til grunn hvordan kjemi utføres grønnere. Prinsippene er oversatt og satt opp i tabell 1.1 nedenfor. En kan diskutere om noen av disse er viktigere enn andre, og sammenhenger mellom flere av dem.

Tabell 1.1: ^a De tolv prinsippene for grønn kjemi med koder fra Anastas og Warner.

Kode	Grønn kjemi prinsipp
P1	Forebygging
P2	Atomøkonomi
P3	Mindre farlige kjemiske synteser
P4	Design tryggere kjemikalier
P5	Tryggere løsemidler og hjelpestoffer
P6	Design for energieffektivitet
P7	Bruk av fornybare råvarer
P8	Mindre bruk av beskyttelsesgrupper
P9	Katalyse
P10	Designet for nedbrytning
P11	Sanntidsanalyse for forebygging av forurensning
P12	Tryggere kjemi for ulykkesforebygging

a) Oversatt og hentet fra Anastas og Warner².

P7 kan på noen måter bli sett på som en viktigere prinsipp enn noen av de andre. Den tyske kjemiindustriforeningen (Verband der Chemischen Industrie e.V) hadde blant annet følgende med i deres posisjonsdokument: «Bruk av fornybare råvarer bidrar bare til en bærekraftig utvikling der det er fordelaktig også fra økologiske og sosiale aspekter - utover teknisk og økonomisk gjennomførbarehet.»⁴ Altså er bruk av kjemikalier utvunnet fra fornybare råvarer av større viktighet enn tekniske og økonomiske aspekter. Litt satt på spissen kan en for eksempel si at om en har to forskjellige synteser å velge i for produksjon av et produkt, vil den syntesen som bruker kjemikalier utvunnet fra fornybare råvarer være mer grønn enn en syntese som bruker kjemikalier utvunnet fra petroleumbaserte råvarer. Og dette vil gjelde selv om den syntesen som bruker fornybare råvarer er vanskeligere å utføre fra et teknisk og økonomisk synspunkt enn den syntesen som bruker petroleumbaserte råvarer. Fornybare råvarer eller ressurser er et begrep som i dag blir brukt

bredt, men en definisjonen fra Olerud er som følgende: «Fornybare ressurser er betegnelsen på naturressurser som dannes på nytt i naturen og som kan brukes uten å bli brukt opp, så lenge produksjonsgrunnlaget blir holdt ved like». ⁵

Den eneste fornybare kilden til karbon er biomasse fra planter, men den kjemiske komposisjonen til biomasse inneholder mer oksygen enn olje. Dette er grunnen til at nye kjemiske reaksjoner (fremgangsmåter) må bli utviklet for å effektivt kunne bruke biomasse til å lage nyttbare stoffer fra biomasse. ⁶

Bærekraft-uttrykket er blitt misbrukt mye siste tiden, og resultatet er utvanning av begrepets innhold. ⁷ En god definisjon på begrepet kan være følgende: «Bærekraft betyr å møte kravene generasjonen i dag har uten å ødelegge for kravene for framtidige generasjoner.» ⁸ Altfor enkelt kan en si at for å få bærekraftig kjemi bør kjemikere alltid bruke fornybare råvarer om disse kan erstatte råvarer som ikke er fornybare. Problemet er at i virkeligheten er bruken av fornybare råvarer eller ressurser mye mer komplekst. Dunn, Wells og Williams ⁹ påpeker at for å produsere fornybare materialer trengs det mye energi og ressurser. Men hva om denne energien og disse ressursene ikke er fornybare? Eller hva om organisk materiale som blir brukt til å produsere kjemikalier tar jordbruksareal bort fra matproduksjon? I dag er mye skog verden rundt blitt hogd ned for å drive jordbruk ¹⁰ som har med seg flere negative konsekvenser, deriblant negativ påvirkning på økosystemet. ¹¹ En bør være kritisk til at store mengder arealer blir brukt til å produsere fornybare materialer som biomasse, om det ikke gjøres på en bærekraftig måte. ¹² Dette er grunnen til at Dunn, Wells og Williams mener det er nødvendig at vurdering av bruk av fornybare råvarer må ses på i livssyklusperspektiv.

2 BEREGNINGSMETODER

Det finnes flere ulike beregningsmetoder en kan bruke når en skal måle grønnhet til en syntese. Per 2012 var det det mindre enn 10 publikasjoner som brukte beregningsmetoder for å måle grønnheten til nye reaksjoner og synteseplaner.¹³ Dette viser at bruk av metoder for vurdere grønnheten til kjemiske prosesser enda er relativt nytt i fagområdet, og at forskere og institutter har en lang vei å gå.

Et viktig poeng når det kommer til vurdering av grønnhet og bærekraft i kjemi, er at masse eller materielle beregninger alene ikke er gode nok til å måle grønnheten og bærekraft i kjemi. En må også ha beregninger som måler miljøpåvirkning av avfall og økonomisk levedyktighet til produkter og prosesser som for eksempel livssyklusvurdering.¹⁴ Dette er en av grunnene til at «måling» av grønnhet i kjemiske reaksjoner eller synteser er en mer kompleks oppgave enn tidligere antatt. Denne oppgaven vil hovedsakelig inneholde metoder innenfor masseintensitet (materialeeffektivitet). Men for å virkelig vite hvor grønne synteser eller kjemiske reaksjoner er, må de bli sett på i et større perspektiv (hele prosessen) ved bruk av for eksempel målemetoder som Ecoinnovation compass¹⁵, livssyklusanalyse¹⁶ osv.

I de neste avsnittene vil flere målemetoder bli omtalt. Det er metodene fra Calvo-Flores sitt tidsskift¹⁷ side 907 sammen med noen andre som er grunnlaget for de valgte metodene. Det vil bli gitt generell informasjon og formel samt bruk av hver metode. Tabell 2.1 viser oversikt over de fleste metodene som vil bli omtalt.

Tabell 2.1: Oversikt over målemetoder og faktorer for måling av grønnhet i kjemi.

Navn på norsk	Forkortelse	Navn på engelsk
Prosentvis utbytte _a	ϵ	Reaction yield _b
E-faktor	E-factor	Environmental factor _c
Atomøkonomi	AE	Atom economy _d
Karbonutnyttelsesgrad	CE	Carbon efficiency
E-faktor basert på molvekt	E_{MW}	E-factor based on molecular weight
Reelt masseutbytte	EMY	Effective mass yield
Miljøkvotient	EQ	Environmental quotient
Masseintensitet eller prosessens masseintensitet	MI	Mass intensity, or process mass intensity
Materialgjenvinningsparameter	MRP	Material recovery parameter
Reaksjonens masseutnyttelsesgrad	RME	Reaction mass efficiency _e

a) Blir også kalt prosentutbytte.

b) Blir også kalt yield.

c) Kan også bli kalt E-factor based on mass eller Sheldon environmental impact factor.

d) Blir også kalt atom efficiency.

e) Kan også bli kalt mass index og balance yield.

2.1 PROSENTVIS UTBYTTE (ϵ)

Prosentvis utbytte (ϵ) har tradisjonelt sett vært den eneste matematiske parameteren brukt i synteser og kjemiske reaksjoner. ϵ kan kun bestemmes med data innhentet etter at en kjemisk reaksjon eller syntese er utført i tillegg til teoretiske utregninger, og må ikke forveksles med teoretisk utbytte.

Prosentvis utbytte regnes på følgende metode:

$$\text{Prosentvis utbytte} = \frac{\text{Faktisk masse av produkt}}{\text{Teoretisk masse av produkt}} \times 100\% \quad (\text{f.1})$$

ϵ for alle reaksjoner vil alltid ha en verdi mellom 0 og 1, og kan også omtales i prosent som i f.1 ovenfor viser. Teoretisk masse av produkt er verdien en får fra teoretiske beregninger av en reaksjon. Faktisk masse av produkt er fysisk målt masse av produkt etter utført kjemisk reaksjon eller syntese. Ved lineær

reaksjonsrekkefølge med n reaksjoner multipliseres ϵ fra hver enkel reaksjon med hverandre, og en får følgende formel:¹⁷

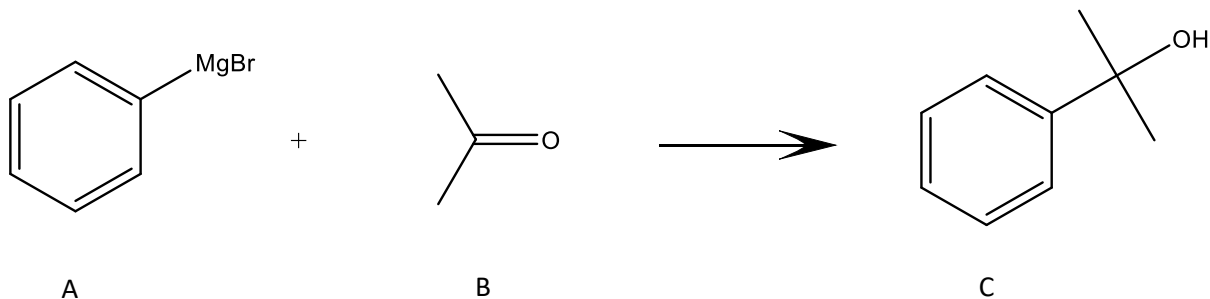
$$\epsilon_{\text{global}} = \epsilon_1 * \epsilon_2 * \epsilon_3 * \dots * \epsilon_n \quad (\text{f.2})$$

Selv om ϵ er en av de eldre målemetodene og den mest omdiskuterte er ikke ϵ god nok til å få virksomheter til å bli mer bærekraftige, men den er fremdeles en utmerket målemetode for produkter med høy verdi som for eksempel farmasøytiske produkter.¹⁸

Eksempel på bruk av prosentvis utbytte: Grignard reaksjon.

En meget viktig reaksjon for syntese i organisk kjemi er Grignards reaksjon, oppkalt etter Victor Grignard. Reaksjonen ble oppdaget i 1905 og fikk Nobelprisen i 1912.¹⁹

5,00g av reagens A, som også er begrensete reaktant reagerer til å danne 2,65g av produkt C.



Figur 2.1: Grignard reaksjon.

Teoretisk utbytte:

Molar masse til A: 181,31 g/mol. Molar masse til C: 136,19 g/mol.

mol A = 5 g / 181,31 g/mol = 0,0276 mol.

Teoretisk stoffmengde produkt C = stoffmengde reagens A = 0,0276 mol.

Teoretisk masse av produkt C = 0,0276 mol * 136,19 g/mol = 3,755g.

Faktisk utbytte av produkt C = 2,65 g.

$$\text{f.1: Prosentvis utbytte} = \frac{2,65\text{g}}{3,755\text{g}} * 100 = \underline{70,6\%}.$$

I vedlegg A er det oppgitt at Grignard har prosent-utbytte på 71%. Og dette eksempelet her viser at en har kommet ganske nær dette.

2.2 E-FAKTOR

E-faktor regnes ut slik med følgende formel:²⁰

$$\text{E-faktor} = \frac{\text{Total masse avfall}}{\text{Total masse produkt}} \quad (\text{f.3})$$

E-faktoren viser kun hvor mye avfallsstoff en har per produsert enhet produkt. E-faktoren er et nyttig verktøy for rask evaluering av prosesser basert på hvor mye avfallsstoff som blir laget.²¹ Fra formelen ser en at desto høyere masseenheter avfall en har per produserte masseenheter produkt, jo høyere blir E-faktoren. Produksjon av avfall er uønsket og dermed blir høyere E-faktorer sett på som mindre grønt (miljøvennlig) samtidig som lavere E-faktor blir sett på som mer grønt.

Metoden ble utviklet av R.A Sheldon på 90-tallet og introdusert i et tidsskrift.²² Opprinnelig mente ikke Sheldon at vann skulle være med i beregninger av E-faktor. Sheldon sier selv, «inkludering av vann kan lede til eksepjonell høy E-faktor og kan gjøre meningsfulle sammenligner av prosesser vanskeligere.»²³

Tabell 2.2: ^a Oversikt over forskjell på produktmengde og E-faktor for forskjellige skalaer av kjemiindustri

Bransjesegment	Produktmengde per år i (tonn)	E= kg avfallsstoff/kg produkt
Oljeraffinering	10 ⁶ - 10 ⁸	< 0,1
Bulkkjemikalieindustri	10 ⁴ - 10 ⁶	< 1-5
Finkjemikalieindustri	10 ² - 10 ⁴	5-50
Farmasøytisk industri	10 - 10 ³	25 → 100

a) Hentet og oversatt fra R.A Sheldon²⁴

Tabell 2.2 viser typiske e-faktorer for forskjellige kjemiindustrier.²⁵ En kan se at i de mest ekstreme tilfellene så kan legemiddelindustrien ha E-faktor verdier på hundre ganger så stor som kjemikalier produsert i stor skala.

2.3 ATOMØKONOMI (AE)

Formelen for atomøkonomi (f.4) er meget velkjent og finnes i flere bøker og publikasjoner. Et anerkjent tidsskrift fra Barry M. Trost publisert for nesten 30 år siden viser tenking rundt målemetoden fra 1991 og er starten av dens bruk.²⁶ Han definerte metoden til å regne ut hvor mange atomer fra startmaterialene som er blitt innebygd i produktene i kjemiske reaksjoner. Formelen til atomøkonomi for reaksjoner er som følgende:²⁷

$$AE = \frac{M_w(\text{Produkt})}{\sum M_w(\text{Reaktanter})} \quad (\text{f.4})$$

M_w eller MW står her for molekylmasse (molecular weight). Formelen for atomøkonomi gir verdier mellom 0 og 1 og kan også oppgis som prosent. En AE på 1 viser at alle atomer fra reaktanter kommer med i produkt som er det «grønneste» en reaksjon kan være, og verdier nær 0 blir sett på som dårlige kjemiske reaksjoner. f.4 kan kun brukes for reaksjoner med ett trinn. Ved synteser bestående av flere trinn må mer komplekse formler brukes for å beregne AE. AE må ikke forveksles med prosentvis utbytte selv om begge målemetodene gir verdier mellom 0 og 1.

AE alene blir ikke sett på som særlig nyttig i dag, men den kan være ok i kombinasjon med andre målemetoder eller som konsept.¹⁸ Den mest relevante og nyttbare bruken av AE kan ses i figur 3.2 (side 23) der en ser at AE henger sammen med de såkalte kjernemålemetodene. (Kjernemålemetodene blir omtalt i Kap. 3.1, side 22) Grunnen til at noen vil si at AE er lite nyttig alene er fordi den ikke tar løsemidler, katalysator, bruk av salter, og reagenser brukt i overskudd i betraktning. AE er også en verdi brukt i radar-diagram for representasjon av RME. Radar-diagram for RME blir omtalt i kapittel 3.2. (Side 24)

I tillegg til vanlig AE finnes en egen forbedret versjon kalt reell atomøkonomi (AAE). Vanlig atomøkonomi (AE) tar ikke hensyn til ϵ som en ser i f.4, men det gjør AAE. Den reelle atomøkonomien for en kjemisk reaksjon er gitt av følgende formel:²⁸

$$AAE = \epsilon * AE \quad (\text{f.5})$$

2.4 KARBONUTNYTTESGRAD (CE)

Karbonutnyttelsesgrad (CE) er en målemetode som ligner på AE. Formelen og metoden er utviklet av et britisk farmasøytisk selskap kalt GlaxoSmithKline.¹⁷ Målemetoden er ikke særlig mye brukt, men den er enkel å forstå, som er en fordel i seg selv. CE vil ha verdier mellom 0 og 1 og kan også oppgis i prosent. Formel 6¹⁷ nedenfor brukes for å beregne CE for en kjemisk reaksjon av type $A + B \rightarrow C$

$$CE = \frac{\text{Mengde karbon i produkt}}{\text{Total mengde karbon i reaktanter}} \times 100 \quad (\text{f.6})$$

For en kjemisk reaksjon av typen: $A + B \rightarrow \text{Produkt} + \text{Biprodukt}$ må formel 7¹⁸ brukes for å regne ut CE i prosent:

$$CE = \frac{\text{ant. mol produkt} * \text{ant. karbon i produkt} * 100}{(\text{mol av A} * \text{ant.karbon i A}) + (\text{mol av B} * \text{ant.karbon i B})} \quad (\text{f.7})$$

2.5 E-FAKTOR BASERT PÅ MOLEKYLVEKT (E_{MW})

E-faktor basert på molekylvekt (E_{MW}) ble definert av John Andraos og er en modifisert målemetode fra Sheldon sin eldre E-faktor.¹⁷ Formelen for E_{MW} er som følgende:²⁹

$$E_{MW} = \frac{q}{p} \quad (\text{f.8})$$

I formelen er q molar masse til avfallsstoffer og p er molar masse til produkt.

Beregningsmetoden E_{MW} er en av kjernemålemetodene.

Desto lavere verdi for E_{MW} for en reaksjon, desto grønnere er den. Og naturligvis blir det motsatt med at desto høyere E_{MW} verdi, desto mindre grønn blir den sett på som.

E_{MW} har en sammenknytning til AE som en ser i formel 9:²⁷

$$AE = \frac{1}{1+E_{MW}} \quad (\text{f.9})$$

2.6 REELT MASSEUTBYTTE (EMY)

Reelt masseutbytte (EMY) ble først publisert i 1999.³⁰ I tidsskriftet ble metoden introdusert som en løsning på at verken AE eller ϵ ga nøyaktig overblikk for hele prosesser med tanke på total mengde avfallsstoffer produsert. Formelen for EMY er som følgende:¹⁷

$$EMY = \frac{\text{masse av produkt}}{\text{masse av giftige reagenser}} \quad (\text{f.10})$$

EMY kan også oppgis som prosent.¹⁷

Masse av giftige reagenser (mass of hazardous reagents) verdien blir også kalt ikke-godartede reagenser (mass of non-benign reagents).¹⁸ Verdien er en sum av alle bi-produkter, reagenser, løsemidler osv. som har kjente miljøkonsekvenser. EMY er en subjektiv målemetode¹⁷ ettersom det er kjemikeren selv som velger hvilke stoffer som blir kategorisert som stoffer med negativ miljøbelastning/giftige/ikke godartede osv. Dermed kan det være nyttig å bruke standard tabeller eller kategorier for å velge hvilke stoffer som blir sett på som ikke godartede og ha dette med i eventuelle publikasjoner slik at lesere blir oppmerksom på dette. Med mindre eller frem til vi har skalaer for giftighet av alle stoffer for både mennesker og miljø tilgjengelig for alle kjemikere, er denne målemetoden vanskelig å bruke rutinemessig for de fleste syntetiske kjemiske operasjoner.¹⁸

EMY har likheter med E-faktor. I litteratur kan en finne steder der EMY blir navngitt som en faktisk eller skikkelig E-faktor. En mulig grunn til disse slangnavnene kan være fordi EMY sier noe om hvor mye en kan kaste i vask og i vanlig avfall etter arbeidet med reaksjonen eller syntesen, mens E-faktor sier bare hvor store mengder stoffer en har rundt arbeidet totalt uten å spesifisere mengdene som kan kastes i vask eller vanlig avfall eller mengdene stoffer som må behandles som farlig/spesial-avfall.

2.7 MILJØKVOTIENT (EQ)

Miljøkvotient (EQ) er en «forbedret» versjon av E-faktor. E-faktor ser kun på hvor mye avfallsstoff som produseres per produserte enhet produkt. EQ tar også i betraktning giftighet, resirkulerbart og andre faktorer rundt avfallet.¹⁷ Formel 11¹⁷ for beregning av EQ er følgende:

$$EQ = E\text{-faktor} * Q \quad (\text{f.11})$$

Q i formelen er en vilkårlig tildelt faktor-verdi basert på hvor uvennlig avfallsstoffet er med tanke på hvor lett en kan kvitte seg med det, resirkulere det osv. Tungmetaller får gjerne Q-verdi på 100 til 1000, mens NaCl får en verdi på 1.²⁴ Dermed blir det lett å se at desto høyere EQ, desto mindre grønn er reaksjonen eller syntesen med tanke på avfallsstoffer. Lavere EQ vil på andre siden bety at en reaksjon er mer grønn. Det kan til og med diskuteres om det finnes tilfeller der Q=0 der avfallsstoffet ikke utgjør noe som helst problem. Om en har to forskjellige synteser, der syntese A har en stor E-faktor og en liten EQ kan dette tyde på at syntesen produserer mye avfallsstoffer som er ufarlig. Samtidig kan en syntese B ha en liten E-faktor og en høy EQ som tyder på at syntesen har lite produserte avfallsstoffer, men at disse stoffene er meget giftige for mennesker og/eller miljø.

2.8 MASSEINTENSITET (MI)

Masseintensitet (MI) kan ha flere navn og forkortelser. På engelsk kan begrepet blant annet ha følgende navn: Mass intensity, Mass productivity, Mass efficiency og muligens enda flere.

MI kan forenklet sies å regnes ut med formel 12¹⁷:

$$MI = \frac{\text{Total masse i en total prosess eller prosess steg}}{\text{Masse av produkt}} \quad (\text{f.12})$$

«Total masse i en total prosess eller prosess steg» fra formelen til å beregne MI inkluderer blant annet reaktanter, løsemidler, katalysatorer osv. Løsemidler, bruk av vann og vaskemidler for å rengjøre utstyr er ting som det diskuteres rundt om skal tas med i f.12.⁹

Fra f.12 ser en at om masse fra prosessen er lik masse av produkt vil en få en MI lik 1. Dette er en såkalt «ideell» syntese, der absolutt hvert eneste atom rundt hele prosessen av syntesen blir produkt. Det blir alt for enkelt å si at desto høyere MI en reaksjon har desto dårligere er syntesen. Grunnen til dette er at en da ikke har tatt med i betraktning om for eksempel massene er miljøskadelige eller ikke.

MI kan være nyttig med tanke på at den er lett å tolke for folk uten bakgrunn i kjemi. Et eksempel på dette kan være forretningsfolk involvert i en bedrift som skal produsere et produkt som skal selges.²⁷ Sheldon, som utviklet målemetoden E-faktor har selv kritisert MI som målemetode når han skrev: «Den ideelle MI er 1, mens den ideelle E-faktoren er 0, noe som tydeligere gjenspeiler det endelige målet om null avfall.»³¹ Allikevel er MI valgt som nøkkelmålemetoden³² for legemiddelindustrien av The ACS GCI Pharmaceutical Roundtable.³³

2.9 MATERIALGJENVINNINGSPARAMETER (MRP)

Materialgjenvinningsparameter (MRP) tar materiale under og etter kjemiske reaksjoner med i betraktning. Materiale her vil si løsemidler, vaskemidler for ekstraksjoner, løsemiddel brukt ved kromatografi osv.²⁷ J. Andraos definerer MRP slik¹³

$$\text{MRP} = \frac{1}{1 + \frac{(c+s+\omega)(\text{AE})(\epsilon)}{(yMW_p)(\text{SF})}} \quad (\text{f.13})$$

I f.13 står c for katalysator, s står for løsemiddel og ω står for alle andre hjelpemidler. yMW_p står for masse av produkt. En annen notasjon brukt for masse av produkt er m_p som brukes av Lapkin og Constable.²⁷ SF står for støkiometrisk faktor som er omtalt i kap 2.11. (Side 19) Fra f.13 kan en se at MRP alltid vil ha en verdi mellom 1 og 0, der 1 vil gi den grønneste reaksjonen og desto nærmere verdien går mot 0 desto mindre grønn er reaksjonen. En «perfekt grønn og bærekraftig kjemisk reaksjon» bruker enten katalysator, løsemidler og andre hjelpematerialer som kan og blir resirkulert 100% eller så brukes de ikke i det hele tatt i reaksjonen.¹⁷ En slik reaksjon vil få en utregning for MRP seende slik ut:

$$\text{f.13: } \text{MRP} = \frac{1}{1 + \frac{(0)(\text{AE})(\epsilon)}{(yMW_p)(\text{SF})}} = \frac{1}{1+0} = 1$$

Altså vil MRP være 1 i en «perfekt grønn og bærekraftig kjemisk reaksjon» og gå nærmere 0 desto mindre av materialer som blir gjenvunnet (mindre grønt).

MRP er en av de 4 verdiene som blir brukt i radar-diagram for representasjon av RME og blir også brukt i det generelle uttrykket (f.14) for RME.

2.10 REAKSJONENS MASSEUTNYTTELSESGRAD (RME)

Reaksjonens masseutnyttelsesgrad (RME) er kanskje den mest komplekse beregningsmetoden av grønnet i kjemiske reaksjoner eller synteser innenfor masseberegninger. Men den blir også sett på som «kronjuvelen» av målemetoder innenfor kategorien beregninger knyttet til masseeffektivitet. RME er andel masse fra reagenser av massen til produkt. Hvilken formel en skal bruke for å beregne RME til en reaksjon varierer etter om reaksjonen bruker reaktanter i overskudd og om katalysator, løsemiddel og hjelpematerialer blir resirkulert eller ikke.

Formel 14 for beregning av RME gjelder for alle individuelle kjemiske reaksjoner, uavhengig av om en bruker reaktanter i overskudd og om materialer rundt reaksjonen blir kastet eller resirkulert i etterkant:²⁷

$$RME = (\varepsilon)(AE)\left(\frac{1}{SF}\right)(MRP) \quad (\text{f.14})$$

For flere formler der en ikke bruker reagenser i overskudd og resirkulerer materialer i kjemiske reaksjoner oppfordres leser følgende litteratur: Lapkin og Constable,²⁷ side 72. For å bruke f.14 må en ha en balansert ligning med alle produkter og biprodukter kjent og tilstedegjort.²⁷

To andre formler for RME som er mindre komplekse:¹⁸

$$RME = \left(\frac{\text{masse av produkt } C}{\text{masse av } A + (\text{masse av } B * \text{molforhold } B/A)} \right) * \varepsilon \quad (\text{f.15})$$

$$RME = \left(\frac{\text{masse av produkt } C}{\text{masse av } A + \text{masse av } B} \right) * 100 \quad (\text{f.16})$$

RME kan ha alle verdier fra 0 til 1, der høyere verdi gjenspeiler grønnere kjemiske reaksjoner og mindre grønne reaksjoner har lavere verdier.

Målemetoden MRP er den som har størst betydning for om RME blir lav eller høy. Grunnen til dette er fordi løsemiddel som oftest står for den største mengden av materiale brukt i synteser.²⁷ I et tidsskift²⁹ fra Andraos ser en også hvor viktig resirkulering av løsemiddel for en reaksjon er for RME. «Det er åpenbart fra denne analysen at å redusere bruk av løsemiddel så mye som mulig og/eller gjenbruke løsemiddel er den mest effektive måten å forbedre RME.»²⁹ Siden RME er avhengig av både prosentvis utbytte og atomøkonomi er denne kombinerte målemetoden (RME) muligens en av de mest nyttige for kjemikere.⁹

2.11 ANDRE BEREGNINGSMETODER FOR GRØNNHET

I tillegg til beregningsmetodene i tabell 2.1 er det mange flere. De følgende avsnittene vil ta for seg noen andre beregningsmetoder.

Støkiometrisk faktor (SF)

I dag finnes en relativ ny faktor kalt stoichiometric factor på engelsk, som heter støkiometrisk faktor (SF) på norsk. SF kan omtales til å ikke være en direkte beregningsmetode for måling av grønnet, men mer som en parameter og er derfor ikke med i tabell 2.1. Istedenfor brukes den blant annet for å beregne RME som en ser i f.14 og illustrert i figur 3.2. (Side 23) Samtidig er det naturlig at kjemiske reaksjoner som bruker store mengder av et reagens i overflod for å få god ϵ , ikke er en grønne reaksjoner sammenlignet med de som kun bruker støkiometriske ekvivalente mengder. Derfor kan en diskutere om SF er en konkret beregningsmetode for måling av grønnet eller mer som en parameter i kjemiske reaksjoner eller synteser. Formelen for støkiometrisk faktor for en kjemisk reaksjon er gitt slik:²⁹

$$SF = 1 + \frac{\sum \text{Masse overflødig reagenser}}{\sum \text{Masse støkiometriske reagenser}} \quad (\text{f.17})$$

En ser fra f.17 at om en kjemisk reaksjon bare bruker støkiometriske mengder av reagenser vil $SF = 1$. Brukes noen reagenser i overflod vil SF bli større enn 1 og bli høyere desto mer reagenser i overflod som brukes.²⁷ SF brukes for å beregne RME og er derfor med i radar-diagrammer til RME for å illustrere hvor grønn en kjemisk reaksjon er med tanke på masse eller materialbruk.

The EcoScale

En nyere og mer kompleks «måleenhet» for måling av grønn kjemi ble presentert i en artikkel²¹ i «Beilstein Journal of Organic Chemistry» i 2006 kalt The EcoScale. EcoScale regnes ut slik med følgende formel:²¹

$$\text{EcoScale} = 100 - \text{summen av individuelle straffepoeng} \quad (\text{f.18})$$

Oversikt over straffepoeng ligger i vedlegg B. Formel 18 går fra 0 til 100, der en EcoScale på 0 er en mislykket reaksjon der en enten ikke har fått produkt eller tilnærmet 0% utbytte. En EcoScale på 100 er en perfekt ideell reaksjon der reagens gjennomgår en reaksjon med (eller i nærvær av) en eller flere billige forbindelse for å gi et produkt med 100% utbytte i romtemperatur med minimal risiko for kjemikeren og en minimal innvirkning på miljøet.²¹

Metoden ble introdusert som en løsning på at det ikke fantes beregningsmetoder for evaluering av kjemiske reaksjonsbetingelser på laboratoriumskala.²¹

Vannintensitet

Vannintensitet er en beregningsmetode brukt for å se forbruket av vann for produksjon av et produkt. Metoden er spesifikt brukt for å se på forbruk av vann og ikke noe annet og er derfor oftere brukt i tilfeller der forbruk av vann er av ekstra interesse.

Formelen for vannintensitet er som følgende:⁹

$$\text{Vannintensitet} = \frac{\text{masse av all vannforbruk}}{\text{masse av produkt}} \quad (\text{f.19})$$

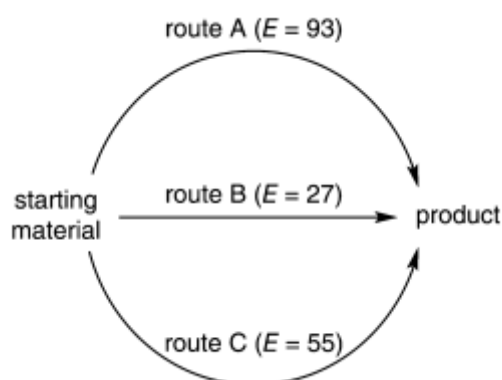
GREEN MOTION™:

GREEN MOTION™ er et eksempel på en metode laget av et selskap for å bruke selv, men som også andre selskaper innenfor samme bransje kan bruke. Dette er noe som kanskje vil bli mer vanlig framover. GREEN MOTION™ målemetoden ble laget av et selskap med navn Mane. Denne metoden vurderer helse, sikkerhet, og miljøpåvirkning av produserte ingredienser for smak- og duftindustrien på en skala fra 0 til 100.³

3 BRUK AV MÅLEMETODER

I dag er det som oftest prosentvis utbytte (ε) som er den eneste brukte metoden for å klassifisere brukbarheten til reaksjoner i grunnleggende kjemikurs. I slike tilfeller blir det sagt at høy ε betyr at reaksjonen er god, lav ε betyr at reaksjonen er dårlig. I nyere tid²⁷ har arbeid innenfor målemetoder av grønnet helt klart indikert at ε ikke er tilstrekkelig for å beskrive produksjon av avfallsstoffer og synteser som har flere trinn før ønsket mål molekyl er oppnådd. I analytisk kjemi var i 2012 E-faktor, AE, RME og Eco-Scale de mest populære målemetodene.³⁴

Process Mass Intensity (MI) eller masseintensitet på norsk og E-faktor er per i dag de mest gunstige beregningsmetodene ifølge Roger A. Sheldon.¹⁴



Figur 3.1: ^a Eksempel på forskjellige E-faktorer for forskjellige ruter.
a) (Kopiert fra ref. ³⁵)

I figur 3.1 ovenfor går vi ut ifra at alle rutene til produktet bruker like mye reagenser og gir like mye produkt. Altså har rutene forskjellig e-faktor kun fordi mengde avfallsstoff varierer. Den beste E-faktoren en kan ha i en kjemisk reaksjon er 0. Desto høyere E-faktoren er, desto mindre grønn er reaksjonen. Med første øyekast ser rute B best ut og en ville tro at en kjemiker alltid ville valgt denne ruten i dette tilfellet. Men det som denne figuren ikke tar i betraktning er hvor giftige og miljøskadelige de forskjellige avfallsstoffene er. En løsning kunne vært å regne ut og oppgi Miljøkvotient (EQ) i tillegg til E-faktor, men det er fremdeles for mangelfullt for å få et godt nok bilde til å avgjøre hvilken av retningene en bør velge. Dette er et av problemene som gjør at atomøkonomi og e-faktor er utilstrekkelig for beslutningstaking alene.³⁵ Når en velger syntese for et produkt, spesielt i stor skala for en produksjon, er det

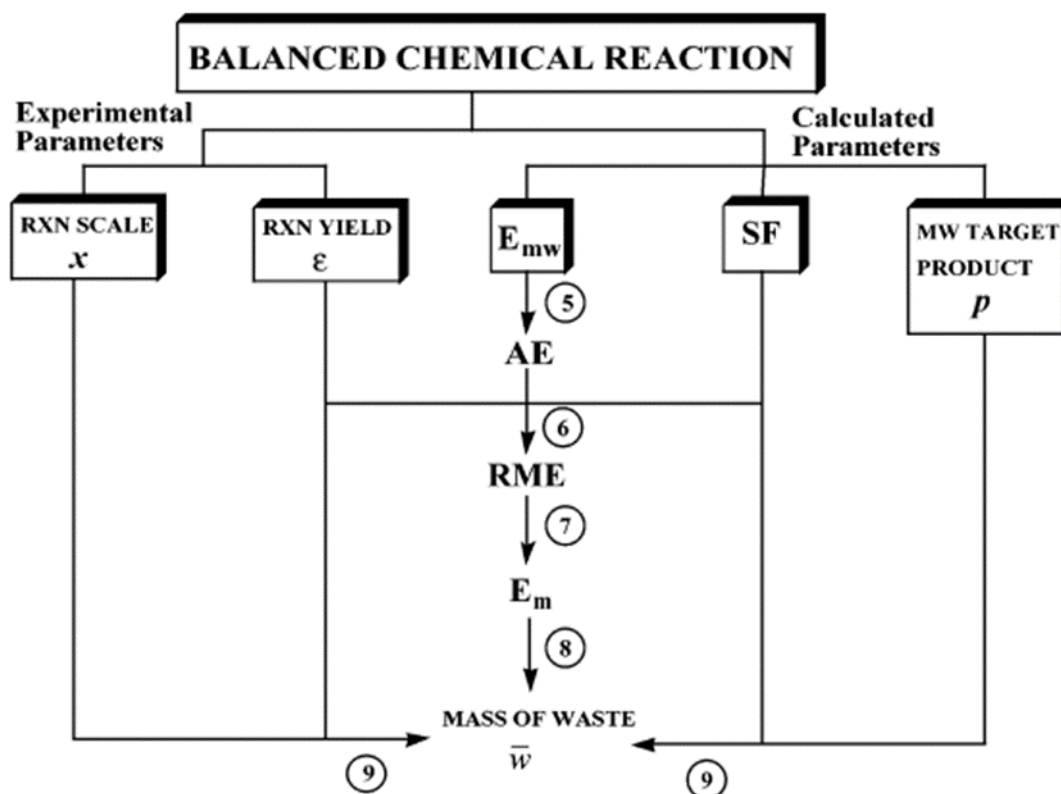
ikke bare tilstrekkelig å kun bruke masse eller materielle beregninger av prosessen. En må i tillegg se på målemetoder fra andre kategorier.

Hoveddelen av avfallsstoffer i organiske synteseer er uorganiske salter. En løsning på dette er å prøve å erstatte klassiske støkiometriske metoder med renere katalytiske alternativer, skriver Sheldon i sitt tidsskrift.²⁵ Videre skriver han at utfordringen rundt dette ligger i å få til kjemiske prosesser der gasser som H₂, O₂, CO, CO₂ og NH₃ er de som blir brukt som kilder for H, O, C og N i produktene.

3.1 KLASSIFISERING AV MÅLEMETODER

Fra eksempelet i figur 3.1 kan en se at en retning alene ikke viser hvor grønn eller ikke grønn en prosess eller syntese er. Beregningsmetoder innenfor kjemi kan klassifiseres i forskjellige grupper og det finnes flere ulike klassifiseringer i litteraturen. Sheldon¹⁴ deler beregningsmetoder inn i masse-baserte beregninger av grønnhet, og beregninger av bærekraftighet og miljøpåvirkning.

En annen måte å kategorisere beregningsmetoder har en fra Francisco Garca Calvo-Flores, der han fordeler de inn i masseeffektivitet og energieffektivitet.¹⁷ Innenfor måling av grønnhet til kjemiske reaksjoner blir ofte prosentvis utbytte (ϵ), skala av reaksjon, Støkiometrisk faktor (SF), og atom økonomi (AE) sammen kalt for kernel metrics eller primary metrics på engelsk.²⁹ Oversatt til norsk vil dette bli hoved- eller kjernemålemetodene. Navnet kommer fra at disse beregningsmetodene er de viktigste når en vil vite hvor grønn en reaksjon eller syntese er med hensyn til masse. Flere av disse kjernemålemetodene har sammenhenger mellom hverandre og dette illustreres også i figur 3.2 fra John Andraos. For å bli fullt kjent med matematikken bak sammenhengene mellom kjernemetodene og full forståelse av dem anbefales leser følgende litteratur: Andraous¹³, og Lapkin og Constable²⁷.



Figur 3.2: Skjema for sammenhenger mellom kjernemålemetodene for en generell kjemisk reaksjon der både løsemiddel og katalysator er resirkulert eller gjenvunnet. Lapkin og Constable omtaler målemetodene i figuren som «key material green metrics».²⁷

a) (Kopiert fra Constable²⁹)

Fra figur 3.2 ser en også at en slags fordeling av beregningsmetoder kan være eksperimentelle beregninger og kalkulerede beregninger. Eksperimentelle beregninger kan kun bestemmes etter data fra målinger etter utførte eksperimenter, mens kalkulerede beregninger er målemetoder en kan utføre uten å fysisk gjøre reaksjonen eller syntesen. Fordelingen kan derimot bli sett på som lite nyttig eller forvirrende siden flere beregningsmetoder bruker verdier fra både eksperimentelle beregninger og kalkulerede beregninger. Prosentvis utbytte (ϵ) er et eksempel på en slik beregningsmetode.

Et poeng som er viktig å være klar over er at selv om en kan kategorisere beregningsmetoder inn i forskjellige kategorier, så vil fortsatt noen beregningsmetoder fra en kategori gi innsyn til grønneten i en annen kategori. For eksempel har livssyklusanalyser vist at MI gir et godt bilde innenfor andre kategorier enn den kategorien MI tilhører selv (masseeffektivitet) mens atomøkonomi ikke gjør dette.³⁶ Dette er en av grunnene til at noen beregningsmetoder kan bli sett på som mer foretrukket enn andre innenfor

samme kategori.

Det sentrale en bør vite rundt beregningsmetoder knyttet til materialer (målemetoder knyttet til masseeffektivitet) er at reaksjonens masseutnyttelsesgrad (RME) er avhengig av atomøkonomi, prosentvis utbytte, støkiometrisk faktor og materialgjenvinningsparameter.²⁷

3.2 RADAR-DIAGRAM FOR REPRESENTASJON AV RME

RME er en beregningsmetode som kan bli representert gjennom radar-diagrammer. Figur 3.3 viser et slikt radar-diagram uten verdier plottet inn. I disse diagrammene er det AE, ϵ , SF, MRP og RME som er plottet inn. RME kan i radar-diagrammer ses på som hovedverdien i disse diagrammene ettersom det er de fire andre som utgjør hva verdien for RME blir. De fem beregningsmetodene brukt i radar-diagrammer har verdier fra 0 til 1 bortsett fra støkiometrisk faktor (SF). Dette løses ved å heller bruke den multiplikative inverse av SF som er $1/SF$.

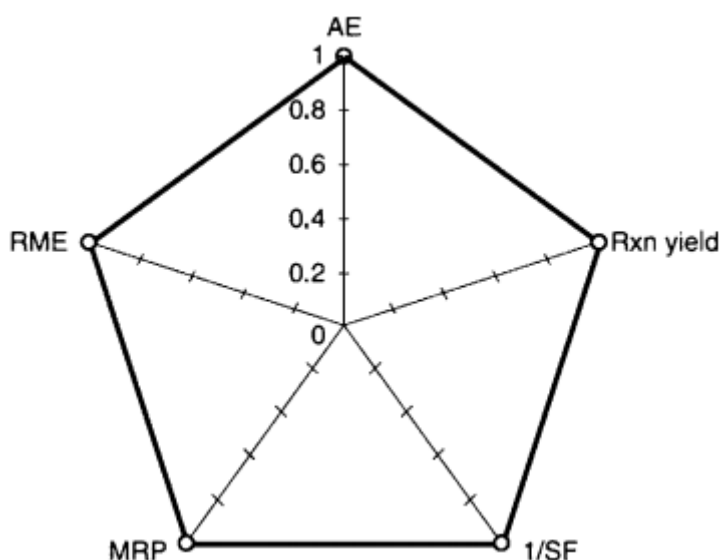
Radar-diagrammer for RME er gode til å illustrere grønnheten rundt masseberegninger til reaksjoner og kan vise «synderen» eller «synderne» til hvorfor RME har en lav verdi.¹⁷ Dette gjør at radar-diagrammer for RME er gode for å peke hvilken retning en syntese eller kjemisk reaksjon må endres for å bli grønnere.

En erfaren kjemiker vil for eksempel kunne si hvilke av følgende metoder/teknikker som må brukes for å gjøre en syntese eller reaksjon grønnere ved hjelp av å se den radar-diagrammet til RME for syntesen²⁷:

- Redusere bruk av løsemiddel.
- Kutte ned på unødvendige ekstraksjoner og vask av produkter.
- Unngå bruk av reagenser i overskudd. (Med mindre reaksjonen er avhengig av det for å skyve likevekt)
- Bruke reagenser med mindre masse for å få bedre atomøkonomiske egenskaper.
- Optimalisere prosentvis utbytte med å endre tilstander som reaksjonstid, reaksjonstemperatur, reaksjonstrykk og bruk av katalysatorer.

En perfekt grønn kjemisk reaksjon fra et masse-perspektiv vil innebære at målemetodene atomøkonomi (AE), prosentvis utbytte (ϵ), støkiometrisk faktor (SF) og materialgjenvinningsparameter (MRP) alle har verdier på 1. Dette vil medføre at reaksjonens masseutnyttelsesgrad (RME) også vil bli lik 1 og

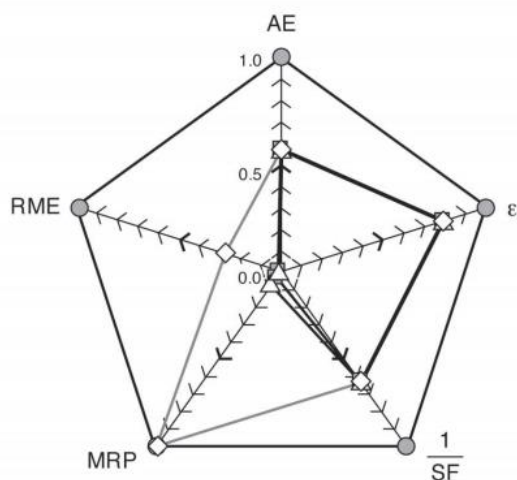
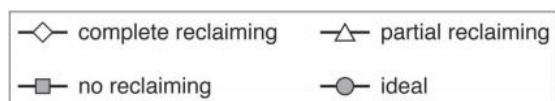
resultatet er at arealet fra punktene i figuren vil dekke hele femkanten. Desto mindre grønn reaksjonen er, desto mindre av arealet inni radar-diagrammet vil bli dekket. En annen måte å si dette på er at en kjemisk reaksjon er mindre grønnere desto nærmere figuren ligger til sentrum, og motsatt for grønnere kjemiske reaksjoner.²⁷ I vedlegg A kan en se RME verdier for flere typer kjemiske reaksjoner. Legg også merke til at rekkefølgen for reaksjonene i vedlegg A står rangert etter RME verdier med de «grønneste» reaksjonene øverst, og de mindre «grønne» nedover. Ved dannelse av en syntese bestående av flere kjemiske reaksjoner kan en teknikk for å tenke mest mulig grønt med valg av reaksjonstyper være å bruke syntesen bestående av reaksjoner posisjonert høyest mulig i vedlegg A. Dette fordi totalvurderingen av AE, ϵ , SF og MRP er «innebygd» i RME.



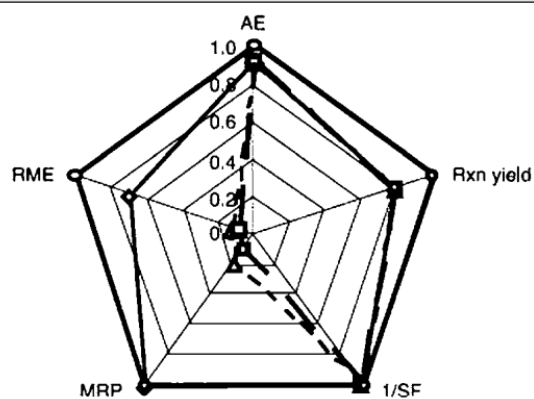
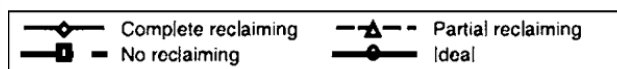
Figur 3.3: ^a Et tomt radar-diagram presentasjon. Rxn yield er prosentvis utbytte, 1/SF er støkiometrisk faktor invertert, MRP er materialgjenvinningsparameter. a) (Kopiert fra Lapkin og Constable²⁷)

Figur 3.4 viser et generelt radar-diagram for Grignards reaksjon ved syntese av difenylmetanol. Strukturen difenylmethanol kan en se i figur 3.6. Ved full gjenvinning av hjelpemidler (MRP=1) er RME på 28,2%, ϵ er på 80,0%, 1/SF er 0,62 og AE er 56,9 %. Legg merke til på figur 3.4 at for å få en RME på 28,2% må alle hjelpemidler (der mesteparten av disse er løsemiddel) rundt reaksjonen

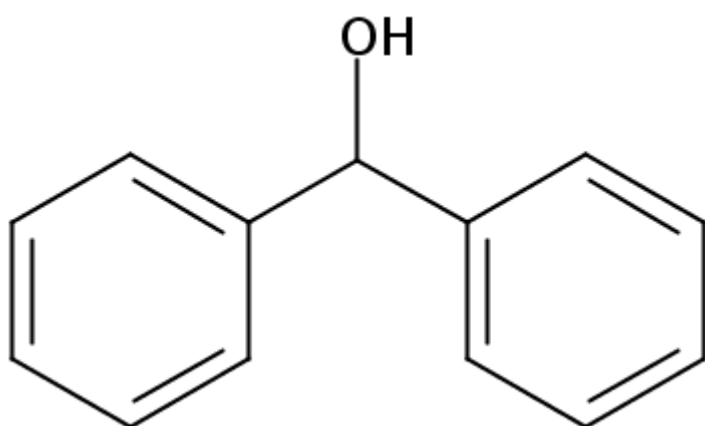
resirkuleres. Om hjelpemidler ikke resirkuleres vil RME for Grignards reaksjon i denne syntesen være under 10%.



Figur 3.4: ^a Radar-diagram for syntese av difenylmetanol ved bruk av Grignards reaksjon i varierte tilfeller. a) (Kopiert fra Andraos og Sayed³⁷)



Figur 3.5: ^a Radar-diagram for generell aldolkondensasjon. a) (Kopiert fra Lapkin og Constable²⁷)



Figur 3.6: Struktur til difenylmetanol

I vedlegg A oppgis det at RME for Grignards reaksjon er på 42% som tyder på at denne Grignardreaksjonen er svakere på noen punkter i forhold til generelle Grignardreaksjoner. Dette er fordi verdiene i vedlegg A er gjennomsnittsverdier for minst 3 forskjellige reaksjoner innenfor hver reaksjonskategori. Syntesering av difenylmetanol ved hjelp av Grignards reaksjon er et eksempel på at selv om en reaksjon har ε på 70-80% kan RME være helt nede på under 10% om en ikke resirkulerer hjelpemidler rundt reaksjonen. Figur 3.5 er et radar-diagram for generelle aldolkondenseringsreaksjoner. Derfor kan en si at generelt er aldolkondensasjoner mer masseeffektive enn Grignard reaksjoner.

3.3 DET GYLNE SNITT I BEREGNINGSMETODER

Å oppnå høye AE og RME verdier for synteser av produkter har høyest prioritet av de 12 prinsippene P1-P12.³⁸ Dette kan utnyttes og bli brukt som en teknikk ved oppdagelser av nye synteser, der en vil undersøke om syntesen er bærekraftig.

Når kjemikere i dag tester ut nye kjemiske reaksjoner eller synteser, er det flere ukjente faktorer rundt syntesen som må utforskes. Noen av disse faktorene er hva ε som oppnås og hvor mye reagenser som må brukes i overskudd ($SF \neq 0$) for å få brukbar ε . Når disse faktorene rundt nyoppdagede synteser er oppdaget og målt kan det vise seg at syntesen ikke er så bærekraftig en hadde håpet for i stor skala. Dermed må kjemikeren tilbake i tenkeboksen og alt arbeidet for å finne disse faktorene til syntesen ble unødvendig arbeid. En teknikk som kan brukes for å gjøre dette problemet mindre brysomt er å sette en terskel for RME.

For at en enkel trinns reaksjon skal være innenfor det gyldne snitt og bli sett på som «grønn» er det krav for at

$$RME = \varepsilon(AE) \geq 0,618 \quad (\text{f.14})$$

og at all bruk av løsemidler og katalysatorer rundt reaksjonen (ved reaksjon og rensing/skylling) av produkt blir resirkulert samt at det ikke blir brukt reagenser i overskudd.^{27,38}

Når et nytt forslag for en syntese blir laget, vil en som oftest ha full balansert kjemisk ligning for reaksjonen med alle biprodukter som blir dannet kjent. Det er på dette tidspunktet at kjemikeren kan kontrollere om det er mulighet for at syntesen eller reaksjonen vil ha «håp» for å bli grønn nok eller ikke. Om AE blir under 0,618 for syntesen, vil en uansett ikke kunne oppnå en RME på 0,618. Om AE blir akkurat 0,618 betyr dette at en kan oppnå en RME også på 0,618

gitt at prosentvis utbytte blir 100% og at all bruk av løsemidler og katalysatorer blir resirkulert eller eliminert (løsemiddel reagerer til å danne produkt). Men å oppnå en ε på 100% og resirkulere absolutt alt av reagenser og katalysatorer kan være vanskelig i praksis, og RME for syntesen vil derfor bli utfordrende å få over eller lik den definerte verdien på 0,618. Teknikken går altså ut på at om en ikke får RME verdier på over 0,618 på en ny oppdaget syntese med å bruke forskjellige høye verdier for ε og AE, kan dette være grunnlag for å forkaste den uten å kaste bort tid på å prøve å utføre reaksjonen fysisk. I litteraturen blir terskelen på 0,618 av noen avrundet til 0,62.¹⁷

En annen måte å forklare denne teorien på er som følgende:

«...en ekte «grønn» reaksjon er en reaksjon som produserer minimum 0,618 masseenheter av produkt per masseenheter av alle reaktanter brukt ($AE > 0,618$) eller omvendt, en reaksjon som produserer maksimalt 0,618 masseenheter med avfallsstoffer per masseenheter produsert produkt. ($E_{MW} < 0,618$)»²⁷

4 GRØNN BRUK AV LØSEMIDLER

Løsemidler er noe som ofte blir brukt i syntese av organiske forbindelser. I legemiddelindustrien er gjennomsnittet 25-100kg med avfallsstoffer per 1kg produkt produsert.³⁹ (Gjennomsnittlig E-faktor på 25-100). I de fleste synteser er det løsemiddelet som står for den største delen av disse avfallsstoffene. Det er varierende hvilke typer løsemiddel en bruker i synteser. Noen synteser behøver ikke løsemidler, og det kan sies at det beste løsemiddel som eksisterer er å ikke bruke løsemidler i det hele tatt.²⁴ Andre synteser bruker enkle og ufarlige løsemidler som for eks. vann, mens noen bruker brannfarlige, kreftfremkallende, giftige og flyktige løsemidler for å nevne noen av de mest kjente farlige egenskapene til løsemidler.²⁷ Et tidsskrift⁸ utgitt i 2016 ga en oversikt over nyoppdagede nyttefulle reaksjoner («neat reactions») mellom 2005 og 2015 som ikke behøver løsemiddel eller katalysatorer.

I legemiddelindustrien står vanligvis løsemidler ofte for 80 til 90% av massene involvert i prosessene og samtidig ofte for 60% av energiforbruket. I disse 60 prosentene er bare energien rundt løsemidlene i prosessen regnet med og ikke produksjonen av løsemiddelet. Dette viser hvorfor bruk av løsemidler er spesielt viktig for grønn kjemi i legemiddelindustrien.⁹

I vedlegg C kan en se oversikt over løsemidler der de rangeres fra anbefalte til meget farlige løsemidler. Det finnes langt flere løsemidler enn disse og også flere slike tabeller med oversikt over gunstige og ugunstige løsemidler i litteraturen.

Valg av løsemiddel bør være basert på løseligheten til reaktanter og produkter, type kjemi-prosess som blir utført i syntesen, prosesskrav, spesifikke ønskede ytelsesparametere, kostnad av løsemiddel og dens reaktivitet med andre materialer til stede i prosessen.⁴⁰

Når en vil vurdere grønnheten til en syntese, står bruk av løsemidler meget sentralt og temaet har stort fokus blant kjemikere. Selskapet Pfizer var de første som publiserte deres fargekodede og hierarkiske løsemiddel-guide for medisinstudenter.⁴¹ Dette var en smart handling ettersom å bare ha kjemikere bevisstgjort på hvilke løsemidler som er bedre eller grønnere enn andre vil føre til noe redusert bruk av ugunstige løsemidler. Uerfarne kjemikere kan dermed vite hvilket løsemiddel som er å foretrekke fremfor andre, gitt at reaksjonen har flere valgmuligheter fra prosesskrav osv.

Nylig har flere alternativer for farlige organiske løsemidler blitt oppdaget noe som kan redusere bruken av farlige organiske løsemidler fremover. Noen av disse alternativene er mindre farlige organiske løsemidler, bruk av ikke-organiske løsemidler (vann, superkritisk CO₂, ioniske væsker), bruk av løsemiddel som fra før av er med i reaksjonsskjemaet og synteser som ikke behøver løsemidler.²⁷

Ioniske væsker er et nytt konsept der det i starten av 2000-tallet ble oppdaget at cellulose kunne bli løst opp i noen av disse ioniske væskene.⁴² En idé som en håper å få til er å kunne gjøre kjemi med oppløst cellulose og få utarbeidet flere nyttige produkter fra cellulose. Arbeidet med dette fikk «Presidential Green Chemistry Challenge Award» i 2005.⁴³

Selv om de vanligste materielle målemetodene for grønn kjemi med unntak av for eksempel MI og RME mangler inkludering av løsemidler, finnes det målemetoder som ser direkte på mengde brukt løsemiddel samt energiforbruk rundt løsemidler. Nedenfor er to målemetoder oppgitt som er direkte knyttet til løsemidler.²⁷

$$\text{Løsemiddelintensitet} = \frac{\text{Total masse løsemiddelforbruk ekskludert vann}}{\text{Total masseforbruk}} \quad (\text{f.20})$$

$$\text{Energiforbruk ved løsemiddelresikulering} = \frac{\text{Krevd energi for gjenoppretting av løsemiddel}}{\text{ferdig produkt i kg}} \quad (\text{f.21})$$

5 EKSEMPEL PÅ BRUK AV MÅLEMETODER FOR Å VISE GRAD AV BÆREKRAFTIG KJEMI: SILDENAFIL (VIAGRA)

Viagra er handelsnavnet på legemiddelet med virkestoffet sildenafil og brukes mot erektil dysfunksjon (impotens).⁴⁴ Legemiddelet er velkjent innenfor kjemi ettersom formålet med legemiddelet var for hjerte-involverte problemer og medisinen virkning mot impotens var en overraskende og uventet bivirkning. Etter at medisinen ble godkjent og bruken begynte ble medisinen populær. Den ble også populær innenfor kjemi ettersom syntesen av legemiddelet ble gjort betraktelig mer bærekraftig. For dette mottok det amerikanske selskapet Pfizer prisen for beste prosess i 2003 innenfor kategorien grønn kjemiteknologi.³⁹ De mottok også en Crystal Faraday Award for å optimalisere prosessen til produksjonen.⁹

Tabell 5.1 nedenfor viser helhetlige verdier til materielle beregningsmetoder for prosessen til sildenafil produksjonen som brukes i dag. Radar-diagram, verdier til flere beregningsmetoder, synteseskjema og syntese-tre er tilgjengelig i CD-rom som medfølger Andraos sin bok.¹³ De neste underkapitlene tar for seg noen av de grønne aspektene som resultat av den forbedrede syntesen og hvordan grønne beregningsmetoder gjenspeiler dette.

Tabell 5.1: ^a Verdier for noen beregningsmetoder rundt material-bruk til sildenafil syntesen.

Beregningsmetode	Verdi
Helhetlig AE	41,1 %
Helhetlig ϵ	71,9 %
Helhetlig RME	1,4 %
Helhetlig MI	70,11

a)Oversatt og hentet fra Andraos¹³

5.1 MINDRE BRUK AV LØSEMIDLER

Produksjonen av sildenafil har i dag langt mindre forbruk av løsemidler enn det den hadde tidligere.

Den kommersielle prosessen for produksjon sildenafil bruker i dag bare 0,32% løsemidler sammenlignet med den første syntesen. Den første medisinske prosessen for produksjon av sildenafil brukte 1540kg løsemidler per produserte kg produkt. I dag er tallet redusert helt ned til 5kg. Det framtidige målet er å få forbruket av løsemidler ned til 4L per produserte kg. Tallene er hentet fra Dunn, Galvin og Hettenbach³⁹ og adoptert av Dunn, Wells og Williams⁹.

En fordel med den nye kommersielle syntesen for sildenafil er at løsemidlene blir brukt separat, som gjør at resirkulering av løsemidler blir lettere.⁴⁵

Resirkulering av løsemiddel fører til at forbruket av løsemiddel går ned, som fra f.13 viser at MRP verdien blir høyere. Og videre fra f.14 ser en at høyere MRP verdi betyr høyere RME verdi. Altså er prosessen blitt mer grønn med hensyn på masseberegninger.

5.2 OVERGANG TIL GRØNNERE LØSEMIDLER

I tillegg til å redusere mengden av løsemidler til prosessen til produksjonen av sildenafil er også selve løsemidlene forandret. I dag brukes det mindre ugunstige løsemidler enn det syntesen gjorde tidligere. Resultatet er blant annet lavere EQ verdi, tryggere arbeidsforhold og mindre kostnader.

Prosesen for produksjon av sildenafil bruker ikke lenger følgende løsemidler: dietyleter, diklormetan(DCM), metanol og aceton. Å kutte ut bruken av disse flyktige løsemidlene resulterer i mindre utslipp av gasser til atmosfæren.³⁹

En målemetode for å illustrere mengde avfallsstoffer som også tar hensyn til giftigheten, er målemetoden miljøkvotient (EQ) og kan regnes ut med f.11. Siden prosessen for produksjonen av sildenafil er en syntese med flere reaksjonstrinn er det vanskelig å si hva verdien til EQ er med tall uten å ha alle verdiene rundt hvert løsemiddel. Men i vedlegg C ser en at flere av løsemidlene som er tatt bort fra prosessen ligger mot den «dårlige enden». Og siden løsemidler er noe (ofte mye) av avfallsstoffene fra en syntese (100% resirkulering av løsemiddel er vanskelig) kan en si at Q fra f.11 er blitt lavere for

syntesen enn det den tidligere var. Altså har optimaliseringen av syntesen ført til en lavere EQ verdi.

5.3 AVFALLSSTOFFER

Mengde avfallsstoffer fra syntesen av sildenafil har gått kraftig nedover siden den første synteseringen av stoffet begynte i 1990. Dette har resultert i at produksjonen har fått en vesentlig lav E-faktor, lavere enn gjennomsnittet for legemiddelindustrien.³⁹

I 1990 ble det produsert 1300L avfallsstoffer per produserte kg av sildenafilisitat i den medisinske kjemi syntesen. Fire år senere ble denne syntesen optimalisert og som resultat ble mengde avfallsstoff per produserte kg redusert til 100L. Videre ble en ny kommersiell syntese introdusert i 1997 der tallet ble redusert ytterligere ned til 22L. Forbedring av syntesen samt løsemiddelresirkulering har gjort at det i dag bare produseres 6L avfallsstoffer per kg produserte sildenafil.³⁹

Med disse tallene fra produksjonen kan en finne E-faktor verdien for produksjonen med f.3.

$$(f.3) \quad E\text{-faktor} = \frac{\text{Total masse avfall}}{\text{Total masse produkt}} = \frac{6\text{kg}}{1\text{kg}} = 6$$

Fra tabell 2.2 ser en at E-faktor for farmasøytisk industri vanligvis ligger mellom 25-100. Produksjonen av sildenafil kan derfor sies å være vesentlig mer bærekraftig i forhold til gjennomsnittlig produksjon av farmasøytiske legemidler når det kommer til avfallsstoffer.

6 KONKLUSJON

Med denne oppgaven har det blitt oppdaget en praksis der forskjellige kjemiindustrier lager sine egne målemetoder, der noen av de største definerer en metode som de mindre selskapene bøyer seg ned for og selv begynner å bruke. En kunne sagt at dette var positivt om dette resulterte i at alle bedrifter og institutter brukte den/de samme beregningsmetodene. Hvis flere bruker samme sett med beregninger vil innsats og tid brukt til å vurdere produktene som involverer datainnsamling bli redusert som et resultat av erfaring og kunnskapsdeling.¹² Men en kan også spørre seg om metodene er rettferdige og gode hvis metodene er både utviklet og brukt av samme industri.

Samtidig som bruk av målemetoder for grønn kjemi er viktig skal en være forsiktig å være for opphengt i målemetoden og tenke at grønnhet og bærekraftig kjemi er å få god en score eller verdi på E-faktor, The EcoScale eller en andre målemetoder. Dette er kun enkle og konkrete målemetoder med tall, og ingen av dem i dag vil gi det perfekte bildet på hvor grønn en syntese er i stort perspektiv. Å bruke flere av målemetodene og se på dem i sammenheng gir et bedre, men ikke en hundre prosent nøyaktig illustrasjon. En setning å ta til ettertanke fra Dunn, Wells og Williams sier følgende: «Det er menneskelig å tilpasse systemet ditt for å forbedre det mot det målte målet, og dette kan i noen tilfeller ha en skadelig effekt på hele systemet»⁹ Å tilpasse hvilken beregningsmetoder en bruker for å fremstå mer grønn vil kunne bli omtalt som uetisk, men dette kan bli gjort ubevisst også.

Et viktig spørsmål er om publikasjoner i fremtiden innen forskning rundt nye eller forbedrede synteser burde bruke og ha med en stor beregningsmetode for grønnhet som The Ecoscale eller bruke en kombinasjon av flere mindre komplekse beregningsmetoder. Det ville vært foretrukket å bruke og oppgi begge deler, men dette vil også kreve mer arbeid. Forhåpentligvis i fremtiden vil det være fastsatt bedre rutiner for bruk av beregningsmetoder slik at sammenligning av kjemiske reaksjoner og synteser blir enklere og mer nøyaktig. Samtidig er det sannsynlig at framtidig teknologi gjør beregninger til målemetoder enklere og raskere. Kjemien blir tross alt grønnere for hvert år som går, og gode beregningsmetoder er et viktig hjelpemiddel i dette arbeidet.

7 LITTERATUR

- [1] Chemistry - Chemistry and society
<https://www.britannica.com/science/chemistry> (hentet Mar 18, 2020).
- [2] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford [England] ; New York, 1998.
- [3] Phan, T. V. T.; Gallardo, C.; Mane, J. GREEN MOTION: A New and Easy to Use Green Chemistry Metric from Laboratories to Industry. *Green Chem.* **2015**, *17* (5), 2846–2852. <https://doi.org/10.1039/C4GC02169J>.
- [4] German Chemical Industry Association. *Chances and Limitations for the Use of Renewable Raw Materials in the Chemical Industry*, Posisjonsdokument. Mai 12, 2015.
- [5] Olerud, K. fornybare ressurser. *Store norske leksikon*; 2018.
- [6] Poliakoff, M.; Licence, P. Sustainable Technology: Green Chemistry. *Nature* **2007**, *450* (7171), 810–812. <https://doi.org/10.1038/450810a>.
- [7] Olerud, K.; Tjernshaugen, A. bærekraftig utvikling. *Store norske leksikon*; 2020.
- [8] Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S. K.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Majee, A. A Decade Update on Solvent and Catalyst-Free Neat Organic Reactions: A Step Forward towards Sustainability. *Green Chem.* **2016**, *18* (16), 4475–4525. <https://doi.org/10.1039/C6GC01279E>.
- [9] Dunn, P. J.; Wells, A. S.; Williams, M. T. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, 1st ed.; Eds.; Wiley, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527629688>.
- [10] *Tropical Rainforests and Agroforests under Global Change: Ecological and Socio-Economic Valuations*; Tschardtke, T., Leuschner, C., Veldkamp, E., Faust, H., Guhardja, E., Bidin, A., Eds.; Environmental Science and Engineering; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-00493-3>.
- [11] Łaska, G. Ecological Consequences of Deforestation and Afforestation on a Post-Arable Land: Changes in the Composition and Structure of Plant Communities and Transformations of Oak-Hornbeam Habitats and Soil. *EQ.* **2015**, *20*, 9. <https://doi.org/10.12775/EQ.2014.012>.
- [12] Van Schoubroeck, S.; Van Dael, M.; Van Passel, S.; Malina, R. A Review of Sustainability Indicators for Biobased Chemicals. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2018**, *94*, 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.06.007>.

- [13] Andraos, J. *The Algebra of Organic Synthesis: Green Metrics, Design Strategy, Route Selection, and Optimization*, 0 ed.; CRC Press, 2016. <https://doi.org/10.1201/b11442>.
- [14] Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (1), 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>.
- [15] Fussler, C.; James, P. *Driving Eco-Innovation: A Breakthrough Discipline for Innovation and Sustainability*; Pitman Pub: London ; Washington, DC, 1996.
- [16] Jiménez-González, C.; Overcash, M. R. The Evolution of Life Cycle Assessment in Pharmaceutical and Chemical Applications – a Perspective. *Green Chem.* **2014**, *16* (7), 3392–3400. <https://doi.org/10.1039/C4GC00790E>.
- [17] Calvo-Flores, F. G. Sustainable Chemistry Metrics. *ChemSusChem* **2009**, *2* (10), 905–919. <https://doi.org/10.1002/cssc.200900128>.
- [18] Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to ‘Green’ Chemistry—Which Are the Best? *Green Chem.* **2002**, *4* (6), 521–527. <https://doi.org/10.1039/B206169B>.
- [19] Wade, L. G.; Simek, J. W. *Organic Chemistry, Global Edition.*; Pearson Education, 2016.
- [20] McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations*, 2nd ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry, Eds.; Blackwell Science: Oxford [England] ; Malden, MA, USA, 1997.
- [21] Aken, K. V.; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a Semi-Quantitative Tool to Select an Organic Preparation Based on Economical and Ecological Parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2* (1), 3. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>.
- [22] Sheldon, R. A. Organic Synthesis. Past, Present and Future. *Chemistry and Industry (London)* **1992**, No. 23, 903–906.
- [23] Sheldon, R. A. Catalysis: The Key to Waste Minimization. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **1997**, *68* (4), 381–388. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4660\(199704\)68:4<381::AID-JCTB620>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4660(199704)68:4<381::AID-JCTB620>3.0.CO;2-3).
- [24] Sheldon, R. A. The E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18–43. <https://doi.org/10.1039/C6GC02157C>.
- [25] Sheldon, R. A. Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. *Green Chem.* **2005**, *7* (5), 267–278. <https://doi.org/10.1039/B418069K>.

- [26] Trost, B. The Atom Economy--a Search for Synthetic Efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/science.1962206>.
- [27] Lapkin, A.; Constable, D. J. C. *Green Chemistry Metrics*, Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2008. <https://doi.org/10.1002/9781444305432>.
- [28] Doxsee, K. M.; Hutchison, J. E. *Green Organic Chemistry: Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, 1st ed.; Thomson-Brooks/Cole: Southbank, Vic., Australia ; United States, 2004.
- [29] Andraos, J. Unification of Reaction Metrics for Green Chemistry: Applications to Reaction Analysis. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (2), 149–163. <https://doi.org/10.1021/op049803n>.
- [30] Hudlicky, T.; Frey, D. A.; Koroniak, L.; Claeboe, C. D.; Brammer Jr., L. E. Toward a 'Reagent-Free' Synthesis. *Green Chem.* **1999**, *1* (2), 57–59. <https://doi.org/10.1039/a901397k>.
- [31] Sheldon, R.A. E-factor <https://www.sheldon.nl/roger/efactor.html> (hentet Nov 29, 2020).
- [32] Jimenez-Gonzalez, C.; Ponder, C. S.; Broxterman, Q. B.; Manley, J. B. Using the Right Green Yardstick: Why Process Mass Intensity Is Used in the Pharmaceutical Industry To Drive More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (4), 912–917. <https://doi.org/10.1021/op200097d>.
- [33] ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Portal » ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Portal.
- [34] Gałuszka, A.; Migaszewski, Z. M.; Konieczka, P.; Namieśnik, J. Analytical Eco-Scale for Assessing the Greenness of Analytical Procedures. *Trends in Analytical Chemistry* **2012**, *37*, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.03.013>.
- [35] Mercer, S. M.; Andraos, J.; Jessop, P. G. Choosing the Greenest Synthesis: A Multivariate Metric Green Chemistry Exercise. *J. Chem. Educ.* **2012**, *89* (2), 215–220. <https://doi.org/10.1021/ed200249v>.
- [36] Eissen, M.; Lenoir, D. Mass Efficiency of Alkene Syntheses with Tri- and Tetrasubstituted Double Bonds. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5* (11), 10459–10473. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b02479>.
- [37] Andraos, J.; Sayed, M. On the Use of "Green" Metrics in the Undergraduate Organic Chemistry Lecture and Lab To Assess the Mass Efficiency of Organic Reactions. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84* (6), 1004–1010. <https://doi-org.ezproxy.uis.no/10.1021/ed084p1004>

- [38] Andraos, J. Unification of Reaction Metrics for Green Chemistry II: Evaluation of Named Organic Reactions and Application to Reaction Discovery. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (4), 404–431. <https://doi.org/10.1021/op050014v>.
- [39] Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. The Development of an Environmentally Benign Synthesis of Sildenafil Citrate (Viagra™) and Its Assessment by Green Chemistry Metrics. *Green Chem.* **2004**, *6* (1), 43–48. <https://doi.org/10.1039/B312329D>.
- [40] Gani, R.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C. Method for Selection of Solvents for Promotion of Organic Reactions. *Computers & Chemical Engineering* **2005**, *29* (7), 1661–1676. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2005.02.021>.
- [41] Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. *Sustainable Chemical Processes* **2016**, *4* (1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>.
- [42] Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. Dissolution of Cellulose with Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (18), 4974–4975. <https://doi.org/10.1021/ja025790m>.
- [43] US EPA, O. Green Chemistry Challenge Winners <https://www.epa.gov/greenchemistry/green-chemistry-challenge-winners> (hentet Nov 18, 2020).
- [44] Viagra, 2019. *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/Viagra> (hentet Des 11, 2020)
- [45] Dale, D. J.; Dunn, P. J.; Golightly, C.; Hughes, M. L.; Levett, P. C.; Pearce, A. K.; Searle, P. M.; Ward, G.; Wood, A. S. The Chemical Development of the Commercial Route to Sildenafil: A Case History. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4* (1), 17–22. <https://doi.org/10.1021/op9900683>.
- [46] Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A. A Survey of Solvent Selection Guides. *Green Chem.* **2014**, *16* (10), 4546–4551. <https://doi.org/10.1039/C4GC01149J>.
- [47] Welton, T. Solvents and Sustainable Chemistry. *Proc. R. Soc. A.* **2015**, *471* (2183), 20150502. <https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0502>.

8 VEDLEGG

A. SAMMENLIGNING AV MÅLEMETODER FOR FORSKJELLIGE KJEMISKE REAKSJONER

Tabellen er kopiert fra Constable, Curzons og Cunningham¹⁸

Table 1 Comparison of metrics for different chemistries

	Stoichiometry of B mol (%)	Yield (%)	Atom economy (%)	Carbon effi- ciency(%)	Reaction mass efficiency (%)	Mass intensity excluding water (kg/kg)	Mass productivity (%)
Acid salt	135	83	100	83	83	16.0	6.3
Base salt	273	90	100	89	80	20.4	4.9
Hydrogenation	192	89	84	74	74	18.6	5.4
Sulfonation	142	89	89	85	69	16.3	6.1
Decarboxylation	131	85	77	74	68	19.9	5.0
Esterification	247	90	91	68	67	11.4	8.8
Knoevenagel	179	91	89	75	66	6.1	16.4
Cyanation	122	88	77	83	65	13.1	7.6
Bromination	214	90	84	87	63	13.9	7.2
N-Acylation	257	86	86	67	62	18.8	5.3
S-Alkylation	231	85	84	78	61	10.0	10.0
C-Alkylation	151	79	88	68	61	14.0	7.1
N-Alkylation	120	87	73	76	60	19.5	5.1
O-Arylation	223	84	85	69	58	11.5	8.7
Epoxidation	142	78	83	74	58	17.0	5.9
Borohydride	211	88	75	70	58	17.8	5.6
Iodination	223	96	89	96	56	6.5	15.4
Cyclisation	157	79	77	70	56	21.0	4.8
Amination	430	82	87	71	54	11.2	8.9
Lithal	231	79	76	76	52	21.5	4.7
Base hydrolysis	878 ^a	88	81	77	52	26.3	3.8
C-Acylation	375	86	81	60	51	15.1	6.6
Acid hydrolysis	478	92	76	76	50	10.7	9.3
Chlorination	314	86	74	83	46	10.5	9.5
Elimination	279	81	72	58	45	33.8	3.0
Grignard	180	71	76	55	42	30.0	3.3
Resolution	139	36	99	32	31	40.1	2.5
N-Dealkylation	2650 ^a	92	64	43	27	10.1	9.9

^a Inflated by use of solvent as reactant.

B. THE ECOSCALE TABELL MED POENGOVERSIKT

Tabellen er kopiert fra Aken²¹

Table 1: The penalty points to calculate the EcoScale

Parameter	Penalty points
1. Yield	$(100 - \%yield)/2$
2. Price of reaction components (to obtain 10 mmol of end product)	
Inexpensive (< \$10)	0
Expensive (> \$10 and < \$50)	3
Very expensive (> \$50)	5
3. Safety ^a	
N (dangerous for environment)	5
T (toxic)	5
F (highly flammable)	5
E (explosive)	10
F+ (extremely flammable)	10
T+ (extremely toxic)	10
4. Technical setup	
Common setup	0
Instruments for controlled addition of chemicals ^b	1
Unconventional activation technique ^c	2
Pressure equipment, > 1 atm ^d	3
Any additional special glassware	1
(Inert) gas atmosphere	1
Glove box	3
5. Temperature/time	
Room temperature, < 1 h	0
Room temperature, < 24 h	1
Heating, < 1 h	2
Heating, > 1 h	3
Cooling to 0°C	4
Cooling, < 0°C	5
6. Workup and purification	
None	0
Cooling to room temperature	0
Adding solvent	0
Simple filtration	0
Removal of solvent with bp < 150°C	0
Crystallization and filtration	1
Removal of solvent with bp > 150°C	2
Solid phase extraction	2
Distillation	3
Sublimation	3
Liquid-liquid extraction ^e	3
Classical chromatography	10

^aBased on the hazard warning symbols. ^b Dropping funnel, syringe pump, gas pressure regulator, etc. ^c Microwave irradiation, ultrasound or photochemical activation, etc. ^dscCO₂, high pressure hydrogenation equipment, etc. ^eIf applicable, the process includes drying of solvent with desiccant and filtration of desiccant.

C. KOMBINERT GUIDE FOR RANGERING AV LØSEMIDLER

Tabellen er basert på arbeid fra Prat, Hayler og Wells⁴⁶ og blitt kopiert fra Welton⁴⁷

recommended	recommended or problematic	problematic	problematic or hazardous	hazardous	highly hazardous
water	methanol	2-methyltetrahydrofuran	2-methoxy-2-	diisopropylether	diethylether
ethanol	tert-butyl alcohol	heptane	methylpropane	1,4-dioxane	benzene
2-propanol	benzyl alcohol	methylcyclohexane	tetrahydrofuran	dimethyl ether	chloroform
1-butanol	ethylene glycol	toluene	cyclohexane	pentane	carbon tetrachloride
ethyl acetate	acetone	xylene	dichloromethane	hexane	dichloroethane
2-propyl acetate	butanone	chlorobenzene	formic acid	dimethylformamide	nitromethane
1,1-dimethylethyl acetate	4-methyl-2-pentanone	acetonitrile	pyridine	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	
anisole	cyclohexanone	1,3-dimethyltetrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one		1-methyl-2-pyrrolidone	
sulfolane	methyl acetate	dimethyl sulfoxide		methoxy ethanol	
	acetic acid			triethanolamine	
	acetic anhydride				