



HIGHLIGHTS GREEN CHEMISTRY

a cura di Angelo Albini - Dipartimento di Chimica organica - Università di Pavia - angelo.albini@unipv.it

Sintesi più 'green': innovazione necessaria?

Sta diffondendosi la sensazione, non da tutti condivisa, però, che rendere meglio ecocompatibili le sintesi sia un vantaggio significativo, anche per l'industria. Di fatto, nella letteratura sintetica comincia ad apparire l'aggettivo 'green', che viene usato insieme alla parola 'synthesis' ormai nel 2% dei casi, con una crescita costante. La presentazione critica di alcuni highlights dalla letteratura può contribuire al dibattito.

Chimica, come purtroppo sappiamo, è una brutta parola nel sentire comune e per esempio nella pubblicità, ove l'etichetta 'senza chimica' (?) su alimentari e cosmetici, è spesso un messaggio vincente, dimenticando i vantaggi che lo sviluppo della scienza e dell'industria chimica hanno portato nella vita di ogni giorno. È certamente vero che lo sviluppo dell'industria chimica, come quello di altri comparti, deve avvenire in modo da non danneggiare l'umanità e l'ambiente. Dei rischi in questo senso si è resa conto, seppure con colpevole ritardo, la comunità chimica in tutte le sue componenti e il tentativo di rispondere a questa esigenza si è ormai cristallizzato in una disciplina a sé, la 'green chemistry'. Questa rappresenta appunto il contributo della chimica allo sviluppo sostenibile, che si prefigge di fornire agli utilizzatori prodotti non nocivi preparati attraverso metodi non dannosi. Oltre che un'appropriata scelta del prodotto da immettere nel commercio, ciò significa usare metodi di produzione che consumino la minor quantità possibile di reagenti (reazioni con un buon bilancio atomico, o 'atom economy'), che preferiscano, quando possibile, l'uso di risorse rinnovabili piuttosto che del petrolio o derivati, che avvengano in condizioni blande (e quindi con risparmio di energia) e non pericolose, né per i lavoratori né per l'ambiente e la società, e per cui siano disponibili efficaci metodi analitici che permettano di identificare la formazione di prodotti (potenzialmente) pericolosi e metodi adatti alla loro eliminazione. Come è stato detto, invece di focalizzarsi sullo smaltimento dei rifiuti, l'industria chimica deve passare a un approccio integrato che comprenda l'efficienza, la resa e il guadagno economico (nonché, va aggiunto, la sicurezza) dei processi (D.J.C. Constable *et al.*, US Environmental Protection Agency Region 2 Workshop, September 27, 2007, <http://www.epa.gov/region2/p2/constable.pdf>).

Capita però di sentire anche dire che queste sono vane chiacchiere e inutili complicazioni che semplicemente rallentano la produzione. Personalmente, non penso sia così e credo che se si vuol tener viva la chimica (anche, e direi particolarmente, in un Paese come il nostro) sia necessario introdurre sempre più tecnologia avanzata nei processi produttivi e che una delle direzioni principali per affrontare la concorrenza sia proprio quella dello sviluppo della green chemistry. È per altro vero che vanno distinti contributi che configurano un effettivo progresso, almeno potenziale, da quelli che sono una semplice variazione o

che vengono semplicemente etichettate come 'green' dagli autori, senza che però se ne possa discernere un autentico vantaggio.

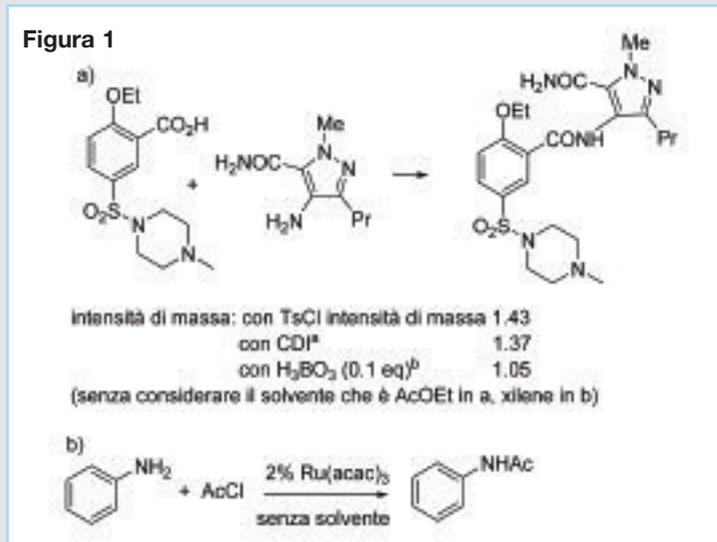
Per cominciare quella che potrebbe diventare una serie su questo argomento, sembra opportuno riferirsi a una fonte autorevole e non sospetta di miope accademismo. Tale si presenta la Pharmaceutical Roundtable fondata nel 2005 per opera di alcune multinazionali farmaceutiche (nella configurazione attuale del gruppo sono nove, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck & Co., Inc., Pfizer, Schering-Plough e Wyeth, ognuna delle quali ha un proprio programma di green chemistry), dell'American Chemical Society e del Green Chemistry Institute di Washington con l'obiettivo di coniugare lo sviluppo dell'innovazione con l'introduzione della 'green chemistry' e della 'green engineering' in tutto il cammino industriale del farmaco, scoperta, sviluppo e produzione. La Roundtable si propone di raggiungere questo obiettivo orientando i finanziamenti alla ricerca, centralizzando le risorse tra i partecipanti, educando i leader attuali e futuri sulla convenienza economica derivante dall'applicazione della green chemistry, mettendo a disposizione degli iscritti la rete del Green Chemistry Institute.

Dell'attività dei partecipanti al progetto sono espressione due importanti articoli, il primo volto ad identificare su quali reazioni e metodi sperimentali fosse più urgente un progresso (D.J.C. Constable *et al.*, *Green Chem.*, 2007, **9**, 411), l'altro una messa a punto sulle pubblicazioni rilevanti del 2007 (S. Challenger *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2008, **12**, 807). I temi di ricerca presentati nel primo articolo sono stati identificati attraverso vari livelli di selezione all'interno delle società partecipanti e poi con il confronto tra di esse. Credo sia interessante prenderli in considerazione insieme agli orientamenti della ricerca internazionale come presentati nel secondo.

I temi sono dieci, ciascuno dedicato a una reazione, di cui cinque comprendono quelle che di fatto si usano, ma per cui si sente la necessità urgente di avere condizioni e reagenti migliori, le altre cinque reazioni che sarebbero utili, in quanto più 'verdi', ma per ora non ancora sufficientemente sviluppate, per cui sono classificate come aspirazioni piuttosto che realtà consolidate. Accanto a questi gruppi di reazioni, vi è una terza linea di ricerca raccomandata, che è dedicata alle condizioni di reazione, in particolare ad ottimizzare l'uso dei solventi. Limitandoci per ora al primo gruppo di reazioni, quelle che si fanno, ma per cui è percepito come urgente il miglioramento, questo comprende:

- la formazione di ammidi con reagenti che abbiano un buon bilancio di atomi;
- l'attivazione del gruppo idrossile verso la sostituzione nucleofila;
- la riduzione delle ammidi con reagenti diversi dagli idruri;
- metodi di ossidazione o epossidazione in solventi non clorurati;
- una reazione di Mitsunobu che avvenga in condizioni più verdi.

La formazione di ammidi è un passaggio della sintesi di moltissimi farmaci e si può ottenere via cloruro acilico con un bilancio di atomi (moli di prodotto desiderato/moli (*totali*) dei reagenti x 100) non cattivo e la



formazione di sottoprodotti, come l'anidride solforosa e l'acido cloridrico, abbastanza facili da eliminare con uno scrubbling dei vapori attraverso una soluzione basica. Tuttavia, in molti casi il coupling viene effettuato in condizioni più blande con reagenti che attivano il carbossile *in situ*, come il cloridrato di *N*-etil-*N'*-(3-dimetilamminopropil)-carbodiimmide sotto l'azione catalitica di *N*-idrossibenzotriazolo (come fanno notare i chimici della Roundtable, una molecola tossica e potenzialmente pericolosa), oppure l'anidride ciclica dell'acido propilfosfonico, o l'*N,N*-carbonildiimidazolo (CDI). Un tipico caso è quello del sildenafil citrato (viagra).

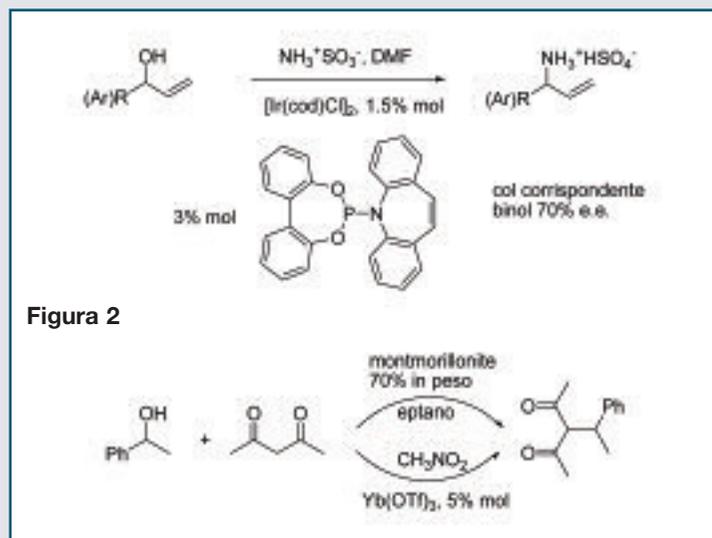
La formazione del legame ammidico al penultimo passaggio della sintesi durante lo sviluppo del farmaco veniva ottenuto via cloruro acilico (per trattamento con cloruro di tosilato o di ossalato, vedi Fig. 1a, A.S. Bell *et al.*, *European Patent* 0 463 756 A1, 1992). Per lo sviluppo su maggior scala si preferì poi ricorrere al CDI, con il quale la reazione si può effettuare in un solo solvente, l'acetato di etile, da cui l'ammido precipita direttamente, mentre il sottoprodotto, l'imidazolo rimane solubile. Per le condizioni blande e per il basso impatto ambientale il processo è decisamente vantaggioso, seppure un po' più costoso, anche se poi in impianto si dovettero introdurre controlli a questo livello per assicurare il decorso uniforme della reazione superando il problema dato dall'aggiunta di un reagente appiccicoso e igroscopico come il CDI (D.J. Dale *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.* 2000, **4**, 17). Tuttavia, questi reagenti comportano uno scarso bilancio atomico e generano importanti quantità di impurezze, come espresso in maniera efficace dal fattore di intensità di massa (massa totale coinvolta in un processo/massa del prodotto desiderato), il che fa ritenere ai chimici della Roundtable che il metodo non sia ancora soddisfacente ed alternative a questa via siano desiderabili.

In effetti nel successivo report sulla ricerca nel 2007, gli stessi Autori sono molto interessati alla presentazione di un'acilazione in presenza di acido borico (catalitico, 0,1 eq.), con eliminazione dell'acqua per distillazione azeotropica (R.K. Mylavarapu *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2007, **11**, 1065). Viene favorevolmente commentata anche la formazione di acetammidi attraverso la reazione senza solvente tra ammine, sia alifatiche che aromatiche, e cloruro di acetile per aggiunta di un quantitativo cata-

litico (2%) di Ru(acac)₃, un metodo di eccellente bilancio atomico (vedi Fig. 1b, R. Varala *et al.*, *Can. J. Chem.*, 2007, **85**, 148).

Per quanto riguarda le ossidazioni, un gruppo di reazioni bensì meno frequente in chimica farmaceutica delle riduzioni, ma pur largamente usate e che presenta notevoli problemi ecologici, si può notare che ossidanti stechiometrici come composti inorganici ad alta valenza derivati di Mn, Os o Cr, inaccettabili dal punto di vista ambientale, sono stati praticamente eliminati dall'applicazione industriale. Reagenti più 'verdi' vengono man mano più applicati, ma anche con questa sostituzione rimangono difficoltà. Una è il fatto che, per limitare la pericolosità legata alla loro stessa natura, per lo più queste reazioni sono condotte in solventi non infiammabili, ma anche ecologicamente indesiderabili, come gli idrocarburi clorurati. Un'altra, il frequente uso come catalizzatori di composti di metalli pesanti, che poi devono essere accuratamente eliminati; le difficoltà di trasporto che rendono costoso l'uso di peracidi. Come la Roundtable mette in evidenza, un ossidante ideale non è ancora stato inventato. L'ossigeno sembrerebbe un buon candidato, ma l'idea di passare aria in un liquido infiammabile preoccupa dal punto di vista della sicurezza. L'acqua ossigenata è seconda solo a O₂ per quanto riguarda il bilancio atomico, ma è efficiente in un numero ristretto di casi. L'ipoclorito è disponibile a basso prezzo solo in soluzione diluita, condizione in cui è poco reattivo. Tra le applicazioni riportate nel 2007 e ritenute importanti, vi è l'ossidazione con ossigeno (10 bar) in acqua di alcoli benzilici primari e secondari ad aldeidi o, rispettivamente, chetoni con un complesso Cu^{II}-diimina (3%) formato *in situ* e il 5% in moli di TEMPO (P.J. Figiel *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1173). Inoltre, alcoli alifatici e benzilici possono essere convenientemente ossidati con acqua ossigenata in assenza di solvente in presenza di un complesso di rutenio (1%). La reazione avviene in condizioni blande (23-60 °C) con eccellenti numero di turn-over e frequenza di turn-over (F. Shi *et al.*, *Chem. Asian J.*, 2007, **2**, 411).

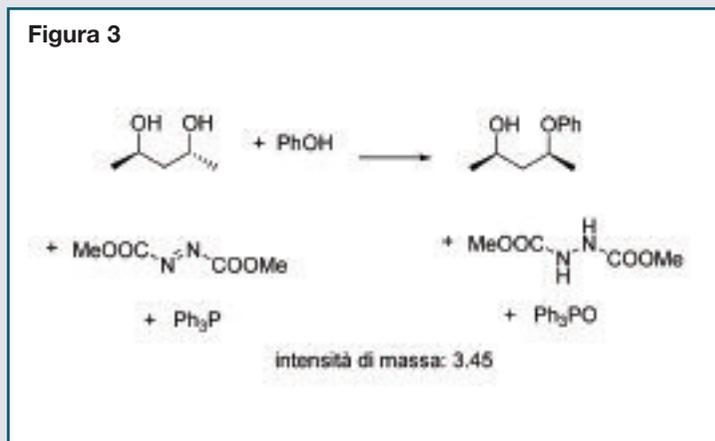
Per quanto riguarda l'attivazione del gruppo alcolico verso la sostituzione nucleofila, diversi risultati vengono segnalati, in cui l'attivazione viene ottenuta con catalizzatori a base di metalli di transizione o con acidi di Brønsted (vedi Fig. 2). Con alcoli allilici, l'amminazione è stata





HIGHLIGHTS GREEN CHEMISTRY

Figura 3



ottenuta in buone rese e con completa regioselettività usando acido sulfammico in presenza di un catalizzatore di iridio (1,5%) e un fosforamidito (3%) in DMF (che partecipa alla reazione) a 50 °C (C. Defieber *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 3139). L'uso di un legante chirale (ad esempio preparato da un binol) introduce enantioselettività (70% di eccesso enantiomerico). Con alcoli allilici terminali, l'amminazione con aniline dà preferenzialmente l'ammina ramificata con e.e. dall'85 al 95% usando catalizzatori di iridio, fosforamiditi chirali e un attivatore che può essere etilato di niobio stechiometrico o trifenilborano catalitico (Y. Yamashita *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 7508).

L'uso di acidi in fase solida è spesso conveniente. Con alcoli alifatici, allilici e benzilici la montmorillonite si è rivelata un efficiente catalizzatore sia per l'amminazione che per la reazione con nucleofili al carbonio quali 1,3-dicarbonili e allilsilani (K. Motokura *et al.*, *JOC*, 2007, **72**, 6006). La reazione con 1,3-dicarbonili è stata ottenuta convenientemente anche in presenza di triflato di itterbio (W. Huang *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 3969), acido dodecilbenzensolfonico o, per alcoli propargilici, con acido para-toluensolfonico monoidrato (R. Sanz *et al.*, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 727). Viene sottolineata anche l'importanza della sequenza deidrogenazione-reazione a livello del carbonile-idrogenazione, come strategia per ottenere la sostituzione di un OH, una sequenza che trae vantaggio dall'uso di catalizzatori (tipicamente a base di iridio e rutenio) e su cui è apparsa una messa a punto nel 2007 (M. Haniti *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1555).

La reazione di Mitsunobu viene spesso considerata di per sé una reazione 'green', grazie alle condizioni blande a cui viene effettuata (spesso temperatura ambiente) e la semplicità sperimentale (spesso semplicemente mescolare gli ingredienti), ed ha incontrato larga applicazione per la sua versatilità (si applica a nucleofili all'ossigeno, azoto, zolfo e carbonio).

A qualche decennio dalla sua introduzione, tuttavia, questa reazione rivela i suoi limiti proprio dal punto di vista 'green'. Infatti il processo ha cattivo bilancio atomico, in quanto si usano quantità stechiometriche di dietil azodicarbossilato (DEAD) e di trifenilfosfina, produce scarti (la fosfina ossido e l'idrazinadicarbossilato) difficili da

eliminare (o richiedenti cromatografia, e quindi ulteriori scarti, vedi Fig. 3). Inoltre, DEAD è un composto ad alta energia, sconsigliabile per motivi di sicurezza. Per questi motivi, in contrasto col largo uso in laboratori di ricerca, l'applicazione della reazione di Mitsunobu a sintesi d'interesse commerciale è in generale assai limitato.

Questi problemi sono ben lungi dall'essere superati. I miglioramenti introdotti riguardano per lo più la gestione dei sottoprodotti. Ad esempio, la sostituzione del DEAD con il corrispondente bis (2-metossietil) estere (T. Sugimura *et al.*, *Chem. Lett.*, 2007, **36**, 566) è vantaggiosa in quanto l'idrazina derivante dal secondo estere è solubile in acqua e quindi facilmente eliminabile per lavaggio dopo la reazione, anzi recuperabile per riossidazione e come tale riusabile, come lo è quella con il bis-(4-clorobenzil) estere, la cui idrazina precipita nelle condizioni di reazione (B.H. Lipshutz, *Org. Lett.*, 2006, **22**, 5069). Altrimenti, si può usare lo iodobenzene acetato come ossidante al posto dell'azo derivato (T.Y.S. But, *JACS*, 2006, **128**, 9636), in quanto questo produce come scarti iodobenzene e acido acetico, più facili da eliminare. In tutti i casi, però, rimane il problema dell'uso della trifenilfosfina e quindi la soluzione appare solamente parziale.

L'impressione che i risultati accennati sopra, e molti altri nella letteratura recente, danno, almeno al sottoscritto, è che la strada sia lunga ma obbligata. Una sintesi chimica economicamente vitale non può che basarsi su reazioni 'green' se vuol far fronte ai crescenti costi del necessario rispetto dell'ambiente. D'altra parte, potranno esistere idee generali sulle caratteristiche che un processo 'green' debba avere (attenzione al bilancio energetico e materiale, qualità e quantità del solvente, catalizzatori piuttosto che attivatori stechiometrici ecc.), ma non esiste nessuna reazione di per sé 'green'. Come si accennava nel caso della Mitsunobu, una reazione facile da eseguire attira molto in laboratorio, ma le condizioni blande non bastano. Infatti, l'attenzione a uno solo degli aspetti critici non porta necessariamente a un miglioramento complessivo. Ogni caratteristica del processo deve quindi essere considerata e la soluzione adottata deve tener conto delle condizioni concrete in cui si opera. La letteratura contiene molti metodi che, come la Mitsunobu, sono molto 'attraenti' per qualche aspetto 'green', ma di fatto ben poco applicate fuori dalla ricerca accademica. Questa limitazione non è necessariamente permanente. La miglior soluzione può provenire tanto da un lavoro di miglioramento fine su un principio ben collaudato, ad esempio l'ottimizzazione della catalisi acida su una sostituzione nucleofila, quanto dall'introduzione di un metodo innovativo anche per meccanismo. Il patrimonio di cultura sintetica a disposizione del chimico dei nostri tempi offre una varietà di soluzioni per produrre sostanze in condizioni rispettose tanto dell'ambiente quanto della redditività. Va notato che i chimici della Roundtable sono molto attenti alle novità introdotte dalla ricerca accademica; d'altra parte in molte delle pubblicazioni da essi citate, gli autori si erano posti esplicitamente il fine di proporre sintesi 'green': sembra quindi che sia iniziata e possa svilupparsi una feconda collaborazione.