



# CHIMICA & GREEN CHEMISTRY (O NO)

a cura di Angelo Albini - Dipartimento di Chimica organica - Università di Pavia - [angelo.albini@unipv.it](mailto:angelo.albini@unipv.it)

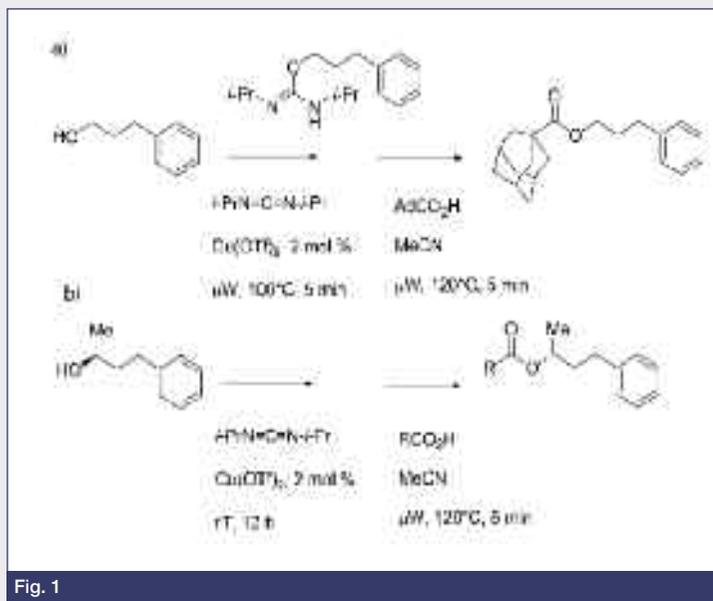
Un postulato essenziale della green chemistry è che il rispetto ambientale deve essere considerato fin dall'inizio. Non si deve cioè progettare una sintesi e poi andare alla ricerca degli aspetti da rendere meno costosi dal punto di vista ambientale, ma piuttosto valutare fin dalla prima fase del progetto tutti i punti di vista. Si considereranno quindi sintesi che non portino danno all'uomo e all'ambiente, che avvengano con la massima economia atomica, minima necessità di derivatizzazione e minimo consumo di energia, privilegino catalizzatori a reagenti stechiometrici, avvengano in condizioni blande e non pericolose. Certo, bisogna che il rimedio proposto non sia peggiore del male. Si deve tener conto di tutti gli aspetti che contribuiscono al costo ambientale complessivo, l'energia consumata, il costo ambientale dei reattivi (compreso quelli correlati al proteggerli dalla degradazione quando instabili, all'eliminazione dei residui, ecc.; in prima approssimazione, si può assumere che il costo di mercato del reattivo dia un'idea del costo ecologico).

La valutazione di questi contributi metterà in evidenza fin dall'inizio strade, se non proibite, almeno più difficili a percorrersi senza rilevanti problemi ambientali, o che comportino pesanti problemi nell'eventuale trasferimento all'applicazione industriale. È chiaro che quando si aprono nuove vie sintetiche più dirette ogni prezzo può sembrare accettabile, ma questo non comporta necessariamente una buona classificazione ambientale.

Provo a fare questa distinzione con riferimento a preparazioni riportate di recente in letteratura che si basano su più passaggi eseguiti nello stesso recipiente. In ogni caso, l'uso dei forni a microonde invece dei modi di riscaldamento tradizionali si è dimostrato determinante.

Un esempio abbastanza semplice è quello che riguarda la preparazione di esteri. L'efficienza di questa trasformazione ha un'importanza modesta quando uno dei due reagenti è di poco prezzo e si può usare in eccesso, ad esempio nella preparazione dell'estere metilico da un acido o dell'acetato da un alcool, ma ne ha molta quando sia l'alcool che l'acido sono preziosi e devono quindi essere usati in quantità stechiometrica in presenza di un opportuno attivante. Un metodo conveniente è quello basato sull'attivazione dell'alcool come *O*-alchilurea per reazione con una carbodiimide (metodo che funziona meglio dell'attivazione dell'acido con lo stesso reagente). A 120 °C in forno a microonde la reazione avviene in un tempo tra 1 e 5 min e all'incirca nelle stesse condizioni nel secondo passaggio si ottiene l'estere per trattamento con un acido (A. Chighine *et al.*, *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 4753) (bilancio atomico 1,70, vedi Fig. 1a).

Con alcoli secondari l'isourea può essere preparata in condizioni blande e quando viene fatta reagire con acidi nel forno a microonde fornisce gli esteri in buona resa con completa inversione di configu-



razione (eventuali piccole quantità del prodotto di eliminazione vengono perse per evaporazione durante il work up) (vedi Fig. 1b). In questo senso, questa preparazione degli esteri si può considerare un'alternativa alla reazione di Mitsunobu, da cui differisce per il molto miglior bilancio atomico. Come forse si ricorderà, la Mitsunobu era considerata dalla Tavola Rotonda dei chimici farmaceutici tra le reazioni di cui è più urgente il miglioramento in senso 'verde' proprio per questo fatto (*Chimica e Industria*, 2009, **91**(5), 122). La sostituzione dei reagenti (una molecola di trifenilfosfina e una di dietil azodicarbosilato per ogni molecola convertita) con la carbodiimide in questo caso riduce il bilancio atomico da 2,55 a 1,51.

Tra gli esempi più complessi e più costosi ne scelgo due. Il primo riguarda una sintesi di flavoni, che ha un largo spettro di applicazione ed avviene con buone rese con la seguente procedura (E. Awuah, A. Capretta, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3210). Una miscela del catalizzatore [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>, 0,015 mmol], una fosfina [1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-triossa-6-fenil-6-fosfaadamantano, 0,03 mmol], un aril ioduro (1 mmol) e DMF (1,5 mL) viene posta in un flaconcino da microonde in cui viene passata una corrente di argo. Si aggiungono DBU (1,5 mmol) ed etiniltrimetilsilano (1,5 mmol), si tappa il flacone e lo si sottopone a microonde a 90 °C per 30 minuti. Si forma così un feniltrimetilsililacetilene attraverso una reazione di Sonogashira (vedi Fig. 2).

Il contenuto viene direttamente versato in un altro flaconcino contenente una miscela di un 2-iodofenolo (0,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (7,8 mg, 0,0075 mmol), fosfina (4,4 mg, 0,0150 mmol), DBU (224 μL, 1,5 mmol), tetrabuttilammonio fluoruro (soluzione 1 M in THF, 1 mL, 1 mmol) e DMF (0,5 mL). Sotto una cappa ben ventilata, si satura la

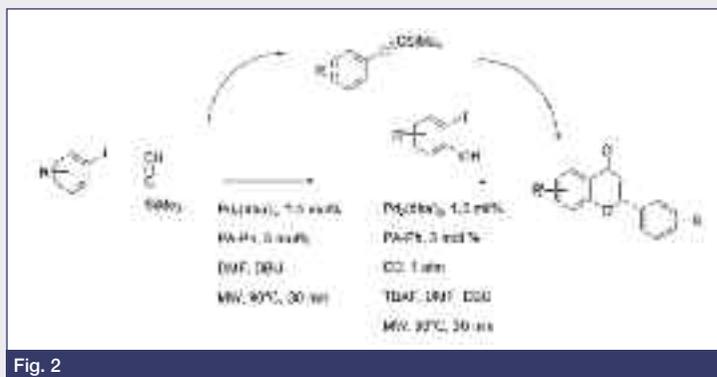


Fig. 2

miscela con CO facendolo gorgogliare per 5 minuti. Si salda il flacone e lo si sottopone a microonde (90 °C per 30 minuti). La miscela viene concentrata sotto vuoto e cromatografata. In queste condizioni, la deprotezione del siliil derivato indotta dal fluoruro è seguita da carbonilazione e ciclizzazione a dare il flavone desiderato. Le rese vanno dal 46 al 71%.

Gli autori avevano precedentemente ottimizzato questo passaggio con riscaldamento tradizionale, e trovano ora che l'uso di microonde riduce i tempi di reazione e migliora le rese e la riproducibilità. Per quanto riguarda la Sonogashira, l'uso di microonde permette non solo la riduzione del tempo di reazione, ma anche l'eliminazione del cocatalizzatore (CuI) normalmente usato. Il metodo prevede condizioni blande e tempi di reazione abbastanza corti ed usa prodotti di partenza disponibili commercialmente (aril ioduri, *o*-iodofenoli *p*-sostituiti) ed è quindi adatto alla preparazione di librerie di flavoni.

Nel secondo esempio, la catalisi da parte di un complesso di iridio permette l'attivazione di un legame C-H in un composto aromatico o eterociclico e il boronato formato viene sfruttato *in situ* per una reazione di accoppiamento di Suzuki-Miyaura. Entrambi i passaggi vengono notevolmente accelerati sotto microonde (da notare che altre forme di iridio non sono attive e sembra proprio che la specie ad attività catalitica sia il complesso aggiunto come tale, non per

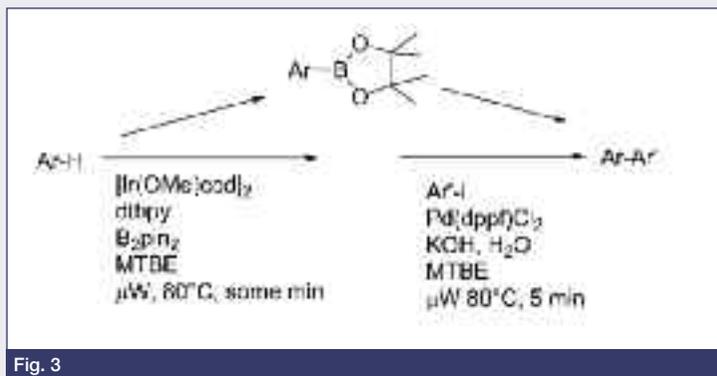


Fig. 3

esempio l'iridio metallico) (P. Harrison *et al.*, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3586) (vedi Fig. 3).

Sotto azoto, un idrocarburo aromatico (1,0 mmol) fu posto in un flaconcino e 2,4 mL della soluzione del catalizzatore preparato al momento (3%, da 1,0 mmol di B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>)\* vennero aggiunti. La soluzione fu sottoposta a microonde per un tempo variabile da qualche minuto a un'ora.

Sotto azoto, fu aggiunta acqua degasata (1,0 ml) e poi un nuovo catalizzatore [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, 14 mg, 2 mol%], KOH (240 mg, 5,0 mmol) and metil 4-iodobenzoato (288 mg, 1,1 mmol). La soluzione fu ancora sottoposta a microonde per 5 minuti a 80 °C e poi passata su un filtro di Celite e lavata con cloroformio (150 ml). Evaporazione del solvente a pressione ridotta e cromatografia dettero il biarile desiderato in rese quasi sempre superiori al 95%.

Gli esempi nelle Fig. 2 e 3 rappresentano esempi preziosi ed eleganti di sintesi organica catalizzata da composti metallici, che permettono di arrivare in maniera molto diretta a composti altrimenti difficilmente accessibili e in cui l'uso delle microonde permette un'ulteriore semplificazione. Come tali aprono certamente nuove prospettive in sintesi. Nonostante le condizioni blande, sembra tuttavia difficile considerare queste reazioni 'green' (né gli autori lo rivendicano), se si considera il numero e la qualità (prezzo, labilità) dei reagenti richiesti.

Di fatto, a questo stadio le reazioni presentano un bilancio atomico non entusiasmante (5,9 per lo iodofenolo nella prima, 3,9 per il *m*-xilene nella seconda), comportano l'uso di composti ad alta ecotossicità e quindi gravi problemi di smaltimento, nonché, come si può vedere dalla pedissequa descrizione della manualità, cautele nell'esecuzione (e quindi alto uso di energia, con i connessi costi ambientali). Tuttavia, le reazioni di arilazione catalizzate da metalli offrono una tale varietà di possibilità che la sintesi non può certo farne a meno (es. L. Ackermann (Ed.), *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009). Con opportune scelte, anche queste reazioni possono essere condotte in condizioni più eco-compatibili (es. R. Ballini (Ed.), *Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals*, RSC, Cambridge, 2009). Di nuovo, sarà importante che tali scelte vengano adottate nella fase iniziale del progetto sintetico.

\* Venne preparata una soluzione del catalizzatore da [Ir(OMe)cod]<sub>2</sub>, 104 mg, 0,156 mmol), 4,4'-di-*t*-butil-2,2'-dipiridina (84 mg, 0,312 mmol) e pinacolborano B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (2,644 mg, 10,40 mmol), a sua volta convenientemente preparabile sotto microonde, T. Kikuchi *et al.*, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 4967) in metil *t*-butil etere (25 ml) in un flacone sotto azoto, agitando fino allo sviluppo di un colore rosso intenso.