

Paolo Zanirato
Dipartimento di Chimica
Organica 'A. Mangini'
Università di Bologna
paolo.zanirato@unibo.it

LA TECNOLOGIA DEI MICROREATTORI: UN'OPPORTUNITÀ PER LA RIVALUTAZIONE DELLA CHIMICA DELL'AZIDO GRUPPO N₃

La sintesi delle azidi organiche e la loro utilità sintetica in scala di laboratorio chimico sollevano una questione etico-professionale in quanto potenziali sostanze altamente energetiche (HEDM). Tra i nuovi metodi sperimentali la tecnologia dei microreattori rappresenta un sistema ideale per la sintesi sicura ed in larga scala di sostanze potenzialmente esplosive, come ad esempio le azidi organiche.

A più di un secolo e mezzo dalla scoperta della fenil azide (Peter Grieb, 1864) numerosi metodi sintetici per la preparazione di azidi organiche sono riportati in letteratura, ma nessun prodotto naturale contenente l'azido gruppo (-N₃) è noto [1]. Nell'ultimo trentennio, è stato compiuto un enorme progresso nella sintesi di nuove azidi organiche, dovuto alla facile accessibilità mediante diversi metodi sintetici e stimolato anche da importanti scoperte quali l'Azidotimidina (AZT), il primo farmaco antivirale efficacemente impiegato nella terapia dell'HIV. Recentemente il concetto 'Click Chemistry' introdotto da Barry Sharpless [2] nella preparazione di 1,2,3-triazoli mediante la reazione di azidi con olefine-catalizzata con sali di rame, ha prodotto un rinnovato interesse nella sintesi di

nuove azidi. Nello stesso tempo, parallelamente alla preparazione di azidi aromatiche (Ar), si è verificato un crescente interesse per la sintesi di eteroaril (Et) ed eteroaril (EtC=O) azidi e nel loro impiego come materiale di partenza per la trasformazione in altri gruppi funzionali, specie reattive, e - per allargamento o contrazione d'anello - in nuovi eterocicli contenenti azoto [3]. Precedenti applicazioni pratiche degli 1,2,3-triazoli in agricoltura e medicina ci hanno indotto, negli anni 1995-2000, ad un accordo con il National Cancer Institute (NCI, anticancro) ed il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, anti TBC) per la valutazione primaria e *in vitro* di una serie di eteroaril triazoli, alcuni dei quali mostrarono valori di interazione biologica superiori al 90% [4].

*Un articolo sull'argomento è stato pubblicato lo scorso maggio sulla rivista: Luigi Vaccaro, *Chimica e Industria*, 2012, **94**(4), 64.

Attualmente circa 1.000 pubblicazioni per anno sono dedicate alle azidi organiche, le quali trovano applicazione in attività civili ed industriali come propellenti, esplosivi, nella preparazione di polimeri a legami incrociati, nella vulcanizzazione della gomma, come coloranti reattivi, come agenti rigonfianti e come sostanze biologiche e farmacologiche attive [1a]. Dal punto di vista sintetico le azidi organiche sono note come versatili precursori di specie reattive - nitreni e ioni nitrenio - oltre a numerosi composti altamente azotati come le aziridine, le azirine, i triazoli, le triazoline, i tetrazoli e sostanze dovute alla trasformazione dell'azido gruppo in altri gruppi funzionali quali triazeni, aza-ildidi, isocianati, ammine.

La reattività chimica dell'azido gruppo covalente



dipende dalla sua struttura elettronica allo stato fondamentale, caratterizzata da tre atomi di azoto linearmente legati da coppie di elettroni di legame e non-legame.

L'estesa utilità sintetica di questo gruppo funzionale è generalmente attribuita al peso della sua struttura energetica, che è una combinazione dei contributi dipolari alle forme mesomeriche, come schematicamente illustrato in Fig. 1.

Le strutture (a-c) sono a loro volta influenzate - per delocalizzazione - dalla natura del substrato organico, sul quale l'azido gruppo esercita effetto elettrico induttivo e di risonanza ($I=0,48$, $R=-0,40$), vicino a quello degli alogeni cloro ($I=0,42$, $R=-0,24$) e bromo ($I=0,45$, $R=-0,22$). L'azido gruppo quindi appartiene alla classe delle pseudoalidi ($X=Y=Z$; ove X, Y, Z, = C, O, N, S, Se, Te), che sono gli anioni (o i gruppi funzionali) dei corrispondenti pseudoalogeni, come gli isocianati, gli isotiocianati, i tiocianati, i selenocianati ecc., ma dai quali si differenzia per una tendenziale minore reattività chimica e una generale maggior sta-

bilità strutturale. Le strutture dipolari (a e b) sono state proposte da Linus Pauling nel 1933 [5] e in seguito confermate con modelli molecolari [6], in particolare la struttura lineare tipo *allenil propargilica* (b), spiega la facile decomposizione termica e/o fotochimica che porta alla generazione della specie nitrene singoletto (S_0) o tripletto (T_1) e dell'azoto molecolare, mentre la struttura angolare tipo *allilico* (c) spiega la caratteristica reattività come 1,3-dipolo. La regioselettività delle reazioni con nucleofili - formazione di triazeni ($R-N_3-Nu$) - o elettrofili - formazione di ioni nitrenio ($R-N^+-E$) - è spiegata sulla base delle strutture mesomeriche con attacco sull'azoto $_1N$ degli elettrofili (E^+), mentre i nucleofili (Nu^-) su $_3N$.

Pertanto la decomposizione termica (DT) delle azidi aromatiche ed eteroaromatiche, in 'condizioni controllate' ed in presenza di opportuni reagenti, avviene con perdita di azoto molecolare e formazione di una specie nitrene, che a sua volta può generare una grande varietà di prodotti in funzione dell'ambiente, del substrato, dei sostituenti e/o della fonte di energia (termica, chimica o fotochimica). Il nitrene intermedio generato dalla DT può esistere sia allo stato elettronico di singoletto (S_0), sia a quello di tripletto (T_1) e ciò differenzia i prodotti finali e il meccanismo di reazione (riassetto intramolecolare, inserzione C-H e N-H intermolecolare, accoppiamento radicalico o reazione cheletropica) [7].

Esistono molte tecniche promettenti per la sintesi di azidi organiche, talune delle quali inidonee per la sintesi di azidi eteroaromatiche semplici, ma comunemente applicate per la sintesi di azidi aromatiche: a) reazione di derivati idrazinici ed acido nitroso; b) reazione di ammine anioniche con solfonilazidi; c) reazione dei sali di diazonio con l'azido ione; d) addizione di alogeno azidi o acido idrazoico ad olefine; e) reazione di alcol ed acido idrazoico; f) reazione dei reagenti di Grignard e solfonilazidi; g) sostituzione nucleofila aromatica (S_NAr) di un nucleofugo con l'azido ione. Le azidi alifatiche sono facilmente sintetizzabili

mediante: a) la classica reazione di sostituzione nucleofila di alogeni - o altri gruppi uscenti come solfonati, solfiti, carbonati, tiocarbonati e sali di solfonio - con l'azido ione; b) da epossidi o aziridine per apertura dell'anello in presenza dell'azido ione; c) alchil azidi da alchil ammine; d) da dietil azidocarbossilato-trifenil fosfina (reazione di Mitsunobu); e) alchil azidi da un atomo di carbonio nucleofilo e solfonil azidi disattivate. Le acilazidi - usate nel riassetto di Curtius a isocianati - sono ottenute: a) da un acido carbossilico, sodio azide ed etile cloroformiato *via* un'anidride mista; b) direttamente dai cloruri degli acidi, dalle anidridi e dalla conversione diretta di acidi carbossilici; c) dalla conversione diretta di un'aldeide; d) dalla reazione di acilidrazine con acido nitroso.

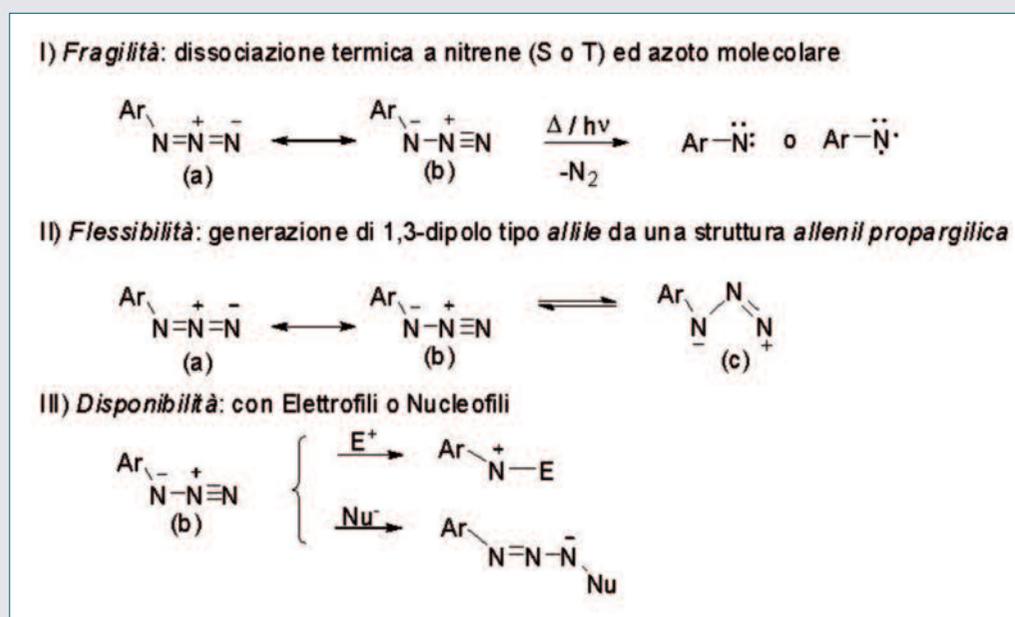


Fig. 1 - Illustrazione schematica della reattività di azidi organiche (Ar = R, Et)

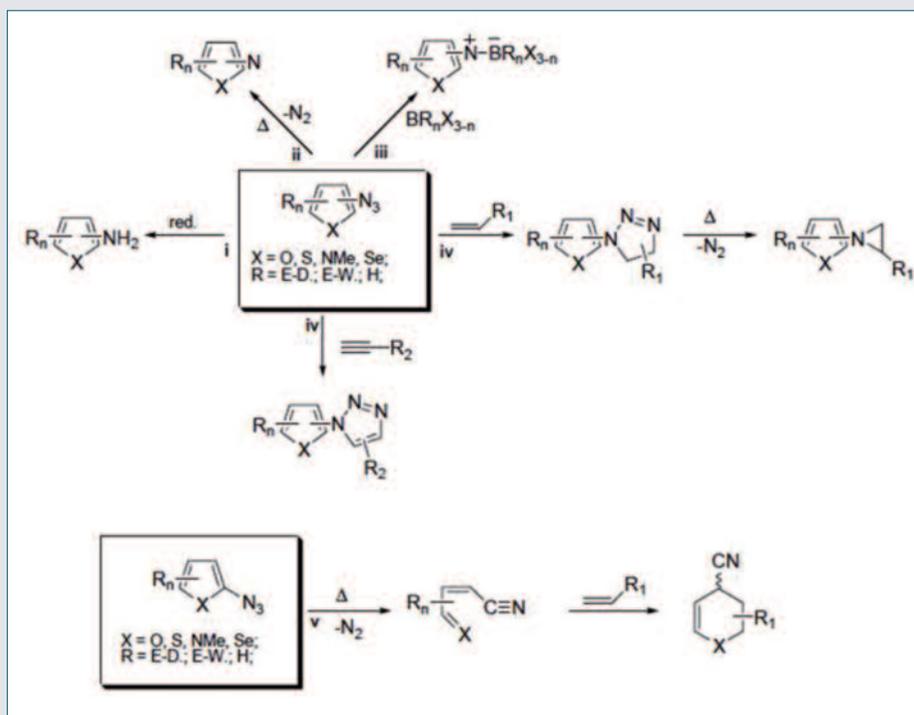


Fig. 2 - Reattività generale di eteroaril azidi. i) formazione di ammine per riduzione dell'azido gruppo; ii) generazione di nitrene via dissociazione termica dell'azido gruppo; iii) formazione di ioni nitrenio per dissociazione chimica dell'azido gruppo con acidi di Lewis; iv) cicloaddizione 1,3-dipolari (1,3-DC) in presenza di olefine; v) reazioni di apertura dell'anello 'concertata' con la dissociazione dell'azido gruppo in posizione 2-

Normalmente tutte queste reazioni sono condotte in scala di laboratorio chimico in modo da produrre azidi finali con rese ottimizzate, comprese tra 70 e 90%, ed il minor numero di sottoprodotti.

In sistemi eterociclici a cinque termini, in cui gli esempi funzionalizzati con azoto sono limitati, la reazione di 'azido transfer' tra tosili azidi e un derivato organometallico rappresenta un metodo alternativo-e/o complementare alla reazione di sostituzione nucleofila aromatica (S_NAr) in cui la regioselettività tra le posizioni 2- e 3- dell'anello pentatomico è assicurata rispettivamente dalle reazioni di scambio protone-litio ed alogeno-litio. L'estensione del protocollo di Peter Smith [8] - originariamente applicato a reagenti di Grignard aromatici - ai derivati litio organici in sistemi etero-aromatici pentatomici ha prodotto una quantità notevole di nuove eteroaril azidi.

Il meccanismo di reazione prevede la formazione di un sale di litio di un eteroariltriadene ($Et-N_3-SO_2To^- Li^+$), la cui frammentazione in soluzione acquosa tamponata di PIROFOS ($Na_4P_2O_7$), porta all'azide finale e litio-tosilato. Le eteroaril azidi ottenute sono poco stabili quando l'azido gruppo è collocato in posizione $-\alpha$ ad un eteroatomo, mentre in posizione $-\beta$ mostrano stabilità comparabile a quella delle aril azidi. L'asimmetria dell'anello eteroarilico (Et) moltiplica il numero di prodotti finali ottenibili ciascuno con proprie caratteristiche strutturali e chimiche, mentre la funzionalizzazione con sostituenti elettron donatori (E-D) o attrattori (E-W) a sua volta, può dare luogo a specifiche reazioni in 'condizioni controllate' come illustrato in Fig. 2.

In alternativa i sali di litio degli eteroariltriadene possono essere impiegati nella sintesi di eteroariltriadene-1,3,3-trisostituiti ($Et-N=N-NRR'$), che

trovano applicazioni in molti campi, tra i quali la terapia dei tumori [9].

Alla maggior parte dei ricercatori chimici è nota la grande importanza sintetica delle azidi organiche unitamente alle varie applicazioni nella chimica moderna, tuttavia, talune azidi - o i loro precursori e/o reagenti come sodio azide (NaN_3), tosili azide ($TosN_3$), trimethylsilyl azide (TMSA), diphenylphosphoryl azide (DPPA), tributyltin azide (TBSnA) azidoacetic acid ethyl ester (AAE), tetrabutylammonium azide (TBAA) - sono sostanze pericolose specialmente nel caso in cui siano presenti nella molecola più di un azido gruppo.

Naturalmente non è semplice individuare esattamente la soglia dell'azzardo esplosivo, tuttavia, è stabilito che rientrano nella norma di sicurezza le molecole in cui il rapporto tra numero degli atomi nella molecola e il numero degli atomi di azoto sia inferiore a tre: $(C, O, S...)/N \leq 3$ [10].

Gravi incidenti in laboratorio chimico sono riportati nel corso di manipolazioni di sodio azide ($LD_{50rats}=27 \text{ mgkg}^{-1}$) - reagisce in acqua con acidi di Bronsted per formare acido azotidrico HN_3 tossico ed esplosivo o con solventi alogenati (CH_2Cl_2 e $CHCl_3$) in dimetilsolfossido (DMSO) forma diazido metano $CH_2(N_3)_2$ e triazido metano $CH(N_3)_3$ estremamente esplosivi - così come nel corso della distillazione sotto vuoto di $TosN_3$ si è verificata un'esplosione attribuibile alla formazione dello ione N_3^- per eccesso termico.

L'azido ione N_3^- reagisce con metalli pesanti per dare gli azoturi, composti esplosivi sensibili alle sollecitazioni termiche, luminose, all'impatto e all'attrito [11]. La sensibilità all'impatto delle azidi metalliche, che rappresenta un tipo di stabilità meccanica, diminuisce nel seguente ordine: rame>piombo, mercurio>nichel>cobalto>manganese>bario>stronzio>calcio>argento>tallio>zinc>litio = non esplosivo, mentre relativamente alla sensibilità all'attrito l'ordine cambia. Per es. l'argento azide è circa 10 volte più sensibile all'attrito rispetto alla piombo azide [12].

I progressi fatti negli ultimi anni nello studio della dinamica molecolare ed in particolare sugli effetti energetici che accompagnano una reazione (termodinamica) ed il tempo richiesto perché la reazione abbia luogo (cinetica) in relazione alla struttura molecolare, cioè alle relative

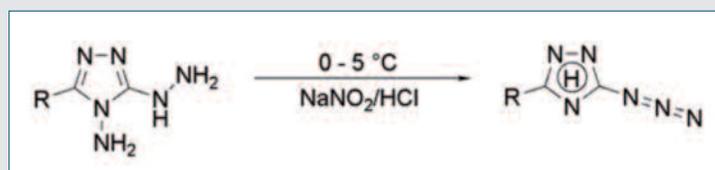


Fig. 3 - Reazione di diazotazione: trattamento della soluzione acquosa acida di idrazino-1,2,4-triazolamminico (I) con due equivalenti di sodio nitrito a bassa temperatura si ha eliminazione del gruppo amminico, come azoto molecolare (N_2), e la trasformazione del gruppo idrazinico in azido gruppo, con formazione del prodotto finale azido-1,2,4-triazolo sostituito

stabilità dei reagenti e dei prodotti, permettono alla ricerca chimica non solo di valutare ma anche 'prevedere' il rischio chimico; come dimostrano recenti studi basati su metodi di calcolo quantomeccanico (B3LYP, HF, MP2 ecc.) associati ad analisi termiche effettuate mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC). L'analisi termica (DSC) assieme ai valori di temperatura, entalpia ed entropia di decomposizione fornisce informazioni sulla forza e l'intensità delle reazioni di decomposizione termiche (DT), infatti, la forma e l'ampiezza del picco della decomposizione esotermica rappresenta un indicatore qualitativo della loro reattività ed impetuosità.

Recenti studi di DT effettuati con l'applicazione dei modelli molecolari e delle analisi termiche sperimentali su varie aril ed eteroaril azidi, hanno evidenziato una grande dipendenza strutturale del fenomeno termico. L'applicazione della spettroscopia di massa (EI) - unitamente alle tecniche citate - ha permesso l'identificazione del primo processo di frammentazione della tosil azide, consistente nell'eliminazione dello ione N_3^- piuttosto che la frammentazione dell'azido gruppo [13].

La dipendenza strutturale della stabilità termica di una serie di azidi aromatiche *orto*- e *para*-sostituite è stata ottenuta mediante parametri significativi quali i profili energetici (entalpia, entropia, ΔH) e le variazioni della pressione (ΔP), le temperature d'inizio e fine del processo e le cinetiche di decomposizione. È stata altrettanto importante l'individuazione

della natura dei gas estrusi e dei frammenti di reazione (TGA-FTIR) e la loro caratterizzazione anche dal punto di vista del rischio per la salute [14]. Oltre alla valutazione della pericolosità dei precursori e dei prodotti finali talvolta, nel caso di reazioni chimiche rischiose, è necessario eseguire una valutazione della sicurezza di processo.

È stato possibile realizzare il controllo della conversione di un derivato eteroarilidrazinico (**I**) ad azide con acido nitroso (Fig. 3) mediante reattore ARC (Accelerating Rate Calorimeter), che fornisce i dati calorimetrici adiabatici (pressione, cinetica e temperatura) in ambiente di laboratorio controllato modellando una reazione in grande scala su una più piccola. [15].

La recente introduzione della sintesi a flusso-continuo in microreattore in molti casi si propone come tecnologia complementare e sicura nei confronti delle tecnologie di sintesi tradizionali di laboratorio o su scala industriale. Il minor volume di sostanze utilizzate ed il controllo accurato delle condizioni di reazione rende il microreattore un sistema ideale per la sintesi di sostanze potenzialmente esplosive come le azidi organiche [16]. La possibilità di estendere la tecnica a flusso continuo anche alle reazioni che coinvolgono azido derivati - ad esempio le reazioni descritte in Fig. 2 e la sintesi di triazoli e tetrazoli [17] sostituiti della sodio azide negli airbag - apre grandi prospettive per l'industria chimica e la farmaceutica in particolare.

Bibliografia

- [1] a) Azides and Nitrenes, Reactivity and Utility; E.F.V. Scriven (Ed.), Academic, Orlando, 1984; b) E.F.V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 298; c) S. Bräse *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5188; d) Organic Azides: Syntheses and Applications, S. Bräse, K. Banert (Eds.), John Wiley, 2010.
- [2] K.B. Sharpless *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004.
- [3] P. Zanirato, *ARKIVOC*, 2009, (**I**), 97.
- [4] S. Businelli, Sintesi e Proprietà Strutturali di Sistemi Bieteroaillici Bioattivi, Tesi di Laurea Magistrale, Università di Bologna, 1997.
- [5] L. Pauling, L.O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 13.
- [6] J. D. Roberts, *Notes on molecular Orbital Calculations*, W.A. Benjamin Inc., New York, 1962.
- [7] P.A.S. Smith, Aryl and Heteroaryl Azides and Nitrenes In Azides and Nitrenes, Reactivity and Utility, E.F.V. Scriven (Ed.), Academic, Orlando, 1984, Chap. 3; A. Fraleoni-Morgera, P. Zanirato, *ARKIVOC*, 2006, (**xii**), 111; G.B. Schuster, M.S. Platz, *Adv. Photochem.*, 1992, **17**, 69; D.A. Hrovat *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8698; A. Albini *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1999, 2803; C. Wentrup *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7947; M. D'Auria, P. Zanirato *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 932.
- [8] P.A.S. Smith *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 3430.
- [9] T. Lippert *et al.*, *Photochem. Photobiology A: Chem.*, 2001, **145**, 87; C.A. Rouzer *et al.*, *J. Chem. Res. Toxicol.*, 1996, **9**, 172.
- [10] P.A.S. Smith, The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol. 2, 1966, W.A. Benjamin Inc., New York, 211.
- [11] P.G. Urben, Ed., Bretherick's handbook of reactive chemical hazard Vol. 1 e 2, 7^a Ed., Amsterdam, Elsevier, 2007.
- [12] citato in rif. 1d
- [13] P. Zanirato *et al.*, *New. J. Chem.*, 2008, **32**, 47.
- [14] P. Zanirato *et al.*, *J. Thermal. Anal. Calorim.*, 2010, **100**, 191.
- [15] P. Zanirato *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 145.
- [16] a) M.M.E. Delville *et al.*, *Chem. Eng. J.*, 2011, **167**, 556; b) P.J. Nieuwland *et al.*, *Chem-Asian J.*, 2010; c) C.O. Kappe *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 7101; J.C. Brandt, T. Wirth, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2009, **5**, 1.
- [17] P.B. Palde, T.F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 3525.

ABSTRACT

Microreactor Technology. A New Tool for the Revaluation of the Azido Group ($-N_3$) Chemistry

Some organic azides and their precursors are very concerning substances (as High Energy Density Materials, HEDM). These raise an ethic question about their syntheses and impose restrictions on lab-scale handling of azides by using suitable precautions. The recent technology in a continuous-flow microreactor enables the safe syntheses, in lab and larger scale, of potentially hazardous substances like the organic azides..