



Assunta Marrocchi^a,
Michelangelo Gruttadauria^b,
Luigi Vaccaro^a

^aLaboratory of Green Synthetic
Organic Chemistry, CEMIN
Dipartimento di Chimica,
Università di Perugia

^bDipartimento di Scienze
e Tecnologie Biologiche
Chimiche e Farmaceutiche
(STEBICEF)

Università di Palermo
luigi.vaccaro@unipg.it



NUOVI STRUMENTI SINTETICI PER LA SINTESI SOSTENIBILE DI SEMICONDUTTORI ORGANICI

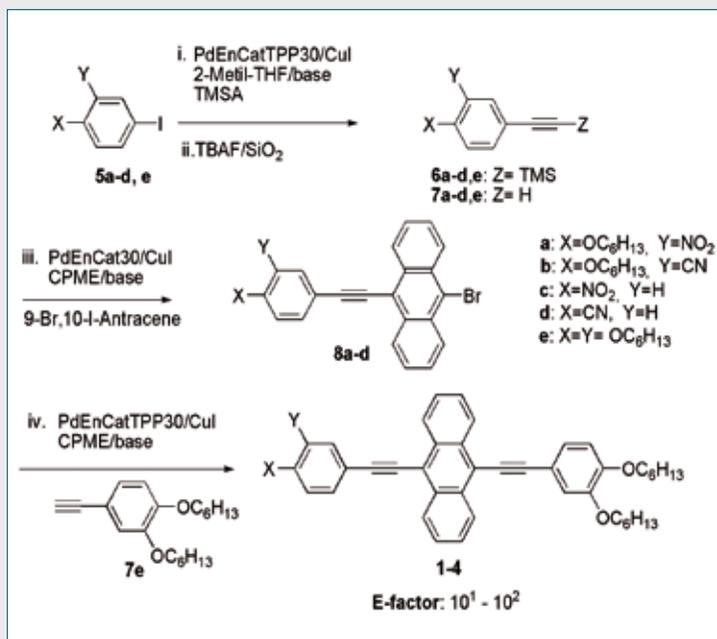
Un approccio "fully green" alle energie rinnovabili è necessario. I principi della chimica sostenibile devono essere considerati per lo sviluppo dei nuovi materiali da utilizzare per lo sfruttamento dell'energia solare al fine di rendere economicamente realizzabile la loro preparazione su larga scala.

La preparazione dei materiali semiconduttori organici π -coniugati rappresenta un'area scientifica di frontiera ed in continuo sviluppo, dove la competizione fra diversi gruppi di ricerca è principalmente finalizzata all'ottenimento di materiali con la massima efficienza energetica.

Le metodologie disponibili per la sintesi di tali materiali sono estremamente costose sia dal punto di vista chimico che ambientale ed anche per questa ragione è attualmente molto difficile immaginare una loro reale applicazione su larga scala.

Come specificatamente evidenziato nella *Roadmap* Europea per le Scienze Chimiche, pubblicata nel 2011 dall'Associazione Europea

per le Scienze Chimiche e Molecolari (EuCheMS), una delle tecniche sintetiche più usate riguarda l'uso di metalli preziosi considerati *ad esaurimento* che ha portato all'assegnazione del premio Nobel 2010 a R.H. Heck, A. Suzuki ed E. Negishi per il lavoro pionieristico sulle reazioni di *cross-coupling* catalizzate da palladio. Tale tecnica di indubbia utilità è usata nella preparazione di un gran numero di materiali semiconduttori ed un obiettivo strategico individuato nella *Roadmap* Europea è quello di definire metodologie sintetiche innovative basate su metalli largamente disponibili e/o alternative *metal-free*, così da garantire anche in futuro l'accesso su larga scala ai prodotti chiave in modo sostenibile.



Schema 1 - Preparazione di aril acetileni via reazione di Sonogashira e successiva desililazione [3]

Recentemente lo sviluppo di protocolli di arilazione diretta [1] ha ricevuto molta attenzione come alternativa ecologicamente benigna ed economicamente allettante alle suddette metodologie tradizionali di cross-coupling.

Queste reazioni permettono la formazione di legami C-C tra unità (etero)aromatiche aventi atomi di idrogeno attivati, senza intermedi di tipo organometallico, che spesso risultano essere instabili, evitando così la formazione di quantità stechiometriche di prodotti collaterali tossici. Tuttavia, reazioni di (etero)areni che non esibiscono posizioni reattive preferenziali sono spesso non selettive, e conducono alla formazione di miscele indesiderate di regioisomeri, spesso difficili da purificare. Questo punto è particolarmente critico nel caso di protocolli di arilazione diretta che hanno come scopo la preparazione di polimeri semiconduttori regioregolari, poiché anche solo pochi difetti nello scheletro molecolare possono compromettere enormemente la loro struttura elettronica e le loro proprietà allo stato solido.

In questo contesto si rivela necessaria l'applicazione dei principi della *Green Chemistry* per la definizione di metodologie sintetiche sostenibili in grado di ridurre la produzione dei rifiuti associati ma anche capaci di fornire i materiali desiderati con elevata purezza.

La produzione dei rifiuti dovrebbe essere ridotta attraverso l'utilizzo di minime quantità di reagenti, e di sistemi catalitici facilmente recuperabili/riciclabili, allo scopo di semplificare costose procedure di purificazione, migliorando allo stesso tempo le prestazioni e la stabilità dei materiali *target*.

Una particolare attenzione deve essere rivolta ai solventi comunemente utilizzati che, nella maggior parte dei casi, sono fra quelli considerati molto poco sostenibili.

Nel Laboratorio di *Green Synthetic Organic Chemistry* dell'Univer-

sità di Perugia da molti anni contribuiamo allo sviluppo di protocolli sintetici efficienti sia dal punto di vista chimico che ambientale. Abbiamo indirizzato la nostra attenzione verso l'identificazione di processi chimici che possano essere realizzati impiegando mezzi di reazione sostenibili e verso lo sviluppo/utilizzo di sistemi catalitici supportati che permettano la semplificazione delle procedure di purificazione del prodotto e di riciclo del catalizzatore stesso. Inoltre, ci siamo interessati alla realizzazione di processi che possano operare in modo automatizzato ed in flusso continuo, al fine di minimizzarne il costo economico ed ambientale [2].

Recentemente, in accordo con le nostre competenze, ci siamo interessati allo sviluppo di protocolli sostenibili per processi di *cross-coupling* applicati alla sintesi di semiconduttori organici.

Un esempio recente di applicazione del nostro approccio consiste nella preparazione dei sistemi molecolari **1-4** (Schema 1), appartenenti alla classe dei semiconduttori organici *target* (poli)aryl-acetileni, con buone rese totali, attraverso un processo basato sulla reazione di Sonogashira tra alogenuri arilici ed alchini terminali [3].

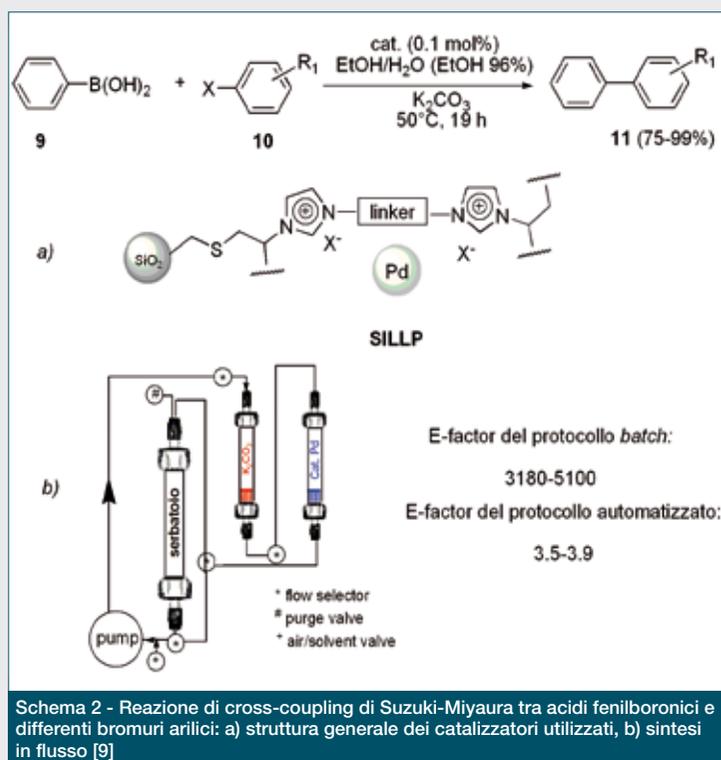
La reazione di Sonogashira è un processo largamente investigato e diverse sono le condizioni sperimentali impiegate. Nella preparazione di aril-acetileni quali quelli riportati nello Schema 1, alcuni punti critici che inficiano l'efficienza del processo sono la reazione collaterale di *homo-coupling* ossidativo degli alchini terminali, l'impiego di catalizzatori omogenei che possono portare a miscele di reazione complesse dalla difficile purificazione ed il conseguente uso di grandi quantità di solventi organici [4].

Uno dei parametri più semplici ed immediati per misurare l'efficienza di un processo sintetico, specialmente in fase di ottimizzazione, è la misura dei rifiuti prodotti, cioè l'*Environmental factor* (E-factor = kg di rifiuti/kg di prodotto desiderato), introdotto da Sheldon [5]. Abbiamo usato tale parametro nella definizione di protocolli non convenzionali per reazioni di Sonogashira per la sintesi dei semiconduttori **1-4**.

In tutti i casi sono stati considerati mezzi di reazione ecocompatibili, condizioni di elevata concentrazione e differenti sorgenti di palladio eterogenee recuperabili.

Più dettagliatamente, la sintesi dei semiconduttori **1-4** inizia con la reazione di *coupling* tra l'aryl ioduro **5a-d** e il trimetilsililacetilene (TMSA). Il risultato migliore (resa: 99%) è stato ottenuto in 2-metil-THF, un mezzo di reazione incluso nella lista dei solventi *green* [6], ed utilizzando solo 2 mol% di PdEnCat™ TPP30 in presenza di 2 mol% di CuI e 1,5 equivalenti di base.

Per il passaggio di de-sililazione sono stati utilizzati diversi catalizzatori e il TBAF/SiO₂ in condizioni SolFC ("*solvent-free conditions*"), cioè in assenza di solvente, è risultato essere il più efficiente, permettendoci di isolare gli aril-acetileni **7a-d** puri e con rese quantitative. Da notare che la de-sililazione del prodotto di *cross-coupling* è stata condotta utilizzando solamente 10 mol% di TBAF-SiO₂, anziché impiegando quantità (sovra)stechiometriche di TBAF in THF, come avviene comunemente.



Successivamente, il *cross-coupling* selettivo tra il 9-bromo-10-iodoantracene e l'alchino terminale **7a-d** in ciclopentil-metil-etere (CPME, incluso anch'esso nella lista dei solventi *green*) è avvenuto con rese fino al 90% quando abbiamo utilizzato come sorgente di palladio il PdEncat™30 (3 mol%). Da sottolineare che in questo caso, la quantità estremamente bassa di co-catalizzatore CuI utilizzata (1 mol%) ha impedito la reazione collaterale di *homo-coupling* dell'alchino. Il prodotto di *mono-coupling* **8a-d** così ottenuto è stato quindi sottoposto ad una reazione di *cross-coupling* addizionale con il 3,4-bis-esilossi-etinil benzene **7e** per fornire il composto *target* in buona resa (67-70%). Da notare che la sintesi di **7e**, precedentemente riportata in letteratura [7], è stata a sua volta rivisitata ed abbiamo trovato che le condizioni ottimali per il *cross-coupling* di Sonogashira prevedono l'utilizzo di PdEncat™TPP30 come sorgente di palladio (2 mol%), 2 mol% di CuI e 2-metil-THF come mezzo di reazione. Ancora una volta, la reazione di de-sililazione del prodotto di *cross-coupling* è stata ottimizzata utilizzando 10 mol% TBAF-SiO₂ in condizioni SolFC. È importante sottolineare che l'impiego di catalizzatori eterogenei recuperabili nei nostri protocolli ci ha permesso di semplificare notevolmente i passaggi di purificazione dei prodotti di reazione, evitando in molti casi la necessità di effettuare una cromatografia su colonna. Inoltre, ciò impedisce la contaminazione del materiale semiconduttore dovuta a tracce di catalizzatore metallico residuo, fatto quest'ultimo che è noto influenzare negativamente le prestazioni di un dispositivo elettronico.

Il calcolo dell'E-factor ha messo in evidenza come il nostro approccio è risultato essere molto efficiente per la riduzione dei rifiuti. Nel nostro caso i valori di E-factor variano da ~10¹ a ~10², e sono si-

gnificativamente più piccoli di quelli caratteristici dei protocolli convenzionali riportati precedentemente [7, 8], in cui l'E-factor medio ottenuto è di ca. ~5x10³. L'adozione delle nuove procedure ha comportato in definitiva una riduzione dei rifiuti di circa il 94,4-99,1% per quanto riguarda le reazioni di cross-coupling di Sonogashira e (dove applicabile) di de-sililazione degli alchini.

Un altro esempio di processo di cui ci siamo recentemente occupati riguarda la reazione di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura per la preparazione della classe dei semiconduttori organici *target* (poli)arileni [9].

La reazione di Suzuki-Miyaura è di grande interesse nella preparazione di materiali semiconduttori quale alternativa sostenibile all'ampiamente utilizzato protocollo di *cross-coupling* di Stille. Quest'ultimo infatti, nonostante la sua enorme versatilità, presenta svantaggi, quali la formazione di quantità stechiometriche di prodotti collaterali tossici a base di stagno e, in alcuni casi, l'instabilità dei reagenti di tipo organometallico. Dati di letteratura rivelano tuttavia che, in generale, l'applicazione della reazione di Suzuki-Miyaura alla sintesi di semiconduttori di tipo polimerico è poco efficiente, particolarmente in termini di regioregolarità e peso molecolare dei prodotti ottenuti [2].

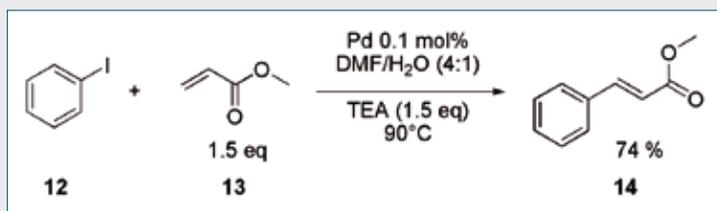
Nell'ambito dello sviluppo di protocolli di reazione sostenibili e con l'intenzione di realizzare processi in flusso capaci di minimizzare la produzione di rifiuti, riteniamo fondamentale lo sviluppo di sistemi catalitici immobilizzati altamente efficienti e specificatamente adeguati ad essere impiegati in condizioni di reazione *green*. Da molti anni il gruppo di ricerca di Palermo si occupa della preparazione di supporti solidi basati sull'immobilizzazione di composti ionici (SILLP, *Supported Ionic Liquid-Like Phases*), che sono molto efficienti nella immobilizzazione del palladio [10].

In accordo con il nostro interesse di impiegare sorgenti di palladio supportate per l'attivazione delle reazioni di *cross-coupling*, abbiamo deciso di sviluppare un protocollo efficiente applicabile alla preparazione di (poli)arileni.

Come reazione modello abbiamo studiato la reazione di Suzuki-Miyaura tra l'acido fenilboronico (**9**) e differenti bromuri arilici **10** (Schema 2) a dare i biarili sostituiti **11**.

I catalizzatori preparati a Palermo sono costituiti da un network di sali di bis-vinylimidazolio, ancorati su silice modificata con gruppi mercaptopropilici e sono in grado di stabilizzare il palladio con un caricamento del 10% in peso (Schema 2).

Inizialmente abbiamo studiato la reazione in condizioni *batch* ed abbiamo trovato che il protocollo di reazione ottimizzato permette di raggiungere un elevato grado di sostenibilità, in quanto è stato possibile utilizzare quantità minime di catalizzatore (1 mg di catalizzatore/mmol di substrato), etanolo acquoso (96%) oppure etanolo/acqua 1:1 (v/v) come mezzo di reazione e condizioni di elevata concentrazione. Inoltre, è stata selezionata K₂CO₃ come base. Da notare anche che le attività dei catalizzatori investigati sono risultate paragonabili. Nonostante le rese generalmente elevate (75-99%) e la possibilità di riutilizzare il catalizzatore fino a tre cicli successivi, l'E-factor di questo



Schema 3 - Reazione di Heck tra iodobenzene (12) e metil-acrilato (13)

protocollo varia nell'intervallo di 3.180-5.100 per i diversi substrati. Questo risulta prevalentemente collegato alla necessità di impiegare grandi volumi di solvente per il recupero del sistema catalitico e per la purificazione necessaria del prodotto di reazione.

Per migliorare l'efficienza e la sostenibilità del processo abbiamo progettato un reattore operante in flusso che fosse in grado di sfruttare al meglio il meccanismo catalitico di tipo *release and catch* al fine di recuperare completamente e riutilizzare il catalizzatore a base di palladio.

Il protocollo in flusso è stato realizzato caricando la base (K_2CO_3) e il catalizzatore in due colonne di vetro separate. I reagenti in etanolo acquoso (azeotropo) sono stati caricati in una terza colonna, indicata come serbatoio. Da sottolineare che il caricamento di K_2CO_3 (insolubile in etanolo) in una colonna separata ha reso il recupero del catalizzatore al palladio molto semplice ed efficiente, ed è stato possibile riutilizzarlo direttamente per almeno quattro cicli consecutivi senza apparente perdita di attività. Inoltre, sebbene la reazione fosse condotta utilizzando due colonne separate contenenti la base ed il catalizzatore, rispettivamente, abbiamo osservato un'attività catalitica molto elevata.

Questo è stato attribuito ad un meccanismo di *release and catch* in cui il catalizzatore supportato a base di palladio si comporta da *serbatoio* per le specie di palladio attiva che viene rilasciata durante la reazione attraverso il reattore, per poi essere catturata di nuovo alla fine del processo. Le analisi ICP-OES del prodotto finale hanno confermato questo meccanismo, rivelando la presenza di soltanto lo 0,015% in peso di palladio rispetto al contenuto iniziale di quest'ultimo nel catalizzatore. Da notare infine che al termine della reazione il prodotto di *cross-coupling* è stato recuperato senza necessità di purificazione cromatografica ulteriore, in quanto la base selezionata (K_2CO_3) è insolubile in etanolo acquoso ed è in grado di intrappolare l'acido boronico che si forma come prodotto collaterale. Infine, l'etanolo acquoso azeotropo è stato scelto in quanto può essere recuperato per distillazione e riusato in processi successivi.

L'E-factor del processo in flusso ha valori molto bassi compresi nell'intervallo 3,5-3,9 considerando il recupero del solvente, e nell'intervallo 18,7-21,6 se il recupero del solvente non è incluso nel calcolo.

Ci siamo inoltre interessati all'utilizzo dei catalizzatori SILLP (Schema 2) nella reazione di *cross-coupling* di Heck [2], un protocollo utile per la sintesi di un'ampia varietà di semiconduttori organici appartenenti alla classe dei (poli)arileni vinileni.

Abbiamo scelto come riferimento la preparazione degli esteri dell'acido cinnamico ed in particolare è stata investigata la reazione tra

iodobenzene (12) e metil-acrilato (13) per ottenere il metil-cinnamato (14) (Schema 3) [11].

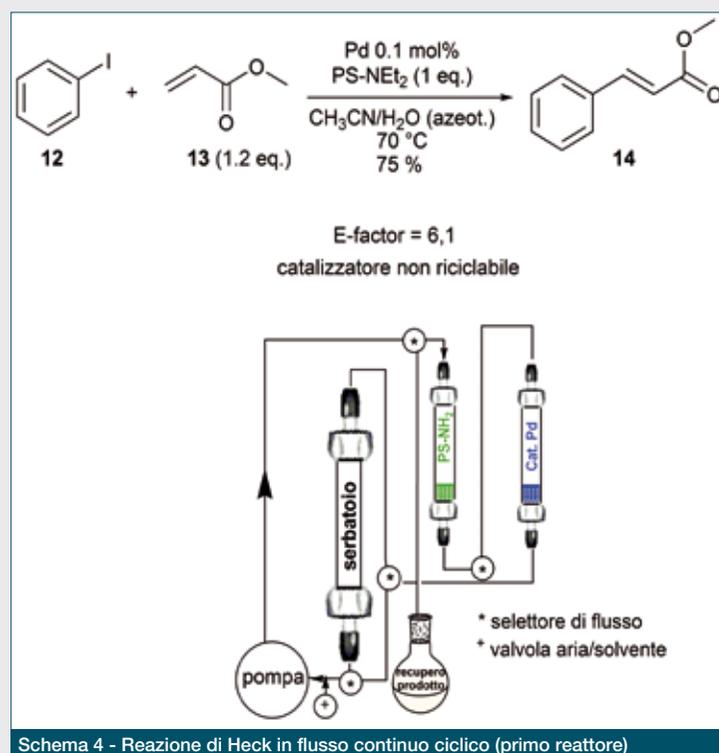
L'efficienza dei catalizzatori è stata inizialmente valutata nelle condizioni definite classiche per il *cross-coupling* di Heck, utilizzando come mezzo di reazione un solvente dipolare aprotico (N,N-dimetilformammide, DMF) in miscela con acqua (4:1 v/v), ed in presenza di una base organica, la trietilammina (TEA), che ha il ruolo di intrappolare l'acido iodidrico che si forma nel corso della reazione (Schema 3). Nonostante l'elevata resa di prodotto e la possibilità di riutilizzare il catalizzatore per due cicli successivi, senza perdita significativa di attività, questo protocollo presenta un E-factor superiore a 3.600.

Abbiamo già messo in evidenza l'importanza del mezzo di reazione nell'influenzare la sostenibilità di un processo sintetico. Il passo successivo nella realizzazione di un protocollo *green* della reazione di Heck investigata è stato quindi la sostituzione della DMF, classificato come solvente tossico. Abbiamo testato diversi mezzi di reazione ed i risultati più promettenti sono stati ottenuti utilizzando l'azeotropo acetonitrile/acqua, il quale dopo la reazione può essere recuperato per distillazione ed è quindi riutilizzabile.

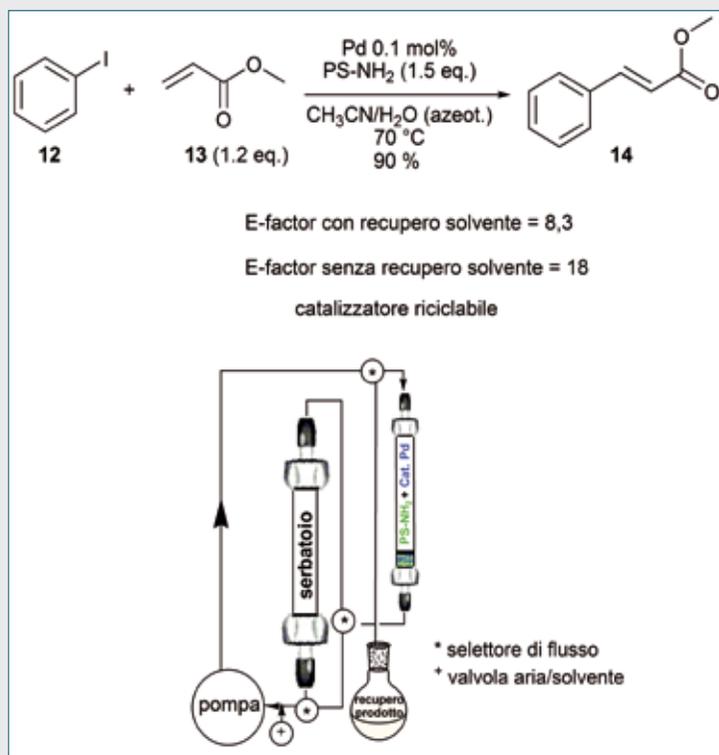
L'impiego di una base quale la TEA è fondamentale, ma la sua rimozione comporta procedure di purificazione del prodotto che prevedono l'utilizzo di grandi quantità di solvente organico. Abbiamo perciò sostituito la TEA con una trietilammina supportata su matrice polistirenica, semplificando notevolmente le procedure di work up e permettendo un più efficiente isolamento del prodotto.

La base solida, infatti, è stata rimossa per semplice filtrazione, senza la necessità di estrazioni o cromatografia su colonna.

Il protocollo risultante ha un valore di E-factor pari a 12, che può



Schema 4 - Reazione di Heck in flusso continuo ciclico (primo reattore)



Schema 5 - Reazione di Heck in flusso continuo ciclico (secondo reattore)

essere ulteriormente ridotto a 5 se si prevede una procedura di recupero del mezzo di reazione per distillazione.

Da notare che le condizioni *batch* ottimali identificate rendono impossibile il recupero del catalizzatore, dal momento che esso non può essere separato dalla base supportata in seguito a filtrazione. Per risolvere questo problema sono stati realizzati processi in flusso, combinando diversi reattori contenenti separatamente i reagenti e il catalizzatore. I risultati non sono stati ancora ottimizzati e i reattori

sono di seguito brevemente descritti. Il primo reattore, mostrato nello Schema 4, costituito da tre colonne di vetro contenenti i reagenti, la base e il catalizzatore rispettivamente, non ha permesso il riciclo del catalizzatore. Abbiamo ipotizzato che il palladio solubilizzato durante la reazione sia stato intrappolato dalla matrice polistirenica della base, rendendo quindi il catalizzatore inattivo per cicli successivi.

È stato progettato quindi un secondo protocollo in flusso in cui una colonna contiene **12** e **13** e l'altra una miscela di catalizzatore e ammina supportata (Schema 5). Dopo un lavaggio con l'azeotropo acetonitrile/acqua, l'ammina supportata è stata rigenerata attraverso un lavaggio con una soluzione di TEA nell'azeotropo stesso. Con questo reattore viene effettuato con successo il riciclo del catalizzatore e della base. Quest'ultimo protocollo è estremamente semplice ed in termini numerici è caratterizzato da un valore di E-factor di 8,7, considerando il recupero del solvente, pari cioè ad una diminuzione del 99,8% rispetto al protocollo tradizionale in *batch*.

Conclusioni

Abbiamo riportato alcuni esempi di un approccio innovativo alla sintesi di materiali semiconduttori su larga scala, caratterizzato da procedure sintetiche a cui è associata la minima produzione di rifiuti per chilogrammo di prodotto desiderato, in accordo con la *Roadmap* Europea per le Scienze Chimiche. Con il nostro approccio stiamo cercando di dimostrare che è possibile ridurre la distanza tra le prospettive dell'accademia e quelle dell'industria, offrendo soluzioni che siano non solo nuove ma anche efficaci in termini di riduzione dei costi sia della produzione che ambientali. Riteniamo che il nostro approccio "fully green" allo sviluppo di semiconduttori organici sia fondamentale in quanto la loro reale applicabilità sarà strettamente collegata alla minimizzazione dei costi ed all'efficienza dei processi usati per la loro preparazione.

Bibliografia

- [1] A. Facchetti *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 3520.
- [2] Per contributi recenti vedi: L. Vaccaro *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2394; *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5042.
- [3] L. Vaccaro *et al.*, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 9288.
- [4] A. de Meijere, F. Diederich (Eds.), *Metal Catalyzed cross-coupling reactions*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [5] R.A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, 1997, 12.
- [6] R.H. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854.
- [7] A. Marrocchi *et al.*, *Chem. Mater.*, 2008, **20**, 32.
- [8] a) A. Marrocchi *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2011, **223**, 140; b) A. Marrocchi *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2010, **211**, 162.
- [9] C. Aprile, L. Vaccaro, M. Gruttadauria *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 2007.
- [10] Per contributi recenti vedi: M. Gruttadauria *et al.*, *ChemCatChem*, 2013, **5**, 2991; *Green Chem.*, **15**, 2608.
- [11] L. Vaccaro *et al.*, manoscritto in preparazione

ABSTRACT

New Synthetic Tool for the Sustainable Synthesis of Organic Semiconductors

Herein we have reported some examples of our research devoted to the development of an efficient sustainable chemistry. We believe that academic and industrial approaches should converge towards innovative but also cost and environmentally effective solutions. We are pursuing a fully green approach to novel organic semiconductors able to exploit solar energy. Novel materials will be really applicable on larger scale only if the process used for their preparation will be based on waste- and cost-minimized processes.