

# UN'ALTERNATIVA "GREEN" AL TOLUENE

IL CICLOPENTIL METIL ETERE, UN SOLVENTE DAL RIDOTTO IMPATTO AMBIENTALE (ECONOMICITÀ ATOMICA NELLA SINTESI, BASSA TOSSICITÀ, RIDOTTA FORMAZIONE DI PEROSSIDI, BASSO CALORE DI VAPORIZZAZIONE, ELEVATA  $T_{EB}$ , FACILITÀ DI RICICLO), È STATO UTILIZZATO CON SUCCESSO NELLA SINTESI DI ACETALI IN CONDIZIONI DI DEAN-STARK



I solventi svolgono un ruolo fondamentale in numerosi processi tecnologici e un gran numero di industrie di base e manifatturiere dipendono dal consumo di grandi quantità di solventi organici e/o di acqua. Per soddisfare queste necessità, ogni anno vengono prodotti su scala mondiale circa 20 milioni di tonnellate di solventi organici<sup>1,2</sup>, mentre è ancora maggiore la quantità di acqua che viene utilizzata e contaminata in varie maniere.

Tra le industrie del settore chimico, le aziende che operano nel settore della chimica fine e, in particolare, della farmaceutica, detengono il poco invidiabile primato di produrre la maggiore quantità di sottoprodotti per unità di prodotto finito<sup>3</sup>. Secondo diverse stime, una porzione significativa dei reflui

dell'industria farmaceutica è riconducibile al consumo di solventi organici ed  $H_2O$  (Fig. 1)<sup>4</sup>. Di conseguenza, una riduzione dei volumi e la sostituzione di solventi ad elevato impatto ambientale con altri dalle caratteristiche più favorevoli, può ridurre in maniera significativa l'impatto complessivo di tali produzioni incidendo, nel contempo, su una riduzione dei costi.

Con questo obiettivo, diversi gruppi operanti sia in aziende del settore farmaceutico che nel mondo accademico, oltre ad alcuni importanti gruppi di lavoro all'interno dell'ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (GCI-PR)<sup>5</sup> e della Innovative Medicines Initiative (IMI)-CHEM21<sup>6</sup>, sono impegnati nello sviluppo di protocolli utili ad un'analisi del ciclo di vita dei diversi solventi ed all'elaborazione di guide adatte alla loro selezione.

Le analisi del ciclo di vita dei solventi valutano il loro impatto ambientale durante tutte le fasi collegate alla loro produzione, distribuzione, utilizzo, eventuale riciclo e recupero, oltre che al fine-vita, sia in termini energetici che di emissioni dannose<sup>7</sup>. Le linee guida per la selezione dei solventi sono basate su un'analisi delle caratteristiche di sicurezza per l'ambiente, la salute e il lavoro (Environmental, Health & Safety, EHS). Un utile risultato di questo approccio è rappresentato dalla raccolta di una gran quantità di informazioni sui solventi di maggiore impiego<sup>8</sup>. Tra le linee guida suggerite, spiccano l'abbandono di solventi fortemente tossici quali il benzene

e il  $CCl_4$ , la sostituzione di alcani basso bollenti ( $C_5-C_6$ ) con omologhi superiori come l'eptano, la necessità di ridurre l'utilizzo dei solventi alogenati e di introdurre nuovi solventi dipolari aprotici dotati di bassa tossicità.

Data la loro relativa stabilità nei confronti di molte condizioni di reazione (basi, acidi diluiti, metalli, reattivi organometallici, riducenti), solventi eterei come il tetraidrofurano (THF), il dietil etere ( $Et_2O$ ), il metil *tert*-butil etere (MTBE) e il diossano sono ampiamente utilizzati nella sintesi organica, nella purificazione cromatografica e nella ricristallizzazione dei prodotti di reazione. Ciononostante, questi solventi presentano caratteristiche che li rendono poco adatti ad una chimica a ridotto impatto ambientale:

- il THF, oltre formare facilmente perossidi, è relativamente basso bollente e miscibile con l' $H_2O$ ;
- l' $Et_2O$  e il MTBE sono solventi ancor più basso bollenti, con una bassa temperatura di infiammabilità oltre che, nel caso dell' $Et_2O$ , di autoaccensione;
- il diossano, oltre ad essere classificato come cancerogeno e come un pericoloso inquinante atmosferico, è miscibile con l' $H_2O$ , ha una temperatura di autoaccensione relativamente bassa ed è liquido in un ridotto intervallo di temperatura.

Nella Tab. 1, alcune caratteristiche chimico-fisiche di questi solventi sono paragonate con quelle del ciclopentil metil etere (CPME), generalmente considerato come un'utile

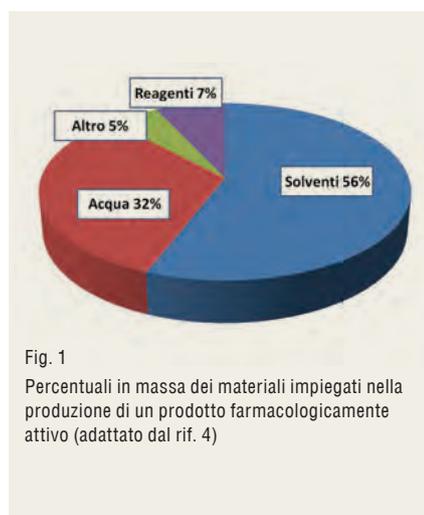
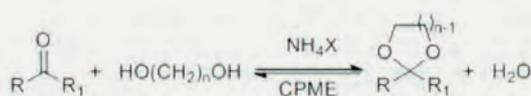


Fig. 1  
Percentuali in massa dei materiali impiegati nella produzione di un prodotto farmacologicamente attivo (adattato dal rif. 4)

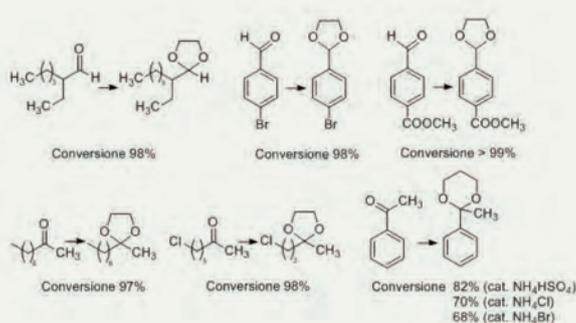


|   | CPME    | THF       | Et <sub>2</sub> O | MTBE | DIOSANO |
|---|---------|-----------|-------------------|------|---------|
| T ebollizione (°C)  | 106     | 65        | 35                | 55   | 101     |
| T fusione (°C)  | <-140   | -109      | -116              | -110 | 12      |
| Costante dielettrica (25 °C)  | 4,76    | 7,58      | 4,2               | 2,6  | 2,25    |
| Solubilità in H <sub>2</sub> O (g/mL)                                 | 1,1     | ∞         | 6,5               | 4,8  | ∞       |
| Solubilità H <sub>2</sub> O in etere (g/mL)                           | 0,3     | ∞         | 1,2               | 1,4  | ∞       |
| T eb. azeotropo con H <sub>2</sub> O (°C)                             | 83      | 74        | 34                | 53   | 88      |
| H <sub>2</sub> O nell'azeotropo (% in peso)                           | 16,3    | 5,3       | 1,3               | 3,5  | 18,4    |
| T di infiammabilità (°C)  | -1      | -15       | -45               | -28  | 12      |
| T autoaccensione (°C)   | 180     | 205       | 160-180           | 224  | 180     |
| Calore latente di vaporizzazione (kcal/kg a T ebollizione)            | 69,2    | 98,1      | 86,1              | 81,7 | 98,6    |
| Intervallo di esplosività (%) limite inferiore/superiore (25 °C/p.a.) | 1,1/9,9 | 1,84/11,8 | 1,85/48           | 2/22 | 1,6/8,4 |

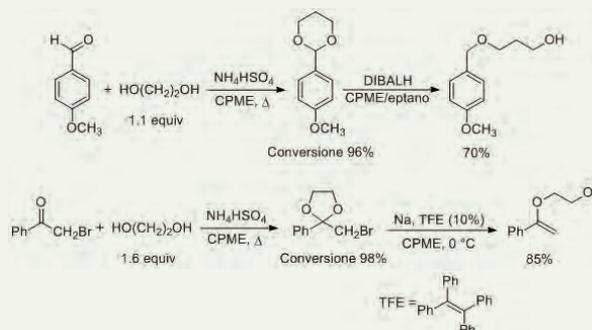
**Tab. 1**  
Confronto tra alcune importanti caratteristiche chimico/fisiche di solventi eteri



**Fig. 2**  
Sintesi di acetali in condizioni di Dean-Stark; n = 2,3



**Fig. 3**  
Sintesi di acetali in CPME. Quando non altrimenti indicato, le reazioni si intendono condotte utilizzando NH<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> come catalizzatore



**Fig. 4**  
Ulteriori elaborazioni sintetiche di alcuni acetali in CPME

alternativa a ridotto impatto ambientale. Oltre che nella recente letteratura<sup>9,10</sup>, molte informazioni sul suo impiego in sintesi sono disponibili sul sito della Zeon Chemicals<sup>11</sup>, l'industria giapponese che lo produce attraverso una reazione di addizione acido catalizzata del metanolo al ciclopentene, con un'economicità atomica del 100%<sup>12</sup>. Da un punto di vista della sicurezza, il CPME è caratterizzato da bassa tossicità<sup>13,14</sup>, da un intervallo di esplosività ridotto e da una notevole inerzia alla formazione di perossidi,

riconducibile all'energia di dissociazione del legame tra l'idrogeno e il carbonio secondario in α all'ossigeno, insolitamente elevata<sup>15</sup>. Anche se una nota di cautela nel suo impiego riguarda la sua temperatura di autoaccensione (180 °C), tra le caratteristiche positive di questo etere spiccano l'ampio intervallo di temperature nel quale è liquido, la temperatura di ebollizione elevata ed il basso calore latente di vaporizzazione. Infine, oltre a mostrare una notevole stabilità nei confronti delle basi e degli acidi, è molto poco solubile in H<sub>2</sub>O, con

la quale forma un azeotropo di minima (con una T di ebollizione notevolmente inferiore alla T di autoaccensione), caratteristiche queste che ne facilitano il recupero, la purificazione e il riciclo<sup>11,12</sup>. Un'analisi di queste ultime caratteristiche ci ha indotto a valutare la possibilità di impiegare il CPME come alternativa a solventi di maggiore impatto ambientale, quali ad esempio il toluene<sup>16</sup>, in reazioni condotte in condizioni di distillazione azeotropica. Tra queste le reazioni di acetalizzazione (Fig. 2)

trovano impiego, oltre che nella protezione dei carbonili<sup>17</sup>, nella sintesi di intermedi per la monoprotezione dei dioli<sup>18</sup> e nella sintesi di fragranze<sup>19</sup>. In questo campo, gli approcci "green" sono spesso orientati verso l'impiego di catalizzatori acidi eterogenei facilmente separabili e riciclabili<sup>20</sup>.

Le reazioni, sono state condotte in condizioni di Dean-Stark (6-12 ore) utilizzando come catalizzatori dei sali di ammonio quaternari (3% in moli, NH<sub>4</sub>Br, NH<sub>4</sub>Cl, NH<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub>) in presenza di 1,2-etandiolo oppure 1,3-propandiolo in quantità poco più che stechiometrica (1,1-1,6 equiv). Le miscele di reazione sono state elaborate mediante una semplice filtrazione/neutralizzazione su K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, seguita da un'ulteriore filtrazione ed evaporazione/recupero del solvente. Le conversioni si sono rivelate particolarmente elevate nel caso delle aldeidi e dei chetoni alifatici, e soddisfacenti nel caso dei chetoni aromatici; a parità di condizioni, l'idrogenosolfato si è rivelato il sale di ammonio più efficace nel promuovere la reazione (Fig. 3). Il sistema descritto, quale che sia la natura dell'anione, utilizza comunque dei catalizzatori acidi estremamente economici e dotati di un profilo di pericolosità tra basso e nullo.

L'impiego del CPME come solvente si è rivelato utile nella realizzazione di ulteriori trasformazioni sintetiche dei grezzi di reazione, come negli esempi riportati in Fig. 4<sup>21</sup>.

Per quello che riguarda l'elaborazione della 4-metossibenzaldeide riportata nella Fig. 4, è utile sottolineare che l'acetale ottenuto come intermedio nella sintesi del 1,3-propandiolo monoprotetto può, se richiesto, essere purificato dai residui dell'aldeide di partenza mediante una semplice ricristallizzazione da CPME/isooctano<sup>22</sup>.

Abbiamo inoltre valutato in maniera semiquantitativa la formazione di perossidi nelle miscele di reazione, utilizzando un kit commercialmente disponibile (Quantofix<sup>®</sup>, sensibilità 0,5-25 mg/L). In questa maniera abbiamo potuto verificare l'elevata stabilità del CPME commerciale (stabilizzato con 50 ppm di BHT), che consente di operare le reazioni di acetilizzazione all'aria (riflusso, 6 ore, valvola CaCl<sub>2</sub>), senza riscontrare la formazione di perossidi nei grezzi di reazione. Infine, vale la pena sottolineare che il CPME impiegato nelle reazioni di acetilizzazione è stato recuperato mediante distillazione con un'efficienza in massa compresa tra il 60

e il 70%. Se si considerano i ridotti eccessi di dioli e le piccole quantità di catalizzatore utilizzate, è facile notare che il processo produce quantità di rifiuti molto basse.

In conclusione, abbiamo mostrato che il CPME può essere convenientemente utilizzato nella sintesi di una classe di composti di largo impiego in chimica organica in alternativa a solventi aromatici come il toluene.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup>F.M. Kerton, *Alternative Solvents for Green Chemistry*, Royal Society of Chemistry, 2009, 2.

<sup>2</sup>L'industria europea commercializza ca. 5 milioni di tonnellate/anno di solventi, con un fatturato compreso tra i 2,5 e i 3,0 miliardi di euro, investe ca. 20 milioni di euro in ricerca e sviluppo e impiega oltre 10.000 addetti. L'indotto conta oltre 500.000 aziende, 10 milioni di lavoratori e un fatturato annuo di 200 miliardi di euro. Vedi: [www.esig.org/en/about-solvents/what-are-solvents/facts-and-figures-the-european-solvents-industry-in-brief](http://www.esig.org/en/about-solvents/what-are-solvents/facts-and-figures-the-european-solvents-industry-in-brief)

<sup>3</sup>R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.

<sup>4</sup>R.K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854.

<sup>5</sup>[www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/industry-business/pharmaceutical.html](http://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/industry-business/pharmaceutical.html)

<sup>6</sup>a) [www.imi.europa.eu](http://www.imi.europa.eu); b) [www.chem21.eu](http://www.chem21.eu)

<sup>7</sup>J.H. Clark, S.J. Tavener, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 149.

<sup>8</sup>Per una rassegna dei principali lavori e di alcune risorse elettroniche disponibili in questo campo, vedi: D. Prat *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4546 e riferimenti citati.

<sup>9</sup>a) Litiatura: V. Mallardo *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 8655;

b) epossidazione di alcheni: A. Mouret *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 269;

c) addizioni radicaliche: S. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 2251; d) Fe cat. cross-coupling: Y. Yamaguchi *et al.*, *Chem. Lett.*, 2011, **40**, 983; e) organo catalisi: K.L. Kimmel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8754; f) come alternativa al CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in cromatografia: D.S. MacMillan *et al.*, *Green Chem.*, 2012, **14**, 3016.

<sup>10</sup>Per l'impegno in sintesi organica di un altro solvente etereo a ridotto impatto ambientale, il 2-MeTHF, vedi: a) D.F. Aycocock, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 156; b) V. Pace *et al.*, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 1369.

<sup>11</sup> [www.zeon.co.jp](http://www.zeon.co.jp)

<sup>12</sup>a) K. Watanabe *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 251 e riferimenti citati; b) Zeon Corporation, EP1405840 A1, 2004.

<sup>13</sup>V. Antonucci *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2011, **15**, 939.

<sup>14</sup>K. Watanabe, *Molecules*, 2013, **18**, 3183.

<sup>15</sup>H. Hoshino *et al.*, *Chem. Lett.*, 2008, **37**, 774.

<sup>16</sup>Formazione azeotropi di minima con l'H<sub>2</sub>O: toluene/H<sub>2</sub>O: 80 °C (H<sub>2</sub>O 20,2% in peso).

<sup>17</sup>T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley, 1999, 297.

<sup>18</sup>D. Hernández *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3283.

<sup>19</sup>M. Zviely, *Perfumer & Flavorist*, 2009, **34**, 23; [www.perfumerflavorist.com/fragrance/rawmaterials/synthetic/50383772.html](http://www.perfumerflavorist.com/fragrance/rawmaterials/synthetic/50383772.html)

<sup>20</sup>Vedi, ad esempio: a) J. Deutsch *et al.*, *J. Catal.*, 2007, **245**, 428; b) M.J. Climent *et al.*, *Appl. Catal. A: Chem.*, 2004, **263**, 155.

<sup>21</sup>Per l'impiego del CPME nell'attivazione del Na metallico con 1,2-diariletileni, vedi: U. Azzena *et al.*, *Appl. Organometal. Chem.*, 2012, **26**, 180.

<sup>22</sup>Sulla difficoltà di separare questo diossano dalla 4-metossibenzaldeide mediante purificazione cromatografica, vedi il rif. 18.

### A Green Alternative to Toluene

Cyclopentyl methyl ether, a solvent endowed with low environmental impact properties (atom economic synthesis, low toxicity, high boiling point, resistant to peroxide formation, low heat of vaporization, narrow explosion range, highly hydrophobic, easy drying), was successfully employed in the synthesis of acetals under Dean-Stark reaction conditions.

UGO AZZENA, MASSIMO CARRARO,  
LUISA PISANO

DIPARTIMENTO DI CHIMICA E FARMACIA  
UNIVERSITÀ DI SASSARI

UGO@UNISS.IT