MANUELA OLIVERIO - MONICA NARDI - ANTONIO PROCOPIO

METODOLOGIE CHIMICHE SOSTENIBILI ORIENTATE ALLA SCALABILITÀ

QUESTO LAVORO RIASSUME ALCUNI DEI RISULTATI OTTENUTI NELLA PROGETTAZIONE DI PROCESSI CHIMICI ECO-SOSTENIBILI IN ASSENZA DI CATALIZZATORI E SOLVENTI ORGANICI, NELLA SELEZIONE DI CATALIZZATORI COMPATIBILI CON MEZZI DI REAZIONE E REATTORI ALTERNATIVI VOLTI AL RISPARMIO DI TEMPO E DI ENERGIA, E NELLO STUDIO DI NUOVI CATALIZZATORI ETEROGENEI COMPATIBILI CON TECNOLOGIE A FLUSSO CONTINUO CHE CONSENTANO SCALABILITÀ ED EFFICIENZA

" On arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extend over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will Know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry but mankind is."

Giacomo Ciamician, Science, 36 (1912), 385

L'industria chimica, alla cui produzione è legato gran parte del benessere della società dei consumi, è anche una della principali responsabili delle problematiche ambientali dovute al rilascio nell'ambiente di sostanze pericolose.

Il concetto di una chimica sostenibile, introdotto nella comunità scientifica nel 1990 da Paul Anastas[1] e definito nel 2000 dalla IUPAC[2], si impone oggi come dovere alla comunità scientifica e industriale; essa trae tuttavia le sue origini in tempi ben più remoti, nei suggestivi miraggi di Giacomo Ciamician, noto chimico italiano e appassionato osservatore dei processi chimici naturali che nei suoi quaderni già auspicava la possibilità che un giorno potesse esistere una chimica che imparasse dalla natura i processi e ne sfruttasse le fonti senza distruggerne la capacità di auto sostenersi[3].

Attualmente l'interesse verso questa disciplina riflette un profondo cambiamento socio-economico: dall'approccio alla minimizzazione del rischio chimico attraverso la riduzione dell'esposizione e il rinforzo dei controlli, si è passati all'idea di eliminare alla fonte la possibilità di produrre sostanze pericolose attuando misure di prevenzione. Il fascino e la forza della green chemistry risiedono nel fatto che essa può comportare notevoli benefici economici oltre che ambientali. L'industria che la applica, in linea di principio, riduce drasticamente i costi di processo poiché, nel momento in cui i rifiuti e le sostanze pericolose vengono eliminate, i costi di gestione ambientale, di stoccaggio e di smaltimento vengono abbattuti; analogamente l'uso ridotto di solventi e di processi di lavorazione e purificazione abbassa i costi energetici e dei materiali[4].

Una misura semplice ma abbastanza completa di efficienza di un processo industriale è rappresentata dall'*E factor*, definito come la quantità effettiva di rifiuti prodotti rispetto al prodotto utile.

Esso tiene conto della resa del processo e include i reagenti, la perdita di solvente, eventuali co-reagenti e, in linea di principio, anche l'energia. L'*E factor* ideale è zero. Più è alto il suo valore maggiori sono i rifiuti e di conseguenza è più alto l'impatto ambientale. Comunemente valori di *E factor* compresi tra 50 e 100 si riscontrano nei processi di produzione di "fine chemicals" o di prodotti dell'industria farmaceutica[5](Fig. 1).

Questo valore così alto può essere attribuito alla natura multi-steps di questo tipo di produzione ove, tipicamente, ogni passaggio è condotto separatamente con protocolli di lavorazione, isolamento e purificazione che sommati aumentano notevolmente la quantità di rifiuti prodotti.

Una delle maggiori reticenze nell'attuazione della rivoluzione sostenibile che si richiede oggi all'industria risiede nel costo associato all'impiego di solventi e reagenti più *green* che non controbilanciano il risparmio nei costi di smaltimento, legati ai rifiuti prodotti dalle tecnologie convenzionali. Un'altra considerazione riguarda le tecnologie: le trasformazioni e i processi alternativi richiedono strumentazioni e impianti totalmente innovativi e spesso la scalabilità delle nuove tecnologie e la loro portata non bilanciano l'iniziale investimento necessario per la configurazione di un nuovo impianto produttivo. Inoltre per processi come *work-up* e purificazione le possibilità di adottare alternative più ecocompatibili sono scarse[6].

Nonostante la potenzialità della green chemistry di portare al raggiungimento di obiettivi sia ambientali che economici, il suo concreto sviluppo non può prescindere dal passaggio attraverso un programma integrato

$$E\ factor = \frac{Total\ waste\ (kg)}{Product\ (kg)}$$

Settore industriale	Produzione annuale (t)	E-factor	Rifiuti prodotti (t)
Oil refining	10^6-10^8	Ca. 0.1	10^5-10^7
Bulk chemicals	10^4-10^6	<1–5	10^4-5×10^6
Fine chemicals	10^2–10^4	5–50	5×10^2–5×10^5
Pharmaceuticals	10–10^3	25–100	2.5×10^3–10^5

Fig. 1
Valori di *E-factor* nell'industria chimica

*Medaglia G. Ciamician assegnata dalla Divisione di Chimica Organica al convegno della SCI 2014 di Arcavacata di Rende (CS)

ricerca scientifica-industria, anche noto come filosofia *triple bottom line*, che stabilisce che un'impresa è economicamente sostenibile solo se in grado di realizzare contemporaneamente gli obiettivi della protezione ambientale, dei benefici sociali e delle esigenze di mercato[7]. La *triple bottom line* è un'idea forte che consente di valutare il successo delle nuove tecnologie ambientali. È chiaro infatti che anche il processo più altamente eco-compatibile non può imporsi sul mercato se non è economicamente vantaggioso; allo stesso modo, va assolutamente evitato un mercato che ignori completamente le esigenze ambientali. Perché la green chemistry si trasformi in pratica industriale di *sustainable chemistry* c'è dunque bisogno di uno sforzo da parte del mondo accademico nell'orientare la ricerca verso, appunto, la sostenibilità industriale, attraverso un attento studio comparativo dei rischi, delle prestazioni di processo, della conservazione delle fonti rispetto alle tecnologie e ai composti chimici utilizzati. Questo lavoro ha lo scopo di riassumere alcuni dei risultati ottenuti in tal senso.

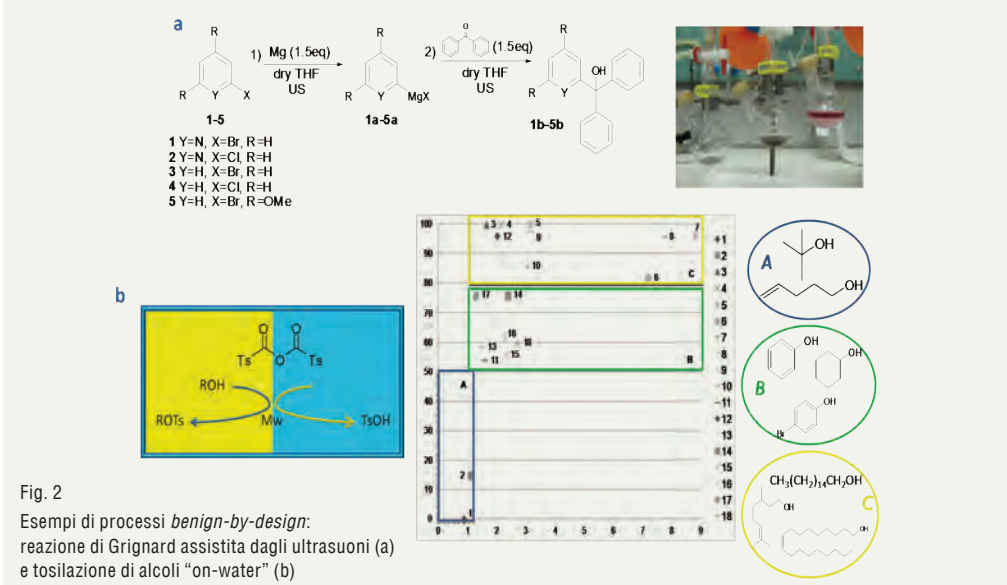

Fig. 2
Esempi di processi *benign-by-design*: reazione di Grignard assistita dagli ultrasuoni (a) e tosilazione di alcoli "on-water" (b)

Benign by design: reazioni in assenza di catalizzatori

Il concetto di trasformazioni in assenza di catalizzatore è abbastanza recente e solo in apparenza in contrasto con la necessità di abbattere la richiesta energetica di una trasformazione attraverso l'uso di catalizzatori efficienti. L'emergente sviluppo di reattori che sfruttano fonti alternative di energia quali ultrasuoni o microonde[8], il cui impiego su scala industriale sta diventando sempre più concreto[9], o di reattori che sfruttano l'energia meccanica derivante dal miscelamento ad elevate velocità in mulini a palle (*ballmilling*) o da elevate pressioni interne al campione (*Q-Tube*), ha consentito di sperimentare condizioni di reazione in passato considerate estreme, in assoluta sicurezza e in tempi brevissimi[10]. Classiche reazioni organiche di interesse industriale, così come reazioni di interesse per la chimica farmaceutica, quali trasformazioni a più componenti, sono oramai realizzabili in assenza di catalizzatori con o senza la presenza di solvente. Un esempio è costituito dalle nuove versioni della sintesi di reattivi di Grignard assistita dalle microonde[11] e dagli ultrasuoni[12], ove da un lato la sicurezza della strumentazione, dall'altro le blande condizioni di reazione adottate, consentono di limitare al minimo il rischio di esplosione connesso a questa tradizionale trasformazione organica e di realizzare trasformazioni *one-pot* in cui il Grignard sintetizzato è "spento" in sequenza perché utilizzato in uno passaggio successivo senza necessità di purificazione intermedia. La versione assistita dagli ultrasuoni in particolare, per via delle modeste temperature richieste e dell'eliminazione del fenomeno degli archi voltaici generati dal magnesio sotto azione delle microonde (*arching*), si presta allo scalaggio industriale con maggiore sicurezza per l'operatore rispetto alla versione assistita dalle microonde (Fig. 2).

L'impiego di nuove tecnologie di reazione ha fatto inoltre emergere la possibilità di sfruttare l'acqua come solvente multi-funzione nelle reazioni organiche. L'acqua, il solvente più economico ed eco-compatibile che esista, muta infatti le sue caratteristiche chimico-fisiche in condizioni di elevate pressioni e temperature, avvicinandosi ad un comune solvente organico[13]. È dimostrato inoltre, che l'acqua ha la capacità di attivare e spingere a completezza le reazioni organiche che avvengono allo stato di emulsione, ovvero all'interfaccia che essa crea con reagenti o prodotti immiscibili. Sfruttando tale effetto "on water" è possibile progettare *ab initio* versioni in assenza di catalizzatore di trasformazioni che prevedano l'impiego di reagenti lipofilici o la formazione di prodotti recuperabili dall'acqua per semplice separazione di fase[14]. Un esempio recente è costituito dalla tosilazione "on-water" di alcoli e fenoli altamente lipofilici, assistita dalle microonde[15] e totalmente priva di basi o catalizzatori acidi di Lewis. Sostituendo una quantità sub-equivalente di anidride tosilica all'impiego dei comuni cloruri, eliminando separazione, purificazione da ogni traccia di catalizzatore, si realizza una reazione efficiente che è un buon esempio di protocollo di impiego comune, caratterizzato da un bassissimo valore di *E factor*.

Catalisi omogenea: impiego dei sali di erbio

La catalisi omogenea, in particolare la catalisi acida di Lewis, è largamente impiegata nella maggioranza dei processi industriali che vanno dall'industria farmaceutica a quella manifatturiera passando per quella petrolchimica. Lo sviluppo su larga scala di tali catalizzatori è stato dovuto anche alla scoperta che triflati e cloruri di metalli di transizione [$Sc(OTf)_3$, $In(OTf)_3$, $InCl_3$ ecc.][16] e di lantanidi ($LaCl_3$, $Yb(OTf)_3$, $ErCl_3$, $Er(OTf)_3$, ecc.)[17] possono essere utilizzati come catalizzatori acidi di Lewis in solventi contenenti acqua. Esiste una correlazione fra l'attività catalitica in H_2O e due particolari costanti caratteristiche dei cationi metallici: la costante d'idrolisi, K_h, e la WERC, costante di velocità di scambio di molecole di H_2O nella sfera di coordinazione del metallo. Composti metallici efficienti come catalizzatori acidi di Lewis in acqua hanno $4,3 < pK_h < 10,8$ e una $WERC > 3,2 \times 10^6\ M^{-1}s^{-1}$. I cationi con valori di $pK_h < 4$ danno elevate quantità di protoni con conseguente intervento di un meccanismo catalitico di tipo Brønsted, diversamente valori di $pK_h > 10$ danno una così scarsa acidità di

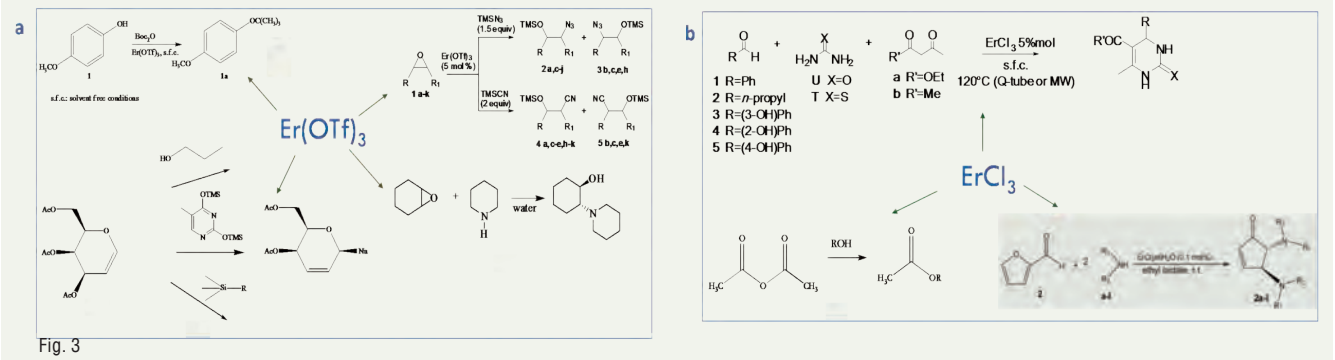

Fig. 3
Esempi di applicazione di $Er(OTf)_3$ (a) e $ErCl_3$ (b) in sintesi organica e farmaceutica ecocompatibile

Lewis da non riuscire a catalizzare la reazione in esame. Sono inoltre necessari alti valori di WERC per poter consentire un'efficiente velocità di scambio del catione metallico tra molecole di acqua e molecole di substrato da attivare.

L'erbio(III) è uno dei cationi più attivi[18]: i suoi valori di pk_h e di WERC sono 7,9 e $1,4x10^8$ rispettivamente; i sali di erbio sono inoltre particolarmente convenienti da un punto di vista economico e ambientale in quanto il loro costo è stato abbattuto dall'impiego massivo che ne fa l'industria delle telecomunicazioni, e la loro tossicità è paragonabile a quella del cloruro di sodio (LD_{50}=4.417 mg/kg per l'$ErCl_3$ contro 4.000 mg/kg di NaCl). I sali di erbio impiegati in sintesi organica possono essere riutilizzati senza significativa perdita di attività. Molto spesso, nei processi che ricorrono all'uso di tali catalizzatori, in seguito al work-up, la fase acquosa può essere evaporata per fornire il sale di Er(III), che può essere riutilizzato dopo anidrificazione su P_2O_5. Le condizioni di reazione sono praticamente neutre: una soluzione 0,1 M di $Er(OTf)_3$ in acqua è solo debolmente acida (pH 5,9), e le fasi acquose dopo il work-up risultano anche meno acide (pH 6,6) (Fig. 3).

Questo spiega il recente apparire in letteratura di molteplici esempi di impiego di tali catalizzatori in reazioni chiave per l'industria di "fine chemicals" (protezioni e deprotezioni di alcoli e fenoli, apertura e riarrangiamento di epossidi, riarrangiamenti di Ferrier)[19] e in trasformazioni di interesse per l'industria farmaceutica (reazione di Biginelli, idrolisi controllata di secoiridoidi, sintesi di diamminoenoni)[20]. In tutti i protocolli, particolare enfasi è posta sulla compatibilità di tali catalizzatori con ambienti non anidridi, solventi poco tossici o assenza di solventi, con reattori alternativi e alternative fonti di energia, nonché sulla possibilità di recupero e riutilizzo del catalizzatore stesso a seguito di semplici e scalabili procedure di work-up.

Recentemente l'$Er(OTf)_3$ è stato proposto anche come catalizzatore di elezione per la catalisi bifunzionale in fase omogenea. La sua caratteristica di catione hard infatti lo rende particolarmente affine a leganti ossigenati, più di quanto non accada con leganti azotati, consentendone l'impiego come catalizzatore acido di Lewis in presenza di ammine che esplichino contemporaneamente l'azione di basi di Brønsted, senza incorrere nel fenomeno dell'auto-neutralizzazione. Questa accattivante frontiera della catalisi è stata già applicata alla sintesi di δ-lattoni, la quale può persino essere resa enantioselettiva in presenza di un induttore di chiralità che coordini l'Er(III) in soluzione[21].

La catalisi eterogenea: acidi di Lewis supportati

La catalisi eterogenea ha un grande impatto sia in chimica organica che farmaceutica. L'accurata scelta del catalizzatore permette di aumentare la chemo-, regio- e stereo-selettività delle reazioni e sostituire specie tossiche usate in quantità stechiometriche con reagenti supportati meno pericolosi, più maneggiabili e riciclabili. Inoltre, l'uso dei sistemi eterogenei, rispetto a quelli omogenei, permette lo sviluppo di processi tandem efficienti, sostituendo laboriosi work-up con semplici filtrazioni o centrifugazioni. Infine il passaggio dalla catalisi omogenea a quella eterogenea apre la strada alla scalabilità dei processi attraverso l'impiego di sistemi a flusso continuo i cui vantaggi su scala industriale sono oramai riconosciuti[22].

La ricerca di nuovi sistemi eterogenei per la catalisi acida ha oggi due obiettivi distinti: ricercare e ottimizzare nuovi supporti su cui ancorare cationi metallici attivi e progettare nuovi complessi metallici da ancorare a tale supporti. Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente aumento nell'uso di catalizzatori eterogenei; il loro impiego è diretto principalmente all'uso di supporti commerciali, in particolare resine polistireniche e a base di silice[23]. Molti di questi sistemi sono costituiti da copolimeri di polistirene(PS)-divinilbenzene(DVB).

Poiché tali supporti mostrano importanti limitazioni, quali bassa capacità di carico, bassa stabilità meccanica, limitato accesso ai siti attivi e necessità di lavorare in un solvente organico per il rigonfiamento della resina[24], lo studio di nuovi tipi di cross-linkers sembra molto promettente. Recentemente è stato sviluppato un nuovo approccio basato su "Fase Liquido Ionico Supportata"(SILP), dove una cospicua quantità di sale di imidazolio è legata covalentemente al supporto formando un liquido ionico multistrato[25], utilizzabile sia come catalizzatore[26] che come supporto di nanoparticelle[27], mimando il comportamento del liquido ionico in bulk.

In parallelo all'uso di resine polistireniche si è sviluppato negli ultimi anni un notevole interesse per reagenti supportati su silice. La MCM-41[28] può essere considerata il più importante materiale siliceo mesoporoso. È stato modificato per produrre nuovi materiali ibridi che trovano applicazioni in catalisi, risanamento ambientale, applicazioni biologiche e *drug delivery*[29]. Tale supporto termo- e chemo-resistente è stato scelto per l'ancoraggio alla sua superficie del $ErCl_3$, estendendone l'applicabilità a quei sistemi in cui il semplice sale risulta insolubile. Il catalizzatore supportato, realizzato con banali passaggi sintetici a basso impatto ambientale, è stato efficientemente applicato in reattori non convenzionali, quali microonde e ultrasuoni e

Fig. 4
Catalizzatori supportati su silice MCM-41 a base di Er(III)

ne è stata dimostrata la robustezza strutturale, la resistenza chimica e l'elevato turnover grazie ai bassi valori di *leaching* metallico. Analogamente tale catalizzatore è stato applicato in sistemi a flusso continuo[30] (Fig. 4). Molto recentemente è stata proposta una versione bifunzionale di tale catalizzatore supportato a base di Er(III)[31]. Recependo i risultati ottenuti in fase omogenea l'Er(III) è stato ancorato sulla superficie della silice come cloruro, utilizzando come legando un amminoacido modificato ove il gruppo amminico fosse in grado di esplicare l'azione di base di Brønsted. I risultati preliminari risultano promettenti vista l'assenza di processo di neutralizzazione e l'evidente cooperazione delle due funzionalità nella cavità dei pori del supporto mesoporoso.

Conclusioni e prospettive

La ricerca volta alla definizione di processi eco-compatibili che tengano conto della loro applicazione industriale appare oggi una disciplina emergente e fondamentale. L'attenzione ai sottoprodotti, alla gestione di solventi e rifiuti, al riciclo dei catalizzatori, al loro smaltimento e alla scalabilità dei processi catalitici tramite il passaggio su sistemi a flusso continuo, sono oramai diventati obiettivi di pari importanza rispetto alle rese e alle condizioni di reazione. Questa rivoluzione in atto al contempo nella ricerca e nell'industria, si propone come obiettivo finale la convergenza dei risultati individuali, verso lo sviluppo di una serie di processi eco-sostenibili che soppiantino la produzione classica di molecole complesse con delle trasformazioni *green*. Molto ancora c'è da fare sulla revisione di vecchi processi industriali sfruttando le opportunità delle tecnologie emergenti, così come sul piano del trasferimento delle stesse su scala industriale. Contemporaneamente la ricerca di nuovi catalizzatori che ben si accordino con tali tecnologie è una strada ancora tutta da percorrere per la ricerca di base che in essi trova nuovi spunti per l'accrescimento della conoscenza dei meccanismi delle reazioni catalitiche in fase omogenea ed eterogenea.

BIBLIOGRAFIA

[1]P.T. Anastas, J.C. Warner, Green Chemistry-Theory and Practice, Oxford University Press, 1998, 30.
[2]IUPAC, Working Party on Synthetic Pathway and Processes in Green Chemistry, 2000.
[3]G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385.
[4]P.T. Anastas *et al., Appl. Catal. A: General*, 2001, **221**, 3.
[5]K.R. Seddon, *Green Chem.*, 1999, **1**, G58.
[6]M.C. Bryan *et al., J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 6007.
[7]P. Tundo, Green Chemistry Series N° 1, Collection of lectures, P. Tundo (Ed.), 2004.
[8]a) G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 1902; b) C.O. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Div.*, 2009, **13**, 71.
[9]C. Leonelli, T.J. Mason, *Chemical Engineering and Processing*, 2010, **49**, 885.
[10]M.B. Gawande *et al.*, *ChemSusChem*, 2014, **7**, 24.
[11]B. Gutmann *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7636.
[12]G. Cravotto *et al., Green Chem.*, 2011, **13**, 2806.
[13]C.J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 68.
[14]a) M.B. Gawande *et al., Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5522; b) S. Narayan *et al.*, Organic Synthesis in Aqueous Suspension: Chemistry 'On Water', in Organic Synthesis in Water, U. Lindstrom (Ed.), Blackwell Scientific, 2007.
[15]M. Oliverio *et al.*, *RSC Advances*, 2013, **3**, 2548.
[16]F. Fringuelli *et al.*, *Current Organic Chemistry*, 2003, **7**, 1661.
[17]S. Kobayashi *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8287.
[18]R.C. Cooks, P.S.H. Wong, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **26**, 28.
[19]a) A. Procopio *et al., Synthesis*, 2006, **15**, 2608; b) A. Procopio *et al., Synthesis*, 2011, **1**, 73; c) A. Procopio *et al., Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5150; d) A. Procopio *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 2289.
[20]a) M. Oliverio *et al., ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 1228; b) A. Procopio *et al., J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57**, 11161; c) A. Procopio *et al., ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2013, **1**, 541.
[21]P.S. Tiseni, R. Peters, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 2503.
[22]a) L. Vaccaro *et al., Green Chem.*, 2014, **16**, 3680; b) T. Razzaq, C.O. Kappe, *Chem. Asian J.*, 2010, **5**, 1274.
[23]a) M. Benaglia *et al., Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3401; b) Z. Lu *et al., Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3543.
[24]K. Geckeler *et al., Adv. Polym. Sci.*, 1981, **39**, 65.
[25]C.P. Mehnert *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12932.
[26]M. Gruttadauria *et al., ChemSusChem*, 2011, **4**, 1830.
[27]M. Gruttadauria *et al., Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 2119.
[28]M. Shibasaki *et al., Chem. Rev.*, 2002, **102**, 2187.
[29]a) L.M. Ellerby *et al., Science*, 1992, **255**, 1113; b) D. Avnir *et al., Mater. Lett.*, 1990, **10**, 1.
[30]a) A. Procopio *et al., Green Chem.*, 2009, **11**, 770; b) A. Procopio *et al., ChemSusChem*, 2008, **1**, 916; c) A. Procopio *et al., Green Chem.*, 2011, **13**, 436; d) M. Oliverio *et al.*, *Aust. J. Chem.*, 2011, **64**, 1522.
[31]M. Oliverio *et al., Molecules*, 2014, **19**, 10218.

Scale-up Oriented Chemical Sustainable Methodologies

Some of the most promising results in the research of scalable green chemistry protocols are revised. In particular the studies on catalysts and solvent-free benign-by-design protocols, on the selection of non toxic catalysts compatible with alternative reaction medium and energies and on the design of new heterogeneous catalysts employable in continuous flow processes are pointed out.

MANUELA OLIVERIO[A], MONICA NARDI[B], ANTONIO PROCOPIO[A]

[A]DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRECIA DI CATANZARO

[B]DIPARTIMENTO DI CHIMICA UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA

M.OLIVERIO@UNICZ.IT