

Cos' è la “Green Chemistry”?

La “green chemistry” si basa essenzialmente sullo studio e sul disegno di prodotti e processi che siano ecosostenibili e poco tossici per l' uomo e per l' ambiente.

Le 12 regole della Green Chemistry

1. **Prevenire e Ridurre lo smaltimento di sostanze tossiche:** I processi sintetici devono essere disegnati in modo da ridurre la quantità e la qualità degli scarti.
2. **Disegnare prodotti e reagenti meno tossici e più sicuri**
3. **Disegnare sintesi chimiche sempre più sicure e meno tossiche:** I processi sintetici devono essere disegnati in modo da minimizzare la produzione di sostanze tossiche e la quantità dei prodotti di scarto.
4. **Usare sostanze che derivano da fonti rinnovabili:** Le fonti rinnovabili possono derivare sia da prodotti agricoli sia dagli scarti di altri processi.
5. **Usare catalizzatori e limitare l'uso di reagenti in rapporto stechiometrico:** Minimizzare gli scarti di reazione attraverso l'uso di reazioni catalizzate. I catalizzatori vengono usati in piccole quantità e possono essere riutati.
6. **Evitare e/o limitare l'uso di derivati:** Ridurre se possibile l'uso di gruppi proteggenti che richiedono almeno due passaggi chimici aggiuntivi e l'uso di ulteriori reagenti.

Le 12 regole della Green Chemistry

7. **Massimizzare “l’ atom economy”**: Disegnare processi sintetici i cui prodotti contengano la massima proporzione possibile dei materiali di partenza.
8. **Usare solventi e condizioni di reazione che siano sicure e non tossiche**: Evitare l’ uso di solventi e di altri reagenti chimici ausiliari a meno che non siano strettamente necessari. Preferire sempre l’ acqua come solvente
9. **Incrementare l’ efficienza energetica**: Condurre le reazioni chimiche a temperatura ambiente e a pressione atmosferica.
10. **Disegnare reagenti chimici e prodotti che si degradano dopo l’ uso**: Disegnare prodotti chimici che dopo l’ uso si degradano dando origine a sostanze meno tossiche
11. **Effettuare analisi in tempo reale per limitare la produzione di sostanze inquinanti**: Includere nei processi di sintesi opportune tecniche di monitoraggio in tempo reale per eliminare o minimizzare la produzione di prodotti secondari.
12. **Minimizzare il pericolo di incidenti**

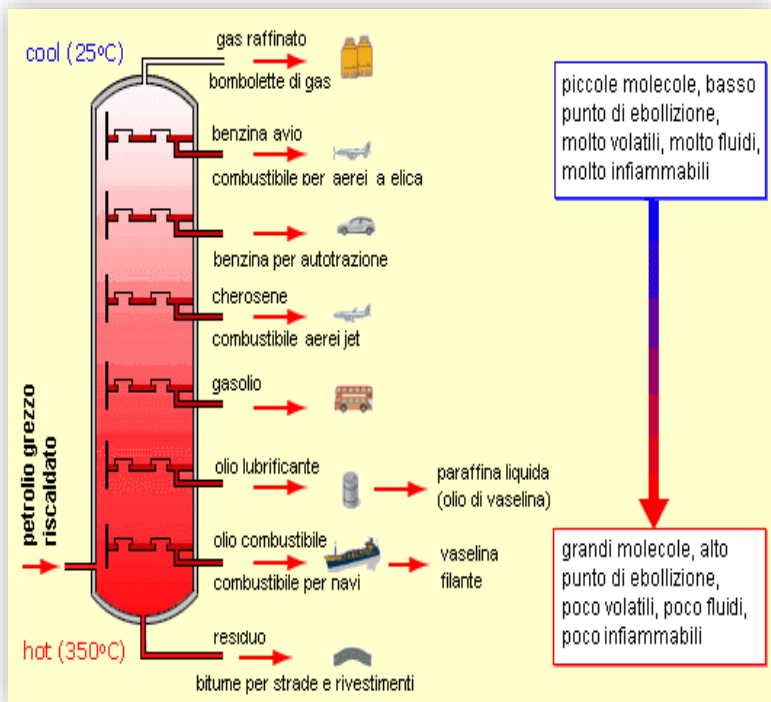
Le regole della green chemistry attraverso le lenti della chimica organica

- Prevenire/minimizzare i materiali di scarto
- Usare sostanze poco tossiche
- Usare materiali da fonti rinnovabili
- Atom economy
 - Favorire l'uso dei catalizzatori
 - Evitare l'uso dei gruppi proteggenti
- Minimizzare
 - L'uso di solventi
 - Le purificazioni
- Incrementare l'efficienza energetica
 - Temperatura ambiente
 - Pressione atmosferica

Impatto delle sostanze organiche

E' più inquinante un'attività di raffinazione del petrolio *oppure* l'attività di un'industria farmaceutica?

Un'industria farmaceutica ha un impatto sull'ambiente fino a 100 volte più di una raffineria.



- Nella **raffinazione del petrolio** vengono separate **diverse frazioni**, in funzione della loro **temperatura di ebollizione** ed ognuna di esse trova un'applicazione pratica. Le **frazioni più pesanti** (*che non evaporano*) costituiscono il **bitume**, gli **oli combustibili** sono impiegati come **carburanti nelle navi, gasolio, cherosene per gli aerei, benzina e, infine, GPL**. Gli **scarti sono molto pochi in rapporto alla quantità di prodotti utili** che si ottengono.
- L'attività di un'industria farmaceutica potrebbe essere **paragonata a quella di uno scultore del marmo**. *Per esempio*, da un blocco di 1000 kg si realizza una statua di 10 kg appena. I restanti 999 kg di marmo sono scarti che, in quanto tali, devono essere gestiti nel modo più opportuno. Nel caso **dell'industria farmaceutica** gli **scarti** sono rappresentati da **solventi, materiali inerti per le purificazioni e sottoprodotti talvolta pericolosi per l'ambiente e/o la salute umana**.

Impatto delle sostanze organiche

Fattore E: è un indicatore che permette di valutare, nell'ambito di un processo chimico, la quantità di scarti che si producono in rapporto alla quantità del prodotto desiderato.

$$\text{Fattore E} = \frac{\text{Scarti totali (Kg)}}{\text{Prodotto (Kg)}}$$

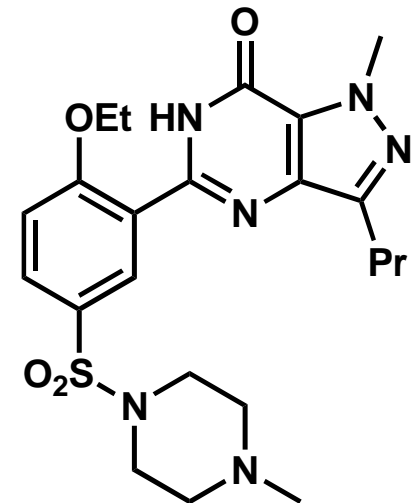
rapporto in peso (Kg/Kg) tra quantità di sottoprodotti ottenuti in una sintesi rispetto ad 1 Kg di prodotto desiderato

- Dipende da **cosa si definisce per scarto**:
 - Se è usato solo nel processo;
 - Se comprende anche composti necessari per l'abbattimento/trattamento.
- E' molto utile per l'industria.
- Il fattore E è spesso suddiviso in sottocategorie
 - Scarti organici;
 - Scarti acquosi.
- Più il numero è piccolo più ci si avvicina all'obiettivo di scarto zero.

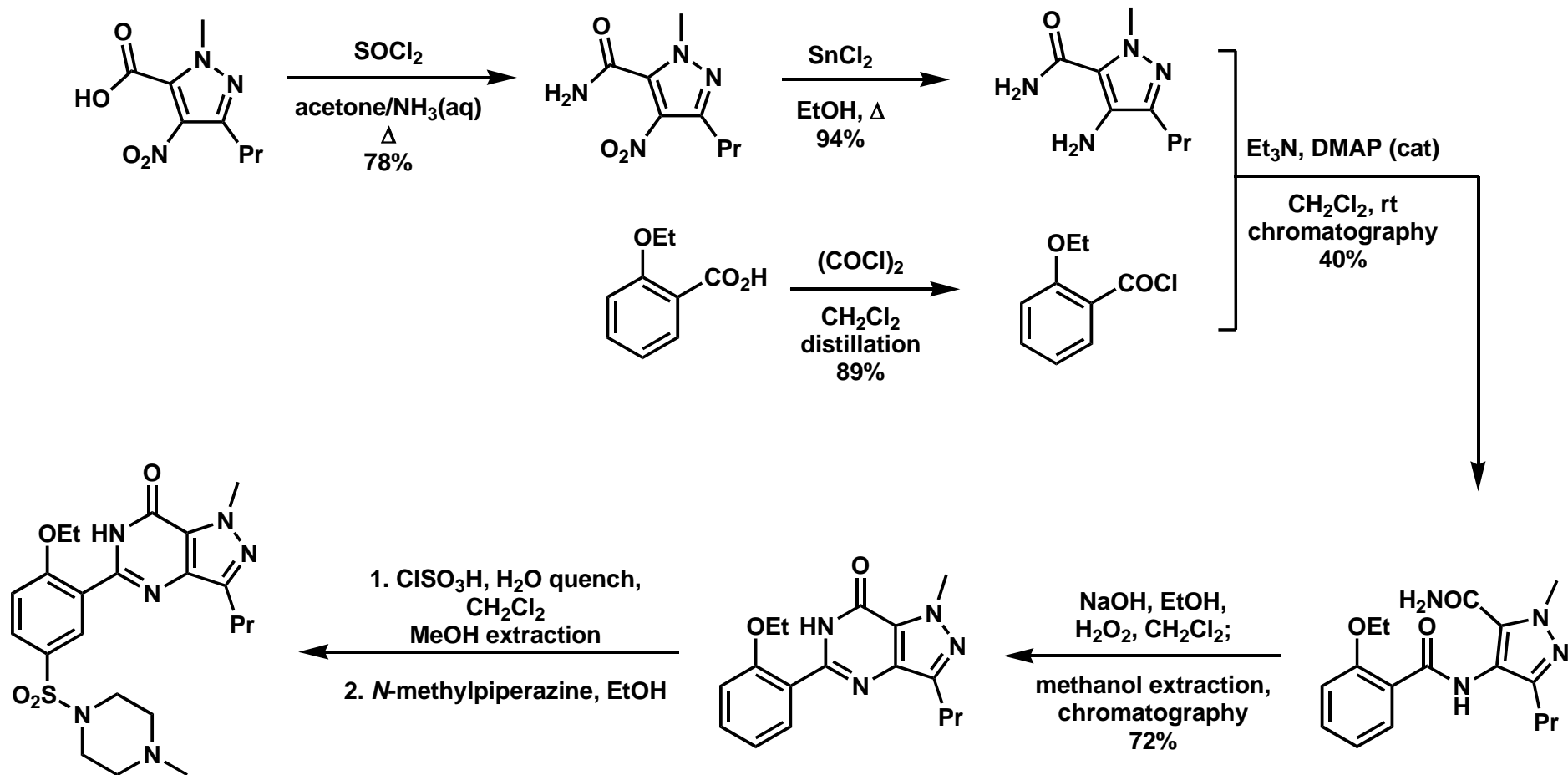
Ramo Industriale	Tonnellate	Fattore E
Raffinerie petrolifere	10 ⁶ - 10 ⁸	<0.1
Prodotti chimici grezzi	10 ⁴ - 10 ⁶	1 - 5
Prodotti chimica fini	10 ² - 10 ⁴	5 - 50
Farmaci	10 - 10 ³	25 - 100+

Sintesi del Sildenafil

- Inibitore selettivo della fosfodiesterasi 5
- \$1 miliardo di ricavi
- Tre diversi approcci
 - Approccio Chimico-Farmaceutico
 - Approccio Chimico-Farmaceutico ottimizzato
 - Approccio commerciale

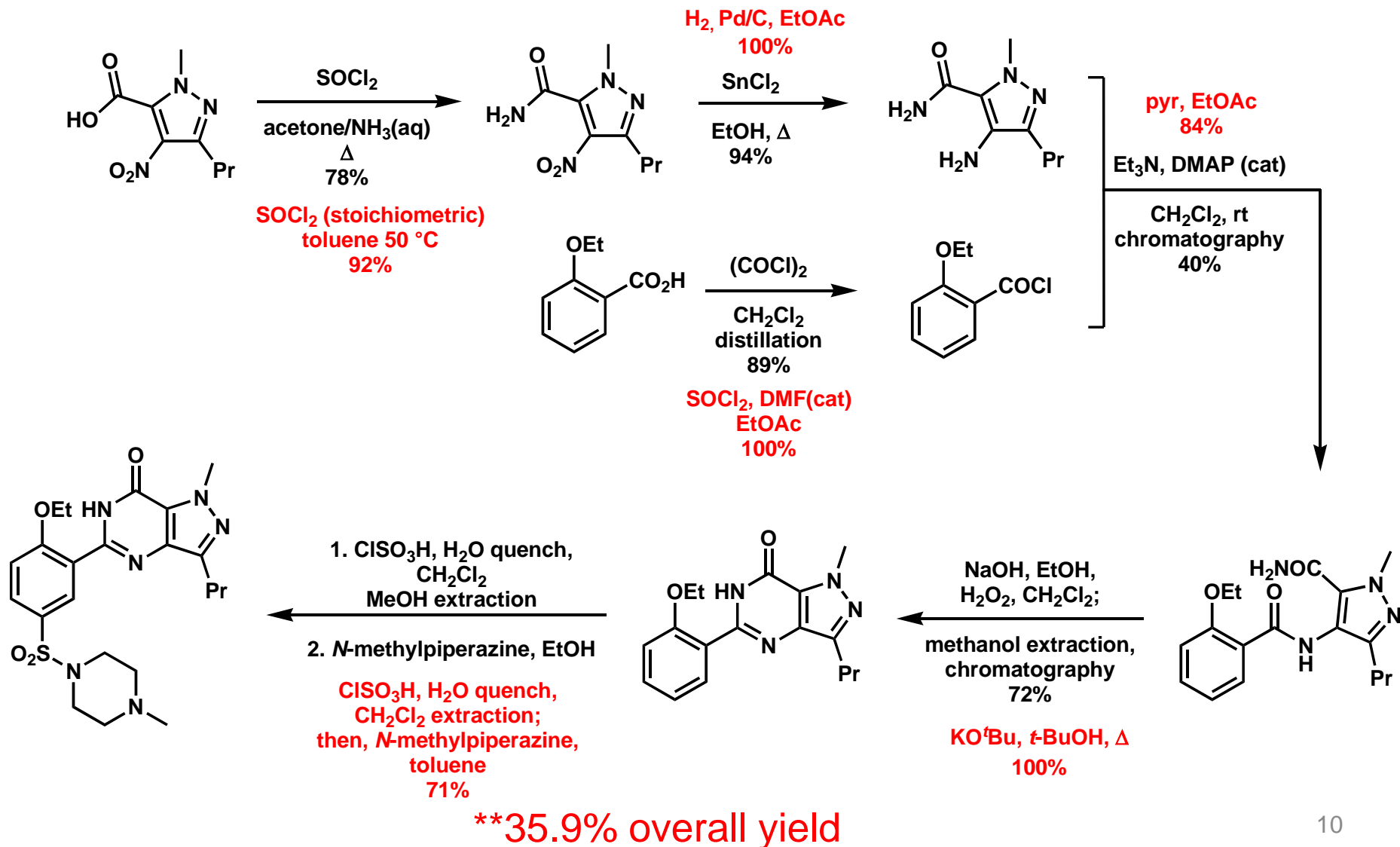


Sintesi del sildenafil: Approccio Chimico-Farmaceutico

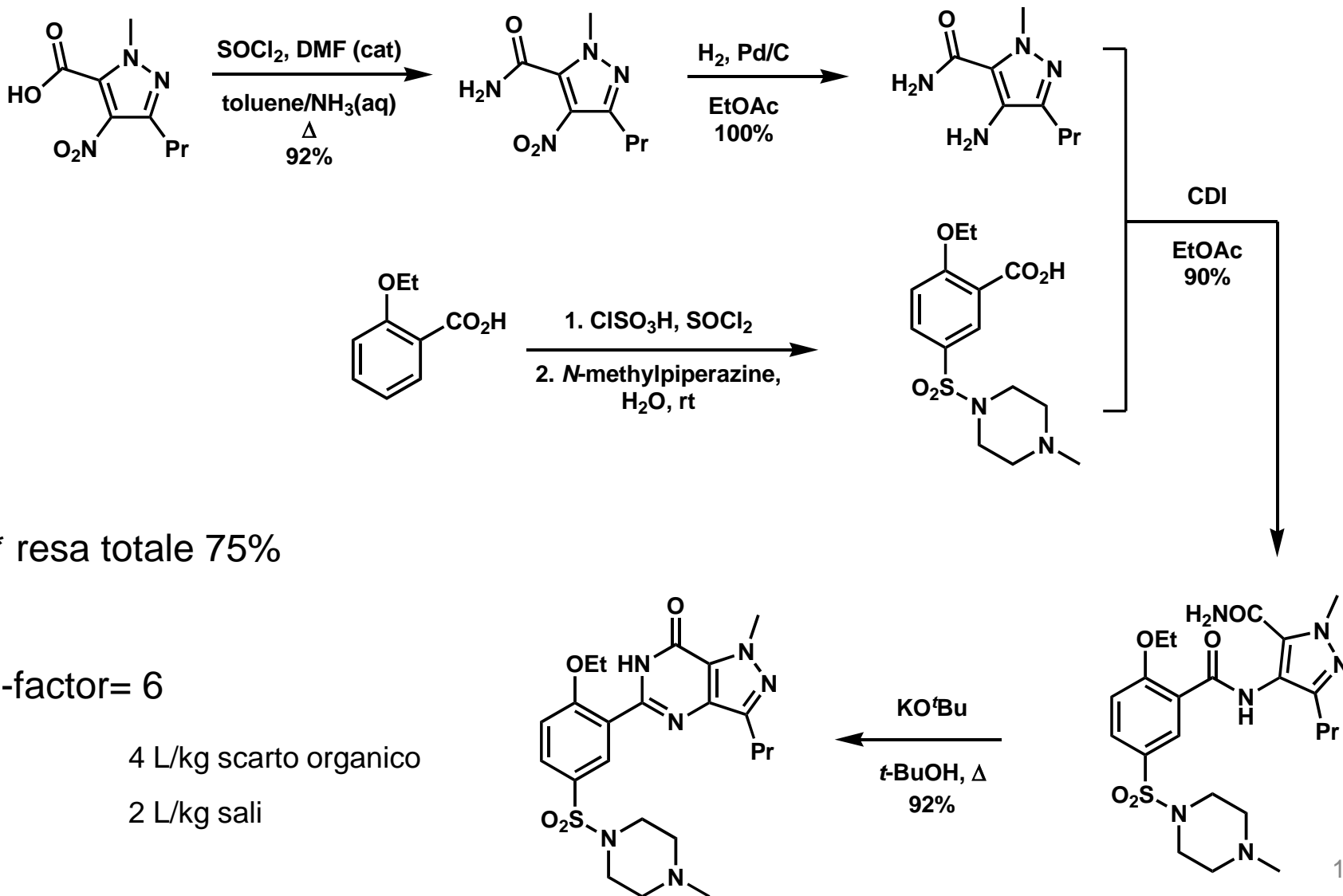


**9.8% overall yield

Sintesi del sildenafil: Approccio Chimico-Farmaceutico ottimizzato



Sintesi del sildenafil: processo commerciale



** resa totale 75%

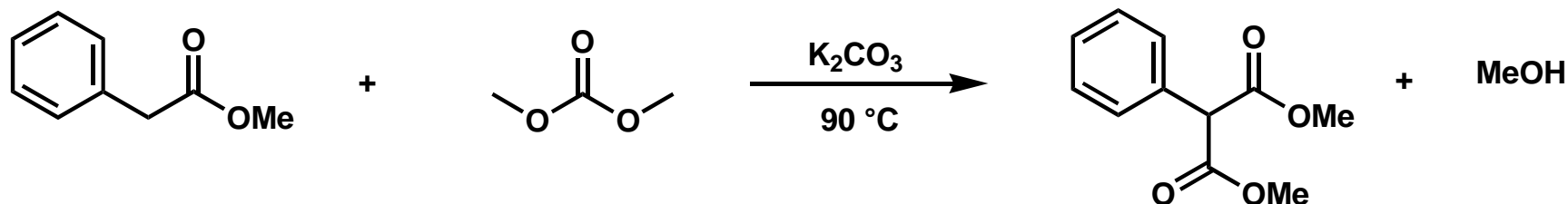
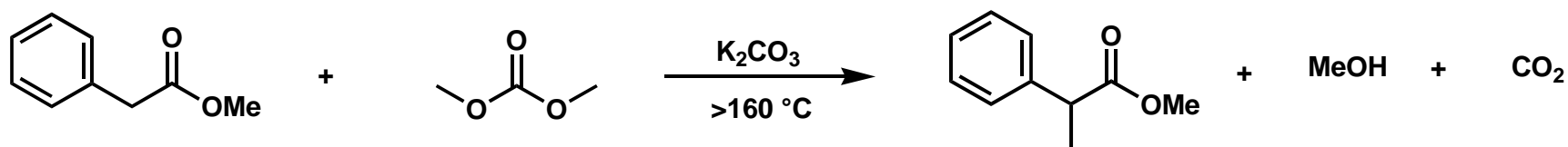
E-factor= 6

4 L/kg scarto organico

2 L/kg sali

Usare reagenti poco tossici

- dimetilcarbonato



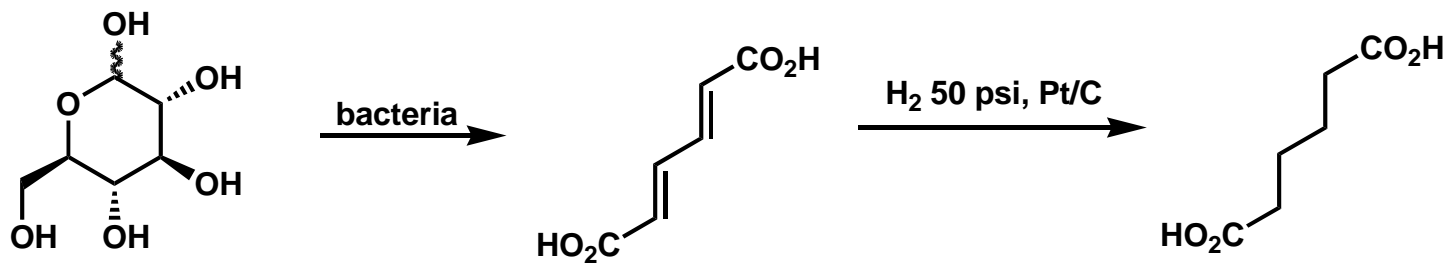
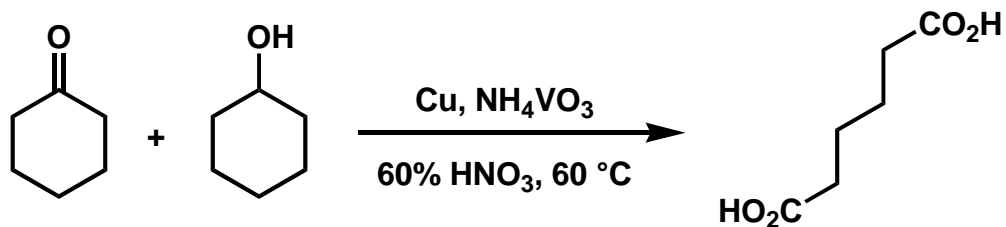
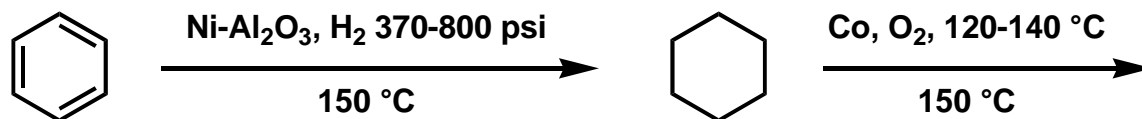
– Vantaggi

- DMC non è tossico
- Non si formano prodotti di scarto
- Non si usano solventi

Usare materie prime rinnovabili

- Particolarmente per sintesi su scala industriale
- Non-rinnovabili
 - Petrolchimici
- Rinnovabili
 - Prodotti agricoli
 - Prodotti derivanti da processi biologici
 - esempi:
 - Zuccheri
 - CO₂
 - metano
 - O₂

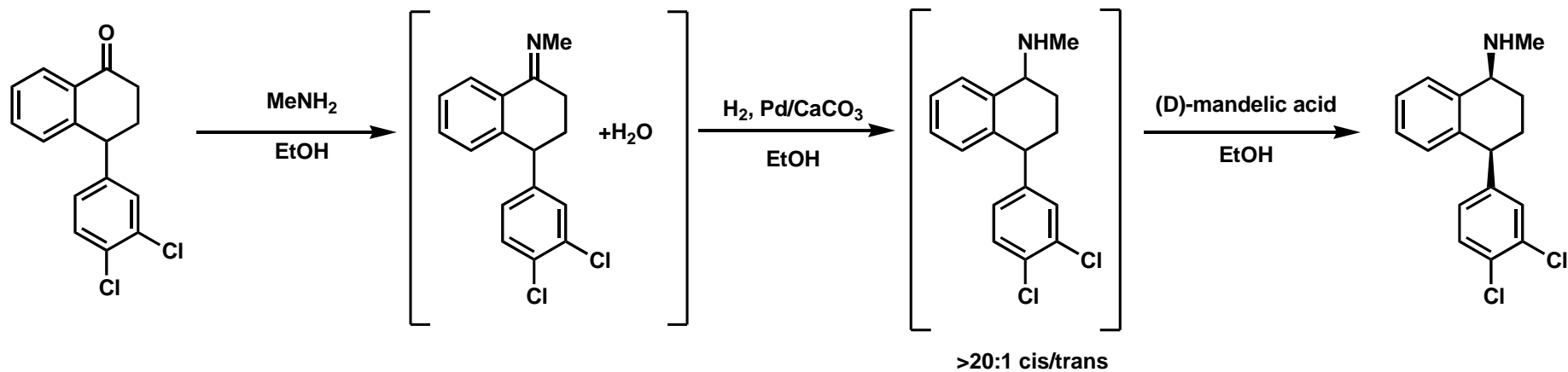
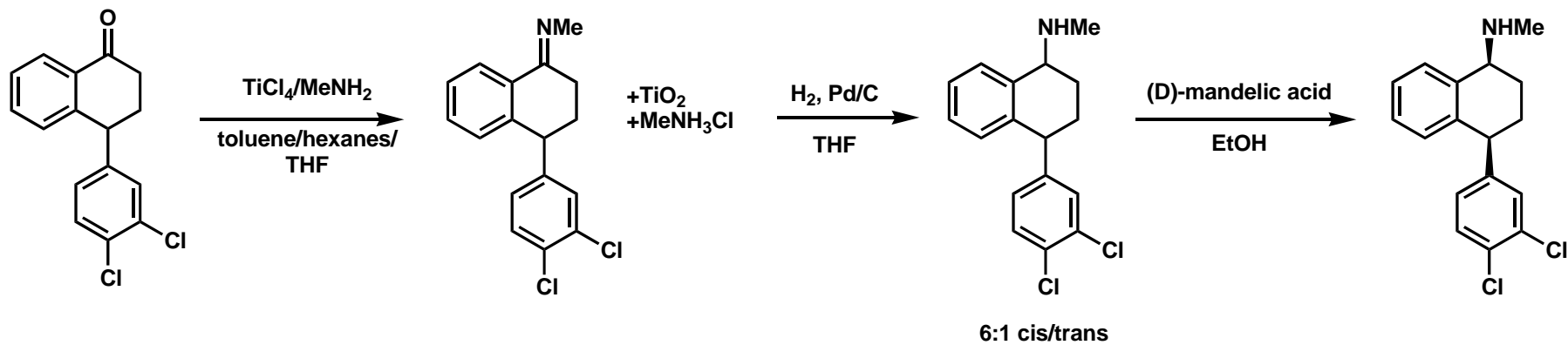
Fonti rinnovabili: Zuccheri vs Benzene



Atom economy

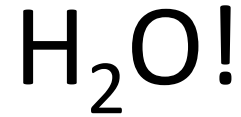
- *“Efficient synthetic methods required to assemble complex molecular arrays include reactions that are both selective (chemo-, regio-, diastereo-, and enantio-) and economical in atom count (maximum number of atoms of reactants appearing in the products). Methods that involve simply combining two or more building blocks with any other reactant needed only catalytically constitute the highest degree of atom economy...”*

Minimizzare l'uso dei solventi



Favorire l'uso di solventi “Green”

- Solventi da evitare
 - Solventi clorurati
 - DMF/DMSO
- Caratteristiche da tenere in considerazione
 - Biodegradabili
 - Relativamente non tossici; toluene invece del benzene
 - Poco pericolosi (infiammabili/corrosivi)
- Solventi consigliati
 - Alcoli a basso peso molecolare
 - Esteri
 - Eteri



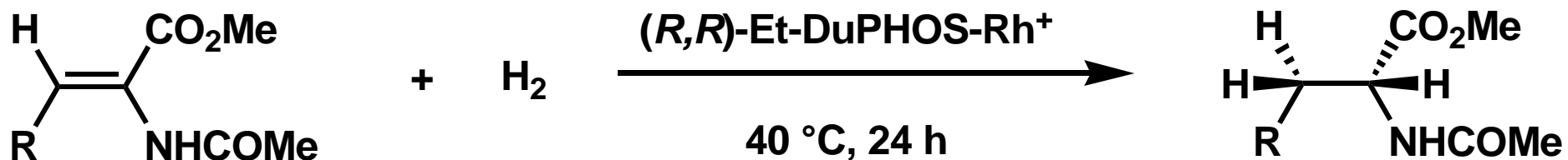
- Vantaggi
 - Sostanza non tossica
 - Abbondante
 - Utile in molte trasformazioni: ossidazioni, idrogenazioni, apertura di epossidi, reazioni aldoliche, cicloaddizioni, arilazioni, RCM, reazione di Wittig,
- Svantaggi
 - La distillazione dell' acqua richiede temperature elevate..... is it really green?

Solventi non-tradizionali: supercritical CO₂

- Supercritical at 31 °C, 74 bar
- Non-tossica
- Chimicamente inerte
- Greenhouse gas
- Usi commerciali
 - Decaffeinizzazione
 - Lavaggi a secco
- Reazioni chimiche
 - idrogenazioni
 - Idroformilazioni
 - Ossidazioni aerobiche
 - Cicloaddizioni

Solventi non-tradizionali: Supercritical CO₂

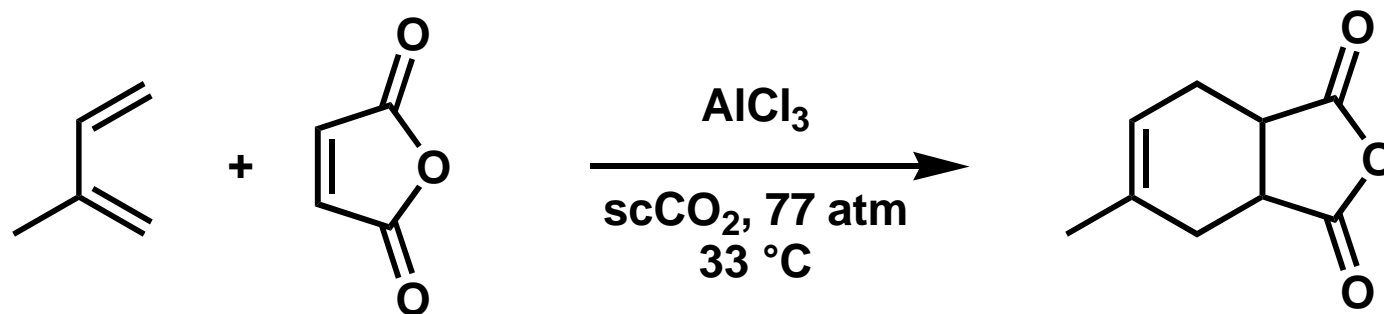
- Idrogenazione



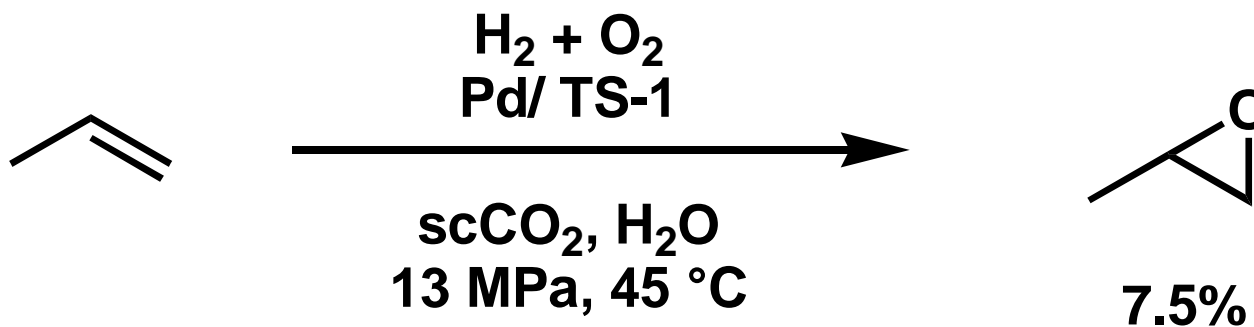
product	% ee		
	scCO ₂	MeOH	hexane
	96.8	81.8	76.2
	84.7	62.6	69.5

Solventi non.tradizionali: Supercritical CO₂

- Diels-Alder



- Epoxidation



Sintesi organiche «verdi»

- Il **concetto di economia atomica** è stato sviluppato da **Barry Trost*** per **evidenziare e valutare**, per un certo processo sintetico, la **percentuale degli atomi dei reagenti che sono incorporati nel prodotto desiderato e quella degli atomi che vengono sprecati** (cioè *incorporati nei prodotti non desiderati*). (*B. M. Trost, *Science* 1991, 254, 1471).

“Efficient synthetic methods required to assemble complex molecular arrays include reactions that are both selective (chemo-, regio-, diastereo-, and enantio-) and economical in atom count (maximum number of atoms of reactants appearing in the products).

Methods that involve simply combining two or more building blocks with any other reactant needed only catalytically constitute the highest degree of atom economy...”

Per lo sviluppo di questo concetto Trost, nel 1998, ricevette il premio del *Presidential Green Chemistry Challenge*.

- **Secondo i principi della Green Chemistry l'economia atomica è più importante della stessa resa % di una reazione**, perché evidenzia quanto dei composti usati in una sintesi sono stati incorporati nel prodotto finale.

Sintesi organiche «verdi»

L'**ibuprofene** è stato il più recente ad essere aggiunto alla lista ed è stato **brevettato dalla società Boots nel 1960** e dalla metà degli anni '80 è diventato disponibile senza prescrizione nel Regno Unito.

L'**ibuprofene**, così come gli altri principi attivi citati, appartiene alla famiglia dei **FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei)**. Ha proprietà **analgesica, antinfiammatoria e antipiretica**. La sua **azione antiinfiammatoria** avviene attraverso il **blocco della sintesi delle prostaglandine**. L'**azione antidolorifica** può sedare **diversi tipi di dolore (muscolare, da ferite chirurgiche e traumatiche)** e la sua efficacia si ha soprattutto nel trattamento del **dolore di lieve e media intensità**. Ha inoltre **effetto antipiretico ed effetto antiaggregante piastrinico**.

L'**ibuprofene**, la cui formula di struttura è rappresentata in Figura 10 e il cui nome **IUPAC è acido (RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico o acido (RS)-2-(4-isobutilfenil)propanoico**, appartiene alla classe degli acidi arilpropionici ed **in terapia è usato nella sua forma racemica**, anche se la sua attività è dovuta quasi esclusivamente all'**enantiomero S(+)**.

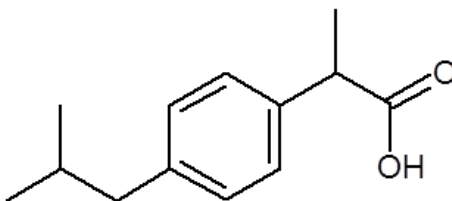
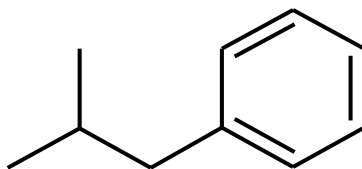


Figura 10 - Ibuprofene
IUPAC: acido (2R,S)-2-(4-isobutilfenil)propanoico

Sintesi organiche «verdi»

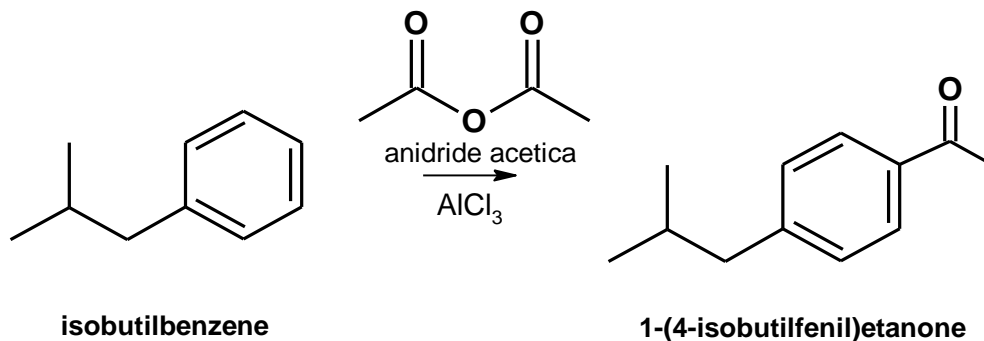
Il metodo di sintesi dell'**ibuprofene** della società Boots, descritto nel proprio brevetto, parte dall'**isobutilbenzene** che può essere **ottenuto da composti separati dal petrolio greggio**. Questo composto ha una formula di struttura simile a quella di una parte dell'ibuprofene.



isobutilbenzene

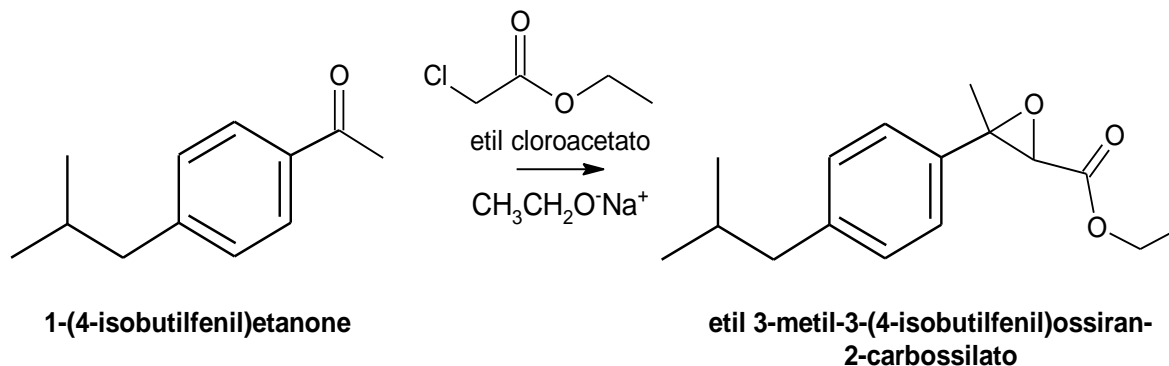
Il procedimento di **sintesi della Boots** richiede **6 passaggi**, di seguito illustrati.

1. Acilazione di Friedel-Crafts dell'*isobutilbenzene* con *anidride acetica*.

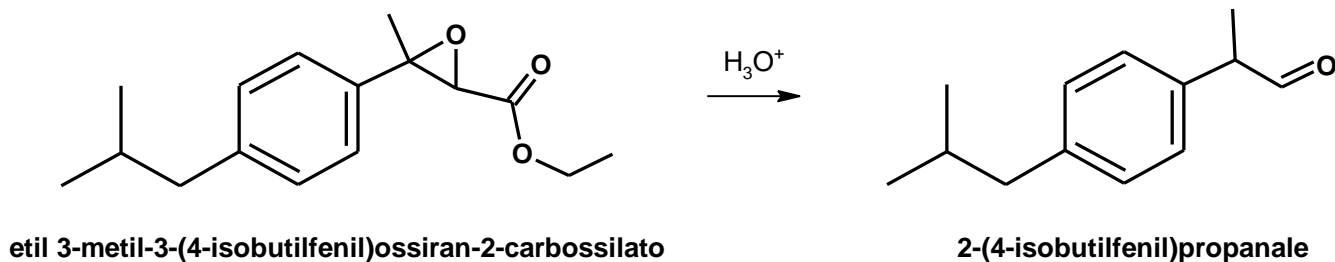


Sintesi organiche «verdi»

2. Reazione di Darzens del 1-(4-isobutilfenil)etanone con etil cloroacetato per dare l' α,β -epossi estere etil 3-metil-3-(4-isobutilfenil)ossiran-2-carbossilato.

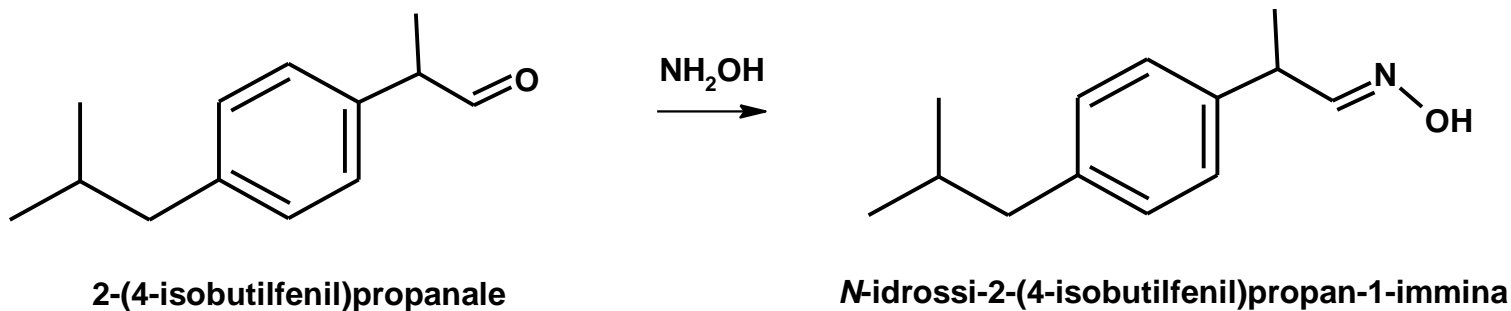


3. Idrolisi acida e decarbossilazione dell' α,β -epossi estere ad aldeide 2-(4-isobutilfenil)propanale.

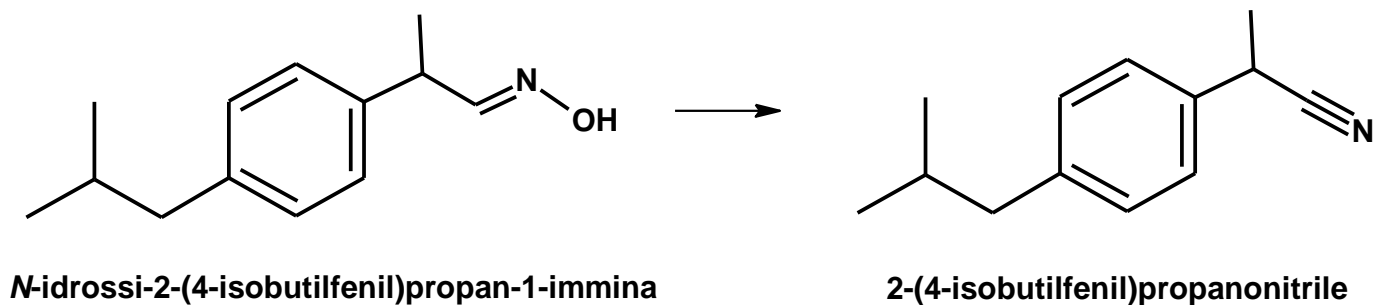


Sintesi organiche «verdi»

4. Reazione dell'aldeide con idrossilammina per dare l'ossima *N-idrossi-2-(4-isobutilfenil)propan-1-immina*.

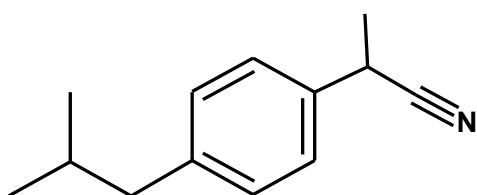


5. L'ossima è convertita a nitrile 2-(4-isobutilfenil)propanonitrile.

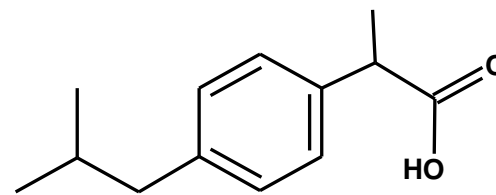
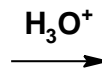


Sintesi organiche «verdi»

6. Il nitrile è idrolizzato all'acido voluto.



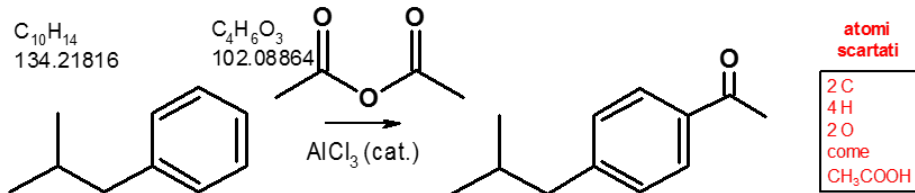
2-(4-isobutilfenil)propanonitrile



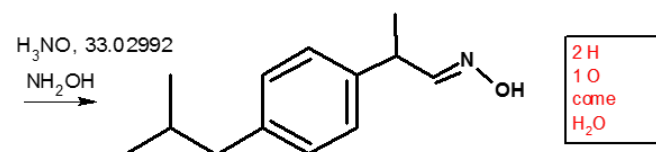
acido (RS)-2-(4-isobutilfenil)propanoico

Sintesi organiche «verdi»

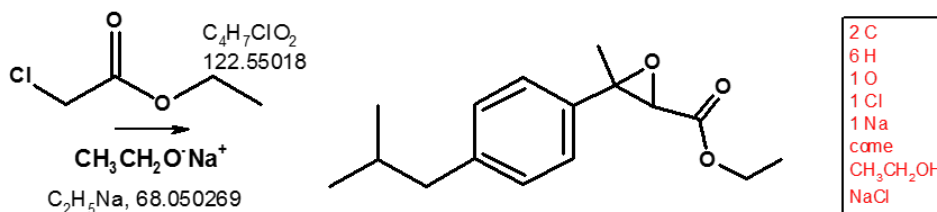
1.



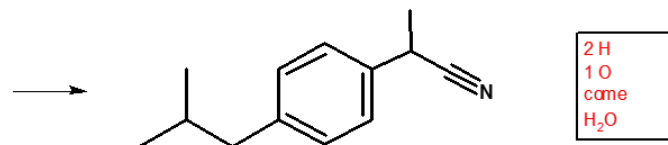
4.



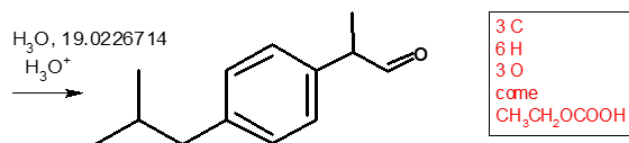
2.



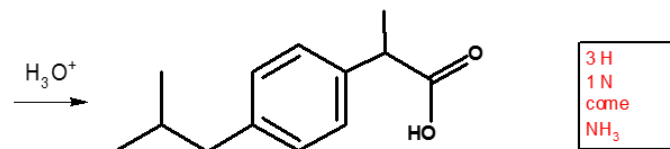
5.



3.



6.



Sintesi organiche «verdi»

Reagente		Usato in Ibuprofene		Non usato	
Formula	PM _{reag}	Formula	PM _{reag}	Formula	PM _{reag}
C ₁₀ H ₁₄	134	C ₁₀ H ₁₃	133	H	1
C ₄ H ₆ O ₃	102	C ₂ H ₃	27	C ₂ H ₃ O ₃	75
C ₄ H ₇ ClO ₂	122.5	CH	13	C ₃ H ₆ ClO ₂	109.5
C ₂ H ₅ ONa	68		0	C ₂ H ₅ ONA	68
H ₃ O	19		0	H ₃ O	19
NH ₃ O	33		0	NH ₃ O	33
H ₄ O ₂	36	HO ₂	33	H ₃	3
Totale		Ibuprofene		Prodotti scartati	
C ₂₀ H ₄₂ NO ₁₀ ClNa	514.5	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206	C ₇ H ₂₄ NO ₈ ClNa	308.5

- La percentuale della massa totale dei reagenti incorporati nell'ibuprofene, rispetto al peso molecolare complessivo dei reagenti impiegati ($206 \times 100 / 514,5$) è di circa il 40%.

- Più della metà del materiale usato nella sintesi è sprecato.

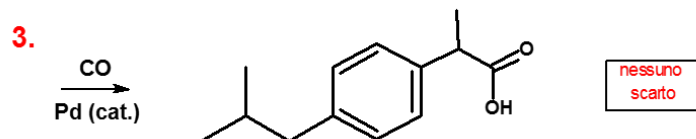
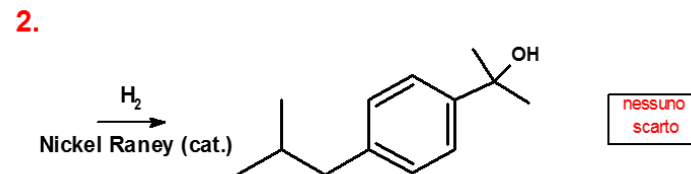
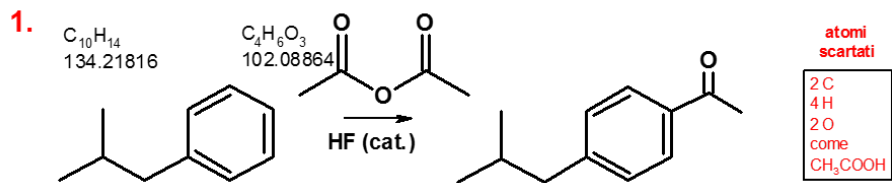
Sintesi organiche «verdi»

- La sintesi «verde» dell'*ibuprofene*

Il brevetto dell'*ibuprofene* è scaduto a metà degli anni '80. Prima di allora, solo la Boots aveva i diritti per sintetizzare e vendere il farmaco.

Alla scadenza del brevetto la **BHC**, una nuova casa farmaceutica appositamente costituita, ha sviluppato una sintesi "verde". Il materiale di partenza è lo stesso della sintesi originale, ma il processo produttivo avviene in soli 3 passaggi.

Si ottiene un'economia atomica di circa il 77% e la sintesi "verde" è più economica e più rispettosa dell'ambiente.



Reagente		Usato in Ibuprofene		Non usato	
Formula	PM _{reag}	Formula	PM _{reag}	Formula	PM _{reag}
Totale		Ibuprofene		Prodotti scartati	
C₁₅H₂₂O₄	266	C₁₃H₁₈O₂	206	C₂H₄O₂	60

Evitare le purificazioni

- Colonne cromatografiche
- Distillazioni: energeticamente poco efficienti
- Cristallizzazioni
- Filtrazioni
 - Reagenti supportati
 - Prodotti secondari
- Reazioni bifasiche
 - Fasi e catalizzatori fluorurati