

lezione di Laboratorio di PESF (Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

“Occorre diffidare del quasi-uguale, del praticamente identico, del pressappoco, dell'oppure, di tutti i surrogati e di tutti i rappazzi. Le differenze possono essere piccole, ma portare a conseguenze radicalmente diverse, Il mestiere del chimico consiste in buona parte nel guardarsi da queste differenze, nel conoscerle da vicino, nel prevenirne gli effetti.”

Primo Levi (a 100 anni dalla nascita)



Why Green Chemistry?



<https://www.greenme.it/inf%20ormarsi/ambiente/1497-%20gli-8-maggiori-disastri-%20ambientali-creati-dalluomo>



Green Chemistry



Premessa: L'attenzione all'ambiente che ci circonda e alle conseguenze delle attività antropiche in particolare l'attenzione ai prodotti chimici, e ai processi con cui vengono realizzati, ha portato allo sviluppo del concetto di "Chimica Verde", all'inizio degli anni novanta negli Stati Uniti.

La definizione data dal suo fondatore, Paul T. Anastas, è la seguente:

“La Chimica Verde è l'utilizzo di un insieme di principi atti a ridurre, o eliminare, l'uso e la generazione di sostanze pericolose nella produzione ed applicazione dei prodotti

Anastas, P. and Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**

GREEN CHEMISTRY CHIMICA SOSTENIBILE



as

GRUPPO INTERDIVISIONALE DELLA
SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA

<http://www.soc.chim.it/it/gruppi/greenchemistry/home>

AREA SOCI

SCI Informa

- News
- Congressi
- Corsi & Scuole
- Altri Eventi
- Premi e Medaglie
- Vetrina SCI
- Per le Aziende
- Commemorazioni

Iscrizioni

Home

Elenco dei Gruppi Interdivisionali

Biotechnologie	Calorimetria ed Analisi Termica
Catalisi	Chimica degli Alimenti
Chimica dei Carboidrati	Chimica Organometallica
Energie Rinnovabili - Enerchem	Fotochimica
Green Chemistry - Chimica Sostenibile	Risonanze Magnetiche
Scienza delle Separazioni	Sensori
Sicurezza in Ambiente Chimico	Spettroscopie Raman ed effetti ottici non lineari

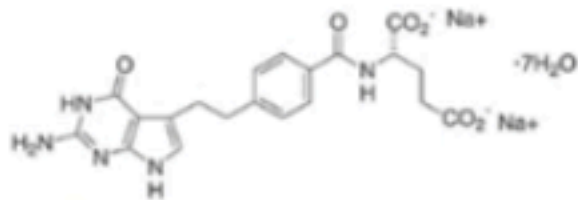


Green Chemistry

Warner has more recently presented a series of lectures at industrial and academic campuses throughout the country on the importance and legacy of green chemistry, titled *The Missing Elements*.^[4] Warner will release a book based on these presentations in 2018, his first since the publication of *Green Chemistry: Theory and Practice* exactly twenty years prior.

<https://www.youtube.com/watch?v=RulqnSDU-sl>

Princeton University – 1984-1988



Natalie Warner
(1932 – 2021)



Professor E. C. Taylor

Green Chemistry

Paul Anastas, docente della Yale University, direttore delle ricerche dell'Epa, Environmental Protection Agency, e John Warner hanno delineato le quattro idee alla base della "Green Chemistry".

- 1) sviluppare processi che massimizzino la quantità di materia prima che entra a far parte del prodotto stesso
- 2) utilizzo di sostanze chimiche e solventi che siano sicure per l'ambiente o perlomeno ridurre l'utilizzo di quelle più tossiche.
- 3) utilizzo efficiente dell'energia, cioè produrre il più possibile utilizzando minore quantità di energia.
- 4) produrre meno scarti possibili.

Da queste quattro idee principali gli ideatori hanno elencato i 12 principi della Green Chemistry .

An infographic titled "Chimica Verde" (Green Chemistry) featuring a central Erlenmeyer flask with a grey leaf on top. The flask is surrounded by several green leaves of various shapes and sizes. The background is light grey with a pink and orange circular graphic on the left side. The text "Chimica Verde" is written in a bold, green, sans-serif font across the middle of the flask.

Chimica Verde

1. Prevenzione degli scarti

2. Massima Economia Atomica

3. Sintesi Chimiche meno pericolose

4. Progettazione di composti chimici salubri

5. Minimizzare l'uso di solventi e di sostanze ausiliarie

6. Incrementare l'efficienza energetica

7. Utilizzare materie prime rinnovabili

12. Utilizzo di sostanze chimiche sicure per la prevenzione di incidenti

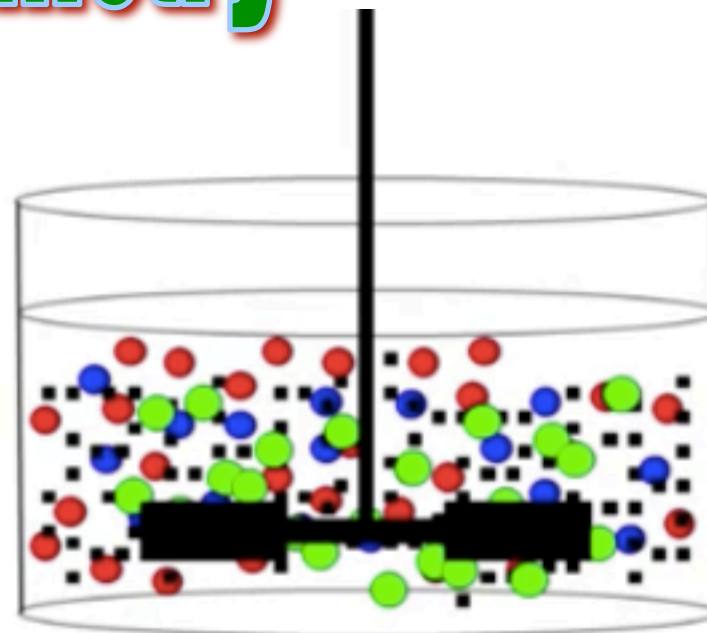
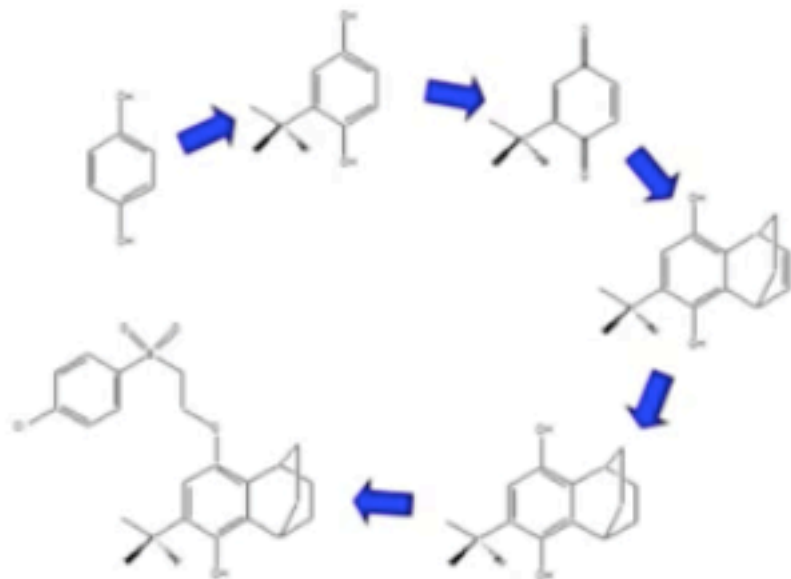
11. Analisi in tempo reale per la prevenzione dall'inquinamento

10. Progettazione per la degradazione

9. Uso dei catalizzatori

8. Ridurre la formazione di derivati non necessari

Green Chemistry



Old Technology
Several Solvents
High Energies
Hazardous Reagents

New Technology
Aqueous Conditions
Low Energies
Non-hazardous Reagents



Green Chemistry

Produzione di caffè decaffeinato mediante la tecnica della CO₂ supercritica eliminando l'utilizzo di solventi (piridina e poi cloruro di metilene)

<https://www.newscientist.com/article/dn18642-better-living-through-green-chemistry-food-and-drink/>

Green Chemistry

Produzione di ibuprofene mediante sintesi Green 3 passaggi
contro metodica classica 6 passaggi

<https://www.newscientist.com/article/dn18641-better-living-through-green-chemistry-pharmaceuticals/>

Produzione di ibuprofene sintesi classica in 6 passaggi

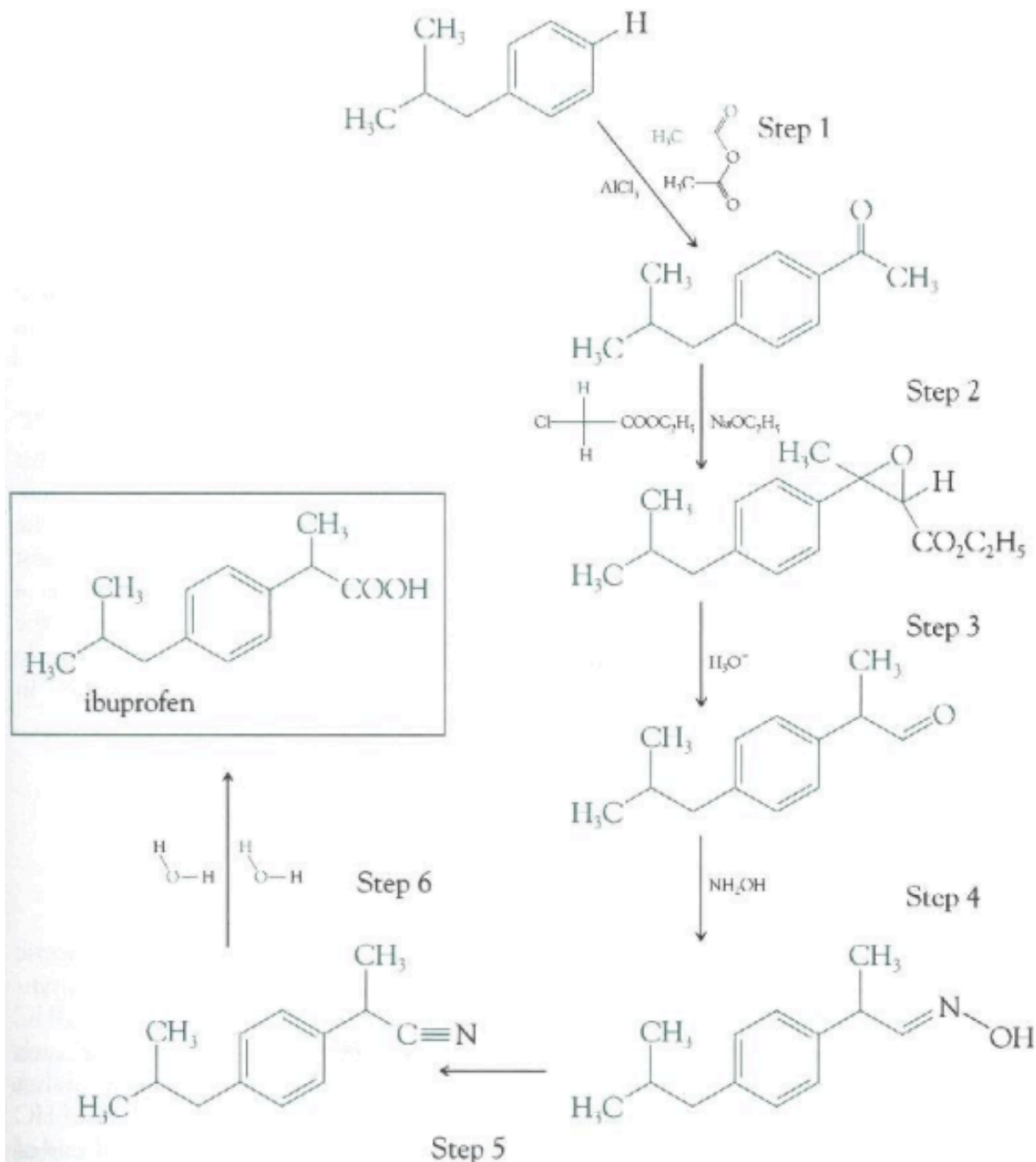


FIGURE In-1 The Boots Company synthesis of ibuprofen. [Source: M. C. Cann and M. E. Connolly, *Real-World Cases in Green Chemistry* (Washington, DC: American Chemical Society, 2000).]

Produzione di ibuprofene sintesi secondo green chemistry in 3 passaggi

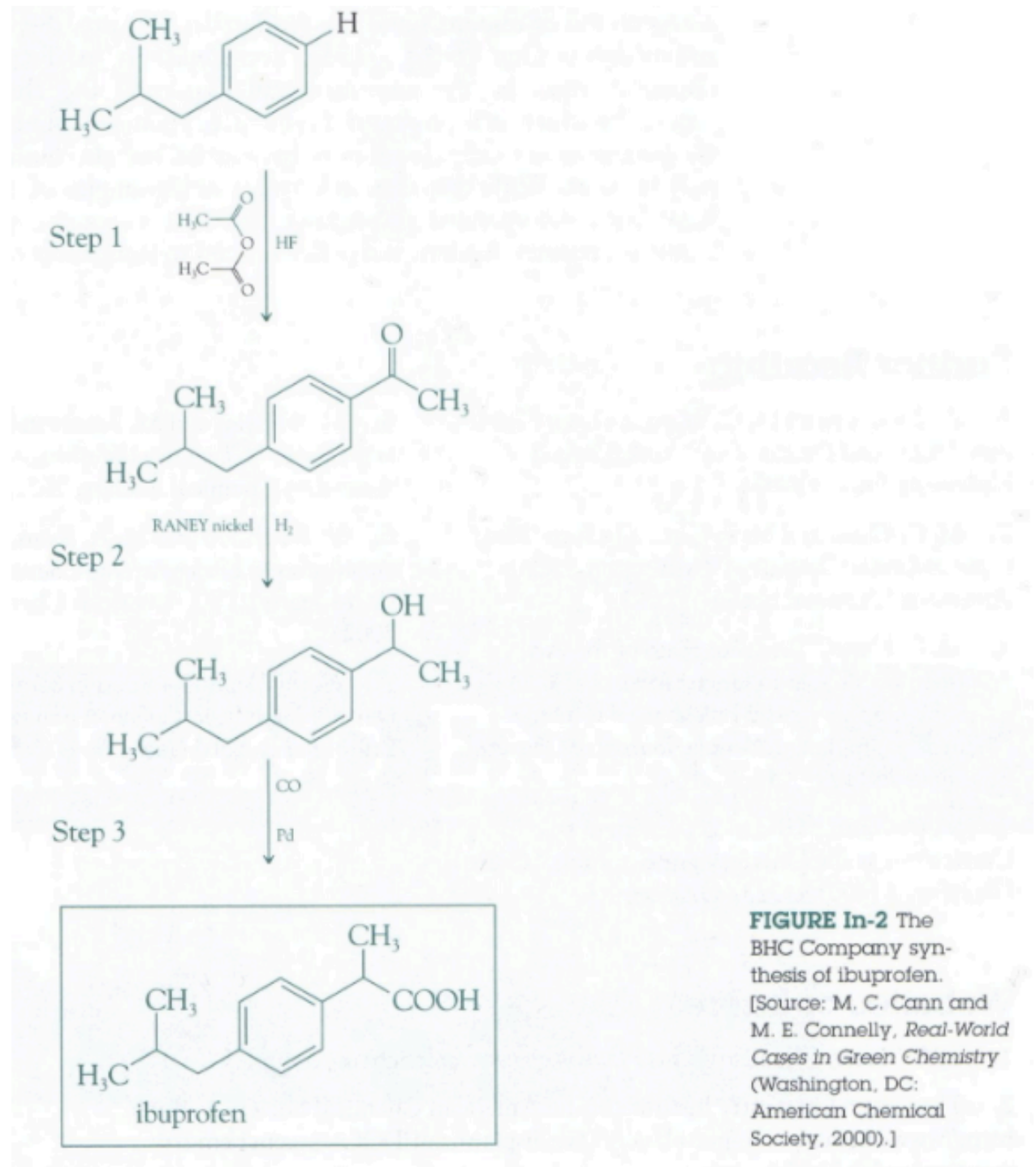


FIGURE In-2 The BHC Company synthesis of ibuprofen. [Source: M. C. Cann and M. E. Connelly, *Real-World Cases in Green Chemistry* (Washington, DC: American Chemical Society, 2000).]

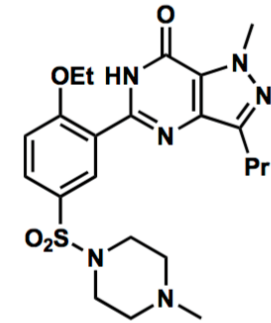
Green Chemistry

L'industria Farmaceutica è stata la I ad affrontare il problema su scala industriale focalizzando l'attenzione su di un aspetto correlato all'efficienza di una reazione che è stato denominato

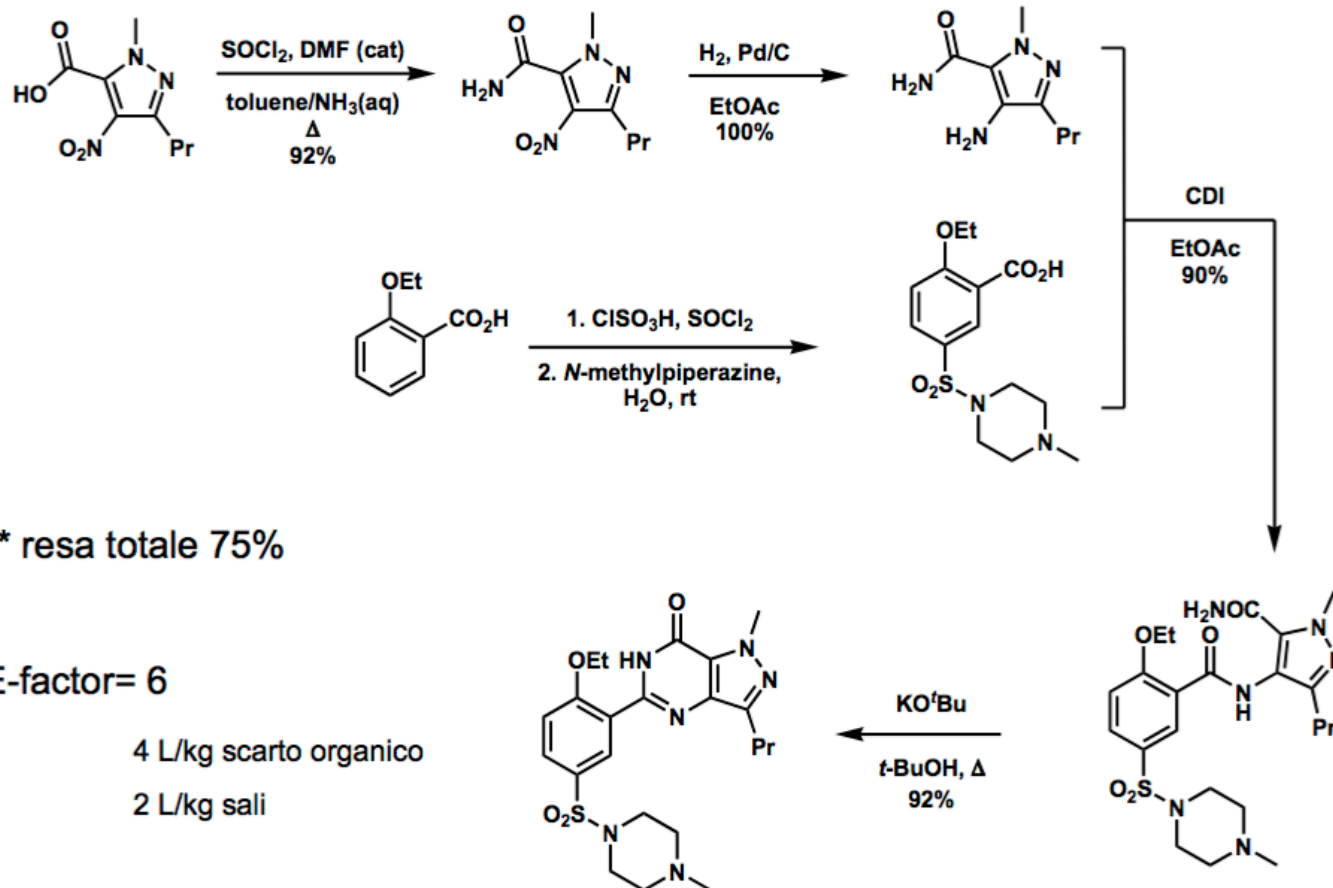
E-factor

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

Green Chemistry



Sildenafil



** resa totale 75%

E-factor= 6

4 L/kg scarto organico

2 L/kg sali

Il packaging e le Bioplastiche

I batteri
convertono
lo zucchero
in polimero

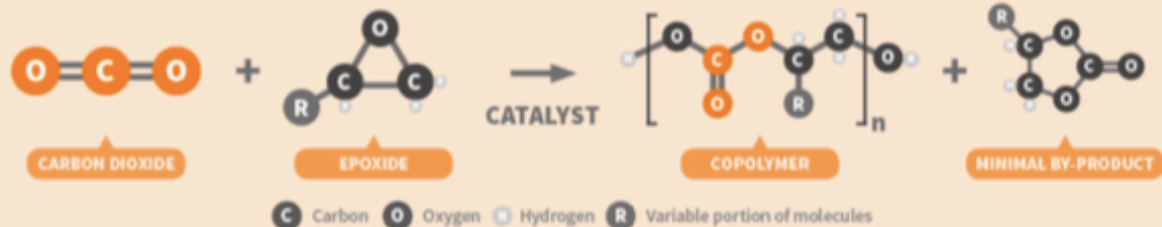
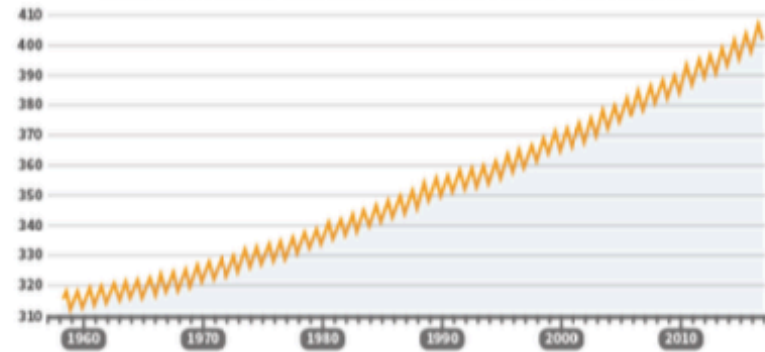
TURNING CARBON DIOXIDE INTO USEFUL PLASTICS

CARBON DIOXIDE: THE PROBLEM

Levels of carbon dioxide in our atmosphere have reached an all-time high. In addition to methods of reducing emissions, it's also important that we find ways of utilising the waste carbon dioxide present in our environment.

One way of doing this is to use catalysts to incorporate carbon dioxide in plastics which can then be used for a range of purposes.

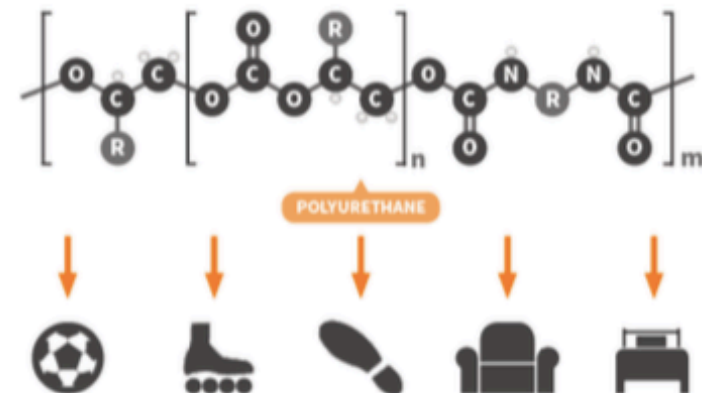
CARBON DIOXIDE CONCENTRATION IN PARTS PER MILLION



Catalysts facilitate reaction between carbon dioxide and small reactive molecules called epoxides. This reaction makes a long chain of (n) repeat molecules called a copolymer, which are used to make plastic products. Captured waste carbon dioxide can be used as a starting point, and up to 40% of this used is incorporated into the final polymer.

The most prevalent application of the polymers produced by this method is incorporating them into polyurethanes.

Polyurethanes are a family of plastics which have a range of applications, including in memory foam mattresses, house insulation, the soles of trainers, and sports equipment including football coatings. Using this method makes production of these polyurethanes more environmentally sustainable.



Il packaging e le Bioplastiche

WHY DOES THIS RESEARCH MATTER?

By incorporating waste carbon dioxide already present in our environment into everyday plastics we can increase our environmental sustainability and decrease our dependency on fossil fuels.



Based on research and materials provided by Eonic Technologies: Catalysts for Polymerisation

<https://www.compoundchem.com>

Green Chemistry

Green Chemistry is the *design* of chemical products and processes that reduce or eliminate the *use and/or generation* of hazardous substances.



Green Chemistry

Risk = Exposure x Hazard

For over 180 years
of “Modern Chemistry”...

But Nature...



Heat things under high temperature

Runs reactions at “room” temperature

Apply high pressures

Runs reactions at ambient pressure

Use organic solvents

Uses water as a solvent

Green Chemistry

I nuovi Solventi:

- 2-Metiltetraidrofurano (2-MeTHF)
- N,N'-Dimetilpropilene Urea (DMPU)
- 4-Metiltetraidropirano (MTHP)
- 1,3-Propandiolo
- Ciclopentil-metil-etero (CPME)
- 1,3-Diossolano

	Dicloro- metano (DCM)	Tetraidro- furano (THF)	Dime- tilsol- fossido (DMSO)	Dimetil- formam- mide (DMF)	tert- Butilme- tiletere (MTBE)	Diossano	Dietile- tere	Toluene	Xilene	Derivati del petrolio
2-MeTHF										
CPME										
DMPU										
MTHP										
1,3-Diossolano										
1,3-Propandiolo										

I nuovi Solventi:

	CAS	PM (g/mol)	d 20°C (g/cm ³)	b.p. [°C]	m.p. [°C]	Punto di infiammabilità [°C]	Viscosità (20°C) [cP]	Indice di Rifrazione (20°C)	Costante dielettrica (25°C)	Solubilità in acqua (23°C) [g/100g]	Solubilità dell'acqua nel solvente (23°C) [g/100g]	Punto Azeotropico con acqua [°C]	Intervallo di esposizione [vol%] (limite inferiore)	Intervallo di esposizione [vol%] (limite superiore)
MeTHF	96-47-9	86,14	0,85	80	-136	-11	0,46 (25°C)	1,41	7	14	4,4	71	1,5	8,9
1,3-propandiolo	504-63-2	76,1	1,05	214	-26,7	129	0,52	1,44	—	∞	∞	—	2,6	16,6
CPME	5614-37-9	100,16	0,86	106	<-140		0,55	1,42	4,76	1,1	0,3	83	1,1	9,9
DMPU	7226-23-5	128,18	1,06	246	-23	120	—	1,49	—	—	—	—	—	—
1,3-Diossolano	646-06-0	74,08	1,07	75,6	-95	-6	0,6 (25°C)	1,40	7,34	∞	∞	71 (*)	2,1	20,5
MTHP	4717-96-8	100,16	0,86	105	-70	6,5	0,78	—	—	1,5	1,4	84,5	—	—
DMF	68-12-2	73,10	0,95	153	-61	58	0,80	1,42	—	∞	∞	—	2,2	16
NMP	872-50-4	99,13	1,03	202	-24	93	1,65	1,47	—	∞	∞	—	1,3	9,5
MEK	78-93-3	72,11	0,81	79,6	-86	-5	0,39	1,38	18	22,6	9,9		1,8	11,5
THF	109-99-9	72,11	0,89	65	-108,5	-14,5	0,55	1,41	7,58	∞	∞	74	1,84	11,8
Dietiletere	60-29-7	74,12	0,71	34,6	-116,3	-45	0,245	1,35	4,20	6,5	1,2	34,2	1,85	48
Diossano	123-91-1	88,11	1,03	101	11,8	12	1,31	1,42	2,23	∞	∞	87,8	1,6	8,4
MTBE	1634-04-4	88,15	0,74	55	-108,7	-28	—	1,37	2,6	4,8	1,5	53	2	22
Diclorometano	75-09-2	84,93	1,32	39,6	-97	—	0,43	1,42	11	1,32	0,14	—	13	22

2-Metiltetraidrofurano (2-MeTHF)

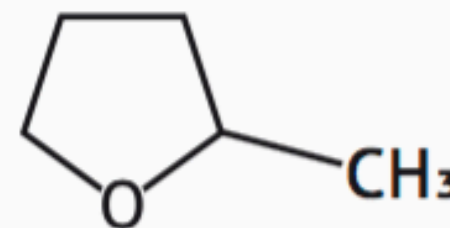
Una vera alternativa verde al Tetraidrofurano e Diclorometano

Deriva da fonti rinnovabili e garantisce elevata versatilità, efficienza e reattività nelle reazioni di Grignard ed organometalliche.¹

È un solvente aprotico non miscibile con acqua, particolarmente indicato per le reazioni in ambiente bifasico, come amidazioni e sostituzioni nucleofile.²

Vantaggi del 2-MeTHF rispetto al THF

- Punto di ebollizione più elevato (80 °C)
- Minore solubilità in acqua
- Prodotto da fonti rinnovabili
- Non è irritante per gli occhi e le vie respiratorie
- Minore formazione di perossidi
- Migliore solubilità dei reattivi di Grignard
- Azeotropo con 10.6% di acqua



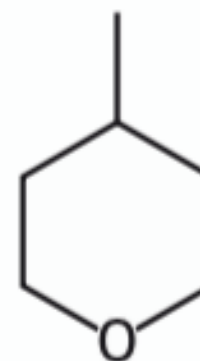
CAS	96-47-9
MW	86,14 g/mol
Formula	C ₅ H ₁₀ O
BP	80 °C

4-Metiltetraidropirano (MTHP)

Una scelta innovativa al posto del Tetraidrofurano

Questo etere ciclico è un sostituto eccellente al tetraidrofurano o al 2-Metiltetraidrofurano in diverse applicazioni (Reazioni di Grignard, riduzioni LAH e di cross coupling).

CARLO ERBA Reagents offre questo solvente in qualità pura stabilizzato con BHT, adatto a tutte le procedure di sintesi organica.



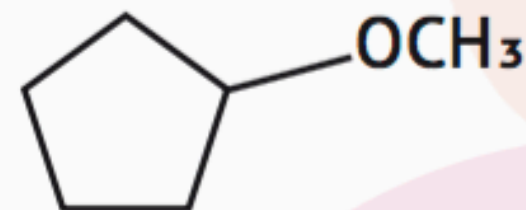
CAS	4717-96-8
MW	100.16 g/mol
Formula	$C_6H_{12}O$
BP	105 °C

Ciclopentil metil etere (CPME)

Un solvente dalle **caratteristiche uniche**

Il CPME è un solvente caratterizzato da un elevato punto di ebollizione, una bassa tendenza alla formazione di perossidi e relativa stabilità in ambiente acido e basico. Per tali proprietà, rappresenta una valida alternativa ad altri solventi eterici come tert-butil-metil-etere, 1,4-diossano e tetraidrofurano.

Grazie alla sua natura di solvente idrofobo, riduce il quantitativo di acqua di scarto e di altri solventi, facilitando l'estrazione del prodotto disciolto. E' quindi particolarmente indicato per le reazioni di Grignard,² organometalliche¹ o a base di Palladio.³



CAS	5614-37-9
MW	100.16g/mol
Formula	$C_6H_{12}O$
BP	105 °C

Vantaggi del CPME rispetto ad altri eteri

- Maggiore stabilità in ambiente acido e basico
- Punto di ebollizione più elevato
- Limitata solubilità in acqua
- Bassa volatilità e tossicità
- Ridotta formazione di perossidi

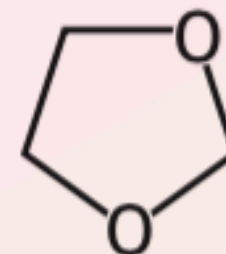
1,3-Diossolano

Un solvente **amico dell'ambiente**



Le proprietà fisiche, chimiche e tossicologiche del 1,3-diossolano, permettono di considerare questo prodotto sia come solvente che come reagente. Può essere utilizzato come alternativa al diclorometano, al dicloroetano e al metil-etil-chetone, in condizioni di reazione neutre o basiche, oppure al posto del tetraidrofurano e dimetilsolfossido.

E' un solvente inodore e non tossico. Viene utilizzato in chimica organica, nell'industria dei polimeri, come solvente o agente inibitore. Trova applicazione anche nell'ambito della produzione di batterie al litio ed altre lavorazioni di metalli.



CAS	646-06-0
MW	74.08g/mol
Formula	$C_3H_6O_2$
BP	75.6 °C

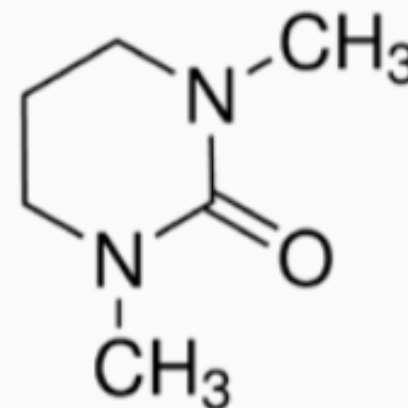
N,N'-Dimetilpropilene urea (DMPU)

La migliore alternativa "verde" ai solventi dipolari aprotici

Il N,N'-Dimetilpropilene urea è un solvente derivato dall'urea, considerato come la migliore alternativa Verde per i solventi polari aprotici grazie alla sua ridotta tossicità.¹

La sue particolari caratteristiche chimico-fisiche favoriscono l'attivazione dei nucleofili, rendendolo un solvente adatto alle reazioni di sostituzione nucleofila del tipo S_N2 .²

Questo solvente ha inoltre un'ottima performance nella sintesi dei principi attivi dove i processi tradizionali non forniscono i risultati attesi. L'applicazione del N,N'-Dimetilpropilene urea si estende anche all'industria alimentare ed elettronica. E' un sostituto eccellente del Tris(dimetilammino) fosfina che è un prodotto cancerogeno usato nel processo di alchilazione per la sintesi di ferormoni con intermedi a base di litio.³



CAS	7226-23-5
MW	128.18g/mol
Formula	$C_6H_{12}N_2O$
BP	246 °C

Vantaggi:

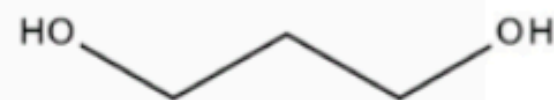
- Mezzo di reazione meno aggressivo
- Aumento della resa di reazione
- Manipolazione più sicura

1,3-Propandiolo

Un solvente verde da fonti rinnovabili

1,3-Propandiolo è un solvente ottenuto da fonti rinnovabili (mais), dotato di caratteristiche e prestazioni paragonabili ai solventi derivati dal petrolio.

È biodegradabile, con bassa tossicità e più stabile termicamente rispetto ad altri glicoli, come il propilenglicole ed etilenglicole. È largamente impiegato nella fabbricazione delle resine poliesteri, nella chimica dell'uretano e nella produzione di fluidi antigelo e per il trasferimento di calore.



CAS	504-63-2
MW	76.09g/mol
Formula	C ₃ H ₈ O ₂
BP	214 °C

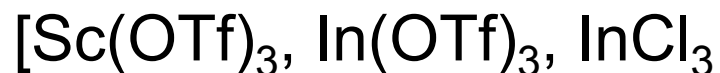
Vantaggi:

- Bassa tossicità e biodegradabilità
- Buona stabilità termica
- Ridotto impatto ambientale

Green Chemistry

La catalisi in fase omogenea

cloruri di metalli di transizione:



e di lantanidi: $\text{LaCl}_3, \text{Yb}(\text{OTf})_3, \text{ErCl}_3, \text{Er}(\text{OTf})_3,$

Possono essere utilizzati come acidi di Lewis in solventi acquosi!

Due particolari costanti:

K_h = costante di idrolisi

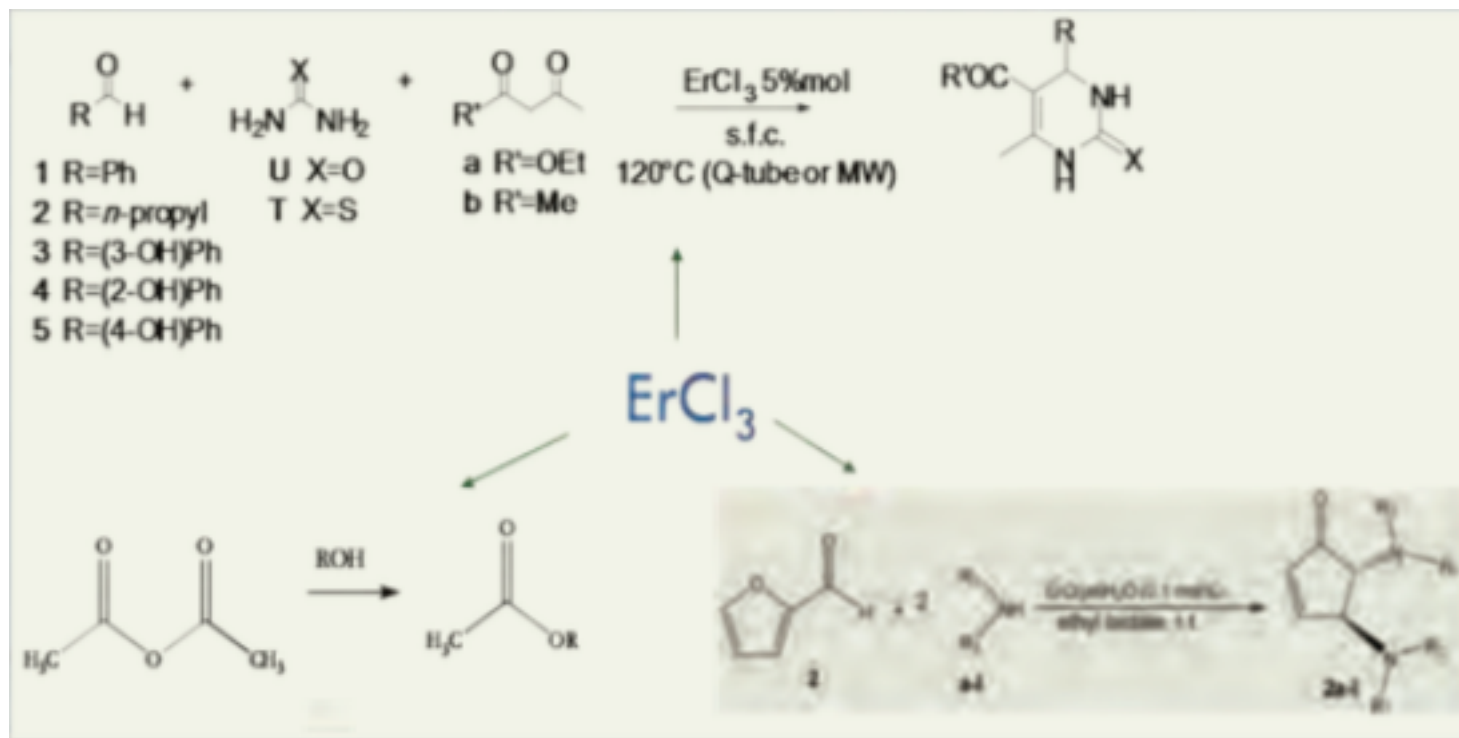
WERC = costante di velocità di scambio di molecole di H_2O

nella sfera di coordinazione del metallo

Valori buoni : $4,3 < pK_h < 10,8$ e una $\text{WERC} > 3,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Fanno sì che il meccanismo catalitico tipo Bronsted si attui!

Green Chemistry



Green Chemistry

La catalisi eterogenea

Fase Liquido Ionico Supportata”(SILP)

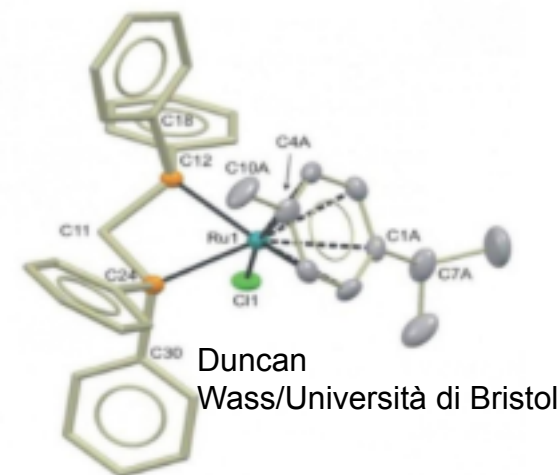
MCM-41

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 sale è insolubile, permettendo anche l'applicazione in flusso continuo!

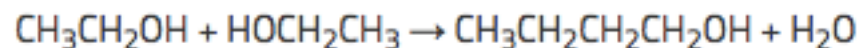
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17518250701882441>

Green Chemistry

I biocarburanti: dall'EtOH al Butan-1-olo



Il butan-1-olo , o 1-butanolo, (che ha una densità di energia di 29,2 MJ/l) sarebbe un carburante molto migliore dell'etanolo (19,6 MJ/l) può essere prodotto da biomasse (biobutanolo) e da combustibili fossili (butanolo derivato dal petrolio). Però questi processi o necessitano di grandi quantità di energia o si affidano a catalizzatori biologici (enzimi) con bassa resa. La separazione del butanolo da un miscuglio di prodotti è a sua volta energeticamente costosa. La produzione di butanolo dalla condensazione di due molecole di etanolo è stata a lungo un obiettivo dell'industria chimica. Nel 2013, però, una sensazionale scoperta ha permesso di produrre butanolo da etanolo con rese maggiori del 95% usando un catalizzatore al rutenio.



Green Chemistry

In all, there is reason for excitement that the nascent research field of green chemistry has only begun to demonstrate its power and potential for using fundamental sciences for the benefit of man, the environment, and the economy. There is an additional connotation of the word “green” which is young, fresh, and new. The science of green chemistry is showing that the creativity of thoughtful practitioners of every continent are generating young, fresh, and new chemistry that will help drive this transformation of both theory and practice.

Paul T. Anastas

La vecchia chimica= il Rimorso
La nuova chimica= Nuda Veritas



La calunnia di Botticelli