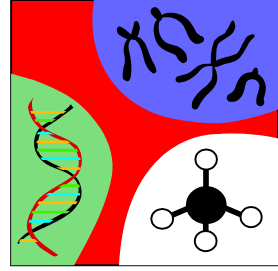




UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

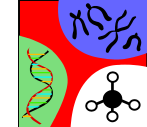
Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco
**Scienze e tecnologie erboristiche e dei
prodotti per la salute (STEPS)**
Chimica Organica - A.A. 2017-2018



4. Green Chemistry

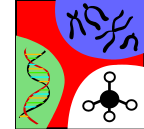


Prof. Giuseppe Gerardo Carbonara



4.0 Green Chemistry

1. Lo sviluppo sostenibile
2. I principi della Green Chemistry
3. Impatto delle sostanze organiche con l'ambiente e la salute: rifiuti solidi urbani, inquinamento industriale
4. Rifiuti solidi urbani: riciclo e utilizzo di materiali biodegradabili
5. Dispersione dei farmaci nell'ambiente: conseguenze sulla fauna e sugli esseri umani
6. Inquinamento industriale: *green chemistry* e *green pharmacy*
7. Sintesi organiche «verdi»
8. Chimica verde vs. Chimica biosostenibile

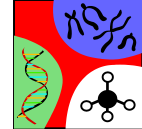


D.lgs. 81/2008 - CAPO I - DISPOSIZIONI GENERALI

Art.2. Definizioni

comma 1, lett. n

“**prevenzione**”: il complesso delle disposizioni o misure necessarie, anche secondo la particolarità del lavoro, l’esperienza e la tecnica, per evitare o diminuire i rischi professionali **nel rispetto della salute della popolazione e dell’integrità dell’ambiente esterno.**



1. Lo sviluppo sostenibile

«Lo **sviluppo sostenibile** è uno sviluppo che
soddisfa i bisogni del presente
senza compromettere la possibilità delle
generazioni future di soddisfare
i propri bisogni»

Our Common Future – Il *Nostro Futuro Comune* (rapporto Brundtland)
WCED - World Commission on Environment and Development (UN) 1987

1. Lo sviluppo sostenibile

- **Bisogna realizzare un uso oculato ed efficiente delle risorse**, rispettando il soddisfacimento delle necessità umane.
- **Non si deve sistematicamente alterare** la distribuzione naturale dei componenti della crosta terrestre (es. *metalli pesanti, idrocarburi, ecc.*).
- **Non si devono sistematicamente incrementare** le sostanze persistenti prodotte dalla società [DDT (*Dicloro Difenil Tricoloroetano*, 1,1,1-tricloro-2,2-bis(*p*-clorofenil)etano), CO₂, CFC (*clorofluorocarburi*), IPA (*idrocarburi policiclici aromatici*), VOC (*composti organici volatili*) ecc.].
- **Non si devono sistematicamente deteriorare** le basi fisiche dei cicli naturali produttivi della Terra.

1. Lo sviluppo sostenibile

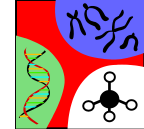
- Bilancio tra 3 requisiti primari

1. I bisogni della società (*obiettivo sociale*)
2. L'impiego efficiente delle risorse scarse (*obiettivo economico*)
3. La necessità di ridurre la pressione sull'eco-sistema al fine di mantenere le basi naturali per la vita (*obiettivo ambientale*)

1. Lo sviluppo sostenibile

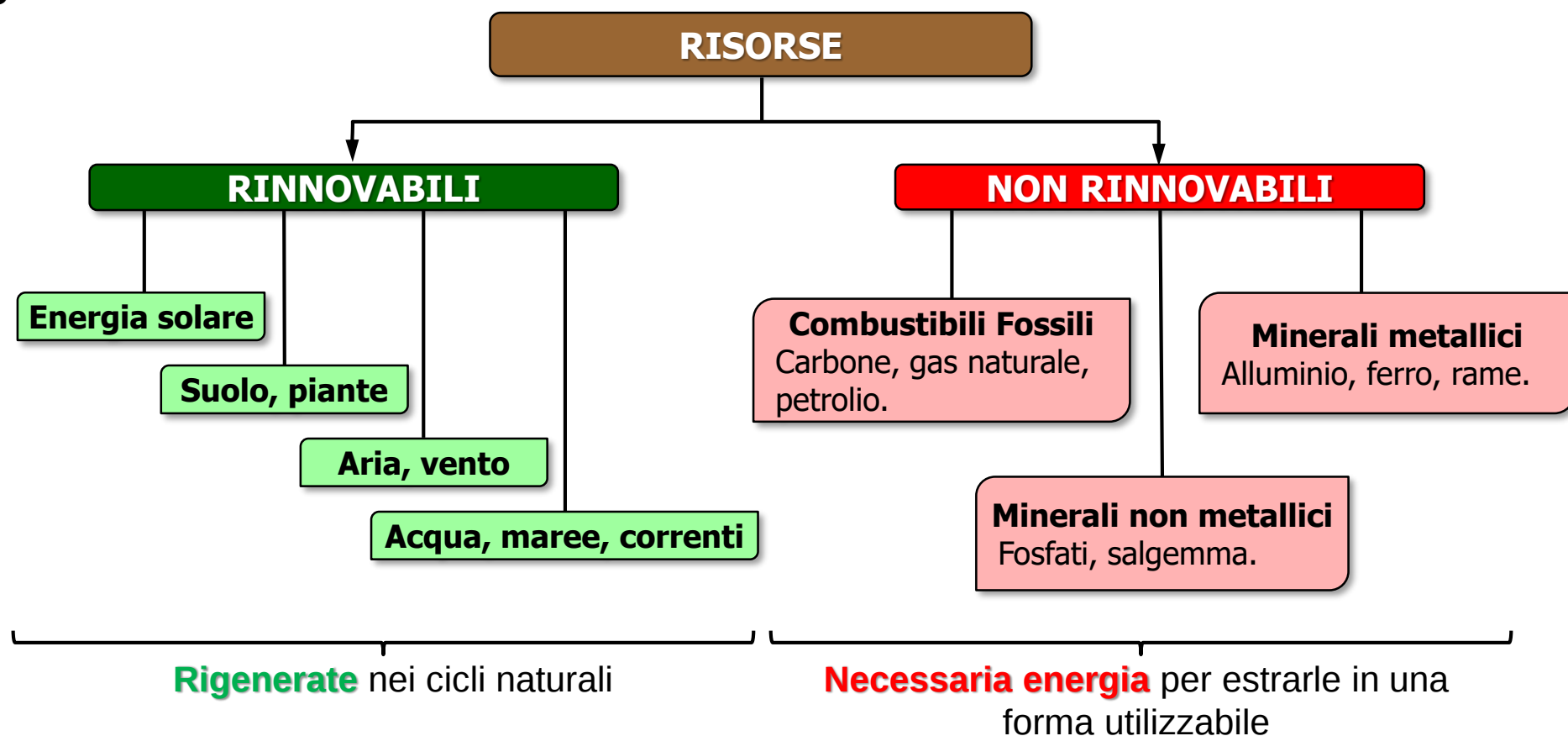
- Principali problemi da affrontare

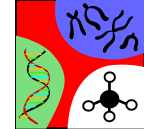
- **Sostenibilità delle risorse chimiche** (*inorganiche e organiche*)
- **Sostenibilità delle risorse energetiche**
- **Eliminazione degli scarti e dei rifiuti**
- **Riduzione dell'impatto ambientale**
- **Produzioni integrate ed eco-compatibili**
- **Progettazione di prodotti, processi e servizi per la sostenibilità e per l'ambiente**



1. Lo sviluppo sostenibile

Risorse: materie ottenute dall'ambiente (vivente e non) per soddisfare i bisogni umani





2. La Green Chemistry

- La Chimica Sostenibile

La **chimica sostenibile** è l'utilizzo di un insieme di principi atti a ridurre o eliminare l'uso o la generazione di sostanze pericolose nella progettazione, manifattura e applicazione dei prodotti chimici*

La Chimica Sostenibile si occupa di:

- Minimizzare gli scarti alla fonte
- Utilizzare catalizzatori invece di reagenti
- Utilizzare reagenti e intermedi non tossici
- Utilizzare risorse rinnovabili
- Migliorare l'efficienza atomica
- Utilizzare sistemi senza solvente o con solventi riciclabili rispettosi dell'ambiente, ecc..

**Green Chemistry Theory & Practice, P. T. Anastas & J. C. Warner, Oxford University Press 1998*

2. I principi della Green Chemistry

1. Prevenzione

- E' meglio **evitare la produzione di scarti**, piuttosto che trattarli o ripulirli dopo che si sono formati.

2. Economia atomica

- I **metodi sintetici** devono essere **progettati per massimizzare l'incorporazione di tutti i materiali usati nei processi** che portano al **prodotto finale**.

3. Sintesi chimica meno pericolosa

- Le **metodologie sintetiche**, dove applicabili, devono essere progettare per **usare e generare sostanze che producano tossicità minima o assente per la salute umana e per l'ambiente**.

4. Progettazione di composti chimici salubri

- I **prodotti chimici** devono essere **progettati preservando la loro funzione**, pur **riducendone la tossicità**.

5. Solventi e prodotti ausiliari più salubri

- L'uso di **sostanze ausiliarie** (per esempio *solventi*, *agenti di separazione*, ecc.) dovrebbe essere reso **non necessario** e, dove possibile, quando usate devono **essere innocue**.

6. Progettazione per l'efficienza energetica

- Le **necessità energetiche** devono essere valutate pensando all'impatto economico e ambientale e **devono essere minimizzate**. I **metodi sintetici** dovrebbero essere condotti **a pressione e temperature ambiente**.

2. I principi della Green Chemistry

7. Uso di materie prime rinnovabili

- Le **materie prime**, dove tecnicamente ed economicamente possibile, devono essere **rinnovabili** piuttosto che non rinnovabili.

8. Limitare i derivati

- **Ridurre o evitare**, quando possibile, la **preparazione di derivati**, l'uso di **gruppi bloccanti** o di **protezione/sblocco**, le **modifiche temporanee**.

9. Catalisi

- I **catalizzatori** (il più possibile **selettivi**) sono **migliori dei reagenti usati in quantità stechiometrica**.

10. Progettazione per la degradazione

- I **prodotti chimici** dovrebbero essere progettati in maniera tale che **alla fine della loro funzione non persistano nell'ambiente e si degradino a prodotti innocui**.

11. Analisi in tempo reale della prevenzione dell'inquinamento

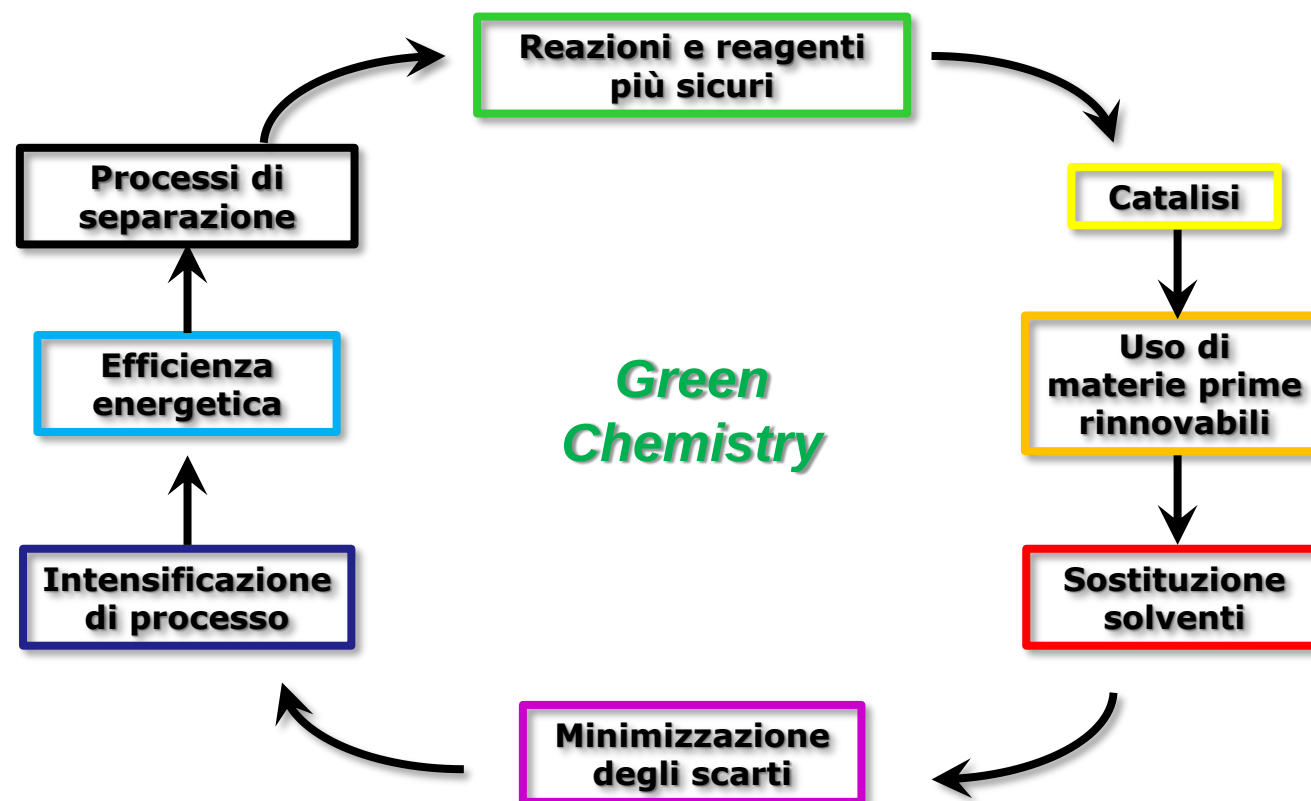
- I **metodi analitici** devono essere ulteriormente sviluppati per **consentire un monitoraggio e un controllo dei processi in tempo reale per prevenire la formazione di sostanze pericolose**.

12. Chimica intrinsecamente più sicura per prevenire incidenti

- Le **sostanze**, e la loro forma usata nei processi chimici, devono essere **scelte per minimizzare potenziali incidenti chimici**, incluse **fuoriuscite, esplosioni e incendi**.

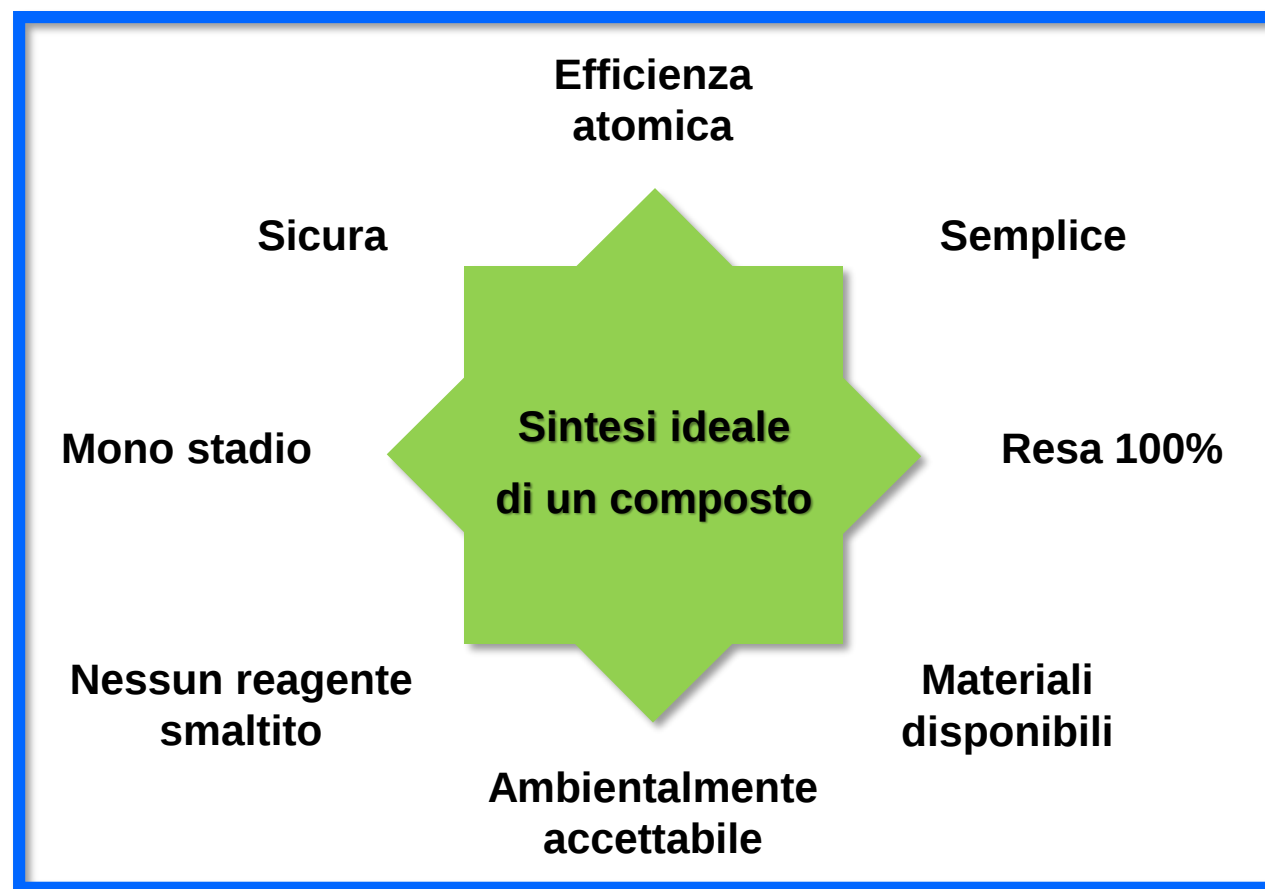
2. I principi della Green Chemistry

- La chimica sostenibile in sintesi



2. I principi della Green Chemistry

- Alcuni aspetti della chimica sostenibile: la *sintesi ideale*



3. Impatto delle sostanze organiche

... con l'ambiente e la salute.

- Oggi il **benessere economico** e la **qualità della vita** sono **migliorati anche grazie all'utilizzo della chimica**.
- Si può constatare però che **maggiore è il benessere economico, maggiori sono i rifiuti prodotti, tra cui quelli chimici**.
- I **rifiuti chimici organici** possono essere **generati sia dagli scarti delle lavorazioni industriali o agricole, sia dalla dispersione dei rifiuti solidi urbani**.

3. Impatto delle sostanze organiche

- I rifiuti industriali.

Ramo Industriale	Tonnellate *
Raffinerie petrolifere	$10^6 - 10^8$
Prodotti chimici grezzi	$10^4 - 10^6$
Prodotti chimica fini	$10^2 - 10^4$
Farmaci	$10 - 10^3$

- Le aree tradizionalmente ritenute essere *sporche* (*raffinazione del petrolio* e *produzione chimica di base*) sono *relativamente pulite*.
- Le industrie più nuove, con margini di profitto più alti, che usano una chimica più complessa producono relativamente **molti più scarti**.

*R. A. Sheldon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1997, 68, 381

3. Impatto delle sostanze organiche

- Provenienza degli scarti

1. ACIDI E BASI DI BRONSTED STECHIOMETRICI

- Nitrazioni aromatiche con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$
- Riarrangiamenti promossi da acidi, es. Beckmann (H_2SO_4)
- Condensazioni promosse da basi, es. cond. aldolica (NaOH , NaOMe)

2. ACIDI DI LEWIS STECHIOMETRICI

- Acilazione di Friedel-Crafts (AlCl_3 , ZnCl_2 , BF_3)

3. OSSIDANTI E RIDUCENTI STECHIOMETRICI

- $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4 , MnO_2
- LiAlH_4 , NaBH_4 , Zn , Fe/HCl

4. ALOGENAZIONE E SOSTITUZIONE DI ALOGENO

- Sostituzioni nucleofile

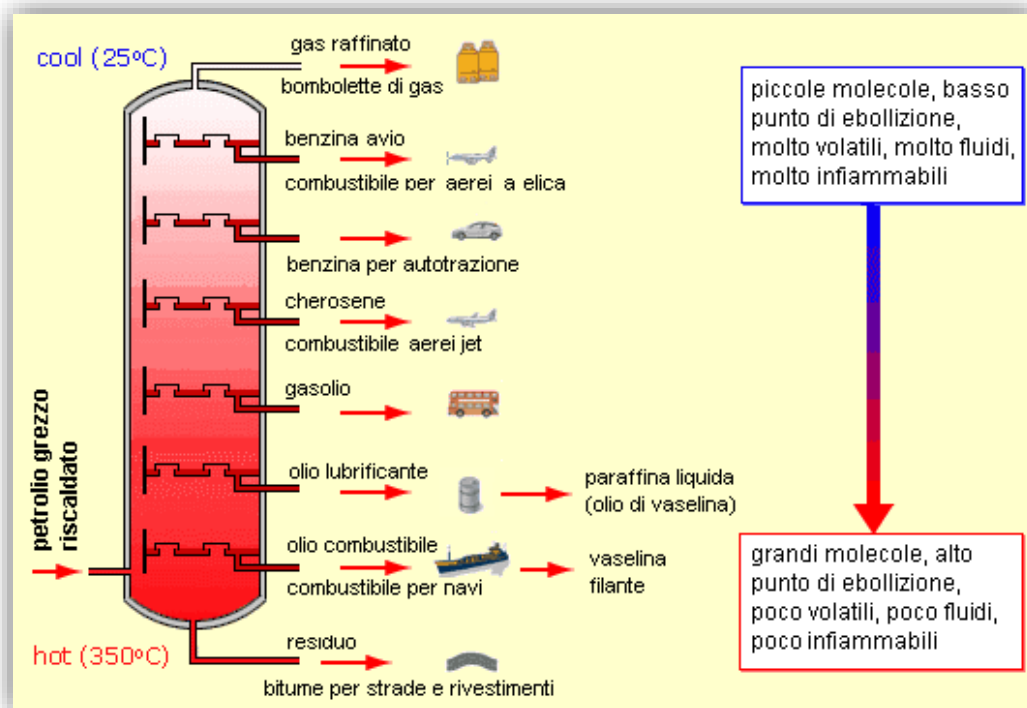
5. PERDITE DI SOLVENTE

- Emissioni in aria ed effluenti acquosi

3. 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 990 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**.

3. 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+

4. Rifiuti solidi urbani

- Riciclo e utilizzo di materiali biodegradabili.

- Per quanto riguarda i **rifiuti solidi urbani**, particolare attenzione meritano i **rifiuti plastici**, in quanto ne sono **prodotte ogni anno diverse milioni di tonnellate**.
- I **diversi tipi di plastica** sono **materiali duraturi** che **non si degradano velocemente** perché **non sono digeriti dai microorganismi** e, quindi, **rimangono nella loro forma originale nelle discariche** o **nell'ambiente**, mentre **se vengono inceneriti**, possono produrre sostanze tossiche come per **esempio le diossine**.
- Per questo alcune aziende, come l'italiana **Novamont**, hanno progettato **plastiche che si degradano grazie all'azione dei microbi (*bio-degradazione*) e della luce (*foto-degradazione*)** in prodotti meno dannosi. Questa società ha progettato e produce in Italia il **Mater-Bi™**, un materiale che possiede le tipiche caratteristiche delle plastiche convenzionali e ha un tempo di degradazione abbastanza veloce.

4. Rifiuti solidi urbani

- Riciclo e utilizzo di materiali biodegradabili.

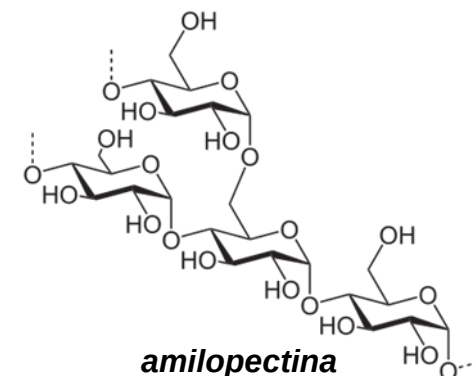
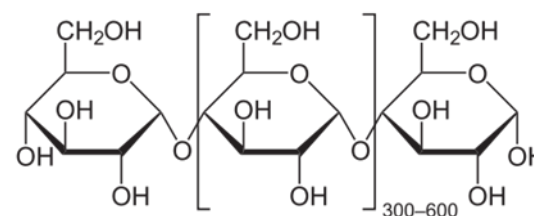
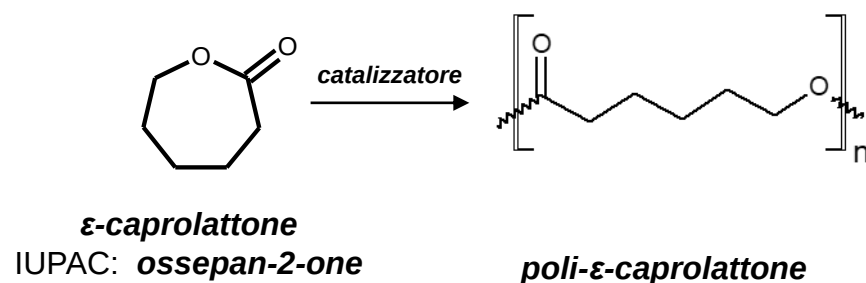
- **Mater-Bi™**, materiale termoplastico, biodegradabile e compostabile: usato nella produzione di una vasta gamma di prodotti usa e getta come le buste per la spazzatura e per la spesa, piatti, bicchieri, posate e imballaggi, assorbenti, ecc..
- E' un prodotto tecnologico che offre **enormi vantaggi** per affrontare i problemi di **smaltimento dei rifiuti solidi**. Di solito i prodotti **smaltiti in discarica** causano una **veloce diminuzione della loro capienza** ed essendo **compostabili** sono completamente riciclabili.
- **Piatti, bicchieri e posate biodegradabili**, per esempio, forniscono una **significativa opportunità per ridurre il volume dei rifiuti solidi**. Solo nel **1994**, negli **Stati Uniti**, sono state usate quasi **39 miliardi di posate usa e getta** (coltelli, forchette, cucchiaini), più di **113 miliardi di bicchieri** usa e getta e quasi **29 miliardi di piatti** usa e getta.

4. Rifiuti solidi urbani

- Riciclo e utilizzo di materiali biodegradabili.

- Composizione chimica del Mater-Bi™

- Pellicola e fogli:** composto principalmente dal **polimero biodegradabile poli- ϵ -caprolattone** ottenuto per polimerizzazione del **ϵ -caprolattone**; il tempo di degradazione si aggira tra i **20 e i 45 giorni** in condizioni di compostaggio.
- Articoli stampati ad iniezione:** costituito completamente da **prodotti naturali**, come **semi di cotone** e **farina di granturco** e, **chimicamente**, costituito dai **due componenti dell'amido**, la **forma cristallina dell'amilosio** e la **forma amorfa dell'amilopectina**, e da un **agente complessante**: il tempo di biodegradazione si aggira tra i **75 e i 120 giorni**, alle normali condizioni di compostaggio.



5. Dispersione dei farmaci nell'ambiente

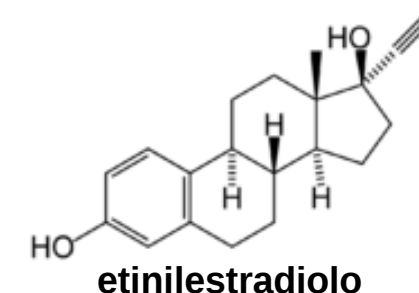
- Conseguenze sulla fauna e sugli esseri umani.

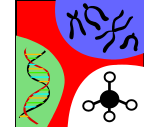
- Per quanto riguarda gli **scarti industriali**, i **reflui non adeguatamente trattati possono disperdere sostanze tossiche nell'ambiente**, così come è accaduto a seguito di **incidenti** o di **emissioni dirette nell'aria** (è il caso di **Bohpal** e **Seveso**).
- Particolari rifiuti chimici organici, sono le **sostanze organiche di tipo farmaceutico** che **possono accumularsi nel terreno e nell'ambiente acquatico di superficie o sotterraneo**, con **conseguenze per la salute umana e/o la fauna**.
- Comunque, **anche se non nocive**, non è auspicabile che **sostanze chimiche attive biologicamente**, come le **sostanze farmaceutiche**, entrino nell'ambiente. **Se ciò è inevitabile, devono potersi degradare velocemente**.
- In alcuni **fiumi dove sfociano le acque fognarie**, sono state **ritrovate circa 100 differenti molecole farmaceutiche**. Queste sostanze appartengono a **svariate classi di farmaci**, tra le quali ***analgesici, beta bloccanti, inibitori selettivi della serotonina, anti epilettici e steroidei***. Questi ritrovamenti evidenziano, quindi, che queste **sostanze non sono completamente rimosse durante il processo di trattamento delle acque fognarie**.

5. Dispersione dei farmaci nell'ambiente

- Conseguenze sulla fauna e sugli esseri umani.

- Due esempi di sostanze farmaceutiche pericolose per la fauna:
 - **ETINILESTRADIOLO** (EE): **femminilizzazione dei pesci**
 - E' stato **segnalato da molti paesi** che l'EE possa essere **implicato nella femminilizzazione dei pesci maschi**.
 - I **pesci intersessuati** (maschi femminilizzati) sono stati **trovati per caso**, per la prima volta, nelle **lagune di due affluenti fognari nel sud est dell'Inghilterra nel 1976** e indagini sul campo hanno dimostrato che i pesci intersessuati sono **diffusi nei fiumi britannici**.
 - Sono stati **segnalati anche da molti altri paesi**. Nella maggior parte dei casi, questi **pesci intersessuati** presentano anche una concentrazione elevata nel plasma di **vitellogeno**, una **proteina specifica femminile**, che normalmente non dovrebbe essere presente nei pesci maschi che non esprimono il gene del vitellogeno, e, quindi, ciò **suggerisce l'esposizione agli estrogeni o a più sostanze chimiche**.

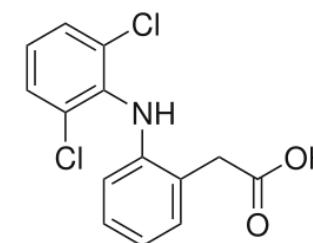




5. Dispersione dei farmaci nell'ambiente

- Conseguenze sulla fauna e sugli esseri umani.

- Due esempi di sostanze farmaceutiche pericolose per la fauna:
 - **DICLOFENAC**: avvelenamento acuto dell'avvoltoio orientale
 - Questo è attualmente (2012) il solo caso ben documentato di un farmaco con conseguenze negative a livello della popolazione di animali selvatici.
 - Le specie di avvoltoio coinvolte sono tre e si tratta del genere **Gyps** del “vecchio mondo” nel sud est dell'Asia.
 - Le popolazioni delle tre specie di avvoltoio in questa parte del mondo sono **diminuite drammaticamente**, nel **decennio a cavallo dell'anno 2000**, del **97% o più** (il numero esatto è sconosciuto).
 - Gli uccelli sono stati **avvelenati dal diclofenac**, un **farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS)** usato dai veterinari per la cura delle infiammazioni, del dolore, e della febbre negli animali domestici.
 - Gli avvoltoi hanno ingerito involontariamente il diclofenac quando si sono cibati delle carcasse degli animali che erano stati curati con il farmaco poco prima della loro morte (in questa parte del mondo si usa di solito lasciare le carcasse per permettere agli avvoltoi o ad altri animali di cibarsi).



diclofenac

6. Inquinamento industriale

- *Green chemistry* e *green pharmacy*.

- La **chimica che salvaguardia l'ambiente**, si occupa di studiare processi e prodotti che riducano o eliminino la formazione e l'utilizzo di sostanze pericolose. Questa nuova “filosofia” prende in considerazione il ciclo completo delle sostanze chimiche, dalla loro produzione fino allo smaltimento, e il relativo impatto che esse hanno sull'ambiente in ogni fase del ciclo. Questo comporta l'analisi delle materie prime utilizzate, l'ottimizzazione dei processi di sintesi, l'efficienza della produzione e del trasporto ed il controllo del loro smaltimento dopo l'uso.
- Dei dodici principi della “**green chemistry**” i **3 più significativi** sono:
 - **1.** E' meglio evitare la produzione di scarti, piuttosto che trattarli o ripulirli dopo che si sono formati
 - **7.** Le materie prime, dove tecnicamente ed economicamente possibile, devono essere rinnovabili piuttosto che non rinnovabili.
 - **10.** I prodotti chimici dovrebbero essere progettati in maniera tale che alla fine della loro funzione non persistano nell'ambiente e si degradino a prodotti innocui.
- Questi sforzi si traducono anche in un vantaggio economico per le aziende, in quanto un miglior utilizzo delle materie prime e una maggiore attenzione per il riciclo, possono far risparmiare ingenti capitali.
- Inoltre, con le **nuove normative ambientali**, il **superamento di certi valori comporta elevate sanzioni amministrative**. Per esempio, la **Pfizer**, una delle più importanti aziende del settore farmaceutico, nonostante i suoi sforzi per migliorare l'efficienza energetica, la conservazione delle risorse e la minimizzazione degli scarti, **nel 2008 ha dovuto pagare una sanzione civile di 975 mila dollari per la violazione di alcune norme e la liberazione di pericolosi inquinanti nell'aria**.

7. Sintesi organiche «verdi»

- Economia atomica

- 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.

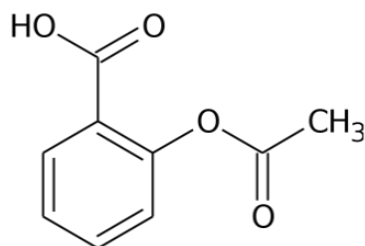
7. Sintesi organiche «verdi»

- Un esempio: l'*ibuprofene*

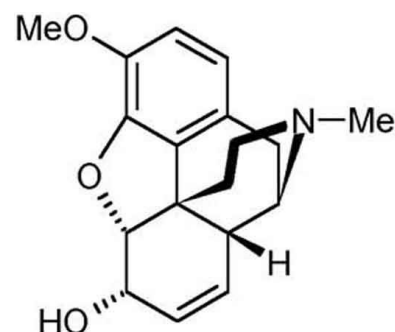
Il marketing dei **farmaci da banco per il trattamento del dolore** (mal di testa, mal di denti, dolori muscolari, ecc.) si aggira intorno ai **300 milioni di sterline per anno solo nel Regno Unito**.

In generale, questi farmaci **sono preparati a partire da quattro principi attivi** quali l'*aspirina*, la *codeina*, il *paracetamolo* e l'*ibuprofene*.

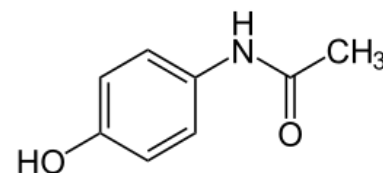
Questi farmaci **possono essere venduti sia come prodotti di marca che contengono un solo principio attivo** (per esempio Aspro, Panadol, Nurofen, Aspirina, ecc.), sia **come preparazioni che contengono due o più di questi ingredienti** (per esempio il Veganin contiene *aspirina*, *codeina* e *paracetamolo*).



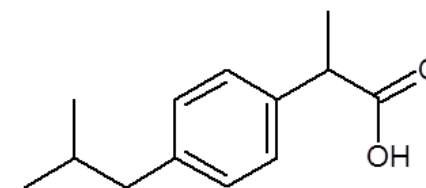
aspirina



codeina



paracetamolo



ibuprofene

7. Sintesi organiche «verdi»

- Un esempio: l'*ibuprofene*

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(+)**.

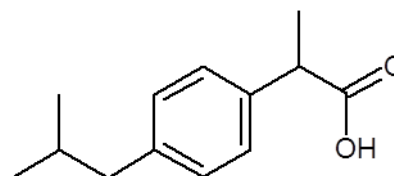
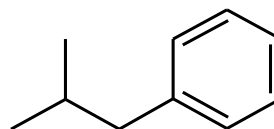


Figura 10 - Ibuprofene
IUPAC: acido (2R, S)-2-(4-isobutilfenil)propanoico

7. Sintesi organiche «verdi»

- Un esempio: l'*ibuprofene* – Sintesi Boots

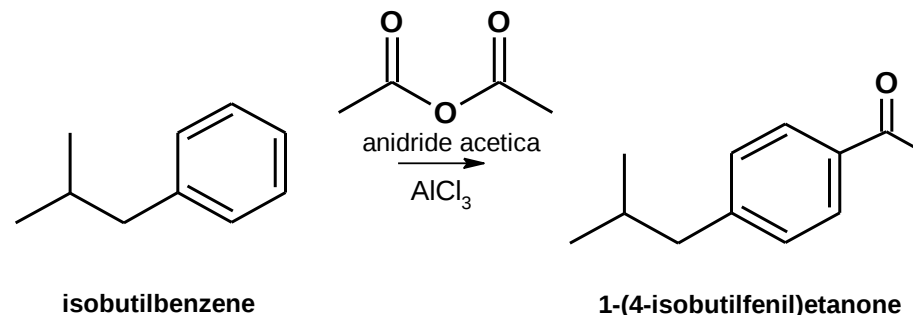
Il metodo di sintesi dell'*ibuprofene* della società Boots, descritto nel proprio brevetto, parte dall'*isobutilbenzene* che può essere **ottenuto da composti separati dal petrolio greggio**. Questo composto ha una formula di struttura simile a quella di una parte dell'*ibuprofene*.



isobutilbenzene

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

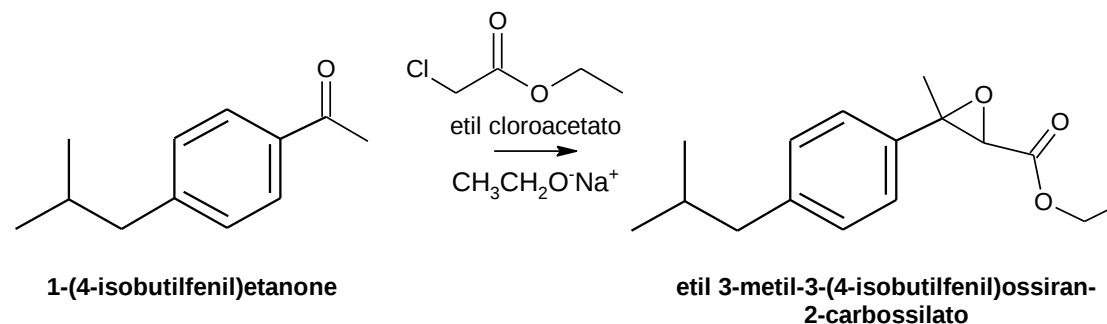
1. Acilazione di Friedel-Crafts dell'*isobutilbenzene* con *anidride acetica*.



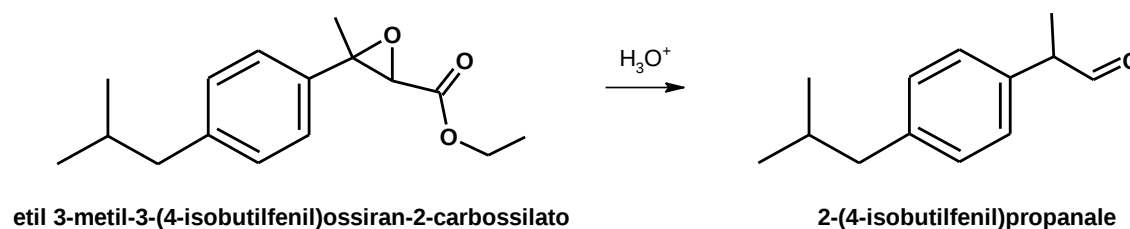
7. Sintesi organiche «verdi»

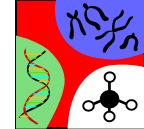
- Un esempio: l'*ibuprofene* – Sintesi Boots (**seguito**)

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**.

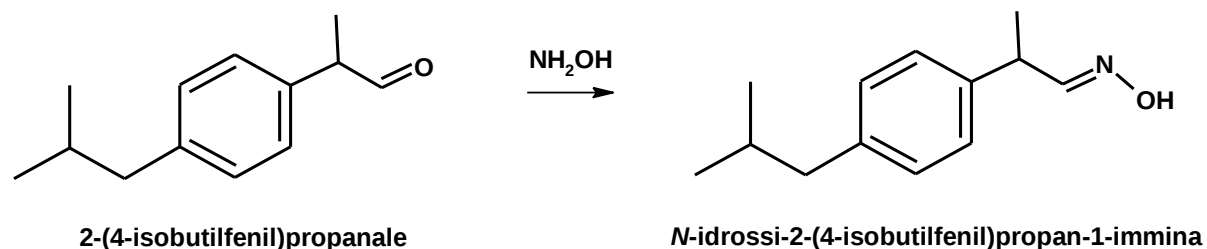




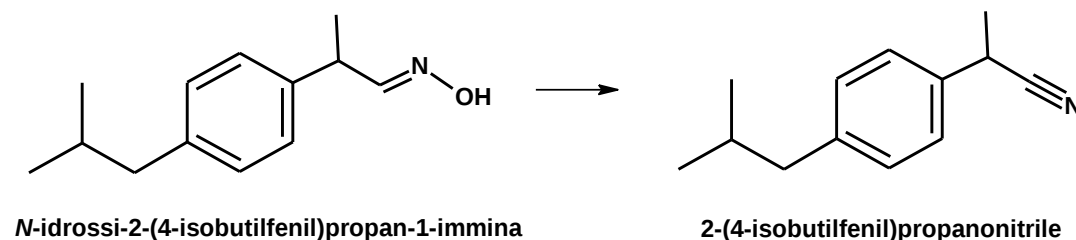
7. Sintesi organiche «verdi»

- Un esempio: l'*ibuprofene* – Sintesi Boots (**seguito**)

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



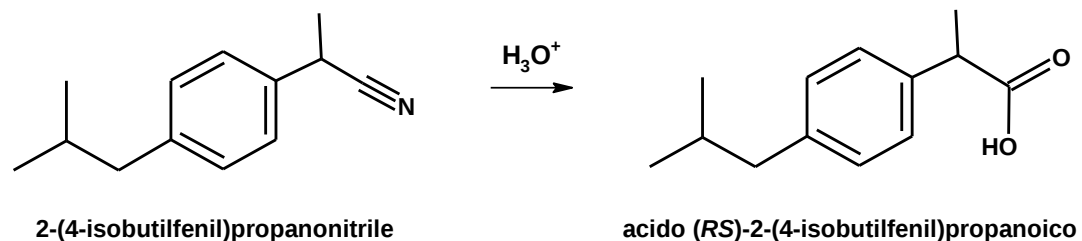
- 5.** L'ossima è convertita a nitrile *2-(4-isobutilfenil)propanonitrile*.



7. Sintesi organiche «verdi»

- Un esempio: l'*ibuprofene* – Sintesi Boots (**fine**)

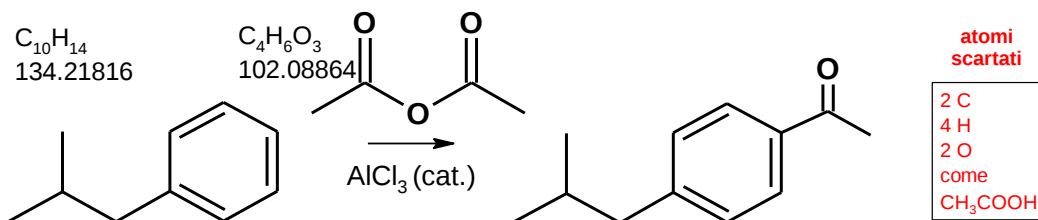
6. Il nitrile è idrolizzato all'acido voluto.



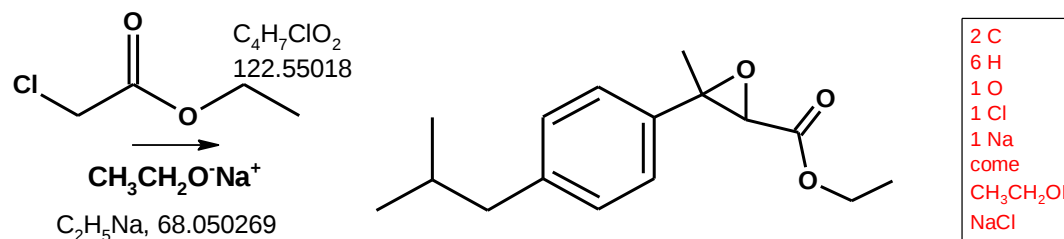
7. Sintesi organiche «verdi»

- **Economia atomica** nella sintesi dell'*ibuprofene* della Boots

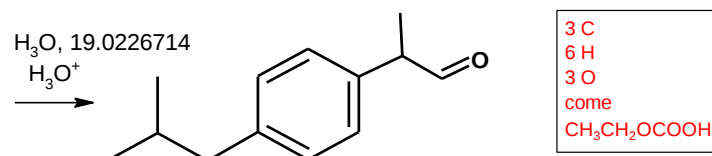
1.



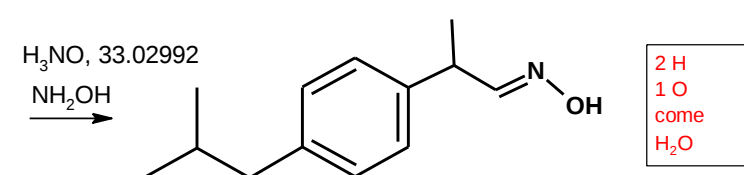
2.



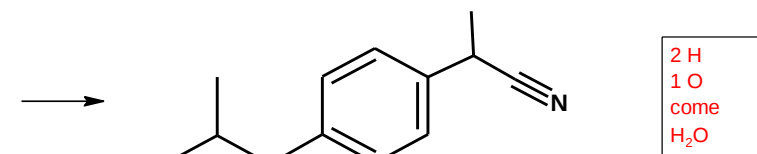
3.



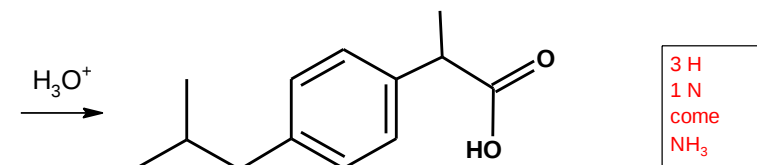
4.

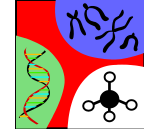


5.



6.





7. Sintesi organiche «verdi»

- Economia atomica nella sintesi dell'*ibuprofene* della Boots

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.

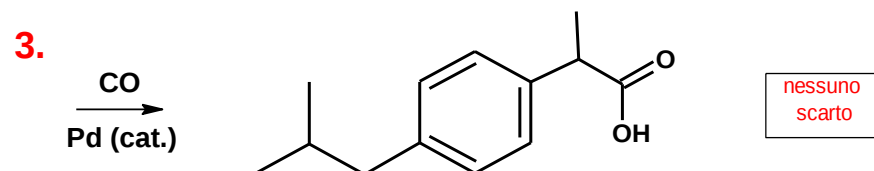
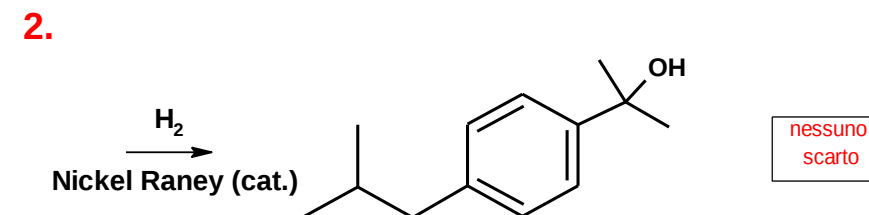
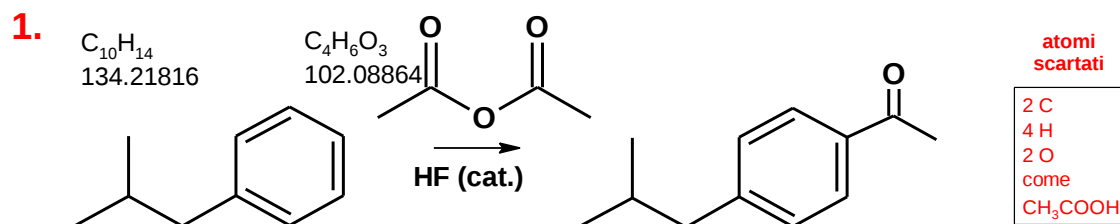
7. Sintesi organiche «verdi»

- 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	
C ₁₅ H ₂₂ O ₄	266	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206	C ₂ H ₄ O ₂	60

8. Chimica verde vs. Chimica biosostenibile

- In USA, la legge sulla prevenzione dell'inquinamento è del 1990, il "Pollution prevention act", fu la prima legge che mirava alla prevenzione della formazione di agenti inquinanti, con una maggiore attenzione verso l'eventuale eliminazione dei trattamenti prima dello smaltimento.
- La legge incoraggiò le industrie e gli ambienti accademici a mettere a punto nuove tecnologie e processi per eliminare la formazione e/o l'utilizzo di sostanze pericolose.
- Nel campo della chimica:
 - **si escogitarono condizioni più "verdi" per vecchie sintesi** (*per esempio sostituzione di un solvente organico con l'acqua o l'eliminazione totale di un solvente*);
 - **si svilupparono sintesi più "verdi" per prodotti chimici già esistenti** (*per esempio sintesi che usavano le biomasse invece di materie prime derivanti dal petrolio; reazioni che utilizzavano catalizzatori invece di reagenti in quantità stechiometrica; si progettavano nuovi composti meno tossici ma con le stesse proprietà di composti già in uso*).

Seguendo questi principi, è stata sviluppata dall'industria chimica applicata all'agricoltura, **una nuova classe di insetticidi**, indicati come **neonicotinoidi**, il cui capostipite è rappresentato dalla **imidacloprid** (**Confidor** della **Bayer**) specifici per il **SN colinergico nicotinico degli insetti nocivi** e che si degradano nel terreno, dopo poco tempo, a "sostanze innocue" per i mammiferi.

Diversi studi hanno definitivamente accertato che questi composti sono molto tossici anche per gli insetti utili come le api, delle quali sono la causa principale di decimazione della popolazione negli ultimi anni.

Nel mese di **febbraio del 2012**, proprio per questo motivo, la **protesta degli apicoltori francesi contro la multinazionale Monsanto** che **trattava con imidacloprid** (vietata in Francia) **i semi di mais per la semina**, ha costretto la stessa multinazionale ad abbandonare le sue produzioni in Francia.

