

# ATOM ECONOMY

## The Atom Economy – A Search for Synthetic Efficiency

Barry M. Trost *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

## Atom Economy – A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way

Barry M. Trost *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.

## On Inventing Reactions for Atom Economy

Barry M. Trost *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

## Organic Synthesis – Past, Present and Future

Roger A. Sheldon *Chem. & Industry (London)* **1992**, 903-906.

## Catalysis and pollution Prevention

Roger A. Sheldon *Chem. & Industry (London)* **1997**, 12-15.

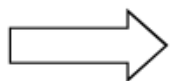
# ATOM ECONOMY

Efficient synthetic methods require 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).

Come?

Usando reazioni catalizzate

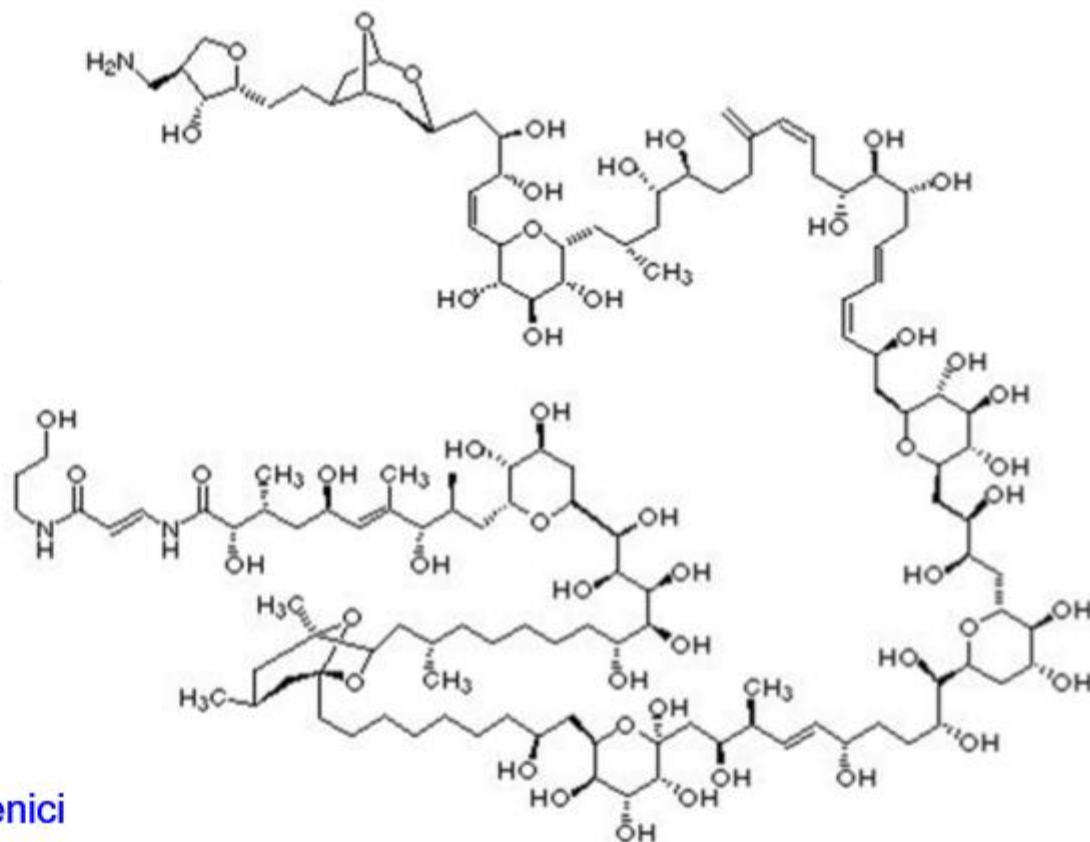
e continua evoluzione dei metodi di sintesi



usare quantità catalitiche di “attivatori”

Questo ha per esempio consentito di sintetizzare anche sostanze molto complesse come la palytoxina, una tossina marina estremamente potente.

# Palytoxin



64 centri stereogenici

Tra le sostanze più tossiche al mondo  
ben 115 atomi di C contigui!!!

# ATOM ECONOMY

Quanti atomi dei reagenti si trovano nei prodotti?

Chimica sostenibile

chimica a basso impatto ambientale – Green Chemistry

i principi della green chemistry sono di tipo qualitativo

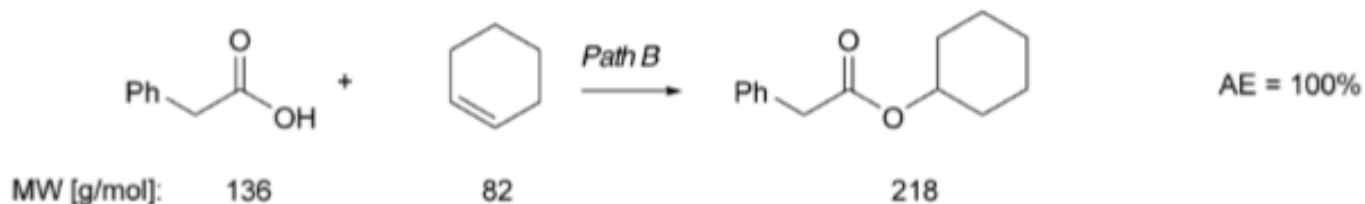
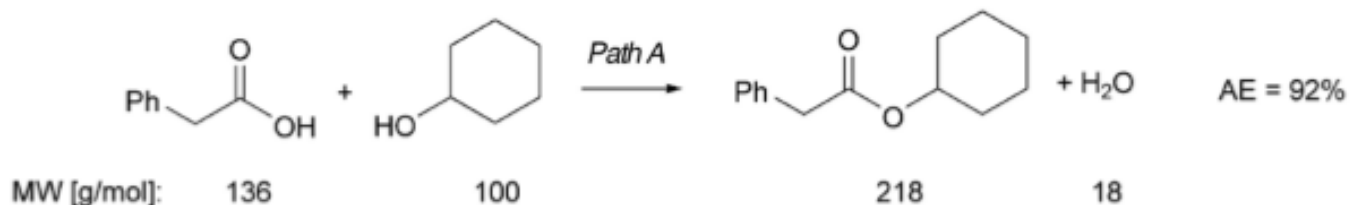
**AE** invece è una determinazione quantitativa che consente il confronto dell'**efficienza** di processi diversi

però AE è una espressione che riguarda solo la massa dell'equazione stechiometrica

$$\text{AE} = \frac{\text{prodotto (g/mol)}}{\text{reagente1} + \text{reagente2} + \dots + \text{reagentex (g/mol)}}$$

# ATOM ECONOMY

Scheme 1. Atom Economy of the Esterification of Phenylacetic Acid with Different Substrates [11]



$$AE(1) = \frac{b_{\text{product}} \cdot MW_{\text{product}}}{a_{\text{substr.1}} \cdot MW_{\text{substr.1}} + \dots + a_{\text{substr.m}} \cdot MW_{\text{substr.m}}},$$

Quali reazioni sono ad **ALTA** o **BASSA** economia dell'atomo?

... sostituzioni?

... addizioni?

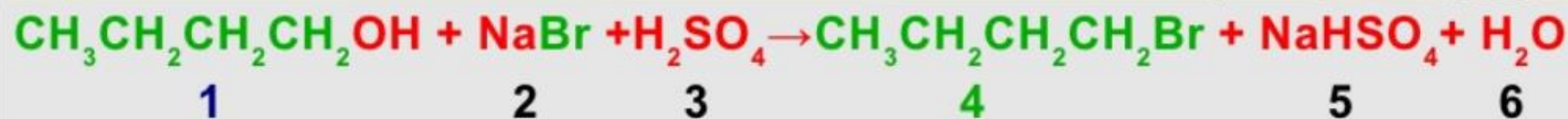
... cicloaddizioni?

... uso di gruppi protettivi?

... processi stereoselettivi?

... processi catalitici?

... Wittig reaction?



### ATOM ECONOMY TABLE

Reagents Formula	Reagents FW	Utilized Atoms	Weight of Utilized Atoms	Unutilized Atoms	Weight of Unutilized Atoms
1 C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH	74	4C,9H	57	HO	17
2 NaBr	103	Br	80	Na	23
3 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	98	—	0	2H,4O,S	98
<b>Total</b> 4C,12H,5O,BrNaS	275	4C,9H,Br	137	3H,5O,Na,S	138

**% Atom Economy** = (FW of atoms utilized / FW of all reactants) × 100 = (137 / 275) × 100 = **50%**

## Per un processo chimico:

- massimizzare il numero di atomi dei reagenti che vanno a costituire i prodotti
- ogni reazione deve essere "benigna" nei confronti dell'ambiente
- in una reazione  $A + B \rightarrow C + D$   
se C e' il prodotto che interessa, D deve essere quanto piu' piccolo ed innocuo possibile
- massimizzare la concentrazione
- massimizzare le rese chimiche



## Esempi comuni di “**Metriche Chimiche**”

---

- Fattore E
- Economia Atomica
- Resa Massiva Effettiva
- Efficienza del carbonio
- Efficienza massiva di reazione

Altre problematiche non coperte da queste metriche:

- problematiche energetiche
- materie prime rinnovabili
- tipi di reazione
- reagenti catalitici vs. stechiometrici
- sicurezza
- analisi del ciclo di vita
- quoziente ambientale

## **Fattore E**

*Environmental Factor (Sheldon)*

---

$$\text{fattore E} = \frac{\text{scarti totali (kg)}}{\text{prodotto (kg)}}$$

dipende da cosa si definisce per scarto

include:

solo usato nel processo

o anche composti necessari per l'abbattimento/trattamento

metrica molto utile per l'industria

il fattore E è spesso suddiviso in sotto-categorie:

scarti organici

scarti acquosi, ecc.

più il numero è **piccolo**, più ci si avvicina all'obiettivo di **scarto 0**

# Fattore E

---

$$\text{Il fattore } E = \frac{\text{kg totale di tutte le altre sostanze prodotte}}{\text{kg prodotto desiderato}}$$

Il fattore **E** nell'industria

Tipo di industria	Tonnelate di prodotto	Kg by product/kg product
Oil refining	$10^6 - 10^8$	<0.1
Bulk chemicals	$10^4 - 10^6$	<1 -5
Fine chemicals	$10^2 - 10^4$	5 ->100
pharmaceuticals	$10 - 10^3$	25 ->100

Il fattore **EQ** quoziente ambientale

E' il prodotto del fattore E per il grado di impatto ambientale

Per es. se assegnamo Q 1 al sodio cloruro daremo un valore 100-1000 a Sali di metalli pesanti

## economia atomica in reazioni chimiche

- in una reazione **A + B → C + co-prodotti**

$$AE = \frac{\text{prodotto (g/mol)}}{\text{reagente1} + \text{reagente2} + \dots + \text{reagentex (g/mol)}}$$

- un calcolo di quanti reagenti rimangono nel prodotto finale  
semplice calcolo
- non tiene conto di solventi, reagenti, resa di reazione ed eccesso molare dei reagenti
- più il numero è grande, maggiore è la percentuale di tutti i reagenti che compare nel prodotto

$$0 < AE < 1$$

## **misure di sostenibilità chimica: resa chimica e selettività**

---

### **resa di reazione:**

$$\text{resa}\% = \frac{\text{quantità reale di prodotti ottenuti}}{\text{quantità teorica di prodotti ottenibili}} \times 100$$

### **selettività di reazione**

$$\text{selettività } \% = \frac{\text{resa del prodotto desiderato}}{\text{quantità di substrato convertito}} \times 100$$

## Efficienza Atomica

---

**Efficienza Atomica** = % Resa x Economia Atomica

Importanza:

si può usare per sostituire la resa e AE

esempio: AE può essere 100% e la resa solo del 5%  
per cui la reazione non è un processo sostenibile.

Più è vicina al 100% più il processo è sostenibile

● 0 – 100%

## **Effective Mass Yield (RME)**

---

$$\text{Eff. mass Yield (\%)} = 100 \times \frac{\text{prodotto (kg)}}{\text{reagenti pericolosi (kg)}}$$

*definizione:* la percentuale della massa del prodotto desiderato relativa alla massa di tutti i materiali non benigni usati per la sua sintesi.

**cos'è benigno? chi decide?**

questa metrica ignora i recuperi (RME)

non si considerano i solventi benigni. Cosa succede se i solventi benigni sono combinati con altri non-benigni *in-situ* per formare una miscela di non-benigni?

come EA, è preferita la percentuale più alta

● 0 – 100%

RME, Reaction Mass Efficiency = Mass of product C x 100 / Mass of A + mass of B  
tiene conto di atom economy, resa chimica e stechiometria della reazione, vedi dopo.

# Efficienza del Carbonio

---

$$\% \text{ efficienza carbonio} = 100 \times \frac{\text{massa di carbonio nel prodotto}}{\text{massa di carbonio nei reagenti}}$$



$$\text{CE} = 100 \times \frac{(\# \text{ moli prodotto}) \times (\# \text{ carboni nel prodotto})}{(\text{moli A} \times \text{carboni di A}) + (\text{moli B} \times \text{carboni in B})}$$

*definizione:* la percentuale di carbonio nei reagenti che rimane nel prodotto finale

tiene conto di: resa e stechiometria

importanza: direttamente correlata ai gas serra

è meglio che il numero sia grande

● 0 – 100%



## Waste and Material Efficiency Ratios

---

- il rapporto degli scarti (waste ratio) fu sviluppato dalla 3M per incoraggiare la conversione di rifiuti in sottoprodotti (residui che si possono riusare in produzione) riducendo gli scarti.

$$\text{rapporto scarti} = \frac{\text{scarti}}{\text{prodotto} + \text{sottoprodotti} + \text{scarti}} = \frac{\text{scarti}}{\text{uscite totali}}$$

- poichè uno scarto è considerato un segno di produzione inefficiente, il rapporto fornisce un indicatore della generazione di scarti come pure della perdita di prodotto e materiali. Alcuni, però, preferiscono il *ratio of material efficiency* (RME) rispetto al *waste ratio* per la mancanza di un accordo sulla definizione di “waste”

$$\text{RME} = \frac{\text{prodotto venduto}}{\text{tutti i materiali acquistati}}$$

## Esempio

---

misura di resa, selettività ed efficienza atomica di una reazione

**alchilazione del *p*-cresolo: processo acido catalizzato  
catalisi eterogenea**

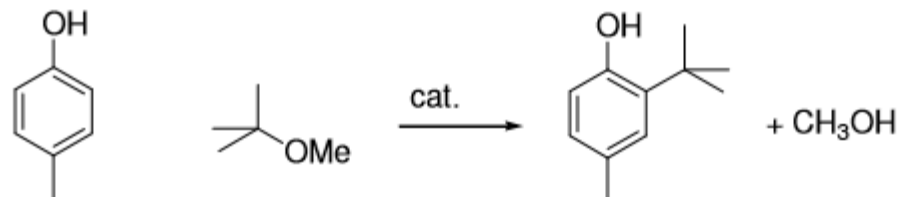
condizioni: *p*-cresolo 19.61 g, 0.18 moli),  
MTBE (15.84 g, 0.18 moli)  
catalizzatore di silice/zirconia (3.5% in peso)  
si scalda a 100 °C per 3 ore.  
i prodotti sono identificati per analisi GC  
Il prodotto è il 2-*t*-butil-*p*-cresolo (13.0 g)  
rimangono 10.78 g di *p*-cresolo non reagito.

calcolare la resa, selettività ed efficienza atomica

## Esempio

misura di resa, selettività ed efficienza atomica di una reazione

alchilazione del *p*-cresolo: processo acido catalizzato  
catalisi eterogenea



MW	108	88	164	32
Q	19.61	15.84	29.77	5.81
moli	0.18	0.18	0.18	0.18

resa teorica = 29.77 g

resa % =  $100 \times 13/29.77 = 43.7\%$

selettività % =  $100 \times 13/29.77 [(19.61-10.78)/19.61]$  *conversione*  
=  $13/13.4 = 97\%$

AE =  $164/(164+32) = 0.836$

# Reaction Mass Efficiency (RME)

$$\text{RME} = (\varepsilon) (\text{AE}) (1/\text{SF}) (\text{MRP})$$

dove:

$\varepsilon$  è la resa di reazione

AE è l'economia atomica

SF è il fattore stechiometrico dato da

$$\text{SF} = 1 + \frac{\sum \text{mass}_{\text{excess reagents}}}{\sum \text{mass}_{\text{stoichiometric reagents}}} = 1 + \frac{\text{AE} \sum \text{mass}_{\text{excess reagents}}}{\text{theoretical mass}_{\text{product}}}$$

e MRP è il "recovery material parameter"

$$\text{MRP} = \frac{1}{1 + \frac{\varepsilon(\text{AE})(c+s+w)}{(\text{SF})m_p}}$$

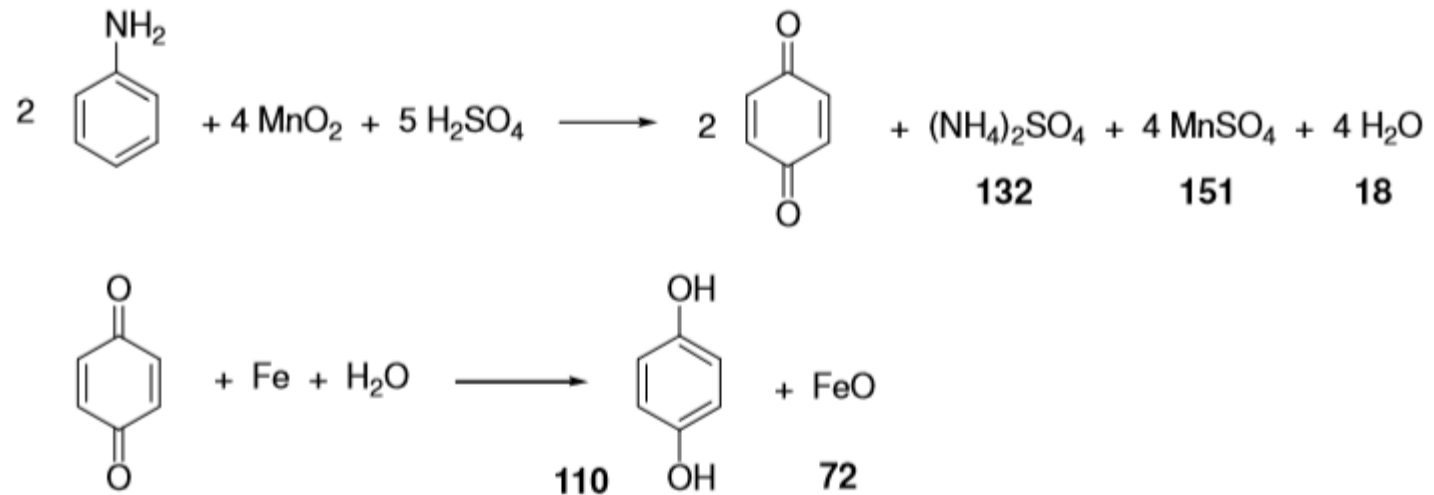
dove **c** è la massa del catalizzatore, **s** è la massa del solvente, **w** è la massa di tutti i materiali di post-reazione usati nel work up e purificazione, e **m<sub>p</sub>** è la massa del prodotto voluto raccolto. Ciascuno dei 4 fattori è nell'intervallo 0-1.

Fattore di Impatto Ambientale (fattore E o E<sub>m</sub>)

$$\text{RME} = \frac{1}{1 + E_m}$$

# Esempio

## sintesi dell'idrochinone: via classica



**% AE** = 100 (PM del prodotto desiderato/PM di tutti i prodotti)

$$= 110/[110+72+ 0.5(132) + 2(151) + 2(18)] \quad \text{dalla stechiometria}$$

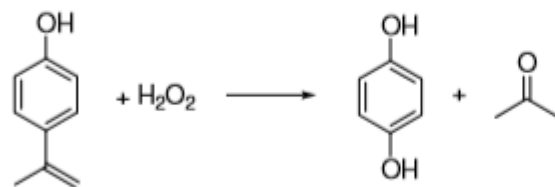
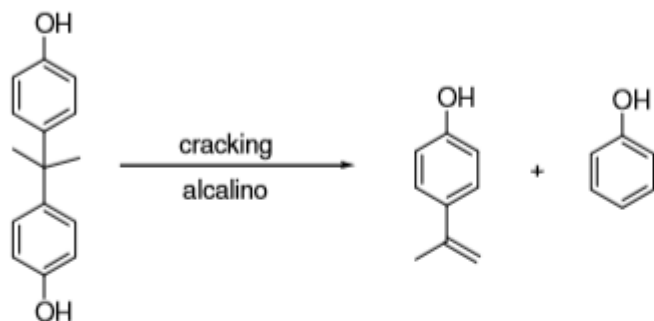
$$= 110/586$$

$$= \mathbf{18.8\%}$$

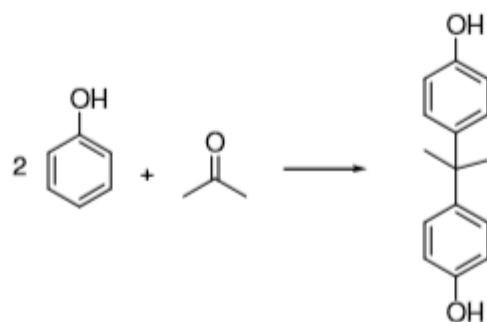
si possono avere reazioni con rese del 100% ma si ottiene meno del 20%<sub>21</sub> di prodotto utile

# Esempio

## sintesi dell'idrochinone: via Upjohn



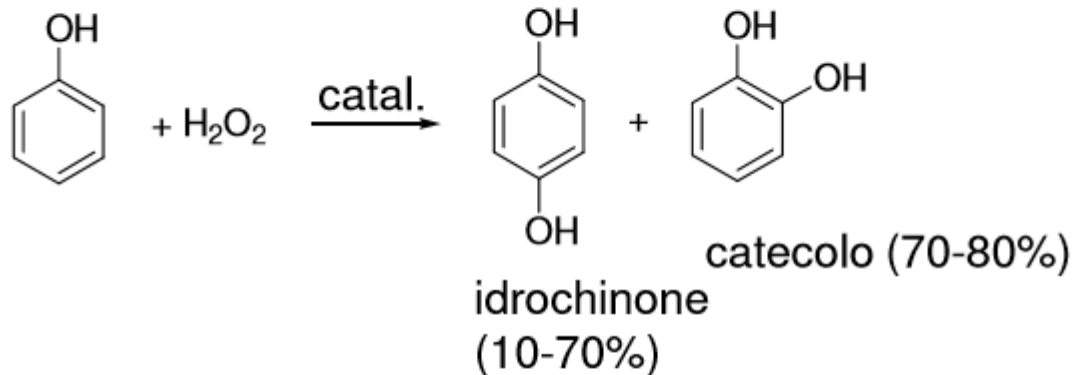
riciclo sottoprodotti



# Esempio

---

## sintesi dell'idrochinone: via ENI



vengono separati per distillazione frazionata

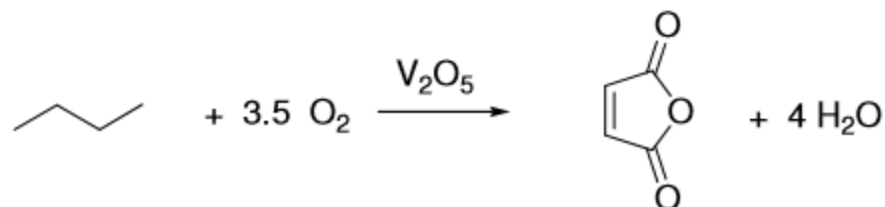
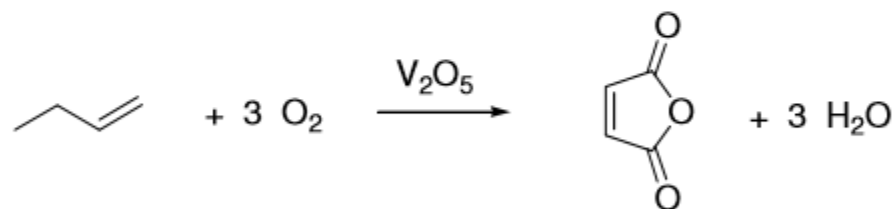
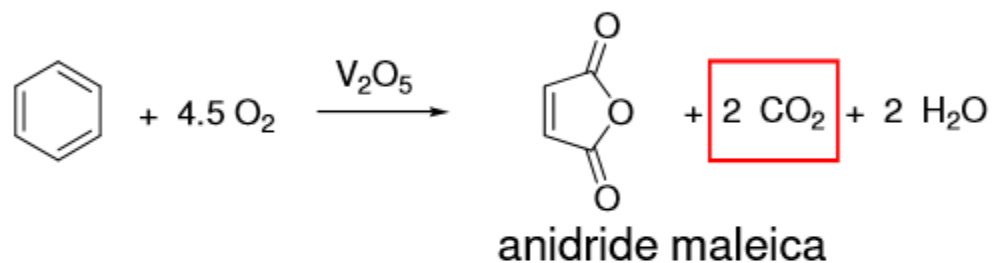
catalizzatore: anni '80 – omogeneo: Fe(2+) poi Fe(cp)<sub>2</sub> (cp = ciclopentadienile)

anni '90 – eterogeneo: Titanio-silicalite (zeolite)

# sintesi anidride maleica

---

una lezione di Economia Atomica





# **sintesi anidride maleica**

---

storia della produzione di anidride maleica

pre 1960: specialità di valore molto alto, scarsa competizione

**ossidazione del benzene**

1962: uso più ampio, maggiore competizione

- la Denka introduce il processo di **ossidazione del butene**

fine anni '60: il prezzo del butene aumenta

- l'impianto della Denka si converte a benzene

anni '70: crisi petrolifera, il prezzo del benzene sale

- la Monsanto costruisce l'impianto di **ossidazione del butano**

- la Denka si converte all'uso del butano

inizi anni '80: in USA non restano impianti di ox. del benzene

anni '90: pericolo ambientale

- UCB e BASF isolano la **MA co-prodotta nel processo PA**



## **sintesi anidride maleica**

---

talvolta è utile analizzare le singole economie atomiche, per esempio per i soli atomi di C o di S

può essere utile nel caso in cui la produzione di materiali non tossici, come l'acqua, distorce l'AE complessiva

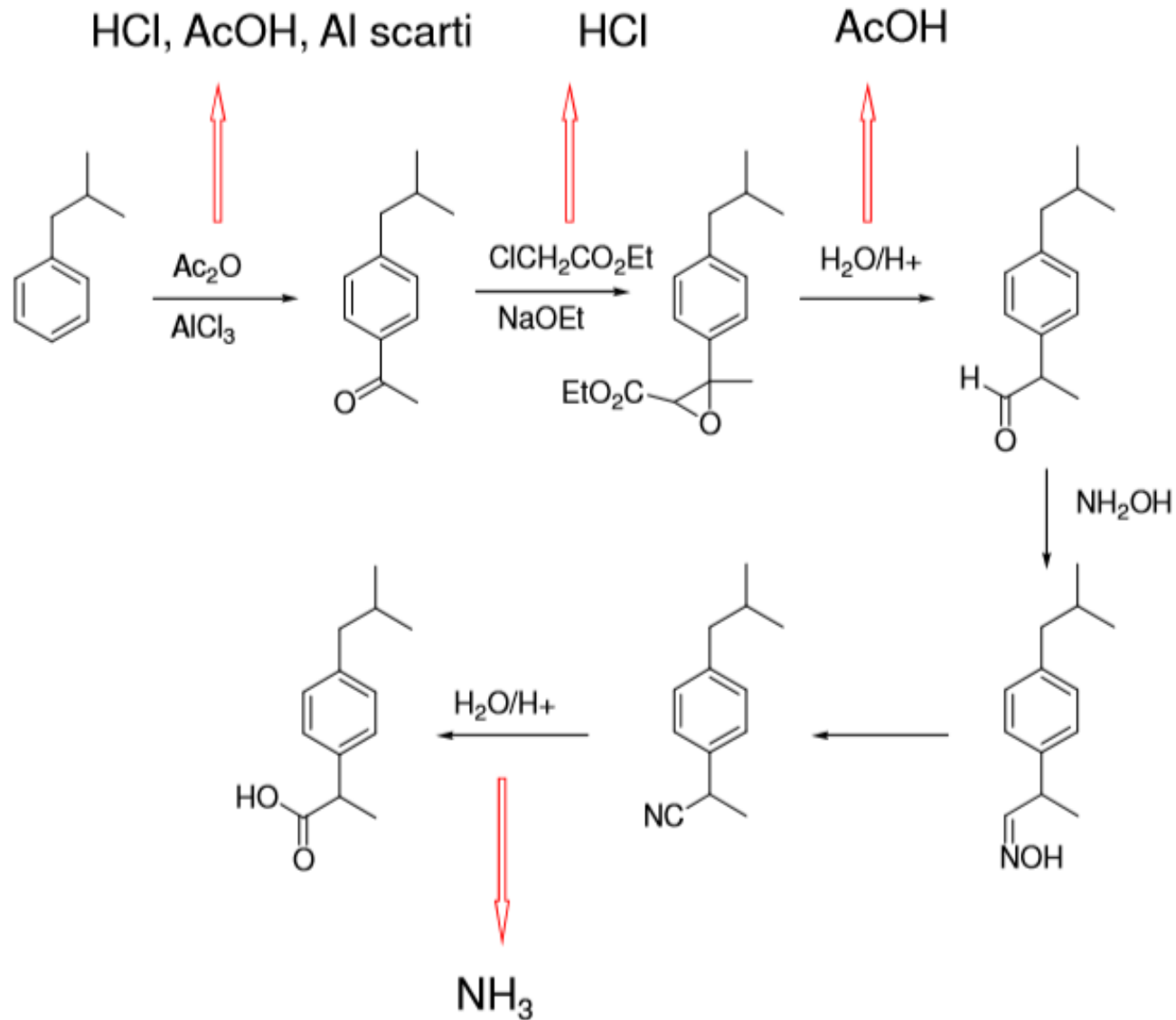
si calcola come semplice % del numero di atomi nel prodotto diviso per il numero di atomi del materiale di partenza

### **Efficienze Atomiche per la produzione dell'anidride maleica**

	<b>dal benzene</b>	<b>dal butene</b>	<b>dal butano</b>
<b>carbonio %</b>	<b>67 (4/6)</b>	<b>100 (4/4)</b>	<b>100 (4/4)</b>
<b>idrogeno%</b>	<b>33</b>	<b>25</b>	<b>20</b>
<b>ossigeno %</b>	<b>33</b>	<b>50</b>	<b>43</b>

# sintesi dell'ibuprofen

## via classica



# sintesi dell'Ibuprofen

---

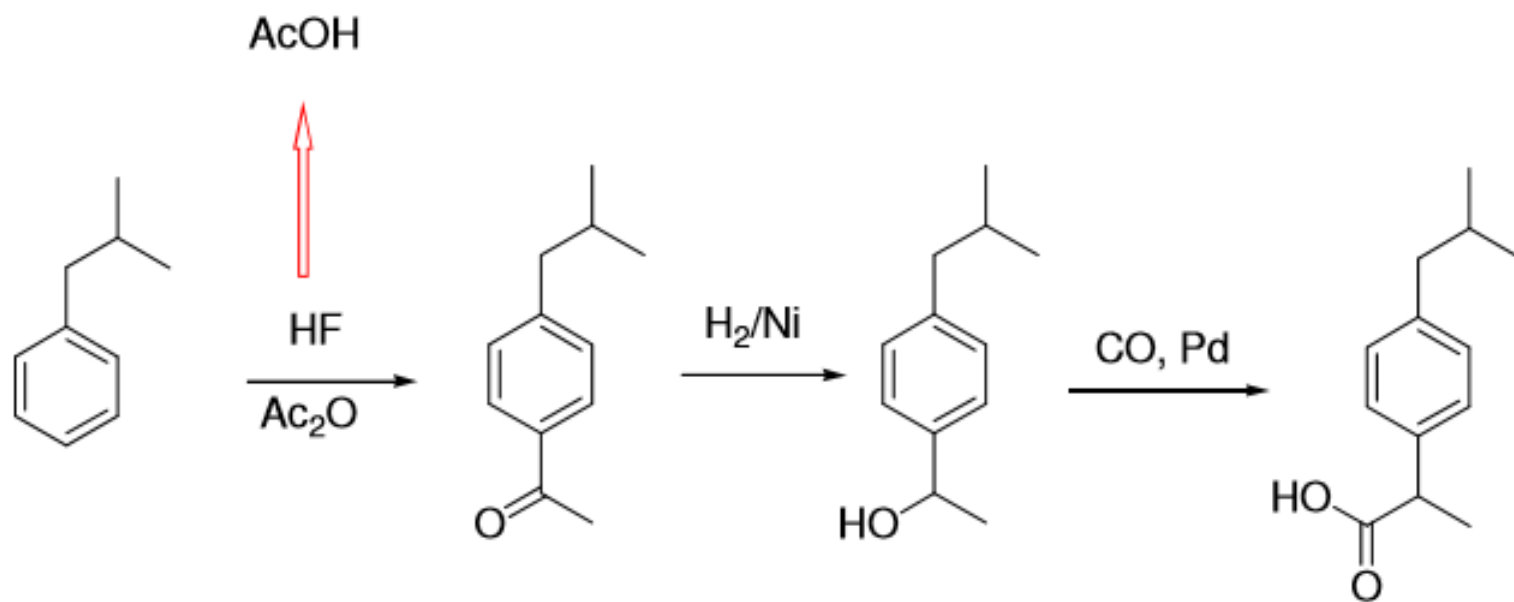
## Economia Atomica

formula reagenti	PM reagenti	Atomi utilizzati	peso atomi utilizzati	atomi non utilizzati	peso atomi non utilizzati
1 C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	134	10C, 13H	133	H	1
2 C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	102	2C, 3H	27	2C, 3H, 3O	75
4 C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	122.5	C,H	13	3C,6H,Cl,2O	109.5
5 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa	68	---	0	2C,5H,O,Na	68
7 H <sub>3</sub> O	19	---	0	3H,O	19
9 NH <sub>3</sub> O	33	---	0	3H,N,O	33
12 H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	36	H,2O	33	3H	3
<b>Totale:</b>	<b>514.5</b>	<b>ibuprofen</b>	<b>ibuprofen</b>	<b>rifiuti prodotti</b>	<b>rifiuti prodotti</b>
20C,42H,N,10O Cl, Na		13C,18H,2O	206	7C,24H,N,8O Cl,Na	308.5

$$\begin{aligned}
 \% \text{ EA} &= (\text{PM atomi utilizzati} / \text{PM di tutti i reagenti}) \times 100 \\
 &= (206 / 514.5) \times 100 = \mathbf{40\%}
 \end{aligned}$$

# sintesi dell'Ibuprofen

via Hoechst



# sintesi dell'ibuprofen

## via Hoechst, Economia Atomica

formula reagenti	PM reagenti	Atomi utilizzati	peso atomi utilizzati	atomi non utilizzati	peso atomi non utilizzati
1 C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	134	10C, 13H	133	H	1
2 C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	102	2C, 3H	27	2C, 3H, 3O	59
4 H <sub>2</sub>	2	2H	2	3C,6H,Cl,2O	0
6 CO	28	---	28	2C,5H,O,Na	0
Totale: 15C,22H,4O	514.5	ibuprofen 13C,18H,20	ibuprofen 206	rifiuti prodotti 2C,3H,2O	rifiuti prodotti 60.0

$$\begin{aligned} \% \text{ EA} &= (\text{PM atomi utilizzati} / \text{PM di tutti i reagenti}) \times 100 \\ &= (206 / 266) \times 100 = \mathbf{77\%} \end{aligned}$$

# Economia Atomica intrinseca

---

<b>Es. reazioni ad Economia Atomica</b>	<b>Es. reazioni non-economiche</b>
trasposizioni addizione cicloaddizioni altre reazioni concertate	sostituzioni eliminazione Wittig Grignard

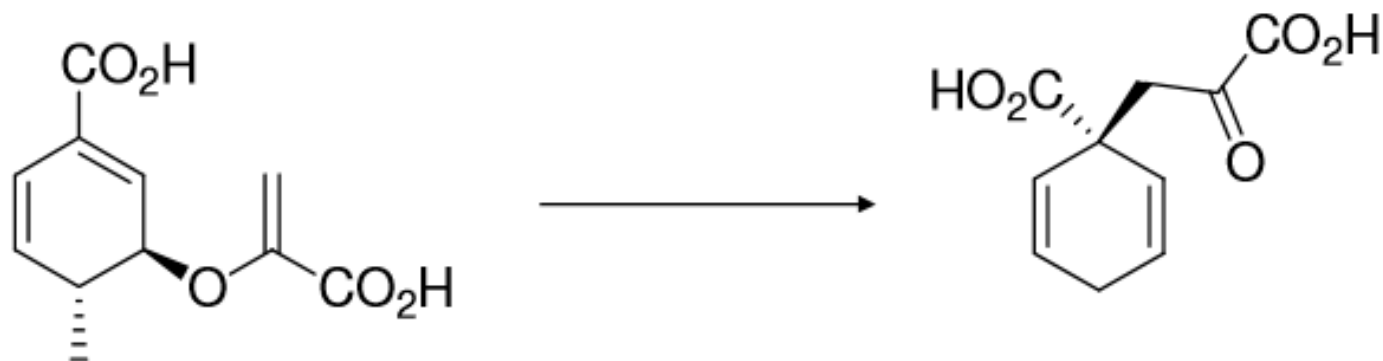
- peso molecolare crescente in ogni fase ,
- limitare il numero di protezioni dei gruppi funzionali
- co-prodotti a basso PM
- mezzi di reazione contenuti o assenti,
- alta produttività



# Trasposizione di Claisen

---

polarità del mezzo



reazione 100 volte più veloce in acqua che in metanolo  
perchè più polare

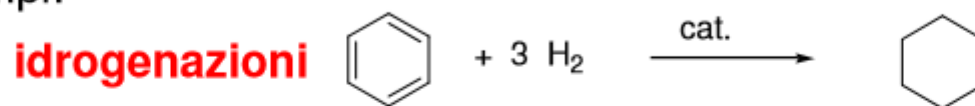
Copley, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2628.

# reazioni di Addizione

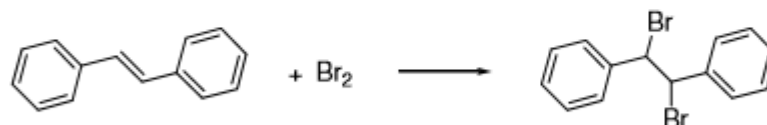
---

- alta efficienza atomica

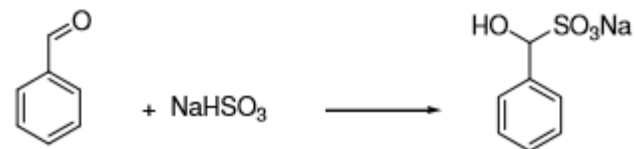
esempi:



**addizioni elettrofile ad alcheni**



**addizioni nucleofile a carbonili**



# reazioni di cicloaddizione

---

- metodo eccellente di formare 2 legami C-C simultaneamente
- meccanismo concertato
- alcune reazioni si possono condurre in acqua o liquidi ionici, che possono agire anche da catalizzatori



## valutazione

---

- prendere in esame solo reazioni con buoni valori di AE in tutti gli stadi della progettazione della sintesi
- molto importante è il prodotto **resa x AE** ( $100 \times 35 \llll 90 \times 85$ ) (3500/7650) (resa x AE = atom efficiency)
- considerare anche gli altri normali parametri di reazione, quali condizioni di reazione, numero di stadi, facilità di separazione, natura dei sottoprodotti, solventi, ecc.
- valutare la possibilità di condurre più stadi di una reazione in una unica fase
- lavorare a concentrazioni elevate o senza solvente
- se si devono usare reazioni con basso EA (efficienza atomica) bisogna cercare di minimizzarne gli effetti con, per esempio, un'attenta scelta del catalizzatore, riuso nel processo o riciclo, assicurando che i sottoprodotti siano benigni.

**catalisi organometallica**

**catalisi enzimatica**

**organocatalisi**



**flessibilita'**

**costi minori**

**+ basso impatto ambientale**

**+ facile "scale up"**

**impianti industriali + semplici**

---

# **catalisi: esempi**

---

## **reazioni organometalliche di maggior successo**

### **formazione del legame carbonio-carbonio**

reazioni di Heck, Suzuki, Sonogashira, Stille, carbonilazione

### **eossidazione**

Sharpless-Katsuki, Jacobsen

### **diidrossilazione**

Sharpless

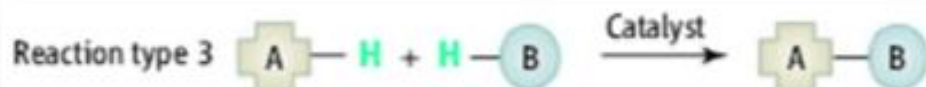
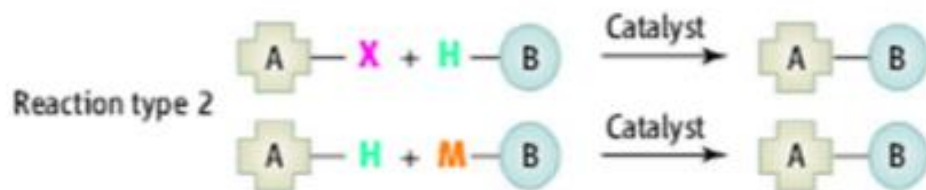
### **ammino idrossilazione**

Sharpless

# catalisi: esempi di organocatalisi

SCIENCE VOL 316 25 MAY 2007

Aromatic compounds can be coupled without having to preactivate the reactants. The method is more efficient and generates less waste than other approaches.



**How to couple two different aromatic compounds.** In reaction type 1, both aromatic compounds are preactivated (compound A with a halide X and compound B with an electropositive metal M). In reaction type 2, only one of the aromatic compounds is preactivated. In reaction type 3, simple aromatic compounds are coupled, neither of which is preactivated. Stuart and Fagnou now show how reaction type 3 can be realized.

# solventi

---

- Massimizzare la concentrazione
- Bisogna tener presente che se si usa solvente c'è un solvente da smaltire o recuperare



Se un solvente ha un basso punto di ebollizione il recupero sarà minore di un solvente più alto bollente.

il toluene è migliore dell'etere etilico

- Considerando la legislazione Europea che regola l'uso del metanolo e dell'etanolo, i dati di tossicità e il costo l'ISOPROPANOLO è l'alcol migliore
- Anche il  $\text{POCl}_3$  e il  $\text{PCl}_5$  sono di difficile uso perché possibili precursori di armi chimiche e il loro uso è regolamentato



# reagenti

---

La scelta dei reagenti e' determinata da diversi fattori:

costo

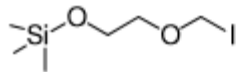
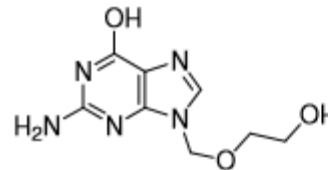
disponibilita'

stabilita'

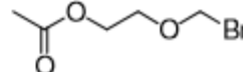
grado di pericolosita'

impatto ambientale ai fini dello smaltimento

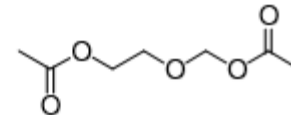
Es. Sintesi ACYCLOVIR



2-trimethylsilyloxy-ethoxy-methyl iodide



2-acetoxy-ethoxy-methyl bromide

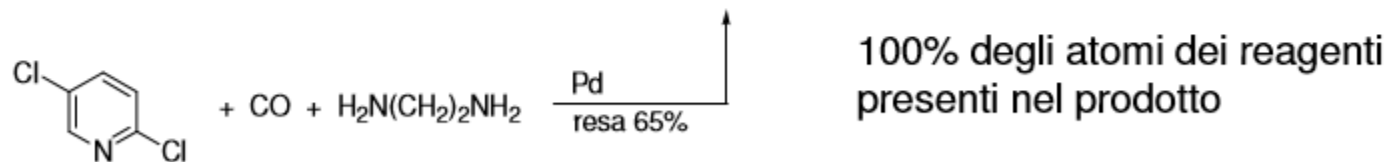
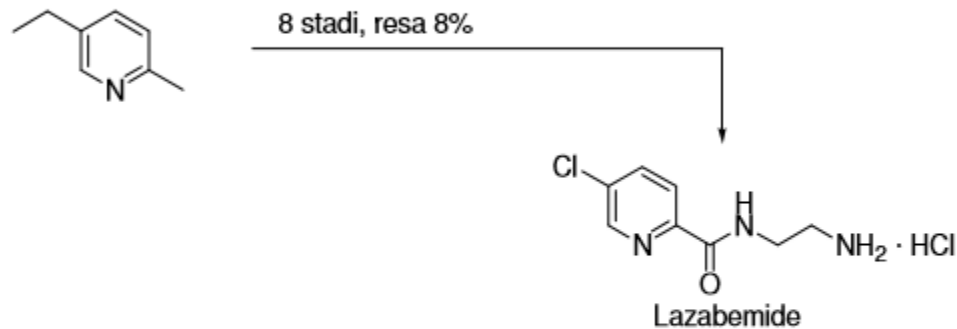


2-acetoxy-ethoxy-methyl acetate



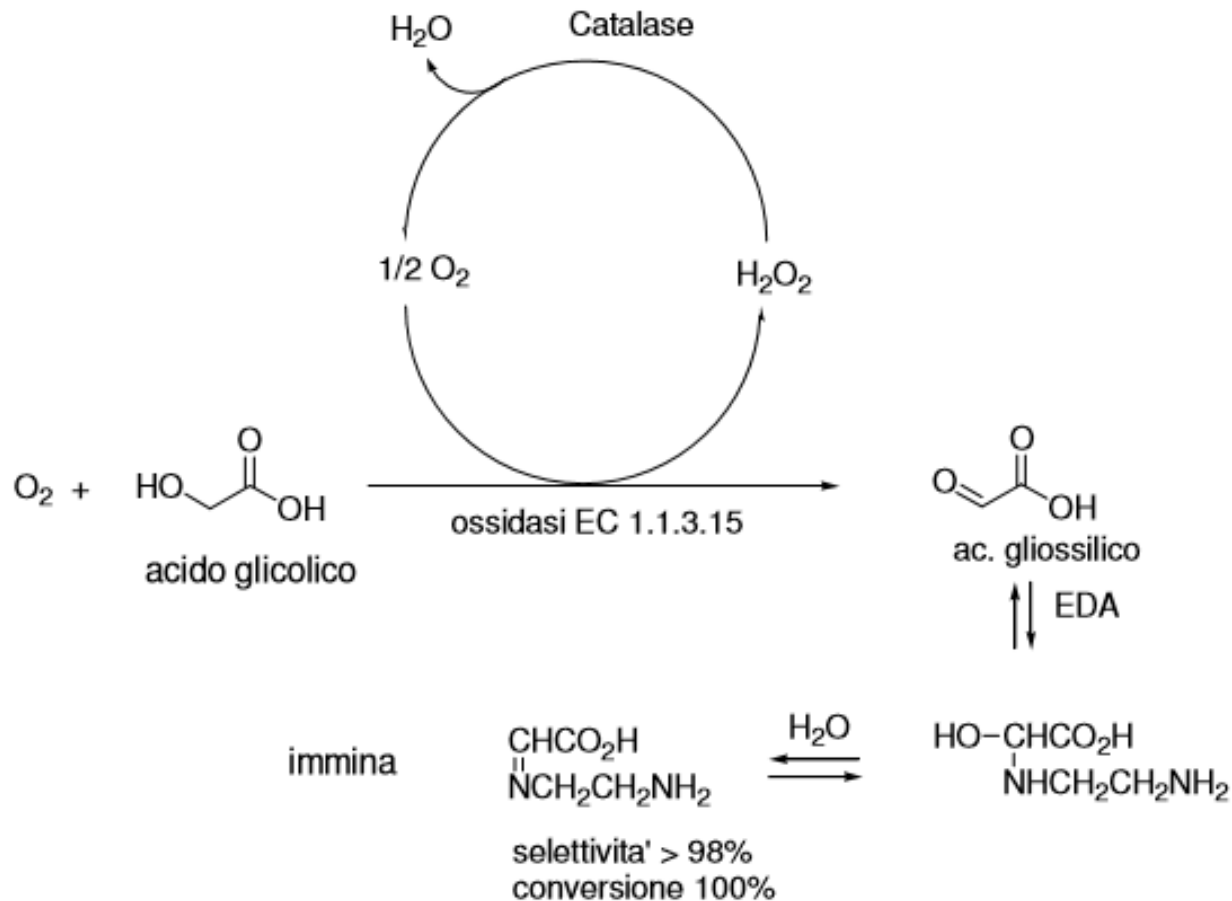
tossici e instabili  
(forti agenti alchilanti)

- Sintesi di Lazabemide (Hoffmann-La Roche) farmaco anti-Parkinson



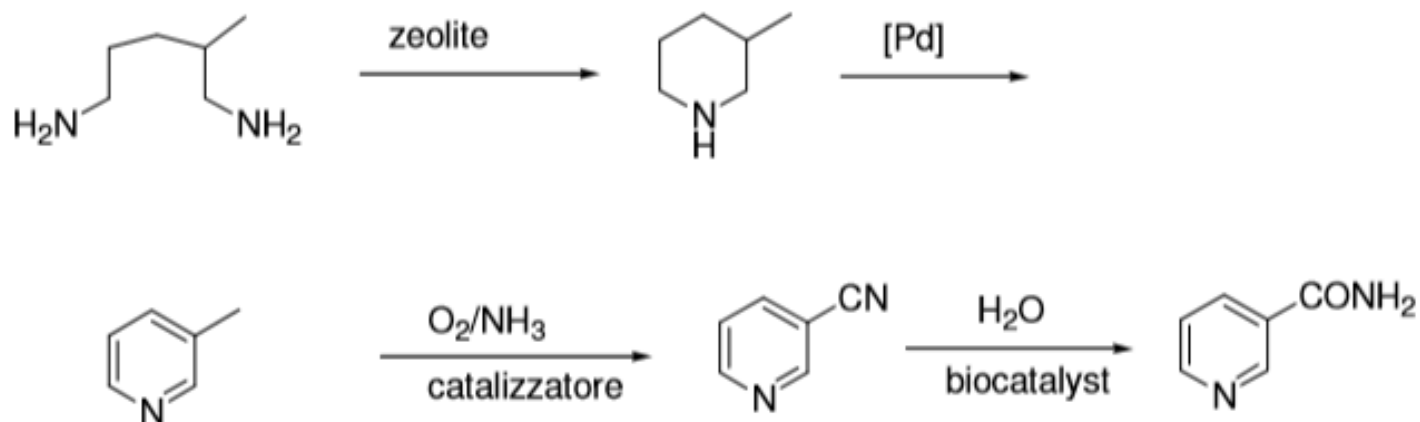
# Biocatalisi - uso di enzimi come catalizzatori

## Ossidazione enzimatica dell'acido glicossilico (DuPont)

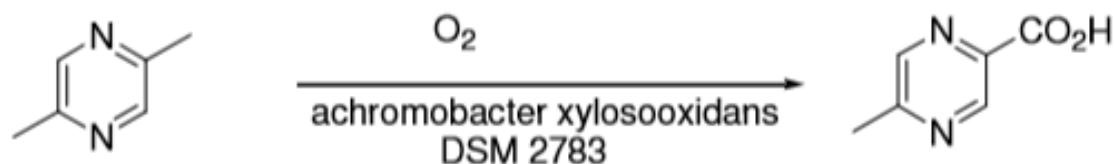


Si usava ossidare l'aldeide acetica o il gliossale con ac. nitrico o ozonolisi della anidride maleica

## Processo Lonza per la sintesi della nicotinammide



### Lonza



2,5-dimetilpirazina

intermedio farmaceutico

- Le catalisi enzimatiche possono essere condotte in acqua in condizioni blande
- Mostrano un elevato grado di chemio-, regio-, ed enantioselettività