



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA**

**TESI DI LAUREA MAGISTRALE**

**MESSA A PUNTO DI UNA SINTESI ORGANICA "VERDE E  
SOSTENIBILE" PER L'INSEGNAMENTO DELLA GREEN-  
CHEMISTRY NEI LABORATORI DIDATTICI**

**Relatore: Prof. Tommaso Carofiglio**

**Controrelatore: Prof. Antonino Polimeno**

**LAUREANDA: Sabatini Alessia**

**ANNO ACCADEMICO 2022-2023**



## RIASSUNTO

Questo lavoro di tesi ha riguardato la messa a punto di un'esperienza di sintesi organica sostenibile da utilizzare nel corso dei laboratori didattici per introdurre e insegnare i principi fondamentali della Green Chemistry. In particolare, si è scelto di focalizzarsi sulla cosiddetta reazione "Click": reazione di Huisgen tra azide e alchino. Per valutare le diverse procedure sviluppate sono state utilizzate metriche per il calcolo dell'efficienza in massa ed energetica. È stata inoltre studiata la variazione di sostenibilità nel passare da una reazione omogenea ad una eterogenea che agevoli il recupero e il riutilizzo dei materiali.



## **ABSTRACT**

This thesis work concerned the development of an experience of sustainable organic synthesis to be used during the educational laboratories to introduce and teach the fundamental principles of Green Chemistry. In particular, we chose to focus on the so-called "Click" reaction: the Huisgen reaction between azide and alkyne. To evaluate the different procedures developed, metrics for the calculation of mass and energy efficiency were used. The change in sustainability in passing from a homogeneous reaction to a heterogeneous one that facilitates the recovery and reuse of materials was also studied.



# Indice

Glossario.....	1
1. Introduzione .....	3
1.1. Chimica verde .....	3
1.2. Didattica .....	12
1.2.1. Metriche di massa .....	13
1.2.2. Ecoscale .....	18
1.2.3. Green Star .....	21
1.3. Click Chemistry .....	23
1.3.1. Filosofia generale e storia .....	23
1.3.2. Cicloaddizione di Huisgen .....	24
1.3.3. CuAAC.....	26
1.4. Sostanze ausiliarie.....	29
1.4.1. $\beta$ -ciclodestrine.....	29
1.4.2. Resine di Amberlite .....	30
2. Scopo della tesi .....	33
3. Risultati e discussione.....	35
3.1. Evoluzione “Green” .....	35
3.1.1. Reazione omogenea .....	35
3.1.2. Sintesi in assenza del catalizzatore .....	37
3.1.3. Sintesi in presenza di $\beta$ -Ciclodestrina.....	37

3.1.4. Reazione eterogenea.....	40
3.2. Confronto delle reazioni più promettenti.....	45
4. Conclusione e prospettive future.....	55
5. Parte sperimentale .....	57
5.1. Materiali e reagenti .....	57
5.2. Strumentazione.....	57
5.2.1. Spettri NMR .....	57
5.2.2. Spettri di massa .....	57
5.3. Sintesi del 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo.....	58
5.3.1. Sintesi omogenea - 1 .....	58
5.3.2. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD - 2.....	60
5.3.3. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD (2.5 mol%) - 3 .....	61
5.3.4. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD (5 mol%) - 4 .....	63
5.3.5. Sintesi in H <sub>2</sub> O con NaN <sub>3</sub> e CuSO <sub>4</sub> - 5-5bis.....	65
5.3.6. Sintesi in EtOH con IRA 400-N <sub>3</sub> e CuSO <sub>4</sub> - 6 .....	68
5.3.7. Sintesi in H <sub>2</sub> O/tBuOH con A21-CuTC e NaN <sub>3</sub> - 7-7bis .....	69
5.3.8. Sintesi in H <sub>2</sub> O/tBuOH senza catalizzatore - 8.....	72
5.3.9. Sintesi in EtOH con doppia resina - 9 .....	72
5.3.10. Sintesi in EtOH con Cu/C e IRA 400-N <sub>3</sub> - 11 .....	74
5.3.11. Sintesi in H <sub>2</sub> O con Cu/C - 12 .....	76

5.3.12. Sintesi in H <sub>2</sub> O con Cu/C a T <sub>amb</sub> - 13 .....	78
5.4. Sintesi di composti ausiliari .....	80
5.4.1. Resina Amberlite IRA 400-N <sub>3</sub> .....	80
5.4.2. Resina Amberlyst® A21-CuTC .....	81
5.4.3. Catalizzatore Cu/C .....	81
5.5 Test Azide .....	82
5.5.1. Test azide con β-CD.....	82
5.5.2. Test azide senza β-CD.....	83
5.5.3. Test azide con Amberlite IRA 400-N <sub>3</sub> .....	83
6. Bibliografia .....	85
7. Appendice .....	89
7.1. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P1 in CDCl <sub>3</sub> .....	90
7.2. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P3 in CDCl <sub>3</sub> .....	91
7.3. Spettro ESI-MS di P3.....	92
7.4. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P4 in CDCl <sub>3</sub> .....	93
7.5. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P5 in CDCl <sub>3</sub> .....	94
7.6. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P5bis in CDCl <sub>3</sub> .....	95
7.7. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P6 in CDCl <sub>3</sub> .....	96
7.8. Spettro ESI-MS di P6.....	97
7.9. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P7 in CDCl <sub>3</sub> .....	98
7.10. Spettro EI-MS di P7 .....	99
7.11. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P7bis in CDCl <sub>3</sub> .....	100

7.12. Spettro ESI-MS di P7bis .....	101
7.13. Spettro EI-MS di P7bis .....	102
7.14. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P9 in CDCl <sub>3</sub> .....	103
7.15. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P9 post purificazione in CDCl <sub>3</sub> .....	104
7.16. Spettro EI-MS di P9 .....	105
7.17. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P11 in CDCl <sub>3</sub> .....	106
7.18. Spettro EI-MS di P11 .....	107
7.19. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P12 in CDCl <sub>3</sub> .....	108
7.20. Spettro <sup>1</sup> H-NMR di P13 in CDCl <sub>3</sub> .....	109
7.21. Spettro <sup>1</sup> H-NMR del test Azide con β-CD in CDCl <sub>3</sub> .....	110
7.22. Spettro <sup>1</sup> H-NMR del test Azide senza β-CD in CDCl <sub>3</sub> .....	111

## **Glossario**

$\beta$ -CD =  $\beta$ -ciclodestrina

AE = Atom Economy

BBr = Benzilbromuro

BN<sub>3</sub> = Benzilazide

B-OH = Alcol benzilico

CuTC = Rame (I) Tiofene Carbossilato

EDTA = Acido etilendiamminotetraacetico

E-factor = Environmental factor

GC = Gas Cromatografia

GS = Green Star

GSAI = Green Star Area Index

MRP = Materials Recovery Parameter

PheAc = Fenilacetilene

PMI = Process Mass Intensity

RME = Reaction Mass Efficiency

SF = Stoichiometric Factor

T = Temperatura

T<sub>amb</sub> = Temperatura ambiente

VMR = Vector Magnitude Ratio



# 1. Introduzione

## 1.1. Chimica verde

La Chimica Verde è definita come “la progettazione di processi e prodotti chimici per ridurre o eliminare l’uso e la generazione di sostanze pericolose”.[1] Si pone particolare attenzione al concetto di “design”: si vuole infatti sottolineare che una sintesi o un processo “verde” non sono tali in modo accidentale, ma sono il frutto di un’attenta pianificazione, basata su una lista di criteri definiti. Considerando sia l’uso che la generazione di sostanze, si nota come la chimica verde viene applicata ad un intero ciclo vitale: quando si valuta la pericolosità delle sostanze coinvolte lo si fa per qualunque di esse, che siano materie prime o prodotti finali. Allo stesso modo, la valutazione del pericolo deve essere totale: pericolo fisico (esplosività, infiammabilità), tossicologico (legato alla salute di uomini, animali e piante) e globale, cioè come le sostanze incidono sull’ambiente (cambiamenti climatici). Lo scopo della Chimica Verde è implementare quindi la sicurezza e la sostenibilità sia dal punto di vista ambientale che economico. Ovviamente l’ideale sarebbe riuscire ad eliminare completamente il coinvolgimento di sostanze nocive, ma spesso è difficile trovare dei sostituti adatti più “green”. La tendenza verso una chimica più verde e sostenibile è anche necessaria per smentire la percezione negativa della chimica: l’aggettivo “chimico” viene spesso additato in senso dispregiativo. Tuttavia, la chimica è ovunque non solo in ciò che crea danno ma anche in ciò che genera sostanze importanti per la nostra vita.

## STORIA

Il concetto di “Green Chemistry” e la sua definizione sono stati ideati e introdotti nel mondo scientifico all’inizio degli anni ’90. In particolare, il “Pollution Prevention Act”













del 1990 negli Stati Uniti ha stabilito la riduzione delle fonti come la maggiore priorità per risolvere i problemi ambientali: la via più efficace è quindi prevenire la formazione degli scarti dal principio.[2] Successivamente sono stati lanciati programmi per diminuire l'inquinamento come quello dell'EPA (Environmental Protection Agency) nel 1993 col nome di "U.S. Green Chemistry Programme" e nella prima metà degli anni '90 anche il Regno Unito e l'Italia hanno adottato iniziative nel campo della green chemistry. Gli stati coinvolti hanno inoltre creato numerosi premi come riconoscimento dei progressi economici e ambientali raggiunti da industrie, università e governi.[2]

## 12 PRINCIPI DELLA CHIMICA VERDE

I 12 principi della chimica verde sono stati ideati nel 1998 da Paul Anastas e John Warner. Si tratta di criteri o linee guida per fornire una struttura alla progettazione sostenibile.[1]

*The 12 Principles of*  
**GREEN CHEMISTRY**

Green chemistry is an approach to chemistry that aims to maximize efficiency and minimize hazardous effects on human health and the environment. While no reaction can be perfectly 'green', the overall negative impact of chemistry research and the chemical industry can be reduced by implementing the 12 Principles of Green Chemistry wherever possible.

<p><b>1. WASTE PREVENTION</b></p>  <p>Prioritize the prevention of waste, rather than cleaning up and treating waste after it has been created. Plan ahead to minimize waste at every step.</p>	<p><b>7. USE OF RENEWABLE FEEDSTOCKS</b></p>  <p>Use chemicals which are made from renewable (i.e. plant-based) sources, rather than other, equivalent chemicals originating from petrochemical sources.</p>
<p><b>2. ATOM ECONOMY</b></p>  <p>Reduce waste at the molecular level by maximizing the number of atoms from all reagents that are incorporated into the final product. Use atom economy to evaluate reaction efficiency.</p>	<p><b>8. REDUCE DERIVATIVES</b></p>  <p>Minimize the use of temporary derivatives such as protecting groups. Avoid derivatives to reduce reaction steps, resources required, and waste created.</p>
<p><b>3. LESS HAZARDOUS CHEMICAL SYNTHESIS</b></p>  <p>Design chemical reactions and synthetic routes to be as safe as possible. Consider the hazards of all substances handled during the reaction, including waste.</p>	<p><b>9. CATALYSIS</b></p>  <p>Use catalytic instead of stoichiometric reagents in reactions. Choose catalysts to help increase selectivity, minimize waste, and reduce reaction times and energy demands.</p>
<p><b>4. DESIGNING SAFER CHEMICALS</b></p>  <p>Minimize toxicity directly by molecular design. Predict and evaluate aspects such as physical properties, toxicity, and environmental fate throughout the design process.</p>	<p><b>10. DESIGN FOR DEGRADATION</b></p>  <p>Design chemicals that degrade and can be discarded easily. Ensure that both chemicals and their degradation products are not toxic, bioaccumulative, or environmentally persistent.</p>
<p><b>5. SAFER SOLVENTS &amp; AUXILIARIES</b></p>  <p>Choose the safest solvent available for any given step. Minimize the total amount of solvents and auxiliary substances used, as these make up a large percentage of the total waste created.</p>	<p><b>11. REAL-TIME POLLUTION PREVENTION</b></p>  <p>Monitor chemical reactions in real-time as they occur to prevent the formation and release of any potentially hazardous and polluting substances.</p>
<p><b>6. DESIGN FOR ENERGY EFFICIENCY</b></p>  <p>Choose the least energy-intensive chemical route. Avoid heating and cooling, as well as pressurized and vacuum conditions (i.e. ambient temperature &amp; pressure are optimal).</p>	<p><b>12. SAFER CHEMISTRY FOR ACCIDENT PREVENTION</b></p>  <p>Choose and develop chemical procedures that are safer and inherently minimize the risk of accidents. Know the possible risks and assess them beforehand.</p>

© COMPOUND INTEREST 2015; WWW.COMPOUNDCHEM.COM  
Shared under a CC Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

CC BY NC ND

*Figura 1. I 12 principi della chimica verde.[3]*

## 1. PREVENZIONE DEGLI SCARTI

È preferibile evitare la produzione dei rifiuti piuttosto che trattarli dopo che sono stati prodotti. Qualunque sostanza introdotta nel sistema che non vada a costituire il prodotto finale desiderato e perfino l'energia consumata per la creazione del prodotto sono considerati scarti. La riduzione da principio della formazione di scarti porta notevoli vantaggi. Sicuramente permette di evitare l'immissione nell'ambiente di grandi quantità di sostanze potenzialmente

dannose; ovviamente all'aumentare dell'entità aumenta l'effetto sull'ambiente: sostanze prodotte secondariamente nelle sintesi potrebbero non danneggiarlo se rilasciate in piccole quantità. La minor produzione di scarti è inoltre un grande vantaggio anche dal punto di vista economico: lo smaltimento corretto di sostanze pericolose spesso e volentieri non è a basso costo. Un modo per quantificare e tenere sotto controllo la produzione di scarti è stato introdotto con l'E-factor: esso, come verrà spiegato in dettaglio nella prossima sezione, è la quantità effettiva di rifiuti, definita come "tutto tranne il prodotto desiderato", prodotta per kg di prodotto.[4]

## 2. ATOM ECONOMY

I metodi di sintesi devono essere progettati per massimizzare l'incorporazione nel prodotto finale di tutti i materiali usati nel processo. Idealmente una reazione dovrebbe incorporare tutti gli atomi dei reagenti nel prodotto finale. Nel 1991 Barry Trost introdusse il concetto di efficienza sintetica: Atom Economy (AE) o Atom Efficiency,[2] descrivendo esempi di reazioni organiche. L'AE è il rapporto tra il peso molecolare del prodotto desiderato e la somma dei pesi molecolari dei reagenti usati nella reazione.

## 3. SINTESI DI COMPOSTI MENO PERICOLOSI

Le metodologie sintetiche devono essere il più possibile progettate per usare e generare sostanze che possiedano tossicità scarsa o nulla per la salute umana e l'ambiente. In questo caso si intendono tutte le sostanze che si formano, per esempio in una sintesi multi-step, prima del prodotto finale, e anche gli scarti sono considerati.

#### 4. PROGETTAZIONE DI COMPOSTI PIÙ SICURI

I prodotti chimici devono essere progettati preservando l'efficacia della loro funzione e riducendo al contempo la tossicità. Comprendere le proprietà della molecola, quale impatto ha sull'ambiente e quali trasformazioni subisce nella biosfera è fondamentale per perseguire la sostenibilità.[2]

#### 5. SOLVENTI E ADDITIVI PIÙ SICURI

L'uso di sostanze ausiliarie (solventi, agenti di separazione, ecc...) deve essere reso il più possibile superfluo e queste sostanze, se usate, devono essere innocue. Alcune aziende, specialmente quelle farmaceutiche, si sono messe in moto per stilare una guida che potesse portare alla scelta del miglior solvente.



#### Pfizer Medicinal Chemistry Solvent Selection Guide

Preferred	Usable	Undesirable
Water	Cyclohexane	Pentane
Acetone	Heptane	Hexane(s)
Ethanol	Toluene	Di-isopropyl ether
2-Propanol	Methylcyclohexane	Diethyl ether
1-Propanol	TBME	Dichloromethane
Ethyl Acetate	Isooctane	Dichloroethane
Isopropyl acetate	Acetonitrile	Chloroform
Methanol	2-MeTHF	NMP
MEK	THF	DMF
1-Butanol	Xylenes	Pyridine
t-Butanol	DMSO	DMAc
	Acetic Acid	Dioxane
	Ethylene Glycol	Dimethoxyethane
		Benzene
		Carbon tetrachloride

#### Pfizer Solvent Replacement Table

Red Solvents	Alternative
Pentane	Heptane
Hexane(s)	Heptane
Di-isopropyl ether or ether	2-MeTHF or t-Butyl methyl ether
Dioxane or dimethoxyethane	2-MeTHF or t-Butyl methyl ether
Chloroform, dichloroethane or carbon tetrachloride	DCM
DMF NMP or DMAc	Acetonitrile
Pyridine	Et <sub>3</sub> N (if pyridine used as base)
DCM (extractions)	EtOAc, MTBE, toluene, 2-MeTHF
DCM (chromatography)	EtOAc / Heptanes
Benzene	Toluene

**Figura 2.** Guida Pfizer per la selezione del solvente.

Tuttavia, le varie guide create singolarmente dalle aziende non risultavano in tutto concordi. Nel 2008 un consorzio industriale, il GCI (Green Chemistry Institute) Pharmaceuticals Roundtable, che comprende AstraZeneca, GSK, Merck, Wyeth, Pfizer, Lilly, Johnson&Johnson, Schering-Plough, Boehringer Ingelheim e ACS Green Chemistry Institute attuò una collaborazione tra industrie farmaceutiche per cercare di catalizzare l'implementazione della chimica e dell'ingegneria verde nell'industria farmaceutica a livello globale.

Tra i loro obiettivi era presente lo sviluppo di una guida comune per la selezione dei solventi. [5]

Per i 12 principi della chimica verde sono state identificate 12 “incomprensioni”, due di esse riguardano proprio i solventi (N°6: i solventi non volatili sono meglio di quelli volatili e la N°3: l'acqua è il solvente più verde). La sostituzione di un solvente con un altro considerato “green” non sempre rappresenta un evidente vantaggio: la reazione, infatti, potrebbe risultare meno efficiente e produrre più scarti rispetto a quella eseguita in solvente originale. Inoltre, va tenuto in considerazione che di solito la maggior parte dello scarto dato dal solvente non proviene dalla fase di reazione, bensì da quella di work-up e isolamento del prodotto. La scelta del solvente è sempre un compromesso regolato dalle circostanze specifiche del suo uso particolare; ciò rende la selezione alquanto complessa e non si può semplicemente dar credito a solventi chiamati intrinsecamente “green”. [6] Sono state poi indagate altre soluzioni al problema dei solventi: reazioni in assenza di solvente oppure l'uso di solventi di nuova generazione come liquidi ionici, solventi eutettici, fluidi supercritici e bio-solventi generati da biomasse.

Per quanto riguarda l'uso dell'acqua come solvente, apparentemente essa sembra possedere numerosi benefici: è economica, facilmente e ampiamente disponibile, non tossica o infiammabile. Ciò nonostante, non è affatto un solvente perfetto in ogni circostanza e usarla comporta alcune complicazioni: molti reagenti organici non sono ben solubilizzati in acqua ed è quindi richiesta la presenza di ausili, quali trasferitori di fase o tensioattivi. I problemi maggiori sono però rappresentati dall'elevato calore di vaporizzazione combinato con una massa molecolare molto bassa, il che implica un'enorme quantità di

energia per farla evaporare, e dalla normativa per lo scarico delle acque reflue nei fiumi e in altre acque naturali. Quest'ultima prevede spesso un trattamento molto esteso prima dello scarico per ridurre la concentrazione di soluti organici potenzialmente inquinanti; per questi motivi l'uso dell'acqua risulta più complicato e meno attraente.[6]

## 6. EFFICIENZA ENERGETICA

I fabbisogni energetici devono essere riconosciuti per il loro impatto ambientale ed economico e devono essere minimizzati. I metodi sintetici devono essere progettati per essere realizzati a temperatura e pressione ambiente. In particolare, per quanto riguarda la temperatura sia riscaldare che raffreddare implica il consumo di energia. Prediligere reazioni con una minore richiesta energetica può essere affiancato all'utilizzo di energia prodotta da fonti rinnovabili, come quella eolica o solare.

## 7. MATERIE PRIME RINNOVABILI

Le materie prime, ogni volta che sia tecnicamente praticabile, dovrebbero provenire da fonti rinnovabili piuttosto che esauribili come quelle petrolchimiche. La fonte più importante sia di sostanze che di energia è senza dubbio la bio-massa. È molto conveniente riutilizzare biomassa proveniente dagli scarti delle industrie: un esempio è la Lignina, che costituisce il rifiuto principale dell'industria della cellulosa e della carta. La Lignina è stata in passato per la maggior parte sfruttata per generare energia, ma in tempi più recenti sono state scoperte nuove applicazioni: disperdente, additivo e materia prima per la produzione di sostanze chimiche come DMSO o acido umico.[1]

## 8. DIMINUZIONE DEI PASSAGGI SINTETICI

Bisogna ridurre l'uso di derivati non necessari e quindi di passaggi che comportano modifiche temporanee della struttura: come i processi di protezione o deprotezione. Evitando il più possibile questi derivati diminuiscono i passaggi di reazione, aumentando la resa, e la richiesta di risorse, diminuendo gli scarti.

## 9. PROCESSI CATALITICI

Reagenti catalitici sono da preferire a quelli stechiometrici. La scelta migliore è per catalizzatori il più possibile selettivi, che aiutano a minimizzare gli scarti e ridurre i tempi di reazione, di conseguenza ad un minor consumo energetico. Tra i più convenienti catalizzatori ci sono gli enzimi che permettono una grande regio-, chemio- e stereo-selettività e consentono di lavorare in acqua e in condizioni di reazione blande (temperatura e pressione atmosferica).[1] Spesso però come catalizzatori vengono utilizzati anche metalli di transizione, come per esempio il rame, e per quanto si cerchi di sfruttarli in quantità catalitiche, possono finire nei reflui acquatici. In acqua, infatti, questi metalli possono essere bioaccumulati dalle piante e ci sono stati studi su metodi di rizofiltrazione di effluenti contaminati da rame per recuperarlo e creare degli eco-catalizzatori. I catalizzatori Eco-Cu sono risultati ottimi per la formazione dei legami C-N e C-O per la sintesi di ammine terziarie ed eteri arilici; inoltre, si sono rivelati utili anche per la cicloadizione azide-alchino, in quanto catalizzatori altamente attivi a quantità di rame inferiori a quelli convenzionalmente utilizzati.[7]

## 10. PROGETTAZIONE DELLA DEGRADAZIONE

I prodotti chimici devono essere progettati in modo tale che alla fine del loro ciclo di funzionamento si degradino a sostanze innocue, non tossiche, non bioaccumulabili né persistenti. Si tiene così in conto di tutto il ciclo, da qui il termine “chimica ciclica”, facilitando anche la fase di smaltimento. Alcune strutture chimiche come le frazioni alogenate, le catene ramificate, i carboni quaternari, le ammine terziarie e alcuni eterocicli possono possedere una maggiore persistenza e sono da evitare. Mentre può aiutare la progettazione di prodotti bio-degradabili l’inserimento di gruppi funzionali ammidici o esterei, che sono riconosciuti da tutti gli enzimi ubiquitari.[1]

## 11. PREVENZIONE INQUINAMENTO IN TEMPO REALE

Le metodologie analitiche necessitano di ulteriori sviluppi per consentire il monitoraggio e il controllo in tempo reale, durante il processo, prima che abbia luogo la formazione di sostanze nocive o pericolose. Le principali complicazioni degli attuali metodi analitici riguardano la necessità di pretrattare il campione per poterlo analizzare, tramite estrazione, separazione e a volte necessita di una modifica chimica. Questo passaggio comporta di solito l’utilizzo di un’abbondante quantità di solvente ed è motivo di preoccupazione. In secondo luogo, anche i materiali delle strumentazioni analitiche devono essere considerati: per esempio l’elettrodo a mercurio spesso usato è stato sostituito.[1]

## 12. SICUREZZA

Le sostanze usate in un processo chimico e la forma in cui sono usate devono essere scelte in modo da minimizzare il rischio potenziale di incidenti chimici, compreso il rilascio di sostanze tossiche, le esplosioni e gli incendi. Per

valutare la sicurezza ci si affida quindi al rischio, che è una funzione combinata di pericolo ed esposizione. La chimica verde sceglie di agire sul rischio migliorando la componente del pericolo (salute, fisico o ambientale), mentre in passato ci si era concentrati più sull'esposizione.

## 1.2. Didattica

È estremamente importante avere un metodo efficace di comunicazione dei propositi della chimica verde. L'impegno in passato è arrivato con la creazione di reti e istituti, riviste e libri, conferenze e simposi, premi e riconoscimenti e l'impegno del governo nazionale e multinazionale.[2] Nelle università invece sono stati istituiti Master e dottorati di ricerca incentrati sulla green chemistry. Ciò che ancora manca è una base più solida per gli studenti non laureati: esperienze di laboratorio, iniziative educative che forniscano strumenti per poter pianificare una sintesi "green" e in generale un programma di studi che tratti la chimica verde non marginalmente.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è la diffusione dei principi della chimica verde sino agli studenti che fanno i primi passi nello studio della chimica. La chimica verde oggi è maggiormente sviluppata in ambiente industriale perché, a causa delle quantità in gioco, è in questo ambito a destare maggior interesse per i grandi vantaggi che offre. Tuttavia, la progettazione sostenibile non dovrebbe essere affrontata solo una volta arrivati nel mondo del lavoro. La chimica verde e i suoi insegnamenti potrebbero essere assimilati e quindi sfruttati al meglio se non fossero più considerati come una conoscenza aggiuntiva rispetto a quella di base della chimica. Il metodo di ragionamento portato dalla green chemistry dovrebbe diffondersi nel modo di agire quotidiano di ogni chimico. Le problematiche ambientali attuali non lasciano spazio a dubbi: l'assimilazione della chimica verde nel pensiero basilare di un chimico è ormai

necessaria e la massima aspirazione è rendere l'aggettivo "verde" superfluo, cioè fare in modo che la chimica verde sia la chimica. [8]

### 1.2.1. Metriche di massa

#### RESA

La Resa fa parte delle metriche di massa tradizionali. Essa è definita come:

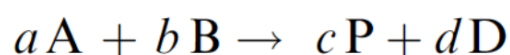
$$RESA(\%) = \frac{\text{prodotto desiderato}}{\text{materiale di partenza disponibile}} \times 100$$

Dal punto di vista sperimentale la resa risulta essere:

$$RESA(\%) = \frac{\text{quantità sperimentale del prodotto desiderato}}{\text{quantità massima teorica del prodotto desiderato}} \times 100$$

#### ECONOMIA ATOMICA (AE)

L'AE è stata introdotta per la prima volta nel 1991 da Barry M. Trost, che nel suo studio ha elencato e diviso reazioni organiche tra economiche e non economiche dal punto di vista atomico. Ha così valutato come economiche reazioni di riarrangiamento, addizione, la Diels-Alder e altre reazioni concertate.[9]



$$AE = 100 \frac{cMW_P}{aMW_A + bMW_B}$$

A e B: Reagenti

P: Prodotto

D: Co-prodotto

a,b,c,d: Coefficienti stechiometrici

MW: Massa molecolare

**Figura 3.** Definizione di Atom Economy (AE).

L'AE è indipendente dalla resa di reazione, non prende in considerazione né sostanze ausiliarie né gli scarti; si limita a valutare se gli atomi che vengono messi a reagire si

ritrovano nel prodotto di interesse. Tuttavia, dipende dall'equazione stechiometrica bilanciata.

## RME

La sigla RME appartiene alla “Reaction Mass Efficiency”, che, tra le metriche di massa introdotte grazie alla chimica verde, è l'unica che richiede di essere massimizzata. Viene espressa in percentuale ed è definita dal rapporto tra la massa di prodotto desiderato sulla massa totale dei reagenti. Come l'AE non considera solventi e materiali ausiliari utilizzati nelle fasi di work-up e purificazione: formalmente è come immaginare di riciclare completamente questi materiali. RME è collegata alle altre metriche di massa dalla seguente relazione:

$$\begin{aligned} \text{RME} &= \varepsilon \text{AE} \frac{1}{\text{SF}} \text{MRP} \\ &= \varepsilon \text{AE} \frac{1}{\text{SF}} \left[ \frac{1}{1 + \frac{\varepsilon \text{AE} (c + s + \omega)}{\text{SF} m_{\text{cp}}}} \right] \end{aligned}$$

**Figura 4.** Equazione di RME. Dove  $\varepsilon$  è la resa di reazione ( $0 < \varepsilon < 1$ ); AE è l'atom economy ( $0 < \text{AE} < 1$ ); SF è il fattore stechiometrico che tiene in conto l'uso di reagenti in eccesso ( $\text{SF} = 1$  per reazioni stechiometriche senza reagenti in eccesso; altrimenti  $\text{SF} > 1$ ); MRP è il parametro di recupero del materiale che tiene conto di altri materiali utilizzati nelle fasi di reazione e post-reazione (work-up e purificazione) come solventi e lavaggi per l'estrazione ( $0 < \text{MRP} < 1$ ); c, s e  $\omega$  sono rispettivamente le masse di catalizzatore di reazione, solvente di reazione e tutti gli altri materiali post-reazione; e  $m_{\text{cp}}$  è la massa del prodotto target raccolto. [10]

Dalla relazione si nota che RME può essere suddiviso in quattro contributi indipendenti, che assumono valore tra 0 e 1, e che ciascuno di questi agisce per attenuarlo. RME è relazionabile anche all'E-factor; infatti, spesso risulta più facile calcolare quest'ultimo e da esso ricavare RME.

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

**Figura 5.** Espressione per ricavare RME dall'E-factor ( $E_m$ ). [10]

## E-FACTOR

L'E-factor o fattore ambientale (Environmental factor) è stato introdotto nel 1992 da Roger Sheldon insieme alla pubblicazione di una tabella (**Figura 6**) che diede origine alla sfida delle industrie per la riduzione degli scarti, in particolare per quella farmaceutica.[4] L'E-factor è definito come la quantità totale di scarti in Kg sulla

Sector	Product tonnage	E-Factor (kg waste per kg product)
Oil refining	$10^6$ - $10^8$	<0.1
Bulk chemicals	$10^4$ - $10^6$	<1 to 5
Fine chemicals	$10^2$ - $10^4$	5 to >50
Pharmaceuticals	$10$ - $10^2$	25 to >100

**Figura 6.** E-factor tipici per le industrie chimiche.

quantità in Kg di prodotto e il suo valore ideale è zero. Esso, quindi, dipende da cosa si reputa essere lo “scarto”: in generale per trovare la massa degli scarti si sottrae la massa del prodotto a quella degli input, come mostrato in **figura 7**. La possibilità di

$$\begin{aligned}
 \text{E-factor} &= \frac{(m_A^{\text{ST}} + m_B^{\text{ST}} + m_A^{\text{Ecc}} + m_B^{\text{Ecc}} + m_{\text{Cat}} + m_{\text{Solv}} + m_{\text{WU}} + m_{\text{PU}}) - m_p}{m_p} \\
 &= \underbrace{\frac{m_A^{\text{ST}} + m_B^{\text{ST}} - m_p}{m_p}}_{E_{\text{KERNEL}}} + \underbrace{\frac{m_A^{\text{Ecc}} + m_B^{\text{Ecc}}}{m_p}}_{E_{\text{ECESSO}}} + \underbrace{\frac{m_{\text{Cat}}}{m_p}}_{E_{\text{CAT}}} + \underbrace{\frac{m_{\text{Solv}}}{m_p}}_{E_{\text{SOLV}}} + \underbrace{\frac{m_{\text{WU}}}{m_p}}_{E_{\text{WU}}} + \underbrace{\frac{m_{\text{PU}}}{m_p}}_{E_{\text{PU}}} \\
 &\hspace{15em} \underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{AUX}}}
 \end{aligned}$$

**Figura 7.** Descrizione e suddivisione dell'E-factor nelle varie componenti che contribuiscono al suo valore. Dove  $m_p$  è la massa del prodotto;  $m_A$  e  $m_B$  sono le masse dei reagenti A e B, che vengono distinte anche in quantità stechiometriche ( $m^{\text{ST}}$ ) e quelle in eccesso ( $m^{\text{ECC}}$ ). Mentre  $m_{\text{CAT}}$ ,  $m_{\text{SOLV}}$ ,  $m_{\text{WU}}$  e  $m_{\text{PU}}$  sono rispettivamente le masse di catalizzatore, solvente, work-up e purificazione, che insieme formano il contributo delle sostanze ausiliarie ( $E_{\text{AUX}}$ ).

dividere l'E-factor in vari contributi è estremamente utile per riuscire a capire qual è la fase del metodo che influisce maggiormente e quindi implica una produzione

maggiore di scarti, cioè qual è il punto più critico sul quale bisogna intervenire. A differenza dell'AE dipende dalla resa di reazione e considera anche tutti i composti ausiliari. Non sempre però è possibile conoscere l'ammontare degli scarti, in tal caso è possibile stimarlo sulla base di opportune assunzioni: per esempio, la quantità di anidrificante, che se non esplicitato si assume sia  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , si assume parti a 10 g per 100 mL di soluzione. Anche l'energia consumata in reazioni che richiedono riscaldamento o raffreddamento, a volte distillare o portare a refluxo un liquido, va inserita nel conto delle sostanze ausiliare dell'E-factor. L'energia consumata viene convertita e contata in quantità di  $\text{CO}_2$  emessa: per ogni KJ di energia usata, 0.042 g di  $\text{CO}_2$  vengono rilasciati. Per stimare il consumo di energia (q) si fa riferimento ad alcune assunzioni:

- 1) Riscaldamento di un liquido:  $q = m C_P (T-20^\circ\text{C})$
- 2) Distillazione di un liquido:  $q = m C_P (T_{\text{eb}}-20^\circ\text{C}) + m \Delta H_{\text{VAP}}$
- 3) Riscaldamento a refluxo di un liquido:  $q = m C_P (T_{\text{eb}}-20^\circ\text{C}) + n m \Delta H_{\text{VAP}}$ .

dove m è la massa del liquido in grammi,  $C_P$  è la capacità termica a pressione costante per grammo ( $\text{J/g}\cdot\text{K}$ ), T è la temperatura a cui il liquido viene scaldato,  $T_{\text{eb}}$  è la temperatura di ebollizione,  $\Delta H_{\text{VAP}}$  è il calore di vaporizzazione per grammo ( $\text{J/g}$ ) e n è il numero medio di volte che il solvente distilla durante il riscaldamento a refluxo. Per quest'ultimo si assume che il solvente distilli completamente in media ogni 30 minuti. La forza dell'E-factor sta nella sua semplicità, sia a livello di concetto che di applicazione, in fondo si tratta di una metrica ampiamente diffusa e riconosciuta dati i 30 anni da cui è stata introdotta; ciò nondimeno da solo non basta, andrebbe sempre preso in considerazione in combinazione con le altre metriche.[4]

PMI

PMI è l'acronimo per Process Mass Intensity ed è definito come la massa delle sostanze in input sulla massa di prodotto desiderato.

$$\begin{aligned} \text{PMI} &= \frac{\text{total M used in process (kg)}}{\text{M product (kg)}} \quad (\text{M} = \text{mass}) \\ &= \frac{\text{total M used in process (kg)} - \text{M product (kg)} + \text{M product (kg)}}{\text{M product (kg)}} \\ &= \frac{\text{total M of waste (kg)} + \text{M product (kg)}}{\text{M product (kg)}} = \text{E factor} + 1 \end{aligned}$$

**Figura 8.** Definizione di PMI (Process Mass Intensity) e come si relaziona con l'E-factor.

SF

SF è il fattore stechiometrico, che tiene conto dell'uso dei reagenti in eccesso.

$$\text{SF} = 1 + \frac{\sum m_{er}}{\sum m_{sr}} = 1 + \frac{\text{AE} \sum m_{er}}{m_{tp}}$$

**Figura 9.** Formula del Fattore Stechiometrico; dove  $m_{tp}$ ,  $m_{er}$  e  $m_{sr}$  sono rispettivamente le masse del prodotto bersaglio (target), dei reagenti in eccesso e dei reagenti stechiometrici.[10]

SF è idealmente 1, se appunto la reazione è stechiometrica senza eccesso di reagenti, altrimenti SF è maggiore di 1.

MRP

L'acronimo MRP sta per Materials Recovery Parameter ed è appunto il parametro di recupero dei materiali, che tiene conto delle sostanze utilizzate nelle fasi di reazione e post-reazione (work-up e purificazione), come solventi e lavaggi per l'estrazione.[10]

$$\text{MRP} = \left[ \frac{1}{1 + \frac{\varepsilon \text{AE}(c + s + \omega)}{\text{SF} m_{\text{cp}}}} \right]$$

**Figura 10.** Formula di calcolo completa di MRP. Dove  $\varepsilon$  è la resa di reazione ( $0 < \varepsilon < 1$ ); AE è l'atom economy ( $0 < \text{AE} < 1$ ); SF è il fattore stechiometrico che tiene in conto l'uso di reagenti in eccesso ( $\text{SF} = 1$  per reazioni stechiometriche senza reagenti in eccesso; altrimenti  $\text{SF} > 1$ );  $c$ ,  $s$  e  $\omega$  sono rispettivamente le masse di catalizzatore di reazione, solvente di reazione e tutti gli altri materiali post-reazione; e  $m_{\text{cp}}$  è la massa del prodotto target raccolto.

Il suo valore è compreso tra 0 e 1, dove 1 sarebbe il valore ideale; bassi valori di MRP spesso sono dovuti all'uso eccessivo di solventi e lavaggi per operazioni di estrazione.

Per la stima sperimentale delle metriche di massa descritte finora è stato utilizzato un foglio di calcolo. In esso è anche possibile confrontarle tra di loro attraverso un grafico a poligono radiale complessivo che mostra le prestazioni globali delle stesse (RESA, AE, RME, MRP e  $1/\text{SF}$ ). Inoltre, costruisce automaticamente un grafico a torta che mostra la ripartizione percentuale dell'E-factor.[11] Questi due grafici permettono un confronto ed un'idea visiva immediata di tutte le metriche qui prese in considerazione e costituiscono quindi uno strumento piuttosto utile.

### 1.2.2. Ecoscale

L'ecoscale è uno strumento di analisi post-reazione che valuta la sintesi organica ed è molto utile per il confronto di diverse preparazioni dello stesso prodotto. Esso è incentrato su caratteristiche di sicurezza, economiche ed ecologiche. È regolato da un sistema di penalità in cui si parte da un massimo di 100 punti, e a cui ne vengono sottratti in base a resa, sicurezza, costo, condizioni e difficoltà di work-up e purificazione. La scala di punteggio va quindi da 0 a 100, dove 0 rappresenta una reazione completamente fallita dal punto di vista della Green Chemistry e 100 la reazione ideale. Una reazione con un ecoscale pari a 100 è così definita: “*Il composto*

*A (substrato) subisce una reazione con (o in presenza di) composto(i) economico B, per dare il composto desiderato C in resa 100%, a temperatura ambiente, con un rischio minimo per l'operatore e un impatto minimo per l'ambiente".[12]* Per ottenere il punteggio finale vengono analizzati sei parametri e assegnati ad essi singoli punti di penalizzazione, soppesati a seconda delle condizioni di reazione. I punti penalità sono cumulativi per tutti i componenti nella preparazione. Al fine di semplificare la

Table 1: The penalty points to calculate the EcoScale	
Parameter	Penalty points
1. Yield	$(100 - \%yield)/2$
2. Price of reaction components (to obtain 10 mmol of end product)	
Inexpensive (< \$10)	0
Expensive (> \$10 and < \$50)	3
Very expensive (> \$50)	5
3. Safety <sup>a</sup>	
N (dangerous for environment)	5
T (toxic)	5
F (highly flammable)	5
E (explosive)	10
F+ (extremely flammable)	10
T+ (extremely toxic)	10
4. Technical setup	
Common setup	0
Instruments for controlled addition of chemicals <sup>b</sup>	1
Unconventional activation technique <sup>c</sup>	2
Pressure equipment, > 1 atm <sup>d</sup>	3
Any additional special glassware	1
(Inert) gas atmosphere	1
Glove box	3
5. Temperature/time	
Room temperature, < 1 h	0
Room temperature, < 24 h	1
Heating, < 1 h	2
Heating, > 1 h	3
Cooling to 0°C	4
Cooling, < 0°C	5
6. Workup and purification	
None	0
Cooling to room temperature	0
Adding solvent	0
Simple filtration	0
Removal of solvent with bp < 150°C	0
Crystallization and filtration	1
Removal of solvent with bp > 150°C	2
Solid phase extraction	2
Distillation	3
Sublimation	3
Liquid-liquid extraction <sup>e</sup>	3
Classical chromatography	10

<sup>a</sup>Based on the hazard warning symbols. <sup>b</sup> Dropping funnel, syringe pump, gas pressure regulator, etc. <sup>c</sup> Microwave irradiation, ultrasound or photochemical activation, etc. <sup>d</sup>scCO<sub>2</sub>, high pressure hydrogenation equipment, etc. <sup>e</sup>If applicable, the process includes drying of solvent with desiccant and filtration of desiccant.

**Figura 11.** Tabella dei punti penalità per il calcolo dell'Ecoscale[12]

progettazione, non è presente la usuale distinzione tra solventi (solitamente presenti in > 10 equiv.), reagenti, coadiuvanti o catalizzatori (solitamente presenti in < 0.1 equiv).

L'assegnazione delle penalità e anche la scelta dei parametri possono presentare delle ambiguità di interpretazione; quindi, è importante sottolineare che questo ecoscale è specificatamente progettato per condizioni di reazione in scala di laboratorio e non industriale. I migliori vantaggi dell'ecoscale sono semplicità, trasparenza, velocità: è infatti possibile ottenerlo tramite calcolatore online, accessibile a tutti.[13] Inoltre, offre una visione panoramica del metodo di reazione: è efficace per confrontare diverse

preparazioni di uno stesso prodotto e la sua semplicità lo rende sfruttabile anche da studenti che cominciano ad apprendere la materia.

**Ecoscale calculator**

Link

	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.	
1	<input type="checkbox"/>	Benzyl bromide	C7H7Br	171.03658	1.43	100%	0.239161	0.342	1.9995722552	1	
2	<input type="checkbox"/>	Phenylacetylene	C8H6	102.13564	0.93	100%	0.219355	0.204	1.9973439242	0.9988855961	
3	<input type="checkbox"/>	Sodium azide	N3Na	65.00987	1.85	100%	0.073784	0.1365	2.0996811714	1.0500651656	
4	<input type="checkbox"/>	tert-Butanol	C4H10O	74.1228	0.78	100%	3	2.34	31.569233758	15.787993494	
5	<input type="checkbox"/>	Water	H2O	18.01528	1	100%	39.23	39.23	2177.5959074	1089.0308673	
6	<input type="checkbox"/>	L-Ascorbic acid sodium salt	C6H7NaO6	198.10775		100%	0	0.0395	0.1993864450	0.0997145486	
7	<input type="checkbox"/>	Copper(II) sulfate pentahydrate	CuO4S · 5H2O	249.68		100%	0	0.0249	0.0997276513	0.0498744924	
8	<input type="checkbox"/>	Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt	C10H14N2Na2O	336.2093		100%	0	0.00027	0.0008030711	0.0004016214	
9	<input type="checkbox"/>	Ammonia	H3N	17.03052	0.787	100%	0.5	0.3935	23.105577516	11.555260109	

**Products**

identifier\*:  name:  MF\*:  MW:  g:  mmoles:  g theo:  yield:

1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole C15H13N3 235.28 0.3107 1.3205542332 0.470459 66.0419

**Conditions**

Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price
	Benzyl bromide	6.43	1	198		
	Phenylacetylene	6.42	0.99	142		
	Sodium azide	6.75	1.05	300		
	tert-Butanol	101.6	15.78	83		
	Water	7008.67	1089.03			
	L-Ascorbic acid sodium salt	0.64	0.09			
	Copper(II) sulfate pentahydrate	0.32	0.04			
	Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt	0	0			
	Ammonia	74.36	11.55			

Yield:  66

Price / availability:  -17

Safety:  -5

Technical setup:  -40

Temperature / time:  0

Workup and purification:  0

EcoScale:  35

Figura 12. Esempio di ecoscale calcolato con il calcolatore online.[13]

### 1.2.3. Green Star

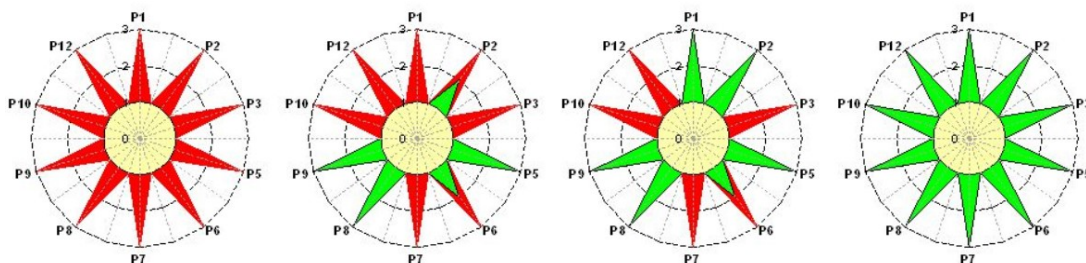
Nel 2010 tre ricercatori portoghesi (Riberiro, Costa e Machado) introdussero una nuova metrica, diversa da quelle di massa, con il nome di “Green Star” (GS).[14] Il nome proviene dalla forma stessa del grafico: cioè una stella con 12 punte, pari al numero dei principi della chimica verde, oppure meno, se alcuni dei principi non sono applicabili. Per valutare il rispetto dei principi, a ciascuno di essi viene assegnato un punteggio da 1 a 3.

GC principle	Criteria	S
P1 – prevention	Waste is innocuous (S = 1, Table 1)	3
	Waste involves a moderate risk to human health and environment (S = 2, Table 1, for at least one substance)	2
	Waste involves a high risk to human health and environment (S = 3, Table 1, for at least one substance)	1
P2 – atom economy	Reactions without excess of reagents (<10%) and without formation of by-products	3
	Reactions without excess of reagents (<10%) and with formation of by-products	2
	Reactions with excess of reagents (>10%) and without formation of by-products	2
P3 – less hazardous chemical synthesis	Reactions with excess of reagents (>10%) and with formation of by-products	1
	All substances involved are innocuous (S = 1, Table 1)	3
	Substances involved have a moderate risk to human health and environment (S = 2, Table 1, for at least one substance)	2
P5 – safer solvents and auxiliary substances	At least one substance involved has a high risk to human health and environment (S = 3, Table 1)	1
	Solvents and auxiliary substances are not used, but if used are innocuous (S = 1, Table 1)	3
	Solvents or/and auxiliary substances are used but have a moderate risk to human health and environment (S = 2, Table 1, for at least one substance)	2
P6 – increase energy efficiency	At least one solvent or auxiliary substance has a high risk to human health and environment (S = 3, Table 1)	1
	Room temperature and pressure	3
	Room pressure and temperature between 0 and 100°C when cooling or heating is needed	2
P7 – use renewable feedstocks	Pressure different from room pressure and/or temperature >100°C or less than 0°C	1
	All substances involved are renewable (S = 1, Table 3)	3
	At least one substance involved is renewable, water is not considered (S = 1, Table 3)	2
P8 – reduce derivatives	None of substances involved are renewable, water is not considered (S = 3, Table 3)	1
	Derivatizations are not used	3
	Only one derivatization or similar operation is used	2
P9 – catalysts	More than one derivatization or similar operations are used	1
	Catalysts are not used and if used are innocuous (S = 1, Table 1)	3
	Catalysts are used but have a moderate risk to human health and environment (S = 2, Table 1)	2
P10 – design for degradation	Catalysts are used and have a high risk to human health and environment (S = 3, Table 1)	1
	All substances are degradable and break down to innocuous products (S = 1, Table 3)	3
	All substances not degradable may be treated to render them degradable to innocuous products (S = 2, Table 3)	2
P12 – safer chemistry for accident prevention	At least one substance is not degradable nor may be treated to render it degradable to innocuous products (S = 3, Table 3)	1
	Substances used have a low risk to cause chemical accidents (S = 1, Table 2)	3
	Substances used have a moderate risk to cause chemical accidents (S = 2, Table 2, for at least one substance)	2
	Substances used have a high risk to cause chemical accidents (S = 3, Table 2, for at least one substance)	1

**Figura 13.** Criteri e punteggi dei 12 principi della chimica verde per la costruzione della Green Star. (S = Score)[14]

La lunghezza e il colore delle varie punte dipendono dal grado di adempienza al rispettivo principio: se il principio non è per nulla rispettato (S = 1) la punta sarà completamente rossa, se lo è (S = 3) la punta è verde, se lo è solo in parte (S = 2) si

avrà una punta verde per metà. In caso di mancanza di coerenza di alcune informazioni, o in mancanza delle informazioni stesse, sulle sostanze coinvolte nella reazione che vengono globalmente valutate in GS, si sceglie il valore più penalizzante.



**Figura 14.** Esempio di green star. Da sinistra a destra si passa dalla meno alla più “green”.

Dato che il confronto tra diverse GS risulterebbe complicato solo dal punto di vista visivo, è stato quindi introdotto il GSAI (Green Star Area Index). Questo indice è definito come il rapporto tra l’area della GS (in verde) e l’area della GS al livello massimo, cioè quanto tutti i principi sono rispettati. L’indice viene espresso in percentuale e può variare tra  $GSAI = 100$  (massimo verde) e  $GSAI = 0$ . Di conseguenza più grande è l’area in verde, più alto sarà GSAI, più la reazione sarà considerata “verde”. Oltre alla GS globale, che considera ogni fase di una sintesi, è possibile suddividere e quindi creare GS separate per lo stadio di reazione, isolamento e purificazione.[15] Questa suddivisione consente di notare quale passaggio di una procedura sintetica risulta più problematico, dal punto di vista “green”, e quindi su quale step c’è necessità di intervenire maggiormente. In questo lavoro di tesi, le GS e i rispettivi GSAI sono stati ottenuti tramite un foglio di calcolo.[15]

La GS risulta utile anche in ambito pedagogico: gli studenti sarebbero in grado di valutare i protocolli sintetici prima di entrare in laboratorio. Questa valutazione preliminare li renderebbe consapevoli dei problemi della “chimica sintetica storica” e allo stesso tempo si promuoverebbe lo sviluppo di una mente più creativa prima ancora di un effettivo approccio al lavoro sperimentale. Permettere agli studenti di riesaminare

i percorsi sintetici convenzionali e trovarne di alternativi, ragionando con l'aiuto della GS, li indirizzerebbe in modo proattivo verso il raggiungimento degli obiettivi della chimica verde.[15]

## 1.3. Click Chemistry

### 1.3.1. Filosofia generale e storia

La cosiddetta "Click chemistry" è stata articolata nel 2001 da Sharpless, Finn e Kolb.[16] Analizzando le molecole predilette dalla natura (proteine, DNA, carboidrati ecc), si nota una quasi esclusiva preferenza per la formazione di legami carbonio-eteroatomo, rispetto a quelli carbonio-carbonio. Seguendo il modello della natura, l'obiettivo dello studio di Sharpless e colleghi è di poter creare facilmente molecole più complesse, partendo da piccole unità ("blocchi") attraverso reazioni abbastanza potenti, selettive e modulari da risultare applicabili sia su piccola che su larga scala. Nello studio sono stati enunciati criteri ben definiti per considerare se un processo soddisfi questo approccio di chimica "Click". Tra i requisiti fondamentali per una reazione che possa essere qualificata come "click" ci sono: la modularità, l'ampia portata, rese elevate, generare sottoprodotti inoffensivi ed essere stereospecifica, ma non necessariamente enantioselettiva.[16] Altre caratteristiche del processo richieste comprendono materiali di partenza prontamente disponibili, l'uso di un solvente benigno e facilmente rimovibile, o ancor meglio l'uso di nessun solvente, e condizioni di reazione semplici (idealmente, il processo dovrebbe essere insensibile all'ossigeno e all'acqua). Per le fasi post-reazione, è richiesto il più semplice isolamento possibile e, se necessaria una purificazione, deve essere attuata con metodi non cromatografici. Infine, il prodotto ottenuto deve essere stabile in condizioni fisiologiche.[16] Un'importante peculiarità delle reazioni "click" è che tendono velocemente al

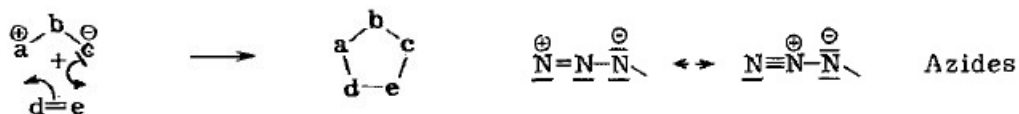
completamento e ad essere selettive per un unico prodotto, sono state infatti definite come “una molla verso una singola traiettoria”; questo è dovuto al fatto che possiedono un’elevata forza motrice termodinamica.[16]

Tra le reazioni che soddisfano tutti i precedenti criteri sono presenti: le cicloaddizioni di specie insature, sostituzioni nucleofile (in particolare reazioni di apertura di un anello), chimica carbonilica di tipo “non aldolico” e le addizioni ai legami multipli carbonio-carbonio.[16]

### 1.3.2. Cicloaddizione di Huisgen

La cicloaddizione di Huisgen è il nome dato alla cicloaddizione azide-alchino. Anche se la reazione era stata già scoperta in precedenza, nel 1963 il professor Rolf Huisgen la inserì all’interno di una classe di reazioni che presero il nome di “cicloaddizioni 1,3 dipolari”. Tale classe è costituita da reazioni che combinano un 1,3 dipolo con un sistema che presenta un legame multiplo, chiamato “dipolarofilo”, tramite una addizione ciclica.[17] Le cicloaddizioni sono distinte in base alla dimensione dell’anello che si forma o ai nuovi legami  $\sigma$ : la reazione di Huisgen è una cicloaddizione del tipo  $3+2 \rightarrow 5$ , cioè porta ad un anello a 5 membri, creando due nuovi legami  $\sigma$  a discapito di due legami  $\pi$ . La formazione dell’anello, tuttavia, non può avvenire da reagenti con otetto completo e senza cariche formali, per questo motivo il 1,3 dipolo (**a-b-c**) deve avere caratteristiche precise. Esso è definito in modo tale che l’atomo **a** possieda un sestetto elettronico, cioè un guscio di valenza incompleto combinato con una carica formale positiva, e che l’atomo **c**, il centro caricato negativamente, abbia una coppia di elettroni non condivisa.[17] Il dipolarofilo

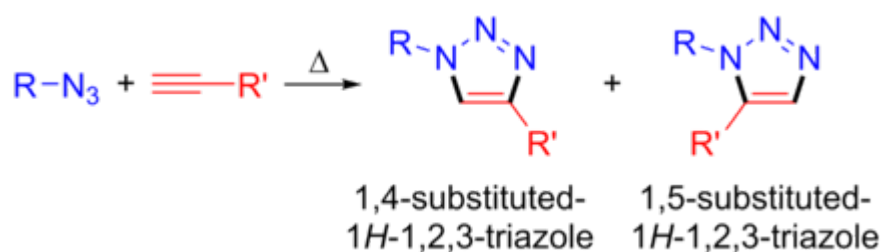
invece può essere un qualunque legame doppio o triplo (**d-e**). Le due componenti si fondono in un anello a 5 membri, estinguendo le cariche formali, attraverso uno



**Figura 15.** A sinistra: meccanismo della cicloadizione 1,3 dipolare tra 1,3 dipolo (**a-b-c**) e il dipolarofilo (**d-e**). A destra: le formule di risonanza dell'azide tra il sestetto con doppio legame e la stabilizzazione interna dell'ottetto.

spostamento ciclico dell'elettrone come mostrato in **figura 15**. In **figura 15**, la formula a sestetto è utile per capire il corso meccanicistico della reazione, sebbene dia un piccolo contributo allo stato fondamentale; ovviamente nessun cambiamento nella distribuzione degli elettroni per formare la formula del sestetto deve precedere l'addizione 1,3. Il termine “addizione 1,3 dipolare” deriva dal fatto che i composti, rappresentati nella struttura di risonanza ad ottetto switterionica, sono ambivalenti nelle posizioni 1 e 3, mostrando così attività elettrofila e nucleofila.[17]

L'anello formato dalla reazione azide-alchino è un 1,2,3-triazolo. Questa reazione è tra le più studiate e utilizzate ai fini sintetici: per esempio è uno dei metodi più affidabili in sintesi organica per aggiungere gruppi funzionali contenenti azoto. Tuttavia, essa presenta due problemi principali: le azidi organiche risultano pericolose dal punto di vista fisico, soprattutto se a basso peso molecolare, e la cosiddetta



**Figura 16.** Cicloadizione azide-alchino "termica".

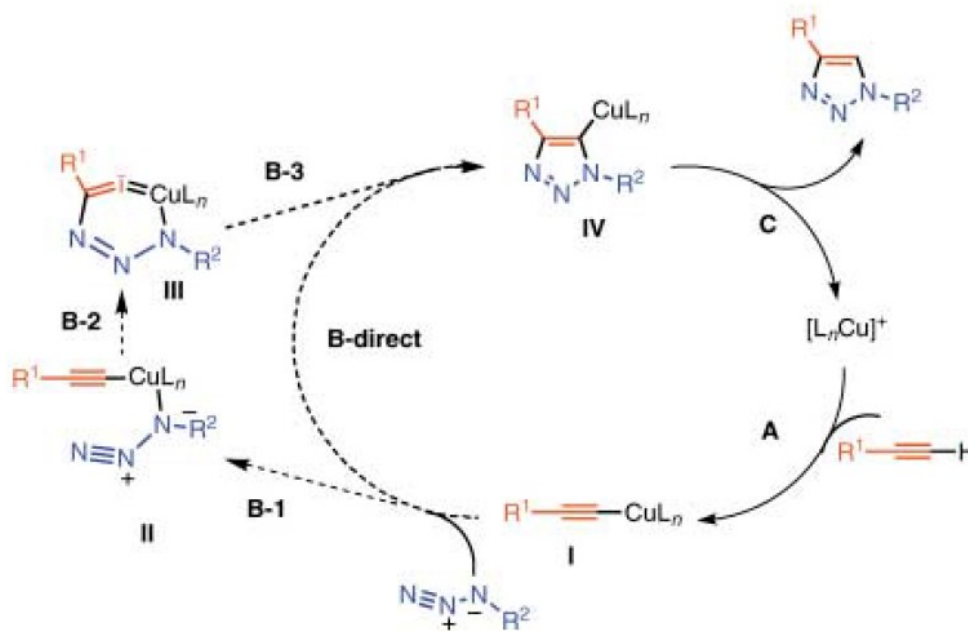
“reazione termica” comporta la formazione di due regioisomeri (1,2,3-triazolo 1,4 e 1,5 bisostituito). Inoltre, richiede la somministrazione di calore e un tempo di reazione prolungato per essere portata completamente a conclusione. Per mitigare tali

inconvenienti, sono state proposte soluzioni come la formazione in situ dell'azide organica partendo da composti alogenati (per evitare di isolarla), e l'uso di un catalizzatore (per velocizzare la reazione e renderla regioselettiva).

### 1.3.3. CuAAC

Nel 2002 due gruppi di ricerca scoprirono in modo indipendente l'attività catalitica del rame(I) nella reazione di Huisgen azide-alchino, a cui venne dato il nome di CuAAC (Cicloaddizione Azide-Alchino catalizzata da Cu(I)). Il vantaggio fornito da questo catalizzatore è sicuramente velocizzare la reazione, ma soprattutto renderla regioselettiva in quanto contribuisce all'unione di azidi e alchini in modo tale da produrre solamente il triazolo 1,4 disostituito. Il gruppo di Meldal studiò la sintesi del 1,2,3-triazolo catalizzata da Cu(I) su base solida, mentre quello di Sharpless lavorò sulle condizioni migliori per una sintesi in soluzione.[18] Sharpless e Fokin proposero due vie per ottenere il rame(I): utilizzare direttamente un sale di Cu(I) oppure partire da un sale di Cu(II) e ridurlo in situ. Il primo metodo possiede delle problematiche legate al costo e al mantenimento dei sali di Cu(I), infatti risultano sensibili alla presenza di ossigeno e hanno una forte tendenza a ossidarsi; inoltre, risulta difficoltoso riuscire a portarli in soluzione per la loro scarsa solubilità sia in acqua che in solventi organici. Il metodo preferibile risulta quindi essere il secondo: i sali di Cu(II) sono meno costosi, sicuramente più solubili e spesso più puri di quelli di Cu(I). La sintesi indagata prevede l'uso di  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e acido ascorbico o ascorbato di sodio come agente riducente. È stato notato che la catalisi sembra procedere bene a valori di pH che vanno da circa 4 a 12; inoltre, a temperatura ambiente la reazione va a completamento in 6-36 ore in diversi solventi: tra cui una soluzione acquosa di alcol terz-butilico o etanolo e, addirittura, semplicemente in acqua senza nessun co-solvente organico.[19]

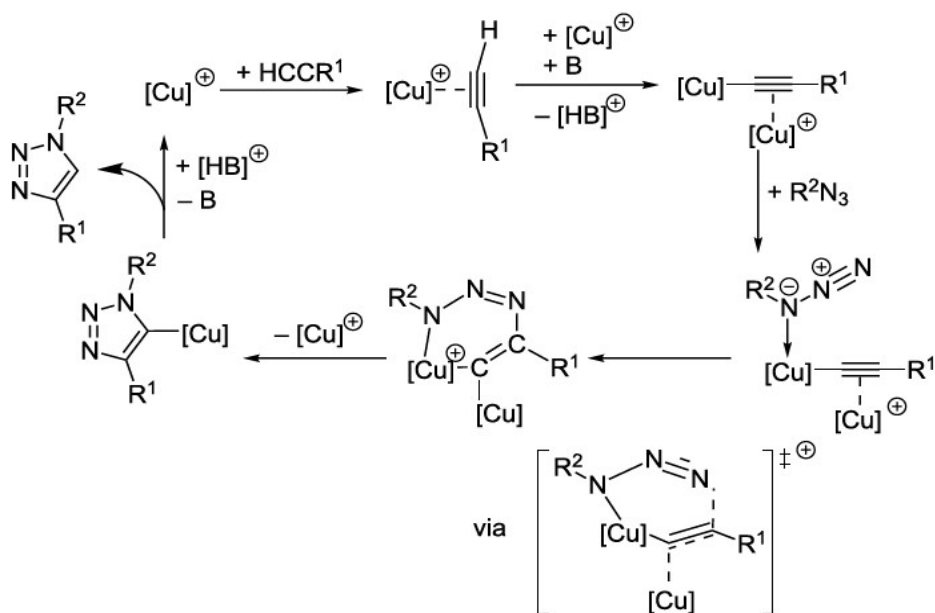
Sharpless propose anche un meccanismo d'azione del Cu(I), che prevede come inizio la formazione dell'acetiluro di rame(I), come si può notare in **figura 17**. Tramite



**Figura 17.** Meccanismo addizione azide-alchino catalizzata dal Cu(I) proposto da Sharpless.[19]

calcoli teorici, riuscì a fornire prove convincenti a sfavore di una cicloaddizione [2+3] concertata, e a favore di una sequenza di combinazione graduale (**B-1** → **B-2** → **B-3**), da cui proviene il termine “legatura”, che procede passando per l’intermedio III, contenente un anello a sei membri.[19]

Il gruppo di Fokin e Finn, tramite studi di quenching di fluorescenza, ha trovato che la legge cinetica della reazione è di secondo ordine rispetto alla concentrazione del complesso di Cu(I). Gli esperimenti cinetici possono fornire soltanto delle comprensioni meccanicistiche limitate; tuttavia, hanno suggerito il coinvolgimento di ben due centri di rame nel ciclo catalitico e sembra indiscutibile che le specie di acetiluro di rame(I) tendono a formare aggregati.[18] La catalisi di CuAAC sembra trarre grandi vantaggi dal coinvolgimento di un intermedio di rame dinucleare; è quindi stato proposto un altro meccanismo, visibile in **figura 18**. Rimane tuttavia un dubbio legato alla possibilità che anche un complesso di rame mononucleare possa comunque



**Figura 18.** Meccanismo CuAAC proposto da Fokin sulla base di studi DFT.[18]

catalizzare la reazione di CuAAC, come verificato per alcuni complessi mononucleari aggiunti direttamente in soluzione. Rese inferiori potrebbero indicare una via meccanicistica molto lenta con specie mononucleari, oppure una catalisi con tracce di rame(I) dinucleare reattivo, analogo alla specie suggerita da Fokin.[18]

Nel 2006 è stato ideato un altro catalizzatore per CuAAC partendo da Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (un sale di Cu(II)) e carbone attivo in polvere, chiamato Cu/C (rame su carbone).[20]

Il carbone attivo è un materiale che è stato trattato per migliorarne le capacità adsorbenti; ha diverse applicazioni, una delle quali è come supporto per catalizzatori.

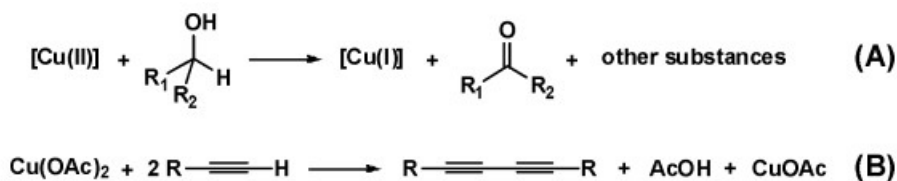
Inizialmente è stato supposto che la forma in cui il rame si trova legato alla matrice di carbone attivo fosse duplice: sia come CuO che Cu<sub>2</sub>O; vista la presenza di Cu(I) non

è stata ritenuta necessaria l'ulteriore aggiunta di un agente riducente.[20] Studi più recenti, invece, hanno confutato questa ipotesi a favore della formazione, nel corso

della realizzazione del catalizzatore Cu/C, di un minerale: la Gerhardite (Cu<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>), che non risulta essere neppure legata al supporto.[21] Essa non

contiene Cu(I), ma solo Cu(II), e nonostante ciò Cu/C risulta essere in grado di

catalizzare la cicloaddizione azide-alchino senza la necessità dell'aggiunta di un agente riducente. È stato ipotizzato che il minerale sia un precursore dell'acetiluro di rame(I), cioè il complesso del rame coinvolto nel ciclo catalitico.[21] Mediante osservazioni spettroscopiche è stato ipotizzato che Cu(II) subisca una riduzione alle specie catalitiche di Cu(I) (come mostrato in **figura 19**) attraverso l'ossidazione



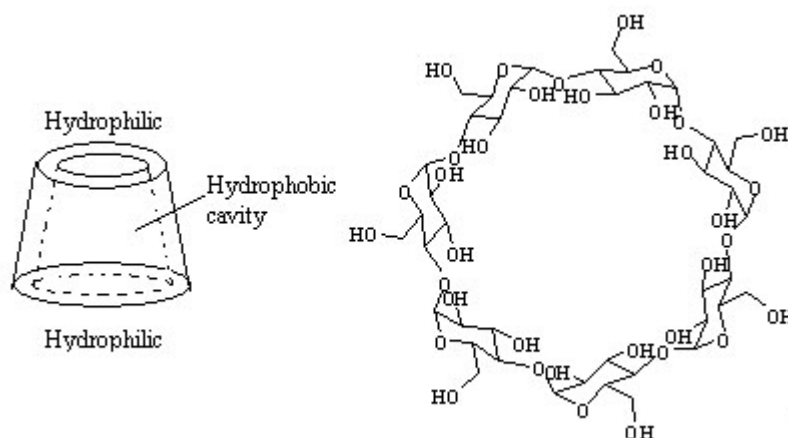
**Figura 19.** I due processi mediante i quali la specie catalitica di Cu(I) potrebbe essere generata.[22]

dell'alcool (A) o homocoupling dell'alchino (B), o entrambi.[22] L'homocoupling dell'alchino però rappresenta un problema: sottrae un reagente fondamentale alla reazione principale, che si verifica solo con alchini terminali.

## 1.4. Sostanze ausiliarie

### 1.4.1. $\beta$ -ciclodestrine

Le ciclodestrine sono una famiglia di oligosaccaridi ciclici, di cui i principali, prodotti industrialmente, sono le  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodestrine. Si tratta di sostanze cristalline,



**Figura 20.** Struttura della  $\beta$ -ciclodestrina.

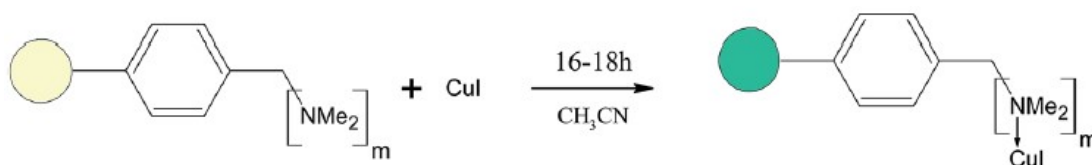
omogenee, non igroscopiche; sono macro-anelli toroidali formati da unità di

glucopiranosio, unite tramite legami  $\alpha$ -1,4-glicosidici (**figura 20**). Le  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  - ciclodestrine sono costituite rispettivamente da sei, sette e otto unità di glucopiranosio. Come conseguenza della conformazione di queste unità tutti i gruppi idrossilici secondari sono situati su uno dei due bordi dell'anello, mentre tutti i gruppi primari sono posti sull'altro bordo. Sul lato in cui si trovano i gruppi OH secondari, il diametro della cavità è maggiore rispetto al lato con gli OH primari: la rotazione libera di questi riduce il diametro effettivo della cavità.[23] L'anello è un cilindro conico con una cavità centrale, che è costeggiata da atomi di idrogeno e dagli ossigeni dei ponti glicosidici. Le coppie di elettroni di non-legame dei ponti glicosidici sono dirette verso il centro della cavità, producendo un'alta densità di elettroni che conferisce alcune caratteristiche da base di Lewis alla cavità stessa. I gruppi C-2-OH di un'unità glucopiranosidica formano un legame idrogeno con i gruppi C-3-OH dell'unità glucopiranosidica adiacente, conferendo rigidità conformazionale al macrociclo. La  $\beta$ -CD riesce a formare 6 legami a idrogeno, di più rispetto alle altre; ciò le conferisce una struttura piuttosto rigida ed è per questo motivo che risulta essere la meno solubile in acqua.[23] L'effettivo vantaggio dell'uso della  $\beta$ -CD è il suo rispetto dell'ambiente, la possibilità di riutilizzo e il costo ridotto. In particolare, rispetto a  $\alpha$ - e  $\gamma$ -CD, la produzione della  $\beta$ -CD è più economica. La sintesi parte da un processo enzimatico comune a tutte e tre, ma la fase maggiormente influente nel costo è quella di purificazione o separazione dalle altre: è stato trovato un metodo efficace per la separazione della  $\beta$ -CD che ne ha abbattuto le spese di produzione.[23] Tra gli utilizzi possibili, in questo lavoro di tesi, la  $\beta$ -CD è stata impiegata come trasferitore di fase.

#### 1.4.2. Resine di Amberlite

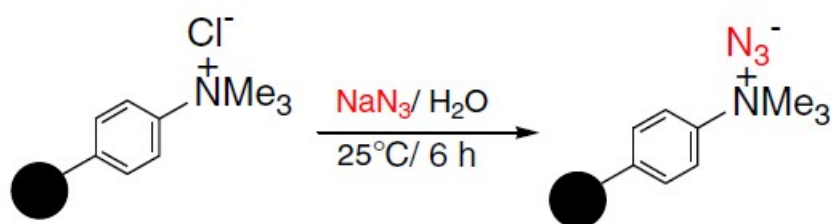
Amberlyst A21 e Amberlite IRA-400 sono delle resine macroporose formate da polimeri di stirene e divinibenzene con gruppi funzionali rispettivamente

dimetilamminici e trimetilamminici. Amberlyst A21 è una resina macroreticolare a scambio ionico neutra e debolmente basica, inoltre, costituisce una base solida che è possibile usare per la preparazione di catalizzatori supportati.[24] Può essere utilizzata



**Figura 21.** Schema di reazione per la formazione di CuI su Amberlyst A21, con indicati i colori delle rispettive resine: da beige iniziale a verde finale. Il gruppo amminico così indicato in figura può agire sia come chelante che come base.

nella cicloadizione azide alchino come supporto per un sale di rame(I), di solito ioduro di rame (CuI); in questo lavoro di tesi è stato scelto CuTC come fonte di Cu(I) per una migliore stabilità all'aria e la leggermente migliore solubilità. Amberlite IRA-400 è una resina a scambio ionico in forma clorurata ed è stata utilizzata in questo lavoro di tesi come una base solida per supportare l'azide. L'uso della base solida



**Figura 22.** Schema di reazione per la preparazione di azide supportata su amberlite IRA-400.[25]

favorisce l'ideazione di un protocollo altamente verde: si elimina la purificazione cromatografica, che coinvolge solventi organici pericolosi, si rende più facile recupero dalla miscela di reazione e la riutilizzabilità del catalizzatore; inoltre, è possibile sfruttarla anche nei processi a flusso continuo.



## 2. Scopo della tesi

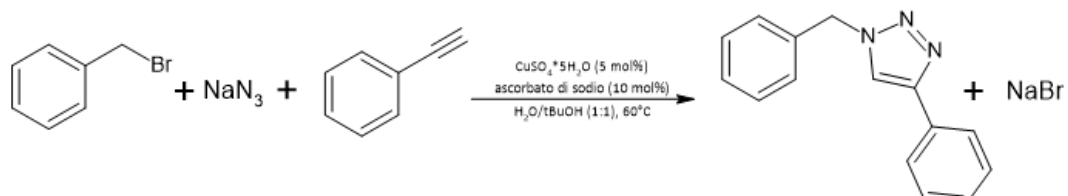
Lo scopo del presente lavoro di tesi è la messa a punto di un'esperienza di sintesi organica per un laboratorio didattico, che introduca gli studenti ai principi della chimica verde. Per conformarsi a questi principi, la reazione scelta per la sintesi appartiene alla categoria delle cosiddette reazioni "click", rinomate per la loro velocità nel completamento, la selettività verso un unico prodotto o eventualmente, se si formano, sottoprodotti inoffensivi e alte rese in condizioni blande di reazione. Tenendo conto di queste caratteristiche, esplicitate in maggior dettaglio nel paragrafo 1.3, la reazione scelta è stata la cicloaddizione di Huisgen azide-alchino. L'obiettivo principale è stato quello di migliorare la procedura di reazione dal punto di vista dei dettami della chimica verde: selezionando un solvente più green, un catalizzatore meno tossico e che sia in grado di svolgere il suo ruolo nella minor quantità possibile. Inoltre, è stata valutata la possibilità di supportare su fase solida reagenti o il catalizzatore, con il proposito di poterli separare più agevolmente e riutilizzare. Analizzando le diverse procedure di reazione è poi possibile individuare la migliore, mediando tra metriche di efficienza di massa (resa, AE, RME, E-factor, PMI, SF e MRP), metriche green (green star ed ecoscale) e l'applicabilità in laboratori didattici, cioè considerando le tempistiche e la strumentazione disponibile. Inserire una procedura di questo genere in un laboratorio didattico di chimica organica, non solo offre l'opportunità di introdurre gli studenti ai dodici principi della chimica verde, ma permette di applicare alcune delle metriche più semplici per valutare le diverse procedure sintetiche. Il secondo scopo è di portare gli studenti a non vedere più i dodici principi della chimica verde come astratti, fornendo loro degli strumenti utili e pratici da utilizzare ogni qualvolta sia necessario valutare reazioni o condizioni di reazione differenti. È inoltre importante far sì che gli studenti integrino nel proprio pensiero un metodo di

ragionamento “green”; al punto da non considerare più la chimica verde come una conoscenza specialistica aggiuntiva alla chimica di base, ma considerando essa stessa parte delle basi della chimica, rendendo l’aggettivo “verde” ridondante.

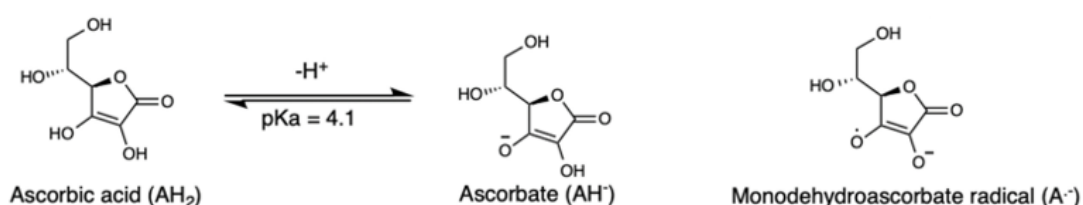
### 3. Risultati e discussione

#### 3.1. Evoluzione “Green”

##### 3.1.1. Reazione omogenea



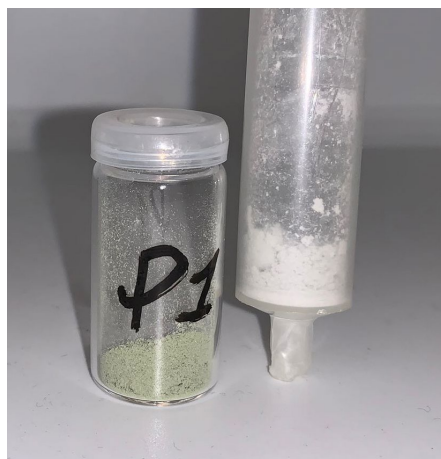
Il presente lavoro di tesi è iniziato cercando di riprodurre un'esperienza di laboratorio didattico, proposta in un articolo del Journal of Chemical Education, che consiste nella reazione “click” tra azide e alchino.[26] Si tratta di una reazione omogenea, in cui, per la dissoluzione sia dei reagenti che del catalizzatore, si utilizza una miscela di  $\text{H}_2\text{O}/\text{tBuOH}$  (1:1) in volume. Qui il catalizzatore scelto viene formato in situ da un sale di rame(II) ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) e ascorbato di sodio come agente riducente, secondo la seguente reazione:  $\text{AH}_2/\text{AH}^- + \text{Cu(II)} \rightarrow \text{A}^\cdot + \text{Cu(I)} + 2/1 \text{H}^+$ . [27]



**Figura 23.** Forme esplicitate dell'ascorbato di sodio coinvolte nella reazione di riduzione del  $\text{Cu(II)}$  a  $\text{Cu(I)}$ [27]

Un punto di forza della procedura è rappresentato dalla possibilità di generare la benzilazide in situ, partendo da benzilbromuro, evitando così di dover operare con un'azide organica a basso peso molecolare potenzialmente pericolosa in forma isolata. Il secondo punto di forza della procedura è rappresentato dalla fase di work up: aggiungere dell'acqua ghiacciata porta a far precipitare il prodotto e, dato che l'1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo è l'unica specie che precipita in queste condizioni, viene

facilmente isolato dalla miscela di reazione mediante una filtrazione. La soluzione di  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$  al 10%, invece, serve a rimuovere il rame in soluzione per formazione di ammino-complessi; ciò nonostante, la prima volta che è stata eseguita questa



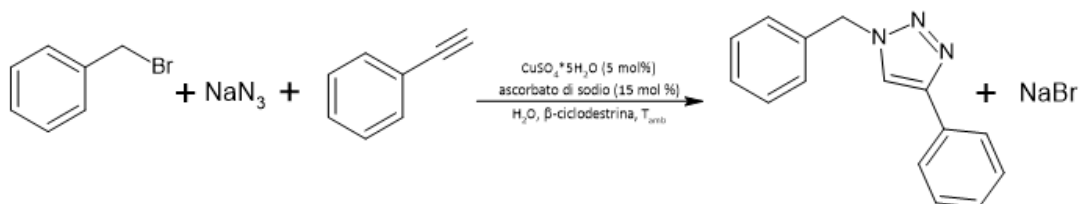
**Figura 24.** 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo prodotto mediante reazione omogenea: a sinistra (verde) in assenza dei lavaggi con  $\text{EDTA}_{(\text{aq})}$  al 3%; a destra (bianco) eseguendo i lavaggi con  $\text{EDTA}_{(\text{aq})}$  al 3%.

procedura, il prodotto ottenuto è stata una polvere verde. Il colore è senz'altro dovuto alla presenza di Cu nel prodotto, verosimilmente coordinato agli atomi di azoto presenti nell'anello triazolico. Inoltre la presenza del Cu(II) rende impossibile la caratterizzazione del prodotto tramite  $^1\text{H-NMR}$ , per la presenza di un centro paramagnetico. È stato quindi deciso di aggiungere alla procedura dei lavaggi con una soluzione acquosa di EDTA al 3% e vista la sua abilità come complessante di ioni metallici, ha permesso di ottenere infine un prodotto purificato: il solido è passato da verde a bianco. È stato perciò possibile confermare l'identità e la purezza del prodotto desiderato tramite  $^1\text{H-NMR}$ : lo spettro è riportato in appendice (7.1. Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di P1 in  $\text{CDCl}_3$ ). La procedura appena descritta risulta una valida sintesi in base all'efficienza di massa: con una resa del 66%, E-factor pari a 28 ed ecoscale pari 35, mentre il GSAI è 15.00 (piuttosto basso). La reazione è stata presa come punto di partenza e le metriche sono state confrontate con quelle dei seguenti tentativi.

### 3.1.2. Sintesi in assenza del catalizzatore

Dal momento che il Cu in soluzione rappresenta una sostanza potenzialmente tossica per l'ambiente acquatico, è stata testata la reazione in assenza del catalizzatore. Nelle stesse condizioni della reazione omogenea, ma senza  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e ascorbato di sodio, dopo 3 ore nella TLC sono visibili 2 macchie vicine, che si ipotizza possano appartenere agli isomeri 1,4 e 1,5 del triazolo. Nella fase di work-up, dopo aver aggiunto acqua ghiacciata è visibile del precipitato bianco del prodotto, ma dopo pochi minuti scompare. Probabilmente il poco prodotto formato si è ridissolto nella grande quantità di reagenti rimasti. Questo ovviamente rende impossibile separare i prodotti per filtrazione e la resa risulta pressoché nulla. L'utilizzo del catalizzatore è come, ci si aspettava, necessario; tuttavia, questo esperimento può fornire informazioni importanti sul contributo trascurabile della reazione non catalizzata.

### 3.1.3. Sintesi in presenza di $\beta$ -Ciclodestrina



L'acqua è uno dei solventi più auspicabili per realizzare delle reazioni "green"; tuttavia, sebbene sia visto come il solvente green per eccellenza, presenta delle problematiche legate ai possibili scarti prodotti dalle reazioni, che rimangono in soluzione e che richiedono interventi non trascurabili di purificazione prima che essa possa essere reimpressa nell'ambiente, come precedentemente detto nel paragrafo 1.1 (5. Solventi e additivi più sicuri). Nella reazione azide-alchino omogenea viene utilizzato un co-solvente oltre all'acqua, cioè il tBuOH; se non venisse impiegato i reagenti organici (benzilazide e fenilacetilene) risulterebbero insolubili e la reazione

dovrebbe procedere in fase eterogenea risultando considerevolmente rallentata. Perciò è stato deciso di introdurre una specie che svolga la funzione di trasferitore di fase: la  $\beta$ -ciclodestrina[28]. Benché vada comunque utilizzata una sostanza in più, la sostituzione del tBuOH con  $\beta$ -CD sembra essere positiva dal punto di vista green, anche in considerazione del fatto che la ciclodestrina viene usata in quantità sub-stechiometrica (2.5-5 mol% rispetto al reagente limitante). La  $\beta$ -CD è relativamente economica, biodegradabile e non tossica, utilizzabile a temperatura ambiente e recuperabile, una volta separata dal prodotto.

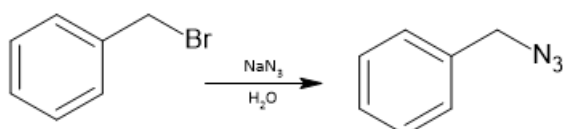
	T <sub>amb</sub> (°C) – tempo (h)	$\beta$ -CD (%mol)	Purificazione	Resa (%)	AE (%)	E- factor	ecoscale
2 [27]	20 – 25	2.5	Ricristallizzazione Etilacetato/esano(1:6)	11	69.6	1786	17
3	21 – 1+3	2.5	Triturazione: n-pentano	31	69.6	122	21
4	22 – 1+3	5	Triturazione: n-pentano	36	69.6	282	13

**Tabella 1.** Condizioni delle reazioni con  $\beta$ -CD. 1h+3h indica che il catalizzatore è stato aggiunto dopo un'ora e poi la reazione è stata portata avanti per altre tre ore. Mol% indica la quantità usata di  $\beta$ -CD in percentuale rispetto alle moli di reagente limitante (Benzil Bromuro).

La prima reazione eseguita in presenza di  $\beta$ -CD (Entry 2 in **tabella 1**) ha portato ad una resa piuttosto bassa e anche dopo la ricristallizzazione il prodotto appare aghiforme giallino e con impurità di colore verde, per questo motivo non è stata eseguita la caratterizzazione tramite <sup>1</sup>H-NMR. In primo luogo, è stato allungato il tempo di reazione, che ha comportato un miglioramento della resa di reazione; è stata anche ritardata l'aggiunta del catalizzatore, per dare all'azide del tempo per formarsi in situ. È stato ottenuto un prodotto puro, come verificato nello spettro <sup>1</sup>H-NMR di P3 riportato in appendice, grazie ad un processo di triturazione con n-pentano per rimuovere le specie non completamente reagite. Nella speranza di un ulteriore

miglioramento della resa favorendo il contatto tra i reagenti organici e il catalizzatore in soluzione acquosa, è stata raddoppiata la quantità di  $\beta$ -CD.

È stata inoltre valutata l'influenza della  $\beta$ -CD in quello che viene considerato lo step lento della reazione: la formazione in situ della benzilazide dal benzilbromuro.



TEST AZIDE	T <sub>amb</sub> (°C) – tempo (h)	$\beta$ -CD (%mol)	Resa (%)
Senza $\beta$ -CD	25 – 1	x	33
Con $\beta$ -CD	20 – 1	5	37

**Tabella 2.** Test formazione azide in presenza o assenza di  $\beta$ -CD. Mol% indica la quantità usata di  $\beta$ -CD in percentuale rispetto alle moli di reagente limitante (BBr).

Dal momento che le azidi di piccole molecole organiche risultano pericolose se isolate dal solvente, la quantificazione della benzilazide formata è stata effettuata mediante  $^1\text{H-NMR}$  quantitativo aggiungendo uno standard interno (1,2-dibromoetano). Dal momento che la resa risulta solo lievemente migliorata è stato deciso di eseguire la sintesi del triazolo solo in acqua, senza il trasferitore di fase: anche in questo caso è stato necessario triturare con n-pentano per avere un prodotto puro, ma la resa ottenuta è del 43%. La  $\beta$ -CD, quindi non risulta idonea come trasferitore di fase per questa reazione: non fornisce aiuto significativo alla formazione in situ della benzilazide, si ottiene una resa migliore utilizzando solamente acqua e l'estrazione con diclorometano è più impegnativa se in fase acquosa è presente anche  $\beta$ -CD (le due fasi non si separano bene). Per quanto riguarda le altre metriche di massa, oltre alla resa, i processi di estrazione e triturazione fanno aumentare l'E-factor, rispetto alla reazione omogenea, che raggiunge valori vicini a 300; analogamente l'ecoscale, il cui valore ideale è 100,

diminuisce di circa 10-20 punti. L'unico miglioramento, rispetto alla prima proposta sintetica, riguarda la green star: il GSAI sale infatti a 20.00 per l'impiego di sostanze riutilizzabili, come MgSO<sub>4</sub> e β-CD.

### 3.1.4. Reazione eterogenea

RESINE	T (°C) – tempo (h)	Solvente	Resa (%)	AE (%)	E- factor	ecoscale
Solo IRA 400-N <sub>3</sub>	23 – 6	EtOH	3	74.6	2034	4
Solo A21- CuTC	60 – 3	H <sub>2</sub> O/tBuOH (1:1)	55	69.6	103	31
IRA 400-N <sub>3</sub> e A21 CuTC	50 – 3	EtOH	18	74.6	188	20

**Tabella 3.** Reazioni eterogenee con resine a scambio ionico come supporto solido.

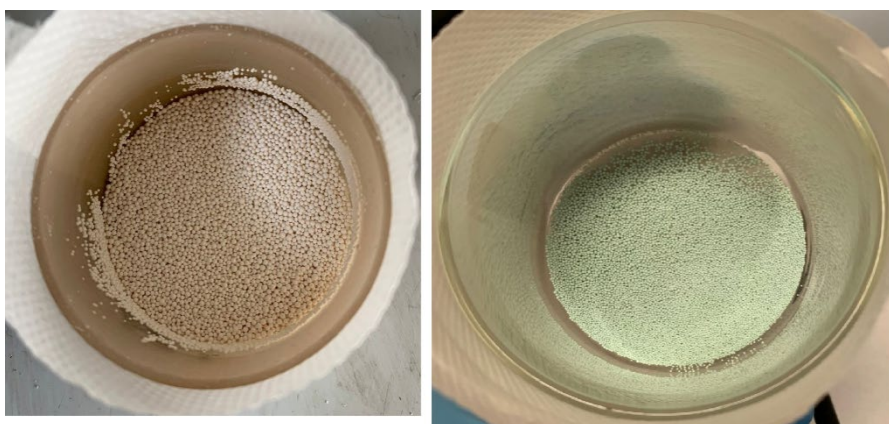
#### Solo Amberlite IRA 400-N<sub>3</sub>

Il set up di questa reazione ha messo in pratica il tentativo di svolgere la reazione direttamente all'interno della siringa in plastica con setto poroso, che è stata nel corso di questo lavoro spesso utilizzata per filtrare e separare il prodotto. La scala di reazione è stata ridotta di un quarto: sono state impiegate 0.5 mmol di reagente limitante (di solito sono state usate 2 mmol), per le ridotte dimensioni della siringa. Visto l'impiego di una resina come supporto solido per l'azide è stato scelto l'etanolo come solvente di reazione. È stata evitata l'acqua perché il prodotto sarebbe precipitato e sarebbe risultato difficile separarlo dalla resina, a meno di non eseguire un'estrazione o aggiungere un solvente in grado di solubilizzarlo. In etanolo, invece, il prodotto è solubile e come solvente organico è sicuramente tra quelli meno pericolosi e più "green". Il tempo di reazione è stato prolungato a 6 ore perché dai controlli tramite TLC non appariva alcuna macchia che poteva indicare la formazione del prodotto.

Anche dopo 6 ore la resa ottenuta si dimostra estremamente bassa, condizionando pesantemente il valore di E-factor, che nonostante le minori quantità di reagenti usate supera il 2000 (valore più alto tra tutte le procedure), e di ecoscale che, allo stesso modo, raggiunge il livello più basso in questo lavoro di tesi (4 su 100). L'unico miglioramento è il GSAI che sale a 25.00 per l'impiego di EtOH senza necessità di estrarre, come in precedenza con diclorometano.

### **Solo Amberlyst® A21-CuTC**

È stata testata la reazione supportando su resina il solo catalizzatore e per evitare di aggiungere anche un agente riducente è stato utilizzato un sale di rame(I). In letteratura sono riportate varie metodologie che sfruttano principalmente gli alogenuri del rame(I), in particolare CuI.[29] È stato eseguito un tentativo con questo sale, ma senza



**Figura 25.** Amberlyst A21 iniziale (sinistra) e dopo la reazione con CuTC (destra).

successo: la resina non ha cambiato colore (da beige a verde), segno dell'avvenuto attacco del rame. È stata imputata la causa del fallimento alla scarsa solubilità del CuI, perciò è stato effettuato un secondo tentativo con un sale organico di rame(I) più solubile: CuTC (Rame (I) Tiofene Carbossilato). Il cambio di colore della resina, come mostrato in **figura 25**, dimostra che questa volta l'attacco ha avuto successo e il caricamento è stato determinato per pesata. Per rendere diretto il confronto, tempi, temperatura e miscela solvente sono gli stessi della reazione omogenea. È stato

necessario modificare il work-up dopo l'aggiunta di acqua ghiacciata, dal momento che il prodotto precipita e dopo aver filtrato la soluzione rimane in siringa insieme ad A21-CuTC. Per separarli quindi è stato deciso di sciogliere il prodotto con lavaggi di EtOH. In questo caso, l'operazione di separazione permette anche in contemporanea di purificare se eseguo lavaggi con piccole aliquote: nei primi lavaggi con EtOH la soluzione appare giallina e quindi sono stati lasciati da parte, non inclusi nella resa finale. L'impiego di EtOH per ridissolvere il prodotto desiderato va a influenzare il valore dell'E-factor e dell'ecoscale, anche se in maniera meno importante rispetto alle altre procedure. Un vantaggio consistente di questa procedura è l'aumento dell'indice verde: GSAI raddoppia rispetto alla reazione omogenea; ma soprattutto la possibilità confermata di poter riutilizzare A21-CuTC senza perdite di resa. In letteratura CuI supportato su Amberlyst A21 sembra essere riutilizzabile fino a 6 cicli catalitici senza che si osservi una rilevante perdita di efficacia catalitica.[29] In questo lavoro di tesi CuTC è stato utilizzato due volte, nelle stesse condizioni di reazione, ed è stata ottenuta praticamente la stessa resa in entrambe le reazioni.

### **IRA 400-N<sub>3</sub> e A21-CuTC**

Seguendo la letteratura è stata eseguita la reazione sia con azide che con catalizzatore supportati su resina.[30] Dal momento che nessun reagente ha bisogno di acqua per solubilizzarsi, il solvente utilizzato è stato EtOH; inoltre, 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo è solubile in EtOH, di conseguenza posso separarlo da entrambe le resine per semplice filtrazione. Le condizioni di reazione proposte dall'articolo di riferimento[30] risultano estreme in quanto a riflusso le resine si disgregano. Inizialmente la reazione è stata lasciata a T<sub>amb</sub> ma vista la mancata formazione di prodotto dopo un'ora, verificata tramite TLC, è stato deciso di scaldare a 50°C per tre ore. La resa, già bassa, è ulteriormente diminuita dopo la ricristallizzazione con

EtOH/H<sub>2</sub>O (1:3)[30] e, come in precedenza, influisce molto sull'aumento dell'E-factor e diminuzione dell'ecoscale. GSAI è sicuramente migliorato rispetto alla reazione omogenea ma, confrontandolo con la reazione precedente in cui si usa solo A21-CuTC, non cambia: l'impiego di due elementi supportati, al posto di uno, non aumenta l'indice "green". Vista la resa piuttosto bassa, è stato deciso di controllare come procede la formazione dell'azide in EtOH, in quanto step lento della reazione, utilizzando IRA 400-N<sub>3</sub>. Dopo 3 ore, scaldando a 50°C, non è stata riscontrata la formazione dell'azide mediante TLC: risultato coerente con una resa minima.

### Cu/C

Cu/C	T (°C) – tempo (h)	Solvente	Resa (%)	AE (%)	E-factor	ecoscale
11	50 – 3	EtOH	14	74.6	311	16
12	60 – 3	H <sub>2</sub> O	50	69.6	333	26
13	19 – 21	H <sub>2</sub> O	33	69.6	494	18

**Tabella 4.** Reazioni con Cu/C come catalizzatore supportato su fase solida.

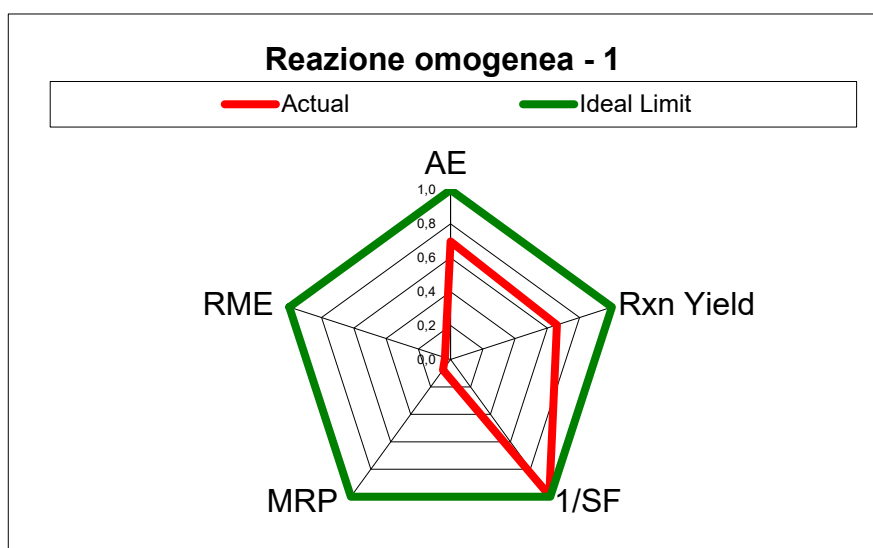
L'ultima serie di reazioni è stata eseguita utilizzando come catalizzatore Cu/C, prendendo ispirazione dalla letteratura[31], si è tentato di creare una versione corrispondente alla sintesi in flusso, ma in batch, quindi attuabile da studenti con gli strumenti presenti in un laboratorio didattico. Il primo tentativo è stato eseguito utilizzando Cu/C e IRA 400-N<sub>3</sub> (entry 11 in **tabella 4**) e per gli stessi motivi della reazione con doppia resina (A21-CuTC e IRA 400-N<sub>3</sub>) è stato usato EtOH come solvente, in cui il prodotto è solubile ed è facile separarlo dalle componenti solide. Dopo aver fatto evaporare il solvente è stato ottenuto un liquido e si tratta di benzilazide con tracce di prodotto e benzilbromuro, come mostrato nello spettro <sup>1</sup>H-NMR di P11 in appendice (7.17. Spettro <sup>1</sup>H-NMR di P11 in CDCl<sub>3</sub>). I valori di resa e di ecoscale sono alquanto bassi, mentre l'E-factor si porta sopra a 300. Nonostante il

GSAI sia 30.00, quindi è tra le procedure che potremmo considerare maggiormente green, l'efficienza di massa è troppo ridotta. Le entry 12 e 13 (**tabella 4**) si riferiscono a reazioni svolte in acqua utilizzando come fonte di azide  $\text{NaN}_3$  e Cu/C come catalizzatore. Come per le precedenti reazioni svolte in acqua 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo precipita e per separarlo, in questo caso, dal catalizzatore è necessario estrarre. È stato scelto etilacetato come solvente per estrarre, al posto del diclorometano, che per esempio, è stato usato con la stessa funzione, nelle sintesi con  $\beta$ -CD (paragrafi 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4). La differenza fondamentale tra entry 12 e 13 è che nella prima si scalda a  $60^\circ$  per 3 ore, mentre la seconda è lasciata reagire a  $T_{\text{amb}}$  per tutta la notte. Dal momento che GSAI è 30.00, cioè lo stesso per tutte e tre le entry in cui è stato usato Cu/C, la migliore tra questo gruppo di reazioni è determinata dalle metriche di efficienza di massa, i cui valori sono concordi per entry 12. Un punto che potrebbe sembrare a sfavore dell'entry 12 è la richiesta di energia per scaldare a  $60^\circ\text{C}$ : tuttavia è possibile calcolarla come grammi di  $\text{CO}_2$ , come precedentemente spiegato nel paragrafo 1.2.1., e si nota che l'energia pesa sull'E-factor totale solo per lo 0.13%.

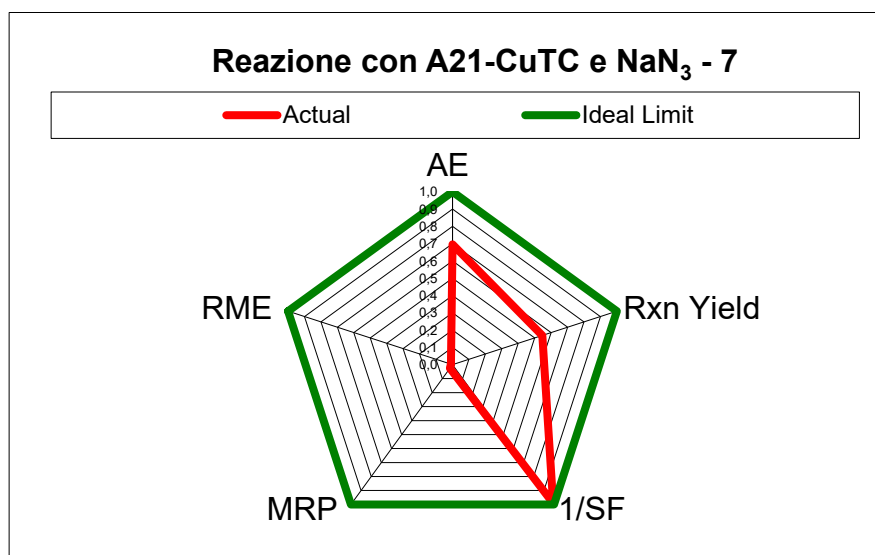
### 3.2. Confronto delle reazioni più promettenti

Tra le procedure descritte sono state selezionate le più promettenti. In primo luogo, sono state scelte le tre reazioni con la migliore efficienza di massa e per considerare in contemporanea tutte le metriche di massa è stato calcolato il VMR (o Vector Magnitude Ratio):

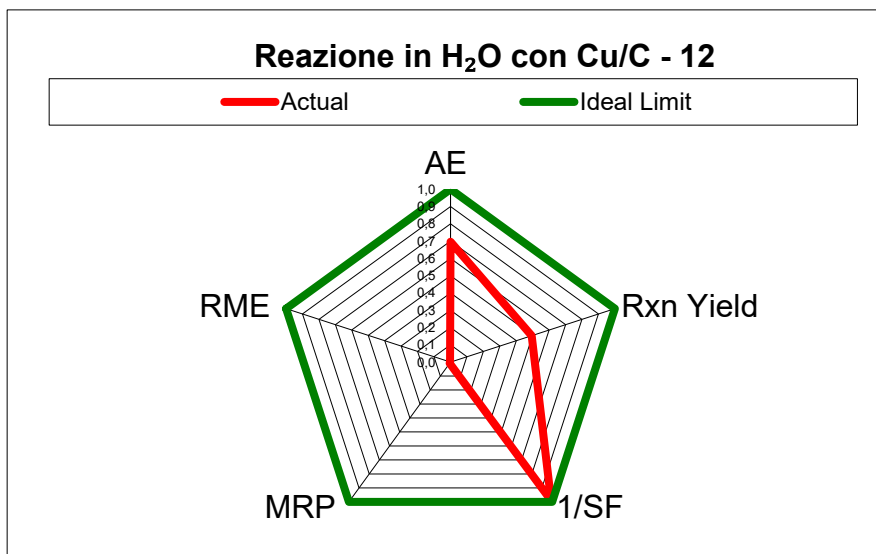
$$VMR = \sqrt{\frac{(AE)^2 + (RESA)^2 + (\frac{1}{SF})^2 + (MRP)^2 + (RME)^2}{5}}$$



**Grafico 1.** Poligono radiale della reazione omogenea;  $VMR -1 = 0.62$ .



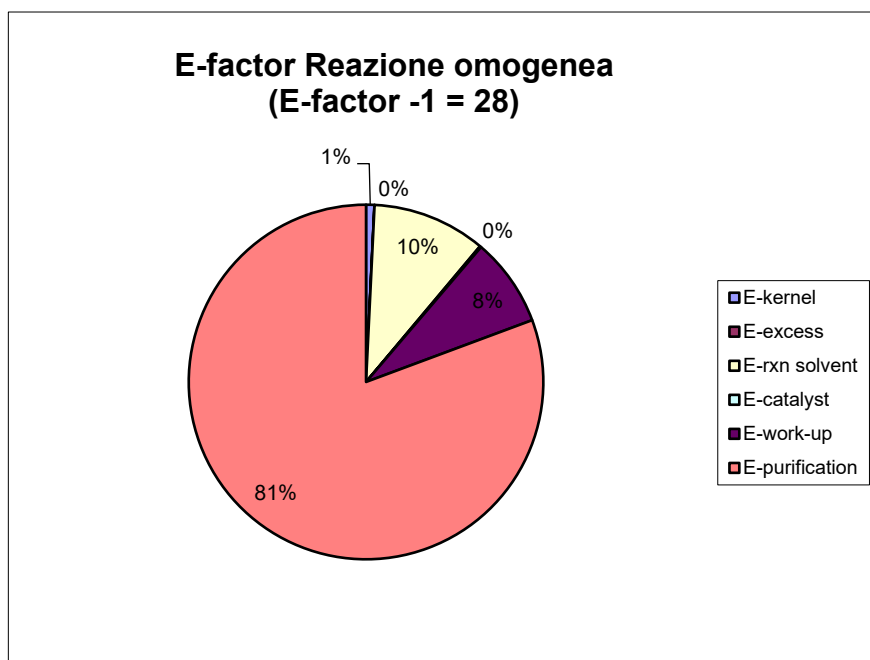
**Grafico 2.** Poligono radiale della reazione con A21-CuTC e NaN<sub>3</sub>;  $VMR -7 = 0.59$ .



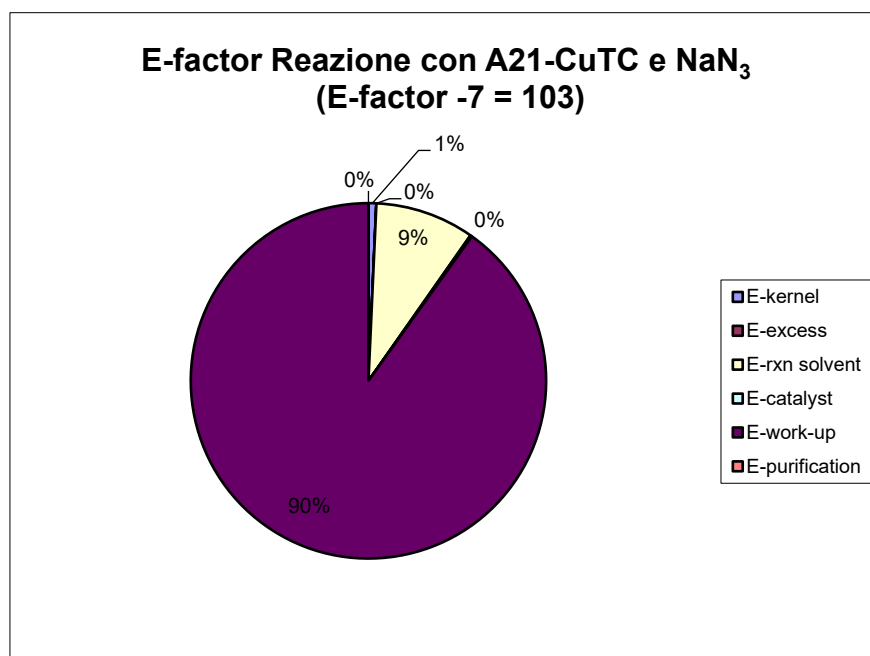
**Grafico 3.** Poligono radiale della reazione in H<sub>2</sub>O con Cu/C; VMR -12 = 0.58.

Queste tre reazioni presentano i VMR più alti e quindi le maggiori efficienze di massa tra le procedure proposte. I valori delle singole metriche sono riportati nella parte sperimentale (paragrafo 5), ma quello che si nota anche dai grafici è che RME e MRP sono molto bassi, con minime differenze tra una reazione e l'altra. SF rimane lo stesso per tutte e tre le reazioni considerate, così come anche AE: il suo valore, pari a 69.6%, è dovuto alla formazione del co-prodotto NaBr, per cui non tutta la massa dei reagenti viene incorporata nel prodotto desiderato (1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo). Ciò che determina effettivamente la differenza nei valori di VMR è la resa: VMR -1 > VMR -7 > VMR -12, che rispecchia l'andamento dei valori delle rese (66% > 55% > 50%).

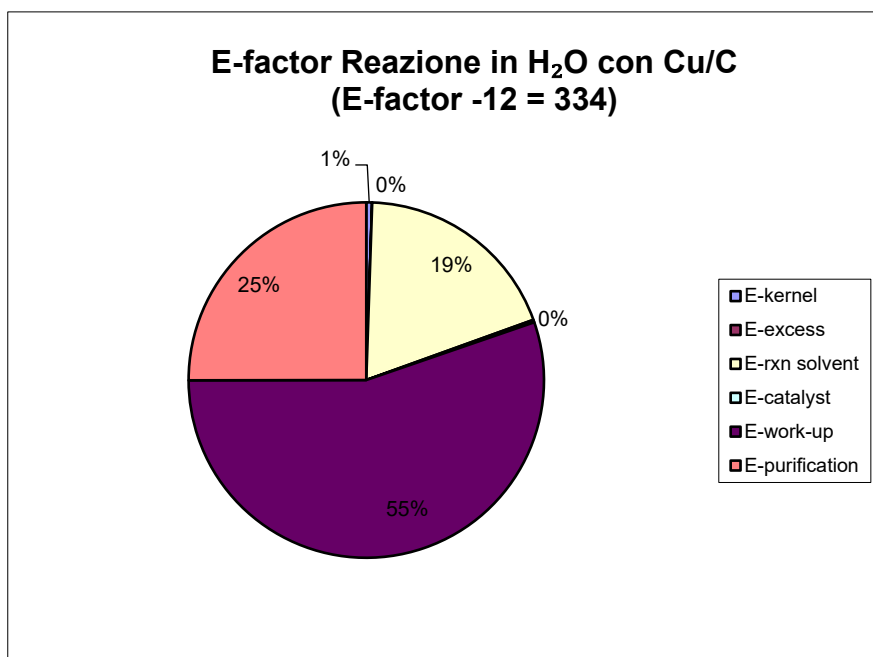
Nelle metriche di massa però c'è un altro valore che ben distingue le tre reazioni tra di loro e aiuta nella loro valutazione: l'E-factor.



**Grafico 2.** Diagramma a torta che mostra i contributi di reagenti (kernel e eccesso), solvente, catalizzatore e fasi di work-up e purificazione all'E-factor totale della reazione con A21-CuTC e  $\text{NaN}_3$ .



**Grafico 5.** Diagramma a torta che mostra i contributi di reagenti (kernel e eccesso), solvente, catalizzatore e fasi di work-up e purificazione all'E-factor totale della reazione con A21-CuTC e  $\text{NaN}_3$ .



**Grafico 6.** *Diagramma a torta che mostra i contributi di reagenti (kernel ed eccesso), solvente, catalizzatore e fasi di work-up e purificazione all'E-factor totale della reazione in H<sub>2</sub>O con Cu/C.*

Dal momento che l'E-factor è il rapporto tra i Kg di scarti e i Kg di prodotto desiderato deve essere il minore possibile. La reazione migliore risulta quindi essere quella omogenea, il cui E-factor è decisamente inferiore rispetto agli altri ed è soprattutto dovuto alla fase di purificazione (**grafico 4**), cioè all'impiego di NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub> al 10% e alla soluzione acquosa di EDTA al 3%. Nel **grafico 5** invece si nota come il contributo prevalente alla reazione con A21-CuTC sia dato dalla fase di work-up: aggiungere EtOH, in cui il prodotto è solubile, è necessario per separarlo dal catalizzatore supportato su resina solida. Sebbene l'E-factor -7 sia decisamente superiore all'E-factor -1, non raggiunge il livello dell'E-factor -12, il cui valore indica una notevole quantità di scarti. Come si nota nel **grafico 6**, il work-up fornisce poco più della metà del peso degli scarti a causa dell'estrazione con etilacetato.

Il successivo confronto che si può portare è quello delle metriche green: ecoscale e green star. L'ecoscale ha come valore ideale 100, da cui poi vengono sottratti punti a seconda di quantità, pericolosità, prezzo delle sostanze usate, tiene conto anche della resa e del tipo di set up della reazione (spiegato in maniera estesa nel paragrafo 1.2.2).

**Ecoscale calculator**

**Reagents**

Link

	identifier <sup>+</sup>	name	MF <sup>+</sup>	MW	density	purity <sup>+</sup>	ml	g	mmoles	equiv.	
1	<input type="text"/>	Benzyl bromide	C7H7Br	171.03658	1.43	100%	0.239161	0.342	1.9995722552	1	
2	<input type="text"/>	Phenylacetylene	C8H6	102.13564	0.93	100%	0.219355	0.204	1.9973439242	0.9988855961	
3	<input type="text"/>	Sodium azide	N3Na	65.00987	1.85	100%	0.073784	0.1365	2.0996811714	1.0500651656	
4	<input type="text"/>	tert-Butanol	C4H10O	74.1228	0.78	100%	3	2.34	31.569233758	15.787993494	
5	<input type="text"/>	Water	H2O	18.01528	1	100%	39.23	39.23	2177.5959074	1089.0308673	
6	<input type="text"/>	L-Ascorbic acid sodium salt	C6H7NaO6	198.10775		100%	0	0.0395	0.1993864450	0.0997145486	
7	<input type="text"/>	Copper(II) sulfate pentahydrate	CuO4S . 5H2O	249.68		100%	0	0.0249	0.0997276513	0.0498744924	
8	<input type="text"/>	Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt	C10H14N2Na2O	336.2093		100%	0	0.00027	0.0008030711	0.0004016214	
9	<input type="text"/>	Ammonia	H3N	17.03052	0.787	100%	0.5	0.3935	23.105577516	11.555260109	

**Products**

identifier<sup>+</sup>:  name:  MF<sup>+</sup>:  MW:  g:  mmoles:  g theor:  yield:

1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole C15H13N3 235.28 0.3107 1.3205542332 0.470459 66.0419

**Conditions**

Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price
	Benzyl bromide	6.43	1	198		
	Phenylacetylene	6.42	0.99	142		
	Sodium azide	6.75	1.05	300		
	tert-Butanol	101.6	15.78	83		
	Water	7008.67	1089.03			
	L-Ascorbic acid sodium salt	0.64	0.09			
	Copper(II) sulfate pentahydrate	0.32	0.04			
	Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt	0	0			
	Ammonia	74.36	11.55			

Yield:  -17

Price / availability:  -5

Safety:  -40

Technical setup

Possible items: Common set-up, Instruments for controlled addition of chemicals, Unconventional activation technique

Selected items: Common set-up

0

Temperature / time

Possible items: Room temperature, < 1h, Room temperature, < 24h, Heating, < 1h

Selected items: Heating, > 1h

-3

Workup and purification

Possible items: Cooling to room temperature, Adding solvent, Simple filtration

Selected items: Simple filtration

0

**EcoScale**  35

Figura 26. Calcolo dell'ecoscale con penalità della reazione omogenea; Ecoscale -1 = 35.

Reagents										
Link										
	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.
1		Benzyl bromide	C7H7Br	171.03658	1.43	100%	0.238	0.34034	1.989866729	1
2		Phenylacetylene	C8H6	102.13564	0.93	100%	0.22	0.2046	2.003218465	1.006709864
3		Sodium azide	N3Na	65.00987	1.85	100%	0.073892	0.1367	2.102757627	1.056732894
4		Water	H2O	18.01528	1	100%	33	33	1831.778357	920.5532864
5		tert-Butanol	C4H10O	74.1228	0.78	100%	3	2.34	31.56923375	15.86499904
6		Ethanol	C2H6O	46.06904	0.79	100%	30	23.7	514.4452760	258.5325280
7		Copper(I) thiophene-2-carboxylate	C5H3CuO2S	190.68362		100%	0	0.000001	0.000002727	0.000001370
8		Benzene, diethenyl-, polymer with ethenylbenzene	C18H19	235.34886		100%	0	0.092199	0.391756603	0.196875799

Products										
identifier*	name	MF*	MW	g	mmoles	g theor	yield			
	1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole	C15H13N3	235.28	0.2572	1.093165589	0.468176	54.9366			

Conditions										
Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price				
	Benzyl bromide	7.73	1	198						
	Phenylacetylene	7.78	1	142						
	Sodium azide	8.17	1.05	300						
	Water	7121.99	920.55							
	tert-Butanol	122.74	15.86	83						
	Ethanol	2000.17	258.53							
	Copper(I) thiophene-2-carboxylate	0	0							
	Benzene, diethenyl-, polymer with ethenylbenzene	1.52	0.19							
Yield	55						-23			
Price / availability							-13			
Safety							-30			
Technical setup	Possible items Pressure equipment, > 1 atm Any additional special glassware (Inert) gas atmosphere	Selected items Common set-up					0			
Temperature / time	Possible items Heating, > 1h Cooling to 0°C Cooling, < 0°C	Selected items Heating, > 1h					-3			
Workup and purification	Possible items Adding solvent Simple filtration Removal of solvent with bp < 150°C	Selected items Simple filtration Adding solvent Removal of solvent with bp < 150°C					0			
EcoScale							31			

*Figura 27. Calcolo dell'ecoscale con penalità della reazione con A21-CuTC e NaN<sub>3</sub>; Ecoscale -7 = 31.*

Reagents										
Link	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.
1		Benzyl bromide	C7H7Br	171.03658	1.43	100%	0.119	0.17017	0.994933364	1
2		Phenylacetylene	C8H6	102.13564	0.93	100%	0.11	0.1023	1.001609232	1.006709864
3		Sodium azide	N3Na	65.00987	1.85	100%	0.037081	0.0686	1.055224383	1.060590047
4		Water	H2O	18.01528	1	100%	8	8	444.0674804	446.3288661
5		Ethyl acetate	C4H8O2	88.10632	0.902	100%	34	30.668	348.0794567	349.8520294
6		Activated charcoal	C	12.011		100%	0	0.07594	6.322537673	6.354734794
7		Copper(II) nitrate trihydrate	Cu(NO3)2 · (H2O)	241.60164		100%	0	0.02416	0.099999321	0.100508561
8		Sodium sulfate	Na2O4S	142.03714	2.68	100%	1.26867	3.4	23.93740116	24.05930086

Products										
identifier*	name	MF*	MW	g	mmoles	g theor.	yield			
	1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole	C15H13N3	235.28	0.1165	0.495154709	0.234088	49.7676			

Conditions										
Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price				
	Benzyl bromide	8.54	1	198						
	Phenylacetylene	8.59	1	142						
	Sodium azide	9.05	1.06	300						
	Water	3811.73	446.32							
	Ethyl acetate	2987.8	349.85	75						
	Activated charcoal	54.27	6.35							
	Copper(II) nitrate trihydrate	0.85	0.1							
	Sodium sulfate	205.47	24.05	1700						

Yield	50	-25	
Price / availability		-13	
Safety		-30	
Technical setup	Possible items Common set-up Instruments for controlled addition of chemicals Unconventional activation technique	Selected items Common set-up	0
Temperature / time	Possible items Room temperature, < 1h Room temperature, < 24h Heating, < 1h	Selected items Heating, > 1h	-3
Workup and purification	Possible items Cooling to room temperature Adding solvent Simple filtration Distillation of solvent with bp < 40°C	Selected items Liquid - liquid extraction or washing Simple filtration Removal of solvent with bp < 150°C	-3
EcoScale		26	

Figura 28. Calcolo dell'ecoscale con penalità della reazione in H<sub>2</sub>O con Cu/C;  
Ecoscale -12 = 26.

L'andamento dei valori di ecoscale ricalca quello delle metriche di massa: la reazione migliore risulta essere la prima, anche se i valori sono comunque vicini.

L'ultima metrica rimasta è la green star: essa evidenzia in modo pratico quali e quanto i principi della chimica verde sono rispettati dalle procedure di reazione. È una metrica

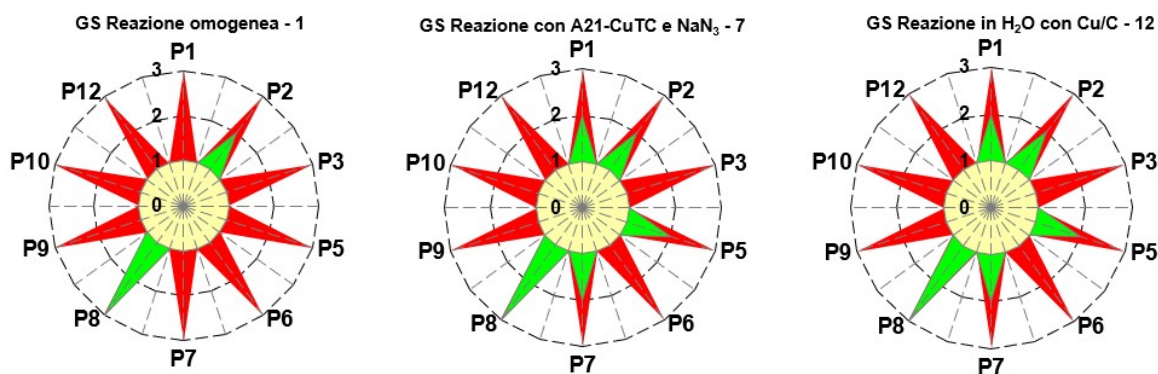


Grafico 7. Confronto tra GS (Green star). GSAI-1=15.00; GSAI-7=30.00; GSAI-12=30.00

semplice da usare e comprendere, e grazie ai caratteristici grafici a stella, il confronto visivo è immediato.

Diversamente dalle precedenti metriche, la green star della prima reazione (GS-1) risulta la peggiore (**grafico 7**): sono rispettati, infatti, il principio 8 e in parte il numero 2. Il principio 8 valuta i passaggi sintetici e, dal momento che la sintesi di questo lavoro di tesi è svolta in un unico step, è pienamente rispettato per tutte e tre le procedure. GS-1 ha in comune con le altre procedure anche il parziale rispetto del secondo principio: l'AE infatti è abbastanza elevata, ma non massima per la formazione di NaBr come co-prodotto. Si può notare come GS-7 e GS-12 nel **grafico 7** siano in realtà identiche: il loro GSAI è raddoppiato rispetto a GSAI-1, poiché rispettano parzialmente altri tre principi. Il più evidente è il settimo principio: l'impiego di catalizzatori supportati su fase solida permette di sfruttare specie riutilizzabili e anche facilmente separabili. Il quinto principio invece indica che vengono impiegati solventi o sostanze ausiliarie più sicure: la mezza punta in GS-7 è dovuta all'uso di EtOH, mentre quella in GS-12 di Etilacetato; si tratta di sostanze meno pericolose rispetto a  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$  e alla soluzione acquosa di EDTA. Bisogna notare che il metodo con cui le green star vengono calcolate considera solamente le sostanze impiegate e non le loro quantità: il principio 5 viene in parte rispettato in GS-7 e GS-12 nonostante siano stati utilizzati più mL di EtOH o Etilacetato rispetto a quelli di  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$  e di soluzione acquosa di EDTA. Analoga considerazione va fatta per il primo principio: la prevenzione degli scarti. Nel **grafico 7** è chiaramente indicato un parziale rispetto di questo principio per GS-7 e GS-12, poiché gli scarti provenienti dalle rispettive reazioni sono meno pericolosi per la salute umana e per l'ambiente. Tuttavia, dal calcolo dell'E-factor è evidente come gli scarti prodotti da queste due reazioni siano di gran lunga superiori alla reazione omogenea. Va notato un ultimo aspetto della green

star: la sua debolezza è rappresentata dalla mancanza di informazioni, la cui maggior parte è facilmente reperibile grazie alle schede di sicurezza delle sostanze, ma per esempio la degradabilità è un parametro più complesso per cui non è facile reperire informazioni. Per i suddetti motivi non è possibile valutare una reazione considerando solo metriche green o metriche di massa, ma vanno sempre esaminate in contemporanea. In base a tutte le considerazioni finora fatte si può escludere la reazione con Cu/C come migliore perché anche se GSAI-12 è tra i più alti l'efficienza di massa risulta di molto inferiore alle altre reazioni analizzate. Le due reazioni rimaste sono entrambe valide e appare difficile stabilire se una sia migliore dell'altra dal punto di vista "green". Sono ambedue facilmente applicabili con strumenti e tempistiche di un laboratorio didattico e consentirebbero agli studenti di mettere in pratica una sintesi ampiamente sfruttata. Utile sarebbe anche il loro confronto come svolto in questo lavoro di tesi mediando tra le metriche, che una volta introdotte, è possibile usare per ragionare e valutare ogni genere di sintesi. Queste due ultime candidate rappresentano una difficoltosa scelta tra avere più scarti, ma meno pericolosi, o viceversa. L'introduzione di una di queste procedure in un laboratorio didattico consentirebbe agli studenti di apprendere non solo un modo pratico e "green" di pensare e confrontare reazioni diverse, ma anche la complessità che un lavoro di ricerca comporta nel tentativo di sviluppare reazioni nuove o migliorarne di già esistenti, con l'obiettivo di ridurre al minimo pericoli fisici, di salute umana e ambientale.



## 4. Conclusione e prospettive future

Il presente lavoro di tesi riguarda la messa a punto di una sintesi organica e sostenibile per l'insegnamento della chimica verde nei laboratori didattici. La green chemistry è fondamentale per il futuro della chimica e gli studenti dovrebbero imparare a percepirla come conoscenza basilare, non aggiuntiva o specialistica. Per questo è importante il suo inserimento delle esperienze di laboratorio didattico e in generale una più ampia introduzione all'interno del mondo accademico, oltre ai già avviati corsi specialistici e master sulla sostenibilità. Come reazione rappresentativa della chimica verde è stata scelta la cicloaddizione di Huisgen azide-alchino, che appartiene alle cosiddette reazioni "click". In questo lavoro di tesi sono state quindi esaminate diverse procedure sintetiche, volte a formare 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo, partendo però dal derivato bromurato e non direttamente dall'azide (è stata generata in situ), e si è tentato di migliorarle verso reazioni più sostenibili. Per riuscire a confrontare le reazioni in modo veloce e semplice, in modo tale che gli studenti possano apprendere strumenti pratici e utili, sono state calcolate metriche di efficienza di massa (resa, AE, RME, E-factor, PMI, SF e MRP) e metriche green (green star ed ecoscale). Esse sono facilmente ottenibili grazie a fogli di calcolo, presenti in letteratura[11][15] e calcolatori online[13]. Tra le procedure esaminate le migliori risultano essere la reazione omogenea e quella che utilizza A21-CuTC (catalizzatore come sale organico di Cu(I) supportato su una fase solida). Nelle condizioni attuali risulta difficile scegliere tra le due dal momento che l'efficienza di massa favorisce la prima (principalmente per una resa maggiore e scarti minori), mentre le metriche green la seconda (GSAI raddoppia: passa da 15.00 a 30.00). Se si riuscisse a ridurre, anche di poco, gli scarti prodotti nella seconda reazione, si otterrebbe un ottimo compromesso a favore della sostenibilità. Tra le prospettive future che potrebbero seguire questo

lavoro di tesi c'è senza dubbio l'applicazione effettiva in un laboratorio didattico, con riscontro degli studenti sulla fattibilità, semplicità e comprensibilità pratica dei principi teorici e delle metriche della chimica verde. Sarebbe importante quindi verificare se gli studenti considerino pratici e intuitivi i fogli di calcolo, che forniscono non solo i valori delle metriche ma anche grafici di confronto, da poter essere riutilizzati in futuro, anche nel mondo lavorativo. Un ulteriore sviluppo sarebbe riuscire a trasferire la reazione in batch verso la sintesi in flusso. Ciò richiederebbe uno studio approfondito sulla progettazione delle colonne per la sintesi in flusso, in quanto l'azide viene generata in situ. Un'ipotesi potrebbe essere il posizionamento di una doppia colonna: la prima con azide supportata (riempita per esempio con IRA 400-N<sub>3</sub> per formare l'azide) e la seconda che contenga il catalizzatore supportato su una fase solida (A21-CuTC o Cu/C).

## 5. Parte sperimentale

### 5.1. Materiali e reagenti

I reagenti e i solventi utilizzati erano composti commerciali al massimo grado di purezza disponibile. Il bromuro di benzile è stato usato previa purificazione attraverso  $\text{Al}_2\text{O}_3$  anidro.

Per le TLC sono state utilizzate TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> Supelco.

### 5.2. Strumentazione

#### 5.2.1. Spettri NMR

Gli spettri  $^1\text{H}$ -NMR per la caratterizzazione dei composti sono stati eseguiti con uno spettrometro Bruker Avance-300 MHz o 200 MHz, usando come solvente  $\text{CDCl}_3$ .

L'elaborazione e l'integrazione sono state effettuate con MestreNova.

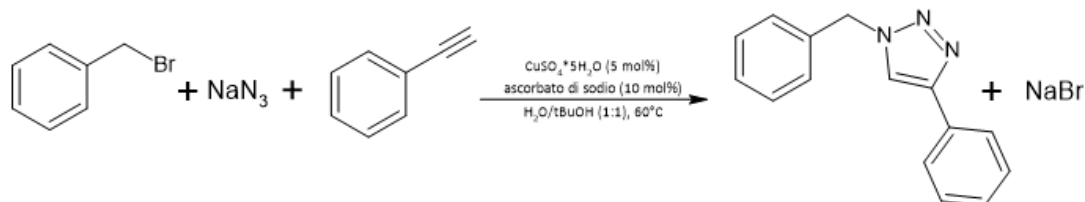
#### 5.2.2. Spettri di massa

Gli spettri ESI-MS sono stati registrati con lo strumento Agilent 1000 Series LC/MSD con i seguenti parametri: nebulizer = 20 psi, Dry gas = 5 L/min, Dry temp = 325°C, Polarity = positive.

L'analisi GC-MS è stata eseguita con un gascromatografo Agilent 6850 accoppiato ad un rivelatore di selezione di massa (MSD) Agilent serie 5975.

### 5.3. Sintesi del 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo

#### 5.3.1. Sintesi omogenea - 1



In una vial da 20 mL sono stati sciolti 136.5 mg di NaN<sub>3</sub> (2.1 mmol) in 6 mL della miscela solvente H<sub>2</sub>O/t-BuOH (1:1). Sono stati successivamente aggiunti 238 μL di benzilbromuro (2 mmol), 220 μL di fenilacetilene (2 mmol) e 39.5 mg di ascorbato di sodio (10 mol% rispetto al Cu(II)). Infine, la vial è stata posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a 60°C, sotto agitazione magnetica e sono stati aggiunti 100 μL di una soluzione acquosa di CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1M) (5 mol%).

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Dopo 3 ore, la vial è stata rimossa dal bagno a sabbia. Sono stati aggiunti 20 mL di H<sub>2</sub>O ghiacciata, 5 mL di NH<sub>4</sub>OH 10% e la soluzione è stata agitata per altri 5 minuti.

Il prodotto precipitato è stato filtrato sottovuoto su siringa munita di setto filtrante ed è stato lavato 3 volte con 3ml di EDTA<sub>(aq)</sub> 3% e 4 volte con 3 mL di H<sub>2</sub>O milliQ. Dopo aver lasciato asciugare il prodotto all'aria è stata ottenuta una polvere bianca.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** δ (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**RESA:** 66%

**AE:** 69.6%

**RME:** 3.5%

**E-factor:** 28

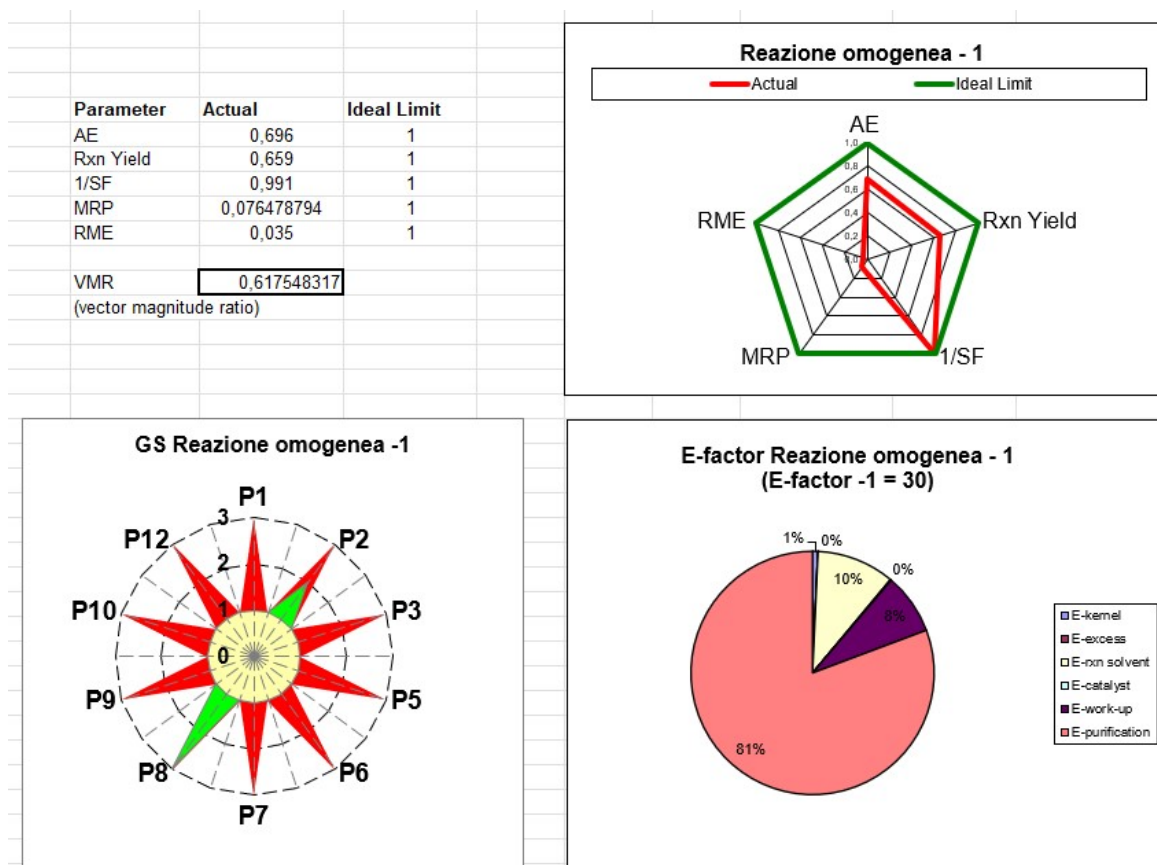
**PMI:** 29

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0.076

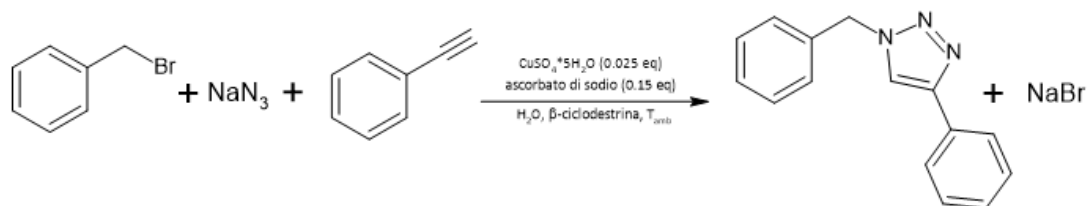
**GSAI:** 15.00 [15]

**Eco scale:** 35 [13]



**Figura 29.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione omogenea: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.2. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD - 2



In una vial da 4 mL sono stati introdotti 54.1 mg di  $\text{NaN}_3$  (1.1 eq), 1 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  milliQ, 89.6  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro (0.75 mmol), 89.2  $\mu\text{L}$  di fenilacetilene (1.05 eq), 22.0 mg di  $\beta$ -ciclodestrina (0.025 eq), 23.2 mg di ascorbato di sodio (0.15 eq) ed infine 9.5 mg di  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.05 eq). La soluzione è stata lasciata sotto agitazione per 25 minuti a temperatura ambiente ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ).

Alla vial sono stati aggiunti successivamente 2 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e, una volta trasferita la soluzione in imbuto separatore, 1 altro mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 3 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ . La soluzione è stata lavata con una soluzione satura di  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  e la parte acquosa è stata poi estratta con 3 aliquote da 3 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dopo aver anidrificato la fase organica con  $\text{MgSO}_4$ , il solvente è stato evaporato. Il composto ottenuto ha un odore pungente e da analisi TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v) è stata evidente la presenza residua dei reagenti.

Il prodotto ottenuto è stato ricristallizzato in etilacetato/esano (1:6), ottenendo dei cristalli aghiformi.

**RESA:** 11%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.056%

**E-factor:** 1786

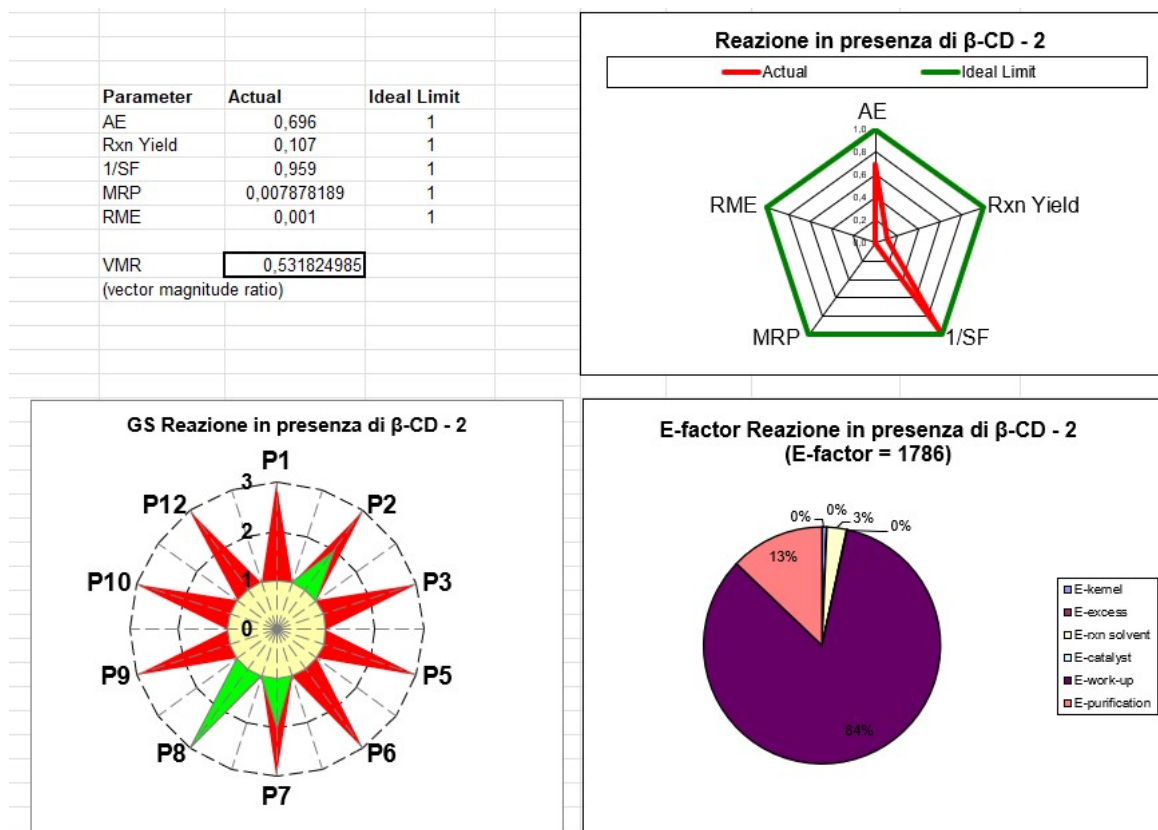
**PMI:** 1787

1/SF: 0.96

MRP: 0.0079

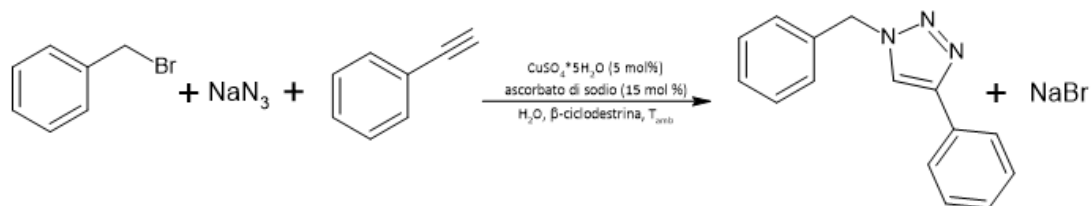
GSAI: 20.00 [15]

Eco scale: 17 [13]



*Figura 30. Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in presenza di  $\beta$ -CD: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).*

### 5.3.3. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD (2.5 mol%) - 3



In una vial da 20 mL sono stati introdotti 136.6 mg di  $\text{NaN}_3$  (2.1 mmol), 3 mL di  $\text{H}_2\text{O}$

milliQ, 238  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro (2 mmol), 220  $\mu\text{L}$  di fenilacetilene (2 mmol), 56.9 mg di  $\beta$ -ciclodestrina (2.5 mol%) e 59.5 mg di ascorbato di sodio (15 mol%). Dopo 45 minuti, sono stati aggiunti 100  $\mu\text{L}$  di  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(\text{aq})}$  (1M) (5 mol%). La soluzione è stata lasciata sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente ( $\sim 22^\circ\text{C}$ ).

Il decorso della reazione è stato monitorato mediante TLC (silica, Esano).

Trascorso il tempo indicato, sono stati aggiunti 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  ghiacciata e 5 mL di  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10%, il tutto lasciato agitare per 10 minuti, infine è stato filtrato su siringa con setto poroso sottovuoto. Si aggiunge  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fino a completo scioglimento del prodotto e si estrae con 2 aliquote di  $\text{H}_2\text{O}$  milliQ da 10 mL. La fase organica è stata anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  ed è stato fatto evaporare il solvente.

Il solido ottenuto è stato ulteriormente purificato tramite due triturazioni con n-pentano e infine lasciato asciugare all'aria.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**ESI-MS:**  $m/z$  236 [ $\text{M}+1$ ].

**RESA:** 31%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.82%

**E-factor:** 122

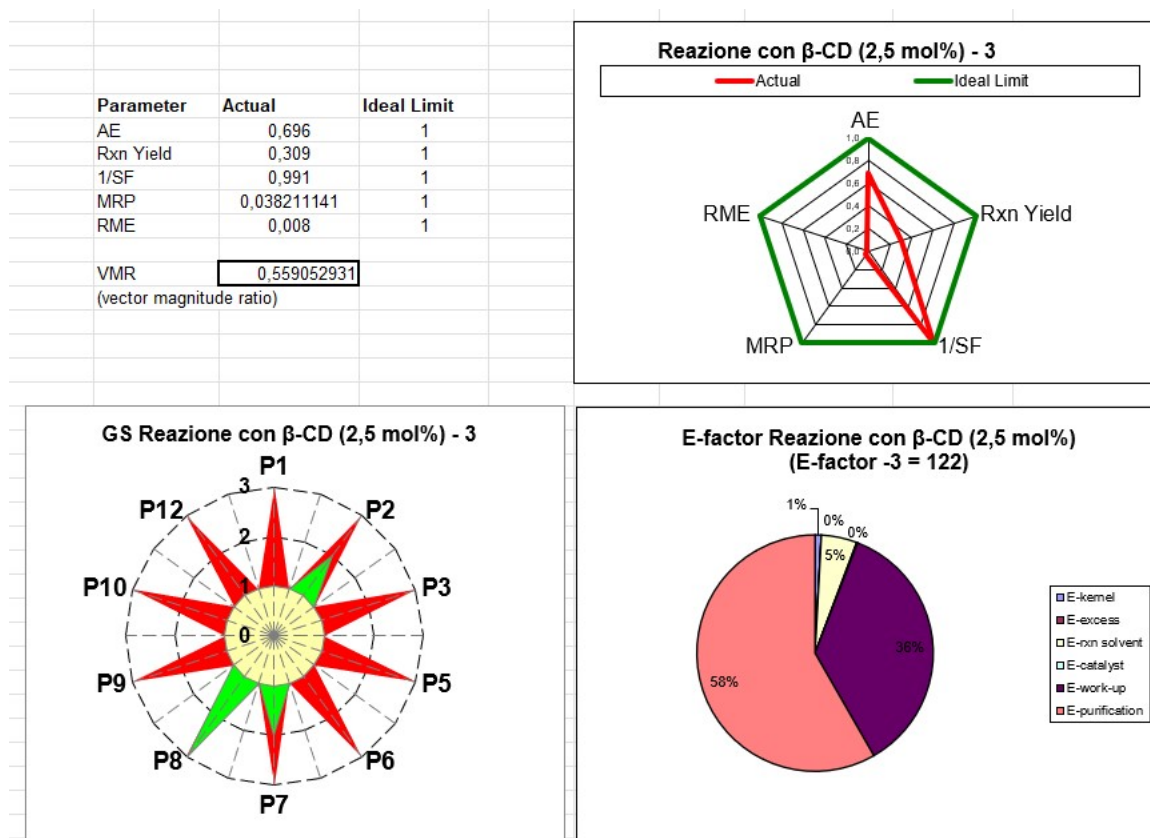
**PMI:** 123

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0.038

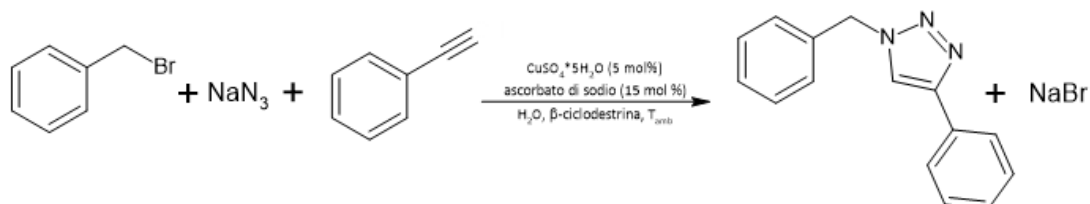
GSAI: 20.00 [15]

Eco scale: 21 [13]



**Figura 31.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in presenza di  $\beta$ -CD (2.5 mol%): valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

#### 5.3.4. Sintesi in presenza di $\beta$ -CD (5 mol%) - 4



In una vial da 20 mL sono stati pesati 136.9 mg di  $\text{NaN}_3$  (2.1 mmol) e 113,6 mg di  $\beta$ -ciclodestrina (5 mol%) e dissolti in 8 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  milliQ. Sono stati poi aggiunti 238  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro (2 mmol) e 220  $\mu\text{L}$  di fenilacetilene (2 mmol) e agitata la soluzione a  $T_{\text{amb}}$  ( $\sim 21^\circ\text{C}$ ). Trascorsa 1 ora sono stati aggiunti 59.7 mg di ascorbato di

sodio (15 mol%) e 100  $\mu\text{L}$  di  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(\text{aq})}$  (1M) (5 mol%). La soluzione è stata quindi lasciata sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente ( $\sim 21^\circ\text{C}$ ).

Il decorso della reazione è stato monitorato mediante TLC (silica, Esano/ Etilacetato 5:1 v/v).

È stata poi eseguita un'estrazione con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  da 10 mL e altre 2 estrazioni da 5 mL, agitando magneticamente per 10 minuti tra le estrazioni: la separazione della fase organica è avvenuta con l'ausilio di una pipetta Pasteur. Dopo averla anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  e filtrata, è stato fatto evaporare il solvente ottenendo dei cristalli aghiformi gialli con una resa del 56%.

Il prodotto è stato purificato tramite due triturazioni con n-pentano e lasciato asciugare all'aria.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.81 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**RESA:** 36%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.35%

**E-factor:** 282

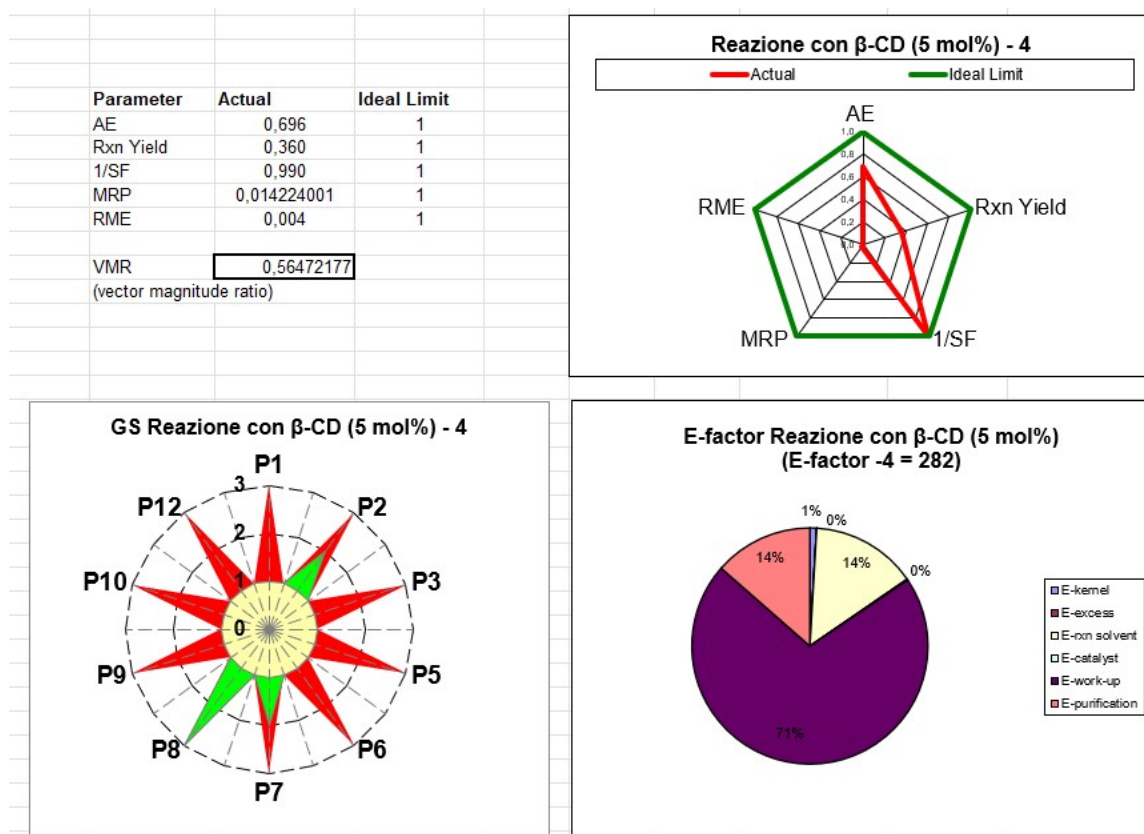
**PMI:** 283

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0.014

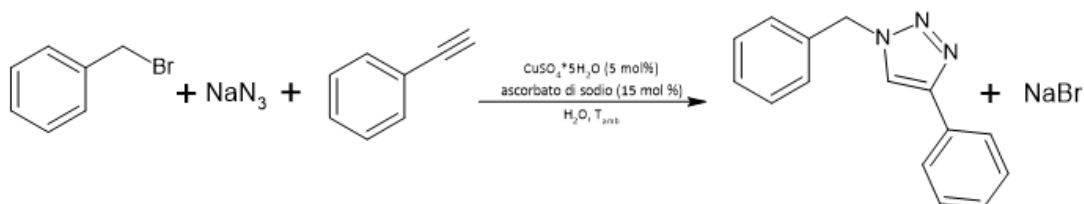
**GSAI:** 20.00 [15]

Eco scale: 13 [13]



**Figura 32.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in presenza di  $\beta$ -CD (5 mol%): valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.5. Sintesi in $H_2O$ con $NaN_3$ e $CuSO_4$ - 5-5bis



### REAZIONE 5

In una vial da 20 mL sono stati pesati 136.5 mg di  $NaN_3$  (2.1 mmol) e dissolti in 8 mL di  $H_2O$  milliQ. Sono stati poi aggiunti 238  $\mu$ L di benzilbromuro (2 mmol) e 220  $\mu$ L di fenilacetilene (2 mmol) e agitata la soluzione a  $T_{amb}$  ( $\sim 25^\circ C$ ). Trascorsa 1 ora sono

stati aggiunti 57.2 mg di ascorbato di sodio (15 mol%) e 100  $\mu$ L di  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(\text{aq})}$  (1M) (5 mol%). La soluzione è stata quindi lasciata sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente ( $\sim 26\text{-}27^\circ\text{C}$ ).

Il decorso della reazione è stato osservato mediante TLC (silica, Esano/ Etilacetato 5:1 v/v).

È stata poi eseguita un'estrazione con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  da 10 mL e altre 2 estrazioni da 5 mL, agitando magneticamente per 10 minuti tra le estrazioni: la separazione della fase organica è avvenuta con l'ausilio di una pipetta Pasteur. Dopo averla anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  e filtrata, è stato fatto evaporare il solvente.

Il prodotto è stato purificato tramite due triturazioni con n-pentano e infine lasciato asciugare all'aria, ottenendo una resa del 43%.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**RESA:** 43%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.42%

**E-factor:** 238

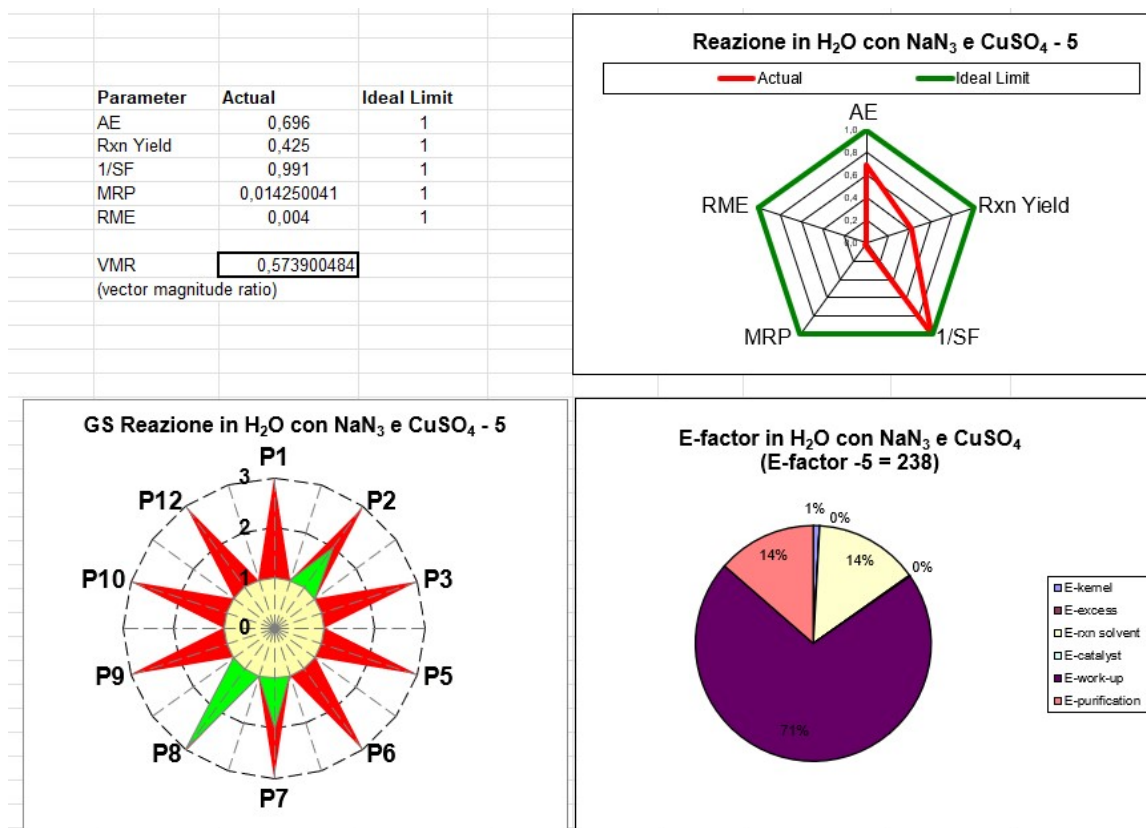
**PMI:** 239

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0,014

**GSAI:** 20.00 [15]

Eco scale: 16 [13]



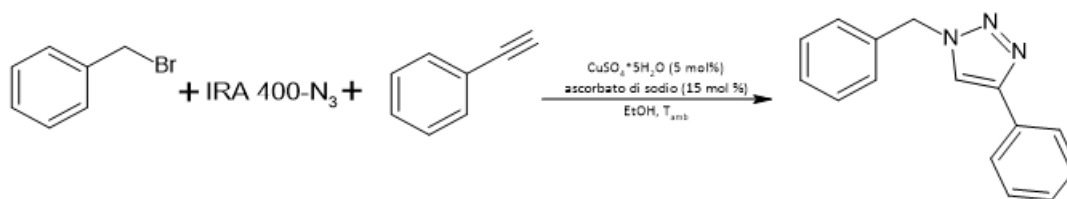
**Figura 33.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in  $H_2O$  con  $NaN_3$  e  $CuSO_4$ : valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### REAZIONE 5bis

È stata ripetuta la stessa procedura della REAZIONE 5, ma senza la fase di purificazione, per verificare quali composti sono presenti in soluzione mediante  $^1H$ -NMR quantitativo (SI: 1,2-dibromoetano).

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.90 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 12H), 5.57 (s, 2H), 5.30 (s, 2H,  $CH_2Cl_2$ ), 4.55 (s, 2H, BBr), 3.67 (s, 4H, SI), 3.19 (s, 1H, PheAc).

### 5.3.6. Sintesi in EtOH con IRA 400-N<sub>3</sub> e CuSO<sub>4</sub> - 6



In una siringa di plastica con setto poroso sono stati pesati 0.2502 g di IRA 400-N<sub>3</sub> (0.87 mmol). Sono stati poi aggiunti 5 mL di etanolo assoluto, 59.4  $\mu$ L di benzilbromuro (0.5 mmol), 54.9  $\mu$ L di fenilacetilene (0.5 mmol), 14.4 mg di ascorbato di sodio (15 mol%) e 25  $\mu$ L di CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O<sub>(aq)</sub> (1M) (5 mol%). Attaccando un'ancoretta magnetica all'esterno della siringa chiusa, è stata lasciata agitare a T<sub>amb</sub> (~22-23°C) per 6 ore.

Il decorso della reazione è stato monitorato mediante TLC (silica, Esano/ Etilacetato 5:1 v/v).

Trascorso il tempo indicato è stata separata la resina dalla soluzione contenente il prodotto mediante filtrazione sottovuoto e infine è stato fatto evaporare il solvente.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H), 4.57 (s, 2H, BBr), 4.30 (s, 2H, BN<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** m/z 236 [M+1].

**RESA:** 3%

**AE:** 74.6%

**RME:** 0.049%

**E-factor:** 2035

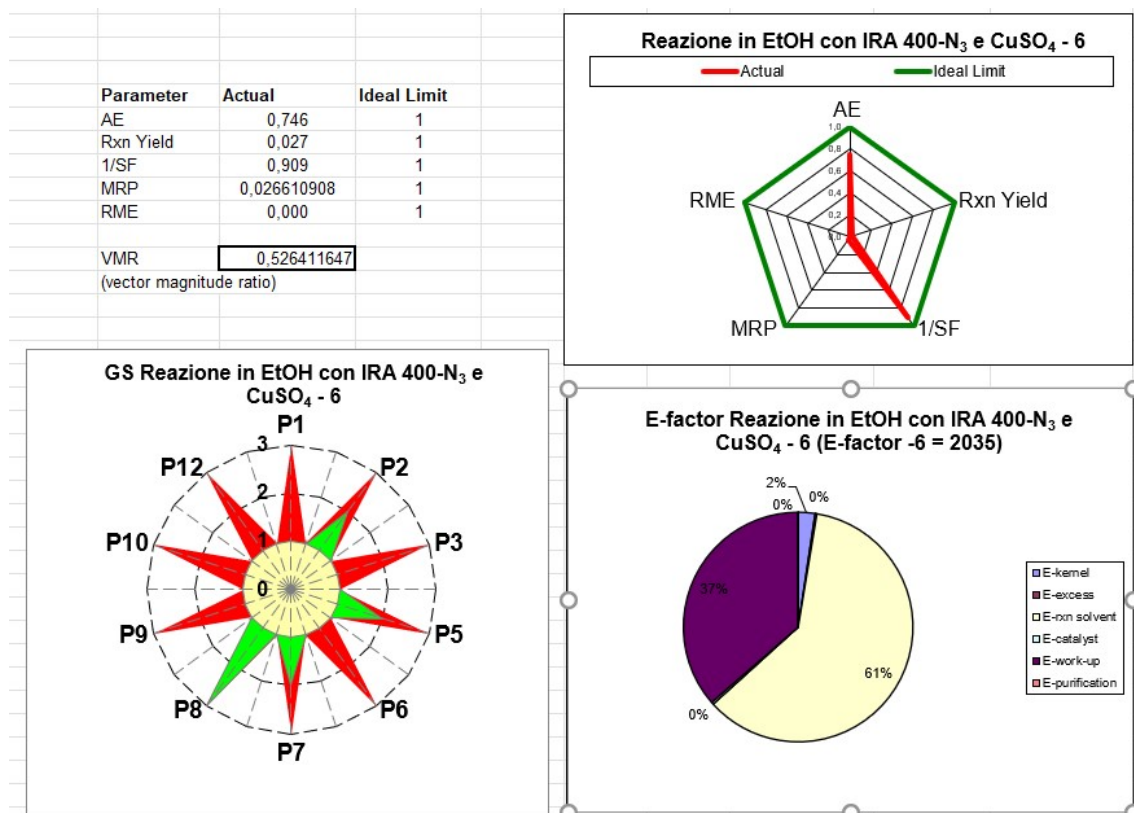
**PMI:** 2036

1/SF: 0.91

MRP: 0,027

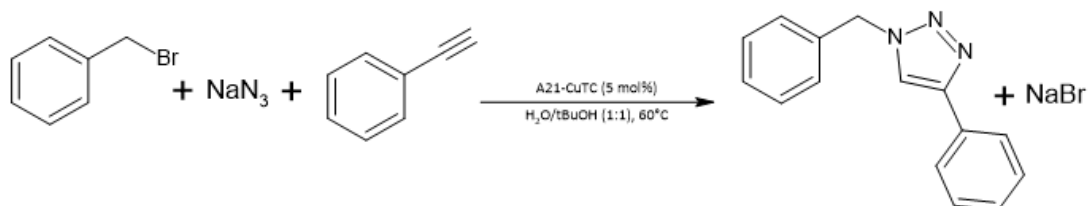
GSAI: 25.00 [15]

Eco scale: 4 [13]



**Figura 34.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in EtOH con IRA 400-N<sub>3</sub> e CuSO<sub>4</sub>: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.7. Sintesi in H<sub>2</sub>O/tBuOH con A21-CuTC e NaN<sub>3</sub> - 7-7bis



## REAZIONE 7

In una vial da 20 mL sono stati sciolti 136.7 mg di NaN<sub>3</sub> (2.1 mmol) in 6 mL della miscela solvente H<sub>2</sub>O/t-BuOH (1:1). Sono stati successivamente aggiunti 238 µL di benzilbromuro (2 mmol), 220 µL di fenilacetilene (2 mmol) e 91.4 mg di catalizzatore A21-CuTC (5 mol%). Infine, la vial è stata posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a 60°C, sotto agitazione magnetica.

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Dopo 3 ore, la vial è stata rimossa dal bagno a sabbia. Sono stati aggiunti 20 mL di H<sub>2</sub>O ghiacciata e la soluzione è stata agitata per 5 minuti. Il prodotto precipitato è stato filtrato sottovuoto su siringa con setto poroso. È poi stato sciolto con 5 aliquote di EtOH da 6 mL per separarlo dal catalizzatore supportato su resina. Escludendo la prima aliquota, le altre 4 sono state raggruppate ed è stato fatto evaporare il solvente. Dopo essersi asciugato all'aria è stata ottenuta una polvere bianca.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** δ (ppm) 7.81 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**EI-MS:** *m/z*: 235 [M<sup>+</sup>], 207, 206, 180, 116, 104, 91, 89, 65.

**RESA:** 55%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.96%

**E-factor:** 103

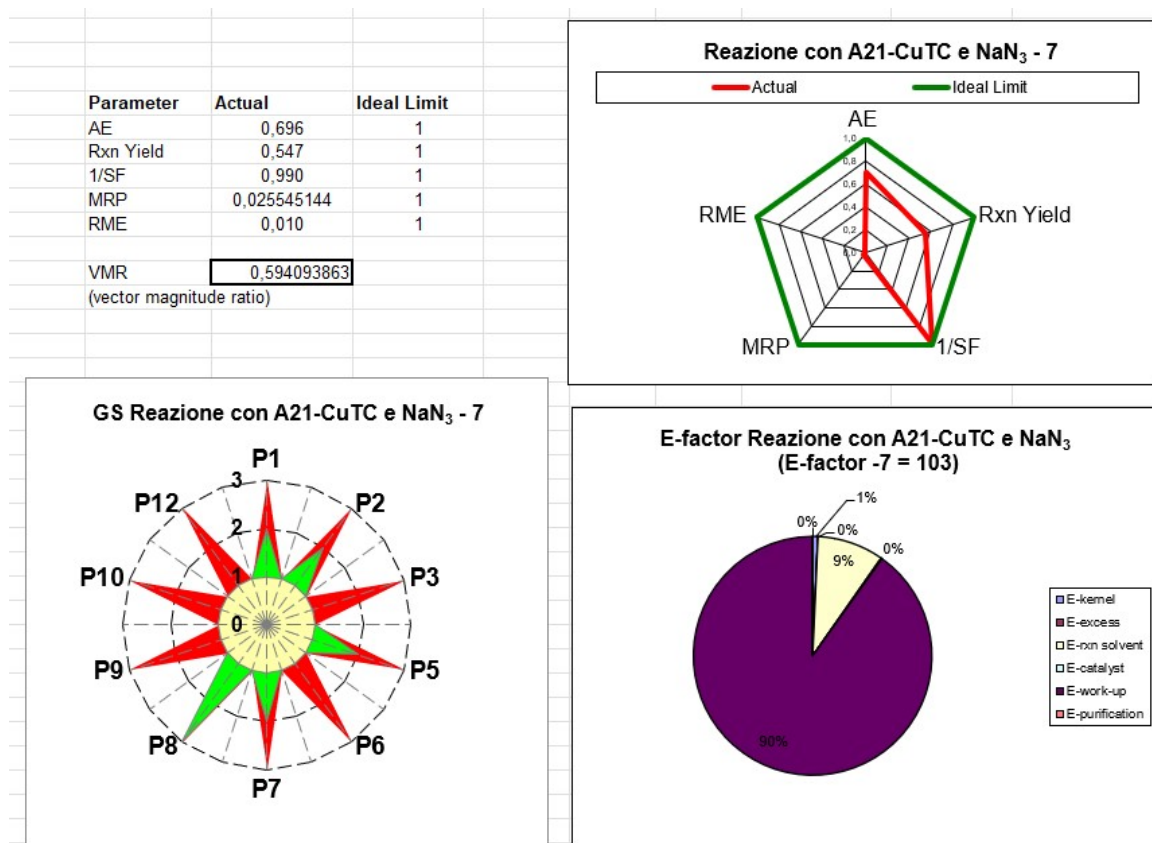
**PMI:** 104

**1/SF:** 0.99

MRP: 0,026

GSAI: 30.00 [15]

Eco scale: 31 [13]



**Figura 35.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in  $H_2O/tBuOH$  con A21-CuTC e  $NaN_3$ : valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### REAZIONE 7bis

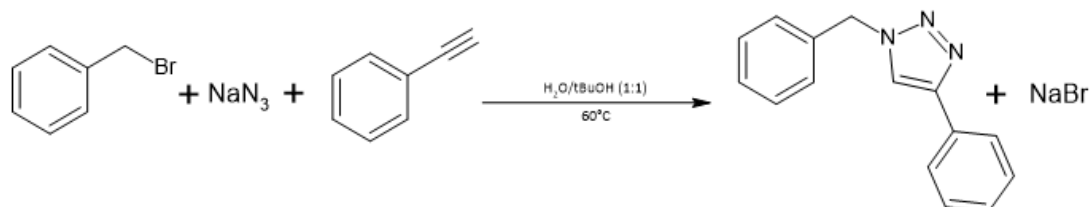
È stata ripetuta la stessa procedura della REAZIONE 7 riutilizzando la resina catalizzatrice. Si riottiene il prodotto come polvere bianca con una resa del 56%.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$  (ppm) 7.81 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

ESI-MS: m/z 236 [M + 1].

**EI-MS:**  $m/z$ : 235 [ $M^+$ ], 207, 206, 180, 116, 104, 91, 89, 65.

### 5.3.8. Sintesi in $H_2O/tBuOH$ senza catalizzatore - 8

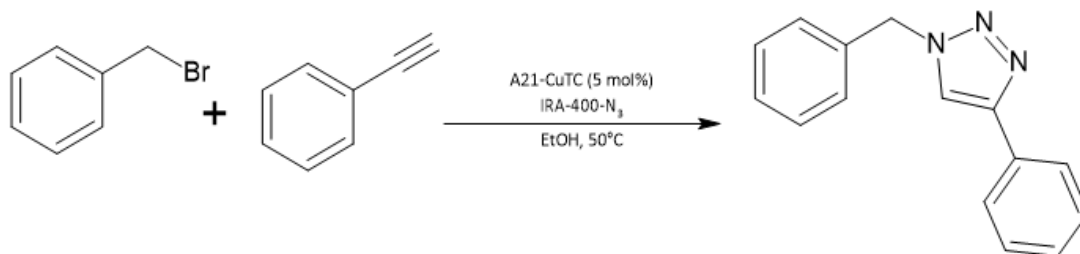


In una vial da 20 mL sono stati sciolti 136.7 mg di  $NaN_3$  (2.1 mmol) in 6 mL della miscela solvente  $H_2O/t-BuOH$  (1:1). Sono stati aggiunti 238  $\mu L$  di benzilbromuro (2 mmol), 220  $\mu L$  di fenilacetilene (2 mmol) e la vial è stata poi posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a  $60^\circ C$ , sotto agitazione magnetica.

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Dopo 3 ore, la vial è stata rimossa dal bagno a sabbia. Sono stati aggiunti 20 mL di  $H_2O$  ghiacciata e la soluzione è stata agitata per 5 minuti. Vista la scomparsa del poco precipitato, è stata ipotizzata la sua dissoluzione nei reagenti rimasti, ciò rende difficile la sua separazione. L'effettiva presenza del prodotto è stata confermata via TLC ma la sua quantità è minima.

### 5.3.9. Sintesi in EtOH con doppia resina - 9



In una vial da 20 mL sono stati pesati 508.7 mg di Amberlite IRA-400- $N_3$  (1.75 mmol) e 50.7 mg di Amberlyst® A21-CuTC (5 mol%). Sono stati quindi aggiunti 10 mL di

EtOH, 119  $\mu$ L di benzilbromuro (1 mmol), 110  $\mu$ L di fenilacetilene (1 mmol) e la soluzione è stata agitata a  $T_{amb}$  (20°C).

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Dopo un'ora non è stata riscontrata alcuna macchia in TLC associabile al prodotto desiderato; perciò, è stata aumentata la temperatura a 50°C e la soluzione è stata lasciata agitare per 3 ore. Le resine sono state separate filtrando sottovuoto su siringa in plastica con setto poroso e lavate con 3 aliquote da 3 mL di EtOH caldo (~50°C). Infine, il solvente è stato fatto evaporare per ottenere dei cristalli aghiformi gialli.

È stata eseguita una ricristallizzazione in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:3 e il precipitato è stato sottovuoto su siringa in plastica con setto poroso. La soluzione rimane comunque torbida e il precipitato è stato separato dalla fase acquosa per centrifugazione: è stata ottenuta una polvere bianco-gialla.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H).

**EI-MS:**  $m/z$ : 235 [M<sup>+</sup>], 207, 206, 180, 116, 104, 91, 89, 65.

**RESA:** 18%

**AE:** 74.6%

**RME:** 0.23%

**E-factor:** 432

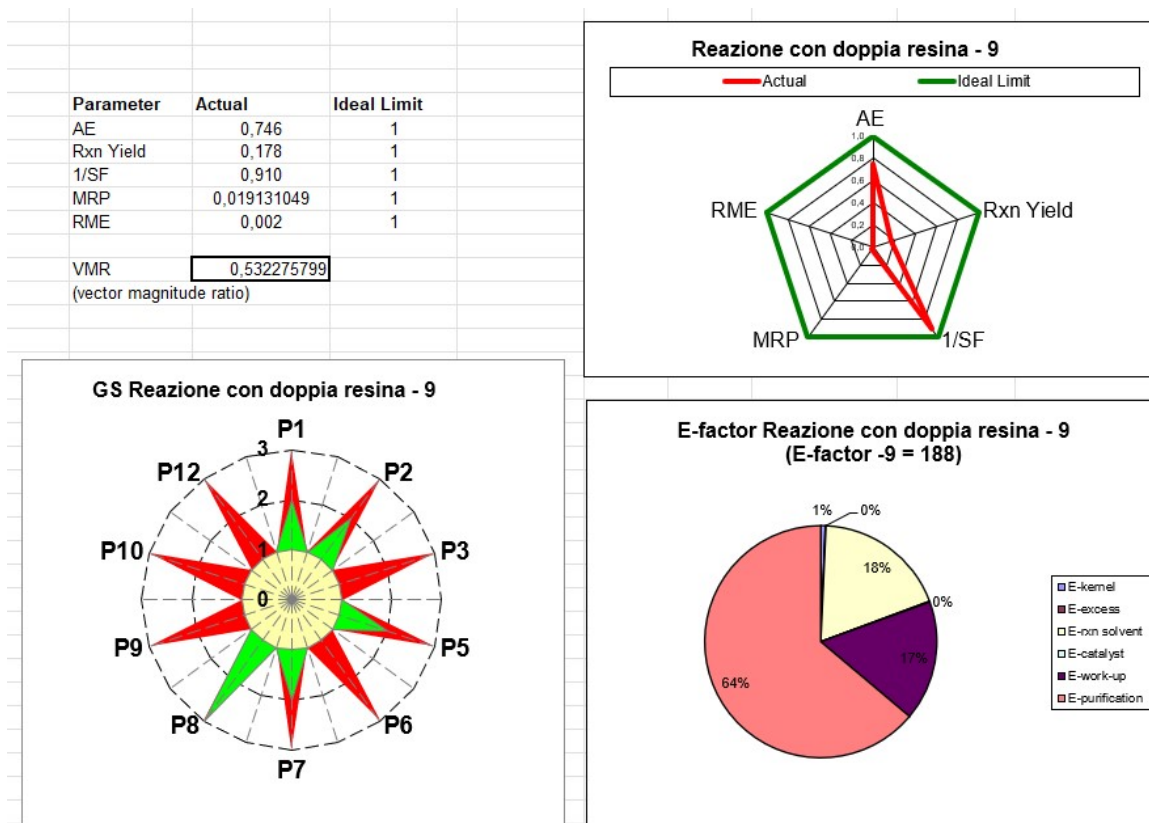
**PMI:** 433

**1/SF:** 0.91

**MRP:** 0,019

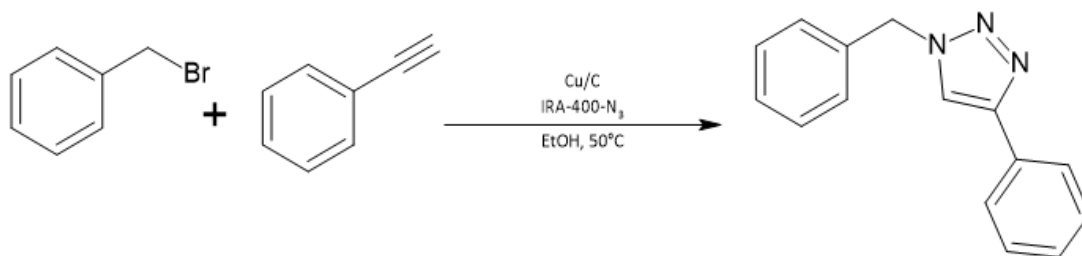
GSAl: 30.00 [15]

Eco scale: 20 [13]



**Figura 36.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in EtOH con doppia resina: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.10. Sintesi in EtOH con Cu/C e IRA 400-N<sub>3</sub> - 11



In una vial da 20 mL sono stati pesati 100.6 mg di Cu/C (10 mol%) e successivamente sono stati aggiunti 10 mL di EtOH, 500.2 mg di di Amberlite IRA-400-N<sub>3</sub> (1.75

mmol), 119  $\mu$ L di benzilbromuro (1 mmol), 110  $\mu$ L di fenilacetilene (1 mmol). La vial è stata posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a 50°C, sotto agitazione per 3 ore.

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Catalizzatore e resina sono stati separati mediante filtrazione su carta da filtro e lavati con 3 aliquote da 2 mL di EtOH. Il solvente è stato quindi fatto evaporare e il prodotto lasciato asciugare all'aria.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 5.58 (s, 2H), 4.57 (s, 2H, BBr), 4.34 (s, 2H, BN<sub>3</sub>), 3.64 (s, 4H, SI).

**EI-MS:** *m/z*: 235 [M<sup>+</sup>], 207, 206, 180, 116, 104, 91, 89, 65.

**RESA:** 28%

**AE:** 74.6%

**RME:** 0.32%

**E-factor:** 311

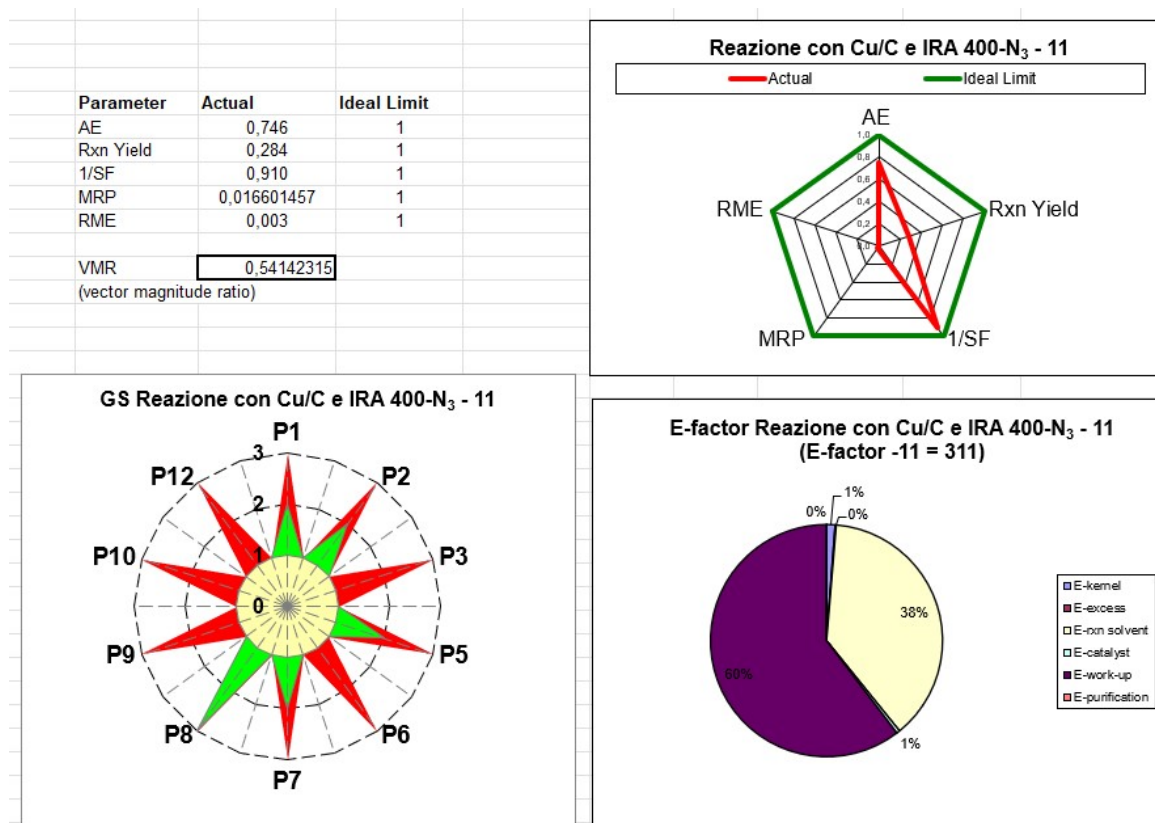
**PMI:** 312

**1/SF:** 0.91

**MRP:** 0,017

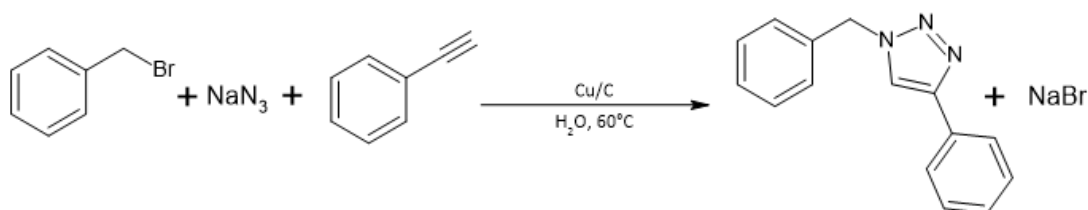
**GSAI:** 30.00 [15]

**Eco scale:** 16 [13]



**Figura 37.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in EtOH con Cu/C e IRA 400-N<sub>3</sub>: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.11. Sintesi in H<sub>2</sub>O con Cu/C - 12



In una vial da 20 mL sono stati pesati 100.1 mg di Cu/C (10 mol%) e successivamente sono stati aggiunti 8 mL di H<sub>2</sub>O, 68.6 mg di NaN<sub>3</sub> (1.05 mmol), 119 µL di benzilbromuro (1 mmol), 110 µL di fenilacetilene (1 mmol). La vial è stata posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a 60°C, sotto agitazione per 3 ore.

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Il prodotto è stato estratto con 4 aliquote da 5 mL di etilacetato. La parte organica è stata filtrata su carta da filtro per separare Cu/C, che è stato lavato con 3 aliquote da 2 mL di etilacetato. Dopo aver anidrificato con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rifiltrato su carta da filtro ed eseguito 4 lavaggi da 2 mL con etilacetato, il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto è stato lasciato asciugare all'aria.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** δ (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.23 (m, 8H), 5.59 (s, 2H).

**RESA:** 50%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.30%

**E-factor:** 334

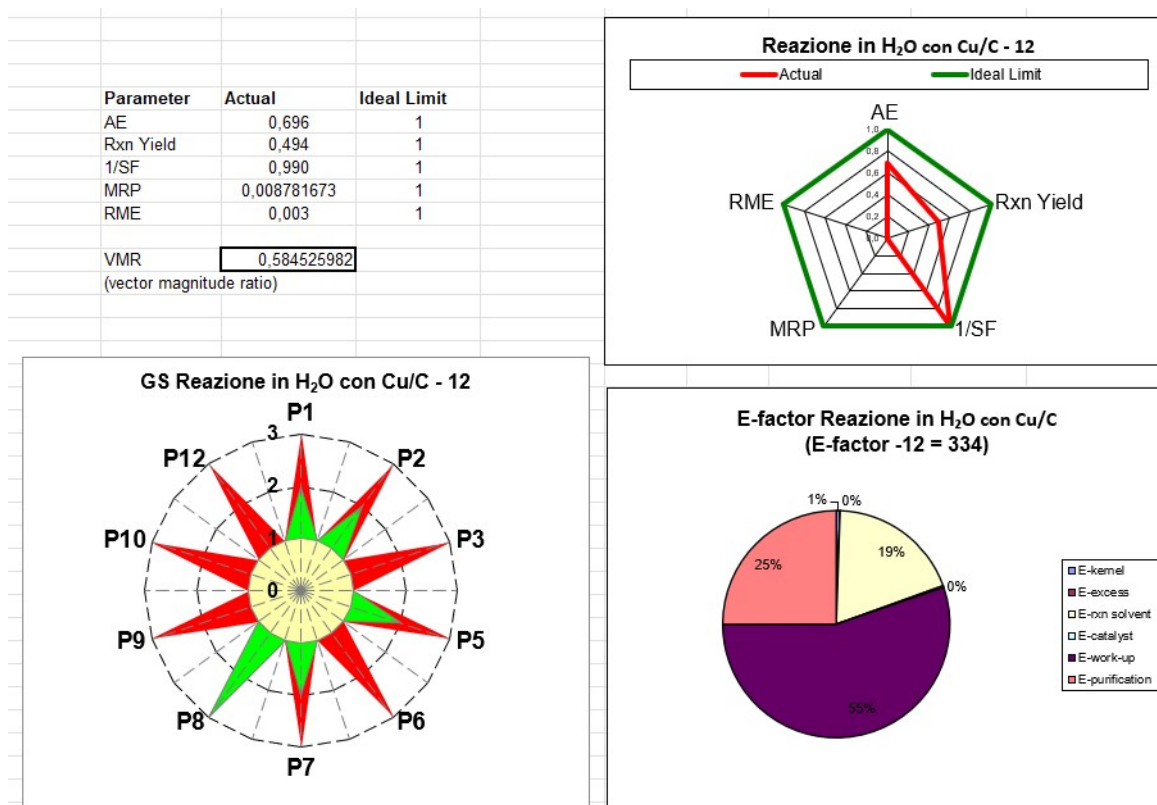
**PMI:** 335

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0,0088

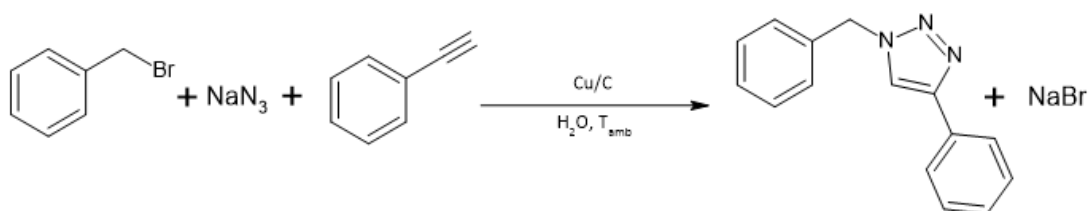
**GSAI:** 30.00 [15]

**Eco scale:** 26 [13]



**Figura 38.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in H<sub>2</sub>O con Cu/C: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

### 5.3.12. Sintesi in H<sub>2</sub>O con Cu/C a T<sub>amb</sub> - 13



In una vial da 20 mL sono stati pesati 100.4 mg di Cu/C (10 mol%) e successivamente sono stati aggiunti 8 mL di H<sub>2</sub>O, 68.4 mg di NaN<sub>3</sub> (1.05 mmol), 119 μL di benzilbromuro (1 mmol), 110 μL di fenilacetilene (1 mmol). La vial è stata posta sotto agitazione per tutta la notte (21 h) a T<sub>amb</sub> (~19°C).

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Il prodotto è stato estratto con 4 aliquote da 5 mL di etilacetato. La parte organica è stata filtrata su carta da filtro per separare Cu/C, che è stato lavato con 3 aliquote da 2 mL di etilacetato. Dopo aver anidrificato con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rifiltrato su carta da filtro ed eseguito 4 lavaggi da 2 mL con etilacetato, il solvente è stato fatto evaporare. Il prodotto è stato lasciato asciugare all'aria.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** δ (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.23 (m, 8H), 5.59 (s, 2H).

**RESA:** 33%

**AE:** 69.6%

**RME:** 0.20%

**E-factor:** 494

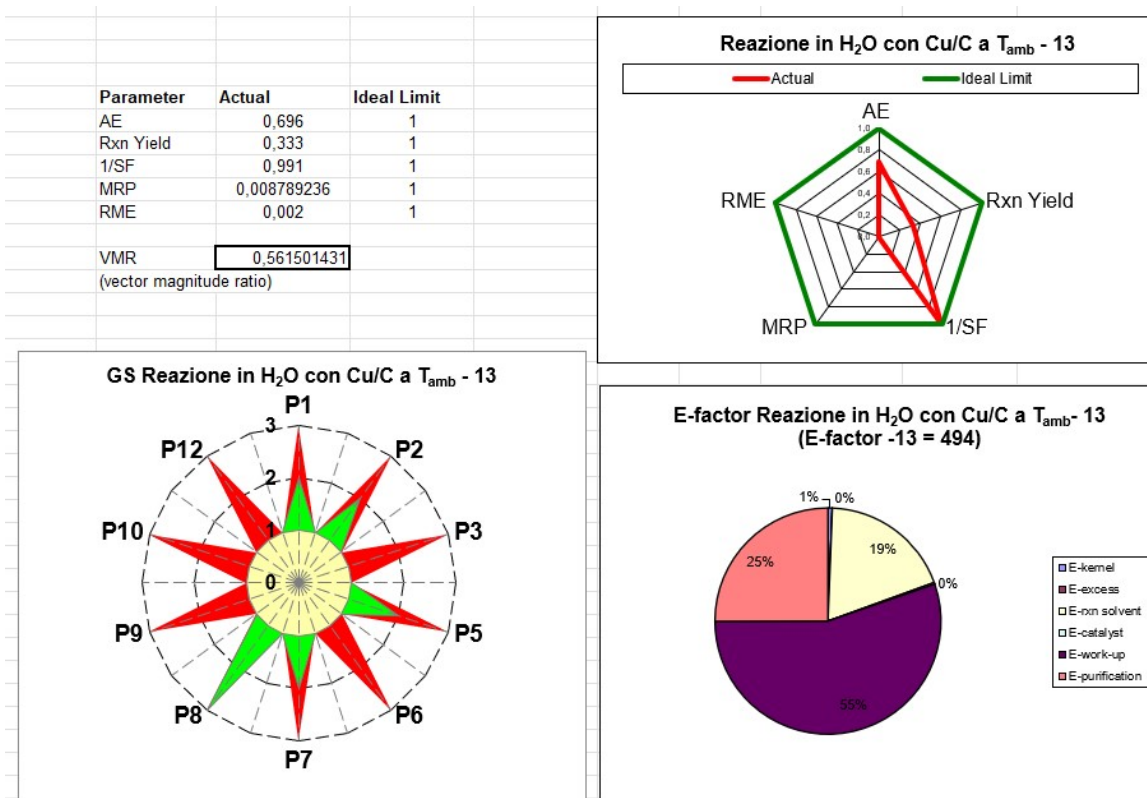
**PMI:** 495

**1/SF:** 0.99

**MRP:** 0,0088

**GSAI:** 30.00 [15]

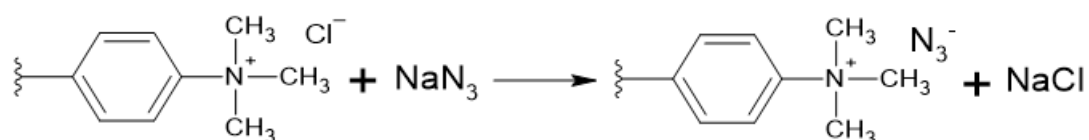
**Eco scale:** 18 [13]



**Figura 39.** Grafici rappresentativi delle metriche della reazione in H<sub>2</sub>O con Cu/C a T<sub>amb</sub>: valori e grafico del poligono radiale (in alto), Green Star (in basso a sinistra) e diagramma a torta dell'E-factor (in basso a destra).

## 5.4. Sintesi di composti ausiliari

### 5.4.1. Resina Amberlite IRA 400-N<sub>3</sub>

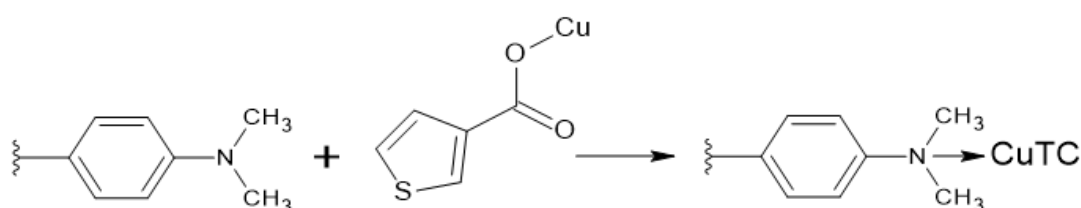


In un becher da 250 mL sono stati pesati 2.0172 g di resina Amberlite IRA 400 in forma clorurata e sono stati lavati con H<sub>2</sub>O milliQ 3 volte, fino ad ottenere un'acqua di lavaggio limpida. Sono stati poi aggiunti 100 mL di una soluzione di NaN<sub>3(aq)</sub> 10% ed il tutto è stato lasciato sotto agitazione per 6 ore a T<sub>amb</sub> (~27-28°C).

Dopo aver rimosso la soluzione di reazione, sono stati eseguiti in totale 4 lavaggi da 50 mL con H<sub>2</sub>O milliQ per rimuovere N<sub>3</sub><sup>-</sup> in eccesso: l'assenza di azide nell'acqua di

lavaggio è stata verificata utilizzando una soluzione acida di nitrato ferrico che produce una variazione cromatica caratteristica. Per ultimo sono stati effettuati 5 lavaggi da 10 mL con metanolo, traferita la resina in siringa di plastica con setto poroso e lasciata asciugare all'aria. Sono stati quindi ottenuti 1.3696 g di IRA 400-N<sub>3</sub> con un caricamento di 3.5 mmol/g.[25]

#### 5.4.2. Resina Amberlyst® A21-CuTC



In un becher da 150 mL è stato pesato 1,000 g di resina asciutta Amberlyst® A21 (base libera) ed è stata poi aggiunta una sospensione di 381.1 mg di CuTC in 40 mL di acetonitrile. Il tutto è stato lasciato agitare a  $T_{amb}$  ( $\sim 31^{\circ}\text{C}$ ) per tutta la notte: 18 ore.

È stata quindi separata la resina mediante filtrazione su gooch sottovuoto e sono stati eseguiti 2 lavaggi da 20 mL con acetonitrile e altrettanti da 20 mL con diclorometano. Dopo essere stata lasciata asciugare all'aria è stato ottenuto 1.2051 g di Amberlyst® A21-CuTC con un caricamento di 1.0818 mmol/g.

#### 5.4.3. Catalizzatore Cu/C

In un pallone da 100 mL sono stati pesati 5.0005 g di carbone attivo in polvere ed è stata aggiunta una soluzione di 1.1120 g di  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  in 30 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  milli Q. Dopo aver agitato all'aria per 30 minuti, il pallone parzialmente chiuso è stato lasciato in bagno a ultrasuoni per 7 ore. Il solido è stato quindi filtrato sottovuoto su Buchner con carta da filtro, lavato con 4 aliquote da 5 mL di toluene (“wet” Cu/C) e lasciato

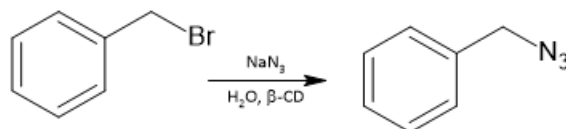
asciugare all'aria ("dry" Cu/C). Il catalizzatore così ottenuto ha un caricamento di 1.01 mmol/g.[20]

## 5.5 Test Azide

Qui di seguito sono riportati dei test per stimare i tempi della formazione in situ della benzilazide nelle varie condizioni di reazione. A tal proposito sono state ripetute alcune delle reazioni di click in assenza del substrato fenilacetilene, valutando la resa di benzilazide ottenuta.

La determinazione della resa di reazione è stata effettuata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  quantitativo, usando come standard interno (SI) 1,2-dibromoetano (78,8  $\mu\text{L}$ , 0,91 mmol) riferendosi al segnale a 3.67 ppm del C-H.

### 5.5.1. Test azide con $\beta$ -CD

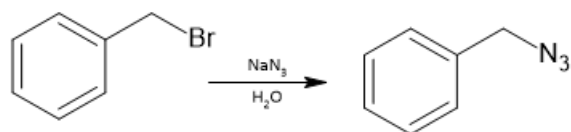


In una vial da 20 mL sono stati sciolti 136.5 mg di  $\text{NaN}_3$  (2.1 mmol) in 8 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  milliQ. Sono stati poi aggiunti 238  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro (2 mmol) ed è stata lasciata agitare la soluzione a temperatura ambiente ( $\sim 25^\circ\text{C}$ ) per 1 ora.

In seguito, è stata eseguita un'estrazione con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  da 10 mL e altre 2 estrazioni da 5 mL, agitando magneticamente per 10 minuti tra le estrazioni; qui la separazione della fase organica è avvenuta con l'ausilio di una pipetta Pasteur. Dopo averla anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  e filtrata, è stato infine fatto evaporare il solvente e aggiunto direttamente in pallone 1 mL di  $\text{CDCl}_3$ . È stata ottenuta una resa del 33%.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.48-7.30 (m, 10H), 5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4.57 (s, 2H, BBr), 4.40 (s, 2H,  $\text{BN}_3$ ), 3.69 (s, 4H, SI).

### 5.5.2. Test azide senza $\beta$ -CD

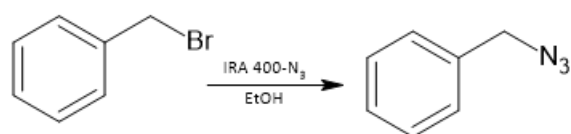


In una vial da 20 mL sono stati sciolti 136.7 mg di  $\text{NaN}_3$  (2,1 mmol) e 113.5 mg di  $\beta$ -CD in 8 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  milliQ. Sono stati poi aggiunti 238  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro (2 mmol) ed è stata lasciata agitare la soluzione a temperatura ambiente ( $\sim 20.5^\circ\text{C}$ ) per 1 ora.

In seguito, è stata eseguita un'estrazione con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  da 10 mL e altre 2 estrazioni da 5 mL, agitando magneticamente per 10 minuti tra le estrazioni; qui la separazione della fase organica è avvenuta con l'ausilio di una pipetta Pasteur. Dopo averla anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  e filtrata, è stato infine fatto evaporare il solvente e aggiunto direttamente in pallone 1 mL di  $\text{CDCl}_3$ . È stata ottenuta una resa del 37%.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.48-7.30 (m, 10H), 5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4.57 (s, 2H, BBr), 4.40 (s, 2H,  $\text{BN}_3$ ), 3.70 (s, 4H, SI).

### 5.5.3. Test azide con Amberlite IRA 400- $\text{N}_3$



In una vial da 20 mL sono stati pesati 406.2 mg di Amberlite IRA 400- $\text{N}_3$  (1.42 mmol di  $\text{N}_3$ ) e sono stati aggiunti 8 mL di EtOH e 96.4  $\mu\text{L}$  di benzilbromuro. La vial è stata posta in un bagno a sabbia, preriscaldato a  $50^\circ\text{C}$ , sotto agitazione per 3 ore.

Il decorso della reazione è stato seguito tramite TLC (silica, Esano/Etilacetato 5:1 v/v).

Dalla TLC non risulta che sia avvenuta la formazione dell'azide.



## 6. Bibliografia

- [1] Anastas, P. T.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312
- [2] Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694
- [3] <http://www.compoundchem.com/2015/09/24/green-chemistry> (accesso in rete il 2 febbraio 2023)
- [4] Sheldon, R. A.; Bode, M. L.; Akakios, S. G. Metrics of green chemistry: Waste minimization *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, 33, 100569
- [5] <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/solvent-selection-guide.pdf> (accesso in rete il 5 febbraio 2023)
- [6] Winterton, N. The green solvent: a critical perspective. *Clean Techn. Environ. Policy* **2021**, 23, 2499–2522
- [7] Deyris, P. A.; Grison, C. Nature, ecology and chemistry: An unusual combination for a new green catalysis, ecocatalysis *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, 10, 6–10
- [8] Etzkorn, F. A.; Ferguson, J. L. Integrating Green Chemistry into Chemistry Education *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202209768.
- [9] Trost B. M. The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency *Science* **1991**, 254, 1471-1477

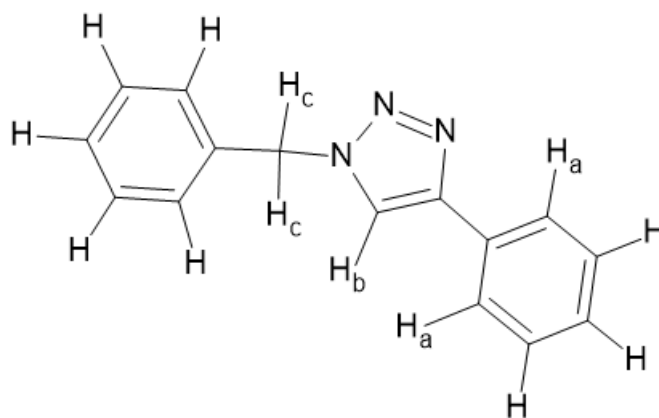
- [10] Andraos, J.; Murtuzaali, S. On the Use of “Green” Metrics in the Undergraduate Organic Chemistry Lecture and Lab To Assess the Mass Efficiency of Organic Reactions *J. Chem. Educ.* **2007**, 84, 6, 1004-1010
- [11] Andraos, J.; Hent, A. Simplified Application of Material Efficiency Green Metrics to Synthesis Plans: Pedagogical Case Studies Selected from Organic Syntheses *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 1820–1830
- [12] Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, 3
- [13] <http://ecoscale.cheminfo.org/calculator> (accesso in rete il 30 gennaio 2023)
- [14] Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C. “Green Star”: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments *Green Chem. Lett. Rev* **2010**, 3, 2, 149-159
- [15] Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C. Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 6, 1024–1034
- [16] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021
- [17] Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions Past and Future *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 10, 565-632
- [18] Berg, R.; Straub, B. F. Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2715–2750

- [19] Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 14, 2596-2599
- [20] Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235 –8238
- [21] Buckley, B. R.; Butterworth, R.; Dann, S. E.; Heaney, H.; Stubbs, E. C. “Copper-in-Charcoal” Revisited: Delineating the Nature of the Copper Species and Its Role in Catalysis *ACS Catal.* **2015**, 5, 2, 793–796
- [22] Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition *Org. Lett.* **2009**, 11, 21, 4954–4957
- [23] Szejtli, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry *Chem. Rev.* **1998**, 98, 5, 1743-1753
- [24] <https://www.sigmaaldrich.com/IT/it/product/aldrich/216410> (accesso in rete il 14 febbraio 2023)
- [25] Keshavarz, M.; Iravani, N.; Ghaedi, A.; Ahmady, A. Z.; Vafaei-Nezhad, M.; Karimi, S. Macroporous polymer supported azide and nanocopper (I): efficient and reusable reagent and catalyst for multicomponent click synthesis of 1,4-disubstituted-1*H*-1,2,3-triazoles from benzyl halides. *SpringerPlus* **2013**, 2, 64
- [26] Hansen, T. V.; Wu, P.; Sharpless, W. D.; Lindberg, J. G. Just Click It: Undergraduate Procedures for the Copper(I)-Catalyzed Formation of 1,2,3-Triazoles from Azides and Terminal Acetylenes *J. Chem. Educ.* **2005**, 82, 12, 1833-1836

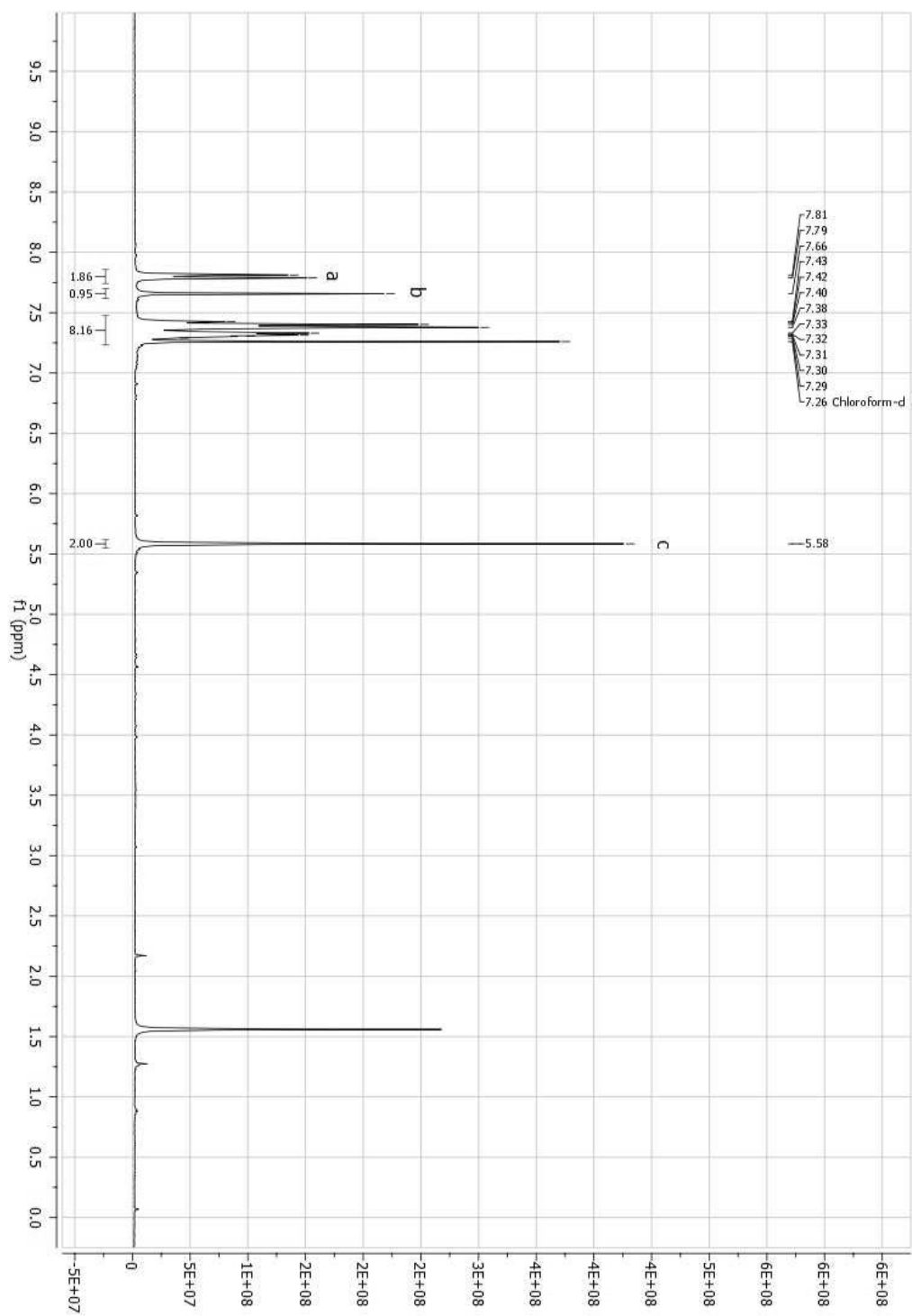
- [27] Shen, J.; Griffiths, P.T.; Campbell, S.J.; Utinger, B.; Kalberer, M.; Paulson, S. E. Ascorbate oxidation by iron, copper and reactive oxygen species: review, model development, and derivation of key rate constants. *Sci Rep* **2021**, *11*, 7417
- [28] Shin, J. A.; Lim, Y. G.; Lee, K. H. Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction in Water Using Cyclodextrin as a Phase Transfer Catalyst *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8, 4117–4122
- [29] Bosica, G.; Gabarretta, J. Unprecedented one-pot multicomponent synthesis of propargylamines using Amberlyst A-21 supported CuI under solvent-free conditions *RSC Adv.* **2015**, *5*, 46074-46087
- [30] Keshavarz, M.; Iravani, N.; Ghaedi, A.; Ahmady, A. Z.; Vafaei-Nezhad, M.; Karimi, S. Macroporous polymer supported azide and nanocopper (I): efficient and reusable reagent and catalyst for multicomponent click synthesis of 1,4-disubstituted-1*H*-1,2,3-triazoles from benzyl halides. *SpringerPlus* **2013**, *2*, 64
- [31] Drelinkiewicz, D.; Whitby, R. J. A practical flow synthesis of 1,2,3-triazoles *RSC Adv.* **2022**, *12*, 28910-28915

## 7. Appendice

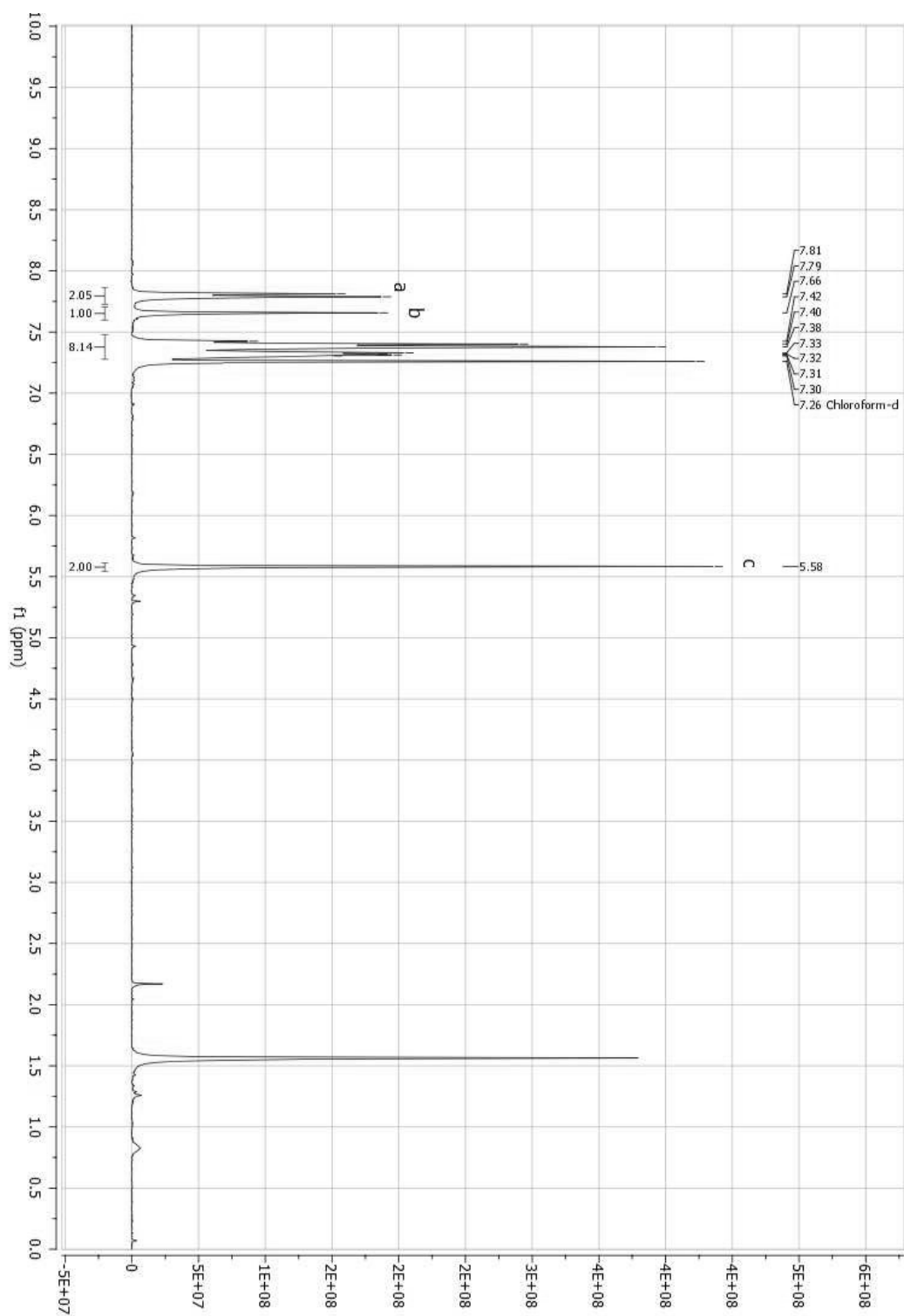
1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazolo



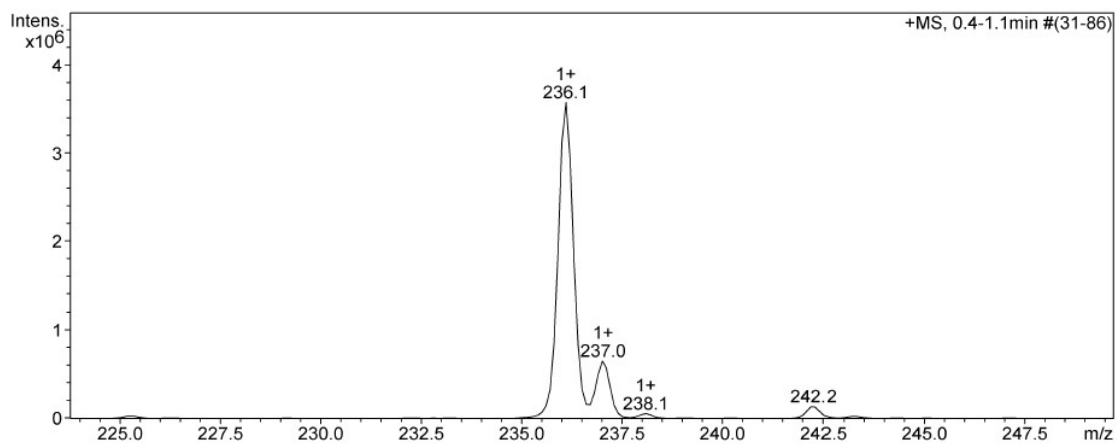
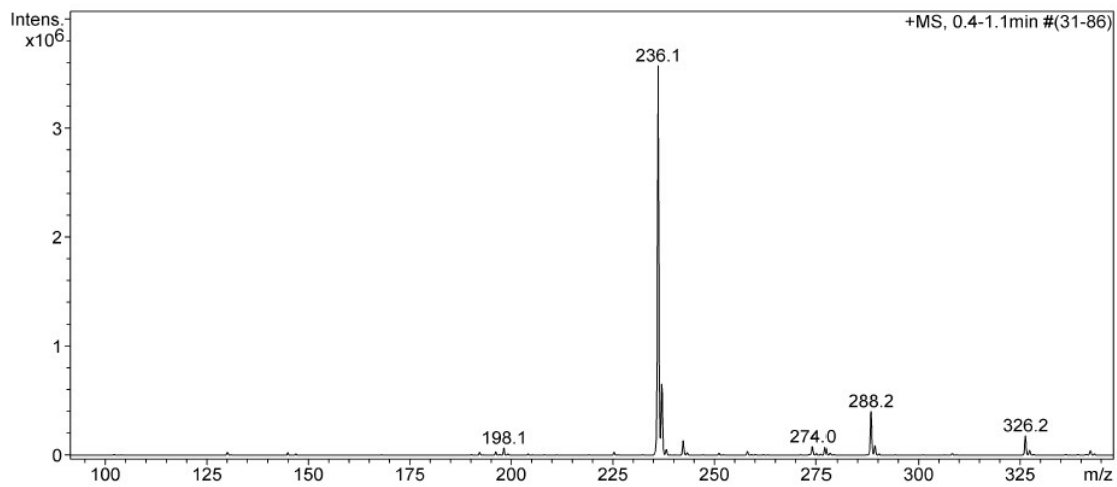
## 7.1. Spettro $^1\text{H}$ -NMR di P1 in $\text{CDCl}_3$



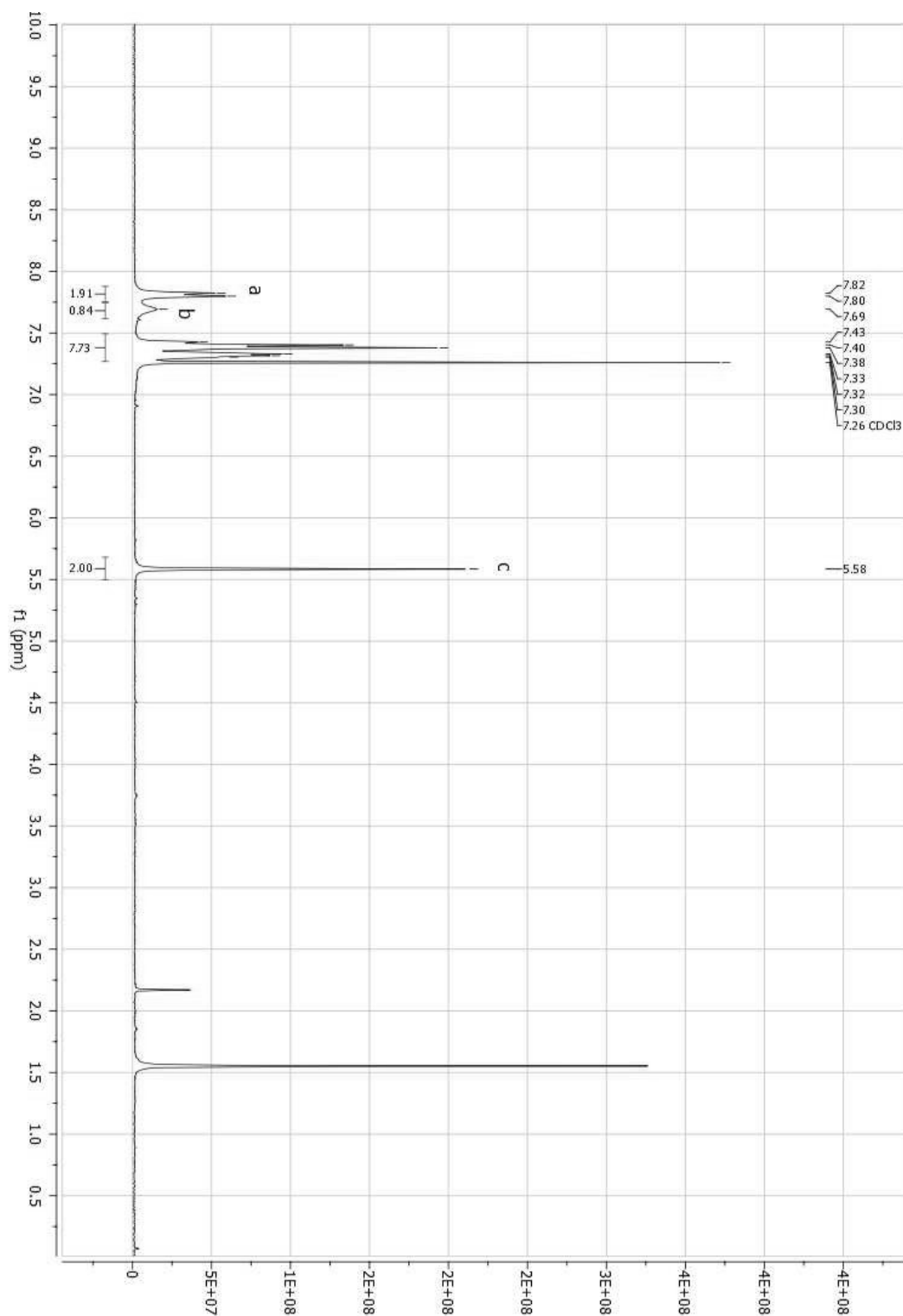
## 7.2. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P3 in $\text{CDCl}_3$



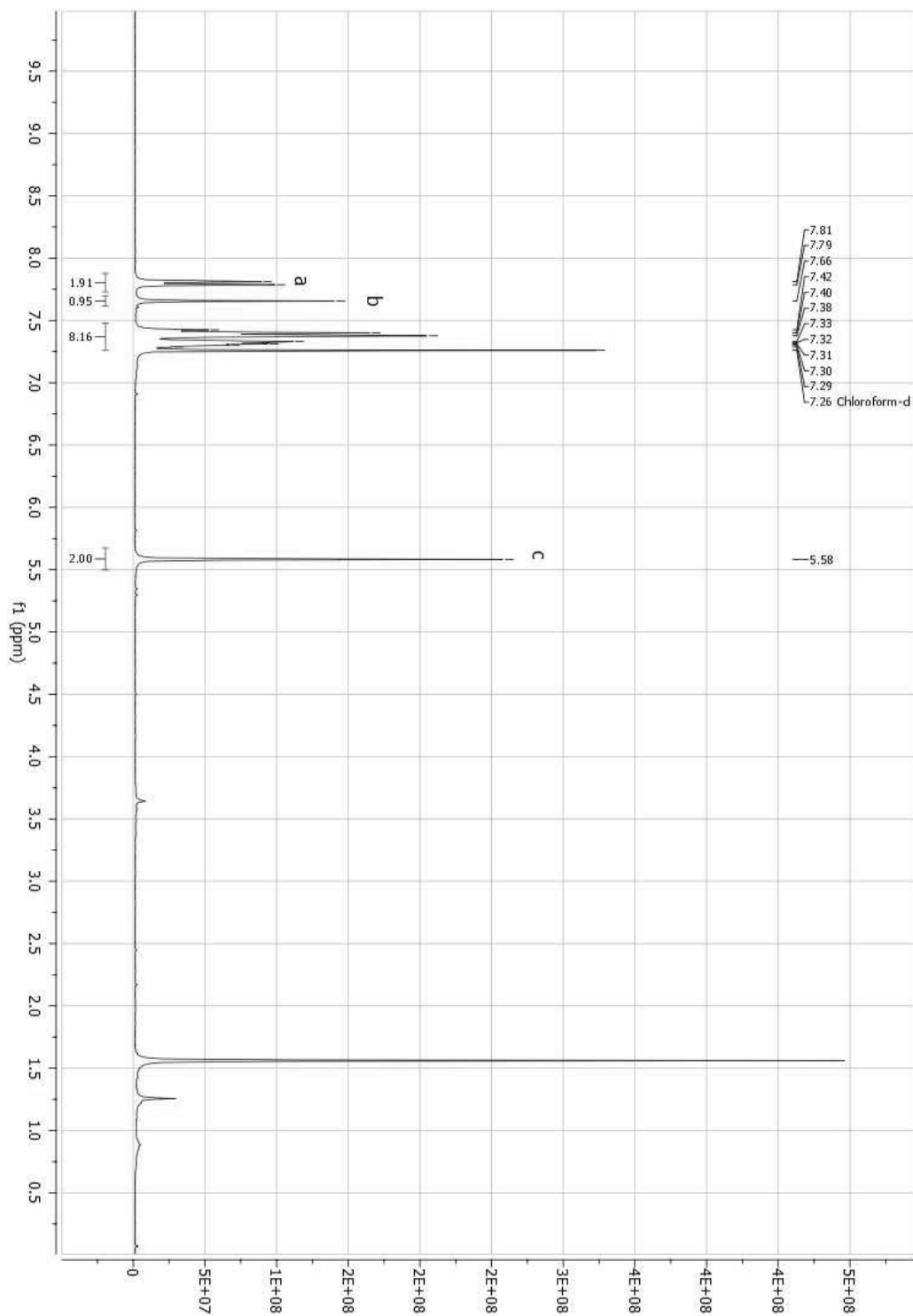
### 7.3. Spettro ESI-MS di P3



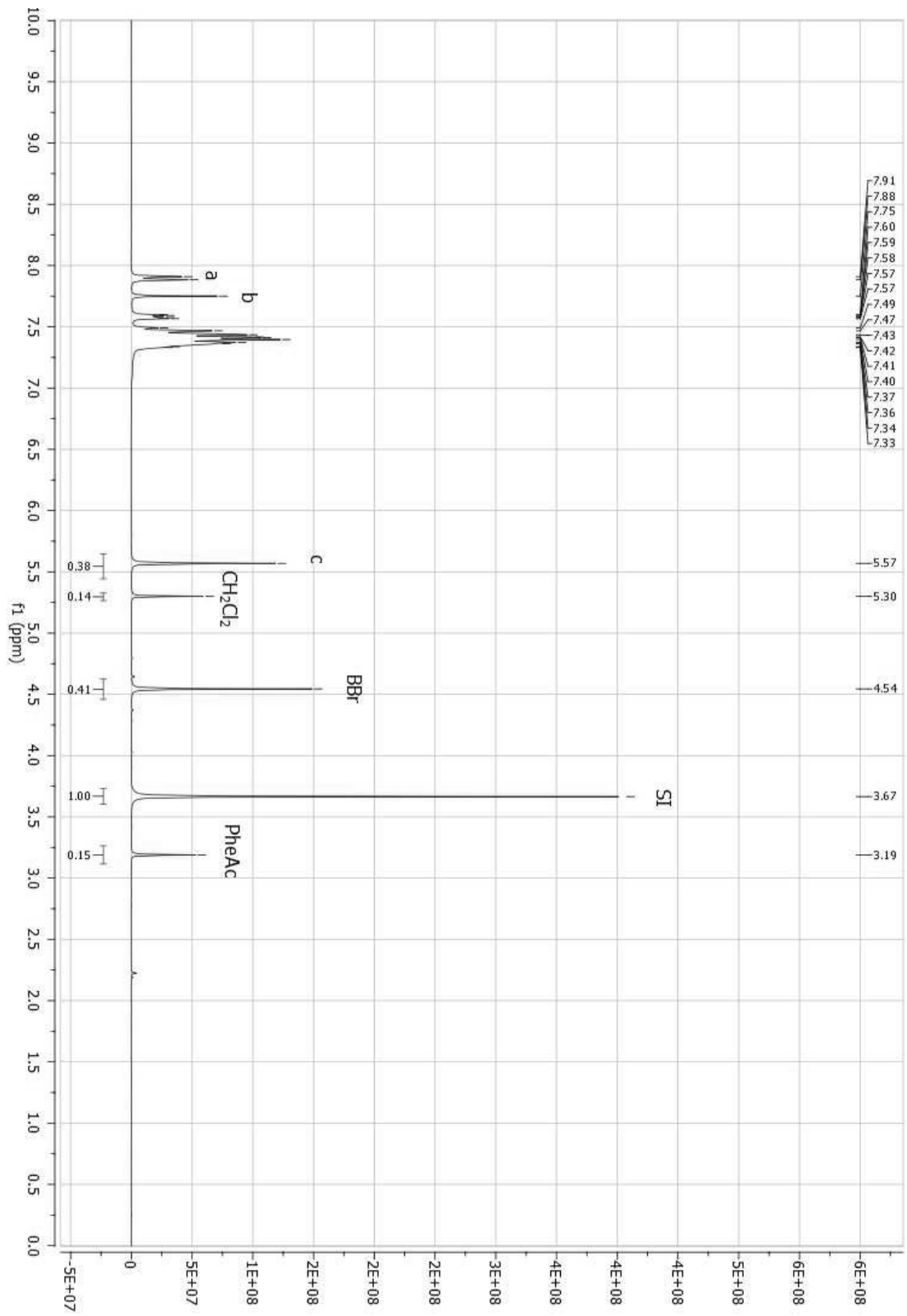
## 7.4. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P4 in $\text{CDCl}_3$



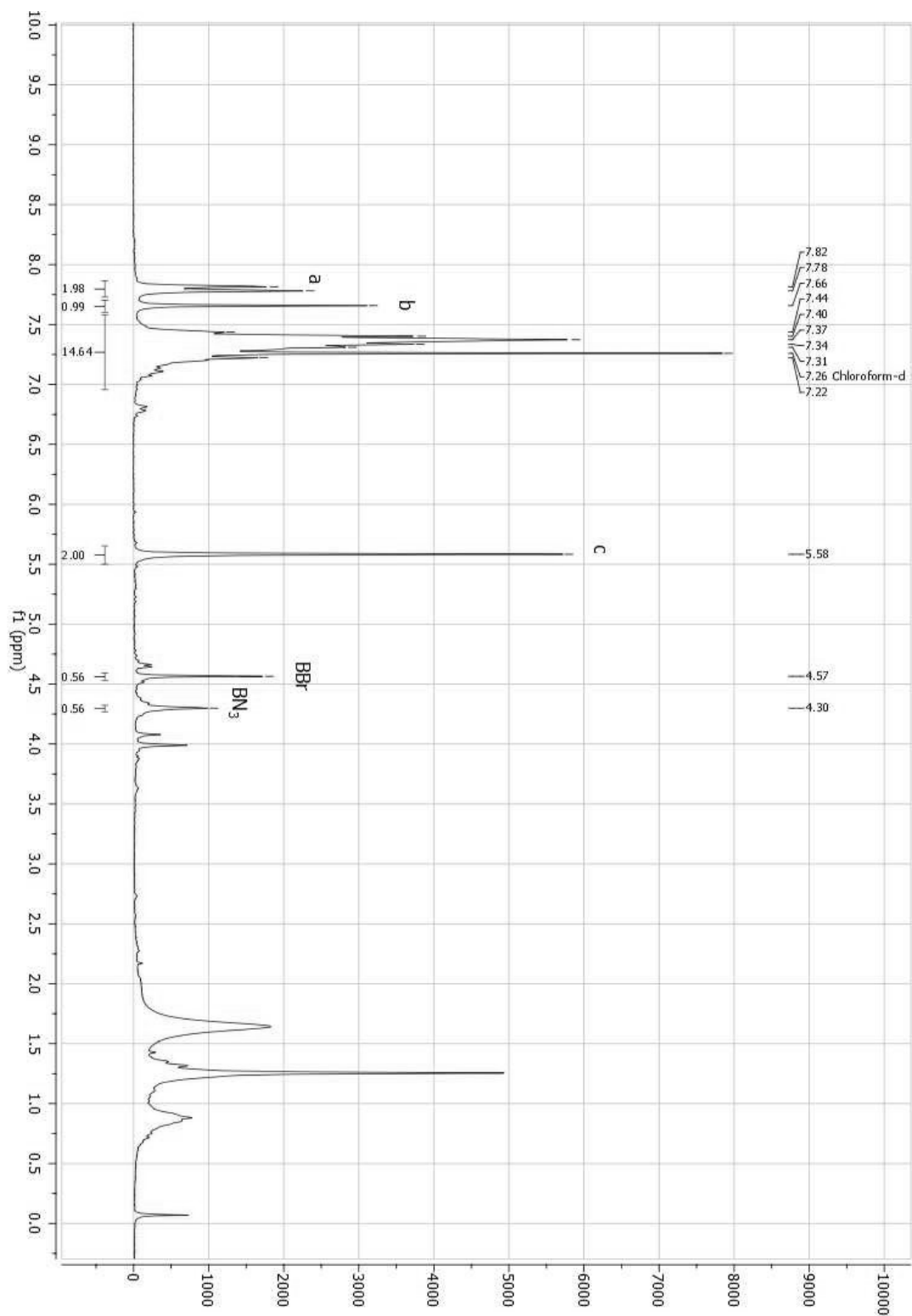
## 7.5. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P5 in $\text{CDCl}_3$



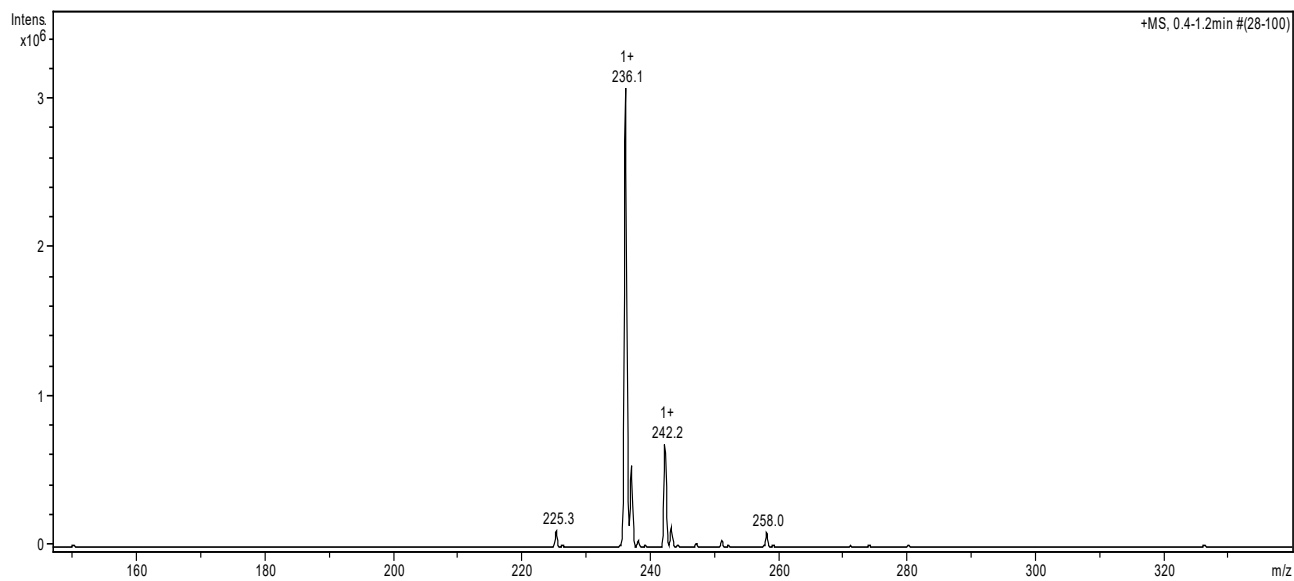
## 7.6. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P5bis in $\text{CDCl}_3$



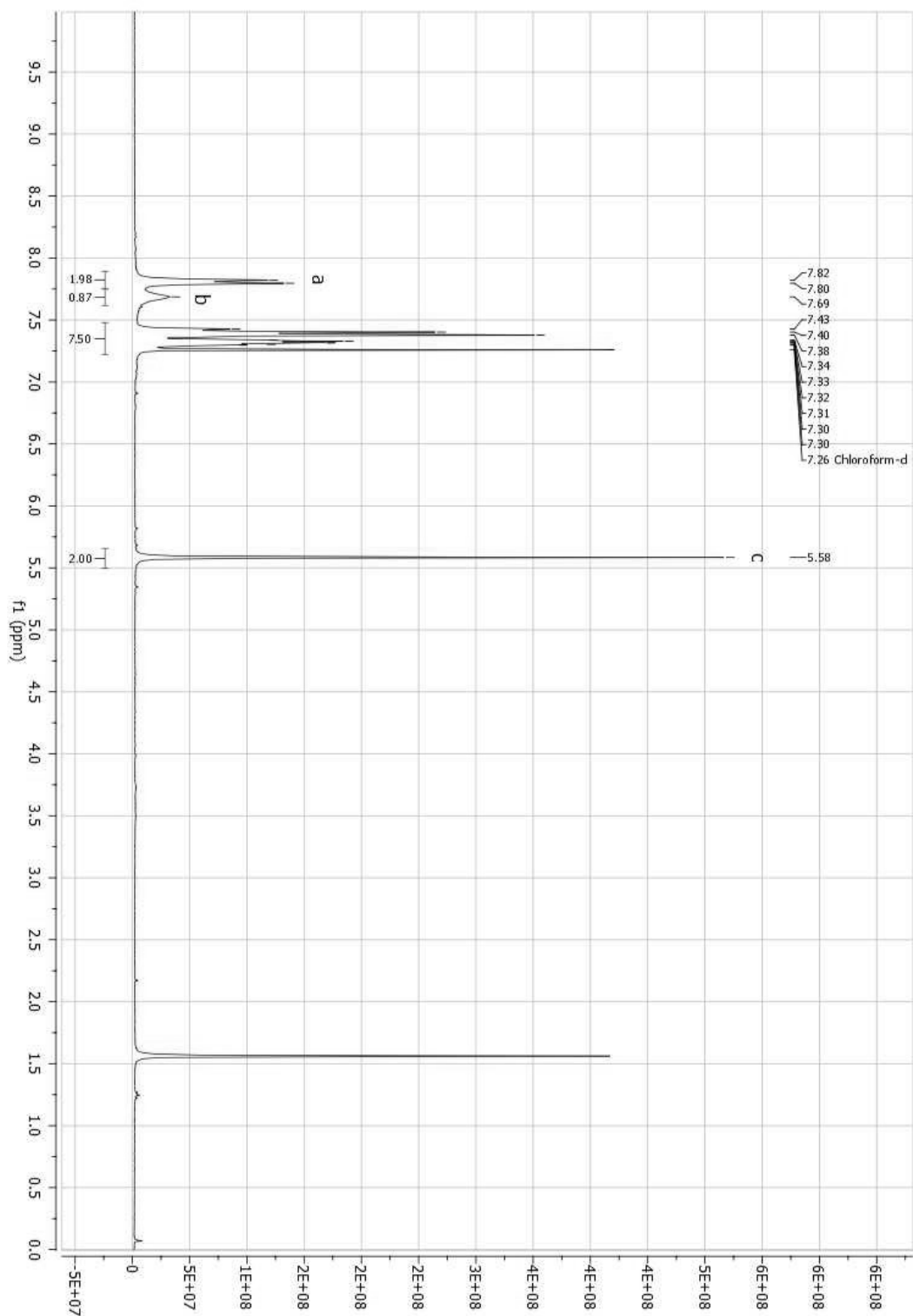
## 7.7. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P6 in $\text{CDCl}_3$



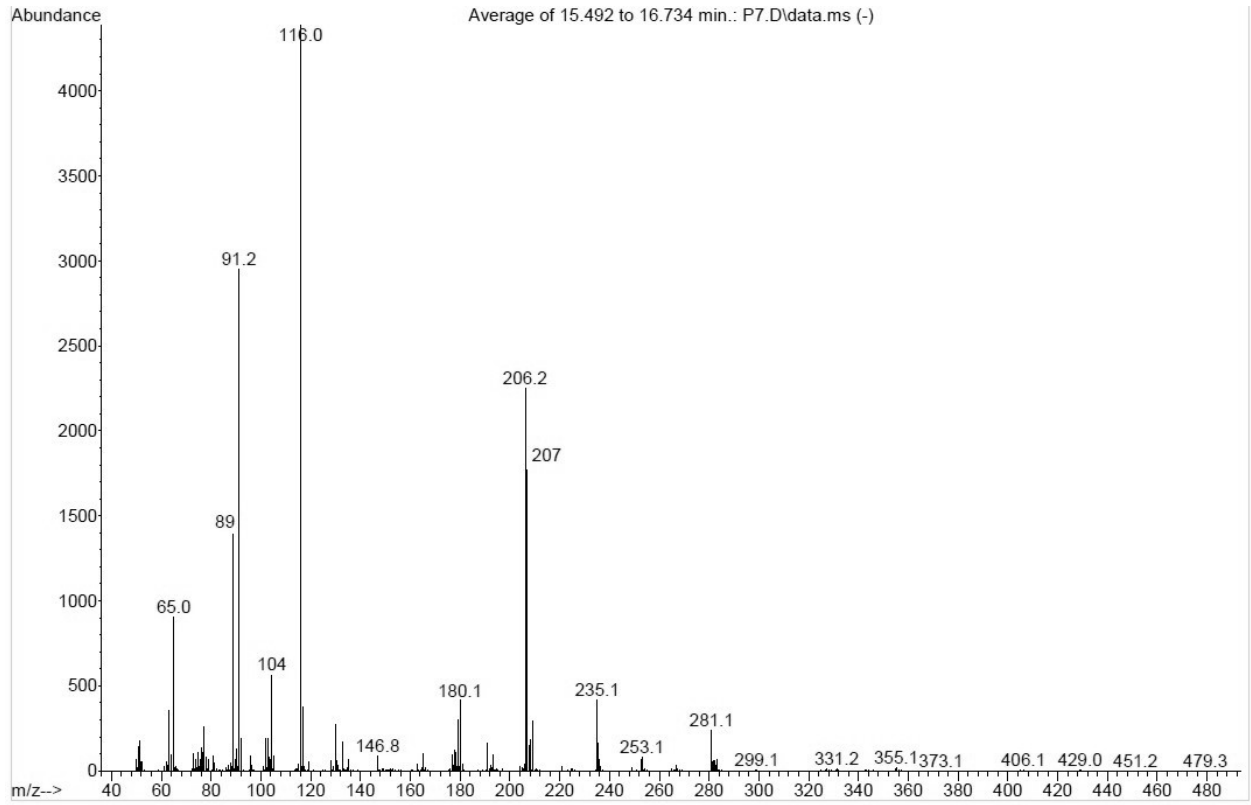
## 7.8. Spettro ESI-MS di P6



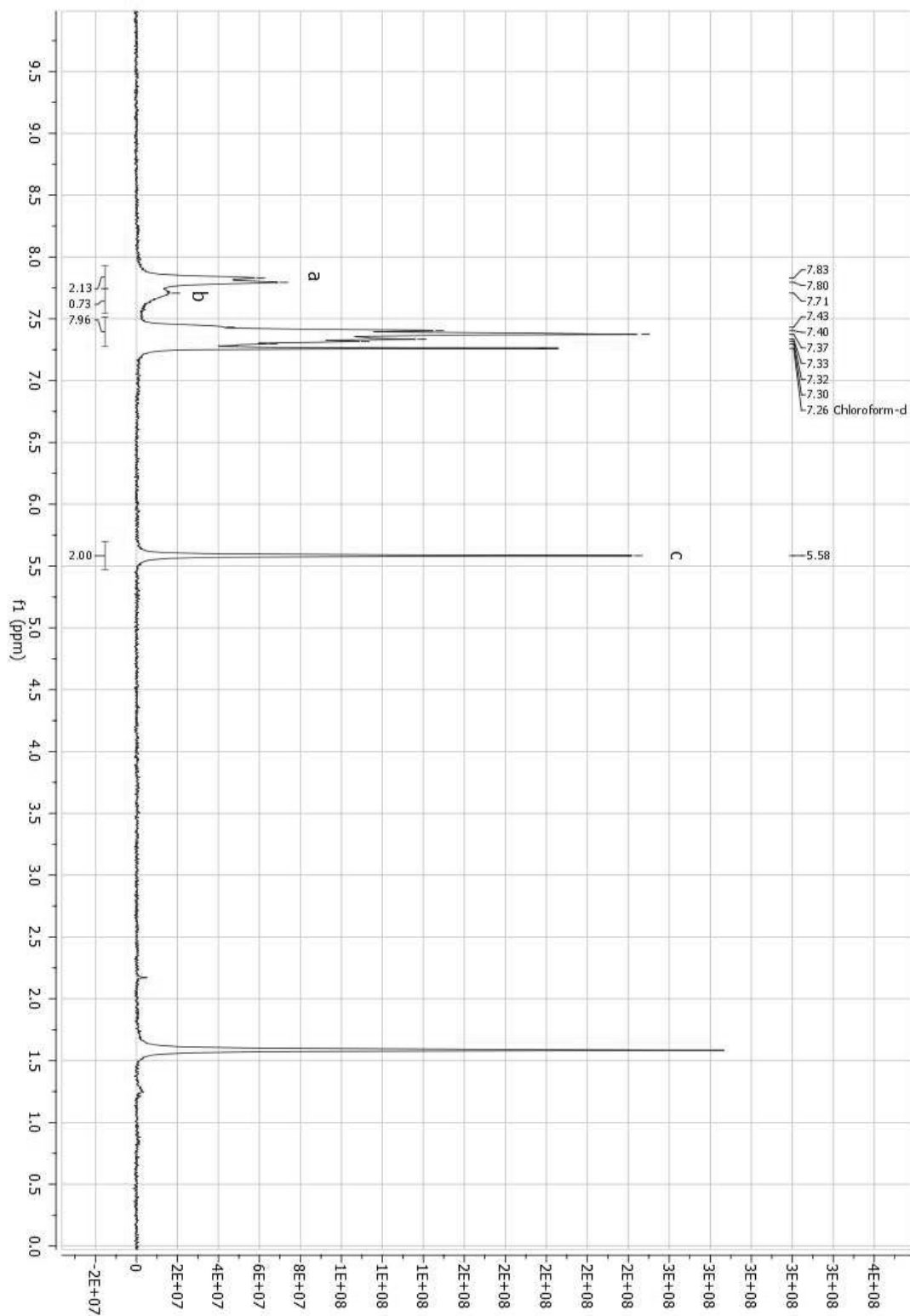
## 7.9. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P7 in $\text{CDCl}_3$



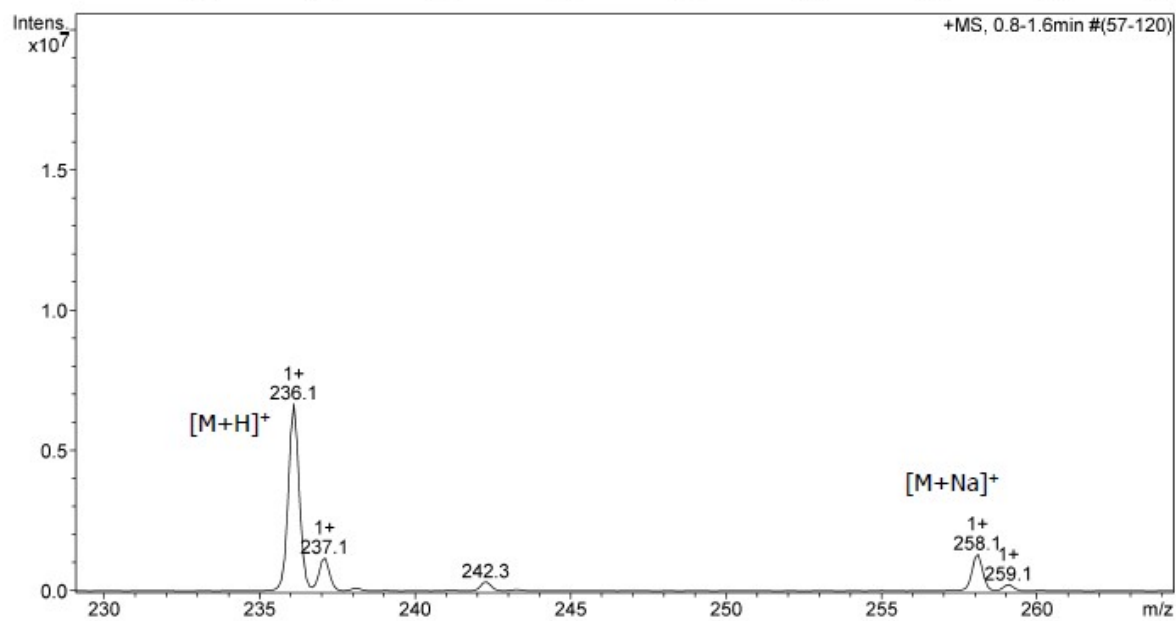
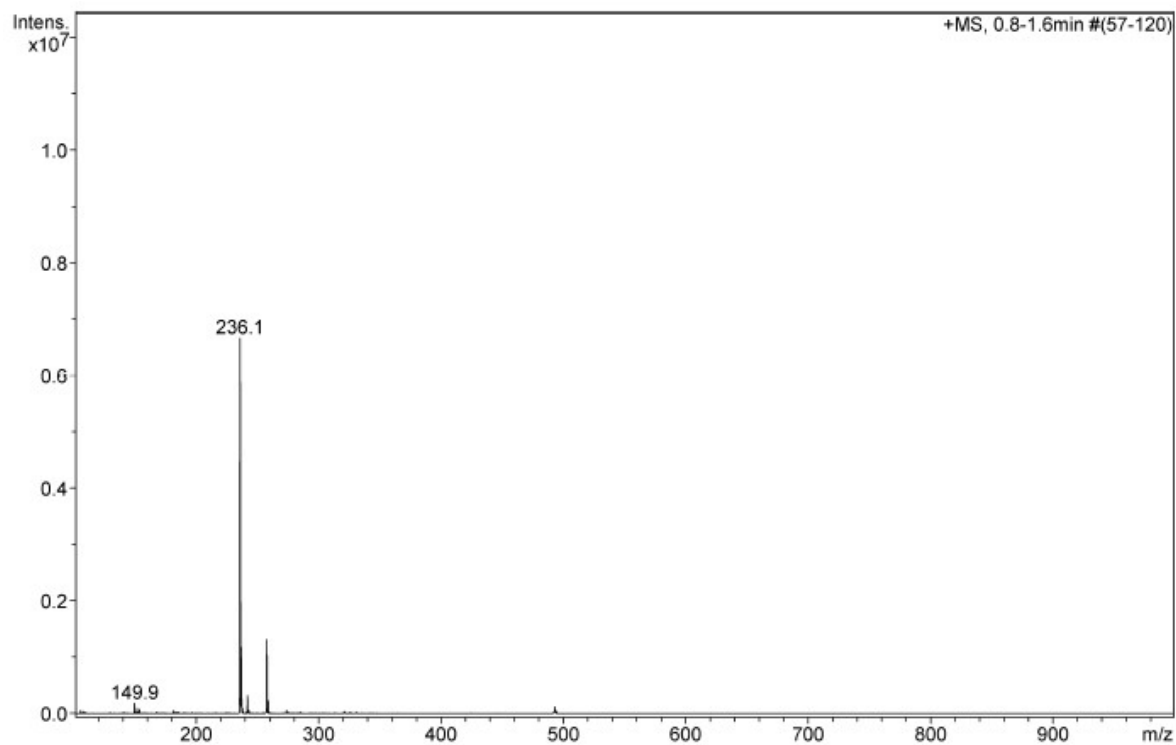
## 7.10. Spettro EI-MS di P7



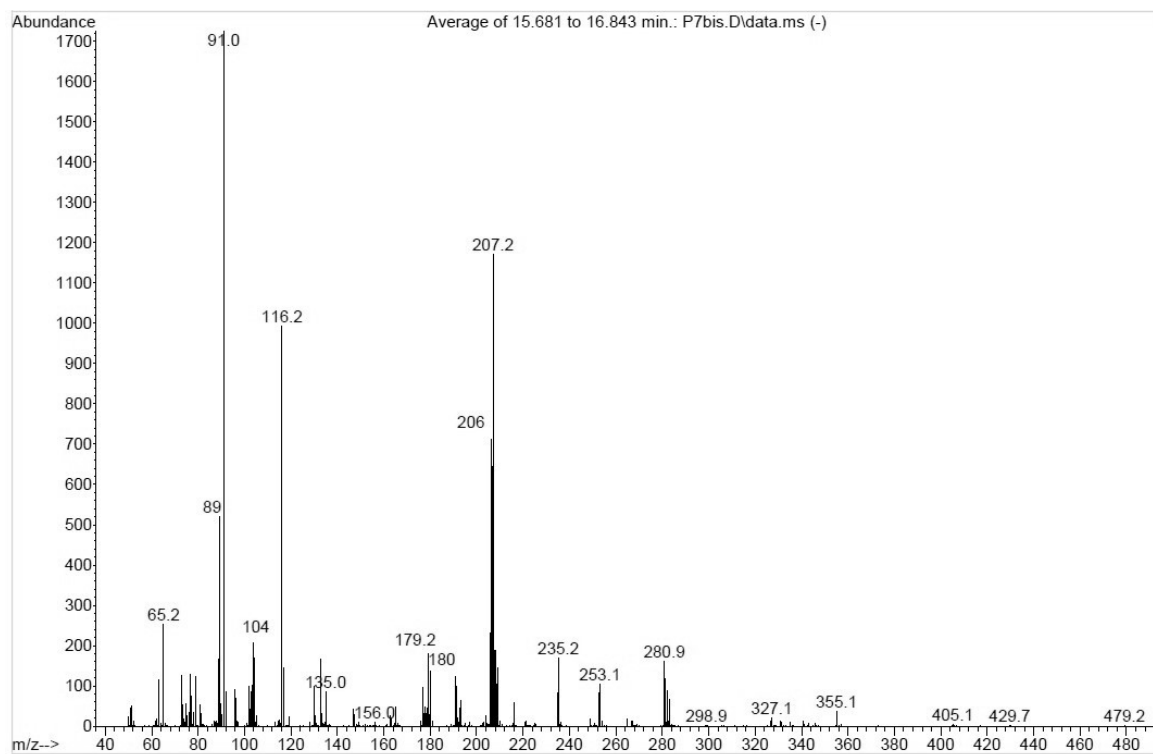
### 7.11. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P7bis in $\text{CDCl}_3$



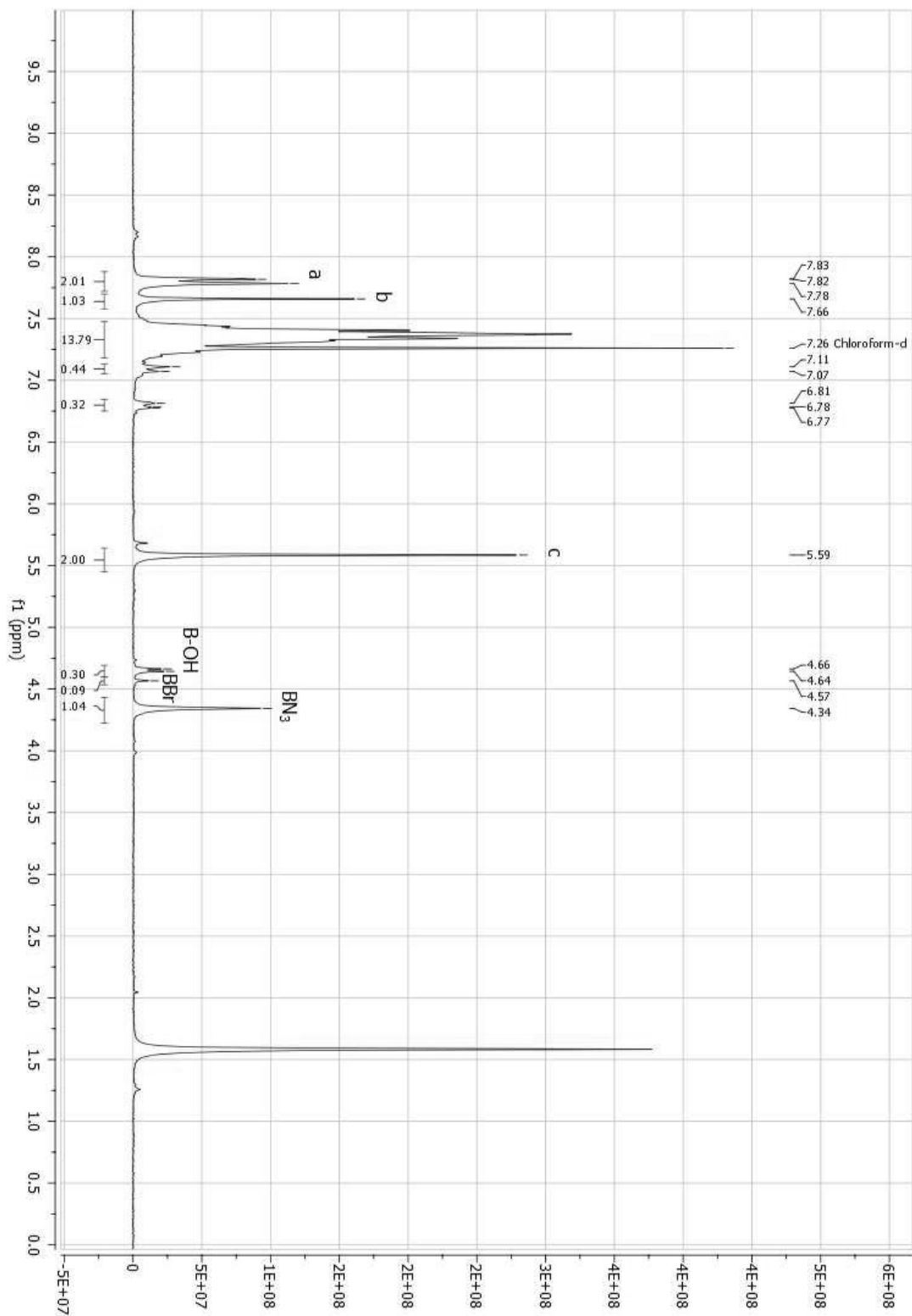
## 7.12. Spettro ESI-MS di P7bis



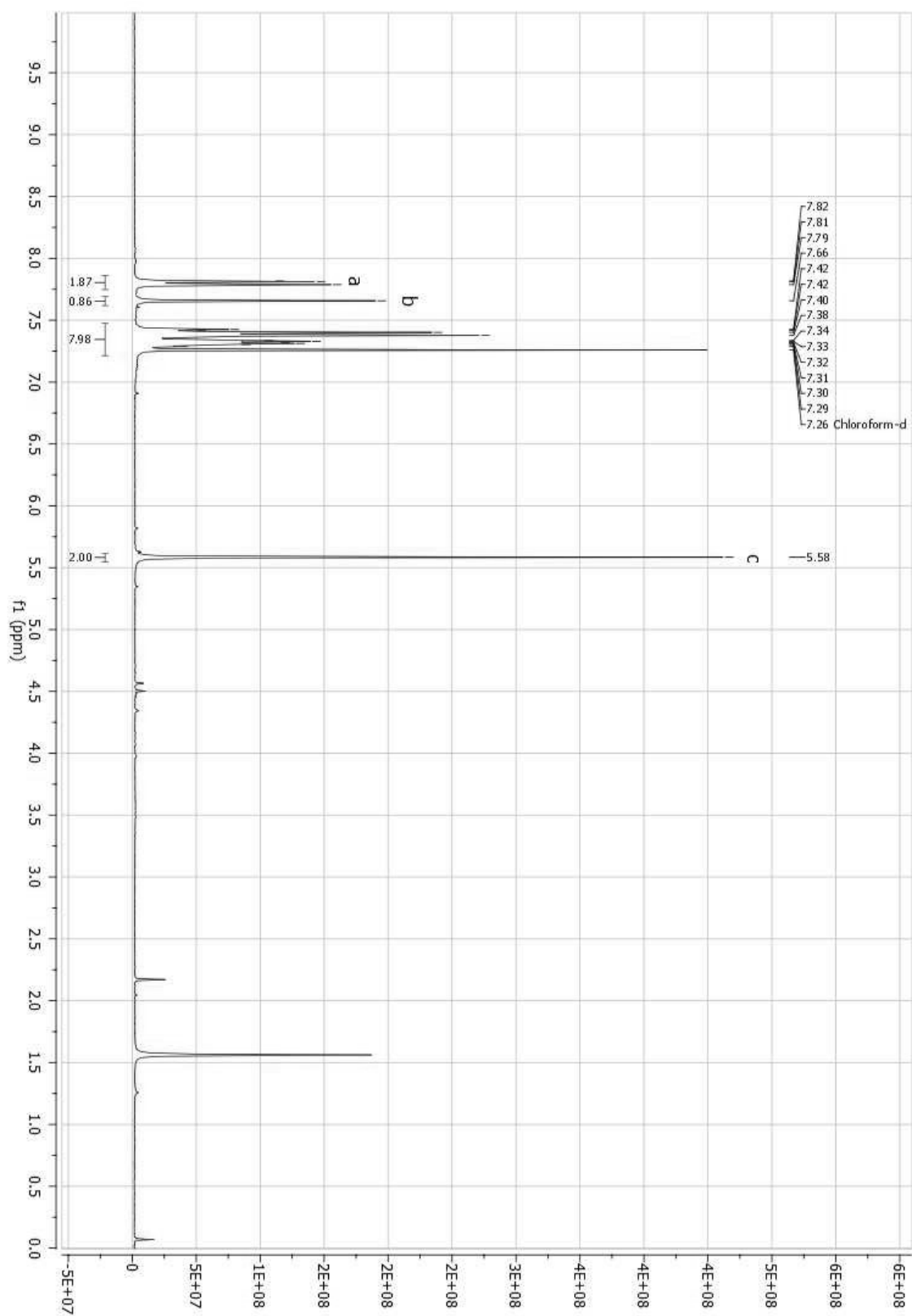
### 7.13. Spettro EI-MS di P7bis



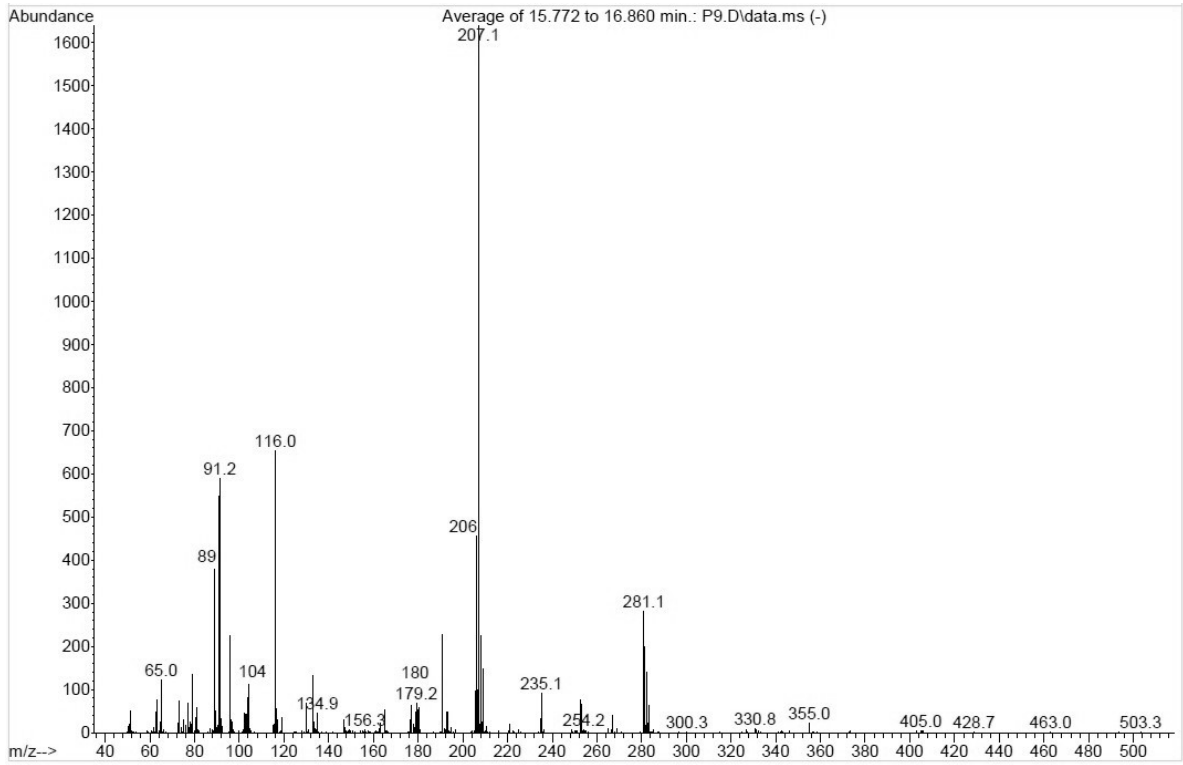
### 7.14. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P9 in $\text{CDCl}_3$



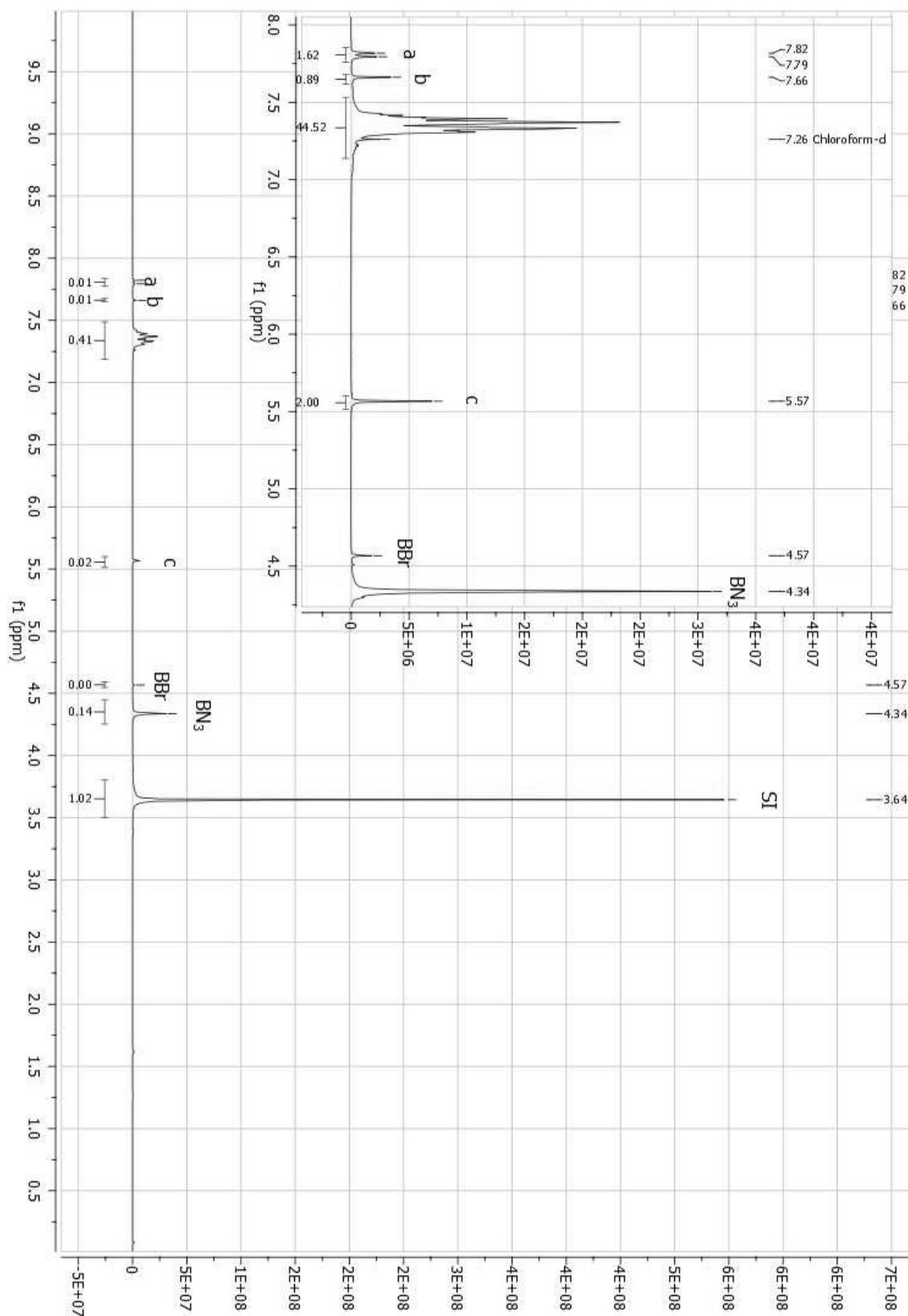
### 7.15. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P9 post purificazione in $\text{CDCl}_3$



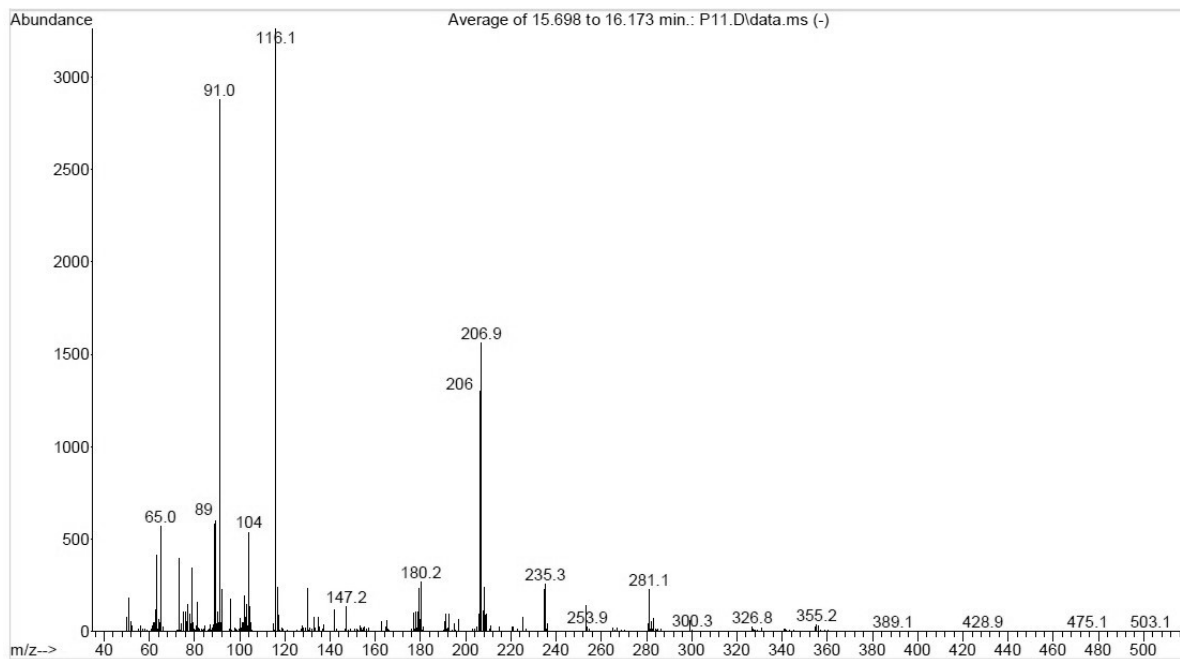
## 7.16. Spettro EI-MS di P9



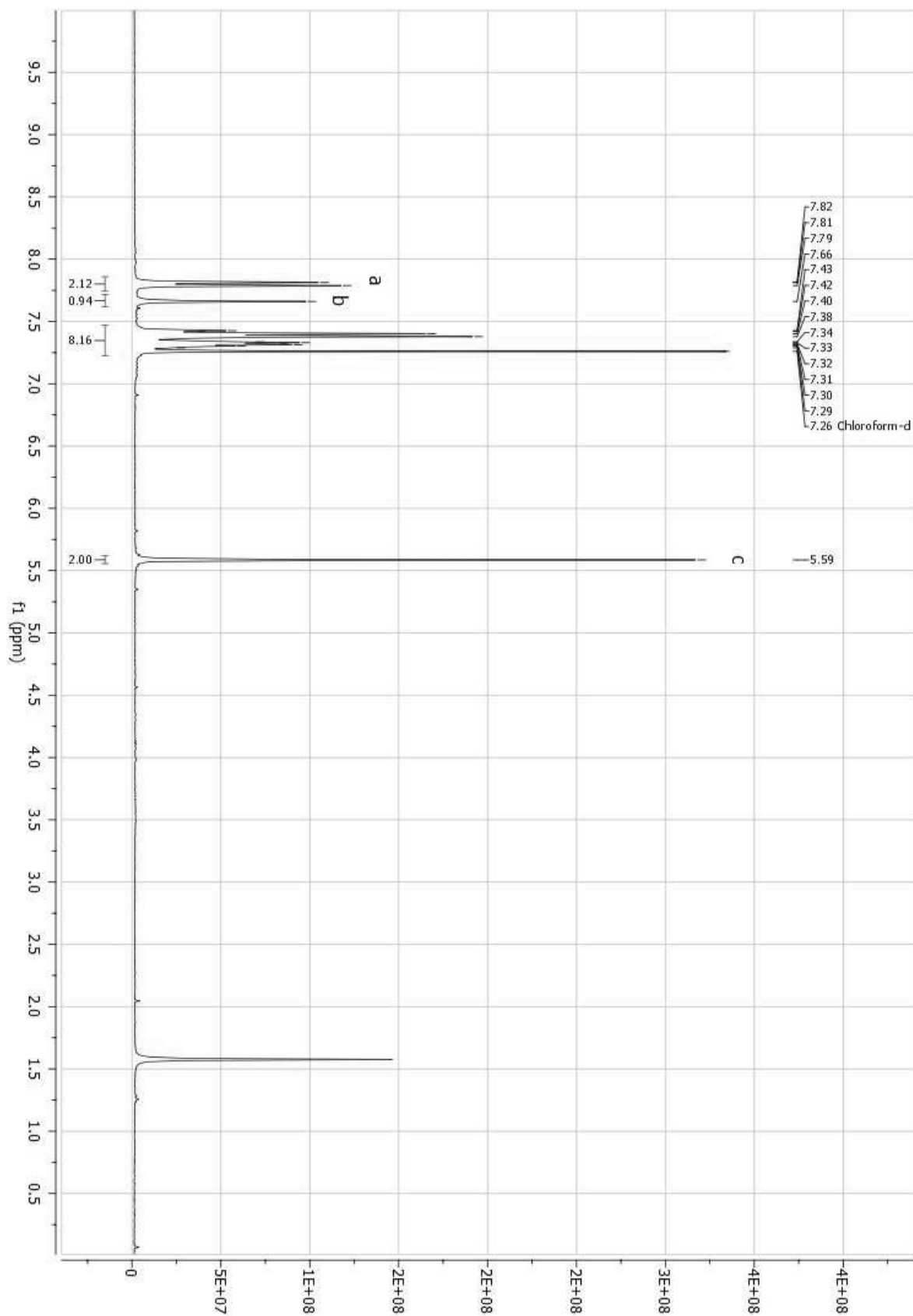
### 7.17. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P11 in $\text{CDCl}_3$



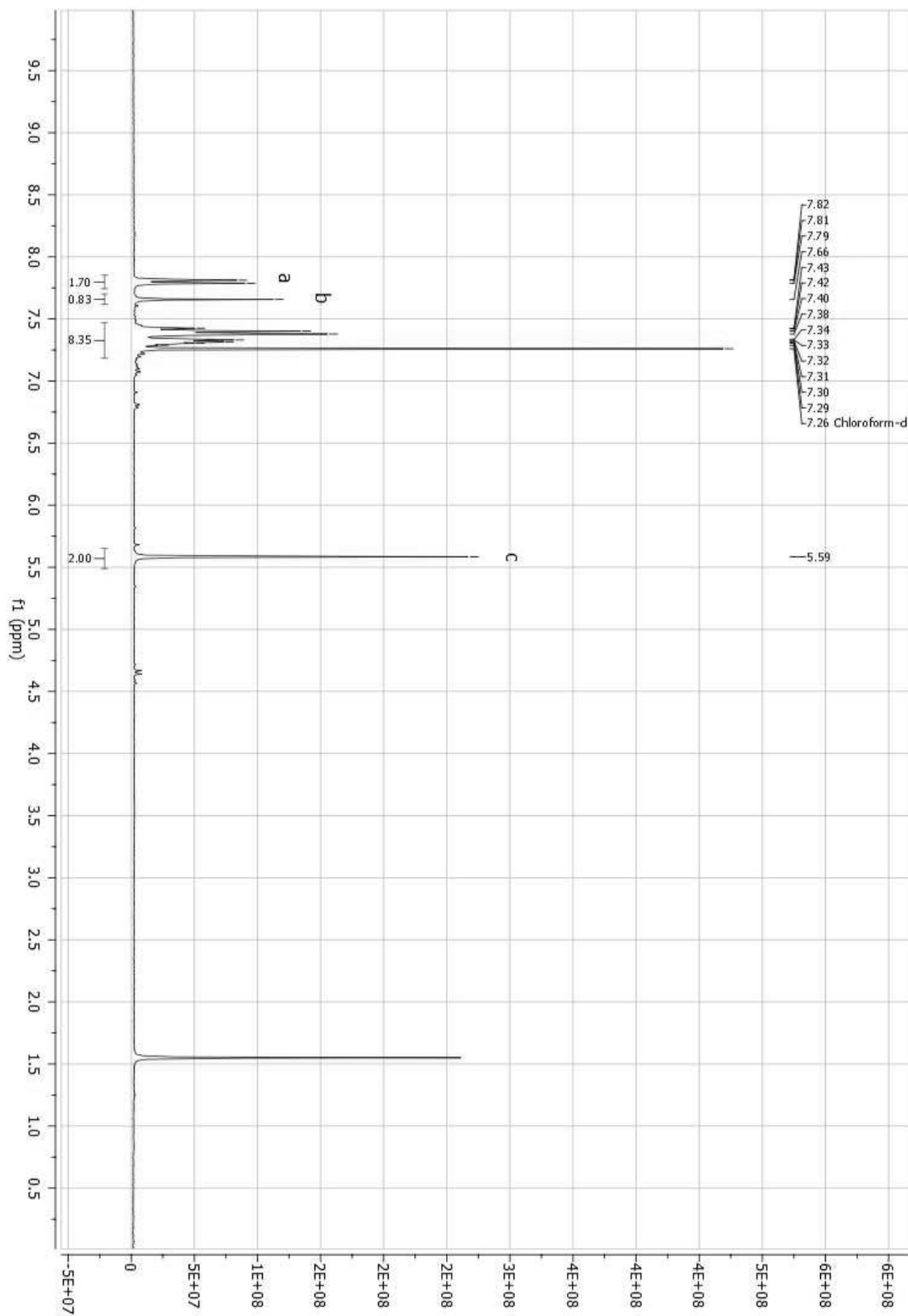
## 7.18. Spettro EI-MS di P11



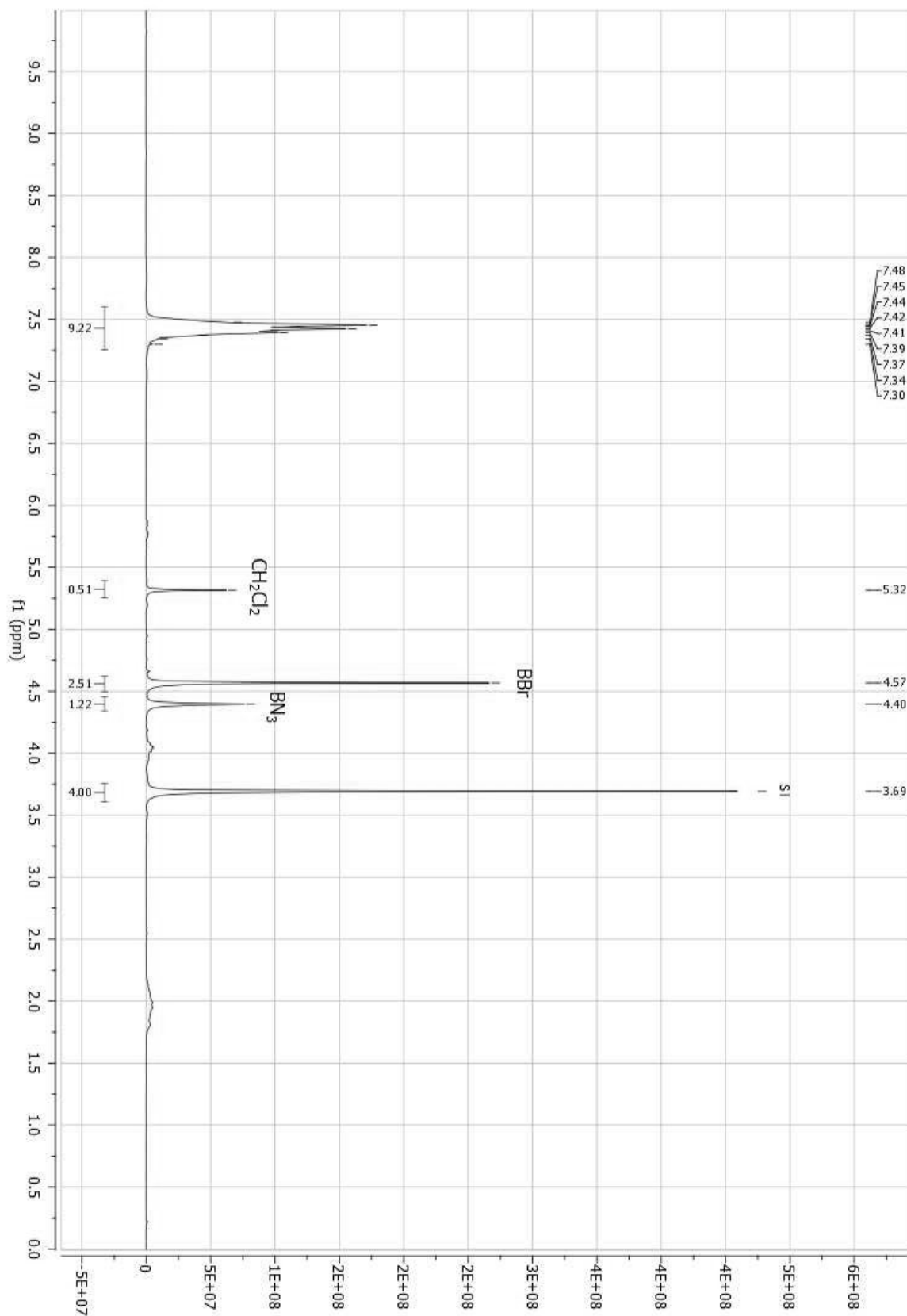
### 7.19. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P12 in $\text{CDCl}_3$



## 7.20. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di P13 in $\text{CDCl}_3$



## 7.21. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del test Azide con $\beta\text{-CD}$ in $\text{CDCl}_3$



## 7.22. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del test Azide senza $\beta\text{-CD}$ in $\text{CDCl}_3$

