

## QFL1606 – Química Ambiental III

# 3 4. Reações, escolha de reagentes e condições reacionais

**Profa. Liane M. Rossi**

Departamento de Química Fundamental  
Instituto de Química da Universidade de São Paulo

THE ACS GREEN CHEMISTRY INSTITUTE® PRESENTS

*Design Principles for  
Sustainable Green  
Chemistry & Engineering*

## Metas para uma química sustentável

- 1- Maximizar a eficiência do uso dos recursos
2. Eliminar ou minimizar o perigo e a poluição
3. Visão holística e análise de ciclo de vida



ACS Green Chemistry Institute  
Chemistry for Life®

<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry.html>

# Metas para uma química sustentável

1

Maximizar a  
eficiência do  
uso dos  
recursos

## Planejar

Economia atômica  
Encontrar alternativas  
Reduzir  
derivatizações  
Usar catalisadores

## Medir

- Balanço de massa e energia
- Conversão e seletividade
- Subprodutos – identificar e quantificar
- Utilidades – quantificar e minimizar

Ser eficiente

Ser  
sustentável

# Metas para uma química sustentável

2

Eliminar ou  
minimizar o  
perigo e a  
poluição

## Planejar

Evitar a persistência  
Métodos sintéticos  
mais verdes  
Processos seguros

## Medir

- Análise em tempo real
- Perdas e emissões
- Incompatibilidades
- Resíduos – monitorar,  
reportar e minimizar.

Ser eficiente

Ser  
sustentável

# Metas para uma química sustentável

3

Visão  
holística e  
análise de  
ciclo de vida

PLANEJAR

MEDIR

Ser eficiente

Ser  
sustentável

# Tipo de reação química

Reações com economia atômica elevada	Reação com economia atômica baixa	
Adições	Grignard	Eliminações
Rearranjos	Reduções	Oxidações
Diels Alder	Wittig	Substituições

Reações que sempre terão baixa economia atômica

Reação de GRIGNARD ( $\text{RMgBr}$ )

Reduções estequiométricas ( $\text{LiAlH}_4$ )

Oxidações estequiométricas ( $\text{CrO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$ )

# Síntese orgânica e química verde

A maioria das estratégias confiáveis para a síntese de moléculas alvo foram desenvolvidas a 50-100 anos!



as propriedades toxicológicas de muitas substâncias não eram conhecidas ainda

Ainda hoje, se ensina a eficiência de compostos de cromo, ósmio e chumbo como oxidantes, esses protocolos populam os livros didáticos, as virtudes dos solventes organoclorados e metodologias com baixa eficiência atômica.



## Síntese orgânica e química verde

As indústrias farmacêuticas tem feito um esforço para implementar a química verde em seus laboratórios de pesquisa e desenvolvimento, compilando **guias para escolha de reagentes, ácidos, bases, solventes**. Assim, fazendo melhores escolhas de reagentes e solventes desde os passos iniciais para a descoberta de novas drogas.



Como escolher ácidos e bases?

# Guia para escolha de ácidos e bases desenvolvido por pesquisadores de GSK

Inorganic acids	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	pK <sub>a</sub> <sup>a</sup>	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Hydrochloric acid	7647-01-0	7	7	7.3	-8 <sup>5</sup>	YES	Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.
Hydrobromic acid	10035-10-6	7	7	7.3	-9 <sup>5</sup>	NO	Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.
Phosphoric acid, dilute	7664-38-2	7	7	7.3	1.90, 6.74, 11.74 <sup>6</sup>	YES	Waste disposal issues upon incineration.
Sulfuric acid, dilute	7664-93-9	7	7	7.3	-3.19, 1.98 <sup>7</sup>	NO	Waste disposal issues upon incineration.
Hydroiodic acid	10034-85-2	7	5	6.4	-9.9 <sup>8</sup>	NO	Causes severe burns (R35). Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.
Phosphoric acid	7664-38-2	7	5	6.4	1.90, 6.74, 11.74 <sup>6</sup>	YES	Waste disposal issues upon incineration.
Sulfuric acid	7664-93-9	7	5	6.4	-3.19, 1.98 <sup>7</sup>	NO	Causes severe burns (R35). Waste disposal issues upon incineration.
Nitric acid	7697-37-2	5	3	4.3	-1.37 <sup>9</sup>	NO	Strong oxidant (R8). Causes severe burns (R35).
Hydrogen fluoride	7664-39-3	3	5	4.2	3.2 <sup>8</sup>	NO	Toxic (R26/27/28). Causes severe burns (R35). Special vessel necessary. Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.
Perchloric acid	7601-90-3	3	3	3.0	~-5 <sup>10</sup>	NO	Strong oxidant (R8). Causes severe burns (R35). Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.

Organic acids	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	pK <sub>a</sub> <sup>a</sup>	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Glutaric acid	110-94-1	10	9	9.3	4.41, 5.52 <sup>11</sup>	NO	
Citric acid	77-92-9	10	7	8.5	2.93 <sup>12</sup>	YES	
Ascorbic acid	50-81-7	10	7	8.5	4.09 <sup>12</sup>	YES	
<i>p</i> -TsOH (monohydrate)	6192-52-5	10	7	8.5	-6.57 <sup>13</sup>	NO	
Benzoic acid	65-85-0	7	9	8.0	4.20 <sup>14</sup>	YES	
Oxalic acid	144-62-7	7	9	8.0	1.25, 4.23 <sup>11</sup>	NO	
Pivalic acid	75-98-9	7	9	8.0	4.94 <sup>12</sup>	NO	
Succinic acid	110-15-6	7	9	8.0	4.24 <sup>12</sup>	YES	
Acetic acid	64-19-7	7	9	7.5	4.76 <sup>15</sup>	YES	Causes severe burns (R35).
Propionic acid	79-09-4	7	9	7.5	4.79 <sup>12</sup>	YES	
Formic acid, dilute	64-18-6	7	9	7.5	3.75 <sup>16</sup>	YES	
Methanesulfonic acid	75-75-2	7	7	7.3	-1.92 <sup>14</sup>	NO	
Formic acid	64-18-6	7	7	6.9	3.75 <sup>16</sup>	YES	Causes severe burns (R35).
Trifluoromethanesulfonic acid	1493-13-6	7	5	6.1	-12 <sup>17</sup>	NO	Causes severe burns (R35). Halogenated waste.
Trifluoroacetic acid	76-05-1	7	5	6.0	0.50 <sup>18</sup>	NO	Causes severe burns (R35). Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.
Trichloroacetic acid	76-03-9	3	5	3.6	0.52 <sup>18</sup>	NO	Causes severe burns (R35). Waste disposal issues upon incineration. Halogenated waste.

# Guia para escolha de ácidos e bases desenvolvido por pesquisadores de GSK

Carbonates	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Sodium bicarbonate	144-55-8	10	9	9.3	5.95 <sup>17</sup>	YES	
Potassium bicarbonate	298-14-6	10	9	9.3	5.95 <sup>17</sup>	YES	
Sodium carbonate	497-19-8	10	9	9.3	9.1 <sup>17</sup>	YES	
Potassium carbonate	584-08-7	9	9	8.8	9.1 <sup>17</sup>	NO	
Cesium carbonate	534-17-8	10	5	7.4	9.1 <sup>17</sup>	NO	
Phosphates	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Trisodium phosphate (anh.)	7601-54-9	10	8	9.0	11.74 <sup>18</sup>	YES	
Tripotassium phosphate (anh.)	7778-53-2	7	7	7.3	11.74 <sup>18</sup>	YES	
Hydroxides	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Potassium hydroxide	1310-58-3	7	9	8.0	15.74 <sup>19</sup>	YES	Causes severe burns (R35).
Sodium hydroxide	1310-73-2	7	9	8.0	15.74 <sup>19</sup>	YES	
Calcium hydroxide	1305-62-0	7	9	8.0	15.74 <sup>19</sup>	YES	
Barium hydroxide	17194-00-2	7	8	7.7	15.74 <sup>19</sup>	NO	
Lithium hydroxide	1310-65-2	4	8	5.7	15.74 <sup>19</sup>	NO	
Hydrides	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Sodium hydride	7646-69-7	5	5	5.0	35.0 <sup>20</sup>	NO	May cause runaway reaction with certain solvents, such as DMF, DMA. Highly flammable gaseous by-product (hydrogen) needs abating. Use of mineral oil dispersions greatly reduces fire hazard.
Potassium hydride	7693-26-7	5	5	5.0	35.0 <sup>20</sup>	NO	

# Guia para escolha de ácidos e bases desenvolvido por pesquisadores de GSK

Acetates	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Potassium acetate	127-08-2	10	9	9.3	4.76 <sup>21</sup>	NO	
Sodium acetate	127-09-3	10	9	9.3	4.76 <sup>21</sup>	YES	
Alkoxides	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Sodium methoxide	124-41-4	5	9	6.9	15.1 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11). Toxic (R23/24/25).
Sodium ethoxide	141-52-6	5	9	6.9	15.93 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Sodium <i>tert</i> -butoxide	865-48-5	5	9	6.9	19.2 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
Potassium <i>tert</i> -butoxide	865-47-4	5	9	6.9	19.2 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
Lithium methoxide	865-34-9	4	8	5.7	15.1 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11). Toxic (R23/24/25).
Lithium ethoxide	2388-07-0	4	8	5.7	15.93 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Lithium <i>tert</i> -butoxide	1907-33-1	4	8	5.7	19.2 <sup>22</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Phosphazanes	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
Phosphazane BEMP	98015-45-3	7	5	6.0	27.58 <sup>23</sup>	NO	
Phosphazane P2-Et	165535-45-5	7	5	6.0	32.66 <sup>23</sup>	NO	
Amines	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
2-Methylpyridine	109-06-8	8	9	8.3	5.97 <sup>24</sup>	NO	
2,6-Lutidine	108-48-5	8	9	8.3	6.75 <sup>24</sup>	NO	
DBN	3001-72-7	7	9	8.0	13.5 <sup>25</sup>	NO	
Pyridine	110-86-1	7	9	7.5	5.17 <sup>24</sup>	NO	Highly flammable (R11).

# Guia para escolha de ácidos e bases desenvolvido por pesquisadores de GSK

Amines	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
4-Methylpyridine	108-89-4	7	9	7.5	6.02 <sup>24</sup>	NO	Toxic (R24).
Morpholine	110-91-8	7	9	7.5	8.49 <sup>26</sup>	NO	
Diethylaminopropylamine	104-78-9	7	9	7.5	10.48 <sup>27</sup>	NO	
Tetramethylguanidine	80-70-6	7	9	7.5	13.6 <sup>28</sup>	NO	
DBU	6674-22-2	7	8	7.3	12.5 <sup>25</sup>	NO	Causes severe burns (R35).
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	768-66-1	7	8	7.3	11.1 <sup>29</sup>	NO	
Triethylamine	121-44-8	5	9	6.9	10.77 <sup>30</sup>	NO	Highly flammable (R11). Toxic (R23/24). Causes severe burns (R35).
Diisopropylamine	108-18-9	5	9	6.9	11.05 <sup>36</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Piperidine	110-89-4	5	9	6.9	11.22 <sup>31</sup>	NO	Highly flammable (R11). Toxic (R23/24).
Dimethylethylamine	598-56-1	5	9	6.9	10.16 <sup>32</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Dipropylamine	142-84-7	5	9	6.9	10.91 <sup>29</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
<i>N</i> -Methylmorpholine	109-02-4	5	9	6.9	7.41 <sup>29</sup>	NO	Highly flammable (R11).
<i>n</i> -Butylamine	109-73-9	5	9	6.9	10.61 <sup>33</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
Diethylamine	109-89-7	5	9	6.9	10.98 <sup>36</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
Ammonia	7664-41-7	5	9	6.5	9.21 <sup>34</sup>	NO	Toxic (R23).
Diisopropylethylamine	7087-68-5	5	9	6.5	10.75 <sup>35</sup>	NO	Highly flammable (R11).
<i>tert</i> -Butylamine	75-64-9	5	9	6.5	10.63 <sup>30</sup>	NO	Highly flammable (R11). Toxic (R25). Causes severe burns (R35).
DABCO®	280-57-9	5	9	6.5	8.4 <sup>25</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Cyclohexylamine	108-91-8	5	9	6.5	10.62 <sup>36</sup>	NO	
Tributylamine	102-82-9	5	7	6.3	9.93 <sup>37</sup>	NO	Toxic (R23/24/25).
4-(Dimethylamino)pyridine	1122-58-3	3	9	5.2	9.60 <sup>38</sup>	NO	Toxic (R25/27).
Dicyclohexylamine	101-83-7	3	7	4.3	11.25 <sup>39</sup>	NO	Toxic (R24/25).
Imidazole	288-32-4	2	9	3.9	6.99 <sup>39</sup>	NO	Toxic (R61).

# Guia para escolha de ácidos e bases desenvolvido por pesquisadores de GSK

Disilazides	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
KHMDS	40949-94-8	5	7	5.9	29.5 <sup>40</sup>	NO	Highly flammable (R11).
NaHMDS	1070-89-9	5	7	5.9	29.5 <sup>40</sup>	NO	Highly flammable (R11).
LiHMDS	4039-32-1	4	8	5.5	29.5 <sup>40</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Amides	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
LiTMP	38227-87-1	4	8	5.5	37.3 <sup>40</sup>	NO	
LDA	4111-54-0	3	8	4.5	35.7 <sup>40</sup>	NO	Highly flammable (R11).
Sodium amide	7782-92-5	4	3	3.7	35.0 <sup>20</sup>	NO	Forms peroxide. Toxic and flammable gaseous by-product (ammonia) needs abating.
Lithium amide	7782-89-0	4	3	3.7	35.0 <sup>20</sup>	NO	Forms peroxide. Toxic and flammable gaseous by-product (ammonia) needs abating.
Alkylolithiums	CAS number	EHS	Clean chemistry	Greenness	$pK_a^a$ (BH <sup>+</sup> )	GRAS <sup>b</sup>	Comment
<i>n</i> -Hexyllithium	21369-64-2	2	8	4.0	40.0 <sup>41</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35).
<i>n</i> -Butyllithium	109-72-8	1	7	3.1	50.0 <sup>41</sup>	NO	Highly flammable (R11). Highly flammable gaseous by-product (butane) needs abating.
<i>sec</i> -Butyllithium	598-30-1	1	7	3.1	51.0 <sup>41</sup>	NO	Highly flammable (R11). Causes severe burns (R35). Highly flammable gaseous by-product (butane) needs abating.
<i>tert</i> -Butyllithium	594-19-4	1	7	3.1	53.0 <sup>41</sup>	NO	Highly flammable (R11). Highly flammable gaseous by-product (isobutane) needs abating.

## Encontrar alternativas verdes ao uso de reagentes

- **Ácidos minerais** ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , etc.) e **Ácidos de Lewis** ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , etc.), normalmente usados em quantidades estequiométricas ou excesso e não podem ser facilmente recuperados e reciclados.
- **Bases** (hidróxidos, hidretos, alcoóxidos, aminas), normalmente em quantidades estequiométricas ou excesso e não podem ser facilmente recuperadas e recicladas.

**A solução é** escolher ácidos ou bases mais amigáveis ou a sua substituição por **sólidos ácidos ou básicos**, como por ex. zeólitas, argilas ácidas e heteropoliácidos, etc., que são recicláveis.

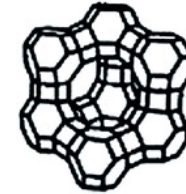


# Sólidos Ácidos-Básicos

Macroporo ( $d_p > 50 \text{ nm}$ )  
Mesoporo ( $2 \text{ nm} < d_p < 50 \text{ nm}$ )  
Microporous ( $d_p < 2 \text{ nm}$ )

## Zeólitas: Aluminossilicatos cristalinos

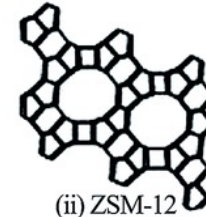
- ✓ Materiais sintéticos
- ✓ Área superficial elevada
- ✓ Sítios ácidos e básicos de superfície
- ✓ Poros, canais e cavidades de dimensões definidas
- ✓ São diferenciadas pelos arranjos dos átomos
- ✓ Uso industrial (em reações de craqueamento, desidratação, isomerização, alquilação e desproporcionamento)



(i) Zeolite Y



(v) MCM-41



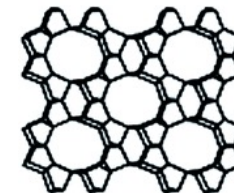
(ii) ZSM-12



(vi) MCM-48



(iii) ZSM-5

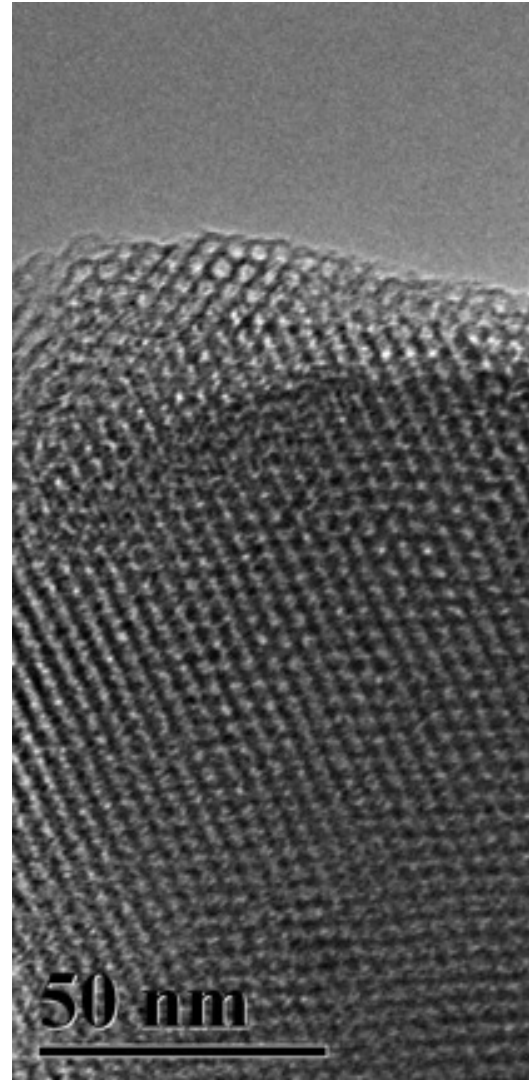
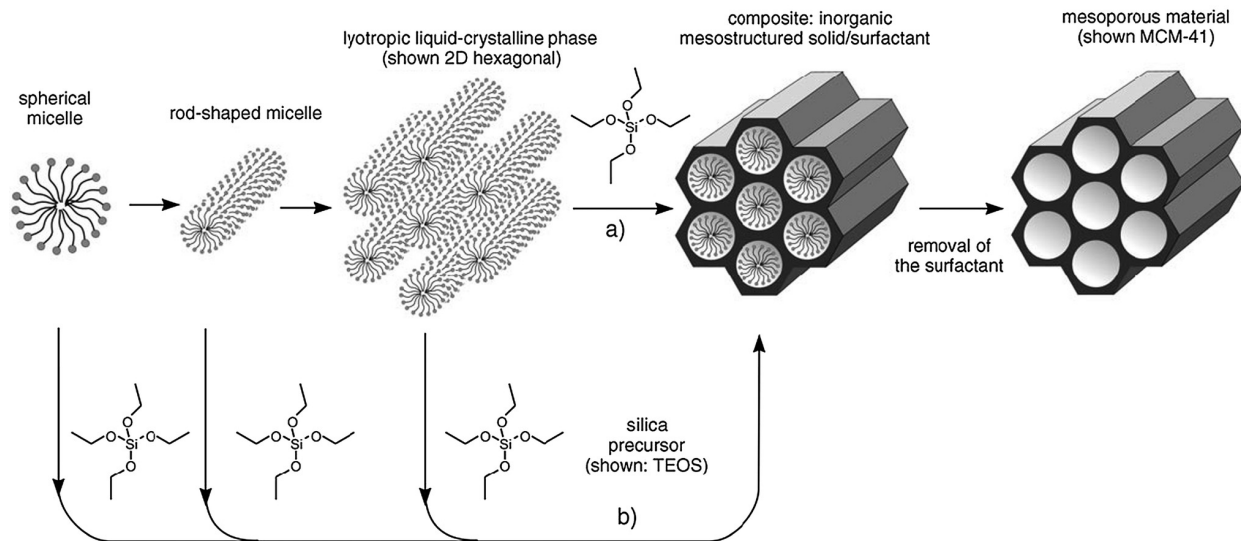


(iv) ZSM-22



(vii) SBA-15

# MCM-41

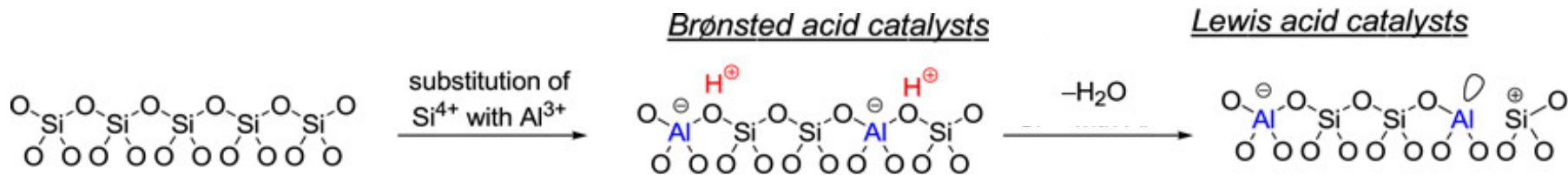


Zeólitas são também chamadas de peneiras moleculares



# Sólidos Ácidos-Básicos

Nas zeólitas, os sítios ácidos de Bronsted e Lewis podem ser controlados em termos de quantidade (densidade) e natureza (força).



- A quantidade de sítios ácidos de Bronsted está relacionada à razão Si:Al (ou SAR – sílica/alumina ratio). No entanto, como a geração dos sítios ácidos também está associada ao desbalanceamento de cargas gerado pela substituição isomórfica de ânions de cargas diferentes, quanto maior o número de átomos de alumínio, menos desbalanceada estará a rede e menor será a força dos sítios ácidos.

# Sólidos Ácidos-Básicos

## Como determinar a força e quantidade dos sítios ácidos em sólidos?

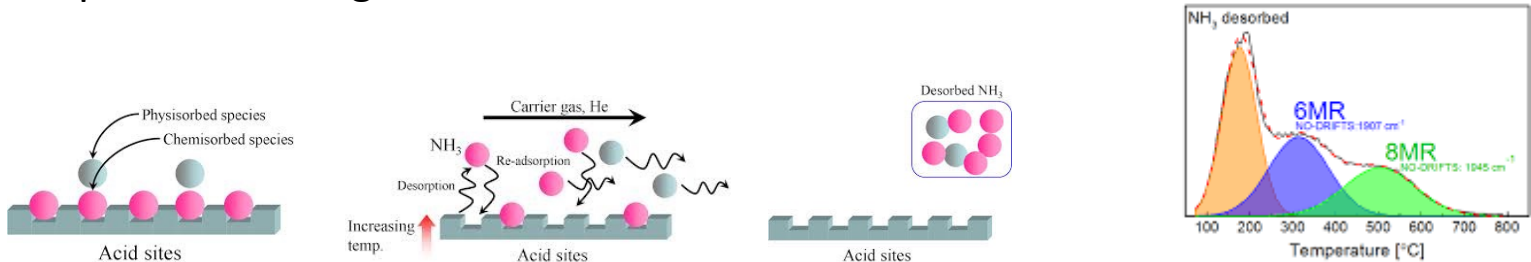
Entre as técnicas de medida da densidade de sítios ácidos, as mais importantes são os métodos de dessorção térmica programada (TPD - Thermal Programmed Desorption), tipicamente de moléculas sonda básicas quimissorvidas, como a amônia ou aminas.

### TPD de $\text{NH}_3$ :

Temperatura de dessorção – informação sobre a força do ácido,

Determinação da massa dessorvida – informação sobre a quantidade de sítios ácidos

\*Não permite distinguir Bronsted e Lewis

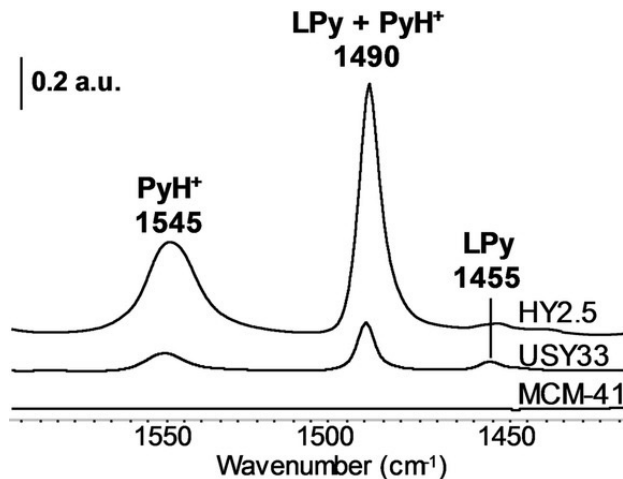


# Sólidos Ácidos-Básicos

## Como determinar a força e quantidade dos sítios ácidos em sólidos?

A natureza do sítio ácido pode ser realizada por espectroscopia de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) ou por microcalorimetria

- A técnica de IV com sondas moleculares, empregando a molécula de piridina é uma das técnicas mais empregadas!



A interação da piridina com os sítios ácidos de Brønsted ou de Lewis gera espécies com frequências de vibração características. Pode ser feita a quantificação destas espécies pela área das bandas formadas nos espectros.

# Sólidos Ácidos-Básicos

Em que reações as zeólitas podem ser úteis em síntese orgânica?

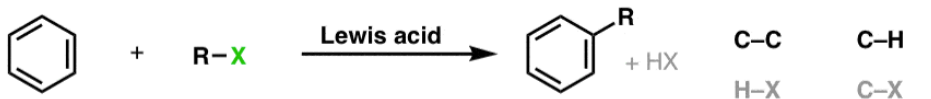
- Alquilações e Acilações de Friedel-Crafts e outras substituições eletrofílicas aromáticas, adições e eliminações, ciclizações, rearranjos, isomerizações e condensações.

# Síntese orgânica com ácidos de Lewis

## Exemplo: alquilações de Friedel-Crafts

### Friedel-Crafts Alkylation

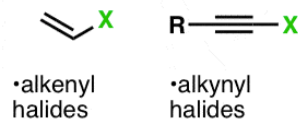
Generic example:



- R-X must be an alkyl halide (typically alkyl chlorides, bromides, or iodides)

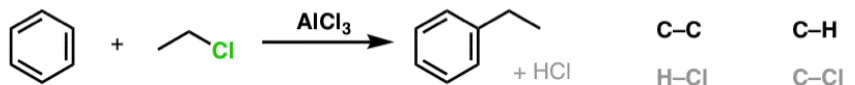
- Lewis acid often  $AlCl_3$  but can vary widely (e.g.  $TiCl_4$ ,  $ZrCl_4$ )

does not work for



### Friedel-Crafts Alkylation

Specific example:



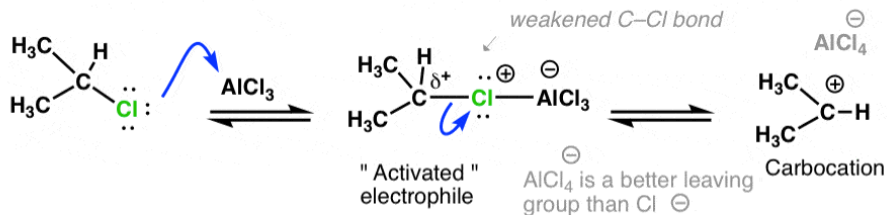


# Síntese orgânica com ácidos de Lewis

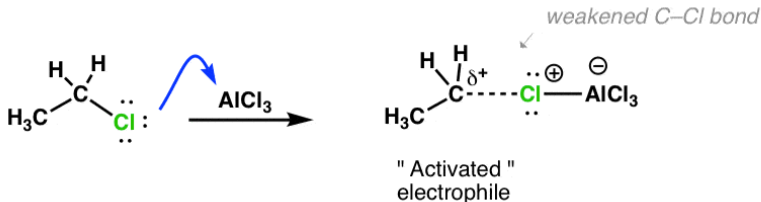
## Exemplo: alquilações e acilações de Friedel-Crafts

### Step 1: Activation of Electrophile with Lewis Acid

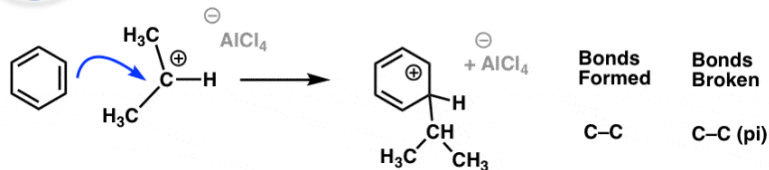
In the case of secondary or tertiary alkyl halides, full dissociation to a carbocation likely occurs:



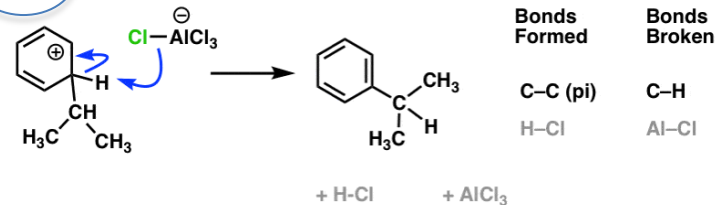
For primary (and methyl) alkyl halides, it is unlikely that a "free" carbocation is present:



### Step 2: Attack of activated electrophile by aromatic ring (rate determining step)



### Step 3: Deprotonation at carbon to regenerate aromatic ring



Note that this step regenerates  $\text{AlCl}_3$ , which can react with more alkyl halide starting material ( $\text{AlCl}_3$  is a catalyst in this reaction)

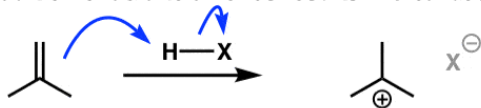
# Síntese orgânica com ácidos de Lewis

## Exemplo: alquilações e acilações de Friedel-Crafts

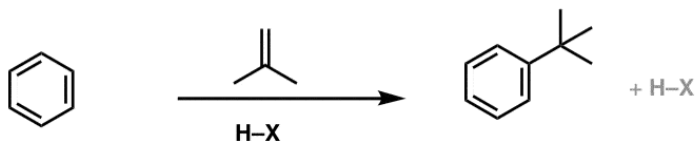
Qualquer outro reagente que pode gerar carbocátion pode ser usados em alquilações, ex. álcoois (R-OH) e alquenos (R-C=C).

Exemplos: Formação do carbocátion pela protonação de alqueno.

Addition of acid to alkenes results in a carbocation:

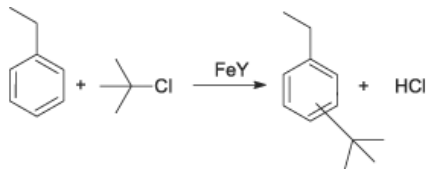


This can be used to generate a carbocation for the Friedel-Crafts alkylation reaction, particularly tertiary carbocations:



# Síntese orgânica – escolha de reagentes - zeólitas

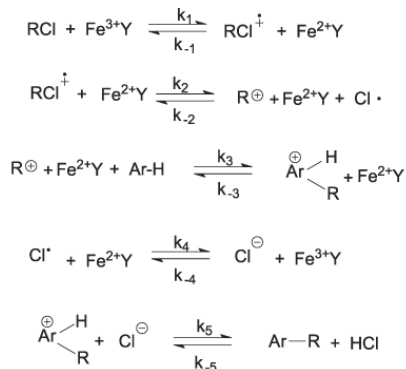
## Aplicação de zeólitas em alquilações de Friedel-Crafts



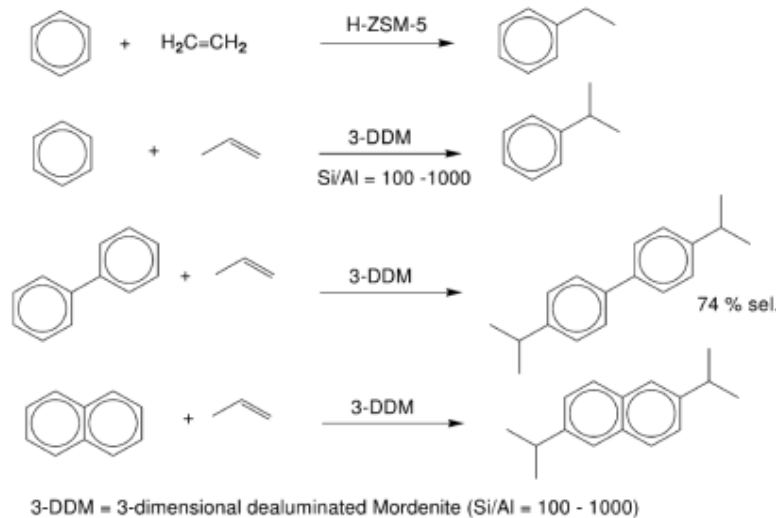
Scheme 1. Friedel-Crafts alkylation catalyzed by FeY zeolite.

Evita o uso de ácidos de Lewis com  $\text{AlCl}_3$  em quantidades estequiométricas

Mota, et al J. Braz. Chem. Soc., Vol. 17, No. 4, 758-762, 2006



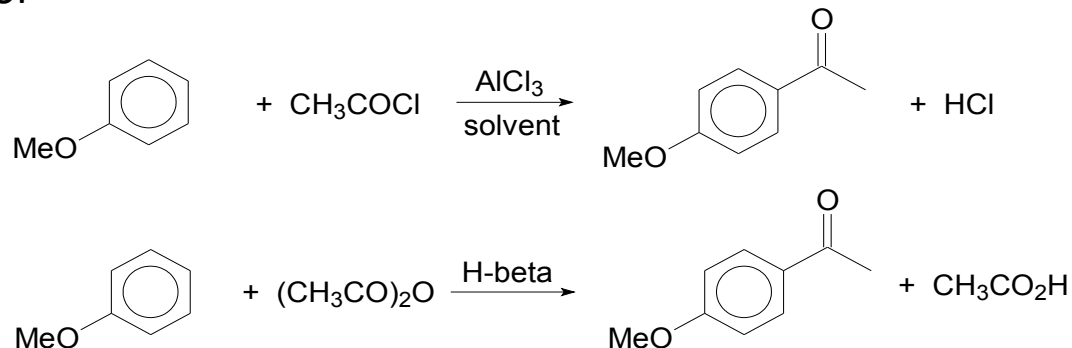
Scheme 2. Mechanistic view of the Friedel-Crafts alkylation over FeY zeolite.



3-DDM = 3-dimensional dealuminated Mordenite (Si/Al = 100 - 1000)

# Síntese orgânica limpa com zeólitas

Primeira aplicação comercial de uma acilação de Friedel-Crafts catalisada por zeólitas: a acetilação do anisol



\* Evita a preparação do CH<sub>3</sub>COCl: CH<sub>3</sub>COOH + O=SCl<sub>2</sub> → CH<sub>3</sub>COCl + SO<sub>2</sub> + HCl

## Homogeneous

AlCl<sub>3</sub> >1 equivalent  
Solvent (recycle)  
Hydrolysis of products  
85-95% yield  
4.5 kg aqueous effluent per kg  
12 unit operations

## Heterogeneous

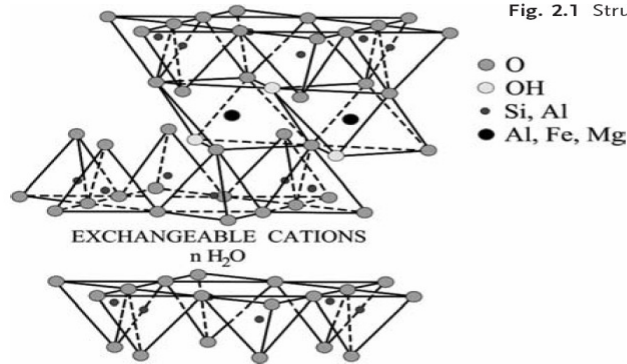
H-beta, catalytic & regenerable  
No solvent  
No water necessary  
>95% yield /higher purity  
0.035 kg aqueous effluent per kg  
3 unit operations



# Sólidos ácidos e básicos

## Argilas ácidas: Montmorilonita

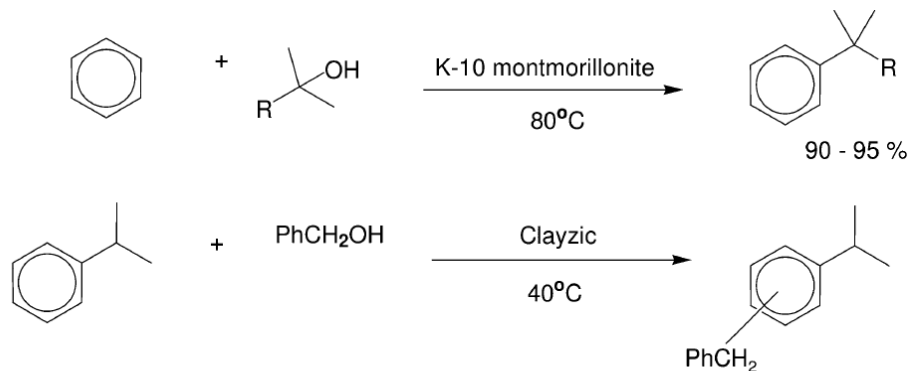
Argilas são minerais de ocorrência natural. Aluminossilicatos lamelares formados por  $\text{SiO}_4$  tetraédros e  $\text{MO}_6$  octaédros (M=Al<sup>3+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, etc.) em camadas lamelares.



Trocas iônicas permitem conferir propriedades ácidas às argilas.

# Síntese orgânica limpa com argilas ácidas

Aplicação de argilas modificadas em alquilações de Friedel-Crafts:



Evita o uso de ácidos de Lewis com AlCl<sub>3</sub> e ZnCl<sub>2</sub> em quantidades estequiométricas.

K10 - tratamento de montmorilonita com ácido sulfúrico

Clayzic: Cloreto de zinco suportado em Montmorilonita

# Sólidos Ácidos-Básicos

## Argilas básicas: Hidrotalcitas

- fórmula geral  $[Mg_{8-x}Al_x(OH)_{16}(CO_3)_{x/2}]nH_2O$
- Naturais ou sintéticas.
- Também chamadas de óxidos duplos lamelares, são hidróxidos de alumínio-magnésio com estrutura lamelar onde o excesso de cargas positivas é compensada por carbonatos no espaço interlamelar.
- A calcinação transforma a hidrotalcita num **óxido misto de magnésio e alumínio fortemente básico** que pode atuar como um catalisador básico sólido.



Devemos nos preocupar com o uso  
de solventes?



# Devemos nos preocupar com o uso de solventes?

**Indústria Farmacêutica**  
**O USO DE SOLVENTES**  
**contribuiu com 85 % em**  
**massa**



**Recuperação 50-80%**

- PROCESSO
- FORMULAÇÕES
- PURIFICAÇÕES
  - EXTRAÇÕES
  - CROMATOGRAFIAS
  - RECRISTALIZAÇÕES

SOLVENTES VOLÁTEIS  
(perda por evaporação)

**Tabela 1.** Fator *E* nos diferentes tipos das indústrias químicas.

Tipo de Indústria	Produção (ton/ano)	<i>E</i>
Refinarias de Petróleo	Dezenas de milhões	0,1
Química Pesada	Centenas de milhares	1 a 5
Química Fina	Milhares	5 a 50
Química Farmacêutica	Centenas	25 a 100

# PESQUISADORES DE UMA GRANDE FARMACEUTICA CRIARAM UM GUIA DE ESCOLHA DE SOLVENTES

## Solventes indesejáveis

Table 1 Red category solvents

Red solvent	Flash point	Reason
Pentane	-49 °C	Very low flash point, good alternative available.
Hexane(s)	-23 °C	More toxic than the alternative heptane, classified as a hazardous airborne pollutant (HAP) in the US.
Diisopropyl ether	-12 °C	Very powerful peroxide former, good alternative ethers available.
Diether ether	-40 °C	Very low flash point, good alternative ethers available.
Chloroform	N/A	Carcinogen, classified as a HAP in the US.
Dichloroethane	15 °C	Carcinogen, classified as a HAP in the US.
Dimethyl formamide	57 °C	Toxicity, strongly regulated by EU Solvent Directive, classified as a HAP in the US.
Dimethyl acetamide	70 °C	Toxicity, strongly regulated by EU Solvent Directive.
<i>N</i> -Methyl pyrrolidinone	86 °C	Toxicity, strongly regulated by EU Solvent Directive.
Pyridine	20 °C	Carinogenic/mutagenic/reprotoxic (CMR) category 3 carcinogen, toxicity, very low threshold limit value TLV for worker exposures.
Dioxane	12 °C	CMR category 3 carcinogen, classified as HAP in US.
Dichloromethane	N/A	High volume use, regulated by EU solvent directive, classified as HAP in the US.
Dimethoxyethane	0 °C	CMR category 2 carcinogen, toxicity.
Benzene	-11 °C	Avoid use : CMR category 1 carcinogen, toxic to humans and environment, very low TLV (0.5 ppm), strongly regulated in the EU and the US (HAP).
Carbon tetrachloride	N/A	Avoid use : CMR category 3 carcinogen, toxic, ozone depleter, banned under the Montreal protocol, not available for large-scale use, strongly regulated in the EU and US (HAP).

# Substituição de solventes indesejáveis

Table 2 Solvent replacement table

Undesirable solvents	Alternative
Pentane	Heptane
Hexane(s)	Heptane
Di-isopropyl ether or diethyl ether	2-MeTHF or <i>tert</i> -butyl methyl ether
Dioxane or dimethoxyethane	2-MeTHF or <i>tert</i> -butyl methyl ether
Chloroform, dichloroethane or carbon tetrachloride	Dichloromethane
Dimethyl formamide, dimethyl acetamide or <i>N</i> -methylpyrrolidinone	Acetonitrile
Pyridine	Et <sub>3</sub> N (if pyridine used as base)
Dichloromethane (extractions)	EtOAc, MTBE, toluene, 2-MeTHF
Dichloromethane (chromatography)	EtOAc/heptane
Benzene	Toluene

PESQUISADORES DE UMA GRANDE FARMACEUTICA CRIARAM UM GUIA DE ESCOLHA DE SOLVENTES, MAS QUAL FOI O RESULTADO PRÁTICO?

- 50% de redução de uso de solventes clorados
- 97% de redução de uso de éteres indesejáveis

**Table 4** Ranking comparison

Family	Solvent	AZ	GCI-PR	GSK	Pfizer	Sanofi <sup>a</sup>	Issues	Overall <sup>b</sup>	
Water	Water	—	—	24	Preferred	Recommended	—	Recommended	
	Alcohols	MeOH	19	14	14	Preferred	Recommended	—	TBC
		EtOH	16	13	17	Preferred	Recommended	—	Recommended
		i-PrOH	16	16	17	Preferred	Recommended	—	Recommended
		<i>n</i> -BuOH	17	13	18	Preferred	Recommended	—	Recommended
		<i>t</i> -BuOH	20	15	15	Preferred	Subst. adv.	—	TBC
Benzyl alcohol	—	11	20	—	Subst. adv.	—	TBC		
Ketones	Ethylene glycol	—	13	21	Usable	Subst. adv.	—	TBC	
	Acetone	21	15	15	Preferred	Recommended	—	TBC	
	MEK	21	16	15	Preferred	Recommended	—	TBC	
	MIBK	22	17	15	—	Recommended	—	TBC	
	Cyclohexanone	—	14	20	—	Subst. adv.	—	TBC	
	Methyl acetate	—	14	14	—	Subst. adv.	—	TBC	
Esters	Ethyl acetate	18	15	16	Preferred	Recommended	—	Recommended	
	<i>i</i> -PrOAc	18	13	18	Preferred	Recommended	—	Recommended	
	<i>n</i> -BuOAc	13	14	21	—	Recommended	—	Recommended	
Ethers	Diethyl ether	27	21	3	Undesirable	Banned	—	HH	
	Diisopropyl ether	—	—	4	Undesirable	Subst. adv.	H224	Hazardous	
	MTBE	24	21	4	Usable	Subst. adv.	—	TBC	
	THF	23	16	4	Usable	Subst. adv.	H351	Hazardous	
	Me-THF	24	15	11	Usable	Recommended	—	Problematic	
	1,4-Dioxane	28	21	11	Undesirable	Subst. req.	—	Hazardous	
Hydrocarbons	Anisole	18	13	18	—	Recommended	—	Recommended	
	DME	21	23	2	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous	
	Pentane	—	—	7	Undesirable	Banned	H224	Hazardous	
	Hexane	26	21	1	Undesirable	Subst. req.	—	Hazardous	
	Heptane	21	17	14	Usable	Subst. adv.	—	Problematic	
	Cyclohexane	25	18	14	Usable	Subst. adv.	—	TBC	
	Me-cyclohexane	—	17	16	Usable	Subst. adv.	—	Problematic	
	Benzene	—	21	1	Undesirable	Banned	H350	HH	
	Toluene	22	18	11	Usable	Subst. adv.	H351	Problematic	
	Xylenes	19	15	13	Usable	Subst. adv.	—	Problematic	
Halogenated	DCM	20	18	5	Undesirable	Subst. adv.	H351	TBC	
	Chloroform	—	18	4	Undesirable	Banned	—	HH	
	CCl <sub>4</sub>	—	19	3	Undesirable	Banned	H420	HH	
	DCE	—	19	4	Undesirable	Banned	H350	HH	
	Chlorobenzene	25	16	18	—	Subst. adv.	—	Problematic	
Aprotic polar	Acetonitrile	24	14	14	Usable	Recommended	—	Problematic	
	DMF	20	17	7	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous	
	DMAc	20	16	4	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous	
	NMP	18	16	7	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous	
	DMPU	—	—	14	—	Subst. adv.	—	Problematic	
	DMSO	8	15	14	Usable	Subst. adv.	—	Problematic	
Miscellaneous	Sulfolane	9	13	21	—	Subst. adv.	—	Recommended	
	Nitromethane	—	—	1	—	Banned	Explo.	HH	
	Methoxy-ethanol	21	20	3	—	Subst. req.	H360	Hazardous	
	Formic acid	20	15	—	—	Subst. req.	—	TBC	
	Acetic acid	17	15	17	Usable	Subst. adv.	—	TBC	
	Ac <sub>2</sub> O	—	16	15	—	Subst. adv.	—	TBC	
Amines	Pyridine	26	16	5	Undesirable	Subst. adv.	—	TBC	
	TEA	23	18	3	—	Subst. req.	—	Hazardous	

<sup>a</sup>Subst. adv.: substitution advisable; Subst. req.: substitution requested. <sup>b</sup>TBC: to be confirmed; HH: highly hazardous.

OUTRAS  
EMPRESAS  
ADERIRAM A  
ESSA IDÉIA!

# The Good, the Bad and the Ugly

A guide to solvent selection

## Preferred

Water  
Acetone  
Ethanol  
2-Propanol  
1-Propanol  
Ethyl acetate  
Isopropyl acetate  
Methanol  
Methyl ethyl ketone  
1-Butanol  
*t*-Butanol

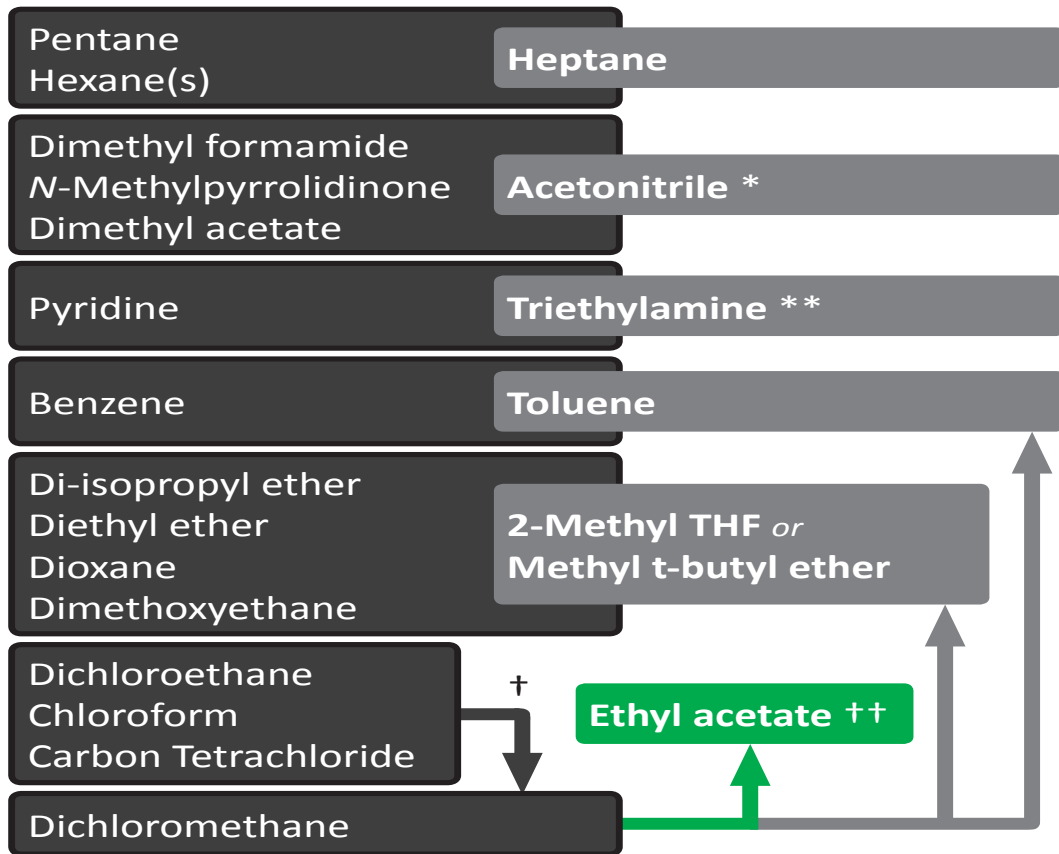
## Usable

Cyclohexane  
Heptane  
Toluene  
Methylcyclohexane  
Methyl *t*-butyl ether  
Isooctane  
Acetonitrile  
2-MethylTHF  
Tetrahydrofuran  
Xylenes  
Dimethyl sulfoxide  
Acetic acid  
Ethylene glycol

## Undesirable

Pentane  
Hexane(s)  
Di-isopropyl ether  
Diethyl ether  
Dichloromethane  
Dichloroethane  
Chloroform  
Dimethyl formamide  
*N*-Methylpyrrolidinone  
Pyridine  
Dimethyl acetate  
Dioxane  
Dimethoxyethane  
Benzene  
Carbon Tetrachloride

# Solvent alternatives



\* Acetonitrile is a relatively poor substitute for these dipolar aprotic solvents, especially for reactions involving a strong base. Identifying alternatives for this group is an important priority for green chemistry.

\*\* If pyridine is used as a base.

† If a chlorinated solvent needs to be used, dichloromethane is the better choice.

†† If doing chromatography, an Ethyl acetate/heptane mixture is a good substitute for chlorinated solvents.

## Principles of Green Chemistry:

*Synthetic methods should be designed to use substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.*

*The use of solvents should be made unnecessary whenever possible and, when used, innocuous.*

*Substances used in a chemical process should be chosen so as to minimise the potential for chemical accidents.*

## Source:

A study by Pfizer Global Research and Development: K Alfonsi, J Colberg, P J Dunn, T Fevig, S Jennings, T A Johnson, H P Kleine, C Knight, M A Nagy, D A Perry and M Stefaniak. "Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation" *Green Chem.*, 2008, **10**, 31-36.

Poster compiled by Michael Clarke, Centre for Green Chemistry, Monash University. Available online at:

[www.greenchem.org](http://www.greenchem.org)

## • ÁGUA COMO SOLVENTE PARA REAÇÕES ORGÂNICAS

A água é um solvente barato, normalmente disponível, não inflamável, não tóxico e que não polui o meio ambiente.

### **Problemas!**

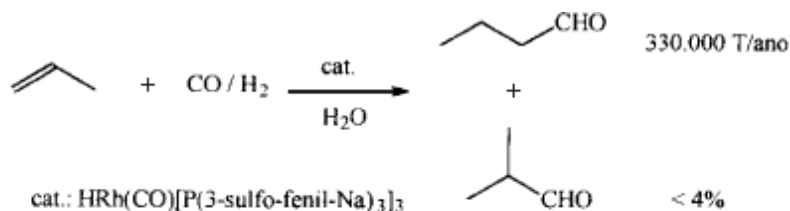
- baixa solubilidade de muitos compostos orgânicos
- incompatibilidade de intermediários, reagentes e catalisadores com a água,
- competição do processo desejado com hidrólise ou de reações com participação da água

Video sugerido:

<https://www.youtube.com/watch?v=8xYntTazEgo>

## • ÁGUA COMO SOLVENTE PARA REAÇÕES ORGÂNICAS

### Produção industrial de 1-butanal (em operação desde 1984)



Esquema 6. Síntese industrial do 1-butanal da Rhône-Poulenc.

Solvente: H<sub>2</sub>O

P= 50 atm

Catalisador solúvel em água

Produção: 330.000 t/ano

## Vantagens:

- 1 - uma geração de efluentes aquosos 70 vezes menor do que o processo convencional (catálise heterogênea e carbonila de cobalto como catalisador),
- 2 - menor geração de subprodutos orgânicos em cerca de 6 vezes menos que o processo com a carbonila de cobalto,
- 3 - uma considerável menor razão de Kg de subprodutos (ou rejeitos) por Kg de 1-butanal (< 0,04) em relação ao processo tradicional (> 0,6).




- **ÁLCOOIS COMO SOLVENTE PARA REAÇÕES ORGÂNICAS**

**Etanol**



**Altamente biodegradável**  
**Fácil obtenção**  
**Economicamente viável**

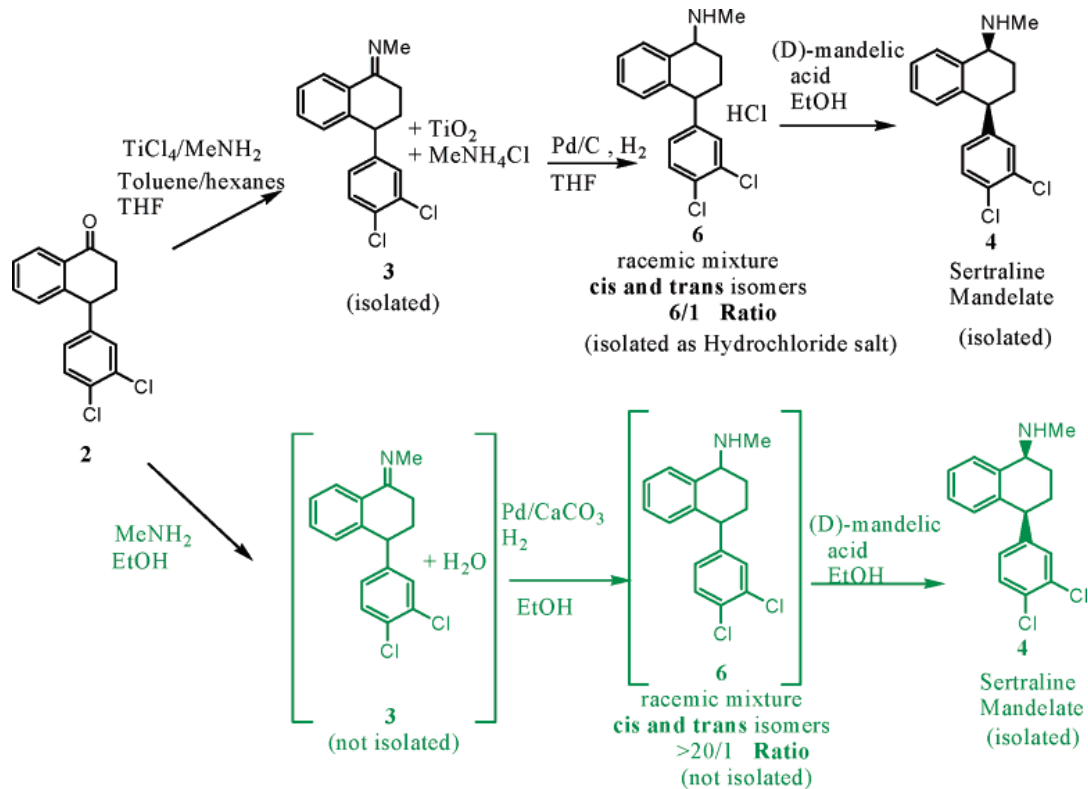
**PEG**  
**PPG**



**Biodegradáveis**  
**Fácil obtenção**  
**Relativamente baratos**  
**Não-tóxicos**

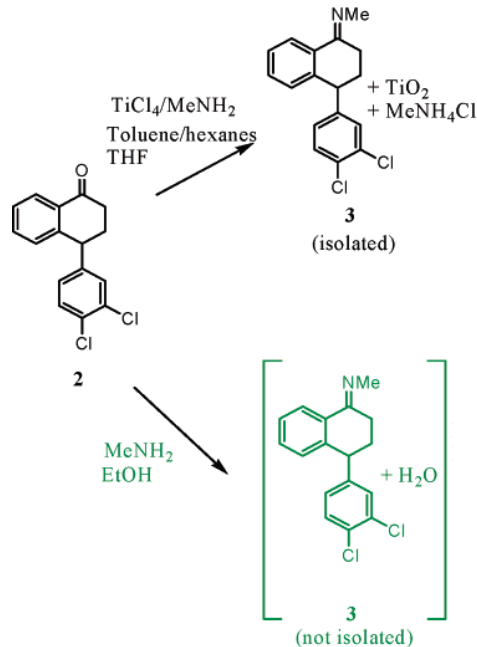
Podem ser imiscíveis com água, não-voláteis, termicamente robustos e, em princípio, recicláveis

# Síntese da Sertralina usando apenas etanol como solvente (intermediário da síntese do Zoloft)



Isômero *cis* (50%  
da massa perdida)

# Síntese da Sertralina (intermediário da síntese do Zoloft)



**1º etapa:** uso de  $\text{TiCl}_4$  como dessecante e 5 equiv. da amina  
- Formação de espécies insolúveis e difíceis de serem filtradas

Reação realizada em álcool: a espécie 3 é pouco solúvel em álcool – direciona o equilíbrio para a formação de 3 (>95%)

Produção: 100 toneladas/ano

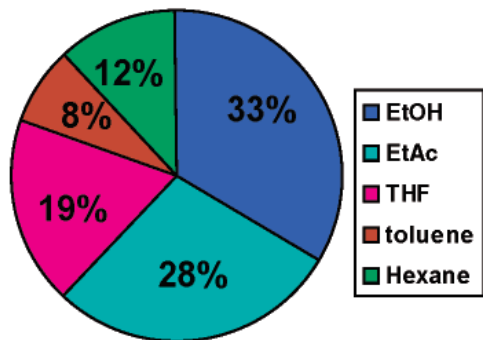
A nova rota evita:

440 t/ano de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$   
40 t isômero trans  
140 t  $\text{TiCl}_4$   
90 t monometilamina

# Síntese da Sertralina (intermediário da síntese do Zoloft)

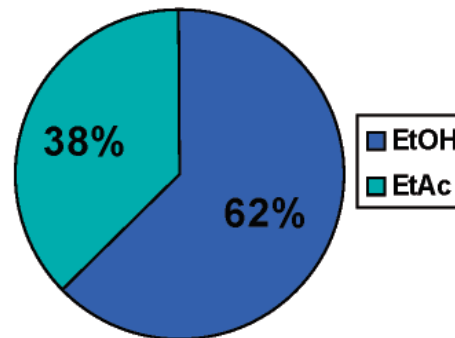


## Sertraline Hydrochloride First Commercial Route



•EtOH	34,000 L
•EtAc	28,400 L
•THF	19,000 L
•Toluene	8,000 L
•Hexane	12,000 L
Total	101,400 L

## Sertraline Hydrochloride New Route



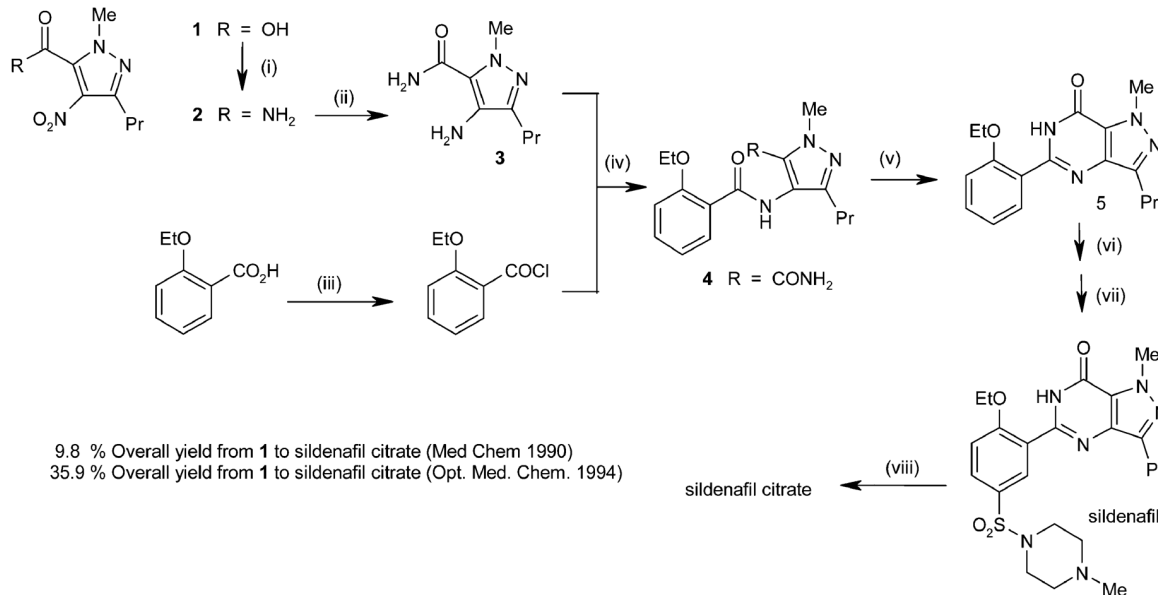
•EtOH	15,000 L
•EtAc	9,000 L
Total	24,000 L

Elimina a necessidade de uso, destilação e recuperação de 4 solventes



**Apenas 2 solventes, 24% do total usado no processo anterior**

# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)



9.8 % Overall yield from 1 to sildenafil citrate (Med Chem 1990)  
 35.9 % Overall yield from 1 to sildenafil citrate (Opt. Med. Chem. 1994)

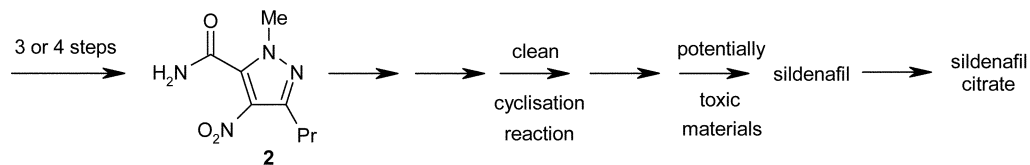
## Med Chem Process (1990)

(i) Step 1,  $\Delta \text{SOCl}_2$ , acetone /  $\text{NH}_3$  (aq) (78 %), (ii) Step 2a  $\text{SnCl}_2$ ,  $\Delta \text{EtOH}$  (94 %) (iii) Step 2b  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , distillation (89 %), (iv) Step 2b, **3**, 2-ethoxybenzoyl chloride,  $\text{Et}_3\text{N}$  DMAP (cat),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C, chromatography (40%) (v) Step 3, NaOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH extraction, chromatography (72 %) (vi) Step 4,  $\text{ClSO}_3\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  quench,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH extraction (vii) Step 4, *N*-methylpiperazine, EtOH (viii) Step 5, salt formation details as below.

## Optimised Med Chem Process (1994)

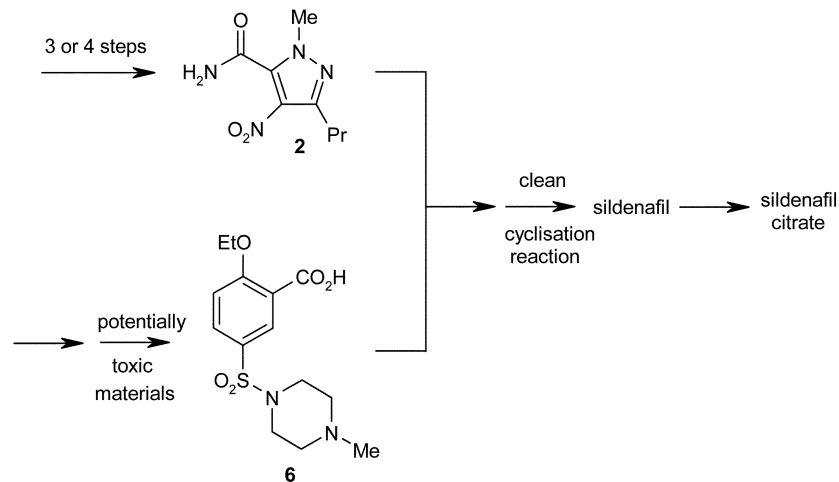
(i) Step 1,  $\text{SOCl}_2$ , toluene 50-60°C (92%), (ii) Step 2a  $\text{H}_2$ , Pd / C, EtOAc (100%), (iii) Step 2b,  $\text{SOCl}_2$ , DMF (cat), EtOAc (100 %) (iv) Step 2b, **3**, 2-ethoxybenzoyl chloride, pyridine, EtOAc (84 %) (v) Step 3,  $\text{KOBu}^t$ ,  $\Delta$  *t*-BuOH (100%) (vi) and (vii) Step 4,  $\text{ClSO}_3\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  quench,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extraction, replacement with toluene, *N*-methylpiperazine, (71 %), 2-butanone recrystallisation (80%) (viii) Step 5, citric acid, acetone (91%), aqueous acetone recrystallisation (90 %).

# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)



Rota sintética linear

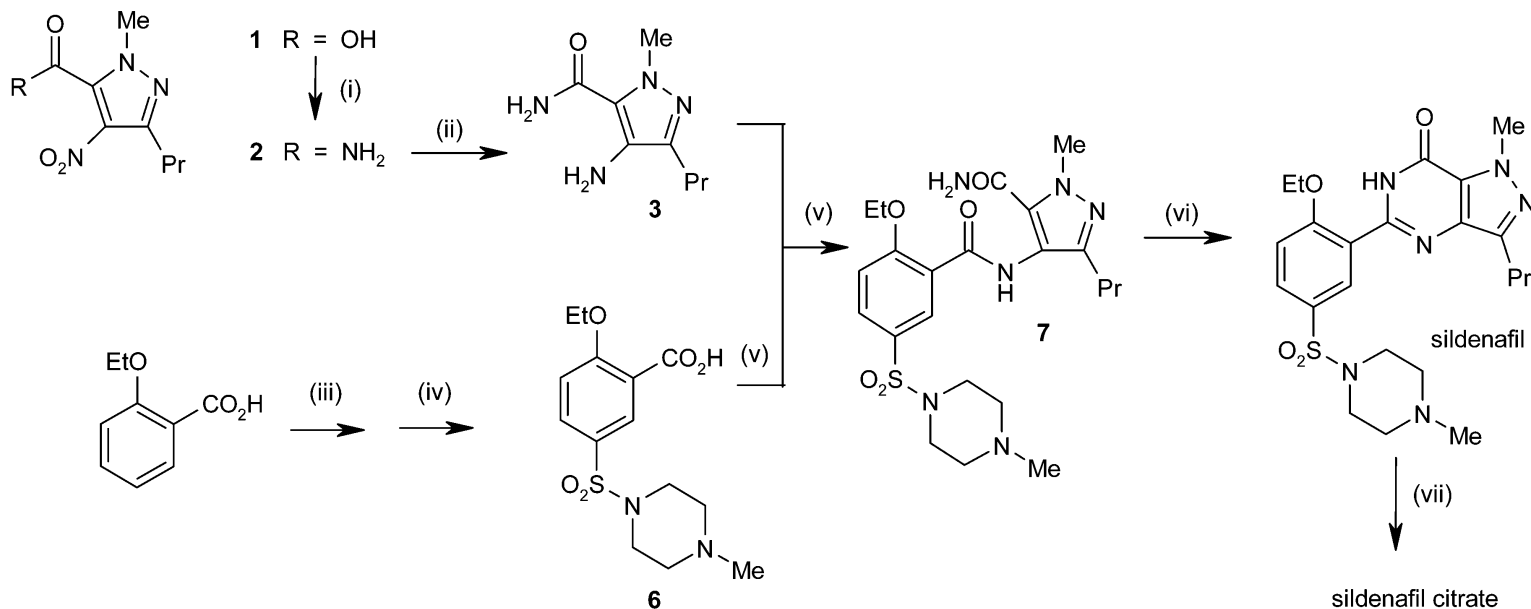
Optimised Medicinal Chemistry Route : Completely linear, the clean reaction is in the middle of the synthesis and the potentially toxic materials are in the final bond forming step



Rota sintética convergente

Commercial Route : The synthesis was redesigned to introduce convergency. The clean cyclisation reaction forms the final step resulting in very clean product.

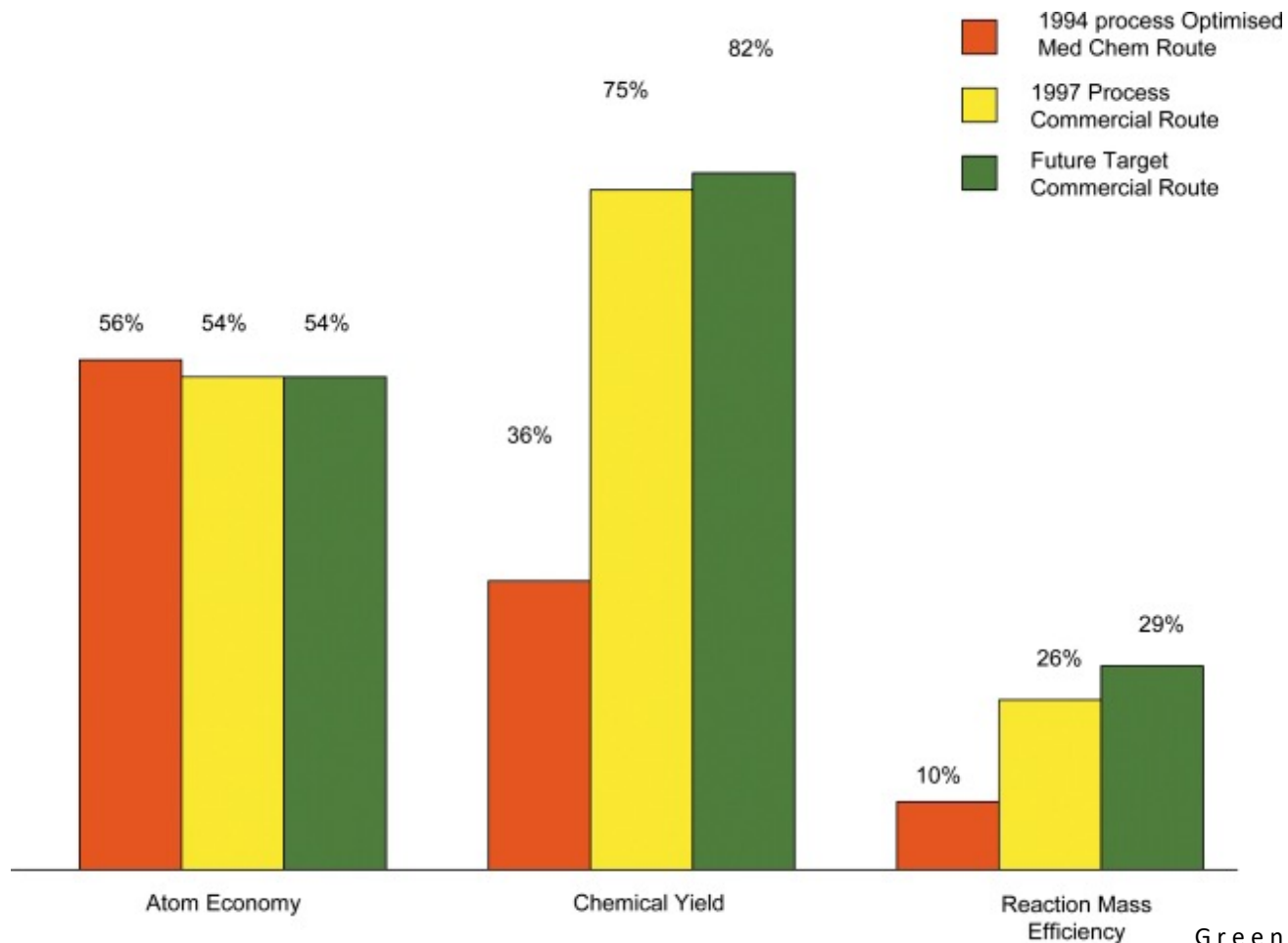
# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)



75 % Overall yield from 1 to sildenafil citrate (1997 process)

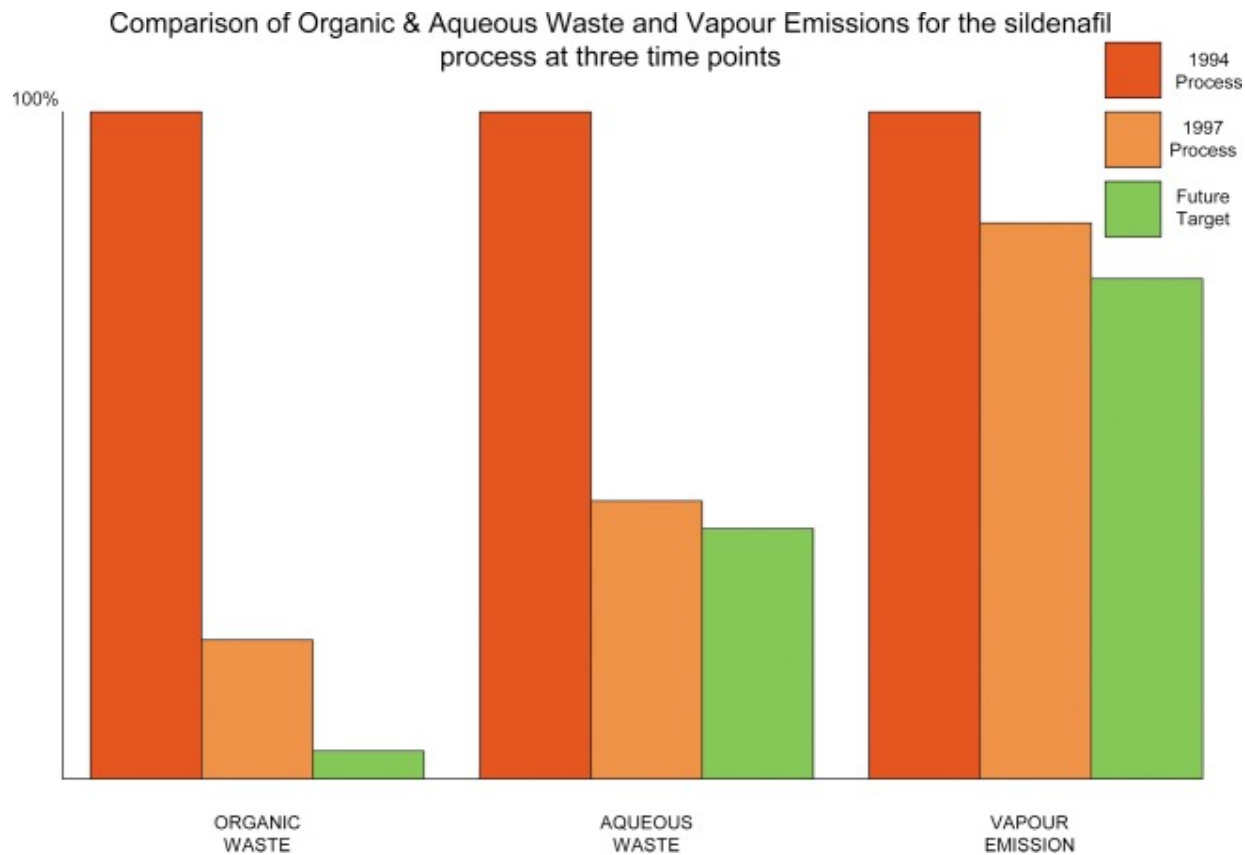
(i) Step 1, SOCl<sub>2</sub>, DMF (cat.), Δ toluene; NH<sub>3</sub> (aq) (92%) (ii) Step 3a, H<sub>2</sub> Pd/C EtOAc (100%) (iii) Step 2, ClSO<sub>3</sub>H, SOCl<sub>2</sub> 25°C (iv) Step 2, N-methylpiperazine, water, 25°C then neutralisation (v) Step 3b, 6 + CDI, EtOAc, add 3 (90 %) (vi) Step 4, KOBu<sup>t</sup>, Δ t-BuOH, (92 %) (vii) Step 5, citric acid, 2-butanone (99 %).

# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)

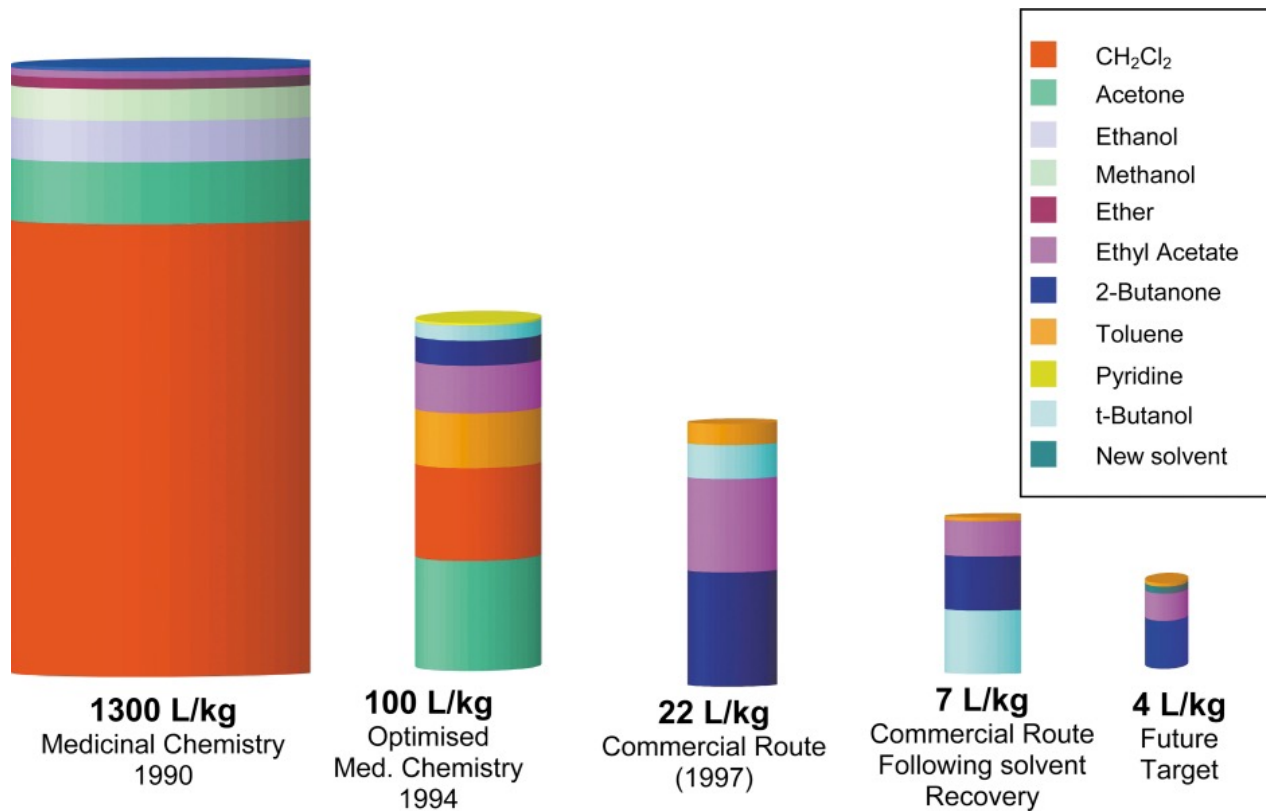




# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)



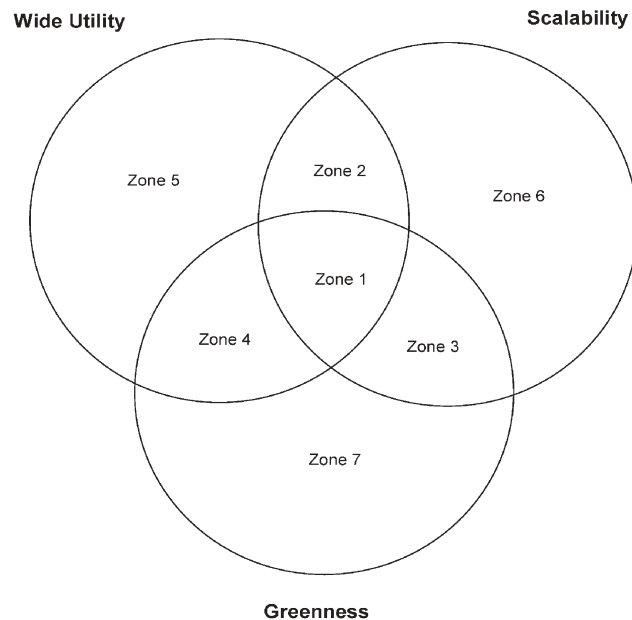
# Síntese do Citrato de Sildenafil (princípio ativo do Viagra™)





Como escolher o  
métodos sintético mais verde  
e mais seguro?

# Guia para escolha de reagentes desenvolvido por pesquisadores de Pfizer

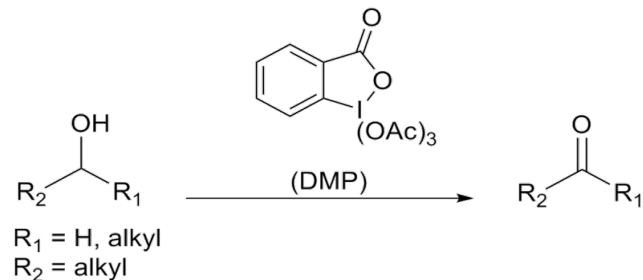


**Fig. 2** The zones in the Venn diagram (or grid) that form the basis of the reagent guide.

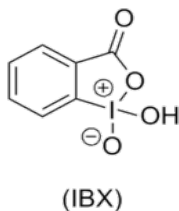
# Exemplo: Oxidação de álcoois

## Reagentes mais utilizados:

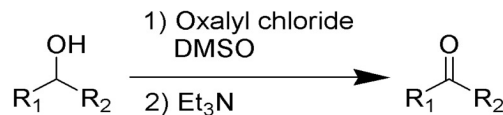
1) Periodinana de Dess-Martin (DMP)



2) Ácido 2-Iodoxibenzóico (IBX)



3) Perrutanato de tetrapropilamônio ( $N(C_3H_7)_4RuO_4$ ) – TPAP

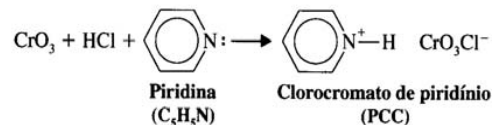


4) Oxidação de Swern (DMSO e  $(COCl)_2$ )

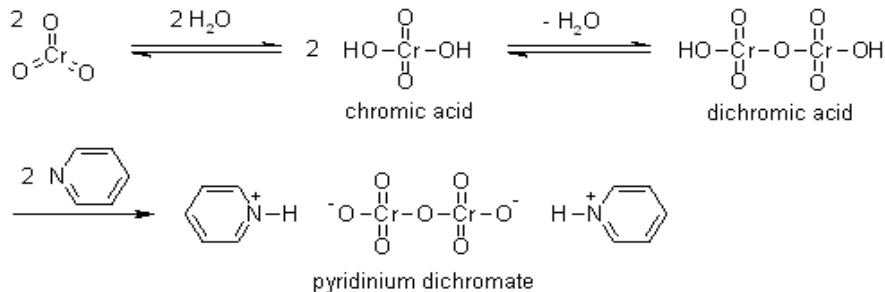
# Exemplo: Oxidação de álcoois

Outros reagentes utilizados:

Clorocromato de piridínio (PCC)



Diclorocromato de piridínio (PDC)



# Exemplo: Oxidação de álcoois primários

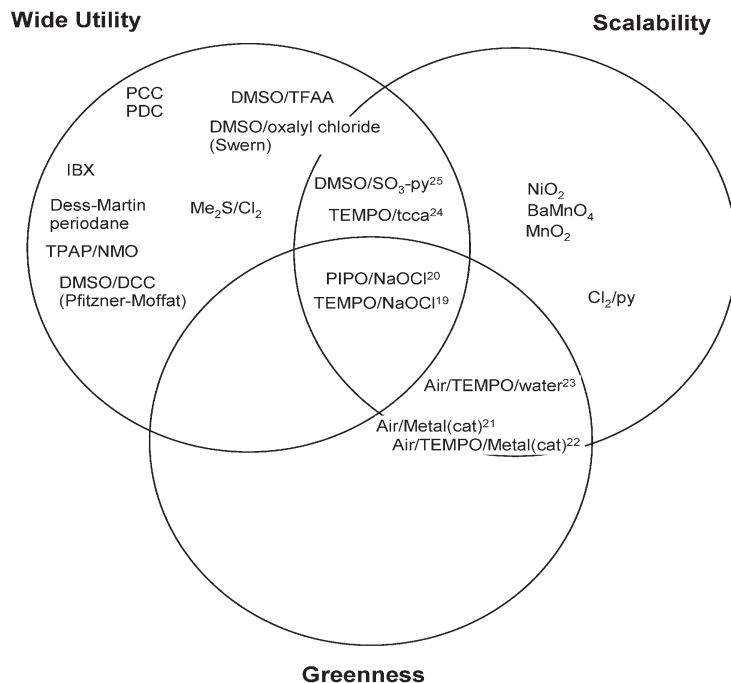
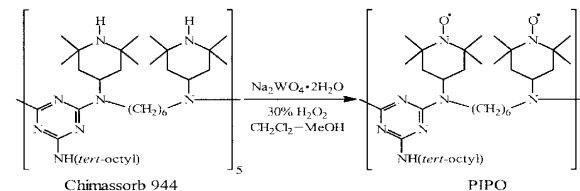


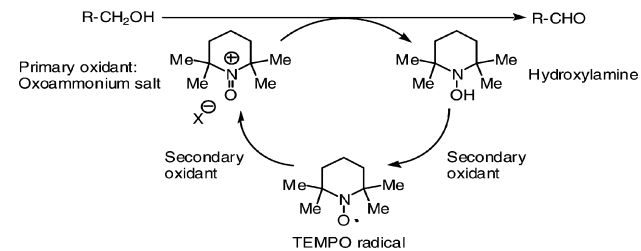
Fig. 3 Oxidation of primary alcohol to aldehyde.

## Nitroxyl radicals



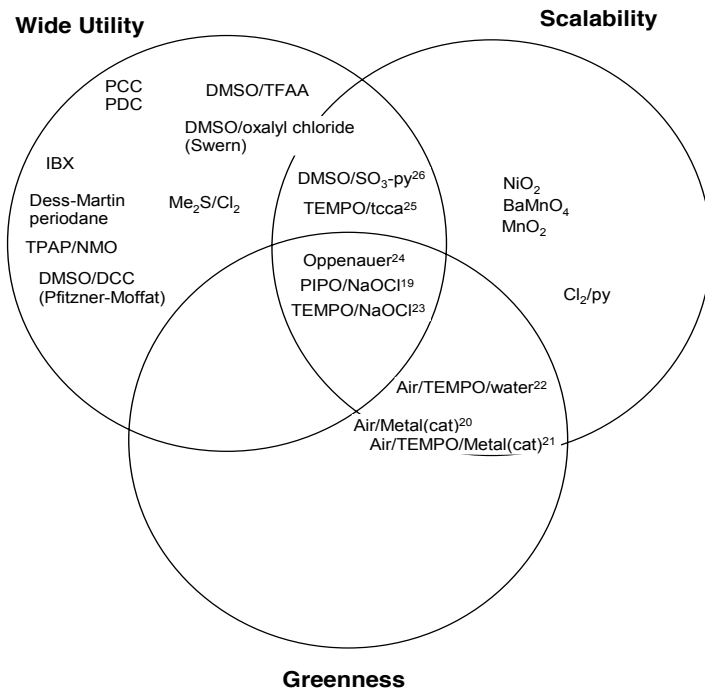
Scheme 1 Synthesis of PIPO.

*Chem. Commun.*, 2000, 271–272



# Exemplo: Oxidação de álcoois secundários

Grid 3 : Oxidation of secondary Alcohols to Ketones



Crítérios para classificação como verdes:

- água e NaCl como sub-produto
- reagentes seguros

OBS: não foram incluídas nessa análise as oxidações catalíticas, que podem atender aos critérios usados no estudo.





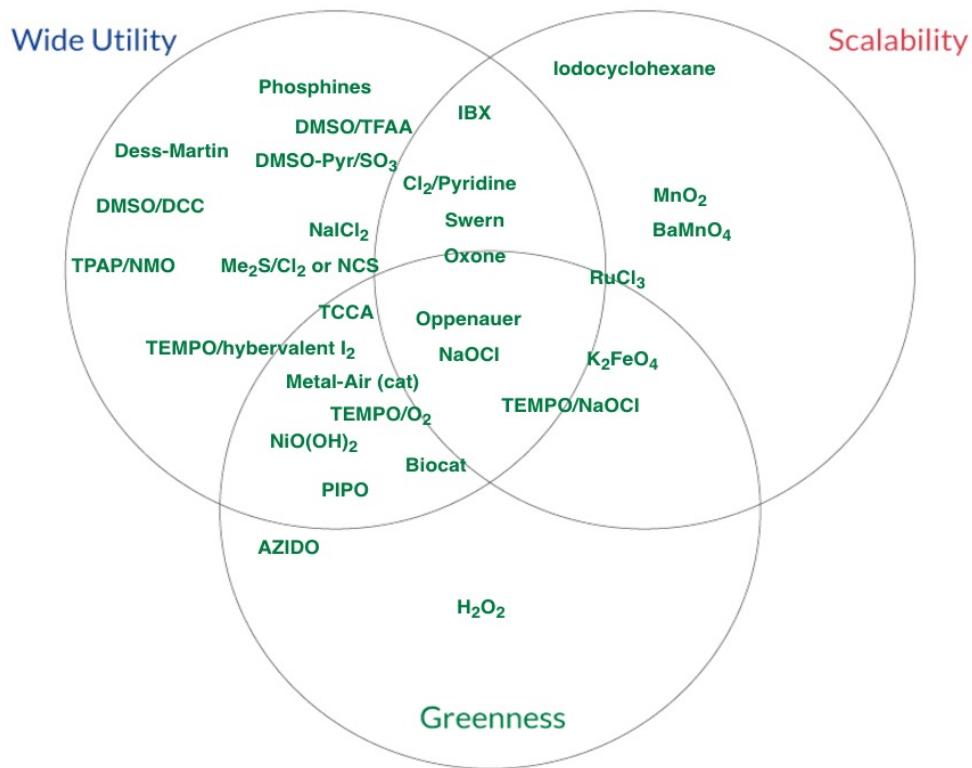
ACS  
Green Chemistry  
Institute®

---

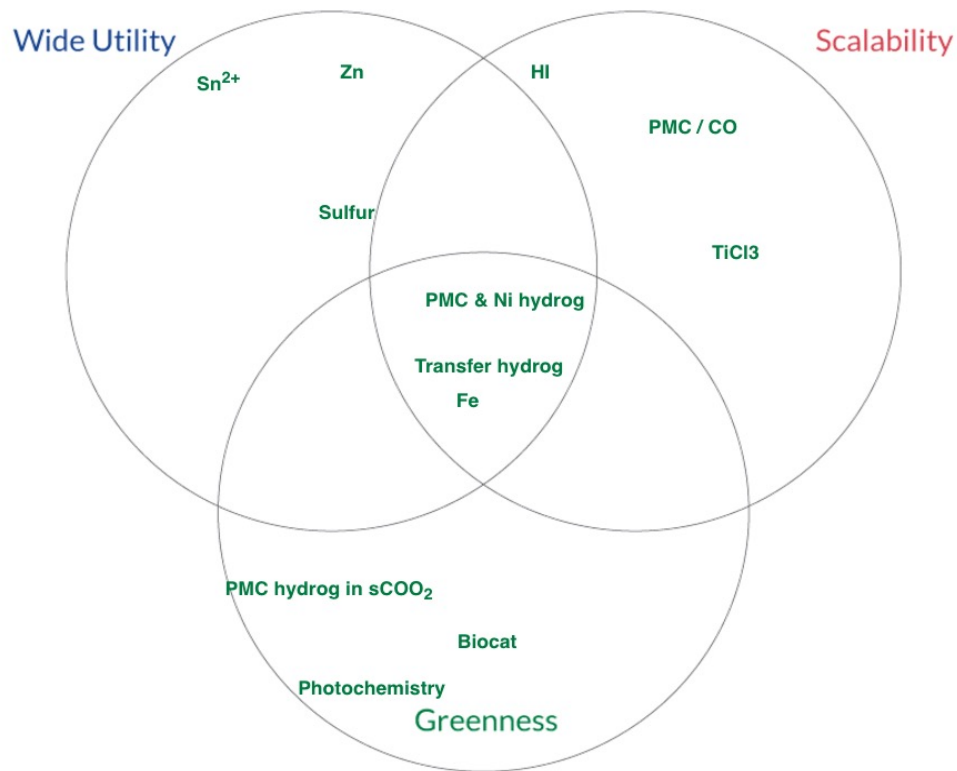
Pharmaceutical Roundtable

<http://www.reagentguides.com/reagent-guides>

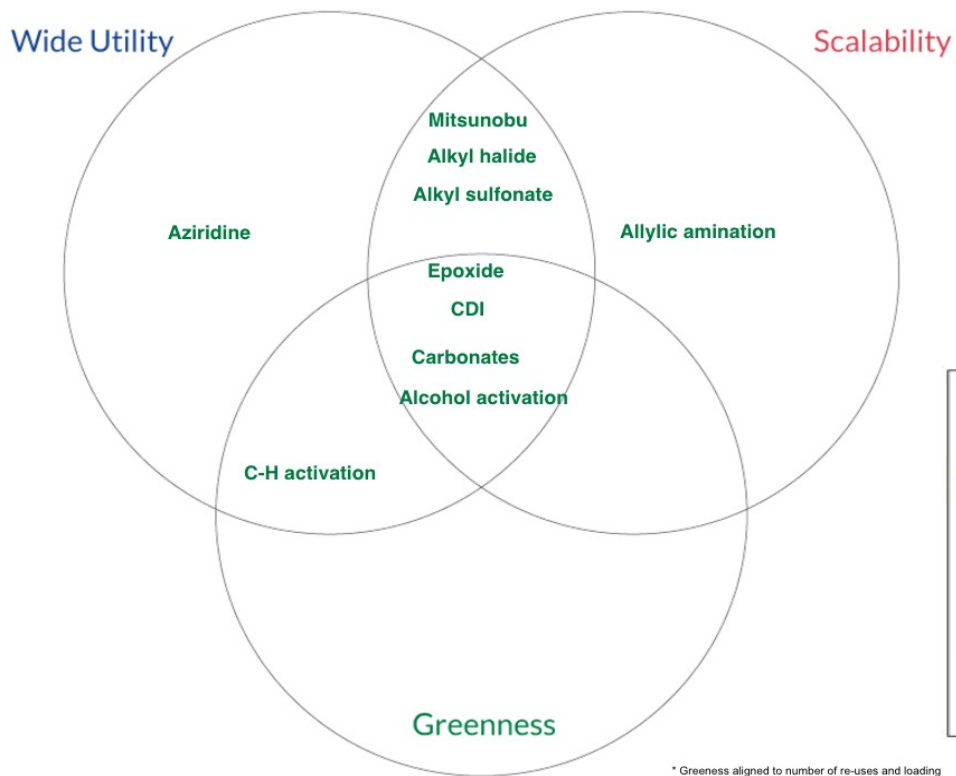
# Oxidação de aldeídos e cetonas



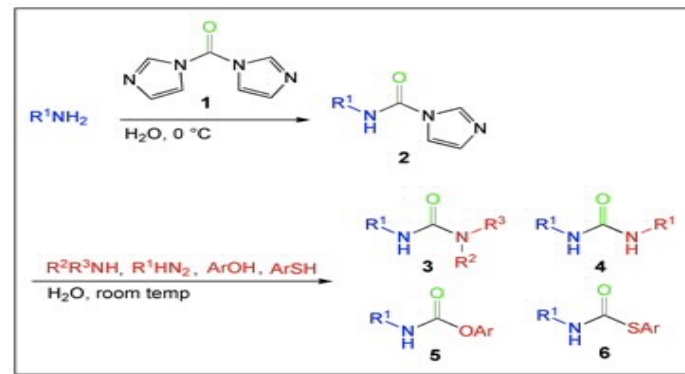
# Redução de nitro



# Alquilação de aminas

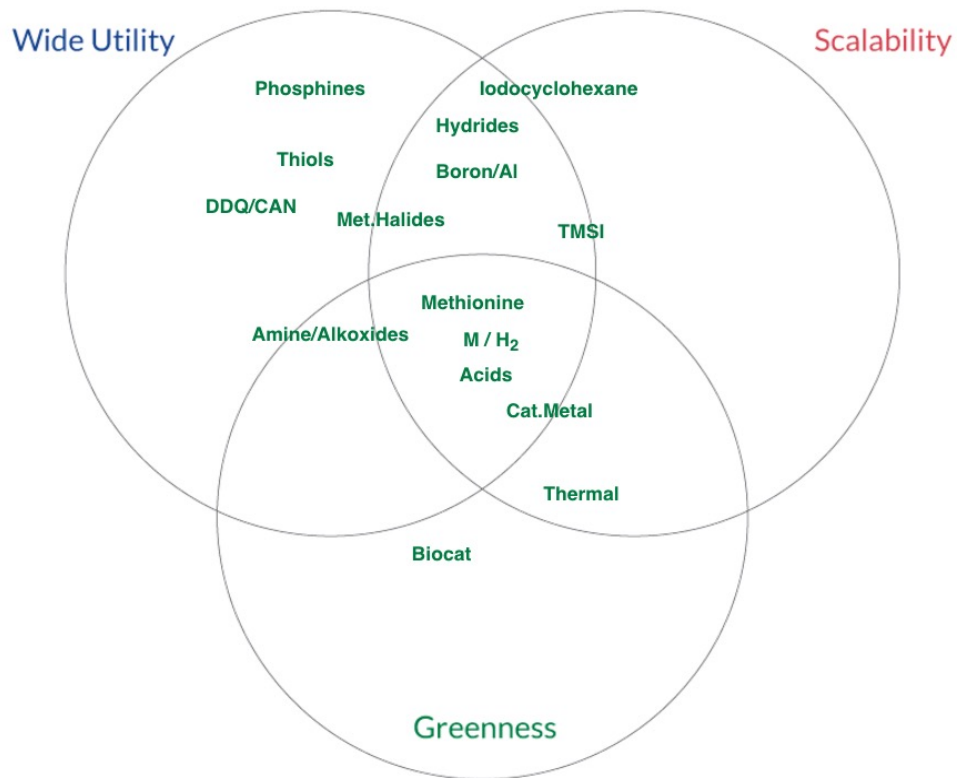


## CDI

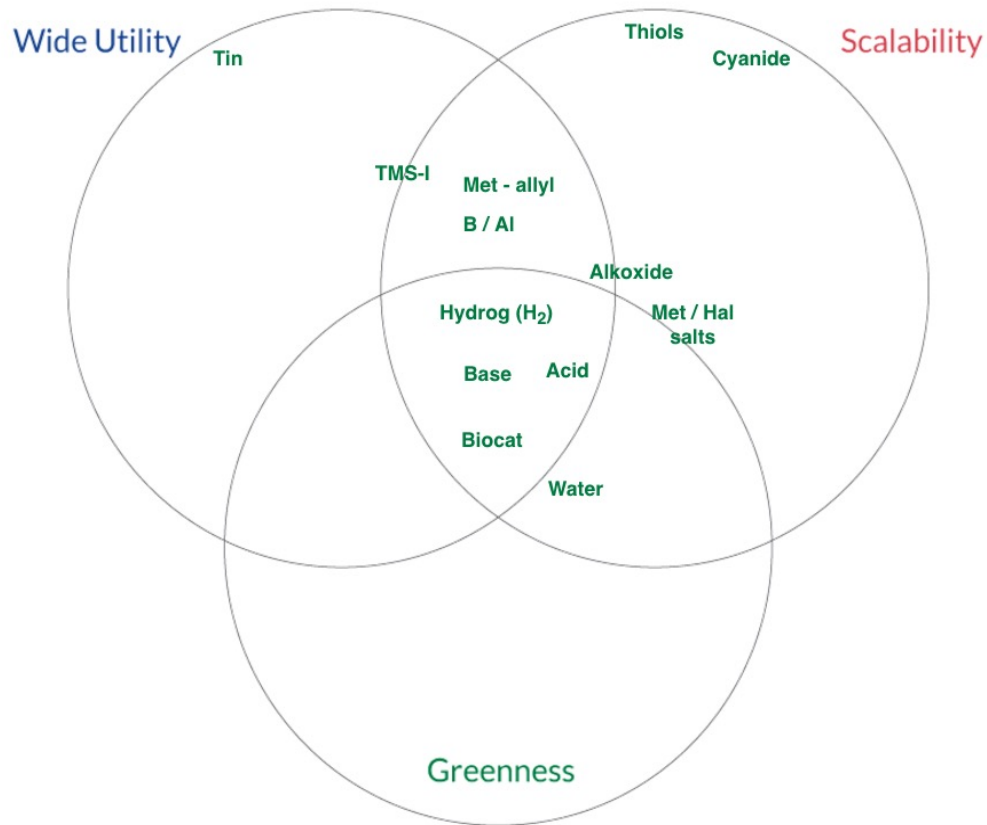


\* Greenness aligned to number of re-uses and loading

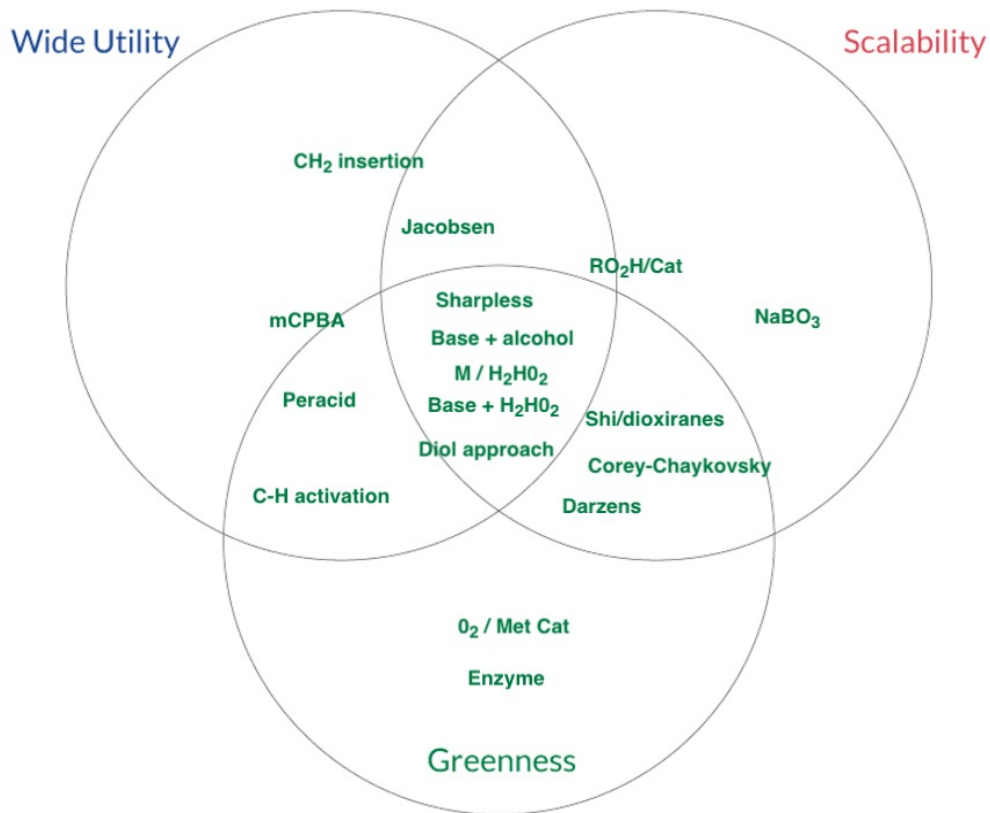
# Dealquilação (desprotação de álcool)



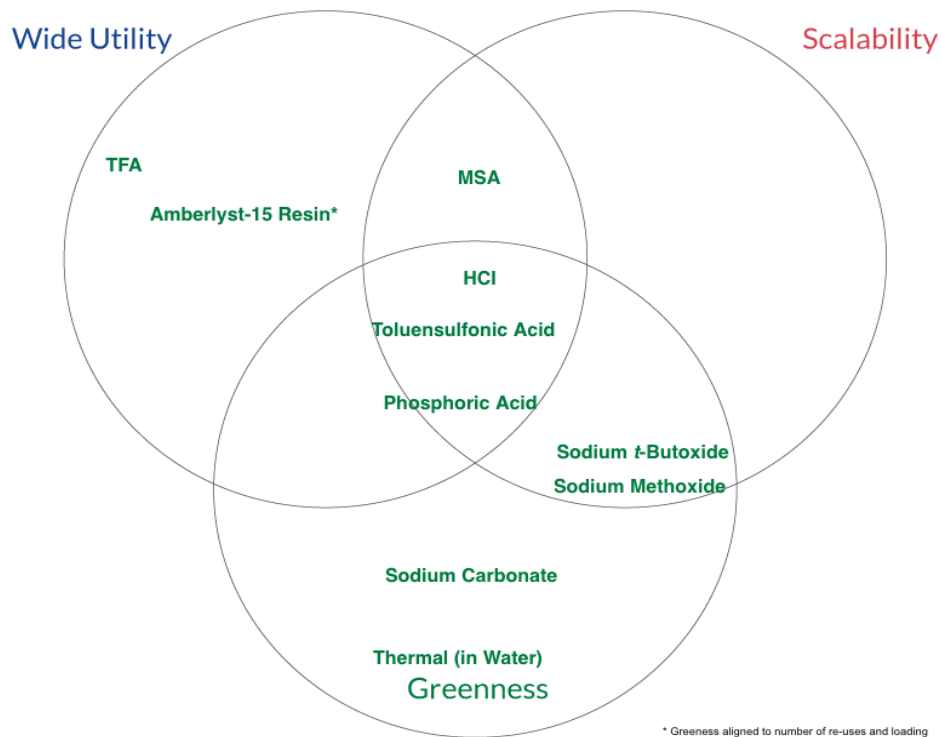
# Desprotação de éster



# Epoxidação

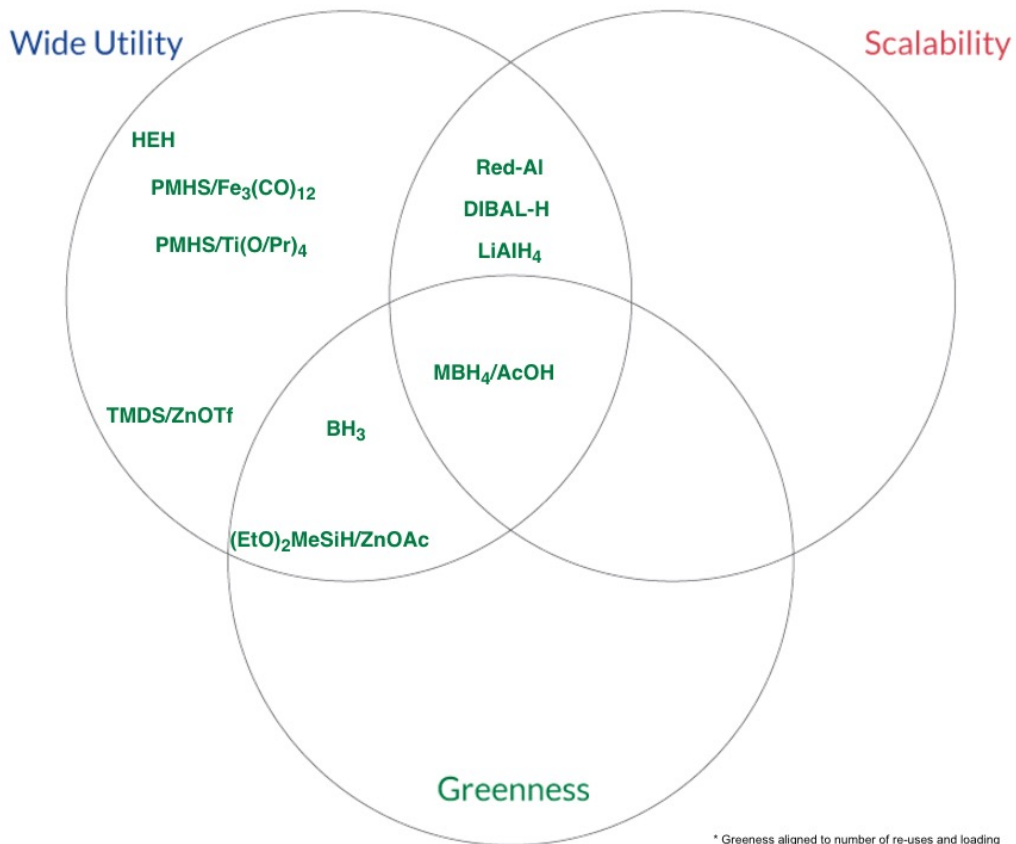


# Desproteção de BOC





# Redução de amida



\* Greenness aligned to number of re-uses and loading

Green chemistry approaches as sustainable alternatives to conventional strategies in the pharmaceutical industry

Gupta e Mahajan, RSC Adv., 2015,5, 26686-26705