



GIORGIO STRUKUL  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MOLECOLARI E NANOSISTEMI  
UNIVERSITÀ "CA' FOSCARI", VENEZIA  
STRUKUL@UNIVE.IT

## CATALISI IN MEZZI MICELLARI: SOLO GREEN CHEMISTRY?

*I mezzi acquosi micellari costituiscono una nuova frontiera nella sostituzione dei solventi organici in reazioni catalitiche, consentendo di migliorare molto spesso la resa, ma soprattutto la selettività a tutti i livelli (chemio- regio-, stereo-, enantio-). Studi recenti ne hanno dimostrato l'utilizzo vantaggioso anche nella produzione industriale di principi attivi farmaceutici.*

Sospinte da una ormai ben radicata sensibilità ambientale, le nuove prospettive nella sintesi organica e nella catalisi sono fortemente legate ai principi che ispirano la *green chemistry*, la quale non è più solo una giovane sub-disciplina della chimica, ma un nuovo standard di riferimento per la ricerca in questi settori chiave. In tale contesto la scelta di un solvente a basso impatto ambientale in cui condurre le reazioni rappresenta uno dei punti chiave; il solvente infatti costituisce circa l'80% della massa totale di una reazione chimica e può essere riciclato solo parzialmente, tant'è che nella pratica industriale il suo recupero raramente supera il 30% mentre il resto viene semplicemente bruciato per recuperare calore [1].

In una reazione chimica esso assolve contemporaneamente parecchie funzioni:

- i) assicura il contatto fra reagenti di diversa polarità;
- ii) controlla il trasferimento di calore;
- iii) favorisce le interazioni che portano alla formazione del prodotto finale.

Fra i vari solventi possibili l'acqua sarebbe sicuramente quello più desiderabile in quanto in grado di coniugare il minor impatto sull'ambiente con altri vantaggi: è infatti economica, non tossica, non infiammabile, ha un'alta capacità termica, non dà emissioni serra, non richiede sintesi e il suo fattore  $E$  è assunto uguale a zero [2]. Tuttavia soffre del fondamentale svantaggio di non essere in grado di

sciogliere molecole idrofobe, quali sono la maggior parte delle molecole organiche e i catalizzatori organometallici impiegati nei processi industriali in fase omogenea per la sintesi di commodities, fine chemicals, farmaci, etc.

Madre Natura, che impiega l'acqua come il solvente esclusivo di tutte le reazioni biologiche, ha risolto questo problema tramite gli enzimi che in acqua assumono una struttura tridimensionale, tenuta insieme da legami idrogeno e dall'effetto idrofobico, in cui i gruppi funzionali idrofili presenti nella parte proteica vengono concentrati sulla superficie, rimanendo così in contatto con l'acqua, mentre la parte idrofoba in cui è presente il sito attivo rimane all'interno della struttura. Sullo stesso principio si basa anche l'uso dei saponi per rimuovere i grassi che vengono utilizzati dall'uomo da più di duemila anni. Ne dà notizia Plinio il Vecchio nella *Naturalis Historia* quando descrive una strana pratica dei Galli che mescolavano cenere di legna con grasso di capra e portavano tutto a fusione ottenendo per raffreddamento una sostanza solida detta *sapo* [3]. I saponi, o meglio i tensioattivi, sono molecole anfifiliche con una testa polare idrofila e una coda idrofoba che, al di sopra di una certa concentrazione, detta concentrazione micellare critica, si autoassemblano in acqua in aggregati di dimensioni nanometriche (le micelle) in cui le teste idrofile sono concentrate sulla superficie a contatto con l'acqua e le code idrofobe rivolte verso l'interno. Analogamente

L'articolo è basato sulla relazione presentata durante il XXVI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana di Paestum (SA) (10-14 settembre 2017) in occasione del conferimento a Giorgio Strukul della Medaglia d'Oro "E. Paternò".



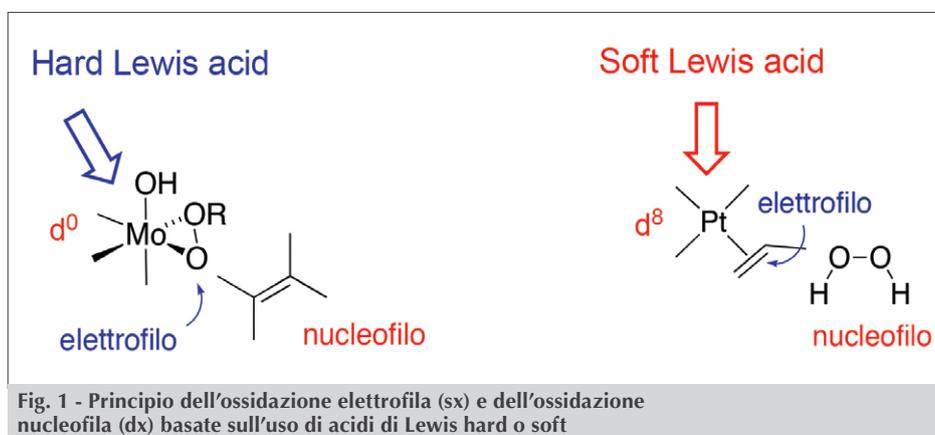


agli enzimi, esse costituiscono una nanofase organica dispersa in acqua, in grado di sciogliere substrati e catalizzatori, all'interno della quale, come in un nanoreattore [4], si possono condurre reazioni catalitiche. I tensioattivi sono largamente disponibili sul mercato, generalmente poco costosi, ed hanno il vantaggio di essere una classe molto ampia di composti chimici, la cui natura può

essere cationica, anionica o neutra a seconda del tipo di testa idrofila presente, lasciando così al ricercatore un'ampia possibilità di scelta in relazione al loro impiego come ausiliari in reazioni catalitiche.

Fino ai primi anni 2000 l'uso di mezzi micellari come solventi per reazioni di catalisi con metalli di transizione aveva ricevuto ben poca attenzione. Quando in quel periodo abbiamo iniziato a studiare questi sistemi, i primi test sono stati condotti su una serie di reazioni di ossidazione sulle quali avevamo una lunga esperienza iniziata più di vent'anni prima. Infatti sin dalla fine degli anni Settanta del secolo scorso avevamo studiato con successo le proprietà di una varietà di complessi fosfinici di Pt(II) come catalizzatori per diverse reazioni di ossidazione impiegando un ossidante compatibile con l'ambiente, quale l'acqua ossigenata. Di queste reazioni, quali l'eossidazione di olefine [5], l'ossidazione di aromatici [6], l'ossidazione di Baeyer-Villiger di chetoni [7], abbiamo studiato lo scopo sintetico, gli aspetti meccanicistici e tutte le loro possibili varianti, inclusa la versione enantioselettiva. Questi studi hanno consentito di:

- i) rendere possibile per reazioni catalitiche organiche l'impiego di acqua ossigenata, sempre molto desiderata come ossidante, ma all'epoca, con scarso successo;
- ii) elucidare concetti fondamentali come l'ossidazione nucleofila, già proposta da Sheldon e Kochi [8], ma mai riscontrata in catalisi;
- iii) evidenziare l'esistenza di una *soft Lewis acidity* nei nostri catalizzatori [9] (Fig. 1) e sfruttarla con successo anche per altre reazioni organiche, quali l'acetalizzazione e la tioacetalizzazione di aldeidi e la reazione di Diels-Alder [10].



Nell'esplorare quindi i nuovi sistemi micellari acquosi come mezzi di reazione abbiamo iniziato ad alcune ossidazioni enantioselettive con acqua ossigenata (dove l'acqua è già abbondantemente presente) impiegando catalizzatori chirali a base di platino. Si tratta di reazioni con un grande potenziale applicativo nella sintesi di farmaci e di prodotti naturali, come ad esempio l'antiulcera esomeprazolo, l'antitumorale taxolo, l'antivirale indinavir [11]. In Fig. 2 vengono riportati alcuni esempi di risultati ottenuti nella solfossidazione (A) [12], nell'eossidazione di alcheni terminali (B) [5d, 13] e nell'ossidazione di Baeyer-Villiger di chetoni (C) [14]. A titolo di esempio viene mostrato il confronto fra il comportamento in mezzo organico e in mezzi micellari acquosi per alcuni substrati tipo. La scelta del tensioattivo più adatto è il risultato di un processo di ottimizzazione riguardante la natura e la concentrazione dello stesso che deve essere condotto per ogni specifico caso. Come si vede rispetto al mezzo organico l'uso del mezzo micellare porta spesso ad aumentare la resa in prodotto utile e sempre ad un miglioramento dell'enantioselettività della reazione, a volte anche in modo spettacolare (Fig. 2C). Da sottolineare in quest'ultimo caso che l'aumento di e.e. da 0 a 88% è dovuto soltanto alla presenza della micella. Nel caso dell'eossidazione (Fig. 2B) è stato possibile separare il catalizzatore mediante estrazione con un solvente immiscibile con acqua (esano) e riciclarlo più volte senza osservare perdite di attività e di enantioselettività.

Data la generalità dell'approccio l'uso dei sistemi micellari non si è limitato alle reazioni di ossidazione, ma è stato esteso anche ad altre reazioni catalitiche non enantioselettive. A titolo di esempio in Fig.

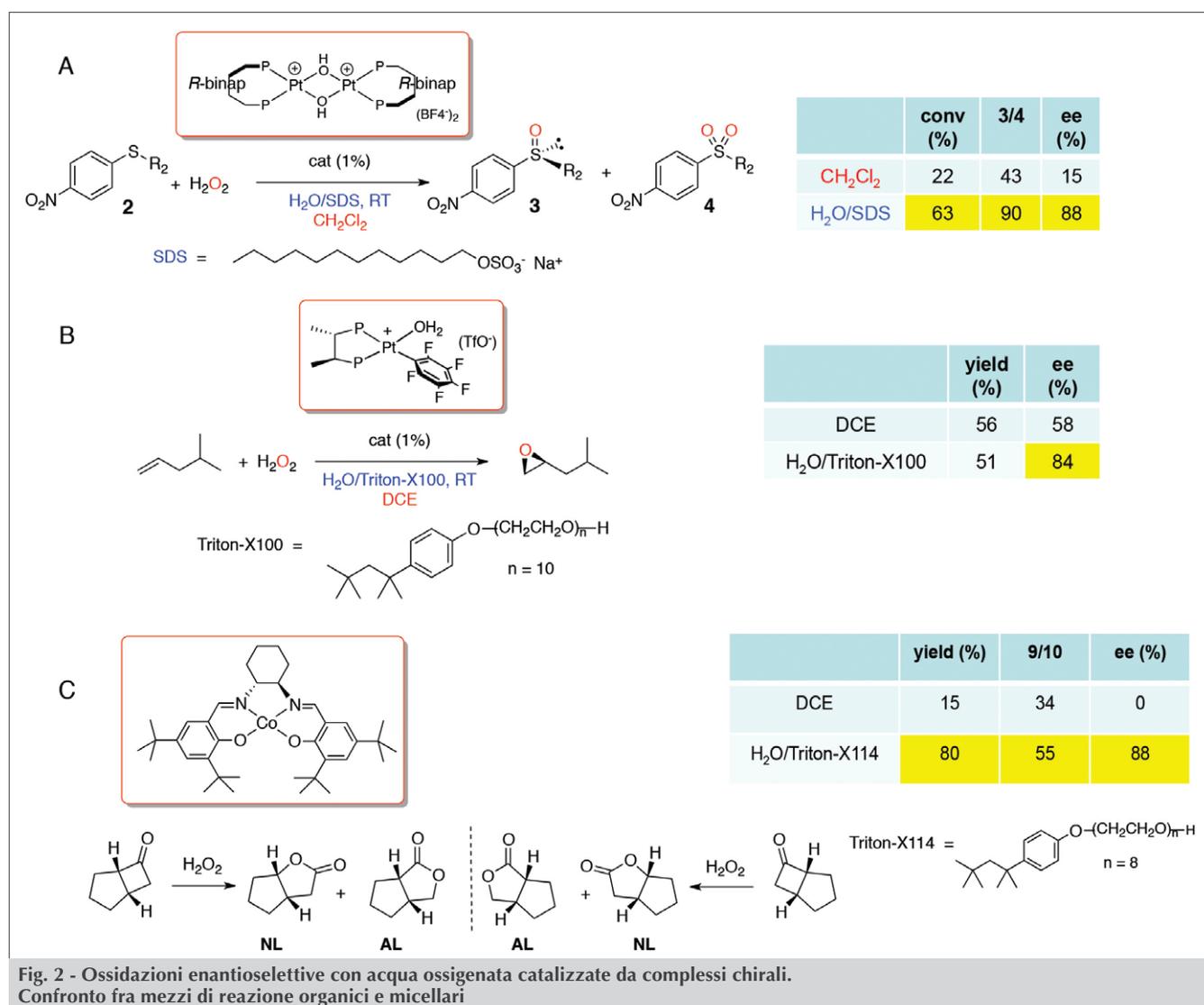


Fig. 2 - Ossidazioni enantioselettive con acqua ossigenata catalizzate da complessi chirali. Confronto fra mezzi di reazione organici e micellari

3 vengono riportate l'idratazione di nitrili con complessi di rutenio [15], l'idratazione di alchini [16] nonché l'idroformilazione di alcheni terminali catalizzata da complessi di platino [17] e la reazione di Diels-Alder con complessi di Cr [18]. In (quasi) tutti i casi le rese sono molto alte e nettamente migliori rispetto alla stessa reazione condotta in fase organica, il catalizzatore è riciclabile più volte senza perdita di attività e selettività; inoltre, nel caso dell'idroformilazione, la regioselettività aldeide lineare/ramificata è totale a favore dell'aldeide lineare.

Altri autori hanno riportato l'uso di mezzi micellari in reazioni, ad esempio, di formazione di legami C-C come la Suzuki [19], nell'idrogenazione enantioselettiva di chetoni ad alcoli con complessi di Rh e Ir [20] o nella ciclizzazione di alchini con azidi

per la sintesi di farmaci antivirali [21] in cui il mezzo micellare ha migliorato le rese, o la selettività oppure ha consentito di riciclare il catalizzatore.

Come si spiega l'aumento di attività catalitica e di selettività osservato in molti casi? Una prima risposta deriva da un semplice calcolo, considerando le quantità tipiche di catalizzatore, substrato, tensioattivo e solvente impiegate negli esperimenti. Si può facilmente osservare che le concentrazioni di catalizzatore e substrato in micella sono all'incirca di un ordine di grandezza maggiori rispetto all'uso del solvente organico. Inoltre, se si considera la struttura di una micella, appare chiaro che andando dalla superficie, dove sono presenti gruppi funzionali fortemente idrofili, verso il centro fortemente idrofobo si riscontra un gradiente di polarità. Questo implica

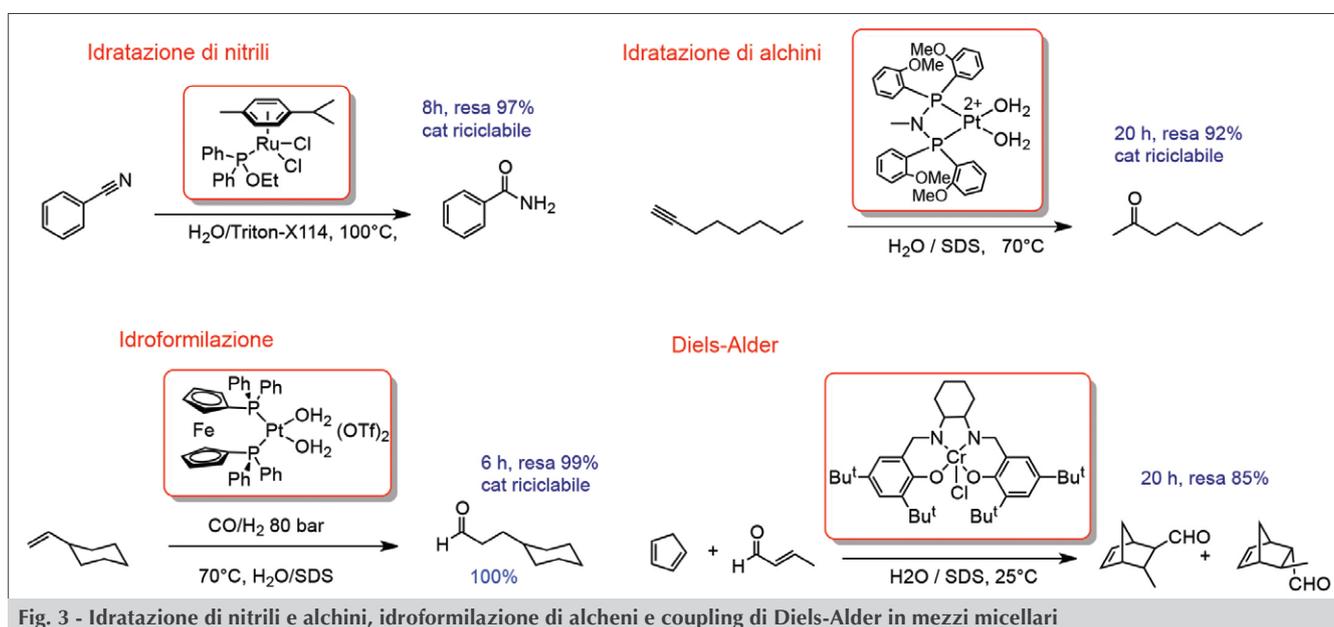


Fig. 3 - Idratazione di nitrili e alchini, idroformilazione di alcheni e coupling di Diels-Alder in mezzi micellari

che catalizzatore e substrato saranno localizzati in posizioni diverse a seconda delle loro proprietà. La costrizione in uno spazio confinato ed anisotropo influenzerà la richiesta sterica ed elettronica dello stato di transizione della reazione e comporterà l'interazione con aree interne alla micella caratterizzate da diversa polarità. Questo può comportare una diminuzione dell'energia di attivazione (aumento dell'attività catalitica) oppure un effetto differenziato su due possibili stati di transizione (ad esempio diastereoisomerici in una trasformazione enantioselettiva) amplificando le differenze di energia di attivazione e conseguentemente la selettività della reazione, con conseguenze che possono essere anche molto vistose (vedi ad esempio il caso della Fig. 2C).

Gli esempi qui riportati indicano come i sistemi micellari abbiano forti affinità con altri sistemi catalitici che dispiegano i loro effetti all'interno di spazi confinati, come ad esempio le zeoliti, in cui la costrizione sterica può indurre effetti molto marcati nella distribuzione dei prodotti di una reazione, anche nel caso di reazioni enantioselettive [22]. Tuttavia l'affinità maggiore dei sistemi micellari è con gli enzimi. Qui la selettività non è solo determinata da fattori sterici, ma anche dalle interazioni elettroniche che si instaurano con lo stato di transizione da parte dei gruppi funzionali che si trovano in prossimità del sito attivo. Una delle proprietà tipiche degli enzimi è la cosiddetta selettività di substrato. Gli enzimi, oltre alla capacità di dirigere una reazione esclusivamente verso

il prodotto desiderato (selettività di prodotto), hanno anche la capacità di selezionare, in mezzo ad una miriade di molecole organiche, anche omologhe, sciolte nel mezzo in cui operano (acqua), solo la molecola che deve essere trasformata (selettività di substrato) ed escludendo tutte le altre. È il principio della chiave e della serratura suggerito da Emil Fischer nel 1894.

Questa capacità di indurre selettività di substrato è presente anche in sistemi acquosi micellari come è stato verificato, ad esempio, nell'idrogenazione delle aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature alifatiche alle corrispondenti aldeidi sature, alimentate tutte assieme come miscela di reagenti, utilizzando o tetraidrofurano (THF) come solvente organico oppure il sistema micellare acqua/SDS [23]. A questo scopo è stato impiegato un catalizzatore di palladio colloidale ottenuto da  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  posto sotto idrogeno preparato preventivamente (Fig. 4). Quando la miscela di aldeidi è posta a contatto con il catalizzatore sotto idrogeno si osservano gli effetti mostrati in Fig. 4. Come si vede in THF si osserva un calo di velocità di reazione di circa 3,5 volte passando dall'aldeide C4 all'aldeide C10; viceversa quando lo stesso catalizzatore viene impiegato in un mezzo micellare la velocità di reazione non solo segue un ordine inverso, ma l'aldeide C10 reagisce circa 340 volte più velocemente dell'aldeide C4. Il fattore determinante per spiegare la grande differenza di reattività osservata nei due casi è la maggiore affinità dell'ambiente micellare idrofobo per le al-

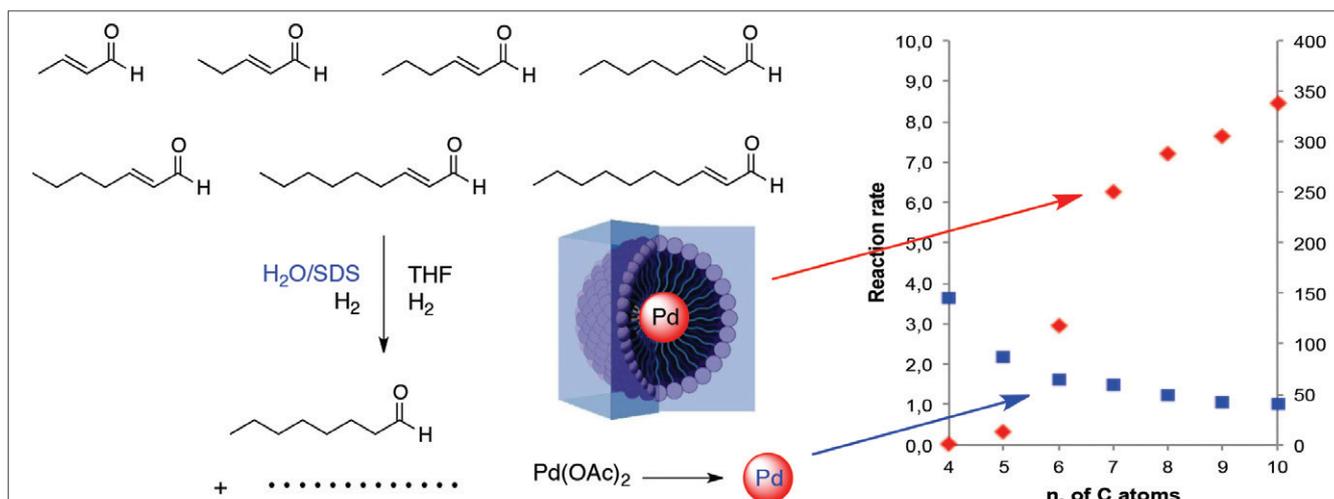


Fig. 4 - Idrogenazione di una miscela di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature alifatiche catalizzata da nanoparticelle di Pd. Confronto fra la reazione in fase organica e in fase micellare

deidi più lunghe, le cui proprietà idrofobe aumentano all'aumentare della lunghezza della catena. Altri autori hanno poi esteso l'uso di particelle metalliche stabilizzate con micelle a reazioni di cicloaddizione [24] e di riduzione di nitroderivati aromatici [25].

Da quanto sin qui esposto appare chiaro che il carattere *green* di questo approccio micellare alla catalisi omogenea è testimoniato da una serie di indiscutibili vantaggi:

- i) l'uso dell'acqua come mezzo di reazione;
- ii) il miglioramento delle rese in prodotto utile e della selettività a tutti i livelli (chemo-, regio-, stereoenantio-);
- iii) la possibilità di riciclare il catalizzatore;

iv) l'insorgenza di una selettività di substrato che può essere convenientemente sfruttata.

Il miglioramento dal punto di vista della sostenibilità ambientale è stato recentemente quantificato da Lipshutz [26] nel caso di due reazioni di formazione di legame C-C confrontando il rispettivo fattore E [2] calcolato in mezzo organico con quello in ambiente micellare (Fig. 5). Come si vede nei due casi considerati, in mezzo micellare il fattore E diminuisce di un ordine di grandezza.

Al di là degli indubbi vantaggi in termini di minor produzione di scarti insita nell'uso del mezzo micellare la risposta più convincente al quesito posto nel titolo è comunque arrivata lo scorso anno ad opera di un

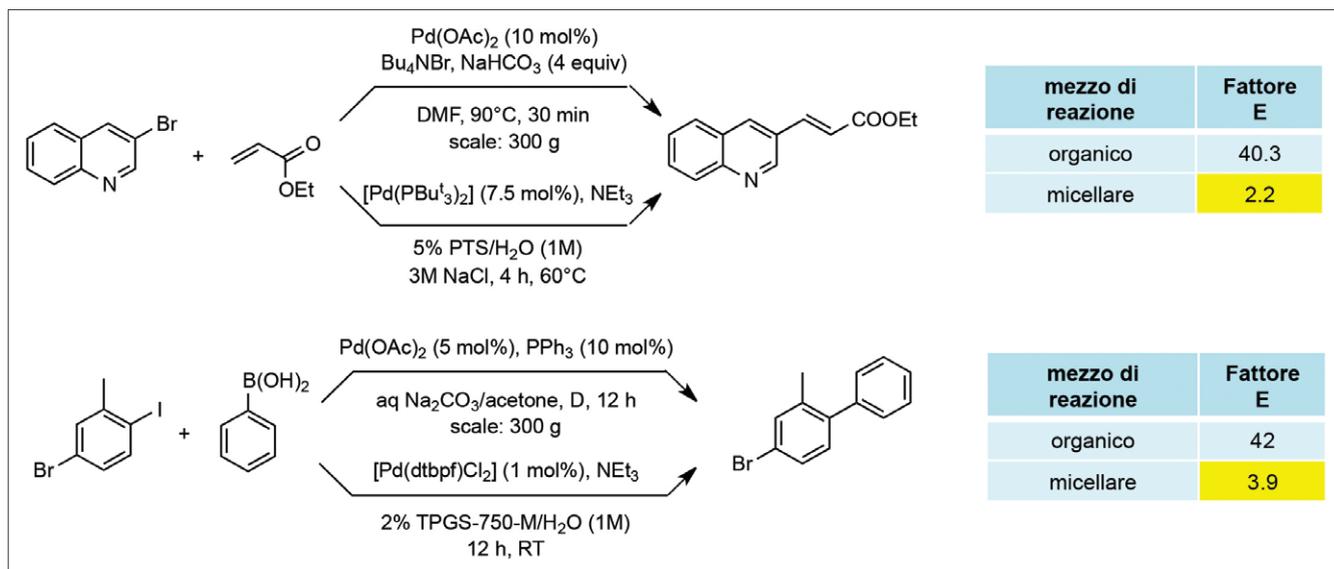


Fig. 5 - Confronto del fattore E fra mezzo organico e mezzo micellare in due reazioni di formazione di legame C-C

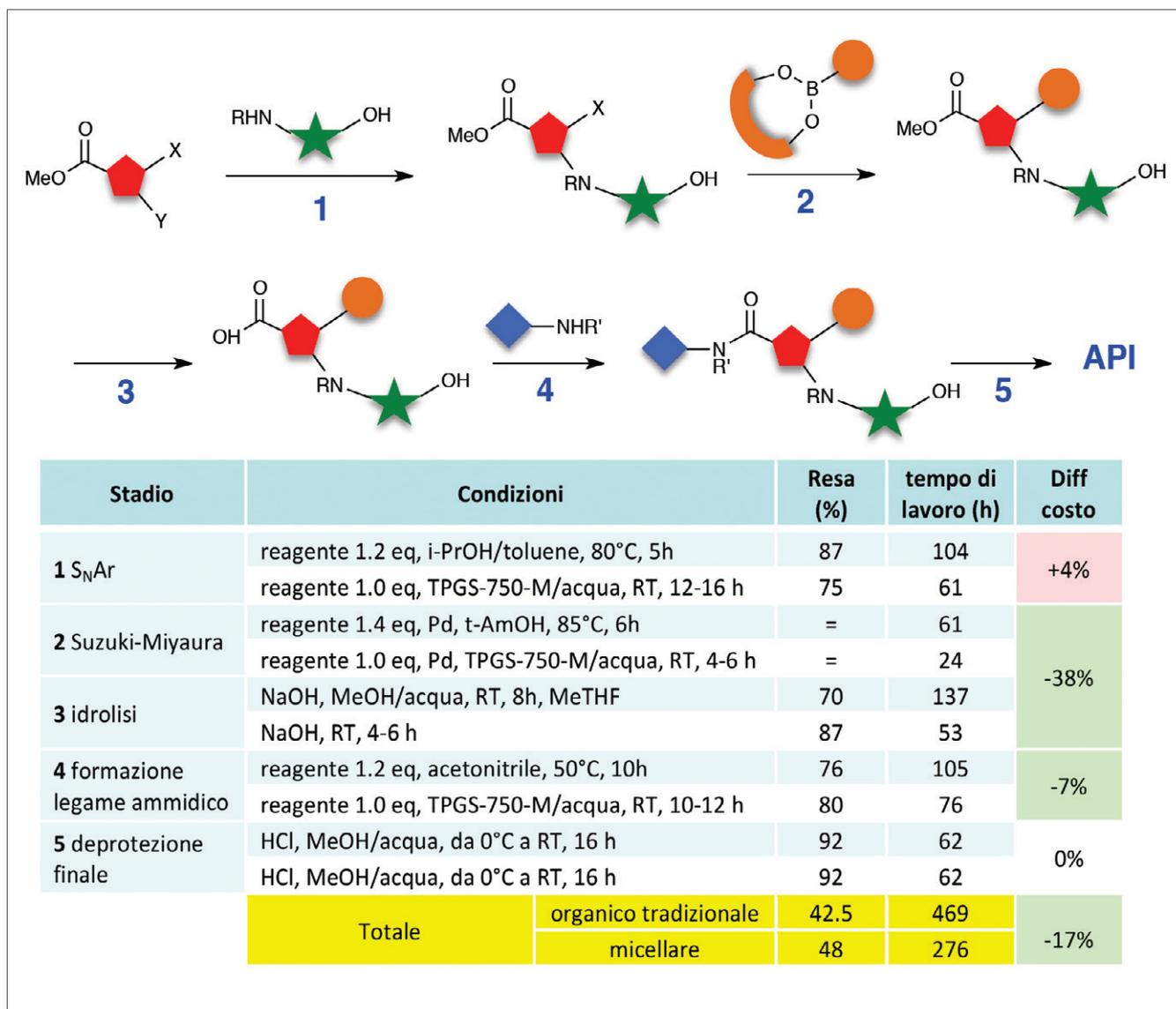


Fig. 6 - Sintesi di un principio attivo farmaceutico (API): confronto fra l'uso di mezzi organici tradizionali e mezzi micellari

gruppo di ricercatori della Novartis [27], i quali hanno riportato la sintesi di un principio attivo farmaceutico (API), un processo che consta di cinque diversi passaggi (Fig. 6), mettendo a confronto il metodo tradizionale in solvente organico con la stessa sequenza di reazioni condotta in mezzo micellare. Quest'ultimo consente un significativo aumento della resa finale, un risparmio del 17% nei costi e una riduzione del ciclo totale di lavorazione a circa la metà del tempo, consentendo quindi l'uso degli impianti per altre attività (Fig. 6).

L'ultimo esempio qui riportato indica chiaramente che l'uso di mezzi micellari nell'ambito della chimica fine e della farmaceutica è già presente nella pratica industriale e in ogni caso costituisce un'im-

portante linea di tendenza per il futuro perché l'uso di solventi organici nel lungo periodo non sarà più sostenibile a causa dell'enorme quantità di rifiuti prodotti [28]. L'ampia varietà di tensioattivi commerciali, la possibilità di prepararne anche *tailor made* [4], la possibilità di trasferire reazioni note operanti in mezzo organico senza la necessità modificare nulla, l'uso di condizioni blande con miglioramento di rese e selettività, la possibilità di usare catalizzatori sia solubili che solidi e di esplorare proprietà finora sconosciute (vedi la selettività di substrato) testimoniano l'estrema versatilità applicativa di questi sistemi e ne fanno prevedere un uso futuro sempre più diffuso.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273; C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- [2] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.
- [3] Plinio il Vecchio, *Naturalis Historia*, libro 28, cap. 47.
- [4] G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.*, 2015, **17**, 644.
- [5] a) G. Strukul, R.A. Michelin, *JCS Chem. Commun.*, 1984, 1538; b) G. Strukul, R.A. Michelin, *JACS*, 1985, **107**, 7563; c) A. Zanardo, F. Pinna, R.A. Michelin, G. Strukul, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 1966; d) M. Colladon, A. Scarso *et al.*, *JACS*, 2006, **128**, 14006; e) M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa *et al.*, *JACS*, 2007, **129**, 7680 e rif. *ivi citati*.
- [6] A. Marsella, S. Agapakis, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1992, **11**, 3578.
- [7] a) M. Del Todesco Frisone, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1993, **12**, 148; b) A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 1994, **13**, 3442; c) G. Strukul, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1198 e rif. *ivi citati*.
- [8] R.A. Sheldon, J.K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981.
- [9] R.A. Michelin, P. Sgarbossa, A. Scarso, G. Strukul, *Coord. Chem. Rev.*, 2010, **254**, 646 e rif. *ivi citati*.
- [10] a) M. Cataldo, E. Nieddu, R. Gavagnin *et al.*, *Mol. Catal. A Chemical*, 1999, **142**, 305; b) L. Battaglia, F. Pinna, G. Strukul, *Can. J. Chem.*, 2001, **79**, 621; c) K. Pignat, J. Vallotto, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, 2000, **19**, 5160.
- [11] a) A. Scarso, G. Strukul, Transition-metal-catalyzed stereoselective oxidations in drug and natural product synthesis, in "Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products", V. Andrushko, N. Andrushko (Eds.), Wiley, London, 2013, Ch. 34; b) A. Scarso, G. Strukul, Transition-metal-catalyzed asymmetric sulfoxidation in drug and natural product synthesis, in "Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products", V. Andrushko, N. Andrushko (Eds.), Wiley, London, 2013, Ch. 48.
- [12] A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1227.
- [13] M. Colladon, A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 797.
- [14] G. Bianchini, A. Cavarzan, A. Scarso, G. Strukul, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1517.
- [15] A. Cavarzan, A. Scarso, G. Strukul, *Green Chem.*, 2010, **12**, 790.
- [16] F. Trentin, A.M. Chapman, A. Scarso *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1095.
- [17] M. Gottardo, A. Scarso, S. Paganelli, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2251.
- [18] F. Trentin, A. Scarso, G. Strukul, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6978.
- [19] T. Nishikata, A.R. Abela, B.H. Lipshutz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 781.
- [20] F. Wang, H. Liu, L. Cun *et al.*, *Org. Chem.*, 2005, **70**, 9424.
- [21] R.A. Youcef, M. Dos Santos, S. Roussel *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4318.
- [22] a) C. Li, *Catal. Rev.*, 2004, **46**, 419; b) J.M. Thomas, T. Maschmeyer, B.F.G. Johnson, D.S. Shephard, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, **141**, 139; c) M.D. Jones, R. Raja, J.M. Thomas, B.F.G. Johnson, *Top. Catal.*, 2003, **25**, 71; d) H. Zhang, Y. Zhang, C. Li, *J. Catal.*, 2006, **238**, 369.
- [23] G. La Sorella, P. Canton, A. Scarso, G. Strukul, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 1575.
- [24] A. Adenot, E.B. Landstrom, F. Gallou, B.H. Lipshutz, *Green Chem.*, 2017, **19**, 2506.
- [25] C.M. Gabriel, M. Parmentier, C. Riegert *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 247.
- [26] B.H. Lipshutz, N.A. Isley, J.C. Fennewald, E.D. Slack, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 10952.
- [27] F. Gallou, N.A. Isley, A. Ganic *et al.*, *Green Chem.*, 2016, **18**, 14.
- [28] B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 5838.

### Catalysis in Aqueous Micellar Media: only Green Chemistry?

Aqueous micellar media are a new frontier in the substitution of organic solvents in catalytic reactions very often allowing to improve yields and more importantly selectivity at all levels (chemo- regio-, stereo-, enantio-). Recent studies have proven their successful use in the production of active pharmaceutical ingredients.