



GESTIONE IN SICUREZZA DI AZIDI

L'attività legata al Premio Junior alla Ricerca 2024 per la "Chimica organica per lo sviluppo di processi e prodotti nell'industria", conferita dalla Divisione di Chimica Organica della SCI, ha riguardato la gestione in sicurezza di reattivi e intermedi di sintesi contenenti azidi, con focus sull'industria farmaceutica. Sulla base dell'esperienza pluridecennale di Dipharma, abbiamo redatto e proponiamo qui un breve vademecum su questa tematica.

Le azidi rivestono un ruolo chiave nella sintesi organica, poiché danno accesso a un ampio numero di gruppi funzionali, come ammine, triazoli, tetrazoli, isocianati ecc. A loro volta, questi sono di primaria importanza in ambito farmaceutico, ritrovandosi nelle strutture di svariati principi attivi. Nonostante la loro rilevanza, l'utilizzo di azidi presenta tuttavia una serie di rischi legati alla sicurezza. Che si tratti di reagenti o di gruppi funzionali presenti negli intermedi di sintesi, le azidi sono, infatti, spes-

so associate a problemi di esplosività e tossicità. Nonostante questi rischi, tali sostanze vengono spesso manipolate senza sufficienti precauzioni o cognizione di causa, specialmente su piccola e media scala. In Dipharma, abbiamo un'esperienza pluridecennale legata all'utilizzo di materiali esplosivi, tra cui le azidi, recentemente sistematizzata in un documento interno a scopo formativo. Sulla base di tale esperienza, vogliamo qui riportare una serie di indicazioni pratiche per la



Fig. 1 - Strumentazione Biazzi per la sintesi in flusso di nitroglicerina, ad alto potere esplosivo

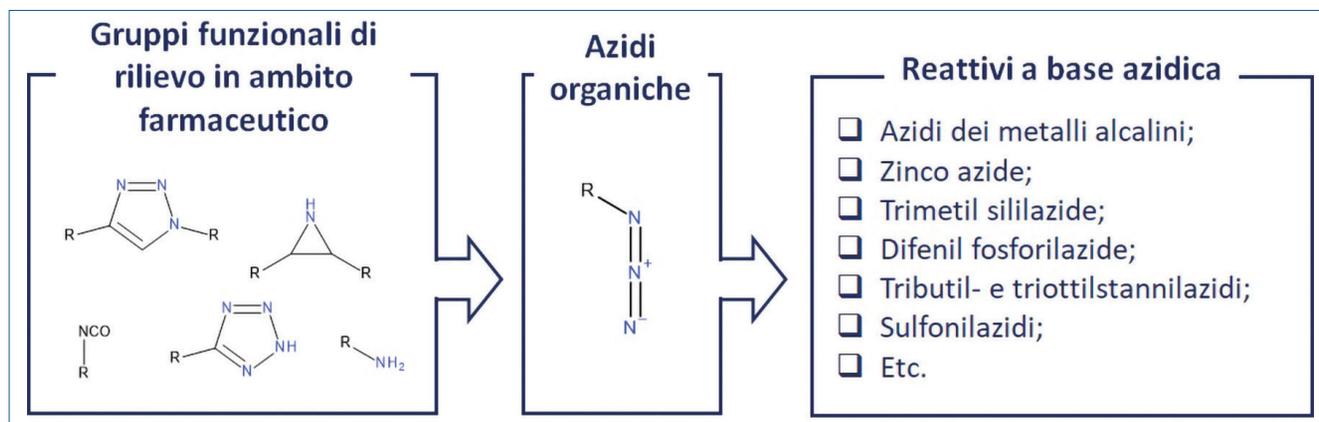


Fig. 2 - Rilevanza sintetica della funzionalità azidica nella sintesi di composti di interesse farmaceutico

gestione sicura dell'esplosività di tali composti. In tale ottica, la sostanza più pericolosa è l'acido azotidrico, che si può formare per contatto di qualsiasi azide con una fonte di protoni. Già in forma gassosa, la sua generazione è estremamente pericolosa: esso, infatti, può esplodere anche in atmosfera inerte, se presente in concentrazioni al di sopra di una bassa soglia critica (10% in volume). Il rischio più grande è, tuttavia, legato al suo accumulo in forma liquida, ancora più esplosiva. Visto il basso punto di ebollizione (36 °C), tale evenienza è lungi dall'essere irrealistica: l'acido azotidrico può, infatti, evaporare dalla miscela di reazione, per poi condensare nelle parti fredde delle apparecchiature.

È, quindi, fondamentale *in primis* evitare il contatto di una qualsiasi azide con delle fonti di acidità e, nel caso in cui il processo richieda l'utilizzo sequenziale delle due sostanze, distruggerne o rimuoverne una prima di introdurre l'altra, monitorando l'operazione. Pur procedendo in questo modo, non è comunque possibile escludere a priori la formazione di una certa quantità di acido azotidrico, per decomposizione delle azidi organiche utilizzate o a causa della presenza di tracce d'acqua nell'apparecchiatura. È, quindi, necessario operare sempre in leggero flusso di gas inerte, per convogliare i vapori verso uno scrubber basico a valle del sistema. Questo permette di evitare l'accumulo di acido azotidrico e di generare atmosfere potenzialmente esplosive. Al fine di operare in sicurezza, questa precauzione qualitativa deve essere corroborata dalla valutazione sperimentale di quanto acido azotidrico viene liberato durante le varie fasi del processo e con quale cinetica. Questo permette, tramite opportuni calcoli, di capire se

la quantità prodotta è tale da poter essere rimossa in maniera sufficientemente veloce dal flusso di gas, o se si possano invece generare delle atmosfere potenzialmente esplosive.

Oltre all'acido azotidrico, una classe di sostanze estremamente pericolose per la loro esplosività, e quindi da tenere sotto controllo, è quella delle azidi dei metalli di transizione, a causa della loro alta sensibilità a stimoli termici o meccanici. Sebbene non le si manipoli mai volontariamente, la loro formazione può essere dettata dal semplice contatto tra una superficie metallica e degli ioni azoturo. Per questo motivo, che si tratti di *equipment* di laboratorio o di produzione, bisogna evitare di utilizzare materiale metallico, verificando che non ve ne siano delle superfici accidentalmente esposte. Da questo punto di vista, la parte aerea dei reattori e la componentistica associata deve essere oggetto di rigoroso scrutinio. Come per il contatto tra azidi e fonti di acido, se in fasi successive del processo è necessario utilizzare sia delle azidi che dei metalli di transizione, è necessario rimuovere il primo componente prima di aggiungere l'altro, introducendo dei controlli *ad hoc*. Abbiamo, infine, l'ampia classe delle azidi organiche, la cui esplosività è generalmente legata alla formazione di acido azotidrico per reazione con acidi o di azoto gassoso per decomposizione. Sebbene sia difficile stabilire delle regole generali, si può dire che l'esplosività tende ad aumentare con il diminuire del peso molecolare. A riprova di questa regola empirica, una classe di composti organici estremamente esplosiva è quella dei poliazidometani. Questi si possono formare per reazione di solventi alogenati, quali il diclorometano, con degli ioni azoturo. Sono

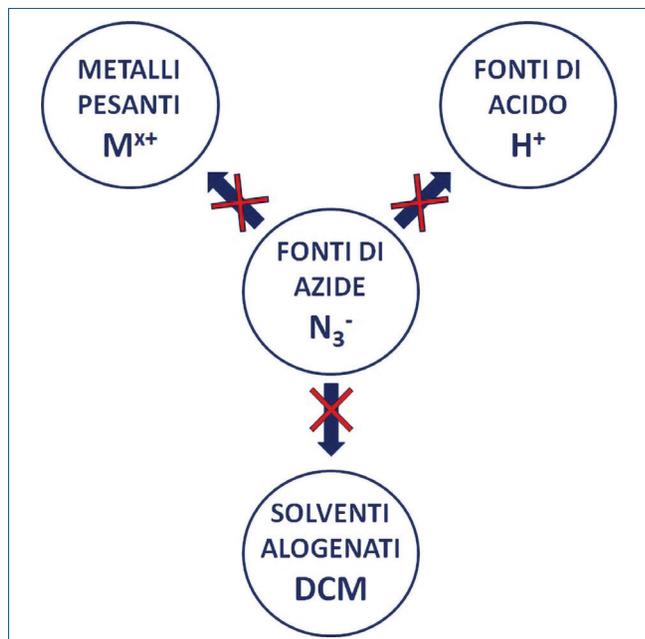


Fig. 3 - Schema riassuntivo delle incompatibilità più rilevanti inerenti alle azidi (acidi, metalli pesanti, solventi alogenati)

numerosi gli incidenti di laboratorio riportati in letteratura legati alla combinazione delle due sostanze, molto spesso scatenati dalla concentrazione al rotavapor di soluzioni di azidi in diclorometano: questa operazione favorisce la formazione dei suddetti poliazidometani e il loro accumulo, con i rischi di esplosione correlati. Alla luce di queste considerazioni, è quindi necessario evitare questo tipo di interazione e, nel caso in cui non fosse possibile eliminarle *in toto*, almeno evitare le operazioni di concentrazione. Al di là della classificazione proposta, molte delle sostanze contenenti azidi sono sensibili agli stress meccanici e termici. Per questo motivo, quando si manipolano delle azidi bisogna limitare il rischio di frizione o impatto e il riscaldamento in spazi confinati. Comportamenti da evitare sono la generazione di miscele di reazione con materiale fuori fase, l'utilizzo di ancorette magnetiche o altre fonti di frizione, così come la scorretta conservazione e manipolazione dei materiali, in ambienti che possano metterli a rischio di impatto o riscaldamento accidentale. Chiaramente, la sensibilità dei composti azidici a questo tipo di stimoli è variabile e non sempre nota, soprattutto nel caso in cui si sintetizzino dei nuovi derivati. Per questo motivo, è opportuno effettuare dei test di sensibilità di queste sostanze a tale tipologia di stimoli (BAM fallhammer test, BAM friction test, Ko-

enen test), in modo da valutare nel dettaglio i rischi della messa in impianto di un dato processo.

Un ultimo punto critico è legato alla gestione dei residui di azide, che rimangono nella miscela di reazione dopo la fase di conversione oppure nei reflui di processo. Solo una distruzione efficace di questi può garantire di operare in sicurezza nella parte di *work-up* o di smaltimento successiva alla lavorazione. I metodi per distruggere le azidi sono vari e sfruttano le loro diverse tipologie di reattività. Il metodo di più agile implementazione è sicuramente la reazione con acido nitroso, che converte le azidi in azoto gassoso, facilmente eliminabile. Questo metodo non è tuttavia sempre sfruttabile in ambito farmaceutico, poiché l'acido nitroso può portare alla formazione di nitrosammine altamente tossiche. La sua implementazione si limita quindi ai casi in cui il principio attivo di interesse non presenti dei gruppi funzionali che possano reagire in tal modo. Altre due tipologie di reazione sfruttabili per la distruzione delle azidi sono la reazione di Staudinger, che le converte nelle ammine primarie corrispondenti, o la formazione di tetrazoli, per reazione con un nitrile sacrificale. Entrambe queste metodologie di *quench* producono dei sottoprodotti sicuramente più difficili da rimuovere dei gas generati con l'acido nitroso, che devono quindi essere oggetto di attento studio in fase di sviluppo del processo.

In conclusione, l'utilizzo di azidi in ambito sintetico dà accesso a un ampio numero di motivi strutturali di interesse nell'ambito farmaceutico. Questo deve essere però guidato da una conoscenza approfondita dei rischi correlati, al fine di mettere in campo le dovute precauzioni e garantire di operare in sicurezza.

Safe Handling of Azide Compounds

The activities linked to the 2024 Junior Research prize for "Organic chemistry for the development of industrial processes and products" mainly relate to the safe handling of reagents and synthetic intermediates containing azide moieties in the pharmaceutical industry. Based on the decades-long experience of Dipharma, we have compiled a brief vademecum on this theme, which is proposed herein.