

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Studio in

Chimica Industriale

Classe LM-71- Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Studio della reattività del glicerol carbonato
nella sintesi di derivati fenolici

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Carlo Giliberti

RELATORE

Prof. Fabrizio Cavani

CORRELATORE

Dott. Tommaso Tabanelli

Anno Accademico 2015-2016

ABSTRACT

Supported by the increasing sustainable awareness, glycerol carbonate has gained much interest over the last 20 years because of its versatile reactivity and as a way to valorize waste glycerol. Numerous synthesis pathways for this molecule were identified, some of them very promising and on the verge of being applied at an industrial scale.

Here, we report a study aimed at valorizing glycerol carbonate as chemical intermediate, in order to synthesize 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane (HMB). This molecule finds important applications as key intermediate for the synthesis of a broad class of pharmaceuticals and therapeutic agents. Concerning the presence of a stereogenic center on the hydroxymethyl group, due to the pharmaceutical importance to obtain and isolate one single enantiomer, nowadays HMB is obtained through batch scale process, using a multi-reaction approach and starting from reagents of the chiral pool.

We carried out the reaction from a solution of glycerol carbonate and catechol 2:1. In the presence of a simple basic catalyst, at high temperatures, it was possible to obtain total reactants conversion and high yield to HMB in few hours reaction time. Also, in the aim of developing a process which might adhere the principles of Green Chemistry, we avoided the use of solvents. Similar results were obtained using a 1:1 feed ratio of reactants, even if selectivity to HMB decreases, due to the presence of side reactions.

A complete study of the reaction mechanism is proposed in this thesis.

SOMMARIO

1	INTRODUZIONE	1
1.1	LA <i>GREEN CHEMISTRY</i> COME RIFERIMENTO PER PROCESSI SOSTENIBILI	1
1.2	IL CATECOLO: PROPRIETÀ, SINTESI ED IMPIEGHI	2
1.3	IL 2-IDROSSIMETIL-1,4-BENZODIOSSANO (HMB): PROPRIETÀ, SINTESI ED IMPIEGHI	4
1.4	IMPIEGO DI CATALIZZATORI ETEROGENEI: ZEOLITI	7
1.5	CARBONATI ORGANICI	11
1.5.1	<i>Introduzione generale</i>	11
1.5.2	<i>Vie di sintesi dei carbonati - la "carbonyl green route"</i>	15
1.5.2.1	Reazione di cicloadizione con epossidi	15
1.5.2.2	Reazione di condensazione diretta con alcoli	16
1.5.3	<i>Carbonati organici: reattività generale</i>	18
1.5.4	<i>Reazione sul sito elettrofilo SOFT: carbonati organici come agenti alchilanti</i>	21
1.5.5	<i>Reazione sul sito elettrofilo HARD: carbonati organici come agenti alcossicarbonilanti</i>	22
1.5.6	<i>Carbonate Interchange Reaction (CIR)</i>	23
1.5.7	<i>Glicerol carbonato (GlyC)</i>	26
1.5.7.1	Introduzione generale	26
1.5.7.2	Attuali vie per la sintesi di glicerol carbonato (GlyC)	28
1.5.7.3	Possibili usi del GlyC come intermedio reattivo	29
1.6	PRESENTAZIONE LAVORI PREGRESSI ALLA PRESENTE TESI	30
1.6.1	<i>Sintesi del PCC</i>	31
1.6.2	<i>Studi di reattività del PCC</i>	34
1.6.2.1	Sintesi del glicerol carbonato (GlyC) da PCC	34
2	OBIETTIVO DEL LAVORO DI TESI	36
3	RISULTATI E DISCUSSIONI	37
3.1	COMPOSTI CHIMICI, NOMENCLATURA E SIGLE UTILIZZATE	37
3.2	SEPARAZIONE DEL GLYC DAL CATECOLO	38
3.3	STRATEGIA "ONE-POT": SINTESI DI 2-IDROSSIMETIL-1,4-BENZODIOSSANO (HMB)	39
3.3.1	<i>Conseguenze della co-formazione di acqua e sottoprodotti</i>	41
3.4	OTTIMIZZAZIONE DELLE CONDIZIONI DI REAZIONE IN CATALISI OMOGENEA	42
3.4.1	<i>Screening sulla temperatura ottimale di reazione</i>	43
3.4.2	<i>Prove di rimozione dell'acqua dall'ambiente di reazione</i>	44
3.4.3	<i>Influenza del rapporto molare in alimentazione dei reagenti</i>	45
3.5	STUDI CINETICI SUL TEMPO DI REAZIONE	49
3.6	APPROFONDIMENTI SUL MECCANISMO DI REAZIONE	50
3.6.1	<i>Reazione fra PC e catecolo - confutazione meccanismo di condensazione diretta</i>	52
3.6.2	<i>Reazione tra fenolo e GlyC</i>	55

3.6.3	<i>Osservazioni per l'elaborazione di un nuovo meccanismo</i>	58
3.7	OTTIMIZZAZIONE DELLE CONDIZIONI DI REAZIONE IN CATALISI ETEROGENEA	60
3.7.1	<i>Prove catalitiche con sodio-mordenite</i>	61
3.7.2	<i>Studio del leaching di sodio dalla mordenite</i>	63
3.7.2.1	Test di <i>leaching</i> : rimozione catalizzatore	63
3.7.2.2	Valutazione scambio ionico del sodio nella zeolite tramite test TPD	64
3.7.3	<i>Prove catalitiche su ossido metallico MgO</i>	67
4	CONCLUSIONI	70
5	PARTE SPERIMENTALE	72
5.1	METODO DI CONDUZIONE GENERALE DELLE REAZIONI E REATTORISTICA UTILIZZATA	72
5.2	ANALISI MEDIANTE GAS CROMATOGRAFIA.....	73
5.3	ANALISI RISULTATI DELLE PROVE CON GLYC:CATECOLO 2:1	74
5.4	ANALISI MEDIANTE GC-MS	75
5.5	ANALISI DI DESORBIMENTO IN PROGRAMMATA DI TEMPERATURA (TPD).....	75
5.6	COLONNA CROMATOGRAFICA.....	78
5.7	SINTESI DELL'OSSIDO DI MAGNESIO.....	79
5.7.1	<i>Reagenti:</i>	79
5.7.2	<i>Procedura</i>	79
5.8	SPETTROSCOPIA IR.....	80
5.8.1	<i>Preparazione dei campioni:</i>	81
5.8.2	<i>Preparazione del sale:</i>	81
5.9	CROMATOGRAFIA HPLC CHIRALE.....	81
6	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	82

1 INTRODUZIONE

1.1 La *Green Chemistry* come riferimento per processi sostenibili

Nel corso degli ultimi decenni, si è osservato un notevole incremento della popolazione globale che, unitamente allo sviluppo economico, ha comportato un inevitabile aumento delle richieste di energia e beni di consumo. Di pari passo è maturata una maggior consapevolezza della comunità scientifica e dell'opinione pubblica sui problemi causati dalle attività antropiche, con la conseguente emanazione di leggi sempre più restrittive in materia di salvaguardia ambientale. Si spiega perciò la tendenza della ricerca a svincolare le attuali tecnologie dall'utilizzo di energia e materie prime non rinnovabili, rappresentate maggiormente dalle fonti fossili. Queste ultime, oltre agli elevati costi in termini ambientali generati lungo tutto il ciclo di vita (dall'estrazione all'utilizzo finale), hanno un tempo di recupero dell'ordine dei milioni di anni e sono dunque destinate a finire.

In tale contesto, è nata l'esigenza di riadattare gli attuali settori produttivi, in particolare il quello chimico, in modo da sviluppare processi nuovi e più puliti, in grado di ridurre o eliminare l'uso e la generazione di sostanze non sicure, sia in termini ambientali che per la salute dell'uomo, mantenendo contemporaneamente sostenibile la competitività economica.

Per il mondo chimico, questi concetti sono stati tradotti nel termine *Green Chemistry*, un insieme di riferimenti ideati in risposta ai nuovi piani nazionali prefissati dal governo statunitense a partire dagli anni '90, il quale si prefiggeva una politica di riduzione dell'inquinamento, migliorando l'efficienza dei processi produttivi e rivalutando, in termini di sostenibilità, ogni passaggio nella vita di un bene, dalle materie prime usate alla possibilità di riciclo a fine uso.¹

Le linee guida alla base della *Green Chemistry* sono state redatte per la prima volta nel 1998 da Paul Anastas e John Warner sotto forma di Dodici Principi, applicabili ad ogni aspetto di un processo chimico. Essi vengono di seguito presentati, riproposti dal sito della *American Chemical Society* (ACS):

- 1) sviluppare processi che non generano rifiuti;
- 2) progettare reazioni che massimizzano l'incorporazione dei reagenti nei prodotti finali, ossia massimizzare l'economia atomica (AE);
- 3) sviluppare strategie sintetiche che non utilizzano reagenti o intermedi tossici;
- 4) progettare composti (prodotti finiti, materiali) non tossici;
- 5) usare solventi meno tossici e più sicuri;
- 6) ottimizzare l'efficienza energetica dei processi;
- 7) utilizzare materie prime rinnovabili;
- 8) nelle sintesi multistadio, evitare l'utilizzo di gruppi protettivi;
- 9) sviluppare processi catalitici anziché stechiometrici;
- 10) produrre composti (materiali, etc...) degradabili facilmente (non persistenti o bioaccumulanti);
- 11) sviluppare metodi di campionamento e monitoraggio per determinare in tempo reale la formazione di composti pericolosi;
- 12) sviluppare processi intrinsecamente sicuri.

Stimolati da questi nuovi principi, si sono osservati notevoli progressi sia in ambito accademico che industriale in diversi ambiti, creando delle situazioni in cui è stato possibile proporre modalità diverse di fare chimica verde, a seconda del principio a cui si faceva riferimento.

Uno degli ambiti più interessanti, ma certamente non l'unico, è la possibilità di utilizzare biomasse per produrre sostanze chimiche di base in parziale sostituzione delle tradizionali materie prime di origine petrolchimica, sia per i crescenti costi dei fonti fossili, sia per le caratteristiche che le biomasse offrono in termini di ridotto impatto ambientale e nella semplificazione dei processi produttivi. Questa possibilità si aggiunge all'ormai consolidato ruolo della chimica nella produzione di biocarburanti e di biomateriali.

1.2 Il catecolo: proprietà, sintesi ed impieghi

Il catecolo, noto anche come pirocatecolo o 1,2-diidrossibenzene, è un composto organico che fa parte della famiglia dei benzendioli. Ricavato per la prima volta nel 1839

1. INTRODUZIONE

da Reinsch come distillato dalla catechina (a sua volta un residuo di un estratto di acacia), a temperatura ambiente il catecolo si presenta come un solido cristallino rosaceo. Sebbene la maggior parte della produzione di questo composto a oggi si ottenga a partire da fonti fossili, come dai processi per idrossilazione con perossido di idrogeno del fenolo o per deidrogenazione dell'1,2-cicloesandiolo (composti organici entrambi derivati dal petrolio), la ricerca corrente è concentrata nello sviluppo e miglioramento di nuove vie sintetiche da sorgenti rinnovabili. Tra queste figura la lignina, un pesante e complesso polimero organico costituito principalmente da composti fenolici. La lignina si trova principalmente nella parete cellulare di alcune cellule vegetali e rappresenta uno dei componenti principali delle biomasse lignocellulosiche, che ne costituisce fra il 15 ed il 35% della massa secca. È composta da una complessa struttura polimerica di unità fenilpropaniche, che le conferisce una struttura tridimensionale.²

Nonostante sia considerata la più abbondante sorgente naturale da cui si potrebbero ricavare una vasta gamma di composti aromatici, attualmente i processi che riescono a convertire efficacemente questo materiale in prodotti chimici sono piuttosto insoddisfacenti in termini di produttività per poter essere applicati su scala industriale. Difatti, oggi il 95% della produzione mondiale di lignina (circa 70 milioni tonnellate annue) viene combusta per generare energia.

La ragione per cui questo composto organico non trova applicazioni come reagente per generare altri prodotti è legata ai forti legami -O-C-O-, difficili da rompere, che si instaurano fra le grandi ed eterogenee unità funzionali ariliche che caratterizzano la struttura della lignina (**Figura 1**).

Inoltre, ammettendo di poter frammentare questi gruppi a molecole più piccole tramite i diversi processi di trattamento, da questo substrato si ottengono, in modo non selettivo, miscele complesse di diversi composti aromatici.³ Fra di essi compare anche il catecolo, ottenibile, seppur in basse rese, per pirolisi o depolimerizzazione della lignina ad elevate temperature (tra 270-315 °C), in presenza di un catalizzatore basico.

Il catecolo trova diverse applicazioni, perlopiù come reagente per la sintesi di diversi composti, quali insetticidi, inibitori per polimerizzazioni e farmaci. Al giorno d'oggi, la domanda legata al catecolo è in aumento, anche a causa di un cambiamento dei metodi produttivi della vanillina (un *fine chemical* per l'industria alimentare prodotto in ingenti

quantità), che adottano questo alcol aromatico come substrato di partenza, al fine di ottenere guaiacolo e poi il prodotto finale.

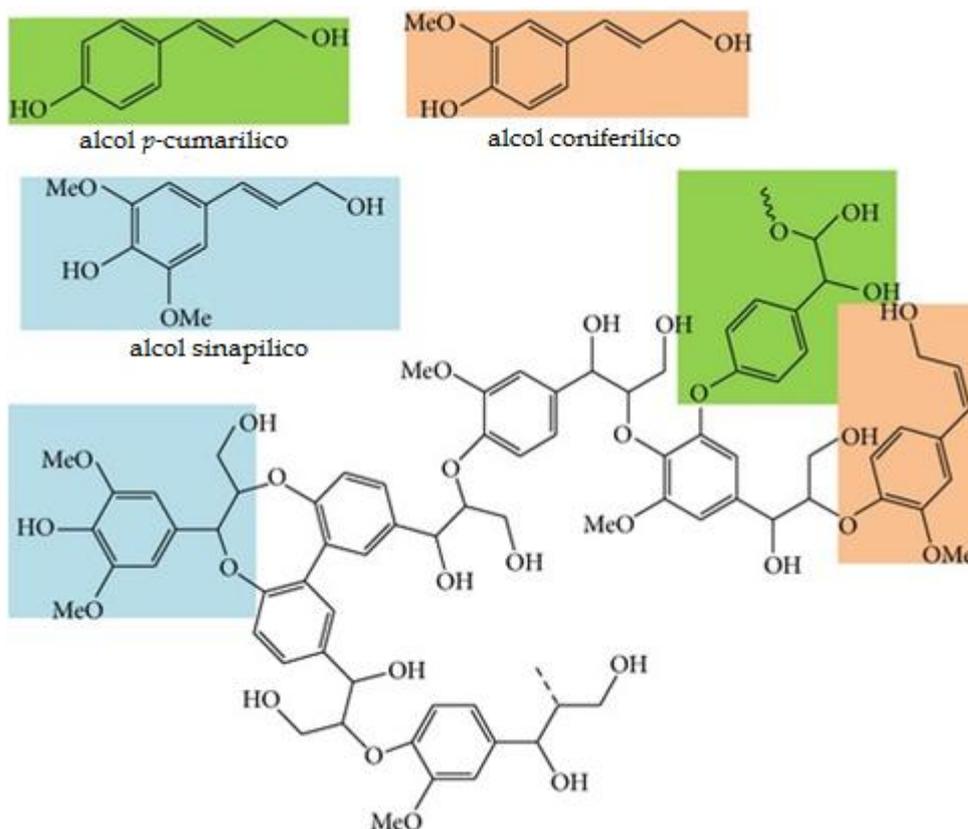


Figura 1 - parte della struttura ligninea, da cui si ricavano diversi composti, fra cui alcuni alcoli aromatici.³³

1.3 Il 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano (HMB): proprietà, sintesi ed impieghi

Come già anticipato, uno dei possibili impieghi del catecolo può essere quello di reagente per la sintesi di molecole più complesse, destinate ad uso farmaceutico. In particolare, una vasta gamma di principi attivi sono costituiti da almeno un unità benzodiossanica come ad esempio il 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano (HMB). Questo composto è difatti un importante intermedio per l'industria farmaceutica, utilizzato nella sintesi di farmaci antidepressivi, antiipertensivi, ansiolitici, antitrombici, ecc... (**Figura 2**).

1. INTRODUZIONE

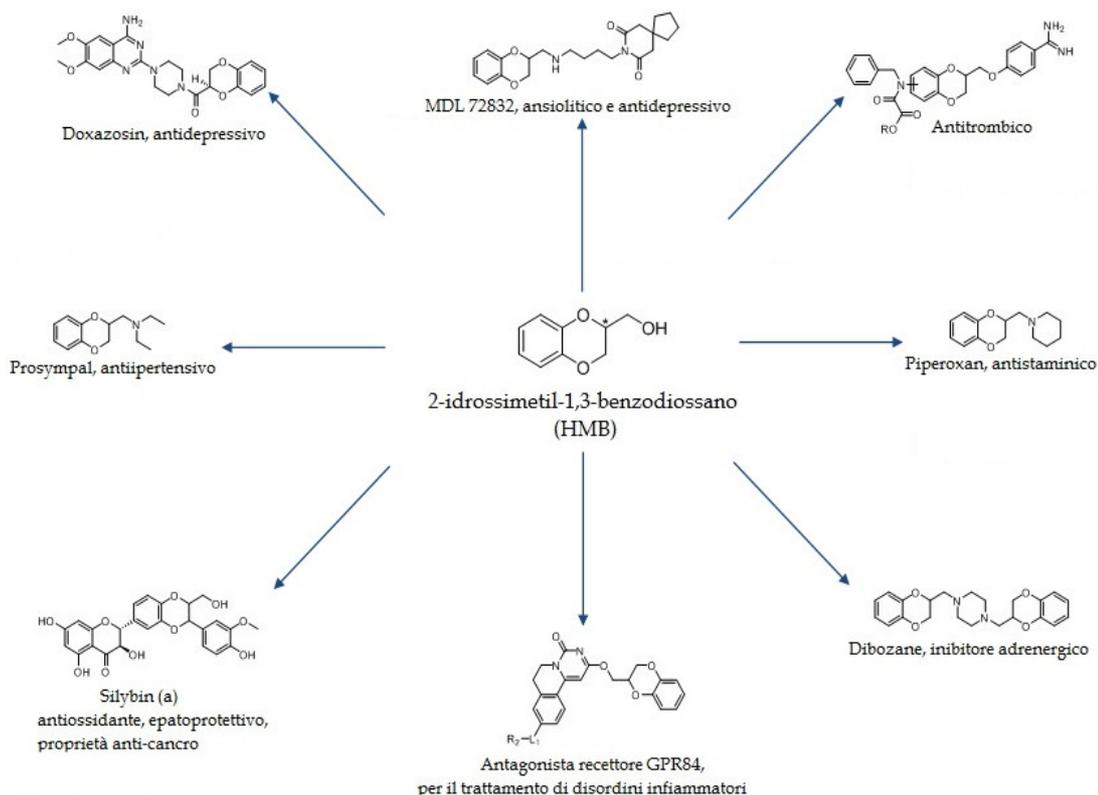
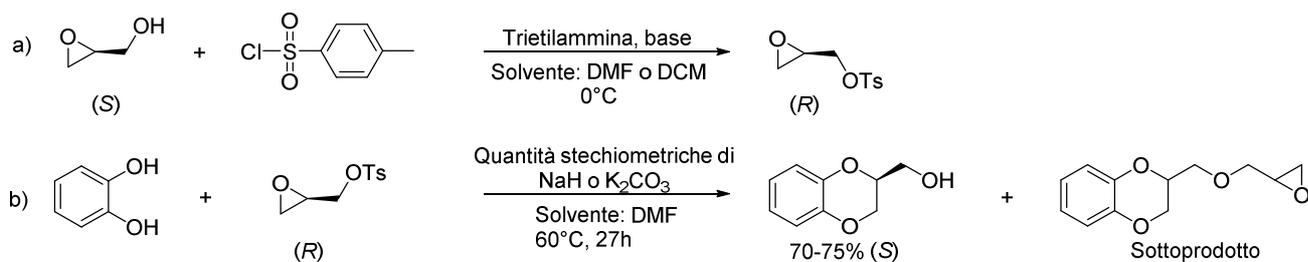


Figura 2 - struttura HMB e molecole che la contengono

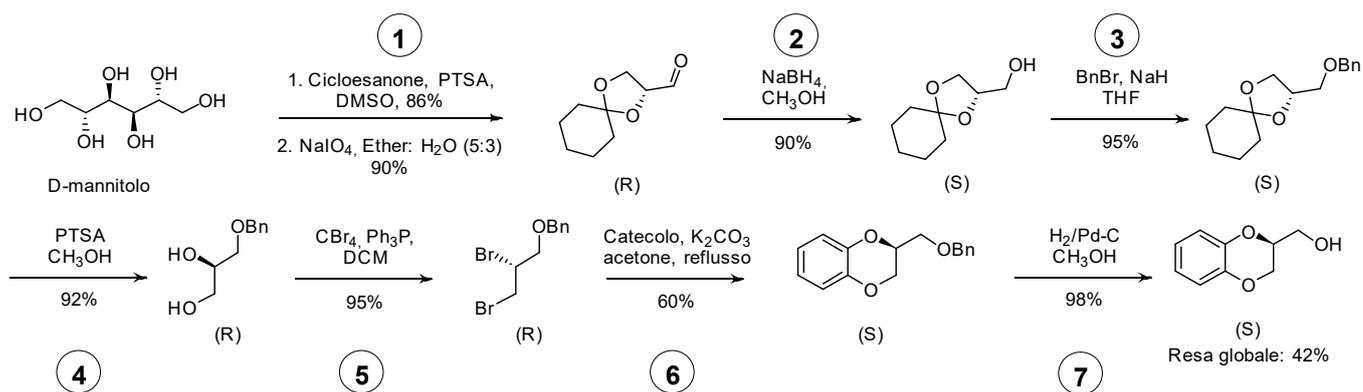
Attualmente, le vie sintetiche che portano ad HMB possono essere suddivise in due principali categorie, in cui per entrambe sono previsti numerosi passaggi di reazione (*multistep sequences*).

La prima metodologia prevede di utilizzare derivati epossidici come il glicidolo (tratti dal *chiral pool* e dunque enantiomericamente puri), che vengono impiegati come efficaci agenti alchilanti del catecolo. A causa della loro elevata reattività, il gruppo idrossilico di questo ossirano deve però essere precedentemente tosilato, per evitare reazioni secondarie indesiderate (come la propagazione di oligomeri e sottoprodotti pesanti); conseguentemente, l'intera sequenza comporterà un allungamento dei passaggi. Il processo globale è mostrato nello **Schema 1** sottostante, dal quale si ottengono rese finali in HMB nella forma chirale desiderata fra i 70-75%.⁴



Schema 1 - sintesi dell'HMB da catecolo e glicidolo tramite protezione gruppo ossidrilici per tosilazione.⁴

La seconda via di sintesi dell'HMB prevede di partire da un substrato appartenente al *chiral-pool* naturale, un reagente già predisposto per formare il prodotto finale nella forma chirale desiderata (in questo caso il D-mannitolo).⁵ Come si può osservare dallo **Schema 2**, il percorso sintetico risulta essere poco in linea con i principi della *Green Chemistry*, a causa dell'elevato numero di step in cui si fa ricorso a reazioni di funzionalizzazione, estrazione, ecc... e dove il catecolo è inserito tardivamente nella sequenza.



Schema 2 - Sintesi multistep da D-Mannitolo e catecolo.⁵

Gli svantaggi legati ai suddetti tradizionali processi produttivi sono vari e connessi ai molteplici passaggi necessari per ottenere il prodotto finale, finalizzati all'intento di massimizzare la resa in un'unica forma chirale, anche a costo di diminuire la produttività globale del processo.

Anzitutto, i casi sopra riportati prevedono l'utilizzo di reagenti particolarmente reattivi (ma anche altamente tossici, esplosivi o cancerogeni), quali i derivati del glicidolo e dell'epicloroidrina, oppure l'utilizzo di substrati alogenati, al fine di favorire selettivamente reazioni di sostituzione nucleofila per migliorare le sintesi di enantiomeri (passaggio 5 da **Schema 2**). In entrambi i casi, inoltre, vengono largamente utilizzati anche numerosi solventi, quali DMF, DCM e DMSO, caratterizzati anch'essi da un'elevata tossicità. Infine, in questi processi, si ricorre all'utilizzo di quantità stechiometriche di base, co-producendo grosse quantità di rifiuti inorganici, da separare e smaltire.

1.4 Impiego di catalizzatori eterogenei: zeoliti

Oggigiorno, l'attenzione della ricerca, sia a livello industriale che accademico, è rivolta sempre più verso lo sviluppo di processi che prevedono l'utilizzo di un sistema catalitico eterogeneo. Diverse sono le ragioni per cui si preferisce questa opzione; ad esempio, con questi sistemi, risulta più facile separare il catalizzatore solido dalla zona di reazione (spesso per semplice filtrazione), limitando così la contaminazione dei prodotti, una più semplice applicazione a processi continui (più sicuri e con una qualità del prodotto migliore), generano problemi di corrosione meno rilevanti ed infine implicano una diminuzione di trattamenti sui reflui.

A tal proposito, le zeoliti rappresentano un'importante classe di composti polivalenti. Quest'ultime sono minerali formati da una struttura di alluminosilicati cristallini, la cui formula generale è $(M^{n+})_{x/n} [Al_xSi_yO_{2x+2y}]^{x-} \cdot (z)H_2O$. Sono costituiti da unità elementari tetraedriche di SiO_4 e AlO_4 , coordinate "a ponte" fra loro tramite condivisione degli atomi di ossigeno (posti sugli spigoli dei tetraedri); inoltre, a causa del diverso stato di valenza dell'alluminio, è presente un eccesso di carica negativa (dagli O^{2-} nel reticolo), che viene compensata da cationi esterni alla struttura. Fra questi, il più comune è il sodio (Na^+), ma si trovano anche il potassio (K^+), il calcio (Ca^{2+}) ed il magnesio (Mg^{2+}).

In generale, le zeoliti possiedono una struttura aperta e porosa, composta da cavità e canali che possono avere dimensioni modulabili in fase di sintesi delle stesse (utilizzando opportuni agenti templanti), il cui diametro è estremamente uniforme e riproducibile. Questa risulta essere una caratteristica peculiare per questi alluminosilicati, il che permette di distinguerli dagli altri catalizzatori solidi, conferendogli proprietà chimicamente uniche. Inoltre, grazie alla loro struttura aperta, questi composti trovano larga applicazione come scambiatori di ioni, per via della facilità con cui ne permettono la permuta, in opportune condizioni.

Un metodo di classificazione delle zeoliti generalmente accettato è quello di suddividerle in base alle dimensioni dei loro pori, rispettivamente in:

- microporose [diametro del poro (dp) ≥ 2.0 nm];
- mesoporose [diametro del poro (dp) 2.0 nm $\leq dp \leq 50$ nm];
- macroporose [diametro del poro (dp) ≥ 50 nm].

Grazie alla regolarità della loro struttura porosa, le zeoliti trovano ampio utilizzo come setacci molecolari, ossia come elementi capaci di adsorbire e trattenere selettivamente piccole molecole (come H₂O, CO₂, NH₃, alcoli leggeri, ecc...), in funzione della dimensione dei loro pori.

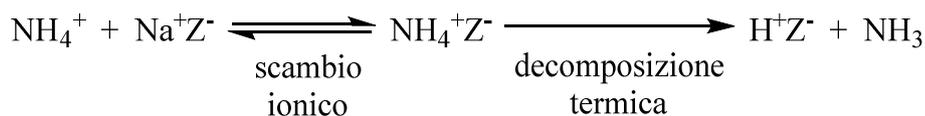
Fattori come il rapporto molare SiO₂/Al₂O₃ contenuto nella zeolite (che può andare da 1, limite inferiore imposto dalla geometria tetraedrica, all'infinito), in realtà meglio noto come SAR (*Silica-to-Alumina Ratio*), ma anche la temperatura, la pressione e il pH utilizzati per la sintesi delle stesse, influenzano fortemente le proprietà finali del solido.

In particolare, cambiando il rapporto Si/Al, si va a modificare la densità di carica negativa della struttura e, di conseguenza, la sua capacità di scambiare cationi, il numero e la forza dei siti acidi di Brønsted, la stabilità termica, le dimensioni delle celle unitarie della struttura e le sue caratteristiche di idrofilicità o idrofobicità.⁶ Risulta infatti evidente come una zeolite con un rapporto SAR particolarmente basso, avendo una struttura ricca di atomi di alluminio, sarà caratterizzata da una presenza maggiore di carica negativa (dovuta agli O²⁻ nel reticolo), che verrà neutralizzata dai corrispondenti controioni metallici; questo porterà il solido ad avere caratteristiche di idrofilicità più spiccate, viceversa nel caso opposto.

Quando i cationi sono ioni di metalli alcalini o alcalino-terrosi, essi forniscono alle zeoliti una certa basicità e questo permette il loro utilizzo come catalizzatori⁷. In particolare, le zeoliti sintetiche vengono generalmente prodotte in forma sodica (cationi Na⁺) per controbilanciare le cariche negative del reticolo cristallino. Tuttavia i cationi metallici possono essere sostituiti da protoni tramite scambio ionico con una soluzione acquosa acida, dando luogo alla formazione di siti acidi di Brønsted. Ciò è possibile specialmente per zeoliti ad elevato rapporto Si/Al poiché, al contrario, quelle ricche in alluminio (basso valore di SAR) possono mostrare una limitata stabilità in ambiente acido, andando incontro ad un processo di dealluminazione, che può portare al collasso dell'intera struttura.

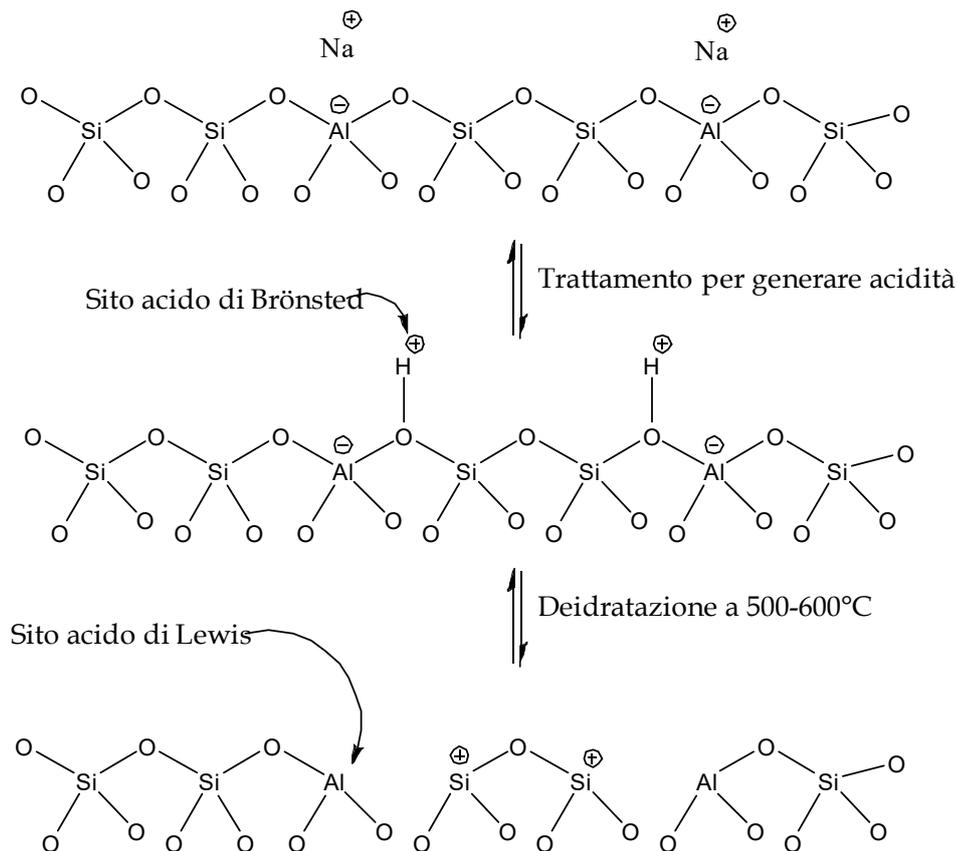
Per questo motivo attualmente, rispetto al classico trattamento con una soluzione acquosa acida, si preferisce una metodologia che preveda di scambiare i cationi della zeolite con un sale d'ammonio quaternario. In seguito si scalda il tutto a 300-400°C, in modo da rimuovere l'ammoniaca e lasciando così il protone scambiato all'interno, secondo la seguente reazione riportata nello **Schema 3**.

1. INTRODUZIONE



Schema 3 - sintesi attuali di zeoliti acide per scambio con sali di ammonio quaternario.

Infine, riscaldando a 500-600°C, si elimina l'acqua trattenuta in corrispondenza dei siti acidi di Brønsted. Questa disidratazione porta alla formazione di Al tri-coordinato che, con un suo orbitale molecolare privo di elettroni, è un sito acido di Lewis (**Schema 4**).



Schema 4 - trattamento di zeoliti per generare siti acidi.

Come accennato in precedenza le zeoliti trovano svariate applicazioni; tuttavia, il campo in cui sono maggiormente studiate ed investigate le loro proprietà è la catalisi. In particolare, è di interesse determinare la natura acida o basica delle zeoliti, sinteticamente modulabile in funzione dei trattamenti termici e di scambio ionico per generare siti Brønsted o Lewis; al contempo, risulta altresì importante conoscere il SAR, per valutare l'affinità di questi composti solidi ad ambienti idrofili o lipofili.

Questi catalizzatori inoltre, oltre all'elevata area superficiale, sono dotati di grande stabilità e sono caratterizzati da una micro-porosità altamente regolare e riproducibile.⁸

Ai fini di questo lavoro di tesi, verrà proposto un breve inciso sulle sodio-mordeniti, una particolare classe di silicoalluminati, la cui composizione è $\text{Na}_8\text{Al}_8\text{Si}_{40}\text{O}_{96} \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Il sistema microporoso di queste zeoliti consiste principalmente in due tipi di cavità; canali con pori ellittici grandi a 12 lati ($6.7 \times 7.0 \text{ \AA}$), che si estendono nella direzione spaziale Z, interconnessi da canali più piccoli a 8 lati ($2.6 \times 5.7 \text{ \AA}$) che corrono paralleli all'asse X (Figura 3).

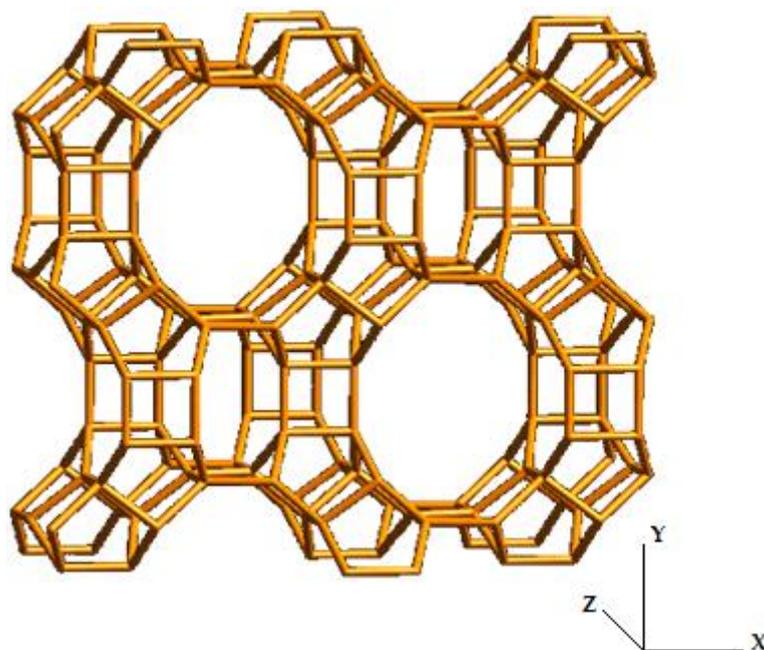


Figura 3 - struttura microporosa di una sodio-mordenite.³⁴

Grazie all'elevata stabilità acida e termica, le mordeniti sono principalmente impiegate come catalizzatori eterogenei per il trattamento delle frazioni idrocarburiche tramite reazioni di idrocracking, idroisomerizzazione, alchilazione, ecc...⁹

Come alcuni silicoalluminati, anche queste zeoliti soffrono di problemi di trasporto di materia all'interno dei pori: le cavità più piccole risultano essere troppo strette per permettere il passaggio delle principali molecole organiche, che dunque accedono ai siti attivi del catalizzatore solo attraverso i canali più grandi.

1.5 Carbonati Organici

1.5.1 Introduzione generale

I carbonati organici rappresentano un'importante classe di molecole, contraddistinte dalla presenza del gruppo funzionale R-O-C(O)O-R.

Negli ultimi anni, l'interesse scientifico ed industriale verso questa gamma di composti è notevolmente aumentato per diverse ragioni. Innanzitutto, questa famiglia di prodotti possiede interessanti caratteristiche dal punto di vista della eco-compatibilità, in quanto ai carbonati organici sono generalmente attribuiti livelli di tossicità molto bassi e buona biodegradabilità ed, essendo caratterizzati da un buon potere solvente, punti di ebollizione piuttosto elevati ed elevata polarità, possono essere impiegati come solventi alternativi ai classici composti, quali chetoni, esteri, DMSO (dimetilsolfossido) e DMF (dimetilformammide).¹⁰ In questo modo, impiegando i carbonati vengono notevolmente limitate in atmosfera le emissioni di nocivi composti organici volatili inquinanti (VOCs) e, sebbene siano solubili in qualsiasi solvente organici, la maggior parte di essi risulta essere immiscibile in acqua (eccetto quelli con basso peso molecolare). Di conseguenza, trovano importante applicazione come diluenti non acquosi e sicuri per elettroliti nelle batterie al litio o per composti cellulósici, oppure come ambienti di reazione per reazioni di polimerizzazione.¹⁰

Non solo, i carbonati organici vengono impiegati in innumerevoli e svariati campi tecnologici: come additivi ossigenati nella formulazione di combustibili (rimuovono residui di combustione nel motore), in cosmesi (come agenti idratanti ed emollienti) e per l'industria tessile (ammorbidenti). Sotto forma di oligomeri, i carbonati vengono usati come lubrificanti e fluidi idraulici per refrigeratori, in sostituzione ai più dannosi clorofluorocarburi (CFC).¹¹

Inoltre, se polimerizzati, i policarbonati risultano avere ottime proprietà meccaniche e di trasparenza, dunque trovano applicazione nel mondo dei CD/DVD come materiale di supporto o per sintetizzare lenti plastiche in sostituzione al vetro, grazie alla loro leggerezza e resistenza.¹²

Tuttavia ciò che più interessa da un punto di vista chimico è la potenzialità dei carbonati come versatili reagenti per sintesi. Difatti, a seconda delle condizioni di reazione e del

sistema catalitico applicato, i carbonati organici presentano diversa reattività, potendo essere utilizzati come substrati in due categorie di reazione ben distinte:

- *reazioni di alcossicarbonilazione* (addizione di un gruppo funzionale $-C(O)OR$);
- *reazioni di alchilazione* (addizione di un generico gruppo alchilico $-R$).

Un maggior approfondimento verrà presentato al paragrafo 1.5.3, dedicato alla reattività di queste molecole.

I carbonati organici possono essere classificati in diversi gruppi, a seconda della loro struttura chimica. Osservando la **Figura 4**, si osservano diverse categorie: saturi ed insaturi, alifatici ed aromatici, simmetrici ed asimmetrici, lineari o ciclici.

Generalmente, la classe dei dialchil lineari sono composti che si presentano liquidi ed incolori, alcuni dei quali aventi un piacevole odore, mentre i diarilici o i ciclici sono in forma cristallina, normalmente con punti di fusione relativamente bassi.

Per concludere, è noto che carbonati alifatici semplici formino miscele azeotropiche con un diverso numero di solventi organici, in particolare il dimetil carbonato (DMC) ed etilen carbonato (EC) generano azeotropi con gli alcoli da cui sono originati, rispettivamente metanolo ed etilen glicole.¹³

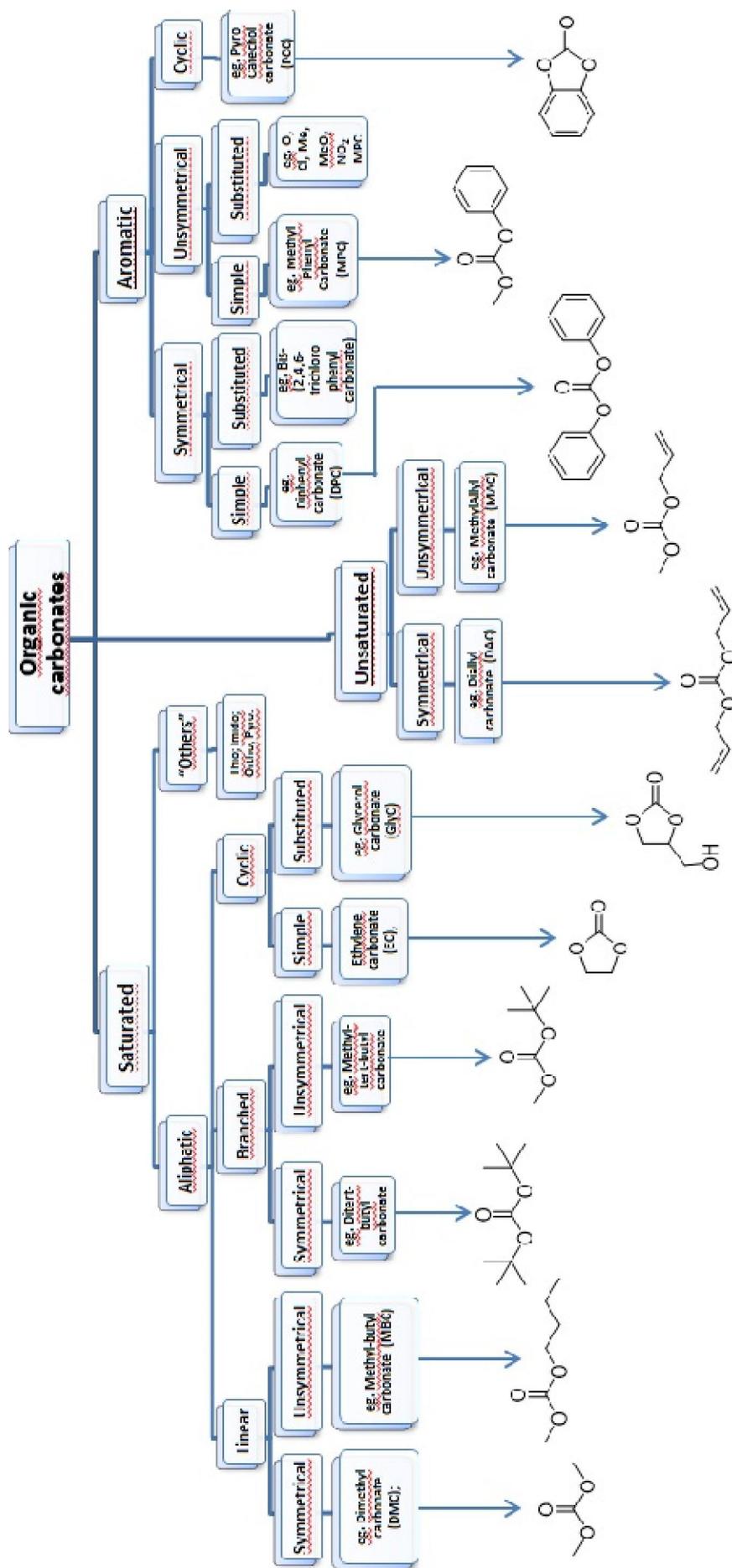


Figura 4 - classificazione generale dei carbonati organici.

Data l'ampia varietà di gruppi R che possono essere presenti, la classificazione dei carbonati può diventare molto complessa; la più semplice da trattare è la suddivisione per struttura in carbonati lineari e ciclici.

Tra i composti lineari più importanti a livello industriale, di seguito vengono riportati i principali, le cui formule sono riportate in **Figura 5**:

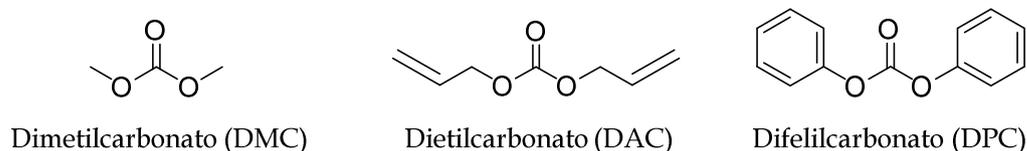


Figura 5 - rappresentazioni di alcuni carbonati lineari.

- dimetilcarbonato (DMC): il più semplice e più disponibile di questa classe di composti, è usato come agente metilante oppure carbossimetilante, ad esempio per la sintesi di altri carbonati. Seppur dichiarato composto infiammabile, il suo impiego per gli utilizzi suddetti è diffuso poiché non è né tossico né irritante, funziona simultaneamente anche da solvente e reagisce efficacemente;¹⁴
- diallilcarbonato (DAC): impiegato come monomero per la sintesi di lenti plastiche aventi ottima trasparenza e chiarezza, nonché elevate proprietà meccaniche. È sfruttato anche come sostanza per controllare la crescita delle piante da frutto;¹¹
- difenilcarbonato (DPC): può essere usato come monomero per la sintesi di policarbonati basati sul Bisfenolo-A; come inerte trova applicazione nel mondo degli additivi, per aumentare la viscosità di policondensati, quali poliammidi o poliesteri.¹¹

Tra i carbonati ciclici, in **Figura 6** sono riportati quelli di cui si fa un uso più rilevante:

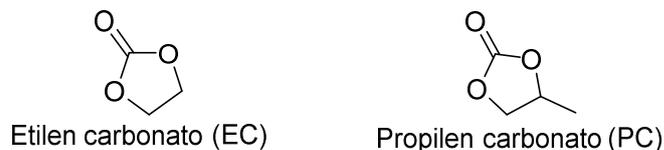


Figura 6 - rappresentazioni di alcuni carbonati ciclici.

- etilene e propilene carbonato (EC/PC): noti per la loro buona capacità diluente, elevata biodegradabilità e bassa infiammabilità, vengono impiegati come co-solventi in prodotti per pulizia che prevedono rimozione delle vernici, anche dalla pelle poiché non irritanti. Oppure, si è trovato come questi composti siano efficaci per ridurre odori sgradevoli provocati da molecole contenenti gruppi amminici;¹⁰

1.5.2 Vie di sintesi dei carbonati - la "carbonyl green route"

I carbonati possono essere sintetizzati dai corrispondenti alcoli e dioli per mezzo di diverse reazioni, che tradizionalmente prevedevano l'utilizzo di alchiltricloroacetati, fosgene, monossido di carbonio (carbonilazione ossidativa), ecc... .

Purtroppo, i processi appena citati prevedono l'utilizzo di molecole altamente tossiche e dannose che comportano l'aumento dei costi dovuti ai rischi associati al loro utilizzo.¹⁵ Per questi motivi, si è deciso di focalizzare l'attenzione su altre vie sintetiche, più sicure in termini operativi ed ambientali.

A tale proposito, negli ultimi anni, l'anidride carbonica (CO₂) ha ricevuto attenzioni crescenti come potenziale fonte alternativa di carbonio. Seppur molto promettente dal punto di vista della ecosostenibilità, poiché si tratta di un composto non tossico, abbondante ed economico, la grande limitazione di cui soffre il processo di inserzione della CO₂ in composti chimici è l'elevata stabilità di questa molecola (termodinamica e cinetica), che spesso richiede condizioni di reazione spinte per poter essere attivata come reagente.

Nonostante ciò, notevoli sforzi sono stati compiuti per trovare un sistema catalitico che potesse fornire una via di sintesi che ne promuova l'utilizzo in modo diretto (strategia di sintesi a nome "*carbonyl green route*").

A tale proposito, la sintesi di carbonati, in particolare quelli ciclici, può rappresentare una valida opzione; queste molecole infatti, essendo caratterizzate da un elevato grado di ossidazione, dovuto al caratteristico gruppo funzionale costituito da tre ossigeni, costituiscono prodotti termodinamicamente accessibili partendo da CO₂.¹⁶

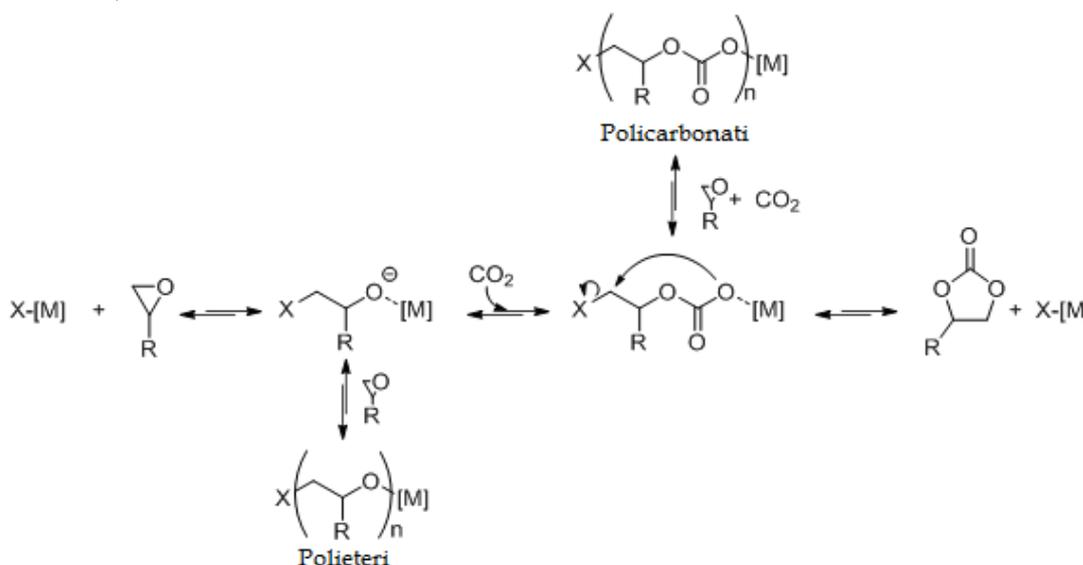
Di seguito verranno discusse due reazioni che promuovono questo scopo.

1.5.2.1 Reazione di cicloadizione con epossidi

Considerando l'elevata stabilità dell'anidride carbonica, gli epossidi risultano essere validi substrati per reagire con quest'ultima; difatti, gli ossirani possiedono un anello a tre elementi tensionato, capace di favorire l'inserzione della CO₂ tramite una cicloadizione

fortemente esotermica, portando così alla sintesi di carbonati ciclici (principalmente, EC e PC).

La reazione procede in presenza di un adeguato sistema catalitico, in cui sono state opportunamente modulate le proprietà acido/base affinché non vengano promosse reazioni parassite, tra cui la copolimerizzazione fra i reagenti (verso policarbonati) o di omopolimerizzazione dell'epossido (verso polieterei), poiché cineticamente più veloci (**Schema 5**).¹⁶

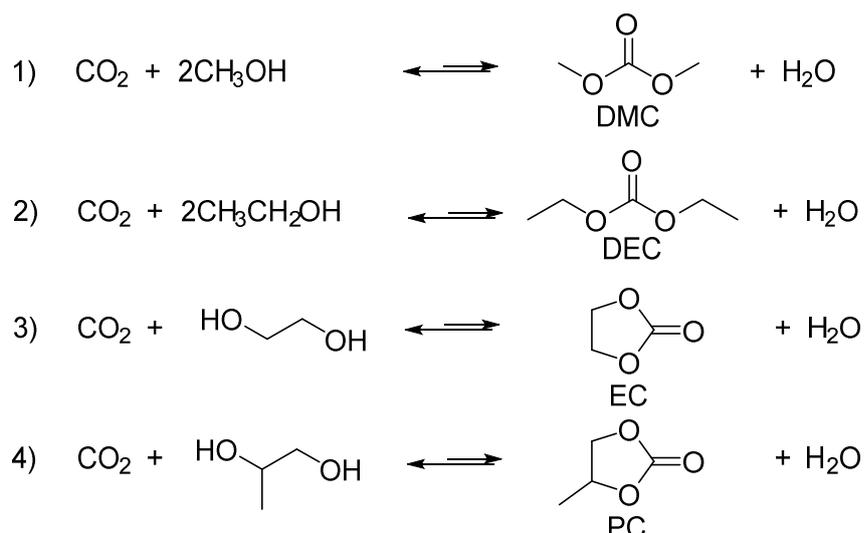


Schema 5 - Meccanismi proposti per reazioni di cicloaddizione della CO_2 e reazioni parassite. Catalizzatore con due funzionalità (ad esempio, sale di ammonio quaternario): una che agisce come base di Lewis, in grado di attaccare la parte meno ingombra dell'anello ossiranicico e l'altra come acido di Lewis, capace di stabilizzare la carica negativa del gruppo ossidrilico.¹⁶

1.5.2.2 Reazione di condensazione diretta con alcoli

Un'alternativa alla cicloaddizione con epossidi è costituita dalla condensazione diretta di anidride carbonica sui più sicuri alcoli o dioli). In questo modo, si possono ottenere direttamente carbonati lineari o ciclici, rispettivamente, producendo solamente acqua come co-prodotto di condensazione (**Schema 6**).

1. INTRODUZIONE



Schema 6 - reazioni di condensazione fra CO_2 ed alcoli per la sintesi di diversi carbonati
[DMC = dimetilcarbonato, DEC = dietilcarbonato, EC = etilencarbonato, PC = propilencarbonato].

In realtà, questa reazione risulta avere diverse problematiche. Innanzitutto non è favorita in condizioni standard: è infatti necessario lavorare ad elevate temperature e aumentare la pressione della CO_2 per ovviare il problema legato alla termodinamica (la reazione è sbilanciata verso i reagenti), comportando così un aumento dei costi operativi. Un'alternativa per spostare l'equilibrio verso i prodotti consiste nella rimozione dell'acqua co-prodotta, considerando anche che quest'ultima tende a disattivare, per idrolisi, il sistema catalitico (a base di alcossidi di stagno). Purtroppo, le drastiche condizioni operative, necessarie per sbilanciare la reazione verso i prodotti (ingenti quantità di alcol in partenza rispetto ed elevata pressione della CO_2), non permettono un facile allontanamento dell'acqua.¹⁶ Per fare fronte a questo problema, sono stati testati degli agenti disidratanti sia inorganici (zeoliti, sali, ecc...), che di natura organica (ortoesteri, chetali, acetonitrile, ecc...) ma per ognuno di essi è presente un inconveniente (difficoltà separazione, costi, produzione rifiuti, ecc...), che ne limita l'estensione intensiva a livello industriale.

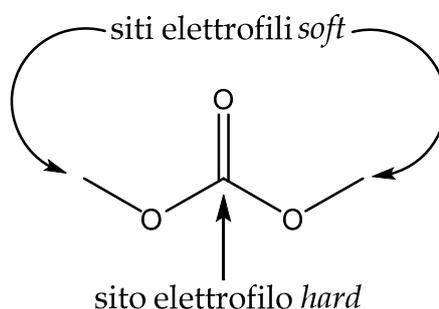
Un'ulteriore metodologia sintetica che permette di ottenere tutte le classi dei carbonati (lineari, ciclici, aromatici, ecc...) è la *Carbonate Interchange Reaction* (CIR), che verrà approfondita al paragrafo 1.5.6.

1.5.3 Carbonati organici: reattività generale

Come già anticipato, la principale applicazione dei carbonati in chimica prevede il loro uso come versatili intermedi di reazione. In particolare, essendo caratterizzati dalla presenza di due distinte tipologie di siti elettrofili nella struttura, essi sono in grado di reagire con un'ampia serie di nucleofili (Nu^-), in presenza di un opportuno catalizzatore basico. La loro reattività è influenzata anche dalle condizioni di reazione e dalle caratteristiche dell'altro reagente.

Prendendo il dimetilcarbonato (DMC) come generico esempio per l'intera categoria dei carbonati organici, su quest'ultimo sono presenti due centri attivi con differente reattività, in accordo con i principi della teoria HSBA (*hard-soft, base-acid*):

- il gruppo carbonilico ($-\text{C}=\text{O}$) si comporta come elettrofilo forte (*hard*), poiché possiede una forte carica positiva polarizzata;
- il gruppo metilico ($-\text{CH}_3$), che rappresenta un sito elettrofilo debole (*soft*) dovuto all'atomo di carbonio saturo legato ad un ossigeno, che dà luogo a una debole carica positiva.¹⁷ (**Schema 7**)



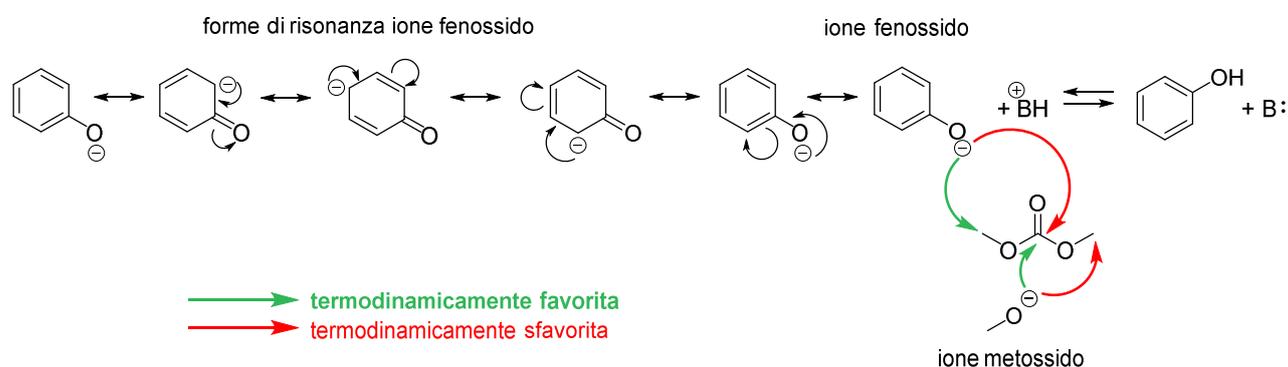
Schema 7 - Differenti siti elettrofili nella molecola di DMC.

Per valutare il criterio con cui un reagente tende ad attaccare uno dei due siti del carbonato, si tenga in considerazione la regola, ampiamente accettata, secondo cui: 'un nucleofilo *hard* reagisce preferenzialmente con un sito elettrofilo *hard*, mentre un nucleofilo *soft* preferisce elettrofili *soft*'.

Ai fini esemplificativi, fra tutti i possibili reattivi verso i carbonati, si consideri un generico composto come un alcol (ROH); se questo viene attivato ad alcolato, in presenza di un opportuno catalizzatore basico, esso potrà comunemente agire da nucleofilo *hard* grazie alla carica negativa localizzata sull'atomo di ossigeno.

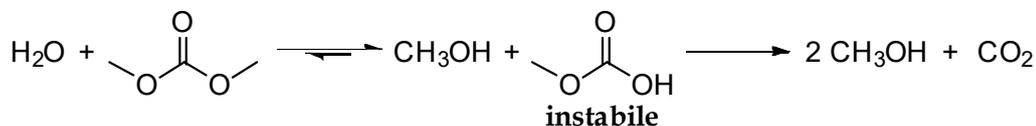
1. INTRODUZIONE

Per questo motivo, alcossidi alchilici che non hanno la possibilità di stabilizzare la carica negativa formatasi per deprotonazione del gruppo -OH (come lo ione metossido, etossido, ecc...), si comporteranno da nucleofili *hard*, poiché la carica negativa è concentrata sul solo atomo di ossigeno e non è delocalizzata lungo l'intera molecola; viceversa, nel caso di ioni alcolati arilici (fenolati, catecolati, ecc...), la coniugazione del doppietto solitario localizzato sull'atomo di ossigeno è promossa per risonanza nell'intero anello aromatico, contribuendo a diminuire il carattere nucleofilo *hard* degli alcolati aromatici. Per questo motivo, in opportune condizioni, questi composti possono così reagire sui siti *soft* del carbonato (**Schema 8**).



Schema 8 - Formule di risonanza dello ione fenossido e reattività ottenibile con alcossidi alifatici e aromatici su DMC.

Considerando infine l'acqua come un nucleofilo forte, si deduce che essa tenderà a reagire sul gruppo carbonilico (*hard*), portando così all'idrolisi del carbonato (in questo caso DMC) attraverso la formazione di un instabile monoestere dell'acido carbonico, il quale decomporrà a sua volta, liberando CO₂ ed il corrispondente metanolo (**Schema 9**).



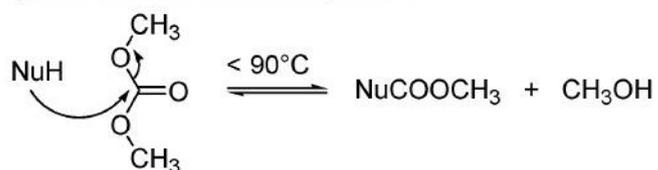
Schema 9 - reazione di idrolisi di DMC con acqua

Inoltre, un altro parametro chiave che influenza considerevolmente la reattività dei carbonati è la temperatura. Come già accennato, questa classe di composti possiede una interessante reattività modulabile; prendendo ancora una volta il DMC come riferimento, si possono identificare due diversi percorsi di reazione, fortemente dipendenti dalla temperatura utilizzata (**Schema 10**):

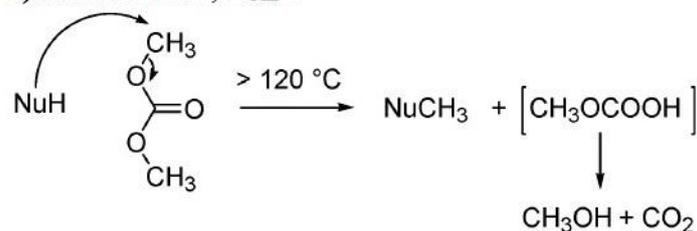
- 1) alla temperatura di refluxo ($\approx 90^\circ\text{C}$ o anche a più bassi valori), il DMC si comporta come un agente metossicarbonilante. In questo modo, è possibile inserire, in modo sicuro, un gruppo carbonilico ($-\text{C}=\text{O}$) nella molecola target, potendo così sostituire il fosgene, un noto composto carbonilante, tanto efficace quanto tossico. Il meccanismo della reazione in cui è coinvolto il reagente DMC consiste in una $\text{B}_{\text{AC}2}$ (*bimolecular, base-catalyzed, acyl cleavage, nucleophilic substitution*), in cui un nucleofilo (NuH) viene attivato e attacca il carbonio carbonilico del carbonato, sostituendo così un'unità metossidica nel DMC (si forma così $\text{Nu}-(\text{C}=\text{O})-\text{OCH}_3$);
- 2) portando la reazione a temperature più elevate (per il DMC già oltre i 120°C), si favoriscono reazioni di metilazione tramite un meccanismo tipo $\text{B}_{\text{AL}2}$ (*bimolecular, base-catalyzed, alkyl cleavage, nucleophilic substitution*), dove il nucleofilo attacca e strappa il gruppo metilico del DMC (formando così $\text{Nu}-\text{CH}_3$).¹⁴

Si consideri infine che, nello **Schema 10**, la reazione **1)** è un equilibrio, dunque reversibile, mentre la **2)** non lo è in quanto prevede una consecutiva decarbossilazione, dovuta all'instabilità dell'intermedio formatosi. In entrambi i casi si co-produce metanolo, disponibile ad essere riciclato per la rigenerazione di nuovo DMC.

1) Carbossimetilazione, $\text{B}_{\text{AC}2}$



2) Metilazione, $\text{B}_{\text{AL}2}$



Schema 10 - Possibili meccanismi di reazione per DMC.¹⁴

Nei prossimi paragrafi si approfondiranno maggiormente gli argomenti legati alle due possibili reattività che i carbonati possono percorrere, in funzione di quanto detto finora.

1. INTRODUZIONE

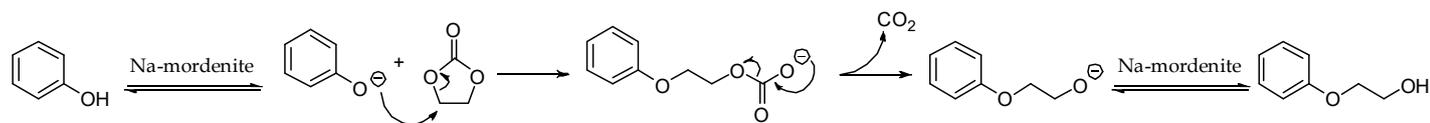
1.5.4 Reazione sul sito elettrofilo SOFT: carbonati organici come agenti alchilanti

Le reazioni di alchilazione su substrati con idrogeni attivi risultano essere attualmente oggetto di studi ed approfondimenti, al fine di migliorare la produttività su scala industriale. Difatti, le sintesi che prevedono l'utilizzo dei tradizionali reagenti alchilanti (quali alchil ioduri (R-I) e dimetil solfato [(CH₃)₂SO]), presentano diversi inconvenienti per diverse ragioni, in quanto offrono una scarsa selettività nei prodotti desiderati, richiedono una quantità stechiometrica di base per poter neutralizzare l'acido che viene co-prodotto e necessitano di lavorare in sistemi *batch*. In secondo luogo, le suddette molecole sono classificate come composti notevolmente tossici e cancerogeni, dunque pericolose da utilizzare su larga scala.

Per far fronte a questo problema, in questi ultimi anni lo studio dei carbonati come reagenti di alchilazione alternativi sta trovando interessi sempre maggiori nel campo della ricerca scientifica. Ciò è dovuto al fatto che il loro impiego non solo comporta un miglioramento delle condizioni per la sicurezza umana e ambientale, ma perché la chimica dei carbonati offre vantaggi anche in termini di maggior selettività nei prodotti desiderati, in confronto ai più tradizionali substrati già discussi.

Di particolare interesse per gli scopi della Tesi sono le reazioni in cui i carbonati ciclici a cinque elementi, come i più comuni etilene e propilene carbonato (rispettivamente, EC e PC), possono essere impiegati per alchilare composti aromatici contenenti idrogeni attivi, in presenza di un catalizzatore basico.

Tra quest'ultime possibili reazioni, è interessante citare la reazione tra fenolo ed etilene carbonato per dare 2-fenossietanolo (PE), un composto organico che trova applicazione in diversi settori produttivi (cosmesi, solventi, fragranze, biocidi, ecc...). Nelle migliori condizioni proposte per questa sintesi, ossia lavorando a 210°C, in presenza di una sodio-mordenite basica come catalizzatore eterogeneo e alimentando un eccesso molare doppio di EC, la reazione procede con i presupposti per favorire una l'alchilazione del fenolo seguendo il meccanismo proposto nello schema seguente (**Schema 11**).¹⁸



Schema 11 - etossicarbonilazione del fenolo con etilene carbonato, catalizzata da sodio-mordenite

Modulando opportunamente le condizioni di reazione, si possono ottenere elevate rese globali per il prodotto desiderato, a fronte di un sistema catalitico eterogeneo facile da recuperare e rigenerare, auspicabile rispetto all'uso di uno omogeneo (es. NaOH), più complesso da separare. Per concludere, un ulteriore aspetto *green* di questa reazione è stato il mancato utilizzo di solvente, poiché sia il reagente (carbonato) che il composto finale (etere) sono in grado di solubilizzare il fenolo durante la reazione.

È noto che prodotti come quelli mostrati nello **Schema 11** possano essere ottenuti anche per reazione degli stessi substrati aromatici con epossidi, nell'esempio specifico, l'etilene ossido (EO). Questa sintesi, tradizionalmente impiegata a livello industriale, sebbene sfrutti l'elevata reattività dell'EO, attivo a temperature inferiori a quelle necessarie utilizzando EC, mostra diversi svantaggi in quanto:

- gli epossidi sono molecole tossiche ed esplosive;
- richiede di lavorare ad elevate pressioni e porta ad una minore selettività complessiva del processo dovuta alla propagazione della catena polieterea del fenossietanolo;
- necessita l'utilizzo di solventi, come ad esempio substrati aromatici dall'elevato punto di fusione.¹⁹

1.5.5 Reazione sul sito elettrofilo HARD: carbonati organici come agenti alcossicarbonilanti

A questo proposito, sono riportati diversi esempi di sintesi in cui il carbonato funge da agente alcossicarbonilante (introduzione di un gruppo $-(C=O)-OR$) su nucleofili *hard*, in presenza di opportuni catalizzatori:

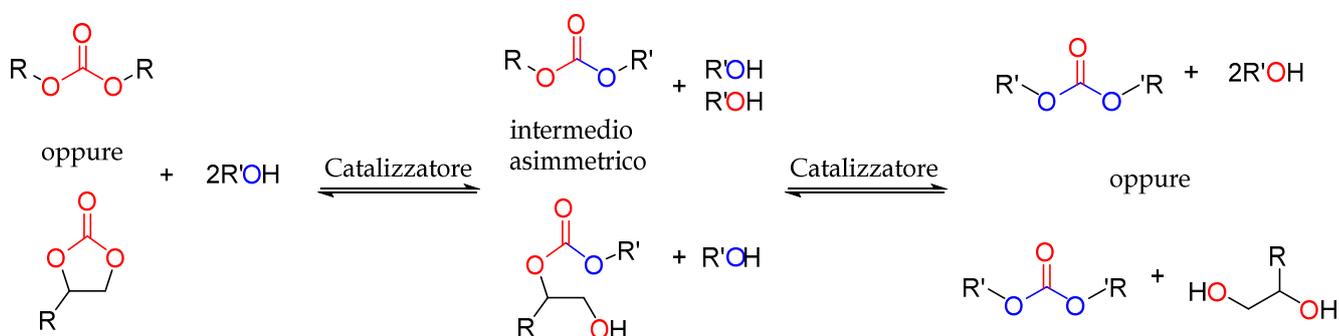
- reazione fra composti con gruppi aventi legami C-H attivi (chetoni, nitrili, composti nitro-alifatici ed esteri), per formare esteri carbossilici;²⁰
- sintesi di metil isocianato, per reazione fra difenilcarbonato (DPC) e metilammina, per dar luogo alla formazione di N-metil-fenil uretano, che successivamente viene fatto decomporre termicamente verso il prodotto desiderato.²⁰

Una terza reazione, largamente sfruttata prevede l'utilizzo di un alcol per sostituire i gruppi alcossidici del carbonato di partenza, generando un nuovo carbonato. Questa reazione è molto importante e, per gli scopi della Tesi, verrà presentata nel successivo paragrafo dedicato.

1. INTRODUZIONE

1.5.6 *Carbonate Interchange Reaction (CIR)*

Per alcuni aspetti, i carbonati organici possono essere considerati simili agli esteri. Come quest'ultimi, i carbonati possono infatti andare incontro, in opportune condizioni, a reazioni simili alla trans-esterificazione, combinandosi con altri alcoli. Queste sintesi prendono così il nome di trans-carbonatazione, meglio nota come *Carbonate Interchange Reaction (CIR)* e si definiscono come processi in cui, in presenza di un opportuno catalizzatore (di solito basico), un carbonato subisce sostituzione di una o entrambe le parti alcossidiche del composto di partenza da parte di un appropriato alcol, generando così un carbonato differente da quello iniziale (**Schema 12**).¹¹



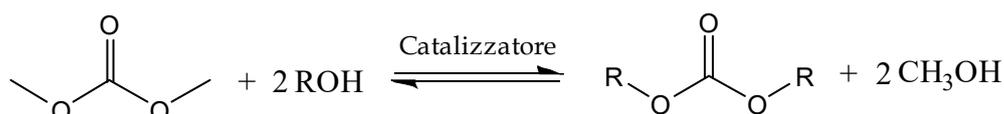
Schema 12 - meccanismo generale per una Carbonate Interchange Reaction (CIR).

In una CIR fra alcoli (o dioli) e carbonati organici, bisogna tener conto che:

- queste reazioni sono spesso reazioni di equilibrio e quindi reversibili, dunque bisogna fare valutazioni termodinamiche per stabilire la distribuzione dei composti all'equilibrio;
- il sostituente meno nucleofilo (ossia quello in grado di meglio stabilizzare la carica negativa) viene sostituito da un alcossido più nucleofilo nella formazione del nuovo carbonato;
- a parità di nucleofilicità, i sostituenti meno volatili vanno generalmente a rimpiazzare quelli più leggeri, in quanto questi ultimi possono essere sottratti più facilmente all'equilibrio, poiché vengono allontanati per distillazione o applicando il vuoto;
- la reazione di trans-carbonatazione, in realtà, non è concertata ma la rimozione dei due gruppi alcossidici dal composto di partenza avviene in due stadi consecutivi, passando quindi per un intermedio asimmetrico (**Schema 12**).

Tenendo conto di quanto detto, la CIR è un valido metodo per sintetizzare una vasta gamma di carbonati organici più complessi, partendo normalmente da quelli più semplici ed economici. In letteratura infatti, uno dei carbonati più investigati per la trans-carbonatazione è quello lineare più basilare, il dimetilcarbonato (DMC), per diverse ragioni: innanzitutto, la sua produzione è oramai applicata a livello industriale, dunque risulta essere un reagente di facile reperibilità. In secondo luogo, oltre che da substrato, può svolgere il ruolo di solvente, evitando così l'utilizzo di diluenti organici (con tutti i problemi associati).

Per finire, impiegando il DMC nelle reazioni di CIR, l'alcol co-prodotto che si forma è il metanolo (**Schema 13**); dunque, per favorire processi di trans-carbonatazione, conviene adottare sistemi di distillazione reattiva (*Reactive Distillation System*, RDS) che, durante la reazione, siano in grado di far evaporare selettivamente questo alcol leggero e spostare così l'equilibrio verso la formazione dei prodotti per il principio di Le Châtelier.



Schema 13 - CIR con dimetilcarbonato (DMC) come reagente.

L'altro reagente dall'elevata disponibilità su cui si potrebbe contare come substrato di partenza è l'etilen carbonato (EC), ma non viene preferito al DMC poiché dalla trans-carbonatazione di questo composto ciclico si co-produce glicole etilenico (al posto del metanolo), un diolo altobollente piuttosto difficile da rimuovere in fase di reazione, se non impiegando apparecchiature operanti in vuoto. Per questo motivo, sebbene la produzione dell'etilen carbonato sia stata ottimizzata con processi discussi al paragrafo 1.5.2, in alcuni siti produttivi di EC si preferisce effettuare una consecutiva CIR su questo prodotto con metanolo per ottenere DMC, in quanto quest'ultimo carbonato è chimicamente più versatile per le ragioni sopra esplicate.²¹

Dunque, le condizioni di reazione (catalizzatore, temperatura, pressione, tempo di reazione, ecc...) sono di fondamentale importanza per promuovere la formazione del composto richiesto, poiché un altro problema che si può presentare è la formazione di una miscela finale di prodotti in cui è presente anche il composto parzialmente sostituito (asimmetrico).

1. INTRODUZIONE

Per concludere, un dato interessante è legato alla capacità produttiva di carbonati aromatici: difatti, sebbene la sintesi degli equivalenti alchilici (lineari o ciclici) proceda quasi sempre con buone rese, solo i processi da fosgene riescono ad offrire discreti risultati per ottenere, ad esempio il difenilcarbonato (DPC) da fenolo.²¹

Ciò è dovuto al minor carattere nucleofilo dello ione fenossido (substrato meno *hard* dei alcolati alchilici) che, come già accennato, riesce a stabilizzare più efficacemente la carica negativa per risonanza lungo l'anello aromatico rispetto agli altri alcossidi. Per questo motivo, se da un lato il DPC risulta essere un ottimo reagente di sintesi per trans-carbonatazioni e polimerizzazione, poiché possiede un stabile gruppo uscente, da un altro punto di vista è però un difficile prodotto di sintesi per CIR, poiché la trans-carbonatazione del fenolo è sfavorita sia cineticamente che a livello termodinamico, mentre sono molto più promosse le reazioni in cui vedono gli alcoli aromatici attaccare la parte elettrofila *soft* di un carbonato (come già spiegato per la teoria HSAB), dando così luogo ad una alchilazione.

Nonostante ciò, sono stati sperimentati diverse soluzioni per favorire la sintesi del DPC per trans-carbonatazione da DMC, poiché risulta essere l'unica via per ottenere questo prodotto in modo pulito; difatti, le metodologie che derivano da processi con fosgene generano composti spesso contaminati da impurezze di cloro.

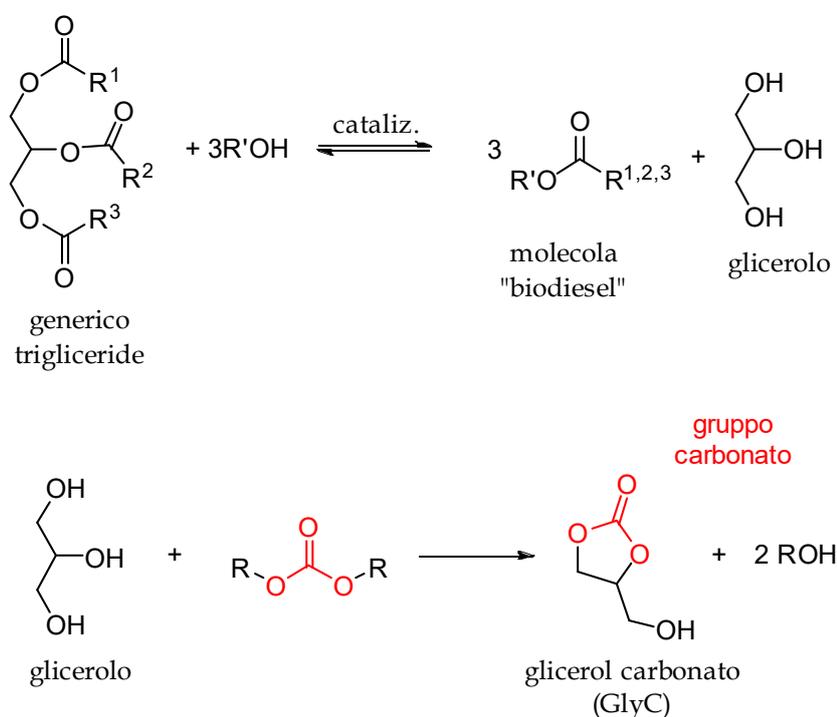
Come per la produzione di carbonati lineari, anche in questo caso è stato adottato il metodo della distillazione reattiva (RDS), di cui la Asahi-Kasei (importante azienda giapponese sul mercato dei policarbonati) ha brevettato il primo impianto che lavora in continuo, al fine di ottenere DPC per la sintesi del policarbonato del bisfenolo-A, un'importante materia plastica dalle sorprendenti proprietà ottiche e meccaniche. La reazione in esame viene condotta all'interno di due colonne di distillazione operanti in continuo e a pressioni diverse, rimuovendo l'azeotropo DMC/metanolo che si forma man mano che la reazione procede. In questo modo si sposta progressivamente l'equilibrio fortemente sfavorito di questa sintesi verso la formazione del DPC, aumentando rese e selettività. In questo modo viene fortemente limitata la formazione di sottoprodotti indesiderati, quali anisolo (prodotto dalla metilazione) e derivati dell'acido salicilico (metossicarbonilazione sull'anello aromatico).²¹

1.5.7 *Glicerol carbonato (GlyC)*

Ai fini del presente lavoro di tesi, si è deciso di ampliare più approfonditamente il discorso riguardante un'importante molecola, quale il glicerol carbonato (GlyC).

1.5.7.1 Introduzione generale

Nel corso degli ultimi vent'anni, il GlyC sta ricevendo sempre più attenzioni nel campo della ricerca per diverse ragioni fra cui, su tutte, il fatto che permetta di valorizzare una sostanza come il glicerolo. Quest'ultimo difatti è il co-prodotto a scarso interesse dal processo di trans-esterificazione di trigliceridi per ottenere biodiesel; tramite reazioni di inserzione di un gruppo carbonato è possibile conferire valore aggiunto al glicerolo, trasformandolo nel suo corrispettivo carbonato, il GlyC appunto (**Schema 14**). Sebbene gli usi commerciali legati a quest'ultimo prodotto siano ancora limitati, le potenzialità come molecola *bio-based* sono innumerevoli, da cui è possibile trarre diverse applicazioni, sia dirette che indirette.



Schema 14- Reazione di trans-esterificazione con un generico alcol ($R'OH$), da cui si ottiene glicerolo, il quale viene successivamente trasformato a glicerol carbonato (GlyC) per trans-carbonatazione con un generico carbonato [$RO-(CO)-OR$].

1. INTRODUZIONE

A causa della sua struttura, il glicerol carbonato possiede interessanti proprietà, in quanto nella sua molecola vi è la contemporanea presenza di un gruppo ossidrilico $-OH$ e del gruppo carbonato $[O-(C=O)-O]$. Per le stesse ragioni espresse al paragrafo 1.5.1, anche il GlyC trova un importante impiego diretto come solvente (elevata polarità e biodegradabilità, bassa volatilità e tossicità, ampio intervallo di temperatura in cui rimane allo stato liquido). D'altronde, poiché è altresì presente un'unità idrossilica in più rispetto al PC, tale composto risulta essere anche un solvente protico dalla viscosità relativamente elevata, molto simile a quella del glicerolo.

Soffermandosi ancora sulle possibili applicazioni dirette, il glicerol carbonato possiede caratteristiche per essere un valido surfattante per prodotti di pulizia o un *carrier* per composti farmaceutici, ecc...²² Per quanto riguarda il suo possibile impiego come intermedio reattivo, l'argomento in questione verrà esaminato in una sezione successiva nel presente lavoro di tesi. Un più ampio spettro di potenziali applicazioni del glicerol carbonato viene presentato in **Figura 7**.

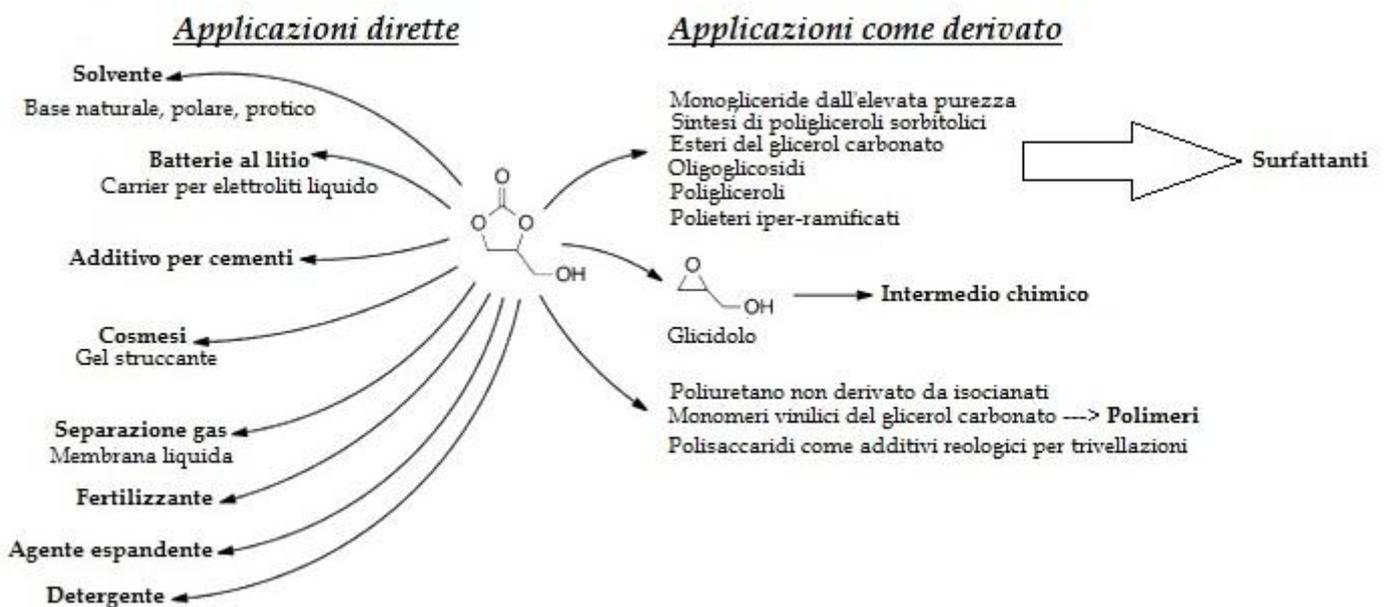


Figura 7- possibili applicazioni del glicerol carbonato (GlyC).²²

Per ciò che riguarda le metodologie sintetiche di questo carbonato ciclico ed il suo utilizzo come reagente, tali argomenti verranno approfonditi in maniera più approfondita nei successivi paragrafi, poiché è proprio sullo studio della reattività di questa particolare tipologia di carbonati che sarà incentrato il lavoro di questo elaborato.

1.5.7.2 Attuali vie per la sintesi di glicerol carbonato (GlyC)

In letteratura sono riportate diverse vie di sintesi per il glicerol carbonato; come già approfondito al paragrafo 1.5.2, una delle metodologie più diffuse per la sintesi di carbonati ciclici consiste nell'impiego di epossidi come substrati di partenza, capaci di favorire la cicloadizione di CO₂. Sebbene la reazione sia termodinamicamente favorita, l'utilizzo di glicidolo (l'ossirano equivalente da cui deriva il GlyC) e la necessità di lavorare ad elevate pressioni rendono tale processo intrinsecamente pericoloso.

Per questo motivo, oggigiorno l'attenzione è rivolta verso nuove sintesi che impiegano substrati non pericolosi e sostenibili. Fra queste, i processi di fosgenazione o di carbonilazione, nonostante le buone prestazioni, vengono subito scartati dal discorso a causa della tossicità dei reagenti impiegati (fosgene e monossido di carbonio); viceversa, le metodologie che prevedono l'inserzione diretta della CO₂ nel glicerolo non verranno approfondite poiché sono reazioni fortemente sfavorite all'equilibrio (rese basse anche con catalizzatori, 7-35%), sebbene tali reazioni siano interessanti da un punto di vista ecologico, poiché permetterebbero di conferire valore aggiunto ai reagenti attualmente poco apprezzati.²²

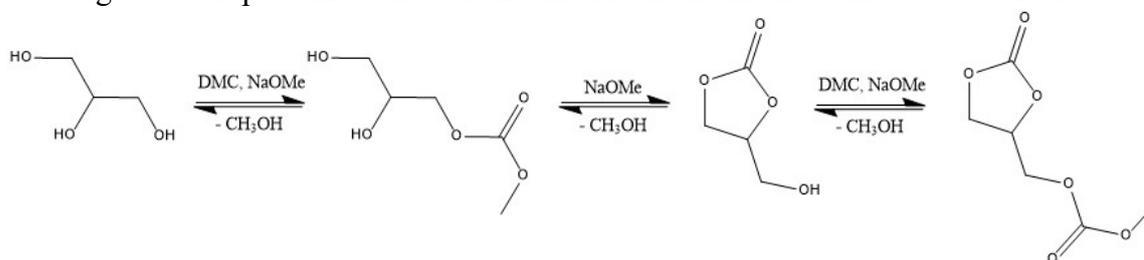
L'impiego dell'urea come substrato derivato da anidride carbonica è attualmente una fra le alternative più promettenti per la sintesi di GlyC da glicerolo, dimostrato dal fatto che in letteratura sono riportate diverse tipologie di acidi di Lewis come catalizzatori per questa reazione. Anche in questo caso, l'approccio sintetico è interessante ecologicamente parlando, poiché si prefigge di impiegare reagenti da fonti rinnovabili, in modo diretto (glicerolo) che indiretto (urea, sintesi da ammoniaca e CO₂) e non implica l'utilizzo di solventi. D'altra parte, per quanto riguarda questa metodologia, accorgimenti per favorire la formazione del GlyC quali lavorare a temperature relativamente elevate (rispetto agli altri processi) e operare in vuoto per sottrarre l'ammoniaca che si co-produce, comportano un punto a sfavore per questo tipo di reazione.²²

Fra i pochi processi di sintesi che consentono di ottenere GlyC con buone prestazioni coniugando anche il discorso *Green Chemistry* c'è la CIR, su cui si stanno compiendo numerosi sforzi per ottimizzarne la produttività.

In letteratura sono riportati diversi metodi di preparazione, alcuni molto promettenti. Fra di essi, quello proposto da Ochoa-Gómez et. al. prevede una semplice trans-

1. INTRODUZIONE

carbonatazione fra glicerolo e DMC (rapporto molare 1/5, poiché il carbonato fa anche da solvente), a 75 °C per 4 ore, usando un catalizzatore basico eterogeneo (CaO), distillando facilmente il coprodotto di reazione (metanolo) assieme all'eventuale DMC rimanente.²³ Nonostante i buoni risultati, studi pregressi hanno dimostrato l'esistenza di problemi legati alla selettività della reazione se venissero leggermente modificate le condizioni di reazione. Infatti, alimentando glicerolo e DMC 1:1 (catalizzatore basico omogeneo, NaOCH₃) si evidenzia una seria difficoltà di miscibilità fra i reagenti e, portando la reazione a 90°C (temperatura refluxo azeotropo DMC/metanolo per spostare equilibrio verso il prodotto rimuovendo l'alcol indesiderato), verrebbero favorite delle metossicarbonilazioni indesiderate sul prodotto (**Schema 15**). Ciò conferma quanto già detto riguardo l'importanza delle condizioni di reazione in una trans-carbonatazione.



Schema 15 - Reazioni all'equilibrio fra DMC, glicerolo e GlyC

1.5.7.3 Possibili usi del GlyC come intermedio reattivo

Il glicerol carbonato (GlyC) è apprezzato come composto chimico non solo perché può essere sintetizzato con processi relativamente semplici da substrati di origine naturale, ma poiché dimostra di possedere anche una ottima reattività grazie alla contemporanea presenza, nella stessa molecola, di diversi gruppi funzionali. Fra questi, un gruppo ossidrilico che agisce da nucleofilo *hard*, e dal gruppo 2-oxo-1,3-dioxolane (ODO) che offre tre siti elettrofili, di cui due *soft* (carboni alchilenici) mentre il carbonio carbonilico è di tipo *hard* (**Figura 8**).

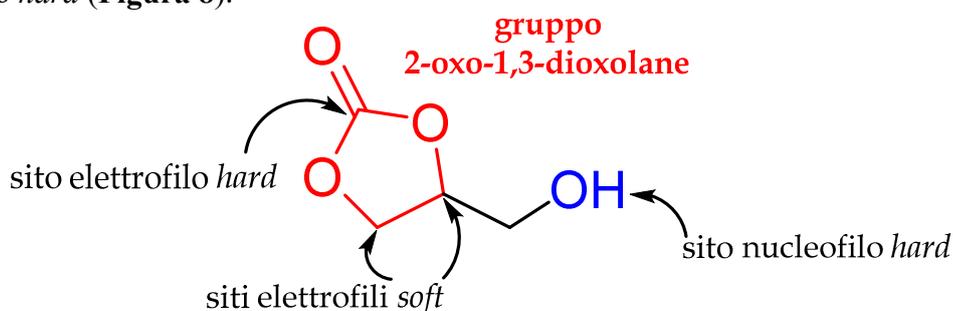
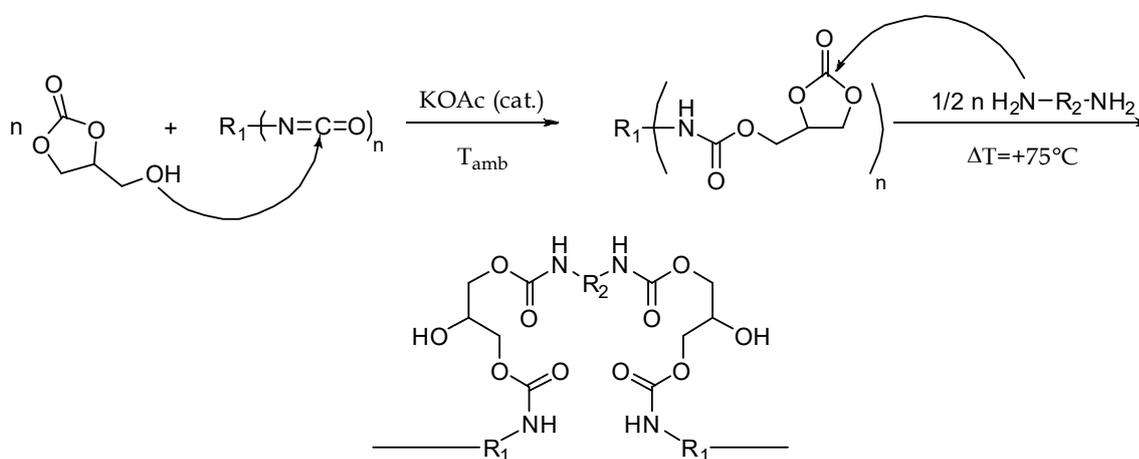


Figura 8 - rappresentazione dei siti attivi (elettrofili e nucleofili) sulla molecola di glicerol carbonato

Ad esempio, il glicerol carbonato è apprezzato per la sintesi di poliuretani, poiché possono agire da agenti polimerizzanti ed espandenti allo stesso tempo.

Nel caso specifico, facendo reagire questo carbonato già a temperatura ambiente, in presenza di un semplice sale non basico, ha luogo l'attacco elettrofilo da parte dell'ossigeno ossidrile su di un generico isocianato ($R_1-N=C=O$), dando luogo ad un uretano in cui l'unità ODO del glicerol carbonato non è stata alterata. A questo punto, inserendo una quantità molare di diammina ($H_2N-R_2-NH_2$) pari alla metà dell'uretano formato, riscaldando leggermente ($\Delta T = +75^\circ C$) e sciogliendo il tutto in un solvente organico sotto agitazione, si ha la reazione di attacco da parte di un nucleofilo *hard* sul carbonio carbonilico dell'unità GlyC, dando luogo alla formazione di una vera e propria resina poliuretanic¹⁹. L'intera reazione è presentata nello **Schema 16** sottostante.



Schema 16 - reazione fra GlyC con un isocianato *n*-funzionalizzato, che origina un uretano-alchilen carbonato. Successivamente, la reazione fra questo carbonato *n*-funzionalizzato con una diammina genera una versatile resina poliuretanic. Notare che il polimero finale sarà lineare ($n=2$) o ramificato ($n > 2$).¹⁹

1.6 Presentazione lavori progressi alla presente tesi

Prendendo atto di quanto finora detto in questa introduzione, si evince che l'unico carbonato praticabile per reazioni di trans-carbonatazione è il dimetilcarbonato (DMC). Poiché le costanti di equilibrio per i processi della CIR che coinvolgono la sintesi da quest'ultimo carbonato sono relativamente basse, per favorire la generazione del prodotto desiderato è spesso necessario ricorre alla rimozione degli alcol co-prodotti (principio di Le Châtelier) e il metanolo che si libera da DMC è fra i più facili da allontanare.

1. INTRODUZIONE

In merito, sono stati brevettati numerosi processi in cui si sfrutta soprattutto la distillazione reattiva (RDS) per eliminare il metanolo durante la reazione.

Sfortunatamente però, questo alcol forma un azeotropo di minimo con il carbonato corrispondente ($T_{eb} = 64 \text{ }^\circ\text{C}$, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DMC} = 85/15 \text{ mol}$)¹³; dunque una certa frazione di DMC viene persa per allontanare il metanolo. Inoltre, i processi di RDS non sono economicamente vantaggiosi per i motivi già osservati (paragrafo 1.5.6).

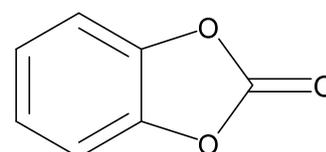
In ragione di ciò, il presente lavoro di tesi si inserisce in un progetto già avviato che, a più ampio raggio, è dedicato allo sviluppo di nuove vie sintetiche per la ricerca di carbonati più versatili, sia in termini di facilità di produzione che per il loro utilizzo come substrati, sfruttando le proprietà reattive già menzionate.

A questo proposito, si è studiata ed approfondita una nuova ed innovativa metodologia di sintesi di un interessante composto, il pirocatecol carbonato (PCC), di cui si è valutato anche il suo possibile impiego come nuovo intermedio reattivo per la produzione di nuovi carbonati.

1.6.1 Sintesi del PCC

Il pirocatecol carbonato (PCC) rappresenta il più semplice carbonato ciclico aromatico (**Figura 9**).

Nome IUPAC	1,3-benzodiosso-2-one
Formula chimica	$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3$
Stato fisico	Solido
MW [g mol^{-1}]	136,1
T fusione [$^\circ\text{C}$]	78,05 ^a
T ebollizione [$^\circ\text{C}$]	180,8 ^a
ρ [g mL^{-1}]	1,4 ^a
^a dati computazionali	



pirocatecol carbonato (PCC)

Figura 9 - molecola PCC.

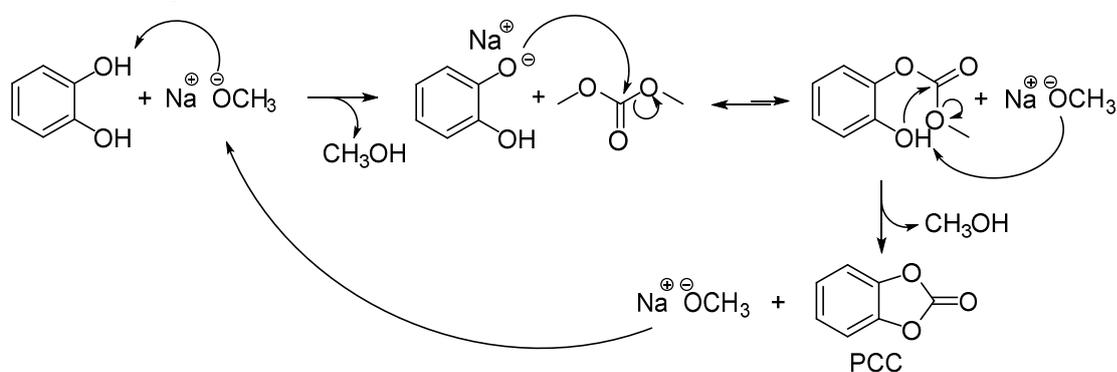
Tabella 1 - alcune proprietà fisico-chimiche del PCC.

Nonostante l'elevato potenziale come intermedio di reazione, osservando la **Tabella 1**, si evince che, a causa della difficoltà di produzione, questo carbonato non risulta essere molto conosciuto. Difatti, in letteratura sono riportate poche sintesi che partono da catecolo, diverse di queste non in linea con i principi della *Green Chemistry*, poiché

prevedono l'utilizzo del fosgene, sia in modo diretto che impiegandone dei derivati (etil cloroformiato, isocianati, ecc...^{24,25}). Tali metodologie contemplano anche l'impiego di composti clorurati tossici in quantità stechiometriche o il pericoloso CO ad elevate pressioni.²⁶ Di conseguenza, si è deciso di puntare sulle reazioni di CIR, notoriamente più pulite e sicure; tuttavia, ancora una volta nessun articolo accademico presenta esempi in cui si arrivano ad ottenere interessanti risultati in termini di resa.

Per questo motivo, parte del suddetto progetto è stato dedicato all'ottimizzazione di un sistema che permettesse di condurre la trans-carbonatazione del catecolo in modo efficiente. Utilizzando il DMC come carbonato di partenza, si è deciso di impiegarne un eccesso 10/1 molare rispetto al diolo aromatico, poiché potesse fungere contemporaneamente anche da solvente, mentre come catalizzatore è stato sperimentato il sodio metossido (NaOCH_3).

Il meccanismo di reazione (**Schema 17**) è molto simile a quelli già visti in precedenza. Come il fenolo, anche il catecolo, una volta attivato per deprotonazione, riesce a stabilizzare la carica negativa per risonanza sull'anello aromatico, comportandosi dunque da nucleofilo *soft*. Quindi, poiché la trans-carbonatazione è termodinamicamente sfavorita, per permettere la CIR verso il PCC è stato necessario influenzare l'equilibrio di reazione, non solo utilizzando un eccesso di reagente, bensì rimuovendo continuamente il metanolo co-prodotto.



Schema 17- meccanismo di reazione per CIR tra catecolo e DMC, catalizzato dal sodio metossido.

Si è verificato che l'asporto in continuo dell'alcol leggero che si genera è essenziale ai fini della reazione, poiché senza questa accortezza, conducendo la reazione alla temperatura di 90 °C per 24 ore, otterrebbe una resa del solo 7% in PCC (rispetto al catecolo).

In ragione di ciò, ricordando che la tecnica di RDS poteva essere una valida soluzione ma con le già menzionate limitazioni legate alla complessità e alle perdite di reagente, si è deciso di sperimentare un sistema simile, tuttavia più semplice ed efficiente. Come per

1. INTRODUZIONE

una RDS in scala di laboratorio, su di un pallone di reazione a due colli sono stati installati due elementi refrigeranti a ricadere, poiché normalmente si lavora alla temperatura di refluxo del DMC. Ciò che però ha permesso di implementare questo dispositivo è stata l'aggiunta di un setto poroso fra la colonna principale ed il pallone, come mostrato in **Figura 10**.

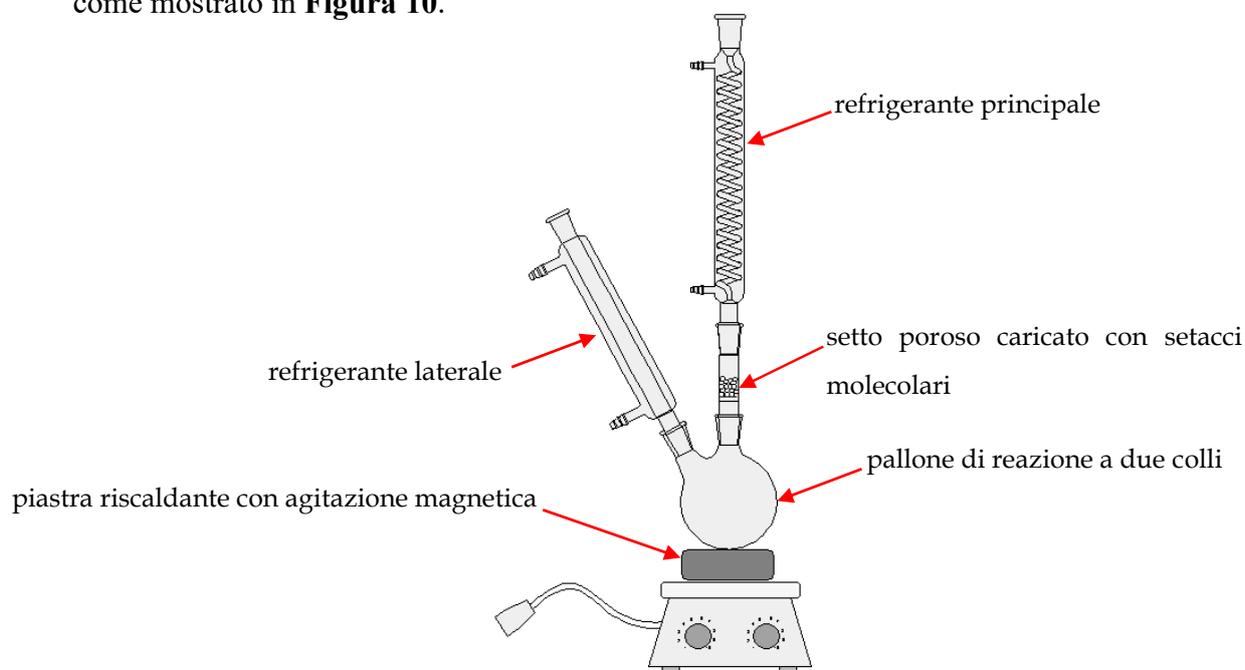


Figura 10- Rappresentazione schematica di una RDS "implementata"

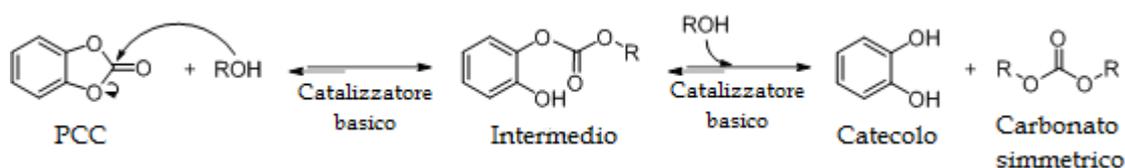
Su questo setto poroso di vetro sinterizzato vengono posizionati sei grammi di setacci molecolari; modulando la dimensione dei pori delle zeoliti utilizzate a questo scopo (4 Å) e sfruttando la differenza dimensionale fra le molecole di metanolo e carbonato (DMC) di partenza, si è trovato il modo di adsorbire selettivamente l'alcol che si co-produce dalla reazione di CIR fra DMC e catecolo. In questo modo, il metanolo indesiderato che si forma viene rimosso continuamente dall'ambiente di reazione; viceversa, il DMC non è trattenuto dai setacci ed è così libero di ricadere nella miscela di reazione dopo essersi condensato sul refrigerante principale. In questo modo, in continuo si rimuove il co-prodotto della reazione (metanolo), mentre il reagente DMC viene reintegrato, favorendo lo spostamento dell'equilibrio verso i prodotti. Decorse 24 ore di reazione, rimuovendo il DMC rimanente sotto vuoto (rotavapor) si ottiene un solido che, lavato in acqua debolmente acida per rimuovere le tracce di catalizzatore basico ed eventuali residui di catecolo non reagito porta all'isolamento del PCC con rese complessive vicine al 90% ed elevata purezza. Un risultato, questo, che non ha trovato paragoni in letteratura.

1.6.2 Studi di reattività del PCC

Oltre ad essere scarsamente noto come prodotto di reazione, il pirocatecol carbonato (PCC, benzo-1,3-diossolan-2-one) risulta essere praticamente sconosciuto come intermedio di reazione per la sintesi di altri prodotti ad elevato valore aggiunto. Poiché questo aspetto non è stato ancora approfondito, si è deciso di interessarsi alla questione.

Uno dei principali obiettivi di questo progetto, antecedente al presente lavoro di Tesi, è stato lo sviluppo di un sintesi ad elevata efficienza e selettività per la produzione di carbonati alifatici tramite trans-carbonatazione. Come già accennato precedentemente, la sintesi di questi composti dai corrispettivi alcoli per CIR con substrati tradizionali, quali DMC o EC, non è di facile attuazione, in quanto prevede due reazioni consecutive di trans-carbonatazione, che spesso limitano la resa nel prodotto finale per ragioni di equilibrio termodinamico. Per questo motivo, spesso bisogna utilizzare un eccesso di carbonato in partenza, rimuovere l'alcol che si co-produce ed attendere lunghi intervalli di tempo, in sistemi spesso complessi da gestire a livello industriale.

Viceversa, il PCC si comporta come un ottimo intermedio di reazione per sintesi di altri carbonati tramite CIR con alcoli alifatici. Difatti, dalla trans-carbonatazione di questo carbonato si libera catecolo che, essendo un nucleofilo più *soft* per le ragioni già enunciate, non ha alcuna propensione a competere con l'alcolato alifatico (*hard*) aggiunto come reagente, facilitando la formazione di un intermedio di reazione talmente reattivo che porta rapidamente e selettivamente alla formazione dei corrispondenti carbonati simmetrici (**Schema 18**).



Schema 18 - CIR fra PCC e un generico alcol (ROH).

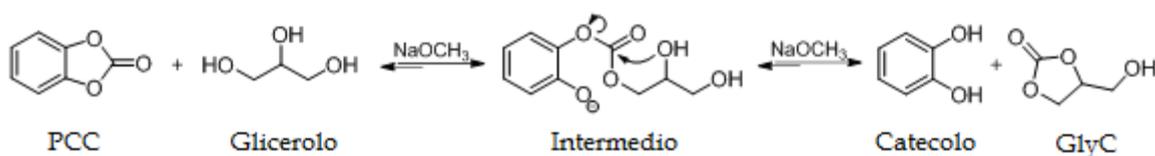
1.6.2.1 Sintesi del glicerol carbonato (GlyC) da PCC

Considerando i problemi legati ad una sintesi veloce e selettiva tramite trans-carbonatazione del GlyC partendo da una miscela 1:1 glicerolo-DMC, già discussa al paragrafo inerente (1.5.7.2), si è pensato allora di testare il pirocatecol carbonato come

1. INTRODUZIONE

substrato di reazione per la CIR. Come già osservato per la sintesi di carbonati da alcoli alifatici, il PCC risulta essere un ottimo substrato di reazione, in sostituzione al classico dimetil carbonato.

Sorprendentemente, alimentando in un semplice pallone di reazione batch una miscela 1:1 PCC-glicerolo con NaOCH_3 come catalizzatore basico omogeneo, dopo solo 30 minuti di reazione in condizioni blande ($T=60\text{ }^\circ\text{C}$ in atmosfera di azoto) si è ottenuta una resa del 98%, con una selettività altrettanto elevata (99%) in GlyC. Il motivo di questa elevata reattività verso il carbonato desiderato, già in condizioni blande, è legata alle stesse ragioni espresse nel paragrafo precedente per quanto riguarda l'impiego del PCC come substrato di partenza. Infatti, grazie alla formazione di un intermedio molto reattivo, l'equilibrio di questa CIR (**Schema 19**) sarà spostato principalmente verso la formazione dei prodotti.



Schema 19 - CIR fra PCC e glicerolo (rapporto molare alimentazione 1 a 1) a $60\text{ }^\circ\text{C}$ per un'ora di reazione, catalizzatore NaOCH_3 1/15 mol. rispetto al PCC.

2 OBIETTIVO DEL LAVORO DI TESI

Studi preliminari hanno dimostrato come si possa utilizzare il PCC (pirocatecol carbonato), presentato nel precedente paragrafo, come reagente innovativo, efficace al fine di sintetizzare facilmente altri carbonati, in particolar modo il glicerol carbonato (GlyC). Questa sintesi, riportata nello **Schema 19**, procede velocemente ed in condizioni di reazione blande (60°C per 1h) portando all'ottenimento di una miscela 1:1 GlyC e catecolo come co-prodotto.

Date le difficoltà riscontrate nella separazione e purificazione del GlyC dal catecolo, lo scopo di questo elaborato, risultato di un tirocinio svolto all'interno del Dipartimento di Chimica Industriale e dei Materiali della Facoltà di Chimica Industriale di Bologna, è stato quello di investigare l'utilizzo del GlyC come reagente alchilante innovativo per il catecolo, al fine di sintetizzare il 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano (HMB), molecola ad elevato interesse in quanto componente fondamentale della struttura di numerosi composti e principi attivi ad uso farmaceutico (**Figura 11**).

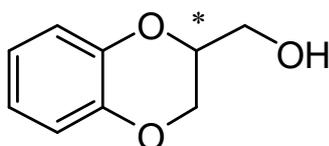


Figura 11 - molecola HMB (2-idrossimetil-1,4-benzodiossano).

Al meglio delle conoscenze acquisite, questa reazione non è mai stata riportata in letteratura.

Inoltre, il meccanismo di reazione è stato investigato tramite accurati studi cinetici e promuovendo il confronto con altre reazioni analoghe partendo da substrati aromatici diversi (fenolo) o con carbonati ciclici diversi (propilene carbonato, PC). Notevoli sforzi sono stati dunque intrapresi per comprendere meglio il percorso di reazione e per trovare il sistema catalitico (basico) più performante, testandone sia quelli di tipo omogeneo (metossidi di metalli alcalini) che quelli eterogenei (ossidi di metalli o zeoliti dal basso valore di SAR). È stato inoltre deciso di non utilizzare alcun solvente (altro aspetto *green* della reazione), in quanto è nota la capacità solvatante dei carbonati, compreso il GlyC.

3 RISULTATI E DISCUSSIONI

3.1 Composti chimici, nomenclatura e sigle utilizzate

Al fine di rendere più chiara e scorrevole la lettura di questo elaborato, facilitandone la comprensione, viene riportato di seguito l'elenco dei composti chimici utilizzati riportando prima il nome IUPAC (se disponibile), che sarà successivamente abbandonato a favore di una nomenclatura comune o di sigle, utilizzate soprattutto nei grafici.

- 4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-one [CAS: 931-40-8], comunemente noto come glicerol carbonato, abbreviato in "GlyC" in questo elaborato;
- 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one [CAS: 108-32-7], comunemente noto come propilen carbonato, abbreviato in "PC" in questo elaborato;
- 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane [CAS: 100-79-8], noto come "Solketal";
- phenol [CAS: 108-95-2], nominato semplicemente "fenolo" in questo lavoro di tesi;
- propane-1,2,3-triol [CAS: 56-81-5], nominato semplicemente "glicerolo";
- benzene-1,2-diol [CAS: 120-80-9], comunemente noto come pirocatecolo, nominato semplicemente "catecolo" in questo lavoro di tesi;
- 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-methanol [CAS: 3663-82-9], comunemente noto come 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano, abbreviato in "HMB" in questo elaborato;
- 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ol [CAS: n.d.], abbreviato in "isomero" in questo elaborato;
- 2-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine [CAS: n.d.], abbreviato in "MBD" in questo elaborato;
- 3-phenoxy-1,2-propanediol [CAS: 538-43-2], abbreviato in "fenossi-propanediol" in questo elaborato;
- 1,3-diphenoxy-2-propanol [CAS: 622-04-8], abbreviato in "bisfenossi-propanol" in questo elaborato;
- 4-[(phenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-one [CAS: n.d.], in questo lavoro abbreviato come "intermedio fenolo" o "3-fenossi glicerol carbonato";
- 2-(2-hydroxypropoxy)-phenol [CAS: n.d.], abbreviato in "catecol-propanol" in questo elaborato;

- 4-[(2-hydroxyphenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-one [CAS: n.d.], in questo lavoro abbreviato come "intermedio catecolo";
- sodio mordenite Zeocat FM-8, caratterizzata da un rapporto Si/Al uguale a 12, chiamata semplicemente "sodio-mordenite";
- sodio metossido [CAS: 124-41-4], citato come NaOCH₃;
- potassio metossido [CAS: 865-33-8], citato come KOCH₃;
- ossido di magnesio, MgO, sintetizzato in laboratorio (sezione 5.7).

Inoltre si sono utilizzate sigle per uniformare la terminologia riguardo sia gli strumenti utilizzati, sia per ciò che riguarda rese e conversioni negli andamenti grafici,:

- la conversione nei grafici viene riportata con la lettera X;
- la resa nei grafici viene riportata con la lettera Y;
- gas-cromatografo, sistema analitico utilizzato per la quantificazione dei composti, abbreviato "GC";
- gas-cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa, abbreviato "GC-MS".
- strumento per analisi di desorbimento in temperatura programmata (*Temperature Programmate Desorption*), abbreviato "TPD".

3.2 Separazione del GlyC dal catecolo

Come già anticipato, nonostante la reazione fra glicerolo e PCC (primo step) sia promossa efficacemente anche in condizioni blande, la separazione dei prodotti (GlyC e catecolo) non è semplice.

Eccezion fatta per questo caso, normalmente i carbonati prodotti utilizzando il PCC sono molecole aprotiche, molto poco solubili in acqua, mentre i gruppi idrossilici del catecolo (co-prodotto) o dell'alcol (substrato utilizzato per la reazione di CIR) li rendono molecole idrofile e ciò permette, generalmente, una facile separazione del prodotto tramite estrazioni con solvente (ad esempio, etil acetato/H₂O). D'altro canto, il GlyC che si forma possiede anch'esso un gruppo -OH nella sua struttura, che gli conferisce così una solubilità simile a quella del catecolo, in un ampio spettro di solventi. Inoltre, l'elevato punto di ebollizione del suddetto carbonato (110-115 °C a 0.1 mmHg) rende la distillazione un mezzo inefficace a tali scopi.

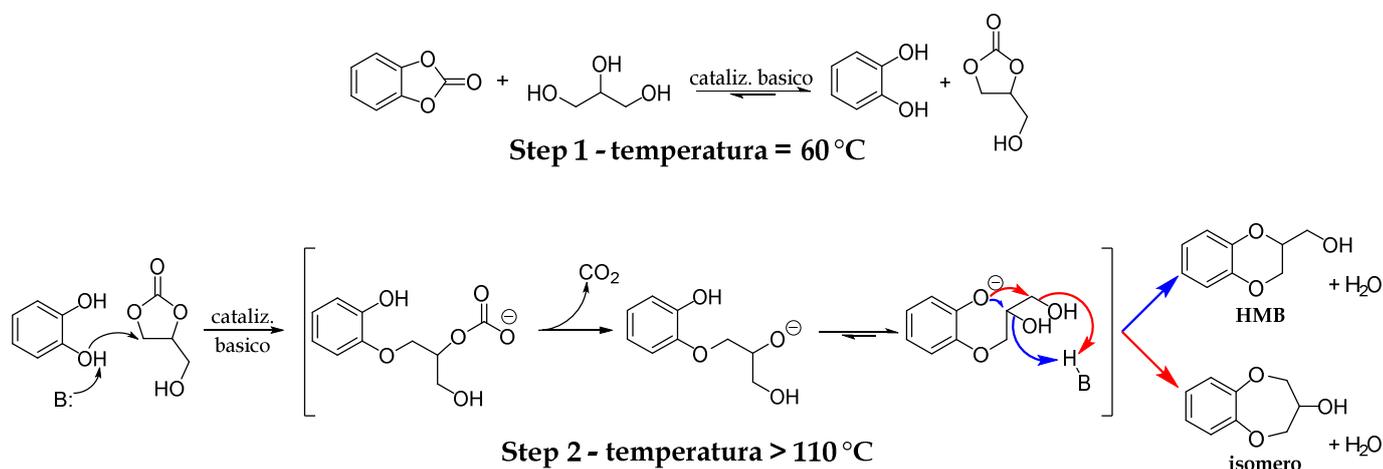
3. RISULTATI E DISCUSSIONI

Si è dunque ricorso all'impiego di una colonna cromatografica. Con questo sistema e con le modalità descritte nel corrispondente capitolo della parte sperimentale (capitolo 5.6) si è riuscito ad isolare efficacemente il prodotto, ottenendo una resa effettiva del 77% in GlyC (purezza 99%).

3.3 Strategia "one-pot": sintesi di 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano (HMB)

Nonostante la separazione con colonna cromatografica produca buoni risultati, è risaputo che il suddetto processo di purificazione non risulti essere conveniente né su scala di laboratorio (*multigram batch scale*) né a livello industriale.

Al fine di trasformare questo problema in un vantaggio, si è deciso di investigare la possibilità di utilizzare la miscela di prodotti ottenuti dal primo step (catecolo:GlyC = 1:1, **Schema 20**) come nuova miscela reagente, in particolare utilizzando il GlyC come reagente alchilante alternativo per funzionalizzare il catecolo. In questo modo si potrebbe dar luogo ad una reazione *one-pot* (²⁷) che, tramite due reazioni consecutive ottenute cambiando solo le condizioni operative di reazione (in particolare la temperatura), potrebbe portare ad un'innovativa via sintetica per la molecola di HMB, secondo il meccanismo ipotizzato al secondo step nello **Schema 20**.



Schema 20 - meccanismo di reazione ipotizzato per la reazione "one-pot" per la sintesi di HMB, suddiviso in due step.

Secondo il meccanismo proposto, il catecolo viene attivato da una base ad alcolato (nucleofilo *soft* in quanto aromatico), capace di promuovere un attacco sul carbonio alchilenico meno ingombrato del GlyC (sito elettrofilo *soft*).

Tramite questo processo di alchilazione, si ha la formazione di un intermedio, che rapidamente decompone per decarbossilazione e deprotona l'unità idrossilica restante (più acida) sul catecolo, da cui ha luogo, per condensazione, una successiva reazione di ciclizzazione intramolecolare che origina l'HMB (maggioritario) o il suo corrispettivo isomero.

Come si può osservare, dalla reazione si libera sempre un equivalente di acqua e anidride carbonica, co-prodotti non pericolosi e facili da trattare.

Per verificare quanto detto, come prima prova si è condotta la sintesi di HMB "one-pot" partendo dalla soluzione PCC:glicerolo = 1:1 in presenza di NaOCH₃ come catalizzatore basico omogeneo (in un rapporto molare rispetto al PCC di 1 a 15). Come già ampiamente investigato (paragrafo 1.6.2.1), si è condotto il primo step (Schema 20) lasciando reagire per un'ora alla temperatura di 60 °C, ottenendo la miscela di prodotti attesa (GlyC:catecolo 1:1). La temperatura di reazione viene quindi aumentata a 140 °C; in questo modo, mantenendo invariato il sistema catalitico (NaOCH₃), si intende promuovere lo step 2. I risultati ottenuti, dopo quattro ore di reazione, sono riportati nel **Grafico 1** seguente.

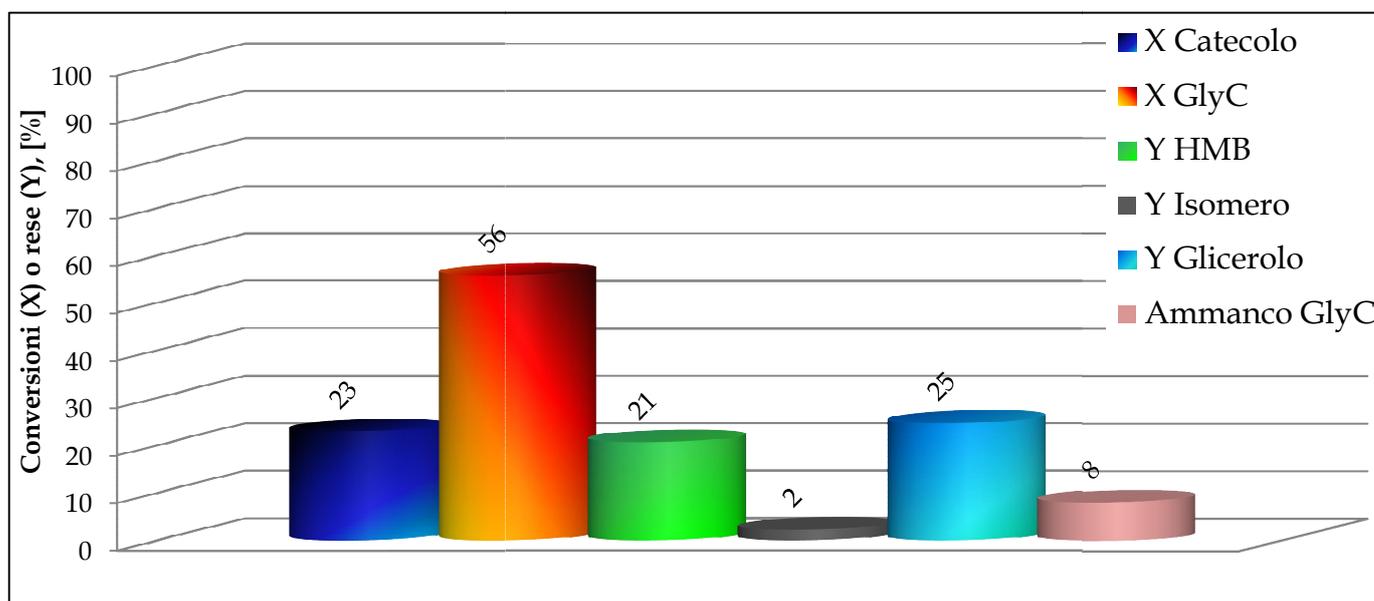


Grafico 1 - GlyC : catecolo 1:1 in atmosfera inerte (N₂), T = 140°C, tempo = 4h, NaOCH₃ 1/15 mol.

Osservando l'esito della reazione, è possibile confermare la formazione del prodotto desiderato (HMB); si nota inoltre che il suo rispettivo isomero si forma solo in maniera limitata, in rapporto circa 1:9 con HMB. Dal grafico si osserva infine la formazione di un sottoprodotto non previsto, il glicerolo, di cui si discuterà nel paragrafo successivo.

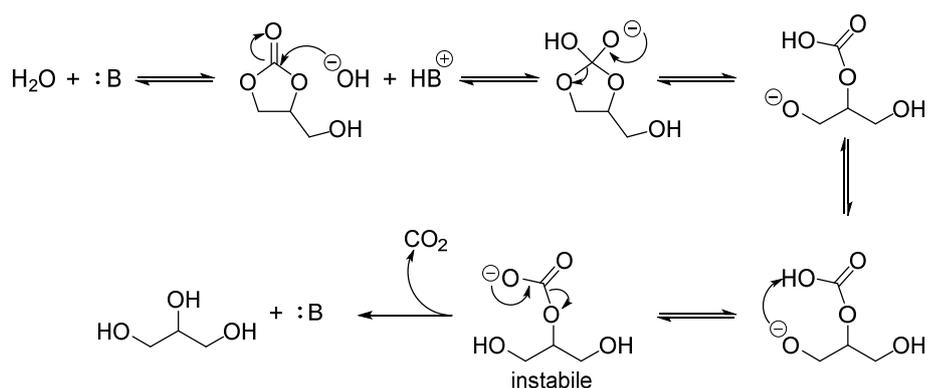
3. RISULTATI E DISCUSSIONI

3.3.1 Conseguenze della co-formazione di acqua e sottoprodotti

Esaminando l'esito dell'esperimento al **Grafico 1**, si nota come la conversione del catecolo sia circa la metà di quella del glicerol carbonato; inoltre, dalle analisi, si evince la formazione di un composto inatteso, il glicerolo, che si origina in quantità quasi equimolare all'HMB desiderato.

Per comprendere questo inaspettato risultato, è bene ricordare che, per ogni mole di prodotto generata, un'equivalente quantità d'acqua si libera per condensazione, stando al meccanismo generale di reazione anticipato allo **Schema 20**.

Come già discusso, l'acqua è in grado di idrolizzare i carbonati, attaccandone il sito *hard* degli stessi (carbonio carbonilico); il GlyC non fa eccezione, dunque man mano che la reazione si sviluppa ha luogo, parallelamente, anche un'idrolisi dello stesso in ambiente basico, portando alla formazione di glicerolo (**Schema 21**).²⁸



Schema 21 - Reazione di idrolisi del GlyC.²⁸

Di conseguenza, quando il 50% del catecolo ha reagito, una metà del GlyC si è combinata con il catecolo generando HMB o il suo isomero, mentre l'altra metà si è idrolizzata a causa dell'acqua, formando glicerolo in quantità simili al prodotto desiderato.

Nel **Grafico 1** viene presentato anche l'ammancio al GlyC: esso è calcolato dal bilancio di materia come differenza tra le moli di carbonato caricato in reazione e quelle che sono state rilevate mediante gas-cromatografia (paragrafo 5.2). Il motivo per cui il bilancio è inferiore al 100% (e quindi l'ammancio non è nullo) deriva dal fatto che il GlyC può andare incontro a reazioni parassite di polimerizzazione con sé stesso o con il

sottoprodotto glicerolo, portando alla formazione di composti ad elevato peso molecolare (insolubili in acetone e non quantificabili al GC).

Per confermare il suddetto comportamento del glicerol carbonato, quest'ultimo è stato posto nelle già note condizioni di sintesi per l'HMB, in presenza del catalizzatore basico, senza aggiungere catecolo; sorprendentemente, in solo mezz'ora di reazione, si nota la totale conversione del carbonato e la rapida formazione di composti poliolicici. Questo aspetto è molto interessante, poiché permette di comprendere la dinamica con cui si generano tali composti pesanti; infatti, la presenza delle funzionalità ossidriliche aromatiche del catecolo, che si deprotonano in ambiente basico, impedisce all'unità -OH del GlyC di attivarsi per favorire le suddette reazioni parassite, limitando così la formazione di pesanti e, al contempo, indirizzando la selettività verso i prodotti desiderati. Dunque, la tendenza a generare pesanti si avrà soprattutto ad elevate conversioni di catecolo, laddove la base può così inizializzare il carbonato.

In conclusione, contrariamente alla loro incapacità di solubilizzarsi in solventi organici, questi composti polimerici (probabilmente polioli e polieteri, altamente polari) si disciolgono molto bene in acqua; esaminando il contenuto di tali soluzioni acquose, si riscontrano anche limitate quantità di catecolo ed HMB, probabilmente perché i sottoprodotti pesanti ne intrappolano in fase di formazione.

Nonostante ciò, non si osservano rilevanti perdite per quanto riguarda il bilancio al catecolo, che rimane sempre trascurabile rispetto all'ammanco ottenuto sul carbonato, se non per intervalli di reazione lunghi (dove i pesanti hanno più tempo per formarsi).

3.4 Ottimizzazione delle condizioni di reazione in catalisi omogenea

Indipendentemente dalle problematiche legate alla formazione di acqua, la reazione è parsa fin da subito promettente, anche perché completamente innovativa e con molteplici aspetti positivi dal punto di vista della *Green Chemistry* (assenza di solventi, reagenti non pericolosi o tossici, reazione *one-pot*, ecc...). Al meglio della nostra conoscenza infatti non sono riportate in letteratura metodologie simili per quanto riguarda la sintesi di HMB. Dunque, l'obiettivo iniziale è stato ricercare le condizioni di reazione ottimali, intervenendo su diversi parametri (temperatura, rapporti molarli di alimentazione, tempo di conduzione delle prove), continuando ad utilizzare lo stesso catalizzatore basico

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

omogeneo, il sodio metossido (NaOCH_3) già adottato al primo step (**Schema 20**), in modo da massimizzare i valori di conversione dei reagenti e selettività nel prodotto HMB (secondo step).

3.4.1 *Screening sulla temperatura ottimale di reazione*

Come già osservato al paragrafo sulla reattività dei carbonati (1.5.3), l'alchilazione fra catecolo e GlyC avviene in un intervallo di temperature superiore al precedente passaggio di trans-carbonatazione fra PCC e glicerolo. A questo proposito, sono stati effettuati alcuni test per valutare quali fossero le condizioni termiche migliori.

Poiché l'antecedente reazione di sintesi del GlyC partendo da glicerolo e pirocatecolcarbonato (PCC) è già stata studiata ed ottimizzata, i test che seguono adottano una logica "one-pot", partendo proprio dalla miscela di prodotti che si ottiene dal primo step (**Schema 20**).

Le prove sono state effettuate secondo le modalità espresse nella sezione 5.1, per un tempo costante di quattro ore a diverse temperature (110 °C, 140 °C e 170 °C), in un pallone munito di refrigerante a ricadere. I risultati vengono riportati al **Grafico 2**.

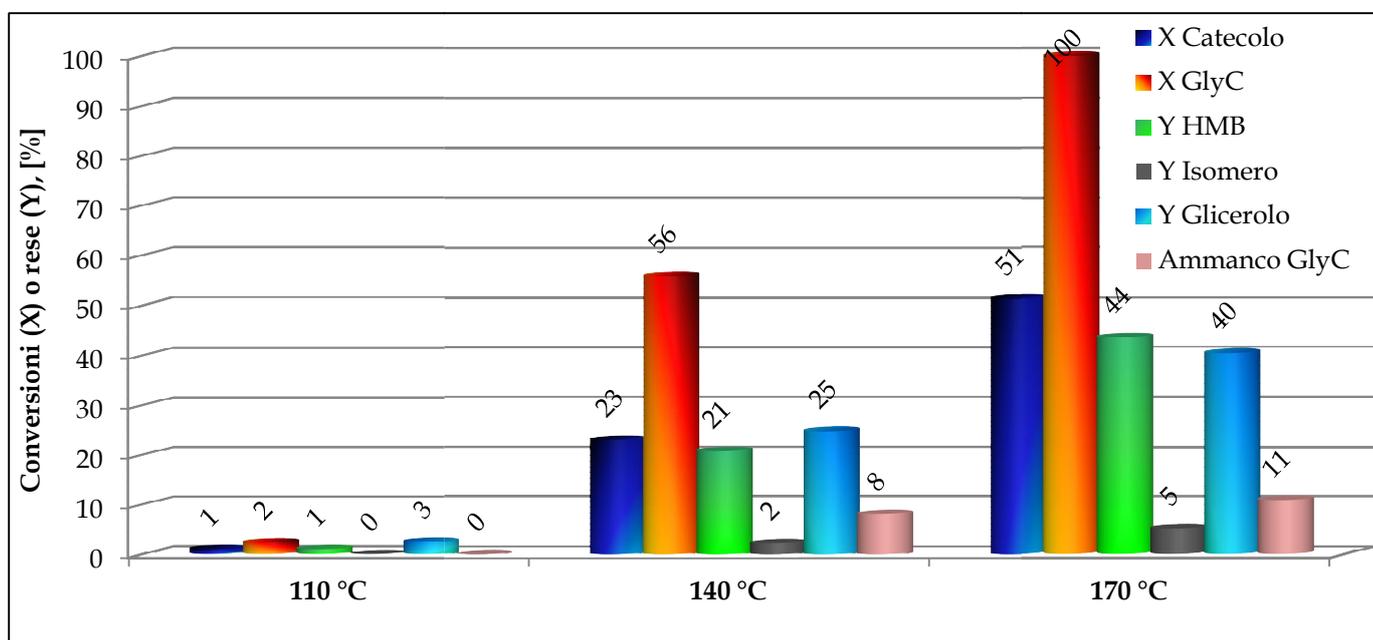


Grafico 2 - GlyC : catecolo 1:1 in atmosfera inerte (N_2), $T =$ variabile, tempo = 4h, NaOCH_3 1/15 mol. su catecolo

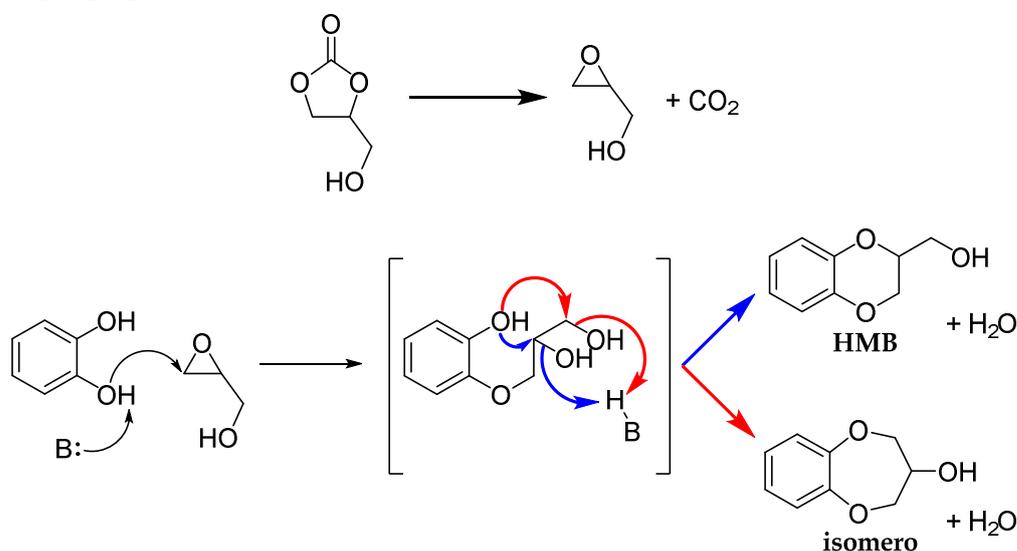
Come si può notare, il parametro temperatura di reazione incide fortemente sull'esito delle prove, al punto che la reazione in questione non viene praticamente attivata a 110 °C, procede lentamente a 140 °C e solo a 170 °C trova l'energia sufficiente per avviarsi.

D'altro canto, sebbene fosse ritenuto che un rapporto di alimentazione GlyC/catecolo 1:1 potesse essere sufficiente per condurre la sintesi di HMB con buone conversioni, osservando il **Grafico 2** si è pensato ad alcune soluzioni alternative, di seguito riportate.

3.4.2 Prove di rimozione dell'acqua dall'ambiente di reazione

Non potendo eliminare l'acqua che inevitabilmente si co-produce in parallelo con HMB, si è tentato di sottrarla dall'ambiente di reazione man mano che essa si forma. A tale proposito, introducendo sodio solfato nella miscela iniziale dei reagenti, uno fra i più comuni composti impiegati ad uso disidratante, si dovrebbe osservare un miglioramento della resa in catecolo, poiché verrebbe impedita l'idrolisi del carbonato.

Un'ulteriore ragione per cui si è impiegato questo sale inorganico è maturata in seguito ai promettenti risultati riportati da Choi et al., secondo cui è possibile ottenere glicidolo in buone rese per rimozione di CO₂ da glicerol carbonato, impiegando solamente sodio solfato per promuovere la decarbossilazione.²⁹ In questo modo, l'ossirano che si forma dovrebbe reagire con catecolo, dando luogo ad un meccanismo (**Schema 22**) simile a quello già proposto (**Schema 20**).



Schema 22 - reazione di decarbossilazione del GlyC, seguita dalla reazione di alchilazione e successiva ciclizzazione intramolecolare

Per verificare questo effetto, si è deciso di effettuare una prova in cui questo sale viene impiegato come unico catalizzatore. I risultati vengono proposti al **Grafico 3**, in cui per entrambe le prove si opera alla temperatura di 170 °C, il parametro migliore per quanto riguarda la cinetica di reazione.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

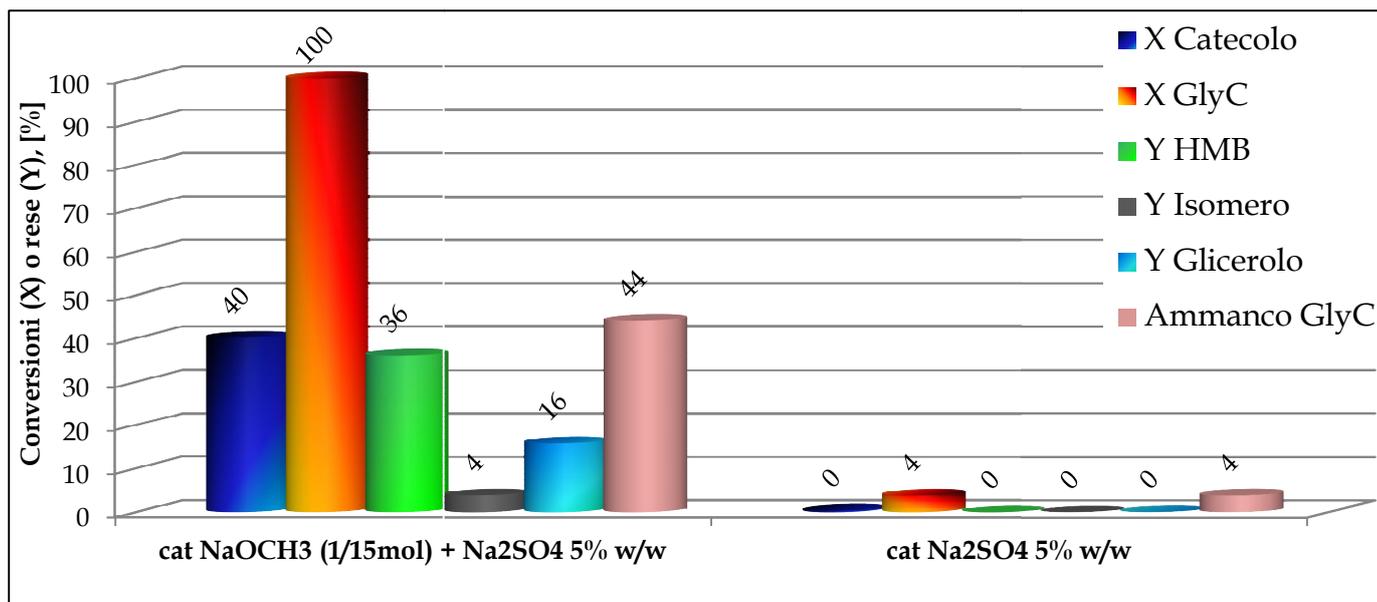


Grafico 3 - GlyC : catecolo 1:1 in atmosfera inerte (N_2) a $170^\circ C$, tempo = 1h. Nel primo caso, il sodio solfato viene adottato come anidrificante, nel secondo come catalizzatore (sempre 5% w/w su catecolo).

Dai risultati ottenuti, si può constatare come l'utilizzo di questo agente disidratante inorganico non sia una soluzione percorribile; la conversione del catecolo non è migliorata, mentre addirittura si nota la formazione un maggior quantitativo di sottopodotti. Il mancato effetto di rimozione dell'acqua si può imputare alla scarsa attività anidrificante che questo sale possiede a temperature relativamente elevate. In secondo luogo, non è da escludere che la velocità con cui l'acqua attacca il carbonato sia elevata e che, dunque, non venga trattenuta dal sodio solfato.

Per concludere, nonostante le aspettative, questo sale non rappresenta un valido sostituto al sodio metossido come catalizzatore per la sintesi di HMB. Malgrado i risultati ottenuti, non si può escludere un parziale attività del sodio solfato come agente decarbossilante, tuttavia risulta chiaro come la reazione di sintesi di HMB richieda un elemento basico per attivare il catecolo. Un maggior approfondimento riguardo il meccanismo di reazione verrà esaminato nella sezione dedicata (3.6).

3.4.3 Influenza del rapporto molare in alimentazione dei reagenti

Valutando l'effetto della co-formazione di acqua (**Schema 21**), e combinandolo con la reazione in esame (**Schema 20**), si dovranno tenere in considerazione le seguenti tre reazioni (**Figura 12**).

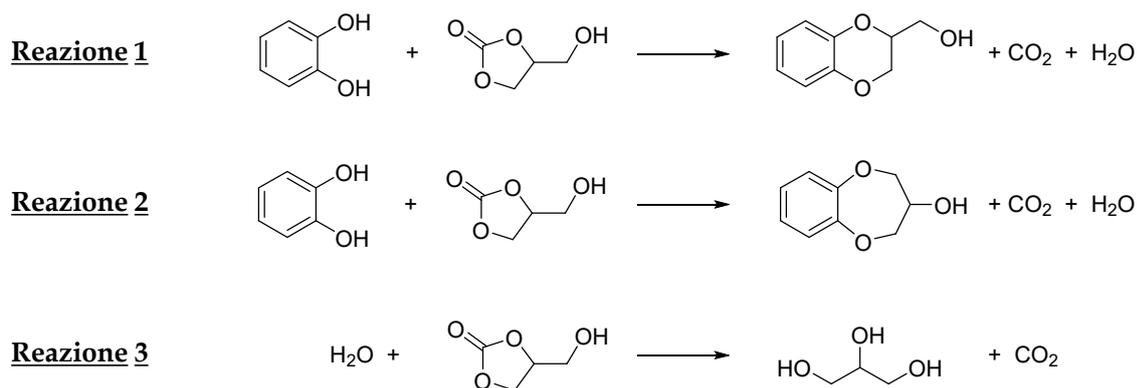


Figura 12 - schema di reazione globale, suddiviso nelle tre reazioni principali

(Reazione 1: sintesi HMB | Reazione 2: sintesi dell'isomero | Reazione 3: idrolisi del GlyC)

Non potendo trascurare che per ogni mole di catecolo che reagisce si genera un equivalente d'acqua, che rapidamente idrolizza il GlyC a glicerolo, si è così deciso di raddoppiare la quantità molare iniziale di carbonato da impiegare nelle successive prove. L'approccio "one-pot", che prevede di partire da PCC per sintetizzare HMB, sarà così accantonato, poiché nel pallone di reazione è caricata direttamente la miscela dei reagenti (GlyC:catecolo = 2:1), continuando ad impiegare NaOCH_3 come sistema catalitico omogeneo. In questo modo, alimentando un eccesso molare doppio di GlyC rispetto al catecolo, dovrebbe essere sufficiente per promuovere la completa conversione dell'aromatico secondo le reazioni 1 e 2 (**Figura 12**), mentre l'altra metà di carbonato viene decomposta dall'acqua co-prodotta (reazione 3), portando alla formazione di glicerolo in quantità (teoricamente) equimolari ai composti d'interesse.

In realtà, per le ragioni già esplicate al paragrafo precedente (3.3.1), ha luogo anche la formazione di pesanti non rilevabili al GC, che spesso sottraggono glicerolo dall'ambiente di reazione e non permettono di ottenere un bilancio di materia corretto. Per questo motivo, volendo riportare anche questi ammanchi al carbonato in un grafico, le rese nei diversi prodotti verranno sempre riferite alle moli di GlyC realmente utilizzate (pesate da bilancia), in modo da avere valori uniformabili.

Come esempio, al **Grafico 4** sottostante sono riportati i risultati ottenuti conducendo la reazione di sintesi dell'HMB con due diversi rapporti molari fra reagenti (eccesso di GlyC e non), a $170\text{ }^\circ\text{C}$ per solo un'ora,

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

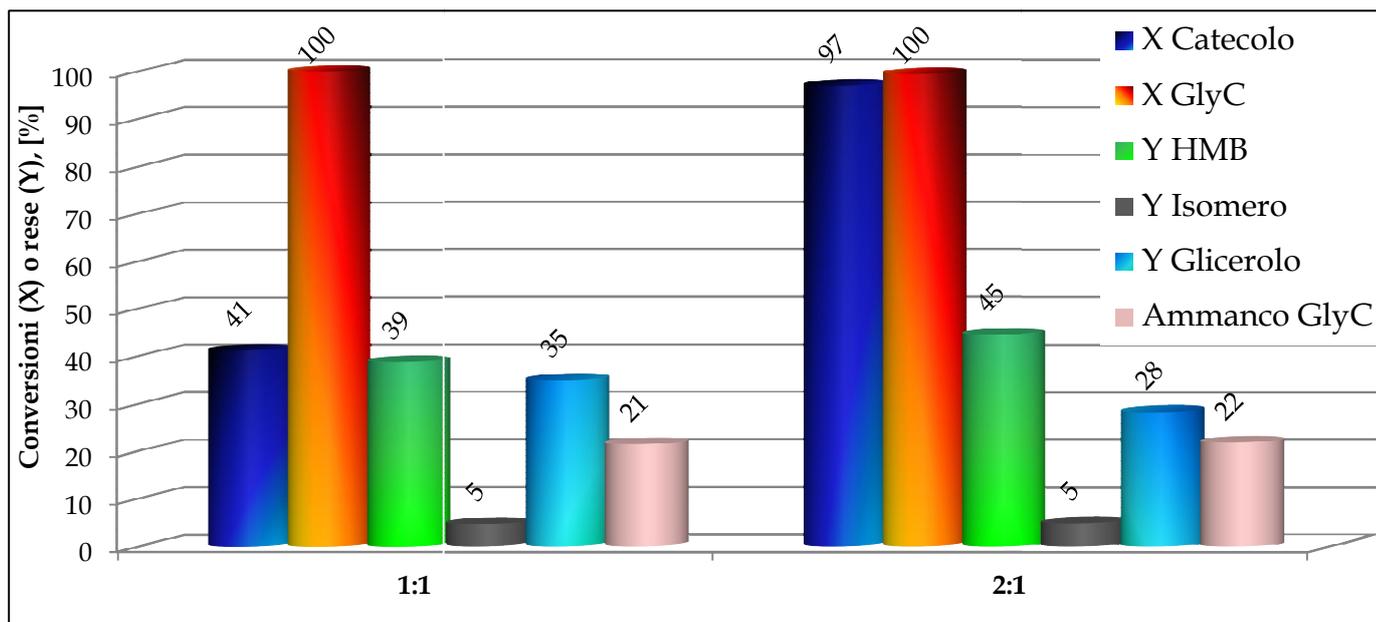


Grafico 4 - reazioni a confronto alimentando GlyC:catecolo in rapporto variabile, a 170 °C con il medesimo tempo di reazione (1h) e con NaOCH₃ (1/15 mol. su catecolo).

Come previsto, a 170 °C e dopo solo un'ora di reazione, alimentando un eccesso di GlyC si riesce ad ottenere una conversione quasi quantitativa di catecolo ed un'ottima resa in HMB del 45%. Questi valori, sebbene siano quelli più corretti al fine di confrontare i risultati ottenute con l'eventuale ammanco di GlyC, non devono trarre in inganno. Infatti, in entrambi i casi (rapporti di alimentazione rispettivamente 1:1 e 1:2) la resa massima in HMB teoricamente ottenibile (considerando la reazione di idrolisi) non potrà mai superare la soglia teorica del 50%. La metodologia per calcolare i valori di conversioni e rese verrà approfondita al paragrafo 5.3 nella parte sperimentale.

Come accennato in precedenza, anche in queste prove una certa quantità di catecolo porta alla formazione dell'isomero strutturale in rapporto 1:9 con HMB,

Considerando gli ottimi risultati ottenuti alimentando l'eccesso di carbonato, d'ora in poi verrà adottato preferenzialmente questo rapporto molare in alimentazione nei reagenti.

Infine, al **Grafico 5** sono riportati gli esiti di due nuove prove, sempre mantenendo a un'ora il tempo di reazione e caricando un eccesso molare di GlyC. Nel primo caso si desidera effettuare un test "bianco", al fine di verificare che la presenza del catalizzatore sia davvero indispensabile per avviare la sintesi dell'HMB nelle migliori condizioni termiche (170 °C), mentre nel secondo esperimento si lavora a 140 °C, in modo da valutare se l'aumento della quantità di carbonato alimentato può incrementare la velocità di reazione anche a temperature inferiori.

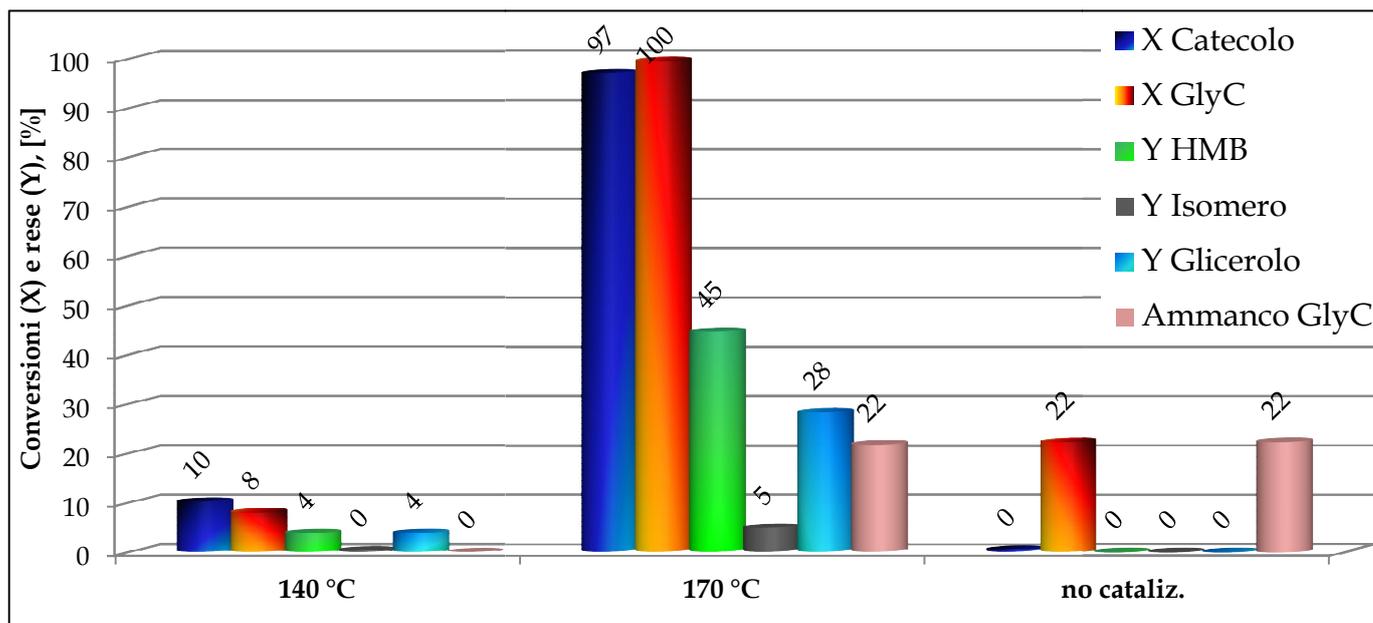


Grafico 5 - reazioni a confronto alimentando GlyC:catecolo in rapporto 2:1 con il medesimo tempo di reazione (1h) a 170 °C senza catalizzatore e a 140 °C con NaOCH₃ (1/15 mol. su catecolo).

I dati al **Grafico 5** confermano due aspetti importanti; anzitutto viene confermato che la temperatura a cui si sceglie di lavorare è di fondamentale importanza per stabilire la velocità di reazione, indipendentemente dal rapporto molare fra i reagenti. In secondo luogo, la presenza di un catalizzatore basico risulta indispensabile per attivare il catecolo ed iniziare la reazione.

Per concludere, sono state valutate possibili alternative al sodio metossido finora impiegato. Ad esempio, si è cercato di comprendere quanto potesse influire, ai fini della reattività, la natura del catione coordinato all'unità alcossidica del catalizzatore basico omogeneo. A tal proposito, sono stati eseguiti alcuni test riproducendo le prove proposte precedentemente, impiegando però come catalizzatore il metossido di potassio (KOCH₃). I risultati ottenuti dimostrano l'assenza di sostanziali differenze di reattività rispetto a NaOCH₃, ottenendo i medesimi valori di conversione e rese nei prodotti degli esperimenti precedenti. Non è stata quindi riscontrata alcuna influenza del diverso catione nella reazione in esame e, sebbene indirettamente, questi test dimostrano anche la riproducibilità dei risultati ottenuti fino ad ora.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

3.5 Studi cinetici sul tempo di reazione

Osservando nuovamente il **Grafico 6** si trova che la reazione di alchilazione del catecolo con un eccesso di GlyC a 170°C produce ottimi risultati già dopo un'ora di reazione; viceversa, nello stesso intervallo di tempo, le prestazioni per la sintesi dell'HMB calano drasticamente abbassando la temperatura di soli trenta gradi.

Nonostante ciò, a 140 °C si osserva comunque la formazione, seppur limitata, del prodotto. Per questo motivo, si è deciso di seguire la cinetica di reazione a questa temperatura ripetendo più volte lo stesso esperimento, aumentando progressivamente gli intervalli di reazione, in modo da determinare come il tempo di reazione influenzi il rendimento della sintesi di HMB. Il **Grafico 6** presenta l'andamento delle rese e conversioni per ogni ora di reazione a 140 °C, mantenendo l'eccesso molare di carbonato (2:1 rispetto al catecolo) in alimentazione.

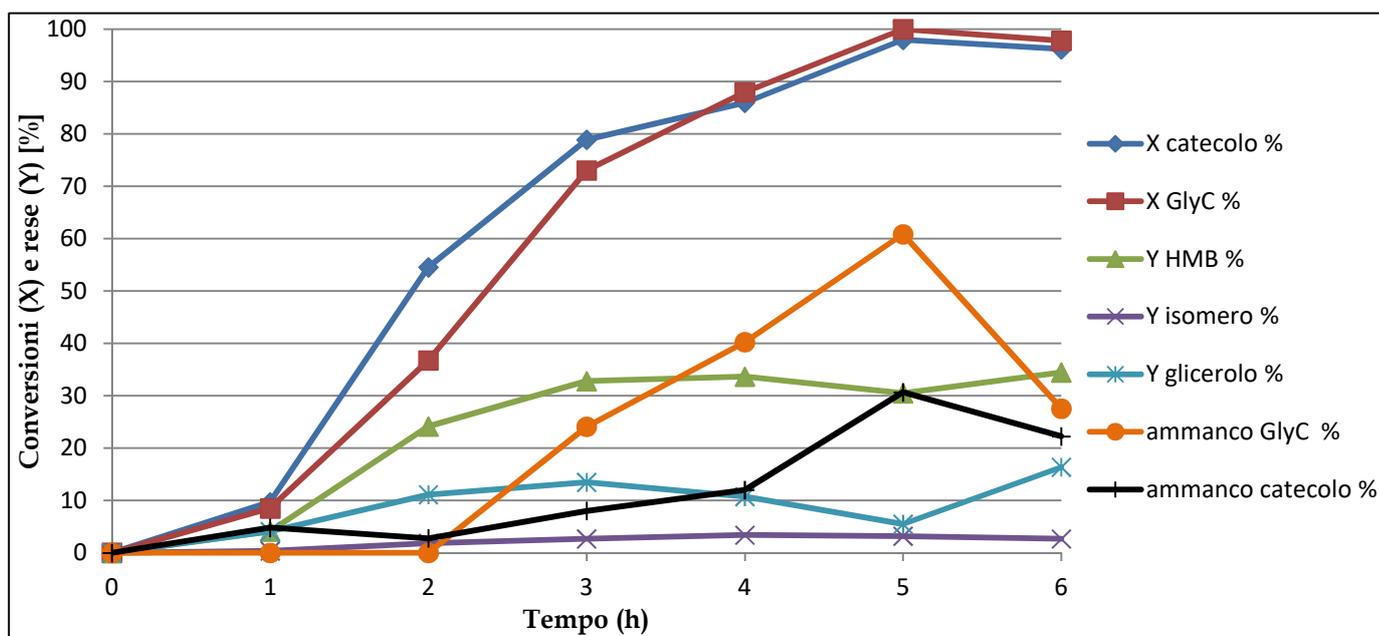


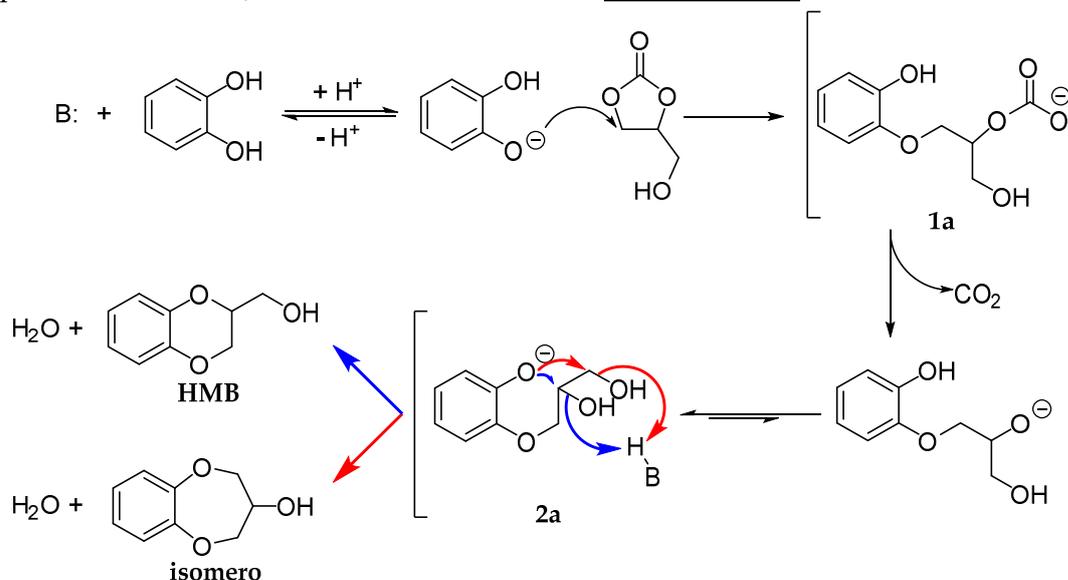
Grafico 6 - studio andamento reazione alimentando GlyC:catecolo = 2:1 a 140 °C, con NaOCH_3 (1/15 mol. su catecolo) in atmosfera inerte (N_2), a diversi intervalli di tempo.

I risultati ottenuti dimostrano come, a temperature inferiori, siano necessari tempi di reazione più lunghi, al fine di promuovere l'ottenimento di elevate conversioni di catecolo, ottenuta dopo circa 5 ore a 140° C dal **Grafico 6**. Questi valori, paragonabili a quelli ottenibili conducendo la reazione a 170 °C per un'ora, sono tuttavia maggiormente affetti dalla formazione di sottoprodotti pesanti che vanno ad inficiare grandemente i bilanci di materia, soprattutto rispetto al GlyC ma, in maniera non più trascurabile, anche

al catecolo. Sembra infatti chiaro come, allungando di molto i tempi di reazione, si vada progressivamente a facilitare la propagazione di reazioni parassite, diminuendo la selettività complessiva del processo. Peculiare è tuttavia l'andamento delle perdite al bilancio al carbonio per lunghi tempi di sintesi. Infatti, sebbene dopo 5 ore di reazione si ottenga un massimo negli ammanchi, che comporta una diminuzione delle rese in HMB e glicerolo (ritrovati nella fase acquosa una volta risolubilizzati i pesanti), quest'ultimi parametri stranamente diminuiscono nuovamente alle 6 ore di reazione al posto di incrementare ulteriormente (**Grafico 6**). Questo particolare aspetto (confermato conducendo diversi altri test) non è di facile spiegazione. Un'ipotesi è che, una volta convertiti completamente entrambi i reagenti (catecolo e GlyC), alcuni degli oligomeri formati possano andare incontro a reazioni di depolimerizzazione, incrementando nuovamente le rese in glicerolo.

3.6 Approfondimenti sul meccanismo di reazione

In seguito agli interessanti risultati catalitici ottenuti, uno dei principali obiettivi del presente lavoro di Tesi è stata la produzione di un esaustivo approfondimento riguardo gli aspetti meccanicistici della reazione poiché, al meglio delle attuali conoscenze, non sono ancora stati trovati riscontri in letteratura che riportino la sintesi di HMB partendo da catecolo e glicerol carbonato. Per comodità, di seguito viene ripresentato il secondo step dallo **Schema 20**, che verrà da ora nominato **Meccanismo A**.



3. RISULTATI E DISCUSSIONI

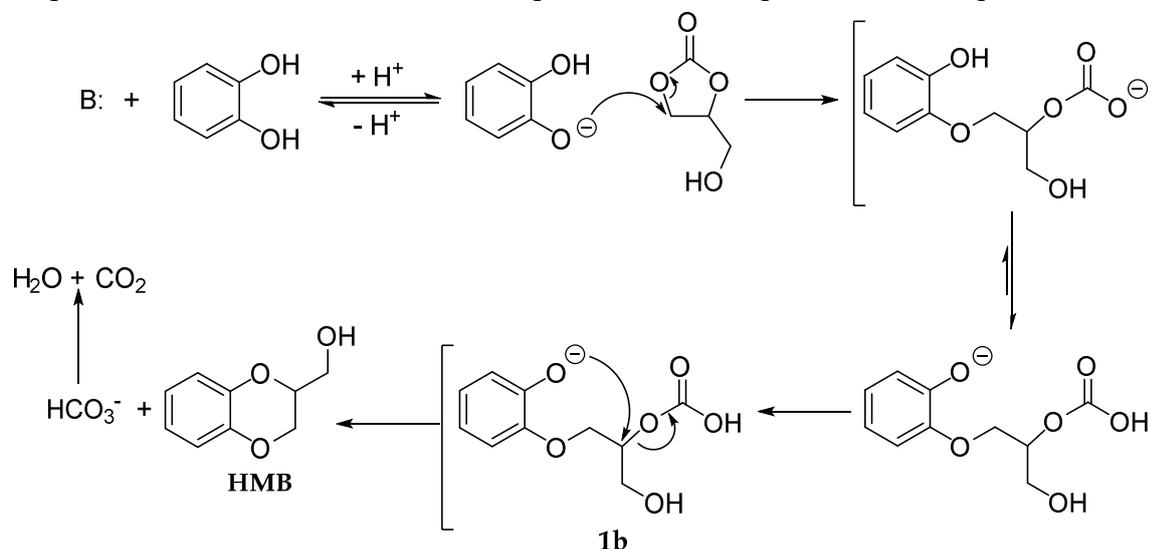
Lo schema proposto prevede inizialmente la deprotonazione del catecolo da parte del catalizzatore basico e successivo attacco nucleofilo dello ione catecolato prodotto sul carbonio alchilenico più disponibile del carbonato. A dimostrazione della veridicità di questo primo passaggio ci sono diverse evidenze sperimentali. Anzitutto, come già osservato in un paragrafo precedente (3.4.2), la reazione non avviene in assenza del catalizzatore alcalino; in secondo luogo, è stato dimostrato come l'elemento basico, presente nell'ambiente di reazione, deprotoni preferenzialmente l'unità ossidrilica del composto aromatico (più acida), piuttosto che quella caratteristica del GlyC. Una volta formatosi lo ione catecolato, questo è in grado di effettuare un attacco nucleofilo sul carbonio alchilenico meno ingombrato del carbonato, cui consegue l'apertura del ciclo sul carbonato. Questo passaggio, che probabilmente risulta essere quello cineticamente determinante, viene confermato dalla teoria HSBA (nucleofilo *soft* attacca elettrofilo *soft*), introdotta al paragrafo 1.5.4, sia dai meccanismi trovati in letteratura per reazioni simili, come ad esempio quella tra fenolo ed etilene carbonato al fine di produrre 2-fenossietanolo (**Schema 11**, paragrafo 1.5.4).¹⁸

Ciò nonostante, tutti i risultati catalitici effettuati e riportati fino a questo momento evidenziano un altro aspetto fondamentale, questa volta correlato alla tipologia di intermedi di reazione proposti (**1a** e **2a**, **Schema 23**). Infatti in nessuna delle prove effettuate, nemmeno in quelle per bassi tempi di reazione o alle più basse temperature (110 o 140°C) è stato mai possibile osservare a livello analitico la formazione di altri segnali ascrivibili a queste molecole.

Questo aspetto dimostra chiaramente come questi intermedi di reazione siano estremamente reattivi e vadano rapidamente incontro a reazioni consecutive, come quella di ciclizzazione al fine di ottenere l'anello benzodiossanico, confermando come lo step lento della reazione sia principalmente legato alla preliminare reazione di alchilazione dell'ossidrilica del catecolo.

Da questa osservazioni, considerando il Meccanismo A, si dovrebbe dedurre come l'intermedio **1a** debba andare rapidamente incontro ad una decomposizione tramite decarbossilazione, ottenendo l'intermedio **2a** che, a sua volta, va velocemente incontro alla reazione di ciclizzazione intramolecolare tramite rimozione di acqua (condensazione).

In alternativa, è stato ipotizzato un secondo meccanismo (**Schema 24**), simile al precedente, in cui l'intermedio **1a** stesso favorisce l'attacco del rimanente gruppo -OH del catecolo sul carbonio in catena che regge la funzionalità carbossilica, promuovendo l'espulsione di HCO_3^- che, a sua volta, rapidamente decompone a CO_2 e acqua



Schema 24 - Meccanismo B proposto.

Sebbene quest'ultima ipotesi non spieghi come sia possibile ottenere l'isomero, in prima approssimazione si può sostenere che entrambi i meccanismi concorrano per formare HMB.

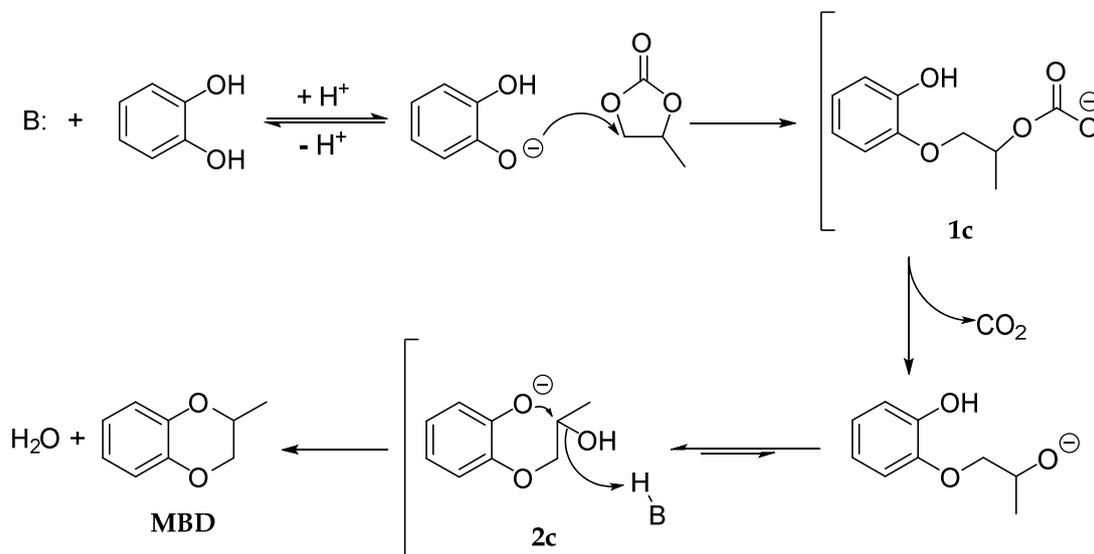
Data quindi l'impossibilità di isolare sperimentalmente gli intermedi di reazione, al fine di far luce sul reale meccanismo, verranno sperimentate reazioni in cui saranno impiegati substrati simili ai già noti catecolo e glicerol carbonato, privati però di alcune specifiche unità funzionali, al fine di comprendere come queste possano entrare in gioco nella reale sequenza "veloce" di reazione.

3.6.1 Reazione fra PC e catecolo - confutazione meccanismo di condensazione diretta

Considerando i meccanismi di reazione finora proposti (A, **Schema 23** e B, **Schema 24**), è possibile notare come il gruppo ossidrilico del GlyC sembri non prendere parte attiva, in alcun modo, ai fini del proseguo della reazione. Per questo motivo si è studiata una reazione analoga alla sintesi dell'HMB, tuttavia immaginando di sottrarre proprio l'unità -OH del GlyC, al fine di confermare i meccanismi di cui sopra.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

È stata condotta così la reazione tra catecolo e propilene carbonato (PC) che, in maniera completamente analoga all'HMB, dovrebbe portare alla selettiva formazione del più semplice composto benzodiossanic, arbitrariamente nominato MBD (2-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine). In questo caso, inoltre, la formazione di un isomero strutturale del prodotto non è possibile. La nuova reazione è riportata nello **Schema 25**.



Schema 25- Meccanismo C proposto. Per semplicità, questo schema viene proposto sulla base del Meccanismo A, ma potrebbe essere riproposto su quella del corrispettivo Meccanismo B.

A questo proposito, la sintesi del suddetto composto viene sperimentata riproducendo le stesse condizioni ottimali che tanto efficacemente generano HMB (eccesso di carbonato in rapporto molare 2:1 col catecolo, operando a 170 °C per un'ora di reazione). Contrariamente a quanto atteso, i risultati ottenuti sono completamente diversi da quelli immaginati, come si può osservare nel **Grafico 7**. Per confermare questo diverso andamento, supponendo che il passaggio di ciclizzazione per condensazione fosse sfavorito per una qualche ragione termodinamica, la stessa prova è stata ri-effettuata aumentando la temperatura fino a 200 °C nelle stesse condizioni.

Esaminando il **Grafico 7**, risulta evidente come la reazione proceda con modalità completamente differenti rispetto a quelle previste. Difatti, a 170 °C, non solo le conversioni sono più basse rispetto a quelle ottenute con GlyC, ma il prodotto principale è il catecolo mono-alchilato **2c** [3-(2-idrossifenossio)propan-2-ol] assieme al suo isomero, ritenuti inizialmente degli intermedi nel Meccanismo C (**Schema 25**).

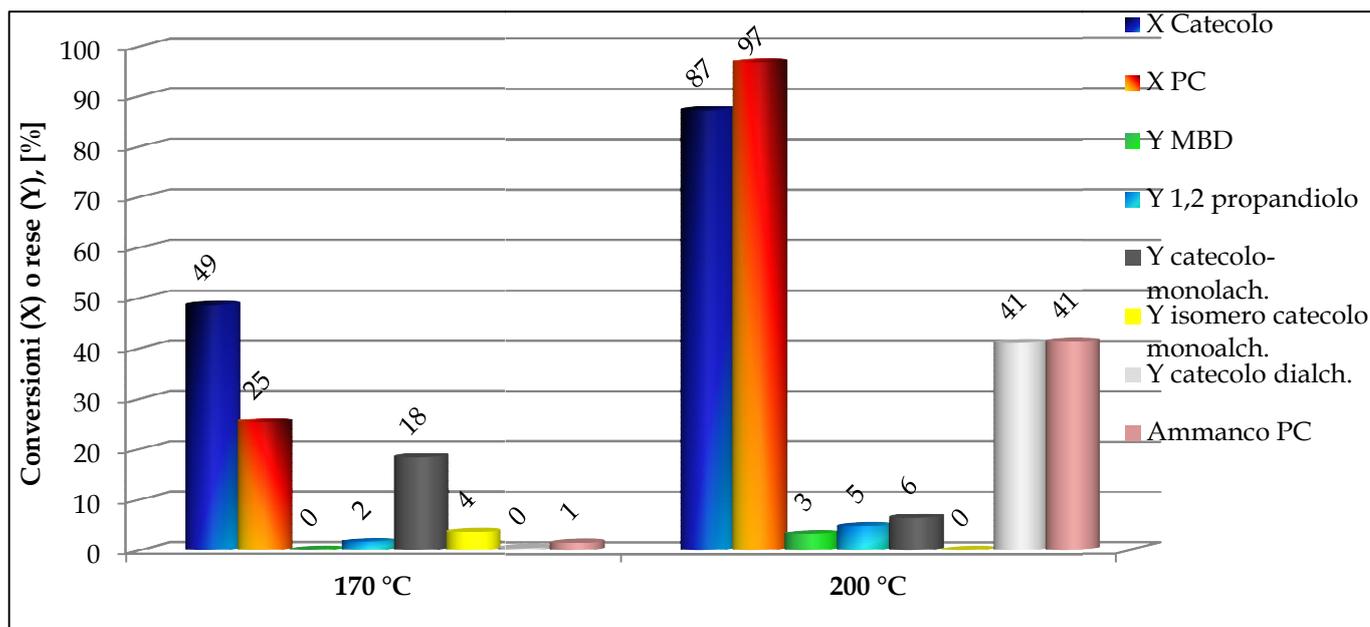


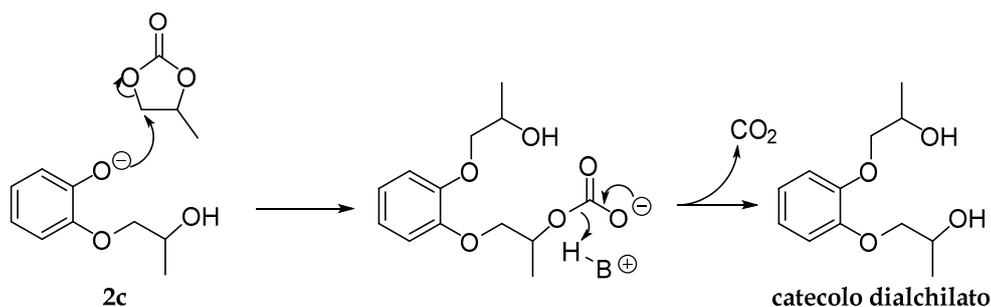
Grafico 7 - reazioni a confronto alimentando PC:catecolo in rapporto 2:1 con il medesimo tempo di reazione (1h) a diverse temperature, con NaOCH_3 (1/15 mol. su catecolo) in atmosfera di azoto (N_2).

Questo è un risultato estremamente interessante; difatti se la reazione di ciclizzazione avvenisse secondo le modalità descritte nel Meccanismo A o B, la stessa sintesi dovrebbe procedere in maniera analoga anche utilizzando PC, portando alla formazione della molecola MBD attesa. Inoltre il prodotto **2c** (in questo caso individuato ed isolato) rappresenta l'analogo dell'intermedio **2a** nello **Schema 23**, dimostrando come la decarbossilazione dell'intermedio **1a** (dunque, anche per **1c**) sia effettivamente rapida.

Queste evidenze portano ad escludere con certezza entrambi i Meccanismi A e B finora proposti per la sintesi di HMB. Inoltre, sempre osservando il **Grafico 7**, la prova condotta a 200 °C mostra la presenza di quantità minime di prodotto (circa 3%), poiché questo test porta alla formazione preferenziale del catecolo di-alchilato, dimostrando che la reazione di ciclizzazione intramolecolare tramite condensazione (rimozione di acqua) è possibile a temperature più elevate, ma comunque notevolmente più sfavorita rispetto a successive alchilazioni sul catecolo mono-alchilato.

Dunque, quello che nello **Schema 25** inizialmente proposto rappresentava l'intermedio di sintesi (**2c**), per questa reazione risulta essere invece un prodotto, che può eventualmente subire reazioni di polialchilazione da parte del PC in eccesso, secondo la logica proposta nello **Schema 26**.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI



Schema 26 - consecutiva reazione di alchilazione del composto 2c verso il catecolo dialchilato.

In definitiva, da queste prove si possono trarre due interessanti conclusioni. Anzitutto, il processo di ciclizzazione tramite condensazione diretta da parte di un ossidrilico per ottenere HMB, come proposto in entrambi i Meccanismi (A e B), non è favorito in queste condizioni, dunque non rappresenta una sequenza di reazione attendibile. In secondo luogo, la presenza del gruppo -OH (che contraddistingue il GlyC dal PC) non è irrilevante, come ipotizzato all'inizio di questo paragrafo, ma deve giocare un ruolo di fondamentale importanza nel meccanismo di ciclizzazione che forma HMB, sebbene da queste prove non si è ancora ben compreso come quest'ultimo passaggio possa avvenire. Per fare maggior chiarezza su quest'ultimo punto, poiché nella reazione tra catecolo e GlyC lo step di formazione dell'anello benzodiossanicico è più veloce dell'alchilazione, si è deciso di condurre prove eliminando il rimanente gruppo -OH del catecolo responsabile della ciclizzazione. Per questo motivo, si è impiegato fenolo, nel tentativo di identificare il reale intermedio di reazione, altrimenti non isolabile impiegando il catecolo come substrato aromatico.

3.6.2 Reazione tra fenolo e GlyC

Per le ragioni precedentemente espresse, viene condotto un test per seguire il meccanismo di reazione tra fenolo e GlyC a 140 °C, in presenza del solito catalizzatore basico NaOCH₃ (1/15 molare su reagente limitante). Al fine di evitare reazioni parassite, che avverrebbero più facilmente se il GlyC fosse impiegato in eccesso, viene alimentato un quantitativo molare doppio di fenolo rispetto al carbonato. Analizzando la composizione della miscela di reazione ad ogni ora, è stato possibile ottenere l'andamento riportato al **Grafico 8**.

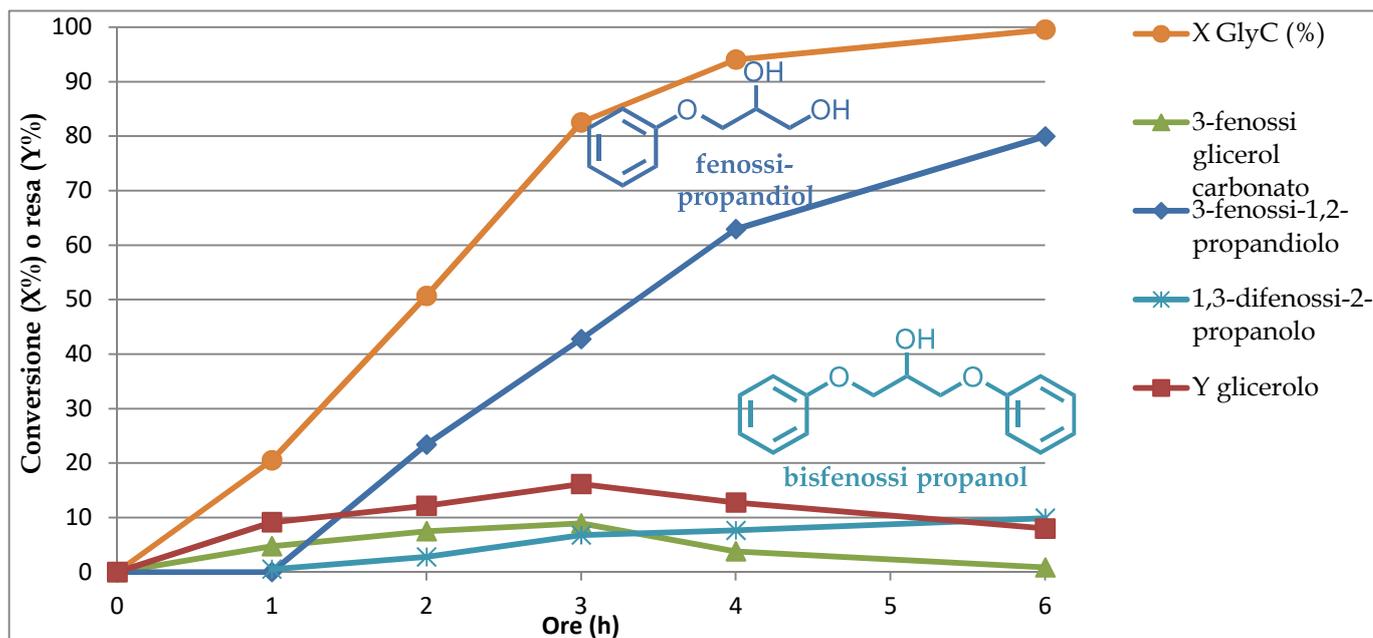
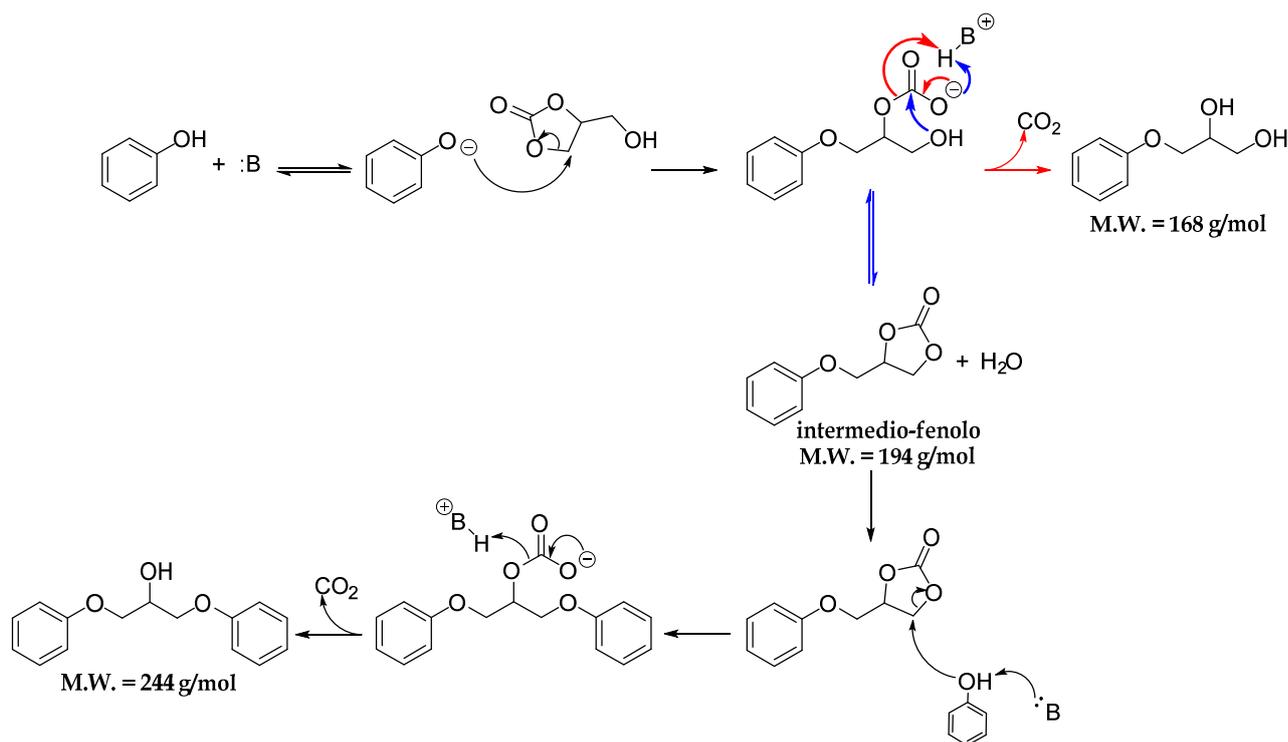


Grafico 8 - andamento cinetico reazione GlyC:fenolo 1:2 a 140 °C, prelievo ogni ora in atmosfera di azoto (N₂).

Poiché la reazione è molto simile alla già accennata etossicarbonilazione tra fenolo ed etilene carbonato in presenza di un catalizzatore basico, già analizzata da Ziosi et. al.¹⁸ (paragrafo 1.5.4), analogamente in questo caso è attesa la sola formazione del 3-fenossi-1,2-propandiolo o, semplicemente, fenossi-propandiolo (massa molecolare pari a 168 g/mol). In realtà, oltre a questo prodotto (che si forma in quantità maggioritaria), se ne osservano altri, fra cui il 1,3-difenossi-2-propanolo, o bisfenossi-propanol (massa molecolare pari a 244 g/mol).

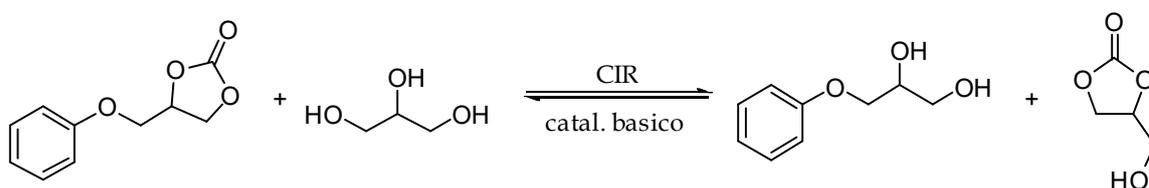
Per comprendere come quest'ultimo composto possa generarsi, nello **Schema 27** viene mostrato un meccanismo che interpreta anche la formazione di un ulteriore molecola, il 3-fenossi glicerol carbonato (massa molecolare pari a 194 g/mol). Dal **Grafico 8** si è compreso che questo composto è l'intermedio di reazione poiché, una volta formato, in parte si consuma per generare 1,3-difenossi-2-propanolo, prodotto che si può formare solo per alchilazione consecutiva di fenolo sul ciclo di questo nuovo carbonato formatosi. Questo intermedio di reazione proposto potrebbe spiegare l'enorme influenza che il gruppo ossidrilico della molecola di GlyC ha sulle reattività ottenibili con catecolo (a differenza di quanto già visto utilizzando PC). Ciò permette di formulare un terzo e definitivo meccanismo di reazione nella formazione di HMB, riportato nel capitolo successivo di questo elaborato (Meccanismo D, Schema 29).

3. RISULTATI E DISCUSSIONI



Schema 27 - possibile percorso di reazione che dimostra la formazione dell'intermedio fenolo (M.W. = 194 g/mol) e del sottoprodotto "bisfenossi-propanol" (M.W. = 244 g/mol).

Dal **Grafico 8** si osserva inoltre la formazione di glicerolo, la cui concentrazione prima cresce e, raggiunto un apice, comincia a calare. La sua generazione è giustificabile dal fatto che lo stadio di formazione dell'intermedio-fenolo è una condensazione, dunque per ogni mole di acqua liberata, si può idrolizzare un'equivalente quantità di GlyC a glicerolo. Successivamente, questo triolo può andare incontro a reazioni di trans-carbonatazione con l'intermedio 3-fenossi glicerol carbonato, generando il prodotto principale e riformando GlyC secondo lo **Schema 28**.



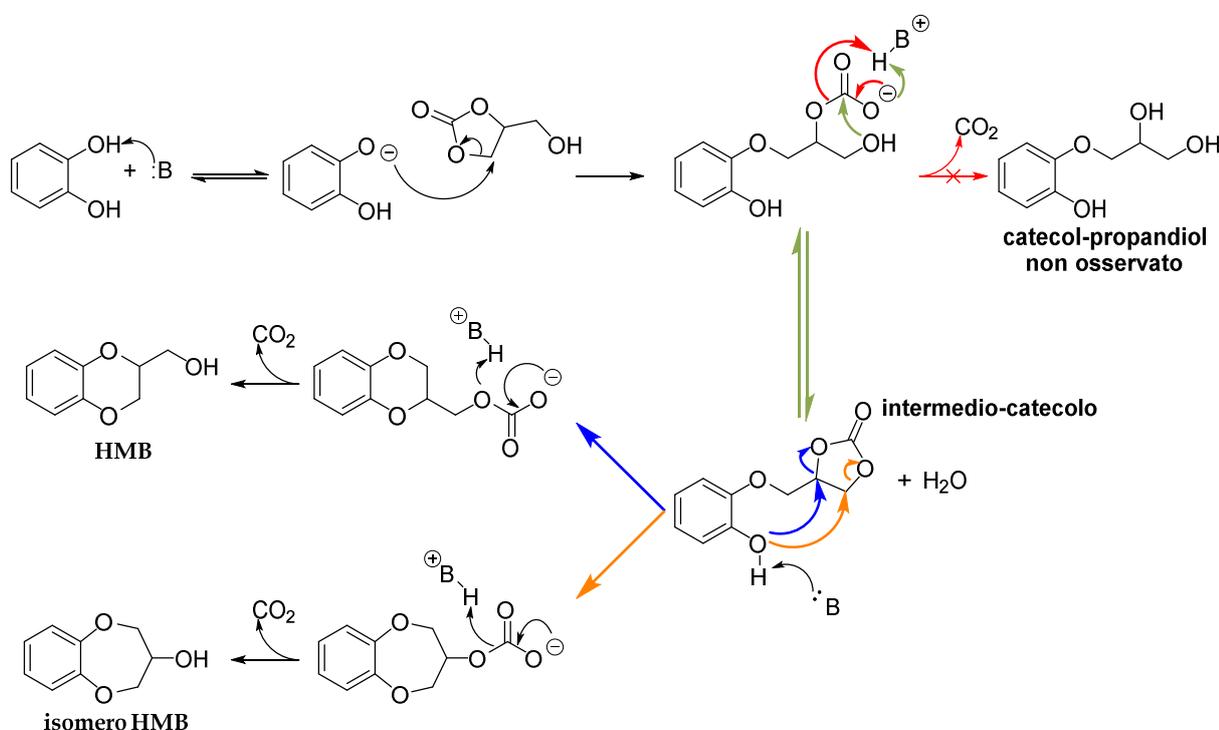
Schema 28 - CIR fra intermedio fenolo e glicerolo

Poiché le CIR sono reazioni all'equilibrio, se ne deduce che questo processo non è in grado di sbilanciare la reazione verso il 3-fenossi-1,2-propandiolo, poiché il glicerolo ha caratteristiche molto simili al prodotto. Dunque, il meccanismo più plausibile che porta alla sintesi di quest'ultimo composto risulta essere quello proposto allo **Schema 27**.

3.6.3 Osservazioni per l'elaborazione di un nuovo meccanismo

In seguito alle conclusioni tratte dalla reazione con fenolo, è stato possibile adattare le considerazioni meccanicistiche elaborate precedentemente al fine di formulare una nuova sequenza per la sintesi di HMB da catecolo e GlyC, presentata nello **Schema 29**.

Dal momento che non si osserva la presenza né di intermedi carbonato simili al caso del fenolo, né di derivati catecol-propandioli [3-(2-hydroxyphenoxy)-1,2-propandioli] dovuti a immediata decarbossilazione, ne consegue che la ciclizzazione con formazione dell'anello benzodiossano, promossa dal secondo gruppo -OH nel catecolo, è estremamente veloce, in quanto anche intramolecolare. L'intermedio di reazione individuato nel capitolo precedente, permette inoltre di spiegare facilmente la formazione sia di HMB che del suo rispettivo isomero. Infatti, l'attacco dell'idrossido ancora disponibile sull'anello aromatico avviene preferenzialmente sul carbonio alchilenico più vicino dell'intermedio catecolo (4-[(2-hydroxyphenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-one), sebbene maggiormente ingombro, generando così HMB, ma può comunque attaccare anche il sito più libero nell'anello carbonato, producendo appunto l'isomero in rapporto 1:9 con il prodotto. Questo valore verrà riconfermato più volte ed in diverse condizioni operative, dimostrando che un limite cinetico favorisce l'HMB più che il suo isomero.

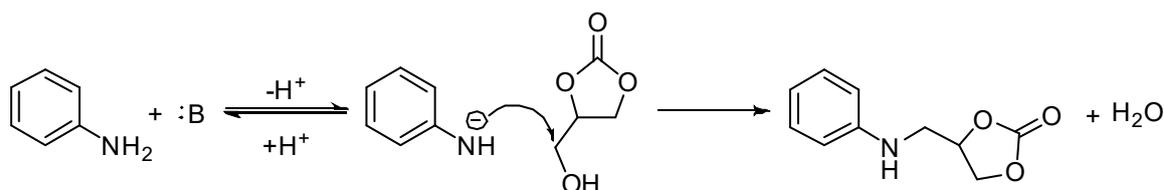


Schema 29 - Meccanismo D, plausibile percorso di reazione per la reazione fra catecolo e GlyC.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

Come già anticipato nell'introduzione a questa sezione sui meccanismi, non è stato possibile recuperare alcun riferimento in letteratura alla reazione di ciclizzazione fra glicerol carbonato e catecolo per ottenere HMB. Nonostante ciò, è stato trovato un attuale lavoro di Selva et. al., in cui viene presentato uno studio per la valutazione della sequenza di passaggi per ottenere ammine N-aromatiche dalla reazione tra anilina e GlyC.³⁰ Globalmente, la suddetta reazione è molto simile a quella già analizzata in questa Tesi per la sintesi di composti fenolici O-alchilati (sezione 3.6.2) ma il meccanismo proposto dagli autori non si allinea con quelli qui proposti (**Schema 27** e **Schema 29**).

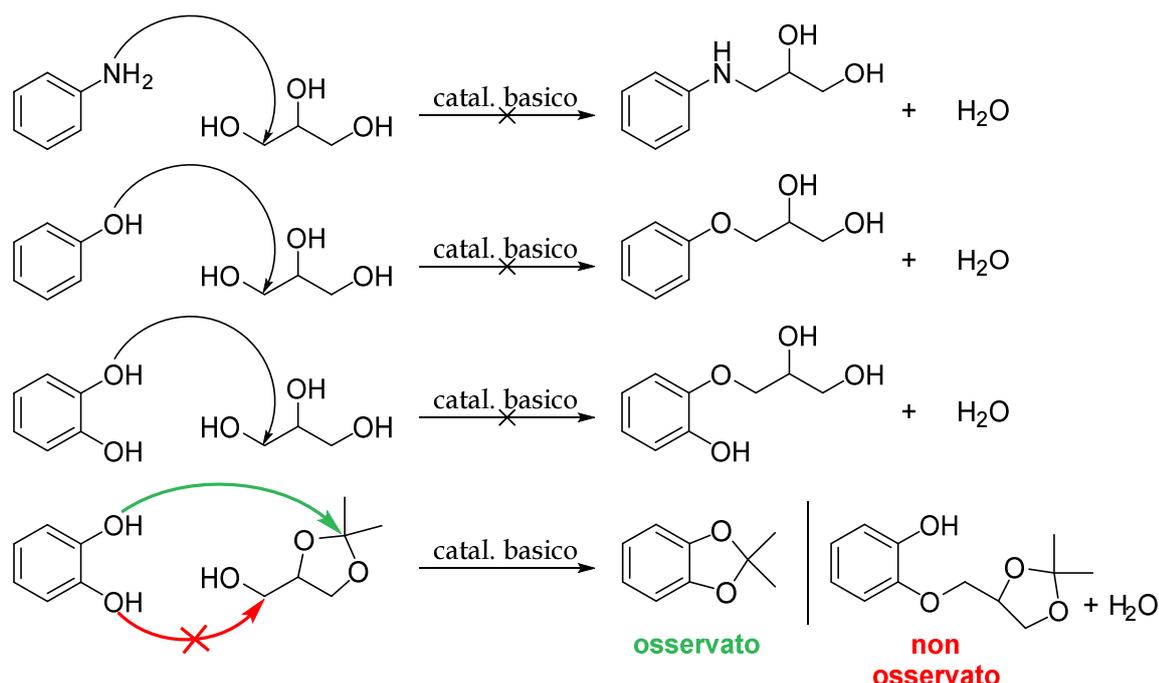
Sostanzialmente, Selva et. al. sono propensi a credere che lo step determinante sia quello iniziale, in cui avviene una reazione di S_N2 (sostituzione nucleofila bimolecolare) dove l'azoto dell'anilina (attivato da un opportuno catalizzatore basico), attacca il carbonio primario del pendaglio caratteristico del GlyC, che regge a sua volta un idrossido. In questo modo, ha luogo una condensazione diretta per formare acqua e il derivato "anilinic" dell'intermedio 3-fenossi glicerol carbonato (**Schema 30**).



Schema 30 - primo step per la reazione di alchilazione di un'anilina con GlyC.³⁰

Volendo verificare quest'ipotesi, sono state condotte reazioni di sostituzione (S_N2) simili a quella proposta nello **Schema 30**, impiegando tuttavia derivati del GlyC. Teoricamente, se gli attacchi dei nucleofili possono avvenire sul carbonio primario che regge il gruppo -OH del GlyC, parallelamente si possono accettare ipotesi per cui anche quelli del glicerolo subiscono questo processo (**Schema 31**). Con le medesime premesse, è stata valutata anche la reazione fra Solketal (2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane) e catecolo, per avvicinarsi ulteriormente a simulare le condizioni di reazione con GlyC.

Di ognuna delle sintesi proposte allo **Schema 31** non è stato ottenuto nessuno dei prodotti derivanti dalla reazione di condensazione. Risulta quindi evidente che queste reazioni non sono favorite nelle stesse condizioni adottate per la sintesi di HMB. Addirittura, il Solketal inserisce un gruppo protettore chetale a ponte sui due ossidrili del catecolo, piuttosto che generare il prodotto di condensazione atteso.



Schema 31 - reazioni di condensazione diretta ipotizzate che non procedono verso i prodotti attesi.

Sebbene non si possa escludere con assoluta certezza il meccanismo proposto da Selva alla base della formazione del 3-fenossi glicerol carbonato, le prove ottenute dalle reazioni testate nello **Schema 31**, assieme alle verifiche dalla reazione fra PC e catecolo (paragrafo 3.6.1), giocano a favore per la conferma del meccanismo di reazione teorizzato nello **Schema 29**, ossia l'alchilazione da parte dei gruppi -OH aromatici sul sito elettrofilo *soft* (carboni alchilenici) del carbonato.

3.7 Ottimizzazione delle condizioni di reazione in catalisi eterogenea

Una volta ottimizzate le condizioni operative per la reazione di sintesi di HMB in catalisi omogenea e stabilito quale potesse essere il meccanismo di reazione più appropriato, l'attenzione è stata rivolta alla ricerca di un sistema catalitico eterogeneo in grado di promuovere la reazione in esame. In questo modo si desiderava implementare ulteriormente gli aspetti “*green*” della sintesi qui proposta; è infatti noto come sistemi eterogenei siano più idonei ad una eventuale applicazione su larga scala in quanto facilmente separabili e recuperabili dalla miscela reattiva per semplice filtrazione.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

3.7.1 *Prove catalitiche con sodio-mordenite*

Come già discusso al paragrafo 1.4, alcune zeoliti possono comportarsi da catalizzatori alcalini. Infatti, se tali alluminosilicati posseggono un SAR basso (elevata quantità di Al), risulta relativamente elevato lo sbilanciamento della carica negativa nell'intera struttura. Dovendo essere sempre bilanciata, se questo compito spetta al sodio (che fa da solo controione), la densità elettronica rimane localizzata e questo conferisce proprietà alcaline al composto. Grazie a queste peculiarità, è stata impiegata una sodio-mordenite con basso SAR (pari a 12), la zeolite "Zeocat FM-8", capace di offrire buone prestazioni come catalizzatore basico. Prima di ogni esperimento, le zeoliti sono state trattate in stufa a 120 °C per una notte, al fine di rimuovere il più possibile l'umidità atmosferica potenzialmente adsorbita. Per valutare l'efficacia di questi composti come catalizzatori, sono state effettuate due prove, rispettivamente a 140 e 170 °C, nelle medesime condizioni dei test precedentemente riportati in condizioni omogenee, alimentando la zeolite al 5% w/w rispetto al catecolo caricato. Nonostante gli elevati tempi di reazione, i risultati ottenuti non sono soddisfacenti nel range di temperatura investigato; addirittura, si nota un ammanco al catecolo, mai osservato per conversioni così basse. Viceversa, riproducendo la stessa prova ma lavorando a 200 °C, si nota un notevole miglioramento per quanto riguarda rese e conversioni, sebbene la quantità di pesanti (ammanco GlyC) aumenti notevolmente (**Grafico 9**).

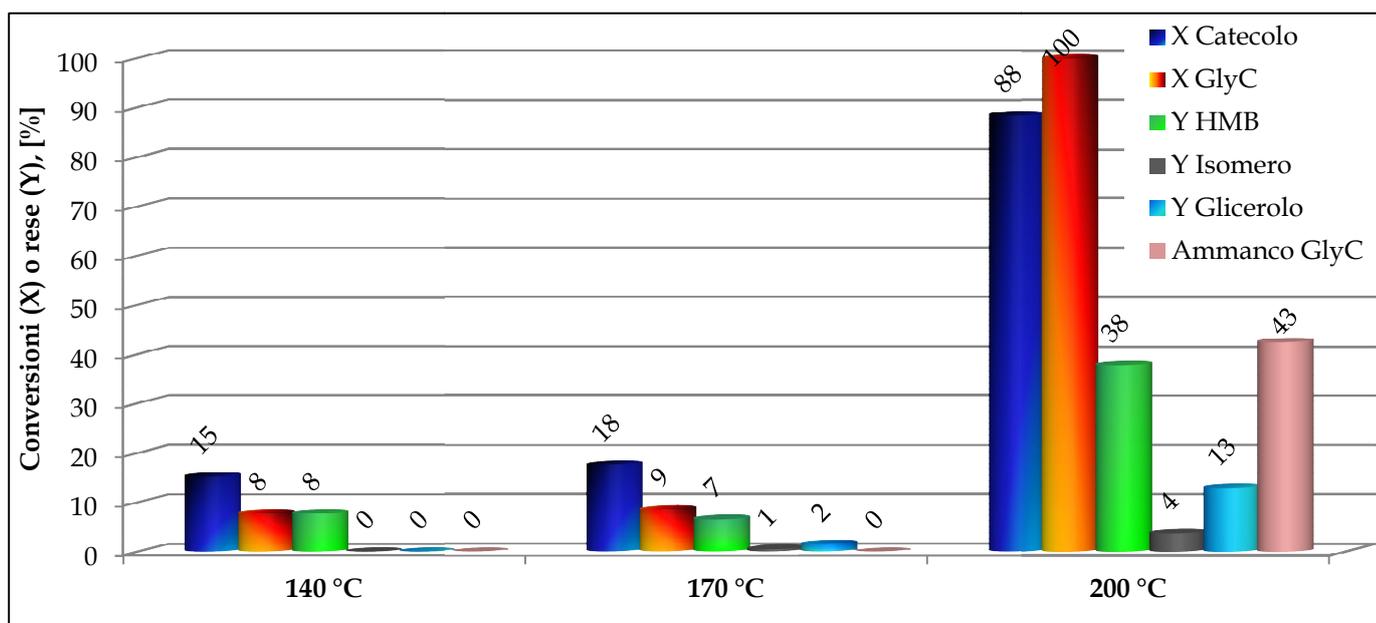


Grafico 9 - reazioni a confronto alimentando GlyC:catecolo in rapporto 2:1 con il medesimo tempo di reazione (6h) a diverse temperature, con Zeocat FM-8 (5% w/w su catecolo), in atmosfera di azoto (N₂).

Considerando la forza acida del catecolo e la sua tendenza ad interagire fortemente sulle superfici basiche, si è ipotizzato che quest'ultimo potesse adsorbirsi irreversibilmente sulla siti basici della sodio-mordenite a basse temperature (140 e 170 °C). Sebbene tale composto aromatico risulti attivato poiché le proprietà alcaline della zeolite favoriscono la deprotonazione dei gruppi ossidrilici, la sua interazione con la superficie del catalizzatore è così forte da essere irreversibile ed impedire il proseguo della reazione.

Questo fenomeno di adsorbimento è probabilmente una reazione di equilibrio fortemente influenzata dalla temperatura; infatti, come osservato, aumentando questo parametro fino a 200°C il catecolo, una volta attivato dai siti basici, riesce a desorbirsi e a reagire con il GlyC, sintetizzando così il prodotto desiderato.

Osservando i risultati ottenuti a questa temperatura dopo 6 ore di reazione, si è deciso di seguire l'andamento della cinetica di formazione del prodotto, riportando l'andamento delle rese e conversioni a diversi intervalli di tempo, come mostrato al **Grafico 10**.

Dal grafico si evince come quattro ore di sintesi siano sufficienti per ottenere ottime conversioni dei reagenti (100% nel caso del GlyC e 92% nel caso del catecolo), con discrete rese in HMB (circa 35% rispetto al valore teorico limite del 50%). Tuttavia, questo risultato è inficiato da un elevato ammanco al bilancio di materia del GlyC che si attesta su valori prossimi al 50%. Probabilmente questo è dovuto all'elevata temperatura di reazione che facilita le reazioni parassite di propagazione di sottoprodotti pesanti.

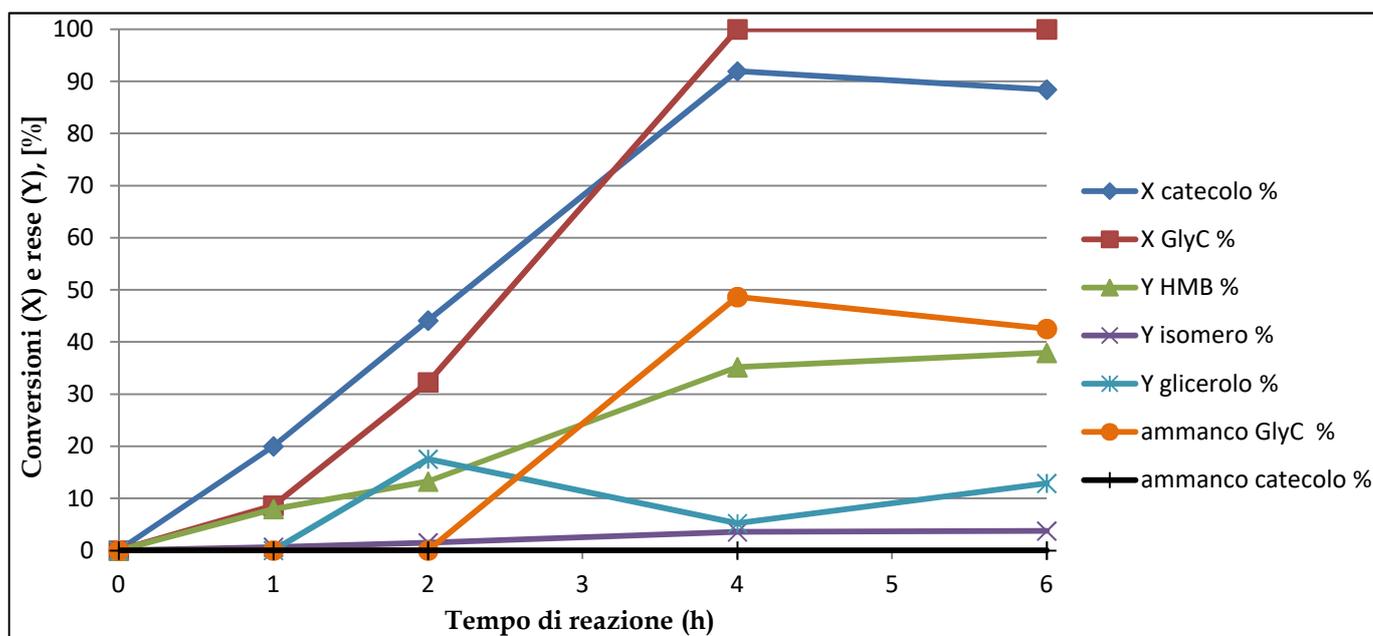


Grafico 10 - studio andamento reazione alimentando GlyC:catecolo = 2:1 a 200°C, con Zeocat FM-8 (5% w/w su catecolo) in atmosfera inerte (N₂)

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

3.7.2 Studio del leaching di sodio dalla mordenite

Come osservato precedentemente, solo alla temperatura di 200 °C viene apportata la quantità di calore necessaria per permettere il desorbimento del catecolo. In fase di rilascio dalla superficie, è possibile che il composto aromatico promuova uno scambio ionico superficiale, rilasciando sali sodici di catecolo in soluzione (anch'esse specie attive per iniziare la reazione in esame). Questo processo, definito *leaching*, per definizione prevede l'estrazione di parte della "fase attiva" del catalizzatore solido (nel suddetto caso, il sodio), per dissoluzione in un liquido (ossia la miscela reagente in cui è contenuto il catecolo).³¹

Il possibile rilascio di sodio dalla zeolite e la sua dissoluzione nella miscela di reazione è stato studiato utilizzando due diverse metodologie, descritte nei due seguenti paragrafi.

3.7.2.1 Test di leaching: rimozione catalizzatore

Una prova relativamente semplice per valutare se la sodio mordenite in questione può dar luogo a *leaching* consiste nell'agire sulle soluzioni di sintesi normalmente impiegate. Conoscendo l'andamento della reazione (**Grafico 10**), dopo due ore il processo viene fermato a conversione incompleta di catecolo e GlyC, raffreddando velocemente il pallone in un bagno di ghiaccio. Dopodiché, il catalizzatore viene rimosso dalla miscela reagente tramite filtrazione (utilizzando una siringa munita di un apposito filtro da 0,20 µm per trattenere il solido). Il liquido filtrato viene quindi rimesso a reagire a 200°C fino a sei ore di reazione complessive, cui segue l'analisi per determinare l'esito della prova.

I risultati vengono riportati al **Grafico 11**. Poiché nelle prove in cui il catalizzatore è stato filtrato non si è potuto operare recuperando la soluzione finale al termine di ogni intervallo di tempo (come prevede la procedura standard al termine di ogni sintesi, paragrafo 5.2), ciò non ha permesso di esprimere calcoli sicuri sugli ammanchi (sia al GlyC che al catecolo), che sono stati dunque tralasciati per non riportare dati errati.

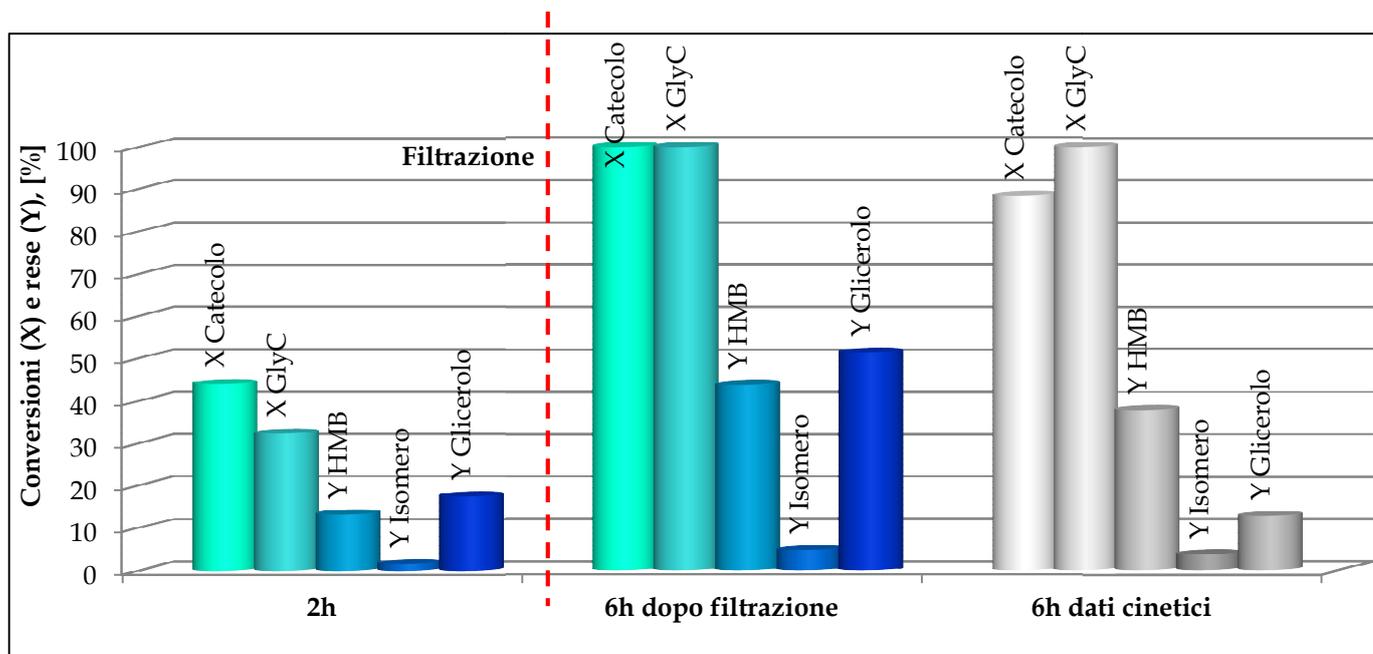


Grafico 11- studio di leaching nella reazione, alimentando GlyC:catecolo = 2:1 a 200°C, con Zeocat FM-8 (5% w/w. su catecolo) in atmosfera inerte (N₂). La prova a 6h (azzurro/blu) è stata analizzata dopo la rimozione del catalizzatore alla seconda ora, mentre in quella fino a 6h (grigio) la zeolite era presente.
(barra rossa tratteggiata = filtrazione).

3.7.2.2 Valutazione scambio ionico del sodio nella zeolite tramite test TPD

Un altro metodo utile per determinare se stia avvenendo o meno *leaching* di sodio risulta essere la determinazione della formazione di nuovi siti acidi sulla zeolite. Infatti, quando il catecolo interagisce con la superficie del solido, esso può scambiare i protoni dei propri gruppi ossidrilici con gli ioni alcalini della zeolite, de-adsorbendosi come sale sodico del catecolo. In questo modo, sulla zeolite vengono inserite funzionalità acide, correlate alla presenza di questi protoni (siti acidi di Brønsted), che possono essere rilevate tramite un'analisi TPD (*Thermal Programmed Desorption*), in particolare facendo adsorbire ammoniaca (NH₃) sulla superficie del catalizzatore (interagendo con i siti acidi) e studiandone il desorbimento in funzione della temperatura (per un maggior approfondimento, consultare la sezione sperimentale al paragrafo 5.5).

Sottoponendo ad analisi TPD due campioni di catalizzatore, uno fresco e un altro recuperato da una reazione effettuata a 200 °C per 5 ore in presenza di solo catecolo, in cui la zeolite è stata caricata utilizzando lo stesso rapporto utilizzato nelle reazioni per la sintesi di HMB (5% w/w rispetto all'aromatico), è stato possibile verificare il parziale

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

scambio ionico tra il sodio ed i protoni acidi del catecolo, giustificando il *leaching* osservato nel capitolo precedente.

Nel **Grafico 12** sono riportati gli andamenti di desorbimento dell'ammoniaca per i due campioni in questione.

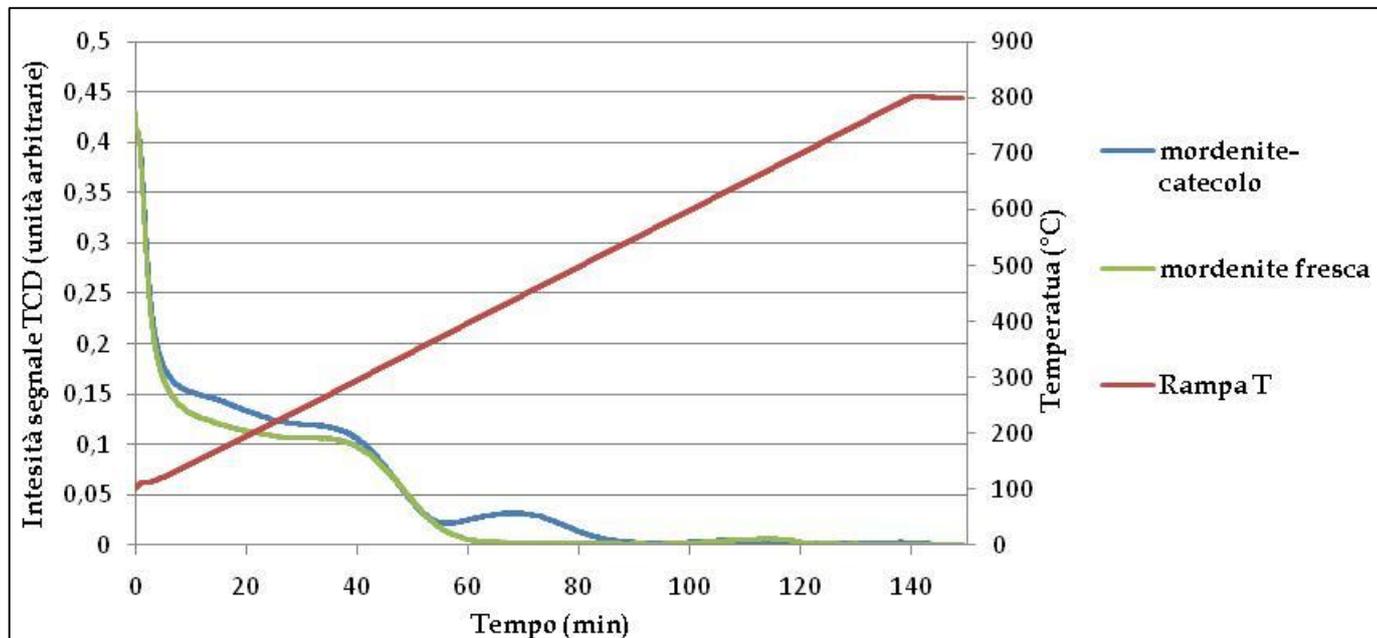


Grafico 12 - desorbimento di NH_3 in programmata di temperatura (TPD) su campione di mordenite fresca e post-reazione con catecolo

Dal questo **Grafico 12** si osserva come gli andamenti ottenuti dai due campioni siano piuttosto simili. Inizialmente il valore del segnale è elevato, a causa del rilascio dell'ammoniaca fisi-adsorbita a cui segue il desorbimento della stessa, debolmente chemi-adsorbita sul catalizzatore (fino a circa 40 minuti). Tuttavia, nell'intervallo di tempo fra 50 e 90 minuti circa (cui corrisponde, rispettivamente, un range di temperatura da 350 a 550 °C), si osserva un segnale di desorbimento completamente nuovo per quanto riguarda il campione di zeolite trattata con catecolo. Questo segnale, da attribuirsi alla formazione di siti acidi più forti sulla superficie del catalizzatore è stato per l'appunto correlato alla formazione di siti acidi di Bronsted. Si tratta di un dato molto interessante, poiché permetterebbe di giustificare il meccanismo di leaching da parte del catecolo mostrato in **Figura 13**.

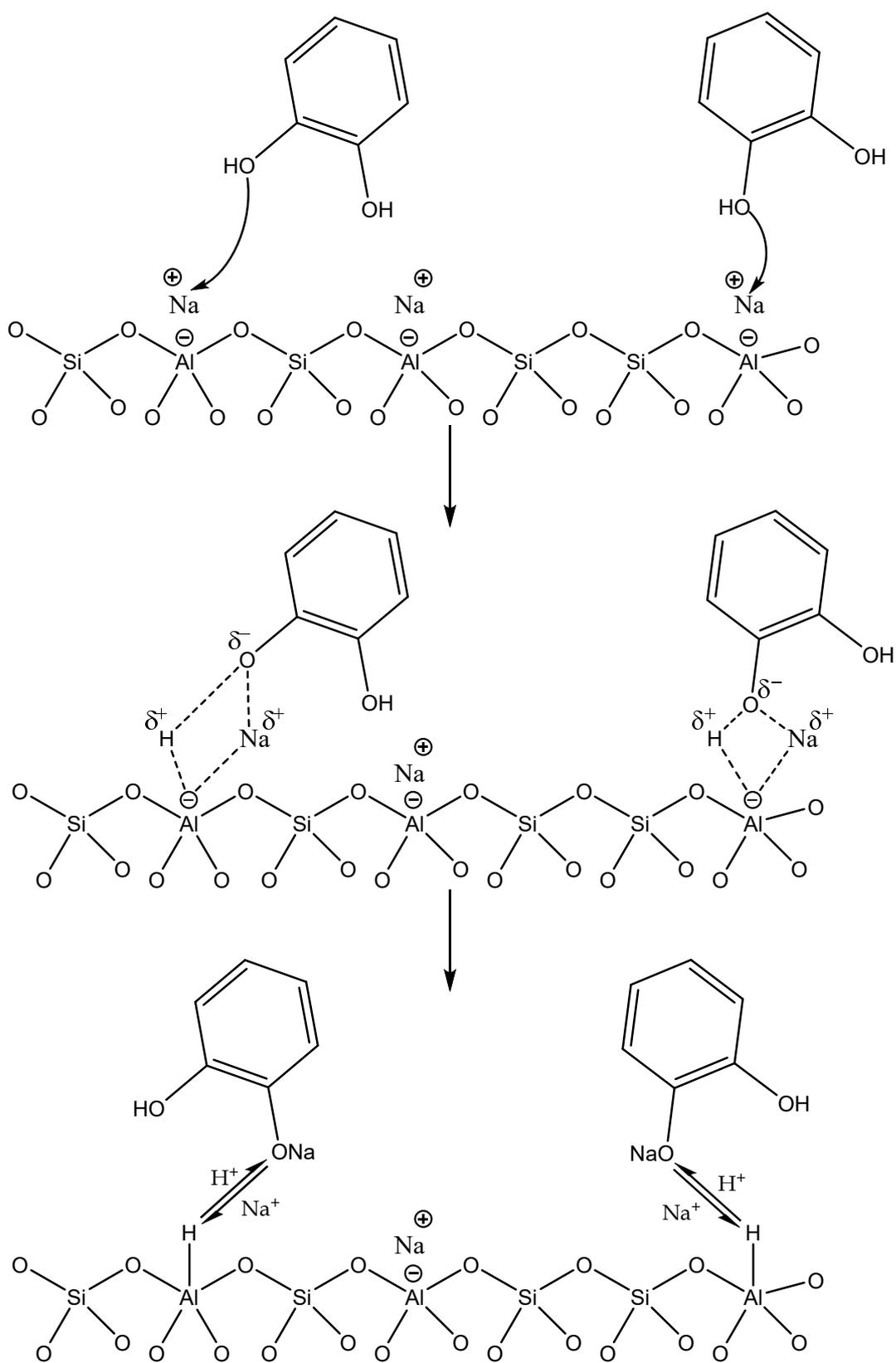


Figura 13 - schematizzazione leaching del sodio con catecolo.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

3.7.3 *Prove catalitiche su ossido metallico MgO*

In funzione dell'economicità e semplicità di preparazione, è stata investigata anche la reattività di ossido di magnesio (MgO) come catalizzatore basico eterogeneo.

Analogamente a quanto osservato con la zeolite, anche con MgO a temperature inferiori (140° e 170 °C) si ottengono risultati insoddisfacenti, sia in termini di conversione che di resa, poiché entrambi questi parametri tendono a zero. Tuttavia, aumentando ulteriormente la temperatura a 200 °C e allungando i tempi di reazione, si ottengono risultati migliori, come illustra il **Grafico 13**.

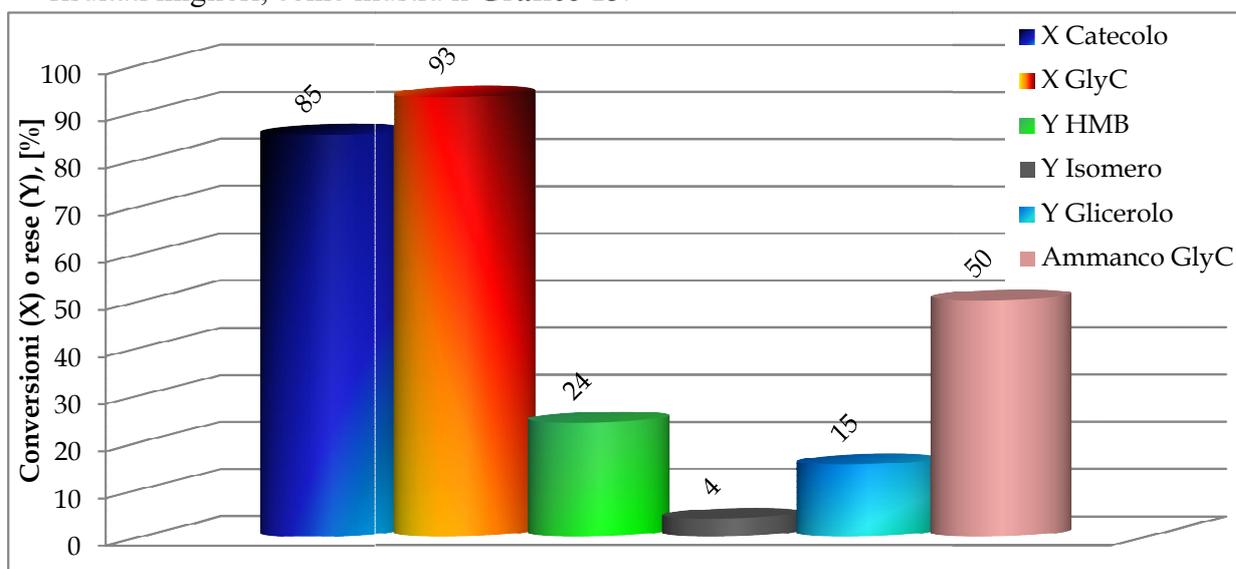


Grafico 13 - GlyC : catecolo 2:1 in atmosfera inerte (N_2), $T = 200$ °C, tempo = 6h, $NaOCH_3$ 1/15 mol.

Come per la zeolite, il motivo alla base di questo comportamento è un forte ed “irreversibile” adsorbimento del catecolo sulla superficie del catalizzatore almeno per temperature inferiori di 200 °C (come illustrato in **Figura 14**).

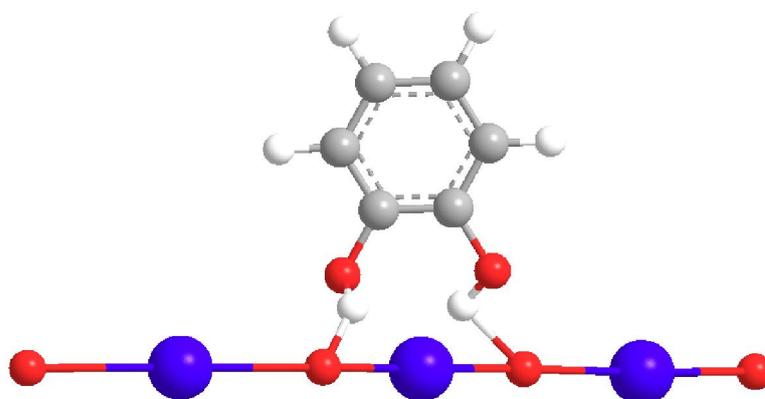


Figura 14 - Possibile complesso addotto tra catecolo e MgO.

[legenda colori sfere per figurare gli atomi: color viola = Mg, rosse = O, bianche = H, grigie = C]

Per verificare quanto detto, sono riproposti di seguito studi precedentemente svolti nell'ambito dello stesso progetto di ricerca cui fa parte questo lavoro di Tesi. Si tratta infatti di analisi in spettroscopia IR su campioni dello stesso MgO in questione, impiegato come catalizzatore basico per la sintesi di PCC da catecolo e DMC, in alternativa al sistema omogeneo NaOCH₃ (paragrafo 1.6.1). Lavorando a 90 °C, sono comparsi infatti gli stessi problemi di disattivazione precedentemente discussi.

Per valutare questo fenomeno di forte adsorbimento, sono stati analizzati tre campioni indipendenti, preparando pasticche di KBr in cui si è aggiunto:

- catecolo tal quale;
- catalizzatore isolato post reazione (opportunamente filtrato e sottoposto a lavaggi con diclorometano per portare via l'eventuale catecolo rimasto non adsorbito);
- catecolato di magnesio, sintetizzato in laboratorio facendo reagire catecolo e Mg(OH)₂, isolandolo nello stesso modo del suddetto residuo di reazione.

Osservando la **Figura 15**, che mette a confronto gli spettri ottenuti dai sopra citati campioni, si nota che, in entrambe le tre immagini sovrapposte, sono rilevabili i segnali relativi agli stretching dei C-H aromatici (sopra i 3000v⁻¹) che per lo stretching dei C-C aromatici (attorno ai 1700-1400v⁻¹), a dimostrazione della presenza di composti aromatici. Relativamente al catecolo, i segnali associati al gruppo -OH dell'aromatico sono significativi per distinguere se questo composto risulta essere in forma isolata o come addotto. A tal proposito, per questa unità funzionale, le vibrazioni di bending 1363v⁻¹ scompaiono solo nel catalizzatore e nel sale (riga in viola tracciata in figura), mentre i segnali di stretching sono spostati a numeri d'onda più alti, a causa di un intorno chimico differente (3451v⁻¹ del catecolo tale quale contro 3616v⁻¹ per gli altri due composti). Poiché i segnali associati a MgO recuperato assomigliano molto più al sale che non alla molecola aromatica libera, questa indagine comparativa conferma che, data l'elevata basicità del catalizzatore, il catecolo vi rimanga effettivamente adsorbito, senza più partecipare alla reazione.

3. RISULTATI E DISCUSSIONI

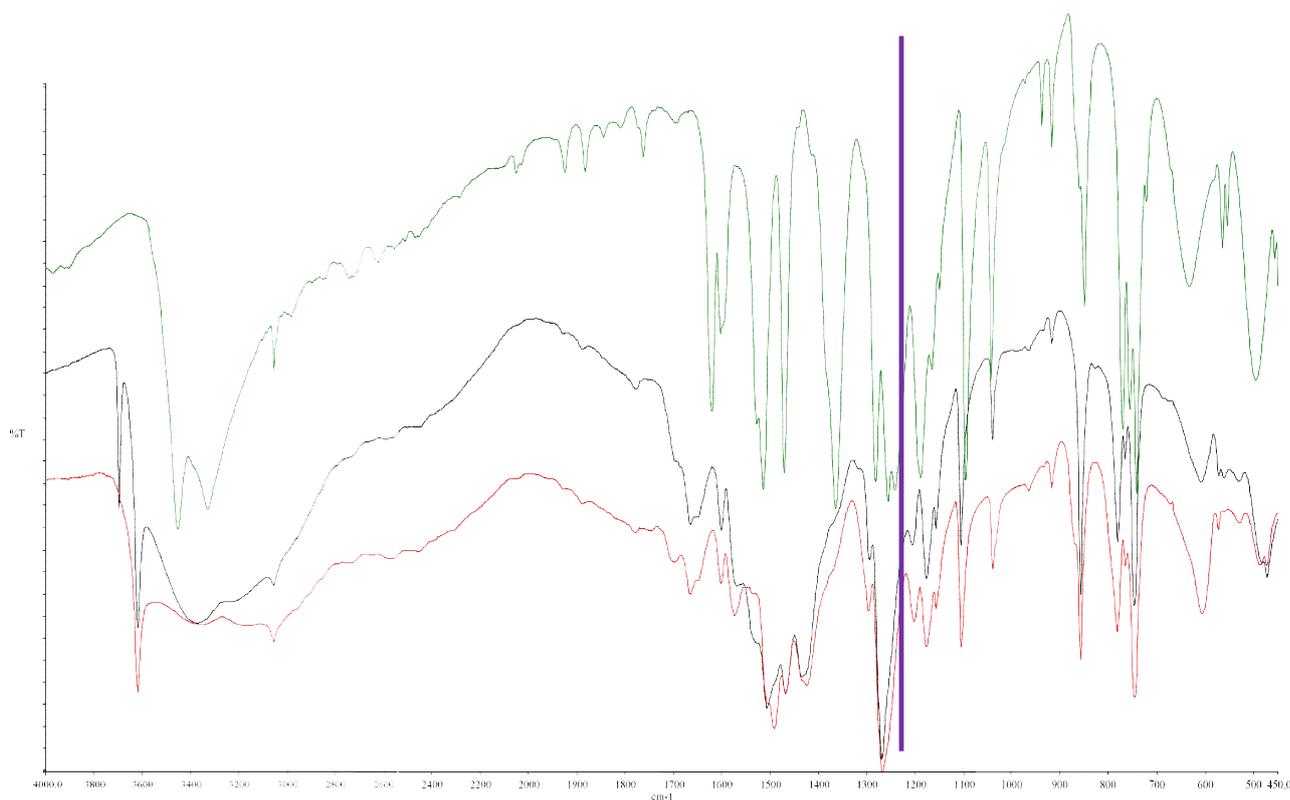


Figura 15 - Confronto spettri IR di catecolo (verde), sale catecolato da $Mg(OH)_2$ (nero) e catalizzatore post reazione (rosso). Il segnale a 3695v^{-1} in nero è associato al sale e non è relativo al contributo aromatico, poiché corrisponde a residui dell' $Mg(OH)_2$, utilizzato per prepararlo.

Per concludere, questo esperimento conferma che la forte interazione tra gli ossidrili del catecolo e la superficie del catalizzatore, impedisce di fatto il proseguo della reazione. Viceversa, è stato dimostrato come, aumentando la temperatura del sistema a $200\text{ }^\circ\text{C}$, la reazione riesca a procedere con discrete rese e conversioni, in quanto il catecolo possiede l'energia sufficiente per de-adsorbirsi dalla superficie dell'ossido di magnesio, innescando così il processo che porta alla formazione di HMB.

Un maggior approfondimento sulla spettroscopia IR è riportato al paragrafo 5.8

4 CONCLUSIONI

I risultati ottenuti e discussi in questo elaborato dimostrano come sia possibile realizzare una via alternativa alle metodiche tradizionali per la sintesi del 2-idrossimetil-1,4-benzodiossano (HMB), un intermedio di elevato interesse per l'industria farmaceutica. In particolare, impiegando un leggero eccesso di glicerol carbonato (GlyC), utilizzato come reagente alchilante innovativo per il catecolo e lavorando in catalisi omogenea, è stato messo a punto un processo che, in solo un'ora di reazione a 170 °C, permette di ottenere ottime conversioni, ma soprattutto elevate rese nel prodotto desiderato ($Y_{\text{HMB}} = 45\%$ rispetto al GlyC e $Y_{\text{HMB}} = 90\%$ rispetto al catecolo).

In particolare, la nuova metodologia proposta nel presente lavoro di Tesi offre notevoli vantaggi, soprattutto per quanto riguarda l'ambito *Green Chemistry*, poiché:

- si evita l'impiego di reagenti tossici (composti alogenati), esplosivi e cancerogeni (epossidi);
- la sintesi del prodotto avviene in un solo passaggio, a differenza degli attuali processi che prevedono più passaggi (separazioni, lavaggi, filtrazioni, ecc...), con drastico calo nelle rese;
- il glicerol carbonato svolge un molteplici ruolo, poiché agisce sia da substrato di reazione per alchilazioni che da solvente altobollente. In questo modo viene scongiurato l'impiego dei più tradizionali solventi organici, spesso pericolosi in termini ambientali e di sicurezza.
- si è verificato come la produzione HMB funzioni efficacemente anche in presenza di un catalizzatore eterogeneo, permettendo così un'agevole separazione del solido al termine della sintesi.

Inoltre, poiché non è stato trovato alcun lavoro pregresso che accennasse alla sintesi di HMB tramite una ciclizzazione per condensazione partendo da substrati sicuri quali GlyC e catecolo, notevoli sforzi sono stati spesi per valutare il meccanismo più plausibile. L'indagine non è stata semplice, in quanto dai passaggi che portano ad HMB non si è potuto isolare alcun intermedio che potesse aiutare a comprendere la sequenza di reazione. Per questo motivo, è stata adottata la strategia della semplificazione dei gruppi funzionali, ossia si è cercato di riprodurre la sintesi principale con substrati simili agli originali. In questo modo:

4. CONCLUSIONI

- utilizzando propilene carbonato (PC) al posto del GlyC, è stato possibile valutare il contributo dell'unità -OH nel meccanismo di reazione. Infatti, la sostituzione del GlyC con PC ha permesso di escludere il meccanismo inizialmente proposto, secondo cui la ciclizzazione per formare HMB (o MBD se si usa PC come reagente) avviene tramite condensazione intramolecolare con rimozione di acqua. Per sintetizzare il prodotto, è quindi di fondamentale importanza la presenza del gruppo -OH sul GlyC, caratteristico per tale molecola;
- impiegando fenolo al posto del catecolo, si elimina l'unità ossidrilica aromatica responsabile della rapidissima reazione di ciclizzazione intramolecolare che porta alla formazione del prodotto. In questo modo, è stato possibile identificare il reale intermedio di reazione e formulare così le ipotesi meccanicistiche che hanno portato a delineare il percorso sintetico più verosimile (**Schema 29**).

Per concludere, osservando la molecola di HMB, si nota la presenza di un centro chirale (**Figura 11**), quantunque non sia mai stato specificato in nessuno schema di reazione precedente. Sebbene non sia stato possibile verificarlo tramite opportuni test (forma enantiomerica del substrato GlyC non accessibile a livello commerciale), immaginando di impiegare GlyC enantiomericamente puro, si dovrebbe ottenere un prodotto arricchito in una singola forma chirale, poiché non c'è motivo di credere che le reazioni proposte non procedano secondo una logica S_N2 , dove l'eccesso enantiomerico viene preservato. Infine, impiegando una colonna HPLC chirale, è stato possibile verificare che sia l'HMB ottenuto dalla reazione proposta che quello commerciale sono presenti in forma racemica. Con questa semplice prova si è voluto confermare che, non impiegando alcun catalizzatore o elemento otticamente attivo in fase di sintesi, la reazione porta alla prevista miscela racemica dell'HMB, senza favorire la formazione di una forma enantiomerica rispetto all'altra.

Maggiori dettagli sono riportati nella parte sperimentale (5.9).

5 PARTE SPERIMENTALE

5.1 Metodo di conduzione generale delle reazioni e reattoristica utilizzata

Le reazioni sono state effettuate in modalità *batch*, utilizzando un pallone a due colli cilindrici in vetro, dotato di fondo bombato per ospitare ancorette ovali. Sulle estremità sono montati due refrigeranti in cui, al loro interno, viene fatta scorrere acqua corrente fredda; in questo modo, in fase di reazione vengono condensati vapori dovuti al catecolo, che può allontanarsi dal pallone di reazione solo se la sintesi non parte e per lunghi tempi di reazione (**Figura 16**).

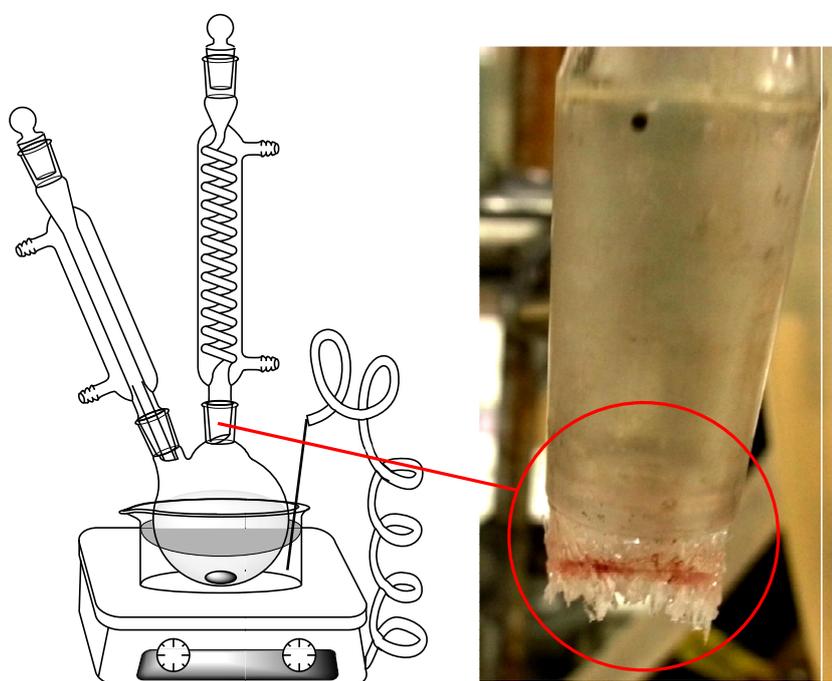


Figura 16 - a sinistra, rappresentazione schematica del sistema di reazione; l'ingrandimento sulla destra rappresenta cristalli di catecolo che si sono allontanati dal pallone e solidificati sul becco del refrigerante. Ciò avviene per casi "limite", in cui la conversione di catecolo è bassa.

La necessità di installare due refrigeranti è inoltre dovuta alla co-formazione di CO_2 dalla sintesi di HMB: volendo lavorare in ambiente inerte di azoto (N_2) e a pressione atmosferica, il gas che si origina dalla reazione deve essere espulso dal pallone. L'installazione di un tappo, solo appoggiato in cima ad ogni refrigerante, permette di sfogare la CO_2 che si forma, limitando l'ingresso dell'umidità atmosferica, che potrebbe favorire l'idrolisi del carbonato (**Schema 21**).

La procedura utilizzata per la messa a punto delle reazioni è stata sempre la medesima: si caricano i reagenti ed il catalizzatore nel pallone, immergendo il tutto in un bagno d'olio termostato. La temperatura desiderata è monitorata mediante una termocoppia immersa nel bagno, la quale è collegata alla piastra riscaldante, che provvede a mantenere il sistema ad una temperatura prefissata. La soluzione viene continuamente miscelata tramite agitazione magnetica con un'ancoretta (**Figura 16**).

Poiché il glicerol carbonato è impiegato anche in qualità di solvente, oltre che substrato, esso riesce a sciogliere il catecolo, ottenendo una miscela omogenea; in questo modo, come già ribadito, tutte le reazioni sono state effettuate in massa (*no-solvent reaction*).

Le quantità di catalizzatore omogeneo sono sempre espresse in rapporto molare 1/15 rispetto al catecolo, che nella maggior parte dei casi costituisce il reagente limitante. Nel caso di sistemi eterogenei (sodio-mordenite, Na_2SO_4 o MgO) il solido è invece aggiunto al 5% in massa, sempre rispetto al reagente limitante.

5.2 Analisi mediante gas cromatografia

Al termine di ogni reazione, la miscela finale viene raffreddata velocemente in un bagno di ghiaccio e recuperata in 10 mL di acetone HPLC. Successivamente, questa soluzione è ulteriormente diluita, prelevandone 200 μL e portandoli a volume con acetone in un matraccio da 10 mL, aggiungendovi 10 μL di ottano come standard per le analisi. In questo modo si preparano i campioni per effettuare le prove tramite gas-cromatografo (GC) fornito di rivelatore FID (*Flame Ionisation Detector*), di seguito descritto.

I composti di interesse sono stati analizzati e quantificati impiegando un gas-cromatografo Thermo Focus GC, equipaggiato con una colonna capillare non-polare Agilent HP-5 (5% composti fenilici – 95% metilsilossani), dalle seguenti dimensioni: 25m x 320 μm x 1.05 μm . L'iniettore è stato mantenuto alla temperatura di 280°C nella modalità *split* (30:1), mentre il gas *carrier* è azoto (1.2 mL di N_2 /min in colonna). Il volume della soluzione iniettata per ogni analisi è pari a 0.5 μL e la rampa di temperatura programmata per la colonna è la seguente:

- il forno rimane isoterma a 50 °C per due minuti;
- la colonna raggiunge i 280 °C, scaldando 20 °C/min;
- la temperatura rimane fissa a questo valore per cinque minuti.

Ogni composto è stato calibrato in un appropriato range di concentrazioni, in modo da ottenere un fattore di risposta (f), impiegando un appropriato standard interno (ottano), seguendo la presente formula:

$$\frac{A}{A_{std}} = f * \frac{mol}{mol_{std}}$$

5.3 Analisi risultati delle prove con GlyC:catecolo 2:1

Come già osservato, sia quando il rapporto di alimentazione GlyC:catecolo è 1:1 che 2:1, nelle migliori ipotesi di reattività la massima resa in HMB non potrà mai superare la soglia del 50%. Nel primo caso, il limite è imposto dalla reazione poiché, in assenza di elementi disidratanti, l'acqua idrolizza metà delle moli del carbonato, permettendo al catecolo di convertirsi fino ad un massimo del 50%. Alimentando invece un eccesso di GlyC, quasi tutte le moli del diolo aromatico riescono a consumarsi ma, al fine di confrontare graficamente le prestazioni ottenute con l'eventuale ammanco di GlyC, le rese in HMB sono calcolate in funzione delle moli caricate di carbonato, in quantità doppia rispetto a quelle di catecolo. Per questo motivo, tale parametro non potrà andare oltre il valore teorico del 50%, anche se la conversione dell'aromatico è quasi completa. Conseguentemente, calcolando le rese in HMB rispetto al catecolo per la stessa reazione, è atteso che questi parametri raddoppino, come evidenziato dal **Grafico 14** di confronto.

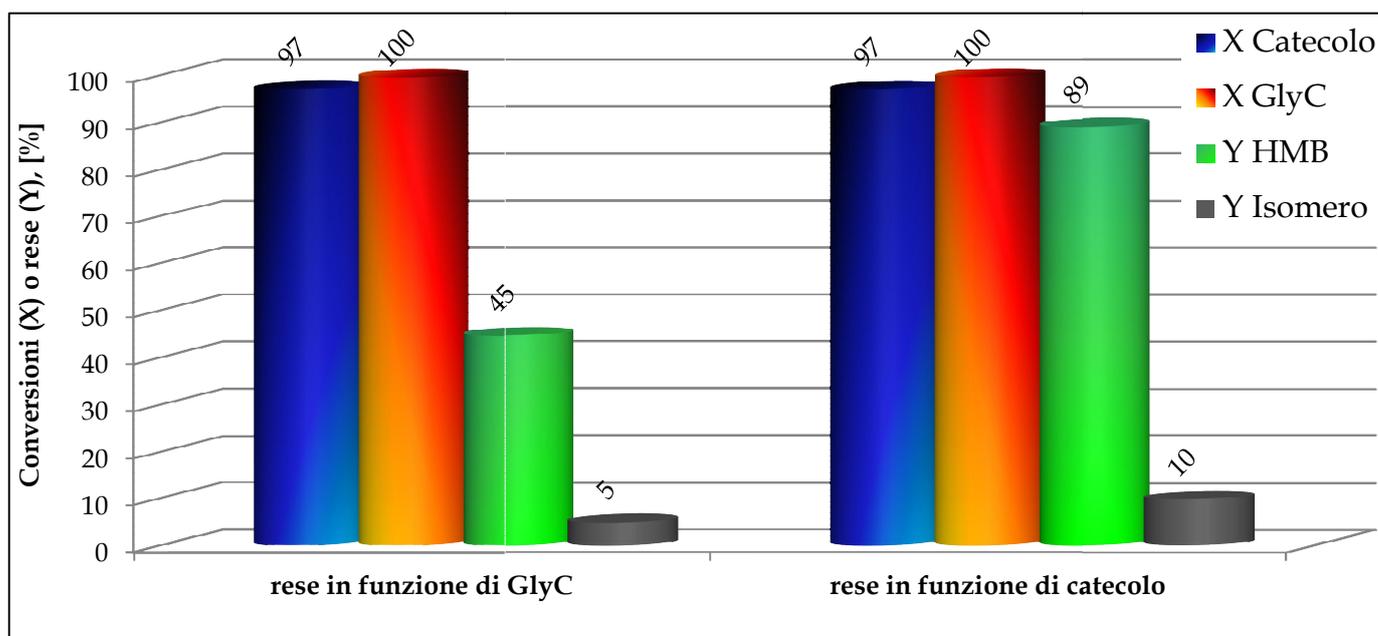


Grafico 14 - confronto per la stessa reazione di sintesi HMB (1h a 170 °C, GlyC:catecolo 2:1) ma le rese sono in funzione di GlyC e catecolo, da sinistra a destra.

5.4 Analisi mediante GC-MS

La gas massa (GC/MS) è l'unione di due tecniche analitiche complementari.

Da una parte la gas-cromatografica (GC) e dall'altra la spettrometria di massa (MS); in questo modo sono possibili determinazioni sia qualitative che quantitative di numerose sostanze, principalmente organiche, relativamente non troppo polari e caratterizzate da una temperatura di ebollizione al di sotto dei 300°C circa.

Il risultato dell'analisi è un cromatogramma, con indicazione della frammentazione della massa, punto per punto.

Il riconoscimento degli analiti (tutte le molecole analizzate in questo lavoro sono state confermate con questa tecnica) avviene essenzialmente per confronto degli spettri della frammentazione delle molecole con quelli già noti, presenti nei database (*library*), che sono stati pubblicati dal NIST (*National Institute of Standards and Technology*).

In particolare si è utilizzata la seguente strumentazione.

- GC: colonna apolare HP-5 (95% dimetilsilossano e 5% fenile, 30 m X 320 µm);
- MS: Agilent Technologies 5973 inert.

I valori dei parametri strumentali sono stati i seguenti.

- temperatura iniettore: 270°C;
- Gas carrier: He;
- Iniettore in modalità: split (50:1);
- Volume iniettato dalla siringa: 0.5 µL;
- Programmata di temperatura della colonna: 50°C (1 minuti), 50-260 °C (20°C/min, 20 minuti),

5.5 Analisi di desorbimento in programmata di temperatura (TPD)

L'analisi di desorbimento in programmata di temperatura (TPD) è una tecnica molto utile per valutare la reattività del sistema catalitico eterogeneo (solido), poiché permette di determinare tipo, numero e distribuzione dei siti attivi disponibili ad interagire con i reagenti. Un'analisi TPD prevede anzitutto di esporre una modesta quantità di

catalizzatore (circa 0.1 g) a una sostanza volatile, capace di interagire per adsorbimento con specifiche funzionalità nel solido. Dopodiché, il campione è sottoposto a un riscaldamento in programmata sotto flusso di un gas inerte, ottenendo così un profilo di desorbimento della specie precedentemente assorbita in funzione della temperatura. Questo andamento è stato acquisito analizzando i gas liberati in fase di trattamento con un rilevatore TCD (*Thermal Conductivity Detector*). In questo modo è possibile studiare diversi fenomeni della catalisi, fra cui il processo di *leaching* in questione.

Le analisi sono state effettuate tramite lo strumento Micromeritics Autochem II 2920 V 4.05 Chemisorption Analyzer (**Figura 17**), fornito di un rilevatore FID.



Figura 17 - Fotografia dello strumento per l'analisi in TPD
per determinare acidità e basicità dei catalizzatori.

Per poter disporre di una sufficiente quantità di catalizzatore post-reazione da confrontare con campione “fresco”, è stata condotta una prova in cui solo del catecolo (14 g) è stato fatto interagire con 0.7 grammi di Zeocat FM-8 (5% w/w rispetto all'aromatico) a 200 °C per 5 ore. Il solido è stato recuperato, lavato con acetone e, assieme ad un'equivalente quantità di zeolite non trattata, calcinato a 500 °C per 6 ore per eliminare i residui aromatici ancora adsorbiti.

A questo punto, il campione di sodio-mordenite (pre e post-reazione) viene caricato all'interno del reattore in una quantità pari a circa 0.1 g; nelle analisi effettuate si è condotto il pretrattamento del campione in flusso di O₂ (5% in Ar) a 20 mL/min, scaldando da temperatura ambiente a 150 °C con una rampa da 10 °C/min e mantenendo il plateau per 5 minuti. Decorso questo intervallo di tempo, si lascia raffreddare fino a 100 °C in atmosfera inerte di elio. A questo punto, sempre a questa temperatura, la sodio-mordenite viene saturata di ammoniaca (NH₃), per passaggio sul solido di una corrente gassosa diluita al 10% in elio a 20 mL/min per 20 minuti.

5. PARTE SPERIMENTALE

Il campione è così pronto per effettuare il test TPD: scaldando in flusso d'elio (20 mL/min) con una rampa di 5 °C/min, viene rilevato il profilo di desorbimento in funzione della temperatura partendo da 100 °C fino a 800 °C e mantenendosi a quest'ultimo valore per 10 minuti. Tramite TCD è possibile confrontare il catalizzatore fresco con il post-reazione, al fine di valutare la formazione di nuovi siti acidi per desorbimento di ammoniaca dagli stessi. Osservando il **Grafico 12** si osserva infatti un segnale di desorbimento completamente nuovo per quanto riguarda il campione di zeolite trattata con catecolo. Utilizzando un calcolatore nel programma che gestisce i dati in arrivo dal TCD, è possibile ottenere l'area sottesa dalla curva del suddetto segnale e calcolare così la percentuale di sodio scambiata dal catecolo.

Il risultato dell'integrazione della sezione di grafico in questione riporta un valore in volume NH₃ desorbita dai grammi di catalizzatore impiegato per l'analisi. Precedenti tarature (effettuate a 100 °C) fatte con questo gas permettono infatti di convertire il segnale TCD in un valore dimensionale vero e proprio.

Dalla legge dei gas perfetti si possono quindi calcolare le moli di ammoniaca desorbite. La temperatura impiegata sarà riferita alla stessa impiegata per le tarature dell'ammoniaca, mentre la pressione si considera pari a quella atmosferica.

$$T = 373 \text{ °K} \mid R = 0.08206 \text{ cm}^3 \text{ atm K}^{-1} \text{ mmol}^{-1} \mid A_{TPD} = 2.9 \text{ cm}^3 \text{ di NH}_3 \mid p = 1 \text{ atm}$$

$$\text{Legge dei gas: } pV = nRT \rightarrow n = \frac{pV}{RT} = \frac{1[\text{atm}] \times 2.9[\text{cm}^3]}{0.08206[\text{cm}^3 \text{ atm K}^{-1} \text{ mmol}^{-1}] \times 373[\text{°K}]} \\ = 0.096 \text{ mmol di NH}_3$$

Conoscendo la percentuale di sodio (in peso, w/w) presente nella zeolite fornita dal produttore sotto forma di Na₂O, si possono ricavare le moli di sodio contenute (inizialmente) nella zeolite:

$$g_{\text{cataliz.}} = 0.1 \text{ g} \mid \% \text{ Na}_2\text{O} = 6.8 \text{ } w_{\text{Na}_2\text{O}}/w_{\text{cataliz.}} \% \mid M.W. \text{ Na}_2\text{O} = 62 \text{ g/mol} \\ \text{mmol Na} = \frac{\% \text{ Na}_2\text{O}}{M.W. \text{ Na}_2\text{O} \times 100} \times g_{\text{cat.}} = \frac{6.8 \text{ g}_{\text{Na}_2\text{O}}/\text{g}_{\text{cataliz.}} \%}{62 \text{ [g/mol]} \times 100} \times 0.1 \text{ g} = 0.22$$

Da qui, il conto di percentuale molare di sodio persa si trova facilmente, dividendo le moli di ammoniaca liberate (equivalenti alle moli di protoni con cui hai interagito) per le moli di sodio inizialmente disponibili, trovando un valore pari a circa 0.4%.

In realtà, questo dato è affetto da diversi errori sperimentali, soprattutto dal conto delle moli di sodio presenti inizialmente nella zeolite. Non è infatti detto che, di tutto il metallo alcalino presente, quello sopra calcolato corrisponda a quello realmente disponibile superficialmente per lo scambio con i protoni del catecolo. Dunque, il valore ottenuto è solo una stima di ciò che *leaching* causa, notando che bastano veramente pochi quantitativi di sali sodici di catecolo desorbiti dalla superficie per far continuare la reazione, anche rimuovendo il catalizzatore (paragrafo 3.7.2.1).

Una limitazione della tecnica TPD consiste nel non riuscire a discriminare la tipologia di sito attivo acido/basico secondo la teoria Brønsted-Lowry o la teoria di Lewis; pertanto per ottenere questo tipo d'informazione, si deve ricorrere ad altre tecniche di caratterizzazione.

5.6 Colonna cromatografica

La purificazione del glicerol carbonato è stata eseguita tramite cromatografia su colonna. La fase stazionaria in questo dispositivo è composta da silice, situata sopra un fondo di sabbia e cotone, per evitare che quest'ultima venga trascinata fuori con il passaggio dell'eluente.

In prima istanza, per determinare la miscela eluente più opportuna da utilizzare e al fine di monitorare l'uscita delle specie presenti nel sistema, si è adoperata la cromatografia su strato sottile (TLC). Tramite un sottile capillare, ogni reagente e prodotto di interesse viene depositato formando piccole macchie (depositate su punti diversi) in una lastrina, supportata con la stessa fase stazionaria che viene adoperata nella colonna cromatografica. Una volta preparata, la suddetta lamina viene inserita in una camera di sviluppo con l'opportuna fase mobile: il solvente risale la lastrina per capillarità, trascinandosi i composti seminati per un'altezza proporzionale alla loro capacità di interazione con fase mobile. Una volta che la fase mobile ha raggiunto l'altezza desiderata, si estrae la lamina e, una volta libera dal solvente, si osserva il risultato esponendo dapprima la lastrina ad una lampada UV, per evidenziare le molecole aromatiche, poi immergendola in una soluzione di permanganato di potassio, in modo da ossidare anche le altre specie non visibili, potendole così apprezzare ad occhio nudo.

Seminando su una TLC i prodotti in questione (GlyC e catecolo) assieme ai reagenti (PCC e glicerolo), le specie presenti possono essere ben separate impiegando una fase mobile ottenuta miscelando etilacetato/n-esano inizialmente 50:50 in volume, che verrà adottata per la separazione in colonna. Infine, valutando che una miscela più polare, arricchita in etilacetato (70:30 vol.) velocizza l'uscita del GlyC, a un certo punto del processo sostituisce l'eluente iniziale per accorciare i tempi di processo.

Le varie frazioni in uscita dalla colonna vengono raccolte in provette e, dopo aver individuato le aliquote contenenti la specie in questione, vengono unite e portate a secco tramite evaporatore rotante. Con il sistema descritto, si è ottenuta una resa effettiva post colonna cromatografica del 77% circa e una purezza del 99%, dato promettente per una sintesi da laboratorio ma difficilmente scalabile a livello industriale, essendo noto l'elevato costo delle apparecchiature in fase di *scale-up*.

5.7 Sintesi dell'ossido di magnesio

La preparazione di MgO ad alta area superficiale viene eseguita tramite precipitazione dell'idrossido di magnesio, basificando una soluzione contenente nitrato di magnesio e carbonato di sodio. Il precipitato ottenuto viene prima filtrato e lavato con acqua al fine di eliminare nitrati ed altri componenti solubili, poi essiccato in stufa per una notte a 110°C. Infine, questo solido viene macinato finemente e calcinato a 450°C; questo processo trasforma l'idrossido nel desiderato ossido di magnesio.

5.7.1 *Reagenti:*

- 190g di $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (precursore Mg), disciolto in 745g di H_2O distillata;
- 213g di $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, disciolto in 745g di H_2O distillata;
- H_2O distillata;
- NaOH 3M (soluzione tamponante).

5.7.2 *Procedura*

Sciogliere in acqua distillata il nitrato di magnesio e trasferire la soluzione all'interno di un imbuto separatore di opportune dimensioni. Sciogliere in acqua distillata il carbonato di sodio all'interno di un becker e posizionarlo sopra una piastra riscaldante

provvista di sistema di mescolamento. Avviare l'agitazione, creando un vortice al centro del becker. Impostare la temperatura a 55 °C e portare il pH della soluzione a circa 10.5 aggiungendo, tramite pipetta Pasteur, NaOH 3M. E' necessario mantenere controllati pH (tra 10.6 e 10.4) e temperatura per tutta la durata della reazione; allo scopo si utilizza un termometro e un pH-metro dotato di elettrodo a vetro.

Sgocciolare lentamente la soluzione contenuta nell'imbuto separatore all'interno del becker contenente il carbonato di sodio, in modo tale che la goccia cada al centro del vortice, ed aggiustare il pH tramite piccole aggiunte progressive di NaOH 3M. Sgocciolata tutta la soluzione, lasciare digerire per circa 50 minuti alle medesime condizioni di temperatura e pH. Separare il precipitato su filtro Büchner e lavare con acqua distillata tiepida (circa 6L) l'idrossicarbonato di magnesio solido ottenuto. Essiccare quest'ultimo in stufa a 110 °C per una notte. Dopodiché, il suddetto composto deve essere macinato tramite mortaio e pestello, calcinando ciò che si ottiene a 450°C in muffola per ulteriori 8 ore, in modo da favorire la decomposizione dei carbonati.

A distanza di lungo tempo dalla sintesi di MgO, a causa dell'elevata basicità superficiale di questi composti, prima di essere utilizzati in una reazione, è bene eliminare la CO₂ potenzialmente adsorbita dall'atmosfera. Difatti, poiché questa molecola gassosa risulta essere acida, essa può interagire con la superficie del catalizzatore, formando dei carbonati inorganici che ne inibiscono l'attività.

Per porre rimedio a questo problema, prima di condurre ogni prova di reazione si procede ad una calcinazione dei catalizzatori a 450 °C per 5 ore, di modo che i suddetti ossidi possano esprimere la propria capacità catalitica una volta rimossa l'anidride carbonica.

Al termine della sintesi, è stata determinata anche l'area superficiale del catalizzatore MgO, pari a circa 170 m²/g tramite analisi con strumento che lavora sulla base della teoria Brunauer–Emmett–Teller, meglio noto come BET.

5.8 Spettroscopia IR

Per l'analisi qualitativa del catalizzatore MgO in seguito alla reazione di sintesi di PCC da catecolo e DMC, si sono svolti studi mediante spettroscopia IR, utilizzando lo strumento Perkin-Elmer Spectrum-One e lavorando in trasmittanza.

Per l'acquisizione degli spettri, il numero di scansioni fatte sono 16, con una risoluzione di 4cm⁻¹ e lavorando da 4000cm⁻¹ a 450cm⁻¹.

5. PARTE SPERIMENTALE

5.8.1 Preparazione dei campioni:

I campioni analizzati vengono ridotti in polvere tramite macinazione con mortaio, poi diluiti con KBr (solido trasparente nel campo dell' infrarosso). Ottenuta così la miscela, si procede preparando la pasticca con l'utilizzo di una pressa e analizzandola.

5.8.2 Preparazione del sale:

Per la preparazione del catecolato di magnesio, è stato fatto reagire catecolo e $Mg(OH)_2$ in rapporto 1:0.5 in moli, a causa della scarsa solubilità dell'idrossido in H_2O (0,0064g/L). Agitando la miscela ottenuta si è osservato un interessante cambiamento di colore; da un bianco lattiginoso iniziale (dovuto ai solidi insolubili), a un successivo verde/grigio e un finale nero scuro. Si è poi proseguito nell'allontanamento dell'acqua tramite evaporatore rotante e al lavaggio del solido ottenuto con diclorometano.

5.9 Cromatografia HPLC chirale

Come già anticipato, si sono analizzati due campioni di HMB, uno commerciale (Sigma-Aldrich) e uno creato dalla reazione sviluppata in questo elaborato di tesi nelle migliori condizioni (GlyC:catecolo 2:1, un'ora di reazione a 170 °C), al fine di separare le due forme enantiomeriche del prodotto. Per ottenere questo risultato si è dovuto:

- disciogliere i campioni in isopropanolo;
- iniettare 10 μ L in uno strumento HPLC munito di una colonna chirale "Chiralpack AS-H" della Chiral Technologies Europe, il cui impaccamento è costituito da Amylose-tris-[(S)- α -methylbenzylcarbamate] (**Figura 18**) rivestito su uno strato di 5 μ m di gel di silice e utilizzare un flusso in colonna da 0.8 mL/min costituito da una soluzione n-esano/isopropanolo 95:5 v/v ad una temperatura non superiore ai 40 °C;³²
- utilizzare due rilevatori DAD al termine della colonna da 214 e 254 nm.

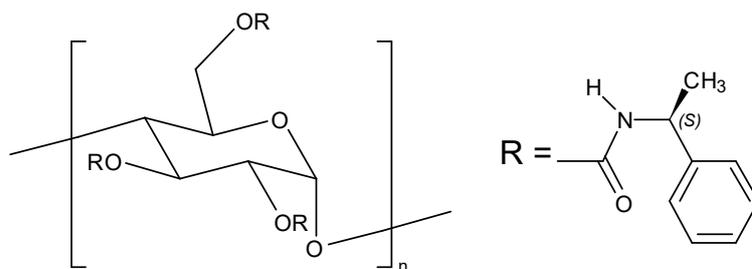


Figura 18 - fase chirale attiva impaccata sulla colonna chirale.³²

6 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 1 P. T. Anastas and M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 686–694.
- 2 <https://it.wikipedia.org/wiki/Lignina>, 03/2013.
- 3 W.-J. Liu, H. Jiang and H.-Q. Yu, *Green Chem.*, 2015, 4888–4907.
- 4 P. Dunkel, J. Ila and D. Kikelj, 2013, **62**, 329–340.
- 5 A. Rouf, M. A. Aga, B. Kumar and S. C. Taneja, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 6420–6422.
- 6 J. Weitkamp, *Solid State Ionics*, 2000, **131**, 175–188.
- 7 D. Barthomeuf, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 42–45.
- 8 http://dcssi.istm.cnr.it/corsoipertestuale/StatoSolido/Zeoliti_11/applicazioni.htm, .
- 9 B. O. Hincapie, L. J. Garces, Q. Zhang, A. Sacco and S. L. Suib, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2004, **67**, 19–26.
- 10 B. Schaffner, F. Schaffner, S. P. Verevkin and A. Borner, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 4554–4581.
- 11 A.-A. G. Shaikh and S. Sivaram, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 951–976.
- 12 J. P. Parrish, R. N. Salvatore and K. W. Jung, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 8207–8237.
- 13 Horsley, *Azeotropic Data—III Adv. Chem. Am. Chem. Soc.*, 1973.
- 14 M. Selva, *Pure Appl. Chem.*, 2007, **79**, 1855–1867.
- 15 Q. Li, W. Zhang, N. Zhao, W. Wei and Y. Sun, *Catal. Today*, 2006, **115**, 111–116.
- 16 T. Sakakura, J. C. Choi and H. Yasuda, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2365–2387.
- 17 P. Tundo, L. Rossi and A. Loris, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2219–2224.
- 18 P. Ziosi, F. Cavani, S. Cocchi, P. Righi and T. Tabanelli, *Catal. Sci. Technol.*, 2014, **4**, 4–5.
- 19 J. H. Clements, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2003, **42**, 663–674.
- 20 H. Krässig, J. Schurz, R. G. Steadman, K. Schliefer, W. Albrecht, M. Mohring and H. Schlosser, *Ullmann's Encycl. Ind. Chem. Vol.6*, 2012, 565–582.
- 21 S. Fukuoka, M. Kawamura, K. Komiyama, M. Tojo, H. Hachiya, K. Hasegawa, M. Aminaka, H. Okamoto, I. Fukawa and S. Konno, *Green Chem.*, 2003, **5**, 497–507.
- 22 M. O. Sonnatì, S. Amigoni, E. P. Taffin de Givenchy, T. Darmanin, O. Choulet and F. Guittard, *Green Chem.*, 2013, **15**, 283–306.
- 23 J. R. Ochoa-Gómez, O. Gómez-Jiménez-Aberasturi, B. Maestro-Madurga, A. Pesquera-Rodríguez, C. Ramírez-López, L. Lorenzo-Ibarreta, J. Torrecilla-Soria

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- and M. C. Villarán-Velasco, *Appl. Catal. A Gen.*, 2009, **366**, 315–324.
- 24 R. S. Hanslick, W. F. Bruce and A. Mascitti, *Org. Synth.*, 1953, **33**, 74.
- 25 Y. Dai, Y. Wang, J. Yao, Q. Wang, L. Liu, W. Chu and G. Wang, *Catal. Letters*, 2008, **123**, 307–316.
- 26 L. Troisi, C. Granito, S. Perrone and F. Rosato, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4330–4332.
- 27 https://it.wikipedia.org/wiki/Sintesi_one-pot, 03/2013.
- 28 C. Magniont, G. Escadeillas, C. Oms-Multon and P. De Caro, *Cem. Concr. Res.*, 2010, **40**, 1072–1080.
- 29 J. S. Choi, F. S. H. Simanjuntaka, J. Y. Oh, K. I. Lee, S. D. Lee, M. Cheong, H. S. Kim and H. Lee, *J. Catal.*, 2013, **297**, 248–255.
- 30 M. Selva and M. Fabris, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1161.
- 31 [https://en.wikipedia.org/wiki/Leaching_\(chemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Leaching_(chemistry)), 06/2016.
- 32 C. Columns, *Europe*, 2003, **33**, 1–4.
- 33 H. V. Lee, S. B. A. Hamid and S. K. Zain, *Sci. World J.*, 2014, **2014**.
- 34 C. Baerlocher and L. B. McClusker, *Database Zeolite Struct.*, <http://www.iza-structure.org/databases>.