

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Il glicerol carbonato come reagente
innovativo per la derivatizzazione di
composti fenolici**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Simone Vanzini

RELATORE

Dr. Tommaso Tabanelli

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Fabrizio Cavani

Abstract

Supported by the increasing sustainable awareness, glycerol carbonate has gained much interest over the last 20 years because of its versatile reactivity and 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 particular as innovative alkylating agent for phenol in order to synthesize aryl glyceryl ethers. These molecules find important applications as key intermediates for the synthesis of a broad class of pharmaceuticals and therapeutic agents. We carried out the reaction in solvent less conditions, with a mixture of glycerol carbonate and phenol, in the presence of a basic catalyst (either homogeneous or heterogeneous). Interestingly, at the optimized conditions, it was possible to obtain high reactants conversion and high yield and selectivity in aryl glycerol ethers in few hours reaction time.

Moreover, a multi-step approach for the selective synthesis of diphenyl glyceryl ethers has been proposed.

Sommario

1. Introduzione	1
1.1. I principi della Green Chemistry	1
1.2. Bulk chemical	2
1.2.1. Il fenolo.....	2
1.2.2. Il glicerolo e i suoi derivati	2
1.3. Carbonati organici	4
1.3.1. Introduzione	4
1.3.2. Preparazione	6
1.3.3. Carbonate Interchange Reaction (CIR).....	9
1.3.4. Il glicerol carbonato: sintesi ed utilizzi	10
1.3.5. Il glicerol carbonato: reattività.....	13
1.4. Derivati del fenolo-glicerolo	14
1.5. Catalisi eterogenea	15
1.5.1. Zeoliti.....	15
1.5.2. Magnesia.....	18
1.6. Lavori progressi	19
2. Obiettivo del progetto	21
3. Risultati e discussioni	22
3.1. Composti utilizzati e prodotti ottenuti: nomenclatura	22
3.2. Prove in catalisi omogenea	24
3.2.1. Effetto della temperatura.....	24
3.2.2. Schema di reazione proposto	29
3.2.3. Effetto del rapporto stechiometrico dei reagenti e del solvente	30
3.2.4. Test di decomposizione e reazioni parassite	34
3.2.5. Effetto quantità e tipologia di catalizzatore	37
3.3. Prove in catalisi eterogenea	42
3.3.1. Test preliminari.....	43
3.3.2. Prove catalitiche su ossido di magnesio (MgO).....	44
3.3.3. Test di leaching sul catalizzatore	47
3.3.4. Prove catalitiche con l'impiego di zeoliti.....	48
3.4. Strategia multi-step per la sintesi del difenossiglicerolo	53
4. Parte sperimentale	57
4.1. Sistema di reazione e di recupero e analisi dei prodotti	57
4.1.1. Sistema di reazione per le trascarbonatazione con dimetil carbonato (DMC)	58
4.2. Preparazione dell'ossido di magnesio come catalizzatore eterogeneo	59

4.3.	Errore sperimentale	60
4.4.	Sistema di analisi delle miscele di prodotti	61
4.5.	Caratterizzazione dei catalizzatori eterogenei impiegati	61
5.	Conclusioni.....	67
6.	Bibliografia	69

1. Introduzione

1.1. I principi della Green Chemistry

Verso il finire del XX secolo, con il costante incremento della popolazione globale che, unitamente allo sviluppo economico, ha comportato un inevitabile aumento delle richieste di energia e beni di consumo; ed alla crescente pressione da parte dell'opinione pubblica per una riduzione dell'impatto ambientale causato dalle attività umane è nata l'esigenza di riadattare gli attuali processi produttivi.

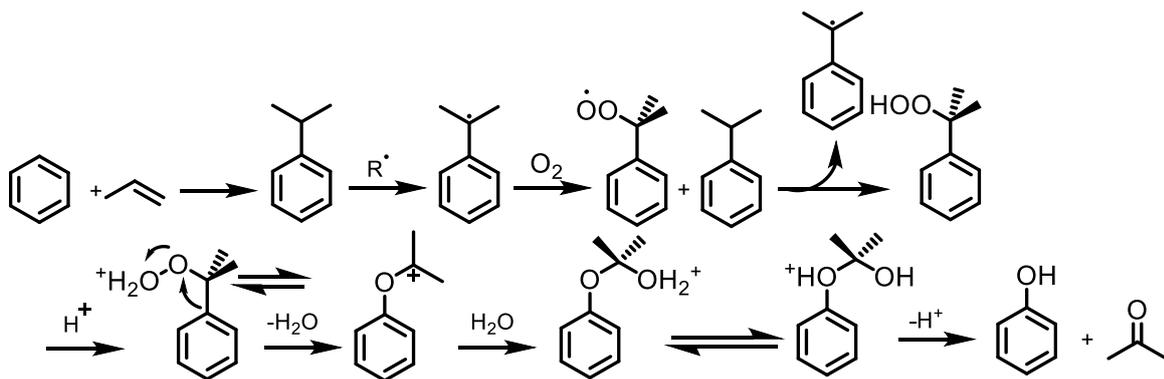
Per il mondo chimico, questo si è tradotto nel concetto della *Green Chemistry*, le cui linee guida sono state redatte per la prima volta nel 1998 da Paul Anastas e John Warner sotto forma di Dodici Principi, applicabili ad ogni aspetto di un processo chimico. Essi vengono di seguito presentati, riproposti dal sito della *American Chemical Society* (ACS)¹:

- 1) sviluppare processi in grado di minimizzare la formazione di 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.

1.2. Bulk chemical

1.2.1. Il fenolo

Il fenolo è un composto aromatico facente parte della famiglia dei *fenoli*, scoperto nel 1834 da Friedlieb Ferdinand Runge che per primo lo estrasse in forma impura dal catrame di carbone e lo chiamò “Karbolsäure” (acido carbonico). Il catrame rimase la principale fonte di fenolo fino all’avvento e allo sviluppo della petrolchimica. Data l’importanza del fenolo molti metodi per la sua produzione sono stati sviluppati; quello dominante al giorno d’oggi e responsabile di circa il 95% della produzione totale (dato riferito al 2003) è il processo al cumene (o processo Hock). Questo prevede la sintesi di cumene a partire da benzene e propilene ed una successiva ossidazione selettiva al fine di formare il cumene idroperossido che poi decompone portando alla formazione di fenolo ed acetone (Schema 1).²



Schema 1. Schema semplificato del processo al cumene

Con questo processo 7 milioni di tonnellate di fenolo sono state prodotte nel 2003, inoltre per garantire l’economicità del processo vi deve essere una elevata domanda di acetone, coprodotto del processo.³

1.2.2. Il glicerolo e i suoi derivati

Un ulteriore composto di interesse nel lavoro qui presentato è il glicerolo, ottenuto come coprodotto nella sintesi dei combustibili alternativi (biodiesel).

Già nel 1853, anni prima che il primo motore Diesel divenisse funzionante, E. Duffy e J. Patrick realizzarono la transesterificazione dell’olio vegetale.^{4, 5}

L'utilizzo del biodiesel però divenne noto in occasione dell'Esposizione Mondiale di Parigi del 1898, quando Rudolf Diesel lo utilizzò per alimentare il propulsore omonimo di sua invenzione. Caduto in declino nei decenni successivi a causa della concorrenza dei combustibili fossili, ritornò in auge con le crisi petrolifere degli anni '70 e soprattutto nei primi anni 2000 con il piano dell'Unione Europea per il rilancio del biodiesel al fine di coprire il 20% della domanda interna di carburanti.

Attualmente nella sola Unione Europea la produzione di biodiesel è nell'ordine delle 9 milioni di tonnellate annue (dato del 2012) in continuo aumento, questo implica che sul mercato è presente una sempre maggiore disponibilità di glicerolo, coprodotto della reazione di transesterificazione con una resa in massa del 10%, che si ha la necessità di valorizzare.⁶

Valorizzazione che può essere eseguita trasformando il glicerolo, molecola di scarso valore e con scarsa reattività, in un suo derivato ad elevato valore aggiunto o che possa essere facilmente convertito. Un esempio è il glicidolo, l'eossido corrispondente del glicerolo, sostanza caratterizzata da una accentuata tossicità e cancerogenicità che come tutti gli epossidi è caratterizzato da una accentuata reattività, inoltre nelle pagine seguenti sarà evidenziata la sua utilità in alcuni processi industriali.

Bisogna poi citare gli alchilgliceril eteri, derivati anch'essi del glicerolo presenti naturalmente in piante ed animali, hanno trovato uso in radioterapia come agenti in grado di ridurre i danni collaterali del trattamento.⁷ Trovano impiego anche come additivi per carburanti aumentando il numero di ottano e favorendo lo scorrimento a freddo dei combustibili, in particolare i derivati di propilene e butene ottenuti per catalisi acida.^{8,9} Vengono inoltre impiegati come deodoranti, stabilizzanti di emulsione e surfattanti nella industria cosmetica.

Infine, il glicerol carbonato (GlyC) molecola chiave di questo elaborato, rappresenta a tutt'oggi una delle vie più promettenti nella valorizzazione del glicerolo conferendogli una variegata reattività sfruttabile per differenti scopi, il discorso verrà però successivamente ampliato in un capitolo dedicato.

1.3. Carbonati organici

1.3.1. Introduzione

I carbonati organici rappresentano una classe di molecole contraddistinte dalla presenza del gruppo funzionale $\mathbf{R_1-O-C(O)O-R_2}$.

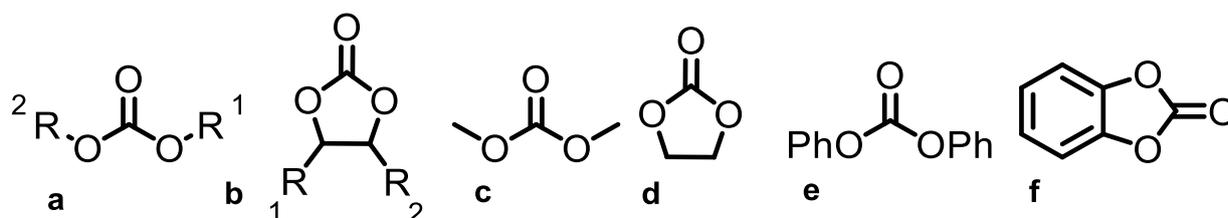


Fig. 1. **a-b** formule generiche di carbonati lineari e ciclici; **c** dimetil carbonato (DMC); **d** etilen carbonato (EC); **e** difenil carbonato (DPC); **f** catecol carbonato (CC)

Possono essere classificati in diversi gruppi, a seconda della loro struttura chimica: saturi o insaturi, alifatici o aromatici, simmetrici o asimmetrici, lineari o ciclici.

I carbonati organici sono generalmente caratterizzati da una buona biodegradabilità e una bassa tossicità, inoltre, grazie alle elevate temperature di ebollizione e alla altresì elevata polarità, sono indicati come solventi alternativi ai classici chetoni, DMSO e DMF.¹⁰ Sebbene siano generalmente solubili in solventi 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 per elettroliti nelle batterie al litio o per composti cellulosici; vengono inoltre impiegati in altri settori come ad esempio additivi ossigenati nella formulazione di combustibili, in cosmesi come agenti idratanti ed emollienti e nella l'industria tessile. 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 interessanti 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.¹² Data la moltitudine di applicazioni, negli ultimi anni l'interesse verso questa classe composti è cresciuto considerevolmente.

Quello che però rende i carbonati interessanti dal punto di vista chimico è la loro versatilità come reagenti di sintesi; difatti grazie al loro gruppo funzionale dispongono di un carbonile che funge da sito elettrofilo hard data la forte carica positiva polarizzata sull'atomo di

carbonio, e di due gruppi R legati all'ossigeno, che dà luogo a una debole carica positiva, rendendoli elettrofili soft.

Per meglio comprendere quanto verrà descritto nelle prossime righe è meglio fare un breve richiamo alla teoria HSAB (Hard Soft Acid Base theory), o concetto di acido e base di Pearson. Secondo questa teoria gli acidi e le basi vengono classificati hard e soft a seconda della combinazione di raggio atomico ed elettronegatività. Una combinazione di raggio atomico di dimensioni ridotte e bassa elettronegatività, ed una altresì combinazione di piccolo raggio ma elevata elettronegatività; danno come risultato rispettivamente un acido ed una base hard. Ovviamente nel caso opposto si ottengono acidi e basi soft. Il fulcro di questa teoria è che gli acidi soft tendono a reagire selettivamente con basi soft, mentre gli acidi hard reagiscono più rapidamente ed efficacemente con basi hard.¹³

Questo permette, a seconda delle condizioni di reazione e dei nucleofili utilizzati, di ottenere reazioni di alcossicarbonilazione nel caso si adoperino nucleofili hard, viceversa reazioni di alchilazioni nel caso dei nucleofili soft.

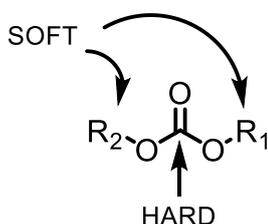
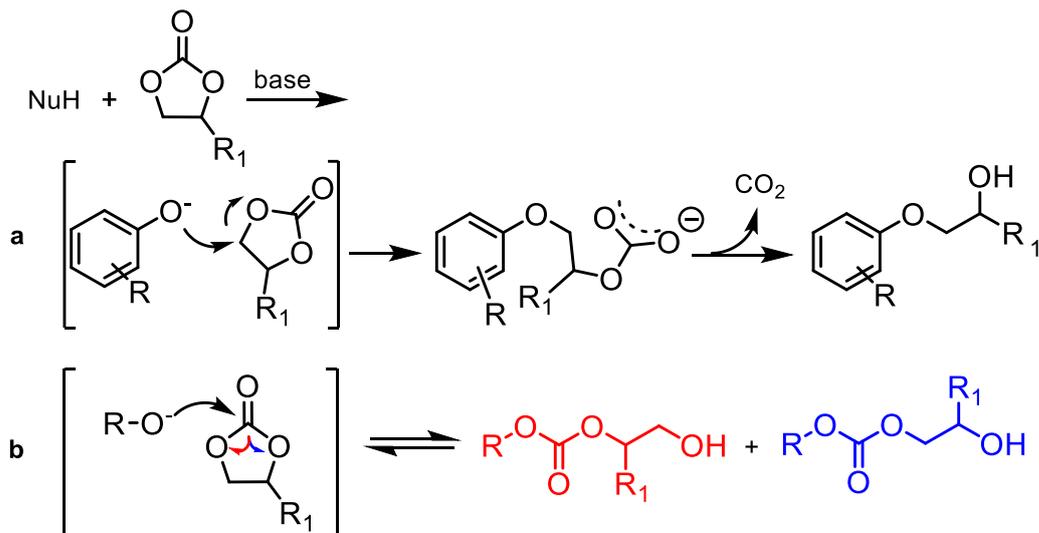


Fig. 2. Differenti siti elettrofili in un generico carbonato lineare

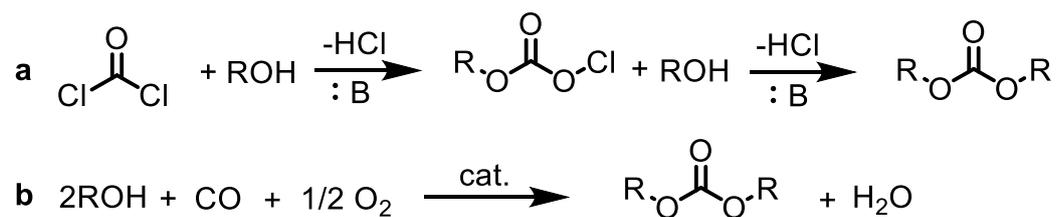
Utilizzando alcoli come nucleofili nelle reazioni con carbonati organici ne consegue che alcossidi alchilici che non hanno la possibilità di stabilizzare la carica negativa formatasi si comporteranno da nucleofili hard e reagiranno quindi, preferenzialmente, sul carbonile. Questa reazione, generalmente indicata come trans-carbonatazione (o carbonate interchange reaction) porterà quindi alla formazione di un carbonato diverso rispetto al reagente iniziale. Viceversa, nel caso di ioni alcolati arilici la delocalizzazione del doppietto elettronico localizzato sull'atomo di ossigeno sull'anello aromatico, li rende nucleofili a maggiore carattere soft. Per questo motivo, in opportune condizioni, questi composti possono reagire sui siti soft del carbonato subendo reazioni di alchilazione all'ossigeno (Schema 2).



Schema 2. Raffigurazione delle due possibili reazioni impiegando, **a** un alcolato aromatico, nucleofilo a maggiore carattere soft e **b** un alcolato alifatico, nucleofilo hard

1.3.2. Preparazione

Tradizionalmente, le vie sintetiche per la produzione industriale di carbonati organici erano principalmente due. La prima prevede la reazione di alcool, alifatici o aromatici, con fosgene; mentre la seconda la reazione tra alcool, monossido di carbonio ed un ossidante. Le due reazioni prendono rispettivamente il nome di fosgenazione e carbonilazione ossidativa (Schema 3).



Schema 3. Schematizzazione dei processi di fosgenazione (**a**) e carbonilazione ossidativa (**b**).

a la reazione passa attraverso il cloroformiato, che funge da intermedio, in questo stadio sono possibili due reazioni parallele: l'aggiunta di alcol a dare il carbonato desiderato, oppure la disproporzione dell'intermedio per formare carbonato e fosgene. Viene, inoltre, impiegata una quantità stechiometrica di base (spesso piridina) per neutralizzare HCl che si sviluppa.

b la reazione avviene tramite l'impiego di catalizzatore a base di metallo ad esempio: Cu per la produzione di DMC, o Pd per la preparazione del difenil carbonato. Nel caso si adoperi un catalizzatore a base di palladio è necessario l'impiego di un co-catalizzatore per convertire il Pd(0) a Pd(II)

Purtroppo, entrambi i processi prevedono l'impiego di sostanze tossiche (fosgene e CO), formazione di quantità stechiometriche di rifiuti inorganici o formazioni di pericolose

miscele infiammabili, con conseguente incremento dei costi dovuti all'impiego di misure di sicurezza più stringenti al fine di evitare danni a cose, persone o all'ambiente.¹⁴

Per tutti questi motivi nuove strategie sintetiche sono state investigate e, in alcuni casi, portate efficacemente su scala commerciale. In questo contesto, l'anidride carbonica ha ricevuto sempre maggiore attenzioni nel corso degli ultimi anni come fonte alternativa di carbonio, evitando di fatto i problemi di tossicità prima citati.

La sintesi di carbonati, infatti, può rappresentare una valida opzione per la valorizzazione di questa molecola, essendo questa classe di composti caratterizzata da un elevato grado di ossidazione, costituiscono prodotti termodinamicamente accessibili partendo da CO₂.¹⁵ Tuttavia, per controbilanciare l'elevata stabilità della CO₂ è necessario impiegare molecole altamente reattive come gli epossidi, per poter effettuare la reazione di cicloaddizione al fine di ottenere carbonati ciclici.

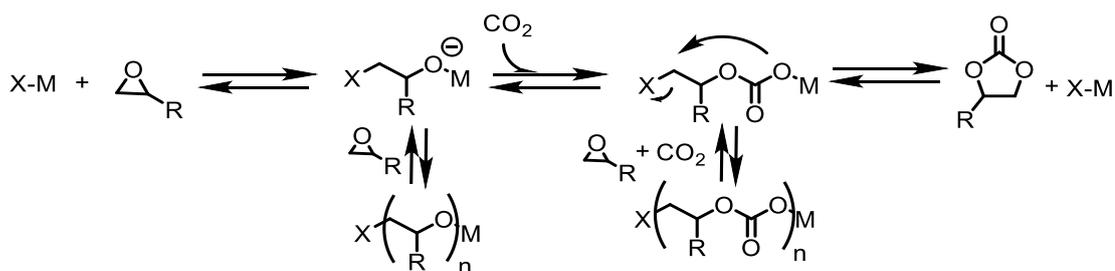
D'altra parte, la reazione di condensazione diretta tra l'anidride carbonica e gli alcoli, preferibile dal punto di vista della *green chemistry* e della sicurezza, richiede condizioni di reazione maggiormente spinte al fine di attivare il substrato della reazione.

Entrambe queste strategie sintetiche fanno parte di quella che è stata rinominata "*carbonyl green route*".

Di seguito i due processi verranno brevemente descritti.

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 cicloaddizione fortemente esotermica, portando così alla sintesi di carbonati ciclici.

La reazione avviene in un sistema catalitico in cui sono state opportunamente regolate le proprietà acido/base, al fine di evitare reazioni parassite cineticamente favorite con conseguente formazione di policarbonati e polieteri.¹⁵

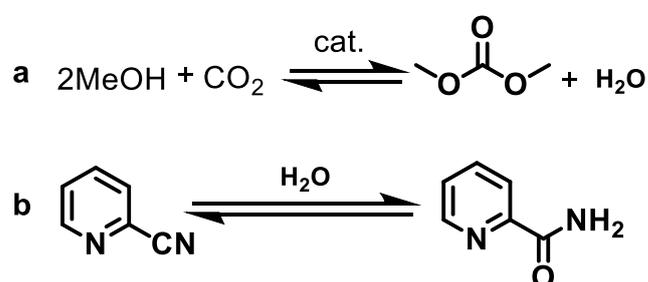


Schema 4. Meccanismi proposti per reazioni di cicloaddizione della CO₂ ad epossidi e reazioni parassite

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

In realtà, questa reazione risulta avere diverse problematiche. Innanzitutto, non è favorita in condizioni standard: è infatti necessario lavorare ad elevate temperature e pressioni di CO₂ per ovviare il problema legato alla termodinamica, essendo l'equilibrio spostato verso i reagenti, comportando così ad un aumento dei costi operativi. Un'alternativa per spostare l'equilibrio verso i prodotti consiste nella rimozione in continuo dell'acqua co-prodotta, considerando anche che quest'ultima tende sia ad idrolizzare il carbonato ottenuto (reazione inversa) che a disattivare il sistema catalitico (ad esempio CeO₂).¹⁵ Purtroppo, le drastiche condizioni operative, necessarie per sbilanciare la reazione verso i prodotti, non permettono un facile allontanamento dell'acqua. Per fare fronte a questo problema, sono stati testati vari agenti disidratanti tra cui, uno dei più promettenti, la 2-cianopiridina che reagisce con acqua per dare picolinamide, permettendo di ottenere rese adeguate nel prodotto.¹⁶

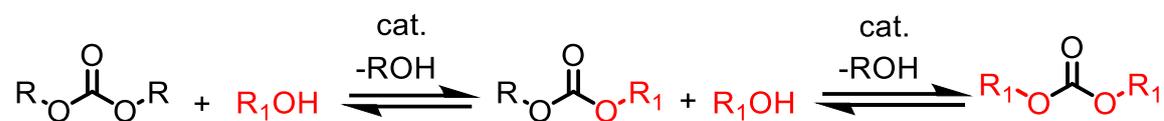
Nel caso specifico della sintesi di DMC si è visto come operando a elevate pressioni di CO₂ per aumentarne la concentrazione, in assenza di agenti in grado di rimuovere l'acqua, si ottengano rese trascurabili. Una alternativa all'impiego di agenti disidratanti è l'utilizzo di agenti derivati degli stessi alcol che formalmente hanno perso acqua, come ortoesteri e acetali.¹⁵



Schema 5. **a** condensazione diretta di CO₂ su metanolo a dare DCM e acqua, **b** Reazione di idratazione della 2-cianopiridina a dare picolinamide con conseguente rimozione di acqua dall'ambiente di reazione. L'accoppiamento dell'agente disidratante permette di spostare l'equilibrio verso il carbonato target

1.3.3. Carbonate Interchange Reaction (CIR)

I carbonati organici possono essere considerati simili agli esteri e come quest'ultimi, possono andare incontro, in opportune condizioni, a reazioni simili alla transesterificazione, 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, solitamente di tipo basico, un carbonato subisce sostituzione di una o entrambe le parti alcossidiche da parte di un appropriato alcol, generando così un carbonato differente da quello iniziale.¹⁷



Schema 6. Meccanismo generale della Carbonate Interchange Reaction (CIR)

Come mostrato sopra la trans-carbonatazione non è una reazione concertata ma avviene in due stadi distinti, inoltre i singoli stadi sono spesso reazioni all'equilibrio e quindi reversibili. Trattandosi di una reazione che prevede un attacco nucleofilo, normalmente il reagente a nucleofilicità maggiore sostituisce l'altro nella formazione di un nuovo carbonato. Tuttavia, nel caso di reagenti con nucleofilicità simile, i sostituenti meno volatili andranno generalmente a rimpiazzare quelli più leggeri, in quanto questi ultimi possono essere sottratti più facilmente all'equilibrio, ad esempio tramite processi di distillazione o applicando il vuoto.

Tenendo in considerazione quanto detto la Carbonate Interchange Reaction è una via valida per la preparazione di carbonati complessi partendo da quelli più semplici ed economici. Uno dei carbonati più investigati a questo scopo è il dimetil carbonato (DMC) per diverse ragioni; per prima cosa essendo prodotto già a livello industriale è un reagente di facile reperibilità, può fungere inoltre da solvente nell'ambiente di reazione oltre che da reagente e per ultimo punto ma non meno importante il coprodotto della CIR è metanolo, un alcol leggero allontanabile dal sistema favorendo così la reazione per effetto di massa. Bisogna però sottolineare che quest'ultimo forma un azeotropo con il relativo carbonato, quindi la sua separazione non è immediata e necessita di particolari accortezze, ad esempio l'uso di setacci molecolari in grado di adsorbire l'alcol selettivamente.¹⁸

L'altro reagente dall'elevata disponibilità su cui si potrebbe contare come substrato di partenza è l'etilene carbonato (EC), ma dalla trans-carbonatazione di questo composto

ciclico si co-produce glicole etilenico, un diolo altobollente piuttosto difficile da rimuovere in fase di reazione, se non impiegando apparecchiature operanti in vuoto. Ragion per cui non viene preferito al DMC.¹⁹

Per concludere il discorso sulla trans-carbonatazione è doveroso fare un accenno riguardo alla preparazione dei carbonati aromatici. Sebbene la sintesi degli equivalenti alchilici proceda quasi sempre con buone rese, solo le reazioni di fosgenazione riescono ad offrire discreti risultati impiegando alcoli aromatici. Come ad esempio la sintesi di difenilcarbonato (DPC) da fenolo.

Ciò è dovuto al minor carattere nucleofilo dello ione fenossido. Per questo motivo, se da un lato il DPC risulta essere un ottimo reagente di sintesi per trans-carbonatazioni e polimerizzazione, poiché possiede un gruppo uscente stabile, dall'altra parte però è un difficile prodotto di sintesi per CIR, poiché la trans-carbonatazione del fenolo è sfavorita sia cineticamente, sia a livello termodinamico.

Premesso che, come già accennato nel discorso riguardante la teoria HSAB, sono più favorite le reazioni che vedono gli alcoli aromatici attaccare il centro elettrofilo soft del carbonato, dando così luogo ad una alchilazione. Sono state, però, sperimentate 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. Quella più promettente, applicata industrialmente dall'azienda giapponese Asahi Kasei Corp., è quella di far avvenire le reazioni direttamente in colonne di distillazione in grado di promuovere contemporaneamente la separazione dei prodotti, spostando in continuo l'equilibrio (principio della distillazione reattiva).¹⁹

1.3.4. Il glicerol carbonato: sintesi ed utilizzi

Al fine di introdurre meglio il progetto descritto in questo documento si è deciso di ampliare ulteriormente il discorso riguardante il glicerol carbonato, reagente principale del lavoro esposto.

Nel corso degli ultimi anni, il glicerol carbonato (GlyC) anche conosciuto come 4-(idrossimetil)-1,3-diossolan-2-one, sta ricevendo sempre maggiori attenzioni poiché permette la valorizzazione del glicerolo, che come già anticipato in precedenza, è il

coprodotto di scarso interesse commerciale nella preparazione del biodiesel. Sebbene gli utilizzi commerciali del GlyC siano ancora limitati, le potenzialità come molecola bio-based sono innumerevoli, in cui è possibile sfruttare le diverse proprietà sia per impegni diretti sia indiretti grazie alla reattività tipica di questa classe di composti.

Soffermandoci, per prima cosa, sulle sue possibili applicazioni dirette il glicerol carbonato possiede le giuste proprietà per essere un valido surfattante utilizzabile nei prodotti per la pulizia oppure un solvente più eco-friendly rispetto ai tradizionali solventi organici o come ultimo esempio, al giorno d'oggi molto studiato, un possibile elettrolita nelle batterie al litio. Questi appena descritti sono solo alcuni esempi di rilievo per far comprendere le potenzialità di questo composto.²⁰

Di seguito è riportato uno schema in cui sono indicati un maggior numero di possibili applicazioni.

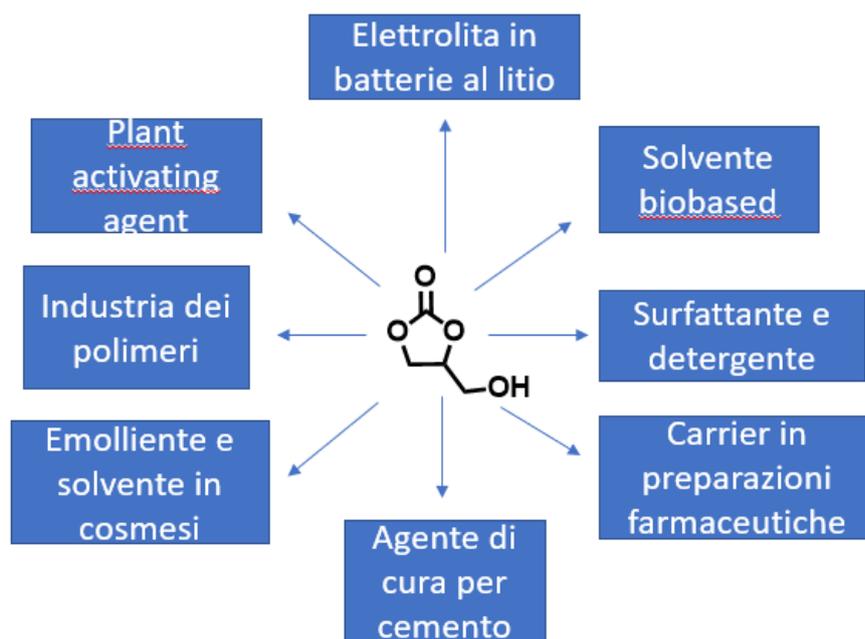
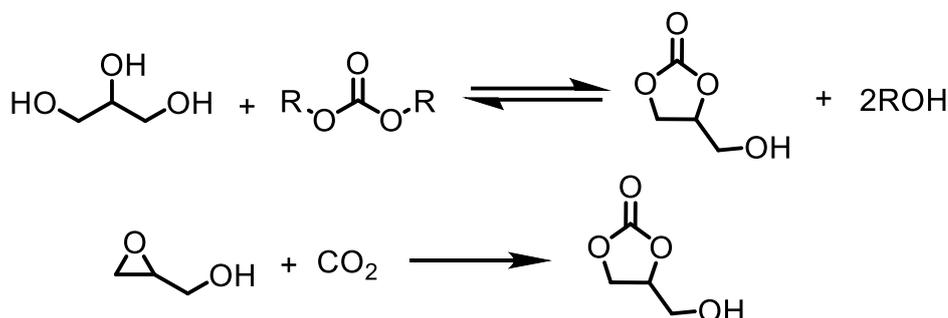


Fig. 3. Diagramma raffigurante i possibili impieghi del GlyC

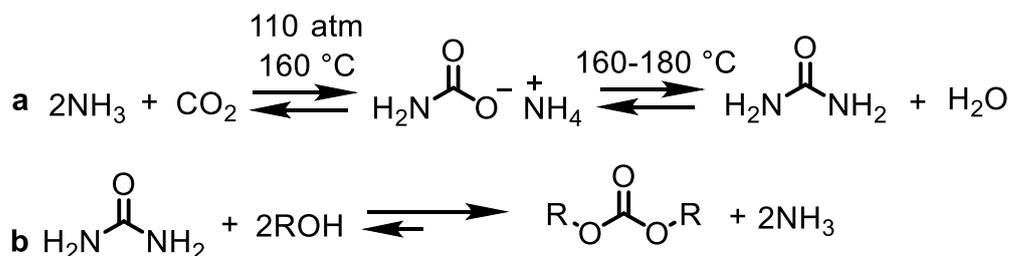
È doveroso, infine, per concludere il discorso legato al GlyC fare una breve digressione sulle attuali tecnologie di sintesi. I già citati processi di fosgenazione e carbonilazione ossidativa; così come la Carbonate Interchange Reaction, che negli ultimi anni è stata oggetto di numerosi sforzi al fine di ottimizzarne la produttività, sono quelli maggiormente applicati. La difficoltà di questa strategia risiede nella presenza di tre gruppi ossidrilici liberi, è quindi necessario modulare sia le condizioni di reazione che le proprietà del

catalizzatore basico in modo da promuovere selettivamente la formazione del GlyC, evitando la formazione di oligomeri con il gruppo carbonato a ponte.



Schema 7. Esempio di Carbonate Interchange Reaction sul glicerolo e di cicloaddizione su glicidolo

Discorso analogo per quanto riguarda la cicloaddizione di anidride carbonica su glicidolo, l'epossido da cui è possibile ottenere GlyC tramite l'inserzione del gruppo carbonato. Quest'ultima via permette di ottenere buone rese nel prodotto di interesse, tuttavia presenta degli inconvenienti legati all'impiego stesso del glicidolo; l'elevata reattività, tipica degli epossidi, e la presenza di un idrossile libero tendono a favorire la formazione di oligomeri e polieteri nell'ambiente di reazione. Inoltre, è presente un problema di sicurezza dato che il reagente oltre ad essere infiammabile è anche un sospetto cancerogeno.



Schema 8. **a** sintesi industriale dell'urea partendo da ammoniaca e CO₂, **b** reazione di alcolisi dell'urea per dare un carbonato generico

Infine, l'impiego di urea come substrato derivato dall'anidride carbonica è attualmente una fra le alternative più promettenti per la sintesi del GlyC da glicerolo. Anche in questo caso si ha come obiettivo la messa a punto di un processo sostenibile dal punto di vista ambientale. Ciò viene raggiunto grazie all'impiego di reagenti provenienti da fonti rinnovabili: il glicerolo da trigliceridi presenti negli oli vegetali e l'urea, invece, in modo

indiretto, essendo questa prodotta dalla reazione tra anidride carbonica e ammoniaca. Quest'ultima è anche il co-prodotto della reazione di alcolisi dell'urea da parte del glicerolo (come mostrato in schema 8) e viene normalmente rimossa in continuo tramite l'ausilio del vuoto dall'ambiente di reazione, ottenendo così anche l'effetto secondario di spostare l'equilibrio verso i prodotti.²⁰

1.3.5. Il glicerol carbonato: reattività

Questo composto inoltre, trova applicazioni anche come intermedio sintetico, data la sua reattività conferitagli dalla particolare struttura.

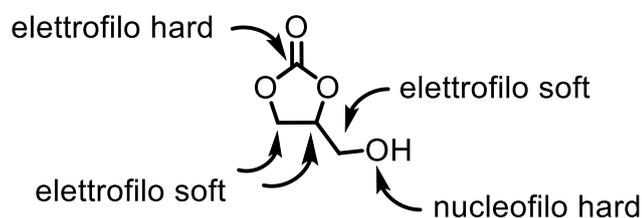


Fig. 4. Rappresentazione dei vari gruppi elettrofili e nucleofili nella molecola del glicerol carbonato

Come mostrato nell'immagine sopra, la peculiarità di questo composto è la presenza di diversi gruppi funzionali, che gli conferiscono particolari caratteristiche sia come nucleofilo che da elettrofilo.

Fra questi, un gruppo ossidrilico in grado di agire da nucleofilo hard, e dal gruppo funzionale carbonato che, come già ripetuto, offre tre siti elettrofili, di cui due soft. Inoltre, è presente un ulteriore gruppo elettrofilo soft direttamente legato all'idrossido.

Nonostante le potenzialità offerte da un così ampio numero di gruppi reattivi il glicerol carbonato rimane a tutt'oggi un reagente quasi sconosciuto; conferma di ciò è il limitato numero di articoli presenti in letteratura riguardo il suo impiego come reagente assieme a vari nucleofili.

Vanno però citati due articoli che prevedono l'impiego di glicerol carbonato come agente alchilante di nucleofili aromatici: il primo del gruppo di Maurizio Selva, Venezia, dove il carbonato è impiegato assieme all'anilina o a suoi derivati; mentre nel secondo articolo il gruppo di Ada M. Truscillo, politecnico di Milano, impiega il fenolo e suoi derivati.^{21,22}

1.4. Derivati del fenolo-glicerolo

Al giorno d'oggi il glicerolo è reagente disponibile in elevate quantità sul mercato, e come già accennato la sua valorizzazione è argomento di grande interesse nell'ultima decade. Recentemente, infatti, si è pensato ad un suo uso come substrato di partenza per la sintesi dei arilgliceril eteri (vedi Fig. 5); molecole ad elevato interesse per le loro proprietà farmacologiche.

La sintesi classica prevede l'attacco nucleofilo del fenolo, o suoi derivati, su glicidolo o 3-cloro-1,2-propandiolo o altre molecole simili. L'impiego di questi composti, ad elevata reattività e pericolosità, pone problemi sia di sicurezza che per la formazione di prodotti indesiderati durante la reazione stessa. Per questi motivi si è pensato un percorso di sintesi alternativo, che si basa sull'impegno del glicerol carbonato come agente alchilante.

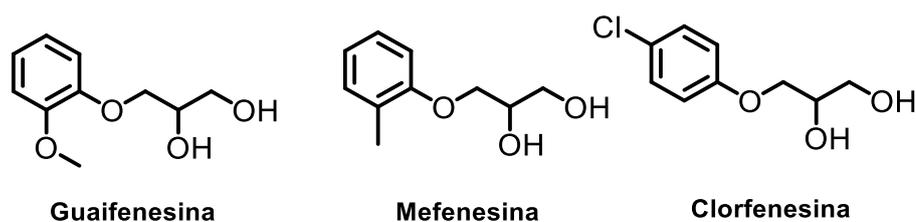


Fig. 5. Raffigurazione delle strutture dei principali farmaci appartenenti alla classe dei arilgliceril eteri

Sopra sono riportati alcuni esempi; la guaifenesina usata come farmaco espettorante, la mefenesina (Tolseron) usato come rilassante muscolare ed infine la clorofenesina anch'essa impiegata come rilassante muscolare ma anche come antimicotico e biocida in cosmesi.

Gli arilgliceril eteri trovano anche impiego come intermedi nella preparazione di altri farmaci, ne sono un esempio il metocarbamolo (Robaxin) e la clorofenesina carbammato; entrambi sono prescritti come antidolorifici del sistema muscolare, mentre la clorofenesina viene impiegata anche per combattere gli spasmi.²²

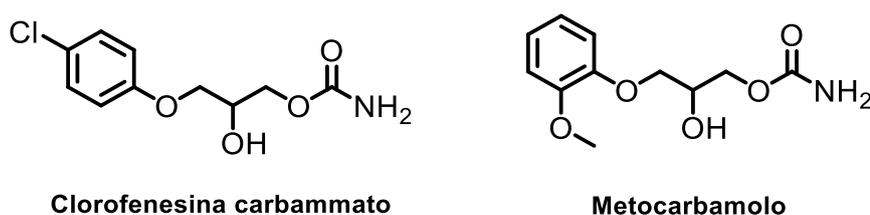


Fig. 6. Strutture di farmaci ottenibili impiegando come intermedi di reazione quelli mostrati in fig. 5

A differenza di quanto sopra, i diarilgliceril eteri non possono essere ottenuti da glicidolo o cloro propandiolo, in quanto dopo il primo attacco nucleofilo la molecola perde la funzionalità elettrofila e quindi termina anche la reattività.

Questi composti sono dunque ottenuti per attacco nucleofilo dell'opportuno fenolo ad epicloridrina, dove la copresenza della funzionalità epossidica e dell'alogeno aggirano il problema sopra citato.²³

Rimane però il problema della tossicità dei reagenti utilizzati, l'impiego di glicerol carbonato grazie alla sua complessa struttura potrebbe permettere una via di sintesi in grado di evitare l'impiego di sostanze pericolose, nel rispetto dei principi della *green chemistry*.

1.5. Catalisi eterogenea

Al fine di raggiungere gli obiettivi imposti dalla *green chemistry*, 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 tale opzione; ad esempio, la maggiore facilità nella separazione del catalizzatore dall'ambiente di reazione, limitando così la contaminazione dei prodotti, una più semplice applicazione a processi continui, portando inoltre a minori problemi di corrosione rispetto ai catalizzatori omogenei.

1.5.1. Zeoliti

Tra le famiglie di catalizzatori eterogenei, le zeoliti rappresentano una classe di materiali la cui importanza nei settori della catalisi e nei processi di separazione e purificazione è in costante aumento. Le zeoliti sono 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. A causa del diverso stato di valenza dell'alluminio trivalente, rispetto al silicio tetraivalente, nel reticolo cristallino è presente un eccesso di carica negativa che viene compensato da cationi esterni alla struttura. Quando la carica negativa viene compensata da ioni H^+ , la zeolite assume caratteristiche di acidità superficiale, quando invece i cationi sono ioni di metalli alcalini

o alcalino-terrosi, essi conferiscono alle zeoliti una certa basicità: tra questi il sodio è il più comune ma anche potassio, calcio e magnesio si trovano di frequente. Il maggiore numero di metalli alcalini e alcalino-terrosi presenti conferisce alla zeolite una certa basicità, permettendone l'impiego in catalisi. Inoltre, 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 possono mostrare una limitata stabilità in ambiente acido, andando incontro ad un processo di dealluminazione, con conseguente collasso dell'intera struttura.

Per questo motivo si preferisce una metodologia che preveda di scambiare i cationi della zeolite con un sale d'ammonio quaternari in seguito si scalda il tutto a 300-400°C, in modo da rimuovere l'ammoniaca e lasciando così il protone scambiato all'interno. 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 è un sito acido di Lewis.²⁴

In generale, le zeoliti possiedono una struttura aperta e porosa, composta da cavità e canali che possono avere dimensioni modulabili in fase di sintesi, 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.

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 (d_p) ≤ 2.0 nm
- Mesoporose: diametro del poro (d_p) 2.0 nm $\leq d_p \leq 50$ nm
- Macroporose: diametro del poro (d_p) ≥ 50 nm

Un altro fattore importante nella classificazione delle zeoliti è il rapporto molare tra silice e allumina da cui sono composte, noto anche come "silica to alumina ratio" (SAR). Questo valore può andare da 1, valore imposto dalla geometria tetraedrica, ad infinito. Modificando il SAR, si va a modulare le proprietà del materiale stesso. Risulta infatti che 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, che verrà

neutralizzata dai corrispondenti controioni carichi positivamente; questo porterà il solido ad avere caratteristiche di idrofilicità più spiccate, viceversa nel caso opposto.²⁵

Ai fini di questo lavoro di tesi, verrà proposto un breve inciso sulle sodio-mordeniti, una particolare classe di silicoalluminati, la cui composizione è $\text{Na}_x\text{Al}_x\text{Si}_{1-x}\text{O}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$. 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.

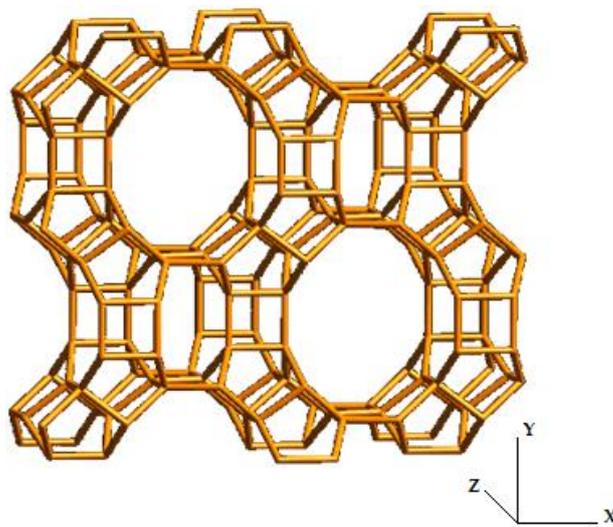


Fig. 7. Struttura microporosa di una sodio-mordenite²⁶

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, e simili.²⁷

La Na-Mordenite impiegata è stata caratterizzata mediante BET, XRD, e TPD sia in ammoniaca (NH_3 -TPD) sia in anidride carbonica (CO_2 -TPD).

1.5.2. Magnesia

Nel corso del progetto come catalizzatore eterogeneo è stato adoperato, affianco alle zeoliti sopra descritte, l'ossido di magnesio (noto anche come magnesia)

Essendo un ossido dalle note proprietà basiche superficiali date dalla differenza di elettronegatività tra il metallo e l'ossigeno, usato comunemente in catalisi, è stato scelto come primo approccio alla catalisi eterogenea.

La magnesia si presenta come un solido bianco costituito da un reticolo di ioni Mg^{+2} e O^{-2} che vanno a comporre un reticolo cubico a facce centrate (periclase), il catalizzatore impiegato è stato preparato in laboratorio e la sua sintesi sarà spiegata nel capitolo relativo alla parte sperimentale.

Come nel caso della zeolite l'ossido ottenuto è stato caratterizzato mediante BET, XRD, e TPD sia in ammoniaca (NH_3 -TPD) sia in anidride carbonica (CO_2 -TPD).

1.6. Lavori pregressi

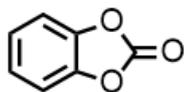
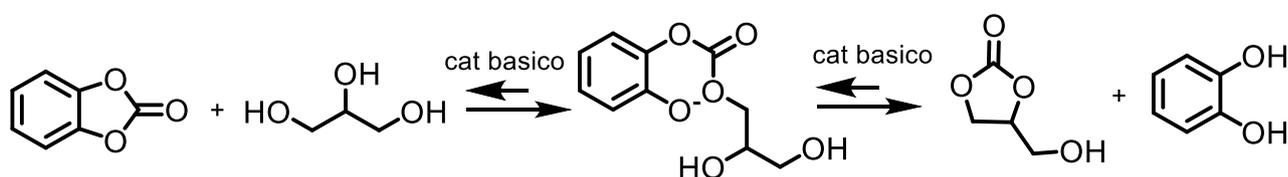


Fig. 8. Catecolcarbonato (CC)

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, è stato precedentemente ottimizzato un sistema di distillazione reattiva in grado di promuovere la sintesi selettiva di un interessante composto, il catecolcarbonato (CC), partendo da DMC e catecolo.²⁸ È importante sottolineare come, a causa della difficoltà di produzione, il CC rimane a tutt'oggi un reagente poco conosciuto; del quale in letteratura sono riportate poche sintesi che partono dal catecolo, alcune inoltre non in linea con i principi della green chemistry.^{29,30,31}

Il CC così ottenuto con rese nell'ordine del 90% è stato ulteriormente studiato come intermedio reattivo innovativo per la produzione di carbonati più complessi.

Considerando i problemi legati alla sintesi tramite trans-carbonatazione del GlyC partendo da una miscela di glicerolo-DMC, si è pensato allora di testare il catecolcarbonato come reagente innovativo per questa reazione. In particolare, l'obiettivo è di utilizzare l'ottima capacità del catecolo come gruppo uscente in modo da ottimizzare e velocizzare la conversione dell'intermedio di reazione (nonché carbonato asimmetrico) al prodotto finale tramite reazione di ciclizzazione intramolecolare, in questo modo evitando la formazione di gruppi carbonato a ponte tra diverse molecole di glicerolo.



Schema 9. Meccanismo di trans-carbonatazione tra CC e glicerolo

Sorprendentemente, alimentando in un semplice pallone di reazione una miscela 1:1 CC-glicerolo con NaOCH₃ come catalizzatore basico omogeneo, dopo solo 30 minuti di

reazione in condizioni blande, 60 °C in atmosfera di azoto, si è ottenuta una resa del 98%, con una selettività altrettanto elevata in GlyC pari al 99%.²⁸

Il motivo di questa elevata reattività verso il carbonato desiderato, già in condizioni blande, è legata alla formazione di catecolo come coprodotto. Essendo un nucleofilo soft per le ragioni già enunciate, non ha tendenza a competere con l'alcolato alifatico usato come reagente, facilitando la formazione di un intermedio di reazione reattivo che porta rapidamente e selettivamente alla formazione del glicerol carbonato.

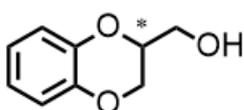
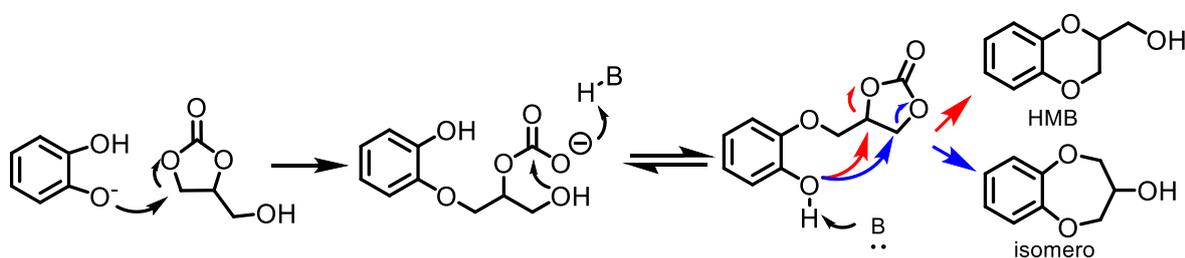


Fig. 9. Struttura del HMB

Inoltre, data la difficoltà della separazione di GlyC da catecolo si è investigata la possibilità di utilizzare il carbonato in questione come reagente alchilante innovativo per il catecolo, al fine di ottenere 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.³²

Questo obiettivo è stato raggiunto con una strategia one-pot, in cui si modificano solo le condizioni di reazione (in particolare aumentando la temperatura di reazione) al fine di favorire l'alchilazione del catecolo da parte del carbonato stesso, ottenuto in precedenza. Difatti la reazione desiderata avviene ad una temperatura maggiore rispetto alla CIR, >110 °C, ed in due stadi. Nel primo passaggio si ha la formazione di un composto che riarrangia a dare il vero intermedio della reazione che mantiene il gruppo carbonato, successivamente avviene la sua chiusura intramolecolare ad HMB ed il suo isomero, aiutata da una base che rimuove il protone acido del gruppo idrossido. L'ultimo step prevede inoltre la perdita di una molecola di CO₂ (Schema 10).



Schema 10. Rappresentazione della alchilazione del catecolo da parte del GlyC a dare HMB e il suo isomero

2. Obiettivo del progetto

Tenendo conto di quanto sopra, lo scopo di questo elaborato svolto all'interno del Dipartimento di Chimica Industriale e dei Materiali della Facoltà di Chimica Industriale di Bologna, è stato quello di indagare l'impiego del glicerol carbonato come agente alchilante innovativo per alcoli aromatici, in specie fenolo, al fine di ottenere arilossi-propandioli e di-arilossi-propanoli.

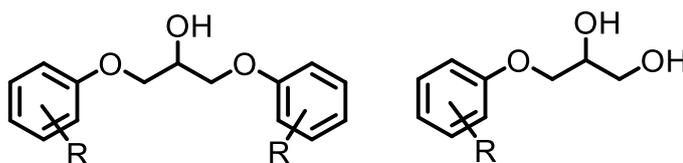


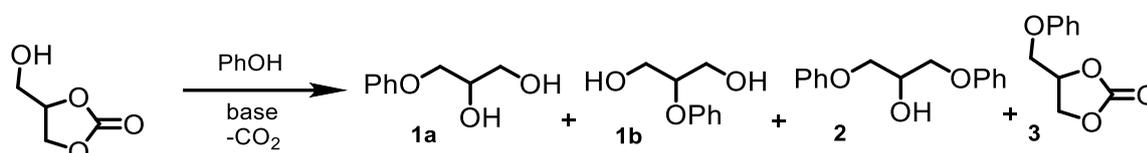
Fig. 10. Prodotti target generici dell'elaborato

Come già accennato in precedenza, questi composti posseggono ben note proprietà farmaceutiche o sono impiegabili come intermedi nella sintesi di prodotti per la chimica fine come farmaci o cosmetici.

Le reazioni sono state effettuate in massa, evitando l'utilizzo di solventi addizionali o studiandone l'effetto sulla reazione. Notevoli sforzi sono stati dunque intrapresi per comprendere il percorso di reazione e per trovare il sistema catalitico più performante, testando catalizzatori basici sia di tipo omogeneo che eterogeneo. Inoltre, è stato investigato l'effetto dei principali parametri operativi (temperatura, tempo, velocità di agitazione) sulla distribuzione dei prodotti in modo da ottimizzarli al fine di massimizzare rese e selettività nei prodotti di interesse.

3. Risultati e discussioni

Lo schema sottostante rappresenta in linea generale la reazione studiata indicando anche i prodotti osservati, indichiamo con la sigla **1a** il prodotto principale mentre con **1b** il suo isomero.



Schema 11. Rappresentazione della reazione studiata in questo elaborato e dei prodotti osservati

3.1. Composti utilizzati e prodotti ottenuti: nomenclatura

Al fine di semplificare la lettura di queste pagine vengono impiegate sigle ed abbreviazioni, di seguito sono elencate le sostanze con le rispettive sigle che verranno nominate nelle pagine seguenti.

- 4-(idrossimetil)-1,3-dirossolan-2-one [CAS: 931-40-8], noto come glicerol carbonato, abbreviato in “GlyC”
- **1a** 3-fenossi-1,2-propanediolo [CAS: 538-43-2], abbreviato in “1-fenossiglicerolo”
- **1b** 2-fenossi-1,3-propandiolo [CAS: 1570-95-2], abbreviato in “2-fenossiglicerolo”
- **2** 1,3-difenossi-2-propanolo [CAS: 622-04-8], abbreviato in “difenossiglicerolo”
- **3** 4-(fenossimetil)-1,3-dirossolan-2-one [CAS: n.d.], abbreviato in “Phenossy GLYC”
- sodio mordenite Zeocat FM-8, SAR 12, chiamata sodio-mordenite o Na-Mord
- sodio metossido [CAS: 124-41-4], NaOCH₃
- ossido di magnesio, MgO, sintetizzato in laboratorio

- la conversione nei grafici viene riportata con la lettera X ed è stata calcolata come segue: $X = \frac{n_{A0} - n_A}{n_{A0}}$; dove n_{A0} rappresenta le moli del reagente A all'inizio della reazione e n_A le moli al termine
- la resa molare per i vari prodotti nei grafici viene riportata con la lettera Y e calcolata con l'equazione $Y = \frac{n_R}{n_{A0}} \cdot \frac{\nu_A}{\nu_R}$; dove ν_A e ν_R indicano i coefficienti stechiometrici rispettivamente di reagente e prodotto nella reazione che da un reagente generico A conduce a un prodotto R dove n_R rappresenta le sue moli.
- bilancio al carbonio: indica le moli di carbonio caricate come reagenti che si ritrovano alla fine della reazione, è un indice della formazione di prodotto pesanti o comunque non rilevabili dai sistemi adottati; si calcola con la seguente formula

$$\%C = \frac{\sum_i (n_{P_i} \cdot C_i) + (n_{GlyCo} - n_{GlyC})}{(n_{GlyCo} \cdot C_{GlyC}) + (n_{PhOH} \cdot C_{PhOH})} \cdot 100$$

Dove C_i indica gli atomi di carbonio in una molecola di generico composto P_i . Il calcolo consiste nella quantificazione del carbonio all'inizio della reazione e al suo termine notare come con P_i in questo caso si intendano tutte le moli uscenti non solo di prodotto ma anche di reagente non convertito, inoltre al numeratore è considerata anche la perdita di carbonio legata alla CO_2 liberata espressa come la differenza tra il carbonato alimentato e quello non convertito. Considerando nel bilancio la CO_2 liberata nella equazione permette di correggere i calcoli dalla perdita di massa relativa alla sua formazione, il bilancio al carbonio così impostato può quindi raggiungere il valore del 100%.

3.2. Prove in catalisi omogenea

Basandoci sui dati ottenuti nei lavori pregressi descritti nel capitolo omonimo si è deciso di sperimentare un primo approccio alla reazione impiegando le condizioni già utilizzate nell'ottimizzazione dell'alchilazione del catecolo ad HMB. Impiegando dunque un rapporto di 1 a 2 tra il fenolo ed il glicerol carbonato e metossido di sodio come catalizzatore in quantità di 1/15 molare rispetto al limitante.

La reazione viene svolta in massa senza l'impiego di solventi in quanto è il glicerol carbonato stesso a svolgere questa funzione. Essendo liquido a temperatura ambiente permette la solubilizzazione sia del fenolo che del catalizzatore impiegato riducendo così la viscosità del sistema.

Il setup impiegato verrà descritto nel capitolo relativo alla parte sperimentale.

3.2.1. Effetto della temperatura

Per prima cosa si è voluta identificare quella che rappresenta la temperatura ottimale per la reazione, nelle condizioni descritte vengono ripetute tre reazioni analoghe ma a temperatura differenti, l'analisi dei dati permette la costruzione del grafico mostrato in figura 11.

La metodologia adottata nella analisi dei dati verrà descritta nel capitolo relativo alla parte sperimentale.

Da notare come nel grafico sottostante, e in tutti quelli presenti in queste pagine, le rese siano calcolate rispetto al reagente limitante; ad eccezione della resa del glicerolo che essendo il prodotto derivante solo dal GlyC viene calcolato sempre rispetto a quest'ultimo.

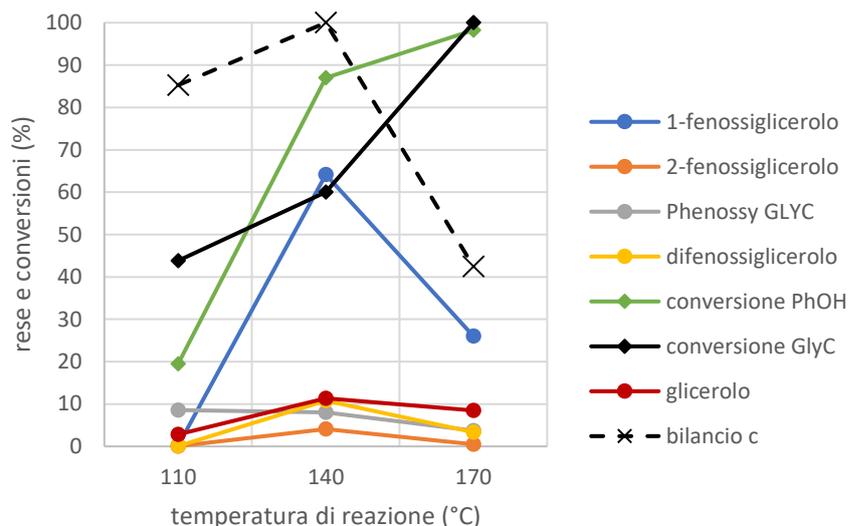


Fig. 11. Rappresenta i risultati ottenuti dopo 5 ore di reazione alle varie temperature; rapporto molare fenolo:GlyC=1:2, 1/15 mol di MeONa rispetto al reagente limitante.

Si può notare come la temperatura intermedia di 140 °C rappresenti, nelle condizioni scelte, il valore ideale sia in termini di resa in 1-fenossiglicerolo, di conversioni dei reagenti ma anche in termini di bilancio al carbonio. Identificato il valore ottimale della temperatura si è costruito il grafico rappresentato in figura 12, in cui si sono ripetute quattro prove in condizioni analoghe a quelle impiegate nella identificazione della temperatura ottimale, avendo come unica variabile il tempo di reazione.

Raccogliendo i dati ottenuti in un unico grafico è possibile apprezzare l'andamento delle distribuzioni dei vari prodotti rispetto al tempo di reazione.

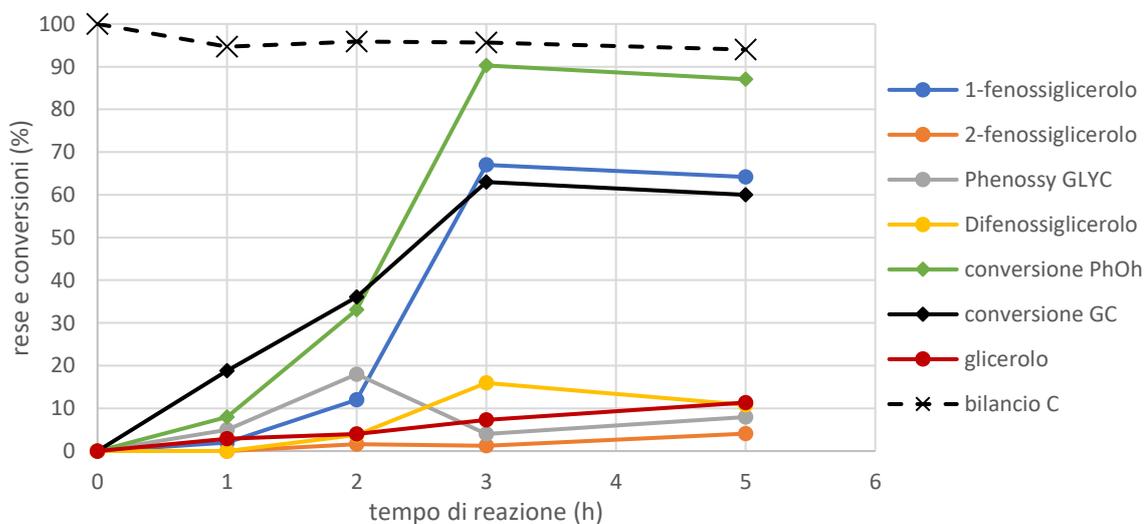


Fig. 12. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo di reazione. Rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, T: 140 °C, catalizzatore NaOMe 1/15 molare rispetto al fenolo.

Si osserva come le conversioni dei due reagenti, rappresentate dalle linee continue nera e verde, aumentino all'aumentare del tempo di reazione raggiungendo il massimo dopo 3 ore, aumentando ulteriormente il tempo non vi sono aumenti. Si nota che la linea grigia rappresentante un composto che a bassi tempi è già presente in notevole quantità e che con il passare del tempo tenda a diminuire, questo lascia supporre l'idea che si tratti di un prodotto primario o intermedio che sia soggetto ad una seconda reazione a dare un ulteriore prodotto. L'intermedio in questione è stato identificato come il 4-(fenossimetil)-1,3-diossolan-2-one, chiamato per semplicità Phenossy GLYC.

I prodotti che derivano dalla perdita di CO₂ di quest'ultimo sono stati identificati come il 3-fenossi-1,2-propanediolo ed il suo isomero 2-fenossi-1,3-propandiolo, rappresentati rispettivamente dalla linea blu e da quella arancione. L'ulteriore prodotto della reazione è 1,3-difenossi-2-propanolo, linea giallo scura, che rappresenta il risultato del percorso alternativo che l'intermedio può subire nell'ambiente di reazione e che è rappresentato dal consecutivo attacco nucleofilo di una nuova molecola di fenolo.

Ultima nota sul glicerolo, linea rosso scura, e sul bilancio al carbonio indicato con una linea tratteggiata nera. Il primo rappresenta il prodotto della perdita di CO₂ del GlyC, oppure un coprodotto della reazione di carbonate interchange che quest'ultimo può dare. Si osserva che la sua quantità cresce nel tempo, ma con un tasso molto più ridotto rispetto agli altri composti arrivando a raggiungere, dopo 5 ore, un 11%.

Il bilancio al carbonio, il cui calcolo è già stato descritto, si mantiene sempre su valori elevati, indice del fatto che, in queste condizioni (140°C), vi è solo una parziale formazione di prodotti pesanti non analizzabili.

Al fine di completare l'indagine sulla cinetica la medesima reazione viene svolta a 110 °C e 170 °C; spostandoci di 30 gradi in entrambe le direzioni dal valore precedente (Fig. 13 a e b).

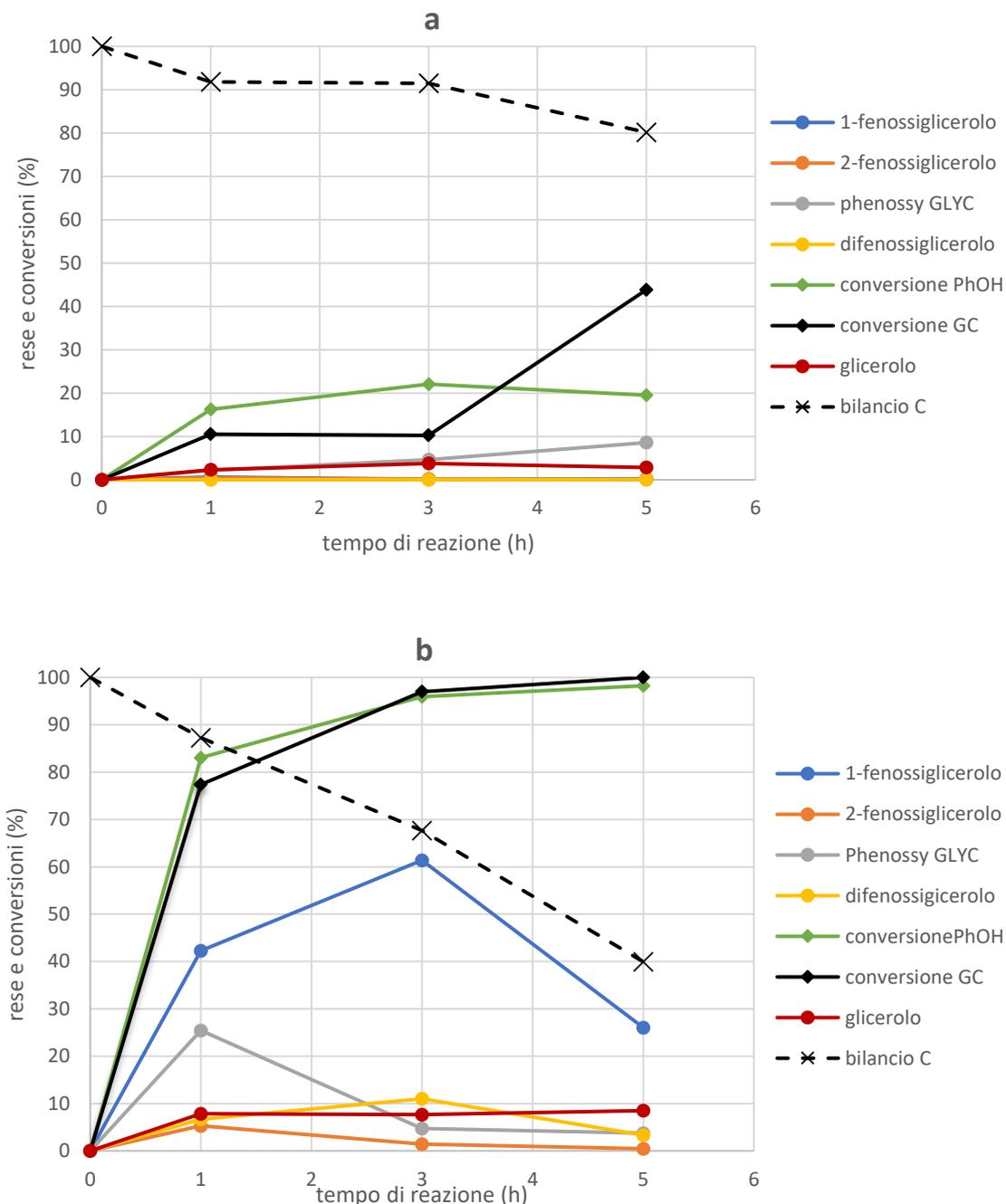


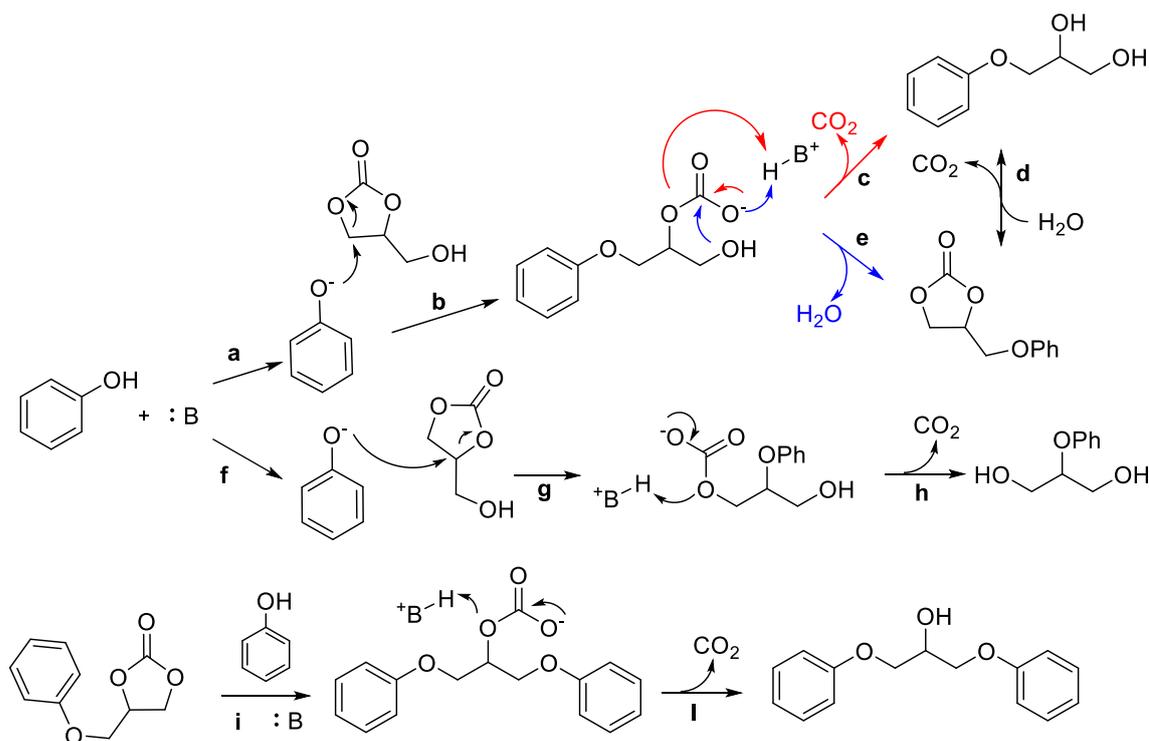
Fig. 13. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo di reazione. Rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, catalizzatore NaOMe 1/15 molare rispetto al fenolo, caso **a** temperatura di 110 °C e nel caso **b** 170 °C.

Da una analisi generale si conferma quanto già notato in figura 13, ovvero che la temperatura di 110 °C risulta essere fin troppo bassa per attivare la reazione, ottenendo di fatto conversioni e rese non soddisfacenti anche per lunghi tempi di reazione. Le osservazioni fatte in riferimento al grafico in figura 12, invece, riguardo alla assegnazione degli andamenti delle concentrazioni rimangono valide, anzi sono ulteriormente

confermate. Si noti l'andamento dell'intermedio particolarmente evidente nel caso a temperatura maggiore (170°C), che consiste in una rapida crescita seguita da una altrettanto rapida decrescita della sua concentrazione portandolo a valori di resa inferiori al 10% già alle 3 ore. Inoltre è interessante osservare come il bilancio al carbonio generalmente decresca all'aumentare della conversione del fenolo; in particolare questo andamento è accentuato a conversione quasi totale dell'aromatico. Dato che, l'ammancio al carbonio è marcato quando la quantità di fenolo, con il suo protone acido, è ridotta il fenomeno è stato spiegato con la formazione di prodotti pesanti, in particolare prodotti di oligomerizzazione e propagazione consecutiva sugli ossidrili alifatici liberi dei prodotti o del glicerolo, che non vengono raccolti nella fase di workup, per via della scarsa solubilità in acetone, ne tanto meno volatilizzati a livello di iniettore del gas cromatografo. Se ne conclude che l'acidità del reagente impedisca la deprotonazione e conseguente attivazione degli ossidrili alifatici, sopprimendo di fatto le reazioni di polieterificazione indicate come le responsabili della formazione di prodotti insolubili e viscosi adesi alle pareti del reattore (polioli e policarbonati misti).

3.2.2. Schema di reazione proposto

Dall'analisi dei dati raccolti durante le prove svolte si è ricavato uno schema che rappresenta l'insieme delle reazioni che avvengono e che portano ai prodotti osservati (Schema 12).



Schema 12. Rappresentazione schematica del meccanismo di reazione proposto

Secondo questo schema il primo passaggio consiste nell'attacco nucleofilo del fenato ad uno degli elettrofili soft del carbonato; nel caso che avvenga sul carbonio meno ingombrato (posizione più disponibile e quindi attacco più favorito) si avrà o il consecutivo riarrangiamento della struttura a dare il prodotto intermedio denominato "Phenossy GlyC" e relativa perdita di acqua (Schema 12, reazione e), oppure una reazione di decarbossilazione che porta direttamente ad 1-fenossiglicerolo (Schema 12, reazione c). Caso contrario invece, se l'attacco avviene sull'elettrofilo più ingombrato non sarà possibile un riarrangiamento della struttura, in quanto la formazione di carbonati ciclici a sei termini è sfavorita, e quindi si avrà preferenzialmente una decarbossilazione diretta che porta al 2-fenossi glicerolo (Schema 12, reazione h). Questo prodotto è sempre stato osservato in quantità limitate assieme al suo isomero maggioritario.

Una spiegazione plausibile può essere data considerando la difficoltà nell'avvicinamento di un nucleofilo ad un carbonio terziario come nel caso in questione.

L'intermedio, Phenossy GLYC, presentando ancora la funzionalità del carbonato, può subire un'ulteriore attacco da parte di una nuova molecola di fenolo per dare il difenossiglicerolo, oppure andare incontro a reazione di idrolisi portando alla formazione del 1-fenossiglicerolo.

L'eventualità della reazione di transcarbonatazione tra 1-fenossiglicerolo e GlyC come reagenti a dare Phenossy GLYC e glicerolo verrà discussa più avanti nel capitolo relativo alle reazioni parassite, capitolo 3.2.4.

3.2.3. Effetto del rapporto stechiometrico dei reagenti e del solvente

Al fine di confermare la teoria in base alla quale la formazione di prodotti pesanti (legati a reazioni consecutive di oligomerizzazione), sia promossa dal catalizzatore basico solo ad elevate conversioni del fenolo, si è effettuata una reazione in catalisi omogenea impiegando un eccesso di 2 a 1 di fenolo allo scopo di limitare le supposte reazioni. Tra le tre temperature impiegate in precedenza si è scelto di svolgere il test a 170 °C e a 140 °C, in quanto è in queste condizioni che si registra una significativa reattività al contrario del caso a 110 °C. Inoltre alla temperatura maggiore di 170 °C, nelle condizioni adottate in precedenza, figura 13, si osserva come il ridotto bilancio al carbonio rappresenti lo svantaggio principale delle condizioni adottate.

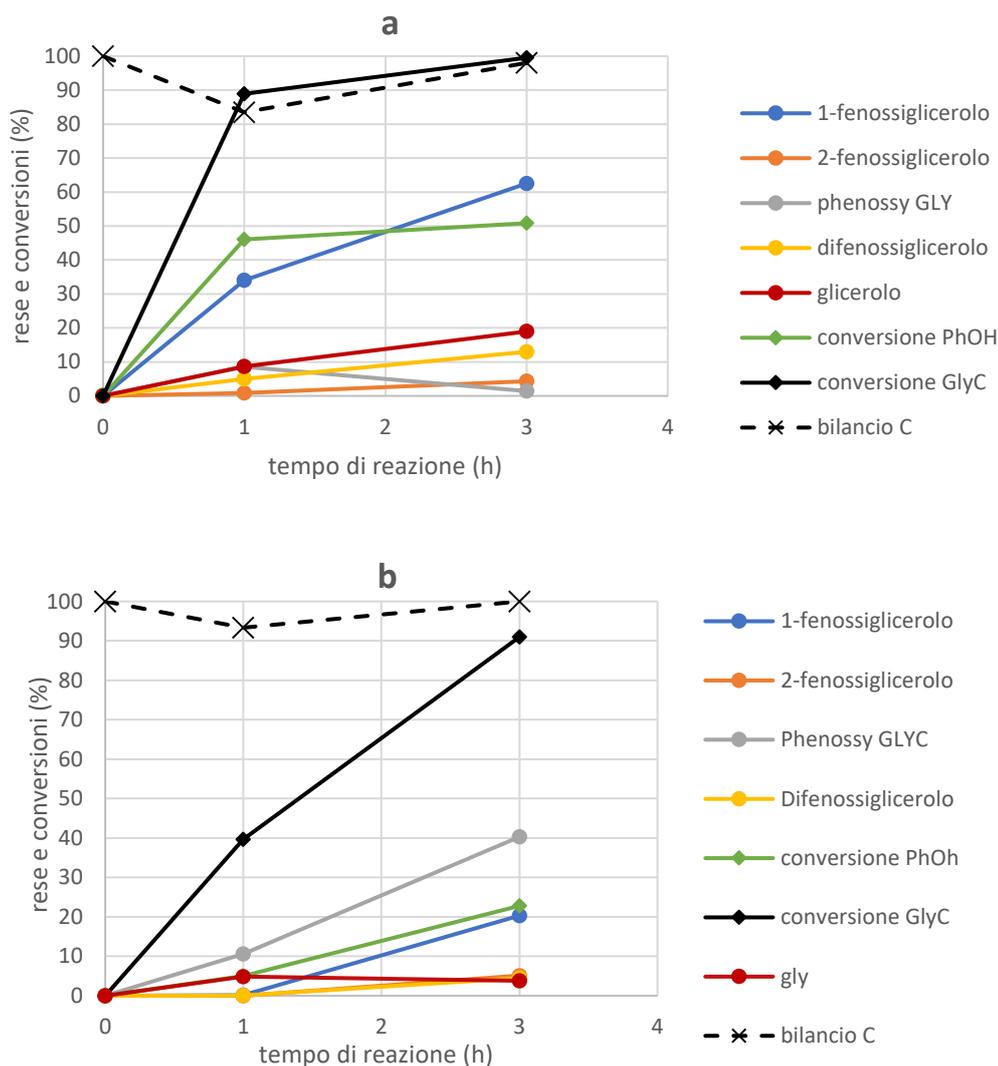


Fig. 14. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo di reazione. Rapporto molare fenolo/GlyC 2:1, catalizzatore NaOMe 1/15 molare rispetto al carbonato, caso **a** temperatura di 170 °C e nel caso **b** 140 °C.

Le condizioni così descritte vengono impiegate in prove da 1 e 3 ore, permettendo la costruzione dei grafici sopra. Si nota come la conversione del carbonato, linea nera continua, in entrambi i casi sia già a tempi ridotti molto elevata arrivando, nel caso della temperatura maggiore, dopo appena 3 ore a conversione totale; di contro il fenolo si attesta sui valori attesi di conversione stechiometrica intorno al 50%. Inoltre, come atteso, il bilancio al carbonio migliora sensibilmente rispetto alla reazione nelle medesime condizioni ma con eccesso dei reagenti invertito; prova a conferma del fatto che la

formazione dei sottoprodotti pesanti è legata all'attivazione da parte del catalizzatore basico di ossidrili alifatici o all'estrazione di altri protoni acidi che tuttavia viene inibita dalla più forte acidità dell'ossidrile aromatico del fenolo.

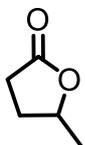


Fig. 15 Struttura del GVL

L'impiego di un eccesso di aromatico pone il problema dell'aumento della viscosità del sistema, in quanto si è ridotta la quantità relativa di glicerol carbonato che, ricordiamo, aveva la funzione secondaria di solvente di reazione. Per risolvere il problema e avendo l'obiettivo di mettere a punto un processo con caratteristiche *green* si è cercato un solvente altobollente, che rimanesse liquido nelle condizioni impiegate, non desse problemi di reattività e il cui impiego fosse conciliabile con i principi della *green chemistry*. La scelta è ricaduta sul gamma valerolattone o GVL (figura 15), in quanto caratterizzato da un'elevata temperatura di ebollizione (208 °C) e, inoltre, può essere ottenuto da fonti rinnovabili tramite ciclizzazione ed idrogenazione dell'acido levulinico.³³ In questo caso, però, si è scelto di aumentare il tempo di reazione fino a 5 ore per compensare l'abbassamento della concentrazione e quindi della velocità di reazione. I risultati ottenuti sono mostrati in figura 16.

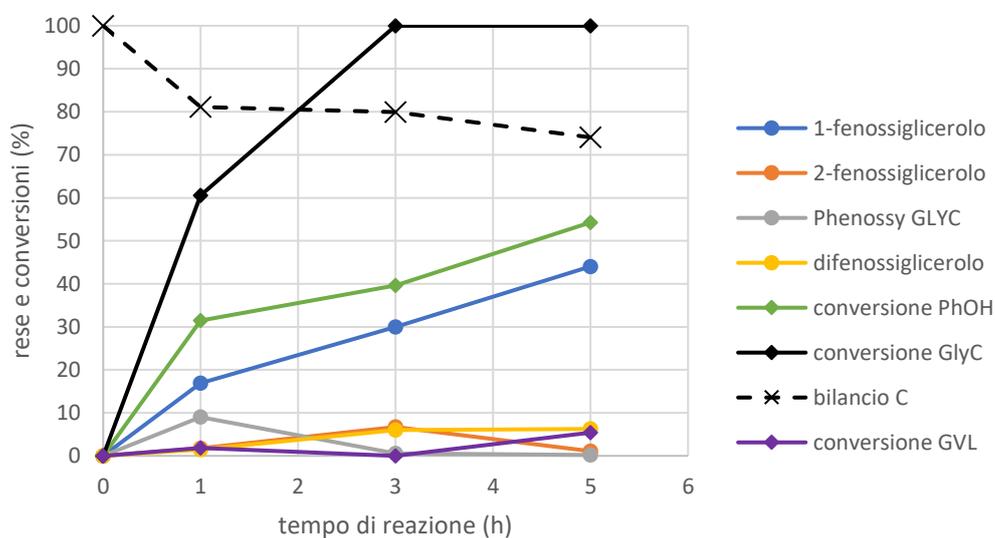


Fig. 16. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo di reazione. Rapporto molare fenolo/GlyC 2:1, temperatura di 170 °C, catalizzatore NaOMe 1/15 molare rispetto al carbonato e 0,5 mL di GVL

Come si può notare a bassi tempi di reazione, conversioni e rese sono, come è logico aspettarsi, minori rispetto al caso della reazione in massa. D'altra parte spostandosi a tempi maggiori vi è un incremento iniziale nella resa del 1-fenossiglicerolo ma anche un conseguente abbassamento del bilancio al carbonio. La conversione sia del fenolo che del glicerol carbonato ha, invece, un andamento costante crescente. Si nota inoltre che sia l'intermedio che il difenossiglicerolo sono ottenuti in quantità molto limitata a tutti i tempi, non superando mai il 10%.

Data la somiglianza tra il carbonato reagente ed il lattone solvente, non si escludeva la possibilità di una competizione tra i due, o che le condizioni basiche impiegate potessero portare all'enolo con conseguente comparsa di un secondo nucleofilo. Fortunatamente i dati raccolti evidenziano come la conversione del GVL si attesti sempre su valori inferiori al 5%. Considerando che la quantità impiegata di solvente è pari a 0,5 mL e tenendo conto della sua densità e del suo peso molecolare è possibile, previa taratura, calcolare il numero di moli reagite. Come risultato si ottiene che la conversione del fenolo attribuibile al solvente è nell'ordine del 7%, questa è la prova che la competizione tra solvente e reagente è sì presente, ma non si attesta a livelli tali da inficiare la reazione nel suo complesso. Tuttavia non sono stati osservati altri prodotti al gas cromatografo, a dimostrazioni che reazioni parassite con il solvente portano unicamente a contribuire all'abbassamento del bilancio al carbonio complessivo.

Considerando i limitati vantaggi ottenuti con l'impiego del solvente si è preferito continuare adoperare con il sistema più semplice della reazione in massa.

3.2.4. Test di decomposizione e reazioni parassite

Al fine di indagare l'origine dell'ammacco al carbonio osservata in numerose prove, si sono svolti alcuni test atti ad individuare meccanismi di degradazione e/o di reazione non contemplati nello schema di reazione proposto in precedenza (Schema 12). Per prima cosa si sono studiate le possibili reazioni di decomposizione di prodotti ed intermedi in presenza del catalizzatore basico (Tabella 1).

Reagente	Catalizzatore	Condizioni di reazione	Conversione	Resa prodotti
1-fenossiglicerolo	1/15 MeONa	170 °C, 3h	9%	3% PhOH
1-fenossiglicerolo	nessuno	200 °C, 5h	33%	
1,3-difenossiglicerolo	nessuno	200 °C, 5h	6%	

Tabella 1. Schematizzazione delle prove di decomposizione svolte, nelle condizioni indicate, caricando unicamente il reagente riportato in presenza (o assenza) del catalizzatore basico

L'analisi dei dati ottenuti nella reazione mostrata in tabella 1 evidenzia come, nel caso dell'impiego di metossido, si ottenga una resa del 3% circa in fenolo, considerato quindi uno dei prodotti di degradazione possibile, mentre il bilancio al carbonio si attesta su valori prossimi al 94%.

Nel caso del 1,3-difenossiglicerolo si registra una conversione del 6%, con un bilancio complessivo del 93%. Non si sono però identificati i prodotti di degradazione che si sono ottenuti, l'ipotesi avanzata è che si tratti di composti pesanti non solubili nel solvente impiegato per il recupero della miscela di reazione o non vaporizzabili nell'iniettore del gascromatografo. La decomposizione del 1-fenossiglicerolo a 200°C, con una conversione del 33%, dimostra come questo prodotto vada incontro a reazioni di degradazione ad alta temperatura ma, (ulteriore prova l'ammacco al carbonio del 67%) purtroppo, anche in questo caso non si riesce ad identificare alcun prodotto ottenuto.

Successivamente si sono svolte alcune prove atte a verificare la presenza o meno di reazioni parassite nella miscela di reazione, caricando intermedi e prodotti nelle condizioni

di reazione e facendo inoltre un test “bianco”, al fine di valutare la reattività tra fenolo e GlyC in assenza di un catalizzatore basico. I risultati ottenuti sono riassunti in Tabella 2.

Reag. A	Reag. B	A/B	Cat.	Condizioni di reazione	X _A	X _B
GlyC	PhOH	1:1	Nessuno	140 °C, 5h	41%	0%
Glicerolo	1-fenossiglicerolo	1:1	1/15 MeONa	170 °C, 3h	25%	25%
GlyC	1-fenossiglicerolo	1:1	1/15 MeONa	140 °C, 5h	94%	30%
Glicerolo	PhOH	1:1	5% wt MgO	200 °C, 3h	34%	20%

Tabella 2. Schematizzazione delle prove effettuate al fine di valutare il contributo di possibili reazioni secondarie sui reagenti in questione; sono riportate le condizioni e il catalizzatore impiegato (o la sua assenza). La prima prova rappresenta il bianco della reazione, essendo presenti i due reagenti in assenza di catalizzatore

Il test bianco della reazione ha come risultato le conversioni indicate ma non è stato possibile identificare alcun prodotto da questa reazione, mentre il bilancio al carbonio si attesta sul 88%. Questo test permette di dimostrare che anche in assenza di catalisi il carbonato sia soggetto a reazioni parassite con conseguente ottenimento di prodotti pesanti. Confermando ulteriormente, di fatto, la teoria sull'origine di questi prodotti.

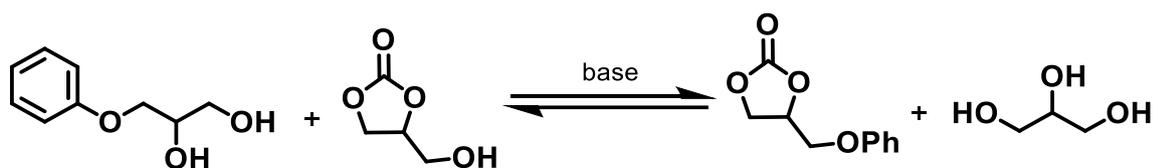
L'analisi svolta su di miscela di glicerolo e 1-fenossiglicerolo in rapporto di 1 a 1 unitamente a metossido di sodio in quantità di 1/15 molare mantenuta alla temperatura di 170 °C per 3 ore, mostra una conversione del 25% circa di entrambi i reagenti ed una resa del 1% in fenolo; ovviamente quest'ultimo non è sufficiente a motivare le conversioni osservate, dato il bilancio di materia del 76%, ma come nei casi precedenti non si individuano altre specie.

La reazione tra GlyC e 1-fenossiglicerolo anch'essa non porta alla identificazione di prodotti, ma si osserva una conversione molto più alta che negli altri casi, indizio che tra le specie in questione vi sia una reattività non nota già a 140 °C. Bilancio di materia del 80%.

Inoltre, per dimostrare che i prodotti pesanti possono essere formati da glicerolo e fenolo, si è eseguita una reazione tra questi due composti con l'ausilio di MgO ad alta temperatura (200 °C). Nuovamente non si identificano prodotti della reazione e si registra un bilancio al carbonio del 76%, dimostrando come ipotizzato che queste due sostanze possono reagire per formare prodotti pesanti non identificabili con il metodo d'analisi adottato.

Come ultima prova si intende dimostrare la presenza di un equilibrio dato dalla reazione di trans-carbonatazione tra 1-fenossiglicerolo e glicerol carbonato da una parte e glicerolo e Phenossy GLYC dall'altra, come mostrato nello schema 13.

E' importante sottolineare come questa reazione sia possibile nelle reazioni effettuate in presenza di un eccesso di GlyC, ciò è possibile considerando che gli ossidrili alifatici vicinali presenti sia nella molecola di glicerolo che sul pendaglio alifatico del prodotto sono caratterizzati da reattività simile.



Schema 13. Reazione di trans-carbonatazione tra 1-fenossiglicerolo e GlyC al fine di ottenere Phenossy GLYC e glicerolo.

Per verificare l'effettiva esistenza di questo equilibrio si è effettuata una reazione tra 1-fenossiglicerolo e GlyC in rapporto stechiometrico a 140 °C per 5 ore con l'impiego di sodio metossido 1/15 molare (vedi tabella 2). L'analisi dei risultati mostra come questa reazione effettivamente avvenga nelle nostre condizioni di reazione, ma in maniera limitata. Infatti la resa in glicerolo ed Phenossy GlyC è appena del 20%.

I dati raccolti mostrano come questa reazione effettivamente conduca ai due prodotti attesi dalla CIR; ma mostra anche soprattutto come sia presente una ulteriore reazione parassita (o una serie) che consuma il glicerol carbonato di partenza. Conclusione, quest'ultima, elaborata osservando la conversione raggiunta dal carbonato del 94% a fronte del 30% dal secondo reagente, questo fattore influenza fortemente il fenomeno dell'equilibrio osservato ciò non toglie però che quest'ultimo sia comunque presente.

I dati raccolti in unione con alcune osservazioni effettuate sulle prove cinetiche svolte come: l'elevata resa di 1-fenossiglicerolo a bassi tempi quando la concentrazione di GlyC

è ancora elevata e la concentrazione di glicerolo quasi costantemente molto limitata; lasciano intuire che vi sia un'altra via che porti alla formazione del prodotto principale, come quella rappresentata nello schema 12 reazione c.

In conclusione, i test effettuati dimostrano come siano presenti, in maniera più o meno marcata a seconda delle condizioni, vari fenomeni non voluti come reazioni parassite o degradazioni termiche di alcuni composti, queste ultime sono maggiormente incisive in condizioni più drastiche. Questo rappresenta una spiegazione, seppur parziale, del fenomeno dell'ammanto al carbonio osservato in alcune prove.

3.2.5. Effetto quantità e tipologia di catalizzatore

Volendo ottimizzare la reazione di alchilazione del fenolo con GlyC, si è voluta valutare l'influenza del catalizzatore sul processo, pur restando all'interno della catalisi omogenea. Per prima cosa si è determinata influenza della quantità di catalizzatore impiegato. A tal fine sono state effettuate tre reazioni impiegando come rapporto molare NaOCH₃/fenolo rispettivamente 1/30 (0.033), 1/15 (0.066) e 1/7 (0.143). Le condizioni utilizzate, 140 °C e 5 ore, sono state scelte poiché nelle analisi precedenti si è visto come questa combinazione permetta di ottenere una buona distribuzione dei prodotti ed una conversione non totale, ma comunque elevata. La conversione non totale permette di apprezzare anche le piccole differenze ottenute nelle varie condizioni testate.

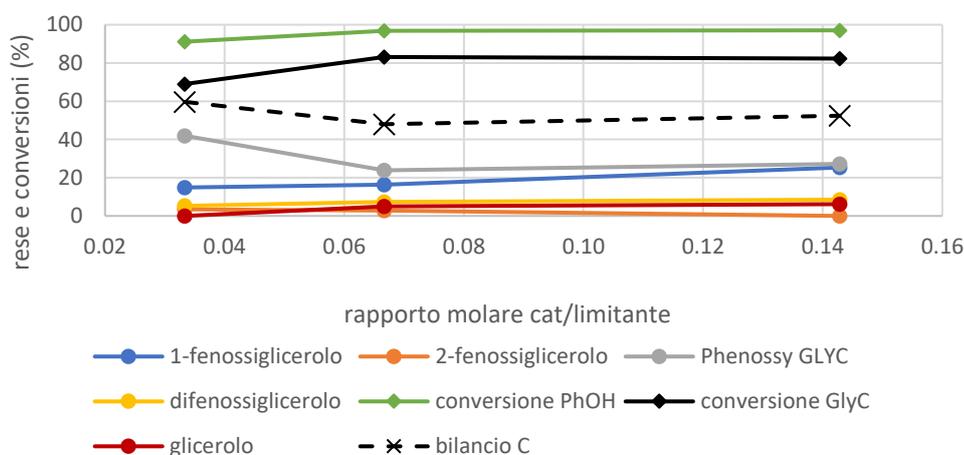


Fig. 17. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione della quantità di catalizzatore impiegata, rapporto molare fenolo/GlyC 1:4, temperatura di 140 °C, 5 h, catalizzatore NaOMe 1/x molare rispetto al fenolo

Come si può notare, impiegando un rapporto di 1/15 e 1/7 non vi sono sostanziali differenze, a parità di condizioni operative. Mentre la reazione svolta con 1/30 di metossido mostra una minore conversione, facilmente spiegabile, ma anche un miglioramento del bilancio al carbonio e sorprendentemente il prodotto principale non è più rappresentato dal prodotto alchilato ma bensì dall'intermedio (linea grigia, figura 17).

Considerando i risultati ottenuti finora utilizzando il metossido di sodio come catalizzatore omogeneo è emerso come questo sia in grado di attivare la reazione di interesse a partire dai 140°C ma come sia anche responsabile dell'attivazione di reazioni parassite di oligomerizzazione e decomposizione con formazione di prodotti pesanti. Questa eccessiva attività, probabilmente legata alla forza basica del catalizzatore, porta ad un decremento in termini di selettività e bilanci al carbonio del processo. Si è quindi deciso di testare alcuni carbonati di metalli alcalini come possibili catalizzatori basici a forza più blanda. In particolare, sono stati testati i carbonati di sodio, potassio e cesio carbonato, anche perché già riportati come attivi dalla recente letteratura.²²

Il confronto dell'attività catalitica dei diversi catalizzatori omogenei è mostrato in figura 18.

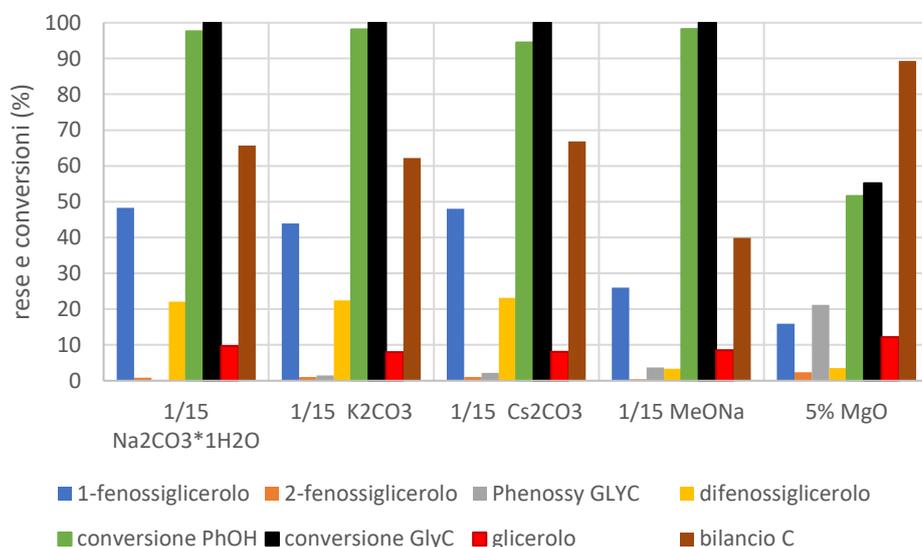


Fig. 18. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del catalizzatore impiegato, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 170 °C, 5 h, catalizzatore 1/15 molare rispetto al fenolo

I risultati ottenuti lavorando a 170°C per 5 ore mostrano come i carbonati dei metalli alcalini posseggano una attività comparabile al metossido ma che, al contempo, permettano

migliori bilanci al carbonio e rese in 1-fenossiglicerolo. Inoltre le differenze tra i vari carbonati in termini di prestazioni catalitiche sono minime, e quindi si è continuato lo studio sul loro impiego concentrandoci su solo uno di loro, il potassio carbonato.

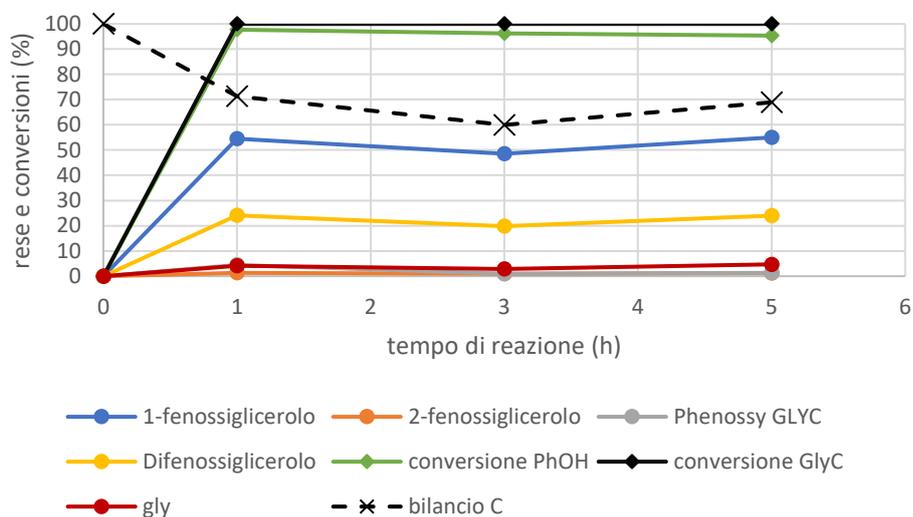


Fig. 19. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 170 °C, catalizzatore 1/15 K₂CO₃ molare rispetto al fenolo

La reazione mostrata in figura 19 rappresenta la reazione di alchilazione del fenolo ad opera del glicerol carbonato catalizzata dal potassio carbonato, reazione analoga a quella mostrata in figura 13b. Come si può osservare le condizioni scelte risultano abbastanza spinte da permettere, dopo appena un'ora, di ottenere una conversione totale dei reagenti. Avanzando a tempi maggiori si osserva come vi sia una costanza nei dati ottenuti, prova del fatto che il sistema in queste condizioni sia stabile.

Analizzando i dati, si nota come i prodotti ottenuti siano praticamente solo l'1-fenossiglicerolo e 1,3-difenossiglicerolo. Come già detto le conversioni dei reagenti sono praticamente totali, ma come in altre reazioni svolte in condizioni drastiche si ha il problema dei bassi bilanci che rimangono però costanti nel range esplorato. Questo aspetto potrebbe dimostrare una buona stabilità dei prodotti ottenuti in queste condizioni di reazione.

Volendo ottenere dei dati che potessero essere una rappresentazione più solida del confronto tra metossido e carbonato, si è optato per ripetere la reazione mostrata in figura

18 impiegando condizioni meno severe; volendo non arrivare a conversione totale per poter apprezzare le differenze di attività tra i due sistemi.

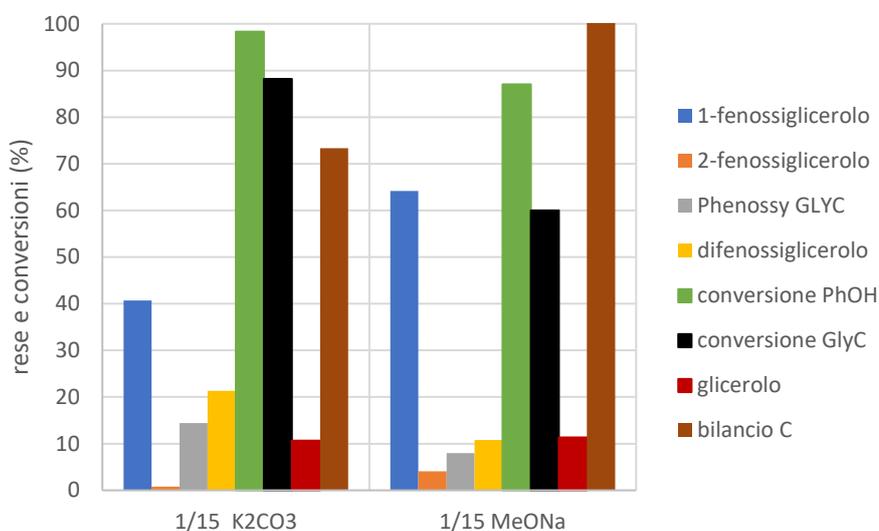


Fig. 20. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del catalizzatore, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 140 °C, 5 h, quantità del catalizzatore indicata rispetto al limitante

In questa prova svolta a 140 °C impiegando un eccesso di glicerol carbonato rispetto allo stechiometrico, si nota come le condizioni scelte non consentano di ottenere alcun vantaggio dall'impiego del carbonato come catalizzatore rispetto al metossido. In particolare sia la resa nel prodotto principale sia il bilancio al carbonio complessivo risultano favorevoli nel caso del metossido; va però aggiunto che il carbonato consente di ottenere una conversione maggiore.

I risultati sembrano indicare che nelle condizioni adottate il carbonato sia fin troppo attivo andando a catalizzare quelle reazioni consecutive che portano alla formazione di molecole non analizzabili, ciò giustificherebbe l'alta conversione ed il basso bilancio.

Adottando la stessa strategia impiegata in precedenza si è invertito il bilancio tra i reagenti ed incrementata la temperatura con l'obiettivo di ottenere migliori rese e bilanci.

In queste nuove condizioni si osserva come non vi siano sostanziali differenze rispetto al caso precedente, minore resa nel prodotto principale e maggior conversione del fenolo, anche se ciò è spiegato dal minore bilancio. Bisogna però citare che il problema del basso bilancio al carbonio, come atteso dall'esperienza precedente, è stato parzialmente risolto in queste nuove condizioni.

Dalle prove svolte risulta che le condizioni impiegate all'inizio per effettuare uno screening sui vari possibili catalizzatori siano anche quelle in cui si ottengono i migliori risultati dall'uso dei carbonati.

In conclusione si è dimostrato come, in condizioni ben scelte, i carbonati possano essere non solo una valida alternativa al metossido ma presentare anche diversi vantaggi rispetto a quest'ultimo.

Volendo concentrarci sull'impiego di catalizzatori eterogenei non si è ulteriormente approfondito lo studio sui carbonati come catalizzatori basici, ciononostante il loro impiego è da prendere in considerazione per futuri studi.

3.3. Prove in catalisi eterogenea

A seguito di una fase preliminare di studio in catalisi omogenea atta a comprendere meglio il complesso schema di reazioni che intercorrono durante la reazione di alchilazione del fenolo con glicerol carbonato, si è deciso di passare ad un sistema di catalisi eterogenea in modo da permettere una più facile separazione del catalizzatore dall'ambiente di reazione e purificazione dei prodotti.

Come già anticipato nel capitolo 1.5, a questo scopo, si sono impiegati come catalizzatori rappresentanti le classi dei solidi meso e microporosi, rispettivamente l'ossido di magnesio (MgO) e la sodio mordenite (Na-Mord): composti entrambi noti per le loro proprietà basiche ed impiegati da tempo in catalisi.

La caratterizzazione effettuata sui catalizzatori, in termini di analisi di area superficiale e analisi di acidità e basicità superficiale, ha fornito i valori riportati nella tabella sottostante. Per i dettagli sulla strumentazione ed i metodi di caratterizzazione utilizzati si rimanda al capitolo inerente all'interno della parte sperimentale di questo elaborato.

	BET (m ² /g)	TPD-CO ₂ (μmol/g)	TPD-NH ₃ (μmol /g)
MgO	160	640	17
Na-mordenite	350	1007	1500

Tabella 3. Schematizzazione delle caratterizzazioni svolte sui catalizzatori eterogenei impiegati

3.3.1. Test preliminari

Prima di poter condurre delle vere e proprie prove di reattività si è voluta escludere la presenza di limitazioni in termini di diffusione dei reagenti sul catalizzatore solido. In altri termini, si è voluto verificare di essere in regime cinetico piuttosto che in regime diffusivo nelle condizioni di reazioni utilizzate. A tal fine la medesima reazione è stata ripetuta diverse volte variando solo la velocità di agitazione del sistema. I risultati ottenuti utilizzando MgO e Na-Mord sono mostrati rispettivamente in figura 21 e 22.

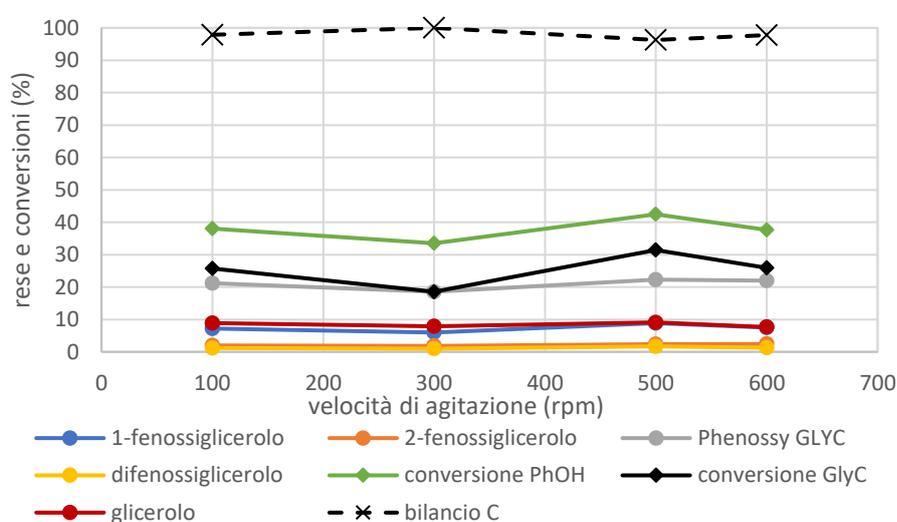


Fig. 21. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione della velocità di agitazione, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 200 °C, 30 minuti, catalizzatore 5%wt MgO rispetto al fenolo

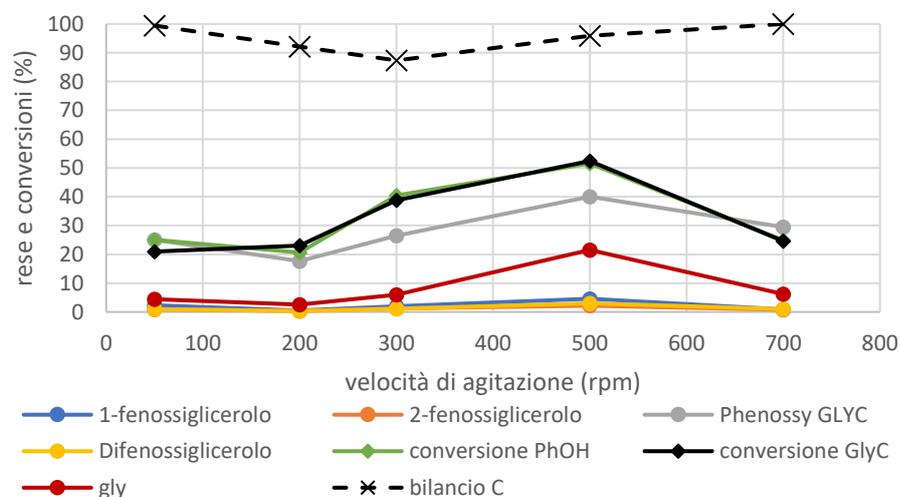


Fig. 22 Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione della velocità di agitazione, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 170 °C, 3 h, catalizzatore 5% wt Na-Mord rispetto al fenolo

Come si può vedere vi è una netta distinzione tra il comportamento di un sistema mesoporoso rispetto ad uno microporoso al variare della velocità di agitazione. In particolare, l'ossido di magnesio avendo porosità di maggiori dimensioni mostra conversioni e rese che, considerando anche l'errore sperimentale, risultano stabili all'interno del range di velocità di agitazione investigato. Questo risultato dimostra come si stia lavorando in regime cinetico e non vi siano limitazioni legate alla diffusione. Nel caso della mordenite invece, figura 22, si osservano variazioni più importanti sia in termini di conversione che di rese. In particolare, a basse velocità di agitazione (tra i 50 e i 200 rpm) vi è una sostanziale stabilità dei risultati. Questo potrebbe rappresentare il solo contributo dei siti basici presenti sulla superficie del catalizzatore alla reazione la cui accessibilità è meno legata alla velocità di agitazione. Successivamente tra i 200 ed i 500 rpm vi è un aumento monotono sia delle conversioni che delle rese, dimostrando come la velocità di agitazione vada ad influenzare la diffusione dei reagenti all'interno delle porosità del catalizzatore. Tuttavia è importante notare come, a 700 rpm, l'eccessiva velocità di agitazione crei problemi legati alla conformazione stessa del sistema di reazione adottato, portando alla segregazione di parte della miscela sulle pareti del pallone che, non più in contatto con il catalizzatore e con la dovuta agitazione, porta al conseguente calo in termini di conversione e rese.

3.3.2. Prove catalitiche su ossido di magnesio (MgO)

L'attività catalitica di MgO è stata investigata utilizzando lo stesso sistema di reazione impiegato nella catalisi omogenea ed un analogo work-up post reazione. Considerando i risultati ottenuti nel capitolo precedente si è scelto di lavorare con una velocità di agitazione fissa a 500 rpm.

Per prima cosa si è andato ad investigare l'effetto della temperatura di reazione sulla distribuzione di prodotti ottenibile. Il range di temperatura è stato scelto in base all'esperienza maturata nella catalisi omogenea: 140, 170 °C e 200 °C.

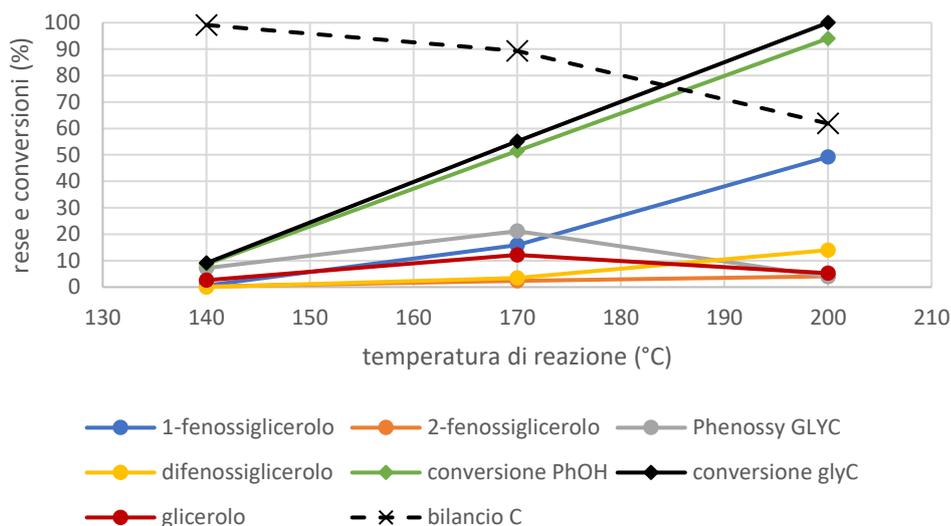


Fig. 23. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione della temperatura, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, 5 h, catalizzatore 5% wt MgO rispetto al fenolo

Dai risultati ottenuti risulta evidente come l'aumento della temperatura porti ad un progressivo aumento dei valori di conversione dei reagenti, effetto atteso considerando l'effetto della temperatura sulla cinetica. In particolare, a differenza del sistema omogeneo, 140 °C risulta essere una temperatura troppo bassa per una efficace attivazione della reazione. D'altra parte, incrementare la temperatura di reazione a 200°C ci ha permesso di ottenere conversione totale dei reagenti ma anche un peggiore bilancio al carbonio, di poco superiore al 60%. Questo potrebbe essere tuttavia legato al tempo di reazione scelto, 5h, probabilmente eccessivo a 200°C. Questo aspetto verrà investigato più in dettaglio in seguito.

Individuata la miglior temperatura per il sistema catalitico scelto si è deciso, come per la catalisi omogenea, di individuare il rapporto tra i reagenti che permettesse di ottenere i migliori risultati. Per arginare il problema del basso bilancio si è limitato il tempo di reazione a 3 ore.

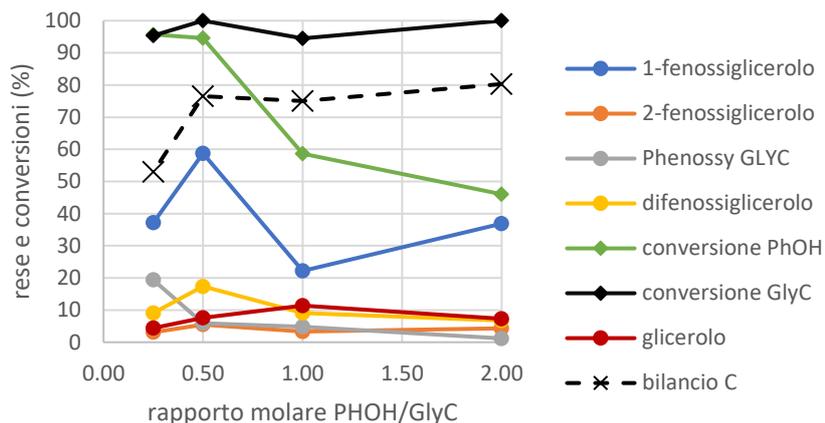


Fig. 24. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del rapporto tra i reagenti, 200 °C, 3 h, catalizzatore 5% wt MgO rispetto al limitante

Come si può constatare le migliori condizioni, sia in termini di resa che di conversioni, sono rappresentate dal punto in cui la quantità di carbonato è il doppio rispetto allo stechiometrico (rapporto molare PhOH/GlyC uguale a 1:2), portando ad ottenere una resa in 1-fenossiglicerolo pari al 60%.

Identificate le condizioni ottimali di temperatura e rapporto tra i reagenti si è potuto iniziare a studiare la reazione, impiegando quegli stessi parametri identificati come ideali.

Per la prima prova svolta si è adottato una temperatura di 200 °C, un rapporto PhOH/GlyC di 1:2 ed il 5% in peso di MgO rispetto al fenolo. Seguendo la stessa metodica realizzata per la catalisi omogenea, la medesima reazione è stata ripetuta a tempi diversi al fine di costruire il grafico sottostante rese e conversioni vs tempo.

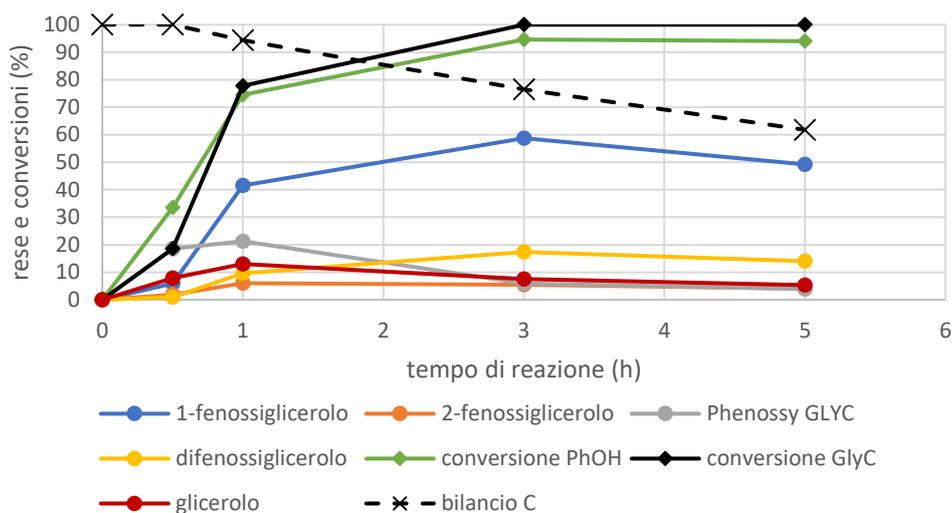


Fig. 25. Risultati ottenuti nell'alkilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo, rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, 200 °C, catalizzatore 5%wt MgO rispetto al fenolo

Come si può notare dopo appena 3 ore i reagenti sono già completamente convertiti, il prodotto principale, 1-fenossiglicerolo, presenta un andamento a campana con il massimo a 3 ore (resa del 60%). Il bilancio ha un andamento monotono decrescente, attestandosi comunque a valori superiori, anche se di poco, al 60% come valore minimo dopo 5 ore di reazione. Gli altri prodotti individuati rimangono sotto la soglia del 20%, presentando nel caso del difenossiglicerolo un andamento lievemente discendente a lunghi tempi, compatibilmente con l'andamento del bilancio al carbonio. Anche in questo caso si osserva l'andamento tipico dei prodotti intermedi nel caso del Phenossy GLYC.

3.3.3. Test di leaching sul catalizzatore

Ritornando all'osservazione dei dati mostrati in figura 21 riguardanti l'impiego dell'ossido di magnesio si è avanzata l'ipotesi che l'effetto non fosse interamente spiegabile con la maggiore dimensione dei pori. Questo ha indotto a investigare l'eventuale leaching di fase attiva da parte del catalizzatore nella fase omogenea, favorita dall'acidità del fenolo, rendendo così di fatto lo ione Mg^{2+} in soluzione la specie responsabile della catalisi, piuttosto che l'ossido solido, perdendo di fatto i vantaggi dell'impiego un catalizzatore solido.

Per verificare questa ipotesi, si è svolta una analisi sul grezzo di reazione allo scopo di determinare la presenza di ioni magnesio in soluzione. Per preparare il campione da sottoporre ad analisi si è messo a reagire una miscela di fenolo e glicerol carbonato (con rapporto molare rispettivamente di 1 a 2) alla temperatura di 200 °C per 3h impiegando il 5% in peso di catalizzatore rispetto al fenolo. Terminata la reazione il sistema viene raffreddato come di consueto, e vengono aggiunti 2 mL di acetone, ritenuto da test preliminari il volume minimo necessario alla dissoluzione della miscela di reazione. La soluzione ottenuta viene filtrata su filtro da 20 µm in un matraccio da 10 mL, in cui viene aggiunto 1 mL di una soluzione acquosa di soppressore di ionizzazione (39.5 g/L di Cs); come ultimo passaggio si porta a volume con acqua. La soluzione filtrata ottenuta è stata analizzata tramite emissione atomica al plasma di azoto. Preventivamente lo strumento è stato opportunamente tarato costruendo una retta di calibrazione, in modo da poter quantificare il magnesio presente in un range di concentrazione tra 1 e 200 ppm, impiegando uno standard a 1000 ppm di magnesio ottenuto dal $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Come risultato si è trovato che la concentrazione in soluzione degli ioni Mg^{2+} non eccedeva i 3 ppm, il che equivarrebbe allo 0.4% (in massa) del MgO caricato inizialmente, un risultato che dimostra come l'effetto di un eventuale leaching di fase attiva sia trascurabile.

3.3.4. Prove catalitiche con l'impiego di zeoliti

Come già anticipato nelle pagine precedenti i test sui catalizzatori eterogenei si sono svolti con l'impiego di due composti rappresentanti la categoria dei solidi meso e microporosi. In questo paragrafo verrà dapprima evidenziato il confronto tra i risultati ottenuti con i due sistemi e, in una seconda parte, si analizzeranno i risultati ottenuti con l'impiego della zeolite. Partendo dalla temperatura ottimizzata in precedenza si sono svolti i primi confronti a 200 °C e, dati i problemi evidenziati nel paragrafo 3.3.1 relativi alla diffusione all'interno della struttura a canali della mordenite, si è deciso di lavorare con una velocità di agitazione di 500 giri al minuto (rpm).

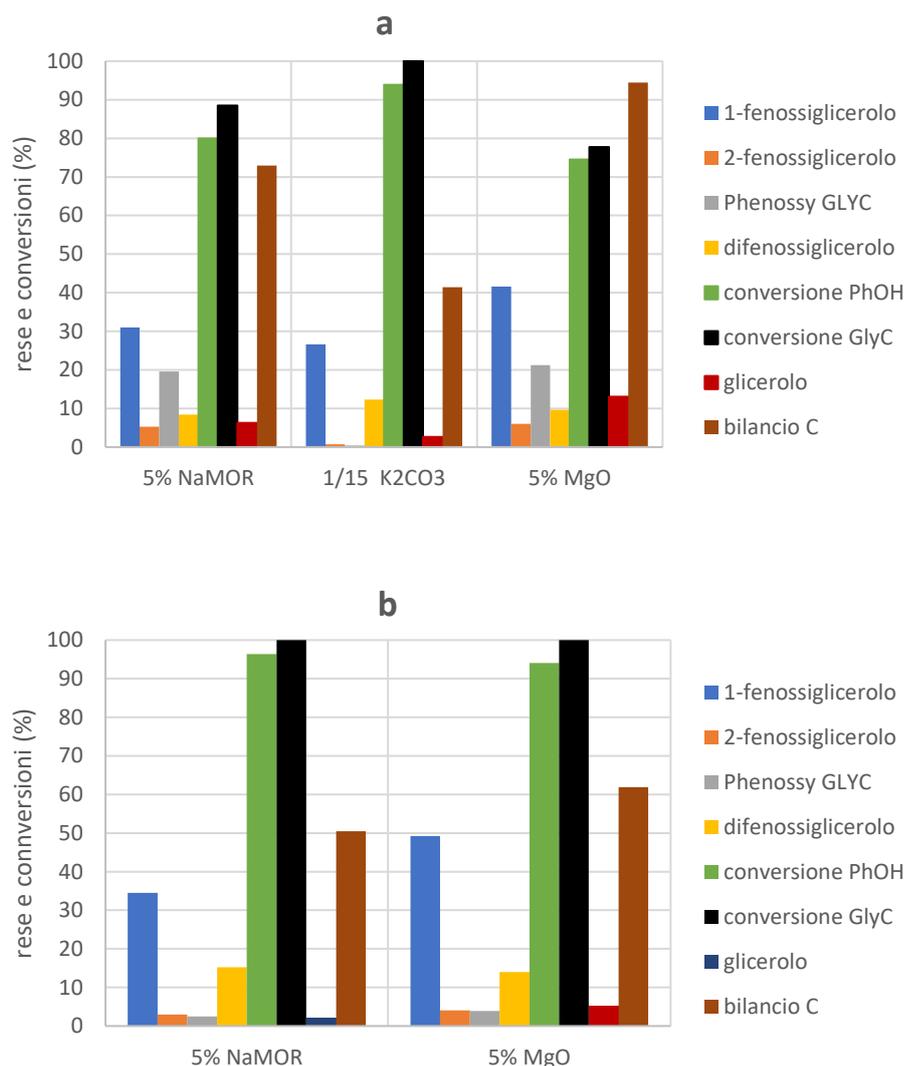


Fig. 26 Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del catalizzatore (confronto tra Na-Mord e MgO). Rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, temperatura di 200 °C, tempo di reazione caso **a** 1 h e nel caso **b** 5 h

Come si può notare a 200 °C, quindi in condizioni abbastanza spinte, si ottengono dati con i due sistemi che non si discostano molto tra di loro. Sulla mordenite vi è un problema maggiore legato al bilancio al carbonio, probabilmente attribuibile ad una problematica diffusione e retrodiffusione di reagenti e prodotti all'interno dei pori che, presumibilmente, può favorire reazioni parassite consecutive con formazione di pesanti all'interno dei pori.

Lasciando proseguire la reazione anche a tempi maggiori non vi sono scostamenti da quanto appena detto.

Presupponendo che il problema delle basse rese e dei bilanci insoddisfacenti fosse legato alle temperature eccessive adottate, le medesime reazioni sono state ripetute a 170 °C, valore che già si era rivelato valido nell'impiego di catalizzatori omogenei quali metossido e carbonati di metalli alcalini. Nel grafico sottostante è riportato, per chiarezza, un confronto tra i dati ottenuti a 200 e a 170 °C.

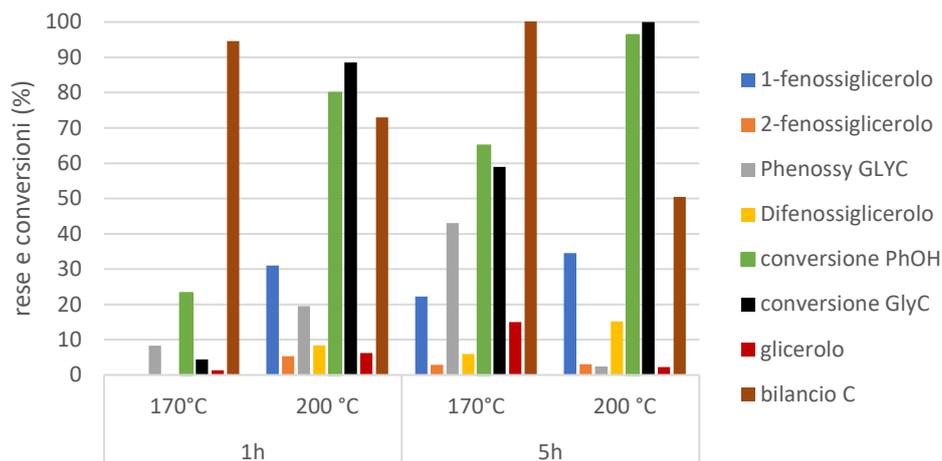


Fig. 27. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo e della temperatura. Rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, 5% wt Na-Mord rispetto al fenolo, 500 rpm

Dai risultati ottenuti risulta evidente come, lavorando a temperature più blande, sia possibile ottenere sia una buona reattività che un ottimo bilancio al carbonio. Dopo 5 ore di reazione, in particolare, il prodotto principale non è più 1-fenossiglicerolo come nella maggior parte dei test precedenti, bensì l'intermedio. Questo aspetto potrebbe essere attribuibile ad una minore tendenza dell'intermedio a subire idrolisi per dare l'1-fenossiglicerolo e, in maniera simile, una minore tendenza anche del GlyC a subire reazioni parassite consecutive di idrolisi o oligomerizzazione. Questo consente di migliorare i bilanci e osservare una minor conversione del GlyC rispetto al fenolo anche per lunghi tempi di reazione.

Basandoci sui promettenti risultati ottenuti, si è studiato in dettaglio l'effetto del tempo di reazione sulla distribuzione di reagenti e prodotti ottenibili lavorando a 170°C.

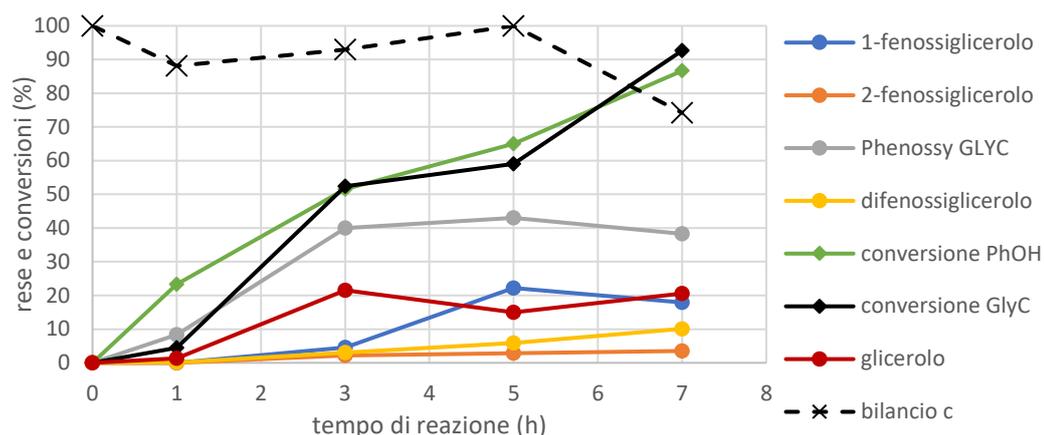


Fig. 28. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del tempo. Rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, 170 °C, 5% wt Na-Mord rispetto al fenolo, 500 rpm

Come atteso i tempi maggiori consentono un incremento delle conversioni ma al tempo stesso comportano un drastico abbassamento dei bilanci dovuti a reazioni indesiderate. Si osserva però come dalle 5 alle 7 ore, in concomitanza con l'inizio della diminuzione del prodotto principale vi sia un incremento del glicerolo ed una diminuzione in 1-fenossiglicerolo.

Considerata l'elevata resa nel prodotto intermedio ottenuta dopo 5 ore, si è voluto verificare se nelle condizioni scelte sia possibile favorire l'ulteriore attacco nucleofilo di un'ulteriore molecola di fenolo, favorendo la formazione di difenossiglicerolo.

Per far ciò si è tentata una reazione con rapporto tra i reagenti invertito, usando dunque un eccesso di fenolo.

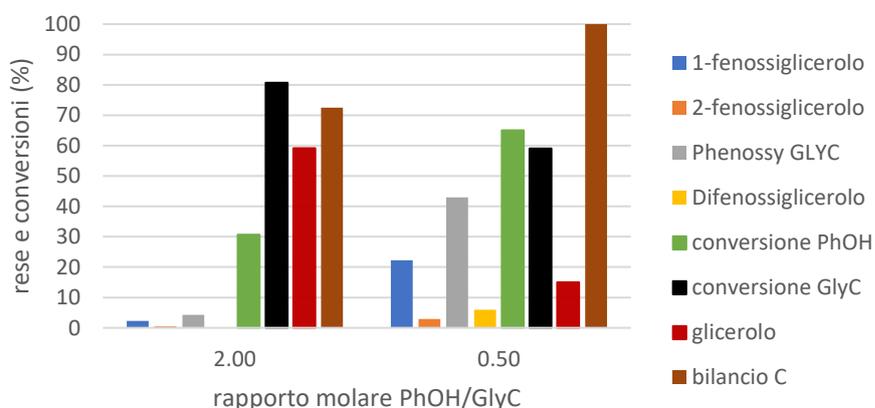


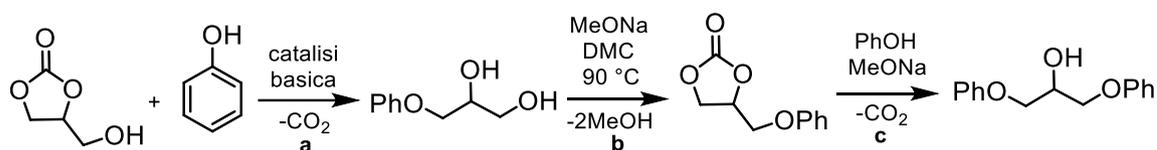
Fig. 29. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con GlyC in funzione del rapporto tra reagenti, 170 °C, 5 h, 5% wt Na-Mord rispetto al limitante, 500 rpm

Come purtroppo si osserva la strategia non porta al risultato voluto, ma bensì alla decarbossilazione di buona parte del carbonato reagente a dare glicerolo. Una delle probabili spiegazioni di ciò è l'elevata viscosità del sistema raggiunta a causa della diminuzione del glicerol carbonato stesso, che conduce a gravi problemi di diffusione delle specie reagenti all'interno dei pori della struttura, limitando drasticamente la selettività della reazione e favorendo reazioni parassite.

3.4. Strategia multi-step per la sintesi del difenossiglicerolo

Nonostante le numerose reazioni provate variando temperatura, tipologia di catalizzatore, rapporto tra i reagenti e perfino tempo di reazione non si è mai riusciti ad ottenere una resa soddisfacente nel difenossiglicerolo; avendo come miglior risultato un 24% ottenuto con un rapporto fenolo/GlyC di 1 a 2 alla temperatura di 170 °C, impiegando come catalizzatore K_2CO_3 dopo una reazione di un'ora.

Essendo però note le condizioni che conducono selettivamente e con alte rese alla formazione di 1-fenossiglicerolo (vedi figura 12, 13b, 14a, 25), e soprattutto conoscendo il sistema che permette di ottenere carbonati complessi partendo da dioli e carbonati semplici, quali in dimetilcarbonato, sfruttando il meccanismo della distillazione reattiva; si è deciso di provare a mettere a punto una strategia di sintesi multi-step (Schema 14).²⁸



Schema 14. Via sintetica proposta per il difenossiglicerolo divisa in 3 step: **a** alchilazione del fenolo mediante GlyC eseguita in una delle condizioni studiate mediante catalisi omogenea o eterogenea; **b** transcarbonatazione del 1-fenossiglicerolo con dimetilcarbonato a refluxo per ottenere il Phenossy GLY; **c** alchilazione del fenolo tramite Phenossy GLY a dare il 1,3-difenossiglicerolo, prodotto target

La via sintetica proposta si compone di tre fasi: per prima cosa si sintetizza, nelle condizioni già discusse in questo elaborato, 1-fenossiglicerolo; successivamente tramite una reazione di carbonate interchange impiegando DMC si prepara il 4-(fenossimetil)-1,3-diossolan-2-one ovvero l'intermedio della reazione di alchilazione del fenolo con GlyC (Phenossy GLYC). La terza ed ultima parte consiste in un ulteriore attacco nucleofilo sull'intermedio sfruttando la reattività legata alla presenza del gruppo carbonato sulla molecola di Phenossy GLYC. Tutte queste reazioni sono state investigate utilizzando metossido di sodio come catalizzatore basico omogeneo.

Essendo quella descritta in queste pagine un primo approccio a questa strategia alternativa si è impiegato, come punto di partenza, l'1-fenossiglicerolo commerciale tralasciando in questa fase il problema della eventuale purificazione richiesta a seguito del primo stadio.

Impiegando il setup particolare che verrà descritto nel paragrafo 4.1.1 si realizza il secondo passaggio descritto sopra. La reazione viene condotta alla temperatura di refluxo della miscela (circa 90°C) caratterizzata da un rapporto di 1 a 20 tra 1-fenossiglicerolo ed il

dimetilcarbonato con 1/30 molare di sodio metossido (rispetto al reagente aromatico) come catalizzatore. Una aliquota viene prelevata tramite una siringa ogni ora dalla miscela di reazione, il campione così ottenuto viene analizzato al GC permettendo di seguire l'andamento della reazione. Dopo 4 ore, si osserva come il reagente limitante sia completamente essente, indice del fatto che la reazione sia giunta a termine, inoltre la selettività rispetto al prodotto di interesse è sempre prossima al 100%. I passaggi di separazione e purificazione del prodotto (Phenossy GLYC) verranno descritti nel capitolo relativo alla parte sperimentale.

Ottenuto il Phenossy GLYC si sono potuti iniziare i test di alchilazione con fenolo al fine di investigare la possibilità di ottenere il difenossiglicerolo. Inizialmente è stato investigato l'effetto del rapporto molare tra i due reagenti allo scopo di individuare il rapporto ottimale.

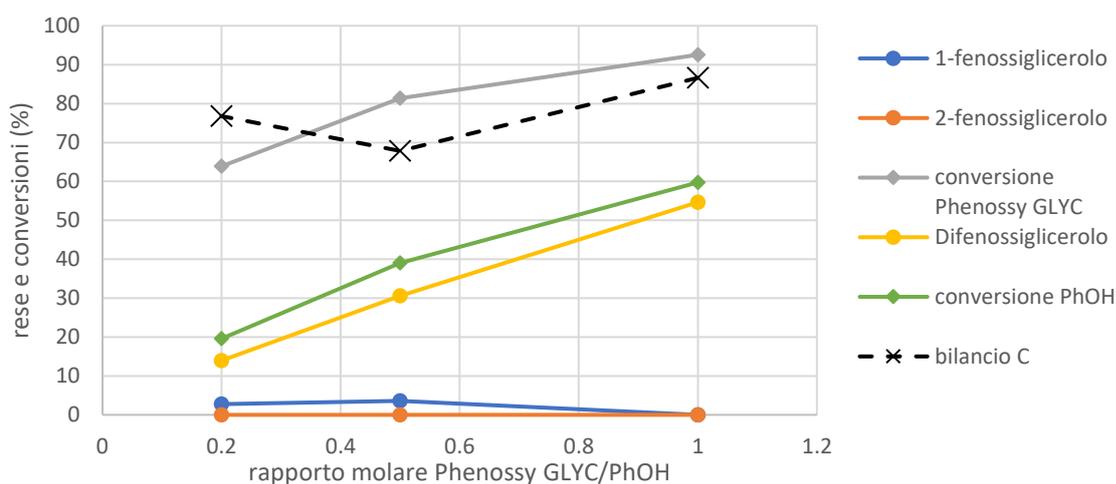


Fig. 30. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con Phenossy GLY in funzione del rapporto tra reagenti, 170 °C, 1 h, NaOMe caricato con rapporto molare 1/15 rispetto al reagente limitante

Come si può vedere dal grafico sopra le condizioni migliori sia in termini di rese che di conversioni sono rappresentate dal caso in cui due reagenti si trovino in rapporto stechiometrico.

Contrariamente a quanto atteso lavorare con un eccesso di fenolo maggiore non si traduce in una maggior resa nel prodotto. Tra le ipotesi avanzate, che non sono state però confermate da prove successive, vi è l'aumento della viscosità del sistema legata alla maggiore concentrazione di fenolo (ed all'assenza di glicerol carbonato) e all'eccessiva diluizione della base rispetto al nucleofilo (fenolo). Difatti la base utilizzata come

catalizzatore viene caricata sempre nelle stesse proporzioni rispetto al limitante (Phenossy GLYC) e questo potrebbe portare ad una più difficile interazione con un fenolo attivato come fenato, portando alla diminuzione delle conversioni e delle selettività effettivamente osservate.

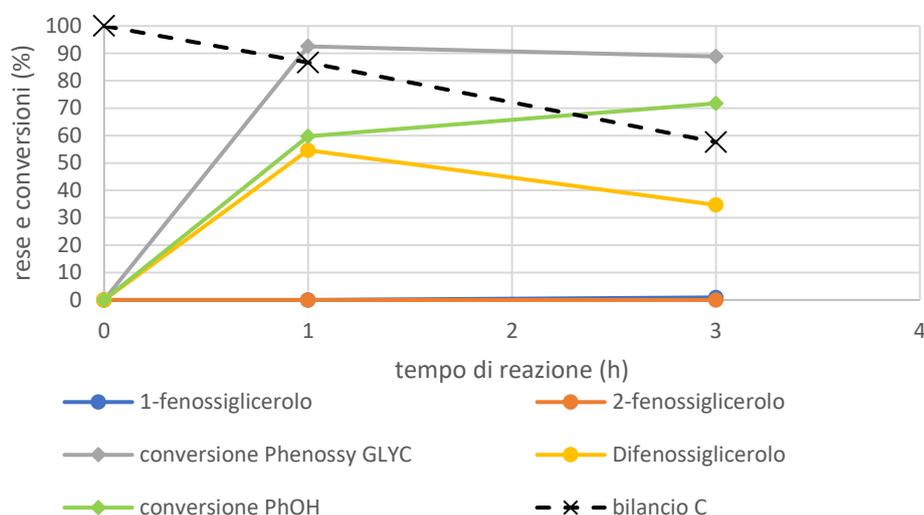


Fig. 31. Risultati ottenuti nell'alchilazione del fenolo con Phenossy GLY in funzione del tempo, rapporto tra i reagenti PhOH/Phenossy GLY 1:1, 170 °C, 1/15 NaOMe

Al fine di tentare di aumentare la resa in difenossiglicerolo si è scelto, mantenendo la temperatura di 170 °C ed il rapporto stechiometrico dei reagenti, di svolgere un test aumentando il tempo di reazione. Osservando il grafico (figura 31) si vede come la reazione in queste condizioni sia molto veloce, arrivando ad una conversione superiore al 90% nel caso del carbonato dopo una sola ora di reazione. Aumentando il tempo si ottiene un incremento nelle conversioni, più marcato nel caso del nucleofilo, ma congiuntamente un drammatico calo sia nella resa nel prodotto desiderato sia nel bilancio totale. Questo risultato dimostra la presenza di reazioni parassite consecutive con formazioni di prodotti pesanti non analizzabili al gas cromatografo. Il meccanismo responsabile di questo ammanco non è banale, anche se l'attivazione dell'ossidrile alifatico "libero" nel difenossiglicerolo potrebbe portare a reazioni di reticolazione con formazione di pesanti.

Dall'analisi dei risultati mostrati si può concludere come la via sintetica proposta risulti valida. In particolare, la reazione **a** schema 14 nelle condizioni ottimizzate porta ad una resa dell'1-fenossi del 67% come mostrato in figura 12; la reazione **b** schema 14 non

necessita di ulteriori ottimizzazioni in quanto consente di ottenere una resa effettiva nel Phenossy GLYC del 87% con una selettività del 100%. Infine, la reazione **c** ha permesso di ottenere il prodotto simmetrico dialchilato (difenossiglicerolo), in maniera selettiva, con una resa del 55%.

L'efficienza complessiva di questa via sintetica risulta quindi essere del 32%, che se confrontata con il miglior risultato ottenuto per via diretta (24%) garantisce solo un leggero incremento in termini di rese.

Risulta pertanto evidente come la strategia proposta sia promettente e permetta di ottenere il difenossiglicerolo operando sempre in condizioni non drastiche e con apparecchiature semplici, inoltre in tutti i passaggi si sono rispettati i principi della *green chemistry* operando in assenza di solventi ed evitando l'impiego di sostanze pericolose.

Rimane però il fatto che è necessario un ulteriore lavoro di ottimizzazione per rendere tale processo conveniente, in particolar modo identificando le condizioni ed i catalizzatori che permettano di ottimizzare le reazioni alchilazione con formazione rispettivamente dell'1-fenossiglicerolo e del difenossiglicerolo. Questa operazione però esula dagli obiettivi di questo elaborato, ma si è voluto evidenziare come questa sia una strada che merita attenzione per lavori futuri.

4. Parte sperimentale

4.1. Sistema di reazione e di recupero e analisi dei prodotti

Le reazioni svolte sia con l'ausilio di catalizzatori omogenei che eterogenei descritte nel capitolo precedente sono state svolte con l'impiego di un semplice sistema di reazione:

un pallone a fondo tondo da 25 mL ad un collo, al cui interno vengono caricati i reagenti ed il catalizzatore scelti, viene immerso in un bagno ad olio sotto agitazione alla temperatura scelta. Un condensatore ad acqua viene collegato al reattore e dalla apertura superiore dello stesso viene inserito azoto, tramite l'apposita linea, al fine di creare una atmosfera inerte all'interno del sistema, evitando in questo modo i possibili problemi dati dalla presenza di acqua legata all'umidità atmosferica.

Una volta raggiunto il tempo di reazione stabilito il pallone viene sollevato dal bagno e raffreddato in acqua fredda, mantenendo l'intero sistema collegato. Una volta raggiunta la temperatura ambiente in tutto il sistema, vengono inseriti 10 mL di acetone HPLC dall'apertura superiore del condensatore in modo sia da lavare le pareti dello stesso sia per solubilizzare la massa reagita (sotto agitazione magnetica per 5 minuti). Il sistema viene poi smontato e 2 mL di soluzione vengono prelevati e diluiti 5 volte portando a volume in un matraccio da 10 mL con acetone. 20 μ L di ottano vengono aggiunti alla soluzione e utilizzati come standard per le analisi al gas cromatografo. Nel caso in cui nella soluzione ottenuta sia presente un solido, o comunque non sia trasparente, questa viene filtrata con l'impiego di un filtro da siringa in PTFE a 0.20 μ m. La soluzione filtrata viene analizzata al GC; tramite il confronto tra le aree dei vari composti e dello standard e conoscendo il fattore di risposta dalle tarature svolte è possibile risalire alle moli ottenute. Confrontando questi valori con le quantità caricate si ricavano i valori di conversione, resa e bilanci riportati come risultati nei vari grafici.

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

L'equazione impiegata nel calcolo delle moli di reagenti e prodotti è rappresentata sopra: dove A rappresenta l'area di un generico componente, A_{std} l'area dello standard, discorso equivalente per le moli indicate con mol e mol_{std} . Il fattore di risposta determinato tramite le tarature rigirando la stessa equazione è indicato con la lettera *f*.

4.1.1. Sistema di reazione per le trascarbonatazioni con dimetil carbonato (DMC)

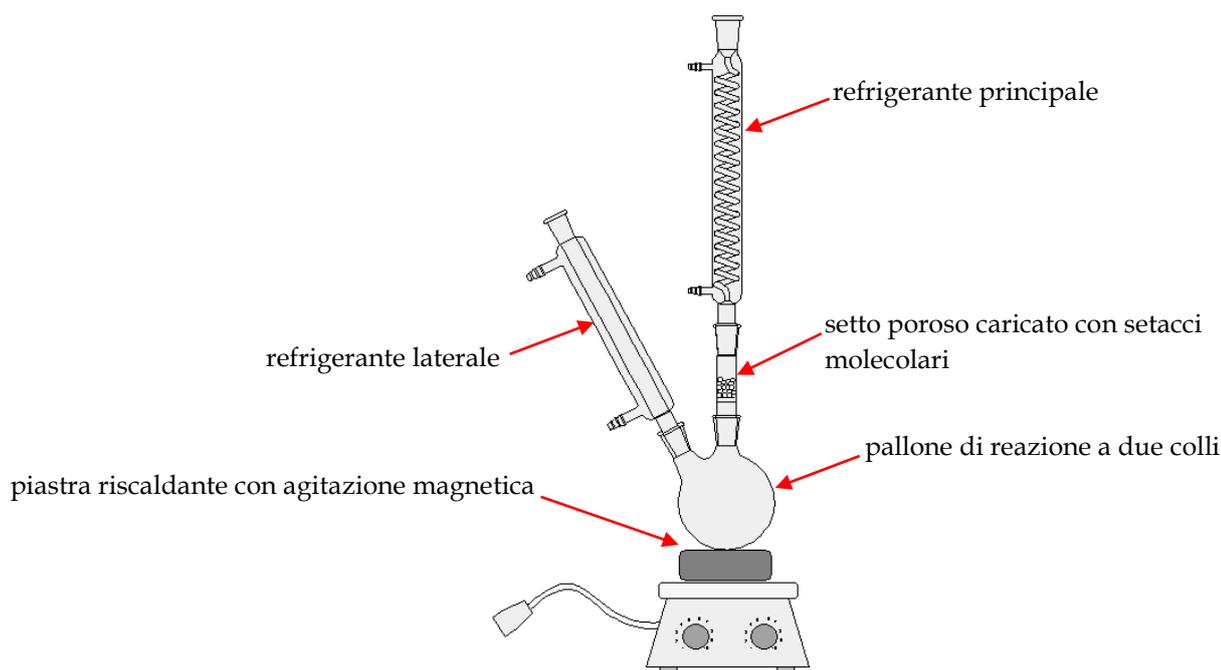


Fig. 32 setup impiegato per la reazione di trascarbonatazione utilizzata nella reazione tra DMC e 1-fenossiglicerolo

Su di un pallone a due colli sono stati installati due elementi refrigeranti a ricadere, l'evoluzione di questo dispositivo, rispetto ad un tradizionale sistema a ricadere, è stata l'aggiunta di un setto poroso fra la colonna principale ed il pallone, come mostrato in figura 32. Su questo setto poroso di vetro sinterizzato vengono posizionati otto grammi di setacci molecolari; modulando la dimensione dei pori a questo scopo (4\AA) e sfruttando la differenza dimensionale fra le molecole di metanolo e del carbonato di partenza, si è trovato il modo di adsorbire selettivamente l'alcol che si co-produrre dalla reazione di CIR fra DMC e 1-fenossiglicerolo. 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 l'alcol co-prodotto della reazione, mentre il reagente DMC viene reintegrato, favorendo lo spostamento dell'equilibrio verso i prodotti.

Inoltre, la presenza dei setacci permette di lavorare con un minore rapporto di DMC:diolo, poiché il carbonato ed il metanolo formano un azeotropo di minimo omogeneo di composizione 15:85, rendendo necessario un eccesso maggiore dello stesso carbonato che

viene poi sprecato per permettere la rimozione dell'alcol dall'ambiente di reazione (nel caso si lavorasse in condizioni di distillazione azeotropica).

Terminata la reazione la soluzione ottenuta viene travasata in un imbuto separatore e lavata con acqua distillata per permettere la rimozione dei sali di sodio presenti. La frazione organica separata viene evaporata al vuoto ottenendo così un solido bianco, che come ultimo passaggio viene mantenuto per un paio d'ore ad 80 °C rimuovendo le ultime tracce di DMC presenti.

Pesando il solido ottenuto si determina la resa effettiva nella reazione, mentre una piccola aliquota viene disciolta in acetone HPLC in un matraccio da 10 mL con aggiunta di 20 µL di ottano come standard interno ed analizzato al GC calcolando la purezza del prodotto ottenuto.

I dati così ottenuti evidenziano una resa sulla reazione del 87% ed una purezza del prodotto del 99%

4.2. Preparazione dell'ossido di magnesio come catalizzatore eterogeneo

La preparazione dell'ossido consiste nell'aggiunta goccia a goccia di una soluzione acquosa 1 M di $\text{Mg}(\text{NO}_3)\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ad un'altra anch'essa 1 M di $\text{Na}_2(\text{CO}_3)\cdot 10\text{H}_2\text{O}$, che è mantenuta durante l'intera operazione sotto agitazione alla temperatura di 60 °C. Inoltre, il pH è mantenuto compreso tra 9.8 e 10.2. L'idrossido di magnesio così ottenuto viene lavato con acqua distillata ed essiccato a 110 °C durante la notte, successivamente lo si calcina a 450°C per 5 ore in aria statica.

Il solido così ottenuto viene caratterizzato e poi impiegato nelle prove catalitiche in catalisi eterogenea.

4.3. Errore sperimentale

Per avere una indicazione dell'errore sperimentale si è ripetuto per 3 volte la reazione nelle seguenti condizioni: rapporto molare fenolo/GlyC 1:2, 1/15 molare MeONa rispetto al fenolo, 140 °C e tempo di reazione di 5 h.

L'analisi dei dati ci ha permesso di calcolare la deviazione standard sulle misure e ottenere quindi una stima sull'errore sperimentale da cui sono afflitte le misurazioni.

				Deviazione std.
PhOH	87	95	96	4
glicerolo	11	10	12	0,7
GlyC	60	61	75	7
1-fenossiglicerolo	64	62	55	4
2-fenossiglicerolo	4	1	1	1
Phenossy GLYC	8	7	7	0,5
Difenossiglicerolo	11	15	16	2

Tabella 4. Schematizzazione dei dati delle 3 prove, e della deviazione standard come indice dell'errore

La deviazione standard viene calcolata tramite l'equazione:

$$Dev = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n}}$$

Dove n è la dimensione del campione, x il valore in esame e \bar{x} la media dei valori.

4.4. Sistema di analisi delle miscele di prodotti

- gas-cromatografo, sistema analitico utilizzato per la quantificazione dei composti, abbreviato in GC. Lo strumento, marca Thermo electron corporation Focus GC, che è stato impiegato nella analisi di tutte le reazioni svolte è dotato di una colonna capillare HP-5, con fase stazionaria composta da (5%-fenil)metilpolisilossano, impiegando un analizzatore FID con fiamma idrogeno-aria ed azoto come gas carrier.

Il metodo adottato consiste in una iniziale zona isoterma a 50 °C per due minuti, successivamente una rampa a 10 °C al minuto fino a 130 °C. Questa temperatura viene mantenuta per 2 minuti, trascorsi i quali vi è una seconda rampa a 20 °C/min fino alla temperatura finale di 280 °C che viene mantenuta per 5 minuti completando così il metodo. La durata complessiva di ogni analisi è di 25 minuti. L'iniettore lavora alla temperatura di 280 °C, permettendo la vaporizzazione completa del campione iniettato, e con uno *split ratio* ed uno *split flow* rispettivamente di 30 e 36 mL/min.

- gas-cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa, abbreviato GC-MS. Il gascromatografo utilizzato è un Agilent Technologies 6890 accoppiato con uno spettrometro di massa Agilent Technologies 5973; colonna apolare (5% Fenil – 95% metilsilossano), dimensioni 30m X 250 µm X 1.05 µm; gas carrier: elio con un flusso in colonna pari a 1 mL/min; iniettore mantenuto ad una temperatura di 280°C ed in modalità split (50:1); flusso totale 23.9 mL/min; volume di soluzione iniettato pari a 0,5 µL;

La rampa di temperatura utilizzata è analoga a quanto descritto per le analisi al GC.

4.5. Caratterizzazione dei catalizzatori eterogenei impiegati

Come già anticipato nel capitolo 1.5, al fine di ottimizzare la reazione di alchilazione di fenolo ad arilglicerol eteri si sono impiegati una serie di catalizzatori eterogenei alcuni commerciali mentre altri preparati in laboratorio. Di seguito verranno esposte le analisi sfruttate per la caratterizzazione dei catalizzatori adoperati nel corso del progetto.

- BET

L'analisi più semplice è rappresentata dalla misura dell'area superficiale tramite il BET. Il metodo consiste nell'adsorbire fisicamente un gas, azoto nel nostro caso, sulla superficie di un campione solido al fine di formare un monostrato di particelle adsorbite. Dato che questa condizione non è ottenibile in modo perfetto, la misura dell'area superficiale dipende dalla capacità di determinare il termine W_m , ovvero la massa di gas adsorbito nella formazione del monostrato.

Per questo motivo si fa ricorso alla teoria di Brunauer, Emmett e Teller, meglio nota come "BET", che tramite l'omonima equazione permette di risalire al termine W_m .

$$\frac{1}{W \left[\left(\frac{P_0}{P} \right) - 1 \right]} = \frac{1}{W_m C} + \frac{C - 1}{W_m C} \left(\frac{P}{P_0} \right)$$

Dove W rappresenta la massa di gas adsorbito alla pressione relativa P/P_0 , C una costante e P_0 la pressione di saturazione del gas.

Sperimentalmente l'analisi viene effettuata mediante lo strumento BET Fisons Sorpty 175 caricando una quantità nota di campione nell'apposito porta-campione, una volta collegato lo strumento applica il vuoto fino ad un valore inferiore ai 4 Pa, inoltre si effettua un riscaldamento fino ad una temperatura stabilita, nel nostro caso 150 °C. Queste due procedure servono al fine di rimuovere eventuali molecole già adsorbite sulla superficie. Una volta che la pressione si è stabilizzata a caldo ad un valore inferiore ai 4 Pa si può passare alla fase di adsorbimento vera e propria. Siccome l'adsorbimento fisico è massimo alla temperatura di condensazione del gas, l'operazione viene svolta in bagno di azoto liquido. La prima parte consiste nell'aggiunta di una quantità di gas nota, il sistema rimane così in questa condizione per un certo lasso di tempo definito (3 minuti) e poi procede alla rimozione del gas in eccesso, facendo la differenza si riesce a determinare la quantità di gas adsorbito. Conoscendo il valore del bianco e sfruttando l'equazione sopra si ottiene un valore dell'area superficiale in metri quadrati che divisi per la quantità di campione fornisce il risultato voluto di area superficiale specifica, definita come il rapporto tra la superficie del campione e la sua massa, espressa in m^2/g .

- TPD

L'analisi di desorbimento in programmata di temperatura, o in inglese temperature programmed desorption (TPD) è una tecnica che permette di determinare tipo, numero e natura dei siti attivi disponibili ad interagire con i reagenti presenti su di un catalizzatore solido. L'analisi consiste di tre fasi, nella prima si svolge un pretrattamento riscaldando ad una data temperatura e in atmosfera inerte il campione, in tal modo si ha la rimozione di eventuali sostanze sia chimiche che fisio adsorbite. Nella seconda fase di "adsorbimento" si espone il campione ad un flusso di ammoniaca o anidride carbonica a temperatura costante, in modo da saturare il campione. In questo modo l'ammoniaca andrà a reagire con i siti acidi presenti in superficie mentre, analogamente, l'anidride carbonica viene impiegata nella determinazione dei siti basici. In entrambi i casi si tratta di un adsorbimento di tipo chimico, più forte quindi del fisioadsorbimento ma soggetto ad una energia di attivazione, motivo per cui è necessario mantenere una temperatura superiore a temperatura ambiente, che può variare a seconda del metodo impiegato, in questa fase (generalmente 40°C per CO₂ e 100°C per NH₃). Dopodiché, il campione è sottoposto a un riscaldamento in programmata sotto flusso di un gas inerte (He), ottenendo così un profilo di desorbimento della specie precedentemente assorbita in funzione della temperatura. Il fatto che quest'ultima fase sia a temperatura variabile ci permette, come già detto, non solo di determinare la densità dei siti sulla superficie del catalizzatore, ma anche la forza di questi stessi siti. Infatti, maggiore sarà la temperatura necessaria per desorbire il gas impiegato da un sito attivo generico maggiore sarà l'energia con cui le due parti interagiscono, in altri termini il sito presenta un maggiore carattere acido o basico a seconda del caso.

Le analisi dei flussi di gas uscenti dal reattore vengono effettuate tramite TCD e spettrometro di massa, in questo modo è possibile non solo vedere a quale temperatura si ha l'evoluzione di qualche sostanza ma anche determinare la natura della stessa.

I catalizzatori a base di MgO e di Na-mord sono stati analizzati mediante TPD-CO₂, utilizzando lo strumento Micromeritics Autochem II 2920. In particolare, i campioni sono stati posti in un reattore di quarzo e sottoposti ad un pretrattamento con flusso di 30mL/min di Ar/5%O₂, con un gradiente di temperatura di 15°C/min fino a 550°C, mantenendo poi questa temperatura per 20min. Dopo aver effettuato il raffreddamento fino a 50°C con una rampa di 90 °C/min in elio, viene effettuato un adsorbimento di CO₂ a questa temperatura,

mantenendo un flusso di He/10%CO₂ per 45 minuti; successivamente si elimina l'eccesso di molecola sonda presente in fase gassosa mediante un flusso di elio di 30mL/min per 45 minuti. Infine, mantenendo costante il flusso di inerte, viene effettuato un riscaldamento con un gradiente di 10°C/min fino a 550°C per poi rimanere a questa temperatura per 60 minuti. Infine, si raffredda fino a 50 °C con una rampa di 90 °C/min.

Le analisi TPD-NH₃ si sono svolte con una metodica differente. Il pretrattamento è in comune con quanto detto prima, successivamente si raffredda fino a 100 °C in elio con una velocità di 10 °C/min. L'adsorbimento viene effettuato a 100 °C per 30 minuti con un flusso di He/10%NH₃, trascorso questo lasso di tempo si effettua la pulizia delle linee con elio per 40 minuti. Infine, le fasi di desorbimento e raffreddamento finale sono analoghe al TPD-CO₂.

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, in questo caso vengono utilizzate altre tecniche come la spettroscopia FT-IR accoppiata all'adsorbimento di piridina

- XRD

La diffrazione di raggi X è una tecnica analitica che permette l'identificazione delle fasi cristalline di un materiale solido ed è in grado di fornire informazioni sullo stato superficiale del campione.

Il fenomeno è legato agli effetti di riflessione ed interferenza che i raggi X hanno con gli atomi del reticolo cristallino, l'interferenza può essere di due tipi: costruttiva o distruttiva. Solo ad alcuni angoli di diffrazione l'interferenza è costruttiva e osserviamo un riflesso di diffrazione. Ciò avviene quando è soddisfatta la legge di Bragg (vedi formula sotto) e, di fatto, dipende dalle distanze tra gli atomi nei vari piani reticolari.

$$n\lambda = 2d\sin(\theta)$$

Dove n è un numero intero positivo, λ la lunghezza d'onda impiegata, d la distanza tra due piani adiacenti e θ l'angolo che il fascio uscente forma con il piano cristallino.

I picchi (o riflessi) che si osservano nei diffrattogrammi forniscono molteplici informazioni. Una di queste è, ad esempio, fornita dall'allargamento dei picchi, da cui è possibile calcolare la dimensione media dei cristalliti, infatti più i picchi sono stretti e definiti maggiore la dimensione e la regolarità dei cristalliti.

A tal fine per il calcolo delle dimensioni dei cristalliti viene utilizzata l'equazione di Scherrer.

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta}$$

Dove τ è la dimensione media dei cristalliti; K è il fattore di forma; λ la lunghezza d'onda impiegata; β è l'allargamento a metà altezza (FWHM) ed infine θ rappresenta l'angolo di ritrovamento del picco.

Le analisi sono state condotte mediante l'utilizzo di un diffrattometro Philips X'Pert, utilizzando come fonte di raggi X un anodo al rame ($K\alpha$, $\lambda = 1,5718$ nm).

Di seguito vengono mostrati i diffrattogrammi dei catalizzatori impiegati. Inoltre, si osserva come sull'asse delle ordinate non vi siano unità di misura ma vi possa essere la dicitura *arbitrary unit*, questo perché l'intensità che lo strumento legge dipende da numerosi fattori non tutti legati alla natura del campione, come ad esempio la vita della sorgente. Per evitare problemi di scala tra i campioni, si pone quindi l'espressione *arbitrary unit*; se invece si confrontano campioni analizzati con lo stesso strumento a tempi vicini (3 mesi) si pone, come nel nostro caso, la dicitura *counts*.

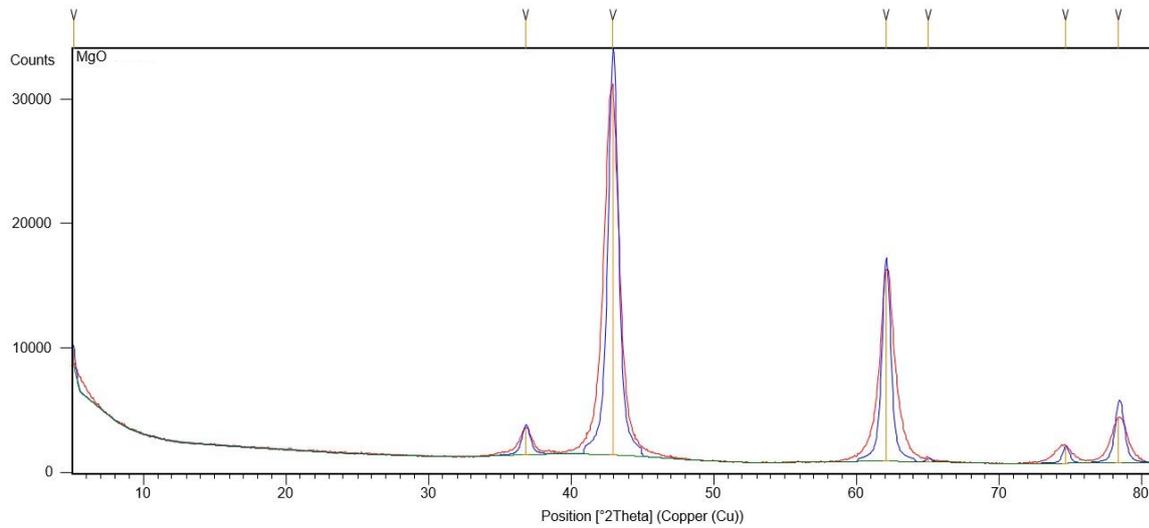


Fig. 33. Diffattogramma a raggi X di un campione di MgO sintetizzato in laboratorio, il confronto con i diffattogrammi di riferimento confermano che la struttura ottenuta sia quella corretta corrispondente all'ossido

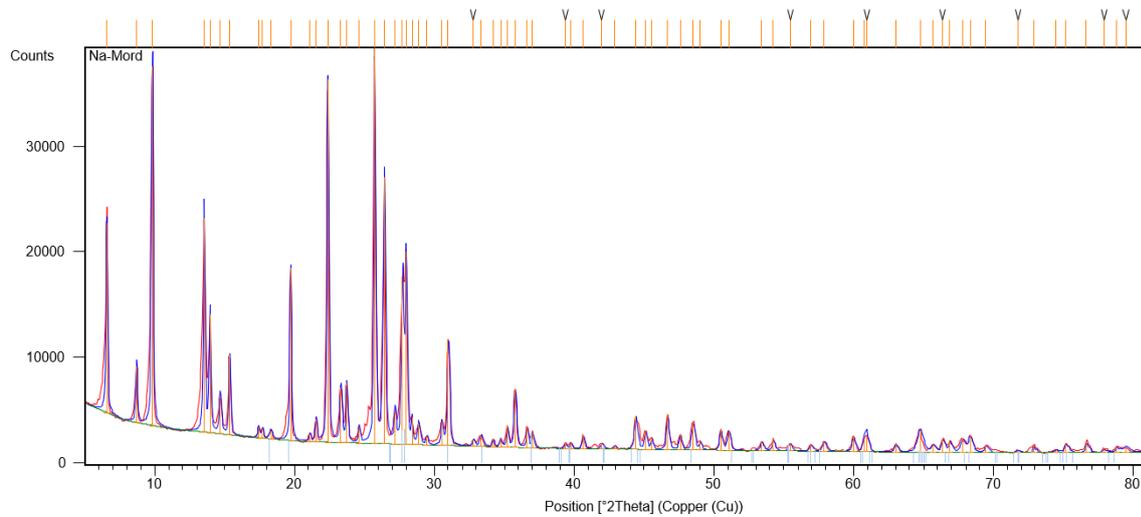


Fig. 34. Diffattogramma a raggi X di un campione di Na-Mord commerciale, come sopra, il confronto con i diffattogrammi di riferimento confermano che la struttura ottenuta sia quella corretta corrispondente alla zeolite; inoltre mostrano come nella struttura vi siano tracce di ammonio, presumibilmente, residuo della preparazione della zeolite stessa

5. Conclusioni

I risultati ottenuti e discussi in questo elaborato dimostrano come sia possibile realizzare una via alternativa alle metodiche tradizionali per la sintesi di arilgliceril eteri, composti di elevato interesse per l'industria farmaceutica e cosmetica. In particolare, impiegando un eccesso di glicerol carbonato ed operando sia in catalisi omogenea (metossido di sodio e carbonato di potassio) che in catalisi eterogena. In particolare, studiando catalizzatori eterogenei sia mesoporosi (MgO), sia microporosi come le zeoliti; si è riusciti ad ottenere interessanti risultati in termini di conversioni e rese rispettivamente nei prodotti 1-fenossiglicerolo e Phenossy GLYC.

In particolare, la nuova metodologia proposta offre notevoli vantaggi, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti legati alla *Green Chemistry*, poiché:

- si evita l'impiego di reagenti tossici, esplosivi e cancerogeni;
- la sintesi del prodotto avviene in un solo passaggio;
- 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 implementato l'uso di un catalizzatore eterogeneo, permettendo così un'agevole separazione del solido al termine della sintesi.

Inoltre, notevoli sforzi sono stati spesi per valutare il complesso schema di reazione responsabile della formazione di prodotti e sottoprodotti. Questo è stato possibile mediante lo studio dell'effetto delle condizioni operative sulla distribuzione di reagenti e prodotti e grazie alle prove di reattività svolte partendo dai vari intermedi coinvolti.

Nonostante, non si siano individuate le condizioni che permettano di ottenere il prodotto 1,3-difenossiglicerolo con elevate rese in un unico passaggio direttamente dalla reazione tra fenolo e GlyC (resa massima ottenuta 24%), si è però dimostrato come sia fattibile l'impiego di una strategia multi-step, e come il Phenossy GLYC sia l'intermedio chiave al fine di ottenere il difenil etere con ottime rese e selettività.

Per concludere, l'impiego di glicerol carbonato come agente alchilante innovativo per composti aromatici risulta essere un approccio interessante, che permette l'ottenimento dei rispettivi eteri con buone rese e selettività. Inoltre, permette di rispettare molti dei principi cardine della *Green Chemistry* e, considerando la scarsa letteratura scientifica sull'argomento, merita di essere preso in considerazione per futuri sviluppi ed implementazioni.

6. Bibliografia

1. P. T. Anastas and M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 686–694.
2. Hock, H. and Lang, S. (1944), Autoxydation von Kohlenwasserstoffen, IX. Mitteil.: Über Peroxyde von Benzol-Derivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 77: 257–264 doi:10.1002/cber.19440770321
3. Direct Routes to Phenol at the Wayback Machine (archived 2007-04-09)
4. Patrick Duffy: XXV. *On the constitution of stearine*. In: *Quarterly Journal of the Chemical Society of London*. 5, 1853, p. 303
5. Rob. Henriques: *Über partielle Verseifung von Ölen und Fetten II*. In: *Zeitschrift für Angewandte Chemie*. 11, 1898, p. 697–702
6. Tan, H.W.; Abdul Aziz, A.R.; Aroua, M.K. Glycerol production and its applications as a raw material: A review. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2013, 27, 118–127.
7. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Joelsson I. Effect of Alkoxyglycerols on the Frequency of Injuries Following Radiation Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977; 56:441–448.
8. Xiao L., Mao J., Zhou J., Guo X., Zhang S. Enhanced performance of HY zeolites by acid wash for glycerol etherification with isobutene. *Applied Catalysis A: General*. 2011;393(1-2):88–95. doi: 10.1016/j.apcata.2010.11.029.
9. García E., Laca M., Pérez E., Garrido A., Peinado J. New class of acetal derived from glycerin as a biodiesel fuel component. *Energy and Fuels*. 2008;22(6):4274–4280. doi: 10.1021/ef800477m.
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. Miessler G.L. and Tarr D.A. "Inorganic Chemistry" 2nd ed. Prentice-Hall 1999, p.181-5
14. Q. Li, W. Zhang, N. Zhao, W. Wei and Y. Sun, *Catal. Today*, 2006, **115**, 111–116
15. T. Sakakura, J. C. Choi and H. Yasuda, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2365–2387.
16. X. Su, W. Lin, H. Cheng, C. Zhang, Y. Wang, X. Yu, Z. Wud and F. Zhao *Green Chem.*, 2017, **19**, 1775

17. A.-A. G. Shaikh and S. Sivaram, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 951–976
18. Catalysis Science and Technology *Catal. Sci. Technol.*, 2018, **8**, 1971–1980
19. S. Fukuoka, M. Kawamura, K. Komiya, M. Tojo, H. Hachiya, K. Hasegawa, M. Aminaka, H. Okamoto, I. Fukawa and S. Konno, *Green Chem.*, 2003, **5**, 497–507
20. M. O. Sonnati, S. Amigoni, E. P. Taffin de Givenchy, T. Darmanin, O. Choulet and F. Guittard, *Green Chem.*, 2013, **15**, 283–306.
21. M. Selva and M. Fabris *Green Chem.*, 2009, **11**, 1161–1172
22. A. M. Truscello, C. Gambarotti, M. Lauria, S. Auricchio, Leonardi, a Suresh U. Shisodia and A. Citterio *Green Chem.*, 2013, **15**, 625
23. A. Kar, *Medicinal Chemistry*, New Age International Publishers Ltd., New Delhi, 2005, p. 179
24. D. Barthomeuf, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 42–45.
25. J. Weitkamp, *Solid State Ionics*, 2000, **131**, 175–188.
26. C. Baerlocher and L. B. McClusker, *Database Zeolite Struct.*, <http://www.iza-structure.org/databases>.
27. B. O. Hincapie, L. J. Garces, Q. Zhang, A. Sacco and S. L. Suib, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2004, **67**, 19–26.
28. T. Tabanelli, S. Cailotto, J. Strachan, A. F. Masters, T. Maschmeyer, A. Perosa and F. Cavani *Catal. Sci. Technol.*, 2018, **8**, 1971
29. R. S. Hanslick, W. F. Bruce and A. Mascitti, *Org. Synth.*, 1953, **33**, 74.
30. Y. Dai, Y. Wang, J. Yao, Q. Wang, L. Liu, W. Chu and G. Wang, *Catal. Letters*, 2008, **123**, 307–316
31. L. Troisi, C. Granito, S. Perrone and F. Rosato, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4330–4332.
32. T. Tabanelli, C. Giliberti, Rita Mazzoni, R. Cucciniello and F. Cavani, *Green Chem.*, 2019, **21**, 329
33. K. Tadele, S. Verma, M. A. Gonzalez, Rajender S. Varma *Green Chem.*, 2017, **19**, 1624