

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA

FACOLTA' DI CHIMICA INDUSTRIALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA INDUSTRIALE

Classe LM-71-Scienze e tecnologie della chimica industriale

Nuovi processi “green” per la funzionalizzazione di composti fenolici

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentata da

PAOLO ZIOSI

Relatore

Prof. Fabrizio Cavani

Co-relatori

Prof. Paolo Righi

Dot. Stefano Cocchi

I SESSIONE

Anno Accademico 2010/2011

PAROLE CHIAVE:

green chemistry

fenolo

metilendiossibenzene

idrossitiroso

catalisi eterogenea

Indice

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Premessa | 1 |
| 1.1 | Introduzione | 1 |
| 1.2 | Obiettivo | 2 |
| 1.3 | Antiossidanti | 3 |
| 1.3.1 | Perché l'idrossitirosolo è un antiossidante? | 5 |
| 1.3.2 | Come viene ottenuto l'idrossitirosolo..... | 6 |
| 1.3.3 | Qualche esempio di sintesi.. | 7 |
| 1.3.3.1 | Sintesi dal tirosolo e omovanillil alcol | 7 |
| 1.3.3.2 | Sintesi dal tirosolo | 8 |
| 1.3.3.3 | Sintesi dal catecolo (I) | 9 |
| 1.3.3.4 | Sintesi dal catecolo (II) | 10 |
| 1.4 | Possibili reagenti "green" | 11 |
| 1.4.1 | Catecolo | 11 |
| 1.4.1.1 | Derivati del catecolo | 12 |
| 1.4.2 | Glicole etilenico | 15 |
| 1.4.3 | Derivati del glicole etilenico | 17 |
| 1.4.4 | Ossido di etilene | 20 |
| 1.4.5 | Etilencarbonato | 21 |
| 1.4.6 | Dream reaction | 22 |
| 1.5 | Catalizzatori eterogenei: zeoliti | 23 |
| 2 | Parte sperimentale..... | 27 |
| 2.1 | Principi di funzionamento delle strumentazioni | 27 |
| 2.1.1 | GC..... | 28 |
| 2.1.2 | GC-MS..... | 32 |
| 2.1.3 | ESI-MS (elettrospray ionization mass) | 34 |
| 2.1.4 | NMR..... | 35 |
| 3 | Risultati e discussione | 38 |
| 3.1 | Fenolo..... | 38 |
| 3.1.1 | Prove con etilencarbonato..... | 39 |
| 3.1.2 | Prove con etil gliossilato | 50 |
| 3.1.3 | Prove con acido glicolico | 52 |

| | | |
|-------|-----------------------------------|----|
| 3.2 | MDB..... | 54 |
| 3.2.1 | Prove con etilencarbonato | 54 |
| 3.2.2 | Prove con acido gliossilico | 54 |
| 3.2.3 | Prove con etil gliossilato | 56 |
| 3.3 | Catecolo..... | 59 |
| 4 | Conclusioni | 60 |
| 4.1 | Prove del fenolo..... | 60 |
| 4.2 | Prove dell'MDB..... | 61 |
| 4.3 | Prove del catecolo | 62 |
| 5 | Bibliografia..... | 63 |

1 Premessa

1.1 Introduzione

Le problematiche incontrate nei processi di funzionalizzazione dei substrati aromatici (fenolici in questo caso) sono ben conosciute, ma solo dal punto di vista della chimica “classica” e non in un’ottica di sintesi chimica “GREEN”. Con ciò non si intende distinguere tra una chimica pulita e una sporca, ma fra vie di sintesi meno costose che utilizzano nuove tecnologie e conoscenze e un’altra su cui gravano elevati costi ambientali, energetici e delle materie prime.

Negli anni i regolamenti e le leggi sono diventate sempre più restrittive e le tecnologie sempre più avanzate: questo ha spinto l’industria chimica verso nuove vie di sintesi ambientalmente più sostenibili, senza comunque nuocere all’aspetto economico.

I principi della “green” chemistry sono i seguenti:

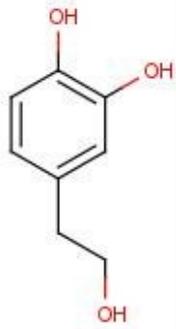
- 1) Sviluppare processi che non generano rifiuti
- 2) Progettare reazioni che massimizzano l’incorporazione dei reagenti nei prodotti finali
- 3) Sviluppare strategie sintetiche che non utilizzano reagenti o intermedi tossici
- 4) Progettare composti (prodotti finiti, materiali) non tossici
- 5) Usare 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

Un punto fondamentale della “green” chemistry è l’utilizzo di catalizzatori eterogenei perché presentano una serie di vantaggi:

- Facilitata separazione dal grezzo di reazione
- Rimozione dei problemi di corrosione degli impianti
- Adattabilità ai processi in continuo
- Diminuzione della contaminazione dei prodotti di reazione
- Forte riduzione dello smaltimento rifiuti.

1.2 Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di studiare la reattività del fenolo e i suoi derivati per trovare vie alternative (per l'appunto "green") di sintesi di composti di interesse produttivo, in particolar modo focalizzandosi sull'IDROSSITIROSOLO (o DOPET).



Come verrà mostrato di seguito, esistono tantissimi altri derivati fenolici di interesse commerciale e il primo fra tutti è il catecolo, in quanto reagente di partenza per svariate molecole (tra cui appunto il DOPET, in figura 1.1) utilizzate in vari ambiti applicativi (alimentare, cosmetica, farmaceutica, agrochimica).

Figura 1.1. 3,4-DI-IDROSSIFENILETANOLO

1.3 Antiossidanti

L'idrossitiroso è uno dei più potenti antiossidanti naturali (dopo l'acido gallico): vivendo in un ambiente in cui le reazioni di ossidazione sono sempre presenti, si generano **radicali liberi** (vedi Figura 1.2) i quali provocano una serie di reazioni dannose per gli esseri viventi; quindi la funzione degli antiossidanti è quella di terminare queste reazioni facendo ossidare se stessi.

Le cause che portano alla formazione dei radicali sono svariate:

- fattori **chimici** (tutti i farmaci di sintesi chimica, le droghe, il fumo, l'alcool e tutte le sostanze inquinanti);
- fattori **fisici** (radiazioni da bassa frequenza, rumore, radiazioni ultraviolette e ionizzanti, campi elettromagnetici, radio frequenze, microonde);
- fattori **biologici** (vaccini, parassitosi, malattie infettive);
- fattori **mentali** (depressione, attacchi di panico, ansia, stress continuo);
- fattori **nutrizionali** (disturbi alimentari, errata alimentazione).¹

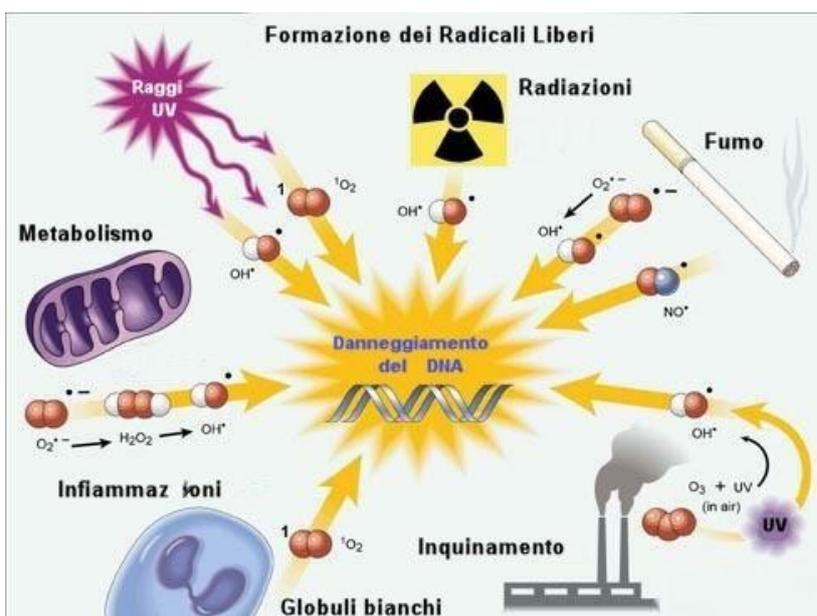


Figura 1.2. Fonti di formazione dei radicali liberi.¹

Alcuni radicali liberi sono : ANIONE SUPEROSSIDO O_2^- , IDROSSILE OH^* , OSSIDO NITRICO NO^* , DIOSSIDO DI AZOTO NO_2^- , OSSIGENO SINGOLETTO O_2^+ , OSSIGENO O^+ e IDROGENO H^* . In particolare, lo ione **superossido** (presente in quantità maggiore) è usato dal sistema immunitario (fagociti) per uccidere i microorganismi patogeni ed è un prodotto di scarto della respirazione mitocondriale; nella forma HO_2 crea radicali perossidici tossici, provoca perossidazione degli acidi grassi polinsaturi (lipidi) e reagisce con H_2O_2 a dare OH^* (molto più reattivo) e con NO formando $ONOO^-$.¹

Questi composti (detti ROS, Reacting Oxygen Species), a causa della loro elevata reattività chimica, dovrebbero indurre costantemente delle modificazioni chimiche quali la rottura dei fosfolipidi di membrana, delle nucleoproteine e l'accumulo di ceroidi e pigmenti senili nel protoplasma cellulare con morte precoce della cellula.

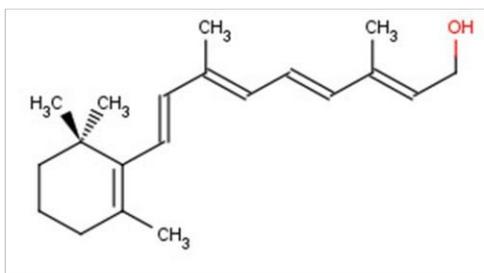
Nonostante ciò le cellule riescono a sopravvivere per anni grazie all'esistenza di meccanismi di difesa sia enzimatici (scavenger) che non enzimatici; gli enzimi più importanti sono:

- la **superossido dismutasi (SOD)**, che converte il superossido in perossido di idrogeno e ossigeno;
- la **catalasi**, che demolisce l'acqua ossigenata in acqua ed ossigeno molecolare;
- la **glutazione perossidasi**, che spazza via i perossidi a spese del **glutathione**.

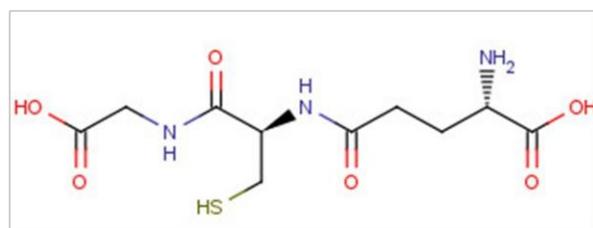
Ad esempio, l'inattivazione genica della SOD porta, nel caso dei topi, a morire circa 21 giorni dopo la nascita a causa di molteplici patologie, incluso il tumore al fegato, atrofia muscolare, cataratta ed infertilità femminile.

Alcuni tra i più efficaci composti anti-ossidanti sono xenobiotici (vedi Figura 1.3):

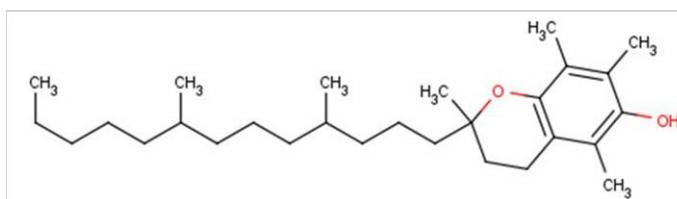
- vitamina A (retinolo, prodotto di scissione del β -carotene);
- vitamina C (acido ascorbico);
- vitamina E (α - o γ -tocoferolo);
- selenio, carotenoidi, licopene, coenzima Q-10, acido lipoico.



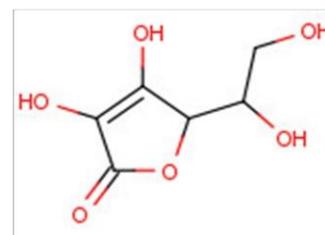
VITAMINA A



GLUTATIONE



VITAMINA E



VITAMINA C

Figura 1.3. Alcuni antiossidanti xenobiotici.

Quando prevale la produzione di radicali si viene a determinare un danno, definito **stress ossidativo**; vengono colpite anche le proteine cellulari, dando origine ad amminoacidi modificati, come anche gli acidi nucleici (soprattutto nei mitocondri), formando basi azotate alternative.

A livello “**macroscopico**” si possono osservare precocemente:

- riduzione della memoria e della concentrazione;
- disturbi del sonno;
- diminuite capacità sessuali;
- capelli bianchi e calvizie;
- comparsa di rughe e macchie sulla pelle;
- diminuzione della massa muscolare ed aumento della massa grassa;
- riduzione della difesa immunitaria e aumento del rischio cardio-vascolare;
- diminuzione di energia, stress con ansia e depressione.

1.3.1 Perché l'idrossitirosole è un antiossidante?

Per comprendere correttamente il comportamento antiossidante del DOPET è utile il parallelismo con la vitamina C.

Quando un radicale si avvicina alla vitamina strappa (con maggiore probabilità) un H* dell'idrossile dell'anello (vedi Figura 1.4 ²); a questo punto però sarebbe solo avvenuta una terminazione del

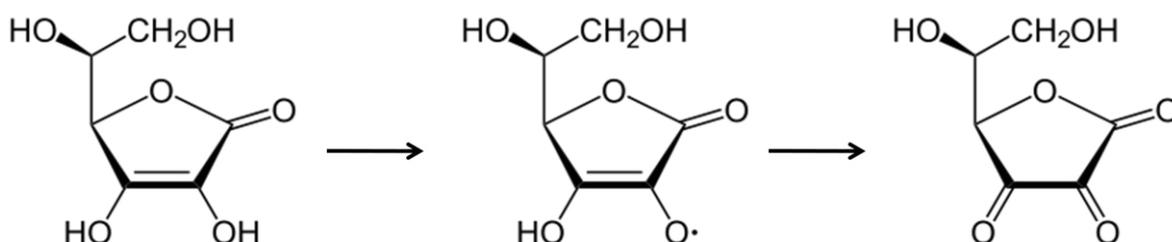


Figura 1.4. Meccanismo scavenger della vitamina C. ²

radicale originario e un “trasferimento di catena”, che quindi può attaccare le molecole sensibili dell'organismo. Affinché vi sia davvero un effetto scavenger, l'acido ascorbico termina un altro radicale perdendo l'altro H*: a questo punto si scinde omoliticamente il legame π dell'anello

Premessa

formando due carbonili, stabilizzando la molecola che altrimenti avrebbe due radicali e sarebbe estremamente reattiva.

La vitamina A (carotenoidi) come pure la concentrazione di acidi grassi polinsaturi si inserisce nella stabilizzazione delle membrane biologiche necessaria per ridurre le possibilità di attacco da radicali liberi. La vitamina A si interpone tra lo strato proteico e il lipidico della membrana stabilizzandola: un suo difetto, come pure un suo eccesso, determinano destabilizzazione della membrana cellulare.

Per essere attivi gli antiossidanti debbono essere presenti in concentrazione adeguata nel punto di necessità e che la loro velocità di reazione con il radicale libero deve essere maggiore della velocità con la quale reagisce la membrana biologica.

Allo stesso modo della acido L-ascorbico, il DOPET esplica la sua funzione antiossidante:

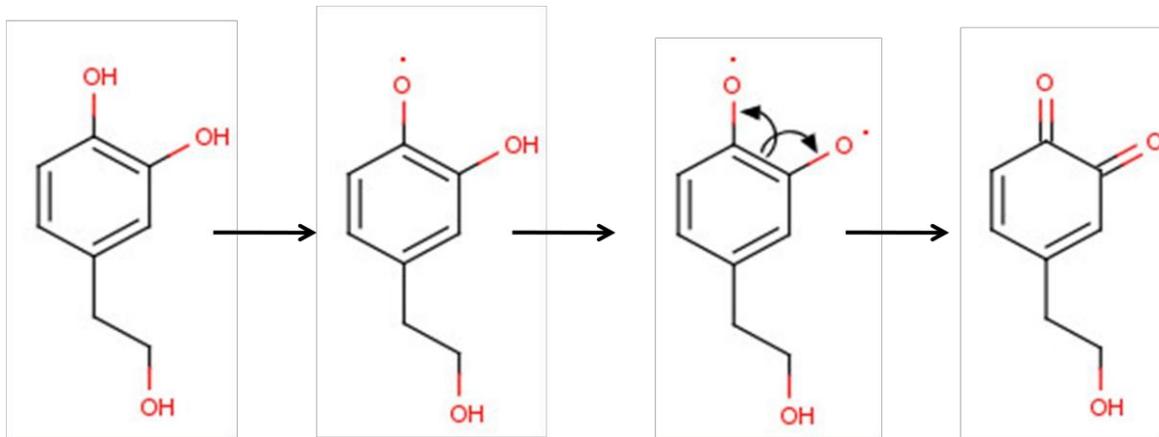


Figura 1.5. Meccanismo scavenger del DOPET.

1.3.2 Come viene ottenuto l'idrossitirosolo

Il DOPET è il composto orto-difenolico maggioritario nelle olive e nelle foglie degli ulivi, dove si trova principalmente sotto forma di gruppo estereo dell'**eleuropeina**; è un prodotto molto costoso (SIGMA-ALDRICH: 100mg, $\geq 98\%$ \rightarrow 465€) e ciò dipende dal modo in cui viene ottenuto:

- estrazione con etilacetato dalle acque di

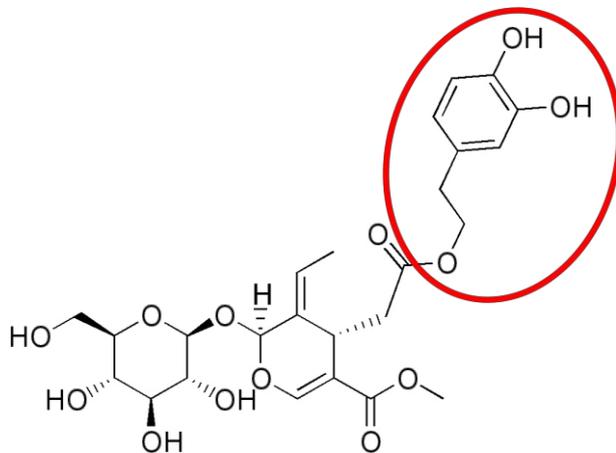


Figura 1.6. Eleuropeina.

lavorazione;

- estrazione con etanolo/acqua 80:20 dalle foglie d'ulivo (l'estratto è circa il 90% DOPET);
- fermentazione.

Si tratta di vie poco percorribili che comportano l'uso di elevati volumi di solventi o hanno basse rese: la loro attuazione (estrazione in particolar modo) è resa possibile solo dall'elevato valore aggiunto del prodotto; esistono anche diverse sintesi chimiche a partire da diversi materiali di partenza, ma non trovano applicazione industriale.

1.3.3 Qualche esempio di sintesi..

1.3.3.1 Sintesi dal tirosolo e omanillil alcol³

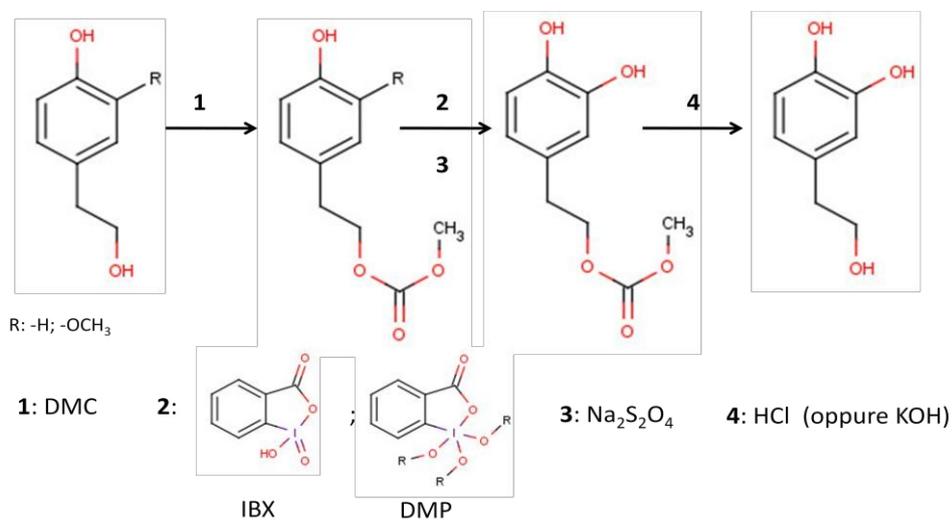


Figura 1.7. Schema di reazione.

Il primo passaggio prevede la protezione del gruppo idrossilico del pendaglio aromatico, seguito dall'introduzione del gruppo -OH (vedi meccanismo Figura 1.8) e dalla rimozione del gruppo protettore.

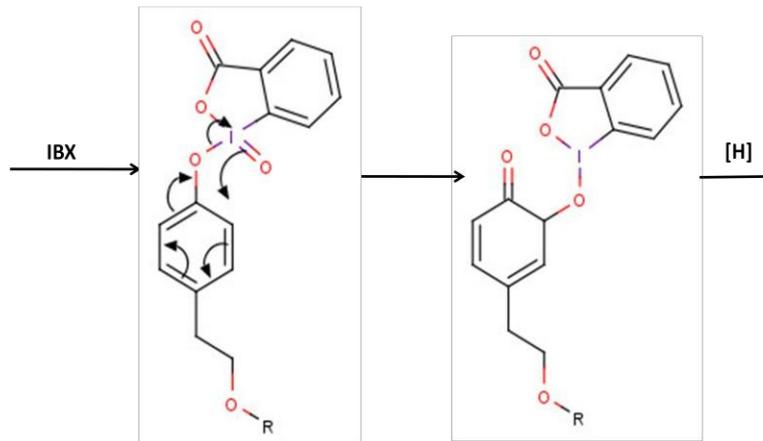
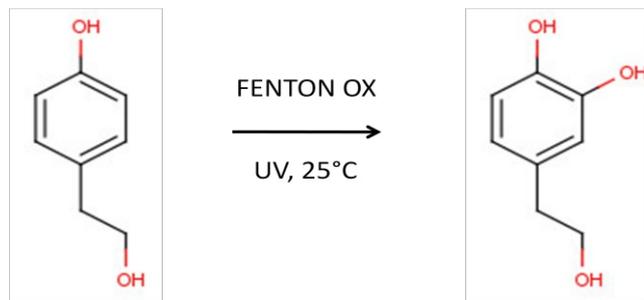


Figura 1.8. Meccanismo dell'ossidazione.

1.3.3.2 Sintesi dal tirosolo⁴



Radiazione UV a 254 nm



Figura 1.9. Schema della reazione.

Questa seconda reazione è decisamente più “pulita”, ma l'utilizzo dell'UV la rende meno percorribile industrialmente; comunque entrambe partono da un reagente piuttosto costoso. In questo senso è più favorita la sintesi brevettata dalla DSM a partire dal catecolo (vedi Figura 1.10).

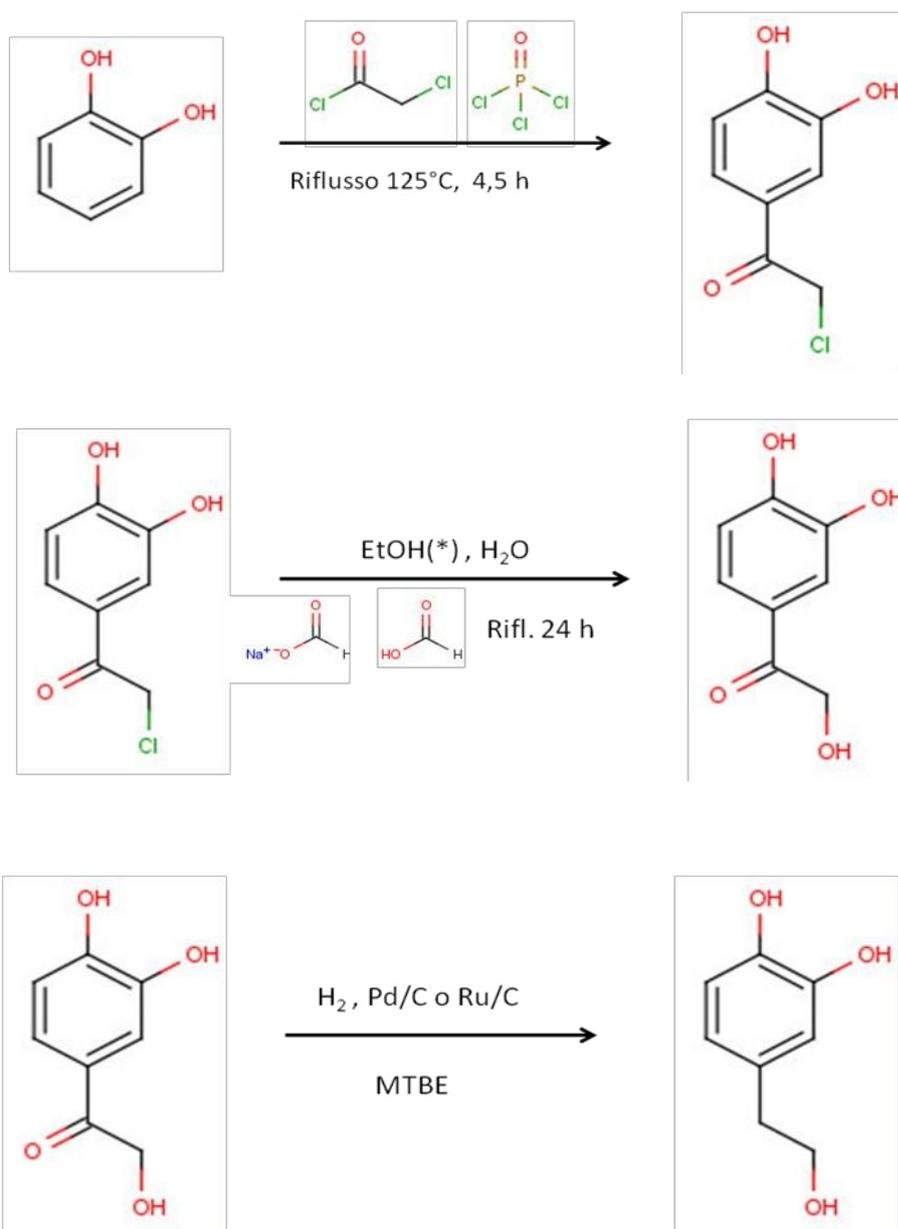
1.3.3.3 Sintesi dal catecolo (I)⁵

Figura 1.10. Sintesi DSM a partire da catecolo.

Questa sintesi ha l'importante pregio di utilizzare il catecolo: una materia prima a basso costo, disponibile, non pericolosa per l'uomo e l'ambiente e sintetizzata in maniera relativamente "pulita". Le rese sono elevate, ma purtroppo la sintesi richiede più step (quindi diversi work-up e purificazioni), si deve salire di temperatura e soprattutto vengono utilizzati reagenti clorurati che liberano HCl il quale va poi neutralizzato e trattato. Il passaggio più "pulito" è ovviamente la riduzione in quanto avviene in catalisi eterogenea e senza prodotti da smaltire.

1.3.3.4 Sintesi dal catecolo (II) ⁶

La DSM ha brevettato anche un'altra sintesi (Figura 1.11) del medesimo prodotto:

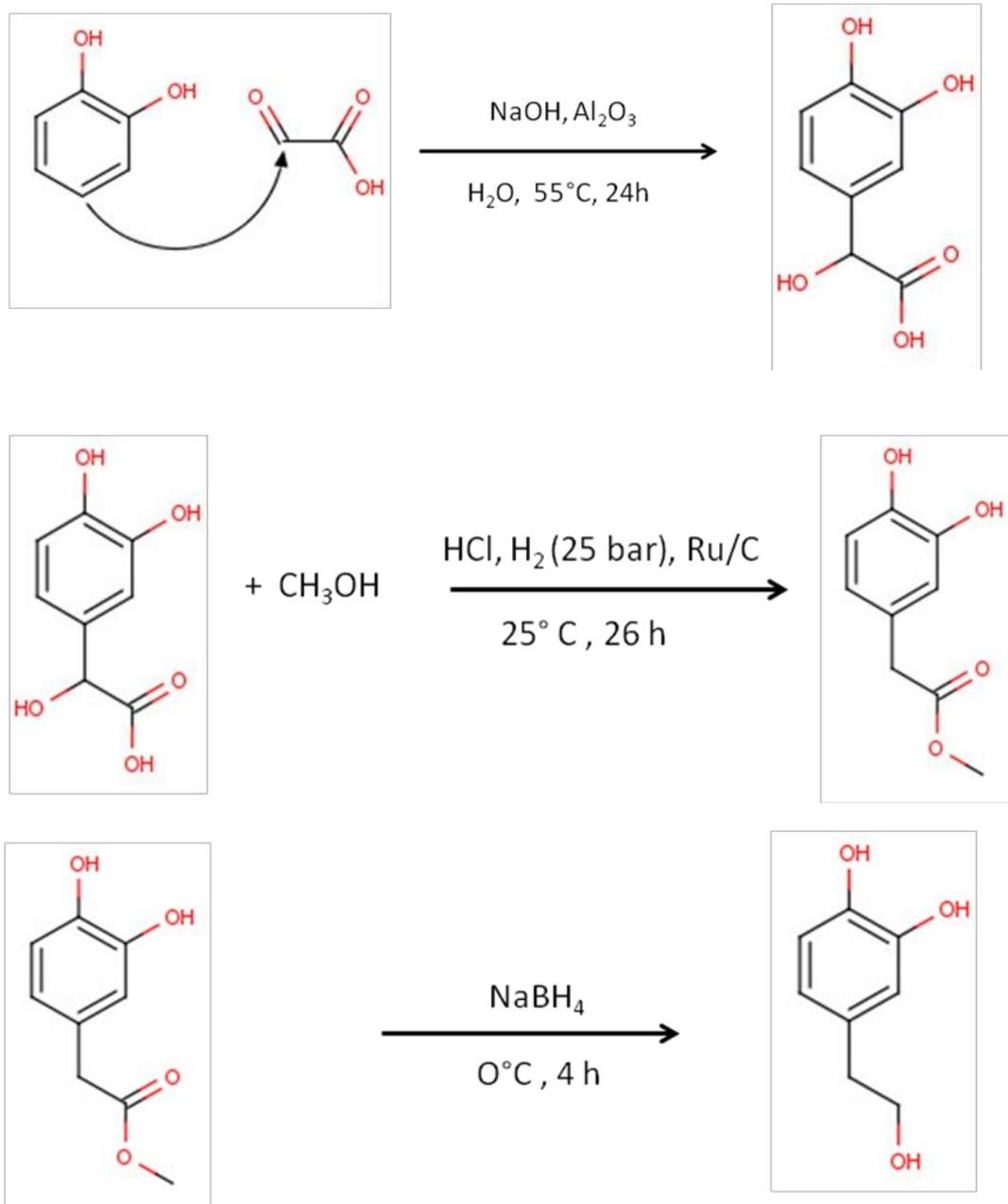


Figura 1.11. Sintesi DSM a partire da catecolo.

A differenza della precedente sintesi, non vengono utilizzati composti clorurati, l'unico solvente è l'acqua e la massima temperatura raggiunta è 55°C; i problemi principali restano l'utilizzo della soda nel primo passaggio, i vari work-up e purificazioni e la riduzione stechiometrica.

1.4 Possibili reagenti “green”

1.4.1 Catecolo

Tra i possibili reagenti “green” si è individuato innanzitutto la base, lo scheletro del prodotto finale: il catecolo. I motivi principali per cui è stato scelto sono: struttura del tutto simile al DOPET, disponibilità commerciale del reagente e a basso costo; inoltre la sintesi del medesimo può considerarsi a basso impatto ambientale: in passato veniva prodotto dalla distillazione a bassa temperatura del carbone, ma ora esistono due processi utilizzati: idrolisi del 2-clorofenolo (poco utilizzata) e **idrossilazione del fenolo** (ossidazione diretta del fenolo con l’utilizzo di idroperossidi in presenza di catalizzatori metallici in ambiente acido).⁸

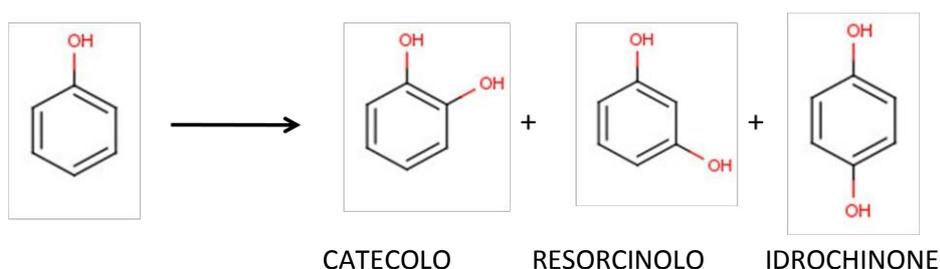


Figura 1.12. Idrossilazione del fenolo.

I processi industriali attuali sono: Rhone-Poulenc, Brichima, Ube Industries, Enichem (catalizzatore di titanio silicalite).

La reattività del catecolo è del tutto simile a quella degli aromatici: alchilazione, alogenazione, nitratura, carbossilazione, sulfonazione, reagisce con alcoli e acidi per dare i rispettivi prodotti eteri ed esteri, dà reazione di Reimer-Tiemann, ovvero introduzione gruppo aldeidico sull’anello con cloroformio e KOH (o con acido gliossilico e successiva decarbossilazione ossidativa).

Il catecolo è il più forte riducente tra i tre isomeri benzendiolici ed è importante perché è materia prima per: inibitori per polimerizzazione, profumi, sostanze aromatizzanti, pesticidi (destino del 50% del catecolo prodotto), prodotti per lo sviluppo fotografico, agenti ossidanti, reagenti analitici (forma composti di coordinazione stabili con quasi tutti i metalli).⁷

1.4.1.1 Derivati del catecolo⁸

Utilizzi dei derivati fenolici:

- **4-t-butilcatecolo** → inibitore nella vinil-polimerizzazione e antiossidante;
- **Carbofurano** → insetticida della famiglia dei carbammati;
- **Vanillina** → aromatizzante alimentare;
- **Bourbonal** (Etil vanillina) → potere aromatizzante è di 3-4 volte superiore alla vanillina tradizionale;

- **Epinefrina** (adrenalina) → usata nella terapia dello shock anafilattico, dell'arresto cardiaco ed aggiunta agli anestetici locali per ritardarne l'assorbimento;

- **Dopa** → intermedio nella via biosintetica della dopamina; è utilizzata per il trattamento del Morbo di Parkinson;

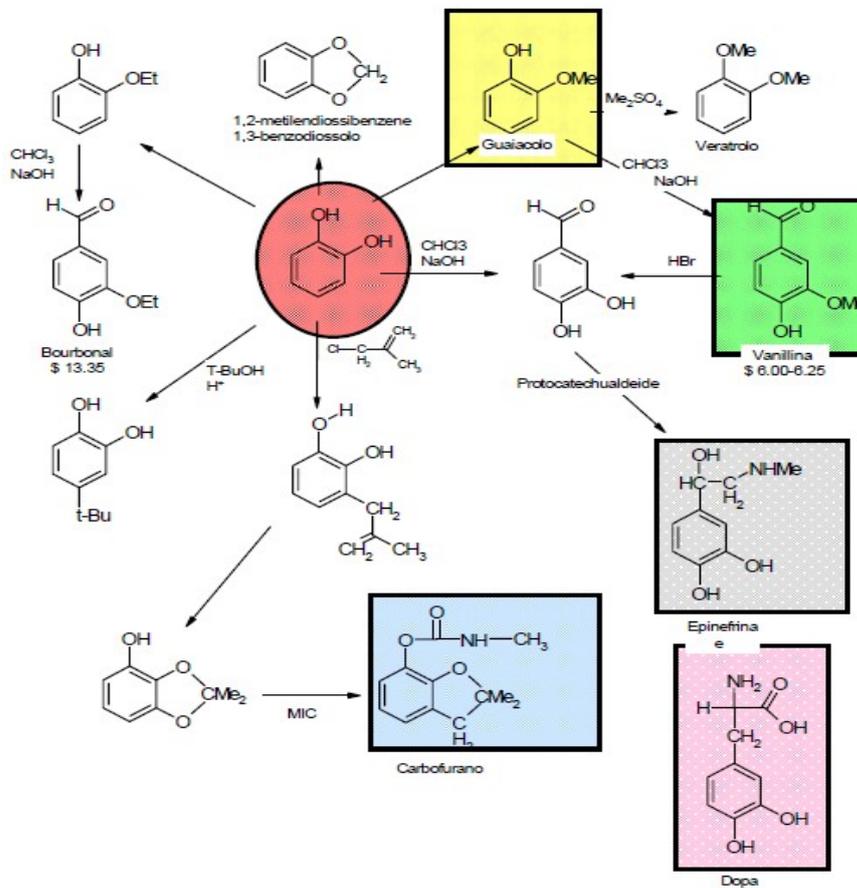


Figura 1.13. Sviluppo ad albero del catecolo.⁸

- **Guaiacolo, Veratrolo e MDB (metilendioossibenzene)** → building blocks per altri fine chemicals.

Guaiacolo e veratrolo

Guaiacolo e veratrolo sono materiali di partenza per molecole con svariate funzioni:

- **Guaiacolo gliceril etere** → in medicina per le proprietà espettoranti;
- **Eugenolo** → profumi, antisettico, disinfettante, anti-infiammatorio, leggero anestetico;
- **Isoeugenolo** → profumi, antisettico e consolidamento di legni degradati tramite polimerizzazione in situ;
- **Vanillidene acetone** → agente antiossidante;
- **Veratraldeide** → protezione cavo orale (carie, infezioni, placche, odori..);

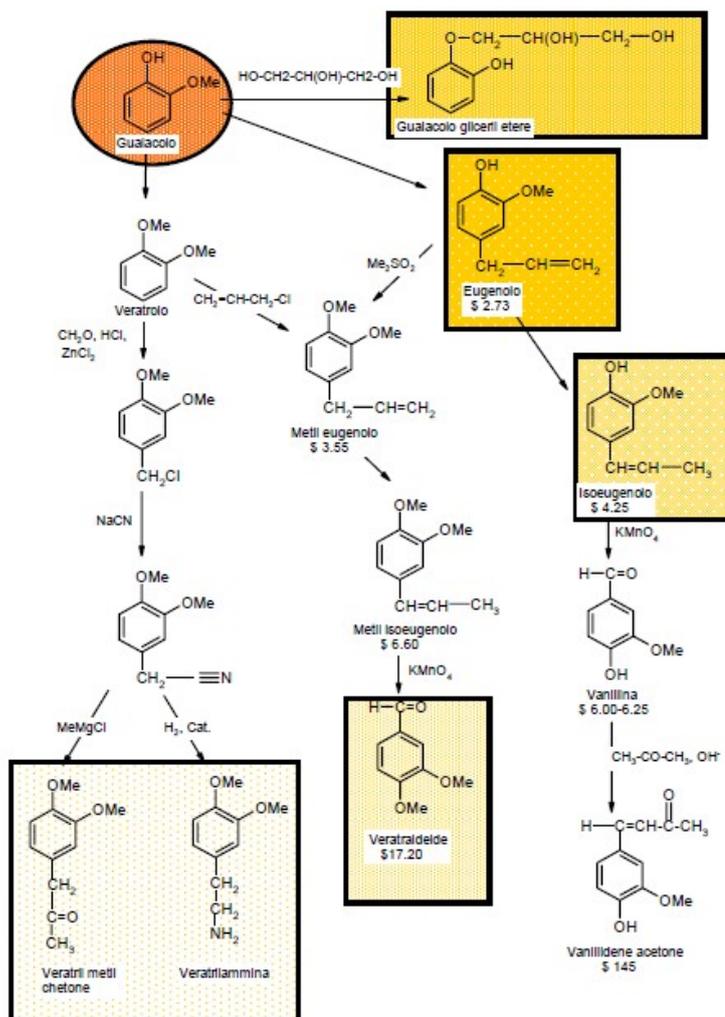


Figura 1.14. sviluppo ad albero del guaiacolo. ⁸

- **Veratrilammina** → cura per malattie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer..);
- **Veratril metil chetone** → intermedio per medicinali.

MDB

L'MDB è una molecola per la sintesi di svariate molecole che vengono poi utilizzate, ad esempio, in ambito cosmetico, agrochimico e farmaceutico.

Di seguito sono riportate una serie di possibili vie di sintesi (ipotizzate) per giungere all'elionale, molecola di elevato valore.

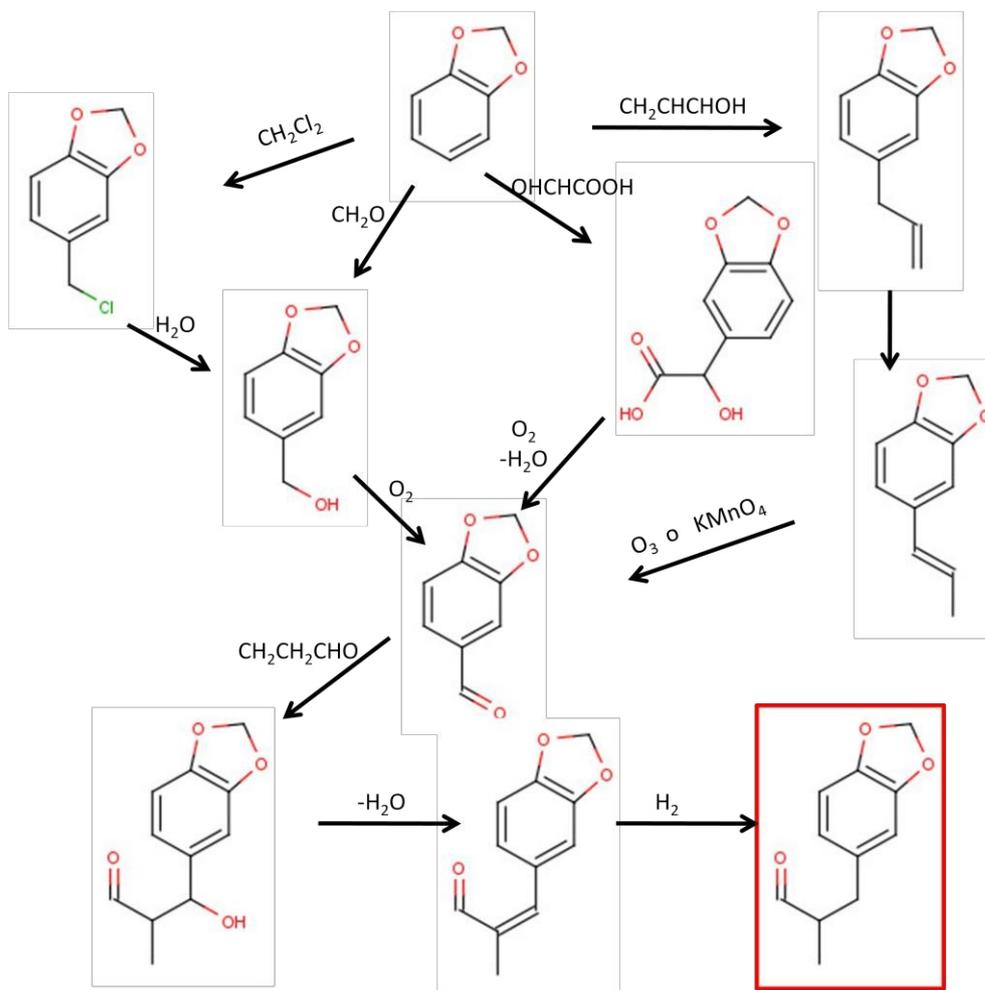


Figura 1.15. Possibili vie di sintesi dell'elionale a partire dall'MDB.

Prendendo come riferimento la prima delle sintesi DSM (vedi Figura 1.10), si può ipotizzare di sostituire il cloro acetilcloruro con diversi co-reagenti:

- Glicole etilenico;
- Derivati aldeidici e/o acidi del glicole;
- Ossido di etilene;
- Etilene carbonato (1,3-dioxolan-2-one).

Si tratta di reagenti con diverse elettrofilicità che possono reagire in catalisi acida (modello Friedel-Crafts) e/o in catalisi basica per formazione dell'anione del catecolo (lo stesso vale per il fenolo), la cui carica può risuonare nell'anello aromatico aumentando la nucleofilicità delle posizioni orto e para.

Di ognuno è stato ipotizzato il meccanismo di reazione (in alcuni casi è riportato solo un tipo di catalisi)..

1.4.2 Glicole etilenico

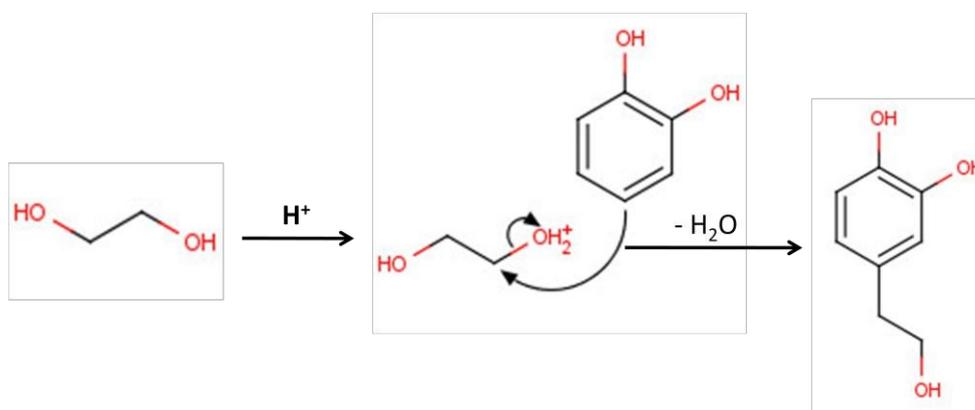


Figura 1.16. Meccanismo ipotizzato in catalisi acida.

Tuttavia possono avvenire numerose reazioni parassite (con meccanismi più o meno probabili):

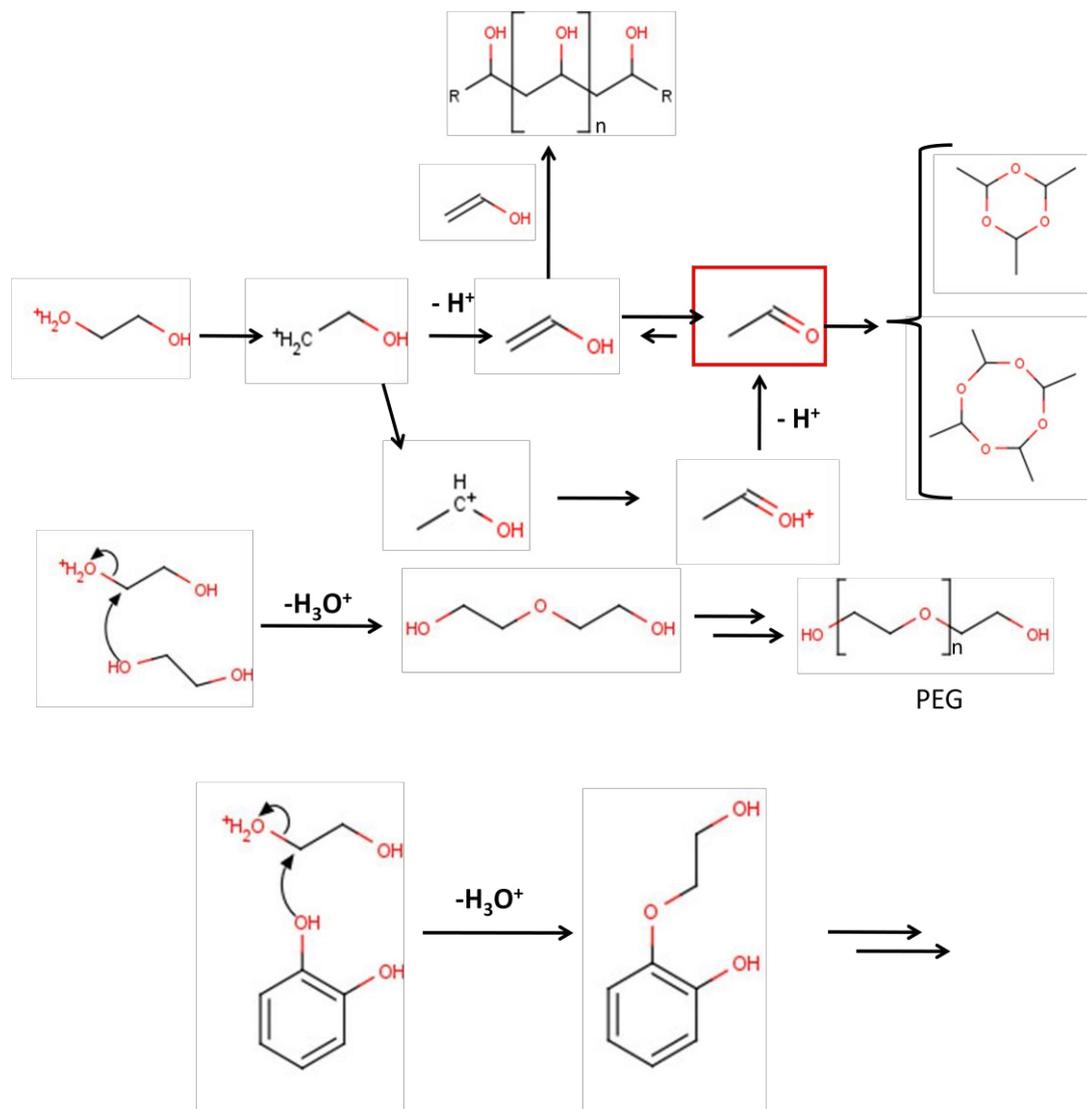


Figura 1.17. Possibili reazioni parassite ipotizzate.

Inoltre, industrialmente si utilizza glicole per la sintesi di 1,4-diossano; di seguito è riportato un esempio⁹:

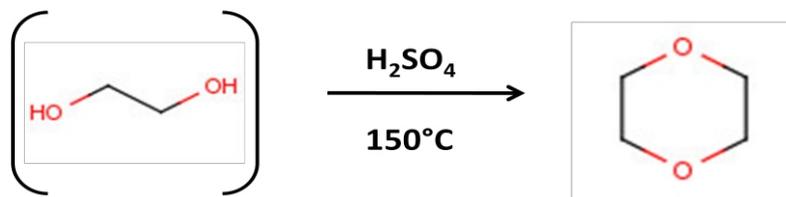


Figura 1.18. Sintesi dell'1,4-diossano.

1.4.3 Derivati del glicole etilenico

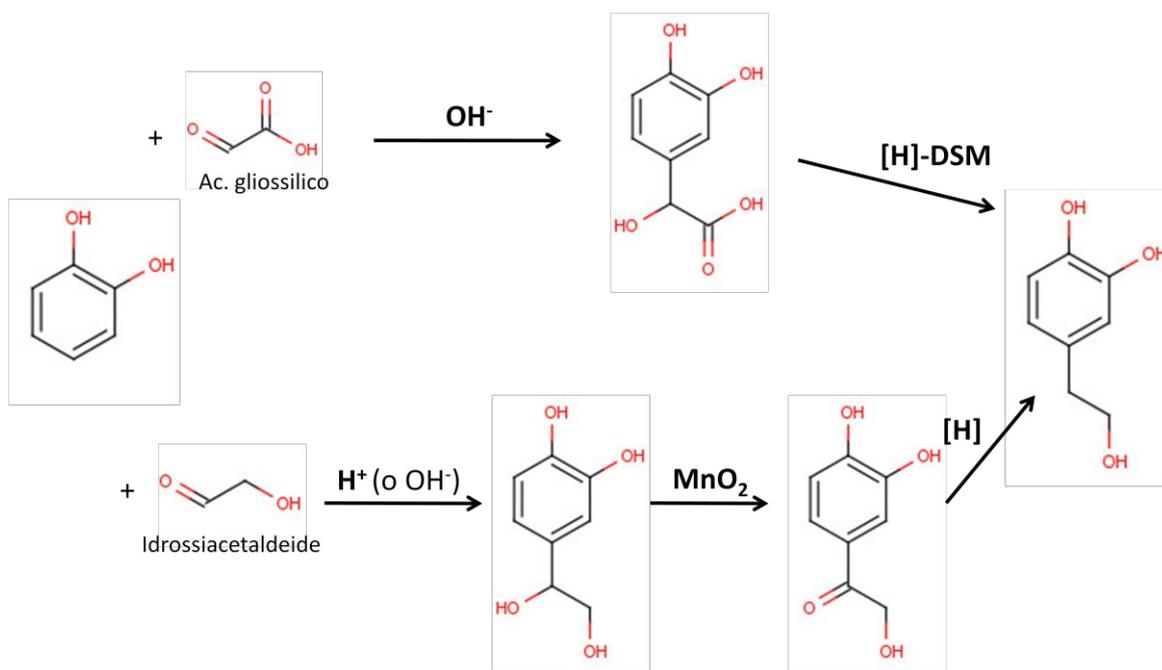


Figura 1.19. Meccanismo di sintesi ipotizzato con acido gliossilico⁶ e con idrossiacetaldeide.

La reazione con l'acido gliossilico è quella della sintesi DSM che prevede un primo step in catalisi basica omogenea e una successiva riduzione; sintesi con l'idrossiacetaldeide è probabilmente una delle migliori, ma il reagente non è reperibile commercialmente e non è stato possibile effettuare alcun tentativo.

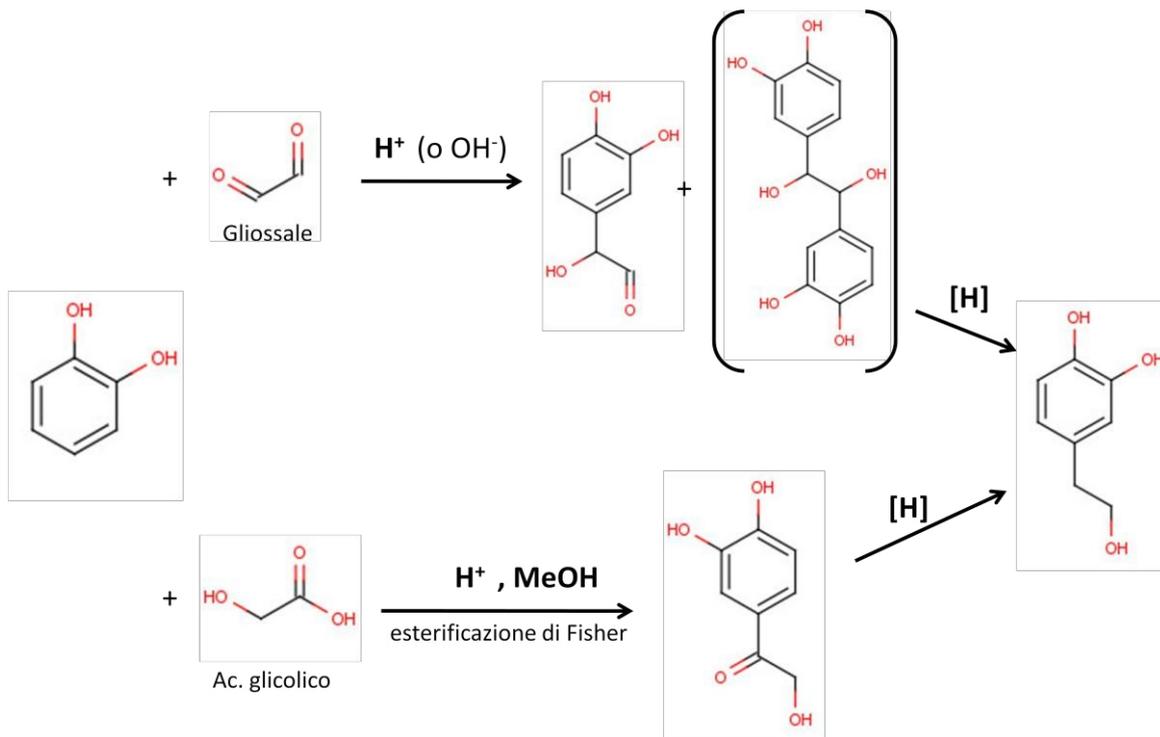


Figura 1.21. Meccanismo di sintesi ipotizzato con glicosale e acido glicolico.

Il glicosale potrebbe funzionare, ma non è stato provato per il semplice fatto che è bifunzionale simmetrico e con ogni probabilità darebbe origine a dimeri; per quanto riguarda l'acido glicolico non dovrebbe reagire di per sé in quanto le due funzionalità non subiscono attacco da parte di un nucleofilo. Però se si esterifica, ad esempio con metanolo (che potrebbe fungere anche da solvente), l'estere presenterebbe una maggior suscettività ad essere attaccato; successivamente è stato trovato un brevetto/pubblicazione in cui si dimostra che l'acido glicolico a $100^\circ C$ forma l'anidride (ancor più reattiva dell'estere):¹⁰

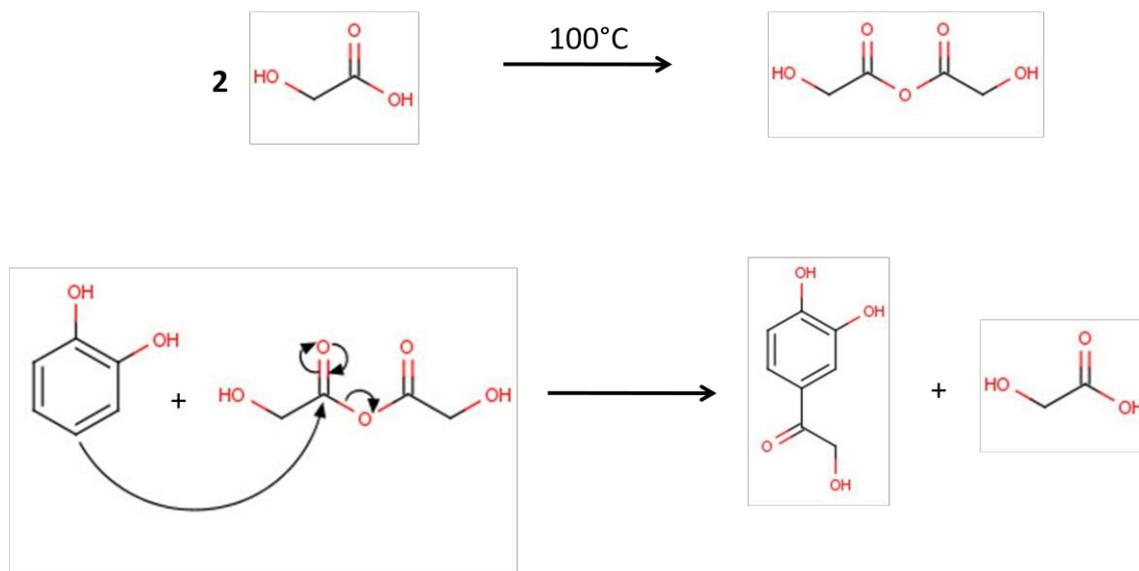


Figura 1.20. Formazione dell'anidride dell'acido glicolico e meccanismo di reazione ipotizzato con il catecolo.

Questa reazione porterebbe ad un prodotto già molto “vicino” al DOPET, quasi come la reazione con l'idrossiacetaldeide.

Tuttavia, l'acido glicolico potrebbe anche esterificare con se stesso portando alla formazione di un polimero:

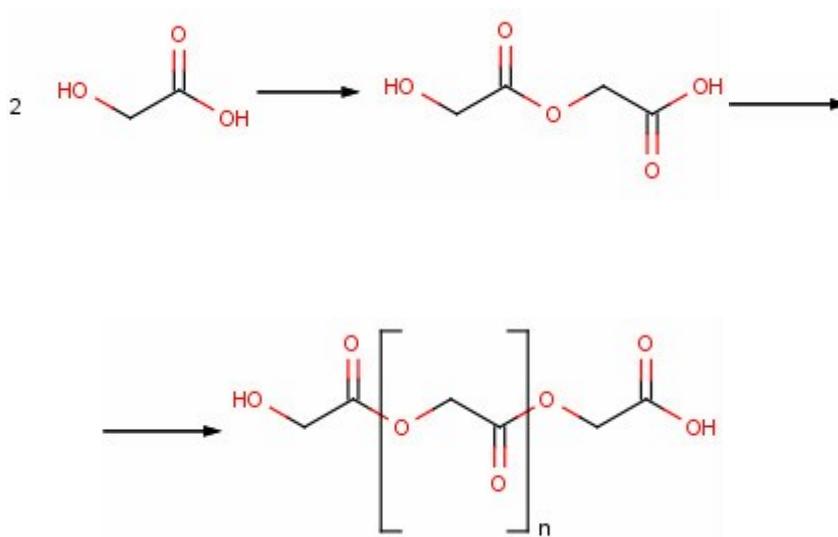


Figura 1.22. Esterificazione dell'acido glicolico e polimerizzazione.

Bisogna però aggiungere che tutti derivati presentati potrebbero facilmente portare a reazioni indesiderate, subendo attacco ai carbonili da parte degli ossigeni del catecolo.

1.4.4 Ossido di etilene

L'utilizzo dell'etossido è indubbiamente, in via teorica, la strada migliore in assoluto in quanto ha un'economia atomica del 100%, sia nella reazione di interesse che nella produzione dell'etossido stesso.

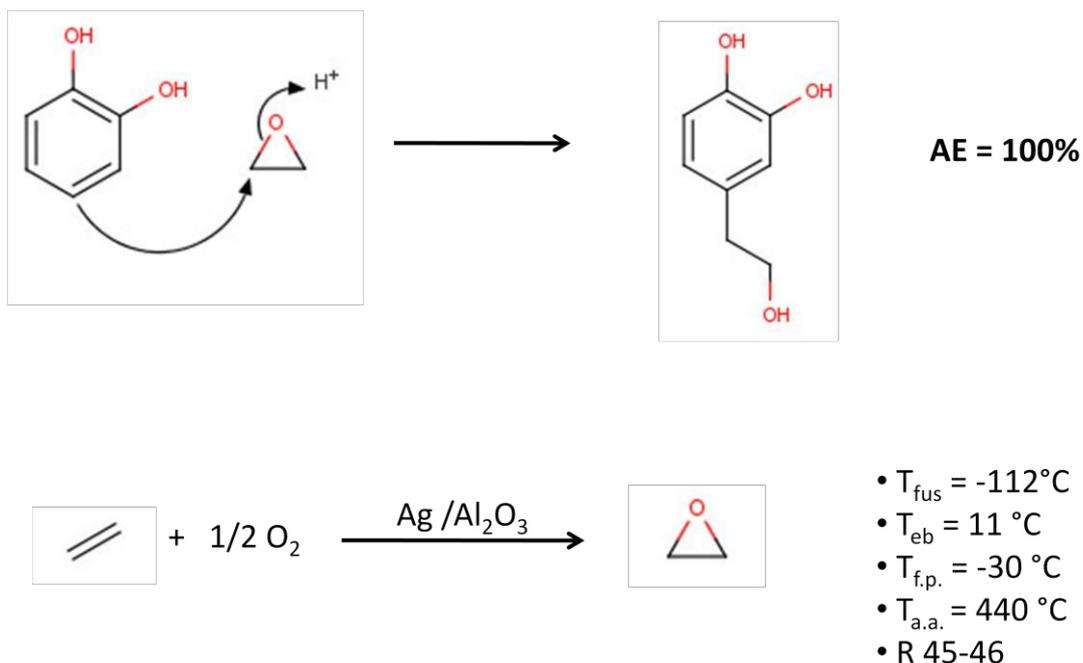


Figura 1.23. Meccanismo di reazione ipotizzato in catalisi acida con catecolo ed ossido di etilene (sopra); sintesi industriale dell'ossido di etilene (sotto).¹¹

L'enorme vantaggio è di avere economia atomica del 100% e un solo passaggio; Il problema di questo reagente è principalmente la sua capacità di polimerizzare e l'elevata pericolosità dovuta ad alte infiammabilità, esplosività e tossicità.

1.4.5 Etilencarbonato

Questo reagente è ciò che si avvicina di più all'etossido: lo svantaggio è che probabilmente i due carboni etilici presentano una minor elettrofilicità (quindi servono condizioni di reazioni più "spinte"), ma ha l'enorme vantaggio di essere stabile e maneggevole (è solido o liquido a temperatura ambiente), non tossico.

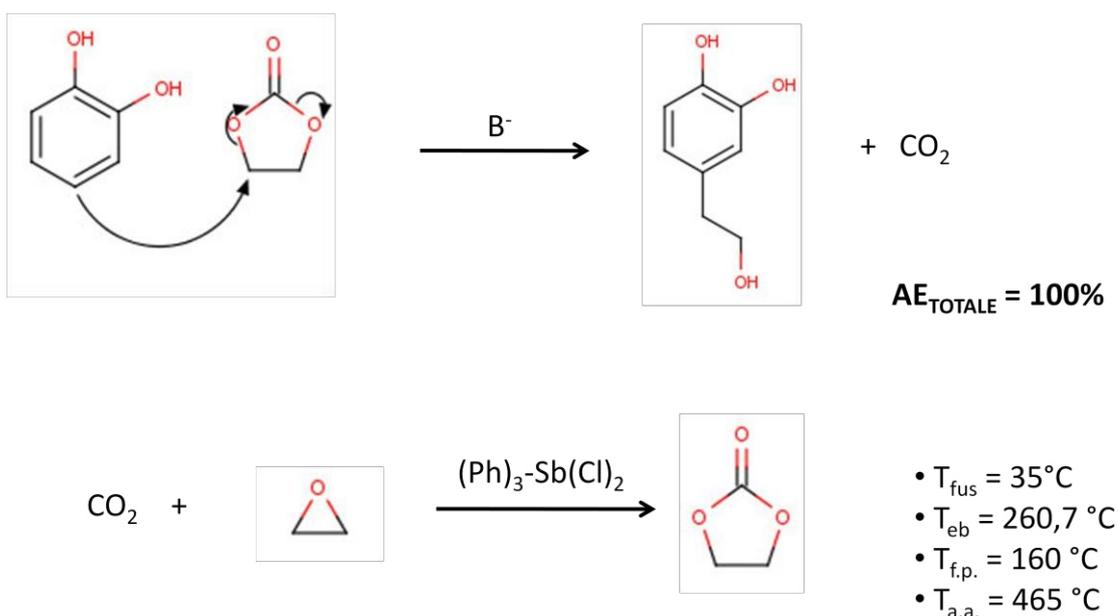


Figura 1.24. Meccanismo di reazione ipotizzato in catalisi acida con catecolo ed etilencarbonato (sopra); sintesi industriale dell'ossido di etilene (sotto).¹²

Anch'esso ha un'economia atomica totale (ovvero sintesi del DOPET e del carbonato stesso) del 100%.

Uno svantaggio di questo reagente è che sono presenti due centri elettrofilici reattivi: ad esempio, in catalisi acida, potrebbe essere favorito l'attacco del nucleofilo sul carbonile (attivato dall' H^+) e non su un carbonio dell'etile.

Occorre considerare che sia l'eossido che il carbonato possono portare a eterificazione sugli idrossili del catecolo; il carbonato, inoltre, potrebbe anche subire attacco nucleofilo sul carbonio carbonilico.

1.4.6 Dream reaction

La reazione ideale si avrebbe in fase gas, formando l'eossido in situ, il tutto con un solo catalizzatore polifunzionale eterogeneo in un unico step di reazione.

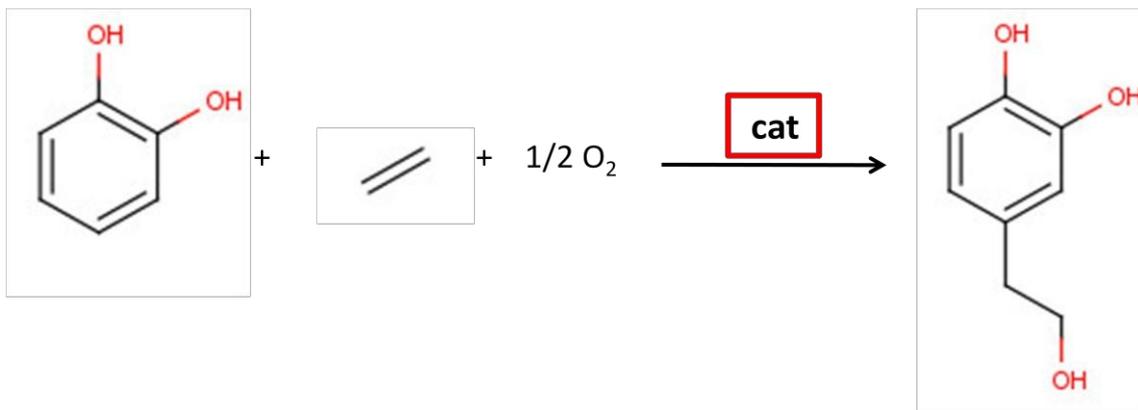


Figura 1.25. Schema di reazione ideale.

L'enorme vantaggio di generare l'eossido in situ è evitare la sua sintesi a parte, che implicherebbe il suo trasporto e stoccaggio.

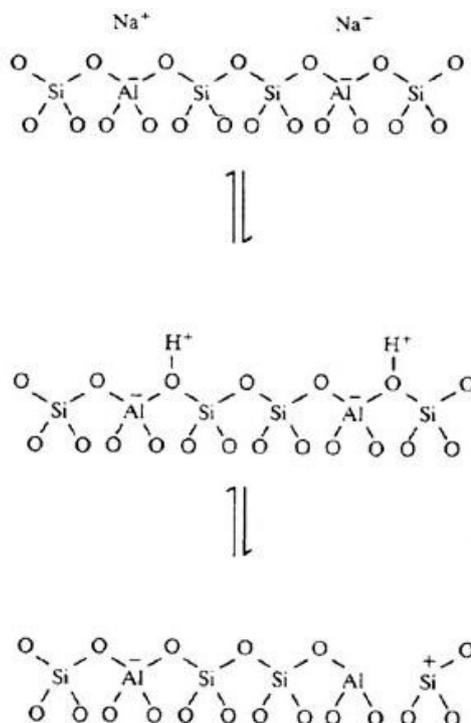
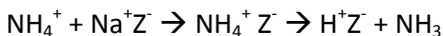
1.5 Catalizzatori eterogenei: zeoliti

I catalizzatori utilizzati sono tutte zeoliti (Zeolite HY, H-mordenite e Na-mordenite): sono alluminosilicati cristallini costituiti da unità elementari tetraedriche di SiO_4 e AlO_4^- legate tra di loro tramite gli atomi di ossigeno (spigoli); è quindi presente una carica negativa che viene compensata da cationi, come Na^+ (il più comune), K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Sono presenti cavità e canali che possono avere una, due o tre dimensioni e il cui diametro è estremamente uniforme e riproducibile (caratteristica che le contraddistingue dagli altri catalizzatori solidi); solitamente le zeoliti vengono suddivise in base alle dimensioni dei pori in: microporose ($2.0 \text{ nm} \geq d_p$), mesoporose ($2.0 \text{ nm} \leq d_p \leq 50 \text{ nm}$) e macroporose ($d_p \geq 50 \text{ nm}$). Generalmente le zeoliti sono microporose con diametro dei pori attorno a 1 nm.

Variando il rapporto Si/Al (può andare da 1 a infinito) vengono influenzate diverse proprietà: la densità di carica negativa della struttura, la capacità di scambiare cationi, la densità e la forza dei siti acidi di Brønsted, la stabilità termica, la idrofilicità o idrofobicità e le dimensioni delle celle unitarie.¹³

Le zeoliti vengono generalmente sintetizzate con ioni Na^+ per controbilanciare le cariche anioniche del reticolo cristallino (vedi Figura 1.26) ; tuttavia , i cationi di Na^+ possono essere agevolmente sostituiti da protoni con uno scambio ionico con una soluzione acquosa acida, dando luogo alla formazione di siti acidi di Brønsted. Ciò è possibile per zeoliti ad elevato rapporti Si/Al, ma generalmente le zeoliti non sono stabili in soluzione acida perché avviene dealluminazione fino, nei casi di zeolite ricca in alluminio, al collasso dell'intera struttura; per questo motivo si protonare la zeolite con un sale d'ammonio e si scalda a $300\text{-}400^\circ\text{C}$ in modo da rimuovere l'ammoniaca lasciando il protone all'interno.



La densità dei siti acidi (sia di Brønsted che di

Figura 1.26. Trattamento zeolite. Errore. Il egnalibro non è definito.

Lewis) viene misurata tramite spettroscopia IR, $^1\text{H-NMR}$ o desorbimento in programmata di temperatura (TPD) di una base (ammoniacca o piridina).

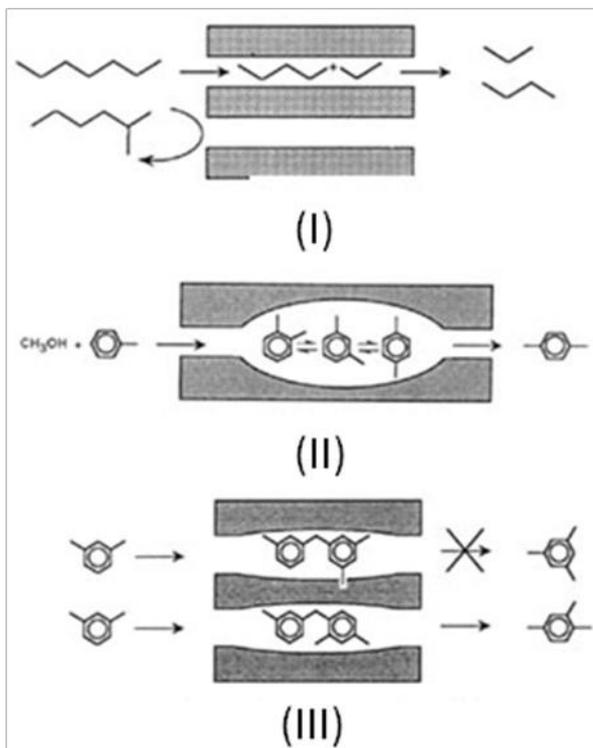
Infine, riscaldando fino ai 500-600°C viene eliminata acqua dal sito acido di Brønsted lasciando Al^{3+} tri-coordinato, che è un sito acido di Lewis. **Errore. Il segnalibro non è definito.**¹⁴

Le zeoliti hanno svariate applicazioni:

- **Agenti deidratanti.** Una volta eliminata l'acqua all'interno della zeolite per riscaldamento sotto vuoto, si comportano come agenti essiccanti.
- **Scambiatori di ioni.** A seconda del rapporto Si/Al, le zeoliti sono in grado di scambiare gli ioni sulla loro superficie (interna ed esterna); le caratteristiche di questi scambi ionici dipendono dal tipo di catione e dai siti di coordinazione della zeolite.
- **Zeoliti come adsorbenti.** Le zeoliti hanno elevata area superficiale e, dopo essere deidratate, sono in grado di adsorbire sulla superficie altre molecole; per questo motivo vengono anche utilizzate per purificare o comunque separare sostanze (setacci molecolari).
- **Zeoliti come catalizzatori.** Il campo in cui sono maggiormente impiegate è la catalisi grazie alla loro elevata area superficiale e alla spiccata riproducibilità nelle fasi di sintesi. Infine, la loro capacità di setacci molecolari le rende particolarmente utili per controllare ed indirizzare i reagenti verso i prodotti desiderati (shape selectivity).¹⁴

Ci sono tre tipi di catalisi selettiva per forma (Figura 1.27):

1) Selettività sui reagenti: le molecole con dimensioni maggiori di un certo valore limite non possono entrare nei pori del catalizzatore; nella figura si porta infatti l'esempio di un alcano lineare e di uno ramificato, il quale non riesce a penetrare all'interno;



2) Selettività sui prodotti: come per i reagenti, i prodotti con dimensioni superiori ad un valore limite non possono uscire dai pori. Ad esempio, tra i tre isomeri dello xilene solo il para riesce ad uscire; questo fatto può essere sfruttato a proprio vantaggio nel caso in cui il prodotto è all'equilibrio con i propri isomeri ed è l'unico che può uscire dai pori, garantendo così una selettività effettiva del 100%.

Figura 1.27. Shape selectivity.¹⁴

3) Selettività sullo stato di transizione: se il complesso attivato di una reazione ha dimensioni superiori ad un valore limite non può nemmeno formarsi. Questo consente quindi di direzionare il reagente verso una via di sintesi piuttosto che un'altra.¹⁴

Le caratteristiche delle zeoliti utilizzate sono le seguenti:

| | Zeolite HY¹⁵ | H-mordenite (SAR 15)¹⁶ | H-mordenite (SAR 40)¹⁷ | Na-mordenite¹⁸ |
|--|--------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Tipo di catione | H | H | H | Na |
| SiO₂/Al₂O₃ (mol/mol) | 15 | 15 | 40 | 13 |
| NH₃-TPD (mmol/g) | 0.1 | 2 | / | / |
| Area superficiale (BET, m²/g) | 600 | 400 | >300 | 425 |
| Dimensione cristallo (µm) | 0.2-0.4 | 1-3 | / | / |
| Dimensione media particelle (µm) | 6-8 | 15-20 | / | / |

2 Parte sperimentale

Le reazioni sono state effettuate generalmente in un pallone a più colli in bagno d'olio o mantello riscaldante e munito di refrigerante a bolle; tre reazioni sono state effettuate invece in autoclave d'acciaio per poter salire di pressione.

La procedura sperimentale per tutte le reazioni nei palloni è la medesima: si caricano i reagenti, si portano alla temperatura di esercizio, si effettua il prelievo iniziale (tempo zero) e infine si aggiunge il catalizzatore (che è sempre il 10% della massa totale dei reagenti).

Tutte le reazioni sono state effettuate in massa: l'inutilizzo di nessun solvente è stato voluto per rendere ancora più "green" la sintesi ed è stato possibile perché tutti i reagenti (ad eccezione del catecolo) hanno una temperatura di ebollizione inferiore ai 60-65°C (che comunque è la temperatura minima di esercizio), comportandosi come solventi per i più alto fondenti.

Per quanto riguarda i rapporti molari tra i reagenti, l'etilencarbonato è sempre 4 : 1 rispetto l'aromatico, mentre per tutti gli altri reagenti il rapporto è di 1-1,2 : 1.

Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di azoto.

Nota: la numerazione utilizzata per l'assegnazione dei segnali NMR non corrisponde alla numerazione IUPAC.

2.1 Principi di funzionamento delle strumentazioni

Per le analisi dei prodotti di reazione sono state utilizzate diverse tecniche cromatografiche (TLC di silice supportate su alluminio e colonna cromatografica con silice flash di dimensioni 4.0µm – 6.3µm) e strumentazioni.

Le strumentazioni utilizzate sono:

- GC
- GC-MS
- ESI-MS
- NMR

2.1.1 GC

Questa tecnica cromatografica che è puramente strumentale e si avvale di apparecchiature ad elevato contenuto tecnologico, prende il nome dalla fase mobile che è un gas; tale gas è detto gas carrier o gas di trasporto. Le miscele da separare possono essere costituite da gas, da liquidi o da solidi sciolti in solventi volatili; i liquidi e i solidi devono però essere vaporizzabili e, soprattutto, termostabili.

La termostabilità alla temperatura di vaporizzazione è un requisito molto importante; se i composti da analizzare infatti subiscono decomposizioni termiche, si effettuerà l'analisi dei prodotti di pirolisi e non dei composti di partenza.

Per quanto riguarda le fasi stazionarie o fisse, esse sono contenute in colonne (impaccate e capillari) e possono essere:

- solidi attivi e/o setacci molecolari con meccanismo di adsorbimento e/o esclusione → cromatografia gassolida (GSC)
- Liquido su supporto solido inerte (o solo liquido) nelle colonne capillari WCOT, con meccanismo di ripartizione → cromatografia gas liquido (GLC).

Uno schema a blocchi di un gascromatografo è riportato in Figura 2.1¹⁹:

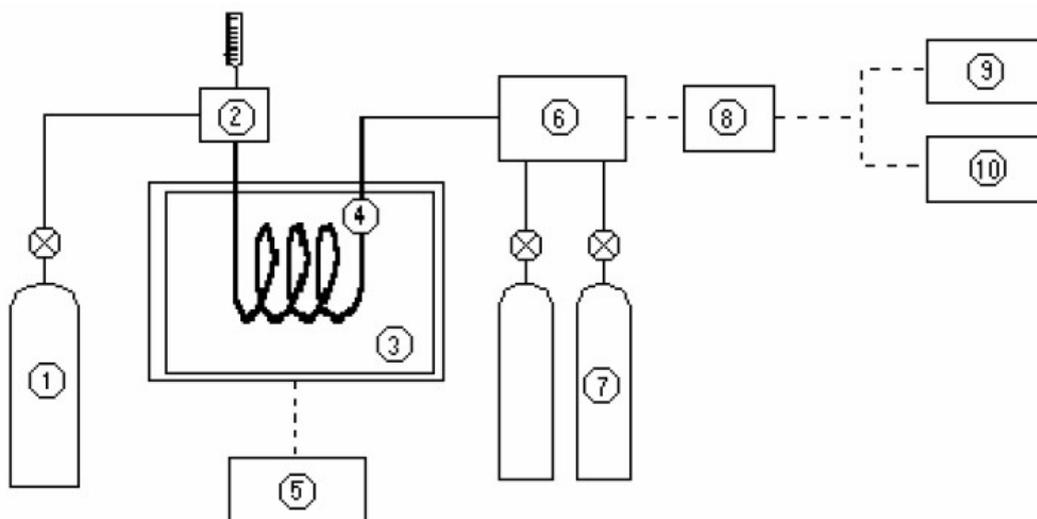


Figura 2.1. Schema a blocchi GC.¹⁹

1. bombola gas carrier
2. blocco iniettore
3. camera colonne

4. colonna gascromatografica
5. sistema elettronico di controllo della temperatura della camera con “programmatore lineare della temperatura”
6. rivelatore
7. bombole gas puri a servizio del rivelatore (n. 2 bombole per il rivelatore FID)
8. elaborazione elettronica del segnale del rivelatore
9. registratore
10. integratore-calcolatore dedicato o PC interfacciato al gascromatografo

Breve descrizione della struttura e del funzionamento dell'iniettore

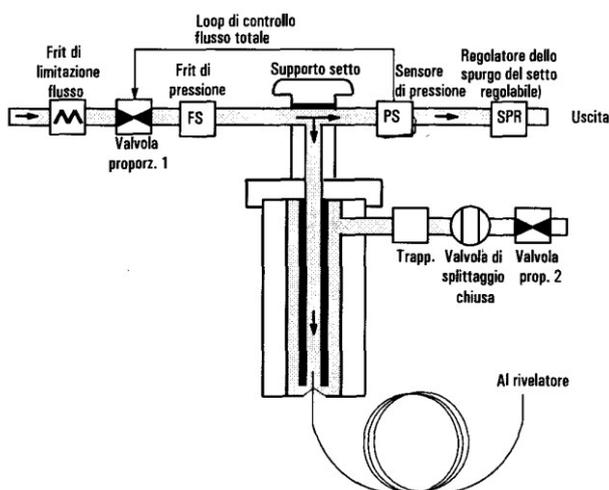


Figura 2.2. Iniettore in modalità splitless.²⁰

L'iniettore è un piccola “scatola” chiusa riscaldata posta in testa alla colonna, nella quale viene depositato e vaporizzato (ed eventualmente ripartito) il campione prima di entrare nella colonna stessa; solitamente si imposta l'iniettore ad una temperatura superiore al più altobollente dei componenti la miscela.

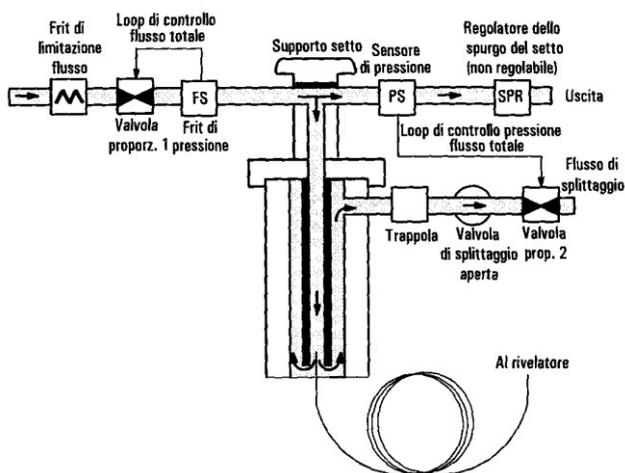


Figura 2.3. Iniettori in modalità split.²⁰

Esistono due tipi di iniezione, split (che è quello scelto) e splitless: il primo ha la funzione di spurgare una frazione del campione mentre il secondo invia direttamente l'analita in colonna.

Lo split si usa quando il campione è molto concentrato e potrebbe saturare la risposta del detector, mentre lo splitless si usa per aumentare le quantità di campione che giungono al rivelatore, quindi aumentare il segnale di risposta.

Breve descrizione della struttura e della camera colonne

È una camera termostata (forno ventilato) in grado di garantire temperature costanti di esercizio con tolleranze minime. Un sistema elettronico di controllo (programmatore lineare di temperature multirampa) consente di programmare non solo dei cicli di lavoro isotermi ma anche cicli costituiti da più fasi isoterme a temperature diverse, con passaggi da una fase all'altra a velocità di riscaldamento (C°/min) diverse (cioè una diversa pendenza delle rampe).

Breve descrizione della struttura e del funzionamento del rivelatore utilizzato (FID)

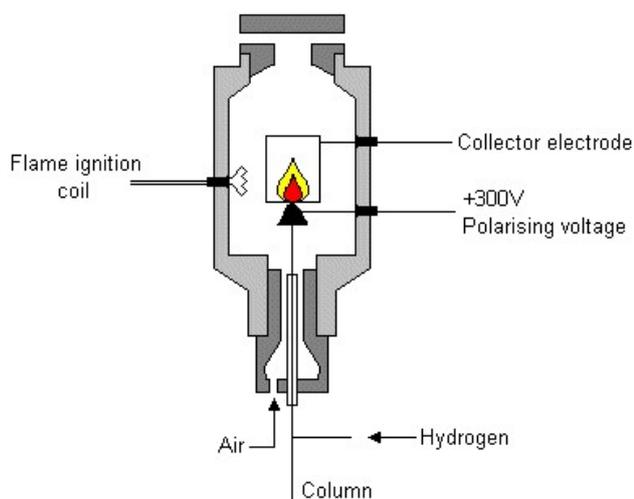


Figura 2.4. Schema detector FID. ²¹

In un rivelatore a ionizzazione di fiamma (FID, Flame Ionization Detector) il gas di trasporto in uscita dalla colonna viene mescolato a idrogeno e ossigeno (aria) e combusto. Nella fiamma, quando una sostanza viene eluita, a motivo di un elettrodo posto all'uscita del gas, i vapori combustibili vengono caricati elettricamente producendo ioni che vengono raccolti sulla

superficie del detector (un anello di metallo sensibile) producendo una corrente elettrica che, amplificata, rappresenta il segnale del detector. La differenza tra il gas puro e quello contenente la sostanza separata rappresenta un picco.

La colonna capillare del GC utilizzato è una AGILENT HP-1 (100% dimetilsilossano, 30m X 320 μm X 0.25 μm), il carrier è idrogeno e il detector è FID; le temperature impostate allo strumento sono:

- T iniettore: 250 $^{\circ}C$
- Iniettore in modalità: split (50:1)
- il volume iniettato dalla siringa: 1 μL
- Programmata di temperatura della colonna: 50 $^{\circ}C$ (2 minuti), 50-280 $^{\circ}C$ (25 minuti), 280 (5 minuti)
- T detector: 280 $^{\circ}C$

I flussi:

- Iniettore: 108 mL/min H_2

- FID: 40 mL/min H₂ e 450 mL/min aria

Prelievo

I prelievi (50 µL) dal batch di reazione (mantenuto sempre agitato con ancoretta magnetica) vengono effettuati con una siringa Hamilton o con una micropipetta (quando le temperature non sono troppo elevate) e portati a volume in un matraccio da 10 mL con acetone per HPLC; viene poi filtrata un'aliquota (circa 2 mL) con filtro in PTFE con maglie da 45µm e iniettata al GC tramite autocampionatore.

2.1.2 GC-MS

La gas massa (GC/MS) unisce due tecniche analitiche: la gas-cromatografica (GC) e la spettrometria di massa (MS); in questo modo sono possibili sia determinazioni qualitative che quantitative di numerose sostanze (principalmente organiche) relativamente non troppo polari e a basso peso molecolare, ma soprattutto con una temperatura di ebollizione al di sotto dei 300°C circa.

Il vantaggio dell'unione di queste due tecniche è di sfruttare, da un lato, la separazione delle specie chimiche gassose nella colonna cromatografica e, dall'altro, l'identificazione immediata delle specie chimiche eluite grazie allo spettrometro di massa.

Inoltre la massa ha il vantaggio di avere una maggior sensibilità rispetto ai detector solitamente utilizzati con i GC.

Lo spettrometro di massa è costituito da tre blocchi principali (Figura 2.5):

- la sorgente di ionizzazione;
- l'analizzatore quadrupolo per la separazione degli ioni formati;
- il rivelatore.

Nella sorgente si formano gli ioni bombardando il gas uscente dalla colonna con un fascio di elettroni ad alta energia (circa 70eV, generati da un filamento di Tungsteno).

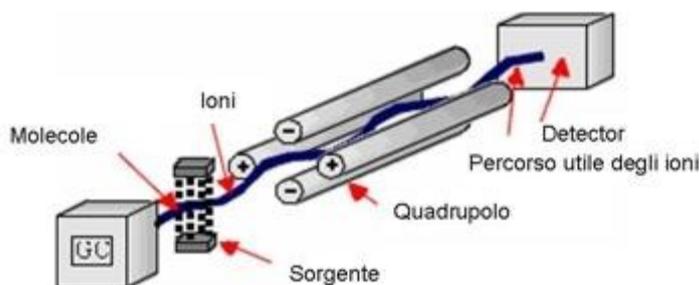


Figura 2.5. Schema GC-MS. ²²

L'elevata energia trasferita dagli elettroni all'analita e la scarsa stabilità degli ioni molecolari portano alla rottura delle molecole in frammenti più piccoli (ionizzati a loro volta). Formandosi sia ioni positivi che negativi, solitamente si sceglie di rivelare solo i positivi.

A questo punto, gli ioni vengono accelerati e focalizzati attraverso una serie di lenti (detti skimmers) verso il quadrupolo; esso è costituito da quattro cilindri metallici i quali separano gli ioni in base al loro rapporto massa su carica (m/z) grazie a campi elettrici continui ed alternati a radiofrequenza (Figura 2.5). Infine gli ioni vengono rivelati convertendo l'energia dovuta alla urto degli ioni stessi sulla superficie del detector.

Il risultato dell'analisi è un cromatogramma GC, ma con l'indicazione della massa dell'eluato punto per punto.²²

Il riconoscimento degli analiti avviene per confronto degli spettri della frammentazione delle molecole con spettri (noti) presenti nel database (library), che sono stati pubblicati dal NIST (National Institute of Standards and Technology).

In laboratorio sono presenti due GC-MS:

1. GC: HP-5 (95% diemetilossano e 5% fenile, 30 m X 320 µm) MS: Agilent Technologies 5973 inert.
2. GC: ALLTECH ECNO CAP EC-1000 (Polietilen-glicol 2-nitrotereftalato, 15 m X 530 µm X 1,2 µm) MS: Hewlett Packard G1800A GCD SYSTEM.

Le temperature impostate negli strumenti sono:

- T iniettore: 250°C
- Gas carrier: He
- Iniettore in modalità: split (50:1)
- il volume iniettato dalla siringa: 0,5 µL
- Programmata di temperatura della colonna: 50°C (2 minuti), 50-280 °C (25 minuti), 280 (5 minuti)
- Flusso iniettore: 53.9 mL/min He

2.1.3 ESI-MS (elettrospray ionization mass)

L'analita (in soluzione) viene introdotto alla sorgente da una siringa: il flusso passa attraverso l'ago electro spray che ha una grande differenza di potenziale (rispetto al contro elettrodo), che in genere va da 2,5 a 4 kV. Ciò comporta la nebulizzazione di goccioline ($\varnothing=1\mu\text{m}$) con una carica

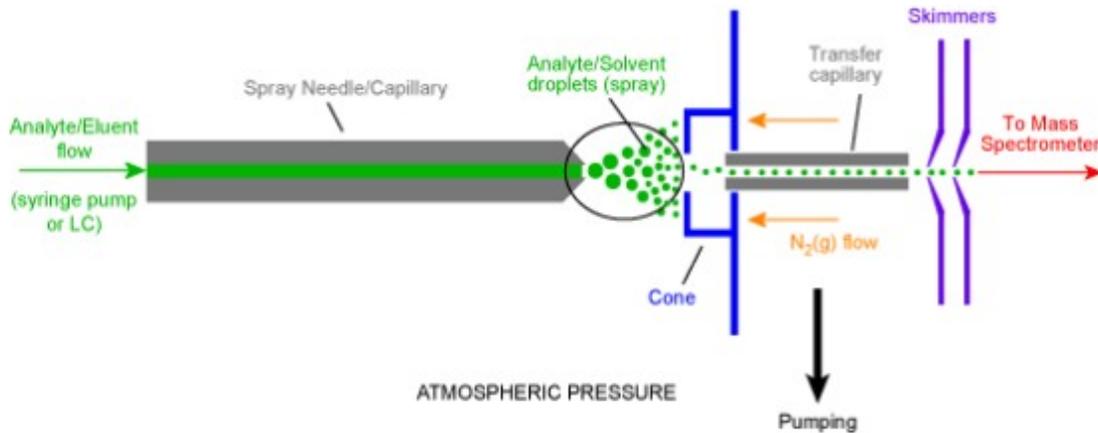


Figura 2.6. Schema della sorgente ESI. ²³

superficiale della stessa polarità della carica sulla ago, che quindi sono respinte dall'ago stesso verso il controelettrodo conico.

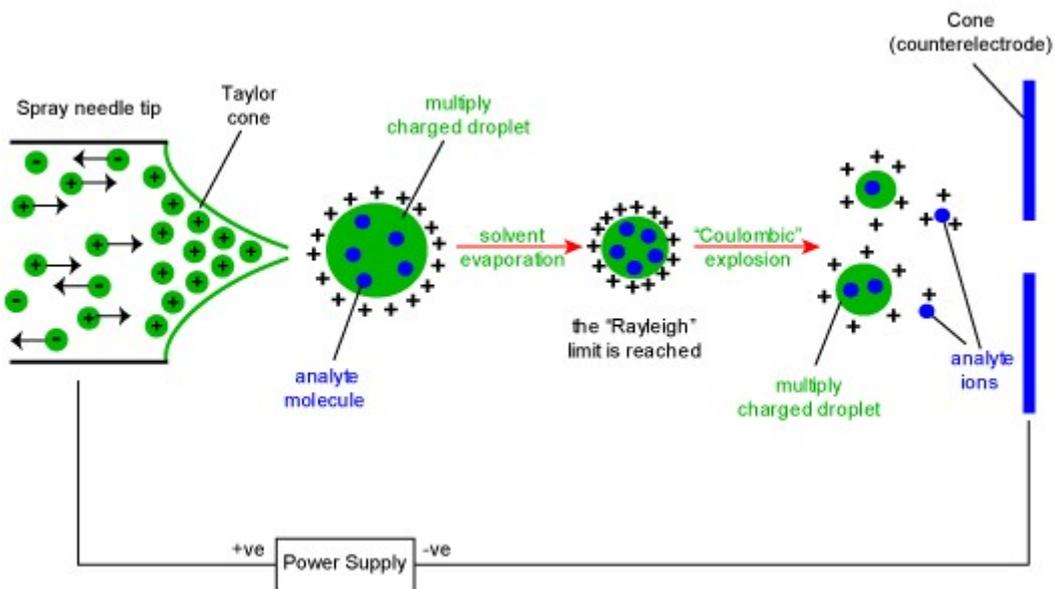


Figura 2.7. Dettaglio della sorgente ESI. ²³

Le goccioline, nello spazio tra la punta dell'ago e il cono, si muovono verso il contro elettrodo e in controcorrente ad un gas (per evaporare il solvente). In questo modo le gocce diventano sempre

più piccole e gli ioni che sulla superficie sono costretti ad essere sempre più vicini tra loro, fino a che (limite di Rayleigh) la repulsione tra di essi è maggiore della tensione superficiale, l'allontanamento di gocce ancor più piccole. Ciascuna di esse è circa il 2% della massa della goccia di partenza ma il 15% della carica. Questo processo avviene molte volte per ogni goccia iniziale fino ad originare la fase gas vera e propria, diretta all'analizzatore a quadrupolo. Gli ioni che si sono formati non eccessivamente carichi di energia, perciò si frammentano poco (solitamente si forma solo lo ione molecolare): è infatti la tecnica di ionizzazione più "blanda".^{23 24}

2.1.4 NMR

La spettroscopia NMR (Risonanza Magnetica Nucleare) è una tecnica in grado di misurare l'assorbimento di radiazioni elettromagnetiche da parte di molecole immerse in un campo magnetico. In particolare, questo assorbimento è dovuto ai nuclei (non agli elettroni), i quali influenzano il proprio intorno differenziando così gli assorbimenti stessi.

Solamente i nuclei che hanno un momento magnetico nucleare di spin \mathbf{m} (numero protoni e/o neutroni dispari) sono osservabili: essi ruotano su se stessi (spin) generando un momento angolare ($\mathbf{m} = g \mathbf{I} / h/2\pi$), il quale è racchiude in sé il numero quantico di spin nucleare \mathbf{I} ($\mathbf{I} = 1/2 n$, dove n è un numero intero 0, 1, 2, 3 ..).

Nel momento in cui questi nuclei vengono immersi in un campo magnetico, essi sono si allineano col campo magnetico stesso. Ad esempio, un nucleo con spin 1/2 ha due orientamenti possibili: contro il campo (elevata energia) e parallelo al campo (bassa energia).

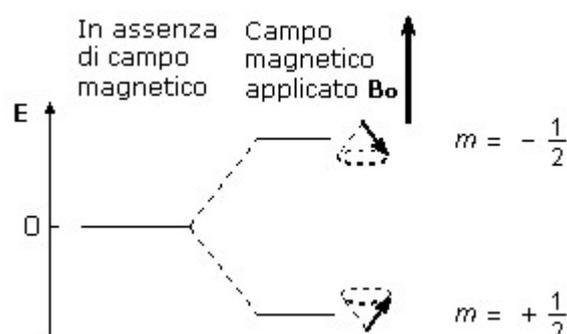


Figura 2.8. Stati energetici del nucleo immerse in un campo magnetico.²⁵

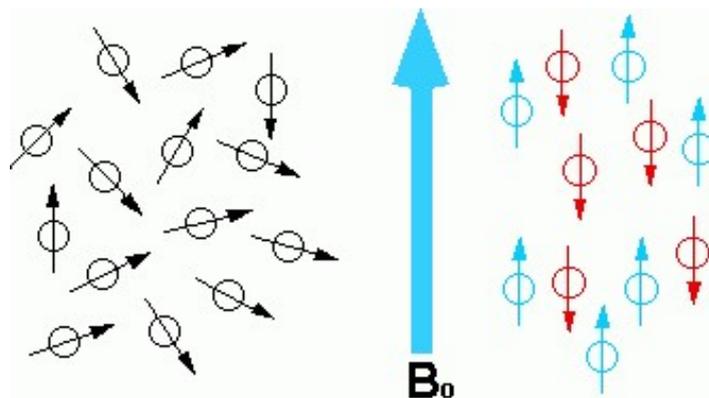


Figura 2.9. Allineamenti dei nuclei in un campo magnetico B_0 .²⁵

Dopo aver applicato il campo magnetico, il campione viene irradiato con una radiazione elettromagnetica opportunamente scelta (dipende dal campo magnetico esterno, dal tipo di nucleo e dal suo intorno) tale da eccitare i nuclei allineati al campo, dallo stato a bassa energia a quello ad elevata energia (opposto al campo); ciò significa che i nuclei sono in risonanza con la radiazione.

Gli elettroni ruotano attorno al nucleo generando un campo magnetico che si oppone al campo esterno applicato, ovvero schermano il nucleo; più un nucleo è elettrone-ricco, più è schermato e meno risentirà del campo esterno: di conseguenza entrerà in risonanza a frequenze minori.

Nello spettro, tutto ciò si traduce in uno spostamento (detto spostamento chimico) del segnale del nucleo lungo la scala: nuclei legati ad atomi più elettronegativi saranno più schermati.

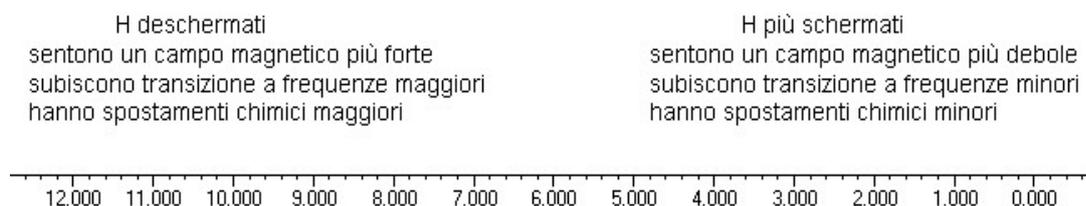


Figura 2.10. Range del chemical shift del protone.²⁵

Inoltre anche i nuclei vicini a quello esaminato influenzano, col campo magnetico da essi generato, la frequenza di risonanza di quest'ultimo provocando uno splitting dei segnali, detto accoppiamento di spin.

Tanto maggiore è il campo magnetico applicato, tanto maggiore sarà la frequenza di risonanza; infatti, stessi nuclei ma in strumenti con campi magnetici diversi hanno chemical shift diversi. Per questo motivo, lo spostamento chimico viene relativizzato:

$$\delta \text{ (ppm)} = \frac{\nu \text{ (campione)} - \nu \text{ (riferimento)}}{\nu \text{ (riferimento)}} \times 10^6 \quad \text{dove } \nu \text{ è la frequenza}$$

In questo modo lo spostamento chimico δ , misurato in ppm (Hz/MHz), è indipendente dal campo applicato.²⁵

Gli NMR sono stati acquisiti a 25°C, in cloroformio deuterato con standard interno TMS (tetrametilsilano); la frequenza della radiazione elettromagnetica per il protone è di 300 MHz e quella del carbonio è 75 MHz.

3 Risultati e discussione

Prima dell'esposizione dei dati raccolti, occorre precisare che l'approccio di questo studio è principalmente di carattere qualitativo; quindi molte delle reazioni effettuate hanno il solo scopo di evidenziare la formazione o meno di prodotti (tutti inizialmente sconosciuti). Comunque si è cercato di raccogliere più dati possibili durante le reazioni (solitamente è stato effettuato un prelievo ogni ora per ogni batch) per poter costruire, quando possibile, curve cinetiche. Non sono stati utilizzati particolari metodi analitici curanti ogni dettaglio, ma metodi ex-novo che si sono anche in parte evoluti, migliorati nel tempo sulla base delle esperienze accumulate. Ad ogni modo, tutto è stato eseguito seguendo la buona prassi di laboratorio, cercando di raggiungere la massima riproducibilità (ad esempio: condizioni di reazioni, pesate, prelievi dai batch di reazione e successive diluizioni).

Di seguito sono riportati i dati raccolti, suddivisi per reagente aromatico.

3.1 Fenolo

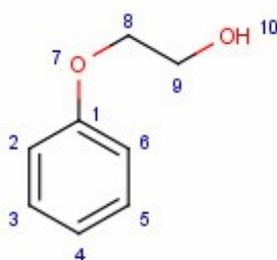
Tra tutti i reagenti aromatici pensati è stato deciso di partire con il fenolo, in quanto strutturalmente molto vicino al catecolo, ma "semplificato" nei gruppi funzionali. Ad esempio, del catecolo si conosce già la capacità riducente e di chelare metalli grazie agli ossidrili in orto; scegliendo il fenolo, si cerca appunto di evitare questo tipo di problemi, riducendo al minimo lo spettro di reazioni possibili.

Inoltre bisogna sottolineare che studi sui derivati fenolici in catalisi eterogenea rappresentano un ambito completamente nuovo nella ricerca scientifica, ancora inesplorato; per questo motivo, nonostante possa sembrare di allontanarsi dalla sintesi più diretta (magari one-pot) dell'idrossitirosolo, è di interesse studiare la reattività del fenolo e di altri suoi derivati. Va inoltre evidenziato il fatto che anche il tirosolo (ovvero fenolo "alchilato" in para col gruppo: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ha già un elevato valore commerciale in quanto è un antiossidante (con tutti gli effetti benefici che ne derivano) e cardioprotettivo ²⁶.

3.1.1 Prove con etilencarbonato

Le prime prove effettuate sono state con l'etilencarbonato (rapporto molare 4:1 rispetto al fenolo), con catalizzatore Na-mordenite, a pressione atmosferica, a diverse temperature: a 100°C non avviene alcuna reazione, a 150°C comincia a formarsi un prodotto (2-fenosietanolo, chiamato anche 2-fenox: l'identificazione è riportata di seguito) e a 180°C questo stesso prodotto si forma e in maniera quantitativa convertendo tutto il fenolo. Tutte le sintesi sono state seguite tramite TLC o GC.

Il prodotto (PM teorico = 138 g/mol) è stato separato dal grezzo di reazione tramite colonna cromatografica ed è stato identificato con GC-MS e NMR.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34-7.25 (m, 2H, C 3-5), 7.00-6.89 (m, 3H, C 2-6-4), 4.09 (t, 2H, C 8), 3.96 (t, 2H, C 9), 2.04 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158 (C 1), 129 (C 3-5), 121 (C 4), 114 (C 2-6), 69 (C 8), 61 (C 9).

Figura 3.1. 2-fenosietanolo.

La frammentazione GC-MS conferma il prodotto ipotizzato, m/z: M₁= 138, M₂= 107, M₃= 94.

Questo prodotto sintetizzato ha una molteplicità di utilizzi: fissativo per profumi (riduce la velocità di rilascio delle fragranze), agente conservante, prodotti cosmetici, germicida, fungicida, battericida, repellente per insetti, anestetizzante (per acquacoltura), solvente per l'acetato di cellulosa (Cellosolve), plastificante, solvente per coloranti, inchiostri e resine.^{27 28}

Industrialmente viene prodotto (circa 50000 ton/anno in Europa) a partire da fenolo e ossido di etilene ad alta temperatura e pressione.²⁹ La nuova via di sintesi che è stata scoperta potrebbe essere un'alternativa a quella esistente.

Di seguito sono riportate le cinetiche.

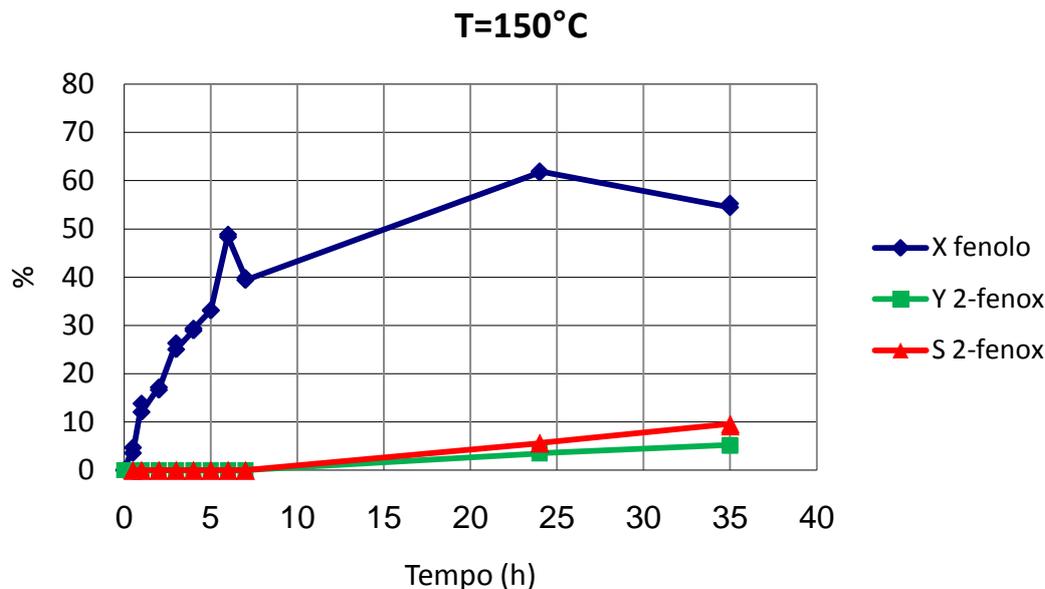


Figura 3.2. Andamenti percentuali della reazione a 150°C, con Na-mordenite.

Dal batch a 150°C (Figura 3.2) si notano gli andamenti del consumo del fenolo e della formazione del prodotto; chiaramente i prelievi a 6 e 35 ore presentano valori troppo al di fuori degli andamenti (il primo per un volume di campione prelevato più piccolo e il secondo per un volume più grande di quello corretto medio) e non vanno considerati.

Dal grafico si sottolinea che la resa del prodotto è nulla entro le prime 7 ore e, probabilmente, inizia a formarsi dopo le 10 ore di reazione (interpolazione); tuttavia si evidenzia che il 2-fenossietanolo formatosi è molto poco rispetto al fenolo “consumato” (riferendosi sempre alle moli): ne consegue una selettività in 2-fenossietanolo bassissima, ma è solo apparente. In realtà la rapida diminuzione del fenolo è dovuta al suo forte adsorbimento all’interno del catalizzatore basico, tale da non essere rilasciato nemmeno in presenza di acetone (che lo solubilizzerebbe molto bene). È possibile pensare questo perché il 2-fenossietanolo è l’unico prodotto che si forma, ovvero la reale selettività è del 100%, quindi la reale conversione del fenolo corrisponde alla resa del 2-fenossietanolo. Ovviamente anche il prodotto potrebbe essere adsorbito dal catalizzatore, ma sicuramente molto meno rispetto al fenolo in quanto l’OH del gruppo appena attaccato è molto meno polare e acido (si ricorda che il catalizzatore è basico).

Nel batch a 180°C (Figura 3.3) la reazione va a completezza tra le 24 e le 35 ore e mantiene una selettività in 2-fenossietanolo del 100%, quindi anche la resa è del 100%. Come nel caso

precedente, il fenolo viene fortemente adsorbito dalla Na-mordenite e la sua conversione prossima al tempo iniziale è maggiore di zero, nonostante non vi sia una corrispondente concentrazione del prodotto (essendo l'unico a formarsi, se si consuma fenolo si deve originare 2-fenossietanolo).

A differenza del caso a 150°C, la velocità di reazione è molto più elevata e, dopo il momento iniziale, la resa del 2-fenossietanolo segue esattamente il profilo della conversione del fenolo fino a coincidere nel punto finale a conversione completa. Ciò quindi evidenzia il fatto che il 2-fenossietanolo è l'unico prodotto a formarsi.

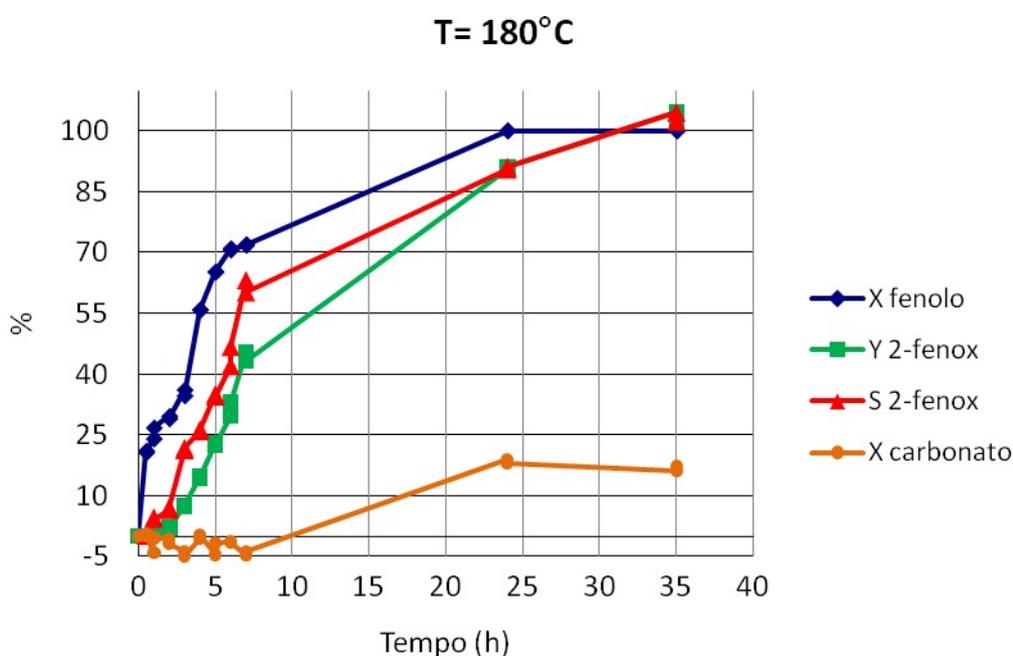


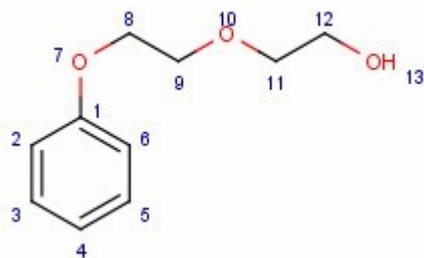
Figura 3.3. Andamenti percentuali della reazione a 180°C, con Na-mordenite.

Per quanto riguarda l'etilencarbonato, nonostante nelle prime 7 ore la resa del prodotto sia già del 60%, la sua conversione resta invariata attorno allo zero: questo è sicuramente dovuto al fatto che questa concentrazione iniziale non si trova più nella zona di linearità della relazione di Bourget-Lambert-Beer, quindi il segnale è saturo. La conversione a 24 ore (anche quella a 35 ore se non fosse stato fatto il prelievo un po' abbondante) riflette l'andamento della reazione: la resa del 2-fenossietanolo è del 90% circa, quindi, conoscendo il rapporto molare tra i reagenti (4:1), la conversione del carbonato deve essere di circa 20% (valore misurato: 19%).

Bisogna precisare che al GC, a 24ore, compare (e aumenta leggermente a 35 ore) un picco di un prodotto pesante; dalle analisi in GC-MS non risulta la presenza delle frammentazioni tipiche degli

aromatici, quindi si può affermare che si tratta di una reazione parassita che interessa esclusivamente il carbonato. Inoltre, si può affermare che il reagente consumato è poco: sia perché il segnale è relativamente basso, sia perché, essendo un pesante, avrà anche un elevato fattore di risposta.

Un altro batch identico a 180°C è stato lasciato reagire per 96 ore le conseguenze sono state due: leggero aumento del prodotto parassita dell'etilencarbonato e, soprattutto, la comparsa di un nuovo prodotto; presenta un tempo di ritenzione al GC (14 minuti) più elevato del 2-fenossietanolo (10 minuti) ed è stato identificato tramite NMR e GC-MS come 2-(2-fenossietossi)etanolo, che viene abbreviato in BIS.



L'unica differenza dallo spettro del 2-fenossietanolo è la comparsa degli altri due tripletti dei C 11-12 a 3.69 e 3.59 ppm.

La frammentazione del GC-MS conferma il prodotto ipotizzato, m/z: $M_1=182$, $M_2=121$, $M_3=94$.

Figura 3.4. 2-(2-fenossietossi)etanolo, BIS.

Dagli spettri NMR si deduce che il secondo attacco sia avvenuto sull'OH terminale e non sull'anello perché i segnali aromatici sono rimasti tre; inoltre sono presenti i segnali di altri due CH_2 .

Si tratta quindi di un prodotto secondario, dovuto alla reazione consecutiva dell'etilencarbonato sul 2-fenossietanolo.

Sono state effettuate due prove a 150 e 180°C ma come catalizzatore H-mordenite (SAR 15): in entrambi i casi, appena i reagenti hanno raggiunto la temperatura, la sospensione ha cominciato immediatamente a colorarsi dal rosa tenue fino al marrone-nero nel giro di poche ore (ovviamente il fenomeno è stato più rapido a 180°C). In realtà non è la soluzione ad essersi colorata, ma il catalizzatore: evidentemente il carbonato reagisce con se stesso nei pori formando, probabilmente, un polimero (polietere e/o policarbonato) in quanto non è stato possibile solubilizzarlo con nessun solvente. Si può affermare che ciò sia causato dal solo carbonato perché

è stata effettuata una prova nelle stesse condizioni ma senza il fenolo ed il risultato è stato il medesimo.

A questo punto, per provare di alchilare l'anello e non l'ossigeno (almeno non solo quello), sono state effettuate tre prove, sempre con Na-mordenite, ma a più alta temperatura e in autoclave (non conoscendo il comportamento della reazione a temperature che iniziano ad essere elevate e coincidenti o prossime alla temperatura di ebollizione del carbonato, è stato preferito evitare di utilizzare il pallone di vetro): due reazioni a 205-210°C (Figura 3.5) e una a 250°C (Figura 3.6).

Le prove a 205-210°C hanno avuto una durata di 1 ora e 3 ore e sono state riportate in uno stesso grafico, come fossero un unico batch di reazione:

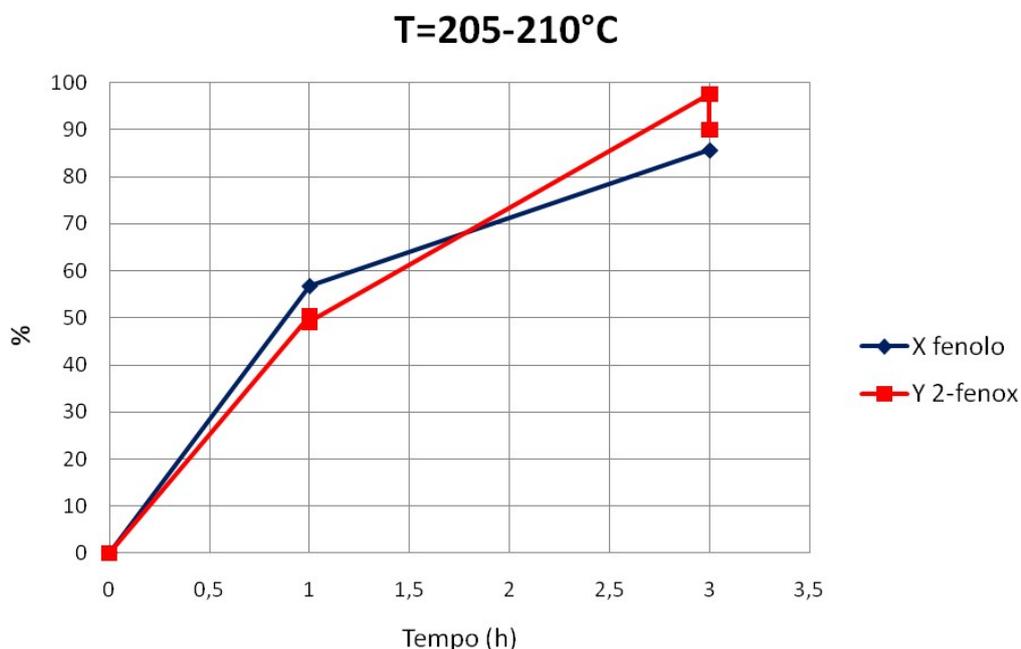


Figura 3.5. Andamenti percentuali della reazione in autoclave a 205-210°C, con Na-mordenite.

Questo grafico mette in evidenza l'aumento della velocità di reazione con la temperatura rispetto al batch a 180°C: la resa del 50% viene raggiunta in un'ora (contro 8-9 ore) e la quasi completezza in 3 ore (contro le 30 ore circa). Inoltre bisogna sottolineare che il 2-fenossietanolo è l'unico prodotto a formarsi; non compare nemmeno il prodotto parassita dell'etilencarbonato.

Si può quindi ipotizzare che la reazione a 205-210°C possa arrivare a completezza in circa 3,5-4 ore e senza portare ad alcuna reazione parassita; questa temperatura può quindi considerarsi molto prossima a quella ottimale e ciò viene dimostrato dai dati raccolti sulla prova in autoclave a 250°C.

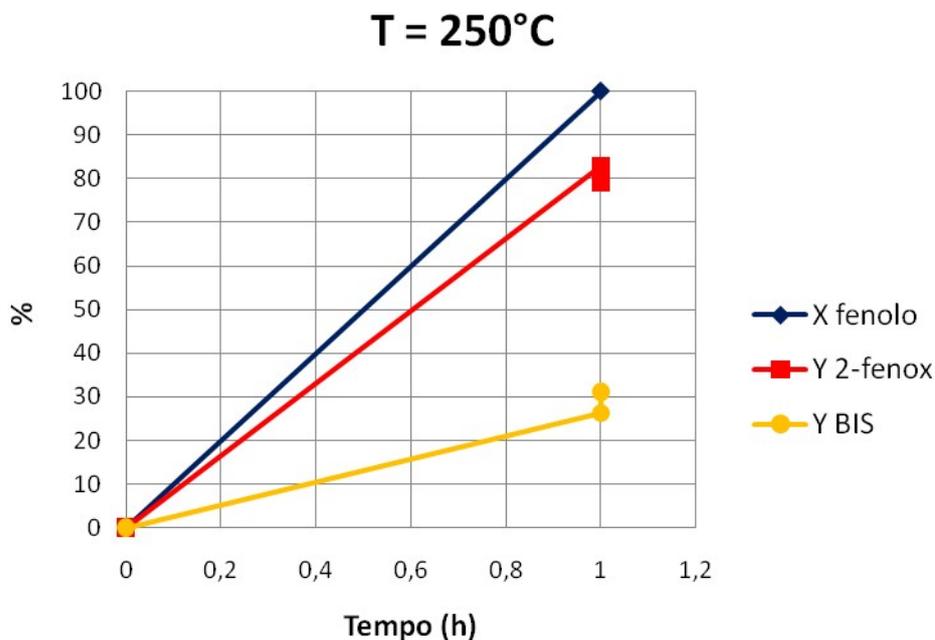
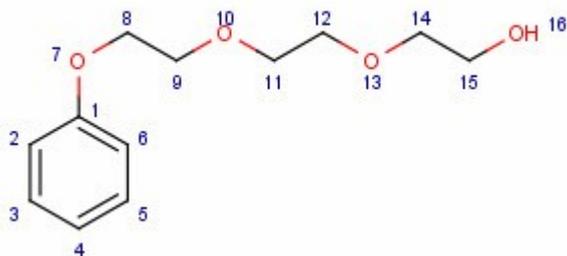


Figura 3.6. Andamenti percentuali della reazione in autoclave a 250°C, con Na-mordenite.

La prova è stata fermata a un'ora: la velocità di reazione è indubbiamente maggiore (resa del 2-fenossietanolo pari all'80%), ma si forma anche prodotto BIS (resa stimata del 25% circa), in minima quantità (resa stimata 1%) un nuovo prodotto e il pesante dovuto all'etilencarbonato.

Il nuovo prodotto formatosi (tempo di ritenzione al GC di 17 minuti) è stato successivamente identificato al GC-MS come 2-[2-(2-fenossietossi)etossi]etanolo, che è stato abbreviato in TRIS.



In questo caso il segnale NMR dovuto ai tripletti dei nuovi C 14-15 è impossibile da distinguere perché sovrapposto dagli altri CH₂ e da segnali di sottoprodotti in quella zona dello spettro. Perciò l'identificazione è stata possibile grazie al GC-MS, m/z: M₁= 226, M₂= 151, M₃= 133.

Figura 3.7. 2-[2-(2-fenossietossi)etossi]etanolo, TRIS.

Le rese del BIS e del TRIS non sono effettive, ma

stimate: non è stato possibile calcolare i reali fattori di risposta perché non sono prodotti commercialmente disponibili e non sono separabili completamente con colonna cromatografica; perciò si è pensato di estrapolare il loro fattore di risposta considerando una proporzionalità

diretta tra i fattori di risposta e il numero di carboni (basandosi sui dati acquisiti con fenolo e 2-fenossietanolo). Ovviamente i dati così ottenuti servono solo per poter evidenziare un andamento.

A questo punto, per ottenere una cinetica più approfondita, è stata effettuata una prova ulteriore nelle medesime condizioni (Figura 3.8), ma in un pallone di vetro: in questo modo è stato possibile seguire la reazione semplicemente tramite prelievi periodici, piuttosto che con un equivalente numero di reazioni in autoclave. Per non mandare in pressione il pallone per lo sviluppo di CO₂, la testa del refrigerante è stata collegata ad una guardia idraulica: in questo modo il battente di silicone impedisce all'aria di entrare, ma permette di sfogare l'anidride carbonica con una leggera sovrappressione.

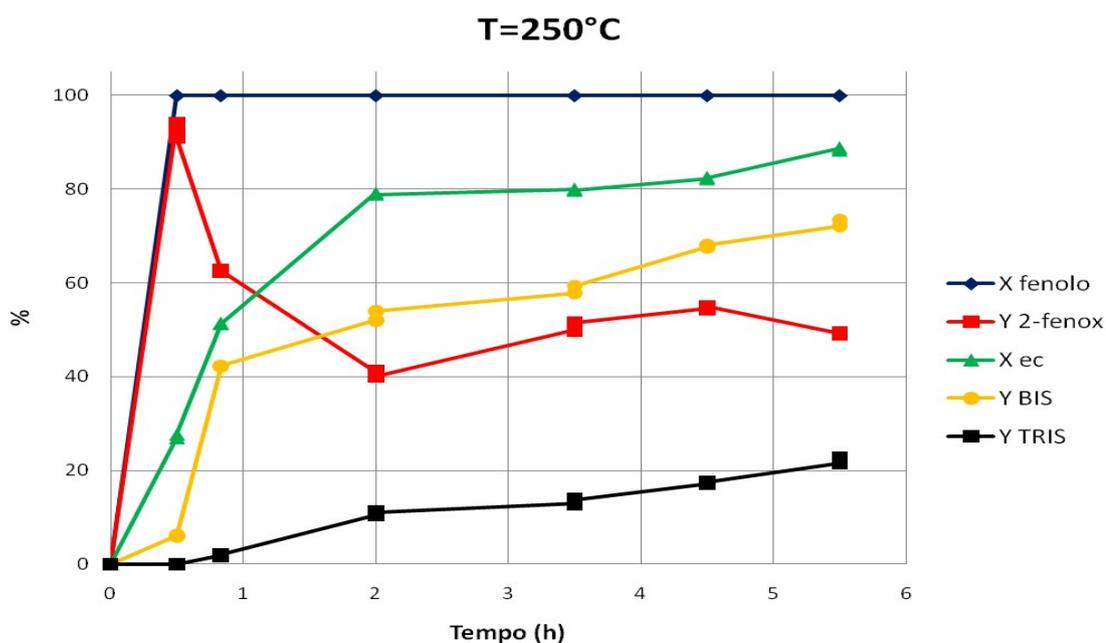


Figura 3.8. Andamenti percentuali della reazione a 250°C, con Na-mordenite.

Innanzitutto bisogna precisare che gli ultimi tre prelievi non sono stati effettuati con la siringa in vetro (rottasi a causa dell'elevata temperatura), ma con una pipetta tarata: sono stati sicuramente più difficoltosi e imprecisi, portando ad una maggiore fluttuazione dei dati e, probabilmente, a prelievi più abbondanti. Inoltre va precisato che la temperatura interna del pallone era ancora a 240°C dopo mezzora (questo può spiegare perché fino ad allora non si è formato TRIS, contrariamente a quanto successo in autoclave) e solo a 50 minuti ha raggiunto i 250°C.

Tuttavia la zona di maggiore interesse è quella entro le due ore e gli andamenti sono molto chiari: il fenolo viene consumato molto velocemente (probabilmente tutto entro un'ora) e dopo mezzora la resa del 2-fenossietanolo supera il 90%; proprio in questo momento, quando la concentrazione del prodotto primario è massima, si nota che la velocità della reazione consecutiva del BIS è aumentata repentinamente provocando un rapido consumo del 2-fenossietanolo. Una volta che si è formato in buone quantità il BIS, parte la consecutiva del TRIS, anche se con una pendenza molto minore rispetto agli altri due prodotti (la somma delle rese è maggiore del 100%, ma si ricorda che i fattori di risposta al GC del BIS e del TRIS sono stimati e non effettivi).

La bassa pendenza del TRIS è dovuta a diversi fattori:

- la massima concentrazione del suo reagente aromatico (ovvero il BIS) è inferiore alla massima del 2-fenossietanolo la quale è inferiore alla massima del fenolo;
- la concentrazione dell'etilencarbonato è fortemente diminuita (dopo 50 minuti è dimezzata);
- l'ossigeno della catena è sicuramente meno reattivo, ad esempio, dell'ossigeno fenolico (nel caso del BIS questo fenomeno è compensato dalla mancanza degli altri fattori sopra elencati).

Osservando attentamente il grafico (Figura 3.8), si nota un andamento della resa del 2-fenossietanolo "anomalo" perché, dopo le prime due ore, dovrebbe continuare a diminuire in quanto viene consumato dalle due reazioni consecutive; in realtà ricomincia ad aumentare. Questo si può spiegare solo ammettendo che nei momenti iniziali la mordenite abbia adsorbito fenolo (circa un 20% in peso) che, successivamente, controdiffonde dal cuore del catalizzatore (saturo di fenolo e privo di etilencarbonato) ai siti attivi più esterni, dove l'aromatico è stato completamente consumato ma è ancora presente etilencarbonato. La dimostrazione di ciò sono proprio le prove effettuate a 150° e 180°C, in cui la velocità della reazione è molto inferiore e il fenomeno dell'adsorbimento è molto più marcato; passando a 250°C, le velocità di formazione del prodotto è molto elevata e praticamente coincide con la scomparsa del fenolo.

Il fenolo adsorbito si ipotizza sia circa il 20%: ciò è dovuto all'elevata area superficiale del catalizzatore (quindi molti siti basici a cui si lega il fenolo), elevato volume dei pori (possibilità di inglobare l'aromatico) ed è presente in elevata quantità (circa il 10% in peso della massa totale di tutti i reagenti).

Si può inoltre notare che la seconda pendenza della resa del 2-fenossietanolo è molto più bassa rispetto a quella iniziale: ciò è dovuto sia al tempo di diffusione del fenolo sia, soprattutto, alla forte diminuzione dell'etilencarbonato nell'ambiente di reazione.

Infine bisogna considerare che si forma un sottoprodotto pesante (come spiegato di seguito) che quindi abbassa le selettività del 2-fenosietanolo, del BIS e del TRIS.

Questo grezzo di reazione è stato separato tramite colonna cromatografica ed è stato perfettamente isolato un prodotto (il primo ad eluire tra tutti, con struttura rappresentata in

Figura 3.9) che al GC non era visibile in quanto è un pesante; è stato identificato tramite NMR:

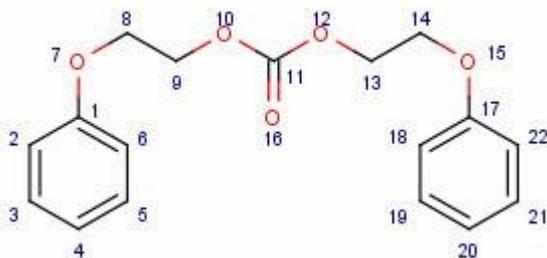


Figura 3.9. Dimero.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32-7.25 (m, 2H, C 3-5), 7.00-6.89 (m, 3H, C 2-6-4), 4.52 (t, 2H, C 8), 4.21 (t, 2H, C 9).

Il fatto che non vi sia traccia di un segnale allargato idrossilico, che i due CH_2 siano così deschermati e che non vi sia alcun

segnale sdoppiato suggerisce (mantenendo presente i reagenti utilizzati) la formazione di un dimero, un composto speculare che non può essere altro che quello in Figura 3.9 (PM=302 g/mol). Questa ipotesi è stata confermata acquisendo lo spettro al carbonio:

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158 (C 1), 155 (C 11), 129 (C 3-5), 121 (C 4), 114 (C 2-6), 66 (C 8), 65 (C 9).

Il nuovo carbonio a 155 ppm è un quaternario e ciò è più che sufficiente per convalidare l'ipotesi fatta.

È stato inoltre acquisito lo spettro ESI-MS: il PM è stato confermato.

È possibile ipotizzare il meccanismo di formazione di questo prodotto:

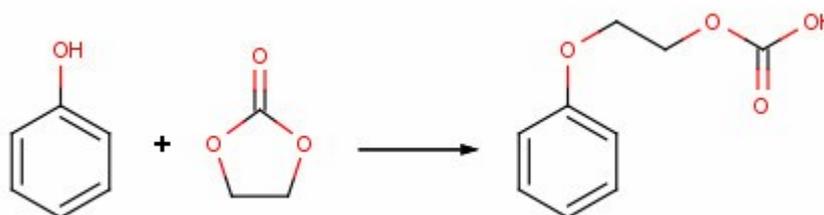


Figura 3.10. Meccanismo ipotizzato: primo step.

Il primo passaggio (Figura 3.10) è l'attacco dell'idrossile fenolico al carbonio elettrofilo dell'etilencarbonato, come per formare il 2-fenossietanolo, però non avviene alcuna decarbossilazione. Il gruppo terminale è sostanzialmente un acido carbossilico che, nel secondo passaggio (Figura 3.11), esterifica in presenza di una molecola di 2-fenossietanolo, formando così il dimero precedentemente identificato.

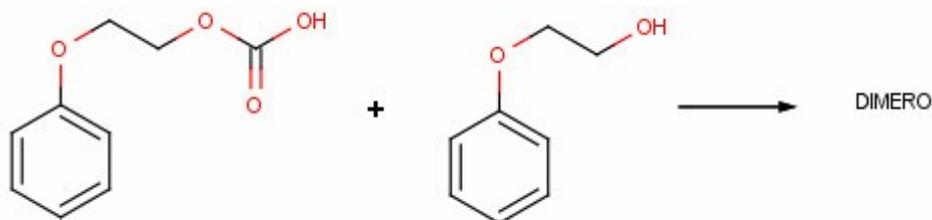


Figura 3.11. Meccanismo ipotizzato: secondo step.

È possibile tracciare l'andamento del tempo di reazione necessario a raggiungere una determinata resa di 2-fenossietanolo in funzione della temperatura di reazione (Figura 3.12):

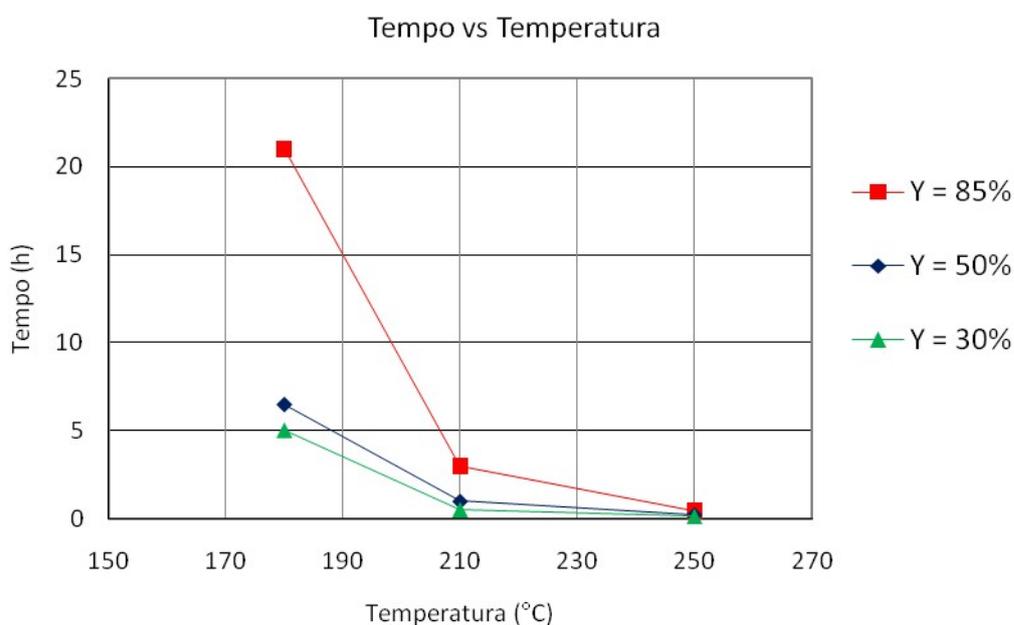


Figura 3.12. Tempi vs temperature di reazione, a diverse rese.

Bisogna precisare che in ogni punto la selettività è sempre del 100% in 2-fenossietanolo.

Questo grafico permette di evidenziare l'influenza della temperatura sulla velocità di reazione: si osserva che la reazione a 250°C raggiunge l'85% di resa del prodotto in soli 30 minuti; con pochi minuti in più la conversione del fenolo è completa ma inizia anche a formarsi il prodotto BIS. Ragionando in un'ottica di produzione del 2-fenossietanolo, spingere la temperatura a 250°C ha il vantaggio di tempi molto brevi di reazione, ma c'è il rischio di formare rapidamente sottoprodotti; seguire questa strada significa quindi mettere a punto una sintesi curata nei minimi dettagli, senza avere alcuna "elasticità" nelle tempistiche di reazione.

Nel caso a 180°C, si giunge ad una resa del 50% in circa sei ore e per l'85% servono più di 20 ore di reazione; un'eventuale produzione a questa temperatura ha il vantaggio di non formare sottoprodotti nemmeno a tempi molto lunghi, è possibile giungere praticamente a completezza senza la formazione del prodotto BIS. Però i tempi di reazione sono troppo lunghi, rendendo la produzione insostenibile.

Il caso ideale è a 210°C presenta risultati intermedi ai due estremi: ha il vantaggio di non formare alcun prodotto secondario fino all'85% di resa di 2-fenossietanolo e i tempi di reazione sono notevolmente ridotti rispetto alla reazione a 180°C (tre ore per raggiungere $Y = 85\%$ e, stimate, 3,5-4 ore per giungere a completezza).

Probabilmente la temperatura ideale è intermedia tra i 210° e i 250°C.

Con l'etilencarbonato è stata provata anche la H-mordenite (SAR 15) a 100 e 180°C: in entrambi i casi si formano molto rapidamente peci (insolubili in qualsiasi solvente) all'interno del catalizzatore.

3.1.2 Prove con etil gliossilato

Sono state effettuate tre prove con l'etil gliossilato: due a 60°C con Na e H-mordenite (SAR 15) e una a 80°C con zeolite HY.

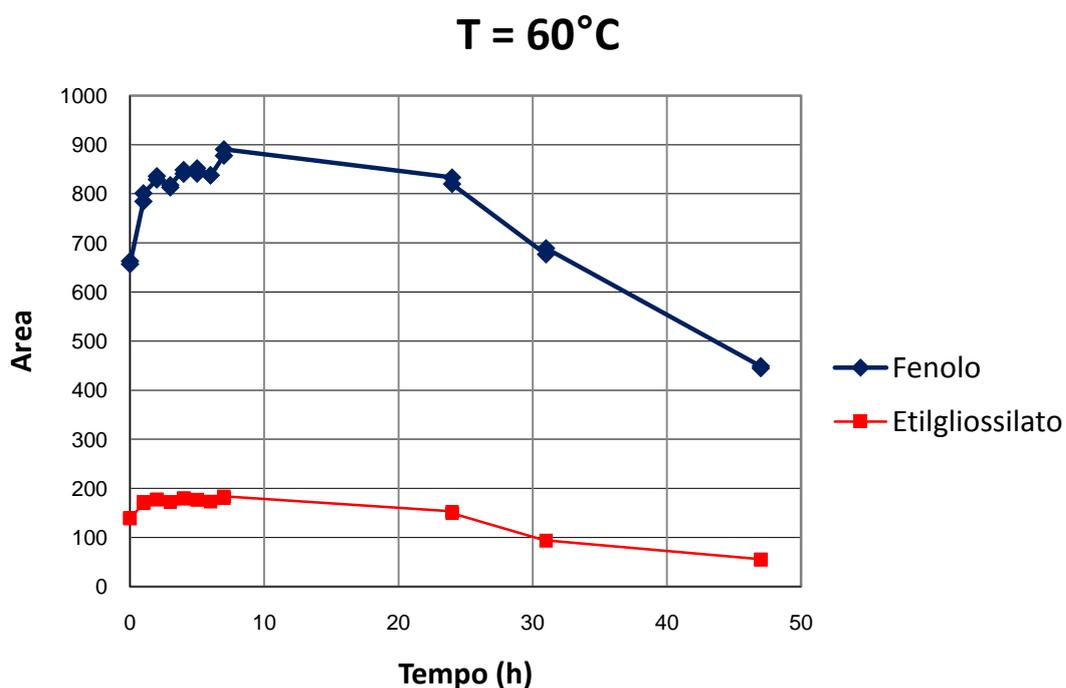
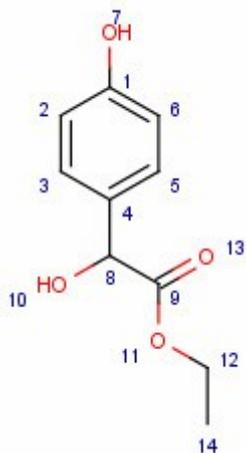


Figura 3.13. Andamento delle aree del fenolo e dell'etil gliossilato, con H-mordenite.

Gli andamenti delle aree dei reagenti sono i medesimi per Na e H-mordenite (Figura 3.13); non sono riportati gli andamenti dei prodotti perché nelle prime 7 ore non si forma nulla; solo a 24 ore compaiono solo tracce di alcuni prodotti, mentre dopo le 31 ore cominciano ad aumentare (seppur di poco) le aree ed è stato possibile identificare un prodotto in particolare (formatosi con entrambi i catalizzatori). Le analisi sono state effettuate sul grezzo.

La massa e la struttura (Figura 3.14. Prodotto desiderato. vengono confermate dalla frammentazione alla GC-MS (m/z : $M_1= 196$, $M_2= 123$, $M_3= 94$) e dalla ESI-MS (196 m/z). Tuttavia,



per essere sicuri della struttura sono stati acquisiti gli spettri NMR del grezzo che confermano l'attacco sull'anello e non sull'idrossile fenolico: una volta esclusi i segnali (prevalenti) dei reagenti, sono stati individuati i segnali che sono riconducibili al prodotto ipotizzato. Il segnale chiave è indubbiamente il CH benzilico (C 8): nel reagente il protone e il carbonio aldeidici sono fortemente deschermati, mentre, nel prodotto, sono in alfa ad un idrossile, quindi si trovano a ppm molto più bassi (teoricamente, in C 8, il protone cade a 5,34 ppm e il carbonio a 72,4 ppm).

Figura 3.14. Prodotto desiderato.

Lo spettro al protone permette solamente di individuare un singoletto in particolare a 5,11 ppm e ciò porta a pensare al protone in C 8. Lo spettro veramente discriminante è quello al carbonio in quanto i segnali aromatici sono tutti affiancati da altri segnali (meno intensi): questo è indice di un attacco all'anello; soprattutto è presente un CH a 72,23 ppm, che coincide con lo shift chimico del CH in C 8. Il fatto che si trovi a 72,23 ppm permette di escludere che l'attacco dell'etil gliossilato sia avvenuto sull'ossigeno del fenolo perché altrimenti il picco cadrebbe a circa 110 ppm (nello spettro questa zona è priva di segnali).

Il batch a 80°C con zeolite Y ha portato alla formazione dei due prodotti sopra riportati, ma soprattutto di un prodotto pesante (quindi non di interesse) che non è stato possibile identificare.

3.1.3 Prove con acido glicolico

Sono state effettuate 3 prove a 110°C con tre diversi catalizzatori: con la zeolite HY si ha la rapida formazione di gel; con la H e Na-mordenite (Figura 3.15) si osserva la formazione di un prodotto (con tempo di ritenzione molto vicino al fenolo) ma in piccolissime quantità e in egual misura per entrambi i catalizzatori (questo fa supporre che potrebbe non esservi un'influenza catalitica da parte delle mordeniti):

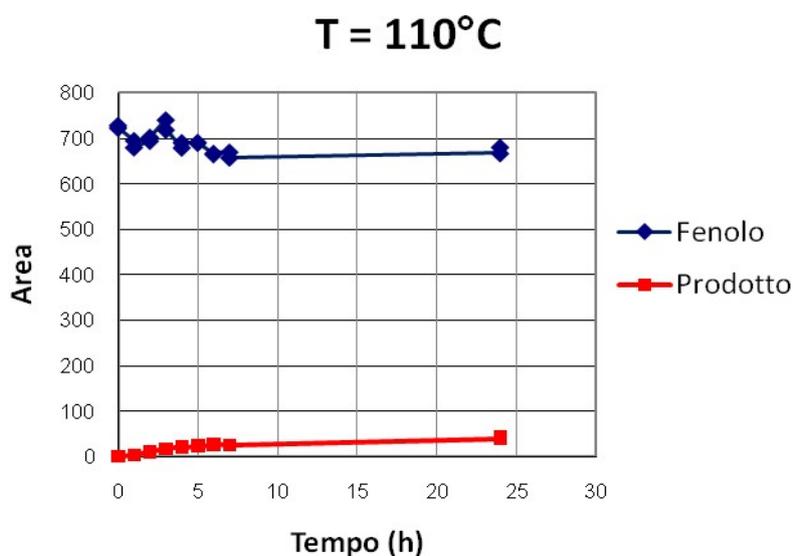
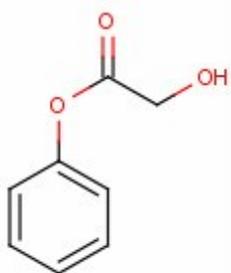


Figura 3.15. Andamento delle aree del fenolo e del prodotto.

Sono state riportate le aree in funzione del tempo e come si può notare il prodotto formatosi è in quantità minima e in proporzione a quanto fenolo è stato consumato; sono comunque stati acquisiti i dati GC-MS ed NMR.

Ciò che è certo dagli spettri NMR, in particolar modo dal ^{13}C , è che non vi è stato attacco da parte dell'acido glicolico sul fenolo, né sull'anello né sull'ossidrilico; è possibile asserire ciò perché non sono presenti CH aromatici oltre a quelli del fenolo di partenza: se i reagenti avessero reagito tra di loro in qualche modo, indipendentemente dalla posizione dell'attacco, i chemical shift dei CH aromatici sarebbero cambiati. Dagli spettri si notano i segnali di almeno 4 CH_2 (tra i 62 e i 60 ppm) e almeno 9 carboni quaternari (tra 180 e 165 ppm): questo suggerisce la formazione di un oligomero o polimero dovuto all'acido glicolico che esterifica con se stesso.

Il responso del GC-MS del grezzo mostra una frammentazione curiosa, m/z : $M_1= 224$, $M_2= 151$, $M_3= 123$, $M_4=93$; la presenza del frammentazione del gruppo fenolico e il 151 m/z permette di ipotizzare la formazione del prodotto in Figura 3.16. L'attacco potrebbe anche essere sull'anello, ma comunque sarebbero difficilmente spiegabili i frammenti 224 e 123 m/z .



In ogni caso si tratta di piccole quantità che molto probabilmente si sono formate nell'iniettore o nella colonna del GC; il dato di riferimento resta comunque lo spettro NMR.

Figura 3.16. Fenil-2-idrossiacetato.

Nel cromatogramma esistono altri "pesanti" attribuibili a reazioni secondarie dell'acido glicolico.

Per cercare di attivare l'attacco al fenolo è stata effettuata un'ulteriore prova con Na-mordenite: in questo caso la temperatura è stata alzata a 155°C. In questo caso è stata aspettata un'ora prima di aggiungere il catalizzatore e ciò che si riscontra è la formazione del "prodotto" senza la mordenite e questo conferma l'ipotesi dell'assenza di influenza catalitica; purtroppo sarebbe difficile salire ulteriormente di temperatura perché già a 3 ore, a 155°C, inizia a gelificare.

3.2 MDB

È stato scelto il metil-diossibenzene perché non è altro che il catecolo protetto; in questo modo l'unica reazione che potrebbe avvenire sarebbe l'attacco sull'anello aromatico e quel punto, utilizzando i co-reagenti ipotizzati, si potrebbe arrivare ad un prodotto molto vicino al DOPET.

A differenza del catecolo e del fenolo non può funzionare l'attivazione basica perché appunto i due ossidrili sono protetti dal metile; di conseguenza i catalizzatori utilizzati sono solo acidi: zeolite HY e H-mordenite (SAR 40).

A differenza del fenolo, tutte le prove con MDB hanno basse o bassissime conversioni.

3.2.1 Prove con etilencarbonato

Con la zeolite HY sono state effettuate prove a diverse temperature (43/70/150 e 180°C) ma nessuna di essere ha portato alla formazione di un prodotto di interesse: l'unico fenomeno che si è potuto osservare è la tendenza a gelificare, in particolare all'aumentare della temperatura e del tempo di reazione, portando la soluzione a colorarsi sempre su tinte rosso/violacee.

Anche la prova con la H-mordenite a 60°C non ha portato ad alcun prodotto.

3.2.2 Prove con acido gliossilico

Innanzitutto occorre sottolineare che non è stato possibile elaborare correttamente le cinetiche delle prove fatte perché, nonostante l'agitazione dell'ancoretta, si forma un sistema liquido bifasico, impedendo così prelievi riproducibili e rappresentativi del campione.

I catalizzatori utilizzati sono la zeolite HY e H-mordenite (SAR 15) e sono state effettuate prove a diverse temperature, che hanno evidenziato che la reazione forma prodotto solo attorno ai 60°C: al di sotto la reazione non è attiva, mentre ad elevate temperature gelifica. Ciò che si è evidenziato con queste prove è che si forma il medesimo prodotto sia con zeolite HY che mordenite; successivamente è stata effettuata una prova senza alcun catalizzatore a 60°C e il prodotto che si forma e la sua velocità di comparsa sono le medesime delle prove catalizzate. Questo può significare due cose: la reazione è già catalizzata dall'acido gliossilico e i catalizzatori

sono inefficaci, oppure non necessita di essere catalizzata; per questi motivi sarebbe utile anche provare MDB con etil gliossilato senza catalizzatore.

Il prodotto della reazione a 60°C è stato identificato con analisi NMR, ESI-MS e GC-MS del grezzo.

Ciò che ci si aspettava (Figura 3.17) ha PM = 196 g/mol ed è stato confermato dalla ESI-MS e dalla GC-MS; dagli spettri NMR viene confermata la struttura.



Figura 3.17. Prodotto desiderato.

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ è molto complesso e ciò che si può notare sono tre singoletti a 5.66, 5.16 e 4.90 ppm; almeno uno di essi è attribuibile al protone in C 10 del prodotto perché, considerando anche i reagenti, sarebbe l'unico che potrebbe cadere in quell'intervallo dello spettro. Il fatto che vi sia più di un segnale potrebbe indicare che si è formato almeno un altro prodotto in cui l'acido gliossilico si è attaccato al C 4 oppure attacchi multipli

in più posizioni sull'anello.

Molto più facilmente interpretabile e utile è stato lo spettro al carbonio:

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.8 (C 11), 148.0 (C 8), 147.1 (C 7), 131.8 (C 3), 122.0 (C 2), 109.1 (C 4), 108.4 (C 1), 101.3 (C 5), 72.7 (C 10).

Questi segnali confermano che sia avvenuto l'attacco al C 3 perché i segnali aromatici del prodotto sono sei (l'MDB è simmetrico e i suoi segnali sono solo tre) ed è presente il CH del C 10 (se fosse stato aldeidico sarebbe oltre i 180 ppm).

Si nota anche che oltre ai segnali del prodotto vi sono altri picchi, seppur molto piccoli, che possono essere attribuibili ad un ulteriore prodotto di alchilazione dell'anello.

In tutti gli spettri del grezzo è presente un segnale a 56 ppm che, da esperimento DEPT 1, risulta essere un CH; sicuramente è legato ad un ossigeno, ma non si tratta di un CH benzilico, come per il prodotto desiderato ma in posizione orto. Per poter risalire alla struttura di questo prodotto è necessario effettuare una colonna cromatografica per separare e analizzare i diversi composti che si formati.

3.2.3 Prove con etil gliossilato

La prima prova è stata effettuata a 60-65°C con H-mordenite (SAR 40) ed i componenti del grezzo di reazione sono stati separati con colonna cromatografica: è stata evidenziata la presenza di più prodotti.

Un prodotto è stato identificato tramite NMR, GC-MS e ESI-MS e risulta essere proprio quello desiderato:

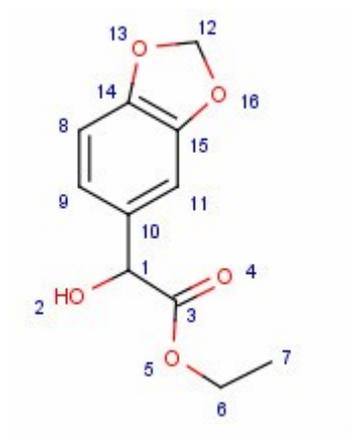


Figura 3.18. Prodotto desiderato.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (m, 2H, C 8-9), 6.78 (m, 1H, C 11), 5.95 (s, 2H, C 12), 5.05 (s, 1H, C 1), 4.21 (m, 2H, C 6), 1.23 (t, 3H, C 7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.75 (C 3), 147.95 (C 15), 147.80 (C 14), 132.44 (C 10), 120.44 (C 9), 108.35 (C 11), 107.06 (C 8), 101.29 (C 12), 72.74 (C 1), 62.32 (C 6), 14.14 (C 7).

Le assegnazioni sono state effettuate con l'ausilio dell'esperimento DEPT 1.5.

Sono state anche effettuate altre tre prove con zeolite HY a diverse temperature (60-85-100°C): è stato nuovamente identificato il prodotto desiderato (Figura 3.18), ma sono presenti altri prodotti. In particolare un pesante non identificato, di cui si conosce solo la frammentazione al GC-MS ($M_1= 255$, $M_2= 225$, $M_3= 195$, $M_4= 167$, $M_5= 139$) e che non evidenzia la presenza di aromatico; probabilmente è dovuto ad una reazione parassita dell'etil gliossilato, che è favorita all'aumentare della temperatura.

Nel cromatogramma vi sono altri prodotti minoritari: in particolare, è presente, seppur in piccola quantità, un prodotto con frammentazione $M_1= 280$, $M_2= 179$, $M_3= 162$, $M_4= 151$, $M_5= 94$; probabilmente è dovuto ad una reazione consecutiva del prodotto desiderato. Si può ipotizzare che vi sia una seconda "alchilazione" da parte di una molecola di acido gliossilico sull'anello (ad esempio, potrebbe attaccarsi nell'altra posizione para) e subito avviene una transesterificazione intramolecolare (vedi Figura 3.19). A questo punto la molecola formata ha un peso di 280 g/mol.

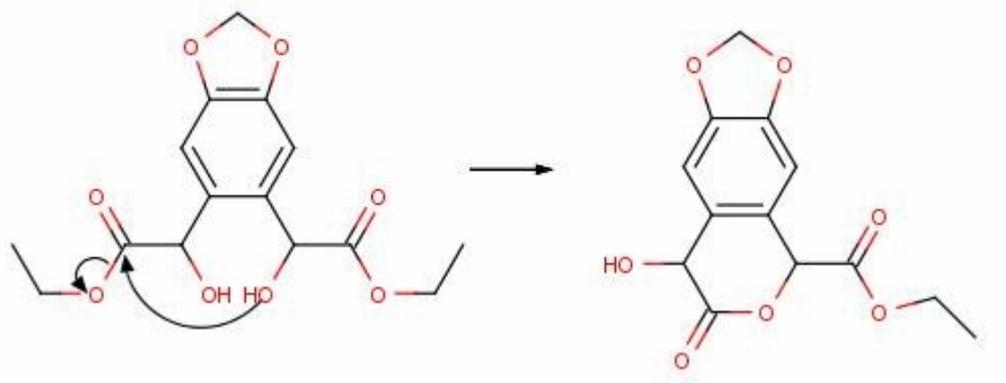


Figura 3.19. Prima transesterificazione intramolecolare.

Il segnale di questo prodotto è molto basso e ciò è plausibile perché, essendo la transesterificazione un equilibrio, si ha la riapertura del ciclo a sei e la transesterificazione dell'altro gruppo estereo con il secondo idrossile (Figura 3.20):

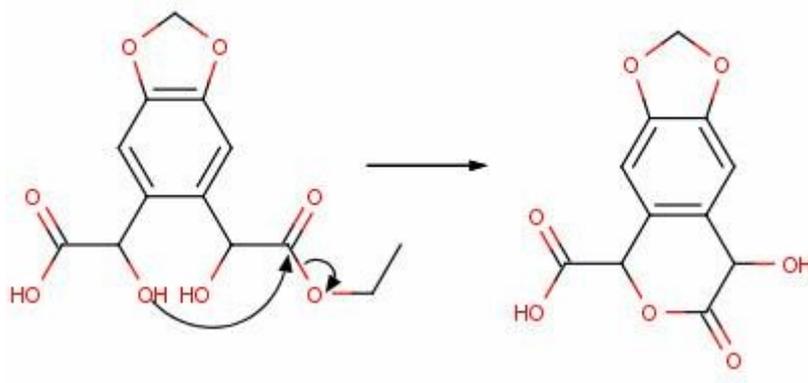


Figura 3.20. Seconda transesterificazione intramolecolare.

Il prodotto così formato ha PM = 252 g/mol è indubbiamente più stabile sia del prodotto di partenza che del primo intermedio ed infatti, nel cromatogramma della GC-MS, è un picco netto (relativamente intenso) con frammentazione (m/z): $M_1= 252$, $M_2= 224$, $M_3= 179$, $M_4= 151$, $M_5= 94$.

La conversione dell'MDB è in tutti i casi molto bassa e gli andamenti sono simili tra loro; in particolare, vengono riportati gli andamenti delle reazioni a 85° e 100°C, nelle quali i trend sono leggermente più pronunciati.

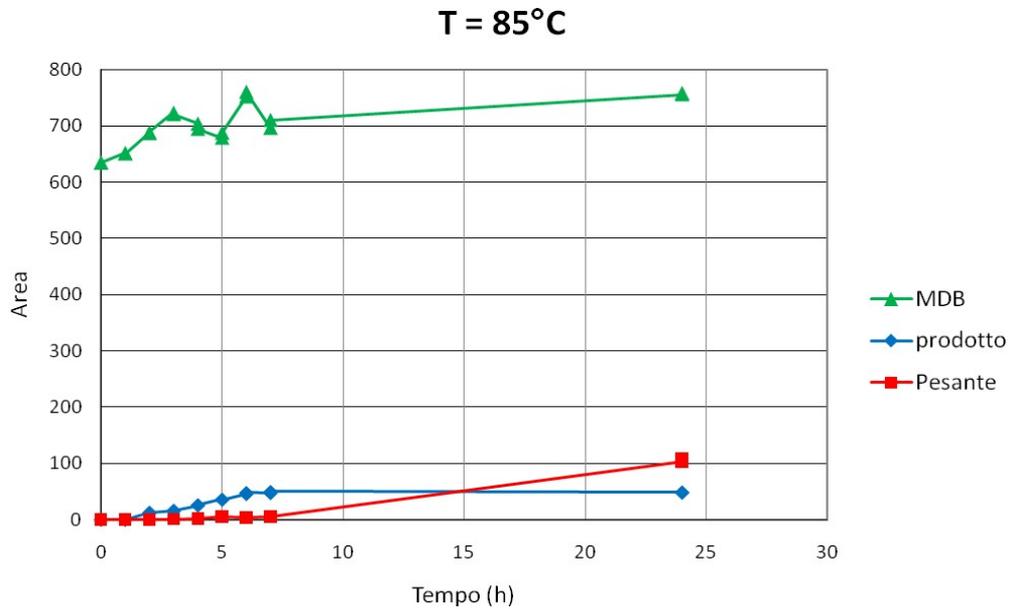


Figura 3.21. Reazione con zeolite HY a 85°C.

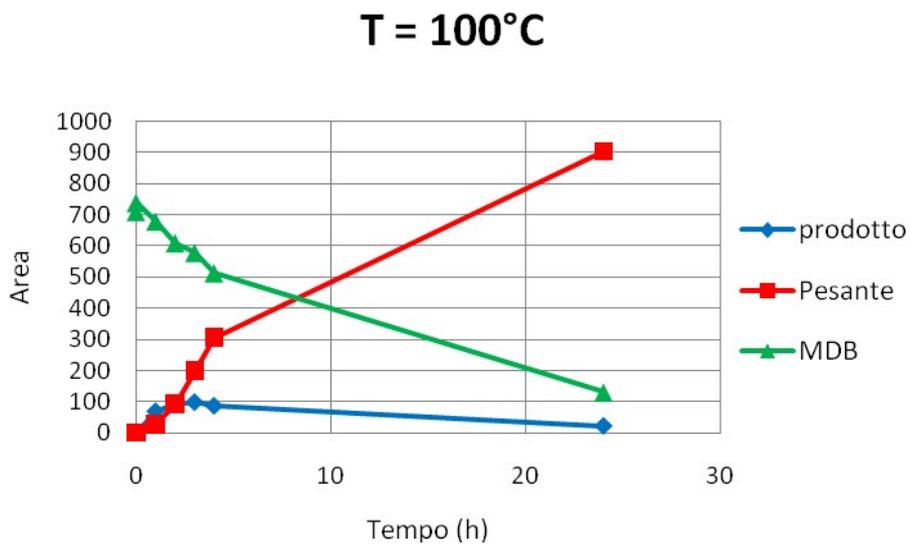


Figura 3.22. Reazione con zeolite HY a 100°C.

Quelle riportate sono le aree di MDB, del prodotto desiderato e del pesante: ciò che si può notare è che, nella reazione a 85°C, il prodotto di interesse raggiunge la massima concentrazione a sette ore e resta tale fino alle 24 ore. Forse viene consumato da una reazione parassita che con la stessa velocità di formazione del prodotto, raggiungendo così uno stato stazionario.

Nella prova a 100°C, invece, si ha un massimo del prodotto di interesse a quattro ore, poi diminuisce lentamente nel tempo: probabilmente a questa temperatura il prodotto degrada o viene consumato da una reazione consecutiva.

In entrambe le prove, il pesante aumenta nel tempo, in particolar modo per la reazione a 100°C.

3.3 Catecolo

Con il catecolo è stato possibile effettuare solo tre prove (per limiti di tempo) con etilencarbonato a 40°, 60° e 75°C con zeolite HY, ma tutte le prove hanno dato esito negativo portando alla formazione di gel, dovuto all'eterificazione consecutive sui due ossidrili.

4 Conclusioni

Il lavoro effettuato durante questo tirocinio è servito sostanzialmente come primo “screening”, esplorativo della “green chemistry” applicata ai derivati fenolici, un ambito di ricerca che sta nascendo ora.

Alcuni dei dati acquisiti sono incerti perché non è stato possibile effettuare ulteriori reazioni (sia per nuovi reagenti o condizioni di reazione che per controprovare prove antecedenti) o purificazioni dei grezzi con colonne cromatografiche (questo avrebbe reso le interpretazioni dei dati molto più semplice ed univoca).

4.1 Prove del fenolo

L’attacco all’anello aromatico con etilencarbonato non è avvenuto: il motivo principale è indubbiamente la minor elettrofilicità dei carboni etilici; inoltre la presenza del gruppo idrossilico “libero” diminuisce ancor più la probabilità di un attacco sull’anello. Quest’ultimo motivo è vero in parte perché con il carbonile aldeidico dell’etil gliossilato avviene e, a quanto risulta dalle analisi, in maniera esclusiva (o comunque preponderante) l’attacco sull’aromatico e non sull’ossigeno.

Quindi non si tratta unicamente di minore o maggiore elettrofilicità dei reagenti, ma anche di diversa reattività: questo significa che non è sufficiente utilizzare un sistema che sia semplicemente basico o acido, ma diventano fondamentali gli aspetti della coordinazione e delle interazioni dei reagenti sui siti attivi del catalizzatore, ovvero bisogna ricercare la corretta attivazione per ogni reagente. Diventa perciò basilare la scelta del catalizzatore da utilizzare.

Per cercare di attaccare sull’anello aromatico con l’etilencarbonato, potrebbe essere molto utile trasferire la reazione in fase gas: in questo modo le temperature sarebbero maggiori dei 250°C e si riuscirebbe ad avere tempi di contatto molto bassi; l’attacco sull’ossigeno potrebbe avvenire comunque, ma forse aumentando la temperatura si favorisce maggiormente l’attacco aromatico.

Tuttavia, con queste prove è stata trovata una nuova via di sintesi per il 2-fenossietanolo, che ha valore commerciale; per migliorare la sua produzione, occorre individuare l’optimum di temperatura di reazione (tra i 210° e 250°C) e, per avere un controllo ancor più efficace sulla formazione dei prodotti secondari, bisogna ridurre il più possibile l’eccesso molare dell’etilencarbonato rispetto al fenolo (cercando di non penalizzare la velocità della reazione).

Le prove effettuate con l'etil gliossilato hanno portato al prodotto desiderato (un intermedio del DOPET), ma la conversione è bassa; alzare la temperatura di reazione potrebbe essere una soluzione, ma solo se l'etil gliossilato viene aggiunto nel tempo, così da evitare la gelificazione. In questo senso, è forse meglio provare la fase gas per via dei bassi tempi di contatto.

Per quanto riguarda le prove con l'acido glicolico, l'esito è stato negativo: probabilmente o non si forma l'anidride per condensazione dell'acido glicolico, oppure l'anidride non è sufficientemente reattiva, né per l'attacco sull'anello né sull'ossigeno.

4.2 Prove dell'MDB

Nessuna delle reazioni con etilencarbonato ha dato esito positivo: si era pensato che due ossigeni potessero attivare maggiormente le posizioni orto e para dell'anello, ma evidentemente non è così; oppure il problema potrebbero essere i catalizzatori scelti, che non sono riusciti ad attivare "correttamente" i reagenti. Oltre a provare altri catalizzatori, le soluzioni potrebbero essere aumentare la temperatura in batch o passare alla fase gas. Probabilmente risolvendo il problema per il fenolo si risolverebbe anche per l'MDB e viceversa.

Le prove con acido gliossilico hanno avuto solo in parte successo: è stato ottenuto il prodotto desiderato (attacco all'anello), ma la conversione è molto bassa e si formano altri prodotti. Inoltre la reazione procede anche senza catalizzatore: o l'acido gliossilico stesso catalizza (se sì è comunque poco efficace) oppure i catalizzatori utilizzati sono inadeguati (occorre quindi provare altri catalizzatori). Per capire quale sia il motivo, potrebbe essere utile provare una reazione con MDB e etil gliossilato, ma senza catalizzatore; in questo modo il gruppo carbossilico è "protetto" e non può catalizzare la reazione.

Purtroppo la temperatura di reazione non può aumentare molto oltre i 60°C perché gelifica: una soluzione a questo problema potrebbe essere, nel caso si individui un catalizzatore efficace per reazione in batch, aggiungere il reagente poco per volta; oppure passare alla fase gas.

Per quanto riguarda le prove con etil gliossilato, il prodotto desiderato è stato ottenuto e anche in quantità leggermente superiore rispetto all'acido gliossilico; tuttavia restano il problema della bassa conversione e delle reazioni parassite. Di positivo rispetto alle prove con acido gliossilico, c'è che la soluzione di reazione non è bifasica (è stato quindi possibile seguirne correttamente l'andamento nel tempo) e, soprattutto, è possibile aumentare la temperatura senza che gelifichi

Conclusioni

(però aumentano i pensanti). Questa reazione ha quindi possibilità di miglioramenti: occorre ricercare le condizioni di reazione e il catalizzatore ideali.

Con l'MDB non è stato provato l'acido glicolico: è difficile che possa funzionare alla luce dei risultati ottenuti con il fenolo.

4.3 Prove del catecolo

Come già detto, le prove con il catecolo sono state pochissime e senza risultati; questo reagente è sostanzialmente "inesplorato" e dovrà essere studiata più accuratamente la reattività con l'etilencarbonato (con diversi catalizzatori e a diverse temperature). Ovviamente si dovranno effettuare prove anche con acido gliossilico e, soprattutto, etil gliossilato, vista la sua capacità di attaccare sull'anello e non sull'ossigeno nel caso del fenolo (il catecolo ha due idrossili).

5 Bibliografia

¹ <http://www.anagen.net/rali.htm>.

² http://it.wikipedia.org/wiki/Acido_ascorbico.

³ Roberta Bennini, Enrico Mincione, Maurizio Barontini e Fernanda Crisante (2008), "Convenient synthesis of hydroxytyrosol and its lipophilic derivatives from tyrosol or homovanillyl alcohol", *J. Agric. Food Chem.*, 56, pp 8897-8904.

⁴ Samia Azabou, Wahibe Najjar, Abdelhamid Ghorbel e Sami Sayadi (2007), "Mild photochemical synthesis of antioxidant hydroxytyrosol via conversion of tyrosol", *J. Agric. Food Chem.*, 55, pp 4877-4882.

⁵ Breuninger Manfred, Joray Marcel (2008), brevetto internazionale DSM, Patent n°WO 2008/107109 A1, 12 settembre 2008.

⁶ Oray Marcel, Breuninger Manfred (2007), "Process for the preparation of phenolic compounds", brevetto internazionale DSM, Patent n° WO2007009590 A1.

⁷ <http://en.wikipedia.org/wiki/Catechol>.

⁸ Mattia Ardizzi, Tesi di dottorato di ricerca nel dipartimento di Chimica industriale e dei materiali dell'Università di Bologna: "Nuovi processi catalitici di tipo acido-base a basso impatto ambientale".

⁹ <http://it.wikipedia.org/wiki/Diossano>.

¹⁰ Fittig, Thomson (1880), *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, volume 200, p 79.

¹¹ http://it.wikipedia.org/wiki/Ossido_di_etilene.

¹² Dai, Wei-Li; Chen, Lang; Yin, Shuang-Feng; Li, Wen-Hua; Zhang, Yuan-Yuan; Luo, Sheng-Lian; Au, Chak-Tong (2010), "High-Efficiency Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO₂ over Hydroxyl Ionic Liquid Catalyst Grafted onto Cross-Linked Polymer", *Catalysis Letters*, vol. 137, pp 74-80.

¹³ Jens Weitkamp (1999), "Zeolites and catalysis", *Solid State Ionics*, vol 131 (2000), pp 175-188.

¹⁴ http://dcssi.istm.cnr.it/CORSO%20IPERTESTUALE/StatoSolido/Zeoliti_11/applicazioni.htm.

¹⁵ <http://www.tosoh.com/Products/tcdzeo.htm#zeol>.

¹⁶ <http://www.tosoh.com/Products/tcdzeo.htm#hsz600>.

¹⁷ http://www.sud-chemie.com/scmcms/web/page_it_3680.htm.

¹⁸ <http://www.zeolyst.com/our-products/standard-zeolite-powders/mordenite.aspx>.

19

<http://digilander.libero.it/domenicolaforteza/entranelsito/lachimica/tecnicheanalitiche/metodicromatografici/gc.pdf>.

²⁰ <http://www.chem.agilent.com/Library/usermanuals/Public/G1530-90210.pdf>.

21

http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:vpGzV6UMZQWJ:busto.dipbsf.uninsubria.it/cns/fasano/Edu/metbioc/13_Cromatografia3.ppt+schema+blocchi+gascromatografo&hl=it&gl=it&pid=bl&srcid=ADGEEsi2sf0RoA_AfJOXThfaS0NgrbAVsAwM9eEC44vcHGby-edT7F_yFEDOJi-eRPfW3AsJQN3U-LEzEzoK_MniQTuO1rvz1aP3HY7np5XFJ-pr7TDsYdoe9I6Jm_hJsx3pXzV_B8IE&sig=AHIEtbSW5CZ6Vdszq-34W0cQPyabaoEAWA&pli=1.

²² <http://www.pa.ingv.it/laboratori/gasmassa/gasmassa.html>.

²³ <http://www.chm.bris.ac.uk/ms/theory/esi-ionisation.html>.

²⁴ Kenneth A. Rubinson, Judith F. Rubinson, "Chimica analitica strumentale", pp 499-503.

²⁵ http://www.pianetachimica.it/NMR/problemi/basi_teoriche_nmr_1.htm.

²⁶ <http://en.wikipedia.org/wiki/Tyrosol>.

²⁷ Dorothea Garbe, Haarmann & Reimer GmbH, Holzminden, 2005 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 10.1002/14356007.a19 313, paragrafo 6, p46.

²⁸ <http://en.wikipedia.org/wiki/Phenoxyethanol>.

²⁹ http://apps.kemi.se/flodessok/floden/kemamne_eng/2-fenoxietanol_eng.htm.

Ringraziamenti

Per il lavoro di tesi ringrazio il prof. Cavani e il prof. Righi, che mi hanno dato l'opportunità di seguire un progetto veramente interessante ed innovativo.

Ringrazio anche Stefano che nonostante i mille impegni e progetti che segue riesce ad ascoltarmi e a seguire il mio lavoro; è anche grazie a lui che sono riuscito a rendermi indipendente e più sicuro nel lavoro che ho fatto.

Ovviamente ringrazio l'Emanuela Marotta e Claudio Paolucci che sono sempre stati disponibili e pronti a rispondere alle mie domande e dubbi.

Continuerei con il ringraziare..

Vorrei innanzitutto ringraziare la mia famiglia e in particolare i miei genitori che con i loro sacrifici mi hanno permesso di seguire questo percorso di studi e mi hanno sempre sostenuto.

Fondamentale è stata Arianna: mi è sempre stata vicino, mi ha incoraggiato, ascoltato, consigliato e, soprattutto, sopportato (specialmente nei periodi più critici e difficili)! Grazie Lari!

Ringrazio i miei compagni di corso: c'è sempre stato rispetto e disponibilità ad aiutarsi l'un l'altro; insomma è nato un bel gruppo col quale ho passato momenti unici e sono nate alcune amicizie autentiche.

Mi toccherà anche ringraziare quegli ingrati di dottorandi di industriale: scherzi a parte, anche tutti loro si sono dimostrati estremamente disponibili nei miei confronti, pronti ad aiutarmi e a consigliarmi..dai sono anche simpatici (a loro modo)!

Ringrazio Enrico perché mi ha insegnato un sacco di cose e mi segue nonostante non sia compito suo; ovviamente anche la Silvietta merita di stare nei ringraziamenti: tanta buona musica e una nuova amica!