

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Nuove vie di sintesi dell'idrossitirosole

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Francesco Santarelli

RELATORE

Prof. Paolo Righi

CORRELATORE

Prof. Fabrizio Cavani

Dott. Paolo Ziosi

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

Sommario

1. Introduzione	1
1.1. Premessa	1
1.2. Obiettivo	2
1.3. Antiossidanti	2
1.4. L'idrossitirosolo come antiossidante.	5
1.4.1. Come ottenere l'idrossitirosolo	6
1.4.2. Sintesi dal tirosolo	7
1.4.3. Sintesi da Catecolo	9
1.5. Reagenti – Catecolo e Guaiacolo	12
1.6. Co-reagente.....	16
1.6.1. Glicole etilenico	17
1.6.2. Derivati del glicole etilenico (Acido gliossilico, idrossiacetaldeide, Gliossale)	18
1.6.3. Ossido di etilene.....	20
1.6.4. Etilene carbonato	20
1.6.5. Gliossale Dimetil Acetale.....	21
1.7. Strategie Sintetiche.....	22
2. Strumentazioni	24
2.1. GC	24
2.2. HPLC	25
3. Parte sperimentale	26
3.1. Premessa	26
3.2. Prove su Guaiacolo	26
3.2.1. Prove con Acido Gliossilico	26
3.2.2. Prove con Gliossale Dimetil Acetale	30
3.2.3. Riduzione catalitica del GMAG.....	38
3.3. Prove con Catecolo	42
3.3.1. Prove con Gliossale Dimetil Acetale	42
3.3.2. Prove con tetrabuttilammonio idrossido	45
3.3.3. Riduzione catalitica del CMAG.....	46

4. Conclusioni	61
4.1. Prove con acido gliossilico	61
4.2. Prove con gliossale dimetil acetale.....	62
4.2.1. Prove con Guaiacolo.....	62
4.2.2. Prove con Catecolo.....	62
5. Bibliografia	66

1. Introduzione

1.1. Premessa

La funzionalizzazione dei composti fenolici è da molto tempo uno dei campi più attivi, ma se precedentemente l'approccio era impostato su una visione "classica" della chimica, negli ultimi anni un atteggiamento "green" ha introdotto un nuovo modo di concepire queste funzionalizzazioni. Le nuove vie di sintesi ricercate sono da intendere come percorsi di reazione "green", quindi in un'ottica di chimica sostenibile, dove l'attenzione viene focalizzata non solo su conversione e selettività del processo, ma anche sul suo impatto ambientale, senza tralasciare però l'aspetto economico. Con "Green Chemistry" non si intende solamente un tipo di chimica "pulita" da contrapporre a quella classica, "sporca", ma di un nuovo modo di concepire le possibili vie di sintesi tenendo conto delle restrizioni legislative atte a salvaguardare l'ambiente, delle attuali tecnologie a disposizione e della disponibilità delle materie prime. I principi della sostenibilità ambientale di un processo, o meglio della Green Chemistry sono i seguenti:

- 1) Sviluppo di processo che non generano rifiuti
- 2) Massima incorporazione dei reagenti nei prodotti finali
- 3) Studio di strategie sintetiche che non coinvolgano reagenti o intermedi tossici
- 4) Sintetizzare composti (prodotti finiti, materiali) non tossici
- 5) Utilizzo di solventi non tossici e sicuri
- 6) Ottimizzazione dell'efficienza energetica
- 7) Dove possibile, sfruttare materie prime da fonti rinnovabili
- 8) evitare gruppi protettivi in sintesi multistadio
- 9) Processi catalitici e non stechiometrici
- 10) Composti facilmente degradabili
- 11) Campionamento e monitoraggio in tempo reale per determinare la presenza di composti pericolosi

12) Processi intrinsecamente sicuri

L'utilizzo di catalizzatori eterogenei in sostituzione di quelli omogenei rientra nel discorso di un approccio "green" allo sviluppo di nuovi processi. Le caratteristiche che li preferiscono sono la facilità di separazione dall'ambiente di reazione, la riduzione dei problemi di corrosione dell'impianto, l'adattabilità ai processi in continuo, la non contaminazione del prodotto dal catalizzatore. Inoltre lo smaltimento dei rifiuti viene reso meno complicato.

1.2. Obiettivo

Il lavoro di tesi, come già detto, ruota attorno alla funzionalizzazione di composti fenolici ed in particolar modo, lo studio è stato posto su strategie di sintesi alternative di composti di interesse industriale partendo da reagenti a basso costo. Su tutti, l'idrossitirosole (3,4-diidrossifeniletanolo), un antiossidante naturale presente nell'olio d'oliva, è il composto sul quale si è focalizzata l'attenzione della ricerca

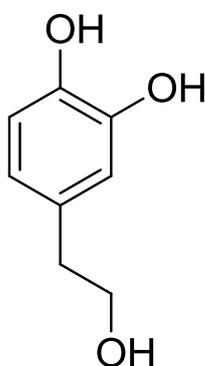


Figura 1.1. Idrossitirosole

1.3. Antiossidanti

Gli antiossidanti sono sostanze in grado di diminuire la velocità di una reazione di ossidazione. Hanno un'enorme importanza soprattutto nell'industria alimentare, in quella cosmetica, ma anche nel campo delle plastiche e delle gomme, dei lubrificanti, in quanto capaci di eliminare o rallentare i processi di invecchiamento per autossidazione che portano ad un deterioramento delle proprietà originarie dei materiali. Basti pensare al fenomeno dell'irrancidimento,

ovvero la distruzione delle vitamine presenti nei grassi alimentari (burro, oli vegetali) che comporta un'alterazione del sapore a causa dell'azione dell'ossigeno dell'aria. Le reazioni di ossidazione sono reazioni a catena azionate dai radicali, atomi o molecole aventi uno o più elettroni spaiati e quindi altamente reattivi. I fattori di formazione dei radicali liberi sono svariati: il fumo di sigaretta, l'elevato consumo di alcool, e i trattamenti a base di farmaci (soprattutto cortisonici, che provocano una sovrapproduzione di glucosio nelle cellule che non riescono più a smaltirlo); la continua esposizione a radiazione UV (sole), microonde e onde radio; le malattie infettive; l'esposizione ad ambienti inquinati, l'intensa attività fisica, una dieta eccessivamente ricca di proteine e di grassi animali; attacchi di panico, ansia e stress¹.

I radicali quindi possono essere prodotti anche dall'organismo umano e portano ad una serie di reazioni dannose all'organismo stesso. Gli antiossidanti, in presenza dei radicali, si ossidano bloccando difatti il radicale.

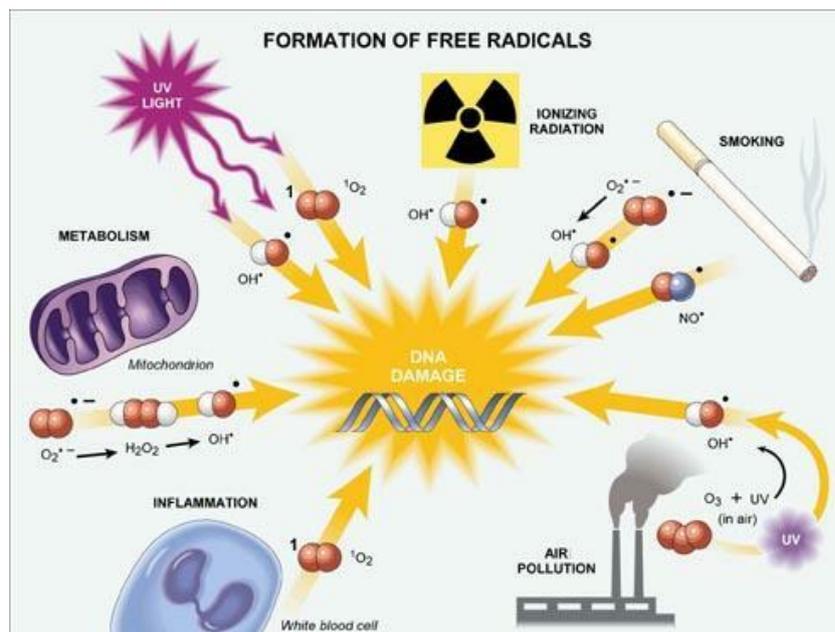


Figura 1.2. Formazione dei radicali liberi¹

Il radicale più presente nell'organismo è lo ione superossido, O_2^\bullet e ricopre anche delle importanti funzioni biologiche: viene impiegato nel sistema immunitario per uccidere i microorganismi patogeni attraverso i fagociti, ed è un prodotto di scarto della respirazione mitocondriale. A causa della sua elevata reattività può

portare alla formazione di radicali perossidici molto più tossici, come il radicale idrossile **OH[·]** (più reattivo dello ione superossido) dalla reazione con H₂O₂ e il radicale **ONOO[·]** dalla reazione con NO. Altri radicali sono: radicale ossido nitrico **NO[·]**, radicale diossido di azoto **NO₂[·]**, radicale ossigeno singoletto **O₂⁺**, radicale ossigeno **O⁺** e radicale idrogeno **H[·]**¹.

Questi composti vengono definiti con la sigla **ROS** (Reactive Oxygen Species) e, come già detto, sono altamente reattivi, ma le possibili conseguenze, quali la rottura dei fosfolipidi di membrana delle nucleoproteine e l'accumulo di pigmenti senili nel protoplasma cellulare con conseguente morte precoce della cellula, vengono evitati grazie all'intervento di meccanismi di difesa, enzimatici e non, detti *scavenger* permettendo alla cellula di sopravvivere. Tra questi sono fondamentali gli enzimi **superossido dismutasi** (SOD), la quale converte il radicale superossido in acqua ossigenata e ossigeno; la **catalasi**, che demolisce l'acqua ossigenata in acqua e ossigeno; e la **glutazione perossidasi**, che elimina i radicali perossidi. In alternativa, le vie non enzimatiche vedono l'azione di molecole come gli antiossidanti (AO); i più efficaci sono sostanze estranee all'apparto umano e quindi non sono prodotte dal nostro organismo: vitamina A (retinolo), vitamina C (acido ascorbico) e vitamina E (α - o γ -tocoferolo), o anche l'acido lipoico, il licopene, il coenzima Q-10.

Quando la produzione di radicali è eccessiva, l'organismo viene a trovarsi in una condizione di **stress ossidativo**: le proteine cellulari in questa condizione producono amminoacidi ed acidi nucleici modificati, formando così basi azotate alternative. Le conseguenze a livello macroscopico coinvolgono la carenza di concentrazione e di memoria; diminuzione delle difese immunitarie; incremento del rischio di infarti cardiovascolari; scomparsa del tono muscolare e contemporaneo aumento della massa grassa; formazione di rughe, macchie sulla pelle, capelli bianchi e calvizie; stati di stress, ansia e depressione.

La concentrazione degli antiossidanti nell' organismo deve essere adeguata: un suo eccesso comporta una destabilizzazione della membrana cellulare –questo poiché gli AO vanno ad inserirsi appunto nella membrana tra lo strato proteico e lo strato lipidico, come nel caso della Vitamina A. Fondamentale oltre alla concentrazione, che comunque deve essere sufficiente, è la velocità di reazione

degli antiossidanti con il radicale, che deve essere superiore di quella del singolo radicale libero con la membrana.

1.4. L'idrossitirosolo come antiossidante.

L'idrossitirosolo (3,4-diidrossifeniletanolo, o DOPET, o HyT) è un'antiossidante naturale, presente nelle foglie degli ulivi e, in quantità minori, anche nell'olio di oliva. I maggiori composti fenolici contenuti nell'olio di oliva sono l'oleuropeina, l'idrossitirosolo, il tirosolo (4-idrossifeniletanolo).

L'idrossitirosolo è il composto con la maggiore funzione antiossidante contenuto nell'olio di oliva: la sue proprietà di *scavenger* sono superiori a quelle dell'oleuropeina e del tirosolo; ha una capacità di assorbimento del radicale ossigeno di 40.000 $\mu\text{molTE/g}$, dieci volte superiore a quella del tè verde e due volte rispetto al coenzima Q-10.²

Gli studi effettuati sull'HyT hanno riportato come questo composto abbia una straordinaria capacità nel proteggere le cellule dallo *stress ossidativo*, diminuendo il rischio di infarto alle coronarie e arteriosclerosi; ed effetti positivi sono stati riscontrati anche sulle cellule epiteliali della retina: l'HyT contribuisce ad evitare la degenerazione maculare di queste cellule correlata con l'età.³

Inoltre, è stata anche scoperta una funzione antinfiammatoria dell'HyT: agisce all'induzione dell'apoptosi delle cellule HL-60 (human promyelocytic leukemia cells), questo meccanismo viene azionato in presenza di due gruppi ortoidrossilici sull'anello benzilico ed è stato osservato che il tirosolo non ha alcun effetto nell'arresto della crescita cellulare e nell'apoptosi.⁴

La funzione antiossidante del DOPET può essere dimostrata molto semplicemente: il radicale reagisce, con maggior probabilità con uno dei due ossidrilici sull'anello, scambiando con il radicale il protone e dando il "trasferimento di catena", che blocca di fatto il radicale; successivamente l'altro ossidrilico terminerà un altro radicale (con lo stesso meccanismo descritto precedentemente). Questa è l'azione di *scavenger* dell'antiossidante, ogni ossidrilico sull'anello trasferisce il proprio protone ad un radicale rendendolo non

più attivo. Il legame π alla base viene scisso omoliticamente portando così alla formazione di due carbonili, stabilizzando la molecola.

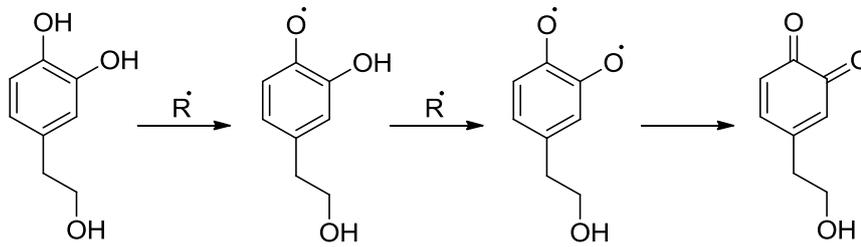


Figura 1.3. Meccanismo di scavenger dell'idrossitirosolo

A livello biologico, il meccanismo di *scavenger* coinvolge il PGC-1 α (PPAR γ coattivator), la quale concentrazione aumenta in presenza del DOPET⁵. Il PGC-1 α è un potente stimolatore della biogenesi e della respirazione mitocondriale, e contribuisce all'induzione di molti enzimi *ROS-detoxifying*, quali il glutathione perossidasi e la superossido dismutasi. Questi enzimi agiscono con una funzione antiossidante, come già riportato precedentemente.

1.4.1. Come ottenere l'idrossitirosolo

L'oleuropeina, responsabile del sapore amaro dell'olio extra vergine, è l'estere acido dell'idrossitirosolo dal quale è possibile ottenere l'HyT per idrolisi dell'oleuropeina contenuta in maggior parte nelle acque di scarto della lavorazione dell'oliva. Sebbene la materia prima utilizzata sia uno scarto di produzione, le limitazioni sono di natura economica dati gli elevati volumi di solventi utilizzati durante l'estrazione (etilacetato) e dalla bassa resa del recupero dalle acque dell'oleuropeina.⁶

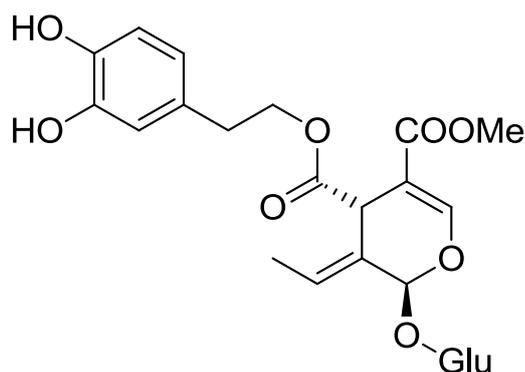


Figura 1.4. Oleuropeina

1.4.2. Sintesi dal tirosolo

Data la peculiare struttura chimica, il tirosolo si presta per essere studiato al fine di ottenere il DOPET, sebbene si può subito intuire che il prodotto di partenza è troppo costoso per giustificare una sintesi che parta da questo reagente. Numerose sono le strategie sintetiche che coinvolgono il tirosolo; quella riportata è uno degli esempi più recenti⁷

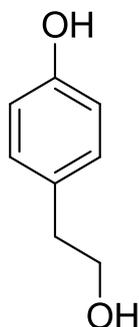
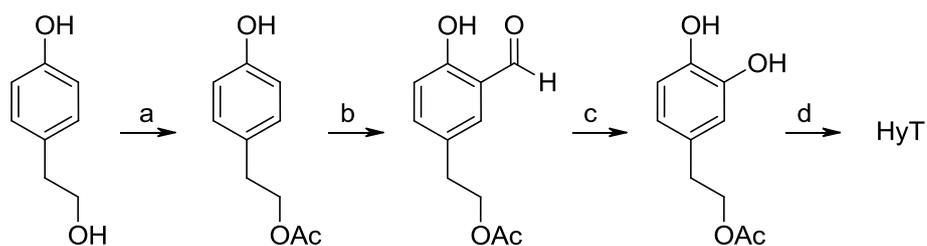


Figura 1.5. Tirosolo

L'approccio sintetico prevede parecchi stadi sintetici: una protezione preliminare dell'ossidrilico etilico a dare l'acetato, successiva introduzione di un gruppo aldeidico in posizione *orto* con $MgCl_2/(CH_2O)_n$ in trietilammina, una seconda protezione del secondo ossidrilico per benzilazione, reazione d'ossidazione di Baeyer-Villiger, idrogenolisi catalitica con Pd/C, e deprotezione finale ad ottenere il prodotto DOPET.



- a) AcOEt, TsOH, $T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 94%
 b) MgCl_2 , Et_3N , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 72%
 c) (1) MCPBA, CH_2Cl_2 , 24h $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$
 (2) NH_3 2M in MeOH, 1 h, 97%
 d) HCl 2M, CH_2Cl_2 , 79%

Figura 1.6. Schema di reazione della sintesi dell'idrossitirosolo dal tirosolo

Un'altra possibilità di sfruttare il tirosolo come reagente iniziale è la sintesi dell'HyT per via fotochimica⁸. In questo caso, l'utilizzo di radiazioni UV rappresenta un notevole ostacolo per una possibile applicazione industriale, seppure in questo tipo di reazione si ha un'economia atomica totale.

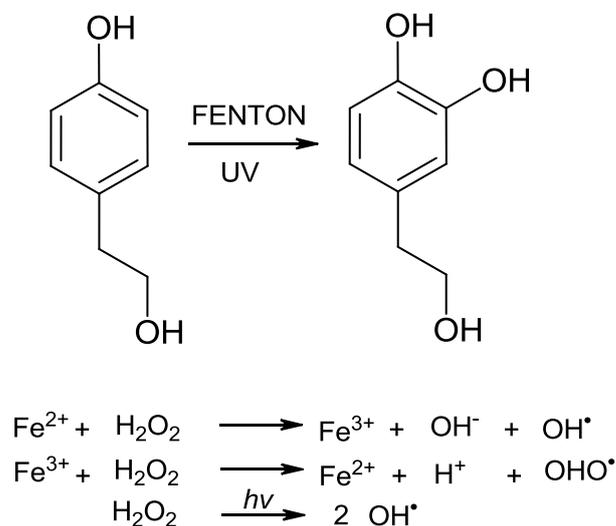


Figura 1.7. Schema di sintesi dell'idrossitirosolo attraverso reazione fotochimica

1.4.3. Sintesi da Catecolo

Prima di affrontare un discorso più generico su questo reagente, è utile delineare le vie sintetiche già studiate per ottenere DOPET da Catecolo.

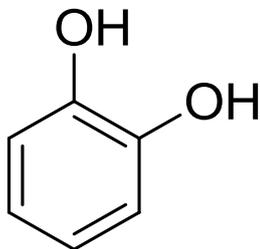


Figura 1.8. Catecolo

Due sono le vie sintetiche più accreditate. La prima sintesi,⁹ sebbene presenti delle rese elevate, non è praticabile in un'ottica di *green industrial chemistry*, poiché vengono utilizzati reagenti clorurati in condizione di alta temperatura liberando HCl, che poi dovrà essere trattato; inoltre i numerosi passaggi di reazione comporteranno altrettanti work-up, andando ad incidere negativamente sulla sostenibilità del processo.

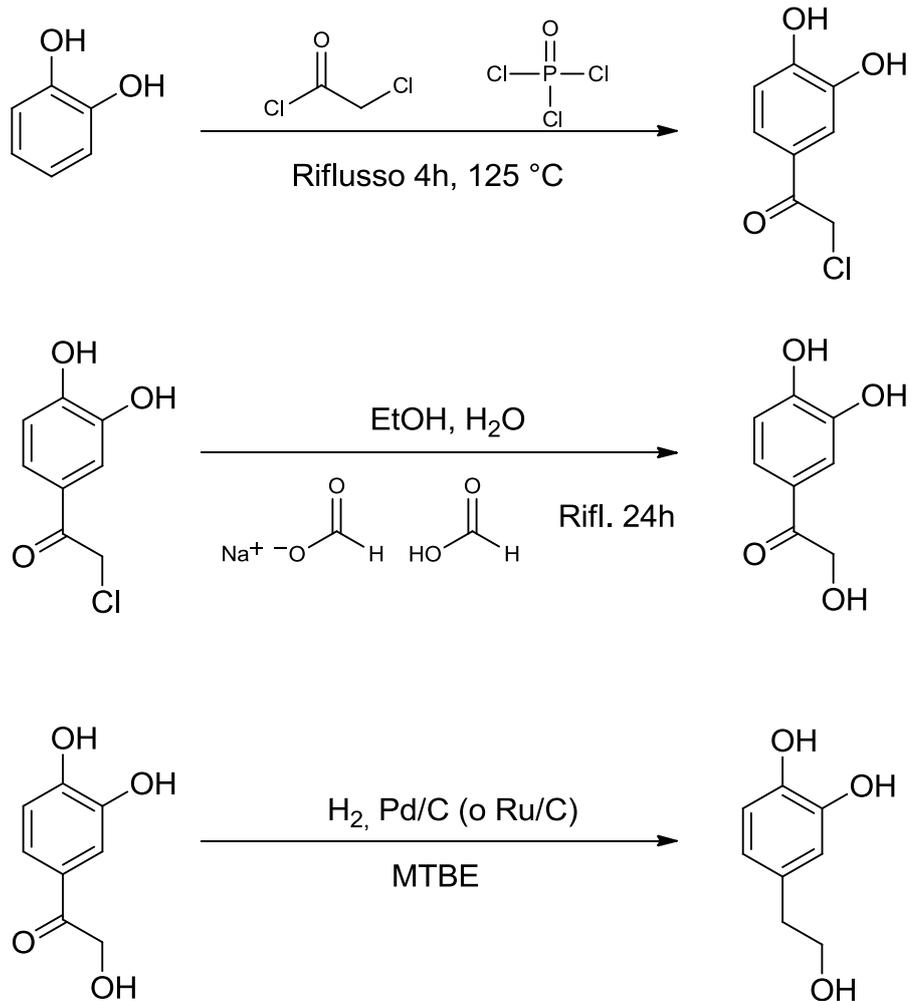


Figura 1.9. Sintesi DSM⁹ dell'idrossitirosolo dal catecolo

Un'altra sintesi proposta è un brevetto della DSM¹⁰: la reazione si articola sempre in tre passaggi (con i relativi work-up), ma vengono eliminati i reagenti clorurati, l'unico solvente presente è acqua, e inoltre la reazione di riduzione avviene in catalisi eterogenea.

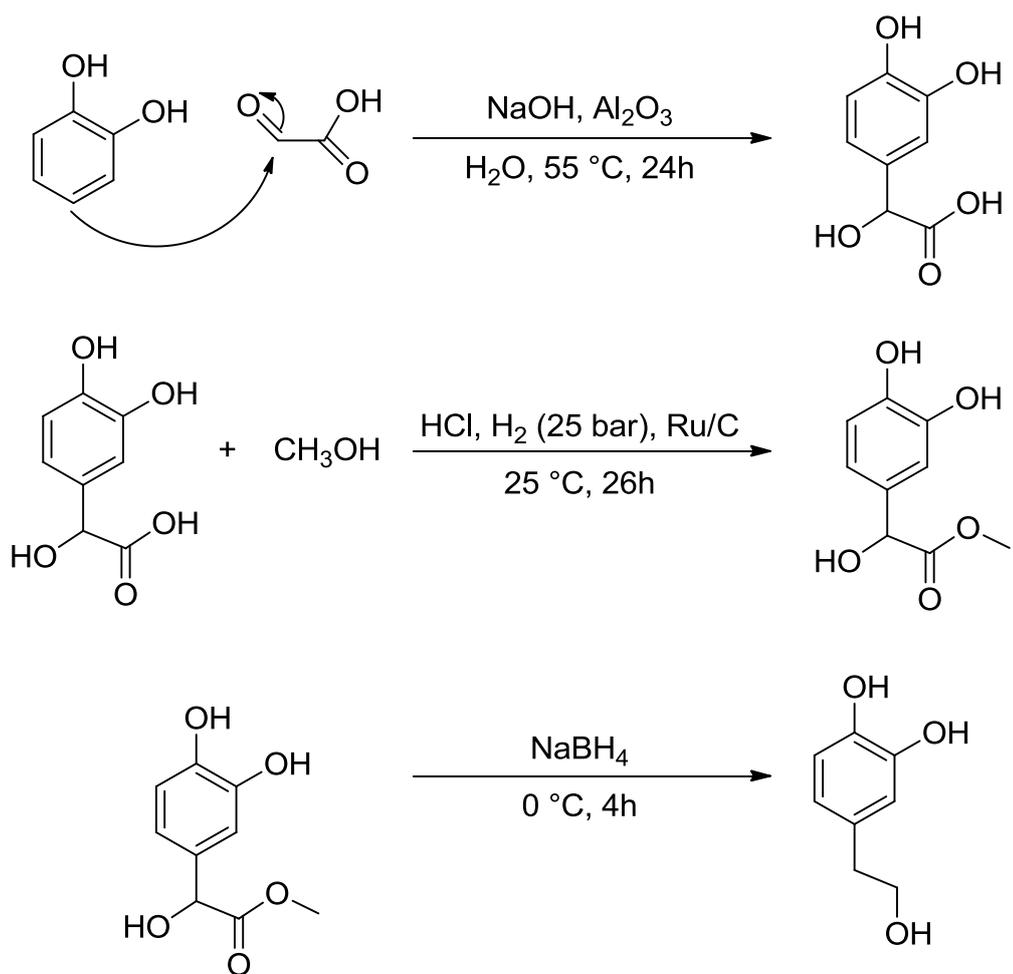


Figura 1.10. Sintesi DSM¹⁰ dell'idrossitirosolo dal catecolo

1.5. Reagenti – Catecolo e Guaiacolo

La ricerca del reagente di partenza si è focalizzata soprattutto su prodotti a basso costo e contenenti già la struttura del prodotto di interesse. Inoltre il reagente ricercato deve essere abbastanza “flessibile” nella funzionalizzazione per ottenere diversi derivati fenolici.

Sulla base di queste considerazioni, il **catecolo** e il suo omologo etero, il **guaiacolo**, sono stati presi in considerazione perché presentano una serie di caratteristiche ottimali.

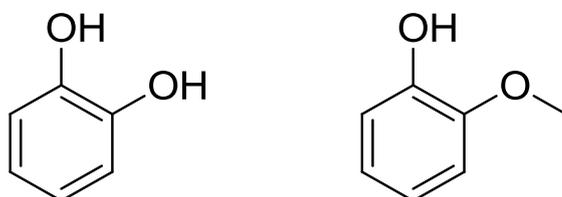


Figura 1.11. Catecolo e Guaiacolo

Il **catecolo** è ottenuto da fenolo per reazione di idrossilazione con acqua ossigenata e catalizzatori zeolitici titaniosilicalite (TS-1, processo EniChem)¹¹. Il basso costo e la sua non nocività per l'uomo ne fanno a tutti gli effetti un reagente *green*. Inoltre la sua reattività è del tutto simile a quella di altri composti aromatici, infatti sono possibili le reazioni di alchilazione, di alogenazione, di carbossilazione, reazione con alcoli e acidi ad ottenere i rispettivi eteri ed esteri. È anche possibile introdurre un gruppo aldeidico sull'anello attraverso reazione con KOH e cloroformio –reazione di Reimer-Tiemann, che ha permesso la prima sintesi chimica della vanillina da guaiacolo¹².

Il catecolo trova utilizzo come *building block* nella sintesi di inibitori di polimerizzazione, di profumi, di aromi e di pesticidi (attorno al 50% del catecolo prodotto). Altro settore dove trova utilizzo è quello dello sviluppo fotografico di negativi¹³.

I principali derivati del catecolo¹⁴ sono:

- Vanillina, aroma alimentare;
- Bourbonal (etilvanillina), sostanza aromatizzante circa 4 volte più potente della vanillina;
- Carbofurano, insetticida;
- 4-*tert*-butilcatecolo, inibitore della polimerizzazione;
- Adrenalina (epinefrina), farmaco utilizzato nella terapia dello shock anafilattico, e dell'arresto cardiaco;
- Dopa, farmaco nella cura del morbo di Parkinson, inoltre è un intermedio della biosintesi della dopamina.

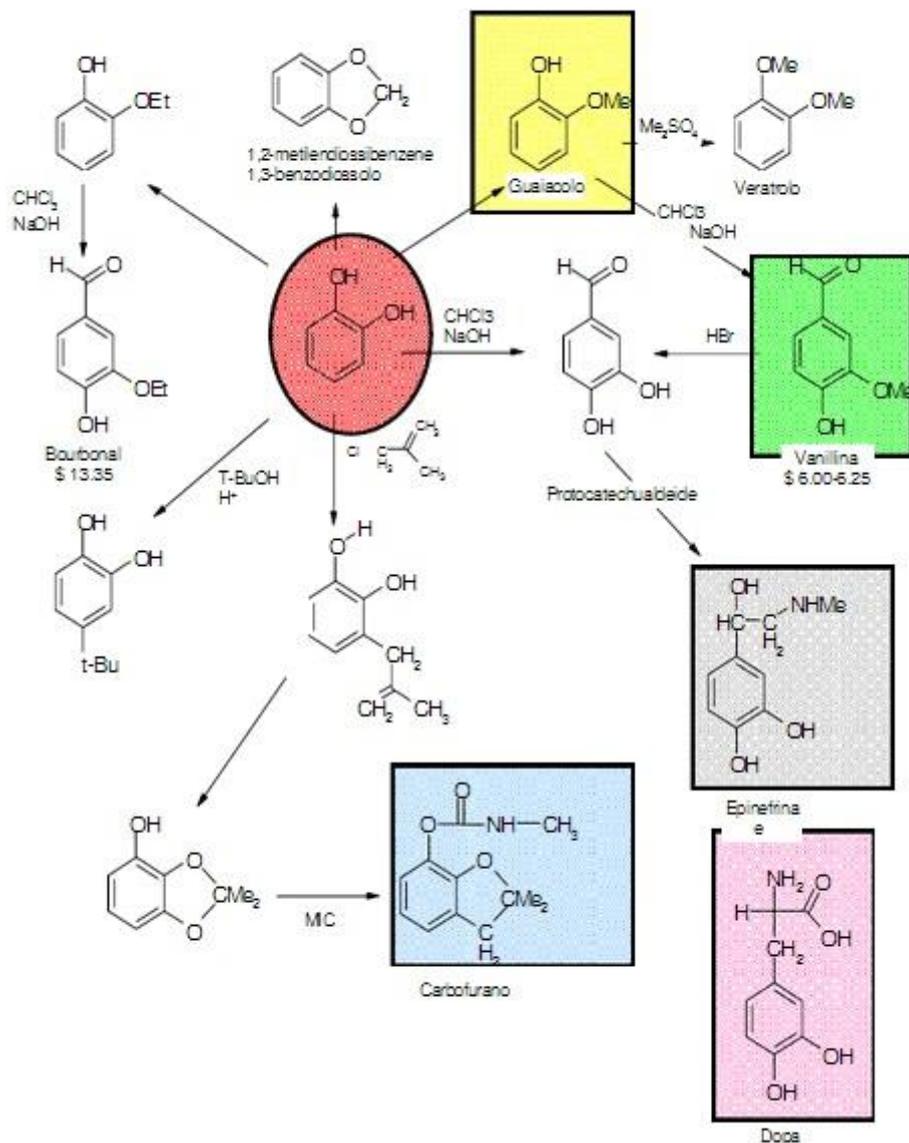


Figura 1.12. *Albero del catecolo*¹⁴

Dal catecolo infine si ottengono altri importanti *building blocks* per chimica fine. Il più importante è il **guaiacolo**, il quale porta alla formazione di ulteriori *fine chemicals*.¹⁴

- Eugenolo, essenza per profumi, antisettico e antinfiammatorio;
- Isoeugenolo;
- Vanillilidene acetone, potente antiossidante;
- Veratraldeide, utile per la pulizia delle cavità orale da placche, carie, etc;
- Veratrilamina, farmaco nella cura di malattie neurodegenerative.

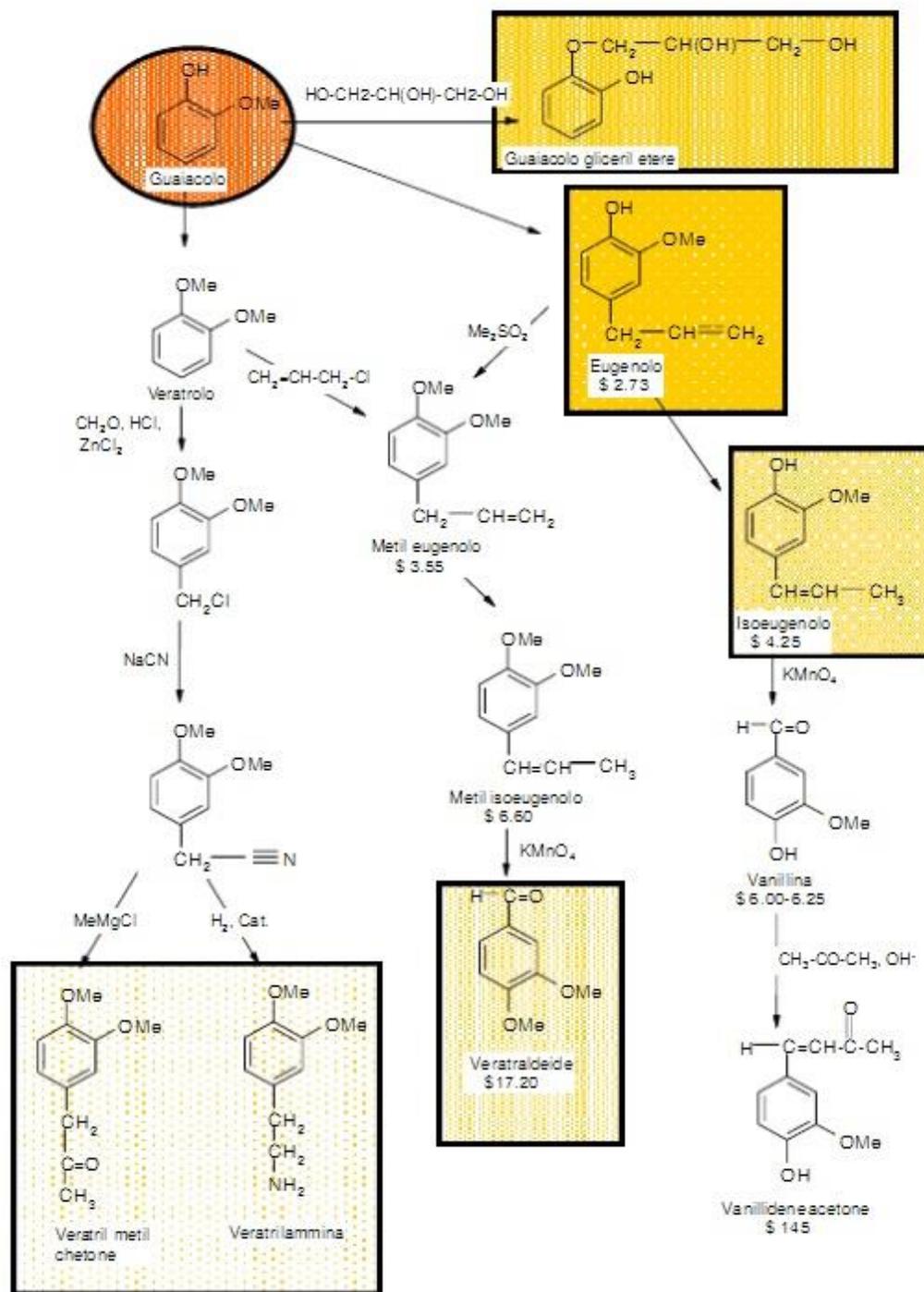


Figura 1.13. Albero del guaiacolo¹⁴

Sempre dal catecolo è possibile ottenere l'**MDB** (1,3-benzodiossolo), importante intermedio per chimica fine. L'MDB trova applicazione nel campo dell'industria agroalimentare, della cosmetica e nella farmaceutica ed un esempio di derivato di questo intermedio è l'elionale, essenza da elevato valore aggiunto.

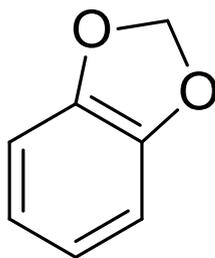


Figura 1.14. 1,3-benzodiossolo (MDB)

1.6. Co-reagente

La ricerca del **co-reagente** ideale per arrivare alla sintesi del prodotto DOPET è stato il vero punto focale dello studio svolto durante il lavoro di tesi.

L'idea di base è stata quella di sfruttare il primo passaggio della procedura brevettata della DSM (*Figura 1.10*): ovvero, l'introduzione di una funzionalità acida sull'anello benzilico derivante dall'attacco dell'acido gliossilico al catecolo, in ambiente basico. Questa è una reazione molto conosciuta poiché è la stessa che viene utilizzata nella sintesi della *vanillina*, dove a cambiare è solamente il reagente di partenza, il guaiacolo al posto del catecolo. Le condizioni basiche permettono la formazione dell'anione del catecolo che per effetto mesomerico, attiva le posizioni *orto* e *para* permettendo l'attacco al carbonile.

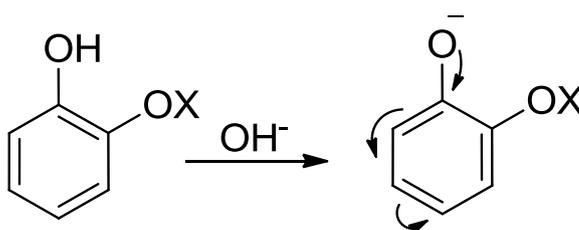


Figura 1.15. Effetto mesomerico del catecolo

In un secondo istante il gruppo agganciato all'anello dovrà subire una riduzione al fine di ottenere il prodotto.

Le strade già proposte che partono da questi reagenti non sono soddisfacenti da un punto di vista *green*, di conseguenza il gruppo di ricerca ha focalizzato

l'attenzione su questo reagente (acido gliossilico) e altri strutturalmente simili in grado di inserire un gruppo sull'anello più semplice da modificare, attraverso reazioni di riduzione o di ossidazione, nel prodotto finale.

Di seguito vi sono riportate tutti gli esempi plausibili di reagente da affiancare al catecolo (o al guaiacolo) per la sintesi del DOPET.

1.6.1. Glicole etilenico

Sebbene il meccanismo ipotizzato in catalisi acida porterebbe ad una reazione ad elevata economia atomica, la presenza di reazioni parassite con la formazione di oligomeri vari (dimeri, trimeri, polimeri) rappresenta un insormontabile ostacolo allo sviluppo della reazione.

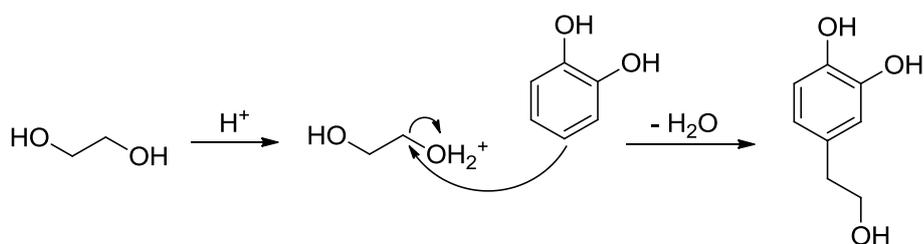


Figura 1.16. Meccanismo di sintesi ipotizzato per catalisi acida

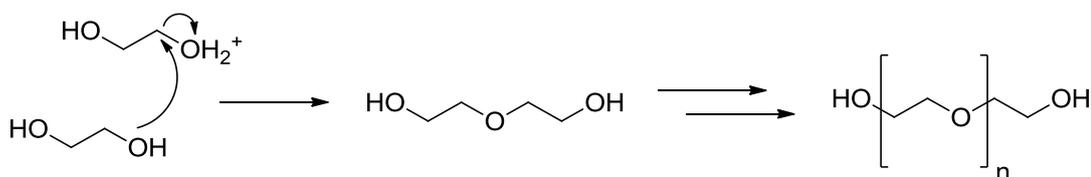


Figura 1.17. Probabili reazioni parassite

1.6.2. Derivati del glicole etilenico

(Acido gliossilico, idrossiacetaldeide, Gliossale)

Per quanto riguarda l'acido gliossilico, come già detto in precedenza, la procedura è la stessa del brevetto DSM¹⁰; gli sforzi sono stati concentrati soprattutto per eliminare uno step di reazione e per trovare una riduzione in catalisi eterogenea *one pot* del derivato mandelico formatosi dall'attacco dell'acido sul catecolo.

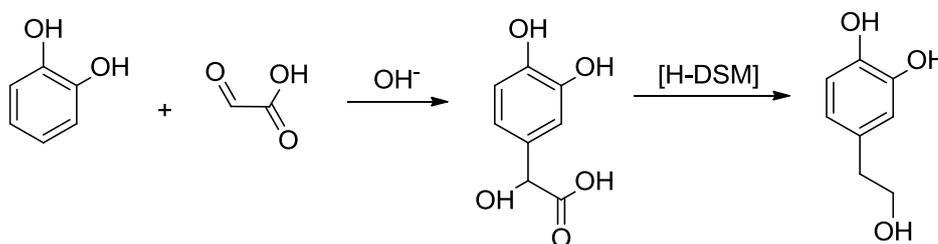


Figura 1.18. Meccanismo di sintesi per l'acido gliossilico

La strada che prevede idrossiacetaldeide è altamente stimolante, poiché permetterebbe di ottenere un intermedio di reazione più facilmente riducibile e quindi di ottenere in maniera più veloce il prodotto, ma il reagente commercialmente è disponibile solo nella forma di dimero, o trimero.

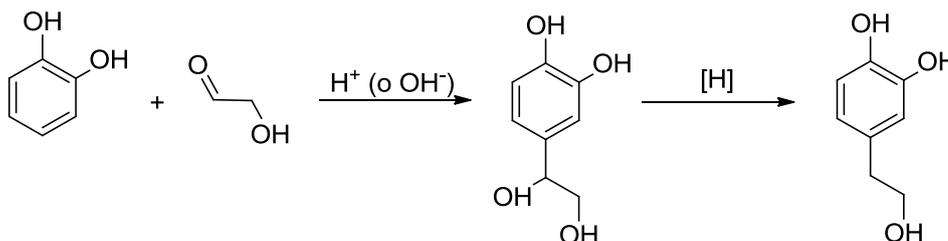


Figura 1.19. Meccanismo di sintesi per l'idrossiacetaldeide

Sono state ipotizzate anche altre vie di sintesi, che però presentano subito alcune problematiche: con il gliossale, dove condizioni di reazione basiche comportano una dismutazione del reagente (reazione di Cannizzaro intramolecolare) formando l'acido glicolico, non reattivo, e in ambiente acido invece comporta la formazione di oligomeri del reagente (inoltre l'intermedio che si forma da questa reazione sarà soggetto a tautomeria a causa della sua

struttura); con acido glicolico, di per sé non reattivo, ma la formazione del relativo estere o anidride (molto più reattive) permetterebbero di sfruttare questo reagente per la sintesi, ma la tendenza dell'acido ad esterificare con se stesso porta alla formazione di polimeri non ne permette l'utilizzo.

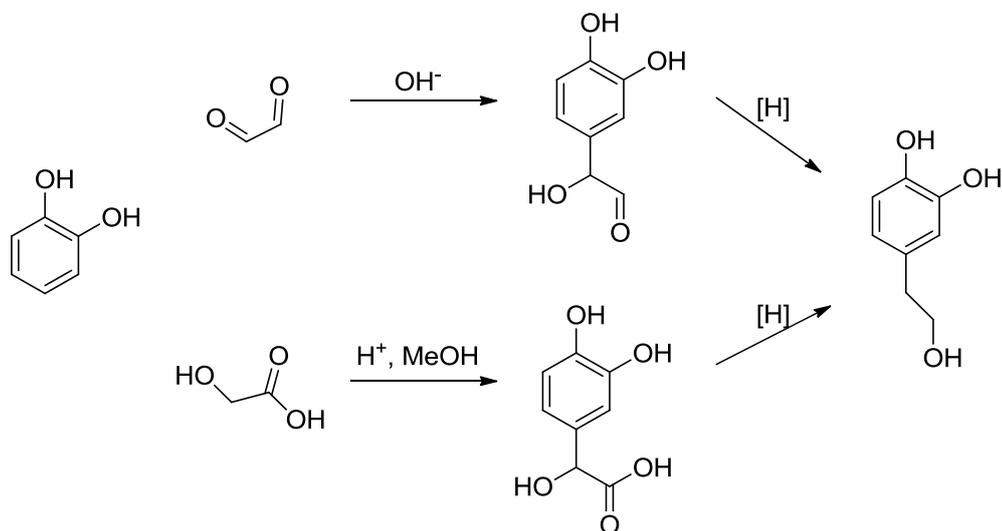


Figura 1.20. Meccanismo di sintesi ipotizzato per glicosale e per acido glicolico

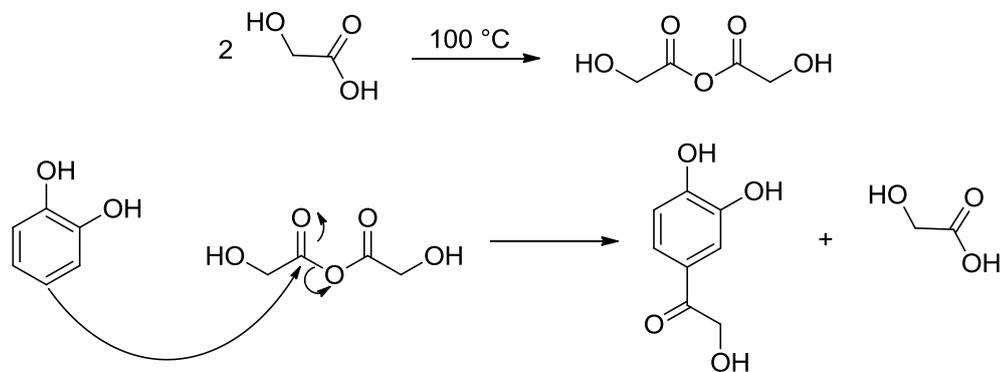


Figura 1.21. Formazione dell'anidride e reazione con catecolo

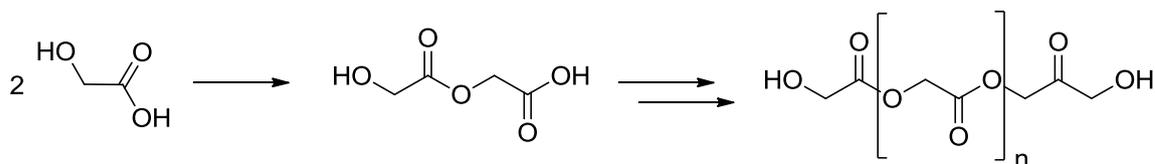


Figura 1.22. Esterificazione dell'acido glicolico e polimerizzazione

1.6.3. Ossido di etilene

L'ipotesi di utilizzare l'ossido di etilene è sostenuta dal fatto che teoricamente la reazione restituisce un'economia atomica del 100%, ma l'estrema facilità di polimerizzazione, l'esplosività e la tossicità del reagente ne sono aspetti negativi.

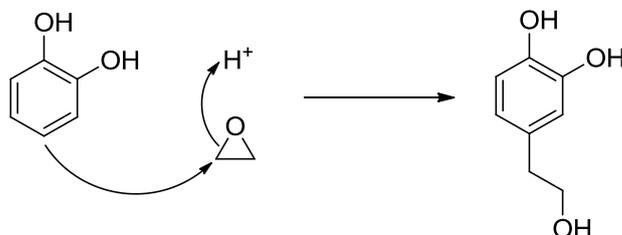


Figura 1.23. Meccanismo di sintesi ipotizzato in catalisi acida per ossido di etilene

1.6.4. Etilene carbonato

Le considerazioni da fare su questo reagente sono legate alla minore natura elettrofila dei carboni etilici, di conseguenza questo tipo di reazione richiederebbe condizioni ben più drastiche; d'altronde, c'è un vantaggio legato alla facilità di maneggevolezza del reagente (non tossico e liquido a temperatura ambiente). Inoltre, è possibile ottenere un'economia atomica totale se il sottoprodotto CO_2 viene riutilizzato per generare *in situ* il reagente etile carbonato dalla reazione con l'ossido di etilene¹⁵.

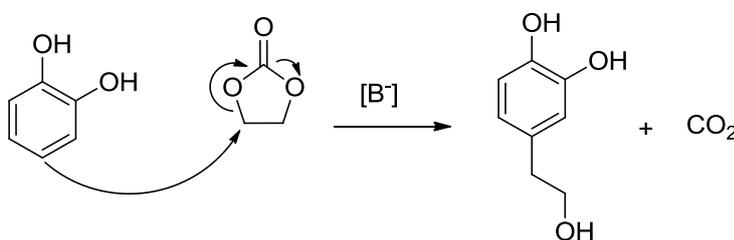


Figura 1.24. Meccanismo di sintesi per etile carbonato

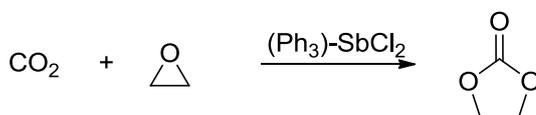


Figura 1.25. Schema di sintesi industriale¹⁵ dell'etile carbonato

1.6.5. Gliossale Dimetil Acetale

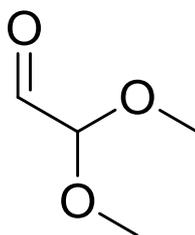


Figura 1.26. Gliossale dimetil acetale

Il Gliossale dimetil acetale (2,2-dimetossiactaldeide) è facilmente ottenibile da metanolo e gliossale sia in catalisi eterogenea acida (resina solfonica a scambio ionico) che in catalisi eterogenea (con acidi di Lewis, acidi solfonilzirconici)¹⁶.

Questo reagente è definibile come *green*, dal momento che viene sintetizzato facilmente attraverso materie prime a basso impatto ambientale, considerando che il metanolo può derivare da fonti rinnovabili e il gliossale è ottenuto dall'ossidazione dell'etanolo. Inoltre, l'utilizzo di una catalisi eterogenea rafforza l'annoveramento di questo reagente all'interno della categoria *green*.

L'interesse maggiore per questo reagente è legato all'intermedio che si può formare dall'attacco in *para* all'anello benzilico, in condizione basiche; infatti questo derivato fenilico in ambiente acido libera i due gruppi metossi, generando la forma idrata dell'aldeide. Questo intermedio sarà poi facilmente riducibile nel prodotto ricercato.

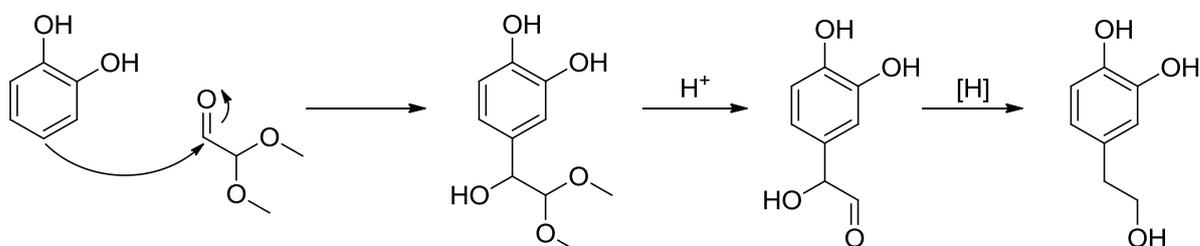


Figura 1.27. Schema di sintesi ipotizzato in catalisi acida per gliossale dimetil acetale

Sebbene l'economia atomica globale sia inferiore in quella di altri esempi, poiché gran parte del reagente non è inglobato nel prodotto finale (vengono generate due moli di MeOH ogni mole di prodotto), questa strada ha riscontrato notevole interesse soprattutto per quanto riguarda la facilità di utilizzo del reagente e la sua intrinseca sicurezza. Inoltre, in un'ottica di sviluppo della sintesi, le moli di MeOH liberate durante la reazione potrebbero essere riutilizzate per ottenere il prodotto da gliossale.

1.7. Strategie Sintetiche

L'utilizzo di reagenti *green* e la riduzione a due soli passaggi sintetici sono stati gli obiettivi a cui è stato diretto lo sviluppo dello studio di della sintesi. L'idea iniziale era quella di sfruttare il primo passaggio della sintesi descritta nel brevetto DSM¹⁰ per la sintesi dell'intermedio mandelico. La reazione, come già detto, prevede l'inserimento dell'acido gliossilico in *para* all'ossidrilico sull'anello benzilico del catecolo (o del guaiacolo) in condizioni basiche.

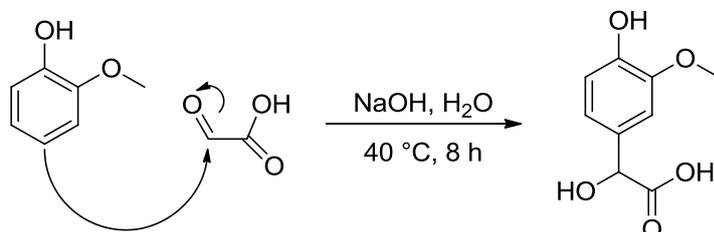


Figura 1.28. Schema di sintesi dell'intermedio mandelico

Poiché la sintesi dell'intermedio mandelico è una reazione relativamente facile e conosciuta, si è posta attenzione soprattutto su come ridurre l'intermedio direttamente in un passaggio. L'acido vanill-mandelico, o il suo omologo ottenuto dal catecolo, presentano una funzionalità acida terminale e un ossidrilico benzilico, di conseguenza la ricerca è stata effettuata su un catalizzatore bifunzionale: acida e redox per la riduzione del gruppo carbossilico (in presenza di idrogeno molecolare) e acida per dare sia disidratazione dell'alcol benzilico che la riduzione del carbossile.

Determinate le migliori condizioni di reazione, l'attenzione è stata focalizzata sulla reazione di riduzione. La riduzione di acidi grassi, o in alternativa dell'acido lattico, ha in comune con il nostro obiettivo l'ottenimento della stessa funzionalità. Di conseguenza, l'intuizione è stata quella di studiare gli stessi catalizzatori utilizzati nella riduzione di acidi grassi, ad esempio Pt/TiO₂ a pressione di idrogeno inferiori rispetto a quelle utilizzate negli articoli di riferimento¹⁷, cioè sotto le 5 atm.

2. Strumentazioni

Le analisi dei prodotti di reazione sono state svolte attraverso tecniche cromatografiche, come TLC (cromatografia su strato sottile) su silice supportata su allumina e colonna cromatografica con silice flash (4.0 μm ~ 6.3 μm), e varie strumentazioni.

I strumenti utilizzati sono: HPLC, GC e NMR

2.1. GC

La colonna utilizzata in laboratorio è una colonna capillare AGILENT HP-1 (*fase stazionaria*: 100% dimetilsilossano, *dimensioni*: 30 m x 320 μm x 0.25 μm); il gas carrier è idrogeno (H_2); il rivelatore utilizzato è di tipo FID.

La temperatura programmata allo strumento:

- 0 min. – 2 min. : T = 60 °C
- 2 min. – 23 min. : T = 270 °C (gradiente temperatura 10 °C/min)
- 23 min. – 29 min. : T = 270 °C

Prelievo

Dal batch di reazione vengono prelevati 50 μL di soluzione di reazione con micropipetta tarata e si porta a volume in un matraccio da 10 mL, con acetone.

2.2. HPLC

La colonna usata durante le analisi è una ALLTECH C18 (*dimensioni*: 250 mm x 4.6 mm). Il metodo di eluizione (Flusso: **1.5 mL/min** T = 25 °C) prevede l'uso di due miscele:

- **Miscela A**: Acqua (contenente il 2% v/v di Acido Formico) [96.5] + Metanolo [3.5%]
- **Miscela B**: Metanolo [70%] + Acqua (contenente il 2% v/v di Acido Formico) [30%]

Il gradiente d'eluizione è:

- 0 min. – 3 min. : 100% **A**
- 3 min. – 12 min. : 91.8 % **A** – 8.2 % **B**
- 12 min. – 14 min. : 80 % **A** – 20 % **B**

Prelievo

Dal batch di reazione vengono prelevati 175 µL di soluzione di reazione tramite micropipetta tarata. Il prelievo è poi versato in un matraccio da 5 mL e portato a volume con acqua per HPLC. Un'aliquota di circa 2 mL è filtrata con filtro in PTFE da 0.2 µm e iniettata in colonna HPLC attraverso loop tarato.

3. Parte sperimentale

3.1. Premessa

Prima di elencare tutti dati raccolti e le prove svolte, bisogna tenere conto che il lavoro di tesi è stato innanzitutto esplorativo, quindi su sintesi non presenti in letteratura e senza procedure. Lo studio della sintesi ha quindi subito un'evoluzione costante che in parte ne ha ostacolato un approccio di tipo quantitativo. Di conseguenza, si è potuto mettere a punto nuovi metodi di analisi solo in un secondo momento e di accontentarsi di prove e di analisi qualitative in primissima istanza. Molte delle reazioni sono state monitorate nel tempo attraverso analisi NMR e i dati forniti da queste analisi hanno un carattere prettamente qualitativo, ma, quando è stato possibile, sono stati studiati metodi per GC e HPLC al fine di riportare dati riproducibili e quindi si è proceduto alla delineazione di curve cinetiche.

3.2. Prove su Guaiacolo

La minore polarità, rispetto al catecolo, per questo reagente è legata alla sostituzione di un idrossile con un metossi sull'anello benzilico. Ciò comporta una migliore solubilità in solventi organici e quindi la possibilità di sfruttare metodi di separazione come cromatografia ed estrazione con solventi. La scelta di questo reagente inizialmente è stata fatta sulla base di queste considerazioni, ovvero quello di agevolare le fasi di work-up.

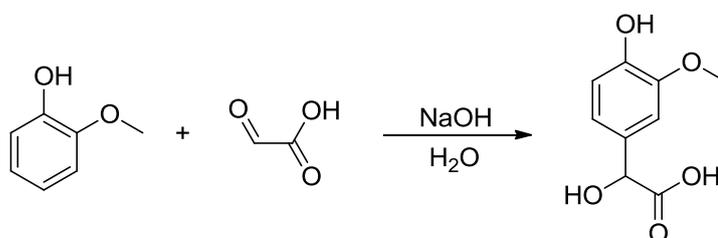
3.2.1. Prove con Acido Gliossilico

La reazione tra guaiacolo e acido gliossilico è nota e viene sfruttata nell'ambito della sintesi della vanillina. Questa sintesi, infatti, prevede la formazione di un intermedio, l'acido vanillil mandelico (dai noi rinominato DMG, Derivato Mandelico del Guaiacolo, riportato in *Figura 3.1*), proprio da questi due reagenti in ambiente basico. Poi, il DMG viene ossidato a dare Vanillina.

L'idea, invece, è quella di sfruttare questo intermedio per ottenere il prodotto ricercato attraverso una sua riduzione catalitica.

Le condizioni ottimali della reazione tra guaiacolo e acido gliossilico sono già note e quindi non stati effettuati studi migliorativi sulla reazione. Si è stabilito, quindi, un rapporto stechiometrico tra i reagenti **1 : 0.5 : 1** tra guaiacolo, acido gliossilico e NaOH. Lavorando in difetto di acido gliossilico la conversione massima teorica è del 50% in guaiacolo. L'isomero relativo all'attacco in *orto* al guaiacolo è presente in quantità trascurabili, e quindi si può ipotizzare la reazione come altamente selettiva al DMG.

3.2.1.1. Procedura sintesi dell'Acido Vanillil Mandelico (DMG)



In un pallone da 250 mL sono stati addizionati 10.03 g di guaiacolo (80.1 mmol), 3.34 g (83.5 mmol) di NaOH sciolti in 100 mL di acqua. L'acido gliossilico monoidrato (3.34 g, 41.9 mmol) è stato sciolto in 10 mL di acqua e successivamente addizionato alla soluzione di reazione con un imbuto sgocciolatore in circa 4 ore, a temperatura ambiente. La reazione è stata sottoposta ad altre 4 ore di reazione alla temperatura di 40 °C, sotto agitazione magnetica. Al termine della reazione, è stato aggiunto acido solforico per protonare il DMG (pH = 5 ca). Poi il grezzo di reazione è stato estratto con 5 x 50 mL di cloroformio; la fase organica è stata separata, anidrificata, tirata a secco al rotavapor e poi analizzata a ¹H-NMR.

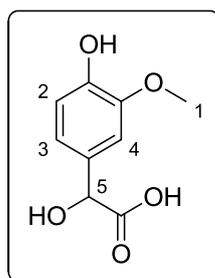


Figura 3.1. Acido vanillil mandelico

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.08 – 6.90 (m; 2, 3, 4); 4.93 (s; 5); 3.89 (s; 1)

3.2.1.2. Riduzione del DMG

Per tutte le riduzioni con idrogeno sono state svolte in autoclave PARR 4842: il sistema prevede un sistema analogico esterno per l'impostazione della temperatura, un disco di rottura a 10 bar e un agitatore meccanico.

Non esistendo una procedura per la riduzione, si è preso spunto da alcune pubblicazioni riguardanti la riduzione catalitica di acidi grassi ai rispettivi alcoli. In particolar modo il lavoro di *Manyar ed altri*¹⁷ mostrava la possibilità di ridurre l'acido stearico ad alcol sfruttando come catalizzatore Pt (4% w/w) supportato su titanio (TiO_2). L'interesse relativo a questo lavoro è dovuto soprattutto alle condizioni di reazione utilizzate: la riduzione dell'acido stearico avviene a 0.5 MPa (**5 bar**) di pressioni di idrogeno e a 333 K (60 °C). La quantità di catalizzatore riportata è l' **1.2 %** le moli di acido stearico, di conseguenza si è deciso di adottare le stesse quantità nelle prove svolte, con l'accortezza di usare Pt (5% w/w) supportato su carbone, già disponibile in laboratorio.

Il prodotto formatosi dall'idrogenazione del DMG è il 2-(4-idrossi-3-metossifenil)acido acetico (*Figura 3.3*): il catalizzatore in queste condizioni promuove solamente l'idrogenolisi dell'ossidrilico benzilico, mentre il gruppo carbossilico rimane inalterato al termine della reazione.

Al fine di attivare il carbonile per rendere possibile una sua riduzione, si è ipotizzato di sostituire il solvente con acido acetico glaciale. In questo modo l'acido converte il DMG nel 2-(4-idrossi-3-metossifenil)etano-1,1,2-triolo (*Figura 3.2*), teoricamente più facile da ridurre. L'esito della prova, svolta nelle stesse

condizioni di reazione della riduzione precedente (5 bar, 150 °C, 7 ore) non ha portato alla formazione del prodotto sperato, ma si è ottenuto nuovamente la riduzione dell'alcol benzilico.

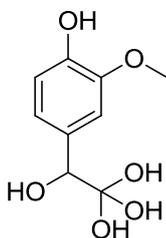
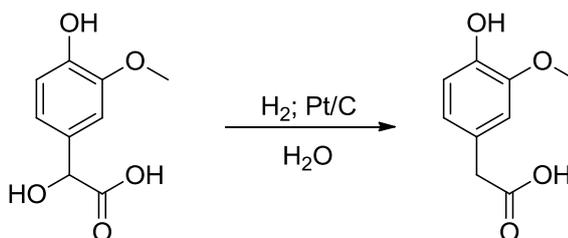


Figura 3.2. 2-(4-idrossi-3-metossifenil)etano-1,1,2-triolo

3.2.1.3. Procedura reazione di riduzione del DMG



L'autoclave è stata caricata con 253.1 mg di DMG (1.3 mmol) assieme a 64.0 mg di Pt/C (5% w/w) in polvere (0.016 mmol, 1.2% mol rispetto al DMG) sciolti in 10 mL di acqua. La reazione è stata mantenuta sotto agitazione meccanica per 7 ore, a 5 bar di pressione di idrogeno e 150 °C. Il grezzo di reazione è stato tirato a secco e il prodotto è stato purificato per cromatografia flash. Successivamente grazie all'analisi $^1\text{H-NMR}$ è stato possibile caratterizzare il prodotto.

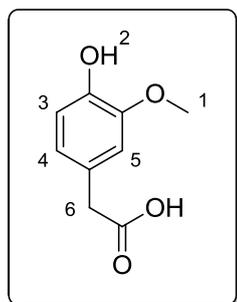


Figura 3.3. 2-(4-idrossi-3-metossifenil)acido acetico

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 6.94 (d, J = 1.6 Hz; 2); 6.88 – 6.86 (d, J = 8.0 Hz; 4); 6.79 – 6.76 (dd, J = 8.0 e 1.6 Hz; 3); 3.86 (s; 1); 3.46 (s; 5)

3.2.2. Prove con Gliossale Dimetil Acetale

Il Gliossale Dimetil Acetale (dimetossiacetaldeide, o MAG), è un reagente differente rispetto all'acido gliossilico ed è considerabile a tutti gli effetti un reagente *green*. Il MAG può essere sintetizzato facilmente a partire da gliossale e metanolo in catalisi acida, quindi ha un costo di produzione paragonabile, se non inferiore, a quell'acido gliossilico.

Dalla reazione di sostituzione elettrofila del MAG al guaiacolo ci si attende la formazione di un intermedio acetalico, il 4-(1-idrossi-2,2-dimetossietil)-2-metossifenolo, rinominato **GMAG** (Figura 3.4).

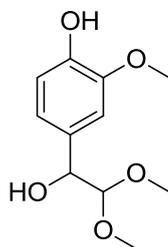


Figura 3.4. 4-(1-idrossi-2,2-dimetossietil)-2-metossifenolo

Il problema principale di questo step di reazione è la formazione dell'isomero del GMAG, denominato ***i*-GMAG**, perché, quando viene attivato l'ossidrile del guaiacolo attraverso la sua deprotonazione, a causa dell'effetto mesomerico, sarà possibile attivare sia la posizione *para* che quella *orto*.

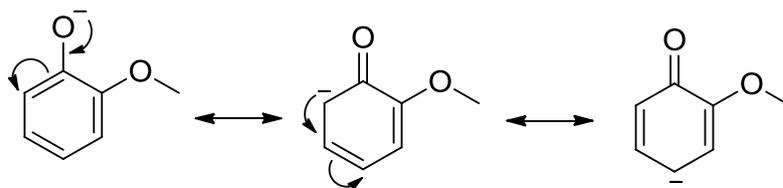
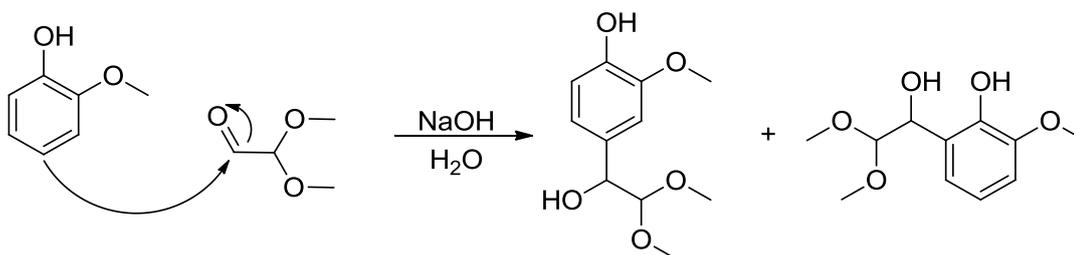


Figura 3.5. Effetto mesomerico del guaiacolo

3.2.2.1. Studi cinetici sul GMAG



Dal momento che questa reazione non è presente in letteratura, è stato necessario studiare le condizioni ottimali di reazione attraverso l'analisi di curve cinetiche. Le cinetiche sono state ottenute attraverso gascromatografia, con il metodo precedentemente riportato (2.1).

Le curve cinetiche esaminano l'andamento della reazione per diverse condizioni di reazione: sono state modificati principalmente i rapporti stechiometrici tra i reagenti al fine di osservare quali sono gli effetti sui parametri di conversione del guaiacolo, resa e selettività in GMAG e *i*-GMAG.

La prova **1** è stata svolta a $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantenendo un rapporto equimolare tra reagenti, cioè un rapporto di **1 : 1 : 1** tra guaiacolo, MAG e NaOH.

T=80°C; rapporti stechiometrici 1 : 1 : 1 (guaiacolo, MAG, NaOH) [1]

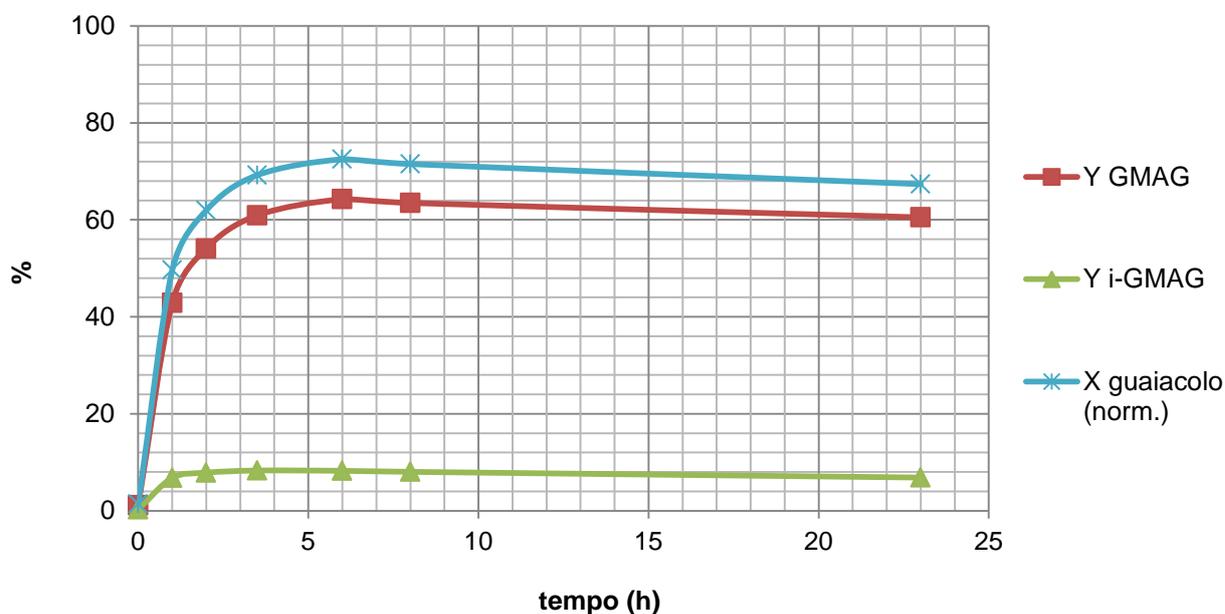


Figura 3.6. Andamento delle percentuali per la prova 1

L'osservazione della curva cinetica mostra come in queste condizioni di reazione si ottiene una conversione massima in guaiacolo attorno al 70%, in 8 ore. Come precedentemente ipotizzato, sono due i prodotti che si formano dalla reazione di sostituzione elettrofila: il GMAG e il suo relativo isomero. Le rese a 8 ore sono del 61% in GMAG e dell' 6% in *i*-GMAG. Una possibile spiegazione del fatto che la conversione di guaiacolo non è completa è la possibile formazione di un prodotto derivante dalla poli-sostituzione del MAG sull'anello del guaiacolo che sottrae il reagente, ma non è stato possibile isolare ed identificare questo prodotto.

Per il batch successivo, **2**, si è cercato di implementare ulteriormente la selettività nel prodotto desiderato riducendo la quantità di MAG (rapporto di alimentazione 1 : 0.5 : 1 tra guaiacolo, MAG e NaOH e temperatura 80 °C): questa prova mostra un notevole incremento nella resa di GMAG, 79% a 8 ore; contemporaneamente però aumenta la resa dell'isomero (12 % sempre a 8 ore).

Per questa prova **2** la massima conversione teorica di guaiacolo è del 50%, quella calcolata è del 36% a 8 ore. La conversione normalizzata di guaiacolo, riportata nel grafico, è attorno al 91% (23 ore).

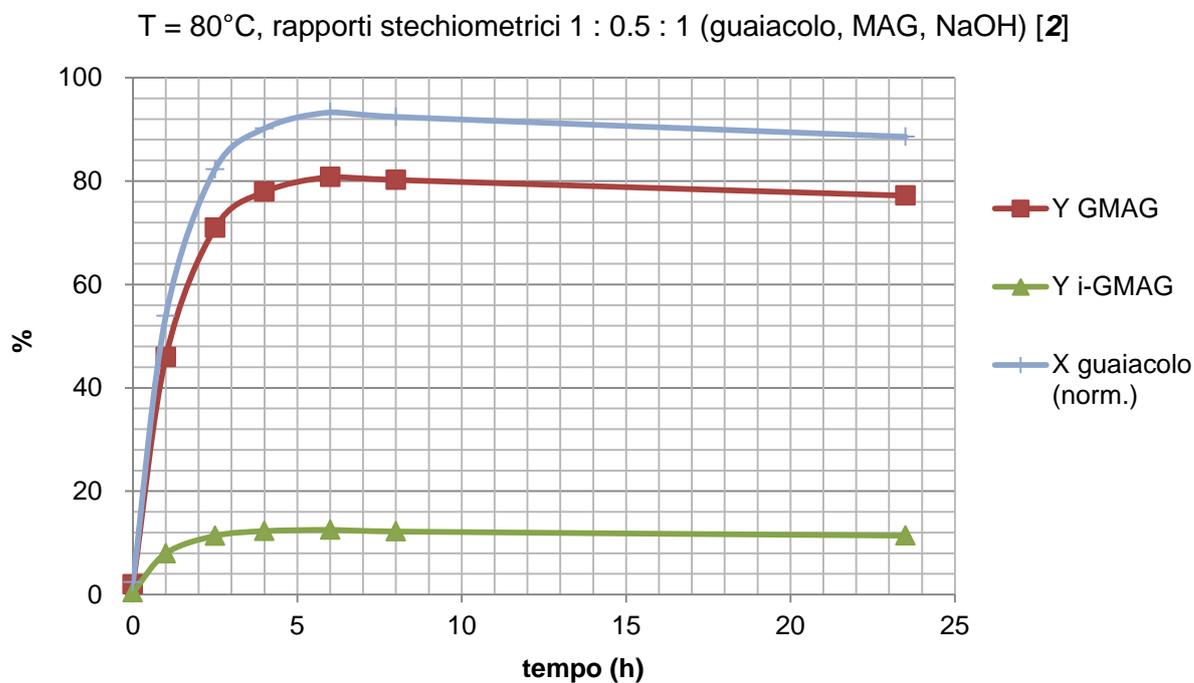


Figura 3.7. Andamento percentuale per la prova 2

Per valutare anche gli effetti della temperatura sulla selettività, è stata effettuata una prova nelle stesse condizioni della prova **2**, ma a 60 °C.

Un abbassamento della temperatura, come si poteva prevedere, comporta un rallentamento della velocità di reazione; infatti è possibile vedere come la conversione normalizzata del guaiacolo sia diminuita al 71%, dopo 23 ore. La resa in GMAG è del 60% (23 ore), quella del suo isomero è dell'11% (23 ore).

Per verificare se ci fosse un qualche effetto legato alla concentrazione della soda, la prova **3** è stata svolta alla temperatura di 80 °C diminuendo la quantità di NaOH (rapporto molare reagenti guaiacolo, MAG e NaOH è **1 : 1 : 0.5**). L'effetto sperato è quello di una minore attivazione del guaiacolo e una conseguente diminuzione della resa in *i*-GMAG, questo però comporterebbe anche una diminuzione della conversione di guaiacolo.

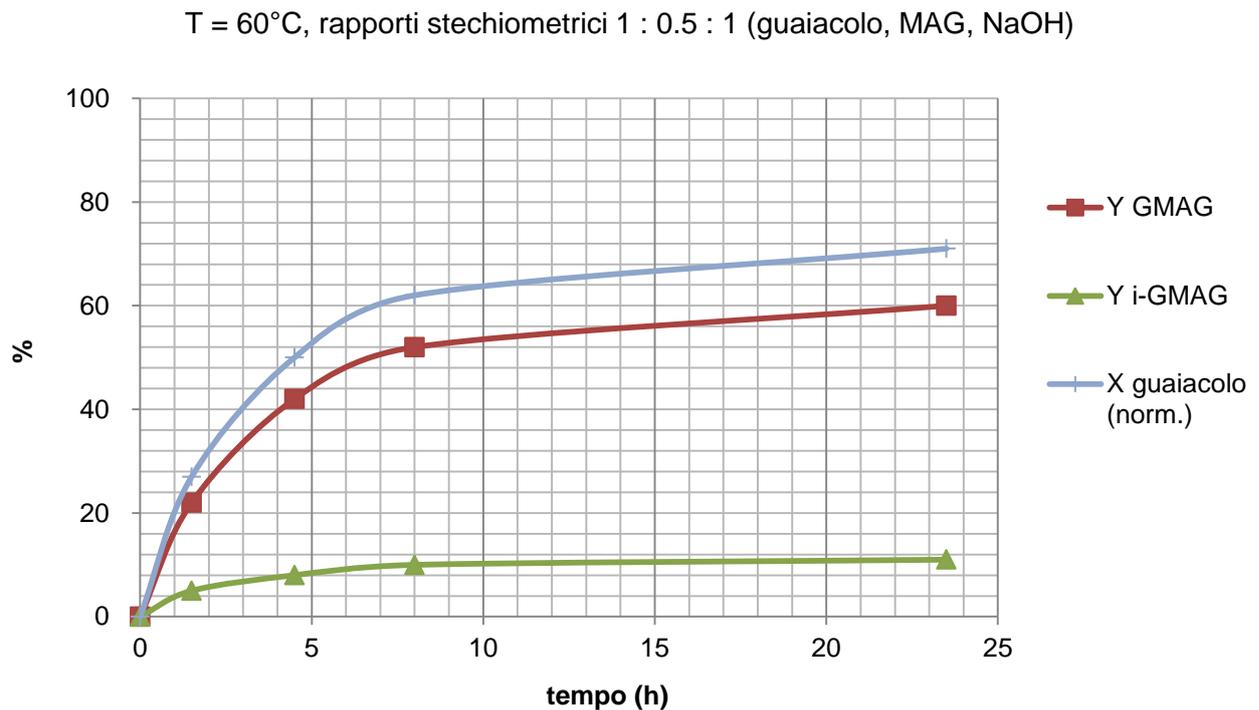


Figura 3.8. Andamento percentuale per la reazione a 60 °C

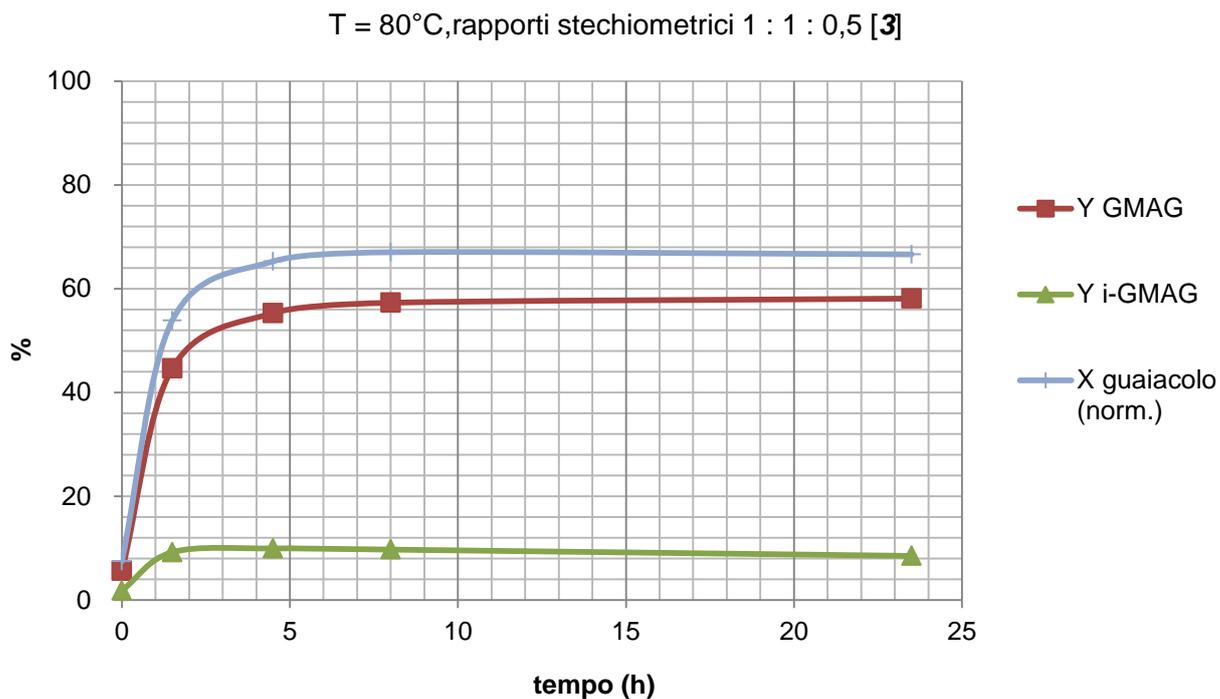


Figura 3.9. Andamento percentuale per la prova 3

I risultati della curva cinetica, riportano come a fronte di una riduzione della quantità di NaOH, la resa in GMAG raggiunge entro le 23 ore un valore attorno al 60%, mentre quella dell'isomero del 10% (in 23 ore). La conversione normalizzata in guaiacolo, rispetto alle prove precedenti, cala: il 67% in 23 ore.

Infine, si è valutato qual è l'andamento della reazione nelle condizioni di difetto di entrambi i reagenti, ovvero con un rapporto d'alimentazione di **1 : 0.5 : 0.5** (T = 80 °C). Il risultato prevedibile di questa prova è una diminuzione della conversione in guaiacolo, ed effettivamente questo viene confermato dallo studio cinetico delle condizione di reazione.

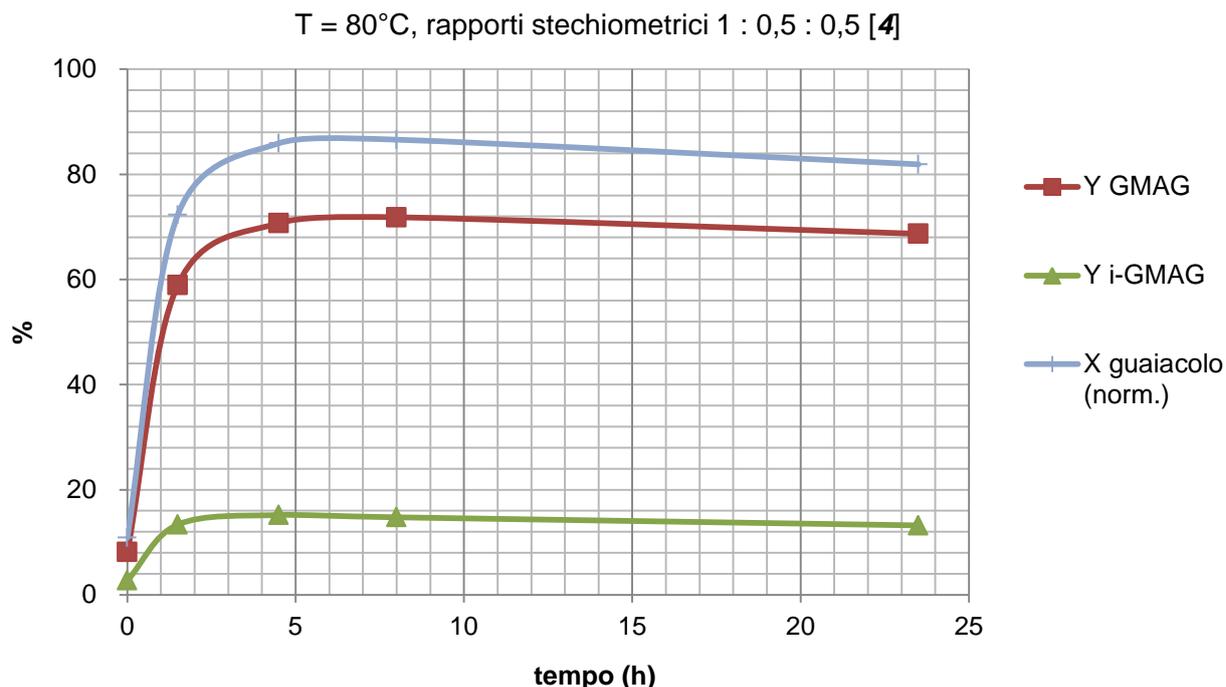


Figura 3.10. Andamenti percentuali per la prova 4

L'andamento delle rese è simile a quello della prova 2: quella GMAG è del 72% a 8 ore e quella di *i*-GMAG al 15%, sempre a 8 ore. Anche in questo caso, dato che il MAG è il reagente limitante della reazione, la conversione massima teorica calcolate del guaiacolo è del 46%; quella normalizzata è dell' 87%, a 8 ore.

La prima osservazione che si deduce dall'interpretazione delle curve cinetiche è che l'andamento tra i prodotti di reazione è *parallelo*: infatti durante la reazione il rapporto tra le rese non varia.

Le condizioni ottimali di reazione, sulla base dei dati derivanti dagli studi cinetici, sono quelli relativi alla prova 2, ovvero: temperatura di 80 °C e rapporti molari 1 : 0.5 : 1 tra i reagenti guaiacolo, MAG e NaOH. Infatti con questo rapporto d'alimentazione si sono ottenute le massime rese in GMAG. Di contro la conversione massima non è superiore al 50% in guaiacolo, ma grazie alla sua minore polarità, il guaiacolo rispetto agli altri prodotti è molto facile da separare dalla miscela di reazione per cromatografia. Inoltre, è stato possibile ottenere il prodotto GMAG in percentuali di purezza del 97% (da ¹H-NMR), seppur la

separazione per via cromatografica tra i due isomeri ha comportato un notevole studio delle condizioni di eluizione ottimali.

Nell'ottica di migliorare il più possibile i parametri di selettività e conversione della reazione sono state effettuate anche delle prove aggiungendo il MAG durante il corso della reazione; questi batch di reazioni sono stati svolti al solo scopo di comprendere se l'aggiunta del reagente nel tempo potesse comportare un aumento della selettività in GMAG. In queste prove la temperatura è stata fissata a **80 °C**, mentre sono stati modificati i rapporti stechiometrici. Da una valutazione qualitativa delle prove si deduce che effettivamente non c'è alcun vantaggio dall'aggiunta temporale di MAG, né sulla resa, né sulla conversione. Questo risultato, comunque, è importante perché fornisce un'ulteriore prova che la reazione che porta a i due isomeri ha un andamento parallelo; nel caso fosse stata consecutiva, l'aggiunta del reagente MAG nel tempo avrebbe portato ad una variazione di resa.

3.2.2.2. *Procedura sintesi GMAG*

Sono stati caricati 1.0560 g di guaiacolo (8.52 mmoli), 0.3804 g di NaOH (9.51 mmoli) in un pallone da 100 mL. Successivamente sono stati addizionati 0.7710 g di soluzione acquosa di MAG (60% w/w) (4.44 mmoli) e 25 mL di acqua. La reazione è stata mantenuta sotto agitazione magnetica e alla temperatura di 80 °C per 7 ore. Al termine, la soluzione di reazione è stata raffreddata e trasferita in un imbuto separatore. Tramite una serie di fasi di estrazione con cloroformio (5 x 10 mL), si raccolgono le fasi organiche, le si anidrificano e successivamente tirate a secco. I prodotti di reazione poi sono stati separati per cromatografia flash (miscela eluente etilacetato 40% : etere di petrolio 60 %).

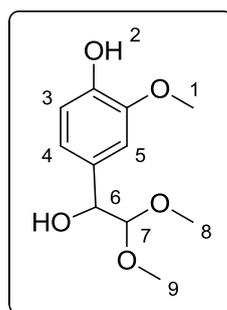


Figura 3.11. GMAG

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.67 – 6.89 (m; 3, 4, 5); 5.59 (s; 2); 3.91 (s; 1); 4.56 – 4.53 (dd, $J = 6.4$ e 8.8 Hz; 6); 4.27 – 4.26 (d, $J = 6.4$ Hz; 7); 3.48 (s; 8); 3.28 (s; 9).

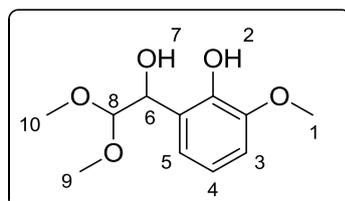


Figura 3.12 *i*-GMAG

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.94 – 6.77 (m; 3, 4, 5); 6.65 (s, allargato; 7) 4.93 – 4.90 (d, $J = 6.0$ Hz; 6); 4.55 – 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz; 8); 3.88 (s; 1); 3.46 (s; 9); 3.34 (s; 10); 2.98 (s, allargato; 2)

3.2.3. Riduzione catalitica del GMAG

Stabilite, quindi, le condizioni ottimali di sintesi, il passaggio successivo è stato lo sviluppo di una reazione di riduzione catalitica al fine di ottenere l'omologo del DOPET dal GMAG, il 4-(2-idrossietil)-2-metossifenolo (o anche omovanillil alcol) (Figura 3.13). Si è pensato di adottare gli stessi accorgimenti precedentemente utilizzati per la riduzione dell'intermedio mandelico acido: come solvente acqua, catalizzatore Pt/C (5% w/w) e aggiungere l'acido acetico (per favorire sia l'idrolisi dei gruppi acetali sia la riduzione del carbonile e dell'idrossile benzilico).

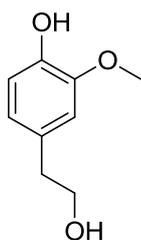


Figura 3.13. Omovanillil alcol

Sono state effettuate una serie di prove di *screening* per valutare in maniera qualitativa l'esito della reazione, andando a modificare i parametri di temperatura e pressione di idrogeno. Questi batch sono stati seguiti attraverso analisi $^1\text{H-NMR}$: al termine delle 6 ore di reazione veniva prelevata un'aliquota del grezzo di reazione, separando con un apposito filtro (filtro in PTFE da $0.2\ \mu\text{m}$) il catalizzatore dalla soluzione di reazione.

Le analisi $^1\text{H-NMR}$ hanno riportato che, oltre a formarsi il prodotto d'interesse (l'omovanillil alcol), sono presenti segnali riconducibili ad un altro prodotto, maggioritario. Questo è stato isolato per cromatografia e dall'analisi $^1\text{H-NMR}$ risulta essere il prodotto riportato in *Figura 3.14*. (nome *IUPAC* 2-idrossi-1-(4-idrossi-3-metossifenil)etanone).

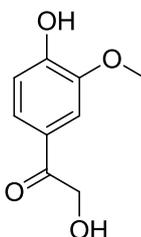


Figura 3.14. 2-idrossi-1-(4-idrossi-3-metossifenil)etanone

La molecola è stata rinominata, per comodità, *Invertito*. L'ipotesi di formazione di questo prodotto era già stata precedentemente accennata: il GMAG in ambiente acquoso acido, libera i due metossi terminali, formando l'aldeide, la quale tautomerizza nel relativo chetone benzilico, secondo il meccanismo riportato in *Figura 3.15*. Questo è un sistema coniugato con l'anello, quindi è notevolmente più stabile dell'aldeide, infatti si può presupporre che l'equilibrio della tautomeria sia completamente spostato verso l'invertito – ipotesi rafforzata dal fatto dagli spettri $^1\text{H-NMR}$ l'aldeide non è mai stata osservata. A sostegno di questo

meccanismo, si è osservato che dalla sola reazione tra GMAG e acido acetico, l'unico prodotto ottenuto è l'invertito.

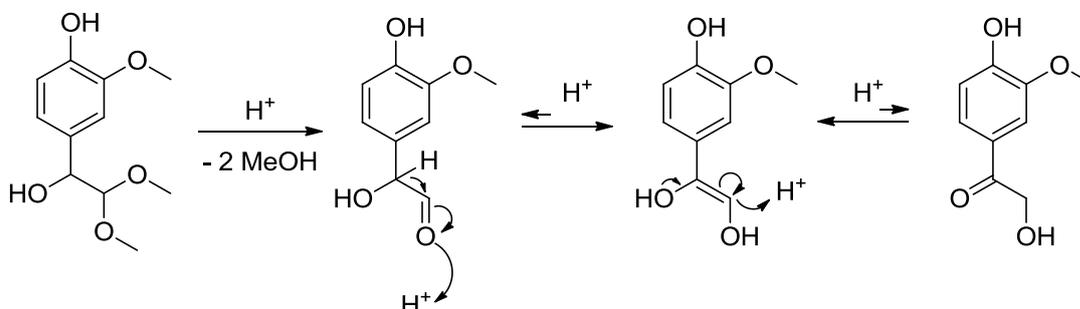


Figura 3.15. Ipotesi di meccanismo di formazione dell'invertito

I risultati delle analisi $^1\text{H-NMR}$ delle varie prove sono riportate nella *Tabella 1*. Per ogni prova sono stati calcolati i rapporti molari tra i prodotti di reazione e il reagente dall'integrazione dei segnali $^1\text{H-NMR}$ del grezzo di reazione.

Tabella 1

n. prova	T (°C)	t (h)	P H_2 (bar)	moli GMAG (mmoli)	% Pt/C	% AcOH	S relativa omovanillil alcol /invertito/ GMAG
5	150	6	3,3	0,33	1,8	141	1 / 0,70 / 0,19
6	115	6	3,3	0,34	2,4	291	1 / 1,65 / 0,28

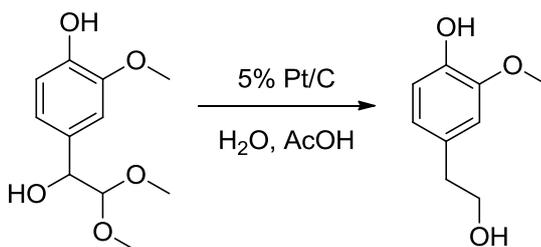
L'osservazione che può essere fatta sulla base di questi dati è che la temperatura gioca un ruolo molto importante nella riduzione dell'invertito nel prodotto ricercato. A 150 °C gran parte dell'invertito è stato convertito nel prodotto, infatti il rapporto alcol/invertito è 1 a 0.70; mentre a 115 °C è ancora presente una notevole quantità di invertito (1 a 1,65). Inoltre, si osserva anche che nella prova **6** è presente più reagente di partenza rispetto alla prova **5**.

Il batch **6**, dopo le 6 ore di reazione, è stata sottoposto nuovamente a riduzione per altre 6 ore, ma alla temperatura di **150 °C** e pressione di idrogeno di 3.3 bar,

aggiungendo ulteriore AcOH. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ del grezzo rivela la sola presenza di l'omovanillil alcol. Questo è interpretabile come aumentando la temperatura e i tempi di reazione si raggiunga il completamento della reazione.

Lo studio della reazione di riduzione del GMAG è stato utile soprattutto per verificare se effettivamente riducendo il reagente in questione fosse possibile ottenere il prodotto desiderato. Altre informazioni significative riguardano l'individuazione dell'invertito come intermedio di reazione: la sua trasformazione nell'omovanillil alcol è favorita a temperature elevate. Lo stadio di studio preliminare della reazione, inoltre ha permesso di individuare la presenza di tracce di prodotti che si potrebbe presumere derivare dalla sovra-riduzione del prodotto.

3.2.3.1. Procedura reazione riduzione GMAG



Nell'autoclave vengono caricati 75.3 mg di GMAG (0.33 mmoli), 23.1 mg di Pt/C (5% w/w) in polvere (0.006 mmoli), 28 mg di acido acetico (0.47 mmoli) in 10 mL di acqua. La reazione viene condotta sotto agitazione meccanica alla temperatura di 150 °C e 3.3 bar per 6 ore, al termine delle quali viene prelevata un'aliquota della soluzione di reazione per analisi $^1\text{H-NMR}$. Successivamente la soluzione di reazione viene filtrata su filtro büchner ed estratta con 50 mL di cloroformio. La fase organica viene poi anidrificata con $\text{Na}(\text{SO}_4)_2$.

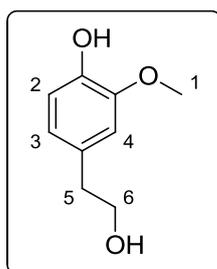


Figura 3.16. Omovanillil alcol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , D_2O) δ (ppm): 6.91 – 6.84 (m; 3); 6.74 – 6.70 (m; 2, 4); 3.89 (s, 1); 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz; 6); 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz; 5).

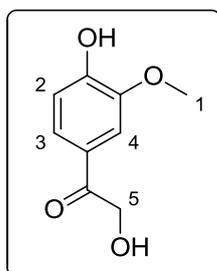


Figura 3.17. Invertito

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , D_2O) δ (ppm): 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz; 4); 7.46 – 7.43 (dd, $J = 8.4$ e 2.0 Hz; 2); 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz; 2); 4.82 (s; 5); 3.98 (s; 4).

3.3. Prove con Catecolo

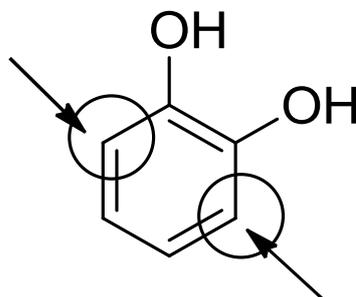
3.3.1. Prove con Gliossale Dimetil Acetale

Stabilito dalle prove precedenti tra guaiacolo e MAG che era possibile ottenere l'omologo estereo della molecola target, l'attenzione è stata posta sulla sintesi dell'idrossitirosole da catecolo, utilizzando MAG come co-reagente, sfruttando la stessa strategia precedentemente usata per ottenere l'omovanillil alcol dal guaiacolo.

La differenza principale tra catecolo e guaiacolo è dovuta ad una diversa solubilità: infatti la presenza del metossi nel guaiacolo, rende la molecola molto meno polare e quindi più affine a solventi organici; il catecolo è invece molto solubile in acqua. Di conseguenza non era immaginabile recuperare i prodotti di reazione tramite estrazione con solventi, quindi si è dovuto cambiare il work-up di reazione per entrambe le reazioni (sintesi del CMAG e riduzione del CMAG). Seppur con difficoltà, il problema è stato risolto tirando direttamente a secco la soluzione di reazione al rotavapor.

3.3.1.1. Sintesi del CMAG

Usando come reagente di partenza il catecolo si è posto, anche in questo caso, il problema legato alla formazione del prodotto *iso*. L'attacco nella posizione *orto* all'idrossile, infatti, ha il doppio delle probabilità di avvenire rispetto al guaiacolo perché ora le posizioni in *orto* ad un ossidrilico sono due.

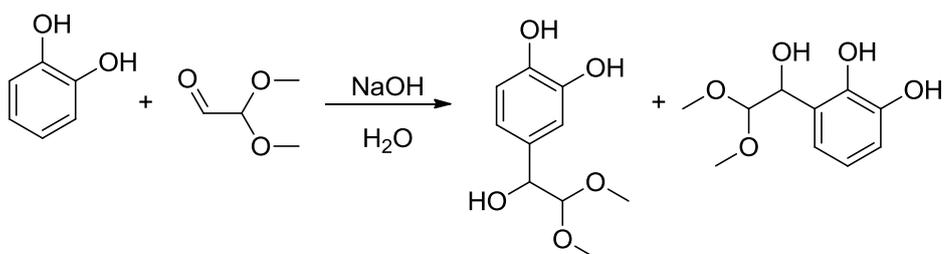


Tuttavia, l'attenzione è stata posta soprattutto sulla reazione di riduzione e per questo step si sono prese per ottimali le condizioni di reazioni delineate precedentemente per la sintesi del GMAG. I rapporti d'alimentazione tra i reagenti catecolo / MAG / NaOH sono gli stessi della prova **2**, ovvero **1 : 0.5 : 1**.

L'analisi ¹H-NMR ha definito quello che ci si poteva aspettare dall'uso del catecolo in catalisi basica, ovvero una diminuzione della selettività in CMAG rispetto alle prove con guaiacolo: per **1** mole di CMAG formate, ve ne sono **0.5** di *i*-CMAG. Questi dati mostrano che la quantità di *iso* formata per questo reagente è molto maggiore rispetto alle prove con guaiacolo, dove si otteneva un rapporto tra GMAG e *i*-GMAG di **1** a **0.25** (da ¹H-NMR).

È stata fatta anche una prova in bianco, cioè nelle stesse condizioni di reazione, ma senza NaOH: non è avvenuta nessuna reazione.

3.3.1.2. Procedura Sintesi CMAG



In un pallone di vetro da 250 mL sono stati addizionati 0.5306 g di catecolo (4.82 mmoli), 0.2070 g di NaOH (5.17 mmoli), 0.4407 g di una soluzione acquosa di MAG al 60% w/w (2.52 mmoli), sciolti in 12 mL di acqua. La reazione, sotto agitazione magnetica, è stata condotta per 6 ore alla temperatura di 80 °C. Al termine della reazione, si è aggiunto alla soluzione di reazione H₂SO₄ (circa 35%) sino a rendere l'ambiente acido (pH ~ 4). Poi, al rotavapor, la soluzione è stata tirata a secco. I prodotti di reazione successivamente sono stati separati per cromatografia flash (miscela eluente 40% etil acetato / 60% etere di petrolio).

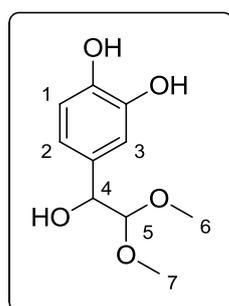


Figura 3.18. CMAG

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 6.95 (d, J = 2.0 Hz; 3); 6.94 – 6.92 (d, J = 8.0 Hz; 2); 6.87 – 6.84 (dd, J = 8.0 e 2.0 Hz; 2); 4.41 – 4.39 (d, J = 6.0 Hz; 5); 4.38 – 4.37 (d, J = 6.0 Hz; 4); 3.51 (s; 6); 3.30 (s; 7).

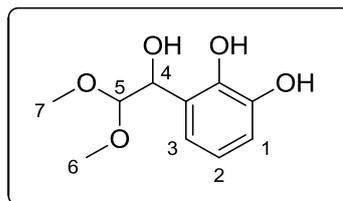


Figura 3.19. *i*-CMAG

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.00 – 6.85 (m; 1, 2, 3); 4.99 – 4.95 (d; 5); 4.74 – 4.70 (d; 4); 3.50 (s; 7); 3.33 (s; 6).

3.3.2. Prove con tetrabutilammonio idrossido

Al fine di migliorare la selettività in CMAG della sintesi con catecolo e MAG, è stata utilizzata una base diversa da NaOH e che potesse dare un contributo sterico maggiore. In sostanza, si è ricercata una base molto ingombrata, la quale, una volta formato il sale con il guaiacolo, impedisse l'attacco da parte del MAG nelle posizioni *orto*.

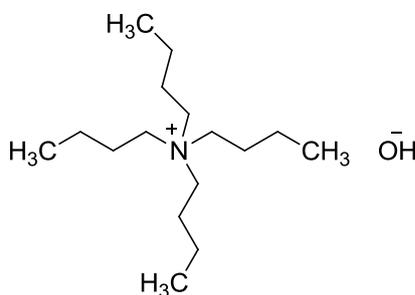


Figura 3.20. Tetrabutilammonio idrossido

Le uniche prove svolte sono state fatte con tetrabutilammonio idrossido (*Figura 3.20*), sia con catecolo che con guaiacolo. Le condizioni di reazione sono rimaste immutate rispetto alle altre prove, ovvero i rapporti stechiometrici tra aromatico / MAG / NaOH sono 1 : 0.5 : 1 e la temperatura 80 °C.

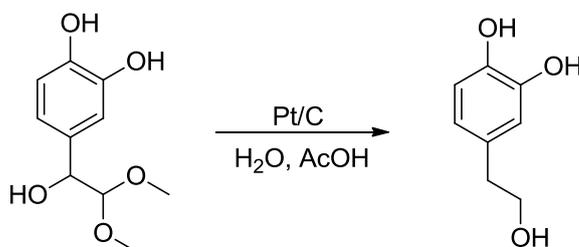
Le analisi $^1\text{H-NMR}$ hanno definito per entrambi i substrati un sensibile aumento della selettività: per il catecolo si osserva che il rapporto molare tra prodotto desiderato ed isomero è di **1 : 0.27** (con NaOH era di **1 : 0.5**); anche per il guaiacolo si sono osservati dei miglioramenti nella selettività, infatti dallo spettro si è definito un rapporto di **1 : 0.12** tra gli isomeri (in precedenza, **1 : 0.27**).

Tuttavia lo sviluppo di una procedura con il tetrabuttilammonio idrossido al posto di NaOH non è stato messo a punto poiché sorgevano problemi durante la fase di work-up. In particolar modo, rimane difficoltosa la fase di separazione del sale della base dai prodotti: essendo sostanzialmente un *phase-transfer*, il sale si ripartisce tra la fase acquosa e organica durante le estrazioni. Un'alternativa, non efficace, era il plug di silice: il sale veniva comunque trascinato in parte nei prodotti, poiché essendo anch'essi molto polari era richiesta una miscela eluente particolarmente polare.

3.3.3. Riduzione catalitica del CMAG

La riduzione del CMAG è stato sicuramente il punto focale del lavoro, oltre che l'ottenimento di un opportuno metodo d'analisi. Stabilito che la riduzione catalitica del GMAG ha portato alla formazione del prodotto voluto, la riduzione del CMAG è stata impostata soprattutto sulla ricerca degli eventuali sottoprodotti di reazione e alla definizione di un ipotetico schema di reazione. Per fare questo è stato comunque necessario uno studio preliminare della reazione attraverso analisi $^1\text{H-NMR}$. Le informazioni ricavate dallo screening hanno permesso di rintracciare alcuni sottoprodotti, precedentemente ignorati, e di ipotizzare un parziale meccanismo di reazione. Contemporaneamente, la messa a punto di una metodologia d'analisi HPLC ha permesso al termine del periodo di tirocinio uno studio cinetico della reazione di riduzione.

3.3.3.1. Procedura riduzione CMAG



Nell'autoclave vengono caricati 46.0 mg di CMAG (0.20 mmoli), 21.0 mg di Pt/C (5% w/w) in polvere (0.005 mmoli), 40.0 mg di acido acetico (0.67 mmoli) in 10

mL di acqua. La reazione viene condotta sotto agitazione meccanica alla temperatura di 115 °C e 4.7 bar per 5 ore, al termine delle quali viene prelevata un'aliquota della soluzione di reazione per analisi $^1\text{H-NMR}$. Successivamente la soluzione di reazione viene filtrata su filtro büchner e poi tirata a secco al rotavapor.

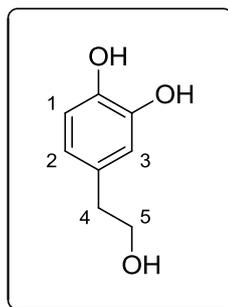


Figura 3.21. Idrossitirosolo

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 6.89 – 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz; 1); 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz; 3); 6.76 – 6.74 (dd, $J = 8.0$ e 2.4 Hz; 2); 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz; 5); 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz; 4).

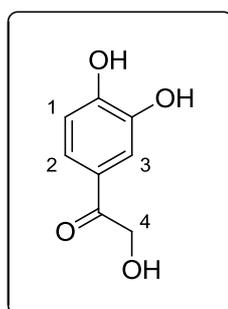


Figura 3.22. Invertito

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz; 3); 7.44 – 7.42 (d, $J = 8.4$ e 2.0 Hz; 2); 6.98 – 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz; 1); 4.93 (s; 4).

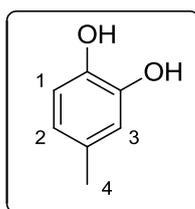


Figura 3.23. 4-Metilcatecolo

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 6.85 – 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz; 1); 6.80 (d, $J = 1.2$ Hz; 3); 6.71 – 6.69 (dd, $J = 8.0$ e 1.2 Hz); 2.22 (s; 4).

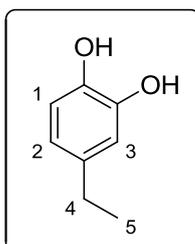


Figura 3.24. 4-etilcatecolo

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 6.82 – 6.58 (m; 1, 2, 3); 2.56 – 2.51 (q, $J = 8.0$ Hz; 4); 1.19 (t, $J = 8.8$ Hz; 5).

3.3.3.2. *Screening*

Nella *Tabella 2* sono riportati i dati relativi alle prove di screening. Come si vede per ogni prova, mantenuti costanti le quantità di CMAG e catalizzatore metallico, sono stati modificati i parametri di temperatura, di pressione di idrogeno e quantità di acido. Le ultime due colonne riportano la selettività relativa tra DOPET e invertito, e tra DOPET ed etile. Questo parametro è stato ricavato dall'integrazione dei segnali di ogni singolo prodotto presente nello spettro $^1\text{H-NMR}$ acquisito sul grezzo di reazione.

Tabella 2

n. prova	T (°C)	t (h)	P H ₂ (bar)	moli CMAG (mmoli)	% Pt/C	% AcOH	S relativa invertito/DOPET	S relativa DOPET /etile
7	150	7,5	3,3	0,17	4,3	307	0 / 1	1 / 0,10
8	115	5	3,3	0,21	2,5	310	4 / 1	1 / 0,14
8-bis	115	5	3,3	0,18	2,9	456	0,60 / 1	1 / 0,46
9	90	7	3,3	0,22	2,3	213	10 / 1	1 / 0,36
9-bis	90	7	3,3	0,22	2,5	307	2,7 / 1	1 / 0,30
10	150	7	1	0,22	2,4	222	0,3 / 1	1 / 1,14

Il risultato delle analisi ¹H-NMR ha riportato la presenza di quattro prodotti. L'*invertito* (Figura 3.22) è stato rinominato come nelle prove precedenti con GMAG, poiché è lo stesso intermedio di reazione con l'unica differenza, ovviamente, che sull'anello sono presenti due gruppi idrossilici, poiché deriva dal catecolo. L'*etile* (il 4-etilcatecolo, Figura 3.24) ed il *metile* (il 4-metilcatecolo Figura 3.23), invece, sono stati osservati per la prima volta da queste prove. In prima istanza il metile non è stato considerato nel calcolo delle selettività, poiché il segnale del -CH₃ cadeva esattamente allo stesso chimica shift dell'acido acetico (2.22 ppm), presente in tracce.

La prima prova effettuata, ovvero la numero **7**, è stata imposta differentemente rispetto alle altre: al termine delle 7 ore e mezza di reazione, è stata sottoposta a work-up, comprendente una fase di estrazione con cloroformio dalla quale si sono ottenute due fasi, una acquosa ed una organica. Lo spettro di quella acquosa ha rivelato la sola presenza di DOPET, mentre dallo spettro della fase è risultato, oltre al DOPET, l'etile.

Per avere una visione corretta dei prodotti di reazione, nelle successive prove quindi è stato modificato il work-up: il solvente di reazione (acqua) è stato evaporato attraverso rotavapor. .

Il batch **8**, al termine delle 5 ore di reazione è stato sottoposto ad ulteriori 5 ore di reazione: i risultati delle ulteriori cinque ore hanno costituito la prova **8-bis**. Lo stesso discorso è valido per la prova **9** e **9-bis**.

I dati riportati in Tabella 2 sembrano avvalorare la tesi iniziale: la reazione di riduzione passa per il primo stadio dove avviene la trasformazione ad invertito (già ipotizzata per il guaiacolo), il quale poi subirà la riduzione nel prodotto voluto. La presenza di prodotti (etile e metile) non può essere spiegata sulla base di questi dati: l'andamento delle selettività sembrerebbe sottintendere una natura dei prodotti consecutivi, che si verrebbero a formare dalla sovrariduzione del DOPET, ma questo non può essere affermato con alcuna certezza. La temperatura, invece, gioca un ruolo chiave, poiché un suo aumento comporta un aumento della velocità di reazione, favorendo la formazione del prodotto. Infatti, a fronte di una diminuzione della temperatura, nel grezzo di reazione è presente più invertito rispetto all'idrossitirosole: per la prova **8**, la selettività relativa tra invertito e DOPET è 4 a 1; mentre per la **9**, a temperatura più alta, è di 10 a 1. La prova **10** ha mostrato che, nonostante la pressione di idrogeno inferiore rispetto a tutte le altre prove (1 bar), la formazione di etile è significativa.

Essendo una fase di screening, è stata effettuata anche una prova andando a sostituire il catalizzatore: il batch **11** è stato condotto nelle stesse condizioni del **10**, ma al posto di Pt/C (5% w/w) è stato utilizzato Pd/C (10% w/w). L'effetto del Palladio sulla reazione sembrerebbe portare ad un aumento della selettività in DOPET a discapito dell'etile: per una mole d'idrossitirosole ne sono presenti 0.17 di etile. Sulla base di questo dato, tutte le prove successive sono state fatte esclusivamente con Pd/C.

3.3.3.3. *Studi cinetici*

Tutte le prove seguenti costituiscono la fase più importante a livello di informazioni ottenute dal lavoro di tesi, soprattutto riguardo al meccanismo di reazione, alla formazione dei prodotti e dei sottoprodotti, alla definizione delle condizioni ottimali di reazione. Le cinetiche di reazione sono state ricostruite attraverso analisi HPLC, sfruttando rette di taratura. Come già precedentemente

accennato, la messa a punto di un metodo di analisi efficace è risultato particolarmente difficoltoso, oltre che ha richiesto un dispendio di tempo notevole, soprattutto per quanto riguarda la definizione delle condizioni d'eluizione della colonna: infatti, la separazione di tutti i possibili prodotti (otto sono quelli ipotizzati) in un solo cromatogramma è stata problematica. Una volta trovate queste condizioni, sono state ricavate le rette di taratura, che hanno permesso di ricavare i parametri di conversione e resa per ogni prodotto.

Il metodo d'analisi e la descrizione dello strumento utilizzato è stato precedentemente descritto nel paragrafo 2.2. Per ogni batch di reazione sono stati effettuati dei prelievi a 0, 1, 3, 5 e 10 (dove possibile): le quantità prelevate e le diluizioni effettuate sul campione sono anch'esse riportate al paragrafo 2.2.

Per queste prove sono stati modificati i parametri di temperatura (90 e 150 °C), pressione di idrogeno (3 e 1 bar) e percentuale (molare) di acido acetico in riferimento alla quantità di reagente caricato (5% e 100%).

Qui di seguito è riportato il cromatogramma a 0 h e 1 h di una prova preliminare (T = 150 °C, 1 bar e 250% di acido acetico). Questo batch non è stato studiato ai fini di ottenere una curva cinetica, ma semplicemente per osservare tutti i prodotti di reazione. Il primo rappresenta la reazione al tempo zero, dove si osserva la sola presenza del reagente CMAG. Dopo un'ora di reazione (il cromatogramma seguente), invece, il CMAG scompare, ma è interessante osservare tutti i prodotti e sottoprodotti formati.

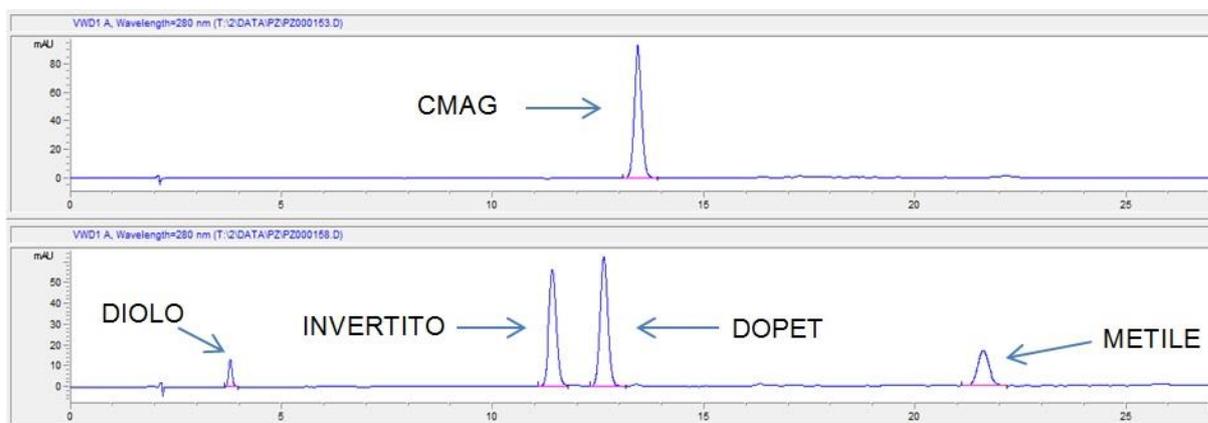


Figura 3.25. Cromatogrammi per la reazione a T = 150 °C, 1 bar e 250% acido (0 e 1 ora)

Oltre al picco relativo al DOPET ed all'invertito (il quale risulterà rispondere in maniera più intensa, a causa del fatto che il carbonile costituisce un sistema coniugato sull'anello), è interessante sottolineare come si osservano i picchi del metile (a 22 minuti) e del diolo (a 3 minuti).

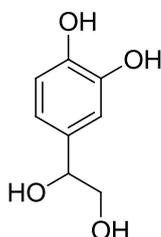


Figura 3.26. 4-(1,2-diidrossietil)benzene-1,2-diolo

Il *diolo* (4-(1,2-diidrossietil)benzene-1,2-diolo) è particolarmente interessante, poiché nelle analisi precedenti non era mai stato rintracciato, anche se era ipotizzabile la sua formazione. Infatti, il meccanismo di riduzione prevede che il carbonile dell'invertito venga ridotto ad alcol, formando così il diolo, e poi avvenga l'idrogenolisi a dare l'idrossitirosolo. Il prodotto è, quindi, effettivamente un intermedio di reazione. Qui di seguito è riportato in maniera schematica il meccanismo di riduzione dall'invertito al DOPET.

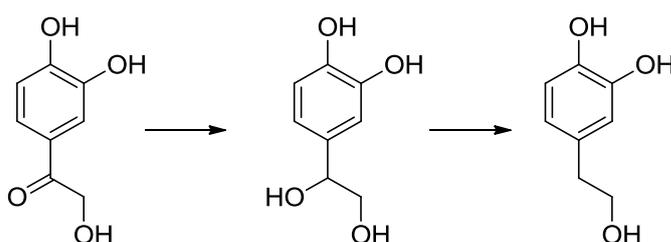


Figura 3.27. Schema di riduzione dell'invertito

Inoltre, nel cromatogramma, ma anche in tutte le altre prove, l'etile non è mai stato rilevato, a differenza di quanto veniva osservato durante la fase di screening attraverso analisi ¹H-NMR.

Nei grafici seguenti sono riportate in ordinata la conversione del CMAG e le rese dei vari prodotti (diolo, invertito, DOPET, metile ed etile); in ascissa il tempo di reazione.

Dall'osservazione del grafico per il batch **12** ($T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, pressione di idrogeno 3 bar, 100% acido acetico) si nota che la conversione del CMAG è completa già dopo un'ora di reazione. Sempre allo stesso tempo di reazione, la resa in invertito è massima (55%) e contemporaneamente si osserva l'inizio della formazione dei prodotti DOPET (resa 18%), diolo (resa 12%), metile (resa 20%). A 3 ore di reazione, invece, la resa in invertito diminuisce (20%), mentre aumenta la resa sia in DOPET (45%) che in metile (30%). Il diolo ha un andamento simile a quello dell'invertito: anch'esso diminuisce dopo 3 ore di reazione (5%). Nelle ore successive di reazione, si osserva come la resa in invertito ed in diolo tendono a zero, mentre aumentano quella in DOPET (57% a 5 ore, 71% a 10 ore) e, seppur in maniera meno marcata, in metile (35% a 10 ore).

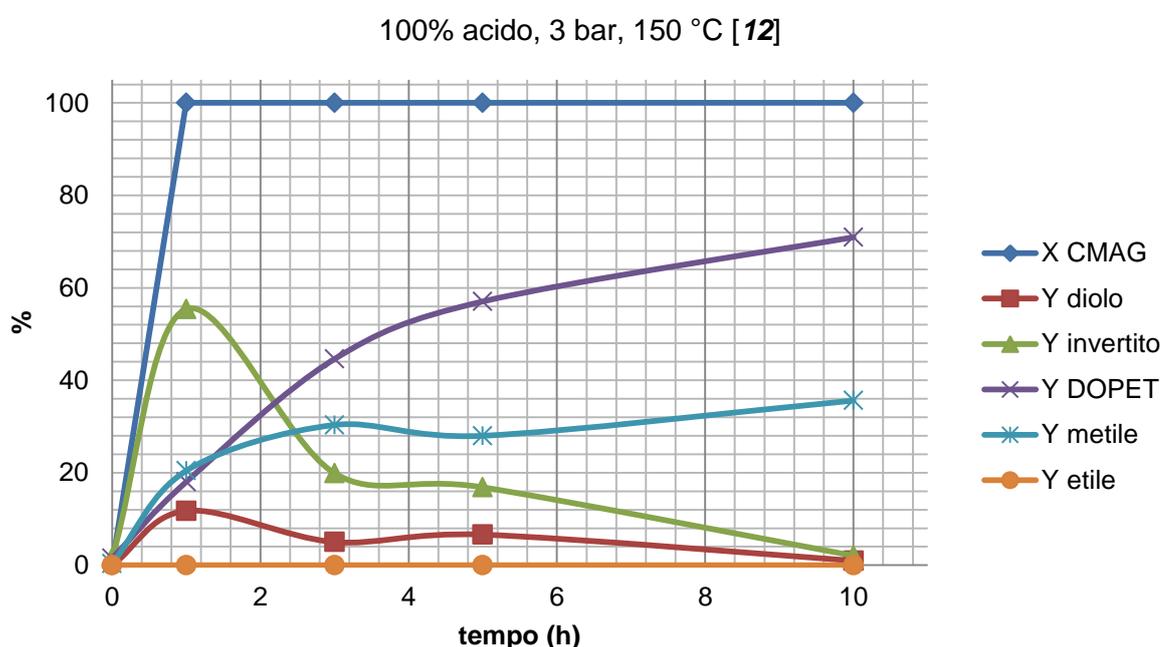


Figura 3.28. Andamento percentuale per la prova 12

Dall'andamento delle curve cinetiche è già possibile ottenere informazione sulla distribuzione dei prodotti, in accordo con le ipotesi precedentemente formulate.

Infatti, è possibile individuare come l'invertito sia l'intermedio di reazione: il CMAG reagisce immediatamente ad invertito, ed è su questo prodotto che avviene la riduzione a dare il prodotto desiderato. Di conseguenza, non è errato considerare l'invertito come il "vero reagente" della reazione e ragionare in termini di conversione di invertito (dal momento che il CMAG è completamente reagito). Anche la curva cinetica relativa al diolo presenta un massimo, ad 1 ora di reazione; anch'esso, quindi, può essere considerato un intermedio della reazione di riduzione: la sua resa va allo 0% dopo 10 ore di reazione. Per quanto riguarda invece il DOPET ed il metile, sulla base di questa prova, non è ancora possibile definire se il metile sia un prodotto consecutivo derivante dal DOPET o dagli intermedi di reazione

Per osservare l'incidenza della percentuale di acido acetico in relazione alla formazione di DOPET e metile, il batch **13** è stato condotto nelle stesse condizioni della prova **12**, ma diminuendo la percentuale di acido dal 100% al 5% rispetto alle moli di CMAG caricate.

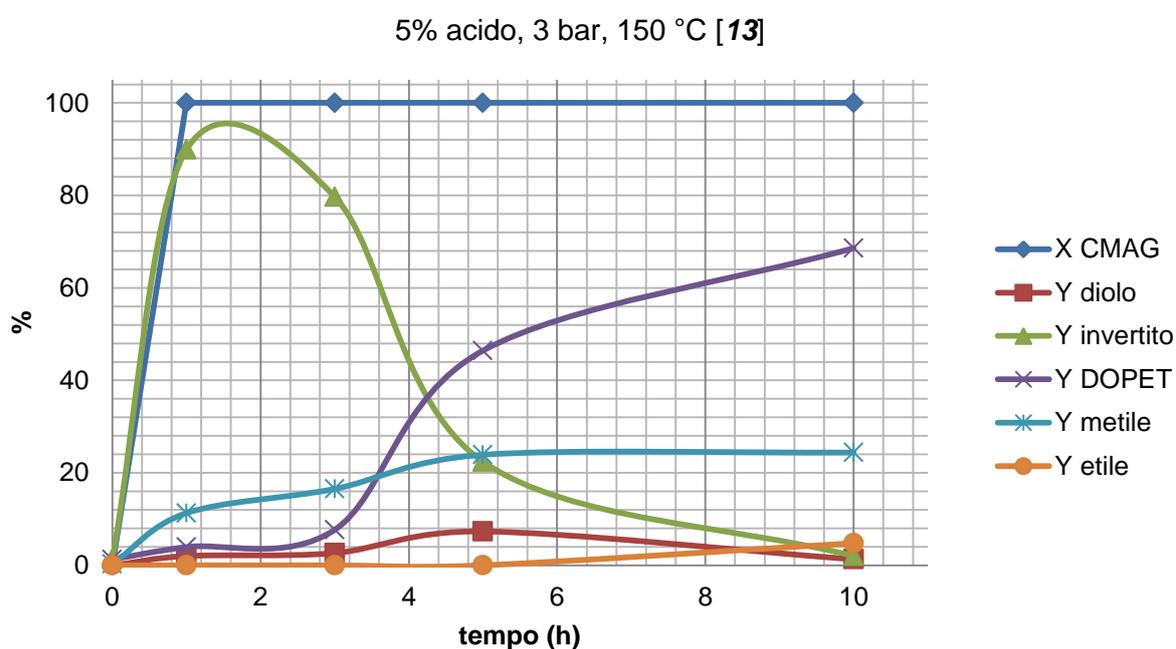


Figura 3.29. Andamenti percentuali per la prova 13

L'informazione più importante che si ottiene da questa prova è che la quantità di acido ha influenza sulla selettività della reazione. Questo viene confermato dal

confronto tra le prove **12** e **13**. Per una conversione di invertito attorno all' 80% (rispettivamente a 3 ore, per la **12**, e a 5 ore, per la **13**), la resa in metile è del 30% per il batch **12** e del 24% per **13**. Per il DOPET, prendendo sempre come riferimento la conversione di invertito all'80%, si ha una resa del 45 % per la prova **12** e del 46% per la **13**. Di conseguenza, si può dedurre che diminuendo la percentuale di acido acetico si ha una notevole diminuzione della selettività nel sottoprodotto metile; per quanto riguarda invece il DOPET, non si hanno incrementi nella selettività. Più in generale, si può affermare che diminuendo la concentrazione di acido la velocità globale della reazione diminuisce. Questo è confermato dal fatto che dopo un'ora di reazione la resa in invertito è del 90%, mentre per la prova **12** è del 55%.

Le due prove seguenti (**14** e **15**) sono state effettuate rispettivamente al 100% e 5% di acido, ma mantenendo la temperatura a 90 °C, anziché a 150 °C. Il risultato è un rallentamento notevole della velocità di reazione (specie per la prova al 5% di acido acetico): per il batch **14** dopo 5 ore di reazione la conversione dell'invertito è del 45%, quella di CMAG del 99%

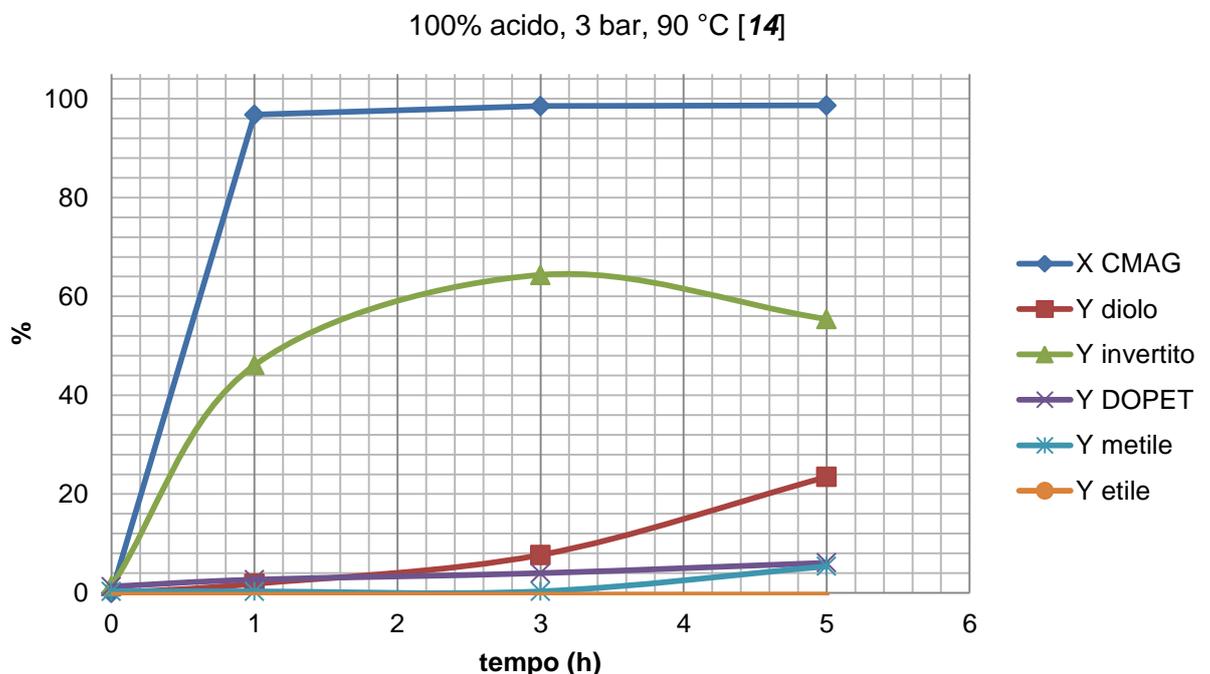


Figura 3.30. Andamenti percentuali per la prova **13**

Dal batch **14** si hanno conferme sulla formazione del diolo come prodotto derivante dal primo passaggio della riduzione di invertito. La resa infatti ha un andamento crescente nel tempo (a 3 ore è dell' 8%, a 5 ore del 23 %) che va di pari passo con l'aumentare della conversione di invertito. Questo va a supportare il meccanismo di riduzione dell'invertito precedentemente ipotizzato (*Figura 3.27*).

Bisogna, però, fare una precisazione per quanto riguarda la prova **14**: per le prove a 1 ora e a 3 ore, la somma resa è molto diversa rispetto alla conversione di CMAG. Questa differenza è dovuta alla presenza di un altro prodotto, precedentemente mai rilevato. Nell'immagine seguente sono riportati i cromatogrammi (1, 3 e 5 ore di reazione) relativi alla prova **14**: si osserva come nei primi minuti dell'eluizione è presente un picco molto largo. Si può quindi ipotizzare che questo prodotto ignoto sia un intermedio; infatti nel tempo il picco tende a diminuire di intensità, fino a 5 ore dove è completamente scomparso. L'ipotesi è che questo prodotto sia l'aldeide idrata che si forma dal CMAG, la quale poi tautomerizza secondo il meccanismo teorizzato precedentemente (*Figura 3.15*) o in alternativa sia l'emiacetale del CMAG, anch'esso mai rilevato in tutte le altre prove.

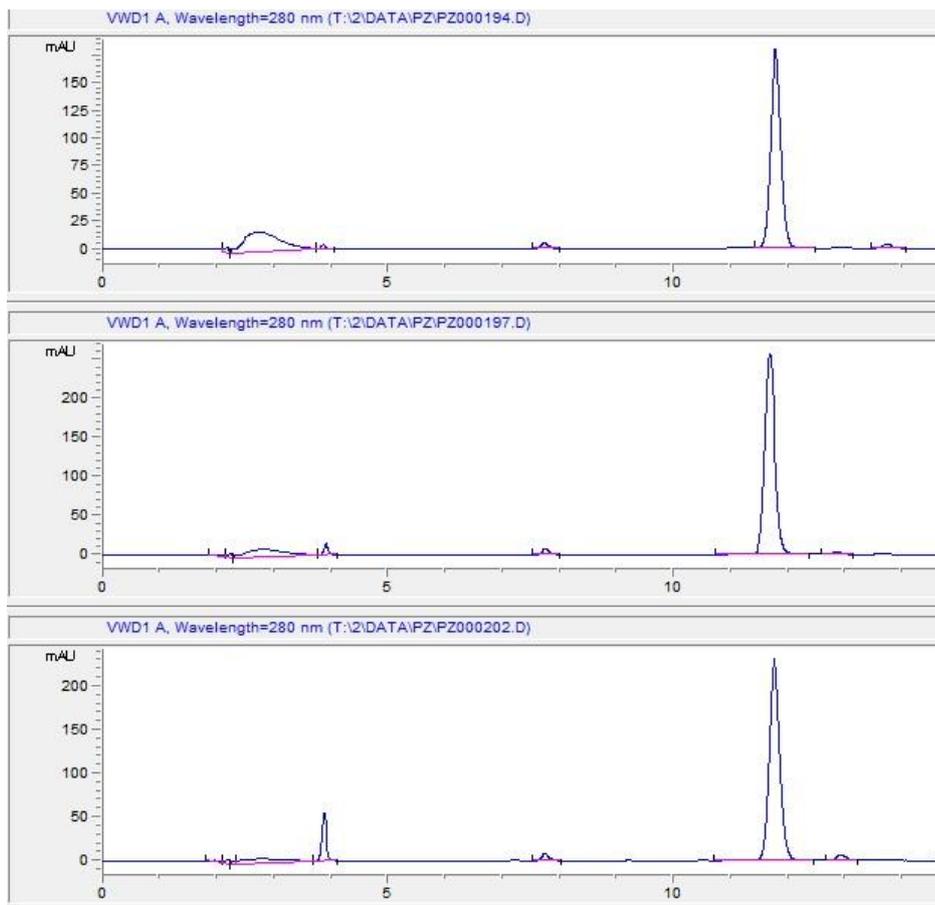


Figura 3.31. Cromatogrammi della prova 14 a 1, 3, 5 ore

Un altro aspetto importante derivante da questa prova è il fatto che sino a 3 ore di reazione il metile non è ancora presente, mentre sia il diolo che il DOPET (quest'ultimo, in piccole quantità) iniziano a formarsi da subito. Da questo dato si può avanzare l'ipotesi che il metile non si formi dall'invertito, ma che in qualche modo derivi da una reazione consecutiva o dal diolo oppure dal DOPET.

Il grafico per la prova **15** riporta come la concentrazione di acido sia importante ai fini della formazione dell'invertito, nelle condizioni di bassa temperatura. Un quantità catalitica di acido (il 5% delle moli di CMAG) comporta, dopo 3 ore di reazione, una conversione di CMAG di solo il 38% e una resa in invertito del 26%. Anche in questa prova si osserva la presenza del picco allargato a 2 minuti, come in precedenza.

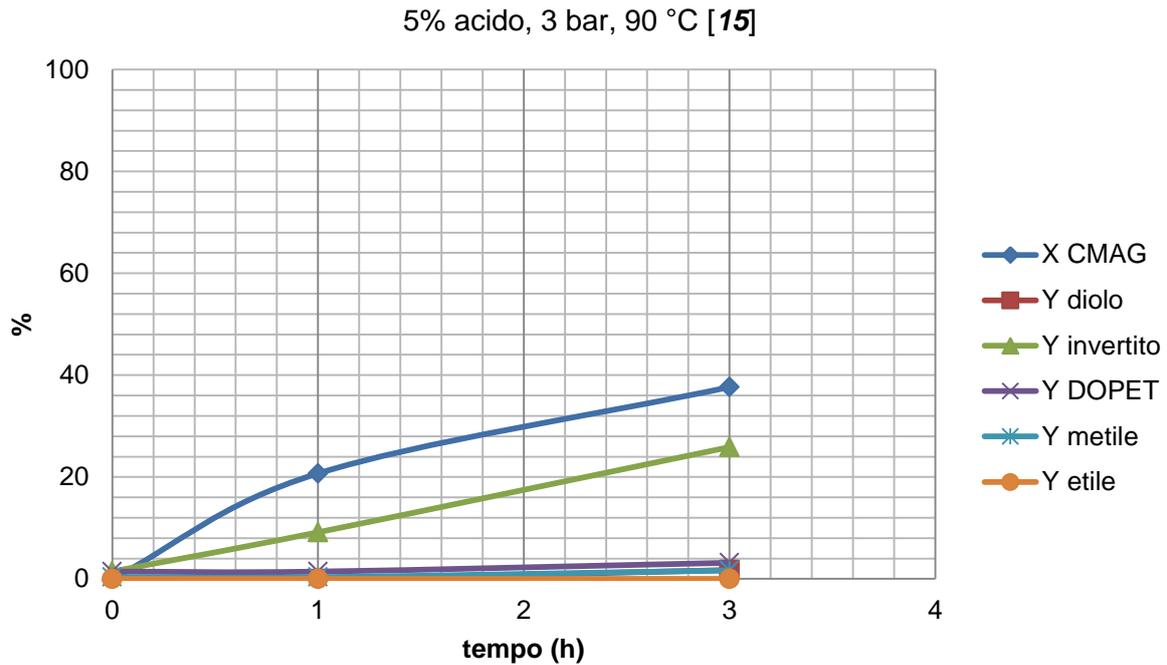


Figura 3.32. Andamenti percentuali per la prova 15

L'effetto della pressione è stato valutato con la prova **16**: si è voluto osservare cosa comportava una diminuzione della pressione di idrogeno ai fini della distribuzione dei prodotti di reazione. Le condizioni d'esercizio sono di $T = 150$ °C, pressione di idrogeno pari ad 1 bar e 100% acido acetico rispetto alle moli di CMAG presenti. L'aspetto più interessante derivante dall'osservazione di questa curva cinetica è l'andamento del metile nel tempo e, soprattutto, la sua resa paragonata con quella in DOPET. Per una conversione del 50% di invertito (5 ore), si ha che la resa in metile è del 37%. Questa prova se confrontata con quella a 3 bar (**12**) restituisce una distribuzione diversa, a parità di conversione di invertito (50% in 1 ora di reazione): resa in metile del 20%. Sempre prendendo come riferimento la stessa conversione di invertito (il 50 %), il confronto tra le due prove, **12** e **16** fornisce dei valori di resa in DOPET simili: il 18 % per la **12** e il 15 % per la **16**.

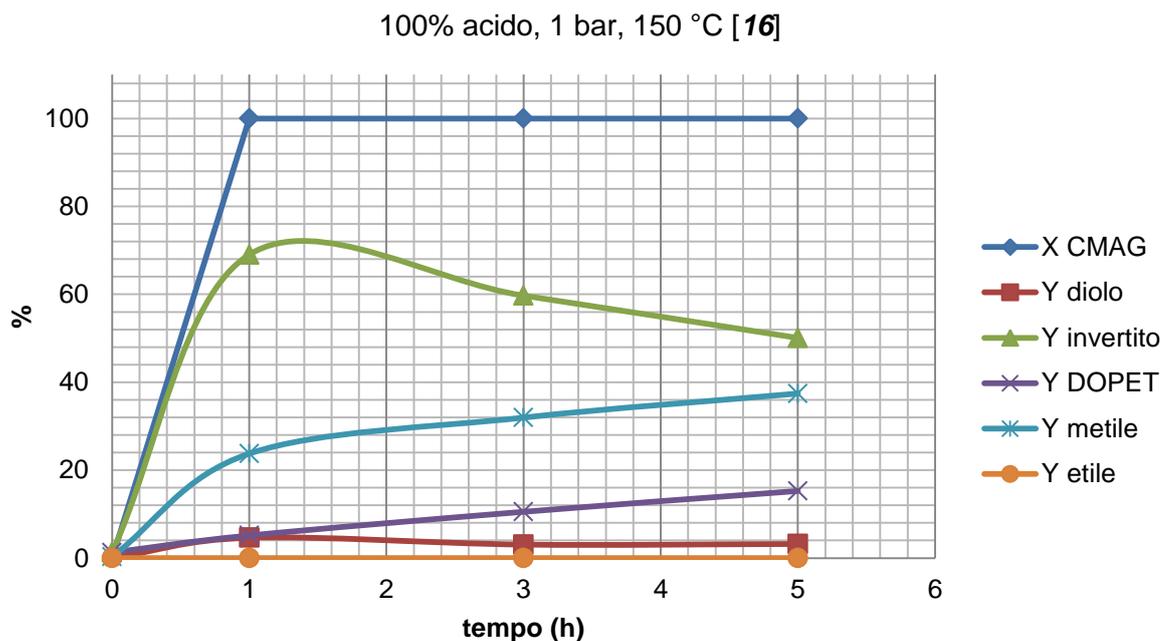


Figura 3.33. Andamenti percentuali per la prova 16

Sulla base di questi dati, è possibile ipotizzare come la pressione di idrogeno sia un fattore determinante in relazione alla selettività tra prodotto e sottoprodotto. Osservando i dati relativi alla resa in metile, per le prove **12** e **16**, si vede come diminuendo la pressione si ha un notevole aumento della selettività in metile; mentre non sembra influire la selettività in DOPET. Il fatto che una diminuzione della pressione comporti un aumento della quantità di metile può far riflettere sulla formazione di questo prodotto, ovvero si può ipotizzare che il meccanismo di formazione coinvolga uno stadio di deidrogenazione che porta alla rottura del legame C-C del gruppo inserito sull'anello aromatico. Questa affermazione viene fatta, poiché una reazione di deidrogenazione è catalizzata dallo stesso tipo di catalizzatori delle reazioni di idrogenazione, come nel nostro caso.

La pressione di idrogeno e la percentuale di acido acetico sono, quindi, due fattori molto importanti la quale variazione ha effetti sulla distribuzione dei prodotti. Una diminuzione della quantità di acido e una pressione di esercizio elevata hanno riportato i dati migliori, soprattutto per quanto riguarda la selettività in metile. La temperatura invece, non ha influenza sulla selettività tra i prodotti: i rapporti tra le rese per le prove in metile e in DOPET a 90 °C e 150 °C sono rimasti pressoché uguali. In compenso, un abbassamento della temperatura

comporta un rallentamento della reazione: in particolar modo, a basse temperatura c'è un accumulo dei prodotti intermedi di reazione (invertito e diolo).

4. Conclusioni

Il lavoro di tesi era mirato alla sintesi dell'idrossitirosolo, uno dei più potenti antiossidanti presenti in natura, e dei suoi omologhi, sfruttando come reagenti di partenza sostanze che rispettano i requisiti di basso impatto ambientale e basso costo di produzione. La scelta di questi reagenti è ricaduta su il catecolo, e il suo omologo etereo, il guaiacolo: queste molecole racchiudono la struttura di base del prodotto target. A differenza di articoli e brevetti già pubblicati, si è cercato di mettere a punto una via di sintesi che portasse all'idrossitirosolo in un numero inferiore di passaggi (due) e che, soprattutto, sfruttasse una catalisi eterogenea. I co-reagenti studiati sono stati due: l'acido gliossilico e il gliossale dimetil acetale.

4.1. Prove con Acido Gliossilico

L'acido gliossilico è stato inizialmente scelto poiché è il reagente per la sintesi dell'idrossitirosolo dal catecolo di alcuni brevetti, ma mentre in questi erano necessari tre passaggi al fine di ottenere il prodotto, si era posta l'attenzione a ridurre il numero di passaggi di reazione a due. La prima è la reazione di sostituzione elettrofila dell'acido gliossilico sull'anello aromatico, mentre la seconda è la reazione di riduzione *one pot* dall'intermedio mandelico al prodotto ricercato. Lo studio su questo reagente è stato abbandonato, poiché la riduzione condotta con Pt/C (5% w/w) non ha portato al prodotto: avveniva solamente l'idrogenolisi dell'alcol benzilico, ma non la riduzione del gruppo carbossilico. Anche aggiungendo all'ambiente di reazione una soluzione di acido acetico, con lo scopo di attivare il carbonile del DMG, la riduzione non avveniva.

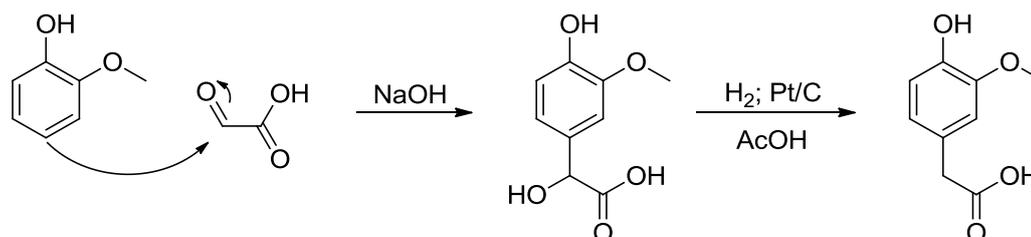


Figura 4.1. Schema di reazione per l'acido gliossilico

4.2. Prove con Gliossale Dimetil Acetale

4.2.1. Prove con Guaiacolo

Il cambio di strategia ha comportato lo studio di un altro reagente: il gliossale dimetil acetale (MAG). L'introduzione di un gruppo acetale sull'anello del guaiacolo in condizioni basiche non si è rivelata problematica, ma è stato necessario fare degli studi della cinetica di reazione al fine di trovare le condizioni ottimali di reazione per limitare la formazione del sottoprodotto e migliorare la selettività della reazione. Infatti, il reagente (nel caso specifico il guaiacolo, sul quale sono stati fatti gli studi più significativi) presenta due possibili posizioni d'attacco e quindi sono due i possibili prodotti ottenibili: quello derivante dall'attacco in *para* (GMAG) e quello dall'attacco in *orto* (*i*-GMAG). Gli studi cinetici hanno mostrato che i migliori dati relativi alla resa e alla selettività in GMAG sono stati relativi alla prova con un rapporto di alimentazione molare di **1 : 0.5 : 1** tra guaiacolo, MAG e NaOH.

Per migliorare la selettività nel prodotto desiderato, è stato osservato che l'utilizzo di una base ingombrata, quale il tetrabuttilammonio idrossido, comporta il dimezzamento dell'isomero derivante dall'attacco in *orto*. La messa a punto della reazione con questa base non era possibile per problemi di *phase-transfer*: sia l'estrazione (sale che si ripartiva in entrambe le fasi) che la cromatografia (sale trascinato nei prodotti a causa dell'elevata polarità della miscela eluente) erano difficoltose. Di conseguenza, in futuro si può pensare di sfruttare una base ingombrata come potrebbe essere una resina a scambio anionico amminica per implementare la resa della reazione.

Per quanto riguarda le prove di screening della riduzione, la reazione ha effettivamente portato al prodotto ricercato, ovvero l'omovanillil alcol per il GMAG.

4.2.2. Prove con Catecolo

Una volta osservato che la reazione di riduzione del GMAG conduceva al prodotto ricercato, è stata posta l'attenzione esclusivamente sulla riduzione del

CMAG. Le prove di screening hanno evidenziato la presenza di due sottoprodotti: metile ed etile; quest'ultimo è dovuto, con molta probabilità, ad una sovrariduzione dell'idrossitirosolo. Sempre in questa fase, si è visto che sostituendo il catalizzatore Platino (Pt/C 5% w/w) con Palladio (Pd/C 10% w/w) la formazione dell'etile diminuiva drasticamente, tanto che nelle prove cinetiche è stato utilizzato esclusivamente Palladio e la presenza dell'etile non è mai stata rilevata.

Successivamente la messa a punto di metodo HPLC ha permesso di costruire cinetiche di reazione ottenendo informazioni sulla distribuzione dei prodotti e su quali parametri influenzano maggiormente la loro formazione: temperatura, pressione di idrogeno e quantità di acido acetico (mantenendo costanti la quantità di CMAG e di catalizzatore metallico). Dai risultati si evince che, utilizzando acido in quantità stechiometrica al CMAG e una pressione elevata di idrogeno (3 bar) si ottiene una minore selettività della reazione nel sottoprodotto metile a favore del DOPET. La temperatura d'esercizio non comporta effetti sulla distribuzione dei prodotti, ma semplicemente aumenta la velocità della reazione. Tuttavia, le prove a bassa temperatura hanno permesso di chiarire ulteriormente il percorso di reazione.

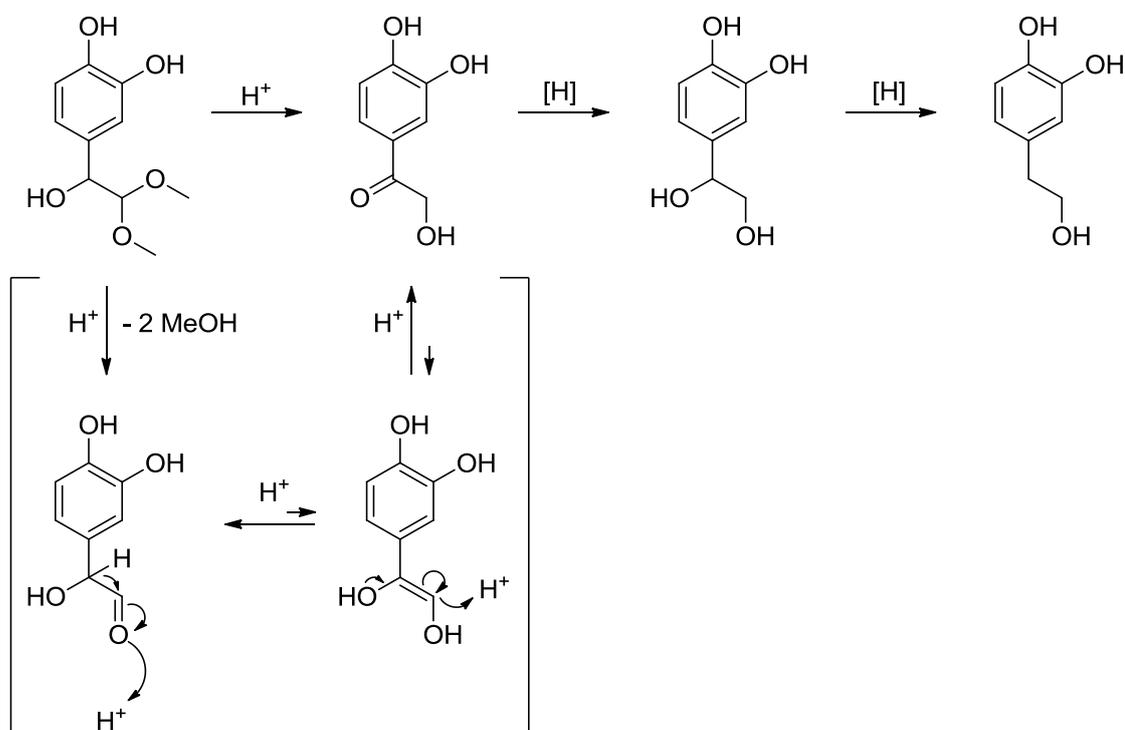


Figura 4.2. Schema della reazione di riduzione

Sulla base dei risultati delle prove cinetiche si è ipotizzato uno schema di reazione che coinvolge un primo passaggio di idrolisi dell'acetale a formare l'invertito tramite doppia tautomeria cheto-enolica (confermato dalla prova con solo CMAG e acido acetico; paragrafo 3.2.3); il secondo passaggio è la riduzione del chetone a diolo (vedi batch **14**) ed infine idrogenolisi dell'alcol benzilico formando l'idrossitirosolo (confermato dai batch **14** e **15**: finché non si forma il diolo non si evidenzia la presenza del prodotto desiderato).

Per quanto riguarda il metile, non è ancora possibile definire quale sia il suo percorso di formazione: si può escludere che sia dovuto ad una reazione consecutiva dell'invertito (vedi batch **14** e **15**: in corrispondenza del massimo di invertito, sia il diolo ed il DOPET sono già presenti, seppur in piccole percentuali; solo con l'accumularsi dei prodotti e la diminuzione della resa in invertito si osserva il metile). Come riportato nello schema di reazione, è stato ipotizzato che si formi a partire dal diolo tramite deidrogenazione con successiva decarbossilazione e riduzione dell'aldeide formatasi o decarbonilazione.

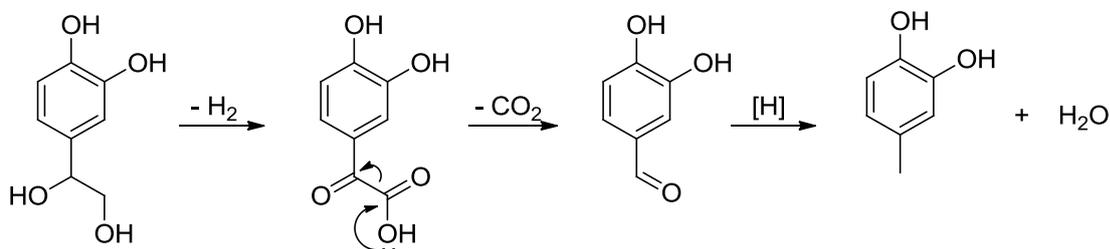


Figura 4.3. Ipotesi di schema di formazione del metile

A supporto di questa ipotesi ci sono i batch **12** e **16**: diminuendo la pressione di idrogeno, a parità di resa di invertito, si ha un aumento della resa in metile a discapito dell'idrossitirosolo.

Lo schema riassuntivo della sintesi è il seguente:

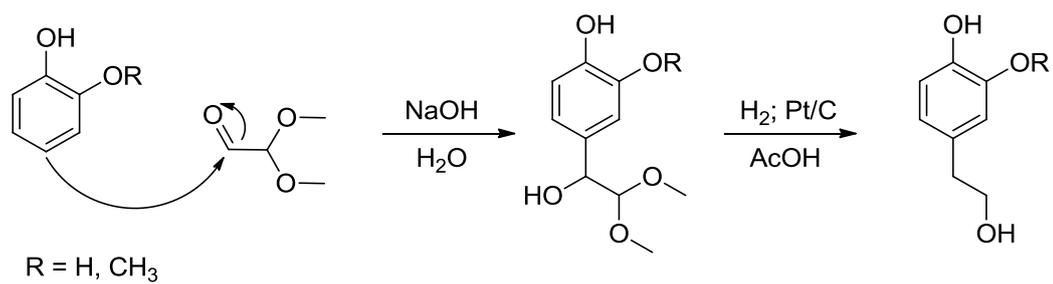


Figura 4.4. Schema generale di reazione

5. Bibliografia

- 1 <http://www.anagen.net/rali.htm>
- 2 K.L. Tuck, P.J. Hayball “Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects”; *J Nutr. Biochem.*; 2002; 13; 636-644.
- 3 L. Zhu, Z. Liu, Z. Feng, J.Hao, ed altri, “Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells”; *J. Nutr. Biochem.*; 2010; 21; 1089-1098.
- 4 F.D. Ragione, V. Cucciolla, A. Borriello, V.D. Pietra ed altri, “Hydroxytyrosol, a natural molecule occurring in olive oil, induces cytochrome c-dependent apoptosis”; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 2000; 30; 733-739.
- 5 J. St-Pierre, S. Drori, M. Uldry, J.M. Silvaggi ed altri, “Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators”; *Cell*; 2006; 20; 397-408.
- 6 (a) R. Capasso, A. Evidente, C. Visca, L. Gianfreda ed altri, “Production of glucose and bioactive aglycone by chemical and enzymatic hydrolysis of purified oleuropein from *Olea Europea*”; *Appl. Biochem. Biotechnol.*; 1996; 61; 365-377; (b) R. Capasso, A. Evidente, S. Avolio, e F. Solla, “A Highly Convenient Synthesis of Hydroxytyrosol and Its Recovery from Agricultural Waste Waters”; *J. Agric. Food Chem.*; 1999; 47; 1745–1748.
- 7 G. Piersanti, M. Retini, J. L. Espartero, A. Madrona e G. Zappia, “An efficient, economical synthesis of hydroxytyrosol and its protected forms via Baeyer–Villiger oxidation”; *Tet. Letters*; 2011; 52; 4938–4940.

-
- 8 S. Azabou, W. Najjar, A. Ghorbel e S. Sayadi, "Mild photochemical synthesis of antioxidant hydroxytyrosol via conversion of tyrosol"; *J. Agric. Food Chem.*; 2007; 55; 4877-4882.
 - 9 M. Breuninger, M. Joray, brevetto internazionale DSM, Patent n. WO 2008/107109 A1.
 - 10 M. Breuninger, M. Joray, brevetto internazionale DSM, Patent n° WO 2007/009590 A1.
 - 11 "Phenol Derivatives", *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
 - 12 K. Reimer "Ueber eine neue Bildungsweise aromatischer Aldehyde", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*; 1876; 9; 423–424.
 - 13 <http://en.wikipedia.org/wiki/Catechol>.
 - 14 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", 2004.
 - 15 W.L. Dai, L. Chen, S.F. Yin, W.H. Li, Y.Y. Zhang ed altri, "High-Efficiency Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO₂ over Hydroxyl Ionic Liquid Catalyst Grafted onto Cross-Linked Polymer"; *Cat Letters*; 2010; 137; 74-80.
 - 16 US Patent n. 4,835,320 (1989) conferito a Societe Francaise Hoechst
 - 17 H. G. Manyar, C. Paun, R. Pilus, D. W. Rooney, J. M. Thompson e C. Hardacre, "Highly selective and efficient hydrogenation of carboxylic acids to alcohols using titania supported Pt catalysts"; *Chem. Commun.*; 2010; 46; 6279–6281.