

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

**Studio ed ottimizzazione di una via di sintesi
di idrossitirosole a ridotto impatto
ambientale**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Nicola Stefanini

RELATORE

Prof. Paolo Righi

CORRELATORI

Dott. Paolo Ziosi

Prof. Fabrizio Cavani

Sessione II

Anno Accademico 2014-2015

Abstract

Italiano

In questo progetto di tesi abbiamo lavorato all'ottimizzazione di un nuovo processo di sintesi di idrossitirosolo eco-compatibile e di possibile applicazione industriale. Il processo, che risulta una via molto competitiva per ottenere idrossitirosolo, si compone di due step: una prima sintesi di un intermedio acetatico e la successiva riduzione di questo al prodotto di interesse.

In particolare il lavoro di tesi ha riguardato lo studio di catalizzatori e delle condizioni per le due reazioni al fine di aumentare le selettività dei prodotti target, analizzando la formazione dei sottoprodotti.

Si è cercato, inoltre, di intraprendere una strada alternativa, provando la sintesi di un intermedio acetatico ciclico (possibilmente più stabile dell'altro intermedio acetatico) e, quindi, la sua riduzione, ritenendo di poter così evitare la formazione dei sottoprodotti.

English

In this project we worked on the optimization of a new and industrially applicable process for the synthesis of hydroxytyrosol. Furthermore, we devised a process according to the principles of green chemistry. The process, that is a competitive way to obtain hydroxytyrosol, consists of two steps: first the synthesis of an acetalic precursor and then its reduction.

Particularly the work was focused on the study of the catalysts and the conditions for the two reactions in order to increase the selectivity of target products, also analyzing the formation of the by-products.

At last, we tried to take an alternative route with the synthesis of another acetalic precursor: a cyclic one. This because we thought that a cyclic acetal should be more stable than not cyclic one and maybe the reduction on this second precursor could not pass by the formation of the by-products already saw.

Indice

Introduzione	1
I composti naturali.....	1
Gli antiossidanti.....	2
Antiossidanti preventivi	4
Antiossidanti interruttori di catena	4
L'idrossitirosolo (o DOPET).....	5
L'azione antiossidante dell'idrossitirosolo.....	6
Stato dell'arte	7
Estrazione	8
Sintesi	8
Scopo.....	12
Risultati e Discussione	13
Sintesi CMAG.....	13
Riduzione CMAG.	15
Altre prove.....	33
1,2-etandiolo.....	34
1,3-propandiolo	35
2,2-dimetil-1,3-propandiolo	37
Conclusioni.....	40
Parte sperimentale	42
Sintesi DMDE (5,5-dimetil-1,3-diossan-2-carbaldeide)	43
Sintesi dell'intermedio alternativo al CMAG	45
Bibliografia.....	46

Introduzione

I composti naturali

In Natura è presente un'enorme quantità di composti organici che svolgono un numero altrettanto elevato di funzioni all'interno degli organismi animali e vegetali. Questi organismi producono all'interno delle proprie cellule tali composti che prendono parte a tutte quelle reazioni, catalizzate da enzimi, necessarie per la vita e lo sviluppo degli organismi stessi e che costituiscono quello che viene definito metabolismo. Per questo motivo i suddetti composti prendono il nome di metaboliti e si dividono in due categorie: metaboliti primari e metaboliti secondari.

I primari vengono prodotti nelle cellule di tutti gli organismi indistintamente e ne comprendiamo ampiamente l'importanza e il ruolo che svolgono per la conservazione degli esseri viventi. Così, ad esempio, gli acidi nucleici, gli zuccheri e gli aminoacidi sono dei metaboliti primari e tutti conosciamo la rilevanza che hanno per la vita.

I secondari, diversamente, vengono prodotti in specifici organismi o gruppi di organismi, esprimendo l'individualità di una specie. Di questi, o perlomeno della maggior parte, non si conoscono pienamente il ruolo e le funzioni all'interno dei sistemi viventi, ma si desume che siano importanti quanto i metaboliti primari per il normale svolgimento delle attività vitali.

A differenza dei metaboliti primari, la mancanza di metaboliti secondari non condurrebbe immediatamente alla morte, ma potrebbe portare nel lungo andare ad un deterioramento di alcuni aspetti basilari per lo sviluppo e il sostentamento dell'organismo (come la sopravvivenza, la fecondità o le sembianze).

Dei metaboliti secondari, che vengono anch'essi suddivisi in classi in base alla loro struttura molecolare, possiamo menzionare i terpeni, gli steroidi, gli alcaloidi, i fenoli e i polifenoli (figura 1).

Le conoscenze, che abbiamo e che continuiamo ad acquisire con la ricerca, riguardo alle proprietà biochimiche di questi composti ci permettono di capire come poterli utilizzare a nostro vantaggio. Per questo motivo sempre più frequentemente si cercano vie per ottenere le "sostanze naturali".¹

Tra i metaboliti secondari, è presente un ampio assortimento di composti molto interessanti per le loro proprietà di antiossidanti.

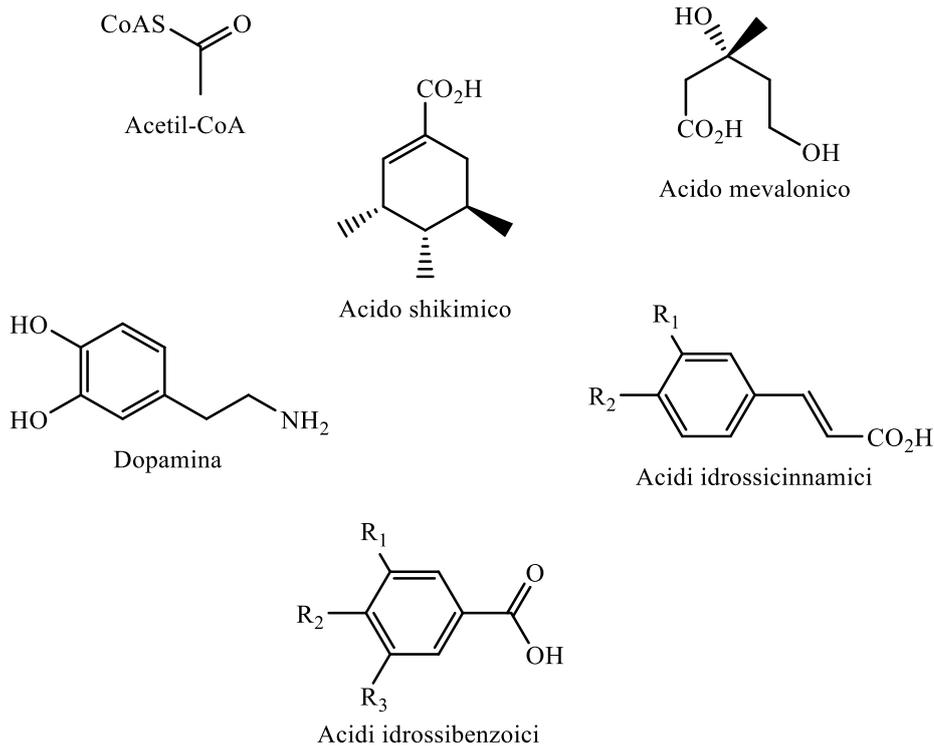


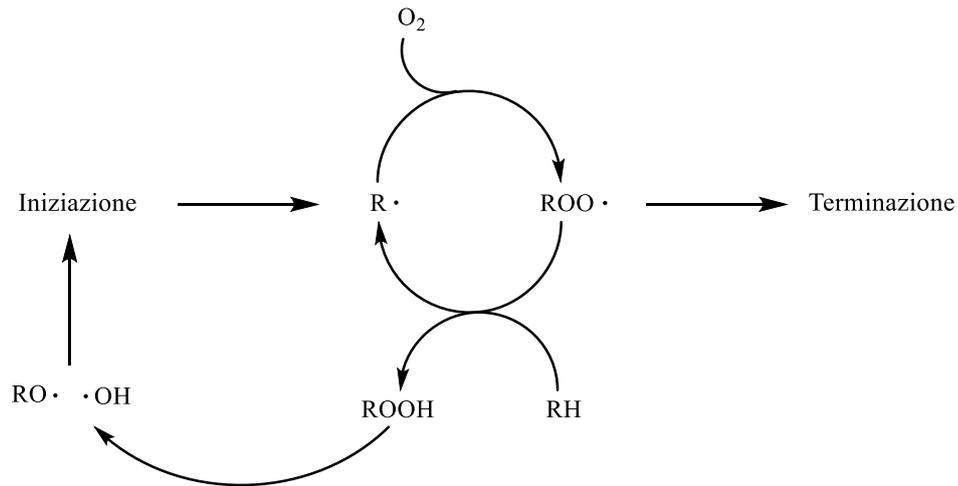
Figura 1. Alcuni composti naturali

Gli antiossidanti

Negli ultimi anni molti studi sono stati rivolti alla ricerca di nuovi composti antiossidanti per prevenire e curare varie patologie. Particolare attenzione viene fatta per i prodotti di origine naturale, che vengono preferiti dai consumatori in quanto considerati più salutari. Essi possono essere assunti direttamente dagli alimenti (principalmente frutti e vegetali), e studi *in vivo* hanno rivelato che assumere antiossidanti in miscela con gli altri composti presenti nella matrice naturale innesca dei meccanismi sinergici di azione che esaltano la loro attività biologica, oppure possono essere assunti sinteticamente. Contrariamente agli antiossidanti naturali quelli sintetici sono prodotti e sviluppati per uso esclusivo dell'uomo (e la loro sicurezza è ovviamente testata per proteggere i consumatori da eventuali rischi per la salute).

L'importanza di questi composti risiede nel fatto che essi possono interagire all'interno dell'organismo contrastando i fenomeni di ossidazione. Infatti nonostante le reazioni di ossidazione facciano parte delle reazioni fondamentali per la vita degli organismi viventi, possono essere altrettanto nocive per questi stessi organismi.

La presenza di agenti ossidanti può dare adito alla formazione di alcune specie di radicali liberi che a loro volta possono dare inizio, all'interno dell'ambiente cellulare, ad una serie di reazioni a catena dannose (schema 1).



Schema 1

L'elevata presenza di questi agenti può portare alla condizione patologica di *stress ossidativo* (condizione per la quale si verifica una rottura dell'equilibrio fisiologico, che può portare al danneggiamento e/o alla morte delle cellule).

Animali e piante possiedono meccanismi più o meno complessi all'interno delle proprie cellule in grado di contrastare, rallentando o prevenendo, l'attività ossidante di certe specie chimiche.

Gli antiossidanti sono in genere delle molecole semplici (come la vitamina C o la vitamina E) o complesse (come alcuni enzimi quali catalasi o perossidasi), ma possono anche essere agenti fisici (figura 2).

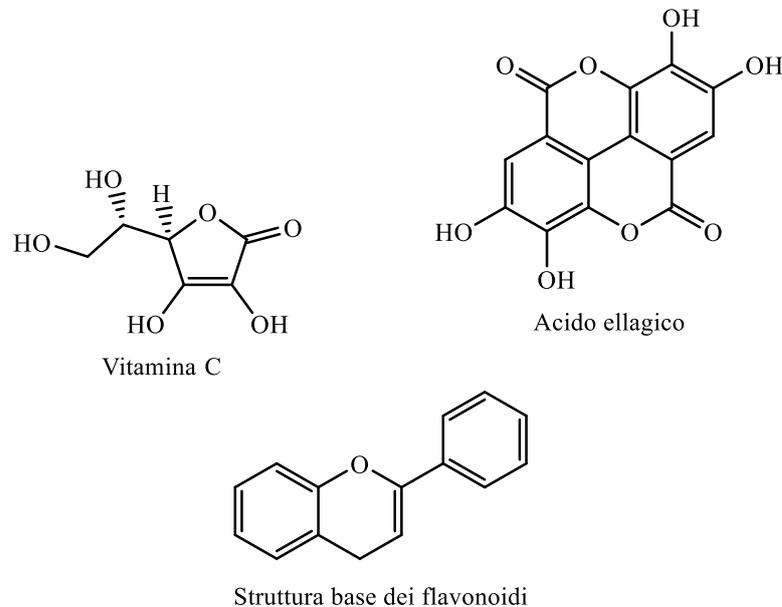
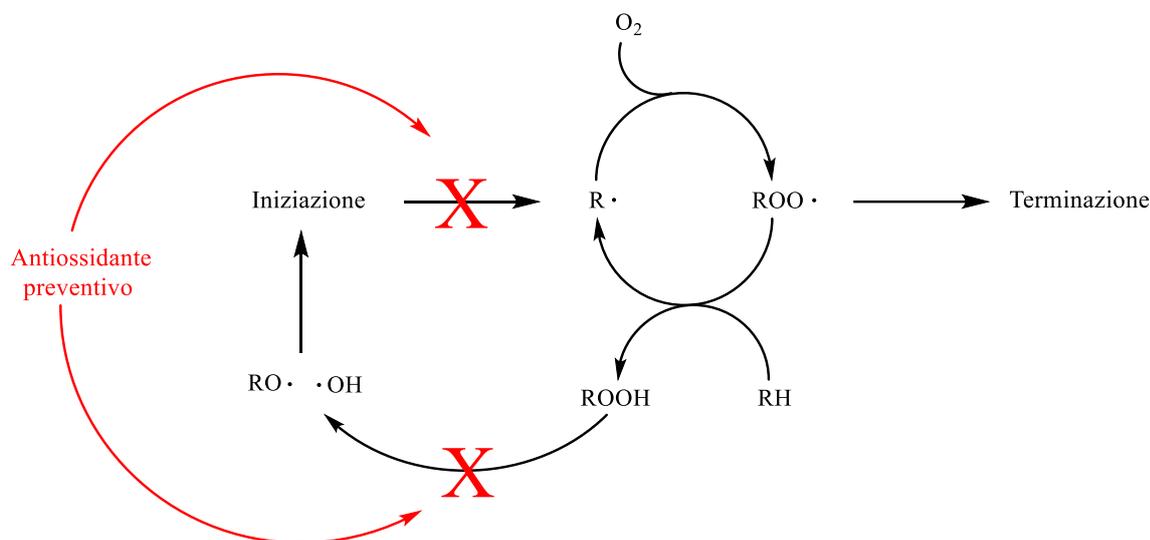


Figura 2. Alcuni composti antiossidanti

Esistono due tipologie di antiossidanti: i preventivi (o primari) e gli interruttori di catena (o secondari).

Antiossidanti preventivi

Essi intervengono nel contrastare l'azione ossidante impedendo o ritardando la reazione di ossidazione, andando ad inibire i radicali iniziatori o i metalli che li formano (schema 2).



Schema 2

Ioni metallici quali ferro o rame, infatti, abbassano l'energia di attivazione della reazione di ossidazione formando radicali lipidici, radicali ossidrili e radicali perossidi (quest'ultimi altamente reattivi).

Antiossidanti che bloccano l'azione degli ioni metallici sono ad esempio l'EDTA (acido etilendiamminotetracetico) o alcuni polifenoli. Invece tra gli antiossidanti che riescono a bloccare l'attività dei radicali già formati ci sono i tioeteri, che decompongono gli idroperossidi in modo non radicalico:

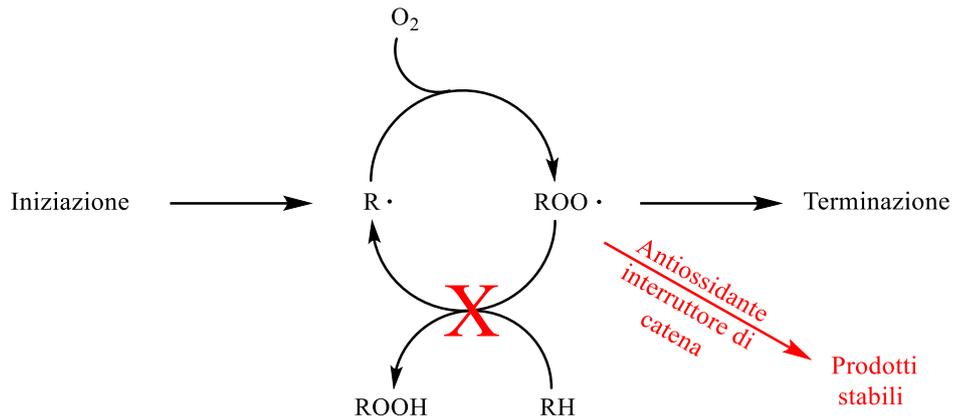


Antiossidanti interruttori di catena

Gli antiossidanti secondari intervengono, nello svolgere la loro azione, donando idrogeno o un singolo elettrone alle specie radicaliche, interrompendo così la catena di ossidazione una volta iniziata (schema 3).

Questi antiossidanti reagiscono con i radicali liberi trasformandoli e trasformando loro stessi in altre molecole non radicaliche o in radicali con tempi di emivita più lunghi e bassa attività ossidante.

La loro efficacia dipende dalla stabilità dei radicali nei quali si trasformano, pertanto più efficiente è la delocalizzazione degli elettroni spaiati prodotti nella reazione con i radicali liberi, maggiore è il loro potere antiossidante.²



Schema 3

L'idrossitirosole (o DOPET)

L'idrossitirosole, il cui nome IUPAC è 4-(2-idrossietil)-1,2-benzendiolo (figura 3), è una molecola che rientra nella categoria dei composti fitochimici in quanto si trova in Natura nelle foglie di olivo e nelle olive.

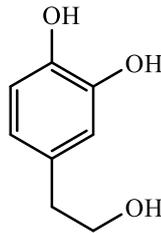


Figura 3. Struttura dell'idrossitirosole

Lo si trova, quindi, anche nell'olio di oliva e, in alte concentrazioni, nelle acque di vegetazione delle olive (le acque reflue derivanti dalla lavorazione dell'olio di oliva): sia, come estere dell'acido elenolico, nella struttura dell'oleuropeina (figura 4) che nella sua forma libera.

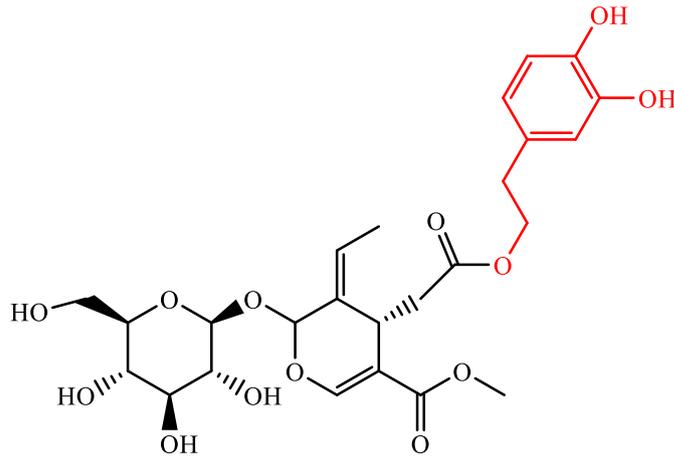


Figura 4. Struttura dell'oleuropeina.

Esso inoltre è anche presente nell'organismo umano come intermedio nel processo di degradazione della dopamina.

La molecola dell'idrossitirosolo possiede ottime proprietà di *scavenger* di radicali liberi (anche superiori a quelle della vitamina C e della vitamina E), e inoltre presenta un'elevata biodisponibilità nell'organismo umano.¹

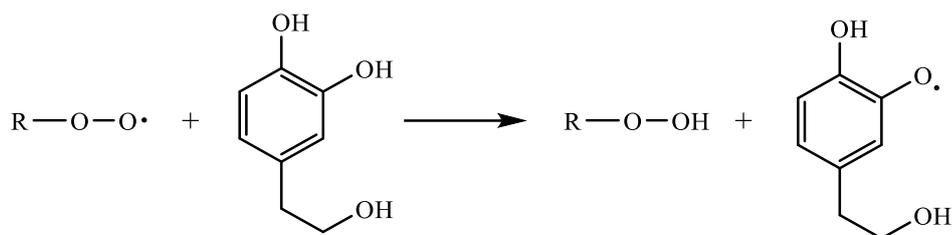
Oltre alle sue spiccate proprietà antiossidanti, all'interno del corpo umano l'idrossitirosolo svolge azioni antimicrobiche, antinfiammatorie e cardiotoniche.

Sulla base di queste conoscenze si può ben comprendere quanto sia alto il valore di questo prodotto per il nostro organismo. Esso infatti viene utilizzato per la produzione di una serie di prodotti commerciali che vanno dai cosmetici fino agli integratori alimentari e agli infusi.

L'azione antiossidante dell'idrossitirosolo

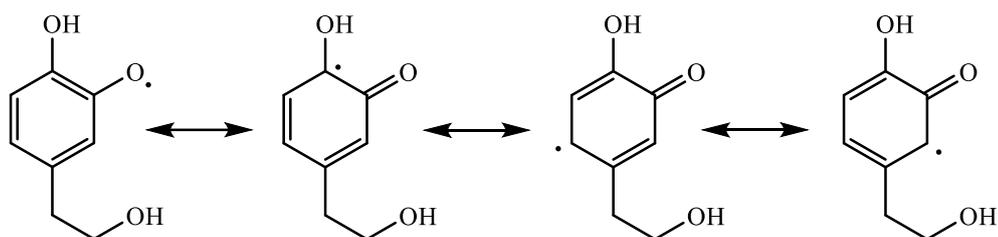
L'idrossitirosolo è un antiossidante secondario, agisce quindi come interruttore di catena. In particolare l'idrossitirosolo rientra in quella categoria di antiossidanti chiamati "idrogeno donatori", in quanto compie la sua azione antiossidante donando uno dei due idrogeni dei gruppi -OH presenti sull'anello aromatico ad una specie radicalica perossilica (perossiradicale), inibendo quest'ultima e mutando sé stesso in un radicale (schema 4).

¹ In farmacologia ed in fisiologia, con biodisponibilità si fa riferimento sia alla quantità effettivamente assimilata che, talune volte, alla velocità di assimilazione di un farmaco o di un fattore nutriente introdotto nell'organismo.



Schema 4

Il radicale così formatosi risulta molto stabile grazie alle sue formule di risonanza (schema 5).



Schema 5

Ed è presente inoltre l'effetto del ponte ad idrogeno tra i due idrossili che contribuisce a stabilizzare il nuovo radicale (figura 5).

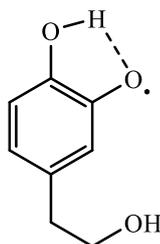
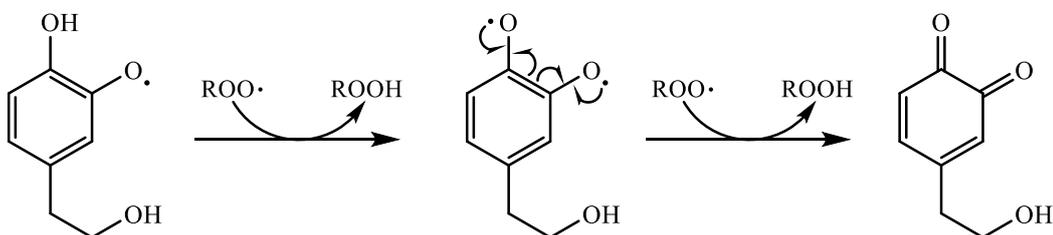


Figura 5. Ponte ad idrogeno nel radicale dell'idrossitiroso

Successivamente il secondo idrogeno idrossilico viene strappato da un altro perossiradicale formando infine una struttura chinoide molto stabile (schema 6).



Schema 6

Stato dell'arte

Come accennato esiste un grande interesse per questa molecola dal punto di vista commerciale, il suo prezzo si attesta oltre i 2000 €/g di prodotto ($\geq 98\%$, Cayman Chemical

Company, www.caymaneuropa.com). L'elevato costo e l'attrazione che suscita sono il motivo per cui le aziende si spingono a cercare metodi più efficienti per ottenerla.

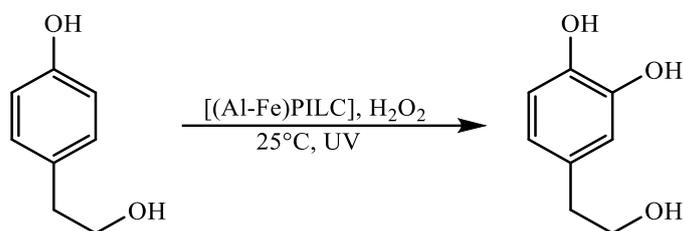
Ad oggi i metodi utilizzati per ottenere l'idrossitirosolo sono l'estrazione da matrici vegetali, tecniche costose e poco redditizie in quanto comportano un largo utilizzo di solventi o possiedono basse rese, ed alcune sintesi chimiche, di difficile applicazione industriale poiché implicano reagenti e/o processi ad elevato costo (processi multi-step che esigono work-up e purificazioni) o reagenti alogenati che richiedono trattamenti specifici (quindi costosi).

Estrazione

- Estrazione con esano o acetato di etile dalle acque di vegetazione, e successiva purificazione ^{3, 4, 5}
- Separazione con acqua/etanolo (o acqua/metanolo) dall'estratto ottenuto per *steam explosion* del nocciolo di oliva ⁶

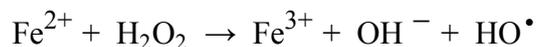
Sintesi

- Da tirosolo (2-(4-idrossifenil)-etanolo, schema 7). ⁷



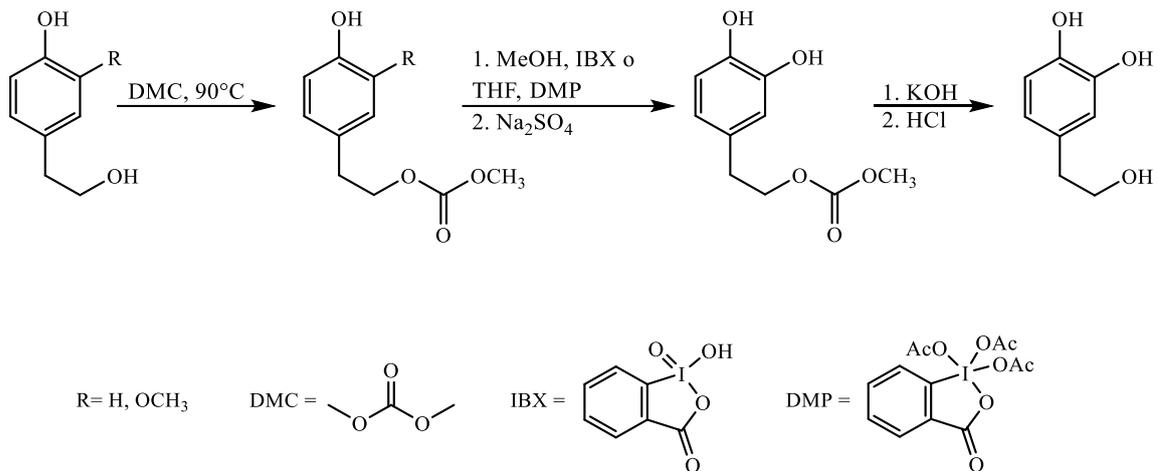
Schema 7

Questo primo processo si basa sull'utilizzo di una radiazione UV a 254 nm per promuovere la *orto*-idrossilazione, avvalendosi di un catalizzatore di alluminio-ferro supportati su argilla. L'idrossilazione si ha grazie alla formazione di un radicale idrossilico secondo la reazione riportata di seguito:



Il processo parte da un reagente relativamente costoso. Ha il beneficio di svilupparsi in un solo step, ma richiede l'utilizzo della radiazione UV di difficile applicazione industriale.

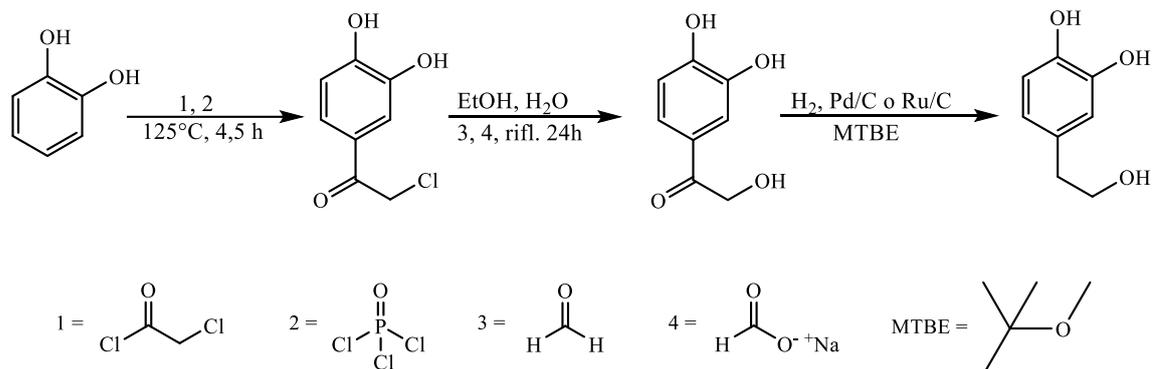
- Da tirosolo o alcol omovanillico (2-(4-idrossi-3-metossifenil)-etanolo, schema 8).⁸



Schema 8

Anche in questo processo le problematiche riguardano il costo dei reagenti, non economici, e la necessità di operare in più step.

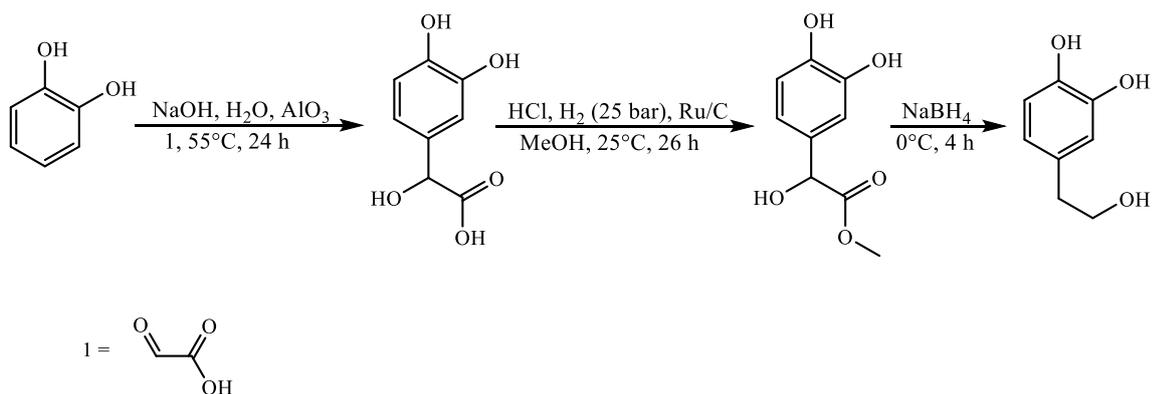
- Da catecolo (1,2-idrossibenze, schema 9).⁹



Schema 9

La reazione ha il vantaggio di partire da un prodotto economico e non nocivo come il catecolo, tuttavia necessita l'utilizzo di reagenti clorurati e di più step che incidono significativamente sul costo del processo.

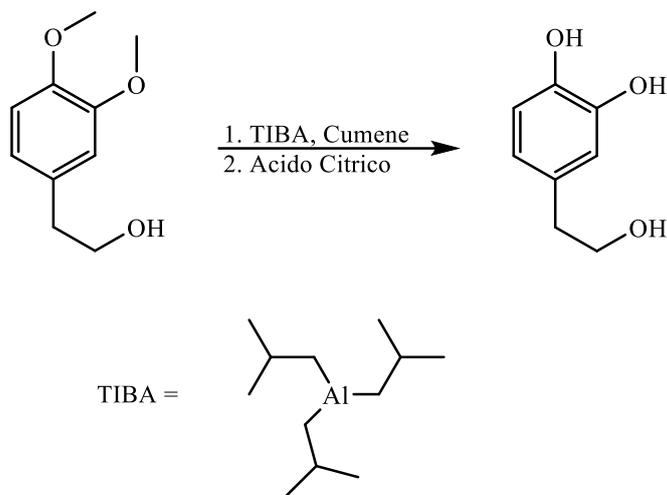
- Da catecolo ancora (schema 10).¹⁰



Schema 10

Anche in questo caso il reagente di partenza è il catecolo e a differenza del precedente processo non sono presenti reagenti clorurati, ma ancora una volta vi è l'inconveniente di avere più step ed inoltre si fa utilizzo di NaBH_4 , un composto pericoloso in quanto altamente infiammabile e corrosivo.

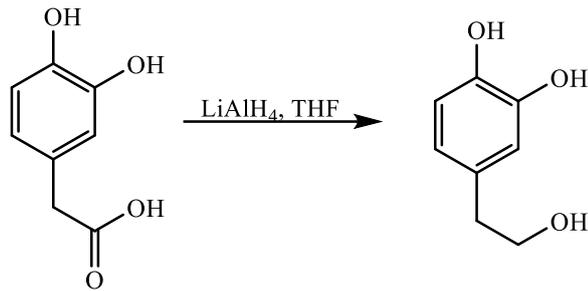
- Dal 2-(3,4-dimetossifenil)etanolo (schema 11).¹¹



Schema 11

La reazione qui riportata risulta poco applicabile dato l'utilizzo del triisobutilalluminio, sostanza che reagisce violentemente con aria ed acqua.

- Dal DOPAC (acido 2-(3,4-diidrossifenil)acetico, schema 12).¹



Schema 12

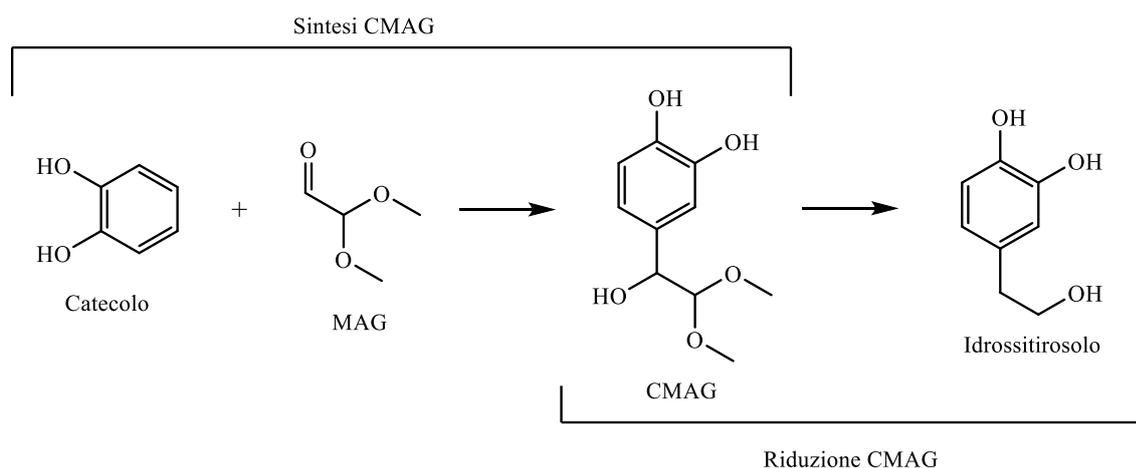
In questo caso abbiamo una reazione di riduzione one-step che avviene in THF in presenza di un riducente stechiometrico (LiAlH_4), fortemente corrosivo ed infiammabile. Inoltre il DOPAC, come il tirosolo, non è economico.

Come visto, dei metodi efficienti per la sintesi industriale dell'idrossitirosolo non sono ancora stati trovati, per questo risulta necessario lo studio di un processo applicabile ed efficace.

Scopo

Durante il tirocinio di tesi ho continuato il lavoro già iniziato dal mio gruppo di ricerca. In particolare il mio progetto riguarda lo sviluppo di una via di sintesi per l'idrossitirosolo che non fosse solamente applicabile industrialmente, ma che comprendesse anche l'utilizzo di reagenti e solventi non pericolosi ed ecologici, quindi senza dover adottare particolari trattamenti per lo smaltimento dei rifiuti.

Alla luce di questi aspetti è stato ideato un processo in due step partendo da un composto economico e maneggevole come il catecolo e che consiste nella formazione di un intermedio acetalico (CMAG), prodotto della sostituzione elettrofila aromatica della 2,2-dimetossiacetaldeide (MAG) in posizione *para*- (posizione 3 sull'anello) sul catecolo, e la sua successiva riduzione, con idrogeno gassoso e catalizzatori metallici supportati, ad idrossitirosolo (schema 13).



Schema 13

Il processo avviene in ambiente acquoso e non prevede l'utilizzo di reagenti clorurati.

La ricerca si è incentrata sullo studio dei catalizzatori per le due reazioni al fine di ottenere le migliori selettività per i prodotti target nei due step, il CMAG nel primo e l'idrossitirosolo nel secondo.

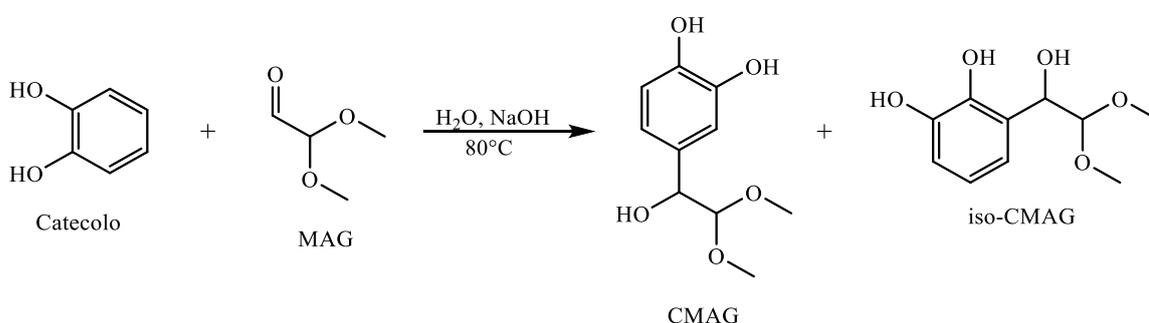
Come vedremo più avanti è stata effettuata anche una ricerca mirata ad individuare un possibile intermedio sostitutivo per il CMAG, allo scopo di ottenere un incremento della selettività nella riduzione.

Risultati e Discussione

Sintesi CMAG.

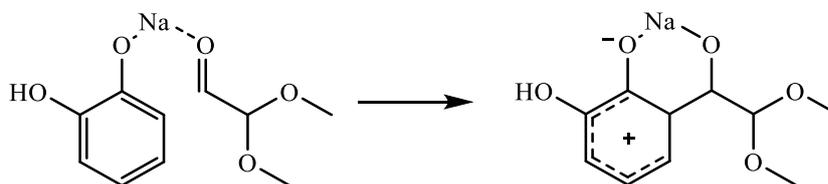
La reazione avviene in circa 6 ore in H₂O alla temperatura di 80 °C con un rapporto molare catecolo/MAG/NaOH di 1:0.5:0.5 (si eseguono dei prelievi ad inizio e fine reazione, che vengono analizzati tramite HPLC, per determinare la conversione dei reagenti e la resa e la selettività dei prodotti).

In queste condizioni si ottiene una conversione del MAG (reagente limitante) del 96% ed una selettività per il CMAG del 69% (schema 14).



Schema 14

Come si può intuire la problematica della reazione risiede nella formazione dell'isomero *orto*-sostituito (posizione 3 sull'anello), probabilmente favorita della presenza dell'idrossido di sodio. Infatti si ritiene che lo ione sodio interagisca con gli ossigeni del catecolo e con l'ossigeno carbonilico del MAG, dando un effetto simile a quello osservato nella reazione di Kolbe-Schmitt, ed in questo modo favorire la sostituzione in posizione *orto*- (schema 15).¹²



Schema 15

Allo stesso tempo però questo effetto è contrastato dalla presenza dell'acqua che riesce a solvatare i cationi del sodio, inibendo in parte il meccanismo. Quest'ultimo fenomeno è dimostrato da ulteriori prove eseguite mantenendo le stesse condizioni, ma cambiando solvente (tabella 1). Nei casi in cui il solvente non è acqua si può notare che la selettività sia fortemente spostata verso l'iso-CMAG, informazione che conferma che la solvatazione

dell'ione sodio impedisce l'avvicinamento dei due reagenti come riportato, sfavorendo l'attacco in posizione *orto*-.

Solvente	Frazione molare catecolo	Frazione molare MAG	Frazione molare Na ⁺	T (°C)	t (h)	Conversione MAG (%)	Selettività CMAG (%)
H ₂ O	1	0.5	0.5	80	6	96	69
H ₂ O	1	0.5	1	80	6	96	53
THF	1	0.5	1	80	7	41	6
MeOH	1	0.5	1	80	6	100	18
MeOH	1	0.5	1	60	6.5	90	15
MeOH	1	1	1	80	5	73	19

Tabella 1. Prove di sintesi del CMAG. La conversione del MAG è calcolata come rapporto tra la conversione del catecolo ottenuta e quella massima ottenibile

Preso visione di ciò è stato pensato di poter indurre una maggiore selettività per il CMAG aggiungendo al posto di NaOH una base con uno ione più ingombrato che quindi precludesse la sostituzione in *orto*-. Sono stati così provati idrossido di potassio e idrossido di tetrametilammonio (TMAOH) nelle migliori condizioni trovate per l'idrossido di sodio: rapporto reagenti 1:0.5:0.5 e temperatura di 80 °C (tabella 2).

Solvente	Base	t (h)	Conversione MAG (%)	Selettività CMAG (%)
H ₂ O	KOH	6.5	55	68
H ₂ O	TMAOH	6.5	54	69

Tabella 2. Altre prove di sintesi del CMAG

Come si può vedere i risultati ottenuti non sono quelli sperati, in quanto la selettività non è più alta che nel caso dell'idrossido di sodio e l'efficienza del MAG risulta addirittura più bassa, ad indicare una minore conversione del catecolo. Le ragioni di questi risultati sono probabilmente da ritrovare nel fatto che il TMAOH ed il KOH formano dei sali con il catecolo poco solubili in acqua che potrebbero ostacolare la reazione voluta.

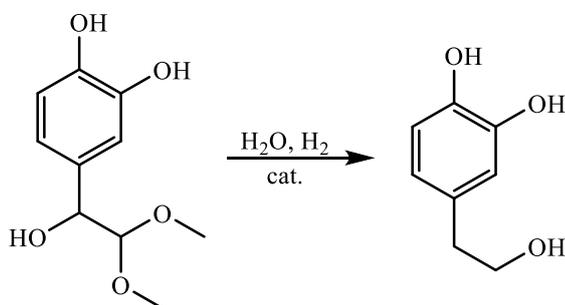
Una volta iniziato il mio periodo di tirocinio ed appreso tutto ciò che è appena stato riportato, mi sono applicato nello studio e nella ricerca di questo primo step. Purtroppo per il tempo a disposizione, che è stato impiegato per la maggior parte nello studio del secondo step, non sono state fatte molte prove e quelle fatte non hanno dato dei riscontri positivi. In particolare sono state svolte prove, ancora con l'intento di migliorare la selettività della reazione, utilizzando idrossido di ammonio, idrossido di tetrabuttilammonio (TBAOH) e di nuovo TMAOH.

Con il TMAOH si sono ottenuti risultati molto simili ai precedenti, ma per gli altri due sali la reazione non è avvenuta minimamente.

Aggiungendo alla soluzione di acqua e catecolo gli idrossidi di ammonio si formano dei precipitati bianchi che si sciolgono solo aumentando la temperatura con il bagno. Non è da escludere che la formazione di questi sali poco solubili comporti una riduzione del catecolo disponibile e, quindi, influisca sull'andamento della reazione.

Riduzione CMAG.

La riduzione viene effettuata in acqua, in pressione di idrogeno ed in presenza di catalizzatori metallici supportati (schema 16).



Schema 16

Purtroppo dalla reazione si ottengono anche altri prodotti oltre a quello desiderato. Alcuni, come il 4-etil-catecolo e il 4-metil-catecolo (etile e metile, figura 6), sono dei veri e propri sottoprodotti altri invece sono degli intermedi di reazione.

Con l'ausilio di tecniche analitiche, quali HPLC ed NMR, sono stati identificati tutti questi prodotti (figura 6).

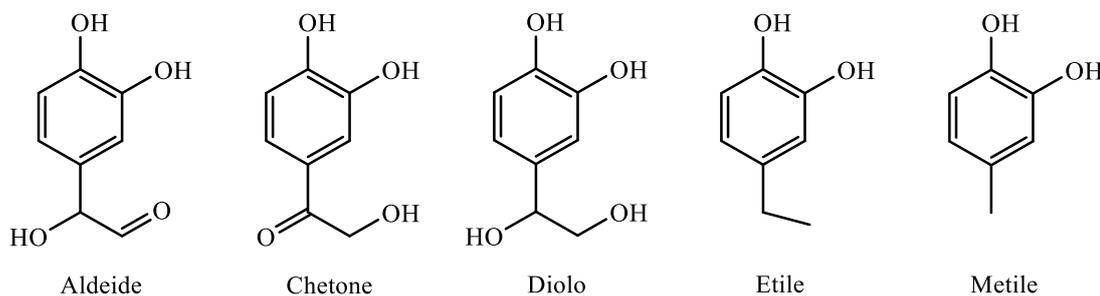


Figura 6. I prodotti della riduzione del CMAG

Tramite lo studio cinetico della reazione, facendo quindi dei prelievi a determinati intervalli di tempo ed analizzando tramite HPLC il campione, si è potuto delineare un presunto percorso di reazione.

La reazione si svolge alla temperatura (ottimale) di 150 °C, pressione di idrogeno pari ad 8 bar, palladio supportato su carbone (10% w/w) come catalizzatore ed acido acetico. La reazione giunge a completezza in 5 ore (figura 7)

Il grafico riporta il profilo cinetico della reazione di riduzione: in esso compaiono le rese dei prodotti, la conversione del CMAG e la somma rese.

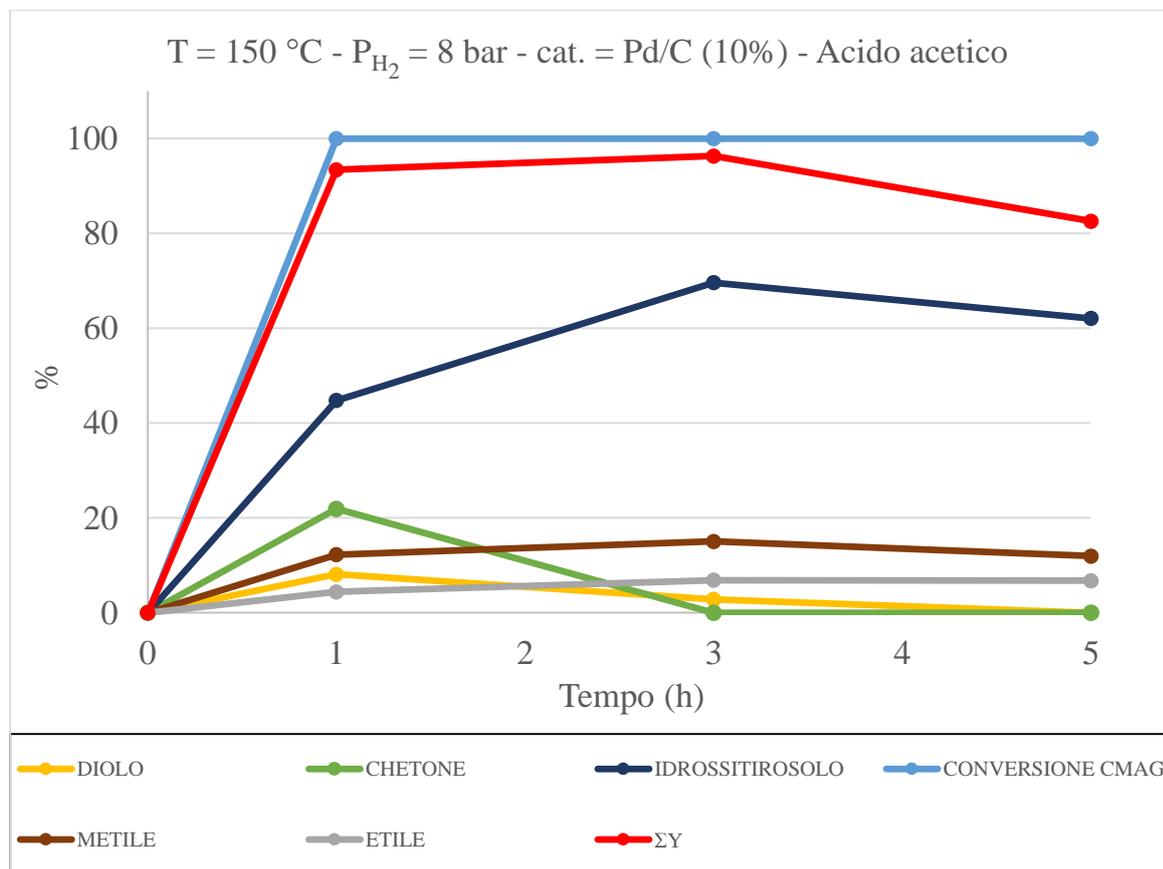


Figura 7. Grafico riduzione CMAG con palladio -150 °C - 8 bar - acido acetico

Come si può vedere dopo circa un'ora di reazione la conversione del CMAG è completa e si ha già la formazione di tutti i prodotti di reazione.

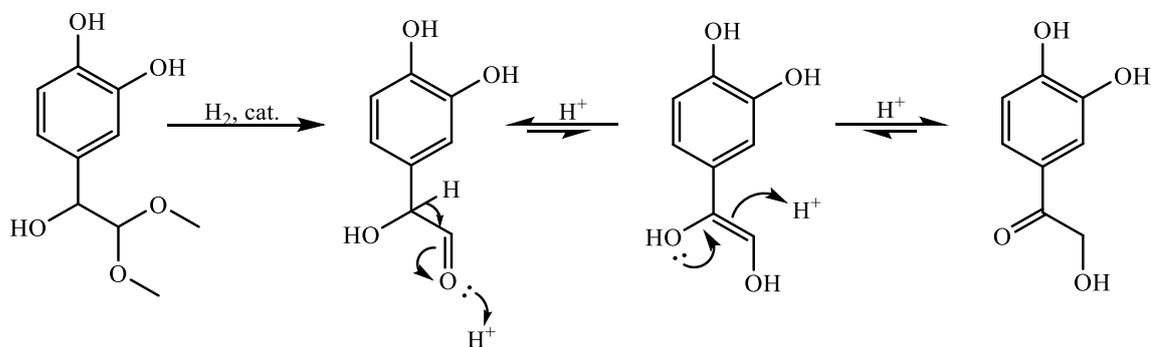
L'idrossitirosoLO si forma da subito ed è il prodotto che ha concentrazione maggiore: all'incirca 45% dopo un'ora, fino ad arrivare a circa il 70% dopo 3 ore (alle 5 ore invece subisce un lieve calo). Anche chetone e diolo si formano entro la prima ora (circa il 22% di chetone e circa l'8% di diolo), per poi decrescere fino a sparire nelle 4 ore successive.

Metile ed etile si formano unicamente nella prima ora.

Come detto uno studio cinetico di questo tipo è portato a delineare il percorso che segue la reazione. Vediamo quindi come si suppone che proceda.

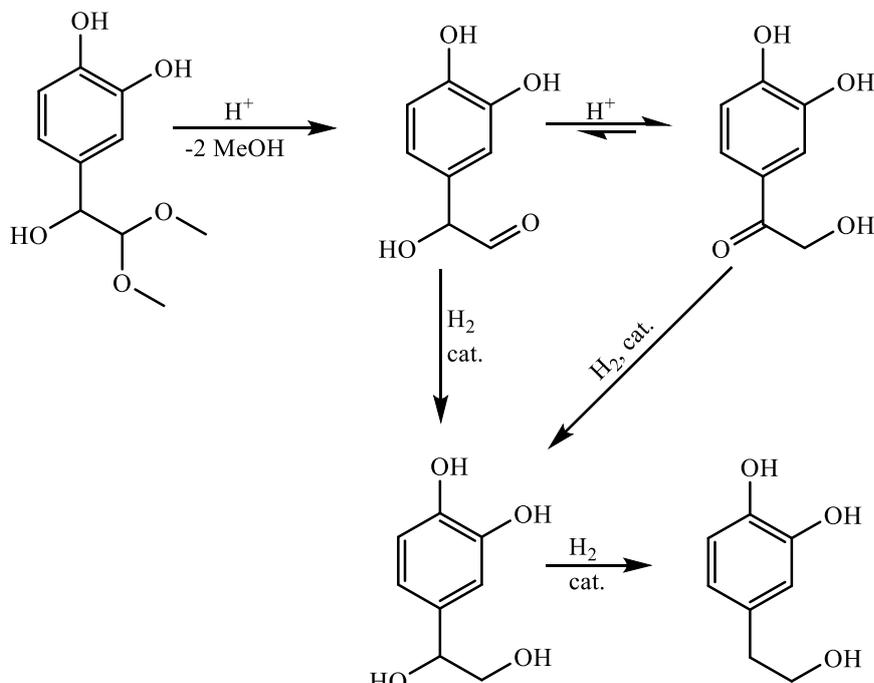
Si ritiene che dalla riduzione del CMAG si formi per prima l'aldeide, anche se essa non appare nel profilo cinetico riportato in quanto è probabile che si formi velocemente nei

primi minuti di reazione e si trasforma altrettanto velocemente nel chetone tramite una tautomeria cheto-enolica (schema 17), equilibrio decisamente spostato verso il chetone in quanto coniugato all'anello aromatico.



Schema 17

Dopo la formazione del chetone avviene prima la riduzione di questo a diolo e poi la riduzione di diolo a idrossitirosolo (schema 18).



Schema 18

Non è da escludere che la formazione del diolo possa avvenire anche dalla riduzione diretta dell'aldeide.

La formazione delle specie metile ed etile, invece, non è stata ancora compresa pienamente. È probabile che l'etile si formi dalla sovra riduzione degli intermedi di reazione, mentre il metile dalla decarbonilazione di questi. Si ritiene che siano interessati da queste reazioni parallele unicamente gli intermedi di reazione e non l'idrossitirosolo poiché dal grafico (figura 7) si può notare che, quando le concentrazioni di diolo e chetone sono minime o

comunque i due sono quasi completamente consumati, le concentrazioni di etile e metile rimangono costanti.

- Se etile e metile si formassero dalla riduzione o dalla decarbonilazione dell'idrossitirosole continuerebbero a formarsi (e quindi le loro concentrazioni ad aumentare) anche dopo la scomparsa degli intermedi chetone e diolo, cosa che invece non accade. -

Per fare chiarezza sono state effettuate riduzioni simili utilizzando però gli intermedi di reazione (chetone e diolo) come reagenti di partenza. Nella prima delle due (figura 8), effettuata alla temperatura di 150 °C e pressione di H₂ di 3 bar possiamo osservare che la formazione del metile inizia dopo un'ora, quando la concentrazione di diolo è cospicua rispetto al chetone convertito. Ciò ci ha fatto pensare che il metile potesse formarsi dal diolo.

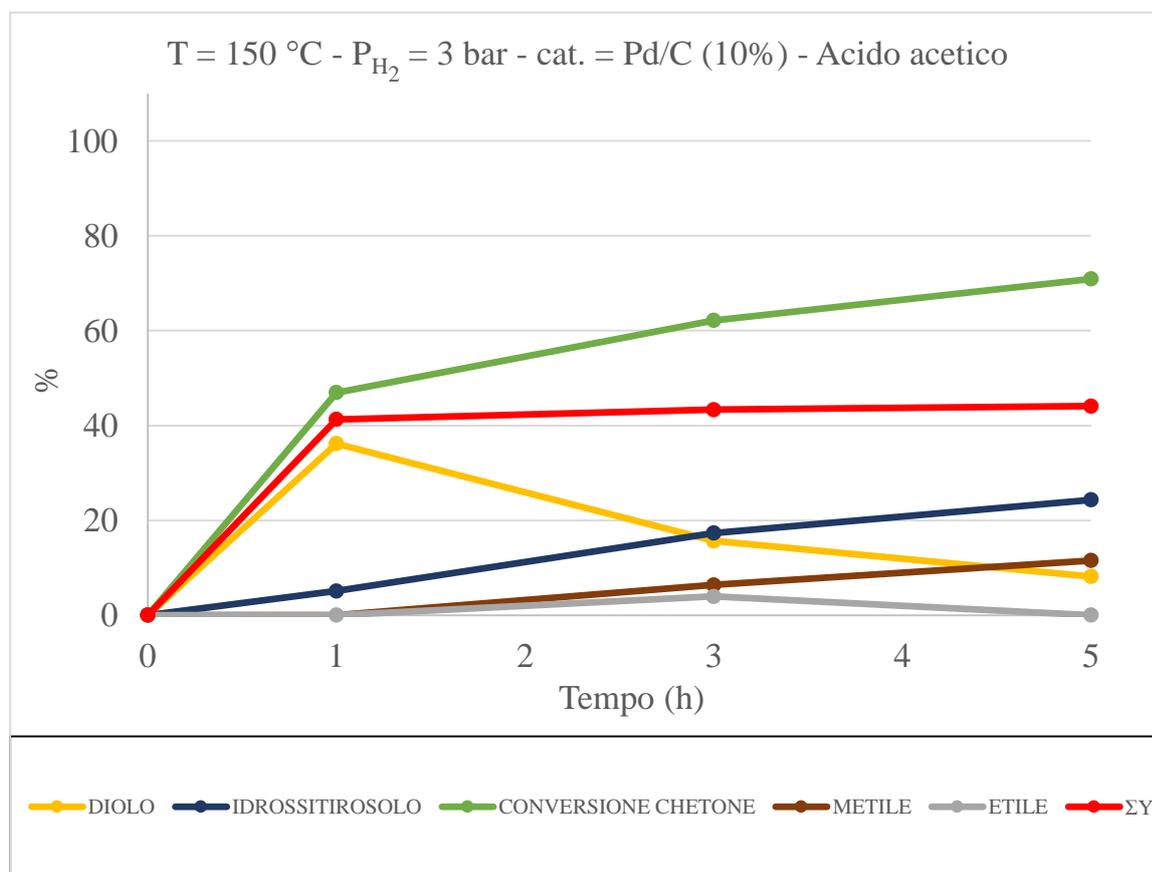


Figura 8. Grafico riduzione chetone -150 °C - 3 bar – acido acetico

Si è quindi proseguito con la reazione di riduzione del diolo (figura 9).

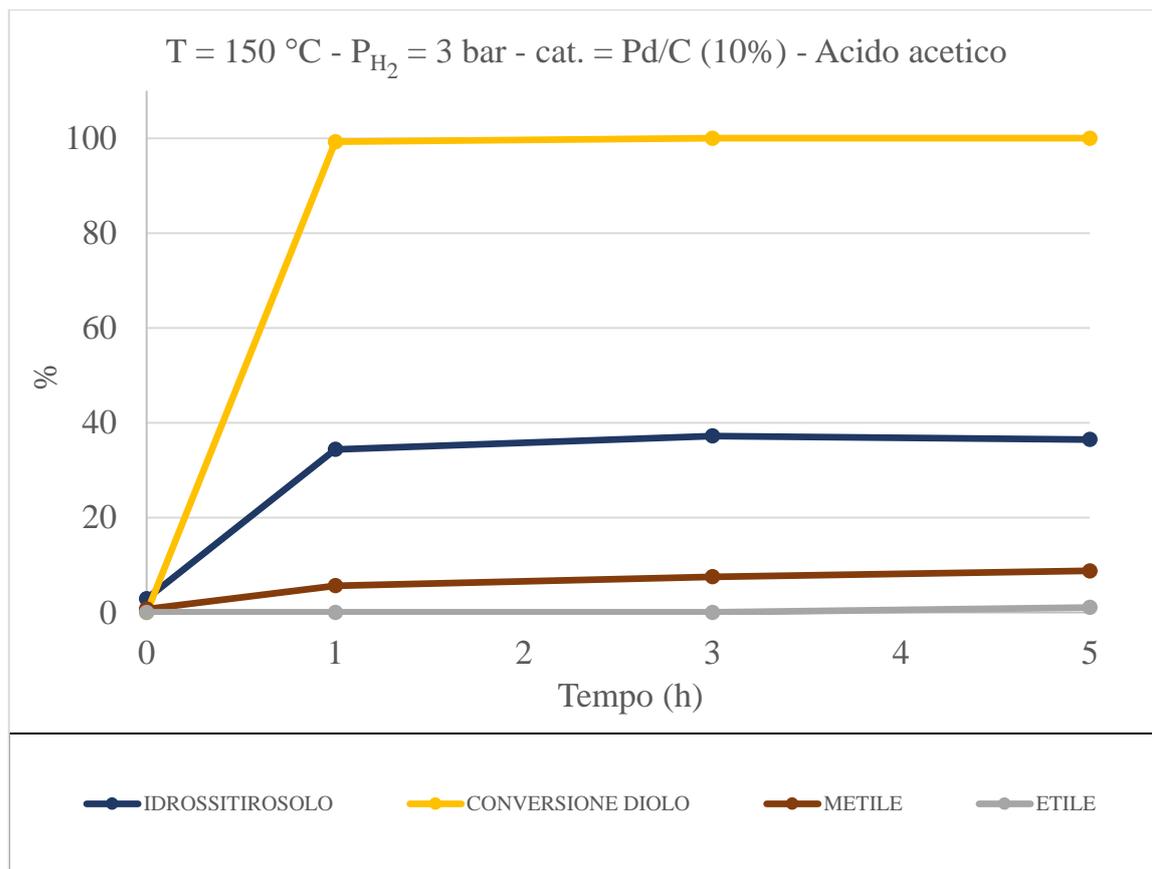
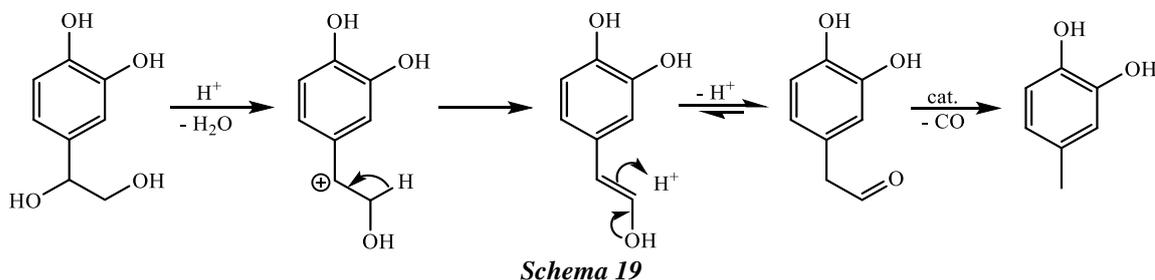


Figura 9. Grafico riduzione diolo -150 °C - 3 bar – acido acetico

Dalla prova è evidente che può formarsi il metile, oltre ovviamente all'idrossitirosolo. Di fatto si osserva che la formazione del sottoprodotto avviene prima che il diolo sia completamente convertito, dopodiché, a conversione completata, la resa del metile rimane pressoché costante (ciò conferma nuovamente che il metile non si forma dall'idrossitirosolo).

È stato quindi ipotizzato uno schema per la formazione del metile (schema 19).



Questo meccanismo è avvalorato da un'analisi GC-TCD dell'atmosfera dell'autoclave a fine reazione, che ha evidenziato la presenza di monossido di carbonio.

È da notare che nei grafici vi è un ammanco alla somma rese, che come vedremo è presente anche in altre reazioni di riduzione eseguite successivamente. Ciò è da attribuire alla formazione di altri prodotti presenti in piccole percentuali, ma di cui non siamo riusciti ad

identificarne la struttura. Pensiamo che alcuni di questi prodotti si possano formare dalla riduzione dell'anello aromatico.

Il mio contributo durante la tesi ha principalmente riguardato lo screening di nuovi catalizzatori e l'ottimizzazione delle condizioni di reazione e di processo.

La prima prova effettuata è stata ripetere la riduzione con palladio in assenza di acido acetico. Infatti i principi della *chimica verde* prevedono che si faccia un utilizzo accorto di reagenti, solventi e quant'altro implicato nell'esecuzione di una reazione e, quindi, di un processo: ridurre al minimo necessario l'utilizzo di questi ed evitare di adoperarne di non essenziali (oltre ovviamente ad utilizzare prodotti a basso impatto ambientale e non tossici) sono alcuni degli accorgimenti possibili da prendere.

L'eventuale possibilità di poter evitare l'uso dell'acido avrebbe potuto farci compiere un passo in questa direzione e si è, quindi, proceduto con la riduzione (figura 10).

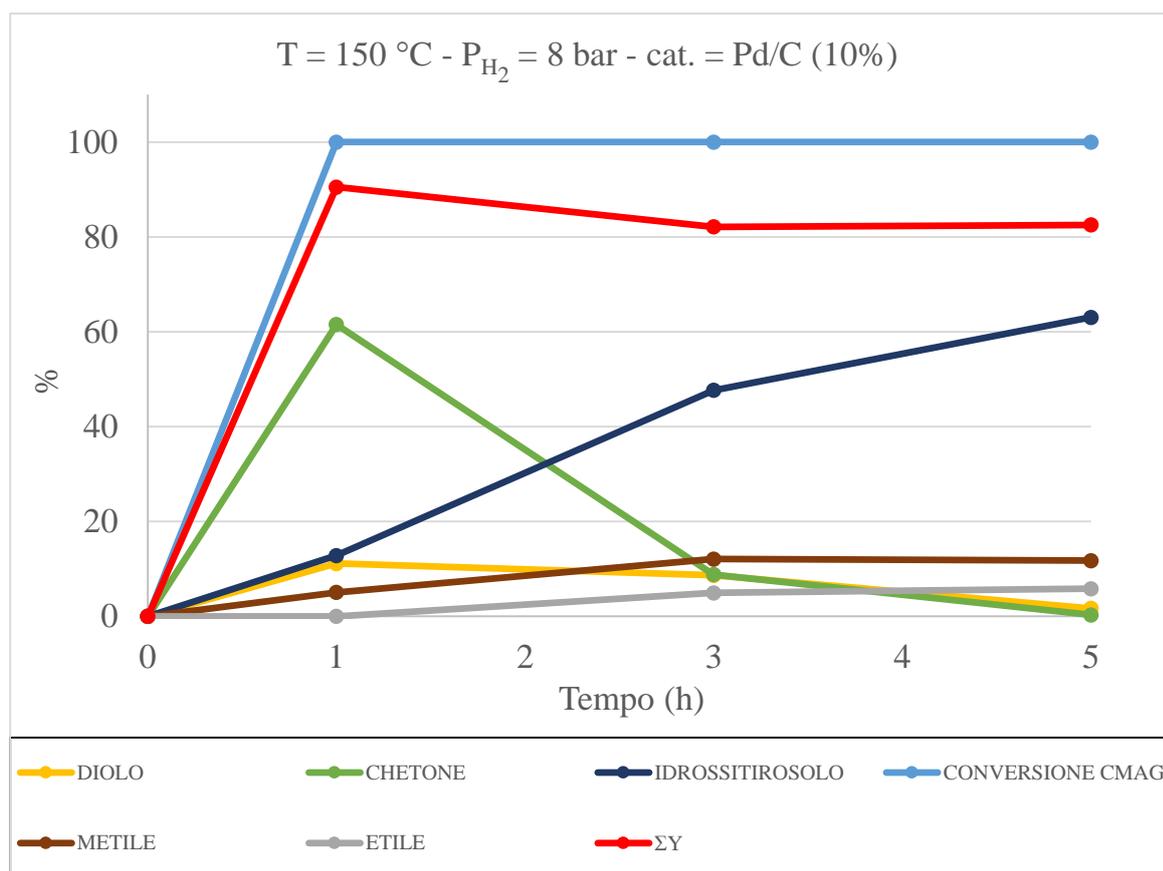


Figura 10. Grafico riduzione CMAG con palladio -150 °C - 8 bar - no acido acetico

Anche in questa prova dopo un'ora la conversione del CMAG è totale ed il chetone è il prodotto che ha concentrazione maggiore, per poi diminuire sensibilmente a 3 ore e quasi scomparire dopo 5 ore.

Una piccola percentuale di diolo si forma entro un'ora per poi decrescere fino a completa scomparsa nelle 4 ore successive. L'idrossitirosole inizia a formarsi entro la prima ora, crescendo in concentrazione fino a raggiungere una resa del 63% circa, dopo 5 ore. Le specie metile ed etile si formano solamente nelle prime 3 ore.

Dopodiché si è passati all'analisi di altri catalizzatori metallici. Il primo catalizzatore testato è platino supportato su carbone (figura 11).

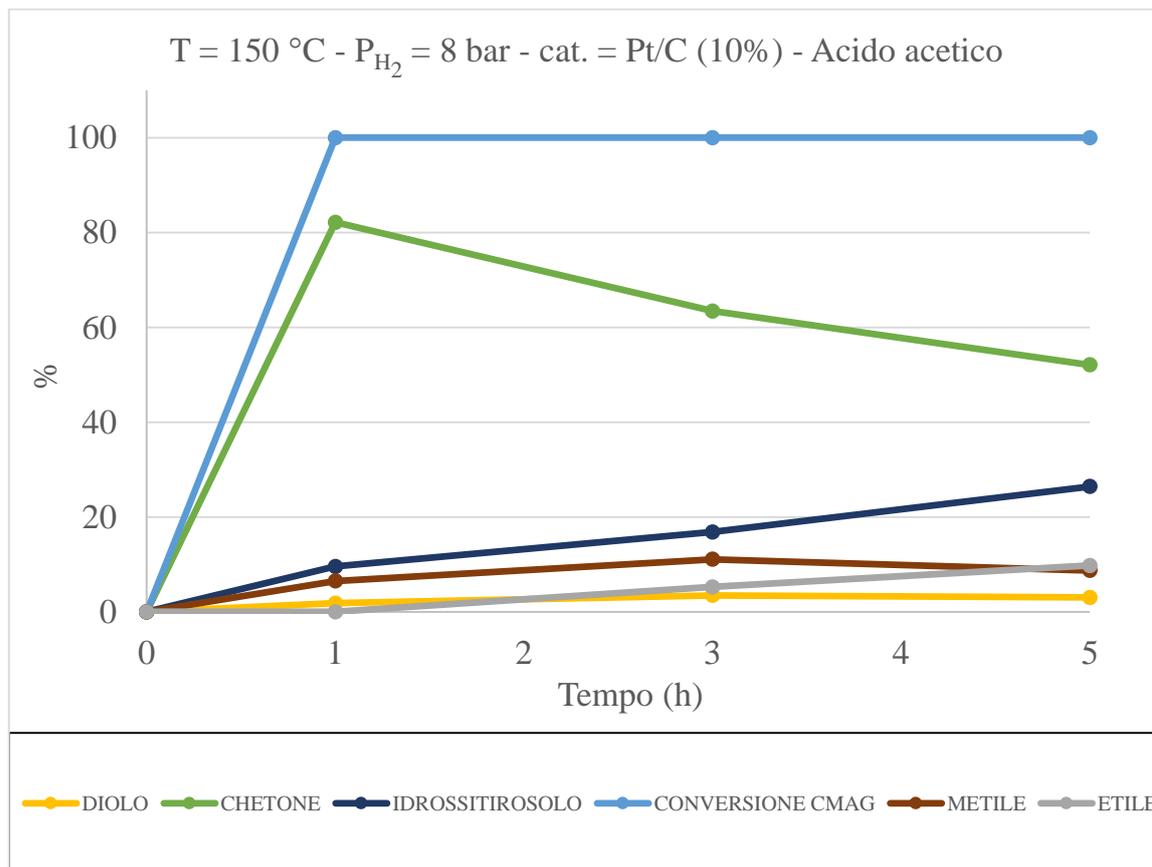


Figura 11. Grafico riduzione CMAG con platino - 150 °C - 8 bar – acido acetico

Trascorsa la prima ora il CMAG è completamente convertito e vi è un grande accumulo di chetone (80% circa di resa), come ci si aspettava data la presenza di acido acetico, che catalizza non solo l'idrolisi dell'acetale ma anche la conversione dell'aldeide in chetone. Dopo 5 ore il chetone diminuisce fino ad arrivare al 50%. Si può notare però che la resa di idrossitirosole dopo 5 ore è meno della metà se si paragona alla stessa reazione catalizzata da palladio (figura 12).

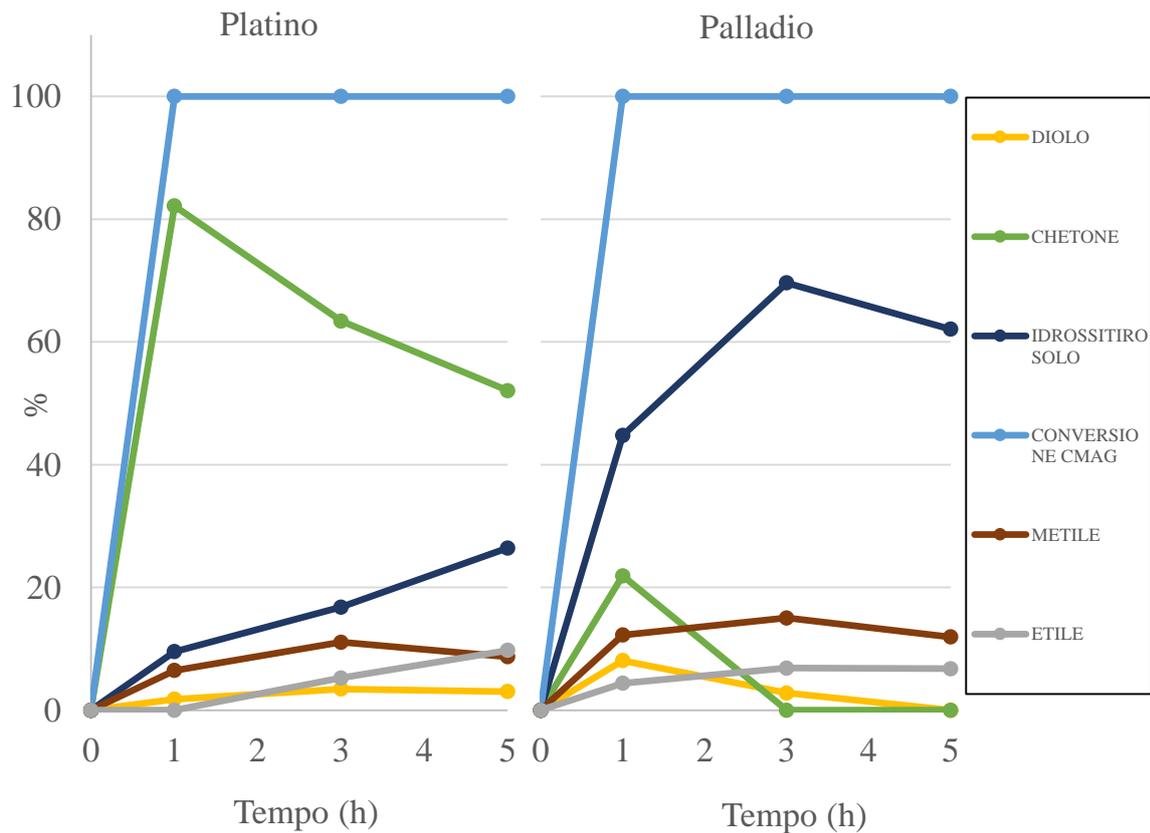


Figura 12. Confronto riduzione con platino e palladio - $T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $P_{H_2} = 8\text{ bar}$ - acido acetico

Se continuiamo il confronto con la reazione con il palladio si osservano piccole differenze nelle percentuali degli altri prodotti (diolo, etile e metile); in particolare il diolo presenta un accumulo molto minore nella fase iniziale della reazione.

- La somma rese è stata portata al 100%, anche se risultava circa del 120% (probabilmente è stato commesso qualche errore nel prelievo iniziale). -

Si è passati al terzo catalizzatore, il rodio (figura 13).

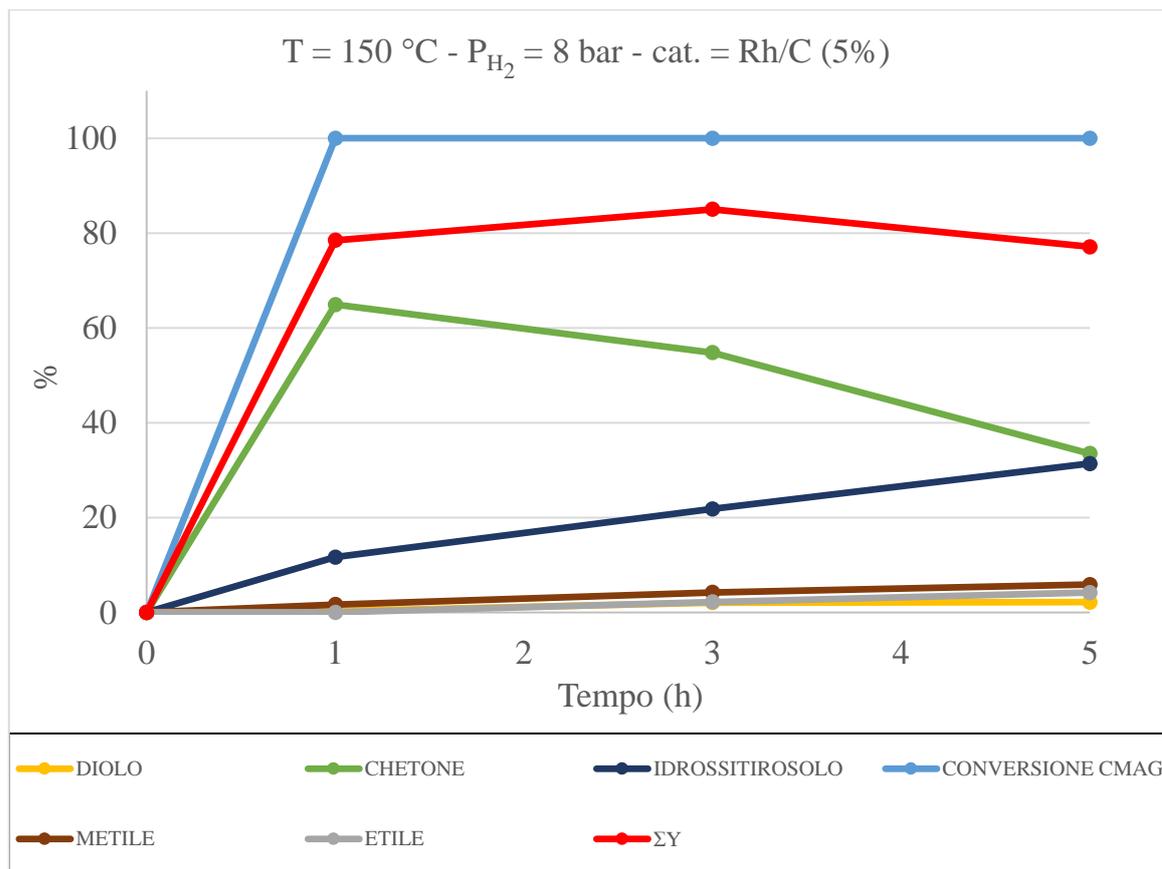


Figura 13. Grafico riduzione CMAG con rodio - 150 °C - 8 bar

Abbiamo una tendenza simile alla riduzione con platino: vi è un accumulo di chetone iniziale, che diminuisce gradualmente con l'avanzare della reazione, l'idrossitiroso lo inizia a formarsi da subito e nelle 5 ore raggiunge circa la stessa percentuale (31%). Tuttavia, in questo caso, non vi è accumulo del diolo, mentre etile e metile si formano in percentuali molto basse. Nel complesso la reazione non è soddisfacente, data la bassa resa di idrossitiroso lo raggiunta nelle 5 ore.

Si è proseguito lo screening con un catalizzatore di rutenio (figura 14).

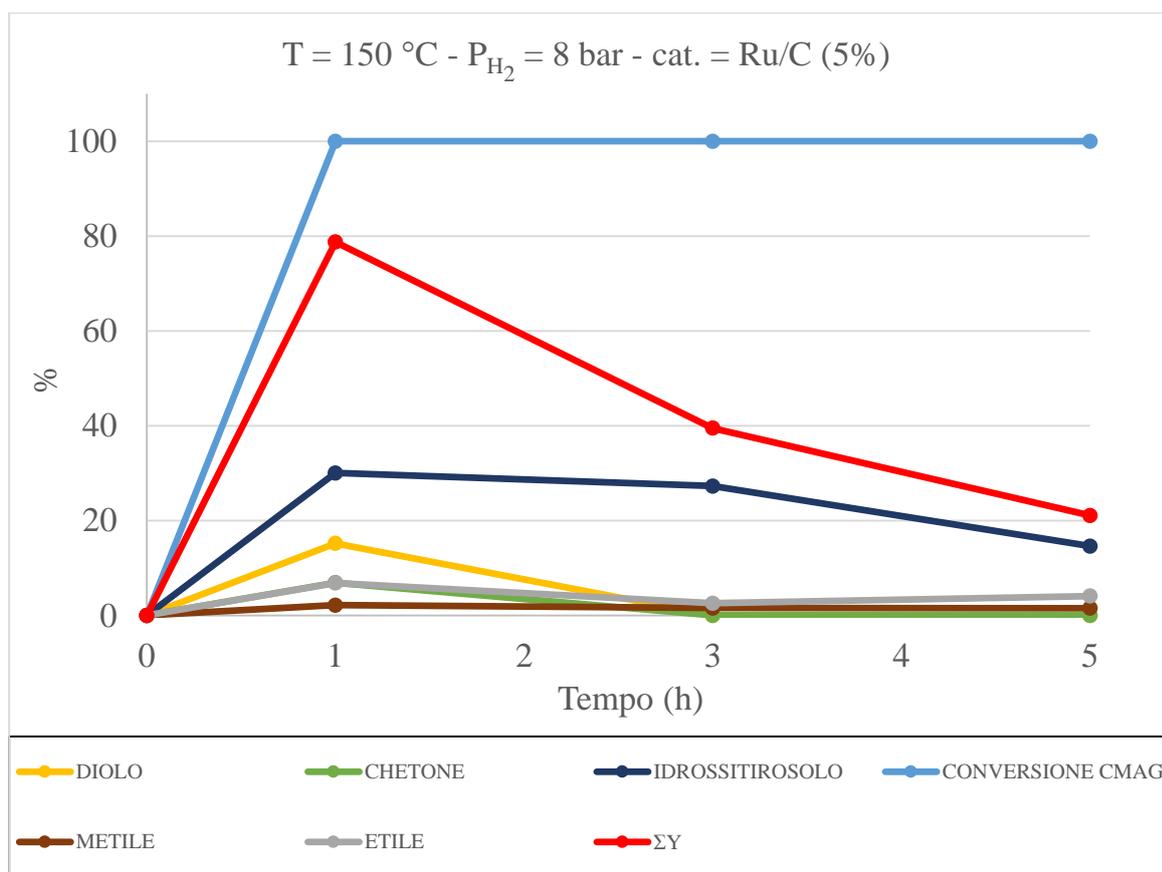


Figura 14. Grafico riduzione CMAG con rutenio - 150 °C - 8 bar

A differenza delle precedenti, questa riduzione non presenta l'accumulo iniziale di chetone: dopo la prima ora è già stato consumato in gran parte (resa del 5% circa) e risulta scomparso alla terza ora. Da notare anche la quasi totale assenza del metile.

La problematica principale della reazione risiede nell'ammancio al bilancio ottenuto, pari al 20% nella prima ora e prossimo all'80% nelle 4 ore successive. Tale ammanco può essere attribuito alla formazione di sottoprodotti formati dalla riduzione dell'anello aromatico. Infatti si è visto che il rutenio ha buone proprietà di catalizzatore per questo tipo di riduzione.¹³

Se però si osserva il profilo cinetico della prima ora di reazione, la selettività dell'idrossitiroso è interessante ed abbiamo, quindi, pensato di approfondire lo studio di questo metallo. Pensando che le condizioni utilizzate fossero troppo drastiche, si è proceduto effettuando ulteriori prove, diminuendo alternatamente la pressione di idrogeno o la temperatura.

Come prima cosa abbiamo provato abbassando la pressione di idrogeno ad 1.5 bar (figura 15).

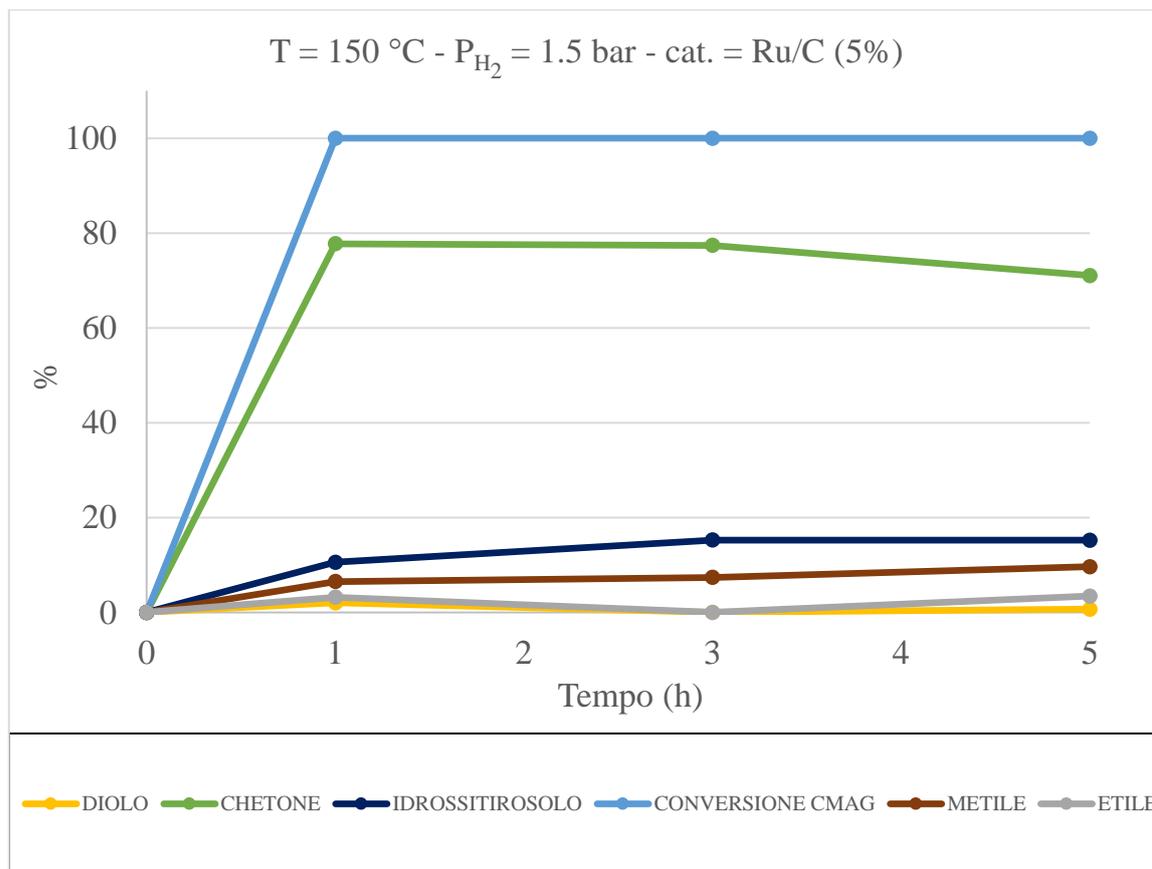


Figura 15. Grafico riduzione CMAG con rutenio - 150 °C - 1.5 bar

Con una bassa pressione di idrogeno la situazione è sostanzialmente diversa: si ha un grande accumulo di chetone che viene convertito con grosse difficoltà anche dopo 5 ore. Inoltre il rapporto idrossitirosoolo/metile è circa di 1.6, decisamente insoddisfacente.

È stata, quindi, abbassata la temperatura di reazione a 120 °C, mantenendo la pressione sugli 8 bar (figura 16).

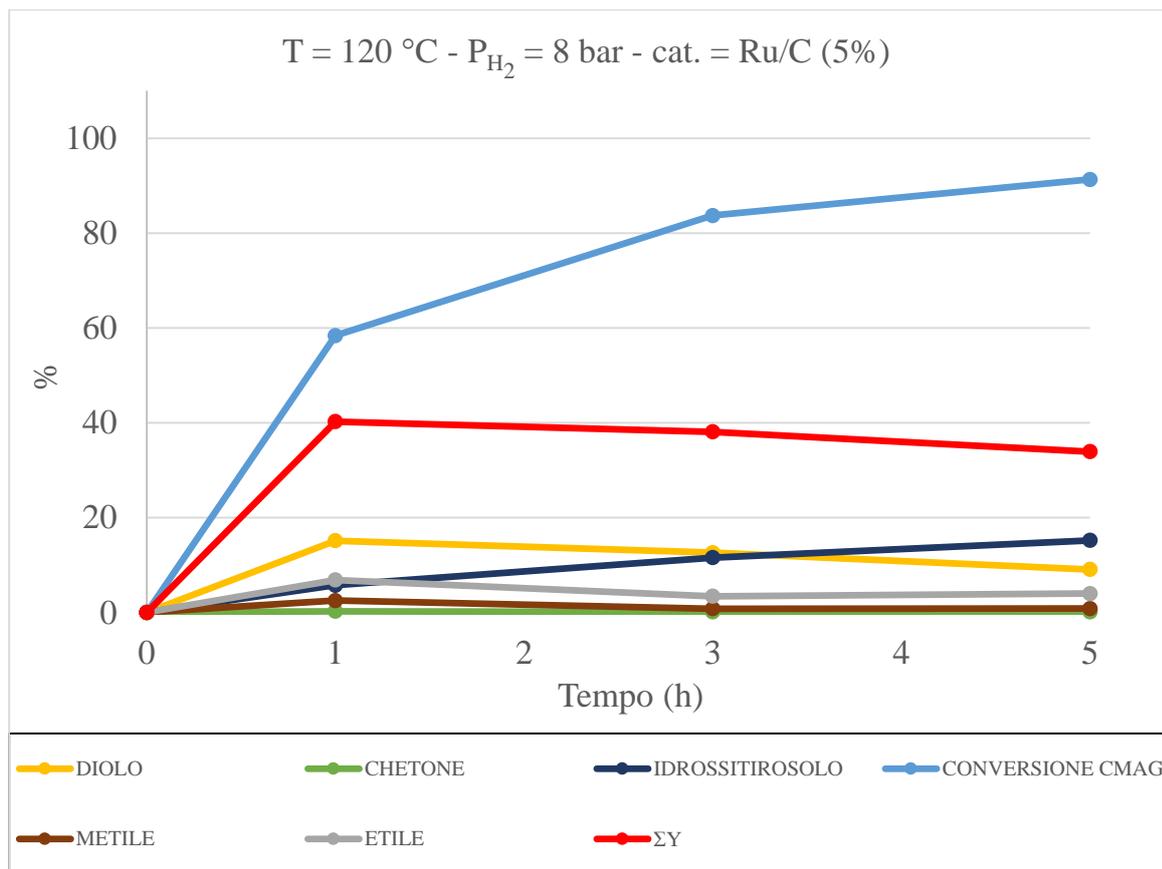


Figura 16. Grafico riduzione CMAG con rutenio - 120 °C - 8 bar

La reazione è simile a quella effettuata a 150 °C, con la differenza che in questo caso la conversione del CMAG non è totale, neanche dopo le 5 ore. Inoltre da subito è presente una quantità discreta di diolo rispetto all'idrossitiroso (alle 5 ore la selettività del diolo è del 9% e quella dell'idrossitiroso del 15%).

Nuovamente si presenta un importante ammanco alla somma rese e ciò ci ha spinti a diminuire ancora la temperatura fino a 90 °C (figura 17).

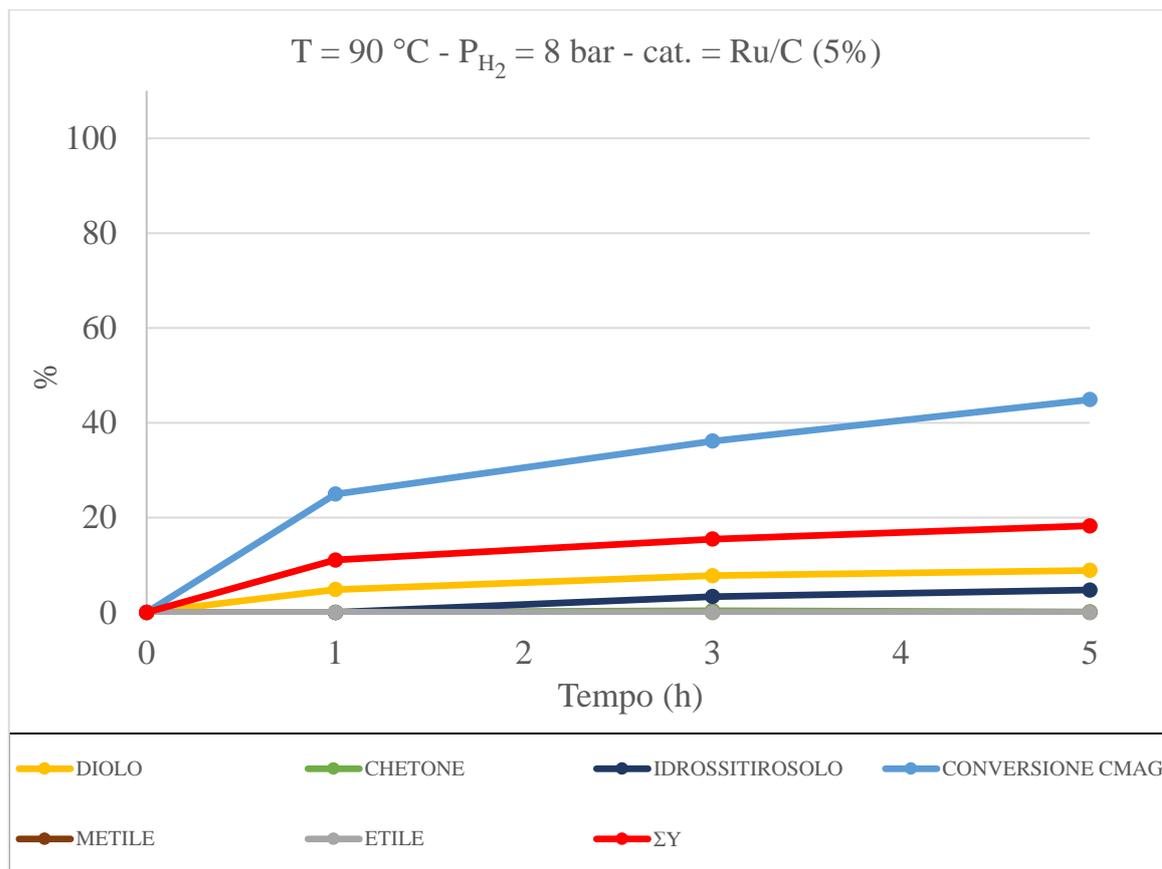


Figura 17. Grafico riduzione CMAG con rutenio – 90 °C - 8 bar

A questa temperatura, nelle solite 5 ore, la conversione del CMAG non raggiunge neanche il 50% ed è ancora presente un ammanco al bilancio. La selettività dell'idrossitirosoLO è circa del 5%, il dato più basso ottenuto se paragonato con gli altri catalizzatori e, quindi, inaccettabile.

Abbiamo, poi, deciso di passare al successivo ed ultimo catalizzatore: il cromito di rame ($2\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$). Si è, infatti, visto da letteratura che questo ossido possiede proprietà per la riduzione di composti organici.^{14, 15}

Con $2\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$ sono state effettuate due prove, entrambe alla temperatura di 150 °C, una con 8 bar di idrogeno e l'altra con 40 bar di idrogeno (figure 18 e 19).

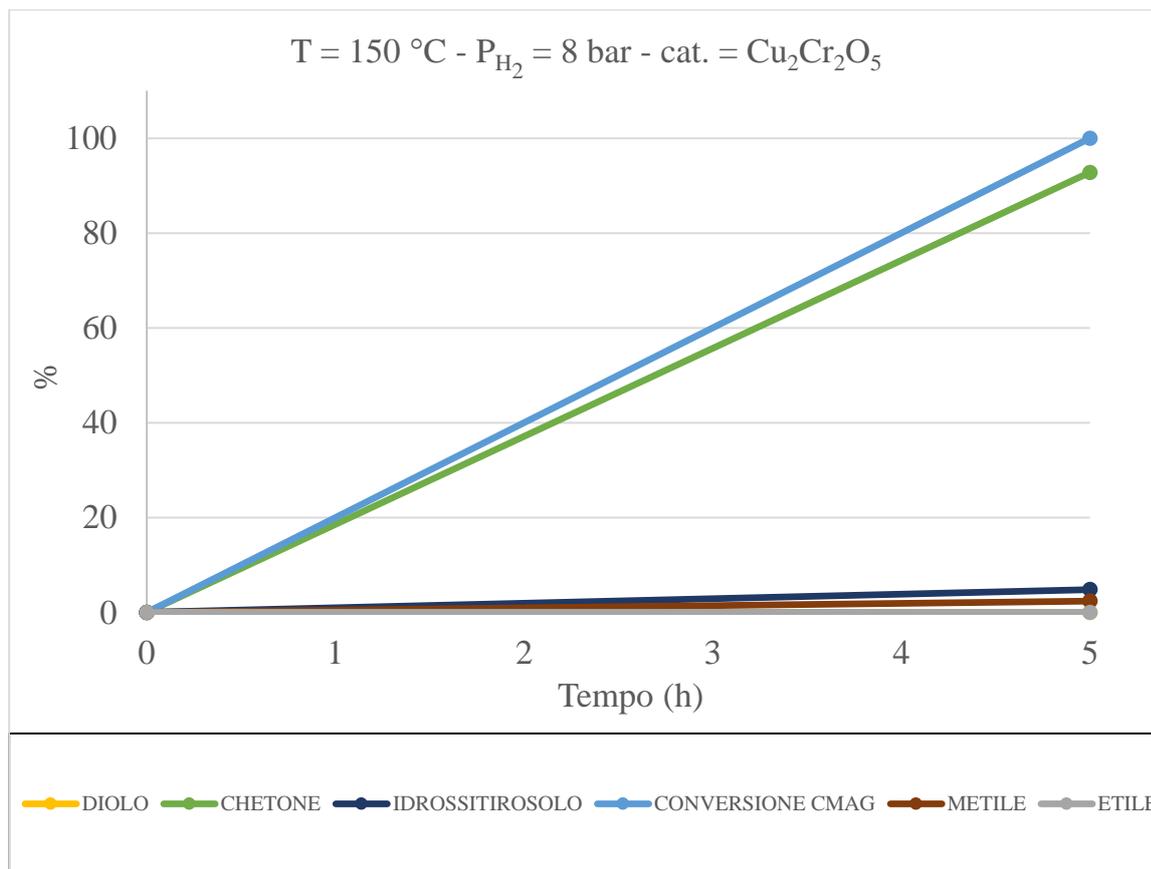


Figura 18. Grafico riduzione CMAG con rame - 150 °C - 8 bar

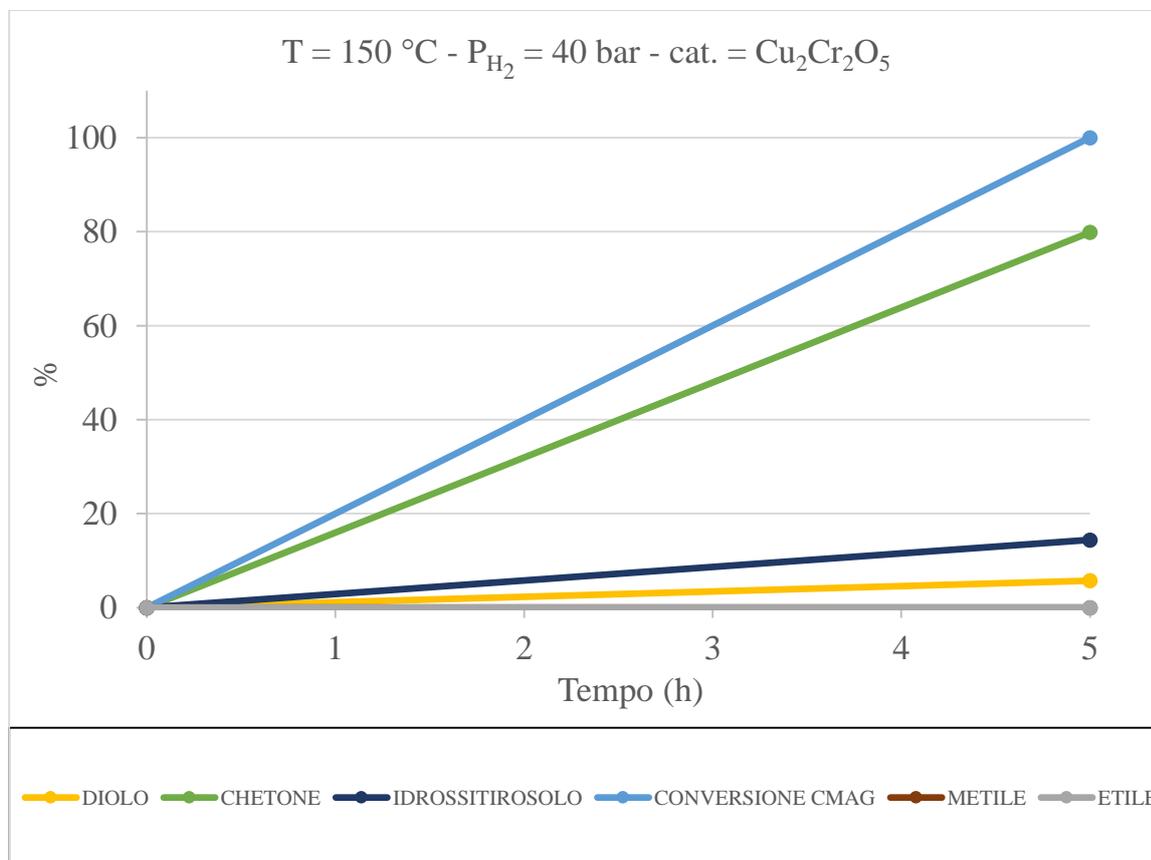


Figura 19. Grafico riduzione CMAG con rame - 150 °C - 40 bar

Nelle due prove abbiamo eseguito solo i prelievi finali a 5 ore. Alla pressione di 8 bar si ha la formazione solamente del chetone, mentre l'idrossitirosole e gli altri prodotti si formano in quantità minime. Aumentando la pressione a 40 bar la riduzione continua a non procedere, anche se il profilo migliora lievemente rispetto alla precedente prova a pressione più bassa. La selettività di idrossitirosole rimane molto bassa in entrambe le prove e perciò il catalizzatore è stato scartato.

Dopo questo screening è stato identificato il palladio come il miglior catalizzatore sotto diversi punti di vista (conversioni, rese, selettività ed ammanchi al bilancio). Abbiamo quindi effettuato diverse prove variando temperatura e pressione, cercando anche di indagare più a fondo i meccanismi di formazione di etile e metile (figura 20).

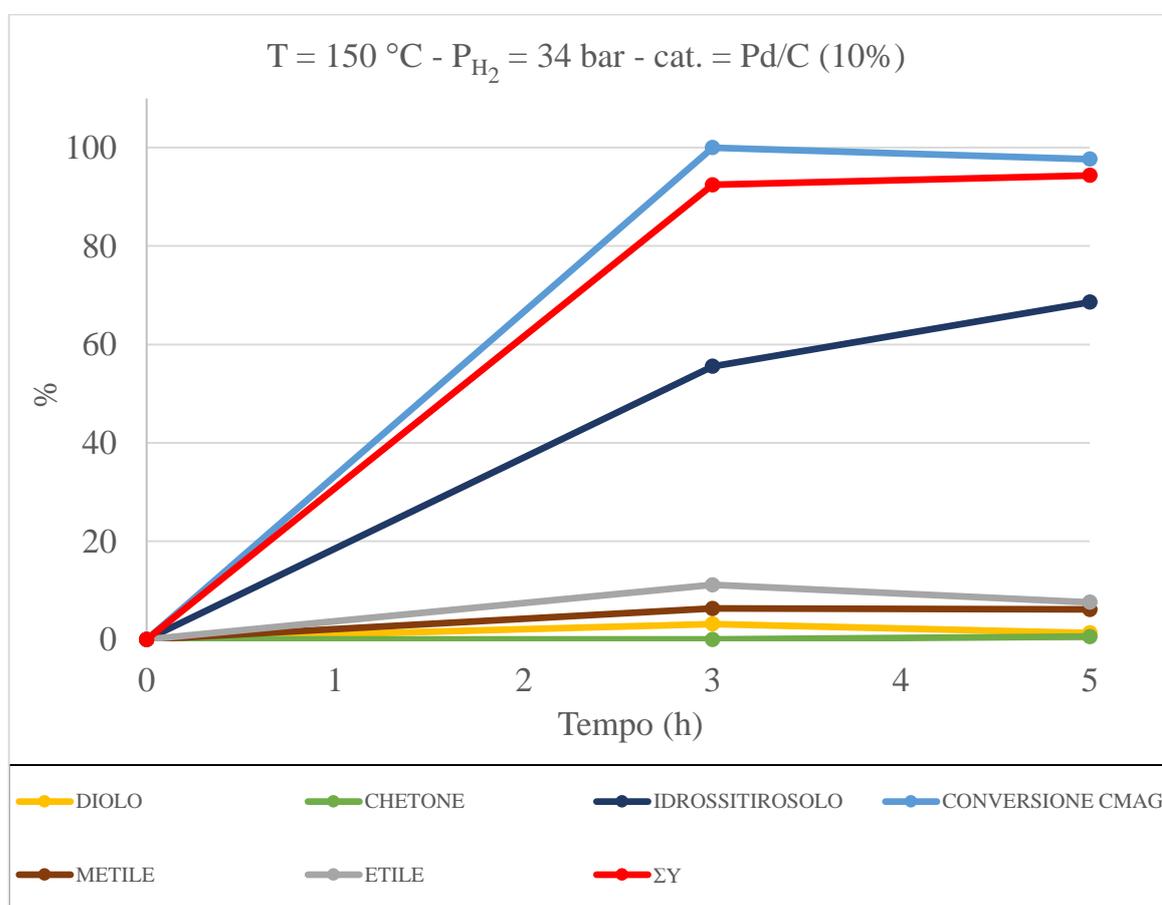


Figura 20. Grafico riduzione CMAG con palladio - 150 °C - 34 bar

Aumentando la pressione di idrogeno a 40 bar rispetto alla precedente riduzione con palladio, il risultato ottenuto mostra solo un leggero aumento nella resa di idrossitirosole (circa il 68% rispetto al 63% della prova ad 8 bar di pressione).

Abbiamo poi provato alcune riduzioni a temperature più basse e pressioni di idrogeno variabili. La prima di queste a 120 °C e 20 bar di pressione (figura 21).

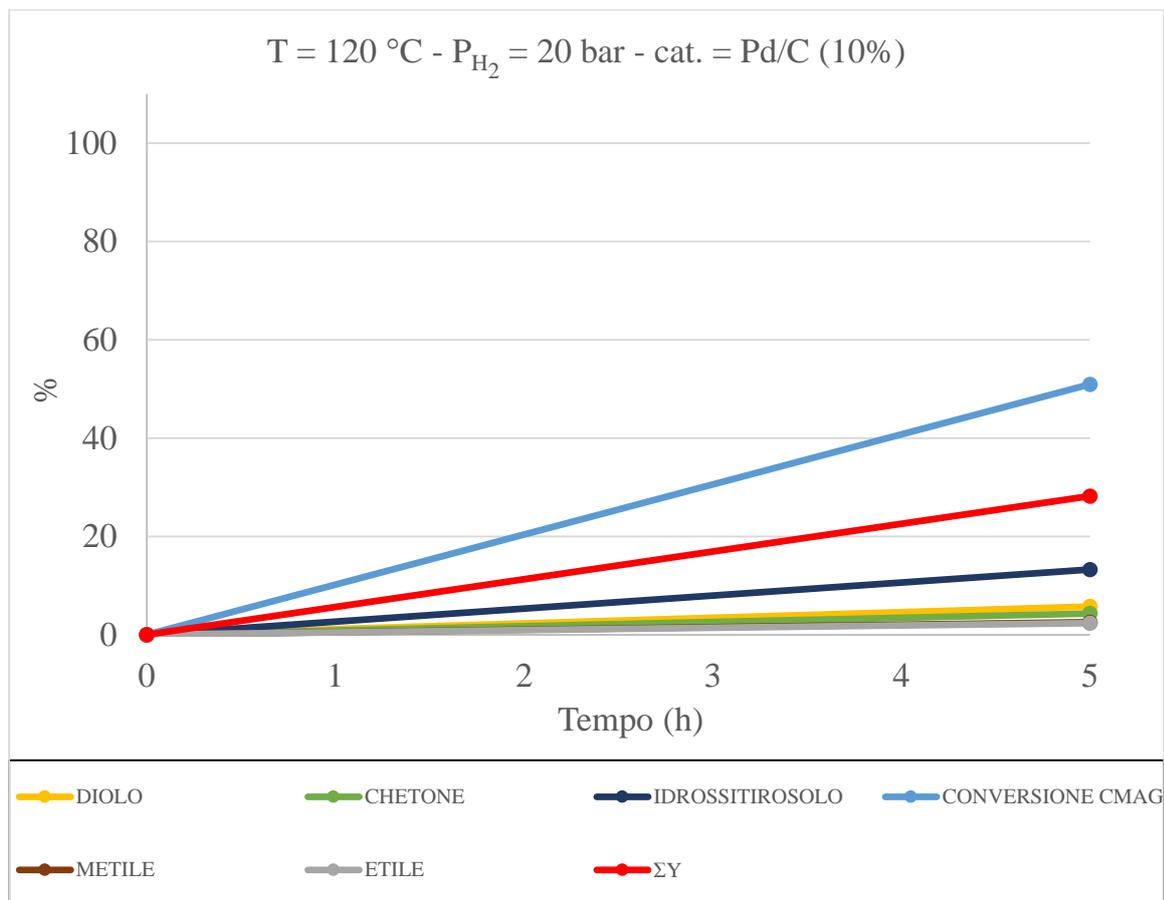


Figura 21. Grafico riduzione CMAG con palladio - 120 °C - 20 bar

A 120 °C la reazione procede molto lentamente: dopo 5 ore il CMAG è convertito per il 50% all'incirca, la resa dell'idrossitiroso lo si attesta sul 13% ed è presente un ammanco al bilancio. Sembra che la reazione a temperature inferiori ai 150 °C abbia difficoltà a procedere, difatti anche le prove successive al 90 °C, 70 °C e 60 °C hanno confermato la necessità di operare a temperature superiori affinché la riduzione ad idrossitiroso lo avvenga. In particolare sotto i 90 °C non si osserva neanche conversione del CMAG prima delle 5 ore.

Successivamente abbiamo affettuato uno studio cinetico della riduzione del diolo utilizzandolo come reagente di partenza ed effettuando prelievi ravvicinati ad inizio reazione (durante la prima ora).

Sono state effettuate due riduzioni, entrambe a 150 °C e 3 bar di pressione di idrogeno, con e senza acido acetico. Di seguito viene riportata quella effettuata in presenza di acido acetico (figura 22).

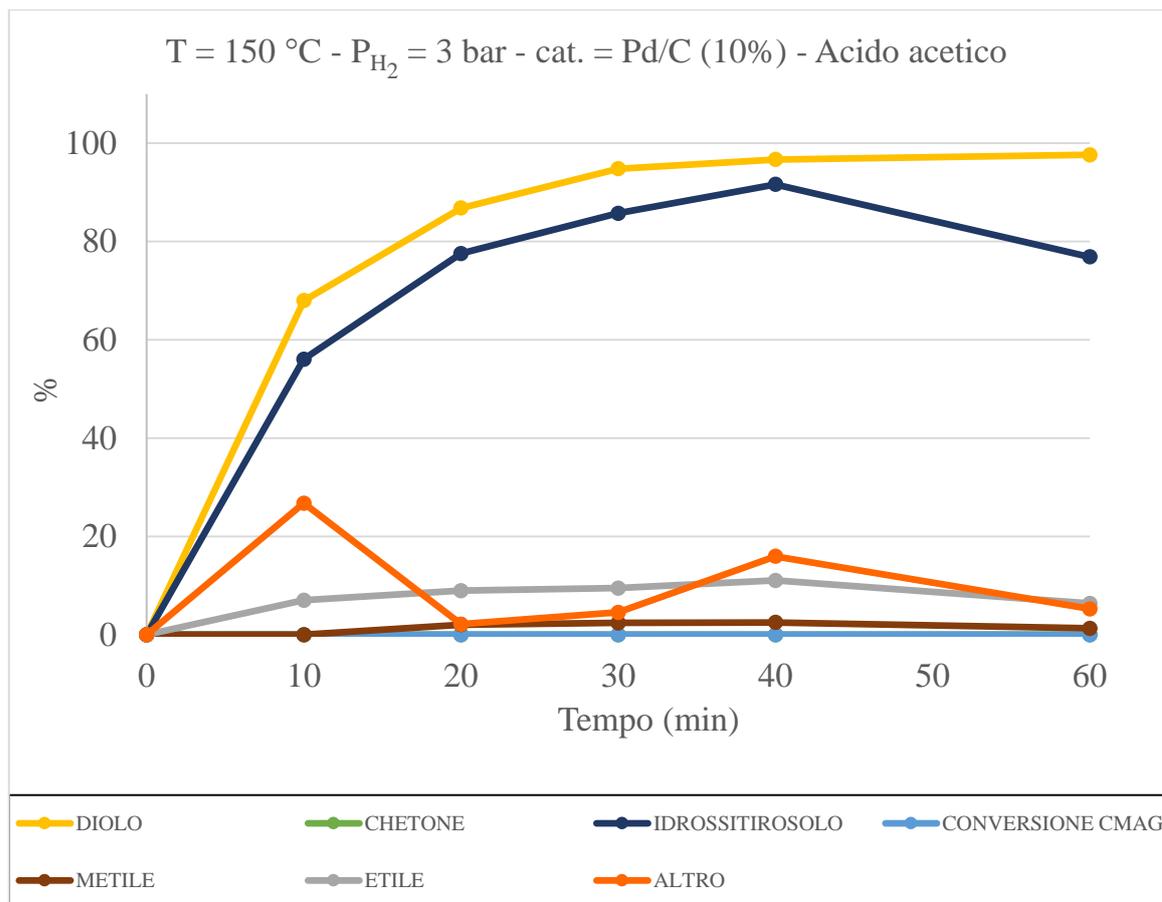


Figura 22. Grafico riduzione diolo con palladio - 150 °C - 3 bar – acido acetico

Dal grafico si nota che la conversione del diolo cresce gradualmente fino a divenire completa dopo un'ora. Dei tipici prodotti della riduzione è presente in parte l'etile, circa il 10%. Il prodotto maggioritario è l'idrossitirosole, con rese prossime alla conversione del diolo.

Nella reazione condotta in assenza di acido acetico si ha una tendenza molto simile. Infatti le rese di idrossitirosole e di etile mantengono un rapporto pressochè identico con la conversione del diolo, la differenza sostanziale risiede, appunto, nella conversione, che, pur crescendo gradualmente anche qui, dopo un'ora raggiunge l'80%.

Vi è inoltre un aspetto interessante: in entrambe le riduzioni, dalle analisi HPLC (figura 23), è evidente un picco con un tempo di ritenzione simile al diolo, che non appartiene a nessuno dei prodotti di reazione conosciuti.

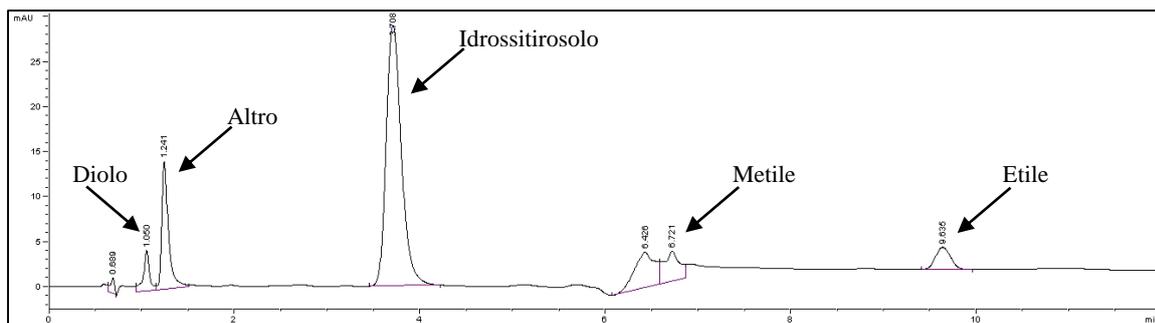


Figura 23. Cromatogramma HPLC del grezzo di reazione

Dal momento che il suo tempo di ritenzione è simile a quello del diolo e che ipotizziamo possa avere una struttura simile (figura 24), per poterne calcolare la resa e poterlo riportare graficamente gli è stato assegnato il coefficiente di risposta del diolo.

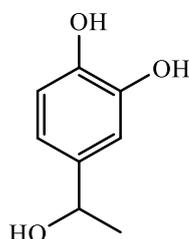
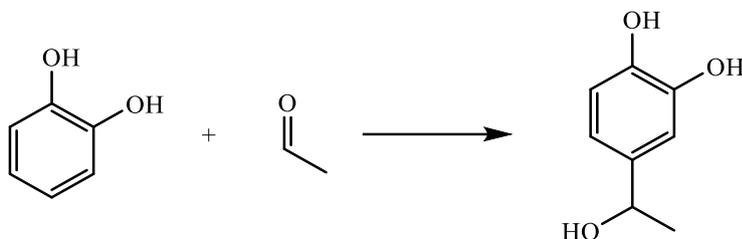


Figura 24. Struttura del prodotto ipotizzato

Non essendo disponibile commercialmente abbiamo provato a sintetizzarlo. Inizialmente abbiamo provato una sostituzione elettrofila aromatica dell'acetaldeide sul catecolo (schema 20).



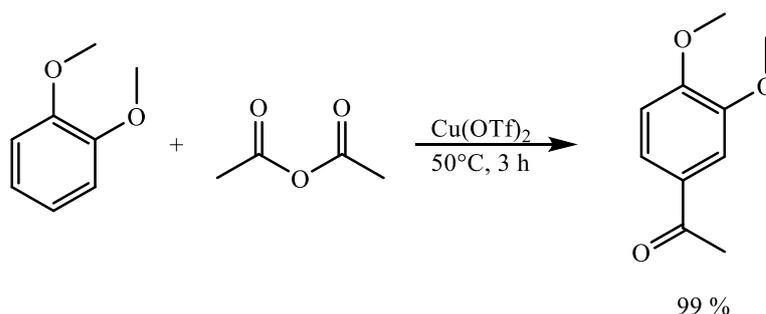
Schema 20

Sono stati posti a reagire ad 80 °C circa di catecolo, acetaldeide e di soda, rispettando i rapporti relativamente di 1:0.5:0.5. Dopo 6 ore l'analisi HPLC mostra solo la presenza del catecolo. Si è pensato, allora, di eseguire una seconda prova aumentando la temperatura a 120 °C. Anche per questa è stato eseguito un prelievo, ma il cromatogramma non è risultato diverso da quello precedente.

Pensando che una catalisi acida, potesse favorire la reazione sono stati eseguiti due nuovi esperimenti. Sono stati quindi mescolati, ancora, catecolo ed acetaldeide, ma questa volta in presenza di H₂SO₄ (mantenendo lo stesso rapporto molare). La prima reazione è stata eseguita alla temperatura di 80 °C, mentre la seconda alla temperatura di 150 °C.

Effettuando, come in precedenza, dei prelievi dopo 5-6 ore si è potuto controllare l'avanzamento della reazione tramite HPLC. Purtroppo anche in queste due prove i cromatogrammi hanno mostrato la sola presenza del catecolo.

Abbiamo poi pensato di eseguire un'acilazione di Friedel-Crafts sul catecolo e ridurre il chetone così ottenuto ad alcol. In letteratura viene riportata un'acilazione in posizione *para*- al 1,2-dimetossibenzene partendo da anidride acetica ed utilizzando come catalizzatore il triflato rameico.¹⁶ La resa ottenuta, come riporta l'articolo, è del 99% per il prodotto *para*- (schema 21).



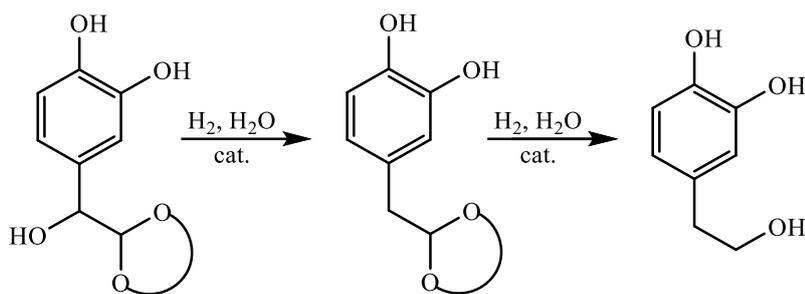
Schema 21

Si è pensato di poter ottenere lo stesso attacco utilizzando il catecolo al posto del 1,2-dimetossibenzene, ma così non è stato. Anche in questo caso, controllando tramite TLC a varie ore, non risultano altri prodotti se non i reagenti di partenza.

Purtroppo per motivi di tempo e necessità di condurre altre prove abbiamo sospeso la sintesi di questo prodotto.

Altre prove

L'ultima parte del progetto è stata dedicata alla sintesi di un nuovo precursore acetale alternativo al CMAG. L'idea è quella di incrementare la velocità di reazione e la selettività verso l'idrossitiroso cambiando il percorso di riduzione, ovvero impedendo la formazione del chetone. In particolare è stato ipotizzato che un acetale ciclico potesse essere più difficilmente idrolizzabile rispetto al dimetossiacetale. In questo modo avrebbe dovuto ridursi prima l'alcol benzilico ed in un secondo momento sarebbe dovuta avvenire l'idrolisi e la riduzione dell'acetale (schema 22).

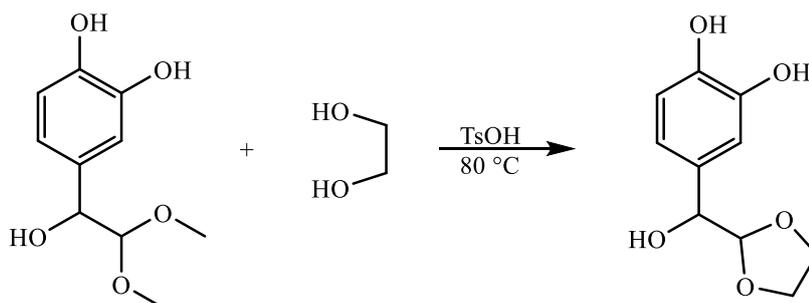


Schema 22

Si è quindi cercato di sintetizzare acetali ciclici con 1,2-etandiolo, 1,3-propandiolo e 2,2-dimetil-1,3-propandiolo.

1,2-etandiolo

Si è proceduto inizialmente effettuando una trans-acetalizzazione del CMAG con glicole etilenico. Quindi CMAG, glicole etilenico e acido *p*-toluensolfonico (TsOH) sono stati messi in un pallone ad 80 °C (schema 23).

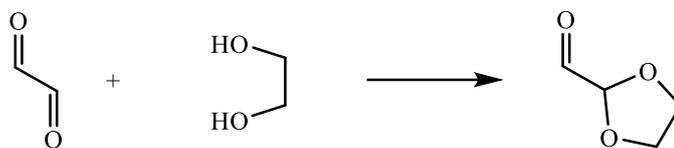


Schema 23

Il grezzo di reazione è stato analizzato all'NMR e lo spettro ha mostrato la formazione di molti prodotti (probabilmente il glicole promuove diverse reazioni parassite), tra i quali però è stato individuato quello di interesse. È stato quindi ripetuto l'esperimento aumentando le quantità in modo da poter successivamente isolare il prodotto di interesse. Ma nel momento in cui abbiamo portato in temperatura il pallone di reazione, si è carbonizzato tutto in pochi minuti.

Abbiamo quindi deciso di seguire un'altra procedura: in un pallone si sono scaldati a 60 °C il CMAG ed il glicole etilenico in anidride acetica, in presenza di piridinio toluensolfonato (PPTS). Dopo 5 ore abbiamo separato i prodotti con una colonna cromatografica e li abbiamo analizzati all'NMR: lo spettro di una frazione non è risultato risolubile, mentre la frazione più pulita è risultata essere CMAG. Tale frazione è stata utilizzata per la prova successiva aggiungendo ancora glicole etilenico e PPTS, in toluene e scaldando fino a 70 °C. In questo caso, nemmeno dopo una notte è stato individuato alcun

prodotto, ma solo il CMAG di partenza. È stato quindi cambiato approccio e si è provato a sintetizzare l'acetale ciclico dal glicosale (etandiale) e successivamente utilizzarlo per idrossialchilare il catecolo (schema 24).



Schema 24

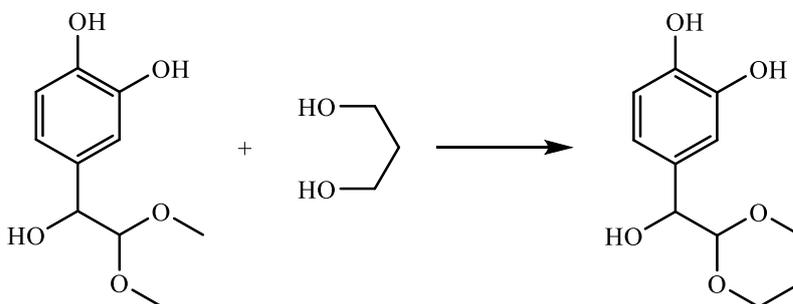
Una prima reazione è stata eseguita a riflusso in toluene, utilizzando un Dean-Stark, tra glicosale e glicole etilenico, catalizzata da TsOH.

Dopo 5 ore sono stati raccolti 5 mL di H₂O e sul fondo del pallone si è formato un denso gel giallo scuro. Lo spettro NMR del grezzo non è risolvibile e soprattutto non risulta alcun segnale aldeidico come ci si può aspettare.

Successivamente abbiamo riprovato ad effettuare la reazione, aumentando la temperatura a 120 °C dopo 5 ore. Dopo 10 ore totali di reazione sono stati raccolti circa 6 mL di H₂O nel Dean-Stark ed era presente ancora lo stesso gel giallo scuro. In questo caso i prodotti presenti nel surnatante sono stati separati con una colonna e le frazioni analizzate all'NMR. Lo spettro anche in questo caso era molto confuso e mancava nuovamente del significativo segnale aldeidico.

1,3-propandiolo

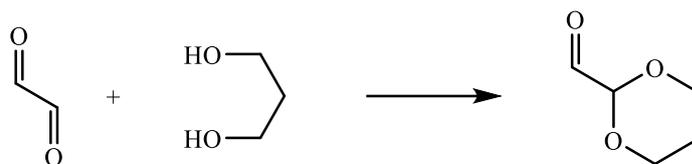
Anche in questo caso per prima cosa abbiamo tentato una trans-acetalizzazione sul CMAG (schema 25), in THF a riflusso e utilizzando come catalizzatore la resina Dowex[®] 50Wx8-100.



Schema 25

Ci aspettavamo una reazione veloce e così dopo 30 minuti abbiamo effettuato una TLC, da cui è risultato che la reazione non fosse ancora avvenuta. Abbiamo, quindi, alzato la temperatura a 90 °C. Passate 5 ore abbiamo eseguito un'altra TLC, ma ancora erano presenti solo i reagenti.

A questo punto siamo passati alla sintesi dell'acetale a partire dal gliossale (schema 26).



Schema 26

La reazione è stata effettuata nuovamente in Dean-Stark, in toluene a refluxo e TsOH come catalizzatore.

Dopo 4 ore, come nel caso del glicole etilenico, la soluzione presentava il gel giallo sul fondo. È stato quindi separato il surnatante dal gel addensato, è stato tirato a secco al rotavapor e poi purificato per cromatografia su colonna. Dalle analisi NMR delle frazioni è risultato aver ottenuto il diacetale simmetrico (figura 25).

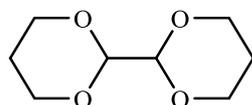
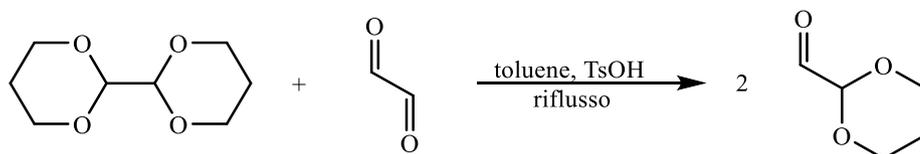


Figura 25. Struttura del diacetale

Arrivati a questo punto si è pensato di poter ottenere il prodotto di interesse dal diacetale ottenuto, facendolo reagire con un equivalente di gliossale.

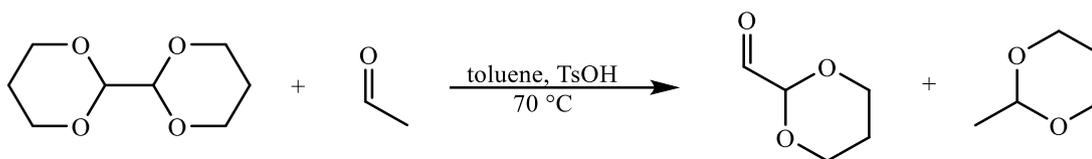
il diacetale è stato quindi sciolto in toluene e sono stati aggiunti gliossale e TsOH (schema 27).



Schema 27

Dopo 4 ore a refluxo, si presentava il solito gel giallo; la soluzione è stata quindi neutralizzata con NaHCO_3 , filtrata e tirata a secco. L'analisi NMR ha mostrato la sola presenza del diacetale di partenza.

Per cercare il monoacetale è stata ripetuta la precedente prova, sostituendo però il gliossale con l'acetaldeide. Anche se questo comporta la formazione di un coprodotto non utilizzabile, in questa fase la priorità era solamente quella di sintetizzare il monoacetale. La reazione è stata eseguita ancora in toluene ed in presenza di TsOH, ma alla temperatura di $70\text{ }^\circ\text{C}$ (schema 28).

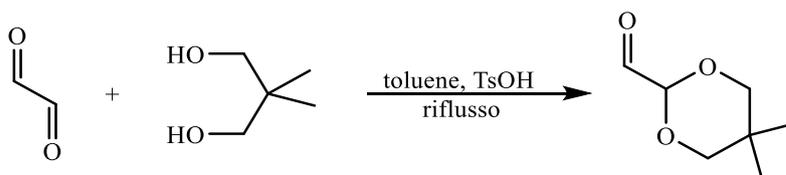
**Schema 28**

Dopo 2.5 ore la temperatura è stata portata a 100 °C e dopo 5 ore a 140 °C e lasciata così per altre 5 ore. Controllata periodicamente tramite TLC, risultava presente solo il diacetale di partenza.

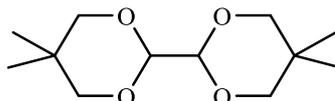
Come per il glicole etilenico, anche il propandiolo non sembra dare risultati soddisfacenti. Si è passati al terzo ed ultimo glicole.

2,2-dimetil-1,3-propandiolo

Anche questo prodotto è stato messo a riflusso con il Dean-Stark in toluene con gliossale ed in presenza di TsOH (schema 29).

**Schema 29**

Dopo 5 ore la soluzione è stata neutralizzata con NaHCO_3 e tirata a secco, poi purificata in colonna. Le due frazioni ottenute sono state analizzate tramite NMR: la prima non pulita, non risolvibile; mentre la seconda era nuovamente un diacetale (figura 26).

**Figura 26.** Struttura secondo diacetale

A questo punto si è pensato di ripetere la reazione effettuando la separazione dei prodotti tramite distillazione e non più cromatograficamente. Quindi abbiamo ripetuto l'esperimento, neutralizzando il grezzo con NaHCO_3 dopo 6 ore e tirandolo a secco al rotavapor.

Si è provato a distillare una parte di grezzo con un Kugelrohr. Dall'analisi NMR dei prodotti ottenuti dalla distillazione abbiamo confermato di avere ottenuto una frazione pulita dell'acetale ciclico, denominato DMDE (5,5-dimetil-1,3-diossan-2-carbaldeide, figura 27).

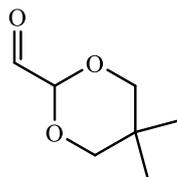
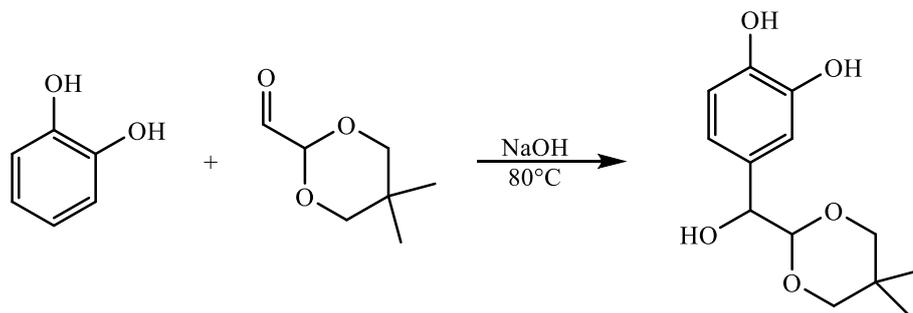


Figura 27. Struttura dell'acetale ciclico DMDE

Dopo questo risultato siamo passati alla fase successiva, ovvero la sostituzione aromatica sul catecolo. La reazione è stata effettuata nelle condizioni di sintesi ottimali utilizzate con il MAG: catecolo, acetale e NaOH in un rapporto stechiometrico di 1:0.5:0.5 alla temperatura di 80 °C (schema 30).



Schema 30

I prodotti di reazione sono stati separati tramite colonna cromatografica e le analisi NMR delle due frazioni mostrano, nella prima, il prodotto sostituito in posizione *orto*-, mentre, nella seconda frazione il prodotto *para*- di nostro interesse. L'acetale ciclico alternativo al CMAG è stato utilizzato per effettuare una riduzione. Le condizioni usate sono state le migliori ottenute dallo studio presentato in precedenza, quindi ad una temperatura di 150 °C, pressione di idrogeno di 8 bar e catalizzatore Pd/C (10% w/w). La soluzione dopo 5 ore di reazione è stata filtrata per eliminare il catalizzatore e tirata a secco per un'analisi NMR. Purtroppo l'NMR ha dimostrato la presenza di tutti i prodotti della riduzione classica, invalidando così le nostre teorie riguardo alla maggiore stabilità dell'acetale ciclico rispetto all'acetale non ciclico del CMAG (figura 28)

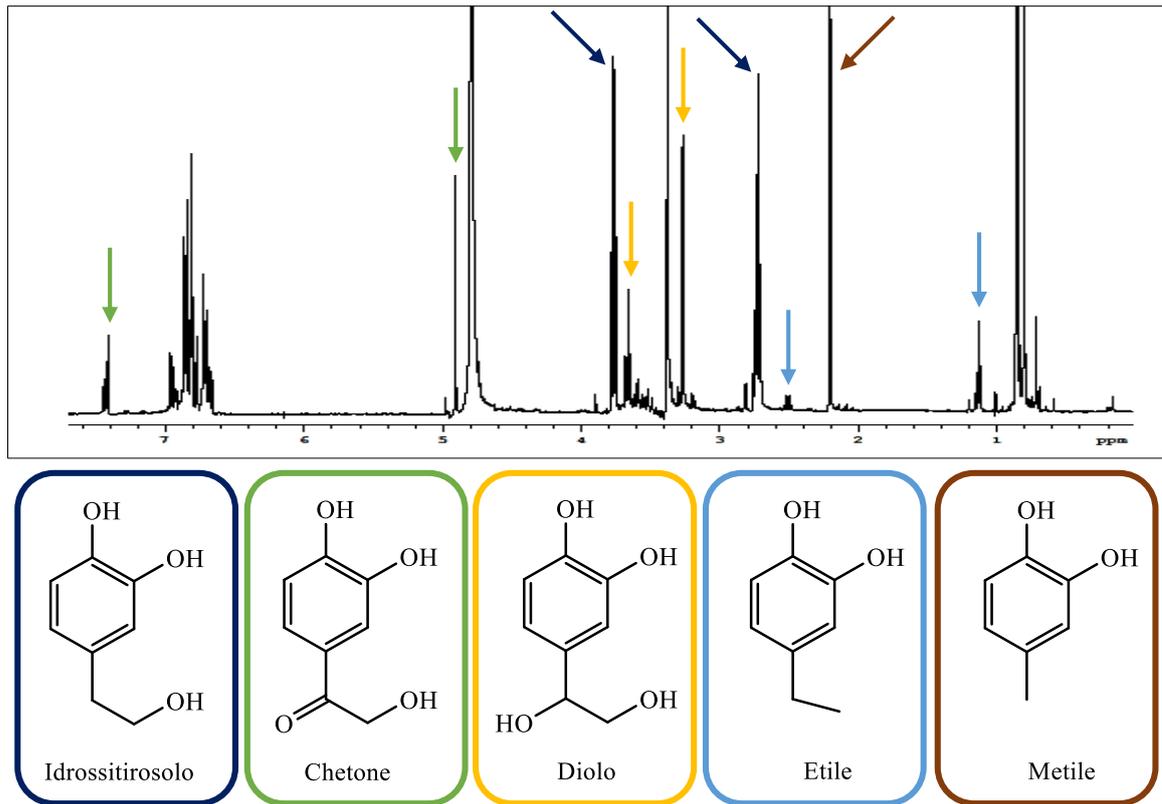


Figura 28. Spettro NMR del grezzo di reazione

Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato effettuato uno studio interessato a trovare un catalizzatore e delle condizioni di reazione ottimali al fine di incrementare le selettività nei due step del processo: prima una sintesi dell'intermedio acetalico (CMAG), poi la sua riduzione a idrossitirosolo. I due step costituiscono un innovativo e promettente processo per la produzione industriale di idrossitirosolo, ad oggi ottenuta solo per estrazione dall'acqua di lavorazione dell'olio di oliva.

La reazione di sintesi, che consiste nella idrossialchilazione del catecolo da parte della 2,2-dimetossiacetaldeide (MAG), viene condotta in acqua ad 80 °C ed in presenza di NaOH, con un rapporto molare catecolo/MAG/NaOH di 1:0.5:0.5. La reazione si completa in poche ore e la resa del CMAG è circa del 70%.

Nonostante alcune prove eseguite, utilizzando altri catalizzatori al posto della soda, non si è riusciti ad aumentare la selettività del prodotto di interesse. I risultati ottenuti però lasciano margine per poter effettuare nuove prove ed individuare nuovi catalizzatori (anche eterogenei) e/o nuove condizioni che possano portare ad ottenere il CMAG con delle rese superiori (ad esempio altri sali di ammonio oltre a quelli provati).

Anche per la riduzione del CMAG sono state effettuate prove con vari catalizzatori e variando temperature e pressioni. I risultati migliori sono stati ottenuti in acqua a 150 °C ed 8 bar di idrogeno, con Pd/C come catalizzatore. In questo caso infatti la reazione è completa in 5 ore e la resa dell'idrossitirosolo è superiore al 60%.

In conclusione i risultati complessivi ottenuti sono soddisfacenti ed indicano un processo applicabile e veramente competitivo rispetto a quanto già presente in letteratura per la sintesi dell'idrossitirosolo.

Inoltre il processo è stato maturato seguendo i principi dello sviluppo sostenibile: come dimostrato non prevede solventi organici clorurati (si utilizza soltanto acqua), né altri prodotti particolarmente tossici o che richiedano specifici trattamenti per lo smaltimento, né agenti riducenti stechiometrici (solo catalizzatori eterogenei e idrogeno).

In disaccordo con i criteri di eco-compatibilità rimane solamente l'utilizzo della soda come catalizzatore omogeneo ed in quantità stechiometriche, condizione però impiegata anche in altre sintesi industriali largamente impiegate (come, ad esempio, per la sintesi della vanillina).¹⁷

Ciò nonostante, approfondendo lo studio del processo, potrebbe essere possibile trovare altri prodotti in grado di sostituire la soda ed ovviare ai problemi che questa porta con sé.

Parte sperimentale

Per la parte di sintesi del CMAG le reazioni sono state tutte effettuate in un pallone chiuso e riscaldato in un bagno d'olio. Per ogni reazione sono stati caricati circa 110 mg (1 mmol) di catecolo e gli altri reagenti in base al rapporto molare con quest'ultimo. La metodica utilizzata è stata sempre la medesima: pesati i reagenti sono stati aggiunti 5 mL di H₂O e lasciati qualche minuto in agitazione. Dopodiché veniva effettuato un prelievo iniziale e poi messo nel bagno d'olio in temperatura. I prelievi sussistevano in 25 µL di soluzione diluiti a 10 mL con H₂O distillata.

Le riduzioni invece sono state condotte in una autoclave di acciaio per poter operare ad elevate pressioni. Anche in questo caso si è cercato di mantenere le stesse quantità di reagenti nelle diverse prove effettuate per avere riproducibilità: il CMAG caricato era circa 50 mg (0.45 mmol), mentre il catalizzatore circa l'1% in moli. Pesati i due composti e posti in autoclave venivano aggiunti 12 mL di H₂O e attivata l'agitazione. Dopo 2-3 minuti veniva eseguito il prelievo per il tempo zero e poi, una volta portata l'autoclave alla pressione di idrogeno desiderata (dopo 4-5 avvinamenti), attivato il riscaldamento. I prelievi erano composti da 30 µL di soluzione portati a 2 mL con H₂O distillata.

I prelievi effettuati sono stati analizzati tramite HPLC nel giro di pochi minuti.

L'HPLC utilizzata è una Agilent/Hewlett&Packard 1100 series con rivelatore a 270 nm e colonna Kinetex 5u EVO C18 100A (100x4.6 mm). I solventi utilizzati per eluire sono: (A) H₂O/MeOH 98:2 - 0.2% acido formico e (B) H₂O/MeOH 80:20 - 0.2% acido formico.

Le programmate per le analisi HPLC sono riportate in tabella 3.

Sintesi CMAG			
Solvente	Tempo (min)	Flusso (mL/min)	Temperatura (°C)
100% A	0.0 - 9.00	1.5	25
Riduzione CMAG			
Solvente	Tempo (min)	Flusso (mL/min)	Temperatura (°C)
100% A	0.0 - 5.0	1.5	25
100% B	5.5 - 12.0	2.0	25

Tabella 3. Programmate HPLC

Gli spettri NMR sono stati registrati a 298 K impiegando gli strumenti Varian Gemini XL300 (^1H , 300 MHz; ^{13}C , 75.5 MHz) e Varian Mercury Plus VX400 (^1H , 399.9 MHz, ^{13}C , 100.6 MHz). Tutti i valori di chemical shift sono riportati in ppm ricorrendo, come standard interno, alla risonanza del residuo protonico non deuterato: CDCl_3 (7.26 ppm), D_2O (4.79 ppm).

Per le cromatografie su colonna è stato usato un gel di silice 60 40-63 μm Geduran[®].

Tutti i solventi ed i prodotti non sintetizzati sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni.

Sintesi DMDE (5,5-dimetil-1,3-diossan-2-carbaldeide)

Il prodotto è stato ottenuto dalla reazione del diolo 5,5-dimetil-1,3-diossan-2-carbaldeide con il gliossale, catalizzata da acido, seguendo quanto riportato in letteratura per la formazione di acetali.

In un pallone da 100 mL munito di agitatore magnetico sono stati disciolti 6,865 g (0.066 mol) di 2,2-dimetil-1,3-propandiolo, 10.035 g (0.069 mol) di soluzione al 40% di gliossale e 0.246 g (0.0014 mol) di TsOH in 35 mL di toluene. La soluzione è stata poi messa a riflusso in bagno d'olio sotto agitazione e con un apparato Dean-Stark. Dopo 6.5 ore erano stati raccolti circa 5 mL (più alcune gocce rimaste lungo le pareti dell'apparato). Una volta appurato che la reazione non producesse più acqua, abbiamo lasciato raffreddare a temperatura ambiente mantenendo l'agitazione. Sono stati 1.5 g di NaHCO_3 per

neutralizzare l'acido presente e il crudo di reazione è stato lasciato in agitazione per una notte a temperatura ambiente.

L'indomani la soluzione è stata filtrata su celite e controllato che il pH fosse neutro, dopodiché è stata tirata a secco al rotavapor e si è proceduto con la distillazione tramite Kugelrohr.

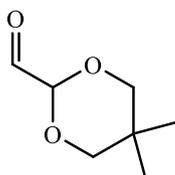
Una metà del grezzo è stata utilizzata per una prima distillazione. Da questa prima distillazione sono state ottenute varie frazioni, di cui l'unica liquida (iniziata a formarsi a circa 120 °C e 0.03 atm di pressione) è risultata essere il prodotto di nostro interesse.

La seconda metà del grezzo è stata utilizzata per una distillazione più accurata. Sono quindi state effettuate tre raccolte a diverse rampe di temperature riportate in tabella 4.

Frazione	T (°C)	Tempo (min)
1	40	25
	60	15
	80	20
	90	10
	100	15
2	100	20
3	100	5
	105	10
	110	70
	115	25
	120	20

Tabella 4. Frazioni distillate

Sulla terza frazione, contenente un liquido incolore, è stato registrato uno spettro NMR che ha rivelato la presenza del prodotto cercato.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.40 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.71 (d, 2H, J_{H-H} = 11.40 Hz), 3.5 (d, 2H, J_{H-H} = 11.40 Hz), 1.18 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

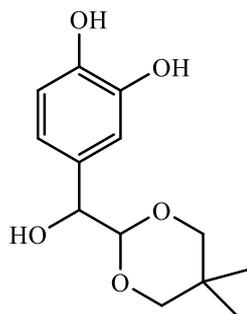
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 194.91, 98.63, 77.04 (2C), 30.56, 22.68, 21.75.

Sintesi dell'intermedio alternativo al CMAG

Per questa reazione abbiamo seguito la metodica utilizzata per la sintesi del CMAG.

In un pallone da 50 mL con agitatore magnetico sono stati pesati e sciolti in 4 mL di H₂O 306.1 mg (2.78 mmol) di catecolo, 202.2 mg (1.40 mmol) del prodotto precedentemente ottenuto e 64.6 mg (1.61 mmol) di NaOH. Il pallone è stato poi messo in bagno d'olio ad 80 °C. Dopo 4,5 ore da TLC il DMDE risultava interamente consumato ed erano presenti due nuove macchie, si è quindi spento il riscaldamento e lasciato raffreddare il tutto a temperatura ambiente, una volta raffreddato si è portato a neutralità con H₂SO₄.

Sono state eseguite 4 estrazioni con 15 mL di etile acetato, anidrificato l'estratto con NaSO₄ ed essiccato al rotavapor. Il solido ottenuto è stato caricato in una colonna ed eluito con una miscela etile acetato/esano 30:70. Sono state raccolte due frazioni, tirate a secco e poi analizzate all'NMR: è risultato che la prima frazione contenesse il catecolo non reagito e l'isomero *orto*- del prodotto di idrossialchilazione, mentre la seconda fosse composta dal prodotto di interesse.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.86 (d, 1H, J = 1.66 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 1.66 Hz), 6.75 (s, 1H), 4.52 (d, 1H, J = 5.36 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 5.36 Hz), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 144.10, 143.67, 131.06, 120.00, 115.36, 114.67, 102.78, 76.94 (2C), 74.60, 30.24, 22.91, 21.62.

Bibliografia

-
- ¹ Crisante F. Preparazione di antiossidanti a struttura catecolica e di prodotti di interesse biologico di ossifunzionalizzazione benzilica da sostanze fenoliche naturali con sistemi biomimetici (IBX) ed enzimatici (laccasi/HBT).
- ² Baccelloni S. Recupero di antiossidanti naturali dai sottoprodotti di trasformazione dell'industria agroalimentare: noccioli di oliva (*Olea europaea* L.) gusci e perisperma di nocciole (*Corylus avellana* L.).
- ³ Capasso R., Evidente A., Avolio S., Solla F. A highly convenient synthesis of hydroxytyrosol and its recovery from agricultural waste waters. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1745-1748
- ⁴ De Leonardis A., Aretini A., Alfano G., Macciola V., Ranalli G. Isolation of a hydroxytyrosol-rich extract from olive leaves (*Olea Europaea* L.) and evaluation of its antioxidant properties and bioactivity. *Eur Food Res Technol* **2008**, *226*, 653-659
- ⁵ Allouche N., Fki I., Sayadi S. Toward a High Yield Recovery of Antioxidants and Purified Hydroxytyrosol from Olive Mill Wastewaters. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 267-273
- ⁶ Fernandez-Bolaños Guzman J., Heredia Moreno A., Rodriguez Gutierrez G., Rodriguez Arcos R., Jimenez Araujo A., Guillen Bejarano R. Method for obtaining purified hydroxytyrosol from products and by-products derived from the olive tree. Patent US 6849770 B2 **2005**
- ⁷ Azabou S., Najjar W., Ghorbel A., Sayad S. Mild photochemical synthesis of the antioxidant hydroxytyrosol via conversion of tyrosol. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4877-4882
- ⁸ Bernini R., Mincione E., Barontini M., Crisante F. Convenient synthesis of hydroxytyrosol and its lipophilic derivatives from tyrosol or homovanillyl alcohol. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 8897-8904
- ⁹ Breuninger M., Joray M. Process for the preparation of hydroxytyrosol. Patent US 8017815 B2 **2007**
- ¹⁰ Joray M., Breuninger M. Process for the preparation of phenolic compounds. Patent WO 2007009590 A1 **2007**
- ¹¹ Krueger B., Fleischmann G., Petersen H. Process for the preparation of hydroxytyrosol. Patent US 20140256989 A1 **2014**
- ¹² Lisdsey A. S., Jeskey H. The Kolbe-Schmitt reaction. **1957**
- ¹³ Irelakd R., Chiess P.W.S. Experiments directed toward the total synthesis of terpenes **1962**, *28*, 6-16
- ¹⁴ Adkins H., Folkers K. The catalytic hydrogenation of esters to alcohols. *A communication from the laboratory of organic chemistry of the university of wisconsin* **1931**, *53*, 1095-1096
- ¹⁵ Adkins H., Folkers K. The catalytic hydrogenation of organic compounds over copper chromite. *A communication from the laboratory of organic chemistry of the university of wisconsin* **1931**, *53*, 1091-1094
- ¹⁶ Ravi P. Singh R. P., Rajesh M. Kamble, Kusum L. Chandra, P. Saravanan, Vinod K. An efficient method for aromatic Friedel-Crafts alkylation, acylation, benzylation, and sulfonylation reactions. *Singh Tetrahedron* **2001**, *57*, 241-247
- ¹⁷ Harris E. G. Process for the production of fragrance quality ethylene glycol monoaryl ethers. Patent US 4533759 A **1985**