



Università
Ca'Foscari
Venezia

Corso di Laurea
magistrale
in Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

Sintesi di fragranze mediante reazioni catalitiche

Relatore

Ch. Prof. Stefano Paganelli

Correlatore

Ch. Dott. Oreste Piccolo

Laureando

Davide Pollon
839602

Anno Accademico

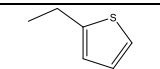
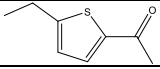
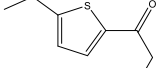
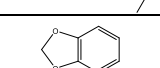
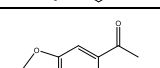
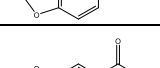
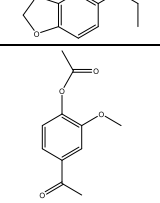
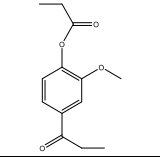
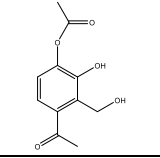
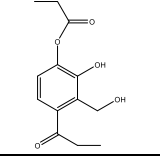
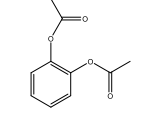
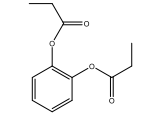
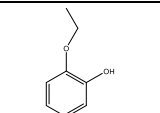
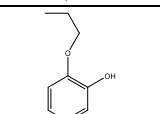
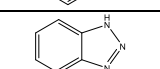
2019/2020

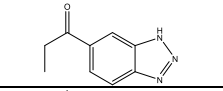
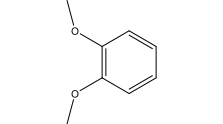
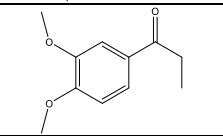
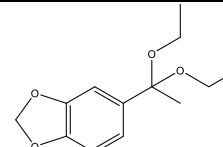
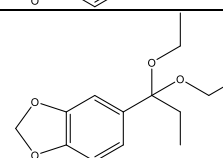
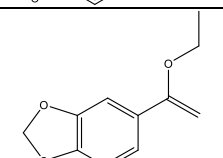
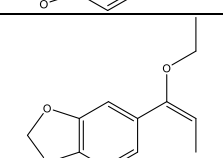
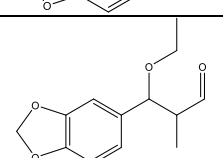
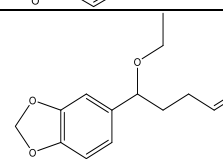
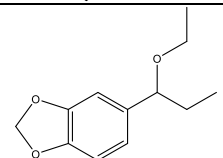
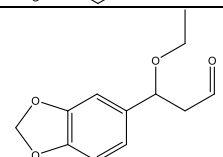
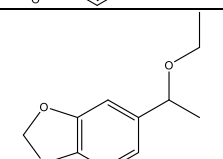
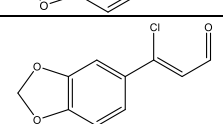
Indice

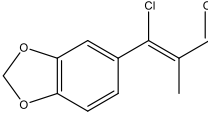
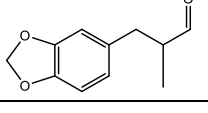
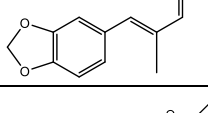
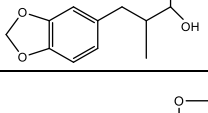
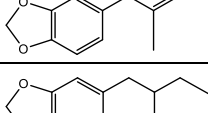
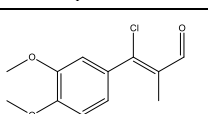
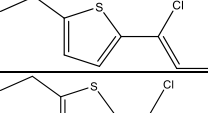
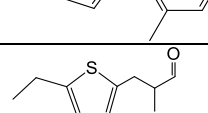
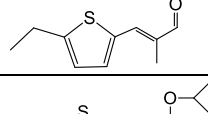
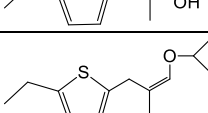
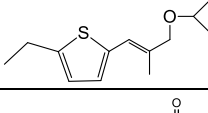
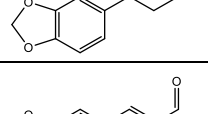
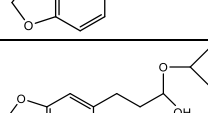
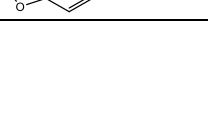


1. Introduzione.....	9
1.1. Storia delle fragranze naturali	9
1.2. Estrazioni	10
1.2.1 Estrazioni senza solvente.....	10
1.2.1.1 Estrazione con olio ed Enfleurage.....	10
1.2.1.2 Oli essenziali	11
1.2.1.3 Idrodistillazione	11
1.2.1.4 Distillazione in corrente di vapore	12
1.2.1.5 Spremitura a freddo	12
1.2.2 Estrazioni con solvente	13
1.2.2.1 Solventi.....	13
1.2.2.2 Fluidi Supercritici	13
1.3 Perché l'industria utilizza fragranze sintetiche?	14
1.3.1 L'industria chimica delle fragranze	16
1.4 Processi catalitici	18
1.4.1 Catalizzatori	18
1.4.1.1 Proprietà dei catalizzatori.....	19
1.4.1.2 Classificazione dei catalizzatori.....	19
1.4.1.2.1 Catalizzatori eterogenei	20
1.4.1.2.2 Catalizzatori omogenei	20
1.5 Reazioni catalitiche.....	21
1.5.1 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts	21
1.5.2 Reazioni di idrogenazione.....	22
2. Scopo della tesi.....	25
3. Risultati e Discussione	26
3.1 Preparazione Catalizzatori	26
3.1.1 Preparazione dei catalizzatori Metallo-Aquivion (Figura 8).....	26
3.1.2 Preparazione dei catalizzatori Pd/Al ₂ O ₃ e Rh/Al ₂ O ₃ a basso contenuto di metallo	27
3.2 Caratterizzazione del catalizzatore Pd/Al ₂ O ₃ <i>one pot</i>	28
3.2.1 Determinazione del contenuto di palladio in Pd/Al ₂ O ₃ <i>one pot</i>	28
3.3 Analisi del catalizzatore con microscopia elettronica a scansione (SEM)	30
3.3.1 Pd/Al ₂ O ₃ <i>one pot</i>	30
3.4 Prove di reattività	31
3.4.1 Reazione di Friedel-Crafts sul 2-etiltiofene (I)	31
3.4.2 Reazione di acilazione di Friedel-Crafts sul 1,3-benzodiossolo (MDB) (IV)	36

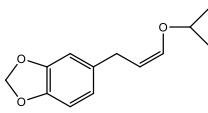
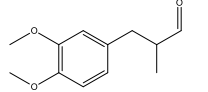
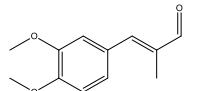
3.4.3 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (IV) in presenza di diversi M-Aquivion	42
3.4.4 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 2-etiltiofene (I) in presenza di diversi M-Aquivion.....	44
3.4.5 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 1H-benzotriazolo (XV) in presenza di Fe-Aq e di Aq-H.	45
3.4.6 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 1,2-dimetossibenzene (XVII) in presenza di Fe-Aq e di Aq-H	46
3.4.7 Prove di riciclo dei catalizzatori	47
3.5 Sintesi di enol eteri	48
3.6 Idroformilazioni	49
3.6.1 Idroformilazione dell'enol etere (XXII)	49
3.6.2 Idroformilazione dell'enol etere (XXI)	51
3.7 Sintesi di aldeidi β -cloro- α - β -insature (Reazione di Vilsmeier)	52
3.8 Deidroalogenazioni delle aldeidi β -cloro- α - β -insature ottenute per reazione di Vilsmeier.....	53
3.8.1 Deidroalogenazione del substrato (XXIX) per ottenere Helional ^(R) (XXX)	53
3.8.2 Deidroalogenazione del substrato (XXXVII).....	56
3.8.3 Deidroalogenazione del substrato (XXXVIII).....	57
3.8.4 Deidroalogenazione del substrato (XXXV).....	58
4. Conclusioni	59
5. Parte Sperimentale.....	61
5.1 Reagenti e solventi impiegati	61
5.2 Metodi analitici impiegati	62
5.2.1 Analisi di assorbimento atomico (AAS)	62
5.2.2 Analisi cromatografiche	62
5.2.3 Analisi GC-MS	63
5.2.4 Analisi ICP	63
5.2.5 NMR.....	63
5.2.6 Autoclavi.....	63
5.3 Preparazione dei catalizzatori.....	64
5.3.1 Catalizzatori per reazioni di acilazione di Friedel-Crafts	64
5.3.1.1 Sintesi del catalizzatore FeAq	64
5.3.1.2 Sintesi del catalizzatore AlAq	64
5.3.1.3 Sintesi del catalizzatore SnAq	64
5.3.1.4 Sintesi del catalizzatore ZnAq	64
5.3.1.5 Sintesi del catalizzatore CuAq	65
5.3.2 Catalizzatori per reazioni di deidroalogenazione.....	65
5.3.2.1 Sintesi del catalizzatore 0,3 %Pd/Al ₂ O ₃	65
5.4 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts	66

5.4.1 Sintesi di 1-(5-Etiltiofen-2-il)propan-1-one (III) : procedura generale	66
5.4.2 Sintesi di 1-(5-Etiltiofen-2-il)etan-1-one (II) : procedura generale.....	66
5.4.3 Sintesi di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one (VI) : procedura generale.....	66
5.4.4 Sintesi di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one (V) : procedura generale	67
5.4.5 Sintesi di 1-(1H-1,2,3-Benzotriazol-6-il)propan-1-one (XVI)	67
5.4.6 Sintesi di 1-(3,4-Dimetossi-fenil)propan-1-one (XVIII)	68
5.5 Sintesi di chetali.....	72
5.5.1 Sintesi di 4-(1,1-Dietossipropil)benzo-1,3-diossolo (XX)	72
5.5.2 Sintesi di 4-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo (XIX)	72
5.6 Sintesi di enol eteri	73
5.6.1 Sintesi di 4-(1-Etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo (XXII)	73
5.6.2 Sintesi di 4-(1-Etossivinil)benzo-1,3-diossolo (XXI)	74
5.7 Sintesi di cloro aldeidi insature.....	75
5.7.1 Sintesi di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide (XXIX)	75
5.7.2 Sintesi di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloroacrilaldeide (XXVIII)	77
5.7.3 Sintesi di 3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide (XXXVII)	78
5.7.4 Sintesi di 3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)acrilaldeide (XXXVI)	79
5.7.5 Sintesi di 3-Cloro-3-(3,4-Dimetossifenil)-2-metilacrilaldeide (XXXV)	81
5.8 Reazioni di idroformilazione	83
5.8.1 Procedura generale	83
5.9 Reazioni di deidroalogenazione.....	84
5.9.1 Procedura generale	84
6 Bibliografia	85

INDICE SOSTANZE			
Numero romano identificativo	Struttura	Nome	Origine del prodotto
I		2-Etiltiofene	Commerciale
II		1-(5-Etiltiofen-2-il)etan-1-one	Sintesi
III		1-(5-Etiltiofen-2-il)propan-1-one	Sintesi
IV		1,3-Benzodiossolo	Commerciale
V		1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one	Sintesi
VI		1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one	Sintesi
VII		4-Acetil-2-metossifenil acetato	Sintesi
VIII		2-Metossi-4-propionilfenil propionato	Sintesi
IX		4-Acetil-2-idrossi-3-(idrossimetil)fenil acetato	Sintesi
X		2-Idrossi-3-(idrossimetil)-4-propionilfenil propionato	Sintesi
XI		1,2-Fenilen diacetato	Sintesi
XII		1,2-Fenilen dipropionato	Sintesi
XIII		2-Etossifenolo	Sintesi
XIV		2-Propossifenolo	Sintesi
XV		1H-Benzotriazolo	Commerciale

XVI		1-(1H-Benzotriazol-6-il)propan-1-one	Sintesi
XVII		1,2-Dimetossibenzene	Commerciale
XVIII		1-(3,4-Dimetossi-fenil)propan-1-one	Sintesi
XIX		5-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XX		5-(1,1-Dietossipropil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXI		5-(1-Etossivinil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXII		5-(1-Etossiprop-1-en-1-il)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXIII		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-etossi-2-metilpropanale	Sintesi
XXIV		4-(Benzo1,3-diossol-5-il)-4-etossibutanale	Sintesi
XXV		5-(1-Etossipropil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXVI		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-etossipropanale	Sintesi
XXVII		5-(1-Etossietil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXVIII		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloroacrilaldeide	Sintesi

XXIX		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide	Sintesi
XXX		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-2-metilpropanale (Helional ^(R))	Sintesi
XXXI		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-2-metilacrilaldeide	Sintesi
XXXII		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-1-isopropossi-2-metilpropan-1-olo	Sintesi
XXXIII		5-(3-isopropossi-2-metilallil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XXXIV		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-2-metilpropan-1-olo	Sintesi
XXXV		3-Cloro-3-(3,4-Dimetossifenil)-2-metilacrilaldeide	Sintesi
XXXVI		3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)acrilaldeide	Sintesi
XXXVII		3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide	Sintesi
XXXVIII		3-(5-Etiltiofen-2-il)-2-metilpropanale	Sintesi
XXXIX		3-(5-Etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide	Sintesi
XL		3-(5-Etiltiofen-2-il)-1-isopropossi-2-metilpropan-1-olo	Sintesi
XLI		2-Etil-5-(3-isopropossi-2-metilallil)tiofene	Sintesi
XLII		2-Etil-5-(3-isopropossi-2-metilprop-1-en-1-il)tiofene	Sintesi
XLIII		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)propanale	Sintesi
XLIV		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)acrilaldeide	Sintesi
XLV		3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-1-isopropossi-2-metilpropan-1-olo	Sintesi

XLVI		5-(3-Isopropossilil)benzo1,3-diossolo	Sintesi
XLVII		3-(3,4-Dimetossifenil)-2-metilpropanale	Sintesi
XLVIII		3-(3,4-Dimetossifenil)-2-metilacrilaldeide	Sintesi

1.Introduzione

1.1. Storia delle fragranze naturali

Sia gli odori che l'olfatto sono rimasti misteriosi per secoli, però fin da subito c'è stato un legame tra gli esseri umani e il profumo. Infatti, l'uso dei profumi nella cultura umana dura da molti secoli. Basti pensare che in civiltà antiche come quelle egizia, greca, persiana, romana ed araba si sono trovate tracce di profumi che venivano utilizzati per mascherare odori sgradevoli, per apparire ed essere più attraenti o per fare offerte agli dei. Il termine profumo deriva dalla locuzione latina *per fumum* che significa "attraverso il fumo" e si riferisce ai fumi di resine, legno, spezie ed erbe aromatiche bruciate durante i riti religiosi. L'incenso nell'antico Egitto era associato alla "fragranza degli dei".¹ L'arte del profumiere si diffuse in seguito nel mondo antico fino alla Grecia e a Roma occupava una posizione di rilievo tra sacro, terapeutico e cosmetico.² Con l'avvento del cristianesimo e la caduta dell'Impero Romano (nel V secolo d.C.) si ha un declino nell'uso dei profumi. La tradizione e l'uso del profumo però viene mantenuta viva durante il periodo medioevale grazie allo sviluppo delle tecniche di distillazione (fino ad allora inesplorate) e alla mobilità nel commercio internazionale che permise la sua rinascita.² Geber (721-815), un alchimista del primo periodo islamico, fu il primo a progettare e realizzare diversi tipi di apparati da laboratorio, in particolare l'alambicco; inoltre descrisse diversi processi chimici tra cui varie forme di "distillazione" alchemica.¹ Dopo circa 150 anni, Avicenna, (980-1037), un persiano, inventò il condensatore e fece l'etanolo distillato per la prima volta.¹ L'inizio delle estrazione degli oli essenziali è tuttavia associato alla loro raccolta dopo la decantazione con il fiasco fiorentino inventato da Giovanni Battista della Porta (1535–1615), un matematico napoletano, e descritto nel suo "*De Destillatione libri IX*" scritto circa nel 1563. L'uso dell'alcool nella produzione dei profumi si diffuse a partire dal XVI secolo. Una scoperta rivoluzionaria in questo settore fu l'invenzione fatta da Gian Paolo Feminis di *Aqua Mirabilis* che è una bevanda a base alcolica al 95% leggera e aromatica dato che ha note di bergamotto, limone, arancia ecc., ma è considerata sia profumo che medicinale. Questa *Aqua Mirabilis* fu utilizzata in diversi modi, ad esempio diluita nell'acqua per il bagno oppure mangiata su uno zucchero, o ancora usata come collutorio, ecc..³ Gian Paolo Feminis, si stabilizzò in Germania nella città di Colonia e prima della sua morte passò i suoi segreti al pronipote Giovanni Maria Farina (1685-1766) che portò avanti la tradizione e iniziò a diffondere in tutta Europa questa miscela di oli essenziali e alcol chiamandola non più *Aqua Mirabilis* ma bensì *Eau de Cologne*. Nel 1810 Napoleone Bonaparte decretò che doveva essere fatta una distinzione tra prodotti farmaceutici e profumi, e che le *Eau de Cologne* ed analoghe miscele non erano più delle bevande alcoliche. I profumi, in questi secoli, erano composti

da sostanze naturali, principalmente di origine vegetale, ma anche da alcuni estratti di origine animale; questo non toglie il fatto che la disponibilità di fragranze per i profumieri era assai limitata. Oltretutto c'è da aggiungere che per ottenere un chilo di olio essenziale erano necessari migliaia di chili di materiale vegetale; quindi, i profumi erano particolarmente costosi e di conseguenza erano disponibili solo per le poche persone che se li potevano permettere. Dalla metà del XIX secolo, con l'avvento della moderna chimica sintetica, le note sintetiche si iniziarono a sviluppare in maniera rapida; così facendo, il portfolio dei profumieri si ampliò con queste note olfattive sintetiche dando loro una maggiore libertà creativa.³ Da allora la chimica è stata di fondamentale importanza per la profumeria moderna. Le fragranze che contengono componenti naturali in combinazione con sostanze sintetiche, o che sono totalmente costituite da quelle sintetiche, sono generalmente percepite come più forti, più durature, più sofisticate ed economiche delle fragranze naturali. La riproduzione di fragranze naturali in laboratorio ha svariati vantaggi che sono principalmente ecologici ed economici. Ne ripareremo più avanti dove verrà spiegato il perché dell'industria chimica delle fragranze.

1.2. Estrazioni

Qui di seguito si riportano i vari tipi di estrazione delle sostanze naturali che possono essere effettuate sia con solventi che senza.

1.2.1 Estrazioni senza solvente

1.2.1.1 Estrazione con olio ed *Enfleurage*

Questi metodi di estrazione sono la macerazione a freddo, o il decotto a caldo, e queste sono tecniche che sono state eseguite in profumeria fino dall'antichità; egizi e romani usavano olio, come ad esempio l'olio d'oliva per estrarre fragranze. Le fragranze così ottenute però non avevano il potere olfattivo dei nostri profumi moderni. Per quanto riguarda l'*Enfleurage* esso consiste nell'intrappolare i composti profumati dei fiori freschi nel grasso animale in quanto possiede un grande potere assorbente. Quindi i petali freschi o fiori interi vengono pressati in uno strato di grasso spalmato su lastre di vetro. Il tutto viene lasciato riposare per giorni o settimane a seconda del tipo di materiale vegetale così che le molecole profumate possano essere assorbite dal grasso. Trascorso il tempo necessario si sostituiscono i petali/fiori impoveriti e se ne mettono di nuovi fino a saturazione del grasso, questo processo può durare mesi. L'*Enfleurage* è ideale per fiori come gelsomino e narciso che sono fiori delicati. Per quanto riguarda la macerazione a caldo la si fa per

diminuire i tempi (1-2 ore ad una temperatura di 45-60°C, in dipendenza sempre dalla specie vegetale). In entrambi i casi il risultato è una pomata che può essere utilizzata così com'è oppure può essere trattata con alcool per ottenere un assoluto.¹ Al giorno d'oggi queste tecniche sono diventate obsolete perché troppo laboriose, noiose e dispendiose sia in termini di tempo che di costi. Inoltre, il "tocco untuoso" e l'"odore grasso" non soddisfano le esigenze di oggi in cui si punta alla leggerezza.⁴

1.2.1.2 Oli essenziali

La produzione e lo sviluppo dei profumi sono stati favoriti dalla scoperta delle tecniche di distillazione da parte di Arabi, grazie alla scoperta e diffusione dell'alambicco e dalla traduzione dei trattati di alchimia da parte della Scuola di Salerno nel XII e XIII secolo.² Anche se le tecniche sono state migliorate negli anni, la produzione di oli essenziali è rimasta sostanzialmente invariata per diversi secoli, l'unica cosa da sottolineare è che nella metà del XIX secolo il processo si è industrializzato per soddisfare la continua richiesta di questi oli essenziali come ingredienti per profumi.⁴ L'*International Organization for Standardization* (ISO) definisce un olio essenziale come un "prodotto ottenuto da una materia prima naturale di origine vegetale, mediante distillazione in corrente di vapore, mediante processi meccanici dall'epicarpo (buccia) degli agrumi, o mediante distillazione a secco, previa separazione della fase acquosa, se presente, mediante processi fisici".⁵ L'olio essenziale può essere ottenuto da una varietà di parti della pianta (radici, corteccia, bucce, foglie, fiori, semi, ecc.).

1.2.1.3 Idrodistillazione

L'idrodistillazione è un metodo utilizzato in tutto il mondo per produrre oli essenziali. Questa tecnica è economica e semplice ed infatti è molto diffusa nei paesi meno sviluppati industrialmente. Ci sono varie tipologie di apparecchiature e di capacità, dalle più semplici alle più complesse, che possono essere riscaldate mediante combustione diretta o mediante moderne apparecchiature di riscaldamento controllato dove viene gestito tutto l'intero processo (regolazione flusso di vapore, temperatura, pressione, ecc.), anche utilizzando microonde per ridurre i tempi di processo, spesso sfruttando l'acqua contenuta nelle specie vegetali trattate.⁶ Possono essere usate anche apparecchiature mobili, ovviamente più piccole e di facile mobilità, che permettono di ottenere oli essenziali direttamente in campo con il vantaggio di non aver costi di trasporto e/o costi di stoccaggio della materia vegetale, con conseguenti problemi di fermentazione rovinando la preziosa

materia prima vegetale di partenza. Più tradizionalmente in questo processo si inserisce nell'apparecchiatura di distillazione, precedentemente caricata di acqua, il materiale vegetale che rilascia l'olio essenziale e quest'ultimo viene guidato dal vapore mediante una distillazione azeotropica. Questi vapori vengono poi condensati e si ottiene l'acqua profumata e l'olio essenziale. Alcune apparecchiature permettono di fare il ricircolo di quest'acqua profumata in modo da non esaurirla mai all'interno dell'apparecchiatura. L'idrodistillazione è comunque un processo efficace di estrazione però consuma molta energia in quanto bisogna riscaldare la miscela e poi raffreddare i vapori per farli condensare.⁷ La turbodistillazione può essere un'alternativa più sostenibile, specialmente se si utilizzano materie prime come spezie o legni che sono più difficili da estrarre; infatti, questo processo accoppia l'agitazione cercando di distruggere fisicamente il materiale vegetale riducendo i tempi di distillazione e di conseguenza si ha un notevole risparmio energetico.⁸

1.2.1.4 Distillazione in corrente di vapore

Il vapore, creato in un contenitore separato, viene portato a contatto con il materiale vegetale attraverso un tubo forato per vaporizzare le molecole volatili della pianta. Ci sono impianti che lavorano in pressione così da portare la temperatura sopra i 100°C consentendo una distillazione molto più rapida e completa. La distillazione in corrente di vapore è migliore dell'idrodistillazione in quanto produce una quantità maggiore di olio essenziale, ed ha quindi una migliore efficienza termica.

1.2.1.5 Spremitura a freddo

È un metodo specifico per la spremitura delle bucce degli agrumi come arancia, bergamotto, limone, pompelmo, ecc. con il quale si ottengono gli oli essenziali. In passato si spremevano le bucce direttamente con una spugna in modo da intrappolare al suo interno già l'olio essenziale e il succo che poi in seguito venivano strizzati in un contenitore e poi separati.⁹ Le moderne tecniche semi-industriali si basano sugli stessi principi di base del vecchio metodo della spugna.¹⁰ La spremitura fornisce oli di agrumi di alta qualità con una fragranza molto simile a quelle delle bucce stesse, però tali oli essenziali possono contenere una piccola percentuale di sostanze non volatili come le cere. Gli oli ottenuti con questa tecnica però sono più fotosensibili rispetto a quelli ottenuti per distillazione.

Gli oli essenziali sono utilizzati nella formulazione di composizioni di fragranze, essi contribuiscono principalmente alle note di testa e abbastanza bene alle note di corpo, ma non vanno bene per le

note di fondo. C'è da aggiungere che alcune materie prime possono risultare troppo delicate per sopportare la distillazione (ad esempio il calore dovuto alla temperatura di processo può deteriorare i petali di gelsomino); quindi, l'estrazione con solvente sarebbe più adatta, come lo è per quelle sostanze resinose che producono una bassa quantità di olio essenziale.

1.2.2 Estrazioni con solvente

1.2.2.1 Solventi

Come dice la tecnica stessa, essa utilizza solventi (se l'uso del benzene è stato proibito, toluene, esano, eptano, etere di petrolio, etanolo, metanolo, ecc. sono ancora impiegati) per estrarre le sostanze odorose dai materiali vegetali sia freschi che secchi. Molti parametri influenzano la qualità dell'estratto risultante (Figura 1). Il vantaggio che si ha utilizzando l'estrazione con solvente al posto della distillazione è sicuramente il calore, perché è nettamente inferiore, e ci permette di abbassare il rischio di andare a danneggiare o modificare le molecole dato che con questa tecnica non serve

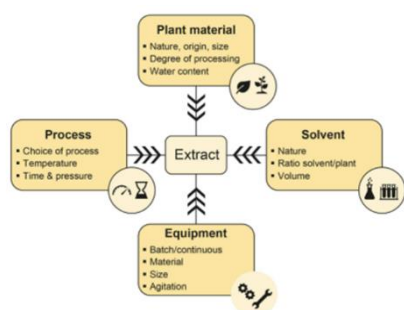


Figura 1. Parametri che influenzano l'estratto

fornire calore al solvente scelto.¹¹ Tuttavia, se si vuole aumentare la velocità del processo di estrazione si può utilizzare del solvente caldo se l'estrazione è particolarmente difficoltosa.¹¹ L'estrazione con solventi è stata attuata a livello industriale solo alla fine del XIX secolo. Industrialmente parlando il materiale vegetale viene messo all'interno di una cisterna dove il solvente viene introdotto un po' per volta, e

passando attraverso il materiale vegetale porta via con sé i composti volatili profumati. Una volta finito questo step bisogna far evaporare il solvente così da ottenere le molecole volatili e quelle non volatili. Per successivo trattamento con etanolo si possono in parte o completamente separare le sostanze volatili dal materiale insolubile in alcool, come ad es. le cere.¹² La legislazione richiede la rimozione dei solventi nocivi a un livello residuo massimo prescritto che varia a seconda dell'applicazione dell'estratto (alimentare, cosmetici, profumi, ecc.).¹³

1.2.2.2 Fluidi Supercritici

Un fluido supercritico è qualsiasi composto che si trova al di sopra del suo punto critico, che è il massimo sia di T che di P a cui un liquido ed un gas coesistono.

Questo porta ad avere delle proprietà modificate, ad esempio, un gas supercritico mostra proprietà solubilizzanti migliorate, più o meno simili a quelle dei liquidi, pur presentando viscosità

paragonabili a quelle del gas.¹⁴ Se l'estrazione di molecole profumate viene effettuata con fluidi supercritici c'è il vantaggio che dopo l'estrazione, il semplice rilascio della pressione consente il facile recupero delle molecole estratte dal fluido supercritico e il gas può essere riciclato mediante ripressurizzazione.¹³ L'estrazione con il fluido supercritico (SFE) presenta il vantaggio di generare estratti attraverso un minimo di singole operazioni, con conseguenti riduzioni dei costi e un migliore utilizzo dell'energia.⁷ I fluidi supercritici permettono di ottenere estratti eco-compatibili privi di ogni traccia di solvente. Considerando l'intero processo e il suo impatto ambientale globale, l'estrazione con fluido supercritico costituisce una buona alternativa all'estrazione tradizionale con solvente e alla distillazione in corrente di vapore a costi operativi inferiori (tenendo conto però dell'effettivo investimento iniziale elevato, che però risulterebbe conveniente nel lungo periodo).¹⁵ Il principale vincolo che limita l'SFE su scala industriale consiste nel fatto che risulta costoso costruire unità adeguate a resistere a pressioni molto elevate. In condizioni critiche di pressione (superiore a 74 bar) e di temperatura (superiore a 31°C), la CO₂ ha la capacità di comportarsi come un fluido. L'anidride carbonica supercritica (scCO₂) è un solvente apolare "green" che può essere utilizzato per recuperare composti di bassa polarità da varie matrici vegetali;¹⁶ simile all'esano in termini di polarità. Da notare tuttavia che confrontando una estrazione con esano ed una con scCO₂ non si ha esattamente la stessa composizione della fragranza estratta, cioè la stessa nota olfattiva, e questo viene notato dal profumiere esperto.

Discussi questi metodi di estrazione, e visti gli eventuali problemi relativi alle singole tecniche per poter estrarre fragranze partendo da materiale vegetale, possiamo dedicarci alle fragranze sintetiche.

Inoltre, c'è da aggiungere che con le fragranze sintetiche si possono creare molte più fragranze rispetto a quelle disponibili in natura, e questo fa parte di un altro limite delle fragranze estratte da materie prime di origine vegetale.

1.3 Perché l'industria utilizza fragranze sintetiche?

Ci sono tantissimi oli essenziali e altrettanti estratti vegetali che possono essere impiegati nell'ambito della profumeria, allora ci si può chiedere: "Perché sintetizzare chimicamente prodotti per le fragranze?". Ad oggi, i prodotti sintetici per le fragranze sono diventati il fondamento dell'industria delle fragranze moderne. I principali fattori che hanno determinato questa scelta sono:

- Il costo;

- le prestazioni migliori;
- la sicurezza nell'approvvigionamento;
- sicurezza/pressioni normative.

Gli oli essenziali, ed in generale molte fragranze, risultano stabili a pH neutro ed in assenza di ossidanti energici, ma, i profumi moderni sono usati in un'ampia gamma di beni di consumo e molti di questi prodotti possono avere problemi di decomposizione/trasformazione. Ad esempio, se aggiunti a saponi e detersivi per bucato che sono normalmente alcalini, fragranze esteree sono soggette a idrolisi quando incorporate in tali detergenti. La sostituzione della funzione esterea, presente, ad esempio, in un prodotto naturale, con un metilchetone spesso dà un prodotto con un odore simile all'estere ma con una migliore stabilità a pH elevato. Allo stesso modo, l'idrogenazione di alcoli allilici, come il geraniolo e il linalolo, dà alcoli saturi, che sono più stabili agli ossidanti come la candeggina.¹⁷ Oltre a questo vantaggio di usare una fragranza di sintesi, c'è da aggiungere che solo alcuni vegetali possono essere raccolti con l'aiuto di macchinari per la raccolta, ma altri, come ad esempio i fiori di gelsomino, devono essere raccolti a mano. Per farci un'idea più concreta servono circa 7 milioni di fiori di gelsomino per produrre un solo chilogrammo del corrispondente olio essenziale; va da sé che il costo della manodopera risulta essere elevato, anche in quei paesi dove la manodopera ha un basso costo. Se molecole identiche a quelle contenute in questo olio si sintetizzano in laboratorio ad un prezzo decisamente inferiore, la concorrenza sui prezzi tra la pianta di gelsomino e l'impianto chimico è a favore di quest'ultimo. Inoltre, c'è da aggiungere che piante come il patchouli e il vetiver hanno bisogno di climi tropicali per crescere; infatti si trovano in regioni geografiche molto limitate. Per quanto riguarda il patchouli, lo si può trovare in Indonesia ma solamente in alcune parti. Questo vuol dire che la disponibilità è limitata e che il raccolto non può essere sempre assicurato causa agenti atmosferici o disastri naturali. Un altro esempio sono l'incenso e la mirra che si trovano solo nel Corno d'Africa, una regione che è stata soggetta a guerre e siccità nel corso degli anni. L'insieme di questi fattori hanno reso la produzione dell'olio essenziale un'attività insicura. Quindi, l'impiego di impianti chimici, che sono localizzati in diverse località, ha reso l'accesso alle sostanze chimiche molto più sicuro.

Un'altra motivazione che ha favorito la crescita delle molecole di sintesi può sorprendere in quanto riguarda la sicurezza. Contrariamente al pensiero comune della gente, gli oli essenziali presentano il principale problema per la sicurezza delle persone. Ad esempio, molti oli (come foglia di fico e sassofrasso) sono stati vietati per motivi di sicurezza dall'industria, e altri sono soggetti a restrizioni o richiedono la detossicazione prima dell'uso (ad esempio, bergamotto). Negli ultimi anni, la crescita

delle normative ha creato una crescente necessità di materiali sintetici più sicuri per sostituire gli ingredienti “naturali”. Tuttavia, va anche detto che il consumatore ha una preferenza per i prodotti naturali rispetto ai prodotti naturali simili, non tanto per le fragranze quanto per gli aromi, e quindi l’etichetta naturale applicata al prodotto ha una sua notevole importanza commerciale. Se tuttavia si parte da una materia prima naturale e si effettua una sintesi mediante biocatalizzatori, il prodotto ottenuto può essere considerato naturale.

Le note, facenti parte dei profumi, sono catalogate in base alla fonte vegetale da cui ne derivano. Ad esempio, bergamotto, pompelmo, lime, limone, e arancia sono note agrumate, mentre garofano, mugugno, gelsomino e rosa sono note floreali; legno di cedro e sandalo sono legnose. Un’altra categoria sono le note aldeidiche, che sono difficili da catalogare da fonti naturali. Per fare un esempio Chanel N°5 le utilizza per la sua nota di testa caratteristica. Infatti, dopo il suo lancio nel 1921, le fragranze o note aldeidiche sono diventate una categoria *mainstream* di composti per fragranze. Oltre a questa classificazione, le classi degli odori si raggruppano in tre categorie più grandi in base alla loro volatilità. Queste classi sono note conosciute come note di testa, note di cuore e note di coda. Ovviamente le prime (note di testa) sono le più volatili e si sentono i primi 15 minuti di evaporazione, mentre le note di cuore hanno una persistenza più duratura nel tempo, nell’ordine di alcune ore. Per quanto riguarda le note di coda possono perdurare anche per giorni. L’equilibrio tra le tre classi di note dovrebbe essere 15-25% note di testa, 30-40% note di cuore e 45-55% note di fondo. Queste sono però solamente delle indicazioni e dipendono dal prodotto finito, dato che per uno shampoo, ad esempio, si predilige un’abbondanza di note di testa dato che il consumatore vuole sentire subito l’esplosione di profumo.

1.3.1 L’industria chimica delle fragranze

Vediamo brevemente alcune caratteristiche dell’industria chimica delle fragranze.

Federchimica¹⁸ riporta che l’industria delle fragranze investe fino al 18% del suo fatturato totale annuo in ricerca e sviluppo. Il risultato? Tra le 60.000 e 80.000 formule di fragranze esclusive e riservate che i profumieri creano ogni anno, veri e propri segreti industriali e composti da un numero di ingredienti che varia tra i 50 e i 250, scelti tra un inventario di circa 3.000 tra oli essenziali, sostanze naturali e sintetiche. Soltanto però ca. l’1% di queste formulazioni arriva sul mercato e solo una parte di queste ha un successo commerciale che dura nel tempo. In tutto il mondo sono solo 900 i profumieri che raggiungono un livello di esperienza tale da consentire loro di creare nuove fragranze. Il settore impiega direttamente 32.000 addetti e crea un valore aggiunto lordo di 5,2

miliardi di dollari all'anno. Nella produzione e distribuzione dei prodotti di profumeria si stima che il settore favorisca altrettanti 778.000 posti di lavoro in tutto il mondo e crei un ulteriore valore aggiunto lordo di 33,6 miliardi di dollari. Nella sola Unione europea, che rappresenta il 37% delle vendite di settore, il suo contributo generale al PIL è stato stimato del 1,2%.

Una ulteriore riflessione sulla situazione attuale per chi opera nel mercato degli intermedi e/o prodotti finiti nel settore delle fragranze è la seguente: in un recente seminario che dava chiarimenti agli operatori è stato sottolineato che EURASIA (EAEU) (Bielorussia, Kazakistan, Russia, Armenia e Kirghizistan), Cina, India, Turchia iniziano a implementare un proprio sistema REACH simile a quello in vigore in Europa (che esclude i farmaci e i prodotti usati in alimentare). Per ora non si parla di USA ma non è da escludere. Questo significa che un prodotto esistente (o nuovo) per essere immesso sul mercato deve essere registrato. Il costo di registrazione quando si chiede la condivisione delle spese al *Lead Registrant* varia in funzione del numero dei registrati e della quantità per anno che si intende vendere sul mercato. Come esempio di spesa per registrare il D-Limonene ha richiesto 20.000 €, mentre per altri prodotti si va da 50.000 € in su. Assumendo che si trovi un metodo di sintesi interessante per un aroma o fragranza già noti da riprodurre ci si trova come primo ostacolo la spesa di registrazione e come secondo trovare una azienda che lo produca in conto lavorazione. Pertanto, per chi cerca di ottimizzare una sintesi che sia più sostenibile risulta necessario valutare in base al prezzo di mercato, dei volumi di vendita, della verticalizzazione nella sintesi degli altri produttori se la ricerca ha portato ad una sintesi competitiva. In questo caso si propone ad un produttore la vendita della tecnologia e/o il pagamento di *royalties*. Ancora più complesso è l'iter da seguire se si tratta di una fragranza nuova, sia pur simile ad altre già esistenti. Tuttavia, la ricerca di nuove note per profumi può aver senso se quelle esistenti presentano degli inconvenienti, tipo sensibilizzazione sulla pelle o altre forme di natura allergica.

Considerando le note aldeidiche da composti carbonilici, quali aldeidi e chetoni, contenenti un anello aromatico o eteroaromatico direttamente legato al gruppo carbonilico ovvero composti carbonilici alifatici che contengono tuttavia un anello aromatico o eteroaromatico sulla catena alifatica risultano di grande interesse¹⁹ può essere di interesse affrontare la loro sintesi utilizzando metodologie più economiche e rispettose dell'ambiente grazie alla produzione di minori scarti. In questo può risultare particolarmente utile usare processi catalitici.

1.4 Processi catalitici

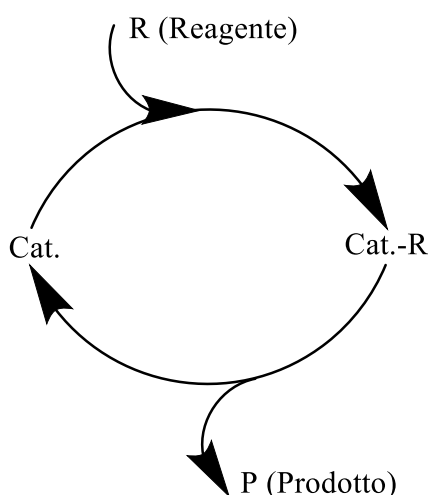


Figura 2. Processo catalitico

Numerosi prodotti organici o intermedi organici necessari per la produzione di materie plastiche, fibre sintetiche, prodotti farmaceutici, coloranti, resine, pigmenti e appunto anche fragranze possono essere prodotti solo mediante processi catalitici²⁰. Le reazioni catalitiche venivano utilizzate già nell'antichità, sebbene non si sapesse quale fosse il principio che le governasse. Ad esempio, si può citare la fermentazione alcolica dello zucchero che è una reazione catalizzata da enzimi, quindi in questo caso si può parlare di biocatalisi. Tuttavia, lo sviluppo scientifico sistematico della catalisi ha avuto luogo circa 200 anni fa e la sua importanza è cresciuta fino ai giorni nostri.

In passato si presumeva che il catalizzatore rimanesse invariato durante la reazione, ora è confermato che il catalizzatore è coinvolto nella reazione formando legami chimici con i reagenti. Quindi, la catalisi è un processo ciclico: i reagenti sono legati a una forma del catalizzatore e i prodotti vengono rilasciati da un'altra, rigenerando lo stato iniziale del catalizzatore. Il ciclo catalitico può essere schematizzato come mostrato nella Figura 2. Un catalizzatore ideale non dovrebbe consumarsi, ma in pratica non è così. Questo succede perché ci sono reazioni parallele o comunque concorrenti che portano cambiamenti chimici al catalizzatore riducendone la sua attività catalitica.²¹

1.4.1 Catalizzatori

Il termine catalizzatore è stato coniato nel 1836 da Berzelius per dare una spiegazione alle diverse

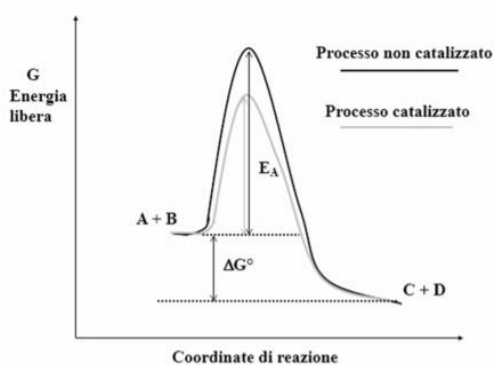


Figura 3. Processo catalitico e non catalitico

trasformazioni che osservò in alcune reazioni chimiche. Egli suppose che i catalizzatori possedessero delle proprietà che potevano influenzare l'affinità delle sostanze chimiche.²¹ Ad oggi, si fa fede alla definizione data da Ostwald nel 1895, che definì i catalizzatori come sostanze che accelerano le reazioni chimiche senza modificare l'equilibrio termodinamico. In conclusione, un catalizzatore permette di far avvenire la stessa reazione in tempi minori

facendo un diverso percorso caratterizzato da una energia di attivazione minore. (Figura 3)

Quindi, i catalizzatori vanno ad influenzare la cinetica di reazione, e questo lo fanno anche se la concentrazione è nettamente inferiore rispetto a quella del substrato. Inoltre, sono in grado di indirizzare la reazione verso un determinato prodotto, selezionando specifici siti di legame e allo stesso tempo permettendo un solo determinato arrangiamento spaziale.

1.4.1.1 Proprietà dei catalizzatori

Il catalizzatore per un processo industriale deve soddisfare diversi parametri, che sono: attività, selettività e stabilità (resistenza alla disattivazione).

L'attività è una misura della velocità con cui procedono una o più reazioni in presenza del catalizzatore. L'attività può essere definita in termini di cinetica.

La selettività del catalizzatore invece deve permettere di favorire un prodotto rispetto ad un altro. Ultimo ma non ultimo è la stabilità del catalizzatore che consiste nella sua resistenza chimica e fisica per la quale rimane invariato evitando di disattivarsi.

Questi sono i parametri che ci permettono di definire se un sistema catalitico è efficiente, però ci sono da tenere in considerazione altri due parametri che sono il TON e il TOF.²¹

Il TON (Turnover Number) è il numero massimo di conversioni catalitiche che un singolo sito attivo può effettuare a una data concentrazione di agente catalitico. Viene calcolato come il rapporto tra le moli di substrato convertite e quelle del catalizzatore:

$$TON = \frac{\text{mol di substrato convertite}}{\text{moli di catalizzatore}}$$

Il TOF (Turnover Frequency), invece, valuta il TON nell'unità di tempo:

$$TOF = \frac{TON}{\text{Tempo (h)}}$$

Affinché si possa parlare, a livello industriale, di un sistema catalitico efficiente è necessario che questi due parametri siano i più elevati possibile.²¹

1.4.1.2 Classificazione dei catalizzatori

I catalizzatori ad oggi conosciuti sono moltissimi e si differenziano per il tipo di reazione da far avvenire, e possono essere suddivisi in diverse categorie in base alla struttura, composizione, ambito di applicazione o stato di aggregazione. Ci sono due/tre macro-gruppi che sono: catalizzatori eterogenei (catalizzatori solidi) e catalizzatori omogenei: in più si possono aggiungere i biocatalizzatori quali gli enzimi (Figura 4).

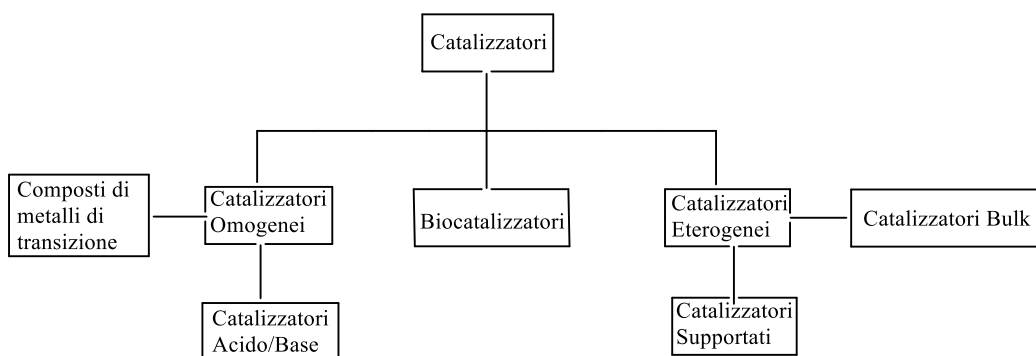


Figura 4. Classificazione catalizzatori

1.4.1.2.1 Catalizzatori eterogenei

Per quanto riguarda il catalizzatore eterogeneo, questo è un solido e la sua attività si esplica quando viene a contatto con i reagenti che possono essere o in fase gassosa o in fase liquida. La reazione è possibile mediante l'adsorbimento di tutti i reagenti sulla superficie catalitica che può avvenire in due modi diversi. Il primo è il fisisorbimento che si verifica quando la molecola reagente non presenta affinità per il catalizzatore e l'interazione che si crea è debole, per cui si parla di forze di Van der Waals; il secondo modo è il chemisorbimento cioè quando si ha un'ottima affinità tra la molecola reagente e il catalizzatore e, in questo caso, si formano dei veri e propri legami chimici. Un altro tipo di catalizzatore eterogeneo è costituito da particelle metalliche disperse su di un supporto che può essere inerte o reattivo. Questi sono i cosiddetti catalizzatori supportati la cui attività varia in funzione dell'area superficiale catalitica. Il metallo finemente suddiviso (anche dell'ordine dei nm) viene depositato sul supporto e la percentuale di metallo in peso solitamente non supera il 10%.²² C'è da aggiungere inoltre che la funzione del supporto è proprio quella di disperdere e stabilizzare la fase attiva, cercando di evitare, o quanto meno limitare, l'aggregazione delle particelle metalliche e il fenomeno del "*leaching*", cioè la perdita della fase attiva per distacco dal supporto.

1.4.1.2.2 Catalizzatori omogenei

Il catalizzatore omogeneo, a differenza di quello eterogeneo, si trova nella stessa fase dei reagenti e di conseguenza anche dei prodotti. Industrialmente parlando l'80% dei processi si basa sulla catalisi eterogenea per la facilità di recuperare il catalizzatore e quindi per i costi data la possibilità di poter riciclare il catalizzatore. Parlando invece di prodotti della chimica fine, la catalisi omogenea è sempre stata di grande interesse, in quanto permette di avere un'attività superiore del catalizzatore ma anche una selettività più elevata e in più permette condizioni di reazione più

blande. Il problema principale della catalisi omogenea è rappresentato dal recupero ed eventuale riciclo del catalizzatore che è altamente complesso dove possibile.²³

Una alternativa può essere quella di un catalizzatore omogeneo confinato in una fase non miscibile con reagenti e prodotti (catalisi omogenea bifasica). Questo, a fine reazione, può essere recuperato per separazione delle fasi e riutilizzato in processi successivi.²⁴⁻²⁵

1.5 Reazioni catalitiche

In questo lavoro di tesi finalizzato alla preparazione di fragranze carboniliche, verranno studiate principalmente reazioni catalitiche quali per l'acilazione di Friedel-Crafts e reazioni di idrogenazione.

1.5.1 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts

I catalizzatori per le reazioni di acilazione di Friedel-Crafts sono acidi di Brønsted o acidi di Lewis, molto importanti per la sintesi organica.²⁶ Un acido di Lewis può essere una specie (ione o molecola) in grado di formare un nuovo legame di coordinazione, accettando una coppia di elettroni perché questa specie ha un orbitale vuoto.²⁷

L'utilizzo di acidi di Brønsted o di Lewis tradizionali porta ad avere una grande quantità di scarti e alcune volte ad una bassa selettività della reazione.²⁸⁻²⁹ Per cercare di migliorare questi aspetti nel 1991 hanno iniziato a studiare l'uso di triflati dei lantanidi, compatibili con l'acqua, come acidi di Lewis.³⁰ A differenza dei comuni acidi di Lewis, essi possono essere impiegati in quantità catalitiche in reazioni come l'acilazione di Friedel-Crafts e possono essere attivi anche in miscele di reazione di solventi organici/acqua. Altro aspetto importante, da non sottovalutare è la possibilità di poterli separare dalla miscela di reazione e quindi poterli riutilizzare per successive reazioni. Anche presentando questi vantaggi, i metalli delle terre rare hanno un certo costo e per questo motivo sono stati studiati altri triflati a base di Zn, Fe, Ga e In, perché questi metalli hanno un'abbondanza maggiore, sono più facilmente reperibili e quindi hanno un costo minore rispetto ai lantanidi³⁰. L'impiego di polimeri funzionalizzati è stato anch'esso studiato, sia come catalizzatori di acidi di Brønsted che di Lewis.^{29,31,32} Nafion® è uno di questi polimeri ed è stato sviluppato da W. Grot presso DuPont negli anni '60. È sintetizzato dalla copolimerizzazione dei radicali liberi tra tetrafluoroetilene e monomeri di etere vinilico perfluorurato³³. L'uso di Nafion-H, e alcuni sali (come Nafion-Cr, -Ce o -Hg) sono menzionati in letteratura come catalizzatori per alchilazione, acilazione, nitratura, solfonazione, polimerizzazione, ossidazione, idratazione e altre reazioni.^{31,34} Questi materiali però hanno una scarsa accessibilità al sito acido, perciò si sono sviluppati delle nanoparticelle di resina

Nafion-H intrappolate all'interno di una rete di silice.^{34,35,36} Questi catalizzatori solidi acidi vengono preparati attraverso scambi cationici dal corrispondente sale di Nafion-K; quindi attraverso questa sintesi si formano dei rifiuti acquosi salini. Sono stati preparati sia Nafion-Fe³⁷ che Nafion-Ga³⁸ e sono risultati dei buoni acidi di Lewis "green". Entrambi i catalizzatori sono stati sintetizzati tramite reazione di scambio cationico a partire sempre da Nafion-K, utilizzando FeBr₃ o GaCl₃ con solventi alogenati a riflusso. Una volta preparati sono stati lavati con i medesimi solventi e poi con acqua molte volte per rimuovere i cationi e gli anioni solubili e infine lavati con acetone eliminando l'eccesso di acqua. Una volta pulito il catalizzatore esso viene essiccato a temperatura ambiente sottovuoto per 16 ore utilizzando una trappola di P₂O₅.

Nel laboratorio di ricerca dove si svolgerà il presente lavoro di tesi sono stati anche sintetizzati, con una metodica molto più sostenibile, degli analoghi sali utilizzando una resina perfluorosolfonica commerciale, Aquivion-H, prodotta da Solvay.³⁹

1.5.2 Reazioni di idrogenazione

La reazione di idrogenazione è l'addizione di idrogeno a doppi o tripli legami, di tipo carbonio-carbonio o carbonio eteroatomo, portando ad una diminuzione del numero di ossidazione dell'atomo a cui si è legato l'idrogeno. Per fare ciò si possono utilizzare, come riducenti, idruri di metalli alcalini quali sodio boro idruro o litio alluminio idruro, oppure trasferitori di idrogeno, come sali quali, ad esempio, i formiati od alcoli quali il 2 propanolo.²⁸ Nel campo dell'industria chimica invece si preferisce utilizzare l'idrogeno per via del suo costo inferiore. Oggi l'idrogeno si ottiene dalla sintesi del syngas ($\text{CH}_4 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{CO} + 2 \text{H}_2$), dalla reazione di *water-gas shift* del CO ($\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2$), dalle reazioni di deidrogenazione (ad esempio produzione di acetilene) o dallo *steam reforming* di idrocarburi ($\text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO} + 3 \text{H}_2$).

L'idrogenazione catalitica, che utilizza idrogeno gassoso e catalizzatori sia eterogenei che omogenei, può essere considerata il metodo catalitico più importante della chimica organica sia su scala di ricerca di laboratorio che su scala industriale. L'idrogeno è senza dubbio l'agente riducente più "green". I principali vantaggi di questa tecnica sono: (i) il suo ampio campo di applicazione, infatti, molti gruppi funzionali possono essere idrogenati con elevata selettività; (ii) si ottengono conversioni elevate senza utilizzare condizioni troppo drastiche; (iii) la vasta conoscenza ed esperienza che permette di scegliere il catalizzatore più opportuno per il dato processo da effettuare e (iv) gli impianti sono ben noti da decenni, quindi lo *scale-up* è generalmente semplice.²⁸

Per quanto riguarda il punto (iii) riporto in Figura 5 i principali gruppi funzionali da idrogenare con associati i relativi catalizzatori eterogenei.²⁸

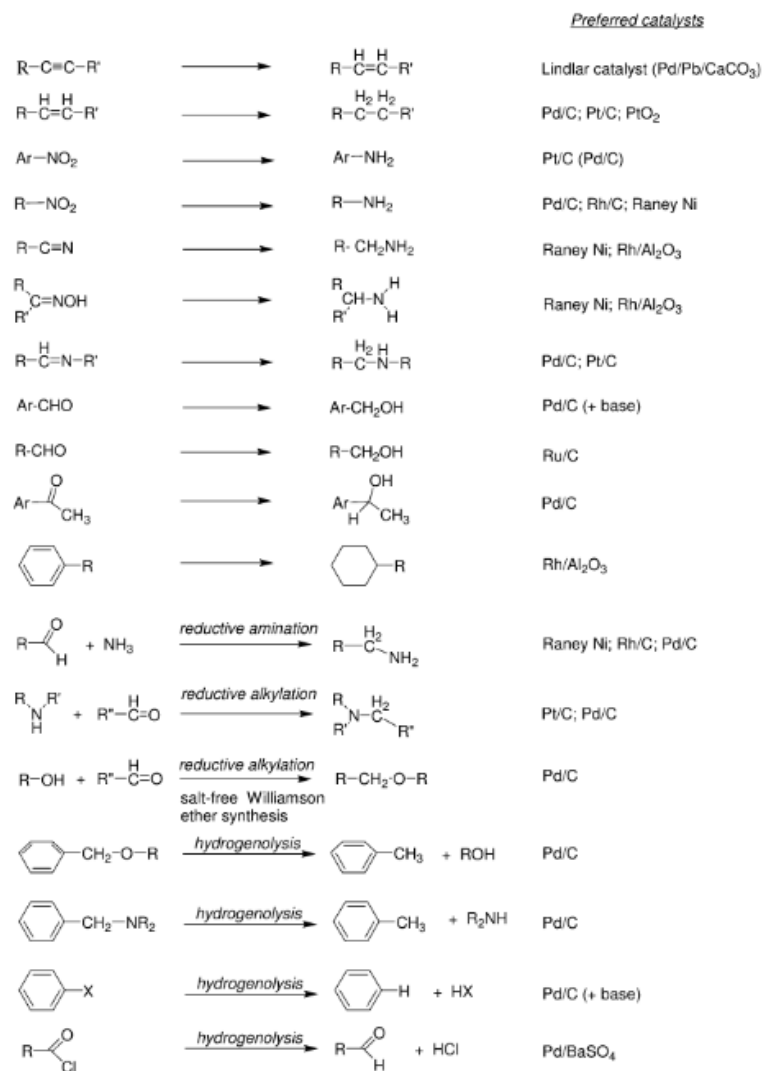


Figura 5. Principali gruppi funzionali con annessi catalizzatori eterogenei

L'idrogenazione è anche la prima area in cui la catalisi è stata applicata nell'industria della chimica fine. Le idrogenazioni standard di olefine e chetoni e le amminazioni riduttive, utilizzando catalizzatori eterogenei, sono state eseguite di *routine* per più di due decenni.²¹ Queste reazioni sono generalmente veloci e la separazione del catalizzatore è facile. Non esiste un meccanismo definito per le idrogenazioni con catalizzatori eterogenei, perché non è possibile isolare intermedi di reazione. Tuttavia, viene adottata come regola generale quella in cui l'idrogeno viene prima adsorbito in modo dissociativo sulla fase attiva, poi quello associativo del substrato. Quindi si ha

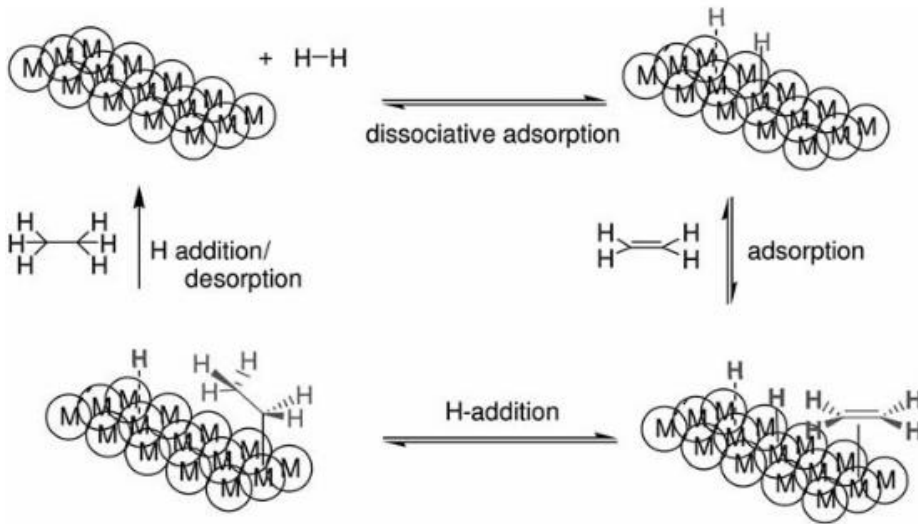


Figura 6. Meccanismo idrogenazione con catalizzatori eterogenei

finisce il ciclo.²⁸ Questo schema viene mostrato in Figura 6.

l'attacco di uno degli atomi di idrogeno su uno dei due carboni del doppio o del triplo legame del reagente, formando un legame col metallo. Si ha poi l'attacco del secondo atomo di idrogeno ed il desorbimento del prodotto finale, che rigenera il catalizzatore e

2. Scopo della tesi

L'interesse del gruppo di ricerca presso il quale è stato effettuato questo lavoro di tesi è rivolto, da lungo tempo, allo studio di reazioni catalitiche per la preparazione di intermedi per fragranze e/o di nuove sostanze "odorose". Pertanto, gli obiettivi che ci siamo proposti sono:

- 1) Preparazione di catalizzatori eterogenei Metallo-Aquivion da utilizzare in reazioni di acilazione di Friedel-Crafts. In particolare, si prepareranno sali a base di Fe, di Zn, di Sn, di Cu e di Al per reazione con lo ionomero Aquivion, alcuni dei quali ancora non descritti in letteratura. Le loro prestazioni saranno confrontate con lo ionomero in forma acida, Aquivion-H.
- 2) Sintesi di chetoni derivati del 2-etiltiofene mediante reazione di acilazione di Friedel-Crafts con anidride propionica e anidride acetica. Verranno ottimizzati i parametri di reazione quali temperatura, tempo di reazione e rapporto molare substrato:catalizzatore.
- 3) Reazione di acilazione dell'1,3-benzodiossolo con anidride propionica e anidride acetica, per ottenere, nel caso dell'anidride propionica, un importante intermedio per la preparazione della fragranza 3-(benzo-1,3-diossol-5-il)-2-metilpropanale [Helional^(R)], sempre in presenza dei catalizzatori metallo-Aquivion sopra menzionanti.
- 4) Valutazione dell'attività catalitica dei catalizzatori impiegati nella reazione di acilazione di Friedel-Crafts, utilizzando altri substrati quali l'1,2-dimetossibenzene e il 1H-benzotriazolo.
- 5) Preparazione di enol eteri come importanti intermedi per la preparazione di fragranze.
- 6) Reazioni di idroformilazione degli enol eteri preparati impiegando catalizzatori a base di rodio.
- 7) Reazioni di Vilsmeier su alcuni chetoni ottenuti mediante reazione di acilazione di Friedel-Crafts per ottenere aldeidi β -cloro- α,β -insature come intermedi per la preparazione di fragranze.
- 8) Reazioni di deidroalogenazione delle aldeidi β -cloro- α,β -insature con catalizzatori eterogenei a basso contenuto di metallo.

3. Risultati e Discussione

3.1 Preparazione Catalizzatori

3.1.1 Preparazione dei catalizzatori Metallo-Aquivion (Figura 8)

Nel presente lavoro, abbiamo utilizzato Aquivion-H (Figura 7), un ionomero perfluorurato venduto da *Solvay Specialty Polymers Italy Spa* e attualmente utilizzato soprattutto come materiale per membrane polimeriche elettrolitiche. Esso è stato impiegato come materiale di partenza per la preparazione dei catalizzatori per le reazioni di acilazione di Friedel-Crafts. In particolare, sono stati preparati Fe-Aquivion, già ottenuto in precedenza nel laboratorio di ricerca dove si è svolto il presente lavoro di tesi⁴⁰ e nuovi sali quali Al-Aquivion, Sn-Aquivion, Cu-Aquivion e Zn-Aquivion. Come si può vedere in Schema 1, si è impiegata una sintesi semplice che consiste nella reazione dello ionomero con l'opportuno metallo in acetonitrile alla temperatura di riflusso.

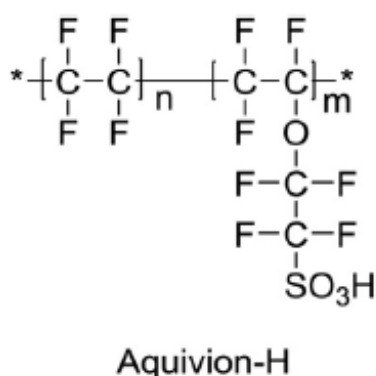


Figura 7. Struttura Aquivion-H

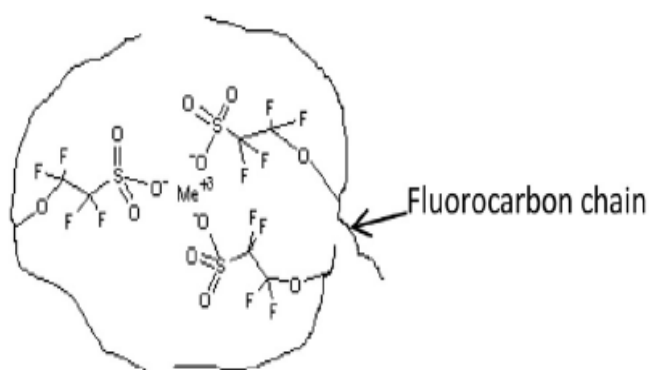
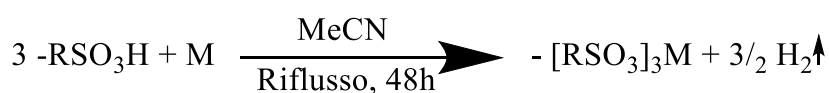


Figura 8. Rappresentazione schematica di Me-Aquivion



Schema 1. Reazione tra il metallo e i gruppi solfonici dell'Aquivion-H

I catalizzatori per le reazioni di acilazione di Friedel-Crafts sono stati preparati usando diversi metalli, per confrontarne poi la diversa attività e selettività. In tutti i casi si è osservata la scomparsa del metallo e misure di ICP Massa hanno confermato che tutto il metallo ha reagito con lo ionomero.

3.1.2 Preparazione dei catalizzatori Pd/Al₂O₃ e Rh/Al₂O₃ a basso contenuto di metallo

Per il catalizzatore a basso contenuto di metallo Pd/Al₂O₃, si è utilizzata una procedura di sintesi chiamata *one pot* messa a punto in questo laboratorio di ricerca.⁴¹ È stata eseguita facendo avvenire la riduzione del sale metallico e la contemporanea deposizione del metallo così ottenuto sul supporto. È stato utilizzato come precursore metallico il cloruro di palladio (II). Si è ridotto il precursore salino già mescolato con il supporto, cioè la γ -allumina Chimet tipo 49, sotto 0,1 MPa di idrogeno per 24 ore. Il solvente di reazione utilizzato è il ciclopentil-metil etere (CPME): questa scelta è stata fatta perché in lavori precedenti sempre di questo gruppo di ricerca, si è notato che questo solvente risulta essere ottimale per ridurre i vari precursori metallici e portarli al loro stato zero-valente ed è considerato come solvente green per la sua scarsa tossicità e minor facilità a formare perossidi a differenza, ad esempio, del THF⁴².

Durante la riduzione si è lavorato in presenza di triottilammina (TOA). Questa ha il duplice scopo di neutralizzare l'acido cloridrico che si forma nell'ambiente di reazione e di tenere separate le particelle di palladio così ottenute, in modo da evitare la sinterizzazione dei centri metallici e la formazione di aggregati metallici, grazie alla presenza delle catene alifatiche idrofobiche che creano ingombro sterico repellendo tra loro le particelle. Il catalizzatore solido così ottenuto è stato poi filtrato, lavato con altro CPME ed essiccato sottovuoto.

Come si può notare la procedura non coinvolge né la calcinazione né l'attivazione della fase metallica, due stadi di processo solitamente presenti nella preparazione dei catalizzatori eterogenei. La calcinazione è un processo che utilizza le alte temperature e l'atmosfera ossidante per rimuovere i controioni del precursore, decomponendoli. Si ottiene in questo modo l'ossido del metallo disperso sul supporto: il processo deve essere eseguito attentamente, altrimenti si rischia di sinterizzare i centri metallici ed ottenere così un catalizzatore meno attivo. Per ottenere il metallo zero-valente si rende poi necessaria l'attivazione, eseguita anch'essa ad alte temperature ed in atmosfera di idrogeno. Con la procedura qui adottata si passa direttamente da Pd(II) a Pd(0), evitando di passare per l'ossido e risparmiando energia, ossigeno e idrogeno.

Per il catalizzatore Rh/Al₂O₃ si è seguita la stessa identica procedura.

3.2 Caratterizzazione del catalizzatore Pd/Al₂O₃ *one pot*

Il catalizzatore a basso contenuto di metallo Pd/Al₂O₃ è stato caratterizzato determinandone la quantità di metallo adsorbito sul supporto tramite assorbimento atomico (AA) e osservandone la morfologia mediante microscopia a scansione elettronica (SEM).

3.2.1 Determinazione del contenuto di palladio in Pd/Al₂O₃ *one pot*

Per determinare il contenuto di Pd in Pd/Al₂O₃ è stata costruita una retta di taratura preparando 3 standard a concentrazione nota di 1, 3 e 5 ppm a partire da una soluzione madre contenente 1000 ppm di Pd. L'acqua deionizzata utilizzata per portare a volume il campione e gli standard è stata utilizzata come bianco. La lampada dello strumento lavora ad una lunghezza d'onda di 244.8 nm. In seguito, vengono riportati i risultati delle assorbanze medie, calcolate su 3 misurazioni eseguite per ogni standard e campione:

Misurazioni standard e campione Pd	
Concentrazione (ppm)	Assorbanza
0	0
1	0,007
3	0,019
5	0,031
Pd/Al ₂ O ₃	0,020

Assorbanze medie standard di Pd e campione Pd/Al₂O₃

Di seguito, viene riportata la retta di taratura costruita con le misurazioni degli standard:

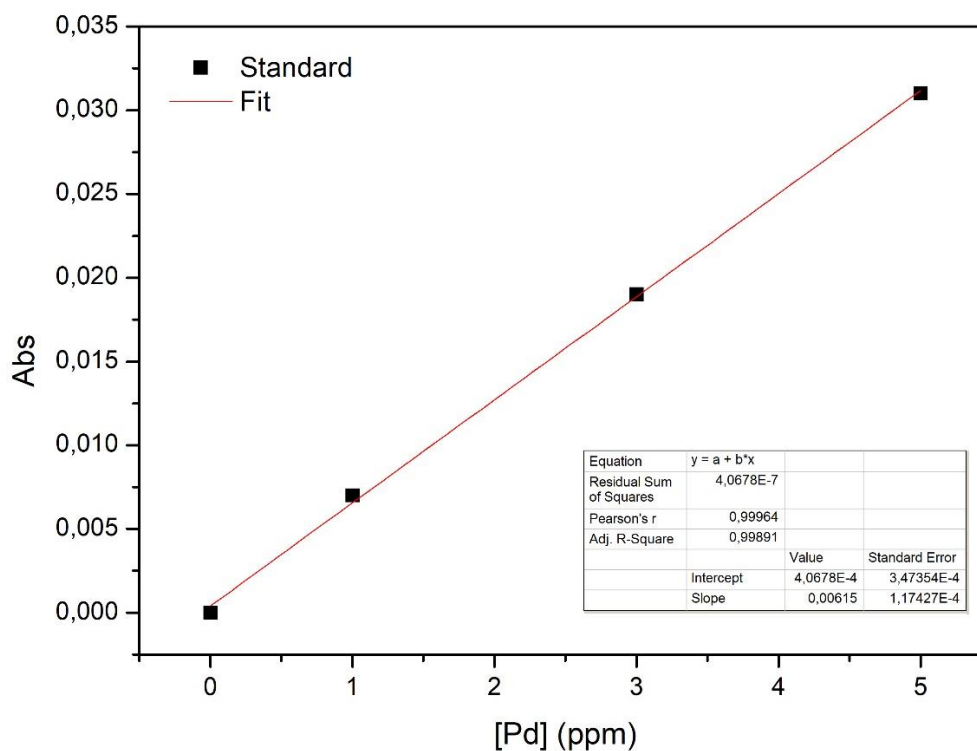


Figura 9. Retta di taratura standard

In base all'equazione della retta di taratura $Abs = 0,00615[Pd] + 0,0004$ si ricava una concentrazione di palladio nel campione di Pd/Al₂O₃ pari a 3,17ppm, che sono 3,17mg/L. Per portare a volume il campione è stato utilizzato un matraccio da 100mL, per cui risulta una quantità di metallo nel campione pari a 0,317mg. Essendo partiti da 100mg di catalizzatore, risulta che la percentuale di metallo rispetto al catalizzatore sia 0,32%.

3.3 Analisi del catalizzatore con microscopia elettronica a scansione (SEM)

3.3.1 Pd/Al₂O₃ *one pot*

Le analisi SEM sono state effettuate per andare a definire la morfologia del nostro catalizzatore e per vedere se effettivamente il metallo è finemente suddiviso e supportato. Di seguito vengono riportate due immagini SEM relative al campione Pd/Al₂O₃.

In Figura 10 è riportata l'immagine SEM del campione di Pd/Al₂O₃ con ingrandimento 25000x. Si possono notare i centri metallici (regioni chiare) che sono supportati sull'allumina (particolato grigio) di dimensioni non superiori ai 20 µm. Dalla Figura 11, che ha un ingrandimento di 500000x, si può notare la presenza di centri metallici con dimensioni nanometriche che variano dai 20 nm ai 120 nm.

Quindi con queste immagini possiamo confermare il fatto di aver ottenuto delle nanoparticelle finemente suddivise e supportate.

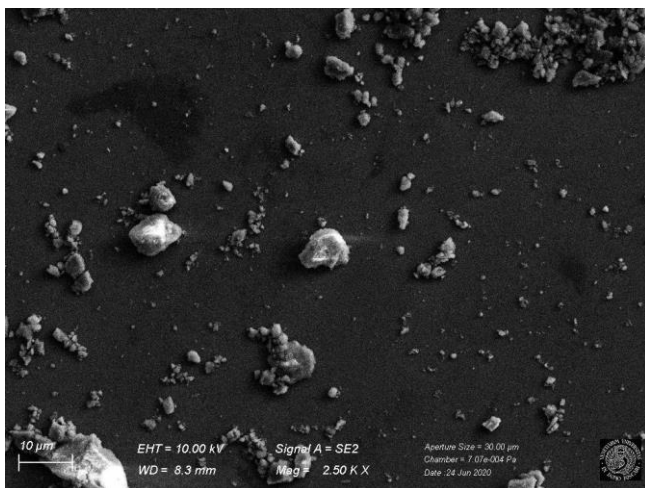


Figura 10. Immagine SEM di Pd/Al₂O₃ ingrandimento 25000x.

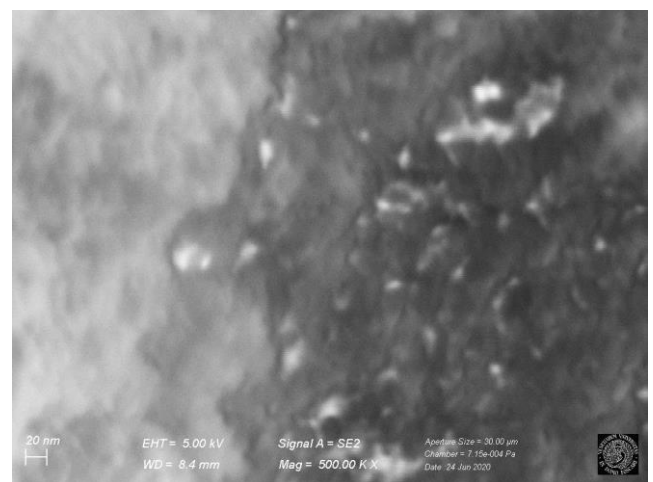
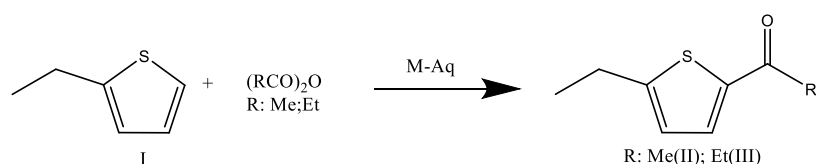


Figura 11. Immagine SEM di Pd/Al₂O₃ ingrandimento 500000x.

3.4 Prove di reattività

In questo lavoro di tesi la sperimentazione ha riguardato la reazione di acilazione di Friedel-Crafts con diversi substrati, come il 2-etiltiofene, l'1,3-benzodiossolo, l'1,2-dimetossibenzene e l'1H-benzotriazolo. Alcuni di questi substrati sono stati acilati sia utilizzando anidride propionica che anidride acetica.

3.4.1 Reazione di acilazione di Friedel-Crafts sul 2-etiltiofene (I)



Schema 2. Acilazione del 2-etiltiofene con anidride acetica o propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion.

Nelle tabelle seguenti sono riportate le varie prove effettuate impiegando diverse condizioni per cercare di ottimizzare la reazione. Questa reazione era stata precedentemente studiata in questo laboratorio di ricerca effettuandola però a $120^{\circ}C$ per 3h.⁴⁰

Come prima cosa si sono fatte delle prove di cinetica andando a variare la temperatura di reazione ma tenendo fisso il rapporto molare substrato:catalizzatore (Fe-Aq) pari a 32:1, come riportato nel lavoro svolto precedentemente⁴⁰.

Le varie cinetiche sono state fatte a temperatura ambiente, a $40^{\circ}C$ e a $65^{\circ}C$ e i risultati sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Reazione di acilazione di Friedel Crafts sul 2-etiltiofene (**I**) con anidride propionica.

Prova	Temperatura(°C)	t (min)	Conversione %	Resa (III) %
1	25	30	0	-
2	25	60	0	-
3	25	90	0	-
4	25	120	0	-
5	40	30	18	18
6	40	60	23	23
7	40	90	24	24
8	40	120	27	27
9	65	30	55	55
10	65	60	87	87
11	65	90	95	95
12	65	120	98	98

Substrato = 0,2 g (0,0018 moli); Rapporto molare substrato catalizzatore (Fe-Aq) 32:1.

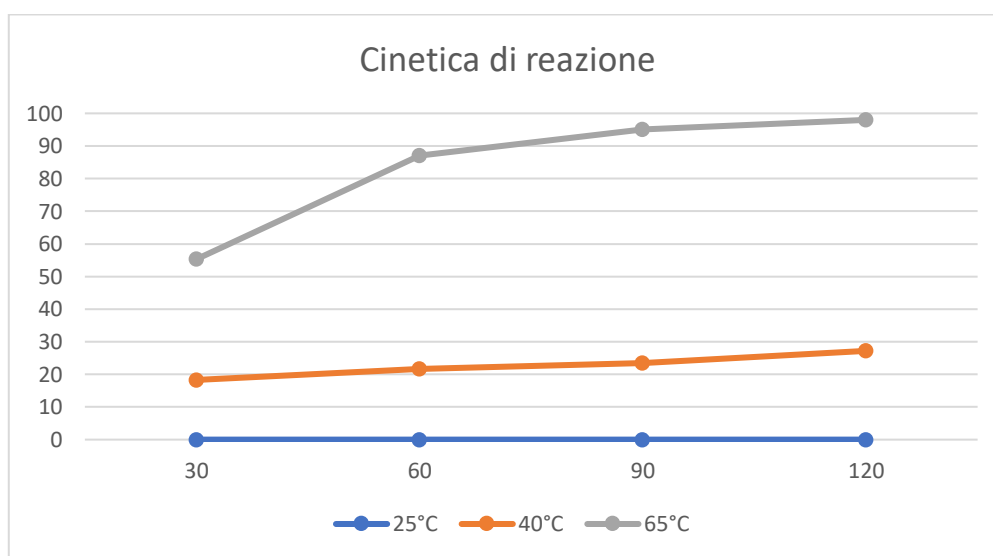


Grafico 1. Cinetica di reazione alla temperatura di 25°C, 40°C e 65°C.

In Grafico 1, in cui si riporta l'andamento della conversione in funzione della temperatura, si può ben vedere l'effetto della temperatura sull'attività del nostro catalizzatore. Infatti, la conversione a

65°C anche solamente dopo 30 minuti di reazione è nettamente superiore rispetto alla conversione avuta a 40°C.

Come si può notare sia nel Grafico 1 che in Tabella 1 il catalizzatore non è attivo ad una temperatura di 25°C nemmeno dopo due ore di reazione. Aumentando la temperatura si osserva che a 40°C il catalizzatore mostra una moderata attività ed occorre arrivare ad una temperatura di 65°C perchè il nostro catalizzatore acido di Lewis solido a base di FeAq sia efficiente. Infatti, in Tabella 1 si può notare che dopo 60 minuti di reazione a 65°C (prova 10) la conversione è già del 87%.

Sulla base di questi risultati abbiamo deciso di aumentare il rapporto molare substrato: catalizzatore tenendo la temperatura a 65°C.

Tabella 2. Reazione di acilazione di Friedel Crafts sul 2-etiltiofene (I) con anidride propionica

Prova	sub:M-Aq (rapporto molare)	t (min)	Conversione %	Resa (III) %
1	50:1	30	58	58
		60	88	88
2	100:1	60	63	63
		120	68	68
3	150:1	60	57	57
		120	65	65
4	200:1	60	52	52
		120	60	60
5	300:1	60	62	62
		120	67	67
		240	68	68
6	400:1	60	61	61
		120	64	64
		240	66	66
7	500:1	60	46	46
		120	55	55
		240	58	58

Substrato = 0,2 g (0,0018 moli); T = 65°C.

In Tabella 2 si può notare come andando a variare il rapporto molare substrato/catalizzatore, mantenendo costante la temperatura di reazione a 65°C, le conversioni percentuali in prodotto **(III)** rimangono comunque buone. Questi risultati mettono in risalto la possibilità di ridurre decisamente la quantità di catalizzatore in quanto, passando da un rapporto molare substrato/catalizzatore 32:1 a 300:1 si ha comunque una resa superiore al 60% già dopo un'ora di reazione (prova 5).

Una volta ottenuti questi risultati abbiamo provato a rifare la prova 7 andando ad aumentare ulteriormente la temperatura per vedere se ci fossero miglioramenti sulla conversione o sulla velocità di reazione. Quindi è stata fatta la prova 1, riportata in Tabella 3, con un rapporto molare substrato catalizzatore di 500:1 ad una temperatura di 100°C andando a vedere la conversione dopo 1h e dopo 2h.

Tabella 3. Reazione di acilazione di Friedel Crafts sul 2-etiltiofene **(I)** con anidride propionica

Prova	sub:M-Aq (rapporto molare)	T (°C)	t (min)	Conversione %	Resa (III) %
1	500:1	100	60	78	78
			120	81	81

Substrato = 0,2 g (0,0018 moli)

Dalla Tabella 3 si può vedere che dopo 1h di reazione a 100°C si ha una conversione del substrato del 78%. Possiamo pertanto concludere che un aumento di temperatura da 65°C a 100°C permette di impiegare una quantità di catalizzatore decisamente inferiore (rapporto molare substrato catalizzatore 500:1 invece di 30:1) mantenendo una conversione del tutto paragonabile dopo una sola ora di reazione (cfr prova 10 di Tabella 1 con prova 1 di Tabella 3)..

Si è fatta una prova esplorativa anche usando come agente acilante l'anidride acetica, per ottenere il prodotto **(II)**, impiegando un rapporto molare substrato catalizzatore di 300:1 ad una temperatura di 100°C. In Tabella 4 sono riportate le conversioni dopo 1h e 2h di reazione.

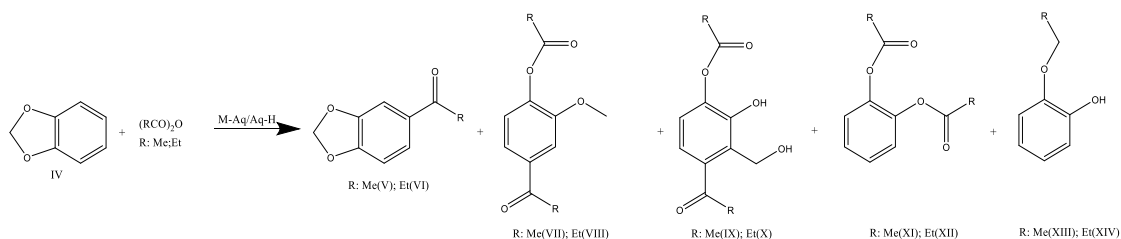
Tabella 4. Reazione di acilazione di Friedel Crafts sul 2-etiltiofene **(I)** con anidride acetica

Prova	sub:M-Aq (rapporto molare)	T (°C)	t (min)	Conversione %	Resa (II) %
1	300:1	100	60	43	43
			120	52	52

Substrato = 0,2 g (0,0018 moli)

In questo caso la conversione è inferiore rispetto a quella ottenuta in presenza di anidride propionica, come si può notare confrontando la prova 5 di Tabella 2 con la prova 1 di tabella 4. Per ottenere rese maggiori del chetone **(III)** sarà pertanto necessario operare a temperature più elevate e/o in presenza di quantità maggiori di catalizzatore.

3.4.2 Reazione di acilazione di Friedel-Crafts sul 1,3-benzodiossolo (MDB) (IV)



Schema 3. Acilazione di MDB (IV) con anidride acetica o propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion o Aquivion-H.

Basandoci su una comunicazione privata intercorsa con la ditta Endura, riguardante l'acilazione del 1,3-benzodiossolo catalizzata da classici catalizzatori di Friedel-Crafts, inizialmente la reazione è stata da noi effettuata in presenza di Fe-Aquivion utilizzando un difetto di anidride propionica. E' stato però notato che lavorando con un eccesso di anidride, la selettività migliorava. Quindi si è deciso di lavorare con un eccesso di anidride così che essa stessa fosse il solvente di reazione. Per sfavorire la formazione di prodotti indesiderati, dovuti all'apertura dell'anello, abbiamo provato a introdurre nell'ambiente di reazione del sodio carbonato ma i risultati non sono stati positivi. Allora si è pensato di anidrificare sia l'1,3-benzodiossolo (con setacci molecolari attivati) che il catalizzatore (FeAq870), supponendo che l'acqua eventualmente presente potesse favorire l'apertura dell'anello metilediossolico ma anche in questo caso non si sono ottenuti i risultati sperati.

Sono stati preparati catalizzatori Fe-Aquivion e Al-Aquivion utilizzando Aquivion a diverso peso molecolare e in Tabella 5, qui sotto riportata, sono descritti tutti i tipi di catalizzatori Fe-Aquivion e Al-Aquivion preparati. Nel caso di Al-Aquivion si è preferito usare come fonte di Alluminio il suo ossido.

Tabella 5. Catalizzatori preparati da utilizzare nella reazione di acilazione di Friedel-Crafts di MDB **(IV)**.

Catalizzatori	FeAq870	FeAq856	FeAq790	AlAq870 con Al ₂ O ₃	AlAq856 con Al ₂ O ₃	AlAq790 con Al ₂ O ₃
g di Aq870	1	-	-	1	-	-
g di Aq856	-	1	-	-	1	-
g di Aq790	-	-	1	-	-	1
g di Fe ^o	0,02122	0,02122	0,02122	-	-	-
g di Al ₂ O ₃	-	-	-	0,03873	0,03873	0,03873
mL Acetonitrile	10	10	10	10	10	10

Il numero accanto ad Aq corrisponde al peso molecolare dell'Aquivion

Con questi catalizzatori, riportati in Tabella 5, e con i corrispondenti Aquivion-H, si sono fatte delle reazioni di acilazione di Friedel Crafts su MDB **(IV)** con un eccesso di anidride propionica, tenendo la temperatura a 120°C. Le conversioni riportate in Tabella 6 fanno riferimento a un tempo di reazione di 4h.

Tabella 6. Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (IV) con diversi catalizzatori da noi preparati.

Prove	Catalizzatore	Conversione%	Resa(VI)%	Resa(VIII)%	Resa(X)%
1	FeAq870	81	50	6	25
2	FeAq856	97	34	-	63
3	FeAq790	88	51	-	37
4	AlAq870	100	37	-	63
5	AlAq856	100	20	-	80
6	AlAq790	100	23	-	77
7 ^a	Aq870	71	-	11	60
8 ^b	Aq856	78	-	12	66
9 ^c	Aq790	69	-	10	59
10	FeAq870*	76	40	-	36
11	Al ₂ O ₃	0	-	-	-

Substrato = 0,206 mL (0,0018 moli); T = 120°C; t = 4 ore.

*catalizzatore anidrificato con CaCl₂ essiccato sottovuoto.

^a In questa prova è stato ottenuto il 16,4% di sottoprodotti non identificati

^b In questa prova è stato ottenuto il 22,6% di sottoprodotti non identificati

^c In questa prova è stato ottenuto il 31,8% di sottoprodotti non identificati

Dai risultati ottenuti e riportati in Tabella 6 si è deciso di utilizzare, per tutte le prove successive, il catalizzatore della prova 1, ossia il FeAq870.

In Tabella 7 vengono riportati i risultati ottenuti nella reazione di acilazione di Friedel-Crafts a vari tempi di reazione e alla temperatura di 120°C. Questa reazione è stata fatta in difetto di anidride propionica per cercare di aumentare la selettività della reazione. Una volta consumata tutta l'anidride, ne è stata aggiunta di nuova ma sempre in difetto, con rapporto substrato anidride di 1 a 0,5.

Tabella 7. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (**IV**) effettuata in presenza di FeAq870

t (min)	Conversione%	Resa(VI)%	Resa(VIII)%	Resa(XII)%	Resa(XIV)%
120	12	10	-	1	1
210	21	17	-	2	2
300	27	21	-	4	2
420	46	37	-	6	3
510	54	43	-	8	3
1440	68	50	3	10	5
1620	69	50	3	12	4

Substrato = 0,206 mL (0,0018 moli); Rapporto molare MDB:FeAq870 di 32:1; T = 120°C; tutte le reazioni sono state effettuate in difetto di anidride propionica.

Si può notare come all'aumentare della conversione, si ha sia un aumento della resa del prodotto desiderato (**VI**) che un aumento dei sottoprodotti (**XII**) e (**XIV**).

Questa reazione è fatta senza solvente, e il problema di avere un buon contatto tra substrato e catalizzatore è risultato difficile in quanto il catalizzatore tende a aderire alle pareti del pallone. Si è provato a fare una cinetica di reazione utilizzando l'anidride propionica come solvente di reazione, quindi usandola in eccesso per avere anche un miglior contatto tra substrato e catalizzatore.

Tabella 8. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (**IV**) effettuata in presenza di FeAq870.

Tempo(min)	Conversione%	Resa(VI)%	Resa(VIII)%
0	0	-	-
60	50	40	10
90	61	46	15
120	71	53	18
150	79	54	25
180	86	54	32
210	87	55	32
240	87	54	33
270	90	55	35
300	92	57	35

Substrato = 0,206 mL (0,0018 moli); Rapporto molare MDB:FeAq870 di 32:1; T = 120°C; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Si può dedurre dalla Tabella 8 come la resa del sottoprodotto (**VIII**) aumenti all'aumentare del tempo di reazione. Si è provato quindi a fare una cinetica di reazione ad una temperatura più alta (160°C) rispetto ai 120°C fino ad ora impiegati ed andando ad aumentare la quantità di catalizzatore. In Tabella 9 vengono riportati i dati sperimentali di questo studio effettuato utilizzando un rapporto molare substrato catalizzatore 20:1 ad una temperatura di 160°C.

Tabella 9. Reazione di acilazione su MDB (**IV**) effettuata in presenza di FeAq870

t (min)	Conversione%	Resa(VI)%	Resa(VIII)%	Resa(X)%	Resa(XII)%	Resa(XIV)%	Resa s.n.i. ^A %
5	47	36	1	2	6	n.d	2
15	83	52	3	8	8	n.d	12
35	90	55	3	9	6	n.d	17
50	92	59	3	9	5	n.d	16

Substrato = 0,206 mL (0,0018 moli); Rapporto molare MDB:FeAq870 di 20:1, T = 160°C; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

^A Sottoprodotti non identificati.

Successivamente abbiamo deciso di lavorare sempre a 160°C dato che, dopo solo 30 minuti, si ha già una resa del prodotto **(VI)** di circa il 60%, riuscendo a contenere la formazione dei sottoprodotti. Infine, si è provato a diminuire la quantità di catalizzatore, quindi si è passati da un rapporto molare substrato catalizzatore di 20:1 a 100:1, mantenendo sempre la temperatura a 160°C.

Tabella 10. Reazione di acilazione su MDB **(IV)** effettuata in presenza di FeAq870

t (min)	Conv %	Resa (VI) %	Resa (VIII) %	Resa (X) %	Resa (XII) %	Resa (XIV) %	Resa s.n.i. ^A %
5	20	14	1	3	1	n.d	1
15	47	32	3	7	3	n.d	2
35	75	47	5	13	6	n.d	4
50	84	50	6	16	6	n.d	6

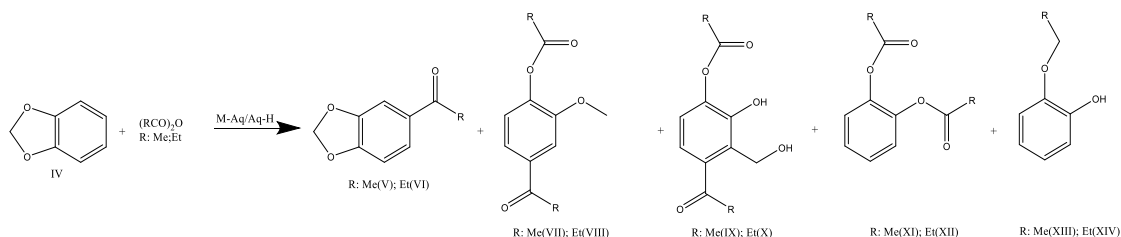
Substrato = 0,2 g (0,0018 moli); Rapporto molare MDB:catalizzatore di 100:1; T = 160°C; ; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

^A Sottoprodotti non identificati

Come si può vedere in Tabella 10 dopo 50 minuti di reazione si è ottenuta una resa del prodotto **(VI)** di circa il 50%, con una resa contenuta di sottoprodotti. Occorre sottolineare che in queste condizioni c'è stato un notevole risparmio di catalizzatore dato che si lavora con un rapporto molare substrato catalizzatore più alto.

Nelle stesse condizioni, quindi a 160°C e con un rapporto molare substrato catalizzatore di 100:1 è stato preparato anche il corrispondente prodotto **(V)**. Si è ottenuta una conversione del 90% dopo 30 minuti con resa del prodotto **(V)** del 80% e con un 10% di sottoprodotti.

3.4.3 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (IV) in presenza di diversi M-Aquivion



Schema 4. Acilazione di MDB con anidride acetica o propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion o di Aquivion-H.

Successivamente siamo andati a valutare l'attività di diversi M-Aq, dove M è ferro (FeAq), zinco (ZnAq), stagno (SnAq), rame (CuAq), confrontandoli con l'Aq-H. Questi catalizzatori sono stati preparati impiegando polveri di metalli estremamente attivi fornite dalla ditta Pometon S.p.a. (ferro, stagno, zinco e rame) con sede a Maerne (VE), utilizzando un lotto diverso di Aq-H, in particolare Aq856. Per confrontare le attività dei vari catalizzatori ci siamo messi nelle condizioni migliori da noi rilevate, quindi ad una temperatura di 160°C con un rapporto molare MDB:catalizzatore di 100:1 e in eccesso di anidride propionica. Le miscele di reazione sono state analizzate dopo un tempo di reazione di 1 e 2 ore.

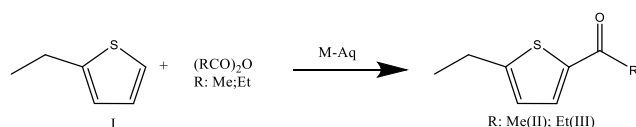
Tabella 11. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts su MDB (IV): confronto di reattività di diversi catalizzatori Metallo-Aquivion e con Aquivion-H

Catalizzatore	t(min)	Conversione %	Resa (VI) %	Resa (VIII) %	Resa s.n.i %
FeAq	60	76	66	3	7
	120	81	69	4	8
ZnAq	60	81	69	5	7
	120	86	69	7	10
SnAq	60	79	68	5	6
	120	81	68	6	7
CuAq	60	90	76	9	5
	120	91	70	15	6
Aq-H	60	99	99	-	-
	120	100	95	5	-

Substrato = 0,206 mL (0,0018 moli); Rapporto molare MDB:catalizzatore di 100:1; T = 160°C; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Dalla tabella 11 si evince il fatto che il catalizzatore Aq-H sia estremamente attivo dopo 60 minuti di reazione portando ad una conversione quasi totale (99%). Tutti gli altri catalizzatori hanno comunque una buona attività catalitica. Il risultato con Aq-H è stato sorprendente alla luce di risultati preliminari precedentemente ottenuti in questo laboratorio di ricerca dove i migliori risultati erano stati ottenuti usando un acido di Lewis quale Fe-Aq, in reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su substrati aromatici ed eteroaromatici. Allora si è provato a fare il confronto anche effettuando la reazione sul 2-etiltiofene per vedere se si ottenevano gli stessi risultati.

3.4.4 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 2-etiltiofene (I) in presenza di diversi M-Aquivion



Schema 5. Acilazione di 2-etiltiofene (I) con anidride propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion o di Aquivion-H.

Anche per questa reazione ci siamo messi nelle condizioni per noi ottimali. Quindi abbiamo fatto la reazione a 100°C con un rapporto substrato catalizzatore di 500:1, sempre in eccesso di anidride propionica. I tempi di reazione sono sempre di 1 e 2 ore. I risultati sono riportati in Tabella 12.

Tabella 12. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts sul 2-etiltiofene (I): confronto di reattività di diversi catalizzatori Metallo-Aquivion e con Aquivion-H

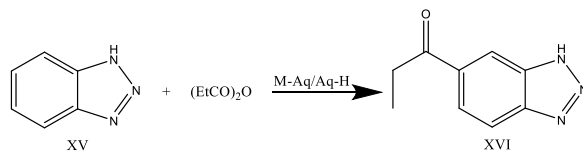
	t (min)	Conversione %	Resa (III) %
FeAq	60	40	40
	120	74	74
ZnAq	60	84	84
	120	94	94
SnAq	60	87	87
	120	97	97,
CuAq	60	84	84
	120	95	95
Aq-H	60	100	100

Substrato = 0,2 g (0,0018 moli); Rapporto molare substrato catalizzatore di 500:1; T = 100°C; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Anche in questo caso abbiamo notato come l'Aq-H abbia una maggiore attività rispetto agli altri catalizzatori che comunque hanno una buona attività con conversione maggiore del 70%. L'Aq-H però dopo 1 ora di reazione porta ad avere una conversione del 100%.

Per lo stesso motivo abbiamo provato ad impiegare l'Aq-H anche nelle reazioni di acilazione di 1H-benzotriazolo e di 1,2-dimetossibenzene.

3.4.5 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 1H-benzotriazolo (**XV**) in presenza di Fe-Aq e di Aq-H



Schema 6. Acilazione del 1H-benzotriazolo (**XV**) con anidride propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion o Aq-H.

Dopo i risultati ottenuti nelle prove di acilazione del 1,3-benzodiossolo, si è deciso di cambiare substrato da acilare e sono state fatte due prove impiegando l'1H-benzotriazolo (**XV**). Siamo andati a confrontare l'attività di FeAq con quella di Aq-H, tenendo la temperatura a 100°C, con un rapporto molare substrato catalizzatore di 100/1, lavorando sempre in eccesso di anidride. In Tabella 13 vengono riportate le due prove effettuate.

Tabella 13. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts su 1H-benzotriazolo (**XV**): confronto di reattività fra Fe-Aquivion e Aquivion-H

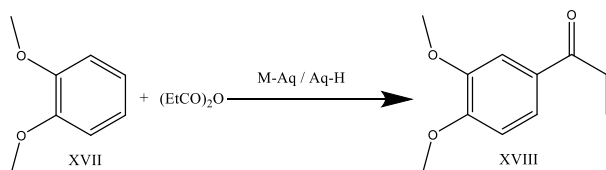
	t (min)	Conversione %	Resa (XVI) %
Aq-H	60	100	100
FeAq	60	63	63

Substrato = 0,5 g (0,0042 moli); Rapporto molare substrato:catalizzatore di 100:1, T = 100°C; ; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Come si può notare dopo 60 minuti di reazione con il catalizzatore Aq-H si ha il 100% di conversione, mentre con il FeAq si ha, sempre dopo 60 minuti di reazione, il 63% di conversione.

Quindi anche con questo substrato abbiamo una maggiore attività del catalizzatore acido di Brønsted.

3.4.6 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts su 1,2-dimetossibenzene (**XVII**) in presenza di Fe-Aq e di Aq-H



Schema 7. Acilazione del 1,2-dimetossibenzene (**XVII**) con anidride propionica in presenza del catalizzatore M-Aquivion o Aq-H.

Sono stati quindi impiegati i due catalizzatori Fe-Aq e Aq-H anche nell'acilazione dell'1,2-dimetossibenzene (**XVII**) per vedere come si comportavano. Abbiamo fatto la reazione di acilazione di Friedel-Crafts sempre nelle stesse condizioni, cioè 100°C, rapporto molare substrato catalizzatore 100:1 e lavorando sempre in eccesso di anidride propionica.

In tabella 14 vengono riportati i risultati ottenuti.

Tabella 14. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts dell'1,2-dimetossibenzene (**XVII**): confronto di reattività fra Fe-Aquivion e Aquivion-H

	t (min)	Conversione %	Resa (XVIII) %
FeAq	60	36	36
Aq-H	60	100	100

Substrato = 0,5 g (0,0036 moli); Rapporto molare substrato:catalizzatore di 100:1, T = 100°C; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Anche in questo caso l'Aq-H è molto più attivo rispetto al Fe-Aq; infatti, dopo un'ora di reazione con il Fe-Aq si ha una conversione del 36%, mentre con l'Aq-H si ha una conversione completa.

Data l'elevata attività di Aq-H è stata effettuata la reazione di acilazione a tempi più brevi. In Tabella 15 sono riportate le conversioni dopo 15 minuti e dopo 30 minuti di reazione, mantenendo le stesse condizioni operative.

Tabella 15. Reazione di acilazione di Friedel-Crafts dell'1,2-dimetossibenzene (**XVII**) catalizzata da Aquivion-H.

	t (min)	Conversione %	Resa (XVIII) %
Aq-H	15	98	98
	30	100	100

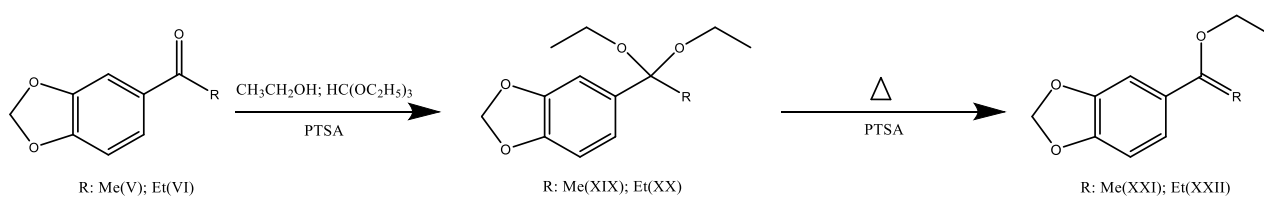
Substrato = 0,5 g (0,0036 moli); Rapporto molare substrato:catalizzatore di 100:1, T = 100°C; ; tutte le reazioni sono state effettuate in eccesso di anidride propionica.

Da questi dati si può dire che questo tipo di reazione e con questo tipo di catalizzatore è molto veloce e selettiva.

3.4.7 Prove di riciclo dei catalizzatori

Tutti i catalizzatori utilizzati per le reazioni di acilazione di Friedel-Crafts sono stati testati in prove di riciclo. In particolare, Fe-Aq e Aq-H, sono stati provati per 3 prove consecutive di riciclo ed entrambi hanno mantenuto la stessa attività. Per fare queste prove, al termine di ogni reazione, il catalizzatore viene filtrato, lavato, seccato e riutilizzato nella reazione di acilazione con substrato e anidride freschi.

3.5 Sintesi di enol eteri

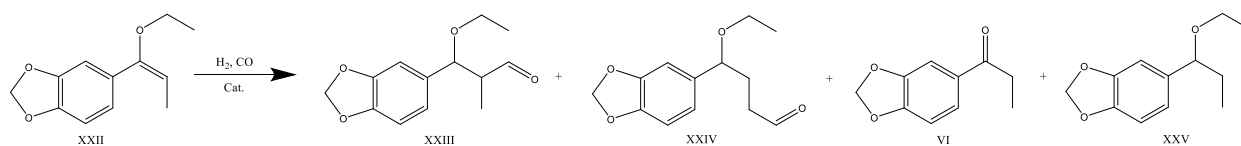


Schema 8. Preparazione del chetale e del corrispondente enol etere.

Sempre nell'ottica di preparare fragranze quali l'Helional, per esempio, in cui è presente la funzione aldeidica, è stato deciso di seguire una via sintetica che prevedesse l'impiego della reazione di idroformilazione, data l'esperienza in questo settore del gruppo di ricerca presso il quale si è svolto questo lavoro di tesi. Una volta ottenuti i chetoni **(V)** e **(VI)** rispettivamente con anidride acetica ed anidride propionica per reazione su MDB **(IV)**, si è passati pertanto alla sintesi degli enol eteri corrispondenti, formando prima i chetali intermedi **(XIX)** e **(XX)**. La formazione dei chetali è stata verificata mediante analisi GC-MS delle miscele di reazione. I chetali non sono stati però isolati ma sottoposti a reazione di eliminazione dell'etanolo in presenza di acido p-toluensolfonico, per ottenere i desiderati enoleteri **(XXI)** e **(XXII)** in rese praticamente quantitative (vedi parte sperimentale cap. 5.5 e 5.6), in accordo con una procedura descritta in un brevetto della Givaudan Corporation, Clifton, N.J.⁴³

3.6 Idroformilazioni

3.6.1 Idroformilazione dell'enol etere (XXII)



Schema 9. Idroformilazione dell'enol etere (XXII).

L'idroformilazione dell'enol etere (XXII) è stata eseguita sia con catalizzatori a base di Rodio commerciali che con il catalizzatore da noi preparato 0,18% Rh/Al₂O₃.

Questa reazione è stata eseguita basandosi su quanto riportato nel brevetto della Givaudan Corporation, Clifton, N.J.⁴³

Nel brevetto venivano infatti usati catalizzatori a base di Rodio come Rh/C, RhCl₃·H₂O, Rh₂O₃, Rh(PPh₃)Cl, RhHCO(PPh₃)₃, RhCO(PPh₃)₂Cl e Rh₆(CO)₁₆ e con un rapporto CO:H₂ da 1:4 a 4:1, ad una temperatura da 50°C a 150°C e con una pressione totale di gas di sintesi da 150 a 700 atmosfere.

Sono state fatte delle prove con diversi catalizzatori omogenei commerciali come [RhH(CO)(PPh₃)₃], Rh(O₂C₅H₇)(CO)₂, [RhCl(COD)]₂ e con il catalizzatore eterogeneo 0,18% Rh/Al₂O₃. Per quanto riguarda la temperatura tutte le reazioni sono state condotte a 100°C e con una pressione totale di CO e H₂ tra 60 atmosfere e 140 atmosfere.

I risultati ottenuti e le condizioni operative sono riportati in Tabella 16.

Tabella 16. Idroformilazione dell' enol etere **(XXII)**

Esp.	Sub/Cat	Catalizzatore	pH ₂ (MPa)	pCO (MPa)	Conversione (%)	Resa (XXIII)%	Resa (XXIV)%	Resa (VI)%	Resa (XXV)%
1	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	30	30	49	30	6	-	13
2	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	25	75	75	32	6	10	27
3 ^a	50:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	25	75	60	25	7	22	6
4	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	50	50	93	16	3	70	4
5 ^b	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃] + Na ₂ CO ₃	25	75	37	13	3	20	1
6	100:1	Rh(O ₂ C ₅ H ₇)(CO) ₂	25	75	62	28	9	20	5
7	100:1	[RhCl(COD)] ₂	25	75	66	26	8	28	4
8 ^c	100:1	[RhCl(COD)] ₂	25	75	59	28	6	17	8
9 ^{b,c}	100:1	[RhCl(COD)] ₂ + Na ₂ CO ₃	25	75	31	15	4	10	2
10 ^c	100:1	Rh(O ₂ C ₅ H ₇)(CO) ₂	25	75	91	21	5	19	46
11 ^{b,c}	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃] + Na ₂ CO ₃	25	75	65	32	11	17	5
12 ^c	100:1	Rh(O ₂ C ₅ H ₇)(CO) ₂	35	105	49	32	5	7	5
13 ^c	100:1	Rh/Al ₂ O ₃	25	75	100	-	-	100	-

Substrato = 0,0006 moli; substrato:Rh (rapporto molare) = 100:1; T = 100°C; t = 21h; toluene = 4 mL.

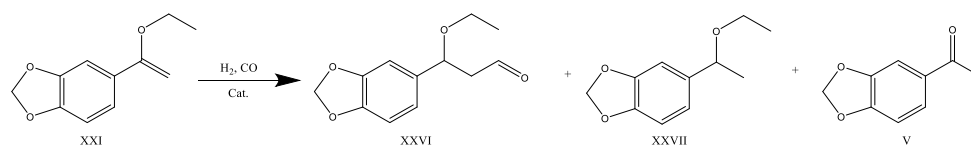
^aSubstrato:Rh (rapporto molare) = 50:1

^b Prova effettuata in presenza di quantità stechiometrica di Na₂CO₃ rispetto al substrato

^cToluene anidro.

Dalla Tabella 16 si può notare come le rese nella desiderata aldeide **(XXIII)** non siano state molto soddisfacenti. Queste basse rese potrebbero essere dovute alla temperatura bassa di reazione e/o alle pressioni relativamente basse qui adottate per una questione di sicurezza. Curiosamente il catalizzatore eterogeneo ha semplicemente idrolizzato l' enol etere e il risultato è stato sorprendente alla luce di dati precedentemente ottenuti in reazioni di idroformilazione da noi effettuate ⁴⁴ e richiederà ulteriori verifiche in futuro.

3.6.2 Idroformilazione dell'enol etere (XXI)



Schema 10. Idroformilazione dell'enol etere (XXI).

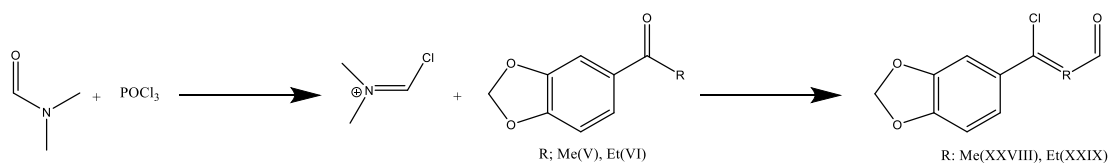
Tabella 17. Idroformilazione dell'enol etere (XXI)

Esp.	Sub/Cat Rapporto molar	Cat	pH ₂ (MPa)	pCO (MPa)	T (°C)	Conversione (%)	Resa (XXVI)%	Resa (XXVII)%	Resa (V)%
1	50:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	25	75	100	100	n.d.	34	66
2	100:1	[RhH(CO)(PPh ₃) ₃]	40	40	80	100	n.d.	27	73

Substrato = 0,0006 moli; T = 100°C; t = 21h; toluene = 4 mL.

Per quanto riguarda l'idroformilazione dell'enol etere XXI non siamo riusciti ad ottenere l'aldeide, ma il prodotto idrogenato (XXVII) e abbiamo ottenuto per la maggior parte il chetone (V). La reazione richiederà maggiori approfondimenti per capire le cause di questi risultati deludenti.

3.7 Sintesi di aldeidi β -cloro- α - β -insature (Reazione di Vilsmeier)



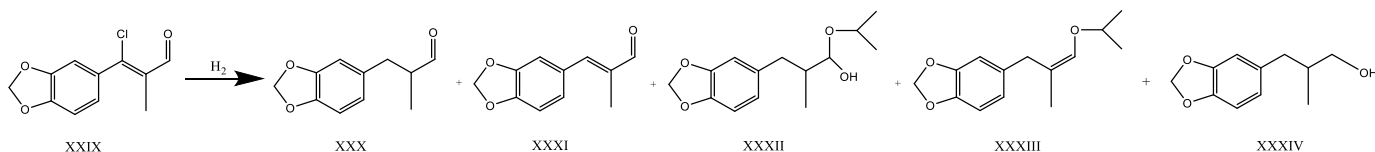
Schema 11. Formazione del reattivo di Vilsmeier con successiva formazione della cloro aldeide insatura.

Una via sintetica per arrivare a composti aldeidici con note odorose come l'Helional, sempre impiegando i chetoni da noi preparati, era quella che prevedeva la trasformazione dei nostri chetoni nelle corrispondenti cloro aldeidi α,β -insature per reazioni di Vilsmeier. Queste cloro aldeidi insature potevano poi essere deidroalogenate per dare le fragranze desiderate. Per effettuare questa sintesi si è seguita la procedura della domanda di brevetto dell'ENDURA s.p.a.⁴⁵ in cui il reattivo di Vilsmeier è stato generato *in situ* per reazione di N,N-dimetilformamide con POCl_3 , per poi farlo reagire con i diversi chetoni preparati precedentemente (II), (III), (V), (VI), (XVIII) ottenendo le rispettive aldeidi β -cloro- α - β insature (XXXVI), (XXXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXXV) tutte con una resa superiore al 90%.

Sulla base di esperienze fatte in questo gruppo di ricerca, sono state modificate le condizioni per andare a formare il reattivo di Vilsmeier *in situ* rispetto a quanto indicato nella domanda di brevetto su indicata ⁴⁵, in modo da migliorare la selettività della reazione.

3.8 Deidroalogenazioni delle aldeidi β -cloro- α - β -insature ottenute per reazione di Vilsmeier

3.8.1 Deidroalogenazione del substrato (XXIX) per ottenere Helional^(R) (XXX)



Schema 12. Deidroalogenazione del substrato (XXIX) per ottenere Helional (XXX).

Tabella 18. Deidroalogenazione del substrato (XXIX).

	Sub/Cat	Cat	pH ₂ (MPa)	t(h)	Conv. %	Resa (XXX)%	Resa (XXXI)%	Resa (XXXII)%	Resa (XXXIII)%	Resa (XXXIV)%
1	100:1	Pd/Al ₂ O ₃	10	16	100	72	-	-	12	16
1bis	100:1	Pd/Al ₂ O ₃	10	16	100	89	-	-	5	6
2	2000:1	Pd/Al ₂ O ₃	10	16	69	65	4	-	-	-
3	1500:1	Pd/Al ₂ O ₃	10	16	55	47	8	-	-	-
4	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	5	16	96	96	-	-	-	-
5	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	2	16	92	80	10	-	2	-
6 ^a	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	2	16	0	-	-	-	-	-
7	1500:1	Pd/Al ₂ O ₃	2	16	63	42	21	-	-	-
8	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	1	24	89	73	16	-	-	-
9	500:1	Marmitta EPS	5	16	96	86	10	-	-	-
10	1000:1	Rh/Al ₂ O ₃	5	16	49	26	23	-	-	-

Substrato = 0,0089 moli; T = 80°C; 2-propanolo = 4 mL.

1bis = Prova di riciclo

^a Prova effettuata in presenza di quantità stechiometrica di Na₂CO₃ rispetto al substrato

Per quanto riguarda la deidroalogenazione del substrato (XXIX) sono state fatte delle prove per capire quali fossero le condizioni sperimentali migliori. In tutti gli esperimenti sono stati impiegati solo catalizzatori da noi preparati senza ricorrere a prodotti commerciali. Una prima prova, effettuata con un rapporto molare substrato: Pd = 100:1 ha dato una conversione completa ma la selettività è stata insoddisfacente data la formazione dell'emiacetale (XXXIII) (12%) e dell'alcol (XXXIV) (16%) (prova 1). Abbiamo però voluto valutare l'attività del catalizzatore in una reazione di riciclo, effettuata nelle stesse condizioni di reazione (prova 1 bis). Anche in questo caso la

conversione si è mantenuta al 100% però è stata osservata una migliore selettività dato che i sottoprodotti **(XXXIII)** e **(XXXIV)** si sono formati in minori quantità (5% e 6%, rispettivamente). Si è visto che la prova 4, in cui è stato usato il catalizzatore Pd/Al₂O₃ a basso contenuto di Pd (0.32%), dava i migliori risultati con una conversione del 96% e completa selettività verso l'aldeide satura **(XXX)**.

Anche la prova 9, fatta con "marmitta EPS" come catalizzatore, ha fornito un buon risultato dando una conversione del 96% ed una resa in aldeide dell'86%. In questo caso si ha anche la formazione del 10% dell'aldeide insatura **(XXXI)**.

Per quanto riguarda il catalizzatore "Marmitta-EPS", è un catalizzatore biogenerato polimetallico prodotto partendo da metalli recuperati da marmitte catalitiche esauste, sviluppato in precedenza in questo laboratorio di ricerca.⁴⁶ È stato utilizzato il ceppo batterico *Klebsiella oxytoca DSM 29614*, il quale è in grado di produrre, durante la sua fase di crescita, un esopolisaccaride (EPS) capace di legare ioni metallici che in questo caso derivano da marmitte catalitiche esauste.

Ottenuti questi dati sperimentali preliminari si sono fatte delle prove cercando di usare un approccio DOE (Design Of Experiments) per individuare le condizioni ottimali con il catalizzatore 0,32% Pd/Al₂O₃. I risultati sono riportati nella Tabella 19 (6 ore di reazione) e 20 (16 ore di reazione) dove si evince che purtroppo la variabilità osservata anche in prove ripetute indica che non si è riusciti ad ottenere un perfetto controllo dei parametri di reazione e/o di modalità di approntare la prova, avendo lavorato con quantità assai piccole dei vari reagenti. Il lavoro andrà quindi ripetuto in un prossimo futuro, su scala maggiore, per tentare di annullare la presente varianza, essendo comunque convinti che sarà possibile ottimizzare questa reazione di grande importanza industriale.

Tabella 19. Deidroalogenazione del substrato (**XXIX**). Prove DOE.

	Sub/Pd/Al ₂ O ₃	TEA	T (°C)	pH ₂ (MPa)	Conv. %	Resa (XXX)%	Resa (XXXI)%	Resa (XXXIII)%
1	1500:1	1,05	100	2	14	-	5	9
2	500:1	1,05	100	8	97	86	3	8
3.1	1000:1	1,1	80	5	87	75	12	-
4	1500:1	1,15	100	8	44	16	28	-
5	500:1	1,15	60	8	83	77	6	-
3.2	1000:1	1,1	80	5	62	40	22	-
6	1500:1	1,05	60	8	28	13	15	-
7	500:1	1,05	60	2	61	53	8	-
3.3	1000:1	1,1	80	5	85	60	25	-
8	500:1	1,15	100	2	99	75	24	-
9	1500:1	1,15	60	2	26	8	18	-

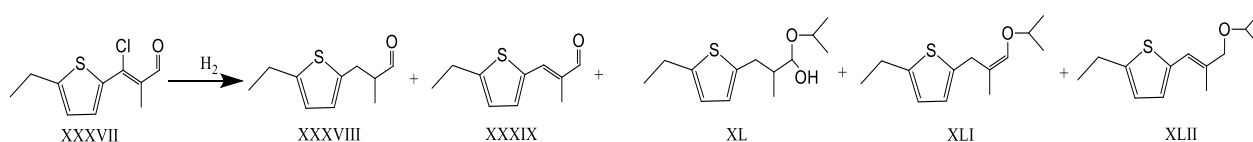
Substrato = 0,0089 moli; Tempo di reazione 6 ore; 2-propanolo = 4 mL.

Tabella 20. Deidroalogenazione del substrato (**XXIX**). Prove DOE.

	Sub/Pd/Al ₂ O ₃	TEA	T (°C)	pH ₂ (MPa)	Conv. %	Resa (XXX)%	Resa (XXXI)%	Resa (XXXII)%	Resa (XXXIII)%	Resa (XXXIV)%
1	1500:1	1,05	100	2	58	21	35	-	-	-
2	500:1	1,05	100	8	100	50	-	5	34	11
3.1	1000:1	1,1	80	5	27	5	22	-	-	-
4	1500:1	1,15	100	8	66	37	29	-	-	-
5	500:1	1,15	60	8	100	100	-	-	-	-
3.2	1000:1	1,1	80	5	85	66	19	-	-	-
6	1500:1	1,05	60	8	61	38	23	-	-	-
7	500:1	1,05	60	2	87	69	18	-	-	-
3.3	1000:1	1,1	80	5	94	64	30	-	-	-
8	500:1	1,15	100	2	100	49	51	-	-	-
9	1500:1	1,15	60	2	46	13	33	-	-	-

Substrato = 0,0089 mmoli; Tempo di reazione 16 ore; 2-propanolo = 4 mL.

3.8.2 Deidroalogenazione del substrato (XXXVII)



Schema 13. Deidroalogenazione del substrato **XXXVII**.

Tabella 21. Deidroalogenazione del substrato (**XXXVII**).

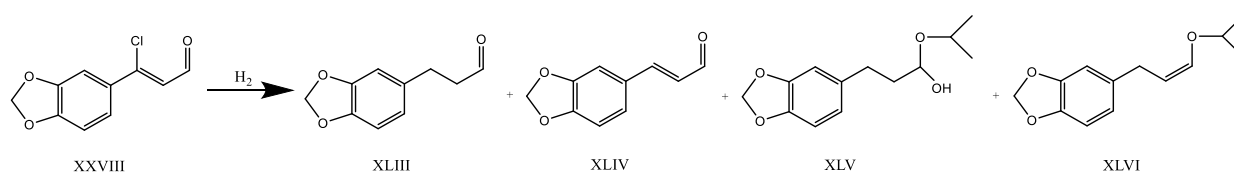
	Sub/Cat	Cat.	Solvente	pH ₂ (MPa)	t (h)	Conv. %	Resa (XXXVIII) %	Resa (XXXIX) %	Resa (XLI) %	Resa (XLII) %	s.n.i.* %
1	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	2- propanolo	5	16	70	10	54	-	6	-
2	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	2- propanolo	10	16	89	15	68	-	6	-
3	500:1	Rh/Al ₂ O ₃	2- propanolo	20	19	100	23	-	67	-	10
4	500:1	Rh/Al ₂ O ₃	Toluene	20	19	67	13	54	-	-	-
5	500:1	Marmitt a EPS	2- propanolo	20	19	73	12	61	-	-	-

Substrato = 9,3 mmoli; 2-propanolo (4 mL); temperatura 80°C.

*sottoprodotti non identificati

Abbiamo provato a fare delle prove preliminari di idrogenazione su questo substrato ottenendo una resa in prodotto (**XXXVIII**) che varia dal 10% al 23%. Conversioni e selettività sono riportate in Tabella 21. Queste basse rese potrebbero essere dovute al fatto che lo zolfo dell'anello tiofenico vada ad avvelenare i nostri catalizzatori. Questa reazione sarà oggetto di studio di progetti futuri.

3.8.3 Deidroalogenazione del substrato (XXVIII)



Schema 14. Deidroalogenazione del substrato (XXXVIII).

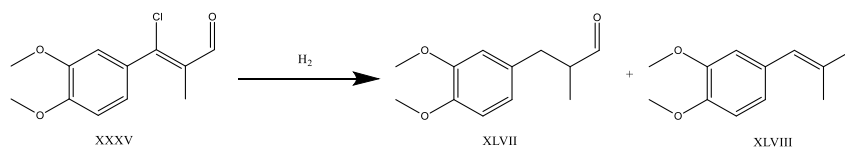
Tabella 22. Deidroalogenazione del substrato (XXXVIII)

	Sub/Cat	Cat	Solvente	Conversione	Resa (XLIII) %	Resa (XLIV) %	Resa (XLVI) %	s.n.i %
1	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	Isopropanolo	100	87	-	13	
2	1000:1	Pd/Al ₂ O ₃	THF	70	13,2	49	-	8

Substrato = 9,5 mmoli; T = 80°C, p_{H₂} = 5 Mpa; t = 16 h.

Si è provato a fare due prove esplorative anche su questo substrato (XXVIII) e i risultati sono riportati in Tabella 22. Come si può notare dalla prova 1 si ha una conversione totale con una buona resa in prodotto (XLIII). Nella prova 2 abbiamo provato a cambiare solvente cercando di eliminare i sottoprodotti derivanti dal 2-propanolo (emiacetale (XLV) ed enoletere (XLVI)), ma abbiamo ottenuto solo una conversione più bassa lavorando in THF, dovuta probabilmente alla minore solubilità dell'idrogeno in questo solvente a parità di condizioni di reazione, anche se non si possono escludere per il momento altre ipotesi.

3.8.4 Deidroalogenazione del substrato (XXXV)



Schema 15. Deidroalogenazione del substrato **(XXXV)**.

Per questo substrato abbiamo fatto una prova esplorativa impiegando come catalizzatore 0.31% Pd/Al₂O₃ con un rapporto molare substrato: Pd di 1000:1 a 80°C con 5 MPa di H₂ per 16h. In queste condizioni è stata ottenuta una resa del prodotto **(XLVII)** del 33% con una conversione del 40%. Anche se non del tutto soddisfacente il risultato è sicuramente interessante e promettente e merita un futuro approfondimento.

4. Conclusioni

In questo lavoro di tesi siamo riusciti a preparare dei buoni catalizzatori eterogenei Metallo-Aquivion, che sono degli acidi di Lewis, da utilizzare in reazioni di acilazione di Friedel-Crafts. Nello specifico abbiamo preparato sali a base di ferro, zinco, stagno, rame e alluminio. L'Aquivion è una resina perfluorosolfonica commerciale prodotta da Solvay. Abbiamo notato anche la buona attività dell'Aquivion-H che è un catalizzatore acido di Brønsted sempre per reazioni di acilazione di Friedel-Crafts. Confrontando gli acidi di Lewis preparati in laboratorio e l'acido di Brønsted tal quale, si è notato che, anche per diversi substrati come il 2-etiltiofene, l'1,3-benzodiossolo, l'1,2-dimetossibenzene e l'1H-benzotriazolo, l'Aquivion-H è più attivo rispetto agli acidi di Lewis preparati in laboratorio. Tutti i catalizzatori provati in queste reazioni presentano una buona conversione in tutte le prove di riciclo effettuate. Per quanto riguarda il chetone ottenuto con il 2-etiltiofene e con l'anidride propionica, questo era già stato precedentemente preparato presso questo laboratorio di ricerca ma in questo studio si è andati ad ottimizzare i parametri di reazione. Sono stati ottenuti così dei risultati decisamente positivi in quanto siamo riusciti ad operare in condizioni decisamente più blande, abbassando la temperatura da 130°C a 65°C e diminuendola quantità di catalizzatore da un rapporto 32:1 a 300:1, ottenendo però conversioni e selettività paragonabili.

Sono state effettuate anche reazioni di acilazione sul 1,3-diossobenzene per preparare, nel caso della reazione con anidride propionica, un importante intermedio per la preparazione della fragranza 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-2-metilpropanale (commercialmente Helional^(R)). Anche questa reazione è stata fatta utilizzando i catalizzatori menzionati precedentemente. Per questa reazione siamo riusciti ad ottenere, dopo un'ora di reazione, una conversione del 76% con una selettività verso il prodotto desiderato **(VI)** del 66%, utilizzando come catalizzatore il Fe-Aq, mentre con l'Aq-H, sempre dopo un'ora, abbiamo ottenuto il 98% di conversione e selettività completa nei confronti del prodotto **(VI)**.

Una volta ottenuti i chetoni **(V)** e **(VI)** siamo passati alla sintesi dei corrispondenti enol eteri ottenendo una resa del 96% per l'enol etere **(XXII)** e del 98% per l'enol etere **(XXI)**.

L'enol etere **(XXII)** è a sua volta un precursore per l'Helional^(R) ed è stato preparato per poter fare una reazione di idroformilazione per ottenere il precursore di questa fragranza. Le reazioni di idroformilazione sono state effettuate sia impiegando catalizzatori commerciali a base di rodio come $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $\text{Rh}(\text{O}_2\text{C}_5\text{H}_7)(\text{CO})_2$, $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ che con il catalizzatore 0,18% Rh/Al₂O₃, un catalizzatore a base di rodio supportato su allumina preparato nel nostro laboratorio. Il problema di questa reazione è che non siamo riusciti ad avere delle alte selettività verso il nostro prodotto

desiderato **(XXIII)**; infatti le selettività non superano il 30%. Questa reazione è stata descritta dalla Givaudan Corporation, Clifton, N.J. ⁴³ con un rapporto CO:H₂ da 1:4 a 4:1, ed una temperatura compresa tra i 50°C e i 150°C con una pressione totale tra CO e H₂ da 150 a 700 atmosfere. Le nostre selettività basse possono essere dovute al fatto che, anche per motivi di sicurezza, non siamo riusciti ad andare ad alte pressioni, massimo 140 atmosfere.

Ottenuti questi risultati abbiamo deciso di cambiare approccio sintetico per ottenere l'Helional^(R), quindi non fare più l'idroformilazione dell'enol etere ma fare una deidroalogenazione dell'aldeide β-cloro-α,β-insatura corrispondente che è stata sintetizzata mediante reazione di Vilsmeier ottenendo una resa del 99,3% del prodotto **(XXIX)**.

Per la reazione di deidroalogenazione si è preparato un catalizzatore di palladio a basso contenuto di metallo (Pd/Al₂O₃ con 0.32 % di metallo). Per la sintesi di questo catalizzatore si è adottata una preparativa *one pot*, precedentemente studiata in questo gruppo di ricerca.⁴¹ Questo catalizzatore è stato caratterizzato morfologicamente attraverso un microscopio elettronico a scansione dove si è osservata la formazione di centri metallici di dimensioni nanometriche. Per quanto riguarda la reazione di deidroalogenazione del substrato **(XXIX)** si sono ottenuti dei buoni risultati con una conversione e selettività superiore al 90% della fragranza Helional^(R). Anche questo catalizzatore è stato impiegato in una prova di riciclo e si è visto che ha mantenuto la sua attività. Questo risultato preliminare dovrà però essere ulteriormente approfondito per valutare l'effettiva attività catalitica in prove di riciclo effettuate in diverse condizioni operative.

5. Parte Sperimentale

5.1 Reagenti e solventi impiegati

Acido cloridrico fumante > 37% (Fluka);
Acido nitrico fumante > 65% (Sigma-Aldrich);
Acqua distillata;
Allumina (tipo 49) (Chimet);
Ciclopentil metil etere anidro (Sigma-Aldrich);
Cloruro di palladio (Sigma-Aldrich);
n-Esano (AnalaR NORMAPUR)
Etanolo (AnalaR Normapur);
Idrogeno molecolare (SIAD);
Monossido di carbonio molecolare (SIAD)
2-Etil-tiofene (Sigma-Aldrich);
Propan-2-olo (Fluka);
Trietilammina (Sigma-Aldrich);
Triottilammina (Sigma-Aldrich);
Aquivion 890 (Solvay);
Aquivion 856(Solvay);
Aquivion 790 (Solvay);
Ferro metallico (Pometon);
Stagno metallico (Pometon);
Zinco metallico (Pometon);
Rame metallico (Pometon);
Alluminio metallico (Pometon);
Alluminio ossido (Sigma-Aldrich);
Anidride acetica (Fluka);
Anidride propionica (Fluka);
Sodio Carbonato (Sigma-Aldrich);
Idrossido di sodio (Sigma-Aldrich);
Toluene (Sigma-Aldrich);
Dietil etere (Sigma-Aldrich);
Diclorometano (Sigma-Aldrich);

N,N-Dimetilformammide (Riedel-de Haen);
Ossicloruro di fosforo (Sigma-Aldrich);
Trietil ortoformiato (Sigma-Aldrich);
Calcio cloruro anidro (Sigma-Aldrich);
Acido p-toluensolfonico (Sigma-Aldrich);
1,3-Benzodiossolo (Endura);
Cloruro di palladio (Sigma-Aldrich).

5.2 Metodi analitici impiegati

5.2.1 Analisi di assorbimento atomico (AAS)

Per preparare i campioni di catalizzatore da analizzare in assorbimento atomico è stata eseguita la seguente procedura: in un pallone da 50 mL, dotato di ancoretta magnetica e munito di refrigerante a bolle, si pongono 100 mg di catalizzatore e 8 mL di acqua regia preparata di fresco. La miscela è stata quindi scaldata a riflusso, tramite bagno ad olio, per 5 ore. La soluzione così ottenuta è stata introdotta in un matraccio tarato, lavando il pallone ed il refrigerante con altra acqua distillata, e portata a volume.

Le analisi quantitative all'assorbimento atomico sono state condotte impiegando uno spettrometro Perkin Elmer Analyst 100 equipaggiato con lampada a catodo cavo mono-elemento per Pd.

5.2.2 Analisi cromatografiche

Le analisi cromatografiche quantitative e qualitative dei prodotti di reazione sono state eseguite con lo strumento Agilent 6850 dotato di colonna FFAP e rivelatore FID (ionizzazione di fiamma).

Per le analisi quantitative si è sempre utilizzato come standard interno il mesitilene.

Programmata:

- Temperatura iniziale 100 °C;
- Tempo iniziale 5 minuti;
- Rampa di riscaldamento 20 °C/min;
- Temperatura finale 240 °C;
- Tempo finale 5 minuti;
- Temperatura iniettore 250 °C;
- Pressione iniettore 0.689 bar;
- Flusso gas carrier (N₂) 7.2 mL/min.

5.2.3 Analisi GC-MS

Le analisi qualitative GC-Massa sono state eseguite utilizzando diverse strumentazioni:

- gascromatografo Agilent 7820A GC System con colonna (HP5-MS 30mm x 0,32mm, con film di 0,25mm) accoppiato ad uno spettrometro di massa a quadrupolo Agilent Technologies 5977B MSD operante a 70eV.
- gascromatografo Agilent 6890N GC System con colonna HP5-MS (30mm x 0,32mm, con film di 0,25mm) accoppiato con Agilent Technologies 5975 a 70eV.
- gascromatografo Agilent 7890A GC System con colonna ATTM-624 (30mm x 0,32mm, con film di 1,80 µm) accoppiato con Agilent Technologies 5975 a 70eV.

5.2.4 Analisi ICP

Le analisi ICP Massa sono state condotte usando uno spettrometro ICP MS NEXION 350 X.

5.2.5 NMR

Le analisi sono state effettuate con un NMR Bruker 400 operante per il protone alla frequenza di 400MHz e per il carbonio alla frequenza di 100MHz.

5.2.6 Autoclavi

Le reazioni di deidroalogenazione e di idroformilazione sono state fatte in autoclavi con corpo in acciaio dalla capacità di 150 mL. Le autoclavi sono costituite da un corpo incamiciato (camicia di coibentazione) e da una testa, la quale è munita di due rubinetti (per l'introduzione e lo scarico dei gas), e di un manometro, per poter controllare la pressione, con fondo scala di 250 bar. Per chiudere le autoclavi vengono usate sei viti filettate per autoclave e la tenuta è garantita grazie ad una guarnizione di viton posta tra il corpo e la testa dell'autoclave. All'interno dell'autoclave viene inserito un provettone di vetro del volume di 50 mL, chiuso con tappo a smeriglio appositamente forato. All'interno del provettone vengono messi i reagenti, il catalizzatore ed il solvente. L'agitazione è stata effettuata mediante un'ancoretta magnetica. Durante le varie prove la temperatura è stata mantenuta costante mediante la circolazione di glicole etilenico nella camicia di coibentazione, effettuata da un termostato Haake DC 30.

5.3 Preparazione dei catalizzatori

5.3.1 Catalizzatori per reazioni di acilazione di Friedel-Crafts

Per quanto riguarda i catalizzatori per le reazioni di acilazione di Friedel-Crafts, sono stati preparati cinque catalizzatori con 5 metalli differenti.

5.3.1.1 Sintesi del catalizzatore FeAq

In un pallone a due colli da 250mL munito di refrigerante a ricadere e agitatore meccanico, sono stati introdotti 10g di Aquivion-H, 3,8mmol di ferro e 50mL di acetonitrile. La miscela è stata messa a riscaldare a riflusso per 48 ore. Al termine delle ore di reazione il catalizzatore è stato filtrato, lavato con acetonitrile e seccato sotto vuoto. Esso si presenta come una polvere grossolana di colore arancione e viene conservato in un recipiente.

5.3.1.2 Sintesi del catalizzatore AlAq

In un pallone a due colli da 250mL munito di refrigerante a ricadere e agitatore meccanico, sono stati introdotti 10g di Aquivion-H, 3,8mmol di alluminio e 50mL di acetonitrile. La miscela è stata messa a riscaldare a riflusso per 48 ore. Al termine delle ore di reazione il catalizzatore è stato filtrato, lavato con acetonitrile e seccato sotto vuoto. Esso si presenta come una polvere grossolana di colore grigio e viene conservato in un recipiente.

5.3.1.3 Sintesi del catalizzatore SnAq

In un pallone a due colli da 250mL munito di refrigerante a ricadere e agitatore meccanico, sono stati introdotti 10g di Aquivion-H, 3,8mmol di stagno e 50mL di acetonitrile. La miscela è stata messa a riscaldare a riflusso per 48 ore. Al termine delle ore di reazione il catalizzatore è stato filtrato, lavato con acetonitrile e seccato sotto vuoto. Esso si presenta come una polvere grossolana di colore bianco e viene conservato in un recipiente.

5.3.1.4 Sintesi del catalizzatore ZnAq

In un pallone a due colli da 250mL munito di refrigerante a ricadere e agitatore meccanico, sono stati introdotti 10g di Aquivion-H, 3,8mmol di zinco e 50mL di acetonitrile. La miscela è stata messa a riscaldare a riflusso per 48 ore. Al termine delle ore di reazione il catalizzatore è stato filtrato, lavato con acetonitrile e seccato sotto vuoto. Esso si presenta come una polvere grossolana di colore bianco e viene conservato in un recipiente.

5.3.1.5 Sintesi del catalizzatore CuAq

In un pallone a due colli da 250mL munito di refrigerante a ricadere e agitatore meccanico, sono stati introdotti 10g di Aquivion-H, 3,8mmol di rame e 50mL di acetonitrile. La miscela è stata messa a riscaldare a riflusso per 48 ore. Al termine delle ore di reazione il catalizzatore è stato filtrato, lavato con acetonitrile e seccato sotto vuoto. Esso si presenta come una polvere grossolana di colore blu e viene conservato in un recipiente.

5.3.2 Catalizzatori per reazioni di deidroalogenazione

5.3.2.1 Sintesi del catalizzatore 0,3 %Pd/Al₂O₃

In un provettone da autoclave dotato di ancoretta magnetica, sul quale sono stati eseguiti 3 cicli vuoto-azoto, sono stati posti 13 mg (0,0735 mmol) di PdCl₂, 10 mL di CPME, 110 µL (0,252 mmol) di TOA e 2,5 g di allumina. Il provettone è stato posto in autoclave, con flusso di N₂ per evitare contaminazioni di ossigeno, e successivamente è stata caricata 1 atm di H₂. L'autoclave è stata termostata a 25°C ed è stato lasciato il tutto sotto agitazione per 24 h. Passato il tempo richiesto, l'autoclave è stata raffreddata e sono stati scaricati i gas, è stato filtrato il solido ottenuto con filtro gooch e lavato prima con CPME e poi con n-esano, asciugato sottovuoto e raccolto il tutto in un contenitore mantenuto sotto atmosfera di azoto.

5.4 Reazioni di acilazione di Friedel-Crafts

5.4.1 Sintesi di 1-(5-Etiltiofen-2-il)propan-1-one (III): procedura generale

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti 2 g (0,018 mol) di 2-etiltiofene, 0,018 moli di anidride propionica e 1,57 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 32 a 1). La miscela è stata riscaldata a 120°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

Per tutte le prove effettuate si è seguita questa metodica andando a variare la temperatura, il tempo di reazione, il tipo di catalizzatore, il rapporto molare substrato catalizzatore e la quantità di anidride propionica come indicato nel capitolo 3.

GC-MS m/z 1-(5-Etiltiofen-2-il)propan-1-one (III): 168[M⁺], 139[M-C₂H₅]⁺, 124[M-C₂H₅-CH₃]⁺

5.4.2 Sintesi di 1-(5-Etiltiofen-2-il)etan-1-one (II): procedura generale

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti 2 g (0,018 mol) di 2-etiltiofene, 0,018 moli di anidride acetica e 1,57 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 32 a 1). La miscela è stata riscaldata a 120°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

Per tutte le prove effettuate si è seguita questa metodica andando a variare la temperatura, il tempo di reazione, il tipo di catalizzatore, il rapporto molare substrato catalizzatore e la quantità di anidride acetica.

GC-MS m/z 1-(5-Etiltiofen-2-il)etan-1-one (II): 153[M⁺], 139[M-C₂H₅]⁺, 124[M-C₂H₅-CH₃]⁺

5.4.3 Sintesi di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one (VI): procedura generale

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti un totale di 2 g (0,016 mol) di 1,3-benzodiossolo, 0,016 moli di anidride propionica e 1,57 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 32 a 1). La miscela è stata riscaldata a 120°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

Per tutte le prove effettuate si è seguita questa metodica andando a variare la temperatura, il tempo di reazione, il tipo di catalizzatore, il rapporto molare substrato catalizzatore e la quantità di anidride propionica.

GC-MS m/z 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one (**VI**): 178[M⁺], 149[M-C₂H₅]⁺, 121[M-C₂H₅-CO]⁺

5.4.4 Sintesi di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one (**V**): procedura generale

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti un totale di 2 g (0,016 mol) di 1,3-benzodiossolo, 0,016 moli di anidride acetica e 1,57 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 32 a 1). La miscela è stata riscaldata a 120°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

Per tutte le prove effettuate si è seguita questa metodica andando a variare la temperatura, il tempo di reazione, il tipo di catalizzatore, il rapporto molare substrato catalizzatore e la quantità di anidride acetica.

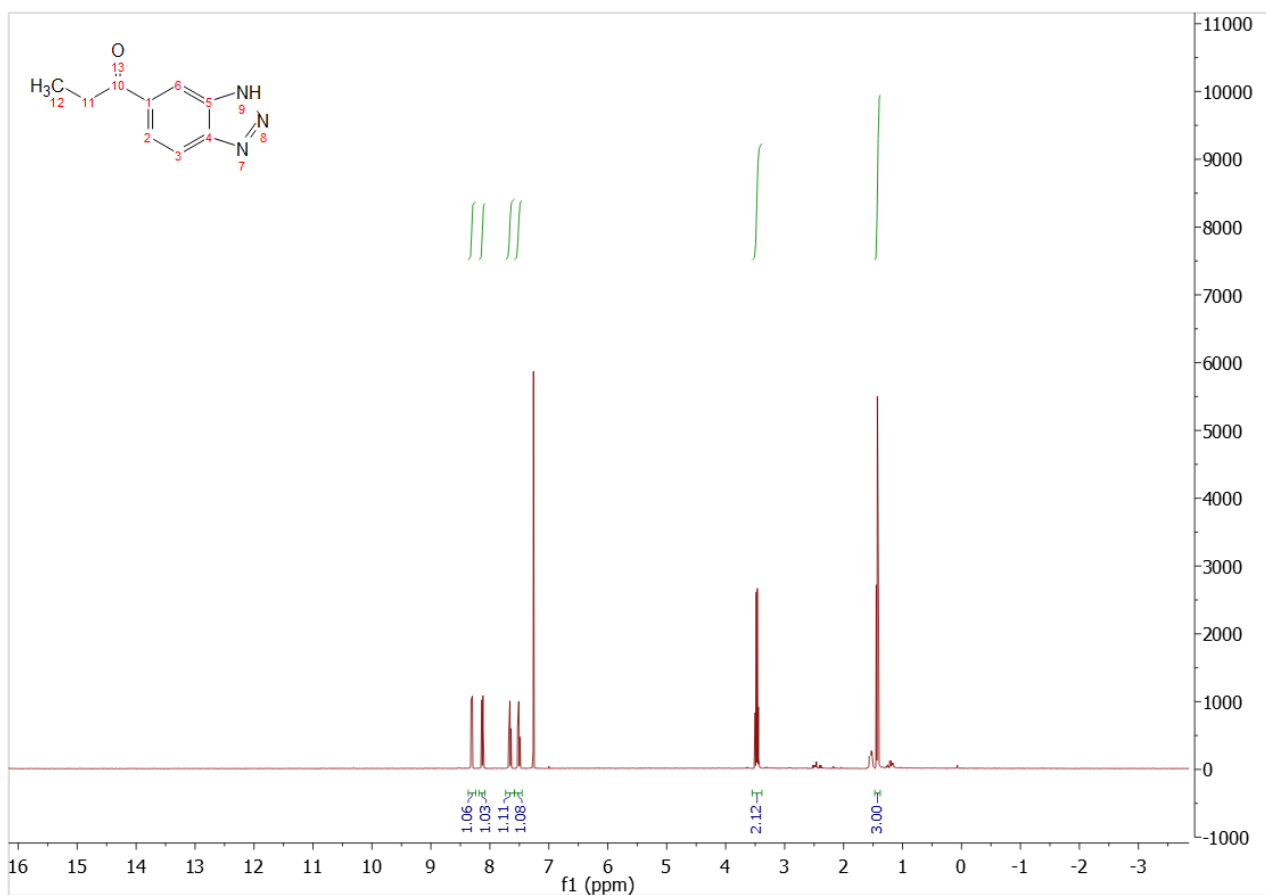
GC-MS m/z 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one (**V**): 164[M⁺], 149[M-C₂H₅]⁺, 121[M-C₂H₅-CO]⁺

5.4.5 Sintesi di 1-(1H-1,2,3-Benzotriazol-6-il)propan-1-one (**XVI**)

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti un totale di 0,5 g (0,0042 mol) di 1H-benzotriazolo, 0,0084 mol di anidride propionica e 0,353 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 100 a 1). La miscela è stata riscaldata a 100°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

GC-MS m/z 1-(1H-1,2,3-Benzotriazol-6-il)propan-1-one (**XVI**): 175[M⁺], 146[M-C₂H₅]⁺, 118[M-C₂H₅-CO]⁺, 90[M-C₂H₅-CO-N₂]⁺

^1H NMR



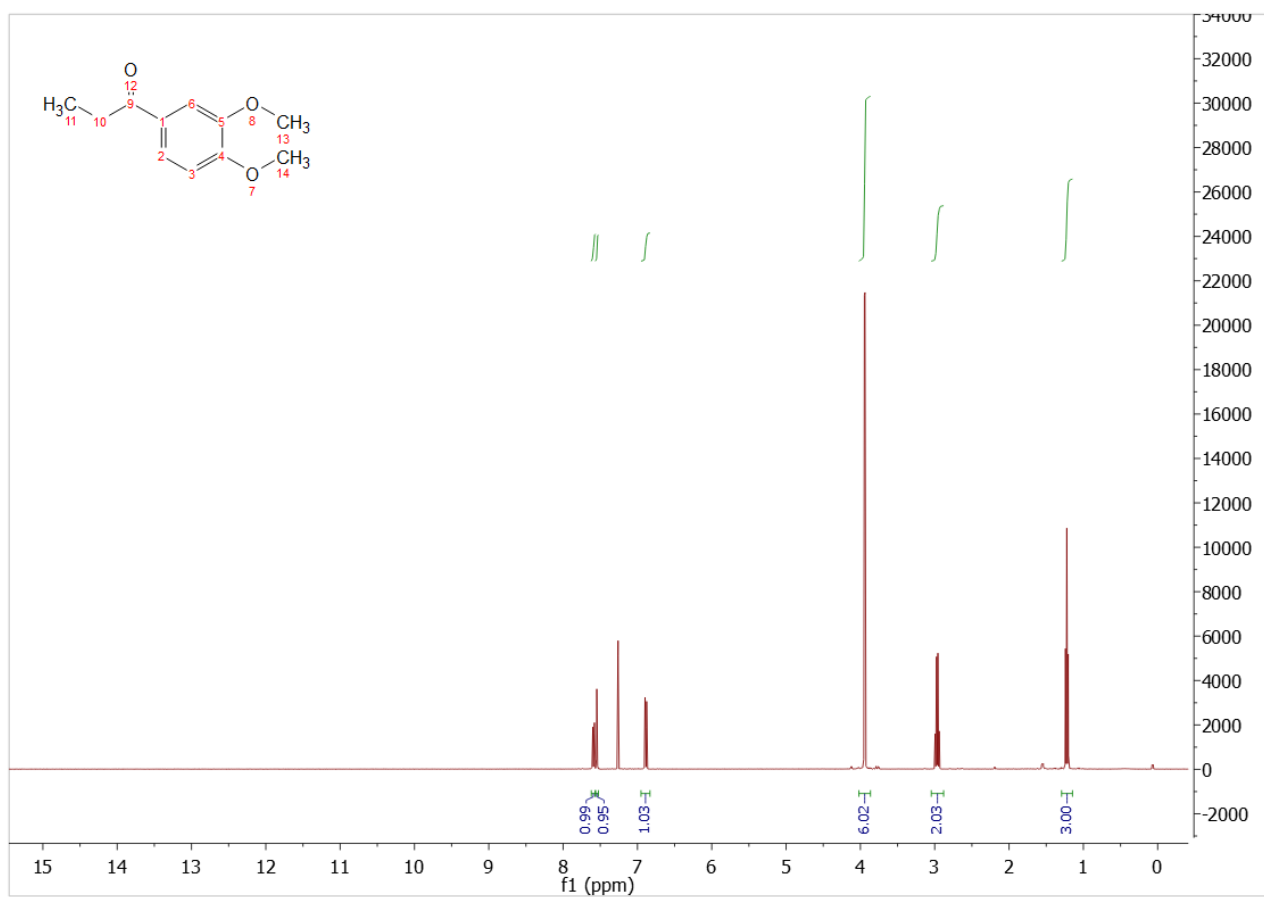
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 3.46 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).

5.4.6 Sintesi di 1-(3,4-Dimetossi-fenil)propan-1-one (XVIII)

In un pallone da 50 mL dotato di ancoretta magnetica e di un condensatore a bolle sono stati introdotti un totale di 0,5 g (0,0036 mol) di 1,2-dimetossibenzene, 0,0072 moli di anidride propionica e 0,302 g di FeAq (rapporto molare substrato catalizzatore di 100 a 1). La miscela è stata riscaldata a 100°C e mantenuta sotto agitazione per 3 ore, quindi la miscela grezza è stata raffreddata, filtrata su un filtro gooch per recuperare il catalizzatore e poter fare le eventuali prove riciclo del catalizzatore.

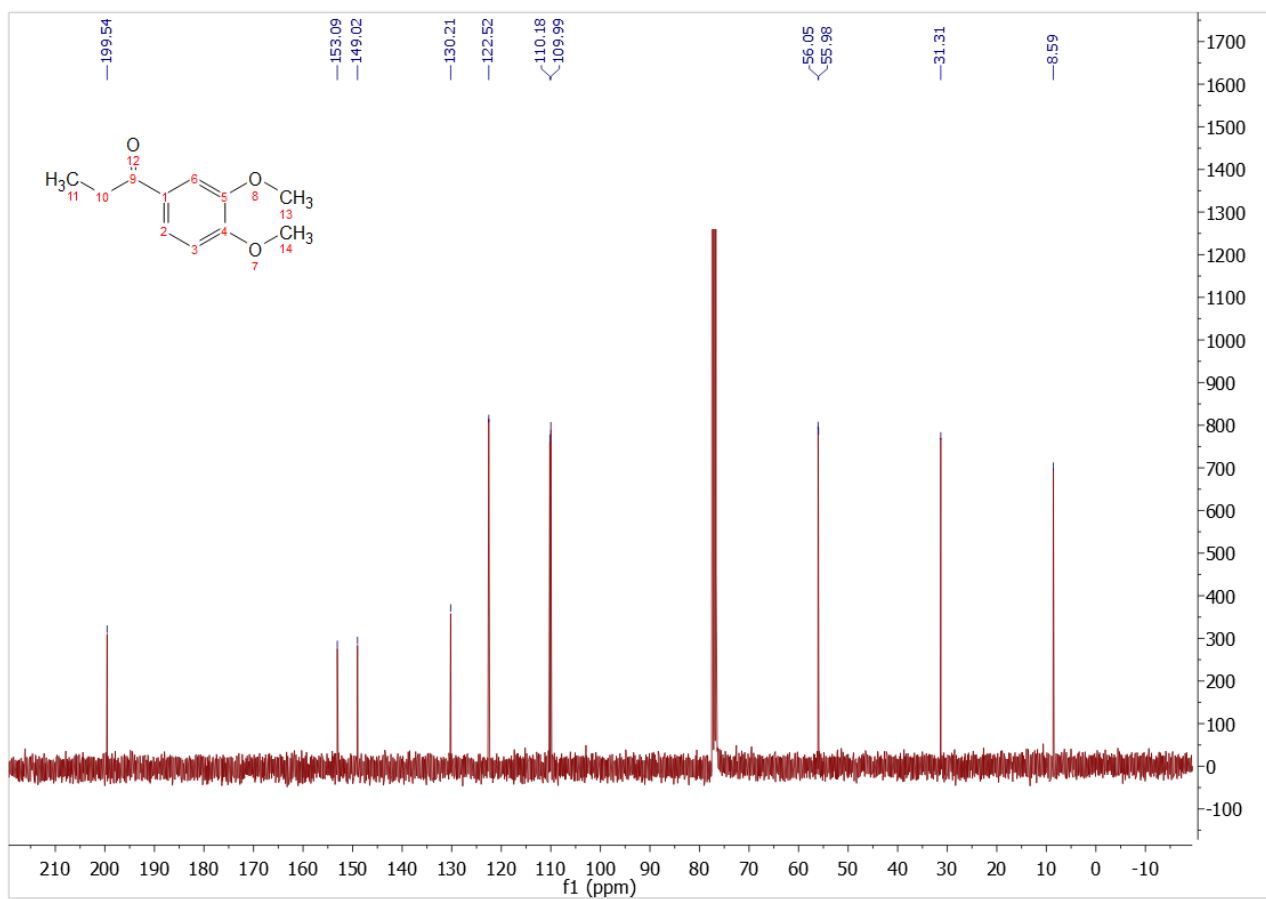
GC-MS m/z 1-(3,4-Dimetossi-fenil)propan-1-one (XVIII): 194[M^+], 165[$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$, 137[$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}$] $^+$, 122[$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_3$] $^+$, 107[$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_3-\text{CH}_3$] $^+$

¹H NMR



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.94 (d, 6H), 2.96 (q, 1H), 1.22 (t, 3H).

¹³C NMR



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.54, 153.09, 149.02, 130.21, 122.52, 110.18, 109.99, 56.05, 55.98, 31.31, 8.59.

5.5 Sintesi di chetali

5.5.1 Sintesi di 4-(1,1-Dietossipropil)benzo-1,3-diossolo (XX)

In un pallone di vetro a due colli da 50 mL, dotato di refrigerante a bolle, di imbuto gocciolatore e di ancoretta magnetica, sono stati introdotti 0,0248g (0,00013 moli) di acido p-toluensolfonico (PTSA) e 1,05 mL di etanolo assoluto. Una volta disciolto il PTSA sono stati introdotti 4g (0,022 moli) di (1,3-Benzodiossol-5-il)propiofen-1-one. Una volta sciolto anche il chetone si è aggiunto con imbuto gocciolatore il trietil ortoformiato in quantità stechiometrica rispetto al chetone (3,73 mL). Finite tutte le aggiunte si lascia la soluzione sotto agitazione con ancoretta magnetica a temperatura ambiente per 4 ore.

Trascorse le 4 ore si è formato il 4-(1,1-dietossipropil)benzo-1,3-diossolo con conversione totale e una purezza del 96%.

GC-MS m/z 4-(1,1-dietossipropil)benzo-1,3-diossolo (XX): 252[M⁺], 223[M-C₂H₅]⁺, 206[M-CH₂O₂]⁺, 191[M-CH₂O₂-CH₃]⁺

5.5.2 Sintesi di 4-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo (XIX)

In un pallone di vetro a due colli da 50 mL, dotato di refrigerante a bolle, di imbuto gocciolatore e di ancoretta magnetica, sono stati introdotti 0,0318g (0,00017 moli) di acido p-toluensolfonico (PTSA) e 1,35 mL di etanolo assoluto. Una volta disciolto il PTSA sono stati introdotti 4,7g (0,029 moli) di (1,3-Benzodiossol-5-il)propiofen-1-one. Una volta sciolto anche il chetone si è aggiunto con imbuto gocciolatore il trietil ortoformiato in quantità stechiometrica rispetto al chetone (4,79 mL). Finite tutte le aggiunte si lascia la soluzione sotto agitazione con ancoretta magnetica a temperatura ambiente per 4 ore.

Trascorse le 4 ore si è formato il 4-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo con conversione totale e una purezza del 98%.

GC-MS m/z 4-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo (XIX): 238[M⁺], 209[M-C₂H₅]⁺, 192[M-CH₂O₂]⁺, 177[M-CH₂O₂-CH₃]⁺

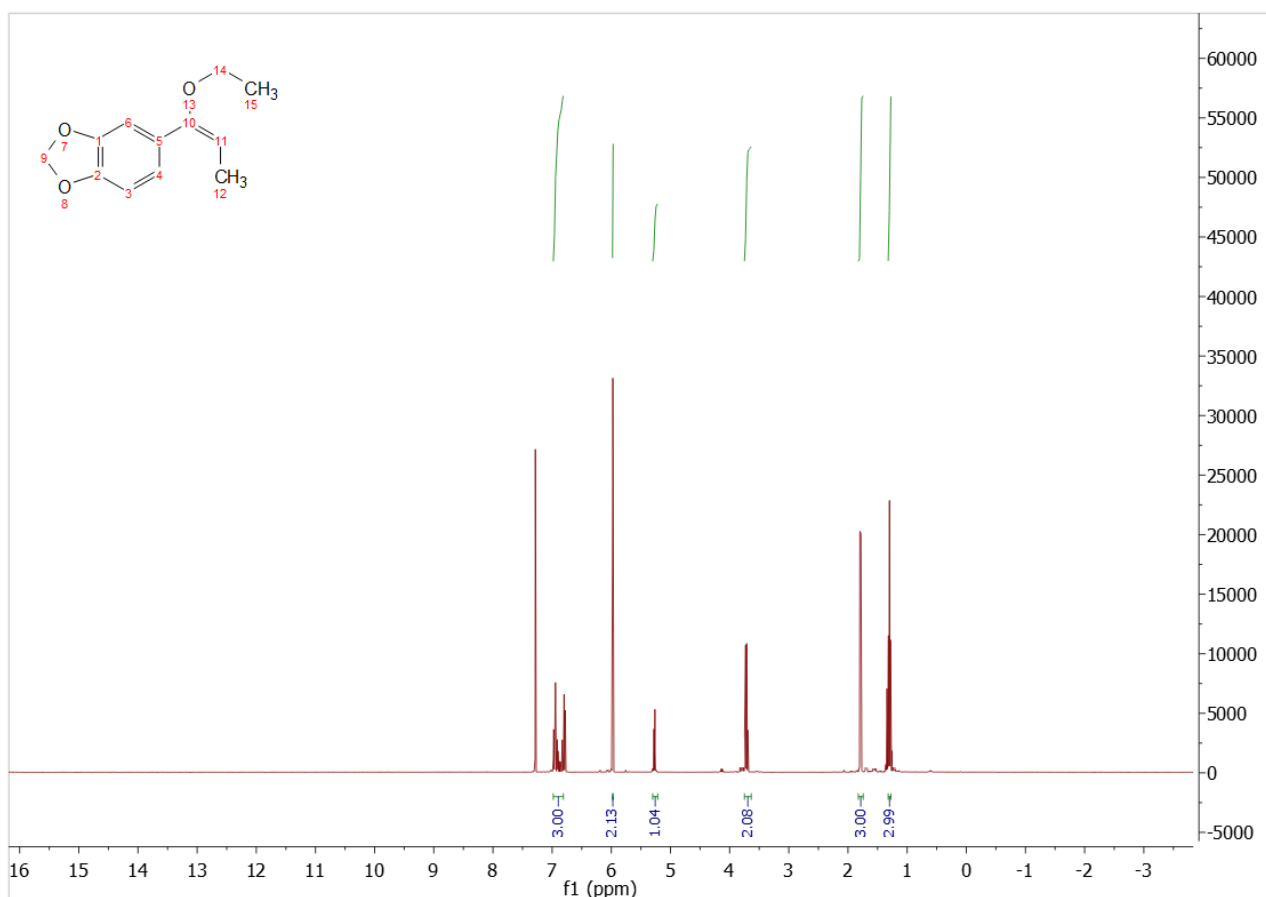
5.6 Sintesi di enol eteri

5.6.1 Sintesi di 4-(1-Etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo (XXII)

In un apparato di distillazione si aggiungono 0,022 moli di 4-(1,1-dietossipropil)benzo-1,3-diossolo e 0,0569g di acido p-toluensolfonico e si scalda a 140°C. L'etanolo che si forma viene allontanato di continuo per distillazione a pressione atmosferica. Una volta eliminato tutto l'etanolo formato, si distilla a pressione ridotta per ottenere il 4-(1-etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo puro (p.eb.= 104°C a 0,7 mbar).

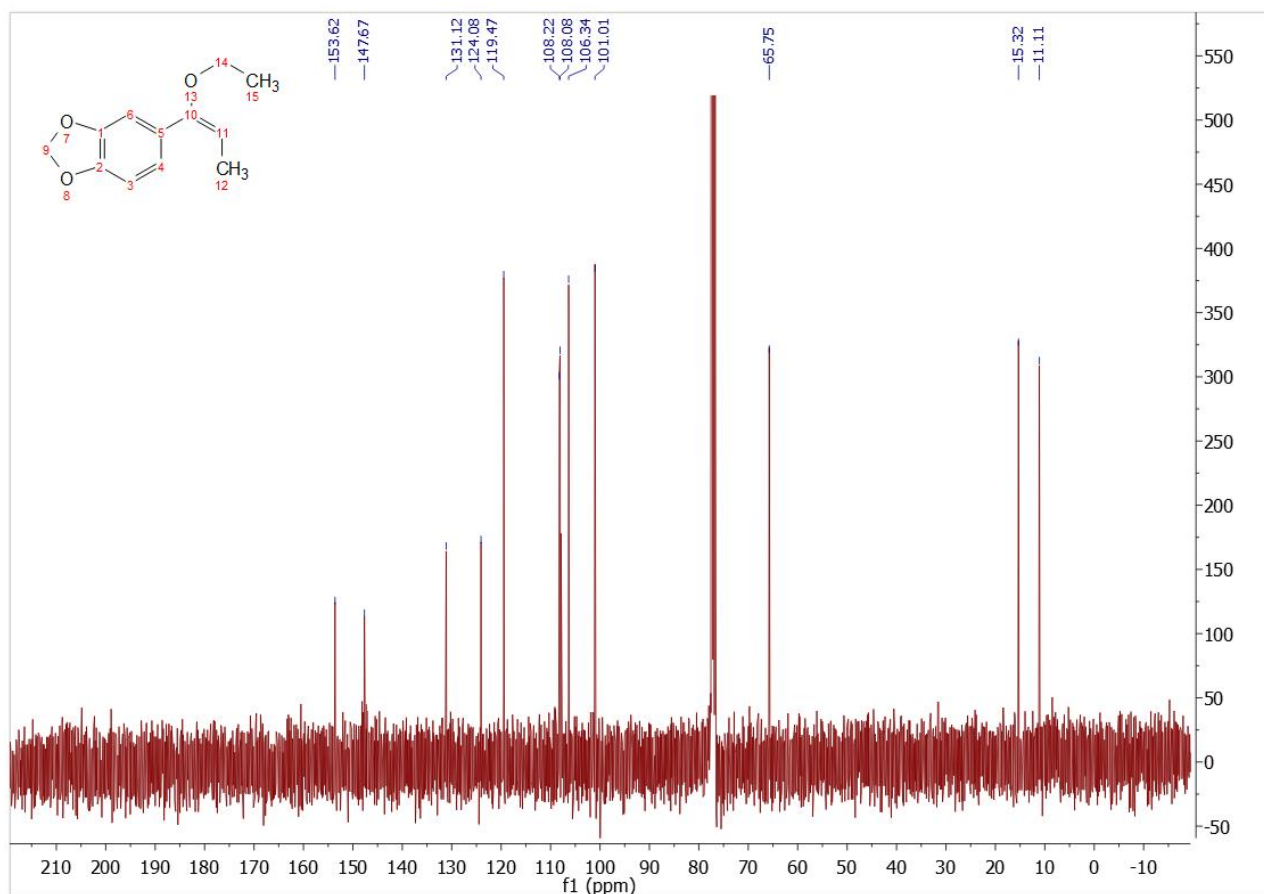
GC-MS m/z 4-(1-etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo (XXII): 206[M⁺], 191[M-CH₃]⁺, 177[M-CH₃-CH₂]⁺, 161[M-CH₃-CH₂-O]⁺, 121[M-C₅H₉O]⁺

¹H NMR



¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.94 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.27 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.30 (t, 3H).

¹³C NMR



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.62, 147.67, 131.12, 124.08, 119.47, 108.22, 108.08, 106.34, 101.01, 65.75, 15.32, 11.11.

5.6.2 Sintesi di 4-(1-Etossivinil)benzo-1,3-diossolo (XXI)

In un apparato di distillazione si aggiungono 0,029 moli di 4-(1,1-dietossietil)benzo1,3-diossolo e 0,0569g di acido p-toluensolfonico e si scalda a 140°C. L'etanolo che si forma viene allontanato di continuo per distillazione a pressione atmosferica. Una volta eliminato tutto l'etanolo formato, si distilla a pressione ridotta per ottenere il 4-(1-etossivinil)benzo1,3-diossolo puro (p.eb.= 79°C a 0,7 mbar).

GC-MS m/z 54-(1-etossivinil)benzo1,3-diossolo (**XXI**): 192[M⁺], 177[M-CH₃]⁺, 164[M-CH₃-CH₂]⁺, 149[M-CH₃-CH₂-CH₂]⁺, 121[M-CH₃-CH₂-CH₂-CHO]⁺

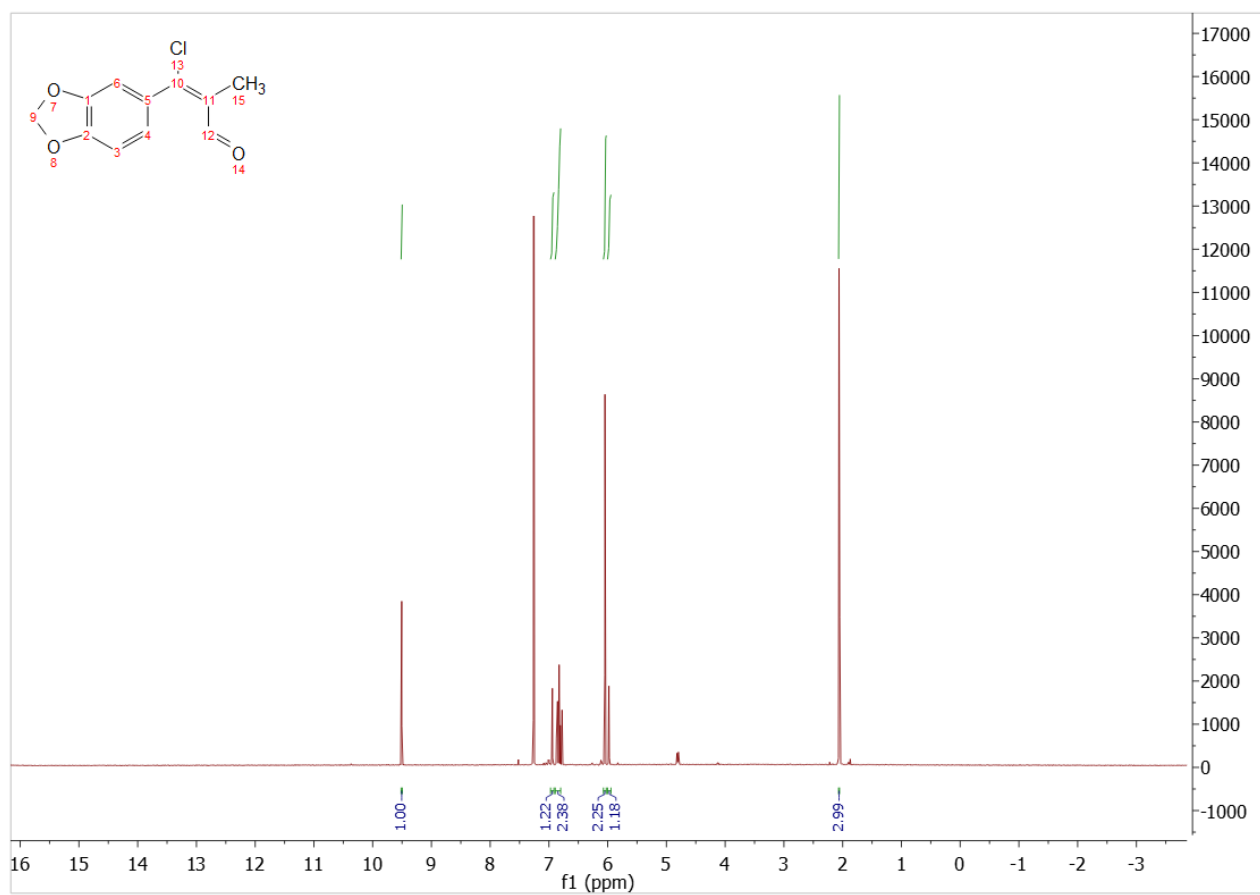
5.7 Sintesi di cloro aldeidi insature

5.7.1 Sintesi di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide (**XXIX**)

In un pallone a 3 colli incamiciato munito di refrigerante a bolle vengono introdotti 20,5 g di N,N-dimetilformammide a 0°C e poi aggiunti g.a.g 23 g di POCl₃ sotto atmosfera inerte e lasciata la miscela a reagire per 2 ore. Trascorse le due ore si è alzata la temperatura a 20°C per 30 minuti. Una volta raggiunta la temperatura si è aggiunta g.a.g una soluzione di 14,3 g di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one in N,N-dimetilformammide in circa 4 ore. Finite l'aggiunta si lascia reagire per tutta la notte a 35°C. Si raffredda poi la miscela a 10°C e si aggiungono 35 g di toluene. Finita l'aggiunta di toluene, si gocciolano 95 g di una soluzione di NaOH 3M in circa 3 ore prestando attenzione alla temperatura che non deve mai superare i 20°C. Una volta finita l'aggiunta della soluzione di NaOH si porta la temperatura a 25°C e si lascia in agitazione per 2 ore. Trascorso il tempo di reazione si separano le fasi. La fase acquosa viene estratta con toluene e il solvente evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il 99,3% di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide e lo 0,7% 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)propan-1-one.

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide (**XXIX**): 224[M⁺], 189[M-Cl]⁺, 161[M-Cl-CO]⁺

¹H NMR



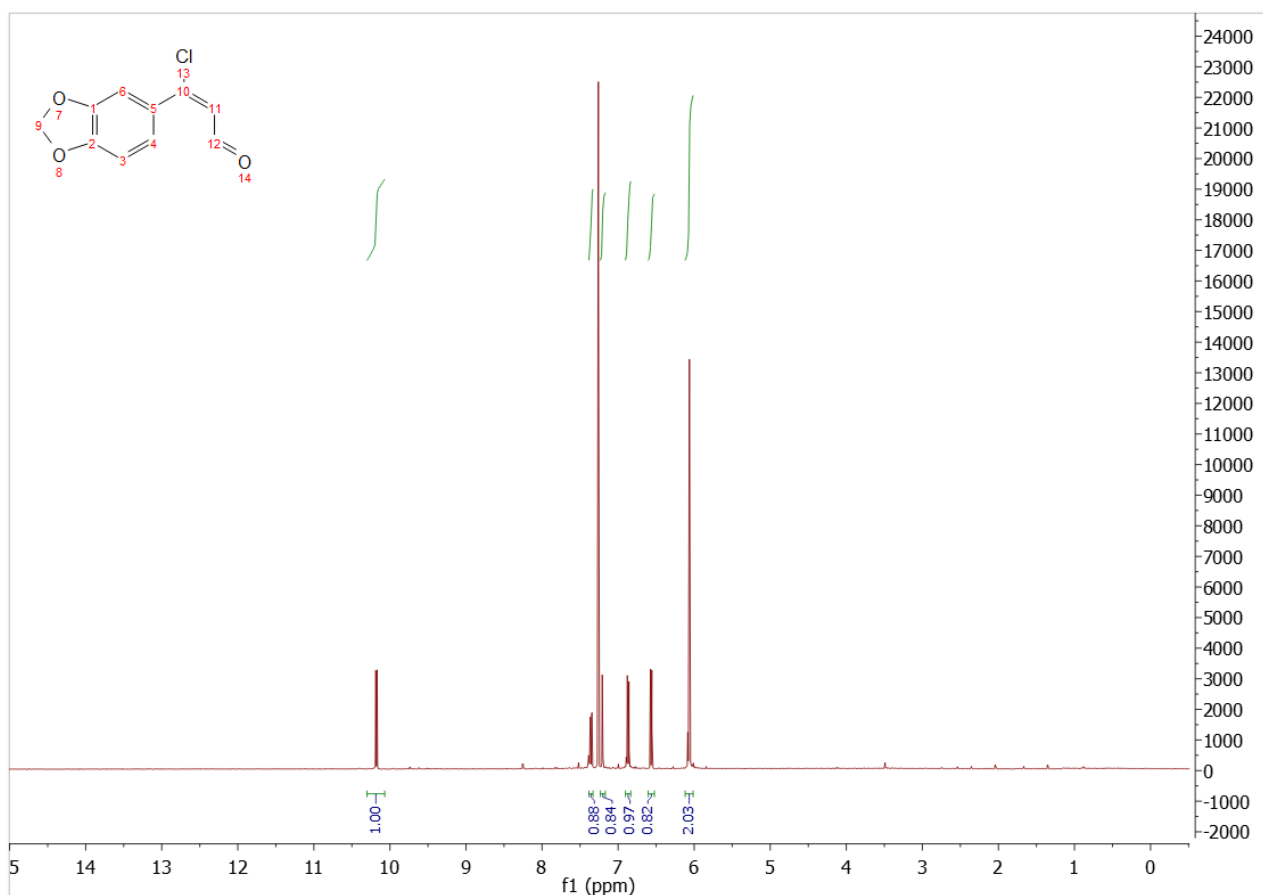
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.98 (s, 1H).

5.7.2 Sintesi di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloroacrilaldeide (XXVIII)

In un pallone a 3 colli incamicciato munito di refrigerante a bolle vengono introdotti 12,01 mL di N,N-dimetilformamide a 0°C e poi aggiunti g.a.g 7,8 mL di POCl₃ sotto atmosfera inerte e lasciata la miscela a reagire per 2 ore. Trascorse le due ore si è alzata la temperatura a 20°C per 30 minuti. Una volta raggiunta la temperatura si è aggiunta g.a.g una soluzione di 7,5 g di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one in N,N-dimetilformamide in circa 4 ore. Finite l'aggiunta si lascia reagire per tutta la notte a 35°C. Si raffredda poi la miscela a 10°C e si aggiungono 23 mL di toluene. Finita l'aggiunta di toluene, si gocciolano 54,28 g di una soluzione di NaOH 3M in circa 3 ore prestando attenzione alla temperatura che non deve mai superare i 20°C. Una volta finita l'aggiunta della soluzione di NaOH si porta la temperatura a 25°C e si lascia in agitazione per 2 ore. Trascorso il tempo di reazione si separano le fasi. La fase acquosa viene estratta con toluene e il solvente evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il 99,8% di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloroacrilaldeide e lo 0,2% di 1-(Benzo1,3-diossol-5-il)etan-1-one.

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloroacrilaldeide (XXVIII): 210[M⁺], 175[M-Cl]⁺, 145[M-Cl-CH₂O]⁺, 117[M-Cl-CH₂O-CO]⁺

^1H NMR



^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.18 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.06 (s, 2H).

5.7.3 Sintesi di 3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide (XXXVII)

In un pallone a 3 colli incamiciato munito di refrigerante a bolle vengono introdotti 6,68 g di N,N-dimetilformammide a 0°C e poi aggiunti g.a.g 7,66 g di POCl_3 sotto atmosfera inerte e lasciata la miscela a reagire per 2 ore. Trascorse le due ore si è alzata la temperatura a 20°C per 30 minuti. Una volta raggiunta la temperatura si è aggiunta g.a.g una soluzione di 4,5 g di 1-(5-Etiltiofen-2-il)propan-1-one in N,N-dimetilformammide in circa 4 ore. Finite l'aggiunta si lascia reagire per tutta la notte a 35°C . Si raffredda poi la miscela a 10°C e si aggiungono 12 mL di toluene. Finita l'aggiunta di toluene, si gocciolano 32 g di una soluzione di NaOH 3M in circa 3 ore prestando attenzione alla temperatura che non deve mai superare i 20°C . Una volta finita l'aggiunta della soluzione di NaOH si porta la temperatura a 25°C e si lascia in agitazione per 2 ore. Trascorso il tempo di reazione si separano le fasi. La fase acquosa viene estratta con toluene e il solvente evaporato a pressione ridotta. Si ottiene

il 97,8% di 3-cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide e il 2,2% di 1-(5-etiltiofen-2-il)propan-1-one.

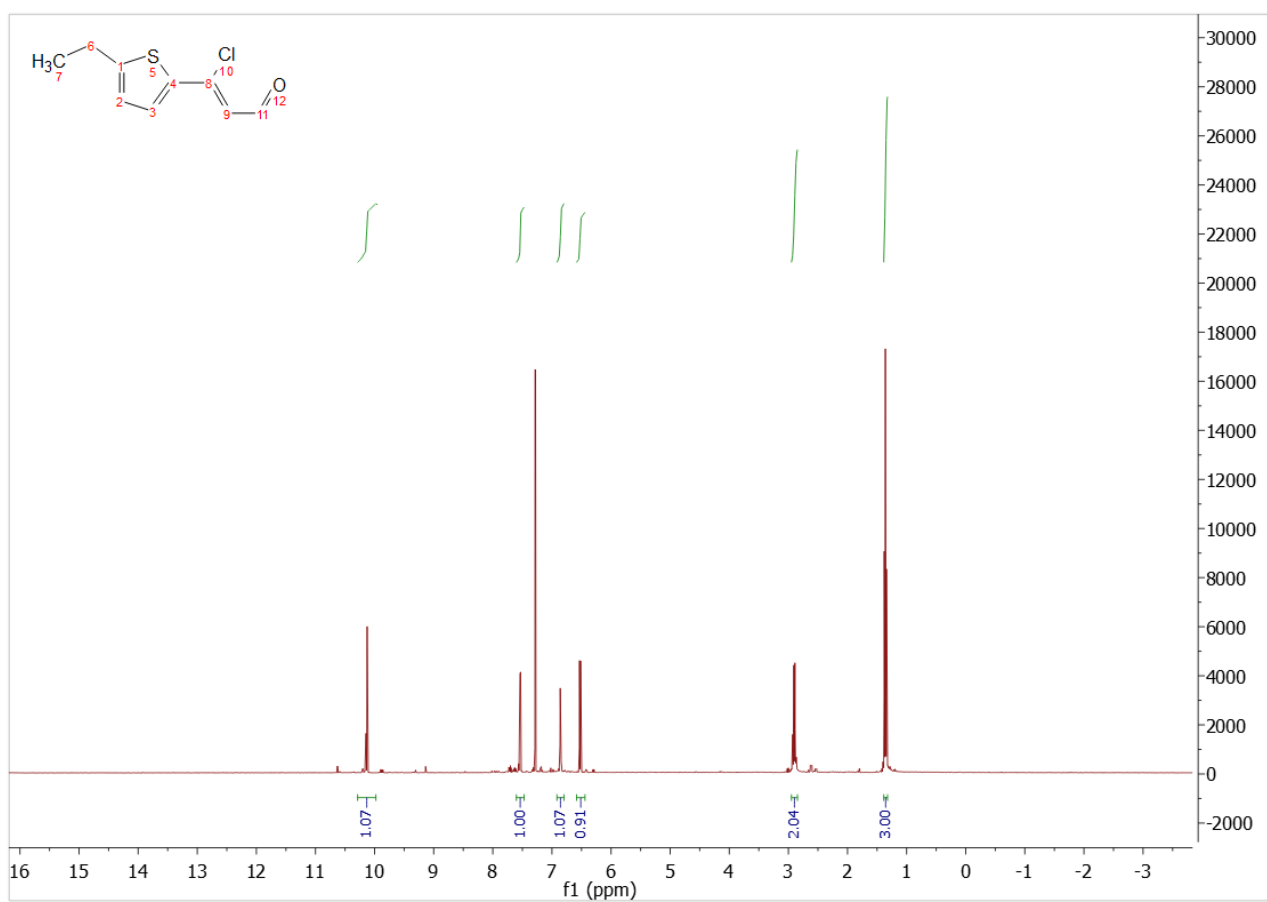
GC-MS m/z di 3-cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacrilaldeide (**XXXVII**): 214[M⁺], 179[M-Cl]⁺, 151[M-Cl-CO]⁺, 135[M-Cl-CO-CH₃]⁺,

5.7.4 Sintesi di 3-Cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)acrilaldeide (**XXXVI**)

In un pallone a 3 colli incamiciato munito di refrigerante a bolle vengono introdotti 7,29 g di N,N-dimetilformammide a 0°C e poi aggiunti g.a.g 8,4 g di POCl₃ sotto atmosfera inerte e lasciata la miscela a reagire per 2 ore. Trascorse le due ore si è alzata la temperatura a 20°C per 30 minuti. Una volta raggiunta la temperatura si è aggiunta g.a.g una soluzione di 4,53 g di 1-(5-etiltiofen-2-il)etan-1-one in N,N-dimetilformammide in circa 4 ore. Finite l'aggiunta si lascia reagire per tutta la notte a 35°C. Si raffredda poi la miscela a 10°C e si aggiungono 13 mL di toluene. Finita l'aggiunta di toluene, si gocciolano 34,7 g di una soluzione di NaOH 3M in circa 3 ore prestando attenzione alla temperatura che non deve mai superare i 20°C. Una volta finita l'aggiunta della soluzione di NaOH si porta la temperatura a 25°C e si lascia in agitazione per 2 ore. Trascorso il tempo di reazione si separano le fasi. La fase acquosa viene estratta con toluene e il solvente evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il 98,6% di 3-cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)acrilaldeide e l'1,4% di 1-(5-etiltiofen-2-il)etan-1-one.

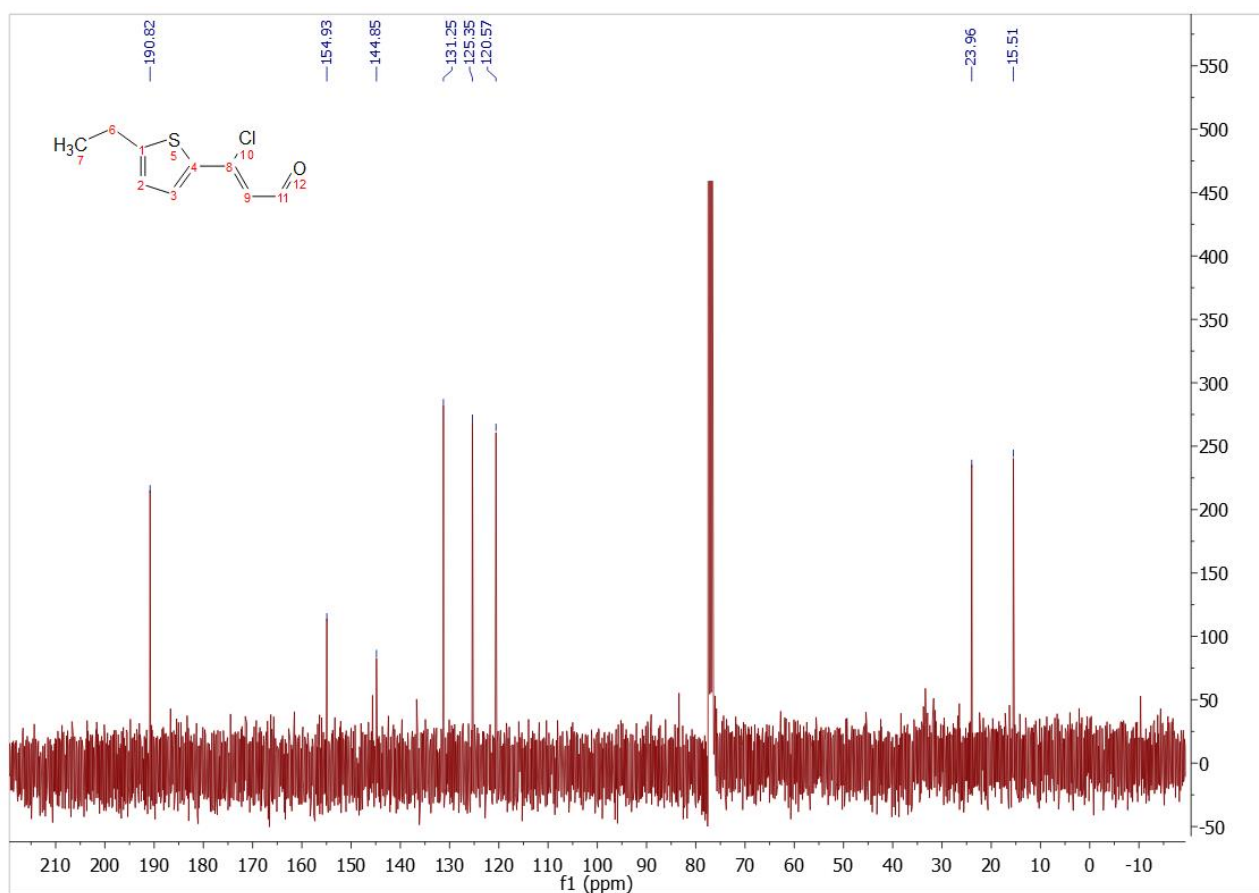
GC-MS m/z 3-cloro-3-(5-etiltiofen-2-il)acrilaldeide (**XXXVI**): 200[M⁺], 165[M-Cl]⁺, 137[M-Cl-CO]⁺, 121[M-Cl-CO-CH₃]⁺

¹H NMR



¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.13 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 2.89 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

^{13}C NMR



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190.82, 154.93, 144.85, 131.25, 125.35, 120.57, 23.96, 15.51.

Non è stato possibile riportare il segnale del carbonio 4 perché è troppo debole.

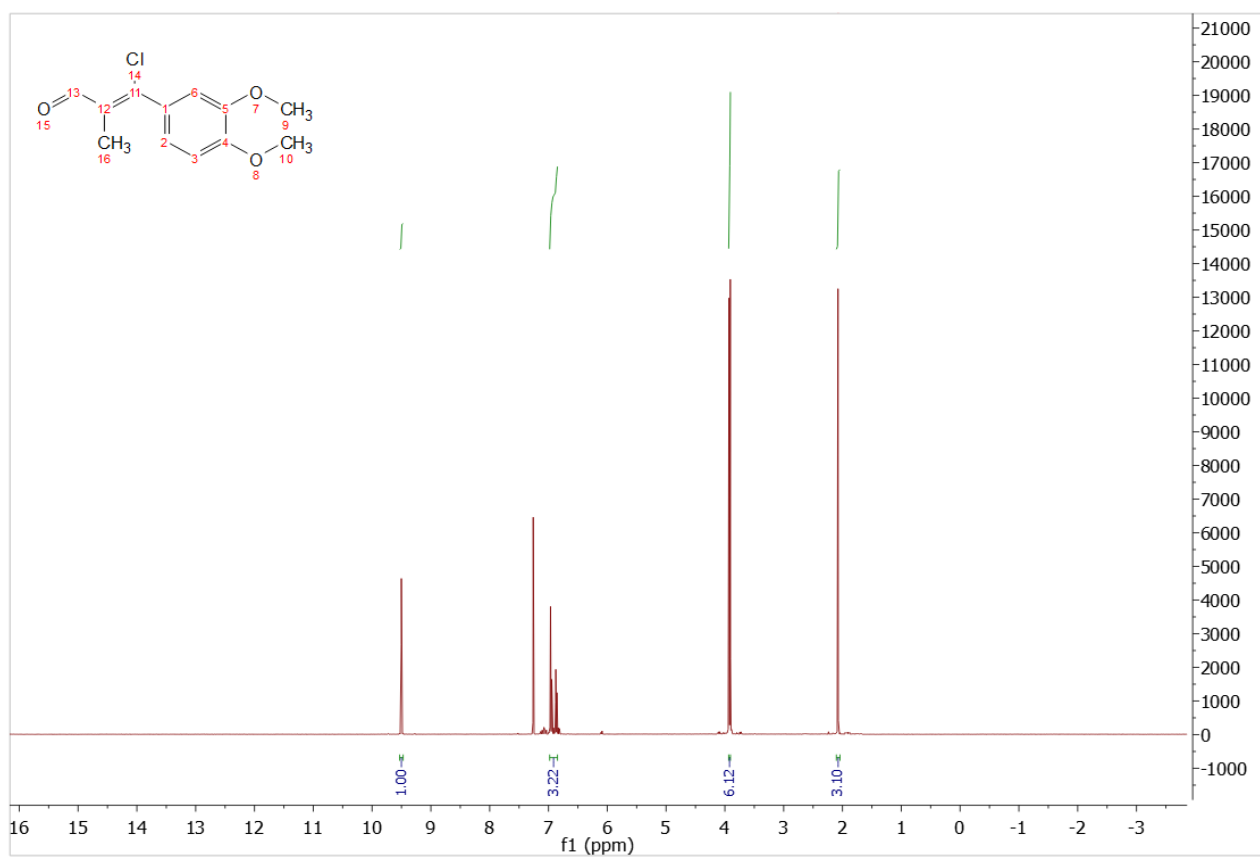
5.7.5 Sintesi di 3-Cloro-3-(3,4-Dimetossifenil)-2-metilacriladeide (XXXV)

In un pallone a 3 colli incamiciato munito di refrigerante a bolle vengono introdotti 12,42 g di N,N-dimetilformammide a 0°C e poi aggiunti g.a.g 14,26 g di POCl_3 sotto atmosfera inerte e lasciata la miscela a reagire per 2 ore. Trascorse le due ore si è alzata la temperatura a 20°C per 30 minuti. Una volta raggiunta la temperatura si è aggiunta g.a.g una soluzione di 6 g di 1-(3,4-dimetossifenil)propan-1-one in N,N-dimetilformammide in circa 4 ore. Finite l'aggiunta si lascia reagire per tutta la notte a 35°C . Si raffredda poi la miscela a 10°C e si aggiungono 22,11 g di toluene. Finita l'aggiunta di toluene, si gocciolano 39,78 g di una soluzione di NaOH 3M in circa 3 ore prestando attenzione alla temperatura che non deve mai superare i 20°C . Una volta finita l'aggiunta della soluzione di NaOH si porta la temperatura a 25°C e si lascia in agitazione per 2 ore. Trascorso il tempo di reazione si separano le fasi. La fase acquosa viene estratta con toluene e il solvente

evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il 99,3% di 3-cloro-3-(3,4-dimetossifenil)-2-metilacrilaldeide e lo 0,7% di 1-(3,4-dimetossifenil)propan-1-one.

GC-MS m/z 3-cloro-3-(3,4-dimetossifenil)-2-metilacrilaldeide (**XXXV**): 240[M⁺], 225[M-CH₃]⁺, 209[M-CH₃O]⁺, 177[M-CH₃O-CH₃O]⁺, 162[M-CH₃O-CH₃O-O]⁺

¹H NMR



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 3.91 (d, 6H), 2.08 (s, 3H).

5.8 Reazioni di idroformilazione

Per tutte le reazioni di idroformilazione si è seguita la stessa procedura andando a variare il tipo di catalizzatore, il rapporto substrato:catalizzatore e le pressioni di CO e H₂.

5.8.1 Procedura generale

Si riporta, a titolo di esempio, la reazione di idroformilazione di 5-(1-etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo (**XXII**).

In un provettone da 50 mL, contenente un'ancoretta magnetica, sotto flusso di azoto, vengono introdotti 125 mg di 5-(1-etossiprop-1-en-1-il)benzo-1,3-diossolo (**XXII**), 0,0055 g di [RhH(CO)(PPh₃)₃] (rapporto molare substrato catalizzatore 100:1) e 4 mL di toluene. Il sistema è posto sotto agitazione e tappato con il tappo forato in vetro, precedentemente chiuso con il parafilm. Il provettone viene quindi introdotto in un'autoclave rimuovendo il parafilm ed il sistema viene pressurizzato prima con 25 atm di H₂ e dopo con 75 atm di CO così da ottenere 100 atm totali. L'autoclave viene dunque collegata ad un bagno termostato impostato a 100°C e mantenuta sotto agitazione mediante agitatore magnetico per 21 ore. Al termine del tempo di reazione il sistema viene prima raffreddato a temperatura ambiente con acqua e poi depressurizzato sfiatando attraverso gli appositi rubinetti. Il catalizzatore viene filtrato su gooch e recuperato per eseguire le eventuali prove di riciclo. Il filtrato viene analizzato mediante gascromatografia per determinare i prodotti e la resa percentuale di ciascuno d'essi.

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-etossi-2-metilpropanale (**XXIII**): 236[M⁺], 191[M-C₂H₅O]⁺, 179[M-C₃H₅O]⁺, 151[M-C₃H₅O-C₂H₅]⁺

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-etossipropanale (**XXVI**): 222[M⁺], 177[M-C₂H₅O]⁺, 148[M-C₂H₅O-CHO]⁺

5.9 Reazioni di deidroalogenazione

Per tutte le reazioni di idrogenazione si è seguita la stessa procedura andando a variare il tipo di catalizzatore, il rapporto substrato:catalizzatore, la pressioni di H₂ e la temperatura.

5.9.1 Procedura generale

Si riporta, a titolo di esempio, la reazione di deidrogenazione di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide (**XXIX**).

In un provettone da 50 mL, contenete un'ancoretta magnetica, sotto flusso di azoto, vengono introdotti 200 mg di 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-cloro-2-metilacrilaldeide (**XXIX**), 0,0316 g di Pd/Al₂O₃ (rapporto molare substrato:catalizzatore 1000:1) e 4 mL di 2-propanolo. Il sistema è posto sotto agitazione e tappato con il tappo forato in vetro, precedentemente chiuso con il parafilm. Il provettone viene quindi introdotto in un'autoclave rimuovendo il parafilm ed il sistema viene pressurizzato con 5 atm di H₂. L'autoclave viene dunque collegata ad un bagno termostato impostato ad 80°C e mantenuta sotto agitazione mediante agitatore magnetico per 16 ore. Al termine del tempo di reazione il sistema viene prima raffreddato a temperatura ambiente con acqua e poi depressurizzato sfiatando attraverso gli appositi rubinetti. Il catalizzatore viene filtrato su gooch e recuperato per eseguire le eventuali prove di riciclo. Il filtrato viene analizzato mediante gascromatografia per determinare i prodotti e la resa percentuale di ciascuno d'essi.

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)-3-metilpropanale (Helional^(R)) (**XXX**): 192[M⁺], 164[M-CO]⁺, 135[M-CO-C₂H₄]⁺, 121[M-CO-C₂H₄-CH]⁺

GC-MS m/z 3-(Benzo1,3-diossol-5-il)propanale (**XLIII**): 178[M⁺], 150[M-CO]⁺, 121[M-CO-C₂H₄]⁺

GC-MS m/z 3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilpropanale (**XXXVIII**): 182[M⁺], 167[M-CH₃]⁺, 153[M-C₂H₅]⁺, 125[M-C₂H₅-CO]⁺

GC-MS m/z 3-(3,4-dimetossifenil)-2-metilpropanale (**XLVII**): 208[M⁺], 180[M-CO]⁺, 165[M-CO-CH₃]⁺, 151[M-CO-CH₃-CH]⁺, 137[M-CO-CH₃-CH-CH₂]⁺

6 Bibliografia

- 1 P. Burger, H. Plainfossé, X. Brochet, F. Chemat and X. Fernandez, *Chem. Biodiversity* **2019**, *16*, e1900424.
- 2 Storia della profumeria, <https://www.museesdegrasse.com/it/storia-della-profumeria>.
- 3 M. Gautschi, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Chimia* **2001**, *55*, 379–387.
- 4 K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg (Ed.), *Common Fragrance and Flavor Materials*, 3 ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- 5 ISO, ISO 9235:2013 Aromatic natural raw materials, <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:51017:en>.
- 6 M. A. Vian, X. Fernandez, F. Visinoni, F. Chemat, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1190*, 14–17.
- 7 F. Chemat, M. A. Vian, G. Cravotto, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 8615–8627.
- 8 S. Masayoshi (Ed.), *Citrus Essential Oils Flavor and Fragrance*, Wiley, Hoboken, **2010**.
- 9 J. H. Doughari, *Phytochemicals : Extraction Methods , Basic Structures and Mode of Action as Potential Chemotherapeutic Agents*, V. Rao (ed.), INTECH, Rijeka, **2012**.
- 10 A. Arce, A. Soto, *Tree For. Sci. Biotechnol.* **2008**, *2*, 1-9.
- 11 V. R. Preedy (Ed.), *Essential Oils in food preservation, flavor and safety*, Elsevier, Amsterdam, **2016**.
- 12 *REGOLAMENTO (CE) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE, .*
- 13 D. A. J. Starmans, H. H. Nijhuis, *Trends Food Sci. Technol.* **1996**, *7*, 191–197.
- 14 E. Reverchon, *J. Supercrit. Fluids* **1997**, *10*, 1–37.
- 15 C. G. Pereira, L. Barreira, S. Bijttebier, L. Pieters, V. Neves, M. J. Rodrigues, R. Rivas, J. Varela, L. Custódio, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *145*, 593–603.
- 16 M. Pagliaro, R. Delisi, R. Ciriminna, *H&PC Today* **2016**, *11*, 67–71.
- 17 C. Sell, *Fundamentals of Fragrance Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2019**.
- 18 Federchimica, *Fragranze: un senso, tante sensazioni.*, <https://aispec.federchimica.it/docs/default-source/default-document-library/brochure-fragranze.pdf?sfvrsn=0>.
- 19 C. Sell, *The Chemistry of fragrances: from perfumer to consumer*, Royal Society of Chemistry, 2^a ed., Cambridge, **2007**.

- 20 J.F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Group, Urbana, **2010**.
- 21 J. Hagen, *Industrial Catalysis A Practical Approach*, Wiley-VCH, 3^a Ed., Weinheim, **2015**.
- 22 O. Deutschmann, H. Knozinger, K. Kochloefl, T. Turek, *Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts*, 2. *Development and Types of Solid Catalysts* in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, vol. 17, **2012**.
- 23 S. Bhaduri, D. Mukesh (Ed.), *Homogeneous Catalysis Mechanisms and Industrial Applications*, Wiley-VCH, 2^a Ed., Wiley, Hoboken, **2014**.
- 24 A. Behr, A. J. Vorholt, Catalysis in Metal Complexes, in *Homogeneous Catalysis with Renewables*, D.J. Cole-Hamilton e P.W.N.M. van Leeuwen (ed.), Springer International Publishing, Cham, **2017**.
- 25 L. Gonsalvi (Ed.), *Homogeneous Catalysis and Mechanisms in Water and Biphasic Media*, MDPI, Basel, **2019**.
- 26 M.B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 7^a ed., Wiley, Hoboken, **2013**.
- 27 W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 1–22.
- 28 R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld (Ed.), *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- 29 G. Sartori, R. Maggi, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1077–1104.
- 30 S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227–2302.
- 31 G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, A. Molnar, J. Sommer (Ed.), *Superacid Chemistry*, Wiley, 2^a ed., Hoboken, **2009**.
- 32 J. A. Melero, R. Van Grieken, G. Morales, V. Nuño, *Catal. Commun.* **2004**, 5, 131–136.
- 33 A. Susan J. Sondheimer, N.J. Bunce, C. Fyfe, *J. Macromol. Sci.* **1986**, Part C, 37–41.
- 34 M. A. Harmer, Q. Sun, *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, 221, 45–62.
- 35 M. Alvaro, A. Corma, D. Das, V. Fornés, H. García, *J. Catal.* **2005**, 231, 48–55.
- 36 A. Molnar, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 3928–3960.
- 37 G. K. Surya Prakash, I. Bychinskaya, E. R. Marinez, T. Mathew, G. A. Olah, *Catal. Letters* **2013**, 143, 303–312.
- 38 G. K. S. Prakash, H. Lau, C. Panja, I. Bychinskaya, S. K. Ganesh, B. Zaro, T. Mathew, G. A. Olah, *Catal. Letters* **2014**, 144, 2012–2020.
- 39 Aquivion PFSA Solid Perfluorinated Superacid Catalysts,

https://www.solvay.com/sites/g/files/srpend221/files/2020-10/Aquivion-Solid-Perfluorinated-Superacid-Catalysts_EN.pdf.

- 40 R. Tassini, V. D. Rathod, S. Paganelli, E. Balliana, O. Piccolo, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, *411*, 257–263.
- 41 S. Paganelli, A. Angi, N. Pajer, O. Piccolo, *Catalysts* **2021**, *11*, 14-22.
- 42 K. Watanabe, *Molecules* **2013**, *18*, 3183–3194.
- 43 Y. Cramer, P. Ochsner, P. Schudel, US 4435585 (Givaudan Corp.), **1984**.
- 44 S. Paganelli, R. Tassini, V.D. Rathod, B. Onida, S. Fiorilli, O. Piccolo, *Catal. Lett.* **2021**, *151*, 1508-1521.
- 45 V. Borzatta, E. Capparella, E. Poluzzi, WO2005/105774 A1 (Endura S.p.a.), **2005**.
- 46 S. Tieuli, F. Baldi, I. Arčon, K. Vogel-Mikuš, M. Gallo, L. Sporni, O. Piccolo, S. Paganelli, *Chemistry Select* **2019**, *4*, 4624–4632.