



DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

Studio per la sintesi di coloranti organici in flusso continuo

Relatore: Prof. Michele Maggini
Controrelatore: Dr. Valerio Causin

LAUREANDA: Mezzarobba Laura

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

Indice

Indice	3
Abbreviazioni.....	5
Premessa.....	7
1. Introduzione alla microfluidica	9
1.1 Dispositivi microfluidici per applicazioni chimiche	9
1.2 Note di fluidodinamica ^{4,5} e mescolamento.....	12
1.3 Movimento dei fluidi nei MR.....	15
1.4 <i>Batch</i> vs flusso continuo: vantaggi dei MR.....	17
1.5 Trattamento dei solidi nei MR ¹⁸	20
1.6 Bibliografia.....	30
2. Studio per la sintesi in flusso continuo di rubrene.....	33
2.1 Introduzione.....	33
2.1.2 Sintesi del rubrene	39
2.1.3 Considerazioni meccanicistiche sulla strategia di sintesi D)44	
2.2 Risultati e discussione	47
2.2.1 Sintesi dell'alcol trifenil propargilico (10)	47
2.2.2 Sintesi in <i>batch</i> di rubrene ¹⁶	49
2.2.3 Adattamento della sintesi alle condizioni microfluidiche ...	49
2.3 Conclusioni.....	77
2.4 Parte sperimentale	78
2.4.1 Solventi e reagenti commerciali	78

2.4.2 Procedure analitiche, strumentazione e abbreviazioni usate	78
2.4.3 Procedure di sintesi in batch	84
2.4.4 Procedure di sintesi in flusso continuo	93
2.5 Bibliografia.....	99
3. Studio cinetico in flusso continuo per la bromurazione di 5,10,15,20-tetrafenilporfirina	103
3.1 Risultati e discussione	106
3.2 Parte sperimentale	114
3.2.1 Sintesi in <i>batch</i>	114
3.2.2 Cinetica in flusso continuo	115
3.2.3 Misura del coefficiente di estinzione molare di TPP e TPP- Br	115
3.3 Conclusioni.....	117
3.3 Bibliografia.....	118
Considerazioni finali	119
Appendice.....	121
Ringraziamenti	139

Abbreviazioni

MR: microreattori

MesCl: mesilcloruro, metansolfonilcloruro

Et: etile

ETP: etere di petrolio

EtOAc: acetato di etile

ODCB: 1,2-diclorobenzene

TCE: 1,1,2,2-tetracloroetano

MeOH: metanolo

THF: tetraidrofurano

PEEK[®]: polietereeterchetone

PTFE: politetrafluoro etilene, Teflon[®]

NBS: N-bromo succinimide

TPP: meso-tetrafenilporfirina

TPP-Br: 3-bromotetrafenilporfirina

TPP-Br₂: poli-bromotetrafenilporfirina

Premessa

La microfluidica è un insieme di tecniche per la gestione di fluidi all'interno di sistemi su scala ridotta, in genere sotto il millimetro. Questa disciplina ha visto un rapido sviluppo a partire dagli anni '90 del secolo scorso, grazie alle potenzialità dimostrate dai dispositivi sviluppati da numerosi gruppi di ricerca in tutto il mondo. A testimonianza di ciò sono pubblicate riviste specializzate da parte della Royal Chemical Society ("Lab on a Chip", IF 6.26 nel 2010) e dalla Flow Chemistry Society ("Journal of Flow Chemistry", pubblicato dal 2011).

Le dimensioni ridotte dei dispositivi microfluidici si traducono in elevati rapporti superficie-volume, con relativo aumento delle velocità di trasferimento di massa (mescolamento) e calore. Molte applicazioni sfruttano queste particolarità per lavorare con quantità minime di reagenti, aumentare la sicurezza delle reazioni e l'efficienza dei processi unitari. Non stupisce quindi che l'industria chimica guardi con interesse agli sviluppi tecnologici in questa disciplina, tanto che è recentemente cominciata la commercializzazione di sistemi di reattori microfluidici. È interessante notare come questi sistemi siano progettati per ridurre al minimo i passaggi di *scale up* necessari a passare dalla scala di laboratorio a quella industriale. Dopo un aumento di scala fino a volumi di reazione di pochi millilitri, si può infatti passare al *numbering up*, ossia alla parallelizzazione di più unità produttive singole. Questo passaggio permette aumenti notevoli di produttività, senza i costi economici e temporali legati ai tradizionali processi di *scale up*. Nel dare una descrizione della disciplina microfluidica è doveroso sottolineare che essa non si presenta come risoltrice di tutti i problemi della chimica, tuttavia può dimostrarsi uno strumento potente per affrontare i problemi insiti nella chimica classica, laddove sia conveniente il suo utilizzo.

Questo lavoro di Tesi si articola in tre parti principali, il cui tema unificante è rappresentato dalla microfluidica come strumento impiegato alla sintesi di coloranti organici.

Nel primo capitolo verranno illustrati i principali concetti della microfluidica, per fornire al lettore gli strumenti necessari a un'esaustiva comprensione del lavoro sperimentale.

Il secondo capitolo presenterà un'applicazione alla sintesi organica. Una sintesi classica del rubrene, materiale organico particolarmente interessante nell'ambito dell'elettronica molecolare, sarà adattata alle condizioni di flusso continuo utilizzando in maniera critica la tecnologia microfluidica.

Nel terzo e ultimo capitolo, verranno dimostrate le potenzialità della microfluidica negli studi cinetici, attraverso lo studio in microreattore del processo di bromurazione della 5,10,15,20-tetrafenilporfirina.

1. Introduzione alla microfluidica

1.1 Dispositivi microfluidici per applicazioni chimiche

I dispositivi microfluidici possono essere utilizzati come reattori chimici (microreattori, MR) di tipo *plug flow*, che operano in condizioni di flusso continuo e sono caratterizzati da canali o tubi il cui diametro interno è di dimensioni comprese tra i 10 μm e pochi mm ^{1,2}. Questi dispositivi si dividono in reattori *microfluidici* o *minifluidici* (*meso*) a seconda delle dimensioni e le principali differenze sono riportate nella tabella 1.1. I primi presentano diametri interni caratteristici di 10-500 μm e si ritrovano perlopiù in ambito accademico; i secondi, invece, possiedono un diametro interno maggiore che va dai 500 μm fino a qualche millimetro. Il maggior volume interno dei reattori *meso*, li rende più utilizzati in ambito industriale.

Tabella 1.1. *Micro vs mini reattori.*

	Vantaggi	Svantaggi
<i>Microreattori</i> <i>(i.d. 10-500 μm)</i>	elevato scambio termico elevato rapporto superficie/volume adatti per ottimizzare condizioni di reazione mescolamento efficiente	bassa capacità di flusso elevata caduta di pressione tendenza a bloccarsi
<i>Minireattori</i> <i>(i.d. 500 μm -alcuni mm)</i>	aumento delle capacità di flusso minori cadute di pressione minore intasamento dei canali maggiore produttività (g-kg) possibilità di lavoro con reattori impaccati	minore superficie di scambio di calore ridotta capacità di trasferimento di calore

Ad oggi esistono diverse tipologie di microreattori disponibili commercialmente, i quali differiscono per il tipo di materiale con cui vengono fabbricati e per il design.

1. Introduzione alla microfluidica

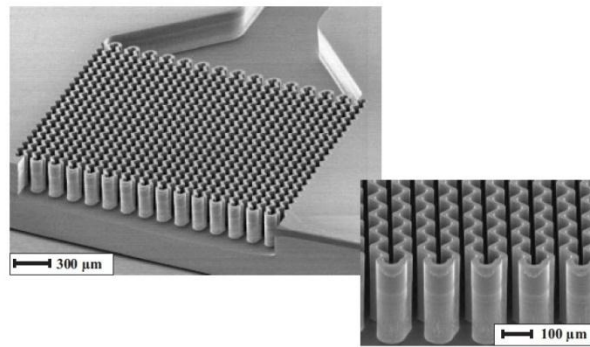


Figura 1.1. Immagine al microscopio elettronico a scansione di un elemento di micromixing interdigitale di silicio realizzato tramite *etching* avanzato del silicio.

La maggior parte è costruita in vetro, silicio, materiali polimerici o acciaio inossidabile. Il silicio possiede proprietà interessanti molto simili al vetro, talvolta più vantaggiose, tuttavia in molti casi a costi molto più alti non corrisponde un adeguato aumento di prestazioni. Il vetro risulta quindi preferito nella maggior parte dei casi, offrendo diverse proprietà utili per in campo sintetico, quali la resistenza agli acidi, stabilità termica ed inerzia chimica verso la maggior parte dei reagenti. Inoltre i reattori in vetro sono di facile realizzazione ed essendo trasparenti consentono di controllare visivamente il decorso delle reazioni. La tecnica più comune di realizzazione è la fotolitografia. Questa è una tecnica spesso usata in elettronica per produrre circuiti stampati. Viene qui utilizzata per depositare sul substrato in vetro uno strato protettivo fotosensibile (*resist*). Per fare ciò si usa una maschera che protegge il *resist* da una radiazione luminosa che ne provoca la demolizione (*positive resist*) o la polimerizzazione (*negative resist*). Successivamente, l'*etching* del vetro prevede il trattamento del substrato con acido fluoridrico o altro agente aggressivo, che rimuove in modo selettivo le parti non mascherate.

Un'altra tipologia di microreattori è quella costituita da materiali polimerici. Nonostante la loro scarsa stabilità meccanica, termica, e l'intolleranza verso la maggior parte dei solventi, questi dispositivi trovano comunque largo impiego in laboratorio, quando le condizioni di reazione lo permettono, in quanto sono economici, facili da costruire e da adattare ai singoli esperimenti.

Grazie ai prezzi accessibili e alla vasta gamma di reazioni che si possono condurre, i dispositivi visti finora vengono prevalentemente impiegati in laboratorio o, in generale, nella fase di ottimizzazione dei parametri di processo. Una volta

consolidata la geometria e ottimizzate le condizioni di reazione, si possono costruire infine reattori più resistenti come quelli in acciaio inossidabile, adottati preferibilmente a livello industriale.

Questi ultimi devono il loro sviluppo alla microingegneria di precisione, le cui tecniche si sono evolute nel tempo con risultati sempre migliori. Si annoverano tra le più sofisticate tecniche di lavorazione dell'acciaio l'incisione laser, l'*etching* chimico, e la micro formatura via L.I.G.A. (dal tedesco Lithographie Galvaniformung Abformung).

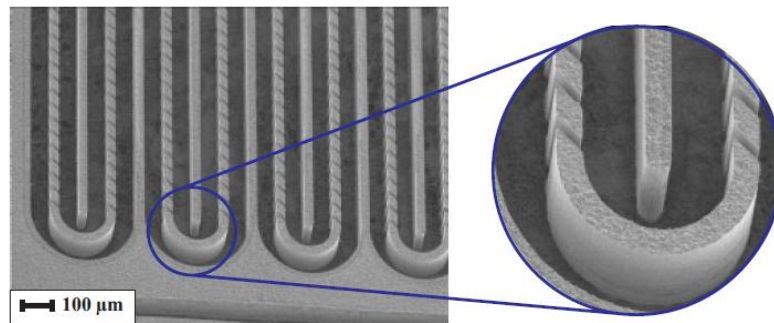


Figura 1.2. Immagine al microscopio elettronico a scansione di un microestrattore a pareti forate, nichel su rame, per la separazione di fluidi in controcorrente. La realizzazione di questa microstruttura è stata ottenuta tramite l'elettroformatura nell'ambito del processo LIGA.³

Quest'ultima tecnica si basa su tre passaggi: litografia, elettrodeposizione e stampaggio. Nel primo step viene generata sul *resist* una microstruttura mediante il processo litografico. Sulle tali strutture viene quindi depositato uno strato metallico (ad es. nichel, oro, rame, leghe) per elettrodeposizione. La parte plastica viene infine rimossa e restano le microstrutture metalliche, le quali a loro volta fungono da stampo per altri processi e possono essere utilizzate più volte per la produzione su larga scala.

Oltre alle tecniche citate, il mercato mette a disposizione diverse altre tecnologie per ottenere microreattori con le caratteristiche desiderate, a seconda del design ricercato e del materiale con cui viene costruito il dispositivo.

1.2 Note di fluidodinamica^{4,5} e mescolamento

Il moto di un fluido all'interno di un canale è descritto dal sistema di equazioni di Navier-Stokes. Al ridursi delle dimensioni diventano importanti due tipi di forze che agiscono su un qualsiasi elemento di fluido: le forze d'inerzia, le quali esprimono la tendenza di un corpo a mantenere il proprio moto iniziale, e le forze viscosi, le quali sono responsabili dei fenomeni di attrito interni al fluido e del trasporto della quantità di moto al suo interno. Osservando un sistema fluidodinamico su scala molto piccola, in particolare nei sistemi con dimensioni dell'ordine dei micrometri, le forze viscosi prendono il sopravvento sulle altre, in particolare su quelle inerziali.

Il parametro che tiene conto del rapporto tra i due tipi di forze è il Numero di Reynolds (Re):

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot d}{\eta} \quad (1.1)$$

dove ρ è la densità, u la velocità lineare di un elemento di fluido, η la viscosità, d una dimensione caratteristica del sistema, nel caso di un fluido in un canale essa è rappresentata dal diametro idrodinamico del canale stesso. Questo parametro adimensionale viene usato per discriminare fra due regimi di moto: quello turbolento e quello laminare. Nel primo, le forze inerziali prevalgono su quelle viscosi ($Re > 2000$), mentre nel secondo sono le forze viscosi a generare un flusso laminare in cui il fluido si può idealmente suddividere in piani che scorrono paralleli ($Re < 2000$). Per sistemi microfluidici il valore di Re è solitamente molto basso, compreso tra 10^{-6} e 10^2 , a garanzia di un flusso completamente laminare all'interno dei condotti.

Il numero di Re è un indice importante anche per descrivere il mescolamento. Un flusso turbolento è costituito da elementi in moto caotico (figura 1.3), da cui risulta un contributo convettivo al mescolamento. Un mescolamento puramente diffusivo è presente invece in un flusso laminare, tipico dei sistemi microfluidici.⁶

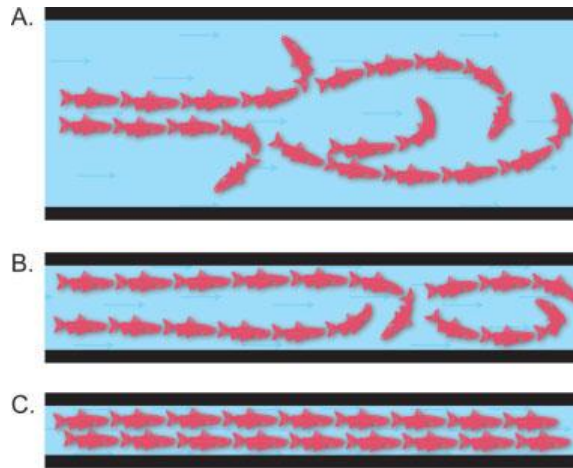


Figura 1.3. Effetto del diametro di un canale sul moto di un fluido: per diametri maggiori ($Re > 2000$), le linee di flusso evidenziano un mescolamento turbolento (A, B); al diminuire del diametro ($Re < 2000$) si ottiene un flusso laminare, in cui gli elementi di fluido scorrono in piani paralleli (C).

Il numero di Péclet, Pe , è un ulteriore indicatore adimensionale, utile per comprendere l'importanza relativa della convezione, ovvero il trasporto risultante dal moto del fluido stesso, rispetto alla diffusione, dovuta al moto termico casuale delle molecole nell'ambiente circostante:

$$Pe = \frac{w \cdot u}{D} \quad (1.2)$$

w è la larghezza del canale e D è il coefficiente di diffusione del soluto considerato.

La dinamica del mescolamento è facilmente prevedibile, grazie al fatto che la diffusione in stato stazionario è descritta dalla prima legge di Fick.

A titolo di esempio, consideriamo una semplice giunzione a "T", utilizzata in questo lavoro di Tesi in tutti gli esperimenti eseguiti in flusso continuo (figura 1.4):

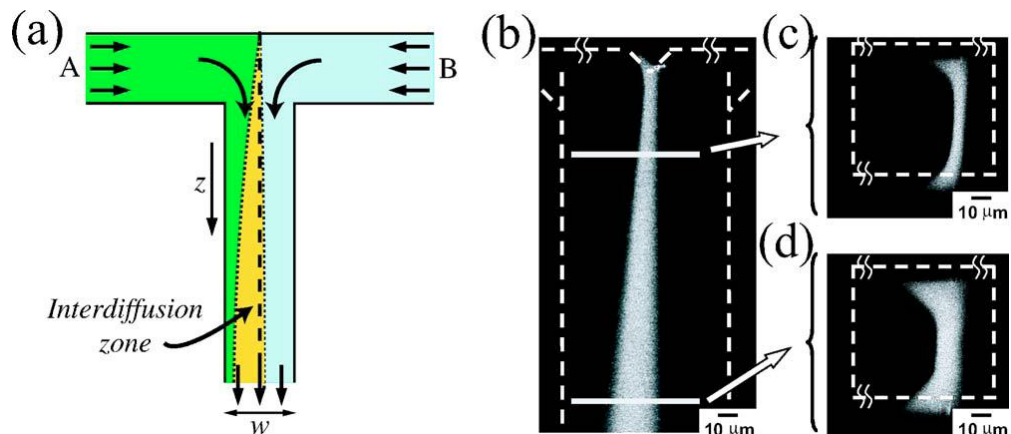


Figura 1.4. Esempio di giunzione a T e rappresentazione del mescolamento tra due fluidi A e B (a); dettaglio visualizzato con microscopia confocale, la quale rivela la natura tridimensionale della zona interdiffusiva (b-d).

1. Introduzione alla microfluidica

È possibile stimare in quanto tempo τ_D il soluto diffonde lungo tutta la larghezza w del canale:

$$\tau_D \sim \frac{w^2}{D} \quad (1.3)$$

e quale distanza, Z , il fronte del fluido avrà percorso nel tempo τ_D :

$$Z \sim u \cdot \tau_D \sim Pe \cdot w \quad (1.4)$$

dunque, il “numero di diametri” richiesti per il completo mescolamento dei due fluidi è direttamente proporzionale al Numero di Péclet. Ad esempio, una generica molecola organica ($D \sim 10^{-5}-10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$)⁷ che fluisce in un canale del diametro di 100 μm ad una velocità di 100 $\mu\text{m}/\text{s}$, richiede $Pe \sim 10-100$, che sono il “numero di diametri” di canale per un mescolamento completo (approssimativamente 0.1–1 cm, 10–100 secondi).

Non sempre il Numero di Péclet per un sistema microfluidico è ottimale, esistono casi in cui il mescolamento si rivela trascurabile perché, ad esempio, il tempo di diffusione è troppo lungo rispetto alla lunghezza del canale. Per sopperire a questo problema possono venire in aiuto alcuni elementi passivi, i quali hanno la funzione di generare moti turbolenti all'interno dei canali (fig. 1.5).



Figura 1.5. Strategie passive per generare un moto turbolento all'interno del canale, migliorando il mescolamento.

In commercio esistono innumerevoli strategie per migliorare il mescolamento, grazie a dei dispositivi che sfruttano la turbolenza o il flusso laminare. Tuttavia, la maggior parte dei *micromixer* disponibili si basano essenzialmente sulla diffusione. La tecnica consiste nella suddivisione del flusso principale in tante lamelle di fluido, conseguendo un incremento della superficie di contatto e una diminuzione del

cammino diffusivo medio. In questo modo si esalta il mescolamento: tipicamente una piccola molecola organica in ambiente acquoso impiega 5 s per diffondere attraverso uno spessore di 100 μm , mentre solo 50 ms sono richiesti per oltrepassare una lamella di 10 μm .⁸ Un esempio di *micromixer* è riportato in figura 1.6.

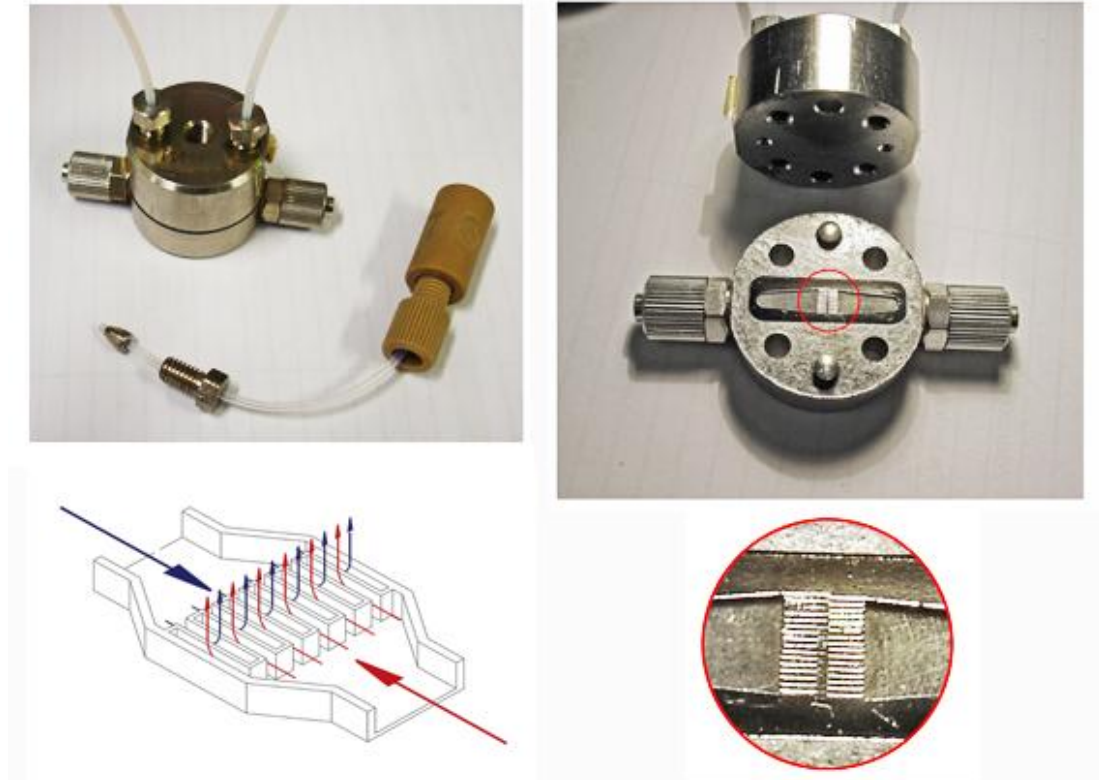


Figura 1.6. Esempio: IMM micromixer utilizzato nel corso della Tesi. In evidenza la sua microstruttura lamellare di dimensioni nell'ordine delle decine di μm . Questo *micromixer* realizza il mescolamento in qualche decina di ms.

1.3 Movimento dei fluidi nei MR

Il controllo dei fluidi all'interno di un MR si ottiene mediante due tipi di tecniche di pompaggio: il flusso idrodinamico, impiegato in questo lavoro di Tesi, ed il flusso elettrosmotico.⁹ Il flusso idrodinamico è causato dalla differenza tra la pressione positiva in entrata e la pressione all'uscita al canale, in genere quella atmosferica. I metodi più comuni e semplici di pompaggio dei fluidi sono le pompe a siringa o le pompe peristaltiche.

1. Introduzione alla microfluidica

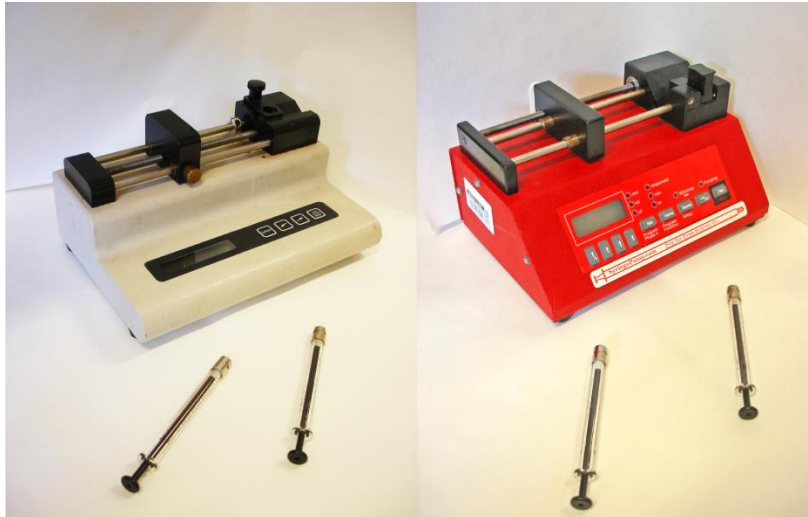


Figura 1.7. Pompe a siringa utilizzate in questo lavoro di Tesi.

Il vantaggio consiste nel fatto che sono strumenti versatili e sono compatibili con qualsiasi tipo di liquido e dispositivi di qualsiasi materiale. Esistono tuttavia alcuni svantaggi, ovvero si può riscontrare un ritorno di flusso dovuto alla pulsazione della pompa stessa. Inoltre al diminuire delle dimensioni del canale aumenta esponenzialmente la sua resistenza alla pressione del flusso e ciò comporta necessariamente l'impiego di basse velocità di flusso, non sempre praticabili per le pompe presenti in commercio. Un ulteriore problema consiste nell'andamento parabolico del profilo idrodinamico ed una dispersione nelle velocità di flusso, che comporta una distribuzione dei tempi di residenza, maggiori per il fluido vicino alle pareti del canale rispetto al fluido al centro.

Il flusso elettroosmotico è provocato dall'applicazione di una differenza di potenziale all'entrata e all'uscita del canale. Questo causa un flusso netto verso un'estremità del canale stesso in base al doppio strato elettrico che si forma sulla superficie carica interna del dispositivo. A differenza del fluido idrodinamico, il profilo del flusso in questo caso si presenta pressoché piatto, con una minore dispersione delle velocità e dei tempi di residenza.

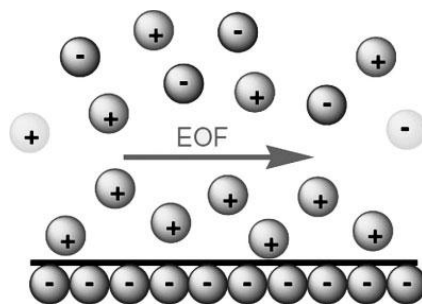


Figura 1.8. Principio del flusso elettroosmotico (EOF).¹⁰

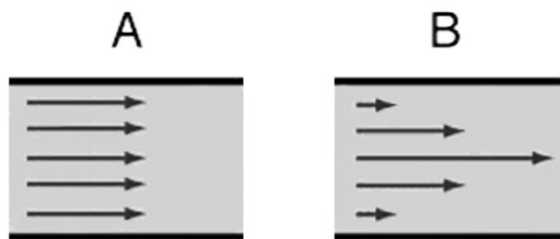


Figura 1.9. Profili a confronto: A) profilo piatto del flusso elettrosmotico; B) profilo parabolico del flusso idrodinamico nei MR.

Un altro vantaggio consiste nel fatto che questo tipo di flusso è facilmente miniaturizzabile e non coinvolge parti mobili. D'altro lato, la necessità di utilizzare solventi polari e materiali di costruzione dei canali che forniscano superfici cariche come vetro o silicio, costituisce la vera limitazione nella versatilità di impiego del flusso elettrosmotico in sintesi organica.

1.4 *Batch* vs flusso continuo: vantaggi dei MR

I microreattori fanno parte di quella categoria di sistemi che operano in condizioni di flusso continuo, al contrario del classico reattore *batch* di laboratorio, a mescolamento meccanico, che opera in discontinuo.

Grazie ai numerosi vantaggi che offrono, i processi in continuo di fatto dominano a livello industriale. Il loro utilizzo comporta spesso una limitazione nei costi di produzione e una maggiore sicurezza dal punto di vista della stabilità del processo e della sua riproducibilità, con conseguente aumento della qualità del prodotto.¹¹ D'altro lato, il capitale da investire in processi di questo tipo è spesso molto elevato, in quanto la produzione di determinate sostanze richiede impianti dedicati. La mancanza di flessibilità è sopperita dai processi in discontinuo, che facilmente possono condurre diverse reazioni nello stesso impianto, con notevole diminuzione dei costi iniziali.

Altrettanto, su scala di laboratorio, il reattore *batch* possiede il merito di essere flessibile, versatile e funzionale, capace di adattare sintesi multistadio. Un pallone di reazione, infatti, può funzionare sia da reattore, che da unità di distillazione, cristallizzatore ed estrattore.¹²

1. Introduzione alla microfluidica

I microreattori sono una tecnologia innovativa, che si sta evolvendo verso il migliore compendio tra la tradizionale convenienza del *batch* ed i vantaggi del processo in continuo.

La miniaturizzazione del sistema è il passaggio chiave che rende questa tecnologia interessante sotto innumerevoli aspetti. Innanzitutto, le ridotte dimensioni e l'elevato rapporto superficie-volume portano all'intensificazione del gradiente di una proprietà fisica, quale ad esempio la temperatura, la densità, la concentrazione o la pressione. In questo modo il trasporto di massa, il trasferimento di calore e la diffusione risultano incrementate. Ciò si traduce in un rapido ed efficiente mescolamento diffusivo, con una distribuzione di temperature molto stretta all'interno del dispositivo e dunque profili di eluizione omogenei.

Lo scambio di calore ed il controllo della temperatura sono parametri fondamentali per ottenere un'elevata selettività e conversione durante una reazione. Non solo, scaldare e raffreddare una miscela in modo incontrollato può rallentare drasticamente una reazione o renderla addirittura esplosiva. Come si osserva in figura 1.10, l'ampia distribuzione della temperatura nel sistema *batch*, causata da un irregolare mescolamento, può portare a reazioni parassite che abbassano la conversione dei reagenti nei prodotti desiderati. Il sistema microfluidico, invece, dimostra un profilo prossimo a quello ideale: un buon controllo cinetico rende inaccessibili cammini di reazione secondari e ottima la selettività.

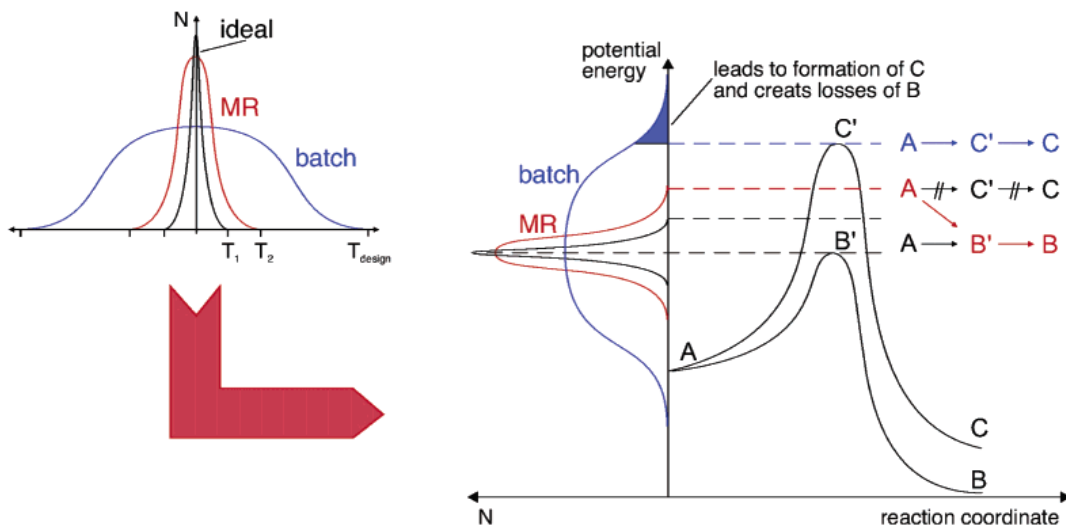


Figura 1.10. A sinistra: confronto tra il profilo di temperatura in un sistema *batch* (in blu) e microfluidico (in rosso), rispetto all'idealità (in nero). A destra: confronto tra due possibili cammini di reazione, date le diverse distribuzioni di temperatura. L'ampio profilo del sistema *batch* causa l'innesco della reazione parassita che porta a C, reazione

che non avviene nel sistema microfluidico grazie alla distribuzione più ristretta della temperatura che porta alla formazione di B, prodotto desiderato.

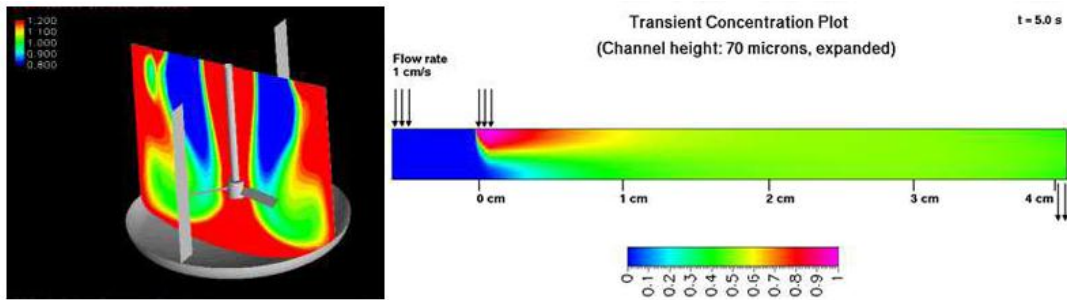


Figura 1.11. A sinistra: mescolamento in un reattore *batch*; a destra: mescolamento in un microreattore.

L'elevata capacità di scambio di calore di un dispositivo microfluidico permette di condurre in totale sicurezza reazioni fortemente esotermiche. Reazioni di questo genere in ambito industriale non vengono prese in considerazione, sebbene su scala di laboratorio si dimostrino efficienti, ma appunto rischiose.

Grazie all'ambiente confinato della tecnologia microfluidica e ai piccoli volumi coinvolti, reazioni pericolose come le nitrazioni¹¹, reazioni di scambio litio-alogeno¹¹, azidazioni^{13, 14} e formazione di perossidi¹⁵, possono essere condotte anche su scala industriale.

Un ulteriore vantaggio consiste infatti nella facilità dello *scale up*, il quale normalmente richiede uno sforzo notevole in termini di tempo e denaro per l'ottimizzazione dei parametri ogni qualvolta si aumenti il volume di un reattore, passando per esempio da un impianto pilota a uno di dimensioni maggiori. Per i sistemi microfluidici invece lo *scale up* non è possibile in quanto la loro forza risiede nella loro microstruttura. Per incrementare la produttività esistono allora due tipi di approcci: il primo riguarda l'aumento del diametro del reattore, passando dunque ad un *mesoreattore*, mentre il secondo caso riguarda il cosiddetto *numbering up*¹⁶, il quale consiste nell'utilizzo in parallelo di più unità identiche. Entrambi gli approcci possono essere sfruttati in contemporanea laddove l'ottimizzazione dei parametri di reazione non richieda troppe risorse. Il vantaggio risiede nell'evitare dunque le difficoltà dello *scale up* tradizionale e rappresenta un forte incentivo per usufruire dei MR in termini di tempo, qualità e costi¹⁷.

Se da un lato le dimensioni dei dispositivi microfluidici rappresentano il punto di forza della loro efficienza, d'altro lato esse ne costituiscono il vero problema quando

1. Introduzione alla microfluidica

le reazioni coinvolgono particelle allo stato solido. Un particolato che possieda dimensioni superiori ad almeno un decimo di un canale, rischia di intasare il condotto, rendendo impraticabile il flusso continuo.

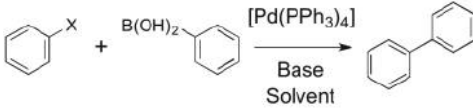
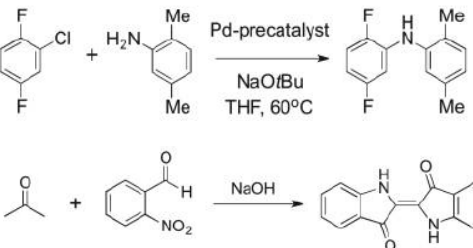
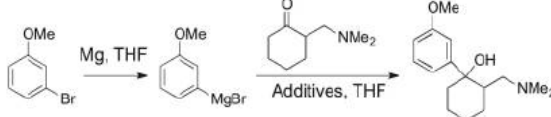
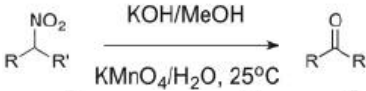
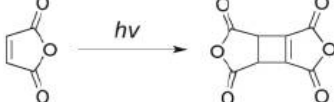
Un altro punto a sfavore dei sistemi microstrutturati consiste nella loro scarsa flessibilità: operazioni di purificazione, estrazione e cristallizzazione sono tipici processi in discontinuo. Nonostante la difficoltà, esistono tuttavia dei sistemi efficienti che tentano di colmare questa mancanza, in particolare combinando la presenza di letti pre-impaccati con catalizzatori, reagenti supportati, oppure *scavengers* per la purificazione o per la separazione cromatografica, e unità di estrazione liquido/liquido in continuo.

1.5 Trattamento dei solidi nei MR¹⁸

I microreattori sono una tecnologia emergente che sta rapidamente diventando una valida alternativa per la sintesi in flusso continuo di *fine chemicals*, grazie ai numerosi vantaggi che essi offrono. La diffusione di questi nuovi dispositivi in realtà è limitata a causa della difficoltà nella gestione dei solidi. Questi possono formarsi per esempio durante una reazione, rendendo inoperabile il flusso continuo per l'ostruzione dei canali.

La maggior parte delle reazioni organiche coinvolge infatti l'utilizzo di solidi. Da un'indagine del 2005 di D. M. Roberge et al,¹⁷ condotta su 86 diverse reazioni, è stato ricavato che almeno la metà di esse poteva trarre un beneficio economico nel passaggio dal *batch* al flusso continuo, ma per il 63% dei casi non era facilmente applicabile in quanto le reazioni prevedevano un trattamento specifico dei solidi coinvolti. Alcuni esempi sono riportati in tabella 1.2.

Tabella 1.2. Esempi di reazioni coinvolgenti solidi.¹⁸

Tipo di reazione	Esempio	Solidi possibili	Rif.
formazione di legami C-C Coupling di Suzuki, Suzuki Myaura ecc.		sali alogenuri, leganti, Pd-black	19
formazione di legami C-N amminazione Pd catalizzata, condensazione aldolica		sali alogenuri, leganti, Pd-black, indaco	20 21 22
organometallica Grignard		Mg e sali di Mg	23
Ossidazione		sottoprodotti: MnO ₂	24
Fotodimerizzazione		dimero dell'anidride maleica	25

I solidi appartengono a due possibili categorie: i reagenti e i prodotti/sottoprodotti. I reagenti stessi possono frequentemente trovarsi in fase solida e necessitano dunque di un pre-trattamento, ovvero la loro dissoluzione in opportuni solventi. Il tempo di dissoluzione relativo alla scala temporale della reazione può essere una variabile importante da considerare. Importanti *coupling* come le reazioni di Heck, Sonogashira, Suzuki, Suzuki-Miyaura utilizzano basi e leganti del catalizzatore in forma cristallina, invece reazioni tipo Grignard utilizzano Mg in fase solida. Il trattamento di solubilizzazione dei reagenti si rivela un fattore determinante dal punto di vista ingegneristico, lo scopo infatti è quello di lavorare alla massima concentrazione possibile per la minimizzazione dei costi e la massimizzazione della velocità di produzione. Anche i prodotti e/o i sottoprodotti della reazione, se insolubili o prossimi alla supersaturazione, possono essere un problema per lo svolgimento dell'esperimento in flusso continuo. La loro precipitazione e

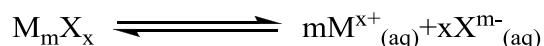
1. Introduzione alla microfluidica

deposizione all'interno dei canali è indesiderata perché comporta il *clogging* del reattore. I sottoprodotti indesiderati sono solitamente sali inorganici, di fatto poco solubili nei solventi organici.

Le condizioni di reazione, dunque, risultano di fondamentale importanza nei processi condotti in flusso continuo. La sfida maggiore consiste nella scelta del solvente di reazione adatto per evitare la formazione dei solidi, tenendo presente che la scelta di un diverso solvente può modificare drasticamente il decorso di una reazione. Altri parametri determinanti sono la velocità del flusso, quindi il tempo di residenza, la temperatura ed infine la concentrazione massima a cui poter lavorare.

Il trattamento dei solidi, soprattutto per processi finalizzati alla produzione industriale, richiede un approccio che consiste innanzitutto nell'identificazione dei solidi coinvolti. Successivamente, un'analisi termodinamica accompagnata da studi sul bilancio di massa e di energia può portare ad un'esaustiva comprensione dei fenomeni di formazione, precipitazione ed eventuale *clogging* del microreattore.

Dal punto di vista termodinamico è necessario prendere in considerazione il fenomeno della nucleazione. Molte reazioni sono caratterizzate dalla rapida precipitazione di sali come gli alogenuri, spesso poco solubili nella maggior parte dei solventi organici. Prendiamo in considerazione una soluzione ideale (condizioni diluite) in cui l'equilibrio del sale generico M_mX_x in acqua è rappresentato come segue:



gli ioni M^{x+} e X^{m-} sono in equilibrio con la forma M_mX_x cristallina, in cui x^+ e m^- sono le cariche rispettivamente di catione e anione. In acqua, l'equilibrio risulta spostato verso gli ioni, mentre in solventi organici generalmente è spostato verso la forma cristallina quando la concentrazione degli ioni stessi supera il limite di solubilità. La nucleazione e la crescita avvengono solo se la concentrazione del soluto eccede la solubilità, espressa dal prodotto di solubilità K_{ps} :

$$K_{ps} = [M^{x+}]^m \cdot [X^{m-}]^x \quad (1.5)$$

dove $[M^{x+}]$ è la concentrazione dello ione M^{x+} , mentre $[X^{m-}]$ quella dello ione X^{m-} . La concentrazione di soluto relativa alla solubilità è misurata dal rapporto di saturazione S .²⁶

$$S = \bar{\gamma} \sqrt{\frac{[M^{x+}]^m \cdot [X^{m-}]^x}{K_{ps}}} \quad (1.6)$$

dove $\bar{\gamma}$ è il coefficiente di attività medio. Per $S > 1$ la soluzione viene chiamata supersatura ed è una condizione necessaria affinché avvenga la nucleazione e la crescita delle particelle. In realtà questa condizione non è sufficiente: la formazione della nuova fase richiede un'energia supplementare pari alla tensione superficiale tra il solido e la fase liquida pari a $\sim N^{2/3}$, per N il numero di molecole presenti nel cluster. Quando l'energia superficiale eguaglia l'energia rilasciata dalla transizione di fase, pari a $\sim N$, si raggiunge la dimensione critica N^* che le particelle devono possedere affinché possano dare luogo al fenomeno della crescita. Il cluster di molecole dotato di questo requisito è detto nucleo critico.

Esistono due tipi di nucleazione, la nucleazione omogenea ed eterogenea. La prima ha luogo se il nucleo è costituito da molecole della stessa specie, viceversa la seconda può avvenire ad esempio in presenza di impurezze, o sui difetti delle pareti del reattore. Il meccanismo tipico della nucleazione in un reattore in flusso continuo è la nucleazione eterogenea.

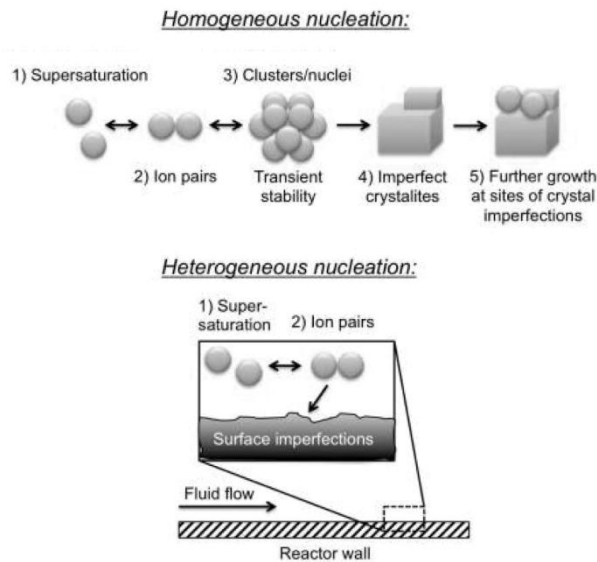


Figura 1.12. Nucleazione omogenea ed eterogenea a confronto.¹⁸

Un parametro fondamentale per la lavorazione in continuo è α , il quale esprime il rapporto tra il tempo di induzione t_{ind} e il tempo di residenza τ :

$$\alpha = \frac{t_{ind}}{\tau} \quad (1.7)$$

1. Introduzione alla microfluidica

dove per tempo di induzione si intende il tempo in cui si raggiunge la condizione di soluzione supersatura, prima della formazione del primo nucleo. Quando il rapporto è $\alpha < 1$, significa che il tempo di residenza è maggiore del tempo di induzione, pertanto la situazione può diventare problematica in quanto la precipitazione dei solidi è permessa. Difatti, le pareti del reattore sono potenzialmente a contatto col fluido per un tempo di residenza “infinito” e possono quindi essere facilmente soggette a deposizione.

La crescita delle particelle, invece, si esprime attraverso la seguente relazione:

$$r_g = \frac{dD}{dt} = \frac{2k}{\rho_c} \sqrt{K_{ps}} (S - 1) D^\delta \quad (1.8)$$

dove r_g rappresenta la velocità di crescita del cristallo, in condizioni di controllo diffusivo, D è la dimensione delle particelle, t il tempo, ρ_c la densità molare della fase cristallina, infine k e δ sono parametri che descrivono in che quantità r_g sia controllata dalla velocità di cristallizzazione superficiale o dalla velocità di trasferimento di massa.

Un parametro interessante è descritto da η , rapporto tra r_g e la velocità di trasporto convettivo delle particelle $\frac{L}{\tau}$:

$$\eta = \frac{r_g \tau}{L} \quad (1.9)$$

per L la lunghezza del reattore. I problemi possono incorrere quando $\eta > 1$, ovvero la velocità di crescita supera la velocità di percorrenza completa del reattore, motivo per cui insorge, in questo caso, la possibilità di *clogging*.

Esistono tre meccanismi idrodinamici attraverso i quali si può verificare il *clogging*: la deposizione, il *bridging* idrodinamico ed infine il distacco casuale dei depositi.

Per quanto riguarda la deposizione, essa può avvenire sia sulla superficie interna del reattore per impatto inerziale delle particelle contro le pareti del reattore, sia nel fluido di *bulk*. Il numero di Stokes, St , definisce il rapporto tra le forze viscosi e le forze inerziali che agiscono su una particella coinvolta nel flusso:

$$St = \frac{2}{9} \left(\frac{W}{D} \right)^2 \frac{\rho_p}{\rho_s} Re \quad (1.10)$$

dove W è la lunghezza del cammino della particella e D è la sua dimensione, ρ_p e ρ_s sono la densità rispettivamente di particella e solvente, Re è il numero di Reynolds. Questa equazione rappresenta il tempo speso dalla particella vicino alle pareti

rispetto al tempo che essa impiega ad essere trasportata in quel punto. Per $St > 1$, la deposizione è impedita dalle forze convettive agenti sulla particella, mentre l'impatto inerziale è favorito per $St < 1$. Queste affermazioni valgono in assenza di attrazione sia tra le particelle stesse, sia tra le particelle e la superficie, ovvero trascurando le forze elettrostatiche.

Il meccanismo di *bridging* idrodinamico ha luogo quando più particelle stabili vengono in contatto tra loro, ad esempio quando in contemporanea passano attraverso un punto del canale, la cui sezione si presenta ridotta o per difetti di fabbricazione o per il design stesso del reattore. Questo fenomeno può accadere soprattutto lavorando a velocità di flusso tali da vincere le repulsioni particella-particella e parete-particella. Si formano così dei "ponti" tra le particelle che ostruiscono il canale, specialmente in zone in cui varia la sua sezione.

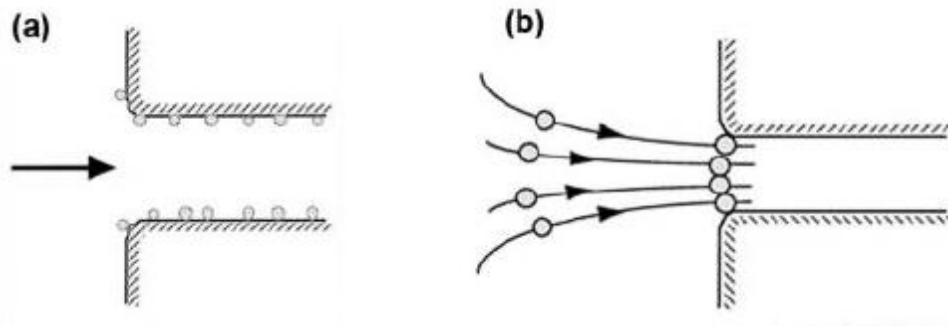


Figura 1.13. Esempio di deposizione sulla superficie interna del reattore esposto al flusso laminare (a); esempio di *bridging* idrodinamico in cui le particelle creano dei "ponti" al loro contemporaneo arrivo ad un punto di costrizione (b).

La velocità di flusso, come già accennato, è un parametro importante da considerare ed esiste un valore critico per il cosiddetto *bridging* idrodinamico, caratteristico per ciascun tipo esperimento. La velocità critica è la massima a cui è possibile lavorare senza che il fenomeno di *bridging* si presenti; oltrepassare quel valore significa superare le forze repulsive inter-particelle. Anche l'utilizzo di alte concentrazioni aumenta la probabilità di poter trovare contemporaneamente un elevato numero di particelle in un determinato punto del canale.

La formazione di depositi sulle pareti comporta un loro potenziale distacco casuale, terzo ed ultimo meccanismo idrodinamico attraverso il quale è possibile incorrere nel *clogging* del reattore. La rottura del deposito, cristallino o amorfo, può essere di tipo adesivo o coesivo. La rottura di tipo adesivo avviene quando il deposito si distacca dall'interfaccia con il reattore, mentre la rottura coesiva si presenta quando il

1. Introduzione alla microfluidica

deposito si rompe nel suo stesso network. Il particolato che si libera nel fluido di *bulk* può facilmente dare luogo al fenomeno del *bridging*.

Un metodo rapido per capire se il reattore è bloccato consiste nel monitoraggio delle cadute di pressione, ovvero misurando la variazione di pressione (ΔP) tra l'entrata e l'uscita del reattore. Se ΔP non è costante rispetto al tempo di residenza, allora esiste il rischio di dover interrompere l'esperimento per verificare e rimuovere l'accumulo di materiale.

Esistono diverse tecniche utili per evitare la formazione di solidi all'interno di un microreattore ed esistono sia approcci passivi che attivi. I metodi attivi coinvolgono l'utilizzo di forze esterne come ad esempio le forze meccaniche, a differenza invece dei metodi passivi che coinvolgono esclusivamente il flusso. Sono state riportate numerose applicazioni per il trasporto di precipitati, evitando il *clogging* del reattore. La combinazione di due solventi a diversa polarità viene spesso adottata per la creazione di un flusso segmentato di tipo liquido/liquido,²⁷ gas/liquido²⁵ o di "droplets"²⁸ disperse in una fase *carrier* inerte. Fasi *carrier* usualmente impiegate sono esano, toluene, olio minerale o acqua per dissolvere i sali; in alcuni casi vengono usati solventi fluorurati,²⁹⁻³⁰ ma sono in genere costosi e non sono molto comuni in un laboratorio.

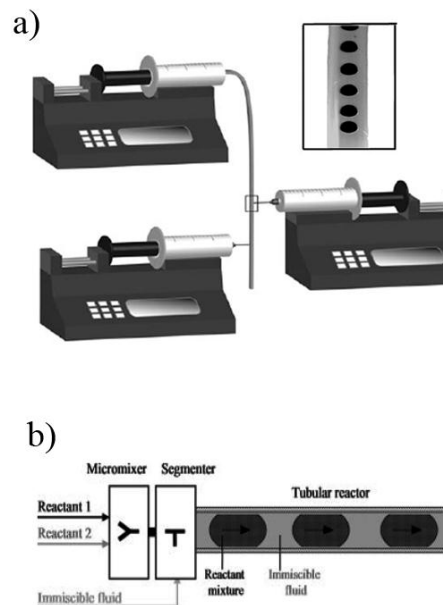


Figura 1.14. a) Design di un microreattore per la formazione di "droplets" osservabili nell'ingrandimento; b) schematica rappresentazione di un "Segmented Flow Tubular

Reactor” (SFTR) in cui si può notare la formazione del flusso segmentato costituito da due liquidi immiscibili.

Nel caso delle *droplets*,²² questa tecnica permette di confinare i solidi che si formano durante una reazione all'interno di gocce monodisperse, senza che il precipitato possa entrare in contatto con le pareti dei canali. Si utilizza, dunque, anche per la produzione stessa di prodotti allo stato solido, come ad esempio coloranti come l'indaco,²⁹ nanoparticelle di titania³¹ e nanoparticelle inorganiche.³²

La dimensione del reattore è un parametro fondamentale da tenere in considerazione per l'utilizzo di queste tecniche, per poter mantenere stabile il flusso segmentato liquido/liquido o gas/liquido. Definendo il numero di Bond:

$$B_0 = \frac{\Delta\rho g W^2}{\sigma} \quad (1.11)$$

esso rappresenta il rapporto tra le forze gravitazionali e le forze interfacciali, dove $\Delta\rho$ è la differenza di densità tra le due fasi immiscibili utilizzate, g è la forza di gravità, W è la dimensione del reattore ed infine σ è la tensione superficiale. In sistemi macro-scala il B_0 è maggiore dell'unità, dunque le forze gravitazionali sovrastano quelle di superficie e non permettono di ottenere flussi segmentati stabili. Al diminuire delle dimensioni (W) fino alla micro-scala, si ottengono invece flussi stabili in cui $B_0 \ll 1$.

Un approccio di tipo passivo riguarda la modulazione della velocità del flusso idrodinamico. A parità di lunghezza del reattore, aumentando il flusso si sfavorisce la nucleazione, in quanto le particelle hanno un tempo di residenza inferiore all'interno del quale poter aggregare ($\alpha > 1$). Allo stesso modo si sfavorisce anche la crescita dell'eventuale particolato ($\eta < 1$) e si diminuisce la probabilità di deposizione ($St > 1$). In realtà non è possibile aumentare indefinitamente la velocità del flusso. Come infatti mostrato in precedenza per il fenomeno di *bridging* idrodinamico, esiste una velocità critica al di sopra della quale si vincono le repulsioni inter-particelle e si creano situazioni di accumulo nel canale del reattore.

Un'altra tecnica consiste nell'immobilizzare le molecole ancorandole alla superficie interna del reattore. I composti in questione possono essere sia un reagente, un catalizzatore oppure uno scavenger di sottoprodotti. In questo modo si può superare il problema della presenza di solidi dispersi nei micro canali poiché essi vengono direttamente ancorati alle pareti.

1. Introduzione alla microfluidica

Esistono infine diverse tipologie di forze esterne, che rientrano negli approcci attivi, i quali forniscono una strategia utile laddove i metodi passivi falliscano. Queste forze sono di tipo acustico, elettroforetico, meccanico e magnetico.

Le onde acustiche hanno il potere di spostare il particolato grazie alla differenza di densità e compressibilità tra le particelle ed il solvente in cui sono sospese. Affinché le particelle risentano della forza applicata dall'onda, esistono due condizioni: 1) le particelle devono possedere un diametro pari o inferiore a metà della sua lunghezza d'onda, 2) il parametro ϕ di differenza di fase deve essere non nullo:

$$\phi = \frac{5\rho_p - 2\rho_s}{2\rho_p + 2\rho_s} - \frac{\beta_p}{\beta_s} \quad (1.12)$$

dove ρ_p e ρ_s sono rispettivamente la densità di particella e solvente, mentre β_p e β_s sono le loro compressibilità. Per valori di $\phi < 0$ o $\phi > 0$ allora la forza esercitata dall'onda ha la capacità di trasportare assieme al flusso i solidi presenti.

L'efficacia di questo tipo di applicazione è dimostrata da molti esempi,^{24,33,34} tra i quali la fotodimerizzazione della anidride maleica.²⁵ La reazione viene condotta in un microreattore avvolto attorno ad un beacker di quarzo in cui è inserita una lampada a Hg ad alta pressione; il beacker viene immerso infine in un bagno a ultrasuoni. L'utilizzo di un flusso segmentato liquido/gas (N₂), accompagnato dalle vibrazioni indotte dagli ultrasuoni, inibisce l'adesione e la sedimentazione del dimero insolubile che si forma e precipita nel reattore.

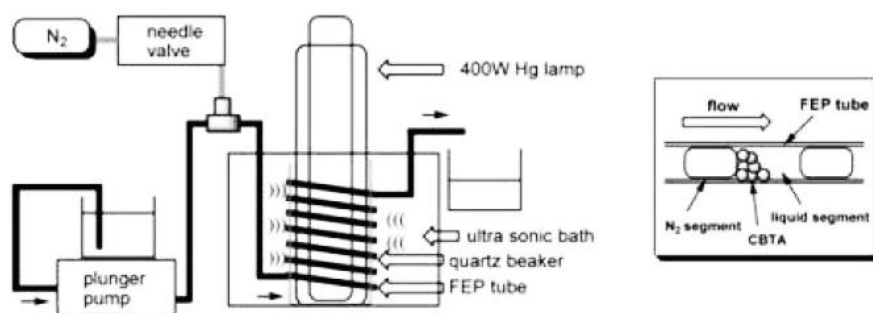


Figura 1.15. Reattore di fotodimerizzazione dell'anidride maleica a CBTA (ciclobutano anidride tetracarbossilica) e trasporto del precipitato.

Un reattore che dispone di agitazione meccanica è il dispositivo commerciale Coflore[®] ACR, il quale assicura un flusso continuo in presenza di solidi grazie ad un sistema costituito da numerose celle collegate in serie, contenenti ciascuna un proprio agitatore meccanico.

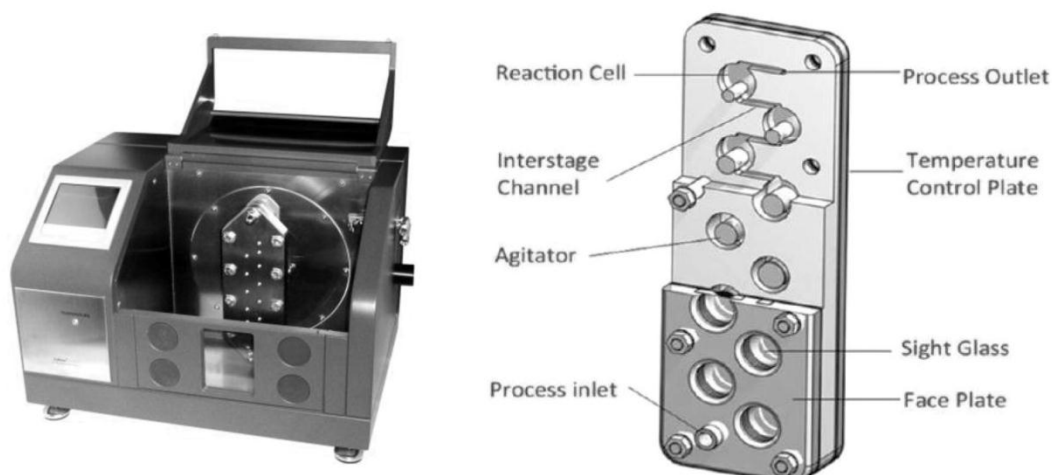


Figura 1.16. Coflore® ACR, reattore a celle agitate meccanicamente; a destra il cuore del reattore in dettaglio.

In conclusione, il problema del trattamento dei solidi in sintesi organica, su scala industriale, risulta di importanza fondamentale per poter mettere in pratica reazioni in flusso continuo che prevedono la formazione di precipitati. Come abbiamo visto nella trattazione precedente, la prima domanda da porsi è se la reazione prevede la generazione o l'utilizzo di composti in fase solida. Il passo successivo consiste nell'individuare se sussistono le condizioni necessarie per il potenziale blocco del reattore. Occorre dunque considerare la solubilità e parametri come α , che determina se la nucleazione è favorita ($\alpha < 1$), η , che definisce se le particelle hanno il tempo sufficiente per crescere ($\eta > 1$), ed infine St , il numero di Stokes, che prevede se può avvenire il fenomeno della deposizione ($St < 1$). Per convalidare l'ipotesi del *clogging* del reattore, la conferma si ottiene sperimentalmente andando a misurare eventuali cadute di pressione ($\frac{d\Delta P}{dt} \neq \text{costante}$).

Sono state esaminate dunque diverse strategie attive e passive per il trattamento dei solidi, sia per prevenirli che per trasportarli all'interno del flusso laminare, evitando il blocco del reattore. Tuttavia le tecniche proposte sono ideali e necessitano quindi di sperimentazione per verificare la loro reale efficacia.

1.6 Bibliografia

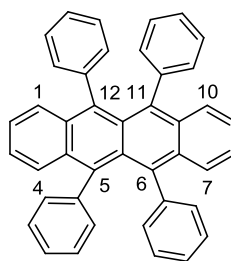
1. J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chemical Communications*, **2011**, 47, 4583.
2. *Handbook of Micro Reactors*. V. Hessel, J. C. Schouten, A. Renken, Y. Wang, J. I. Yoshida, Wiley-VHC, Weinheim, 2009.
3. *Microreactors*. W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, 2000.
4. T. M. Squires, S. R. Quake, *Reviews of Modern Physics*, **2005**, 77, 977.
5. J. Atencia, D. J. Beebe, *Nature*, **2005**, 437, 648.
6. J. L. Steinbacher, D. T. McQuade, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2006**, 44, 6505.
7. *Electrochemical Methods*. A. J. Bard, L. R. Faulkner, 2nd Edition ed.; 2001.
8. *State of the Art of Microreaction Technology*. W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004; p 1.
9. B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 2300.
10. P. Watts, S. J. Haswell, *Chemical Engineering & Technology*, **2005**, 28, 290.
11. T. Schwalbe, V. Autze, M. Hohmann, W. Stirner, *Organic Process Research & Development*, **2004**, 8, 440.
12. R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, 50, 7502.
13. C. Wiles, P. Watts, *Chemical Communications*, **2011**, 47, 6512.
14. E. Rossi, P. Woehl, M. Maggini, *Organic Process Research & Development*, **2011**, 16, 1146.
15. T. Inoue, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2007**, 46, 1153.
16. R. Schenk, V. Hessel, C. Hofmann, J. Kiss, H. Löwe, A. Ziogas, *Chemical Engineering Journal*, **2004**, 101, 421.
17. D. M. Roberge, L. Ducry, N. Bieler, P. Cretton, B. Zimmermann, *Chemical Engineering & Technology*, **2005**, 28, 318.
18. R. L. Hartman, *Organic Process Research & Development*, **2012**.

19. A. Suzuki, *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, *50*, 6723
20. R. L. Hartman, J. R. Naber, N. Zaborenko, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Organic Process Research & Development*, **2010**, *14*, 1347.
21. T. Noel, J. R. Naber, R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, S. L. Buchwald, *Chemical Science*, **2011**, *2*, 287.
22. S. L. Poe, M. A. Cummings, M. P. Haaf, D. T. McQuade, *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 1544.
23. X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Organic Process Research & Development*, **2004**, *8*, 455.
24. J. r. Sedelmeier, S. V. Ley, I. R. Baxendale, M. Baumann, *Organic Letters*, **2010**, *12*, 3618.
25. T. Horie, M. Sumino, T. Tanaka, Y. Matsushita, T. Ichimura, J.-i. Yoshida, *Organic Process Research & Development*, **2010**, *14*, 405.
26. N. Knockmann, J. Kastner, P. Woias, *Chemical Engineering Journal*, **2008**, *135*, S110.
27. N. Jongen, M. Donnet, P. Bowen, J. Lemaître, H. Hofmann, R. Schenk, C. Hofmann, M. Aoun-Habbache, S. Guillemet-Fritsch, J. Sarrias, A. Rousset, M. Viviani, M. T. Buscaglia, V. Buscaglia, P. Nanni, A. Testino, J. R. Herguiguera, *Chemical Engineering & Technology*, **2003**, *26*, 303.
28. H. Song, D. L. Chen, R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 7336.
29. R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie International Edition*, **2003**, *42*, 4130.
30. H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie*, **2003**, *115*, 792.
31. B. F. Cottam, S. Krishnadasan, A. J. deMello, J. C. deMello, M. S. P. Shaffer, *Lab on a Chip*, **2007**, *7*, 167.
32. K. I. Sotowa, K. Irie, T. Fukumori, K. Kusakabe, S. Sugiyama, *Chemical Engineering & Technology*, **2007**, *30*, 383.
33. T. Noel, S. L. Buchwald, *Chemical Society Reviews*, **2011**, *40*, 5010.
34. L. Zhang, M. Geng, P. Teng, D. Zhao, X. Lu, J.-X. Li, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2012**, *19*, 250.

2. Studio per la sintesi in flusso continuo di rubrene

2.1 Introduzione

Il rubrene è un semiconduttore organico dalle proprietà particolarmente interessanti, motivo per cui attualmente è una molecola molto richiesta per applicazioni nel campo dell'elettronica molecolare. Tuttavia il suo costo elevato, la presenza di numerose impurezze nel composto commerciale e la sua bassa stabilità all'aria e alla luce, ne riducono le potenzialità per un utilizzo efficiente e su ampia scala.



1

Figura 2.1. Struttura del rubrene (1).

Come è stato mostrato nel primo capitolo, la microfluidica offre numerosi vantaggi che hanno attirato la nostra attenzione, come l'elevata efficienza del mescolamento e dello scambio di calore, la semplicità dello *scale up* e l'intima sicurezza garantita dai dispositivi. Tali fattori ci hanno suggerito che lo sforzo nell'adattare la sintesi del rubrene ai sistemi microfluidici poteva essere ripagato con un incremento interessante nella resa. Lo scopo di questa prima parte del lavoro di Tesi è stato quello di verificare se fosse possibile sintetizzare il rubrene con rese superiori o paragonabili rispetto a quelle riportate in letteratura, mediante l'utilizzo di semplici sistemi microfluidici. Un obiettivo a lunga scadenza è anche quello di applicare la procedura alla preparazione di derivati rubrenici. A seconda dei sostituenti infatti, si possono modulare le proprietà foto fisiche dei derivati del rubrene, rendendoli ancora più utili dal punto vista applicativo per la scienza dei materiali.

È stato dunque necessario affrontare con spirito critico ciascuno stadio della sintesi classica di letteratura, cercando di conseguire le migliori condizioni di reazione trasposte nell'ambito microfluidico, sulla base dei meccanismi proposti in letteratura.

2. Sintesi di rubrene

Nei prossimi paragrafi, saranno presentate le caratteristiche più importanti del rubrene e saranno illustrate in dettaglio le diverse vie di sintesi possibili, con particolare attenzione a quella scelta per questo lavoro di Tesi. La scelta della via di sintesi (D, vide infra) è stata dettata in parte dalla collaborazione con il gruppo del prof. Antonio Papagni dell'Università di Milano Bicocca, che si occupa da tempo della sintesi del rubrene e dei suoi derivati.

Il rubrene (5,6,11,12-tetrafeniltetracene) (**1**) appartiene alla famiglia degli aceni, idrocarburi aromatici policiclici e presenta un nucleo costituito da quattro anelli benzenici fusi linearmente, a cui sono legati quattro gruppi fenilici nelle posizioni 5, 6, 11 e 12 (vedi schema 2.1).

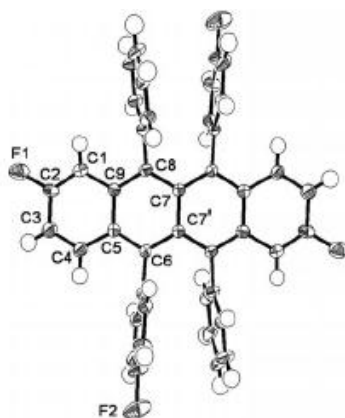
Questa molecola è conosciuta fin dai primi anni '20 del secolo scorso,¹ mentre solo dagli anni '60 in poi l'interesse verso le sue proprietà chimico-fisiche è aumentato per il moltiplicarsi degli studi sulla chemiluminescenza, elettrochemiluminescenza, e fluorescenza delle molecole organiche.

Oggi giorno il rubrene riscuote un grande interesse nel campo della scienza dei materiali. Soprattutto nell'ultimo decennio si riscontra la fioritura di una ricca letteratura a riguardo, in cui il rubrene viene esaltato per le sue proprietà ottiche ed elettroniche in qualità di semiconduttore organico. Grazie alla sua elevata mobilità di carica ($40 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$)^{2,3,4} e alla sua ottima resa quantica di fluorescenza⁵ ($\Phi_{\text{FQY}} = 0.96$), il rubrene trova numerose applicazioni nel campo dell'elettronica organica, nei dispositivi OLEDs (Organic Light Emitting Diode)^{6,7,8} e negli OFETs (Organic Field Effect Transistor).^{9-10,10,11,3,4} Anche il fotovoltaico organico (OPV, Organic PhotoVoltaics)^{12,13,14} sfrutta convenientemente le sue caratteristiche, utilizzandolo come drogante in celle solari, ad esempio in quelle a base di fullerene (C_{60}) e metallo-ftalocianine (M-Pc).¹²

Il rubrene si presenta come solido dai cristalli rosso rubino a temperatura ambiente. Presenta numerose fasi stabili poiché i suoi cristalli si formano attraverso la competizione di forze deboli, quali le interazioni di *stacking* π - π .¹⁵ La fase cristallina più comune del rubrene è quella ortorombica che si può ottenere facilmente con tecniche di deposizione fisica da fase vapore (PVD, *Physical Vapour Deposition*) con un gas inerte come *carrier*. Tale tecnica è quella più usata nel campo delle applicazioni optoelettroniche.

Da numerosi studi di diffrazione a raggi X^{5,15,16} si evince che la struttura della porzione acenica di (1) a temperatura ambiente è planare, a differenza di molti aceni simili il cui nucleo risulta distorto. La planarizzazione è dovuta alle forze d'impaccamento cristallino,⁵ mentre in soluzione anche il rubrene risulta distorto. L'energia di *twisting* degli aceni per una rotazione di 10-20° richiede infatti poche Kcal mol⁻¹, mentre aumenta intorno alle 40 Kcal mol⁻¹ se la distorsione raggiunge gli 80°.⁵

La molecola (1) nel suo insieme non è planare: gli anelli fenilici laterali subiscono una torsione di circa 80° rispetto al piano descritto dal nucleo acenico, a causa dell'ingombro sterico (fig. 2.2).



1

Figura 2.2. Struttura molecolare del rubrene (1) allo stato solido, in cui si può osservare la torsione dei gruppi fenilici laterali.¹⁶

Il rubrene cristallino presenta una bassa solubilità in solventi organici ed è completamente insolubile in acqua. I solventi aromatici e clorurati sono quelli più adatti alla sua dissoluzione. Le soluzioni assumono un caratteristico colore arancione fluorescente (fig. 2.3) anche a concentrazioni molto ridotte.

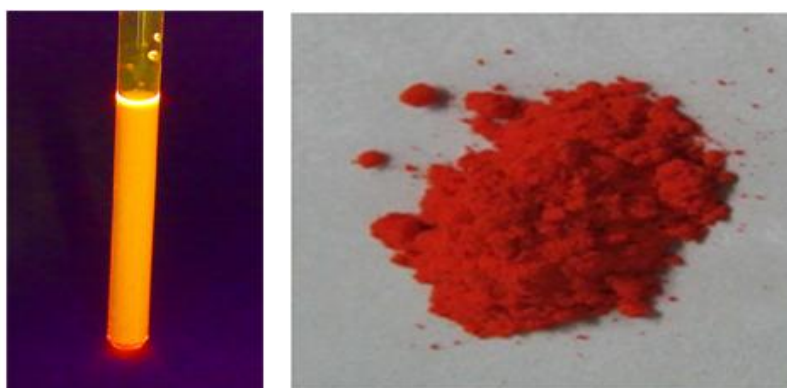


Figura 2.3. Rubrene (1) in soluzione (a sinistra) e allo stato solido (a destra).

2. Sintesi di rubrene

Lo spettro di assorbimento del rubrene, riportato in figura 2.4, presenta dei massimi a 524.5 (ϵ 12000 $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$),¹⁷ 490.5, 461.5 nm nel visibile, oltre che a 297.5 e 223.5 nm nell'ultravioletto. Inoltre, la molecola mostra un'intensa fluorescenza gialla a 550 nm se esposta alla lampada UV a 365 nm.

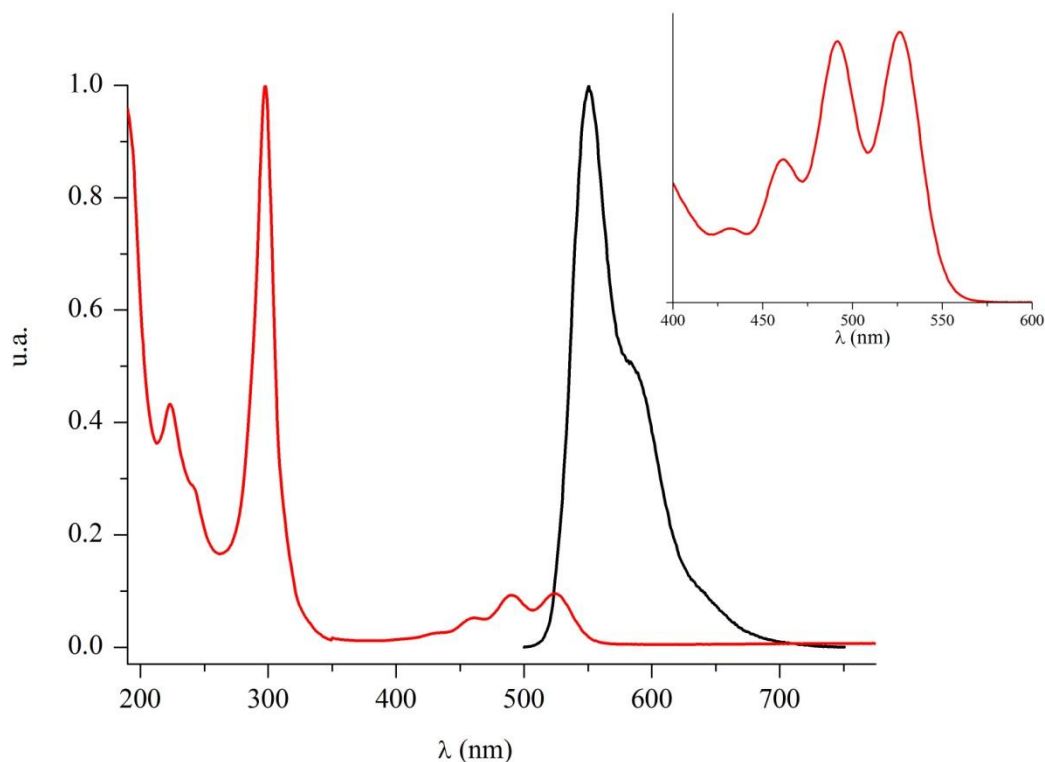
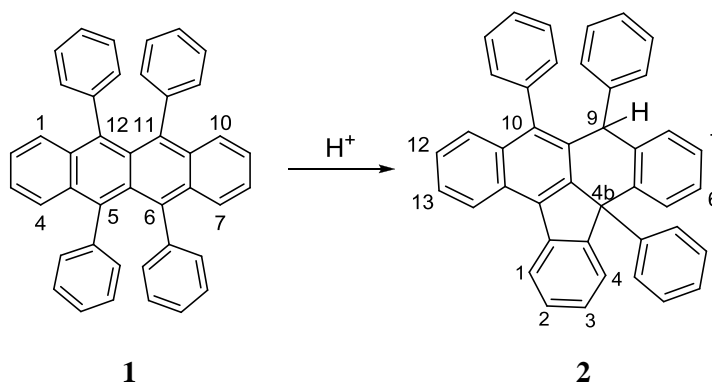


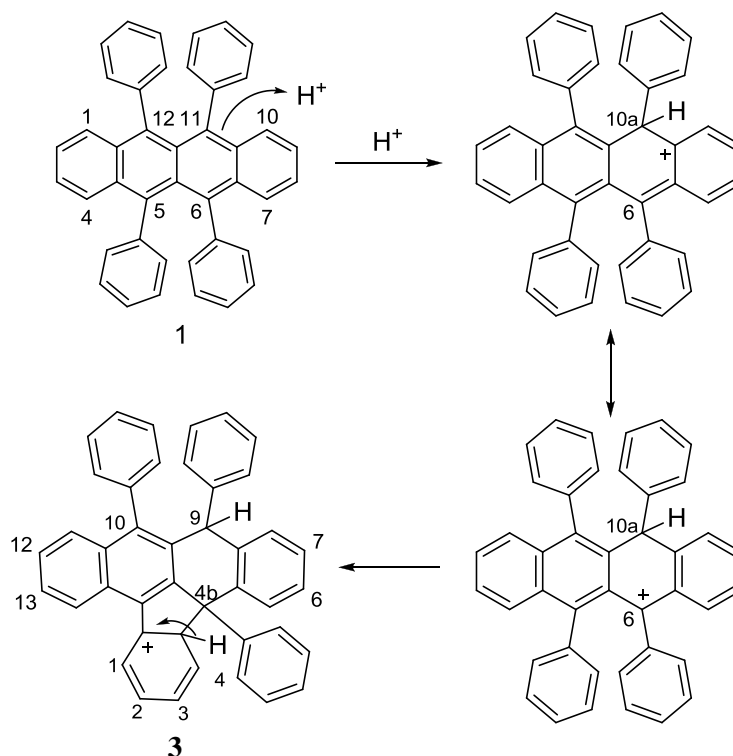
Figura 2.4. Spettro di assorbimento UV-Vis normalizzato del rubrene (**1**) in cicloesano (in **rosso**) e spettro di emissione di fluorescenza (in **nero**) per eccitazione a λ_{exc} 297 nm. In alto a destra si evidenzia la progressione vibronica del rubrene dai 450 ai 550 nm.

Il rubrene possiede un potenziale di ossidazione pari a +0.75 V e un potenziale di riduzione di -1.56 V.⁵ In generale, la sua reattività non è molto studiata ed è descritta solo da pochi lavori di letteratura.¹⁸ Fra questi vale la pena menzionare che in presenza di acido trifluoroacetico in CH_2Cl_2 il rubrene riarrangia a dare il 4b,9,9-trifenil-4b,9-diidroindeno[1,2,3-fg]naftacene (Schema 2.1).¹⁹



Schema 2.1. Trasformazione del rubrene (**1**) in ambiente acido a 9,9-trifenil-4b,9-diidroindeno[1,2,3-fg]naftacene.¹⁹

L'attacco del protone avviene al C(11) di (**1**) e formando un catione allilico, stabilizzato per risonanza. Il catione può passare alla posizione C(6), dove avviene la ciclizzazione per attacco alla posizione *orto* del fenile adiacente (schema 2.2). È probabile che la ciclizzazione interna avvenga in modo concertato attraverso una reazione di tipo elettrociclico.¹⁹

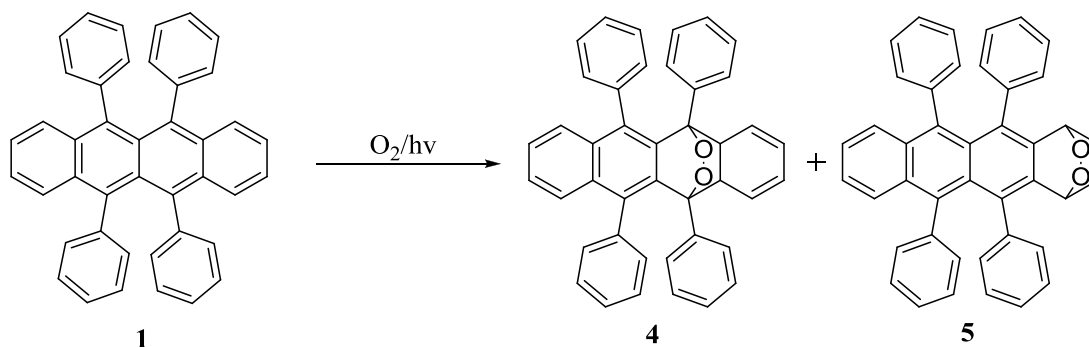


Schema 2.2. Schema di reazione di (**1**) in ambiente acido.

Come la maggior parte degli aceni,^{20-21,10b} il rubrene è sensibile alla fotoossidazione e in presenza di luce e aria addiziona facilmente ossigeno molecolare a dare ossidi o perossidi (schema 2.3). Il rubrene va quindi conservato al buio e preferibilmente in atmosfera inerte. La reattività nei confronti dell'ossigeno è dovuta alla distorsione

2. Sintesi di rubrene

della planarità del nucleo tetracenico causata dagli anelli laterali.⁵ Il rubrene è soggetto a fotoossidazione più in soluzione che allo stato solido, perché in quest'ultimo caso le forze di impaccamento aiutano a mantenere una struttura meno reattiva. I prodotti di ossidazione **4** e **5** mostrati nello schema 2.3 sono le tipiche impurezze presenti anche nei campioni commerciali.



Schema 2.3. Prodotti di fotoossidazione del rubrene.

Sotto radiazione luminosa, il rubrene agisce da foto-sensibilizzatore promuovendo la formazione di ossigeno in singoletto per trasferimento di energia all'ossigeno molecolare,²¹⁻²² che reagisce con il rubrene stesso formando gli endoperoxidi (**4** o **5**). Il fenomeno dell'ossidazione del rubrene è facilmente osservabile: esposte alla luce e all'aria, le sue soluzioni tendono a perdere rapidamente colore. Sperimentalmente, acquisendo diversi spettri di assorbimento nel tempo, si osserva una progressiva diminuzione dell'assorbanza (figura 2.5).

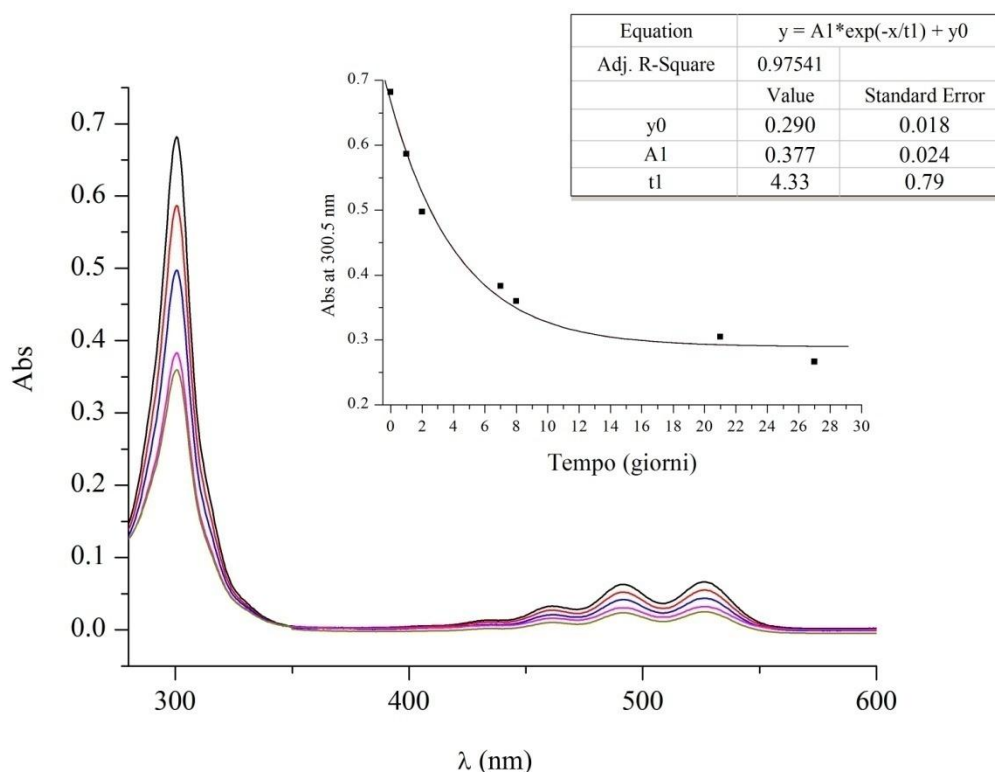


Figura 2.5. Sviluppo temporale dello spettro di assorbimento UV-Vis di una soluzione 6.76×10^{-6} M di rubrene (**1**) in cicloesano esposta all'aria e alla luce ambientale. In alto a destra si evidenzia la progressiva diminuzione di intensità del picco a 300.5 nm secondo una legge di decadimento esponenziale.

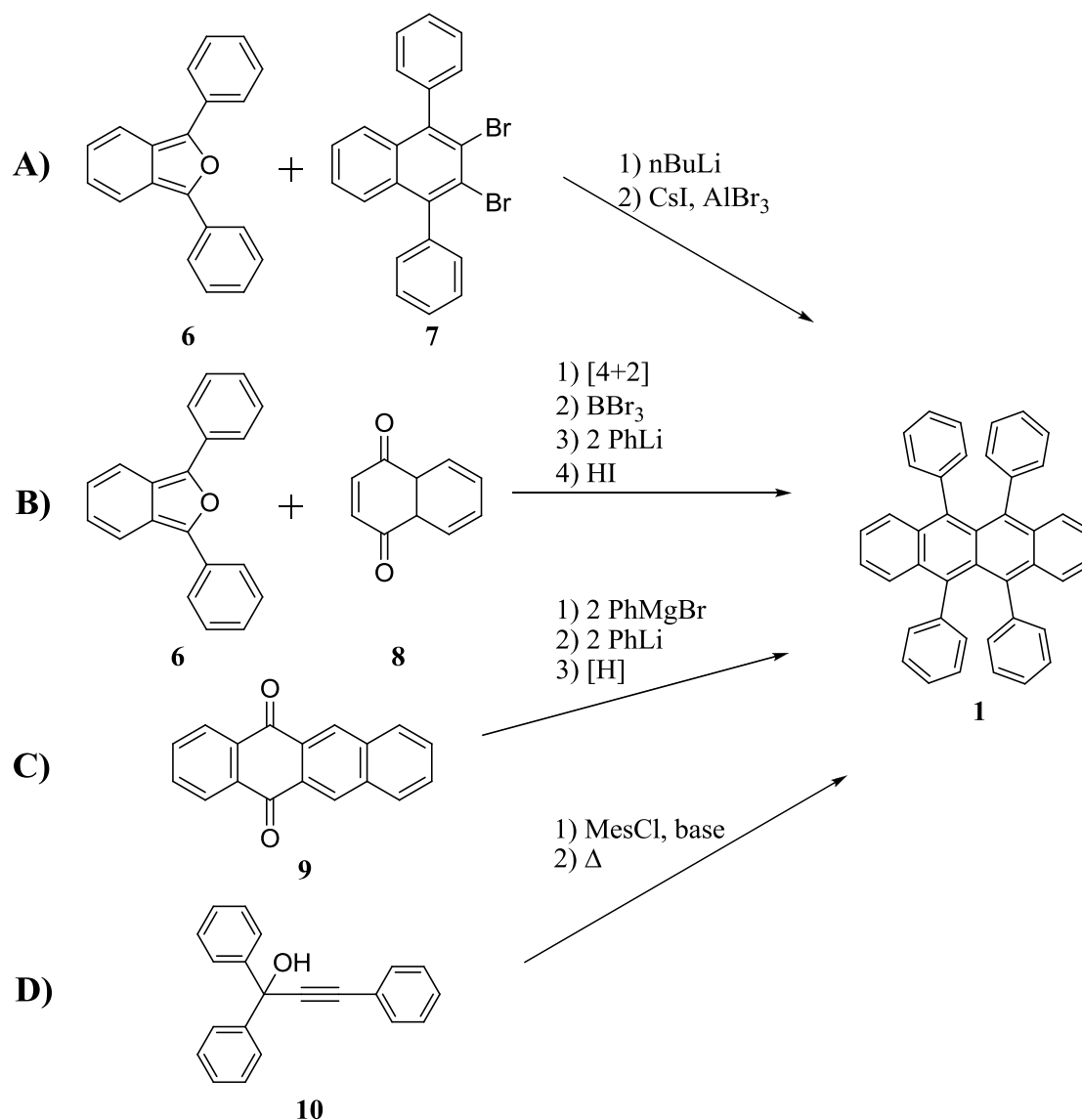
Tale diminuzione, evidenziata in figura 2.5, è dovuta alla fotoossidazione del rubrene, indotta dall'esposizione alla luce ambientale e all'ossigeno atmosferico a temperatura ambiente.²³ Di fatto, il sistema π -coniugato del rubrene viene rotto dal ponte perossidico dell'endoperossido incolore.²³ Riportando i valori di assorbanza misurata a 300.5 nm contro il tempo si osserva un decadimento di tipo esponenziale con un tempo di dimezzamento di circa 4 giorni.

È interessante notare che la fotoossidazione del rubrene è un processo reversibile. Se l'endoperossido viene riscaldato sotto vuoto esso rilascia l'ossigeno e riforma rubrene. Tuttavia la dissociazione non è quantitativa, infatti non viene rilasciato più dell'80% dell'ossigeno teorico, mentre una piccola percentuale dell'endoperossido (5%) decompone a CO_2 .²¹

2.1.2 Sintesi del rubrene

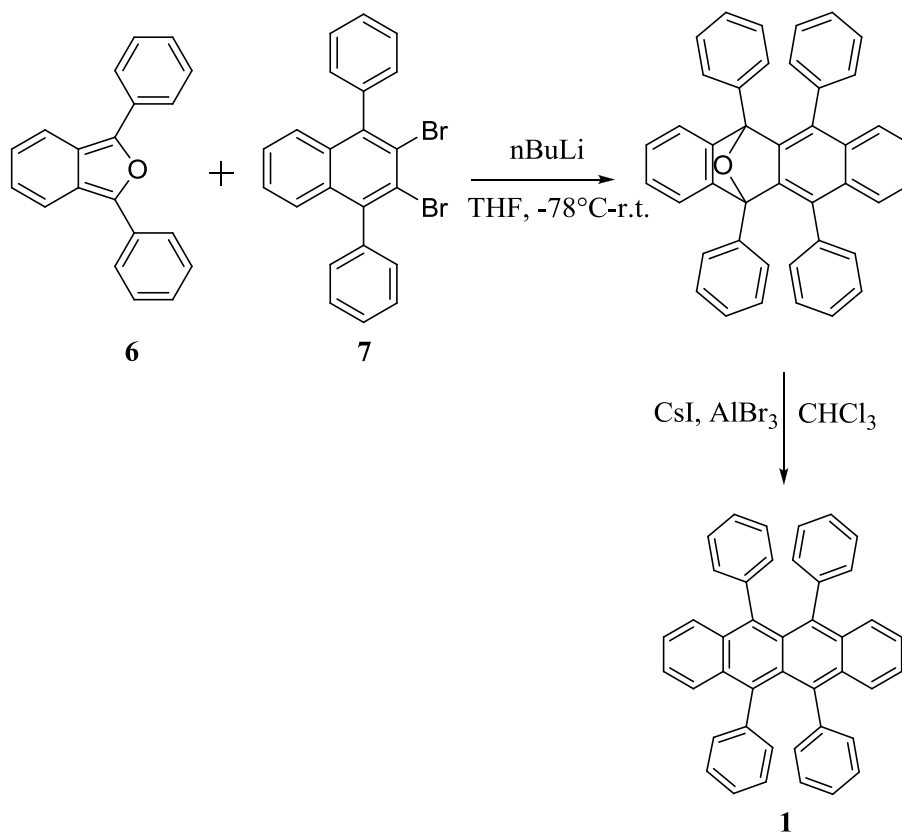
Lo schema 2.4 riporta le più comuni strategie per la sintesi del rubrene (**1**). Tali vie sintetiche possono essere adattate alla produzione di derivati rubrenici, che presentino sostituenti di varia natura sui fenili laterali.

2. Sintesi di rubrene



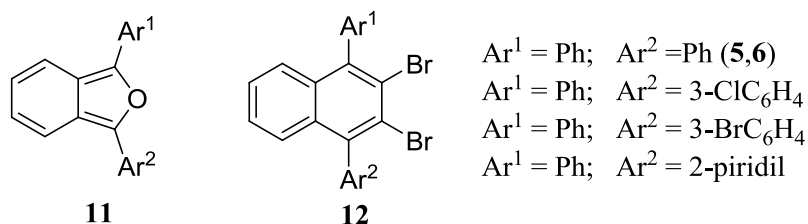
Schema 2.4. Principali procedure sintetiche di preparazione di rubrene (**1**).

La procedura A)²⁴ consiste in una reazione di scambio litio-alogeno tra il n-BuLi e gli atomi di bromo del 2,3-dibromo-1,4-difenilnaftalene (**7**) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a formare un intermedio naftino per eliminazione di LiBr. L'intermedio può essere immediatamente intrappolato *in situ* per cicloaddizione Diels-Alder con il reattivo diene 1,3-difenilisobenzofurano (**6**), il quale è presente in miscela fin dal principio.



Schema 2.5. Schema di reazione A).²⁴

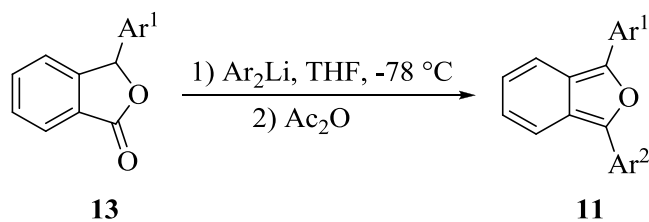
La cicloaddizione permette la formazione dell'intermedio "oxo" (99%)²⁴ che viene trasformato in rubrene (**1**) aggiungendo AlBr_3 lentamente a -78°C insieme a CsI . Questa strategia è stata estesa anche alla sintesi regioselettiva di alcune strutture molecolari rubreniche sostituite ai gruppi fenilici laterali in modo asimmetrico, a partire da reagenti opportuni:



Schema 2.6. Reagenti diversamente sostituiti per la procedura A).²⁴

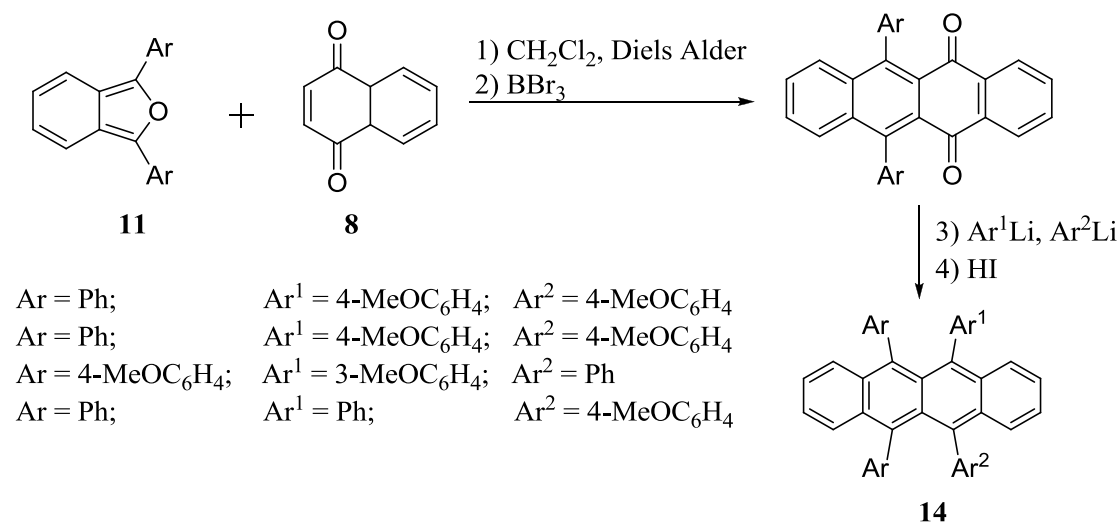
Il 2,3-dibromo-1,4-diarilnaftalene (**12**) è ottenibile dallo stesso 1,3-diarilisobenzofurano (**11**) secondo una cicloaddizione con dibromoetilene in xilene a 140°C , seguita dalla rimozione acido catalizzata dell'ossigeno a ponte. L'1,3-diarilisobenzofurano (**11**), a sua volta, si può sintetizzare per addizione dell'arillitio opportuno alla 3-arilftalide (**13**).

2. Sintesi di rubrene



Schema 2.7. Sintesi di 1,3-diarilisobenzofurano (**11**) a partire dalla 3-arilftalide (**13**).

La procedura B)²⁴ consiste in tre reazioni consecutive e comincia con una cicloaddizione Diels-Alder tra 1,3-difenilisobenzofurano (**6**) e 1,4-naftochinone (**8**). Il ponte oxo viene eliminato ripristinando l'aromaticità senza isolare l'intermedio, naftacenechinone, che viene trattato con due equivalenti di arillitio (Ar^1Li , Ar^2Li) per ottenere un diolo. Quest'ultimo viene disidratato con HI per dare il rubrene (**1**).



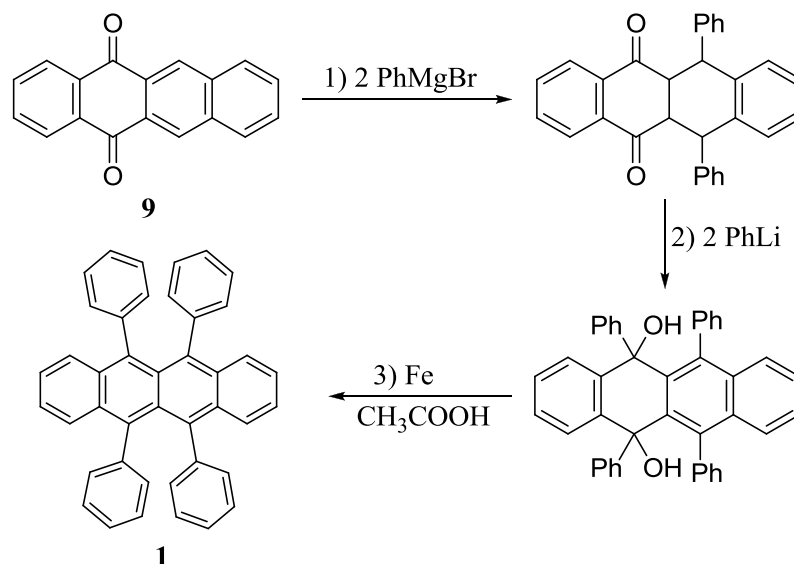
Schema 2.8. Schema di reazione B).²⁴

Nonostante il metodo A) sia più diretto, è meno generale del metodo B) che permette di posizionare sostituenti anche all'estremità dell'unità tetracena, data la disponibilità commerciale di naftochinoni sostituiti.

Dal punto di vista sintetico, la strategia B) possiede alcuni svantaggi: la procedura si presenta lunga gli intermedi necessitano di purificazione e occorre lavorare in atmosfera inerte con materiali molto reattivi. La resa complessiva riportata dagli autori è del 40%.²⁴

Il **metodo di sintesi C)**,²⁵ Schema 2.9 utilizza come reagente di partenza il naftacenechinone (**9**). Utilizzando due equivalenti di PhMgBr , ha luogo un'addizione 1,4 ai doppi legami adiacenti ai due gruppi carbonilici, con la formazione di un intermedio tetraidrochinone. Quest'ultimo si deidrogena facilmente all'aria in ambiente basico, ripristinando l'aromaticità del sistema. Il 6,11-difenil-5,12-

naftacenechinone viene trattato con due equivalenti di PhLi, che attaccano selettivamente i gruppi carbonilici, fornendo un dicarbinolo. In questo caso l'aromaticità viene ripristinata per disidratazione del dicarbinolo finale, utilizzando come agente riducente ferro in polvere sospeso in acido acetico glaciale. Il prodotto finale è il rubrene (**1**).



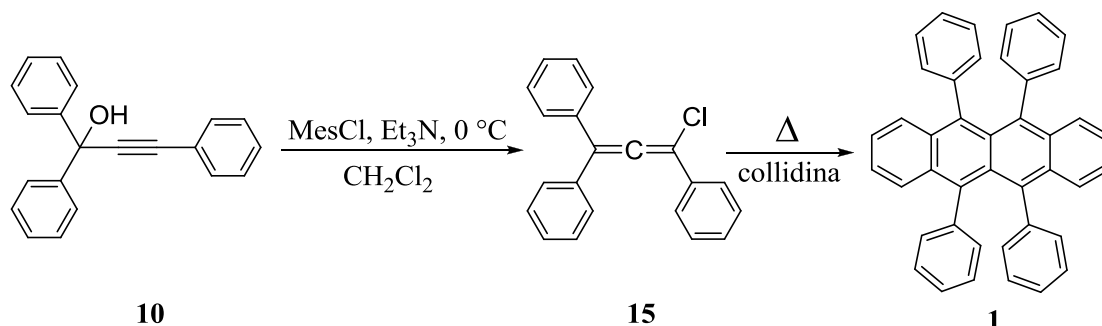
Schema 2.9. Schema di reazione C).²⁵

Anche questo protocollo offre la possibilità di sintetizzare numerosi derivati rubrenici variando la parte organica dei diversi reagenti organometallici impiegati, compatibilmente con l'ambiente di reazione e la loro disponibilità commerciale. Allo stesso modo, la modifica dello scheletro tetracenico è subordinata alla disponibilità commerciale dei reagenti di partenza. Questa procedura appare svantaggiosa rispetto alle precedenti per il numero di passaggi richiesti, seguiti da una lenta purificazione dei prodotti a ogni stadio di reazione.

La strategia, D), rappresenta il primo protocollo di sintesi sviluppato.¹ In questo caso, il rubrene viene prodotto in due step consecutivi: il primo consiste nella formazione di un intermedio contenente un'unità allenica, l'1,1,3-trifenil-1-cloropropadiene (**15**), attraverso la clorurazione dell'alcol trifenilpropargilico (**10**) (1,1,3-trifenilprop-2-in-1-olo) con cloruro di metansolfonile (MesCl) in presenza di trietilammina (TEA). Il solvente impiegato in questo primo stadio è il cloruro di metilene, utilizzato al fine di solubilizzare il sale di trietilammonio che si forma nel corso della reazione e massimizzare la concentrazione di ioni cloruro in soluzione.¹⁶ Il secondo stadio vede la sostituzione del solvente bassobollente (CH₂Cl₂) con uno a

2. Sintesi di rubrene

più alto punto di ebollizione (xilene) e l'aggiunta a caldo di una base non nucleofila come la collidina (2,4,6-trimetilpiridina). Un successivo riscaldamento della miscela a riflusso per 7 ore porta alla formazione di rubrene (**1**).



Schema 2.10. Schema di reazione D).^{16,1}

Formalmente, la reazione consiste nella dimerizzazione di due molecole di alcol propargilico. Questa strategia si presta favorevolmente alla sintesi sistematica di strutture rubreniche sostituite con diversi gruppi funzionali attaccati agli anelli periferici e fornisce anche accesso a sostituzioni nelle parti terminali del nucleo tetracenico (figura 2.6).

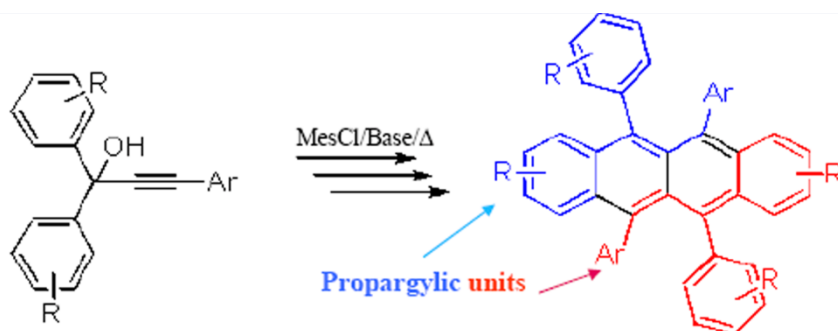


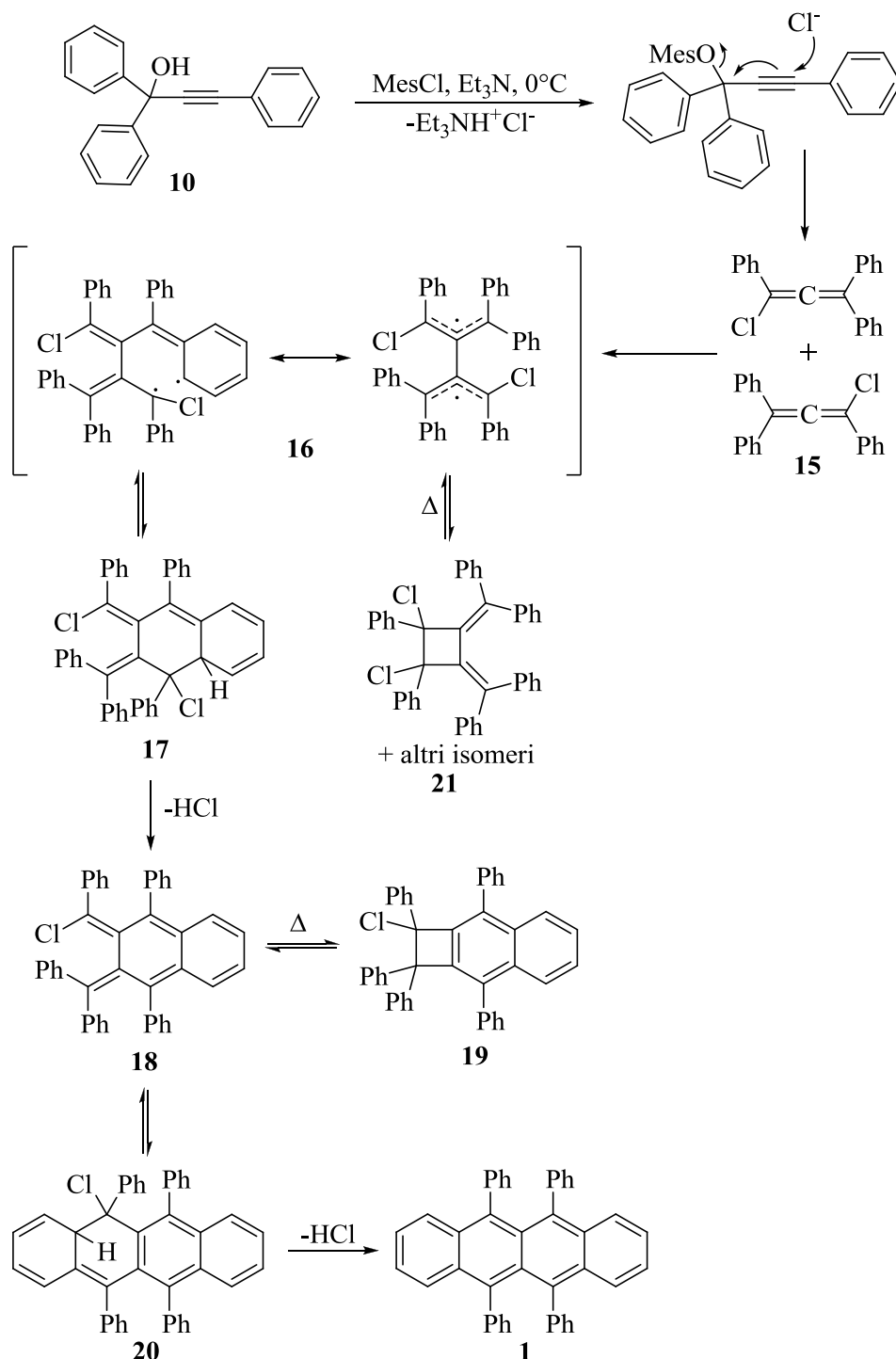
Figura 2.6. Schema di reazione D) per la sintesi del rubrene; si evidenziano le due unità propargiliche di partenza.

Rispetto alle strategie di sintesi precedenti, la sintesi D), utilizzata in questo lavoro di Tesi, è molto più economica e semplice dal punto di vista pratico. È inoltre più versatile e permette di accedere alla preparazione di numerosi derivati rubrenici. Per di più, questa strategia viene impiegata anche per la produzione del rubrene disponibile commercialmente.

2.1.3 Considerazioni meccanicistiche sulla strategia di sintesi D)

Nonostante l'apparente semplicità della sintesi, il meccanismo di formazione del rubrene secondo il metodo D) è molto complesso ed è stato dibattuto fin dagli inizi del secolo scorso.¹ Nel corso del tempo sono stati proposti diversi meccanismi profondamente diversi fra loro, sia di tipo ionico,²⁶ radicalico,¹⁶ o comprendenti

cicloaddizioni [4+2].²⁷ Il meccanismo di reazione illustrato nello schema 2.11 proposto nel 1976 da Rigaudy e Capdevielle²⁸ è attualmente il più accreditato per l'evoluzione del cloroallene (**15**) a rubrene (**1**).



Schema 2.11. Meccanismo di reazione di formazione del rubrene (**1**) proposto da Rigaudy e Capdevielle.²⁸

Il primo passaggio consiste nella clorurazione dell'alcol (**10**) da parte del MesCl a formare il cloroallene (**15**) che successivamente dimerizza a dare un biradicale

2. Sintesi di rubrene

allenilico (**16**). La dimerizzazione di specie alleniche a bis(metilidene)ciclobutani (**21**) è ben nota in letteratura.^{29,30,31} Essi danno luogo a differenti isomeri in seguito alla loro riapertura termica. Secondo Rigaudy e Capdevielle la chiusura del diradiale a ciclobutano è cineticamente sfavorita e l'intermedio biradicalico evolve a dare il derivato idronaftalenico (**17**) per delocalizzazione del radicale sul sostituente aromatico. L'eliminazione di una molecola di HCl porta quindi alla specie naftochinodimetano (**18**) con ripristino di aromaticità in un anello. Il passaggio alle specie **17** e **18** è stato confermato in quanto gli autori hanno isolato e identificato il naftociclobutene (**19**). Quest'ultimo converte molto facilmente a o-chinodimetano (**18**) e, se sottoposto a riscaldamento, dà rubrene. La specie **18** evolve attraverso una chiusura elettrociclica alla specie **20**, la quale porta alla formazione finale di rubrene per eliminazione di una seconda molecola di HCl. È stato riportato da Papagni e collaboratori¹⁶ che il cloroallene (**15**) evolve spontaneamente a rubrene anche allo stato cristallino, in assenza di base. Il lavoro di Papagni discute inoltre la formazione degli isomeri ciclobutanici (**21**), che sono ritenuti responsabili della formazione del bis(alchilidene)ciclobutene riportato in figura 2.7, una delle tipiche impurezze che si ritrovano nel rubrene commerciale.¹⁶

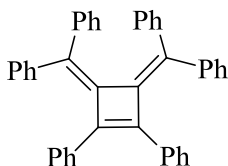
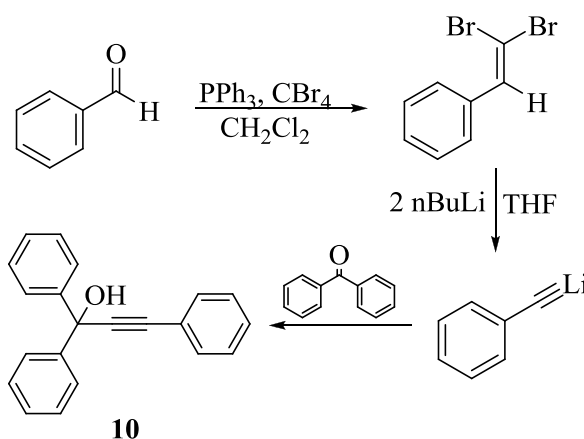


Figura 2.7. Bis(alchilidene)ciclobutene.

2.2 Risultati e discussione

2.2.1 Sintesi dell'alcol trifenil propargilico (10)

L'alcol trifenil propargilico (**10**) è un alcol terziario sintetizzabile con ottima resa mediante un approccio di tipo organometallico. La strategia di sintesi adottata è rappresentata dalla reazione di Corey-Fuchs³² la quale utilizza come reagente di partenza la benzaldeide. Questa è stata trasformata, attraverso un'estensione di catena, in un acetilene monosostituito. Il primo stadio consiste nella formazione di una dibromoolefina (2,2-dibromovinilbenzene) per reazione del composto carbonilico con la trifenilfosfina e tetrabromometano in cloruro di metilene anidro. L'olefina è stata isolata in ottima resa (93%) dopo purificazione mediante colonna cromatografica su silice e infine caratterizzata. Gli spettri NMR protonico e al carbonio sono compatibili con quelli riportati in letteratura,³³ mentre l'analisi GC-MS ha confermato la purezza del composto.



Schema 2.12. Schema di sintesi dell'alcol trifenil propargilico via Corey-Fuchs.³²

La dibromoolefina è stata successivamente trattata con due equivalenti di $n\text{-BuLi}$, formando il corrispondente acetiluro di litio. Il sale di litio è stato trasformato *in situ* nell'alcol trifenil propargilico (**10**), gocciolando lentamente nella miscela di reazione una soluzione di benzofenone in THF. L'alcol è stato ottenuto con resa del 90% dopo essere stato purificato mediante colonna cromatografica su silice. L'analisi GC-MS rivela una purezza dell'alcol pari al 93.6%, mentre gli spettri NMR protonico e al carbonio sono compatibili con quelli riportati in letteratura.¹⁶ Mediante la spettroscopia FT-IR è possibile osservare il tipico stretching del triplo legame a 2221 cm^{-1} (figura 2.8) del composto (**10**).

2. Sintesi di rubrene

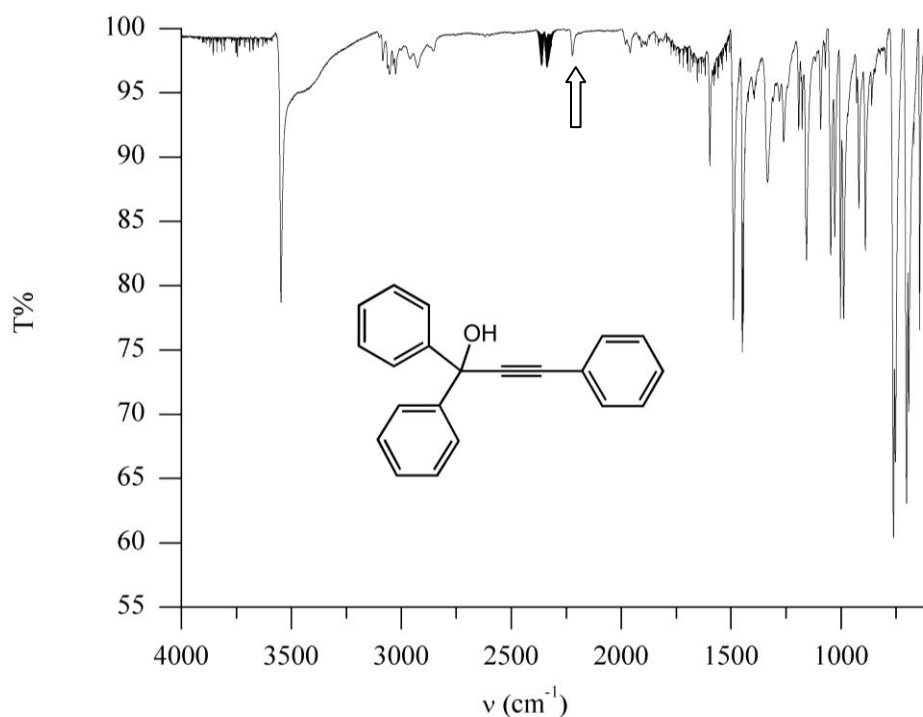


Figura 2.8. Spettro FT-IR dell'alcol trifenil propargilico. La freccia evidenzia lo *stretching* del triplo legame a 2221 cm⁻¹.

Questa via di sintesi risulta interessante nelle prospettive di produrre derivati sostituiti del rubrene. L'alcol trifenil propargilico può infatti essere ottenuto con diversi sostituenti agli anelli aromatici partendo da opportuni reagenti. La funzionalizzazione della benzaldeide di partenza porta alla formazione di un alcol con sostituenti sull'anello aromatico adiacente al triplo legame, e infine si arriva ad un rubrene sostituito alle catene laterali. Le parti terminali del nucleo tetracenicico possono essere invece funzionalizzate modificando opportunamente il benzofenone. Si noti che sono commercialmente disponibili benzofenoni e benzaldeidi funzionalizzati con una vasta gamma di sostituenti.

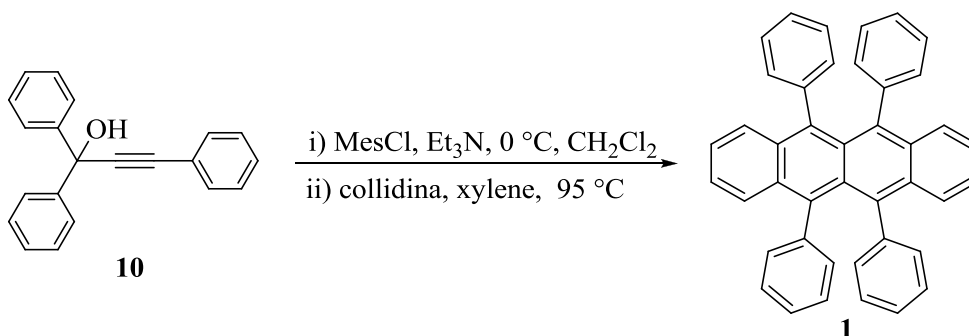
Esistono altri approcci validi per la sintesi dell'alcol (**10**), sia di tipo organometallico,³⁴ sia attraverso la reazione di Sonogashira.¹⁶ In particolare quest'ultima strategia di sintesi non è generalizzabile ad altri derivati, quindi risulta di applicabilità limitata, oltre a consistere in una procedura lunga e laboriosa.

L'approccio organometallico (Schema 2.12) seguito in questo lavoro di Tesi per la sintesi dell'alcol trifenil propargilico (**10**) appare il metodo più robusto, versatile e soddisfacente in termini di resa. Durante il periodo di internato di Tesi, l'alcol (**10**) è

diventato commercialmente disponibile ed è quindi stato acquistato per potersi concentrare sulla sintesi del prodotto finale evitando di doverne ripetere la sintesi.

2.2.2 Sintesi in *batch* di rubrene¹⁶

Il punto di partenza per lo studio della reazione consiste nell' eseguire il protocollo di letteratura noto per la sintesi del rubrene in condizioni *batch*, descritto da Papagni e collaboratori (Schema 2.13).¹⁶



Schema 2.13. Schema di sintesi del rubrene.¹⁶

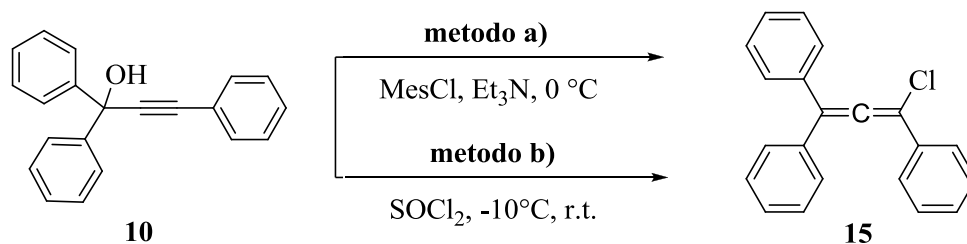
Il primo stadio coinvolge la trasformazione dell'alcol (**10**) a cloroallene (**15**), in presenza di mesil cloruro (MesCl) distillato e trietilammina (TEA) anidra, in cloruro di metilene anidro. Lo stadio seguente prevede un cambio di solvente, passando da CH₂Cl₂ (p.e. 40 °C) a xilene (p.e. 137-140 °C). Questo passaggio ha permesso di portare la reazione a temperatura elevata, necessaria alla formazione del rubrene.

La collidina, base debole non nucleofila, è stata aggiunta a caldo (~ 80 °C) come *scavenger* di protoni, trasferiti durante la reazione. Subito dopo l'aggiunta della base, la miscela ha iniziato ad assumere la colorazione caratteristica rosso rubino del rubrene che dopo circa 7 ore si può isolare per precipitazione da metanolo con resa del 19.8%. Gli spettri di massa e NMR al carbonio e protonici hanno potuto confermarne la struttura. La resa ottenuta è più bassa rispetto al 40% riportata da Papagni e collaboratori.

2.2.3 Adattamento della sintesi alle condizioni microfluidiche

L'evoluzione dell'alcol propargilico a rubrene richiede, per prima cosa, la sostituzione del gruppo idrossilico con il cloro che è un miglior gruppo uscente. Per fare ciò, in questo lavoro di Tesi, sono stati testati due differenti reagenti cloruranti (vedi Schema 2.14) sia in *batch* che in flusso continuo: oltre al mesil cloruro (**metodo a**) è stato provato anche il cloruro di tionile (**metodo b**).

2. Sintesi di rubrene

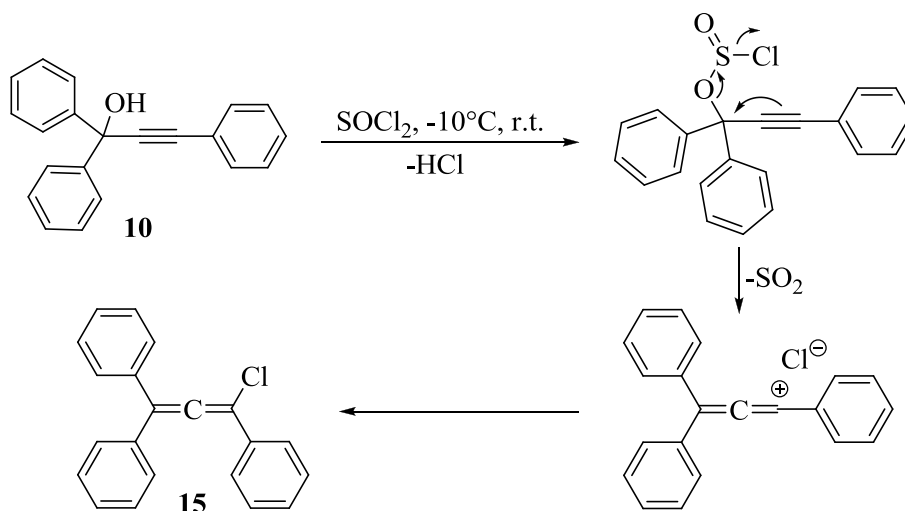


Schema 2.14. Primo step di sintesi di rubrene. Due sono gli approcci sostenuti, il metodo **a)** con mesil cloruro e **b)** con cloruro di tionile.

Il passaggio successivo consiste nella ciclizzazione a rubrene, mediante riscaldamento della miscela di reazione. Ciò può avvenire in presenza o meno di una base. Anche in questo caso gli esperimenti sono stati condotti prima in *batch* e successivamente in flusso continuo.

2.2.3.1 Clorurazione con SOCl₂

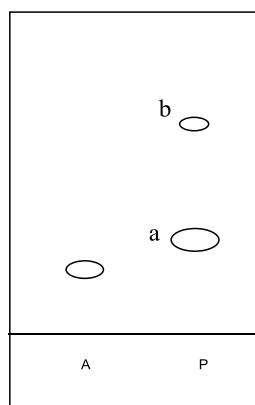
Il metodo **b)** consiste nella reazione di SOCl₂ con l'alcol (**10**). Secondo il meccanismo proposto in letteratura,^{35,36} la reazione procede attraverso la formazione di un propargil clorosulfonato che riarrangia a dare il cloroallene (**15**) attraverso un meccanismo ciclico di tipo S_N1 (schema 2.15). La ionizzazione del legame C-O, che genera la coppia ionica, rappresenta lo stadio lento della reazione. La coppia ionica successivamente evolve a dare il cloroallene finale (**15**).³⁵



Schema 2.15. Meccanismo di reazione di formazione del cloroallene (**15**) attraverso il metodo **b)**.

La reazione riportata nello schema 2.15 è stata condotta su piccola scala (40 mg di alcol) aggiungendo SOCl₂ (10 equivalenti) sotto azoto all'alcol propargilico a -10 °C senza alcun solvente e seguita via TLC. Dopo circa 20 minuti dall'aggiunta di SOCl₂

la reazione ha portato alla completa scomparsa dell'alcol e alla comparsa di due macchie, come mostrato nello schema 2.16.



Eluente ETP: EtOAc = 9:1

A = alcol (**10**)

P = prodotti

Rf (A) = 0.14

Rf (P,a) = 0.19

Rf (P,b) = 0.68

Schema 2.16. TLC osservata dopo 20 minuti di reazione, in cui si nota la scomparsa dell'alcol e la formazione di due prodotti.

Lo stesso risultato è stato ottenuto sciogliendo l'alcol in 100 μL di clorobenzene prima dell'aggiunta di SOCl_2 . Il clorobenzene è stato scelto in previsione del successivo step di riscaldamento per la ciclizzazione a rubrene. Riscaldando infatti la miscela di reazione ($95\text{ }^\circ\text{C}$) contenente il cloroallene e dopo l'aggiunta di un eccesso collidina si è osservato un viraggio da incolore a rosso rubino. L'analisi TLC ha riportato una macchia attribuibile al rubrene ($R_f = 0.82$, eluente EtP: EtOAc = 9: 2) per confronto con lo standard commerciale.

Successivamente sono stati eseguiti una serie di test in microreattore in clorobenzene a partire dalle condizioni appena descritte per la formazione di cloroallene (20 minuti, rapporto 10:1 SOCl_2 /alcol). Il setup sperimentale (figura 2.9) è costituito da due siringhe gas tight[®], montate su due pompe a siringa, in cui sono stati caricati rispettivamente l'alcol (**10**, soluzione 1.4 M in clorobenzene) e SOCl_2 . Le siringhe (A) vengono collegate mediante opportuni *fittings* e tubi in PTFE ad una giunzione a "T" in PEEK[®] (B), la quale provvede al mescolamento dei reagenti. Il reattore è costituito da un semplice tubo in PTFE (C) dal volume di 583 μL (diametro interno 0.5 mm, lunghezza 3 m), immerso in un bagno acqua e ghiaccio a $-10\text{ }^\circ\text{C}$.

2. Sintesi di rubrene

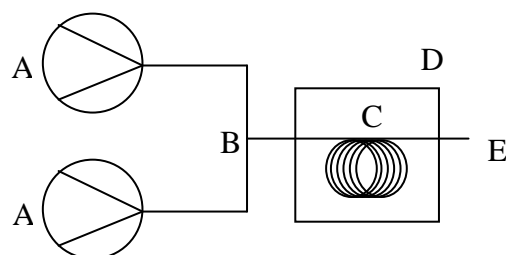


Figura 2.9. Setup microfluidico adottato per la formazione di cloroallene in flusso (A - pompa a siringa, B - giunzione a T, C - reattore, tubo in PTFE, D- bagno acqua e ghiaccio, E - raccolta del campione).

La reazione è stata seguita via TLC, seguendo la scomparsa dell'alcol (**10**). Gli esperimenti sono stati condotti in flusso mantenendo dapprima un rapporto $\text{SOCl}_2/\text{alcol}$ 10:1 e successivamente 1:1. La completa scomparsa dell'alcol propargilico (**10**) si è potuta osservare anche lavorando con un equivalente di SOCl_2 e un tempo di residenza pari a 30 s, per cui si è deciso di mantenere queste condizioni per gli esperimenti successivi.

Le successive prove in flusso per completare la sintesi del rubrene (**1**) attraverso il riscaldamento della miscela contenente il cloroallene (**15**) sono state condotte preparandolo ogni volta di fresco, secondo la modalità in flusso continuo appena descritta. Il setup fluidico usato per sottoporre la miscela al riscaldamento è mostrato schematicamente in figura 2.10. All'interno di questo modello generale, sono stati testati diversi sistemi di pompaggio per raggiungere le condizioni ottimali e riproducibili nello svolgimento dell'esperimento. Sono necessarie due pompe (A) per iniettare nel reattore la miscela proveniente dal primo step di reazione e la collidina, una base non nucleofila che ha la funzione di assorbire i protoni acidi rilasciati durante la reazione. Il rapporto dei flussi impostato è 3:1 collidina/miscela. La collidina viene impiegata in largo eccesso, dal momento che il meccanismo prevede l'uscita di due moli di HCl per ogni mole di rubrene generata. I reagenti vengono mescolati da una giunzione a "T" in PEEK[®] (B), la medesima utilizzata nel primo step condotto in flusso continuo. Un tubo di PTFE (C) costituisce quindi il cuore del reattore, immerso in un bagno a olio (D) riscaldato alla temperatura desiderata. È stata impiegata una valvola di contropressione per mantenere stabile il flusso all'interno del reattore.

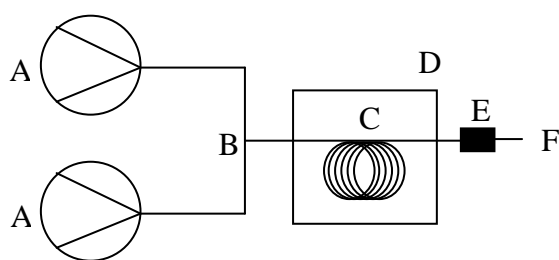


Figura 2.10. Setup microfluidico adottato per la formazione di rubrene in flusso continuo (A - metodo di pompaggio, B - giunzione a T, C - reattore, tubo in PTFE, D - bagno a olio, E - valvola di contropressione da 40 psi, F - raccolta del campione).

La tabella 2.1 riassume le diverse condizioni sperimentali testate in flusso continuo per la sintesi di rubrene.

Tabella 2.1. Prove in flusso continuo per la sintesi del rubrene.

n°	Metodo ^a	Solvente	T °C	Tempo di residenza	Volume reattore
1	Pompe a siringa	Clorobenzene	125	1 h	583 μ L
2	Pompe a siringa	ODCB	155	1 h	1.5 mL
3	Pompe HPLC	ODCB	150	1 h 30	45 mL
4	Pompe HPLC	ODCB	150	2 h 30	45 mL
5	Pompe HPLC	ODCB	170	2 h 30	45 mL

^a si veda il testo per una descrizione dei diversi sistemi di pompaggio usati

La seconda colonna della tabella mostra i vari metodi di iniezione impiegati per il pompaggio dei reagenti. Il primo metodo corrisponde al classico sistema costituito da due siringhe gas tight[®], montate su pompe a siringa (prove 1 e 2). Questo sistema si è rivelato inadatto in quanto il tempo di residenza viene falsato dalla formazione di *plugs* gassosi all'interno del reattore, nonostante l'impiego di una valvola di contropressione (40 psi), posizionata alla fine del reattore stesso. La riproducibilità del tempo di residenza del fluido all'interno del reattore è di fondamentale importanza, dato che una delle principali caratteristiche dei sistemi in flusso continuo consiste nell'operare in condizioni di stato stazionario. Le pompe HPLC (prove 3, 4 e 5) si sono rivelate il miglior sistema di iniezione che ha condotto a buoni risultati in termini di riproducibilità e di stabilità di flusso.

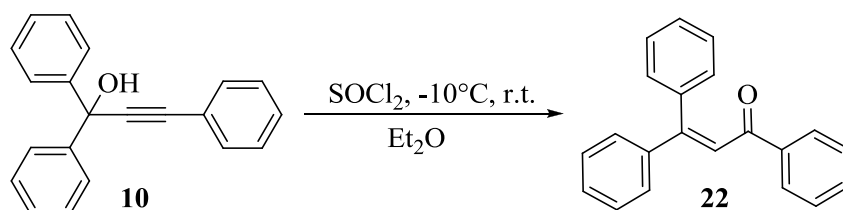
Il passaggio dal clorobenzene (p.e. 131 °C, test 1) a 1,2-diclorobenzene (ODCB, p.e. 180.5 °C, prove 2-5) ha permesso di incrementare la temperatura di esercizio rimanendo al di sotto della temperatura di ebollizione, riducendo inoltre la tensione

2. Sintesi di rubrene

di vapore e la tendenza a formare bolle all'interno del tubo. Il volume del reattore è stato aumentato durante le diverse prove in modo da lavorare a velocità di flusso più elevate, passando da velocità dell'ordine dei $\mu\text{L/h}$ ai mL/h con importanti ricadute sulla produttività del processo. Per i reattori di volume interno superiore al mL , si è passati da tubi con 0.5 mm di diametro interno (i.d.) a 2.5 mm , per ridurre la lunghezza del reattore e le perdite di carico.

In tutte le prove è stata verificata la presenza del rubrene mediante analisi TLC, mentre per la prova 5 il prodotto è stato quantificato mediante analisi HPLC (si veda **metodo 1 HPLC** in appendice). L'analisi del crudo di reazione ha rilevato una concentrazione di rubrene di $1.19 \times 10^{-4}\text{ M}$. A tale valore corrisponde una resa inferiore all'1%.

La resa estremamente bassa è stata attribuita alla formazione di 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one (**22**) durante il primo stadio di formazione del cloroallene in cui il prodotto maggioritario si è rivelato essere il chetone menzionato. Esso è stato preparato in *batch* (resa: 62.4%) e identificato per confronto con i dati riportati in letteratura.^{36,37}



Schema 2.17. Schema di sintesi di 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one (**22**).

Nello spettro ^{13}C -NMR riportato in figura 2.11, il segnale a 192.8 ppm è indice della presenza di un carbonio carbonilico, dato confermato dall'analisi FT-IR (figura 2.12) in cui si può apprezzare lo stretching del gruppo $\text{C}=\text{O}$ a 1658 cm^{-1} ,³⁸ frequenza tipica per gruppi carbonilici coniugati. Anche la spettrometria di massa suggerisce la presenza di un isomero dell'alcol di partenza, che difatti presenta identico il picco molecolare (285 m/z). Una volta cristallizzato da etanolo, il chetone (**22**) fonde in un intervallo di temperatura molto stretto ($86.9 - 87.6\text{ }^\circ\text{C}$).

1,3,3-triphenylprop-2-en-1-one, MEZC.010, ^{13}C -NMR, 250 MHz, CDCl_3

12/03/2012

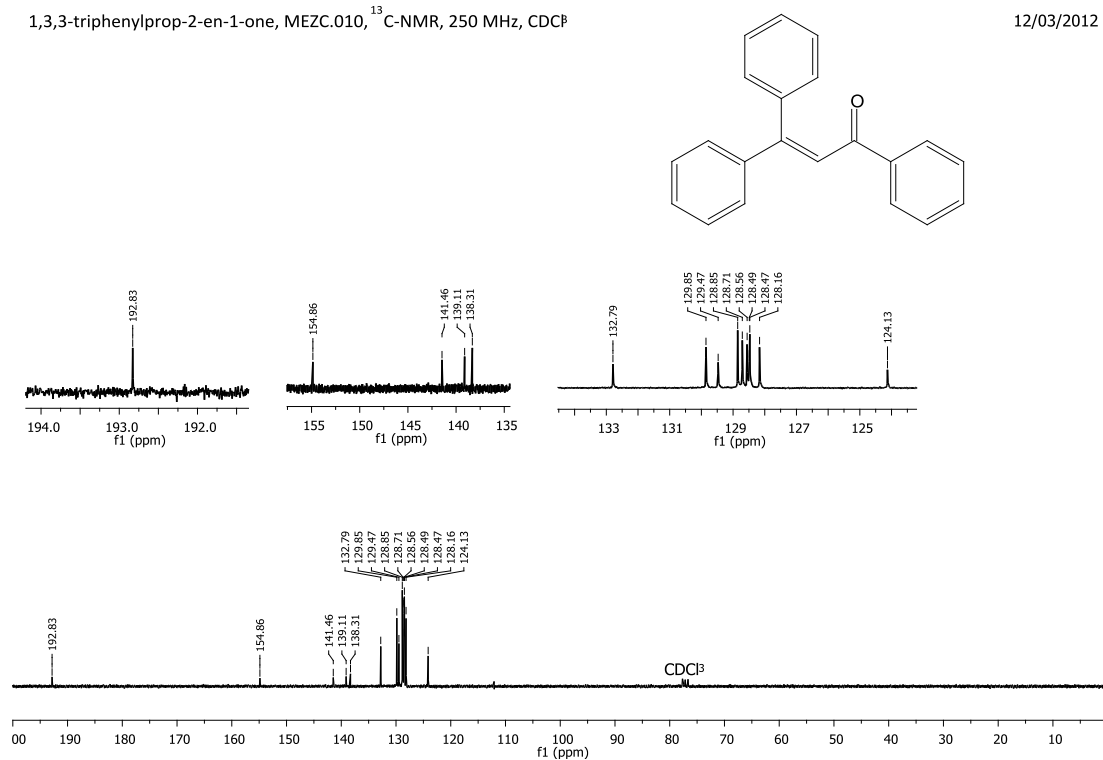


Figura 2.11. Spettro ^{13}C -NMR di 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one.

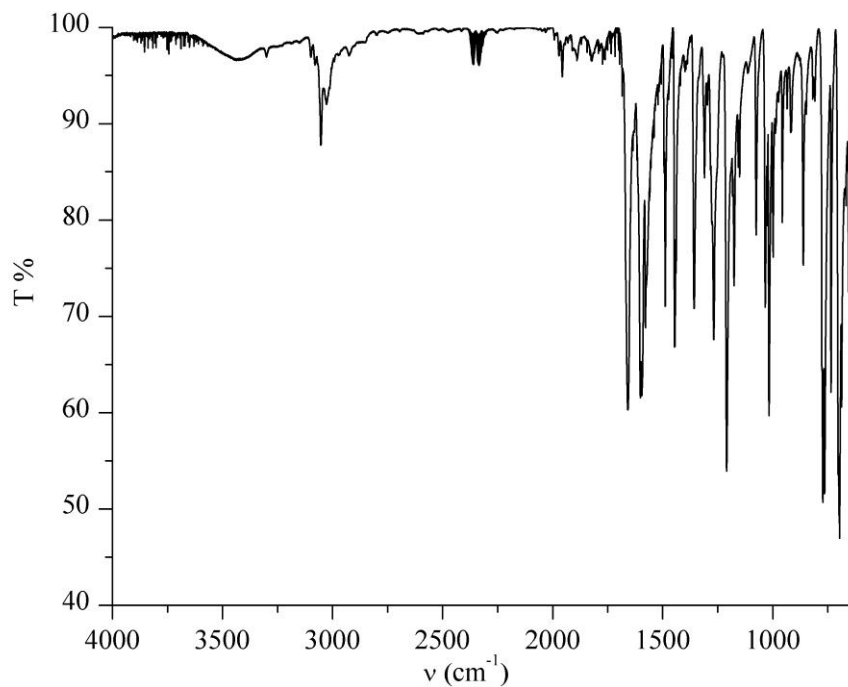
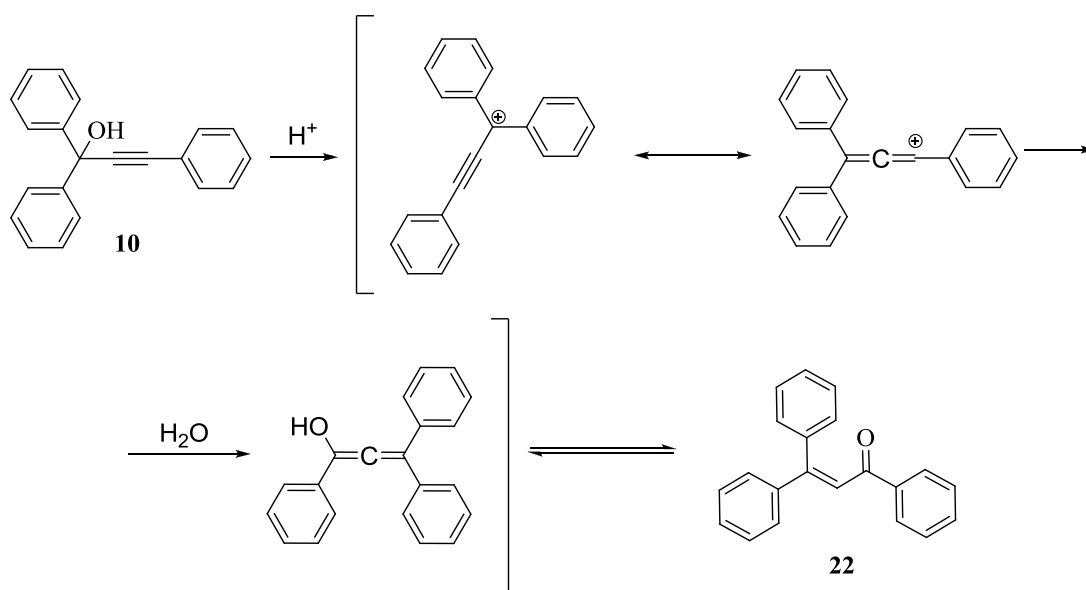


Figura 2.12. Spettro FT-IR di 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one (**22**).

L'enone (**22**) si forma in seguito al riarrangiamento di Meyer-Schuster riportato nello schema 2.18 :³⁹

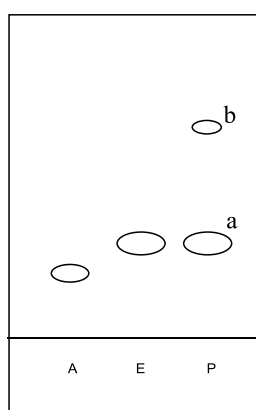
2. Sintesi di rubrene



Schema 2.18. Riarrangiamento di Meyer-Schuster dell'alcol a 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one (**22**).

Nell'ambiente acido fornito da $SOCl_2$ per reazione con l'alcol, o per la sua idrolisi in presenza di tracce d'acqua nel solvente, l'alcol propargilico (**10**) subisce l'idrolisi. Lo stadio lento corrisponde alla formazione del catione propargilico, il quale è impossibilitato di espellere un protone dall'atomo di carbonio nella posizione adiacente, e non può che isomerizzare a catione allenilico. L'acqua funge da nucleofilo, il quale attacca regioselettivamente⁴⁰ il carbonio α (allenilico), stericamente meno impedito. In seguito ad un'ulteriore isomerizzazione (tautomeria chetoenolica) si forma l'enone (**22**). La *driving force* del riarrangiamento di Meyer-Schuster consiste nell'irreversibilità del processo che trasforma uno ione carbenio in un composto carbonilico insaturo.³⁹ L'enone (**22**) potrebbe derivare non solo dall'alcol (**10**), ma anche dal cloroallene (**15**) che potrebbe subire lo stesso processo di ionizzazione in ambiente acido.

In seguito alla purificazione del composto carbonilico (**22**), è stato possibile attribuire l'identità alle macchie presenti in TLC durante la reazione di formazione del cloroallene. L'enone (a) possiede un R_f pari a 0.19, mentre la macchia (b) di R_f pari a 0.68 è ascrivibile al cloroallene (**15**) per esclusione e in assenza di altri prodotti noti in TLC (Schema 2.19).



Eluente ETP: EtOAc = 9:1

A = alcol (**10**)

P = prodotti

E = enone (**22**)

Rf (A) = 0.14

Rf (E) = 0.19

Rf (P,a) = 0.19

Rf (P,b) = 0.68

Schema 2.19. TLC osservata dopo 20 minuti di reazione, in cui si nota la scomparsa dell'alcol e la formazione di due prodotti: (a) l'1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one; (b) l'1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**).

Questa conclusione è stata corroborata da analisi FT-IR del crudo di reazione che ha confermato la presenza di un composto allenico in miscela. Lo spettro riportato in figura 2.14, relativo a uno dei test condotti, presenta un segnale a 1958 cm^{-1} , compatibile con lo stretching del legame $\text{C}=\text{C}=\text{C}$, che risuona in una zona libera in genere da ogni altro segnale, compatibile con i dati di letteratura.^{36, 41} Tale segnale di stretching appare poco intenso ed è parzialmente coperto da segnali caratteristici degli anelli aromatici.⁴² Si nota altresì la presenza dei segnali del chetone α,β -insaturo intorno ai 1650 cm^{-1} . In figura 2.14 si può apprezzare la scomparsa dell'alcol propargilico dalla miscela di reazione, evidenziata dalla assenza dello stretching del triplo legame a 2221 cm^{-1} di (**10**) (spettro in nero).

Negli esperimenti iniziali l'errore è stato quello di associare il composto a Rf 0.19 (Schema 2.19) al cloroallene.

2. Sintesi di rubrene

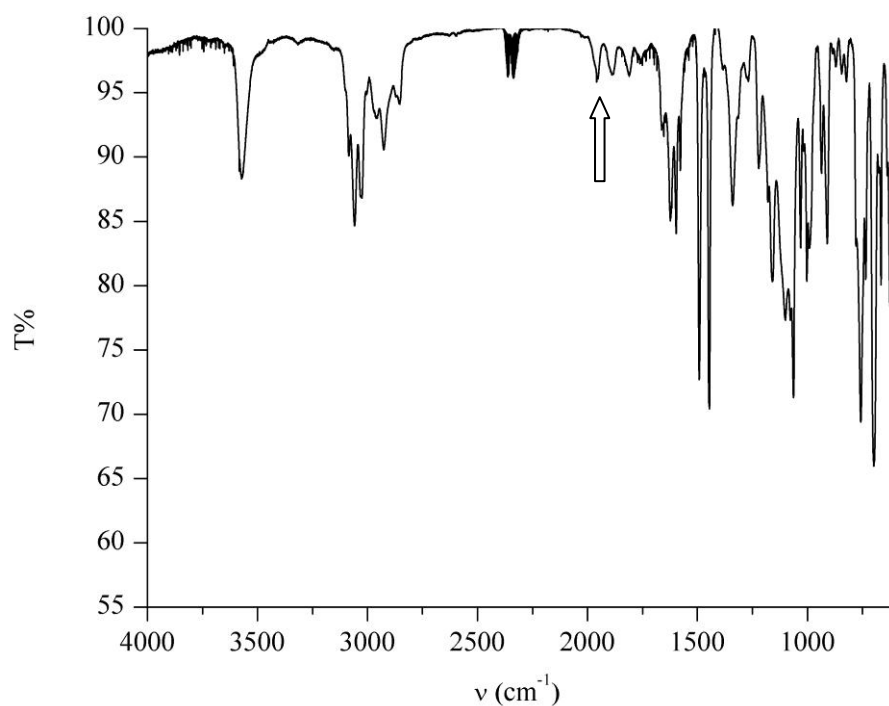


Figura 2.13. Spettro FT-IR del crudo di reazione, la freccia indica lo stretching C=C=C a 1958 cm^{-1} .

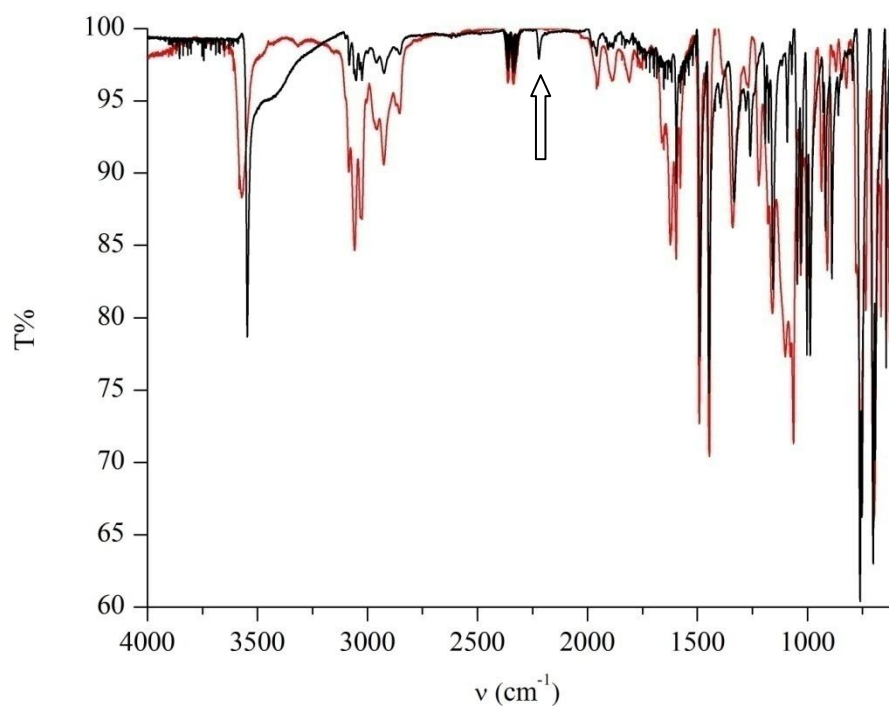
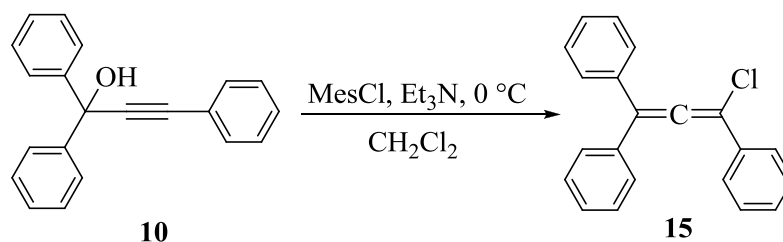


Figura 2.14. Spettro FT-IR del crudo di reazione (in **nero**), dell'alcol trifenil propargilico (in **rosso**); la freccia indica lo stretching $\text{C}\equiv\text{C}$ a 2221 cm^{-1} , che scompare nello spettro del crudo di reazione.

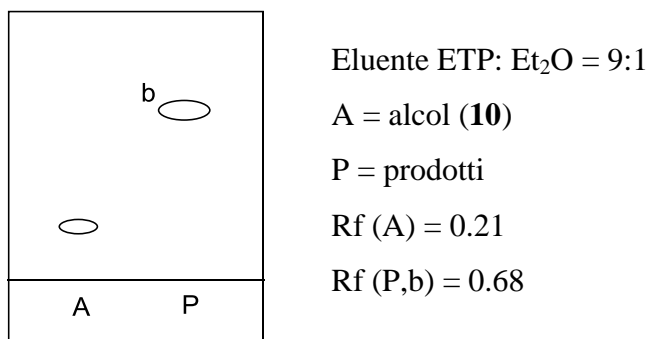
2.2.3.2 Clorurazione con cloruro di metansolfonile

Il metodo **a**) consiste nell'utilizzo di cloruro di metansolfonile (MesCl) come agente clorurante. Secondo la procedura di sintesi di letteratura,¹⁶ l'alcol trifenil propargilico (**10**) viene trattato con MesCl distillato e trietilammina anidra in CH₂Cl₂ a 0°C. Il solvente di reazione è stato scelto per rendere più solubile il sale di trietilammonio cloruro che si forma durante la reazione, incrementando la concentrazione di ioni Cl⁻ in soluzione.¹⁶



Schema 2.20. Schema di sintesi 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**) via metodo **a**) con MesCl.

La reazione è stata condotta in condizioni anidre sotto azoto e seguita mediante TLC (schema 2.21). Con MesCl non si forma il chetone α,β -insaturo (**22**) in quantità apprezzabili, come invece è stato osservato trattando l'alcol (**10**) con SOCl₂.



Schema 2.21. TLC osservata dopo 30 minuti di reazione, in cui si nota la scomparsa dell'alcol (A) e la formazione di un prodotto: (b) l'1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**).

È stata osservata la formazione di un solo prodotto, il cui R_f è stato attribuito al cloroallene (vedi par. 2.2.3.1). Il crudo di reazione è stato analizzato mediante spettroscopia FT-IR e spettrofotometria di massa (figure 2.15 e 2.16).

2. Sintesi di rubrene

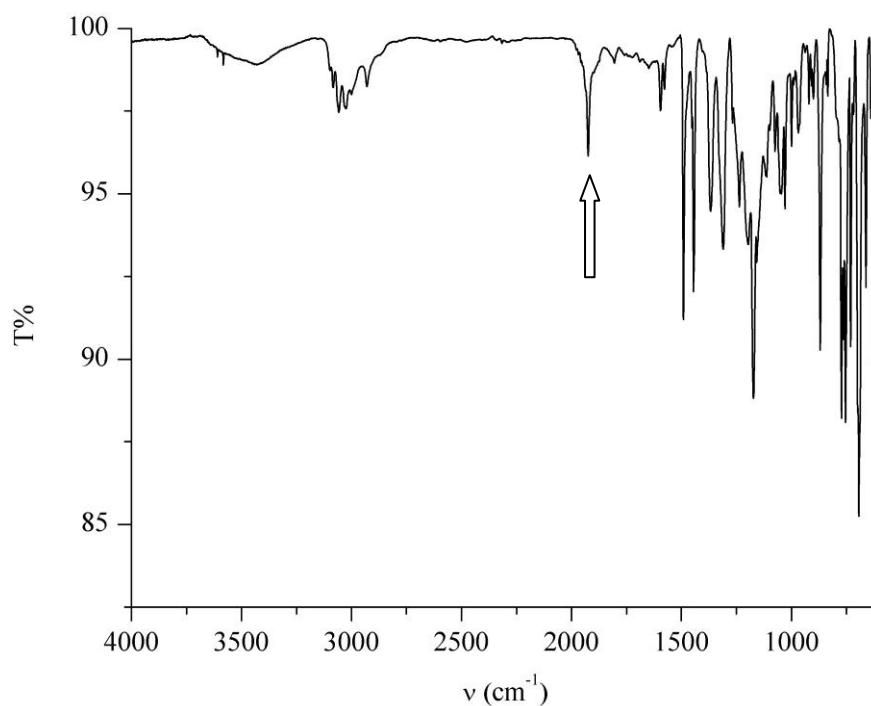


Figura 2.15. Spettro FT-IR del crudo da reazione contenente 1,1,3-trifenil-1-cloropropadiene (**15**). La freccia indica lo *stretching* C=C=C a 1925 cm⁻¹.

Lo spettro FT-IR mostra lo *stretching* C=C=C a 1925 cm⁻¹, come riportato in letteratura.¹⁶ Confrontando gli spettri FT-IR dei crudi di reazione ottenuti con MesCl e SOCl₂ (par. 2.2.3.1), si nota uno *shift* di circa 33 cm⁻¹ dello stretching allenico, da 1925 a 1958 cm⁻¹.^{36, 41,32} Probabilmente si tratta di un effetto dovuto al fatto che si stanno analizzando miscele di reazione complesse in cui il cloroallene non è l'unica specie presente.

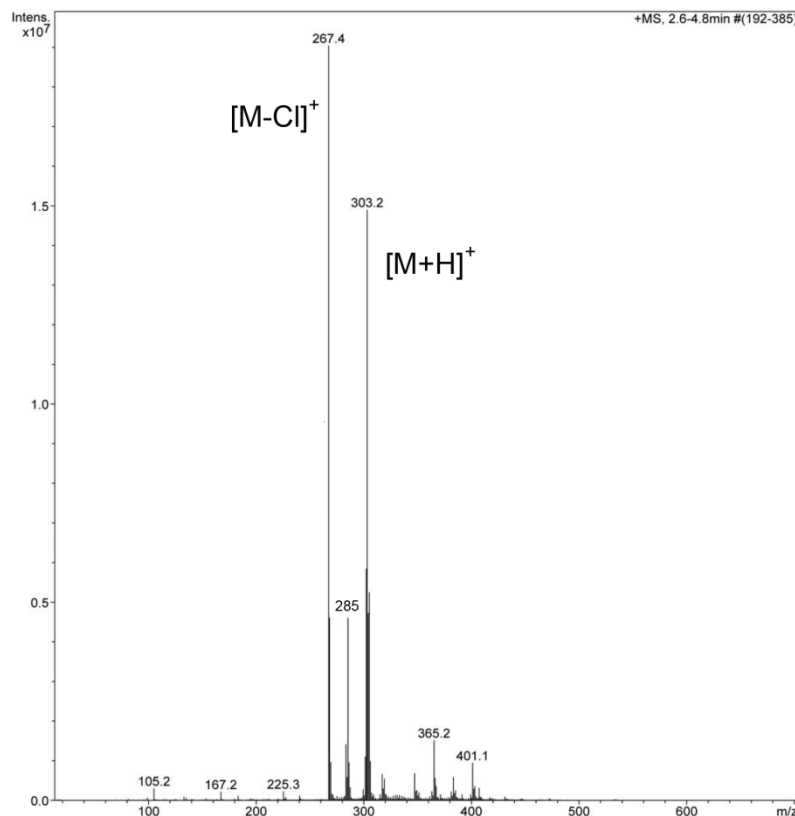


Figura 2.16. Spettro di massa del crudo di reazione.

Lo spettro di massa (MS-APPI, figura 2.16) mostra la presenza del cloroallene (**15**): il picco molecolare cade a m/z 303.2, mentre il picco a m/z 267 è relativo allo ione che si ottiene per perdita di un atomo di cloro dalla molecola. Tuttavia si rileva un picco meno intenso a m/z 285, corrispondente allo ione molecolare dell'alcol trifenil propargilico non reagito, o dell'isomero chetone α,β -insaturo (**22**). Si noti infatti che la formazione del cloroallene a partire dall'alcol è un processo reversibile e che esso possiede tempi di vita brevi in presenza di acqua.^{36, 38, 41-43} Ad esempio, il suo tempo di emivita ($t_{1/2}$) è pari a un'ora a 26 °C in acetone/acqua 70 : 30.⁴²

Sono stati effettuati alcuni tentativi di isolamento dell'1,3,3-trifenil-1-cloropropadiene mediante cromatografia flash su silice (eluente: ETP: EtO₂ 9: 1,¹⁶ o ETP: EtOAc 9: 1) o su allumina (eluente: ETP). Tuttavia, l'analisi TLC della miscela purificata per cromatografia presentava ancora tracce dell'alcol di partenza, oltre a una serie di sottoprodotti che non sono stati caratterizzati.

Una volta accertata la formazione del cloroallene (**15**) nelle medesime condizioni *batch*, la reazione è stata studiata in microreattore. È stato impiegato un setup microfluidico analogo a quello utilizzato con SOCl₂ (fig. 2.9). Nonostante numerosi tentativi di ottimizzazione il reattore si è bloccato per la precipitazione di sali insolubili. D'altra parte la reazione non procede in assenza di TEA che è

2. Sintesi di rubrene

responsabile della formazione dei sali stessi. L'analisi ^{13}C -NMR di un crudo di reazione condotta in presenza di TEA, dopo un lavaggio acquoso (fig. 2.17) mostra due segnali attribuibili a carboni allenici:

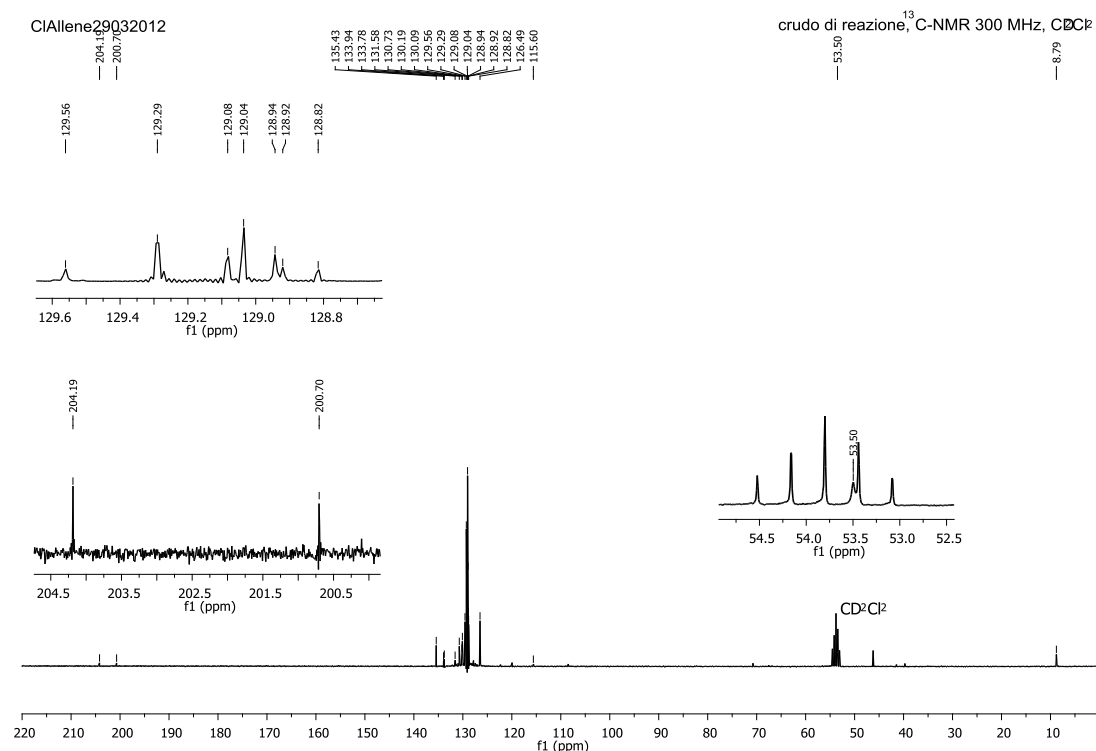
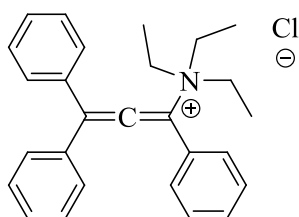


Figura 2.17. Spettro ^{13}C -NMR del crudo di reazione.

I due carboni allenici appartengono a due specie differenti, in particolare il carbonio a 200.70 ppm è attribuibile al sale di alleniltrietilammonio (schema 2.24).⁴⁴



Schema 2.22. Sale di alleniltrietilammonio cloruro.⁴⁴

Confrontando lo spettro sperimentale del crudo di reazione con lo spettro ^{13}C -NMR di letteratura⁴⁴ del sale isolato, sono stati rintracciati anche gli altri segnali oltre a quello allenico. L'altro segnale a 204.2 ppm è attribuibile al carbonio β del 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**). Il carbonio β del sale invece risulta più schermato a 200.7 ppm, a causa della presenza del gruppo elettrondonatore adiacente ($^-\text{NEt}_3$). La formazione del sale è dovuta alle condizioni di reazione: l'ammina è stata utilizzata infatti in largo eccesso, secondo un rapporto stechiometrico 1 : 3 = alcol (**10**): TEA.

Lo stesso rapporto tra i due reagenti è stato adottato da G. V. Karunakar e collaboratori⁴⁴ per la sintesi del sale di alleniltriethylammonio.

Il lavaggio con acqua acidula di un crudo di reazione in cui la TEA non è stata utilizzata in eccesso ha permesso invece di ottenere uno spettro ^{13}C -NMR in cui i segnali del sale d'ammonio erano pressoché assenti (fig. 2.18). Lo spettro è attribuibile al 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**).

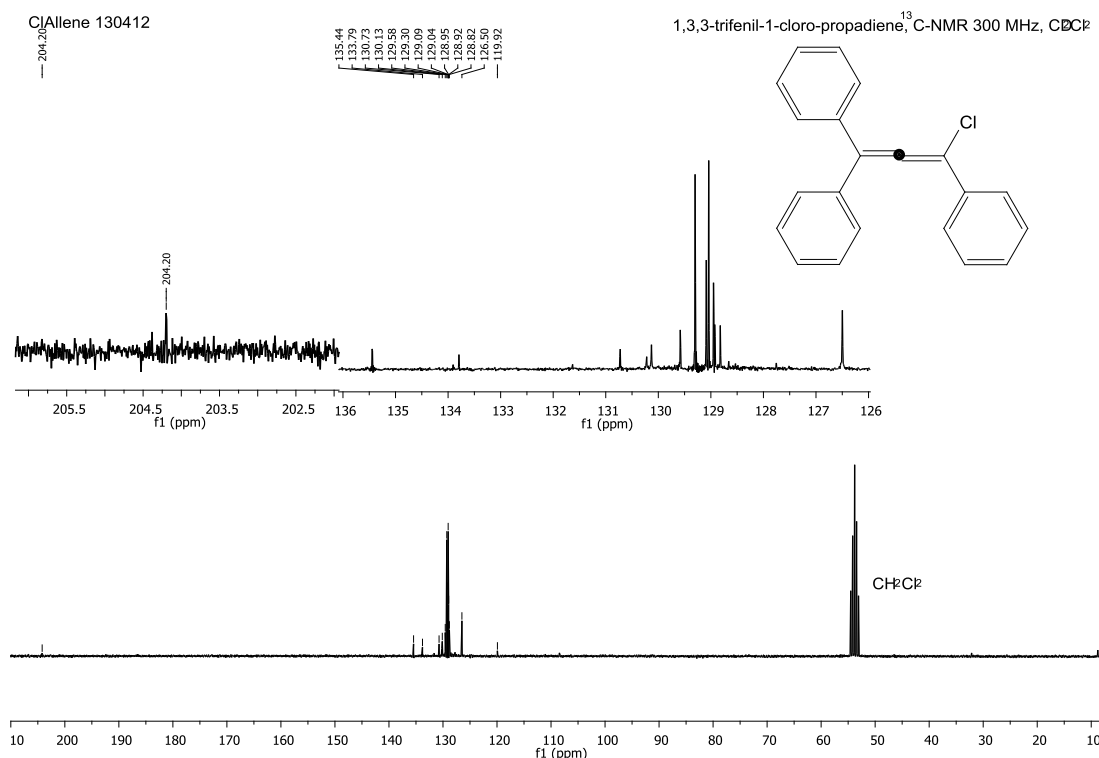
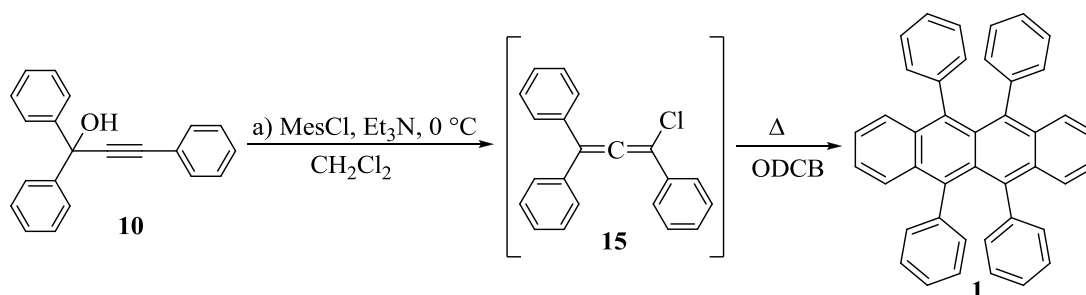


Figura 2.18. Spettro ^{13}C -NMR di 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**).

2.2.2.3 Ottimizzazione in *batch* del secondo passaggio della sintesi del rubrene

Una volta studiato il primo step della sintesi del rubrene (**1**), ne è stata affrontata la sintesi completa. L'isolamento dell'intermedio cloroalleno si è rivelato problematico a causa della sua elevata reattività. Disporre di cloroallene puro sarebbe stato interessante e utile per poter condurre la seconda parte della sintesi partendo da un composto puro. Come prima cosa è stato verificato se la rimozione dei sali nello stadio intermedio fosse o meno di beneficio alla produzione di rubrene. Ciò è stato realizzato seguendo la procedura indicata nel par. 2.2.2 fino al cambio di solvente. La miscela è stata suddivisa in due aliquote identiche e dalla prima sono stati lavati via i sali. In entrambi gli esperimenti il solvente è stato sostituito con 5 mL di ODCB.

2. Sintesi di rubrene



Schema 2.23. Schema di sintesi a due step.

Le due porzioni sono state sottoposte a riscaldamento (95 °C) contemporaneamente e l'andamento della reazione è stato seguito via HPLC e UV-Vis (vedi parte sperimentale) come mostrato in tabella 2.2. In figura 2.19 viene riportato un esempio di cromatogramma.

Tabella 2.2. Risultati dei due esperimenti con e senza lavaggio dei sali.

Miscela ¹	Tempo di reazione	Resa% (1) (HPLC)	Resa% (1) (UV-VIS)
A	1 h	0.8	1.7
A	2 h	-	2.8
A	3 h	3.2	3.9
A	4 h	3.8	4.6
A	5 h	4.4	6.1
B	2 h	6.5	6.0

¹ A: con lavaggio dei sali

B: senza lavaggio.

La miscela A è stata campionata ogni ora, mentre la miscela B è stata analizzata dopo 2 h, in seguito ad un work up finale. A parità di tempo di riscaldamento (2 h) la miscela sottoposta al lavaggio preliminare dei sali ha dimostrato una resa circa la metà di quella ottenuta per la miscela B. Infatti essa necessita più del doppio del tempo per raggiungere la stessa resa in rubrene. In figura 2.20, sono state riportate le rese osservate nel tempo per la miscela A, oltre alla scomparsa del picco cromatografico attribuito al cloroallene (15).

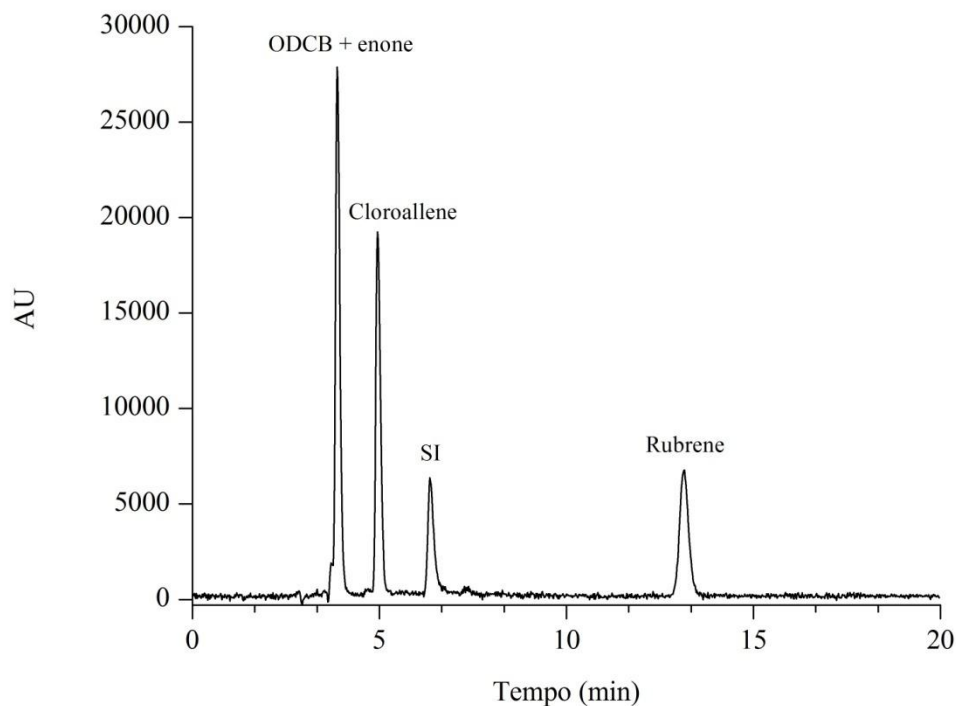


Figura 2.19. Esempio di cromatogramma dopo 4 ore di riscaldamento in cui sono presenti il rubrene ($t_r = 13.2$ min), lo standard interno SI ($t_r = 6.4$ min), il cloroallene ($t_r = 4.9$ min) e il chetone α,β -insaturo che esce in contemporanea al solvente ODCB ($t_r = 3.7-3.9$ min). Il rivelatore è impostato a 300 nm.

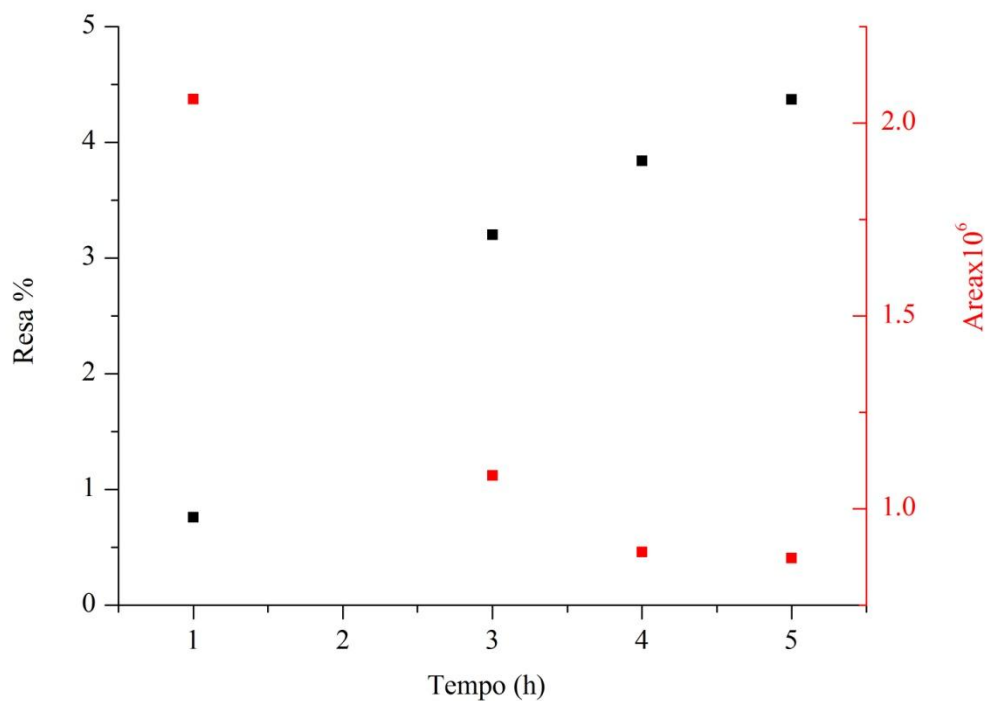


Figura 2.20. Andamento nel tempo della resa % (in **nero**) e dell'area del picco cromatografico attribuito al cloroallene (in **rosso**).

2. Sintesi di rubrene

I picchi cromatografici del rubrene, standard interno (SI), ODCB ed enone (**22**) sono stati assegnati per confronto con i composti puri. Al cloroallene è stato assegnato il picco a tempo di ritenzione pari a 4.9 min per esclusione. Dall'analisi HPLC del crudo prima del riscaldamento a 300 nm e a 254 nm è stata osservata la presenza di un'unica specie. L'analisi UV-Vis del crudo ha riportato un massimo di assorbimento a 267.5 nm e a 238 nm in acetonitrile. J. Rigaudy e P. Capdevielle²⁸ riportano un massimo di assorbimento a 239 nm in Et₂O per il cloroallene (**15**). Tuttavia non essendo stati in grado di isolare il composto (**15**), l'attribuzione fatta resta un'ipotesi basata esclusivamente su dati spettroscopici.

Dai cromatogrammi della miscela di reazione è possibile osservare in concomitanza della comparsa del rubrene la scomparsa del picco associato al cloroallene (**15**). Tuttavia, dopo 5 ore non ne è stata osservata una conversione completa a rubrene. Lo stesso vale anche per la miscela B (tab. 2.2) dopo 2 ore a 95 °C.

La crescita del picco cromatografico del chetone α,β -insaturo probabilmente è dovuta all'assenza della collidina nell'ambiente di reazione. La sua formazione porta alla sottrazione di cloroallene dalla miscela. L'alcol trifenil propargilico ($t_r = 3.6$ min) invece è risultato presente in tracce nel crudo iniziale, rivelabile a 254 nm ($\lambda_{max} = 252, 242.5$ nm).

Si conclude quindi che il lavaggio intermedio dei sali non porta alcun beneficio, bensì a una possibile perdita di reagente per lo stadio successivo. L'ipotesi di una sintesi *one pot* appare un metodo efficace per eliminare eventuali perdite di intermedio. Il riscaldamento inoltre deve essere protratto per più di due ore per avere una resa maggiore.

Un'ulteriore nota riguarda la procedura di letteratura descritta e applicata nel paragrafo 2.2.2. Questa risulta inadeguata ad essere trasferita in flusso, in quanto non è possibile eseguire *on line* il cambio di solvente previsto. Qui di seguito verranno descritti in dettaglio i diversi esperimenti in *batch* volti a trovare il solvente più adatto per eseguire la sintesi *one pot* in flusso continuo. In particolare, sono stati testati diversi solventi in cui il rubrene si è dimostrato solubile, ovvero solventi aromatici e/o clorurati. I risultati sono riassunti in tabella 2.3.

Tabella 2.3. Prove di cambio del solvente.

N	Solvente 1	Solvente 2	Tempo di riscaldamento	T °C	Resa %	Collidina
1 ^d	CH ₂ Cl ₂	ODCB	2 h	95	6.5 ^a	No
2	CH ₂ Cl ₂	xilene	4 h	95	20 ^b	Sì
3	xilene	xilene	4 h	95	15 ^b	Sì
4	ODCB	ODCB	4 h	95	22 ^b	Sì
5	TCE	TCE	3 h	160	3.6 ^c	No
6	TCE	TCE	3 h	160	-	Sì

^a determinata mediante HPLC^b via gravimetrica^c purificato via colonna cromatografica^d esperimento riportato in tab. 3

La prima prova (1) corrisponde al risultato ottenuto in tab. 2.3. L'esperimento 2 rappresenta la sintesi secondo la procedura di letteratura descritta nel par. 2.2.2 con cui è stata ottenuta una resa del 20% contro il 40% di riferimento.¹⁶ La sintesi è stata successivamente condotta in un unico solvente (tab. 2.3, prove 3-6). Prima di sottoporre a riscaldamento la miscela (tab. 2.3, prove 3-4) è stata eseguita un'analisi FT-IR mediante la quale è stata verificata la presenza dello stretching allenico C=C=C a 1925 cm⁻¹ (figure 2.21 e 2.22).

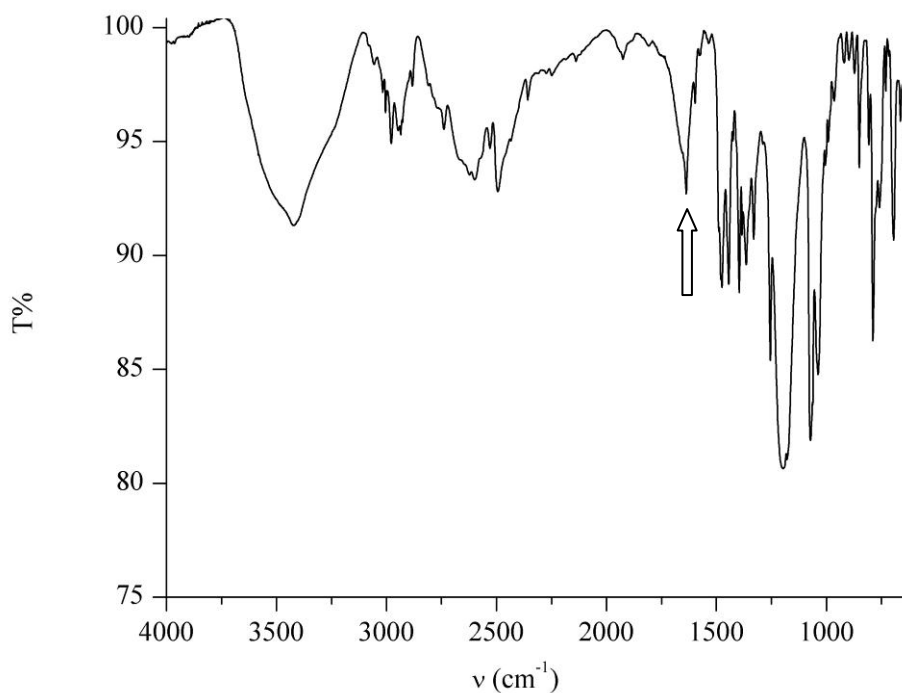


Figura 2.21. Spettro FT-IR del crudo in xilene dopo 1 ora (tab. 2.4, prova 3), si nota il stretching C=C=C a 1925 cm⁻¹.

2. Sintesi di rubrene

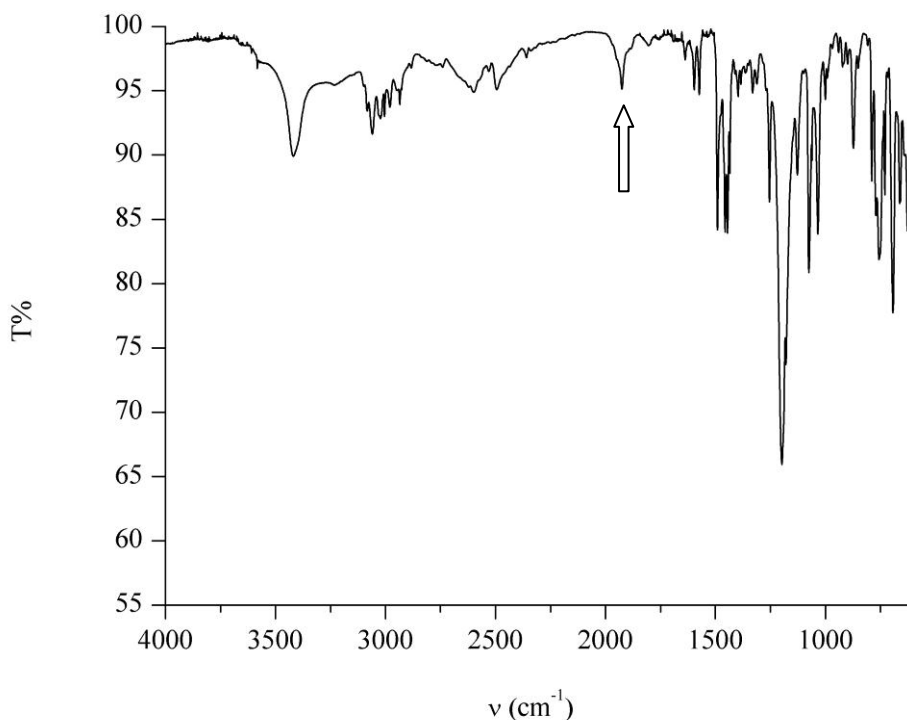


Figura 2.22. Spettro FT-IR del crudo in ODCB dopo 1 ora (tab. 2.4, prova 4), si nota il stretching C=C=C a 1925 cm^{-1} .

Le rese in xilene e ODCB risultano discrete e paragonabili alla procedura di letteratura. Tuttavia è stato scelto l'ODCB per i successivi esperimenti in flusso, in quanto con questo solvente è stata ottenuta la resa più elevata (22%).

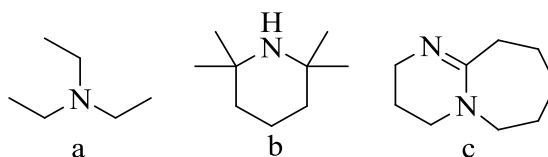
Le prove 5 e 6 in TCE (1,1,2,2-tetracloroetano), nono hanno portato a rese soddisfacenti in rubrene. Le basse rese sono state associate alla reattività del TCE in presenza della TEA. Il TCE possiede infatti dei protoni relativamente acidi per la presenza degli atomi di cloro geminali. La base può strappare dunque i protoni secondo una reazione di eliminazione. È stato eseguito il test ponendo in un vial 1 mL di TCE e 0.42 mL di TEA anidra. Dopo circa una mezzora è precipitato un sale bianco fino al completo consumo del solvente. Il metodo con TCE è stato quindi scartato poiché il solvente non è inerte nell'ambiente di reazione.

Un ulteriore candidato come solvente, ottimo per il primo stadio di sintesi, potrebbe essere il cloruro di metilene. Per la sintesi in *batch* esso possiede un limite che consiste nella massima temperatura di esercizio ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$). I dispositivi microfluidici, invece, hanno il vantaggio di prestarsi a condurre reazioni a temperature superiori al punto di ebollizione del solvente, in piena sicurezza, lavorando con un'opportuna valvola di contropressione. In realtà la temperatura richiesta per la formazione di

rubrene va oltre le capacità del sistema a disposizione. Infatti la massima temperatura a cui abbiamo portato il cloruro di metilene, senza causare il blocco delle pompe o l'ebollizione del solvente, è stata di 85 - 90 °C con una valvola da 100 psi. La temperatura raggiunta non è stata ritenuta tuttavia sufficiente per promuovere una rapida conversione del cloroallene a rubrene. Dunque l'ipotesi dell'eventuale utilizzo del cloruro di metilene come solvente per la reazione *one pot* è stata scartata.

2.2.3.4 Scelta della base più adatta negli esperimenti con MesCl

Oltre alla TEA sono state valutate altre due basi: la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP) e il 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7 (DBU) (Schema 2.24 e tab. 2.4). Gli esperimenti sono stati condotti direttamente in microreattore.



Schema 2.24. Struttura delle basi utilizzate negli esperimenti in flusso continuo: **a)** trietilammina (TEA); **b)** 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP); **c)** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7 (DBU).

Tabella 2.4. pK_a^{45} delle basi utilizzate nella sintesi di rubrene (1).

Base	pK_a 25 °C in acqua
Collidina	7.43
TEA	10.75
TMP	11.07
DBU	24.13

Innanzitutto abbiamo impiegato come prima base la trietilammina, secondo un semplice setup schematizzato come segue:

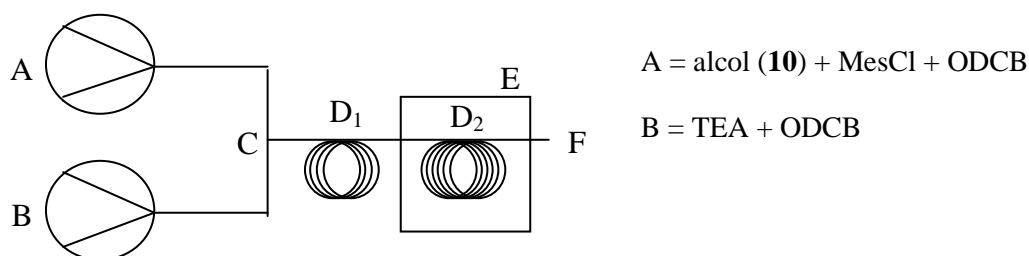


Figura 2.23. Setup microfluidico adottato per la sintesi di rubrene (1) in flusso continuo (A, B - pompa a siringa, C - giunzione a T in PTFE, D₁ e D₂- reattore, tubo in PTFE, E - bagno ad olio a 140 °C, F - raccolta del campione).

Il primo tratto di reattore, D₁, viene lasciato a temperatura ambiente, a cui corrisponde un tempo di residenza medio di 23 minuti (i.d. 0.5 mm, 1 m) per il primo stadio di formazione del cloroallene. Il secondo tratto, D₂, corrisponde al secondo

2. Sintesi di rubrene

stadio di reazione in cui l'elevata temperatura (140 °C) comporta la ciclizzazione a rubrene (**1**). Il tempo di residenza è di circa 1 h e 57 minuti (5 m), per un totale di 2 ore e 20 minuti. Non è stata aggiunta dopo il primo tratto la collidina principalmente per studiare ed accertarsi del funzionamento del sistema senza complicarne il setup.

Il sistema infatti si è dimostrato inadatto a lavorare in continuo. La mancanza di una valvola di contropressione al termine del reattore ha comportato un'alterazione del tempo di residenza medio. Di fatto dopo solo un'ora è uscito il primo campione che è stato analizzato via HPLC e UV-Vis. È stata ottenuta una resa pari a circa il 6% in rubrene (**1**). Infine le pompe hanno subito il blocco dopo un paio di ore a causa dell'accumulo di sali nel primo tratto del reattore (D_1).

La trietilamina appare dunque inutilizzabile al nostro scopo, nonostante tutti gli accorgimenti studiati (par. 2.2.3.2), compreso l'impiego di condizioni diluite (concentrazione finale ~0.2 M in alcol e TEA, 0.44 M in MesCl).

Lo stesso setup in figura 2.24 è stato utilizzato per testare la TMP, setup a cui è stata aggiunta una valvola di contropressione per mantenere stabile e costante il flusso continuo. A differenza del precedente esperimento, in questo caso il tempo di residenza del primo stadio è stato ridotto a 7 minuti. Dopo alcune ore di funzionamento, l'accumulo dei sali nel primo tratto ha comportato il blocco del reattore. Ipotizzando che il fluido presente nell'ultimo tratto del reattore non avesse subito variazioni sia in termini di composizione che in tempo di residenza, è stato prelevato e analizzato via HPLC. Dopo circa 2 ore di riscaldamento a 140 °C è stato ottenuto il rubrene con resa del 6%.

Un'ulteriore prova è stata condotta con la TMP, volta a confermare l'aumento della resa in rubrene nel tempo. Mantenendo costante la velocità di flusso è stato impiegato un sistema tale da realizzare un tempo medio di residenza pari a 12 minuti (lunghezza tubo 50 cm, i.d. 0.5 mm), inserito direttamente nel bagno ad olio a 140 °C. Scartati i primi due volumi di reattore il campione è stato raccolto e analizzato via HPLC, ottenendo una resa del 2%. Il rubrene quindi inizia a formarsi in tempi brevi, non appena la miscela di reazione viene riscaldata. Tuttavia la reazione necessita di diverse ore per consumare completamente il precursore. Le pompe sono state lasciate fluire fino ad osservare, dopo circa 1 ora, nuovamente il *clogging* del reattore.

Dunque, TMP e TEA portano ugualmente al blocco del reattore con resa intorno al 6% per lo stesso tempo di riscaldamento, motivo per cui le due basi sono state scartate.

La DBU, invece, si è rivelata la base più adatta alla sintesi in continuo in quanto forma presumibilmente sali solubili nell'ambiente di reazione. Il setup finale adottato è mostrato in figura 2.24.

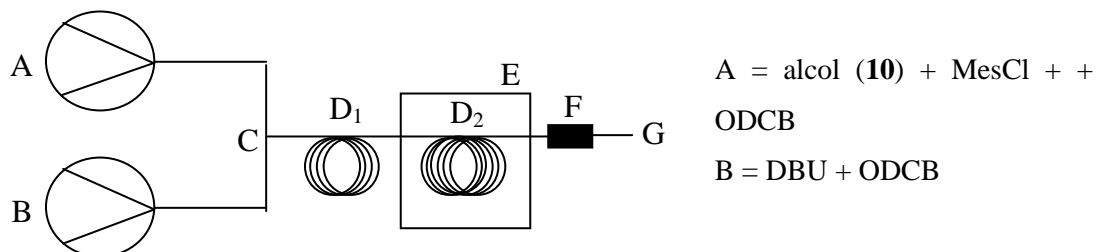


Figura 2.24. Setup microfluidico adottato per la sintesi di rubrene (**1**) in flusso continuo con DBU (A, B - pompa a siringa, C - giunzione a T in PTFE, D₁ e D₂- reattore, tubo in PTFE, E - bagno ad olio a 140 °C, F - valvola di contropressione 40 psi, G - raccolta del campione).

Questo setup si compone di due siringhe, caricate con la miscela A contenente l'alcol (0.4 M) e MesCl (0.88 M), e B contenente DBU (0.88 M); entrambe le soluzioni sono state diluite in ODCB. È stato scelto un rapporto alcol (**10**): DBU = 1: 2.2, poiché si è ritenuto che l'eccesso di base fosse utile per il secondo step, come *scavenger* di protoni prodotti in seguito alla ciclizzazione. La base è stata introdotta quindi fin dal principio, in sostituzione della collidina, la quale è stata invece aggiunta durante il riscaldamento, secondo il protocollo di letteratura (par 2.2.2).

Il tempo medio di residenza in ciascun tratto di reattore è stato rispettivamente di 23 minuti (D₁, 1 m) e di 1 ora e 34 minuti (D₂, 4 m), per un totale di 1 ora e 57 minuti. Il pH misurato all'uscita del reattore è risultato neutro, indice del consumo completo della base.

I campioni sono stati prelevati dopo aver scartato due volumi di reattore e analizzati mediante HPLC e UV-Vis. È stata ottenuta infine una resa del 22% via HPLC e del 20% secondo l'analisi UV-Vis. La resa appare comparabile ai dati ricavati nel sistema *batch* (tab. 2.5).

2. Sintesi di rubrene

Tabella 2.5. Confronto tra *batch* e flusso continuo.

N°	Solvente	Tempo di riscaldamento	Temperatura[°C]	Resa %	Base
Batch					
1	xilene	4 h	95	15	TEA/collidina
2	ODCB	4 h	95	22	TEA/collidina
Flusso					
3	ODCB	-	140	6 ^b	TEA
4	ODCB	2 h	140	6 ^b	TMP
5	ODCB	1 h 30	140	22 ^b	DBU

^a determinata per via gravimetrica

^b mediante HPLC

La reazione condotta in *batch* in ODCB dopo 4 ore di riscaldamento ha portato ad una resa del 22%, mentre in flusso la resa è pari al 22% solo dopo un'ora e mezza, ad una maggiore temperatura e con DBU come base. Un'ulteriore prova è stata effettuata aumentando la concentrazione di MesCl rispetto all'alcol (**10**) (5:1) mantenendo lo stesso setup, senza però ottenere risultati migliori.

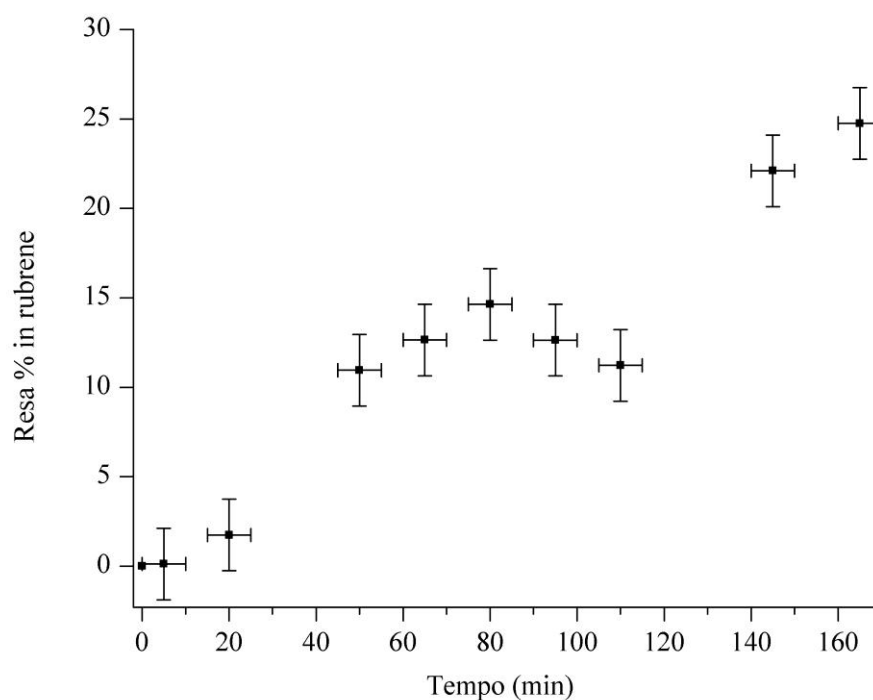
Il metodo è stato infine approfondito studiando come la reazione si sviluppa nel tempo, monitorando la concentrazione e quindi la resa di rubrene.

L'esperimento si è svolto utilizzando il setup in figura 2.25, ma secondo una modalità particolare. Caricate le siringhe con i reagenti, mediante il *purge* della pompa a siringa è stato riempito il reattore, non ancora immerso nel bagno ad olio caldo. Per 20 minuti (tempo zero) è stata lasciata spenta la pompa, in modo tale da far avvenire il primo stadio della reazione di formazione del rubrene in tutto il volume del reattore caricato. Trascorso il tempo stabilito, è stato immerso rapidamente il tubo all'interno del bagno ad olio preriscaldato a 140 °C ed è stata fatta partire la pompa. Sono iniziati successivamente i campionamenti della durata di 10 minuti ciascuno, tempo necessario per poter raccogliere una quantità sufficiente di miscela per essere trattata e preparata per le analisi successive.

I risultati ottenuti previa analisi HPLC si riportano in tab. 2.6.

Tabella 2.6. Risultati dello studio della reazione nel tempo.

N° campione	Tempo [min]	C effettiva [M]	Resa %
1	5	1.2×10^{-4}	0.1
2	20	1.7×10^{-3}	1.7
3	50	1.1×10^{-2}	11
4	65	1.3×10^{-2}	13
5	80	1.5×10^{-2}	15
6	95	1.3×10^{-2}	13
7	110	1.1×10^{-2}	11
8	145	2.2×10^{-2}	22
9	165	2.5×10^{-2}	25

**Figura 2.25.** Risultati dell'esperimento in flusso.

Il grafico (fig. 2.25) rappresenta l'andamento della resa nel tempo. Gli errori attribuiti alle ascisse (± 5 minuti) derivano dalla durata del campionamento, a cui è stato assegnato un tempo medio, riportato in tabella. Le ascisse sono invece affette da un errore del $\pm 2\%$ che corrisponde all'errore sistematico associato al metodo analitico. L'errore è stato valutato sulla base di misure ripetute sullo stesso campione, atte a verificare la riproducibilità dello strumento. Alla misura effettuata a tempo zero, ossia sui reagenti non riscaldati, non è associato alcun errore.

2. Sintesi di rubrene

L'esperimento dimostra un interessante aspetto della microfluidica. Il suo svolgimento ha permesso di andare ad osservare il comportamento del sistema prima del raggiungimento delle condizioni di stato stazionario, condizioni di normale impiego dei dispositivi microfluidici. Infatti l'ultimo tratto del reattore subisce un tempo di permanenza e quindi di riscaldamento inferiore rispetto al fluido presente in testa. Una volta uscito il primo volume di reattore sono iniziati ad uscire nuovi elementi di fluido che possedevano tutti lo stesso tempo di residenza, dettato dalla velocità di flusso e dal volume totale del reattore. Alla fine il sistema ha raggiunto lo stato stazionario.

Dal grafico si osserva un andamento complessivo crescente e la resa in rubrene aumenta all'aumentare del tempo di riscaldamento.

Il calo della resa che si osserva invece a 95 e 110 minuti (punti 6 e 7) è dovuto alla retrodiffusione che si verifica nell'ultimo tratto di reattore. Infatti gli elementi di fluido a tempi di riscaldamento più elevati vengono a contatto con quelli nuovi, appena iniettati nel reattore dalle pompe. Dunque risentono maggiormente della diffusione, con conseguente calo della resa. Questo giustifica in generale il fatto di dover scartare per sicurezza almeno due volumi di reattore negli esperimenti di microfluidica, in modo tale che il sistema si stabilizzi.

Dopo circa 2 ore, il primo volume di reattore si è esaurito e ha iniziato ad instaurarsi il regime di stato stazionario. I punti 8 e 9 riflettono appunto il raggiungimento dello stato stazionario. Probabilmente il punto 8 risente ancora della diffusione, distando infatti a soli 25 minuti dalle due ore come il punto 6 specularmente. Tuttavia gli ultimi due punti si possono considerare entrambi in stato stazionario perché rientrano nell'errore sperimentale.

Con un tempo di residenza medio a 140 °C di circa 2 ore, è stata ottenuta una resa in rubrene pari al 25%. Per mancanza di tempo non è stato possibile indagare oltre per verificare l'andamento della resa a tempi di residenza maggiori. Tuttavia da un'analisi dei cromatogrammi risulta più probabile il raggiungimento di un plateau per la produzione del rubrene. Infatti in concomitanza della comparsa di rubrene, si è potuta notare la scomparsa di una delle specie presenti, a t_r pari a 4.9 minuti. È stato ipotizzato che la specie suddetta possa essere identificata con il cloroallene o un altro intermedio non isolato della reazione. L'ipotesi non è stata confermata per i problemi riscontrati nell'isolamento del cloroallene descritti in precedenza.

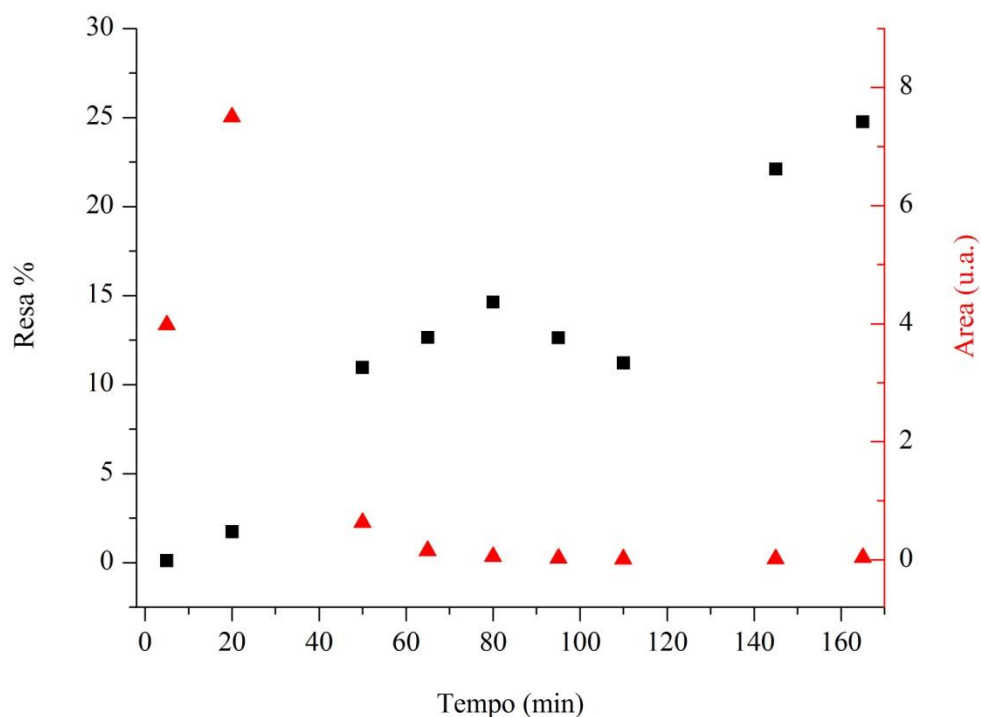


Figura 2.26. Andamento nel tempo della resa% in rubrene (■) e dell'area del picco cromatografico attribuito al cloroallene (▲) a 140 °C.

Il grafico (fig. 2.26) mostra la diminuzione nel tempo del cloroallene e la comparsa di rubrene. Intorno ai 20 minuti di riscaldamento si nota la massima formazione di cloroallene, seguita da un decadimento di tipo esponenziale. L'annullarsi del picco cromatografico dopo i 110 minuti sottrae il precursore del rubrene, motivo per il quale la resa non dovrebbe aumentare oltre le 2 ore di riscaldamento, secondo le condizioni sperimentali adottate.

Le basse rese possono essere dovute ad una serie di fattori. Innanzitutto la causa principale è da ricercare nella conversione dell'alcol di partenza. Infatti l'alcol non reagisce completamente, in quanto è presente in quantità comparabile sia nel primo campione (5 minuti) che nell'ultimo (165 minuti). Ad una bassa conversione si aggiunge la perdita dell'intermedio di reazione a causa della formazione del composto carbonilico insaturo, la cui area del picco cresce costantemente nel tempo. Anche l'umidità presente nel sistema potrebbe essere un fattore importante in quanto le tracce d'acqua distruggono l'agente clorurante, nonostante sia aggiunto opportunamente in eccesso. Come abbiamo già testato, l'aumentare gli equivalenti di MesCl non è una soluzione possibile, perché porta al *clogging* del reattore.

2. Sintesi di rubrene

Si è potuto inoltre notare, confrontando i cromatogrammi ottenuti con DBU con quelli relativi agli esperimenti condotti in presenza di TEA, la produzione di sottoprodotti incogniti. Una causa è rintracciabile nell'utilizzo stesso della DBU, in quanto utilizzando la TEA il cromatogramma risultava privo delle specie non identificate (fig. 2.27).

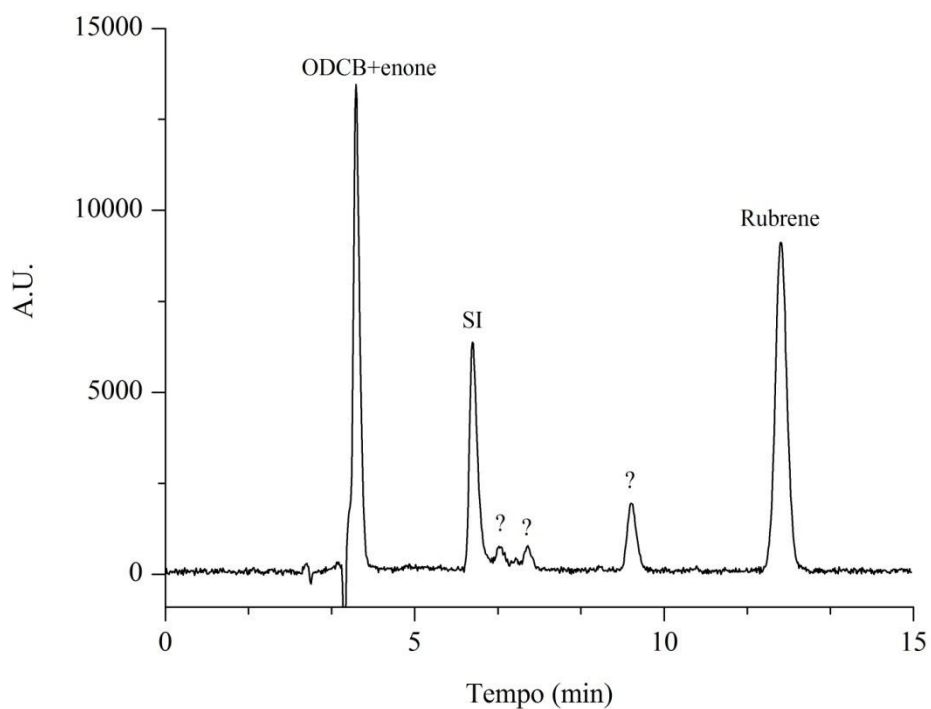


Figura 2.27. Esempio di cromatogramma dopo 50 minuti di riscaldamento in cui sono presenti il rubrene ($t_r = 13.2$ min), lo standard interno SI ($t_r = 6.4$ min), il cloroallene ($t_r = 4.9$ min) e il chetone α,β -insaturo che esce in contemporanea al solvente ODCB ($t_r = 3.7-3.9$ min). Il rivelatore è impostato a 300 nm.

2.3 Conclusioni

L'adattamento del processo di sintesi del rubrene alle condizioni microfluidiche, ha presentato problemi dal punto di vista della resa e della gestione dei precipitati solidi formati attraverso le varie reazioni. Il metodo proposto per ovviare a questi problemi prevede un singolo passaggio (sintesi *one pot*) condotto in 1,2-diclorobenzene, usando DBU come base organica non nucleofila. Ne risulta una semplificazione rispetto ai due passaggi tipicamente usati in letteratura, che prevedono fra l'altro un cambio di solvente, da cloruro di metilene a xilene e l'uso di due diverse basi, trietilammina e collidina. La resa del processo condotto in flusso non si discosta sostanzialmente da quella ottenuta in condizioni *batch*, attestandosi intorno al 25%. Questo dato è in linea con quanto riportato in letteratura da altri gruppi (sempre in condizioni *batch*), per una sintesi dal meccanismo non completamente razionalizzato e che presenta numerose possibili reazioni parassite. Dal confronto fra le rese spaziotemporali dei processi *batch* (5.42) e *flow* (12.4 mmol L⁻¹ h⁻¹) si nota come la produttività sia più che raddoppiata nel passaggio alle condizioni di flusso continuo.

2.4 Parte sperimentale

2.4.1 Solventi e reagenti commerciali

Tutti i solventi anidri, deuterati e non, sono stati comprati dalla Sigma Aldrich ed utilizzati senza ulteriori purificazioni, salvo dove diversamente specificato. I solventi di purezza HPLC, commercializzati dalla Sigma Aldrich, sono stati utilizzati per le caratterizzazioni dei composti, salvo diversa indicazione. Anche tutti i reagenti e gli standard (rubrene, coronene) sono stati forniti dalla stessa casa produttrice, ad eccezione della collidina (2,4,6-trimetilpiridina) commercializzata da Fluka.

2.4.2 Procedure analitiche, strumentazione e abbreviazioni usate

Alcuni composti sintetizzati in questo lavoro di Tesi sono stati purificati mediante cromatografia su silice flash (mesh 230-430) o su silice da gravità (mesh 70-230) laddove specificato.

Ciascun composto è stato identificato mediante diverse caratterizzazioni tra cui la spettrometria di massa, la spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, UV-Vis e di Fluorescenza.

Gli **spettri di massa** sono stati registrati a seconda della necessità secondo diverse modalità. Per effettuare l'analisi ESI-MS è stato utilizzato un Agilent 110 Series LC/MSD TRAP SL. Lo stesso strumento ha permesso di eseguire alcune analisi APPI grazie al cambio di sorgente opportuna. Alcuni composti sono stati analizzati mediante un AB Sciex 4800 Maldi/TOF/TOF in modalità *reflector positive*.

Le **analisi GC – MS** sono state effettuate usando un Agilent 6850 (GC system) e Agilent 5973 (mass system); i parametri utilizzati sono i seguenti : V_{inj} 1.0 μL , gradiente 50 °C per 3 minuti, 15 °C/min fino a 250 °C per 15 min, inlet 250 °C, fase stazionaria HP5MS (5% difenile, 95% dimetilsilossano), 30 m X 0.25 mm X 0.25 μm , *carrier* He, rivelatore Fia 280 °C FID.

Gli **spettri NMR** sono stati registrati a 25 °C con uno spettrometro Bruker AF-250, operante a 250.13 MHz oppure con Bruker AF-300, operante a 300 MHz utilizzando come solvente CDCl_3 o CD_2Cl_2 . La calibrazione dello spettro è stata eseguita impiegando come riferimento il segnale residuo del solvente. La molteplicità dei segnali NMR è stata indicata secondo le seguenti sigle: s singoletto, d doppietto, t tripletto, q quartetto, dd doppietto di doppietti, m multipletto.

Gli **spettri FT-IR** sono stati ottenuti utilizzando uno spettrometro Nicolet 5700 operante in trasformata di *Fourier*, nell'intervallo 400 - 4000 cm^{-1} .

Gli **spettri UV-Vis** sono stati raccolti con un UV-VIS-NIR Varian Cary 5000, utilizzando cuvette termostate a 25 °C in quarzo, dal cammino ottico di 1 cm.

Infine gli **spettri di fluorescenza** sono stati raccolti con uno spettrofotometro Perkin Elmer LS 55, utilizzando cuvette termostate a 25 °C in vetro ottico, dal cammino ottico di 1 cm.

Per quanto riguarda determinazione della purezza di alcuni composti e per le analisi quantitative è stata impiegata la **cromatografia liquida HPLC**. Sono stati utilizzati due metodi per la quantificazione di rubrene, sintetizzato mediante diversi esperimenti in di flusso continuo.

Metodo 1 – HPLC –

Lo strumento utilizzato è un Varian LC0903M038 con un rivelatore PDA. Le condizioni analitiche sono le seguenti:

fase stazionaria: Phenomenex Gemini C18

fase mobile: H₂O, MeOH

condizioni: flusso 1 mL/min
volume iniettato 15 μL

eluizione:	gradiente:	minuto	pompa
		0	100% B
		3	100% B
		15	100% A
		35	100% A
		38	100% B

A: MeOH; **B:** MeOH/H₂O 75/25.

temperatura: isoterma 40 °C

rivelatore: λ 254, 300 nm

Questo metodo è stato adottato per la costruzione di una retta di calibrazione per la quantificazione di rubrene (par. 2.2.3.1). Sono state preparate delle soluzioni a concentrazione nota a partire da una soluzione madre (1.0×10^{-3} M) di rubrene sciolto in ODCB. Per successive diluizioni sono state preparate le altre soluzioni in MeOH (purezza HPLC) (1.00081×10^{-5} , 5.00003×10^{-4} M).

2. Sintesi di rubrene

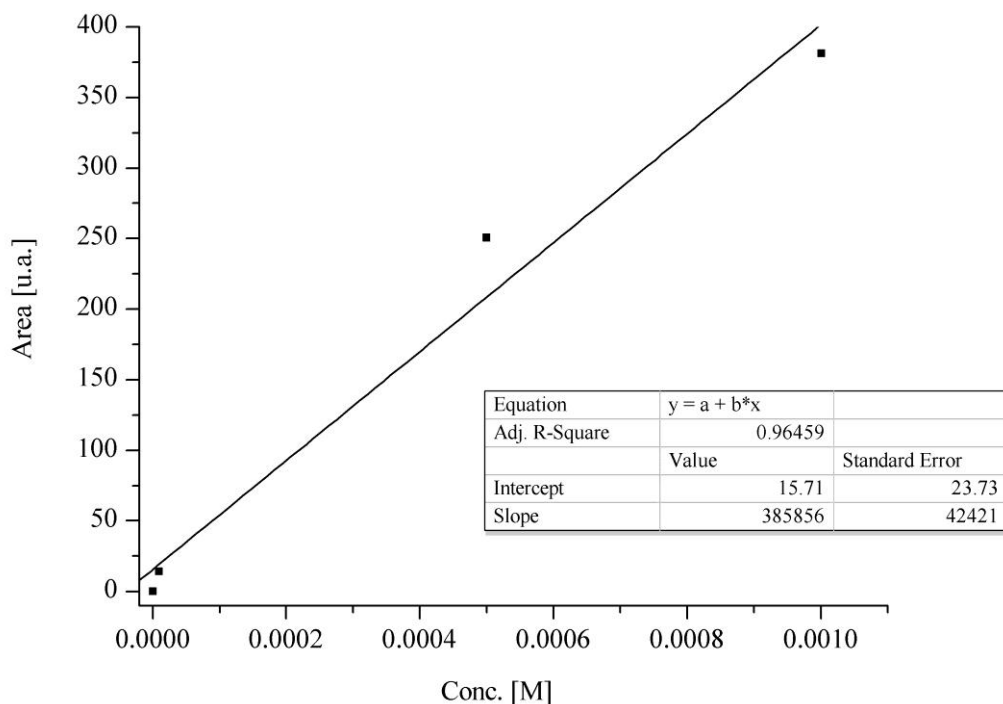


Figura 2.28. Retta di calibrazione di rubrene, secondo il metodo 1 – HPLC.

La concentrazione di rubrene (x) si ottiene utilizzando la seguente equazione per interpolazione della retta di calibrazione:

$$x = \frac{y-a}{b} = \frac{y-15.71}{385856} \quad (2.1)$$

dove y corrisponde all'area del picco cromatografico relativo all'analita, a rappresenta l'intercetta della retta di calibrazione e b la pendenza, riportate in tabella in fig. 2.28.

Metodo 2 – HPLC –

Lo strumento utilizzato è uno Shimadzu LC-10AD VP, munito di rivelatore UV-Vis Jasco 875-UV. Le condizioni analitiche sono le seguenti:

fase stazionaria: Phenomenex Luna 5 μ su silice

fase mobile: acetonitrile/H₂O 95/5

condizioni: flusso 1 mL/min
volume iniettato 20 μ L

eluizione: isocratica

temperatura: isoterma (r.t.)

rivelatore: λ 254, 300 nm

Questo metodo è stato adottato per la costruzione di una retta di calibrazione per la quantificazione di rubrene (par. 2.2.3.2, 2.2.3.3 e 2.2.3.4). Sono stati testati diversi standard interni (SI): 9,10-dimetilantracene, benzo(a)pirene e coronene. L'unica specie ad avere un tempo di ritenzione utile per svolgere la funzione di SI è il coronene.

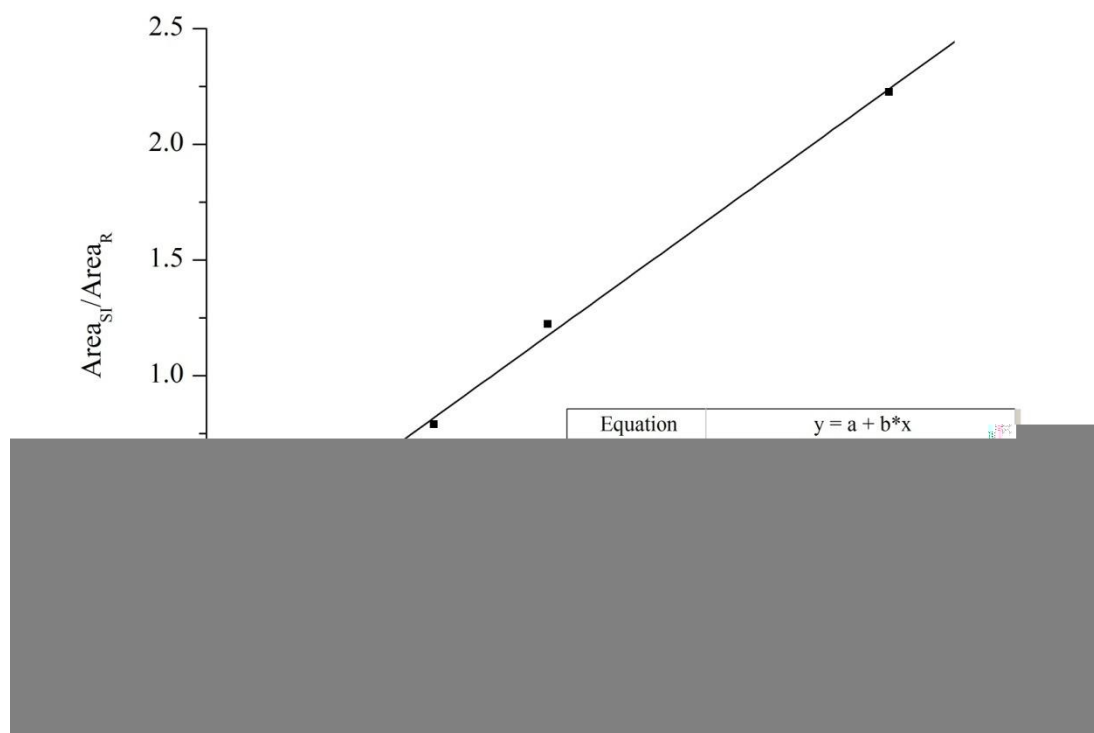


Figura 2.29. Retta di calibrazione di rubrene, secondo il metodo 2 – HPLC.

Sono stati preparati i campioni da analizzare via HPLC inserendo in ciascun vial un volume noto di soluzione madre (6.38×10^{-5} M) di rubrene disciolto in ODCB, 35 μ L di SI diluendo il tutto in acetonitrile (purezza HPLC). La concentrazione di SI (C_{SI}) viene mantenuta sempre costante pari a 7.434×10^{-6} M. La retta (fig. 2.30) viene costruita riportando in ascissa il rapporto tra la concentrazione dello SI (C_{SI}) e la concentrazione di rubrene (C_R), mentre in ordinata è presente il rapporto tra l'area sottesa al picco cromatografico dello standard interno (A_{SI}) e l'area del rubrene (A_R). La concentrazione di rubrene incognita (x) viene ottenuta per interpolazione della retta di taratura secondo l'equazione:

$$x = \frac{b \cdot C_{SI}}{(y-a)} = \frac{0.584 \cdot C_{SI}}{(y-0.107)} \quad (2.2)$$

a rappresenta l'intercetta della retta di calibrazione e b la pendenza, riportate in tabella in fig. 2.29. Si riporta di seguito un cromatogramma esemplificativo.

2. Sintesi di rubrene

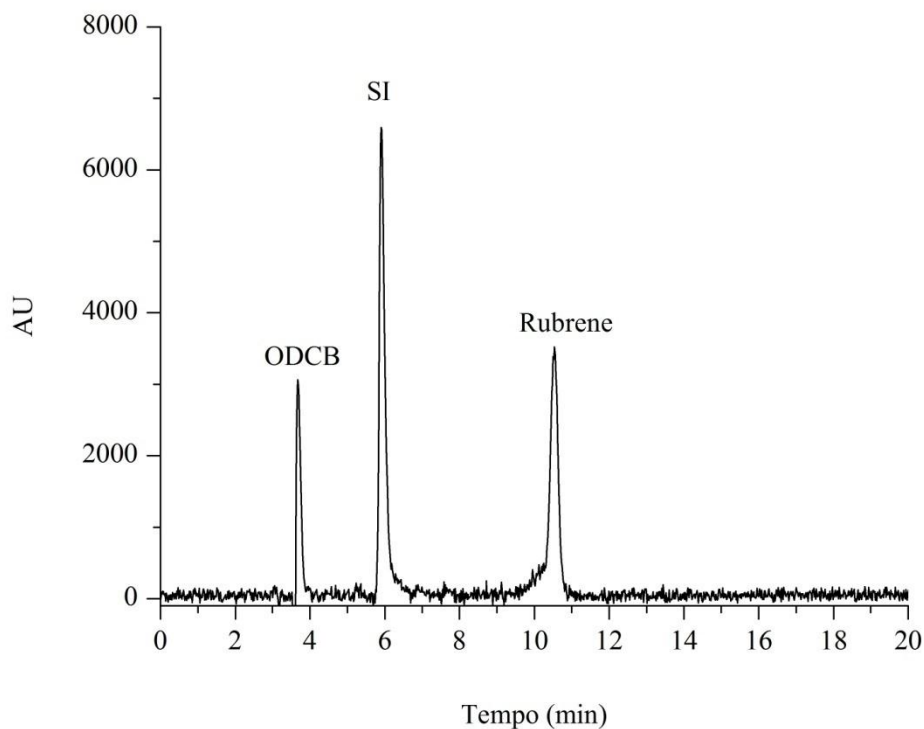


Figura 2.30. Esempio di cromatogramma riferito alla retta di calibrazione; t_r (SI) = 5.9 min, t_r (rubrene) = 10.5 min. Il cromatogramma è stato rivelato a 300 nm.

Dai cromatogrammi rivelati a 530 nm, l'unica specie che assorbe a quella lunghezza d'onda è il rubrene, fatto riscontrato anche nei crudi di reazione analizzati. È stata dunque costruita un'altra retta di calibrazione mediante la spettroscopia UV-Vis descritta di seguito.

Retta di calibrazione via UV-Vis

Dato che il rubrene è l'unica molecola che assorbe a 530 nm, è stata costruita una retta di calibrazione tramite la spettroscopia UV-Vis. A partire da una soluzione madre di rubrene (6.38×10^{-5} M) disciolto in ODCB, sono state preparate le soluzioni a diverse concentrazioni, diluendo un volume noto di madre in acetonitrile (HPLC grade). La retta di taratura viene costruita riportando in ascissa la concentrazione delle diverse soluzioni ed in ordinata l'assorbanza misurata a 530 nm. Il valore di R^2 , pari a 0.99971, riflette la bontà del fitting, superiore rispetto a quella ottenuta mediante il metodo 2 - HPLC precedente.

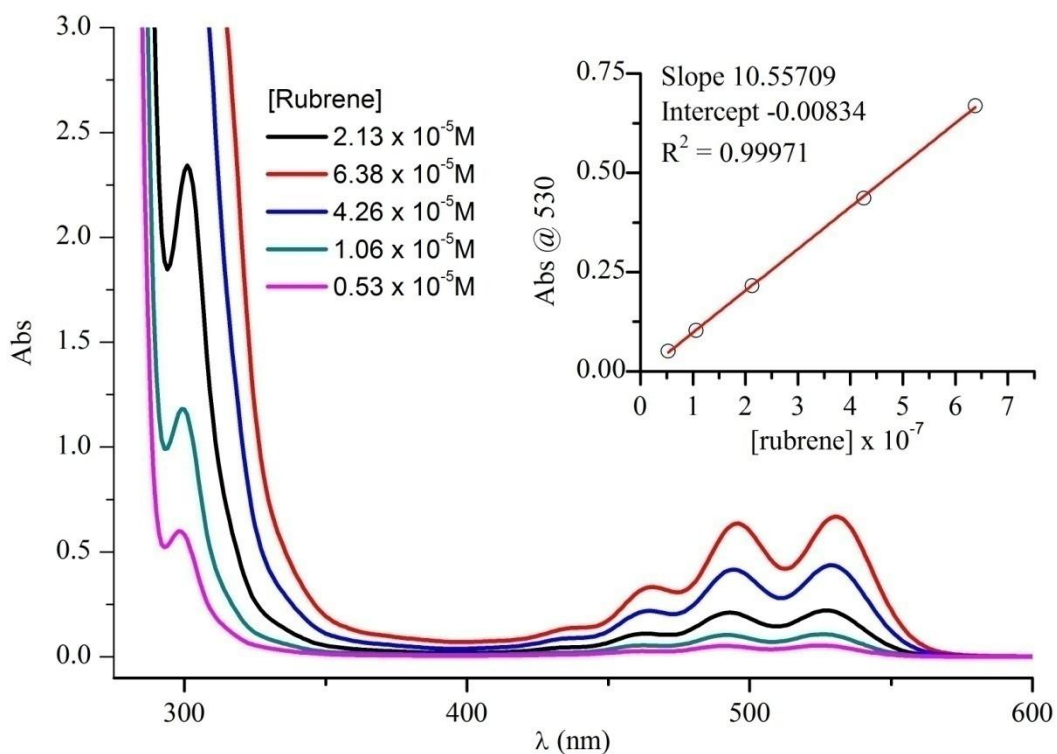


Figura 2.31. Spettri UV-Vis di rubrene a diverse concentrazioni. In alto a destra: retta di calibrazione di rubrene eseguita mediante spettroscopia UV-Vis a 530 nm.

La concentrazione di rubrene (x) si ottiene utilizzando la seguente equazione per interpolazione della retta di calibrazione:

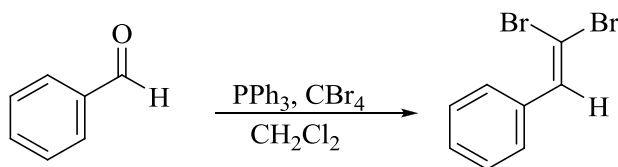
$$x = \frac{y-a}{b} = \frac{y+0.0083}{10.56} \quad (2.3)$$

dove a rappresenta l'intercetta della retta di calibrazione e b la pendenza, riportate in fig. 2.31. Il metodo UV-Vis è un metodo utile e rapido per quantificare l'analita poiché non richiede un pretrattamento del campione e nemmeno l'utilizzo dello standard interno. Tuttavia le analisi sono state condotte in ogni caso con entrambi i metodi (HPLC e UV-Vis) per un'eventuale conferma dei risultati.

2. Sintesi di rubrene

2.4.3 Procedure di sintesi in batch

2.4.3.1 Sintesi di 2,2-dibromovinilbenzene



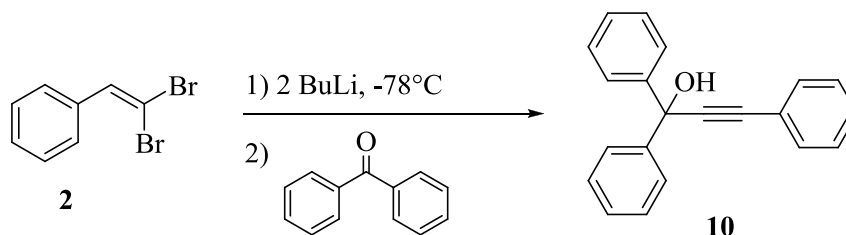
In un pallone da 250 mL a quattro colli, munito di ancoretta e ricadere a bolle, sono stati disciolti in atmosfera di azoto 14.80 g (56.4 mmol) di PPh_3 in 75 mL di CH_2Cl_2 anidro. La soluzione è stata raffreddata per una decina di minuti a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e sono stati aggiunti lentamente 9.34 g (28.2 mmol) di CBr_4 . La soluzione è passata da incolore a gialla ed infine arancione. Rimosso il bagno a ghiaccio è stata mantenuta l'agitazione a r.t. per circa 20 minuti. Successivamente è stato rimesso il bagno refrigerante per aggiungere lentamente goccia a goccia 1.55 mL (15.3 mmol) di benzaldeide. La miscela di reazione è stata riportata a temperatura ambiente e riscaldata a $30\text{ }^\circ\text{C}$ per 1 ora e 15 minuti, monitorando il decorso della reazione via TLC (etere di petrolio). Al termine della reazione (evidenziato dalla scomparsa della benzaldeide), la reazione è stata spenta con 100 mL di acqua deionizzata. La fase acquosa è stata estratta con tre aliquote da 100 mL di CH_2Cl_2 . Le fasi organiche vengono riunite, anidificate con Na_2SO_4 , filtrate ed infine è stato allontanato il solvente al rotavapor. Il crudo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su silice da gravità utilizzando etere di petrolio come eluente. È stato ottenuto un olio giallo dal peso di 3.71 g (resa 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 7.57\text{-}7.54$ (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 89.70$, 111.87, 128.43, 128.59, 135.26, 136.90 ppm.

GC – MS: t_r : 11.5 min (100%); m/z : 262 [M^+], 181, 102, 76, 51.

2.4.3.2 Sintesi di 1,1,3-trifenilprop-2-inil-1-olo



In un pallone a quattro colli da 250 mL sono stati inseriti 1.3944 g di 2,2-dibromovinilbenzene (**2**) (5.323 mmol), e 55 mL di THF anidro. La miscela di reazione è stata raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con ghiaccio secco e acetone dopo di che sono stati aggiunti via siringa 7.3 mL di una soluzione di n-BuLi in esano (1.6 M, 11.6 mmol), gocciolandoli lentamente per mantenere la temperatura al di sotto dei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. La miscela è stata agitata per un'ora ed è virata da gialla a rosso bordeaux. Successivamente è stato tolto il bagno ed è stato portato il tutto a temperatura ambiente, per circa 40 minuti. La miscela ha assunto un colore giallo-arancio. È stato riportato il tutto a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sono stati aggiunti 0.8791 g di benzofenone (4.824 mmol) disciolto in 6-10 mL di THF anidro. Tolto il bagno acetone-ghiaccio secco, la miscela è stata lasciata sotto agitazione fino a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata spenta dopo 1 ora e mezza con 100 mL di NH_4Cl (10% aq.) e la fase acquosa è stata separata ed estratta con 4 porzioni da 60 mL di etilacetato. Le fasi organiche riunite sono state risciacquate con 50 mL di brine e sono state infine anidificate con Na_2SO_4 , filtrate e concentrate al rotavapor. Il residuo (1.67 g) è stato purificato mediante colonna cromatografica in di silice da gravità (eluente etere di petrolio: etilacetato = 10: 1). Le frazioni contenenti il prodotto sono state riunite e concentrate al rotavapor. Sono stati ottenuti 1.21 g con una resa dell' 89.6%.

$^1\text{H-NMR}^{41}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.74$ (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 9H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 145.12$, 131.92, 128.84, 128.46, 127.89, 126.19, 122.53, 91.80, 87.38, 74.98 ppm.

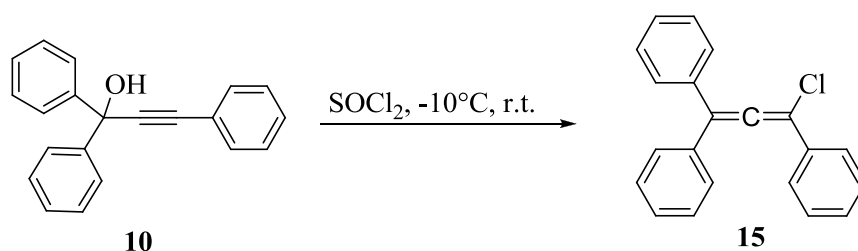
FT-IR⁴¹ (KBr): 3546, 2221, 1597, 1489, 1449, 1444, 1333, 1260, 1193, 1176, 1157, 1046, 1029, 1002, 988, 918, 889, 761, 753, 702, 691, 642 cm^{-1} .

GC – MS: t_r : 21.8 min (94.8%); m/z : 283 [M+], 207, 178, 105, 77, 51; t_r : 15.2 min 2,2-dibromovinilbenzene (4.1%), t_r : 6.0 min fenilacetilene (1.1%).

UV-VIS (cicloesano): λ_{max} 252, 242.5 nm

2. Sintesi di rubrene

2.4.3.3 Formazione di 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene in batch (15) con SOCl₂

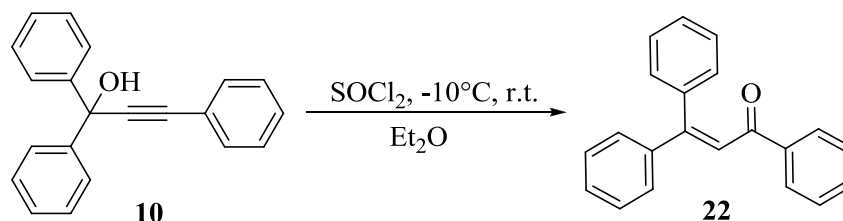


In un vial da 2.5 mL immerso in un bagno acqua, ghiaccio e sale, sono stati inseriti 100 μ L di SOCl₂. Lentamente sono stati aggiunti 36.7 mg di alcol (**10**) e la miscela è stata mantenuta sotto agitazione in sovrappressione d'azoto. La reazione è stata seguita mediante TLC (eluente ETP: Et₂O = 9: 1).

Per la formazione di rubrene

La prova esplorativa è stata completata aggiungendo 150 μ L di clorobenzene e 20 μ L di collidina. La miscela è stata sottoposta a riscaldamento in un bagno ad olio (95 °C). La reazione è stata seguita mediante TLC (R_f 0.82, eluente ETP: EtOAc = 9: 2).

2.4.3.4 Sintesi di 1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one (22)



Sotto azoto in un pallone a tre colli anidro, l'alcol propargilico (2.5451 g, 8.951 mmol) è stato disciolto in dietilere anidro (10 mL) e la soluzione è stata raffreddata in un bagno acqua, ghiaccio e sale. Sono stati gocciolati nel pallone lentamente 0.65 mL (9.0 mmol) di SOCl₂ distillato di fresco. La reazione è stata seguita mediante TLC (eluente etere di petrolio: dietilere = 9: 1). Sono stati aggiunti altri 1.4 mL (19 mmol) di SOCl₂ per portare a completezza la reazione, tuttavia il crudo di reazione presentava ancora alcol non reagito. È stata spenta la reazione per rimozione dell'eccesso di SOCl₂ attraverso l'utilizzo di una pompa da vuoto, munita di trappola basica. Al termine dell'operazione la miscela era ancora liquida e di colore rosso rubino. La miscela è stata diluita con 5 mL di etere e ha assunto un colore giallo. La fase organica è stata lavata in un imbuto separatore con H₂O e la fase acquosa con etere. Riunite le fasi organiche sono state anidrificate con Na₂SO₄. Dopo la filtrazione dei sali il solvente è stato allontanato al rotavapor. Il solido ottenuto è stato cristallizzato da etere-etanolo. Il solido cristallino di colore giallo (P.f. 86.9-87.7 °C) è stato ottenuto con una resa del 62.4% (1.589 g). È stato caratterizzato mediante FT-IR, ESI-MS, APPI-MS, UV-VIS, ¹³C-NMR e ¹H-NMR. La sua purezza è stata analizzata mediante l'analisi HPLC (100%, t_r 3.9 min).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.90-7.94 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 4H), 7.50-7.74 (m, 10H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 124.13, 128.16, 128.47, 128.49, 128.56, 128.71, 128.85, 129.47, 129.85, 132.79, 138.31, 139.11, 141.46, 154.86, 192.83 ppm.

FT-IR (KBr)³⁸: 3053, 1658, 1602, 1488, 1446, 1358, 1269, 1209, 1175, 1076, 1016, 862, 772, 703 cm⁻¹.

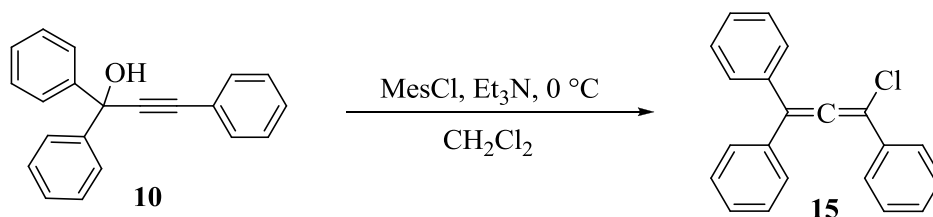
ESI-MS (MeCN + HCOOH 0.1%): m/z 307.2, 285.2 [M⁺], 244.3, 188.4.

APPI-MS (MeCN, +/- i.d.): m/z 285.1 [M⁺].

UV-VIS (acetonitrile): λ_{max} 304 nm.

2. Sintesi di rubrene

2.4.3.5 Sintesi di 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (15)



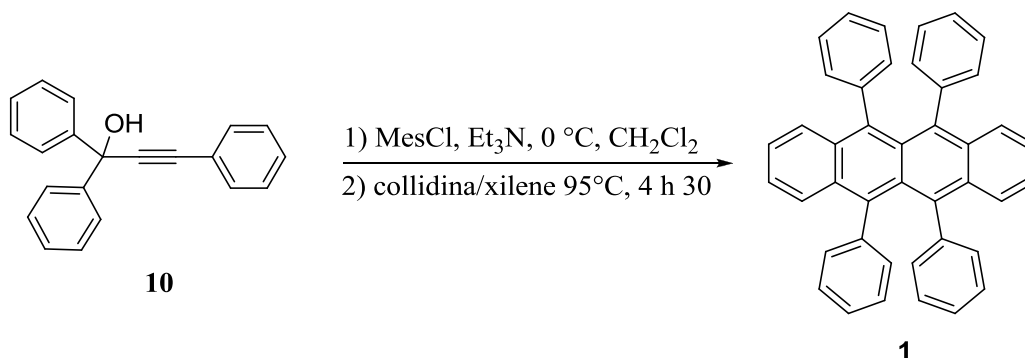
In una provetta codata sotto azoto sono stati inseriti 249.0 mg di alcol (**10**) (0.876 mmol) e 1 mL di CH₂Cl₂ anidro. Sotto agitazione sono stati aggiunti mediante siringa di vetro 0.37 mL (2.6 mmol) di Et₃N anidra, distillata di fresco e conservata su setacci molecolari. Posta la provetta in un bagno di acqua e ghiaccio sono stati gocciolati lentamente 0.25 mL di MesCl (3.2 mmol) distillato di fresco. Terminata l'aggiunta è stato tolto il bagno per portare la miscela a temperatura ambiente. La miscela è virata da gialla ad arancione. È stata seguita la reazione mediante TLC (eluente ETP: Et₂O = 9: 1). È stata notata una macchia consistente di R.f. 0.7 attribuibile al cloroallene. È stata eseguita una filtrazione su silice sotto vuoto per eliminare la maggior parte dei sali formatisi durante il corso della reazione. Il tutto è stato ripreso in cicloesano da HPLC ed il crudo di reazione è stato analizzato mediante APPI-MS. È stato osservato un picco a 302 m/z attribuibile al cloroallene, mentre l'altro picco a 284 m/z ha confermato la presenza del reagente di partenza non completamente reagito. In un successivo tentativo di isolamento del composto allenico, eseguendo la medesima procedura, la miscela di reazione è stata purificata dai sali effettuando dei lavaggi con acqua acidula e *brine*. La miscela è stata caratterizzata mediante FT-IR e ¹³C-NMR.

APPI-MS (MeCN, +/-i.d.): m/z 302 [M⁺], 284.

FT-IR (NaCl): 1926 cm⁻¹.

¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ = 204.20, 135.44, 133.79, 130.73, 130.13, 129.58, 129.30, 129.09, 129.04, 128.95, 128.92, 128.82, 126.50, 119.92 ppm.

2.4.3.6 Sintesi di 5, 6, 11, 12-tetrafeniltetracene (1) (rubrene)



Sotto azoto l'alcol propargilico (0.990 g, 3.48 mmol) è stato disciolto in CH_2Cl_2 anidro (7.5 mL) e la soluzione è stata raffreddata a 0°C . Sono stati aggiunti nel pallone 0.60 mL di mesilcloruro (7.7 mmol) e 0.55 mL di trietilammina distillata su setacci molecolari (3.9 mmol). La miscela è stata agitata per un'ora a 0°C e poi riscaldata fino a temperatura ambiente. Successivamente il solvente, CH_2Cl_2 , è stato distillato per essere gradualmente rimpiazzato con 7.5 mL di xilene. La soluzione è stata in seguito sottoposta a riscaldamento. Quando la temperatura raggiunge 80°C sono stati aggiunti goccia a goccia 0.50 mL di collidina (3.8 mmol). La temperatura di reazione è stata portata a 95°C e mantenuta per 4 ore e mezza. Raffreddata la miscela, il prodotto di colore rosso è stato precipitato in 100 mL di MeOH. È stato lasciato precipitare per una notte, coperto dalla luce. Il giorno seguente il solido è stato filtrato, lavato con piccole aliquote di MeOH ed infine è stato pesato. Sono stati ottenuti 184 mg di rubrene, con una resa del 20%. Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ e Maldi TOF/TOF, confrontando gli spettri con quelli di uno standard commerciale.

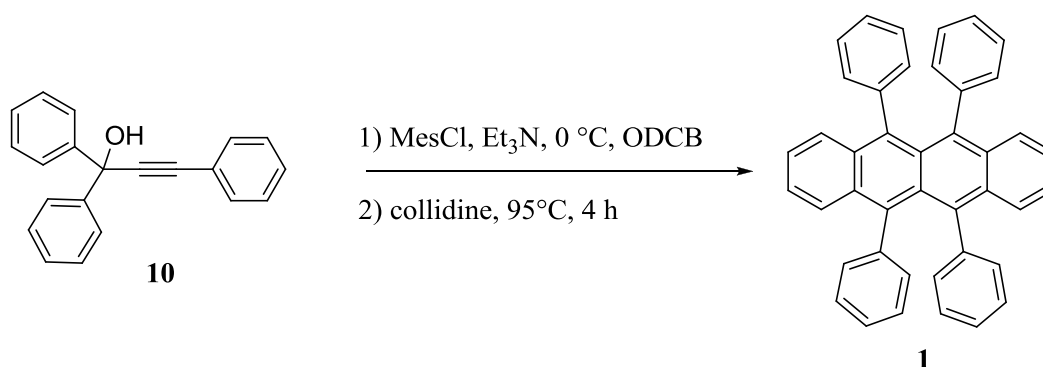
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.89, 6.86$ (m, 8H), 7.03-7.12 (m, 16H), 7.35-7.38 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 125.01, 125.91, 126.75, 127.37, 129.30, 130.44, 132.32, 137.20, 141.95$ ppm.

Maldi TOF/TOF: m/z 531.4 [M], 548.4 [M (O)], 563.3 [M (O-O)], 613.1.

2. Sintesi di rubrene

2.4.3.7 Sintesi di 5, 6, 11, 12-tetrafeniltetracene (1) (rubrene)



Sotto azoto l'alcol propargilico (0.4999 g, 1.758 mmol) è stato disciolto in ODCB (3.75 mL) e la soluzione è stata raffreddata a 0 °C. Nel pallone sono stati aggiunti 0.30 mL di mesil cloruro (3.9 mmol) e 0.28 mL di trietilammina distillata su setacci molecolari (2.0 mmol). La miscela è stata agitata per un'ora a 0 °C e lasciata poi riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata monitorata mediante spettroscopia FT-IR su pastiglia di NaCl. La miscela è stata sottoposta infine a riscaldamento. Quando la temperatura ha raggiunto 80 °C sono stati aggiunti goccia a goccia 0.25 mL di collidina (2.0 mmol). La temperatura di reazione è stata portata a 95 °C e mantenuta per 4 ore. Raffreddata la miscela di reazione, il prodotto di colore rosso è stato fatto precipitare in una beuta contenente 25 mL di MeOH. È stato lasciato precipitare tutta la notte, coperto dalla luce. Il giorno seguente il solido è stato filtrato, lavato con piccole aliquote di MeOH e pesato. Sono stati ottenuti 102.6 mg di rubrene, con una resa del 22%. Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia ¹H-NMR, ¹³C-NMR e Maldi TOF/TOF, confrontando gli spettri con quelli di uno standard commerciale.

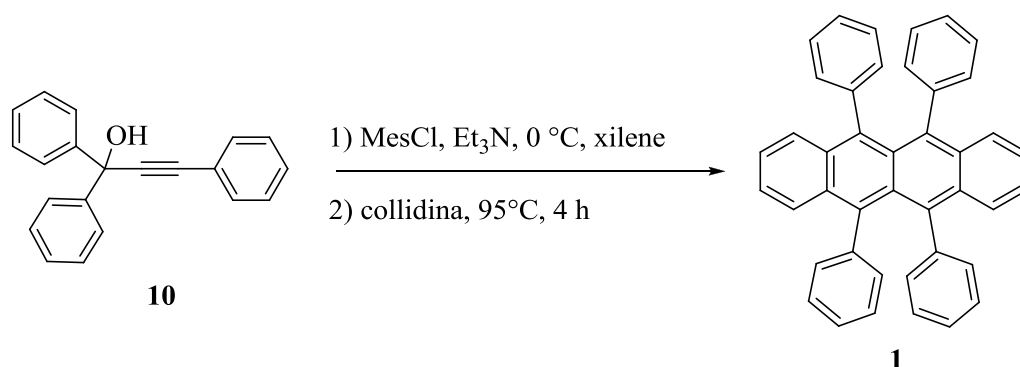
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.88, 6.85 (m, 8H), 7.03-7.12 (m, 16H), 7.34-7.38 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 125.01, 125.91, 126.75, 127.37, 129.30, 130.44, 132.32, 137.20, 141.95 ppm.

Maldi TOF/TOF: m/z: 532.0565 [M], 564.0345 [M (O-O)].

FT-IR (NaCl): 1925.6 cm⁻¹(95%).

2.4.3.8 Sintesi di 5, 6, 11, 12-tetrafeniltetracene (1) (rubrene)



Sotto azoto l'alcol propargilico (0.4995 g, 1.758 mmol) è stato disciolto in xilene (3.75 mL) e la soluzione è stata raffreddata a 0 °C. Nel pallone sono stati aggiunti 0.30 mL di mesil cloruro (3.9 mmol) e 0.28 mL di trietilammina distillata su setacci molecolari (2.0 mmol). La miscela è stata agitata per un'ora a 0 °C e poi lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente. La reazione è stata monitorata mediante spettroscopia FT-IR su pastiglia di NaCl. La soluzione è stata infine sottoposta a riscaldamento. Quando la temperatura ha raggiunto 80 °C sono stati aggiunti goccia a goccia 0.25 mL di collidina (1.9 mmol). La temperatura di reazione è stata portata a 95 °C e mantenuta per 4 ore. Raffreddata la miscela di reazione, è stato fatto precipitare il prodotto di colore rosso in una beuta contenente 25 mL di MeOH per un'intera notte, coperto dalla luce. Il solido è stato infine filtrato, lavato con piccole aliquote di MeOH e pesato. Sono stati ottenuti 70.7 mg di rubrene, con una resa del 15%. Il composto è stato caratterizzato mediante spettroscopia ¹H-NMR, ¹³C-NMR e Maldi TOF/TOF, confrontando gli spettri con quelli di uno standard commerciale.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.87, 6.89(m, 8H), 7.03-7.12 (m, 16H), 7.35-7.39 (m, 4H) ppm.

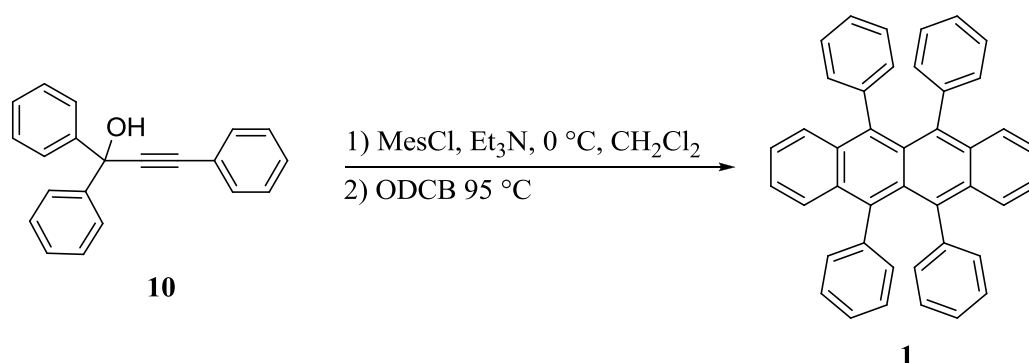
¹³C-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 125.01, 125.90, 126.75, 127.36, 129.30, 130.44, 132.31, 137.20, 141.95 ppm.

Maldi TOF/TOF: m/z 532.0571 [M], 564.0349 [M (O-O)].

FT-IR (NaCl): 1925.6 cm⁻¹(98%).

2. Sintesi di rubrene

2.4.3.9 Sintesi di 5, 6, 11, 12-tetrafeniltetracene (**1**) (rubrene) in *batch*



Sotto azoto l'alcol propargilico (**10**) (0.3985 g, 1.401 mmol) è stato disciolto in CH₂Cl₂ anidro (10 mL) e la soluzione è stata raffreddata a 0 °C. Nel pallone sono stati aggiunti 0.330 mL di MesCl (4.3 mmol) e 0.630 mL di trietilammina distillata su setacci molecolari (4.5 mmol). La miscela è stata agitata per un'ora a 0 °C e poi riscaldata fino a temperatura ambiente. La miscela è stata divisa in due aliquote: una parte (A) è stata lavata con acqua acidula, la fase organica è stata estratta, anidrificata, filtrata ed allontanato il solvente, mentre l'altra metà miscela (B) non è stata lavata, ma è stato solo evaporato il solvente. Entrambe le aliquote sono state disciolte separatamente in 5 mL di ODCB e sottoposte a riscaldamento (95 °C). La miscela A è stata monitorata ogni ora eseguendo un prelievo ed analizzando il campione via HPLC. La miscela B dopo 2 ore è stata portata a r.t. e dopo un opportuno lavaggio dei sali è stata analizzata anch'essa mediante HPLC.

2.4.4 Procedure di sintesi in flusso continuo

Per quanto riguarda i processi in flusso, in tutti gli esperimenti i reagenti sono stati caricati in siringhe Hamilton gas tight[®] in vetro da 1 o 5 mL, montate su pompe a siringa New Era Pump Systems, modello NE-300. Per la realizzazione del corpo del reattore sono stati impiegati tubi in PTFE della Supelco dal diametro variabile, a seconda delle necessità (i.d. 0.5 o 2.5 mm), mentre le connessioni sono state realizzate mediante fittings in PEEK[®] e giunzioni a “T” in PEEK[®], acciaio o PTFE (Upchurch Scientific). Per regolare il flusso all’interno dei reattori è stata utilizzata una valvola di contropressione (40 psi) commercializzata da Swagelok.

Il tempo di residenza (t_R) all’interno di ogni reattore è stato calcolato secondo il rapporto tra il volume totale del reattore rispetto alla portata espressa in mL/min:

$$t_R = \frac{V[\text{mL}]}{\text{portata} [\text{mL}/\text{min}]} \quad (2.4)$$

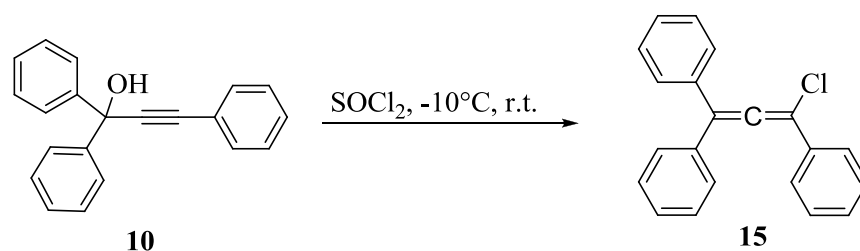
Il volume totale in mL del reattore è stato ottenuto mediante la seguente equazione:

$$V = \pi r^2 \cdot l \quad (2.5)$$

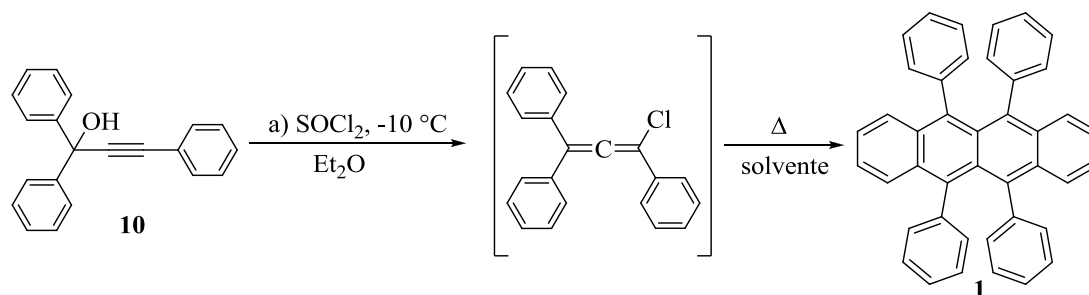
dove r rappresenta il raggio, pari a metà del diametro interno del tubo, mentre l la lunghezza del tubo misurata.

2. Sintesi di rubrene

2.4.4.1 Formazione di 1,3,3-trifenil-1-cloro-propadiene (**15**) con SOCl_2 in flusso continuo



È stata preparata una soluzione 1.4 M di alcol (**10**) sciogliendo 599.1 mg in 1.5 mL di clorobenzene. La soluzione è stata caricata in una siringa gas tight[®] da 5 mL e nell'altra SOCl_2 distillato di fresco. Le siringhe sono state montate su due pompe a siringa. È stato utilizzato un reattore in PTFE da 583 μL (i.d. 0.5 mm) ed è stata impostata la velocità di flusso delle pompe a 583 $\mu\text{L min}^{-1}$ (t_R 30 s) per un rapporto stechiometrico $\text{SOCl}_2/\text{alcol}$ 1:1.

2.4.4.2 Sintesi di rubrene (1) in flusso continuo con SOCl_2 

Le prove in flusso sono state condotte preparando ogni volta di fresco la miscela contenente il cloroallene, secondo la modalità in flusso continuo descritta nel paragrafo precedente. La miscela è stata sciolta nel solvente indicato in tabella 2.7.

Tabella 2.7. Prove in flusso continuo per la sintesi di rubrene.

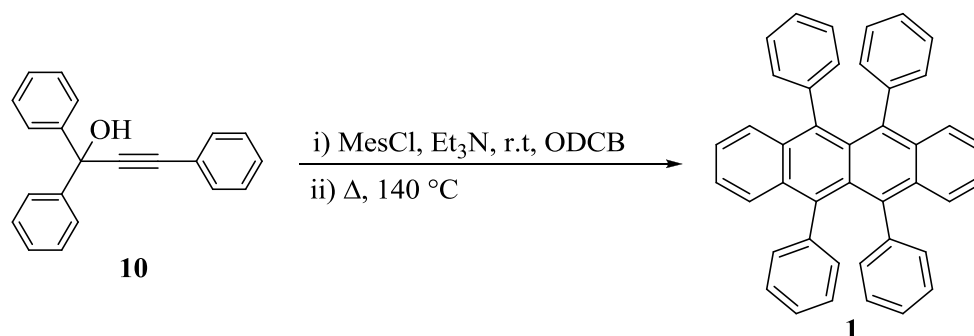
n°	Metodo	Solvente	T °C	Tempo di residenza	Volume reattore	Flusso 1	Flusso 2
1	Pompe a siringa	Clorobenzene	125	~ 1 h	583 μL	145.8 $\mu\text{L}/\text{h}$	437.2 $\mu\text{L}/\text{h}$
2	Pompe a siringa	ODCB	155	1 h-	1.5 mL	1.129 mL/h	451.4 $\mu\text{L}/\text{min}$
3	Pompe HPLC	ODCB	150	1 h 30	45 mL	0.125 mL/min	0.375 mL/min
4	Pompe HPLC	ODCB	150	2 h 30	45 mL	0.075 mL/min	0.225 mL/min
5	Pompe HPLC	ODCB	170	2 h 30	45 mL	0.075 mL/min	0.225 mL/min

Per quanto riguarda il metodo indicato, s'intendono i diversi sistemi di pompaggio dei reagenti nel reattore. Il reattore 1, dal volume minore, è costituito da un tubo dal diametro interno pari a 0.5 mm, mentre tutti gli altri, dal volume maggiore, sono stati costruiti con tubi dal diametro interno pari a 2.5 mm. I flussi 1 e 2 sono stati impiegati per il pompaggio rispettivamente della miscela e della collidina (non diluita). Per le prove 3-5 è stato necessario l'utilizzo di due *loops* dal volume di 333 μL (miscela) e 840 μL (collidina) in cui sono stati caricati i reagenti. I *loops* sono serviti per evitare il contatto diretto tra reagenti ed il sistema di iniezione. I reagenti, una volta caricati, sono stati trasportati nel reattore in un *plug*, spinto dal solvente stesso scelto per la reazione. I campioni sono stati raccolti in un vial contenente una soluzione acquosa acidula, per eliminare la collidina in eccesso. Sono stati analizzati via TLC ad eccezione dell'ultima prova (5), la quale è stata analizzata

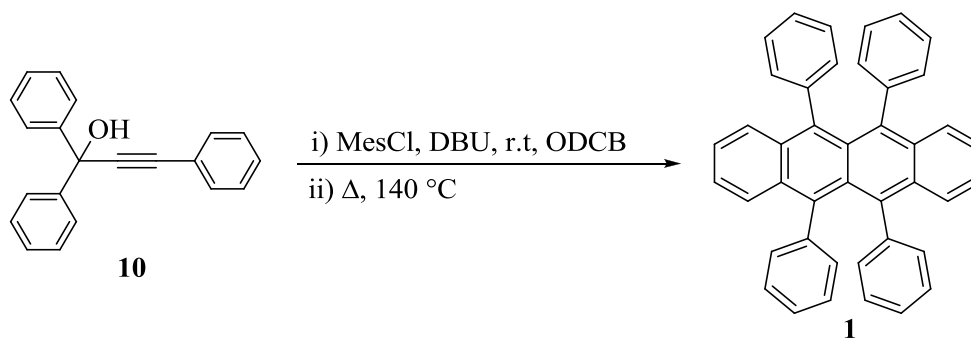
2. Sintesi di rubrene

mediante cromatografia liquida HPLC (vedi metodo 1) ottenendo una resa inferiore all'1%.

2.4.4.3 Sintesi di rubrene (1) in flusso continuo in ODCB con TEA e MesCl



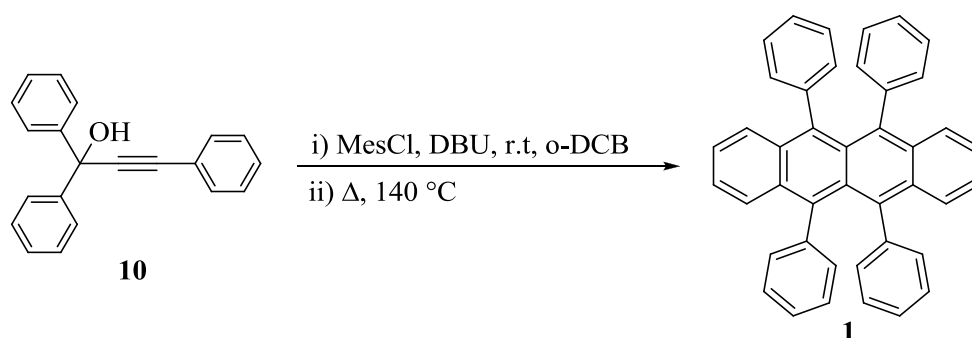
Il sistema microfluidico impiegato è costituito da due gas tight[®] di vetro da 5 mL, montate su due pompe a siringa. In una è stata caricata una soluzione di alcol (10) (0.4 M) e MesCl (0.88 M) sciolti in ODCB, mentre nell'altra una soluzione di TEA (0.44 M) in ODCB. I reagenti sono stati mescolati da una giunzione a "T" in PTFE e convogliati in un reattore dal volume di 1.178 mL (i.d. 0.5 mm, 6 m). La prima parte del reattore (1 m, t_R 23 min) è stata lasciata a temperatura ambiente, mentre la seconda (5 m, t_R 1 h 57 min) è stata immersa in un bagno ad olio a 140 °C. La velocità di flusso è stata impostata per entrambe le siringhe a 0.25 mL/h, per una portata totale di 0.50 mL/h. Il flusso non è risultato stabile, a causa del mancato utilizzo di una valvola di contropressione. Il campione è stato spento in una soluzione acquosa acida, estratto, anidrificato ed infine filtrato. Previa diluizione opportuna, il campione è stato analizzato mediante HPLC (vedi metodo 2) e spettroscopia UV-Vis. È stata ottenuta una resa del 6% (HPLC e UV-Vis). Non è stato possibile scartare almeno due volumi di reattore in quanto le pompe si sono bloccate dopo un paio di ore.

2.4.4.4 Sintesi di rubrene (**1**) in flusso continuo in ODCB con DBU e MesCl

Il sistema microfluidico impiegato è costituito da due gas tight[®] di vetro da 5 mL, montate su due pompe a siringa. In una è stata caricata una soluzione di alcol (**10**) (0.4 M) e MesCl (0.88 M) sciolti in ODCB, mentre nell'altra una soluzione di DBU (0.88 M) in ODCB. I reagenti sono stati mescolati da una giunzione a "T" in PTFE e convogliati in un reattore dal volume di 0.981 mL (i.d. 0.5 mm, 5 m). La prima parte del reattore (1 m, t_R 23 min) è stata lasciata a temperatura ambiente, mentre la seconda (4 m, t_R 1 h 34 min) è stata immersa in un bagno ad olio a 140 °C. La velocità di flusso è stata impostata per entrambe le siringhe a 0.25 mL/h, per una portata totale di 0.50 mL/h. Il flusso è stato reso stabile mediante l'utilizzo di una valvola di contropressione da 40 psi. Il campione è stato spento in una soluzione acquosa acida, estratto, anidrificato ed infine filtrato. Previa diluizione opportuna, il campione è stato analizzato mediante HPLC (vedi metodo 2) e spettroscopia UV-Vis. È stata ottenuta una resa del 22% (HPLC) e del 20% (UV-Vis).

2. Sintesi di rubrene

2.4.4.5 Studio per la sintesi di rubrene in flusso continuo in ODCB con DBU e MesCl



Il sistema microfluidico impiegato è costituito da due gas tight[®] di vetro da 5 mL, montate su due pompe a siringa. In una è stata caricata una soluzione di alcol (**10**) (0.4 M) e MesCl (0.88 M) sciolti in ODCB, mentre nell'altra una soluzione di DBU (0.88 M) in ODCB. I reagenti sono stati mescolati da una giunzione a "T" in PTFE ed sono stati fatti entrare in un reattore dal volume di 0.982 mL (i.d. 0.5 mm, 5 m). La prima parte del reattore (30 cm, t_R 7 min) è stata lasciata a temperatura ambiente, mentre la seconda (4.7 m, t_R 1 h 50 min) è stata immersa in un bagno ad olio a 140 °C. Inizialmente è stato effettuato il *purge* delle pompe, mediante il quale è stato caricato completamente il reattore a r.t. coi reagenti. Dopo 20 minuti il reattore è stato introdotto nel bagno ad olio e sono stati prelevati i campioni. Il campionamento è stato fatto durare 10 minuti per campione, con pause di 5 minuti tra un campione e l'altro. La velocità di flusso è stata impostata per entrambe le siringhe a 0.25 mL/h, per una portata totale di 0.50 mL/h. Il flusso è stato reso stabile mediante l'utilizzo di una valvola di contropressione da 40 psi. I campioni sono stati spenti in una soluzione acquosa acida, quindi la fase organica è stata estratta, anidrificata ed infine filtrata. Previa diluizione opportuna, ciascun campione è stato analizzato mediante HPLC (vedi metodo 2) e spettroscopia UV-Vis.

2.5 Bibliografia

1. C. Moreau, C. Dufraisse, P. M. Dean, *Compt. Rend.*, **1926**, *182*, 1440.
2. T. Hasegawa, J. Takeya, *Science and Technology of Advanced Materials*, **2009**, *10*, 024314.
3. C. H. Hsu, J. Deng, C. R. Staddon, P. H. Beton, *Applied Physics Letters*, **2007**, *91*, 193505.
4. H. Dong, C. Wang, W. Hu, *Chemical Communications*, **2010**, *46*, 5211.
5. A. S. Paraskar, A. R. Reddy, A. Patra, Y. H. Wijsboom, O. Gidron, L. J. W. Shimon, G. Leitus, M. Bendikov, *Chemistry - A European Journal*, **2008**, *14*, 10639.
6. A. M. C. Ng, A. B. Djurišić, W.-K. Chan, J.-M. Nunzi, *Chemical Physics Letters*, **2009**, *474*, 141.
7. A. K. Pandey, J. M. Nunzi, *Advanced Materials*, **2007**, *19*, 3613.
8. S. A. Odom, S. R. Parkin, J. O. Anthony, *Organic Letters*, **2003**, *5*, 4245.
9. Y. Wakabayashi, J. Takeya, T. Kimura, *Journal of Applied Physics*, **2011**, *110*, 102206.
10. H. M. Lee, J. J. Kim, J. H. Choi, S. O. Cho, *ACS Nano*, **2011**, *5*, 8352.
11. Y. Yoon, S. Kim, H. Lee, T. Kim, A. Babajanyan, K. Lee, B. Friedman, *Thin Solid Films*, **2011**, *519*, 5562.
12. A. P. Yuen, N. M. Bamsey, A.-M. Hor, J. S. Preston, R. A. Klenkler, S. M. Jovanovic, R. O. Loutfy, *Solar Energy Materials and Solar Cells*, **2011**, *95*, 3137.
13. Z. Liu, H. Wang, Q. Yang, T. W. Ng, M. F. Lo, N. B. Wong, S. T. Lee, C. S. Lee, *Applied Surface Science*, **2011**, *257*, 8462.
14. T. Taima, J. Sakai, T. Yamanari, K. Saito, *Solar Energy Materials and Solar Cells*, **2009**, *93*, 742.
15. O. D. Jurchescu, A. Meetsma, T. T. M. Palstra, *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, **2006**, *62*, 330.
16. D. Braga, A. Jaafari, L. Miozzo, M. Moret, S. Rizzato, A. Papagni, A. Yassar, *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *2011*, 4160.
17. T. Petrenko, O. Krylova, F. Neese, M. Sokolowski, *New Journal of Physics*, **2009**, *11*, 1.

2. Sintesi di rubrene

18. M. Yamada, I. Ikemoto, H. Kuroda, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1988**, *61*, 1057.
19. T. Hosokawa, H. Nakano, K. Takami, K. Kobiro, A. Shiga, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 1175.
20. S. S. Zade, M. Bendikov, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2012**.
21. W. Bergmann, M. J. McLean, *Chemical Reviews*, **1941**, *28*, 367.
22. Ş. Erkoç, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **2002**, *578*, 99.
23. S. Uttiya, L. Raimondo, M. Campione, L. Miozzo, A. Yassar, M. Moret, E. Fumagalli, A. Borghesi, A. Sassella, *Synthetic Metals*, **2012**, *161*, 2603.
24. J. A. Dodge, J. D. Bain, A. R. Chamberlin, *The Journal of Organic Chemistry*, **1990**, *55*, 4190.
25. C. F. H. Allen, L. Gilman, *Journal of the American Chemical Society*, **1936**, *58*, 937.
26. P. D. Landor, S. R. Landor, *Journal of Chemical Society*, **1963**, 2707.
27. M. Rajeswaran, *Proceeding of ASID New Delhi 8-12 october 2006*.
28. J. Rigaudy, P. Capdevielle, *Tetrahedron*, **1976**, *33*, 767.
29. W. J. Sparks, C. S. Marvel, *Journal of American Chemical Society*, **1936**, *58*, 865.
30. T. J. Levek, E. F. Kiefer, *Journal of the American Chemical Society*, **1976**, *98*, 1875.
31. P. Capdevielle, J. Rigaudy, *Tetrahedron*, **1978**, *35*, 2093.
32. E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Letters*, **1972**, *13*, 3769.
33. A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Organic Synthesis*, **2010**, *87*, 231.
34. V. I. Potkin, E. A. Dikumar, N. G. Kozlov, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2002**, *38*, 1316.
35. T. L. Jacobs, W. L. Petty, E. G. Teach, *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, *82*, 4094.
36. T. L. Jacobs, D. M. Fenton, *The Journal of Organic Chemistry*, **1965**, *30*, 1808.
37. M. Uyanik, R. Fukatsu, K. Ishihara, *Organic Letters*, **2009**, *11*, 3470.

38. M. D. Schiavelli, R. P. Gilbert, W. A. Boynton, C. J. Boswell, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, *94*, 5061.
39. S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chemical Reviews*, **1971**, *71*, 429.
40. T. Kitamura, S. Miyake, S. Kobayashi, H. Taniguchi, *Chemistry Letters*, **1985**, *14*, 929.
41. M. D. Schiavelli, S. C. Hixon, H. W. Moran, C. J. Boswell, *Journal of the American Chemical Society*, **1971**, *93*, 6989.
42. T. Kitamura, S. Miyake, S. Kobayashi, H. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 967.
43. M. D. Schiavelli, S. C. Hixon, H. W. Moran, *Journal of the American Chemical Society*, **1970**, *92*, 1082.
44. G. V. Karunakar, M. Periasamy, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 7463.
45. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. D. R. Lide, ed., Taylor and Francis, Boca Raton, FL, 2006.

3. Studio cinetico in flusso continuo per la bromurazione di 5,10,15,20-tetrafenilporfirina

Le porfirine costituiscono una vasta classe di pigmenti organici fluorescenti, di origine sintetica o naturale, caratterizzati da un'intensa colorazione rossa o viola. Il nome deriva infatti dal greco *porphura*, porpora. L'unità di base che accomuna tutti i derivati porfirinici è la porfina, anello macrociclico aromatico formato da quattro anelli pirrolici uniti da ponti metinici.

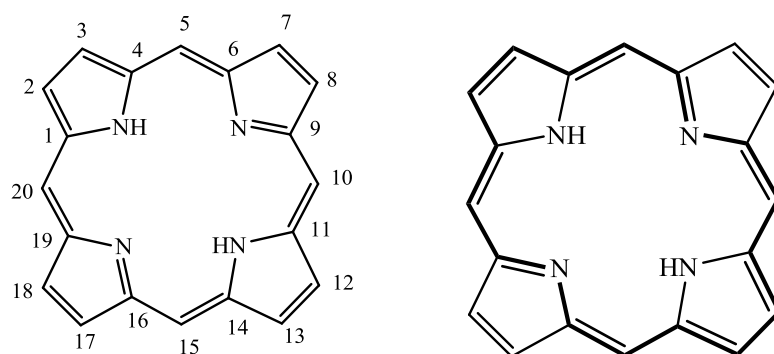


Figura 3.1. Porfina; sistema aromatico principale evidenziato (a destra).

L'aromaticità è data da 18 elettroni π ($4n + 2$), mentre gli altri 4 elettroni π appartengono ai due doppi legami in posizione 7-8 (Δ^7) e 17-18 (Δ^{17}), i quali dimostrano una reattività propria delle olefine. La riduzione di questi doppi legami porta alla formazione della clorina.

Per quanto riguarda la reattività, le porfirine possono essere funzionalizzate covalentemente allo scheletro macrociclico oppure possono essere coordinate agli atomi di azoto con diversi metalli. La cavità interna può infatti accomodare una vasta gamma di metalli (Mg, Fe, Zn, Cu, Co, Ni ecc.), motivo per il quale questi sistemi sono ampiamente presenti nei sistemi biologici. Si ritrovano come centro prostetico delle proteine di trasporto (mioglobina, emoglobina) di enzimi come le ossidoriduttasi (citocromi).

La reattività delle porfirine è quella tipica dei composti aromatici, in particolare esse partecipano a diverse reazioni di sostituzione elettrofila come l'alogenazione, la nitratura, la solfonazione ecc. La funzionalizzazione di tipo covalente può avvenire

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

in due diversi siti della molecola di differente reattività: in posizione *meso* (5, 10, 15, 20) oppure in β -pirrolo (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18).

Il materiale di partenza più semplice ed economico per la creazione di derivati porfirinici complessi è rappresentato dalla meso-tetrafenilporfirina (TPP), molecola ampiamente disponibile in commercio. La prima sintesi di porfirine meso-tetrafenil sostituite risale al 1936 da parte di Rothmund.¹ La sintesi consisteva nel riscaldare in una fiala sigillata una miscela di pirrolo e dell'aldeide opportuna in piridina. Una nuova sintesi dalla resa più elevata fu sviluppata in seguito da Lindsey e collaboratori (fig. 3.2).^{2,3,4}

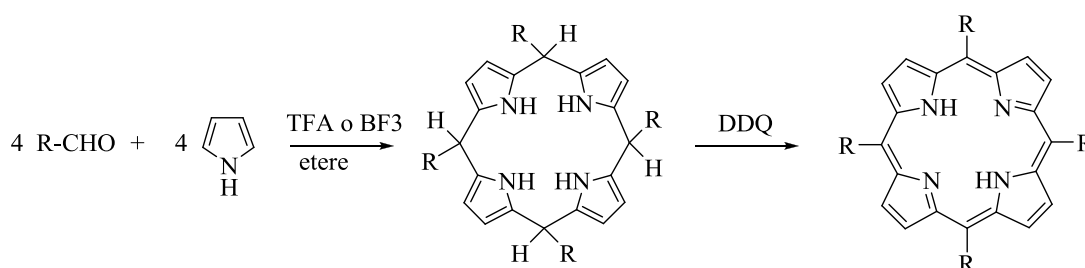


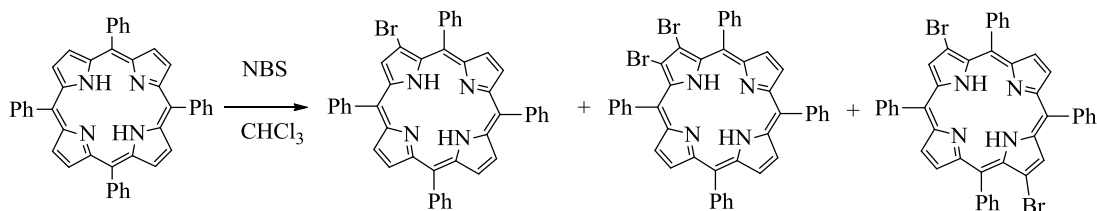
Figura 3.2. Sintesi generale in due step di porfirine *meso*-tetra sostituite.^{2,3,4}

In questo caso, un intermedio porfirinogeno viene ottenuto per condensazione acido catalizzata del pirrolo con un'aldeide opportunamente sostituita. In seguito, questo viene ossidato con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone) portando alla porfirina *meso*-tetrasostituita.

Gli anelli fenilici della TPP risultano ruotati rispetto al piano del macrociclo di un angolo compreso tra 60° e 90°. Di fatto questa distorsione dovuta all'ingombro sterico dei fenili ne riduce la coniugazione con l'anello porfirinico. Ne risulta che i sostituenti in posizione β possiedono effetti elettronici e sterici maggiori sull'anello porfirinico rispetto a quelli in posizione *meso*.⁵ Le reazioni di bromurazione delle porfirine in posizione β , risultano di grande interesse sintetico, dato che forniscono intermedi che presentano un buon gruppo uscente. Questi possono essere sfruttati nella produzione dei più svariati derivati.⁵ Alcuni esempi sono le reazioni di cross coupling,^{6,7,8,9} non solo per formare nuovi legami C-C, ma anche C-eteroatomo. L'atomo di bromo inoltre può subire facilmente sostituzioni nucleofile.¹⁰

Il metodo classico¹¹ per la bromurazione della meso-tetrafenilporfirina consiste nell'impiego della N-bromo succinimide (NBS) come agente bromurante, come riportato nello schema 3.1. Non è possibile invece utilizzare una soluzione di bromo molecolare poiché porterebbe alla degradazione della struttura porfirinica.

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina



Schema 3.1. Reazione di bromurazione della TPP.

Il meccanismo della reazione con NBS non è completamente chiarito, e porta alla formazione di numerose porfirine contenenti da uno a otto atomi di bromo in posizione β . Per ogni prodotto di polibromurazione con un numero di atomi di bromo compreso fra 2 e 6, esistono inoltre numerosi isomeri.⁵ La separazione dei singoli prodotti alogenati spesso è difficile e comporta notevoli cali di resa.

In questo capitolo sarà affrontato uno studio sulla reazione di bromurazione della meso-tetrafenilporfirina (TPP) con NBS condotta in cloroformio, in condizioni di flusso continuo. Lo studio ha natura cinetica e punta a determinare le migliori condizioni per condurre questa reazione in MR in merito a temperatura e tempi di reazione, massimizzando conversione e selettività verso il prodotto di monobromurazione. Le condizioni di stato stazionario in cui operano i MR saranno sfruttate per ottenere risultati riproducibili anche con tempi di reazione di pochi secondi.

3.1 Risultati e discussione

La reazione di bromurazione (Schema 3.1) è stata condotta nell'apparato microfluidico schematizzato in figura 3.3 che è presentata più in dettaglio nella sezione sperimentale.

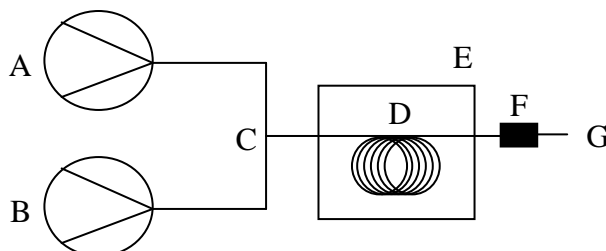


Figura 3.3. Setup microfluidico adottato per la bromurazione della TPP in flusso continuo (A, B - pompa a siringa con i reagenti, C - micromixer, D - reattore, tubo in PTFE, E - bagno ad acqua, F - valvola di contropressione, G - raccolta del campione).

Dato che la reazione presenta problemi di selettività dovuti alla presenza di prodotti di mono- e poli- bromurazione, un micromixer (C) con un tempo di mescolamento di poche decine di millisecondi è stato impiegato per rendere omogenea la miscela di reazione nel minor tempo possibile. In questo modo è stato possibile evitare accumuli locali di agente bromurante che porterebbero alla rapida formazione di prodotti polibromurati. L'utilizzo della valvola di contropressione (F) è necessario per poter lavorare a temperature prossime a quella di ebollizione del solvente in condizioni standard. Test preliminari condotti senza tale valvola a temperatura ambiente, hanno anche evidenziato la formazione rapida di bolle all'interno del reattore D, probabilmente prodotti gassosi di decomposizione dell'NBS. In tal senso, la valvola di contropressione ha permesso di mantenere stabile il flusso all'interno del tubo e lavorare in condizioni stazionarie.

Nel corso degli esperimenti, la temperatura è stata regolata con un bagno ad acqua (E) a 40 o 50 °C, mentre la lunghezza del tubo è stata progressivamente diminuita per diminuire il tempo di reazione (in accordo con l'equazione 2.4). Quando questa riduzione di lunghezza non è più risultata pratica, i tempi di reazione sono stati ulteriormente ridotti aumentando la portata delle pompe a siringa (A e B) a parità di volume del reattore.

Le concentrazioni del reagente di partenza (TPP), del prodotto di monobromurazione (TPP-Br) e dell'insieme dei prodotti di polibromurazione (TPP-Br_x) sono state valutate per via cromatografica (HPLC) al variare dei tempi e della temperatura di

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

reazione, ottenendo così i relativi profili cinetici. Dato che il principale obiettivo è l'ottimizzazione della selettività verso il prodotto di monobromurazione, i prodotti di polibromurazione non sono stati discriminati. Inoltre, gli esperimenti sono stati condotti con un eccesso di NBS (circa 10 eq, il massimo possibile data la solubilità del reagente in cloroformio) in modo da poter considerare la concentrazione di quest'ultimo costante nelle prime fasi della reazione, dove è logico aspettarsi una predominanza del prodotto TPP-Br.

Per assicurare l'accuratezza nella determinazione di tali profili, è necessario che la reazione venga spenta rapidamente all'uscita del reattore. A questo scopo, sono stati effettuati diversi test per verificare se fosse possibile sottrarre l'NBS dall'ambiente di reazione facendolo reagire rapidamente con un *quencher* particolarmente reattivo nei suoi confronti. Diverse aliquote di una soluzione madre di NBS in cloroformio sono state trattate con acetone, 1,2-dibromoetilene e una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato. Dopo un minuto sotto agitazione, a ognuna di queste soluzioni è stata aggiunta una soluzione di TPP. La reazione è stata seguita mediante TLC, ma si è sempre assistito alla formazione di prodotti bromurati. Non disponendo di un sistema di *quenching* chimico, i crudi di reazione sono stati diluiti con una miscela di cicloesano:toluene 80:20 mantenuta a 0 °C all'uscita del reattore, in modo da rallentare il più possibile la reazione. Inoltre, l'iniezione nel sistema cromatografico è stata fatta nel più breve tempo possibile per evitare che la reazione potesse proseguire.

La figura 3.4 mostra il cromatogramma relativo a un crudo di reazione (40 °C, dopo 240 s di reazione) messo a confronto con i cromatogrammi di due soluzioni di TPP e TPP-Br puri. Il metodo cromatografico utilizzato è particolarmente sensibile alla quantità di trietilammina nell'eluente, usata per disattivare parzialmente la silice della colonna. Questo ha dato luogo a una non perfetta riproducibilità nei tempi di ritenzione nel momento in cui l'eluente veniva ripreparato di fresco, ma ciò non ha impedito di identificare i picchi relativi ai prodotti di interesse. I picchi con un tempo di ritenzione inferiore a quello di TPP-Br sono identificati come prodotti di polibromurazione TPP-Br_x. Tali picchi, fino a 6 per i soli prodotti di dibromurazione, sono parzialmente accavallati e non è stato possibile separarli. Essi sono quindi stati integrati insieme.

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

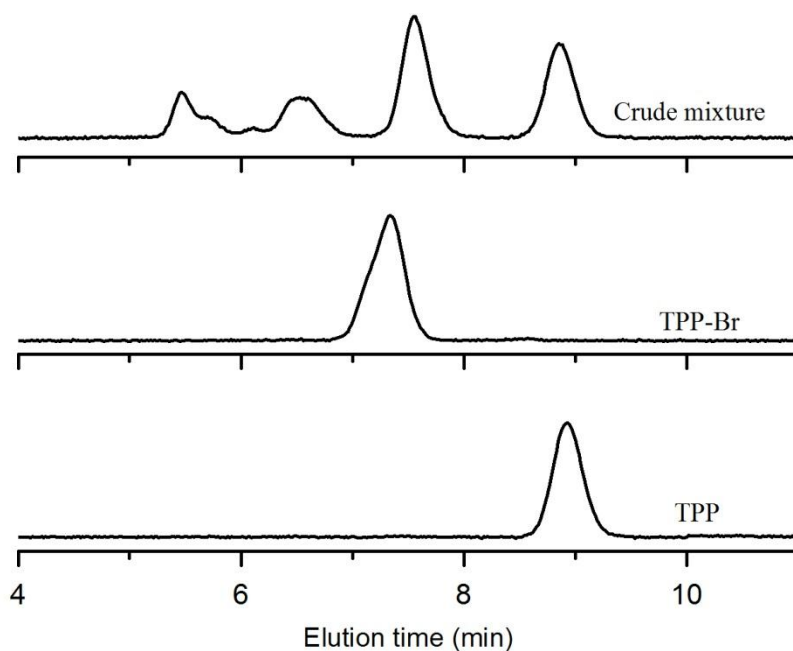


Figura 3.4. Cromatogramma di un crudo di reazione confrontato con i cromatogrammi di due composti puri, TPP e TPP-Br.

Le aree dei picchi cromatografici sono proporzionali alle concentrazioni delle singole specie, a meno di un fattore di scala legato all'assorbanza molare delle sostanze pure alla lunghezza d'onda usata per il rivelatore (420 nm). Per valutare questo fattore e poter procedere alla quantificazione dei componenti dei crudi, i coefficienti di assorbimento di TPP e TPP-Br sono stati misurati spettroscopicamente, fornendo valori non dissimili da quelli riportati in letteratura ($\epsilon_{\text{TPP}} = 311864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\epsilon_{\text{TPP-Br}} = 488192 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Vista l'indisponibilità di una tecnica per la separazione di quantità di prodotti polibromurati sufficienti al calcolo del coefficiente di estinzione molare, il loro fattore di risposta è stato considerato uguale a quello del prodotto di monobromurazione. Dalle aree cromatografiche, corrette per i coefficienti di assorbimento, è stato possibile passare direttamente alla composizione percentuale della miscela secondo un processo di normalizzazione interna descritto dalla seguente equazione (per il caso della TPP).

$$[\text{TPP}] = \frac{A_{\text{TPP}}}{A_{\text{TPP}} + A_{\text{TPP-Br}} + A_{\text{TPP-Br}_x}} \cdot [\text{TPP}]_0 \quad (3.1)$$

dove A_{TPP} , $A_{\text{TPP-Br}}$ e $A_{\text{TPP-Br}_x}$ rappresentano le aree corrette per le tre specie considerate, mentre $[\text{TPP}]_0$ è la concentrazione iniziale di tetrafenil porfirina in

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

soluzione, che deve essere uguale in ogni istante alla somma delle concentrazioni di tutti i derivati porfirinici, bromurati o meno.

Le figure 3.5 e 3.6 riportano i profili di concentrazione sperimentali per le tre specie osservate e si riferiscono agli esperimenti condotti a 40 e 50 °C rispettivamente.

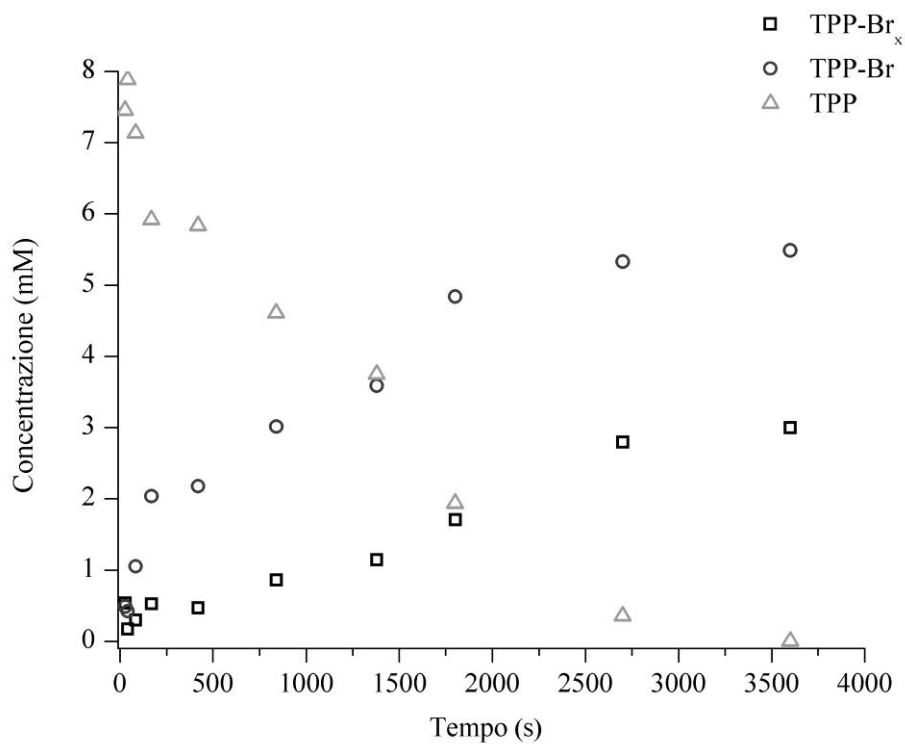


Figura 3.5. Dati degli esperimenti condotti in condizioni microfluidiche a 40 °C. Colori differenti sono stati associati alle specie quantificate: TPP (△); TPP-Br (○); TPP-poliBr (□).

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

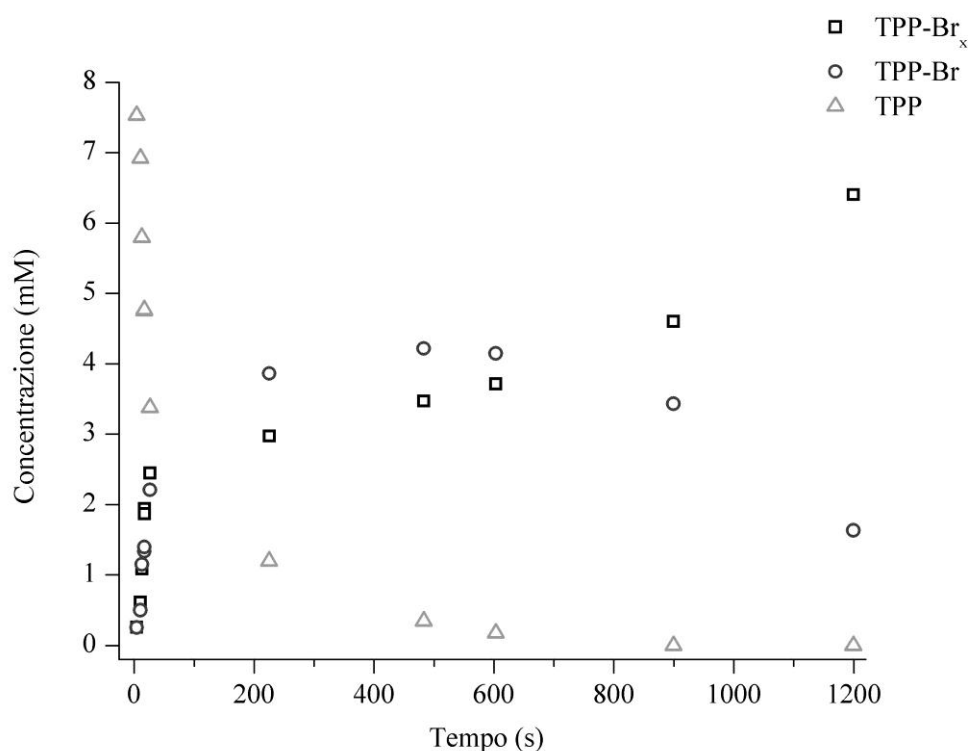


Figura 3.6. Dati degli esperimenti condotti in condizioni microfluidiche a 50 °C. Colori differenti sono stati associati alle specie quantificate: TPP (Δ); TPP-Br (○); TPP-poliBr (□).

I due grafici evidenziano la scomparsa della TPP nel tempo, insieme alla comparsa della TPP-Br e dei prodotti polibromurati TPP-Br_x. La mancanza di un meccanismo certo per la reazione ha impedito la determinazione delle costanti di velocità relative alla formazione dei vari prodotti. In particolare, è stato testato un modello molto semplice che prevede due reazioni, R1 ed R2, che portano alla formazione dei prodotti di mono- (R1) e poli- (R2) bromurazione, rispettivamente. Le reazioni, assieme alle equazioni che ne descrivono le velocità r_1 ed r_2 sono:



Entrambe sono del primo ordine rispetto ai reagenti coinvolti e le costanti di velocità k_1 e k_2 possono essere espresse inglobando la concentrazione di NBS, pressochè costante nel tempo, diventando k'_1 e k'_2 . Secondo questo modello, la concentrazione di TPP-Br dovrebbe raggiungere un punto di massimo, quando $r_1 = r_2$. Questo andamento è apprezzabile nell'esperimento condotto a 50 °C ma non in quello condotto a temperatura più bassa, a causa delle reattività ridotte che

dilatano i tempi di reazione. Inoltre, nell'esperimento a 50 °C, il profilo di concentrazione per TPP-Br_x presenta vistose anomalie, dato che negli istanti iniziali cresce quasi linearmente (e sempre con valori più alti rispetto a TPP-Br) per poi rallentare quando [TPP-Br] aumenta.

Apparentemente, quindi, la legge cinetica di pseudo primo ordine ipotizzata non descrive in modo accettabile l'andamento della reazione, né a 40 °C, né a 50 °C. Il modello presentato nel paragrafo precedente (come altri presi in considerazione), infatti, non permette di analizzare i dati con un metodo dei minimi quadrati al fine di ottenere le costanti di velocità. E' possibile che, riuscendo nella discriminazione dei prodotti di polibromurazione e valutando per ognuno il fattore di risposta, le equazioni cinetiche sopra descritte forniscano dei risultati soddisfacenti. Tale processo ad ogni modo, risulterebbe molto complesso dal punto di vista della separazione e dell'ottenimento dei singoli composti puri. Lo stesso modello, inoltre, andrebbe affinato con l'inserimento di una serie di variabili a rappresentare le concentrazioni dei singoli prodotti dibromurati, tribromurati etc.

In alternativa, le concentrazioni di TPP e TPP-Br si potrebbero valutare con il metodo dello standard interno, in modo da slegare la valutazione delle loro concentrazioni dal processo di normalizzazione interna descritto nell'equazione 3.1. Questo processo risulta infatti molto sensibile a errori nella valutazione dei coefficienti di estinzione molare. Nella fattispecie, non disporre delle ϵ relative ai prodotti TPP-Br_x, porta a un'errata valutazione delle aree relative di TPP e TPP-Br e di conseguenza alla loro concentrazione. Lo standard interno permetterebbe invece di valutare la concentrazione assoluta delle due specie e di calcolare TPP-Br_x come differenza fra la somma di quelle due concentrazioni e [TPP]₀, risolvendo il problema della quantificazione dei derivati polibromurati.

Lo standard interno adatto, dovrebbe avere un tempo di ritenzione tale da essere ben separato dagli altri composti, quindi probabilmente più alto di TPP. Dovrebbe presentare un coefficiente di assorbimento a 420 nm quantomeno confrontabile con quello degli analiti (quindi dell'ordine di 10⁵ M⁻¹cm⁻¹) e non essere suscettibile di attacco da parte dell'NBS in modo da poter essere aggiunto all'inizio della reazione.

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

Tenendo conto che l'accuratezza dei dati sperimentali è migliore per tempi di reazione bassi, dato che i prodotti polibromurati non hanno avuto tempo di formarsi, è comunque possibile fare delle valutazioni qualitative sul processo. In particolare si osservino la conversione della TPP, la selettività rispetto a TPP-Br e la resa in TPP-Br. Queste tre grandezze, sono definite dalle equazioni 3.2, 3.3 e 3.4, rispettivamente:

$$Conv = \frac{[TPP]_0 - [TPP]}{[TPP]_0} \quad (3.2)$$

$$Sel_{TPP-Br} = \frac{[TPP-Br]}{[TPP-Br] + [TPP-Br_x]} = \frac{[TPP-Br]}{[TPP]_0 \cdot Conv} \quad (3.3)$$

$$Yield_{TPP-Br} = \frac{[TPP-Br]}{[TPP]_0} = Conv \cdot Sel_{TPP-Br} \quad (3.4)$$

Ognuno di questi parametri varia nel corso della reazione e gli andamenti sono riportanti come percentuali nelle figure 3.7 e 3.8.

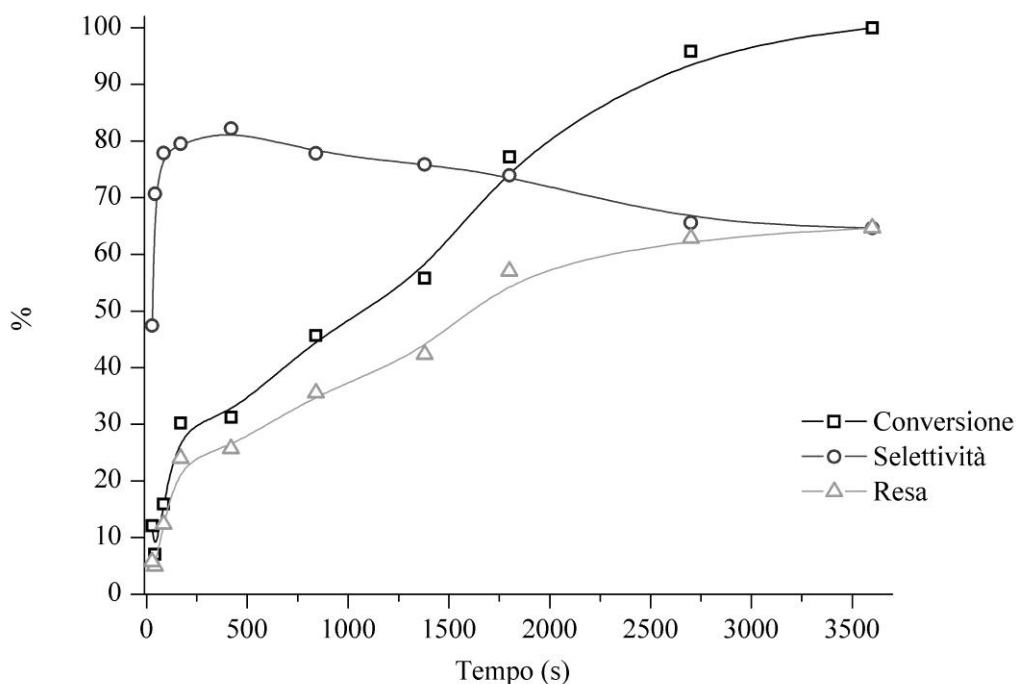


Figura 3.7. Andamento nel tempo della resa di TPP-Br (Δ), della sua selettività (\circ) e della conversione della TPP (\square) a 40 °C.

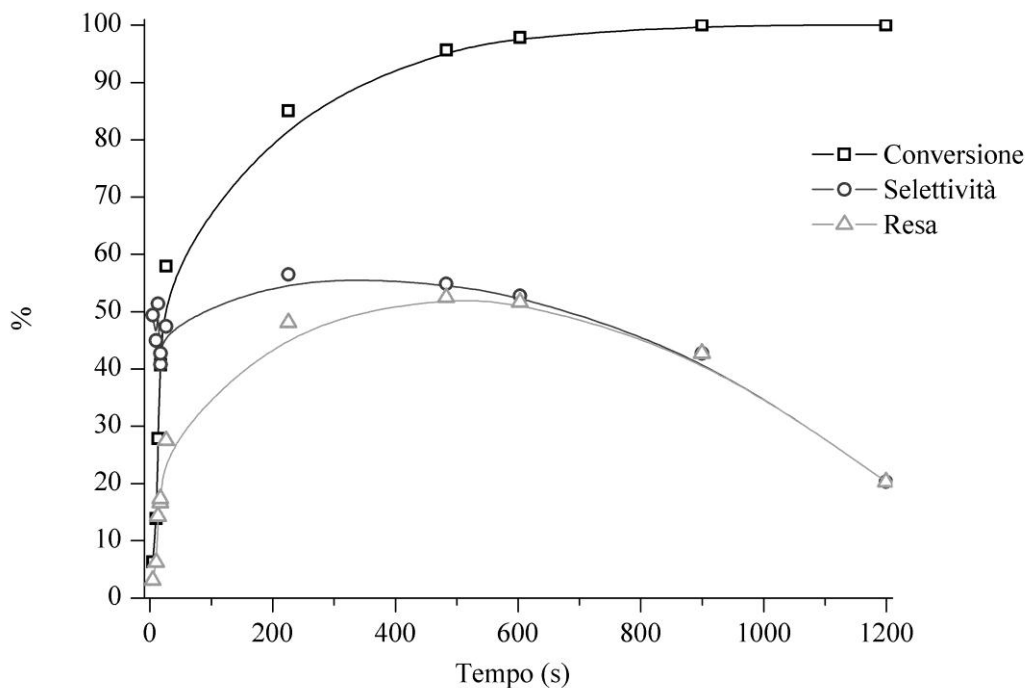


Figura 3.8. Andamento nel tempo della resa di TPP-Br (Δ), della sua selettività (\circ) e della conversione della TPP (\square) a 50 °C.

La temperatura ha effetto su tutti e tre i parametri analizzati: un aumento di 10 °C ha comportato la completa conversione della TPP in un terzo del tempo, in 20 minuti anziché in un'ora. Nel primo caso a 40 °C la resa in TPP-Br è aumentata analogamente alla conversione. Nel secondo invece, a 50 °C, la resa è inizialmente aumentata fino a raggiungere un massimo (50%) intorno ai 10 minuti e successivamente ha subito un calo concomitante al calo della selettività. Questo calo si spiega con una maggiore produzione di prodotti polibromurati.

3.2 Parte sperimentale

Tutti i reagenti sono stati acquistati dalla Sigma Aldrich e usati come ricevuti, ad eccezione dell'N-bromosuccinimide, la quale è stata ricristallizzata da acqua calda prima dell'uso. L'analisi TGA (in appendice) dimostra la purezza del composto ricristallizzato. Tutti i solventi utilizzati sono *HPLC-grade*. La reazione in *batch* è stata monitorata via TLC (eluente: toluene:cicloesano = 1:1) utilizzando lastre in gel di silice 60, F₂₅₄ della Merck KGaA (Rf (TPP) = 0.37, Rf (TPP-Br) = 0.47, Rf (TPP-Br_x) = 0.58).

Per la gestione dei flussi in condizioni microfluidiche è stata utilizzata una pompa a siringa, modello KDS-212 (KD-Scientific), equipaggiata con due siringhe Hamilton Gastight da 5 mL, munite di *fittings* in PEEK[®] e tubi di PTFE (i.d. 0.5 mm, UpchurchScientific). I reagenti sono stati mescolati con un micromixer dell'Institut für Mikrotechnik Mainz (IMM, Germany, vedi capitolo 1). Alla fine del reattore è stata montata una valvola di contropressione BPR Assembly (40 psi, UpchurchScientific).

I crudi di reazione sono stati analizzati mediante analisi HPLC. Lo strumento utilizzato è uno Shimadzu LC-10AD VP, munito di rivelatore UV-Vis Jasco 875-UV impostato a 420 nm. La colonna utilizzata è una Phenomenex Luna 5 μ su silice, eluita per via isocratica a 1 mL/min con una miscela cicloesano: toluene 80: 20, con lo 0.1% di Et₃N.

3.2.1 Sintesi in *batch*

Una miscela di TPP (200.3 mg, 0.326 mmol) e N-bromo succinimide (1.8 eq, 102.5 mg, 0.576 mmol) in CHCl₃ (50 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 7 ore. L'analisi TLC mostra la presenza di tracce dei reagenti di partenza, assieme ad altre 5 macchie identificate come il prodotto di monobromurazione e vari prodotti di polibromurazione. La miscela è stata purificata mediante cromatografia flash su silice (eluente cicloesano:toluene = 1:1). La TPP-Br, solido viola, è stata isolata ed infine caratterizzata mediante spettroscopia ¹H-NMR e spettrometria di massa MALDI TOF-TOF. È stata successivamente utilizzata come standard di riferimento per le analisi HPLC.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92-8.79 (m, 6 H), 8.20-8.09 (m, 8 H), 7.82-7.71 (m, 13 H), -2.91 (s, 2 H) ppm.

Uv-Vis(cicloesano/toluene 80:20, 0.1% Et₃N): λ_{max} 421, 518, 553, 593, 648 nm.

MALDI TOF-TOF m/z = 693.12

3.2.2 Cinetica in flusso continuo

Sono state preparate due soluzioni in CHCl₃, la prima contenente TPP 8.40 mM, utilizzata per le cinetiche eseguite a diversa temperatura (40 °C e 50 °C), la seconda contenente NBS 84.7 mM, preparata di fresco per ogni esperimento. I reagenti sono stati caricati nelle siringhe, collegate al micromixer. Il tempo di residenza è stato calcolato mediante l'equazione (2.4), impostando un flusso di 0.25 mL/h per ciascuna siringa. Prima di ogni campionamento sono stati scartati almeno due volumi di reattore per permettere al sistema di raggiungere lo stato stazionario. Il campionamento è stato eseguito raccogliendo una goccia della miscela in uscita dal tubo in un vial contenente 2 mL di miscela cicloesano/toluene 80:20 raffreddata in una miscela di ghiaccio e sale. I campioni sono stati analizzati mediante analisi HPLC. Il reattore è costituito da un tubo in PTFE dal diametro interno di 0.5 mm. La lunghezza massima utilizzata è di 2.60 m per l'esperimento a 40 °C e di 1.7 m per quello a 50 °C. La lunghezza del tubo è stata ridotta di volta in volta per ottenere i tempi di permanenza desiderati. Anche la valvola di contropressione è stata ogni volta reinserita alla fine del reattore per stabilizzare il flusso. Per tempi di residenza dell'ordine dei secondi, si è preferito aumentare la portata delle pompe piuttosto che accorciare il reattore, per questioni di praticità.

3.2.3 Misura del coefficiente di estinzione molare di TPP e TPP-Br

Per affrontare uno studio cinetico sulla bromurazione della TPP con NBS, è stato necessario ricavare i coefficienti di estinzione molare (ϵ) di TPP e TPP-Br alla lunghezza d'onda di rivelazione per l'analisi HPLC (420 nm). I coefficienti sono fondamentali per conoscere il rapporto tra i fattori di risposta delle due specie per l'analisi dei dati.

In entrambi i casi è stata preparata una soluzione madre a concentrazione nota pesando qualche milligrammo di sostanza disciogliendola in un volume noto di CHCl₃. Un volume noto di soluzione madre è stato inserito in una cuvetta con 2500 μ L di eluente (cicloesano/toluene 80:20, 0.1% Et₃N). In questo modo sono state riprodotte le condizioni dell'analisi HPLC. Per aggiunte successive di un volume noto di soluzione madre sono state ottenute le misure di assorbanza necessarie ad

3. Bromurazione della meso-tetrafenilporfirina

ottenere la retta di calibrazione, da cui è stato estrapolato il coefficiente di estinzione molare, il quale corrisponde al coefficiente angolare della retta stessa.

Per la TPP è stato ricavato un coefficiente di estinzione molare ϵ pari a $311864 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, mentre per la TPP-Br vale $488192 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$.

3.3 Conclusioni

Lo studio condotto sulla bromurazione della meso-tetrafenilporfirina, ha messo in luce le potenzialità della microfluidica per la conduzione di studi cinetici. Questi sono di particolare interesse per l'ottimizzazione della selettività della reazione verso i prodotti mono-bromurati, vista la possibilità di formare diversi prodotti di poli-bromurazione. I profili di concentrazione delle varie specie porfiriniche coinvolte nel processo sono stati tracciati a due diverse temperature, grazie a un MR che ha permesso di regolare i tempi di reazione in modo semplice. Con questo metodo è stato possibile raccogliere dati riproducibili sulla composizione del crudo di reazione anche a pochi secondi dal mescolamento dei reagenti. Nonostante non sia stato possibile ricavare dei valori attendibili riguardo alle costanti di velocità delle reazioni coinvolte, questo lavoro servirà da punto di partenza per migliorare il sistema cromatografico con cui analizzare i campioni. In particolare, sarà necessario sviluppare un metodo di quenching della reazione diverso dalla diluizione-raffreddamento usato in questa tesi. Inoltre, andrà ricercato uno standard interno *ad hoc* per la quantificazione dei prodotti. Ciò dovrebbe contribuire a migliorare le stime sulla composizione dei crudi fornendo dei dati assoluti di concentrazione, al contrario del metodo a normalizzazione interna tentato durante la realizzazione degli esperimenti presentati nei capitoli precedenti.

3.3 Bibliografia

1. P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 625.
2. J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969.
3. J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827.
4. J. S. Lindsey, R. W. Wagner, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 828.
5. D. Chumakov, A. Khoroshutin, A. Anisimov, K. Kobrakov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009**, 45, 259-283.
6. D.-M. Shen, C. Liu, Q.-Y. Chen, *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 6508-6511.
7. M. Toganoh, H. Harada, Y. Ikawa, H. Furuta, *Chemistry Letters*, **2010**, 39, 252-253.
8. A. Lembo, P. Tagliatesta, D. M. Guldi, *The Journal of Physical Chemistry A*, **2006**, 110, 11424-11434.
9. K. S. Chan, X. Zhou, A. Ming Tak, T. Chak Yue, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3129-3136.
10. T. Takanami, M. Hayashi, H. Chijimatsu, W. Inoue, K. Suda, *Organic Letters*, **2005**, 7, 3937-3940.
11. H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 4987.

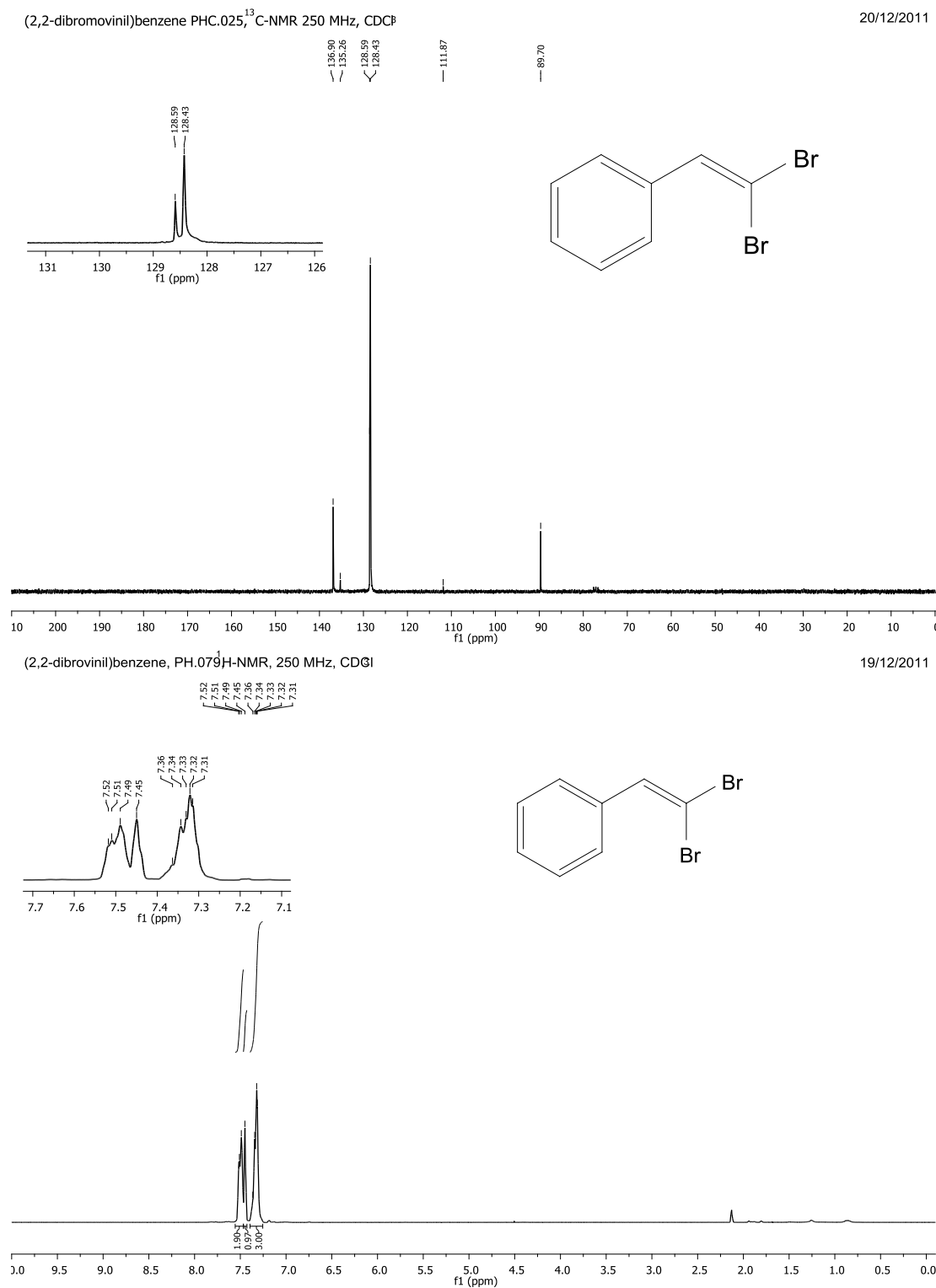
Considerazioni finali

In questo elaborato di tesi ho esemplificato alcune delle possibili applicazioni della tecnologia microfluidica nell'ambito della sintesi organica. A mio parere le applicazioni più interessanti sono quelle che riescono a sfruttare le particolari proprietà dei microreattori, derivanti dalle loro ridotte dimensioni, per lavorare in condizioni difficilmente riproducibili con la classica vetreria da laboratorio.

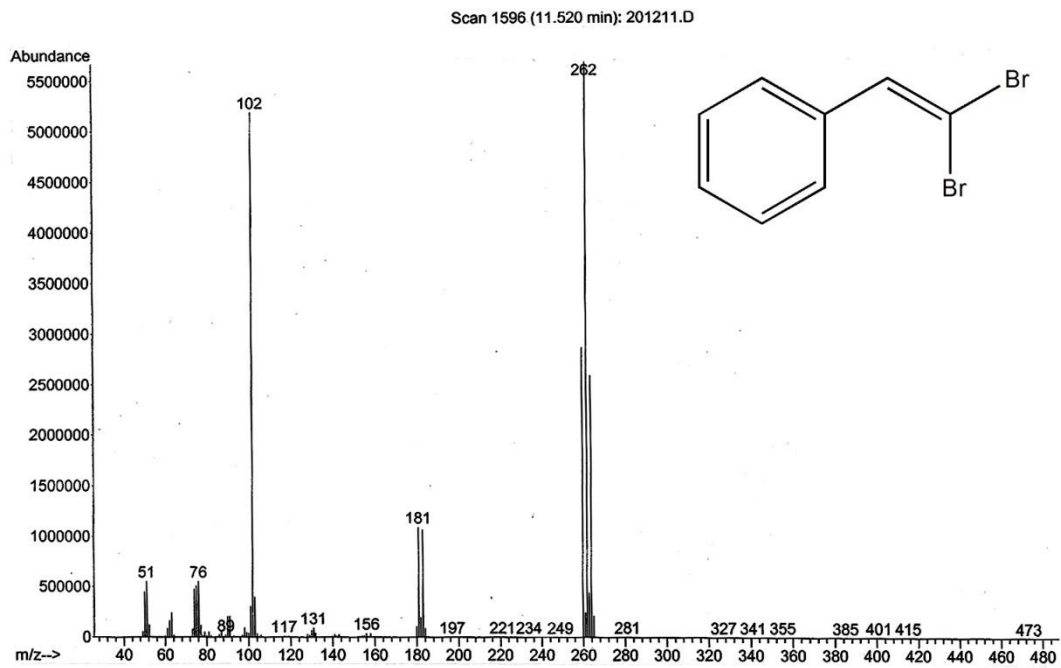
Durante l'internato ho avuto modo di sviluppare una certa sensibilità verso la microfluidica. Oltre alle conoscenze tecniche relative al setup dei reattori (uso di *fittings*, valvole di contropressione, pompe di diversa natura, *micromixers*, tubi, *chips*, sistemi microfluidici integrati commerciali, etc) mi sono cimentata nella trasposizione in flusso di reazioni già note in condizioni *batch*. Questo mi ha permesso di valutare in prima persona quali siano le differenze fra i due approcci e quando uno sia più conveniente dell'altro. Ho potuto notare che, data una reazione, le stesse condizioni usate in *batch* raramente danno i migliori risultati in microreattore. Ogni operazione va quindi ripensata a partire dal meccanismo e dalla comprensione di ogni passaggio e il ruolo di ogni reagente va tenuto in considerazione per ottenere buoni risultati.

Appendice

Si riportano di seguito gli spettri di massa, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV-Vis, FT-IR, TGA eseguiti per una caratterizzazione opportuna dei composti sintetizzati.

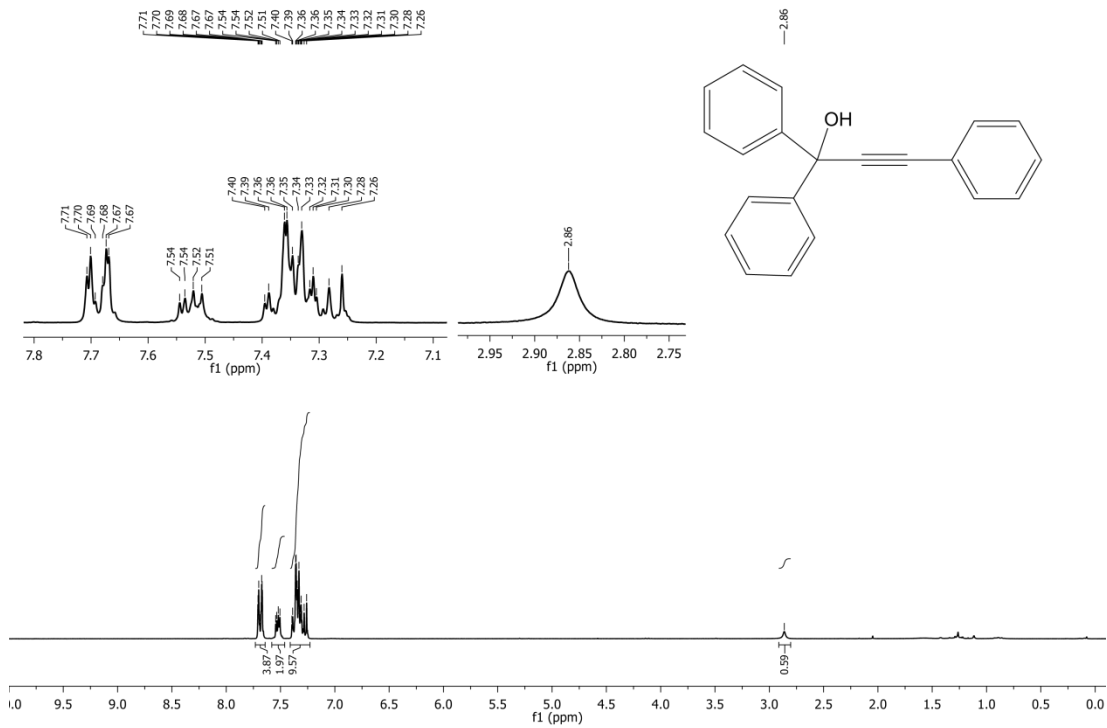


Appendice



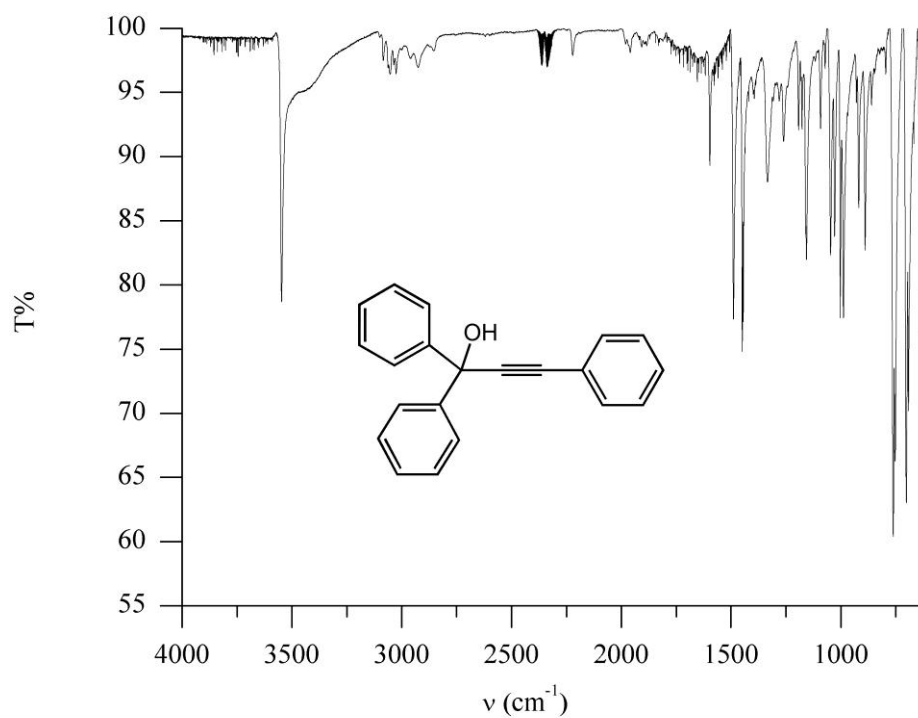
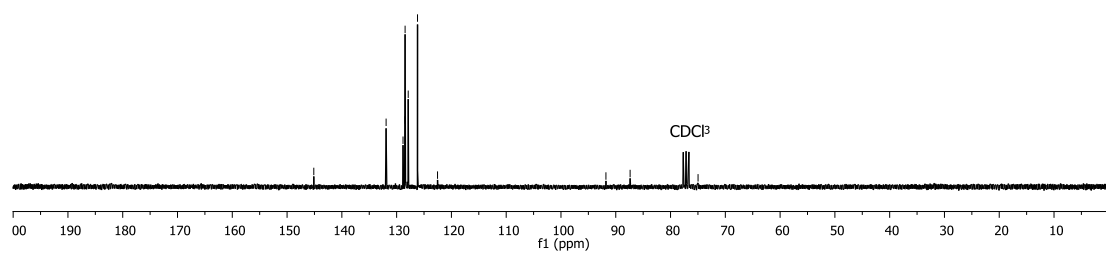
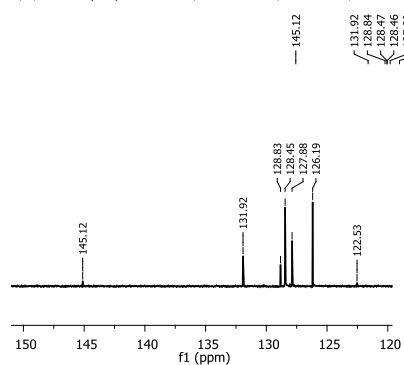
1,1,3-trifenilprop-2-yn-1-ol, MEZH.007, ¹H-NMR 250 MHz, CDCl₃

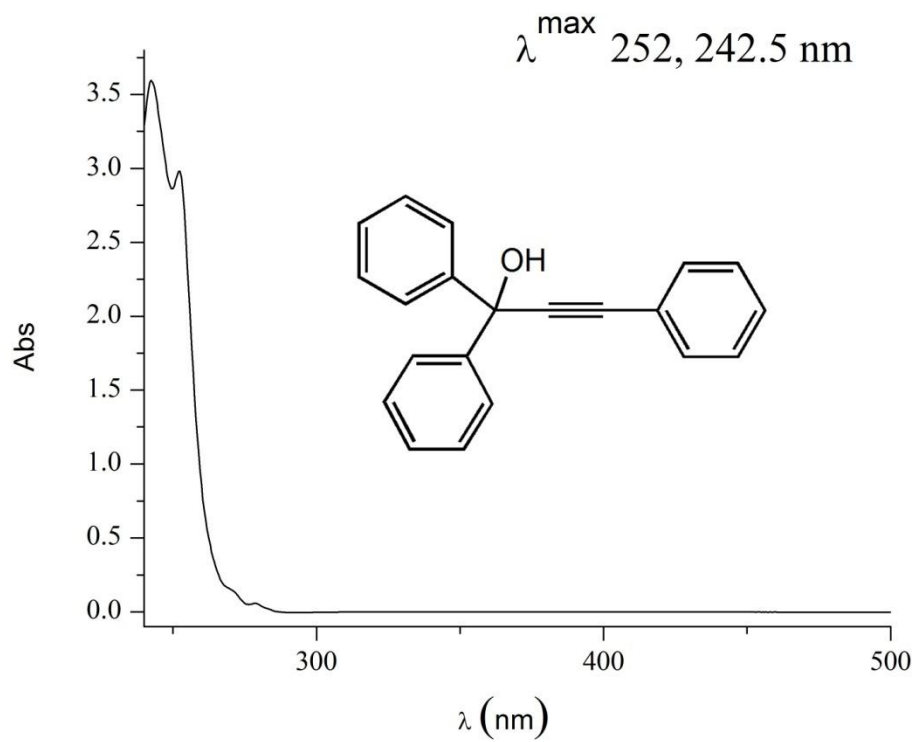
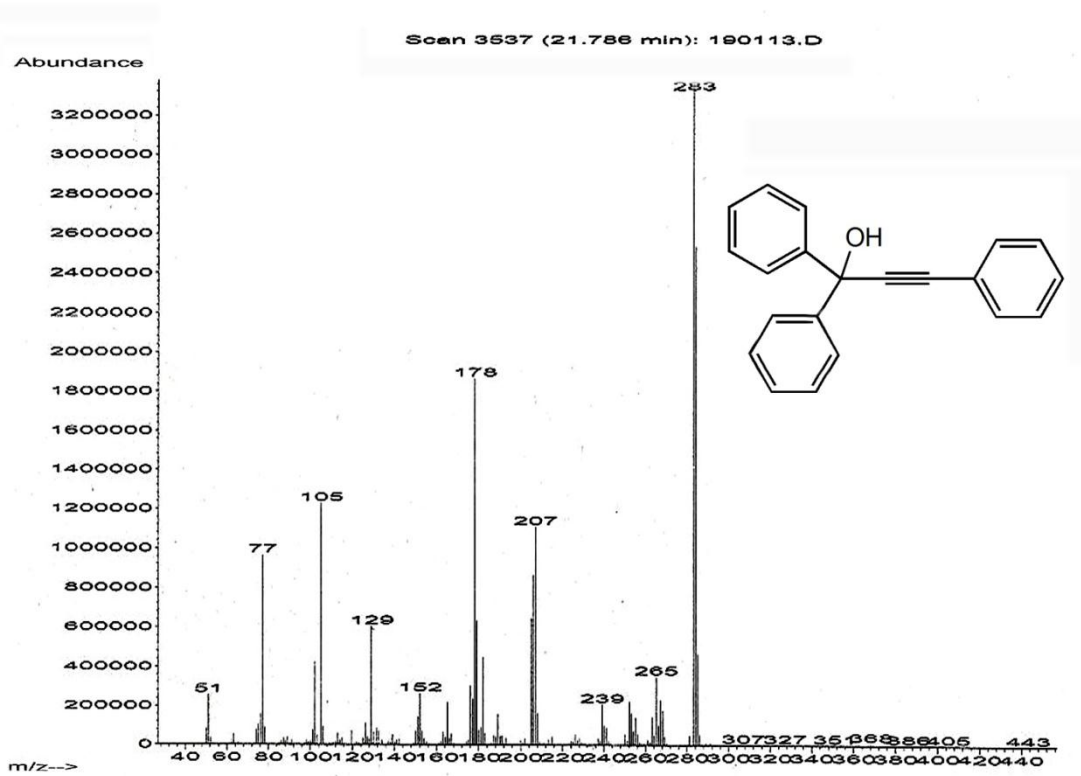
12/01/2012



1,1,3-trifeilprop-2-inil-olo, MEZC.001, ^{13}C -NMR, 250 MHz, CDCl_3

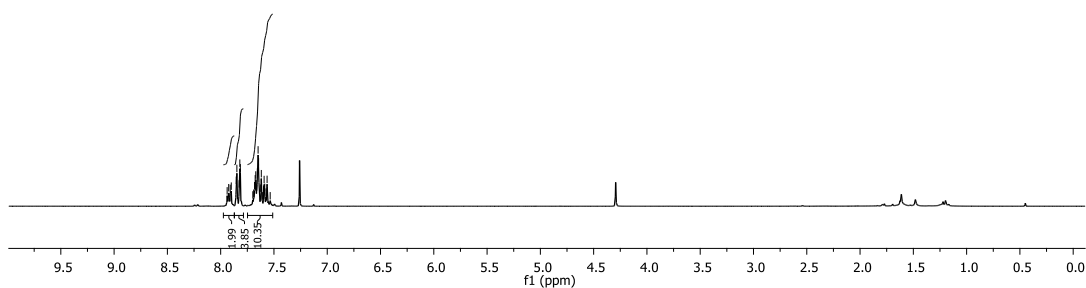
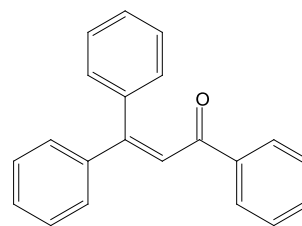
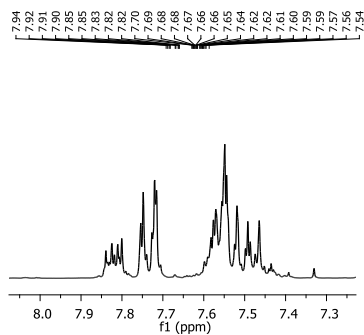
12/01/2012





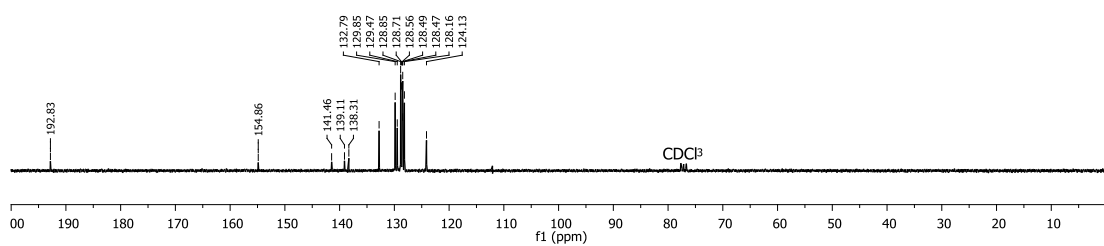
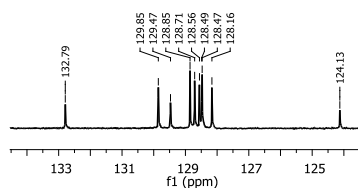
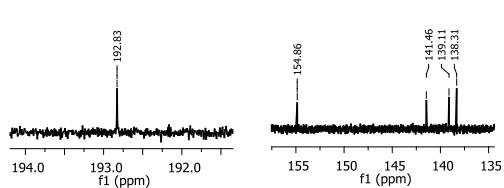
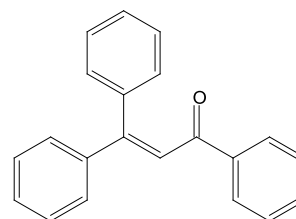
1,3,3-trifenilprop-2-en-1-one, MEZH.010, H-NMR 250 MHz, CDCl₃

09/02/2012

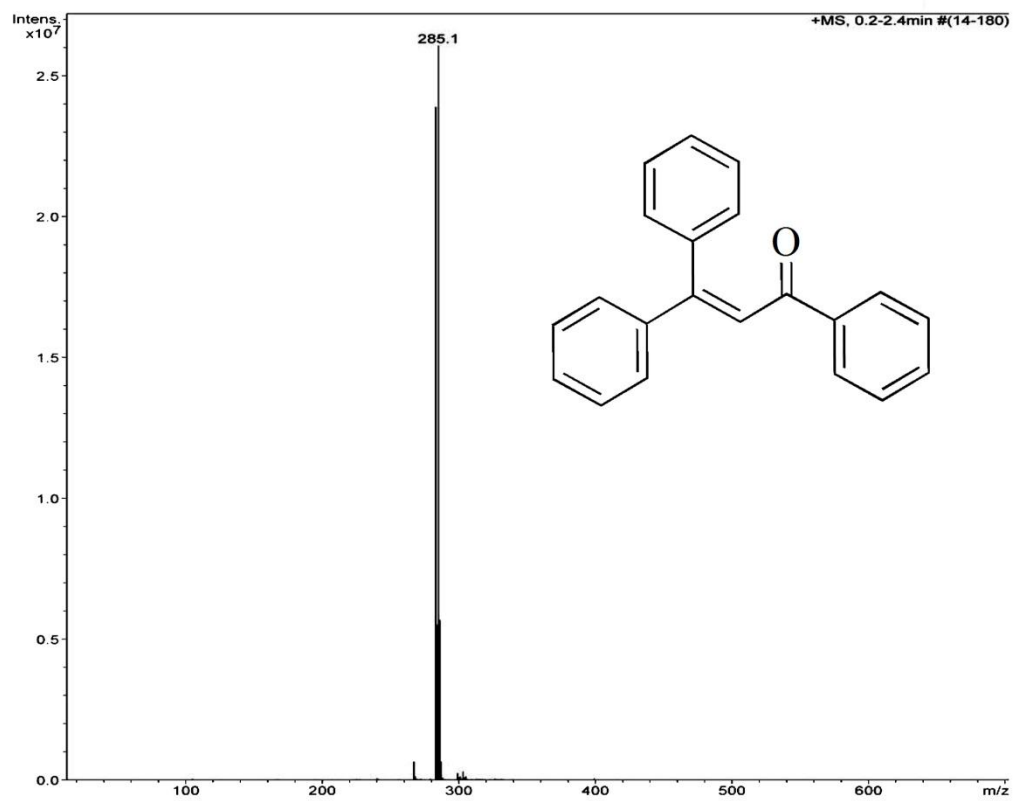
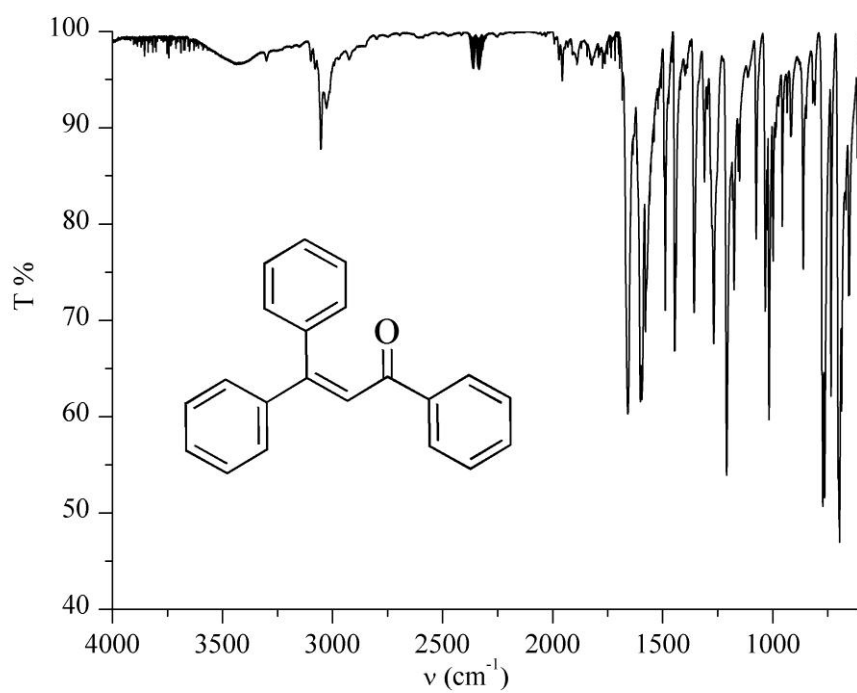


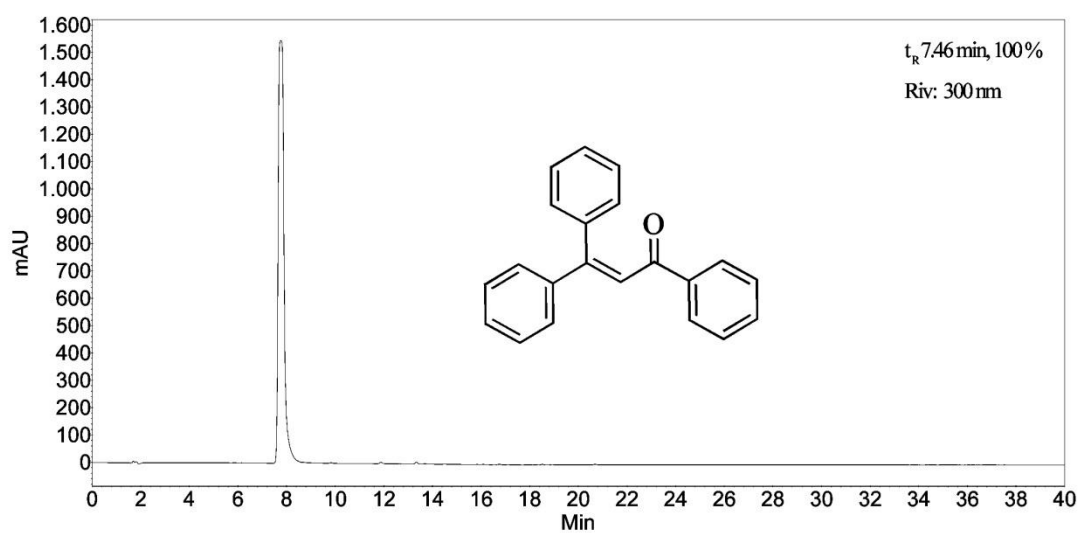
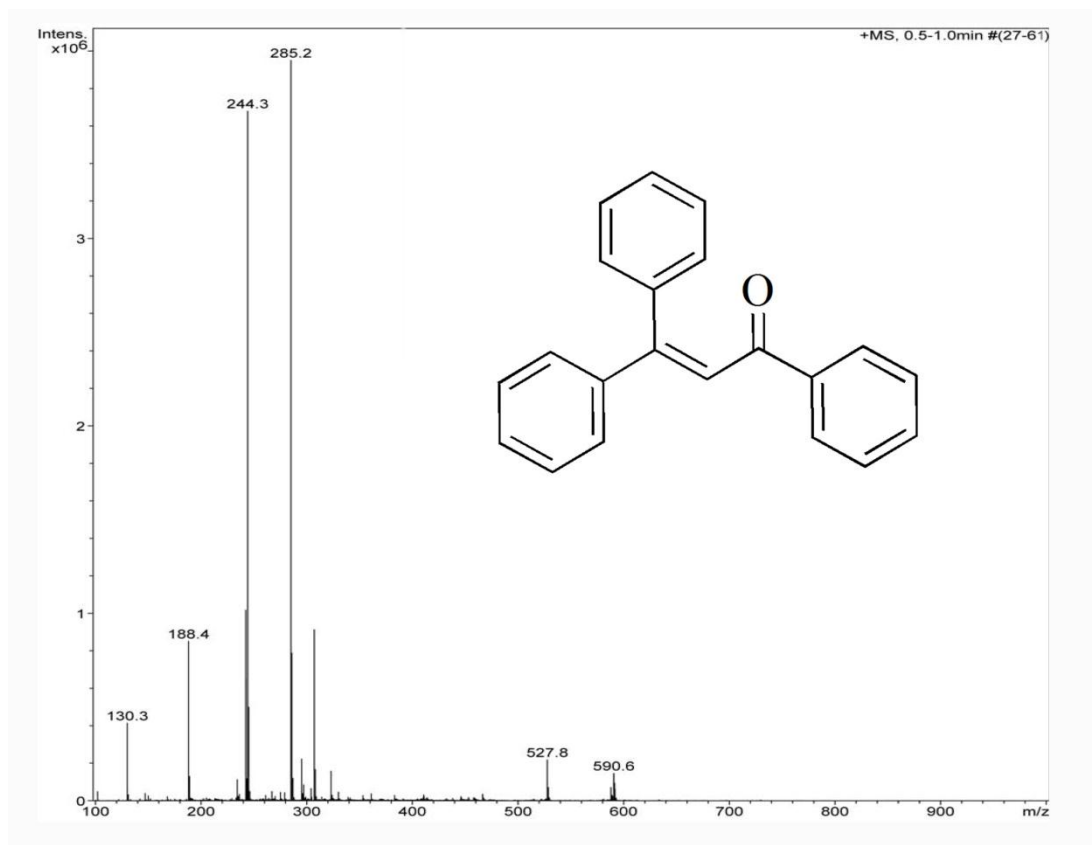
1,3,3-triphenylprop-2-en-1-one, MEZC.010, ¹³C-NMR, 250 MHz, CDCl₃

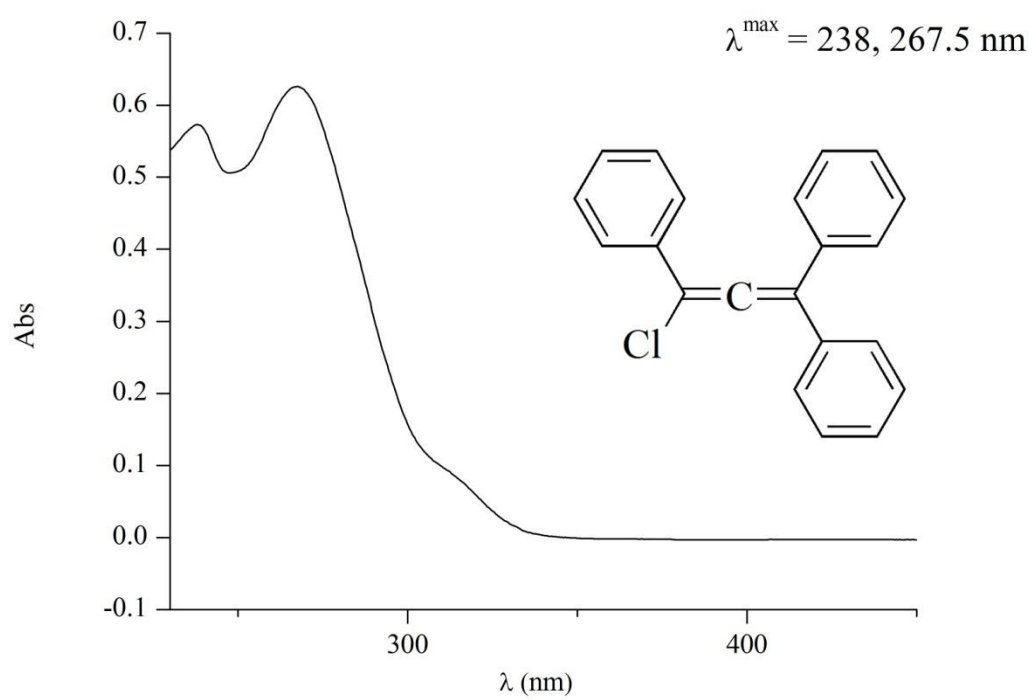
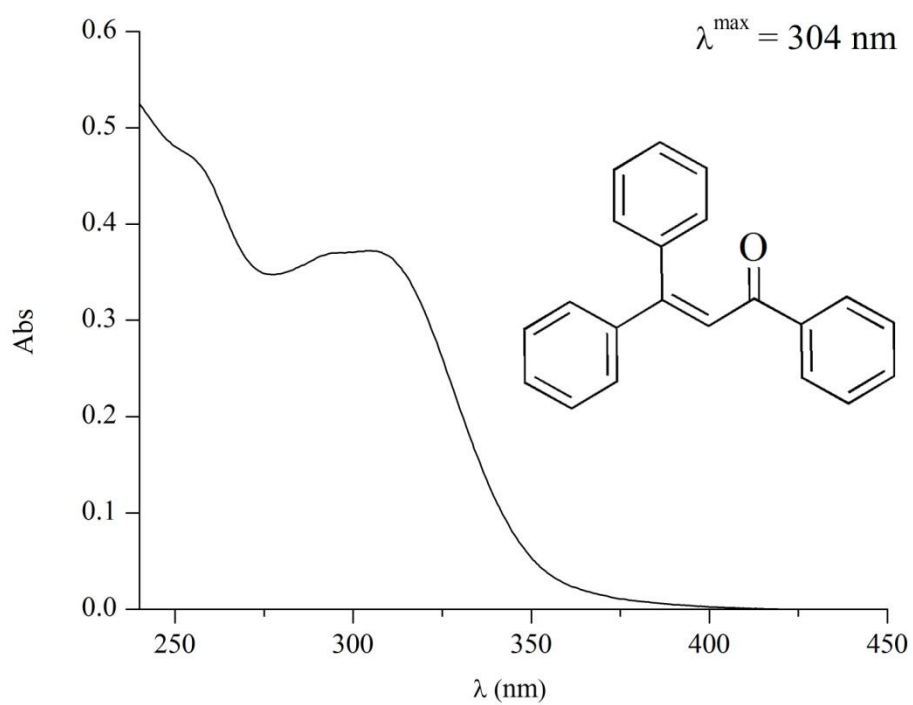
12/03/2012

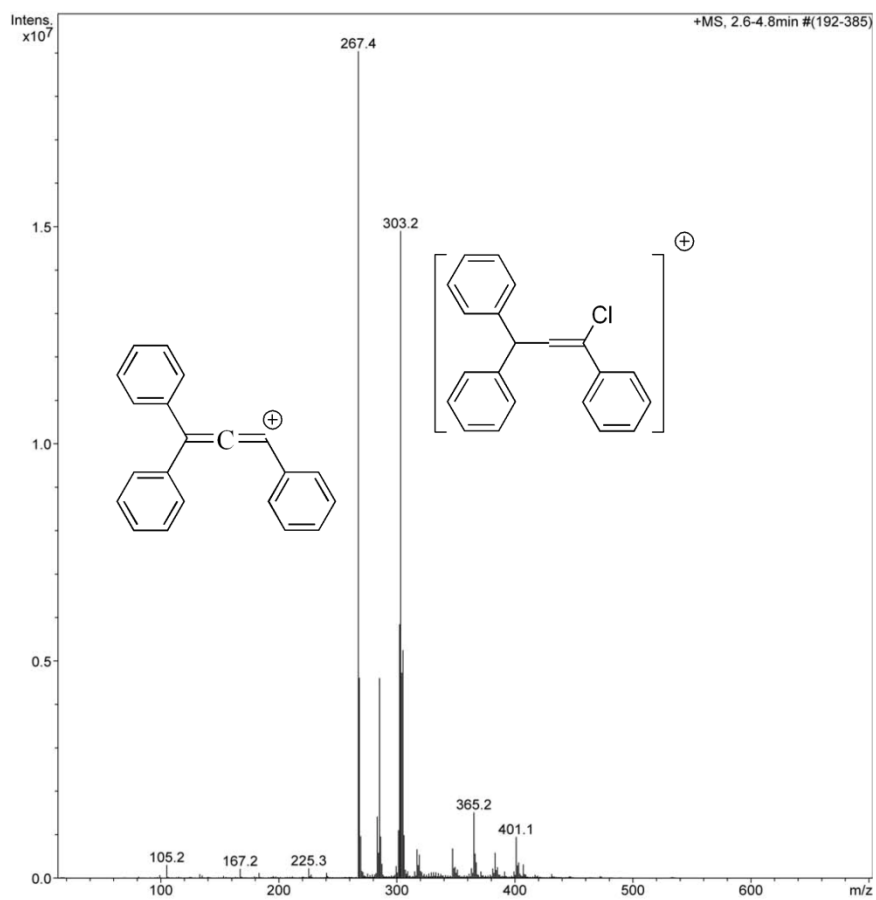
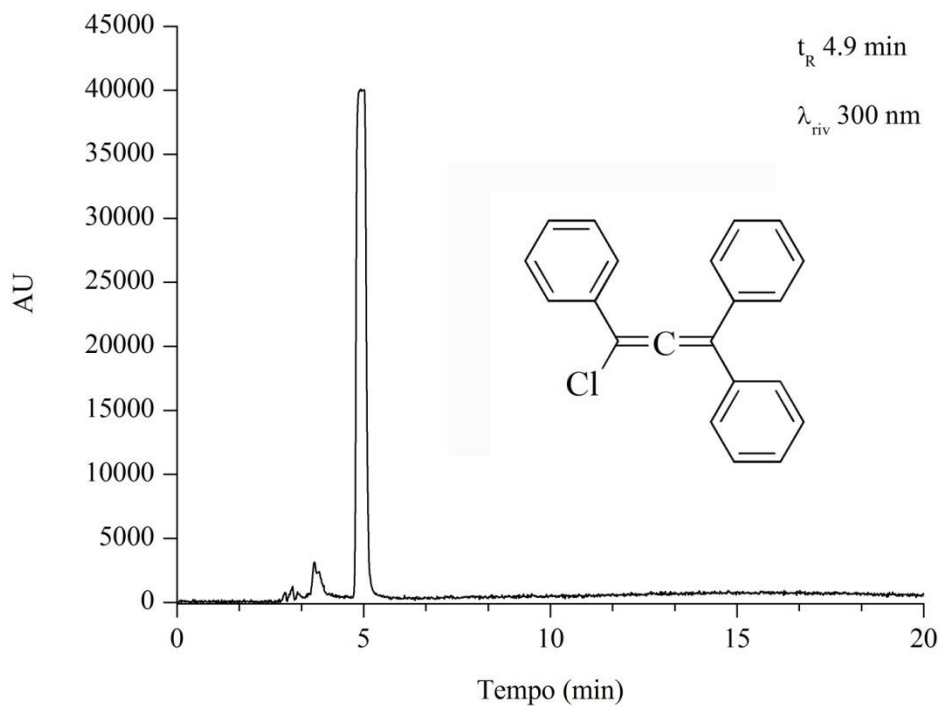


Appendice

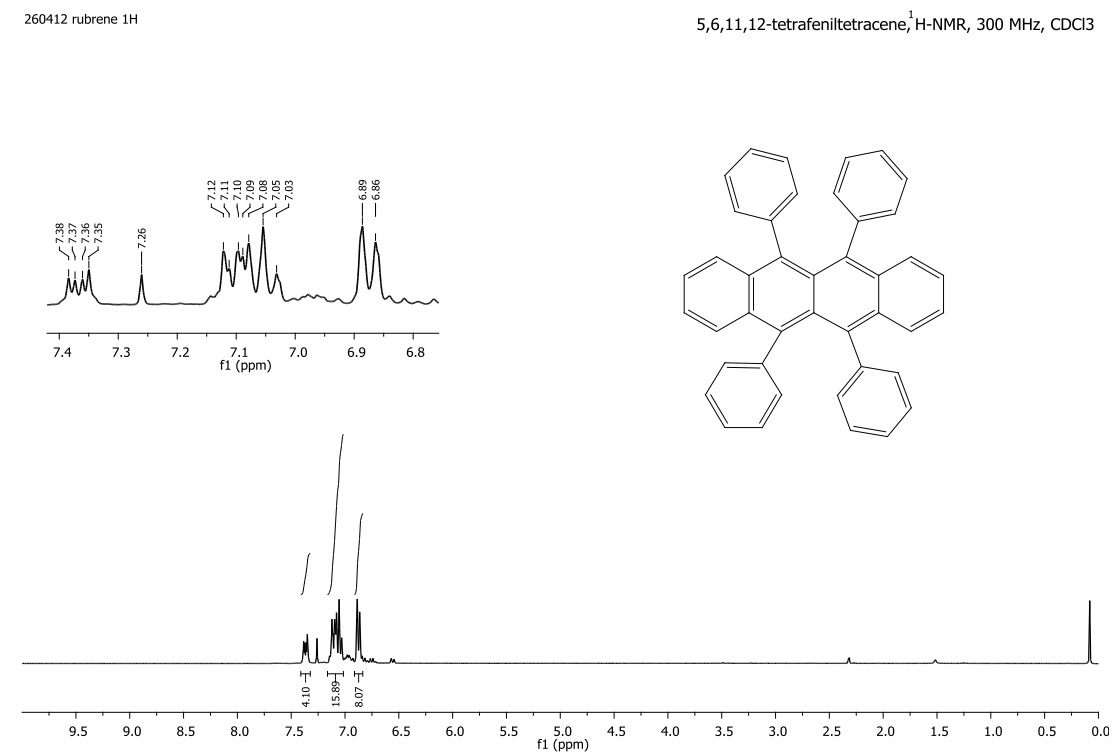
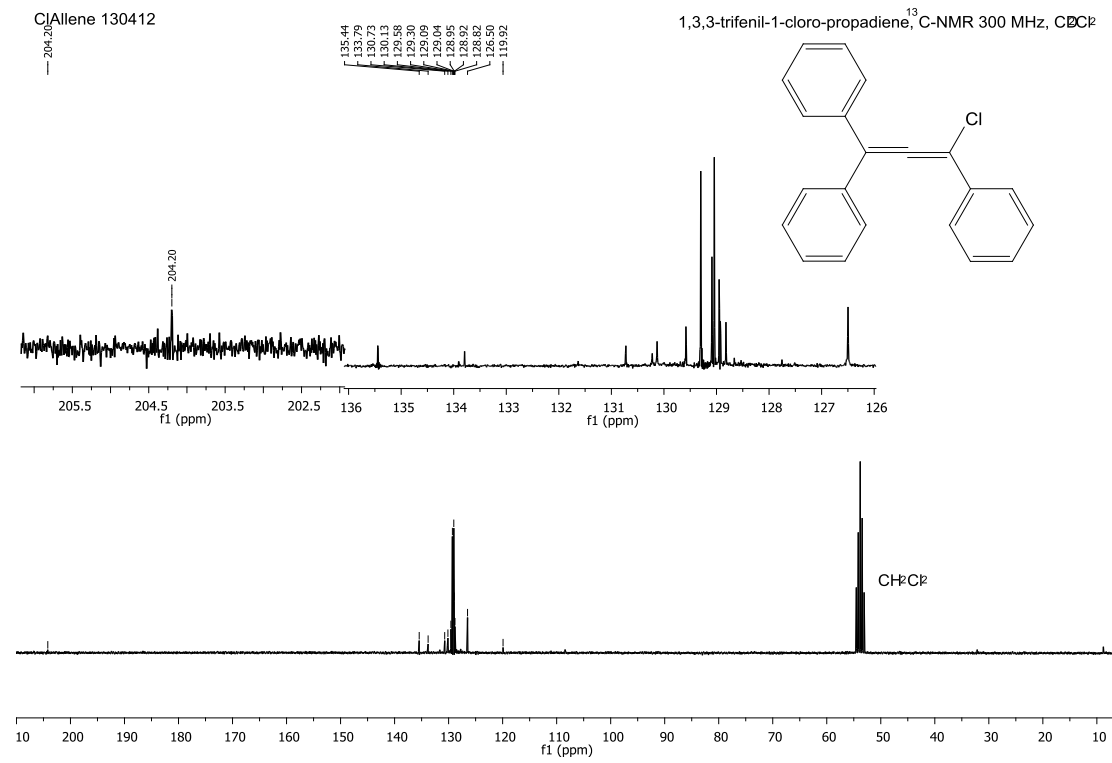








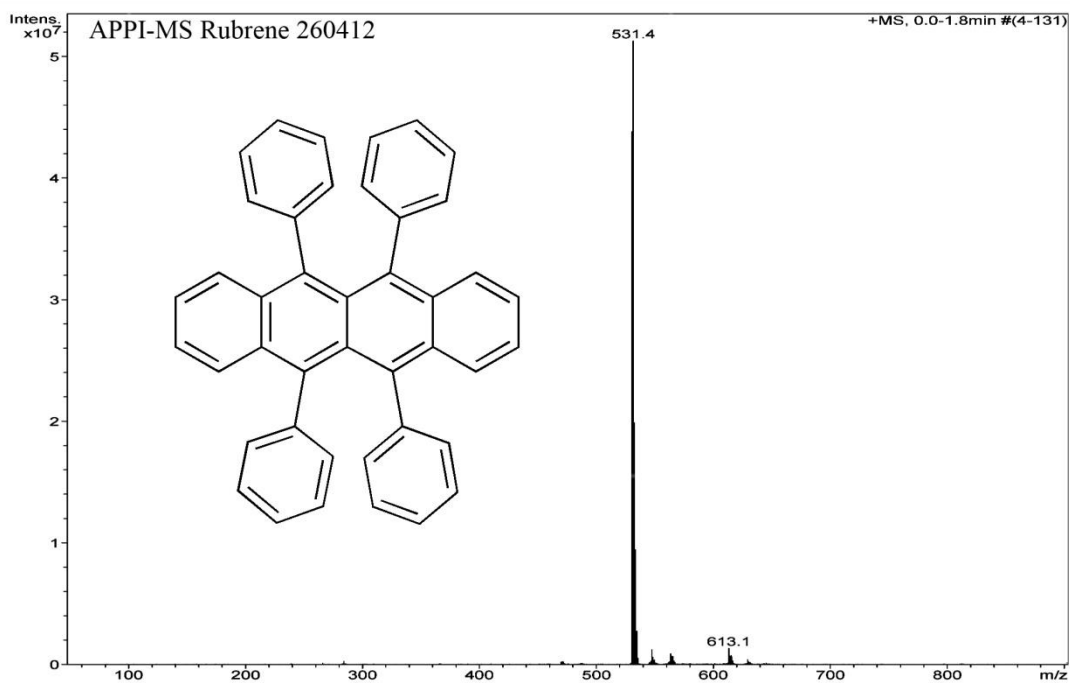
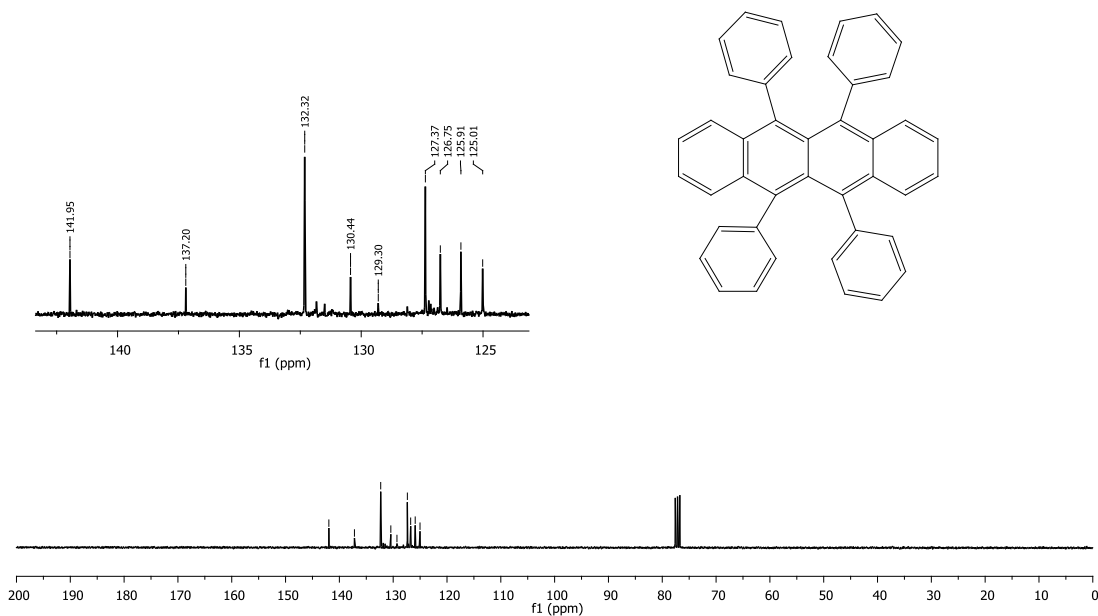
Appendice

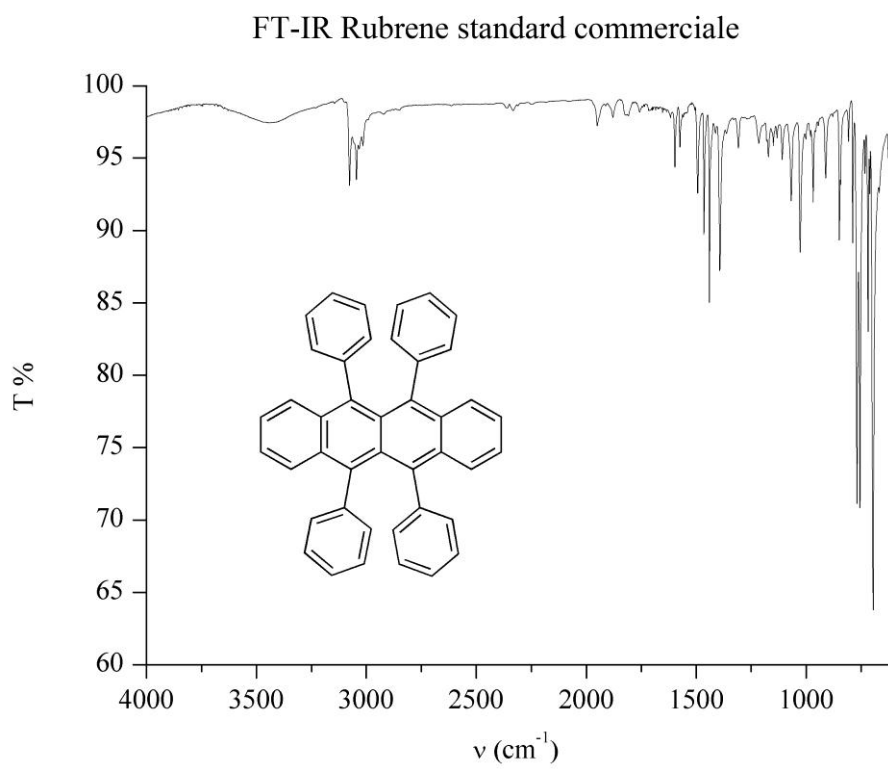
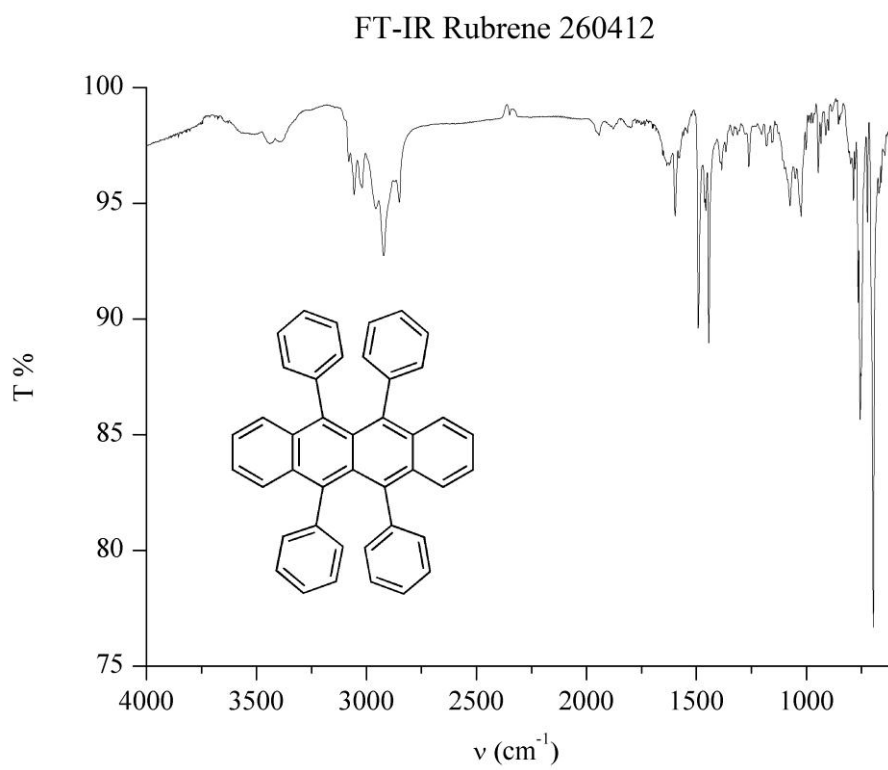


260412Rubrene_13C_CDCl3

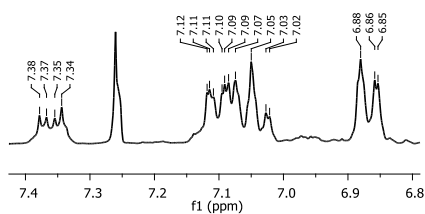
141.95
137.20
132.32
130.44
129.30
128.30
126.72
125.91
125.01

5,6,11,12-tetrafeniltetracene, ¹³C-NMR, 300 MHz, CDCl₃

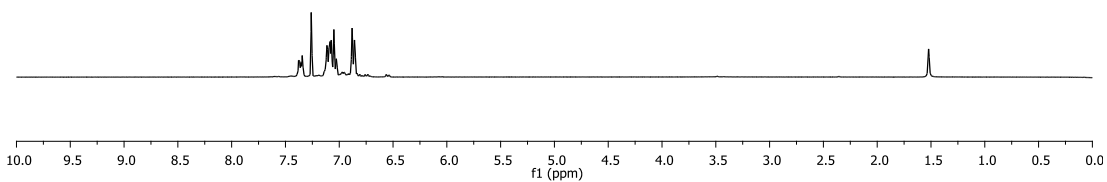
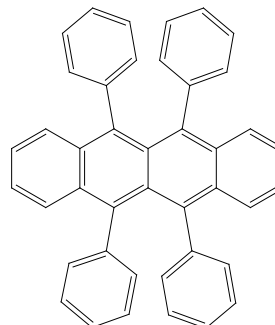




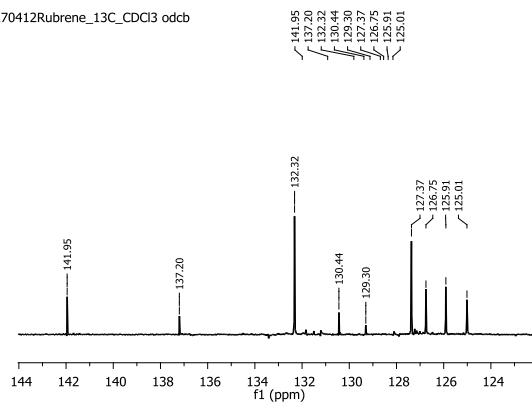
270412 rubrene fraz odcb 1H



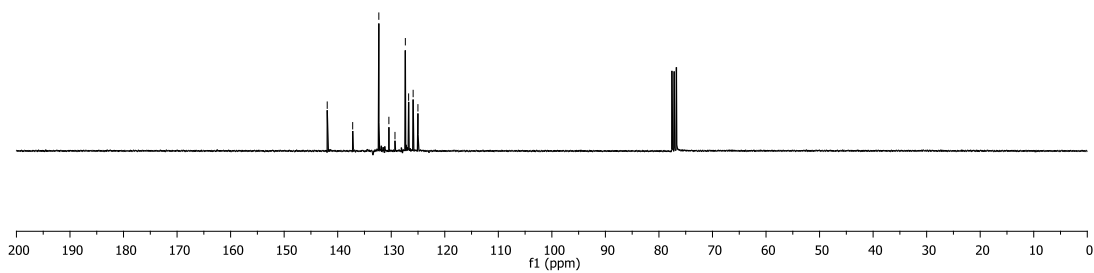
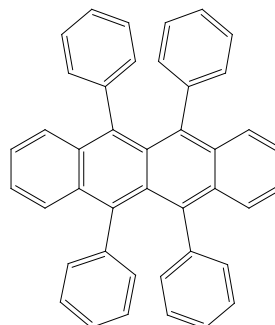
5,6,11,12-tetrafeniltetracene, ¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃



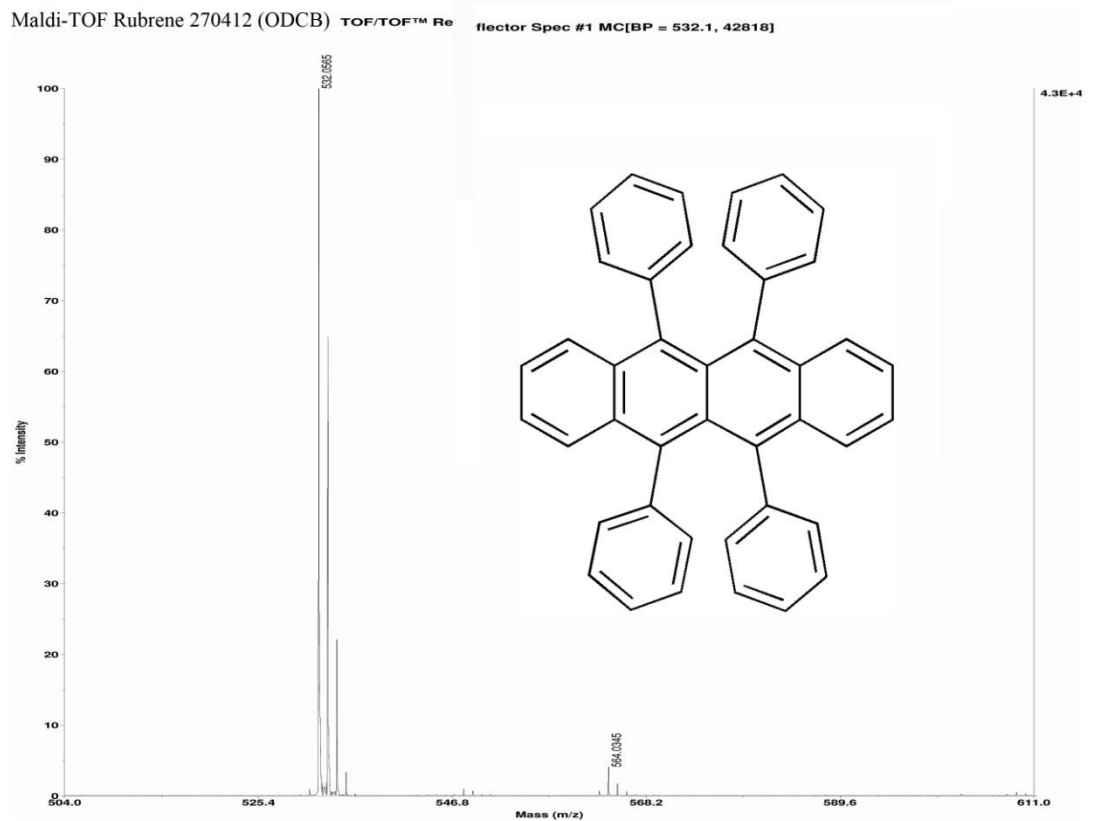
270412Rubrene_13C_CDCl3 odcb



5,6,11,12-tetrafeniltetracene, ¹³C-NMR, 300 MHz, CDCl₃

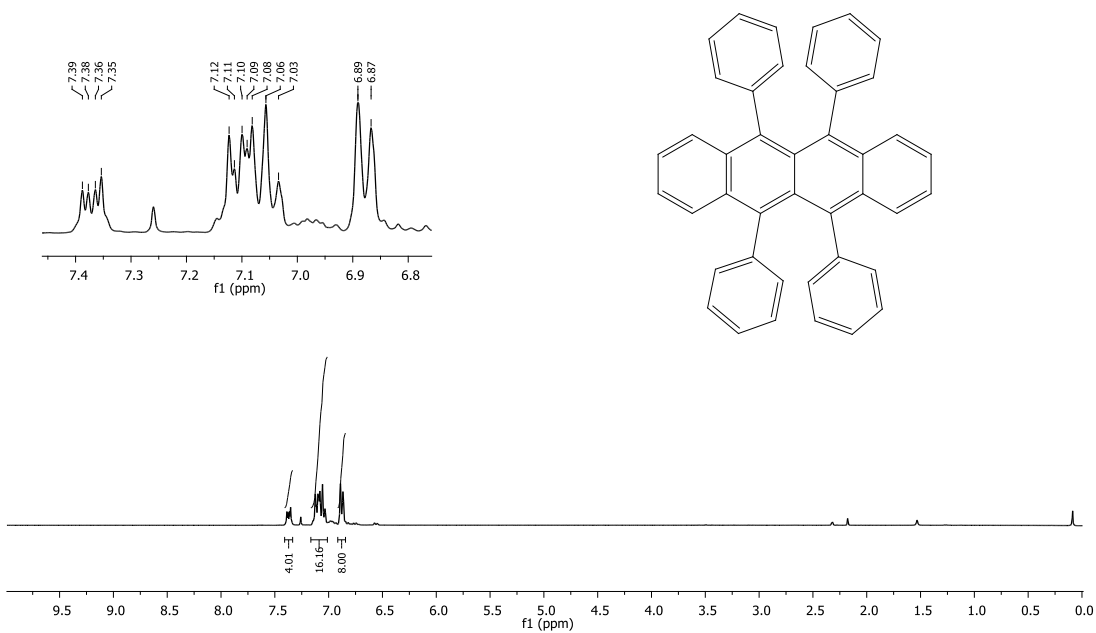


Appendice

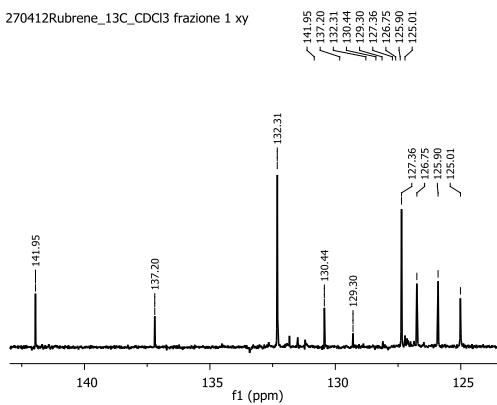


270412 rubrene fraz 1 xy 1H

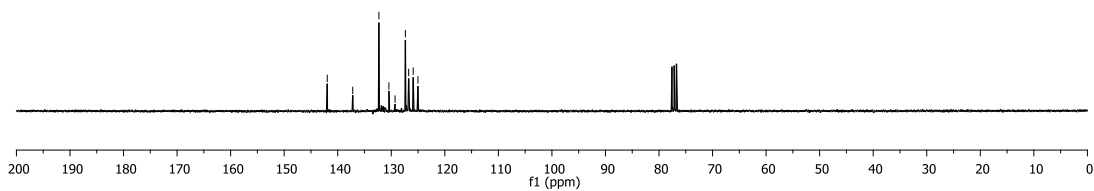
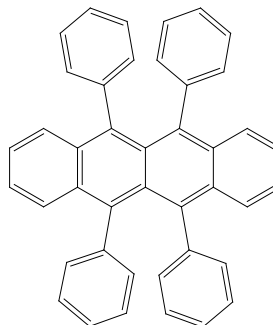
5,6,11,12-tetrafeniltetracene, ¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃



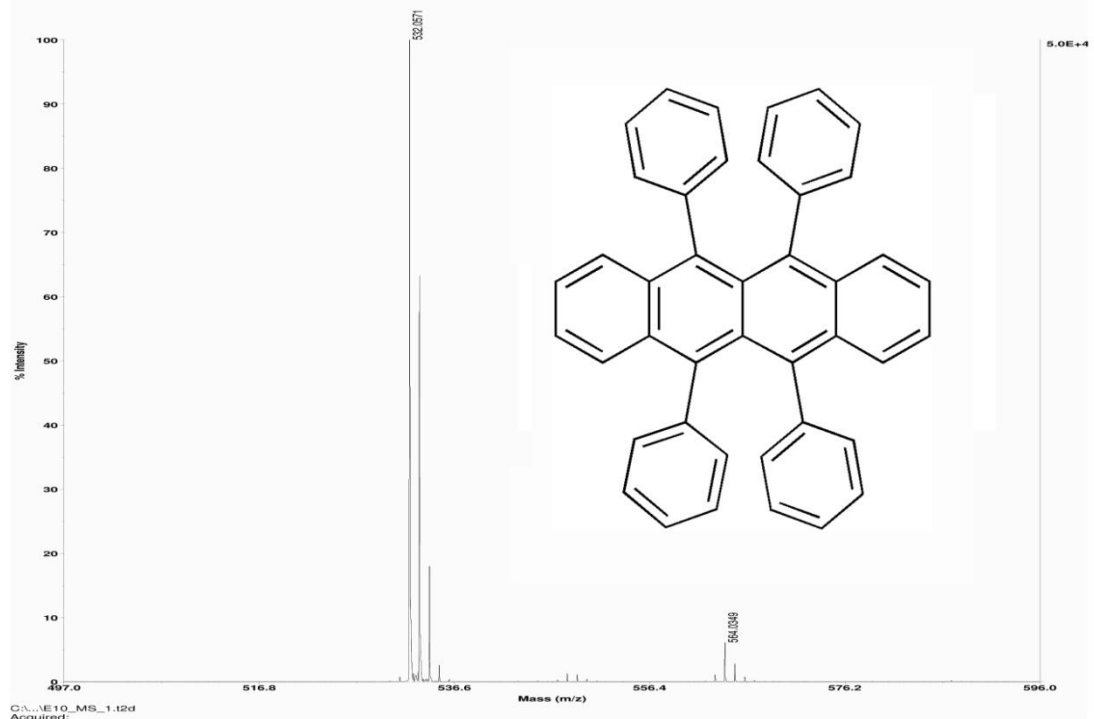
270412Rubrene_13C_CDCl3 frazione 1 xy



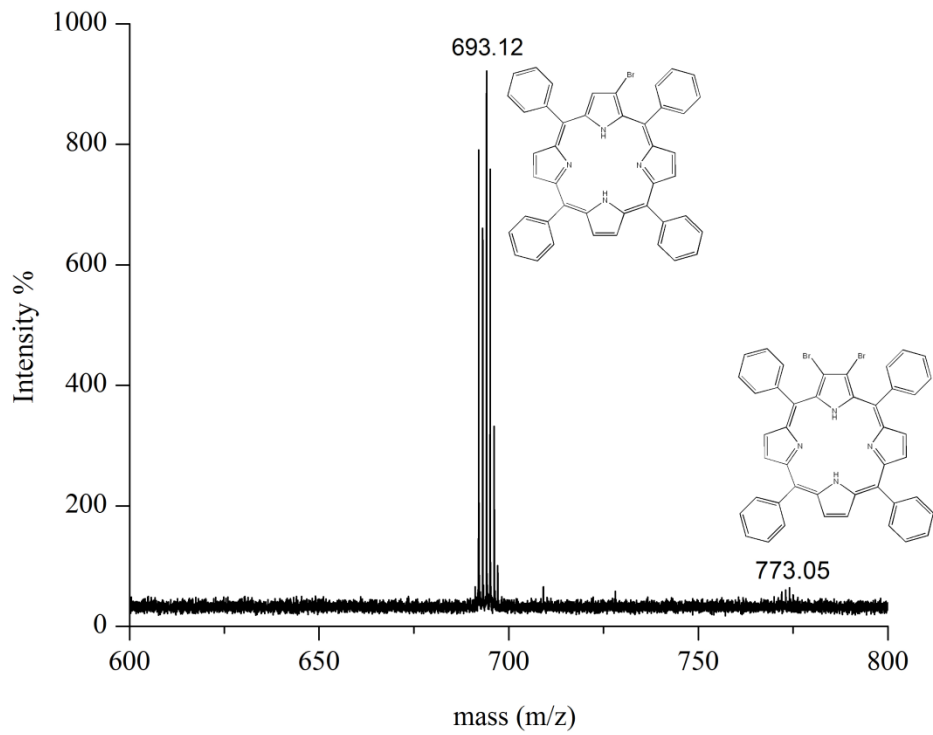
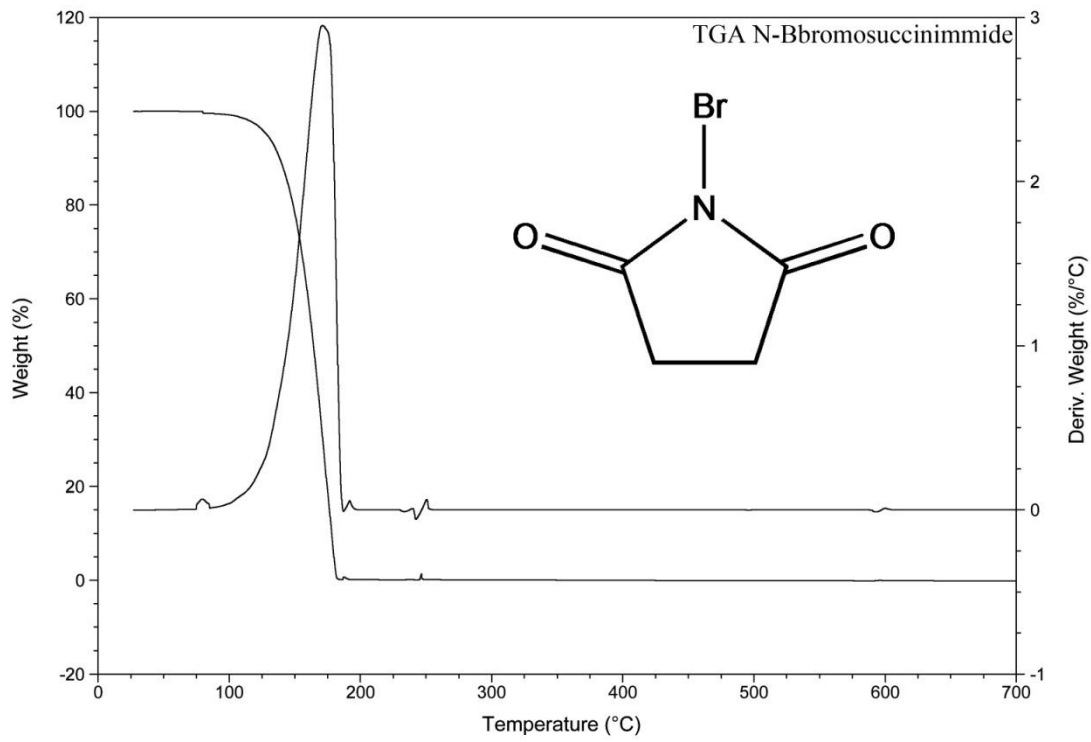
5,6,11,12-tetrafeniltetracene, ¹³C-NMR, 300 MHz, CDCl₃

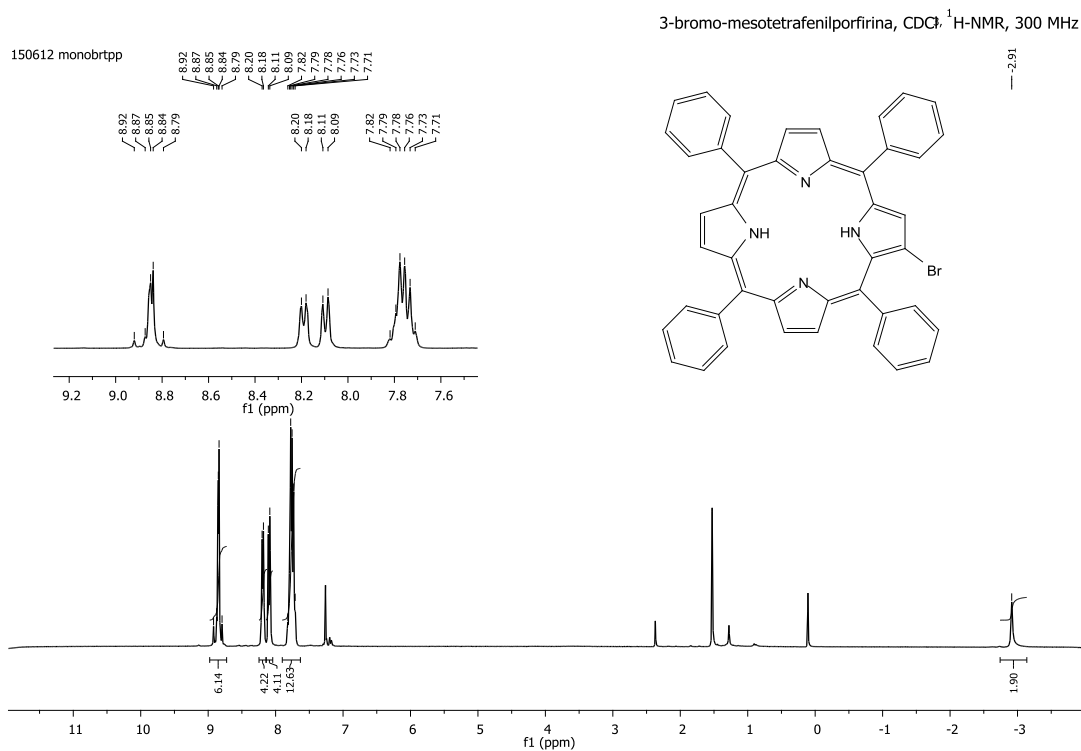
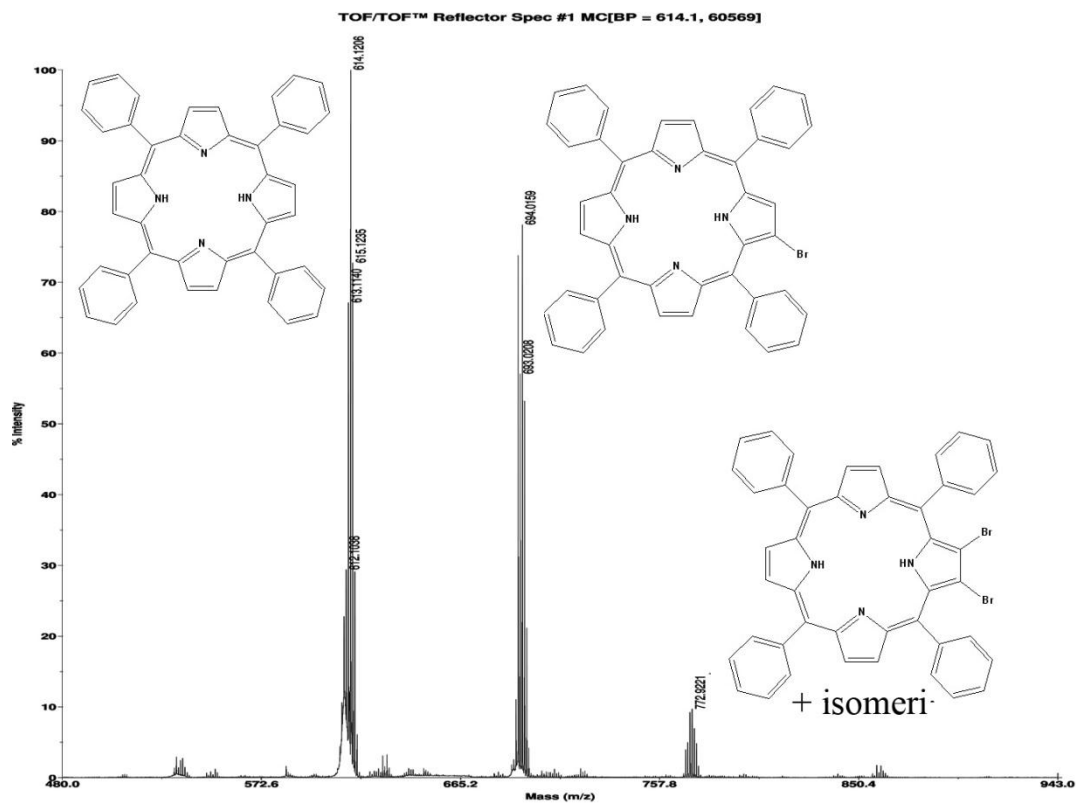


Maldi-TOF Rubrene 270412 (xilene) TOF/TOF™ Reflector Spec #1 MC[BP = 532.1, 49860]



Appendice





Ringraziamenti

Innanzitutto ringrazio i miei genitori, sia per la fiducia che per il sostegno morale ed economico, senza il quale non avrei potuto portare a termine questi cinque anni di università. Ringrazio anche i miei nonni per il loro prezioso supporto.

Ringrazio il Prof. M. Maggini per avermi dato la possibilità di condurre questa esperienza di Tesi sotto la sua responsabilità. Un ringraziamento va anche al Prof. T. Carofiglio che mi ha permesso di condurre le cinetiche in flusso sulle porfirine.

Certamente le persone da ringraziare sono molte, un grazie particolare va a Simone, a Christian e a Emiliano, che mi hanno fatto crescere dal punto di vista pratico del laboratorio e insegnato i “trucchi” del mestiere. Un grazie alla collaborazione e alla fantastica compagnia del Lab 205, Miriam, Enrico, Michele, Nicola, Ilaria, Prashant, Eddy, Alessandro, Martina, Davide, Enrica e prof Salice.

Non posso dimenticare tutti i miei amici chimici, che hanno reso particolarmente interessanti questi cinque anni di spritz padovani, compagni con i quali ho condiviso tutti i ricordi più belli. Grazie Elly, Ale, Edo, Denis, il Maury, Ila, Andrea, Giuglietta, Francesco, Alberto e all'amica ansia di sempre. Un grazie particolare a Fabio per essere stato sempre presente, per la immensa pazienza e per avermi rubato il cuore.

Grazie anche alle mie coinquiline preferite Martina, Vanessa, Rossella e la new entry Marilyn direttamente dalla California.