

Università degli studi di Padova  
Corso di Laurea Triennale in Chimica

Dipartimento di Scienze Chimiche  
Direttore: Prof. Michele Maggini

TESI DI LAUREA

# Orto-formilazione del 2,4-diclorofenolo

Relatrice: Prof.ssa Giulia Marina Licini  
Laureanda: Eugenia Barbato - 1225356

Anno Accademico 2022 – 2023



*Mamma: Dovremmo cambiare lavastoviglie,  
ha più di vent'anni.*

*Papà: Anche nostra figlia ha più di vent'anni,  
la cambiamo?*



# Indice

<b>Riassunto</b>	<b>1</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>3</b>
1.1 Complessi amminotrifenolato di vanadio(V) . . . . .	5
1.2 Sintesi delle trifenolammine . . . . .	6
<b>2 Scopo della tesi</b>	<b>11</b>
<b>3 Risultati e discussione</b>	<b>13</b>
3.1 Orto-formilazione con paraformaldeide . . . . .	13
3.2 Orto-formilazione con HMTA . . . . .	17
3.3 Protezione della funzione fenolica . . . . .	19
3.4 Amminazione riduttiva . . . . .	20
3.5 Deprotezione dei gruppi ossidrilici . . . . .	22
<b>4 Parte sperimentale</b>	<b>27</b>
4.1 Sintesi con paraformaldeide . . . . .	27
4.2 Sintesi con HMTA . . . . .	30
4.3 Commento alle procedure sperimentali . . . . .	32
<b>5 Conclusioni</b>	<b>35</b>
<b>Appendice</b>	<b>36</b>
Strumenti . . . . .	37
Caratterizzazione . . . . .	37
Spettro <sup>1</sup> H-NMR . . . . .	38
Spettro <sup>13</sup> C-NMR . . . . .	38
Spettro IR . . . . .	39
Spettro GC-MS . . . . .	40
<b>Bibliografia</b>	<b>43</b>

**Ringraziamenti**

**45**

# Riassunto

In questo elaborato di tesi sperimentale è stata sintetizzata la 3,5-dicloro-2-idrossibenzaldeide a partire dal 2,4-diclorofenolo tramite una reazione di orto-formilazione. Sono state seguite due differenti strategie sintetiche: la prima prevede la reazione con la paraformaldeide in presenza di cloruro di magnesio e trietilammina; la seconda consiste nella reazione con esamentilentetraammina in acido trifluoroacetico.

Questa formilazione è il primo passaggio di una sintesi multistadio per ottenere una trifenolammina, che fungerà poi da legante in un complesso di vanadio(V), usato in processi catalitici.



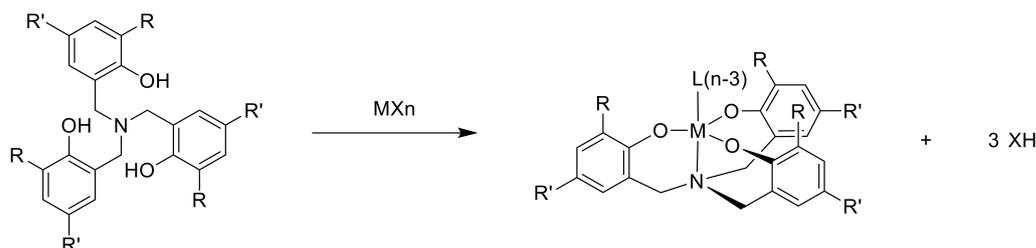
# Capitolo 1

## Introduzione

Nell'ambito della catalisi omogenea, un catalizzatore metallico deve essere stabile e compatibile con differenti condizioni di reazione. Leganti polidentati consentono di sintetizzare complessi metallici che soddisfano queste caratteristiche; in particolare:

- permettono di ottenere complessi con geometria e nuclearità controllate;
- possono essere opportunamente modificati mediante l'introduzione di specifici sostituenti;
- se simmetrici, facilitano lo studio della chimica di coordinazione.

Le trifenolammine (TPA) sono ammine terziarie che portano legate all'azoto tre unità derivate da fenoli sostituiti e, nella chimica di coordinazione, sono impiegate come leganti tetradentati capaci di coordinare molteplici metalli di transizione (Ti(IV), Zr(IV), Hf(IV), V(V), Nb(V), Ta(V), Mo(VI), W(VI), Fe(III), Ni(II)) (Schema 1.1). La stabilità dei complessi formati è dovuta all'effetto chelato del legante che fornisce tre siti anionici di legame, corrispondenti ai residui fenolati, e un atomo di azoto neutro. Generalmente la disposizione degli atomi donatori del legante vede l'azoto occupare una posizione assiale, mentre gli atomi di ossigeno giacciono sul piano equatoriale.



Schema 1.1: Trifenoloammine (TPA) e sintesi dei corrispondenti complessi metallici.

La stabilità del complesso e le sue proprietà possono essere modulate variando i sostituenti sugli anelli aromatici delle TPA: i sostituenti nella posizione *-orto* (R), a seguito della complessazione, si trovano molto vicini al centro metallico e influiscono sull'ingombro sterico attorno ad esso, agendo da elementi di controllo; i sostituenti in posizione *-para* (R'), invece, possono modificare le proprietà elettroniche del complesso senza ingombrare il sito di coordinazione del metallo.

Nella maggior parte dei casi si ottengono complessi mononucleari con un rapporto metallo/legante 1:1.

Le geometrie prevalenti sono pentacoordinata bipyramidale trigonale (TBP) ed esacoordinata ottaedrica (OCT); più rari sono i complessi tetracoordinati con geometria monopiramidale trigonale (TMP) (Figura 1.1).

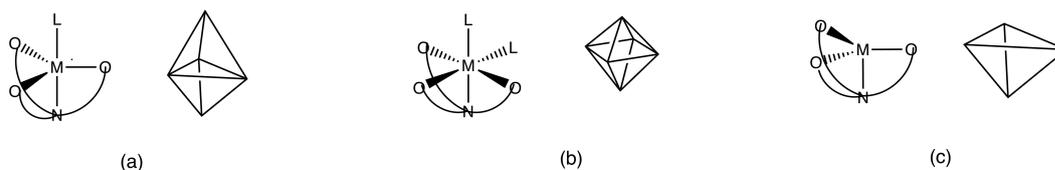
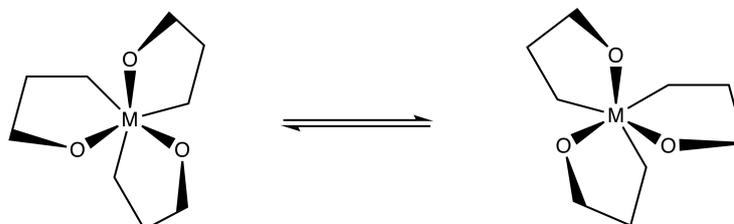


Figura 1.1: Principali geometrie dei complessi amminotrifenolati: (a) TBP, (b) OCT, (c) TMP.

Se si osservano i complessi metallo-TPA lungo l'asse di legame M-N, si nota come il legante tenda a disporsi a elica attorno al metallo. Di conseguenza, complessi con geometria bipyramidale trigonale e simmetria  $C_3$

possono esistere in due possibili arrangiamenti elicoidali: uno in senso orario,  $\Delta$ , e uno in senso antiorario,  $\Lambda$ . Nella maggior parte dei casi si ha una miscela racemica perché i due enantiomeri interconvertono a temperatura ambiente (Schema 1.2).



Schema 1.2: Equilibrio di racemizzazione della struttura dei complessi M-TPA bipiramide trigonale ad elica destrorsa ( $\Delta$ ) e sinistrorsa ( $\Lambda$ ).

I complessi amminotrifenolato sono stati studiati in modo estensivo e utilizzati come catalizzatori in differenti processi, tra cui le polimerizzazioni di lattide e reazioni di trasferimento di ossigeno a solfuri e doppi legami [1].

## 1.1 Complessi amminotrifenolato di vanadio(V)

La maggior parte dei osso-complessi amminotrifenolato di vanadio(V) vengono sintetizzati a partire dal precursore  $\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3$ . (Schema 1.1)

Gli osso-complessi amminotrifenolato di vanadio(V), differentemente sostituiti all'anello aromatico, sono stati applicati con successo in diversi processi catalitici, tra cui:

- l'ossidazione dei solfuri a solfossidi con perossido di idrogeno e la bromurazione dell'1,3,5-trimetossibenzene con  $[\text{Bu}_4\text{N}^+][\text{Br}^-]$  come fonte di bromo in ambiente acido (in questo caso la TPA ha come sostituenti  $\text{R}_1=t\text{Bu}$  e  $\text{R}^2=\text{H}$ ) [2];
- l'eossidazione dello stirene e dello stilbene usando terz-butilidroperossido (sono state sperimentate TPA con sostituenti  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=t\text{Bu}$  e  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$ ) [3];

- la reazione di cicloadizione di epossidi e CO<sub>2</sub> per dare carbonati ciclici. L'uso di TPA con sostituenti R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl ha fornito buoni risultati per la maggior parte dei substrati, mentre l'impiego di TPA con sostituenti R<sub>1</sub>=*t*Bu e R<sub>2</sub>=H si è rivelata utile per piccoli epossidi terminali [4].

Più recentemente gli osso-complessi di vanadio(V) con TPA sono stati applicati, dal gruppo di lavoro della Prof.ssa Licini, alla scissione ossidativa aerobica dei legami C-C di dioli vicinali.

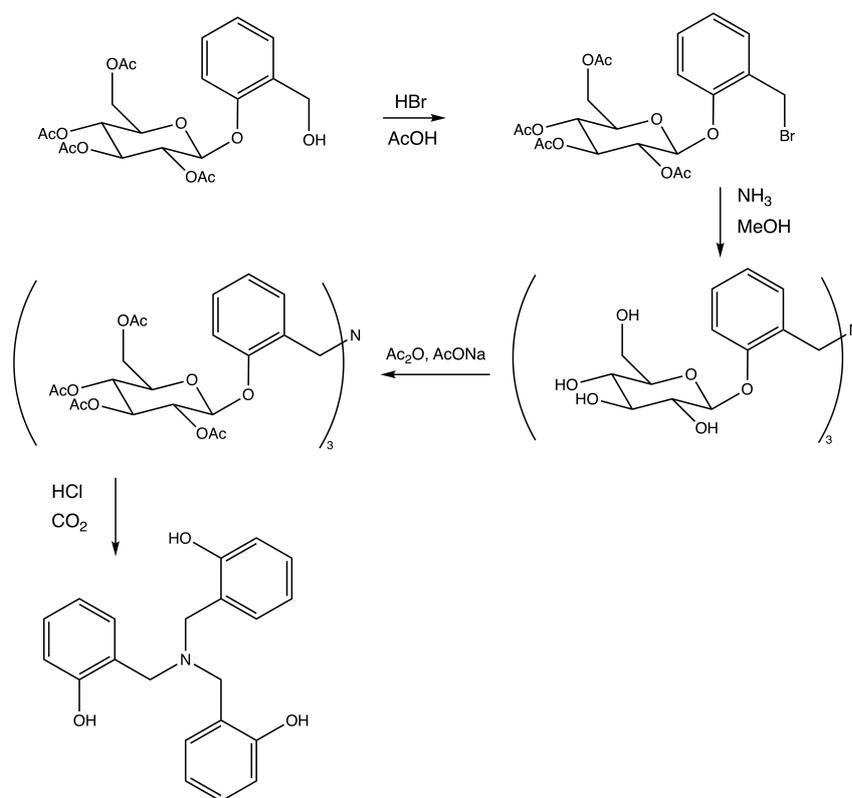
Lo scopo di questi esperimenti è approntare un sistema in grado di scindere selettivamente i legami C-C all'interno della lignina. La lignina, originata dalla biomassa e prodotta in grandi quantità come materiale di scarto dell'industria della carta, è un biopolimero aromatico che potrebbe essere un'ottima fonte di fenoli, aldeidi e acidi carbossilici aromatici, impiegabili poi come materie prime nell'industria chimica o come combustibili. L'obiettivo finale è che questa biomassa ricca di composti aromatici ossigenati possa sostituire le attuali risorse da fonti fossili.

Il sistema ottimizzato ha mostrato che il catalizzatore più efficace in questo processo è quello che ha dei gruppi cloro elettron-attrattori come sostituenti *orto-para* negli anelli aromatici (R=R'=Cl).

## 1.2 Sintesi delle trifenolammine

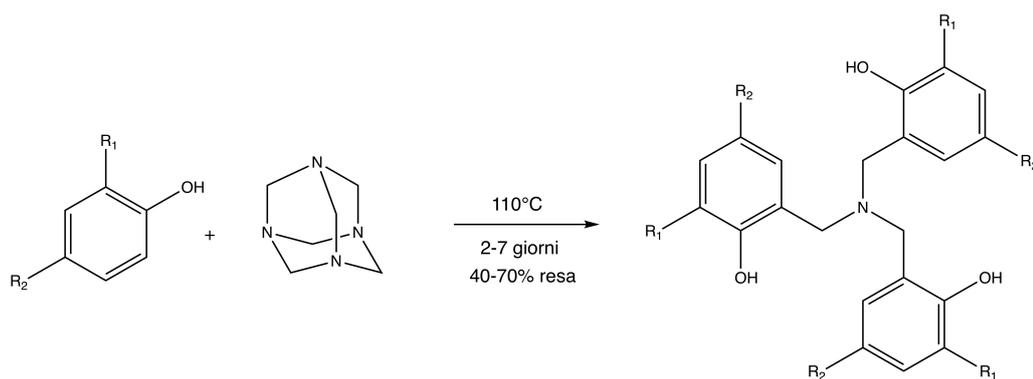
La prima sintesi di una trifenolammina risale al 1922 ed è stata condotta a partire dalla salicina, un β-glucoside estratto dalla corteccia del salice e costituito da glucosio esterificato con mediante un legame β-glicosidico con l'alcol salicilico. La procedura seguita prevedeva la conversione della salicina nel corrispondente bromuro benzilico, il quale poi, per reazione con ammoniaca, forniva la tris(*o*-idrossibenzil)ammina (Schema 1.3).

Più recentemente sono state proposte altre strategie sintetiche. Uno dei metodi principali consente di ottenere le trifenolammine *o,p*-disostituite per reazione dei corrispondenti fenoli sostituiti con esametilentetraammina (HMTA) [5]. Questa via sintetica, una reazione di Mannich modificata, pur essendo diretta, richiede tempi lunghi di reazione, condizioni abbastanza



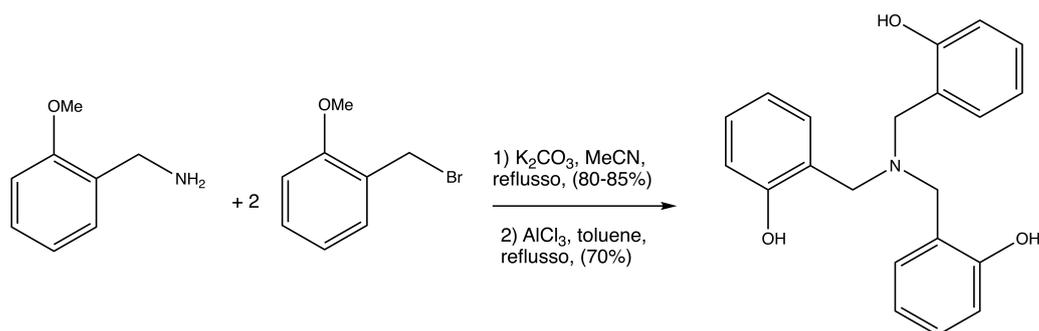
Schema 1.3: Sintesi di tris(*o*-idrossibenzil)ammina a partire da salicina.

drastiche e fornisce il prodotto desiderato in una bassa resa, specie se si utilizzano fenoli elettron-poveri (Schema 1.4).



Schema 1.4: Sintesi di TPA a partire da fenoli sostituiti e HMTA.

Un'altra via di sintesi è basata sulla doppia sostituzione nucleofila della 2-metossibenzilammina con due equivalenti di 2-metossibenzilbromuro. I metili dei gruppi *metossi-* sono introdotti per proteggere la funzione ossidrilica dei fenoli; e devono essere rimossi una volta ottenuta l'ammina terziaria [6]. Questo metodo consente di sintetizzare trifenolammina asimmetriche e, se si usano delle ammine chirali, è possibile ottenere TPA chirali (Schema 1.5).

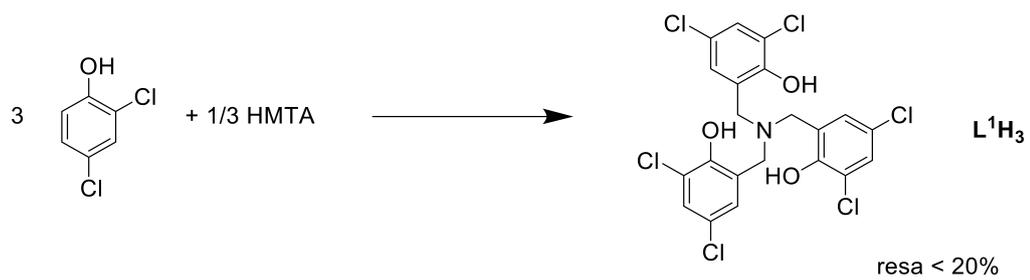


Schema 1.5: Sintesi TPA con una doppia reazione di sostituzione nucleofila di una 2-metossiammina con due equivalenti di 2-metossibenzilbromuro.

La terza strategia di sintesi è stata messa a punto dal gruppo della Prof.ssa Licini e si articola in quattro passaggi [7]:

1. orto-formilazione del fenolo per ottenere la corrispondente salicilaldeide;
2. protezione della funzione alcolica con il metossimetil cloruro (MOM-Cl) o benzil cloruro;
3. amminazione riduttiva utilizzando  $NH_4AcO$  come fonte di azoto e  $NaBH(AcO)_3$  come agente riducente;
4. deprotezione dei gruppi ossidrilici.

Attualmente il legante esacloro-trifenolato  $L^1H_3$  viene ottenuto attraverso la reazione di Mannich modificata a partire da 2,4-diclorofenolo e HMTA; tuttavia si ottiene il legante isolato con rese che non superano il 20% (Schema 1.6) [8].

Schema 1.6: Sintesi del legante L<sup>1</sup>H<sub>3</sub> via reazione di Mannich



## Capitolo 2

### Scopo della tesi

In questo lavoro si è esplorata una differente via sintetica del legante  $L^1H_3$ . In particolare sono stati sperimentati due metodi per ottenere la *o,p*-diclorosalicilaldeide, da impiegare poi come prodotto iniziale nella sintesi a più stadi proposta dal gruppo di ricerca della Prof.ssa Licini.



# Capitolo 3

## Risultati e discussione

La salicilaldeide e i suoi derivati possono essere ottenuti a partire dai corrispondenti fenoli per mezzo dell'introduzione di un gruppo formilico in posizione *-orto* al fenolo. Questa formilazione può essere ottenuta attraverso differenti approcci, ad esempio la reazione di Duff, la reazione di Reimer-Tiemann o la reazione di Vilsmeier-Haack [9].

In questo lavoro di tesi sono state provate due di queste strategie sintetiche, che verranno prese in esame singolarmente con l'intento di capirne i meccanismi e i punti critici.

### 3.1 Orto-formilazione del 2,4-diclorofenolo con paraformaldeide

Il trattamento del fenolo con paraformaldeide, in presenza di un alogenuro metallico e una base, in solvente aprotico e anidro, consente di ottenere la corrispondente salicilaldeide. La reazione è selettiva nei confronti dell'attacco in posizione *-orto* dell'anello fenolico e specifica verso la monoformilazione.

L'alogenuro metallico si comporta da acido di Lewis e si lega sia al gruppo

ossidrilico del fenolo che all'atomo di ossigeno della formaldeide. Questa interazione ha due conseguenze:

1. attivazione simultanea di entrambi i partner di reazione;
2. corretta orientazione dei due partner di reazione, al fine di favorire il legame del gruppo formile in posizione *-orto* rispetto alla funzione alcolica.

La reazione del fenolo con l'alogenuro metallico, porta alla formazione di un intermedio fenossido e di acido cloridrico, il quale potrebbe catalizzare la condensazione incontrollata tra il fenolo e la formaldeide. Per questo motivo viene aggiunta la base, che ha lo scopo di sottrarre l'acido cloridrico sotto forma di cloridrato.

Una possibile strategia sintetica per la reazione di orto-formilazione di fenoli sostituiti, utilizza dicloruro di magnesio come alogenuro metallico, trietilammina come base e acetonitrile come solvente [10].

L'effetto dei sostituenti rispecchia quello atteso per una reazione di sostituzione elettrofila aromatica: gruppi elettron-donatori promuovono la reazione, gruppi elettron-attrattori la rallentano.

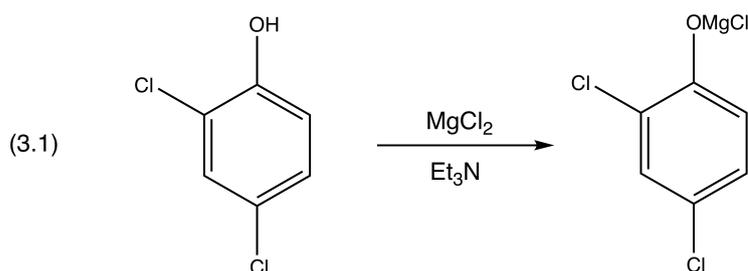
La reazione di orto-formilazione è stata condotta anche su fenoli con un atomo di cloro come sostituente in posizione *-orto*, *-meta* o *-para*, e in tutti i casi sono state ottenute le corrispondenti salicilaldeidi, con una buona resa, in 2-4 ore.

Il cloro è un sostituente elettron-attrattore che rende meno attivo l'anello aromatico; infatti, il tempo di reazione si è rivelato maggiore di quello richiesto per la conversione del fenolo nella 2-idrossibenzaldeide.

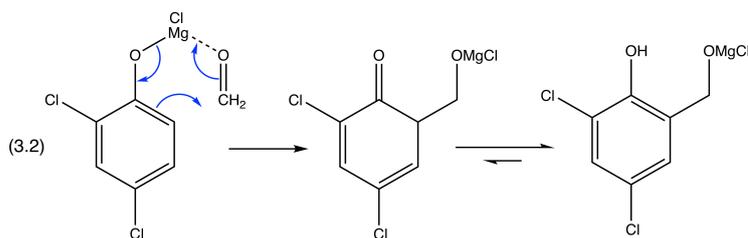
Nel mio lavoro di tesi, è stato utilizzato come reagente di partenza un fenolo con due atomi di cloro come sostituenti, uno in posizione *-orto* e uno in posizione *-para* rispetto al gruppo ossidrilico. L'anello aromatico è quindi doppiamente disattivato. Si è scelto di ricorrere al dicloruro di magnesio, quale acido di Lewis, e alla trietilammina come base aprotica e stericamente

ingombrata. Si sono provati due differenti solventi, l'acetonitrile e il tetraidrofurano, ottenendo risultati migliori con il secondo.

Il meccanismo di reazione si articola in una serie di stadi: inizialmente (Equazione 3.1) si ha la reazione tra il 2,4-diclorofenolo e il dicloruro di magnesio con formazione del fenossimagnesio cloruro. Da questa trasformazione si ottiene la liberazione di acido cloridrico, che viene intrappolato dall'ammina terziaria sotto forma di cloridrato.



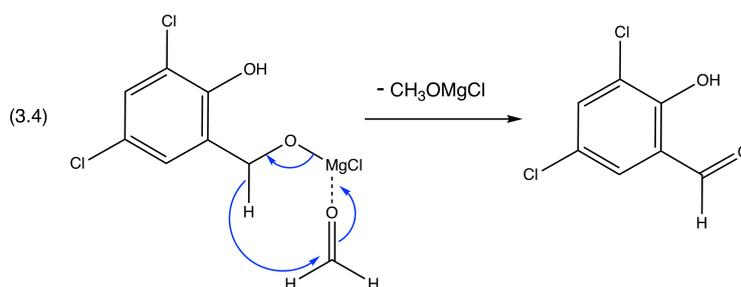
Il secondo passaggio (Equazione 3.2) consiste nell'interazione tra il fenossido e la formaldeide con la formazione di un complesso in cui l'atomo metallico funge da ponte tra i due partner di reazione. Il magnesio agisce da acido di Lewis: si coordina all'atomo di ossigeno della formaldeide orientando la formilazione in posizione *-orto* rispetto al gruppo ossidrilico del fenolo. Il collasso intramolecolare del complesso, porta poi alla formazione del cicloesadienone, il quale tautomerizza per dare il derivato salicilico, termodinamicamente favorito dal ripristino dell'aromaticità.



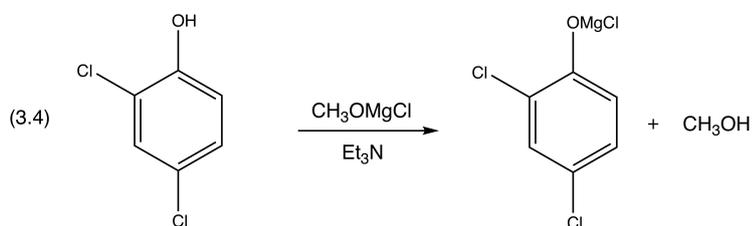
La base presente in soluzione potrebbe competere con la formaldeide per coordinarsi all'atomo metallico, impedendo così la formazione della specie

attiva. In particolare, se si usano basi che formano complessi più stabili con l'intermedio fenossido rispetto alla formaldeide, risulta sfavorita la sintesi della salicilaldeide. Per questo vengono scelte basi stericamente ingombrate che riescano a intrappolare l'acido cloridrico senza coordinarsi al fenossimagnesio cloruro [11].

Lo stadio successivo (Equazione 3.3) coinvolge il derivato salicilico ottenuto e una seconda molecola di formaldeide in un processo redox, anch'esso promosso dal centro metallico. La formaldeide si coordina all'atomo di magnesio e, secondo un meccanismo concertato, viene trasferito un idruro, dal gruppo alcossido del derivato salicilico, al composto carbonilico coordinato. Il magnesio esce poi sotto forma di metil alcolato, con la formazione del doppio legame C=O della 3,5-diclorosalicilaldeide.

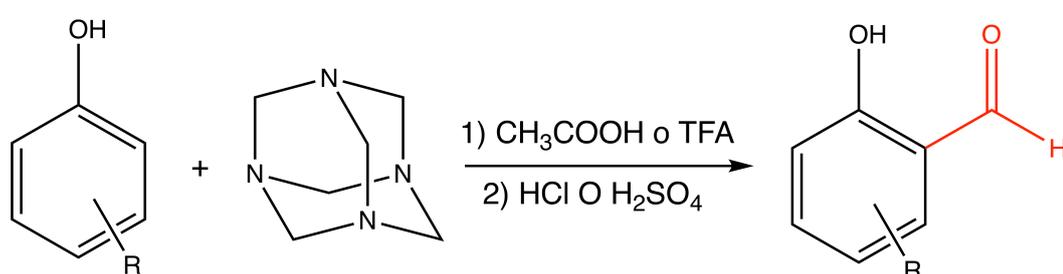


Infine (Equazione 3.4) si ha il ripristino del fenossimagnesio cloruro con produzione di metanolo per reazione del 2,4-diclorofenolo con il metil alcolato.



## 3.2 Orto-formilazione del 2,4-diclorofenolo con HMTA

Un altro metodo di sintesi di salicilaldeidi per orto-formilazione dei corrispondenti fenoli è la reazione di Duff. Essa consiste nell'interazione tra il fenolo e l'esametilentetrammina (HMTA) in ambiente acido, seguita dall'idrolisi dell'intermedio formato.



Schema 3.1: Reazione di Duff per l'orto-formilazione di un fenolo.

La procedura messa a punto da Duff nel 1941 prevedeva che il fenolo venisse scaldato con HMTA in glicerolo anidro in presenza di acido glicero-borico [12]. Nel 1982 sono state sintetizzate salicilaldeidi con sostituenti elettron-attrattori, come il gruppo nitro, ciano, metossicarbonilico, cloro o fluoro, cambiando il medium acido, in particolare sono stati impiegati acido polifosforico, metansolfonico e trifluoroacetico [13].

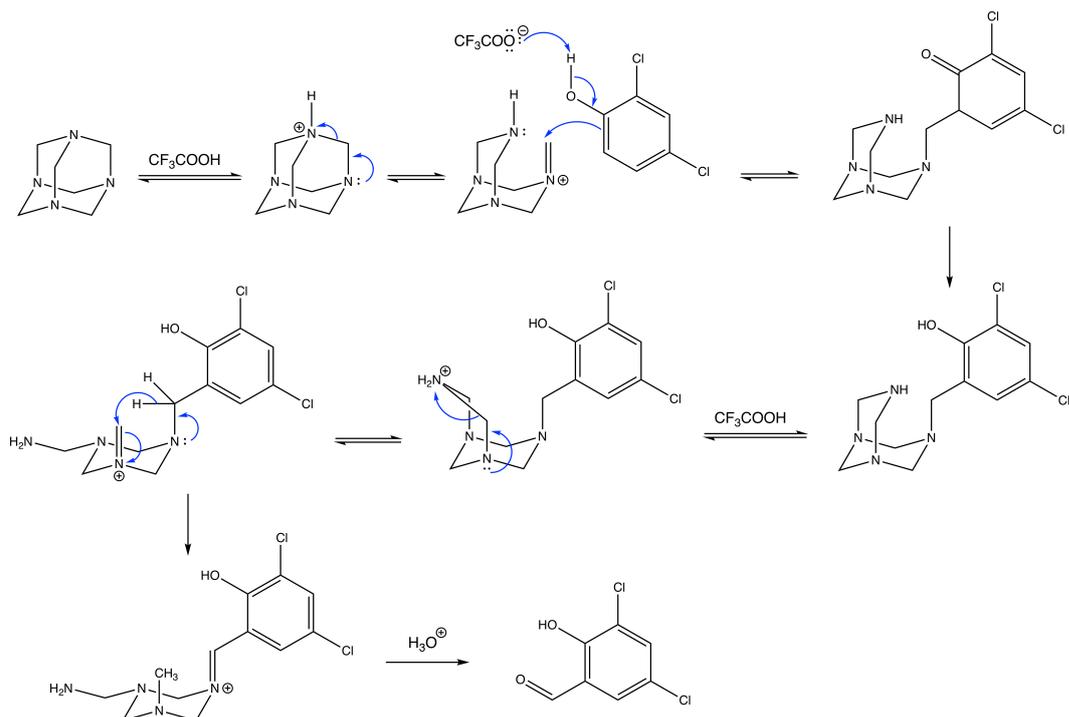
In questo lavoro di tesi è stato utilizzato l'acido trifluoroacetico (TFA), che funge sia da solvente che da reagente.

Il meccanismo generalmente accettato per la formilazione di Duff (Schema 3.2) è articolato in una serie di passaggi, i primi dei quali possono essere descritti facendo riferimento alla reazione di Mannich:

- il TFA protona un atomo di azoto dell'HMTA formando lo ione imminio a seguito dell'apertura dell'anello;

- il fenolo porta l'attacco nucleofilo allo ione imminio (elettrofilo) con formazione di un nuovo legame C-C. Il prodotto di questa reazione di sostituzione elettrofila aromatica è un  $\beta$ -amminochetone.

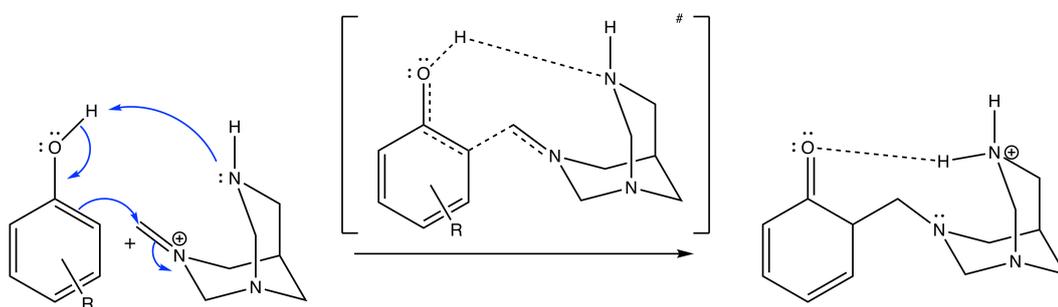
Mediante un riarrangiamento intramolecolare assistito dal solvente, si ottiene uno ione imminio che andrà incontro ad idrolisi acida per dare la salicilaldeide.



Schema 3.2: Meccanismo accettato per la reazione di Duff.

Sono stati analizzati alcuni casi in cui il fenolo iniziale presenta tre posizioni differenti disponibili per la formilazione. Per esempio, il 3-metilfenolo ha un sostituito in posizione *-meta*, pertanto sono disponibili due siti in *-orto* differenti e un sito in *-para* per legare il gruppo formilico [14]. Lo stadio che determina la regioselettività della reazione è quello in cui si forma il legame C-C. L'ipotesi avanzata, suffragata da calcoli teorici e dai risultati sperimentali, prevede che nello stato di transizione uno degli atomi di azoto del frammento tetraamminico catturi il protone fenolico, causando la dea-

romatizzazione del substrato e dia origine all'intermedio cicloesandienone. Durante questo processo, che si conclude con la formazione dell'intermedio cicloesandienone, si ha la migrazione di un protone dal gruppo ossidrilico del fenolo (donatore) ad un azoto (accettore) dell'agente formilante (HMTA<sup>+</sup>), che avviene in concomitanza con la dearomatizzazione del substrato fenolico. La condivisione dell'atomo di idrogeno, tra ossigeno e azoto, tramite legami idrogeno, stabilizza lo stato di transizione e favorisce la formilazione in posizione *-orto*. La preferenza per la formilazione di uno dei due siti in *-orto* è influenzata da fattori elettronici e sterici (Schema 3.3).

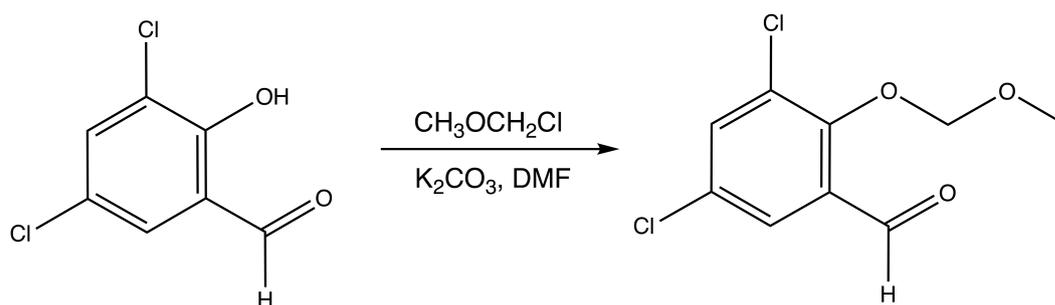


Schema 3.3: Stato di transizione proposto per la formazione del legame C-C.

### 3.3 Protezione della funzione fenolica tramite reazione di Williamson

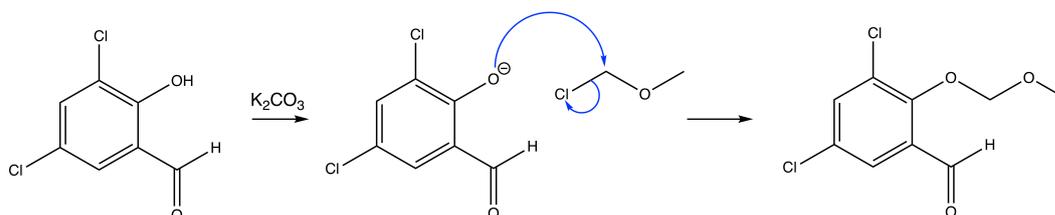
La seconda reazione della sintesi consiste nella protezione del gruppo ossidrilico della salicilaldeide con il metossimetil cloruro (MOMCl) a formare un acetale (Schema 3.4). Questo passaggio è necessario perché la funzione alcolica libera non consente l'ottenimento della amminazione riduttiva.

Il gruppo protettore impiegato deve essere in grado di legarsi selettivamente al gruppo ossidrilico, evitando che interferisca nella reazione di amminazione riduttiva e, nello stesso tempo, garantire la labilità del legame formato, permettendo la successiva rimozione in condizioni relativamente blande. Il metossimetil etere risulta un buon gruppo protettore perché è stabile



Schema 3.4: Reazione di protezione del gruppo ossidrilico della salicilaldeide.

nell'ambiente debolmente acido e riducente in cui viene condotta l'amminazione riduttiva e può essere eliminato mediante idrolisi acida. La reazione avviene secondo un meccanismo di sostituzione nucleofila bimolecolare  $\text{S}_{\text{N}}2$ . La base utilizzata, che può essere per esempio lo ione carbonato, deprotona l'ossidrilico e il fenossido che si forma darà l'attacco nucleofilo nei confronti dell'alogenuro (Schema 3.5) [15].



Schema 3.5: Meccanismo della reazione di protezione del gruppo ossidrilico della salicilaldeide.

### 3.4 Amminazione riduttiva

In generale, l'amminazione riduttiva consiste nella reazione di un'aldeide o di un chetone con ammoniaca, ammine primarie o secondarie in presenza di un agente riducente per dare, rispettivamente, ammine primarie, secondarie o terziarie. Il processo procede attraverso la formazione di una carbinolammina che disidrata per dare l'immina o lo ione imminio (se l'ambiente è

acido). La riduzione dello ione imminio consente poi di ottenere il prodotto amminico alchilato.

L'amminazione riduttiva può essere *diretta* quando il composto carbonilico e l'ammina sono mescolati con l'agente riducente senza che avvenga prima la formazione dell'immina o del sale imminio. In questo caso la scelta dell'agente riducente è cruciale: esso deve essere in grado di ridurre selettivamente, nelle condizioni di reazione, l'immina rispetto all'aldeide o al chetone.

L'amminazione riduttiva *indiretta* prevede due differenti passaggi: la formazione dell'immina precede ed è separata dalla sua riduzione ad ammina. La scelta dell'agente riducente è meno critica perché non c'è interferenza o competizione da parte del composto carbonilico.

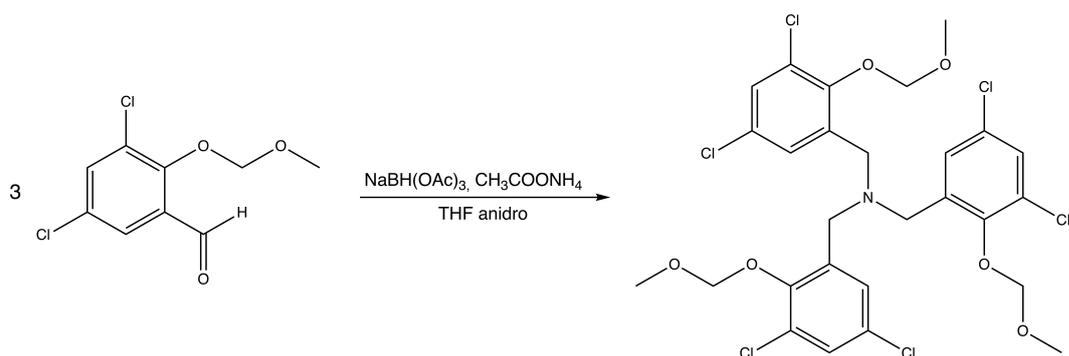
Generalmente si predilige l'amminazione *diretta* e si ricorre al sodio cianoboroidruro ( $\text{NaBH}^3\text{CN}$ ) come agente riducente, a causa della sua differente selettività a diversi valori di pH. In particolare, a pH 3-4 riduce aldeidi e chetoni, mentre a pH 6-8 riduce preferenzialmente le immine. Pertanto, se la reazione è condotta in ambiente neutro o debolmente acido, si ha la possibilità di formare immine o ioni imminio senza consumare i reagenti carbonilici e ottenendo ammine alchilate in alte rese. L'utilizzo di questo agente riducente è limitato dalla sua tossicità e dalla formazione di sottoprodotti tossici quali HCN e NaCN.

Per eliminare questo rischio, si può fare ricorso al sodio triacetossiboroidruro ( $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})^3$ ). Le sue proprietà riducenti sono modeste a causa della stabilizzazione del legame boro-idrogeno dovuto agli effetti sterici ed elettronici dei tre gruppi acetossi. Per questo motivo è in grado di ridurre selettivamente le immine e le aldeidi rispetto ai chetoni [16].

La reazione di amminazione riduttiva deve avvenire tre volte per ottenere la tribenzilammina (Schema 3.6).

Il meccanismo di ciascuno di questi tre passaggi può essere descritto come segue (Schema 3.7).

L'atomo di azoto dell'ammoniaca porta l'attacco nucleofilo all'atomo di carbonio del gruppo aldeidico (elettrofilo) e, tramite delle reazioni acido-base, si ottiene un amminoalcol geminale. Si ha poi la protonazione del



Schema 3.6: Triplice amminazione riduttiva.

gruppo ossidrilico con dissociazione di una molecola d'acqua per generare un intermedio cationico stabilizzato per risonanza, lo ione imminio. Quest'ultimo è idrogenato per scambio di ioni idruro con il sodio triacetossiboridruro.

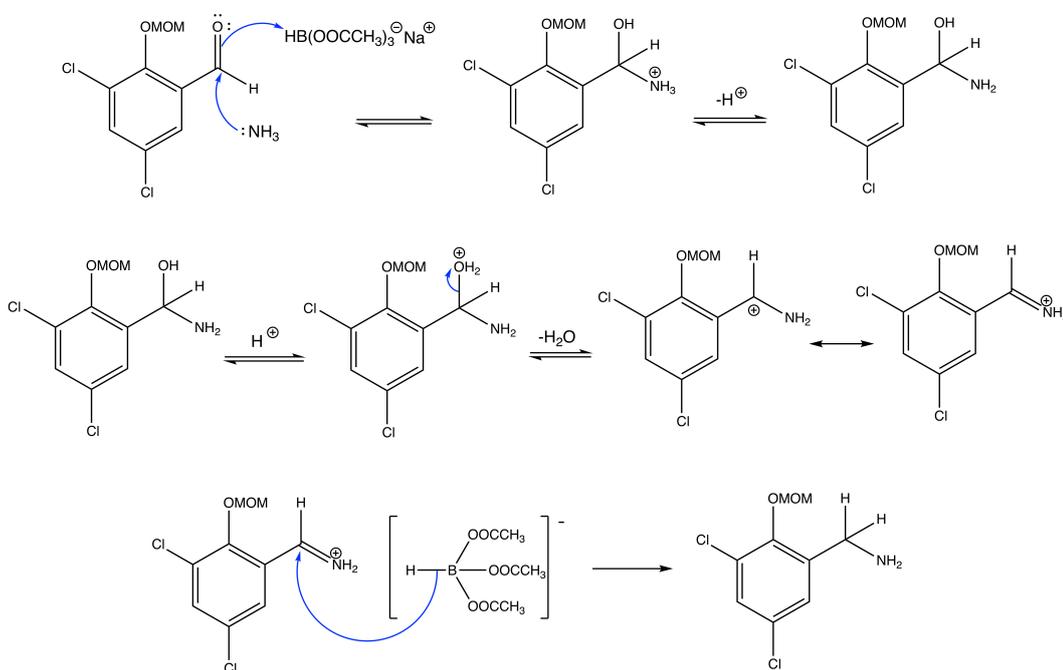
L'ammina primaria così formata può reagire con un'altra molecola di salicilaldeide per formare un'ammina secondaria (Schema 3.8).

Infine l'ammina secondaria può portare l'attacco nucleofilo a una terza molecola di substrato per dare la triarilammina (Schema 3.9).

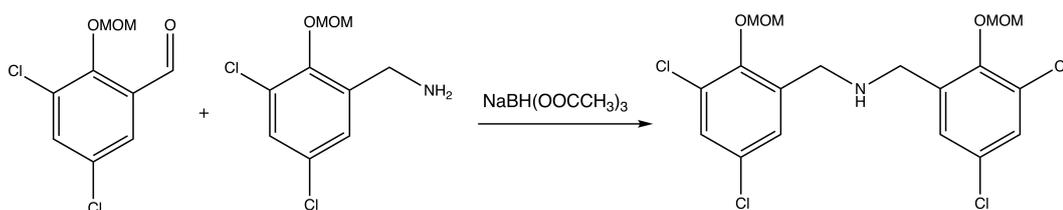
### 3.5 Deprotezione dei gruppi ossidrilici

L'ultimo passaggio della sintesi consiste nella deprotezione dei gruppi ossidrilici con liberazione di metanolo e formaldeide (Schema 3.10). Il gruppo protettore è formalmente un acetale e può essere rimosso mediante idrolisi acida

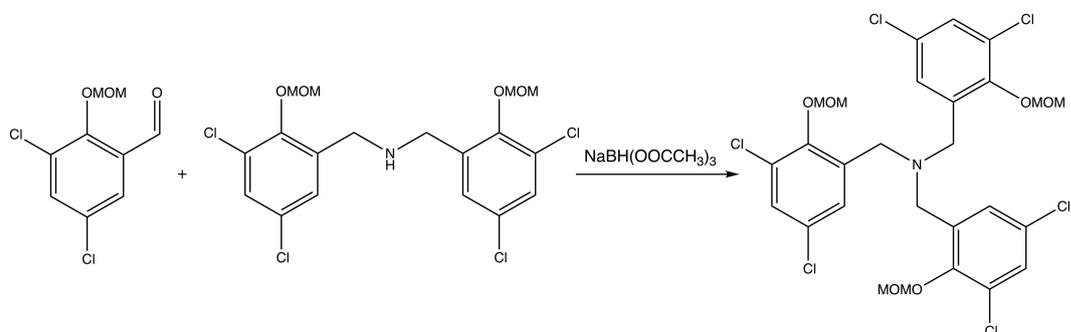
Il meccanismo prevede la protonazione di un atomo di ossigeno dell'acetale per formare un buon gruppo uscente. Si ha quindi l'uscita del fenolo con formazione di un catione stabilizzato per risonanza. L'attacco nucleofilo di una molecola d'acqua seguita dalla perdita di un protone porta alla formazione dell'emiacetale. Il metossimetanolo così formato, nell'ambiente acido della reazione degrada a dare formaldeide e metanolo (Schema 3.11) [17].



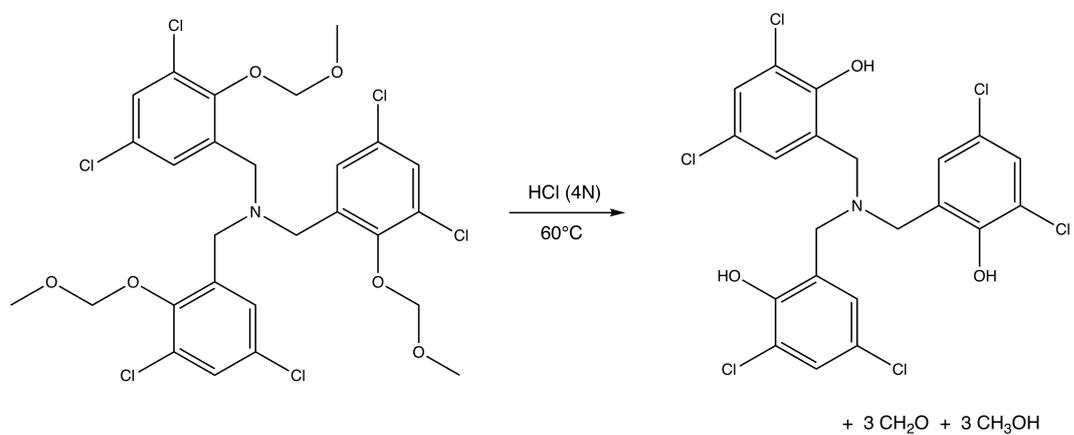
Schema 3.7: Meccanismo di amminazione riduttiva: formazione dello ione imminio e riduzione da parte del sodio triacetossiboroidruro.



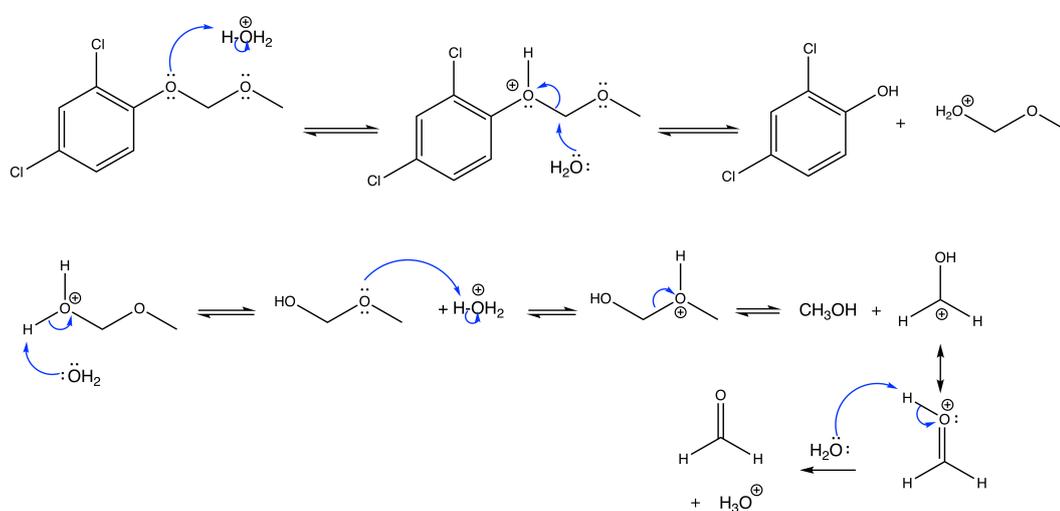
Schema 3.8: Reazione tra l'ammina primaria e una seconda molecola di salicilaldeide.



Schema 3.9: Reazione tra l'ammina secondaria e una terza molecola di sali-cilaldeide.



Schema 3.10: Deprotezione dei gruppi ossidrilici.



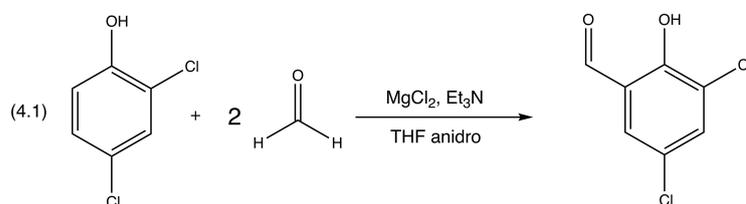
Schema 3.11: Meccanismo della reazione di deprotezione dei gruppi ossidrilici in condizioni acide.



# Capitolo 4

## Parte sperimentale

### 4.1 Sintesi di 3,5-diclorosalicilaldeide a partire da 2,4-diclorofenolo e paraformaldeide in presenza di cloruro di magnesio e trietilammina



Se il reagente iniziale è un fenolo o un fenolo monosostituito che ha due posizioni che possono andare incontro a formilazione (in *-orto* e in *-para* rispetto al gruppo ossidrilico), si deve prima formare l'intermedio fenossido e poi aggiungere la paraformaldeide. Se tutti i reagenti fossero introdotti contemporaneamente, l'acido di Lewis MgCl<sub>2</sub>, infatti, potrebbe coordinarsi prima alla formaldeide rendendola più reattiva e favorendone il legame in una delle posizioni attivate dalla presenza del gruppo ossidrilico, portando alla formazione del prodotto orto-sostituito e di quello para-sostituito. Il reagente utilizzato nel mio progetto presenta già due atomi di cloro in *-orto*

e in *-para* rispetto al gruppo ossidrilico; pertanto, rimane una sola posizione che può andare incontro a formilazione. Questa caratteristica del substrato iniziale ha permesso di aggiungere tutti i reagenti nello stesso momento, semplificando la procedura sperimentale.

In un pallone da 50 mL si introducono **3,048 g** di 2,4-diclorofenolo ( $1,870 \times 10^{-2}$  moli; 1,0 eq), **2,368 g** di dicloruro di magnesio ( $2,487 \times 10^{-2}$  moli; 1,3 eq) e **2,783 g** di paraformaldeide ( $9,267 \times 10^{-2}$  moli; 5,0 eq). Si chiude con un tappo di gomma assicurato con una fascetta di plastica e con una siringa si aggiungono **5,1 mL** di trietilammina ( $3,681 \times 10^{-2}$  moli; 2,0 eq). Per eliminare eventuali tracce di umidità, si mette il contenuto del pallone prima sotto vuoto, poi sotto flusso di  $N_2$ . La reazione deve avvenire in atmosfera inerte, in particolare priva di  $H_2O$ . Con una siringa si aggiungono anche **32,2 mL** di THF anidro (solvente) e si immerge il pallone in un bagno ad olio di silicone. Si scalda la miscela di reazione a riflusso e sotto agitazione magnetica per 24 ore.

La miscela di reazione formata da 2,4-diclorofenolo, dicloruro di magnesio, trietilammina e tetraidrofurano dapprima è bianca, per poi diventare giallo canarino in pochi minuti.

Dopo aver verificato tramite TLC la scomparsa del reagente, si porta la miscela di reazione a temperatura ambiente e si procede con il work-up, che prevede il *quenching* acido, l'estrazione, l'anidificazione e l'evaporazione del solvente.

- Si aggiunge alla miscela di reazione HCl 1N fino ad ottenere un pH acido (intorno a 3-4) con lo scopo di protonare il 2,4-diclorofenossido e ridurre così la concentrazione della specie attiva (fenossimagnesio cloruro). In seguito all'aggiunta della soluzione di acido cloridrico la miscela di reazione diventa prima rossa per poi tornare giallo limone.
- Si estrae con etile acetato. L'estrazione sfrutta l'equilibrio di ripartizione delle specie tra la fase acquosa e la fase organica. Nella fase organica saranno presenti principalmente la 3,5-diclorosalicilaldeide, il 2,4-diclorofenolo, il tetraidrofurano; mentre nella fase acquosa ci saranno

il dicloruro di magnesio e il cloruro di trietilammonio. L'etile acetato ha densità minore di quella dell'acqua, pertanto la fase organica si posizionerà sopra la fase acquosa.

- Si lavano le fasi organiche con una soluzione satura di NaCl;
- Si anidrifica con solfato di sodio anidro per togliere eventuali tracce di H<sub>2</sub>O rimaste.
- Si evapora il solvente per mezzo dell'evaporatore rotante.

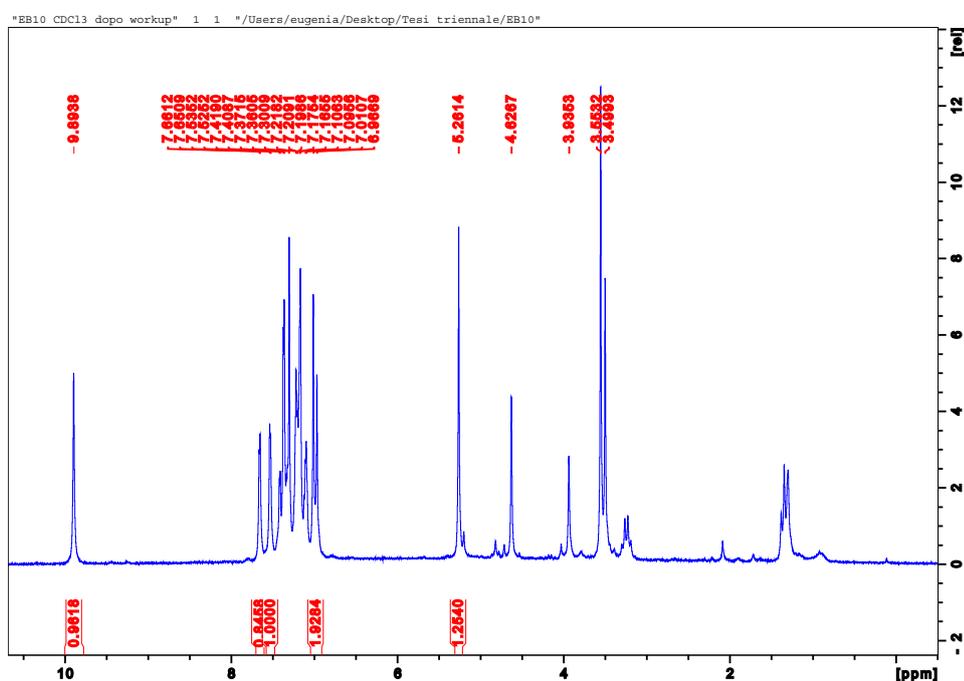


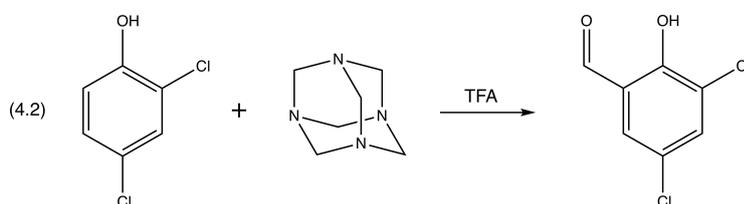
Figura 4.1: Spettro <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del crudo della reazione del 2,4-diclorofenolo con paraformaldeide.

Si ottiene un olio ambrato (3,277 g). Il grezzo di reazione è stato analizzato via <sup>1</sup>H-NMR evidenziando la presenza del prodotto e di una significativa quantità di reagente (Figura 4.1. Supponendo che tutta la massa ottenuta sia costituita solamente dal fenolo e dalla salicilaldeide, si ottiene una resa

di reazione del 34,7%.

Si purifica il prodotto ottenuto tramite cromatografia su colonna utilizzando come eluente una miscela di *n*-esano ed etile acetato in rapporto 9:1. Dopo aver fatto evaporare il solvente, si ottiene un solido giallo pallido (**0,504 g**; resa 14,1%).

## 4.2 Sintesi di 3,5-diclorosalicilaldeide a partire da 2,4-diclorofenolo e esametilentetrammina



In un pallone a tre colli si aggiungono **5,028 g** di 2,4-diclorofenolo ( $3,085 \times 10^{-2}$  moli; 1,0 eq), **8,614 g** di HMTA ( $6,145 \times 10^{-2}$  moli; 2,0 eq) e **32 mL** di TFA. Si scalda la miscela di reazione a refluxo e a  $115^{\circ}\text{C}$  per 23 ore, aiutandosi con un termometro e mantenendo sotto agitazione magnetica. La miscela è color giallo limone all'inizio della reazione, per poi virare al giallo ocra e infine assumere una sfumatura ambrata.

Si raffredda poi a  $60^{\circ}\text{C}$  e si aggiunge una soluzione di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 33% (**16 mL**); a questo punto si scalda nuovamente la miscela a  $120^{\circ}\text{C}$  per un'ora.

Dopo aver verificato tramite TLC la scomparsa del reagente, si lascia raffreddare e si porta a pH 6-7 con una soluzione saturata di bicarbonato di sodio, controllando con cartina tornasole. Al termine della reazione la miscela appare rossa, per poi diventare arancione in seguito alle prime aggiunte di bicarbonato di sodio. Man mano che si aggiunge la base, la soluzione ritorna ad essere gialla.

Poiché la miscela di reazione è fortemente acida, la quantità di base richiesta per neutralizzare il pH è ingente. Si è fatto ricorso a basi più forti del bicarbonato di sodio, quali il carbonato di sodio (soluzione saturata) e l'idrossido

di sodio (soluzione 1N). In alternativa si può provare a distillare l'acido trifluoroacetico. Infine, si estrae con etile acetato e si evapora il solvente tramite evaporatore rotante [18].

Si ottiene un solido appiccicoso color giallo ocra (8,261 g). Il crudo di reazione è stato analizzato via  $^1\text{H-NMR}$  evidenziando la formazione quasi esclusiva del prodotto voluto (figura 4.2). Supponendo che tutta la massa ottenuta sia costituita solamente dal fenolo e dalla salicilaldeide, si ottiene una resa di reazione del 94,7%.

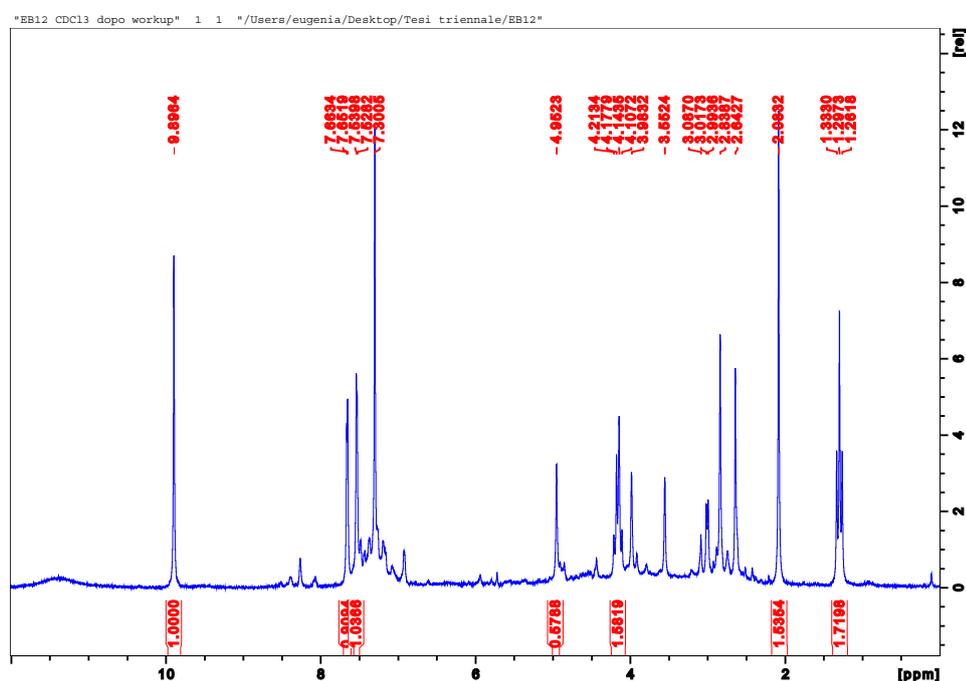


Figura 4.2: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del crudo della reazione del 2,4-diclorofenolo con HMTA.

Si purifica il prodotto ottenuto mediante una filtrazione su silice usando come eluente una miscela di *n*-esano e acetato di etile in rapporto 9:1. Si ottiene un solido giallo pallido (2,556 g; resa 43,4%).

### 4.3 Commento alle procedure sperimentali

I due metodi sintetici seguiti saranno ora messi a confronto valutando la pericolosità delle sostanze impiegate, l'apparato strumentale richiesto, le condizioni di reazione, la resa e la purezza del prodotto ottenuto dopo il work-up.

L'orto-formilazione del 2,4-diclorofenolo con paraformaldeide richiede particolare attenzione quando si maneggia la trietilammina poiché è tossica a contatto con la pelle o se inalata. L'apparato strumentale che viene sfruttato per la reazione è semplice, in quanto costituito da un pallone e da una piastra riscaldante con agitazione magnetica. L'ambiente di reazione è chiuso con un tappo di gomma stretto da una fascetta, pertanto non è necessario mantenere la miscela sotto flusso di azoto per tutto il decorso della reazione. È, infatti, sufficiente eliminare eventuali tracce di umidità nella fase iniziale e dopo eventuali prelievi. Come discusso in precedenza, è possibile aggiungere tutti i reagenti nello stesso momento, semplificando la procedura sperimentale. La reazione decorre in condizioni moderate: basta impostare una temperatura di circa 78°C per scaldare a reflusso.

Questa reazione di orto-formilazione non procede fino a completo consumo del 2,4-diclorofenolo, pertanto il prodotto che si ottiene deve essere purificato e, nello specifico, separato dal reagente. Questa operazione è stata complicata dalla difficoltà di trovare il giusto eluente per la colonna cromatografica. La miscela usata per la camera di sviluppo della TLC, costituita da toluene e acetone in rapporto 95:5, non era conveniente per due motivi: l'elevato punto di ebollizione del toluene, difficile da far evaporare, e l'elevato fattore di ritenzione del prodotto calcolato dopo l'analisi cromatografica su strato sottile. Si è provato quindi ad usare come eluente una miscela di n-esano e diclorometano in rapporto 9:1, ma il fenolo e la salicilaldeide non uscivano separati dalla colonna cromatografica. È risultato, infine, efficace l'eluente costituito da n-esano ed etile acetato in rapporto 9:1. La necessità di ricorrere a una separazione su colonna cromatografica ha determinato un ulteriore abbassamento della resa di reazione.

L'orto-formilazione del 2,4-diclorofenolo con esametilentetraammina richiede l'impiego di reagenti più pericolosi, come l'acido trifluoroacetico e l'acido solforico. Il primo è nocivo se inalato e deve essere smaltito nel modo corretto perché danneggia i sistemi acquatici con effetti di lunga durata; il secondo, invece, deve essere maneggiato con molta cura perché provoca gravi ustioni cutanee e lesioni oculari. Questa reazione richiede un apparato strumentale più complesso, il controllo costante della temperatura, che deve essere mantenuta tra i 115 e i 120°C, e il flusso ininterrotto di azoto. Nonostante le condizioni più drastiche, questa via sintetica consente di ottenere una conversione del reagente maggiore, come si può vedere dall'analisi delle TLC e dallo spettro  $^1\text{H-NMR}$  del crudo, nonché una resa maggiore. Il problema della separazione del prodotto dal reagente non è significativo come nel caso precedente e basta una filtrazione su silice per eliminare eventuali impurezze rimaste dopo il work-up. Tutti questi aspetti consentono di ottenere la salicilaldeide purificata con una resa maggiore.



# Capitolo 5

## Conclusioni

L'obiettivo della mia tesi era l'analisi di differenti strategie sintetiche per ottenere la 3,5-dicloro-2-idrossibenzaldeide a partire dal 2,4-diclorofenolo. Questo, è il primo stadio della sintesi di una trifenolammina che fungerà da legante in un complesso di vanadio(V), usato poi come catalizzatore nella scissione di dioli vicinali.

Sono stati sperimentati due differenti metodi:

- la reazione del 2,4-diclorofenolo con la paraformaldeide in presenza di cloruro di magnesio e trietilammina prevede condizioni meno drastiche, ma ha una resa inferiore e la separazione dal reagente non risulta di facile esecuzione;
- la reazione del 2,4-diclorofenolo con esametilentetraammina in acido trifluoroacetico, invece, richiede condizioni più drastiche, ma permette una resa più elevata.

In futuro si dovrà completare la sintesi, analizzando anche gli altri stadi. Si potrà poi procedere all'ottimizzazione dei singoli passaggi, per confrontare, infine, questa via sintetica con le altre riportate in letteratura.



# Appendice

## Strumenti

Gli spettri  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$  sono stati registrati con spettrometro Bruker AC-200 MHz o Bruker Avance DRX-300.

La molteplicità dei segnali è stata indicata usando s per singoletto, d per doppietto, dd per doppietto di doppietti.

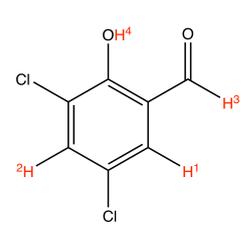
Gli spettri raccolti sono stati analizzati con Bruker TopSpin 3.6.3.

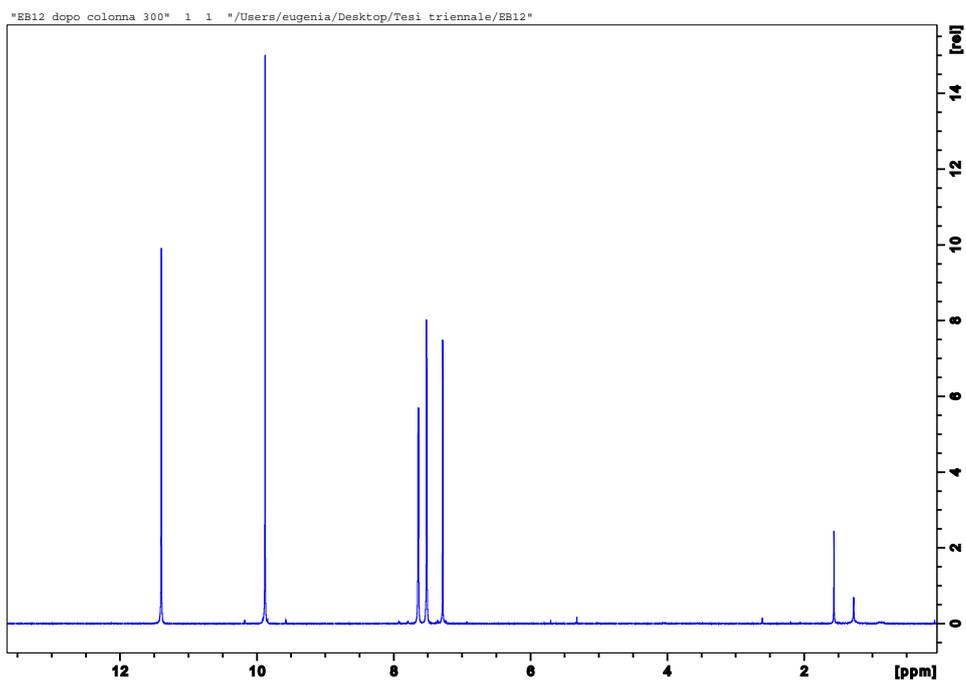
Gli spettri GC-MS sono stati registrati con gascromatografo Agilent 6850 Series GC Systems interfacciato con Agilent 5973 Network Mass Selective Detector, carrier gas He, fase HP-5MS, colonna 30 mt I.D. 0.25, film 0.25  $\mu\text{m}$ , 5% difenile 95% dimetilsilossano.

Gli spettri FT-IR sono stati acquisiti nella regione  $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ , con uno spettrometro Jasco 4100, utilizzando pastiglie di KBr.

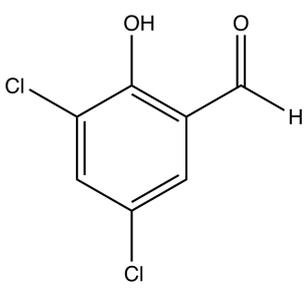
## Caratterizzazione

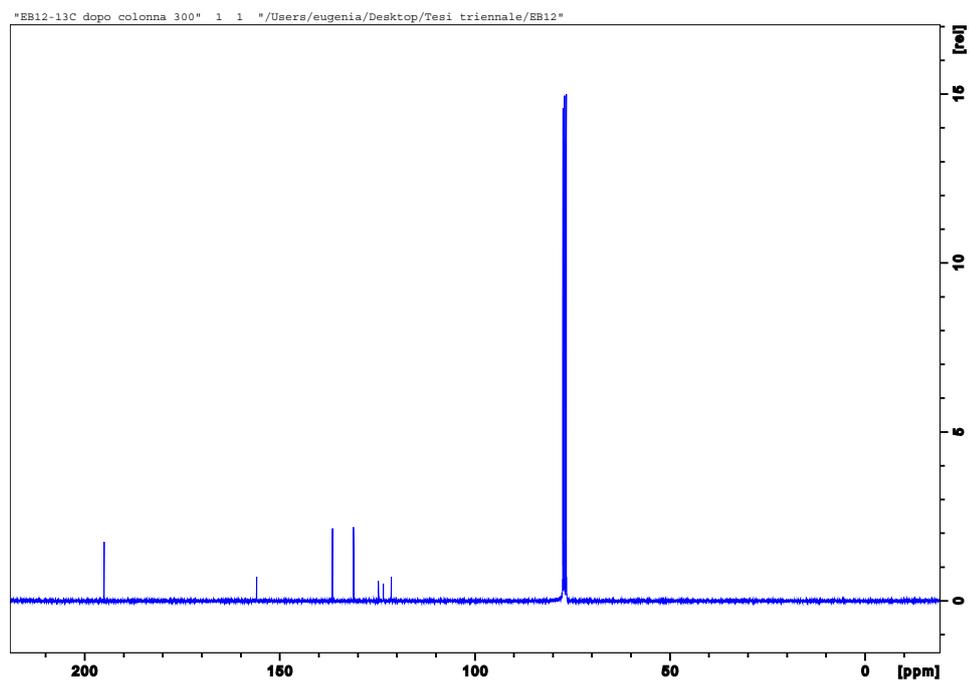
### Spettro $^1\text{H-NMR}$

	Protoni	$\delta$ (ppm)	Numero protoni	Molteplicità	J (Hz)
	1/2	7,51	1 H	D	2,5
	2/1	7,64	1 H	D	2,5
	3	9,88	1 H	S	-
	4	11,39	1 H	S	-



Spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR

 <chem>O=Cc1c(O)c(Cl)cc(Cl)c1</chem>	$\delta$ (ppm)	Assegnazione
	121,4	C aromatico
	123,5	C aromatico
	124,7	C aromatico
	131,1	C aromatico
	136,5	C aromatico
	155,9	C aromatico
195,0	C aldeidico	

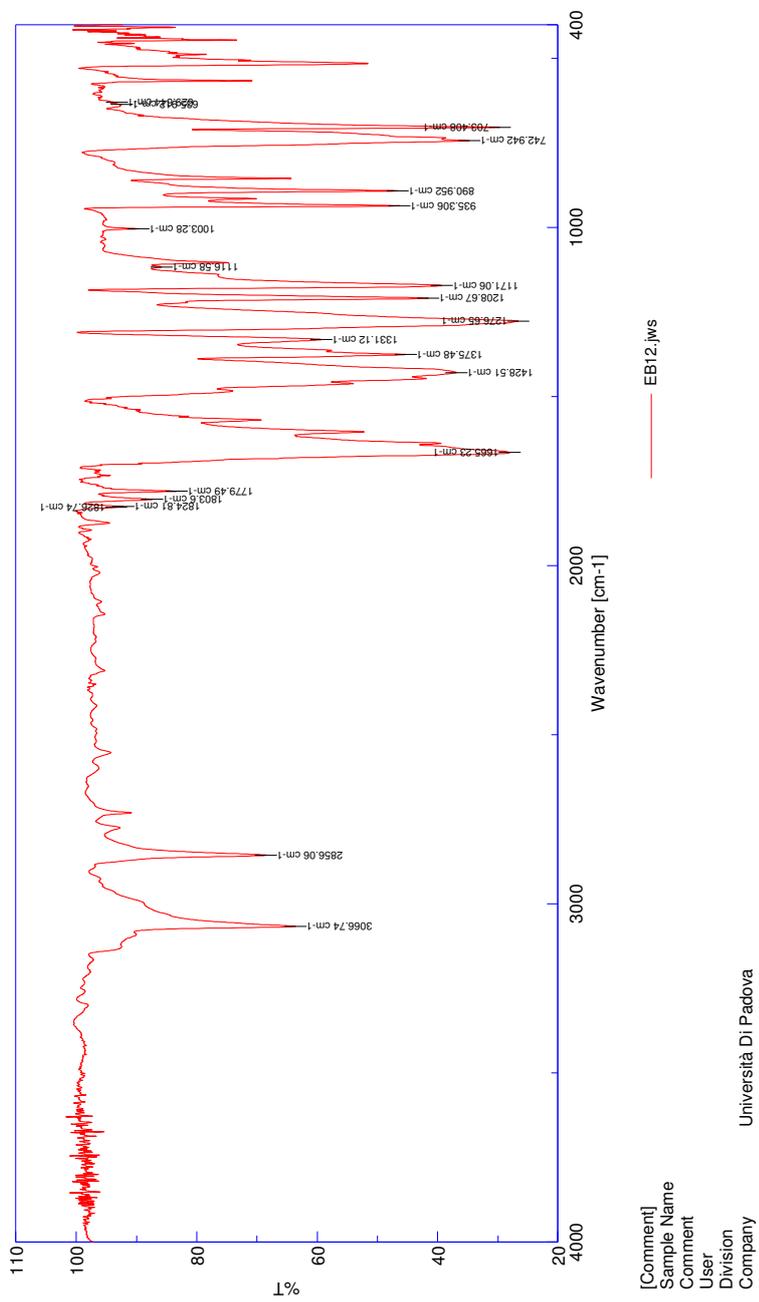


## Spettro IR

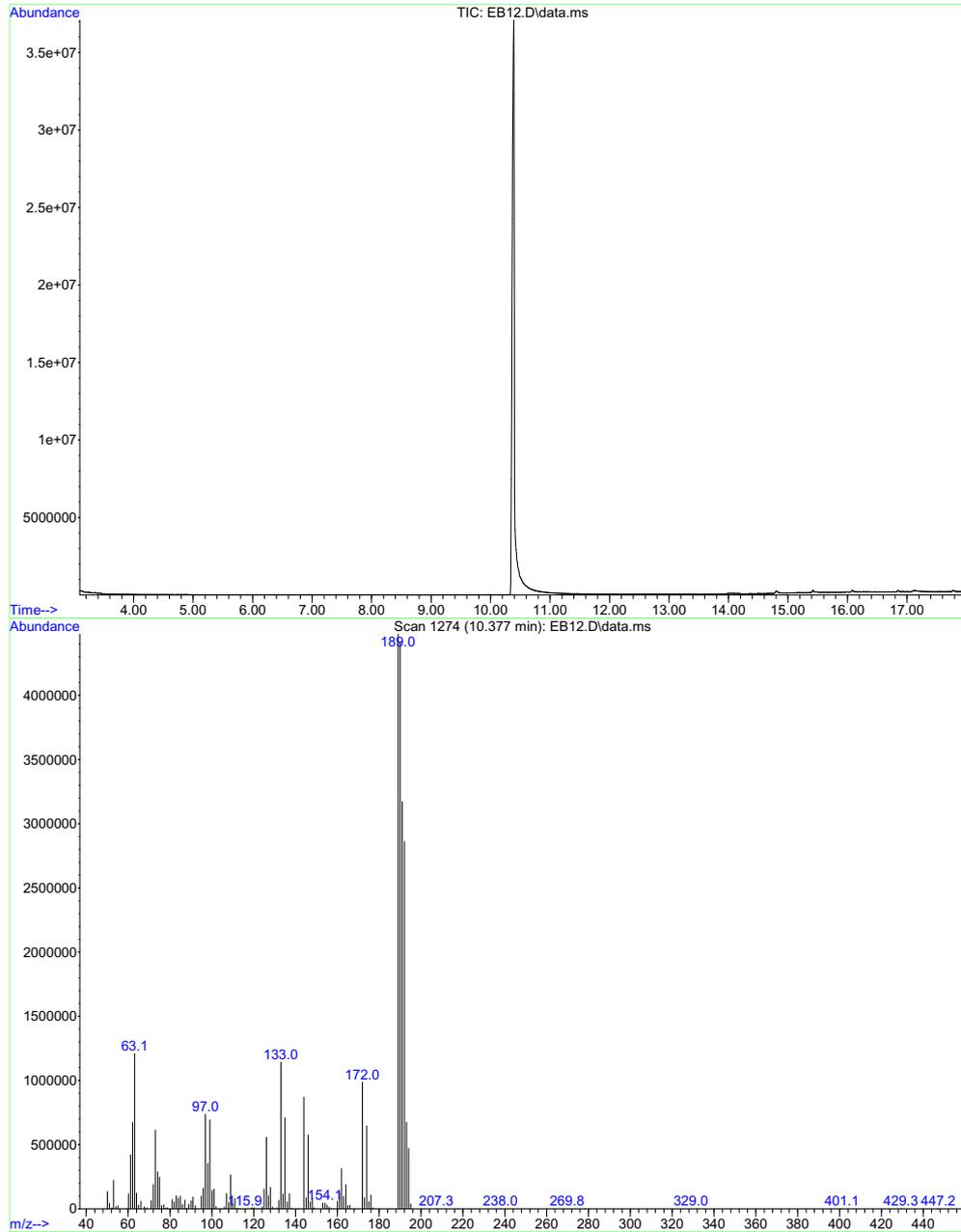
$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Intensità della banda	Tipo di vibrazione	Legame
3066	media	stiramento	C-H aromatici
2856	media	stiramento	C-H aldeidico
1824 1804 1779	debole	bande di combinazione e di overtone	
1665	forte	stiramento	C=C
1428	forte	stiramento	C-C aromatici
1375	media/forte	piegamento nel piano	O-H
1277	forte	stiramento	C-O
1209 1171	forte	piegamento nel piano	C-H aromatici
935 891	media/forte	stiramento	C-Cl
743	forte	bending fuori dal piano	C-H aromatici
703	forte	bending fuori dal piano	C-C aromatici

## Spettro GC-MS

Tempo di ritenzione (min)	Frammentazione (m/z)	Note
10,377	190	Picco dello ione molecolare
	189	Picco base; frammento ottenuto per perdita di idrogeno



File : C:\Users\Admin\Desktop\users\EnricoL\EB12.D  
Operator : operator  
Acquired : 22 Sep 2022 11:01 using AcqMethod SCUADROS.M  
Instrument : gc-ms  
Sample Name: EB12  
Misc Info :  
Vial Number: 2



# Bibliografia

- [1] Licini, G.; Mba, M.; Zonta, C.; *Dalton Trans.* **2009**, 5265
- [2] Mba, M.; Pontini, M.; Lovat, S.; Zonta, C.; Bernardinelli, G.; Kündig, E.P.; Licini, G.; *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8616
- [3] Groysman, S.; Goldberg, I.; Goldschmidt, Z.; Kol, M.; *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5073
- [4] Miceli, C.; Rintjema, J.; Martin, E.; Escudero-Adàn, E. C.; Zonta, C.; Licini, G.; Kleij, A. W.; *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2367
- [5] Chandrasekan, A., Day, R. O., Holmes, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1066
- [6] Hwang, J., Govindaswamy, K., Koch, S. A.; *Chem. Comm.* **1998**, 1667.
- [7] Prins, L. J.; Mba Blázquez, M.; Kolarović, A.; Licini, G.; *Tetrahedron* **2006**, *47*, 2735
- [8] Davide Carraro, Tesi di dottorato, Università degli studi di Padova aa 2018/19
- [9] Aldabbagh, F. Aldehydes: Aryl and Heteroaryl Aldehydes. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Katritzky, A. R.; Taylor, R. J. K. Ed.; Elsevier; 2005; pp. 99-133 (libro con editore)
- [10] Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L.; *Acta Chemica Scandinavica*; **1999**, *53*, 258-262

- [11] Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1862-1865
- [12] Duff, J.; *J. Chem. Soc.*, **1941**, 547-550
- [13] Suzuki, Y.; Takahashi, H.; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1983**, 31, 1751-1753
- [14] Grimblat, N.; Sarotti, A.M.; Kaufman, T. S.; Simonetti, S. O.; *Org. Biomol. Chem.*; **2016**, **44**, 10496-10501
- [15] Smith, J. *Organic Chemistry*; McGraw-Hill Education; 2020 (LIBRO)
- [16] Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J.; *Organic Process Research amp; Development*, **2006**, 10, 971103
- [17] Smith, J. *Organic Chemistry*; McGraw-Hill Education; 2020, 865 (LIBRO)
- [18] Li, L. J.; Yan, Q. Q.; Liu, G. J.; Yuan, Z.; Lv, Z. H.; Fu, B.; Han, Y. J.; Du, J. L.; *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2017**, 81, 1081-108

# Ringraziamenti

Questa tesi è stata una folle corsa, lunga come quella di Forrest Gump. Sono anch'io (quasi) arrivata alla fine con il fiato corto e i capelli in terribili condizioni. Inutile dirlo, sono un po' stanchina. Desidero comunque guardarmi dietro le spalle e ringraziare tutti coloro che hanno corso con me.

Innanzitutto voglio ringraziare la prof. Licini che mi ha permesso di fare una tesi sperimentale, dandomi un assaggio di cosa voglia dire fare ricerca.

Ringrazio Fatima, Giovanni, Niccolò, Greta, Giacomo, Enrico, Francesco e il prof. Orlandi per avermi accolto in laboratorio, per essere sempre stati disponibili ad aiutarmi e per aver pazientemente sopportato la mia imbrataggine.

In particolar modo vorrei ringraziare Laura perché senza di lei questo lavoro non sarebbe stato possibile. In lei ho trovato non solo una guida cui fare affidamento, ma anche un'amica e gliene sono profondamente riconoscente.

Ringrazio Irene e Giulia per le grasse, grosse risate, per i pomeriggi di studio matto e disperatissimo, per tutti i dolcetti che ci siamo mangiate, per i pettegolezzi e le confidenze. Senza di loro l'università non sarebbe così divertente.

Ringrazio anche Francesco per essere stato il migliore amico che potessi desiderare e per avermi dimostrato che gli studi scientifici possono convivere

con una sfrenata passione per i libri, la poesia e la musica.

Ringrazio la squadra di floorball SHC Firelions Serenissima non solo per le partite, gli allenamenti e gli amari del venerdì sera, ma anche (e soprattutto) per avermi fatto capire cosa voglia dire far parte di una squadra e per avermi insegnato ad accettare i miei limiti.

Ringrazio la nazionale italiana per l'incredibile avventura dei mondiali nelle gelide e impervie lande svedesi.

Ringrazio il clan per l'esilarante e faticosissima Route che... Ah no! Quest'anno è saltata... Esmeralda, Elia, Alberto, Berry, AnnaFrasson, Lasa, Leo mi fate impazzire, ma vi adoro.

Ringrazio mia madre per essere sempre stata sincera con me e per avermi sostenuto in ogni occasione, sebbene non fosse sempre della mia stessa opinione.

Ringrazio mio padre per avermi stimolato a tenere aperte più porte possibili.

Ringrazio mia zia per tutte le avventure in cui mi ha trascinato, gli ananas estenuanti anche senza salti e le confessioni amorose che ha pazientemente ascoltato.

Ringrazio Nuccio per le passeggiate e il cinema demenziale.

Un grazie particolare alla polecola, che mi ha mostrato che in amore non esistono un giusto, uno sbagliato... o un limite.

Infine (so che hai letto tutta questa pappardella in trepidante attesa) un GRAZIE a caratteri cubitali va a te, Ale, che hai creduto in me anche quando io stessa pensavo che non ce l'avrei fatta. Sei come un'onda che mi culla

e mi avvolge quando mi tuffo. Con te posso essere me stessa, senza fronzoli né maschere.

Ed ora...

*...Le vent se lève, il faut tenter de vivre...*