



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Scienze Molecolari e Biomolecolari  
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF)  
Sezione di Chimica  
S.S.D.-CHIM06

## DEEP EUTECTIC SOLVENTS E LIQUIDI IONICI: SOLVENTI PER LO SVILUPPO DI PROCESSI ECO-COMPATIBILI

IL DOTTORE  
**Alessandro Meli**

IL COORDINATORE  
**Professoressa Patrizia Diana**

IL TUTOR  
**Professoressa Francesca D'Anna**

CO TUTOR  
**Dottore Salvatore Marullo**



# Indice

<b>Abbreviazioni</b>	3
<b>1. Introduzione</b>	5
1.1. La Green Chemistry e l'importanza dei solventi alternativi	5
1.2. I Liquidi Ionici: la prima alternativa valida ai solventi organici	11
1.3. I Deep Eutectic Solvents: i nuovi solventi <i>green</i>	20
<b>2. Scopo della tesi</b>	42
<b>3. L'uso dei Deep Eutectic Solvents come mezzi di reazione per favorire la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio</b>	45
3.1. La reazione di Diels-Alder	45
3.1.1. La reazione di Diels-Alder in DES: studio dell'effetto del solvente e dell'irradiazione con ultrasuoni	49
3.2. Procedure Sperimentali	70
3.3. Appendice	73
3.4. Deep Eutectic Solvents in reazioni catalizzate da metalli di transizione	78
3.4.1. Reazioni catalizzate da Pd in DES	84
3.5. Procedure sperimentali	102
3.6. Appendice	107
<b>4. Gel supramolecolari in Deep Eutectic Solvents: gli Eutectogel</b>	162
4.1. Generalità sui gel	162
4.1.1. Altre applicazioni dei gel al risanamento ambientale	167
4.2. Gel in Deep Eutectic Solvents: Eutectogel	170
4.2.1. Eutectogel supramolecolari basati su amminoacidi naturali	172
4.3. Procedure sperimentali	194
4.4. Appendice	197

<b>5. Miscela solvente usate come mezzi di reazione: le miscele di</b>	
<b>Liquidi Ionici</b>	201
5.1. Lo sviluppo dei Liquidi Ionici: le miscele di IL	201
5.1.1. Qual è il reale vantaggio nell'utilizzo delle miscele di IL?	201
5.2. La conversione dei carboidrati condotta in miscele di IL promossa da zeoliti	208
5.3. Procedure Sperimentali	224
5.4. Appendice	228
<b>Conclusioni</b>	243
<b>Curriculum Vitae</b>	246
<b>Attività svolta durante il Dottorato</b>	250
<b>Ringraziamenti</b>	254

## Abbreviazioni

<b>[EtNH<sub>3</sub>][NO<sub>3</sub>]</b>	Nitrato di etilammonio
<b>2-MeTHF</b>	2-metiltetraidrofurano
<b>2,5-BHF</b>	2,5-bisidrossimetilfurano
<b>2,5-DFE</b>	2,5-furandicarbossilaldeide
<b>2,5-FDCA</b>	acido 2,5-furadicarbossilico
<b>5-HMF</b>	5-idrossimetilfurfurale
<b>AA</b>	Acido Acetico
<b>AAIL</b>	<i>Amino Acids Ionic Liquids</i>
<b>AcChCl</b>	Acetilcolinio cloruro
<b>AcOEt</b>	Acetato di etile
<b>BASIL</b>	<i>Biphasic Acid Scavenging utilising Ionic Liquids</i>
<b>bmim</b>	1-butil-3-metilimidazolio
<b>bmim</b>	1-butil-3-metilimidazolio
<b>bmpip</b>	1-butil-3-piperidinio
<b>bpipr</b>	1-butil-3-pirrolidinio
<b>ChCl</b>	2-idrossietiltrimetil ammonio cloruro
<b>D-A</b>	Diels-Alder
<b>DBS</b>	1,3:2,4 dibenzilidene D-sorbitolo
<b>DBT</b>	Dibenzotiofene
<b>DES</b>	<i>Deep Eutectic Solvents</i>
<b>DMU</b>	dimetilurea
<b>DSC</b>	Calorimetria a Scansione Differenziale
<b>DSCC</b>	<i>Dye-sensitized solar cell</i>
<b>EG</b>	Etileg Glicole
<b>Fattore E</b>	<i>Environmental Impact Factor</i>
<b>Fmoc-L-Ile</b>	Fmoc-L-Isoleucina
<b>Fmoc-L-Phe</b>	Fmoc-L-Fenilalanina
<b>Fru</b>	Fruttosio
<b>γ</b>	<i>cross-over point</i>
<b>G'</b>	<i>storage modulus</i>
<b>G''</b>	<i>loss modulus</i>
<b>Gly</b>	Glicerolo
<b>HBA</b>	<i>Hydrogen bond acceptors</i>
<b>HBD</b>	<i>Hydrogen bond donors</i>
<b>HEMA</b>	idrossietilmetacrilato
<b>IL</b>	<i>Ionic Liquids</i>
<b>ILGs</b>	<i>Ionic Liquid Gels</i>
<b><sup>i</sup>PrNH<sub>2</sub></b>	diisopropilammina
<b>L-Ile</b>	L-Isoleucina

<b>L-Leu</b>	L-Leucina
<b>L-Phe</b>	L-Fenilalanina
<b>L-Pro</b>	L-Prolina
<b>L-Trp</b>	L-Triptofano
<b>LMWG</b>	<i>Low Molecular Weight Gelator</i>
<b>LTTM</b>	<i>Low-Transition Temperature Mixtures</i>
<b>LVR</b>	<i>Linear Viscoelastic Region</i>
<b>MB</b>	Blu di Metilene
<b>Ment</b>	Mentolo
<b>MV</b>	Violetto di Metile
<b>MW</b>	Microonde
<b>NADES</b>	Natural Deep Eutectic Solvents
<b>NTf<sub>2</sub></b>	bis(trifluorometilsulfonil)immide
<b>PEG</b>	Polietilenglicole
<b>Ph<sub>3</sub>MeNBr</b>	trifenil metilammonio bromuro
<b>Ph<sub>3</sub>MeNCl</b>	Trifenilmetilammonio cloruro
<b>PhAA</b>	Acido Fenilacetico
<b>POM</b>	Microscopia Ottica Polarizzata
<b>RE</b>	Efficienza di Rimozione
<b>RhB</b>	Rodamina B
<b>RTIL</b>	<i>Room Temperature Ionic Liquids</i>
<b>SEM</b>	Microscopia a Scansione Elettronica
<b>T</b>	Tiofene
<b>tan δ</b>	loss tangent
<b>TBAC</b>	Tetrabuttilammonio cloruro
<b>TBPC</b>	Tetrabuttilfosfonio cloruro
<b>TEAC</b>	Tetraetilammonio cloruro
<b>TEM</b>	Microscopia a Trasmissione Elettronica
<b>TEM</b>	Microscopia a Trasmissione Elettronica
<b>Tgel</b>	Temperatura di transizione gel-soluzione
<b>U</b>	Urea
<b>US</b>	Ultrasuoni
<b>VOC</b>	Composti Organici Volatili
<b>XPS</b>	Spettroscopia Fotoelettronica a Raggi X

# 1. Introduzione

## 1.1. La Green Chemistry e l'importanza dei solventi alternativi

La sintesi organica, e la chimica in generale, hanno avuto come obiettivo principale la massimizzazione della resa nel prodotto. La resa, intesa come percentuale di prodotto ottenuto, era il parametro utile a indicare il grado di successo di un processo chimico. L'intento di ottimizzare e massimizzare il prodotto superava anche il pericolo derivante dall'uso di sostanze tossiche per l'uomo e l'ambiente. Infatti, al fine di aumentare la resa del prodotto, venivano usate grandi quantità di reagenti. Tuttavia, una maggiore resa comportava un aumento nella produzione di sottoprodotti e rifiuti. Questi se non smaltiti adeguatamente, contribuivano all'aumento di un potenziale rischio ambientale e dell'impatto economico dei processi.

Rendendosi conto dell'enorme problema a cui si andava incontro, Paul Anastas nel 1990 ha ipotizzato una chimica basata sul rispetto dell'ambiente e sulla minimizzazione della tossicità: la "*Green Chemistry*".<sup>1</sup> Già nel 1983 le Nazioni Unite avevano affrontato il problema istituendo la "*World Commission for Environment and Development*". Mentre, in un rapporto del 1987 si affermava che "si devono soddisfare i bisogni della generazione presente, senza compromettere quelli delle generazioni future" proponendo così l'idea di sviluppo sostenibile.<sup>2</sup>

La "*Green Chemistry*" è un approccio etico che attinge dalla conoscenza chimica per guidare l'applicazione della chimica stessa verso modalità sostenibili, sia da un punto di vista ambientale che economico. È trasversale a tutti i settori della chimica, dai laboratori di ricerca all'industria. Questo modo di pensare e di "fare chimica" ha lo scopo di progettare processi chimici innovativi per prevenire e ridurre l'impatto ambientale. Anche in questo caso l'approccio "*green*" grazie

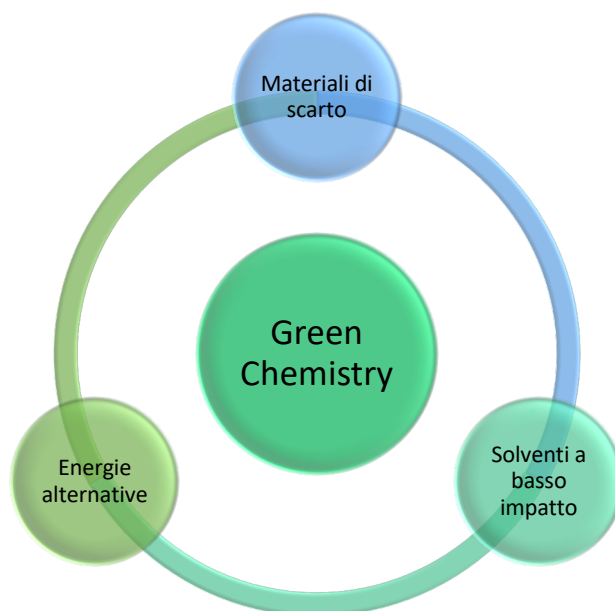
---

1. Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301-12.

2. Environment, W. C. f.; Development, Our common future. Oxford University Press: Oxford; New York, 1987.

all'ottimizzazione dei processi porta a dei vantaggi economici non indifferenti e ad una riduzione dei costi di smaltimento. In generale la *Green Chemistry* si focalizza su tre pilastri cardine (**Figura 1**):

- uso di materiali di scarto al fine di utilizzare anche i rifiuti derivanti da altri processi;
- uso di fonti di energia alternative e rinnovabili al fine di diminuire il consumo di energia proveniente da fonti fossili;
- uso di nuovi solventi alternativi ai solventi convenzionali.



**Figura 1:** campi di studio della Green Chemistry.

Nel 1998 John C. Warner e Paul Anastas hanno puntualizzato e categorizzato questi concetti enunciando i “12 Principi della *Green Chemistry*”, di seguito riportati:<sup>3</sup>

1. prevenire la formazione dei rifiuti;
2. incorporare tutti i reagenti usati nel prodotto finale;
3. progettare processi chimici che producano sostanze innocue o poco nocive per l'uomo e l'ambiente;
4. progettare prodotti chimici che mantengano la propria funzione, riducendone la tossicità;

---

3. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: 1998.



5. eliminare l'uso di sostanze ausiliarie e usarle solo se necessario;
6. valutare l'impatto energetico e i costi di un processo, conducendolo se possibile a temperatura e pressione ambiente;
7. usare materie prime provenienti da fonti rinnovabili;
8. eliminare o minimizzare le derivatizzazioni;
9. preferire reagenti catalitici;
10. ottenere prodotti finali biodegradabili;
11. monitorare, durante il processo, la formazione di sostanze nocive;
12. minimizzare ogni tipo di rischio.

Questi Principi sono le linee guida per promuovere e progettare una chimica sostenibile.

Sebbene tutti i 12 Principi siano importanti, è opportuno soffermarsi su alcuni punti fondamentali. Il principio base su cui si fonda un processo chimico ecosostenibile promuove la minimizzazione dei rifiuti, progettando reazioni chimiche in cui tutti i reagenti siano incorporati nei prodotti desiderati. Qualsiasi materiale che non porta alla formazione del prodotto desiderato, e che al tempo stesso porta ad una perdita di energia è da considerare rifiuto. Ma naturalmente non tutti i rifiuti sono uguali, e possono essere valutati in base alla loro natura, tossicità, quantità prodotta o alla modalità di rilascio in natura. Per spiegare meglio questo concetto, nel 1992 Roger Sheldon introdusse l'idea di Fattore E (*Environmental Impact Factor*).<sup>4</sup> Questo parametro correla la quantità di rifiuti generati con la quantità del prodotto desiderato. Purtroppo, in molte reazioni la formazione di prodotti secondari non può essere evitata, e in questi casi è necessario riutilizzare il "rifiuto" in modo da farlo rientrare in un altro ciclo produttivo. In questo modo, l'impatto della reazione di partenza sarà praticamente nullo.

Il secondo problema fondamentale riguarda l'uso dei solventi nelle reazioni chimiche. L'uso di solventi alternativi a quelli usati nella sintesi organica classica è uno dei propositi della ricerca chimica. Come è noto, le reazioni chimiche per poter decorrere più facilmente vengono condotte in soluzione usando grandi

---

4. Sheldon, R. A., The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18-43.

quantità di solvente. L'eliminazione o la sostituzione dei solventi organici con altri solventi ecocompatibili, rappresenta una delle sfide della *Green Chemistry*. I solventi organici sono caratterizzati da un'alta volatilità, che porta all'immissione nell'atmosfera di circa 20 milioni di tonnellate di composti organici volatili (VOC) all'anno per ogni processo industriale.<sup>5</sup> Questi solventi rappresentano una delle maggiori fonti di inquinamento ambientale, in quanto possono contribuire alla formazione di ozono nella troposfera in seguito al processo di ossidazione e alla formazione di radicali liberi. Sono spesso infiammabili e danneggiano la salute dell'uomo (irritazione degli occhi, tosse, reazioni allergiche). In **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche dei VOC più utilizzati, inoltre alcuni di essi sono potenzialmente cancerogeni. Ne è un esempio il benzene, contenuto in passato nella benzina delle automobili. Un altro esempio è il percloroetilene ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ ) composto potenzialmente cancerogeno contenuto nell'inchiostro per stampanti o nelle pomate per le scarpe. Per questi motivi, l'utilizzo di solventi alternativi è consigliato, anche se non esiste un solvente perfetto da adottare in tutte le circostanze.

**Tabella 1:** esempi di solventi e relative proprietà chimico-fisiche.

Solvente	Temperatura di ebollizione (°C)	Rischio	Caratteristiche ecosostenibili
Metanolo	64	Tossico, infiammabile	Riciclabile
Etanolo	78	Irritante, infiammabile	Riciclabile
Isopropanolo	96	Irritante, infiammabile	
1-Butanolo	117	Dannoso, infiammabile	
Acetate di etile	76	Dannoso, infiammabile	
Etil lattato	154	Irritante, infiammabile	Riciclabile
THF	65	Irritante, infiammabile	
2-MeTHF	80	Irritante, infiammabile	Riciclabile
2-Butanone	80	Irritante, infiammabile	
Diclorometano	40	Tossico, dannoso, cancerogeno	
Cloroformio	61	Cancerogeno	
Toluene	110	Irritante, infiammabile, teratogeno	
Esano	68	Irritante, infiammabile	
Eptano	98	Irritante, infiammabile	
Acqua	100	nessuno	Riciclabile, economico
CO <sub>2</sub>	-	Gas compresso	Riciclabile, economico

5. Goldstein, A. H.; Galbally, I. E., Known and Unexplored Organic Constituents in the Earth's Atmosphere. *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41* (5), 1514-1521.

Eliminare completamente l'uso del solvente non è semplice. Il solvente, infatti, svolge molte funzioni, come la solubilizzazione dei reagenti permettendone la continua agitazione. Nel caso di reazioni in fase omogenea, l'agitazione consente l'interazione efficace tra i reagenti. Le reazioni producono variazioni di calore e temperatura, e i solventi minimizzano questi sbalzi di temperatura fungendo da regolatori della stessa. Un'altra capacità dei solventi è quella di poter influenzare la velocità di reazione solvatando i reagenti, il prodotto o lo stato di transizione. A tal proposito, la ricerca di nuovi solventi e di nuove metodologie sintetiche ecosostenibili mira alla sostituzione dei solventi tradizionali. (Figura 2).<sup>6</sup>

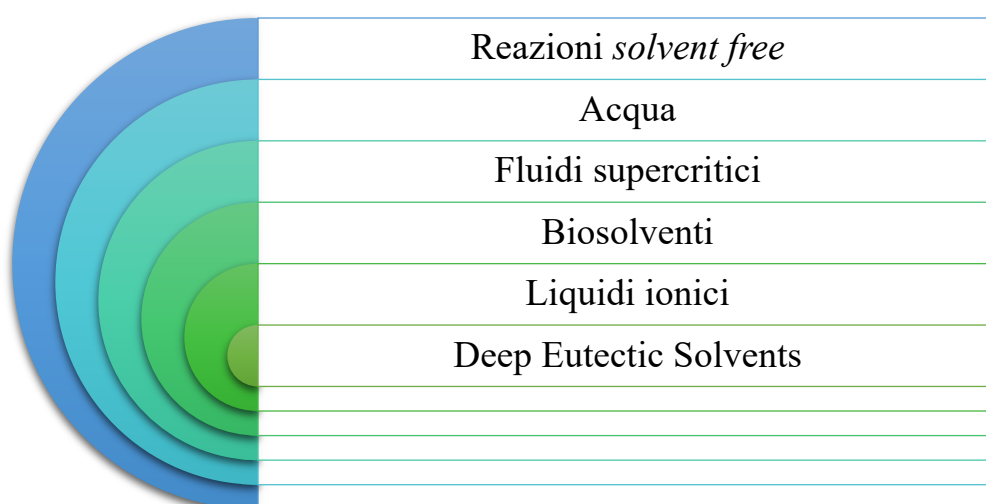


Figura 2: tipi di solventi alternativi.

La condizione ideale sarebbe quella di non utilizzare nessun solvente, difatti nel corso degli ultimi anni lo studio delle reazioni *solvent free* è nettamente aumentato.<sup>7</sup> L'assenza di un solvente potrebbe rendere possibile la formazione di nuovi prodotti, o nuovi materiali, che in condizioni canoniche non si otterrebbero. Tuttavia, le reazioni totalmente prive di solvente sono pochissime. In ogni caso, i vantaggi di una reazione in assenza di solvente sono molteplici. Come già detto l'assenza di solvente riduce i costi per l'accumulo, il riciclo o lo smaltimento dei solventi.<sup>8</sup> Le

6. Ahluwalia, V. K.; Varma, R. S., *Green Solvents for Organic Synthesis*. Alpha Science International Limited: 2009.

7. Loupy, A., Solvent-free Reactions. In *Modern Solvents in Organic Synthesis*, Knochel, P., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1999; pp 153-207.

8. Nagendrappa, G., Organic synthesis under solvent-free condition: An environmentally benign procedure — I. *Resonance* **2002**, 7 (10), 59-68.

reazioni *solvent free* possono decorrere più velocemente delle corrispondenti reazioni nei solventi organici, minimizzando l'apporto energetico richiesto. Tutto questo rende il protocollo molto più ecosostenibile e di conseguenza più economico. D'altro canto, questo tipo di reazioni presenta degli svantaggi. Le reazioni possono essere condotte solo nel caso in cui uno dei due reagenti è liquido, o se durante la reazione si ha la formazione di un liquido, che nella maggior parte dei casi è acqua. Le metodologie più utilizzate per condurre reazioni *solvent free* sono la meccanochimica<sup>9</sup> e le microonde (MW).<sup>10</sup>

La meccanochimica consiste nel pestare i reagenti insieme portando alla formazione di una miscela eutettica nella quale i componenti diffondono per poter reagire tra loro.<sup>11</sup>

Le microonde, invece, sfruttano un altro tipo di riscaldamento, più omogeneo rispetto al riscaldamento per convezione classico.<sup>12</sup> L'uso di reazioni *solvent free* non si ferma solo alla chimica di laboratorio, ma vi sono esempi anche in campo industriale. In letteratura sono riportate reazioni di condensazione,<sup>13</sup> di esterificazione<sup>14</sup> e di idrogenazione.<sup>15</sup>

In particolare, un esempio di reazione organica classica che trova grande impiego nell'industria farmaceutica è la reazione aldolica, sfruttata per la produzione di composti poliossigenati a partire da due substrati carbonilici.<sup>16</sup> Anche la reazione di Diels-Alder è stata studiata in queste condizioni, ne è un esempio la reazione di

---

9. Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L., Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9* (12), 3080-3094.

10. Martelli, G.; Spunta, G.; Panunzio, M., Microwave-assisted solvent-free organic reactions: Synthesis of  $\beta$ -lactams from 1,3-azadienes. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (34), 6257-6260.

11. Magini, M.; Iasonna, A.; Padella, F., Ball milling: An experimental support to the energy transfer evaluated by the collision model. *Scr. Mater.* **1996**, 13-19.

12. Metaxas, A. C., Microwave heating. *Power Eng. J.* **1991**, *5* (5), 237-247.

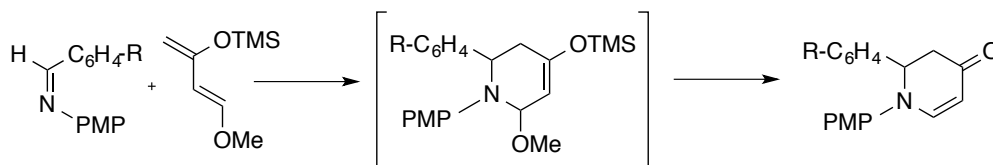
13. van Schijndel, J.; Canalle, L. A.; Molendijk, D.; Meuldijk, J., The green Knoevenagel condensation: solvent-free condensation of benzaldehydes. *Green Chem. Lett. Rev.* **2017**, *10* (4), 404-411.

14. Barbosa, S. L.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C., Solvent free esterification reactions using Lewis acids in solid phase catalysis. *Appl. Catal., A* **2006**, *313* (2), 146-150.

15. Benaissa, M.; Alhanash, A. M.; Eissa, M.; Hamdy, M. S., Solvent-free selective hydrogenation of 1,5-cyclooctadiene catalyzed by palladium incorporated TUD-1. *Catal. Comm.* **2017**, *101*, 62-65.

16. Bañón-Caballero, A.; Guillena, G.; Nájera, C., Solvent-free direct enantioselective aldol reaction using polystyrene-supported N-sulfonyl-(R<sub>a</sub>)-binam-d-prolinamide as a catalyst. *Green Chem.* **2010**, *12* (9), 1599-1606.

aza-Diels-Alder tra una benzaldimmina e il diene di Danishefsky, che a 30 °C mostra una buona resa (**Schema 1**).<sup>17</sup>



**Schema 1:** reazione di Diels-Alder tra benzaldimmina e diene di Danishefsky.

Oltre alle reazioni senza solvente, sono state sviluppate soluzioni alternative come l'impiego di nuovi solventi ecosostenibili nelle reazioni della chimica organica classica.

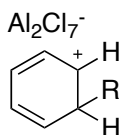
## 1.2. I liquidi ionici: la prima alternativa valida ai solventi organici

Tra i solventi alternativi proposti dalla *Green Chemistry*, i liquidi ionici (IL) sono quelli che hanno avuto uno sviluppo maggiore.<sup>18</sup> Il primo esempio di IL risale al 1914, quando Paul Walden studiò le proprietà chimico-fisiche del nitrato di etilammonio ( $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ ), formato dalla neutralizzazione dell'etilammina con acido nitrico.<sup>19</sup> Lo studio degli IL si è sviluppato nel corso del XX secolo. La prima osservazione documentata di un liquido ionico si deve al Prof. Atwood, che si accorse della formazione di un liquido, soprannominato “liquido rosso”, proveniente dalla reazione di Friedel-Crafts catalizzata da  $\text{AlCl}_3$ . In un primo momento non si riuscì a capire la natura del liquido. In seguito, i chimici riuscirono a risalire alla struttura del composto tramite studi NMR, identificando un sale che si era formato come intermedio stabile durante la reazione (**Figura 3**).<sup>18</sup>

17. Bellezza, F.; Cipiciani, A.; Costantino, U.; Fringuelli, F.; Orrù, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F., Aza-Diels–Alder reaction of Danishefsky's diene with imines catalyzed by porous  $\alpha$ -zirconium hydrogen phosphate and SDS under solvent-free conditions. *Catal. Today* **2010**, *152* (1), 61-65.

18. Wilkes, J. S., A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.* **2002**, *4* (2), 73-80.

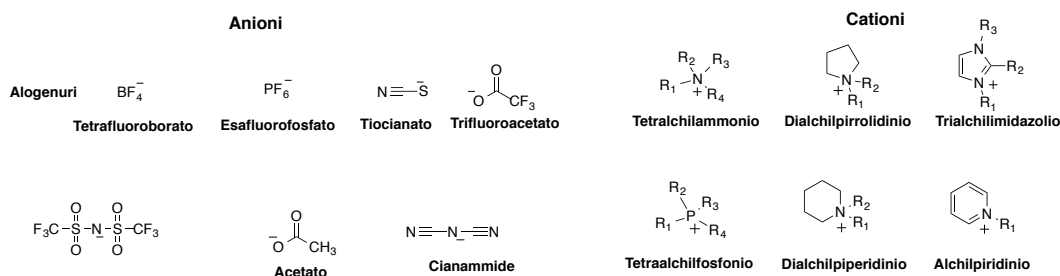
19. Plechkova, N. V.; Seddon, K. R., Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 123-150.



**Figura 3:** intermedio formato nella reazione di Friedel-Crafts, conosciuto come il primo Liquido Ionico.

Gli IL sono dei solventi che vengono definiti sali liquidi a temperatura inferiore ai 100 °C; sono dei solventi solitamente incolori, facili da maneggiare, non volatili e non infiammabili.<sup>20</sup>

Sono più densi dell'acqua, e hanno di norma un'elevata stabilità termica, anche fino a 400 °C. I *Room Temperature Ionic Liquids* (RTIL), come dice il nome stesso, sono IL a temperatura ambiente. Essendo dei sali, gli IL sono composti da cationi e anioni (**Figura 4**); la natura e la struttura degli ioni influenzano le proprietà e le caratteristiche dell' IL risultante.



**Figura 4:** esempi di cationi e anioni per la formazione di IL.

In particolare, la temperatura di fusione è la proprietà che viene influenzata maggiormente dalla simmetria e dall'interazione tra gli ioni. Gli IL vengono definiti “*designer solvent*”, poiché, cambiando o modificando anione o catione è possibile ottenere liquidi ionici con diverse proprietà; si è stimato che sia possibile ottenere un milione di IL binari.<sup>21</sup> Questo è uno dei motivi per cui gli IL hanno suscitato un così grande interesse nella chimica. Inoltre, essendo costituiti da ioni, hanno una

20. Singh, G. K., A., Ionic liquids: Physico-chemical, solvent properties and their applications in chemical processes. *Indian J. Chem. A* **2008**, 47A (47A), 495-503.

21. Rogers, R. D.; Seddon, K. R., Ionic Liquids--Solvents of the Future? *Science* **2003**, 302 (5646), 792.

buona conducibilità elettrica, caratteristica correlata con l'alta viscosità e la dimensione degli ioni.<sup>22</sup>

Per poter considerare gli IL come possibili sostituti dei solventi organici bisogna valutarli in termini di biodegradabilità e tossicità. Sebbene questi due parametri possano sembrare simili, in realtà riflettono aspetti differenti. Con biodegradabilità si intende la capacità da parte dei microorganismi di degradare e metabolizzare molecole complesse in molecole più semplici.<sup>23</sup> La tossicità, invece, studia l'impatto che le sostanze hanno sui processi biochimici nell'organismo, basandosi sulla relazione tra esposizione e risposta da cui è possibile ottenere informazioni sullo stato di salute umana e ambientale.<sup>24</sup>

L'“*Economic Co-Operation and Development*” ha stabilito le linee guida da seguire per l'identificazione della biodegradabilità e tossicità degli IL.<sup>23</sup> Gli IL possono essere solubili in acqua, e quindi tendono ad accumularsi nell'ambiente. Il tempo di degradazione dipende anche in questo caso dalla struttura di anione e catione.<sup>25</sup> Quindi, variando uno o entrambi gli ioni è possibile modulare l'ecocompatibilità di questi solventi.

La biodegradabilità di un IL dipende dalla lunghezza della catena alchilica sul catione. Catene aventi un numero di atomi di carbonio maggiore di 6 sono più facilmente biodegradabili rispetto a catene corte.<sup>26</sup> La presenza di gruppi ossigenati, in particolare gruppi esterei, rende gli IL più biodegradabili. Questi possono essere attaccati dagli enzimi o facilmente trasformati in alcoli, composti sicuramente più biodegradabili.<sup>27</sup> Al contrario, la tossicità aumenta in presenza di lunghe catene alchiliche, in quanto queste potrebbero interagire con il doppio strato lipidico delle

---

22. Every, H. A.; Bishop, A. G.; MacFarlane, D. R.; Orädd, G.; Forsyth, M., Transport properties in a family of dialkylimidazolium ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6* (8), 1758-1765.

23. *Environmental risk assessment of ionisable compounds-Technical Report 123* **2013**, ECETOC-European Centre of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.

24. editor, C. D. K., *Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons*. 8th ed. New York : McGraw-Hill Education: 2013.

25. Thuy Pham, T. P.; Cho, C.-W.; Yun, Y.-S., Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review. *Water Res.* **2010**, *44* (2), 352-372.

26. Neumann, J.; Steudte, S.; Cho, C.-W.; Thöming, J.; Stolte, S., Biodegradability of 27 pyrrolidinium, morpholinium, piperidinium, imidazolium and pyridinium ionic liquid cations under aerobic conditions. *Green Chem.* **2014**, *16* (4), 2174-2184.

27. Gathergood, N.; Garcia, M. T.; Scammells, P. J., Biodegradable ionic liquids: Part I. Concept, preliminary targets and evaluation. *Green Chem.* **2004**, *6* (3), 166-175.

cellule. La biodegradabilità non dipende solo dalla lunghezza delle catene alchiliche sul catione, ma anche dalla natura del catione stesso. È stato appurato che i cationi imidazolio vengono più difficilmente biodegradati dagli organismi, rispetto ai cationi pirrolidinio e piperidinio.<sup>28</sup> Infine, per valutare il grado di biodegradazione bisogna anche considerare il contributo che apportano gli anioni. In generale, gli anioni influenzano in maniera minore la biodegradabilità, infatti solo gli alogenuri risultano poco degradabili, al contrario degli anioni organici che sono facilmente degradati nell'ambiente.

Come già accennato, anche la tossicità dipende dalla lunghezza delle catene laterali, ed in particolare dal gruppo funzionale associato: anche in questo caso la presenza di gruppi ossidrilici riduce la tossicità.<sup>29</sup> Quest'ultima dipende dalla natura dell'anione e del catione. In questo caso, il ruolo più rilevante appartiene all'anione. Gli alogenuri  $[\text{Br}]^-$  e  $[\text{Cl}]^-$  in mezzo acquoso risultano più tossici rispetto agli anioni  $[\text{NTf}_2]^-$  e  $[\text{BF}_4]^-$ . Alla luce di ciò, è possibile diminuire la biodegradabilità e la tossicità di questi solventi per renderli più ecocompatibili? Come già esposto prima, gli IL hanno avuto grande successo grazie alla possibilità di poter variare anione e/o catione. Questa può rivelarsi una strategia per diminuire l'impatto ambientale di questi solventi. Un modo efficiente per ottenere IL ecocompatibili è sintetizzarli a partire da risorse rinnovabili.

Il primo esempio di questo tipo di IL fu riportato da Handy e i suoi collaboratori nel 2003.<sup>30</sup> Handy sviluppò il lavoro iniziato da Trotter e Darby, che in precedenza avevano convertito il fruttosio in idrossimetilenimidazolio,<sup>31</sup> riuscendo così ad ottenere un IL a base di catione imidazolio per doppia alchilazione (**Schema 2**), e usandolo successivamente come solvente per la reazione di Heck.<sup>30</sup>

---

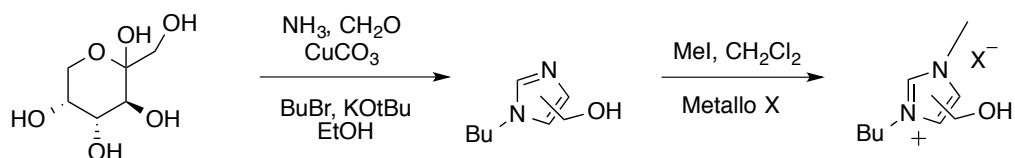
28. Garcia, M. T.; Gathergood, N.; Scammells, P. J., Biodegradable ionic liquids Part II. Effect of the anion and toxicology. *Green Chem.* **2005**, *7* (1), 9-14.

29. Kumar, R. A.; Papaiconomou, N.; Lee, J.-M.; Salminen, J.; Clark, D. S.; Prausnitz, J. M., In vitro cytotoxicities of ionic liquids: Effect of cation rings, functional groups, and anions. *Environ. Toxicol.* **2009**, *24* (4), 388-395.

30. Handy, S. T.; Okello, M.; Dickenson, G., Solvents from Biorenewable Sources: Ionic Liquids Based on Fructose. *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2513-2515.

31. J., T.; W., D., *Organic Syntheses*. Wiley: 1955; Vol. III.

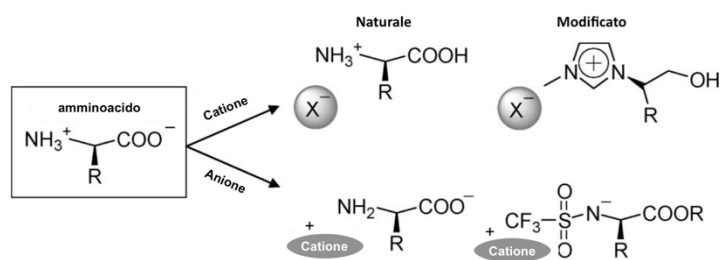




**Schema 2:** doppia alchilazione per formazione di IL a partire da fruttosio.

Un'altra strategia prevede l'utilizzo di diversi carboidrati e derivati, come anioni per gli IL.<sup>32</sup> Esempi di questo tipo sono gli IL a base di “zuccheri”, chiamati *Sweet Ionic Liquid*, in cui un derivato di uno zucchero funge da anione. Recentemente, il gruppo della Prof. D'Anna ha utilizzato IL composti da cationi fosfonio e anione gluconato, composti quindi derivati da sostanze naturali e poco tossici.<sup>33,34</sup> Questi IL sono stati sfruttati come *gelator* per la formazione di gel supramolecolari a base di IL.<sup>33</sup>

Oltre ai carboidrati, sono state usate altre risorse naturali. Ne sono un esempio gli amminoacidi. Gli amminoacidi sono candidati ideali per la sintesi di IL, in quanto sono molecole naturali, economiche e facilmente modificabili. Da questi è stato possibile ottenere IL liquidi a temperatura ambiente chiamati “*Amino acids Ionic Liquid*” (AAIL) (**Figura 5**).<sup>35,36</sup>



**Figura 5:** esempi di AAIL con amminoacidi naturali e modificati.

32. Chiappe, C.; Marra, A.; Mele, A., Synthesis and Applications of Ionic Liquids Derived from Natural Sugars. In *Carbohydrates in Sustainable Development II*, Rauter, A. P.; Vogel, P.; Queneau, Y., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 177-195.

33. Billeci, F.; D'Anna, F.; Gunaratne, H. Q. N.; Plechkova, N. V.; Seddon, K. R., “Sweet” ionic liquid gels: materials for sweetening of fuels. *Green Chem.* **2018**, *20* (18), 4260-4276.

34. Jiang, Y.; Liu, K.; Zhang, H.; Wang, Y.; Yuan, Q.; Su, N.; Bao, J.; Fang, X., Gluconic Acid Production from Potato Waste by *Gluconobacter oxidans* Using Sequential Hydrolysis and Fermentation. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5* (7), 6116-6123.

35. Fukumoto, K.; Yoshizawa, M.; Ohno, H., Room Temperature Ionic Liquids from 20 Natural Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (8), 2398-2399.

36. Ohno, H.; Fukumoto, K., Amino Acid Ionic Liquids. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (11), 1122-1129.

Come detto in precedenza, la natura del catione ne influenza la biodegradabilità. Per questo è utile sostituire i cationi più nocivi, con altri più ecocompatibili. Nel 2010 in uno studio condotto da Seddon e Pereira, sono state studiate le proprietà di alcuni IL che recano come catione lo ione colinio (ione 2-idrossietiltrimetilammonio).<sup>37</sup> Lo ione colinio non presenta tossicità, è biodegradabile, si trova in alcune piante, ed è un micronutriente essenziale. Per questo motivo, sono stati ottenuti IL dalla combinazione del catione colinio con alcossidi con catena alchilica variabile, partendo dall'etanoato fino al decanoato. Di questi IL sono state studiate le proprietà chimico-fisiche, e sono stati ottenuti valori di tossicità inferiori ai valori precedentemente ottenuti con i rispettivi sali di sodio. Anche in questo caso, l'aumento della tossicità era correlato all'aumento della lunghezza della catena alchilica. Nel 2013 è stato preparato un IL formato da esteri di metacrilato funzionalizzati con catione colinio e recanti lattato come controione. Questo IL, tramite polimerizzazione radicalica, consente di ottenere un gel dalle buone proprietà reologiche.<sup>38</sup>

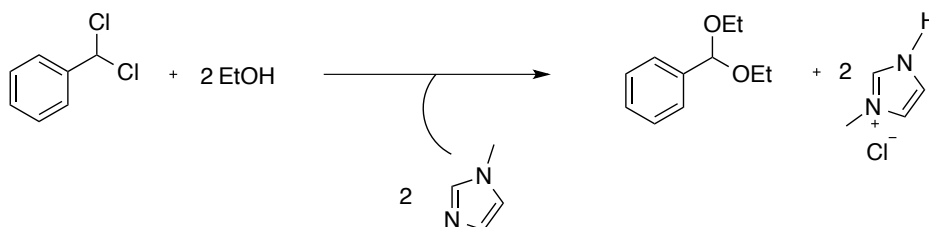
Come mostrato, cambiando anione e catione è possibile ottenere moltissimi IL con proprietà differenti. Questo fa intuire come nel corso degli anni gli IL abbiano trovato grande impiego in diverse applicazioni. Considerando che gli IL sono definiti *safe*, sono solventi molto utilizzati nella sintesi organica di laboratorio. Gli IL hanno avuto anche grande successo in applicazioni industriali, riuscendo a superare quel confine tra l'uso in laboratorio e applicazione su grande scala. Il processo più noto in cui si utilizzano gli IL nell'industria è il processo sviluppato e brevettato dalla BASF, il processo BASIL™ (*Biphasic Acid Scavenging Utilising Ionic Liquids*).<sup>19</sup> Il processo BASIL™ è commercialmente importante grazie ai miglioramenti realizzati negli anni. L'idea venne pubblicata per la prima volta nel 2002, e serviva per la produzione di alchilfenilfosfina. Inizialmente, come base veniva utilizzata trietilammina che portava alla formazione di trialchilammonio cloruro, un prodotto di scarto denso, insolubile e non recuperabile. Nel nuovo

---

37. Petkovic, M.; Ferguson, J. L.; Gunaratne, H. Q. N.; Ferreira, R.; Leitão, M. C.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P. N.; Pereira, C. S., Novel biocompatible cholinium-based ionic liquids—toxicity and biodegradability. *Green Chem.* **2010**, *12* (4), 643-649.

38. Isik, M.; Gracia, R.; Kollnus, L. C.; Tomé, L. C.; Marrucho, I. M.; Mecerreyes, D., Cholinium-Based Poly(ionic liquid)s: Synthesis, Characterization, and Application as Biocompatible Ion Gels and Cellulose Coatings. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2* (11), 975-979.

processo la trietilammina venne sostituita dall'1-metilimidazolo, un precursore dell'IL.<sup>39</sup> Infatti, alla fine del processo BASIL<sup>TM</sup> si ha la formazione dell'IL 1-metilimidazolio cloruro, un IL protico, facile da usare e con bassa temperatura di fusione (75 °C). Nel processo si forma un sistema bifasico in cui la fase con l'IL può venire facilmente separata, e per doppia deprotonazione, il metilimidazolo viene rigenerato rientrando nel processo (**Schema 3**).



**Schema 3:** processo BASIL<sup>TM</sup>.

L'uso di questo processo ha portato ad un aumento della produzione di 80000 volte. Gli IL sono stati largamente usati anche per il trattamento di cellulosa e di biomasse.<sup>40</sup>

Il primo uso degli IL nei processi con la cellulosa risale al 1931 con un brevetto di Graenacher.<sup>41</sup> In questo brevetto alcuni sali di ammonio quaternario sono stati usati per preparare delle soluzioni di cellulosa. Nel 2002, Swatloski osservò che gli alogenuri di imidazolio riuscivano a sciogliere bene la cellulosa tramite leggero riscaldamento o per trattamento con le microonde.<sup>42</sup> Infatti, l'anione dell'IL interagisce con gli ossidrili della cellulosa, distruggendo i legami ad idrogeno intermolecolari nelle catene dei carboidrati, e favorendone la dissoluzione (**Figura 6**).

39. Gutowski Keith, E., Industrial uses and applications of ionic liquids. In *Phys. Sci. Rev.*, 2018; Vol. 3.

40. Feng, L.; Chen, Z.-l., Research progress on dissolution and functional modification of cellulose in ionic liquids. *J. Mol. Liq.* **2008**, *142* (1), 1-5.

41. Graenacher, C. 1931.

42. Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D., Dissolution of Cellose with Ionic Liquids. *J. Am.Chem. Soc.* **2002**, *124* (18), 4974-4975.

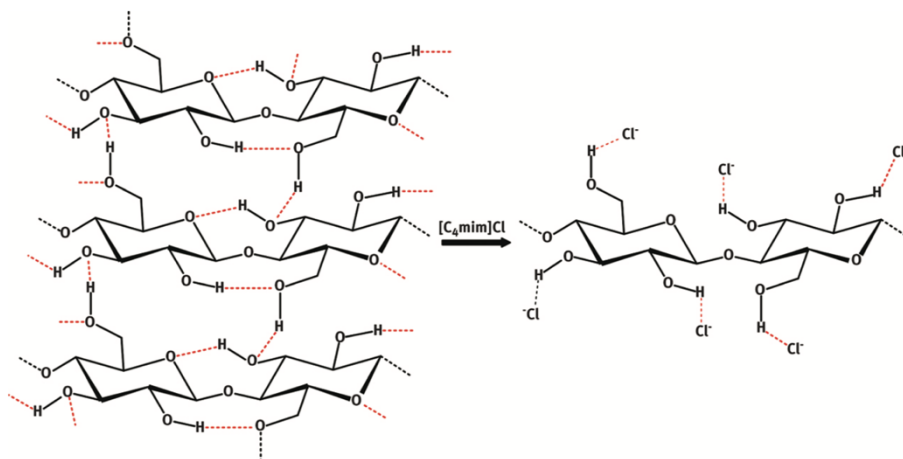


Figura 6: interazione tra IL e catene della cellulosa.

Al contrario, la cellulosa è insolubile in acqua. Per questo motivo, è possibile riottenere la cellulosa, precedentemente disciolta in IL, aggiungendo acqua e etanolo.

Gli IL vengono anche usati anche nella lavorazione dei metalli. Nel 1944, un alogenuro di N-alchilpirrolidinio è stato usato nell'elettrodeposizione dell'alluminio.<sup>43</sup> L'elettrodeposizione dei metalli avviene in soluzioni acquose acide o basiche. A differenza di altri metalli, queste soluzioni acquose non possono essere usate con l'alluminio, per questo sono state sostituite dagli IL, in cui il metallo si scioglie facilmente.

Un altro campo di applicazione degli IL è l'assorbimento di gas. In particolare esistono molti studi sull'assorbimento della CO<sub>2</sub> in IL.<sup>44</sup> Questa capacità degli IL deriva dal fatto che gli anioni [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> e [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> interagiscono bene con la CO<sub>2</sub>.<sup>45,46</sup> In passato, Bates ha usato un IL funzionalizzato con un gruppo amminico mostrando come due molecole di IL interagiscono con la CO<sub>2</sub> portando alla formazione di

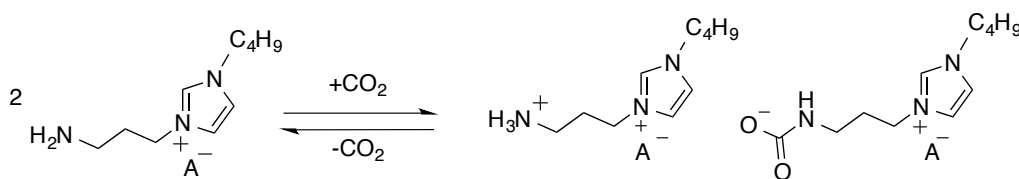
43. Hurley, F. H. 1944, 1944.

44. Ramdin, M.; de Loos, T. W.; Vlucht, T. J. H., State-of-the-Art of CO<sub>2</sub> Capture with Ionic Liquids. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51* (24), 8149-8177.

45. Blanchard, L. A.; Gu, Z.; Brennecke, J. F., High-Pressure Phase Behavior of Ionic Liquid/CO<sub>2</sub> Systems. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105* (12), 2437-2444.

46. Cadena, C.; Anthony, J. L.; Shah, J. K.; Morrow, T. I.; Brennecke, J. F.; Maginn, E. J., Why Is CO<sub>2</sub> So Soluble in Imidazolium-Based Ionic Liquids? *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (16), 5300-5308.

carbammati (**Schema 4**).<sup>47</sup> Si viene a formare così un liquido viscoso, che rende impossibile il recupero dell'IL.



**Schema 4:** applicazione degli IL per la cattura della CO<sub>2</sub>.

Per risolvere il problema, recentemente è stato usato un nuovo IL per immobilizzare la CO<sub>2</sub> usando funzionalità legate all'anione dell'IL. Per esempio, anioni eterociclici aprotici, come l'anione del 2-cianopirrolo, possono sopperire alla mancanza del gruppo amminico sul catione. Il carbammato viene a formarsi *in situ* in rapporto 1:1 (CO<sub>2</sub>:IL).<sup>48</sup>

Considerando la loro natura ionica, gli IL si prestano molto bene per le applicazioni connesse ad apparati elettrochimici delle batterie, o in celle solari (DSSCs). Queste ultime sono formate da due elettrodi in cui uno strato di colorante è depositato su uno strato di TiO<sub>2</sub>. Gli elettroni eccitati passano dallo strato di colorante ad un elettrolita liquido, che si trova tra i due elettrodi e che trasporta la carica. In questo liquido è contenuta una coppia redox a base di iodio.<sup>49</sup> Un limite di queste celle deriva dalla volatilità dell'elettrolita usato. Gli IL sono stati usati proprio per sostituire l'elettrolita grazie alla loro bassa volatilità (**Figura 7**).<sup>50</sup>

47. Bates, E. D.; Mayton, R. D.; Ntai, I.; Davis, J. H., CO<sub>2</sub> Capture by a Task-Specific Ionic Liquid. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (6), 926-927.

48. Gurkan, B. E.; de la Fuente, J. C.; Mindrup, E. M.; Ficke, L. E.; Goodrich, B. F.; Price, E. A.; Schneider, W. F.; Brennecke, J. F., Equimolar CO<sub>2</sub> Absorption by Anion-Functionalized Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (7), 2116-2117.

49. O'Regan, B.; Grätzel, M., A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO<sub>2</sub> films. *Nature* **1991**, *353* (6346), 737-740.

50. MacFarlane, D. R.; Tachikawa, N.; Forsyth, M.; Pringle, J. M.; Howlett, P. C.; Elliott, G. D.; Davis, J. H.; Watanabe, M.; Simon, P.; Angell, C. A., Energy applications of ionic liquids. *Energy Environ.Sci.* **2014**, *7* (1), 232-250.

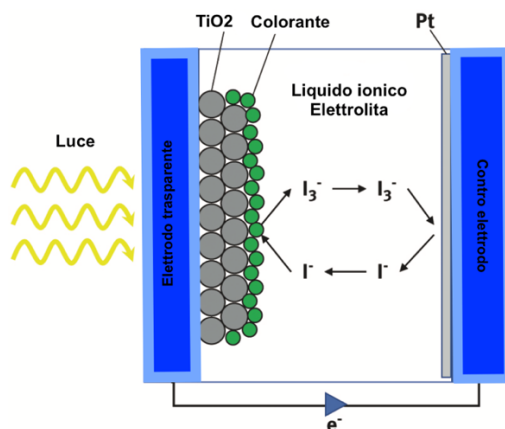


Figura 7: schema di funzionamento di una cella solare con IL.

La modifica degli ioni degli IL ha consentito a questi solventi di essere usati in molte applicazioni. Nonostante questo, ottenere nuovi IL non è semplice. Infatti, bisogna considerare il lavoro di sintesi e di purificazione. In aggiunta, da un punto di vista industriale bisognerebbe considerare anche il costo economico per la sintesi di nuovi IL. A questo proposito, al fine di ottenere nuovi IL con caratteristiche chimico-fisiche diverse, sono state progettate le miscele di IL. Nelle miscele, di solito, due liquidi ionici vengono combinati insieme e la miscela risultante costituisce un nuovo sistema solvente.<sup>51</sup> Lo studio di questo tipo di solventi verrà affrontato in seguito in questa Tesi.

### 1.3. I Deep Eutectic Solvents: i nuovi solventi *green*

Negli ultimi decenni, sono stati studiati nuovi solventi che per molto tempo sono stati considerati una nuova classe di IL. Questi sono i *Deep Eutectic Solvents* (DES).<sup>52</sup> L'idea di DES fu formulata per la prima volta da Abbott nel 2003, quando studiò la miscela eutettica che veniva a formarsi dall'unione di due composti solidi il 2-idrossietiltrimetilammoniocloruro (cloruro di colinio, ChCl) e l'urea (U).<sup>53</sup>

51. Niedermeyer, H.; Hallett, J. P.; Villar-Garcia, I. J.; Hunt, P. A.; Welton, T., Mixtures of ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (23), 7780-7802.

52. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108-7146.

53. Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V., Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem. Comm.* **2003**, (1), 70-71.

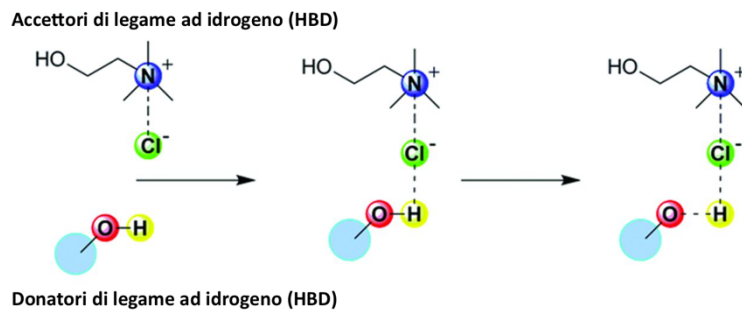
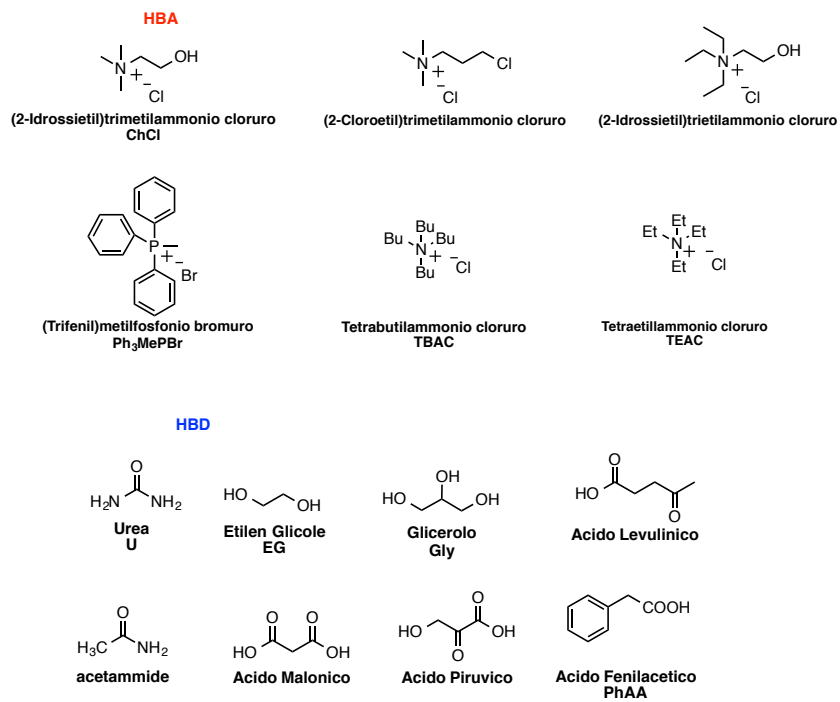
Dalla miscela dei due si otteneva un liquido a temperatura ambiente. Un DES è infatti definito come una miscela di due o più componenti che, mescolati insieme in opportune condizioni di rapporto stechiometrico e temperatura, formano un liquido che ha una temperatura di fusione inferiore ai 70 °C. I componenti puri del DES prima di mescolarsi sono solidi e con temperature di fusione molto alte. In seguito al mescolamento, si ha una forte diminuzione della temperatura di fusione fino ad ottenere un liquido. In alcune miscele si riesce ad avere una temperatura di fusione anche di 150 °C inferiore a quella dei componenti puri (**Figura 8**). In generale, il termine DES è accettato per le miscele in cui almeno uno dei due componenti è solido a temperatura ambiente.



**Figura 8:** diagramma di fase di un Deep Eutectic Solvent.

I DES non si devono confondere con le *Low-transition temperature mixtures* (LTTM). Le LTTM sono a volte chiamate impropriamente DES, ma a differenza di questi, non hanno un punto eutettico ben definito; al contrario hanno una bassa temperatura di transizione vetrosa. Dalla calorimetria a scansione differenziale (DSC) è possibile discriminare tra un DES e un LTTM: in presenza di LTTM non è visibile un punto di fusione netto.<sup>54</sup> In genere, si usano come componenti dei DES alogenuri di ammonio quaternario come accettori di legame ad idrogeno (HBA), e alcoli, polialcoli e acidi carbossilici come donatori di legame ad idrogeno (HBD) (**Figura 9**).

54. Zdanowicz, M.; Johansson, C., Impact of additives on mechanical and barrier properties of starch-based films plasticized with deep eutectic solvents. *Starch - Stärke* **2017**, *69* (11-12), 1700030.



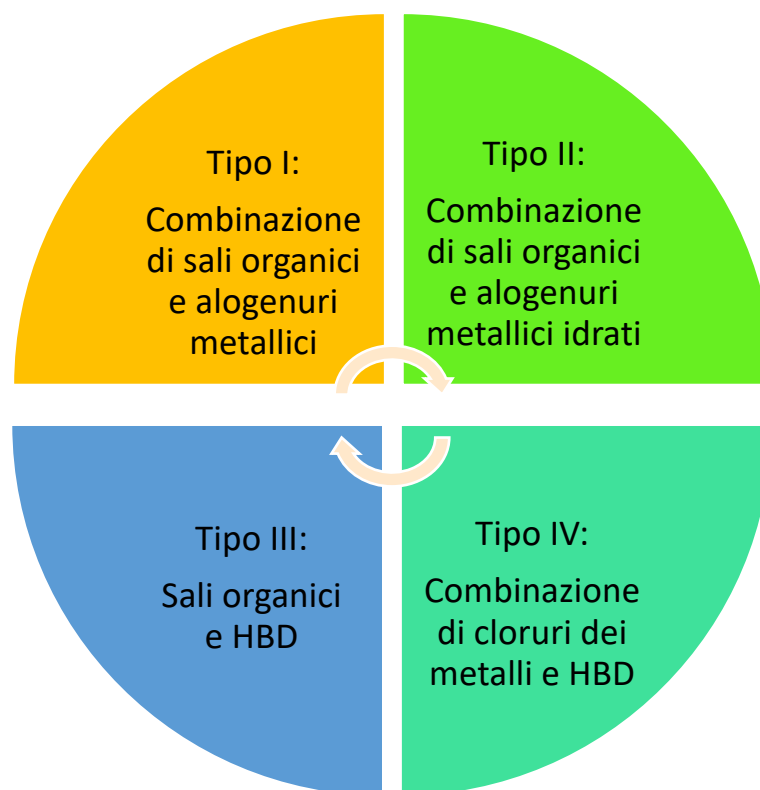
**Figura 9:** esempi di componenti usati per la preparazione di DES e interazione tra HBA e HBD.



In generale, i DES sono stati distinti in quattro classi (**Tabella 2 e Figura 10**):<sup>55</sup>

**Tabella 2:** formule generali dei DES.

Tipo DES	Formula generale	Legenda
I	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zMCl}_x$	M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga
II	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zMCl}_x \cdot \text{H}_2\text{O}$	M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe
III	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zRZ}$	Z = -CONH <sub>2</sub> , -COOH, -OH
IV	$\text{MCl} + \text{RZ} = \text{MCl}_{x-1}^+\cdot\text{RZ} + \text{MCl}_{x-1}^-$	M = Al, Zn e Z = CONH <sub>2</sub> , OH

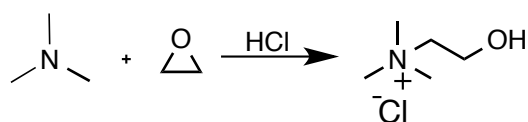


**Figura 10:** classificazione dei DES.

I DES maggiormente usati appartengono al III tipo. Questi DES sono in grado di sciogliere facilmente cloruri e ossidi metallici.<sup>53</sup>

55. Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S., Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11060-11082.

I DES hanno caratteristiche simili a quelle degli IL. Hanno un elevato potere solvente e sono considerati solventi “safe”, in quanto possiedono una bassa tensione di vapore e una bassa infiammabilità.<sup>55</sup> Il vantaggio che i DES mostrano, rispetto agli IL, deriva dal fatto che sono solventi formati da componenti molto economici ed ecocompatibili, il che li renderebbe più interessanti per applicazioni industriali.<sup>52</sup> Il ChCl è l’acceptore più comunemente usato nei DES. Come già detto, lo ione colinio era stato usato come catione per la formazione di IL naturali.<sup>37</sup> Il ChCl è un sale di ammonio quaternario economico, biodegradabile e non tossico, tanto che viene usato come integratore alimentare per l’allevamento intensivo dei polli.<sup>52</sup> Viene prodotto attraverso un processo in continuo, chiamato processo DAVY™, partendo da trimetilammina per reazione con ossido di etilene in acido cloridrico (Schema 5).<sup>56</sup>



Schema 5: processo per la produzione di ChCl.

Nella preparazione di un DES, tutti i componenti di partenza vengono inclusi nella miscela finale. Per questo motivo, in genere la preparazione di questi solventi rispetta l’*Atom Economy*. Studi recenti mostrano come non sempre si possa parlare di miscele binarie. Infatti, in alcuni casi, i componenti della miscela potrebbero reagire tra loro, portando alla formazione di prodotti secondari. Ad esempio è stato dimostrato che nella formazione di DES a base di ChCl e acidi carbossilici si può avere la formazione di esteri, a causa del riscaldamento prolungato.<sup>57</sup> Questo è stato dimostrato confrontando gli spettri NMR delle miscele ottenute variando la

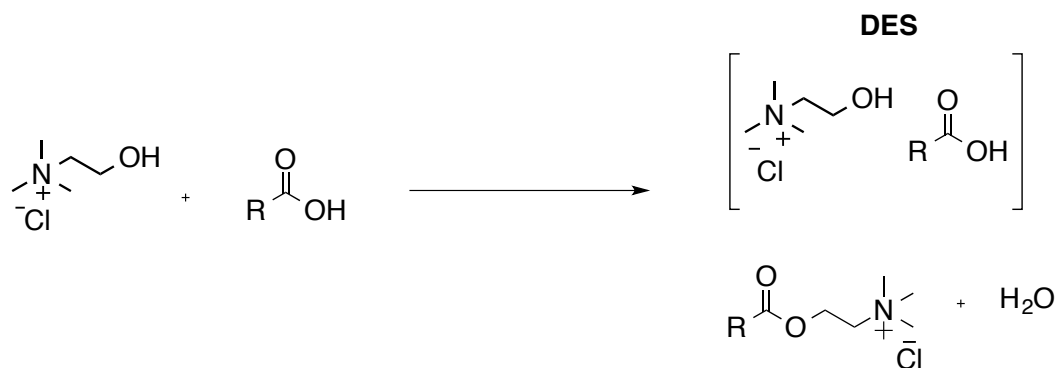
52. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108-7146.

37. Petkovic, M.; Ferguson, J. L.; Gunaratne, H. Q. N.; Ferreira, R.; Leitão, M. C.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P. N.; Pereira, C. S., Novel biocompatible cholinium-based ionic liquids—toxicity and biodegradability. *Green Chem.* **2010**, *12* (4), 643-649.

56. Shenqing, F. Z. Process for synthesis of difluorochloroethylene from difluorodichloroethane. 2019.

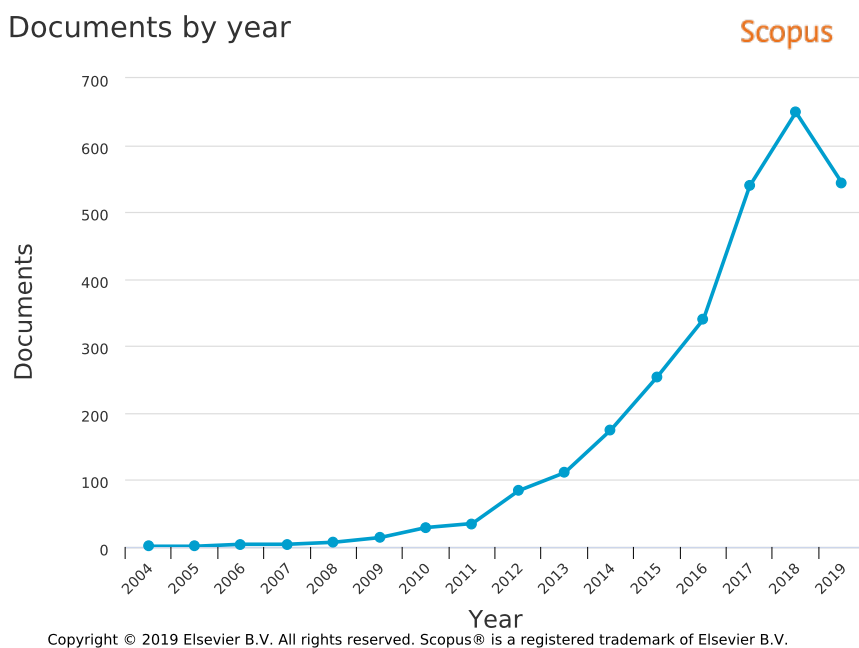
57. Rodriguez Rodriguez, N.; van den Bruinhorst, A.; Kollau, L. J. B. M.; Kroon, M. C.; Binnemans, K., Degradation of Deep-Eutectic Solvents Based on Choline Chloride and Carboxylic Acids. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (13), 11521-11528.

temperatura e il tempo di riscaldamento. La miscela finale ottenuta, oltre al sale di ammonio e all'acido carbossilico, conteneva altri due prodotti ed era composta quindi da quattro specie: l'HBA, l'HDB, il prodotto di esterificazione e l'acqua (Schema 6).



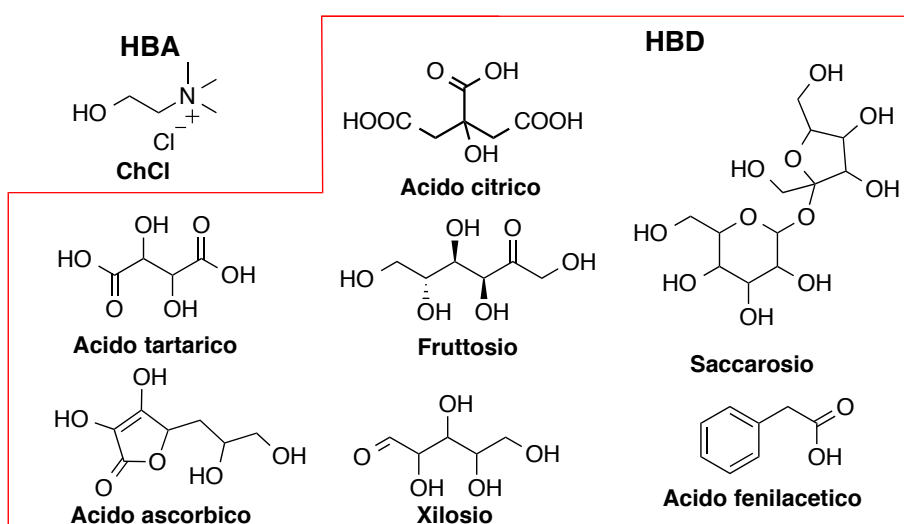
**Schema 6:** processo di degradazione durante la formazione dei DES a base di ChCl e acidi carbossilici.

Dall'intuizione di Abbott, l'interesse per i DES, da parte della comunità scientifica, è in continua crescita (Figura 11).



**Figura 11:** numero di articoli pubblicati riguardanti DES (fonte: SCOPUS).

In tale contesto, una nuova classe di DES è costituita dai *Natural Deep Eutectic Solvents* (NADES). Questo tipo di DES sono formati interamente da composti che si possono trovare in natura. Questi composti sono principalmente metaboliti primari (PRIM), che spesso si ritrovano in notevole quantità nelle piante.<sup>58</sup> Tra questi composti troviamo zuccheri, acidi organici e amminoacidi, caratterizzati da alta polarità e idrofilicità. Molti componenti dei NADES hanno struttura semplice e sono capaci di formare sistemi eutettici a basse temperature, tanto che alcuni oli essenziali tendono a formare NADES (**Figura 12**).<sup>59,60</sup>



**Figura 12:** composti usati nella preparazione di NADES.

Anche l'acqua può partecipare alla formazione dei NADES.<sup>57,61</sup>

Come gli IL, i DES, sono considerati dei solventi “*tunable*”: è possibile combinare differenti HBA e HBD in modo da ottenere nuovi solventi con differenti proprietà chimico-fisiche. Una proprietà importante da valutare nei DES è il punto di fusione. Come già detto, nei DES la miscela di due solidi porta alla formazione di una miscela eutettica con punto di fusione (o solidificazione) più basso. Nel primo caso

58. Liu, Y.; Friesen, J. B.; McAlpine, J. B.; Lankin, D. C.; Chen, S.-N.; Pauli, G. F., Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. *J. Nat. Prod* **2018**, *81* (3), 679-690.

59. Stott, P. W.; Williams, A. C.; Barry, B. W., Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *J. Control. Release* **1998**, *50* (1), 297-308.

60. Paiva, A.; Craveiro, R.; Aroso, I.; Martins, M.; Reis, R. L.; Duarte, A. R. C., Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2* (5), 1063-1071.

61. Dai, Y.; Witkamp, G.-J.; Verpoorte, R.; Choi, Y. H., Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chem.* **2015**, *187*, 14-19.

di DES, formato da ChCl e U, Abbott notò una diminuzione dei punti di fusione, rispetto ai componenti puri, superiore a 150 °C: si passava rispettivamente da 302 e 133 °C dei composti di partenza, a 12 °C del DES ChCl:U 1:2.<sup>53</sup> Il significativo abbassamento della temperatura di fusione deriva dall'interazione che si instaura tra l'alogenuro e il componente donatore di legame ad idrogeno. Quanto più forte è il legame ad idrogeno instaurato, tanto maggiore sarà la diminuzione della temperatura di fusione. Questo abbassamento della temperatura di fusione consente alla maggior parte dei DES di essere liquidi a temperatura ambiente o in generale a temperature al di sotto dei 70 °C.<sup>52</sup> I DES liquidi a temperatura ambiente sono le miscele più interessanti perché, come già detto, possono essere usate come solventi economici e non pericolosi in diversi campi. La natura dei due componenti contribuisce all'abbassamento del punto di fusione.<sup>52</sup> Quindi variando il donatore o l'accettore, o entrambi, è possibile cambiare le caratteristiche del DES risultante. Quanti sono i DES che si possono ottenere?

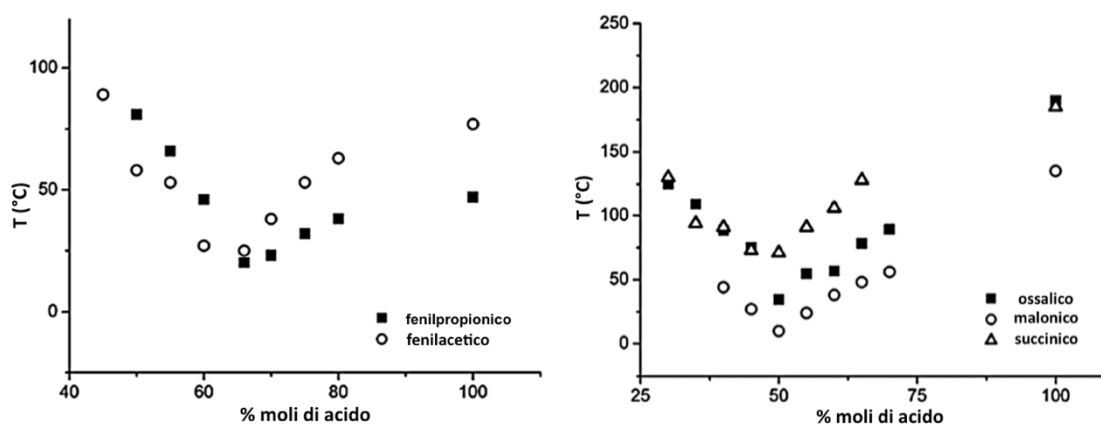
La domanda non è banale, se si pensa che nei DES bisogna considerare le due specie coinvolte. Queste, a loro volta sono formate rispettivamente da anioni e cationi, anch'essi modificabili. Inoltre, bisogna anche tenere conto che HBA e HBD possono combinarsi in diversi rapporti molari.<sup>62</sup> Infatti, con diverse combinazioni di rapporti stechiometrici tra HBD e HBA è possibile ottenere DES con caratteristiche diverse. Questo è trattato dettagliatamente in uno studio condotto da Abbott su DES formati da ChCl e diversi acidi carbossilici (**Figura 13**).<sup>62</sup> Dai diagrammi di fase, è possibile fare un confronto tra i diversi DES. Nei DES in cui l'HBD è un acido organico con un gruppo fenilico come sostituente, il miglior rapporto nella miscela risulta essere 1:2. In questi casi, due molecole di acido carbossilico sono necessarie per la complessazione dello ione colinio. Al contrario, nei DES in cui l'HBD è un acido bicarbossilico alifatico, il rapporto ideale tra HBA e HBD è 1:1.

---

53. Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V., Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem. Comm.* **2003**, (1), 70-71.

52. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (21), 7108-7146.

62. Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K., Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (29), 9142-9147.



**Figura 13:** andamento della temperatura di fusione al variare del rapporto tra HBA e HBD.

Come già accennato, anche i rispettivi ioni delle specie della miscela contribuiscono alla temperatura di fusione. È possibile modulare la temperatura di fusione modificando l'anione appartenente al sale del HBA. Infatti, cambiando l'anione del sale di colinio si ha un'influenza diretta sulla forza del legame ad idrogeno, e di conseguenza, sulle caratteristiche della miscela eutettica che si andrà ad ottenere. La temperatura di fusione di DES con derivati del colinio e urea varia nell'ordine  $[F]^- > [NO_3]^- > [Cl]^- > [BF_4]^-$ .<sup>52</sup>

I DES sono solventi altamente igroscopici, e l'acqua che assorbono influisce notevolmente sulle loro proprietà. Molti studi spiegano come l'acqua possa interferire nei legami ad idrogeno tra accettore e donatore, modificando le proprietà chimico-fisiche.<sup>63,64,65</sup> Goeltz ha recentemente studiato l'influenza che ha l'acqua sul punto di fusione dei DES.<sup>66</sup> In questo studio viene mostrato un grafico relativo alla temperatura di fusione del DES ChCl:U in funzione della quantità di acqua

52. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108-7146.

63. Chen, Y.; Yu, D.; Chen, W.; Fu, L.; Mu, T., Water absorption by deep eutectic solvents. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (5), 2601-2610.

64. Meng, X.; Ballerat-Busserolles, K.; Husson, P.; Andanson, J.-M., Impact of water on the melting temperature of urea + choline chloride deep eutectic solvent. *New J. Chem.* **2016**, *40* (5), 4492-4499.

65. Gabriele, F.; Chiarini, M.; Germani, R.; Tiecco, M.; Spreti, N., Effect of water addition on choline chloride/glycol deep eutectic solvents: Characterization of their structural and physicochemical properties. *J. Mol. Liq.* **2019**, *291*, 111301.

66. Smith, P. J.; Arroyo, C. B.; Lopez Hernandez, F.; Goeltz, J. C., Ternary Deep Eutectic Solvent Behavior of Water and Urea–Choline Chloride Mixtures. *J. Phys. Chem.* **2019**, *123* (25), 5302-5306.

presente. La temperatura di fusione diminuisce drasticamente, per poi crescere nuovamente quando vengono aggiunte quantità maggiori al 60% in moli di acqua (Figura 14).

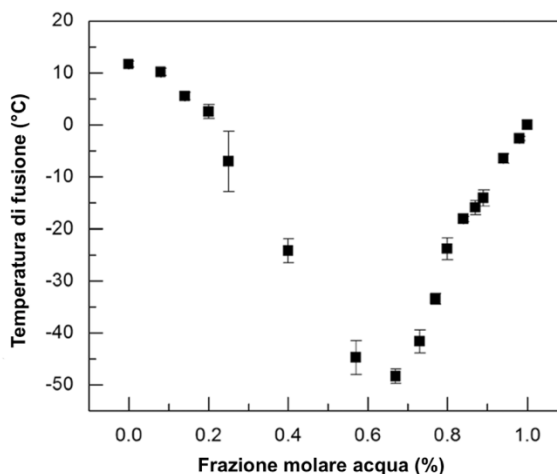


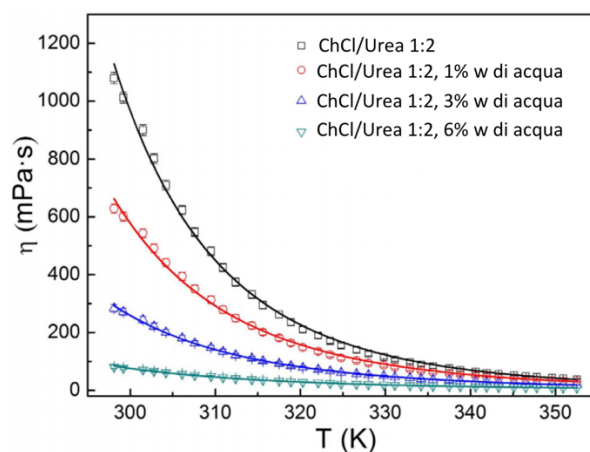
Figura 14: dipendenza della temperatura di fusione, in funzione della percentuale di acqua presente, per il DES ChCl:U.

Il contributo dell'acqua incide anche su altri parametri. In generale, i DES hanno densità, viscosità e tensioni superficiali superiori a quelle dell'acqua. Questi tre parametri sono in relazione tra di loro, infatti, i legami ad idrogeno all'interno dei DES formano un reticolo molto organizzato, e quindi influenzano i valori di questi tre parametri.<sup>67</sup> Tutte le proprietà dei DES dipendono fortemente dalla temperatura. In particolare l'aumento della temperatura causa una diminuzione della densità e della viscosità del solvente. Considerando le molteplici applicazioni dei DES, sarebbe auspicabile avere dei solventi con bassi valori di densità e viscosità. Tuttavia, la determinazione di queste proprietà non è sempre agevole, per questo motivo, spesso si ricorre ad equazioni che servono a predirne l'andamento.<sup>68</sup> La viscosità è un parametro influenzato oltre che dai legami ad idrogeno, anche dalle interazioni elettrostatiche. Molti DES mostrano valori di viscosità superiori a 100 cP. Un metodo per diminuire la viscosità potrebbe essere quello di usare cationi di

67. Abbott, A. P.; Barron, J. C.; Ryder, K. S.; Wilson, D., Eutectic-Based Ionic Liquids with Metal-Containing Anions and Cations. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (22), 6495-6501.

68. Shahbaz, K.; Mjalli, F. S.; Hashim, M. A.; AlNashef, I. M., Prediction of deep eutectic solvents densities at different temperatures. *Thermochim. Acta* **2011**, *515* (1), 67-72.

piccole dimensioni, o donatori fluorurati.<sup>69</sup> Nel 2006 è stata studiata l'influenza dell'acqua sulla viscosità del DES ChCl:U,<sup>70</sup> ed è stato dimostrato che, a causa della natura igroscopica, con il passare del tempo, si registra un aumento del contenuto di acqua all'interno del solvente, che ne modifica le proprietà, portando a una diminuzione della viscosità. Nello stesso studio, è stato dimostrato come l'aumento di temperatura porti ad una diminuzione della viscosità (**Figura 15**).



**Figura 15:** dipendenza della viscosità dalla percentuale di acqua e dalla temperatura del DES ChCl/U 1:2.

Per quanto riguarda la tensione superficiale dei DES, la maggior parte dei risultati riportati deriva esclusivamente da studi di predizione, deducendo i valori di tensione superficiale dalla relazione tra la temperatura e la densità.<sup>71</sup>

Dai dati disponibili in letteratura, si nota come anche la tensione superficiale dipenda dalla temperatura (**Figura 16**).<sup>72</sup>

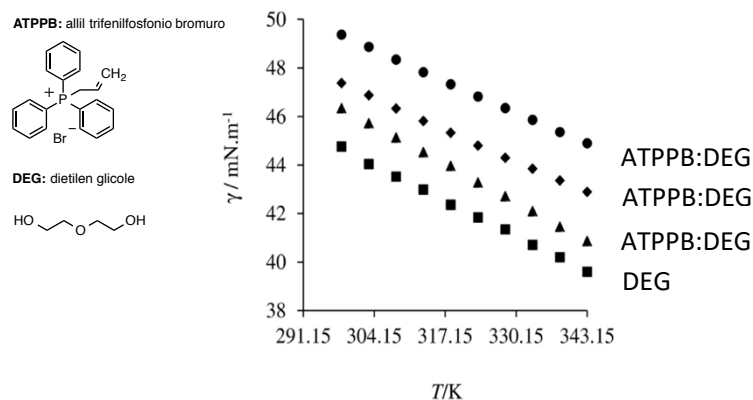
69. Abbott, A. P.; Capper, G.; Gray, S., Design of Improved Deep Eutectic Solvents Using Hole Theory. *ChemPhysChem* **2006**, *7* (4), 803-806.

70. Du, C.; Zhao, B.; Chen, X.-B.; Birbilis, N.; Yang, H., Effect of water presence on choline chloride-2urea ionic liquid and coating platings from the hydrated ionic liquid. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29225.

71. Shahbaz, K.; Mjalli, F. S.; Hashim, M. A.; AlNashef, I. M., Prediction of the surface tension of deep eutectic solvents. *Fluid Ph. Equilibria* **2012**, *319*, 48-54.

72. Ghaedi, H.; Ayoub, M.; Sufian, S.; Shariff, A. M.; Lal, B., The study on temperature dependence of viscosity and surface tension of several Phosphonium-based deep eutectic solvents. *J. Mol. Liq.* **2017**, *241*, 500-510.





**Figura 16:** dipendenza della tensione superficiale dalla temperatura per il DES a base di fosfonio.

Studiare la natura ionica dei DES, è importante per considerare le loro applicazioni come elettroliti. La conduttività ionica è direttamente correlata alla viscosità e di conseguenza alla temperatura, essa infatti, aumenta con l'aumentare della temperatura,<sup>52</sup> seguendo una relazione non esponenziale.<sup>73</sup> Anche per questo parametro non esistono molti studi, e la maggior parte dei valori vengono ottenuti per estrapolazione.<sup>74</sup>

Oltre alla conduttività bisogna valutare anche la polarizzabilità, correlata alla capacità di solvatare specie cariche o neutre. La stima della polarizzabilità dei DES è necessaria per capire se questi solventi possono essere considerati come mezzi di reazione alternativi.<sup>75</sup> La polarizzabilità viene studiata tramite l'uso di diverse sonde e i risultati ottenuti sono simili ai risultati che si ottengono per gli IL. Nel 2017, tre DES a base di ChCl sono stati presi in esame per uno studio sulla polarizzabilità. In questo studio viene dimostrato come la polarizzabilità non sia un parametro facilmente determinabile in alcuni DES a causa dell'instabilità che

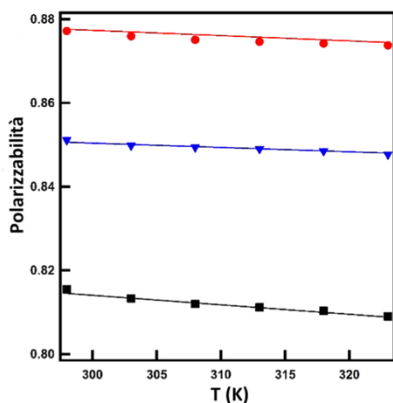
52. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108-7146.

73. Reuter, D.; Binder, C.; Lunkenheimer, P.; Loidl, A., Ionic conductivity of deep eutectic solvents: the role of orientational dynamics and glassy freezing. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (13), 6801-6809.

74. Bagh, F. S. G.; Shahbaz, K.; Mjalli, F. S.; AlNashef, I. M.; Hashim, M. A., Electrical conductivity of ammonium and phosphonium based deep eutectic solvents: Measurements and artificial intelligence-based prediction. *Fluid Ph. Equilibria* **2013**, *356*, 30-37.

75. Pandey, A.; Rai, R.; Pal, M.; Pandey, S., How polar are choline chloride-based deep eutectic solvents? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (4), 1559-1568.

alcune sonde solvatocromiche presentano in questi solventi.<sup>76</sup> Infatti, per ogni solvente è stata usata una sonda differente e, in seguito, i risultati ottenuti sono stati normalizzati. Anche in questo caso si nota come la polarizzabilità sia influenzata dalla temperatura (**Figura 17**).



**Figura 17:** dipendenza della polarità dalla temperatura del DES a base di ChCl (HBD: U (rosso), EG (blu) e Gly (nero).

Altri studi mostrano che la polarità dei DES dipende fortemente dal rapporto accettore/donatore (**Tabella 3**).<sup>77</sup>

**Tabella 3:** variazione del parametro  $E_T(30)$  al variare della composizione del DES.

Solvente	Rapporto Molare ChCl:Gly	$E_T(30)/\text{kcal mol}^{-1}$
Gly	-	57.17
ChCl:Gly	1:3	57.96
ChCl:Gly	1:2	58.28
ChCl:Gly	1:1.5	58.21
ChCl:Gly	1:1	58.49

Anche l'acidità, è un parametro importante da valutare per le diverse applicazioni dei DES. Considerando la grande varietà di DES che esistono, bisogna considerare i componenti della miscela. In generale, il pH di una soluzione acquosa di un DES

76. Valvi, A.; Dutta, J.; Tiwari, S., Temperature-Dependent Empirical Parameters for Polarity in Choline Chloride Based Deep Eutectic Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121* (50), 11356-11366.

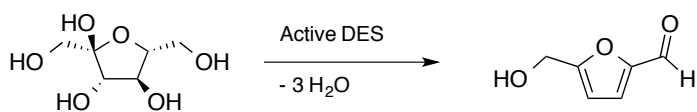
77. Abbott, A. P.; Harris, R. C.; Ryder, K. S.; D'Agostino, C.; Gladden, L. F.; Mantle, M. D., Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chem.* **2011**, *13* (1), 82-90.

viene influenzato soprattutto dalle caratteristiche del donatore.<sup>78</sup> In particolare, diminuendo il contenuto di donatore di legame ad idrogeno si ha un aumento di *pH*.<sup>79</sup> L'acidità, inoltre, è influenzata dalla temperatura, in quanto un aumento di questa porta ad una diminuzione dei valori di *pH*.<sup>79</sup>

Analizzate le proprietà dei DES, saranno adesso descritti gli ambiti in cui sono usati questi solventi.

Precedentemente è stato evidenziato come solamente variando i componenti è possibile modulare le caratteristiche chimico-fisiche della miscela risultante. Questo si ripercuote inevitabilmente nel ruolo che questi solventi possono assumere quando vengono utilizzati come mezzi di reazione. Si può quindi immediatamente capire che i DES non hanno la sola funzione di solvente, ma possono influenzare il decorso della reazione. Per questo motivo è possibile fare una distinzione tra diverse categorie di DES: “*active DES*” ed “*innocent DES*”.<sup>80</sup>

Per “*active DES*” si intendono quei DES che in qualche modo hanno un ruolo all'interno della reazione, agendo come substrato o catalizzatore. Ne è un esempio un DES a base di ChCl e fruttosio che interviene nella conversione dei carboidrati a 5-idrossimetil furfurale (5-HMF) (**Schema 7**), prodotto utilizzato come composto di partenza in piattaforme chimiche sostenibili alternative a quelle derivanti dal petrolio.<sup>81</sup>



**Schema 7:** reazione di trasformazione di fruttosio in 5-HMF.

78. Skulcova, A. R., A.; Jablonsky, M.; Sima, J., The pH Behaviour of Seventeen Deep Eutectic Solvents. *BioResources* **2018**, *13*, 5042-5051.

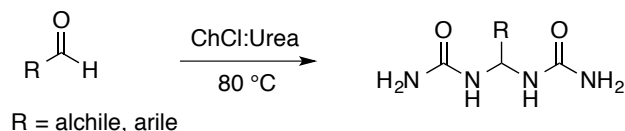
79. Hayyan, A.; Mjalli, F. S.; AlNashef, I. M.; Al-Wahaibi, T.; Al-Wahaibi, Y. M.; Hashim, M. A., Fruit sugar-based deep eutectic solvents and their physical properties. *Thermochim. Acta* **2012**, *541*, 70-75.

80. Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (4), 612-632.

81. Ilgen, F.; Ott, D.; Kralisch, D.; Reil, C.; Palmberger, A.; König, B., Conversion of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural in highly concentrated low melting mixtures. *Green Chem.* **2009**, *11* (12), 1948-1954.

Il fruttosio presente nel DES partecipa attivamente alla disidratazione aumentando la resa in 5-HMF.

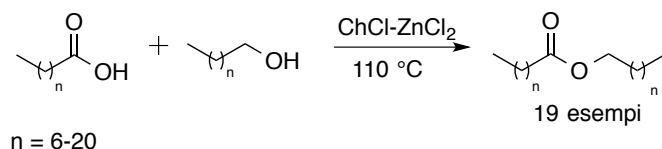
In un altro caso, l'urea presente nel DES ChCl:U, partecipa come substrato nella reazione con un aldeide per la formazione di diuree geminali (**Schema 8**).<sup>82</sup>



**Schema 8:** reazione in cui l'urea presente nel DES ha una funzione attiva.

Altri DES prendono parte anche in reazioni redox, esterificazioni o reazioni multicomponente.<sup>80</sup>

Le esterificazioni di acidi carbossilici o alcoli con catene lunghe (superiori a 10 atomi di C) presentano alcune limitazioni in solventi convenzionali, come lunghi tempi di reazione ed elevata quantità di solventi usati nelle fasi di *work-up*. Invece, un DES formato da ChCl e ZnCl<sub>2</sub> riesce a catalizzare bene la reazione senza la necessità di dover rimuovere l'acqua dalla miscela di reazione (**Schema 9**).<sup>83</sup>



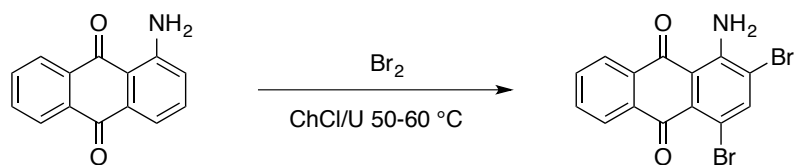
**Schema 9:** reazione di esterificazione in DES, per substrati a lunga catena carboniosa.

In altri tipi di reazione il ruolo del DES è solo quello di solubilizzare i reagenti, ed in questo caso si parla di *innocent* DES. La presenza del DES comunque esercita un effetto sul decorso della reazione.

82. Azizi, N.; Alipour, M., Eco-efficiency and scalable synthesis of bisamides in deep eutectic solvent. *J. Mol. Liq.* **2015**, *206*, 268-271.

83. Sunitha, S.; Kanjilal, S.; Reddy, P. S.; Prasad, R. B. N., Liquid-liquid biphasic synthesis of long chain wax esters using the Lewis acidic ionic liquid choline chloride·2ZnCl<sub>2</sub>. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (39), 6962-6965.

Un esempio è la bromurazione di composti aromatici (**Schema 10**). La reazione in DES presenta una velocità cinque volte superiore rispetto a quando viene condotta in solventi organici. Inoltre il DES può essere lavato, recuperato e riciclato.<sup>84</sup>



**Schema 10:** reazione in cui il DES funge da mezzo di reazione.

Alla luce delle considerazioni precedenti, si intuisce che i DES sono sistemi versatili per diverse applicazioni. Inizialmente, le miscele eutettiche sono state usate nel trattamento dei metalli.<sup>85</sup> In queste applicazioni, i DES, a differenza degli elettroliti acquosi, consentono una maggiore solubilizzazione dei sali metallici e mostrano una maggiore conduttività rispetto ai solventi non acquosi. Anche se gli IL risultano essere i migliori candidati per questo tipo di utilizzo, i DES consentono una maggiore produzione in larga scala in quanto più economici rispetto agli IL.<sup>86</sup> Ad esempio, nell'elettrodeposizione, si usano grandi quantità di soluzioni acide o basiche,<sup>87</sup> ma queste soluzioni acquose sono instabili e spesso si verificano passivazioni su substrati ed elettrodi. Tutto questo non avviene con i DES, che solubilizzano efficacemente gli ossidi e gli idrossidi metallici durante il processo. I DES risultano molto efficaci nella lavorazione dell'alluminio. Uno studio dimostra come aggiungendo composti amidici ai DES del IV tipo, si riesce ad aumentare la deposizione dell'alluminio che non avviene invece in acqua.<sup>88</sup>

84. Phadtare, S. B.; Shankarling, G. S., Halogenation reactions in biodegradable solvent: Efficient bromination of substituted 1-aminoanthra-9,10-quinone in deep eutectic solvent (choline chloride : urea). *Green Chem.* **2010**, *12* (3), 458-462.

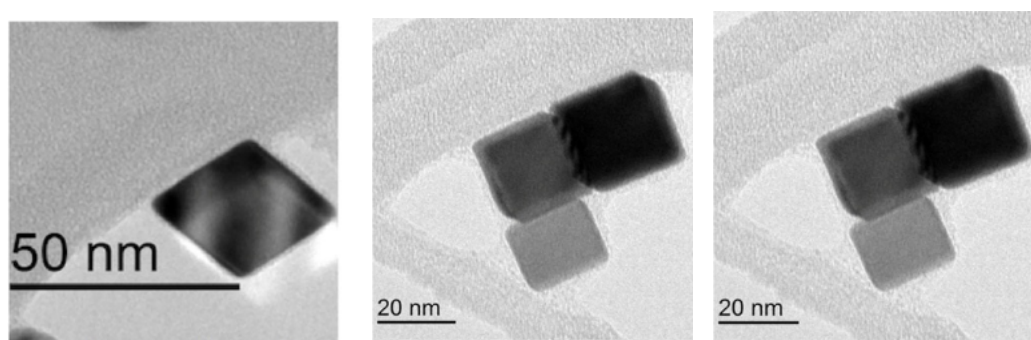
85. Smith, E. L., Deep eutectic solvents (DESs) and the metal finishing industry: where are they now? *T. I. Met. Finish.* **2013**, *91* (5), 241-248.

86. Abbott, A. P.; McKenzie, K. J., Application of ionic liquids to the electrodeposition of metals. *Phys.Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (37), 4265-4279.

87. Graham, A. K.; Pinkerton, H. L., *Electroplating engineering handbook*. Reinhold Pub. Corp.: New York, 1962.

88. Abood, H. M. A.; Abbott, A. P.; Ballantyne, A. D.; Ryder, K. S., Do all ionic liquids need organic cations? Characterisation of [AlCl<sub>2</sub>-nAmide]+AlCl<sub>4</sub><sup>-</sup> and comparison with imidazolium based systems. *Chem. Comm.* **2011**, *47* (12), 3523-3525.

I DES, recentemente, sono stati impiegati nella formazione di nanoparticelle metalliche, ad esempio sono stati impiegati per disperdere un pre-catalizzatore di Pd per la formazione di legami C-S.<sup>89</sup> L'attività catalitica è risultata superiore alle stesse reazioni condotte in solventi convenzionali. Questo risultato deriva dalle caratteristiche delle nanoparticelle di Pd venutesi a formare nel DES, dato che, è stato possibile modulare la geometria e la grandezza di queste nanoparticelle, come dimostrato dalle immagini TEM (**Figura 18**).



**Figura 18:** immagini TEM delle nanoparticelle metalliche.

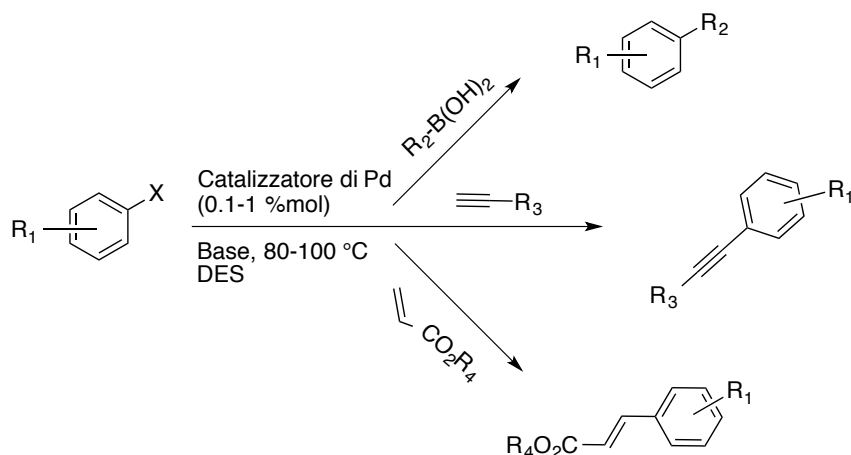
I DES sono anche stati studiati come mezzi solvente per diverse reazioni organiche, ad esempio, sono stati utilizzati come mezzo di reazione per reazioni di accoppiamento carbonio-carbonio (**Schema 11**).<sup>90,91</sup>

---

89. Marset, X.; Guillena, G.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvents as Reaction Media for the Palladium-Catalysed C–S Bond Formation: Scope and Mechanistic Studies. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (44), 10522-10526.

90. Marset, X.; Khoshnood, A.; Sotorriós, L.; Gómez-Bengoa, E.; Alonso, D. A.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (7), 1269-1275.

91. Saavedra, B.; González-Gallardo, N.; Meli, A.; Ramón, D. J., A Bipyridine-Palladium Derivative as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (16), 3868-3879.



**Schema 11:** schema generale delle reazioni di accoppiamento C-C.

Come gli IL, i DES vengono anche impiegati nel trattamento dei polisaccaridi.<sup>92</sup> Infatti, i DES sciolgono bene i polisaccaridi e riescono a separare la cellulosa, la lignina ed l'emicellulosa, per trattamento delle biomasse.<sup>92</sup> Utilizzando il DES ChCl:Acido lattico è possibile effettuare una delignificazione selettiva, solubilizzando la lignina e lasciando inalterata la cellulosa. L'utilizzo delle microonde aumenta la capacità di estrazione, e dai residui cellulosici ottenuti è possibile ottenere nanofibre di cellulosa per trattamento con ultrasuoni.<sup>93,94</sup>

La cellulosa è il più abbondante polimero naturale, e si trova combinata con lignina ed emicellulosa nelle piante. La massima solubilità di cellulosa in DES è pari al 2.48% e viene ottenuta per trattamento con un DES a base di ChCl. Se, invece, alla miscela si aggiunge un co-solvente, quale il polietilenglicole (PEG), si riesce a

92. Chen, Y.-L.; Zhang, X.; You, T.-T.; Xu, F., Deep eutectic solvents (DESs) for cellulose dissolution: a mini-review. *Cellulose* **2019**, *26* (1), 205-213.

93. Liu, Y.; Chen, W.; Xia, Q.; Guo, B.; Wang, Q.; Liu, S.; Liu, Y.; Li, J.; Yu, H., Efficient Cleavage of Lignin–Carbohydrate Complexes and Ultrafast Extraction of Lignin Oligomers from Wood Biomass by Microwave-Assisted Treatment with Deep Eutectic Solvent. *ChemSusChem* **2017**, *10* (8), 1692-1700.

94. Tang, X.; Zuo, M.; Li, Z.; Liu, H.; Xiong, C.; Zeng, X.; Sun, Y.; Hu, L.; Liu, S.; Lei, T.; Lin, L., Green Processing of Lignocellulosic Biomass and Its Derivatives in Deep Eutectic Solvents. *ChemSusChem* **2017**, *10* (13), 2696-2706.

raggiungere una solubilità massima del 4.5%.<sup>95</sup> Dal trattamento della cellulosa in DES è possibile produrre nanocristalli.<sup>96,97</sup>

I DES sono stati utilizzati per la separazione di composti da prodotti naturali, e nel campo delle estrazioni, vengono molto utilizzati per estrarre composti solforati dai carburanti. Nel 2015 Alnashef studiò la desolforazione di tiofene (T) e dibenzotiofene (DBT) da parte di DES a base di FeCl<sub>3</sub>.<sup>98</sup> I risultati ottenuti dall'estrazione su un carburante sintetico, hanno mostrato un'efficienza di estrazione pari al 64 e 44% rispettivamente per DBT e T. In seguito, l'efficienza del DES è stata testata su un campione di carburante reale raggiungendo un massimo di assorbimento del 32%. Nel sistema reale non si raggiunge l'efficienza del campione sintetico, in quanto all'interno del fluido vi sono altri composti che possono interferire. Sempre in questo stesso studio, il DES viene recuperato ed usato per cinque cicli di estrazione (**Figura 19**).

---

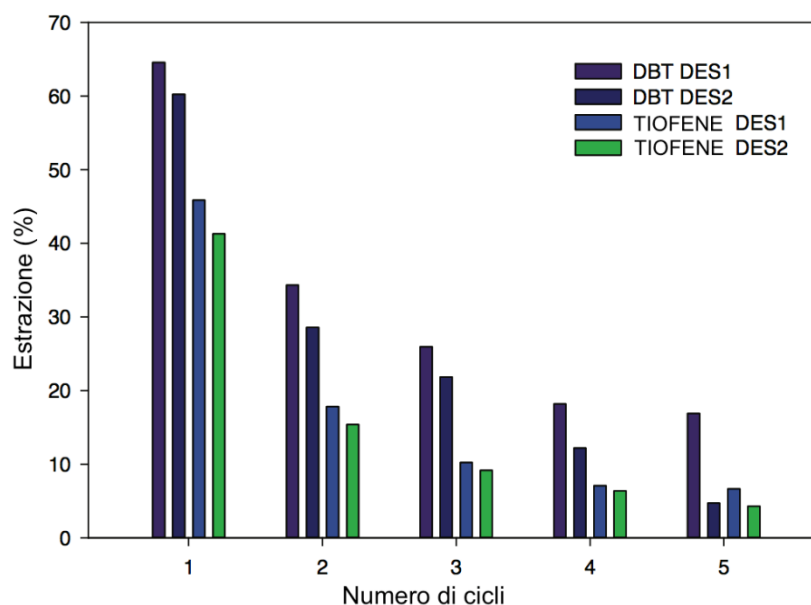
95. Chen, Z.; Wan, C., Ultrafast fractionation of lignocellulosic biomass by microwave-assisted deep eutectic solvent pretreatment. *Bioresour. Tech.* **2018**, *250*, 532-537.

96. Sirviö, J. A.; Visanko, M., Anionic wood nanofibers produced from unbleached mechanical pulp by highly efficient chemical modification. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5* (41), 21828-21835.

97. Liu, Y.; Guo, B.; Xia, Q.; Meng, J.; Chen, W.; Liu, S.; Wang, Q.; Liu, Y.; Li, J.; Yu, H., Efficient Cleavage of Strong Hydrogen Bonds in Cotton by Deep Eutectic Solvents and Facile Fabrication of Cellulose Nanocrystals in High Yields. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5* (9), 7623-7631.

98. Gano, Z. S.; Mjalli, F. S.; Al-Wahaibi, T.; Al-Wahaibi, Y.; AlNashef, I. M., Extractive desulfurization of liquid fuel with FeCl<sub>3</sub>-based deep eutectic solvents: Experimental design and optimization by central-composite design. *Chem. Eng. Proc.* **2015**, *93*, 10-20.





**Figura 19:** riciclo del DES1 ( $\text{FeCl}_3$ : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{PBr}$  1:2) e DES2 ( $\text{FeCl}_3$ : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{PBr}$  1:1.5), usati per l'estrazione di composti solforati.

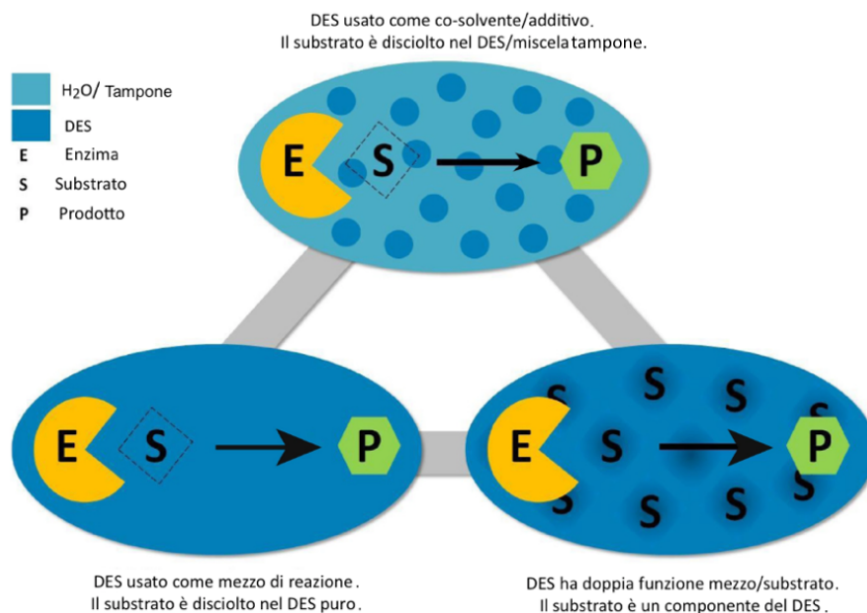
Grazie alla caratteristica dei DES di essere poco tossici e biodegradabili, sono stati usati anche come solventi per le biotrasformazioni. In particolare, quando uno dei componenti del DES è un substrato della reazione enzimatica, si ottengono risultati migliori.<sup>99</sup>

La biocatalisi in mezzi non acquosi spesso è vantaggiosa dal punto di vista industriale, come dimostrano gli studi di queste reazioni condotte in IL e fluidi supercritici.

Lo studio delle biotrasformazioni in DES iniziò con Kazlauskas nel 2008,<sup>100</sup> e il principale enzima usato per la sintesi di esteri e la transesterificazione è la lipasi. In questo tipo di reazioni, il DES può assumere diversi ruoli: solvente, co-solvente, o solvente-substrato (**Figura 20**).

99. Pätzold, M.; Siebenhaller, S.; Kara, S.; Liese, A.; Syldatk, C.; Holtmann, D., Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents in Biocatalysis. *Trends Biotechnol.* **2019**, *37* (9), 943-959.

100. Gorke, J. T.; Srienc, F.; Kazlauskas, R. J., Hydrolase-catalyzed biotransformations in deep eutectic solvents. *Chem. Comm.* **2008**, (10), 1235-1237.



**Figura 20:** ruoli di un DES nelle biotrasformazioni.

Prima di poter utilizzare un DES in queste reazioni è necessario valutare se uno dei componenti del DES può entrare in competizione col substrato, portando a sottoprodotti indesiderati, difficili da eliminare.<sup>101</sup>

Pertanto, bisogna preliminarmente testare la stabilità e l'attività degli enzimi nei DES. Anche in questo caso, l'ideale sarebbe poter usufruire di un DES bivalente che svolga anche la funzione di substrato, come accade nella sintesi dei glicolipidi catalizzata da lipasi.<sup>102,103,104</sup>

Il DES, oltre che da substrato, potrebbe fungere da fase affine per solubilizzare un sottoprodotto. Ad esempio, usando un DES a base di glicerolo, nella

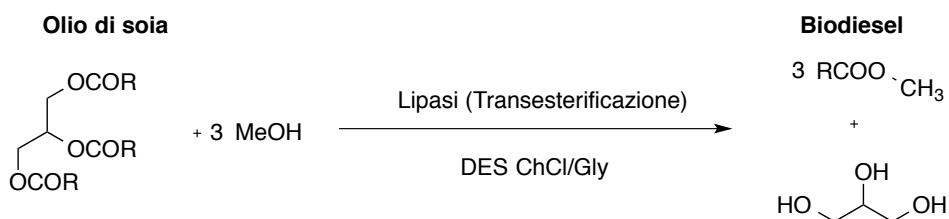
101. Durand, E.; Lecomte, J.; Baréa, B.; Piombo, G.; Dubreucq, E.; Villeneuve, P., Evaluation of deep eutectic solvents as new media for *Candida antarctica* B lipase catalyzed reactions. *Process Biochem.* **2012**, *47* (12), 2081-2089.

102. Siebenhaller, S.; Muhle-Goll, C.; Luy, B.; Kirschhöfer, F.; Brenner-Weiss, G.; Hiller, E.; Günther, M.; Rupp, S.; Zibek, S.; Syldatk, C., Sustainable enzymatic synthesis of glycolipids in a deep eutectic solvent system. *J. Mol. Catal., B Enzym.* **2016**, *133*, S281-S287.

103. Milano, F.; Giotta, L.; Guascito, M. R.; Agostiano, A.; Sblendorio, S.; Valli, L.; Perna, F. M.; Cicco, L.; Trotta, M.; Capriati, V., Functional Enzymes in Nonaqueous Environment: The Case of Photosynthetic Reaction Centers in Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5* (9), 7768-7776.

104. Vitale, P.; Abbinante, V. M.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Cardellicchio, C.; Capriati, V., Unveiling the Hidden Performance of Whole Cells in the Asymmetric Bioreduction of Aryl-containing Ketones in Aqueous Deep Eutectic Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (6), 1049-1057.

transesterificazione di trigliceridi per l'ottenimento di biodiesel, è possibile ottenere una separazione tra il glicerolo, prodotto di scarto che viene solubilizzato nel DES, e gli esteri, insolubili in quest'ultimo. In queste condizioni si raggiunge una conversione dei trigliceridi pari all'88 % in 24 h (**Schema 12**).<sup>105</sup>



**Schema 12:** schema generale della conversione di trigliceridi in biodiesel.

Questa breve panoramica sugli IL e i DES, le loro proprietà e le applicazioni, giustifica le motivazioni che hanno portato alla formulazione di questo progetto di Dottorato. La futura applicazione, lo studio e il miglioramento di nuovi sistemi basati su questi solventi è auspicabile per la formulazione di futuri sistemi ecocompatibili.

105. Zhao, H.; Zhang, C.; Crittle, T. D., Choline-based deep eutectic solvents for enzymatic preparation of biodiesel from soybean oil. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, 85-86, 243-247.

## 2. Scopo della Tesi

Nell'Introduzione è stata presentata la necessità di sostituire i solventi organici con solventi ecocompatibili e l'importanza dell'uso delle metodologie alternative.

Questa Tesi di Dottorato è stata progettata nell'ottica di ricercare nuovi processi chimici che sostituiscano i processi già esistenti, rispettando tutti i precetti che la *Green Chemistry* propone.

I solventi sono una delle cause principali di inquinamento, per questo i DES e le miscele di IL possono essere considerate alternative valide. Come detto in precedenza, in molti casi i DES sono solventi composti da miscele di prodotti naturali. Per questo motivo, i benefici che derivano dal loro utilizzo sono sia ambientali che economici. Questi due fattori li rendono potenzialmente adatti per applicazioni in ambito industriale. Le miscele di IL invece rappresentano la soluzione ai problemi legati alla sintesi di nuovi IL. Infatti, esse sono dei veri e propri solventi con proprietà totalmente differenti dagli IL di partenza.

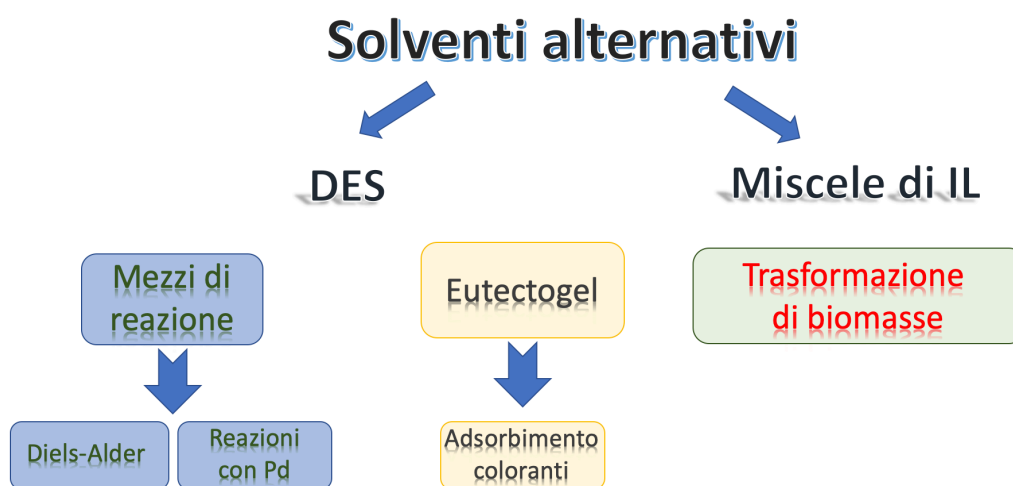


Figura 21: utilizzo dei solventi alternativi in questa Tesi.

Nel secondo capitolo verrà mostrato come i DES possono essere impiegati in diverse reazioni della chimica organica classica, per la formazione di nuovi legami C-C.

In particolare, i DES sono stati usati come solventi per la reazione di Diels-Alder (D-A) e in reazioni di accoppiamento C-C catalizzate dal Palladio.<sup>91</sup>

I composti che formano i DES, interagiscono tra loro formando una fitta rete di legami ad idrogeno. L'organizzazione strutturale che ne deriva può influire sul decorso di una reazione, portando a risultati totalmente diversi rispetto a quelli ottenuti nei solventi convenzionali.

Il lavoro svolto in questo triennio di Dottorato ha preso in considerazione anche un'applicazione totalmente diversa da quella del semplice uso come mezzo di reazione.

Infatti, i DES sono stati utilizzati per l'ottenimento di gel supramolecolari chiamati eutectogel.<sup>106</sup> Nell'intento di abbassare l'impatto ambientale dei processi, gli eutectogel sono stati testati per l'adsorbimento di coloranti da soluzioni acquose. I risultati ottenuti verranno meglio argomentati nel terzo capitolo di questa Tesi. La presenza di interazioni  $\pi$ - $\pi$  tra sistemi aromatici favoriscono l'interazione tra gli eutectogel e i coloranti, aumentando così l'efficienza di rimozione. L'importanza di questo studio non deriva dalla metodica usata, ma dal fatto che questi gel, aventi grandi capacità adsorbenti, sono formati da DES e amminoacidi, entrambi prodotti di origine naturale e quindi facilmente smaltibili.

Infine, le miscele di IL sono state usate per l'ottenimento di 5-idrossimetilfurfurale (5-HMF) a partire da carboidrati.<sup>107</sup> Questo processo è già stato studiato in letteratura, ma nel nostro caso, la trasformazione è stata studiata sia con solventi ecocompatibili che con catalizzatori naturali come le zeoliti: rendere più *green* un processo già esistente rientra in pieno nello spirito della *Green Chemistry* e ben si configura allo scopo di questo progetto di Dottorato. La consapevolezza che in passato molte metodiche non rispettavano questi concetti, deve spingere la ricerca scientifica ad uno sforzo sempre maggiore nel trovare soluzioni alle problematiche

---

91. Saavedra, B.; González-Gallardo, N.; Meli, A.; Ramón, D. J., A Bipyridine-Palladium Derivative as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (16), 3868-3879.

106. Marullo, S.; Meli, A.; Giannici, F.; D'Anna, F., Supramolecular Eutecto Gels: Fully Natural Soft Materials. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (10), 12598-12602.

107. Marullo, S.; Rizzo, C.; Meli, A.; D'Anna, F., Ionic Liquid Binary Mixtures, Zeolites, and Ultrasound Irradiation: A Combination to Promote Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (6), 5818-5826.

ambientali, anche alla luce dei repentini cambiamenti climatici di cui ormai l'uomo è spettatore.

### 3. L'uso dei Deep Eutectic Solvent come mezzi di reazione per la formazione di legami carbonio-carbonio

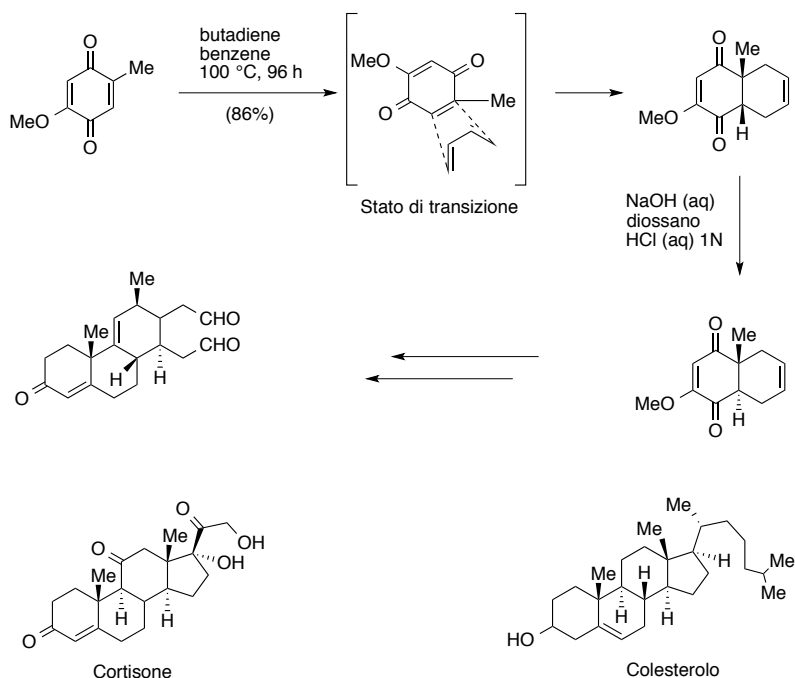
#### 3.1. La reazione di Diels-Alder

Nell'Introduzione sono state presentate le caratteristiche di solventi alternativi quali gli IL e i DES. L'obiettivo principale dell'attività svolta durante il Dottorato prevede l'uso di questi solventi per applicazioni ecosostenibili. Questa idea nasce dall'esigenza di migliorare, in termini di impatto ambientale, il decorso di reazioni che abbiano un elevato potenziale applicativo.

Per prima cosa, i DES sono stati usati per studiare la reazione di Diels-Alder (D-A). Questa reazione è una delle più indicate a questo scopo, in quanto è una reazione che consente di ottenere strutture complesse con processi semplici e sicuri, e senza produrre grandi quantità di rifiuti, rispettando così il Principio dell'*Atom Economy*. I prodotti della D-A sono importanti perché trovano grande impiego nell'industria farmaceutica. Storicamente, questo tipo di reazione è stata usata per la sintesi totale di due steroidi: il cortisone e il colesterolo. Questi due prodotti di origine naturale sono stati sintetizzati sfruttando una reazione di D-A tra un butadiene e un derivato chinonico in benzene (**Schema 13**).<sup>108</sup>

---

108. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M., The Total Synthesis of Steroids1. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (17), 4223-4251.



**Schema 13:** sintesi del colesterolo e del cortisone a partire da una reazione di D-A.

Nell' Introduzione è stato mostrato come i DES vengano usati in svariate applicazioni, molte delle quali nell'ambito della sintesi organica. Uno dei primi esempi di sintesi in cui i DES sono stati usati come solvente è appunto la reazione di D-A.<sup>109,110</sup>

La reazione di D-A è una cicloadizione [4+2] in cui si ha la formazione di due legami C-C con formazione di un anello cicloesenico.<sup>111</sup>

La reazione è concertata e stereospecifica: tutti gli atomi che partecipano alla reazione formano i legami simultaneamente.<sup>112</sup> La stereospecificità è di tipo *sin* sia rispetto al diene che rispetto al dienofilo. Quindi, la configurazione relativa dei reagenti è mantenuta nei prodotti. Gruppi elettron donatori legati al diene, e gruppi

109. Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V., Quaternary ammonium zinc- or tin-containing ionic liquids: water insensitive, recyclable catalysts for Diels-Alder reactions. *Green Chem.* **2002**, *4* (1), 24-26.

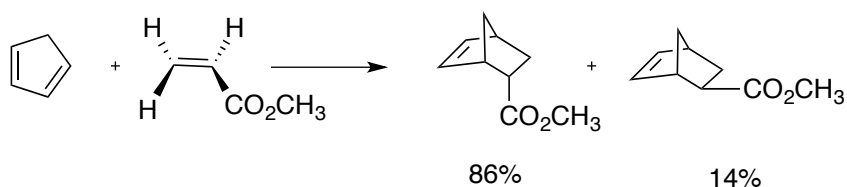
110. Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; König, B., Low-melting sugar-urea-salt mixtures as solvents for Diels-Alder reactions. *Chem. Comm.* **2005**, (9), 1170-1172.

111. Ahmad, A.; Mohd-Setapar, S. H.; Chuong, C. S.; Khatoon, A.; Wani, W. A.; Kumar, R.; Rafatullah, M., Recent advances in new generation dye removal technologies: novel search for approaches to reprocess wastewater. *RSC Adv.* **2015**, *5* (39), 30801-30818.

112. Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P., Mechanism of the Diels-Alder reaction: reactions of butadiene with ethylene and cyanoethylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), 5771-5779.



elettron attrattori legati al dienofilo favoriscono la reazione. La D-A è stata studiata in diversi mezzi di reazione. Inizialmente è stata studiata in solventi organici.<sup>113</sup> Comunque, è stato dimostrato che anche l'acqua è un solvente ottimale.<sup>114</sup> In acqua la velocità di reazione risulta essere 1000 volte superiore rispetto ai solventi classici.<sup>115</sup> È stato dimostrato come l'aumento della velocità di reazione derivi dal microambiente polare che l'acqua offre ai reagenti, favorendo la loro interazione per effetto idrofobico oltre che alla possibilità di formare legami ad idrogeno. I risultati ottenuti in acqua, hanno indotto lo studio di questa reazione in solventi di alta polarità e capaci di formare legami ad idrogeno, quali gli IL. Anche in questo tipo di solventi la reazione di D-A, procede con selettività elevate.<sup>116</sup> A questo proposito, nello studio della reazione tra il ciclopentadiene e il metil acrilato, usando come solventi IL a base di 1-butil-3-metilimidazolio (bmim) (**Schema 14**), è stato riscontrato un notevole aumento nella percentuale del prodotto *endo*.<sup>117</sup> Selettività maggiori sono state ottenute in presenza di IL formati da cationi con spiccata tendenza a donare legami ad idrogeno accoppiati ad anioni debolmente coordinanti.



**Schema 14:** studio della reazione di D-A in IL a base di imidazolio.

Per quanto riguarda lo studio di questa reazione in DES, il primo esempio risale al 2001 e, nello specifico, alcuni DES del tipo I (ChCl-MCl<sub>2</sub> 1:2, M = Zn o Sn), sono

113. Sauer, J., Diels-Alder reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6* (1), 16-33.

114. Wittkopp, A. S., P.R., *Catalysis of Diels-Alder Reactions in Water and in Hydrogen-Bonding Environments*.

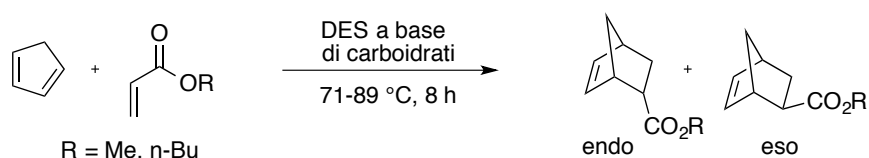
115. Otto, S.; Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N., Diels-Alder Reactions in Water. Effects of Hydrophobicity and Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (18), 5372-5376.

116. J. Earle, M.; B. McCormac, P.; R. Seddon, K., Diels-Alder reactions in ionic liquids. A safe recyclable alternative to lithium perchlorate-diethyl ether mixtures. *Green Chem.* **1999**, *1* (1), 23-25.

117. Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J., Diels-Alder reactions in room-temperature ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (4), 793-796.

stati impiegati nella reazione tra diversi dieni e dienofili.<sup>109</sup> In tutti i casi, le rese ottenute sono state superiori al 90% con tempi di reazione pari o inferiori a 5 ore. Le selettività ottenute sono paragonabili a quelle riscontrate in presenza di acidi di Lewis, ad indicare che il DES funge sia da solvente che da catalizzatore.

L'esempio più significativo di D-A in DES è rappresentato dallo studio di König che ha condotto la reazione tra il ciclopentadiene e diversi acrilati, in DES a base di carboidrati (**Schema 15**).<sup>110</sup>



**Schema 15:** D-A condotta con solventi DES.

I DES utilizzati presentavano temperature di fusione comprese tra 65 e 77 °C.

Rispetto ai solventi convenzionali, le reazioni in DES hanno mostrato conversioni elevate, con rese variabili tra il 76 e il 95%, e buone selettività *endo/eso*.

In seguito, Nagare e Kumar hanno condotto uno studio cinetico della D-A in DES.<sup>118</sup> In questo studio sono stati usati DES a base di Urea e carboidrati. I valori delle costanti cinetiche sono riportati in **Tabella 4**.

**Tabella 4:** risultati della reazione di D-A in DES.

DES	Temperatura di reazione (K)	$10^5 k_2$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	Resa (%)	$\eta$ (mPa·S)
Fruttosio/DMU (4:6)	353.15	23.6	65	35.3
Glucosio/U(5:5)	358.15	4.04	65	24.9
Acido citrico/DMU (4:6)	348.15	3.17	-	289.6
Maltosio/DMU/NH <sub>4</sub> Cl(6:4:1)	363.15	0.335	79	1732.7
Mannitolo/Urea/CHCl <sub>2</sub> (5:5:1)	363.15	1.43	74	-

109. Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V., Quaternary ammonium zinc- or tin-containing ionic liquids: water insensitive, recyclable catalysts for Diels-Alder reactions. *Green Chem.* **2002**, *4* (1), 24-26.

110. Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; König, B., Low-melting sugar-urea-salt mixtures as solvents for Diels-Alder reactions. *Chem. Comm.* **2005**, (9), 1170-1172.

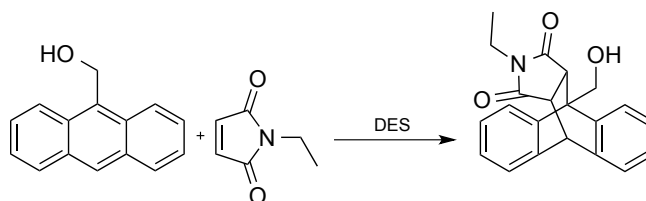
118. Nagare, A.; Kumar, A., Eutectic mixture-directed kinetics of Diels-Alder reaction. *Indian J. Chem.* **2011**, Vol.50A, 788-792.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che la velocità di reazione dipende dalla composizione della miscela eutettica, da cui dipendono parametri importanti, quali la viscosità del solvente (**Tabella 4**).

### 3.1.1. La reazione di Diels-Alder in DES: studio dell'effetto solvente e dell'irradiazione con ultrasuoni

Come detto in precedenza, uno degli obiettivi dell'attività svolta era quello di studiare l'effetto che i DES potevano esercitare su una reazione della chimica organica classica, quale la D-A.

Inizialmente, come reazione sonda, è stata utilizzata la reazione tra il 9-antracenilmetanolo e la *N*-etilmaleimmide (**Schema 16**)



**Schema 16:** D-A studiata come reazione sonda.

La reazione era stata precedentemente studiata in IL e i risultati riportati dimostrano che essa è positivamente influenzata da mezzi solventi che presentano un buon grado di organizzazione strutturale.<sup>119</sup>

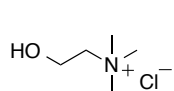
Alla luce di queste informazioni, sono state testate diverse miscele eutettiche. In particolare, l'attenzione è stata rivolta solo a miscele che presentavano temperature di fusione prossime a temperatura ambiente. Questo ha condotto ad utilizzare i DES riportati in **Figura 22**, che differiscono tanto per la natura del donatore quanto per la natura dell'accettore di legami ad idrogeno.

---

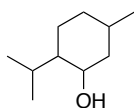
119. Marullo, S.; D'Anna, F.; Campodonico, P. R.; Noto, R., Ionic liquid binary mixtures: how different factors contribute to determine their effect on the reactivity. *RSC Adv.* **2016**, *6* (93), 90165-90171.

### Componenti DES usati

HBA:



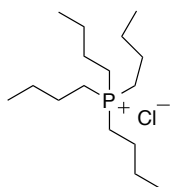
[ChCl]



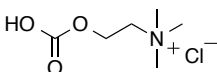
[Ment]



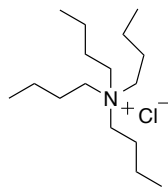
[Ph<sub>3</sub>MePCl]



[TBPCl]



[AcChCl]

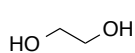


[TBACl]

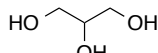
### Legenda:

ChCl: cloruro di colinio  
 Ment: mentolo  
 TBACl: tetrabuttilammonio cloruro  
 TBPCl: tetrabuttilfosfonio cloruro  
 AcChCl: acetilcolinio cloruro  
 Ph<sub>3</sub>MePCl: trifenilmetilfosfonio cloruro  
 EG: Etilen Glicole  
 Gly: glicerolo  
 AA: acido acetico  
 PhAA: acido fenilacetico  
 U: urea  
 Fru: fruttosio

HBD:



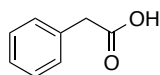
[EG]



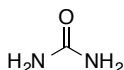
[Gly]



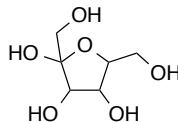
[AA]



[PhAA]



[U]



[Fru]

### DES utilizzati:

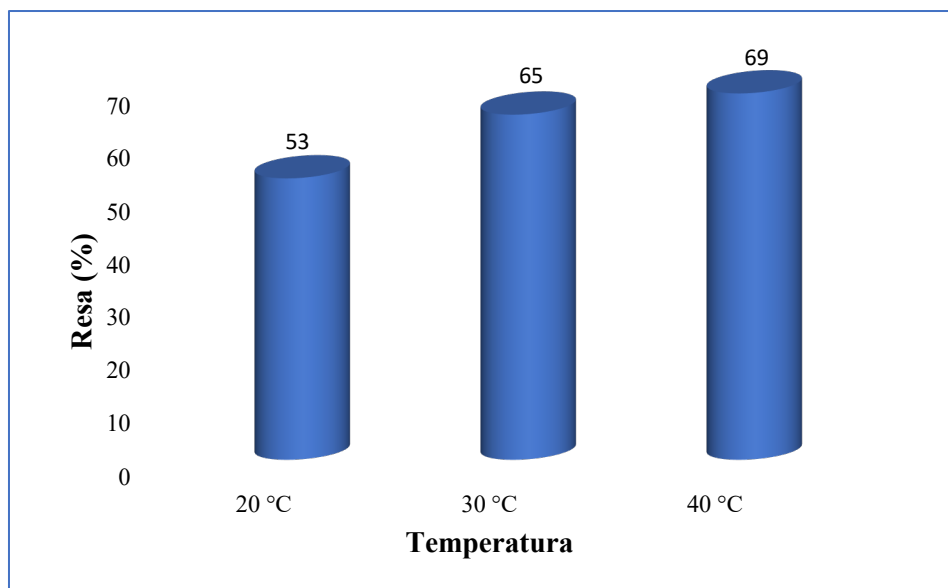
ChC:U (1:2)  
 ChCl:PhAA (1:2)  
 ChCl:Fru (2:1)  
 ChCl:Gly (1:2)  
 ChC:EG (1:2)  
 TBACl:EG (1:2)  
 TBPCl:EG (1:2)  
 AcChCl:EG (1:2)  
 Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly (1:2)  
 Ment.:AA (1:1)

Figura 22: DES selezionati per lo studio della D-A.

In particolare, a parità di donatore (EG o Gly), come accettori sono stati utilizzati tanto sali di ammonio quanto sali di fosfonio. D'altro canto, a parità di accettore di legami a idrogeno (ChCl), sono stati utilizzati diversi donatori di legami a idrogeno (EG, Gly, AA, PhAA, U, Fru). Questo ha consentito di ottenere DES con proprietà completamente diverse permettendo anche di studiare l'effetto che ha la diversa natura del solvente sul decorso della reazione.

Inizialmente, la reazione è stata studiata nel DES TBPCl:EG (1:2) alla temperatura di 40 °C. Il processo è stato seguito mediante TLC, fino a completa scomparsa del substrato (24 ore) e il prodotto caratterizzato tramite <sup>1</sup>H-NMR (**Appendice**). Il tempo di reazione così determinato, è stato utilizzato per tutti gli altri esperimenti.

Al fine di ottimizzare i parametri di reazione, il processo è stato studiato al variare della temperatura e del rapporto diene/dienofilo. Nel primo caso, la reazione è stata studiata nell'intervallo di temperatura compreso tra 20 e 40 °C (**Figura 23**).

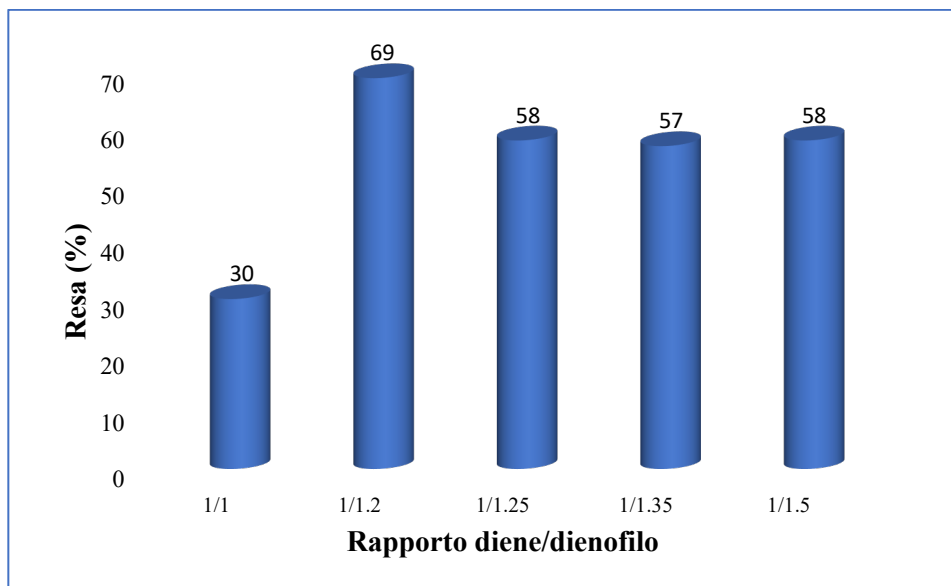


**Figura 23:** studio dell'effetto della temperatura.

I risultati ottenuti dimostrano che la resa aumenta significativamente passando da 20 a 30 °C, ma resta costante se la temperatura viene ulteriormente aumentata. Poiché il valore massimo di temperatura utilizzato (40 °C) viene ritenuto una condizione di reazione “mild” secondo l’approccio di Clark,<sup>120</sup> questo è stato scelto come parametro operativo.

D’altro canto, l’indagine condotta al variare del rapporto diene/dienofilo (**Figura 24**) ha dimostrato che la diminuzione di questo rapporto, da 1/1 a 1/1.5, induce prima un aumento e poi una diminuzione nella resa di reazione che raggiunge il valore massimo (69%) per un rapporto pari a 1/1.2.

120. McElroy, C. R.; Constantinou, A.; Jones, L. C.; Summerton, L.; Clark, J. H., Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry. *Green Chem.* **2015**, *17* (5), 3111-3121.



**Figura 24:** studio dell'effetto del rapporto diene/dienofilo.

Quindi, alla luce dei risultati ottenuti, la reazione è stata studiata in tutti i DES e nei solventi convenzionali (acqua, metanolo e esano) alla temperatura di 40 °C, per 24 ore e usando un rapporto diene/dienofilo pari a 1/1.2.

I risultati ottenuti sono mostrati in **Tabella 5**.

**Tabella 5:** valori di resa ottenuti per la reazione di D-A condotta in condizioni *silent*, al variare della natura del solvente.

	Solvente	T (°C)	Rapporto diene/dienofilo	Resa (%) <sup>a</sup>
1	TBPCl:EG (1:2)	20	1/1.2	53
2	TBPCl:EG (1:2)	30	1/1.2	65
3	TBPCl:EG (1:2)	40	1/1	30
4	TBPCl:EG (1:2)	40	1/1.2	69
5	TBPCl:EG (1:2)	40	1/1.25	58
6	TBPCl:EG (1:2)	40	1/1.35	57
7	TBPCl:EG (1:2)	40	1/1.50	58
8	ChCl:EG (1:2)	40	1:1.2	96
9	TBACl:EG (1:2)	40	1/1.2	73
10	ChCl:U (1:2)	40	1/1.2	86
11	ChCl:Gly (1:2)	40	1/1.2	75
12	AcChCl:EG (1:2)	40	1/1.2	83
13	Ment.:AA (1:1)	40	1/1.2	83
14	ChCl:Fru (2:1)	40	1/1.2	23
15	ChCl:PhAA (1:2)	40	1/1.2	-
16	Ph <sub>3</sub> MePCl:Gly (1:2)	40	1/1.2	94
17	MeOH	40	1/1.2	43
18	H <sub>2</sub> O	40	1/1.2	56
19	Esano	40	1/1.2	-

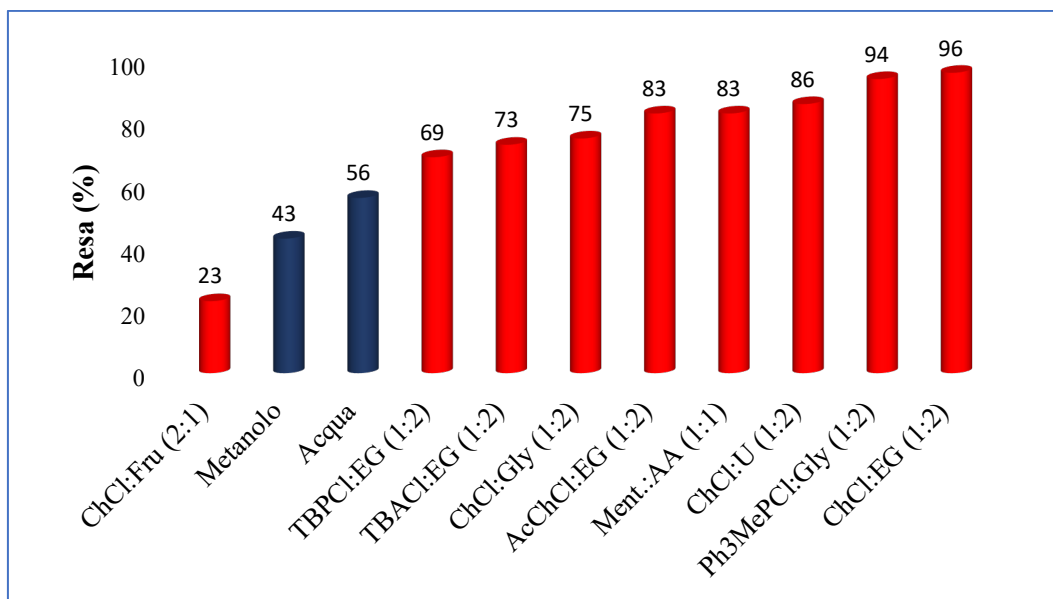
a) Prodotto isolato. La resa è riproducibile entro il 2%.

Per una maggior completezza, la reazione è stata studiata anche in solventi classici, quali acqua, metanolo e esano e i risultati ottenuti sono mostrati nella **Tabella 5 (Tabella 5, Righe 16-19)**.

La scelta di questi solventi ha consentito di valutare un ampio *range* di polarità. Per quel che riguarda l'acqua, i dati precedentemente riportati in letteratura dimostrano che il decorso della reazione di D-A è significativamente favorito in questo solvente, grazie all'azione dell'effetto idrofobico.<sup>121</sup> Inoltre, in letteratura è ben

121. Benallou, A.; El Alaoui El Abdallaoui, H.; Garmes, H., Effect of hydrogen bonding on the intramolecular cycloaddition Diels–Alder reaction of triene-amide in an aqueous solution (case of a single molecule of water). *Tetrahedron* **2016**, 72 (1), 76-83.

specificata la distinzione tra reazione condotta “in acqua” e “su acqua”.<sup>121,122</sup> I risultati ottenuti con tutti i solventi sono anche mostrati in **Figura 25**.



**Figura 25:** valori di resa ottenuti per la reazione di D-A al variare del solvente.

In tutti i casi è stata osservata esclusivamente la formazione del prodotto desiderato, la cui struttura è stata confermata mediante analisi NMR (**Appendice**).

Solo in un caso, con il DES TBAPCl:EG, è stata notata la formazione in tracce di un sottoprodotto, che non è stato possibile isolare e caratterizzare.

Tra i DES considerati, nel caso del DES ChCl:PhAA (1:2) (**Tabella 5, Riga 15**), non è stato possibile determinare la resa, nonostante tramite l'analisi con TLC avesse mostrato la presenza del prodotto. Infatti, a seguito dell'estrazione liquido-liquido, si otteneva sempre il prodotto in miscela con alcuni componenti del DES, e per questo motivo lo studio con questo solvente non è stato preso in considerazione.

In tutti gli altri DES, i valori di resa variano dal 23% del ChCl:Fru (2:1) (**Tabella 5, Riga 14**) fino ad un massimo del 96% ottenuto nel ChCl:EG (1:2) (**Tabella 5, Riga 8**), che risulta essere il solvente più adatto per la reazione studiata.

122. Sarma, D.; Pawar, S. S.; Deshpande, S. S.; Kumar, A., Hydrophobic effects in a simple Diels–Alder reaction in water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (23), 3957-3958.



È importante sottolineare che le rese ottenute con i DES sono maggiori rispetto a quelle ottenute conducendo la reazione nei solventi convenzionali.

Come già affermato, la reazione di D-A è fortemente influenzata dalla natura del solvente. La reazione di D-A risente notevolmente dell'effetto del solvente nei DES. Infatti, si notano variazioni nei valori di resa che dipendono sia dall'HBD che dall'HDA. In particolare, le variazioni più significative dipendono dalla natura dell'HBD. Infatti, considerando i DES a base di ChCl, la resa aumenta variando la natura del donatore passando dal 23 al 96 %, rispettivamente per il Fru e l'EG. Al contrario, le variazioni notate usando i DES a base di EG sono più contenute, e si passa da una resa pari al 69% usando TBACl a una resa del 96% ottenuta con ChCl. Un alto valore di resa è stato ottenuto anche con il DES Ment:AA (1:1), mentre con i valori ottenuti con i DES Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly e ChCl:EG sono paragonabili.

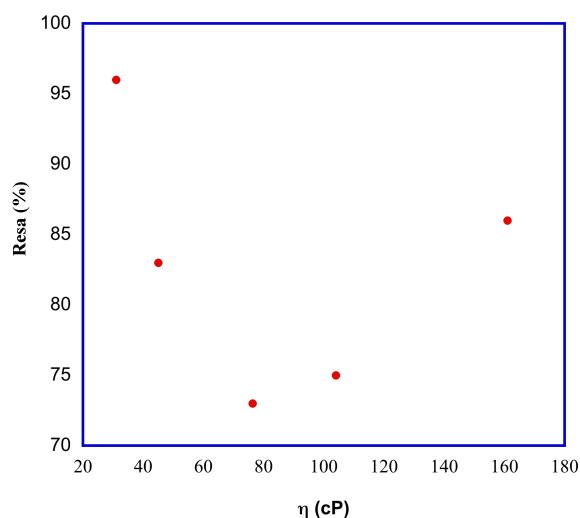
Il risultato ottenuto con il DES ChCl:Fru (2:1) potrebbe essere dovuto all'elevata viscosità del solvente alla temperatura di 40 °C, che potrebbe sfavorire l'interazione tra i reagenti.

In particolare, come precedentemente riportato in letteratura, un parametro chiave nel determinare la velocità della reazione in esame, è rappresentato dalla viscosità. Allo scopo di verificare se questo parametro operasse anche in DES, i valori di resa sono stati correlati ai valori di viscosità riportati in letteratura (**Tabella 6, Figura 26**)

**Tabella 6:** valori di resa per la reazione di D-A e valori di viscosità per alcuni dei DES utilizzati.

	Solvente	$\eta$ (cP) <sup>a</sup>	$E_{NR}$ (kcal/mol)	$\pi^*$	Resa (%)
1	ChCl:EG (1:2)	31 <sup>123</sup>	211.9	1.03	96
2	ChCl:U (1:2)	161 <sup>123</sup>	210.4	1.17	86
3	TBACl:EG (1:2)	76 <sup>124</sup>	214.3	1.01	73
4	ChCl:Gly (1:2)	104 <sup>123</sup>	209.5	1.11	75
5	ChCl:Fru (2:1)	3920 <sup>79</sup>			23
6	Ment.:AA (1:1)	4.5 <sup>125</sup>	219.0	0.53	83
7	TBPCl:EG (1:2)		213.6	1	69
8	Ph <sub>3</sub> MePCl:Gly (1:2)		206.9	1	94

a) Valori determinati a 40 °C.



**Figura 26:** valori di resa per la reazione di D-A in funzione della viscosità.

123. D'Agostino, C.; Harris, R. C.; Abbott, A. P.; Gladden, L. F.; Mantle, M. D., Molecular motion and ion diffusion in choline chloride based deep eutectic solvents studied by 1H pulsed field gradient NMR spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (48), 21383-21391.

124. Mjalli, F. S.; Naser, J.; Jibril, B.; Alizadeh, V.; Gano, Z., Tetrabutylammonium Chloride Based Ionic Liquid Analogues and Their Physical Properties. *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59* (7), 2242-2251.

125. Ribeiro, B. D.; Florindo, C.; Iff, L. C.; Coelho, M. A. Z.; Marrucho, I. M., Menthol-based Eutectic Mixtures: Hydrophobic Low Viscosity Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3* (10), 2469-2477.

Come mostrato sopra, il *trend* ottenuto non è monotono. Infatti, aumentando la viscosità del solvente, la resa prima diminuisce e poi aumenta, indicando che essa non dipende univocamente dal parametro della viscosità.

Un altro parametro che potrebbe spiegare l'effetto dei diversi DES sul decorso della reazione è la polarità. Per questo motivo, sono stati determinati i parametri solvente quali la polarità ( $E_{\text{T}}\text{N}$ ) e la polarizzabilità ( $\pi^*$ ) usando rispettivamente le sonde solvatocromiche Nile Red e *N,N*-dimetil-4-nitroanilina (**Tabella 6**).

I valori di  $\pi^*$  ottenuti vanno da 0.53 a 1.17, e la maggior parte dei DES usati mostra valori paragonabili. I valori ottenuti sono in perfetto accordo con quelli riportati in letteratura,<sup>126</sup> e le variazioni in *range* così ristretti dimostrano che dipolarità e polarizzabilità possono aiutare a razionalizzare il *trend* dei valori di resa.

Al contrario, i valori di  $E_{\text{T}}\text{N}$  variano in un *range* molto ampio che va da 201 fino a 219 kJ/mol. Comunque, solo prendendo in considerazione i DES a base di EG ed escludendo il TBPCl:EG, l'incremento nella resa è parallelo all'aumento in polarità, in accordo con quanto già riportato in letteratura.<sup>127</sup>

Un modo alternativo per razionalizzare i risultati ottenuti è quello di considerare la natura dell'HBD o dell'HBA, valutando come questi fattori possano influenzare la struttura del solvente. Così come gli IL, i DES mostrano una specifica eterogeneità a livello microscopico, con domini segregati.<sup>128,129,130,131,132</sup> Di conseguenza, i

---

126. Florindo, C.; McIntosh, A. J. S.; Welton, T.; Branco, L. C.; Marrucho, I. M., A closer look into deep eutectic solvents: exploring intermolecular interactions using solvatochromic probes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (1), 206-213.

127. Meijer, A.; Otto, S.; Engberts, J. B. F. N., Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels–Alder Reactions in Water. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (24), 8989-8994.

128. D'Anna, F.; Frenna, V.; Marullo, S.; Noto, R.; Spinelli, D., Mononuclear rearrangement of heterocycles in ionic liquids catalyzed by copper(II) salts. *Tetrahedron* **2008**, *64* (49), 11209-11217.

129. Rizzo, C.; D'Anna, F.; Noto, R., Functionalised diimidazolium salts: the anion effect on the catalytic ability. *RSC Adv.* **2016**, *6* (63), 58477-58484.

130. Rizzo, C.; D'Anna, F.; Marullo, S.; Noto, R., Task Specific Dicationic Ionic Liquids: Recyclable Reaction Media for the Mononuclear Rearrangement of Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (18), 8678-8683.

131. Faraone, A.; Wagle, D. V.; Baker, G. A.; Novak, E. C.; Ohl, M.; Reuter, D.; Lunkenheimer, P.; Loidl, A.; Mamontov, E., Glycerol Hydrogen-Bonding Network Dominates Structure and Collective Dynamics in a Deep Eutectic Solvent. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (3), 1261-1267.

132. Kaur, S.; Gupta, A.; Kashyap, H. K., Nanoscale Spatial Heterogeneity in Deep Eutectic Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120* (27), 6712-6720.

cambiamenti nella struttura del solvente, in funzione della natura dei componenti, potrebbero essere la spiegazione dei risultati ottenuti.

A questo scopo, se si considerano solo i DES a base di ChCl, le rese variano nell'ordine seguente: EG > U > Gly > Fru. Analogamente, nei DES a base di EG, le rese decrescono seguendo l'ordine: ChCl > AcChCl > TBACl > TBPCl. In entrambi i casi, gli andamenti ottenuti indicano che al decrescere della grandezza dei componenti del DES si ha una corrispondente aumento della resa del prodotto. Probabilmente, componenti più piccoli consentono di ottenere solventi con una struttura più compatta che sembra favorire il decorso della reazione. Questa ipotesi può anche spiegare il significativo incremento in resa che si ottiene passando dal DES TBPCl:EG al Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly (**Tabella 5, Riga 9 e 16**). Infatti, è ragionevole affermare che i gruppi fenilici presenti nel Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly interagiscano, attraverso interazioni  $\pi$ - $\pi$ , rendendo la struttura del solvente più organizzata, rispetto al TBPCl:EG. Questa alta organizzazione strutturale potrebbe essere la ragione del significativo aumento del valore di resa ottenuto nel DES Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly.

Ulteriori informazioni a supporto di questa ipotesi possono derivare dallo studio della struttura e della forza del legame ad idrogeno del solvente. A questo scopo sono stati registrati gli spettri di *Resonance Light Scattering* (RLS) dei DES. Questa tecnica permetta di rilevare la presenza di aggregati in soluzione e di valutarne la dimensione. Le intensità di *scattering* ( $I_{RLS}$ ) sono proporzionali al quadrato del volume degli aggregati.<sup>133,134</sup> In passato questa tecnica è stata usata sia per ricavare informazioni strutturali sui liquidi ionici,<sup>135,136</sup> che sui gel da esse formati.<sup>130,137</sup>

---

133. Anglister, J.; Steinberg, I. Z., Resonance Rayleigh scattering of cyanine dyes in solution. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78* (9), 5358-5368.

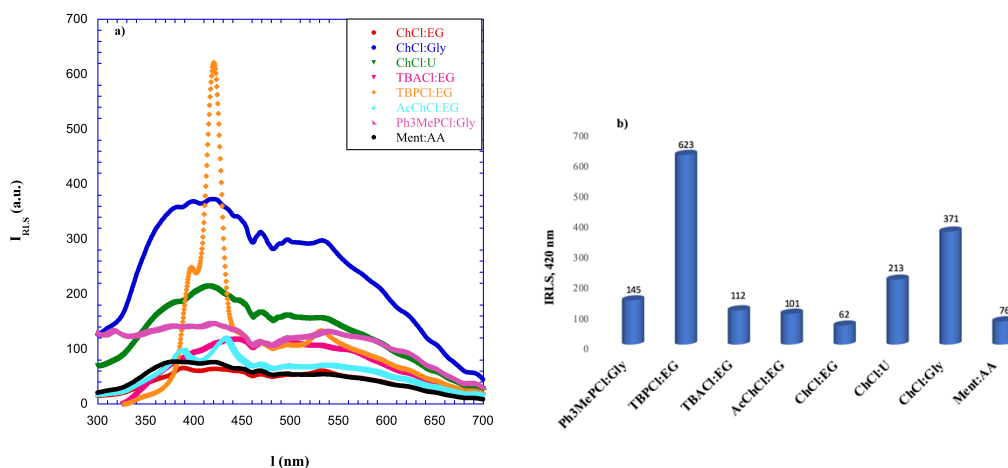
134. Pasternack, R.; Collings, P., Resonance light scattering: a new technique for studying chromophore aggregation. *Science* **1995**, *269* (5226), 935-939.

135. D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Noto, R., The Effect of the Cation  $\pi$ -Surface Area on the 3D Organization and Catalytic Ability of Imidazolium-Based Ionic Liquids. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (28), 5681-5689.

136. Marullo, S.; D'Anna, F.; Rizzo, C.; Noto, R., The ultrasounds-ionic liquids synergy on the copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition between phenylacetylene and 4-azidoquinoline. *Ultrasonics Sonochem.* **2015**, *23*, 317-323.

137. D'Anna, F.; Vitale, P.; Ferrante, F.; Marullo, S.; Noto, R., The Gelling Ability of Some Diimidazolium Salts: Effect of Isomeric Substitution of the Cation and Anion. *ChemPlusChem* **2013**, *78* (4), 331-342.

Gli spettri RLS ottenuti per i DES sono mostrati in **Figura 27a**, insieme ai valori di  $I_{RLS}$  misurati alla lunghezza d'onda di 420 nm (**Figura 27b**).



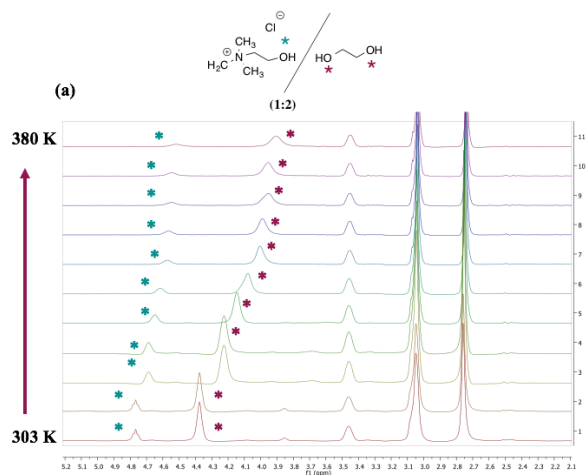
**Figura 27:** a) spettri RLS dei DES usati come mezzi di reazione, b) valori di  $I_{RLS}$  ottenuti a 420 nm come funzione della natura dei DES.

L'analisi dei dati riportati in **Figura 27** sottolinea che la grandezza degli aggregati dipende sia dalla natura dell'HBD che dall'HBA. In particolare, nel caso dei DES a base di EG,  $I_{RLS}$  diminuisce seguendo l'ordine: TBPCl > TBACl > AcChCl > ChCl; mentre considerando i DES a base di ChCl, l' $I_{RLS}$  varia secondo l'ordine: Gly > U > EG. In entrambi i casi, gli andamenti ottenuti sono in perfetto accordo con l'ordine delle rese, indicando che i risultati migliori nella D-A si trovano in presenza di solventi con piccoli aggregati e probabilmente con un reticolo più compatto.

Le stesse considerazioni possono essere fatte analizzando i risultati ottenuti confrontando i DES Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly e TBPCl:EG e i DES ChCl:EG e Ment.:AA. Nel primo caso, una resa maggiore deriva dalla presenza di aggregati più piccoli, mentre nel secondo caso, sono state ottenute rese paragonabili in presenza di aggregati simili.<sup>119</sup>

119. Marullo, S.; D'Anna, F.; Campodonico, P. R.; Noto, R., Ionic liquid binary mixtures: how different factors contribute to determine their effect on the reactivity. *RSC Adv.* **2016**, *6* (93), 90165-90171.

Considerando questi risultati, sono state effettuati degli studi  $^1\text{H}$  NMR sui DES puri a temperatura variabile nell'intervallo 303-380 K. I risultati sono stati confrontati con il comportamento di EG e Gly puri (**Figura 28 e Appendice**).



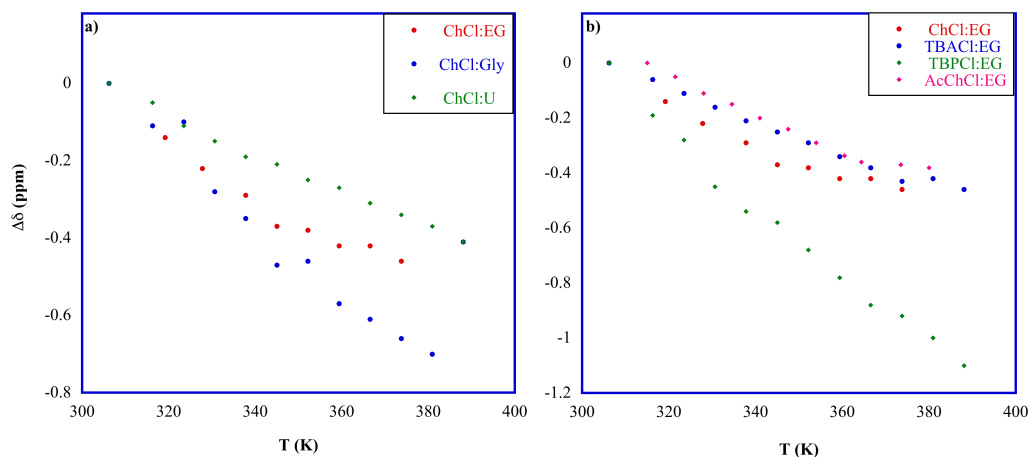
**Figura 28:** spettri  $^1\text{H}$  NMR del DES puro ChCl:EG in funzione della temperatura (303-380 K).

In generale, il riscaldamento della miscela induce un effetto schermante sui segnali dei gruppi OH e  $\text{NH}_2$  dell'HBD e, per i DES a base di ChCl, del gruppo ossidrilici del catione colinio. Bisogna sottolineare che, nel caso del catione colinio, le stesse variazioni di *chemical shift* sono state osservate indipendentemente dalla natura dell'HBD. Al contrario, le variazioni della posizione dei segnali dei gruppi ossidrilici di EG o Gly risultano differenti e in relazione alla natura dell'HBA, e sono più significative nel solvente puro rispetto che nella miscela eutettica.

L'aumento della temperatura, inoltre, causa un allargamento dei segnali, e nel Gly o nei DES a base di Gly si osserva anche una parziale coalescenza.

L'effetto schermante osservato può essere attribuito alla rottura dei legami ad idrogeno, e conseguentemente l'entità della variazione dell'effetto schermante potrebbe essere una misura della forza del legame ad idrogeno, indicando che variazioni più significative possono essere correlate alla presenza di interazioni più deboli.

Tenendo presente queste premesse, sono stati calcolati i valori di  $\Delta\delta$ . Per ogni DES,  $\Delta\delta$  rappresenta la differenza tra i valori di *chemical shift* ad una data temperatura e quelli determinati a 380 K. I risultati sono riportati in **Figura 29** e in **Appendice**.



**Figura 29:** variazione del *chemical shift* ( $\Delta\delta$ ) in funzione della temperatura per a) DES a base di ChCl e b) DES a base di EG.

Per i DES a base di ChCl, l'andamento di  $\Delta\delta$  al variare della temperatura mostra il che per ChCl:Gly e si ha il maggior spostamento, mentre la variazione più piccola è stata riscontrata per il DES ChCl:U, indicando nel primo caso interazioni più deboli. I risultati ottenuti sono in perfetto accordo con gli studi di Page che ha evidenziato, sulla base di simulazioni di dinamica molecolare, che vi sono differenze nelle nanostrutture dei DES in esame, mostrando diverse flessibilità conformazionali.<sup>138</sup>

Questo comportamento conferma l'ipotesi che un reticolo più fitto abbia un effetto positivo sul decorso della reazione di D-A. Quindi, una resa maggiore è stata ottenuta usando sistemi solventi in cui vi siano legami ad idrogeno più forti come nei DES ChCl:U e ChCl:EG.

138. Stefanovic, R.; Ludwig, M.; Webber, G. B.; Atkin, R.; Page, A. J., Nanostructure, hydrogen bonding and rheology in choline chloride deep eutectic solvents as a function of the hydrogen bond donor. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (4), 3297-3306.

Le stesse considerazioni possono essere fatte per i DES a base di EG. In questo caso, i valori di  $\Delta\delta$  variano secondo l'ordine: TBPCl > ChCl ~ TBACl, confermando che un reticolo più flessibile fa diminuire la resa nella reazione di D-A.

Un ulteriore supporto alle considerazioni appena fatte, deriva dall'analisi dello spettro  $^1\text{H}$  NMR del  $\text{Ph}_3\text{MePCl}:\text{Gly}$ . In questo solvente il valore di  $\Delta\delta$  è paragonabile a quello calcolato per il ChCl:EG così come il valore di resa dei due DES. Nel DES  $\text{Ph}_3\text{MePCl}:\text{Gly}$ , l'aumento di temperatura causa un aumento nella risoluzione del segnale, che risulta più significativo per il segnale dei protoni dell'anello benzenico che si trova a  $\sim 6.5$  ppm.

L'unica eccezione a questo andamento è rappresentato dal DES Ment.:AA nel quale, nonostante le variazioni di *chemical shift* siano confrontabili con quelli ottenuti per il TBPCl:EG, è stato ottenuto un alto valore di resa.

In generale, la viscosità, la polarità e la struttura del solvente agiscono simultaneamente sul decorso della reazione e i risultati raccolti derivano dalla somma di diversi effetti. Comunque, la struttura del solvente sembra essere la causa predominante. Questi risultati risultano simili a quelli ottenuti in passato per gli IL, dove la reattività veniva influenzata dalla variazione dall'organizzazione strutturale e dalla viscosità del mezzo solvente.

Allo scopo di capire in che modo la natura del diene influisse sul decorso della reazione, a parità di dienofilo, la reazione è stata studiata utilizzando, oltre al 9-antracenilmetanolo (**1a**) anche il 2,3-dimetil-1,3-butadiene (**1b**) e l'1,3-cicloesadiene (**1c**) (**Schema 17**). I substrati sono stati scelti per la diversa flessibilità che diminuisce nell'ordine: **1a** > **1c** > **1b**.

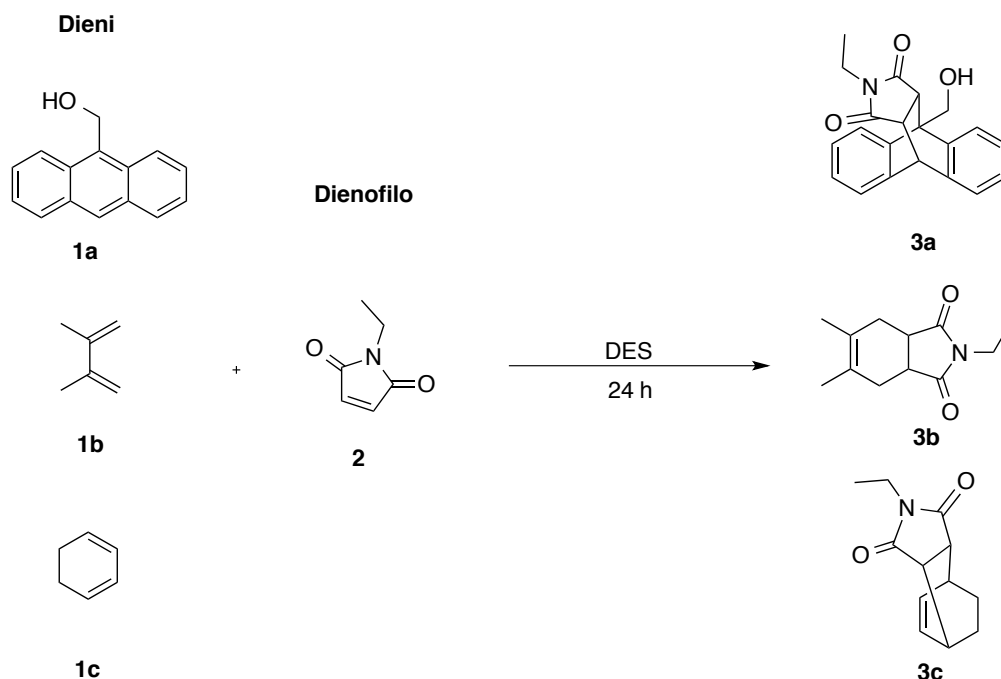
La reattività di **1b** e di **1c** è stata già studiata in presenza di *N*-etilmaleimmide in solventi organici con diversa polarità.<sup>127</sup> In questi casi, passando da solventi organici ad acqua è stato notato un aumento nella velocità di reazione, come conseguenza dell'effetto idrofobico. Inoltre, nei solventi organici, la reazione è risultata più veloce con il substrato **1b** rispetto al substrato **1c**.<sup>127</sup>

---

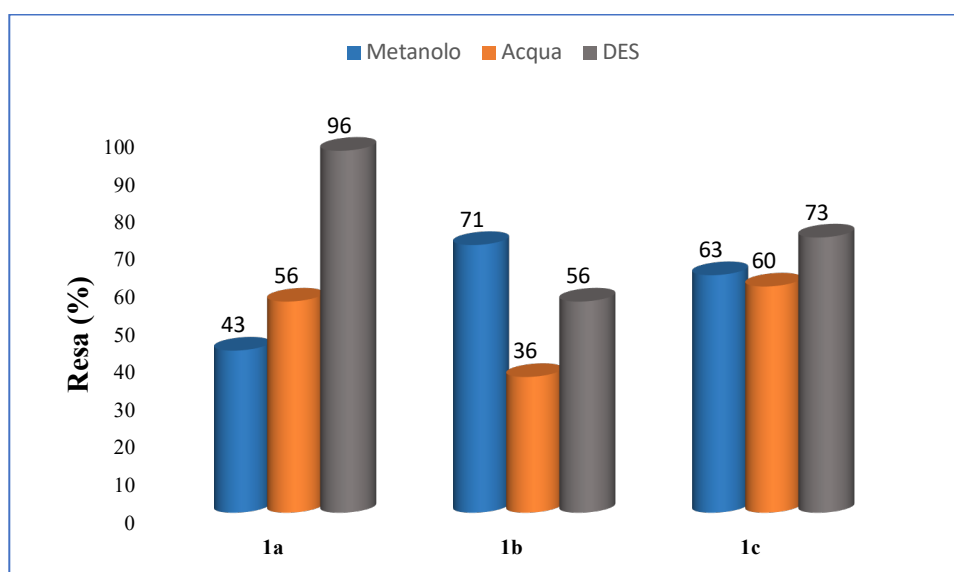
127. Meijer, A.; Otto, S.; Engberts, J. B. F. N., Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels–Alder Reactions in Water. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (24), 8989-8994.



Tenendo presente queste premesse, la reazione è stata condotta in acqua, in metanolo e in ChCl:EG (1:2) nelle condizioni di reazione ottimizzate (40 °C, 24 ore). I risultati sono mostrati in **Figura 30**.



**Schema 17:** strutture dei substrati usati per lo studio della reazione di D-A.



**Figura 30:** valori di resa ottenuti per la reazione di D-A al variare della natura del substrato.

Nei solventi convenzionali sono stati ottenuti diversi *trend* in funzione della natura del diene. Nel caso di **1b** il risultato migliore è stato ottenuto con il metanolo, mentre con il substrato **1c** i risultati ottenuti in acqua e metanolo sono paragonabili.

In generale, quando la reazione viene condotta in acqua, la resa aumenta all'aumentare dell'idrofobicità del substrato, come già osservato in precedenza.<sup>127</sup> Conducendo la reazione in metanolo, invece, la resa aumenta secondo l'ordine **1a** < **1c** < **1b**.

Con la sola eccezione della reazione del 2,3-dimetil-1,3-butadiene in metanolo, le rese ottenute nel DES risultano superiori rispetto a quelle ottenute nei solventi convenzionali. Inoltre, in DES, è interessante notare che l'aumento in resa corrisponde alla diminuzione della flessibilità del substrato (**1a** > **1c** > **1b**). Probabilmente, a causa della maggiore rigidità e organizzazione, il diene riesce ad inserirsi meglio nelle cavità della struttura del DES, che in un *network* più fitto sperimenta una stabilizzazione dello stato di transizione favorendo il decorso della reazione

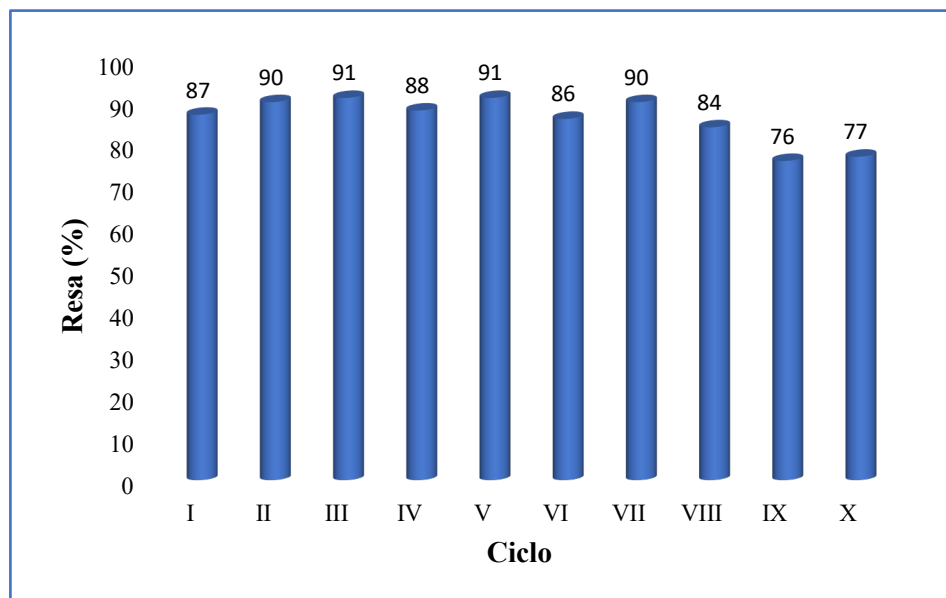
Per rispettare i Principi della *Green Chemistry*, è opportuno che il mezzo di reazione sia riciclabile al fine di ridurre l'impatto dovuto allo smaltimento del solvente a fine processo. Per questo motivo, è stata valutata la possibilità di riciclare il DES.

Considerando i risultati ottenuti in precedenza, la prova di riciclabilità è stata effettuata con il DES ChCl:EG (1:2). A tale scopo, a fine reazione, alla miscela è stata aggiunta una quantità minima di acqua (1 mL) e il prodotto è stato estratto utilizzando acetato d'etile, solvente raccomandato secondo l'approccio di Clark.<sup>120</sup> Quindi il DES è stato essiccato e caricato nuovamente con i reagenti per effettuare l'ulteriore prova di reazione.

Questa procedura è stata ripetuta finché non si è notato una perdita in peso nel DES maggiore al 10%. I risultati sono mostrati in **Figura 31**.

---

120. McElroy, C. R.; Constantinou, A.; Jones, L. C.; Summerton, L.; Clark, J. H., Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry. *Green Chem.* **2015**, *17* (5), 3111-3121.



**Figura 31:** prove di riciclo del DES ChCl/EG nella reazione di D-A.

I risultati ottenuti dimostrano che, il DES può essere riciclato per otto volte senza perdite significative in termini di resa. Solo al nono ciclo si osserva una diminuzione più marcata nel valore di resa, che comunque resta accettabile anche nel ciclo successivo.

Per valutare un processo chimico è importante tenere conto anche dell'apporto energetico del processo. Questo è il motivo per cui è stata valutata l'ipotesi di condurre la reazione anche mediante irradiazione con gli US. L'utilizzo di questa metodologia può portare a miglioramenti significativi tanto in termini di resa quanto in termini di temperatura o tempo di reazione.<sup>139,140</sup>

Per le prove preliminari, la reazione è stata condotta usando gli stessi rapporti solvente/reagenti usati nelle condizioni di riscaldamento classico. In particolare, è stata utilizzata una "microtip" ( $d = 0.5$  cm) come sorgente di US e anche in questo caso il DES, ChCl:EG (1:2) è stato usato come mezzo solvente.

La reazione è stata condotta per sonicazione ad impulsi, effettuando cicli di sonicazione di 5 secondi, intervallati da cicli di pausa di 20 secondi. La temperatura

139. Banerjee, B., Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *35*, 1-14.

140. Banerjee, B., Recent developments on ultrasound-assisted one-pot multicomponent synthesis of biologically relevant heterocycles. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *35*, 15-35.

è stata mantenuta costante a 40 °C durante tutto l'esperimento. I risultati ottenuti sono mostrati in **Tabella 7**.

**Tabella 7:** valori di resa ottenuti per la reazione di D-A condotta per irradiazione con US.

	Solvente	Ampiezza (%)	Tempo (min)	Resa (%) <sup>a</sup>
1	ChCl:EG (1:2)	40	15	71
2	ChCl:EG (1:2)	40	30	83
3	ChCl:EG (1:2)	40	70	85 <sup>b</sup>
4	ChCl:EG (1:2)	30	70	77
5	ChCl:EG (1:2)	40	70	85
6	ChCl:EG (1:2)	50	70	80
7	TBPCl:EG (1:2)	40	70	87
8	TBACl:EG (1:2)	40	70	73
9	ChCl:U (1:2)	40	70	60
10	ChCl:Gly (1:2)	40	70	74
11	AcChCl:EG (1:2)	40	70	79
12	Ment:AA (1:1)	40	70	69
13	Fru:ChCl (1:2)	40	70	75
14	Ph <sub>3</sub> MePCl:Gly (1:2)	40	70	83

a) Prodotto isolato. I valori di resa sono riproducibili entro il 2%

b) Esperimento condotto con la punta *microtip*.

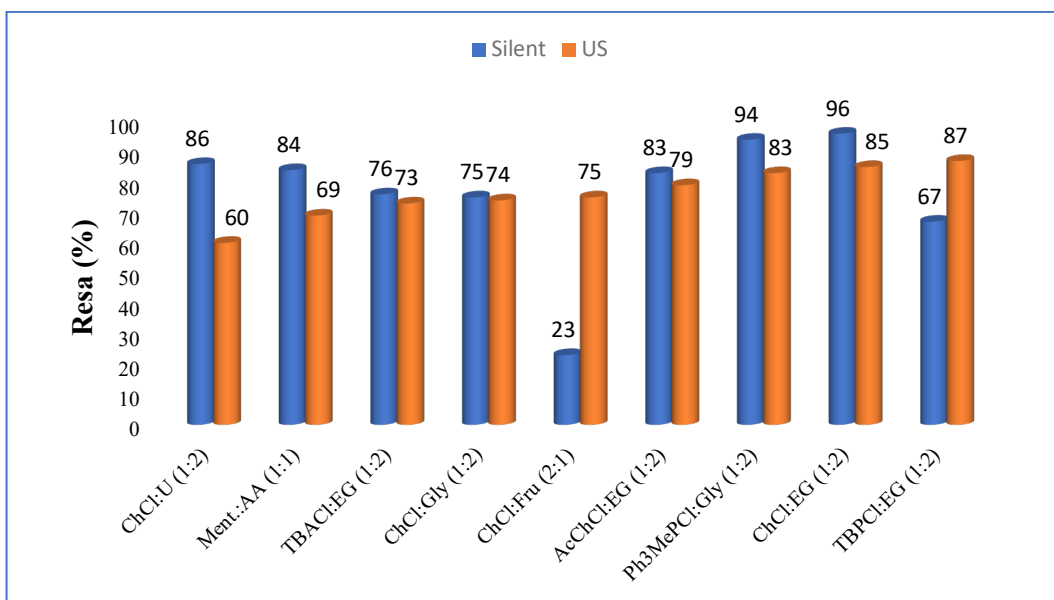
Inizialmente, lavorando ad una ampiezza del 40% sono stati utilizzati tempi di sonicazione variabili da 15 a 70 minuti (**Tabella 7, Righe 1-3**). Il valore di resa è aumentato all'aumentare del tempo di sonicazione fino a 30 minuti, mostrando variazioni minime quando veniva aumentato da 30 a 70 minuti. In tutti i casi, la reazione è stata monitorata mediante TLC, e poiché dopo 70 minuti non si osservava traccia di substrato, questo è stato scelto come tempo di reazione.

Il passo successivo è stato quello di verificare, a parità di tempo, l'effetto della variazione dell'ampiezza e quindi, dell'intensità degli US (**Tabella 7, Righe 4-6**).

I risultati riportati in **Tabella 7** dimostrano che una diminuzione dell'ampiezza comporta una parallela diminuzione nel valore di resa, mentre un suo aumento non porta ad aumenti significativi di resa. Per questo motivo, le successive reazioni sono state condotte per 70 minuti, usando un'ampiezza del 40%.

Usando queste condizioni sperimentali (Amp = 40% e t = 70 min), è stato verificato se fosse possibile effettuare lo *scale up* del processo. Utilizzando un distruttore (d = 1.27 cm) come sorgente di US, è stata usata una quantità di miscela di reazione dieci volte superiore (Tabella 7, Righe 3 e 5). Il valore di resa ottenuto è risultato perfettamente paragonabile a quello ottenuto utilizzando la *microtip*. Questo valore è inferiore rispetto a quello ottenuto in condizioni *silent* (Resa = 96 e 85%, rispettivamente in condizioni *silent* e per irradiazione con US). Comunque, il valore di resa ottenuto permette di considerare sostenibile il processo, secondo l'approccio di Clark,<sup>120</sup> e la valutazione è ancor più significativa se si considera che è stato ottenuto in soli 70 minuti.

Trovate le condizioni di reazione ottimali, la reazione è stata condotta per irradiazione con US per tutti i solventi prima considerati. I risultati sono mostrati in **Figura 32**.



**Figura 32:** confronto tra i valori di resa ottenuti per riscaldamento classico e per irradiazione agli US.

120. McElroy, C. R.; Constantinou, A.; Jones, L. C.; Summerton, L.; Clark, J. H., Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry. *Green Chem.* **2015**, *17* (5), 3111-3121.

Il confronto tra i dati ottenuti in condizioni *silent* e per irradiazione con US permette di evidenziare situazioni differenti a seconda del solvente considerato.

In particolare, per alcuni DES (TBACl:EG, ChCl:Gly e AcChCl:EG), il valore ottenuto nei due casi è confrontabile.

Nel caso di ChCl:U, Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly e ChCl:EG, l'irradiazione con US porta a una diminuzione significativa nei valori di resa.

Infine, per i DES ChCl:Fru e TBPCl:EG, l'irradiazione con US porta a un aumento significativo nel valore di resa, che nel primo caso risulta almeno 3 volte superiore rispetto a quello ottenuto in condizioni *silent*. È degno di nota il fatto che il DES ChCl:Fru è il più viscoso tra tutti i DES utilizzati e risulta essere quello in cui la sonicazione esercita l'effetto più positivo. Questo può essere dovuto all'effetto positivo della cavitazione, che richiede più energia in mezzi più viscosi, ma porta a un collasso più violento delle bolle di cavitazione con un conseguente trasferimento di energia più efficace, che favorisce il decorso della reazione.<sup>141</sup>

In particolare, i risultati ottenuti mostrano che per i DES a base di ChCl, l'andamento delle rese è opposto a quello della viscosità, e la resa più alta è stata ottenuta nel solvente meno viscoso. Un risultato analogo era stato osservato in IL per una reazione correlata a quella in esame, la cicloaddizione azide-alchino catalizzata da Cu(I), promossa da US.<sup>142</sup> Ciò era stato spiegato considerando la perturbazione locale della monostruttura del solvente indotta dagli US in prossimità delle bolle di cavitazione, in cui con maggiore probabilità avviene la reazione. Come accennato precedentemente, anche i DES sono caratterizzati da una marcata organizzazione strutturale, e quindi un effetto simile può essere operativo anche in questi solventi.

D'altro canto, l'importanza dell'organizzazione strutturale del solvente nel determinare il decorso di reazione è confermato anche in condizioni sonochimiche. Infatti, analogamente a quanto accade in condizioni *silent*, sia per i DES composti da EG che da quelli recanti ChCl, le rese maggiori sono state ottenute in solventi

---

141. Singh, B. S.; Lobo, H. R.; Pinjari, D. V.; Jarag, K. J.; Pandit, A. B.; Shankarling, G. S., Ultrasound and deep eutectic solvent (DES): A novel blend of techniques for rapid and energy efficient synthesis of oxazoles. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20* (1), 287-293.

142. Marullo, S.; D'Anna, F.; Rizzo, C.; Noto, R., The ultrasounds–ionic liquids synergy on the copper catalyzed azide–alkyne cycloaddition between phenylacetylene and 4-azidoquinoline. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *23*, 317-323.

caratterizzati da aggregati di dimensioni minori e da reticoli di legami ad idrogeno più fitti. Probabilmente in questi ultimi solventi, la formazione delle bolle di cavitazione è più difficile, ma la relativa implosione risulta energeticamente più efficiente.

Uno degli obiettivi della *Green Chemistry*, sottolineato dal sesto Principio, è quello di minimizzare l'energia associata al processo chimico.

Quindi, considerando il fatto che l'irradiazione con US portava, a parità di resa, a una significativa diminuzione nel tempo di reazione, sono state confrontate le energie coinvolte nel processo condotto in condizioni *silent* e per irradiazione con US (**Appendice**).

Nel primo caso, l'energia utilizzata è pari a 27080 kJ/g, mentre nel secondo caso è pari a 28.4 kJ/g. Quindi, l'uso degli US consente di ridurre del 99% l'impatto energetico del processo.

In conclusione, i dati ottenuti permettono di affermare che i DES sono sistemi solvente in grado di favorire il decorso della reazione di D-A. In condizioni *silent*, a parità di tempo, consentono di avere valori di resa nel prodotto superiori a quelli ottenuti in solventi convenzionali, quali acqua e metanolo.

L'effetto del solvente sul decorso della reazione sembra derivare da un compromesso tra la viscosità e l'organizzazione dello stesso.

Per quanto riguarda l'ultimo fattore, i risultati di un'indagine NMR e RLS, permettono di affermare che la reazione è favorita in DES caratterizzati da un reticolo più fitto, formato da legami a idrogeno più forti.

La reazione risente positivamente dell'irradiazione con US. I valori di resa ottenuti sono confrontabili, in molti casi, a quelli osservati in condizioni *silent*, ma vengono ottenuti in tempi significativamente più bassi. Il processo è scalabile, senza perdita in efficienza e il solvente può essere riutilizzato per otto cicli senza diminuzione nei valori di resa.

## 3.2. Procedure sperimentali

### Materiali

Gli accettori di legame ad idrogeno (HBA): cloruro di colinio (ChCl), tetrabuttilammonio cloruro (TBACl), tetrabuttilfosfonio cloruro (TBPCl), mentolo (Ment), trifenilmetilfosfonio cloruro (Ph<sub>3</sub>MePCl), acetilcolinio cloruro (AcChCl) e i donatori di legami ad idrogeno (HBD): glicole etilenico (EG), urea (U), glicerolo (Gly), fruttosio (Fru), acido acetico (AA) e acido fenilacetico (PhAA) sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich e usati senza ulteriore purificazione. Il 9-antraceniometanolo, il 2,3-dimetil-1,3-butadiene, il 1,3-cicloesadiene e l'*N*-etilmaleimmide sono stati acquistati alla Sigma-Aldrich e usati senza successiva purificazione.

### Strumentazione

Gli spettri <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-300.

Le reazioni con gli US sono state condotte usando un sonicatore equipaggiato con una punta *microtip* (d = 0.5 cm) e con distruttore ad immersione (d = 1.27 cm). Il sonicatore opera a una frequenza di 25 kHz ed eroga una potenza massima pari a 70 W. Il recipiente di reazione è stato termostato con un bagno ad acqua collegato ad un criostato.

### Procedura generale per la preparazione di un DES

Per la preparazione di un DES vengono poste in un pallone le opportune quantità di accettore (HBA) e donatore (HBD) di legame ad idrogeno. La miscela viene lasciata ad agitare a 80 °C per 30 minuti. In seguito, viene tenuta a 60 °C sottovuoto per 1 ora. Il DES viene conservato in ambiente inerte in un essiccatore.

### Procedura generale per la reazione di Diels-Alder in condizioni *silent*

Le opportune quantità di diene (20 mg, 0.96 mmol) e *N*-etilmaleimmide (14.42 mg, 1.15 mmol), vengono pesate e introdotte in un pallone contenente 1 g di solvente DES. La miscela viene tenuta a 40 °C per 24 ore, monitorando la reazione tramite



TLC. Dopo 24 ore, alla miscela di reazione viene aggiunto 1 mL di acqua e il prodotto viene estratto con acetato di etile (AcOEt) (3 x 1 mL), monitorando l'estrazione tramite TLC. Il crudo di reazione, è stato purificato tramite colonna cromatografica su silice (Esano/AcOEt, 5:1 v:v e poi 2:1 v:v).

### **Procedura generale per la reazione di Diels-Alder per irraggiamento con US**

Le opportune quantità di diene (200 mg, 9.6 mmol) e *N*-etilmaleimmide (circa 144.25 mg, 11.5 mmol), vengono pesate in un becker da 25 mL contenente 10 g di solvente DES. Il becker viene inserito in un bagno ad acqua, collegato a un criostato che mantiene la temperatura al valore di 40 °C.

Nella miscela viene immersa la *microtip* del sonicatore. La reazione viene condotta per sonicazione ad impulsi (5 secondi di sonicazione e 20 secondi di pausa) per 70 minuti effettivi di sonicazione, monitorando la reazione tramite TLC. A fine reazione, alla miscela vengono aggiunti 10 mL di acqua e il prodotto viene estratto con AcOEt (4 x 5 mL), monitorando l'estrazione con TLC. Dopo aver essiccato il crudo di reazione, si purifica tramite colonna cromatografica su silice (Esano/AcOEt, 5:1 v:v e poi 2:1 v:v).

### **Procedura generale per il riciclo del solvente**

Le opportune quantità di diene (20 mg, 0.96 mmol) e *N*-etilmaleimmide (14.42 mg, 1.15 mmol), vengono pesate e introdotte in un pallone contenente 1 g di solvente DES. La miscela viene posta a 40 °C per 24 h, monitorando la reazione tramite TLC. Dopo 24 ore, alla miscela di reazione viene aggiunto 1 mL di acqua e il prodotto viene estratto con acetato di etile (AcOEt) (3 x 1 mL), monitorando l'estrazione tramite TLC. Dopo aver essiccato il crudo di reazione, si purifica tramite colonna cromatografica su silice (Esano/AcOEt, 5:1 v:v e poi 2:1 v:v). La miscela di reazione restante, viene essiccata sottovuoto a 60 °C per 1 ora e in seguito, si aggiungono nuovi reagenti. Si prosegue con il riciclo finchè la perdita in peso del DES è inferiore al 10%.

### **Misure NMR**

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR sono stati registrati con uno strumento a 300 MHz. Per le misure NMR, un aliquota di DES è stata posta in un tubo NMR da 5 mm. Un capillare contenente  $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$  è stato inserito all'interno del tubo NMR, e il segnale è stato usato come riferimento esterno a 2.56 ppm. Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR, alle diverse temperature, sono stati registrati dopo termostatazione delle soluzioni per 20 minuti.

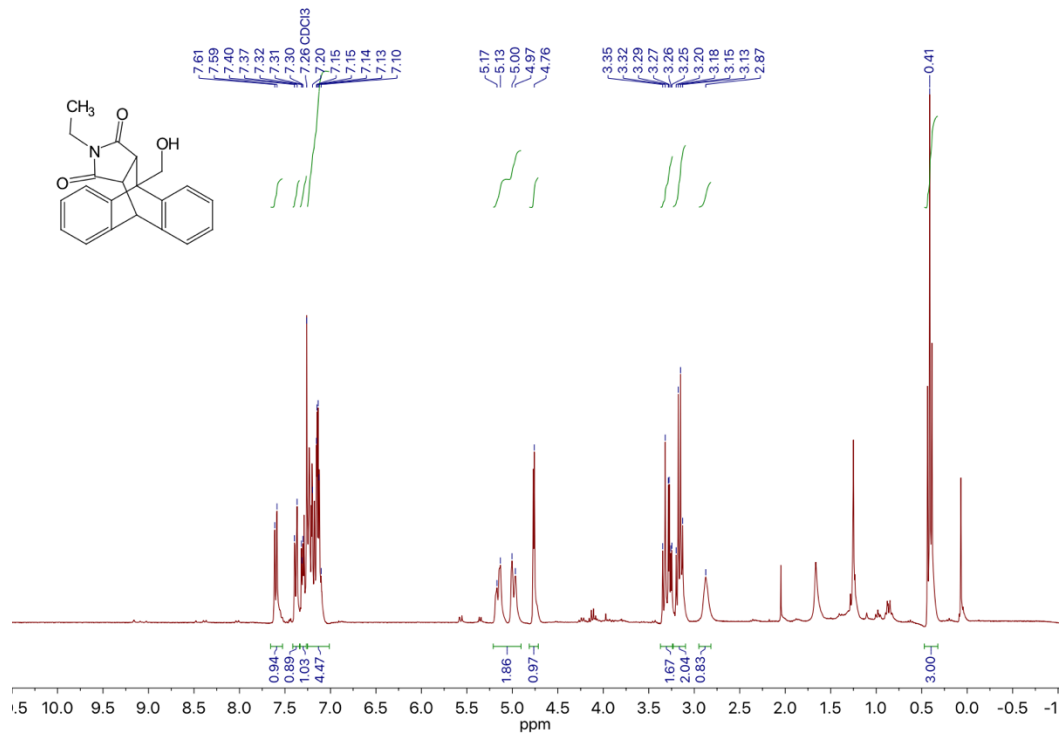
### **Misure RLS**

Le misure RLS sono state ottenute usando uno spettrofluorimetro in modalità “*synchronous scanning*” nella quale i monocromatori di emissione e di eccitazione sono stati impostati alla stessa lunghezza d'onda. Gli spettri RLS sono stati registrati tra 300 e 700 nm, usando un'ampiezza delle fenditure di eccitazione e di emissione pari a 3.0 nm.

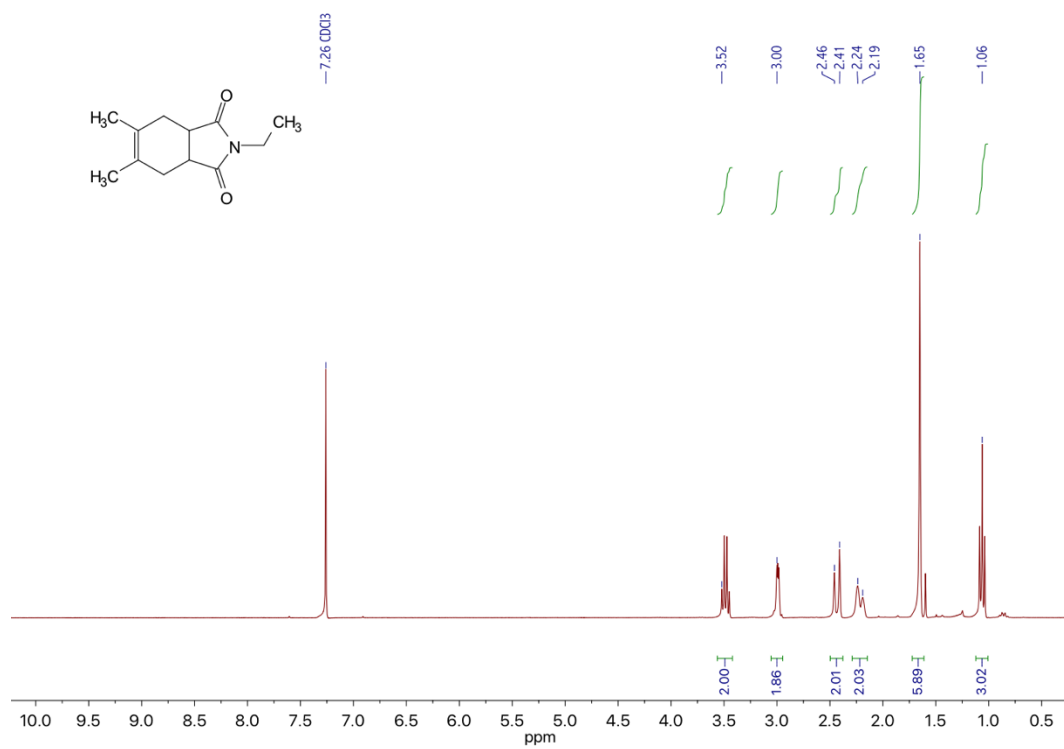
### 3.3. Appendice

#### Spettri NMR

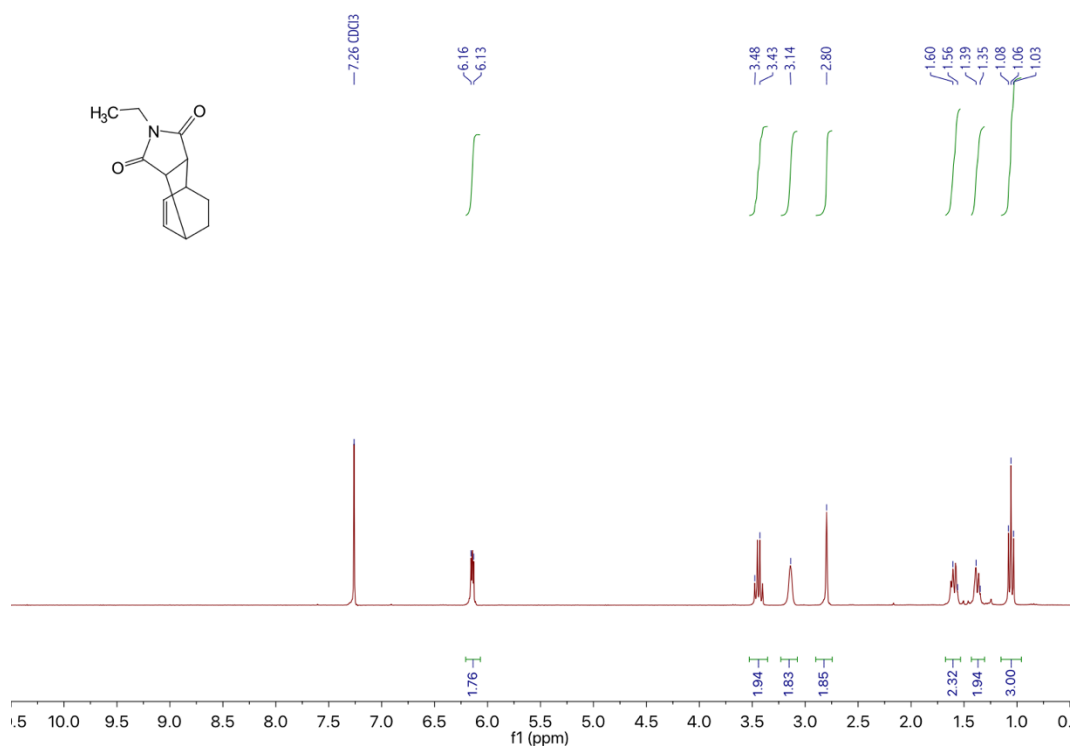
3a



3b



3c



**9-(Idrossimetil)-13-etil-9,10-diidro-9,10-[3,4]epipirrolantracene-12,14-dione**

**(3a):** Solido giallo chiaro;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61-7.10 (m, 8H, ArH), 5.17-4.97 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.76 (d, 1H, CH), 3.32-3.25 (m, 2H, 2CH), 3.20-3.13 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 (s, 1H, OH), 0.41 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**1,2-N-trimetilcicloes-1-ene-4,5 dicarbossilimide (3b):**

Solido bianco;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (s, 2H, 2CH), 2.46-2.41 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24-2.19 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.06 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**2-etil-3a,4,7,7a-tetraidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dione (3c):**

Liquido giallo;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.16-6.13 (m, 2H, 2CH), 3.48-3.43 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (s, 2H, 2CH), 2.80 (s, 2H, 2CH), 1.60-1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39-1.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.06 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

## Valutazione energetica

Di seguito è riportata la procedura per il calcolo relativo alla quantità di energia usata per la reazione condotta per irradiazione con US e in condizioni *silent*.

### 1. Consumo di energia durante la sonicazione

$$\begin{aligned} \text{Energia prodotta dalla sonicazione} &= \text{Potenza erogata dal sonificatore} * \text{tempo} \\ \text{di sonicazione} &= \\ &= (70 \text{ W} * 4200 \text{ s}) = 294 \text{ kJ} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa del materiale usata nel processo} &= \text{massa 9-antracenilmetanolo} + \\ &\text{massa N-etilmaleimmide} + \text{massa del DES} = (0.2 + 0.14 + 10) = 10.34 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\text{Energia applicata per massa di materiale} = (294 \text{ kJ}/10.34 \text{ g}) = 28.4 \text{ kJ/g}$$

### 2. Consumo di energia tramite riscaldamento tradizionale

$$\begin{aligned} \text{Energia prodotta per riscaldamento classico} &= \text{Potenza di riscaldamento} * \\ \text{tempo di riscaldamento} &= (420 \text{ W} * 86400 \text{ s}) = 36288 \text{ kJ} \end{aligned}$$

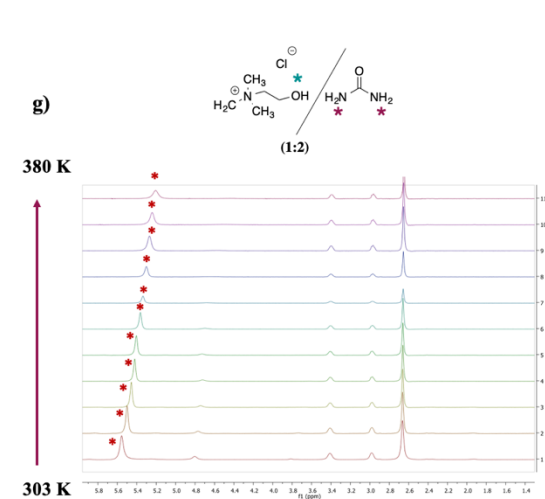
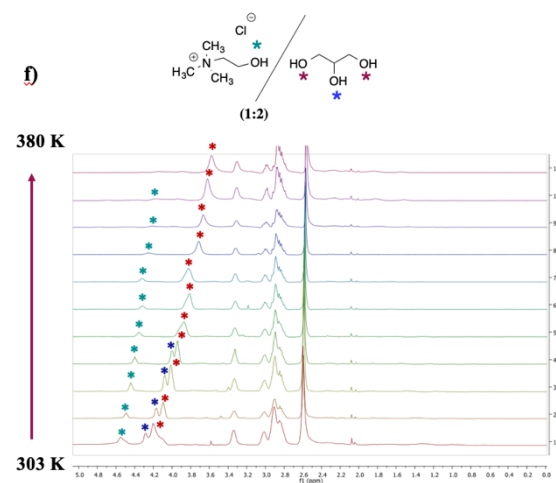
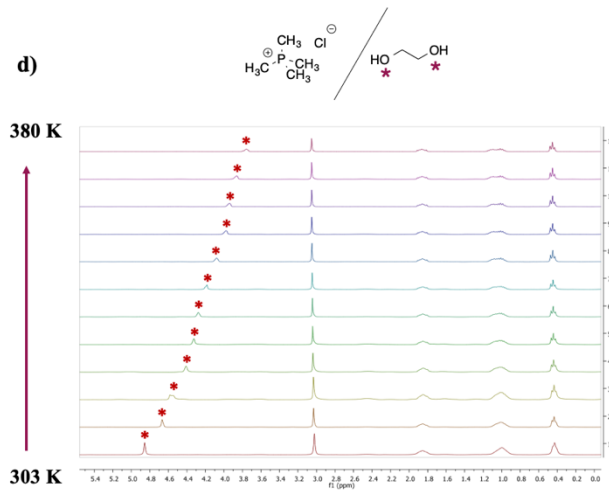
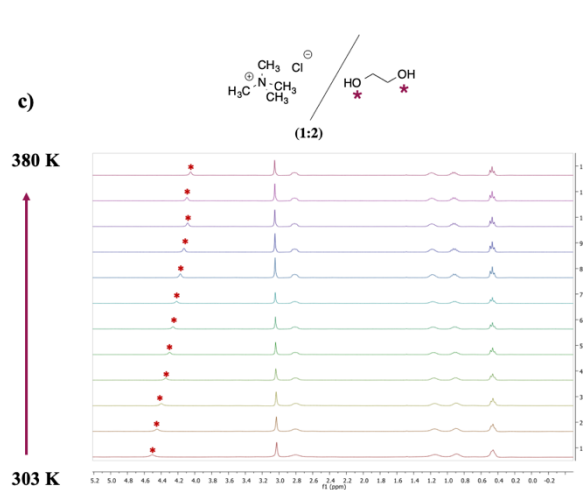
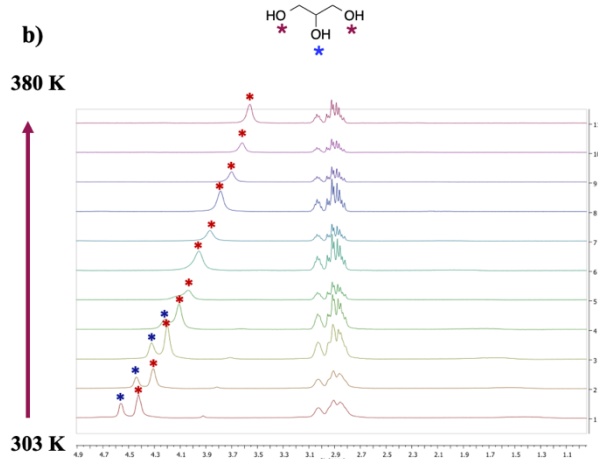
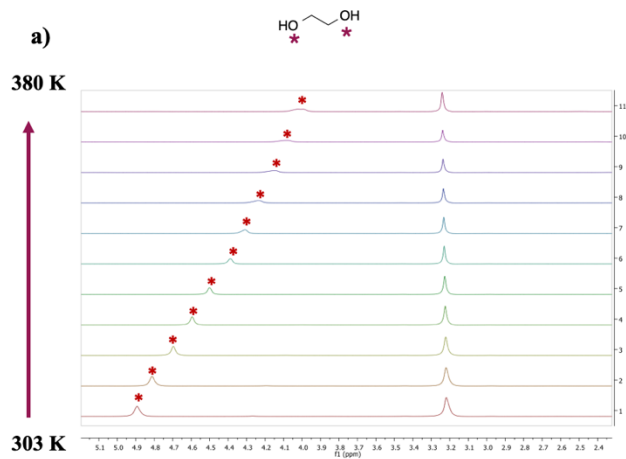
$$\begin{aligned} \text{Massa di materiale usata nel processo} &= \text{massa 9-antracenilmetanolo} + \\ &\text{massa N-etilmaleimmide} + \text{massa del DES} = (0.02 + 0.014 + 1) = 1.034 \text{ g} \end{aligned}$$

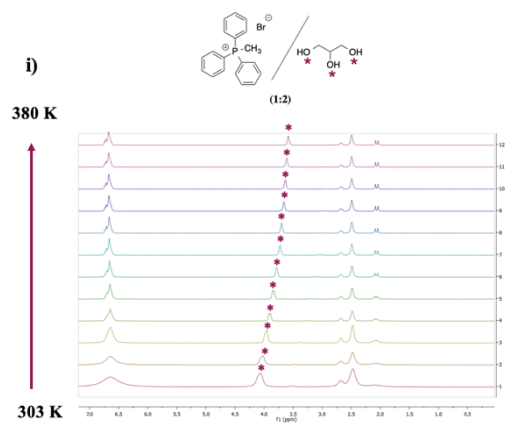
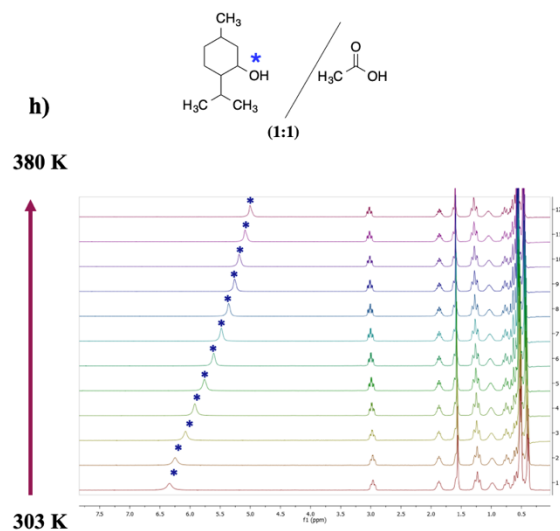
$$\text{Energia applicata per massa di materiale} = (36288 \text{ kJ}/1.034 \text{ g}) = 27080 \text{ kJ/g}$$

### 3. Percentuale di energia risparmiata

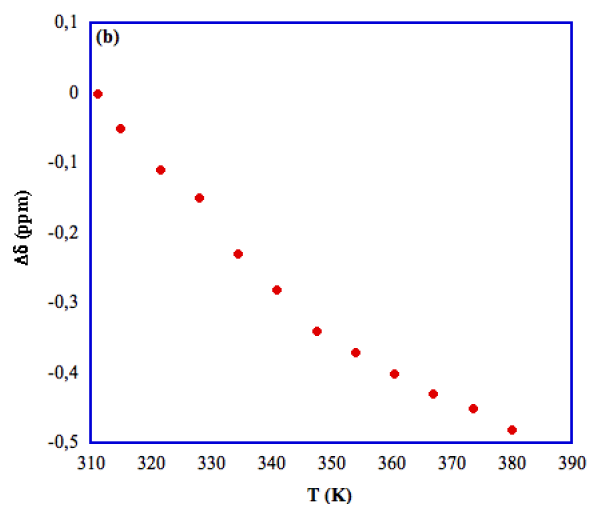
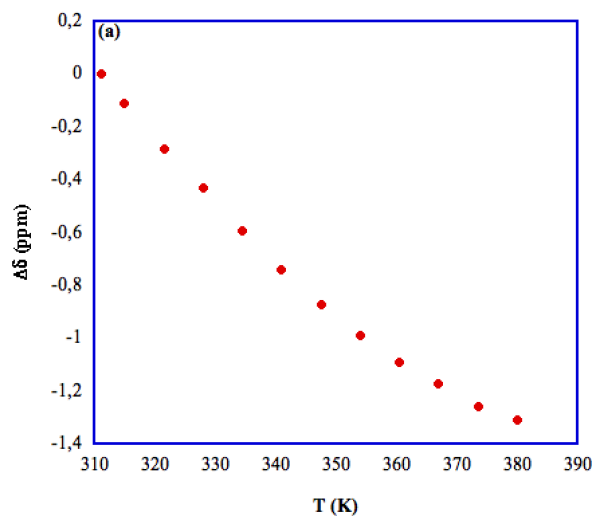
$$\text{Energia risparmiata} = (27080 - 28.4) / 27836 * 100 = 99.7\%$$

# Spettri NMR





### Variazioni di *chemical shift*



Variazioni di chemical shift ( $\Delta\delta$ ) in funzione della temperature per: **(a)** Ment:AA; **(b)** Ph<sub>3</sub>MePCl:Gly.

### 3.4. Deep Eutectic Solvent in reazioni catalizzate da metalli di transizione

Tra le reazioni che portano alla formazione di legami carbonio-carbonio, le reazioni catalizzate dai metalli di transizione rivestono un ruolo importante e trovano grande impiego nella chimica industriale e farmaceutica.

Metalli come palladio, platino e rame sono quelli maggiormente utilizzati. Il palladio, per esempio, catalizza diverse reazioni come la reazione di Suzuki-Miyaura e la reazione di Heck. Queste sono state ampiamente studiate in solventi convenzionali, ma l'attenzione crescente verso l'impatto ambientale di questi processi, ha portato allo studio di queste reazioni in solventi alternativi.<sup>143,144</sup> Anche in questo caso i DES potrebbero essere un'alternativa interessante, nonostante la bassa solubilità dei metalli in questi solventi.

König studiò per primo la reazione di Suzuki-Miyaura in un DES a base di mannitolo-DMU e NH<sub>4</sub>Cl, dimostrando che variando la natura del legante metallico era possibile variare il tipo di reazione catalizzata.<sup>145</sup>

Recentemente, il Prof Ramòn *et al.* hanno studiato diverse reazioni catalizzate da palladio in DES.<sup>90</sup> Nello studio, è stato usato come legante del palladio un derivato della fosfina, mostrando come questo catalizzatore in DES sia efficace per le reazioni di Suzuki, Sonogashira ed Heck. Inoltre, è stato possibile riciclare la miscela di reazione per almeno 5 volte.

---

143. Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P., Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 747-800.

144. Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L., Biomass-derived solvents as effective media for cross-coupling reactions and C–H functionalization processes. *Green Chem.* **2017**, *19* (7), 1601-1612.

145. Imperato, G.; Höger, S.; Lenoir, D.; König, B., Low melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for organic reactions—estimation of polarity and use in catalysis. *Green Chem.* **2006**, *8* (12), 1051-1055.

90. Marset, X.; Khoshnood, A.; Sotorríos, L.; Gómez-Bengoa, E.; Alonso, D. A.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (7), 1269-1275.



Nel 2018 è stata riportata per la prima volta in DES l'amminocarbonilazione di ioduri arilici catalizzata da palladio.<sup>146</sup> In questo lavoro, sono stati ottenuti valori di resa superiori al 98% con diverse ammidi, dimostrando che il palladio riesce a solubilizzarsi bene in questi solventi e agisce come catalizzatore.

La reazione di Suzuki tra alogenuri arilici e acidi fenilboronici (o trifenilfluoroborati) è stata usata come reazione per valutare le prestazioni dell'acetato di Pd come catalizzatore in assenza di qualsiasi legante.<sup>147</sup> Conducendo la reazione in condizioni blande (60 °C), sono stati ottenuti ottimi valori di resa (> 98%), in particolare nel DES ChCl:glicerolo (1:2). Inoltre, è stato possibile riciclare la miscela di reazione per almeno 6 volte.

Sempre la reazione di Suzuki, catalizzata da PdCl<sub>2</sub>, è stata studiata per la bioamminazione di chetoni catalizzata dall'enzima transaminasi (ATA).<sup>148</sup> La reazione di Suzuki tra *p*-bromoacetofenone e acido fenilboronico, costituiva il primo passo di una sintesi a cascata in cui successivamente avveniva una reazione enzimatica. Nel lavoro è stato mostrato come i DES, in particolare il ChCl:glicerolo 1:2, anche restituendo rese simili ad altri solventi quali THF e *i*-PrOH, mostrino la capacità di non influenzare la successiva reazione enzimatica, a differenza degli altri tipi di solventi.

Dal punto di vista della sostenibilità di un processo, la natura del legante svolge un ruolo importante perché determina il costo del catalizzatore e la sua possibile applicazione in ambito industriale.

Alla luce delle considerazioni precedenti, in questo lavoro di Tesi, è stato utilizzato un catalizzatore di Pd con un legante a base di biperidina (**Figura 33**). L'uso di questo legante azotato, rende questo catalizzatore interessante, in quanto l'atomo di

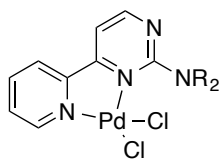
---

146. Messa, F.; Perrone, S.; Capua, M.; Tolomeo, F.; Troisi, L.; Capriati, V.; Salomone, A., Towards a sustainable synthesis of amides: chemoselective palladium-catalysed aminocarbonylation of aryl iodides in deep eutectic solvents. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (58), 8100-8103.

147. Dilauro, G.; García, S. M.; Tagarelli, D.; Vitale, P.; Perna, F. M.; Capriati, V., Ligand-Free Bioinspired Suzuki–Miyaura Coupling Reactions using Aryltrifluoroborates as Effective Partners in Deep Eutectic Solvents. *ChemSusChem* **2018**, 11 (19), 3495-3501.

148. Paris, J.; Telzerow, A.; Ríos-Lombardía, N.; Steiner, K.; Schwab, H.; Morís, F.; Gröger, H.; González-Sabín, J., Enantioselective One-Pot Synthesis of Biaryl-Substituted Amines by Combining Palladium and Enzyme Catalysis in Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7 (5), 5486-5493.

azoto libero potrebbe essere in grado di interagire tramite legami ad idrogeno con il DES, influenzando sul decorso della reazione.<sup>149,150,151</sup>



**Figura 33:** catalizzatore usato per lo studio delle reazioni catalizzate da Pd.

Questo catalizzatore è stato utilizzato per le reazioni di Hiyama, di Suzuki-Miyaura, di Heck-Mirozoki e di Sonogashira.

La reazione di Hiyama è una reazione di accoppiamento tra un organosilano e un alogenuro organico catalizzata da palladio.<sup>152</sup> Il meccanismo di questa reazione viene descritto da un ciclo catalitico a tre stadi (**Schema 18**): nel primo stadio l'alogenuro si addiziona al palladio che passa da Pd(0) a Pd(II) formando un complesso tetracoordinato. Nello stadio successivo avviene una transmetallazione in cui si verifica la rottura del legame C-Si e un frammento di carbonio si lega al palladio. Infine, un'eliminazione riduttiva porta alla formazione del legame C-C, e il Pd(II) si riduce a Pd(0) rigenerando il catalizzatore. Storicamente, questa reazione è stata condotta attraverso l'attivazione del silano con fluoruri, ma recentemente è stato riportato che la reazione può essere attivata da una base.

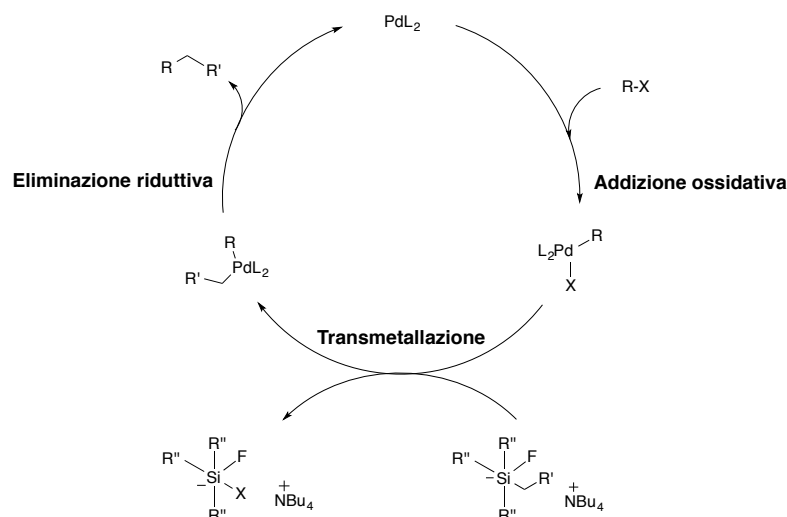
---

149. Wu, W.-Y.; Chen, S.-N.; Tsai, F.-Y., Recyclable and highly active cationic 2,2'-bipyridyl palladium(II) catalyst for Suzuki cross-coupling reaction in water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (52), 9267-9270.

150. Chen, S.-N.; Wu, W.-Y.; Tsai, F.-Y., Hiyama reaction of aryl bromides with arylsiloxanes catalyzed by a reusable palladium(II)/cationic bipyridyl system in water. *Tetrahedron* **2008**, *64* (35), 8164-8168.

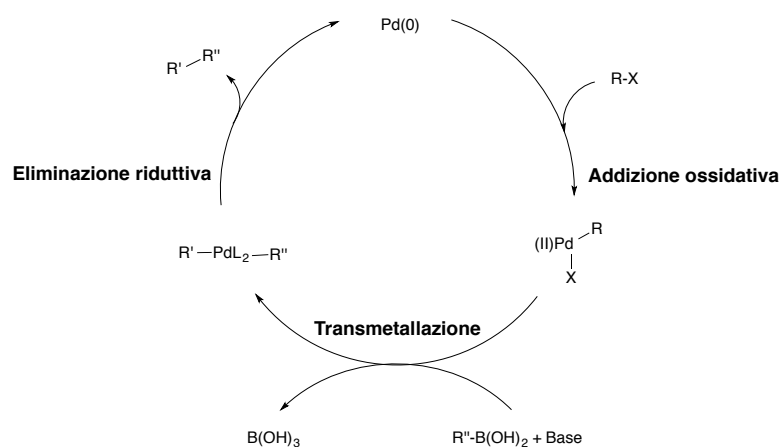
151. Huang, S.-H.; Chen, J.-R.; Tsai, F.-Y., Palladium(II)/Cationic 2,2'-Bipyridyl System as a Highly Efficient and Reusable Catalyst for the Mizoroki-Heck Reaction in Water. *Molecules* **2010**, *15* (1), 315-330.

152. Hatanaka, Y.; Hiyama, T., Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (4), 918-920.



**Schema 18:** ciclo catalitico della reazione di Hiyama.

La reazione di Suzuki è una reazione largamente studiata in chimica organica e permette la formazione di legami C-C tra due anelli aromatici per reazione tra alogenuri arilici e acidi fenilboronici.<sup>153</sup> Anche il meccanismo di questa reazione segue un ciclo catalitico che prevede stati di addizione ossidativa, transmetallazione ed eliminazione riduttiva (**Schema 19**).

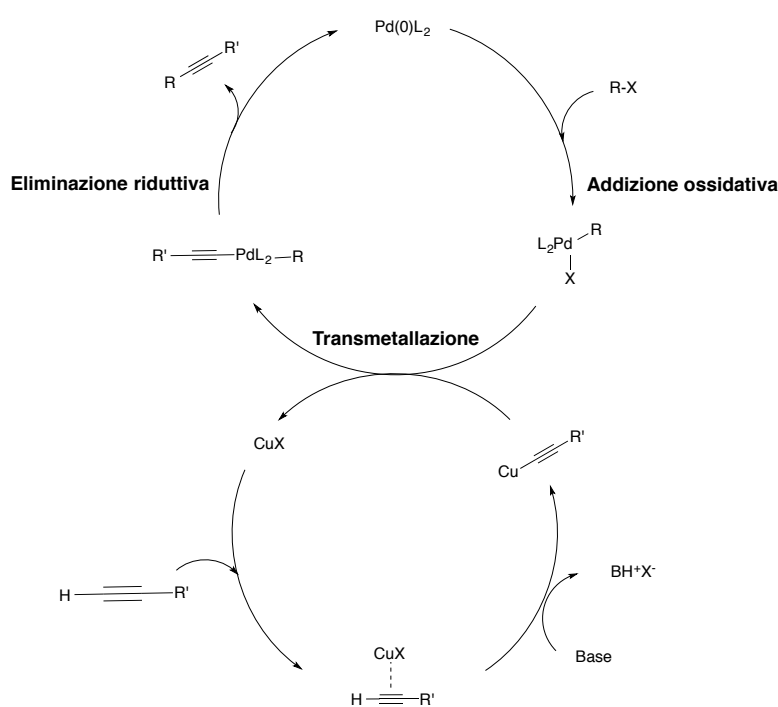


**Schema 19:** ciclo catalitico della reazione di Suzuki-Miyaura.

La reazione di Sonogashira consiste nella formazione di un legame C-C tra un alchino e un alogenuro vinilico o arilico, tramite un'addizione ossidativa (**Schema**

153. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (36), 3437-3440.

20). Anche questa reazione è catalizzata dal Pd e prevede l'uso di una base, di solito un'ammina.<sup>154</sup> Il ciclo catalitico è diviso in due parti. Nel primo *step* il gruppo arilico subisce un'addizione ossidativa. Nel secondo *step*, con la compartecipazione del rame, l'alchino viene reso più acido, e la base può deprotonare il carbonio terminale facendo avvenire la transmetallazione. Infine, l'eliminazione riduttiva porta alla formazione del prodotto e alla rigenerazione dei catalizzatori. Recentemente, è stato riportato che questo tipo di reazioni possono decorrere anche in assenza di rame.<sup>155</sup>



**Schema 20:** ciclo catalitico della reazione di Sonogashira.

La reazione di Heck è la reazione tra un alogenuro arilico, benzilico o vinilico e un alchene, in presenza di una base forte e di un catalizzatore di palladio.<sup>156</sup> Per poter

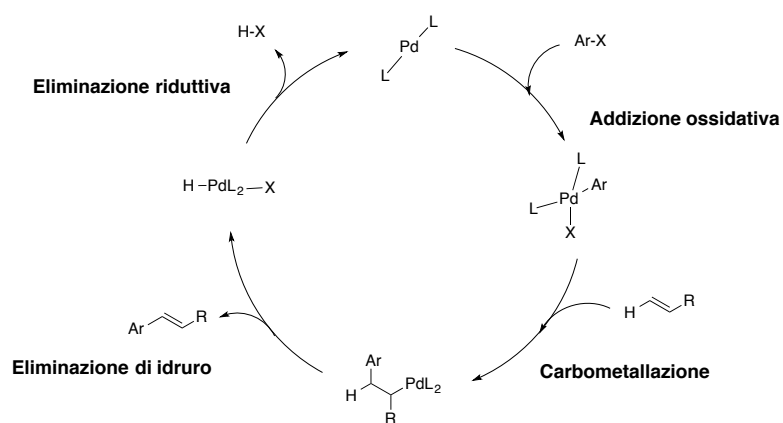
154. Sonogashira, K., Development of Pd/Cu-Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with sp<sup>2</sup>-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49.

155. Handa, S.; Smith, J. D.; Zhang, Y.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H., Sustainable HandaPhos-ppm Palladium Technology for Copper-Free Sonogashira Couplings in Water under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, 20 (3), 542-545.

156. Ziegler, C. B.; Heck, R. F., Palladium-catalyzed vinylic substitution with highly activated aryl halides. *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (15), 2941-2946.

reagire, l'alchene deve possedere almeno un idrogeno in posizione vinilica. Anche questa reazione è catalizzata da complessi di palladio.

Nel ciclo catalitico il Pd(0) viene generato *in situ* da un precursore e, nel primo stadio, si forma un complesso organometallico in cui il Pd è coordinato dallo ione alogenuro e dal rispettivo gruppo insaturo, ad esempio un arile (**Schema 21**). Nello stadio successivo, l'alchene accede alla sfera di coordinazione del metallo, attraverso un processo di carbometallazione formando un nuovo legame C-C e uno carbonio-palladio. L'intermedio successivamente subisce un'eliminazione di idruro rilasciando il prodotto di reazione. Infine, un'eliminazione riduttiva, rigenera il catalizzatore di Pd.

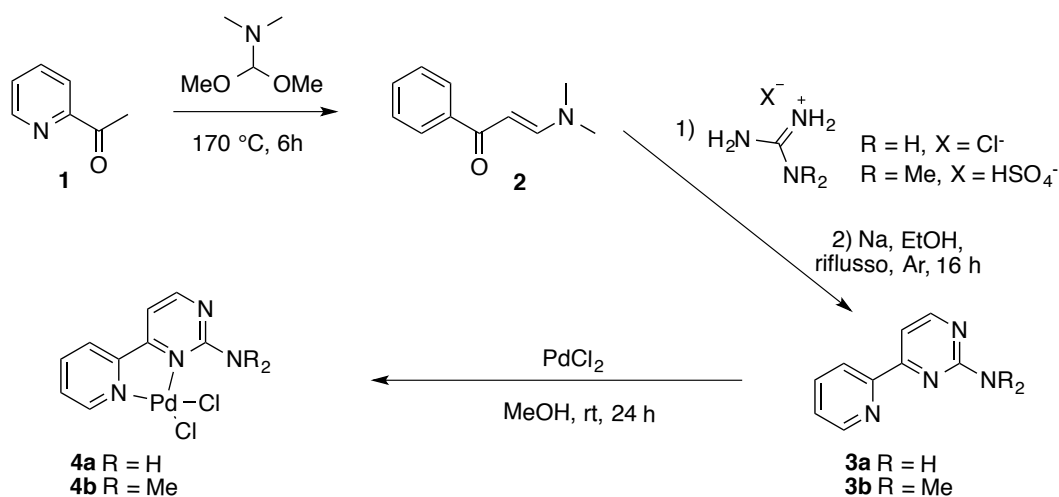


**Schema 21:** ciclo catalitico della reazione di Heck-Mizoroki.

### 3.4.1. Reazioni catalizzate da Pd in DES

Durante il mio soggiorno di ricerca presso l'Università di Alicante dove ho lavorato sotto la supervisione del Prof. Diego J. Ramón, mi sono occupato dello studio di reazioni catalizzate da Pd in DES.

Per lo studio di queste reazioni è stato inizialmente sintetizzato il legante del pre-catalizzatore, utilizzando una procedura precedentemente riportata in letteratura (**Schema 22**).<sup>157,158,159</sup>



**Schema 22:** sintesi del complesso tra palladio e derivato della biperidina.

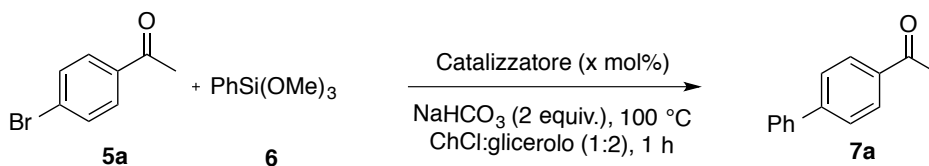
Il complesso viene successivamente ottenuto per metallazione del legante **3a** e **3b** con cloruro di palladio (PdCl<sub>2</sub>) come mostrato nello **Schema 22**.

157. Jadhav, B. D.; Pardeshi, S. K., Synthesis and catalytic application of Pd complex catalysts: Atom-efficient cross-coupling of triarylbiimidines with haloarenes and acid chlorides under mild conditions. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31* (4), e3591.

158. Bejan, E.; Haddou, H. A.; Daran, J.; Balavoine, G., The reaction of enaminones with carboxamidines: A convenient route for the synthesis of polyaza heterocycles. *Synthesis* **1996**, *1996* (08), 1012-1018.

159. Kerner, C.; Straub, S.-D.; Sun, Y.; Thiel, W. R., A Rapid and Additive-Free Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Aromatic Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (18), 3060-3064.

Sintetizzato il precursore catalitico, ne è stata valutata l'abilità a catalizzare diverse reazioni di formazione di legami C-C. Inizialmente, è stata studiata la reazione di Hiyama tra bromoacetofenone e trimetossifenilsilano (**Schema 23**).



**Schema 23:** reazione di Hiyama studiata.

In particolare, lo studio è stato condotto anche in presenza di diverse fonti di Pd, e di quantità di **4a** variabili ottenendo i risultati ripostati in **Tabella 8**.

**Tabella 8:** studio dell'effetto e della quantità del catalizzatore.

	Catalizzatore (x mol%)	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	-	0
2	<b>4a</b> (1 mol%)	88
3	<b>4a</b> (0.5 mol%)	75
4	PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)	58
5	PdCl <sub>2</sub> (1 mol%) + <b>3a</b> (1:1)	30
6	<b>4a</b> (1 mol%) + <b>3a</b> (1:1)	0
7	(2,2-bipiridina) dicloro palladio (II) (1 mol%)	5
8	<b>4b</b> (1 mol%)	54

(a) Resa determinata tramite GC usando tridecano come standard interno.

Le reazioni sono state condotte per 1 ora a 100 °C nel DES ChCl:glicerolo (1:2). Come si evince dai risultati riportati in **Tabella 8**, la presenza di un catalizzatore metallico è necessaria per favorire il decorso della reazione. Infatti, in assenza di esso, la reazione non procede (**Tabella 8, Riga 1**). Variando le quantità di catalizzatore **4a**, si nota un significativo aumento in termini di resa, passando dall'0.5% all'1% in moli rispetto al substrato (**Tabella 8, Riga 2-3**). Stabilita la quantità opportuna di catalizzatore da impiegare, è stata studiata la natura del catalizzatore di Pd. In presenza di PdCl<sub>2</sub>, si ottiene una resa più bassa (**Tabella 8, Riga 4 e 5**). Inoltre, per dimostrare che l'attività catalitica dipende dalla coordinazione del metallo da parte del legante **3a**, la reazione è stata condotta

usando una miscela di PdCl<sub>2</sub> e legante **3a** come catalizzatore (**Tabella 8, Riga 5**). Inaspettatamente, la presenza di una quantità equimolare di legante libero inibisce la reazione sia usando PdCl<sub>2</sub> che **4a** come fonti di Pd (**Tabella 8, Righe 5 e 6**). Inoltre, la resa molto esigua ottenuta utilizzando un complesso con un legante analogo e **3a**, ma privo di gruppo amminico, mostra che la presenza di quest'ultimo esercita un ruolo chiave nella reazione (**Tabella 8, Riga 7**). Ciò è ulteriormente supportato dalla minore resa ottenuta in presenza del catalizzatore **4b**, in cui l'atomo di azoto amminico è metilato (**Tabella 8, Riga 8**).

Questo può essere spiegato ipotizzando che la mancanza di atomi di idrogeno sull'atomo di azoto amminico impedisca la formazione di legami a idrogeno tra catalizzatore e DES, inibendo di conseguenza la reazione.<sup>160</sup>

Dimostrato che il catalizzatore **4a** è il più efficiente, sono state variate le condizioni sperimentali, conducendo la reazione in diversi DES e usando diverse basi. I risultati ottenuti sono mostrati in **Tabella 9**.

---

160. Vidal, C.; Suárez, F. J.; García-Álvarez, J., Deep eutectic solvents (DES) as green reaction media for the redox isomerization of allylic alcohols into carbonyl compounds catalyzed by the ruthenium complex [Ru(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)Cl<sub>2</sub>(benzimidazole)]. *Catal. Comm.* **2014**, *44*, 76-79.



**Tabella 9:** ottimizzazione delle condizioni di reazione per la reazione di Hiyama.

	<b>Solvente</b>	<b>Base</b>	<b>T (°C)</b>	<b>Resa (%)<sup>(a)</sup></b>
1	ChCl:glicerolo (1:2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.)	50	0
2	ChCl:glicerolo (1:2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	83
3	ChCl:glicerolo (1:2)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 eq.)	100	70
4	ChCl:glicerolo (1:2)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	23
5	ChCl:glicerolo (1:2)	NaOAc (2 eq.)	100	68
6	ChCl:glicerolo (1:2)	NaF (2 eq.)	100	30
7	ChCl:glicerolo (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	88
8	ChCl:glicerolo (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (1 eq.)	100	74
9	ChCl:glicerolo (1:2)	-	100	0
10	ChCl:urea (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	7
11	ChCl:Etilen glicole (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	20
12	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	7
13	AcChCl:urea (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	0
14	guanidina:glicerolo (1:1)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	0
15	Mentolo:A. decanoico (2:1)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	0
16	TBAB:A. decanoico (1:2)	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	0
17	Glicerolo	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	55
18	H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> (2 eq.)	100	5

(a) Resa determinata tramite GC usando tridecano come standard interno.

Inizialmente, è stato possibile osservare che la reazione non decorre a 50 °C, a differenza di quanto accade a 100 °C (**Tabella 9, Riga 1**).

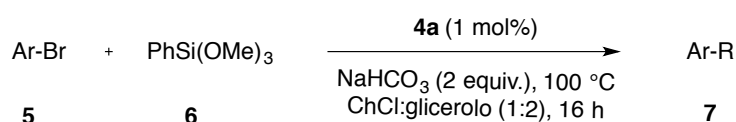
In seguito, è stato analizzato l'effetto esercitato dalla natura della base utilizzata conducendo le reazioni sempre in ChCl:glicerolo (1:2). A tale scopo, la reazione è stata condotta in presenza di 2 eq. di basi come K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOAc, NaHCO<sub>3</sub> (**Tabella 9, Righe 2-8**). In assenza di base la reazione non decorre (**Tabella 9, Riga 9**). In presenza di basi la resa aumenta nell'ordine NaHCO<sub>3</sub> > K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> > K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> > NaOAc > NaF > Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

In presenza della base migliore (NaHCO<sub>3</sub>), è stato analizzato l'effetto della quantità di base, osservando che la quantità ottimale è pari a 2 equivalenti (**Tabella 9, Righe 7-8**).

A questo punto, identificate le condizioni ottimali di reazione, è stato esaminato l'effetto del solvente variando la natura del DES. In particolare, la reazione è stata

condotta in DES idrofobici e idrofilici. Come si nota dai risultati ottenuti, la reazione condotta in DES idrofobici non porta alla formazione del prodotto (**Tabella 9, Righe 14-16**). In tutti gli altri casi la reazione procede con rese minori, dimostrando che il solvente ottimale è ChCl:glicerolo (1:2) (**Tabella 9, Righe 7, 10-16**). Infine, sono stati confrontati i risultati ottenuti in DES con quelli ottenuti conducendo la reazione in solventi convenzionali come glicerolo e acqua. In ambedue i casi, la resa ottenuta è minore rispetto a quella osservata in DES (**Tabella 9, Righe 17-18**).

Successivamente, è stata studiata la reazione variando la natura del substrato (**Schema 24**). In particolare, sono stati considerati alogenuri arilici recanti sostituenti elettron attrattori e elettron donatori, alogenuri eterociclici e un alogenuro benzilico. I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 10**.



**Schema 24:** reazione di Hiyama con diversi substrati.

**Tabella 10:** studio della reazione di Hiyama con diversi substrati.

	Ar	Prodotto	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7a</b>	88 <sup>(b)</sup>
2	4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7b</b>	90 <sup>(c)</sup>
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7c</b>	88
4	Ph	<b>7d</b>	95
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7e</b>	73
6	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7f</b>	70
7	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7g</b>	33
8	3-piridile	<b>7h</b>	67
9	3-furaille	<b>7i</b>	80
10	CH <sub>2</sub> Ph	<b>7j</b>	89

(a) Resa determinata tramite cromatografia su colonna.

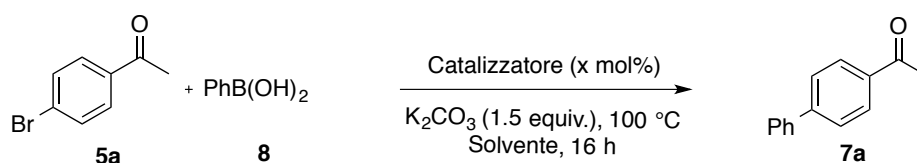
(b) Reazione condotta in 1 ora.

(c) Reazione condotta in 2 ore.

L'analisi dei risultati riportati in **Tabella 10**, evidenzia che le migliori rese sono state ottenute utilizzando alogenuri arilici con sostituenti elettron attrattori, mentre la resa minore è stata ottenuta con il metossi-bromobenzene, che reca un sostituito fortemente elettron donatore.

Infine, rese intermedie sono state ottenute con substrati eterociclici e col bromuro di benzile.

Il catalizzatore **4a** è stato successivamente utilizzato per la reazione di Suzuki-Miyaura tra il *p*-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico (**Schema 25**).



**Schema 25:** reazione di Suzuki-Miyaura modello.

Per valutare l'effetto del solvente, la reazione è stata condotta, in diversi DES, a 100 °C per 16 h (**Tabella 11**). In tutti i casi sono stati usati 1.5 eq di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base.

**Tabella 11:** ottimizzazione delle condizioni di reazione per la reazione di Suzuki-Miyaura.

	<b>Solvente</b>	<b>Catalizzatore (x mol%)</b>	<b>Resa (%)<sup>(a)</sup></b>
1	ChCl:glicerolo (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	87
2	Mentolo:A. decanoico (2:1)	<b>4a</b> (1 mol%)	98
3	Mentolo:A. decanoico (2:1)	<b>4a</b> (0.5 mol%)	62
4	ChCl:urea (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	33
5	TBAB:A. decanoico (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	16
6	ChCl:Etilen glicole (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	93
7	ChCl:Etilen glicole (1:2)	<b>4a</b> (0.5 mol%)	64
8	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	0
9	ChCl:A. ossalico (1:1)	<b>4a</b> (1 mol%)	0
10	ChCl:A. tartarico (1:1)	<b>4a</b> (1 mol%)	0
11	ChCl:A. malico (1:1)	<b>4a</b> (1 mol%)	4
12	Mentolo:A. decanoico (2:1)	<b>4a</b> (1 mol%)	99 <sup>(b)</sup>
13	ChCl:Etilen glicole (1:2)	<b>4a</b> (1 mol%)	91 <sup>(b)</sup>
14	Etilen glicole	<b>4a</b> (1 mol%)	88 <sup>(b)</sup>
15	H <sub>2</sub> O	<b>4a</b> (1 mol%)	89 <sup>(b)</sup>
16	ChCl:Etilen glicole (1:2)	PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)	85 <sup>(b)</sup>
17	ChCl:Etilen glicole (1:2)	PdCl <sub>2</sub> (0.5 mol%)	48

(a) Resa determinata tramite GC usando tridecano come standard interno.

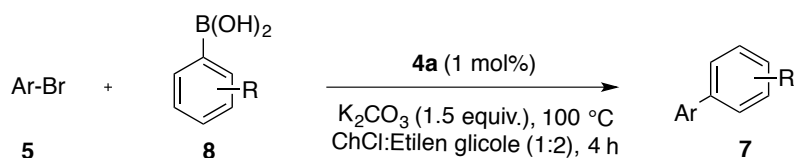
(b) Reazione condotta in 1 ora.

Inizialmente, per identificare la quantità di catalizzatore ottimale, la reazione è stata condotta in ChCl:Etilen glicole (1:2) usando sia il catalizzatore **4a** che PdCl<sub>2</sub> (**Tabella 11, Righe 6-7, 16-17**). In entrambi i casi la quantità ottimale di catalizzatore è risultata pari all'1% in moli rispetto al substrato. I valori di resa ottenuti al variare della natura del solvente mostrano che quest'ultimo esercita un effetto significativo. I risultati migliori sono stati ottenuti in ChCl:glicerolo (1:2), Mentolo:A. decanoico (2:1) e ChCl:Etilen glicole (1:2) (**Tabella 11, Righe 1-2, 12-13**). In questi ultimi due casi è stato possibile ottenere la resa limite dopo solo 1 ora. DES del tipo ChCl:Acido carbossilico (**Tabella 11, Righe 9-11**) sono sfavorevoli per la reazione, mentre nel DES ChCl:Urea è stata ottenuta una resa intermedia (**Tabella 11, Riga 4**).

Le rese ottenute in DES sono risultate leggermente superiori rispetto a quelle ottenute nei solventi convenzionali (**Tabella 11, Righe 13, 14-15**). È comunque

importante notare che l'utilizzo dei DES comporta una semplificazione del *work up* della reazione.

Anche in questo caso, la reazione è stata condotta con diversi bromuri arilici e acidi fenilboronici, recanti sia sostituenti elettron donatori che elettron attrattori. I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 12**.



**Schema 26:** reazione di Suzuki-Miyaura con diversi substrati.

**Tabella 12:** reazione di Suzuki-Miyaura con diversi substrati.

	Ar	R	Prodotto	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	91 <sup>(b)</sup>
2	4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7b</b>	65
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7c</b>	54
4	Ph	H	<b>7d</b>	20
5	4-tBuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7k</b>	20
6	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7f</b>	42
7	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7g</b>	46
8	3-piridile	H	<b>7h</b>	55
9	2-tienile	H	<b>7l</b>	50
10	3-chinolile	H	<b>7m</b>	53
11	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Me	<b>7n</b>	53
12	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F	<b>7o</b>	57
13	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>2</sub> O	<b>7p</b>	70
14	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeO	<b>7q</b>	72

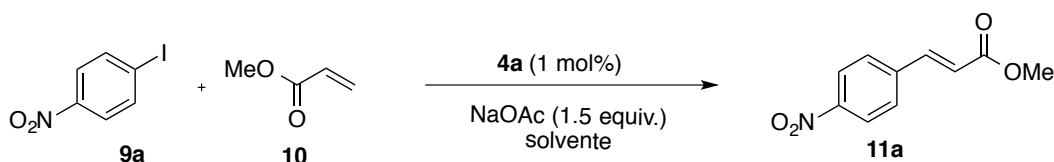
(a) Resa determinata tramite cromatografia su colonna.

(b) Reazione condotta in 1 ora.

Dai risultati mostrati in **Tabella 12** si nota come in presenza di gruppi elettron attrattori sul bromuro arilico, la reazione procede con rese che vanno da buone ad ottime (**Tabella 12, Righe 1-3**). Di contro, i bromuri arilici che portano gruppi elettron donatori portano a rese molto basse (**Tabella 12, Righe 4-7**). La presenza di un sostituito aromatico permette di ottenere rese intorno al 50% (**Tabella 12,**

**Righe 8-10).** Infine, è stato possibile appurare che, indipendentemente dalla natura e dalla posizione, la presenza di un sostituito sull'arile dell'acido fenilboronico induce una diminuzione nei valori di resa. (**Tabella 12, Righe 11-14**).

L'efficacia del catalizzatore **4a** e dei DES è stata testata, inoltre, nella reazione di Heck tra il *p*-nitriodobenzene (**9a**) e il metilacrilato (**10**) (**Schema 27**).



**Schema 27:** reazione di Heck usata per l'ottimizzazione della reazione.

La reazione è stata studiata a 100 °C e per 24 ore, ottenendo i risultati riportati in **Tabella 13**.

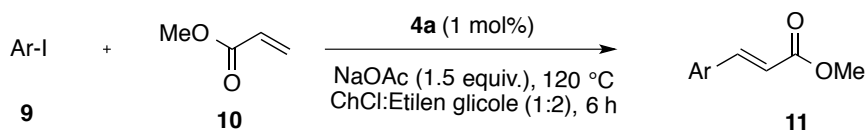
**Tabella 13:** ottimizzazione delle condizioni di reazione per la reazione di Heck.

	Solvente	Tempo	T (°C)	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	ChCl:Etilen glicole (1:2)	24 h	100	94
2	ChCl:glicerolo (1:2)	24 h	100	83
3	ChCl:urea (1:2)	24 h	100	0
4	AcChCl:EG (1:2)	24 h	100	51
5	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	24 h	100	82
6	Mentolo:A. decanoico (2:1)	24 h	100	0
7	TBAB:A. decanoico (1:2)	24 h	100	0
8	ChCl:Etilen glicole (1:2)	6 h	120	93

(a) Resa determinata tramite GC usando tridecano come standard interno.

In queste condizioni i valori di resa variano da 0 al 94%. In particolare, la reazione è sfavorita in ChCl:urea (1:2) e nei DES lipofilici (**Tabella 13, Righe 3, 6-7**). Si ottiene invece una resa quasi quantitativa in ChCl:Etilen glicole (1:2) e aumentando la temperatura fino a 120 °C, lo stesso valore di resa è stato ottenuto in 6 ore (**Tabella 13, Riga 8**).

Anche in questo caso, dopo aver ottimizzato le condizioni di reazione, è stato studiato il processo variando la natura del sostituente sull'alogenuro arilico (**Schema 28**), e sono stati ottenuti i risultati riportati in **Tabella 14**.



**Schema 28:** studio della reazione di Heck con diversi substrati.

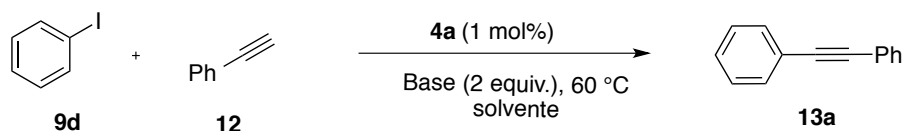
**Tabella 14:** Studio della reazione di Heck con diversi substrati.

	Ar	Prodotto	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11a</b>	93
2	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11b</b>	67
3	4-F <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11c</b>	95
4	Ph	<b>11d</b>	90
5	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11e</b>	66
6	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11f</b>	79
7	2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11g</b>	84
8	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11h</b>	86
9	1-naftile	<b>11i</b>	94

(a) Resa determinata tramite GC usando cromatografia su colonna.

Le rese ottenute variano dal 66 al 95%, con valori più alti in presenza di sostituenti elettron attrattori in posizione para allo ioduro arilico (**Tabella 14, Righe 1-3**). In ogni caso, le reazioni condotte con i gruppi elettron donatori legati all'alogenuro arilico, conducono a buone rese.

Infine, è stata studiata la reazione di Sonogashira tra iodobenzene e fenilacetilene (**Schema 19, Tabella 15**).



**Schema 29:** studio della reazione di Sonogashira.

**Tabella 15:** ottimizzazione delle condizioni di reazione per la reazione di Sonogashira.

	Solvente	Base	Tempo (h)	T (°C)	Resa (%)
1	ChCl:Etilen glicole (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	80	30 <sup>(a)</sup>
2	ChCl:urea (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	80	33 <sup>(b)</sup>
3	AcChCl:Etilen glicole (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	80	20 <sup>(b)</sup>
4	ChCl:glicerolo (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	80	32 <sup>(b)</sup>
5	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	80	55 <sup>(b)</sup>
6	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	NaOAc	2	80	6 <sup>(b)</sup>
7	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	80	33 <sup>(b)</sup>
8	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2	80	54 <sup>(b)</sup>
9	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	2	60	61
10	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	16	60	80 <sup>(c)</sup>
11	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	60	68 <sup>(c)</sup>
12	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	16	60	71 <sup>(c)</sup>
13	Ph <sub>3</sub> MePBr:glicerolo (1:2)	<sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH	16	60	84 <sup>(d)</sup>

(a) Resa determinata tramite GC usando tridecano come standard interno.

(b) Reazione condotta ad 80 °C.

(c) Reazione condotta con 2% in moli di **4a**.

(d) Reazione condotta con 3% in moli di **4a**.

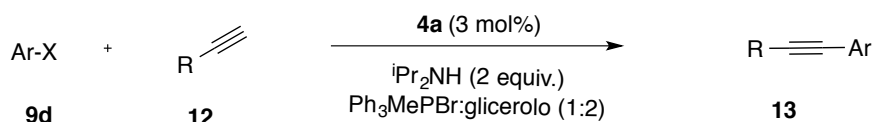
Inizialmente, è stato valutato l'effetto del solvente utilizzando un tempo di reazione pari a 2 ore e una temperatura di 80 °C. Queste prime prove, sono state effettuate usando 2 equivalenti di base <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH, ottenendo rese variabili tra il 20 e il 55% (**Tabella 15, Righe 1-5**). Quest'ultimo valore è stato ottenuto usando il solvente Ph<sub>3</sub>MePBr:glicerolo (1:2) (**Tabella 15, Riga 5**). Quindi, usando questo DES come solvente, è stato studiato l'effetto derivante dalla natura della base sulla reazione, andando a sostituire la <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH con basi inorganiche.

L'utilizzo delle basi inorganiche non ha portato a un miglioramento nei valori di resa (**Tabella 15, Righe 5-8**). Tuttavia, l'abbassamento della temperatura di reazione (60 °C), associato a un aumento nel tempo (16 ore) e nella quantità di catalizzatore usato (3% in moli), ha portato a un significativo aumento nei valori di



resa (**Tabella 15, Riga 5, 13**). Un *trend* analogo è stato ottenuto in presenza di  $K_2CO_3$ , ma con valori di resa minori (**Tabella 15, Righe 11-12**)

Trovate le condizioni di reazione ottimali, sono stati utilizzati diversi alogenuri arilici e alchini terminali (**Schema 30, Tabella 16**).



**Schema 30:** studio della reazione di Sonogashira al variare della natura dei reagenti.

**Tabella 16:** studio della reazione di Sonogashira con diversi substrati.

	Ar/X	R	Prodotto	Resa (%) <sup>(a)</sup>
1	Ph/I	Ph	<b>13a</b>	84
2	Ph/Br	Ph	<b>13a</b>	11
3	4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13b</b>	90
4	4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Br	Ph	<b>13b</b>	85
5	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13c</b>	91
6	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Br	Ph	<b>13c</b>	71
7	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13d</b>	83
8	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13e</b>	56
9	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13f</b>	29
10	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13g</b>	54
11	4-(MeCO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13h</b>	15
12	2-H <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	Ph	<b>13i</b>	64
13	4-(O <sub>2</sub> N)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /I	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>13j</b>	48
14	2-tionile/I	Ph	<b>13k</b>	74

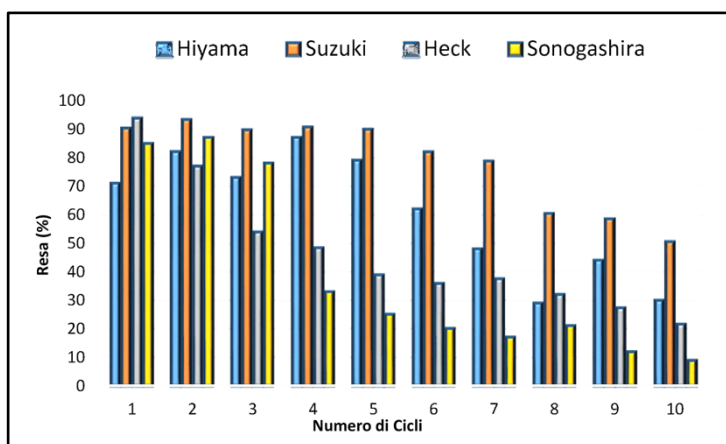
(a) Prodotto isolato con colonna cromatografica.

Dai valori riportati in **Tabella 16** si nota come, a parità di sostituente sull'arile, gli ioduri danno rese nel prodotto più elevate rispetto ai corrispondenti bromuri (**Tabella 16, Righe 1-2, 3-4, 5-6**). D'altro canto, considerando gli ioduri, è possibile notare come substrati con sostituenti elettron attrattori, diano rese più elevate rispetto a substrati con sostituenti elettron donatori (**Tabella 16, Righe 3, 5, 10**).

Infine, valori di resa più bassi sono stati ottenuti anche sostituendo l'arile sul triplo legame con un gruppo cicloesile (**Tabella 16, Righe 3 e 13**).

Come già detto per la reazione di Diels-Alder, un parametro per valutare l'eco-sostenibilità di un processo è valutare se il sistema solvente/catalizzatore può essere riciclato.

Per questo motivo, la reazione è stata condotta più volte con la stessa miscela di DES/catalizzatore **4a**. Dopo la reazione i composti organici sono stati estratti con 2-MeTHF, e il sistema DES/catalizzatore è stato riutilizzato, aggiungendo i reagenti (**Figura 34**).



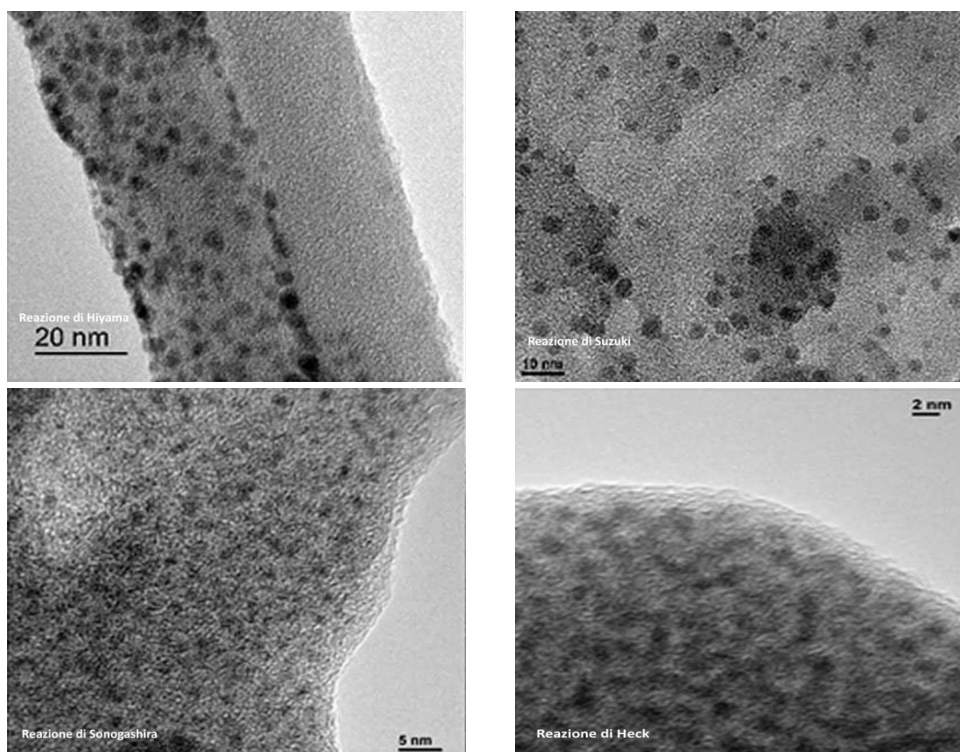
**Figura 34:** riciclo delle reazioni studiate.

Per le reazioni di Heck e Sonogashira il sistema può essere usato fino a 3 cicli catalitici, mentre per le reazioni di Hiyama e Suzuki è stato possibile condurre fino a 5 cicli catalitici.

Durante il riciclo di tutte le reazioni, è stata notata la presenza di un residuo nero. Questo residuo poteva essere indice della progressiva degradazione del catalizzatore con formazione di specie inattive. Questa degradazione potrebbe spiegare la progressiva diminuzione nella resa del prodotto, ma il fatto che il

catalizzatore possa essere riutilizzato indica che il DES esercita un effetto stabilizzante su eventuali nanoparticelle di Pd formatesi.<sup>161</sup>

Per confermare questa ipotesi, dopo il primo ciclo catalitico la miscela è stata analizzata tramite Microscopia a Trasmissione Elettronica (TEM) (**Figura 35**).



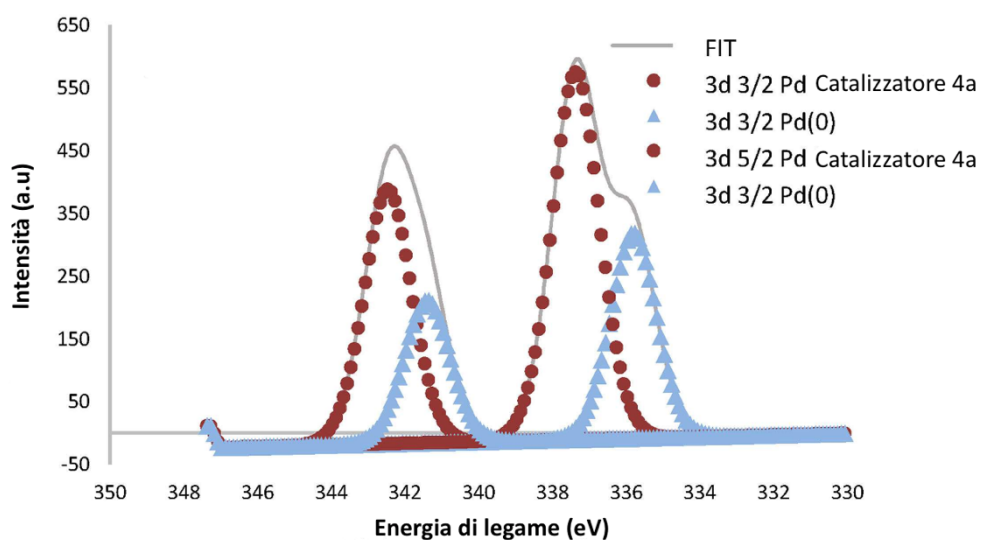
**Figura 35:** immagini TEM delle nanoparticelle di Palladio.

Sono stati osservati *cluster* di palladio di diametro di circa  $4.16 \pm 1.10$  nm (reazione di Hiyama),  $3.17 \pm 0.69$  nm (reazione di Suzuki-Miyaura),  $1.81 \pm 0.40$  nm (reazione di Heck) e  $1.66 \pm 0.33$  nm (reazione di Sonogashira), confermando la presenza di nanoparticelle di palladio in tutte le reazioni. Questi dati hanno permesso di calcolare il numero di atomi costituenti ciascun *cluster*, trovando 1919, 848, 156 e 118 atomi di palladio, rispettivamente per le reazioni di Hiyama, Suzuki-Miyaura, Heck e Sonogashira. Dettagli ulteriori sul metodo di calcolo seguito sono riportati in **Appendice**.

---

161. Reetz, M. T.; Westermann, E., Phosphane-Free Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: The Decisive Role of Pd Nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (1), 165-168.

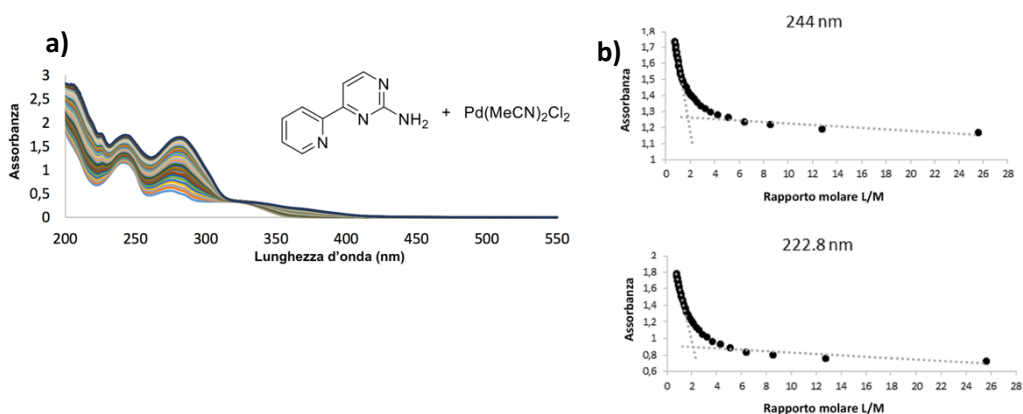
L'analisi XPS (Spettroscopia Fotoelettronica a Raggi X) ha, inoltre, permesso di valutare lo stato di ossidazione del metallo (**Figura 36**).



**Figura 36:** studio dello stato di ossidazione del catalizzatore metallico mediante XPS.

Come è possibile notare, inizialmente, il metallo si trova nello stato di ossidazione (II) (linea rossa), in seguito, durante la reazione si riduce a Pd metallico (0) (linea azzurra), rimanendo nella miscela di reazione sotto forma nanoparticellare.

Per ottenere maggiori informazioni sulla natura della specie catalitica attiva, è stata effettuata una titolazione spettrofotometrica al variare del rapporto molare legante-metallo, in soluzione di acetonitrile ottenendo gli spettri in **Figura 37**.



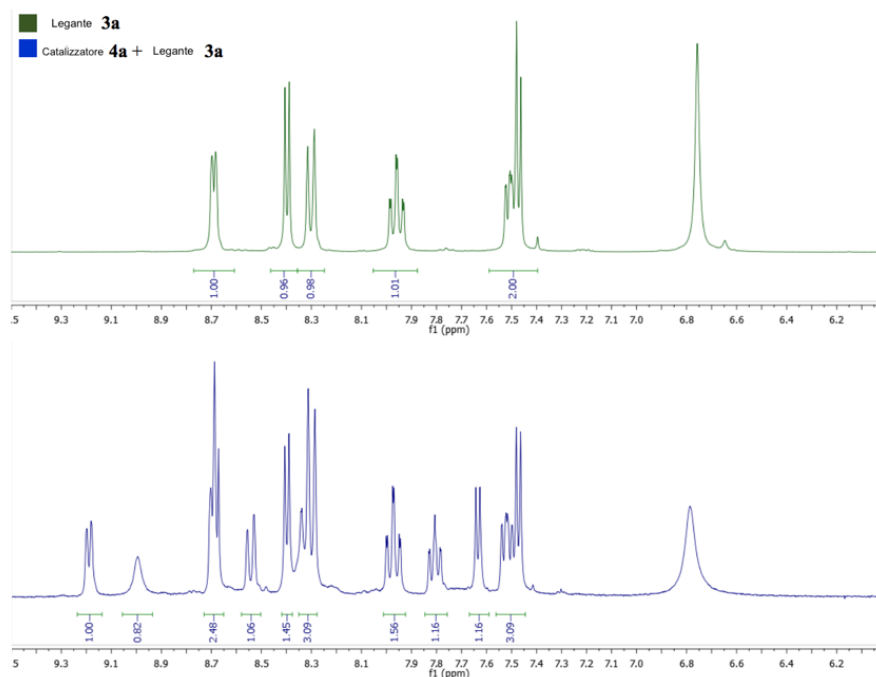
**Figura 37:** a) studio della formazione del catalizzatore **4a** e b) titolazione UV-Vis per valutare il rapporto metallo-legante nel complesso **4a**.

Riportando i valori di assorbanza ottenuti a due lunghezze d'onda, al variare di questo rapporto, si osserva un cambio di pendenza per L/M uguale a 2, indice del fatto che un atomo metallico viene coordinato da due leganti.<sup>91</sup>

Ciò suggerisce che, inizialmente, il palladio è coordinato a due molecole di legante **3a**.

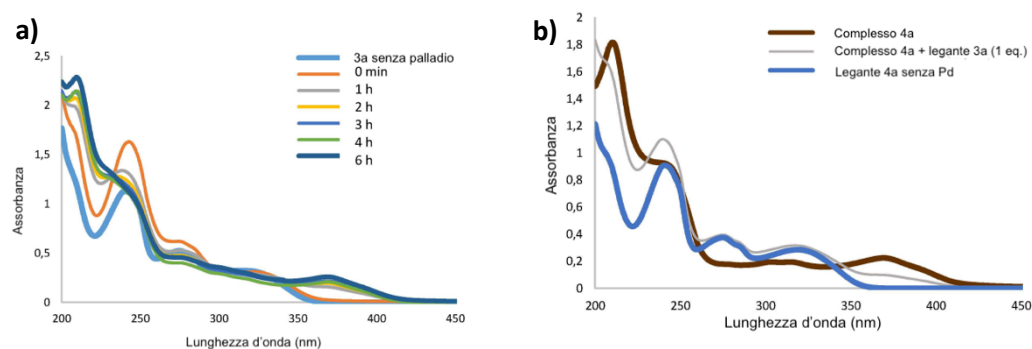
Tuttavia, il confronto tra lo spettro <sup>1</sup>H NMR in CD<sub>3</sub>OD della miscela del pre-catalizzatore con eccesso di **3a**, ottenuto trattando PdCl<sub>2</sub> con 2 equivalenti di legante **3a** a 25°C per una notte, e lo spettro <sup>1</sup>H NMR del solo legante **3a**, mostra la presenza di un solo legante coordinato all'atomo di palladio, mostrando un eccesso di legante libero. Questo indica che il metallo è coordinato da un'unica molecola di legante (**Figura 38**).

91. Saavedra, B.; González-Gallardo, N.; Meli, A.; Ramón, D. J., A Bipyridine-Palladium Derivative as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (16), 3868-3879.



**Figura 38:** studio NMR del legante **3a** e del catalizzatore **4a**.

Per spiegare questa apparente contraddizione, sono stati registrati spettri UV-vis a tempi variabili. Questi spettri sono stati registrati in acetonitrile utilizzando una concentrazione di sale di Palladio  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$   $2.6 \cdot 10^{-4}$  M e di legante **3a** pari a  $5 \cdot 10^{-5}$  M e sono riportati in **Figura 39**.

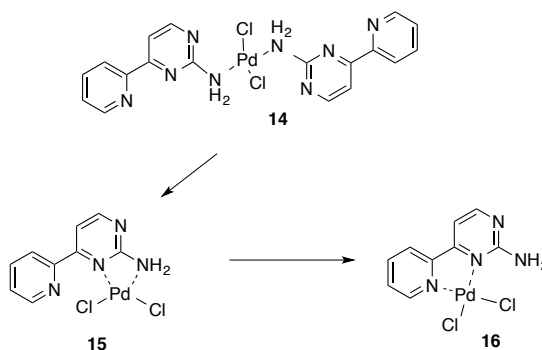


**Figura 39:** a) spettri UV-vis del legante **3a**, in presenza di  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ , a tempi variabili e b) spettri UV-vis del legante libero e del complesso isolato.

Gli spettri riportati in **Figura 39a** mostrano una variazione della forma dello spettro, nell'arco di 6 ore.

La forma dello spettro ottenuto a 6 ore è praticamente identica a quella del complesso a stechiometria 1:1, precedentemente preparato e caratterizzato, riportato in **Figura 39b**.

Queste osservazioni suggeriscono un cambiamento, nel tempo, della stechiometria Metallo/Legante nel complesso che passa da 1/2 a 1/1. Un meccanismo ipotizzato per questo processo è riportato nello **Schema 31**.



**Schema 31:** differenti coordinazione del palladio con legante **3a**.

In particolare, è possibile ipotizzare la formazione iniziale del complesso **14** in cui il Pd è coordinato dai gruppi amminici di due molecole di **3a**. Successivamente, questo complesso evolve nel complesso **16**, in cui il Pd è coordinato da due atomi di azoto piridinici di una molecola di **3a**, probabilmente attraverso la formazione del complesso **15**, che coinvolge la coordinazione del Pd da parte di un atomo di azoto amminico e uno piridinico.

### 3.5. Procedure sperimentali

#### Materiali e strumentazione

Solventi e reagenti sono stati usati così come ricevuti dalle case produttrici senza ulteriori purificazioni.

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-300. Gli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz) sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-300; i *chemical shift* sono riportati in  $\delta$  e le costanti di accoppiamento ( $J$ ) in Hertz. Gli spettri di massa (EI) a bassa risoluzione sono stati ottenuti a 70 eV con uno spettrometro Agilent GC/MS-5973N con *Probe* 73DIP-1. Gli spettri infrarossi sono stati misurati con un apparato Reichert Thermovar. I punti di fusione sono stati ottenuti con un apparato Reichert Thermovar. L'analisi XPS è stata condotta con uno strumento VG-Microtech Mutilab. Le immagini TEM sono state ottenute con uno strumento JOEL JEM-2010 equipaggiato con un rivelatore TEM 100 OXFORD INCA Energy per microanalisi (EDS). L'analisi cromatografica (GC) è stata condotta con un Younglin 6100 equipaggiato con rivelatore del fascio ionizzatore e una colonna capillare di 30 m HP-5 (diametro di 0.25 mm, spessore di 0.33 mm), usando come gas di trasporto azoto (2mL/min),  $T_{\text{iniettore}} = 270\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{colonna}} = 60\text{ }^\circ\text{C}$  (3 min) e 60-270  $^\circ\text{C}$  (15  $^\circ\text{C}/\text{min}$ ),  $P = 12\text{ psi}$ . Gli spettri UV-Vis sono stati registrati con uno strumento SHIMADZU UV-1603.

#### Procedura generale per la preparazione del catalizzatore 4a

##### *Sintesi del (E)-3-(dimetilammino)-1-(2-piridinil)prop-2-en-1-one*

La sintesi del (E)-3-(dimetilammino)-1-(2-piridinil)prop-2-en-1-one è stata condotta seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>159</sup>

La 1-acetilpiridina **1** (1.7 mL, 15 mmol) e l'1,1-dimetossi-*N,N*-dimetilmetilammide (2.0 mL, 15 mmol) sono state scaldate a riflusso per 6 ore. Successivamente, la miscela di reazione viene fatta raffreddare fino a temperatura ambiente, e il precipitato viene filtrato, lavato con esano, e poi con una miscela esano:Et<sub>2</sub>O (2:1)

---

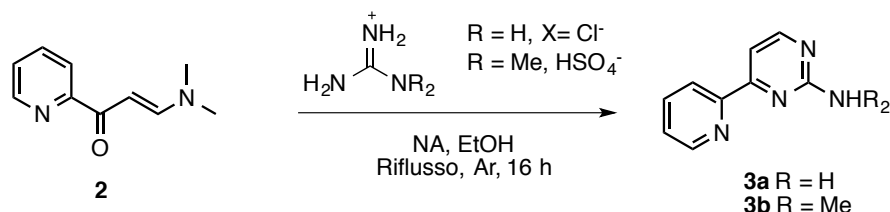
159. Kerner, C.; Straub, S.-D.; Sun, Y.; Thiel, W. R., A Rapid and Additive-Free Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Aromatic Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (18), 3060-3064.



e successivamente essiccato sottovuoto. Il prodotto **2** ottenuto si presenta come solido verde (2.2 g, 83% resa).

### Sintesi dei leganti **3a-b**

Le sintesi dei leganti **3a-b** sono state condotte seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>158,159</sup>



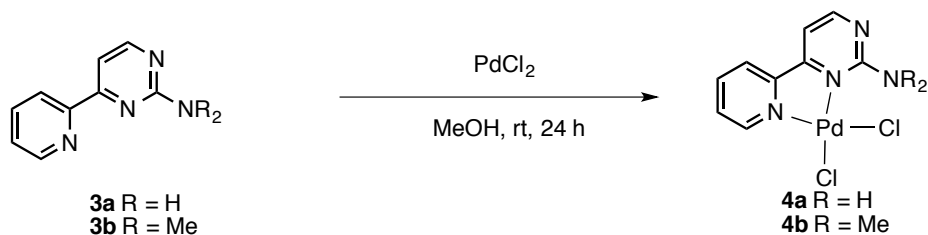
0.25 g di sodio sono stati sciolti in 10 mL di etanolo in atmosfera inerte. In seguito, una soluzione della corrispondente guanidina (6.3 mmol) in 10 mL di etanolo è stata aggiunta a una soluzione di **2** (5.0 mmol) in 10 mL di etanolo e la miscela è stata agitata per 20 minuti. Successivamente, una soluzione di etossido di sodio è stata aggiunta in atmosfera inerte e la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso per 16 h. Il solvente è stato rimosso sottovuoto, e il residuo ottenuto sciolto in NaOH 2M. Il prodotto è stato estratto con AcOEt. La fase organica è stata quindi essiccata con  $\text{MgSO}_4$ , e il filtrato evaporato a pressione ridotta per ottenere il composto **3a** (0.65 g, 76% di resa) o **3b** (0.80 g, 80% di resa).

158. Bejan, E.; Haddou, H. A.; Daran, J.; Balavoine, G., The reaction of enamines with carboxamidines: A convenient route for the synthesis of polyaza heterocycles. *Synthesis* **1996**, 1996 (08), 1012-1018.

159. Kerner, C.; Straub, S.-D.; Sun, Y.; Thiel, W. R., A Rapid and Additive-Free Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Aromatic Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (18), 3060-3064.

### Sintesi dei catalizzatori **4a-b**

Le sintesi dei catalizzatori **4a-b** sono state condotte seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>157</sup>



Il PdCl<sub>2</sub> (0.23 g, 1.3 mmol) e il legante **3a-b** (1.3 mmol) sono stati aggiunti a 20 mL di metanolo, e la miscela viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. In seguito, il precipitato viene filtrato ed essiccato sottovuoto per ottenere il prodotto desiderato **4a** (0.28 g, 61%) e **4b** (0.36, 73%).

### Procedura generale per la preparazione di un DES

Una miscela di accettore (HBA) e donatore (HBD) di legame ad idrogeno, nelle opportune proporzioni, è stata posta in un pallone in atmosfera inerte. La miscela è stata agitata per 1 h in un intervallo di temperatura tra 65 e 100 °C a seconda del DES da preparare.

### Procedura generale per la reazione di Hiyama

In 1 mL di DES sono stati sciolti l'alogenuro arilico (0.5 mmol), il bicarbonato di sodio (1 mmol), il catalizzatore **4a** (0.005 mmol) e l'organosilano (0.75 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a 100 °C per 16 ore.

Successivamente, è stata aggiunta acqua alla miscela di reazione che è stata estratta con porzioni di AcOEt (3 x 5 mL). La fase organica è stata essiccata con MgSO<sub>4</sub>, e il solvente allontanato per evaporazione sottovuoto. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice (esano/AcOEt) o distillazione.

157. Jadhav, B. D.; Pardeshi, S. K., Synthesis and catalytic application of Pd complex catalysts: Atom-efficient cross-coupling of triarylbiimidazoles with haloarenes and acid chlorides under mild conditions. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31* (4), e3591.

### **Procedura generale per la reazione di Suzuki-Miyaura**

In 2 mL di DES sono stati sciolti l'alogenuro arilico (0.5 mmol), il carbonato di potassio (0.75 mmol), il catalizzatore **4a** (0.005 mmol), 0.55 mmol di acido boronico, e la miscela risultante è stata lasciata ad agitare a 100 °C per 4 ore.

Successivamente, è stata aggiunta acqua alla miscela di reazione che è stata estratta con porzioni di AcOEt (3 x 5 mL). La fase organica è stata essiccata con MgSO<sub>4</sub>, e il solvente allontanato per evaporazione sottovuoto. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice (esano/AcOEt) o distillazione.

### **Procedura generale per la reazione di Heck-Mizoroki**

In 1 mL di DES sono stati sciolti l'alogenuro arilico (0.5 mmol), l'acetato di sodio (0.75 mmol), il catalizzatore **4a** (0.005 mmol), 0.60 mmol di acrilato di metile e la miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a 120 °C per 6 ore.

Successivamente, è stata aggiunta acqua alla miscela di reazione che è stata estratta con porzioni di AcOEt (3 x 5 mL). La fase organica è stata essiccata con MgSO<sub>4</sub>, e il solvente allontanato per evaporazione sottovuoto. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice (esano/AcOEt) o distillazione.

### **Procedura generale per la reazione di Sonogashira**

In 2 ml di DES sono stati aggiunti l'alogenuro arilico (0.5 mmol), la diisopropilammina (1 mmol), e il catalizzatore **4a** (0.005 mmol), 0.60 mmol di fenilacetilene e la miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a 60 °C per 16 h. Successivamente, è stata aggiunta acqua alla miscela di reazione che è stata estratta con porzioni di AcOEt (3 x 5 mL). La fase organica è stata essiccata con MgSO<sub>4</sub>, e il solvente allontanato per evaporazione sottovuoto. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice (esano/AcOEt) o distillazione.

### **Procedura generale per il riciclo della miscela di reazione**

La reazione è stata condotta secondo la procedura generale già descritta. Quando la reazione è terminata, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto 2-MeTHF (3 x 3 mL) alla miscela di reazione. La miscela bifasica è stata agitata per 5 minuti, e la fase superiore (composta da

reagenti e prodotto) è stata separata per decantazione e analizzata con GC usando tridecano come standard interno. La miscela eutettica con le rimanenti nanoparticelle di palladio è stata essiccata per evaporazione e a questa sono stati aggiunti nuovi reagenti, effettuando un nuovo ciclo di reazione.

### **Spettri UV-vis**

Per gli spettri UV-vis, ad una soluzione di 2 mL di legante **3a** in MeCN ( $5.0 \cdot 10^{-5}$ ), sono state aggiunte aliquote successive di 15  $\mu$ L di Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in MeCN ( $2.6 \cdot 10^{-4}$ ). Successivamente è stato registrato lo spettro UV-vis delle soluzioni ottenute.

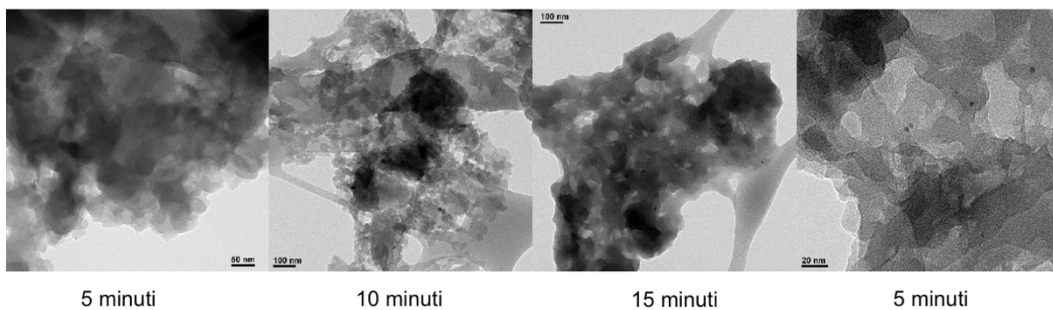
### **Procedura per analisi NMR**

Il PdCl<sub>2</sub> è stato trattato con il legante **3a** (2 eq.) in CD<sub>3</sub>OD a 25 °C per una notte. Gli spettri NMR sono stati eseguiti come descritto precedentemente.

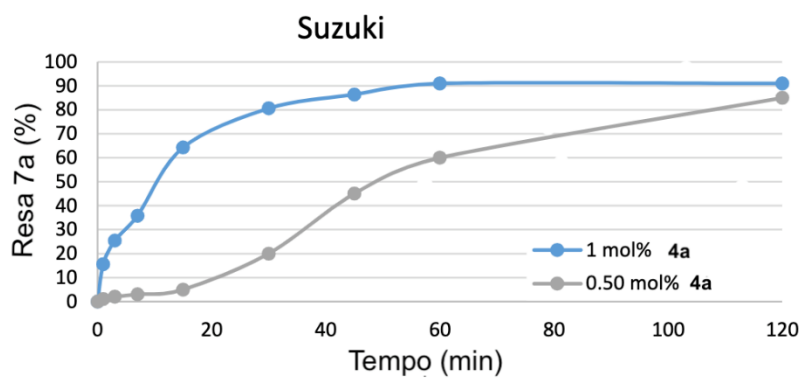
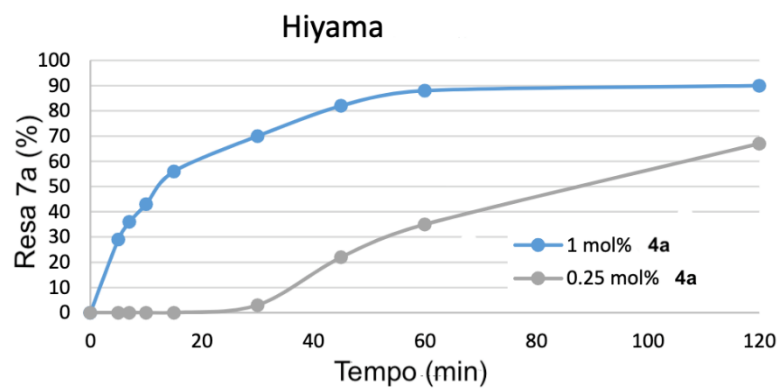
### 3.6. Appendice

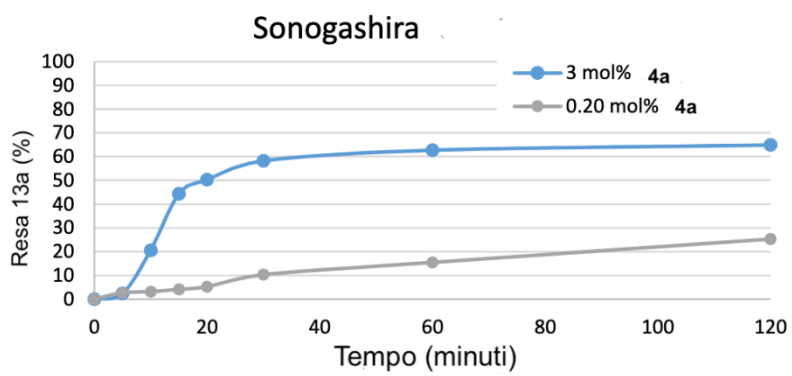
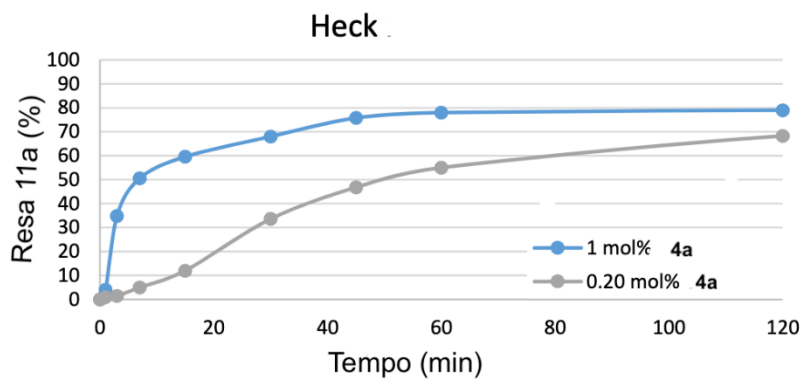
#### Studi cinetici

Immagini TEM del periodo di induzione (Reazione di Hiyama)



Resa del prodotto in funzione del tempo in DES nelle diverse reazioni.





### Calcolo della concentrazione delle nanoparticelle

Il raggio del *cluster* è stato determinato da analisi TEM, mentre il raggio del Pd è  $R_{\text{atomo}} = 0.169 \text{ nm}$ . Il numero di atomi di Pd per cluster (N) viene stimato secondo l'equazione seguente:

$$N = \left( \frac{R_{\text{cluster}}}{R_{\text{Atomo di Pd}}} \right)^3$$

*Hiyama*

$$N = \left( \frac{2.1 * 10^{-9}}{0.169 * 10^{-9}} \right)^3 \approx 1919$$

*Suzuki-Miyaura*

$$N = \left( \frac{1.6 * 10^{-9}}{0.169 * 10^{-9}} \right)^3 \approx 848$$

*Heck-Mirozoki*

$$N = \left( \frac{0.91 * 10^{-9}}{0.169 * 10^{-9}} \right)^3 \approx 156$$

*Sonogashira*

$$N = \left( \frac{0.83 * 10^{-9}}{0.169 * 10^{-9}} \right)^3 \approx 118$$

## Caratterizzazione dei prodotti

**(E)-3-(dimetilammino)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-one (2):**<sup>159</sup> Solido verde scuro (2.20 g, 83% resa);  $R_f = 0.2$  (AcOEt); m.p. 116.0-120.7 °C;  $t_r = 13.70$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.66$  (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, ArH), 8.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.95 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, CH=CH-N), 7.90-7.85 (m, 1H, ArH), 7.45-7.40 (m, 1H, ArH), 6.51 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, CH=CH-N), 3.20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.03 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 186.7, 156.1, 154.8, 148.2, 136.8, 125.4, 122.0, 91.0, 45.2, 37.4$  ppm; IR (ATR)  $\nu = 2922, 2822, 1723, 1697, 1635, 1564, 1531, 901, 771, 749$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  176 (M<sup>+</sup>, 11%), 161 (18), 133 (75), 98 (100), 78 (31), 70 (14), 55 (38).

**4-(piridin-2-il)pirimidin-2-ammina (3a):**<sup>162</sup> Solido giallo chiaro (0.65 g, 76% resa);  $R_f = 0.4$  (AcOEt); m.p. 128.8-130.0 °C;  $t_r = 12.79$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.71$  (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 0.9$  Hz, 1H, ArH), 8.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, ArH), 8.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.83 (td,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 7.66 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, ArH), 7.39 (ddd,  $J = 7.9, 4.8, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 5.38 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 162.3, 157.8, 154.0, 149.7, 137.2, 125.6, 121.9, 108.2$  ppm; IR (ATR)  $\nu = 3473, 3301, 3138, 3059, 1565, 1543, 1463, 780$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  172 (M<sup>+</sup>, 100%), 145 (9), 131 (10), 103 (12), 79 (13).

**N,N-dimetil-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-ammina (3b):**<sup>162</sup> Solido giallo chiaro (0.80 g, 80% resa);  $R_f = 0.4$  (esano/AcOEt 6/4);  $t_r = 14.88$  min;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 8.70$ -8.65 (m, 1H, ArH), 8.48 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, ArH), 8.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.95 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 7.50 (ddd,  $J = 7.8, 4.7, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, ArH), 3.18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 162.3, 161.9, 159.0, 154.1, 149.3, 137.3, 125.4, 120.9, 104.7, 36.6$  ppm; IR (ATR)  $\nu = 1559, 1546, 1403, 1348, 990, 781$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  200 (M<sup>+</sup>, 100%), 185 (59), 172 (12), 171 (83), 158 (13), 157, (26), 156 (38), 130 (21), 100 (10), 79 (15), 78 (13).

**4-(piridin-2-il)pirimidin-2-amminopalladio (II) cloruro (4a):** Solido marrone chiaro (0.28 g, 61% resa); m.p. (decomposto) 335 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 9.18$  (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.32 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.81 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H) ppm; IR

159. Kerner, C.; Straub, S.-D.; Sun, Y.; Thiel, W. R., A Rapid and Additive-Free Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Aromatic Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (18), 3060-3064.

162. Taghizadeh Ghoochany, L.; Kerner, C.; Farsadpour, S.; Menges, F.; Sun, Y.; Niedner-Schatteburg, G.; Thiel, W. R., C-H Activation at a Ruthenium(II) Complex – The Key Step for a Base-Free Catalytic Transfer Hydrogenation? *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2013 (24), 4305-4317.



(ATR)  $\nu = 3268, 3128, 3105, 1592, 1565, 771 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  665 ( $M_2^+ - Cl$ ); Anal. Calc. per  $C_9H_8Cl_2N_4Pd$  (%): C 30.93, H 2.31, N 16.03; trovato C 30.32, H 2.12, N 16.44.

**N,N-dimetil-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-amminopalladio (II) cloruro (4b):** Solido arancione (0.36 g, 73% resa);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.73$  (dd,  $J = 4.8, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 8.51 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 8.44 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 8.04 (td,  $J = 7.9, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 7.59 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 7.51 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 3.23 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 158.3, 153.4, 151.0, 149.2, 138.0, 125.9, 123.3, 121.3, 104.7, 37.3, 36.8$  ppm; IR (ATR)  $\nu = 1596, 1359, 1221, 988, 760 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  721 ( $M_2^+ - Cl$ ), 684 ( $M_2^+ - 2Cl$ ); Anal. Calc. per  $C_{11}H_{12}Cl_2N_4Pd$  (%): C 34.99, H 3.20, N 14.84; found C 34.41, H 2.99, N 14.74.

**1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanone (7a):**<sup>90</sup> Solido bianco (Hiyama: 86.0 mg, 88% resa, Suzuki: 90.1 mg, 91% resa);  $R_f = 0.33$  (Esano/AcOEt 4/1); m.p. 109-113 °C;  $t_r = 15.53$  min;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.05-8.00$  (m, 2H, ArH), 7.70-7.60 (m, 4H, ArH), 7.50-7.40 (m, 3H, ArH), 2.64 (s, 3H,  $COCH_3$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 197.9, 145.9, 140.0, 135.9, 129.1$  (2C), 129.0 (2C), 128.3 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 26.8 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3082, 1676, 1599, 721 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 196 ( $M^+$ , 53%), 182 (14), 181 (100), 153 (34), 152 (49), 151 (14), 76 (10).

**4-nitro-1,1'-bifenile (7b):**<sup>90</sup> Solido giallo (Hiyama: 89.8 mg, 90% resa, Suzuki: 64.7 mg, 65% resa);  $R_f = 0.17$  (esano); m.p. 98-100 °C;  $t_r = 15.81$  min;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.35-8.25$  (m, 2H, ArH), 7.75-7.70 (m, 2H, ArH), 7.65-7.60 (m, 2H, ArH), 7.55-7.45 (m, 3H, ArH) ppm;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 147.8, 147.2, 138.9, 129.3$  (2C), 129.1, 127.9 (2C), 127.5 (2C), 124.3 (2C) ppm; IR (ATR):  $\nu = 2921, 1595, 1512, 1340, 773 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 200 ( $M^+ + 1$ , 14%), 199 ( $M^+$ , 100), 169 (31), 153 (24), 152 (79), 151 (24), 141 (21).

**4-fluoro-1,1'-bifenile (7c):**<sup>163</sup> Solido bianco (Hiyama: 75.6 mg, 88% resa, Suzuki: 45.7 mg, 54% resa);  $R_f = 0.47$  (Esano); m.p. 71-73 °C;  $t_r = 11.48$  min;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.60-7.50$  (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H) ppm;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 162.6$  (d,  $J = 243.8 \text{ Hz}$ ), 140.4,

---

90. Maset, X.; Khoshnood, A.; Sotorríos, L.; Gómez-Bengoa, E.; Alonso, D. A.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (7), 1269-1275.

163. Iranpoor, N.; Rahimi, S.; Panahi, F., In situ generated and stabilized Pd nanoparticles by N2,N4,N6-tridodecyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (TDTAT) as a reactive and efficient catalyst for the Suzuki-Miyaura reaction in water. *RSC Adv.* **2016**, *6* (4), 3084-3090.

137.5 (d,  $J = 3.3$  Hz), 128.9 (2C), 128.8 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2C), 127.4, 127.2 (2C), 115.7 (d,  $J = 21.0$  Hz, 2C) ppm; IR (ATR):  $\nu = 3062, 1231, 756$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 172 ( $M^+$ , 100%), 171 ( $M^+ - 1$ , 35), 170 (25).

**1,1'-bifenile (7d):**<sup>90</sup> Solido bianco (Hiyama: 73.0 mg, 95% resa, Suzuki: 15.0 mg, 20% resa);  $R_f = 0.57$  (esano); m.p. 68-70 °C;  $t_r = 11.52$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.0-7.55$  (m, 4H), 7.50- 7.40 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.4$  (2C), 128.9 (4C), 127.4 (2C), 127.3 (4C) ppm; IR (ATR):  $\nu = 3033, 1477, 725$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 155 ( $M^+ + 1$ , 14%), 154 ( $M^+$ , 100), 153 (40), 152 (26), 76 (13).

**4-metil-1,1'-bifenile (7e):**<sup>164</sup> Solido bianco (61.2 mg, 73% resa);  $R_f = 0.47$  (esano); m.p. 43-45 °C;  $t_r = 12.65$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60-7.55$  (m, 2H, ArH), 7.50-7.45 (m, 2H, ArH), 7.40-7.35 (m, 2H, ArH), 7.30-7.25 (m, 1H, ArH), 7.25-7.20 (m, 2H, ArH), 2.38 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.3, 138.5, 137.2, 129.6$  (2C), 128.8 (2C), 127.1 (5C) ppm, 21.2 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3059, 1481, 1379, 754$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 169 ( $M^+ + 1$ , 13%), 168 ( $M^+$ , 100), 167 (66), 165 (25), 153 (15), 152 (20).

**4-fenilfenolo (7f):**<sup>165</sup> Solido bianco (Hiyama: 59.3 mg, 70% resa, Suzuki: 36.5 mg, 42% resa);  $R_f = 0.40$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 160.0-161.1 °C;  $t_r = 14.60$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55- 7.50$  (m, 2H, ArH), 7.50-7.45 (m, 2H, ArH), 7.45-7.40 (m, 2H, ArH), 7.35-7.30 (m, 1H, ArH), 6.95- 6.85 (m, 2H, ArH) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.2, 140.9, 134.2, 128.9, 128.5, 126.8$  (2C), 115.8 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3415, 3062, 3038, 2925, 2851, 1595, 1520, 1484, 1458, 1423, 1373, 1235, 1198, 1112, 831, 756, 684$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 170 ( $M^+$ , 100%), 141 (18), 115 (13).

**4-metossi-1,1'-bifenile (7g):**<sup>90</sup> Solido bianco (Hiyama: 30.1 mg, 33% resa, Suzuki: 42.4 mg, 46% resa);  $R_f = 0.57$  (Esano/AcOEt 9:1); m.p. 76-78 °C;  $t_r = 14.13$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55-7.50$  (m, 4H, ArH), 7.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.30-7.25 (m, 1H, ArH), 6.98 (d,  $I = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.3, 141.0, 133.9, 128.9$  (2C), 128.3 (2C),

---

90. Maset, X.; Khoshnood, A.; Sotorriós, L.; Gómez-Bengoa, E.; Alonso, D. A.; Ramón, D. J., Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (7), 1269-1275.

164. Pradhan, S.; John, R. P., Self-assembled Pd6L4 cage and Pd4L4 square using hydrazide based ligands: synthesis, characterization and catalytic activity in Suzuki–Miyaura coupling reactions. *RSC Adv.* **2016**, *6* (15), 12453-12460.

165. Bai, L.; Wang, J.-X., Reusable, Polymer-Supported, Palladium-Catalyzed, Atom- Efficient Coupling Reaction of Aryl Halides with Sodium Tetraphenylborate in Water by Focused Microwave Irradiation. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (2), 315-320.

126.9 (2C), 126.8, 114.3 (2C), 55.5 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3070, 1604, 1523, 1271, 756 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 185 ( $M^+ + 1$ , 14%), 184 ( $M^+$ , 100), 169 (44), 141 (39), 115 (25).

**3-fenilpiridina (7h):**<sup>166</sup> Olio giallo (Hiyama: 51.7 mg, 67% resa, Suzuki: 43.2 mg, 55% resa);  $R_f = 0.23$  (esano/AcOEt 7:3);  $t_r = 12.35$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.85$  (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.89 (ddd,  $J = 7.9, 2.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.2, 148.1, 137.8, 136.9, 134.7, 129.2$  (2C), 128.3, 127.3 (2C), 123.8 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3029, 1473, 710 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 155 ( $M^+$ , 100%), 154 ( $M^+ - 1$ , 52), 127 (13).

**3-fenilfurano (7i):**<sup>167</sup> Solido bianco (57.4 mg, 80% resa);  $R_f = 0.33$  (esano); m.p. 53.2-54.3 °C;  $t_r = 9.95$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$ -7.70 (m, 1H, O-CH=C), 7.49 (dt,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 3H, ArH), 7.40-7.35 (m, 2H, ArH), 7.30-7.20 (m, 1H, HC=CH-O) 6.71 (dd,  $J = 1.9, 0.9$  Hz, 1H, HC=CH-O) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.8, 138.6, 132.6, 128.9$  (2C), 127.1, 126.6, 126.0 (2C), 109.0 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3127, 3030, 2924, 1605, 1510, 1451, 1367, 1162, 1054, 1017, 870, 751, 690 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 145 ( $M^+ + 1$ , 11%), 144 ( $M^+$ , 100), 115 (84).

**Difenilmetano (7j):**<sup>168</sup> Olio incolore (74.5 mg, 89% resa);  $R_f = 0.60$  (esano);  $t_r = 12.04$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30$ -7.25 (m, 4H, ArH), 7.20-7.15 (m, 6H, ArH), 3.97 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.2, 129.1$  (2C), 128.6 (2C), 126.2, 42.1 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3083, 3061, 3026, 2905, 2841, 1600, 1492, 1450, 1076, 1029, 729, 694 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 169 ( $M^+ + 1$ , 13%), 168 ( $M^+$ , 100), 167 (100), 166 (12), 165 (38), 153 (20), 152 (21), 91 (15).

**4-tert-butil-1,1'-bifenile (7k):**<sup>169</sup> Solido bianco (21.5 mg, 20% resa);  $R_f = 0.5$  (esano); m. p 50.0-51.2 °C;  $t_r = 14.28$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.60$ -7.50 (m, 3H, ArH), 7.55-7.45 (m, 3H, ArH), 7.45-7.40 (m, 2H, ArH), 7.40-7.30 (m, 1H, ArH), 1.37 (s, 9H, *t*-butyl) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 150.4, 141.4,$

---

166. Ilie, A.; Roiban, G.-D.; Reetz, M. T., Di-tert-butyl N,N-diethylphosphoramidite as an Air Stable Ligand for Suzuki-Miyaura and Buchwald-Hartwig Reactions. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (4), 1392-1397.

167. Kumar, M. R.; Park, K.; Lee, S., Synthesis of Amido-N-imidazolium Salts and their Applications as Ligands in Suzuki-Miyaura Reactions: Coupling of Hetero- aromatic Halides and the Synthesis of Milrinone and Irbesartan. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (18), 3255-3266.

168. Peña-López, M.; Neumann, H.; Beller, M., Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Indoles from Anilines and Epoxides. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (7), 1818-1824.

169. Li, H.; Sun, C.-L.; Yu, M.; Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J., The Catalytic Ability of Various Transition Metals in the Direct Functionalization of Aromatic C-H Bonds. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (13), 3593-3597.

141.2, 138.5, 128.9, 128.8, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 125.8, 34.7, 31.5 (3C) ppm; IR (ATR)  $\nu$  = 3035, 2958, 2905, 2866, 1598, 1482, 1391, 1270, 1003, 837, 761  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 100%), 191 (18), 152 (12), 115 (23), 109 (15), 104 (16), 91 (24).

**2-feniltiofene (7l):**<sup>170</sup> Solido bianco (40.3 mg, 50% resa);  $R_f$  = 0.4 (esano); m.p. 30.0-32.0 °C;  $t_r$  = 11.70 min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65-7.60 (m, 2H, ArH), 7.50-7.30 (m, 2H, ArH), 7.30-7.10 (m, 3H, ArH), 7.08 (dd,  $J$  = 5.1, 3.6 Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 144.6, 134.5, 129.0, 128.1, 127.6, 126.1, 124.9, 123.2 ppm; IR (ATR)  $\nu$  = 2922, 2850, 1730, 1664, 1596, 1484, 1446, 1210, 1076, 850, 826, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 160 ( $\text{M}^+$ , 100%), 128 (8), 115 (25).

**3-fenilchinolina (7m):**<sup>171</sup> Olio giallo (55.4 mg, 53% resa);  $R_f$  = 0.5 (esano/AcOEt 2/1);  $t_r$  = 16.38 min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.18 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.72 (dd,  $J$  = 11.9, 4.6 Hz, 3H, ArH), 7.60-7.45 (m, 3H, ArH), 7.50-7.35 (m, 1H, ArH) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 149.9, 147.2, 137.9, 133.9, 133.4, 129.5, 129.3, 129.2 (2C), 128.2, 128.1, 127.5 (2C), 127.1 ppm; IR (ATR)  $\nu$  = 3062, 2985, 2937, 2892, 1496, 1450, 1418, 1343, 1127, 1022, 955, 907  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 205 ( $\text{M}^+$ , 100%), 176 (10), 151 (4), 102 (5), 76 (7).

**1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-one (7n):**<sup>172</sup> Solido bianco (52.6 mg, 53% resa);  $R_f$  = 0.5 (esano/AcOEt 4/1); m.p. 89.0-90.3 °C;  $t_r$  = 15.72 min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.10-7.90 (m, 2H, ArH), 7.70-7.60 (m, 2H, ArH), 7.43 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.40-7.30 (m, 1H, ArH), 7.23 (dd,  $J$  = 7.7, 7.1 Hz, 1H, ArH), 2.64 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 197.9, 146.1, 139.9, 138.7, 135.9, 129.1 (2C), 128.2, 127.4 (2C), 124.5, 26.8, 21.7 ppm; IR (ATR)  $\nu$  = 2921, 2852, 1685, 1598, 1170  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 48%), 195 (100), 152 (29).

---

170. Lois, S.; Florès, J.-C.; Lère-Porte, J.-P.; Serein-Spirau, F.; Moreau, J. J. E.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Baylère, P.; Tillard, M.; Belin, C., How to Build Fully  $\pi$ -Conjugated Architectures with Thienylene and Phenylene Fragments. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (24), 4019-4031.

171. Hogan, A.-M. L.; O'Shea, D. F., Regioselective Carbolithiation of o-Amino-(E)-Stilbenes: Cascade Route to the Quinoline Scaffold. *Org. Lett.* **2006**, 8 (17), 3769-3772.

172. Li, Q.; Zhang, L.-M.; Bao, J.-J.; Li, H.-X.; Xie, J.-B.; Lang, J.-P., Suzuki-Miyaura reactions promoted by a  $\text{PdCl}_2$ /sulfonate-tagged phenanthroline precatalyst in water. *App. Organometal. Chem.* **2014**, 28 (12), 861-867.

**1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-one (7o):**<sup>173</sup> Solido marrone chiaro (55.8 mg, 57% resa);  $R_f = 0.5$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 95.6-97.0 °C;  $t_r = 14.94$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.05-8.00$  (m, 2H, ArH), 7.70-7.60 (m, 2H, ArH), 7.60-7.55 (m, 2H, ArH), 7.20-7.10 (m, 2H, ArH), 2.63 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 197.8, 163.1$  (d,  $J = 248.2$  Hz) 144.8, 136.1 (d,  $J = 3.2$  Hz), 136.0, 129.0 (d,  $J = 9.3$  Hz), 127.2, 116.0 (d,  $J = 21.8$  Hz), 26.8 ppm; IR (ATR)  $\nu = 2923, 2855, 1681, 1599, 1528, 1494, 1360, 1251, 1195, 1161, 960, 818$  cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV, EI): m/z (%) 214 (M<sup>+</sup>, 53%), 199 (100), 170 (48), 151 (5), 85 (9).

**1-(4'-idrossi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-one (7p):**<sup>174</sup> Solido bianco (68.9 mg, 70% resa);  $R_f = 0.2$  (esano/AcOEt 2/1); m.p. 195.0-198.1 °C;  $t_r = 17.32$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.10-7.95$  (m, 2H, ArH), 7.70-7.60 (m, 2H, ArH), 7.60-7.50 (m, 2H, ArH), 6.70-6.85 (m, 2H, ArH), 6.80-6.60 (m, 1H, -OH), 2.65 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta = 200.0, 159.1, 147.1, 136.0, 131.9, 129.9$  (2C), 129.2 (2C), 127.2 (2C), 116.7, (2C), 26.5 ppm; IR (ATR)  $\nu = 3286, 2922, 2854, 1653, 1598, 1583, 1295, 1268, 1198, 955, 819$  cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV, EI): m/z (%) 212 (M<sup>+</sup>, 63%), 197 (100), 169 (11), 139 (15), 115 (12), 99 (4), 84 (7).

**1-(2'-metossi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-one (7q):**<sup>175</sup> Solido bianco (71.1 mg, 72% resa);  $R_f = 0.3$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 96.0-97.0 °C;  $t_r = 16.14$  min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.06-7.94$  (m, 2H, ArH), 7.70-7.55 (m, 2H, ArH), 7.40-7.30 (m, 2H, ArH), 7.04 (m, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 198.1, 156.6, 143.7, 135.6, 130.8, 129.8, 129.6$  (2C), 128.1(2C), 121.1, 111.4, 55.7, 26.8 ppm; IR (ATR)  $\nu = 2951, 2922, 1670, 1601, 1483, 1458, 1267, 1236$  cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV, EI): m/z (%) 226 (M<sup>+</sup>, 60%), 211 (100), 168 (38), 139 (16), 106 (6).

**(E)3-metil-(4-nitrofenil)acrilato (11a):**<sup>176</sup> Solido bianco (96.3 mg, 93% resa),  $R_f = 0.43$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 131-133 °C;  $t_r = 13.95$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.30-8.20$  (m, 2H, ArH), 7.72 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 7.70-7.65 (m, 2H, ArH), 6.56 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.6, 148.6, 142.0, 140.6, 128.8, 124.3, 122.2, 52.2$

---

173. Kienle, M.; Knochel, P., i-PrI Acceleration of Negishi Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.* **2010**, *12* (12), 2702-2705, 173. *ibid.*

174. Monguchi, Y.; Fujita, Y.; Hashimoto, S.; Ina, M.; Takahashi, T.; Ito, R.; Nozaki, K.; Maegawa, T.; Sajiki, H., Palladium on carbon-catalyzed solvent-free and solid-phase hydrogenation and Suzuki-Miyaura reaction. *Tetrahedron* **2011**, *67* (45), 8628-8634.

175. Zhang, G., Efficient protocol for the phosphine-free Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by palladium on carbon at room temperature. *Synthesis* **2005**, *2005* (04), 537-542.

176. Evangelisti, C.; Panziera, N.; Pertici, P.; Vitulli, G.; Salvadori, P.; Battocchio, C.; Polzonetti, G., Palladium nanoparticles supported on polyvinylpyridine: Catalytic activity in Heck-type reactions and XPS structural studies. *J. Catal.* **2009**, *262* (2), 287-293.

ppm; IR (ATR):  $\nu = 2920, 2855, 1719, 1598, 1510, 1339, 1311, 1170, 849 \text{ cm}^{-1}$ ;  
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 207 ( $M^+$ , 63%), 206 (18), 186 (14), 177 (25), 176 (100),  
146 (24), 130 (35), 118 (23), 102 (23), 91 (10), 89 (15), 76 (20), 63 (10), 50 (14).  
175

**(E)3-metil-(4-acetilfenil)acrilato (11b):**<sup>177</sup> Solido bianco (68.5 mg, 67% resa),  $R_f = 0.25$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 104.4-104.7 °C;  $t_r = 15.21$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.00\text{-}7.95$  (m, 2H, ArH), 7.71 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, HC=CH), 7.65-7.60 (m, 2H, ArH), 6.53 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, HC=CH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.4, 167.1, 143.4, 138.8, 138.2, 129.0, 128.3, 120.5, 52.1, 26.8$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2959, 2922, 2852, 1707, 1680, 1638, 1429, 1325, 1314, 1205, 1172, 988, 824 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 204 ( $M^+$ , 31%), 190 (12), 189 (100), 102 (10).

**(E)3-metil-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato (11c):**<sup>178</sup> Solido bianco (109.1 mg, 95% resa),  $R_f = 0.50$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 73.1-73.4 °C;  $t_r = 11.43$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.71$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 7.65-7.60 (m, 4H), 6.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0, 143.1, 137.9, 132.4\text{-}131.4$  (q,  $J = 32.4$  Hz), 128.3, 126.1-125.3 (q,  $J = 3.8$  Hz), 128.0-119.9 (q,  $J = 271.8$  Hz), 120.5, 52.1 ppm; IR (ATR):  $\nu = 2957, 2923, 2850, 1708, 1639, 1316, 1159, 1107, 1064, 834 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 230 ( $M^+$ , 39%), 229 (15), 220 (11), 199 (100), 171 (34), 151 (38).

**Metilcinnamato (11d):**<sup>179</sup> Solido bianco (72.5 mg, 90% resa),  $R_f = 0.50$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 33-35 °C;  $t_r = 11.54$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 7.55- 7.50 (m, 2H, ArH), 7.40-7.35 (m, 3H, ArH), 6.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.6, 145.0, 134.5, 130.4, 129.0, 128.2, 117.9, 51.8$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2944, 1711, 1636, 771 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 162 ( $M^+$ , 55%), 161 ( $M^+ - 1$ , 29), 131 (100), 103 (57), 102 (15), 77 (30), 51 (15).

---

177. Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Niembro, S.; Petrucci, F.; Pleixats, R.; Prastaro, A.; Sebastián, R. M.; Soler, R.; Tristany, M.; Vallribera, A., Phosphine-Free Perfluoro-Tagged Palladium Nanoparticles Supported on Fluorous Silica Gel: Application to the Heck Reaction. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 561-564.

178. O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A., Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (37), 6836-6839.

179. Yang, L.; Zhang, X.; Mao, P.; Xiao, Y.; Bian, H.; Yuan, J.; Mai, W.; Qu, L., NCN pincer palladium complexes based on 1,3-dipicolyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenes: synthesis, characterization and catalytic activities. *RSC Adv.* **2015**, *5* (33), 25723-25729.

**(E)3-metil(*o*-tolil)acrilato (11e):**<sup>179</sup> Olio giallo (58.2 mg, 66% resa),  $R_f = 0.50$  (esano/AcOEt 4/1);  $t_r = 12.40$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, HC=CH), 7.50- 7.45 (m, 1H, ArH), 7.25-7.10 (m, 3H, ArH), 6.29 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, HC=CH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm, 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.6, 142.7, 137.8, 133.5, 130.9, 130.2, 126.5, 126.5, 119.0, 51.8, 19.9$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2948, 1714, 1433, 1168, 761$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 176 ( $\text{M}^+$ , 34%), 161 (29), 146 (13), 145 (100), 144 (29), 117 (46), 116 (86), 115 (95), 91 (26), 65 (10).

**(E)3-metil(*p*-tolil)acrilato (11f):**<sup>179</sup> Olio giallo (69.6 mg, 79% resa),  $R_f = 0.43$  (esano/AcOEt 4/1);  $t_r = 12.70$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.67$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, H, ArH), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, H, ArH), 6.40 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 3.80 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>) ppm, 2.73 (s, 1H, CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.8, 145.0, 140.9, 131.5, 129.8, 128.2, 126.5, 116.8, 51.8, 21.6$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2945, 1703, 1604, 815$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 176 ( $\text{M}^+$ , 65%), 175 ( $\text{M}^+ - 1$ , 15), 146 (11), 145 (100), 117 (28), 116 (16), 115 (51), 91 (18).

**(E)3metil(2-idrossifenil)acrilato (11g):**<sup>180</sup> Solido bianco (74.7 mg, 84% resa),  $R_f = 0.17$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 129.7-130.5 °C;  $t_r = 14.04$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.04$  (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, HC=CH), 7.47 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.30-7.15 (m, 1H, ArH), 7-6.80 (m, 2H, ArH), 6.64 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, HC=CH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.9, 155.5, 140.9, 131.6, 129.4, 121.8, 120.9, 118.2, 116.6, 52.0$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 3383, 1688, 1624, 1325, 1197, 1174, 990, 752$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 178 ( $\text{M}^+$ , 18%), 147 (21), 146 (87), 119 (10), 118 (100), 103 (13), 91 (21), 90 (22), 89 (22), 63 (13).

**(E)3-metil-(4-metossifenil)acrilato (11h):**<sup>179</sup> Solido bianco (82.4 mg, 86% resa),  $R_f = 0.40$  (esano/AcOEt 4/1); m.p. 83-84 °C;  $t_r = 14.23$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.65$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 7.50-7.45 (m, 2H, ArH), 6.95-6.90 (m, 2H, ArH), 6.31 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, HC=CH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm, 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.9, 161.5, 144.7, 129.9, 127.2, 115.4, 114.5, 55.5, 51.7$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2038, 1711, 1600, 819$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 192 ( $\text{M}^+$ , 74%), 162 (11), 161 (100), 134 (13), 133 (28), 118 (12), 90 (11), 89 (16).

**(E)3metil-(naftalen-1-il)acrilato (11i):**<sup>179</sup> Olio giallo (99.8 mg, 94% resa),  $R_f = 0.46$  (esano/AcOEt 4/1);  $t_r = 16.32$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.55$  (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, HC=CH), 8.20 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H, ArH), 7.90-7.85 (m, 2H,

---

180. Kauch, M.; Snieckus, V.; Hoppe, D., Substitution of Hydroxybiaryls via Directed ortho-Lithiation of N-Silylated O-Aryl N-Isopropylcarbamates. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (18), 7149-7158.

ArH), 7.75 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 7.60-7.45 (m, 3H, ArH), 6.54 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, HC=CH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.4, 142.0, 133.8, 131.8, 131.5, 130.6, 128.8, 127.0, 126.3, 125.6, 125.1, 123.5, 120.5, 51.9$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2947, 1709, 1630, 1165, 799$  cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 212 (M<sup>+</sup>, 29%), 181 (14), 154 (13), 153 (100), 152 (76), 151 (17), 76 (13).

**1,2-difeniletino (13a):**<sup>181</sup> Solido bianco (74.8 mg, 84% resa);  $R_f = 0.5$  (Esano); m.p. 59-61 °C;  $t_R = 12.43$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.55-7.50$  (m, 4H, ArH), 7.40-7.30 (m, 6H, ArH) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 131.8, 128.5, 128.4, 123.4, 89.5$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 3063, 2921, 2851, 1950, 1882, 1806, 1758, 1674, 1599, 1492, 1442, 1312, 1280, 1156, 11069, 1025, 916$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 179 (M<sup>+</sup>+1, 15%) 178 (M<sup>+</sup>, 100%), 177 (10), 176 (22).

**1-nitro-4-(feniletinil)benzene (13b):**<sup>182</sup> Solido giallo (100.2 mg, 90% resa);  $R_f = 0.43$  (Esano/AcOEt 98/2); m.p. 111-113 °C;  $t_R = 15.71$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.25-8.20$  (m, 2H, ArH), 7.70-7.65 (m, 2H, ArH), 7.60-7.55 (m, 2H, ArH), 7.45-7.40 (m, 3H, ArH) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.1, 132.4, 132.0, 130.4, 129.4, 128.7, 123.8, 122.2, 94.8, 87.7$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2213, 1590, 1509, 1344, 1334, 1105, 856, 763, 687$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  224 (M<sup>+</sup> +1, 11%), 223 (M<sup>+</sup>, 100%), 193 (23), 177 (18), 176 (63), 165 (24), 150 (11), 88 (12).

**1-(4-(feniletinil)fenil)etan-1-one (13c):**<sup>182</sup> Solido bianco (99.7 mg, 91% resa);  $R_f = 0.54$  (Esano/AcOEt 4/1); m.p. 93-95 °C;  $t_R = 15.26$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.00-7.95$  (m, 2H, ArH), 7.65-7.60 (m, 2H, ArH), 7.60-7.55 (m, 2H, ArH), 7.40-7.35 (m, 3H, ArH), 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 197.4, 136.3, 131.9, 131.8, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 122.8, 92.8, 88.7, 26.8$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 1676, 1600, 1403, 1359, 1261, 955, 831, 7556, 689$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  221 (M<sup>+</sup>+1, 12%), 220 (M<sup>+</sup>, 74%), 206 (18), 205 (100), 177 (13), 176 (49), 151 (15), 150 (11).

**1-(feniletinil)-4-(trifluorometil)benzene (13d):**<sup>183</sup> Solido bianco (87.0 mg, 83% resa);  $R_f = 0.6$  (Esano); m.p. 99-101 °C;  $t_R = 13.2$  min; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.65-7.60$  (m, 4H, ArH), 7.55-7.50 (m, 2H, ArH), 7.40-7.35 (m, 3H, ArH) ppm;

---

181. Bong Park, S.; Alper, H., Recyclable Sonogashira coupling reactions in an ionic liquid, effected in the absence of both a copper salt and a phosphine. *Chem. Commun.* **2004**, (11), 1306-1307.

182. Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V., Copper- and Ligand-Free Sonogashira Reaction Catalyzed by Pd(0) Nanoparticles at Ambient Conditions under Ultrasound Irradiation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (12), 4869-4872.

183. Busacca, C. A.; Farber, E.; DeYoung, J.; Campbell, S.; Gonnella, N. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Lee, H.; Ma, S.; Reeves, D.; Shen, S.; Senanayake, C. H., Ambient Temperature Hydrophosphination of Internal, Unactivated Alkynes and Allenyl Phosphineoxides with Phosphine Borane Complexes. *Org. Lett.* **2009**, *11* (24), 5594-5597.



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 132.0, 131.9, 130.0$  (d,  $J = 32.2$  Hz), 129.0, 128.6, 127.3, 125.4 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.1 (d,  $J = 272.2$  Hz), 122.7, 91.9, 88.1 ppm; IR (ATR):  $\nu = 3379, 2980, 2221, 1603, 1323, 1102, 1060, 844, 754, 690$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  247 ( $\text{M}^+ + 1$ , 17%), 246 ( $\text{M}^+$ , 100%).

**1-fluoro-4-(feniletinil)benzene (13e):**<sup>184</sup> Solido bianco (55.1 mg, 56% resa);  $R_f = 0.6$  (Esano); m.p. 103-106 °C;  $t_r = 13.55$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55$ -7.45 (m, 4H, ArH), 7.40-7.30 (m, 3H, ArH), 7.10-7.00 (m, 2H, ArH) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.6$  (d,  $J = 249.6$  Hz), 161.4, 133.6 (d,  $J = 8.4$  Hz), 131.7, 128.5 (2C), 123.4, 119.5 (d,  $J = 3.4$  Hz), 115.8 (d,  $J = 22.1$  Hz), 89.2, 88.4 ppm; IR (ATR):  $\nu = 2926, 2858, 1590, 1214, 1158, 835, 756, 686$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  197 ( $\text{M}^+ + 1$ , 15%), 196 ( $\text{M}^+$ , 100%), 194 (14), 175 (10).

**1-metil-2-(feniletinil)benzene (13f):**<sup>185</sup> Olio giallo (27.0 mg, 29% resa);  $R_f = 0.37$  (Esano);  $t_r = 14.35$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60$ -7.40 (m, 3H, ArH), 7.40-7.30 (m, 3H, ArH), 7.25-7.20 (m, 2H, ArH), 7.20-7.15 (m, 1H, ArH), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.3, 132.0, 131.6, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 125.7, 123.7, 123.2, 93.5, 88.5, 20.9$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 3020, 2918, 1606, 1566, 1498, 1447, 751, 713, 688$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  193 ( $\text{M}^+ + 1$ , 15%), 192 ( $\text{M}^+$ , 100%), 191 ( $\text{M}^+ - 1$ , 94%), 190 (18), 189 (34), 165 (20), 115 (10).

**1-metil-4-(feniletinil)benzene (13g):**<sup>182</sup> Solido giallo (52.5 mg, 54% resa);  $R_f = 0.47$  (Esano); m.p. 63-65 °C;  $t_r = 13.47$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55$ -7.50 (m, 2H, ArH), 7.45-7.40 (m, 2H, ArH), 7.35-7.30 (m, 3H, ArH), 7.20-7.15 (m, 2H, ArH), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.5, 131.7, 131.6, 129.2, 128.4, 128.2, 123.6, 120.3, 89.7, 88.8, 21.6$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 3029, 2919, 2853, 1593, 1507, 1484, 1439, 1260, 1017, 816, 753, 689$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  193 ( $\text{M}^+ + 1$ , 21%), 192 ( $\text{M}^+$ , 100%), 191 ( $\text{M}^+ - 1$ , 57%), 190 (14), 189 (30), 165 (14).

**1-metossi-4-(feniletinil)benzene (13h):**<sup>181</sup> Solido bianco (15.6 mg, 15% resa);  $R_f = 0.47$  (Esano/AcOEt 98/2); m.p. 61-62.5 °C;  $t_r = 17.64$  min;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55$ -7.45 (m, 4H, ArH), 7.35-7.30 (m, 3H, ArH), 6.85-6.80 (m, 2H, ArH), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.7, 133.2,$

---

184. Döbele, M.; Vanderheiden, S.; Jung, N.; Bräse, S., Synthesis of Aryl Fluorides on a Solid Support and in Solution by Utilizing a Fluorinated Solvent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (34), 5986-5988.

185. Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Kurita, J., Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of ethynylstibanes with organic halides. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (12), 2956-2966.

181. Bong Park, S.; Alper, H., Recyclable Sonogashira coupling reactions in an ionic liquid, effected in the absence of both a copper salt and a phosphine. *Chem. Commun.* **2004**, (11), 1306-1307.

131.6, 128.4, 128.0, 123.7, 115.5, 114.1, 89.5, 88.2, 55.4 ppm; IR (ATR):  $\nu = 2919, 2852, 2213, 1603, 1594, 1506, 1244, 1024, 835, 753, 688 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  209 ( $M^{+1}$ , 16%), 208 ( $M^{+}$ , 100%), 193 (42), 165 (30), 164 (11).

**2-(feniletinil)anilina (13i):**<sup>186</sup> Solido marrone (61.5 mg, 64% resa);  $R_f = 0.43$  (Esano/AcOEt 4/1); m.p. 83-85 °C;  $t_r = 16.06$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55\text{--}7.50$  (m, 2H, ArH), 7.40–7.30 (m, 4H, ArH), 7.20–7.10 (m, 1H, ArH), 6.80–6.70 (m, 2H, ArH), 4.56 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.6, 132.3, 131.6, 129.8, 128.5, 128.4, 123.3, 118.9, 115.2, 108.9, 95.1, 85.8$ .ppm; IR (ATR):  $\nu = 3466, 3369, 3049, 3029, 2205, 1611, 1494, 1482, 1453, 1309, 744, 689 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  194 ( $M^{+1}$ , 15%), 193 ( $M^{+}$ , 100%), 192 (16), 165 (27).

**1-(cicloesiletinil)-4-nitrobenzene (13j):**<sup>187</sup> Olio arancione (54.5 mg, 48% resa);  $R_f = 0.40$  (Esano);  $t_r = 16.57$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.15$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.52 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 2.70–2.55 (m, 1H,  $\text{C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.95–1.85 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.80–1.70 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.65–1.50 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.45–1.30 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.7, 132.4, 131.4, 123.6, 100.8, 79.4, 32.5, 30.0, 26.0, 25.0$  ppm; IR (ATR):  $\nu = 2926, 2852, 2228, 1592, 1516, 1447, 1340, 1107, 853, 750 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  229 ( $M^{+}$ , 100%), 214 (13), 213 (19), 212 (43), 201 (28), 188 (13), 187 (31), 186 (31), 183 (45), 182 (67), 175 (13), 173 (13), 170 (13), 168 (24), 167 (31), 165 (11), 155 (28), 154 (64), 153 (47), 152(29), 143 (19), 142 (31), 141 (93), 140 (21), 139 (37), 129 (27), 128 (50), 127 (40), 126 (21), 116 (13), 115 (68), 114 (15), 102 (14), 101 (18), 93 (31), 91 (17), 89 (13), 82 (20), 81 (19), 80 (20), 79 (16), 77 (32), 76 (11), 75 (16), 67 (39), 63 (19), 55 (10), 54 (10), 51 (11).

**2-(feniletinil)tiofene (13k):**<sup>188</sup> Solido bianco (67.5 mg, 74% resa);  $R_f = 0.56$  (Esano); m.p. 44- 46 °C;  $t_r = 13.95$  min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55\text{--}7.50$  (m, 2H, ArH), 7.35-7.30 (m, 3H, ArH), 7.30-7.25 (m, 2H, ArH), 7.00-6.95 (m, 1H, ArH) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 132.0, 131.6, 128.5$  (2C), 127.4, 127.2, 123.4, 123.1, 93.2, 82.8 ppm; IR (ATR):  $\nu = 2912, 2853, 1595, 1520, 1484, 1425, 1214, 853, 754, 687 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  185 ( $M^{+1}$ , 12%), 184 (100), 152 (11), 139 (17).

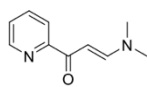
---

186. Cao, Z.; Bassani, D. M.; Bibal, B., Photoreduction of Thioether Gold(III) Complexes: Mechanistic Insight and Homogeneous Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (70), 18779-18787.

187. Kim, S.; Rojas-Martin, J.; Toste, F. D., Visible light-mediated gold-catalysed carbon (sp 2)-carbon (sp) cross-coupling. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (1), 85-88.

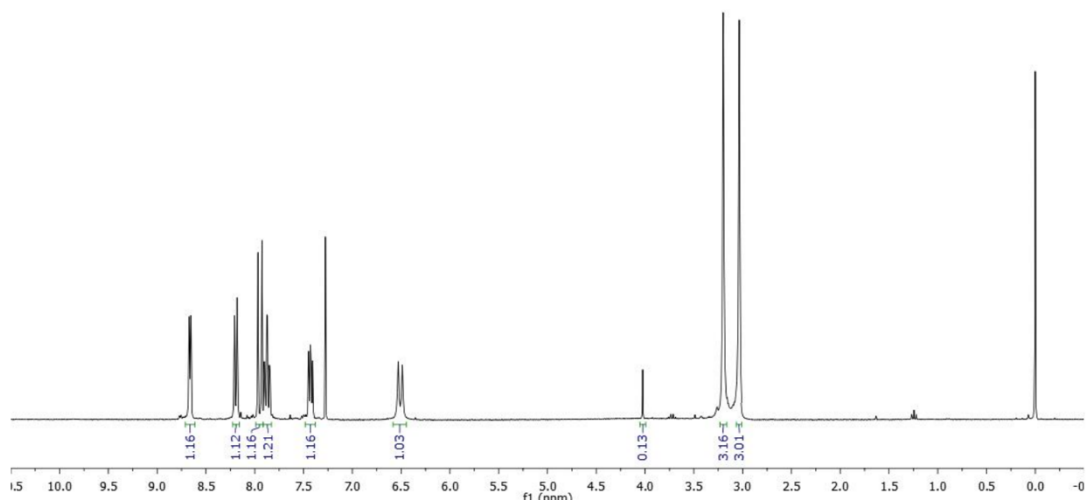
188. Kim, H.; Lee, P. H., Palladium-Catalyzed Decarboxylative sp-sp<sup>2</sup> Cross-Coupling Reactions of Aryl and Vinyl Halides and Triflates with  $\alpha,\beta$ -Ynoic Acids using Silver Oxide. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (17), 2827-2832.

# Spettri NMR



**2**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



—186.71

—156.10

—154.75

—148.18

—136.75

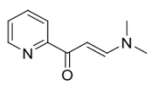
—125.40

—121.99

—91.04

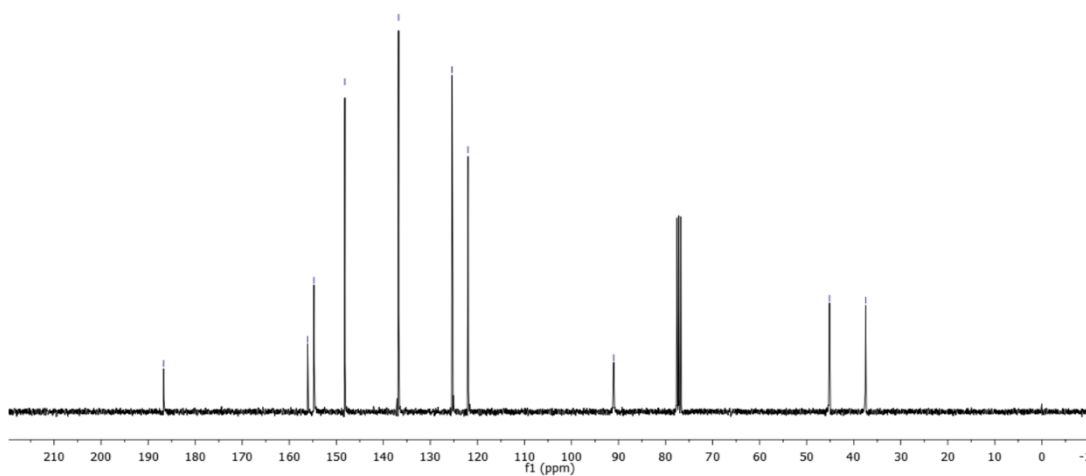
—45.15

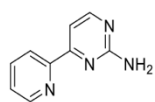
—37.45



**2**

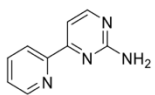
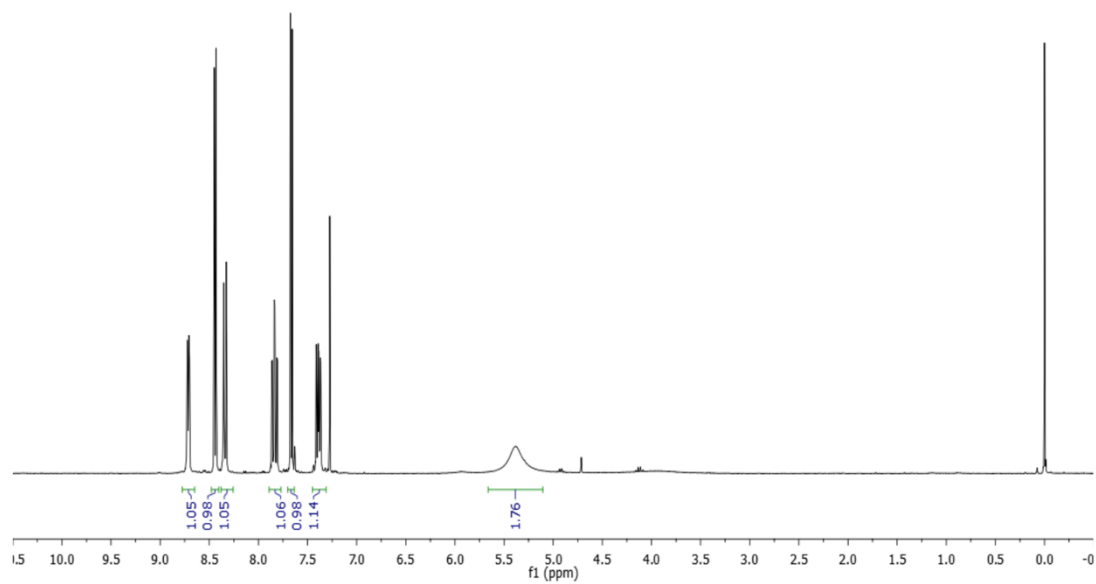
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





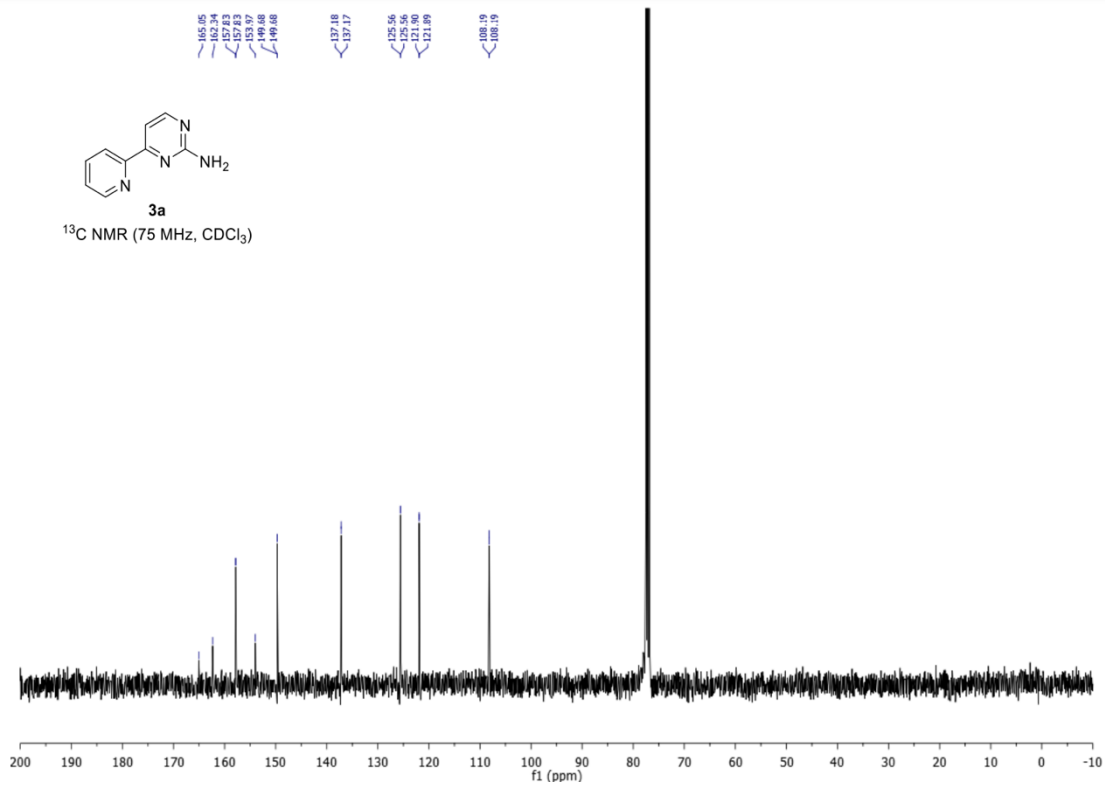
3a

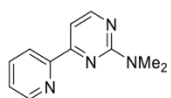
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



3a

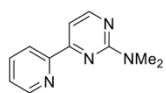
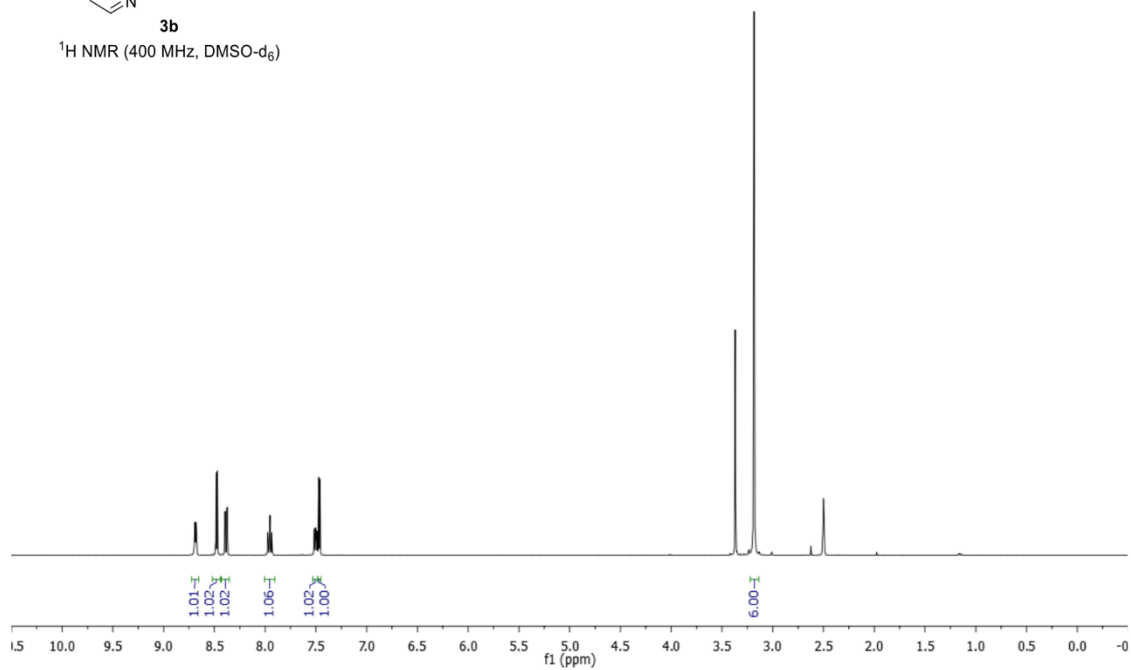
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





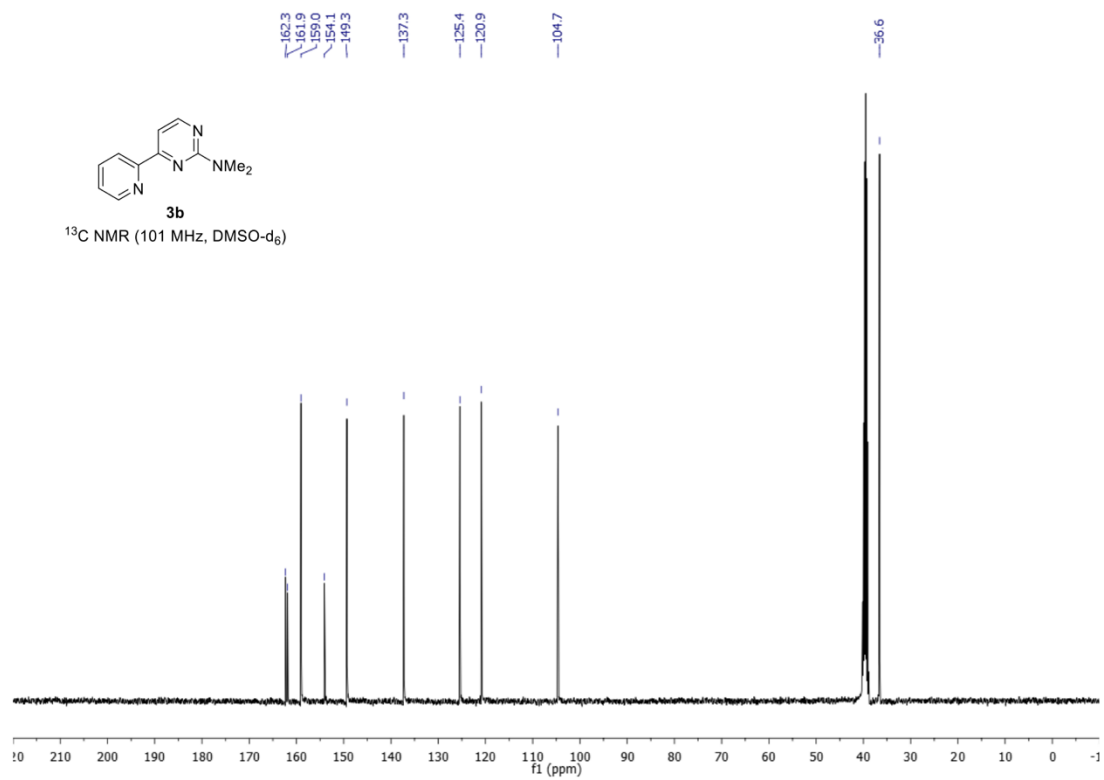
**3b**

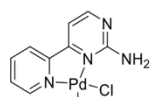
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



**3b**

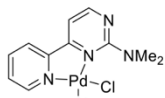
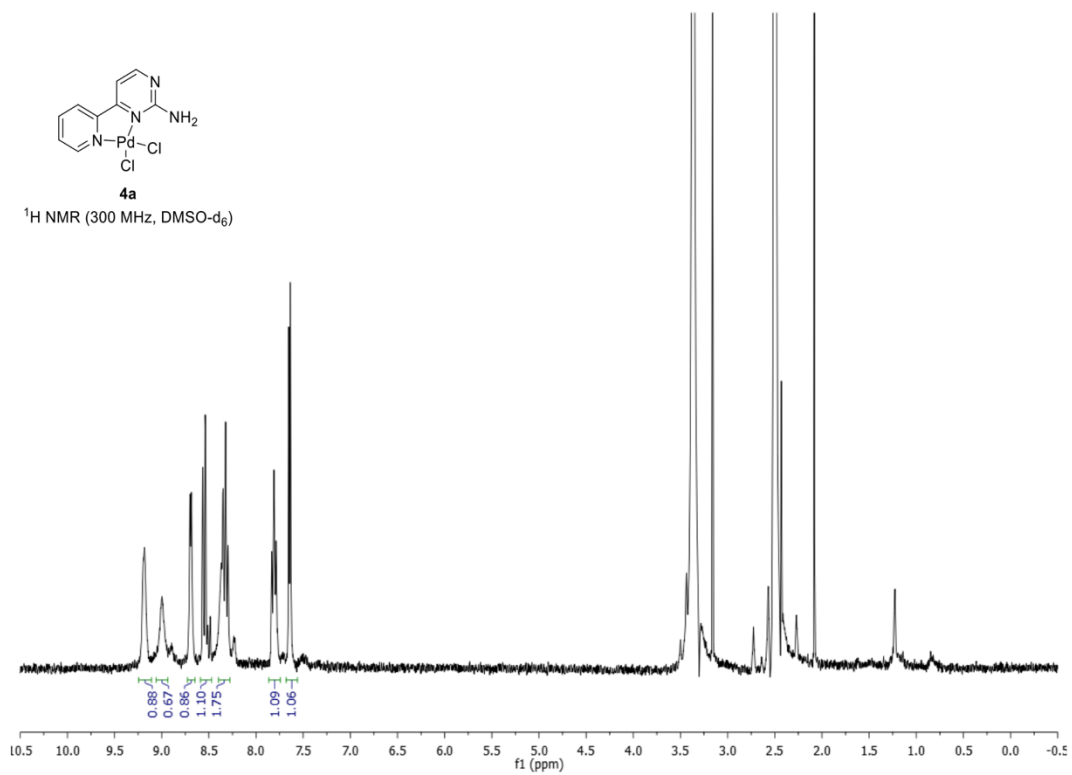
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)





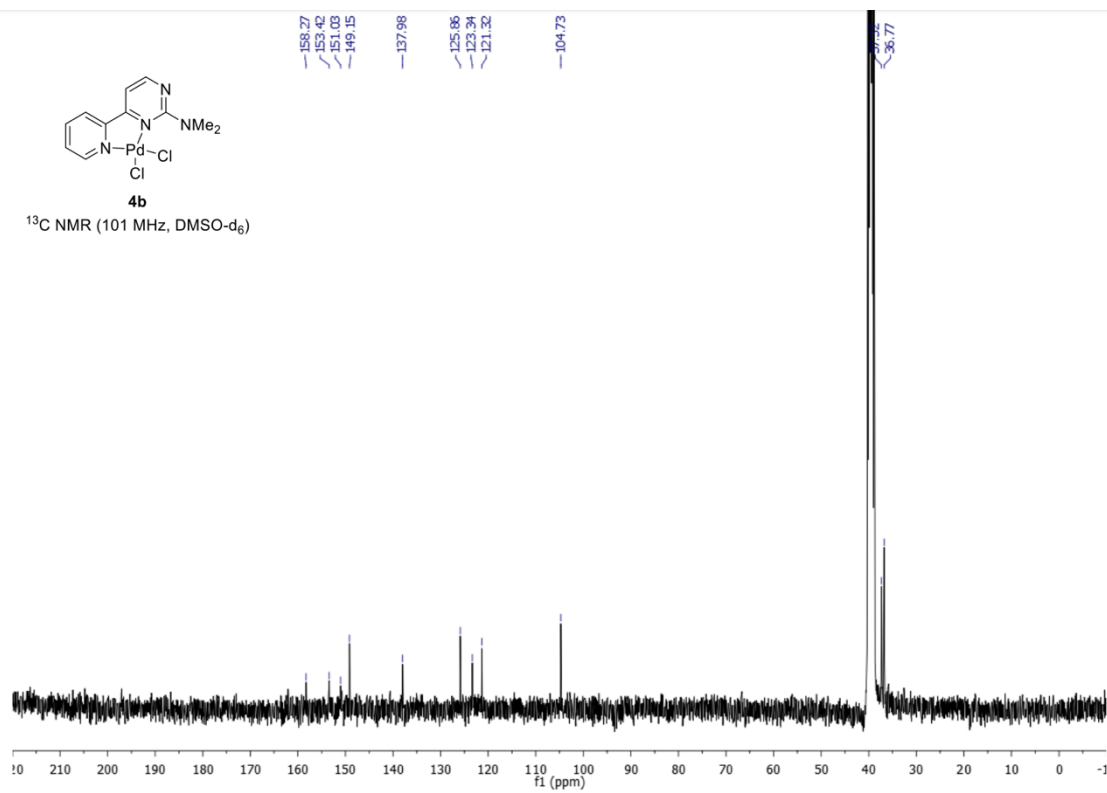
**4a**

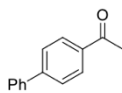
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )



**4b**

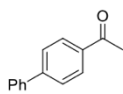
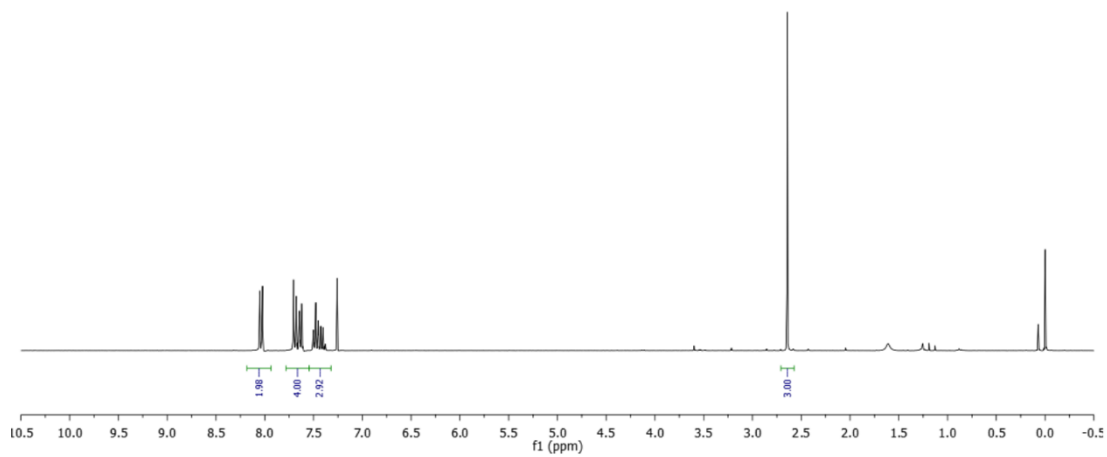
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )





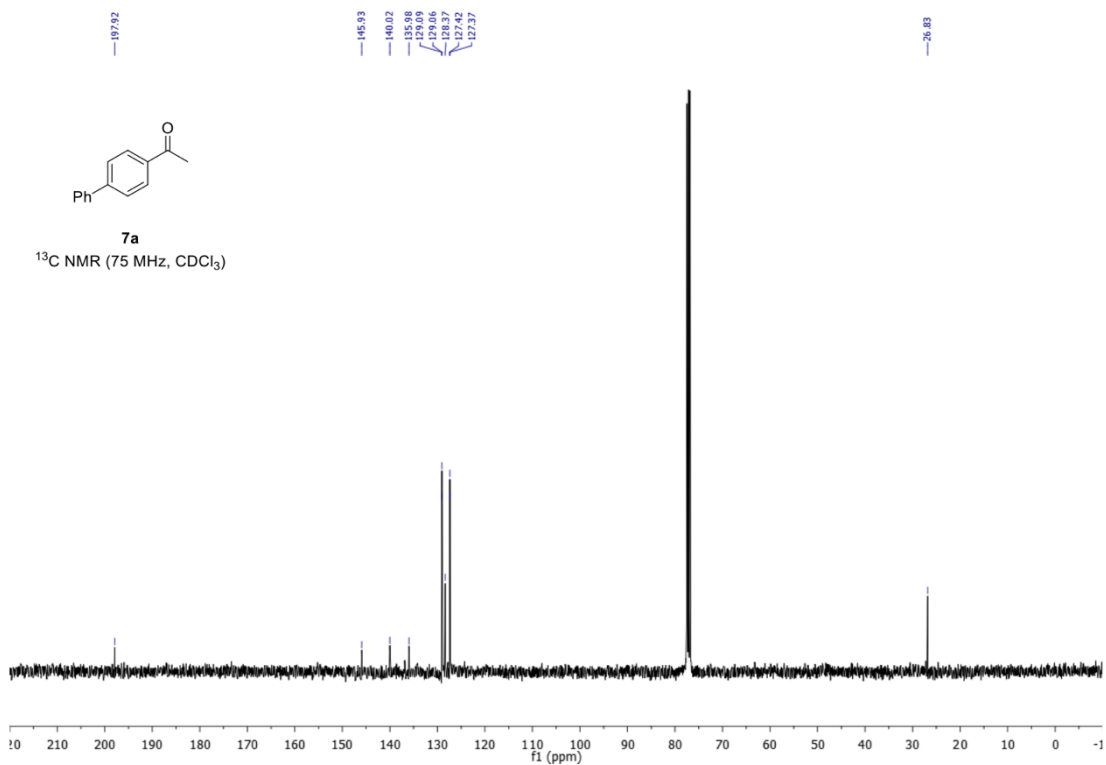
**7a**

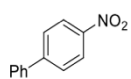
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**7a**

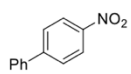
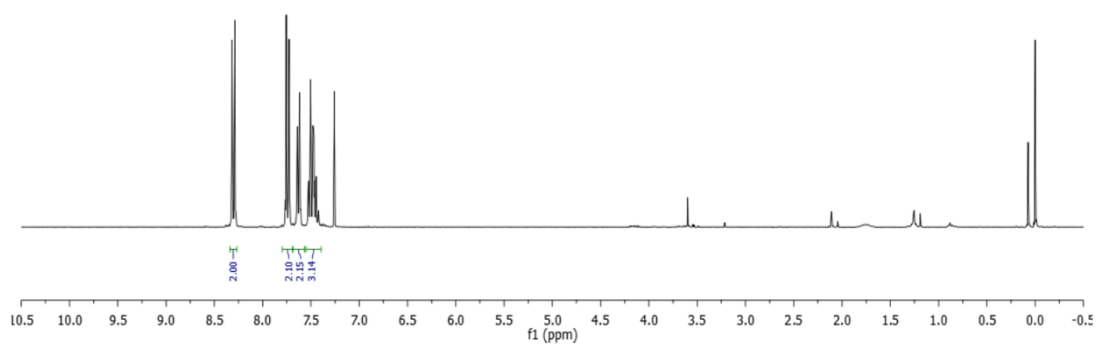
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





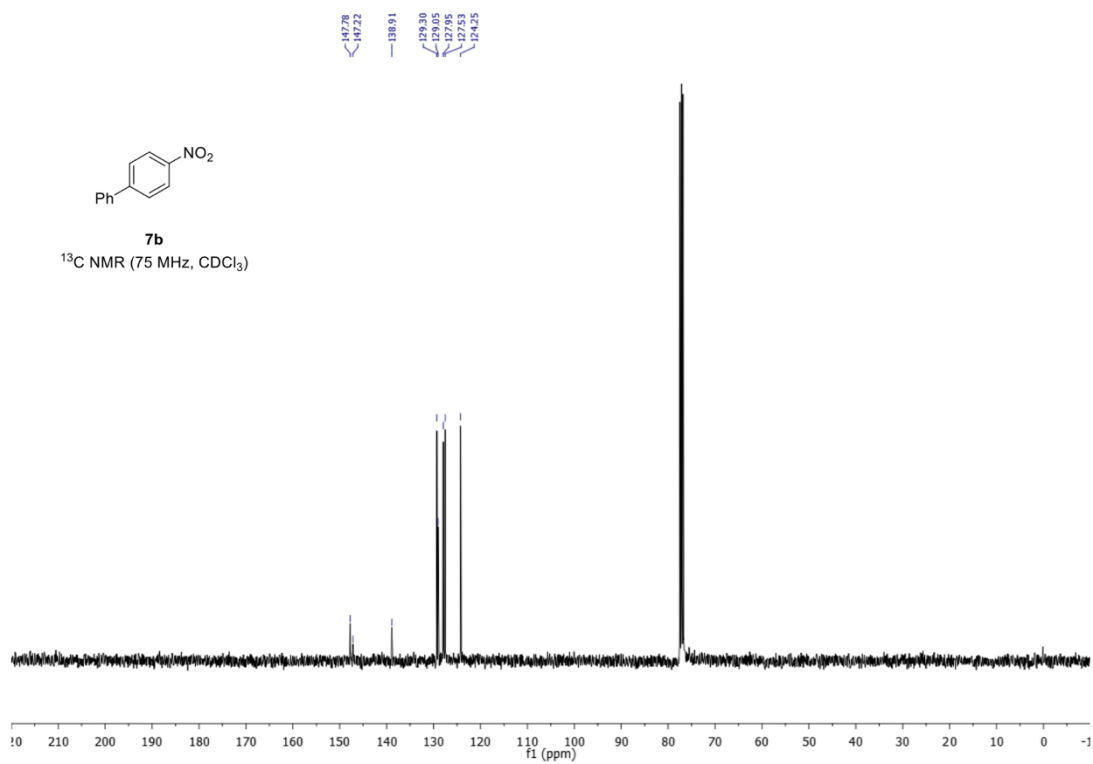
**7b**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

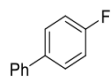


**7b**

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

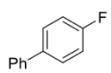
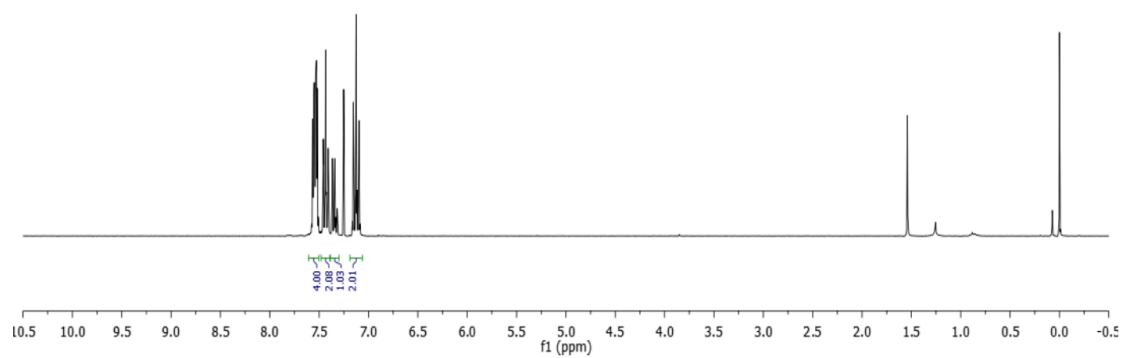






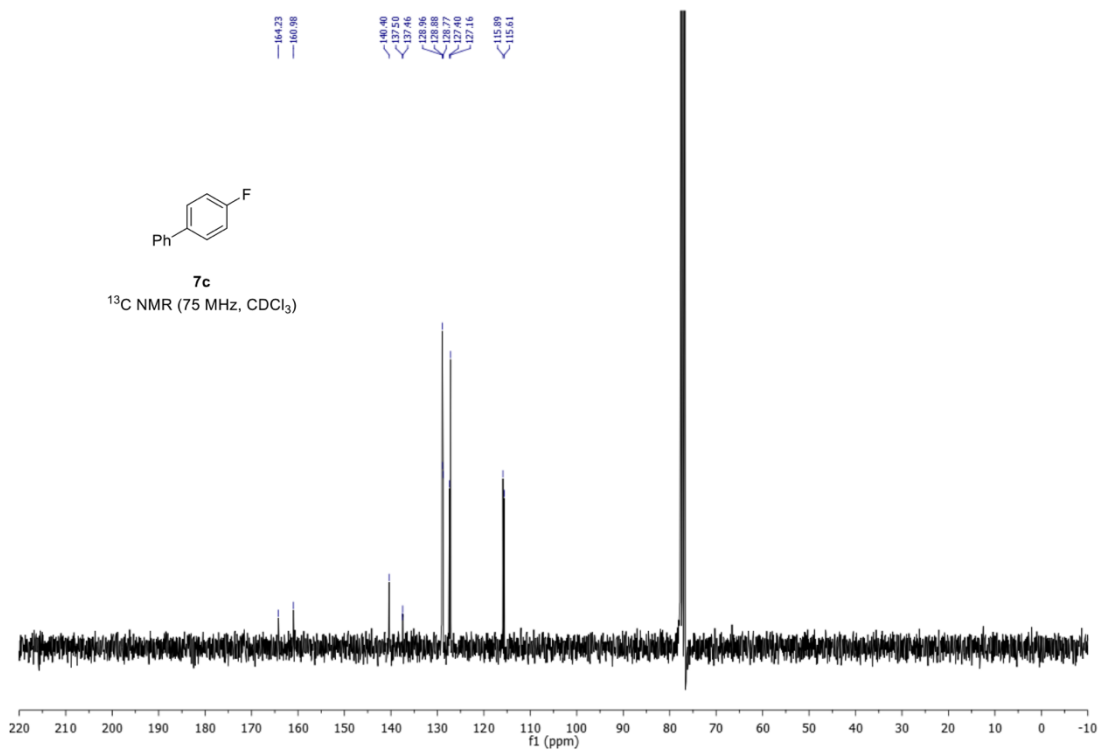
**7c**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



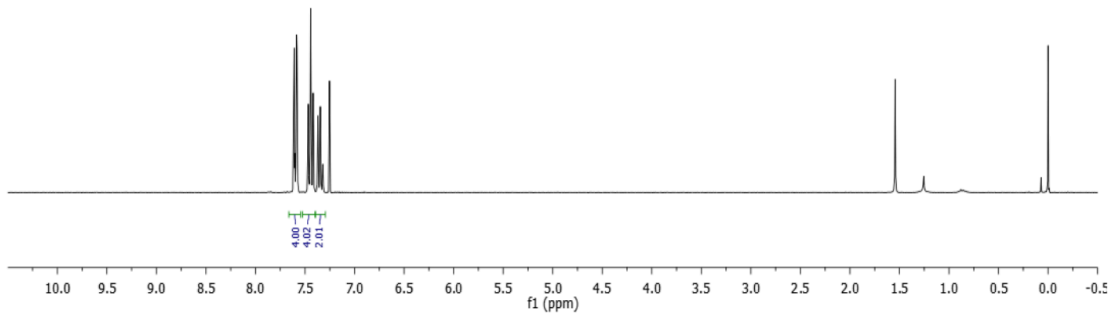
**7c**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

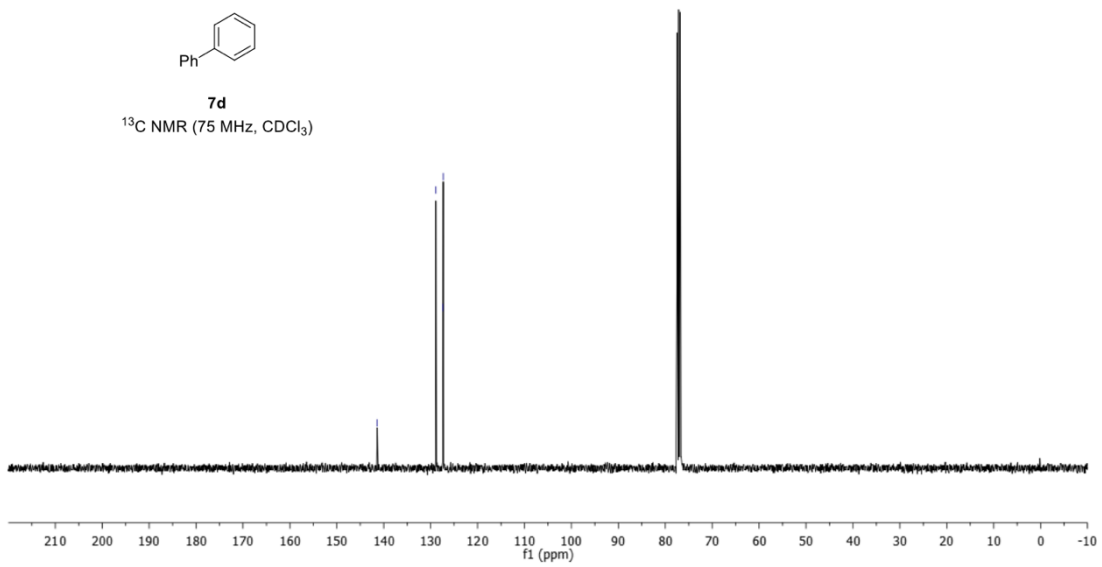


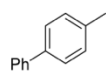


**7d**  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



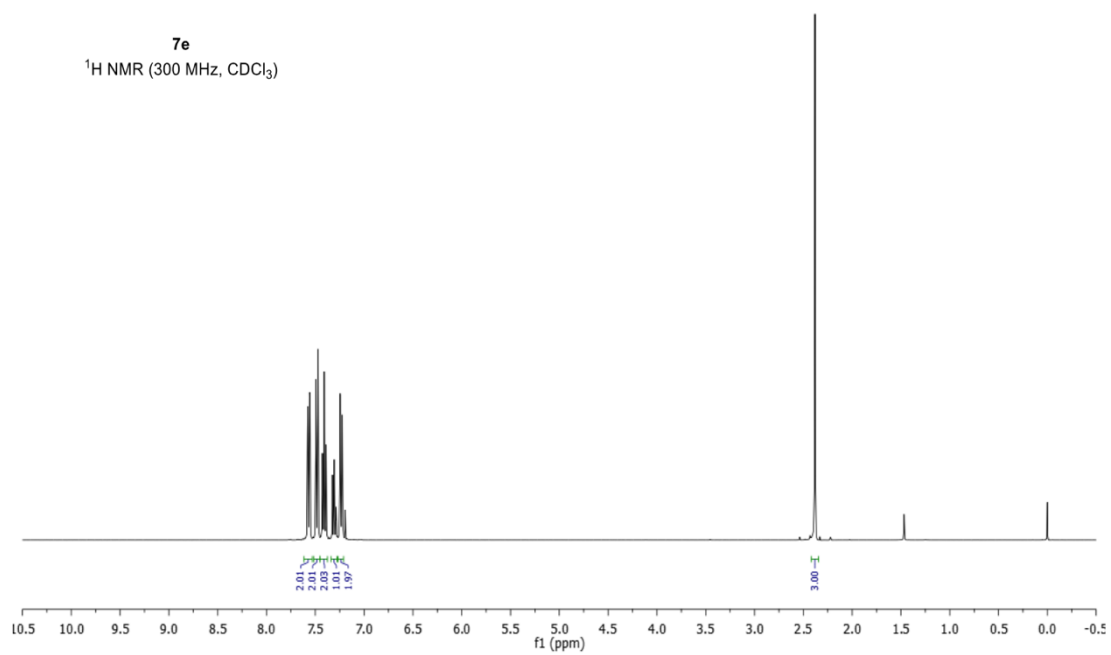
**7d**  
 $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





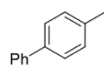
**7e**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



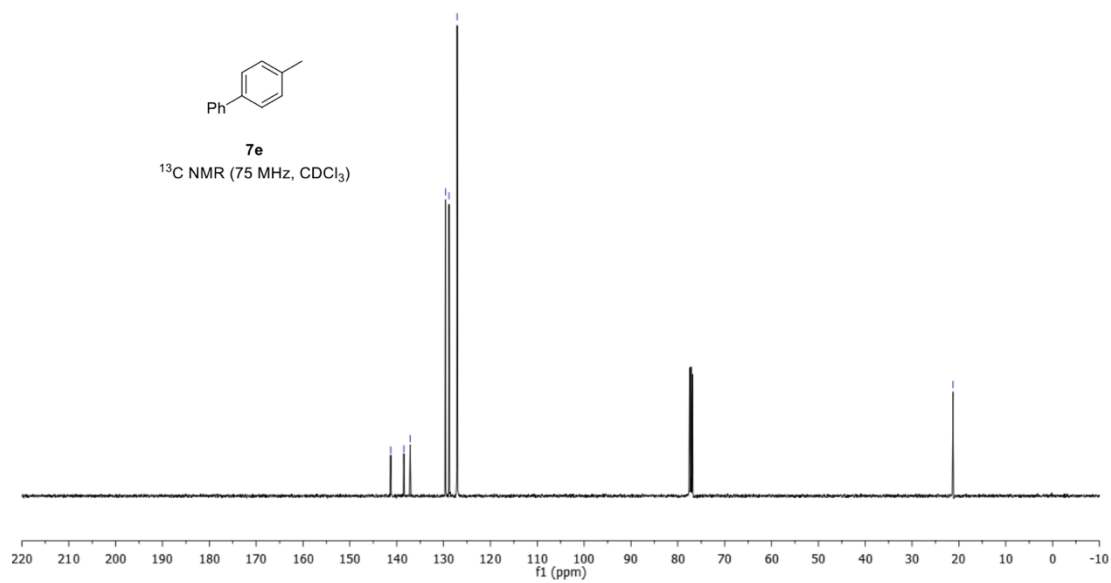
141.26  
138.49  
137.13  
128.64  
127.84  
127.10

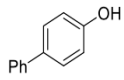
21.23



**7e**

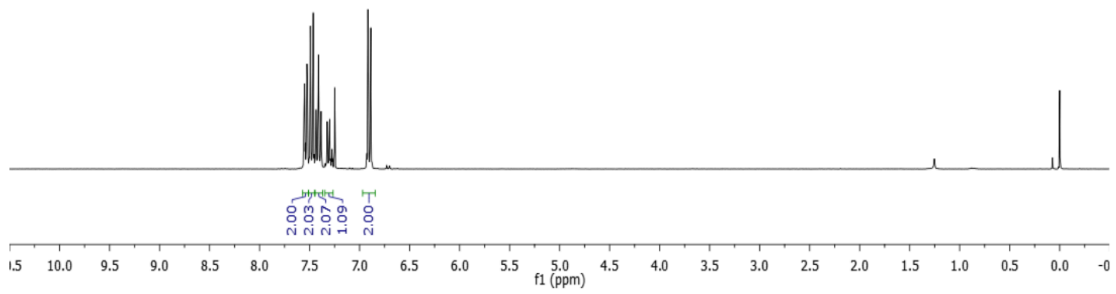
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



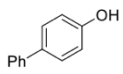


**7f**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

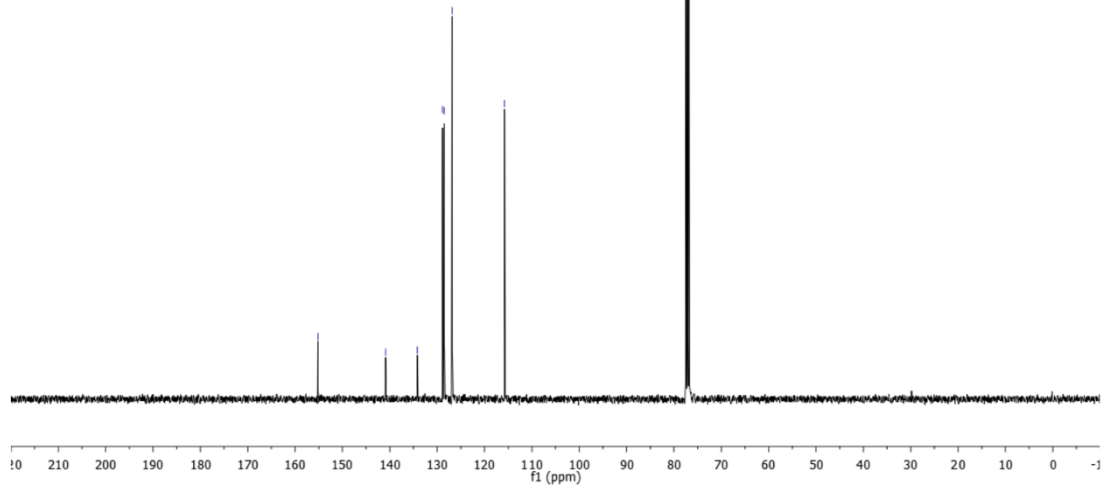


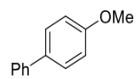
155.19  
140.88  
134.18  
128.86  
128.53  
126.85  
115.78



**7f**

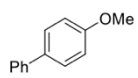
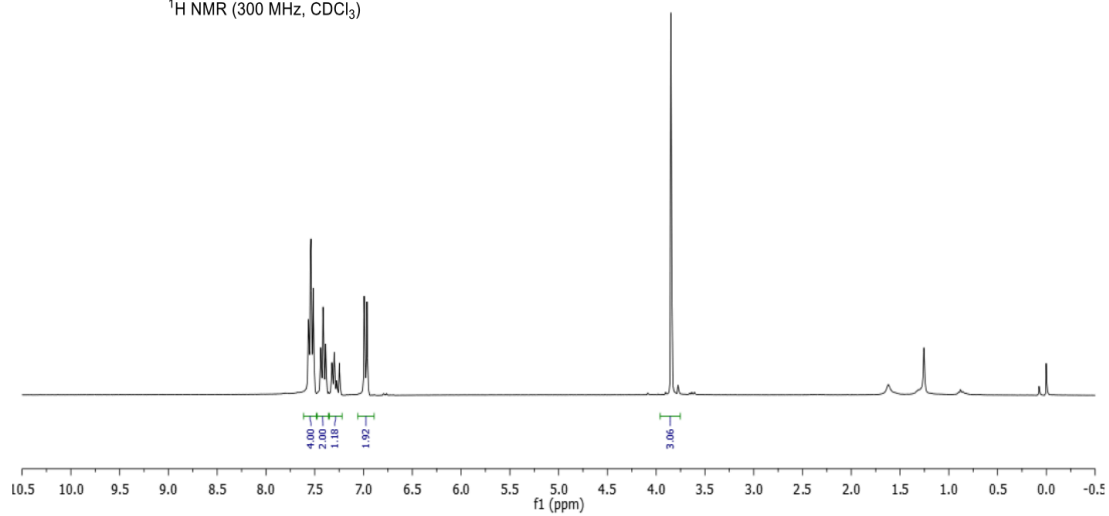
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





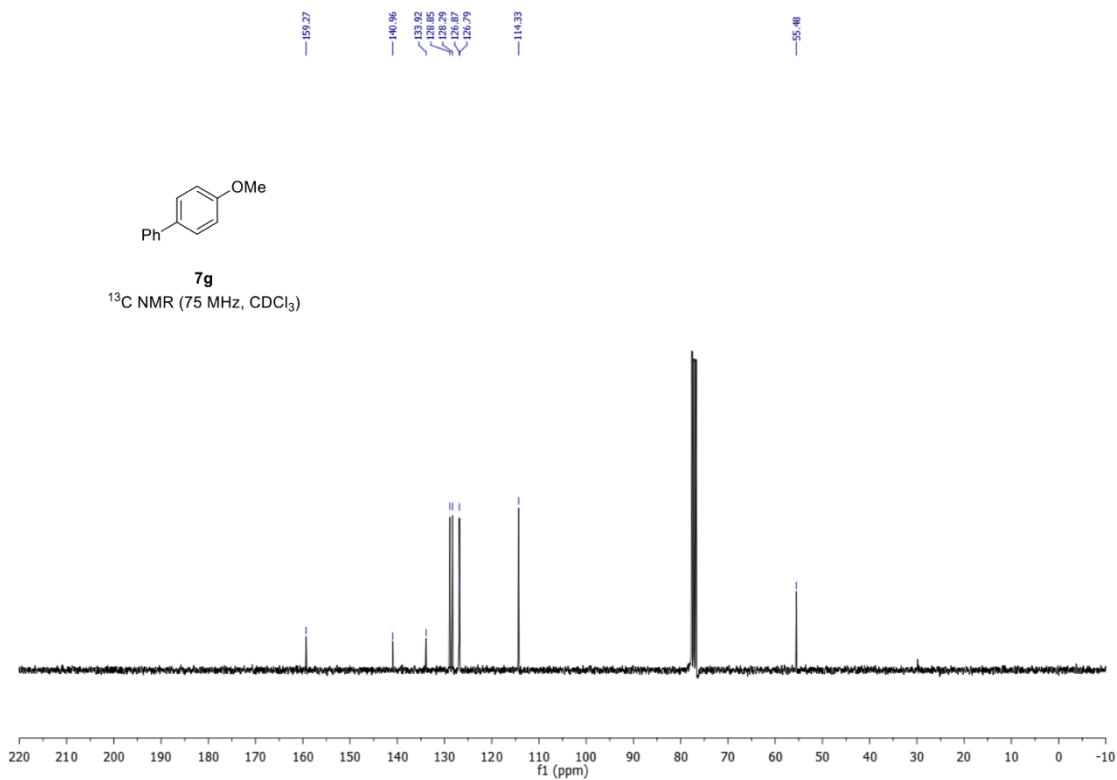
**7g**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**7g**

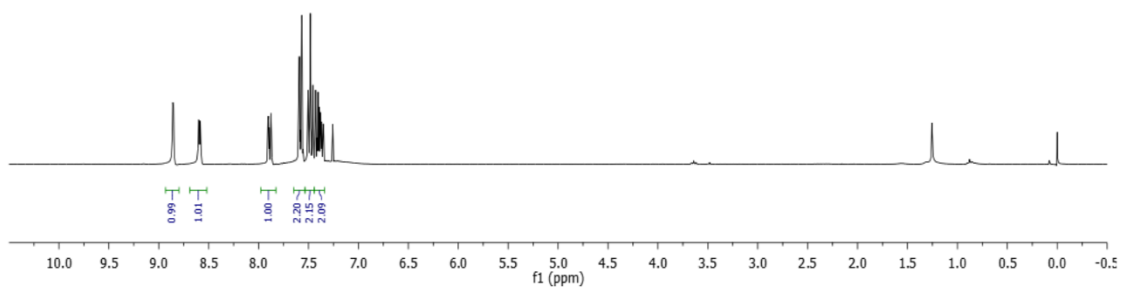
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





**7h**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

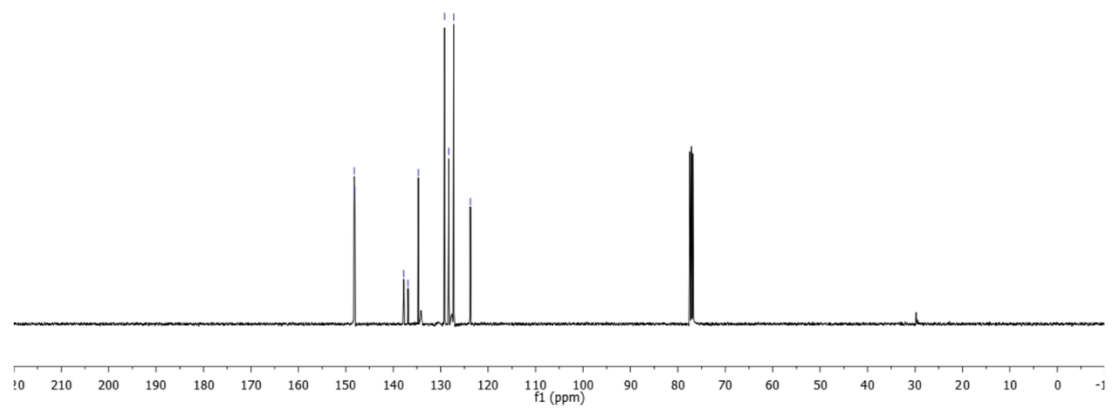


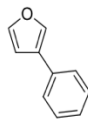
148.24  
146.12  
137.77  
136.88  
134.72  
129.20  
128.28  
127.25  
125.75



**7h**

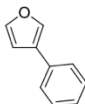
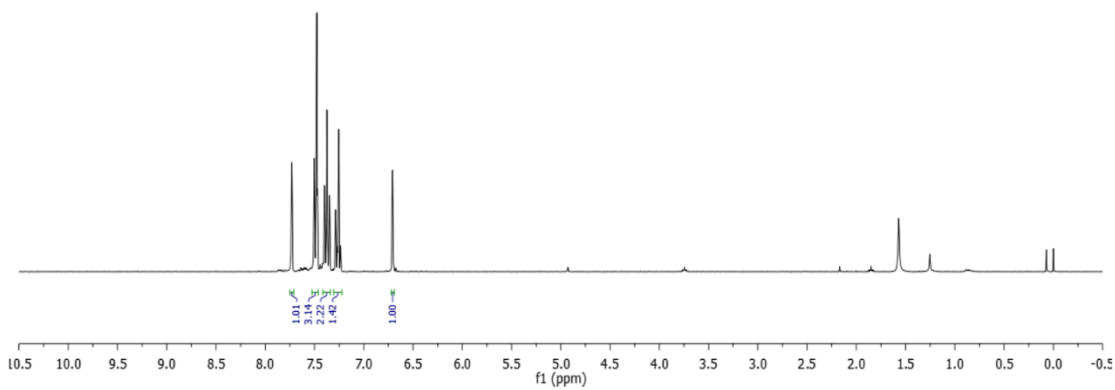
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





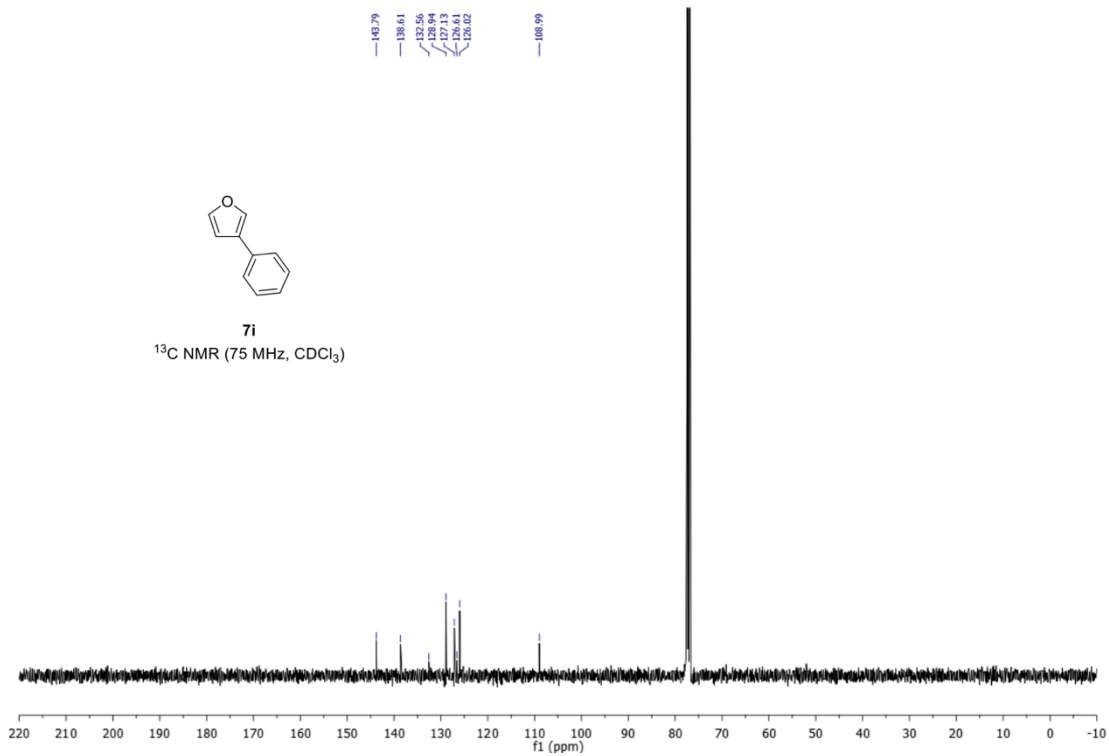
7i

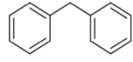
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



7i

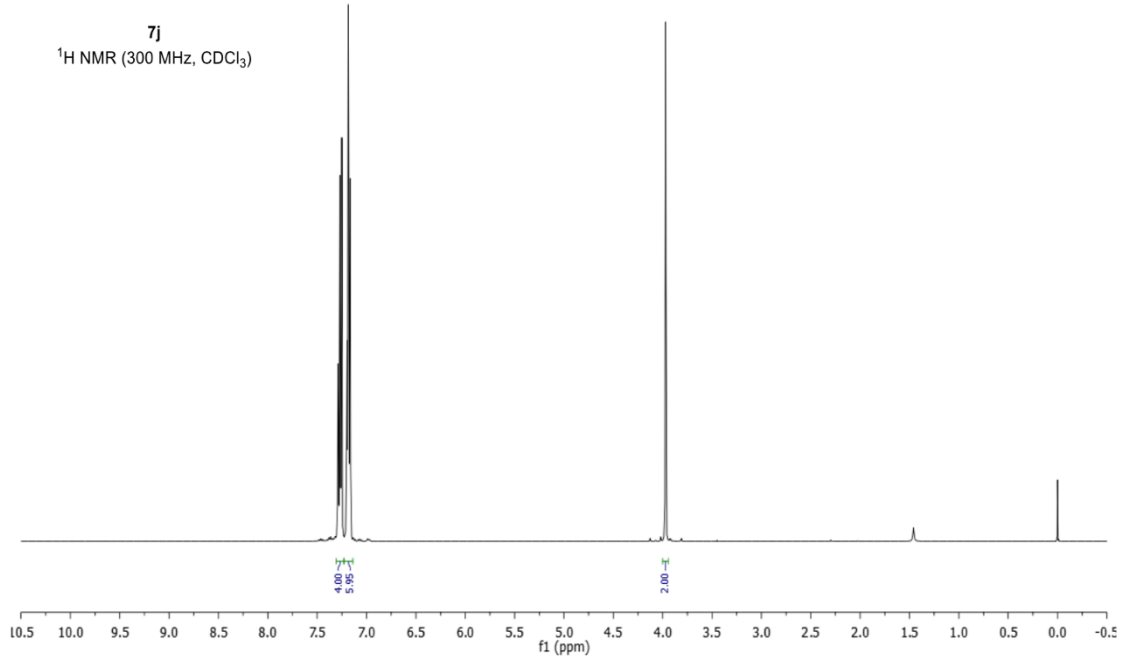
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





**7j**

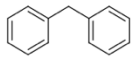
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



141.24

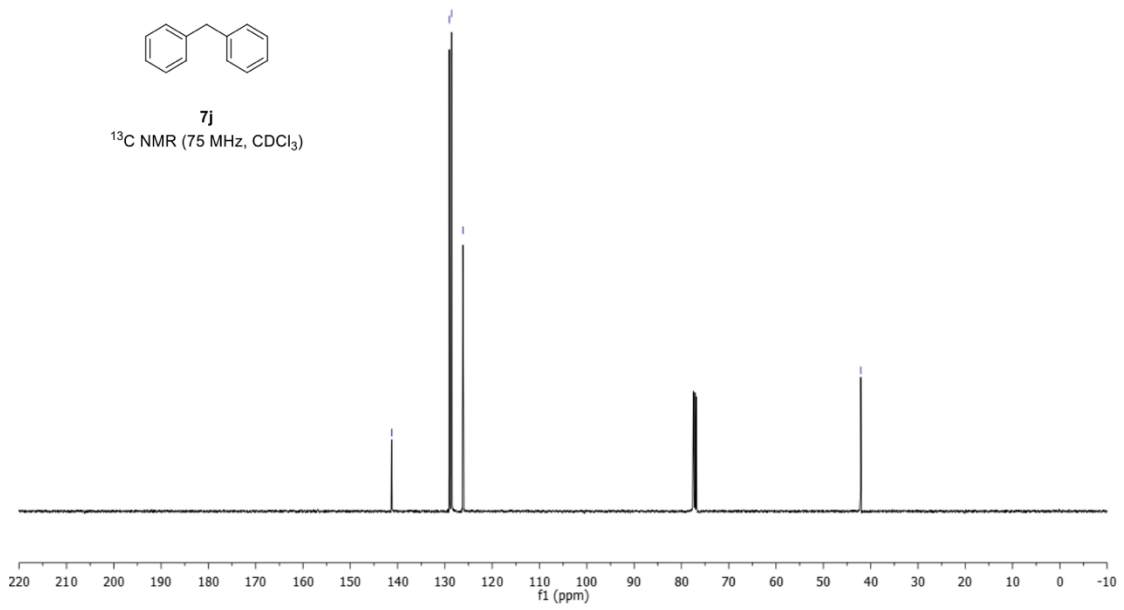
129.07  
128.88  
126.19

42.08

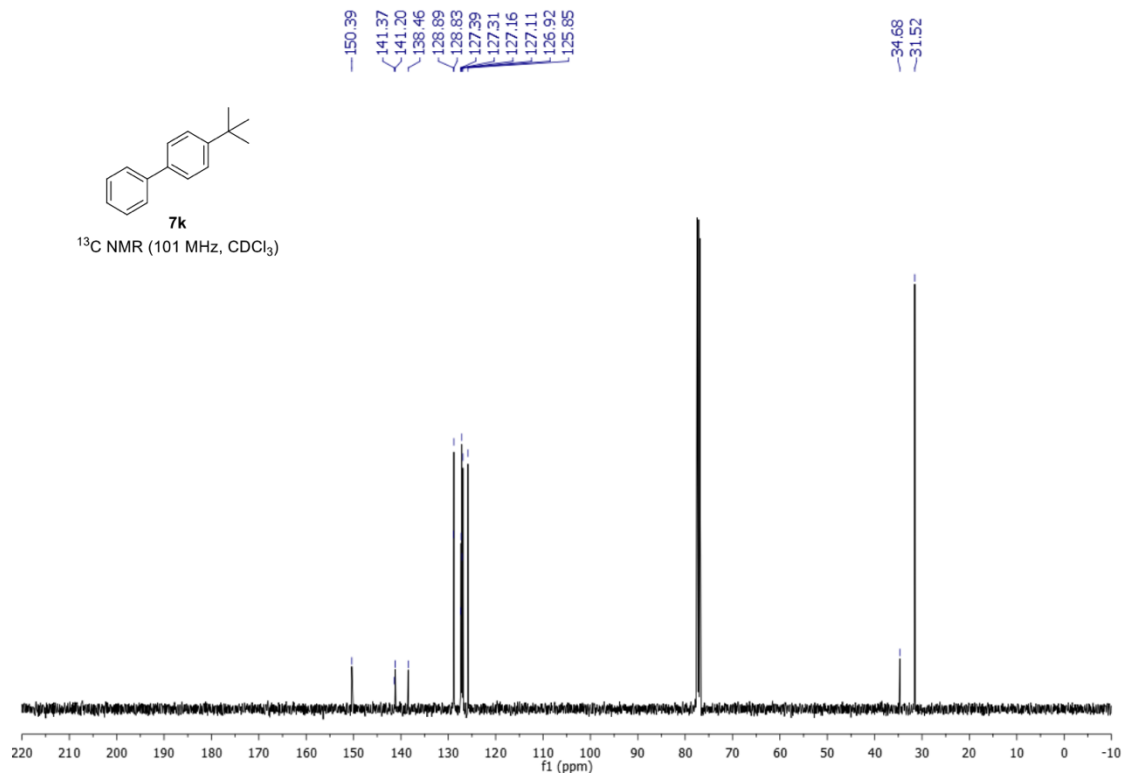
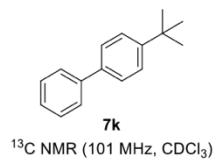
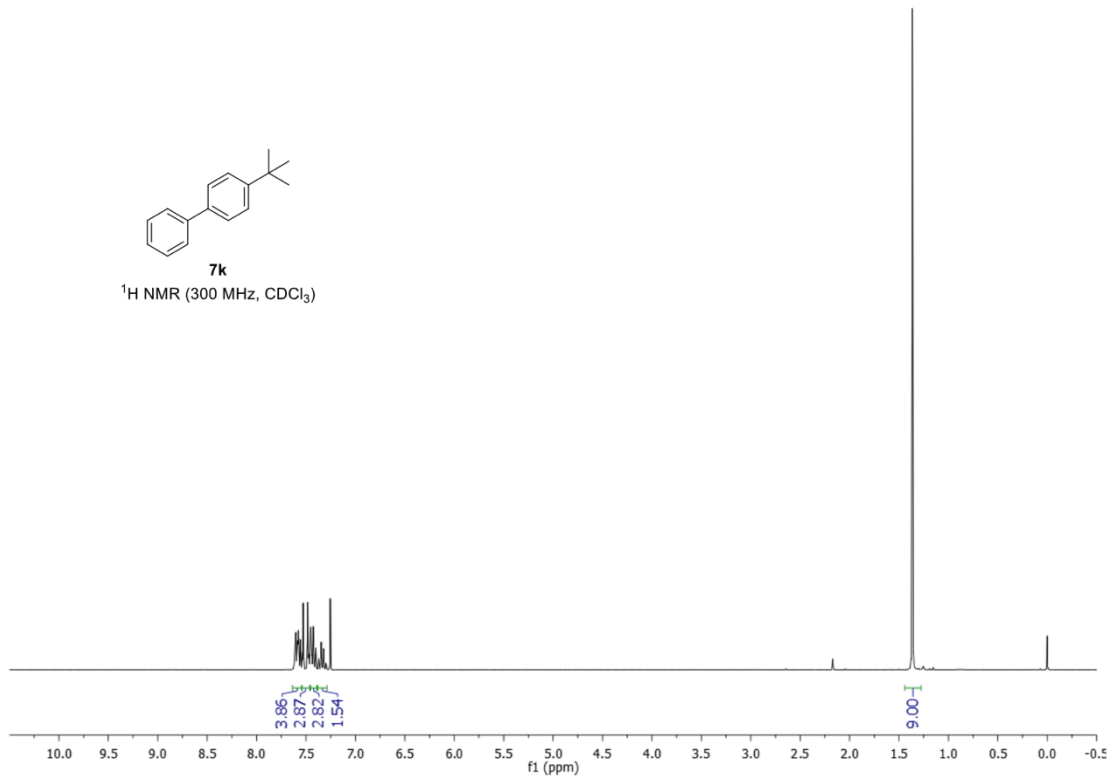
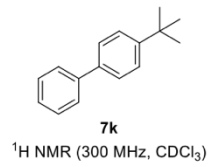


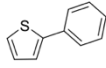
**7j**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



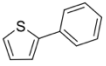
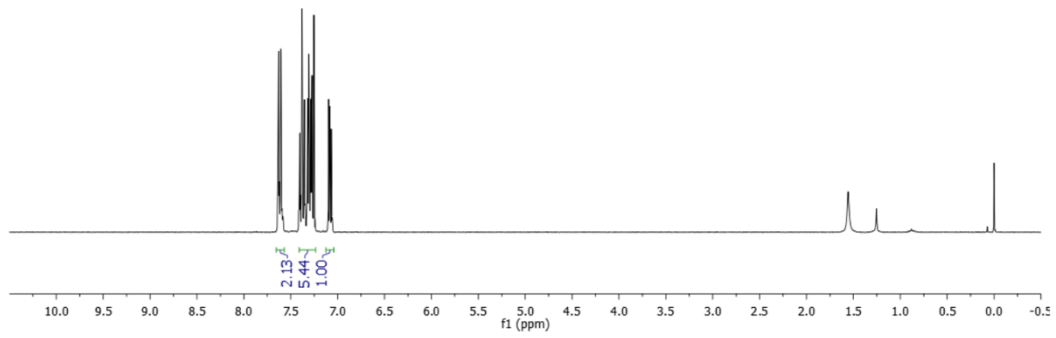






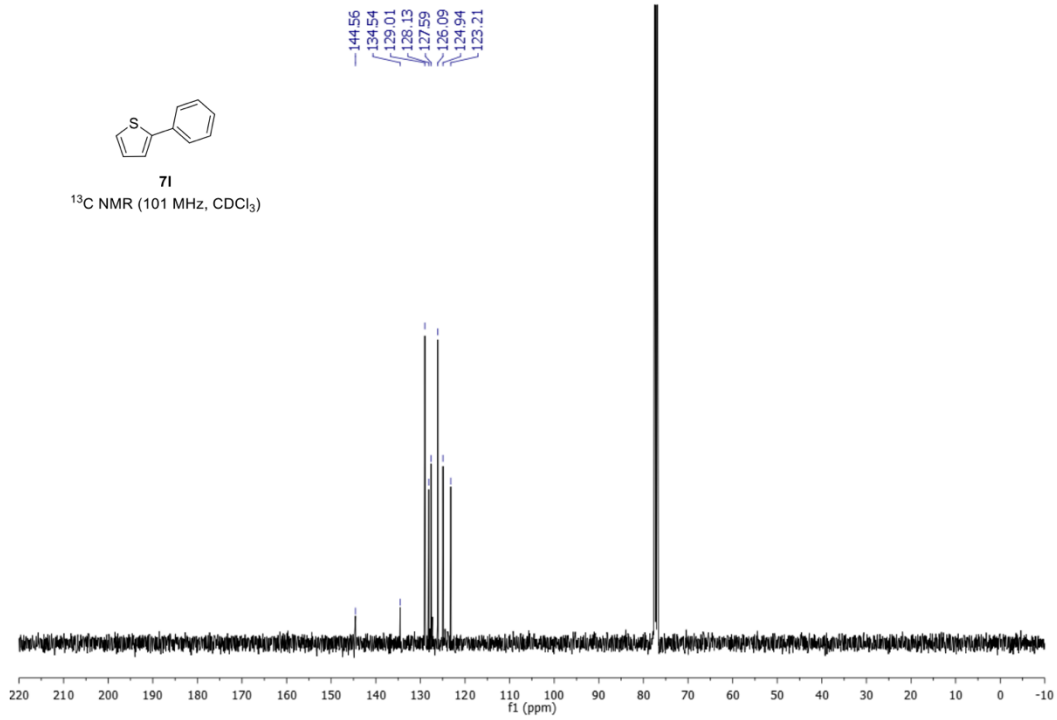
71

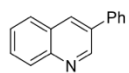
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



71

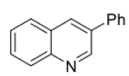
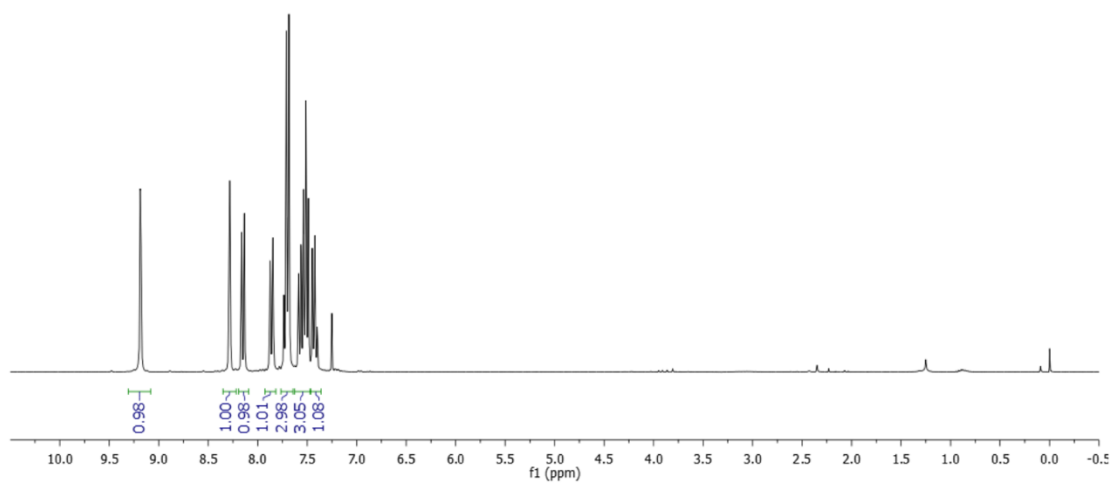
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





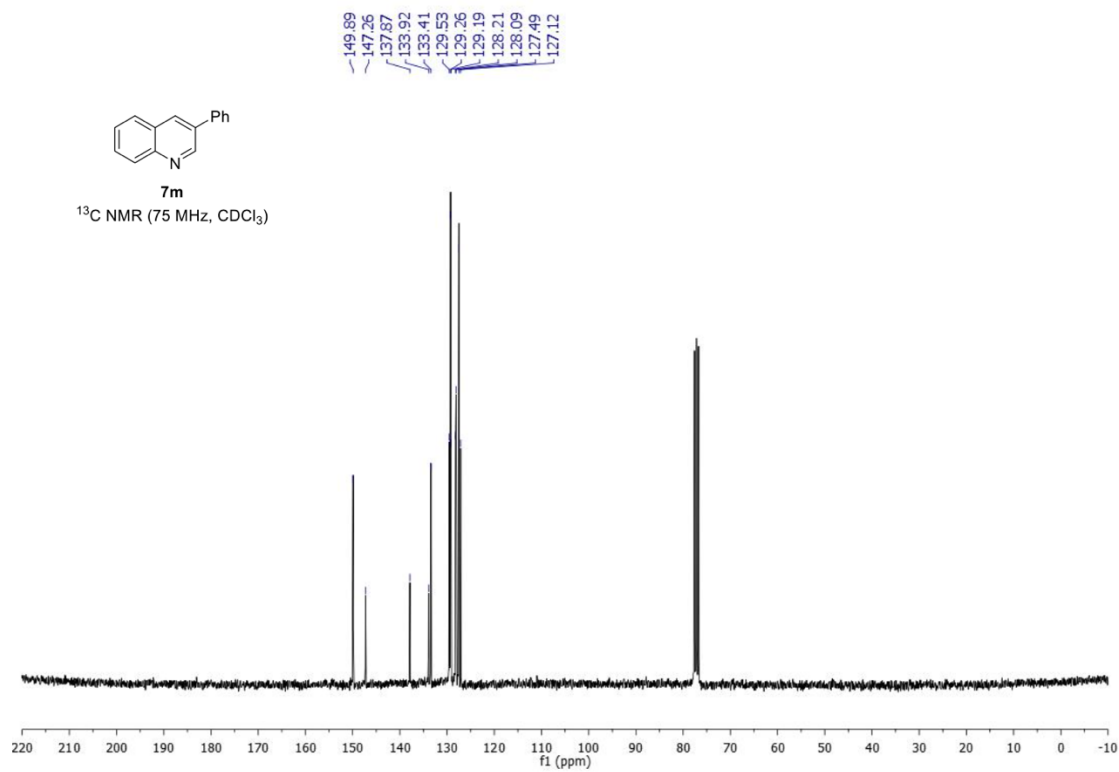
**7m**

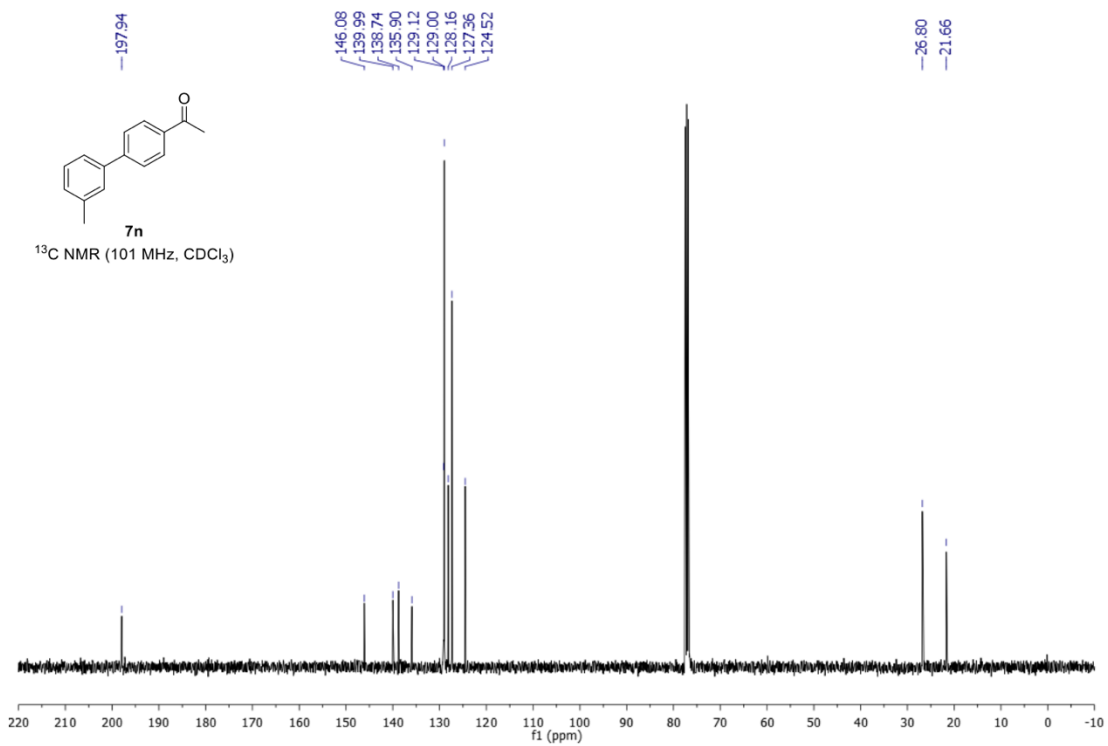
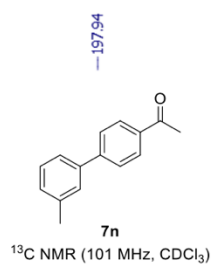
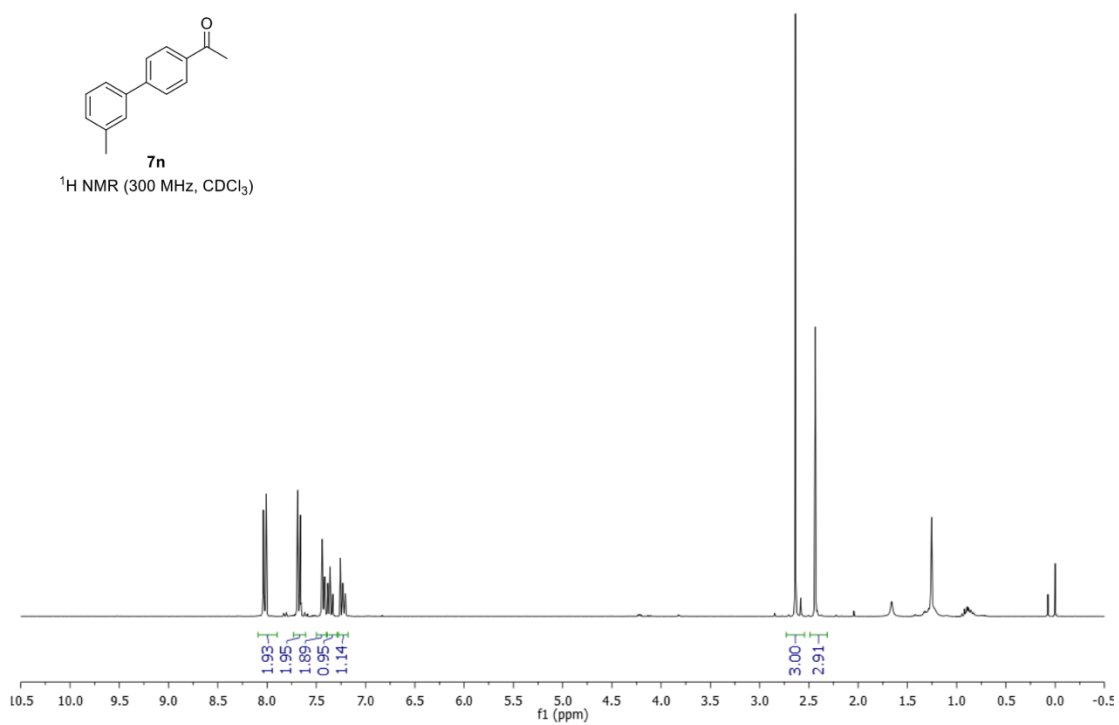
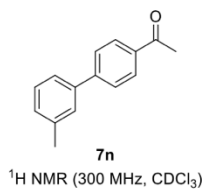
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

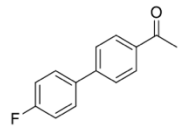


**7m**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

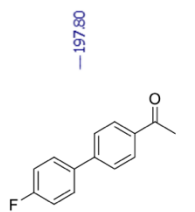
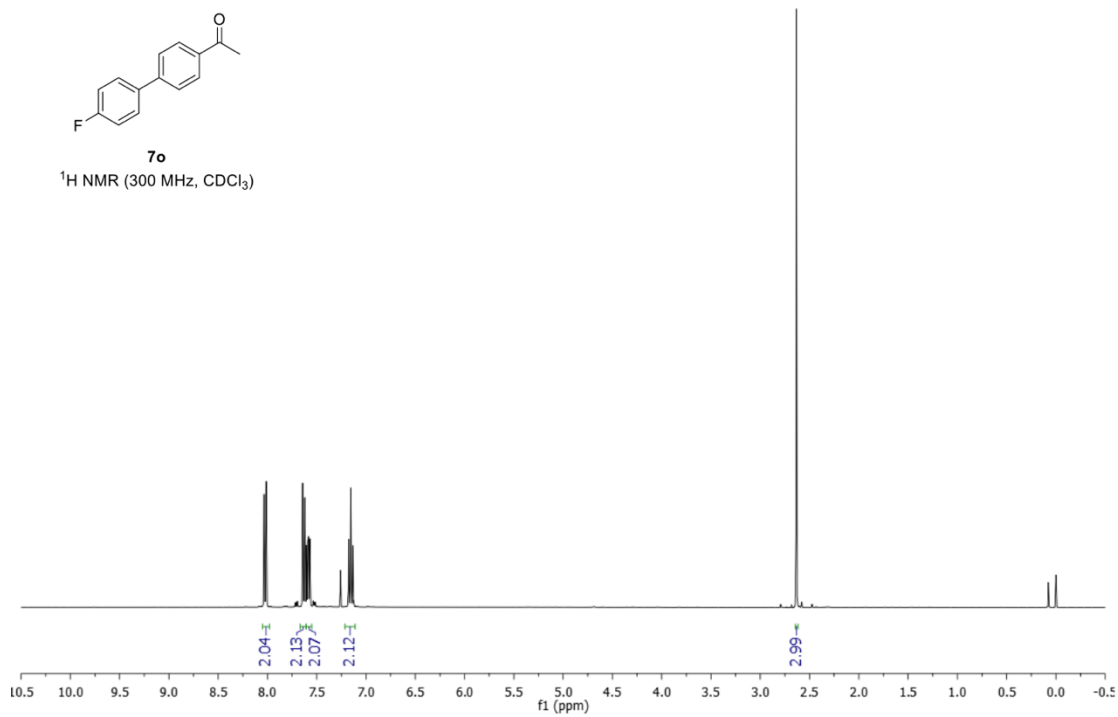






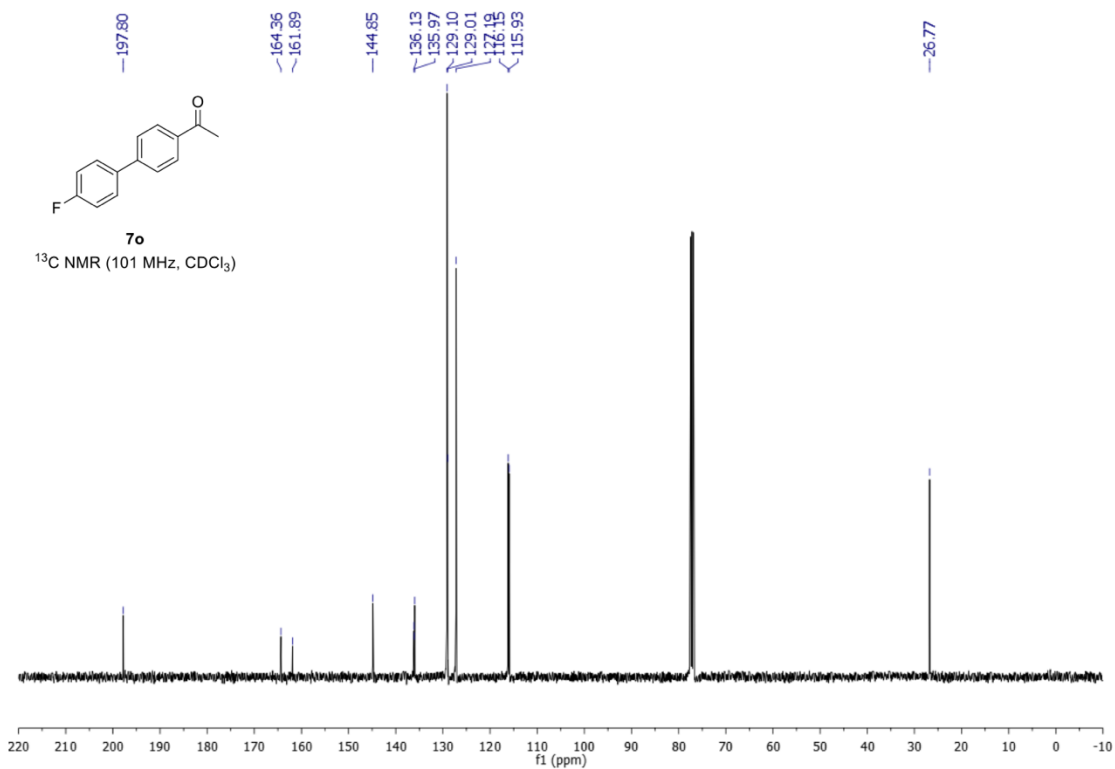
**7o**

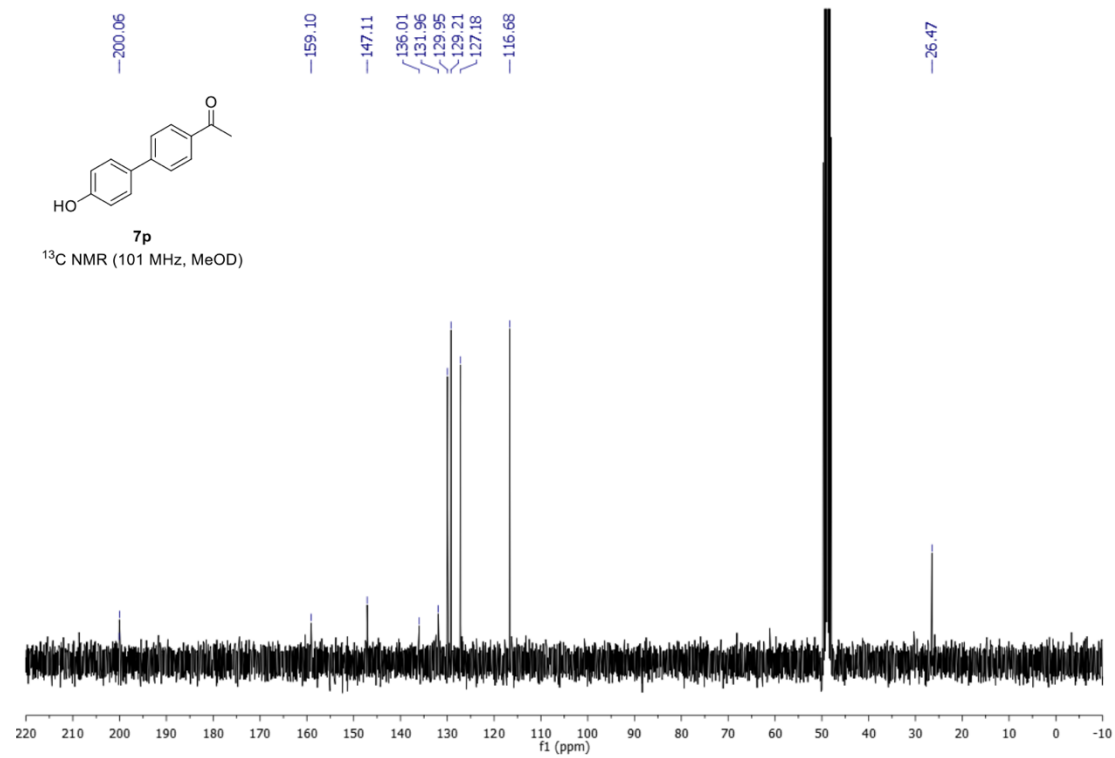
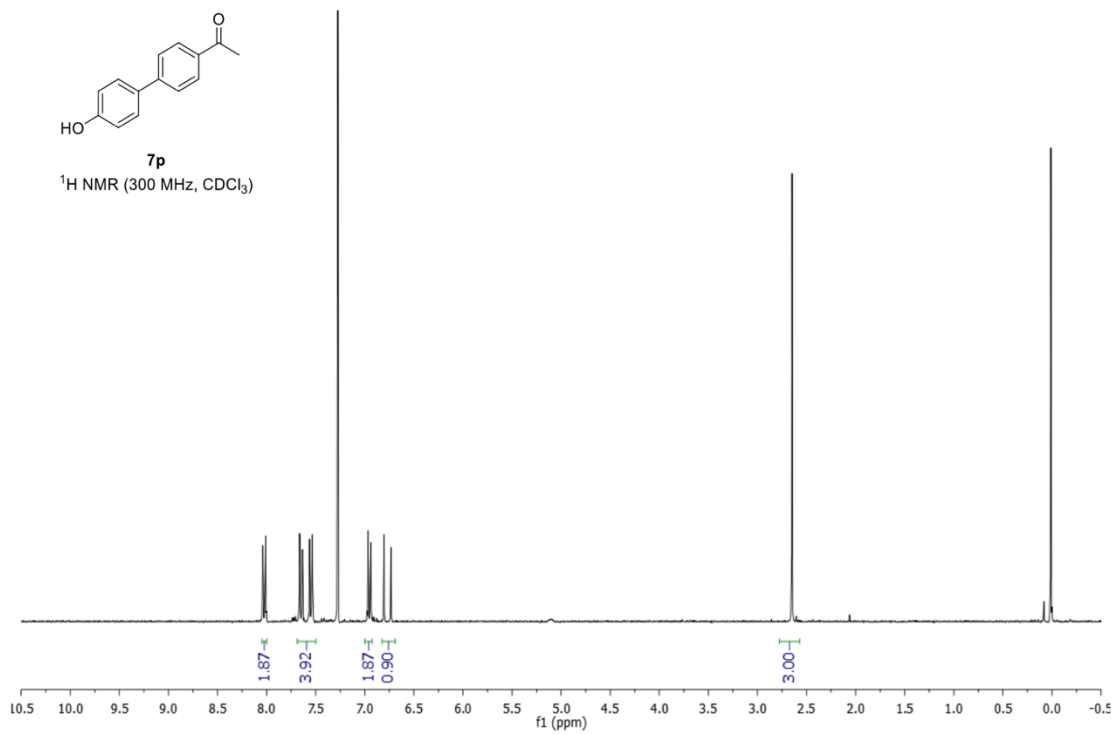
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

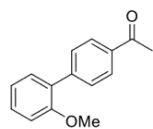


**7o**

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

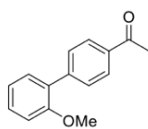
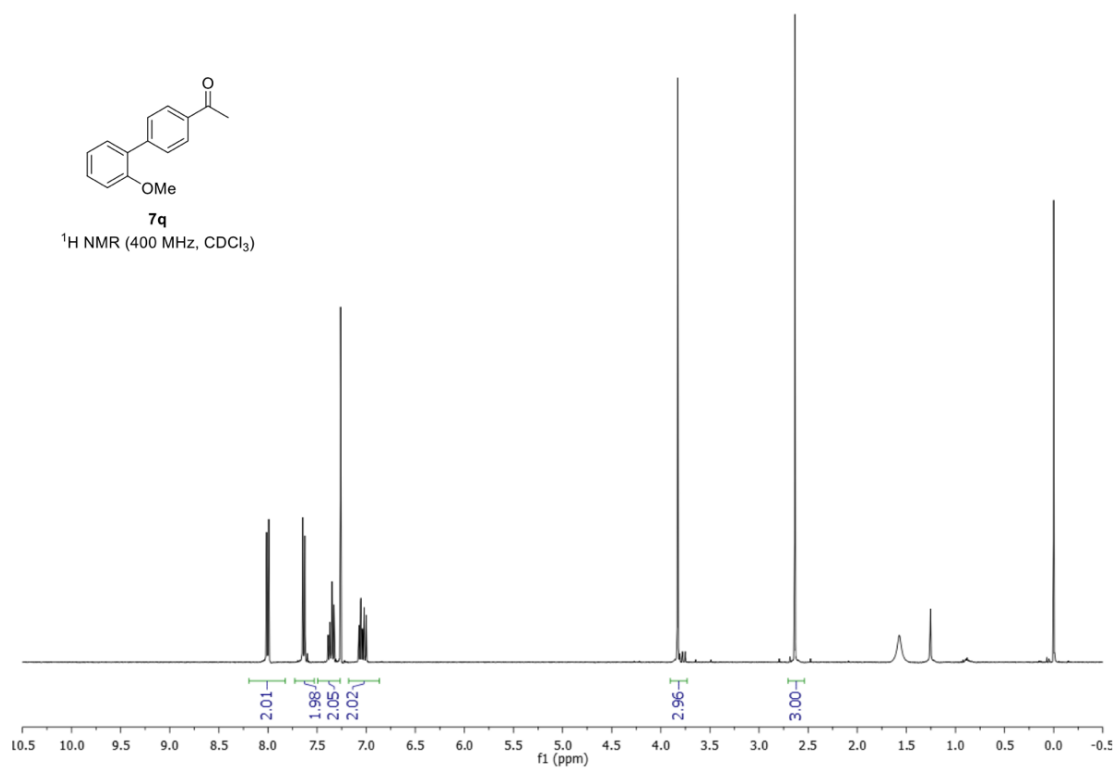






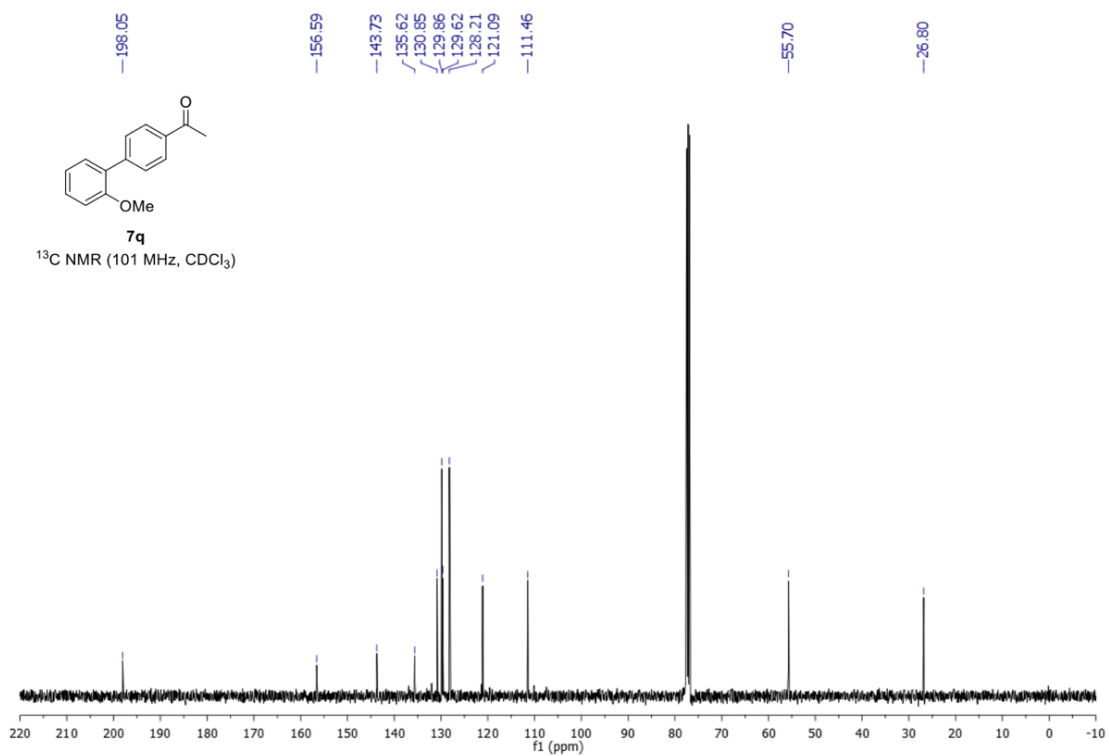
**7q**

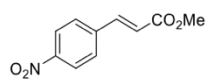
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**7q**

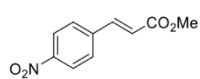
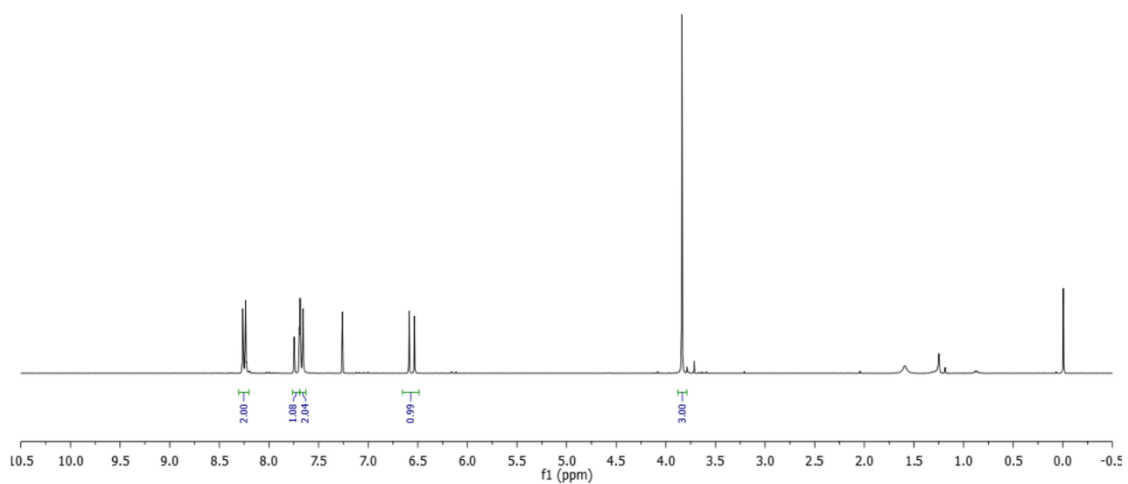
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





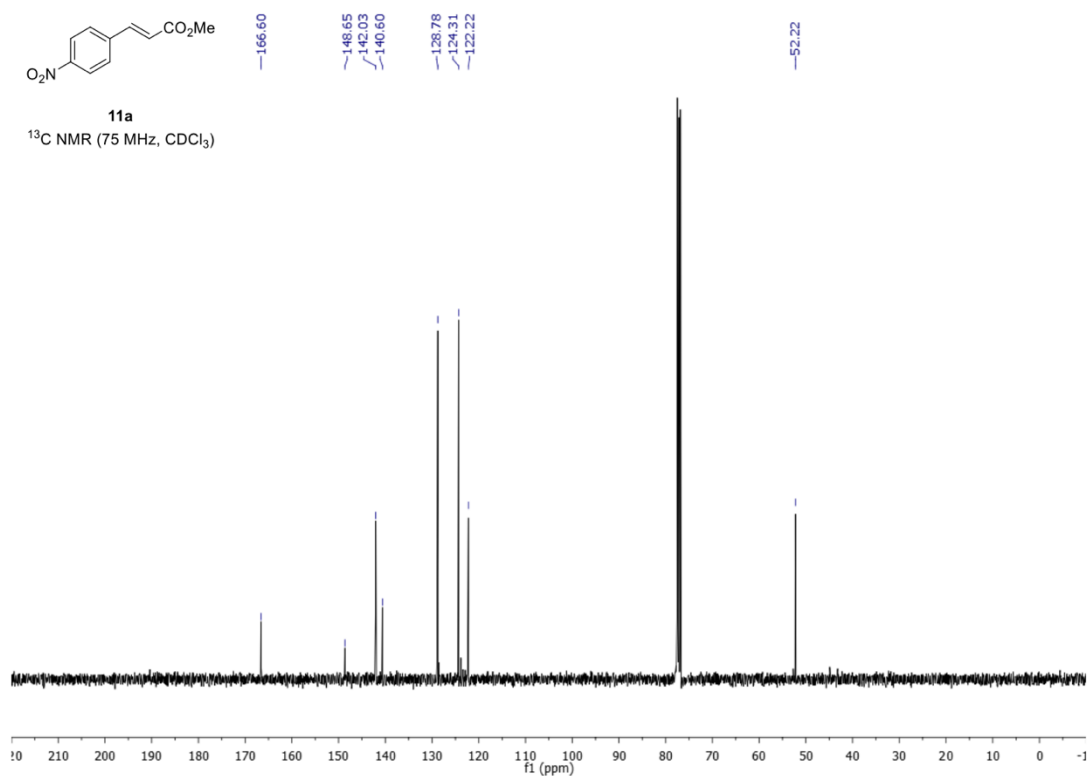
**11a**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

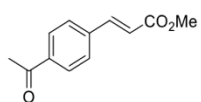


**11a**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

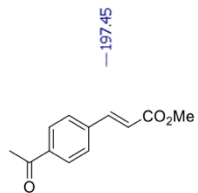
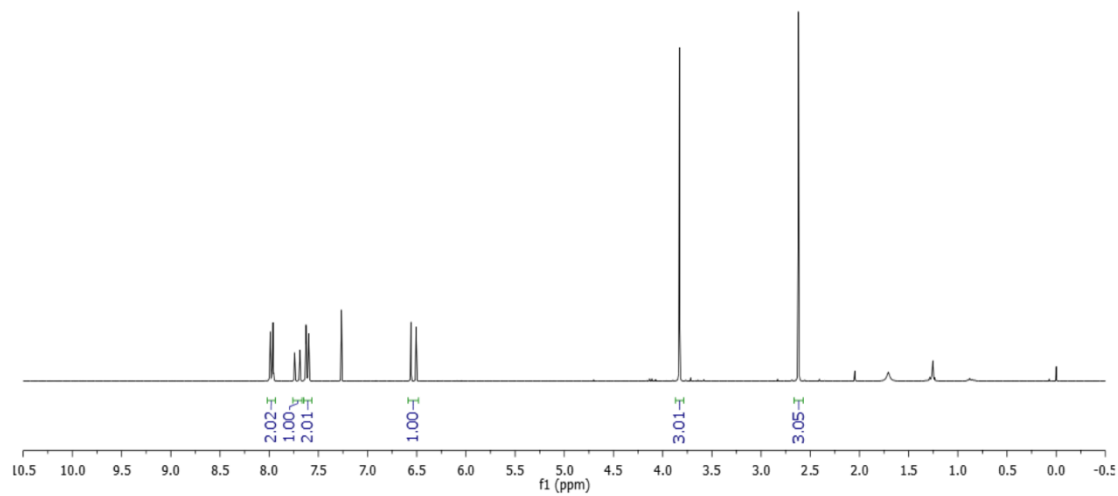






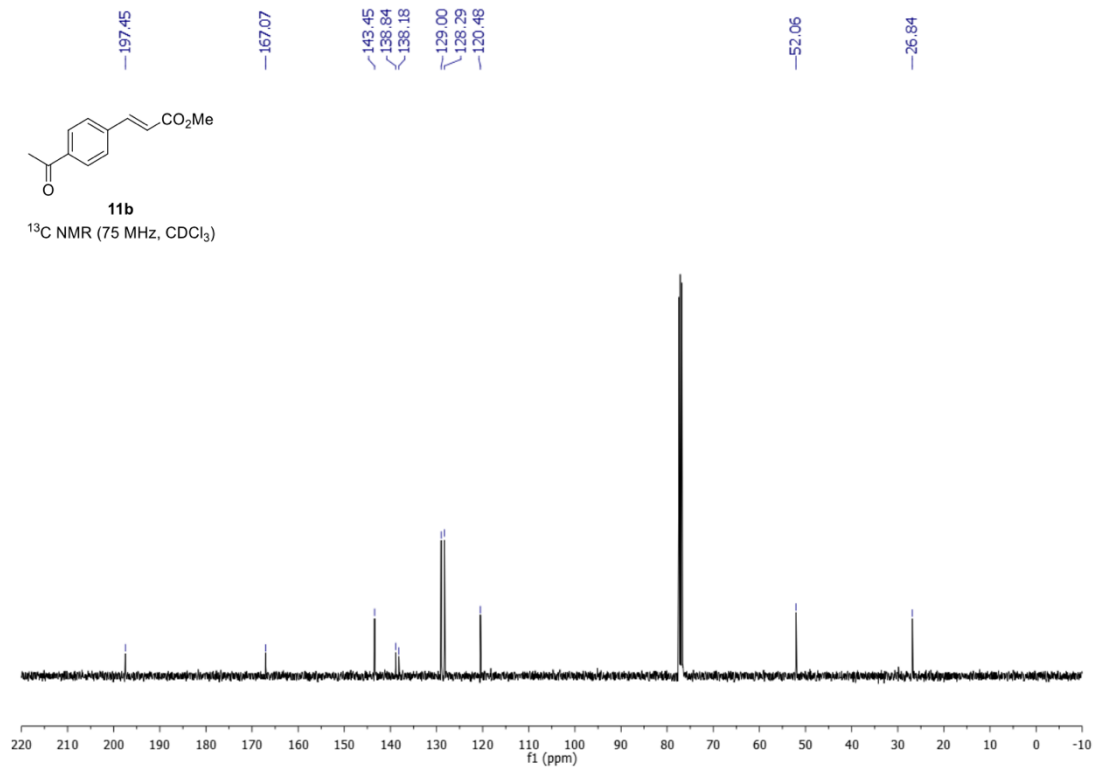
**11b**

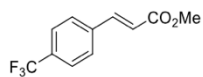
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**11b**

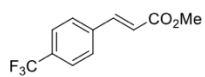
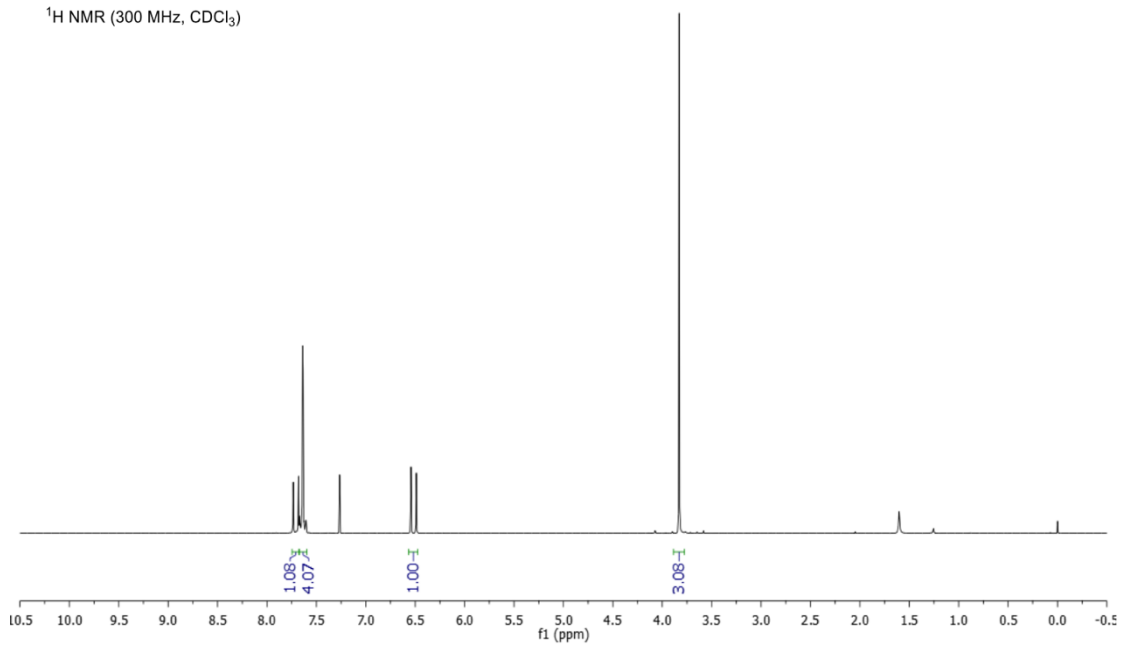
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





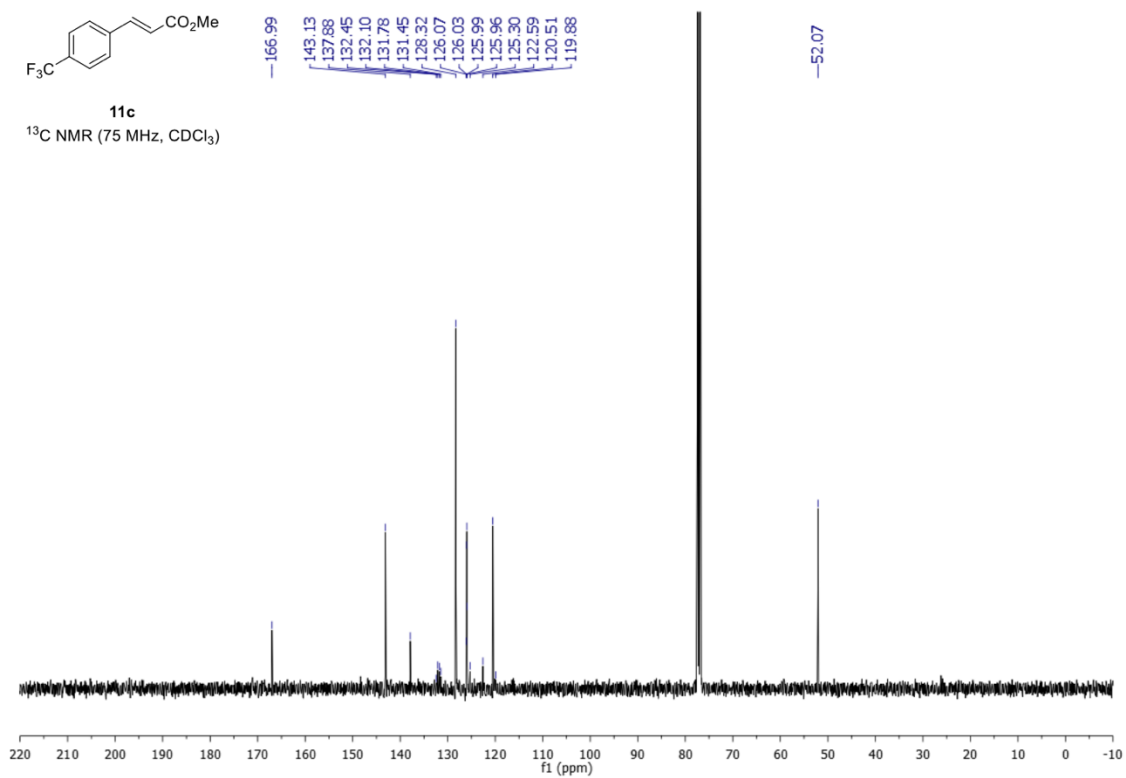
**11c**

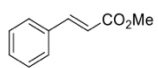
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**11c**

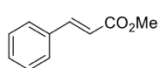
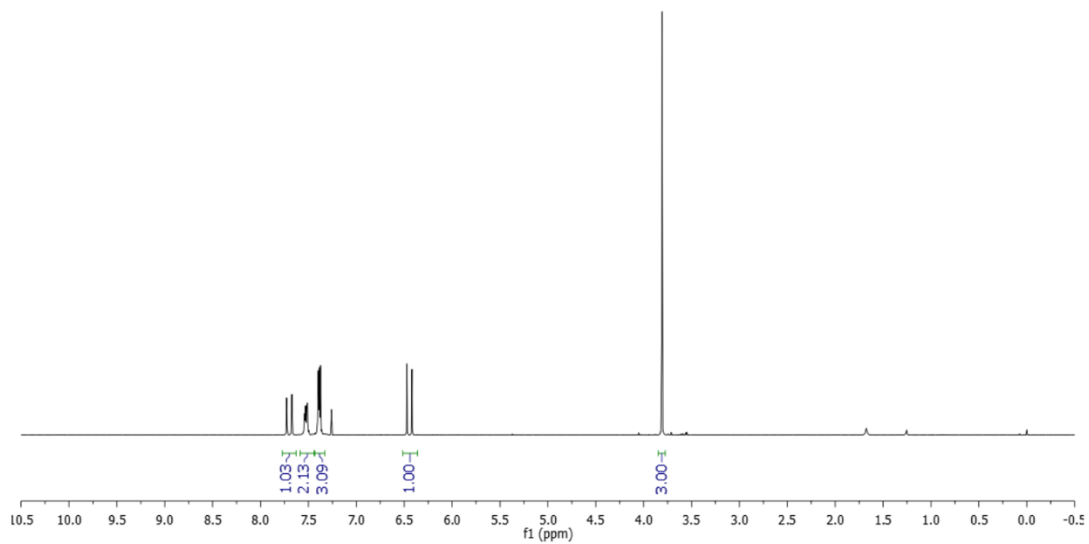
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





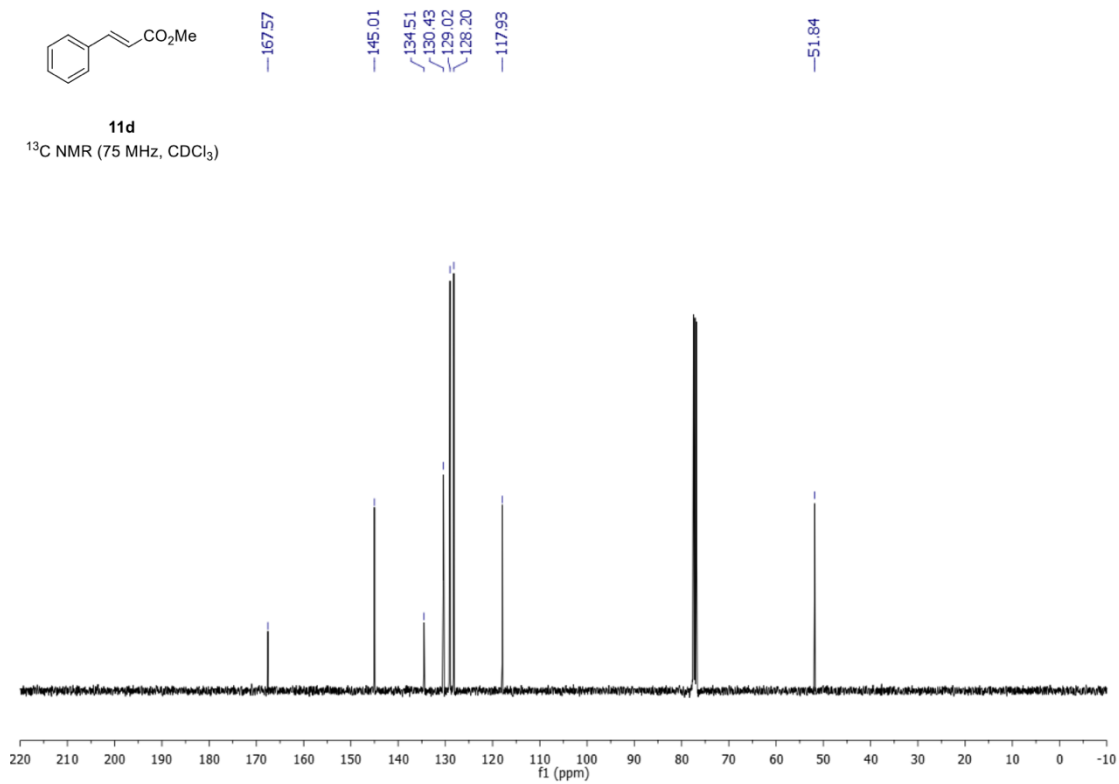
**11d**

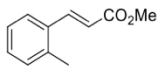
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**11d**

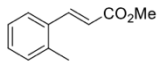
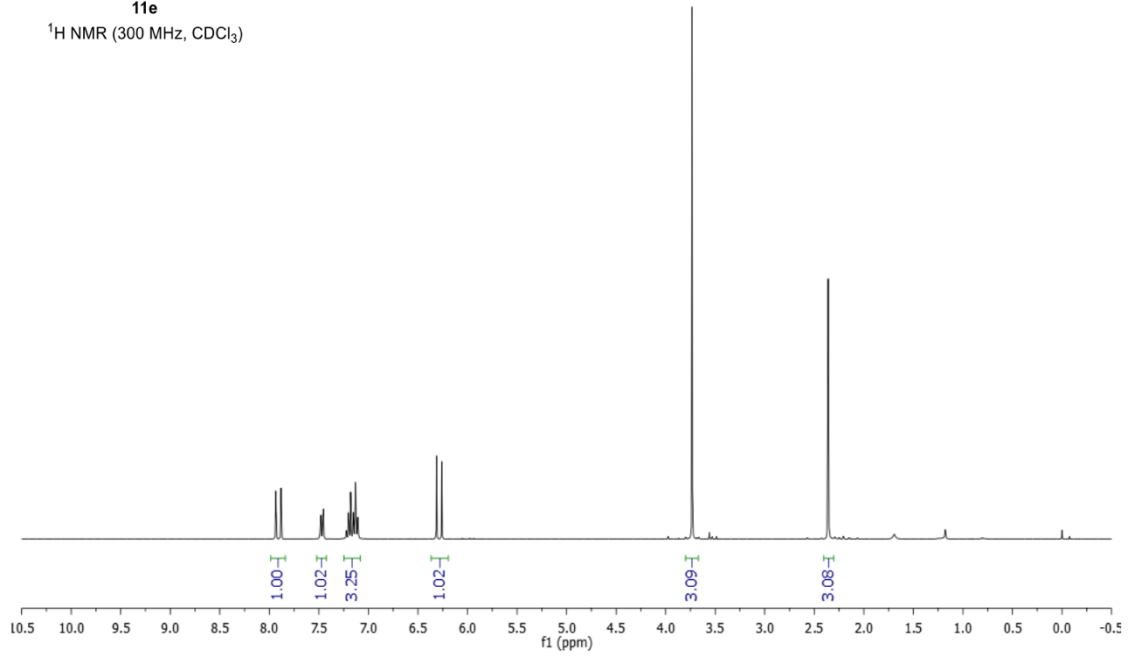
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





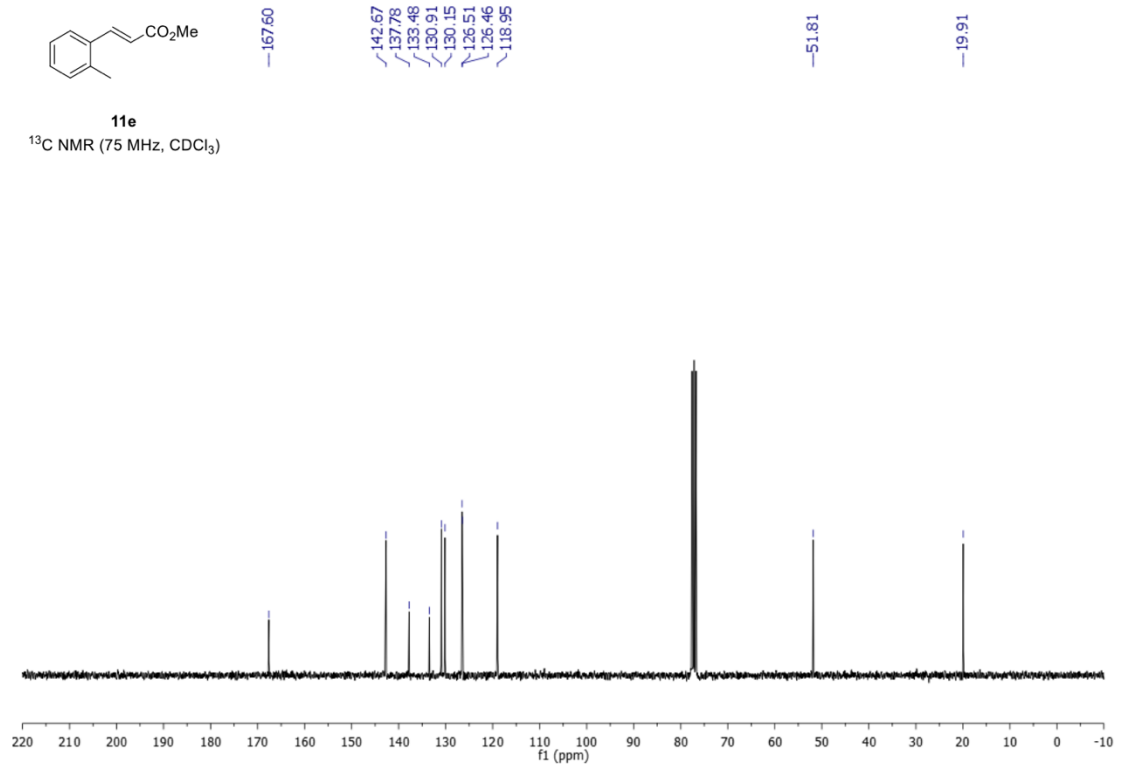
**11e**

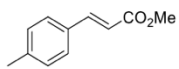
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**11e**

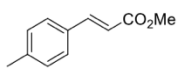
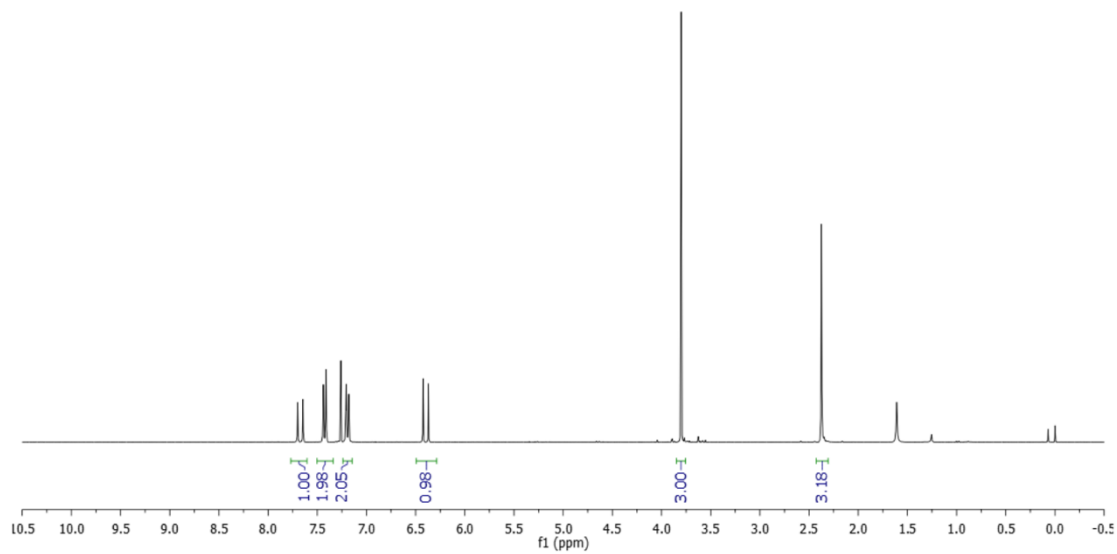
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





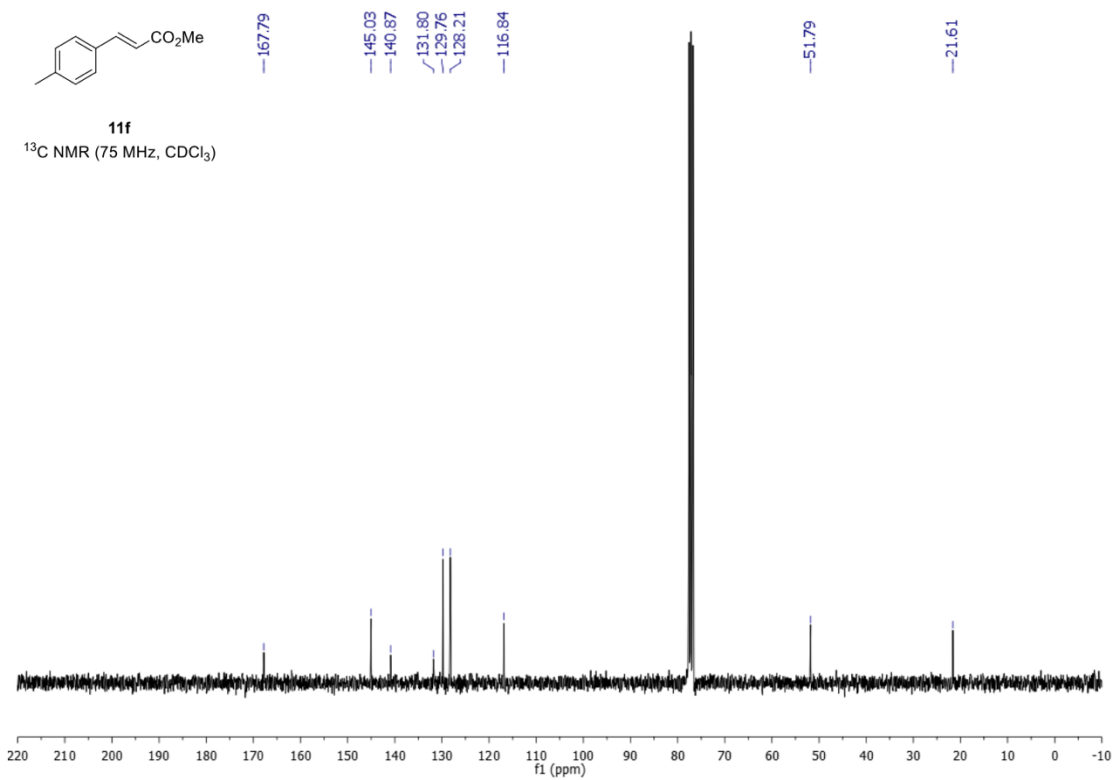
**11f**

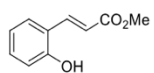
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



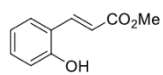
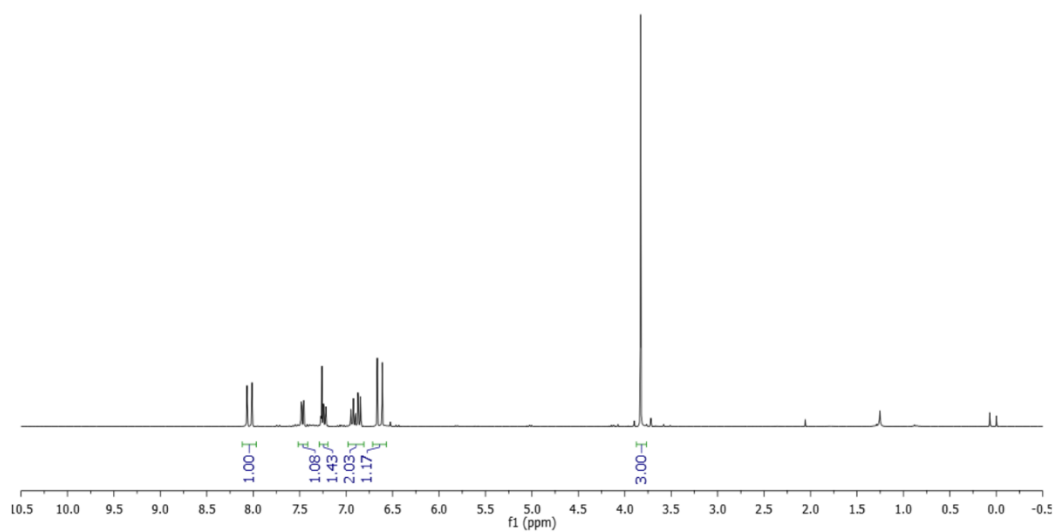
**11f**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

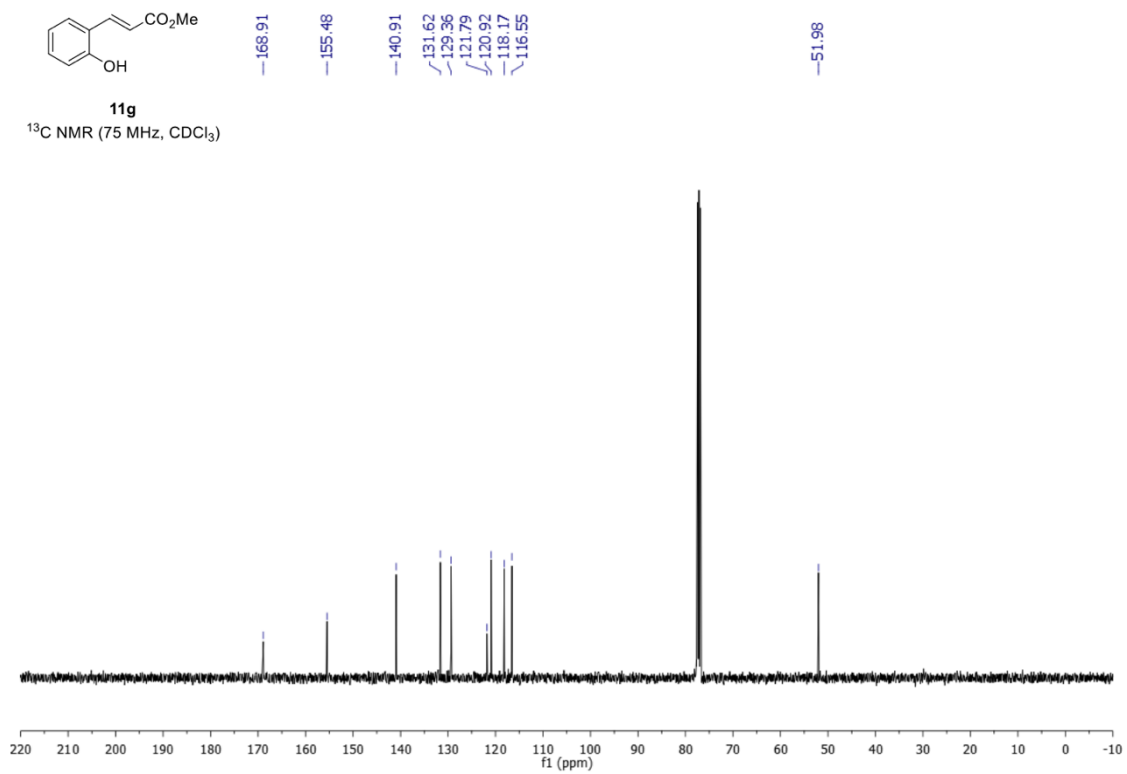


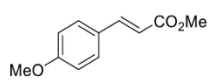


**11g**  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



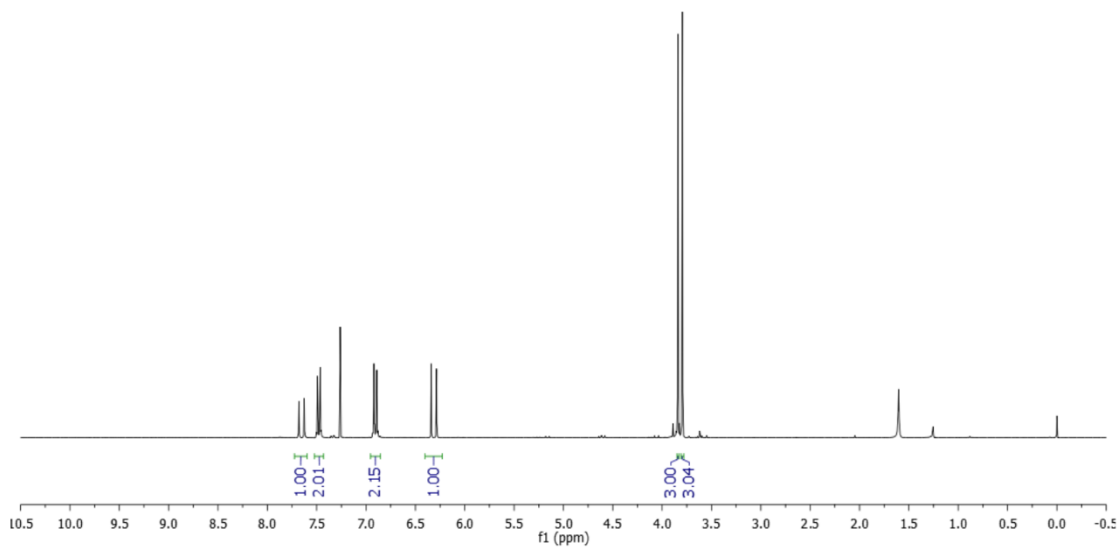
**11g**  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



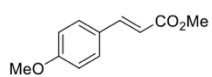


**11h**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

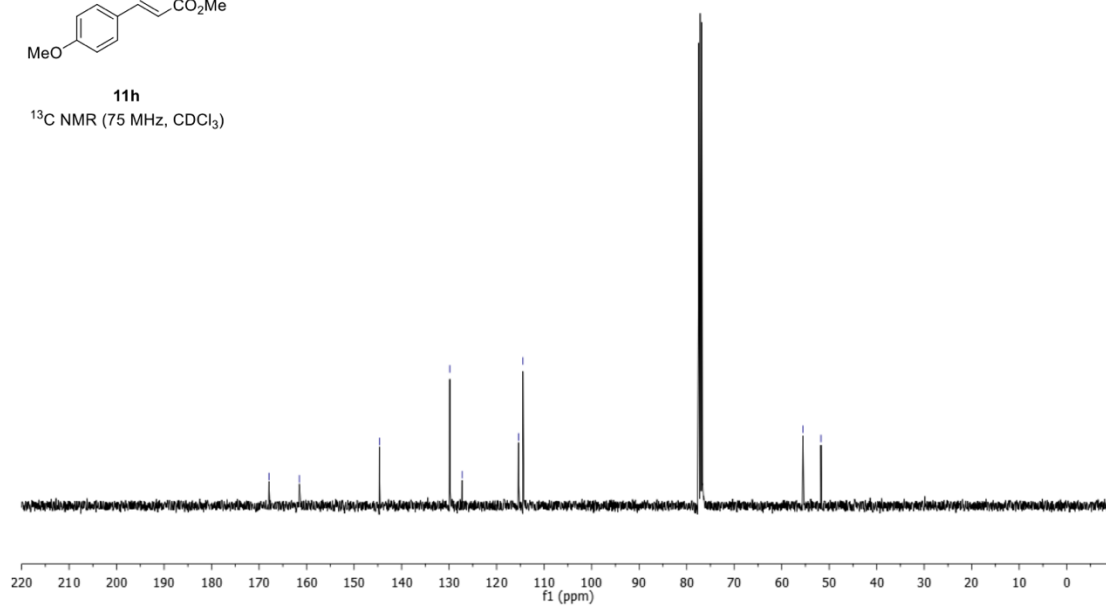


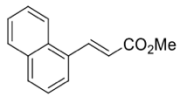
-167.93  
-161.53  
-144.68  
-129.87  
-127.26  
-115.41  
-114.47  
-55.53  
-51.74



**11h**

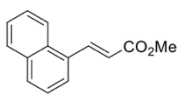
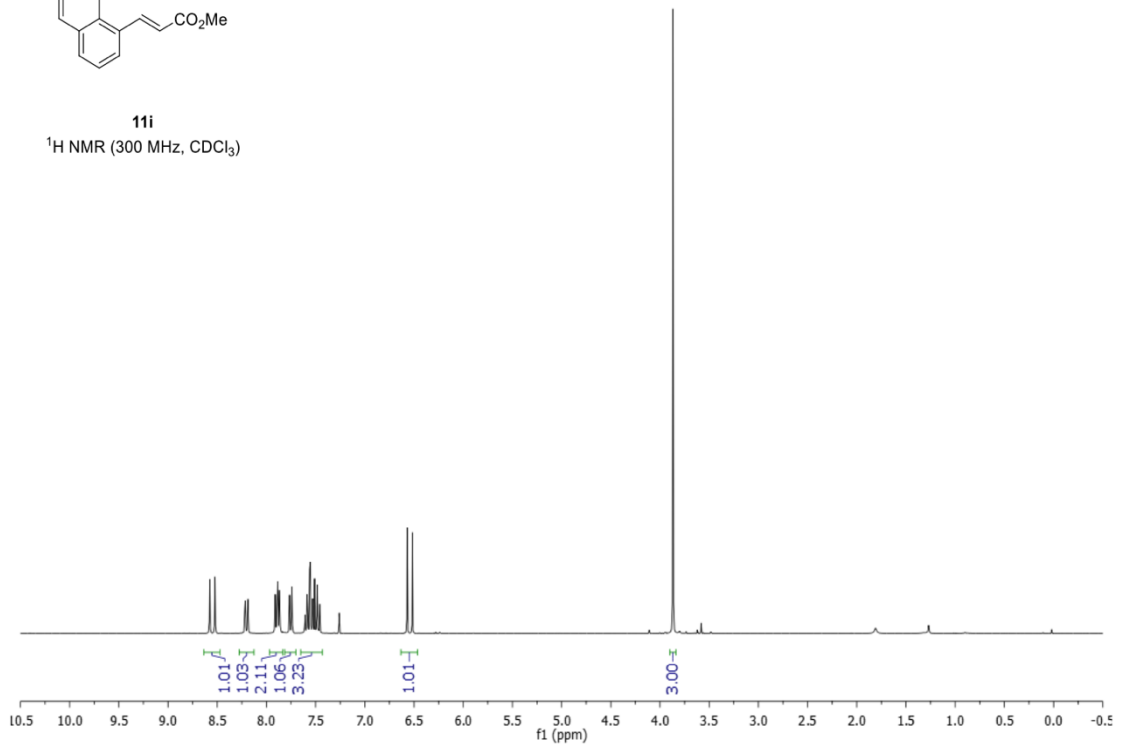
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





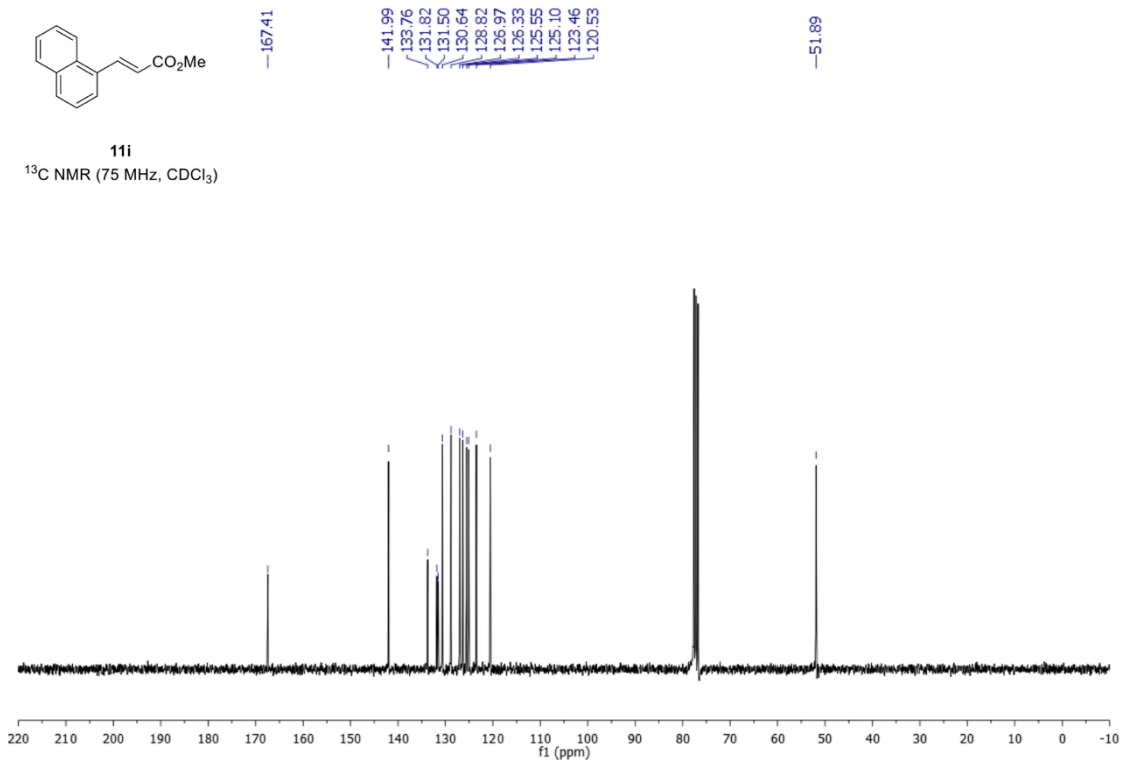
**11i**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

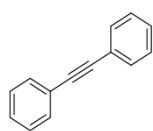


**11i**

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

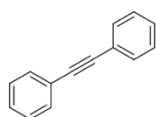
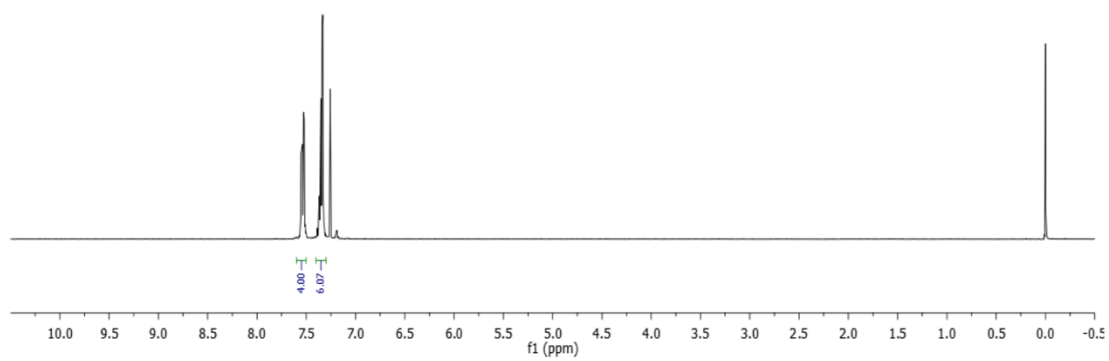






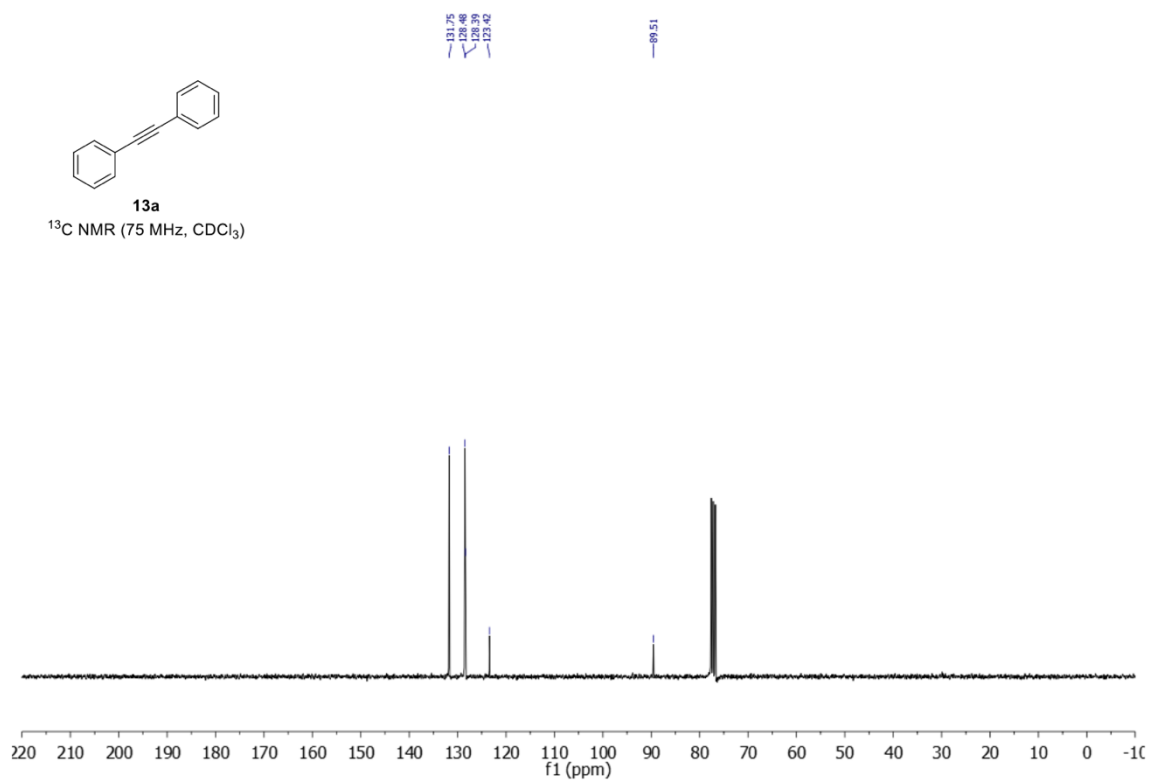
**13a**

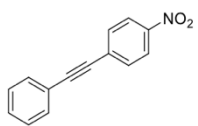
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



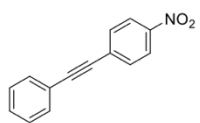
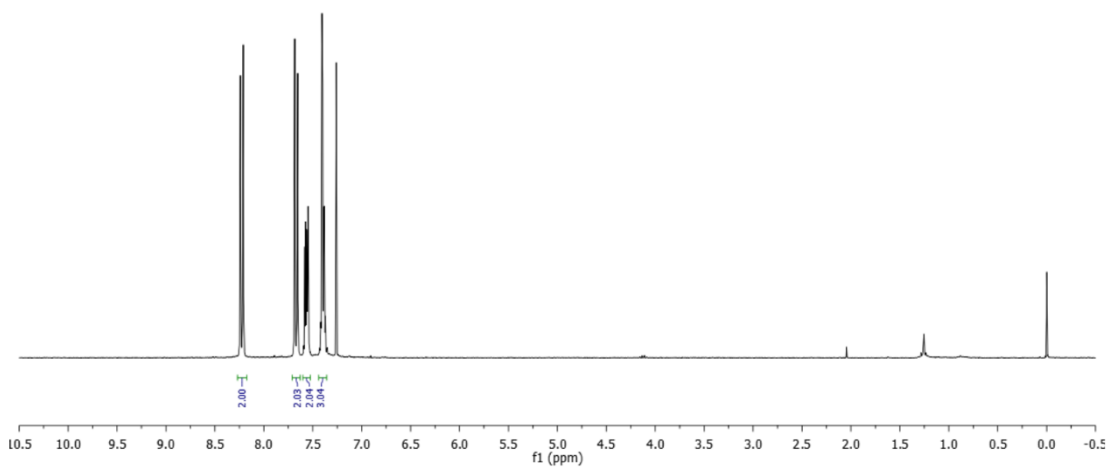
**13a**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

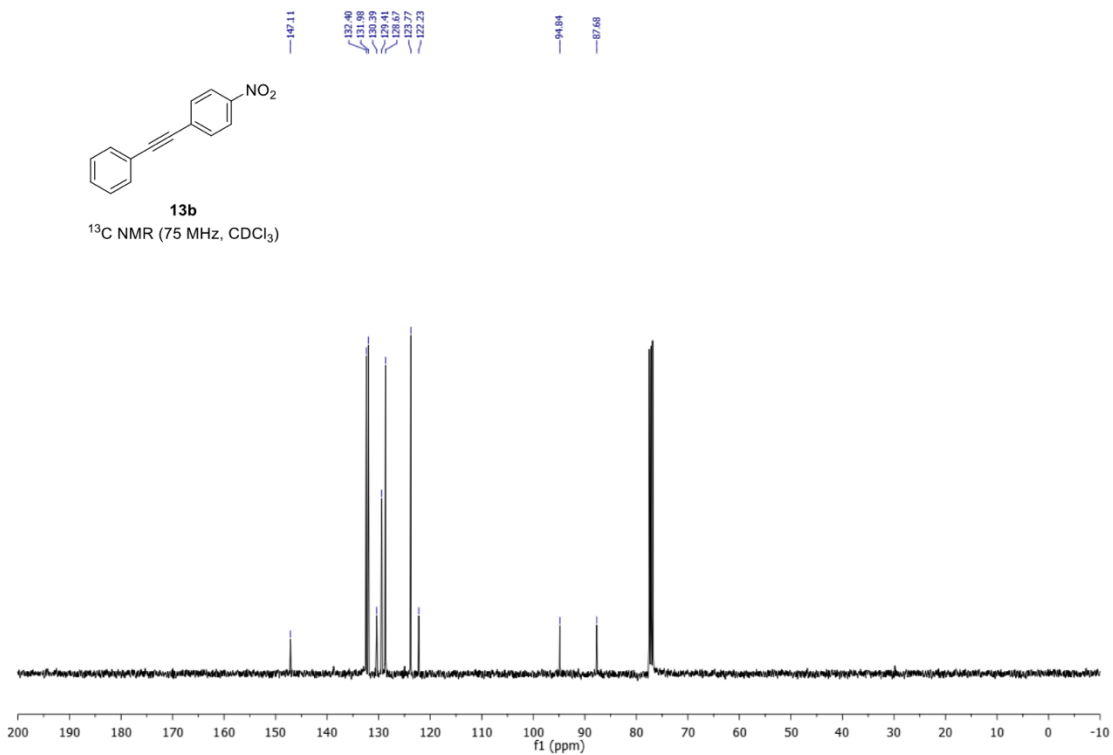


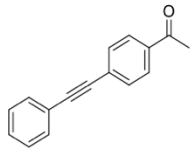


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



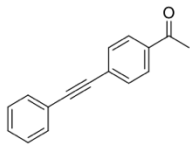
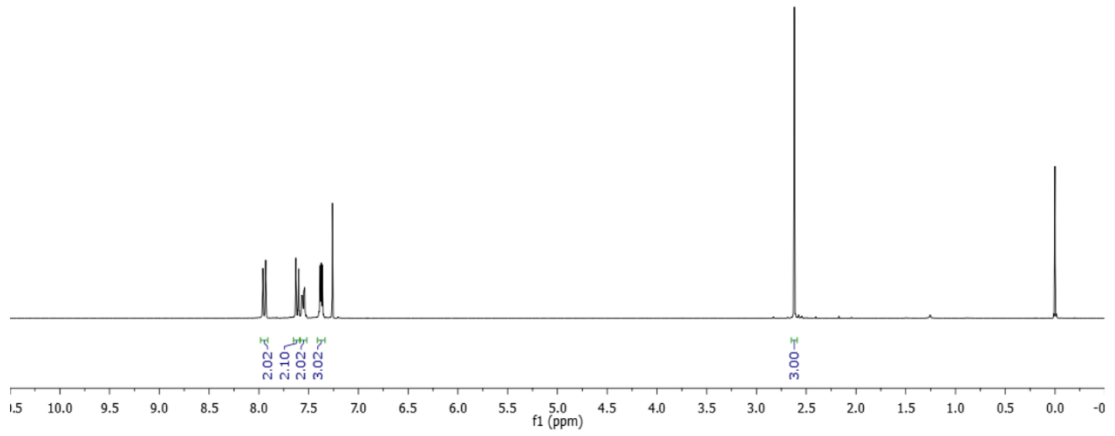
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





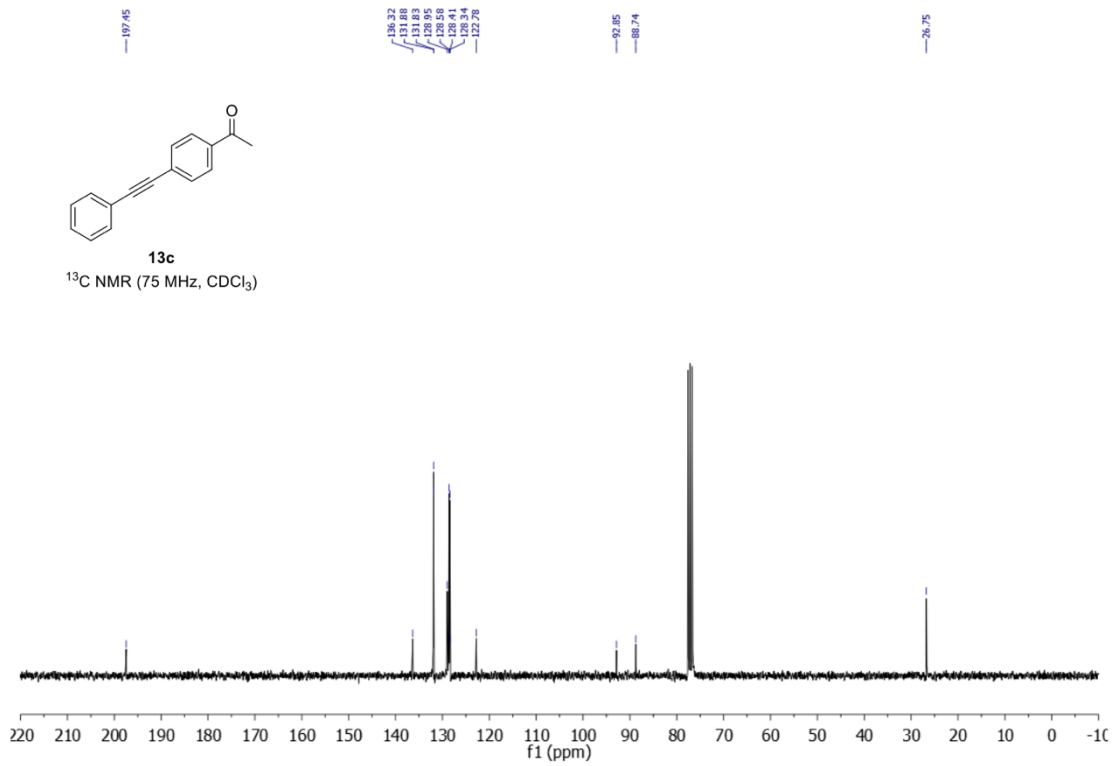
**13c**

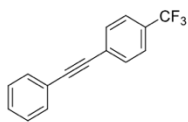
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**13c**

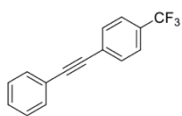
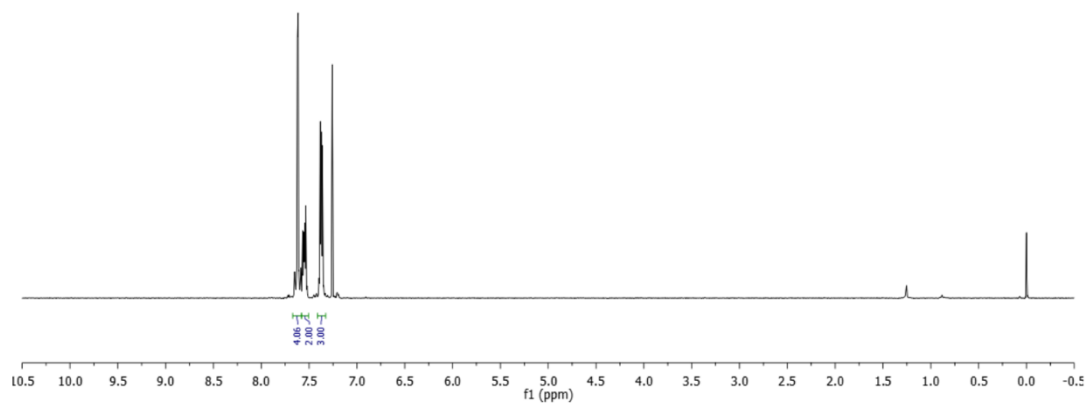
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





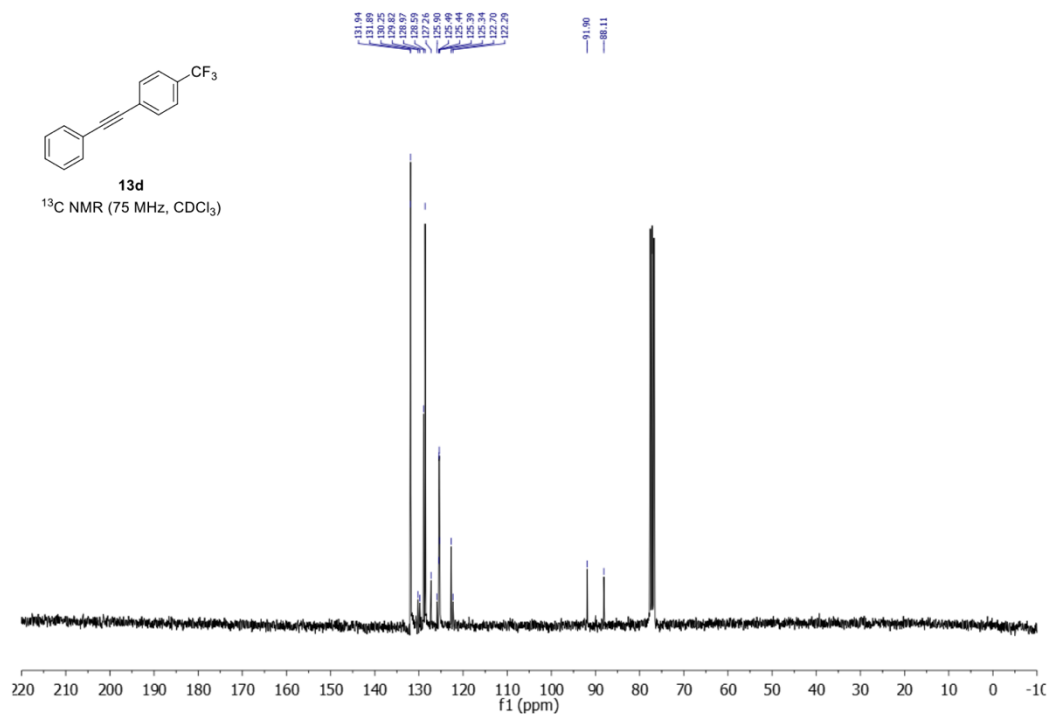
**13d**

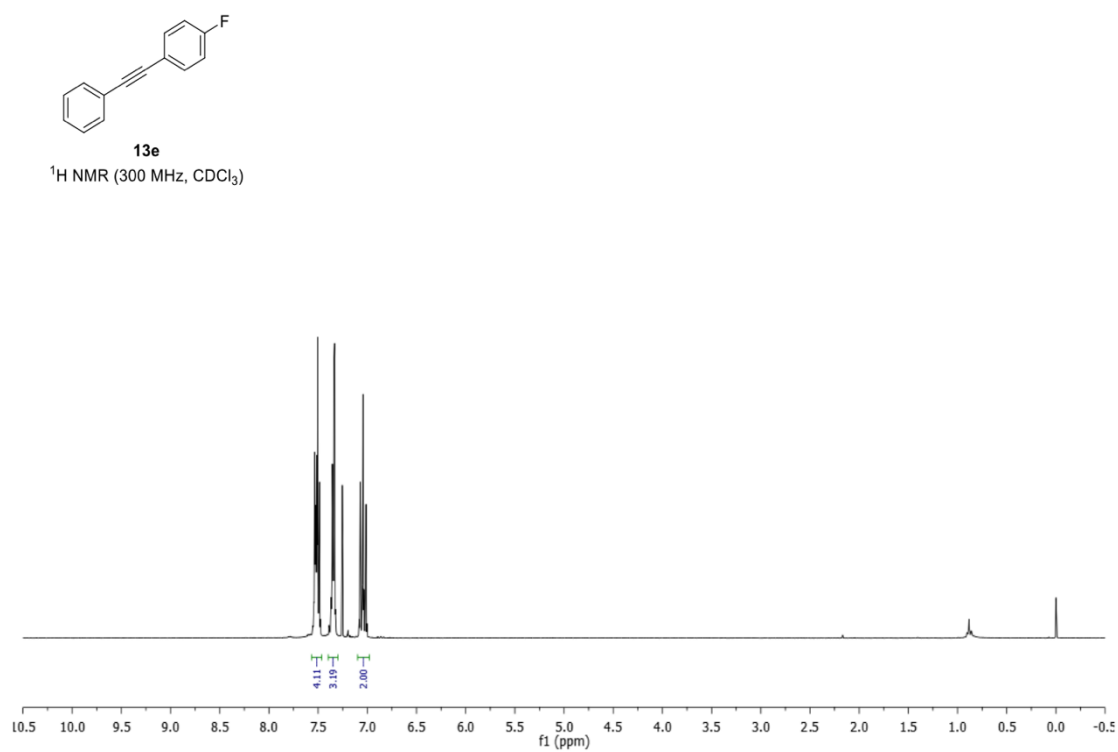
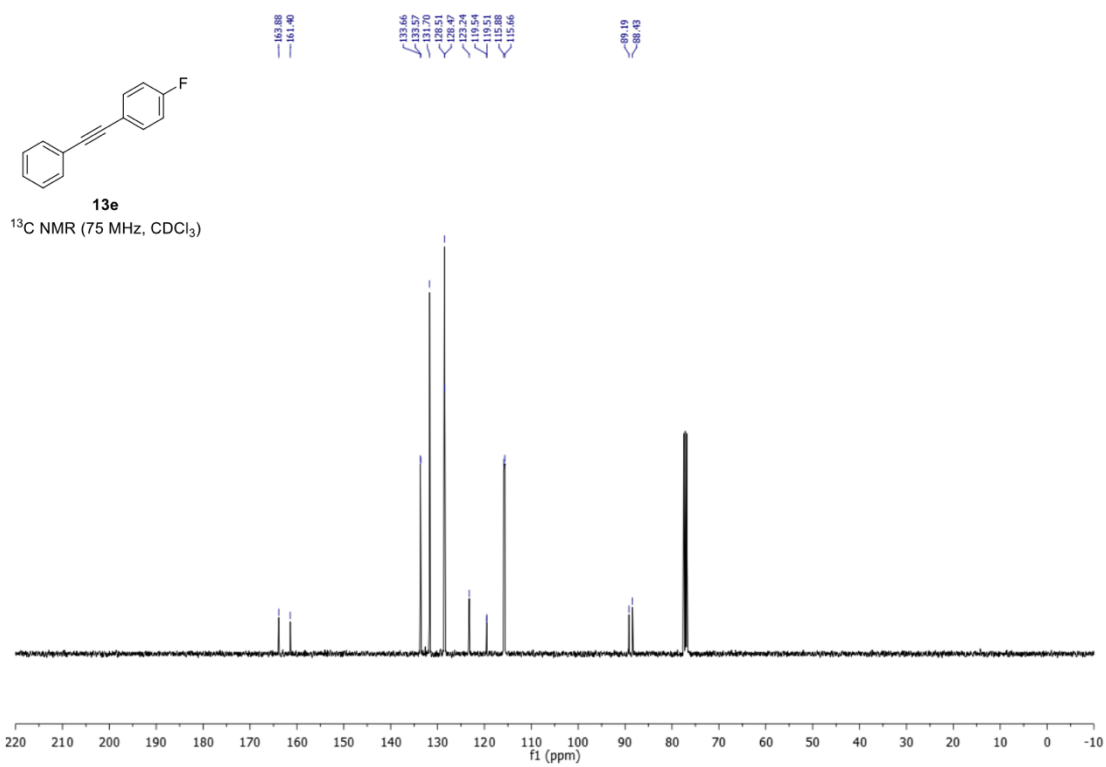
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

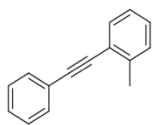


**13d**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

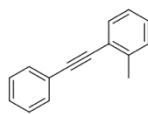
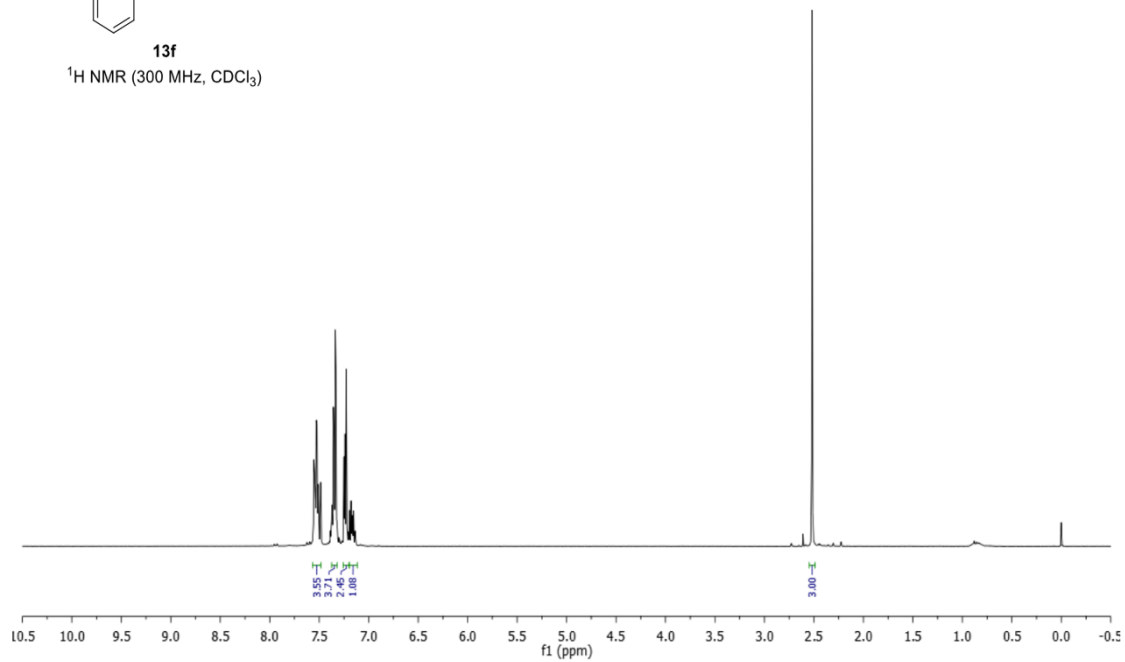






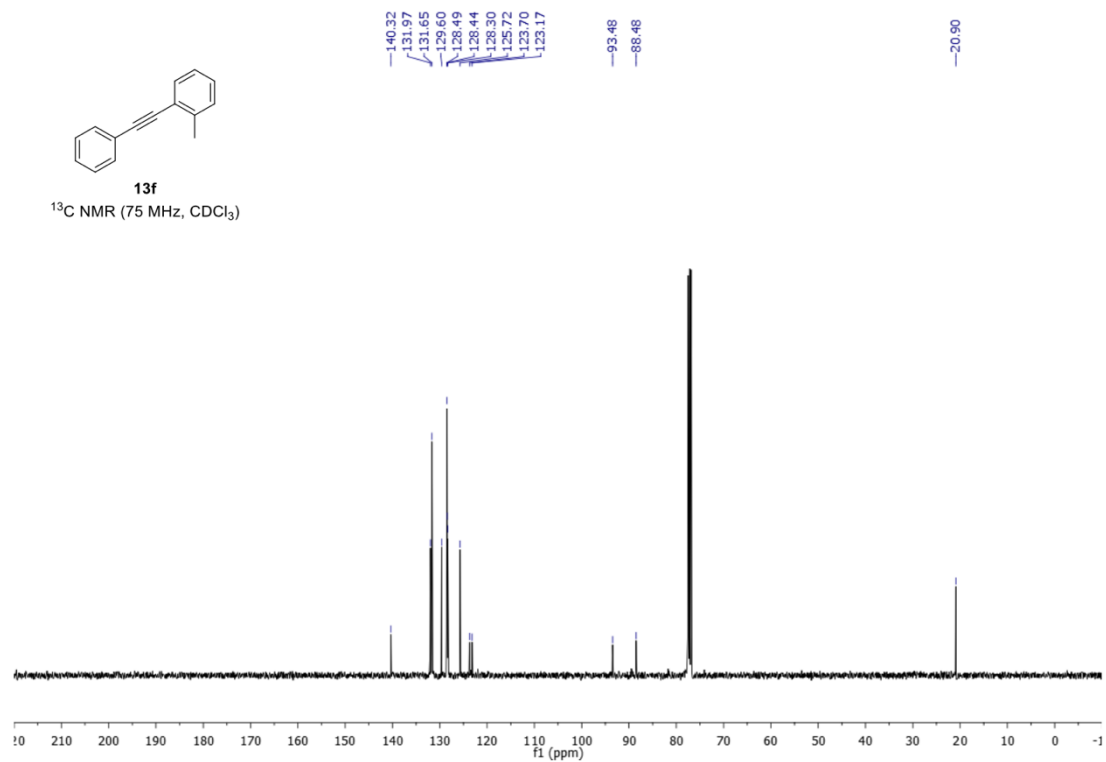
**13f**

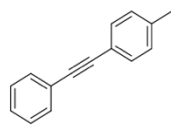
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**13f**

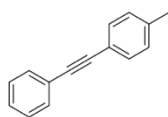
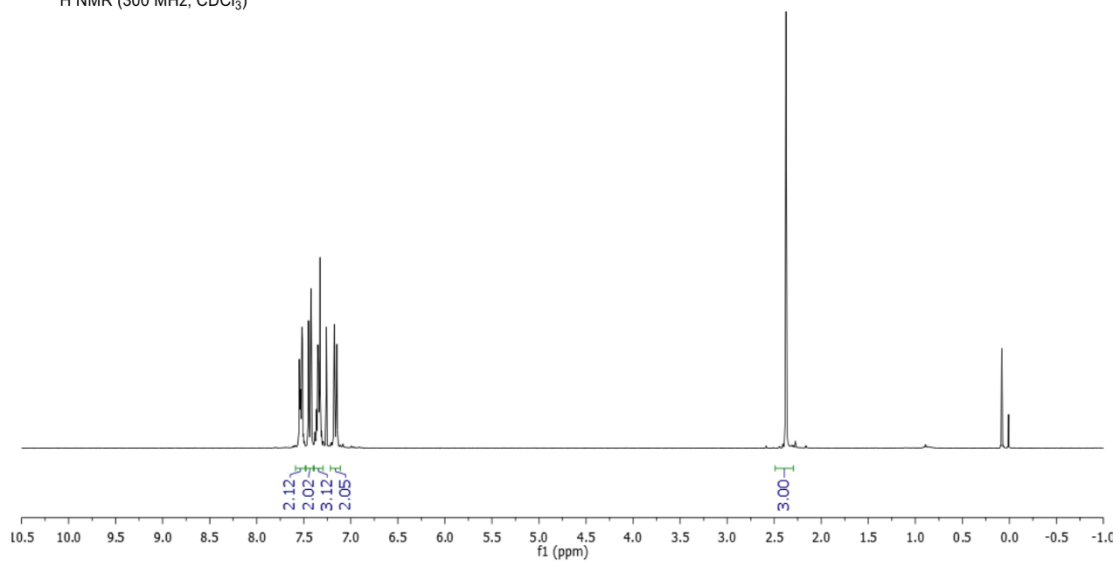
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





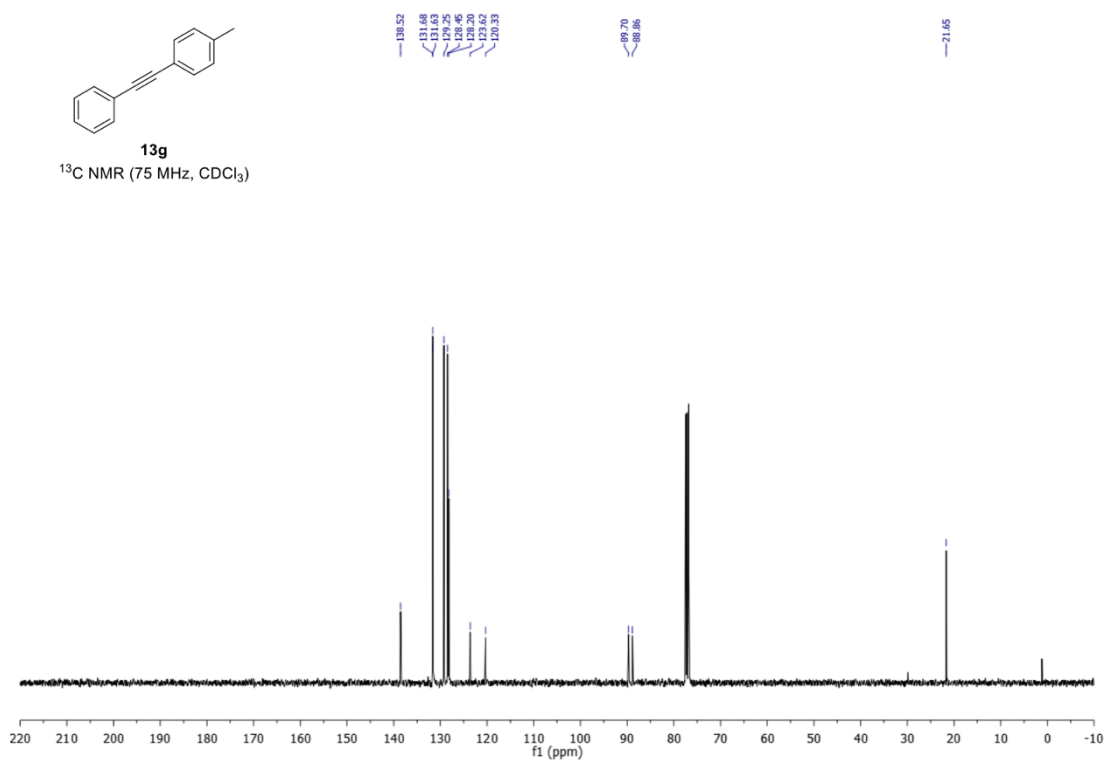
**13g**

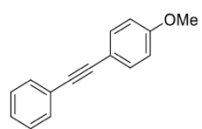
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**13g**

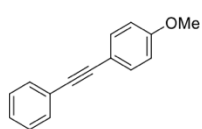
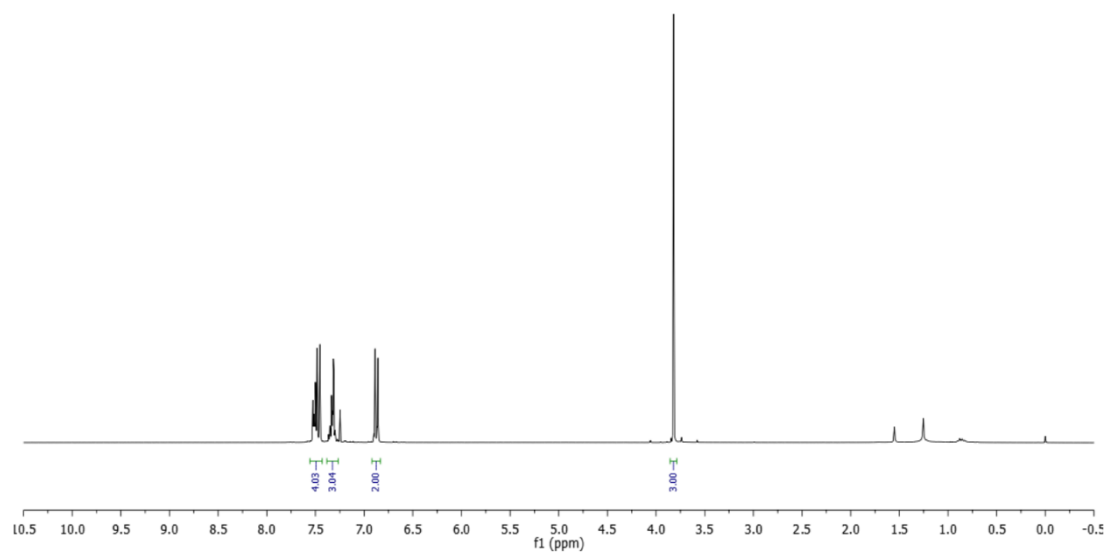
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





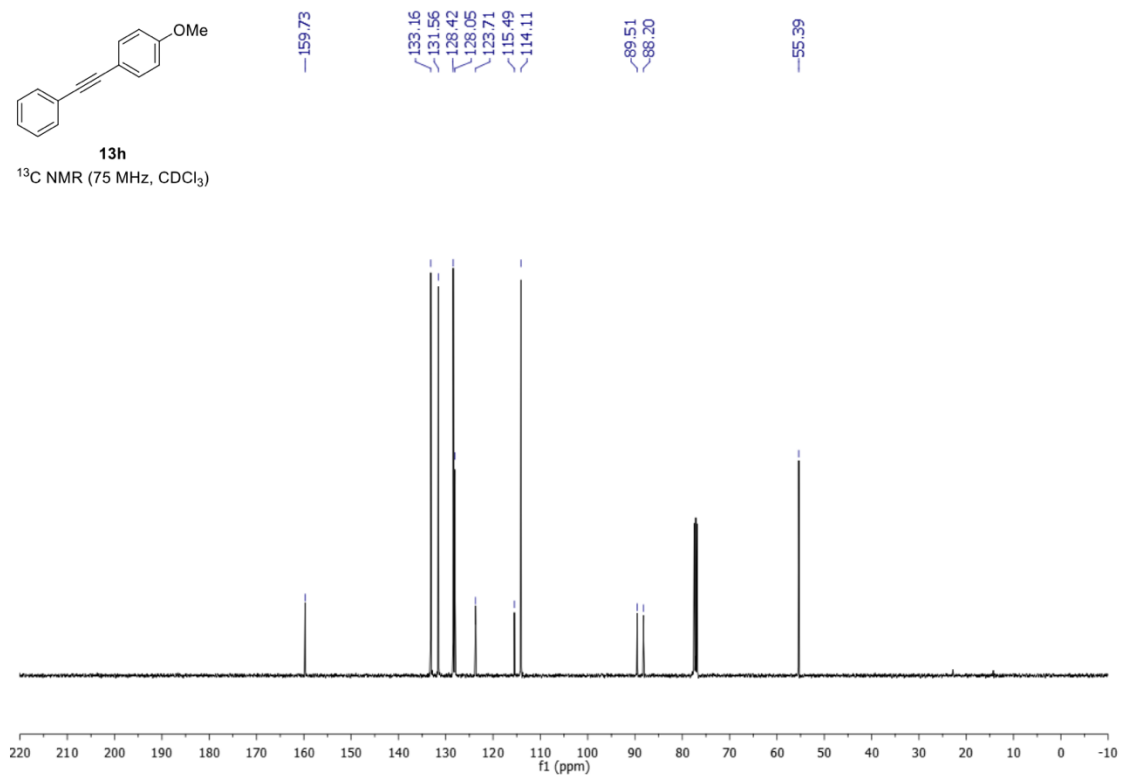
**13h**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

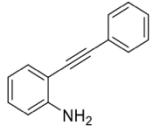


**13h**

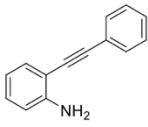
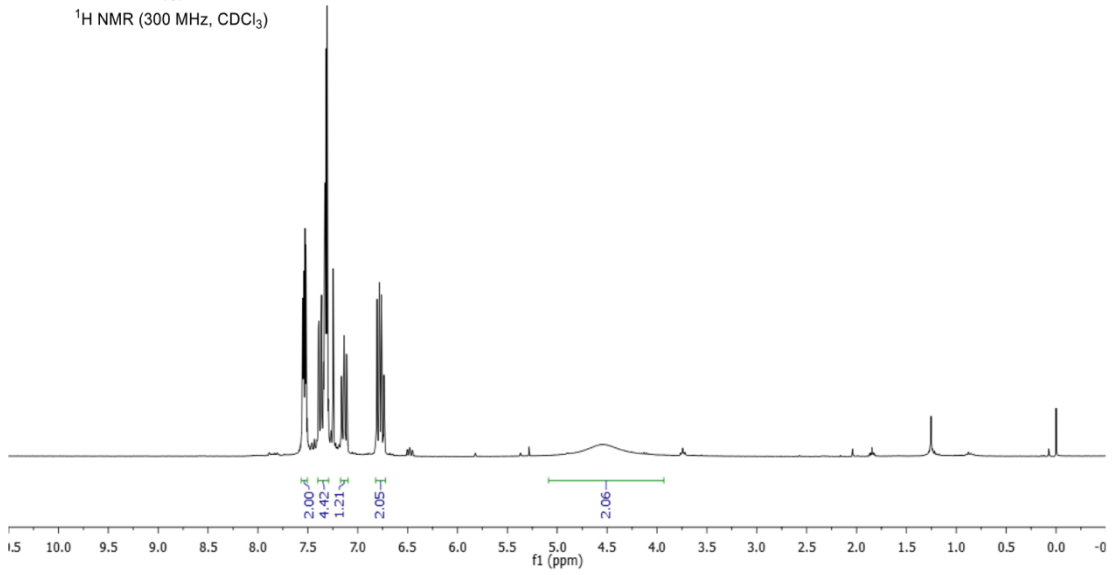
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



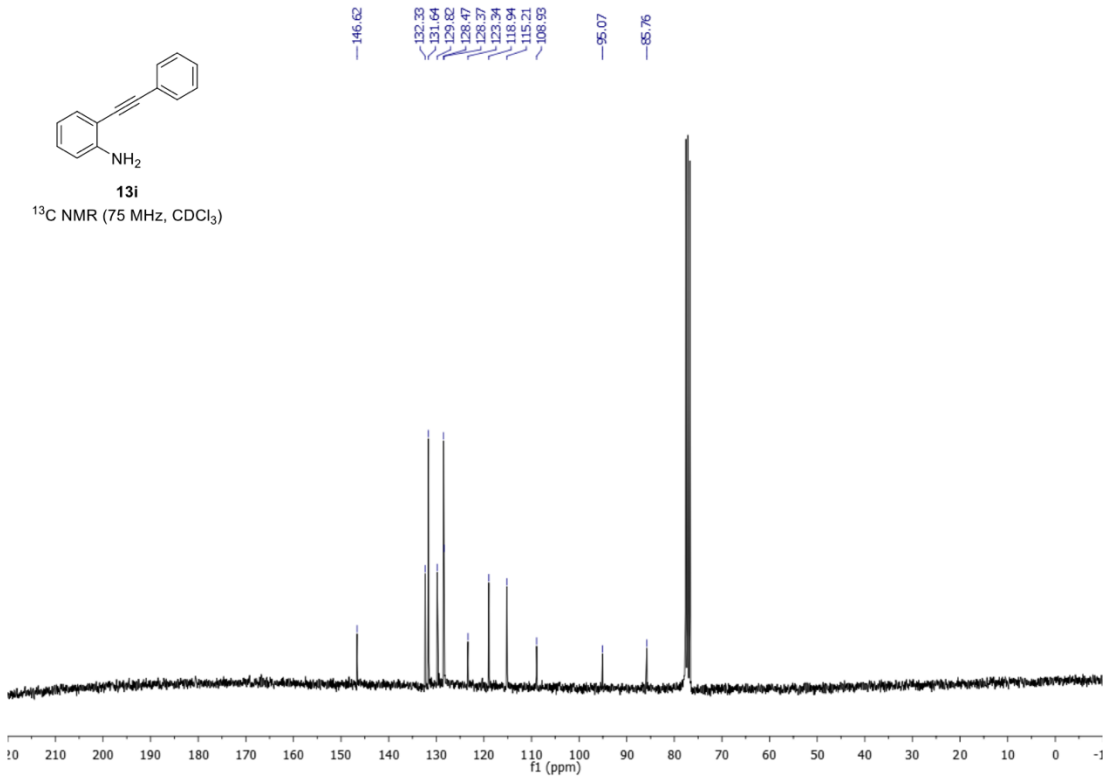


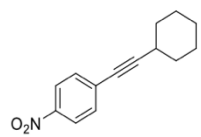


**13i**  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



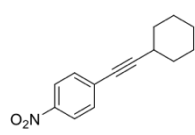
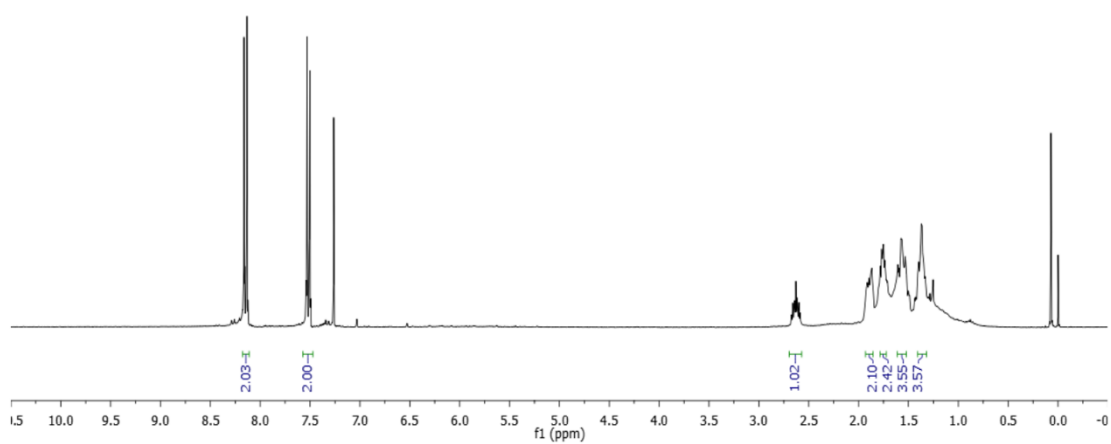
**13i**  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)





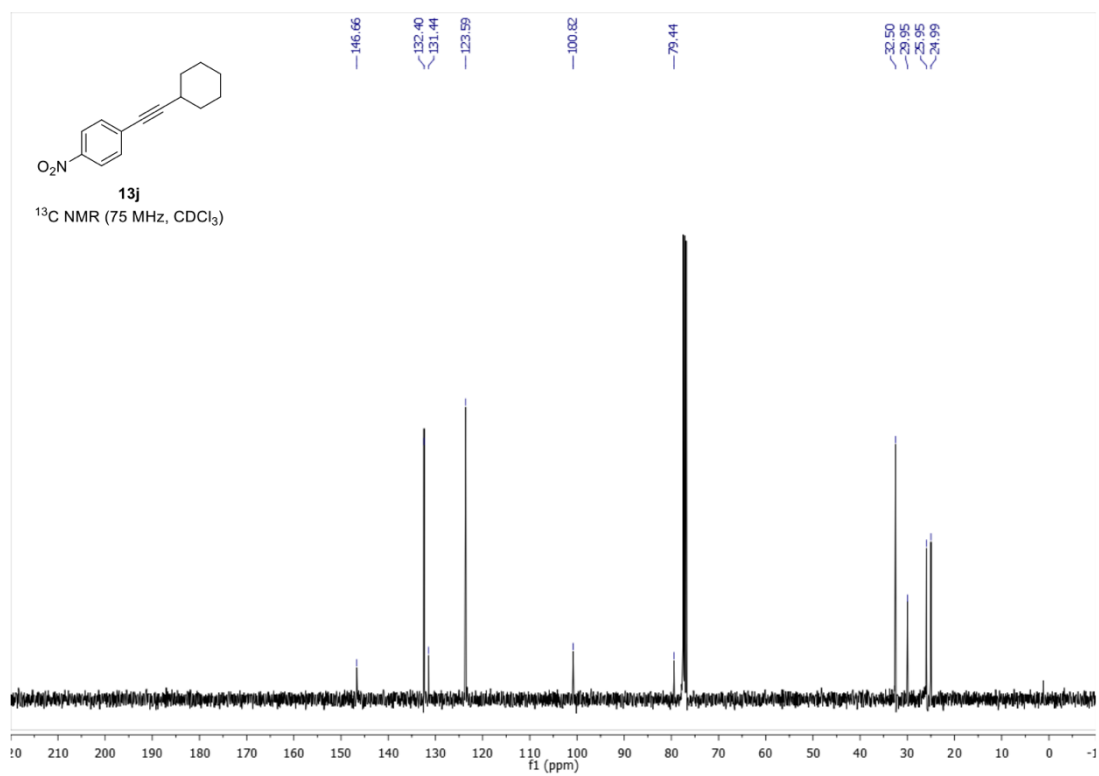
**13j**

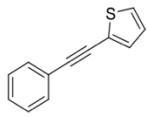
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**13j**

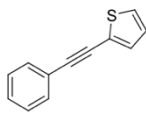
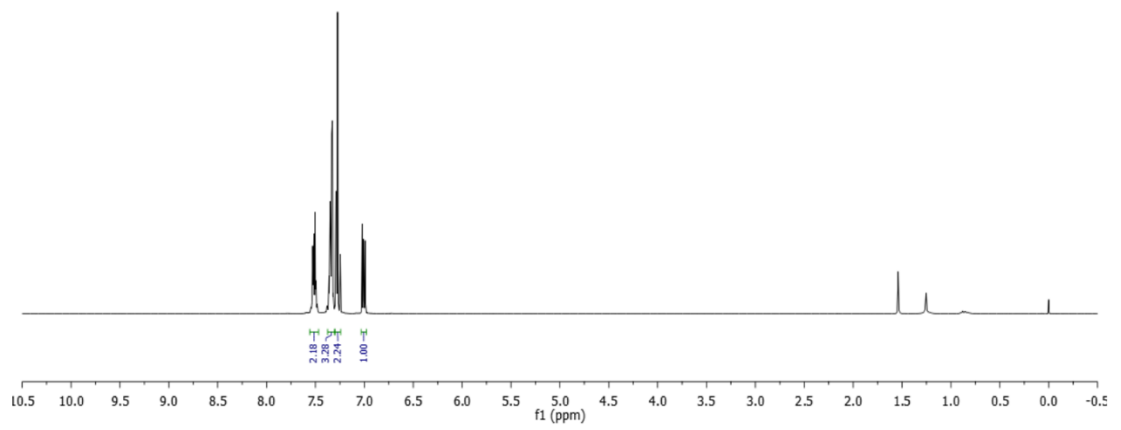
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





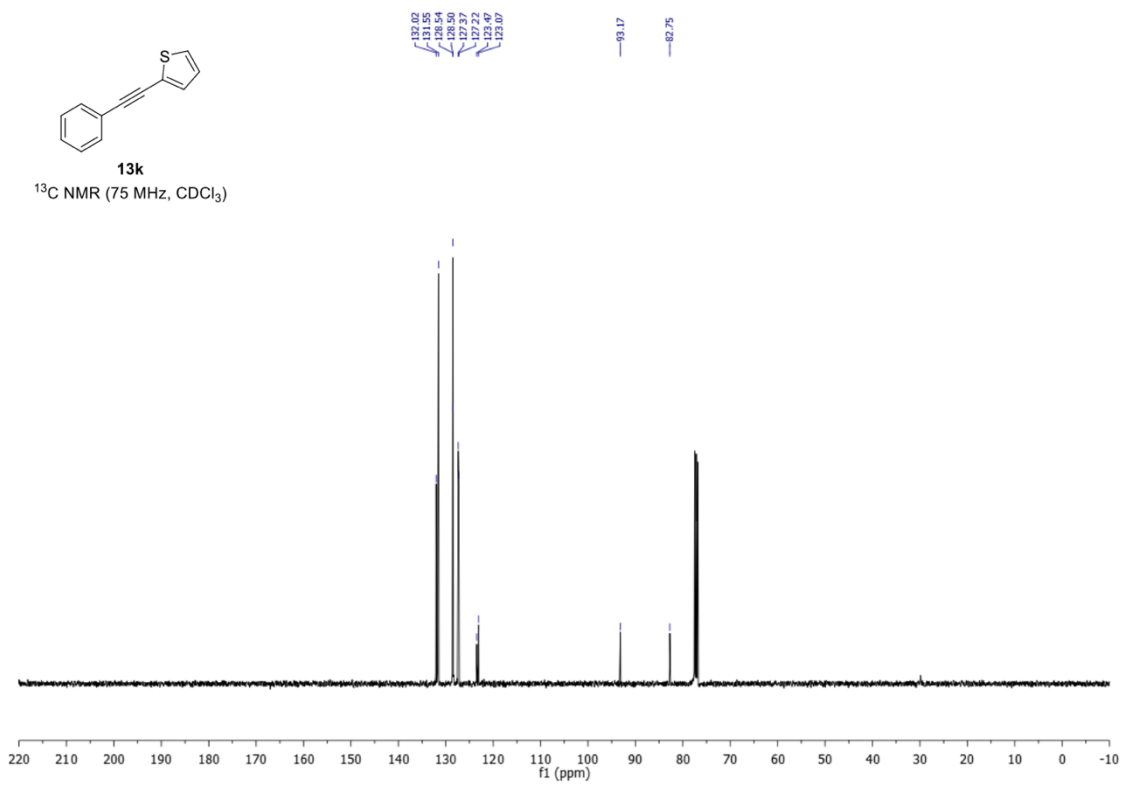
**13k**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**13k**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



## 4. Gel supramolecolari in Deep Eutectic Solvents: gli eutectogel.

### 4.1. Generalità sui gel

Quando si parla di gel, si pensa immediatamente a materiali simili al “gel per capelli”, e questo termine viene usato per diversi materiali con caratteristiche intermedie fra quelle tipiche dello stato liquido e quelle dello stato solido. I gel trovano grande impiego nell’industria cosmetica, farmaceutica e alimentare, come la gelatina o la “colla di pesce”. La maggior parte di questi materiali è costituita da dispersioni di polimeri in acqua o in generale, sono accomunati dall’aver caratteristiche meccaniche simili a quelle di solidi, pur essendo costituiti per la maggior parte da un liquido.

Una prima definizione di gel fu proposta dal Lloyd descrivendoli come sistemi recanti le seguenti caratteristiche: “(a) sono formati da due o più componenti della quale uno liquido..(b) sono materiali soffici, solidi o sembrano solidi...”.<sup>189</sup>

Una definizione più rigorosa è quella proposta da Flory, che aggiunge il requisito del comportamento reologico tipico di un solido, con una deformazione elastica in risposta ad uno sforzo.<sup>190</sup>

Inizialmente Atkins li definì come “una massa semi-rigida di un solido in cui tutto il mezzo disperso è stato adsorbito dalle particelle solide”,<sup>191</sup> e successivamente Weiss e Terech definirono un gel come un materiale che ha una struttura continua microscopica ma con dimensioni macroscopiche, permanenti nella scala dei tempi

---

189. Lloyd, D. J., *Colloid Chemistry*. Chemical Catalog Company: Jerome Alexander. Theory and Methods, 1926; Vol. 1.

190. Flory, P. J., Introductory lecture. *Faraday Discussions of the Chemical Society* **1974**, 57 (0), 7-18.

191. Rademann, K., P. W. Atkins: *Physical Chemistry, 4th Edition*. Oxford University Press: Oxford, 1990; Vol. 94, p 1171.

in un dato esperimento. Inoltre, il comportamento reologico è simile a quello di un solido nonostante siano per la maggior parte composti da un liquido.<sup>192</sup>

Quindi per poter distinguere in modo inequivocabile un gel, bisogna valutarne le proprietà reologiche e la stabilità termica. In prima istanza, il “test dell’inversione della fiala” può dare indicazioni sulla natura gelatinosa del materiale. Infatti, se il materiale non fluisce questo può essere presumibilmente un gel. Tuttavia ciò deve essere supportato da prove reologiche. In particolare, i gel mostrano comportamento viscoelastico.<sup>193</sup> In generale, questo comportamento è esprimibile con la seguente equazione (1):

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) \quad (1)$$

dove  $G'$  è il modulo elastico (*storage modulus*) ed esprime la risposta elastica del materiale allo sforzo meccanico, mentre  $G''$ , il modulo viscoso (*loss modulus*), si riferisce al comportamento viscoso tipico dei liquidi.

Lo studio delle proprietà viscoelastiche di un gel viene di norma effettuato tramite misure di *stress* oscillatorio (*oscillation shear stress*). In particolare, il materiale viene posto tra due piattini metallici e su di esso viene applicato uno sforzo variabile (“*strain sweep*”), mantenendo costante la frequenza.

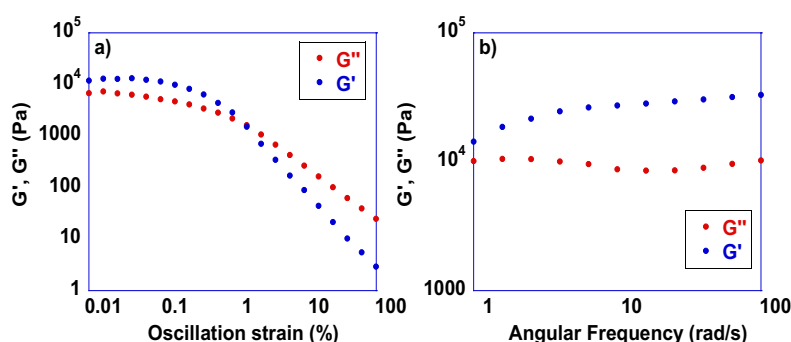


Figura 40: tipici esempi di grafici di *strain sweep* (a) e *frequency sweep* (b)

192. Terech, P.; Weiss, R. G., Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids and the Properties of Their Gels. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 3133-3160.

193. Dawn, A.; Kumari, H., Low Molecular Weight Supramolecular Gels Under Shear: Rheology as the Tool for Elucidating Structure–Function Correlation. *Chem.: Eur. J* **2018**, 24 (4), 762-776.

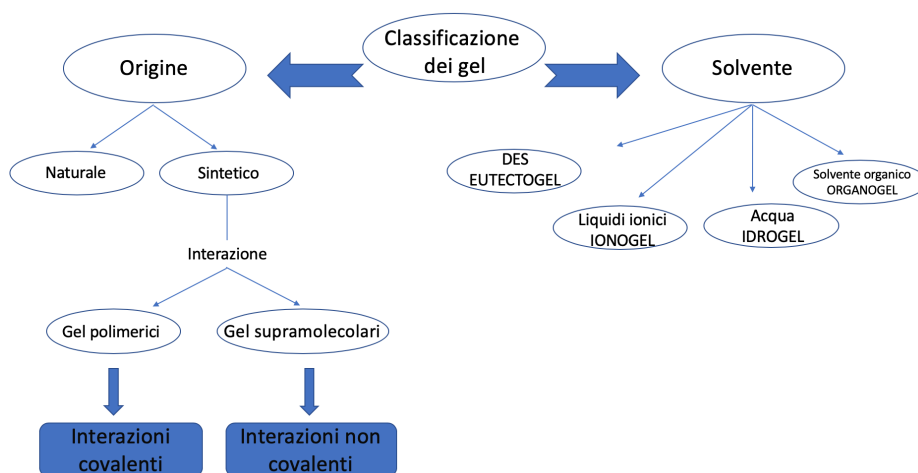
Da questo esperimento si ottiene un grafico dei valori di  $G'$  e  $G''$  in funzione della deformazione (**Figura 40a**).

Per un tipico gel, a bassi valori di sforzo,  $G'$  è maggiore di  $G''$  indicando un comportamento simile a quello di un solido. Ad un certo valore di sforzo (*crossover point*,  $\gamma_c$ ),  $G'$  eguaglia  $G''$  indicando la rottura del materiale. A valori di sforzo superiori si ha un'inversione dei moduli,  $G'' > G'$ , e il comportamento reologico è quello tipico dei liquidi. L'intervallo di valori di sforzo inferiori a quello del *crossover point* viene indicato come *Linear Viscoelastic Region* (LVR).

Un altro esperimento reologico consiste nel sottoporre il gel a uno sforzo costante, compreso nel LVR e a una frequenza variabile (*frequency sweep*) (**Figura 40b**). In questo caso, per un gel, i valori di  $G'$  e  $G''$  sono praticamente costanti in un ampio intervallo di frequenza. Un altro parametro frequentemente usato nella caratterizzazione dei gel è il rapporto  $G''/G'$  a parità di frequenza e sforzo, chiamato anche *tan  $\delta$*  o *loss tangent*.

Questo parametro è correlato all'entità delle forze colloidali all'interno del materiale. Un gel tipicamente presenta valori di  $\tan \delta < 1$ , e ciò è correlato alla presenza di forti interazioni colloidali all'interno del materiale.

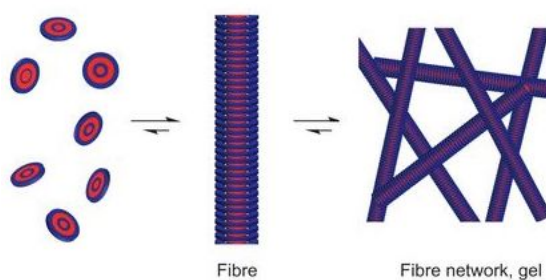
I gel vengono frequentemente classificati in base alla loro costituzione (**Figura 41**).



**Figura 41:** classificazione generale dei gel.

In generale i gel si formano, in opportune condizioni, da soluzioni di molecole chiamate “*gelator*”, che formano un reticolo fibroso, capace di intrappolare notevoli quantità di solvente. I gel possono essere classificati anche in base alle interazioni instaurate tra le molecole di *gelator*.<sup>194</sup> Nel caso in cui il reticolo sia formato da molecole connesse da legami covalenti, come accade tipicamente per i polimeri, si parla di gel chimici. Questi gel tipicamente mostrano elevata stabilità termica e meccanica, e di norma non si riformano spontaneamente se distrutti da una sollecitazione termica o meccanica sufficientemente forte. Quando invece le interazioni tra le molecole di *gelator* sono non-covalenti, come legami ad idrogeno, interazioni di van der Waals o interazioni  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, il gel viene chiamato fisico o supramolecolare, e mostra un tipico comportamento termoreversibile.<sup>194</sup>

In questi casi, quando i *gelator* sono molecole a basso peso molecolare (*Low Molecular Weight Gelator (LMWG)*), la formazione dei gel avviene attraverso l’aggregazione di queste molecole in soluzioni diluite, in risposta a uno stimolo opportuno come una variazioni di temperatura o *pH*. Tale aggregazione avviene attraverso la formazione di nuclei di aggregazione, che danno luogo ad aggregati chiamati fibrille, la cui ulteriore aggregazione porta ad un reticolo di fibre, che, infine, intrappola il solvente tramite forze capillari (**Figura 42**).<sup>195</sup>



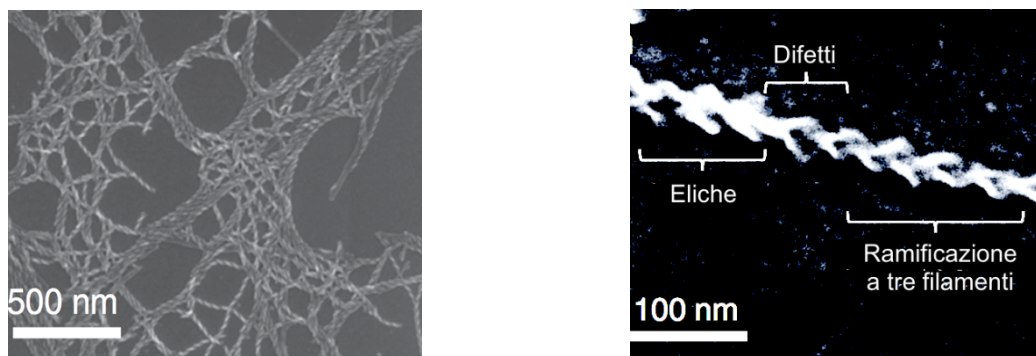
**Figura 42:** schematizzazione della formazione delle fibre di un gel.

Le interazioni operanti tra le fibre del reticolo influenzano l’aspetto e le proprietà meccaniche del gel.<sup>192</sup>

194. Sangeetha, N. M.; Maitra, U., Supramolecular gels: Functions and uses. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (10), 821-836.

195. Jones, C. D.; Simmons, H. T. D.; Horner, K. E.; Liu, K.; Thompson, R. L.; Steed, J. W., Braiding, branching and chiral amplification of nanofibres in supramolecular gels. *Nat. Chem.* **2019**, *11* (4), 375-381.

Inoltre, la presenza di “difetti” e l’aggrovigliamento delle fibre conferiscono spesso un aumento della forza del gel (**Figura 43**).<sup>196,197,198</sup>



**Figura 43:** ramificazioni e difetti che si possono riscontrare nel gel.

Un’altra classificazione comune dei gel è basata sulla natura del solvente. In base a ciò, gel formati in solvente organico o acqua sono chiamati rispettivamente organo- e idrogel. Negli oleogel, invece, il solvente è un olio. Di recente gli IL sono stati usati per formare gel chiamati ionogel o “*Ionic Liquid gels*” (ILGs) e questi mantengono alcune caratteristiche vantaggiose degli IL come l’elevata conducibilità.<sup>199,200,201</sup>

Come già detto, gli IL possono essere facilmente modificabili. Di conseguenza, variando gli IL presenti negli ILGs, è possibile ottenere ionogel con proprietà e applicazioni diverse.

196. Everaers, R.; Sukumaran, S. K.; Grest, G. S.; Svaneborg, C.; Sivasubramanian, A.; Kremer, K., Rheology and Microscopic Topology of Entangled Polymeric Liquids. *Science* **2004**, *303* (5659), 823.

197. Zhang, J.-P.; Qi, X.-L.; He, C.-T.; Wang, Y.; Chen, X.-M., Interweaving isomerism and isomerization of molecular chains. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (14), 4156-4158.

198. Burchard, W., Networks in nature. *Br. Polymer J.* **1985**, *17* (2), 154-163.

199. Li, M.; Li, J.; Na, H.; Vlassak, J. J., Mechanical behavior of poly(methyl methacrylate)-based ionogels. *Soft Matter* **2014**, *10* (40), 7993-8000.

200. Yu, Q.; Wu, Y.; Li, D.; Cai, M.; Zhou, F.; Liu, W., Supramolecular ionogel lubricants with imidazolium-based ionic liquids bearing the urea group as gelator. *J. Colloid Interf. Sci.* **2017**, *487*, 130-140.

201. Rizzo, C.; Arrigo, R.; Dintcheva, N. T.; Gallo, G.; Giannici, F.; Noto, R.; Sutera, A.; Vitale, P.; D’Anna, F., Supramolecular Hydro- and Ionogels: A Study of Their Properties and Antibacterial Activity. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (64), 16297-16311.



Nel capitolo precedente di questa Tesi, è stato mostrato come nuovi solventi, siano stati recentemente studiati come alternativa ai solventi classici: i DES. I gel ottenuti in questi solventi vengono definiti eutectogel, e di recente sono stati riportati in letteratura esempi di eutectogel polimerici e supramolecolari.<sup>202,203,204,205</sup>

#### 4.1.1. Altre applicazioni dei gel al risanamento ambientale

È stato già accennato il problema legato ai rifiuti derivanti dai processi chimici e alla conseguente immissione di sostanze nocive nell'ambiente. In tale ambito riveste particolare importanza l'inquinamento dei corpi idrici, che riduce la disponibilità di una risorsa limitata, ma necessaria come l'acqua. I metodi convenzionali non sempre consentono di ottenere una rimozione completa degli inquinanti, data la loro diversità in termini di strutture chimiche, la presenza di inquinanti recalcitranti o dato che possono essere presenti a concentrazioni molto basse.

Fra i metodi utilizzati per la depurazione delle acque, come ad esempio il trattamento con resine a scambio ionico, i metodi elettrochimici o le ultrafiltrazioni,<sup>111</sup> l'adsorbimento su opportune matrici solide è quello che ha ricevuto recentemente grande attenzione. Questo metodo spesso combina l'efficienza di rimozione, con la semplicità d'uso, bassi costi d'esercizio e basso dispendio energetico. Tra i vari materiali utilizzati a questo scopo, hanno recentemente suscitato interesse adsorbenti nanostrutturati, che presentano caratteristiche vantaggiose come elevata area superficiale, selettività e capacità di

---

202. Mukesh, C.; Mondal, D.; Sharma, M.; Prasad, K., Choline chloride–thiourea, a deep eutectic solvent for the production of chitin nanofibers. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *103*, 466-471.

203. Qin, H.; Owyung, R. E.; Sonkusale, S. R.; Panzer, M. J., Highly stretchable and nonvolatile gelatin-supported deep eutectic solvent gel electrolyte-based ionic skins for strain and pressure sensing. *J. Mat. Chem. C* **2019**, *7* (3), 601-608.

204. Ruiz-Olles, J.; Slavik, P.; Whitelaw, N. K.; Smith, D. K., Self-Assembled Gels Formed in Deep Eutectic Solvents: Supramolecular Eutectogels with High Ionic Conductivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (13), 4173-4178.

205. Delbecq, F.; Delfosse, P.; Laboureix, G.; Paré, C.; Kawai, T., Study of a gelled Deep Eutectic solvent metal salt solution as template for the production of size-controlled small noble metal nanoparticles. *Colloids Surf., A* **2019**, *567*, 55-62.

111. Ahmad, A.; Mohd-Setapar, S. H.; Chuong, C. S.; Khatoon, A.; Wani, W. A.; Kumar, R.; Rafatullah, M., Recent advances in new generation dye removal technologies: novel search for approaches to reprocess wastewater. *RSC Adv.* **2015**, *5* (39), 30801-30818.

adsorbimento. Esempi di tali materiali sono i nanotubi di carbonio,<sup>206</sup> l'ossido di grafene<sup>207</sup> e i gel supramolecolari.<sup>208</sup>

In passato, i gel supramolecolari sono stati usati come materiali adsorbenti per il sequestro di altri agenti inquinanti.<sup>208</sup>

A tal proposito, i gel supramolecolari sono studiati per la rimozione di metalli da acque inquinate.<sup>209,210</sup> A tale scopo, vengono frequentemente usati due approcci: utilizzare dei *gelator* che formano gel in presenza di metalli, sequestrandoli così durante il processo di gelificazione, oppure utilizzare dei gel come adsorbenti.

Un esempio di quest'ultimo caso è stato studiato da Okesola *et al.*,<sup>210</sup> in cui un idrogel è stato usato per l'adsorbimento di metalli pesanti come oro, argento, platino e palladio. Questi metalli venivano ridotti *in situ* alla forma nanoparticellare. In seguito, queste nanoparticelle metalliche venivano intrappolate nelle fibre del gel.

Un altro problema ambientale è rappresentato dalla presenza nelle acque di anioni come i fosfati, i nitrati, i fluoruri e i perclorati in elevate concentrazioni.<sup>208</sup> Come per i metalli, possono essere utilizzati gel capaci di formarsi in presenza di questi anioni, consentendone la rimozione.<sup>211,212</sup>

I gel sono stati utilizzati anche per la rimozione di coloranti dalle acque.<sup>213</sup>

---

206. Gupta, V. K.; Kumar, R.; Nayak, A.; Saleh, T. A.; Barakat, M. A., Adsorptive removal of dyes from aqueous solution onto carbon nanotubes: A review. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2013**, *193-194*, 24-34.

207. Thakur, K.; Kandasubramanian, B., Graphene and Graphene Oxide-Based Composites for Removal of Organic Pollutants: A Review. *J. Chem. Eng. Data* **2019**, *64* (3), 833-867.

208. Okesola, B. O.; Smith, D. K., Applying low-molecular weight supramolecular gelators in an environmental setting – self-assembled gels as smart materials for pollutant removal. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (15), 4226-4251.

209. Rizzo, C.; Andrews, J. L.; Steed, J. W.; D'Anna, F., Carbohydrate-supramolecular gels: Adsorbents for chromium(VI) removal from wastewater. *J. Colloid Interface Sci.* **2019**, *548*, 184-196.

210. Okesola, B. O.; Suravaram, S. K.; Parkin, A.; Smith, D. K., Selective Extraction and In Situ Reduction of Precious Metal Salts from Model Waste To Generate Hybrid Gels with Embedded Electrocatalytic Nanoparticles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55* (1), 183-187.

211. Shen, J.-S.; Li, D.-H.; Cai, Q.-G.; Jiang, Y.-B., Highly selective iodide-responsive gel-sol state transition in supramolecular hydrogels. *J. Mat. Chem.* **2009**, *19* (34), 6219-6224.

212. Xia, Q.; Mao, Y.; Wu, J.; Shu, T.; Yi, T., Two-component organogel for visually detecting nitrite anion. *J. Mat. Chem. C* **2014**, *2* (10), 1854-1861.

213. Koner, S.; Saha, B.; Kumar, R.; Adak, A., Adsorption kinetics and mechanism of methyl orange dye on modified silica gel factory waste. *Int. J. Curr. Res.* **2011**, *3*, 128-133.

Recentemente il gruppo di ricerca della Prof. D'Anna ha studiato ionogel per questo scopo.<sup>214</sup> In questo studio sono stati valutati dei gel supramolecolari formati usando *ionogelator* a base di dicarbossilati di diimidazolio. Questi materiali si sono dimostrati adatti per l'adsorbimento di coloranti cationici e quello più efficiente può essere in grado di essere riutilizzato 20 volte senza perdite significative di efficienza.

Un'altra importante applicazione dei gel è il trattamento degli sversamenti di oli nei corpi idrici.<sup>215,216</sup> In questo caso si utilizzano opportune molecole in grado di gelificare selettivamente la fase oleosa, formando quindi un materiale di consistenza solida che può essere facilmente separato e rimosso dal corpo idrico.

---

214. Marullo, S.; Rizzo, C.; Dintcheva, N. T.; Giannici, F.; D'Anna, F., Ionic liquids gels: Soft materials for environmental remediation. *J. Colloid. Interface Sci.* **2018**, *517*, 182-193.

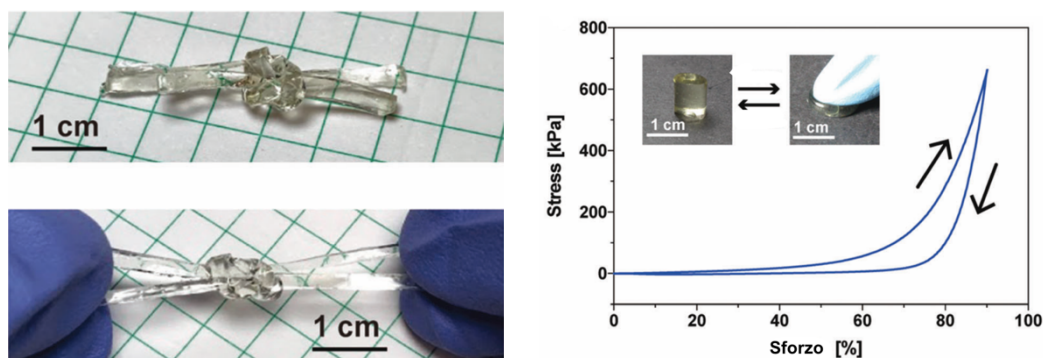
215. Basak, S.; Nanda, J.; Banerjee, A., A new aromatic amino acid based organogel for oil spill recovery. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22* (23), 11658-11664.

216. Bhattacharya, S.; Krishnan-Ghosh, Y., First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills. *Chem. Comm.* **2001**, (2), 185-186.

## 4.2. Gel in Deep Eutectic Solvents: Eutectogel

Oltre alle applicazioni menzionate precedentemente, i DES possono formare gel in presenza di opportuni *gelator*. Come già menzionato, questi gel prendono il nome di eutectogel. I primi esempi di eutectogel riportati in letteratura riguardano gel polimerici. In particolare, Prasad *et al.* hanno riportato la formazione di un gel polimerico di idrossietilmetacrilato (HEMA) nel DES di ChCl e orcinolo in rapporto 1:1.5.<sup>202</sup> Questo gel ha mostrato un'elevata forza meccanica e resistenza alla trazione.

In un secondo esempio di eutectogel polimerico, Panzer *et al.* hanno riportato un gel ottenuto attraverso cicli di riscaldamento/raffreddamento di una soluzione di gelatina nel DES ChCl:EG 1:2.<sup>203</sup> Questo gel mostra una notevole elasticità e dopo essere stato compresso per il 90%, riacquista il proprio volume iniziale senza danneggiarsi (**Figura 44**).



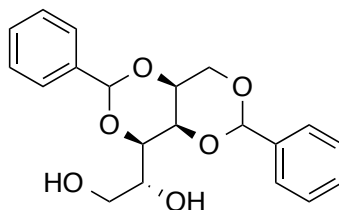
**Figura 44:** capacità elastiche dell'eutectogel DES/gelatina.

Finora, gli esempi riportati, hanno mostrato eutectogel di tipo polimerico. Come già accennato, recentemente sono stati riportati in letteratura esempi di eutectogel supramolecolari.

202. Mukesh, C.; Mondal, D.; Sharma, M.; Prasad, K., Choline chloride–thiourea, a deep eutectic solvent for the production of chitin nanofibers. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *103*, 466-471.

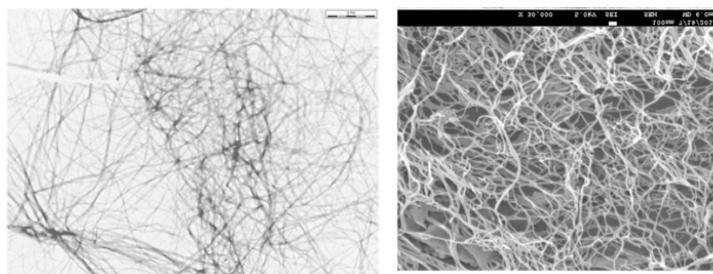
203. Qin, H.; Owyung, R. E.; Sonkusale, S. R.; Panzer, M. J., Highly stretchable and nonvolatile gelatin-supported deep eutectic solvent gel electrolyte-based ionic skins for strain and pressure sensing. *J. Mat. Chem. C* **2019**, *7* (3), 601-608.

In particolare, Smith *et al.* hanno descritto eutectogel formati da DES a base di ChCl e urea.<sup>204</sup> Il *gelator* usato in questo studio è un derivato del sorbitolo (1,3:2,4-dibenzilidene D-sorbitolo, DBS) (**Figura 45**).



**Figura 45:** *gelator* usato per la formazione di un eutectogel supramolecolare.

Il gel formato al 5% w/v presenta elevata resistenza meccanica e una morfologia fibrosa (**Figura 46**).



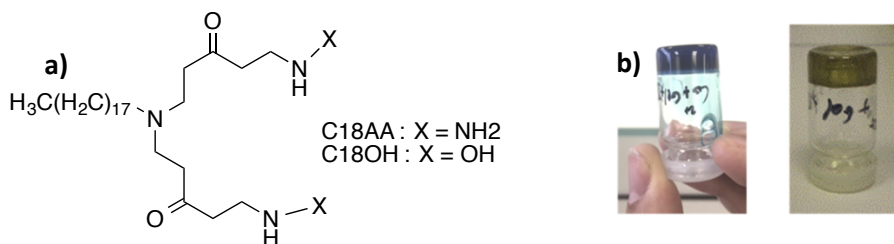
**Figura 46:** immagini TEM e SEM dell'eutectogel supramolecolare a base di DBS.

In questo studio, sul gel sono state effettuate prove di conduttività, che dimostrano come le proprietà del DES si mantengano anche nella fase gelatinosa.

Un eutectogel supramolecolare a base di ChCl:U 1:2, è stato usato per la formazione di nanoparticelle metalliche. In questo gel, i *gelator* sono dei derivati ammidici a lunga catena, capaci di dare aggregazione anche in solventi convenzionali (**Figura 47**).<sup>205</sup>

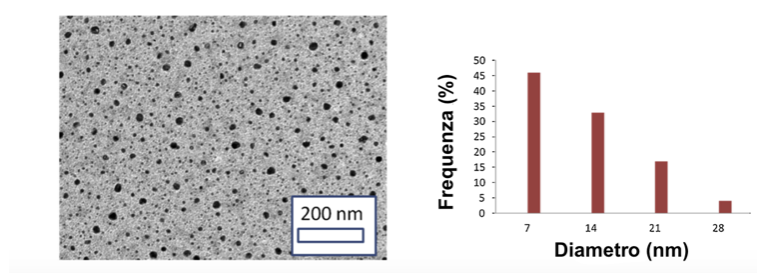
204. Ruiz-Olles, J.; Slavik, P.; Whitelaw, N. K.; Smith, D. K., Self-Assembled Gels Formed in Deep Eutectic Solvents: Supramolecular Eutectogels with High Ionic Conductivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (13), 4173-4178.

205. Delbecq, F.; Delfosse, P.; Laboureix, G.; Paré, C.; Kawai, T., Study of a gelled Deep Eutectic solvent metal salt solution as template for the production of size-controlled small noble metal nanoparticles. *Colloids Surf., A* **2019**, *567*, 55-62.



**Figura 47:** a) il *gelator* usato nella formazione dell'eutectogel per la formazione di nanoparticelle metalliche, b) gli eutectogel contenenti le nanoparticelle metalliche.

In particolare, in questi gel è possibile sciogliere facilmente dei cloruri di oro e cobalto al 2% in peso, con conseguente formazione di nanoparticelle metalliche senza la necessità di aggiungere agenti riducenti. Le nanoparticelle formate mostrano una distribuzione di dimensioni relativamente ristretta compresa tra 7 e 30 nm (**Figura 48**).



**Figura 48:** immagini TEM delle nanoparticelle di oro nel gel.

#### 4.2.1. Eutectogel supramolecolari basati su amminoacidi naturali

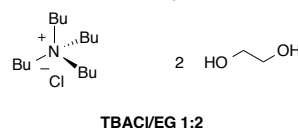
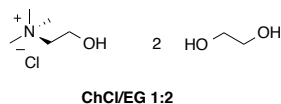
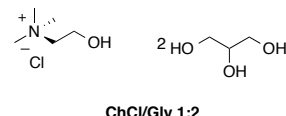
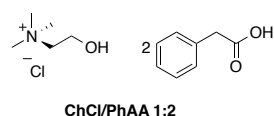
Alla luce di quanto riportato precedentemente, gli eutectogel supramolecolari possono essere materiali utili per applicazioni come il risanamento ambientale, dato che possono essere costituiti da composti di bassa tossicità o impatto ambientale minimo. Per questo motivo è stata studiata la formazione di eutectogel supramolecolari usando amminoacidi come *gelator*, tenuto conto che piccoli peptidi o anche singoli amminoacidi possono mostrare abilità gelificante in solventi convenzionali.<sup>217,218</sup>

In particolare, sono stati considerati amminoacidi, con catene laterali alifatiche e aromatiche, in DES che differiscono sia per l'HBA che per l'HBD (**Figura 49**).

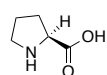
217. Xiong, W.; Zhou, H.; Zhang, C.; Lu, H., An amino acid-based gelator for injectable and multi-responsive hydrogel. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28* (11), 2125-2128.

218. Chakraborty, P.; Gazit, E., Amino Acid Based Self-assembled Nanostructures: Complex Structures from Remarkably Simple Building Blocks. *ChemNanoMat* **2018**, *4* (8), 730-740.

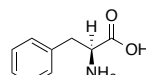
## DES



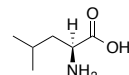
## Gelator



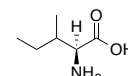
L-Prolina (L-Pro)



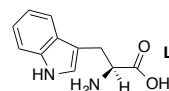
L-Fenilalanina (L-Phe)



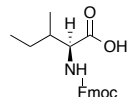
L-Leucina (L-Leu)



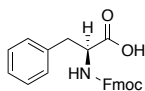
L-Isoleucina (L-Ile)



L-Triptofano (L-Trp)



Fmoc-L-Isoleucina (Fmoc-L-Ile)



Fmoc-L-Fenilalanina (Fmoc-L-Phe)

**Figura 49:** strutture degli amminoacidi e dei DES utilizzati e un esempio di eutectogel ottenuto.

Inizialmente, sono state effettuate delle prove preliminari di gelificazione, in base alle quali la formazione del gel viene valutata attraverso il metodo dell'inversione della fiala.<sup>219</sup> I gel sono stati preparati scaldando insieme opportune quantità di solvente e *gelator*, fino a completa dissoluzione, e quindi all'ottenimento di una soluzione limpida. Questa, in seguito, è stata posta a 4 °C per una notte e successivamente lasciata a temperatura ambiente. Sono stati così ottenuti gel opachi e stabili per almeno tre mesi a temperatura ambiente (**Figura 49**).

I risultati di queste prove sono riportati in **Tabella 17**.<sup>106</sup>

219. Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., Rheological Properties and Structural Correlations in Molecular Organogels. *Langmuir* **2000**, *16* (10), 4485-4494.

106. Marullo, S.; Meli, A.; Giannici, F.; D'Anna, F., Supramolecular Eutecto Gels: Fully Natural Soft Materials. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (10), 12598-12602.

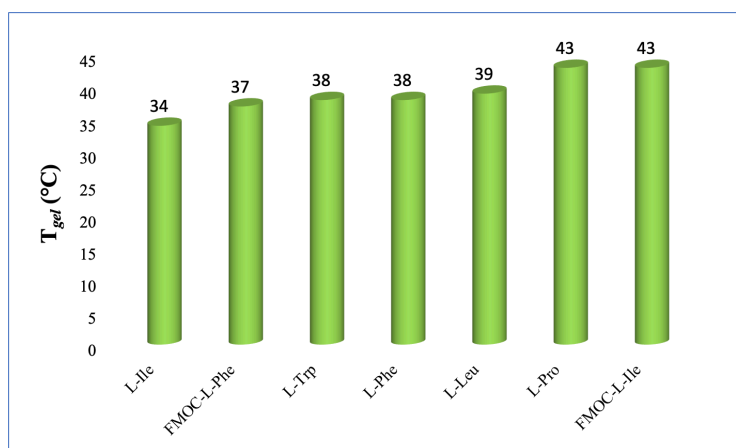
**Tabella 17:** prove per l'ottenimento degli eutectogel.

DES		L-Pro	L-Phe	L-Ile	L-Trp	L-Leu	FMOCL-Phe	FMOCL-Ile
<b>ChCl:gly 1:2</b>	Aspetto	S	SC	P	I	I	PG	S
	Conc. (% w/w)	1-3	2-10	0.6-2	2-5	1-2	1-5	0.9-3
<b>ChCl:EG 1:2</b>	Aspetto	S	I	I	I	I	PG	PG
	Conc. (% w/w)	2-5	2-8	1-2	1-2	2-5	0.9-8	0.9-5
<b>ChCl:PhAA 1:2</b>	Aspetto	G	G	G	G	G	G	G
	Conc. (% w/w)	2-5	2-3	2-3	2-5	2-5	2-5	2-5
<b>TBACl:EG 1:2</b>	Aspetto	S	SC	P	S	S	S	S
	Conc. (% w/w)	2-4	2-13	0.6-2	5-10	1-3.5	1-3	1-5.5

Aspetto: SC: solubile a caldo, S: solubile a temperatura ambiente, I: insolubile a caldo, P: precipitato, PG: gel parziale, G: gel.

Dai risultati riportati, è possibile notare che l'unico DES in cui si osserva la formazione di gel è ChCl:PhAA 1:2.

Successivamente, i gel sono stati caratterizzati alla concentrazione comune del 3% w/w. Inizialmente, è stata determinata la temperatura di transizione gel-soluzione ( $T_{gel}$ ) con il metodo della goccia,<sup>220</sup> ottenendo i risultati in **Figura 50**:



**Figura 50:**  $T_{gel}$  degli eutectogel a base di aminoacidi in DES ChCl/PhAA 1:2, 3% w/w.

220. Takahashi, A.; Sakai, M.; Kato, T., Melting Temperature of Thermally Reversible Gel. VI. Effect of Branching on the Sol–Gel Transition of Polyethylene Gels. *Polym. J.* **1980**, *12* (5), 335-341.



Come si nota, le temperature di fusione sono comprese in un intervallo relativamente ristretto, mostrando una differenza inferiore a 10 °C tra il valore più basso e il valore più alto di  $T_{gel}$ . In particolare, le  $T_{gel}$  aumentano nell'ordine L-Ile < L-Fmoc-Phe  $\approx$  L-Trp  $\approx$  L-Phe  $\approx$  L-Leu < L-Pro  $\approx$  L-Fmoc-Ile. Dai risultati ottenuti, non è possibile trovare un singolo parametro che correli la struttura dei *gelator* alle temperature di fusione, anche considerando separatamente amminoacidi con catena laterale alifatica o aromatica. Tuttavia, è possibile fare delle considerazioni. Confrontando le  $T_{gel}$  ottenute per i gel formati da L-Ile e L-Leu, con quelli formati da amminoacidi recanti un gruppo aromatico in catena laterale come L-Trp, Fmoc-L-Phe e Fmoc-L-Ile, è possibile notare che variazioni strutturali nella catena laterale alifatica portano a variazioni di  $T_{gel}$  maggiori rispetto a quanto accade variando la catena laterale aromatica, suggerendo una certa importanza delle interazioni di van der Waals nella formazione dei gel, e un'influenza marginale delle interazioni  $\pi$ - $\pi$ .

Infatti, mentre i gel formati dagli amminoacidi L-Phe e Fmoc-L-Phe mostrano minime differenze nei valori di  $T_{gel}$ , la presenza del gruppo Fmoc conduce a un notevole aumento passando dai gel formati da L-Ile e Fmoc-L-Ile, la cui  $T_{gel}$  risulta pari a 34 e 43 °C, rispettivamente.

Successivamente, mediante spettroscopia UV-vis è stata studiata la cinetica di gelificazione tramite misure di opacità, alla temperatura di 25 °C.

In **Figura 51** vengono mostrati i grafici delle cinetiche di formazione dei diversi gel. Le cinetiche di gelificazione dei gel formati da amminoacidi protetti non sono riportate in quanto troppo lente per essere seguite con questo metodo.

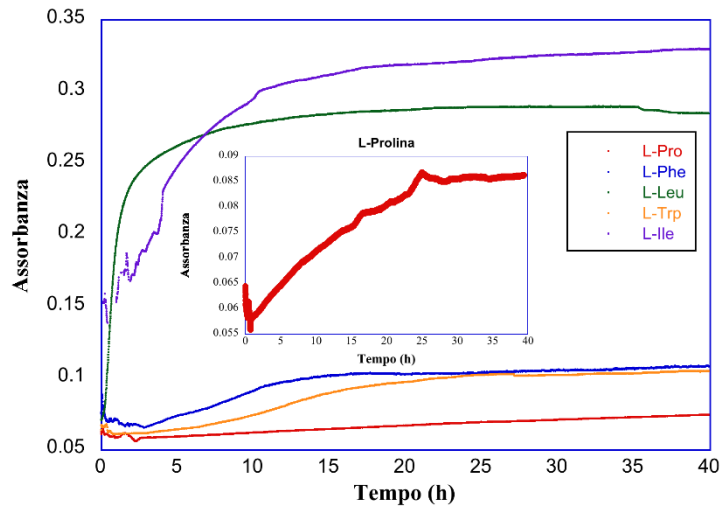


Figura 51: cinetiche di gelificazione degli eutectogel.

Le tracce cinetiche riportate in **Figura 51** mostrano che in tutti i casi la gelificazione avviene in un singolo stadio. Inoltre, il valore di assorbanza al *plateau* per i gel formati da L-Leu e L-Ile è più alto, indicando un maggiore grado di cristallinità e la presenza di strutture polidisperse.<sup>219</sup>

Comparando i tempi ottenuti per il raggiungimento del *plateau*, è possibile ottenere informazioni sulla velocità di formazione dei gel (**Figura 52**).

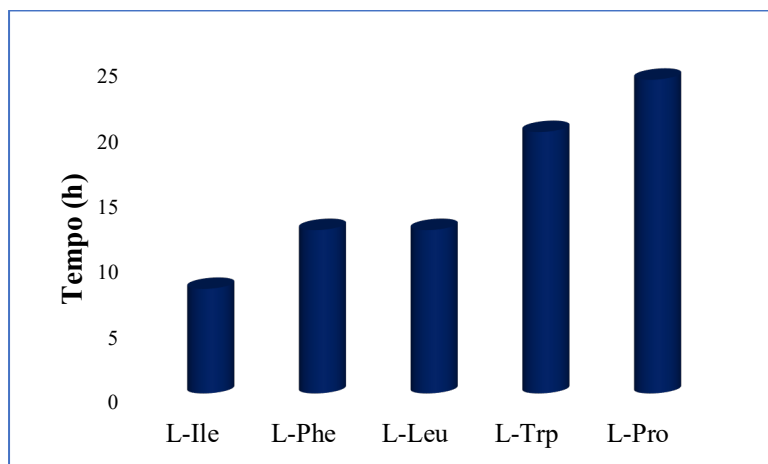


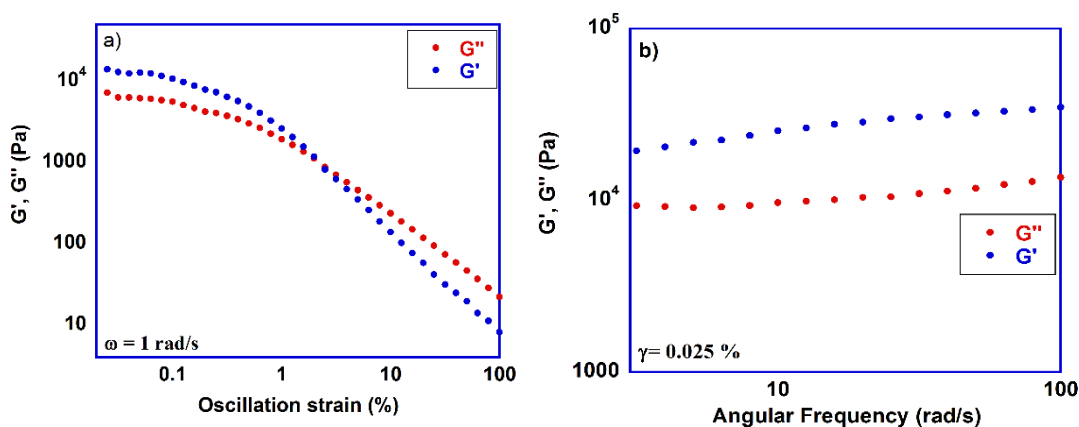
Figura 52: tempi corrispondenti al raggiungimento del *plateau*.

219. Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., Rheological Properties and Structural Correlations in Molecular Organogels. *Langmuir* **2000**, *16* (10), 4485-4494.

In particolare, la velocità di gelificazione aumenta andando dall'eutectogel di L-Pro fino a quello di L-Ile, nell'ordine L-Pro < L-Trp < L-Leu  $\approx$  L-Phe < L-Ile ( $t_g = 24, 20, 12.5, 12.5$  e 8 ore per L-Pro, L-Trp, L-Leu, L-Phe, e L-Ile, rispettivamente). In generale, si può osservare che la presenza nelle catene laterali di gruppi aromatici ingombranti rallenta la velocità di formazione del gel, come suggerito dalla cinetica di formazione più lenta per i gel formati da amminoacidi protetti.

Un comportamento analogo era stato precedentemente osservato per la formazione di gel a base di L-amminoacidi in liquidi ionici.<sup>201</sup> I risultati sin qui ottenuti, suggeriscono che la stabilità termica e la velocità di formazione dei gel sono sfavorite dalla presenza di gruppi aromatici nelle catene laterali. Probabilmente, ciò deriva dall'impossibilità degli amminoacidi che recano gruppi aromatici di instaurare interazioni  $\pi$ - $\pi$  con il DES.

In questi eutectogel sono state indagate le proprietà meccaniche tramite misure reologiche. In **Figura 53** sono mostrati dei grafici rappresentativi di *strain* e *frequency sweep* per l'eutectogel formato da L-Phe, mentre gli altri sono riportati in **Appendice**.



**Figura 53:** *Strain* (a) e *frequency sweep* (b) relativi all'eutectogel L-Phe in ChCl/PhAA 1:2 al 3% w/w.

I parametri ottenuti dalle misure reologiche sono riportati in **Tabella 18**.

201. Rizzo, C.; Arrigo, R.; Dintcheva, N. T.; Gallo, G.; Giannici, F.; Noto, R.; Sutera, A.; Vitale, P.; D'Anna, F., Supramolecular Hydro- and Ionogels: A Study of Their Properties and Antibacterial Activity. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (64), 16297-16311.

**Tabella 18:** parametri ottenuti dalle prove reologiche effettuate sugli eutectogel di ChCl/PhAA 1:2 al 3% w/w. Valori ottenuti come media di tre misure su tre aliquote di gel.

Gelator	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\tan \delta$	$\gamma$ a $G' = G''$ ( $\gamma_c$ , %)
L-Trp	1160±40	840±90	0.68±0.02	0.55±0.02
L-Pro	8900±1700	3710±70	0.42±0.09	0.80±0.01
L-Ile	11000±3000	8000 ±1000	0.60±0.04	1.57±0.05
L-Phe	130000±20000	7800±700	0.62±0.15	2.00±0.10
L-Leu	15600±800	11200±700	0.72±0.08	0.81±0.06
Fmoc-L-Phe	50300±200	27000±7000	0.52±0.13	1.60±0.10
Fmoc-L-Ile	350000±88000	110000±40000	0.40±0.10	6.32±0.09

In generale, tutti i gel mostrano il comportamento reologico tipico di questi materiali.<sup>219</sup>

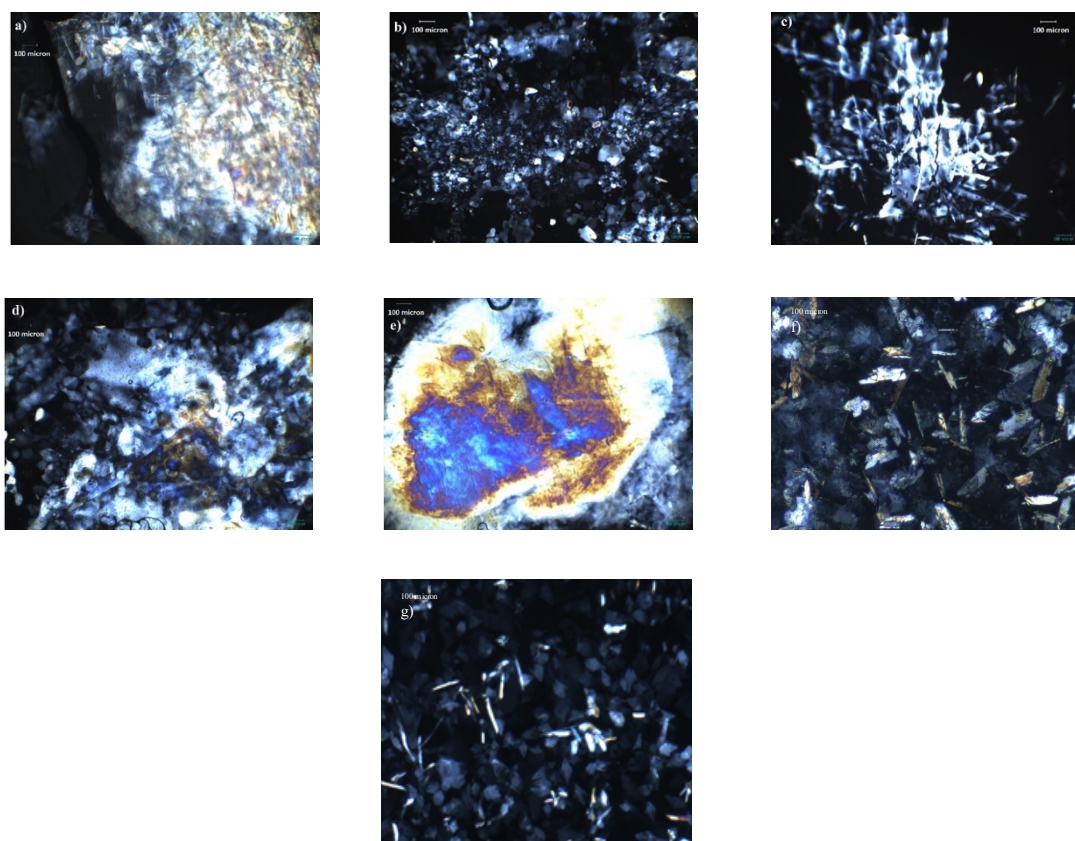
In tutti i casi il valore di  $\tan \delta$  è inferiore a 1, e ciò suggerisce la presenza di intense forze colloidali nel gel. In particolare, il gel formato dall'amminoacido L-Trp si dimostra quello meccanicamente più debole, mentre il gel formato da Fmoc-L-Ile risulta più forte degli altri, come indicato dai valori di  $G'$ ,  $\tan \delta$  e  $\gamma_c$ . In particolare, questo gel mostra un valore di  $G'$  di un ordine di grandezza maggiore rispetto a quelli di alcuni ionogel precedentemente riportati in letteratura.<sup>201</sup>

In generale, considerando il valore di  $G'$  e  $\tan \delta$ , la presenza di gruppi aromatici ingombranti nelle catene laterali, come il gruppo Fmoc, induce un incremento della forza del gel.

Successivamente, sono state ricavate informazioni di tipo morfologico tramite Microscopia Ottica Polarizzata (POM) e Microscopia a Scansione Elettronica (SEM). Le immagini POM relative ai gel sono riportate in **Figura 54**.

219. Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., Rheological Properties and Structural Correlations in Molecular Organogels. *Langmuir* **2000**, *16* (10), 4485-4494.

201. Rizzo, C.; Arrigo, R.; Dintcheva, N. T.; Gallo, G.; Giannici, F.; Noto, R.; Sutera, A.; Vitale, P.; D'Anna, F., Supramolecular Hydro- and Ionogels: A Study of Their Properties and Antibacterial Activity. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (64), 16297-16311.

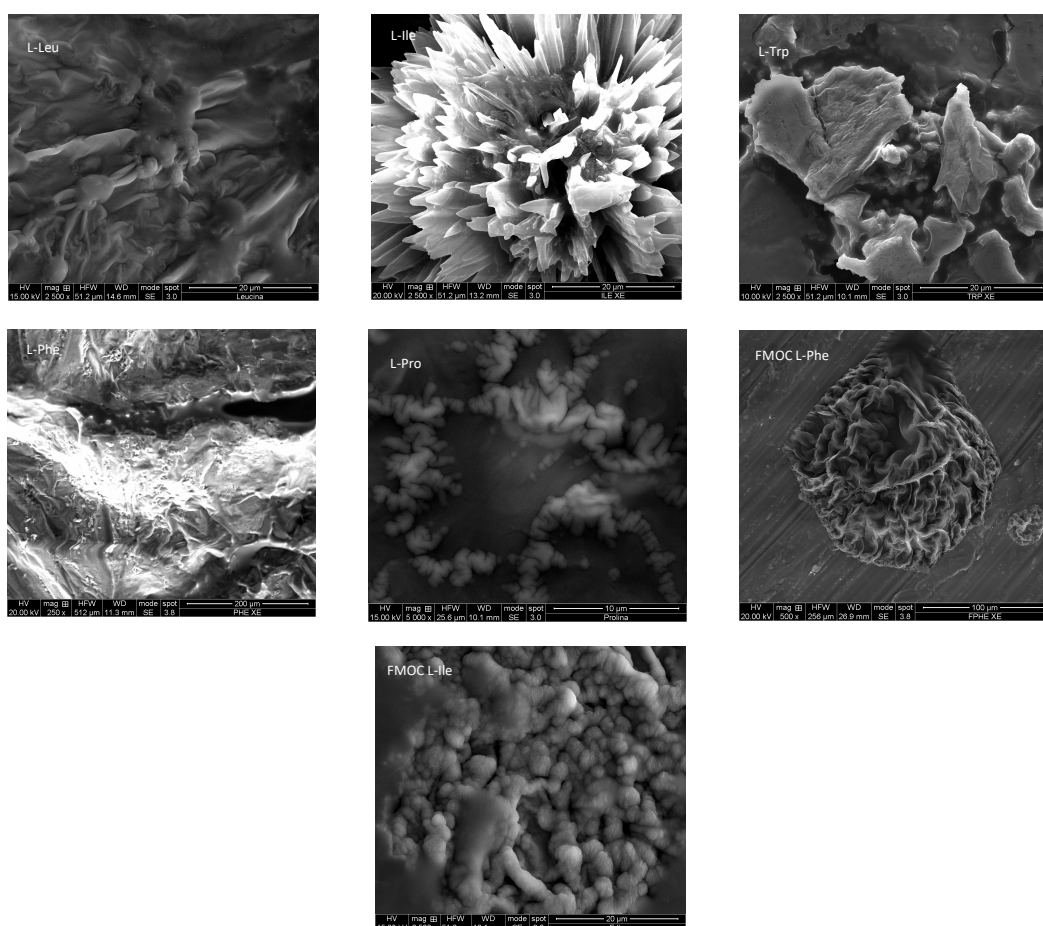


**Figura 54:** immagini POM degli eutectogel formati da ChCl/PhAA al 3% w/w con a) Fmoc-L-Ile, b) L-Leu, c) L-Pro, d) L-Phe, e) Fmoc-L-Phe, f) L-Ile, g) L-Trp. Scala di 100  $\mu\text{m}$ .

Dalle immagini POM è possibile notare che tutti i gel sono caratterizzati da strutture di forme regolari. Inoltre, i due gel con gli amminoacidi protetti, mostrano chiara evidenza di anisotropia. Come già detto, ulteriori informazioni di tipo morfologico, sono state ricavate dalle immagini SEM degli xerogel dei materiali, ottenuti rimuovendo il DES dal gel tramite lavaggi con etanolo, seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>221</sup>

Sebbene, sia noto che la formazione di xerogel possa portare a variazioni di dimensioni nel reticolo del gel, questi ultimi sono stati sottoposti al medesimo trattamento e quindi è possibile effettuare un confronto qualitativo significativo fra le diverse morfologie. Le immagini SEM ottenute sono riportate in **Figura 55**.

221. Yu, G.; Yan, X.; Han, C.; Huang, F., Characterization of supramolecular gels. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6697-6722.



**Figura 55:** immagini SEM degli xerogel dei materiali.

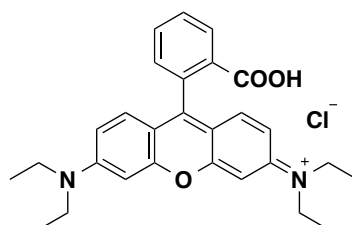
Come si nota dalle immagini SEM, la morfologia di tutti i sistemi è influenzata notevolmente dalla natura dell'amminoacido usato. In particolare, il gel formato da L-Leu mostra estese fibre interconnesse da strutture sferoidali. Inoltre, i gel composti dagli amminoacidi L-Pro e Fmoc-L-Ile sono caratterizzati da corpi sferoidali sparsi, mentre il gel formato da Fmoc-L-Phe mostra una tipica struttura ad alveare. Il gel formato da L-Trp mostra la presenza di strutture simili a "scaglie" e quello formato da L-Ile una morfologia a fiore. Infine, il gel formato da L-Phe mostra un reticolo molto compatto da cui è difficile riconoscere una chiara morfologia.

Questa ampia diversità morfologica è stata precedentemente riportata in letteratura per gel formati da amminoacidi e piccoli peptidi.<sup>218</sup>

218. Chakraborty, P.; Gazit, E., Amino Acid Based Self-assembled Nanostructures: Complex Structures from Remarkably Simple Building Blocks. *ChemNanoMat* **2018**, *4* (8), 730-740.

Come già detto, questi eutectogel sono stati usati per la rimozione di coloranti da soluzioni acquose.

A tale scopo, sono state condotte delle prove preliminari effettuate ponendo 500  $\mu\text{L}$  di una soluzione di Rodamina B (RhB,  $1.8 \cdot 10^{-4}$  M) (**Figura 56**) su ogni eutectogel (250 mg, 3% w/w) per 24 ore a 25  $^{\circ}\text{C}$ .

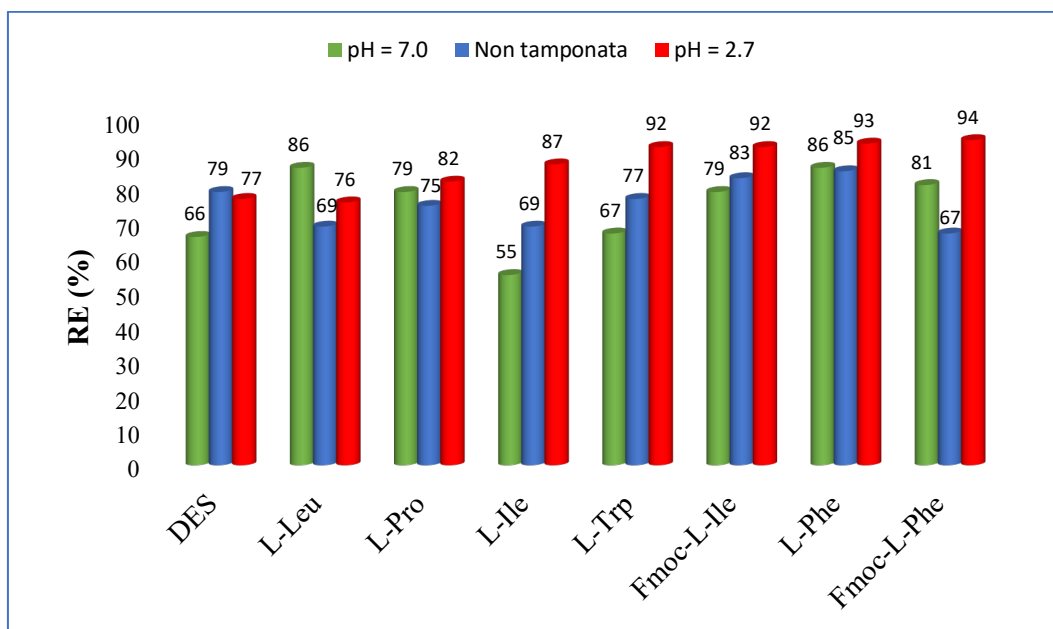


**Figura 56:** struttura del colorante Rodamina B (RhB).

Inoltre, data la presenza di un acido carbossilico nel DES, è stato valutato l'effetto del  $\text{pH}$  della soluzione acquosa, conducendo le prove in soluzioni tamponate a  $\text{pH}$  2.7 e 7.0, oltre che in soluzione non tamponata. Trascorso il tempo di contatto, è stato registrato lo spettro UV-vis per determinare la concentrazione residua di colorante, sulla base della legge di Lambert-Beer. Quindi, successivamente, è stata determinata l'efficienza di rimozione (RE) secondo l'equazione seguente:

$$\text{RE (\%)} = \frac{C_0 - C_{(t)}}{C_0} \cdot 100 \quad (2)$$

dove  $C_0$  è la concentrazione iniziale del colorante in soluzione acquosa e  $C_{(t)}$  è la concentrazione del colorante al tempo  $t$ . I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 57**.

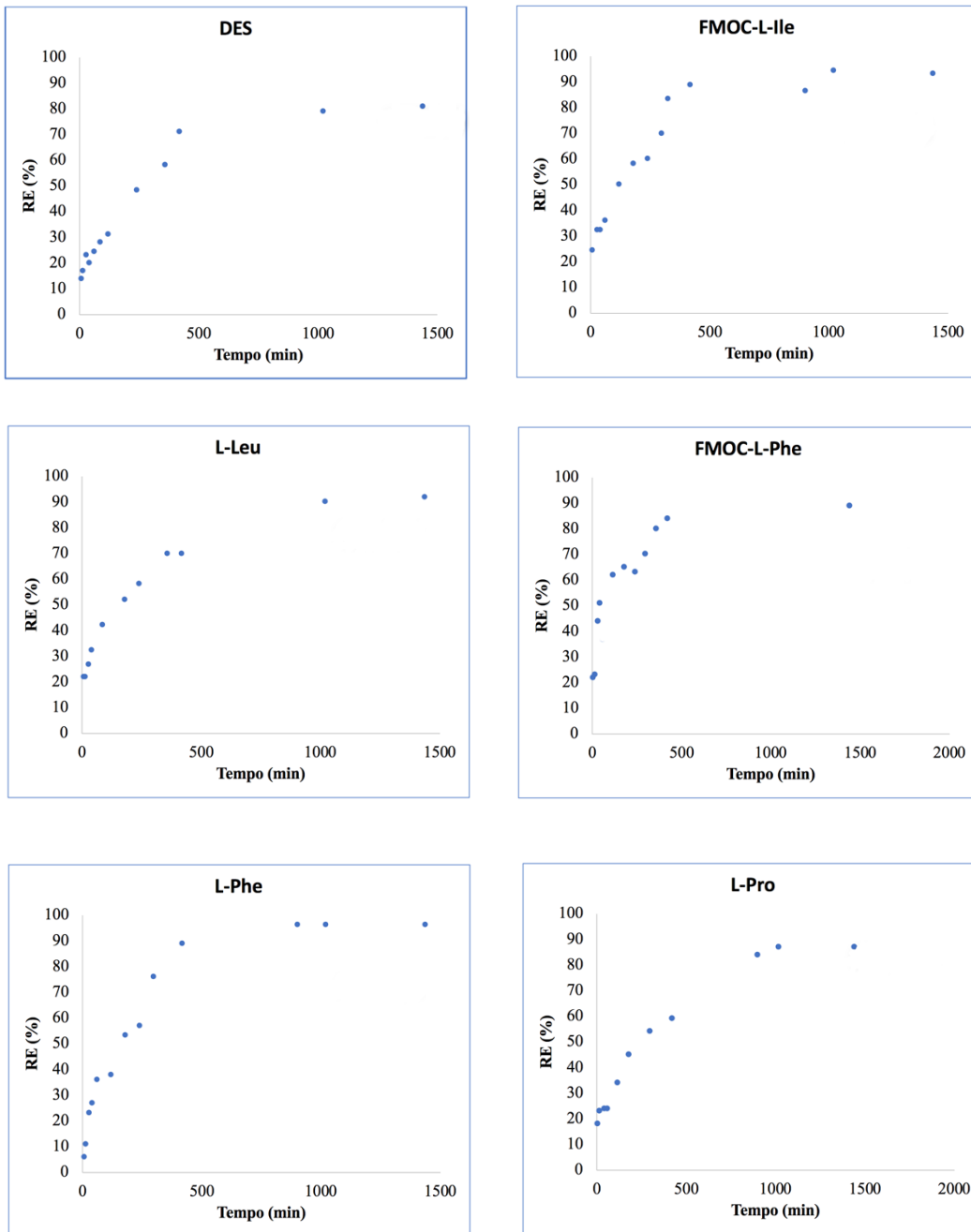


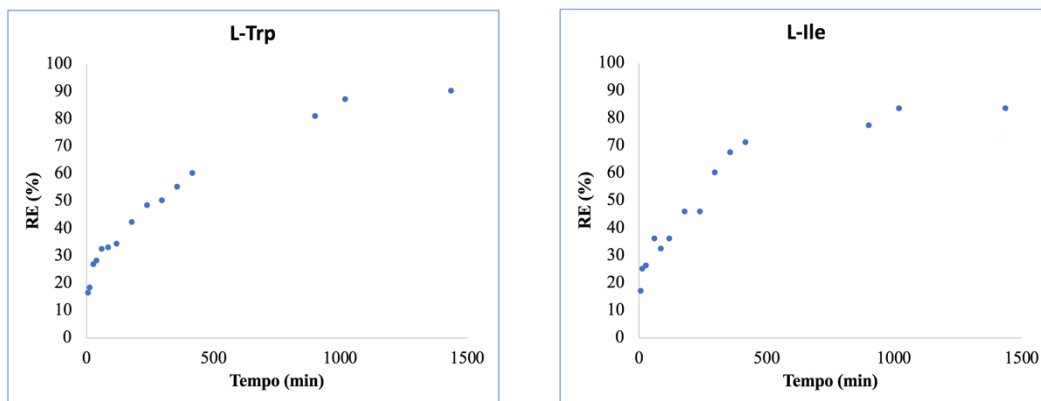
**Figura 57:** studio sull'influenza del *pH* degli eutectogel di ChCl/PhAA in soluzioni acquose di RhB. I valori di RE (%) sono riproducibili entro il 3%.

Analizzando i risultati ottenuti, è possibile osservare alcuni andamenti ricorrenti. In particolare, è importante notare come, a *pH* 2.7, l'efficienza di rimozione dei gel sia superiore a quella del DES liquido. Per ciascun gel, il *pH* incide sull'efficienza di rimozione, e ad eccezione del gel con L-Leu, i valori più alti di RE si osservano a *pH* acido. Questo può essere spiegato considerando che una soluzione acquosa basica può indurre una parziale dissoluzione del DES, a causa della deprotonazione dell'acido fenilacetico. Questo causa la diminuzione della quantità di materiale, che comporta una riduzione nell'efficienza di rimozione. Confrontando le efficienze dei gel, è possibile notare come l'RE (%) aumenti nell'ordine L-Leu < L-Pro < L-Ile < L-Trp ≈ Fmoc-L-Ile ≈ L-Phe ≈ Fmoc-L-Phe. Questo andamento evidenzia chiaramente una prestazione superiore dei gel formati da amminoacidi con gruppi aromatici in catena laterale, suggerendo che il processo di adsorbimento è guidato da interazioni  $\pi$ - $\pi$ . Alla luce dei risultati ottenuti, gli studi successivi sono stati quindi condotti solamente in soluzioni acquose tamponate a *pH* 2.7.



Per comprendere ancora più nel dettaglio il processo di adsorbimento, l'efficienza di rimozione è stata determinata in funzione del tempo, per tutti i gel (**Figura 58**). Anche in questo caso, è stata effettuata la prova per confronto con il solo DES ChCl/PhAA 1:2.



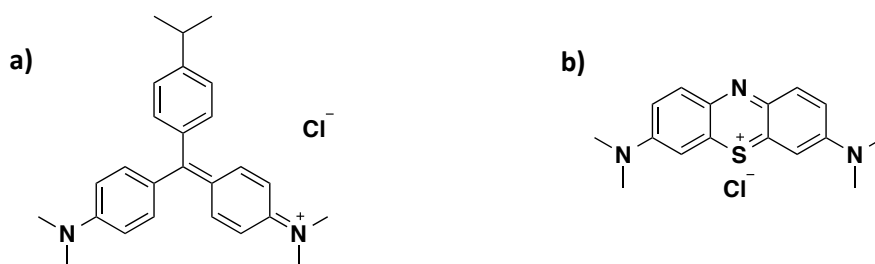


**Figura 58:** studio cinetico dell'adsorbimento di RhB in funzione del tempo, negli eutectogel a base di amminoacidi e ChCl/PhAA.

I grafici di RE (%) in funzione del tempo mostrano come in nessun caso gli eutectogel presentino un'efficacia di rimozione inferiore a quella del DES, e che in tutti i sistemi, dopo 24 ore, non si hanno cambiamenti significativi di RE (%), indice del raggiungimento dell'equilibrio.

In generale, anche in questo caso la rimozione più veloce ed efficiente si osserva per gli eutectogel formati da amminoacidi con gruppi aromatici nelle catene laterali, L-Phe, Fmoc-L-Phe e Fmoc-L-Ile. Tuttavia, poiché per gli eutectogel formati da Fmoc-L-Phe e Fmoc-L-Ile si osserva la precipitazione del colorante sulla superficie del gel durante il contatto con la fase acquosa, il resto dello studio è stato condotto usando l'eutectogel formato da L-Phe.

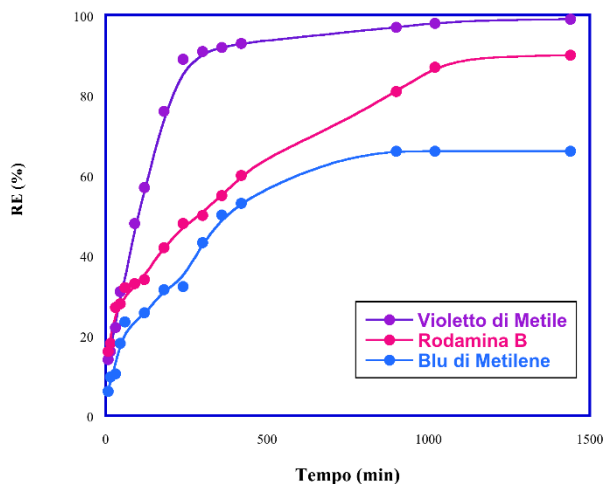
In particolare, è stato successivamente analizzato il comportamento del gel nella rimozione di diversi coloranti cationici come il Violetto di metile (MV) e il Blu di metilene (MB) (**Figura 59**).



**Figura 59:** a) Struttura dei coloranti Violetto di Metile (MV), e b) Blu di Metilene (MB).

A tale scopo, sono state effettuate delle prove di adsorbimento, utilizzando soluzioni acquose di Blu di Metilene (MB) e Violetto di Metile (MV) rispettivamente alle concentrazioni di  $1.8 \cdot 10^{-4}$  M e  $5.0 \cdot 10^{-4}$  M.

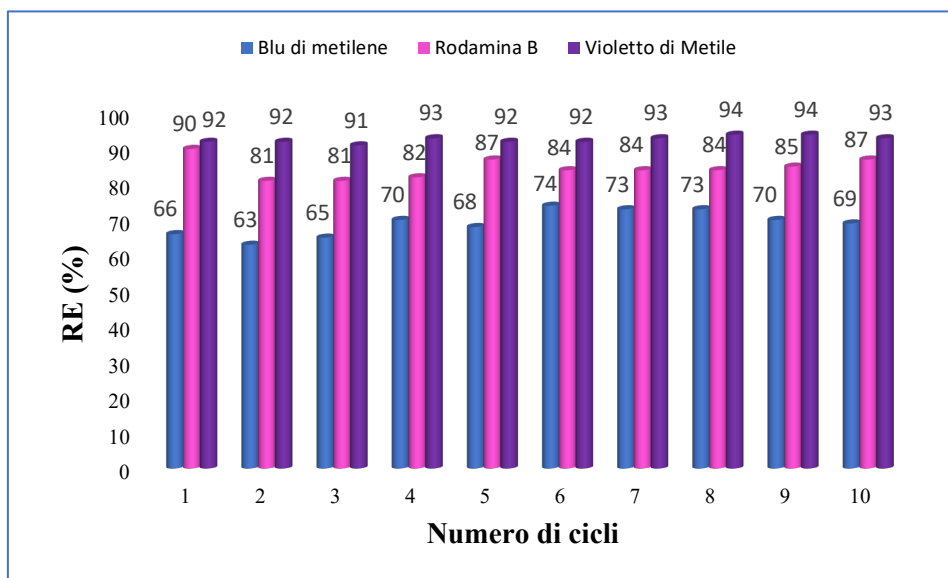
In particolare, l'efficacia di rimozione è stata determinata in funzione del tempo, fino a un massimo di 24 ore, ottenendo i risultati riportati in **Figura 60**.



**Figura 60:** RE (%) in funzione del tempo per i tre diversi coloranti (RhB, MV e MB) sull'eutectogel di L-Phe in ChCl/PhAA 3% w/w.

L'efficienza di rimozione aumenta passando da MB a RhB e infine a MV. Questo può essere correlato al concomitante aumento all'area della superficie  $\pi$ , confermando l'importanza delle interazioni  $\pi$ - $\pi$  nel processo di adsorbimento.

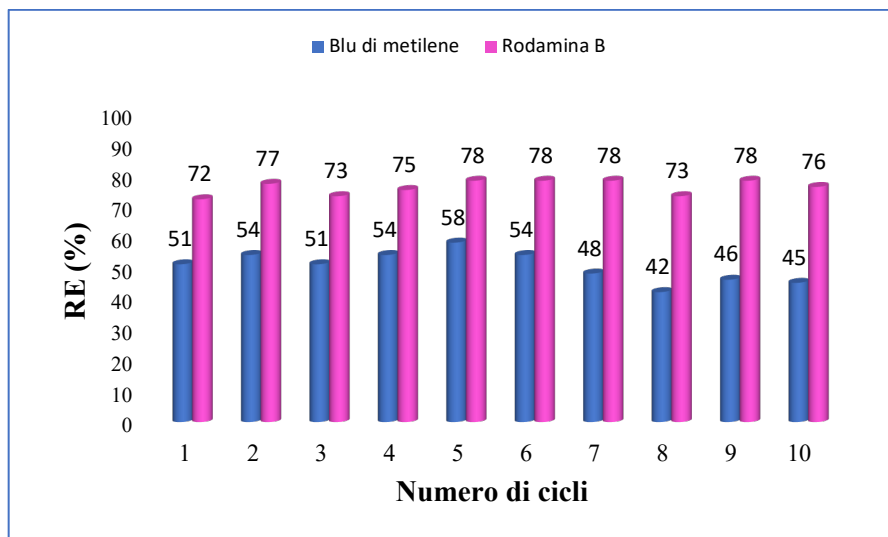
Successivamente, è stata valutata la possibilità di riciclare i gel. Le prove sono state condotte ponendo a contatto la soluzione acquosa di colorante con il gel per 24 ore a 25 °C. Quindi, determinata l'efficienza di rimozione, la fase acquosa viene rimossa e sostituita con una nuova ottenendo i risultati in **Figura 61**.



**Figura 61:** riciclo dell'eutectogel L-Phe in ChCl/PhAA al 3% w/w in presenza di diversi coloranti.

I risultati ottenuti mostrano che in generale il gel presenta un alto grado di riciclabilità, e può essere utilizzato dieci volte senza perdita significativa di efficienza. In tutti i casi considerati, dopo 10 cicli si osserva un parziale collasso del gel. La buona riciclabilità degli eutectogel è confermata dalle prove di riciclo effettuate con tutti gli altri gel con soluzioni di RhB. I risultati, riportati in **Appendice**, mostrano che i gel possono essere utilizzati per almeno 9 cicli.

Considerando che le acque inquinate reali presentano più coloranti, è stata valutata la prestazione del gel formato da L-Phe, nei confronti di una miscela equimolare di RhB e MB. Non è stato possibile utilizzare MV a causa della parziale sovrapposizione della banda di assorbimento con quella di RhB. La miscela di coloranti è stata posta sul gel per 24 ore a 25 °C, ed è stato effettuato anche il riciclo del materiale. I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 62**.

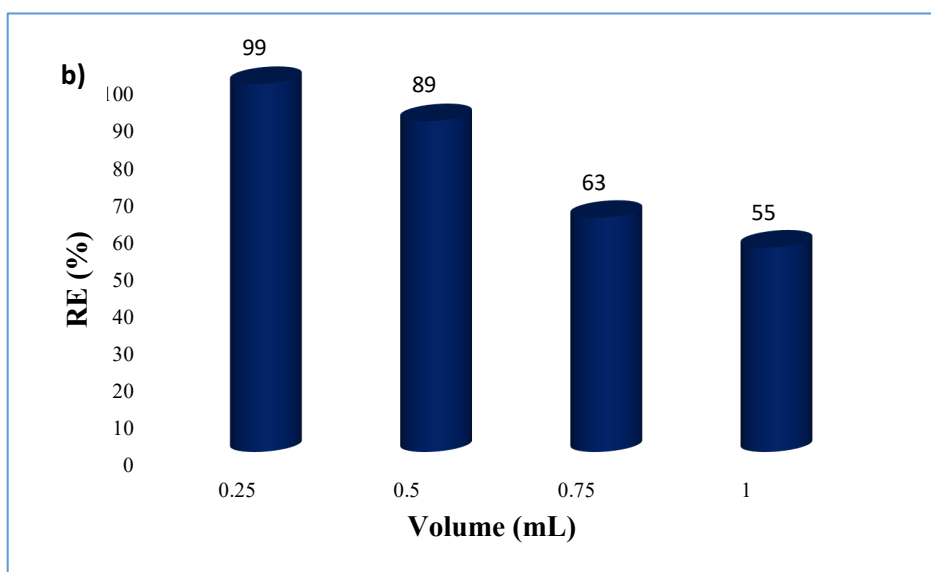
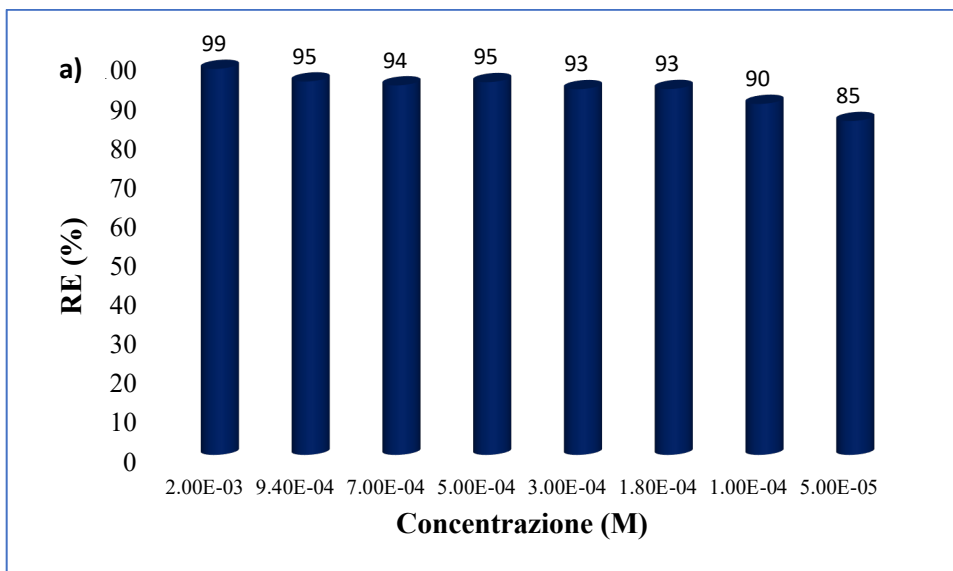


**Figura 62:** studio dell'adsorbimento della miscela RhB e MB sull'eutectogel di L-Phe in ChCl/PhAA al 3% w/w.

Dai risultati si nota che, i valori di RE (%) sono inferiori a quelli ottenuti con le soluzioni di singoli coloranti.

Questo risultato, probabilmente, deriva dalla simultanea competizione delle due specie per i siti di adsorbimento del gel. Questa ipotesi è supportata dall'andamento di RE (%) nei vari cicli. Infatti, durante i dieci cicli di adsorbimento, per la RhB i valori di RE (%) rimangono praticamente costanti; al contrario, per il MB si nota una diminuzione di RE (%) dopo il sesto ciclo, indicando una minore abilità a competere per l'occupazione dei siti di adsorbimento.

A questo punto, è stata valutata l'influenza su RE (%) di parametri come il volume e la concentrazione iniziale di colorante. A tale scopo, il gel formato da L-Phe è stato posto in contatto con soluzioni di RhB di concentrazione compresa tra  $5.0 \cdot 10^{-5}$  a  $2 \cdot 10^{-3}$  M. I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 63a**.



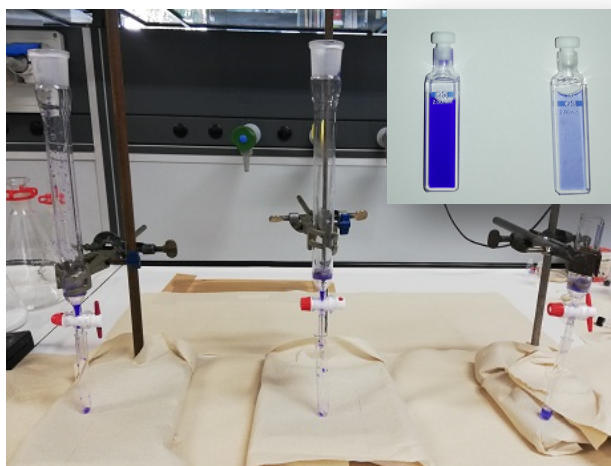
**Figura 63:** studio dell'adsorbimento dell'eutectogel L-Phe in ChCl/PhAA al 3% w/w al variare della concentrazione iniziale del colorante (a) e del volume di soluzione (b).

In generale, l'eutectogel mostra un'elevata RE (%) in tutto l'intervallo di concentrazione, raggiungendo il massimo di adsorbimento (99%) con la concentrazione più alta, ovvero  $2 \cdot 10^{-3}$  M.

Per le misure a volume variabile, sono state usate soluzioni di RhB a concentrazione  $1.8 \cdot 10^{-4}$  M. I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 63b**, e indicano che l'RE (%) si riduce all'aumentare del volume, fino a quasi dimezzarsi utilizzando un volume di soluzione acquosa pari a 1 mL.

Infine, è stato valutato il comportamento dell'eutectogel in un contesto più realistico, al di là del semplice esperimento statico.

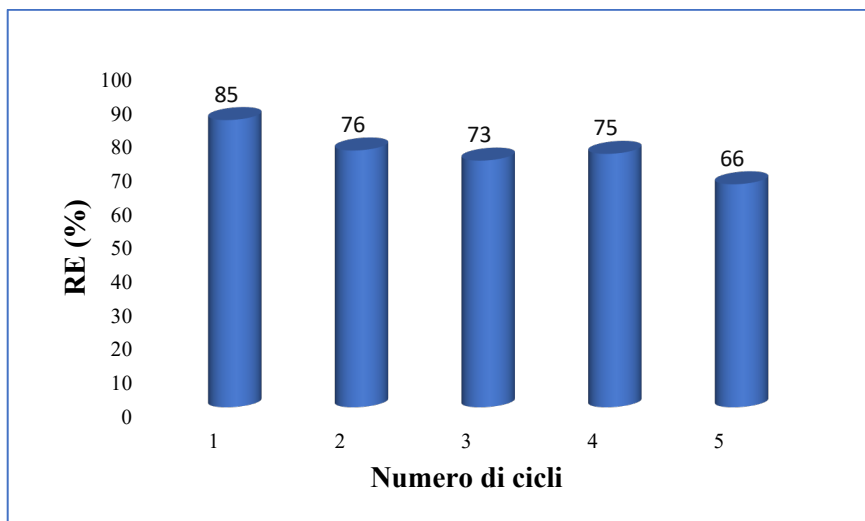
A tale scopo, 1 g di eutectogel formato da L-Phe è stato posto alla base di una colonna, e 3 mL di una soluzione acquosa di MV ( $5 \cdot 10^{-4}$  M) sono stati fatti fluire attraverso il gel. La soluzione parzialmente decolorata è stata fatta passare attraverso un'altra colonna contenente un'altra aliquota dello stesso gel, e il procedimento è stato ripetuto un'ulteriore volta. Un'immagine rappresentativa del sistema usato è riportata in **Figura 64**.



**Figura 64:** immagine del sistema di colonne in serie usate per l'adsorbimento di MV sull'eutectogel di L-Phe in ChCl/PhAA.

Usando questo procedimento è stata ottenuta un'efficienza di rimozione pari all'85% in 10 minuti, rispetto alle 4 ore richieste dall'esperimento statico per ottenere la stessa RE (%).

Alla luce di questo risultato incoraggiante, le stesse colonne con eutectogel sono state utilizzate per il trattamento di successive aliquote di 3 mL di soluzione. Le RE (%) ottenute sono riportate in **Figura 65**.



**Figura 65:** RE% ottenute riutilizzando tre colonne riempite con 1g di gel di L-Phe (3% w/w) in presenza di una soluzione di MV, in soluzione acquosa tamponata a  $pH = 2.7$ . Le misure di RE (%) sono riproducibili entro il 3%.

Il grafico riportato in **Figura 65** mostra che le colonne con i gel possono essere riutilizzate per 4 volte con una leggera riduzione di RE (%), mentre una diminuzione più pronunciata si osserva al quinto ciclo, probabilmente a causa della saturazione delle fasi gel.

Comunque è importante notare come questi risultati siano stati ottenuti trattando un volume di soluzione maggiore rispetto alle prove statiche, dimostrando una potenziale scalabilità, alla luce di un'applicazione su campioni reali.

Infine, è stata valutata la prestazione di questi eutectogel per la rimozione di coloranti, confrontandoli con sistemi analoghi riportati in letteratura. In particolare, sono stati scelti sistemi per i quali è stato studiato il riciclo. Questi sono riportati in **Tabella 19**.



**Tabella 19.** confronto tra l'efficienza di rimozione degli eutectogel e i valori riportati in letteratura.

	<b>Gel o fase assorbente</b>	<b>Colorante</b>	<b>Tempo di contatto (h)</b>	<b>RE<sub>max</sub> (%)</b>	<b>Cicli di riutilizzo</b>
1	Eutectogel di L-Phe <sup>a</sup>	MV	6	92	10
2		RhB	24	90	10
3		MB	24	70	10
4	Ionogel a base di sali di imidazolio <sup>222</sup>	RhB	24	98	15
5	Ionogel a base di sali di diimidazolio <sup>214</sup>	RhB	6	97	20
6	Idrogel a base di emicellulosa <sup>223</sup>	MB	8	80	4
7	Gel composito da ossido di grafene <sup>224</sup>	MV	24	90	5
8	Idrogel a base di dipeptidi <sup>225</sup>	RhB	60	78	4
9	Nanocomposito di MoS <sub>2</sub> <sup>226</sup>	RhB	0.25	90	15

[a] In questo lavoro.

In generale, le prestazioni dell'eutectogel formato da L-Phe sono simili a quelle degli ionogel dei sali mono-<sup>222</sup> e dicationici<sup>212</sup> in termini di RE (%), ma gli ionogel si sono dimostrati più robusti in quanto questi possono essere usati per più cicli. In particolare, gli ionogel dei sali di diimidazolio danno una rimozione più rapida. Comunque, gli eutectogel mostrano prestazioni superiori rispetto agli idrogel a base di dipeptidi<sup>225</sup> sia in termini di RE (%), che di velocità di adsorbimento e grado di

222. Rizzo, C.; Marullo, S.; Campodonico, P. R.; Pibiri, I.; Dintcheva, N. T.; Noto, R.; Millan, D.; D'Anna, F., Self-Sustaining Supramolecular Ionic Liquid Gels for Dye Adsorption. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (9), 12453-12462.

223. Song, X.; Chen, F.; Liu, S., A Lignin-containing Hemicellulose-based Hydrogel and its Adsorption Behavior. *BioResources* **2016**, *11*.

224. Cheng, Z.; Liao, J.; He, B.; Zhang, F.; Zhang, F.; Huang, X.; Zhou, L., One-Step Fabrication of Graphene Oxide Enhanced Magnetic Composite Gel for Highly Efficient Dye Adsorption and Catalysis. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3* (7), 1677-1685.

225. Nandi, N.; Baral, A.; Basu, K.; Roy, S.; Banerjee, A., A dipeptide-based superhydrogel: Removal of toxic dyes and heavy metal ions from waste water. *Peptide Sci.* **2017**, *108* (1), e22915.

226. Fang, Y.; Huang, Q.; Liu, P.; Shi, J.; Xu, G., Easy-separative MoS<sub>2</sub>-glue sponges with high-efficient dye adsorption and excellent reusability for convenient water treatment. *Colloids Surf. A* **2018**, *540*, 112-122.

214. Marullo, S.; Rizzo, C.; Dintcheva, N. T.; Giannici, F.; D'Anna, F., Ionic liquids gels: Soft materials for environmental remediation. *J. Colloid. Interface Sci.* **2018**, *517*, 182-193.

riciclabilità. L'eutectogel di L-Phe mostra le stesse efficienze di rimozione di sistemi non gelinosi come i nanocompositi di MoS<sub>2</sub>,<sup>226</sup> anche se in questo caso gli eutectogel hanno mostrato maggiore velocità di adsorbimento e maggiore grado di riciclabilità. Rispetto ai gel di ossido di grafene,<sup>225</sup> gli eutectogel mostrano un'adsorbimento più rapido e possono essere usati per più cicli. Infine, gli eutectogel hanno un'efficienza minore di rimozione per il MV rispetto all'idrogel a base di emicellulosa, anche se è possibile utilizzare l'eutectogel per un numero di cicli maggiore.

In ogni caso, è importante sottolineare, che il punto di forza di questi nuovi sistemi a base di DES e amminoacidi risiede nel fatto di essere formati solo da componenti naturali e biodegradabili, e nel contempo presentare elevata efficienza.

In conclusione, eutectogel supramolecolari formati da amminoacidi sono stati caratterizzati sia da un punto di vista reologico che da un punto di vista morfologico, osservando una marcata dipendenza di queste proprietà dalla natura del *gelator* utilizzato. In seguito, è stata studiata l'abilità di questi gel ad agire come adsorbenti nanostrutturati per la rimozione di coloranti cationici dalle acque, osservando una significativa influenza del *pH* della soluzione sull'efficienza di rimozione che raggiunge i valori più alti per soluzioni a *pH* acido. In questo caso, i gel mostrano un'efficienza superiore rispetto al solo DES. In particolare, i migliori risultati sono stati ottenuti con il gel a base di L-Phe, quindi questo è stato usato per lo studio degli altri parametri che influenzano l'adsorbimento. Questo gel, mantiene una buona efficacia in presenza di miscele di coloranti e in generale tutti i gel usati presentano un elevato grado di riciclabilità.

Infine, il gel formato da L-Phe è stato usato come riempimento di colonne attraverso le quali far scorrere le fasi acquose ottenendo un'elevata efficienza in un tempo significativamente minore rispetto al sistema statico. Anche in questo caso, è stato osservato un buon grado di riciclabilità.

---

225. Nandi, N.; Baral, A.; Basu, K.; Roy, S.; Banerjee, A., A dipeptide-based superhydrogel: Removal of toxic dyes and heavy metal ions from waste water. *Peptide Sci.* **2017**, *108* (1), e22915.

Quindi, è possibile affermare che, sono stati preparati per la prima volta degli eutectogel supramolecolari formati da composti non tossici combinando le proprietà di DES e amminoacidi.

### 4.3. Procedure sperimentali

#### Materiali e strumentazioni

Il cloruro di colinio (ChCl), l'acido fenilacetico (PhAA), gli amminoacidi (L-Fenilalanina (L-Phe), L-isoleucina (L-Ile), L-Leucina (L-Leu), L-Triptofano (L-Trp), L-Prolina (L-Pro), Fmoc-L-Fenilalanina (Fmoc-L-Phe) e Fmoc-L-Isoleucina (Fmoc-L-Ile), la Rodamina B (RhB), il Violetto di Metile (MV) e il Blu di Metilene (MB) sono stati acquistati e utilizzati senza ulteriori purificazioni.

#### Procedura generale per la preparazione di un DES

Le opportune quantità di acido fenilacetico e cloruro di colinio sono state pesate in un pallone. La miscela risultante è stata scaldata a 60 °C per 30 minuti e agitata fino ad ottenere un liquido limpido, il quale viene essiccato sottovuoto per 1 ora a 60 °C, e tenuto in un essiccatore con cloruro di calcio.

Per gli altri DES è stata usata seguita una procedura analoga.

#### Procedura generale per la preparazione di un eutectogel

Gli eutectogel sono stati preparati pesando in una fiala (diametro 1 cm) le opportune quantità di amminoacido e DES. La miscela è stata scaldata ad 80 °C per 30 minuti, durante i quali è stata ottenuta una soluzione limpida. La fiala viene posta a 4 °C per una notte e dopo lasciata a temperatura ambiente. La formazione del gel è stata valutata con metodo dell'inversione della fiala.<sup>219</sup>

#### Determinazione della $T_{gel}$

Le temperature di fusione ( $T_{gel}$ ) sono state determinate con il metodo della goccia.<sup>220</sup> Una fiala contenente l'eutectogel è posta capovolta in un bagno di acqua. La temperatura del bagno viene fatta salire gradualmente (1 °C/min) fino al collasso

---

219. Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., Rheological Properties and Structural Correlations in Molecular Organogels. *Langmuir* **2000**, *16* (10), 4485-4494.

220. Takahashi, A.; Sakai, M.; Kato, T., Melting Temperature of Thermally Reversible Gel. VI. Effect of Branching on the Sol-Gel Transition of Polyethylene Gels. *Polym. J.* **1980**, *12* (5), 335-341.

del gel e caduta della prima goccia. I valori di  $T_{gel}$  ottenuti sono riproducibili entro 1 °C.

### **Misure di opacità**

Le misure di opacità sono state effettuate con uno spettrofotometro. L'opacità della fase gel è stata determinata tramite misure UV-Vis in funzione del tempo, alla lunghezza d'onda di 568 nm a 25 °C. Per una misura tipica, il campione viene preparato trasferendo la soluzione calda in una cuvetta di quarzo (cammino ottico 0.2 cm), registrando gli spettri fino alla formazione dell'eutectogel. L'eutectogel ottenuto alla fine della misura è stabile al test dell'inversione.<sup>219</sup>

### **Misure di reologia**

Le misure reologiche sono state effettuate con un reometro TA Instruments con programma ARES-G e munito di dispositivo per il controllo della temperatura. In un tipico esperimento, l'eutectogel è stato precedentemente preparato in un *blister* di plastica, e successivamente posto tra i piatti piani del reometro. Le misure di *strain sweep* e *frequency sweep* sono state condotte a 25 °C su tre differenti aliquote di ciascun eutectogel.

### **Misure POM**

Gli eutectogel, al 3 % w/w di *gelator*, sono stati posti tra due vetrini per registrare le immagini POM. Lo strumento usato è un microscopio Optika B-535 PL munito di polarizzatori incrociati, e interfacciato con una camera Optika ad un computer con Software Optika Vision Pro.

### **Misure SEM**

Le immagini SEM sono state acquisite con uno strumento con potenziale di 20 kV. I campioni sono stati preparati ponendo lo xerogel su un supporto di alluminio. Gli xerogel sono stati ottenuti seguendo una procedura riportata in letteratura.<sup>221</sup> In

---

219. Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., Rheological Properties and Structural Correlations in Molecular Organogels. *Langmuir* **2000**, *16* (10), 4485-4494.

221. Yu, G.; Yan, X.; Han, C.; Huang, F., Characterization of supramolecular gels. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6697-6722.

particolare, i gel sono stati più volte lavati con etanolo per rimuovere il DES, e tenuti a 4 °C per una notte.

### **Adsorbimento dei coloranti**

Le prove per l'adsorbimento dei coloranti sono state condotte ponendo in una fiala 250 mg di eutectogel preformato (3% w/w) e su quest'ultimo, 500 µL di una soluzione di colorante alla concentrazione di  $1.8 \cdot 10^{-4}$  M. Dopo un opportuno tempo, un'aliquota della soluzione è stata prelevata ed è stato registrato lo spettro UV-vis. La concentrazione è stata ottenuta tramite la legge di Lambert-Beer, sulla base di una curva di calibrazione ricavata in precedenza.

L'efficienza di rimozione è stata anche studiata utilizzando una colonna con eutectogel usando una procedura riportata in letteratura.<sup>214</sup>

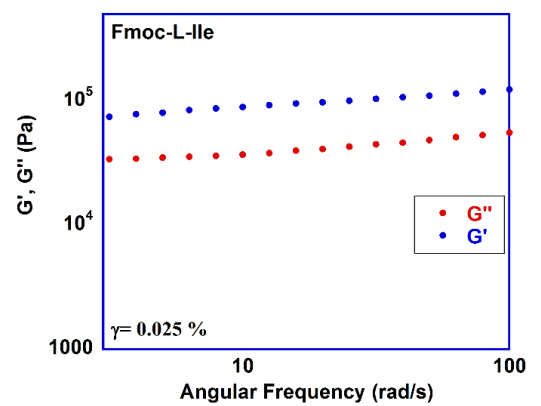
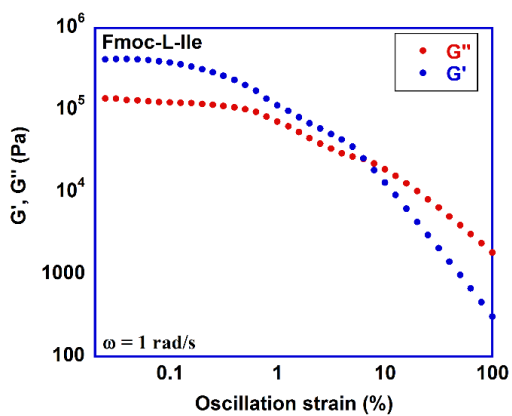
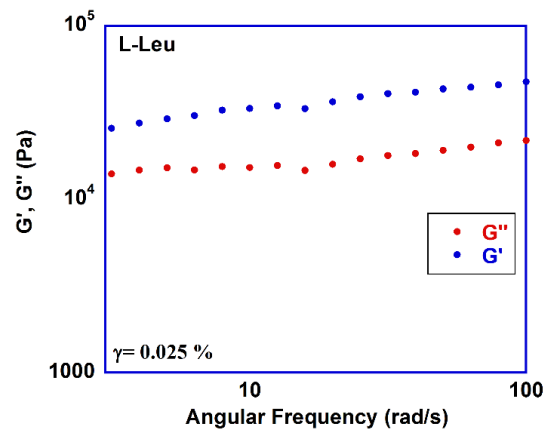
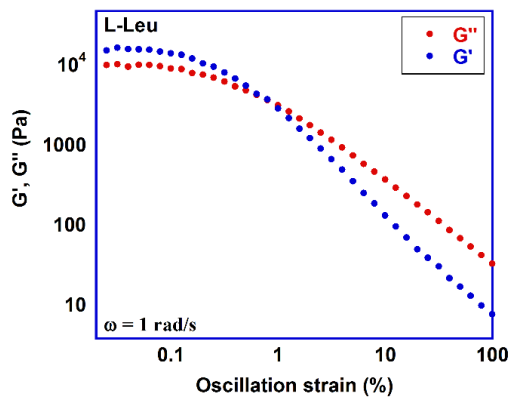
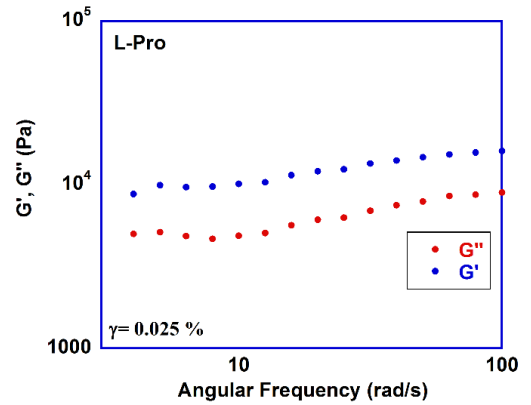
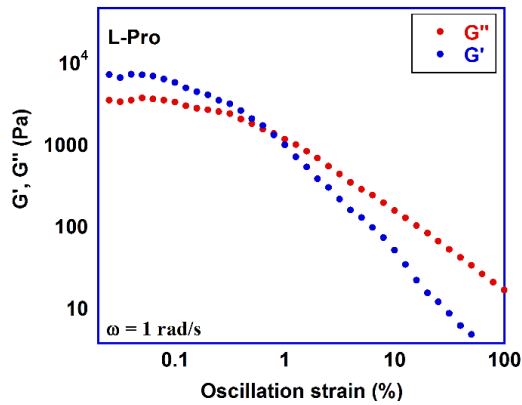
Per l'adsorbimento in colonna, 1 g di eutectogel viene depositato alla base di una colonna (diametro 4 cm), precedentemente coperta con uno strato di sabbia. Prove in bianco hanno confermato che la sabbia non adsorbe significativamente il colorante. In colonna sono stati fatti passare 3 mL di soluzione di colorante. La soluzione dopo essere fluita attraverso l'eutectogel, è stata raccolta dalla colonna e reintrodotta in una colonna successiva contenente un'altra aliquota di eutectogel. Infine, la procedura è stata ripetuta una terza volta. Le prove di riciclo sono state effettuate seguendo lo stesso procedimento. Tutte le prove sono state condotte alla temperatura di 25 °C.

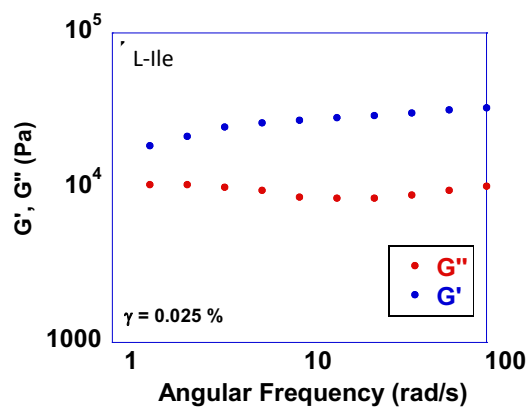
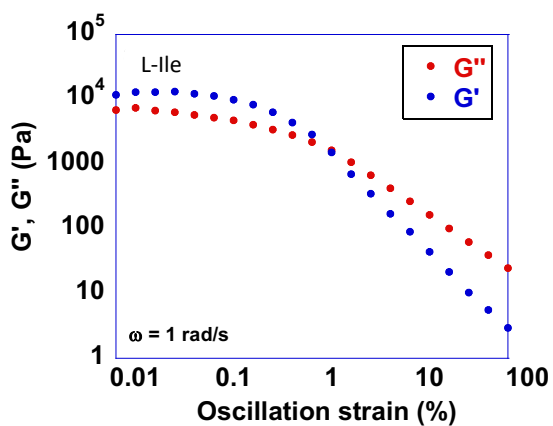
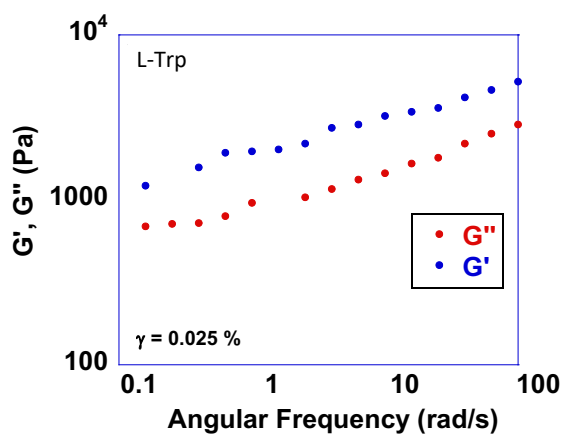
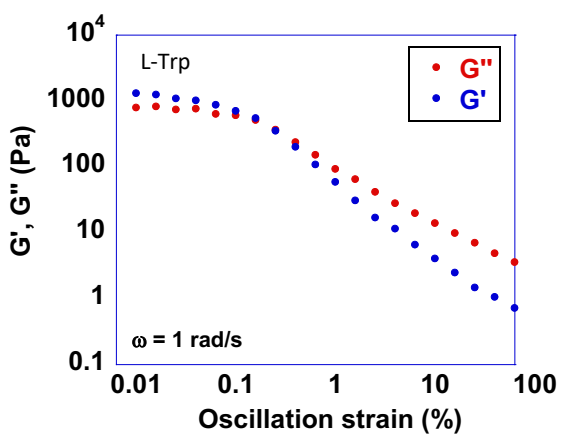
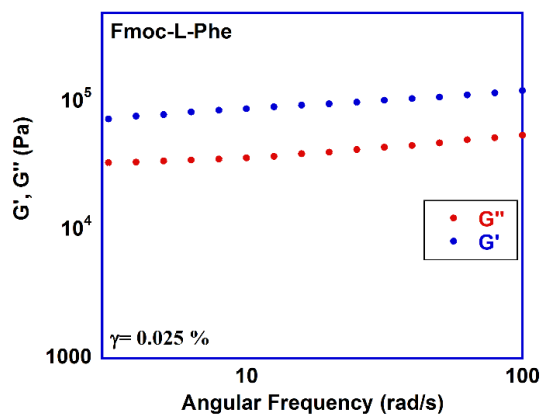
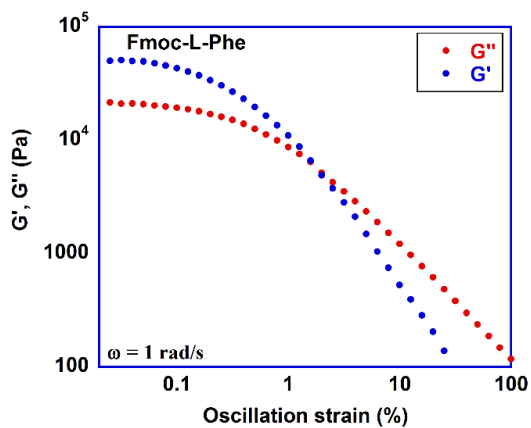
---

214. Marullo, S.; Rizzo, C.; Dintcheva, N. T.; Giannici, F.; D'Anna, F., Ionic liquids gels: Soft materials for environmental remediation. *J. Colloid. Interface Sci.* **2018**, *517*, 182-193.

## 4.4. Appendice

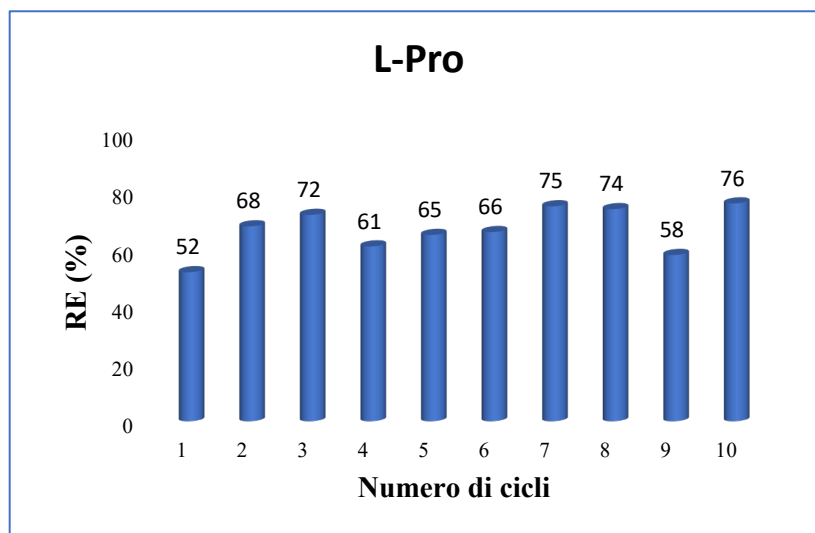
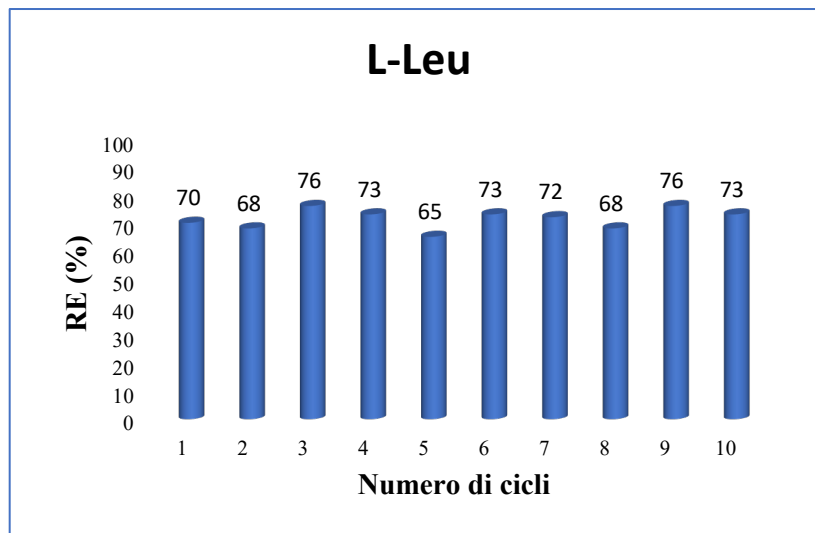
### Misure reologiche dei diversi eutectogel

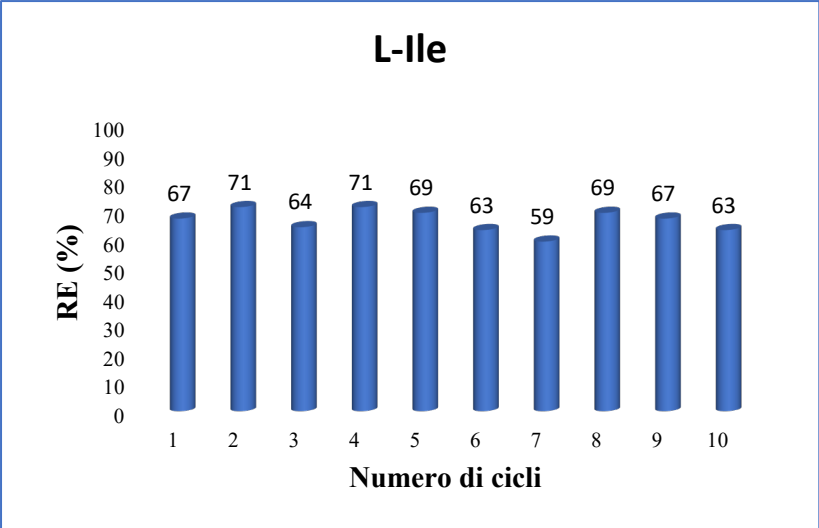
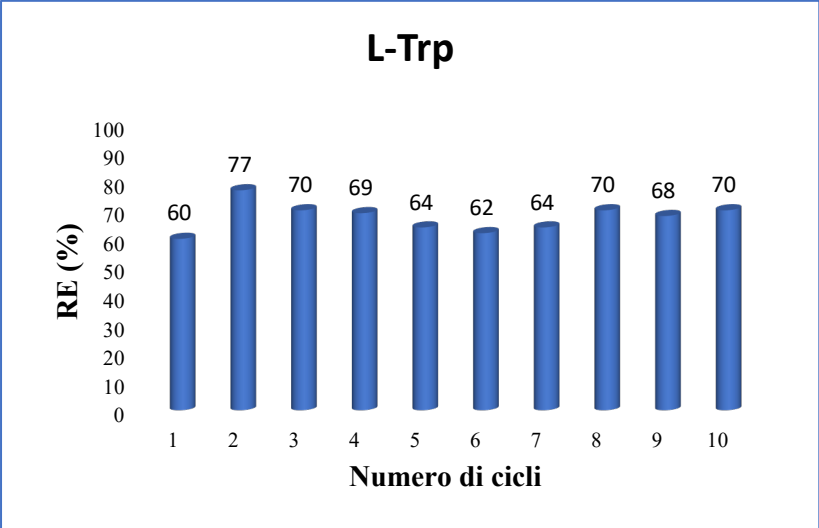






## Prove di riciclo per l'adsorbimento di RhB





## 5. Miscele solvente usate come mezzi di reazione: le miscele di Liquidi Ionici

### 5.1. Lo sviluppo dei Liquidi Ionici: le miscele di IL

Nei capitoli precedenti è stato affrontato lo studio dei DES. Questi solventi non rappresentano l'unica alternativa ai solventi classici. Prima dei DES, i solventi che hanno avuto maggiore sviluppo sono stati gli IL. Nel capitolo introduttivo è stato spiegato cosa sono gli IL, le loro caratteristiche e i motivi per cui nel corso degli anni questi solventi sono stati la concreta alternativa ai solventi organici. Un naturale sviluppo degli IL è costituito dall'uso delle loro miscele.

Miscelando due o più IL è possibile ottenere un nuovo solvente dalle proprietà uniche, differenti da quelle degli IL di partenza.<sup>51</sup> In questo modo si ottiene un nuovo solvente evitando passaggi di sintesi, usati per la preparazione di nuovi IL. Il primo a riconoscere il potenziale delle miscele di IL fu Seddon, che le utilizzò come veri e propri solventi alternativi.<sup>227</sup>

#### 5.1.1. Qual è il reale vantaggio nell'utilizzo delle miscele di IL?

L'uso di questi nuovi solventi è particolarmente promettente in applicazioni in cui la densità e la viscosità del solvente esercitano un'influenza significativa. I cambiamenti nella densità e nella viscosità, da un punto di vista microscopico, derivano dalla variazione della matrice ionica dopo la formazione della miscela.<sup>51</sup> Le miscele di liquidi ionici trovano grande impiego nel trattamento delle biomasse vegetali.<sup>228</sup> Infatti, la richiesta energetica associata con lo sviluppo industriale rappresenta un problema rilevante a livello ambientale e la ricerca di nuove fonti energetiche non derivanti dai combustibili è un importante campo della ricerca

---

51. Niedermeyer, H.; Hallett, J. P.; Villar-Garcia, I. J.; Hunt, P. A.; Welton, T., Mixtures of ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (23), 7780-7802.

227. Holbrey, J. D.; Seddon, K. R., Ionic Liquids. *Clean Products and Processes* **1999**, *1* (4), 223-236.

228. Stolarska, O.; Pawlowska-Zygarowicz, A.; Soto, A.; Rodríguez, H.; Smiglak, M., Mixtures of ionic liquids as more efficient media for cellulose dissolution. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *178*, 277-285.

scientifico. Come già detto nel capitolo introduttivo, la *Green Chemistry* considera importante l'uso di materiali di scarto per la produzione di nuovi materiali. Le biomasse soddisfano in pieno questi requisiti e possono candidarsi come materia prima per la produzione di energia e per essere usati come materiali di partenza per l'ottenimento di prodotti di valenza industriale, attualmente ricavati dalla lavorazione del petrolio.

Per biomasse vegetali si intendono tutti i materiali di scarto che derivano dalle piante, la cui produzione annua è stimata in  $10^{11}$  tonnellate.<sup>229</sup> Le biomasse possono essere considerate materiali di scarto molto utili, in quanto sono abbondanti, rinnovabili e ben distribuite nel globo terrestre. Dalle biomasse, in particolare quelle zuccherine, è possibile ottenere diversi prodotti, tra cui il 5-idrossimetilfurfurale (5-HMF) che costituisce un intermedio per l'ottenimento di prodotti di rilevanza industriale tra i quali la 2,5-furandicarbossilaldeide (2,5-DFF), l'acido 2,5-furandicarbossilico (2,5-FDCA), il 2,5-bisidrossimetilfurano (2,5-BHF) (**Figura 66**).<sup>230,231,232</sup>

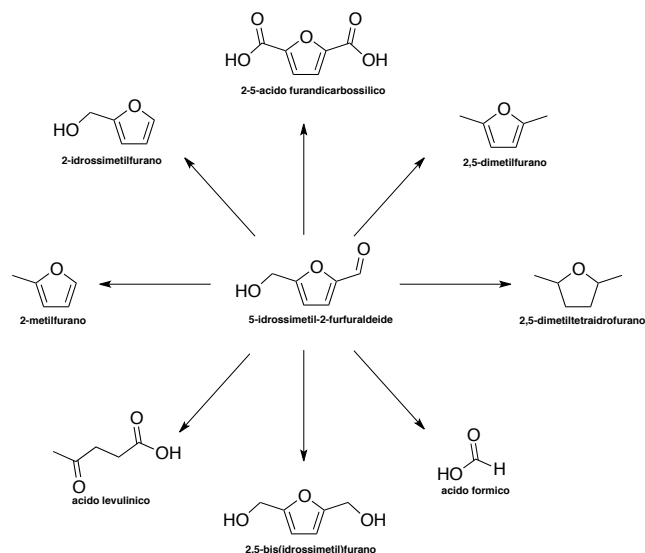
---

229. Tuck, C. O.; Pérez, E.; Horváth, I. T.; Sheldon, R. A.; Poliakoff, M., Valorization of Biomass: Deriving More Value from Waste. *Science* **2012**, *337* (6095), 695-699.

230. Sheldon, R. A., Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 950-963.

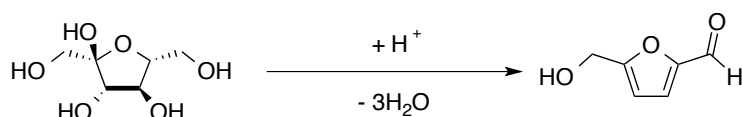
231. Chatterjee, C.; Pong, F.; Sen, A., Chemical conversion pathways for carbohydrates. *Green Chem.* **2015**, *17* (1), 40-71.

232. Mika, L. T.; Cséfalvay, E.; Németh, Á., Catalytic Conversion of Carbohydrates to Initial Platform Chemicals: Chemistry and Sustainability. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 505-613.



**Figura 66:** derivati del 5-HMF.

In generale, il 5-HMF viene ottenuto dalla disidratazione acido-catalizzata di monosaccaridi come glucosio e fruttosio, o polisaccaridi, previa idrolisi nelle rispettive unità monosaccaridiche (**Schema 32**).<sup>233</sup>



**Schema 32:** disidratazione del fruttosio.

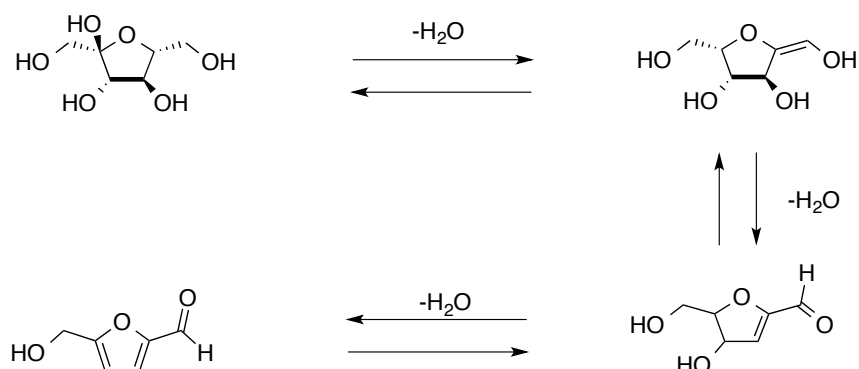
In generale, la disidratazione di esosi come il fruttosio a 5-HMF, decorre attraverso un meccanismo complesso, che prevede la formazione di intermedi ciclici o non ciclici, a seconda delle condizioni sperimentali usate.<sup>234,235,236</sup> Una rappresentazione semplificata della sequenza di disidratazione che porta alla formazione di 5-HMF da fruttosio è mostrata nello **Schema 33**.

233. Sheldon, R. A., *Biocatalysis and Biomass Conversion in Alternative Reaction Media*. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (37), 12984-12999.

234. Svenningsen, G. S.; Kumar, R.; Wyman, C. E.; Christopher, P., *Unifying Mechanistic Analysis of Factors Controlling Selectivity in Fructose Dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural by Homogeneous Acid Catalysts in Aprotic Solvents*. *ACS Catal.* **2018**, *8* (6), 5591-5600.

235. Akien, G. R.; Qi, L.; Horváth, I. T., *Molecular mapping of the acid catalysed dehydration of fructose*. *Chem. Comm.* **2012**, *48* (47), 5850-5852.

236. Wang, T.; Nolte, M. W.; Shanks, B. H., *Catalytic dehydration of C6 carbohydrates for the production of hydroxymethylfurfural (HMF) as a versatile platform chemical*. *Green Chem.* **2014**, *16* (2), 548-572.



**Schema 33:** schema della tripla disidratazione del fruttosio.

La disidratazione del glucosio, richiede un precedente stadio di isomerizzazione a fruttosio.<sup>237</sup>

Come già accennato, la disidratazione degli esosi è catalizzata da acidi e tradizionalmente viene effettuata utilizzando acidi minerali come catalizzatori omogenei come HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o cloruri di metalli di transizione come il Cr (III).<sup>238</sup>

Sebbene la catalisi omogenea consenta l'ottenimento di rese elevate, queste condizioni di reazione possono favorire reazioni secondarie di degradazione del 5-HMF, con formazione di prodotti di polimerizzazione chiamati umine, o di decomposizione come acido formico o levulinico. Più recentemente, in questa trasformazione, hanno trovato largo impiego catalizzatori eterogenei recanti siti acidi come le resine a scambio ionico<sup>239</sup> e le zeoliti.<sup>240</sup> In queste condizioni, il prodotto viene estratto più facilmente dal mezzo di reazione, e questo consente anche il riutilizzo del catalizzatore.

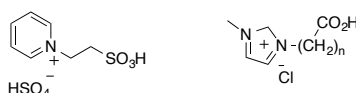
237. Caratzoulas, S.; Davis, M. E.; Gorte, R. J.; Gounder, R.; Lobo, R. F.; Nikolakis, V.; Sandler, S. I.; Snyder, M. A.; Tsapatsis, M.; Vlachos, D. G., Challenges of and Insights into Acid-Catalyzed Transformations of Sugars. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118* (40), 22815-22833.

238. Hu, L.; Sun, Y.; Lin, L., Efficient Conversion of Glucose into 5-Hydroxymethylfurfural by Chromium(III) Chloride in Inexpensive Ionic Liquid. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 1099-1104.

239. Qi, X.; Watanabe, M.; Aida, T. M.; Smith, J. R. L., Catalytic dehydration of fructose into 5-hydroxymethylfurfural by ion-exchange resin in mixed-aqueous system by microwave heating. *Green Chem.* **2008**, *10* (7), 799-805.

240. Gomes, E. S.; Lutzweiler, G.; Losch, P.; Silva, A. V.; Bernardon, C.; Parkhomenko, K.; Pereira, M. M.; Louis, B., Strategy to design zeolite catalysts in the presence of biomass. *Microporous and Mesoporous Mat.* **2017**, *254*, 28-36.

Un'altra possibilità è quella di utilizzare dei liquidi ionici opportunamente funzionalizzati come catalizzatori. Nel capitolo introduttivo, è già stato spiegato che gli IL sono facilmente modificabili. Per questo motivo, è possibile ottenere IL con catene laterali del catione o dell'anione opportunamente funzionalizzati, chiamati *Task-Specific Ionic Liquids* (TSIL) che quindi possono essere dotati di gruppi acidi, capaci di promuovere queste trasformazioni. Alcuni esempi sono riportati in **Figura 67**.<sup>241,242</sup>



**Figura 67:** alcuni esempi di TSIL usati come catalizzatori acidi in diverse reazioni.

Ad esempio, è stato riportato che la disidratazione del fruttosio a 5-HMF procede con buone rese in condizioni relativamente blande in miscele di IL, utilizzando come catalizzatori dei sali di imidazolio funzionalizzati con un gruppo SO<sub>3</sub>H in catena laterale.<sup>243</sup>

L'uso di questi catalizzatori ha permesso di ottenere una resa in 5-HMF pari al 60% a 60 °C, e di riciclare per 4 volte il sistema solvente/catalizzatore.

Per ciò che riguarda i solventi, questa reazione viene di norma effettuata in solventi polari come H<sub>2</sub>O, DMF, DMSO o loro miscele.<sup>244,245</sup>

Più recentemente, come solventi sono stati utilizzati i Liquidi Ionici.<sup>246</sup>

241. Amarasekara, A. S., Acidic Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (10), 6133-6183.

242. Chiappe, C.; Pomelli, C. S., Point-Functionalization of Ionic Liquids: An Overview of Synthesis and Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (28), 6120-6139.

243. Marullo, S.; Rizzo, C.; D'Anna, F., Task-Specific Organic Salts and Ionic Liquids Binary Mixtures: A Combination to Obtain 5-Hydroxymethylfurfural From Carbohydrates. *Front. Chem.* **2019**, *7* (134).

244. Ren, L.-K.; Zhu, L.-F.; Qi, T.; Tang, J.-Q.; Yang, H.-Q.; Hu, C.-W., Performance of Dimethyl Sulfoxide and Brønsted Acid Catalysts in Fructose Conversion to 5-Hydroxymethylfurfural. *ACS Catal.* **2017**, *7* (3), 2199-2212.

245. Chen, G.; Wu, L.; Fan, H.; Li, B.-g., Highly Efficient Two-Step Synthesis of 2,5-Furandicarboxylic Acid from Fructose without 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) Separation: In Situ Oxidation of HMF in Alkaline Aqueous H<sub>2</sub>O/DMSO Mixed Solvent under Mild Conditions. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57* (48), 16172-16181.

246. Zakrzewska, M. E.; Bogel-Lukasik, E.; Bogel-Lukasik, R., Ionic Liquid-Mediated Formation of 5-Hydroxymethylfurfural—A Promising Biomass-Derived Building Block. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (2), 397-417.

In passato, Chou *et al.* hanno usato l'IL 1-(4 acido solfonico)butil-3-metilimidazolio idrogenosolfato come catalizzatore acido e al tempo stesso come co-solvente, per il processo di disidratazione dal fruttosio in 5-HMF, ottenendo una conversione quantitativa e una resa in 5-HMF pari al 95%.<sup>247</sup> Il sistema bifasico ha mostrato un buon grado di riciclabilità, con 6 cicli di riutilizzo.

Più recentemente, IL dicationici sono stati usati come catalizzatori per la disidratazione sia di fruttosio che di saccarosio in 5-HMF.<sup>248</sup> Gli IL sono stati impiegati in quantità catalitiche. In particolare, l'IL [TetraEG(mim)<sub>2</sub>][OMs]<sub>2</sub> ha consentito una resa pari al 92% in soli 40 minuti e 120 °C e una conversione del fruttosio del 100%.

Uno dei primi esempi di disidratazione del fruttosio in 5-HMF è stato riportato da Moreau.<sup>249</sup> In particolare la reazione è stata condotta in [bmim][BF<sub>4</sub>] e [bmim][PF<sub>6</sub>] usando DMSO come co-solvente ed in presenza di Amberlyst 15 come catalizzatore.

I risultati ottenuti hanno permesso di evidenziare il ruolo positivo svolto dagli IL, rispetto a solventi convenzionali, quali il DMSO, non solo in termini di tempo, ma anche di resa di reazione.<sup>249</sup>

Altri risultati riportati in letteratura dimostrano che la reazione in oggetto è favorita da IL costituiti da ioni cloruro.<sup>250</sup> Infatti, questo anione è in grado di formare legami a idrogeno con i protoni dei gruppi ossidrilici dei carboidrati favorendone la dissoluzione.

Gli IL formati da anioni alogenuro in genere sono solidi o molto viscosi a temperatura ambiente, il che rappresenta un'importante limitazione quando utilizzati come mezzi di reazione. Quindi, per poter usare questi IL, si potrebbe diminuire la viscosità aumentando la temperatura o aggiungendo piccole quantità

---

247. Tao, F.; Song, H.; Chou, L., Dehydration of fructose into 5-hydroxymethylfurfural in acidic ionic liquids. *RSC Adv.* **2011**, *1* (4), 672-676.

248. Jadhav, A. H.; Kim, H.; Hwang, I. T., Efficient selective dehydration of fructose and sucrose into 5-hydroxymethylfurfural (HMF) using dicationic room temperature ionic liquids as a catalyst. *Catal. Commun.* **2012**, *21*, 96-103.

249. Lansalot-Matras, C.; Moreau, C., Dehydration of fructose into 5-hydroxymethylfurfural in the presence of ionic liquids. *Catal. Comm.* **2003**, *4* (10), 517-520.

250. Brandt, A.; Gräsvik, J.; Hallett, J. P.; Welton, T., Deconstruction of lignocellulosic biomass with ionic liquids. *Green Chem.* **2013**, *15* (3), 550-583.



di acqua.<sup>251</sup> Tuttavia come già accennato, in questo processo l'uso di alte temperature di reazione potrebbe favorire reazioni secondarie indesiderate.

Anche l'uso di acqua presenta importanti limitazioni, per la ridotta stabilità del 5-HMF in mezzo acquoso acido. Un'alternativa, per abbassare la viscosità degli IL, deriva dalla possibilità di utilizzarli in miscela.

La Prof. D'Anna e i suoi collaboratori hanno studiato la conversione di carboidrati in miscele binarie di IL utilizzando come catalizzatore l'Amberlyst 15.<sup>252</sup> Le miscele erano formate da IL a base di ioni imidazolio, e anioni diversi di cui uno era cloruro. I risultati riportati dimostrano come la resa del processo è influenzata dalla composizione della miscela e come le rese più alte si possono ottenere con miscele equimolari di [bmim][Cl] e [bmim][BF<sub>4</sub>].

Lo stesso gruppo di ricerca, ha continuato lo studio della conversione dei carboidrati usando come solventi diversi DES, ottenendo ottime rese sia per la disidratazione del fruttosio che del saccarosio, usando DES formati da acidi dicarbossilici.<sup>253</sup>

È stato precedentemente fatto cenno ai vantaggi dell'uso di catalizzatori eterogenei. In particolare, l'uso di catalizzatori di origine naturale come le zeoliti può anche portare vantaggi in termini di sostenibilità del processo, mantenendo una buona efficienza catalitica (**Figura 68**).<sup>254</sup>

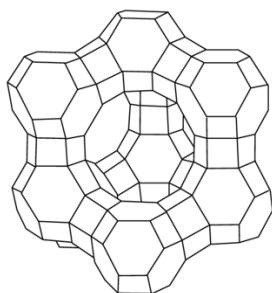
---

251. Zhao, H.; Holladay, J. E.; Brown, H.; Zhang, Z. C., Metal Chlorides in Ionic Liquid Solvents Convert Sugars to 5-Hydroxymethylfurfural. *Science* **2007**, *316* (5831), 1597.

252. D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Rizzo, C.; Lo Meo, P.; Noto, R., Ionic liquid binary mixtures: Promising reaction media for carbohydrate conversion into 5-hydroxymethylfurfural. *Appl. Catal. A* **2014**, *482*, 287-293.

253. Marullo, S.; Rizzo, C.; D'Anna, F., Activity of a Heterogeneous Catalyst in Deep Eutectic Solvents: The Case of Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (15), 13359-13368.

254. Weckhuysen, B. M.; Yu, J., Recent advances in zeolite chemistry and catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (20), 7022-7024.



**Figura 68:** esempio di zeolite: Faujasite A.

Le zeoliti sono minerali alluminosilicati comunemente usati come adsorbenti o come catalizzatori. Sono inoltre caratterizzati da una tipica struttura porosa, capace di inglobare molecole di opportune dimensioni all'interno della loro struttura tridimensionale. Le zeoliti hanno un'elevata area superficiale che ne influenza significativamente le *performance* catalitiche.

Alcune zeoliti sono state utilizzate per la disidratazione di carboidrati in 5-HMF. Ad esempio, Liu ha riportato l'utilizzo di zeoliti in combinazione con l'IL 1-butil-3-metilimidazolio cloruro [bmim][Cl] per la conversione di glucosio in 5-HMF, osservando una resa del 50%.<sup>255</sup> La zeolite usata in questo lavoro era la zeolite H $\beta$  con rapporto Si/Al pari a 25.

## **5.2. La conversione dei carboidrati condotta in miscele di IL promossa da zeoliti.**

Lo scopo di questa parte finale della Tesi è stato quello di studiare il processo di conversione dei carboidrati in 5-HMF, utilizzando miscele di IL come solventi e zeoliti come catalizzatori.<sup>107</sup>

In particolare, sono stati considerati come substrati il fruttosio, il glucosio e il saccarosio, valutando l'influenza che tre differenti miscele di IL potessero avere sul processo in esame. In particolare, sono state utilizzate, come mezzi solventi,

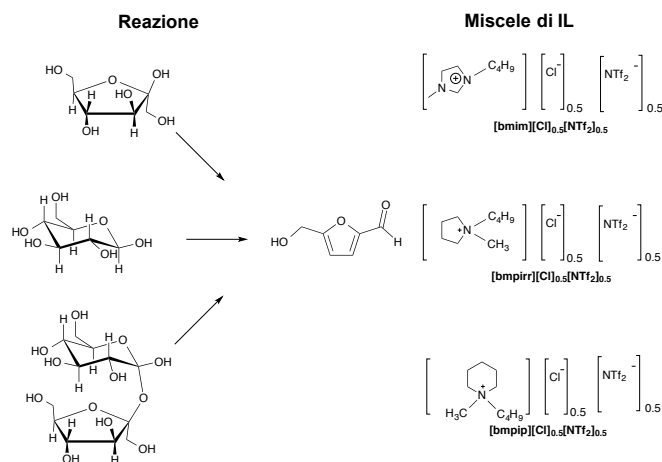
---

255. Hu, L.; Wu, Z.; Xu, J.; Sun, Y.; Lin, L.; Liu, S., Zeolite-promoted transformation of glucose into 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid. *Chem. Eng. J.* **2014**, *244*, 137-144.

107. Marullo, S.; Rizzo, C.; Meli, A.; D'Anna, F., Ionic Liquid Binary Mixtures, Zeolites, and Ultrasound Irradiation: A Combination to Promote Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (6), 5818-5826.

miscele equimolari di IL che differiscono per la natura del catione. Oltre alla miscela a base di ioni imidazolio, sono state utilizzate miscele con cationi alifatici, pirrolidinio e piperidinio, per la loro minore eco-tossicità.

Per quanto riguarda i catalizzatori, sono state utilizzate le zeoliti HY e NH<sub>4</sub>Y che differiscono per la natura del controione, per l'area superficiale e per l'acidità (Schema 34).

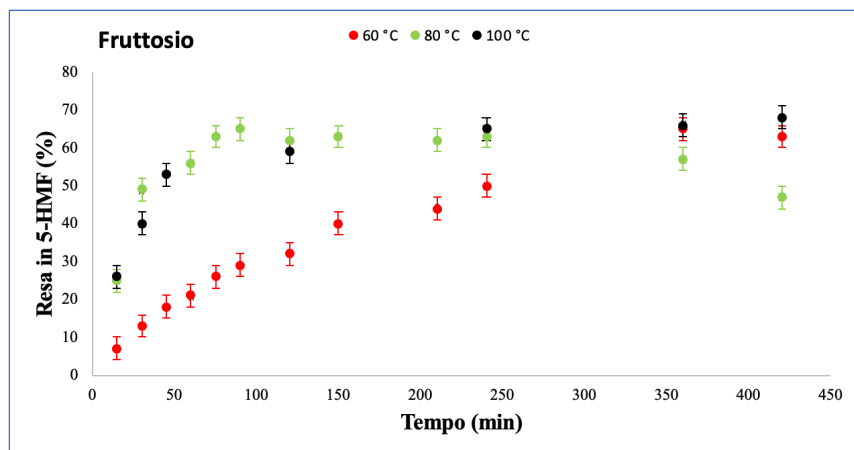


**Schema 34:** substrati, e miscele di IL usate per lo studio della conversione dei carboidrati in 5-HMF.

I parametri operazionali che, in tutti i casi, sono stati ottimizzati, sono la temperatura, il tempo di reazione e la quantità di catalizzatore.

Allo scopo di ottimizzare la temperatura di reazione, le reazioni sono state condotte nella miscela [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> e in presenza di 100 mg di zeolite HY come catalizzatore. La reazione è stata studiata nell'intervallo di temperatura compreso tra 60 e 100 °C. La trasformazione dei tre carboidrati è stata studiata per 7 ore, determinando la resa in 5-HMF formato a tempi opportuni tramite spettroscopia UV-vis.

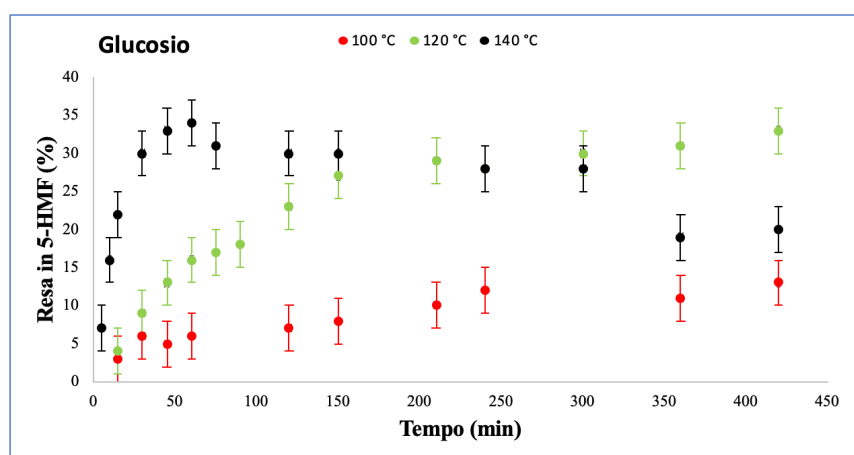
I risultati ottenuti per la resa del fruttosio sono riportati in **Figura 69**.



**Figura 69:** resa in 5-HMF catalizzata da zeolite HY in  $[\text{bmpip}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$  a diverse temperature.

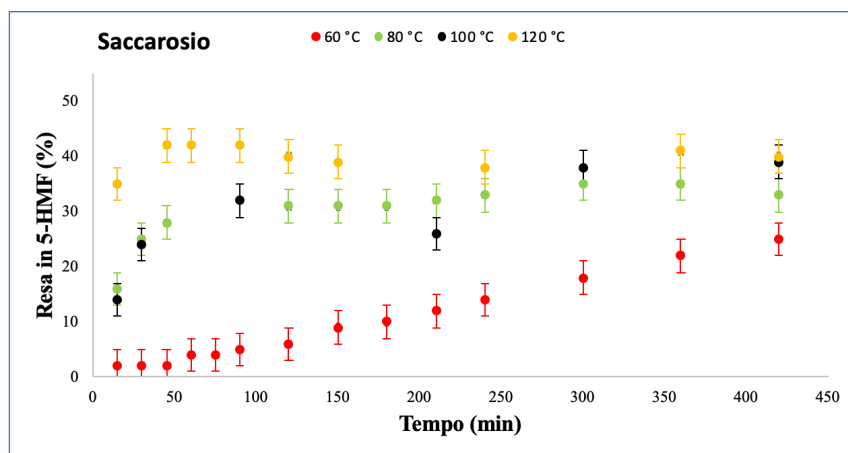
Come si evince, la resa aumenta significativamente passando da 60 °C a 80 °C, e rimane costante aumentando ulteriormente la temperatura. I risultati migliori sono stati ottenuti ad 80 °C, raggiungendo un valore massimo pari al 65% dopo circa 2 ore. Questo valore subisce una diminuzione per tempi più lunghi, dovuta probabilmente alla formazione di umine, dato il concomitante imbrunimento della miscela di reazione.

Per quanto riguarda gli altri due substrati, i risultati ottenuti sono differenti rispetto al fruttosio, come mostrato nelle **Figure 70 e 71**.



**Figura 70:** resa del glucosio in 5-HMF catalizzata da zeolite HY in  $[\text{bmpip}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$  a diverse temperature.

In particolare, nel caso del glucosio, a 100 °C è stata osservata una modesta resa in 5-HMF, mentre si ha un significativo incremento della velocità di reazione a 140 °C, seguito dalla degradazione del prodotto dopo solo 70 minuti. Al contrario, a 120 °C non è stata riscontrata nessuna evidenza di degradazione dopo 7 ore, ottenendo una resa in 5-HMF pari al 32%.



**Figura 71:** resa del saccarosio in 5-HMF catalizzata da zeolite HY in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> a diverse temperature.

Infine, nel caso del saccarosio, utilizzando una temperatura di 120 °C, è stata ottenuta la resa massima in 5-HMF, pari al 40%, in 1 ora, con una degradazione limitata.

Come già accennato, la diminuzione di resa in 5-HMF è dovuta al verificarsi di reazioni secondarie. Per accertare l'eventuale formazione di prodotti di degradazione del 5-HMF come acido levulinico o formico, sono state effettuate analisi HPLC e <sup>1</sup>H NMR sulla miscela di reazione. Tuttavia, non sono state rilevate quantità apprezzabili di questi acidi, quindi, probabilmente, la colorazione bruna osservata è da attribuire alla formazione delle umine (**Figura 72**).<sup>256,257</sup>

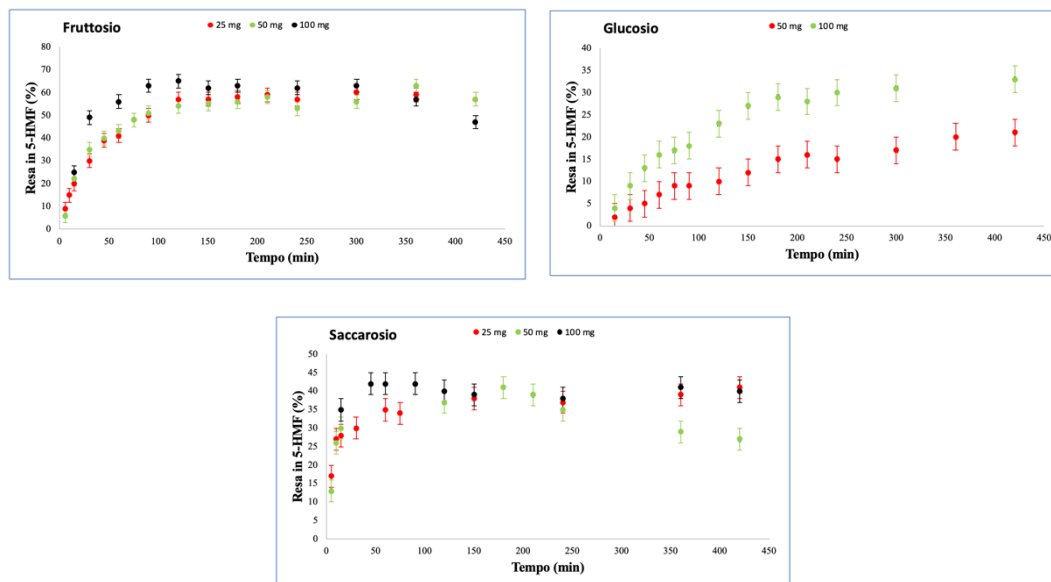
256. Girisuta, B.; Janssen, L. P. B. M.; Heeres, H. J., A kinetic study on the decomposition of 5-hydroxymethylfurfural into levulinic acid. *Green Chem.* **2006**, *8* (8), 701-709.

257. Moreno-Recio, M.; Santamaría-González, J.; Maireles-Torres, P., Brønsted and Lewis acid ZSM-5 zeolites for the catalytic dehydration of glucose into 5-hydroxymethylfurfural. *Chem. Eng. J.* **2016**, *303*, 22-30.



**Figura 72:** immagine rappresentativa di una miscela di reazione dopo 7 ore.

Trovate le migliori condizioni di temperatura per i diversi substrati, rispettivamente 80 °C per il fruttosio e 120 °C sia per glucosio che saccarosio, sono stati valutati la quantità di catalizzatore da utilizzare e l'effetto esercitato dal catione della zeolite. Anche in questo caso, l'indagine è stata condotta usando la miscela [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> come solvente. Per valutare la quantità di catalizzatore, è stata usata la zeolite HY e la reazione è stata condotta per tre substrati con 25, 50 e 100 mg di catalizzatore. I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 73**.

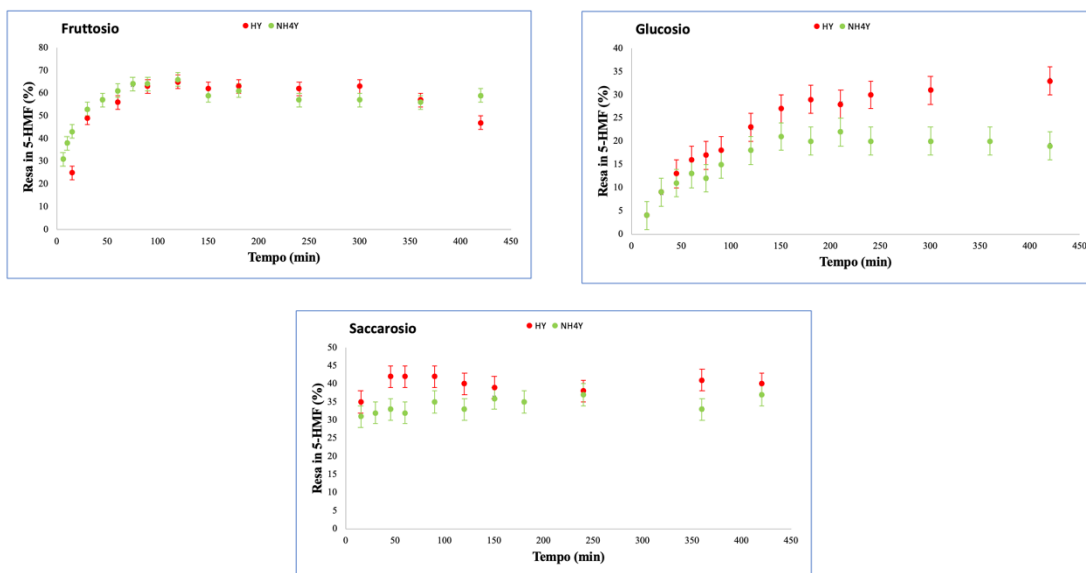


**Figura 73:** studio dell'effetto della quantità di catalizzatore sulla conversione (zeolite HY, [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>).

Per i tre substrati, i migliori risultati, sia in termini di velocità di reazione che di resa in 5-HMF, sono stati ottenuti usando 100 mg di catalizzatore. Per questo

motivo, questa quantità di catalizzatore è stata usata per lo studio delle reazioni successive.

Determinata la quantità ottimale di catalizzatore, è stato considerato l'effetto del controione della zeolite. Usando le condizioni di reazione appena descritte, le reazioni sono state condotte usando la zeolite NH<sub>4</sub>Y, come mostrato in **Figura 74**.



**Figura 74:** studio dell'effetto del controione della zeolite sulla conversione nei tre substrati in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.

Come si nota dai grafici, l'uso di un diverso catalizzatore ha un'incidenza diversa a seconda del substrato usato. In particolare nel caso del fruttosio, che è il substrato più reattivo, i risultati ottenuti sono confrontabili, mentre differenze più marcate si riscontrano nel caso del glucosio per il quale la zeolite HY risulta marcatamente più efficiente. Il saccarosio, infine, mostra un comportamento intermedio. Probabilmente, il risultato ottenuto è da attribuire alla diversa abilità dei due catalizzatori di rilasciare protoni nel solvente. È noto, infatti, che le zeoliti a contatto con miscele di IL, scambiano protoni con il catione dell'IL che può entrare nella cavità interna del catalizzatore.<sup>258</sup> Per valutare la capacità di rilascio protonico delle

258. Cai, H.; Li, C.; Wang, A.; Xu, G.; Zhang, T., Zeolite-promoted hydrolysis of cellulose in ionic liquid, insight into the mutual behavior of zeolite, cellulose and ionic liquid. *Appl. Catal. B* **2012**, *123-124*, 333-338.

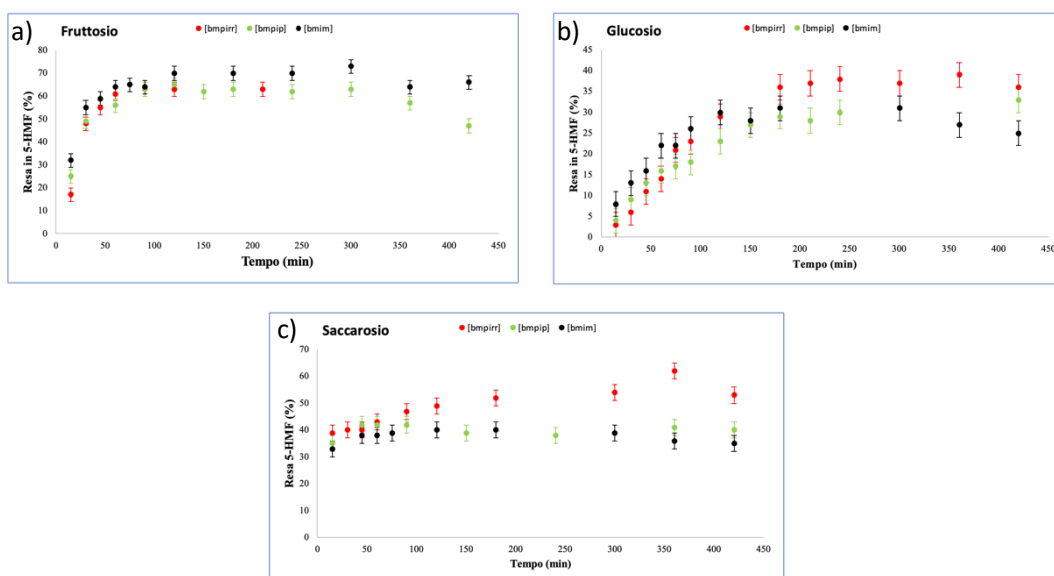
due zeoliti, sono stati posti 100 mg di zeolite a contatto con la stessa quantità di miscela di IL usata nelle reazioni di disidratazione, nelle stesse condizioni sperimentali per la reazione. La quantità di protoni rilasciati è stata valutata diluendo la miscela con acqua e misurando il *pH* della soluzione acquosa. Le quantità di protoni rilasciati in soluzione sono state determinate usando la miscela [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> e sono mostrate in **Tabella 20**:

**Tabella 20:** studio del rilascio protonico delle due zeoliti.

Zeolite	Miscela IL	n <sub>H</sub> (μmol) 80°C	n <sub>H</sub> (μmol) 120°C
HY	[bmpip][Cl] <sub>0.5</sub> [NTf <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	1.3	1.3
NH <sub>4</sub>	[bmpip][Cl] <sub>0.5</sub> [NTf <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	0.32	0.33

Come si nota, l'entità del rilascio dei protoni è maggiore per la zeolite HY ed è in accordo con i valori di resa osservati in presenza dei due catalizzatori. Sulla base di questi risultati, la zeolite HY è stata usata per le reazioni successive.

A questo punto, è stato valutato l'effetto derivante dalla natura del solvente usando le altre due miscele di IL per il processo di disidratazione come mostrato in **Figura 75**.



**Figura 75:** a) disidratazione di fruttosio (80 °C), b) glucosio e c) saccarosio (120 °C) in diverse miscele di liquidi ionici in presenza di zeolite HY.



In generale, come si evince dai grafici riportati in **Figura 75**, la natura del solvente influisce maggiormente sulla disidratazione del glucosio e del saccarosio. Nel caso del fruttosio (**Figura 75a**), le differenze fra le rese ottenute nelle tre miscele sono meno marcate, e solo in questo caso, la resa più alta si ottiene con la miscela [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>, pari al 73% dopo 5 ore; di contro le rese ottenute con le miscele alifatiche sono confrontabili, e pari al 65%, come mostrato in **Figura 75a**. Nel caso di glucosio e saccarosio, l'andamento è diverso. Infatti, per questi due substrati, i valori di resa sono maggiori con la miscela di IL alifatici [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.

In particolare come riportato in **Figura 75b**, nel caso del glucosio, il valore più alto di resa si ottiene con la miscela [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> (38% dopo 4 ore), mentre con l'altra miscela alifatica si ottiene una resa più bassa a tempi più lunghi (33% dopo 5 ore). Per la miscela di IL aromatici la resa in 5-HMF non supera il 30%.

Infine, nel caso del saccarosio (**Figura 75c**), usando la miscela [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> si ottiene una resa del 62%, significativamente maggiore rispetto a quelle ottenute con le altre due miscele, nelle quali si ottengono i valori pari al 44% e al 40%, rispettivamente in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> e [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.

Ulteriori informazioni sull'influenza del mezzo solvente sulla disidratazione dei carboidrati possono essere ottenute confrontando le selettività in 5-HMF in ciascun caso, riportate in **Figura 76**.

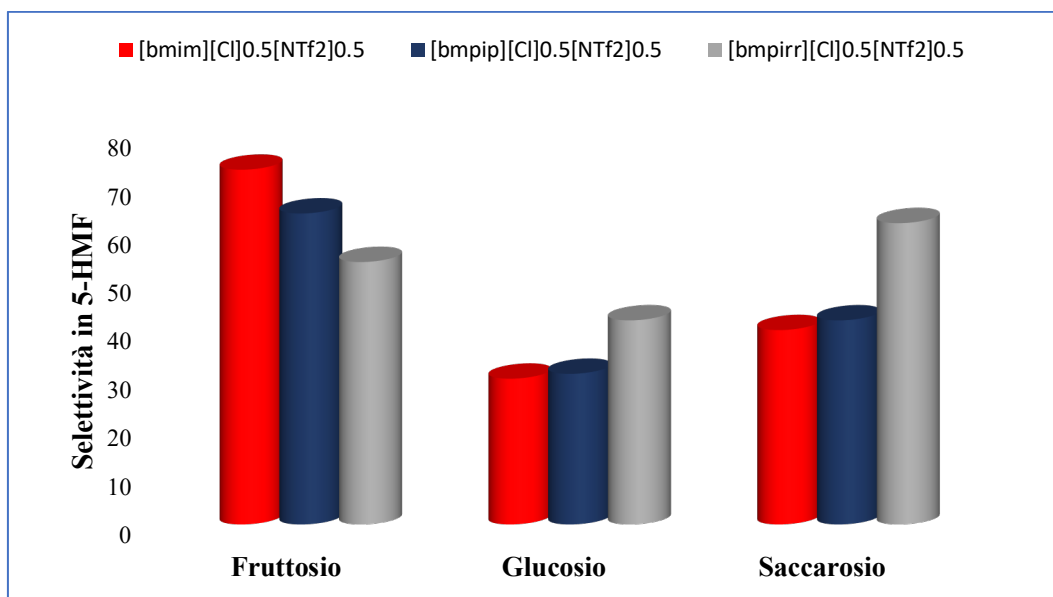


Figura 76: selettività nelle tre miscele di IL per i tre substrati.

Esaminando la **Figura 76**, la maggiore selettività in 5-HMF si riscontra per il fruttosio e la minore per il glucosio. Questo può essere spiegato tenendo conto delle condizioni più drastiche richieste per i substrati più recalcitranti come glucosio e saccarosio, che possono dar luogo a reazioni secondarie. La selettività segue un differente *trend* per ogni substrato in funzione della miscela usata. In particolare, con il fruttosio la selettività aumenta passando da [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> a [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>. In queste miscele, la reazione è così veloce che non è stato possibile rilevare fruttosio residuo tramite analisi HPLC, suggerendo una conversione quantitativa del substrato. È interessante notare che questo andamento è parallelo a quello dei valori del parametro  $\alpha$  di Kamlet-Taft, che misura la capacità del catione dell'IL di formare legami a idrogeno, pari a 0.43 per [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>, 0.50 per [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> e 0.62 per [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.<sup>259,260</sup>

Considerando che questo parametro dipende principalmente dal catione, può essere applicato anche per le miscele equimolari di IL. Nel caso di glucosio e saccarosio sono stati ottenuti risultati simili. In particolare, la selettività è confrontabile per

259. Crowhurst, L.; Mawdsley, P. R.; Perez-Arlandis, J. M.; Salter, P. A.; Welton, T., Solvent-solute interactions in ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5 (13), 2790-2794.

260. Lee, J.-M., Solvent properties of piperidinium ionic liquids. *Chem. Eng. J.* **2011**, 172 (2), 1066-1071.

[bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> e [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>, mentre è maggiore in [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.

In questi casi il meccanismo è più complesso e il *trend* osservato per la selettività è riconducibile a diversi fattori.

Allo scopo di spiegare ulteriormente gli andamenti appena discussi, è stata valutata la capacità di rilascio protonico della zeolite HY, in tutte le miscele di IL e alle rispettive temperature di reazione (**Tabella 21**)

**Tabella 21:** studio del rilascio protonico nelle miscele di IL con la zeolite HY.

<b>Zeolite</b>	<b>Miscela IL</b>	<b>n<sub>H</sub>(μmol) 80°C</b>	<b>n<sub>H</sub>(μmol) 120°C</b>
HY	[bmpirr][Cl] <sub>0.5</sub> [NTf <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	4.1	10.9
HY	[bmim][Cl] <sub>0.5</sub> [NTf <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	1.7	2.8
HY	[bmpip][Cl] <sub>0.5</sub> [NTf <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	1.3	1.3

In tutti i casi, e indipendentemente dalla temperatura, il grado di rilascio di protoni nel solvente aumenta secondo l'ordine [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> < [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> < [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>. All'aumentare della temperatura, l'entità del rilascio aumenta, ad eccezione della miscela [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>. Questo andamento è perfettamente parallelo a quello ottenuto per i valori di resa per il glucosio e il saccarosio in funzione della diversa miscela solvente.

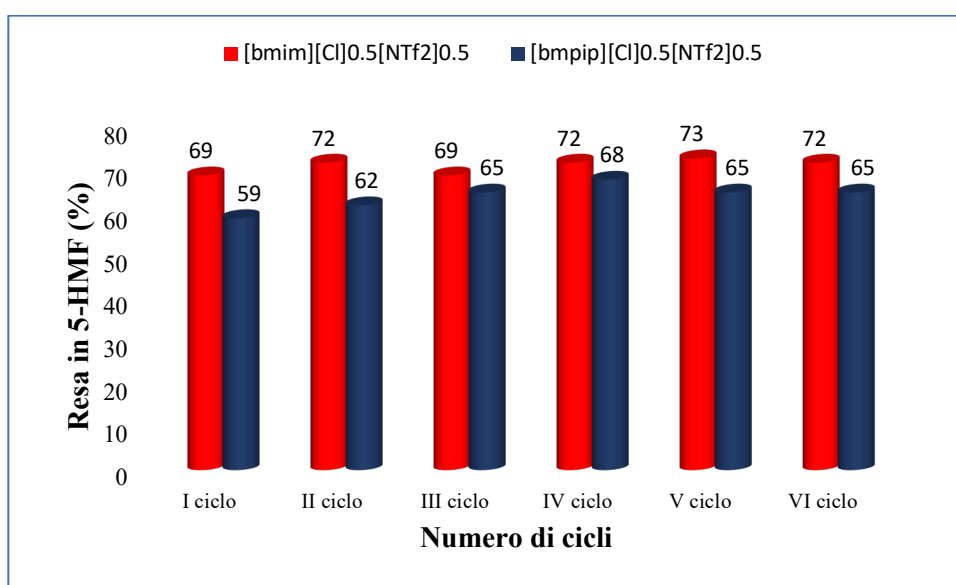
D'altro canto, per il fruttosio, meno influenzato dalla natura del solvente, non è stata trovata una correlazione evidente tra la resa e l'entità del rilascio dei protoni. In tutti i casi non è stata osservata correlazione tra rilascio protonico e selettività. Questo risultato è in accordo con i recenti studi meccanicistici secondo i quali l'acidità del mezzo di reazione non influisce sulla selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio.<sup>234</sup>

Nello studio di questi processi, un aspetto importante da valutare è la possibilità di riciclare il sistema solvente/catalizzatore. Considerando i risultati ottenuti, sono

234. Svenningsen, G. S.; Kumar, R.; Wyman, C. E.; Christopher, P., Unifying Mechanistic Analysis of Factors Controlling Selectivity in Fructose Dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural by Homogeneous Acid Catalysts in Aprotic Solvents. *ACS Catal.* **2018**, *8* (6), 5591-5600.

stati scelti il fruttosio come substrato, la zeolite HY come catalizzatore e le due miscele di IL  $[\text{bmpip}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$  e  $[\text{bmim}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$  come solventi.

A tale scopo, la miscela di reazione è stata estratta con etere etilico, e la rimanente miscela di IL e catalizzatore è stata essiccata prima di aggiungere il substrato per un nuovo ciclo catalitico. Per l'estrazione sono stati anche utilizzati solventi come acetato di etile, toluene, dimetilcarbonato e 2-metilpentanone ma non si sono dimostrati adatti, in quanto portano a una estrazione incompleta o sono solubili nella miscela di reazione. I risultati ottenuti sono mostrati in **Figura 77**.



**Figura 77:** riciclo della miscela di reazione solvente/catalizzatore.

Con entrambe le miscele, il sistema solvente-catalizzatore è stato utilizzato per sei cicli senza diminuzioni significative di resa. Le miscele di IL non sono state ulteriormente utilizzate in quanto, dopo il sesto ciclo, si presentavano molto viscosi, e ciò rendeva difficile l'estrazione del 5-HMF.

Per valutare le prestazioni del sistema catalitico utilizzato, i risultati ottenuti sono confrontati con quelli di altri sistemi riportati in letteratura mostrati in **Tabella 22**. Sono stati scelti sistemi rappresentativi in cui come catalizzatori sono state usate le zeoliti.

**Tabella 22:** confronto della resa di 5-HMF con altre zeoliti usate in sistemi riportati in letteratura.

	<b>Substrato</b>	<b>Catalizzatore</b>	<b>T</b> <b>(°C)</b>	<b>Tempo di reazione</b> <b>(ore)</b>	<b>Resa 5 in</b> <b>HMF (%)</b>
1	Fruttosio <sup>a</sup>	Zeolite HY	80	5	73
2	Fruttosio <sup>261</sup>	Zeolite MWW	120	3	68
3	Fruttosio <sup>262</sup>	Zeolite H-USY	120	5	65
4	Fruttosio <sup>263</sup>	Zeolite L	120	0.5	99
5	Fruttosio <sup>264</sup>	Metal - SAPO	170	2.5	65
6	Fruttosio <sup>264</sup>	Zeolite $\beta$	150	1	80
7	Fruttosio <sup>265</sup>	H-mordenite	165	5	53
8	Fruttosio <sup>266</sup>	Miscela zeolite $\beta$ - HBL	180	0.5	82
9	Glucosio <sup>a</sup>	Zeolite HY	120	4	38
10	Glucosio <sup>267</sup>	Zeolite incapsulata in IL	170	3	38
11	Glucosio <sup>257</sup>	Zeolite H-ZSM	195	0.5	42
12	Glucosio <sup>266</sup>	Miscela $\beta$ (OL)- Cal500 zeolite	180	3	66
13	Glucosio <sup>268</sup>	zeolite Fe- $\beta$	120	1.5	61
14	Glucosio <sup>255</sup>	zeolite H $\beta$	150	0.83	50

261. Schwanke, A. J.; Pergher, S.; Díaz, U.; Corma, A., The influence of swelling agents molecular dimensions on lamellar morphology of MWW-type zeolites active for fructose conversion. *Microporous Mesoporous Mater.* **2017**, *254*, 17-27.
262. Pande, A.; Niphadkar, P.; Pandare, K.; Bokade, V., Acid Modified H-USY Zeolite for Efficient Catalytic Transformation of Fructose to 5-Hydroxymethyl Furfural (Biofuel Precursor) in Methyl Isobutyl Ketone–Water Biphasic System. *Energy Fuels* **2018**, *32* (3), 3783-3791.
263. Ma, Z.; Hu, H.; Sun, Z.; Fang, W.; Zhang, J.; Yang, L.; Zhang, Y.; Wang, L., Acidic Zeolite L as a Highly Efficient Catalyst for Dehydration of Fructose to 5-Hydroxymethylfurfural in Ionic Liquid. *ChemSusChem* **2017**, *10* (8), 1669-1674.
264. Sun, X.; Wang, J.; Chen, J.; Zheng, J.; Shao, H.; Huang, C., Dehydration of fructose to 5-hydroxymethylfurfural over MeSAPOs synthesized from bauxite. *Microporous Mesoporous Mater.* **2017**, *259*.
265. Ordonsky, V.; Schaaf, J.; Schouten, J. C.; Nijhuis, T., The effect of solvent addition on fructose dehydration to 5-hydroxymethylfurfural in biphasic system over zeolites. *J. Catal.* **2012**, *287*, 68–75.
266. Otomo, R.; Yokoi, T.; Tatsumi, T., OSDA-Free Zeolite Beta with High Aluminum Content Efficiently Catalyzes a Tandem Reaction for Conversion of Glucose to 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemCatChem* **2015**, *7* (24), 4180-4187.
267. Saxena, P.; Velaga, B.; Peela, N. R., Ionic Liquid-Encapsulated Zeolite Catalysts for the Conversion of Glucose to 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10379-10386.
268. Xia, H.; Hu, H.; Xu, S.; Xiao, K.; Zuo, S., Catalytic conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural over Fe/ $\beta$  zeolites with extra-framework isolated Fe species in a biphasic reaction system. *Biomass Bioenergy* **2018**, *108*, 426-432.

15	Glucosio <sup>269</sup>	Mordenite modificata	100	6	64
16	Glucosio <sup>270</sup>	$\beta$ -zeolite dealluminata	180	3	43
17	Glucosio <sup>271</sup>	Zeolite H-ZSM-5	110	8	45
19	Saccarosio <sup>a</sup>	Zeolite HY	120	3	62
20	Saccarosio <sup>255</sup>	Zeolite H $\beta$	150	0.8	68
21	Saccarosio <sup>272</sup>	Amberlite IR 120	100	15	50

Esaminando i risultati riportati in tabella, si nota che per la disidratazione del fruttosio, la resa ottenuta è superiore a quella osservata in presenza di alcune zeoliti modificate (**Tabella 22, Righe 1, 2 e 3**)<sup>261,262</sup> che comprendono sia zeoliti aventi la stessa struttura di faujasite che zeoliti aventi strutture lamellari come la zeolite MWW.

La stessa valutazione può essere fatta per zeoliti come la modernite,<sup>265</sup> o silicoallumino fosfati contenenti metalli,<sup>264</sup> in presenza dei quali la reazione era stata condotta a temperature più alte rispetto a quelle usate nello studio di questa Tesi. Inoltre, i risultati qui ottenuti si sono dimostrati solo leggermente inferiori rispetto a quelli ottenuti in studi in cui venivano usate le zeoliti  $\beta$ <sup>264</sup> o miscele di zeoliti  $\beta$ ,<sup>266</sup> caratterizzate da un rapporto Si/Al e una temperatura di reazione superiori. Il sistema riportato in questa Tesi, si è dimostrato inferiore soltanto a quanto ottenuto in presenza di una zeolite L, modificata allo scopo di aumentarne l'acidità di Lewis.<sup>263</sup>

269. Mamo, W.; Chebude, Y.; Márquez-Álvarez, C.; Díaz, I.; Sastre, E., Comparison of glucose conversion to 5-HMF using different modified mordenites in ionic liquid and biphasic media. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6* (8), 2766-2774.

270. Otomo, R.; Yokoi, T.; Kondo, J.; Tatsumi, T., Dealuminated Beta zeolite as effective bifunctional catalyst for direct transformation of glucose to 5-hydroxymethylfurfural. *Appl. Catal., A* **2014**, *470*, 318-326.

271. Jadhav, H.; Taarning, E.; Pedersen, C.; Bols, M., Conversion of D-glucose into 5-hydroxymethylfurfural (HMF) using zeolite in [Bmim]Cl or tetrabutylammonium chloride (TBAC)/CrCl<sub>2</sub>. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 983-985.

272. Pérez-Maqueda, J.; Arenas-Ligioiz, I.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J., Eco-friendly preparation of 5-hydroxymethylfurfural from sucrose using ion-exchange resins. *Chem. Eng. Sci.* **2014**, *109*, 244-250.

Per quanto riguarda il glucosio, i migliori risultati ottenuti sono paragonabili con quelli ottenuti utilizzando una zeolite incapsulata in IL,<sup>267</sup> e leggermente inferiori rispetto a quanto ottenuto in presenza di zeoliti modificate.<sup>257,270,271</sup>

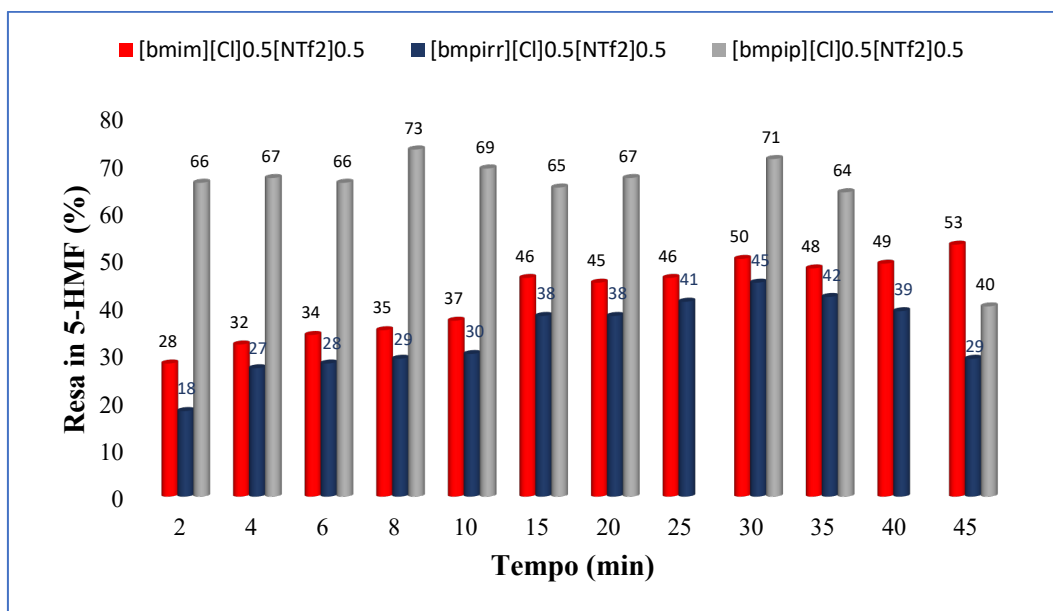
Infine, nel caso del saccarosio, la resa in 5-HMF è significativamente superiore a quella ottenuta usando la resina a scambio ionico Amberlite IRA 120, e leggermente inferiore al risultato ottenuto con la zeolite H $\beta$ , in cui però si usa una temperatura di reazione superiore.<sup>255</sup>

Nel tentativo di migliorare l'ecosostenibilità del processo, la reazione è stata anche condotta per irradiazione con ultrasuoni. Per tutti i substrati, sono stati utilizzati gli stessi rapporti solvente/substrato e catalizzatore/substrato usati in condizioni *silent*. Sono state quindi effettuate delle prove preliminari per individuare la temperatura di reazione. Nel caso del glucosio non è stata osservata formazione di 5-HMF neanche conducendo la reazione a 80 °C, mentre nel caso del saccarosio, a questa temperatura, la resa in 5-HMF non va oltre il 15%. Risultati migliori sono stati ottenuti per il fruttosio. In questo caso, indipendentemente dalla miscela utilizzata, la reazione è stata condotta a 40 °C. I risultati ottenuti sono riportati in **Figura 78**.

---

257. Moreno-Recio, M.; Santamaría-González, J.; Maireles-Torres, P., Brønsted and Lewis acid ZSM-5 zeolites for the catalytic dehydration of glucose into 5-hydroxymethylfurfural. *Chem. Eng. J.* **2016**, *303*, 22-30.

255. Hu, L.; Wu, Z.; Xu, J.; Sun, Y.; Lin, L.; Liu, S., Zeolite-promoted transformation of glucose into 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid. *Chem. Eng. J.* **2014**, *244*, 137-144.



**Figura 78:** conversione del fruttosio mediante irradiazione agli US nelle tre miscele di IL.

I risultati ottenuti mostrano che, in tutti i casi, sono sufficienti 45 minuti per ottenere il massimo della resa in 5-HMF, che è un ottimo risultato se comparato ai 100 minuti necessari per ottenere la stessa resa in condizioni *silent*.

Nella miscela [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>, la reazione procede molto più velocemente, raggiungendo una resa in 5-HMF superiore al 60% dopo soli 2 minuti, e raggiungendo il valore massimo del 71% dopo 30 minuti, valore che in seguito diminuisce rapidamente a causa della degradazione del 5-HMF. La reazione procede così rapidamente che dopo solo 2 minuti non è stato possibile valutare la quantità di fruttosio residuo mediante HPLC.

È importante notare come, con attivazione di US, il valore di resa più alto (71 % dopo 30 minuti a 40 °C in miscela di [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>) è paragonabile a quello ottenuto in condizioni *silent* (73% dopo 5 h a 80 °C in miscela di [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>), ma a una temperatura molto più bassa, e in un tempo molto minore.

Questo effetto favorevole è meno evidente nelle altre due miscele. Infatti, nella miscela [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> il valore massimo di resa (53%) è ottenuto dopo 45 minuti, mentre nel caso della miscela [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> si ottiene il 45% di resa dopo 30 minuti.



In entrambi i casi, la selettività in 5-HMF è del 50% con l'80% di conversione del carboidrato (**Appendice**).

Per quantificare ulteriormente il vantaggio energetico derivante dall'uso dell'irradiazione con US, è stato stimato il consumo di energia per massa di materiale usata nelle migliori condizioni sia *silent* che per irradiazione agli US. I risultati ottenuti mostrano che l'utilizzo degli US comporta un risparmio energetico superiore al 99%. I calcoli e i valori di energia sono riportati in **Appendice**.

In conclusione, i risultati ottenuti hanno mostrato come i sistemi solvente presi in esame si sono dimostrati adatti per la conversione dei carboidrati in 5-HMF. Le rese ottenute sono relativamente elevate, in particolare nei casi di fruttosio e saccarosio. Con il primo è stato ottenuto il 73% di resa, in 5 ore, usando la miscela [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>; mentre con il saccarosio è stato raggiunto il 62% di resa in 3 ore nella miscela [bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>.

Inoltre, l'effetto derivante dalla natura del solvente è più significativo per glucosio e saccarosio. Ciò è stato spiegato considerando la diversa entità dello scambio protonico tra zeolite e IL e di conseguenza l'acidità del mezzo di reazione.

Il sistema solvente/catalizzatore dimostra un buon grado di riciclabilità e nel caso del fruttosio è stato possibile condurre la reazione con attivazione di US ottenendo una resa paragonabile a quella ottenuta in condizioni *silent*, ma ad una temperatura più bassa, in un tempo molto minore, con un risparmio energetico per massa superiore al 99%.

È importante sottolineare che i risultati ottenuti sono superiori o paragonabili a quelli ottenuti in sistemi analoghi, riportati in letteratura.<sup>261,262,263</sup>

---

261. Schwanke, A. J.; Pergher, S.; Díaz, U.; Corma, A., The influence of swelling agents molecular dimensions on lamellar morphology of MWW-type zeolites active for fructose conversion. *Microporous Mesoporous Mater.* **2017**, *254*, 17-27.

262. Pande, A.; Niphadkar, P.; Pandare, K.; Bokade, V., Acid Modified H-USY Zeolite for Efficient Catalytic Transformation of Fructose to 5-Hydroxymethyl Furfural (Biofuel Precursor) in Methyl Isobutyl Ketone–Water Biphasic System. *Energy Fuels* **2018**, *32* (3), 3783-3791.

263. Ma, Z.; Hu, H.; Sun, Z.; Fang, W.; Zhang, J.; Yang, L.; Zhang, Y.; Wang, L., Acidic Zeolite L as a Highly Efficient Catalyst for Dehydration of Fructose to 5-Hydroxymethylfurfural in Ionic Liquid. *ChemSusChem* **2017**, *10* (8), 1669-1674.

### 5.3. Procedure sperimentali

#### Materiali e strumentazioni

Il fruttosio, il glucosio, il saccarosio, l'acetonitrile e l'acqua (grado HPLC) sono stati usati acquistati e utilizzati senza ulteriori purificazioni. Gli IL come il cloruro di 1-butil-3-metilimidazolio ([bmim][Cl]), il cloruro di N-butil-N-metil-piperidinio ([bmpip][Cl]) e cloruro di N-butil-N-metil-pirrolidinio ([bmpirr][Cl]) sono stati acquistati e liofilizzati a 0.01076 atm prima di essere usati. L'1-butil-3-metilimidazolio bis-(trifluorometansufonil)immide ([bmim][NTf<sub>2</sub>]), l' N-butil-N-metil-piperidinio bis-(trifluorometansufonil)immide di ([bmpip][NTf<sub>2</sub>]) e l' N-butil-N-metil-pirrolidinio bis-(trifluorometansufonil)immide ([bmpirr][NTf<sub>2</sub>]) sono stati essiccati per 2 ore a 60 °C sottovuoto e conservati in un essiccatore con cloruro di calcio e in atmosfera inerte. Le miscele di IL sono state preparate pesando le opportune quantità di IL in una fiala. Allo scopo di ottenere una miscela omogenea, queste sono state agitate vigorosamente, sonicate per un minuto (200 W, 45 Hz), e lasciate una notte a temperatura ambiente. Tutte le miscele sono risultate omogenee dopo questo trattamento. La zeolite HY (area superficiale 730 m<sup>2</sup>/g, SiO<sub>2</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5.1:1) e la zeolite NH<sub>4</sub>Y (area superficiale 925 m<sup>2</sup>/g, SiO<sub>2</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5.1:1) sono state essiccate sottovuoto, trattandole in una pistola essiccante, a 250 °C per 6 ore e successivamente a 100 °C per 8 ore.

#### Procedura generale per la disidratazione dei carboidrati in miscele di IL in condizioni *silent*

In una tipica reazione, 50 mg di zucchero sono stati pesati in una fiala contenente 1 g di miscela di IL e sono stati tenuti in agitazione ad 80 °C per 30 minuti fino a completa dissoluzione. In seguito, la miscela è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente ed è stata aggiunta l'opportuna quantità di zeolite. La miscela risultante è stata posta ad agitare e scaldata alla temperatura di reazione. Per analizzare la composizione della miscela di reazione, è stata prelevata un'aliquota (~10 mg) di questa, a intervalli di tempo regolari. In seguito, questa è stata diluita con metanolo fino ad ottenere una concentrazione in 5-HMF compresa tra  $7 \cdot 10^{-6}$  e

$7 \cdot 10^{-5}$  M. La sospensione è stata centrifugata e il surnatante è stato trasferito in una cuvetta di quarzo per determinare la quantità di 5-HMF. La concentrazione di 5-HMF è stata determinata misurando l'assorbanza a 277 nm, usando una curva di calibrazione ottenuta in precedenza. La resa in 5-HMF ottenuta in questo modo è in accordo con il valore ottenuto tramite analisi HPLC entro il 3%. Un'altra aliquota di surnatante è stata diluita in 10 mL di acetonitrile:acqua (80:20 v:v) e iniettata in un sistema HPLC per determinare la quantità di substrato non reagito. Il campione è stato analizzato tramite una colonna cromatografica LC-NH<sub>2</sub>, ed eluito con una soluzione acetonitrile:acqua (80:20 v:v) e con un flusso di 0.8 mL/min.

Anche in questo caso è stata utilizzata una curva di calibrazione determinata precedentemente.

La resa in 5-HMF, la conversione dello zucchero e la selettività in 5-HMF sono stati calcolati come segue:

$$\text{Conversione (\%)} = \frac{\text{moli iniziali di zucchero} - \text{moli residue di zucchero}}{\text{moli iniziali di zucchero}} \cdot 100$$

$$\text{Resa in 5-HMF (\%)} = \frac{\text{moli 5-HMF prodotte}}{n \cdot \text{moli iniziali di zucchero}} \cdot 100$$

$$\text{Selettività in 5-HMF (\%)} = \frac{\text{moli 5-HMF prodotte}}{n \cdot \text{mol di zucchero reagite}} \cdot 100$$

dove n è il coefficiente stechiometrico, che equivale 1 per il fruttosio e il glucosio e 2 per il saccarosio.

### **Procedura generale per il riciclo della miscela di IL e della zeolite**

Come descritto in precedenza, la conversione del fruttosio è stata condotta a 80 °C per 2.5 ore, corrispondente al raggiungimento del *plateau* della resa. Passato questo tempo, il 5-HMF è stato estratto dalla miscela di reazione con etere etilico (6 x 10 mL). Ogni aliquota di etere etilico è stata analizzata tramite spettroscopia UV-vis per verificare la completa estrazione del prodotto. Successivamente, il solvente residuo nella miscela di reazione è stato rimosso a pressione ridotta e la miscela di IL e zeolite è stata essiccata sottovuoto a 100 °C per 12 ore. Quindi 50 mg di fruttosio sono stati aggiunti alla miscela riciclata ed è stato ripetuto il ciclo. Questa procedura è stata ripetuta per 6 volte.

### **Procedura generale per la disidratazione dei carboidrati in miscela di IL per irradiazione con ultrasuoni**

La reazione per irradiazione con ultrasuoni è stata condotta immergendo dentro il recipiente di reazione un sonicatore a immersione (Branson Digital Sonifier 450, Danbury, connecticut), equipaggiato con una punta *microtip* (diametro di 0.5 cm) e una termocoppia per monitorare la temperatura di reazione. La potenza nominale di uscita è di 80 W e la frequenza operativa di 25 Hz. Per una tipica reazione, 100 mg di carboidrato sono stati posti in una fiala con 2 g di miscela di IL. La miscela risultante è stata agitata ad 80 °C per 30 minuti per favorirne la completa dissoluzione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, sono stati aggiunti 200 mg di zeolite. In seguito, il recipiente di reazione è stato posto in un bagno termostatico connesso ad un criostato mantenuto a 40 °C. La reazione è stata monitorata e lavorata come descritto per le condizioni *silent*.

### **Determinazione del rilascio protonico**

L'entità dello scambio protonico tra la zeolite HY o NH<sub>4</sub>Y e la miscela di IL è stata determinata usando la procedura riportata in letteratura.<sup>258</sup> 1 g di miscela di IL è stato posto in una fiala in presenza di 100 mg di zeolite. La sospensione è stata posta

---

258. Cai, H.; Li, C.; Wang, A.; Xu, G.; Zhang, T., Zeolite-promoted hydrolysis of cellulose in ionic liquid, insight into the mutual behavior of zeolite, cellulose and ionic liquid. *Appl. Catal. B* **2012**, *123-124*, 333-338.

ad agitare alla temperatura opportuna per 7 ore. Successivamente, sono stati aggiunti 5 mL di acqua ultrapura e la miscela di reazione è stata centrifugata a 5000 rpm per 5 minuti. Il  $pH$  della soluzione risultante è stato misurato con un  $pH$  metro. La quantità di protoni rilasciati nella miscela di IL ( $n_H$ ) è stata calcolata secondo l'equazione:

$$n_H = 10^{-pH} \cdot V$$

dove  $V$  è il volume in L di soluzione.

## 5.4. Appendice

Procedura usata per calcolare il consumo di energia per la reazione tramite US e in condizioni *silent*

### 1. Consumo di energia durante la sonicazione

Energia prodotta dalla sonicazione = Potenza erogata dalla punta a US \* tempo di sonicazione = (60 W \* 1800 s) = 108 kJ

Massa del materiale usata nel processo = massa fruttosio + massa della miscela di IL = (2+ 0.1)g = 2.1 g

Energia applicata per massa di materiale = (108 kJ/2.1 g) = 51.4 kJ/g

### 2. Consumo di energia tramite riscaldamento tradizionale

Energia prodotta per riscaldamento classico = Potenza di riscaldamento \* tempo di riscaldamento = (420 W \* 18000 s) = 7650 kJ

Massa di materiale usata nel processo = massa di fruttosio + massa della miscela di IL = (0.05 + 1)g = 1.05 g

Energia applicata per massa di materiale = (7650 kJ/1.05 g) = 7200 kJ /g

### 3. Percentuale di energia risparmiata

Energia risparmiata = (7200-51.4)/7200\*100 = 99.3%

**Tabella A1:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> in presenza di HY (100 mg), a diverse temperature.<sup>a</sup>

T = 60 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	7	44	16
30	13	50	26
45	18		
60	21	55	38
75	26		
90	29		
120	32	66	49
150	40		
210	44	76	62
240	50	77	66
360	65		
420	63		

T = 80 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	25	42	60
30	49	77	64
60	56		
90	63		
120	65		
150	62		
180	63		
240	62		
300	63		
360	57		
420	47		

T = 100 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	26	64	40
30	40	78	53
45	53	90	59
120	59		
240	65		
300	66		
420	68		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A2:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del glucosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> in presenza di HY (100 mg), a diverse temperature.<sup>a</sup>

T = 100 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	3		
30	6	40	15
45	5		
90	6		
120	7	62	11
150	8		
240	10	71	14
300	12	78	15
360	11	74	15
420	13		

T = 120 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	4	66	7
30	9	61	15
45	13		
60	16	76	19
75	17		
90	18		
120	23	84	27
150	27		
180	29	92	31
210	28		
240	30		
300	31		
420	33		



T = 140 °C			
Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
5	7	55	12
10	16	87	19
15	22	87	26
30	30		
45	33		
60	34		
75	31		
120	30		
150	30		
240	28		
300	28		
360	19		
420	20		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A3:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del saccarosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> in presenza di HY (100 mg), a diverse temperature.<sup>a</sup>

T = 60 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	<2		
30	<2	45	4
45	<2		
60	4	70	10
75	4		
90	5		
120	6	67	17
150	9		
180	10		
210	12		
240	14	88	16
300	18		
360	22		
420	25		

T = 80 °C

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)</b>
15	16		
30	25		
45	28		
120	31		
150	31		
180	31		
210	32		
240	33		
300	35		
360	35		
420	33		

T = 100 °C

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)</b>
15	14		
30	24		
90	32		
210	26		
300	38		
420	39		

T = 120 °C

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)</b>
15	35		
45	42		
60	42		
90	42		
120	40		
150	39		
240	38		
360	41		
420	40		

T = 140 °C

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%) <sup>b</sup>	Selettività in 5-HMF (%)
5	43		
10	43		
30	44		
60	48		
90	53		
120	50		
180	49		
240	47		
300	44		
420	43		

a) resa 5-HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.

**Tabella A4:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 80°C in differenti quantità in presenza di zeolite HY.<sup>a</sup>

25 mg HY

Tempo(min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
6	9	24	36
10	15	43	43
15	20	41	49
30	30	57	53
45	39	70	55
60	41	79	52
75	48	86	56
90	50	89	56
120	57		
150	57		
180	58		
210	59		
240	57		
300	60		
360	59		
420	57		

50 mg HY

Tempo(min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
6	6	33	17
15	22	49	46
30	35	64	54
45	40	82	49
60	43	84	51
75	48	88	55
90	51	92	55
120	54		
150	55		
180	56		
210	58		
240	53		
300	56		
360	63		
420	57		

a) Resa 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A5:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del glucosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 80°C in differenti quantità in presenza di zeolite HY.<sup>a</sup>

25 mg HY

Tempo(min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	<2	41	49
30	4	57	53
45	5	70	55
60	7	79	52
75	9	86	56
90	9	89	56
120	57		
150	57		
180	58		
210	59		
240	57		
300	60		
360	59		
420	57		

a) Resa 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A6:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del saccarosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 120°C in differenti quantità di zeolite HY.<sup>a</sup>

**25 mg HY**

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)<sup>b</sup></b>
5	17		
10	27		
15	28		
30	30		
60	35		
75	34		
150	38		
240	37		
360	39		
420	41		

**50 mg HY**

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)<sup>b</sup></b>
5	13		
10	26		
15	30		
120	37		
180	41		
210	39		
240	35		
300	29		
420	27		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.

**Tabella A7:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 80°C in 100 mg di zeolite NH<sub>4</sub>Y.<sup>a</sup>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
6	31	58	54
10	38	73	52
15	43	80	53
30	53	93	56
45	57		
60	61		
75	64		
90	64		
120	66		
180	59		
210	61		
240	57		
300	57		
360	56		
420	59		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A8:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del glucosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 80°C in 100 mg di zeolite NH<sub>4</sub>Y.<sup>a</sup>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	4	51	8
30	9	71	12
45	11		
60	13	85	15
75	12		
90	15		
120	18	96	20
150	21		
180	20	95	21
210	22		
240	20	96	21
300	20		
360	20		
420	19		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A9:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del saccarosio in [bmpip][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub> ad 80°C in 100 mg di zeolite NH<sub>4</sub>Y.<sup>a</sup>

<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)<sup>b</sup></b>
15	31		
30	32		
45	33		
60	32		
90	35		
120	33		
150	36		
180	35		
240	37		
360	33		
420	37		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.

a) **Tabella A10:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio in presenza di 100 mg di zeolite HY e in differenti miscele di IL.<sup>a</sup>  
 Resa in 5-

[bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%) <sup>b</sup>	Selettività in 5-HMF (%) <sup>b</sup>
15	32		
30	55		
60	59		
75	64		
90	65		
120	64		
180	70		
240	70		
300	73		
360	64		
420	66		

[bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	17	79	21
30	48	87	56
45	55	96	58
90	61		
120	63		
150	63		
210	63		

HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.



**Tabella A11:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del glucosio in presenza di 100 mg di zeolite HY e in differenti miscele di IL.<sup>a</sup>

[bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	8	50	16
30	13	71	18
45	16		
60	22		
75	22		
90	26		
120	30		
180	31		
300	31		
360	27		
420	25		

[bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
15	8	43	18
30	13	55	23
45	16	65	25
60	22	71	28
75	23		
90	26	80	29
120	30	90	33
150	28	92	32
180	31	88	42
300	31		
360	27		
420	25		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%.

**Tabella A12:** resa in 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del saccarosio in presenza di 100 mg di zeolite HY e in differenti miscele di IL.<sup>a</sup>

[bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%) <sup>b</sup>	Selettività in 5-HMF (%) <sup>b</sup>
15	33		
45	38		
60	38		
75	39		
120	40		
150	40		
240	39		
300	36		
420	35		

[bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%) <sup>b</sup>	Selettività in 5-HMF (%) <sup>b</sup>
15	39		
30	40		
45	40		
60	43		
90	47		
120	49		
150	52		
180	54		
360	62		
420	53		

a) Resa in 5-HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.

**Tabella A13:** resa 5-HMF, conversione e selettività in 5-HMF per la disidratazione del fruttosio in presenza di 100 mg di zeolite HY e in differenti miscele di IL tramite irradiazione ad ultrasuoni<sup>a</sup>  
[bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
2	28	79	36
4	32	78	41
6	34	85	40
8	35	88	40
10	37	84	44
15	46		
20	45	82	56
25	46		
30	50		
35	48		
40	49		
45	53		

[bmpirr][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>

Tempo (min)	Resa in 5-HMF (%)	Conversione (%)	Selettività in 5-HMF (%)
2	18	75	36
4	27	78	41
6	28	85	40
8	29	88	40
10	30	84	44
15	38		
20	38	82	50
25	41		
30	45		
35	42		
40	39		
45	29		



<b>Tempo (min)</b>	<b>Resa in 5-HMF (%)</b>	<b>Conversione (%)<sup>b</sup></b>	<b>Selettività in 5-HMF (%)<sup>b</sup></b>
2	66		
4	67		
6	66		
8	73		
10	69		
15	65		
20	67		
30	71		
35	64		
45	40		

a) Resa 5-HMF riproducibile entro il 3%. b) Non è stato rilevato nessun picco del substrato, quindi la conversione è del 100% e la selettività è uguale alla resa in 5-HMF.

## Conclusioni

Alla luce dei risultati ottenuti in questi tre anni, si può affermare che gli obiettivi iniziali di questo Dottorato sono stati raggiunti. In particolare, solventi non convenzionali come IL e DES sono stati usati con successo come mezzi di reazione e, nel caso dei DES, anche per l'ottenimento di materiali come eutectogel supramolecolari.

Inizialmente, sono stati utilizzati i DES come solventi alternativi per condurre reazioni per la formazione di legami carbonio-carbonio.

In particolare, i DES sono stati usati come solventi per la reazione di Diels-Alder tra il 9-antracenilmetanolo e la N-etilmaleimmide, studiata sia in condizioni *silent* che per irradiazione con US.

In generale, nei DES sono state ottenute rese superiori a quelle ottenute in solventi convenzionali. Questi risultati sono stati spiegati correlando le rese con la viscosità e l'organizzazione strutturale delle coppie HBA-HBD dei DES. In particolare, la resa più alta è stata ottenuta con il ChCl:EG 1:2 che ha mostrato anche un buon grado di riciclabilità.

Inoltre, l'irradiazione con US è stata vantaggiosa, in quanto consente di ridurre il tempo di reazione a soli 70 minuti con una concomitante riduzione del dispendio energetico del 99%.

Infine, la reazione condotta con US ha mostrato anche una buona scalabilità con la stessa resa, anche aumentando di 10 volte la quantità iniziale di substrato.

Successivamente, i DES sono stati usati come solventi per reazioni catalizzate dal Pd come la reazione di Hiyama, di Suzuki, di Heck e di Sonogashira, in presenza di un complesso di Pd con un legante derivato dalla biperidina.

Inizialmente, sono state ottimizzate le condizioni di reazione come il tempo e la temperatura di reazione, l'effetto dei diversi DES e la quantità di base opportuna.

In seguito, è stato studiato l'effetto dei substrati, considerando un'ampia serie di alogenuri arilici con sostituenti elettron attrattori ed elettron donatori.

In generale, nella maggior parte dei DES utilizzati, sono state ottenute buone rese, e una buona riciclabilità della miscela solvente/catalizzatore che è possibile riciclare da 3 a 5 volte a seconda della reazione studiata.

Inoltre, studi spettroscopici in soluzione come le titolazioni UV-vis e gli spettri  $^1\text{H}$  NMR hanno evidenziato che il catalizzatore varia la sua composizione durante la reazione, passando da una stechiometria metallo/legante 1:2 a 1:1.

Successivamente, i DES sono stati utilizzati per l'ottenimento di materiali come i gel supramolecolari.

In particolare, i gel sono stati ottenuti usando come *gelator* alcuni amminoacidi naturali, nel DES  $\text{ChCl}:\text{Acido fenilacetico}$  1:2, quindi interamente composti da componenti non tossici.

Questi materiali hanno mostrato buone proprietà meccaniche e tramite immagini POM e SEM è stato osservato che la loro morfologia è fortemente influenzata dall'amminoacido che compone il gel.

Questi eutectogel sono stati applicati per l'adsorbimento di coloranti cationici da soluzioni acquose. In particolare, questi materiali si sono dimostrati efficaci per la rimozione di RhB, MV e MB da soluzioni acide, mostrando efficienze di rimozione in molti casi superiori al 90% dopo 24 ore.

Inoltre, i gel mantengono buone efficienze di rimozione anche in presenza di miscele di coloranti e possono essere riutilizzati senza perdita significativa di efficienza.

Infine, questi gel si prestano bene anche ad essere utilizzati come riempimento di colonne, per l'adsorbimento di coloranti da fasi acquose che fluiscono su essi, ottenendo un'efficienza di rimozione pari all'85% ma in soli 10 minuti, rispetto alle 24 ore delle condizioni statiche; tale efficienza permane anche riciclando il gel per 5 volte.

Come già accennato, oltre ai DES, in questo triennio di Dottorato, le miscele di Liquidi Ionici sono state usate come solventi non convenzionali per la conversione di fruttosio, glucosio e saccarosio in 5-HMF, in tre diverse miscele di IL,  $[\text{bmpip}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$ ,  $[\text{bmpirr}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$  e  $[\text{bmim}][\text{Cl}]_{0.5}[\text{NTf}_2]_{0.5}$ , e in presenza di zeoliti (HY e  $\text{NH}_4\text{Y}$ ) come catalizzatori.

L'ottimizzazione delle condizioni di reazione ha permesso di ottenere buone rese per tutti e tre i substrati (65% a 80 °C per fruttosio, 32% e 40% a 120 °C

rispettivamente per glucosio e saccarosio) in presenza della zeolite HY. Inoltre, la natura del solvente influisce maggiormente sulla disidratazione di glucosio e saccarosio. In particolare, per il fruttosio le rese migliori sono state ottenute con la miscela [bmim][Cl]<sub>0.5</sub>[NTf<sub>2</sub>]<sub>0.5</sub>, mentre con gli altri due substrati i valori di resa migliori si ottengono con le miscele di IL alifatici. Inoltre, è stata osservata una buona riciclabilità del sistema solvente/catalizzatore ed l'attivazione con US si è rivelata particolarmente vantaggiosa per il fruttosio, da cui è stata ottenuta una resa paragonabile a quella ottenuta in condizioni *silent* (71%) ma a una temperatura inferiore (40 °C) e in soli 45 minuti.

È importante sottolineare come i risultati qui ottenuti evidenziano i vantaggi dell'utilizzo dei solventi non convenzionali, non solo come mezzi di reazione, ma anche per l'ottenimento di materiali eco-compatibili con applicazioni quali il risanamento ambientale.

In tutti i casi, inoltre, sono stati rispettati alcuni dei Principi della *Green Chemistry*.

# Curriculum Vitae

## Informazioni Personali

**Nome e Cognome:** Alessandro Meli

**Indirizzo:** Via Principe di Scordia 61, Palermo, Italia

**Cittadinanza:** Italiana

**Email:** [alessandro.meli@unipa.it](mailto:alessandro.meli@unipa.it)

**Numero di telefono:** 3518586387

**Data di nascita:** 09 Settembre 1988

## Esperienze professionali

### ***Attività di Tutorato (26/06/2019-in corso)***

Attività di Tutor accademico presso l'Università degli Studi di Palermo come tutor di Chimica nei corsi di "Scienze di Base e Applicate"

## Istruzione e formazione

### ***Dottorato XXXII Ciclo "Scienze Molecolari e Biomolecolari" (01/11/2016-31/10/2019)***

PhD in "Scienze molecolari e biomolecolari"

Progetto: "Mezzi e metodologie per lo sviluppo di sistemi eco-compatibili"

Lab: Prof. D'Anna

### ***Periodo estero dottorato (11/04-31/07/2018 – 24/01-30/04/2019)***

ISO, University of Alicante (Spain)

Lab: Prof. Diego J. Ramón Dangla

Progetto: "Studio delle reazioni di Heck e Sonogashira in Deep Eutectic Solvents"



***Periodo di volontariato (02-04/2016)***

Progetto: “Ionic Liquid Binary Mixtures, Zeolites, and Ultrasound Irradiation: A Combination to Promote Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural”

presso i laboratori della Prof. Francesca D’Anna

***Laurea Magistrale in Chimica dei sistemi molecolari (2013-2015), Università degli Studi di Palermo***

Votazione: 110/110 e lode

Titolo Tesi: “Nanocompositi Ag-Poli-amminoCD: Sintesi, Caratterizzazione e Attività Antimicrobica”

Relatore: Professore Paolo Lo Meo

***Laurea Triennale in Chimica (2008-2013), Università degli Studi di Palermo***

Votazione: 93/110

Titolo Tesi: “Sintesi di Sistemi nanoparticellari Palladio-poli-amminociclodestrine”

Relatore: Professore Paolo Lo Meo

***Liceo Scientifico Stanislao Cannizzaro (2003-2008)***

Votazione: 92/100

**Pubblicazioni**

- Marco Russo, Alessandro Meli, Alberto Sutura, Giuseppe Gallo, Delia Chillura Martino, Paolo Lo Meo, Renanto Noto; “Photosynthesized silver-polyaminocyclodextrin nanocomposites as promising antibacterial agents with improved activity”; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 40090-40099.

- Salvatore Marullo, Alessandro Meli, Francesco Giannici, Francesca D'Anna; "Supramolecular Eutecto Gels: Fully Natural Soft Material"; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 12598.
- Beatriz Saavedra, Nerea Gonzáles-Galardo, Alessandro Meli, Diego Ramón; "A Bipyridine-Palladium Derivates as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents"; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3868-3879.
- Salvatore Marullo, Carla Rizzo, Alessandro Meli, Francesca D'Anna; "Ionic Liquid Binary Mixture, Zeolite, And Ultrasound Irradiation: A Combination to Promote Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural"; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 5818-5826.
- Salvatore Marullo, Alessandro Meli, Nadka. T. Dintcheva, Giulia Infurna, Carla Rizzo, Francesca D'Anna; "Environmentally friendly eutectogels comprising L-Amino Acids and Deep Eutectic Solvents: Efficient Materials for Wastewater Treatment"; *ChemPlusChem* DOI:10.1002/cplu.202000017

## Poster a congressi

8<sup>th</sup> Green Solvents Conference Kiel 16-19 October 2016

"Ionic liquids binary mixtures and zeolites: a combination to promote carbohydrates conversion into 5-hydroxymethylfurfural"; *Francesca D'Anna, Alessandro Meli, Paola Vitale, Floriana Billeci, Salvatore Marullo, Carla Rizzo, Renato Noto*

3<sup>o</sup> Meeting di Biotecnologie

Synthesis, characterization and antimicrobial activity of polyaminocyclodextrin-capped Ag Nanoparticles

Convegno regionale SCI tenutosi a Catania 8-9 Febbraio 2018

“L’azione combinata tra DES/ultrasuoni per lo studio della reazione di Diels-Alder”; *Meli A., Marullo S., Noto R., D’Anna F.*

Convegno regionale SCI tenutosi a Palermo 1-2 Marzo 2019

“Eutectogel: materiali per il risanamento ambientale”; *Meli A., Marullo S., Rizzo C., Noto R., D’Anna F.*

14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, 02-06/06/2019 Lecce

“Eutectogels: materials for environmental recovery”; *Meli A., Marullo S., Rizzo C., Noto R., D’Anna*

## **Lingue**

***Italiano:*** Madrelingua

***Inglese:*** Livello B1

***Spagnolo:*** Livello B1

## Attività svolta durante il Dottorato

### Pubblicazioni

- Salvatore Marullo, Alessandro Meli, Francesco Giannici, Francesca D'Anna; "Supramolecular Eutectic Gels: Fully Natural Soft Material"; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 12598.
- Beatriz Saavedra, Nerea Gonzáles-Galardo, Alessandro Meli, Diego Ramón; "A Bipyridine-Palladium Derivates as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents"; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3868-3879.
- Salvatore Marullo, Carla Rizzo, Alessandro Meli, Francesca D'Anna; "Ionic Liquid Binary Mixture, Zeolite, And Ultrasound Irradiation: A Combination to Promote Carbohydrate Conversion into 5-Hydroxymethylfurfural"; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 5818-5826.
- Salvatore Marullo, Alessandro Meli, Nadka. T. Dintcheva, Giulia Infurna, Carla Rizzo, Francesca D'Anna; "Environmentally friendly eutectogels comprising L-Amino Acids and Deep Eutectic Solvents: Efficient Materials for Wastewater Treatment"; *ChemPlusChem* DOI:10.1002/cplu.202000017

### Congressi e Poster

- Partecipazione al Convegno regionale SCI tenutosi a Catania 8-9 Febbraio 2018.
- Partecipazione al "14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry"

- “L’azione combinata tra DES/ultrasuoni per lo studio della reazione di Diels-Alder”; Meli A., Marullo S., Noto R., D’Anna F., Convegno Regionale SCI, Catania 8-9 Febbraio 2018.
- “Eutectogel: materiali per il risanamento ambientale”; Meli A., Marullo S., Rizzo C., Noto R., D’Anna F., Convegno Regionale SCI, Palermo 1-2 Marzo 2019.
- “Eutectogels: materials for environmental recovery”; Meli A., Marullo S., Rizzo C., Noto R., D’Anna F.; “14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry”, 02-06/06/2019 Lecce

#### **Attività di Ricerca all'estero**

- 11/04/2018-31/07/2018 Attività di Ricerca presso i laboratori dell’Istituto Universitario de Sintesis Orgánica (ISO)”, sotto la guida del Prof. Diego J. Ramón Dangla.
- 24/01/2019-30/04/2019 Attività di Ricerca presso i laboratori dell’Istituto Universitario de Sintesis Orgánica (ISO)”, sotto la guida del Prof. Diego J. Ramón Dangla

#### **Seminari**

- “Presentazione banca dati Sci-Finder”. Scuola Politecnica, Edificio 7, Università degli Studi di Palermo, 13 Dicembre 2016.
- “How to write a great research paper - tips & tricks and what not to do”. Scuola Politecnica, Edificio 7, Università degli Studi di Palermo, 14 Marzo 2017.
- “Spin-off accademico: fare impresa all’Università di Palermo”. Scuola Politecnica, Edificio 7, Università degli Studi di Palermo, 29 Marzo 2017.
- “Conversation Course“. Prof. Neil Andrew Walker; Corso di inglese svolto presso il Centro Linguistico di Ateneo (CLA), Marzo 2017 - Maggio 2017 (8 ore)
- “Corso Inglese B1“. Prof. Scorsone; Corso di inglese svolto presso il Centro Linguistico di Ateneo (CLA), Marzo 2017 - Giugno 2017 (60 ore)
- “Comunicazione in Pubblico”. Dipartimento DEIM, Edificio 9, Università degli Studi di Palermo, 19-20 Aprile 2017.

- “Conversation Course“. Prof.ssa Rachel Marion Garnett; Corso di inglese svolto presso il Centro Linguistico di Ateneo (CLA), Aprile 2017 - Giugno 2017
- “Pharma- Job Meeting“. Complesso Polididattico, Edificio 19, Università degli Studi di Palermo, 10 Maggio 2017.
- “Proteomics studies as a guide in the discovery of Cyclin Dependent Kinase Inhibitors“. Dipartimento STEBICEF, Via Archirafi 32, Università degli Studi di Palermo, 11 Maggio 2017.
- “Small, simple molecules yield gels with complex properties“. Dipartimento STEBICEF, Edificio 17, Università degli Studi di Palermo, 11 Luglio 2017
- “Simple molecules and simple chemistry yield complex materials through self-assembly“. Dipartimento STEBICEF, Edificio 17, Università degli Studi di Palermo, 13 Luglio 2017.
- Seminario “Making public Displays interactive: from application design to long-term deployment“, Università degli Studi di Palermo, 26 Ottobre 2017.
- 20/02/2018 Seminari:
  1. "From Cross Coupling Reagents to New Materials: How Serendipity led to the Discovery of Liquid Crystalline Boron Compounds”;
  2. “Ionic Liquid Mixtures”;
  3. “Phosphorescent Liquid Crystal Materials”.
 Presso l’Università degli Studi di Palermo.
- Seminario “Inside the review process“, Università degli studi di Palermo, 4 Aprile 2018.
- Synergistic Catalysis: a novel methods of enantioselective trasfromation, Università di Alicante 19 Aprile 2018.
- Corso di “Reacciones Multicomponente (MCRs)“, Instituto de Síntesis Orgánica, Università di Alicante, 21-25 Maggio 2018

- Seminario “UNIPA SPRINGER SERIES-AUTHOR WORKSHOP”, Università di Palermo, Aula Capitò, Ed.7, 25 Ottobre 2018
- “From Ionogels to Eutectogels: a journey into Ionic Soft Material”, Prof. Francesca D’Anna, Università di Alicante (Spagna), 27/03/2019
- Seminario “Fondazione RIMED”, Università degli Studi di Palermo, 06/05/2019
- Giornata “Pharma Job”, Università degli Studi di Palermo, 09/05/2019
- “Sliding Down the Supramolecular Gradient: How to make Blue Tomato Sauce”, Prof. Jonatan Steed, Università di Palermo, Palermo 14/05/2019-16/05/2019
- “Precision medicine in cancer” Prof. Hervè Galons, Università degli Studi di Palermo 14/06/2019

## **Ringraziamenti**

*Alla fine di un percorso lungo tre anni è doveroso ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato in questa avventura.*

*Ringrazio l'Università di Palermo e in particolare il dipartimento STEBICEF per avermi consentito di accedere alle sue strutture e attrezzature.*

*Prima di tutti, vorrei ringraziare la Professoressa D'Anna per avermi dato la possibilità di capire cosa veramente voglio fare nella mia vita.*

*Voglio ringraziare Il Dott. Salvatore Marullo, co-tutor di questo Dottorato. Lo ringrazio soprattutto per i momenti più difficili in laboratorio e di stesura della Tesi.*

*Grazie alle Dottoresse Carla Rizzo e Floriana Billeci, con cui ho passato molto tempo in laboratorio parlando, scherzando e aiutandoci a vicenda.*

*Vorrei ringraziare il Prof. Noto a cui avevo promesso di portare a termine il mio Dottorato, e questa promessa mi ha dato la forza di non abbandonare anche nei momenti di difficoltà.*

*Ringrazio il Prof. Ramón dell'Università di Alicante. Sin dal primo giorno, lui e i suoi studenti mi hanno trattato come uno di loro, non facendomi sentire la lontananza da casa e da tutti i miei affetti.*

*Ringrazio la Famiglia Alletto per avermi incoraggiato, prima di tutti, in questa mia esperienza del Dottorato.*

*Ringrazio i miei due fratelli. Grazie Riccardo, per avermi supportato anche a Km di distanza: la distanza ci ha unito. Grazie Valerio, fratello "adottivo", per avermi aiutato in questi anni e per condividere me molte passioni.*

*Grazie ai miei genitori per non avermi mai obbligato a far nulla, ma per avermi sempre lasciato libero di decidere senza pressioni o aspettative. Sono certo che ci sarete sempre a supportarmi, sopportarmi e incoraggiarmi.*

*Infine, ultima ma non per importanza, ringrazio Miriam, la donna della mia vita. Lei ha assorbito tutte le mie sofferenze, le mie gioie e non mi ha mai giudicato per le mie scelte. Sono sicuro che queste siano qualità uniche e che non troverò in nessun'altra ragazza.*