Università Ca'Foscari Venezia

Corso di Laurea Magistrale

CHIMICA e TECNOLOGIE SOSTENIBILI

Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi

Tesi di Laurea

Sintesi di derivati pirrolici da glucosio ed acido galattarico

Relatore
Prof. Fabio Aricò

Correlatore
Dr. Giacomo Trapasso

Laureando
Marco Artuso
879736

Anno Accademico
2024/2025

Sommario

1. INTRODUZIONE 4

1.1 Biomassa e Bioraffineria 6

1.2 Molecole piattaforma Bio-Based 10

1.3 Acido galattarico 12

1.4 Pironi e derivati 13

1.5 Pirroli e derivati 16

1.6 Sintesi di Pirroli a partire da molecole piattaforma di origine naturale 17

2. SCOPO 20

3. SINTESI DELL'1-BENZIL-5-(IDROSSIMETIL)PIRROLO-2-CARBALDEIDE (HMPC) 21

3.1 Scelta del solvente e dell'acido 22

3.2 Ottimizzazione della reazione – Tempo di reazione 24

3.3 Ottimizzazione della reazione - Concentrazione di benzilammina 26

3.4 Ottimizzazione della reazione - Temperatura 27

3.5 Controllo del pH 27

3.6 Idrolisi dell'immina 28

3.7 Conclusioni 30

4. SINTESI DELL'ACIDO PIRROL-2,5-DICARBOSSILICO 31

4.1 Sintesi dell'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico **3** 32

4.1.1 Scelta della base 33

4.1.2 Ottimizzazione della reazione – Quantità di solvente 36

4.1.3 Ottimizzazione della reazione - Temperatura 37

4.1.4 Ottimizzazione della reazione – Tempo 38

4.1.5 Ottimizzazione della reazione – Quantità di base 38

4.1.6 Sintesi del pirone **9** - Scale-Up 40

4.1.7 Idrolisi del pirone **9** 41

4.2 Sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA) 43

4.2.1 Ottimizzazione della reazione – Quantità di benzilammina 44

4.2.2 Ottimizzazione della reazione - Tempo 45

4.2.3 Ottimizzazione della reazione – Temperatura 45

4.2.4 Ottimizzazione della reazione – Base 46

4.2.5 Scale-Up 46

4.2.6 Sintesi di altri derivati dell'N-PDCA 47

4.3 Esterificazione del PDCA 49

4.4 Green metrics 51

4.5 Conclusioni 55

5. PARTE SPERIMENTALE 57
Reazione di sintesi dell'1-benzil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC,) 57
Reazione di sintesi del sale dell'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico (**10**) 57
Reazione di sintesi dell'acido n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilico (BzN-PDCA) 58
Reazione di sintesi dell'acido n-butilpirrol-2,5-dicarbossilico (BuN-PDCA) 59
Reazione di sintesi dell'acido n-1-etanolpirrol-2,5-dicarbossilico (EtON-PDCA) 59
Reazione di sintesi dell'acido n-1-propanolpirrol-2,5-dicarbossilico (PrON-PDCA) 60
Reazione di sintesi dell'acido n-ottilpirrol-2,5-dicarbossilico (OtN-PDCA) 60
Reazione di sintesi dell'acido 1,6-esan-dipirrol-2,5-dicarbossilico (HMDA-PDCA) 61
Reazione di sintesi del dimetil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato (BzN-PDME) 61
Reazione di sintesi del dimetil n-butilpirrol-2,5-dicarbossilato (BuN-PDME) 62
Reazione di sintesi del dietil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato dietil estere (BzN-PDEE) 62
6. RIFERIMENI BIBLIOGRAFICI 63
7. APPENDICE 67
7.1 Prodotti ed intermedi sintetizzati 67
7.2 Tabelle supplementari 69
7.3 Spettri NMR e Masse Esatte 70

1. INTRODUZIONE

La società attuale è estremamente dipendente dall'utilizzo di risorse di origine fossile, quali petrolio, carbone e gas naturale che vengono impiegate per la produzione di circa l'80% di energia e del 90% dei prodotti chimici.[1] Come rappresentato in Figura 1.1A con il passare degli anni la richiesta di risorse non rinnovabili è aumenta in modo esponenziale e continuerà a crescere nel tempo a fronte dell'aumento della popolazione mondiale e dello sviluppo della società. Va però considerato che le riserve di petrolio, carbone e gas naturale sono limitate.

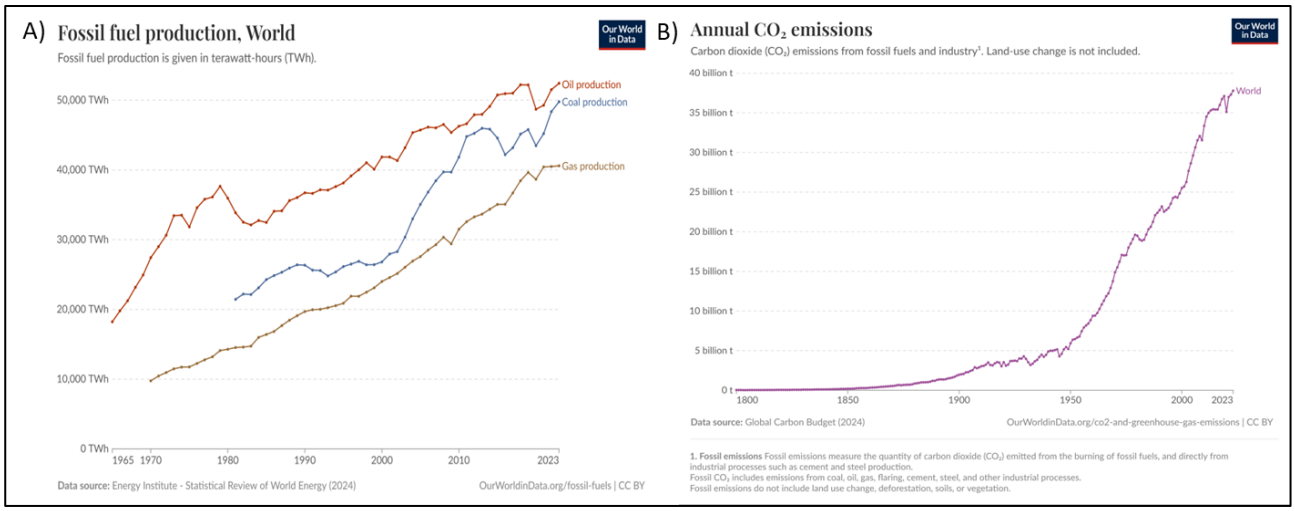


Figura 1.1: A) Produzione annuale di carbone, petrolio e gas naturale in TWh; **B**) Trend delle emissioni annue di CO_2.

Con l'inizio del 1900, la crescita sia industriale che economica unite all'espansione della raffineria, ha permesso un considerevole sviluppo della società con conseguente aumento della popolazione da 2 a 8 miliardi di persone in un secolo.[2] Questa espansione è strettamente legata all'aumento dell'impiego di risorse non rinnovabili, che ha determinato un costante incremento delle emissioni di CO_2, come rappresentato in Figura 1.1B.

L'anidride carbonica è il gas serra che viene maggiormente emesso in atmosfera, seguito da metano, ossidi d'azoto e di zolfo, e composti alogenati.[3] Le emissioni di CO_2 derivano principalmente dalla produzione energetica, dall'agricoltura, dall'industria e dai processi di trattamento dei rifiuti.[2] Una diretta conseguenza dell'aumento nell'emissione di gas serra in atmosfera sono i cambiamenti climatici ed in particolare il riscaldamento globale ossia un costante aumento di temperatura del globo. Il 2024 è stato l'anno più caldo dal periodo pre-industriale con un aumento di temperatura pari a 1.29 °C.[4]

A partire dal 1980, per cercare di diminuire le emissioni di gas serra sono stati attuati dei provvedimenti. Di seguito è riportato l'elenco delle azioni più significative:

- **1987 - Istituzione del protocollo di Montréal**: il primo accordo che tentava di regolare la produzione e il consumo di circa 100 sostanze chimiche, in particolare i clorofluorocarburi CFC, composti di origine antropica responsabili della riduzione dello strato di ozono atmosferico.[5]
- **1992 - *United Nations Framework Convention on Climate Change* (UNFCC)**: una conferenza a cui parteciparono i rappresentanti di 178 paesi, i quali sottoscrissero l'*Agenda 21*, un programma d'azione globale non vincolante a livello internazionale in tutti i settori dello sviluppo sostenibile.
- **1997 - Protocollo di Kyoto**: Il protocollo ha fatto seguito alla convenzione (UNFCCC) ed è il primo accordo internazionale che contiene gli impegni dei paesi industrializzati a ridurre le emissioni di alcuni gas responsabili dell'effetto serra. Il Protocollo di Kyoto stabilisce obiettivi vincolanti e quantificati di limitazione e riduzione dei gas ad effetto serra per i 37 paesi aderenti. In particolare, questi paesi si impegnano a ridurre le loro emissioni, nel periodo 2008-2012, di almeno il 5 % rispetto ai livelli del 1990.[6]
- **2015 - Presentazione della agenda 2030**: In questo documento, sottoscritto dai governi dei 193 Paesi membri delle Nazioni Unite, e approvata dall'Assemblea Generale dell'ONU, sono stati identificati 17 obiettivi per lo sviluppo sostenibile (SDGs) con 169 traguardi, da raggiungere entro il 2030, riguardanti l'ambito ambientale, economico, sociale e istituzionale.[7]
- **2016 - Accordo di Parigi**. Entrato in vigore il 4 novembre 2016 questo trattato internazionale mira a limitare l'aumento della temperatura media globale sotto i 2 °C rispetto ai livelli pre-industriali.[8]

Ogni anno vengono estratti circa 8.4 milioni di tonnellate di carbone,[9] 4.19 trilioni di metri cubi di gas naturale[10] e 97 milioni di barili di petrolio al giorno.[11] E' stimato che il 6% del petrolio estratto annualmente venga impiegato per la produzione di plastica, con un aumento previsto nell'impiego di petrolio fino al 20% entro il 2050.[12] Il continuo incremento delle emissioni di gas serra, della produzione di plastica, di energia e di carburanti derivati da risorse non rinnovabili, insieme all'inevitabile esaurimento di queste risorse nel tempo e alla crescente sensibilità della società verso le tematiche ambientali e l'equilibrio dell'ecosistema, ha reso sempre più urgente la necessità di

individuare soluzioni alternative al petrolio e di sviluppare un nuovo modello industriale basato su fonti rinnovabili.

È in questo contesto che, nel 2007, nasce l'idea della bioraffineria, che utilizza come materia prima principale la biomassa. Secondo quanto formulato dalla l'Agenzia Internazionale per l'Energia(IEA)-Bioenergia nella Task 42 nel 2007, la bioraffineria è definita come "*la trasformazione sostenibile della biomassa in una gamma di prodotti commerciali ed energia*".[13] La IEA è un'organizzazione internazionale intergovernativa, fondata da 29 paesi nel 1974 dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), il cui scopo è quello di facilitare il coordinamento delle politiche energetiche dei paesi membri per assicurare la stabilità degli approvvigionamenti energetici al fine di sostenere la crescita economica. Nel 1978 è stato creato un ramo dell'IEA chiamato IEA-bioenergia con l'obiettivo di occuparsi di temi quali lo sviluppo sostenibile, protezione dell'ambiente e cambiamenti climatici.[14]

1.1 Biomassa e Bioraffineria

La biomassa è "*la massa totale degli organismi viventi in una determinata area o di una determinata specie, includendo la biomassa vivente sia sopra che sotto il suolo*".[15] La biomassa può essere di diverse tipologie a seconda del settore di provenienza. Ne sono un esempio il settore agricolo o quello industriale (residui di processo e scarti). Tuttavia la biomassa può essere recuperata anche da rifiuti solidi urbani, acque reflue, acquacoltura (alghe e macroalghe) e foreste.[16] Il materiale di origine biologica che viene principalmente impiegato nella bioraffineria può essere raggruppato in tre ampie categorie: Carboidrati e Lignina, Trigliceridi e Residui organici misti.

Carboidrati e lignina: i carboidrati sono i monomeri costituenti l'amido, la cellulosa e l'emicellulosa. Queste biomolecole sono composte da carbonio, idrogeno e ossigeno e costituiscono la componente maggiore della biomassa (circa il 75%)[1] presente nelle materie prime vegetali. I carboidrati sono costituiti da zuccheri a sei atomi di carbonio (principalmente glucosio, galattosio e mannosio) e a cinque atomi di carbonio come xilosio e arabinosio.[17] In particolare, l'amido $(C_6H_{10}O_5)_n$ è un polisaccaride che in natura si presenta o come amilosio (25-27%) o come amilopectina (73-75%) ed entrambi sono costituiti da glucosio come unità ripetente.[18] Le colture in cui è maggiormente presente sono grano e mais.[17]La cellulosa è un omopolimero costituito da molecole di D-glucosio legate assieme attraverso legami β-1,4-glicosidici ed è il principale componente della lignocellulosa (circa 30-50%).[19] L'emicellulosa è un eteropolisaccaride costituito da diversi zuccheri

sia a cinque atomi di carbonio (xilosio e arabinosio) che a sei atomi di carbonio (glucosio, galattosio, mannosio e ramnosio) ed è il secondo maggior componente della lignocellulosa (circa 20-45%).[19]

La lignina invece è un biopolimero tridimensionale ottenuto per accoppiamento ossidativo di tre principali unità fenilpropanoiidiche.[20] La lignina è un polimero complesso le cui unità ripetitive dipendono dal tipo di pianta e costituisce tra il 15-35%[19] della lignocellulosa e il 20% della biomassa totale.[21]

Trigliceridi: sono molecole organiche costituite da glicerolo e tre molecole di acidi grassi, saturi o insaturi,[17] legati assieme attraverso un legame estereo. La lunghezza delle catene degli acidi grassi varia da otto a venti atomi di carbonio con C16, C18 e C20 che sono le catene più comuni.[22] Gli oli e i grassi sono trigliceridi che si differenziano tra loro a seconda delle diverse composizioni delle catene alchiliche.[23]

Residui organici misti: sono altre tipologie di biomassa che non rientrano nelle classificazioni sopra riportate e corrispondono a rifiuti solidi urbani, letame, frutti e colture selvatiche, proteine e residui dell'industria della lavorazione di frutta e verdura.[17]

Un'ulteriore possibile classificazione della biomassa riguarda il tipo di materiale organico che viene utilizzato e il suo possibile impiego come risorsa alimentare o meno. In questo senso la biomassa viene descritta come di prima, seconda, terza o quarta generazione.

Prima generazione: biomassa che deriva da colture alimentari edibili quali mais, canna da zucchero, oli vegetali. Il problema nell'utilizzo di questi composti risiede nella competizione con la produzione alimentare, la deforestazione e un alto consumo di acqua ed energia.[24]

Seconda generazione: biomassa non edibile quale scarto agricolo, residui forestali e colture non commestibili.[24]

Terza generazione: biomassa da micro e macroalghe. Il vantaggio nell'utilizzo di alghe risiede nell'elevato tasso di crescita, alto contenuto lipidico, capacità di crescere in ambienti ostili e la possibilità di sequestrare CO_2.[24]

Quarta generazione: biomassa da organismi geneticamente modificati, in particolare alghe e batteri, per massimizzare la produzione di lipidi o di altri composti utili.[24]

Inoltre a seconda del tipo di biomassa impiegata nella bioraffineria, si possono identificare tre sottoclassi:

1) Bioraffineria di Fase I: utilizzo di una sola materia prima, tipicamente agricola (grano, mais, oli), ha capacità di lavorazione fisse, ha scarsa flessibilità e produce un unico prodotto principale.[1] Esempi di questo tipo di bioraffineria sono: produzione di biodiesel da oli vegetali, etanolo da grano e mais.[1]
2) Bioraffineria di Fase II: simile alla bioraffineria di Fase 1 poiché viene utilizzata una sola materia prima, ma presenta una maggiore flessibilità di lavoro grazie alla capacità di realizzare diversi prodotti.[25] Questo tipo di bioraffineria apre numerose possibilità di collegare le linee produttive industriali con le unità agricole esistenti. Ad esempio, la produzione integrata di plastiche biodegradabili (come il poli-3-idrossibutirrato), zucchero ed etanolo in un impianto convenzionale per lo zucchero.[26]
3) Bioraffineria di Fase III: permette di utilizzare diverse tipologie di materie prime, diverse tecnologie di processo, presenta un'alta flessibilità e consente di ottenere molteplici tipologie di prodotti.[1] Questo tipo di bioraffineria si basa sia sui principi alto-volume basso-valore (HLVL) e basso-volume alto-valore (LVHV) ossia la trasformazione di composti di origine naturale in prodotti utili alla società sfruttando tecnologie e processi che permettano di ricavare il maggior numero possibile di precursori riducendo al minimo gli sprechi.[25]

Oltre alla classificazione sopra riportata, la bioraffineria può essere suddivisa in due ulteriori sottocategorie. Nella prima viene considerato il tipo di materia prima utilizzata ed è composta da bioraffineria ligno-cellulosica, coltura intera, verde, marina, a processo catalitico a fase liquida e forestale; la seconda sottocategoria invece fa riferimento al tipo di processo coinvolto ed è composta da bioraffineria a doppia piattaforma e convenzionale.[16]

Per quanto riguarda il tipo di materia prima utilizzata lo specifico delle sottocategorie include:

1) Bioraffineria ligno-cellulosica: utilizzo di materie prime secche di origine naturale.[16] Vengono impiegati in particolare materiali duri e fibrosi generati dall'industria del legname e dai rifiuti urbani. Questa biomassa viene inizialmente pulita e scomposta nelle sue tre componenti, cellulosa, emicellulosa e lignina, e successivamente lavorata.[25]
2) Bioraffineria a coltura intera: viene utilizzato l'intero raccolto (cereali, grano, segale, mais, paglia) che dapprima viene separato nelle sue diverse componenti e successivamente lavorato.[25] Un esempio riguarda il mais dal quale si recupera l'amido che a sua volta, attraverso idrolisi, permette di ricavare glucosio impiegato per la produzione di diversi

composti chimici. La paglia invece una volta separata viene trattata dalla bioraffineria lignocellulosica.[1]

3) Bioraffineria verde: utilizzo di biomassa umida, non trattata, di origine naturale come erba, colture verdi o piante. La lavorazione di queste colture permette di ottenere una parte fibrosa contenente cellulosa, amido e coloranti e una parte liquida contenente proteine, amminoacidi liberi, enzimi e ormoni.[25]
4) Bioraffineria marina: utilizzo di biomassa di origine marina tra cui alghe, residui della pesca e piante acquatiche.[16]
5) Bioraffineria a processo catalitico a fase liquida: basata sulla produzione di idrocarburi funzionalizzati da intermedi derivati dalla biomassa.[16]
6) Bioraffineria forestale: si basa sull'integrazione completa di biomassa e altre materie prime per la produzione simultanea di polpa, fibre (carta), prodotti chimici ed energia.[16]

In riferimento al tipo di processo coinvolto invece lo specifico delle sottocategorie include:

1. Bioraffineria a doppia piattaforma: considera due diverse molecole piattaforma: zuccheri e syngas. Per gli zuccheri si utilizzando metodi di conversione biochimica, come la fermentazione degli zuccheri; invece il syngas si basa su metodi termochimici, in particolare sulla gassificazione della biomassa.[1]
2. Bioraffineria convenzionale: si basa su processi e industrie già esistenti come l'industria dello zucchero e dell'amido.[16]

La caratteristica principale che distingue una raffineria da una bioraffineria riguarda la materia prima impiegata per la produzione di energia, carburanti e prodotti chimici. La raffineria utilizza come materia prima il petrolio greggio o grezzo, il quale, avendo una composizione omogenea, permette una più facile lavorazione ottenendo prodotti ad un minor costo. In Figura 1.2 vengono riportati le principali differenze tra bioraffineria e raffineria.

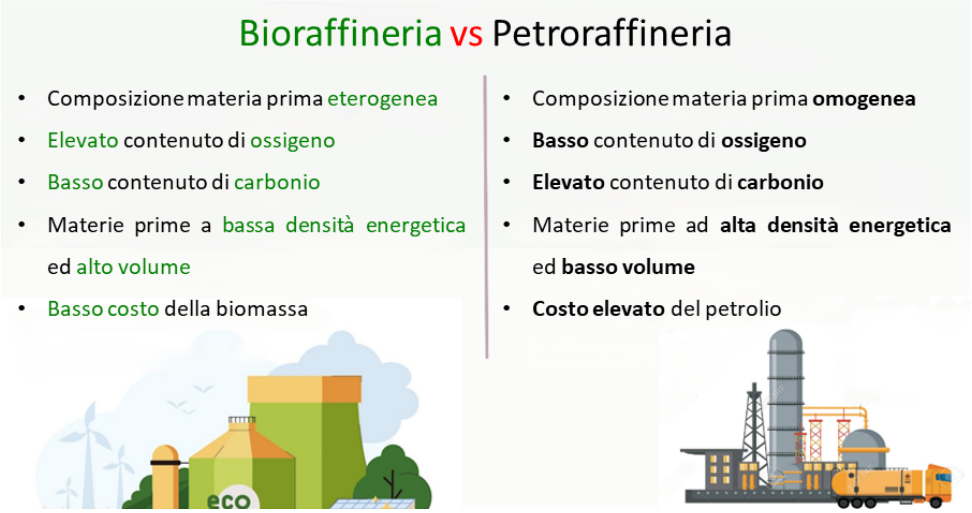


Figura 1.2: Differenze principali tra bioraffineria e petroraffineria.

Attraverso la lavorazione della biomassa tramite la bioraffineria è possibile ottenere prodotti quali alimenti, mangimi, materiali e sostanze chimiche ma anche fonti energetiche quali carburanti, elettricità e calore.[27] È inoltre possibile ottenere i cosiddetti *bio-based platform chemicals*, o molecole piattaforma da risorse rinnovabili, ossia composti chimici che possono essere utilizzati come substrati per la produzione di altri prodotti e/o materiali ad alto valore aggiunto.[1]

1.2 Molecole piattaforma Bio-Based

Nel 2002, l'Ufficio per l'Efficienza Energetica e le Energie Rinnovabili del Dipartimento dell'Energia degli Stati Uniti (US DOE) incaricò il personale di ricerca del National Renewable Energy Laboratory (NREL) e del Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) di individuare le più promettenti molecole piattaforma per la produzione di sostanze chimiche a valore aggiunto ottenibili dalla biomassa e che potessero sostenere economicamente e tecnicamente la produzione di carburanti ed energia.[28] In Figura 1.3 sono rappresentante alcune di queste molecole. Va tenuto in considerazione però che questa lista è in costante crescita.

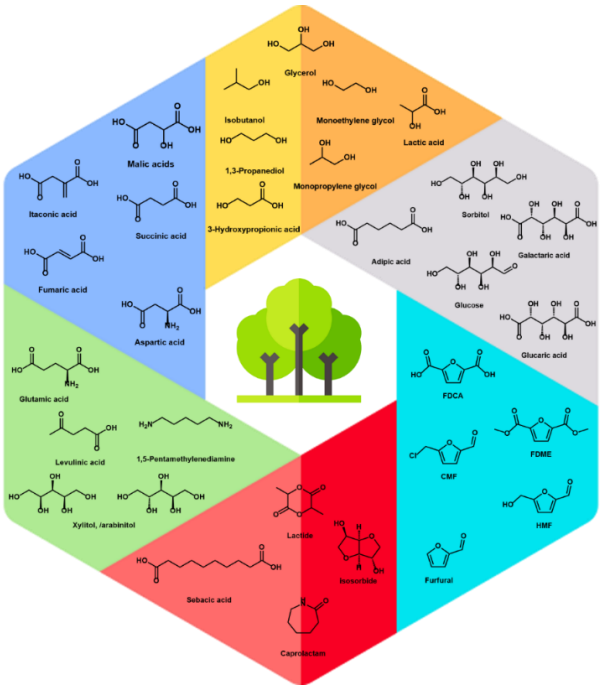


Figura 1.3: Esempi di molecole piattaforma da risorse rinnovabili e relativi derivati.

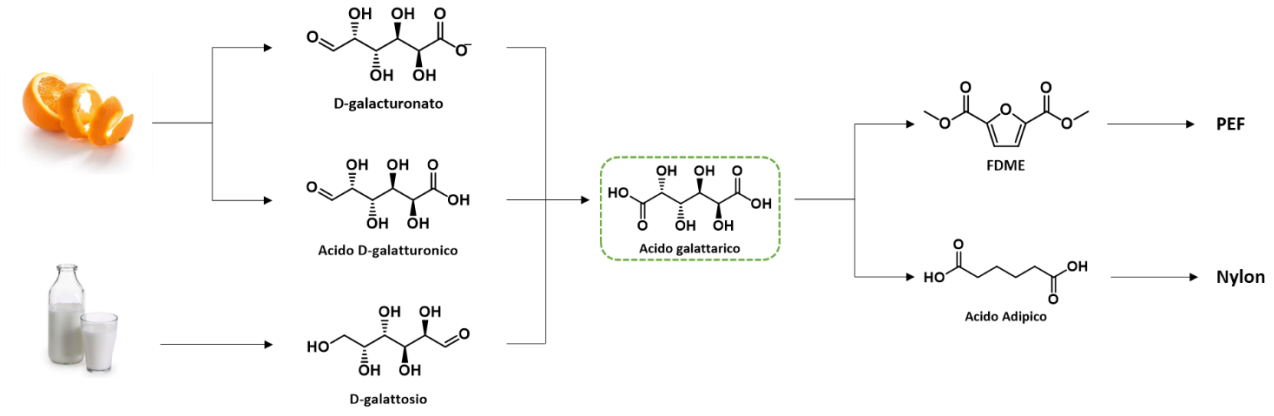
Poiché la biomassa impiegata nelle bioraffinerie è spesso costituita da scarti organici o rifiuti di varia origine, si crea un legame diretto con i principi dell'economia circolare, che promuove il riutilizzo delle risorse e la riduzione degli sprechi. Nell'ultimo secolo l'economia è stata principalmente di tipo lineare ossia basata sul binomio "'usa e getta" in cui la vita di ogni prodotto è scandita da 5 tappe: estrazione, produzione, distribuzione, consumo e smaltimento. L'economia circolare invece si basa sul concetto di estendere il ciclo di vita dei prodotti attraverso il riutilizzo, la riparazione, il ricondizionamento e il riciclo di materiali e prodotti per cercare di diminuire la quantità di scarti generati.[29] Una volta che il prodotto ha terminato la sua funzione, i materiali di cui è composto vengono infatti reintrodotti, laddove possibile con il riciclo, così da poterli continuamente riutilizzare all'interno del ciclo produttivo generando ulteriore valore (Figura 1.4).[29]

Figura 1.4: Rappresentazione dell'economia circolare.

Attualmente la produzione globale di prodotti chimici e polimeri ottenuti da biomassa corrisponde a circa 90 milioni di tonnellate, rispetto ai derivati del petrolio che equivalgono a circa 330 milioni di tonnellate.[30] Tra le motivazioni principali per cui i derivati del petrolio vengono prodotti in quantità superiori ci sono sia il costo del trattamento e lavorazione della biomassa, in quanto presenta strutture più complesse ed eterogene rispetto agli idrocarburi presenti nel petrolio, sia al basso costo del petrolio stesso.[30]

1.3 Acido galattarico

Tra le molecole piattaforma ottenibili da risorse rinnovabili a sei atomi di carbonio figura l'acido galattarico o acido mucico (Schema 1.1). È uno zucchero simmetrico della famiglia degli acidi aldarici in quanto presenta due funzionalità acide nei carboni terminali, C_1 e C_6, inoltre presenta quattro gruppi ossidrilici nei restanti carboni.[31]



Schema 1.1: Vie sintetiche per la produzione dell'acido galattarico e la sua conversione in molecole di interesse industriale.

Questa molecola può essere ottenuta dalla biomassa attraverso diverse vie sintetiche: ossidazione del D-galattosio attraverso l'utilizzo di acido nitrico, ossidazione elettrolitica del D-galacturonato oppure a partire dall'acido D-galatturonico – componente principale della pectina - attraverso l'impiego di batteri o funghi ingegnerizzati.[32] Ogni anno circa 60 mila tonnellate di pectina vengono prodotte principalmente dal trattamento degli scarti delle bucce d'arancia che contengono tra il 20 e il 40% di pectina. La pectina è un eteropolisaccaride presente principalmente nella parete cellulare degli agrumi. Questo polisaccaride è molto importante sia nell'industria alimentare come nella produzione di molecole ad alto valore aggiunto e presenta un alto contenuto di acido D-galatturonico, uno dei precursori per la sintesi dell'acido galattarico.[33] Quest' ultimo attualmente viene impiegato in prodotti per la cura personale, come agente chelante[32] e per la sintesi di polimeri. Recentemente è stato inoltre riportato che l'acido galattarico può essere convertito nel dimetil ester dell'acido 2,5-furandicarbossilico (FDME) quando viene fatto reagire ad alta temperatura (200 - 220 °C) in ambiente acido.[34] L'FDME viene comunemente impiegato per la produzione del polietilenefuranoato (PEF) - un sostituto derivato da fonti rinnovabili del polietilentereftalato (PET) - tramite la policondensazione con glicole etilenico.[31]

L'acido galattarico può inoltre essere ridotto ad acido muconico e quindi ad acido adipico il quale, reagendo con composti diamminici, permette di sintetizzare poliammidi come il Nylon 6,6.[35]

Un'altra possibile applicazione degli acidi aldarici e derivati riguarda il loro impiego nella sintesi di pironi che sono degli intermedi chimici molto interessanti e che sono ad oggi poco riportati in letteratura.

1.4 Pironi e derivati

I pironi sono una famiglia di composti eterociclici insaturi a 6 atomi il cui scheletro è costituito da 5 atomi di carbonio e uno di ossigeno; è inoltre presente un gruppo carbonilico.[36] I pironi vengono suddivisi in due classi principali in base alla posizione del gruppo carbonilico nell'anello. Il 4-pirone (o γ-pirone) presenta il gruppo carbonilico in posizione 4, invece il 2-pirone (o α-pirone) presenta il gruppo carbonilico in posizione 2 (Figura 1.5).

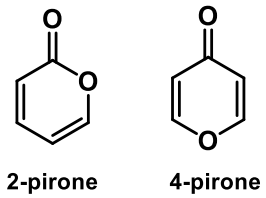


Figura 1.5: Struttura del 2-pirone e 4-pirone.

Il 2-pirone, a differenza del 4-pirone, è presente in moltissimi composti di origine naturale e in particolare può essere sintetizzato a partire dall'acido galattarico. Per tale motivo, in questo lavoro di tesi verrà discussa solo la famiglia dei 2-pironi.

Il 2-pirone **1** è il più semplice tra questa classe di molecole ed è un estere ciclico insaturo a sei atomi.[37,38] Gli idrogeni legati ai carboni che non presentano il gruppo carbonilico possono essere variamente sostituiti portando a diversi derivati pironici (Figura 1.6) tra cui i principali sono: l'acido 3-acetossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico **2**,[39] l'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico **3**,[39] il lattone dell'acido triacetico **4**,[40] il lattone dell'acido triacetico **5**[40] e l'acido cumalico **6**.[41]

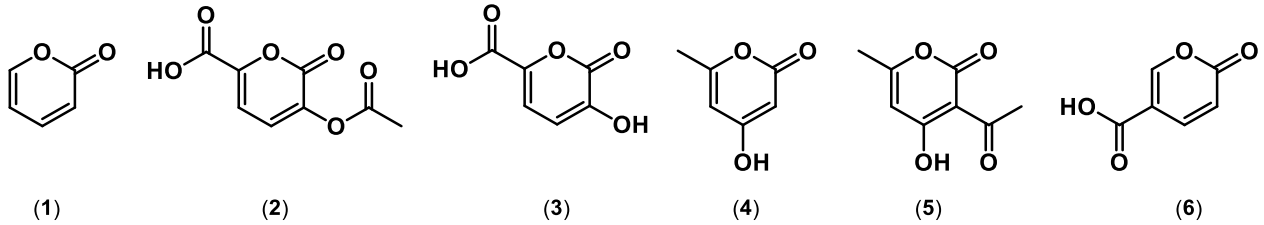


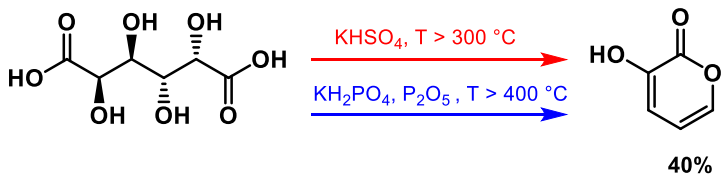
Figura 1.6: Struttura del 2-pirone e derivati

I Pironi sono molecole presenti in moltissimi esseri viventi tra cui batteri, funghi, microbi, organismi marini, insetti piante o animali e svolgono importanti funzioni come intermedi o prodotti del metabolismo[41] nonché come molecole segnale o agenti di difesa contro i predatori.[40] Questi composti inoltre presentano anche attività biologica con un enorme potenziale terapeutico tra cui inibizione dell'HIV proteasi (enzima virale essenziale per il ciclo replicativo dell'HIV), effetti anti-infiammatorii, antimicrobici e antifungini.[37] Inoltre, i derivati cumarinici vengono studiati come agenti antitumorali.[42]

Le diverse funzionalità che presenta la struttura eterociclica dei pironi, ossia quella dienica coniugata ed esterea e la loro parziale aromaticità (energia di risonanza pari al 30-35% di quella del benzene), permette di impiegare questi composti in un'ampia gamma di reazioni che spaziano dalle cicloaddizioni[43] alle reazioni di apertura d'anello alle reazioni di cross-coupling.[41]

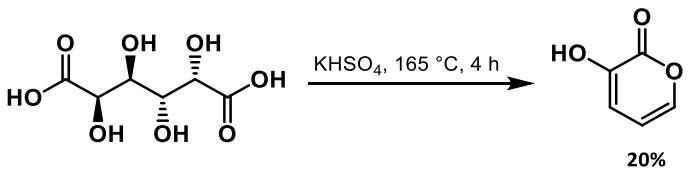
Come già indicato, il 2-pirone e i suoi derivati possono essere sintetizzati a partire da acidi aldarici e in particolare dall'acido galattarico. Tuttavia, in letteratura sono presenti pochissimi studi su questo tipo di reazioni. Ad esempio il 3-idrossi-2-pirone è stato preparato attraverso la pirolisi dell'acido galattarico con perdita di un atomo di carbonio in presenza di di-idrogenofosfato di potassio o

bisolfato di potassio ad alte temperature (Schema 1.2).[39] Questa reazione porta alla formazione del 2-pirone con una resa modesta pari al 40%.[44]



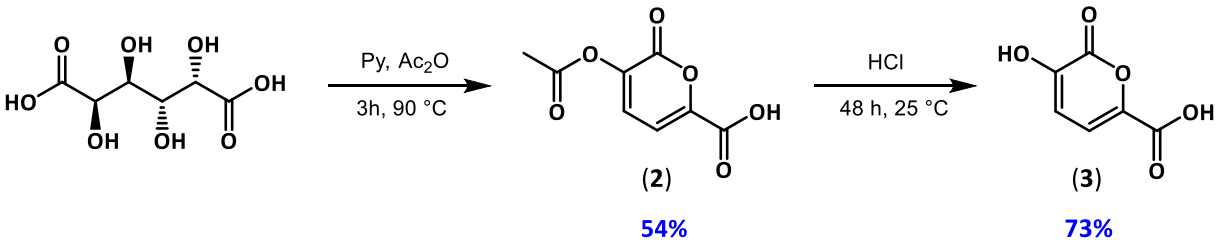
Schema 1.2: Pirolisi dell'acido galattarico per ottenere il 3-idrossi-2-pirone.

Un altro esempio è la sintesi del 3-idrossi-2-pirone a partire da acido galattarico in presenza di bisolfato di potassio ad una temperatura di 160-165 °C (Schema 1.3). Il prodotto è isolato tramite estrazione in continuo con etere per 12 ore con una resa del 20%.[45]



Schema 1.3: Sintesi 3-idrossi-2-pirone a partire da acido galattarico.

Infine il pirone **3** è stato preparato a partire dall'acido galattarico impiegando anidride acetica come solvente e in presenza di piridina per formare il derivato acetilato **2**. La sua successiva idrolisi acida permette di ottenere il prodotto desiderato con una resa complessiva del 73.5% (Schema 1.4).[39]



Schema 1.4: Sintesi in due step del composto **3** a partire dall'acido galattarico.

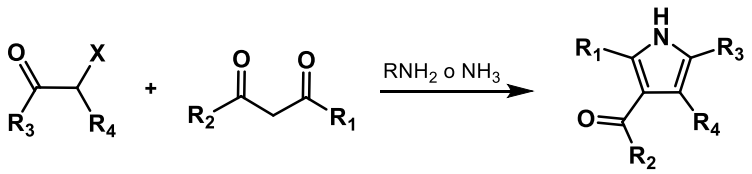
Una volta sintetizzati, i pironi possono essere impiegati per successive trasformazioni chimiche tra cui la sintesi di pirroli variamente sostituiti. La preparazione di pirroli con funzionalità acide o esteree a partire da acido galattarico attraverso la formazione di pironi è una degli obiettivi chiave di questo studio di tesi.

1.5 Pirroli e derivati

I pirroli sono una classe di composti aromatici formati da un eterociclo a 5 atomi, 4 di carbonio ed uno di azoto, variamente sostituito.[46] I pirroli sono tra gli eterocicli più importanti in quanto presenti in moltissimi composti di origine naturale tra i quali porfirine, alcaloidi e vitamine.[47] Inoltre sono la componente strutturale chiave nella clorofilla e, nei gruppi eme, entrambe molecole che svolgono un ruolo cruciale per l'esistenza della vita.[46] Vengono anche impiegati in ambito farmacologico[48] e per la sintesi di polimeri. In particolare, i polipirroli sono una classe di polimeri utilizzati per lo sviluppo di bio-sensori, cavi, rivestimenti anti-elettrostatici, schermi, dispositivi elettronici e membrane per via delle loro caratteristiche di elevata stabilità ed alta conduttività.[49]

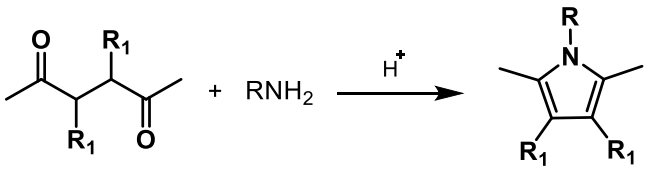
I metodi classici di sintesi dei pirroli sono la reazione di Hantzsch, Paal–Knorr, Van Leusen, Barton–Zard e Piloty–Robinson riportati di seguito.[50]

Reazione di Hantzsch: è una ciclizzazione a tre componenti. I substrati impiegati sono un composto di-carbonilico, un chetone che presenta un alogeno in posizione α ed ammoniaca o un'ammina (Schema 1.5).[51]



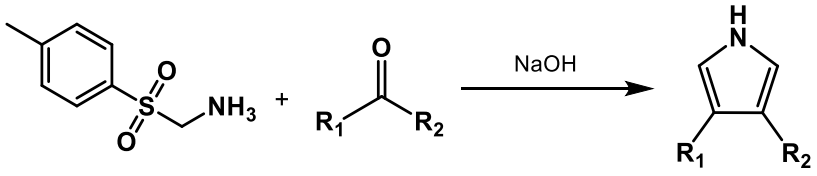
Schema 1.5: Reazione di Hantzsch.

Reazione di Paal-Knorr: è la reazione più conosciuta per la sintesi di composti pirrolici e consiste in una reazione di condensazione tra un composto 1,4-dicarbonilico e un'ammina primaria[52] spesso catalizzata da un acido di Brønsted o Lewis (Schema 1.6).



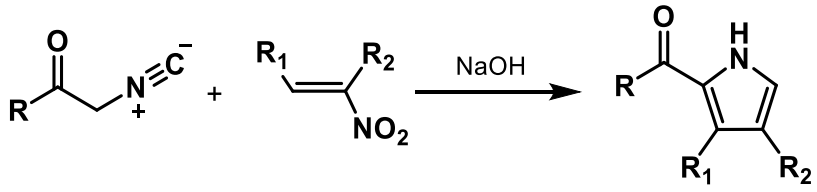
Schema 1.6: Reazione di Paal-Knorr

Reazione di Van Leusen: reazione tra un composto chetonico con p-toluensolfonilmetil isocianuro (TosMIC) in condizioni basiche (Schema 1.7).[53]



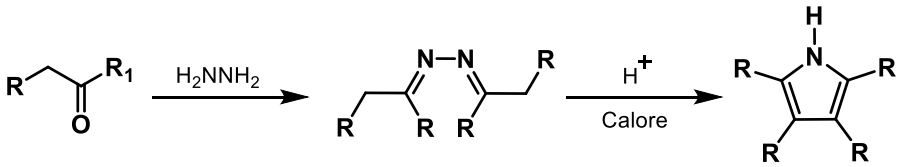
Schema 1.7: Reazione di Van Leusen.

<u>Reazione di Barton–Zard:</u> reazione tra un composto contenente un nitroalchene e un α-isocianuro in condizioni basiche (Schema 1.8).[54]



Schema 1.8: Reazione di Barton-Zard.

<u>Reazione di Piloty-Robinson:</u> questa sintesi di pirroli si suddivide in due step, il primo consiste in una condensazione tra un'idrazina e un composto aldeidico o chetonico[55] a formare un'azina che successivamente in presenza calore e di un catalizzatore acido porta alla formazione del derivato pirrolico (Schema 1.9).[55]



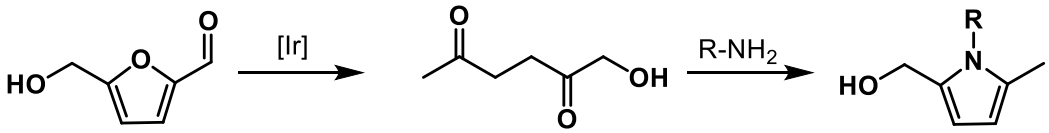
Schema 1.9: Reazione di Piloty-Robinson

1.6 Sintesi di Pirroli a partire da molecole piattaforma di origine naturale

Negli ultimi anni il crescente aumento di interesse nell'impiego di risorse rinnovabili per la sintesi di composti chimici ha portato la comunità scientifica a ricercare nuove vie sintetiche anche per la sintesi di pirroli a partire da biomassa. La formazione di molecole N-eterocicliche può avvenire attraverso la formazione di legami C-N o C-C attraverso tre principali vie sintetiche: ciclizzazione intramolecolare, cicloaddizioni (es. Diels-Alder) e reazioni di condensazione multicomponente.[50]

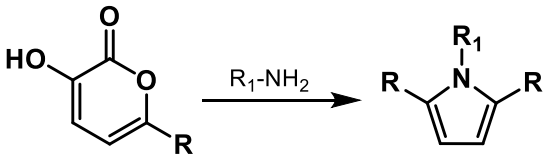
In questo contesto recentemente è stata sviluppata una via sintetica che impiega il 5-idrossimetilfurfurale (HMF), una delle più importanti e studiate molecole piattaforma da risorse rinnovabili, ed un'ammina primaria.[56] La formazione del pirrolo avviene in due step. Inizialmente si ha l'apertura dell'anello furanico a formare 1-idrossiesan-2,5-dione impiegando un complesso di

iridio come catalizzatore, in presenza di idrogeno in una soluzione tampone. Successivamente in presenza di un'ammina si forma il derivato pirrolico a temperatura ambiente tramite una semplice reazione di Paal-Knorr (Schema 1.10).[56] La resa della reazione varia a seconda della reattività dell'ammina impiegata (tra 66-99%).



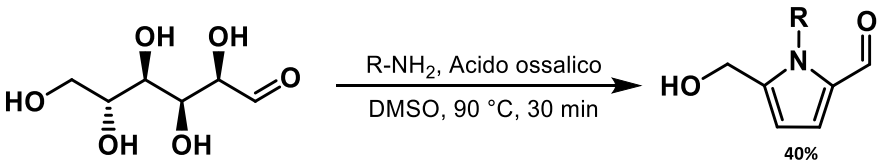
Schema 1.10: Sintesi derivato pirrolico a partire da HMF.

Composti pirrolici sono stati anche preparati attraverso la reazione tra un derivato pironico[39], ottenibile da acidi aldarici, e un'ammina (Schema 1.11). La resa della reazione varia in base alla reattività dell'ammina impiegata (tra 30-95%).[57]



Schema 1.11: Sintesi derivato pirrolico a partire da pironi.

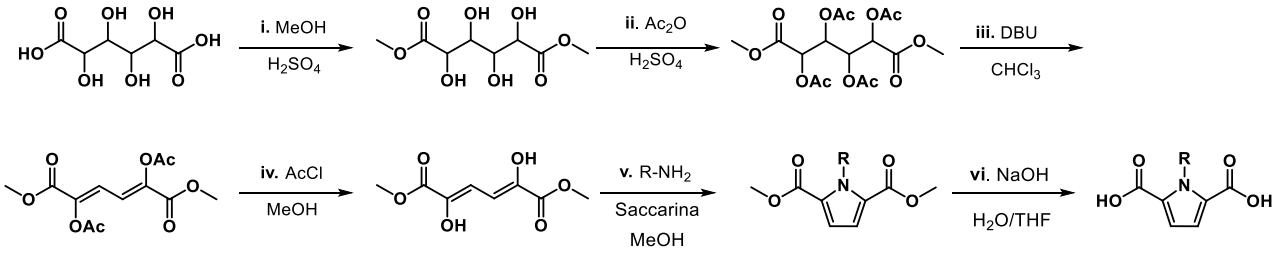
Un altro esempio è la reazione *one-pot* tra D-glucosio e un'ammina impiegando dimetilsolfossido (DMSO) come solvente ed acido ossalico (Schema 1.12). La reazione avviene ad una temperatura di 90 °C per un tempo pari a 30 minuti e porta alla formazione di un N-alchil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC). La massima resa ottenuta per questa sintesi è pari al 40%.[58]



Schema 1.12: Sintesi di derivati pirrolici a partire da D-glucosio.

Durante la stesura di questi tesi è stata riportata la sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA) a partire dall'acido galattarico (Schema 1.13). La sintesi del pirrolo avviene in sei step ed è così sviluppata: i) esterificazione dell'acido galattarico, in presenza di H_2SO_4 e MeOH, a formare il dimetil estere dell'acido galattarico; ii) acetilazione dei gruppi idrossilici per ottenere il corrispondente tetra-acetilato; iii) eliminazione di due gruppi acetile, in presenza di DBU e cloroformio; iv) de-acetilazione, a formare il 2,5-di-idrossi muconato, in presenza di cloruro di acetile e MeOH; v) reazione del 2,5-di-idrossi muconato con un'ammina che permette di ottenere il

dimetilestere del PDCA (Paal-Knorr); vi) idrolisi dei gruppi esteri in presenza di NaOH, acqua e tetraidrofurano (THF).[59]



Schema 1.13: Sintesi di derivati del PDCA a partire da acido galattarico

È importante notare l'analogia strutturale che intercorre tra l'N-alchil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC) e l'HMF nonché quella tra l'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA) ed il FDCA (Figura 1.7).

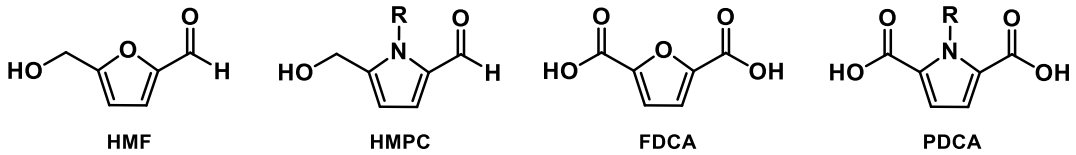


Figura 1.7: Rappresentazione di HMF, HMPC, FDCA, PDCA

Come sopra riportato (Sezione 1.6) l'HMF è un composto molto studiato ma legato a diverse problematiche di stabilità che si ripercuotono sulla sua sintesi su scala industriale nonché su quella del suo derivato più importante l'FDCA. Al contrario studi preliminari hanno dimostrato che l'HMPC e il PDCA hanno una ottima stabilità chimica e derivano da molecole piattaforma che sono disponibili in larga scala, il glucosio e l'acido galattarico rispettivamente. Pochi studi sono presenti in letteratura su questi pirroli derivati da risorse rinnovabili. Le sintesi sopra discusse hanno lunghi tempi di reazione, basse rese dettate dai a molteplici step di reazione, difficoltà di recupero del prodotto e condizioni di reazione di difficile applicazione. A partire da queste premesse il presente studio di tesi si è focalizzato sullo studio di nuove strategie sintetiche per pirroli sostituiti a partire da glucosio e acido galattarico.

2. SCOPO

La necessità di sostituire risorse non rinnovabili e la ricerca di fonti alternative per la produzione di composti chimici, carburanti e materiali, ha portato ad un grande sviluppo ed interesse nella bioraffineria. Tra i composti derivabili dalla biomassa, le molecole aventi una struttura pirrolica o contenenti atomi di azoto sono difficilmente ottenibili, sebbene utili in ambito farmaceutico e per la produzione di biopolimeri.

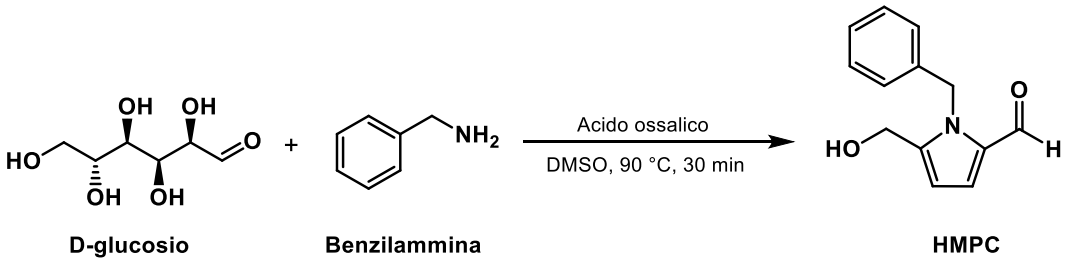
In quest'ottica, lo scopo di questo progetto di tesi è lo sviluppo di una via sintetica semplice e green che permetta di ottenere derivati pirrolici a partire da substrati di origine rinnovabile. In particolare, sono state studiate due procedure che utilizzano come composti di partenza D-glucosio e acido galattarico per la sintesi di due differenti classi di derivati pirrolici, rispettivamente l'1-benzil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC) e l'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA).

L'idea è quella di sintetizzare una libreria di composti pirrolici impiegabili per ulteriori trasformazioni o per la produzione di polimeri da risorse rinnovabili.

Per valutare la sostenibilità di queste nuove procedure sintetiche sono state impiegate diverse metriche green (green metrics) come ad esempio l'E-factor.

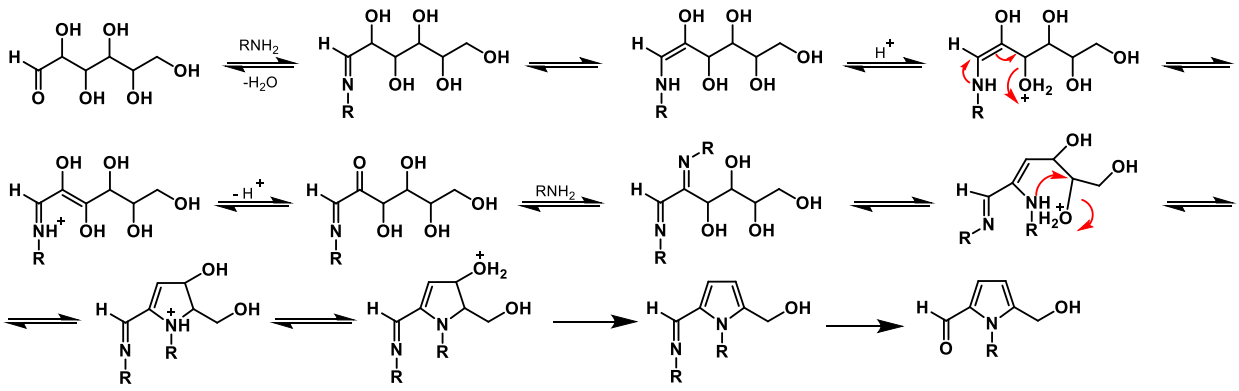
3. SINTESI DELL'1-BENZIL-5-(IDROSSIMETIL)PIRROLO-2-CARBALDEIDE (HMPC)

L'interesse nell'1-benzil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC) nasce dalla somiglianza di questa struttura con l'HMF, ben nota molecola piattaforma. Lo studio di una sintesi alternativa del HMPC è stato condotto a partire da una procedura riportata nel 2015 dal gruppo di ricerca del prof. Adhikary dove una miscela di D-glucosio (1.0 eq. mol) benzilammina ($BzNH_2$, 1.0 eq. mol) e acido ossalico (1.0 eq. mol) veniva sciolta in DMSO (9.0 mL) e quindi riscaldata ad una temperatura di 90 °C per 30 minuti (Schema 3.1).[58]



Schema 3.1: Sintesi dell'HMPC a partire da D-glucosio secondo la procedura riportata in [58].

Nonostante la reazione sia molto veloce, presenta diverse criticità. Per prima cosa il D-glucosio è insolubile o scarsamente solubile in molti media, limitando la scelta di solventi impiegabili per la reazione. Il DMSO rientra nella categoria "sostituzione consigliabile" nella guida Sanofi dei solventi[60] e il suo elevato punto di ebollizione (189 °C) rende difficile la sua evaporazione al termine della reazione. Inoltre, il recupero del prodotto tramite estrazione liquido-liquido è complicato a causa del colore nero della miscela di reazione che rende difficile vedere la linea di separazione tra i due liquidi estraenti all'interno dell'imbuto separatore. Questo comporta che non sia possibile isolare il prodotto in forma pura se non tramite estrazione liquido-liquido seguita da colonna cromatografica. L'HMPC è quindi isolato sotto forma di liquido marrone chiaro con una resa mai superiore al 40%. Un altro motivo di una resa così moderata è probabilmente legato alla complessità del meccanismo di reazione proposto dagli autori dell'articolo e rappresentato nello Schema 3.2.[58] Com'è possibile osservare nello schema riportato, l'attacco nucleofilo dell'ammina al D-glucosio avviene attraverso la reazione di Maillard seguito dal riarrangiamento di Amadori. La sintesi inoltre richiede l'utilizzo di un pH acido e la formazione di due gruppi imminici.



Schema 3.2: Meccanismo di reazione per la sintesi di HMPC a partire da D-glucosio secondo la procedura riportata in [58].

Partendo da queste premesse, l'obiettivo di questa tesi è quindi quello di ricercare una sintesi alternativa a quella sopra descritta che permetta di ottenere valori di resa maggiori e possibilmente semplificando la procedura di purificazione.

3.1 Scelta del solvente e dell'acido

Inizialmente è stata utilizzata come procedura di riferimento quella sopra descritta. In particolare, il D-glucosio (2.13 g, 1.0 eq. mol) è stato fatto reagire con la benzilammina (1.31 mL, 1.0 eq. mol) in presenza di acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) e DMSO (9.0 mL) come solvente, il tutto inserito in un pallone da 50 mL munito di pH-metro (#1, Tabella 3.1). Per ogni reazione è stato misurato il pH iniziale - una volta aggiunti tutti i reagenti - e finale - a reazione finita e raffreddata - in modo da valutare la possibile influenza della variazione del pH sulla resa di reazione (vedi sezione 3.5).

Una volta aggiunti i reagenti nel pallone di reazione, l'acido ossalico reagisce con la benzilammina formando l'ossalato di benzilammonio, un solido bianco, che è inizialmente insolubile in DMSO ma aumentando la temperatura viene lentamente solubilizzato. Dopo 30 minuti a 90 °C, terminata la reazione, la maggior parte del DMSO viene rimosso tramite distillazione sottovuoto. La miscela residua che contiene comunque tracce di DMSO è stata poi sottoposta ad estrazione con acqua ed etil acetato. La fase organica anidrificata viene portata a secco tramite rotavapor per recuperare un liquido marrone scuro. Infine, il prodotto puro viene isolato sotto forma di un olio marrone chiaro tramite colonna cromatografica flash impiegando etilacetato:esano (rapporto 1:3) come fase eluente.

Come accennato precedentemente, il processo di estrazione presenta delle problematiche in quanto il DMSO residuo rende l'EtOAc (e quindi anche l'HMPC disciolto) parzialmente solubile nella fase acquosa. Questo molto probabilmente comporta che una parte del prodotto venga perso durante l'estrazione. Infatti, l'etil acetato recuperato è circa il 20% in meno di quello impiegato.

***Tabella 3.1**: Sintesi dell'HMPC da D-glucosio impiegando diversi solventi.*[a]

#	**Solvente (mL)**	pH iniziale	pH finale	Resa (%)[b]
1	DMSO	5.4	5.1	47
2	H_2O	1.3	n.d.	n.d.
3	GVL	n.d.	n.d.	n.d.
4	MIBK	n.d.	n.d.	n.d.
5	H_2O /AcOEt/DMSO (10.0/10.0/9.0)	2.4	n.d.	n.d.
6	DMF	n.d.	3.9	23

[a]Condizioni di reazione: D-glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol) e acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL di solvente per 0.5 h a 90 °C. Il pH iniziale e finale viene misurato a temperatura ambiente. [b] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato. n.d. = non determinato.

Partendo da questo risultato abbiamo deciso come primo obbiettivo di trovare un solvente alternativo al DMSO (Tabella 3.1). I seguenti solventi sono stati testati: acqua, γ-valerolattone (GVL) (#2-3, Tabella 3.1) e due solventi polari aprotici, nello specifico il metilisobutilchetone (MIBK) (#4, Tabella 3.1) e la dimetilformammide (DMF) (#6, Tabella 3.1).

In presenza di H_2O (#2, Tabella 3.1), la reazione non ha portato alla formazione del prodotto probabilmente a causa della scarsa solubilità dell'ossalato di benzilammonio che genera un'emulsione bianca, impedendo alla reazione di procedere. Risultati simili sono stati osservati utilizzando il GVL (#3, Tabella 3.1) e MIBK (#4, Tabella 3.1) come solventi. La presenza dell'ossalato di benzilammonio ha inoltre impedito la misurazione del pH.

Dato che la purificazione dell'HMPC include un'estrazione acqua/etil acetato si è deciso di testare un sistema bifasico composto da acqua ed EtOAc, a cui è stata aggiunta una quantità di DMSO per solubilizzare l'ossalato. La reazione però non ha portato alla formazione del prodotto desiderato.

Infine, l'impiego della DMF (#6, Tabella 3.1) ha consentito la dissoluzione dell'ossalato di benzilammonio, permettendo alla reazione di formare l'HMPC con una resa, ottenuta dopo estrazione, del 23%.

La formazione dell'ossalato di benzilammonio impedisce l'utilizzo di solventi alternativi al DMSO e alla DMF, apparentemente gli unici in grado di solubilizzarlo e far procedere la reazione. Per questo motivo, si è deciso di sostituire l'acido ossalico con l'acido acetico (pKa = 4.76) il quale non porta alla formazione di alcun sale insolubile per reazione con la benzilammina. Quindi, questo acido è stato successivamente testato per la sintesi dell'HMPC variando il solvente di reazione (Tabella 3.2).

Tabella 3.2: *Sintesi dell'HMPC da D-glucosio impiegando l'acido acetico.*[a]

#	**Solvente (mL)**	pH iniziale	pH finale	Resa[b] (%)
1	DMSO	n.d.	n.d.	8.0
2	Acido acetico	1.9	n.d.	5.7
3	GVL	8.1	4.9	tracce
4	Neat	n.d.	4.8	0.8
5	MIBK	6.3	4.3	tracce

[a]Condizioni di reazione: D-glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol) e acido acetico (0.69 mL, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL per 0.5 h a 90 °C. Il pH iniziale e finale viene misurato a temperatura ambiente. [b] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato. n.d. = non determinato

Dai dati ottenuti, l'utilizzo di acido acetico e di un solvente diverso dal DMSO non permettono di ottenere rese superiori rispetto all'utilizzo di acido ossalico.

In considerazione di questi risultati, sono stati testati altri acidi per questa reazione, tra cui acido formico e amberlyst-15, ed altri solventi come il dimetil carbonato (DMC) e il diossano ma nessuna di queste prove ha permesso di ottenere rese superiori al 47%. Considerati i risultati ottenuti si è deciso pertanto di proseguire questo studio utilizzando acido ossalico e DMSO come solvente.

3.2 Ottimizzazione della reazione – Tempo di reazione

Per comprendere l'andamento della reazione, all'interno del pallone di reazione sono stati aggiunti D-glucosio, benzilammina, acido ossalico e DMSO deuterato nei rapporti molari usati nell'esperimento #1, Tabella 3.1 e sì è scaldata la reazione a 90 °C. Dopodiché la reazione è stata monitorata attraverso campionamenti ad intervalli di tempo definiti e successiva analisi ^{1}H-NMR. In tutti gli spettri è stato utilizzato DMSO deuterato come solvente.

In particolare, sono stati prelevati dalla miscela di reazione 8 campioni:

- T1: tempo zero ossia 0 minuti a 90 °C (raggiungimento della temperatura di reazione).
- T2: miscela di reazione 10 minuti a 90 °C.
- T3: miscela di reazione 20 minuti a 90 °C.
- T4: miscela di reazione 30 minuti a 90 °C.
- T5: miscela di reazione 60 minuti a 90 °C.
- T6: miscela di reazione 90 minuti a 90 °C.
- T7: miscela di reazione 180 minuti a 90 °C.

- T8: miscela di reazione 360 minuti a 90 °C.

Di seguito vengono riportati gli spettri ^{1}H-NMR riguardanti i prelievi sopra descritti.

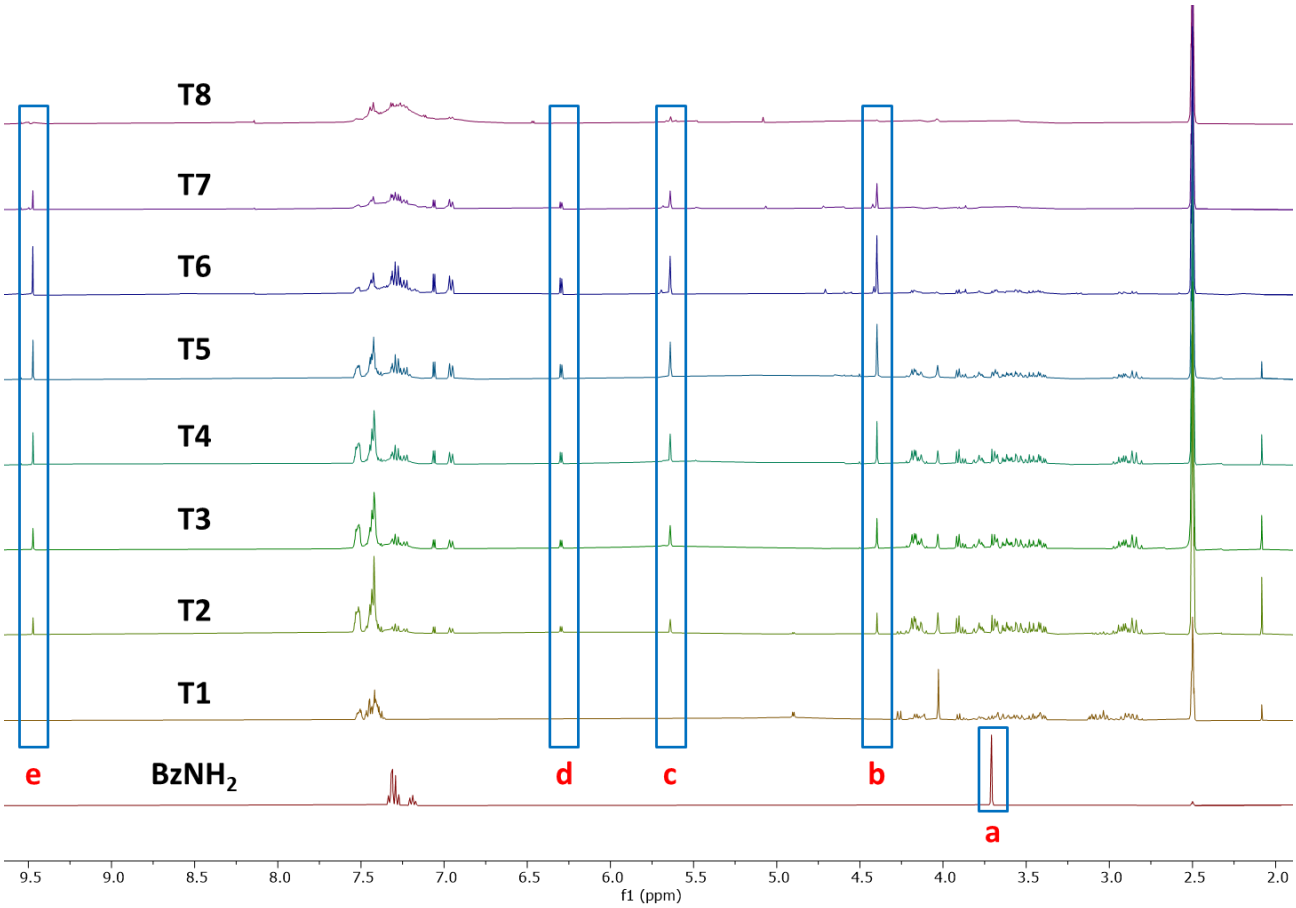


Figura 3.1: Monitoraggio tramite ^{1}H-NMR della reazione di sintesi dell'HMPC nel tempo.

In Figura 3.1 sono stati riportati gli spettri corrispondenti ai prelievi effettuati per monitorare la reazione (T1-T8), inoltre è riportato anche lo spettro della benzilammina libera ($BzNH_2$).

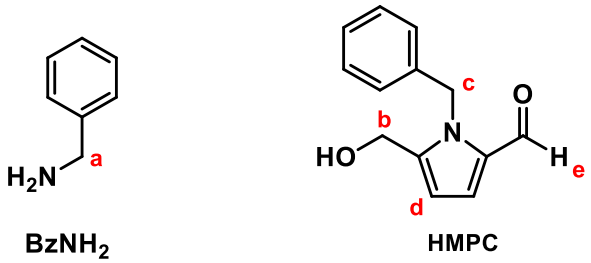


Figura 3.2: Benzilammina e HMPC

Il singoletto a δ 3.71 ppm (s, 2H) nello spettro della benzilammina libera (BzN) corrisponde agli idrogeni del gruppo -CH_2 alifatico indicati con la lettera **a** in Figura 3.2. Com'è possibile osservare nello spettro T1 (Figura 3.1) il singoletto della benzilammina libera non è più presente. Questo indica

che la benzilammina reagisce molto velocemente, anche prima che la reazione abbia raggiunto la temperatura di reazione.

Com'è evidente dagli spettri riportati in Figura 3.1 il prodotto inizia già a formarsi dopo 10 minuti che la reazione è arrivata in temperatura (T2). Tra i δ 2.75 e δ 4.25 ppm sono presenti molti picchi di difficile interpretazione che probabilmente rappresentano intermedi di reazione a catena aperta ai quali è legata la benzilammina. Con l'aumentare del tempo i picchi nell'intervallo appena descritto continuano ad essere presenti indicando una difficoltà degli intermedi a procedere nello step di ciclizzazione e disidratazione per la formazione del pirrolo. Questo potrebbe essere il motivo per cui si ottengono bassi valori di resa. Confrontando lo spettro ai tempi T4 e T6 è possibile osservare come i segnali nella zona aromatica (δ 7-7.75 ppm) siano differenti, indicando una possibile degradazione del prodotto. Alla luce di questi risultati, è stato perciò deciso di continuare questo studio utilizzando come tempo di reazione 30 minuti.

3.3 Ottimizzazione della reazione - Concentrazione di benzilammina

Dato che la ricerca di un solvente e di un acido diverso rispetto a quello proposto in letteratura non ha portato ad un miglioramento della resa dell'HMPC, si è passati allo studio dell'impatto della concentrazione della benzilammina sulla formazione del prodotto. (Tabella 3.3).

Se si osserva il meccanismo di reazione sopra riportato (Schema 3.2) la sintesi dell'HMPC sembrerebbe richiedere due equivalenti di ammina, rispetto al glucosio. Tuttavia, com'è possibile osservare nelle reazioni #2-3 in Tabella 3.3, l'aumento di benzilammina provoca una riduzione della resa. Questo potrebbe essere imputabile all'aumento del pH della reazione, il quale potrebbe inficiare la formazione degli intermedi imminici ed enamminici (Schema 3.2) generalmente favoriti da una catalisi acida. Com'è possibile osservare in Tabella 3.3 l'impiego di 1.0 eq. mol di benzilammina è la quantità che porta ad una resa maggiore (47%).

Tabella 3.3: *Sintesi dell'HMPC variando la quantità di benzilammina.*[a]

#	Solvente (mL)	**$BzNH_2$ (eq. mol)**	pH iniziale	pH finale	Resa (%)[b]
1	DMSO	$BzNH_2$ (1.0)	5.4	5.1	47
2	DMSO	$BzNH_2$ (1.5)	6	4.9	21
3	DMSO	$BzNH_2$ (2.0)	8.6	8.4	32

[a]Condizioni di reazione: glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ e acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL di DMSO per 0.5 h a 90 °C. Il pH iniziale e finale viene misurato a temperatura ambiente. [b] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato.

3.4 Ottimizzazione della reazione - Temperatura

Si è deciso successivamente di studiare l'effetto della temperatura sull'andamento della reazione, con lo scopo di incentivare la conversione degli intermedi a catena aperta nell'HMPC. Dai dati riportati in Tabella S.1 (vedi sezione 7.2) è possibile osservare come l'aumento o la diminuzione della temperatura rispetto ai 90 °C fino ad ora impiegati comporta una diminuzione nella resa. Una temperatura minore non riduce la degradazione degli intermedi imminici. Infatti, la miscela è ancora una volta di colore scuro. Dato che la variazione della temperatura di reazione non comporta miglioramenti nella resa, si è deciso di proseguire questo studio utilizzando la temperatura di 90 °C.

3.5 Controllo del pH

Dopo aver provato a variare solvente, acido, quantità di benzilammina e temperatura, si è deciso di studiare l'effetto del pH sulla reazione attraverso l'impiego di un pHmetro. Il pH della reazione viene influenzato principalmente da due reagenti: acido ossalico (che presenta due pKa, dovute alle due funzionalità carbossiliche, corrispondenti a pKa_1: 1.23 e pKa_2: 4.14) e benzillammina (pKb = 4.7 oppure pKa = 9.3).

Prendendo in considerazione la reazione di riferimento (#1, Tabella 3.3), il pH varia da un valore iniziale pari a 5.4, misurato dopo aver aggiunto tutti i reagenti nel pallone, fino ad un valore di 5.1 al termine della reazione. Il pH finale è stato misurato terminata la reazione, quando la miscela si raffredda. La variazione del pH durante la reazione è attribuibile anche alla diminuzione della concentrazione della benzilammina libera, la quale reagisce per portare alla formazione del prodotto.

L'ipotesi alla base di questo studio riguarda la possibilità che la reazione proceda finché il pH della miscela è sufficientemente basso da catalizzare la formazione degli intermedi imminici, ma non troppo in modo da evitare reazioni secondarie e/o la degradazione degli stessi intermedi. Per verificare tale ipotesi sono state effettuate diverse prove mantenendo il pH delle reazioni ad un valore costante tramite l'aggiunta di basi diverse (Tabella 3.4). Le condizioni di reazione impiegate in questa parte di studio sono: D-glucosio (1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.0 eq. mol), acido ossalico (1.0 eq. mol) e 9.0 mL di DMSO. La reazione viene mantenuta ad una temperatura di 90 °C per un tempo pari a 30 minuti.

Tabella 3.4: *Influenza del pH nella sintesi dell'HMPC.*[a]

#	Base aggiunta	**pH**	Resa[b] (%)
1	$BzNH_2$	5.4	55
2	$BzNH_2$	4.5	23
3	$BzNH_2$	4.0	29
4	K_2CO_3	4.0	27

[a]Condizioni di reazione: glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol) e acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL di DMSO per 0.5 h a 90 °C. Alla reazione sono stati aggiunti diversi reagenti per mantenere il pH ad un valore costante. Il pH iniziale e finale viene misurato a temperatura ambiente. [b] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato.

Le reazioni (#1-4, Tabella 3.4) sono state svolte mantenendo un pH costante durante la reazione. Il mantenimento del pH è avvenuto attraverso l'aggiunta di benzilammina (#1-3, Tabella 3.4) o di carbonato di potassio (K_2CO_3, #4, Tabella 3.2). Ogni qual volta il pH scende al di sotto del valore prefissato viene aggiunta una quantità di base tale da riportare il pH al valore prescelto.

Nel caso della reazione #4, Tabella 3.2 il mantenimento del pH è avvenuto attraverso l'utilizzo di una base debole quale K_2CO_3. Si è deciso di utilizzare un'altra base rispetto alla benzilammina per evitare la possibilità che un eccesso di ammina potesse interferire con la reazione.

Com'è possibile osservare in Tabella 3.4 il pH influenza la formazione del prodotto. Un valore di pH inferiore a 5.4 provoca un dimezzamento della resa. Il controllo del pH ha permesso di ottenere un miglioramento della resa ad un valore del 55% (#1, Tabella 3.4).

3.6 Idrolisi dell'immina

L'ultimo passaggio del meccanismo di reazione sopra riportato (Schema 3.2), per la sintesi dell'HMPC, riguarda l'idrolisi dell'immina ad aldeide. Dato che la reazione permette di ottenere una resa massima del grezzo pari a 55%, sì è ipotizzato che l'idrolisi dell'immina non sia efficace e che la benzilammina che non ha portato alla formazione del prodotto possa reagire con il gruppo aldeidico per riformare il derivato imminico (Schema 3.3). Quest'ultimo potrebbe avere una maggiore solubilità in acqua, non venendo quindi recuperato nella fase organica durante l'estrazione liquido-liquido.

Schema 3.3: *Formazione del derivato immidico dell'HMPC.*

Per verificare quest'ipotesi è stata inserita una quantità nota di HMPC puro all'interno di un tubo NMR insieme a benzilammina, in rapporto molare 1:1 rispetto all'HMPC, e aggiunto dimetilsolfossido deuterato come solvente. Sono stati registrati due spettri (Figura 3.3): il primo dopo un dopo un'ora dall'aggiunta dei reagenti nel tubo NMR (T1) e il secondo dopo 24 ore (T2).

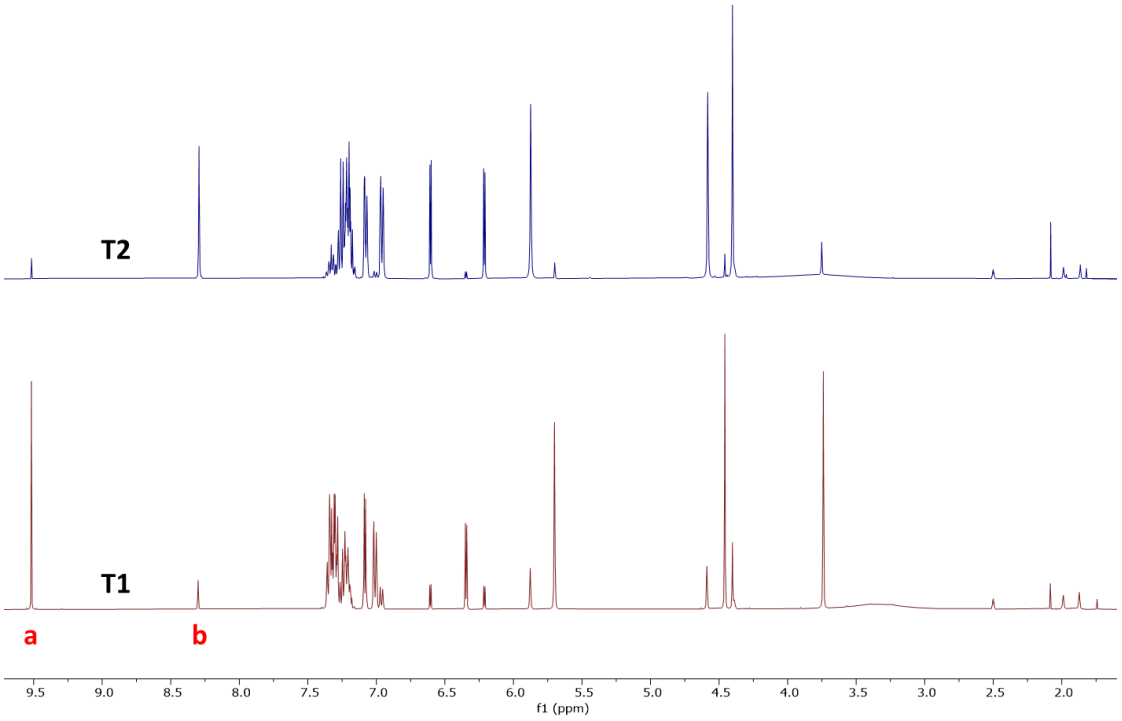


Figura 3.3: Spettri protonici per il monitoraggio della formazione dell'immina

Il singoletto a δ 8.30 ppm (s, 1H) corrisponde all'idrogeno legato al carbonio imminico. Il singoletto a δ 9.52 ppm (s, 1H) corrisponde invece all'idrogeno del carbonio aldeidico dell'HMPC. In Figura 3.3 è possibile osservare una variazione nell'intensità dei due picchi tra lo spettro T1 e T2. Rapportando i due picchi si è riusciti a determinare la composizione della miscela all'interno del tubo NMR. Nello spettro T1 il derivato imminico dell'HMPC corrisponde al 20%, il restante 80% è HMPC. Per quanto riguarda invece lo spettro T2 il derivato imminico corrisponde al 95% e il 5% è l'HMPC. Questo sta

ad indicare che nel tempo il gruppo aldeidico dell'HMPC si trasforma in un gruppo imminico in presenza di benzilammina libera. La lieve acidità del DMSO potrebbe aver catalizzato la reazione.

Avendo verificato la presenza del derivato imminico, si è provato ad idrolizzare l'immina con l'aggiunta di acqua così da poter recuperare la maggior quantità possibile di HMPC. In Tabella S.2 (vedi sezione 7.2) sono riportate le prove di idrolisi dell'immina.

Due diverse prove di idrolisi sono state effettuate. Nella prima (#1, Tabella S.2) una quantità nota di acqua (10.0 mL) è stata aggiunta al termine della reazione, mentre nella seconda (#2, Tabella S.2) l'H_2O è stata aggiunta al termine della reazione, e successivamente la reazione è stata mantenuta a 90 °C per altri 30 minuti. In entrambi i casi alla fine della reazione, le miscele sono state poste in frigo per una notte e successivamente estratte con etilacetato. Com'è possibile osservare in Tabella S.2, in entrambi i casi l'idrolisi del prodotto nelle condizioni studiate è parziale e la resa dell'HMPC puro recuperato è di circa il 30%. Da questi dati preliminari è possibile concludere che sia il controllo del pH sia la formazione dell'immina sia due parametri che impattano la resa del HMPC; maggiori studi verranno condotti in questa direzione.

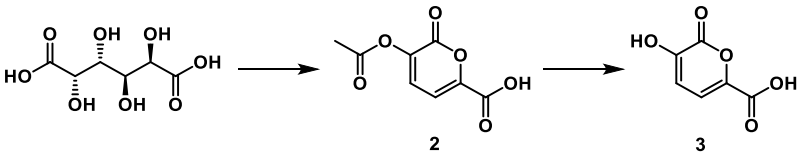
3.7 Conclusioni

La prima parte di questo progetto di tesi è stata incentrata sullo sviluppo della sintesi dell'HMPC a partire dal D-glucosio. In questa via sintetica sono stati testati vari acidi e solventi ed è stato studiato il meccanismo di reazione, l'influenza del pH e del tempo di reazione. La sintesi è molto complessa a causa dei molteplici equilibri di reazione e step di disidratazione. Nonostante i vari esperimenti condotti non è stato possibile ottenere il prodotto puro con una resa superiore al 40% (55% senza purificazione tramite colonna cromatografica). Ulteriori studi sono necessari per capire in maniera più approfondita il meccanismo della reazione e per sviluppare una procedura che porti alla purificazione dell'HMPC in maniera più efficiente.

4. SINTESI DELL'ACIDO PIRROL-2,5-DICARBOSSILICO

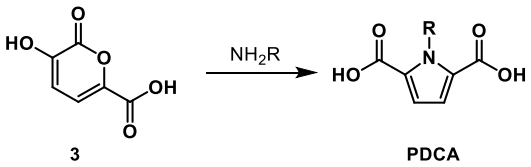
La seconda via sintetica sviluppata in questo progetto riguarda la sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA); è' da notare la somiglianza strutturale tra PDCA e il famoso monomero del PEF: l'FDCA. Il PDCA è stato sintetizzato a partire da una molecola piattaforma l'acido galattarico attraverso una reazione in due step:

1) formazione dell'acido 3-acetossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico (**2**) a partire da acido galattarico e successiva idrolisi a formare l'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico (**3**) (Schema 4.1).

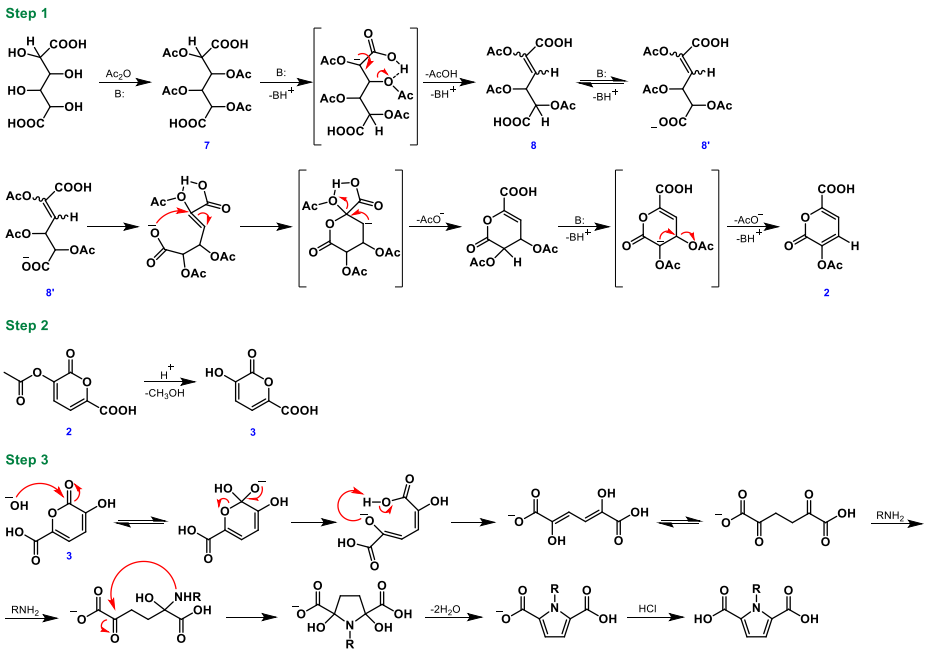


Schema 4.1: Derivati pironici **2** e **3** ottenuti da acido galattarico.

2) sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA) a partire dal derivato pironico idrolizzato **3** in presenza di un'ammina (Schema 4.2).



Schema 4.2: Sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA).



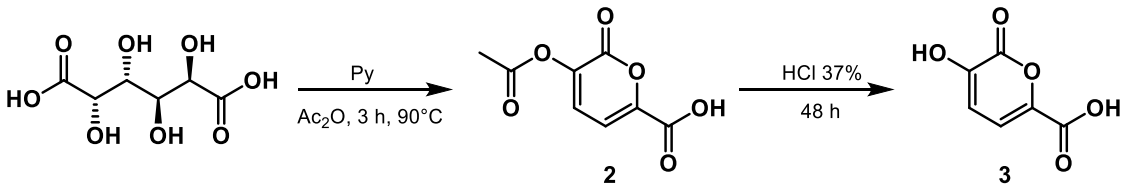
Schema 4.3: Meccanismo di reazione proposto per la sintesi dei derivati del PDCA partire dall'acido galattarico.

Nello schema 4.3 viene riportato il meccanismo di reazione proposto nell'articolo.[39,57]

Il primo step è la deprotonazione da parte di una base (indicata come B nello Schema 4.3) dell'idrogeno in α al gruppo carbossilico del composto **7** con conseguente formazione degli intermedi **8** o **8'**. A seconda dell'intermedio preso in considerazione sono presenti due diverse vie per formare il derivato pironico **2**. In letteratura viene riportato che la strada preferita è attraverso l'intermedio **8'** in quanto, essendo presente una base nell'ambiente di reazione, è più probabile che il secondo gruppo carbossilico si trovi nella forma deprotonata. Inoltre sperimentalmente non vengono osservati gli intermedi presenti nella via sintetica a partire dal composto **8**.[39]
Il secondo step è un'idrolisi acida del derivato pironico **2** a formare il **3**.[39]
Infine, nel terzo step si ha l'apertura dell'anello pironico a formare una catena lineare che presenta due gruppi carbonilici in posizione 1 e 4, per tautomeria cheto-enolica, i quali reagiscono con l'ammina presente in soluzione seguendo i passaggi della reazione di Paal-Knorr.[57]
A partire da queste premesse nelle sezioni successive verrà discussa una possibile sintesi alternativa dei derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA).

4.1 Sintesi dell'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico **3**

Per la sintesi dei derivati pironici **2** e **3** è stato utilizzato come punto di partenza un articolo pubblicato nel 2020 (Schema 4.4).[39] Nel lavoro citato, il pirone **2** viene sintetizzato a partire da acido galattarico con piridina (Py) come base ed anidride acetica (Ac_2O) come solvente e reagente. La reazione è condotta ad una temperatura di 90 °C per un tempo pari a 3 ore e ottenendo una resa pari al 54% del pirone **2** e del 21% del pirone **3**. Successivamente la miscela viene idrolizzata attraverso l'impiego di acido cloridrico (HCl 37%) per un tempo pari a 48 ore a temperatura ambiente. Il pirone **3** viene isolato con una resa complessiva del 73.5% (considerando il 21% di prodotto idrolizzato già presente nello step precedente).[39]



Schema 4.4: Sintesi del pirone **2** e **3** da [39].

La procedura sopra riportata presenta le seguenti problematiche:

- Piridina: è un composto eterociclico aromatico polare, aprotico e possiede una pKa pari a 5.3. È un sospetto cancerogeno e riduce la fertilità maschile.
- Idrolisi: la seconda parte della reazione avviene in un tempo troppo elevato (48h).

Il primo obiettivo di questo studio è quello di trovare una sintesi alternativa a quella sopra descritta che permetta di ridurre i tempi di reazione, cambiare la base impiegata e aumentare la resa della reazione.

4.1.1 Scelta della base

Il primo step per il miglioramento di questa sintesi è stato la ricerca di una base alternativa alla piridina. Inizialmente le condizioni di reazione impiegate sono state le stesse riportate in letteratura: acido galattarico (1.0 eq. mol), base (1.0 eq. mol) ed anidride acetica come solvente (22.2 eq. mol) in un pallone da 50 mL a 90 °C. L'unica variazione riguarda il tempo di reazione. Infatti, svolgendo la reazione per un periodo di tre ore (#1, Tabella 4.1), come riportato in letteratura, si osserva un'incompleta conversione dell'acido galattarico. Per questo motivo si è deciso di utilizzare un tempo pari a 5 ore il quale permette di ottenere la completa conversione del reagente. In Tabella 4.1 sono riportate le basi testate per la sintesi del pirone **2**.

Tabella 4.1: *Scelta della base per la sintesi del pirone **2**.*[a]

#	Acido galattarico (g)	Solvente	**Base**	Tempo (h)	Temp. (°C)	Conv. (%)	Resa[c] (%)
1[b]	0.5	Ac_2O	Piridina	3	90	90	54
2	0.5	Ac_2O	Piridina	5	90	100	65
3	0.5	Ac_2O	TBD	5	90	100	5
4	0.5	Ac_2O	K_2CO_3	5	90	100	Tracce
5	0.5	Ac_2O	NEt_3	5	90	100	Tracce
6	0.5	Ac_2O	NMPy	5	90	100	n.d.
7	0.5	Ac_2O	NaY (0.5 g)	5	90	n.d.	n.d.
8	0.5	Ac_2O	DMAP	5	90	100	69[d]

[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (0.5 g, 1.0 eq. mol) e base (1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 5.0 mL di anidride acetica (22.2 eq. mol) a 90 °C per un tempo pari a 5 h. [b] Reazioni riprodotte da [39]. [c] Resa calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno. [d]Resa del pirone **2** sotto forma di sale con DMAP protonato come controione. Resa calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno. n.d. = non determinato.

Com'è possibile osservare in Tabella 4.1 sono state impiegate 7 basi, omogenee ed eterogenee di cui una zeolite. In letteratura viene riportata la sintesi del pirone **2** utilizzando anche l'acido metansolfonico (MSA, pKa= -1.9). L'utilizzo di un ambiente acido porta però alla formazione di due sottoprodotti (Figura 4.1),[39] pertanto in questo studio sono state investigate solamente basi.

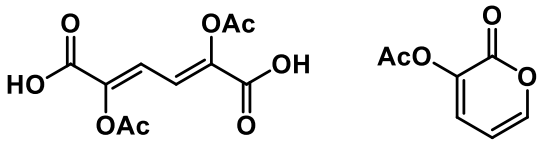
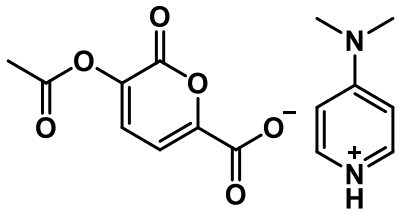


Figura 4.1: Sottoprodotti di reazione utilizzando acidi.

La seconda reazione (#2, Tabella 4.1) rappresenta una procedura già riportata in letteratura ma impiegando un tempo di reazione pari a 5 ore invece che 3.[39] Questo aumento nel tempo di reazione permette una conversione completa del reagente ed un aumento in resa pari al 10% circa. A partire da queste condizioni, sono state testate diverse basi. Impiegando una superbase come il 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) (#3, Tabella 4.1) si nota la conversione completa del reagente, ma una bassa resa verso il prodotto probabilmente dovuta alla formazione di sottoprodotti e/o alla degradazione del prodotto stesso. Successivamente sono stati testati carbonato di potassio (K_2CO_3) e trietilammina (NEt_3) (# 4-5, Tabella 4.1). In entrambi i casi non si notano segnali relativi all'acido galattarico tramite spettroscopia NMR; tuttavia, la maggior basicità della trietilammina (pKa 10.8) rispetto alla piridina e la scarsa solubilità di K_2CO_3 in anidride acetica sono state molto probabilmente la causa della formazione del prodotto in tracce. Scarsi risultati sono stati ottenuti anche in presenza di N-metil-pirrolidina (NMPy) e della zeolite NaY (#6-7, Tabella 4.1).

Al contrario quando è stata testata come base la 4-dimetilamminopiridina (DMAP - #8, Tabella 4.1) è stato possibile isolare il pirone con una resa superiore rispetto all'utilizzo della piridina (69%). Il DMAP è un derivato della piridina che presenta in posizione para un gruppo dimetilamminico (-NMe_2). Si presenta come un solido ed è una base più forte della piridina, con una pKa pari a 9.7, grazie al gruppo -NMe_2 che, donando densità elettronica all'anello, rende il doppietto dell'azoto piridinico più disponibile. Il DMAP, al contrario della piridina, non provoca effetti sulla fertilità maschile e inoltre essendo un composto solido non presenta problemi di volatilità e riduce il rischio di inalazione. Va menzionato tuttavia che il DMAP non può essere rimosso dalla miscela di reazione tramite distillazione al contrario della piridina. Infatti, la reazione tra acido galattarico, anidride acetica e DMAP non porta alla formazione del derivato pironico **2** ma si ottiene un sale piridinico (**9**), la cui struttura ipotizzata è rappresentata in Figura 4.2.



9

Figura 4.2: Derivato pironico sale con DMAP **9**

Per verificare la struttura di questo sale ed in particolare comprendere se l'azoto dell'anello piridinico del DMAP sia protonato oppure acetilato, è stata effettuata un'analisi del prodotto isolato tramite spettroscopia di massa ad alta risoluzione (HR-MS) (Figura 4.3).

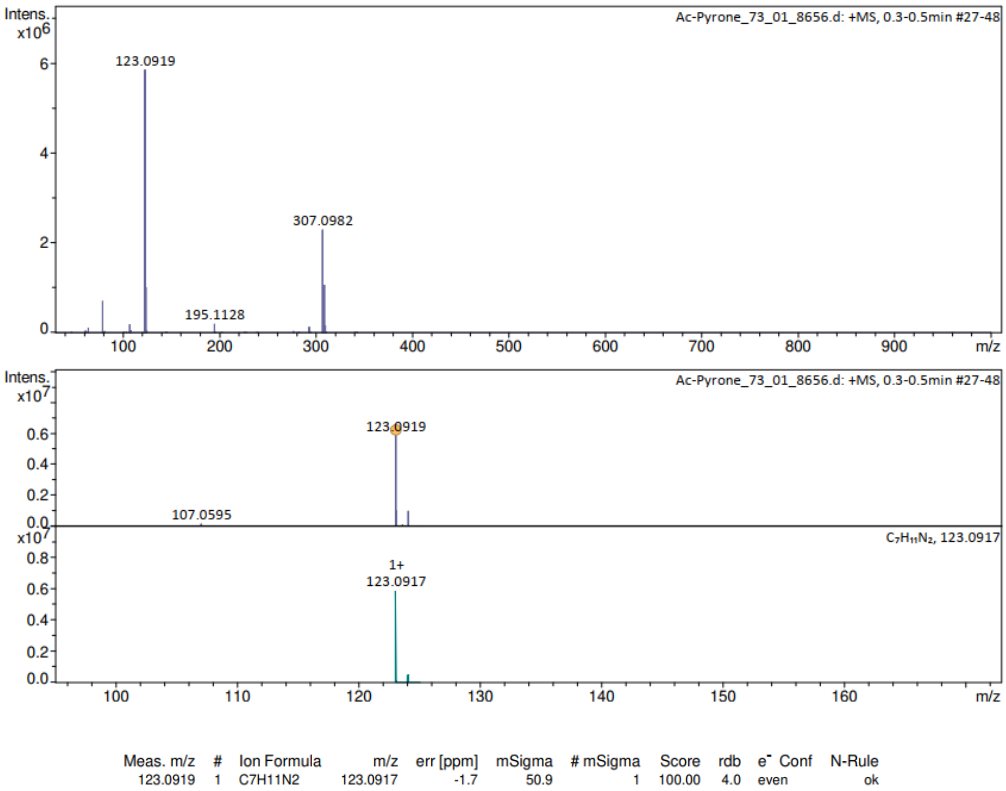


Figura 4.3: Analisi di massa ad alta risoluzione.

Com'è possibile osservare in Figura 4.3 il picco a 123.0919 corrisponde al DMAP protonato con una corrispondenza pari al 99.9998% rispetto al valore teorico (123.0917). Ciò permette di eliminare l'ipotesi dell'acetilazione del DMAP a causa della reazione con Ac_2O.

I valori di resa riportati in Tabella 4.1 sono stati determinati attraverso l'analisi ^{1}H-NMR in presenza di 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno inserito all'interno del tubo NMR (Figura 4.4). In particolare, al termine di una tipica reazione, la miscela viene distillata per eliminare l'anidride acetica in eccesso e l'acido acetico formato durante il processo di acetilazione. Tuttavia, la loro

completa rimozione è problematica a causa del loro elevato punto di ebollizione. Di conseguenza per motivi di praticità, la resa di queste reazioni è stata determinata attraverso l'utilizzo di uno standard interno.

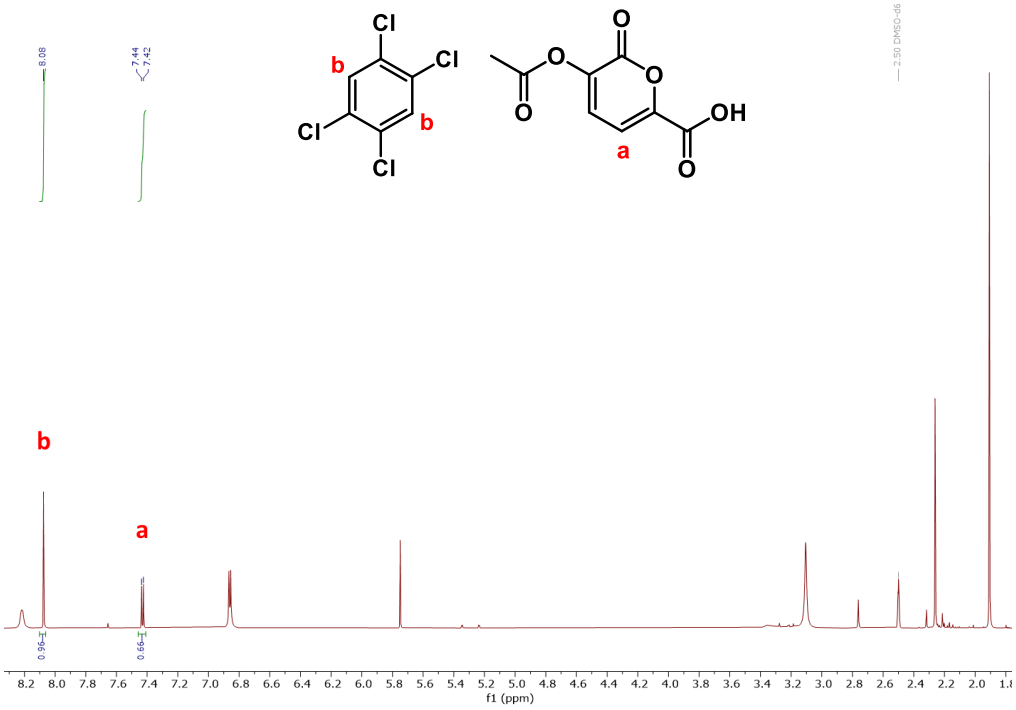


Figura 4.4: Spettro ^{1}H-NMR del derivato pironico con standard interno.

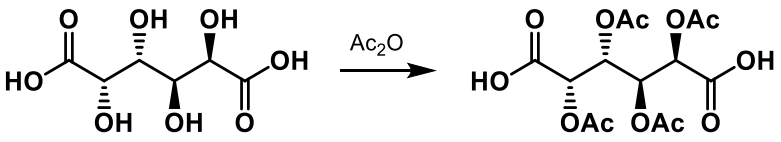
In particolare, la resa è stata calcolata rapportando un picco caratteristico del pirone **2** (o dell'anione nel caso del prodotto **9**), il doppietto corrispondente a uno dei due idrogeni dell'anello pironico (δ = 7.42-7.44 ppm), con il picco dello standard. In Figura 4.4 sono stati indicati il singoletto dello standard interno a δ ppm = 8.08 (s, 2H), indicato con la lettera **b**, e il doppietto dell'idrogeno dell'anello del derivato pironico δ ppm = 7.43 (d, 1H), indicato con la lettera "**a**". DMSO-d6 è stato impiegato come solvente per l'analisi.

Alla luce dei risultati ottenuti in Tabella 4.1, per continuare l'ottimizzazione di questa sintesi si è deciso di procedere utilizzando il DMAP come base. Le rese di seguito riportate sono state tutte calcolate attraverso l'utilizzo dello standard interno come sopra descritto.

4.1.2 Ottimizzazione della reazione – Quantità di solvente

Dopo aver trovato la miglior base per la formazione del pirone **9,** si è passati all'ottimizzazione della quantità di solvente. L'acido galattarico è infatti insolubile nella maggior parte dei solventi, tuttavia, l'anidride acetica ne favorisce la dissoluzione attraverso l'acetilazione di tutti e 4 i gruppi ossidrilici

presenti nella molecola (Schema 4.5). Infatti, come sottoprodotto della reazione di acetilazione viene rilasciato acido acetico.



Schema 4.5: Acetilazione dei gruppi ossidrilici dell'acido galattarico.

Per questo motivo non sono stati investigati altri solventi ma si è solo cercato di ridurne la quantità con l'obiettivo di ridurre lo scarto (Tabella 4.2).

Tabella 4.2: *Ottimizzazione della quantità di solvente per la sintesi del pirone **9**.*[a]

#	**Solvente (eq. mol)**	Base	Tempo (h)	Temp. (°C)	Conv. (%)	Pirone **9** Resa[b] (%)
1	Ac_2O (22.2)	DMAP	5	90	100	78
2	Ac_2O (15.0)	DMAP	5	90	100	91
3	Ac_2O (10.0)	DMAP	5	90	100	69

[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (2.5 g; 1.0 eq. mol) e DMAP (1.44 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in anidride acetica come solvente a 90 °C per un tempo pari a 5 h. [b] Resa calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno, previa distillazione del solvente.

In questa fase e negli esperimenti successivi la quantità di acido galattarico utilizzato è stata aumentata a 2.5 g rispetto ai 0.5 g utilizzati nella scelta della base (paragrafo 4.1.1) per rendere più agevole la distillazione. Com'è possibile osservare in Tabella 4.2 tutte le reazioni portano ad una conversione completa del reagente ma si ricavano rese diverse a seconda della quantità di solvente impiegato. È interessante notare come sebbene la reazione #1 (Tabella 4.2) sia identica a quella riportata nella tabella precedente (#8, Tabella 4.1); l'aumento della quantità di acido galattarico ha portato ad una resa maggiore (78% rispetto a 69%).

Riducendo la quantità di solvente, (#2, Tabella 4.2), si nota un aumento della resa (91% con 15.0 eq. mol di Ac_2O). Tuttavia, abbassando ulteriormente la quantità di Ac_2O (10.0 eq. mol), la resa del pirone **9** diminuisce a 69% (#3, Tabella 4.2), probabilmente a causa della decomposizione di alcuni intermedi di reazione dovuta a una miscela troppo concentrata.

4.1.3 Ottimizzazione della reazione - Temperatura

Determinata la concentrazione ottimale di solvente si è passati all'ottimizzazione della temperatura (Tabella S.3, vedi sezione 7.2). Temperature inferiori ai 90 °C (#3, Tabella S.3) non sembrano sufficienti per la trasformazione completa del reagente nel prodotto desiderato causando una

diminuzione nella resa. L'impiego di una temperatura pari a 100 °C (#1, Tabella S.3) porta ad un piccolo incremento, pari al 3%, nella resa della reazione. Si è deciso di mantenere come temperatura ottimale 90 °C in quanto un incremento del 3% di resa non giustifica un aumento di 10 °C di temperatura.

4.1.4 Ottimizzazione della reazione – Tempo

Un ulteriore step nell'ottimizzazione di questa sintesi riguarda il tempo di reazione (Tabella 4.3). Dai dati ottenuti si nota che aumentando il tempo di reazione (#1, Tabella 4.3) si ottiene una diminuzione nella resa del prodotto probabilmente causata dalla degradazione del derivato pironico **9**, sebbene nessun segnale relativo ad altri composti risultanti dall'apertura del pirone sia stato identificato da analisi NMR. Anche diminuendo il tempo di reazione, (#3, Tabella 4.3) si ottiene una resa inferiore (77%), probabilmente per via della mancata ciclizzazione degli intermedi di reazione per formare l'anello pironico. Dato che un aumento o diminuzione del tempo di reazione provoca una diminuzione nella resa si è deciso di continuare questo studio con il tempo di reazione di 5 ore.

Tabella 4.3: *Ottimizzazione del tempo di reazione per la sintesi del pirone **9**.*[a]

#	Solvente	Base	**Tempo (h)**	Temperatura (°C)	Conversione (%)	Pirone **9** Resa[b] (%) OAc
1	Ac_2O	DMAP	7	90	100	74
2	Ac_2O	DMAP	5	90	100	91
3	Ac_2O	DMAP	3	90	100	77

[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (2.5 g, 1.0 eq. mol) e DMAP (1.44 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 16.8 mL di anidride acetica (15 eq. mol) a 90 °C. [b] Resa NMR, calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno, previa distillazione del solvente.

4.1.5 Ottimizzazione della reazione – Quantità di base

L'ultimo step di ottimizzazione per questa prima parte della reazione è stata la determinazione della quantità ottimale di DMAP (Tabella 4.4).

Tabella 4.4: *Variazione della quantità di base per la sintesi del pirone **9**.*[a]

#	Solvente	**Base (eq. mol)**	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Conversione (%)	Resa[b] (%)
1	Ac_2O	DMAP (1.0)	5	90	100	91
2	Ac_2O	DMAP (0.5)	5	90	100	73
3	Ac_2O	DMAP (0.4)	5	90	100	71
4	Ac_2O	DMAP (0.3)	5	90	100	67

[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (2.5 g, 1.0 eq. mol) e DMAP sono stati sciolti in 16.8 mL di anidride acetica (15 eq. mol) a 90 °C per un tempo pari a 5h. [b] Resa NMR, calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno, previa distillazione del solvente.

Variando la quantità di DMAP è stato possibile osservare due differenti effetti. Il primo effetto riguarda la diminuzione della resa al diminuire della quantità di base. Questo sta a indicare che la quantità ottimale di DMAP deve essere necessariamente in quantità stechiometrica rispetto all'acido galattarico. Il secondo effetto riguarda la formazione del prodotto sotto forma di sale di piridinio (**9**) o in forma neutra (**2**). Nel caso venga utilizzato il DMAP in rapporto molare 1:1 si osserva la totale formazione del prodotto come sale di piridinio **9**. Diminuendo la concentrazione di base la quantità di sale che si forma risulta proporzionale alla quantità di DMAP utilizzata. Ad esempio, nella reazione #2, Tabella 4.4 al termine della reazione si nota la formazione al 50% del derivato pironico **2** e del 50% del sale di piridinio **9**. Lo stesso vale anche per le altre due reazioni (#3-4, Tabella 4.4) con la formazione del 40% e 30% del sale **9** in miscela, rispettivamente. Va inoltre menzionato che i composti **2** e **9** sono distinguibili all'NMR a causa del diverso intorno chimico dei protoni del doppio legame (Figura 4.5, δ = 8.70-8.69 e 7.09-7.08 ppm segnali del pirone **2**, δ = 7.48-7.46 e 6.99-6.98 ppm segnali pirone **9**)

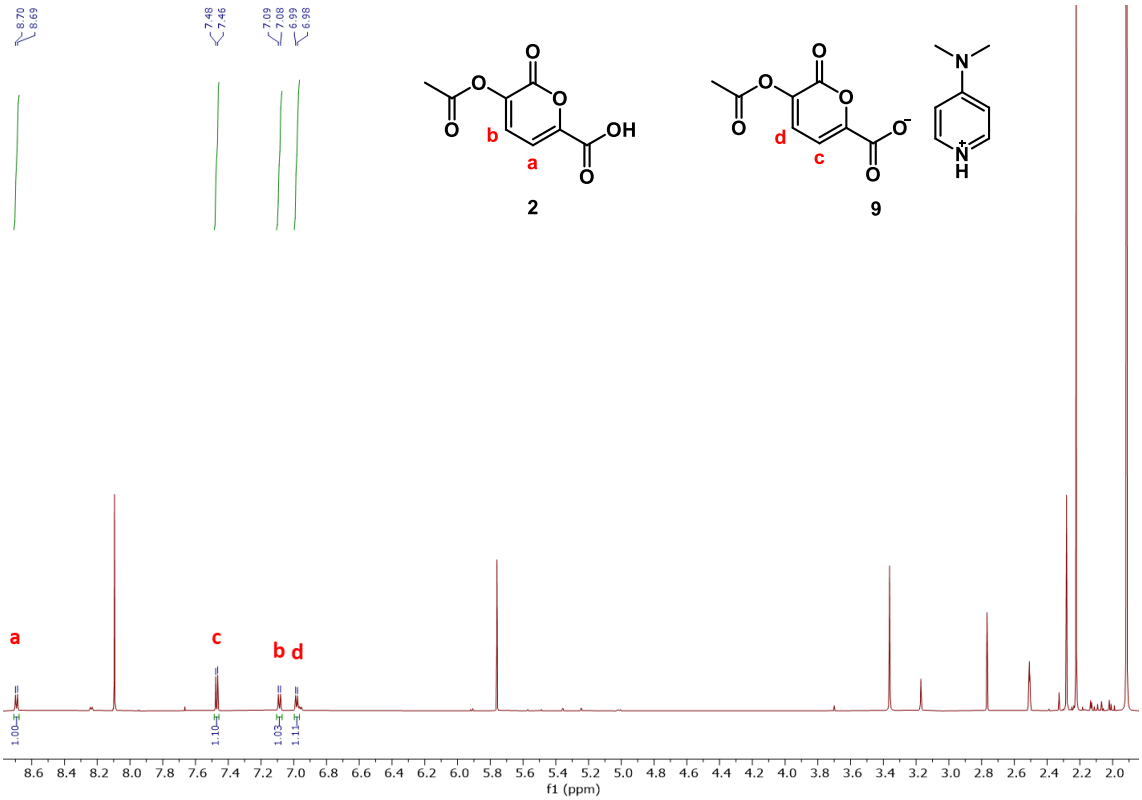


Figura 4.5: spettro ^{1}H-NMR della miscela dei derivati pironici **2** e **9** (#2, Tabella 4.4)**.**

Alla luce dei risultati ottenuti, si è deciso di continuare questo studio con l'utilizzo del DMAP in rapporto equimolare rispetto all'acido galattarico (#1, Tabella 4.4) per due motivazioni: resa maggiore rispetto alle altre reazioni e maggior facilità nello step successivo di idrolisi (sezione 4.1.7 - Idrolisi). Infatti, la presenza del solo sale permette un'idrolisi selettiva senza la formazione di sottoprodotti, invece la presenza del derivato pironico sottoforma di miscela di sale **9** e pirone **2**, porta ad un più lento processo di idrolisi e alla formazione di sottoprodotti di reazione che tuttavia non è stato possibile identificare all'NMR.

Alla fine del processo di ottimizzazione, le migliori condizioni di reazione per la sintesi del derivato pironico **9** sono: acido galattarico (1.0 eq. mol), DMAP (1.0 eq. mol), anidride acetica (15.0 eq. mol), tempo di reazione pari a 5 h e temperatura di reazione pari a 90 °C. Ottimizzati tutti i parametri della reazione è stato possibile effettuare lo scale-up del processo.

4.1.6 Sintesi del pirone **9** - Scale-Up

In Tabella 4.5 sono rappresentate le diverse quantità di acido galattarico testate per lo scale-up.

Tabella 4.5: *Scale-up della sintesi del pirone* ***9****.*[a]

#	**Acido Galattarico (g)**	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Resa[b] (%)
1	0.5	5	90	69
2	2.5	5	90	91
3	5.0	5	90	78
4	10.0	5	90	80
5	50.0	5	90	80

[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (1.0 eq. mol) e DMAP (1.0 eq. mol) sono stati sciolti in anidride acetica (15 eq. mol) a 90 °C per un tempo pari a 5h. [b] Resa NMR, calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno, previa distillazione del solvente.

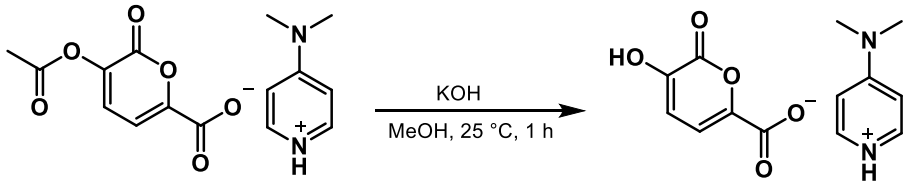
Com'è possibile osservare in Tabella 4.5 un aumento nella quantità di acido galattarico utilizzato porta a valori di resa comparabili compresi tra l'80 e il 90%, superiori a quelli riportati in letteratura.

4.1.7 Idrolisi del pirone **9**

Il derivato pironico utilizzato per la seconda parte della reazione, ossia la formazione del pirrolo, è il derivato pironico **10** (Schema 4.6), anch'esso sotto forma di sale, che deriva dall'idrolisi del pirone **9** ottenuto nello step di reazione sopra discusso. L'apertura dell'anello del composto **10** genera un intermedio di-carbonilico attraverso tautomeria cheto-enolica che coinvolge i due gruppi idrossilici (-OH) in posizione 1 e 4. Questo permette la sintesi di pirroli, in presenza di un'ammina, attraverso la reazione di Paal-Knorr (vedi schema 4.8).[57]

La reazione di idrolisi riportata in letteratura avviene impiegando HCl 37% per 48 ore a temperatura ambiente.[39] Considerando i tempi di reazione molto lunghi si è deciso di trovare un processo di idrolisi alternativo a quello impiegato.

Tra i vari test effettuati studiando sintesi simili disponibili in letteratura, si è deciso di impiegare un'idrolisi basica utilizzando KOH e metanolo come solvente (Schema 4.6). Il vantaggio di utilizzare metanolo consiste nella solubilità del sale **9** in questo solvente e l'insolubilità del prodotto **10** che una volta formato precipita sempre sotto forma di sale e può essere quindi facilmente recuperato.



9 **10**

Schema 4.6: Idrolisi basica del sale **9**.

In Tabella 4.6 vengono riportate i diversi test di idrolisi basica utilizzando diverse concentrazioni di KOH in metanolo. Il tempo impiegato per l'idrolisi è di un'ora e la reazione è stata condotta a temperatura ambiente.

Tabella 4.6: *Variazione della molarità della soluzione di KOH per l'drolisi del pirone **9**.*[a]

#	**Molarità soluzione KOH (M)**	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Resa[b] (%)
1	1.0	1	amb	n.d.
2	0.5	1	amb	n.d.
3	0.1	1	amb	80
4	0.05	1	amb	n.d.

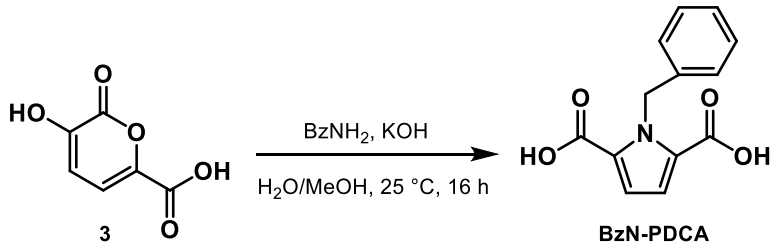
[a] Condizioni di reazione: pirone **9** sciolto in una soluzione di MeOH e KOH per 1 ora a temperatura ambiente. [b] Resa isolata ottenuta per filtrazione su carta del prodotto. n.d. = non determinato.

Com'è possibile osservare in Tabella 4.6 sono state testate diverse concentrazione di KOH in metanolo. Concentrazioni troppo elevate (#1-2, Tabella 4.6) corrispondenti a 1.0 e 0.5 M comportano la degradazione del pirone, verosimilmente tramite reazione di apertura dell'anello a causa della grossa quantità di KOH in soluzione. Al contrario, una concentrazione pari a 0.05 M (#4, Tabella 4.6) non è sufficiente per l'idrolisi del gruppo acetile (OAc) del pirone **9**. Il miglior risultato (80%) si ottiene impiegando una soluzione 0.1 M di KOH in MeOH (#3, Tabella 4.6). Terminata la reazione di idrolisi il pirone **10** precipita e può essere filtrato su carta. La soluzione basica può essere riutilizzata per successive reazioni di idrolisi del pirone **9** ottenendo rese comparabili (75%).

Attraverso questa procedura si è riusciti a diminuire drasticamente i tempi di idrolisi da 48 ore ad 1 ora ed a riciclare la soluzione di metanolo e KOH. Il prodotto viene recuperato sotto forma di sale **10** tramite filtrazione, senza l'utilizzo di ulteriori purificazioni e asciugato all'aria. Una volta asciutto può essere impiegato per la formazione di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA).

4.2 Sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA)

Per la sintesi di derivati del PDCA è stato utilizzato come punto di partenza un articolo pubblicato nel 2022 riguardante la sintesi dell'acido N-benzilpirrol-2,5-dicarbossilico (BzN-PDCA) a partire dal derivato pironico **3** in presenza di benzilammina (Schema 4.7).[57]

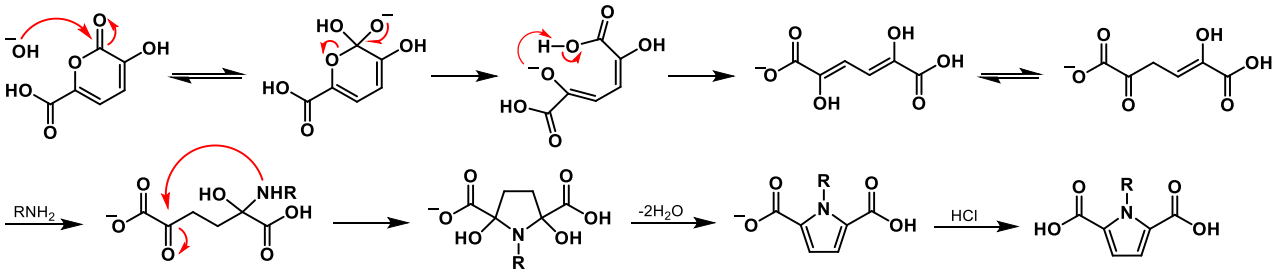


Schema 4.7: Sintesi dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico secondo la sintesi riportata in [57].

Le condizioni di reazione riportate in letteratura sono le seguenti: pirone **3** (1.0 eq. mol), benzilammina (3.6 eq. mol), KOH (3.0 eq. mol) come base ed una soluzione 1:1 di H_2O/MeOH come solvente. La reazione avviene a temperatura ambiente per un tempo pari a 16 h.

La reazione sopra descritta ha dei tempi di reazione molto lunghi (16 h), inoltre il prodotto non viene isolato, ma la sua formazione semplicemente confermata attraverso analisi ^{1}H-NMR. Infine, la resa non è molto alta in quanto viene riportato un valore calcolato via NMR pari al 60%. L'obiettivo di questa sezione è quello di trovare una sintesi alternativa a quella sopra descritta che permetta di ridurre i tempi di reazione, isolare il prodotto e ottenere rese maggiori.

Nello Schema 4.8 viene riportato il meccanismo di reazione proposto in letteratura per la sintesi di derivati del PDCA a partire dal derivato pironico **3**.[57]



Schema 4.8: Meccanismo di sintesi di derivati del PDCA a partire dal pirone **3**.

Il reagente impiegato per questo studio sulla sintesi del PDCA non è il derivato **3** ma il pirone **10**, in quanto presente sotto forma di sale di piridinio. Va inoltre menzionato che dai risultati riscontrati (sezione 4.2.1) la presenza del sale non influenza la formazione del prodotto per cui si considera valido il meccanismo di reazione riportato nello Schema 4.8.

4.2.1 Ottimizzazione della reazione – Quantità di benzilammina

Il primo step di ottimizzazione della reazione è stata la determinazione della concentrazione ottimale di benzilammina (Tabella 4.7), che viene impiegata in eccesso rispetto al sale del pirone **10**.

Tabella 4.7: *Variazione quantità di benzilammina ($BzNH_2$) per la sintesi del BzN-PDCA.*[a]

#	**$BzNH_2$ (eq. mol)**	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa (%)[b]
1	$BzNH_2$ (2.0)	H_2O/MeOH	KOH	70	7	45
2	$BzNH_2$ (3.6)	H_2O/MeOH	KOH	70	7	60
3	$BzNH_2$ (5.0)	H_2O/MeOH	KOH	70	7	64

[a]Condizioni di reazione: pirone **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ e KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) sono stati sciolti in 7.16 mL di una soluzione 1:1 di H_2O/MeOH per 7h a 70 °C. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%.

In primo luogo, sono state mantenute le stesse quantità di reagente, solvente e KOH presenti nella procedura di letteratura di riferimento,[57] riducendo il tempo di reazione, aumentando la temperatura, e variando gli equivalenti molari di $BzNH_2$. Nello specifico, si è deciso di aumentare la temperatura di reazione con l'obiettivo di ridurre sia i tempi di reazione che aumentare la resa del prodotto. Si è deciso di lavorare utilizzando una temperatura pari a 70 °C (condizione di riflusso rispetto al metanolo). Questo ha permesso di ottenere una resa uguale a quella riportata in letteratura ma dimezzando il tempo di reazione da 16 a 7 ore (#2; Tabella 4.7). Invece, ridurre la quantità di benzilammina (#1, Tabella 4.7) non ha portato a rese altrettanto elevate. Al contrario, l'utilizzo di un largo eccesso di benzilammina (#3; Tabella 4.7) permette di ottenere una resa pari al 64%, di poco superiore a quella ricavata utilizzando 3.6 eq. mol Dato il lieve guadagno di resa, per ridurre l'eccesso stechiometrico e conseguentemente gli scarti si è deciso perciò di proseguire questo studio con l'utilizzo di una quantità di benzilammina pari a 3.6 equivalenti rispetto al reagente.

Il BzN-PDCA è stato isolato tramite precipitazione attraverso l'acidificazione della miscela di reazione con HCl e l'aggiunta di acqua in eccesso. Infatti, il prodotto è insolubile in acqua ma solubile in metanolo. Il BzN-PDCA viene quindi recuperato attraverso filtrazione su carta e asciugato all'aria. Questo processo di recupero del prodotto e determinazione della resa è stato applicato anche negli step successivi di ottimizzazione della reazione.

4.2.2 Ottimizzazione della reazione - Tempo

Il secondo step di ottimizzazione riguarda il tempo di reazione (Tabella 4.8). Si è deciso di mantenere la temperatura pari a 70 °C in quanto nell'ottimizzazione sopra descritta permette di ottenere buoni risultati.

Tabella 4.8: *Ottimizzazione del tempo di reazione per la sintesi del BzN-PDCA.*[a]

#	Solvente	Base	Temperatura (°C)	**Tempo (h)**	Resa (%)[b]
1	H_2O/MeOH	KOH	70	7	60
2	H_2O/MeOH	KOH	70	5	62
3	H_2O/MeOH	KOH	70	3	65
4	H_2O/MeOH	KOH	70	1	71
5	H_2O	KOH	70	1	71

[a]Condizioni di reazione: pirone **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (0.71 mL, 3.6 eq. mol) e KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) sono stati sciolti in 7.16 mL di una soluzione 1:1 di H_2O/MeOH a 70 °C. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%.

Dai risultati ottenuti, si può notare come riducendo il tempo di reazione si ottiene un incremento della resa del BzN-PDCA (#1-4, Tabella 4.8). In particolare, dopo 1 ora di reazione si ottiene una resa del 71% del prodotto desiderato. Al contrario, l'esposizione prolungata di **10** in ambiente basico, provoca la degradazione del pirone tramite apertura di anello, verosimilmente formando composti che sono solubili in acqua. A differenza del derivato **3**, il pirone **10** utilizzato non è solubile in metanolo ma essendo un sale è completamente solubile in H_2O. Perciò si è deciso di testare la reazione utilizzando solo acqua come solvente (#5, Tabella 4.8). La resa non varia, quindi la reazione può essere condotta utilizzando unicamente H_2O come solvente.

4.2.3 Ottimizzazione della reazione – Temperatura

Ottimizzato il tempo di reazione si è passati allo studio della temperatura (Tabella 3.16).

Tabella 4.9: *Ottimizzazione della temperatura per la sintesi del BzN-PDCA.*[a]

#	Solvente	Base	**Temperatura (°C)**	Tempo (h)	Resa (%)[b]
1	H_2O	KOH	90	1	64
2	H_2O	KOH	70	1	71
3	H_2O	KOH	55	1	62

[a]Condizioni di reazione: pirone **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (0.71 mL, 3.6 eq. mol) e KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) sono stati sciolti in 7.16 mL di H_2O per 1h. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%.

Temperature inferiori ai 70 °C (#3, Tabella 4.9) portano ad una resa inferiore del prodotto. Al contrario, temperature superiori ai 90 °C (#1, Tabella 4.9) causano la parziale degradazione del prodotto e del pirone **10**. Dato che temperature superiori o inferiori ai 70 °C non comportano miglioramenti nella resa si è deciso di continuare questo studio conducendo i successivi test a 70 °C.

4.2.4 Ottimizzazione della reazione – Base

L'ultimo step di ottimizzazione della reazione riguarda lo studio della concentrazione di KOH (Tabella 4.10).

Tabella 4.10: *Variazione concentrazione della base per la sintesi del BzN-PDCA.*[a]

#	Solvente	**Base (eq. mol)**	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa (%)[b]
1	H_2O	KOH (1.5)	70	1	n.d.
2	H_2O	KOH (3.0)	70	1	71

[a]Condizioni di reazione: pirone **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (0.71 mL, 3.6 eq. mol) e KOH sono stati sciolti in 7.16 mL di H_2O per 1h a 70 °C. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%. n.d. = non determinato.

Com'è possibile osservare in Tabella 4.10 una diminuzione nella concentrazione di KOH (#1, Tabella 4.10) non permette di ottenere il prodotto. Probabilmente la quantità di base non è sufficiente per portare alla formazione del pirrolo.

In conclusione, le migliori condizioni di reazione per la sintesi dell'acido N-benzilpirrol-2,5-dicarbossilico (BzN-PDCA) sono: derivato pironico **10** (1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (3.6 eq. mol), KOH (3.0 eq. mol), H_2O (7.16 mL) in un pallone per 1h a 70 °C. Ottimizzati tutti i parametri della reazione è stato possibile passare allo scale-up.

4.2.5 Scale-Up

In Tabella 4.11 vengono riportate le prove di scale-up effettuate.

Tabella 4.11: *Scale-UP della sintesi del BzN-PDCA.*[a]

#	**Pirone 10 (g)**	$BzNH_2$ (eq. mol)	Solvente	Base (eq. mol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa (%)[b]
1	0.5	$BzNH_2$ (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	71
2	1.5	$BzNH_2$ (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	65
3	5.0	$BzNH_2$ (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	80

[a]Condizioni di reazione: pirone (1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (3.6 eq. mol) e KOH (3.0 eq. mol) sono stati sciolti in H_2O per 1h a 70 °C. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%.

Com'è possibile osservare in Tabella 4.11 un aumento nella quantità di reagente utilizzato permette di ottenere rese del BzN-PDCA fino all'80%.

4.2.6 Sintesi di altri derivati dell'N-PDCA

Terminato lo studio sulla sintesi del BzN-PDCA, si è deciso di testare ulteriori ammine per la sintesi di altri derivati pirrolici. In particolare, per questo studio sono state utilizzate:

- Ammine alifatiche: butilammina **11**, etanolammina **12**, 3-ammino-1-propanolo **13**, ottilammina **14** e 1,6-esandiammina **15**;
- Ammine aromatiche: anilina **16** e p-fenilendiammina **17**
- Amminoacidi: L-fenilalanina **18**

In Figura 4.6 vengono riportate le strutture delle ammine sopra elencate.

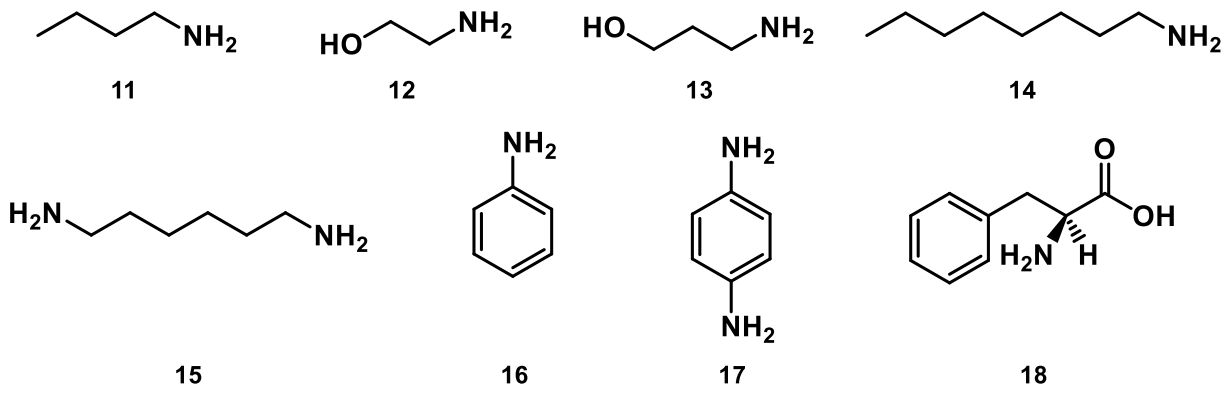


Figura 4.6: Ammine investigate per sintesi di derivati dell'N-PDCA.

In Tabella 4.12 vengono riportati i risultati ottenuti. Per queste reazioni sono state utilizzate le migliori condizioni di reazione ottenute dallo studio del BzN-PDCA; nello specifico: derivato pironico **10** (1.0 eq. mol), ammina (3.6 eq. mol) e KOH (3.0 eq. mol) in H_2O alla temperatura di 70 °C.

Tabella 4.12: *Ammine investigate per la sintesi di derivati del PDCA.*[a]

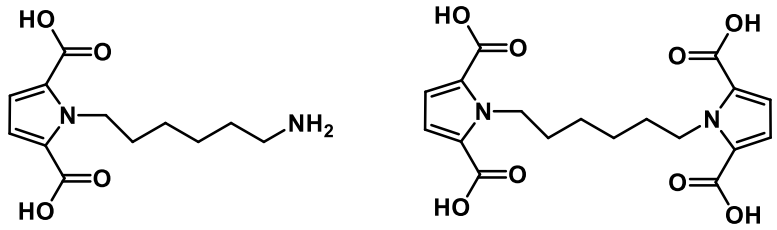
#	**Ammina (eq. mol)**	Solvente	Base (eq. mol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa (%)[b]
1	Butilammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	89
2	Butilammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	75
3	Etanolammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	50
4	Etanolammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	50
5	3-ammino-1-propanolo (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	40
6	3-ammino-1-propanolo (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	55
7	Ottilammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	64
8	Ottilammina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	64
9	1,6-esandiammina (1.8)[c]	H_2O	KOH (3.0)	70	3	12
10	1,6-esandiammina (1.8)[c]	H_2O	KOH (3.0)	70	1	12
11	Anilina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	n.d.
12	Anilina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	1	n.d.
13	p-fenilendiammina (1.8)[c]	H_2O	KOH (3.0)	70	1	n.d.
14	L-fenilalanina (3.6)	H_2O	KOH (3.0)	70	3	n.d.

[a]Condizioni di reazione: pirone **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), ammina (3.6 eq. mol) e KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) sono stati sciolti in 7.16 mL di H_2O a 70 °C per 1h. [b] Resa isolata tramite precipitazione dopo aver acidificato la soluzione con HCl 37%. [c] Stati utilizzati la metà degli equivalenti molari di diammina. n.d.= non determinato

Tutte le reazioni riportate in Tabella 4.12 sono state testate per un tempo pari sia ad 1 ora che 3 ore, per cercare di aumentare più possibile la resa dei prodotti, data la diversa reattività delle ammine impiegate. Com'è possibile osservare in Tabella 4.12 l'impiego di ammine alifatiche come butilammina (**11**) e ottilammina (**14**) ha portato in media a rese maggiori dei rispettivi derivati pirrolici (89% in 3 h e 64% in 1 h, rispettivamente; #1, #8, Tabella 4.12), per via del loro minor ingombro sterico.

Rese pari al 50% e 55% sono state riscontrate utilizzando, rispettivamente, l'etanolammina (**12**) (#3-4, Tabella 4.12) ed il 3-ammino-1-propanolo (**13**) (#5-6, Tabella 4.12) possibilmente per via della presenza di due gruppi funzionali reattivi. Il gruppo amminico è più reattivo data la maggiore

nucleofilicità dell'azoto. Il gruppo ossidrilico presenta una minor reattività ma comunque può reagire a formare esteri dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico o altri sottoprodotti, solubili in acqua.
L'anilina (**16**), la p-fenilendiammina (**17**) e la L-fenilalanina (**18**) sono insolubili in acqua, perciò non riescono a reagire con il pirone **10** (#11-12, 13, 14, Tabella 4.12). Anche usando una miscela di acqua e metanolo come solvente non ha portato alla solubilizzazione delle ammine. Inoltre, sia per l'1,6-esandiammina (**15**) che per la p-fenilendiammina (**17**) sono stati utilizzati la metà di equivalenti molari (1.8 eq. mol) rispetto alle altre ammine impiegate in Tabella 4.12 in quanto presentano una doppia funzionalità amminica. In particolare, l'1,6-esandiammina (**15**) ha permesso di ottenere una resa pari al 12% del prodotto **20** (#9-10, Tabella 4.12). La bassa resa di questa reazione potrebbe essere imputata alla formazione concomitante del prodotto **19** (Figura 4.7), probabilmente solubile in acqua e quindi non isolabile tramite precipitazione.



19 20

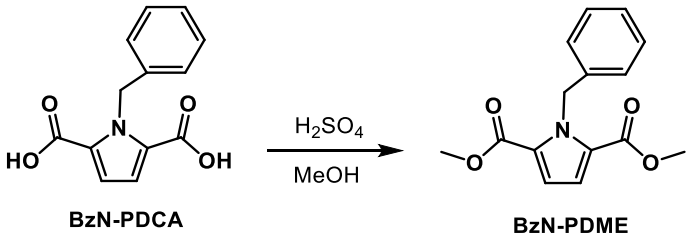
Figura 4.7: Prodotti ottenibili attraverso la reazione di **10** con l'1,6-esandiammina.

Attraverso l'analisi ^{1}H-NMR è stato possibile identificare la formazione del solo prodotto **20** (vedi sezione 7.3). Studi futuri potranno permettere di ottenere rese maggiori del dimero (**20**) variando condizioni di reazione come tempo, temperatura e quantità di ammina.
Dai risultati ottenuti è evidente che sono necessari studi ulteriori per aumentare lo scopo della reazione anche ad ammine aromatiche e ariliche non solubili nel sistema solvente adottato.

4.3 Esterificazione del PDCA

I derivati pirrolici sintetizzati sono caratterizzati da due funzionalità acide che rendono il composto poco solubile in solventi organici comunemente usati per la produzione di polimeri o per reazioni di funzionalizzazione successive. Al contrario, la presenza di gruppi esterei incrementerebbe la solubilità del derivato pirrolico, permettendo lo studio di reazioni di polimerizzazione con maggiore facilità. Con questo obiettivo, studi preliminari sono stati effettuati per convertire i gruppi carbossilici in gruppi esterei. Lo studio si è incentrato in particolare sulla formazione del derivato

dimetil-estereo (BzN-PDME) a partire dal BzN-PDCA. Nello Schema 4.9 viene riportata la reazione studiata.



Schema 4.9: Reazione di esterificazione del BzN-PDCA a formare il BzN-PDME.

Per la reazione di esterificazione si è utilizzato acido solforico (H_2SO_4) e metanolo sia come solvente che reagente. Le reazioni sono state testate utilizzando una temperatura di 85 °C, in pallone munito di un refrigerante ad acqua.

Gli step di ottimizzazione di questa reazione di esterificazione sono stati la determinazione della miglior concentrazione di acido solforico nella miscela di reazione e di un tempo di reazione ottimale. In Tabella 4.12 sono riportate le prove effettuate variando la concentrazione di H_2SO_4 ed il tempo di reazione.

Tabella 4.12: *Variazione della quantità di H_2SO_4 e tempo di reazione per la sintesi del BzN-PDME.*[a]

#	**H_2SO_4 (eq. mol)**	MeOH (mL)	Temperatura (°C)	**Tempo (h)**	Resa[b] (%)
1	0.3	10.0	85	24	22
2	0.5	10.0	85	24	28
3	1.0	10.0	85	24	45
4	2.0	10.0	85	24	45
5	1.0	10.0	85	4	10
6	1.0	10.0	85	8	14
7	1.0	10.0	85	18	35
8	1.0	10.0	85	24	45
9	1.0	10.0	85	48	61
10	1.0	10.0	85	96	86

[a]Condizioni di reazione: BzN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol) e H_2SO_4 vengono sciolti in 10 mL di metanolo ad una temperatura di 85 °C. [b] Resa isolata ottenuta tramite colonna flash su silice e diclorometano come fase eluente.

La concentrazione di acido solforico che permette di ottenere la maggior resa - 45% - è quella riportata nella reazione #3, Tabella 4.12 pari a ad un equivalente molare. Com'è possibile osservare in Tabella 4.12, aumentando il tempo di reazione si ottengono rese maggiori del BzN-PDME con un

massimo di 86% dopo 96 h. Le rese indicate in Tabella 4.12 sono valori di resa isolata attraverso una colonna flash su silice utilizzando diclorometano come solvente.

Tabella 4.13: *Esterificazione del BuN-PDCA e BzN-PDCA.*

#	Reagente	H_2SO_4 (eq.mol)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa[c] (%)
1[a]	BuN-PDCA	1.0	MeOH (10)	85	24	42
2[b]	BzN-PDCA	1.0	EtOH (10)	85	18	40

Condizioni di reazione: [a] BuN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol) e H_2SO_4 (0.05 mL, 1.0 eq. mol) vengono sciolti in 10 mL di metanolo ad una temperatura di 85 °C per un tempo pari a 24 ore. [b] BzN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol) e H_2SO_4 (0.05 mL, 1.0 eq. mol) vengono sciolti in 10 mL di etanolo ad una temperatura di 85 °C per un tempo pari a 24 ore. [c] Resa isolata ottenuta tramite colonna cromatografica utilizzando silice come fase stazionaria e diclorometano come fase eluente.

Sono state inoltre testate preliminarmente l'esterificazione del BuN-PDCA con metanolo (#1, Tabella 4.13) ad ottenere il corrispondente derivato dimetil estere (BuN-PDME) e l'esterificazione del BzN-PDCA con etanolo (#2, Tabella 4.13) ad ottenere il corrispondente derivato dietil estere (BzN-PDEE) con rese paragonabili al BzN-PDME, dimostrando così che il sostituente dell'anello pirrolico non costituisce un elemento fondamentale per la reazione.

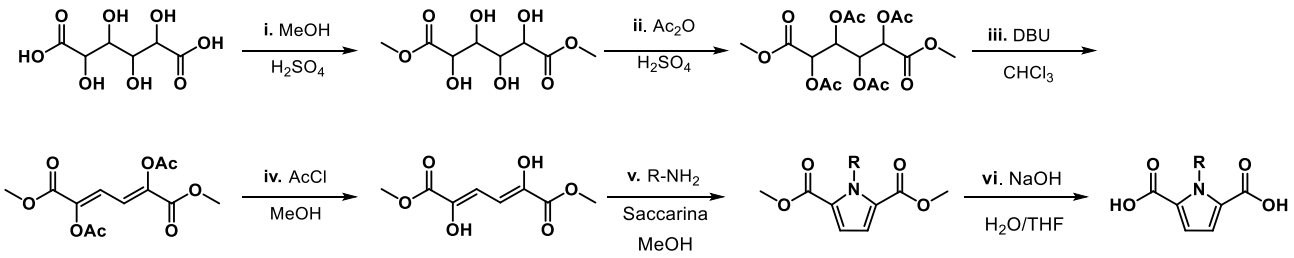
4.4 Green metrics

L'E-Factor viene definito come la differenza tra la massa totale di reagenti (inclusi solventi, catalizzatori, materiali per il work up e purificazione della reazione) e la massa di prodotto ottenuta, diviso la massa del prodotto.

$$E - Factor = \frac{Massa\ dei\ reagenti(Kg) - Massa\ di\ prodotto\ (Kg)}{Massa\ di\ prodotto\ (Kg)} = \frac{Massa\ totale\ di\ scarti\ (Kg)}{Massa\ di\ prodotto\ (Kg)}$$

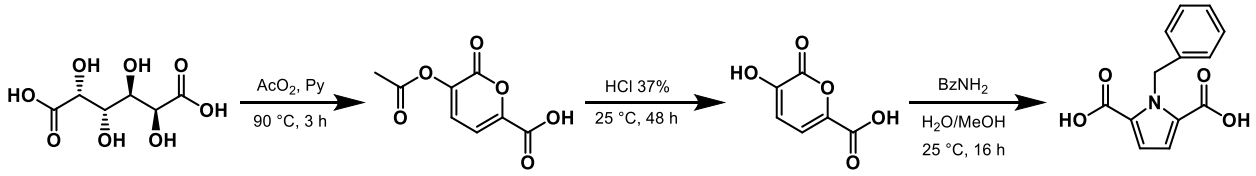
Questa metrica è stata impiegata per valutare e confrontare la via sintetica sviluppata in questo progetto con altre due pubblicazioni presenti in letteratura riguardanti la sintesi di BzN-PDCA e BzN-PDME a partire da acido galattarico (Friderich (2025)[59] e Leonardi (2020 & 2022)[39,57]).

Il primo articolo[59] è uno studio pubblicato durante la stesura di questa tesi ed è stato discusso nella sezione 1.6 (Schema 4.10).



Schema 4.10: Sintesi di del BzN-PDCA a partire da acido galattarico riportato da Friderich (2025).[59]

Il secondo studio[39,57] riguarda la sintesi che è stata impiegata come base di partenza per lo sviluppo di questo progetto di tesi (Schema 4.11).



Schema 4.11: Sintesi del BzN-PDCA a partire da acido galattarico

In Tabella 4.14 vengono riportati i valori di E-Factor calcolati per le tre vie sintetiche ed il tempo di reazione necessario per la sintesi del BzN-PDCA.

Tabella 4.14: *E-Factor e tempo totale di reazione del BzN-PDCA calcolato per le tre diverse vie sintetiche.*

#	Reazione	E-Factor	E-Factor BzN-PDCA	Tempo totale di reazione BzN-PDCA	E-Factor BzN-PDME
Questa tesi	Sintesi del pirone **9**	5.4	39.5 (32.1)[a]	7.0 h	41.9
	Sintesi del pirone **10**	0.6			
	Sintesi del BzN-PDCA	33.5 (26.1)[a]			
	Sintesi del BzN-PDME	2.4			
Friedrichs (2025)	Step 1	5.1	453.1	176.5 h	384.1
	Step 2	11.3			
	Step 3	205.0			
	Step 4	12.4			
	Step 5	150.3			
	Step 6	69.0			
Leonardi (2020)	Sintesi del pirone **2**	17.3	37.3[a]	67.0 h	n.d.
	Sintesi del pirone **3**	4.0			
Leonardi (2022)	Sintesi del BzN-PDCA	16.0			

[a] E-Factor calcolato senza isolare il BzN-PDCA. n.d. = non determinato

Com'è possibile osservare in Tabella 4.14 per la sintesi sviluppata in questo progetto di tesi sono stati calcolati due valori di E-Factor pari a 39.5 e 41.9 relativi alle sintesi del BzN-PDCA e del BzN-PDME rispettivamente. È stato inoltre calcolato un secondo valore di E-Factor (32.1) in cui non vengono considerati le quantità di solventi e materiali per isolare il BzN-PDCA. Questo secondo valore di E-Factor è stato impiegato per il confronto con la sintesi sviluppata da Leonardi (2020 e 2022) dal momento che in questi studi non vengono riportate le quantità di solventi e materiali impiegati nei processi di purificazione.

Nella la sintesi del BzN-PDCA sviluppata in questo studio di tesi, lo step 3 è quello che influenza maggiormente l'E-Factor a causa della perdita del DMAP presente come controione negli step di reazione precedenti. Tuttavia, sia per la sintesi del BzN-PDCA che BzN-PDME sviluppate in questo progetto i valori di E-Factor complessivi risultano inferiori rispetto alle altre vie sintetiche. Va inoltre menzionato che nello step di esterificazione per formare il BzN-PDME non sono stati valutati i materiali impiegati per la colonna flash nel calcolo dell'E-factor. Studi futuri potranno permettere di trovare una via alternativa per il recupero del prodotto che consenta una riduzione degli scarti.

Per la sintesi riportata nell'articolo di Friedrichs (2025) sono stati calcolati due valori di E-Factor, riguardanti la sintesi del BzN-PDCA (453.1) e BzN-PDME (384.1) rispettivamente. Durante il calcolo dell'E-Factor del BzN-PDME non sono stati valutati le quantità di solventi e materiali relativi alla colonna cromatografica necessaria all'isolamento del prodotto in quanto non menzionati dell'articolo. L'E-Factor del BzN-PDME è più basso del BzN-PDCA in quanto la sintesi richiede uno step di reazione in meno.

Per la terza sintesi riportata in Tabella 4.14, è stato calcolato un solo valore di E-Factor in quanto viene sintetizzato solo il BzN-PDCA. Due parametri che influenzano molto l'E-Factor sono i processi di work-up e purificazione. Il prodotto ottenuto in questa via sintetica non viene recuperato ed isolato ma solo verificata la sua formazione attraverso spettro NMR. La mancanza degli step per il recupero del BzN-PDCA comporta un valore di E-Factor sottostimato.

In Tabella 4.14 è stato inoltre confrontato il tempo di reazione per la sintesi del BzN-PDCA (non considerato nelle metriche), nelle due procedure riportate in letteratura rispetto a quella presentata in questo studio di tesi. È evidente che la sintesi del PDCA messa a punto in questo progetto è nettamente inferiore rispetto alle altre due vie sintetiche.

Infine per una valutazione più completa della procedura sintetica del BzN-PDCA e BzN-PDME, focus di questo studio di tesi, le migliori condizioni di reazione sono state analizzate anche impiegando il pentagono radiale di Andraos che include le seguenti green metrics:

- Economia atomica (AE) = $\frac{PM\ prodotto}{PM\ totale\ dei\ reagenti}$
- Fattore stechiometrico (SF) = 1 + $\frac{Massa\ totale\ in\ eccesso\ dei\ reagenti}{Massa\ totale\ stechiometrica\ dei\ reagenti}$
- Resa = $\frac{Massa\ del\ prodotto\ ottenuto}{Massa\ del\ prodotto\ teorica}$
- Efficienza della massa di reazione (RME) = $\frac{Massa\ del\ prodotto}{Massa\ totale\ dei\ reagenti} = resa \cdot AE \cdot \frac{1}{SF}$
- Materiale recuperato (MRP)= $\frac{1}{1+\frac{(\varepsilon)(AE)(c+s+\omega)}{m_p(SF)}} = \frac{1}{1+RME \cdot PMI}$

I dati ottenuti sono stati riportati in Tabella 4.15 ed in Figura 4.8.

Tabella 4.15: *Metriche per la sintesi del BzN-PDCA e BzN-PDME sviluppate in questa tesi.*[a]

#	AE	SF^{-1}	Resa	RME	MRP
Pirone **9**	0.43	1.00	0.91	0.16	0.40
Pirone **10**	0.79	1.00	0.80	0.631	0.99
BzN-PDCA	0.34	0.86	0.71	0.03	0.14
BzN-PDME	0.67	0.97	0.86	0.29	0.52

[a]Rappresentazione a colori: Verde=buono; Arancione: problematico; Rosso: da migliorare.

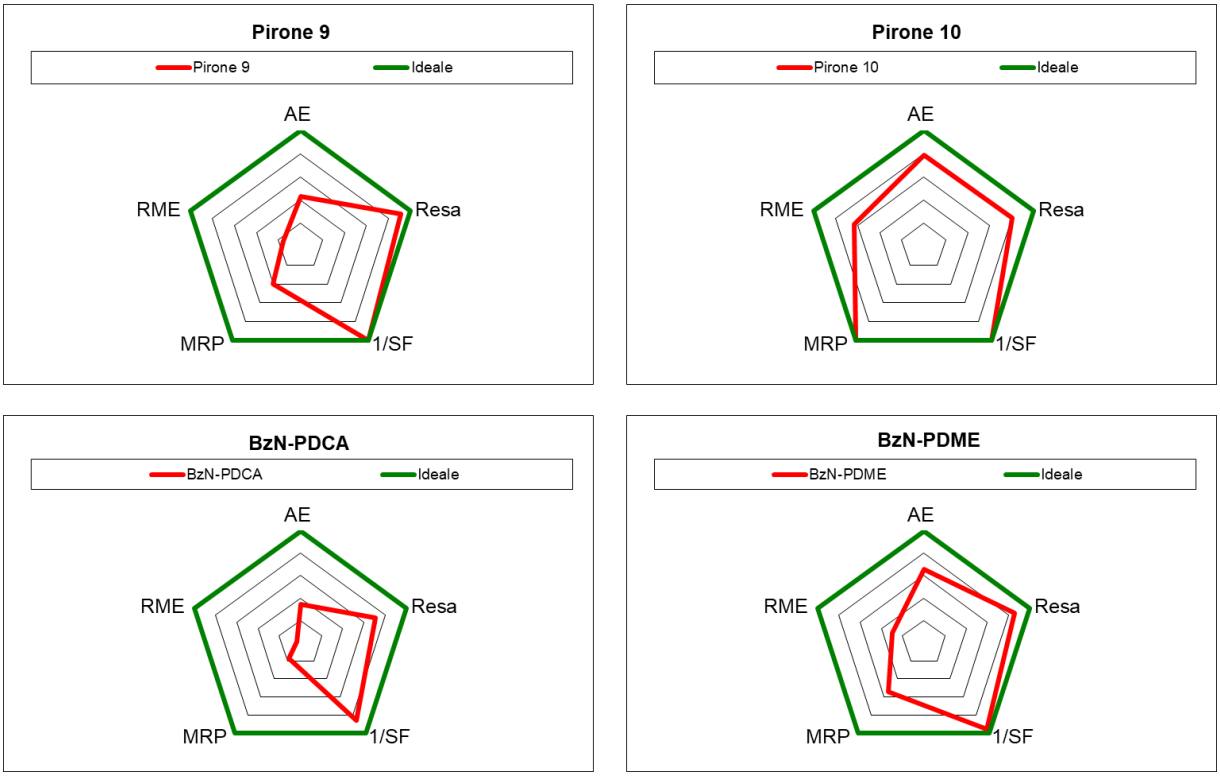


Figura 4.8: Pentagoni radiali di Andraos rappresentanti la sintesi del BzN-PDCA e BzN-PDME

Di seguito vengono discussi gli step di reazione per la sintesi di BzN-PDCA e BzN-PDME sulla base dei dati sopra riportati:

- Pirone **9**: il basso valore di AE (0.43) ed RME (0.16) sono dovuti all'eliminazione di tre molecole di acido acetico, per formare i doppi legami dell'anello pironico. L'elevato eccesso di solvente (anidride acetica) che non viene recuperato porta ad un basso valore di RME e MRP (0.40). Il valore di SF^{-1} pari all'unità è attribuibile alla scelta di considerare solo la frazione di anidride acetica che realmente va a reagire con il substrato e la restante quantità come solvente. Per aumentare i parametri di AE e RME si potrebbe considerare il riutilizzo della miscela di Ac_2O e AcOH distillata per la sintesi di **9** in reazioni successive.
- Pirone **10**: la soluzione basica di MeOH e KOH una volta utilizzata può essere recuperata ed impiegata in un'altra idrolisi ottenendo la stessa quantità di pirone **10**. Questo spiega l'elevato valore di MRP.
- BzN-PDCA: il basso valore di AE (0.34) è causato della presenza di DMAP come sottoprodotto di reazione e dall'utilizzo di benzilammina in largo eccesso rispetto al reagente. Il basso valore di RME (0.03) e MRP (0.14) è causato dell'elevato eccesso di solvente impiegato rispetto al reagente.
- BzN-PDME: l'RMP pari a 0.52 è dovuto al recupero del metanolo utilizzato come solvente di reazione. Va inoltre considerato che nel calcolo delle metriche non sono stati valutati i dati relativi alla colonna cromatografica necessaria all'isolamento del prodotto.

4.5 Conclusioni

La seconda parte di questo lavoro di tesi ha riguardato la sintesi di derivati dell'acido pirrol-2,5-dicarbossilico (PDCA) a partire dall'acido galattarico, sfruttando la chimica dei pironi. Il processo prevede la ciclizzazione dell'acido galattarico in presenza di DMAP portando alla formazione del sale **9**, il quale subisce una successiva idrolisi per generare il derivato **10**. Infine, la formazione di derivati del PDCA avviene tramite reazione con l'ammina corrispondente. Rispetto agli studi precedenti, è stato possibile sostituire l'impiego della piridina, come base, con il DMAP riuscendo ad aumentare la resa (resa 91% del prodotto **9**). Inoltre, si è riusciti a scalare la reazione aumentando le quantità dei reagenti ed ottenendo comunque ottimi valori di resa (80% di resa di **9** utilizzando 50 g di reagente). L'utilizzo del DMAP porta alla formazione di derivati pironici sotto forma di sale (**9** e **10**) che sono stati analizzati attraverso NMR e HRMS per determinarne e confermarne la struttura. È stato possibile ridurre i tempi di idrolisi del sale di pirone **9** a **10** da 48 ad 1 ora passando da un'idrolisi

acida ad un'idrolisi basica con una resa dell'80%. La soluzione basica, inoltre, può essere recuperata ed impiegata nuovamente ottenendo valori di resa comparabili.

È stato possibile sintetizzare il BzN-PDCA riducendo i tempi di reazione da 16 ad 1 ora ed aumentando la resa di circa il 10% (resa ottenuta 71%). Il prodotto è stato isolato senza usare tecniche cromatografiche ma per semplice precipitazione ottenendo valori di resa fino all'80% e scalando la reazione partendo da 5.0 grammi del sale di pirone **10**.

Impiegando le migliori condizioni di reazione trovate sono stati sintetizzati numerosi altri derivati dell'N-PDCA con rese variabili dall' 12 al'89%. Sono stati inoltre effettuati studi preliminari per l'esterificazione del BzN-PDCA e BuN-PDCA a formare i corrispondenti derivati esterificati con rese tra il 40 e 86%.

Per ogni step di reazione per la sintesi del BzN-PDCA e BzN-PDME sono state calcolate le green metrics. In particolare, l'E-Factor è stato inoltre impiegato per confrontare questa via sintetica con altre due pubblicazioni presenti in letteratura risultando essere la più green. Infine, studi successivi saranno rivolti a migliorare le rese di alcuni derivati pirrolici che derivano da ammine aromatiche e dall'impiego di questi monomeri per la sintesi di polimeri e materiali bio-based.

5. PARTE SPERIMENTALE

Reazione di sintesi dell'1-benzil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide (HMPC,)

In una tipica reazione, una miscela contenente D-glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol), acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) e 9.0 mL di DMSO viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 90 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 30 minuti. La miscela viene raffreddata. Il recupero del prodotto avviene attraverso l'eliminazione del DMSO tramite rotavapor e successiva estrazione con acqua ed etil acetato. La fase organica viene asciugata e il prodotto puro viene ottenuto tramite colonna flash impiegando silice come fase stazionaria ed etilacetato/esano in rapporto 1:3 come fase eluente.

Il prodotto puro viene ottenuto come un olio marrone con una resa pari al 40%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm= 9.55 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.00-6.98 (d, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 6.31-6.30 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm= 179.83, 141.95, 137.79, 132.78, 128.77, 127.42, 126.10, 124.34, 110.78, 56.65, 48.54.

Reazione di sintesi del sale dell'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico (**10**)

In una tipica reazione, una miscela contenente acido galattarico (2.5 g, 1.0 eq. mol), DMAP (1.44 g, 1.0 eq. mol) ed anidride acetica (16.8 mL, 15.0 eq. mol) viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 90 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 5 ore. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, il solvente viene eliminato impiegando un apparato di distillazione ottenendo un liquido nero denso (circa 6.5 g) contenente il prodotto (la formazione del pirone **9** viene confermata da analisi NMR). A questo liquido nero viene aggiunta una soluzione 0.1 molare di MeOH/KOH (0.056 g di KOH in 10 mL di MeOH). La miscela viene mantenuta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per un tempo pari a 1 ora. Terminato il tempo di reazione il prodotto viene recuperato per filtrazione su carta ed asciugato all'aria ottenendo un solido marrone (pirone **10**).

Il pirone **9** viene ottenuto con una resa pari al 91%.

Il pirone **10** viene ottenuto con una resa pari all'80%.

Pirone 9:

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 8.22-8.21 (d, 2H), 7.44-7.42 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 3H), 3.11 (s, 6H)

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 172.47, 168.44, 161.03, 157.92, 156.46, 142.90, 137.20, 132.90, 115.03, 107.33, 105.85, 40.53, 21.55, 20.67.

Massa Esatta calcolata per $[C_8H_5O_6 - H]^-$ 197.0092 m/z, trovata $[C_8H_5O_6 - H]^-$ 197.0054 m/z.

Massa Esatta calcolata per $[C_7H_{11}N_2 + H]^+$ 123.0917 m/z, trovata $[C_7H_{11}N_2 + H]^+$ 123.0919 m/z.

Pirone 10:

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm= 8.21-8.20 (d, 2H), 6.89-6.88 (d, 1H), 6.82-6.81 (d, 2H), 6.66-6.65 (d, 1H), 3.08 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.21, 159.78, 156.15, 146.12, 145.69, 143.93, 115.17, 110.07, 107.28, 39.61.

Massa Esatta calcolata per $[C_6H_3O_5 - H]^-$ 154.9986 m/z, trovata $[C_6H_3O_5 - H]^-$ 154.9968 m/z.

Massa Esatta calcolata per $[C_7H_{11}N_2 + H]^+$ 123.0917 m/z, trovata $[C_7H_{11}N_2 + H]^+$ 123.0915 m/z.

Reazione di sintesi dell'acido n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilico (BzN-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), benzilammina (0.71 mL, 3.6 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 1 ora. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido bianco.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 71%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 12.87 (s, 2H), 7.28-7.25 (t, 2H), 7.20-7.18 (t, 1H), 6.92 (s,2H), 6.89-6.88 (d, 2H), 6.12 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.04, 139.79, 128.80, 128.43, 127.16, 126.17, 117.11, 48.60.

Massa Esatta calcolata per $[C_{13}H_{10}NO_4 - H]^-$ 244.0615 m/z, trovata $[C_{13}H_{10}NO_4 - H]^-$ 244.0584 m/z.

Reazione di sintesi dell'acido n-butilpirrol-2,5-dicarbossilico (BuN-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), butilammina (0.65 mL, 3.6 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 3 ore. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido bianco.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa dell'89%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 12.76 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.79-4.76 (t, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.88-0.85 (t, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.06, 127.99, 116.60, 45.62, 34.03, 19.72, 14.05.

Massa Esatta calcolata per $[C_{10}H_{12}NO_4 - H]^-$ 210.0772 m/z, trovata $[C_{10}H_{12}NO_4 -H]^-$ 210.0746 m/z.

Reazione di sintesi dell'acido n-1-etanolpirrol-2,5-dicarbossilico (EtON-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), etanolammina (0.39 mL, 3.6 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 1 ora. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido bianco.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 50%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 12.76 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.90-4.88 (t, 2H), 3.57-3.54 (t, 2H), 3.32 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.20, 128.52, 116.49, 61.66, 47.60.

Massa Esatta calcolata per $[C_8H_8NO_5 - H]^-$ 198.0408 m/z, trovata $[C_8H_8NO_5 -H]^-$ 198.0389 m/z.

Reazione di sintesi dell'acido n-1-propanolpirrol-2,5-dicarbossilico (PrON-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), 3-ammino-1-propanolo (0.49 mL, 3.6 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 1 ora. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido bianco.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 55%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 12.78 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.81-4.79 (t, 2H), 3.37-3.35 (t, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.05, 128.10, 116.64, 58.95, 43.67, 35.30.

Reazione di sintesi dell'acido n-ottilpirrol-2,5-dicarbossilico (OtN-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), ottilammina (1.08 mL, 3.6 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 1 ora. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido bianco.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 64%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 12.75 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.77-4.75 (t, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H) 1.23 (m, 10H), 0.86-0.83 (t, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.04, 127.97, 116.60, 45.82, 31.77, 31.63, 29.01, 28.94, 26.40, 22.52, 14.42.

Massa Esatta calcolata per $[C_{14}H_{20}NO_4 - H]^-$ 266.1398 m/z, trovata $[C_{14}H_{20}NO_4 - H]^-$ 266.1373 m/z.

Reazione di sintesi dell'acido 1,6-esan-dipirrol-2,5-dicarbossilico (HMDA-PDCA)

In una tipica reazione, una miscela contenente il derivato pironico **10** (0.5 g, 1.0 eq. mol), 1,6-esandiammina (0.38 g, 1.8 eq. mol), KOH (0.31 g, 3.0 eq. mol) e 7.16 mL di H_2O viene posta all'interno di un pallone. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 70 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 1 ora. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene aggiunto acido cloridrico (HCl 37%) finché la soluzione non risulta acida. Il prodotto viene recuperato attraverso filtrazione su carta ottenendo un solido marrone chiaro.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 12%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm = 6.79 (s, 4H), 4.75-4.73 (t, 4H,), 1.62 (m, 4H), 1.24 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm = 162.08, 128.01, 116.51, 45.80, 31.86, 26.18.

Reazione di sintesi del dimetil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato (BzN-PDME)

In una tipica reazione, una miscela contenente BzN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol), H_2SO_4 (0.05 mL, 1.0 eq. mol) e 10 mL di metanolo viene posta in un pallone dotato di condensatore. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 85 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 48 ore. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene eliminato il metanolo con l'impiego del rotavapor ottenendo un liquido denso marrone. Il prodotto viene isolato sottoforma di un solido bianco attraverso colonna cromatografica su silice utilizzando diclorometano come fase mobile.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 61%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.19-7.17 (t, 2H), 7.13-7.10 (t, 1H), 6.93-6.92 (d, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.72 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 159.97, 137.67, 127.37, 126.61, 125.87, 125.10, 116.03, 50.61, 48.18.

Massa Esatta calcolata per $[C_{15}H_{16}NO_4 + H]^+$ 274.1074 m/z, trovata $[C_{15}H_{16}NO_4 + H]^+$ 274.1083 m/z.

Reazione di sintesi del dimetil n-butilpirrol-2,5-dicarbossilato (BuN-PDME)

In una tipica reazione, una miscela contenente BuN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol), H_2SO_4 (0.05 mL, 1.0 eq. mol) e 10 mL di metanolo viene posta in un pallone dotato di condensatore. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 85 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 24 ore. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene eliminato il metanolo con l'impiego del rotavapor ottenendo un liquido denso marrone. Il prodotto viene isolato sottoforma di un solido bianco attraverso colonna cromatografica su silice utilizzando diclorometano come fase mobile.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 42%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 6.88 (s, 2H), 4.82-4.80 (t, 2H), 3.85 (s, 6H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 0.96-0.93 (t, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 161.07, 127.14, 116.54, 51.53, 46.50, 33.87, 19.92, 13.78.

Reazione di sintesi del dietil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato dietil estere (BzN-PDEE)

In una tipica reazione, una miscela contenente BzN-PDCA (0.20 g, 1.0 eq. mol), H_2SO_4 (0.05 mL, 1.0 eq. mol) e 10 mL di etanolo viene posta in un pallone dotato di condensatore. La miscela viene scaldata ad una temperatura di 85 °C e mantenuta in agitazione attraverso l'impiego di un'ancoretta magnetica. Arrivata in temperatura, la reazione viene mantenuta in queste condizioni per 18 ore. Terminato il tempo di reazione la miscela viene raffreddata. Una volta fredda, viene eliminato il metanolo con l'impiego del rotavapor ottenendo un liquido denso marrone. Il prodotto viene isolato sottoforma di un solido bianco attraverso colonna cromatografica su silice utilizzando diclorometano come fase mobile.

Il prodotto pulito viene ottenuto con una resa del 40%.

^{1}H NMR (600 MHz, MeOD) δ ppm = 7.23-7.21 (t, 2H), 7.17-7.15 (t, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.93-6.92 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.25-4.21 (m, 4H), 1.28-1.26 (t, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ ppm = 160.59, 139.00, 127.94, 127.83, 126.50, 125.68, 116.59, 60.29, 48.64, 13.12.

6. RIFERIMENI BIBLIOGRAFICI

1. Takkellapati S., Li T., Gonzalez M.A., An overview of biorefinery-derived platform chemicals from a cellulose and hemicellulose biorefinery. *Clean Technol. Environ. Policy* **2018**, 20(7), 1615-1630.

2. Rothenberg G., A realistic look at CO_2 emissions, climate change and the role of sustainable chemistry. *Sustain Chem Clim Action*. **2023**, 2, 100012.

3. Dincer I., Renewable energy and sustainable development: a crucial review. *Renew Sustain Energy Rev*. **2000**, 4(2), 157-175.

4. *Monthly Climate Reports | Global Climate Report | Annual 2024 | National Centers for Environmental Information (NCEI)*. https://www.ncei.noaa.gov/access/monitoring/monthly-report/global/202413 (accessed 2025-07-12).

5. Environment, U. N. *About Montreal Protocol*. https://www.unep.org/ozonaction/who-we-are/about-montreal-protocol (accessed 2025-07-09)

6. *Protocollo di Kyoto*. ISPRA Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. https://www.isprambiente.gov.it/it/servizi/registro-italiano-emission-trading/aspetti-generali/protocollo-di-kyoto (accessed 2025-07-12).

7. Agenda-2030-Onu-Italia.Pdf. https://unric.org/it/wp-content/uploads/sites/3/2019/11/Agenda-2030-Onu-italia.pdf (accessed 2025-07-09).

8. *Accordo di Parigi sui cambiamenti climatici*. Consilium. https://www.consilium.europa.eu/it/policies/paris-agreement-climate/ (accessed 2025-07-12).

9. Canada, N. R. *Coal facts*. https://natural-resources.canada.ca/minerals-mining/mining-data-statistics-analysis/minerals-metals-facts/coal-facts (accessed 2025-07-12).

10. *World*. IEA. https://www.iea.org/world/natural-gas (accessed 2025-07-12).

11. *World Oil Production - Real-Time & Historical Trends*. https://ycharts.com/indicators/world_oil_production?utm_source=chatgpt.com (accessed 2025-07-12).

12. The-New-Plastics-Economy-Rethinking-the-Future-of-Plastics.Pdf. https://content.ellenmacarthurfoundation.org/m/1775fbba280fa21/original/The-New-Plastics-Economy-Rethinking-the-future-of-plastics.pdf

13. De Jong, E.; Higson, A.; Walsh, P.; Wellisch, M.; Barbosa, M.; Blaauw, R.; Gosselink, R.; Jørgensen, H.; Mandl, M.; McLaughlin, M.; Smith, M. A.; Willke, T. Bio-Based Chemicals Value Added Products from Biorefineries.

14. *What is IEA Bioenergy? – Bioenergy*. https://www.ieabioenergy.com/about/ (accessed 2025-09-23).

15. Konstantinavičienė J., Vitunskienė V., Definition and Classification of Potential of Forest Wood Biomass in Terms of Sustainable Development: A Review. *Sustainability*. **2023**, 15(12), 9311.

16. Cherubini F., Jungmeier G., Wellisch M., Toward a common classification approach for biorefinery systems. *Biofuels, Bioprod. Biorefining*. **2009**, 3(5), 534-546.

17. Cherubini F., The biorefinery concept: Using biomass instead of oil for producing energy and chemicals. *Energy Convers. Manage*. **2010**, 51(7), 1412-1421.

18. Tursi A., A review on biomass: importance, chemistry, classification, and conversion. *Biofuel Res. J*. **2019**, 6(2), 962-979.

19. Lee H.V., Hamid S.B.A., Zain S.K., Conversion of Lignocellulosic Biomass to Nanocellulose: Structure and Chemical Process. *Sci. World J*. **2014**, 2014(20), 1-20.

20. Orlandi M., Zoia L., SINTESI DA LIGNINA DI MATERIALI INNOVATIVI BIODEGRADABILI. *Chim. Ind.* **2014**

21. Zimbardi P., Cardinale G., Demichele M., Nanna F., Viggiano D., Bonini C., D'Alessio L., D'Auria M., Teghil R., Tofani D., Lignin recovery. A resource to value. 1999.

22. Pelckmans M., Renders T., Van De Vyver S., Sels B.F., Bio-based amines through sustainable heterogeneous catalysis. *Green Chem*. **2017**, 19(22), 5303-5331.

23. Hill K., Industrial development and application of biobased oleochemicals. *Pure Appl. Chem*. **2007**, 79(11), 1999-2011.

24. Hassan S.S., Williams G.A., Jaiswal A.K., Moving towards the second generation of lignocellulosic biorefineries in the EU: Drivers, challenges, and opportunities. *Renew Sustainable Energy Rev*. **2019**, 101, 590-599.

25. Fernando S., Adhikari S., Chandrapal C., Murali N., Biorefineries: Current Status, Challenges, and Future Direction. *Energy Fuels*. **2006**, 20(4), 1727-1737.

26. Kamm B., Kamm M., Principles of biorefineries. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. **2004**, 64(2), 137-145.

27. De Jong E., Jungmeier G., Biorefinery Concepts in Comparison to Petrochemical Refineries. In *Industrial Biorefineries & White Biotechnology*. Elsevier, **2015**, 3-33.

28. Werpy T., Petersen G., *Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I -- Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*. National Renewable Energy Laboratory (NREL): Golden, CO (United Stetes), **2004**.

29. Economia circolare: definizione, importanza e vantaggi. Tematiche | Parlamento europeo. https://www.europarl.europa.eu/topics/it/article/20151201STO05603/economia-circolare-definizione-importanza-e-vantaggi (accessed 2025-07-30).

30. Stichnothe H., Bell G., Jørgensen H., Ed de Jong, Avantium (The Netherlands).

31. Kuivanen J., Wang Y.M.J., Richard P., Engineering Aspergillus niger for galactaric acid production: elimination of galactaric acid catabolism by using RNA sequencing and CRISPR/Cas9. *Microb. Cell Factories*. **2016**, 15(1), 210.

32. Barth D., Wiebe M.G., Enhancing fungal production of galactaric acid. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. **2017**, 101(10), 4033-4040.

33. Ortiz-Sanchez M., Solarte-Toro J.C., González-Aguirre J.A., Peltonen K.E., Richard P., Cardona Alzate C.A., Pre-feasibility analysis of the production of mucic acid from orange peel waste under the biorefinery concept. *Biochem. Eng. J*. **2020**, 161, 107680.

34. Trapasso G., Chícharo B., Gherardi T., Redolfi-Bristol D., Aricò F., Iron(III) Sulfate-Mediated Synthesis of 2,5-Furandicarboxylic Acid Dimethyl Ester from Galactaric Acid. *Catalysts*. **2023**, 13(7), 1114.

35. Kiely D.E., Chen L., Lin T., Synthetic polyhydroxypolyamides from galactaric, xylaric, D -glucaric, and D -mannaric acids and alkylenediamine monomers—some comparisons. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem*. **2000**, 38(3), 594-603.

36. Lee J., Recent Advances in the Synthesis of 2-Pyrones. *Mar. Drugs*. **2015**, 13(3), 1581-1620.

37. McGlacken G.P., Fairlamb I.J.S., 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity. *Nat. Prod. Rep*. **2005**, 22(3), 369.

38. Goel A., Ram V.J., Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron*. **2009**, 65(38), 7865-7913.

39. Leonardi G., Li J., Righetti G.I.C., Pyrone Synthesis from Renewable Sources: Easy Preparation of 3-Acetoxy-2-oxo-2H-pyran-6-carboxylic Salts and their Derivatives as 3-Hydroxy-2H-pyran-2-one from C6 Aldaric Acids. *Eur. J. Org. Chem*. **2020**, 2020(2), 241-251.

40. Schäberle T.F., Biosynthesis of α-pyrones. *Beilstein J. Org. Chem*. **2016**, 12, 571-588.

41. Dobler D., Leitner M., Moor N., Reiser O., 2-Pyrone – A Privileged Heterocycle and Widespread Motif in Nature. *Eur. J. Org. Chem*. **2021**, 2021(46), 6180-6205.

42. Musa M., Cooperwood J., Khan M.O., A Review of Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Breast Cancer. *Curr. Med. Chem*. **2008**, 15(26), 2664-2679.

43. Afarinkia K., Vinader V., Nelson T.D., Posner G.H., DielsAlder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones. Regiocontrolled and Stereocontrolled Synthesis of Unsaturated, Bridged, Bicyclic Lactams. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4088-4097.

44. Frébault F., Oliveira M.T., Wöstefeld E., Maulide N., A Concise Access to 3-Substituted 2-Pyrones. *J. Org. Chem*. **2010**, 75(22), 7962-7965.

45. Wiley R.H., Jarboe C.H., 2-Pyrones. XIX. 3-Hydroxy-2-pyrone and 4-Arylhydrazono-2,3-pyranones. *J. Am. Chem. Soc*. **1956**, 78(11), 2398-2401.

46. Philkhana S.C., Badmus F.O., Dos Reis I.C., Kartika R., Recent Advancements in Pyrrole Synthesis. *Synthesis*. **2021**,53(09):1531-1555.

47. Akelis L., Rousseau J., Juskenas R., Greener Paal–Knorr Pyrrole Synthesis by Mechanical Activation. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**,2016(1):31-35.

48. Heravi M.M., Zadsirjan V., Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv*. **2020**, 10(72), 44247-44311.

49. Wang L.X., Li X.G., Yang Y.L., Preparation, properties and applications of polypyrroles. *React. Funct. Polym*. **2001**, 47(2), 125-139.

50. Li H., Guo H., Fang Z., Aida T.M., Smith R.L., Cycloamination strategies for renewable N-heterocycles. *Green Chem*. **2020**, 22(3), 582-611.

51. Roomi M.W., MacDonald S.F., The Hantzsch pyrrole synthesis. *Can. J. Chem*. **1970**, 48(11), 1689-1697.

52. Amarnath V., Anthony D.C., Amarnath K., Valentine W.M., Wetterau L.A., Graham D.G., Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *J. Org. Chem*. **1991**, 56(24), 6924-6931.

53. Jadhav V., Anchi A., Kurahatti S., A Facile and Green synthesis of Van Leusen 3,4-disubstituted Pyrroles - A Microwave-assisted IL mediated [3+2] Cycloaddition of TosMIC and Chalcones: Molecular docking, Biological and DFT studies. *J. Mol. Struct*. **2025**, 1339, 142108.

54. Bobál P., Lightner D.A., An improved coupling procedure for the barton-zard pyrrole synthesis. *J. Heterocycl. Chem*. **2001**, 38(2), 527-530.

55. Alekseyev R.S., Kurkin A.V., Yurovskaya M.A., The Piloty-Robinson reaction of N-substituted piperidin-4-one azines. A novel route for the synthesis of 3,6-diazacarbazole. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2011**, 47(5), 584-596.

56. Wozniak B., Li Y., Hinze S., Tin S., De Vries J.G., Efficient Synthesis of Biomass-Derived N-Substituted 2-Hydroxymethyl-5-Methyl-Pyrroles in Two Steps from 5-Hydroxymethylfurfural. *Eur. J. Org. Chem*. **2018**, 2018(17), 2009-2012.

57. Leonardi G., Truscello A., Righetti G.I.C., Sustainable Synthesis of N-Alkyl-Pyrrolecarboxylic and Pyrrolepyrazinones Derivatives from Biosourced 3-Hydroxy-2-pyrones and Amines. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10(38), 12763-12770.

58. Adhikary N.D., Kwon S., Chung W.J., Koo S., One-Pot Conversion of Carbohydrates into Pyrrole-2-carbaldehydes as Sustainable Platform Chemicals. *J. Org. Chem*. **2015**, 80(15), 7693-7701.

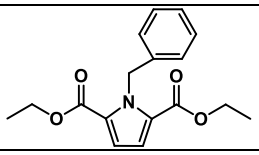
59. Friedrichs J.J., Stirnweiß K., Urmann C., Sieber V., Synthesis of *N* -Substituted Pyrrole-2,5-Dicarboxylic Acids from D -Galactaric Acid. *ChemSusChem*. **2025**, e2501106.

60. Prat D., Pardigon O., Flemming H.W., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process. Res. Dev*. **2013**, 17(12), 1517-1525.

7. APPENDICE

7.1 Prodotti ed intermedi sintetizzati

Abbreviazione	Nome Composto	Struttura
HMPC	1-benzil-5-(idrossimetil)pirrolo-2-carbaldeide	
9	Sale dell'acido 3-acetossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico	
10	Sale dell'acido 3-idrossi-2-osso-2H-piran-6-carbossilico	
BzN-PDCA	Acido n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilico	
BuN-PDCA	Acido n-butilpirrol-2,5-dicarbossilico	
EtON-PDCA	Acido n-1-etanolpirrol-2,5-dicarbossilico	
PrON-PDCA	Acido n-1-propanolpirrol-2,5-dicarbossilico	
OtN-PDCA	Acido n-ottilpirrol-2,5-dicarbossilico	
HMDA-PDCA	Acido n-1,6-esan-dipirrol-2,5-dicarbossilico	
BzN-PDME	Dimetil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato	
BuN-PDME	Dimetil n-butilpirrol-2,5-dicarbossilato	

BzN-PDEE	Dietil n-benzilpirrol-2,5-dicarbossilato	

7.2 Tabelle supplementari

Tabella S.1: *Sintesi del HMPC variando la temperatura.*[a]

#	Solvente	Acido	$BzNH_2$	**Temperatura (°C)**	Resa (%)[b]
1	DMSO	Acido ossalico	$BzNH_2$	100	35[c]
2	DMSO	Acido ossalico	$BzNH_2$	90	47
3	DMSO	Acido ossalico	$BzNH_2$	70	9

[a]Condizioni di reazione: glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol) e acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL di DMSO per 0.5 h. [b] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato. [c] Resa riportata da [66].

Tabella S.2: *Idrolisi del derivato imminico dell'HMPC per ottenere l'HMPC.*[a]

#	Solvente	Acido	$BzNH_2$	**H_2O (mL)**	Resa[d] (%)
1	DMSO	Acido ossalico	$BzNH_2$	H_2O[b] (10)	34
2	DMSO	Acido ossalico	$BzNH_2$	H_2O[c] (10)	34

[a]Condizioni di reazione: glucosio (2.16 g, 1.0 eq. mol), $BzNH_2$ (1.31 mL, 1.0 eq. mol) e acido ossalico (1.08 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 9.0 mL di DMSO per 0.5 h. [b] L' H_2O è stata aggiunta una volta terminata la reazione, dopodiché la reazione è stata posta in frigo per una notte e poi estratta con etilacetato. [c] Terminati i 30 minuti della reazione è stata aggiunta H_2O e la reazione è continuata per altri 30 minuti a 90 °C. [d] Resa dopo estrazione con acqua ed etilacetato.

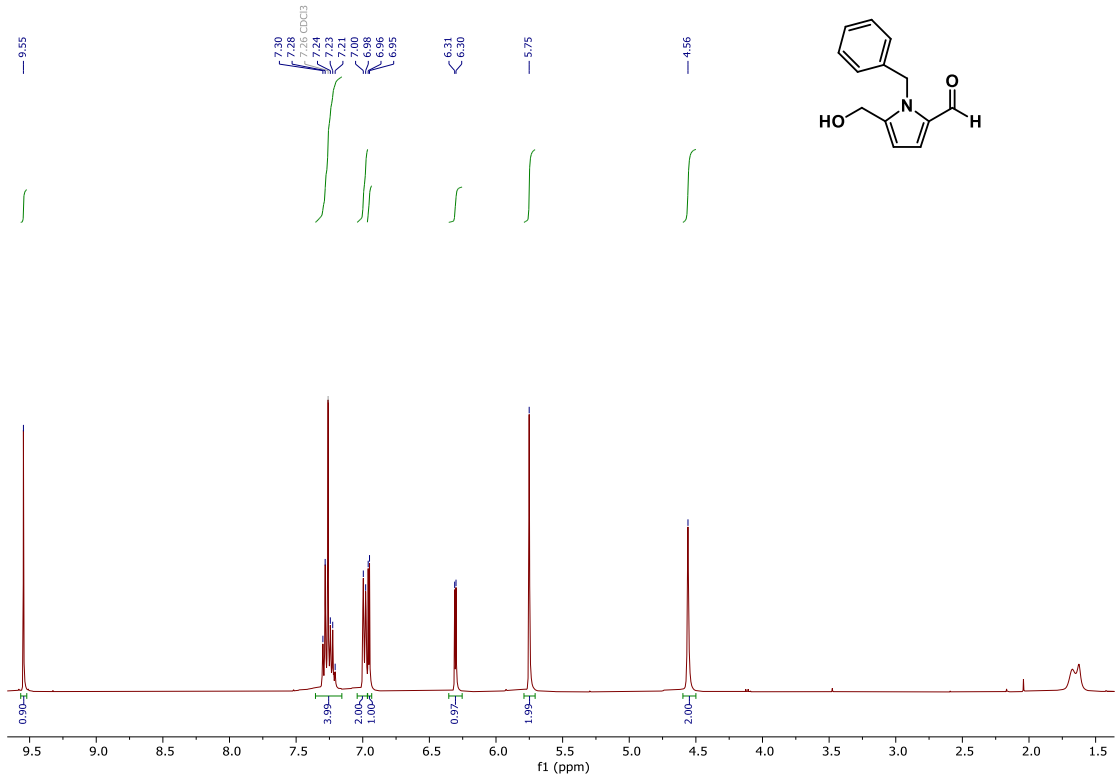
Tabella S.3: *Ottimizzazione della temperatura per la sintesi del pirone **9**.*[a]

#	Solvente	Base	Tempo (h)	**Temperatura (°C)**	Conversione (%)	Pirone **9** Resa[b] (%)
1	Ac_2O	DMAP	5	100	100	94
2	Ac_2O	DMAP	5	90	100	91
3	Ac_2O	DMAP	5	70	100	73

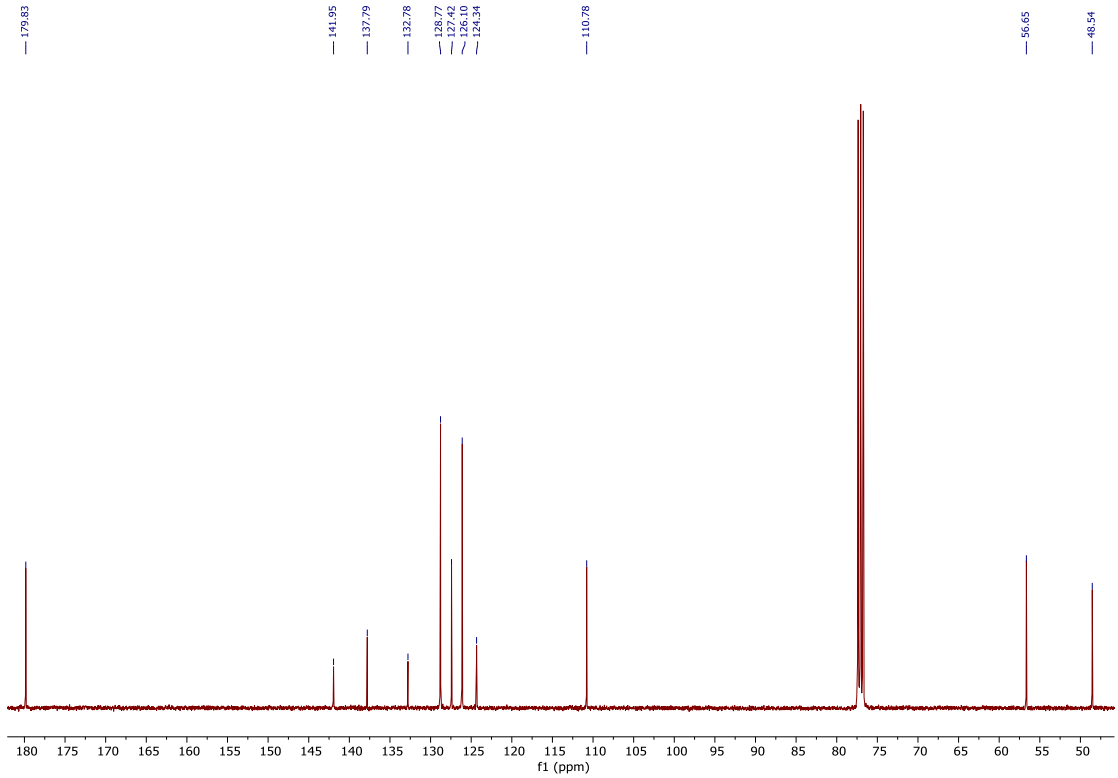
[a]Condizioni di reazione: acido galattarico (2.5 g, 1.0 eq. mol) e DMAP (1.44 g, 1.0 eq. mol) sono stati sciolti in 16.8 mL di anidride acetica (15 eq. mol) per un tempo pari a 5 h. [b] Resa NMR, calcolata tramite analisi ^{1}H-NMR usando 1,2,4,5-tetraclorobenzene come standard interno, previa distillazione del solvente.

7.3 Spettri NMR e Masse Esatte

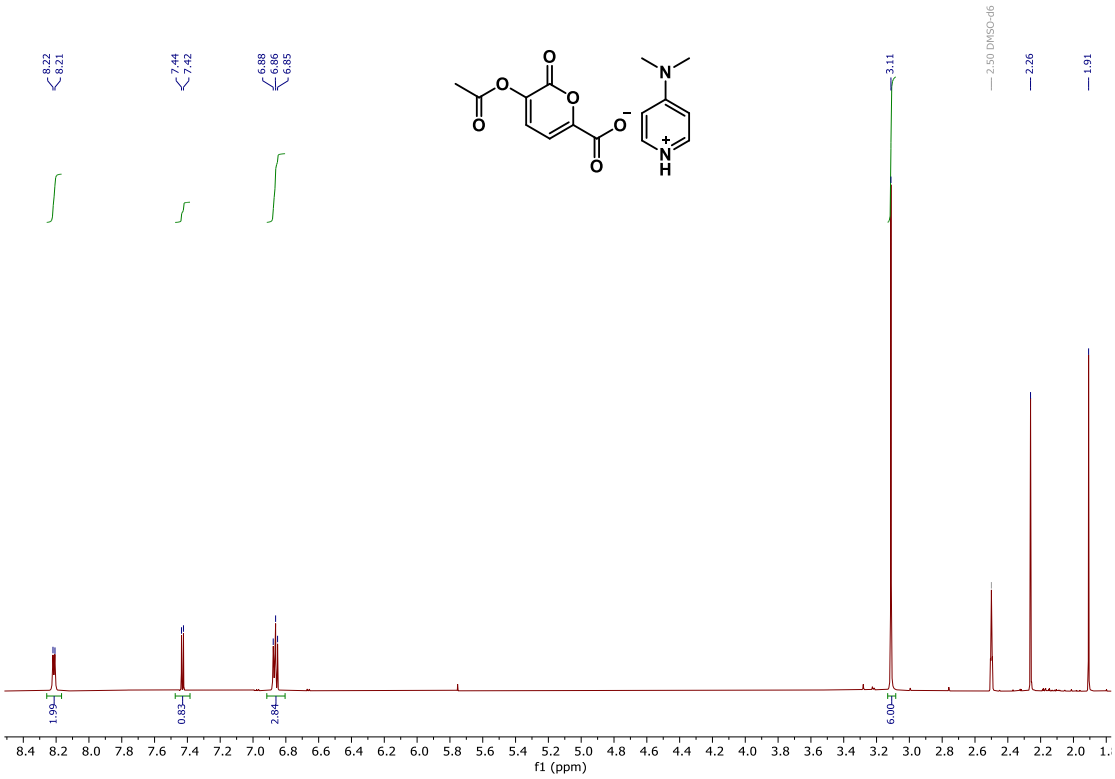
^{1}H-NMR HMPC in $CDCl_3$



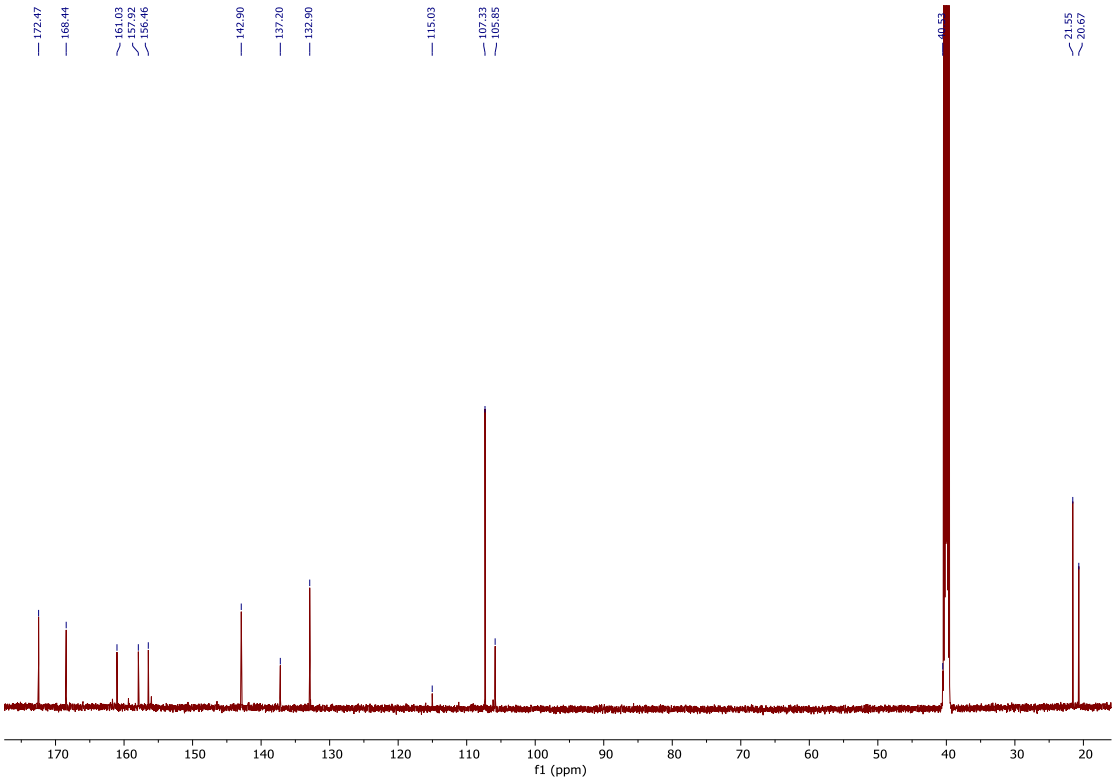
^{13}C-NMR HMPC in $CDCl_3$



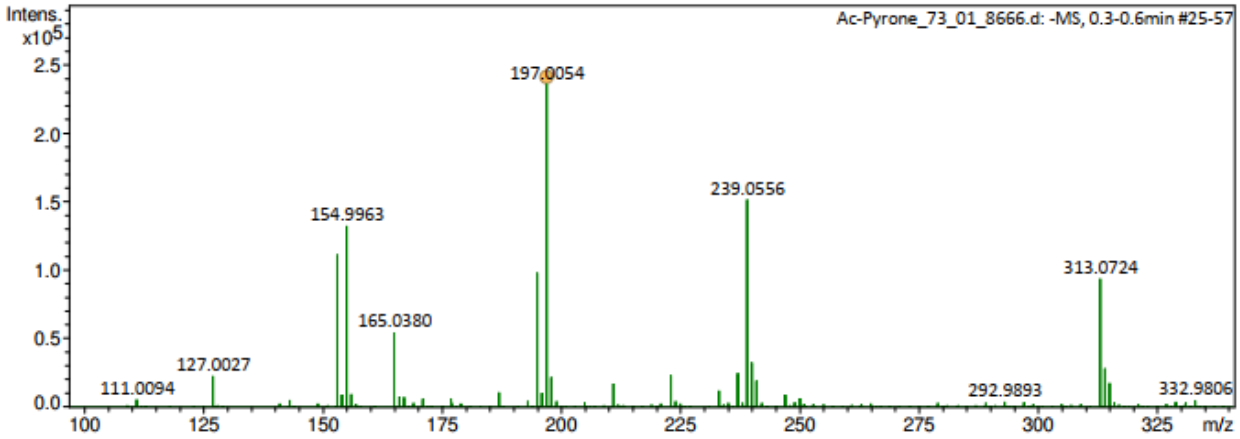
^{1}H-NMR Pirone **9** in DMSO

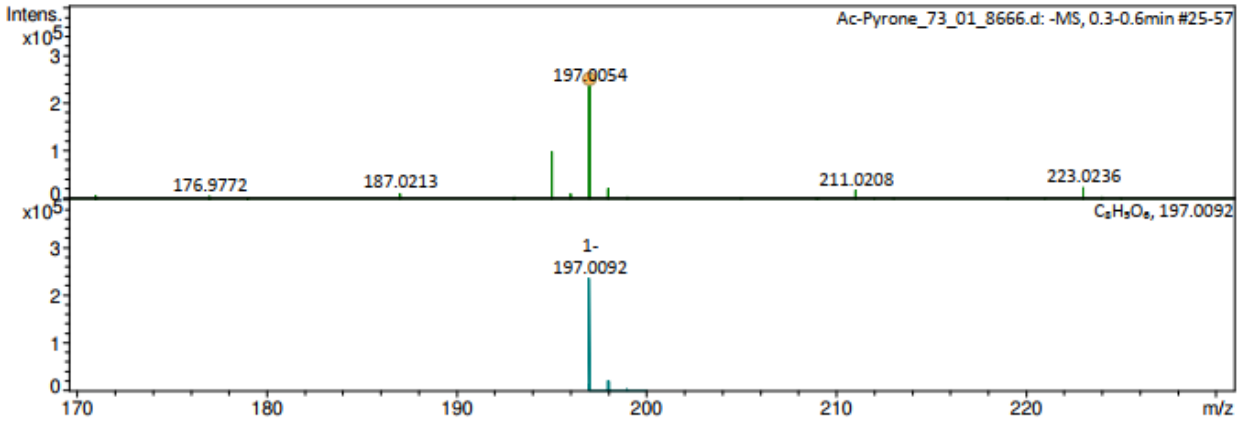


^{13}C-NMR Pirone **9** in DMSO



HRMS Pirone **9** - negativo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
197.0054	1	C8H5O6	197.0092	19.1	2.8	1	100.00	6.0	even	ok

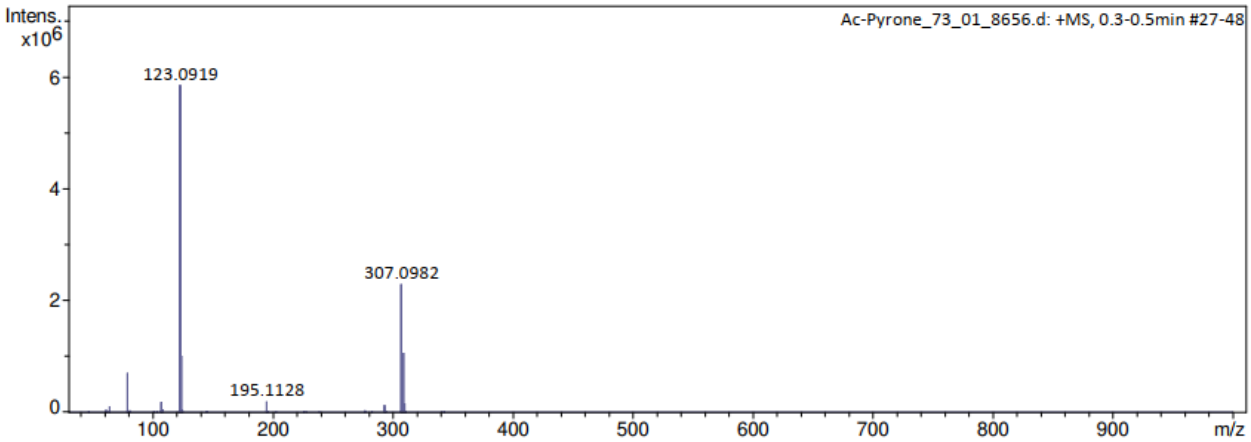
Analysis Info

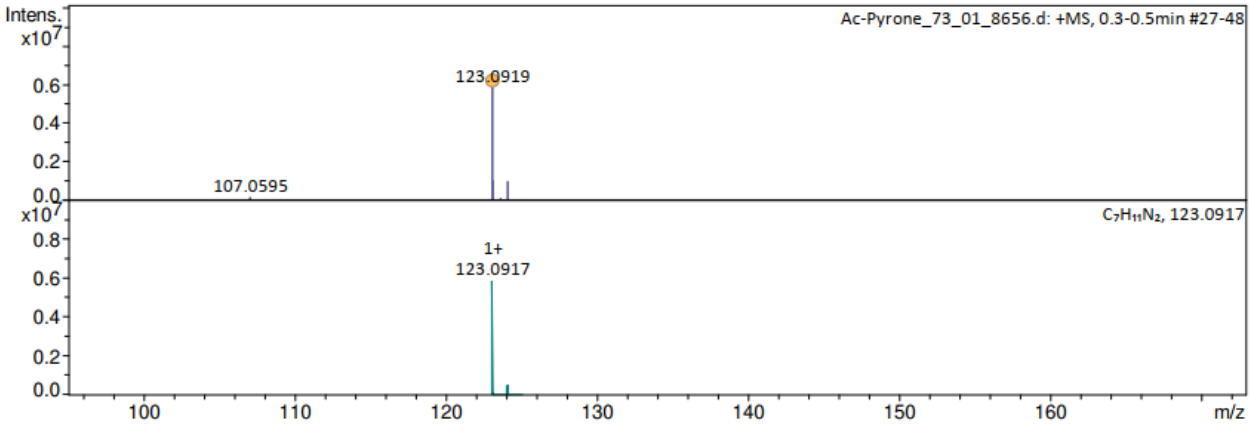
Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\Ac-Pyrone_73_01_8666.d	Acquisition Date	7/25/2025 10:40:32 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	Ac-Pyrone	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

HRMS Pirone **9** - positivo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
123.0919	1	C7H11N2	123.0917	-1.7	50.9	1	100.00	4.0	even	ok

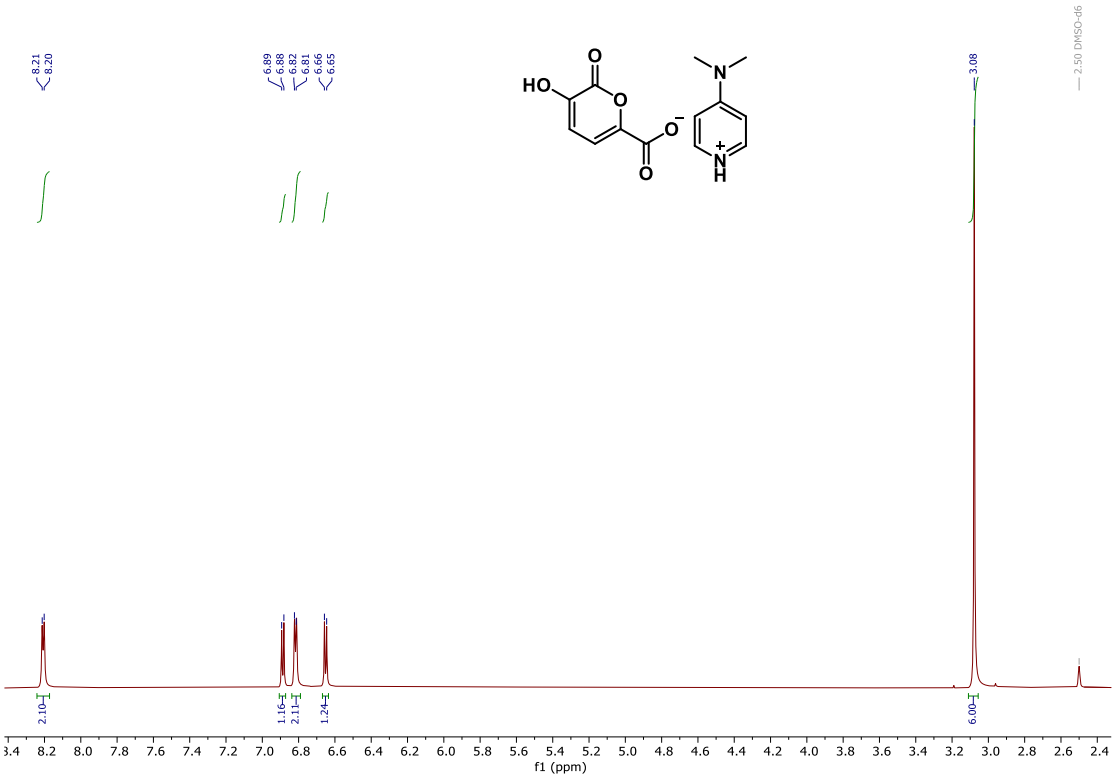
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\Ac-Pyrone_73_01_8656.d	Acquisition Date	7/25/2025 9:41:21 AM
Method	ExactMassAutoMSMS.m	Operator	Demo User
Sample Name	Ac-Pyrone	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

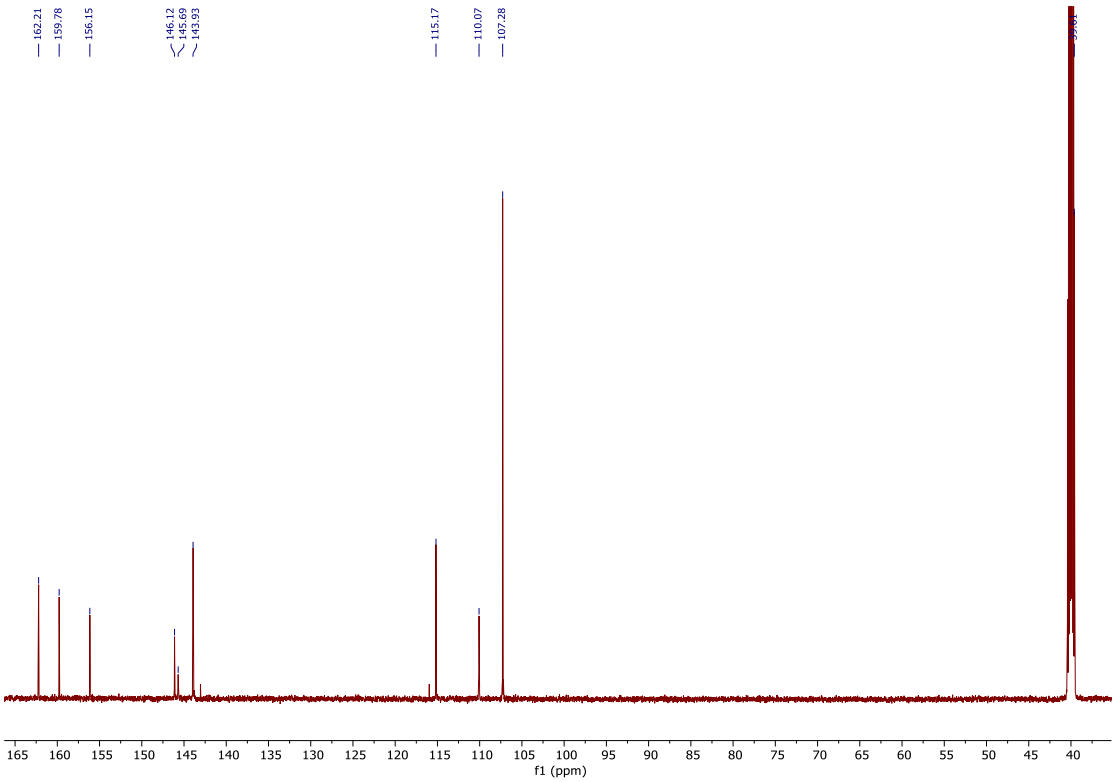
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

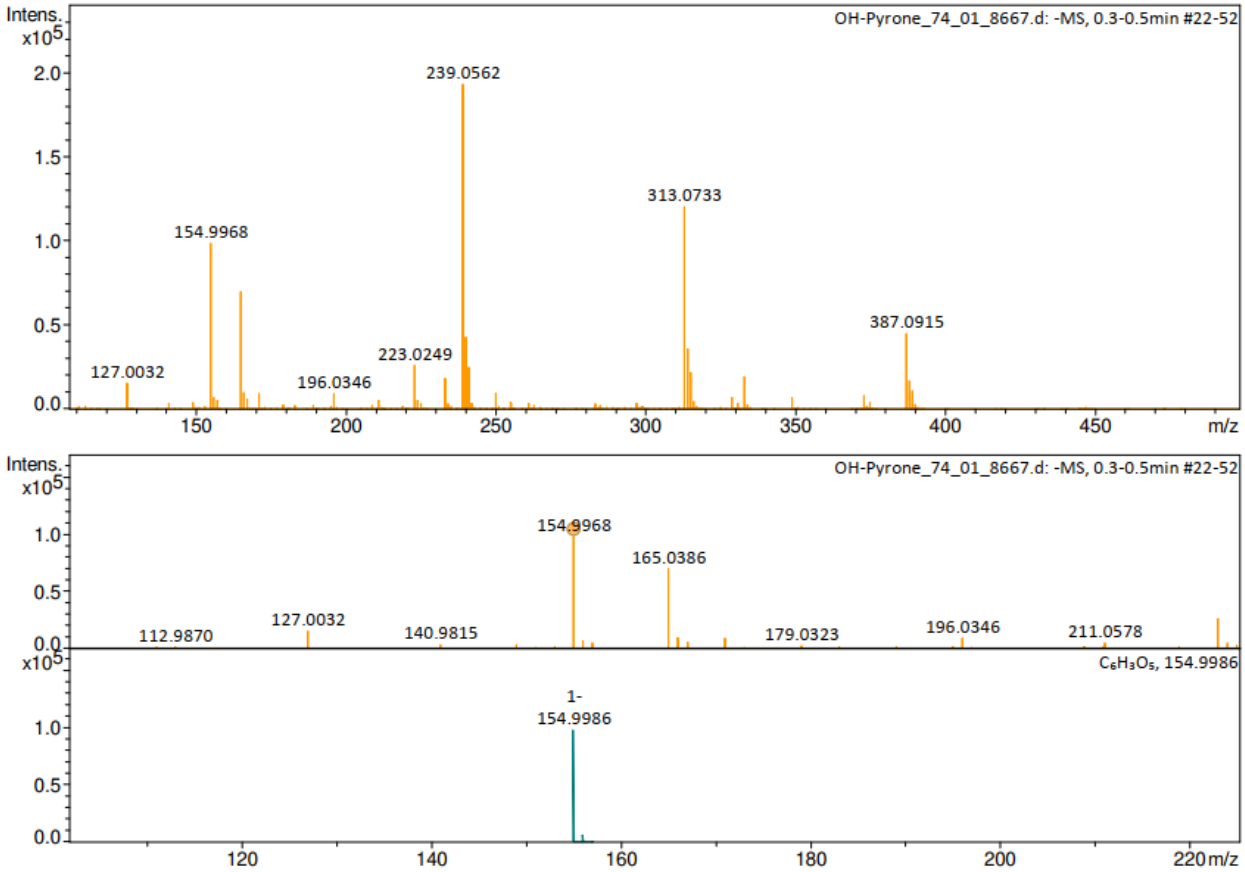
^{1}H-NMR Pirone **10** in DMSO



^{13}C-NMR Pirone **10** in DMSO



HRMS Pirone **10** – negativo



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
154.9968	1	C6H3O5	154.9986	11.8	24.4	1	100.00	5.0	even	ok

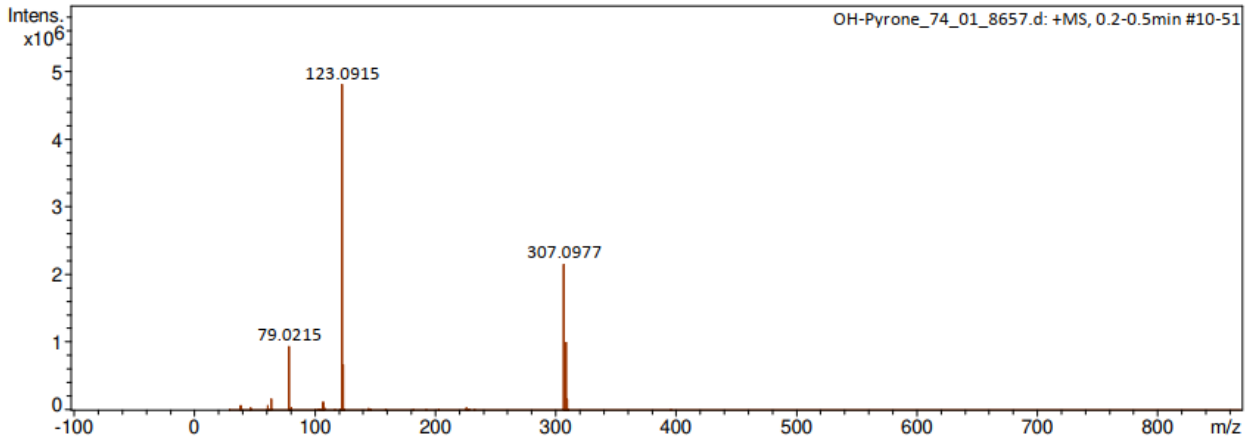
Analysis Info

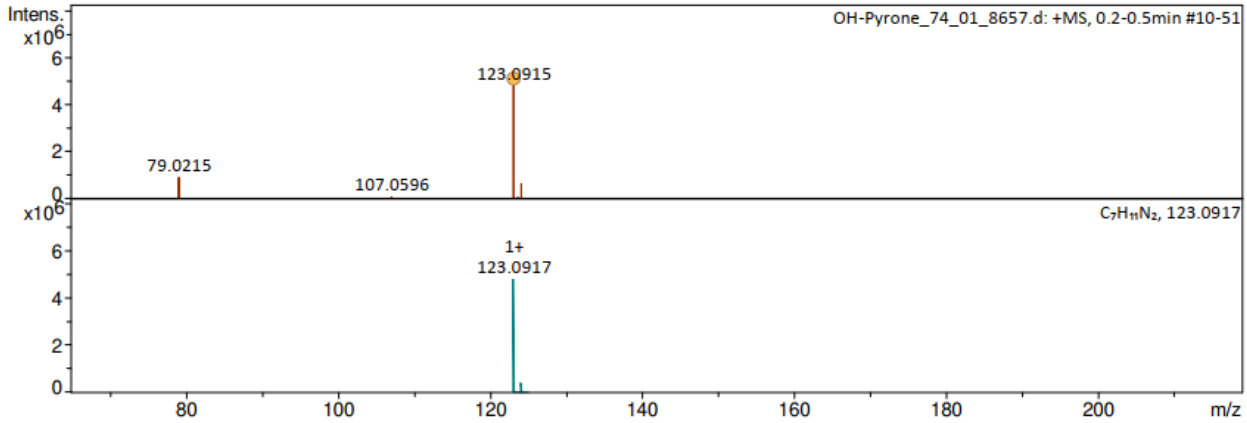
Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\OH-Pyrone_74_01_8667.d	Acquisition Date	7/25/2025 10:46:27 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	OH-Pyrone	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

HRMS Pirone **10** - positivo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
123.0915	1	C7H11N2	123.0917	1.4	32.1	1	100.00	4.0	even	ok

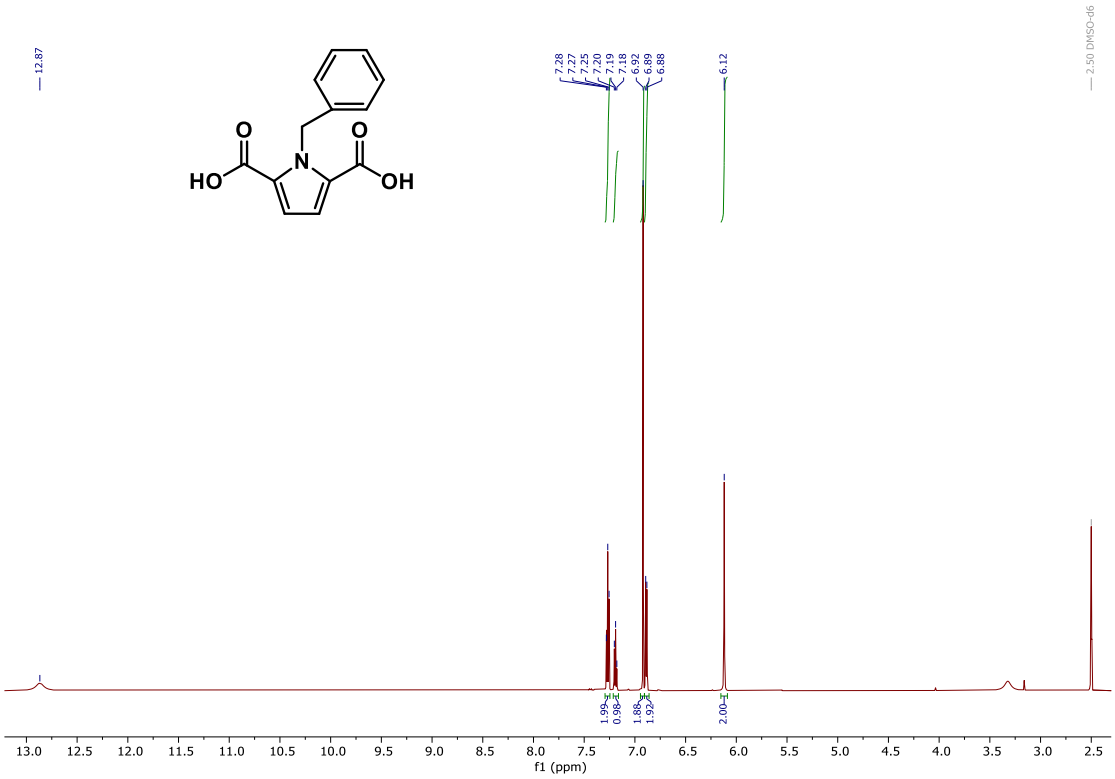
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\OH-Pyrone_74_01_8657.d	Acquisition Date	7/25/2025 9:47:13 AM
Method	ExactMassAutoMSMS.m	Operator	Demo User
Sample Name	OH-Pyrone	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

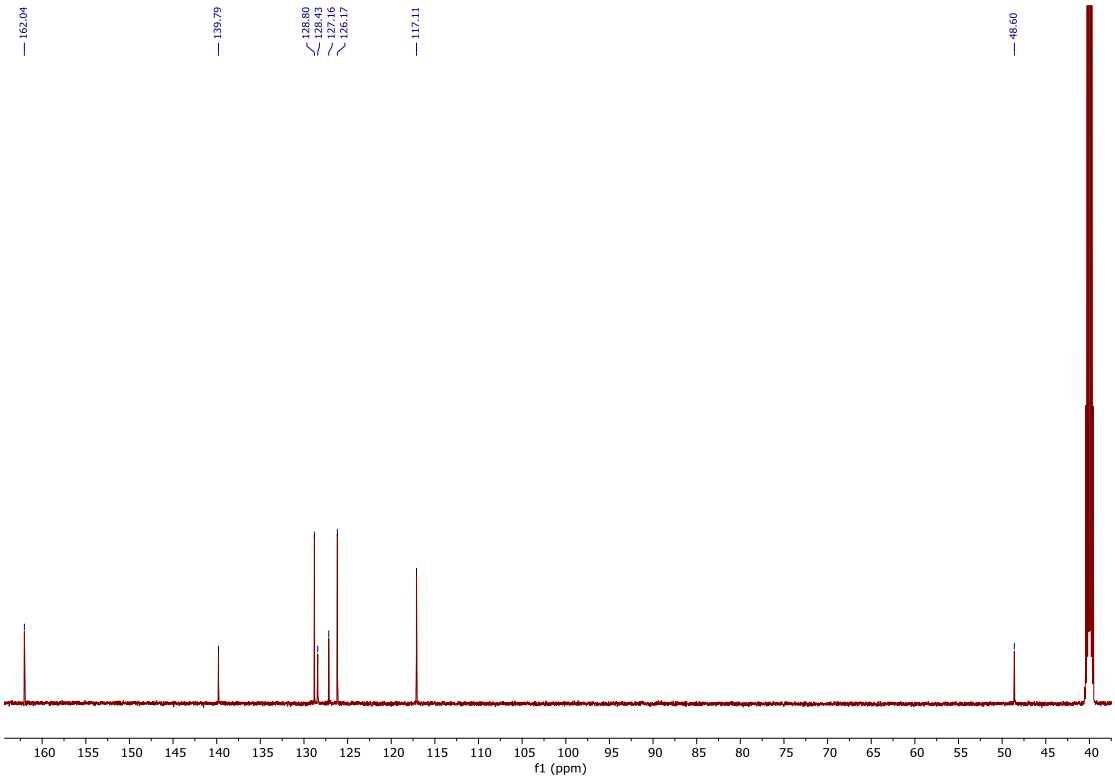
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

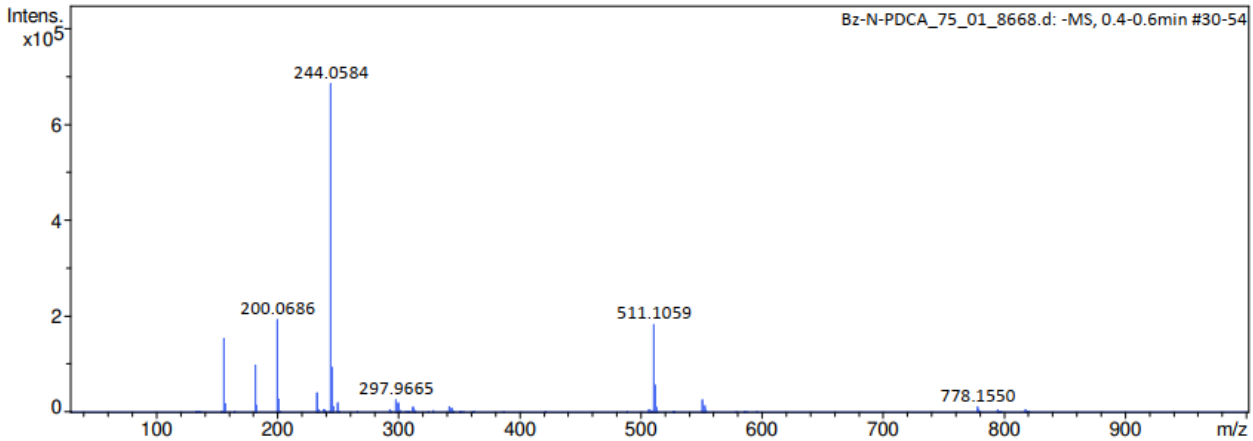
^{1}H-NMR BzN-PDCA in DMSO

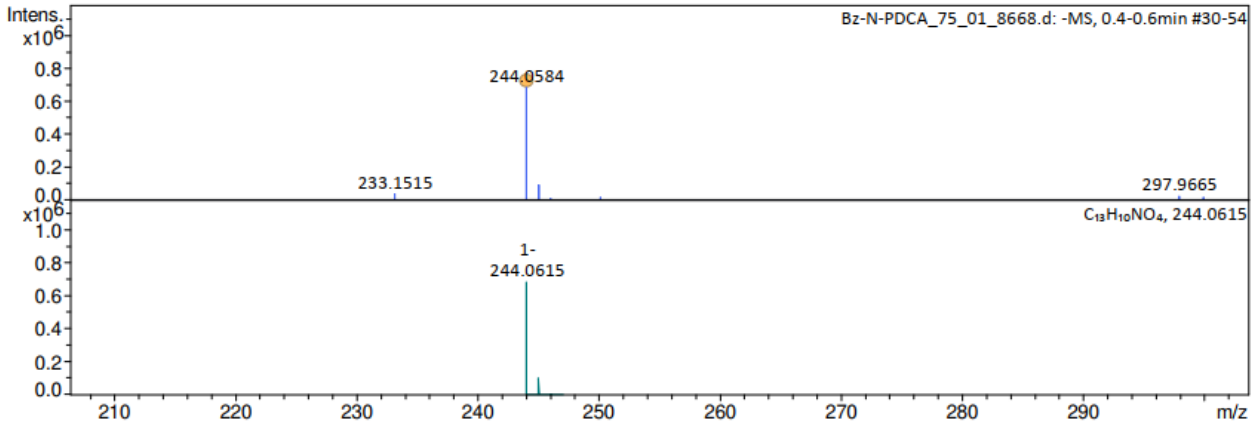


^{13}C-NMR BzN-PDCA in DMSO



HRMS BzN-PDCA - negativo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
244.0584	1	C13H10NO4	244.0615	12.7	5.2	1	100.00	9.0	even	ok

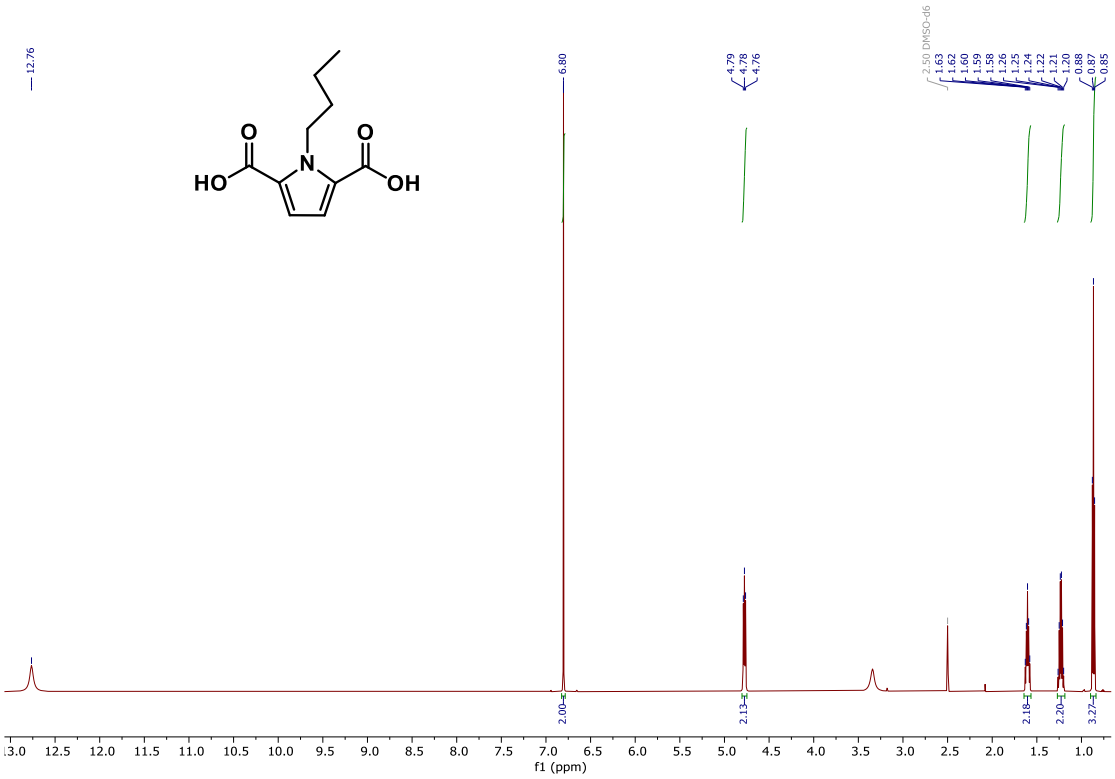
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\Bz-N-PDCA_75_01_8668.d	Acquisition Date	7/25/2025 10:52:20 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	Bz-N-PDCA	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

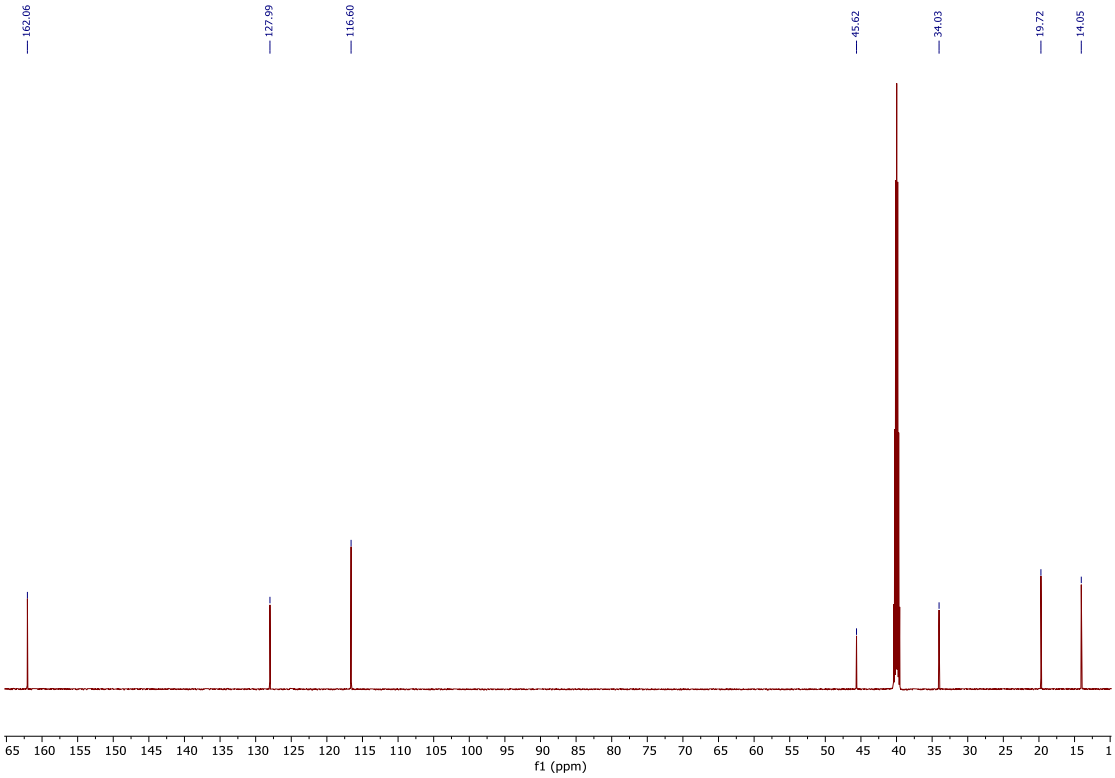
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

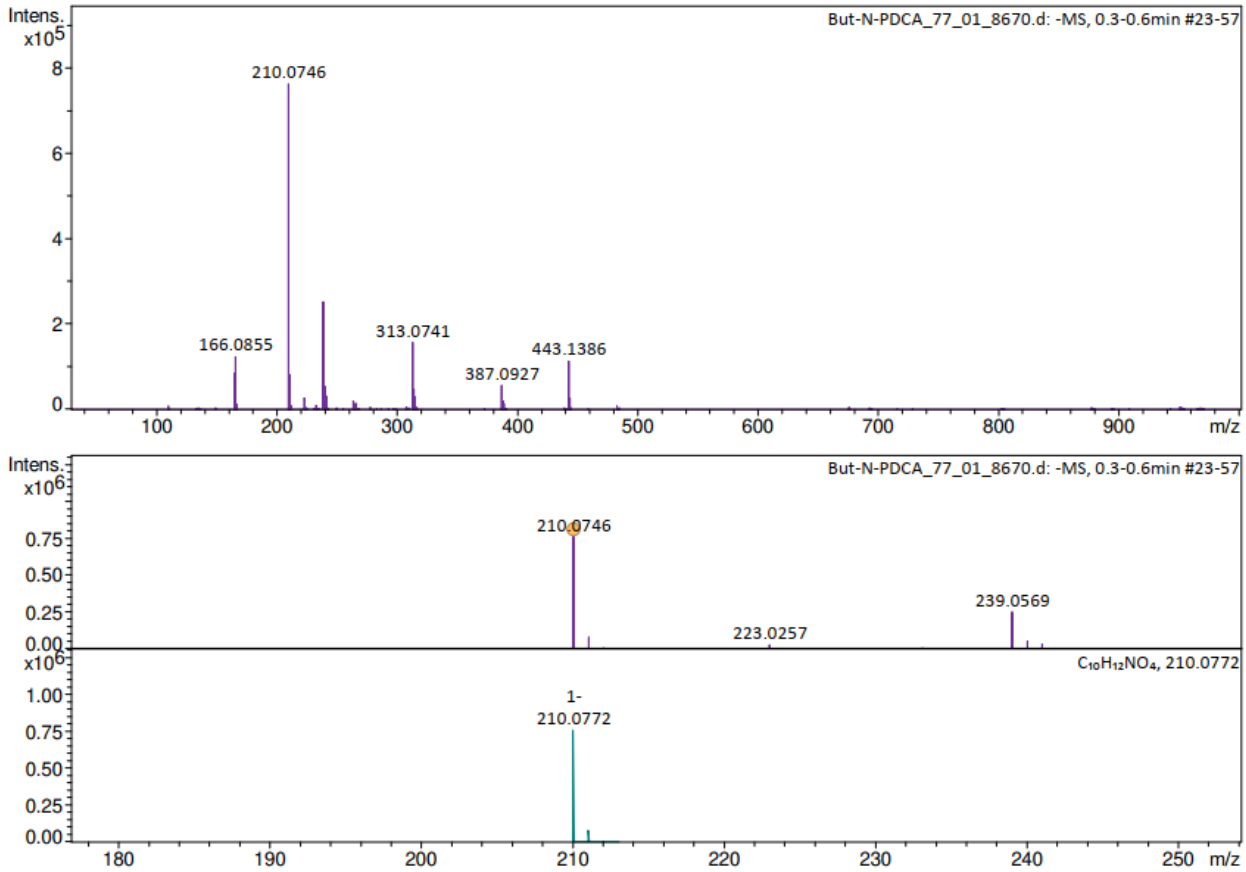
^{1}H-NMR BuN-PDCA in DMSO



^{13}C-NMR BuN-PDCA in DMSO



HRMS BuN-PDCA - negativo



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
210.0746	1	C10H12NO4	210.0772	12.3	3.9	1	100.00	5.0	even	ok

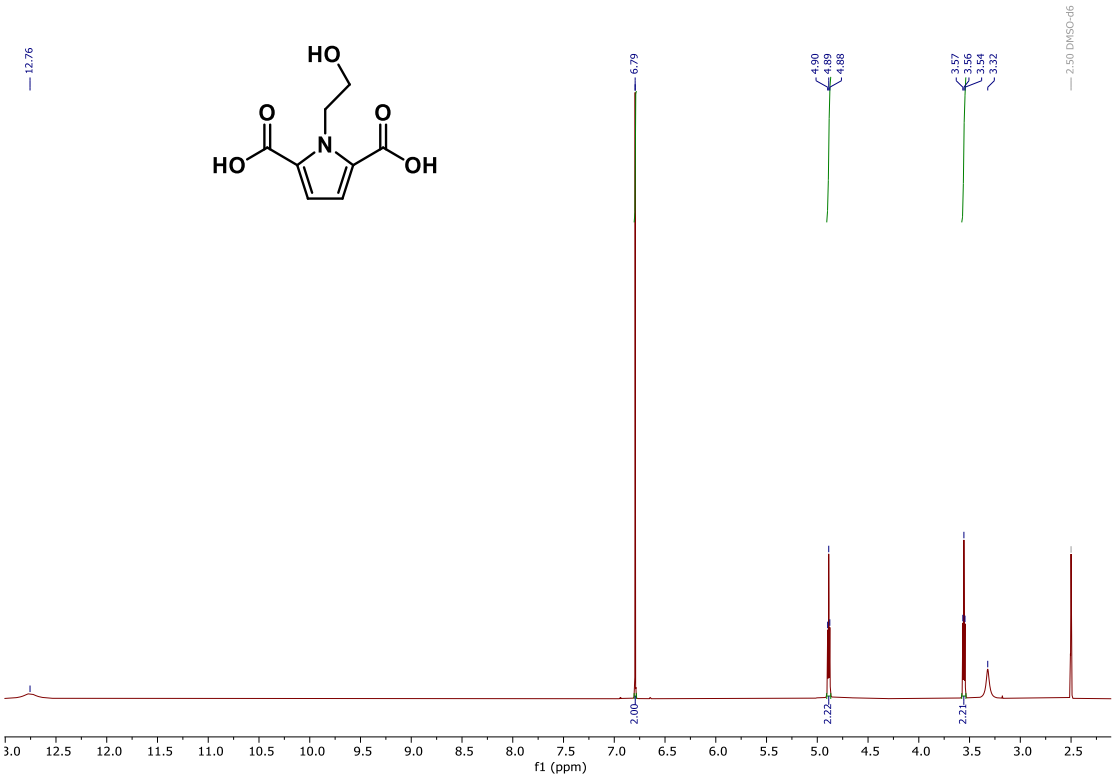
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\But-N-PDCA_77_01_8670.d	Acquisition Date	7/25/2025 11:04:07 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	But-N-PDCA	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

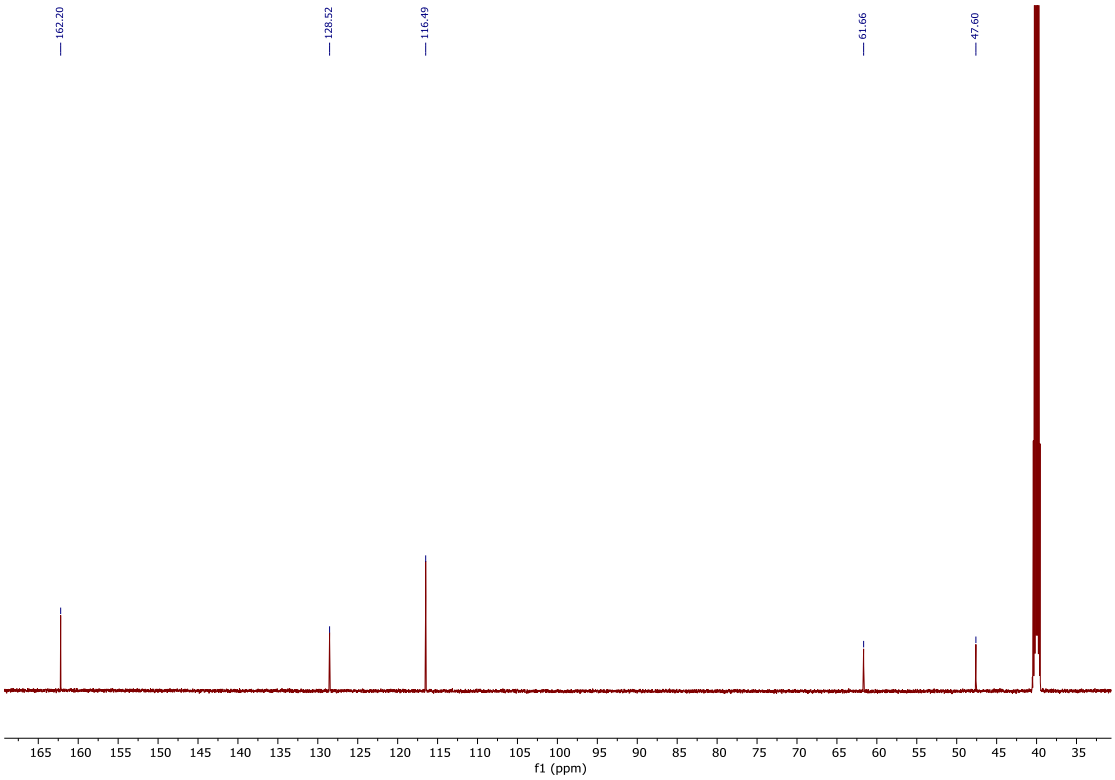
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

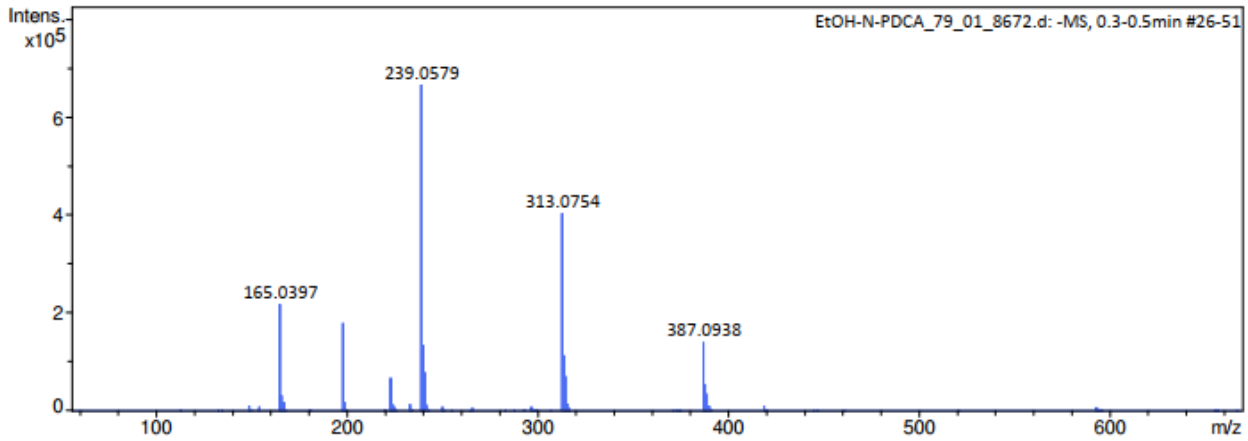
^{1}H-NMR EtON-PDCA in DMSO

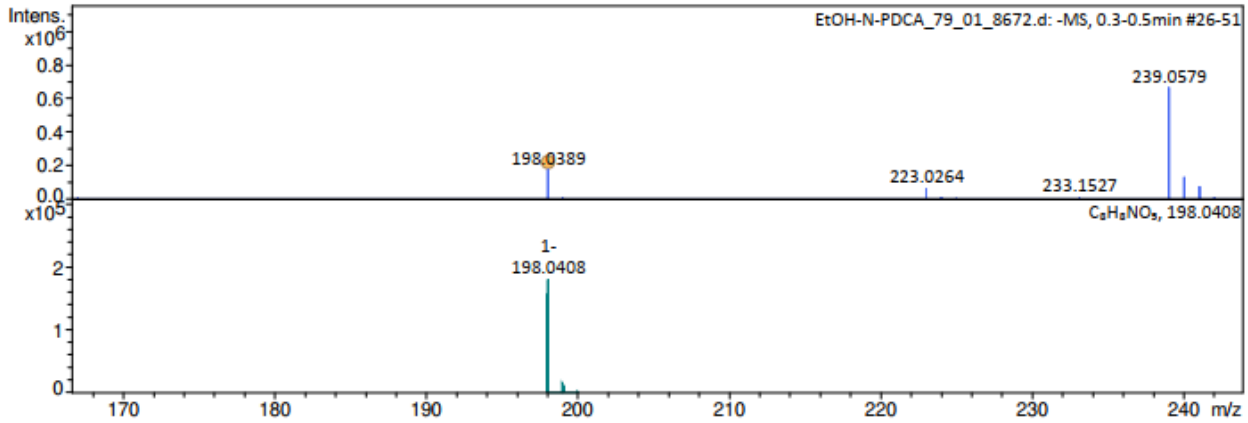


^{13}C-NMR EtON-PDCA in DMSO



HRMS EtON-PDCA - negativo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
198.0389	1	C8H8NO5	198.0408	9.6	1.2	1	100.00	5.0	even	ok

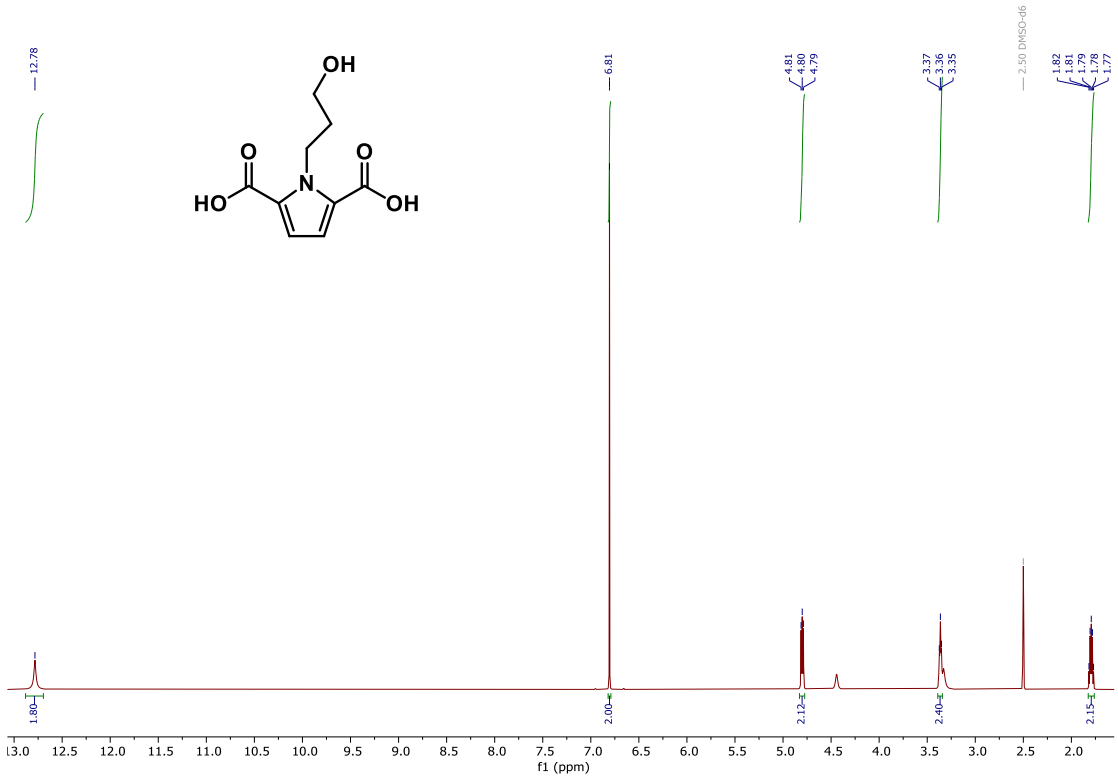
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\EtOH-N-PDCA_79_01_8672.d	Acquisition Date	7/25/2025 11:15:55 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	EtOH-N-PDCA	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

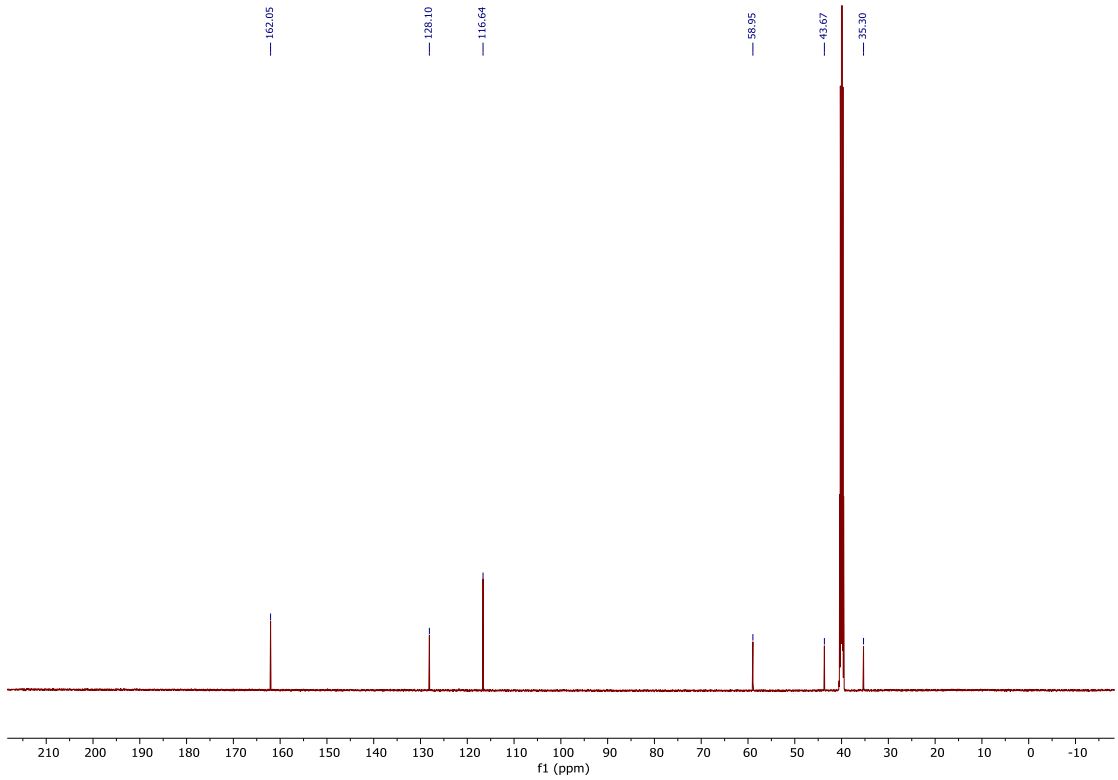
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

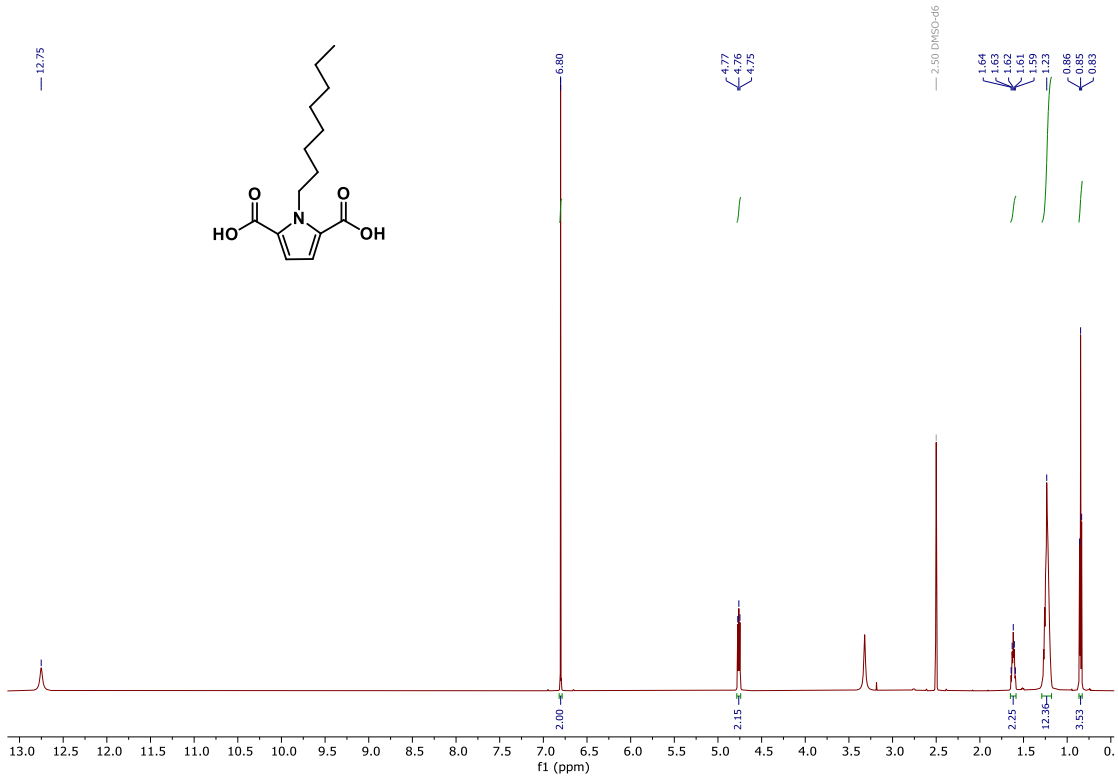
^{1}H-NMR PrON-PDCA in DMSO



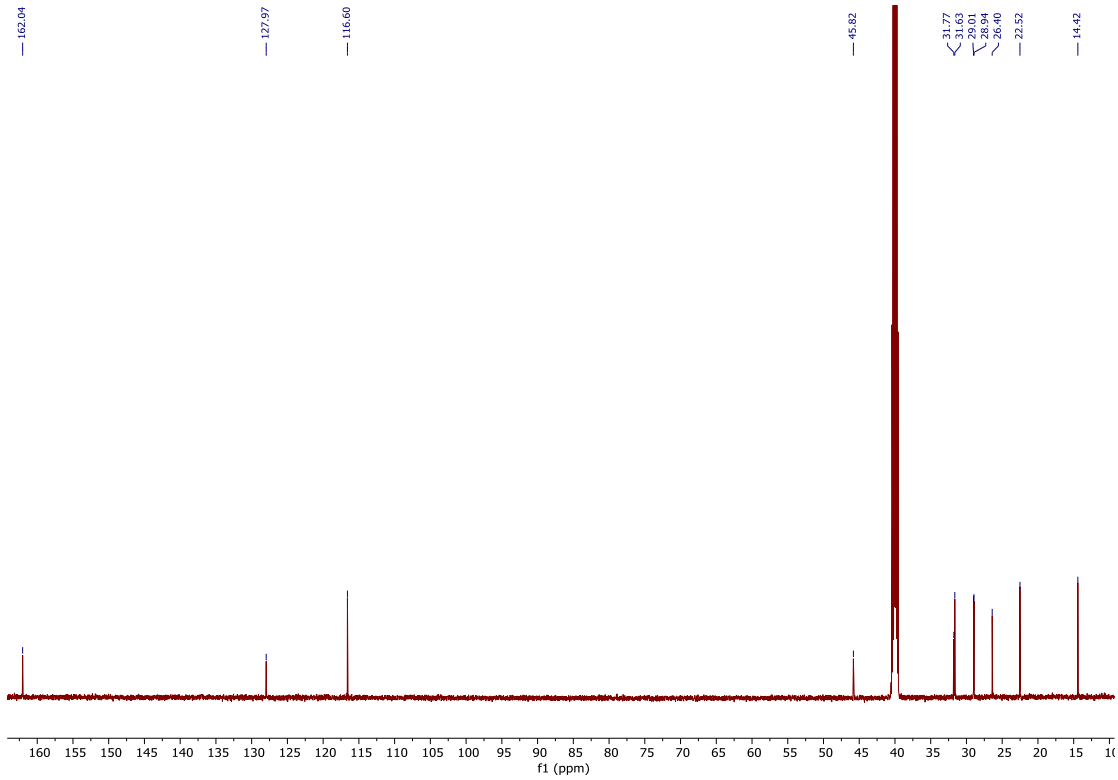
^{13}C-NMR PrON-PDCA in DMSO



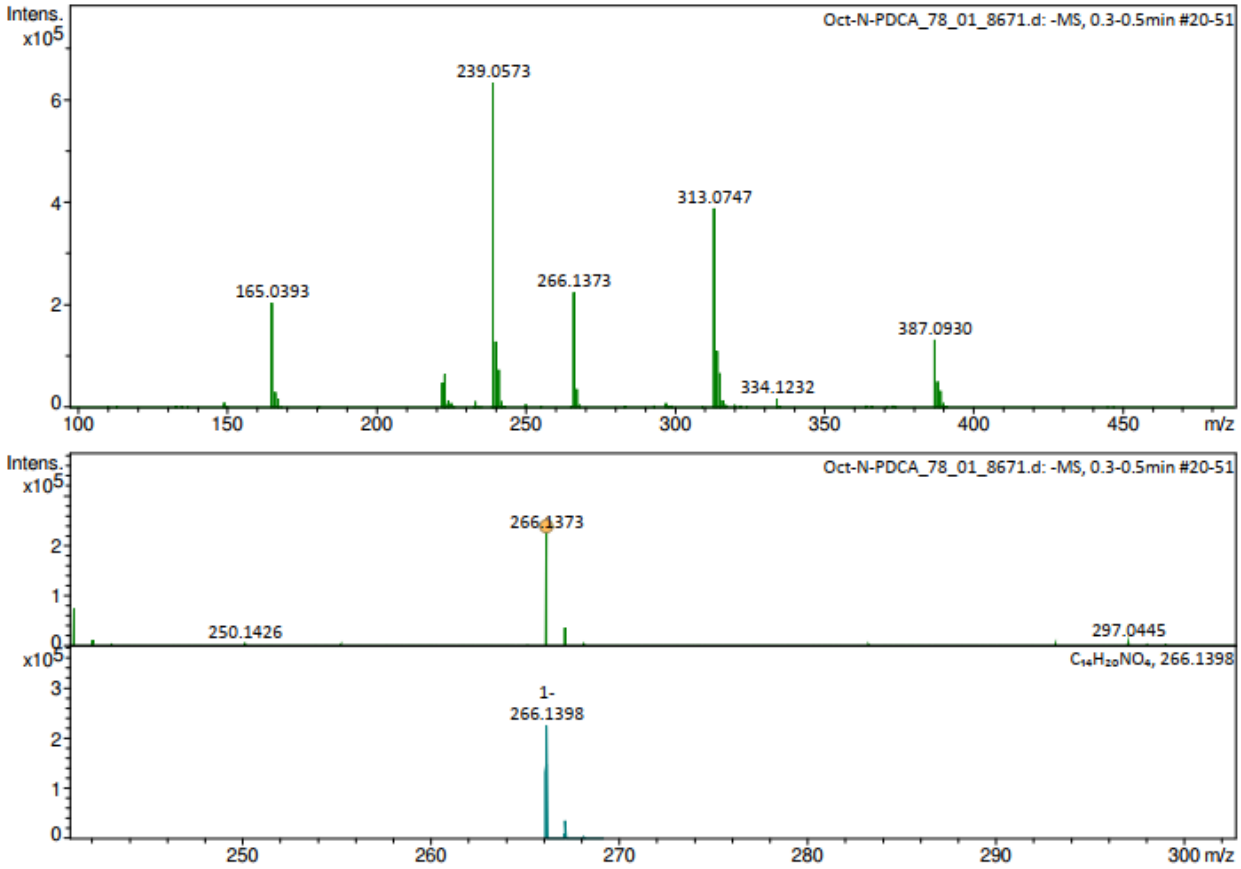
^{1}H-NMR OtN-PDCA in DMSO



^{13}C-NMR OtN-PDCA in DMSO



HRMS OtN-PDCA - negativo



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
266.1373	1	C14H20NO4	266.1398	9.2	1.4	1	100.00	5.0	even	ok

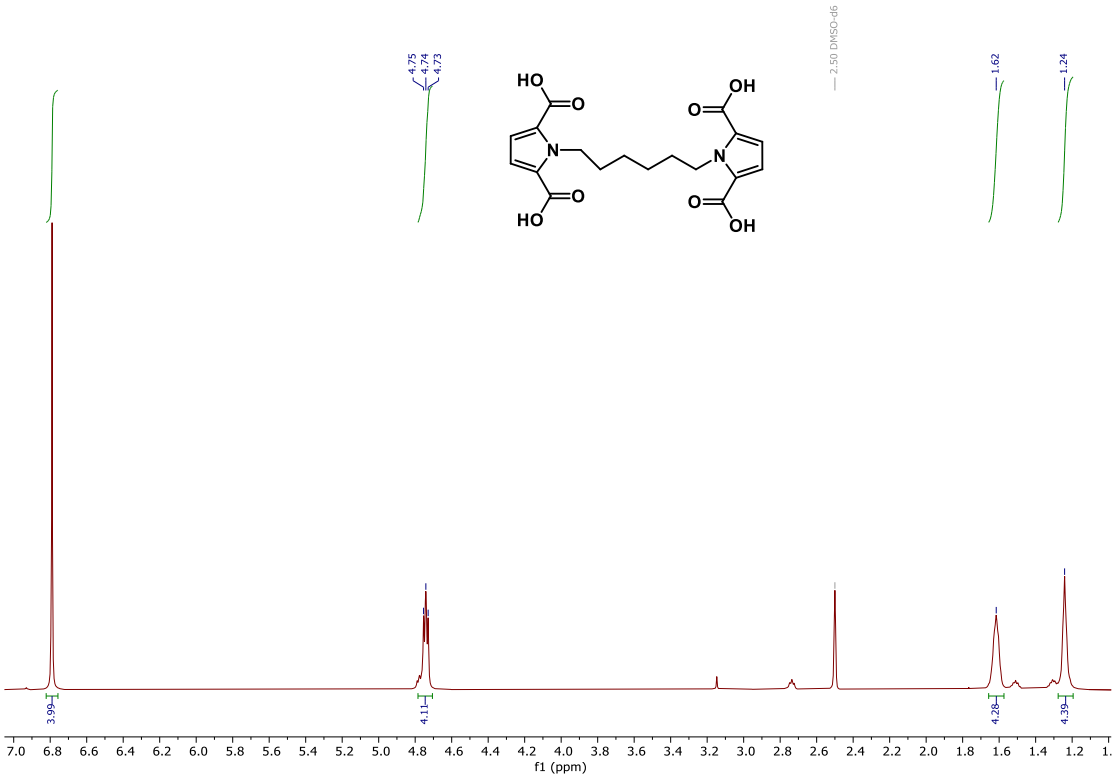
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\Oct-N-PDCA_78_01_8671.d	Acquisition Date	7/25/2025 11:10:01 AM
Method	ExactMassMS2_NEG.m	Operator	Demo User
Sample Name	Oct-N-PDCA	Instrument	compact 8255754.20209
Comment			

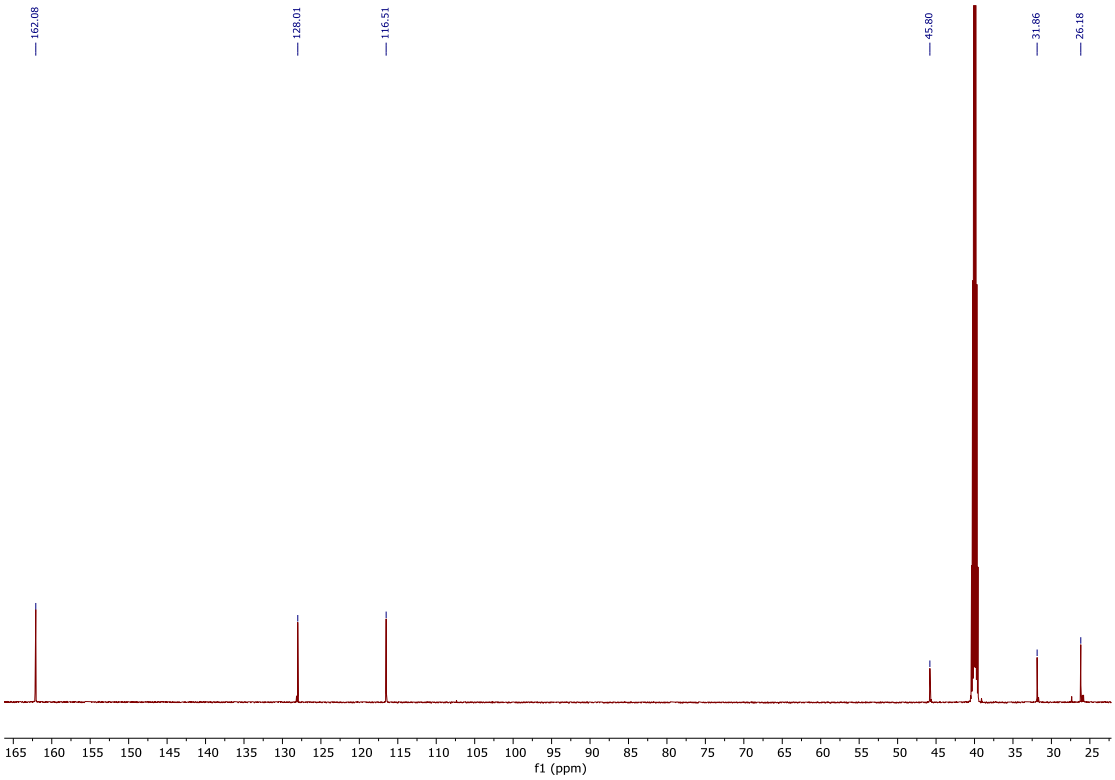
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3600 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

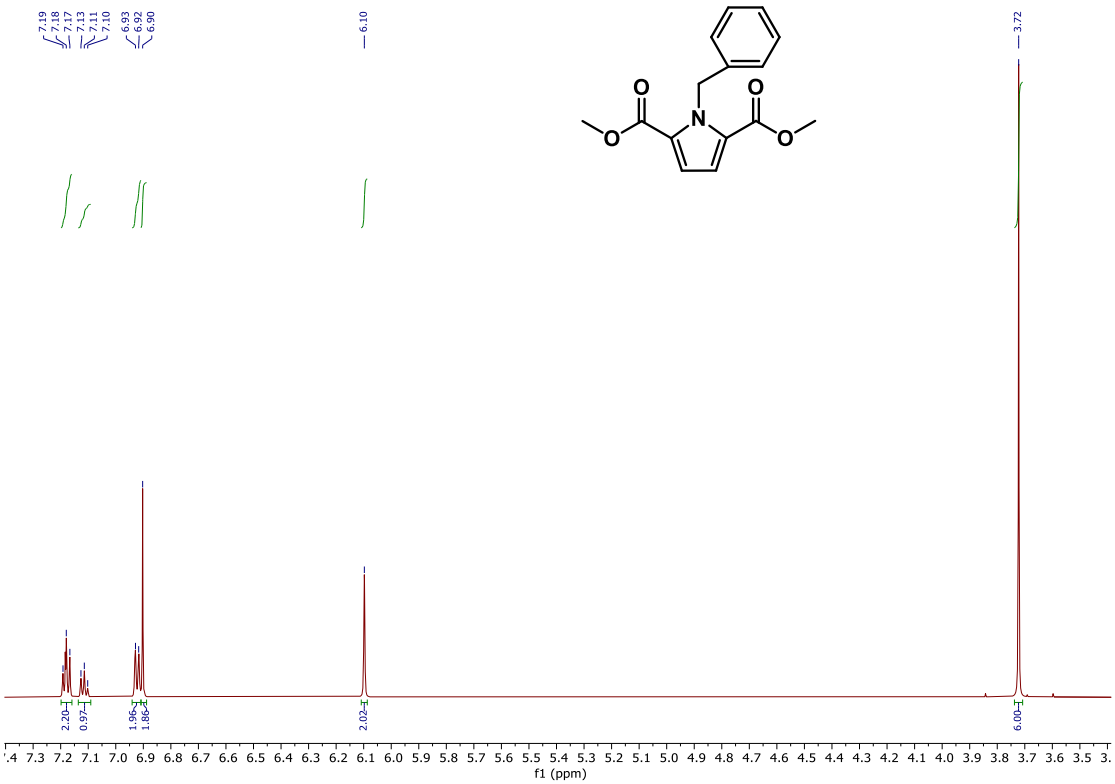
^{1}H-NMR HMDA-PDCA in DMSO



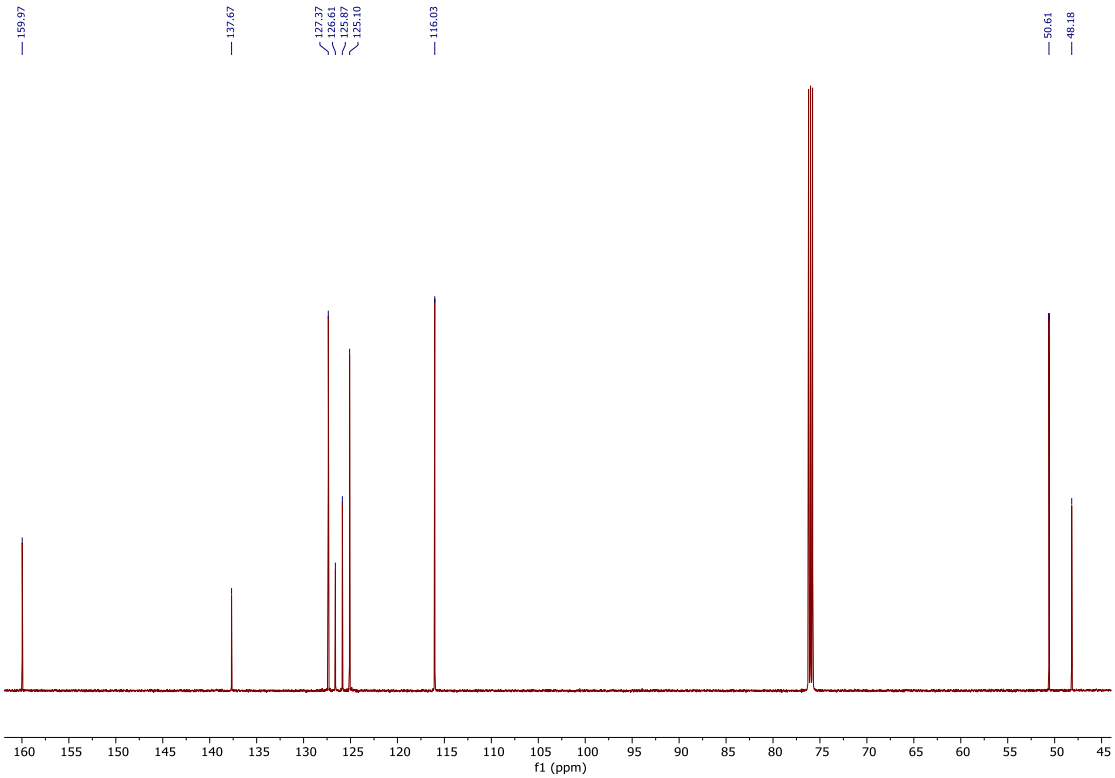
^{13}C-NMR HMDA-PDCA in DMSO



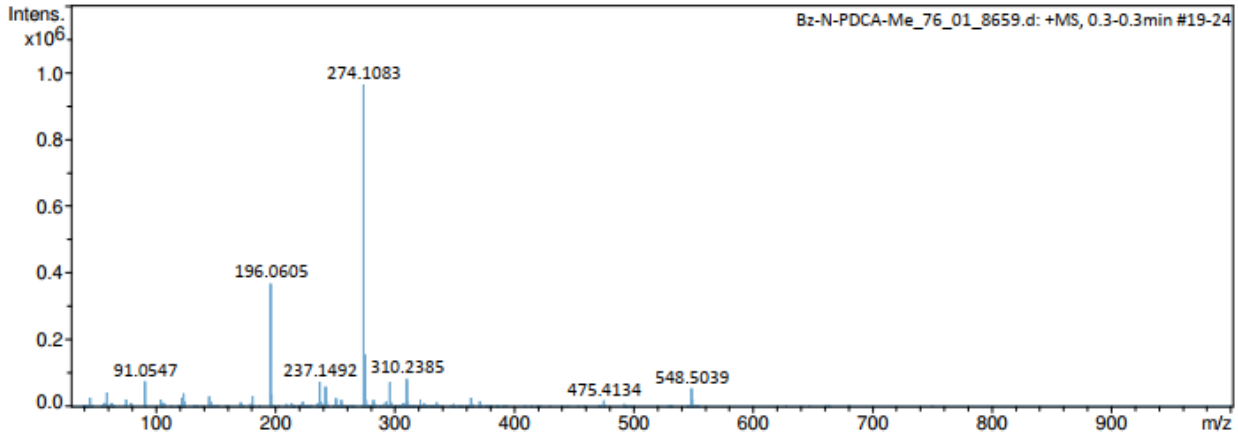
^{1}H-NMR BzN-PDME in $CDCl_3$

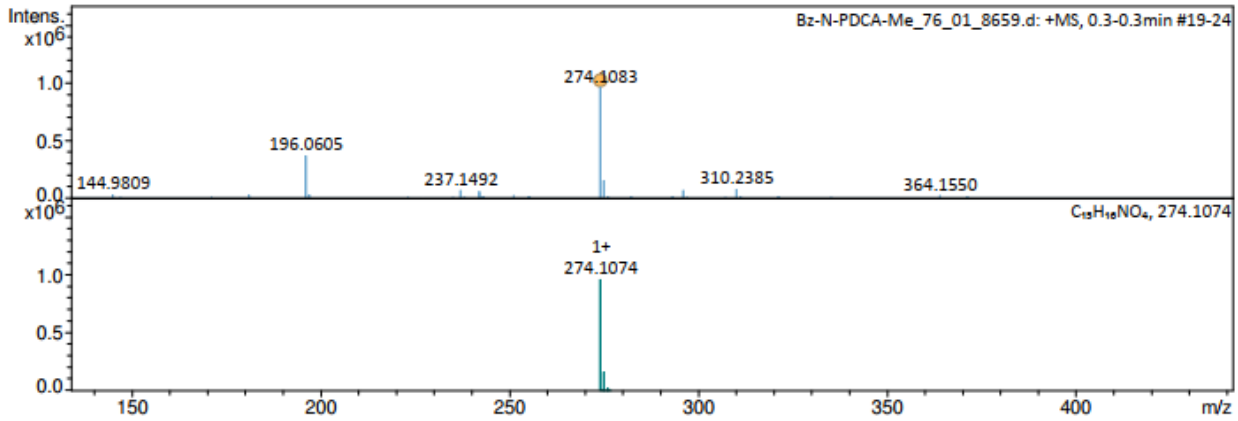


^{13}C-NMR BzN-PDME in $CDCl_3$



HRMS BzN-PDME - positivo





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e⁻ Conf	N-Rule
274.1083	1	C15H16NO4	274.1074	-3.5	3.9	1	100.00	9.0	even	ok

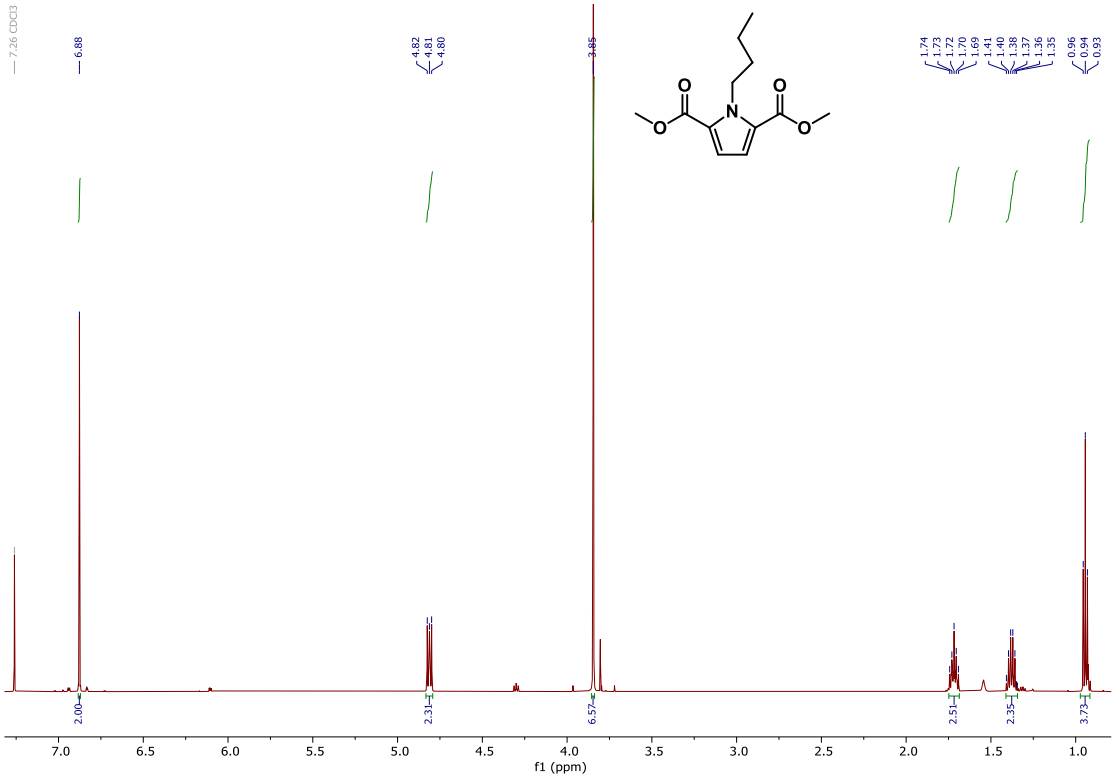
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Jack\masse190725\Bz-N-PDCA-Me_76_01_8659.d	Acquisition Date	7/25/2025 9:59:00 AM	
Method	ExactMassAutoMSMS.m	Operator	Demo User	
Sample Name	Bz-N-PDCA-Me	Instrument	compact	8255754.20209
Comment				

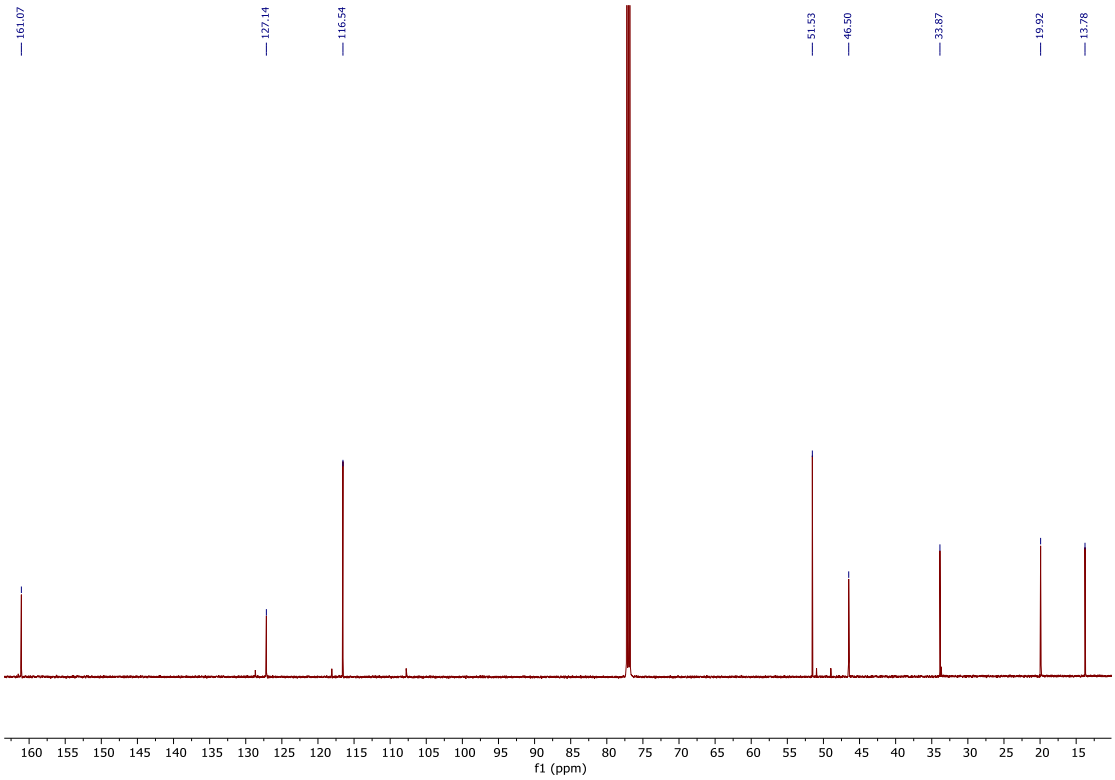
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	30 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	1000.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

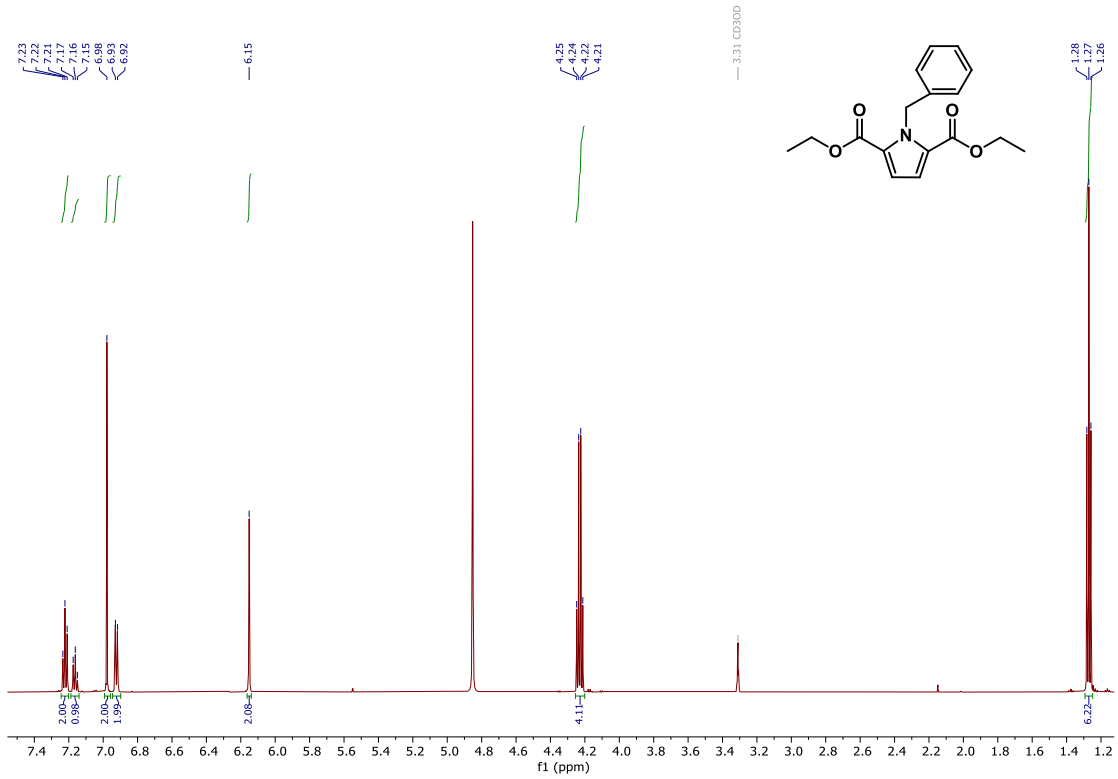
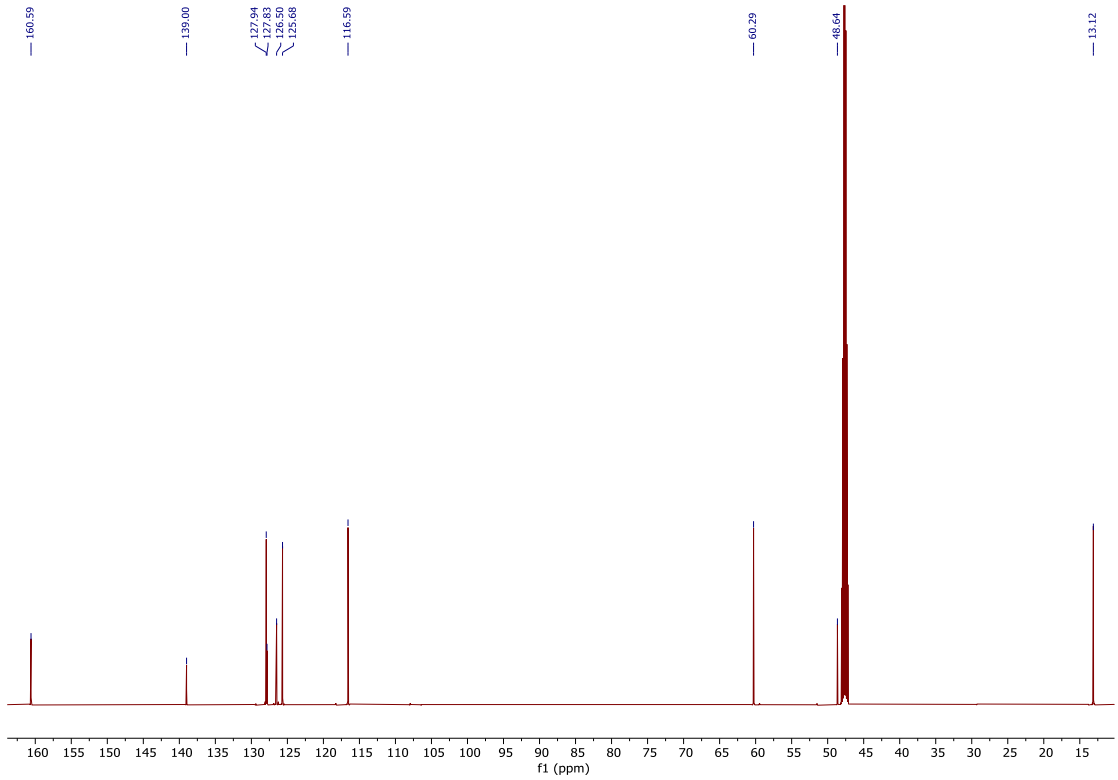
^{1}H-NMR BuN-PDME in $CDCl_3$



^{13}C-NMR BuN-PDME in $CDCl_3$



^{1}H-NMR BzN-PDEE in $CDCl_3$



^{13}C-NMR BzN-PDEE in $CDCl_3$