

# PRODOTTI CHIMICI DALLE BIOMASSE: IL $\gamma$ -VALEROLATTONE, ALTERNATIVA SOSTENIBILE AI SOLVENTI DIPOLARI APROTICI IN REAZIONI DI CROSS-COUPPLING

IL  $\gamma$ -VALEROLATTONE (GVL) È UN OTTIMO PRODOTTO CHIMICO DERIVATO DA BIOMASSE CHE PUÒ ESSERE EFFICACEMENTE IMPIEGATO COME MEZZO DI REAZIONE PER SOSTITUIRE SOLVENTI DIPOLARI APROTICI TOSSICI, COME DMF E NMP. LA SUA EFFICACIA È STATA AMPIAMENTE STUDIATA IN IMPORTANTI REAZIONI DI CROSS-COUPPLING CATALIZZATE DA PALLADIO, COME LE REAZIONI DI SONOGASHIRA, HECK E HIYAMA, OTTENENDO RISULTATI MOLTO SODDISFACENTI E INNOVATIVI

Negli ultimi 10 anni molti studi hanno evidenziato l'enorme potenziale delle biomasse come risorsa rinnovabile per la produzione di prodotti chimici e di energia<sup>1</sup>, in sostituzione delle materie prime fossili. Le riserve di combustibili fossili sono infatti in rapido esaurimento, a causa della crescente domanda di energia e beni di consumo da parte della società<sup>2</sup>. L'uso indiscriminato del petrolio come principale materia prima ha importanti e ben note conseguenze sui cambiamenti climatici e sull'inquinamento ambientale<sup>3</sup>.

Al contrario dei combustibili fossili in rapido esaurimento, la biomassa è ampiamente disponibile e rinnovabile oltre che ad essere ovviamente caratterizzata da un "ciclo chiuso", in quanto l'anidride carbonica generata dalla sua trasformazione in prodotti chimici e in bio-carburanti o dalla combustione di questi ultimi, viene riutilizzata dalle piante esistenti per svolgere la fotosintesi e formare così nuova biomassa<sup>4</sup>.

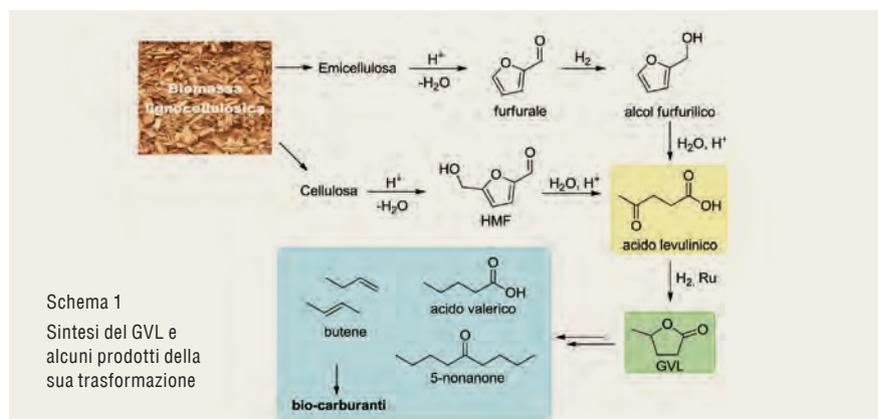
Nel 2004 il Dipartimento dell'energia americano ha classificato l'acido levulinico tra i 10 derivati da biomassa più importanti (*platform chemicals*). Esso è un intermedio per la produzione di erbicidi, poliacrilati

e resine di policarbonato, con volumi di produzione fino a 2 milioni t/anno<sup>5</sup>.

Tra i derivati più interessanti dell'acido levulinico troviamo il  $\gamma$ -valerolattone (GVL), un estere ciclico a 5 atomi di carbonio, ottenuto per idrogenazione generalmente realizzata con catalizzatori a base di rutenio<sup>6</sup>. Il GVL si presenta come liquido incolore dall'odore dolce, caratteristica che lo rende adatto all'utilizzo nella produzione di profumi e come additivo alimentare. La sua tossicità è molto bassa e anche il pericolo di infiammabilità è ridotto, considerata la sua bassa volatilità, proprietà che lo rendono adatto all'utilizzo come mezzo di reazione sicuro. Il GVL ha infatti eccellenti proprietà

come solvente ed è stato riportato il suo uso proprio nel trattamento della biomassa cellulosica e nella produzione dell'acido levulinico, con il vantaggio di non richiedere la separazione del prodotto finale dal solvente. Il GVL risulta essere stabile, ma anche abbastanza reattivo da essere trasformato in numerosi prodotti chimici e in precursori di bio-carburanti, come il butene, l'acido valerico e il 5-nonanone (Schema 1)<sup>6</sup>.

Negli ultimi anni l'interesse delle maggiori industrie chimiche e farmaceutiche verso l'impiego di solventi alternativi a quelli comunemente usati a livello industriale è notevolmente cresciuto. In particolare è stato posto l'accento sulla necessità di evitare





i solventi più problematici per tossicità e difficoltà di smaltimento, sostituendoli quando possibile con solventi più sostenibili e sicuri, come evidenziato dalle guide alla scelta del solvente di Pfizer e GlaxoSmithKline<sup>7</sup>. Tra i criteri per valutare la sostenibilità di un solvente ci sono l'energia necessaria per la sua produzione ed il suo impatto sulla salute e sull'ambiente, che devono essere minimizzati<sup>8</sup>. Il GVL rispetta tali criteri, in quanto la sua produzione richiede meno passaggi, quindi meno energia, rispetto alla produzione di molti solventi convenzionali e inoltre gli intermedi principali della sua sintesi dalla biomassa cellulosica (acido levulinico, acido formico, HMF) sono solubili in acqua, il che facilita la loro biodegradabilità. Infine, nella preparazione del GVL non sono coinvolti composti alogenati o fosforati, con il risultato di una minore pericolosità<sup>6</sup>.

In questo contesto si inserisce il lavoro di ricerca svolto nel Laboratorio di *Green Synthetic Organic Chemistry* dell'Università di Perugia, nel quale da anni si contribuisce ad ottimizzare i processi chimici seguendo i tre punti fondamentali della *green chemistry*: la minimizzazione dei rifiuti derivanti dal processo sintetico, la sostituzione dei mezzi di reazione tossici con mezzi alternativi sostenibili e ultimo, ma non per importanza, l'utilizzo di materie prime rinnovabili. L'attenzione su questo ultimo aspetto sta crescendo, in quanto il passaggio all'uso di materie prime rinnovabili (come le biomasse) permetterebbe una riduzione della *carbon footprint* di prodotti chimici e carburanti, con conseguenti effetti benefici sull'ambiente.

L'uso come solvente del GVL derivato da biomasse è un esempio cruciale nell'ottica di rendere la produzione chimica indipendente dalle risorse fossili. Non bisogna dimenticare infatti che i solventi attualmente usati nella produzione industriale contribuiscono per circa l'80% dei rifiuti prodotti e sono principalmente derivati da petrolio<sup>9</sup>.

Recentemente ci siamo interessati all'uso del GVL come alternativa eco-sostenibile, derivata dalle biomasse ai solventi dipolari aprotici, che tra tutti presentano i maggiori problemi per la loro tossicità

e le difficoltà connesse allo smaltimento<sup>7</sup>. Il GVL possiede proprietà del tutto paragonabili a questi solventi, in particolare la sua polarità ( $\epsilon=36,47$  a 25 °C) è molto simile a quella di *N,N*-dimetilformamide (DMF) (36,7) e *N*-metilpirrolidinone (NMP) (32,0)<sup>10</sup>. Al contrario, la sua tossicità è notevolmente più bassa e le problematiche relative allo smaltimento sono ridotte, perché le sue soluzioni acquose sono biodegradabili o riutilizzabili e nel caso di incenerimento non vengono prodotti gas tossici.

Le reazioni di *cross-coupling* carbonio-carbonio catalizzate da palladio sono uno strumento sintetico indispensabile per la preparazione di molecole di interesse sia in ambito farmaceutico e agroalimentare, sia per la preparazione di semiconduttori organici<sup>11</sup>. Queste reazioni sono state generalmente eseguite ed ottimizzate in mezzi di reazione dipolari aprotici, quali DMF e NMP, scelti soprattutto per la loro capacità di solubilizzare un gran numero di sostanze e in alcuni casi di promuovere un processo sintetico partecipando alla stabilizzazione o alla formazione degli intermedi chiave. Infatti, la capacità di questi solventi di complessare il palladio può contribuire in alcuni casi ad aumentare l'attività dei catalizzatori eterogenei, ad esempio attraverso la solubilizzazione e la stabilizzazione del metallo, ma al contempo possono anche favorire il suo rilascio dal supporto, contaminando in modo consistente il prodotto finale<sup>12</sup>.

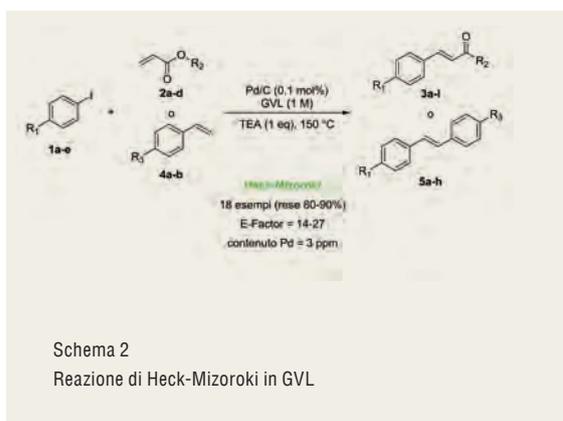
Al fine di individuare un mezzo di reazione sicuro e derivante da biomasse che possa sostituire i solventi polari aprotici tossici e che possa portare ad un'efficace controllo del rilascio di palladio nei processi di cross-

coupling, abbiamo diretto la nostra attenzione al GVL studiandone il suo comportamento come mezzo nelle reazioni di Heck-Mizoroki<sup>13</sup>, Sonogashira<sup>14</sup> e Hiyama<sup>15</sup>.

È stata investigata la reazione di Heck-Mizoroki tra vari aril ioduri e esteri e acidi acrilici o stireni (Schema 2), usando il palladio su carbone attivato (Pd/C 10 wt%, Sigma Aldrich) come sorgente eterogenea non costosa e commercialmente disponibile. Le condizioni di reazione sono state ottimizzate per ottenere il massimo della reattività evitando l'uso di reagenti in eccesso. Usando il GVL come mezzo di reazione, è stato possibile preparare diversi esteri e acidi cinnamici e stilbeni in alte rese (80-90%) usando solo 0,1 mol% di palladio, 1 eq di trietilammina come base e condizioni di alta concentrazione dei reagenti (1 M rispetto allo ioduro).

Successivamente per ridurre l'impatto della reazione in termini di rifiuti, ci siamo concentrati sulla semplificazione del work-up: il Pd/C è stato rimosso per filtrazione e il prodotto puro isolato per precipitazione in una minima quantità di acqua, nella quale il GVL e i sottoprodotti della reazione (ammonio ioduro) sono molto solubili. Con questa procedura è stato possibile ridurre l'*E-Factor* (kg rifiuti/kg prodotto isolato)<sup>16</sup> di circa il 60%, infatti la reazione ottimizzata presenta un valore nell'intervallo 14-27, contro il valore medio di 63 dello stesso processo con work-up via estrazione.

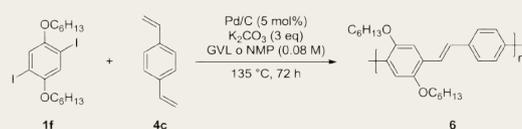
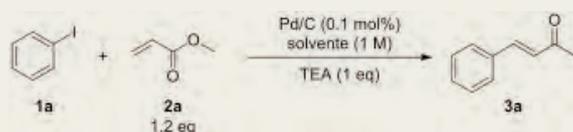
La catalisi eterogenea nella reazione di Heck-Mizoroki può procedere attraverso un meccanismo detto di "*release and catch*", in cui specie solubili di palladio vengono rilasciate dal supporto (fenomeno di *leaching*) e dopo aver completato il ciclo catalitico vengono di nuovo stabilizzate ed intrappolate dal supporto. Per confermare la dipendenza del *leaching* del palladio dalla natura complessante del solvente e dalla temperatura, la reazione tra iodobenzene e metil acrilato è stata condotta per confronto anche nei solventi dipolari aprotici convenzionali. A parità di temperatura, la reazione in GVL ha richiesto un tempo maggiore per raggiungere la conversione completa rispetto a DMF e NMP, dove la reattività è risultata essere maggiore, risultati modesti sono stati invece ottenuti in DMSO e MeCN. Eseguendo analisi ICP-OES (Inductively Coupled Plasma - Optical



**Tab. 1**

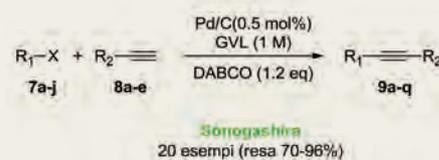
 Screening dei mezzi di reazione e *leaching* del palladio

Entry	Solvente	T (°C)	t (h)	Conversione (%)	contenuto Pd (ppm)
1	GVL	130	2	100	8,9
2	GVL	200	0,33	100	3,9
3	GVL*	200	1	100	3,3
4	NMP	200	0,08	100	279
5	DMF	150	0,17	100	50

 \* reazione tra iodobenzene (**1a**) e stirene (**4a**)


Solvente	M <sub>n</sub> (kDa)	M <sub>w</sub> (kDa)	PDI	contenuto Pd (ppm)	PCE (%)
GVL	8.14	16.27	2	6	0.73
NMP	16.43	36.98	2	860	1.26
GVL	8.14	16.27	2	860*	0.39

 \* contenuto di Pd ottenuto aggiungendo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>
**Schema 3**

 Preparazione del polimero **6** in GVL e in NMP

**Schema 4**

Reazione di Sonogashira in GVL

Emission Spectrometer) della presenza di palladio nel prodotto è stato riscontrato che quello della reazione a 200 °C in GVL contiene solamente 3,9 ppm di palladio, mentre lo stesso prodotto derivante dalla reazione in NMP a 200 °C ha un contenuto di circa due ordini di grandezza superiore di Pd (circa 279 ppm) (Tab. 1).

A partire da questi risultati incoraggianti e tenendo in considerazione l'attuale attenzione sulla valutazione degli effetti negativi della contaminazione da metalli sulla performance dei semiconduttori organici<sup>17</sup>, abbiamo deciso di ottimizzare un protocollo per il coupling di Heck-Mizoroki catalizzato da Pd/C in GVL per la preparazione del derivato del polifenilene-vinilene **6** (Schema 3). Per confermare l'influenza del leaching del palladio sulla qualità ed efficienza come semiconduttore, lo stesso polimero è stato preparato anche in NMP.

Il polifenilene-vinilene **6** ottenuto dalla reazione in GVL è risultato avere un peso molecolare medio (M<sub>n</sub>) di 8 kDa, invece il polimero da NMP presentava un M<sub>n</sub> di 16 kDa, il loro contenuto di palladio è risultato differire di ben due ordini di grandezza, rispettivamente 6 e 800 ppm di palladio. Questi dati confermano che la minore capacità complessante del GVL verso il palladio, rispetto all'NMP, può influenzare l'attività del catalizzatore, risultando in un minor

peso molecolare delle catene polimeriche, ma al contempo contribuisce a contenere la contaminazione da metallo del polimero.

Per dimostrare l'effetto della contaminazione da palladio sull'efficienza del semiconduttore, con i polimeri preparati in GVL e in NMP sono stati costruiti dei dispositivi fotovoltaici organici, ossia OFET (Organic Field-Effect Transistor) e celle fotovoltaiche a eterogiunzione dispersa.

Per discriminare l'influenza sull'efficienza del dispositivo del peso molecolare da quella della contaminazione da palladio, abbiamo proceduto a "sporcare" parte del polimero da GVL con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, fino a raggiungere un contenuto paragonabile al polimero da NMP. Purtroppo non è stato possibile discriminare l'effetto dell'impurezza sull'efficienza del polimero da GVL e di quello da NMP, in quanto il peso più elevato di quest'ultimo fa sì che la sua efficienza sia maggiore. Invece il confronto tra il polimero pulito ottenuto da GVL e il polimero da noi contaminato con palladio ci ha permesso di osservare un decremento di circa il 40% dell'efficienza di conversione dei fotoni a corrente elettrica (PCE), che è sicuramente imputabile alla presenza di palladio.

Il nostro studio si è quindi rivolto ad un altro processo fondamentale di cross-coupling, la reazione di Sonogashira, e ne abbiamo studiato la fattibilità in GVL.

Come reazione di riferimento è stata scelta

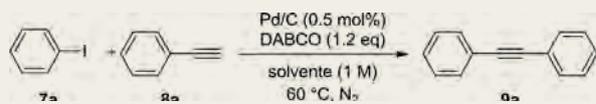
quella tra iodobenzene (**7a**) e fenilacetilene (**8a**), catalizzata da Pd/C, senza l'aggiunta di leganti o co-catalizzatori. Da uno screening di varie basi inorganiche e organiche è emerso che usando DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano) è possibile ottenere una reattività migliore, in quanto il DABCO agisce sia da base che da ligando del palladio. Nelle condizioni di reazione ottimizzate, ossia 1,5 equivalenti di fenilacetilene, 0,5 mol% di Pd, 1,5 equivalenti di DABCO in GVL (1 M rispetto all'ioduro), sono stati fatti reagire diversi ioduri (**7a-j**) e acetileni (**8a-e**), con rese soddisfacenti (Schema 4).

Per confronto sono stati usati anche solventi dipolari aprotici convenzionali: DMF, NMP, DMSO e acetonitrile, nei quali la reazione procede più velocemente rispetto al GVL (in quanto presumibilmente in questi mezzi il palladio viene rilasciato in soluzione in modo più significativo), ma, analizzando il contenuto di palladio dei prodotti delle reazioni condotte nei solventi convenzionali, è stato riscontrato un livello molto elevato di contaminazione, con valori tra 100 e 600 ppm. Al contrario il prodotto della reazione ottenuto impiegando GVL ha mostrato un contenuto di soli 19 ppm di palladio. In tutti i casi, i solventi sono stati usati tal quale senza precedente anidrifazione (Tab. 2).

Un'altra reazione di cross-coupling catalizzata da palladio è la reazione di Hiyama che



Entry	Solvente	t (min)	Conversione (%)	contenuto Pd (ppm)
1	DMF	5	100	617
2	NMP	5	100	144
3	DMSO	10	100	384
4	CH <sub>3</sub> NN	30	100	424
5	GVL	240	100	19



**Tab. 2**

Dipendenza del *leaching* del palladio dal solvente utilizzato nella reazione di Sonogashira

permette la preparazione di biarili sostituiti attraverso l'accoppiamento di organosilani (**10a-g**) e aril alogenuri (**11a-b**). Negli ultimi tempi l'interesse verso la reazione di Hiyama è cresciuto, sia per la disponibilità di nuovi approcci sintetici agli organosilani, ma soprattutto perché questa reazione è regio- e stereo-selettiva.

La reazione di Hiyama viene solitamente condotta in presenza di una sorgente di ioni fluoruro, come TBAF (tetrabutylammonio fluoruro), CsF o KF, che ha il ruolo di attivare un organosilano alla transmetallazione ad opera del palladio e quindi agire da nucleofilo. Questa reazione è generalmente condotta in solventi dipolari aprotici o in mezzi derivanti da petrolio, come il toluene, il diossano e il tetraidrofurano.

Anche per questa reazione è stato possibile utilizzare il GVL con successo a partire da substrati variamente sostituiti, ottenendo rese elevate (Schema 5).

## Conclusioni

In conclusione i risultati ottenuti nelle reazioni di coupling di Heck-Mizoroki, Sonogashira e Hiyama dimostrano che il GVL è un solvente eccellente per la sostituzione dei solventi dipolari aprotici convenzionali. Applicato in varie condizioni di reazione e su molteplici substrati il GVL ha permesso di ottenere rese soddisfacenti, paragonabili a quelle dei comuni protocolli in solventi tradizionali. Inoltre il GVL, grazie alla limitata capacità di complessazione verso il palladio, si è rivelato superiore nel minimizzarne il *leaching*, consentendo di ottenere prodotti puliti senza ricorrere a metodi di rimozione del metallo. Questi risultati incoraggianti costituiscono un punto di partenza verso la ricerca di altri solventi e prodotti chimici derivati da biomasse, che possano essere applicati anche nella produzione industriale,

riducendone notevolmente i costi energetici e l'impatto sull'ambiente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 M. Carus *et al.*, Policy paper on Bio-based Economy in the EU Level Playing Field for Bio-based Chemistry and Materials, 2011-04-29, [www.bio-based.eu/policy/en](http://www.bio-based.eu/policy/en)
- 2 G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2636.
- 3 J.W. Frost, J. Lievens, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 341.
- 4 J.C. Serrano-Ruiz *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5266.
- 5 S. Van de Vyver *et al.*, *Energy Environ. Sci.*, 2011, **4**, 3601
- 6 D.M. Alonso *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 584.
- 7 a) R.K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854; b) K. Alfonsi *et al.*, *Green Chem.*, 2008, **10**, 31.
- 8 P.J. Jessop, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1391.
- 9 C. Capello *et al.*, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- 10 S. Aparicio R. Alcalde, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, **11**, 6455.
- 11 a) European Association for Chemical and Molecular Sciences EuChemS, Chemistry-Developing solutions in a changing world, 2011; b) D.J. Burke, D.J. Lipomi, *Energy Environ. Sci.*, 2013, **6**, 2053.
- 12 a) F. Zhao *et al.*, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 2002, **180**, 211; b) M. Dams *et al.*, *J. Cat.*, 2002, **209**, 225.
- 13 A. Facchetti *et al.*, *Green Chem.*, 2014, DOI: 10.1039/c4gc01677g.
- 14 L. Vaccaro *et al.*, manuscript accepted for publication.
- 15 L. Vaccaro *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 2461.
- 16 R.A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, 1997, 12.
- 17 M.P. Nikiforov *et al.*, *Energy Environ. Sci.*, 2013, **6**, 1513.

### Chemicals from Biomasses: $\gamma$ -Valerolactone as a Sustainable Alternative to Dipolar Aprotic Solvents in Cross-Coupling-Reactions

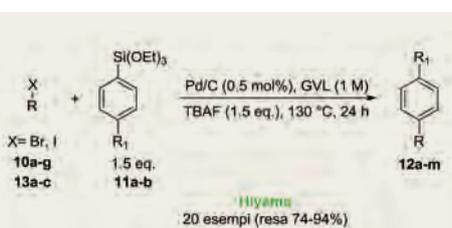
$\gamma$ -Valerolactone (GVL) is an excellent chemical derived from biomasses that can be effectively employed as reaction medium to replace toxic dipolar aprotic solvents such as DMF and NMP. Its efficiency has been studied in widely important palladium-catalyzed cross-couplings, such as Sonogashira, Heck, and Hiyama reactions obtaining highly satisfactory and novel results.

CHIARA PETRUCCI, LUIGI VACCARO

LABORATORY OF GREEN SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY, CEMIN  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA, BIOLOGIA E BIOTECNOLOGIE

UNIVERSITÀ DI PERUGIA

LUIGI.VACCARO@UNIPG.IT



Schema 5  
Reazione di Hiyama in GVL