



ALBERTO MASSIMI



**DEBORAH BATTECCA
FEDERICA CARUSO
NICCOLO' SCHIAVI
STEFANIA SPIGAROLI**

**Corso Chimici
a.s. 2008/09**

STRATEGIE SINTETICHE PER LA REALIZZAZIONE DI DERIVATI PIRROLICI TIPICI DEGLI AROMI DEL FUNGO PORCINO



In collaborazione con l'Associazione Micologica Fidentina

SOMMARIO

SCOPO.....4

INTRODUZIONE.....4

Gli aromi.....4

Il Boletus Edulis.....5

Possibili vie sintetiche.....5

Generalità.....5

Reattività del pirrolo.....6

Caratteristiche chimico fisiche generali del pirrolo.....6

Acidità del pirrolo.....6

Alchilazione all'azoto pirrolico.....7

Effetto del solvente.....8

Catalisi a trasferimento di fase.....8

Tecniche di isolamento e caratterizzazione.....8

Cromatografia su strato sottile (T.L.C.).....8

Cromatografia su colonna (C.C.).....9

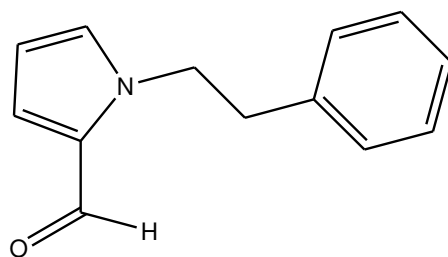
Spettrometria di massa.....9

Generalità.....9

<u>Introduzione del campione.....</u>	<u>10</u>
<u>La ionizzazione.....</u>	<u>10</u>
<u>Spettrofotometria IR.....</u>	<u>11</u>
<u>Generalità.....</u>	<u>11</u>
<u>TEORIA DELL'ASSORBIMENTO IR</u>	<u>12</u>
<u>LO SPETTRO IR</u>	<u>14</u>
<u>Suddivisione dello spettro infrarosso in una serie di regioni</u>	<u>14</u>
<u>Risonanza Magnetica Nucleare (N.M.R.).....</u>	<u>14</u>
<u>PARTE SPERIMENTALE.....</u>	<u>16</u>
<u>Sintesi di 1-Fenilettil-1-H-Pirrolo.....</u>	<u>16</u>
<u>Codice sintesi 1a.....</u>	<u>16</u>
<u>Codice sintesi 2a.....</u>	<u>23</u>
<u>Codice sintesi 2b.....</u>	<u>23</u>
<u>RISULTATI E DISCUSSIONE.....</u>	<u>24</u>
<u>CONCLUSIONI.....</u>	<u>25</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>25</u>

SCOPO

Con questo lavoro sperimentale si vuole realizzare una via sintetica per la produzione in laboratorio di uno degli aromi caratteristici del fungo porcino (*boletus edulis*) secco. L'aroma che si vuole sintetizzare è



1-phenethyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde

Il prodotto, come anche gli intermedi sintetici, verranno di volta in volta isolati, purificati e caratterizzati. Questa è una prosecuzione di un lavoro già intrapreso dal Corso Chimici lo scorso anno in collaborazione con il Comitato Tecnico-Scientifico dell'Associazione Micologica Fidentina che, in qualità di committente, presenterà i risultati a Provincia di Parma e Regione Emilia Romagna. Questo tipo di studio potrà permettere azioni a riguardo della tutela del prodotto (ad esempio "Porcino di Borgotaro") ed inoltre la realizzazione di sensori selettivi. Infatti, considerata l'importanza che i funghi rivestono nel nostro territorio ed in particolare i funghi di Borgotaro, la realizzazione di markers tipici potrebbe ulteriormente garantire la certificazione IGP.



INTRODUZIONE

Gli aromi

Un aroma è la caratteristica sensoriale data da un cibo o da un'altra sostanza derivante dalla combinazione di odore e sapore. L'aroma tipico di un alimento, di una spezia, di una pianta aromatica è conferito da specifiche sostanze chimiche naturalmente presenti in essi. Nel campo dell'industria alimentare, al fine di riprodurre, standardizzare o rafforzare certi aromi, alcune sostanze naturali o prodotte per sintesi chimica sono aggiunte ai cibi. Tali sostanze possono essere definite col termine aromi, o meglio aromatizzanti. Gli aromi non vengono utilizzati solamente nel campo dell'industria alimentare, ma anche in quella cosmetica o del tabacco e si dividono in due categorie: aromi naturali e aromi artificiali a seconda che siano frutto o meno di una sintesi chimica. La principale differenza tra aromi naturali ed artificiali

consiste nel fatto che, secondo la normativa vigente in Europa, ai primi appartengono gli aromi ottenuti attraverso diversi procedimenti (tra cui la distillazione e l'estrazione con solventi) da ingredienti naturali (ad esempio l'essenza di limone estratta dalla scorza degli agrumi), mentre ai secondi tutti quegli aromi ottenuti per sintesi chimica di laboratorio e che imitano (o meno) l'originale presente in natura.¹

Il Boletus Edulis

Il *Boletus edulis*, volgarmente indicato come Porcino, è un fungo edule della famiglia delle Boletaceae ed è la specie più conosciuta della sezione *Edules*.

L'essiccamento dei funghi porcini è il procedimento attuato o direttamente al sole o al forno attraverso il quale il fungo viene privato di tutta l'umidità presente in esso. Durante questa operazione si sviluppano aromi tipici in concentrazione variabile a seconda della zona di provenienza. Per "Fungo di Borgotaro", nella tradizione e nel commercio locale, si intendono le quattro specie di porcino *Boletus edulis*, *Boletus aereus*, *Boletus aestivalis* e *Boletus pinophilus*. Il prodotto è da tutti considerato superiore, per qualità organolettiche, olfattive ed aromatiche, rispetto agli altri porcini che, pur delle stesse specie, provengono da altre zone sia italiane che estere. Grazie a queste caratteristiche il fungo di Borgotaro può vantare la certificazione I.G.P. (indicazione geografica protetta).²



Possibili vie sintetiche

Generalità

La N-alchilazione di composti eterociclici caratterizzati dalla presenza di un atomo di idrogeno acido sull'azoto è generalmente effettuata mediante trattamento di questi composti con un'appropriata base seguita dal trattamento dei risultanti sali con un agente alchilante. Un'alternativa sintetica è rappresentata dalla possibilità di effettuare la reazione in condizioni di catalisi a trasferimento di fase (PTC). Poiché il pirrolo dà la reazione di alchilazione sia sull'atomo di azoto che sull'atomo di carbonio, si osserva che in genere, la maggior quantità di prodotto deriva dalla C-alchilazione. La procedura PTC fornisce peraltro la N-alchilazione con rese elevate e richiede condizioni di reazione molto blande.³

Il primo intermedio da sintetizzare è senza dubbio il derivato N-alchil pirrolico. Tali prodotti possono essere realizzati

- a partire da composti lineari effettuando una reazione di ciclizzazione

Un esempio di ciclizzazione è quello studiato a partire da acido mucico e una opportuna ammina alchilica con un meccanismo di pirolisi e decarbossilazione.⁴

- oppure direttamente dal pirrolo effettuando una sostituzione sull'azoto.

Un esempio possibile per questa via di sintesi è senz'altro attraverso una reazione diretta fra il pirrolo e un alogenuro alchilico opportuno facendo attenzione al solvente utilizzato con l'ausilio di un catalizzatore di tipo acido di Lewis.

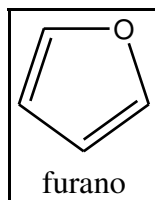
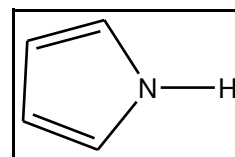
- ancora è possibile una sintesi che preveda la catalisi a trasferimento di fase

In questa situazione il pirrolo viene opportunamente salificato in fase acquosa e successivamente l'anione pirrolico viene trasferito con un sale di ammonio quaternario nel solvente organico dove lo attende l'alogenuro alchilico per la sostituzione.

Reattività del pirrolo

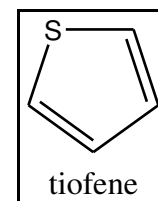
Caratteristiche chimico fisiche generali del pirrolo

Il pirrolo è un eterociclico aromatico. La sua struttura, così come quella degli altri eteroaromatici a 5 termini (tiofene e furano), risulta praticamente planare. La descrizione della struttura elettronica del pirrolo, in analogia con gli altri eteroaromatici, è basata sull'assunto che tutti gli atomi dell'anello siano ibridizzati sp^2 . Il fatto che sei elettroni si



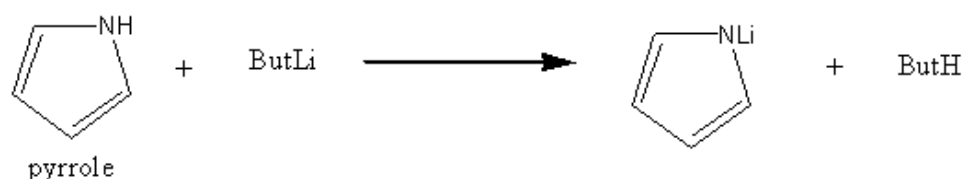
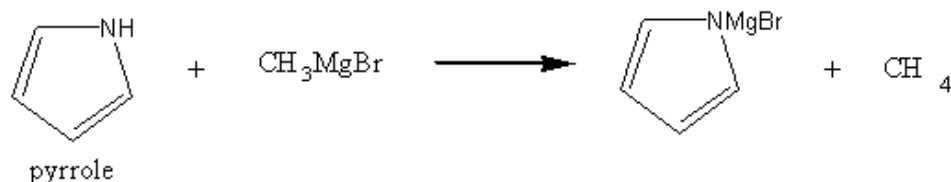
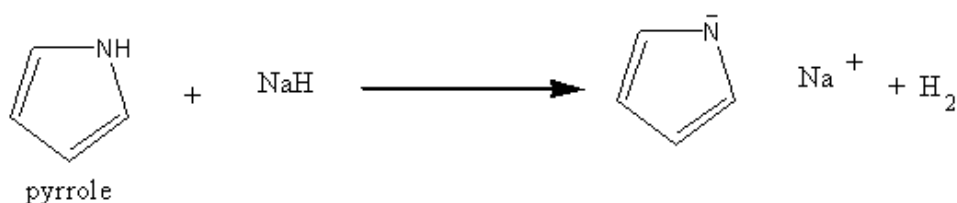
distribuiscono sopra 5 atomi rende anche il pirrolo un *eterociclo elettron ricco*.

In questo caso però, il dipolo presente ha il polo positivo sull'eteroatomo, probabilmente a causa del fatto che l'eteroatomo nel pirrolo possiede solo due paia di elettroni *non-legame*. Da un punto di vista dell'aromaticità, almeno per quanto riguarda la cosiddetta *energia di risonanza empirica* (energia di stabilizzazione), il valore di quella del pirrolo è 100 kJmol^{-1} mentre quella del tiofene è: 120 kJmol^{-1} . Il pirrolo è quindi meno aromatico del tiofene, ma più del furano (80 kJ/mol).⁵



Acidità del pirrolo

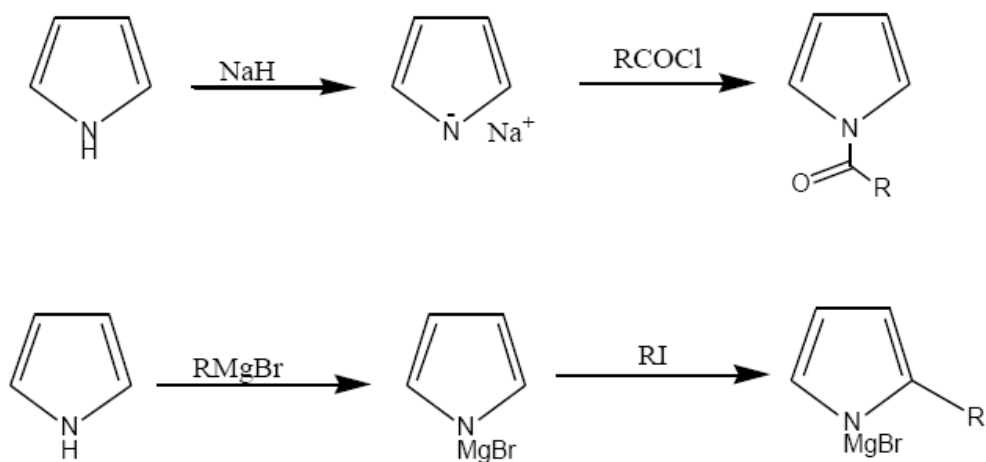
La molecola del pirrolo possiede il gruppo NH tipico delle ammine secondarie. La basicità del pirrolo ($pK_a = -3.8$) è comunque notevolmente inferiore a quella della dimetilammina ($pK_a = 10.87$) che è l'ammina più semplice con la stessa conformazione dell'atomo di azoto. Il pirrolo non è una base, anzi ha caratteristiche di acidità. Questo è dovuto alla disponibilità del doppietto non condiviso sull'atomo di azoto. La protonazione pertanto non avviene sull'atomo di azoto, ma riguarda essenzialmente le posizioni α (80%) e β (20%). Come conseguenza della perdita di aromaticità, si ha rapida polimerizzazione del catione così formatosi. In effetti, il pirrolo reagisce con sodio e sodio idruro o potassio idruro in solventi inerti e con sodio ammidato in ammoniaca liquida per dare sali. Così fa anche con butil litio e con reattivi di Grignard.



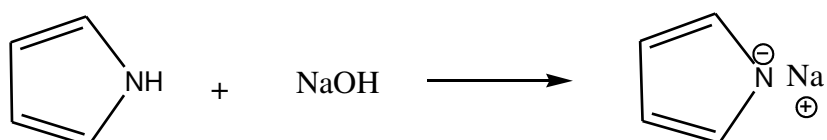
Il sodio pirrolo ed il potassio pirrolo danno pirrolo-N-sostituiti, mentre il pirrol-1-almilmagnesio ioduro fornisce 2-almilderivati. Molto importante è la scelta del solvente in quanto la coppia ionica che si forma per salificazione è molto stretta con gli ioni sodio e potassio e quindi occorre una polarità elevata. L'uso di idruri impedisce l'utilizzo di acqua come solvente (formazione di miscela esplosiva) e quindi, per motivi di sicurezza occorre prevedere una modalità sintetica che permetta la formazione del sale in ambiente acquoso e l'almilazione successiva in mezzo non acquoso. Sembra opportuna quindi una catalisi a trasferimento di fase.⁶

Almilazione all'azoto pirrolico

Il sodio pirrolo ed il potassio pirrolo danno pirrolo-N-sostituiti, mentre il pirrol-1-almilmagnesio ioduro fornisce 2-almilderivati:



Queste caratteristiche possono comunque essere agevolmente sfruttate a scopi sintetici. L'uso di un idruro, per quanto efficace, risulta essere pericoloso per l'alto rischio di esplosione soprattutto con il potassio idruro. L'acidità del pirrolo può altresì essere utilizzata per ottenere N-almil derivati salificando anche in soluzione acquosa con una base come sodio idrossido.



L'anione pirrolico forma una coppia ionica con il catione sodico. Per rendere la parte anionica la più "disponibile" possibile, occorre che la coppia ionica formata sia "larga" e ciò è sicuramente garantito da un solvente ad alta costante dielettrica (polarità). In figura a destra come esempio l'immagine della coppia ionica sodio / cloruro.



Effetto del solvente

La catalisi a trasferimento di fase, garantisce che la formazione del sale di pirrolo possa avvenire in condizioni di coppia ionica larga, infatti il solvente ove avviene la reazione acido-base è l'acqua. Con solventi a più bassa polarità la situazione non è univoca. Solventi organo-clorurati come il cloroformio o il diclorometano portano, per cinetiche lente, alla formazione di composti di sostituzione sulla posizione 2 e 3. Solventi come il DMSO o l'etere etilico portano più facilmente alla formazione di N-alchil derivati.

Catalisi a trasferimento di fase

Con catalisi per trasferimento di fase o PTC ci si riferisce all'accelerazione della reazione dovuta all'inserimento di catalizzatori per trasferimento di fase. Un catalizzatore per trasferimento di fase (chiamato anch'esso PTC) in chimica è un catalizzatore che semplifica la migrazione di reagenti in un sistema eterogeneo da una fase ad un'altra dove la reazione può avvenire. Reagenti ionici sono spesso solubili in fase acquosa, ma insolubili in fase organica fino a che non si inserisce un catalizzatore per trasferimento di fase. I catalizzatori per trasferimento di fase per reagenti anionici, sono spesso sali d'ammonio quaternari. I corrispondenti catalizzatori per reagenti cationici sono generalmente eteri corona. Un PTC lavora "incapsulando" la specie ionica: si crea un sistema PTC-ione con un centro idrofilo che contiene lo ione e un guscio esterno idrofobo, che resta a contatto con la soluzione acquosa. Dal momento che il sistema si crea, per effetto della natura idrofoba del guscio, tende a lasciare la fase acquosa trasferendosi in quella organica, portando così lo ione a contatto con il reagente organico. I catalizzatori per trasferimento di fase sono usati specialmente nella Chimica verde: permettendo l'uso dell'acqua si riduce quello di solventi organici inquinanti. Contrariamente a quanto si crede, la PTC non è limitata a sistemi con reagenti solubili in soluzioni acquose o organiche. La PTC è talvolta utilizzata in reazioni liquido/solido e liquido/gas.

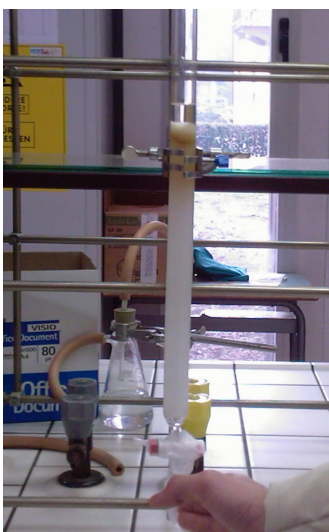
Tecniche di isolamento e caratterizzazione

Cromatografia su strato sottile (T.L.C.)

La cromatografia su strato sottile (*Thin Layer Chromatography*) è una particolare tecnica cromatografica in cui la fase stazionaria è immobilizzata, sotto forma di strato sottile, su una superficie, generalmente piana, lungo la quale viene fatta correre la fase mobile (per capillarità, per gravità oppure esercitando una certa pressione). La fase stazionaria è costituita di un materiale granulare omogeneo fatto aderire a un supporto piano. L'insieme della fase stazionaria e del supporto è detto **lastrina**. Se la fase stazionaria è un materiale polare (come il gel di silice), la separazione di miscele è



dovuta principalmente a meccanismi di adsorbimento e perciò la fase mobile deve essere non polare; in questo caso si parla di **cromatografia in fase diretta**. Se invece lo strato è modificato con sostanze non polari, la separazione è dovuta principalmente a meccanismi di ripartizione e quindi la fase mobile deve essere relativamente polare; in questo caso si parla di **cromatografia in fase inversa**. La TLC consente di ottenere efficaci separazioni in tempi che tipicamente variano da poche decine di minuti a 1-2 ore. L'eluente sale lungo lo strato per capillarità e trascina in modo differenziato i vari componenti della miscela, per cui si formano macchie di varie dimensioni, più o meno separate fra loro. Questo processo è detto **sviluppo**. Importante caratteristica per la TLC è, poi, il calcolo del fattore di ritenzione (o R_f) che indica la corsa relativa dei diversi componenti: $R_f = d-i / d-el$ in cui $d-i$ è la distanza percorsa dal componente i -esimo della miscela e $d-el$ è la distanza percorsa dall'eluente.



Cromatografia su colonna (C.C.)

La cromatografia su colonna utilizza delle colonne su cui è supportata la fase stazionaria che può avere diverse composizioni. Nella parte superiore di tali colonne viene posta la soluzione incognita di cui desideriamo una analisi separativa che verrà poi diluita utilizzando una fase mobile idonea sia dal punto di vista della polarità che della efficacia nel interagire con la soluzione da analizzare. Dato che i soluti (della soluzione) si possono muovere solo quando si trovano nella fase mobile, la velocità media alla quale questi migrano lungo la colonna impaccata dipende dal tempo che permangono nella fase mobile e dalle interazioni che hanno con questa. Se all'uscita della colonna cromatografica poniamo un rivelatore che risponda alla concentrazione dei soluti si ottengono in funzione del tempo dei picchi cromatografici che prendono il nome di **cromatogramma**. Ogni picco presente sul cromatogramma sarà contrassegnato da un tempo specifico detto **tempo di ritenzione** che fornisce delle importanti informazioni di carattere qualitativo sui diversi componenti della miscela utilizzata, cioè quanto tempo ciascuna sostanza impiega per scorrere attraverso la colonna. Le cromatografie di colonna forniscono sia informazioni qualitative (i tempi di ritenzione) che quantitative, e si basano sul confronto sia dell'area che dell'altezza del picco cromatografico con quello di uno o più standard.

Spettrometria di massa

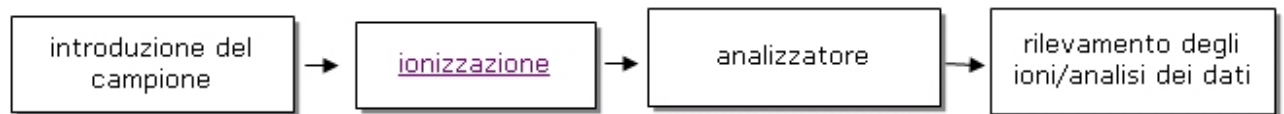
Generalità

La spettroscopia di massa grazie al progresso tecnologico è diventata ormai essenziale per risolvere i problemi che si incontrano nella odierna ricerca di proteine e acidi nucleici. È possibile infatti determinare masse molecolari di grandi macromolecole con un'accuratezza di ± 1 unità di massa. L'utilizzo della spettrometria di massa per investigare processi biologici risale a fine anni '30, primi anni '40. Dai primi anni '80 è cominciato il drastico cambiamento nell'utilizzo di questo tipo di spettroscopia per fini biologici. La ragione di questo cambiamento è stata l'introduzione di nuove tecniche di ionizzazione come il **FAB** (fast atom bombardment, bombardamento con atomi veloci), il **PD** (plasma desorption, desorbimento mediante plasma) e il **TSP** (thermospray) che hanno permesso la produzione di ioni in fase gassosa da composti polari e carichi senza preventiva derivatizzazione chimica. Nell'ultimo

decennio altre tecniche di ionizzazione come l'**ES** (elettrospray) e il **MALDI** (matrix assisted laser desorption ionization) hanno incrementato ancora di più l'uso della spettroscopia di massa in biologia. Oggi possono essere misurate sostanze presenti in concentrazione di 10^{-11}M e le masse molecolari delle proteine oltre i **100,000 Da**.

Uno spettrometro di massa è uno strumento che produce ioni e li separa in fase gassosa in accordo al loro rapporto massa/carica (m/z). Oggi è disponibile un'ampia varietà di spettrofotometri di massa, dai detectors per la gas cromatografia agli spettrometri acceleratori di massa. Tutti condividono la capacità di assegnare valori massa/carica agli ioni, sebbene i principi di questa operazione e i tipi di esperimenti che possono essere fatti possano differire grandemente.

Un'analisi allo spettrometro di massa è fatta di



Introduzione del campione

I campioni possono essere introdotti negli stati solido, liquido e gassoso. Nel caso fossero solidi o liquidi devono essere resi volatili prima o durante la ionizzazione. Sono molte le tecniche di ionizzazione che producono molecole cariche in fase gassosa, e vanno dalle semplici EI (ionizzazione a impatto elettronico) e CI (ionizzazione chimica) a varie tecniche di ionizzazione con desorbimento (FAB, PD, ES, e MALDI). Una volta che si sono formati gli ioni essi possono essere accelerati, focalizzati o fatti risuonare tramite campi elettrici e magnetici.

La ionizzazione

Vi sono numerose tecniche di ionizzazione, ad esempio:

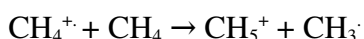
A impatto elettronico (EI)

Sostanze volatili possono essere ionizzate in un processo di interazione tra il campione gassoso con un fascio elettronico generato da un filamento di metallo riscaldato. Un campo magnetico mantiene il fascio elettronico focalizzato attraverso la fonte ionica fino alla "trappola". Dopo l'impatto con elettroni a 70eV, la molecola gassosa può perdere uno dei suoi elettroni e diventare un radicale ionico caricato positivamente. $M + e^- \rightarrow M^+ + 2e^-$ dove M^+ è lo ione molecolare. Porta un elettrone spaiato e può occupare vari stati elettronici e vibrazionali eccitati. Se questi stati eccitati contengono abbastanza energia, i legami si romperanno e si formeranno frammenti ionici e particelle neutre. Con 70eV c'è abbastanza energia per causare una vasta frammentazione. Tutti gli ioni vengono quindi accelerati da un campo elettrico prodotto con una differenza di potenziale applicata tra la fonte ionica e un elettrodo "a terra". Un "repeller" serve a definire il campo che comprende la fonte ionica. A seconda del tempo di vita dello stato eccitato, la frammentazione avverrà o nella fonte ionica dando origine a frammenti ionici stabili, oppure sulla via del detector, producendo ioni metastabili. Se non avviene alcuna frammentazione prima che gli ioni raggiungono il detector allora verrà generato un segnale per lo ione molecolare. Lo spettro di massa ottenuto

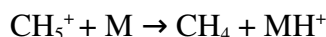
dall'analisi di tutti gli ioni contiene segnali diversi rapporti m/z e intensità, dipendenti dal numero di ioni che raggiungono il detector. Il tipo di frammentazione dello ione molecolare dipende dalla struttura della molecola e strutture simili danno spettri di massa simili. Al giorno d'oggi ci sono archivi di spettri di massa che contengono oltre 160.000 spettri che possono essere utilizzati per aiutare a identificare sostanze ignote e cercare sottostrutture comuni.

A ionizzazione chimica (CI)

Si basa sull'interazione della molecola di interesse con specie reagenti ionizzate. Molti reagenti reattivi sono acidi di Brönsted gassosi. Ad esempio, una delle specie reagenti più utilizzate sono generate per IE dal metano. Il primo ione che si forma è il CH_4^+ che reagisce a dare l'acido di Brönsted CH_5^+ secondo questa reazione



Se una molecola M neutra nella fonte ha una affinità più alta per i protoni del metano si formerà la specie MH^+ in una reazione esotermica



La strumentazione per la CI è molto simile a quella usata per l'EI. La differenza maggiore riguarda il mantenimento all'interno dello spettrometro di una pressione più alta per favorire le reazioni ione molecola.

A bombardamento con atomi veloci (FAB)

E' un'altra tecnica di ionizzazione soft, cioè che porta ad una frammentazione minima. Va bene per composti polari e termolabili. In una tipica analisi FAB, il campione viene usualmente disciolto su una appropriata matrice, un solvente viscoso, in modo da mantenere il campione in uno stato liquido. Tra le più comuni matrici liquide ci sono il glicerolo, il 1-tioglicerolo, una miscela di ditiotreitolo e ditioeritrolo, alcol 3-nitrobenzile e trietanolammina. Uno tra i ruoli più importanti della matrice, grazie al suo punto di congelamento basso, è quello di mantenere il campione allo stato liquido. La matrice ha anche il ruolo di ridurre danni all'analita causati dal bombardamento di particelle ad alta energia. La ionizzazione viene effettuata bombardando la soluzione liquida dell'analita con atomi veloci di Ar o Xe con un energia cinetica di 8-10 keV o ioni veloci (Cs^+ fino a 35 keV). Questa ultima versione è nota come liquid secondary ion mass spectrometry (LSIMS or liquidSIMS).

Spettrofotometria IR

Generalità

La spettrofotometria IR si basa sull'assorbimento, da parte di molecole o più in generale di composti, delle radiazioni con lunghezze d'onda comprese fra 0.78 μm (limite del visibile) e 100 μm . Questa ampia gamma spettrale viene suddivisa in tre regioni principali:

- IR vicino (o NIR : Near InfraRed) da circa 13000 a 4000 cm^{-1}
- IR medio (o MIR : Mid InfraRed) da 4000 a 200 cm^{-1}
- IR lontano (o FIR : Far InfraRed) da 200 a 10 cm^{-1}

La regione più interessante è il MIR, che fornisce informazioni sulla struttura dei composti (soprattutto organici). Il NIR presenta insiemi di bande piuttosto complessi, che possono essere correlati (ma con difficoltà) a un numero ristretto di gruppi funzionali.

Il FIR presenta, invece, pochi picchi utili allo sviluppo di composti organici, ma è di grande interesse per la caratterizzazione di composti inorganici e metallorganici.

TEORIA DELL'ASSORBIMENTO IR

Abbiamo a nostra disposizione una legge che ci permette di prevedere la frequenza alla quale un certo gruppo funzionale presente nella molecola assorbirà, e questa è la **LEGGE DI HOOKE**.

In questo caso *due atomi legati fra loro sono considerati come un semplice oscillatore armonico*, rappresentato da due masse legate da una molla.



Ora, immaginiamo di mettere in moto il sistema; potremo osservare che:

- sfere piccole sono più facili da muovere, quindi più piccole sono le masse, maggiore è la frequenza alla quale oscillano
- più rigida è la molla, maggiore sarà la frequenza alla quale si ha l'oscillazione

Ciò significa che, in una molecola organica:

- oscillatori costituiti da masse piccole oscillano a frequenze più alte
- atomi uniti da un legame singolo vibrano a frequenze più basse rispetto a quelli uniti da legami doppi o tripli

Secondo la legge di Hooke infatti:

$$V_{\text{vibr}} = (1 / 2\pi c) * \sqrt{(k / \mu)}$$

V_{vibr} = *frequenza di vibrazione*

c = *velocità della luce*

k = *costante di forza*

$$\mu = (M_1 * M_2) / (M_1 + M_2)$$

Possiamo quindi dire che:

**MAGGIORE È LA COSTANTE DI FORZA K, MAGGIORE È LA
FREQUENZA DI ASSORBIMENTO;
MAGGIORE È LA MASSA RIDOTTA, MINORE È LA FREQUENZA**

In generale questa tecnica misura l'intervallo di lunghezze d'onda facenti parte della regione dello spettro infrarosso che viene assorbito dal materiale. L'assorbimento della radiazione infrarossa produce nelle molecole dei moti vibrazionali caratteristici definiti come stretching (stiramento, modificando la lunghezza dei legami) e bending (deformazione, modificando gli angoli di legame).

Come illustrato in Figura, lo stiramento è il risultato di una continua variazione delle distanze di legame tra due atomi e può essere simmetrico o antisimmetrico; la deformazione, invece, si riferisce alla modifica dell'angolo di legame sullo stesso piano o fuori dal piano su cui sono situati gli atomi considerati.

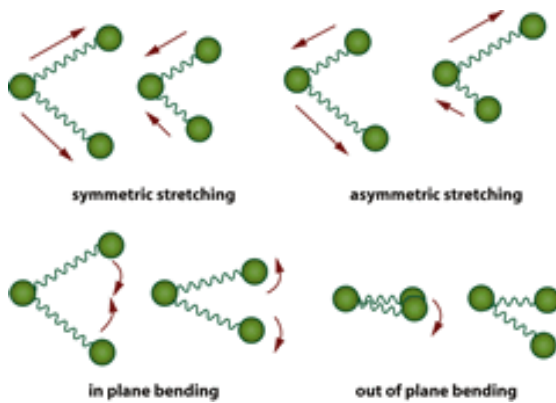


Fig. - Moti vibrazionali di stiramento simmetrico o antisimmetrico e di piegamento sul piano e fuori dal piano. Le sfere schematizzano la posizione degli atomi all'interno della molecola.

LO SPETTRO IR

Lo spettro infrarosso si presenta come una sequenza di bande di assorbimento registrate in funzione della lunghezza d'onda (o del numero d'onda). Nel caso di composti in fase gassosa le bande appaiono di solito alquanto complesse in quanto prodotte da transizioni vibro-rotazionali delle molecole (sono però di difficile interpretazione e per questo gli spettri in fase gassosa hanno scarso valore diagnostico nel caso di molecole organiche o di interesse farmaceutico.) Questo non accade in fase solida e praticamente neanche in liquida perché le molecole si urtano prima di aver compiuto una rotazione completa (in altre parole il loro cammino libero medio è inferiore al tempo di rotazione). Per questo gli spettri si presentano relativamente più semplici. I parametri che caratterizzano una banda di assorbimento IR sono:

- **POSIZIONE**

La posizione di una banda viene indicata con la sua λ_{\max} (in micrometri μm) o più spesso in numero d'onda ν (cm^{-1}). La ν_{\max} (e quindi la λ_{\max}) dipende dalla costante di forza del legame interessato: più rigido è il legame, quanto maggiore è l'energia necessaria per amplificare le vibrazioni.

- **INTENSITÀ**

L'intensità di una banda (cioè l'altezza del picco) esprime la probabilità che avvenga la transizione energetica dallo stato fondamentale a quello eccitato (da parte del gruppo funzionale) che provoca l'assorbimento.

- **FORMA**

La forma delle bande IR possono essere di due tipi:

- stretta (sharp)
- larga (broad)

La forma può risentire dell'unità scelta per la registrazione: lunghezza d'onda o numero d'onda.

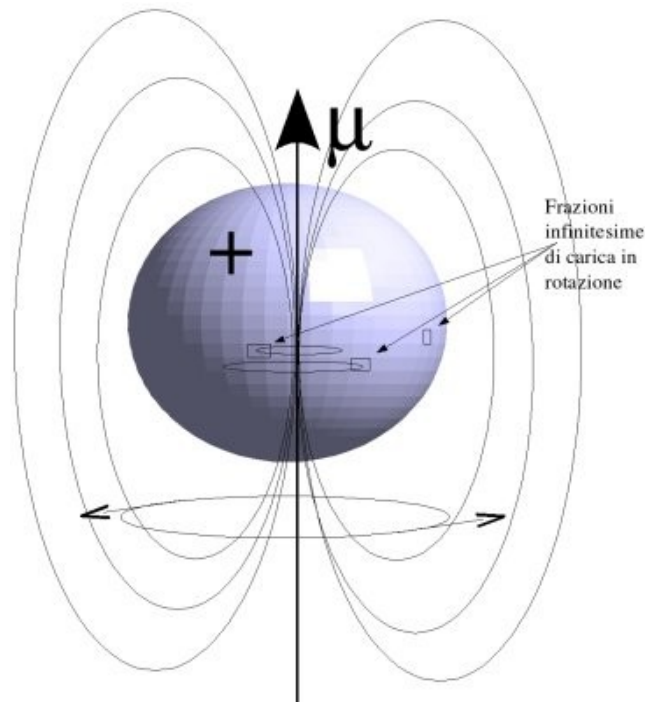
Suddivisione dello spettro infrarosso in una serie di regioni

Solitamente i limiti dello spettro IR vanno da 4000 a 400 cm^{-1} di numero d'onda, tuttavia la regione dell'infrarosso si estende anche oltre. Le bande osservabili al di sopra dei 4000 cm^{-1} sono dette *bande di overtones*. Si chiamano overtones proprio perché risuonano al di fuori del campo specifico dell'infrarosso e saranno sempre dei multipli di altre bande caratteristiche che rispettano la regola di selezione (ad esempio se troviamo una banda a 6000 cm^{-1} relativa ad una transizione $\Delta V = 2$ è molto probabile che esista una banda analoga a 3000 che rientra nella zona osservabile).

Risonanza Magnetica Nucleare (N.M.R.)

La spettroscopia di risonanza magnetica nucleare, detta anche NMR, è un metodo spettroscopico basato sulle proprietà magnetiche dei nuclei di alcuni atomi/isotopi. La

rotazione dei nuclei atomici su sé stessi è capace di procurare un momento magnetico μ ad alcuni di essi. Il più semplice tra gli elementi aventi momento magnetico nucleare, ed il più importante a fini pratici, è l'idrogeno. Si può grossolanamente visualizzare l'unico protone di cui è composto l'atomo di idrogeno come una palla in rotazione su sé stessa e uniformemente carica: le porzioni infinitesime di carica generano un campo magnetico in funzione della loro distanza dall'asse di rotazione.



Le proprietà di spin dei protoni e dei neutroni che compongono gli atomi più pesanti si combinano per definire lo spin totale dei nuclei di elementi più pesanti, da cui il loro eventuale momento magnetico. Solo nuclei con numero atomico e/o massa atomica dispari mostrano proprietà magnetiche: si dice che il loro numero quantico di spin I è $\pm 1/2$. La direzione del momento magnetico così prodotto è, per un protone nel vuoto, assolutamente casuale. Nella realtà i nuclei attivi sono immersi in un intorno chimico: altri atomi, altre molecole, li circondano, con le relative nubi elettroniche, ed anche esso stesso è circondato dalla sua "nube" di particelle cariche in moto. Il campo magnetico applicato induce, sull'intorno elettronico di ogni nucleo, un campo magnetico locale opposto (fenomeno di induzione). La nube elettronica provoca cioè una modulazione locale del campo applicato, detta schermatura. Il campo *effettivo* residuo viene indicato

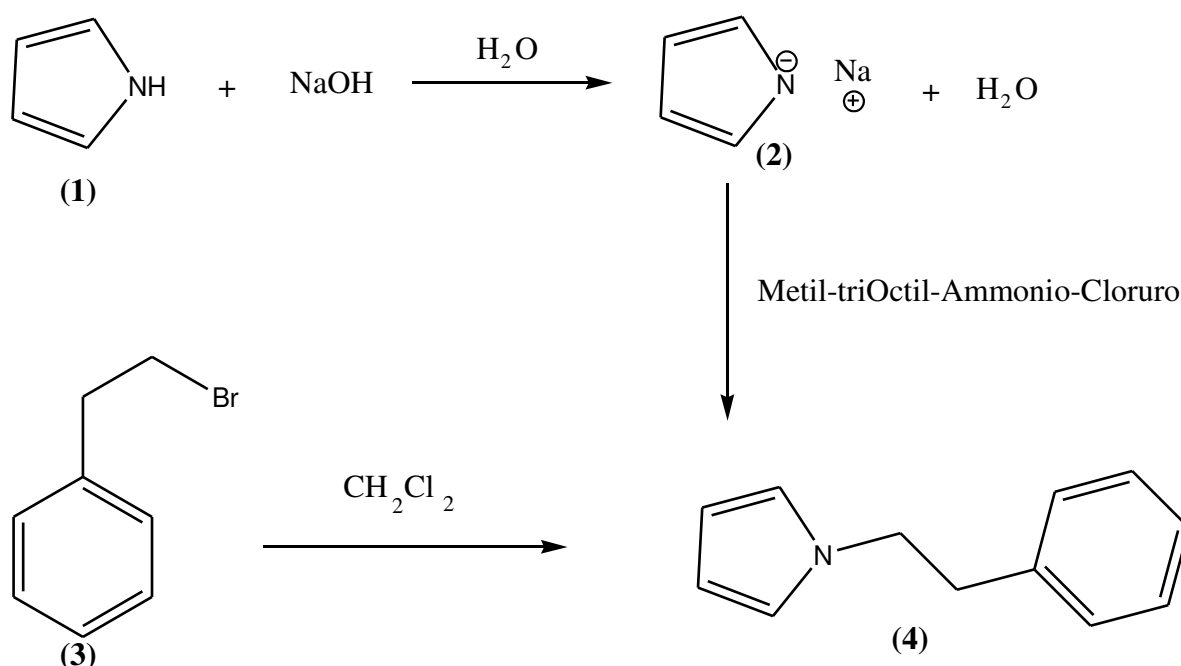
$$\mathbf{B}_{locale} = \mathbf{B}_0(\mathbf{1} - \sigma)$$

Dove σ è lo schermo elettronico (attenzione: σ non è ancora lo spostamento chimico!). Cioè, a seconda dell'intorno chimico di un certo nucleo, la frequenza di risonanza può risultare più bassa di un fattore $1 - \sigma$, poiché solitamente il campo magnetico indotto è opposto a quello applicato. Osservando la posizione relativa dei picchi di assorbimento, è possibile fare considerazioni sullo schermo elettronico associato ai vari nuclei che li hanno generati.

PARTE SPERIMENTALE

Sintesi di 1-Fenilettil-1-H-Pirrolo

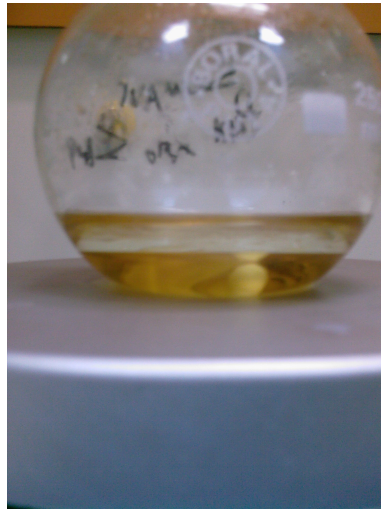
Codice sintesi 1a



Reagente o prodotto	Massa molare	Densità	moli	Quantità	Rapporto molare
Pirrolo (1)	67.09	0.97	0.014	1 ml	1
NaOH	40	-	0.03	1.2 g	2.14
Acqua	-	-	-	20 ml	-
1-(2-bromoetil)-benzene (3)	187.07	1.368	0.02	2.7 ml	1.4
Metilene cloruro	-	-	-	20 ml	-
Metil-triOctil-Ammonio cloruro	404.17	-	0.002	0.8 g	0.14

Si scioglie il sodio idrossido in acqua e si aggiunge il pirrolo. Dopo dissoluzione si aggiunge il catalizzatore (sale di ammonio quaternario) e la soluzione organica di alogenuro. Si lascia sotto forte agitazione per due settimane monitorando l'avanzamento della reazione in TLC. Dopo un'ora infatti, la reazione non è ancora partita come mostra la lastrina in fig. 1 in cui la

linea più a destra corrisponde alla miscela di reazione, la linea centrale all'alogenuro e la linea di sinistra al pirrolo.



L'eluente usato è costituito da una miscela di esano ed etere etilico nel rapporto 8 a 2 e la lastrina è costituita da silice come fase stazionaria.

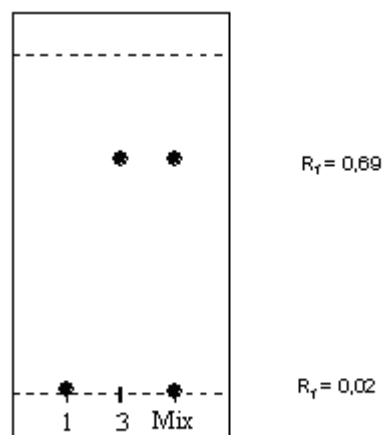


Figura 1

Dopo due settimane si effettua una ulteriore indagine in TLC che fornisce il seguente risultato (fig. 2)

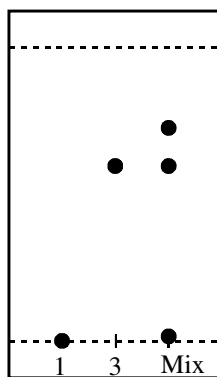
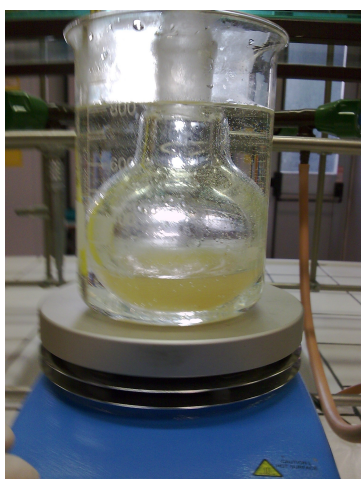


Figura 2

La linea riferita alla miscela di reazione mostra una macchia non dovuta ai reagenti ($R_f = 0,73$) utilizzando questa volta esano come eluente per cercare di diminuire l' R_f della precedente lastrina al fine, così, di ottimizzare la resa in colonna del campione. Lo stesso schema sintetico si è utilizzato variando la temperatura e conducendo la reazione a 50°C .



La cinetica della reazione non sembra risentire dell'effetto della variazione di temperatura, come dimostrato da indagini in TLC, che mostra lo stesso risultato. Una aliquota della fase organica viene fatta passare in una colonna preparativa di silice utilizzando esano come eluente. Si sono raccolte 40 frazioni di circa 3 ml ciascuna e si sono riunite le frazioni che in TLC mostravano la medesima composizione, ottenendo così tre campioni. (fig. 3)

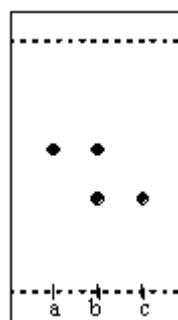
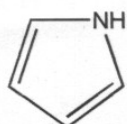


Figura 3

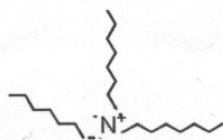
Le frazioni così ottenute sono state portate a rotavapor per eliminare l'esano e indagate mediante gas-massa ottenendo i seguenti risultati a fronte di una ipotesi di frammentazione per reagenti e prodotti attesi.





Pyrrole

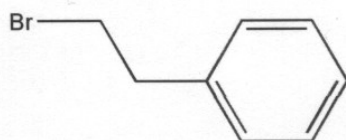
C_4H_5N
Exact Mass: 67,04



trioctylmethylammonium

$C_{25}H_{54}N^+$
Exact Mass: 368,43

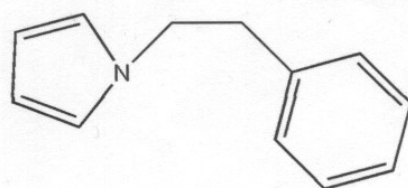
$C_{18}H_{39}N^+$	$C_7H_{15}^{\bullet}$	$C_{10}H_{23}N^+$	$C_8H_{17}^{\bullet}$
269.308	99.1174	157.183	113.133



1-(2-bromoethyl)benzene

C_8H_9Br
Exact Mass: 183,99

$C_2H_4Br^{\bullet}$	$C_6H_5^{\bullet}$	$C_8H_9^{\bullet}$	Br^{\bullet}
106.95	77.0391	105.07	78.9183



1-phenethyl-1H-pyrrole

$C_{12}H_{13}N$
Exact Mass: 171,1

$C_4H_4N^{\bullet}$	$C_8H_9^{\bullet}$	$C_6H_8N^{\bullet}$	$C_6H_5^{\bullet}$	$C_2H_5^{\bullet}$
66.0344	105.07	94.0657	77.0391	29.0391

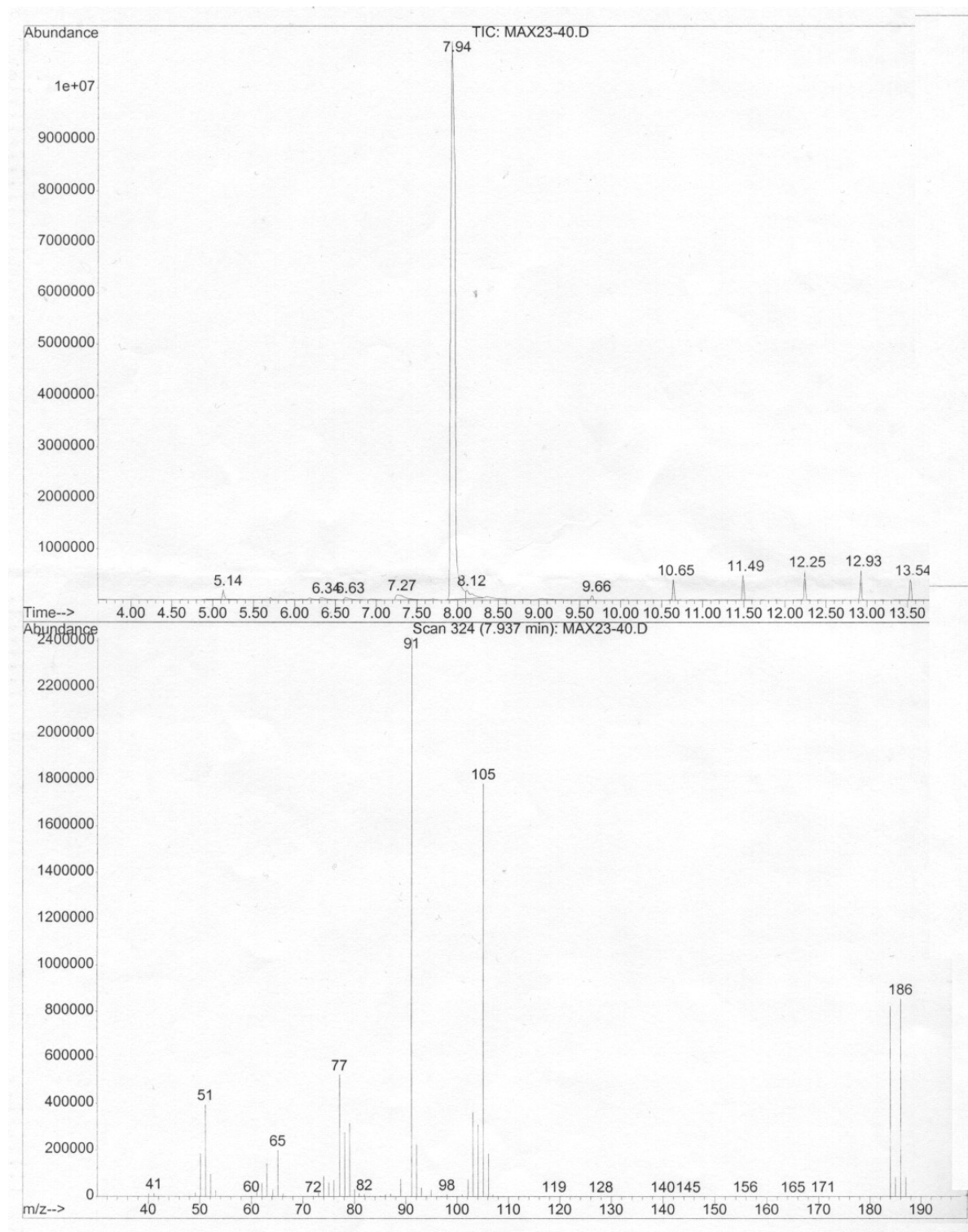


hexane

C_6H_{14}
Exact Mass: 86,11

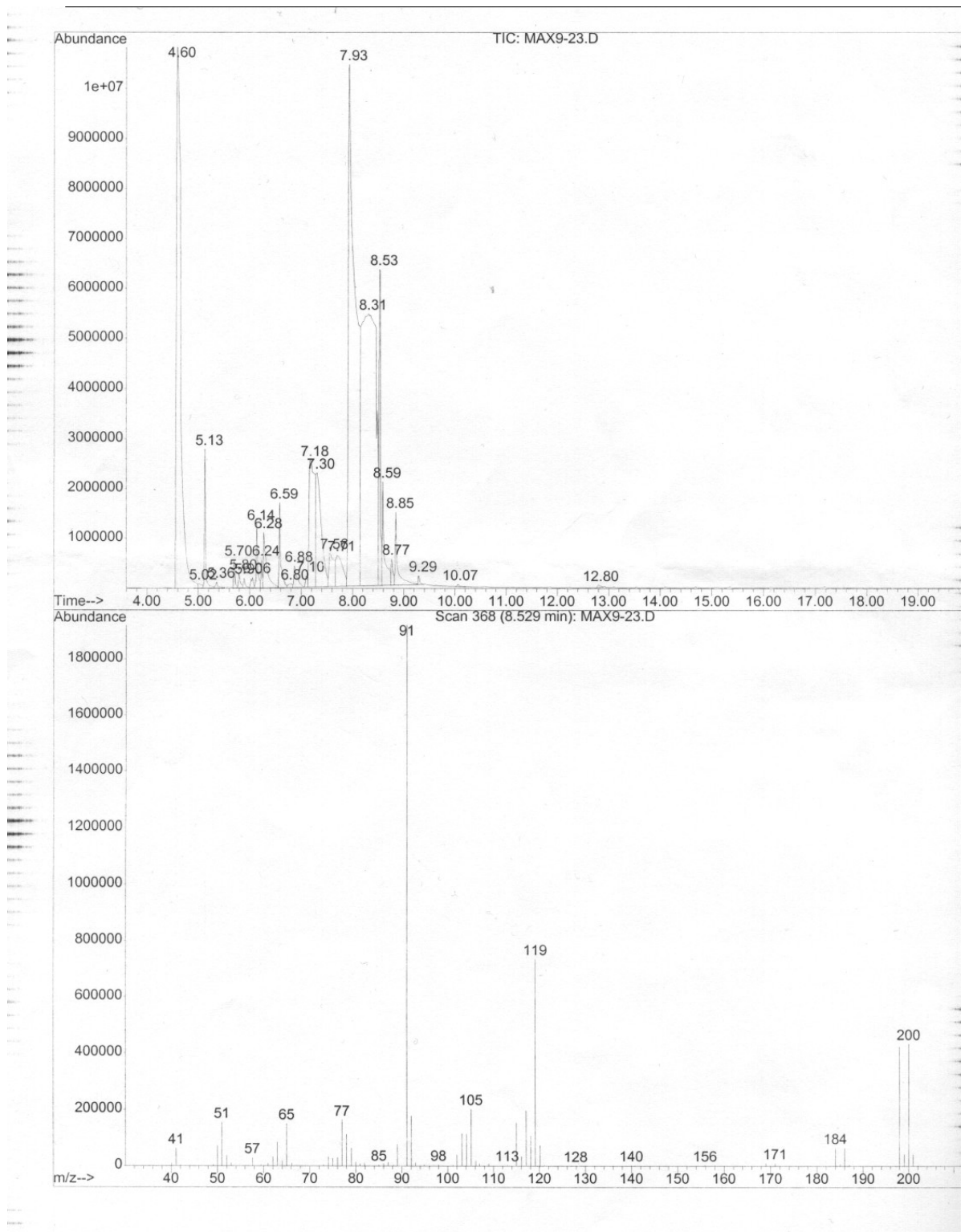
Ipotesi di frammentazione

La frazione indicata con 3 nella separazione TLC mostra un cromatogramma in cui si evidenzia praticamente un solo picco la cui frammentazione corrisponde a quella dell'alogenuro di partenza.



Cromatogramma e spettro di massa della terza frazione

La frazione indicata con 2 (miscela con due componenti) nella separazione TLC mostra un cromatogramma ricco di picchi in cui è presente l'alogenuro (picco più alto) e un picco relativamente alto a 8.53 minuti. La frammentazione rende conto però di un composto bromurato non corrispondente al prodotto voluto.

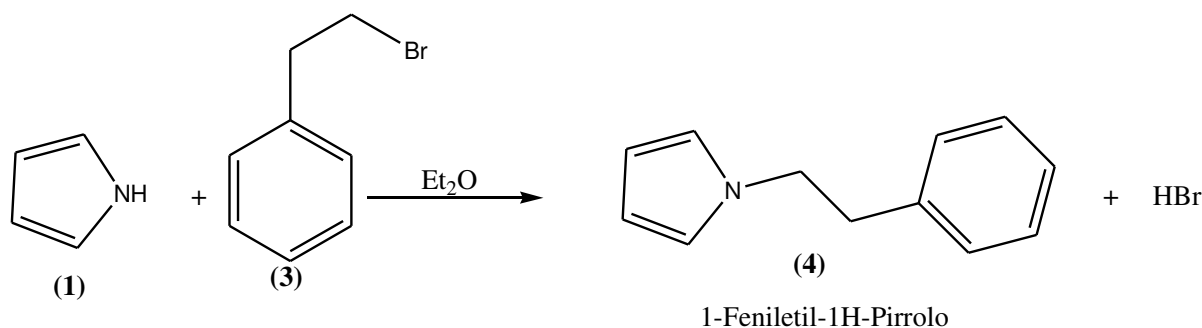


Cromatogramma e spettro di massa della seconda frazione

Lo stesso schema sintetico è stato utilizzato per eseguire altre prove cambiando il solvente. Anche usando un maggior potere solvente non si ottengono variazioni significative per quanto riguarda la formazione del prodotto voluto. Si prova quindi a variare la strategia di sintesi facendo avvenire la reazione in fase omogenea utilizzando come solvente l'etere etilico anidro anche in presenza di un acido di Lewis. La scelta dell'etere anidro è stata fatta su suggerimento della dott.ssa Cornia, ricercatrice dell'Università di Parma del dipartimento di

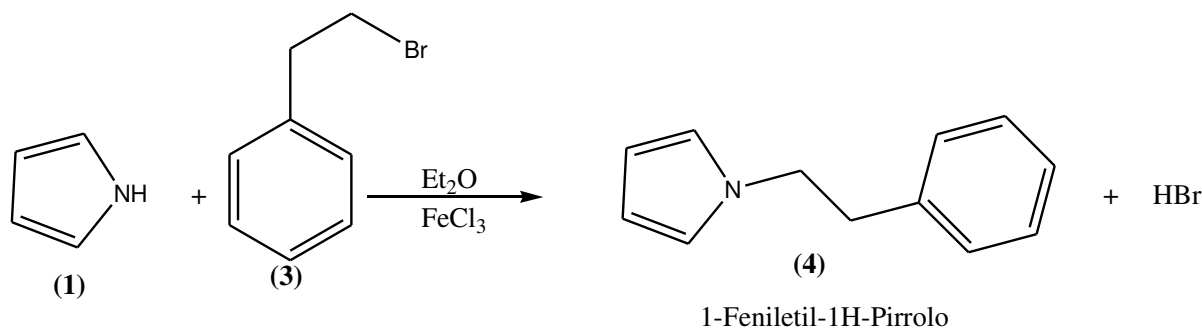
Chimica Organica, la quale nel corso delle sue ricerche ha osservato che tale solvente favorisce l'alchilazione sull'azoto rispetto a quella sul carbonio.

Codice sintesi 2a



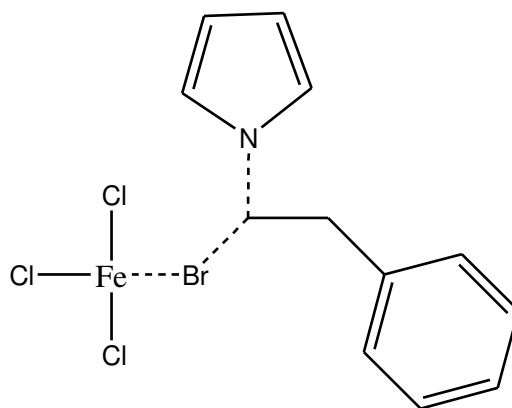
Reagente o prodotto	Massa molare	Densità	moli	Quantità	Rapporto molare
Pirrolo (1)	67.09	0.97	0.02	1.38 ml	1
1-(2-bromoetil)-benzene (3)	187.07	1.368	0.02	2.7 ml	1
Etere Etilico				100 ml	

Codice sintesi 2b



Reagente o prodotto	Massa molare	Densità	moli	Quantità	Rapporto molare
Pirrolo (1)	67.09	0.97	0.02	1.38 ml	1
1-(2-bromoetil)-benzene (3)	187.07	1.368	0.02	2.7 ml	1
Etere Etilico				100 ml	
Cloruro Ferrino anidro	162.22		0.002	324.2 mg	0.1

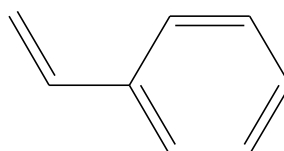
L'uso di un acido di Lewis è giustificato da un possibile effetto attivante sull'alogenuro per una sostituzione nucleofila del secondo ordine.



Dopo due settimane non si osserva la formazione del prodotto desiderato bensì la formazione di polipirroli.

RISULTATI E DISCUSSIONE

La prima sintesi (1a) ha portato alla formazione di prodotti indesiderati fra cui lo stirene invece del prodotto desiderato.



Questo probabilmente è dovuto alla cinetica estremamente lenta della reazione voluta e ad un conseguente aumento della reazione competitiva di eliminazione (E_2). L'alogenuro infatti porta alla formazione dello stirene per eliminazione dell'HBr. Tale ipotesi è suffragata dalla formazione di una discreta quantità di derivati bromurati dovuta proprio alla presenza di HBr libero, come si può osservare dagli spettri di massa. Per non incorrere nei problemi dovuti a una cinetica così lenta si è pensato di poter eseguire la reazione in fase omogenea. Questo comporta però due principali problemi:

- esaltare le caratteristiche acide dell'idrogeno sull'azoto pirrolico
- evitare l'alchilazione al carbonio (posizioni 2 e 3).

Tutto questo può essere risolto utilizzando un solvente come l'etere etilico che presenta inoltre il vantaggio di poter essere facilmente allontanato dalla miscela di reazione sfruttando la sua alta volatilità. L'utilizzo di questo solvente comporta però la necessità di un ambiente rigorosamente anidro soprattutto laddove si usi come catalizzatore un acido di Lewis che altrimenti verrebbe disattivato. Ulteriore problema è insito nella pericolosità dovuta alla possibile formazione di perossidi utilizzando l'etere. Il primo problema viene risolto trattando l'etere con setacci molecolari ed il secondo aggiungendo 10ppm di BHT (butil idrossi toluene) un inibitore per la formazione di perossidi. Tale aggiunta non dovrebbe comunque interferire con la reazione. La seconda sintesi ha portato alla comparsa di una colorazione verde nel caso dell'utilizzo di cloruro ferrico anidro come catalizzatore (2b). Questa miscela è stata distillata a bassa pressione (rotavapor) e successivamente messa a cristallizzare a bassa temperatura. Non si è notata la formazione di una fase solida. La procedura che non prevede l'uso di catalizzatore (2a) è stata lasciata sotto agitazione più a lungo. Dopo tre settimane si è evidenziata la presenza di nero di pirrolo per la formazione di polipirroli con meccanismo

probabilmente cationico anziché radicalico. Questo è plausibile in quanto la miscela è stata mantenuta al buio e comunque, contiene un inibitore radicalico come il BHT. Il meccanismo cationico rimane quindi il più probabile a causa dell'acidità del pirrolo.

CONCLUSIONI

Nell'introduzione è stata citata la risonanza magnetica nucleare in quanto prevista per la caratterizzazione dei prodotti di reazione. Non essendo pervenuti ad un intermedio da purificare, non è stata purtroppo utilizzata. In conclusione benché le procedure utilizzate siano quelle consigliate dalla letteratura specializzata si può considerare che la cinetica della reazione per un alogenuro come quello da noi usato è talmente lenta che diventa cineticamente favorita la formazione di altri prodotti tra cui i polipirroli. Per cercare di sopperire a questa difficoltà migliorando le rese dei prodotti e riducendo i tempi di reazione si può pensare all'impiego delle microonde in assenza di solvente³. Un possibile protocollo può essere il seguente:

- miscelare il pirrolo con un eccesso del 50% dell'alogenuro alchilico in presenza di una quantità catalitica (1/10) di ammonio quaternario
- adsorbire la miscela dei reagenti su Na₂CO₃ / KOH
- irradiare per 1 – 10 minuti mediante forno a microonde

La forma e la grandezza del recipiente di reazione sono fattori importanti per cui può risultare conveniente utilizzare un contenitore chiuso molto più grande di quello che è il volume dei reagenti. La strategia è quella di tenere la temperatura di reazione al di sotto dei punti di ebollizione di ogni reagente impiegato. La potenza suggerita è di 300W per circa 50 secondi. Di seguito si fornisce un esempio di rapporti molari³

- pirrolo 5 mmoli
- alogenuro 7,5 mmoli
- catalizzatore 0,5 mmoli
- K₂CO₃ 20 mmoli
- KOH 20 mmoli

BIBLIOGRAFIA

1. Direttiva 88/388/CEE sugli aromi destinati ad essere impiegati nei prodotti alimentari
2. Cetto, B., *I funghi dal vero vol. I*, Saturnia, **1978**.
3. Santagada, V., *Peptidi e peptidomimetici: progettazione, sintesi e caratterizzazione, applicazioni di nuove strategie sintetiche, chimica inatoriale, microonde*. Piccin, **2003**.
4. Salaffi D., Lusignani S., *Sintesi di un aroma caratteristico del fungo porcino secco*. Tesi sperimentale per Esame di Stato. Ed. Berenini Fidenza Corso Chimici. **2008**.
5. Gossauer, A., *Die Chemie der Pyrrole*, Springer, Berlin, **1974**.
6. Balon, M., Carmona, M. C., Munoz, M. A., Hidalgo, J., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7501.