



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale

Tesi di Laurea

—
Ca' Foscari
Dorsoduro 3246
30123 Venezia

Studio dell'attività catalitica di complessi di Pd in fase acquosa

Relatore

Ch. Dr.ssa Valentina Beghetto

Correlatore

Ch. Prof. Gavino Chessa

Laureanda

Anna Maria Grillone
Matricola 824637

Anno Accademico
2011 / 2012

INDICE

CAPITOLO I INTRODUZIONE	5-18
I.1 Le reazioni di <i>cross-coupling</i>	5
I.2 <i>Cross-coupling</i> in presenza di organoborani: la reazione di Suzuki-Miyaura	6
1. I catalizzatori per la reazione di Suzuki	8
2. Sintesi di triazoli	10
3. La reazione di Suzuki in ambiente acquoso	11
I.3 Cross-coupling tra un alchene e un arilalogenuro : la reazione di Heck	14
1. Meccanismo della reazione di Heck	16
2. I catalizzatori per la reazione di Heck	17
CAPITOLO II SCOPO DELLA TESI	19-21
CAPITOLO III RISULTATI E DISCUSSIONE	22-38
III.1 Sintesi del catalizzatore	23
1. Sintesi del legante: 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio	23
2. Sintesi della 2-(azidometil)piridina	23
3. Sintesi del but-3-inil solfato di sodio	24
4. Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio	24
5. Sintesi del $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$	25
6. Sintesi del $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio)](BF_4)$	25
III.2 Studi catalitici	27
1. Reazione di Suzuki in presenza del complesso $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(N,N)](BF_4)$	27
2. Reazione di Suzuki tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico: Effetto della temperatura.	28
3. Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acido fenilboronico : Effetto della quantità di TBAB.	29
4. Reazione di Suzuki tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico: Riciclo della fase catalitica	30
5. Reazione di Suzuki tra il bromobenzene e l'acido fenilboronico: Effetto della temperatura	31
6. Reazione di Suzuki tra diversi arilbromuri e l'acido fenilboronico: Effetto del sostituente sull'arilbromuro	33
7. Reazione di Suzuki tra diversi arilcloruri e l'acido fenilboronico catalizzata da	

[Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(N,N)](BF ₄)	34
III.3 Reazione di Heck in presenza del complesso [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(N,N)](BF ₄)	36
CAPITOLO IV CONCLUSIONI	39-41
CAPITOLO V PARTE SPERIMENTALE	42-74
V.1 Metodi analitici	43
V.2 Reagenti e solventi	44
V.3 Purificazione dei solventi	45
V.4 Sintesi della 2-(azidometil)piridina	46
V.5 Sintesi del but-3-inil solfato di sodio	47
V.6 Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio	48
V.7 Sintesi del [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)Cl] ₂	49
V.8 Sintesi del [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(2-(1-((piridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio)](BF ₄)	50
V.9 Reazioni di Suzuki	52
1. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromoacetofenone con l'acido fenilboronico	52
2. Ricicli della fase catalitica	55
3. Reazione di <i>cross-coupling</i> del bromobenzene con l'acido fenilboronico	56
4. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromoanisolo con l'acido fenilboronico	57
5. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromotoluene con l'acido fenilboronico	59
6. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 2-bromotoluene con l'acido fenilboronico	61
7. Reazione di <i>cross-coupling</i> del bromomesitilene con l'acido fenilboronico	64
8. Reazione di <i>cross-coupling</i> della 4-bromobenzaldeide con l'acido fenilboronico	66
V.10 Reazioni di Heck	69
1. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromoacetofenone con lo stirene	69
2. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromoanisolo con lo stirene	71
3. Reazione di <i>cross-coupling</i> del 4-bromoaldeide con lo stirene	72
CAPITOLO VI APPENDICE	75-84

CAPITOLO I
INTRODUZIONE

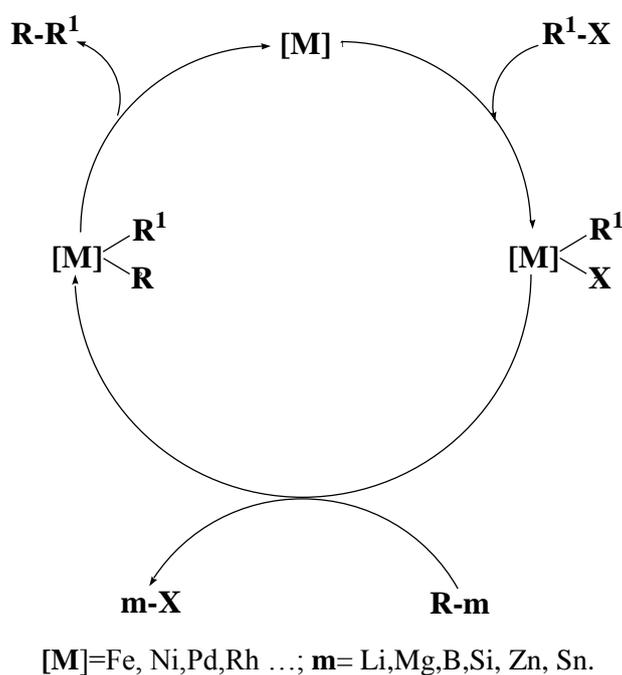
I.1 Le reazioni di *cross-coupling*

Le reazioni di *cross-coupling* rappresentano una classe di trasformazioni, che portando alla formazione di legami C-C, sono di grande interesse in chimica organica per la loro capacità di sintetizzare molecole anche molto complesse partendo da precursori di facile reperibilità¹.

Principali caratteristiche delle reazioni di *cross-coupling* sono l'ampia tolleranza nei confronti di molti gruppi funzionali e l'elevata selettività.

Generalmente, la reazione di *cross-coupling* prevede l'impiego di un reagente organometallico ed un elettrofilo organico in presenza di un sistema catalitico a base di un metallo di transizione. I reagenti organometallici più comunemente impiegati sono organo borani, organo stannati, organo silicati, organo zinco¹. I partner elettrofili organici sono, per lo più, alogenuri arilici, triflati o i sali di diazonio^{1,2}.

In generale il ciclo catalitico delle reazioni di *cross-coupling* può essere schematizzato in base a quanto riportato nello Schema 1.1.



Schema I.1 Ciclo catalitico della reazione di *cross-coupling*.

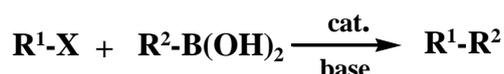
Il ciclo catalitico prevede tre step (Schema 1.1):

- addizione ossidativa,
- transmetallazione,
- eliminazione riduttiva.

Spesso lo stadio lento della reazione è l'addizione ossidativa dell'alogenuro al centro metallico, determinante in questo passaggio è la forza del legame C-X (X=alogeno o triflato) che è crescente nell'ordine I>OTf>Br>>Cl². Il meccanismo di transmetallazione dipende dal tipo di complesso organometallico e dalle condizioni di reazione. Mentre, l'eliminazione riduttiva è l'ultimo stadio del ciclo catalitico, a questo punto si ha la formazione del legame carbonio-carbonio e il ripristino della specie cataliticamente attiva². Le reazioni di *cross-coupling* vengono generalmente classificate in base al diverso reattivo organometallico impiegato. La reazione di Negishi, ad esempio, è condotta in presenza di composti organozinco³, la reazione di Sonogashira utilizza un alchino terminale e un alogenuro in presenza di rame⁴, mentre la reazione di Stille prevede la reazione tra uno stannano e un alogenuro⁵.

I.2 *Cross-coupling* in presenza di organoborani: la reazione di Suzuki-Miyaura

La reazione di Suzuki-Miyaura, detta anche più semplicemente reazione di Suzuki, è una reazione di *cross-coupling* tra un composto organoboronic, spesso un acido boronico, ed un elettrofilo organico, in presenza di un catalizzatore, usualmente a base di palladio.



R¹ = arile, vinile, alchile, alchenile;

R² = arile, vinile;

X = I, Br, Cl, OTf.

Schema I.2 Reazione di Suzuki-Miyaura.

E' una delle reazioni più versatili e utilizzate per la formazione selettiva di legami carbonio-carbonio, in particolare per la formazione di biarili⁶.

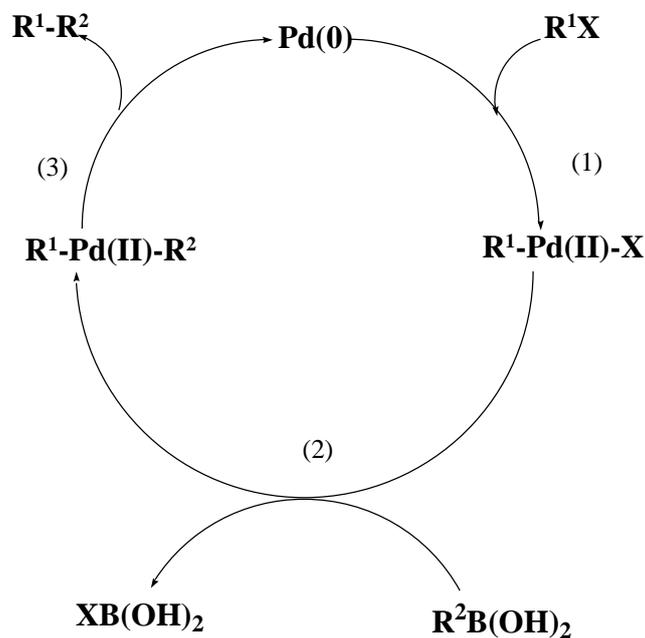
Dal punto di vista delle applicazioni industriali, la struttura biarilica è parte costituente di un vasto range di prodotti come ad esempio farmaceutici, erbicidi e prodotti naturali, polimeri conduttori e cristalli liquidi.

L'impiego dei reagenti organoboratici è una caratteristica di questa reazione e uno dei suoi principali punti di forza è proprio da ricercarsi nella natura di questi reagenti.

Essi, infatti, si preparano con relativa semplicità mediante reazione di idroborazione ;si tratta di una *cis*-addizione di una specie R_2B-H ad un legame multiplo C-C, che porta alla formazione del legame C-B sull'atomo di carbonio meno sostituito, cioè il prodotto anti-Markovnikov⁷. Gli organoborani presentano ulteriori vantaggi quali elevata stabilità all'aria e all'umidità, buona stabilità termica e soprattutto bassa tossicità. Infine, cosa molto importante, hanno elevata tollerabilità verso un ampio numero di gruppi funzionali, permettendo di condurre la reazione di *cross-coupling* senza la necessità di ricorrere a gruppi protettivi⁸.

Come elettrofili organici si possono utilizzare alogenuri vinilici, arilici o benzilici, o anche i triflati seppure meno usati per l'elevato costo della loro sintesi. Il loro ordine di reattività segue la scala già vista $I > OTf > Br >> Cl$.

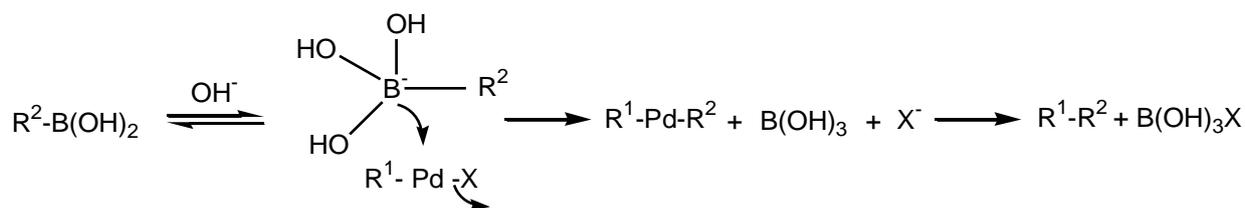
Come già descritto in generale per le reazioni di *cross-coupling*, anche la reazione di Suzuki-Miyaura prevede una sequenza di tre passaggi: addizione ossidativa, transmetallazione ed eliminazione riduttiva (Schema 1.3).



Schema I.3 Ciclo catalitico della reazione di Suzuki.

Il primo e l'ultimo step sono ben noti; per quanto riguarda invece lo stadio di transmetallazione non è stato ancora del tutto chiarito se, in questo step del ciclo catalitico, la presenza di una base favorisca la velocità della reazione⁹.

Le basi più frequentemente impiegate sono sali inorganici come carbonati, fosfati o idrossidi sia in fase organica che in fase acquosa, più raro è l'uso di basi organiche come alcolati, ammine e carbossilati. Dai dati riportati in letteratura si può supporre che l'anione che si genera dalla base porti alla formazione di un atomo di boro quaternario, con conseguente aumento della nucleofilicità del gruppo organico ad esso legato¹⁰.



Schema I.4 Funzione della base nel meccanismo della reazione di Suzuki-Miyaura.

Storicamente, un limite delle reazioni di Suzuki-Miyaura è costituito dalla bassa reattività dei cloruri organici, attribuibile alla forza del legame C-Cl, ma sempre più i cloruri arilici sono considerati substrati attraenti per il loro basso costo e per la loro ampia disponibilità¹¹.

Inizialmente le reazioni di Suzuki degli arilcloruri, palladio catalizzate, erano limitate ai soli substrati attivati e richiedevano comunque l'impiego di alte temperature¹². Negli ultimi anni si è lavorato molto alla ricerca di sistemi catalitici più efficienti per questo tipo di reagenti, risultati soddisfacenti sono stati ottenuti soprattutto impiegando sistemi catalitici contenenti leganti elettronricchi capaci di scindere il legame C-Cl prima della fase di addizione ossidativa al centro metallico¹³.

I.2.1 catalizzatori per la reazione di Suzuki-Miyaura

Il principio su cui si basa la reazione, palladio catalizzata, per la formazione di legami carbonio-carbonio è la formazione di intermedi in cui entrambi i reagenti si coordinano al palladio mediante legami semplici Pd-C (addizione ossidativa). Quindi il ciclo catalitico prevede la formazione del legame C-C con ripristinato dello stato di ossidazione iniziale del palladio (eliminazione riduttiva). La capacità del palladio di ossidarsi e ridursi in modo rapido e reversibile nel corso della reazione di *cross-coupling* è di importanza chiave per l'efficienza del processo.

Negli ultimi anni è stata studiata un'ampia gamma di sistema catalitici a base di palladio, sono più di 700 i lavori scientifici negli ultimi dieci anni, solo per quanto riguarda la formazione di legami arile-arile¹⁴. Tradizionalmente la reazione di Suzuki è condotta utilizzando complessi di palladio con leganti fosfinici, per la loro elevata efficienza. Le fosfine, impiegate come leganti, svolgono due funzioni: da una lato, per la loro elevata basicità, favoriscono lo stadio di addizione ossidativa, dall'altro stabilizzando il Pd(0) in soluzione ne prevengono la precipitazione¹⁴. I complessi di Pd(II) contenenti leganti fosfinici altamente ingombrati, come le trialchilfosfine e le trifenilfosfine, riescono a catalizzare il *cross-coupling* di arilcloruri attivati. Sembra sia proprio il loro ingombro sterico a facilitare la rottura del legame C-Cl prima dell'addizione ossidativa al centro metallico¹⁵. Tuttavia l'uso di leganti fosfinici presenta anche una serie di svantaggi quali l'instabilità all'aria e alle alte temperature, inoltre in alcuni casi possono reagire con il precursore di palladio riducendone l'attività catalitica¹⁶.

Un grande sforzo è stato quindi rivolto alla sintesi di leganti alternativi o complementari a quelli fosfinici. Tra i molti esempi noti in letteratura sono da citare: i leganti contenenti specie carbeniche, costituiti da eterocicli azotati per lo più pentatomici; (gli NHC_s), dotati di particolare stabilità, in grado di formare complessi di nuova generazione con il palladio così come con altri metalli di transizione:

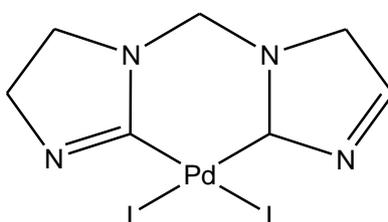


Figura I.1 Esempio di complesso di Pd-NHC.

La caratteristica di questi leganti è di essere più basici e anche più stabili delle fosfine¹⁷. Soprattutto i leganti NHC hanno una buona stabilità in ambienti ossidanti o acidi (a differenza delle fosfine, che tendono ad ossidarsi), scarsa tendenza a dissociare permettendo di evitare di lavorare in presenza di un largo eccesso di legante. Calcoli teorici hanno dimostrato che l'energia di legame ML per i carbeni *N*-eterociclici è di circa 44-54 kcal/mol, significativamente più elevata, ad esempio, di quella per le fosfine (25-37 kcal/mol)¹⁸.

In un recente studio, riguardante la reazione di Suzuki condotta con sistemi catalitici basati su leganti carbenici, sono riportate alte rese in prodotto, impiegando reagenti scarsamente reattivi come gli arilcloruri anche a temperatura ambiente; tuttavia il rapporto molare catalizzatore/substrato è pari a 1/100¹⁹.

Un'altra classe di complessi comunemente impiegati per le reazioni di Suzuki sono i complessi palladociclici.

In questo tipo di complessi il metallo è coordinato oltre che con un atomo di carbonio anche con un eteroatomo donatore²⁰. Questi catalizzatori, risultano particolarmente stabili anche ad alte temperature, mantenendo una buona attività catalitica anche in condizioni aerobiche. In alternativa ai leganti fosfinici monodentati sono stati studiati leganti bidentati P-P, oppure P-N, P-O, N-N, fino ai più recenti leganti triazolici.

I triazoli sono composti eterociclici aromatici a cinque centri contenenti 3 atomi di azoto e due di carbonio:

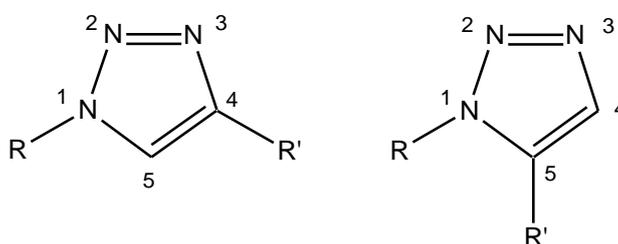


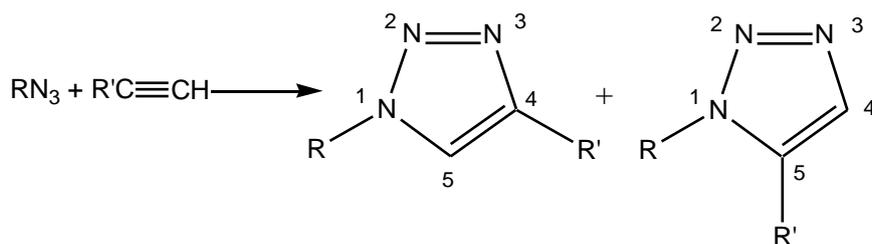
Figura I.2 Esempio di triazoli: 1,4-disostituito e 1,5-disostituito

Il legame con il centro metallico può avvenire sia sull'atomo di azoto N(2) che sull'N(3), più raramente attraverso l'atomo C(5)²¹. Questo si traduce in due vantaggi per quanto riguarda l'attività catalitica nelle reazioni di *cross coupling*: da una parte, gli atomi di azoto elettrondonatori favoriscono lo stadio di addizione ossidativa del substrato al palladio aumentando la densità elettronica su quest'ultimo, dall'altra, la presenza di due siti di coordinazione favorisce lo stadio di eliminazione riduttiva, stabilizzando l'intermedio di Pd(0)²². Un ulteriore pregio di questi leganti è quello di poter essere sintetizzati in maniera relativamente agevole tramite una ciclo addizione.

I.2.2 Sintesi di triazoli

L'anello 1,2,3-triazolico può essere sintetizzato tramite una ciclo addizione [3+2], in cui una azide funge da "diene", mentre la funzione di "dienofilo" è svolta da un alchino terminale.

Questa reazione conosciuta come ciclo addizione di Huisgen²³, avviene con un meccanismo simile a quello della reazione di Diels-Alder, in cui la coppia di elettroni del dienofilo (in questo caso l'azide) e i quattro elettroni del diene (l'alchino) reagiscono secondo un meccanismo periciclico e concertato portando alla formazione di un eterociclo a cinque termini.



Schema I.5 Reazione di cicloadizione azide-alchino.

La ciclo addizione di Huisgen tra un alchino ed un'azide, è una reazione cineticamente sfavorita che, in assenza di un catalizzatore, richiede elevate temperature; in queste condizioni si può avere formazione di una miscela dei due regio-isomeri (vedi Schema I.5)²⁴.

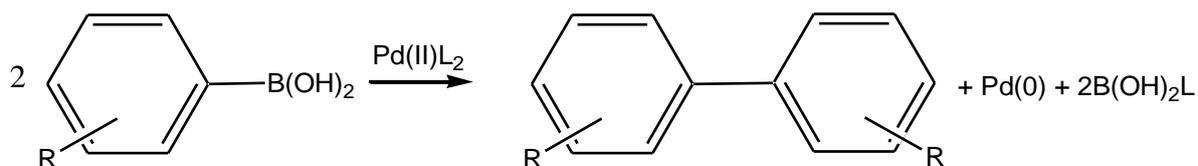
In base a quanto riportato in letteratura, è possibile superare queste limitazioni impiegando un catalizzatore a base di Cu(I), grazie al quale la reazione può essere condotta a temperatura ambiente con formazione del solo l'isomero 1,4-sostituito^{25,26}. Questa reazione è chiamata *click reaction* perché rispondente ai canoni stabiliti da Sharpless nel 2001 di quella che lui definì la *click chemistry*²⁶. Secondo questi principi bisogna ricercare reazioni versatili, stereospecifiche, con alte rese, che avvengono in condizioni blande, con reagenti a basso costo e facilità di isolamento dei prodotti finali. La cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame è, ad oggi, uno dei migliori esempi di *click reaction*; grazie a quantità catalitiche di sale di Cu (I) non solo si ha un aumento della velocità di reazione di qualche ordine di grandezza, ma la reazione può essere condotta in fase acquosa in presenza di un'ampia gamma di gruppi funzionali. Un ulteriore vantaggio è dato dalla facilità di recupero dei prodotti che possono essere isolati con una semplice filtrazione o con una estrazione.

I.2.3 La reazione di Suzuki in ambiente acquoso

L'impiego dell'acqua come solvente per reazioni di sintesi organiche, è fonte di sempre maggiore interesse. L'acqua, in alternativa ai solventi organici, ha una serie di vantaggi molto significativi: è a basso costo, non ha problemi di infiammabilità o di esplosività, è atossica. Tutte caratteristiche che ne fanno il solvente *green* per eccellenza. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dalla possibilità di separare con facilità i prodotti di reazione, dato che la maggior parte dei composti organici è insolubile in acqua. Per tutti questi motivi negli ultimi dieci anni si sono moltiplicati gli studi di reazioni di *cross-coupling* palladio catalizzate in acqua. In particolare, per quanto riguarda

la reazione di Suzuki, il primo problema da affrontare è quello della solubilità del complesso metallico di palladio in ambiente acquoso; l'acqua, infatti, può scambiare un legante coordinato al centro metallico alterando la natura del catalizzatore. Questo problema è stato affrontato e in parte risolto in vari modi.

I primi studi di reazioni di Suzuki in acqua come solvente, sono stati condotti più di venti anni fa utilizzando come catalizzatori semplici sali di palladio come PdCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a temperatura ambiente, in assenza di ossigeno, in presenza di una base inorganica e di un rapporto molare tra catalizzatore e substrato pari al 10%²⁷. L'utilizzo di sali di Pd(II) prevede un processo di riduzione a Pd(0) prima di entrare nel ciclo catalitico, sia il PdCl_2 che il $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ hanno proprietà ossidanti, ma esse dipendono dall'ambiente di reazione. In acqua questo potere ossidante è amplificato dalla solvatazione e la riduzione avviene a spese dell'acido boronico. L'efficienza del processo catalitico si abbassa perché l'acido boronico che subisce ossidazione, dà homocoupling generando il corrispondente biarile²⁸.



Schema I.6 Reazione di homocoupling di un acido arilboronico.

Studi successivi riportano l'impiego di sistemi catalitici ottenuti a partire da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in presenza di leganti fosfinici solubili in acqua. Una delle monofosfine solubili in acqua più comunemente impiegate è la trifenilfosfina solfonata TPPTS; tuttavia, generalmente, il sistema catalitico Pd(0)/TPPTS permette di ottenere conversioni totali solo in presenza di un rapporto catalitico molto alto (ca. 5% molare di Pd e 15% molare di TPPTS)²⁹.

Un notevole passo avanti è costituito dai cosiddetti sistemi *ligandless*, cioè caratterizzati dall'assenza di leganti. In questi casi la reazione viene condotta in presenza di un trasferitore di fase quale, ad esempio, il tetrabuttilammonio bromuro (TBAB). Badone ed altri riportano che la reazione di Suzuki di arilbromuri, condotta impiegando come precursore catalitico il $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in acqua ed in presenza di un equivalente (rispetto al substrato) di TBAB ($T=100^\circ\text{C}$), dà conversioni totali³⁰. La quantità di TBAB impiegata influisce sulla conversione; infatti, riducendo la quantità di TBAB al 10%, la conversione non supera in nessun caso il 65%.³⁰ Si ipotizza che il sale di ammonio quaternario, abbia due funzioni principali: da una parte facilita la solubilità del substrato organico nel mezzo

acquoso, dall'altra riesce ad attivare l'acido boronico grazie alla formazione della coppia ionica $[\text{ArB}(\text{OH})_3]^- [\text{R}_4\text{N}]^+$.³⁰

Il sistema catalitico formato da $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TBAB}$ in acqua come solvente, è stato sperimentato anche per reazioni di Suzuki di arilcloruri.³¹ In particolare, sono state studiate diverse miscele di TBAB/acqua e si è visto che all'aumentare della percentuale di acqua la conversione degli arilcloruri subiva un vero e proprio crollo. Altri studi riportano l'impiego del TBAB nella reazione di *cross-coupling* tra arilcloruri e acidi fenilboronici in ambiente acquoso, catalizzata da un complesso palladio ciclico idrofilo ossima-derivato³². Anche in quel caso però, solo abbassando la percentuale di acqua, al limite usandola come cosolvente in miscela con la dimetilformammide (rapporto 3:1), e il TBAB al 20% molare si è riusciti ad ottenere conversioni soddisfacenti³².

Un'altra interessante possibilità è quella di condurre la reazione di Suzuki, in fase acquosa in presenza di complessi di palladio in cui il legante è una diimmina funzionalizzata con gruppi solfonati³³.

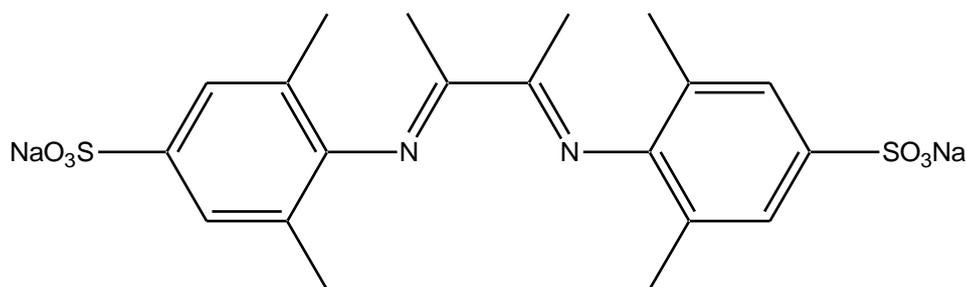


Figura I.3 Esempio di legante diimminico solfonato.

Il sistema catalitico costituito da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e dalla diammina in fig.I.3 in rapporto 0.01% molare, in presenza di TBAB (1 equiv. rispetto al substrato) e K_2CO_3 ad una temperatura di 75°C , in acqua, può essere separato e riutilizzato per due cicli catalitici con conversioni invariate di arilbomuro; al terzo riciclo la conversione arriva al massimo al 60%.³³

Un'ulteriore esempio, riportato in letteratura, prevede l'impiego di un legante biperidinico³⁴ del tipo riportato in Fig. I.4.

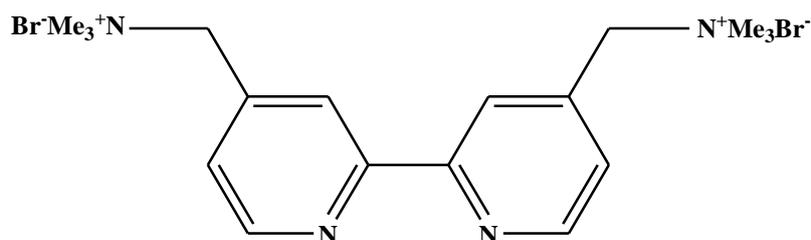


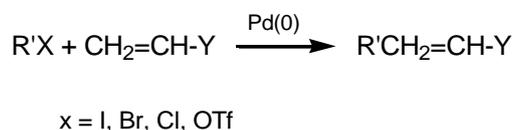
Figura I.4 Legante 2, 2'-bipiridile.

Il sistema catalitico formato da PdCl₂/bipiridile in rapporto 0.1 % molare, in presenza di K₂CO₃, in assenza di TBAB, ad una temperatura di 80°C porta alla conversione totale tra arilbromuro e acido fenilboronico in trenta minuti. Inoltre il catalizzatore può essere riciclato fino a sei volte³⁴. Questo sistema catalitico, in presenza di 0.5 equiv. di TBAB, permette di ottenere elevate conversioni anche con gli arilcloruri.

I.3 *Cross-coupling* tra un alchene ed un arilalogenuro: la reazione di Heck

Quando il *cross-coupling* avviene tra un alogenuro arilico ed un alchene, il processo è noto come reazione di Heck³⁵ (o Mizoroki-Heck) e rappresenta indubbiamente uno dei più importanti metodi per la formazione di un legame carbonio-carbonio (Schema I.7).

Questa reazione, la cui scoperta risale alla fine degli anni settanta, si è subito rivelata un importante metodo di sintesi per la produzione di olefine diversamente sostituite. Tradizionalmente, la reazione di Heck avviene tra uno ioduro o un bromuro arilico (partner elettrofilo del *coupling*) ed un alchene terminale recante un gruppo elettron-attrattore (partner nucleofilo).



Schema I.7 Reazione di Heck.

A differenza della reazione di *cross-coupling* di Suzuki, la reazione di Heck può portare alla formazione di più isomeri. Il gruppo R' presente sull'alogenuro, può legarsi in una delle due posizioni del doppio legame (Fig. I.4), il prodotto principale che si forma dipende sia da fattori elettronici che sterici³⁵. Con olefine non funzionalizzate gli effetti sterici prevalgono e il gruppo R' si lega al carbonio meno sostituito. Con olefine elettronpovere gli effetti sterici ed elettronici solitamente favoriscono la regioselettività in prodotto lineare. Con olefine elettronricche i due effetti si contrastano e si ottengono miscele di più prodotti (Fig. I.4).

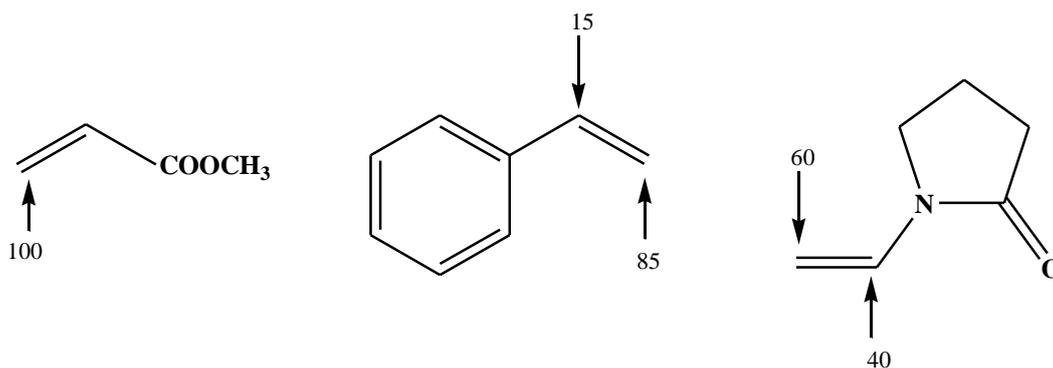


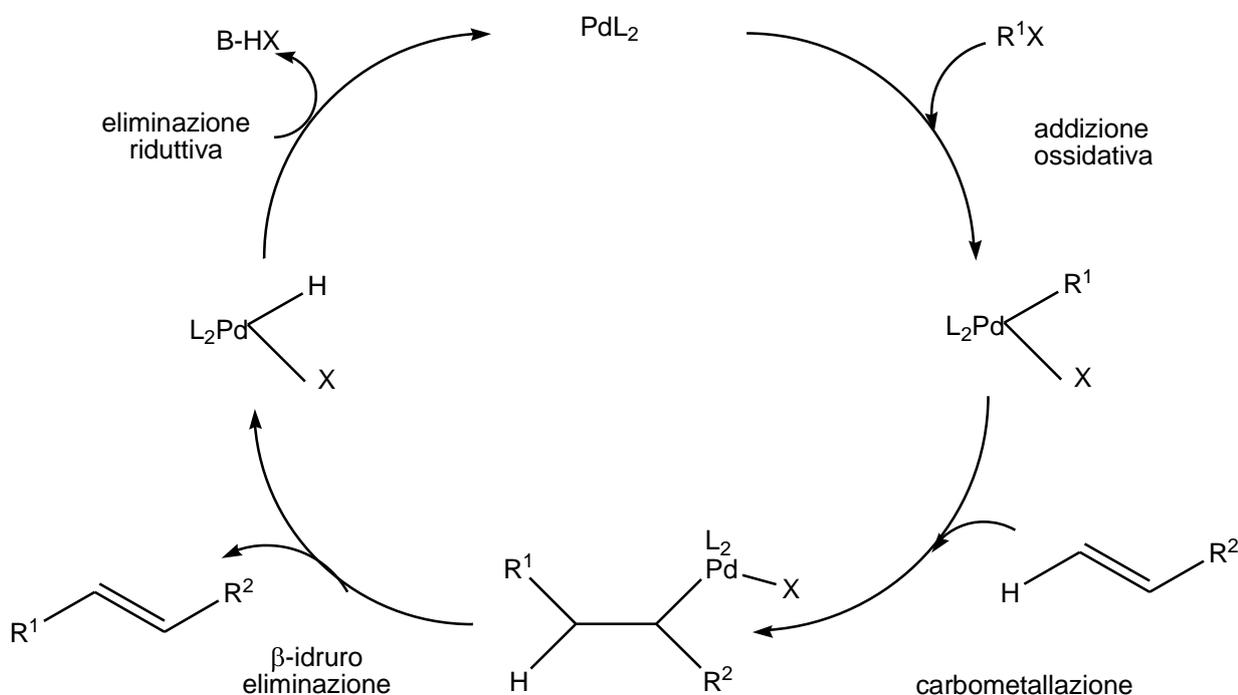
Figura I.4 Regioselettività in olefine sostituite.

La reazione viene condotta in presenza di un sistema catalitico che è tradizionalmente a base di palladio, in combinazione con una base organica o inorganica. La scala di reattività degli alogenuri è la stessa delle altre reazioni di *cross-coupling* $I > Otf > Br > Cl$ ³⁶. E' una reazione estremamente versatile che tollera la presenza di sostituenti di natura diversa sull'olefina, quali ad esempio gruppi arilici, vinilici, esterei. In genere, le olefine più impiegate sono le monosostituite, dato che esse presentano una maggiore reattività, anche se esistono esempi di reazioni condotte in presenza di olefine tetrasostituite, specialmente nella variante intramolecolare.

La versione intramolecolare della reazione di Heck si è dimostrata un mezzo molto valido per la realizzazione di nuovi legami all'interno di molecole piuttosto complesse e per la costruzione di centri anche molto congestionati; inoltre, è stato provato che, in condizioni specifiche, essa può procedere anche in maniera stereo selettiva. Tutte queste caratteristiche hanno reso la versione intramolecolare della reazione di Heck un mezzo ideale per l'assemblaggio di frammenti complessi; essa trova impiego, infatti, principalmente nella sintesi di prodotti per la chimica fine.

I.3.1 Meccanismo della reazione di Heck

Con un catalizzatore a base di palladio il ciclo generalmente accettato è quello descritto nello schema seguente (Schema I.3):



Schema I.8 Ciclo catalitico per la reazione di Heck.

La specie cataliticamente attiva si ipotizza sia il complesso di palladio zerovalente coordinativamente insaturo a 14 elettroni. La reazione inizia quando il catalizzatore attivo di Pd allo stato di ossidazione zero reagisce con l'alogenuro organico nello stadio di addizione ossidativa. Nella maggior parte dei casi il prodotto dell'addizione ossidativa, anche se inizialmente può possedere geometria *cis*, tende ad isomerizzare nell'isomero *trans*³⁷.

Il complesso di palladio(II) formatosi risulta più elettrofilo rispetto al suo precursore, e questo facilita l'ingresso dell'olefina nella sfera di coordinazione del metallo, che può avvenire, per esempio, per scambio con uno dei leganti. Nello stadio successivo l'alchene si coordina al palladio, ed in questo modo nello stadio di inserzione si ha formazione di nuovo legame carbonio-carbonio insieme ad un nuovo legame palladio-carbonio.

Questo stadio della reazione è verosimilmente responsabile della regioselettività e della stereoselettività del ciclo catalitico. La fase finale del processo prevede la β-eliminazione di un idruro e l'allontanamento del prodotto dal metallo, in questo stadio si ha la formazione di un

complesso di palladio(II)-idruro che verrà ridotto in seguito dalla base, ripristinando la specie di palladio(0) che è la specie cataliticamente attiva³⁸.

I.3.2 I catalizzatori per la reazione di Heck.

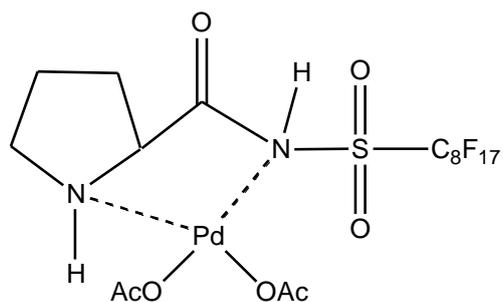
Tradizionalmente la reazione di Heck viene condotta con catalizzatori di Pd, generalmente Pd(OAc)₂ in eccesso di legante fosfinico e in presenza di una base organica o inorganica, che ha la funzione importante di intervenire nell'ultimo passaggio di eliminazione riduttiva e ripristinare la specie cataliticamente attiva. Ma, come già detto per le reazioni di Suzuki le fosfine sono costose, tossiche, sensibili all'aria e all'umidità; e per questi motivi richiedono condizioni di reazione molto controllate. Un'ulteriore limite della reazione di Heck, per così dire tradizionalmente condotta, è rappresentato dai solventi impiegati, che, in genere sono solventi polari e aprotici, quali la *N,N'*-dimetilformammide (DMF), *N*-metilpirrolidone(NMP), dimetilammina (DMA)³⁹.

Si tratta di solventi organici ad alto grado di tossicità e difficili da separare dalla miscela di reazione. Quindi, la sfida del mondo della ricerca fin dalla scoperta della reazione di Heck è stata quella di mettere a punto dei sistemi catalitici cosiddetti *ligandless* o perlomeno *phosphine-free*, ed anche la possibilità di condurre la reazione in mezzi più *green*. Tuttavia, i sistemi *ligandless* che come si è visto danno risultati soddisfacenti per le reazioni di Suzuki, nel caso delle reazioni di Heck sono molto meno efficienti. La spiegazione che è stata data a riguardo è che probabilmente la presenza di leganti è necessaria per attivare e stabilizzare le particelle di palladio e a prevenire la loro agglomerazione ed eventuale precipitazione⁴⁰. Come nel caso delle reazioni di Suzuki, in alternativa ai leganti fosfinici sono stati utilizzati leganti a base di carbeni *N*-eterociclici (NHC) molto attivi anche con substrati poco reattivi come i cloruri arilici⁴¹.

Anche le reazioni di Heck sono state studiate in mezzo acquoso con buone rese ma solo in presenza di quantità di catalizzatore non inferiore all'1% molare⁴². In letteratura è riportato l'effetto del TBAB sull'attività del catalizzatore, in particolare è stato verificato che la sua efficienza dipende proprio dalla presenza di acqua, necessaria almeno come co-solvente, questo perché sembra che riesca a favorire la solubilità della base inorganica⁴³.

Uno studio recente prevede l'impiego di PdCl₂ in presenza di un surfattante, il cetiltrimetilammonio bromuro, (CTAB) anche in questo caso, tuttavia, non si raggiungono mai conversioni superiori all'80% nonostante l'impiego di elevate quantità di CTAB e l'1% molare di catalizzatore⁴⁴.

Uno studio recentissimo utilizza un catalizzatore di palladio con un legante fluorurato derivato dalla prolina⁴⁵.



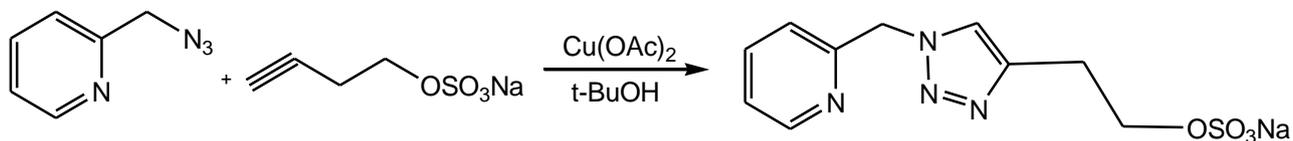
Schema I.9 Catalizzatore di Pd contenente un legante fluorurato.

La reazione viene condotta alla temperatura di 100°C per 12h, in diversi solventi: in acqua, si ottengono le conversioni più elevate ma solo in presenza del 50% molare di TBAB. La fase acquosa che contiene il catalizzatore (0.1% molare) viene riciclata per cinque volte ottenendo ancora il 90% di conversione.

CAPITOLO II
SCOPO DELLA TESI

Scopo di questo lavoro di tesi sarà la sintesi di un nuovo legante di tipo triazolico, da cui poi ottenere un nuovo complesso di palladio da impiegare in catalisi omogenea.

La sintesi del legante verrà condotta attraverso una ciclo addizione azide-alchino [3+2] catalizzata da sali rameosi (Schema II.1).



Schema II.1 Sintesi del legante triazolico.

Una particolarità di questo legante è la presenza di un gruppo solfonato nella coda alchilica, in grado di rendere il legante solubile in fase acquosa. Successivamente il legante verrà fatto reagire con un precursore π -allilico di palladio, il *bis*-(allilcloropalladio), in presenza di argento tetrafluoroborato, per formare il complesso di Pd(II), solubile in acqua: $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio)](\text{BF}_4)$ (Fig. II.1)

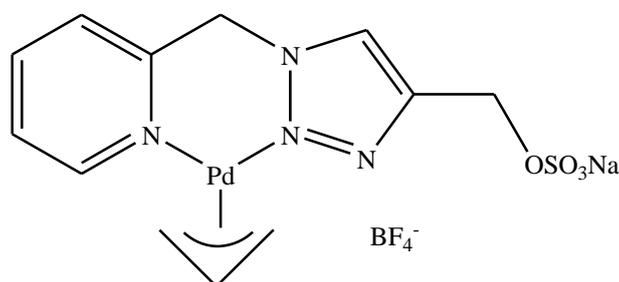
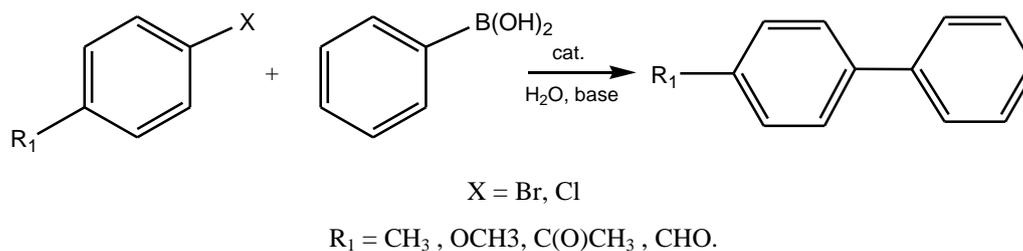


Fig. II.1 Complesso di Pd(II) sintetizzato.

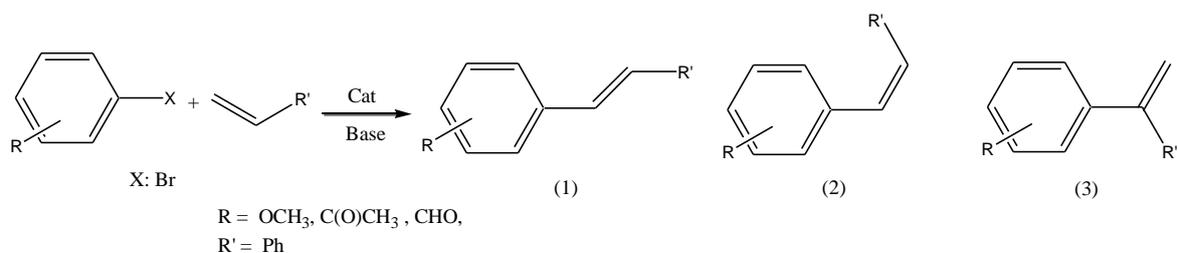
Il complesso sintetizzato, verrà caratterizzato tramite spettroscopia NMR.

Successivamente si studierà l'attività catalitica del complesso di Pd(II) nelle reazioni di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura tra un alogenuro arilico e l'acido fenilboronico (Schema II.2).



Schema II.2 Reazione di Suzuki-Miyaura.

Infine, ci proponiamo di testare l'efficienza catalitica del complesso sintetizzato nelle reazioni di Mirozoki-Heck (Schema II.3). Sono anch'esse reazioni di *cross-coupling*, in cui però si impiegano come substrati un alogenuro alchilico e un alchene terminale, con possibile formazione di tre diversi prodotti: l'isomero *trans* (1), che di solito è anche il prodotto principale, l'isomero *cis* (2) e l'isomero ramificato (3).



Schema II.3 Reazione di Mirozoki-Heck.

CAPITOLO III
RISULTATI E DISCUSSIONI

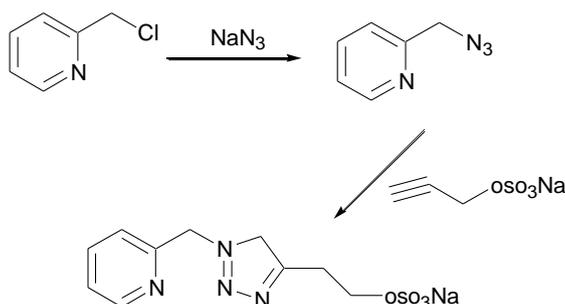
III.1 SINTESI DEL CATALIZZATORE

III.1.1 Sintesi del legante: 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio

Al fine di poter ottenere un catalizzatore a base di Pd da impiegare nelle reazioni di Suzuki in fase acquosa è stata messa a punto la strategia di sintesi riportata nello Schema III.1. Il legante 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio dovrebbe essere solubile in acqua grazie alla coda alchilica solfonata.

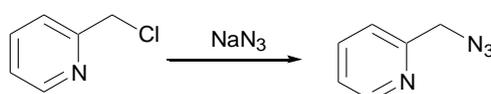
Il legante è stato sintetizzato in tre passaggi :

- I. Sintesi della 2-(azidometil)piridina.
- II. Sintesi del but-3-inil solfato di sodio.
- III. Reazione tra i due precursori per ottenere il legante desiderato: il 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio.



Schema III.1 Schema generale della sintesi del legante.

III.1.2 Sintesi della 2-(azidometil)piridina

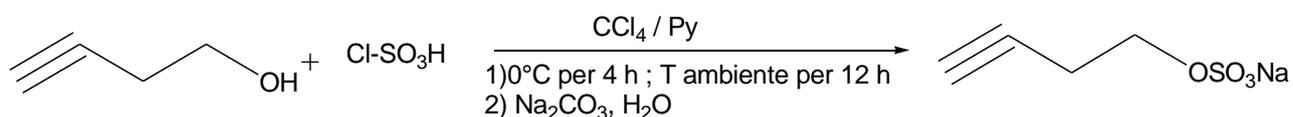


Schema III.2 Sintesi della 2-(azidometil)piridina.

Questa reazione è stata condotta in ambiente bifasico composto da acqua e diclorometano, con la 2-(clorometil)piridina disciolta in fase organica e la sodio azide in fase acquosa. Il TBHS (tetrabuttilammonio idrogeno solfato) agisce da trasferitore di fase, favorendo il trasferimento dell'anione azide N_3^- dalla fase acquosa a quella organica dove, poiché impiegato in largo eccesso,

va facilmente a sostituire il cloruro. L'azide è stata ottenuta con una resa dell'89% ed è stata caratterizzata mediante ^1H NMR e ^{13}C NMR (paragrafo V.4).

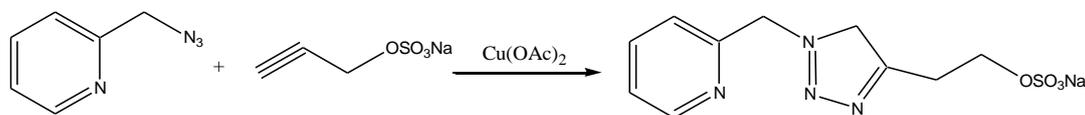
III.1.3 Sintesi del but-3-inil solfato di sodio



Schema III.3 Sintesi del but-3-inil solfato di sodio

Come descritto da Sousa et al.⁴⁶ l'alchino necessario per la sintesi del legante triazolico è stato sintetizzato a partire dal butin-4-olo e dal cloruro solfonato, in presenza di piridina per eliminare l'acido cloridrico che si forma. Il prodotto ottenuto con una resa del 94% viene poi caratterizzato tramite ^1H NMR e ^{13}C NMR (paragrafo V.5).

III.1.4 Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio



Schema III.4 Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio.

Questa reazione è una cicloadizione [3+2], in cui l'azide ha la funzione di diene, mentre l'alchino terminale funge da dienofilo, in un meccanismo simile a quello della Diels-Alder. Questo tipo di reazione rientra nelle cosiddette *click reactions* descritte dal gruppo di Sharpless²⁶, nel caso particolare la reazione di ciclo addizione è cineticamente sfavorita, per favorirla senza impiegare alte temperature, come descritto nel lavoro di Sharpless, si ricorre a quantità catalitiche di sali di rame. Si ritiene che la specie cataliticamente attiva sia un complesso di Cu (I), che si forma *in situ* a partire dal sale di rame (II), commercialmente disponibile $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Il prodotto ottenuto con una resa del 66% è stato caratterizzato mediante ^1H NMR e ^{13}C NMR (paragrafo V.6).

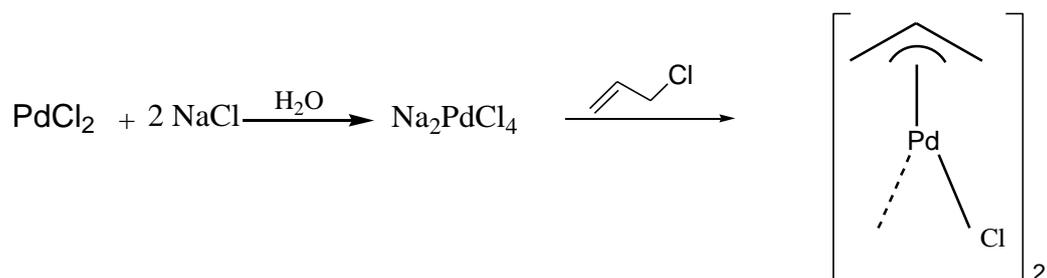
III.1.5 Sintesi del $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$

Per preparare il complesso organometallico di palladio si è partiti dal cloruro di palladio(II), preparato sciogliendo il palladio metallico in acqua regia :



Schema III.5 Sintesi del palladio cloruro partendo dal palladio metallico.

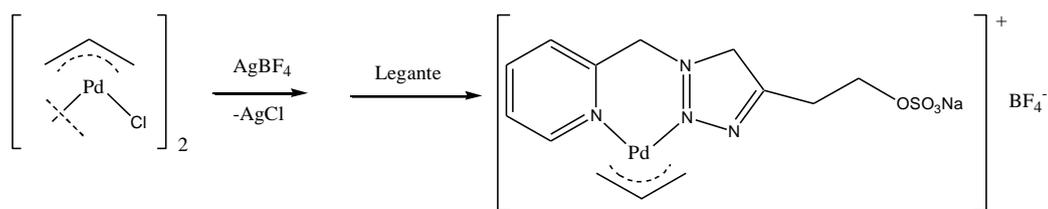
Seguendo la procedura descritta da Hartley⁵⁰, al cloruro di palladio in sospensione acquosa si aggiungono due equivalenti di cloruro di sodio, allo scopo di formare la specie $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ che è solubile in acqua. Dopo aggiunta del cloruro di allile si forma un solido giallo, stabile all'aria, con una resa del 81% che viene caratterizzato mediante ^1H NMR (paragrafo V.7) (Schema III.6).



Schema III.6 Sintesi del complesso allilico di palladio.

III.1.6 Sintesi del $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio)](\text{BF}_4)$

Il *bis*-(allilcloropalladio) viene disciolto in diclorometano e a questa soluzione, dopo raffreddamento in bagno di acqua e ghiaccio, viene aggiunta *via cannula* una soluzione di argento tetrafluoroborato in metanolo; infine si aggiunge goccia a goccia la soluzione del legante, il 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio in metanolo.



Schema III.7 Sintesi del $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}(1\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio))](\text{BF}_4)$.

Si ottiene dopo filtrazione un solido bianco che viene seccato mediante pompa ad alto vuoto e caratterizzato mediante ^1H NMR, ^{13}C NMR (paragrafo V.8). Per brevità il complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}(1\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio))](\text{BF}_4)$ verrà indicato come $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$.

III.2 STUDI CATALITICI

III.2.1 Reazione di Suzuki in presenza del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$

La ricerca delle condizioni ottimali per la reazione di *cross-coupling* di Suzuki è stata condotta a partire dal 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico in presenza del complesso $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2-(1-((\text{piridin-2-il)metil)-1\text{H-1,2,3-triazol-4-il)etil solfato di sodio}))](\text{BF}_4)$ o $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$, (Fig.III.1).

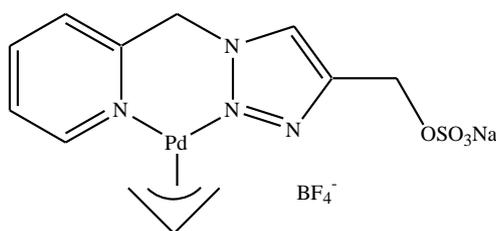
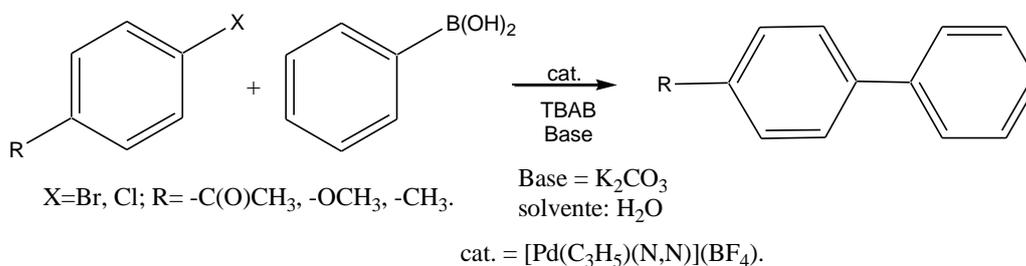


Fig. III.1 Struttura del $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$.

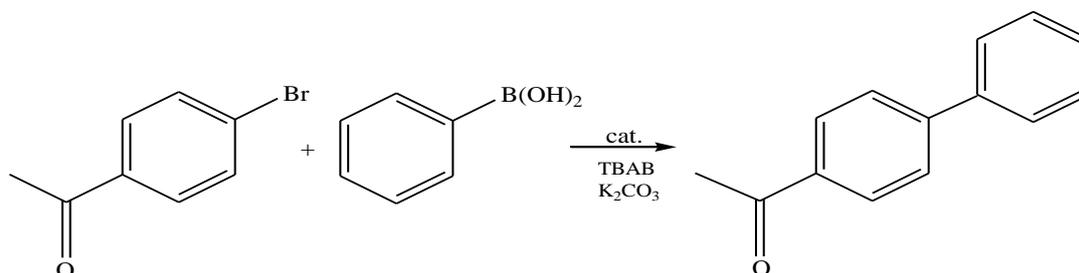
Le prove catalitiche sono state svolte sempre in fase acquosa. Generalmente il 4-bromoacetofenone è impiegato come substrato standard⁴⁷ poiché risulta tra i substrati più reattivi nelle fase di addizione ossidativa, che è il primo passaggio del ciclo catalitico ed in molti casi costituisce il *rate determining step* della reazione^{1,2}.

Le prime prove sono state condotte analogamente a quelle riportate in letteratura per questo tipo di reazioni⁴⁷: 2.0 mmoli di substrato, 2.4 mmoli di acido fenilboronico, 3.0 mmoli di carbonato di potassio come base, 3.0 mmoli di tetrabutylammonio bromuro, acqua milliQ come solvente, in ambiente aerobico a 110 °C per 2 ore (Schema III.8).



Schema III.8 Reazione di Suzuki tra un alogenuro arilico e l'acido fenilboronico.

III.2.2 Reazione di Suzuki tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico catalizzata da $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N},\text{N})](\text{BF}_4)$: Effetto della temperatura.



Schema III.9 Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acido fenilboronico.

In tabella III.1 sono riportati i valori ottenuti di conversione e di resa nella reazione di *cross-coupling* tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico condotta a quattro temperature diverse.

Tabella III.1 Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acidofenilboronico: effetto della temperatura.

Exp.	T (°C)	Conv. (%) ^a	Resa (%) ^{a,b}
1	110	99	99 (92) ^b
2	90	99	97
3	70	99	97
4	50	5	5
5 ^c	50	25	25

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), TBAB (3.0 mmoli), rapporto cat./substrato: 1/100000, solvente: H₂O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h.

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica usando *n*-undecano come standard interno.

^b resa in prodotto recuperato.

^c tempo di reazione 18 ore.

Le prove a 110°C, a 90°C e a 70°C danno gli stessi risultati di conversione e resa in prodotto. A 50°C, con tempo di reazione di due ore la conversione scende al 5% e comunque non supera il 25% neanche per un tempo di reazione di 18 ore. La possibilità di variare la temperatura di reazione in un range relativamente ampio (70-110°C) costituisce un vantaggio qualora si impieghino substrati poco attivati per i quali generalmente sono necessarie alte temperature, ma anche quando si

utilizzino substrati basso bollenti per i quali, al contrario, è preferibile lavorare alle basse temperature.

III.2.3 Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acido fenilboronico catalizzata da $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$: Effetto della quantità di TBAB.

A nostro avviso è di notevole importanza riuscire a capire più dettagliatamente quale sia la funzione del TBAB e in che modo influisca sul decorso della reazione di *cross-coupling*. In base a quanto riportato in letteratura^{30,31} si attribuiscono al TBAB due funzioni principali: aumentare la solubilità del substrato nel mezzo acquoso, e attivare l'acido boronico mediante la formazione di una coppia ionica come $[\text{ArB}(\text{OH})_3]^- [\text{R}_4\text{N}]^+$.

Tabella III.2 Reazione di Suzuki tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico a $T=110^\circ\text{C}$: effetto della quantità di TBAB.

Exp.	TBAB (mmoli)	Conv.(%) ^a	Resa (%) ^{a,b}
1	3	99	99 (92) ^b
6	2	99	90
7	0	99	90

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K_2CO_3 (3.0 mmoli), rapporto cat./substrato: 1/100000, solvente: H_2O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h, T: 110°C .

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica con *n*-undecano come standard interno.

^b resa in prodotto recuperato.

Come evidenziato nella tabella III.2, lavorando a 110°C in presenza di 3.0 mmoli di TBAB, la conversione e la resa sono coincidenti. La conversione è costante sia in presenza che in assenza di TBAB (prove 1 e 7) mentre la resa diminuisce per quantitativi di TBAB inferiori a 3.0 mmoli. Probabilmente a causa della formazione di sottoprodotti. Le prove di tabella III.2 sono state ripetute a temperature più basse (90°C e 70°C): i risultati sono riportati in tabella III.3.

Tabella III.3 Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acido fenilboronico a 90°C e 70°C: effetto della quantità di TBAB in funzione della temperatura.

Exp.	T(°C)	TBAB (mmoli)	Conv. (%) ^a	Resa (%) ^{a,b}
8	90	3	99	97
9	90	0	88	77
10	70	3	99	97
11	70	0	67	62

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), rapporto catalitico: 1/100000, solvente: H₂O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h.

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica con *n*-undecano come standard interno

^b resa in prodotto recuperato.

I dati riportati in tabella III.3 rilevano che, a queste temperature l'assenza di TBAB comporta un significativo abbassamento dell'attività catalitica del complesso [Pd(η³-C₃H₅)(N,N)](BF₄). L'ipotesi più plausibile è che il TBAB oltre alle funzioni già sottolineate, possa avere anche proprietà di co-catalizzatore quindi sia in grado di aumentare l'attività del catalizzatore stabilizzando la specie catalitica o addirittura favorendone la creazione di nuove. Ma di questo ancora non si ha alcuna certezza sperimentale.

III.2.4 Reazione di Suzuki tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico catalizzata da [Pd(η³-C₃H₅)(N,N)](BF₄): Riciclo della fase catalitica.

Un aspetto importante dell'utilizzo di un catalizzatore solubile in fase acquosa, è la possibilità di riciclare la fase catalitica^{29,30,31}. Risultati preliminari non riportati in tabella ci permettono di affermare che in assenza di TBAB la reazione di riciclo non procede; anche impiegando 2.0 mmoli di TBAB, al primo riciclo, la conversione non supera il 30%. Inoltre è importante sottolineare che il successo del riciclo dipende dalla possibilità di estrarre il prodotto per filtrazione, non sottoponendo quindi la fase acquosa ad estrazione con un solvente organico.

Stabilite le condizioni ottimali di riciclo è stato possibile ottenere con buone rese il riutilizzo del catalizzatore per due volte (Tabella III.4). Il terzo riciclo porta ad una conversione non superiore al 40%.

Tabella III.4 Reazione di Suzuki tra 4-bromoacetofenone e acidofenilboronico:riciclo della fase catalitica.

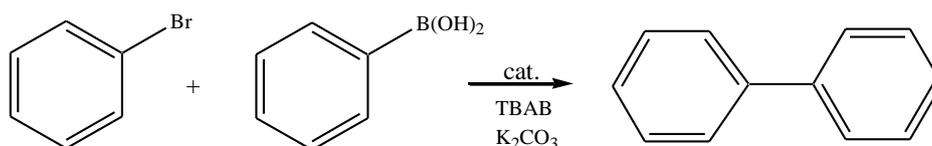
Exp.	Conv. (%) ^a	Resa (%) ^a
1	99	99
I ric.	99	99
II ric.	95	60
III ric.	40	20

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), TBAB (3.0 mmoli), rapporto cat./substrato: 1/100000, solvente: H₂O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h, T=110°C.

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica con *n*-undecano come standard interno..

E' importante sottolineare che nel corso dei ricicli non è stato attuato alcun reintegro del TBAB. Una possibile ottimizzazione della procedura per studi futuri potrebbe essere proprio quella di reintegrare il TBAB prima del riutilizzo della fase catalitica. Si riscontra infatti una parziale perdita di TBAB, recuperato con il prodotto (ca. il 10%).

III.2.5 Reazione di Suzuki tra il bromobenzene e l'acido fenilboronico catalizzata da [Pd(η³-C₃H₅)(N,N)](BF₄): Effetto della temperatura.



Schema III.10 Reazione di Suzuki tra bromobenzene e acido fenilboronico.

Una volta ottimizzate le condizioni di reazione per il *cross-coupling* tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico, si è voluto verificare la possibilità di impiegare il catalizzatore di palladio da noi sintetizzato con diversi arilbromuri (Tabella III.5) e successivamente con gli arilcloruri .

Tabella III.5 Reazione di Suzuki tra il bromobenzene e l'acido fenilboronico: effetto della temperatura.

Exp.	Rapp.cat	T(°C)	Conv. (%)^a	Resa (%)^a
12	1/100000	70	36	24
13	1/10000	70	98	65
14	1/10000	90	98	70

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), TBAB (3.0 mmoli), solvente: H₂O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h.

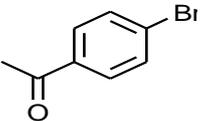
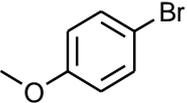
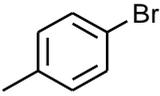
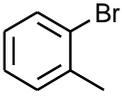
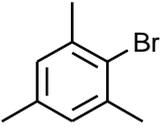
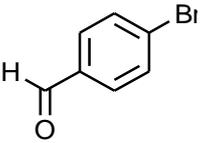
^a conversione e resa determinate per via gascromatografica con *n*-undecano come standard interno.

Prove preliminari condotte a 110°C, cioè nelle stesse condizioni del 4-bromoacetofenone, hanno evidenziato una notevole discrepanza tra la conversione (95%) e la resa in prodotto (25%). Non avendo riscontrato formazione di sottoprodotti è stato ipotizzato che il bromobenzene, essendo il reagente a più basso punto di ebollizione tra quelli da noi impiegati (p.e. 156°C), possa essere andato “perso”, nel corso della reazione, per trascinarsi in corrente di vapore con l'acqua o per formazione di un azeotropo di minimo basso bollente (sempre con l'acqua). Le reazioni successive sono state, quindi, condotte a 90°C e a 70°C con risultati abbastanza paragonabili (Tabella III.5). Comunque anche a queste temperature persiste una notevole differenza tra conversione e resa; al momento non siamo ancora in grado di dare una spiegazione per questo dato sperimentale. A 70°C impiegando un rapporto cat./substrato pari a 1/100000 la conversione risulta molto modesta (ca. 36%, prova 12 di Tabella III.5), mentre aumentando il rapporto catalitico ad 1/10000 la conversione sale al 98% (prova 13 di Tabella III.5). Analogo risultato è ottenuto a 90°C con un rapporto cat./substrato di 1/10000 (prova 14 di Tabella III.5). E' interessante notare che un'ulteriore prova, non riportata in tabella, condotta a 70°C con un rapporto catalitico 1/1000 ha dato conversione e resa nulle. Questo comportamento apparentemente contraddittorio può essere giustificato tenendo conto che, in queste condizioni, si osserva formazione di palladio metallico (la miscela di reazione assume colorazione grigio-nera) o aggregati molecolari tra gli atomi metallici (*cluster* di Palladio metallico) che non sono in grado di catalizzare la reazione di *cross-coupling*^{48,52}.

III.2.6 Reazione di Suzuki tra diversi arilbromuri e l'acido fenilboronico catalizzata da $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{N,N})](\text{BF}_4)$: Effetto del sostituente sull'arilbromuro.

In Tabella III.6 sono riportate le prove condotte in presenza di alcuni arilbromuri commercialmente disponibili aventi caratteristiche differenti sia da un punto di vista elettronico che sterico. In tutti i casi si è impiegato come partner del *cross-coupling* l'acido fenilboronico.

Tabella III.6 Reazione di Suzuki tra diversi arilbromuri e l'acido fenilboronico: natura del substrato.

Prova	Arilbromuro	Conversione (%) ^(a)	Resa (%) ^(a,b)
1 ^(c)		99	99(92) ^b
15		99	85(78) ^b
16		70	60(50) ^b
17		95	95(80) ^b
18		15	13
19		99	62(56) ^b

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K_2CO_3 (3.0 mmoli), TBAB (3.0 mmoli), solvente: H_2O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h, $T = 90^\circ C$.

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica.

^b resa in prodotto recuperato.

^c Rapporto cat./substrato = 1/100000.

La 4-bromobenzaldeide (prova 19) dà il prodotto di *coupling* con il 99% di conversione; questo dato è facilmente razionalizzabile perché come già evidenziato per il *coupling* con il 4-bromoacetofenone sembra che gruppo un elettroneattrattore, presente come sostituente sull'arile, possa favorire le reazioni di Suzuki.

III.2.7 Reazione di Suzuki tra diversi arilcloruri e l'acido fenilboronico catalizzata da $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(N,N)](BF_4)$.

Come già discusso nell'introduzione, gli arilcloruri sono substrati molto interessanti da impiegare nelle reazioni di *cross-coupling*, tuttavia sono anche tra i più inerti. Spesso la spiegazione della loro scarsa reattività è attribuibile alla maggior forza del legame C-Cl (95 kcal/mol) rispetto al legame C-Br (79 kcal/mol).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti lavori riguardanti sistemi catalitici in grado di attivare gli arilcloruri in catalisi omogenea, spesso lavorando ad alte temperature ($T \geq 140^\circ C$) e utilizzando rapporti cat./substrato molto elevati, non inferiori a 1/1000⁴⁹.

A parità di condizioni rispetto agli arilbromuri riportati in Tabella III.6, il 4-cloroacetofenone fornisce alte conversioni e rese in prodotto (prova 20). Anche a concentrazioni di palladio molto basse (rapporto cat./substrato = 1/100000) si ottiene ancora una conversione del 30% (prova 21).

Tabella III.7 Reazione di Suzuki tra diversi arilcloruri e l'acido fenilboronico.

Exp.	Arilcloruro	Conv. (%)^a	Resa (%)^(a,b)
20	4-ClAcfenone	95	90(88) ^b
21^c	4-ClAcfenone	30	30
22	4-Cl-Anisolo	5	2
23	Cl-benzene	10	4
24	4-Cl-toluene	5	2
25	4-Clbenzaldeide	4	2

Condizioni di reazione: arilcloruro (2.0 mmoli), acido boronico (2.4 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), TBAB (3.0 mmoli), solvente: H₂O (10 ml), reazioni condotte all'aria, tempo di reazione: 2h, T = 90°C, rapporto cat./substrato = 1/10000 .

^a conversione e resa determinate per via gascromatografica.

^b resa in prodotto recuperato

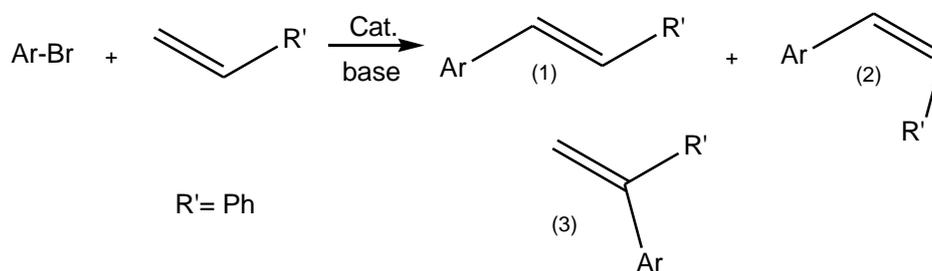
^c rapporto cat./substrato = 1/100000.

Tutti gli altri arilcloruri testati non hanno permesso di ottenere conversioni soddisfacenti. In particolare la prova 22 è stata ripetuta sia a temperatura più alta (130°C), sia lasciando invariata la temperatura ma aumentando il rapporto cat./substrato di 1/1000 . In entrambi i casi non si riscontra alcun miglioramento nella conversione (dati non riportati in tabella). Anzi, in quest'ultimo caso la maggior concentrazione di catalizzatore ha portato alla formazione di *palladium-black*⁴⁸.

III.3 Reazione di Heck in presenza del complesso $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(N,N)](BF_4)$

A conclusione di questo lavoro di tesi si è voluto studiare l'attività del catalizzatore di Palladio da noi sintetizzato nelle reazioni di *cross-coupling* di Heck. Come reazione modello è stato scelto il *cross-coupling* tra il 4-bromoacetofenone e lo stirene in condizioni di reazione analoghe a quelle impiegate nelle reazioni di Suzuki condotte in precedenza. In questo caso tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera di argon, come da riportato in letteratura per questo tipo di reazioni^{39,40,41}.

La reazione di Heck, diversamente dalla reazione di Suzuki, può portare alla formazione di tre diversi prodotti: l'isomero *trans* (1), che di solito è anche il prodotto principale, l'isomero *cis* (2) e l'isomero ramificato (3).



Schema III.11 Reazione di *cross-coupling* di Heck tra un generico arilbromuro e lo stirene.

Per poter stabilire con precisione la percentuale di isomeri nella miscela di reazione, il grezzo al termine della reazione dopo trattamento di purificazione (vedi parte sperimentale) è stato caratterizzato mediante spettroscopia 1H NMR. Le rese riportate in tabella III.8 si riferiscono alla resa in prodotto recuperato.

Una prova preliminare di reazione di Heck tra il 4-bromoacetofenone e lo stirene (prova 26), condotta impiegando un rapporto cat./substrato 1/10000 in presenza di 3.0 mmoli di TBAB, 3.0 mmoli di K_2CO_3 in acqua per 2h a $110^\circ C$ (ambiente anaerobico), porta ad una conversione del 30% circa. Prolungando il tempo di reazione (prova 27) si ottiene una conversione in 4-fenilacetofenone dell'80%.

Tabella III.8 Reazione di Heck tra diversi arilbromuri e lo stirene.

Exp.	Arilbromuro	T (°C)	t (ore)	Conv. (%) ^a	Resa (%) ^b
26	4-BrAcfenone	110	2	30	10
27	4-BrAcfenone	110	18	80	48
28 ^c	4-BrAcfenone	130	12	65	55
29	4-BrAnisolo	110	18	82	60
30 ^c	4-BrAnisolo	130	2	30	15
31	Brbenzene	110	18	0	0
32	4-Brbenzaldeide	110	18	65	50
33	4-Brbenzaldeide	130	2	30	15

Condizioni di reazione: arilbromuro (2.0 mmoli), stirene (2.5 mmoli), K₂CO₃ (3.0 mmoli), TBAB (3 mmoli), solvente: H₂O (10 ml).

^a conversione determinata per via gascromatografica.

^b resa determinata mediante ¹H-NMR .

^c prove in TBAB *neat* (assenza di acqua).

I dati riportati in letteratura riguardano nella maggior parte dei casi reazioni condotte impiegando rapporti cat./substrato nel range 1/100-1/1000^{55,56}; perciò anche in questo caso il catalizzatore da noi sintetizzato risulta altamente efficiente.

Analoghi risultati sono ottenuti anche con il 4-bromoanisolo e la 4-bromoaldeide ottenendo elevate conversioni e rese in 18h (prove 29 e prove 32). Il bromo benzene, invece, nelle condizioni di reazione impiegate non reagisce (prova 31).

Dati i numerosi studi presenti in letteratura riguardanti le reazioni di Heck condotte in liquido ionico come solvente e in assenza di acqua⁵⁶, abbiamo voluto studiare il comportamento del complesso di Pd da noi sintetizzato impiegando il TBAB *neat* (prove 28 , 30 e 33 in Tabella III.8). La temperatura di reazione è stata aumentata a 130°C, per superare il punto di fusione del TBAB. Ma non ci sono stati miglioramenti nella conversione, né nella resa in prodotto di reazione.

Le prove preliminari riportate in tabella III.8 condotte in assenza di acqua non sono facilmente confrontabili con le rispettive prove condotte in fase acquosa, perciò in futuro saranno necessari ulteriori studi sull'argomento. Tuttavia dai dati a nostra disposizione si possono trarre alcune informazioni:

- con tutti e tre i bromuri arilici impiegati come substrati per le reazioni di *cross-coupling* in presenza del complesso di Pd triazolo da noi sintetizzato, le conversioni sono paragonabili sia in assenza che in presenza di acqua.
- sia in presenza di acqua che in TBAB *neat* la selettività in isomero *trans* è in tutti i casi, superiore all'95%, quindi superiore a quella solitamente riscontrata in letteratura per analoghi sistemi catalitici.

CAPITOLO IV
CONCLUSIONI

Nella prima parte di questo lavoro di tesi è stato sintetizzato e caratterizzato un nuovo legante di tipo triazolico con coda alchilica solfonata, potenzialmente solubile in fase acquosa. Successivamente il legante è stato impiegato per la sintesi del complesso di palladio $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio)](\text{BF}_4)$, la cui completa caratterizzazione è stata effettuata mediante ^1H NMR e ^{13}C NMR. Il passo successivo è stato quello di testarne in reazioni di *cross-coupling* di Suzuki e di Heck. Il complesso sintetizzato oltre a risultare solubile in acqua si è dimostrato anche stabile all'aria, questo ha consentito di condurre le reazioni di Suzuki in ambiente acquoso e aerobico, semplificando notevolmente la procedura sperimentale da adottare.

Per ottimizzare le condizioni sperimentali il complesso è stato testato con substrato standard, il 4-bromoacetofenone e ha dato conversioni praticamente totali in un tempo di reazione di 2 ore, con un rapporto catalitico 1/100000. L'attività del catalizzatore per la reazione tra il 4-bromoacetofenone e l'acido fenilboronico rimane pressoché invariata nel range di temperatura tra 70 e 110°C. Questo fatto rappresenta un vantaggio sia che si utilizzino substrati poco attivati per i quali generalmente è necessario andare alle alte temperature sia nel caso di substrati basso bollenti per i quali, invece è preferibile lavorare alle basse temperature. In seguito sono stati testati altri bromuri arilici meno attivati, anche in questo caso sono state raggiunte conversioni molto elevate, seppure ottimizzando la temperatura a 90°C e aumentando il rapporto catalitico a 1/10000. È importante sottolineare a questo proposito che il rapporto cat./substrato da noi impiegato risulta tra i più bassi riscontrabili in letteratura.

Di enorme interesse è stata la possibilità di riciclare la fase catalitica: il catalizzatore ha mantenuto praticamente inalterata la sua attività per i primi due ricicli, mentre questa si è ridotta al 40% al terzo riciclo. Questo aspetto della catalisi è suscettibile di ottimizzazione ad esempio considerando il reintegro nel mezzo di reazione del TBAB, dato che si è dimostrato che il riciclo non si realizza se non in presenza della quantità ottimale di TBAB.

Le prove condotte impiegando i cloruri arilici come substrato per le reazioni di Suzuki hanno evidenziato una bassa attività del complesso di palladio da noi sintetizzato, ad eccezione del più attivo degli arilcloruri testati: il 4-cloroacetofenone. Questa marcata diminuzione di attività passando dagli arilbromuri agli arilcloruri è frequente nelle reazioni di *cross-coupling* di Suzuki.

Gli sviluppi futuri della ricerca in questo campo sono infatti per lo più indirizzati proprio all'ottenimento di nuovi sistemi catalitici in grado di attivare i cloruri arilici per poterli utilizzare in queste reazioni, trattandosi dei substrati di gran lunga più disponibili ed economici che si possano utilizzare.

Nell'ultima parte di questo lavoro di tesi è stata testata l'attività catalitica del complesso Pd-triazolo nella reazione di Heck, reazione di *cross-coupling* tra un'olefina terminale, lo stirene, e un bromuro arilico. Il prodotto di *coupling* che abbiamo ottenuto con praticamente totale selettività è l'isomero E. Per quanto riguarda le condizioni sperimentali le conversioni più elevate, fino all'80%, sono state raggiunte con un tempo di reazione di 18 ore alla temperatura di 110°C, in acqua come solvente e in presenza di TBAB. Le prove effettuate in TBAB come mezzo di reazione, in assenza di acqua e alla temperatura di fusione di quest'ultimo (130°C), hanno evidenziato un'abbassamento della conversione rispetto alle prove in fase acquosa. Anche in questo caso il rapporto catalitico utilizzato 1/10000, è tra i più bassi utilizzati in acqua pura e in presenza di solo liquido ionico (il TBAB), a dimostrazione dell'elevata attività catalitica del complesso sintetizzato nel presente lavoro di tesi.

CAPITOLO V
PARTE SPERIMENTALE

V.1 METODI ANALITICI

V.1.1 Analisi di risonanza magnetica nucleare

Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati registrati con uno spettrometro Bruker® Advance 300, operante a 300 MHz per lo spettro del protone e a 75 MHz per lo spettro del carbonio impiegando CDCl_3 o D_2O come solvente.

V.1.2 Analisi gascromatografiche e spettrometriche di massa

Le analisi gascromatografiche sono state ottenute utilizzando un gascromatografo Agilent Technologies 6850 equipaggiato con rivelatore *FID* e con colonna HP-1 di dimensioni 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm . Le analisi spettrometriche di massa sono state ottenute utilizzando un gascromatografo *Hewlett-Packard modello 5890 serie II* avente una colonna HP 5 (*cross-linked 5% fenilmetilsilicone*) di dimensioni 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm ed interfacciato con uno spettrometro *Hewlett-Packard modello 5971* operante a 70 eV.

V.2 REAGENTI E SOLVENTI

Acetone	Fluka
Argon	Siad
Azoto	Siad
Argon	Siad
Celite	Fluka
<i>n</i> -undecano	Aldrich
Dietiletere	Aldrich
Cloroformio deuterato	EurisoTop
Acqua deuterata	EurisoTop
Argento tetrafluoroborato	Aldrich
Sodio azide	Aldrich
3-cloroprop-1-ene	Aldrich
Tetrabuttilammonio bromuro	Riedel-de Haen
Acetato rameico monoidrato	Fluka
Palladio cloruro	Fluka
2-(clorometil)piridina idrocloruro	Aldrich
<i>Tert</i> -butanolo	Aldrich
Acido fenilboronico	Riedel-de Haen
Potassio carbonato	Fluka
Magnesio carbonato	Fluka
Tetrabuttilammonio idrogenosolfato	Riedel-de Haen
4-bromoacetofenone	Aldrich
Bromobenzene	Aldrich
4-bromoanisolo	Aldrich
4-bromotoluene	Aldrich
2-bromotoluene	Aldrich
2-bromomesitilene	Aldrich
4-bromobenzaldeide	Aldrich
4-cloroacetofenone	Aldrich
4-cloroanisolo	Aldrich
Clorobenzene	Aldrich

4-clorobenzaldeide

Aldrich

stirene

Fluka

Come solvente per le reazioni è stata utilizzata acqua bi distillata o “milli Q”.

V.3 PURIFICAZIONE DEI SOLVENTI

V.3.1 Diclorometano

In un pallone ad un collo da 1 L si introducono, in flusso di argon, 500 mL di diclorometano e 10 g di calcio idruro in polvere. La sospensione viene portata a riflusso con mantello riscaldante, sotto atmosfera di argon, per circa 6 h. Il solvente viene recuperato per distillazione a pressione ambiente.

V.4 Sintesi della 2-(azidometil)piridina

La sintesi è stata condotta seguendo la metodologia riportata da P. Golas *et al*⁵³. In un pallone da 100 mL, munito di agitazione magnetica e rubinetto di collegamento alla linea da vuoto/argon, vengono introdotti, in flusso di argon, 697 mg (5.5 mmoli) di 2-(clorometil)piridina sciolti in 4 ml di diclorometano; successivamente si aggiungono 4 ml di H₂O, 843 mg (12.9 mmoli) di sodio azide e 68 mg (0.2 mmoli) di tetrabuttilammonio idrogenosolfato (TBAHS). La miscela di colore arancione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 48 ore, al termine delle quali assume colore giallo; quindi viene trasferita in un imbuto separatore, le due fasi separate e la fase acquosa lavata con diclorometano (4 × 5 mL). Le fasi organiche riunite vengono anidificate su MgSO₄, filtrate su carta. Si rimuove il solvente tramite rotoevaporatore e pompa ad alto vuoto. Si ottengono 598 mg (resa del 89%) di un olio di colore marrone che viene caratterizzato tramite GC-MS, ¹H NMR, ¹³C NMR ed identificato come 2-(azidometil)piridina.

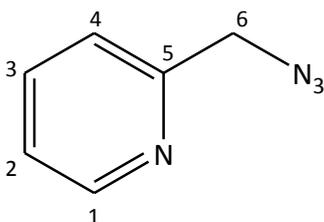


Fig. V.1 2-(azidometil)piridina.

Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.60 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H(1)), 7.72 (m, 1H, (H3)), 7.35 (m, 1H, (H4)), 7.25 (m, 1H, (H2)), 4.49 (s, 2H, (H6)) ppm.

Spettro ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 155.7 (C5), 149.7 (C1), 136.9 (C3), 122.9 (C4), 121.9 (C2), 55.6 (C6) ppm.

V.5 Sintesi del but-3-inil solfato di sodio

La sintesi è stata condotta seguendo la metodologia riportata da Sousa *et al.*⁴⁶.

In un pallone a due colli da 100 mL, munito di agitazione magnetica, ricadere a bolle, imbuto gocciolatore e rubinetto di collegamento alla linea da vuoto/argon, viene introdotto il ClSO_3H (0.47 ml, 7.13 mmoli) ad una soluzione di piridina (1.27g) in 10 ml di CCl_4 a 0°C sotto agitazione ed in flusso di argon. Si lascia agitare per 30 minuti durante i quali si forma un solido bianco. Quindi, si aggiunge l'alcool but-3-inolo (0.54g, 7.13 mmoli) a 0°C e si lascia sotto agitazione per tutta la notte, lasciando riequilibrare la temperatura a quella ambiente. La miscela di reazione viene estratta più volte con acqua ($3 \times 20\text{ml}$), le fasi acquose riunite sono portate a $\text{pH}=10$ con Na_2CO_3 ed evapora il solvente alla pompa ad alto vuoto. Infine, il solido ottenuto viene sciolto con EtOH a caldo ($3 \times 30\text{ml}$), dopo raffreddamento si formano cristalli bianchi che caratterizzati mediante spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR risultano essere un campione puro di but-3-inil solfato di sodio (resa del 94%).

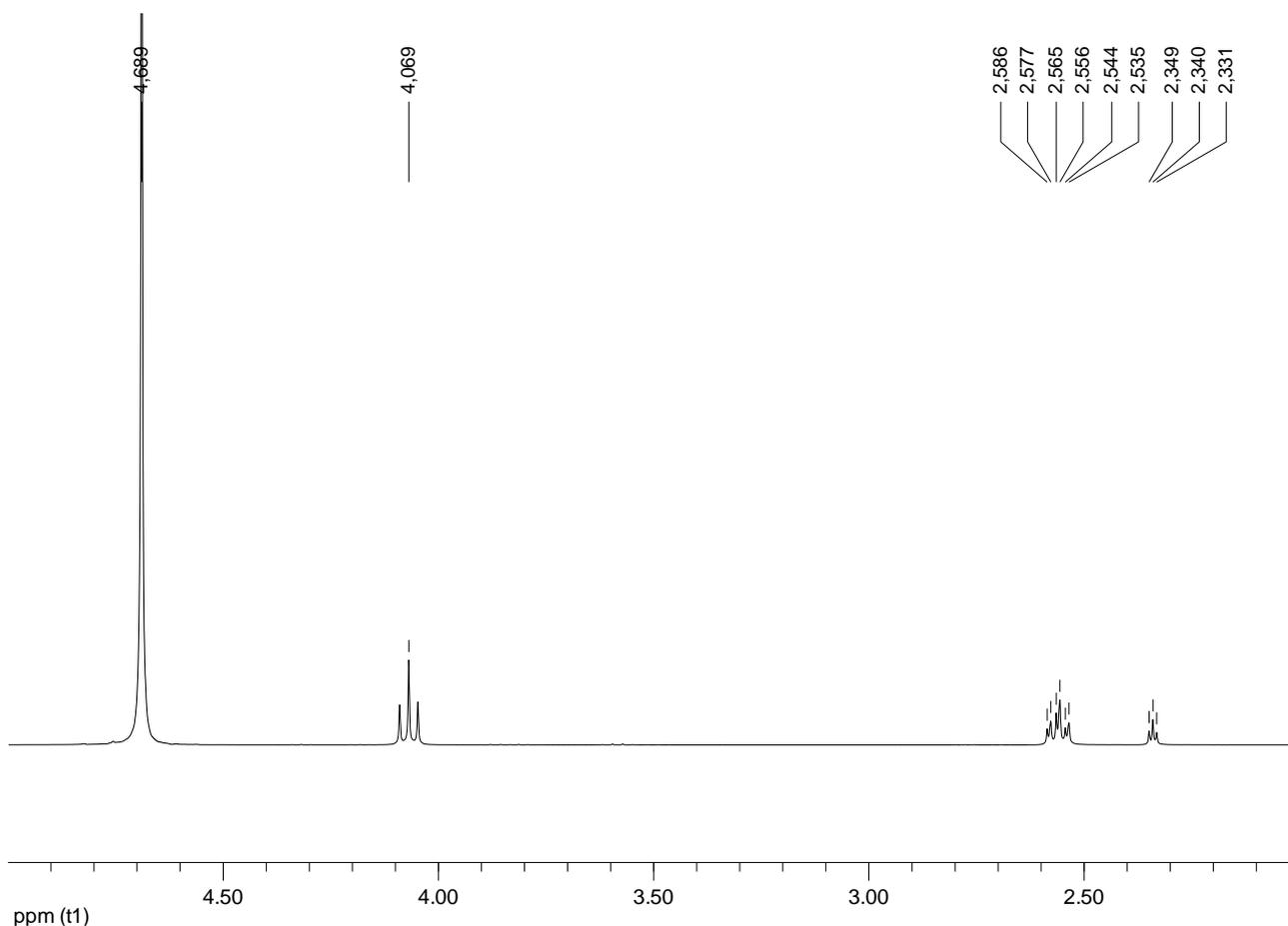


Fig. V.2 Spettro ^1H -NMR (D_2O) del but-3-inil solfato di sodio.

Spettro ^1H NMR (300MHz, D_2O): δ 2.34 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 4.07 (m, 2H) ppm.

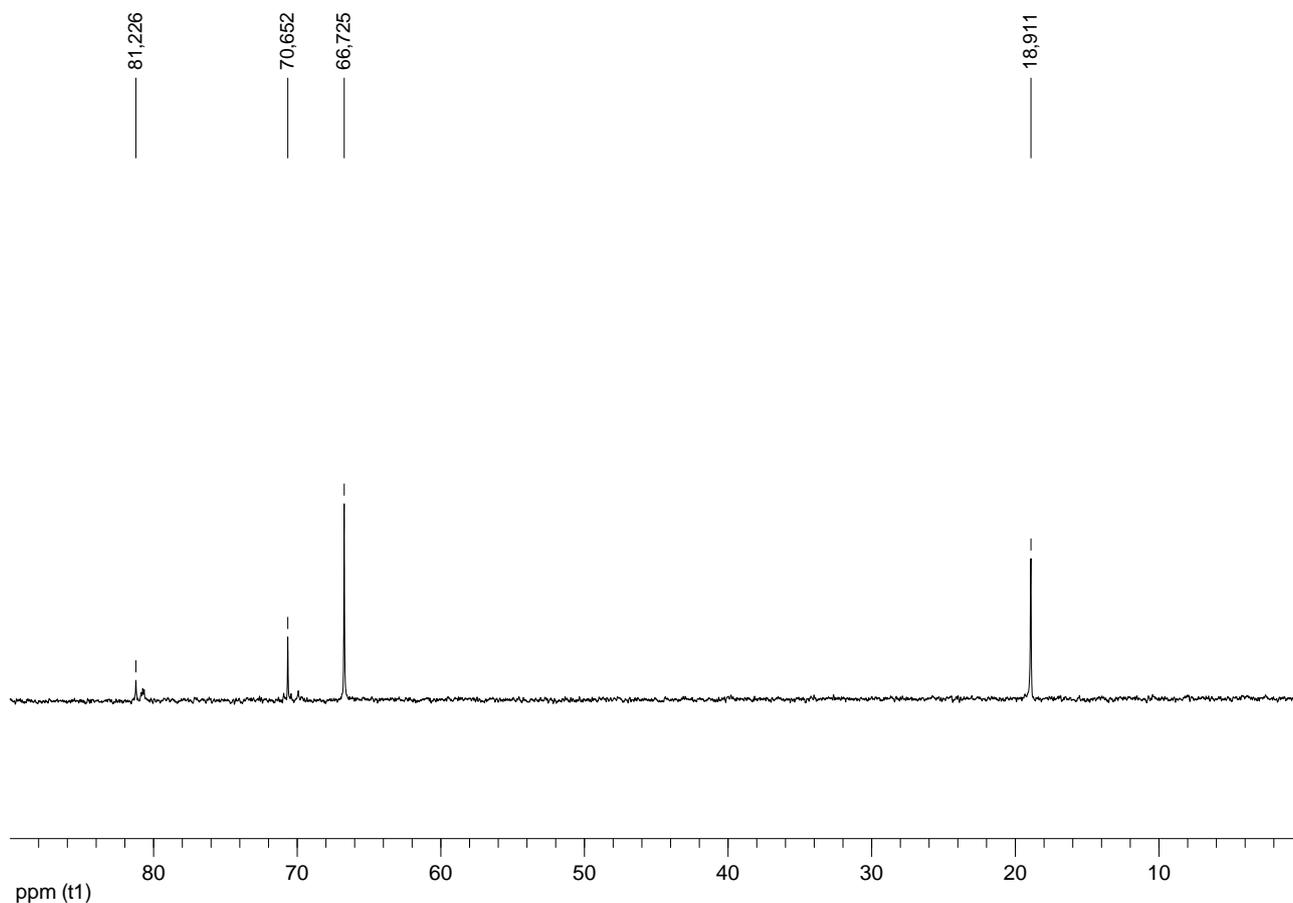
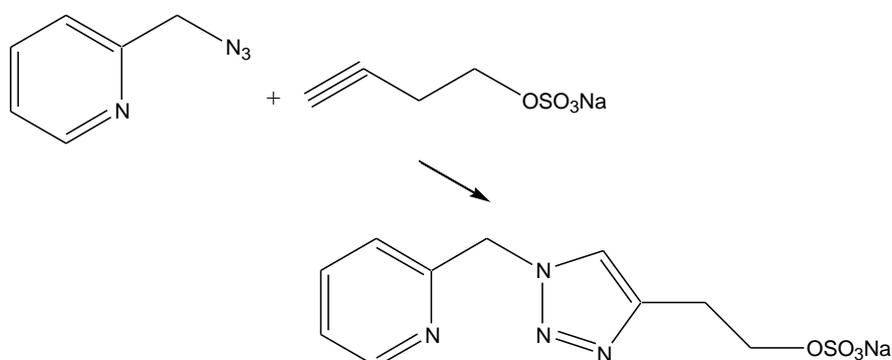


Fig. V.3 Spettro ^{13}C -NMR (D_2O) del but-3-inil solfato di sodio.

Spettro ^{13}C NMR (75MHz, D_2O): δ 18.9, 66.7, 70.7, 81.2 (ppm).

V.6 Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio



Schema V.1 Sintesi del 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio.

La sintesi è stata condotta seguendo la metodologia riportata da W. S. Brotherton *et al*⁵⁴.

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di agitazione magnetica, refrigerante a bolle e rubinetto di collegamento alla linea da vuoto/argon, vengono introdotti, in flusso di argon, 455 mg (2.6 mmoli) di but-3-inil sodio solfato e una miscela di *tert*-butanolo (15 ml) e H₂O (1 ml). La soluzione viene posta sotto agitazione e ad essa vengono aggiunti lentamente, in flusso di argon, 357 mg (2.7 mmoli) di 2-(azidometil)piridina sciolti in 5 ml di *tert*-butanolo e 0.5 ml di una soluzione acquosa di acetato rameico monoidrato (26 mg, 0.13 mmoli), preparata in precedenza.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione ed in atmosfera inerte per 48 ore a temperatura ambiente, quindi il solvente viene evaporato mediante rotoevaporatore. Si ottiene un solido verde che viene purificato mediante cromatografia (gel di silice, eluente: diclorometano/metanolo = 8:2). Il prodotto recuperato viene ulteriormente purificato per cristallizzazione da metanolo ed etere dietilico fornendo un solido bianco (525 mg, resa del 66%) che viene caratterizzato tramite ¹H NMR e ¹³C NMR.

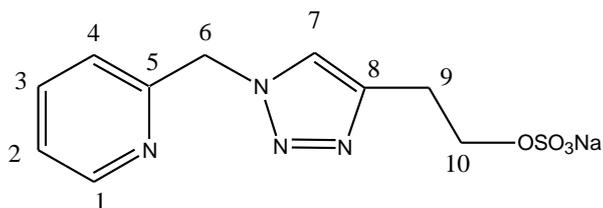


Fig.V.4 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio.

Spettro ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 8.49 (br s, 1H, H(1)), 7.94(s, 1H, H(7)), 7.88 (t, 1H, *J* = 7.42 Hz, H(3)), 7.42 (br d, 1H, H(4)), 7.32 (br m, 1H, H(2)), 5.71 (s, 2H, H(6)), 4.28 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H(10)), 3.12 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H(9)) ppm.

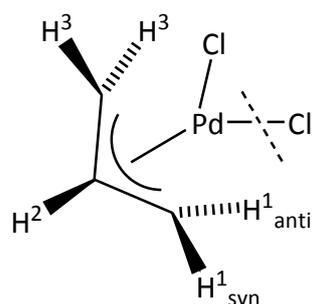
Spettro ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 153.3, 148.9, 138.7, 124.6, 67.4, 65.9, 54.6, 48.8, 25.1, 14.1

V.7 Sintesi del [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂

La sintesi è stata condotta seguendo la metodologia riportata da F. R. Hartley *et al*⁵⁰.

In un pallone ad un collo da 50 mL, munito di agitazione magnetica, refrigerante a bolle e rubinetto di collegamento alla linea da vuoto/argon, vengono introdotti, in flusso di argon, 334 mg (1.9 mmoli) di cloruro di palladio (II) finemente macinato, 316 mg (5.4 mmoli) di cloruro di sodio e 10 ml di H₂O. La sospensione così ottenuta viene lasciata sotto agitazione, in atmosfera inerte e a

temperatura ambiente per 2 h, al termine delle quali si ottiene una soluzione omogenea di colore rosso scuro a cui si aggiungono, sotto atmosfera inerte, 1.52 g (20 mmoli) di 3-cloroprop-1-ene. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 12 h al termine delle quali si ottiene una miscela eterogenea di colore giallo brillante che viene estratta con diclorometano (3×10 ml). Le fasi organiche riunite, vengono anidrificate con MgSO_4 , filtrate su carta e portate a secchezza mediante rotoevaporatore e pompa ad alto vuoto. Si ottengono 298 mg (resa del 81%) di un solido giallo brillante che viene caratterizzato tramite ^1H NMR.



Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.46 (m, 1H, $J = 6.72$, $J = 12.1$ Hz, H(2)), 4.11 (d, 2H, $J = 6.72$ Hz, H(1) e H(3) *syn*), 3.06 (d, 2H, $J = 12.1$ Hz, H(1) e H(3) *anti*) ppm.

V.8 Sintesi del $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio)](\text{BF}_4)$

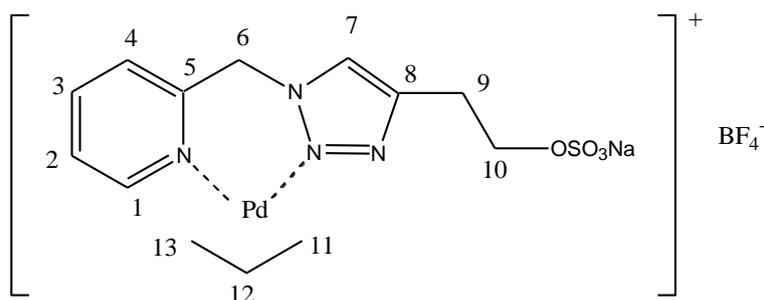


Fig. V.5 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2\text{-}((\text{piridin-2-il)metil})\text{-1H-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio)](\text{BF}_4)$.

In un pallone da 25 mL munito di ancoretta magnetica, vengono introdotti 91 mg (0.25 mmoli) di $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ disciolti in 5 mL di diclorometano, il pallone viene quindi ricoperto con carta stagnola e immerso in un bagno di ghiaccio. Alla soluzione viene aggiunta una soluzione di argento

tetrafluoroborato (98 mg, 0.5 mmol), in 5 mL di metanolo e si lascia sotto agitazione per 30 minuti. Si nota la formazione di un precipitato bianco che viene allontanato mediante filtrazione.

Alla soluzione limpida vengono aggiunti, goccia a goccia sotto atmosfera di argon e sotto agitazione, 153 mg (0,5 mmol) di 2-(1-((piridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-tiazol-4-il)etil solfato di sodio sciolti in 10 mL di metanolo, quindi si lascia sotto agitazione per ulteriori 30 minuti.

La soluzione viene ridotta a piccolo volume e per addizione di etere dietilico si ottiene un precipitato bianco che viene filtrato su Gooch e seccato con pompa ad alto vuoto. Si ottengono 190 mg (resa del 70%) di complesso desiderato che viene caratterizzato mediante ^1H NMR e ^{13}C NMR.

Spettro ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 8.67 (broad, 1H, H(1)), 8.15 (s, 1H, H(7)), 7.96 (m, 1H, H(3)), 7.68 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H(4)), 7.43 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, H(2)), 5.94 (m, 1H, H(12)), 5.72 (s, 2H, H(6)), 4.34 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, H(11) e H(13) *syn*), 4.18 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H(10)), 3.48 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz, H(11) e H(13) *anti*), 3.04 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H(9)) ppm.

Spettro ^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz): δ 155.3 (C1), 151.5 (C5 o C8), 147.1 (C5 o C8), 141.6 (C3), 127.4 (C7), 127.1 (C4), 126.6 (C2), 121.0 (C12), 67.5 (C10), 64.5 (C11, C13), 55.4 (C6), 26.0 (C9) ppm.

V.9 REAZIONI DI SUZUKI

Le reazioni sono state condotte in reattori di vetro con camicia esterna di coibentazione nella quale viene fatto fluire glicole etilenico per mantenere costante la temperatura di reazione. Gli arilbromuri liquidi sono stati distillati prima dell'uso.

Il catalizzatore si aggiunge prelevando un volume noto da una soluzione preparata sciogliendo una quantità nota di catalizzatore in un determinato volume di acqua "milli Q".

I reagenti pesati vengono introdotti nell'ordine seguente: alogenuro arilico, acido fenilboronico, base, TBAB, acqua "milli-Q" ed infine il catalizzatore.

La miscela viene posta sotto vigorosa agitazione e riscaldata alla temperatura prescelta per un tempo prestabilito. Al termine, dopo aver raffreddato in bagno di acqua e ghiaccio, la miscela di reazione si presenta come una sospensione di colore giallo scuro che viene sottoposta ad estrazione con diclorometano per il recupero dei prodotti di reazione. L'estratto si presenta come un liquido limpido di colore giallo.

La fase organica viene raccolta in un *vial* contenente lo *standard* gascromatografico (*n*-undecano) e viene infine analizzata tramite gascromatografia con una programmata che prevede una temperatura iniziale di 50 °C, per 5 minuti, una velocità di riscaldamento di 20 °C/min fino a 250 °C, temperatura che viene mantenuta per 20 minuti (colonna HP-1).

La sequenza delle operazioni viene rigorosamente rispettata per ogni reazione al fine di ridurre al minimo le fonti di errore ed ogni prova catalitica viene ripetuta almeno due volte allo scopo di confermare i risultati ottenuti.

V.9.1 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromoacetofenone con l'acido fenilboronico

A titolo di esempio viene riportata la prova 1 di Tabella III.1.

In un reattore da 50 mL vengono introdotti, in ordine, 398 mg (2.0 mmoli) di 4-bromoacetofenone, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K₂CO₃, 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutilammonio bromuro e 10 ml di H₂O "milli Q". Infine, vengono aggiunti 200 µL di una soluzione 5×10^{-3} M di catalizzatore in H₂O "milli Q". La miscela viene posta sotto vigorosa agitazione e riscaldata a 110 °C. Dopo 2 h, il reattore viene raffreddato, la miscela di reazione estratta con CH₂Cl₂ (10 ml) e le fasi organiche riunite vengono raccolte in un *vial* nel quale sono stati introdotti precedentemente 210 µL (1.0 mmole) di *n*-undecano; la conversione del bromuro risulta essere del 99% e la resa GC in prodotto del 99%. La fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata e concentrata a piccolo volume portando alla formazione di un solido bianco, che

caratterizzato mediante spettroscopia ^1H NMR risulta essere una miscela di 4-fenilacetofenone e TBAB. Per poter separare il prodotto desiderato dal TBAB, il solido viene nuovamente sciolto in CH_2Cl_2 (10 ml) e il TBAB precipitato per aggiunta di dietilere (10 ml). La fase organica viene filtrata su gooch, e portata a secco mediante rotoevaporatore e pompa ad alto vuoto. Si ottengono 359 mg (resa recuperato del 92%) di un solido bianco, che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig.V.6), ^1H NMR (Fig.V.7) e ^{13}C NMR (Fig.V.8).

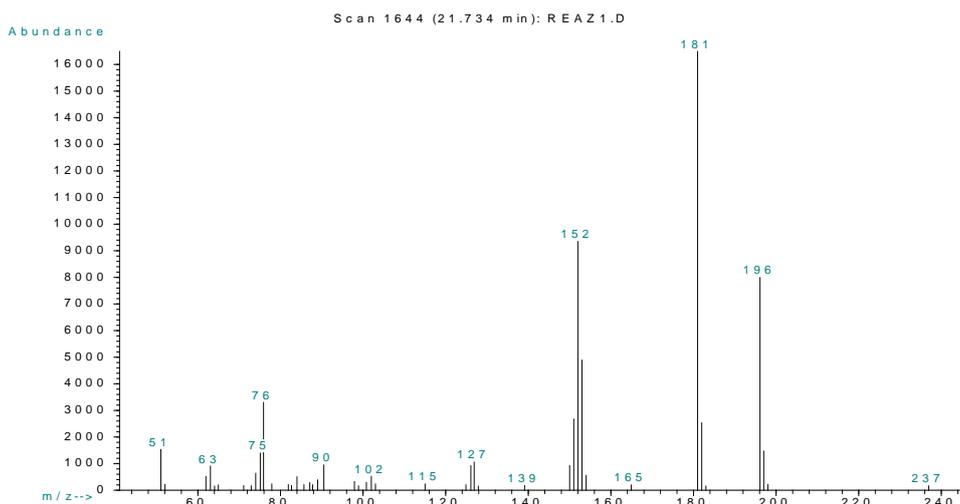


Fig. V.6 Spettro di massa del 4-fenilacetofenone.

GC-MS(70eV) m/z: 196 $[\text{M}]^+$, 181 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 152 $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$.

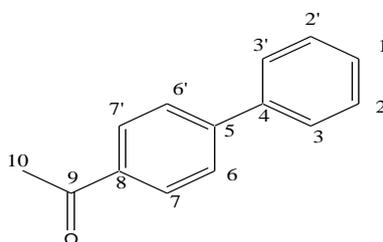
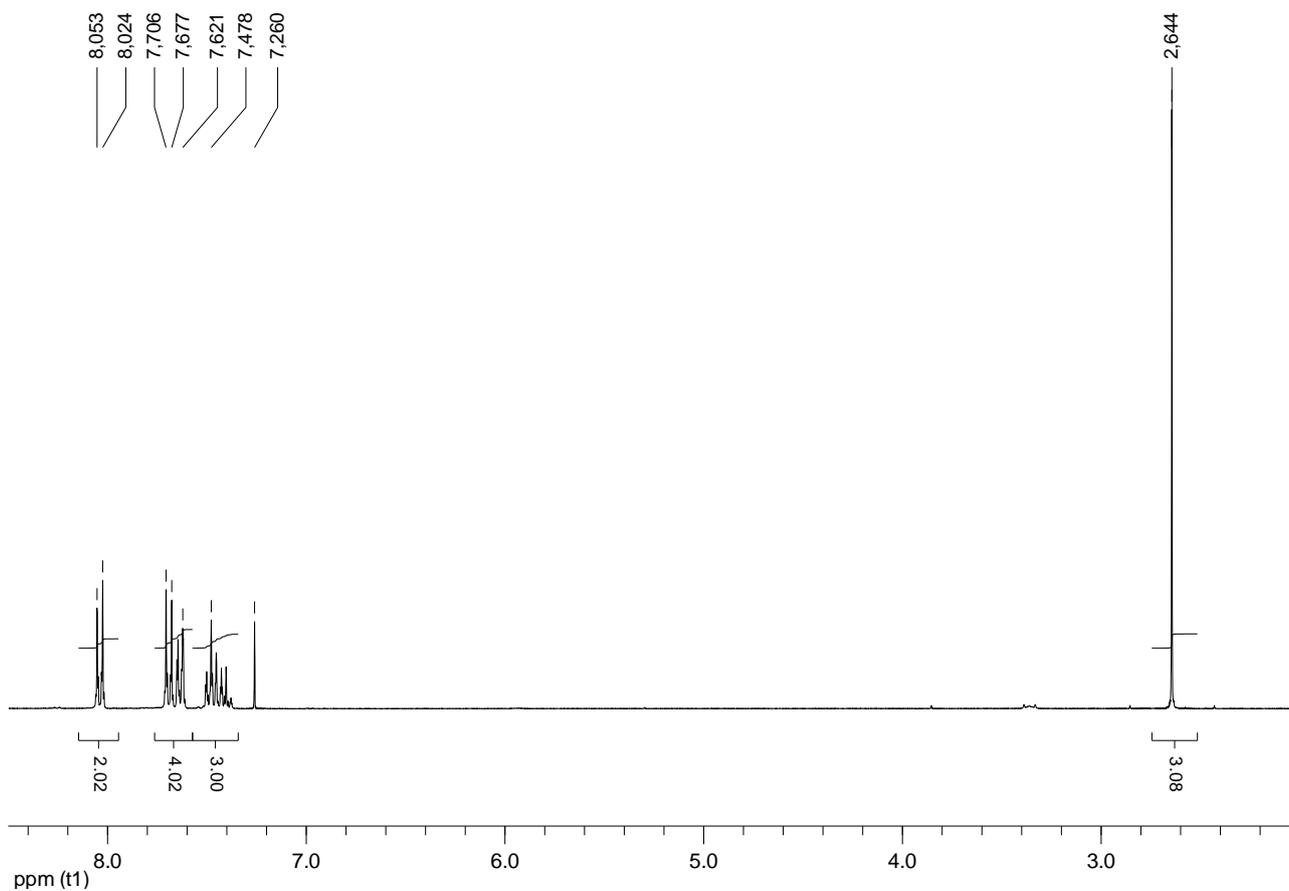


Fig. V.7 Spettro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4-fenilacetofenone.

Spettro $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, 2H, H(7), H(7')) o H(6), H(6'), $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 2H, H(7), H(7')) o H(6), H(6'), $J = 8.7$ Hz), 7.66-7.60 (m, 2H, arom.), 7.52-7.36 (m, 3H, arom.), 2.64 (s, 3H, H(10)) ppm.

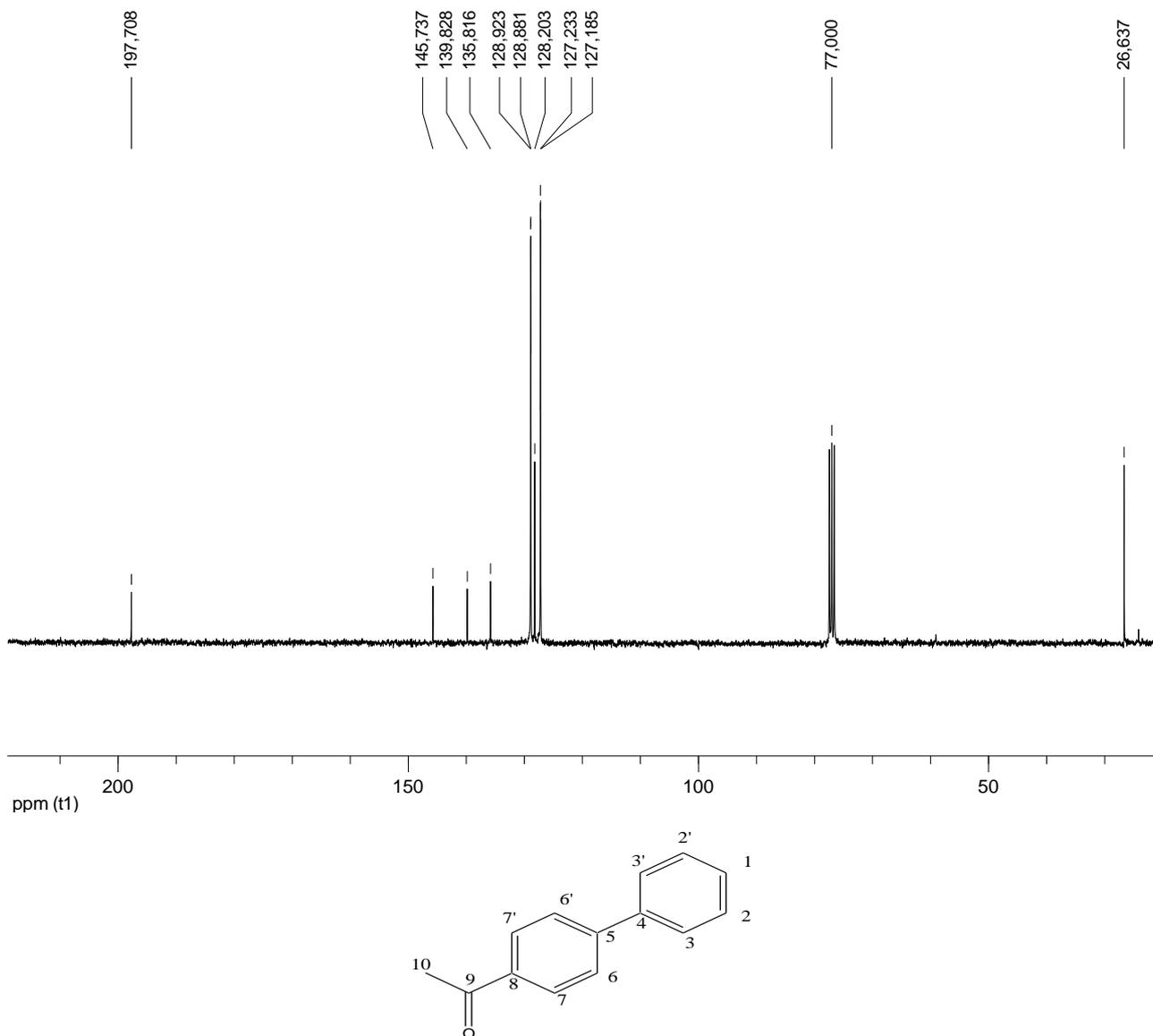


Fig.V.8 Spettro ^{13}C -NMR (CDCl_3) del 4-fenilacetofenone.

Spettro ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 197.7 (C9), 145.7 (C8), 139.8 (C5 o C4), 135.8 (C5 o C4), 128.92, 128.88, 128.2 (C1), 127.23, 127.19, 26.6 (C10) ppm.

V.9.2 Ricicli della fase catalitica in presenza del 4-bromoacetofenone

Il grezzo di reazione, ottenuto al termine della reazione (come riportato nel par. V.9.1), viene filtrato su gooch. Il filtrato viene sciolto in diclorometano e va a costituire la fase organica quindi segue la procedura già descritta di purificazione e di determinazione della conversione mediante analisi gascromatografica. La fase acquosa viene reintrodotta nel reattore dopo aver reintegrato il substrato cioè il 4-bromoacetofenone 398 mg (2.0 mmoli) e l'acido fenilboronico 295 mg (2.4

mmoli). La miscela di reazione viene nuovamente posta sotto vigorosa agitazione e riscaldata a 110 °C per il tempo di reazione di due ore.

V.9.3 Reazione di *cross-coupling* del bromobenzene con l'acido fenilboronico

A titolo di esempio viene riportata la prova 14 in Tabella III.5.

In un reattore da 50 mL vengono introdotti, in ordine, 313 mg (2.0 mmoli) di bromobenzene, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K₂CO₃, 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H₂O “milli Q”. Infine, vengono aggiunti 200 µL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H₂O “milli Q”. La miscela viene posta sotto vigorosa agitazione e riscaldata a 90°C. Dopo 2 h, il reattore viene raffreddato, la miscela di reazione estratta con CH₂Cl₂ (10 ml) e le fasi organiche riunite vengono raccolte in un *vial* nel quale sono stati introdotti precedentemente 240 µL (1.0 mmole) di *n*-undecano; la conversione del bromobenzene risulta essere del 98% e la resa GC in prodotto del 70%. La fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata e tirata a secco. Si ottiene un olio che caratterizzato mediante spettroscopia ¹H NMR risulta essere una miscela del bifenile e TBAB. Per poter separare il prodotto desiderato dal TBAB, il solido viene nuovamente sciolto in CH₂Cl₂ (10 ml) e il TBAB precipitato per aggiunta di dietilere (10 ml). La fase organica viene filtrata su gooch, e portata a secco mediante rotoevaporatore e pompa ad alto vuoto. Si ottengono 317 mg (resa recuperato del 70%) di un olio trasparente, che viene caratterizzato mediante GC-MS, ¹H NMR e ¹³C NMR.

GC-MS (70eV) m/z: 152 [M]⁺.

Spettro ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.62 (m, 4H, arom), 7.47 (m, 4H, arom), 7.42-7.30 (m, 2H, arom) ppm.

Spettro ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 141.2, 128.7, 127.2, 127.1 ppm.

V.9.4 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromoanisolo con l'acido fenilboronico

A titolo di esempio viene riportata la prova 15 di Tabella III.6.

La reazione tra il 4-bromoanisolo e l'acido fenilboronico è stata eseguita analogamente a quanto riportato in par. V.9.3 per il bromobenzene a partire da 375 mg (2.0 mmoli) di 4-bromoanisolo, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 967 mg (3.00 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine, vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-3} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo due ore si ha conversione del 99% e resa GC dell'85%; in seguito a trattamento si ottengono 288 mg (resa recuperato del 78%) di un solido bianco che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.9), 1H (Fig. V.10) e ^{13}C NMR (Fig. V.11).

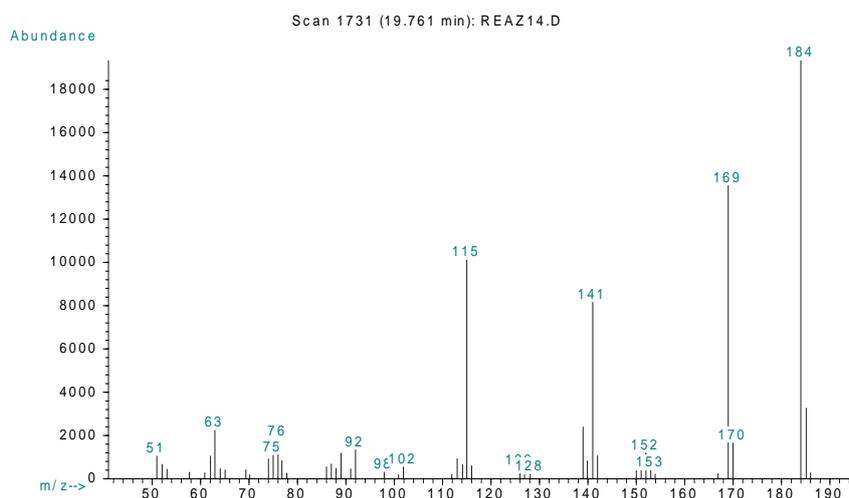


Fig. V.9 Spettro di massa del 4-metossibifenile

GC-MS(70eV) m/z: 184 $[M]^+$, 169 $[M-CH_3]^+$, 141 $[M-CH_3, -CH_2CH_3]^+$, 115 $[M-CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CH_3]^+$.

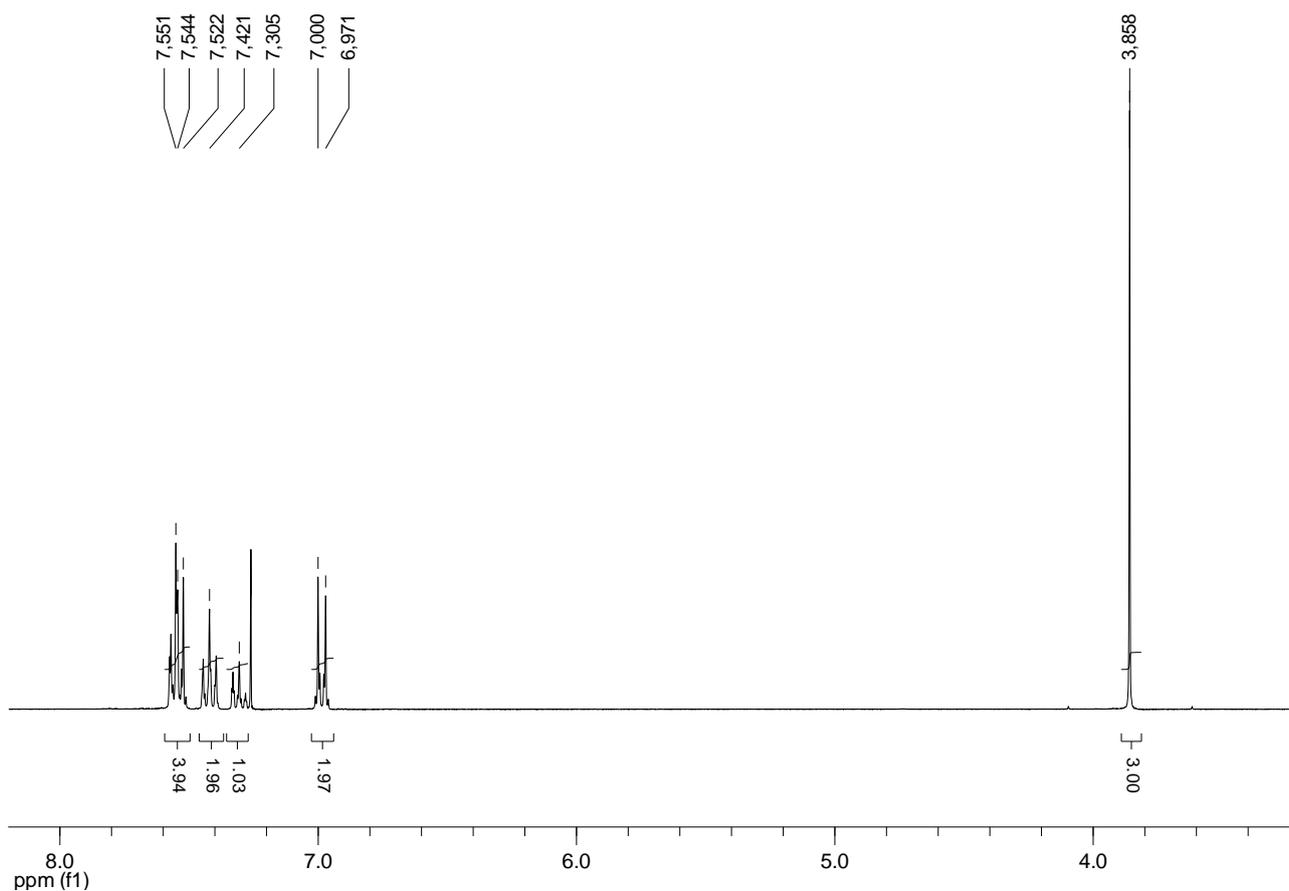


Fig. V.10 Spettro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del 4-metossibifenile.

Spettro $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (m, 2H, arom), 7.30, (m, 1H, arom), 7.40 (m, 2H, arom), 7.50-7.60 (m, 4H, arom) ppm.

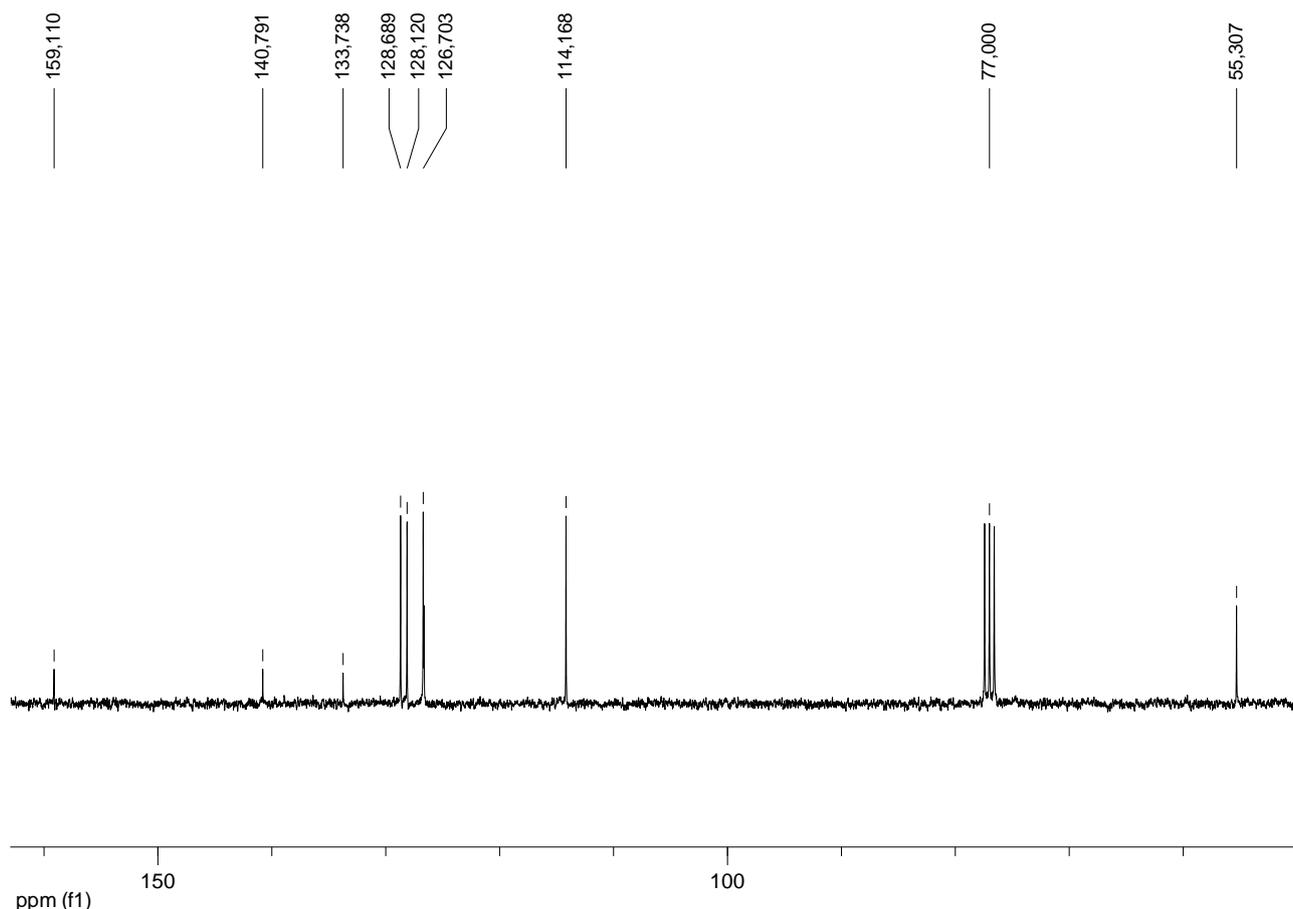


Fig. V.11 Spettro ^{13}C -NMR (CDCl_3) del 4-metossibifenile.

Spettro ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 55.3, 111.2, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1 ppm.

V.9.5 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromotoluene con l'acido fenilboronico.

A titolo di esempio viene riportata la prova 16 di Tabella III.6.

La reazione tra il 4-bromotoluene e l'acido fenilboronico è stata eseguita analogamente a quanto riportato già per gli altri reagenti liquidi (paragrafi V.9.3-4) a partire da 342 mg (2.0 mmoli) di 4-bromotoluene, 292 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (2.97 mmoli) di K_2CO_3 , 967 mg (3.00 mmoli) di tetrabuttilammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo due ore si ha conversione del 70% e resa GC del 60%; in seguito a trattamento si ottengono 168 mg (resa recuperato del 50%) di un olio trasparente che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.12), ^1H (Fig. V.13) e ^{13}C NMR (Fig. V.14).

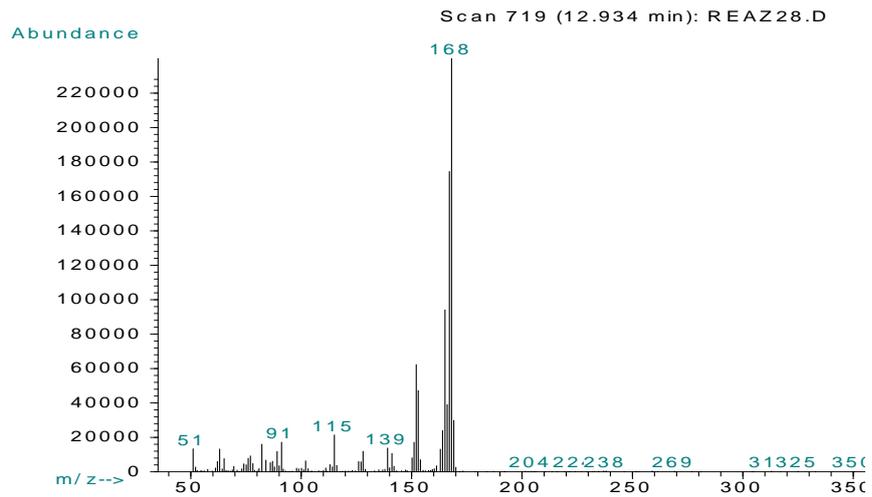


Fig. V.12 Spettro di massa del 4-feniltoluene.

GC-MS(70eV) m/z: 168 [M]⁺, 154 [M-CH₃]⁺, 139[M-CH₃, -CH₃]⁺, 115[M-CH₃, -CH₃, -C₂H₄]⁺.

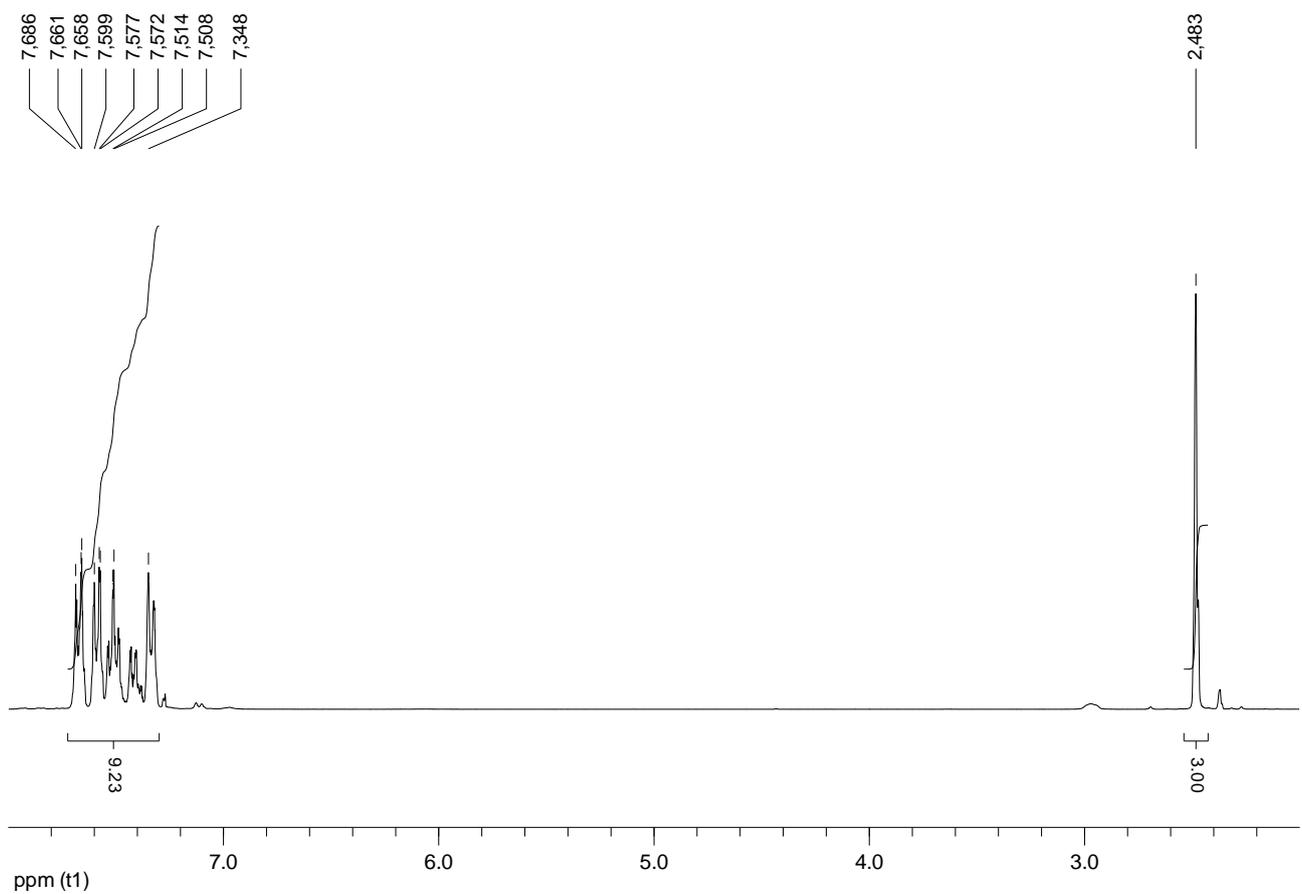


Fig. V.13 Spettro ¹H-NMR (CDCl₃) del 4-feniltoluene.

Spettro $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) del 4-feniltoluene: δ 2.48 (s, 3H, CH_3), 7.30-7.80 (m, 9H, arom) ppm.

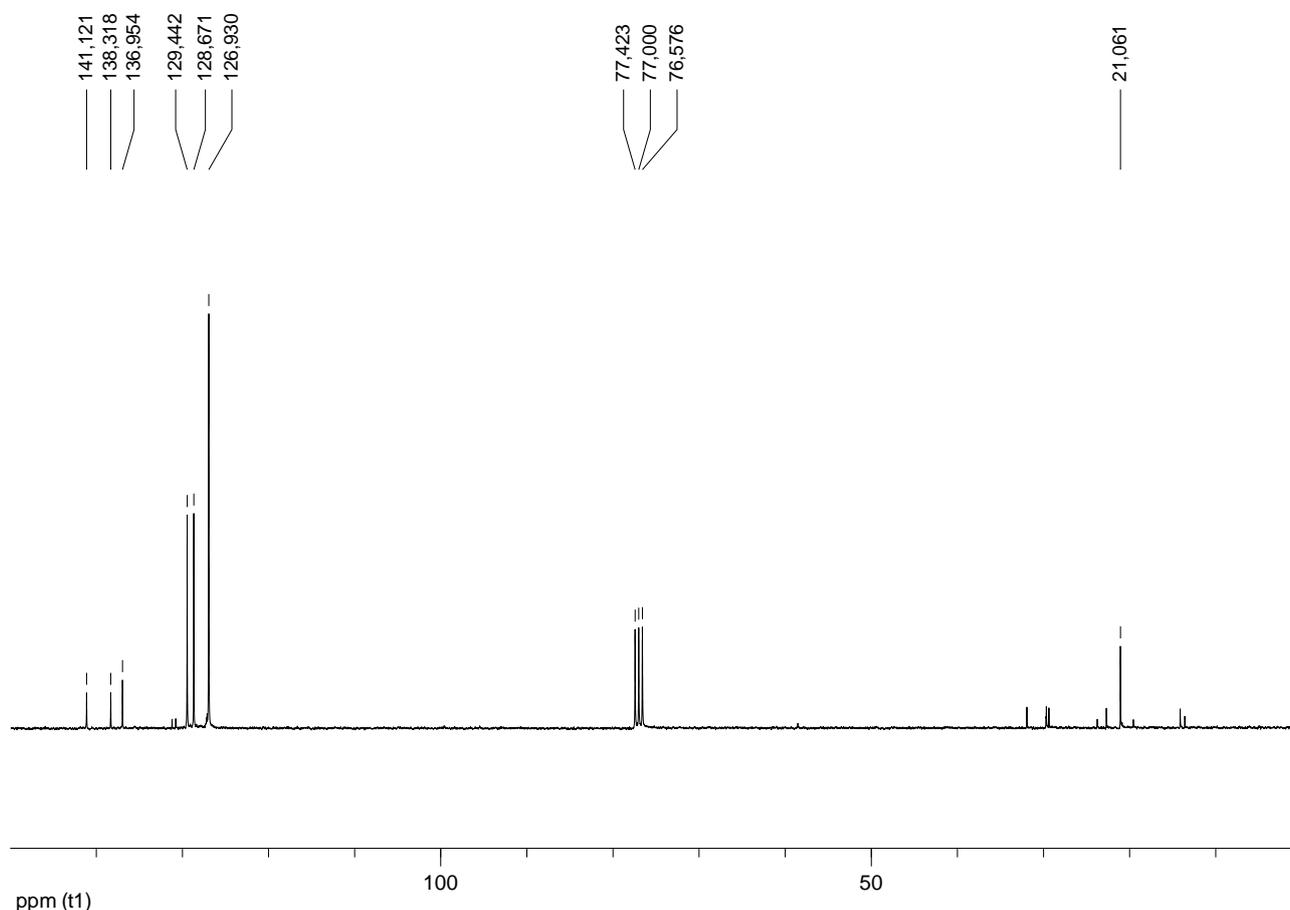


Fig. V.14 Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ del 4-feniltoluene.

Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) del 4-feniltoluene: δ 21.1, 126.9, 128.7, 129.4, 136.9, 138.3, 144.2 ppm.

V.9.6 Reazione di *cross-coupling* del 2-bromotoluene con l'acido fenilboronico.

A titolo di esempio viene riportata la prova 17 di Tabella III.6.

La reazione tra il 2-bromotoluene e l'acido fenilboronico è stata eseguita analogamente a quanto riportato già per gli altri reagenti liquidi (paragrafi V.9.3-5) a partire da 337 mg (2.0 mmoli) di 2-bromotoluene, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo due ore si ha conversione

del 95% e resa GC del 95%; in seguito a trattamento si ottengono 325 mg (resa recuperato del 80%) di un olio trasparente che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.15), ^1H (Fig. V.16) e ^{13}C NMR (Fig. V.17).

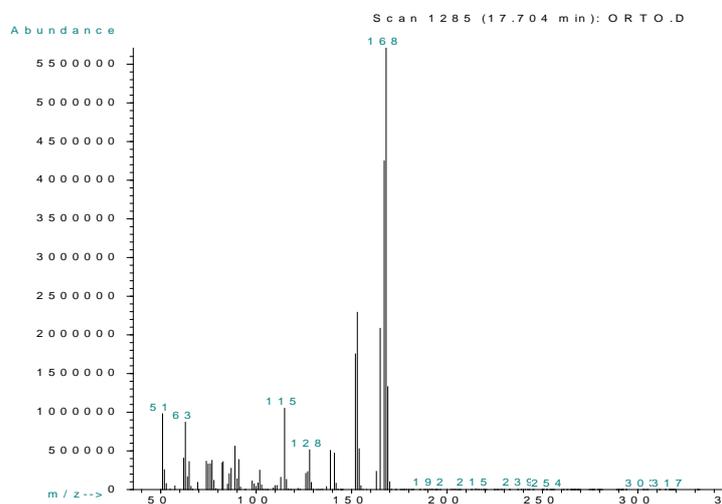


Fig. V.15 Spettro di massa del 2-feniltoluene.

GC-MS(70eV) m/z: 168 $[\text{M}]^+$, 154 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 128 $[\text{M}-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3]^+$, 115 $[\text{M}-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}]^+$.

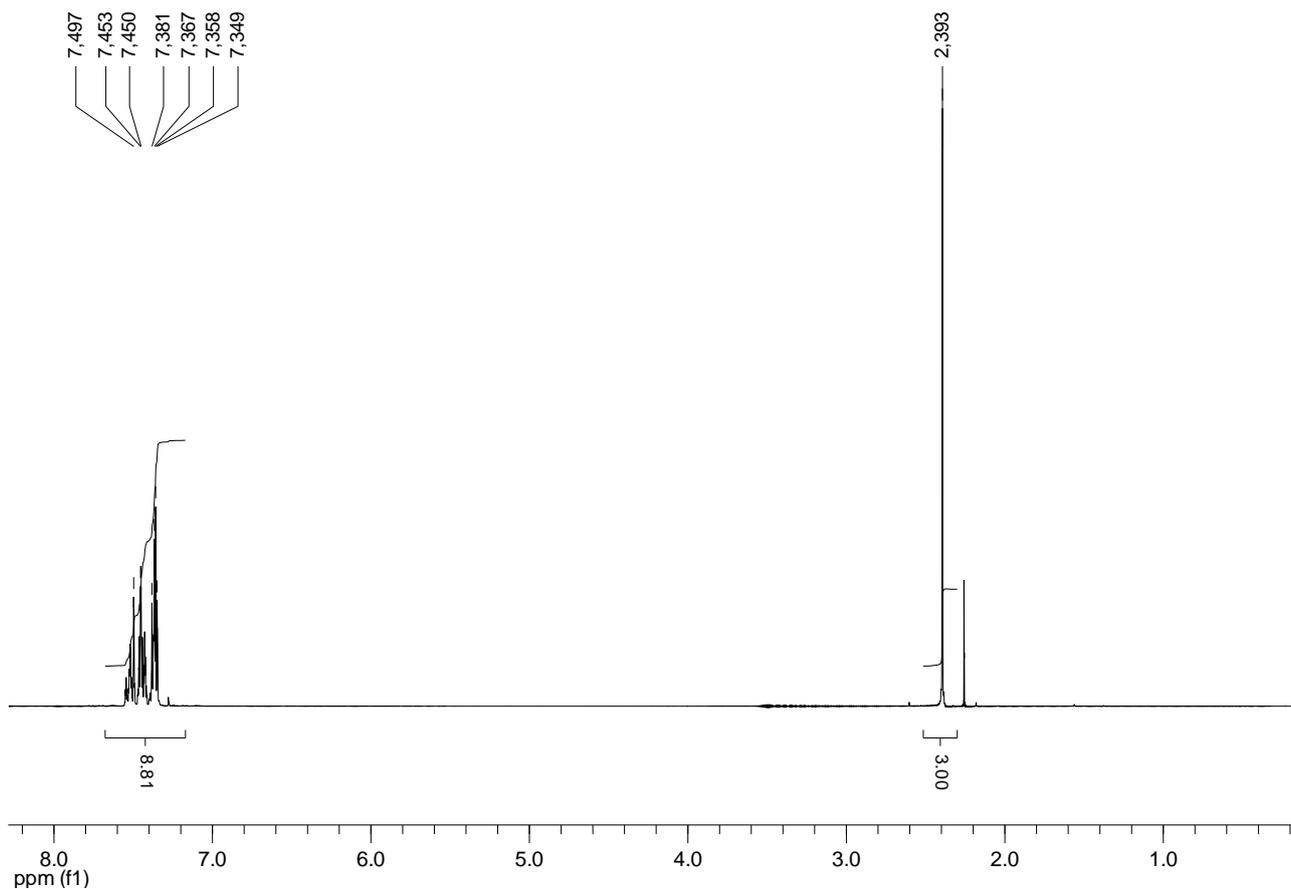


Fig. V.16 Spettro ¹H-NMR(CDCl₃) del 2-feniltoluene.

Spettro ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) del 2-feniltoluene: δ 2.93 (s, 3H, CH₃), 7.10-7.80 (m, 9H, arom) ppm.

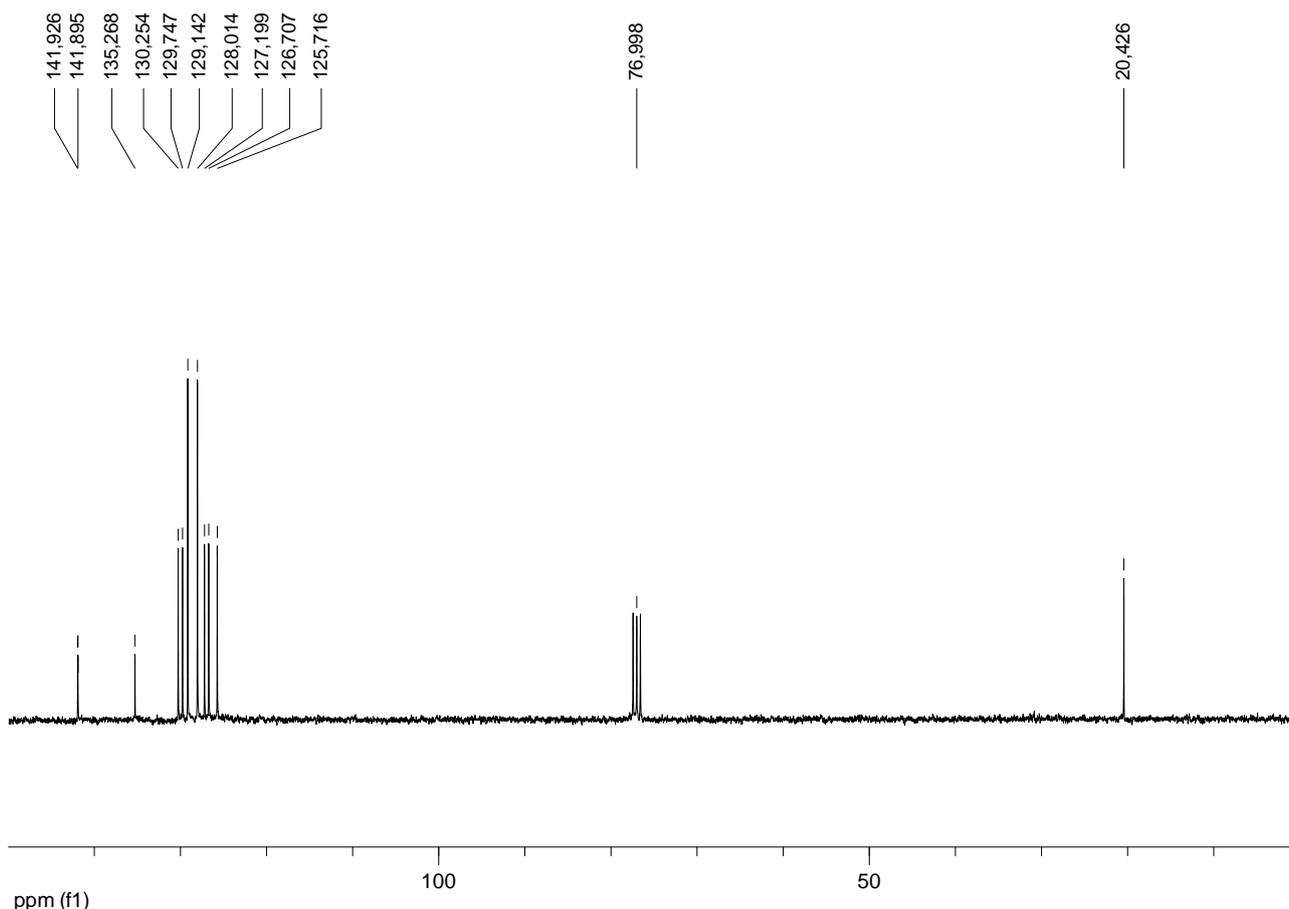


Fig. V.17 Spettro ^{13}C -NMR (CDCl_3) del 2-feniltoluene.

Spettro ^{13}C -NMR (75MH, CDCl_3) del 2-feniltoluene: δ 20.4, 125.7, 126.7, 127.2, 128.0, 129.1, 129.7, 130.3, 135.3, 141.90, 141.93 ppm.

V.9.7 Reazione di *cross-coupling* del bromomesitilene con l'acido fenilboronico

A titolo di esempio viene riportata la prova 18 di Tabella III.6.

La reazione tra il bromomesitilene e l'acido fenilboronico è stata eseguita analogamente a quanto riportato già per gli altri reagenti liquidi (paragrafi V.9.3-6) a partire da 414 mg (2.0 mmoli) di 2-bromomesitilene, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo due ore si ha conversione del 15% e resa GC del 13%; in seguito a trattamento si ottengono 58 mg (resa recuperato del 10%) di un olio che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.18), ^1H NMR (Fig. V.19).

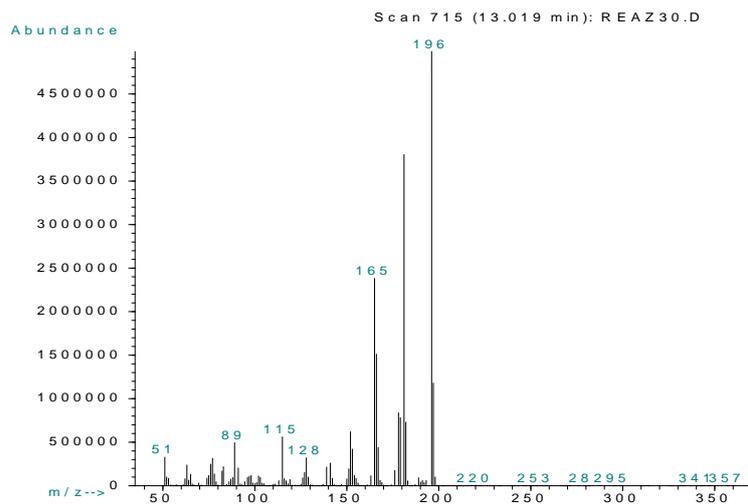


Fig. V.18 Spettro di massa del fenilmesitilene.

GC-MS(70eV) m/z: 196 [M]⁺, 181 [M-CH₃]⁺, 165[M-CH₃, -CH₃]⁺.

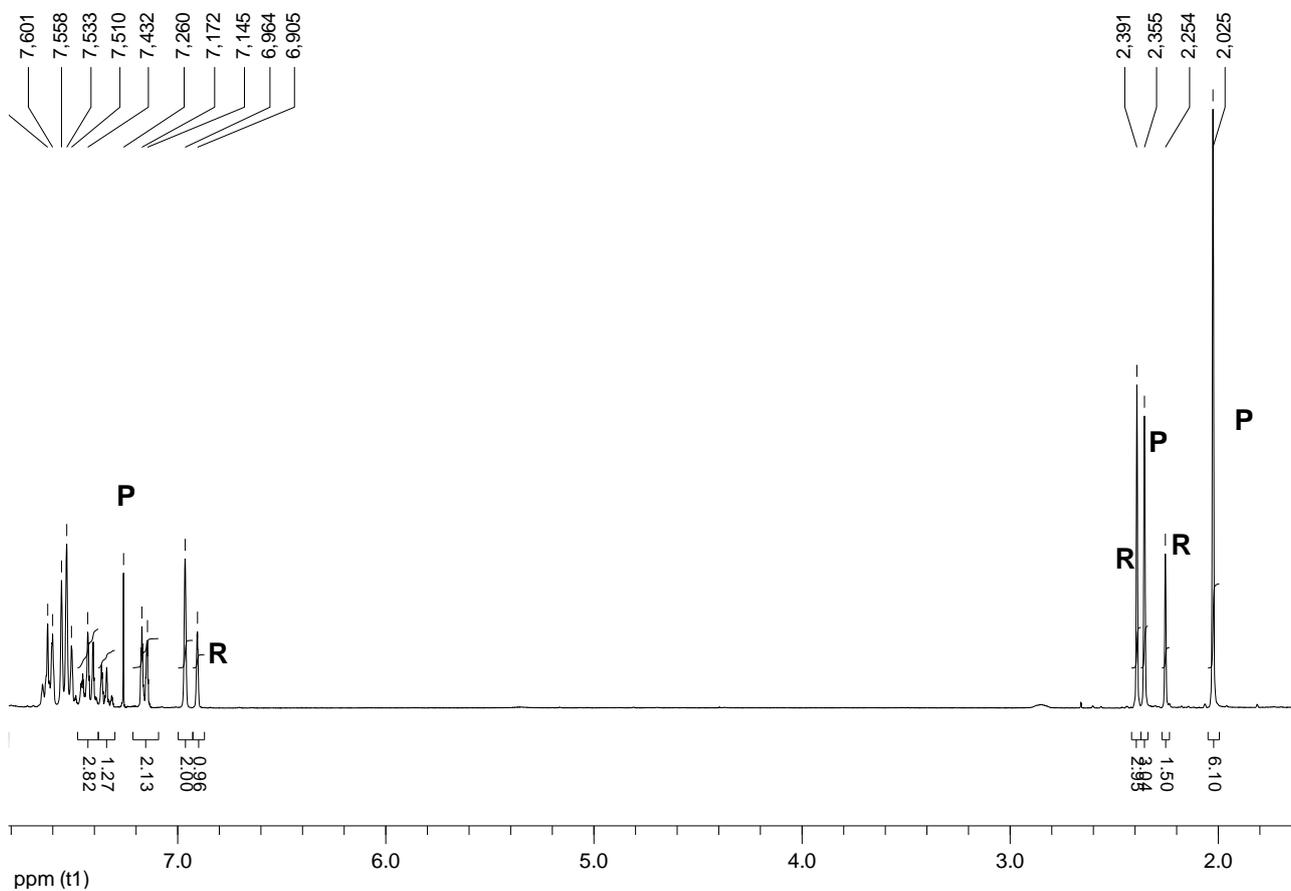


Fig. V.19 Spettro ¹H-NMR (CDCl₃) del fenilmesitilene.

Spettro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del fenilmesitilene: δ 2.03 (s, 6H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 6.96 (s, 2H, arom), 7.10-7.20 (m, 2H, arom), 7.20-7.40 (m, 1H, arom), 7.40-7.50 (m, 2H, arom) ppm.

V.9.8 Reazione di *cross-coupling* della 4-bromobenzaldeide con l'acido fenilboronico.

A titolo di esempio viene riportata la prova 19 di Tabella III.6.

La reazione tra la 4-bromobenzaldeide e l'acido fenilboronico è stata eseguita analogamente a quanto riportato già per gli altri reagenti liquidi (paragrafi V.9.3-7) a partire da 376 mg (2.0 mmoli) di 4-bromobenzaldeide, 295 mg (2.4 mmoli) di acido fenilboronico, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabuttilammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo due ore si ha conversione del 99% e resa GC del 62%; in seguito a trattamento si ottengono 230 mg (resa del 56%) di un solido giallo che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.20), ^1H (Fig. V.21), ^{13}C (Fig. V.22).

Fig. V.20 Spettro di massa della 4-fenilbenzaldeide.

GC-MS(70eV) m/z: 196 $[\text{M}]^+$, 181 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 165 $[\text{M}-\text{CH}_3, -\text{CH}_3]^+$.

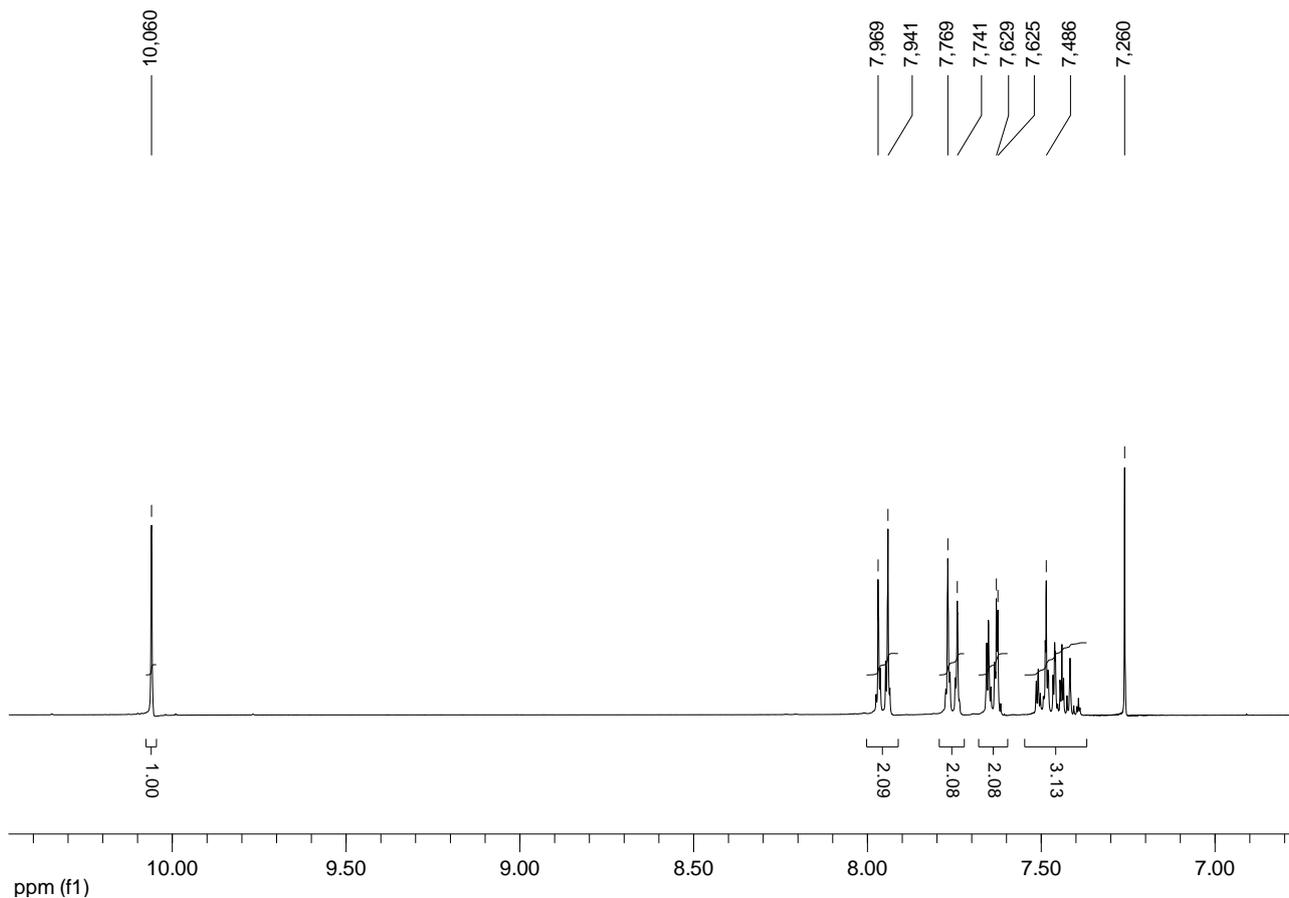


Fig. V.21 Spettro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) della 4-fenilbenzaldeide.

Spettro $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) della 4-fenilbenzaldeide: δ 7.10-7.55 (m, 3H, arom), 7.55-7.70 (m, 2H, arom), 7.70-7.80 (m, 2H, arom), 7.90-8.0 (m, 2H, arom), 10.06 (s, 1H, CHO) ppm.

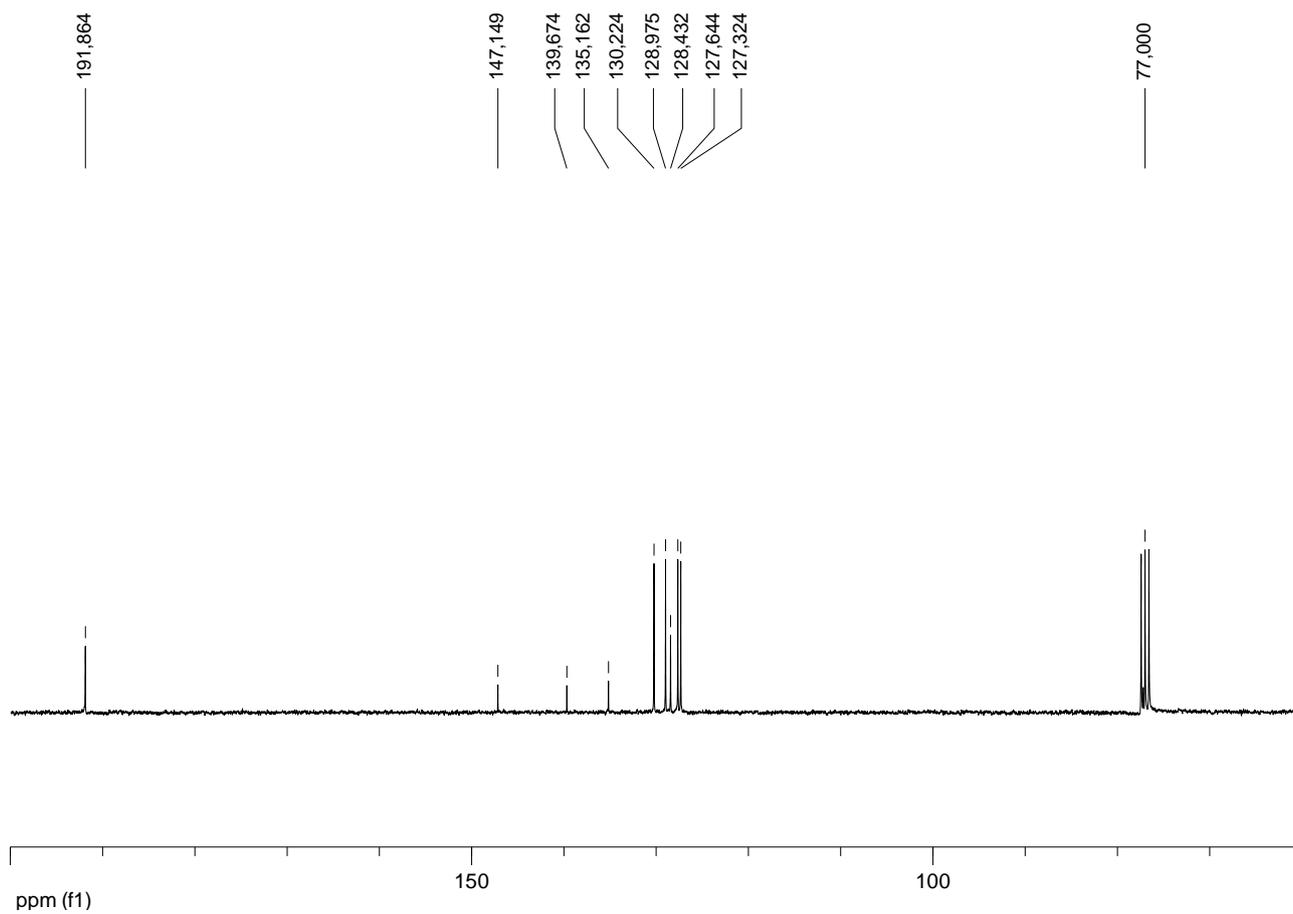


Fig. V.22 Spettro ^{13}C -NMR (CDCl_3) della 4-fenilbenzaldeide.

Spettro ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) della 4-fenilbenzaldeide: δ 127.3, 127.6, 128.4, 129.0, 130.2, 135.2, 139.7, 147.1, 191.9.

V.10 REAZIONI DI HECK

Le reazioni sono state condotte nei reattori di vetro coibentati con il glicole etilenico già utilizzati per le reazioni di Suzuki. Gli arilbromuri liquidi sono stati distillati prima dell'uso.

Il catalizzatore si aggiunge prelevando un volume noto da una soluzione preparata sciogliendo una quantità nota di catalizzatore in un determinato volume di acqua "milli Q".

I reagenti pesati vengono introdotti nell'ordine seguente: alogenuro arilico, stirene, base, il TBAB, acqua "milli Q". Dopo aver posto la miscela sotto vigorosa agitazione ed averla degasata mediante alcuni cicli di vuoto/argon, in flusso di argon si aggiunge la soluzione di catalizzatore, quindi si fa partire il riscaldamento alla temperatura prescelta per il tempo prestabilito.

Al termine, dopo aver raffreddato con un bagno di acqua e ghiaccio, la miscela di reazione si presenta come una sospensione di colore rosso scuro che viene sottoposta ad estrazione con diclorometano per il recupero dei prodotti di reazione.

V.10.1 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromoacetofenone con lo stirene

A titolo di esempio, di seguito viene riportata la prova 27 di Tabella III.8.

In un reattore da 50 ml vengono introdotti, in ordine, 398 mg (2.0 mmol) di 4-bromoacetofenone, 260 mg (2.5 mmoli) di stirene, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutilammonio bromuro in 10 ml di H_2O "milli Q". Dopo aver posto la miscela sotto vigorosa agitazione ed averla degasata mediante alcuni cicli di vuoto/argon, in flusso di argon, vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". La miscela viene posta sotto vigorosa agitazione e riscaldata a 110 °C sotto atmosfera di azoto. Dopo 18 h, il reattore viene raffreddato, la miscela di reazione estratta con CH_2Cl_2 (10 ml) e le fasi organiche riunite vengono raccolte in un *vial* nel quale sono stati introdotti precedentemente 240 μL (1,02 mmoli) di *n*-undecano; la conversione del bromuro risulta essere dell'80%.

Al grezzo di reazione in diclorometano (CH_2Cl_2) viene poi aggiunto il dietiletere (10 ml) per estrarre il TBAB, che interferisce nella fase successiva di caratterizzazione. La fase eterea viene anidrificata con $MgSO_4$, filtrata e portata a secco mediante rotoevaporatore e pompa ad alto vuoto. Si ottengono 205 mg di un solido giallo scuro, che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.23), 1H NMR (Fig. V.24 e V.25) risultano contenere il 40 % di reagente ed il 60% di prodotto (resa recuperato 48%). I dati 1H -NMR sono in accordo con quanto riportato in letteratura da Wang⁵⁷.

Dal rapporto delle aree dei segnali dei metili si calcola un rapporto reagente/prodotto di 40/60.

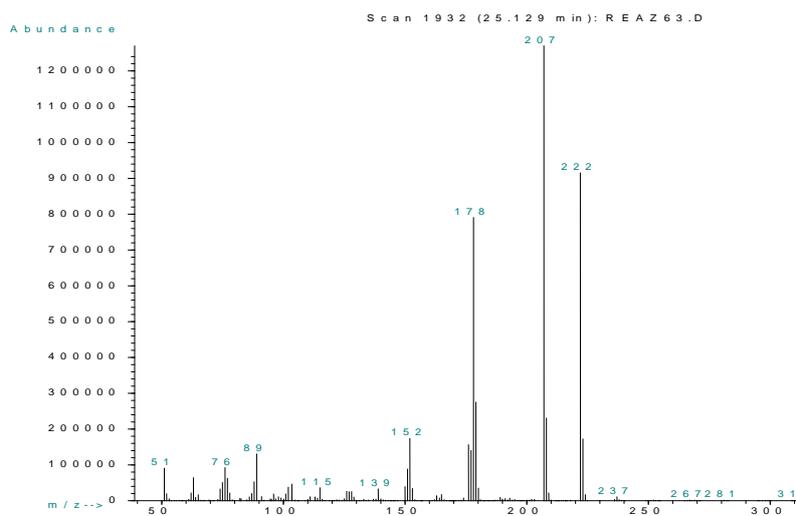


Fig. V.23 Spettro di massa del 4-*trans*-acetilstilbene.

GC-MS(70 eV) m/z: 222[M]⁺, 207 [M-CH₃]⁺, 178[M-CH₃, -CO]⁺, 152 [M-CH₃, -CO, -C₂H₂]⁺

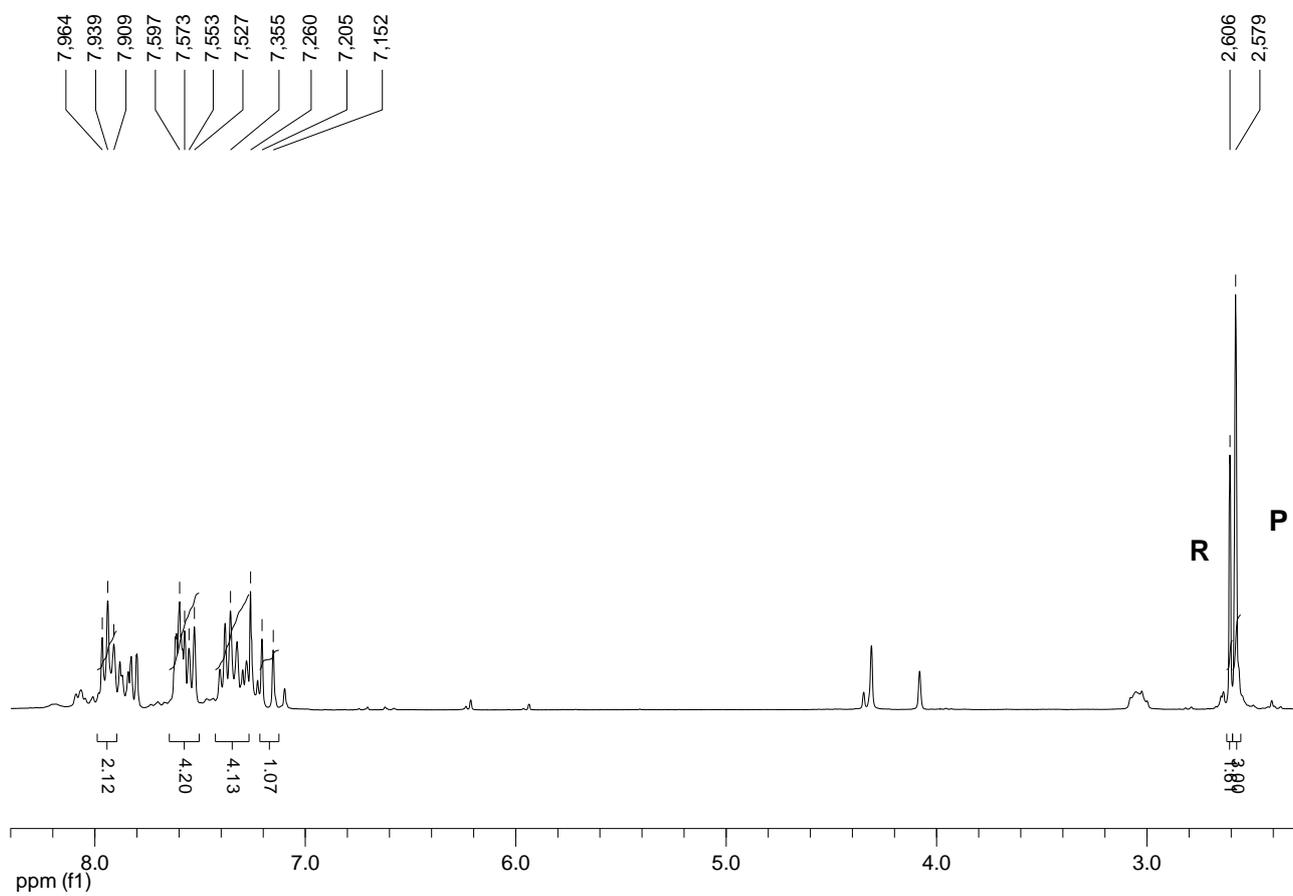


Fig. V.24 Spettro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del 4-acetilstilbene.

Spettro $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) del 4-acetilstilbene: δ 2.6 (s, 3H, CH_3), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.90-8.00 (m, 2H) ppm.

V.10.2 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromoanisolo con lo stirene.

A titolo di esempio viene riportata la prova 29 di Tabella III.8.

La reazione tra il 4-bromoanisolo e lo stirene è stata eseguita a partire da 310 mg (2.0 mmoli) di 4-bromoanisolo, 260 mg (2.5 mmoli) di stirene, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H_2O “milli Q”. Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O “milli Q”. Dopo 18 ore a 110°C si ha conversione dell'82%; in seguito a trattamento si ottengono 227 mg di un olio bruno che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.25), $^1\text{H NMR}$ (Fig. V.26) risultano contenere il 20 % di reagente ed il 80% di prodotto (resa recuperato 55%). I dati $^1\text{H-NMR}$ sono in accordo con quanto riportato in letteratura da Luo⁵⁸.

Dal rapporto delle aree dei segnali dei metili si calcola un rapporto reagente/prodotto di 20/80.

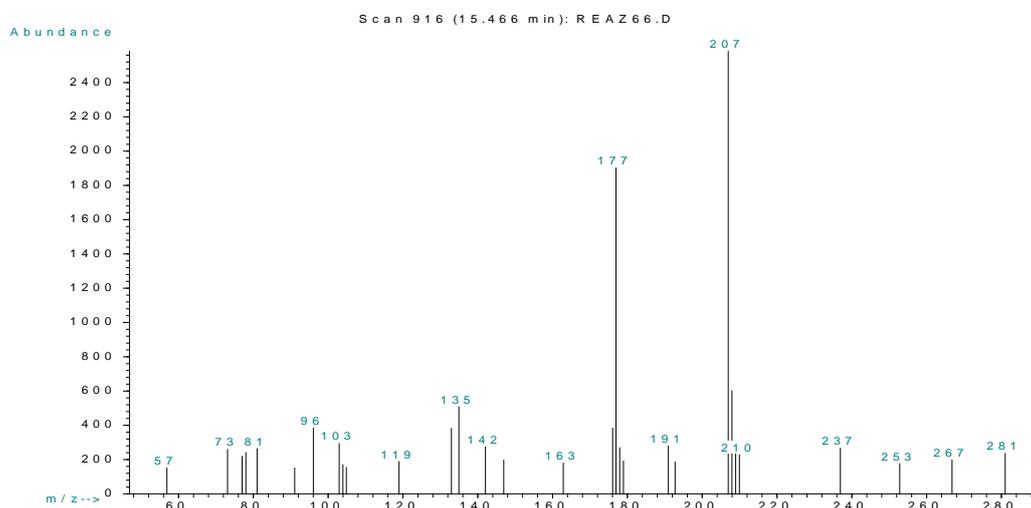


Fig. V.25 Spettro di massa del 4-metossistilbene.

GC-MS(70eV) m/z: 207 $[\text{M}]^+$, 191 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 177 $[\text{M}-\text{CH}_3, -\text{CO}]^+$.

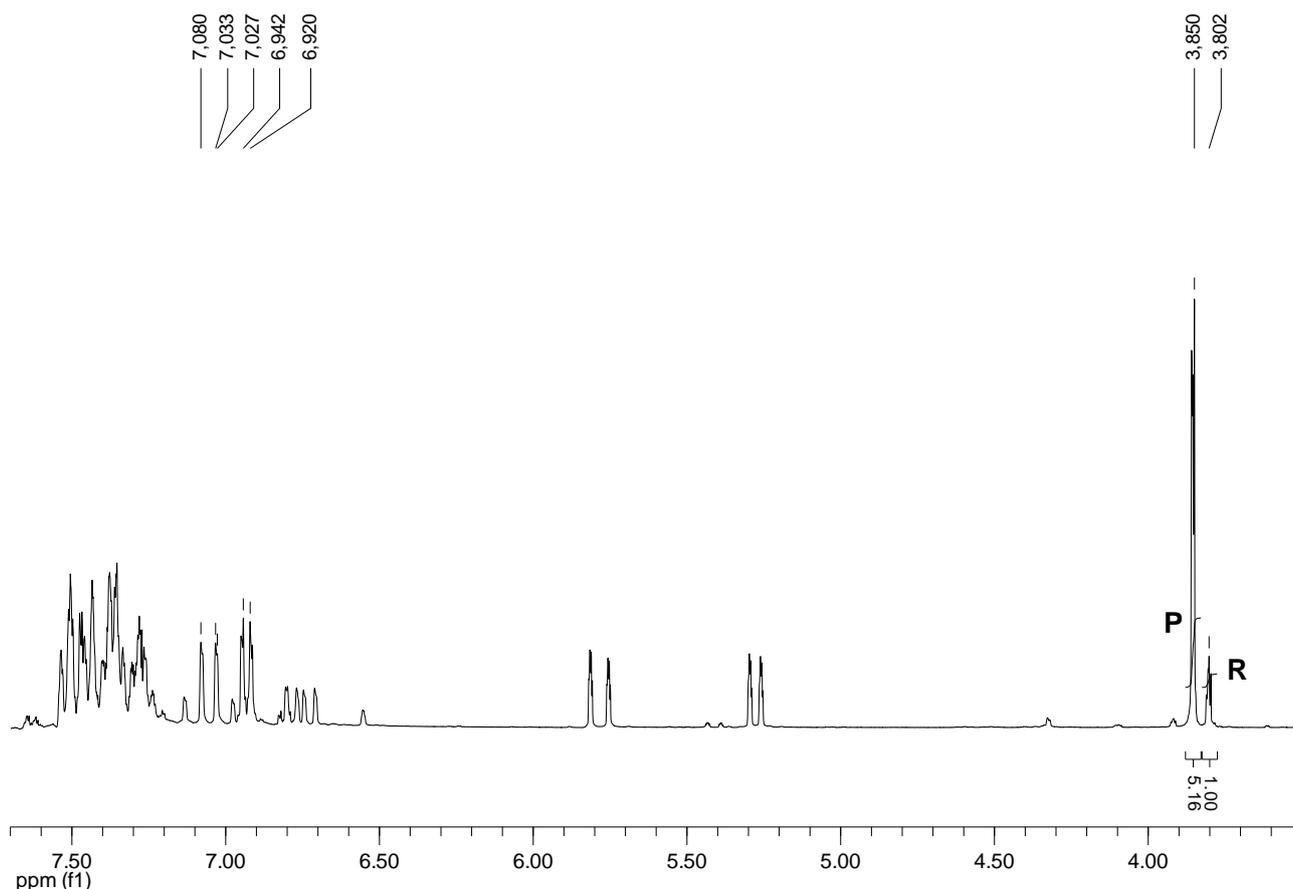


Fig. V.25 Spettro ^1H NMR (CDCl_3) del 4-metossistilbene.

Spettro ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) dell'4-metossistilbene: δ 3.85 (s, 3H, CH_3), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H).

V.10.3 Reazione di *cross-coupling* del 4-bromoaldeide con lo stirene

A titolo di esempio viene riportata la prova 32 di Tabella III.7.

La reazione tra la 4-bromoaldeide e lo stirene a partire da 370 mg (2.0 mmoli) di 4-bromoaldeide, 260 mg (2.5 mmoli) di stirene, 360 mg (3.0 mmoli) di K_2CO_3 , 970 mg (3.0 mmoli) di tetrabutylammonio bromuro e 10 ml di H_2O "milli Q". Infine vengono aggiunti 200 μL di una soluzione 5×10^{-2} M di catalizzatore in H_2O "milli Q". Dopo 2 ore a 130°C si ha conversione dell'30%; in seguito a trattamento si ottengono 370 mg di un olio trasparente che viene caratterizzato mediante GC-MS (Fig. V.27), ^1H (Fig. V.28) risultano contenere il 70 % di reagente ed il 30% di prodotto (resa recuperato 15%). I dati ^1H -NMR sono in accordo con quanto riportato in letteratura⁵⁹.

Dal rapporto delle aree dei segnali dei metili si calcola un rapporto reagente/prodotto di 70/50.

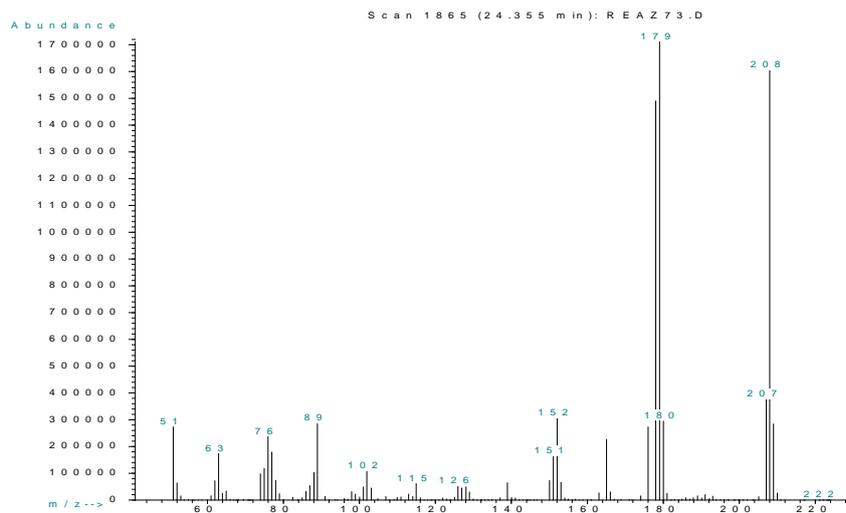


Fig. V.25 Spettro di massa del 4-formilstilbene.

GC-MS(70 eV) m/z: 208[M]⁺, 179 [M-CHO]⁺, 152[M-CHO, -C₂H₂]⁺

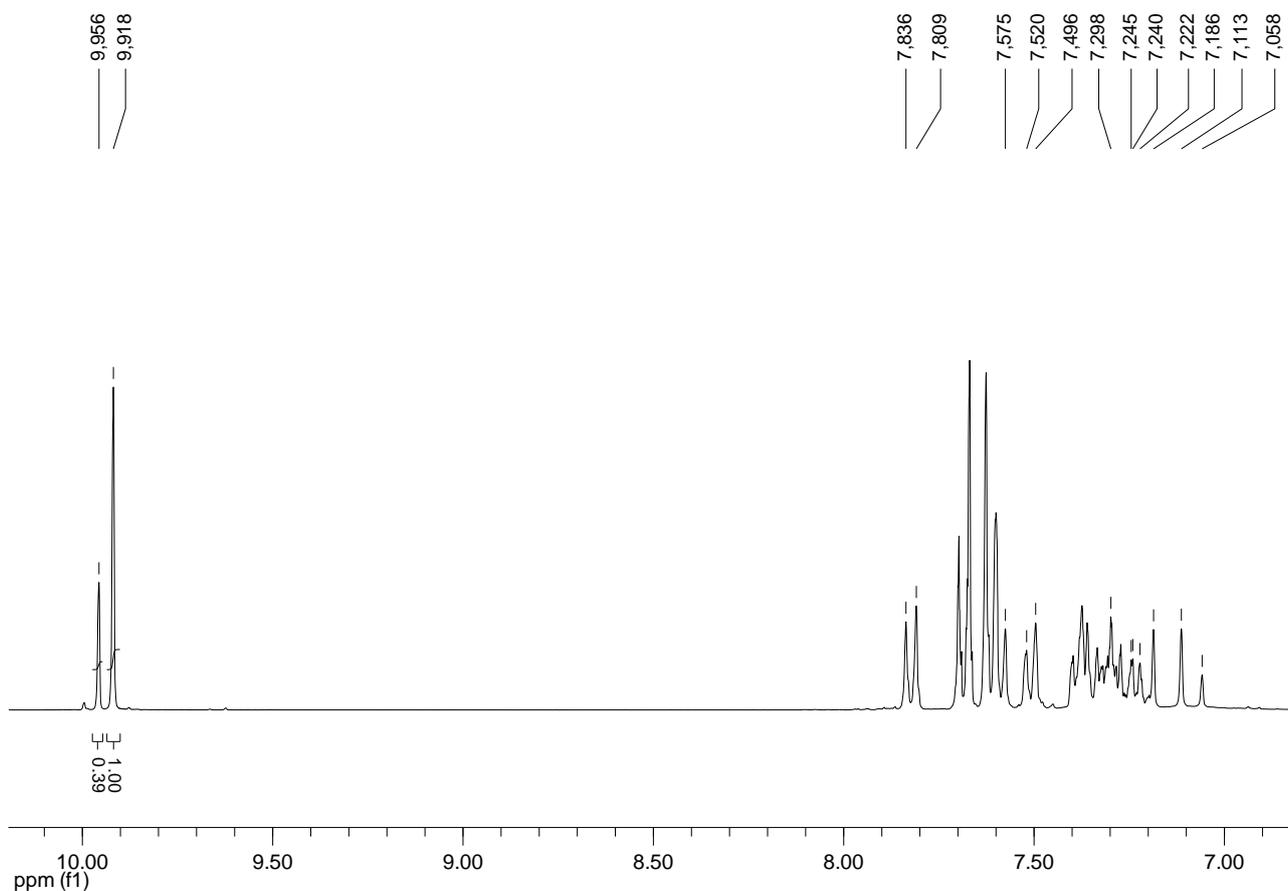


Fig. V.26 Spettro ¹H NMR del 4-formilstilbene

Spettro ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) del 4-formilstilbene: δ 7.00-7.22 (m, 2H), 7.29(t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.96 (s, 1H, CHO)..

CAPITOLO VI

APPENDICE

VI.1 RETTE DI TARATURA DEI REAGENTI E DEI PRODOTTI

La conversione e la resa delle reazioni di *cross-coupling* sono state determinate per la maggior parte via analisi gascromatografica con il metodo dello *standard* interno.

Lo *standard* interno nel nostro caso l'*n*-undecano è stato introdotto nell'ambiente di reazione dopo il recupero della fase organica.

Nelle condizioni in cui viene svolta l'analisi gascromatografica, lo *standard* presenta un tempo di eluizione tale da non interferire con quello dei reagenti e dei prodotti.

Per la determinazione dei fattori di risposta necessari per calcolare la conversione e la resa delle reazioni, si analizzano via GC diverse soluzioni a concentrazioni nota di reagenti, prodotti e standard.

In base alla seguente equazione:

$$\frac{Q_X}{Q_{STD}} = f \cdot \frac{A_X}{A_{STD}}$$

dove:

X= reagente o prodotto

STD= standard

Q= quantità in moli

f= fattore di risposta

A= area gascromatografica

Riportando in un grafico $\frac{Q_X}{Q_{STD}}$ contro $\frac{A_X}{A_{STD}}$ per le varie soluzioni analizzate, si ricavano delle rette di taratura la cui pendenza è f. Di seguito vengono riportati i dati usati per la costruzione delle rette.

VI.1.1 Retta di taratura GC per il 4-bromoacetofenone

Tabella VI.1 Dati per la retta di taratura per 4-bromoacetofenone /*n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.55	0.99	0.56	0.33
2	0.97	0.99	0.98	0.56
3	1,99	1.02	1.95	0,96

Std: *standard*, *n*-undecano

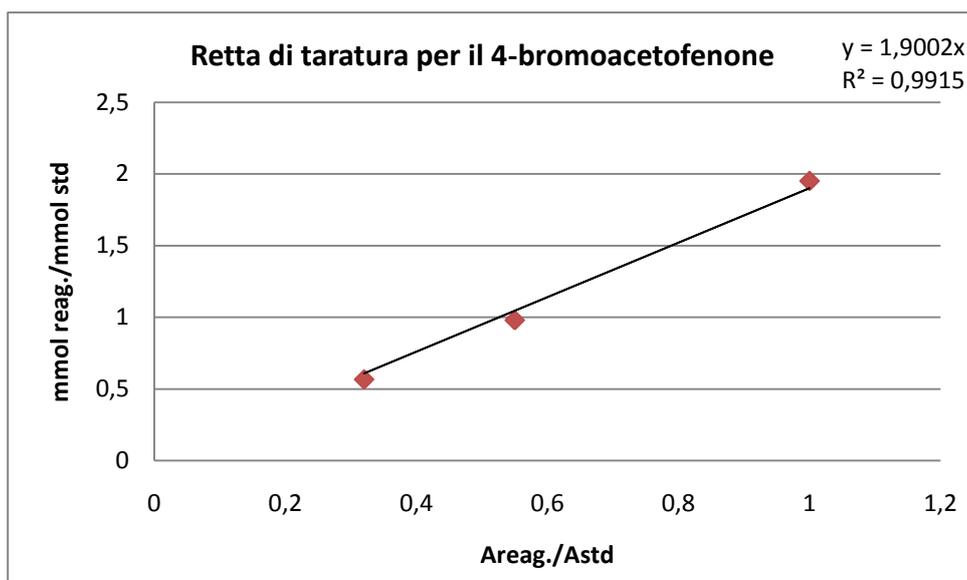


Grafico VI.1 Retta di taratura per il 4-bromoacetofenone/*n*-undecano.

Il fattore di risposta *f* il 4-bromoacetofenone/ *n*-undecano è pari a 1.90.

VI.1.2 Retta di taratura GC per il 4-fenilacetofenone

Tabella VI.2 Dati per la retta di taratura per il 4-fenilacetofenone/ *n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.60	0.99	0.62	0.54
2	1.02	1.00	1.02	0.78
3	1,98	0.99	2.00	1.55

Std: *standard*, *n*-undecano

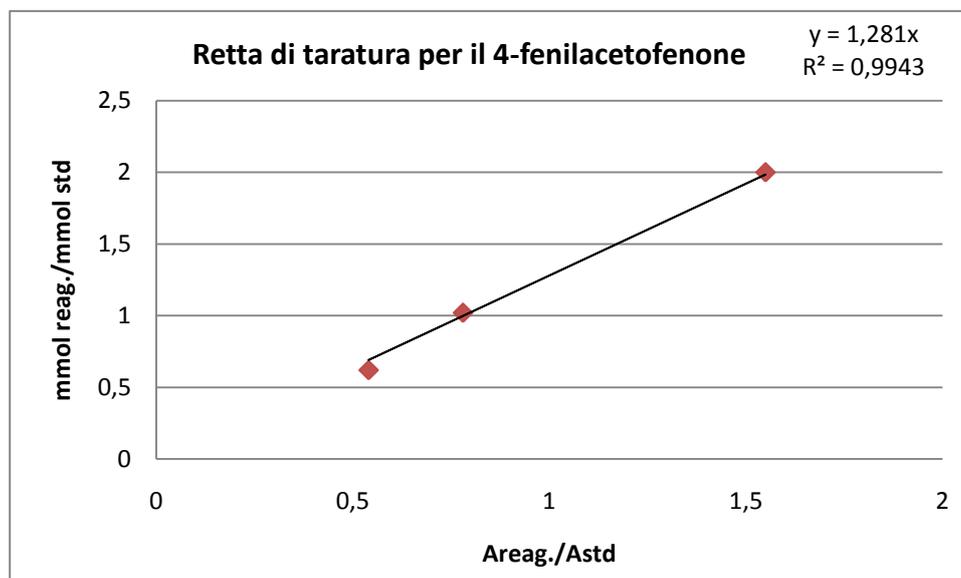


Grafico VI.2 Retta di taratura per il 4-fenilacetofenone/*n*-undecano.

Il fattore di risposta f per il 4-fenilacetofenone/ *n*-undecano è pari a 1.28.

VI.1.3 Retta di taratura GC per il 4-bromoanisolo

Tabella VI.3 Dati per la retta di taratura per il 4-bromoanisolo/*n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.60	0.99	0.61	0.32
2	1.10	0.98	1.13	0.59
3	2.03	0.99	2.05	1.13

Std: *standard*, *n*-undecano

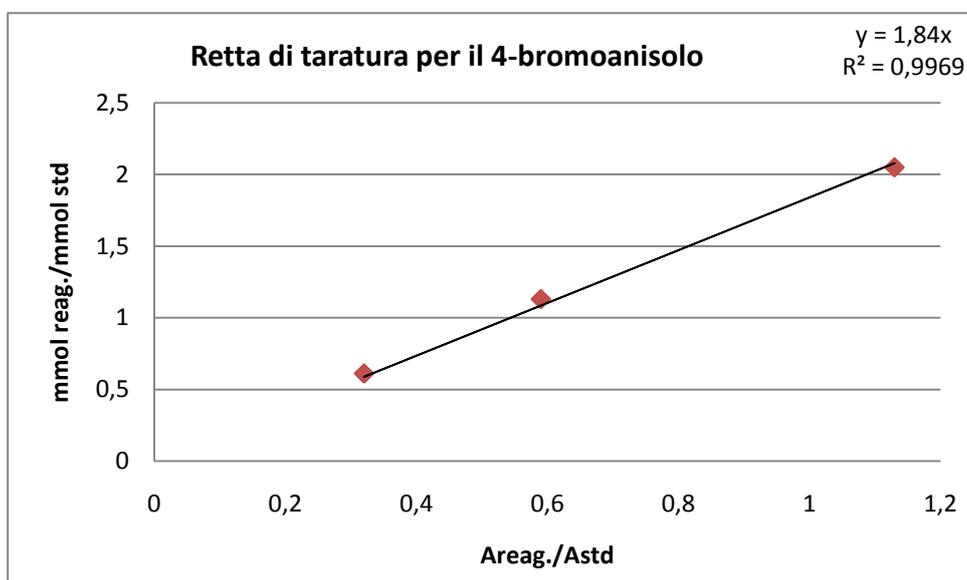


Grafico VI.3 Retta di taratura per 4-bromoanisolo/*n*-undecano.

Il fattore di risposta f per il 4-bromoanisolo/*n*-undecano è pari a 1.84.

VI.1.4 Retta di taratura GC per il 4-fenilanisolo

Tabella VI.4 Dati per la retta di taratura per il 4-fenilanisolo/*n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.54	0.99	0.55	0.51
2	0.92	0.97	0.93	0.83
3	1.76	0.99	1.78	1.50

Std: *standard*, *n*-undecano

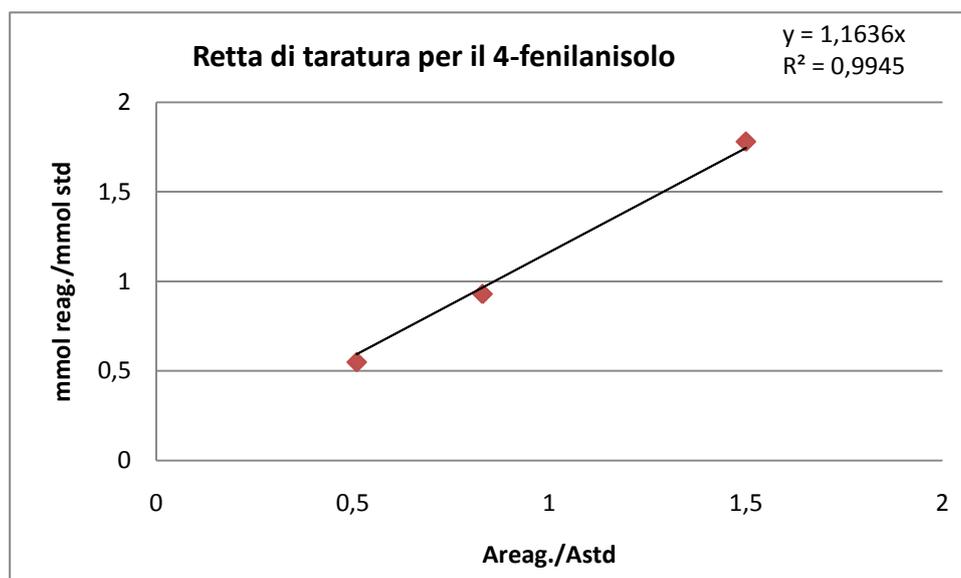


Grafico VI.4 Retta di taratura per il 4-fenilanisolo/*n*-undecano.

Il fattore di risposta f tra il 4-fenilanisolo/*n*-undecano è pari a 1.16.

VI.1.5 Retta di taratura GC per il 4-cloroacetofenone

Tabella VI.5 Dati per la retta di taratura per il 4-cloroacetofenone/*n*-undecano

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	1.06	1.00	1.06	0.67
2	2.01	1.01	1.99	1.29
3	3.07	1.00	3.04	1.91

Std: *standard*, *n*-undecano

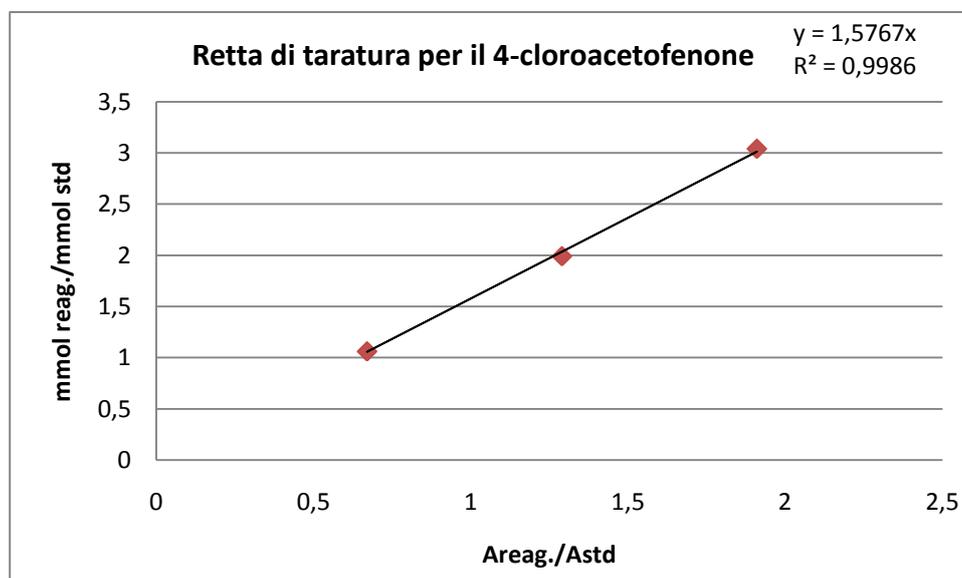


Grafico VI.5 Retta di taratura per il 4-cloroacetofenone/ *n*-undecano.

Il fattore di risposta f per il 4-cloroacetofenone/*n*-undecano è pari a 1.57.

VI.1.6 Retta di taratura GC per il 2-feniltoluene

Tabella V.6. Dati per la retta di taratura per il 2-feniltoluene/*n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	1.01	0.98	1.03	0.97
2	1.26	1.01	1.25	1.20
3	1.67	0.99	1.69	1.57

Std: *standard*, *n*-undecano

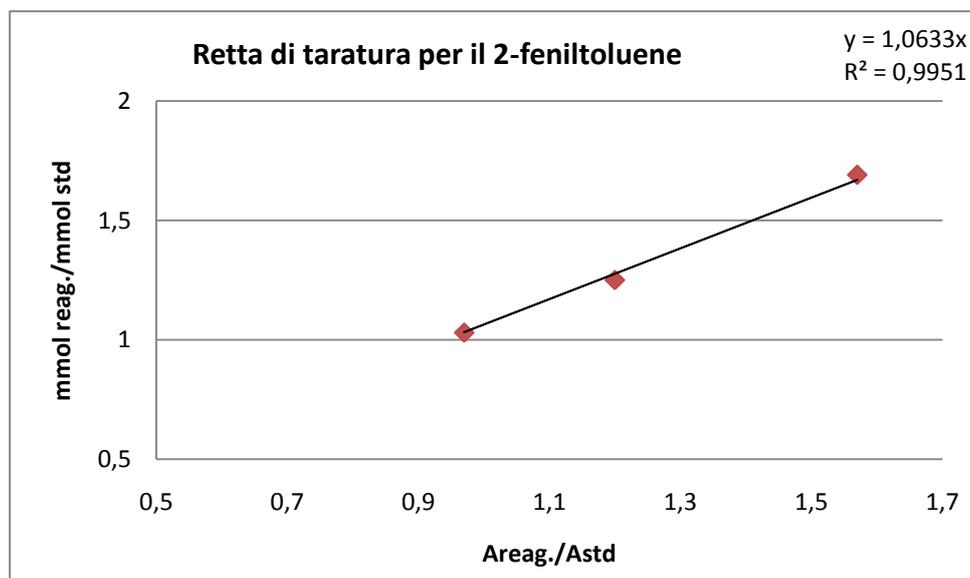


Grafico VI.6 Retta di taratura per il 2-feniltoluene/ *n*-undecano

Il fattore di risposta f per il 2-feniltoluene/*n*-undecano è pari a 1.06.

VI.1.7 Retta di taratura GC per la 4-fenilbenzaldeide

Tabella VI.7 Dati per la retta di taratura per la 4-fenilbenzaldeide/ *n*-undecano

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.54	0.99	0.55	0.52
2	1.01	1.00	1.01	0.82
3	1.92	0.99	1.94	1.60

Std: *standard*, *n*-undecano

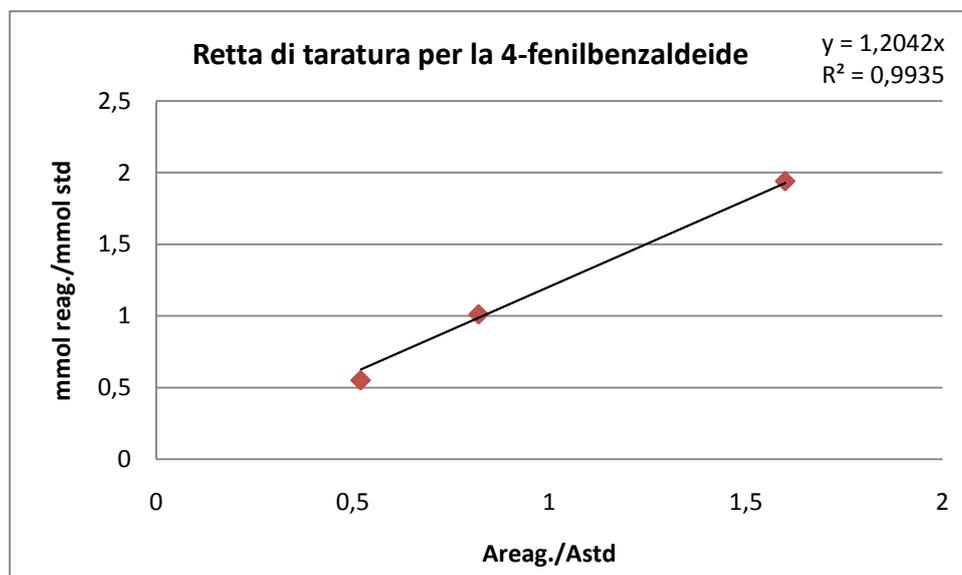


Grafico VI.7 Retta di taratura per la 4-fenilbenzaldeide/*n*-undecano.

Il fattore di risposta f per la 4-fenilbenzaldeide/*n*-undecano è pari a 1.20.

VI.1.8 Retta di taratura GC per il difenile

Tabella VI.8 Dati per la retta di taratura per il difenile/*n*-undecano.

Exp	mmol _{reag}	mmol _{std}	mmol _{reag} /mmol _{std}	A _{reag} /A _{std}
1	0.56	0.99	0.57	0.65
2	0.98	0.98	1.00	1.30
3	2.04	0.99	2.06	2.88

Std: *standard*, *n*-undecano

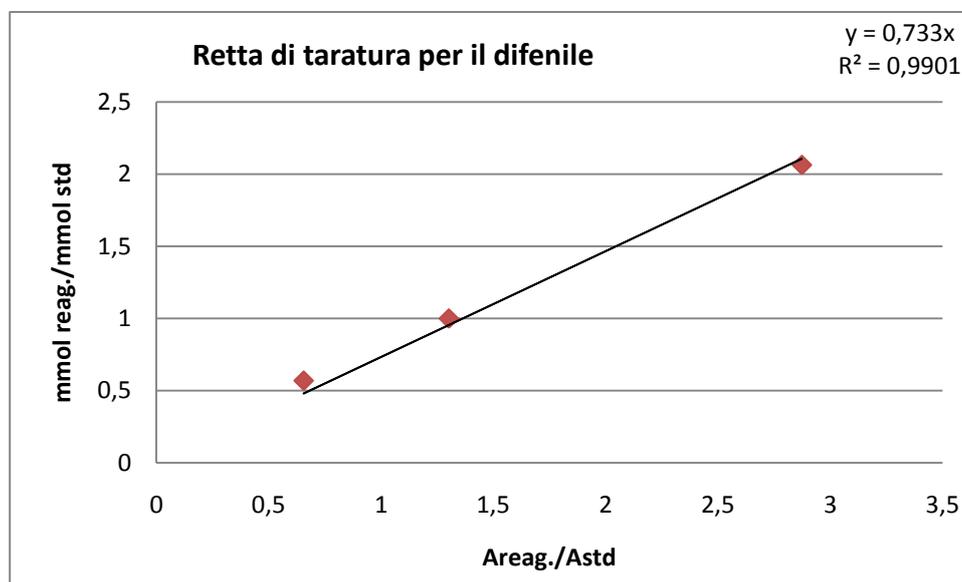


Grafico VI.8 Retta di taratura per il difenile/ *n*-undecano.

Il fattore di risposta f per il difenile/*n*-undecano è pari a 0.73

BIBLIOGRAFIA

1. Suzuki, A., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 83.
2. Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.
3. Negishi, E., King, A.O., Okukado, N., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821.
4. Sonogashira, K., Tonda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.
5. Stille, J. K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1986**, 25, 508.
6. Bellina, F., Carpita, A., Rossi, R., *Synthesis*, **2004**, 2419.
7. Smith, G., "Organic Chemistry" The MacGraw-Hill Companies, Inc. **2006**, 404.
8. Suzuki, A., *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 1978.
9. Miyamura, Oh-e N. T., Suzuki, A., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2201.
10. Miyaura, N., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 54, 653.
11. Grushin, V.V., Alper, H., in "Activation of Unreactive Bonds in Organic Synthesis"; Murai, S., Springer Ed.: Berlin, **1999**, pp 193–226.
12. Littke, A.F.; Fu, G.C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 4176.
13. Wolfe, J.P., Wagaw, S, Macroux, J.-F., Buchwald, S.L., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 805.
14. Leadbeater, N.E., *Chem. Comm.* **2005**, 2881.
15. Hartwig, J.F., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 852.
16. Littke, A.F., Fu, G.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
17. Collman, J.P., Hedegus, L.S., Norton, J.R., Finke, R.G., in "Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry", 2nd Ed.; University Science: Mill Valley, **1987**.
18. Böhm, V.P.W., Herrmann, W.A., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 1017.
19. Tang, Y., Lu, J.M., Shao, L.X.F., *J. Org. Chem.*, **2011**, 879.
20. Beller, M., Herrmann, W.A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 34, 1848.
21. Schuster, E.M., Botoshansky, M., Gandelman, M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 4555.
22. Scrivanti, A., Bertoldini, M., Matteoli, U., Antonaroli, S., Crociani, B., *Tetrahedron*, **2009**, 62, 7611.
23. Huisgen, R., *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357.
24. Gothelf, K.V., Jorgensen, K.A., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863.
25. Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.
26. Rostovtsev, V., Green, L., Fokin, V., Sharpless, K.B., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.
27. Bumagin, N.A., Bikov, V.V., Beletskaya, I.P., *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 38, 2206.
28. M.-Manas, M., Perez, M., Pleixtas, R., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2346.

29. Dupuis, C., Savignac, M., Genet, J.P., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6523.
30. Badone, D., Baroni, M., Cardamone, R., Ielmini, A., Guzzi, U., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7170.
31. Bedford, R.B., Blake, M.E., Holder, D., *Chem. Commun.*, **2003**, 466.
32. Alonso, D.A., Najera, C., Pacheco, M.C., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5588.
33. Zhou, J., Guo, X., Sun, H., *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 697.
34. Wu, W.Y., Cheng, S.N., Tsai, F.Y., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9267.
35. Heck, R., Nolley, J.P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.
36. Beletskaya, I.P., Cheprakov, A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009.
37. Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954.
38. Brase, S., de Meijere, A., in “*Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions*”, Dieterich, F., Stang, P.J., Wiley Eds., New York, **1998**, Cap. 3.
39. Li, C.J., *Chem.Rev.*, **2005**, 105, 3096.
40. Littke, A.F., Fu, G.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6989.
41. Alimardanov, A., Schmieder-van de Vondervoort, L., De Vries, H.M., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1812.
42. Bumagin, N.A., Bikov, V.V., Beletskaya, I.P., *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 486, 259
43. Diminnie, J., Metts, S., Parsons, E., *Organometallics*, **1995**, 14, 4023.
44. Bhattacharya, S., Srivastava, A., Sengupta, S., *Tetrahedron Let.*, **2005**, 46, 3557.
45. Wan, L., Cai, C., *Transition Met.Chem.*, **2011**, 36, 747.
46. Sousa-Herves, A., Fernades-Megia, E., Riguera, R. *Chem.Commun.*, **2008**, 3136.
47. Godoy, F., Segarra, C., Poyatos, M., Peris, E., *Organometallics* **2011**, 30, 684.
48. Scrivanti, A., Beghetto, V., Matteoli, U., Antonaroli, S., Crociani, B., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9752.
49. Tang, Y.Q., Lu, J.M., Shao, L.X., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 3741.
50. Hartley, F.R., Jones, R., *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 66, 465.
51. Arcadi, A., Cerichelli, G., Chiarini, M., *Eur J Org. Chem.* **2003**, 4080
52. Shaughnessy, K., Booth, R., *Org.Letters*, **2001**, 17, 2757.
53. Golas, P.L., Tsarevsky, N.V., Matyjaszewski, K., *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, 1167.
54. Brotherton, W.S., Michaels, H.A., Simmons, J.T., Zhu, L., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4954.
55. Bohm, V.P., Herrmann, W.A., *Chem. Eur.J.*, **2000**, 6, No. 6
56. Molnar, A. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2251
57. Wang, W. Yang, Q., Zhou, R., Fu, H., Li, R., Chen, H., *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 697, 1-5

58. Luo, C., Zhang, Y., Wang, Y., *J. Mol. Cat.*, **2005**, 229, 7-12.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare il mio relatore Valentina Beghetto., non solo per il suo aiuto nel lavoro sperimentale e di stesura della tesi , ma anche per tutta la sicurezza e la fiducia che è riuscita a trasmettermi, indispensabili per chi, come me, rientrava in un laboratorio “serio” dopo quasi venti anni.

Tutto il gruppo di catalisi omogenea Scrivanti-Matteoli per avermi accolta nel loro gruppo, in particolare Manuela Aversa, per la sua gentilezza e disponibilità in ogni occasione.

Lucio Ronchin, per avermi sopportata e supportata anche nella sua parte di laboratorio e di ufficio.

Alice Tosetto, l’amica più preziosa che ho trovato a Venezia, appoggio morale e materiale di questi tre anni di ritrovata vita universitaria.

Il professor Matteoli per avermi seguita e sostenuta fin dall’inizio di questa folle impresa.

E infine i miei genitori, per avermi educata nel lusso della libertà di essere sempre mè stessa.