



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

—
Ca' Foscari
Dorsoduro 3246
30123 Venezia

Sintesi di intermedi per la chimica fine mediante carbonilazione di alchini terminali catalizzata da palladio

Relatore

Ch. Prof. Alberto Scrivanti

Correlatore

Ch. Prof. Valentina Beghetto

Laureanda

Andrea Kafmann
Matricola 822603

Anno Accademico

2013 / 2014

INDICE

<u>1 Introduzione</u>	Pag. 1
<u>1.1 Chimica fine</u>	Pag. 2
<u>1.2 Gli agrochimici</u>	Pag. 2
1.2.1 Gli erbicidi	Pag. 3
<u>1.3 Gli acidi 2-arilossipropanoici</u>	Pag. 4
1.3.1 Risoluzione della miscela racema	Pag. 5
1.3.2 Sintesi dal <i>chiral pool</i> : da acidi α -alogeno propanoici	Pag. 6
1.3.3 Sintesi a partire da intermedi prochirali: inserzione di fenolo su α -diazopropanoati	Pag. 6
1.3.4 Sintesi a partire da intermedi prochirali: idrogenazione asimmetrica	Pag. 7
<u>1.4 Sintesi di acidi propenoici α-arilossi/α alogeno-sostituiti</u>	Pag. 9
<u>2 Scopo della Tesi</u>	Pag. 14
<u>2.1 Scopo della Tesi</u>	Pag. 15
<u>3 Risultati e Discussione</u>	Pag. 17
<u>3.1 Sintesi del legante 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina</u>	Pag. 18
<u>3.2 Metossicarbonilazione di (trimetilsil)acetilene</u>	Pag. 21
3.2.1 Influenza del rapporto 2-(6-metil)piridildifenilfosfina / Pd(OAc) ₂	Pag. 26

3.2.2 Influenza del rapporto $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ / 2-(6-metil)piridildifenilfosfina	Pag. 29
3.2.3 Influenza della temperatura della reazione	Pag. 32
3.2.4 Influenza della pressione di CO	Pag. 34
3.2.5 Influenza del tempo di reazione	Pag. 35
<u>3.3 Bromodesililazione di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile</u>	Pag. 37
<u>3.4 Idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene</u>	Pag. 39
3.4.1 Influenza del solvente	Pag. 40
3.4.2 Influenza del rapporto $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$/2-(6-metil)piridildifenilfosfina	Pag. 41
3.4.3 Influenza della temperatura	Pag. 42
<u>3.5 Sintesi del legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina</u>	Pag. 44
3.5.1 Sintesi dell'intermedio 2-piridilclorofenilfosfina	Pag. 45
3.5.2 Sintesi del legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina	Pag. 45
<u>4 Conclusioni</u>	Pag. 48
<u>4.1 Conclusioni</u>	Pag. 49
<u>5 Parte Sperimentale</u>	Pag. 51
<u>5.1 Purificazione dei reagenti e dei solventi</u>	Pag. 52

<u>5.2 Strumentazione utilizzata per le reazioni di carbonilazione</u>	Pag. 52
<u>5.3 Strumentazione utilizzata per le analisi</u>	Pag. 52
5.3.1 Analisi di risonanza magnetica nucleare (NMR)	Pag. 52
5.3.2 Analisi gascromatografiche (GC)	Pag. 52
<u>5.4 Sintesi di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina</u>	Pag. 54
<u>5.5. Metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene in presenza del sistema catalitico Pd(OAc)₂/ 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina/ CH₃SO₃H</u>	Pag. 57
5.5.1 Recupero degli esteri	Pag. 57
<u>5.6 Sintesi di 2,3-dibromo-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile</u>	Pag. 60
<u>5.7 Sintesi dell'acido 2-bromo-2-propenoico</u>	Pag. 62
<u>5.8 Idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)-acetilene in presenza del sistema catalitico: Pd(OAc)₂/ 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina/ CH₃SO₃H</u>	Pag. 63
<u>5.9 Sintesi di 2-piridilfenilclorofosfina</u>	Pag. 64
<u>5.10 Sintesi di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina</u>	Pag. 66
<u>6 Bibliografia</u>	Pag. 67

1 INTRODUZIONE

1.1 Chimica fine

Attorno al 1970, a seguito della crescente richiesta da parte del mercato di molecole complesse pure, nasce un nuovo modo di fare chimica industriale: la chimica fine.

Da allora buona parte della ricerca in ambito chimico-industriale è incentrata sullo sviluppo di strategie sintetiche per l'ottenimento di *fine chemicals*.

Al giorno d'oggi con il termine "chimica fine" si indica quella branca delle scienze molecolari, che si occupa della produzione di sostanze complesse pure, che possiedono definite caratteristiche molecolari, destinate per lo più ai settori farmaceutico, biofarmaceutico, agrochimico, delle fragranze e degli aromi. Queste sostanze vengono prodotte in piccole quantità (minori di 1000 tonnellate/anno) e hanno un costo molto elevato (superiore a 10 dollari/chilo).

1.2 Gli agrochimici

Gli agrochimici sono tra i principali prodotti della *fine chemistry*.

Con il termine agrochimici si intendono i prodotti chimici, naturali o di sintesi, utilizzati nell'agricoltura.

In base al tipo di organismo *target* si distinguono: erbicidi, fungicidi, insetticidi, nematocidi, fertilizzanti, ormoni.

Ormai la maggior parte dei pesticidi è di origine sintetica, rimangono solo pochi esempi di pesticidi naturali, tra cui ad esempio il Rotenone (1) (insetticida e acaricida) estratto da radici di piante tropicali della famiglia delle leguminose, il solfato di Nicotina (2) (fungicida), le Pyretrine (3) (insetticidi) ottenute dai fiori della *Chrysanthemum Cineriafolium* (Figura 1.1)¹.

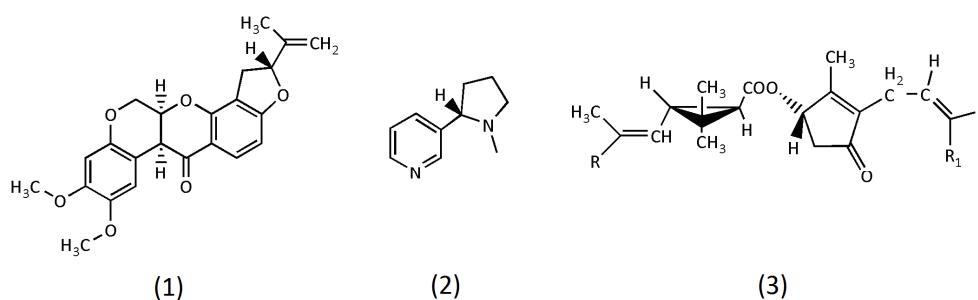


Figura 1.1 Strutture chimiche di Rotenone (1), Nicotina (2), Pyretrina (3).

Il DDT (para-diclorodifeniltricloroetano) è stato uno dei primi pesticidi di sintesi e uno dei più impiegati (**Figura 1.2**).

A partire dal 1939 il DDT è stato usato come insetticida contro la zanzara anofele, responsabile della malaria. In seguito, in Italia nel 1979, ne è stato proibito l'uso, in quanto si è scoperto che aveva effetti dannosi non solo per gli artropodi, ma anche per l'uomo e gli altri animali.

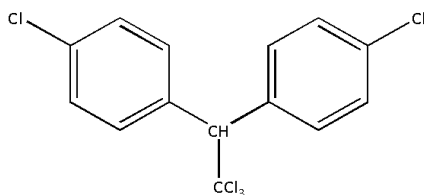


Figura 1.2 Struttura chimica del DDT.

1.2.1 Gli erbicidi

Gli erbicidi sono tra gli agrochimici maggiormente utilizzati. Essi possono essere distinti in base alla struttura chimica in: derivati ureici (ad esempio il Diuron (**4**)), triazinici (ad esempio le Atrazine (**5**)), bipyridili (ad esempio il Paraquat (**6**)), carbammati (**7**), derivati degli acidi fenossiacetici (**8**) (**Figure 1.3; 1.4**).

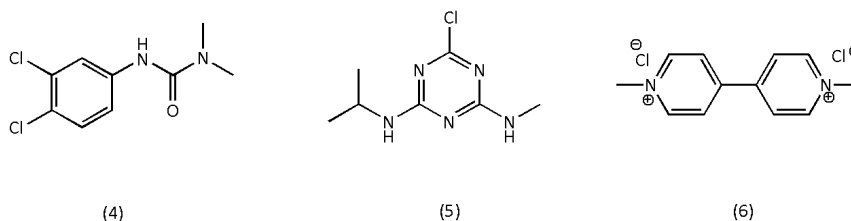


Figura 1.3 Strutture chimiche di Diuron (**4**), Atrazine (**5**) e Paraquat (**6**).

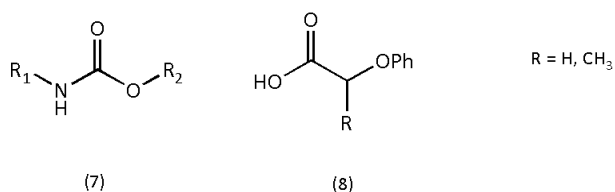


Figura 1.4 Strutture chimiche generali di carbammati (**7**) e acidi fenossiacetici (**8**).

L'acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D) (9) e l'acido 2-metil-4-clorofenossiacetico (MCPA) (10) sono stati i primi erbicidi di sintesi utilizzati, a partire dal 1945 (Figura 1.5).

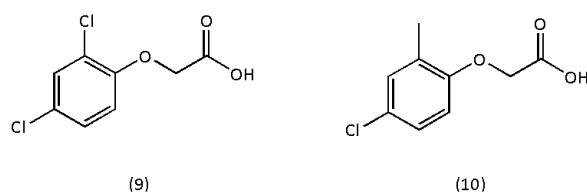


Figura 1.5 Strutture chimiche di 2,4-D (9) e MCPA (10).

Il 2,4-D agisce sulle piante a foglia larga, mentre non ha effetti nocivi su quelle a foglia stretta. Può essere utilizzato in quantità inferiori rispetto agli erbicidi inorganici perché è molto selettivo.

Gli acidi arilossiacetici uccidono selettivamente le erbe infestanti non andando a intaccare cereali e graminacee, ma sono inadatti quando si va ad agire su alcune colture leguminose². Per questo motivo sono stati parzialmente sostituiti con gli acidi 2-arilossipropanoici, che hanno i giusti requisiti di specificità e selettività.

1.3 Gli acidi 2-arilossipropanoici

Gli acidi 2-arilossipropanoici otticamente attivi costituiscono un'importante classe di *building blocks* per la sintesi asimmetrica di agrochimici e prodotti farmaceutici e per la sintesi totale di prodotti naturali³.

MECOPROP (11) e DICLORPROP (12) (Figura 1.6) sono due esempi di acidi 2-arilossipropanoici aventi azione erbicida. Entrambi vengono utilizzati come diserbanti per erbe infestanti a foglia larga.

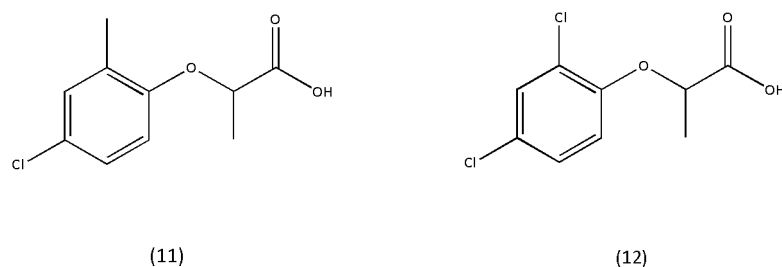


Figura 1.6 Strutture chimiche di (R)-MECOPROP (11) e (R)-DICLORPROP (12).

Come si può notare dalla Figura 1.6, entrambe le molecole possiedono un centro stereogenico. E' stato accertato che dei due stereoisomeri solo l'enantiomero *R* è attivo⁴. Infatti due enantiomeri hanno normalmente effetti fisiologici distinti, in quanto interagiscono in maniera differente con i recettori biologici, anch'essi chirali. Si può citare a titolo di esempio il caso della Talidomide (**Figura 1.7**). Essa negli anni '50 fu utilizzata come farmaco sedativo e anti-nausea in gravidanza. Solo più tardi si scoprì che l'enantiomero *R* dava questi effetti, mentre l'enantiomero *S* causava malformazioni nei neonati.

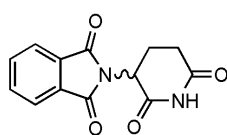


Figura 1.7 Struttura chimica della Talidomide.

Problemi di carattere ambientale e di sicurezza incoraggiano quindi ad utilizzare prodotti biologicamente attivi in forma enantiomericamente pura⁵.

Tre sono gli approcci possibili per l'ottenimento di acidi 2-arilossipropanoici in forma enantiomericamente pura:

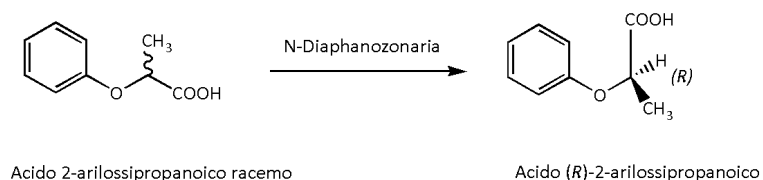
- La risoluzione della miscela racema
- La sintesi dal *pool* chirale
- La sintesi asimmetrica a partire da intermedi prochirali

1.3.1 Risoluzione della miscela racema

La risoluzione della miscela racema mediante bio-catalizzatori permette di ottenere l'acido (*R*)-2-arilossipropanoico in forma enantiomericamente pura.

E' stato ad esempio utilizzato a questo scopo il *Rhodococcus*, un batterio della famiglia degli attinomiceti⁶.

Più recentemente un gruppo di ricerca giapponese ha utilizzato un altro batterio, la *Nocardia Diaphanozonaria* per ottenere l'enantiomero desiderato *R* con una resa del 75% e un eccesso enantiomerico del 97% (**Schema 1.1**)⁷.

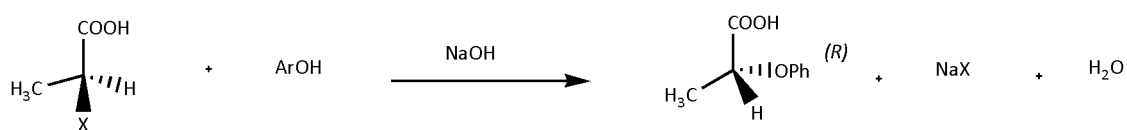


Schema 1.1 Meccanismo di risoluzione della miscela racema mediante l'utilizzo di *N. Diaphanozonaria*.

1.3.2 Sintesi a partire dal *chiral pool*: da acidi α -alogenopropionici

E' possibile ottenere acidi α -arilossipropionici enantiomericamente puri mediante sostituzione con fenolo dell'alogeno di acidi α -alogenopropionici in configurazione enantiomerica opposta.

Infatti, dal momento che la sostituzione nucleofila S_N^2 avviene sempre con inversione di configurazione, dall'acido α -alogeno-sostituito *S* si può ottenere l'acido α -arilossi-sostituito *R* (**Schema 1.2**).

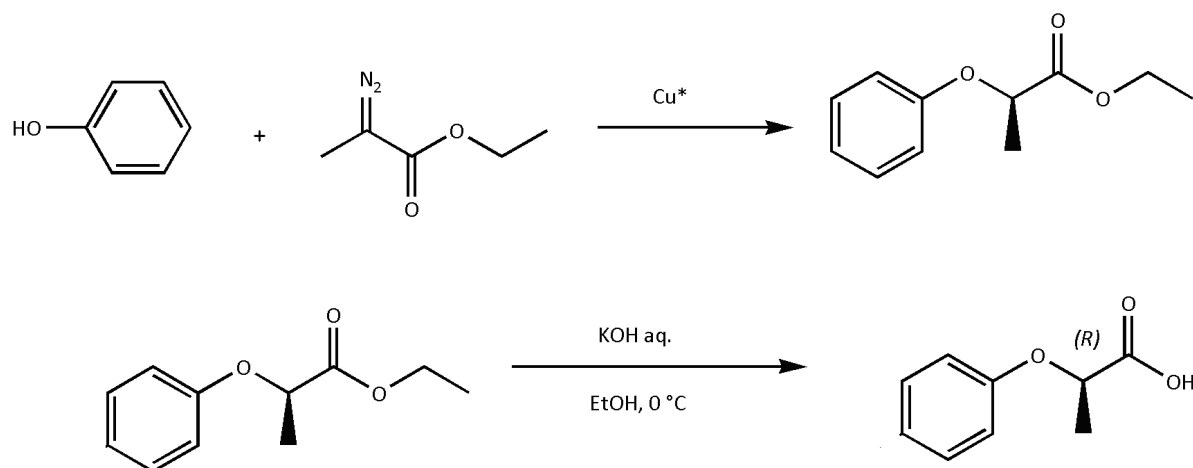


Schema 1.2 Meccanismo di sostituzione nucleofila del fenolo sull'acido α -alogenopropionico.

Per ottenere acidi (*R*)-2-arilossipropionici tramite questa via sintetica è necessario quindi disporre di una via di sintesi per ottenere acidi (*S*)-2-alogenopropionici in forma enantiomericamente pura.

1.3.3 Sintesi a partire da intermedi prochirali: inserzione di fenolo su α -diazopropanoati

E' possibile ottenere esteri α -arilossi-sostituiti chirali mediante inserzione Cu-catalizzata di fenolo su α -diazopropanoato di etile. Mediante idrolisi si ottengono i corrispondenti acidi (**Schema 1.3**)⁸.

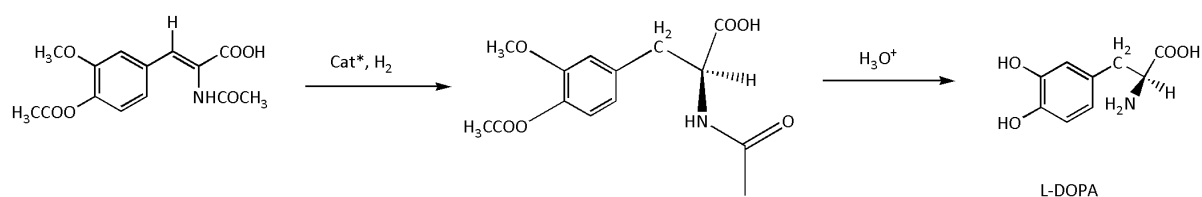


Schema 1.3 Inserzione Cu-catalizzata di fenolo su α -diazopropanoato di etile per ottenere esteri α -arilossi-sostituiti.

1.3.4 Sintesi a partire da intermedi prochirali: idrogenazione asimmetrica

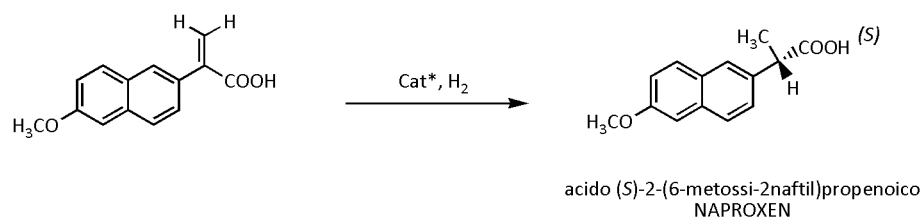
L'idrogenazione asimmetrica di composti carbonilici α,β -insaturi è risultata essere in molti casi un approccio molto efficiente per la sintesi enantioselettiva di acidi aventi un atomo di carbonio chirale in posizione α rispetto al gruppo carbossilico.

Tra gli esempi possiamo citare il processo Monsanto (**Schema 1.4**) per la produzione dell' L-DOPA, farmaco utilizzato per la cura del morbo di Parkinson. L-DOPA viene prodotto per idrogenazione asimmetrica, seguita da idrolisi dell'acido alfa-acetammidocinammico⁹.



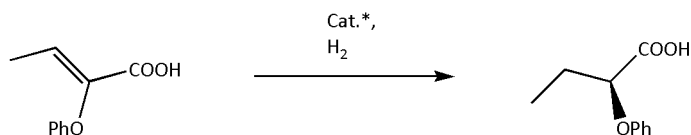
Schema 1.4 Meccanismo di reazione per la produzione di L-DOPA.

Un altro esempio di notevole importanza è l'idrogenazione asimmetrica, che permette di ottenere l'acido (S)-2-(6-metossi-2-naftil)propanoico, noto commercialmente con il nome di Naproxen, a partire dal corrispondente acido α,β -insaturo (**Schema 1.5**).



Schema 1.5 Meccanismo di idrogenazione asimmetrica nel processo di reazione per la produzione di Naproxen.

Di conseguenza l'idrogenazione asimmetrica metallo-catalizzata di acidi α -arilossi α,β -insaturi (**Schema 1.6**) costituisce uno degli approcci più efficienti per la sintesi di acidi α -arilossi-sostituiti chirali.



Schema 1.6 Meccanismo di idrogenazione asimmetrica di acidi α -arilossi α,β -insaturi per ottenere acidi α -arilossi-sostituiti chirali.

Tuttavia va notato che, nonostante negli ultimi decenni siano stati fatti molti progressi nell'idrogenazione asimmetrica di substrati insaturi, sono ancora scarsi i risultati ottenuti con substrati α -arilossi-sostituiti.

In particolare va citato che nel 2004 Maligres e Krska hanno riportato la prima idrogenazione asimmetrica di acidi α -arilossi-crotonici ad elevata efficienza, utilizzando come sistema catalitico il complesso Ru-BINAP¹⁰. Tuttavia le velocità di reazione sono modeste e non risultano essere applicabili ad una sintesi industriale.

Recentemente è stato riportato in letteratura¹¹ un nuovo sistema catalitico per l'idrogenazione asimmetrica di acidi α -arilossi (e α -alcossi) α,β -insaturi costituito da un complesso cationico Iridio/spiro-fosfina chirale-ossazolina (Ir-SIPHOX, **Figura 1.8**). Mediante questo sistema catalitico si ottengono elevate velocità di reazione (TON superiore a 10000) e un'enantioselettività del 99,8%.

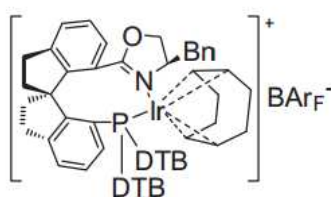


Figura 1.8 Struttura chimica del complesso Iridio/spiro-fosfina chirale-ossazolina [Ir-SIPHOX].
(DTB = 3,5-tBu-C₆H₃)

1.4 Sintesi di acidi propenoici α -arilossi/ α -alogeno-sostituiti

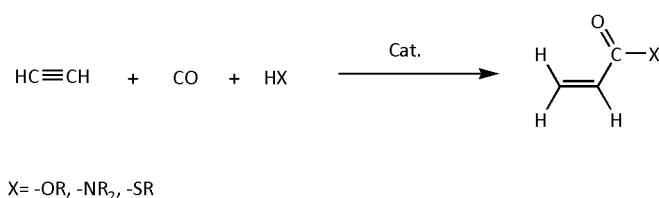
Da quanto detto in precedenza risulta chiaro che, l'idrogenazione asimmetrica di acidi propenoici α -sostituiti rappresenta una delle vie di sintesi più efficienti per la produzione di acidi propanoici α -sostituiti in forma enantiomericamente pura.

Ne consegue che si possono ottenere acidi α -alogeno/ α -arilossipropanoici in forma enantiomericamente pura, a partire dai corrispondenti acidi propenoici α -sostituiti.

La metodologia più efficiente per la sintesi di acidi propenoici α -sostituiti è senz'altro la carbonilazione di alchini terminali, reazione che richiede la presenza di catalizzatori a base di metalli di transizione (in particolare palladio).

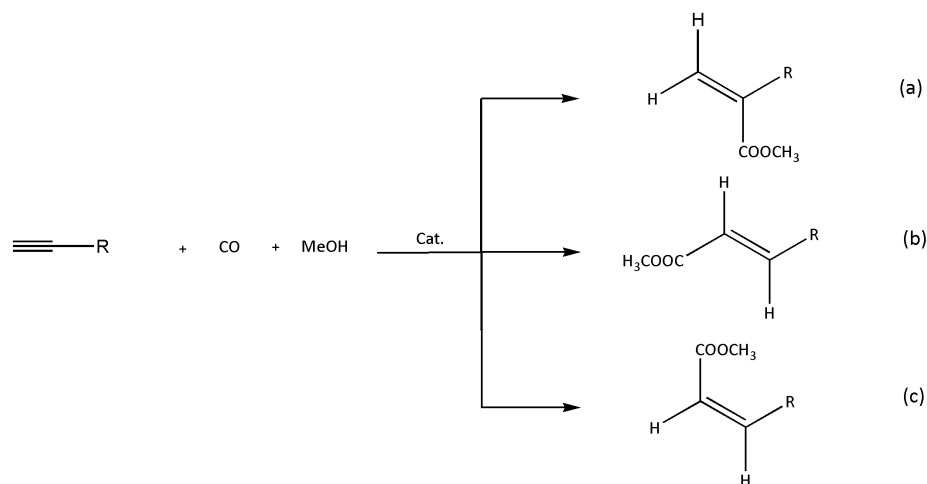
Per carbonilazione si intende l'inserzione riduttiva di CO all'interno di substrati organici.

I primi studi sulla carbonilazione di substrati insaturi, quali alcheni e alchini, furono condotti negli anni '40 da Reppe della I. G. Farben in Germania¹². Egli osservò che metalli dell'VIII gruppo catalizzano l'addizione di CO e di un nucleofilo contenente atomi di idrogeno attivi (H₂O, alcol, ammina) all'acetilene (**Schema 1.7**).



Schema 1.7 Meccanismo di una reazione di carbonilazione su acetilene come substrato.

Dalla carbonilazione di acetilene si ottiene un solo prodotto, mentre quando si esegue la reazione di carbonilazione su un alchino sostituito si possono ottenere tre isomeri distinti: un isomero ramificato (**a**) e due isomeri lineari (**b** e **c**) (**Schema 1.8**).



Schema 1.8 Schema di reazione di una carbonilazione a partire da un alchino sostituito.

Il primo catalizzatore usato nella carbonilazione di alchini è stato il $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Questo sistema catalitico presenta molti svantaggi: richiede temperature e pressioni elevate, è poco stabile, volatile, tossico e porta alla formazione di prodotti secondari oligomerici.

Successivamente sono stati usati complessi organo-fosfinici di rodio e palladio, quali $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2\text{CO}]$, che permettono di ottenere attività catalitiche abbastanza elevate anche a temperature relativamente basse ($100\text{ }^\circ\text{C}$), pressione atmosferica e quantità minime di catalizzatore.

Nel 1993 la Shell olandese¹³ ha messo a punto un sistema catalitico costituito da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, acido metansolfonico e 2-piridildifenilfosfina come legante, anche noto come sistema catalitico di Drent (**Figura 1.9**).

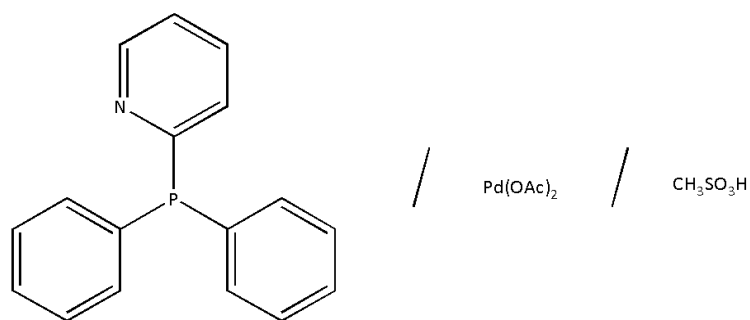
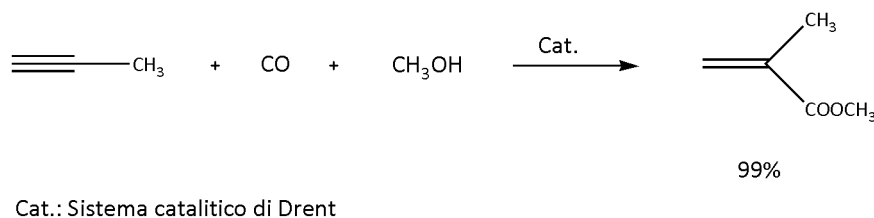


Figura 1.9 Sistema catalitico di Drent.

Questo sistema catalitico è altamente selettivo ed efficiente.

Dalla metossicarbonilazione del propino, utilizzando il sistema catalitico di Drent (**Schema 1.9**) si ottiene il prodotto ramificato metilmetacrilato con una selettività del 99% e un TOF pari a 40000.

Il metilmetacrilato costituisce una materia prima di fondamentale importanza nell'industria, in quanto viene utilizzato per la produzione di polimetilmetacrilato, commercialmente conosciuto come Perspex¹⁴.

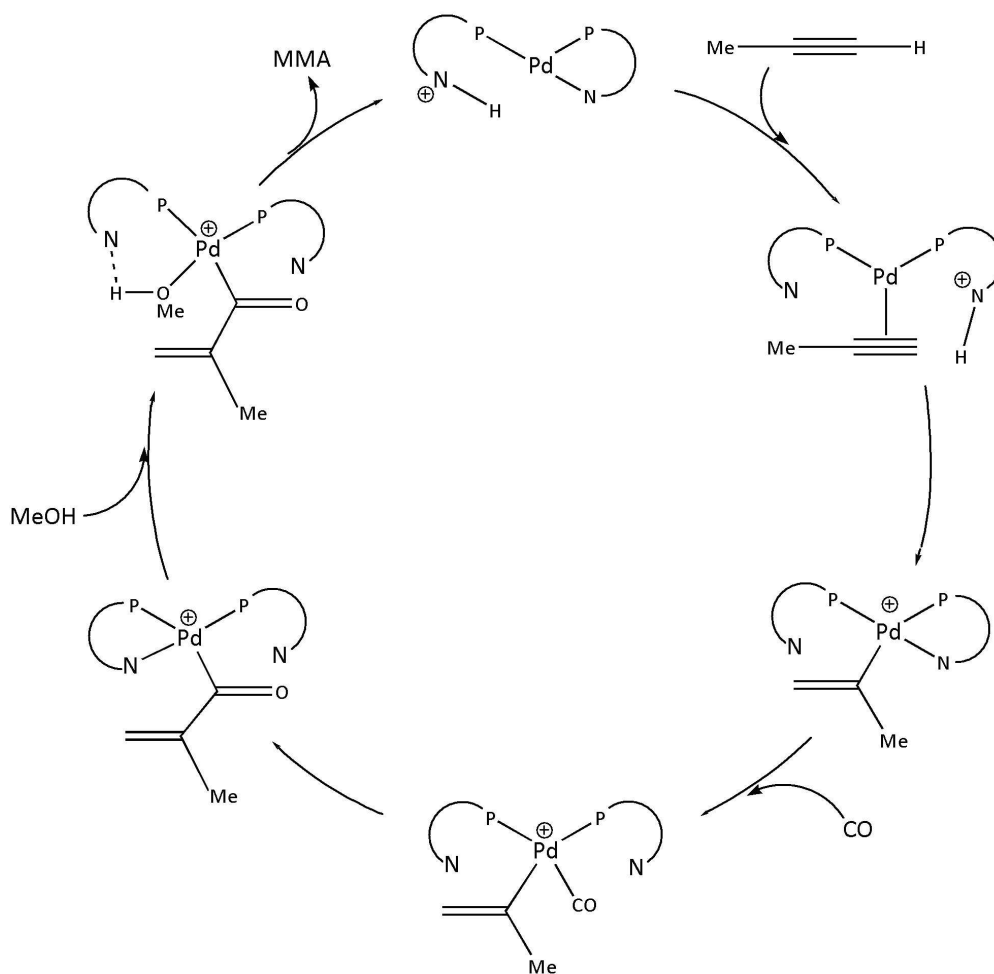


Schema 1.9 Meccanismo di reazione per la metossicarbonilazione di propino, utilizzando il sistema catalitico di Drent.

Il meccanismo di Drent prevedeva una metossicarbonilazione, seguita da trasferimento intermolecolare di protone da un legante piridile protonato.

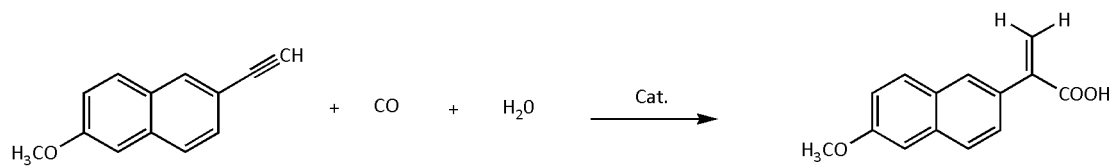
Studi successivi¹⁵ hanno dimostrato che il ciclo catalitico inizia con il trasferimento di un protone dalla 2-piridildifenilfosfina protonata all'alchino coordinato. Ciò è stato successivamente confermato mediante studi computazionali¹⁶.

Il meccanismo attualmente proposto è il seguente (**Schema 1.10**).



Schema 1.10 Ciclo catalitico per la reazione di carbonilazione in presenza del sistema catalitico di Drent.

Oltre che per la sintesi di intermedi di ampia produzione, come il metilmetacrilato, la reazione di alcoxycarbonilazione di alchini terminali può essere impiegata per la sintesi di prodotti della chimica fine. Ad esempio, mediante idrossicarbonilazione in presenza del sistema catalitico di Drent è stato ottenuto, dal gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo lavoro di Tesi, l'intermedio per la sintesi del Naproxen, di cui abbiamo detto precedentemente (**Schema 1.11**).



Schema 11 Utilizzo della reazione di alcossicarbonilazione per la sintesi di un intermedio del Naproxen.

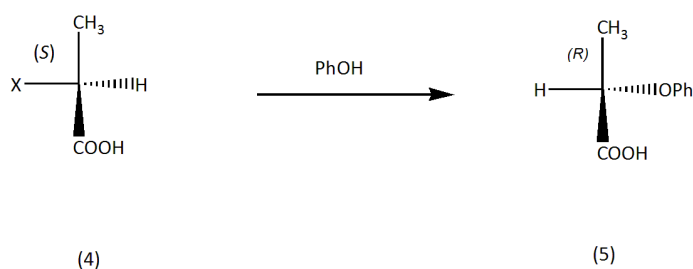
2 SCOPO DELLA TESI

2.1 Scopo della Tesi

Scopo del presente lavoro di Tesi è lo sviluppo di strategie sintetiche per l'ottenimento di acidi α -arilossipropanoici enantiomericamente puri (**5**).

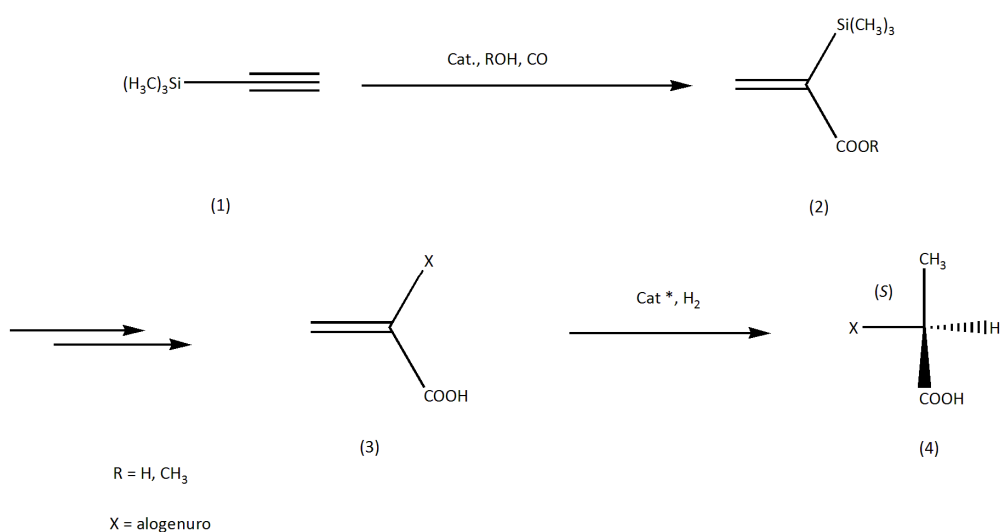
Essi costituiscono un'importante classe di *building blocks* per la sintesi asimmetrica di agrochimici e prodotti farmaceutici e per la sintesi totale di prodotti naturali³.

Una delle vie di sintesi possibili (**Schema 2.1**) prevede la sostituzione nucleofila di una molecola di fenolo su un acido α -alogeno propanoico enantiomericamente puro (**4**).



Schema 2.1 Sostituzione nucleofila di fenolo sull'acido (*S*)-2-alogeno propanoico.

Il nostro *target* diventa quindi la sintesi dell'acido α -alogeno propanoico enantiomericamente puro (**4**). La sintesi di **4** può essere eseguita mediante idrogenazione asimmetrica del corrispondente vinilalogenuro (**3**), il quale può essere ottenuto mediante carbonilazione e successiva alogenodesililazione di (trimetilsilil)acetilene (**1**) (**Schema 2.2**).



Schema 2.2 Schema di reazione per la sintesi dell'acido (*S*)-2-alogenopropanoico a partire da (trimetilsilil)acetilene.

Scopo del presente lavoro di Tesi è studiare l'attività del sistema catalitico Pd(OAc)₂/ 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina/ CH₃SO₃H nella reazione di carbonilazione di **1** e ottimizzare le condizioni di reazione al fine di avere elevate conversioni e selettività verso **2**.

Ci si propone di eseguire su **1** reazioni di metossicarbonilazione e di idrossicarbonilazione e di studiare le condizioni per la reazione di alogenodesililazione dei prodotti carbonilati (**2**).

Considerati i buoni risultati ottenuti nella carbonilazione di fenilacetilene mediante il sistema catalitico Pd(OAc)₂/2-furil-2-piridil-fenilfosfina/ CH₃SO₃H¹⁷, si è pensato di studiare la sintesi del nuovo legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridil-fenilfosfina e l'attività del sistema catalitico Pd(OAc)₂/2-(2,3-benzofuril)-2-piridil-fenilfosfina/ CH₃SO₃H in reazioni di carbonilazione di substrati alchinnici.

Il lavoro di Tesi è stato articolato nelle seguenti fasi:

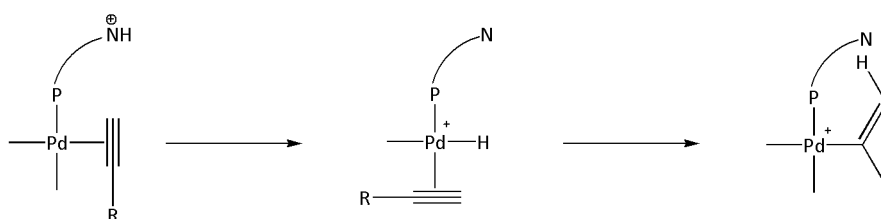
- Studio della metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene
- Studio della idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene
- Sintesi del nuovo legante piridilfosfinico.

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 Sintesi del legante 2-(6-metil)piridildifenilfosfina

Il sistema catalitico sviluppato da E. Drent *et al.* è costituito da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2-piridildifenilfosfina (**2**) e $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$; esso è stato utilizzato nella reazione di metossicarbonilazione di propino ottenendo un elevato valore di TOF (40000 h^{-1}) e una buona selettività verso l'isomero ramificato metilmetacrilato (98,9%)^{13, 18}.

Sostituendo nel sistema catalitico di Drent la 2-piridildifenilfosfina (**2**) con la trifenilfosfina (**1**) si ottengono invece bassi valori di TOF (circa 10 h^{-1}) e selettività modeste (89%). Ciò sta ad indicare che l'anello piridinico della 2-piridildifenilfosfina svolge un ruolo chiave all'interno del sistema catalitico di Drent. Esso permette il trasferimento del protone dall'azoto piridinico all'alchino legato al centro metallico; per questo motivo Drent lo definisce *proton messenger*. Sono stati ipotizzati due meccanismi per questo processo. In un caso il protone viene prima trasferito al centro metallico formando un metallo-idruro e successivamente viene trasferito all'alchino formando un intermedio vinilico (**Schema 3.1**).



Schema 3.1 Meccanismo di formazione dell'intermedio vinilico, a seguito del trasferimento protonico.

L'altro meccanismo prevede il trasferimento diretto del protone dall'anello piridinico all'alchino. Al momento non sono disponibili evidenze sperimentali che permettano di accettare uno dei due meccanismi ed escludere l'altro, ma rimane indubbio il fatto che l'anello piridinico svolga una funzione essenziale per il decorso della reazione^{13, 15, 18}.

Inoltre si è notato che, se l'anello 2-piridinico della fosfina viene sostituito con un metile in posizione 6, il TOF raggiunge un valore pari a 50000 h^{-1} e la selettività verso il metilmetacrilato aumenta ulteriormente fino 99,95%¹⁹.

Di seguito (**Figura 3.1**) si riportano le strutture chimiche delle tre fosfine prese in considerazione.

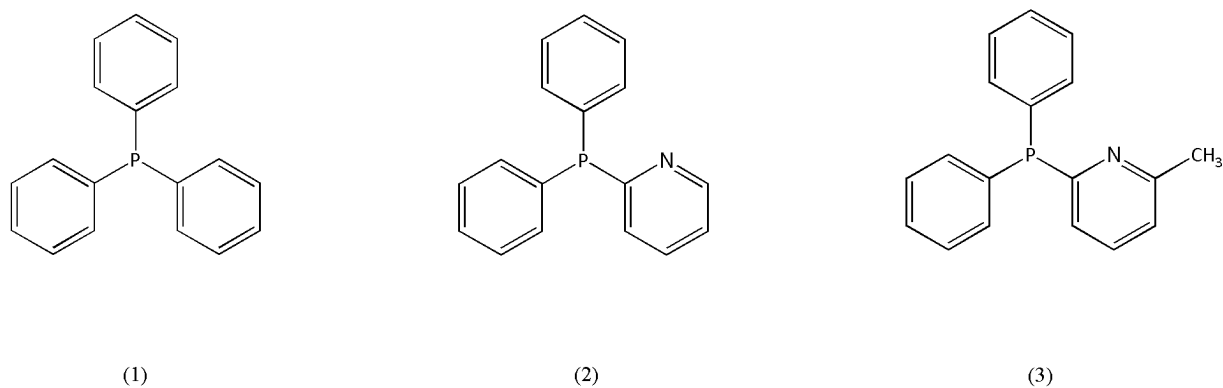


Figura 3.1 Strutture chimiche di trifenilfosfina **(1)**, 2-piridil-difenilfosfina **(2)**, 2-(6-metil)piridildifenilfosfina **(3)**.

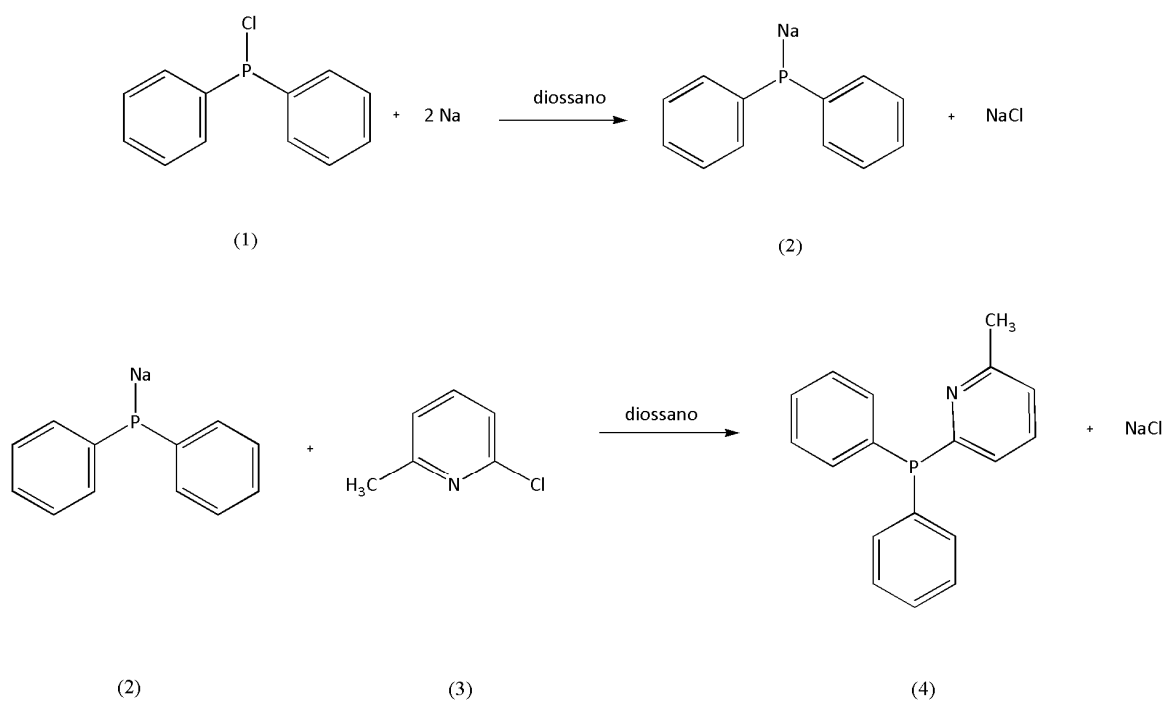
Alla luce di questi dati, si è pensato di utilizzare la 2-(6-metil)piridildifenilfosfina come legante fosfinico per reazioni catalizzate di carbonilazione di (trimetilsilil)acetilene.

Per la sintesi del legante 2-(6-metil)piridildifenilfosfina si è utilizzata una procedura descritta in un precedente lavoro di Tesi²⁰.

Di seguito (**Schema 3.2**) si riporta lo schema di reazione relativo a tale procedura di sintesi.

Dapprima si fa reagire la clorodifenilfosfina **(1)**, disponibile commercialmente, con sodio metallico in diossano.

Dopo una notte a refluxo si ottiene sodiodifenilfosfuro **(2)**, il quale, mediante sostituzione nucleofila, sostituisce il cloro della 6-cloro-picolina **(3)**, formando il prodotto 2-(6-metil)piridildifenilfosfina **(4)**.



Schema 3.2 Schema di reazione per la sintesi di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina.

La fosfina grezza viene successivamente purificata per ricristallizzazione da MeOH.

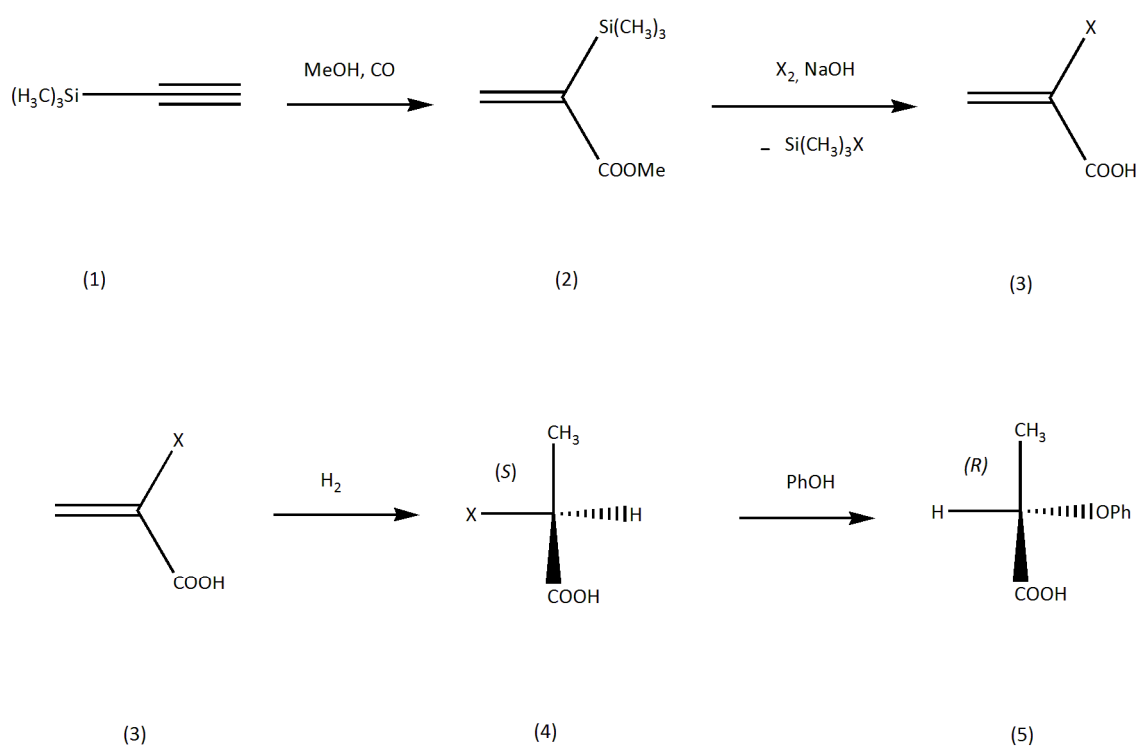
Il prodotto, ottenuto con una resa del 65%, è stato caratterizzato mediante punto di fusione (81 °C), ^1H NMR (**Figura 5.2**), ^{13}C NMR (**Figura 5.3**), ^{31}P NMR (**Figura 5.4**).

3.2 Metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene

Nella parte introduttiva del presente lavoro di Tesi è stato anticipato che, uno dei metodi per la sintesi di acidi α -arilossipropanoici enantiomericamente puri (**5**) è la sostituzione nucleofila di una molecola di fenolo sull'acido α -alogenopropanoico enantiomericamente puro (**4**).

L'acido α -alogenopropanoico enantiomericamente puro (**4**) può essere ottenuto mediante idrogenazione asimmetrica del corrispondente acido α -alogenopropenoico (**3**), il quale può essere sintetizzato mediante alogenazione del 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile (**2**) e successiva alogenodesililazione in presenza di base. Il 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile di partenza (**2**) può essere ottenuto mediante metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene (**1**).

Di seguito (**Schema 3.3**) viene riportato lo schema di reazione corrispondente.



X = alogenuro

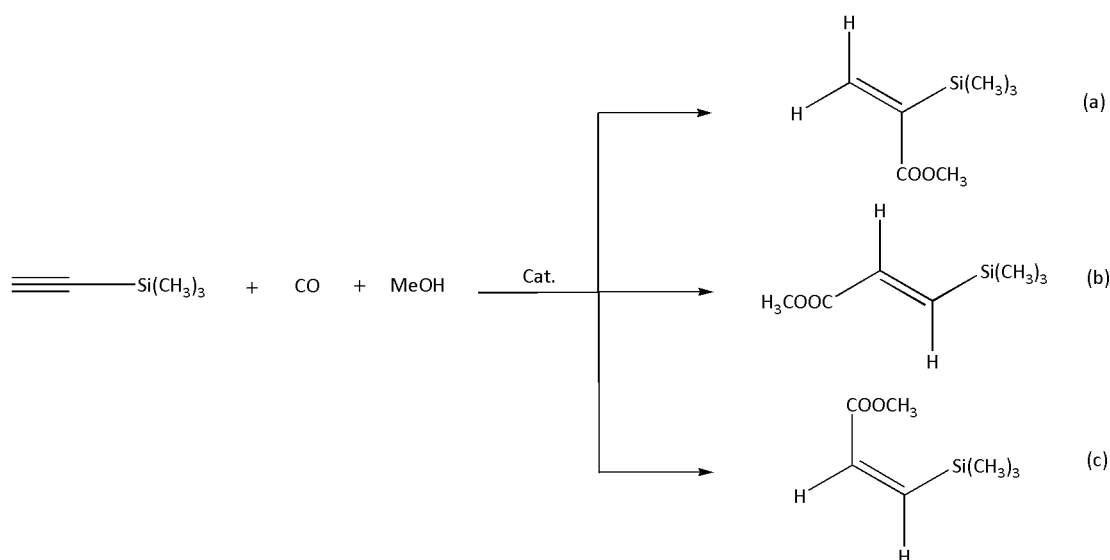
Schema 3.3 Schema di reazione per la sintesi di acidi α -arilossipropanoici enantiomericamente puri.

E' stato scelto (trimetilsilil)acetilene come substrato di partenza per la reazione di metossicarbonilazione, in quanto il trimetilsilile è considerato un buon gruppo uscente eventuale²¹⁻²⁵.

A partire dall'olefina trimetilsililata (**2**), infatti, è possibile ottenere facilmente **3** mediante alogenazione e successiva eliminazione di (trimetilsilil)alogenuro in presenza di una base forte.

Al fine di ottenere l'intermedio **2**, nel presente lavoro sono state studiate approfonditamente le condizioni per l'ottimizzazione della reazione di metossicarbonilazione del (trimetilsilil)acetilene.

L'intermedio di nostro interesse è l'isomero ramificato (**a**), ma in linea teorica, come si può osservare dallo schema di reazione descritto in **Schema 3.4**, la reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene può portare alla formazione di tre isomeri: un isomero ramificato (**a**) e due isomeri lineari *trans* (**b**) e *cis* (**c**).

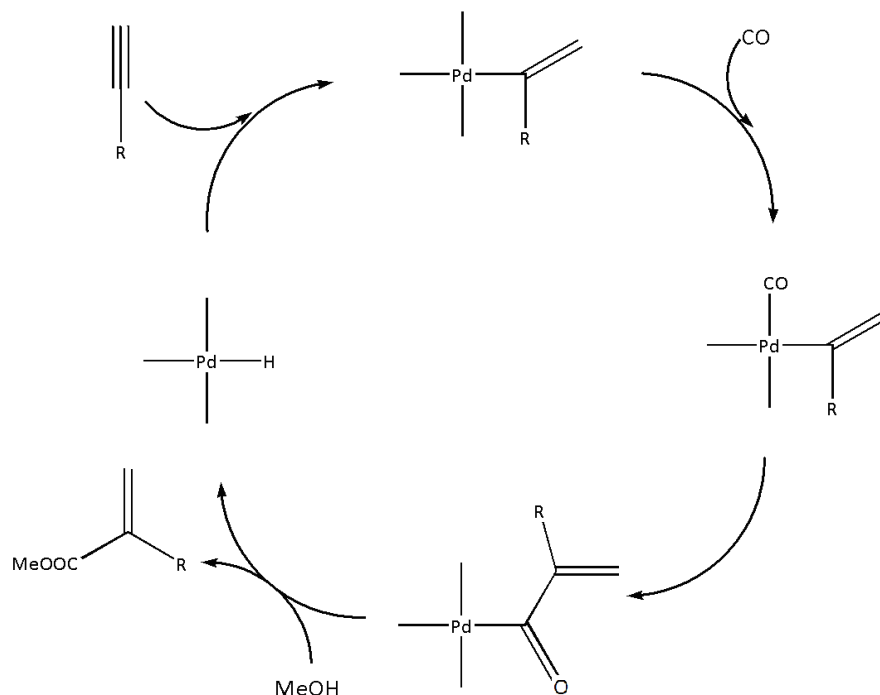


Cat.: Pd(OAc)₂ / 2-(6-metil)piridildifenilfosfina / CH₃SO₃H

Schema 3.4 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene.

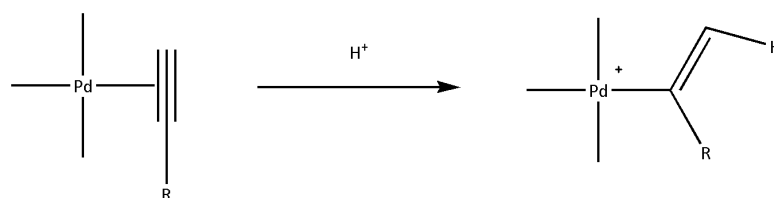
In realtà, quando si effettua la reazione di metossicarbonilazione, si ottengono solo i due isomeri ramificato (**a**) e lineare *trans* (**b**), in quanto la reazione avviene con stereochimica *cis*. Per spiegare la stereochimica della reazione è necessario considerare il meccanismo coinvolto. La reazione di metossicarbonilazione di un alchino terminale (**Schema 3.5**) prevede essenzialmente due *step*: 1) la formazione di un σ -vinilcomplexo, a seguito

dell'addizione di un protone all'alchino coordinato al centro metallico; 2) l'inserzione di CO all'interno del legame Pd-carbonio, che porta alla formazione di un acil-palladio complesso, il quale per alcolisi si converte nell'estere, ripristinando l'idruro^{15, 16, 26-29}.



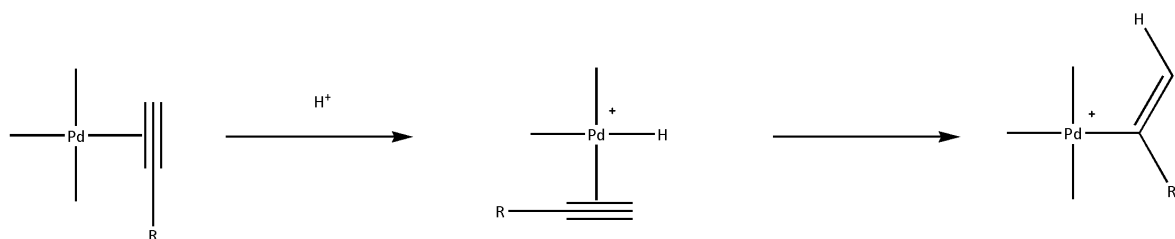
Schema 3.5 Meccanismo ipotizzato per la reazione di metossicarbonilazione di un alchino terminale.

Il primo *step* di protonazione dell'alchino coordinato al metallo può avvenire in due modi³⁰: nel primo caso un protone esterno alla sfera di coordinazione del metallo si addiziona al triplo legame dell'alchino, formando un σ -vinil complesso in cui il protone e il metallo si trovano in posizione *trans* (**Schema 3.6**).



Schema 3.6 Addizione *trans* del protone all'alchino coordinato.

Nel secondo caso il protone si lega prima al centro metallico formando l'idruro e successivamente viene trasferito all'alchino per dare il prodotto *cis* (**Schema 3.7**).



Schema 3.7 Addizione *cis* del protone all'alchino coordinato.

La stereochimica *cis* della reazione di carbonilazione, che ha come conseguenza la formazione dei soli isomeri ramificato e lineare *cis*, può essere spiegata ammettendo che il trasferimento protonico all'alchino avvenga seguendo il secondo meccanismo^{15, 16}.

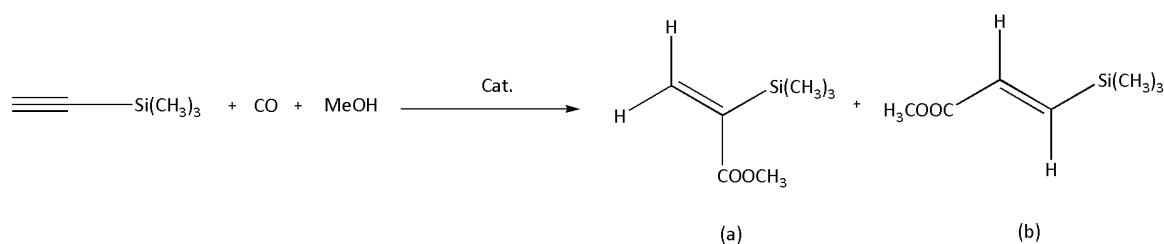
In un precedente lavoro di Tesi³¹ si riporta che la reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene è stata eseguita utilizzando il sistema catalitico Pd(OAc)₂/2-piridildifenilfosfina/CH₃SO₃H.

L'utilizzo di questo sistema catalitico non ha dato però risultati soddisfacenti: nella migliore delle prove in tempi molto lunghi (70 ore) si sono ottenute conversioni modeste (inferiori all'80%) e scarsa regioselettività verso l'isomero ramificato desiderato (**a**).

Al fine di aumentare la selettività verso il prodotto ramificato (**a**) si è pensato di testare il sistema catalitico Pd(OAc)₂/ 2-(6-metil)piridildifenilfosfina/CH₃SO₃H.

In letteratura¹³ infatti si riporta che, utilizzando tale sistema catalitico per la metossicarbonilazione del propino si ottiene il prodotto ramificato (metilmetacrilato) con una selettività del 99,95% e un TOF pari a 50000 h⁻¹; nelle stesse condizioni, utilizzando 2-piridildifenilfosfina come legante, si ottiene una selettività del 98% e un TOF pari a 40000 h⁻¹.

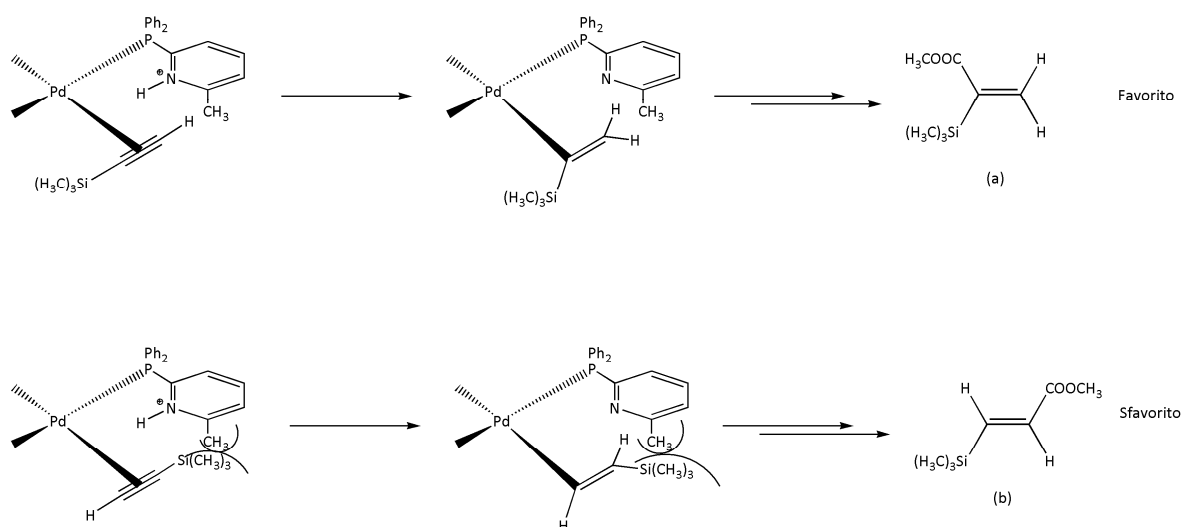
In tutte le prove di carbonilazione di (trimetilsilil)acetilene, effettuate mediante l'utilizzo di questo sistema catalitico, è stata ottenuta una miscela dei due isomeri ramificato (**a**) e lineare *trans* (**b**) (**Schema 3.8**). Il rapporto isomerico ramificato/lineare è risultato sempre superiore al 90%.



Cat.: Pd(OAc)₂ / 2-(6-metil)piridildifenilfosfina / CH₃SO₃H

Schema 3.8 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene catalizzata dal sistema Pd(OAc)₂ / 2-(6-metil)piridildifenilfosfina / CH₃SO₃H.

La selettività di questo sistema catalitico verso l'isomero ramificato **(a)** è conseguenza del fatto che la 2-(6-metil)piridildifenilfosfina influenza la regioselettività della reazione¹³. Nello **Schema 3.9** infatti, si può notare che la formazione dell'isomero lineare *trans* **(b)** è sfavorita rispetto alla formazione dell'isomero ramificato **(a)**, a causa dell'ingombro sterico provocato dal metile in posizione 6 dell'anello piridinico.



Schema 3.9 Influenza del legante 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina sulla regioselettività della reazione.

Sono state eseguite numerose prove variando di volta in volta le condizioni di reazione, in modo da ottimizzare la conversione della reazione e la selettività verso l'isomero ramificato.

Ciascuna prova è stata eseguita variando un solo parametro alla volta, in modo da poter attribuire correttamente le variazioni eventuali.

In particolare, sono stati variati i seguenti parametri: rapporto substrato/catalizzatore, rapporto acido/fosfina, rapporto fosfina/catalizzatore, tempo di reazione, temperatura e pressione di CO.

In tutte le prove, CH₃OH è stato utilizzato sia come reagente, sia come solvente.

Le miscele di reazione sono state analizzate senza ulteriori purificazioni mediante gascromatografia. Di seguito si riporta a titolo di esempio il cromatogramma (**Figura 3.2**), ottenuto dall'analisi della miscela di reazione della Prova 3 di Tabella 3.2.

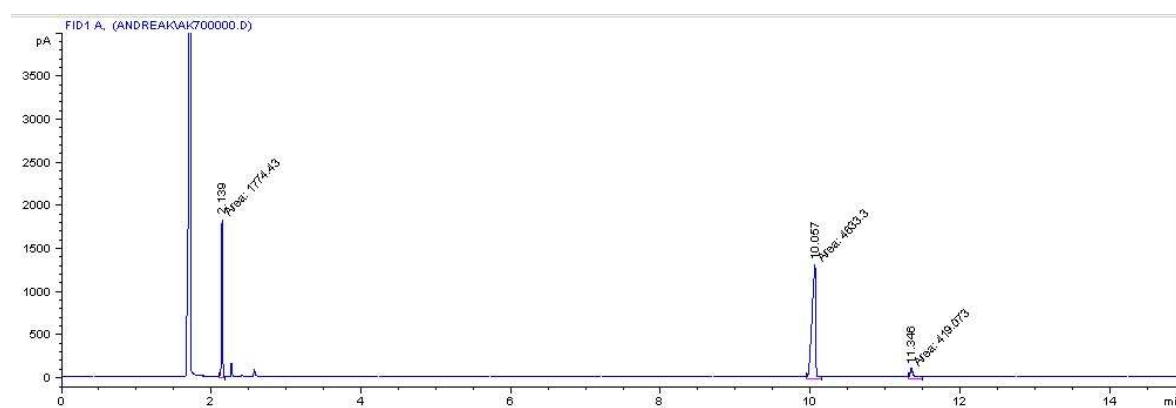


Figura 3.2 Cromatogramma ottenuta dall'analisi della miscela della reazione di Prova 3 di Tabella 3.

Nel cromatogramma si osservano i picchi attribuibili al metanolo ($t_r= 1,74$ min.), al (trimetilsilil)acetilene ($t_r= 2,14$ min.), all'estere ramificato ($t_r= 10,06$ min.) e all'estere lineare ($t_r= 11,34$ min.).

Gli esteri, purificati mediante colonna cromatografica, sono stati caratterizzati mediante ¹H NMR (**Figura 5.6**) e ¹³C NMR (**Figure 5.7**).

3.2.1 Influenza del rapporto 2-(6-metil)piridildifenilfosfina/Pd(OAc)₂

E' stata condotta una serie di reazioni di metossicarbonilazione, variando i rapporti fosfina/catalizzatore e mantenendo costanti le altre condizioni di reazione (substrato/catalizzatore = 1000, acido/fosfina = 1, p(CO) = 30 atm, temperatura = 60 °C, tempo di reazione = 3 ore).

I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 3.1.** e rappresentati graficamente in **Figura 3.3.**

Tabella 3.1 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza del rapporto fosfina/catalizzatore.

Prove	Fosfina/Pd	Acido/Pd	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a,b} (%)
1	10	10	86	95
2	20	20	87	96
3	30	30	96	98

Condizioni di reazione: substrato/catalizzatore = 1000, p(CO) = 30 atm, T = 60 °C, t = 3 h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

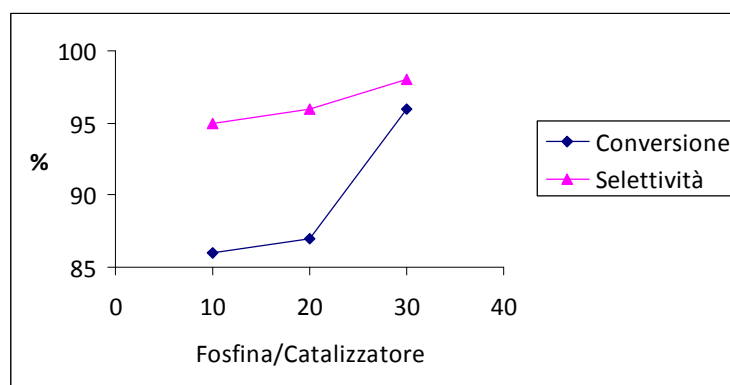


Figura 3.3 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione del rapporto fosfina/catalizzatore.

Si può notare come, all'aumentare del rapporto fosfina/catalizzatore, aumentino i valori di conversione della reazione e vi sia un miglioramento nei valori di selettività verso l'isomero ramificato.

In particolare, utilizzando un rapporto fosfina/catalizzatore pari a 30 (Prova 3, Tabella 3.1) si ottiene una conversione pari al 96% e una selettività quasi totale verso l'isomero ramificato (98%).

Per la formazione del catalizzatore *in situ* è necessario che la fosfina si coordini al palladio¹³. Si è ipotizzato che, l'aumento del valore di conversione in funzione dell'aumento del rapporto fosfina/catalizzatore, possa essere dovuto al fatto che, in certe condizioni, la

formazione del legame di coordinazione Pd-fosfina può essere favorita rispetto alla coordinazione di monossido di carbonio al centro metallico.

Dunque, in condizioni di largo eccesso di fosfina, la coordinazione della fosfina al centro metallico è favorita rispetto alla coordinazione del CO e quindi è favorita la formazione del complesso che funge da catalizzatore.

Si è scelto di utilizzare come valore massimo un rapporto fosfina/catalizzatore pari a 30, in quanto da risultati di letteratura³² si deduce che, aumentando ulteriormente il rapporto fosfina/catalizzatore la conversione diminuisce.

Tale diminuzione può essere spiegata ipotizzando che, per valori di rapporto fosfina/catalizzatore superiori a 30, l'eccesso di fosfina impedisca la coordinazione dell'alchino al centro metallico e quindi il decorso della reazione.

Considerati questi risultati, per le prove seguenti è stato variato nuovamente il rapporto fosfina/catalizzatore tra 10 e 30 utilizzando un rapporto substrato/catalizzatore pari a 4000. Gli altri parametri sono rimasti invariati (acido/fosfina = 1, $p(\text{CO}) = 30$ atm, temperatura = 60 °C, tempo di reazione = 3 ore).

I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 3.2** e rappresentati graficamente in **Figura 3.4**.

Tabella 3.2 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza del rapporto fosfina/catalizzatore.

Prove	Fosfina/Pd	Acido/Pd	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	10	10	53	92
2	20	20	66	94
3	30	30	73	95

Condizioni di reazione: substrato/catalizzatore = 4000, $p(\text{CO}) = 30$ atm, $T = 60$ °C, $t = 3$ h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

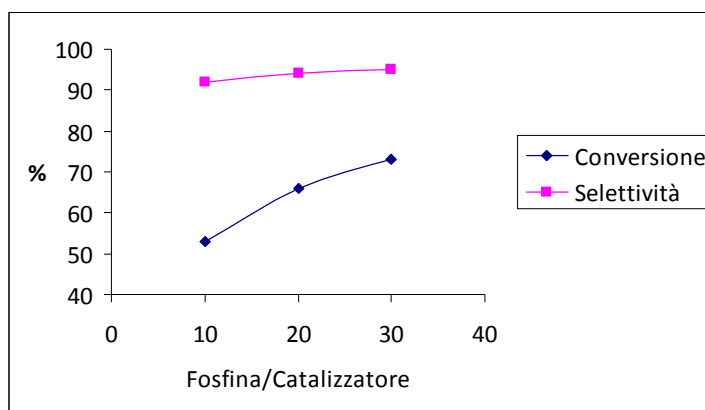


Figura 3.4 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione del rapporto fosfina/catalizzatore.

Si può osservare che, rispetto ai valori precedenti, gli andamenti della conversione e della selettività, in funzione del rapporto fosfina/catalizzatore, rimangono gli stessi. Si può notare però che, i valori di selettività diminuiscono, ma la variazione è minima.

I risultati sono comunque buoni, in quanto, nonostante il rapporto substrato/Pd sia abbastanza elevato, utilizzando un rapporto fosfina/catalizzatore pari a 30 (prova 3, Tabella 3.2), si ottengono valori discreti sia di conversione (73%), sia di selettività verso l'isomero ramificato (95%).

3.2.2 Influenza del rapporto $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/2\text{-(6-metil)piridildifenilfosfina}$

In seguito sono state eseguite alcune prove di metossicarbonilazione variando il rapporto acido/fosfina e mantenendo costanti le restanti condizioni di reazione (substrato/catalizzatore = 4000, fosfina/catalizzatore = 30, $p(\text{CO}) = 30$ atm, temperatura = 60°C , tempo di reazione = 3 ore). I valori del rapporto acido/fosfina sono stati variati tra 0,5 e 2.

I risultati vengono riportati in **Tabella 3.3** e rappresentati graficamente in **Figura 3.5**.

Tabella 3.3 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza del rapporto acido/fosfina.

Prove	Acido/Fosfina	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	0,5	17	94
2	1	73	95
3	2	52	92

Condizioni di reazione: substrato/Pd = 4000, fosfina/catalizzatore = 30, p(CO) = 30 atm, T = 60 °C, t = 3 h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

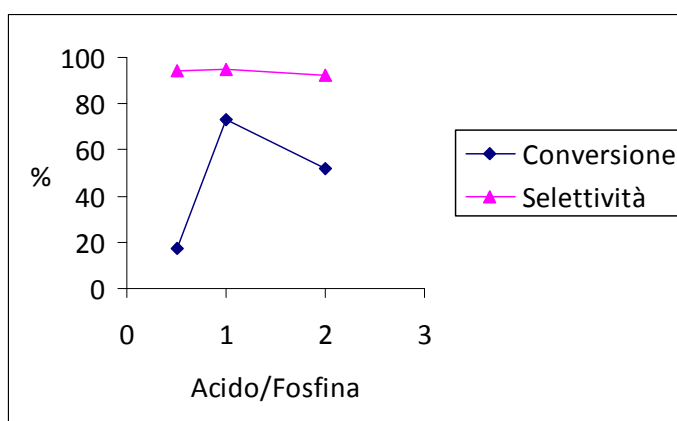


Figura 3.5 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione del rapporto acido/fosfina.

Dall'osservazione del grafico in **Figura 3.5** si può notare che, quando il rapporto acido/fosfina è unitario la conversione raggiunge il valore massimo, per valori inferiori o superiori diminuisce. Ciò sta a significare che, i migliori valori di conversione si ottengono quando l'aumento del rapporto fosfina/catalizzatore è affiancato da un aumento del rapporto acido/catalizzatore.

Questo comportamento può essere spiegato ammettendo che, in presenza di un eccesso di fosfina rispetto all'acido, nel mezzo di reazione sia presente un'elevata quantità di fosfina

non protonata, la quale rimane più saldamente legata al centro metallico e non permette la coordinazione del reagente al centro metallico, rallentando la reazione³².

Considerato che, al variare del rapporto acido/fosfina, la selettività varia molto poco, si può ipotizzare che la concentrazione di acido non influenzi la stereochimica della reazione.

Nelle reazioni condotte con rapporto acido/fosfina superiore a 1, si è osservata la presenza di un precipitato nero, che presumibilmente è la causa della diminuzione della conversione in condizioni di eccesso di acido. Si è ipotizzato che esso possa derivare dalla formazione di un precipitato di palladio metallico.

La prova in cui si è utilizzato un rapporto acido/fosfina pari a 2 è stata ripetuta con l'aggiunta di dimetilanilina come promotore della reazione, in accordo con quanto riportato da Drent per la carbonilazione del propino³³. Il meccanismo non è ancora stato chiarito, ma è possibile ipotizzare che essa si interponga tra le nanoparticelle di Pd(0) ed eviti che si formino *clusters*.

Nel primo caso è stata aggiunta una quantità di promotore pari all'eccesso di acido, nel secondo caso il promotore è stato aggiunto in modo da avere un rapporto promotore/acido pari a 5.

Dall'osservazione dei dati ottenuti si può notare che, in presenza di promotore la conversione subisce un aumento. Si ottiene infatti, un valore di conversione pari al 52% in assenza di promotore e un valore pari al 64% quando la quantità di promotore aggiunta è uguale all'eccesso di acido.

Al contrario, se viene aggiunta una quantità superiore di promotore (promotore/acido = 5), la conversione diminuisce bruscamente fino al 33%.

Si può notare inoltre che, la dimetilanilina non influenza la regioselettività della reazione, in quanto la selettività verso l'isomero ramificato rimane pressoché costante.

I risultati ottenuti vengono riportati in **Tabella 3.4** e rappresentati graficamente in **Figura 3.6**.

Tabella 3.4 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza del rapporto promotore/acido.

Prove	Promotore/Acido	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a,b} (%)
1	0	52	92
2	2	64	94
3	5	33	92

Condizioni di reazione: substrato/Pd = 4000, fosfina/catalizzatore = 30, acido/fosfina = 2, p(CO) = 30 atm, T = 60 °C, t = 3 h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

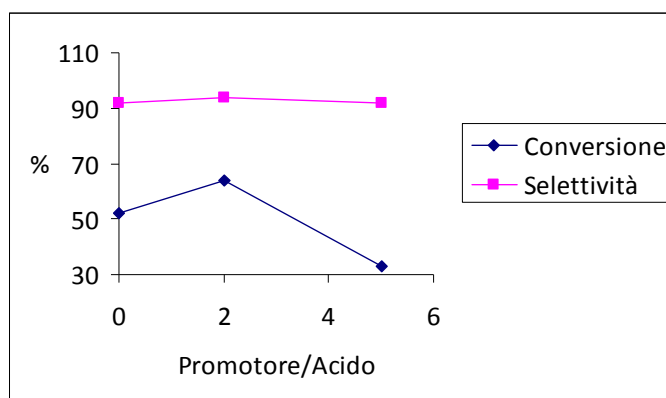


Figura 3.6 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione del rapporto promotore/acido.

3.2.3 Influenza della temperatura di reazione

Sono state eseguite quattro ulteriori prove, variando la temperatura tra 50 e 80 °C e mantenendo costanti le altre condizioni di reazione (sub./catalizzatore = 4000, fosfina/catalizzatore = 30, acido/fosfina = 1, p(CO) = 30 atm, t = 3 h.

I risultati ottenuti vengono riportati in **Tabella 3.5** e rappresentati in **Figura 3.7**.

Tabella 3.5 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza della temperatura.

Prove	Temperatura (°C)	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	50	50	95
2	60	73	95
3	70	82	94
4	80	90	93

Condizioni di reazione: substrato/Pd = 4000, p(CO) = 30 atm, fosfina/catalizzatore = 30, acido/fosfina = 1, t = 3 h.

^a conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

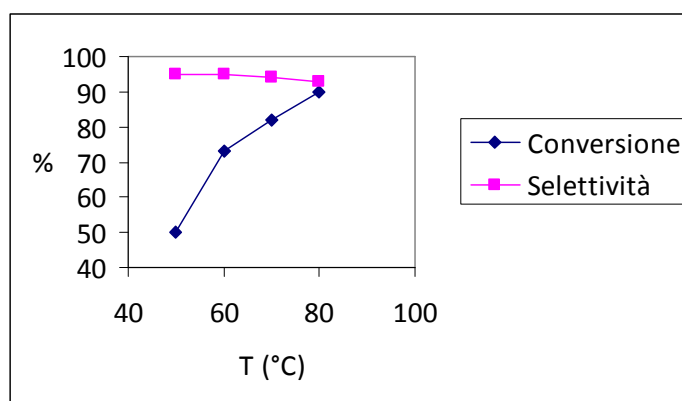


Figura 3.7 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione della temperatura di reazione.

Dall'analisi dei risultati si può notare che, come previsto, un aumento della temperatura di reazione ha come conseguenza un aumento della conversione e una diminuzione della selettività verso l'isomero ramificato desiderato. Nella prova 3 di Tabella 3.5, eseguita ad una temperatura di 70 °C, si sono ottenuti buoni risultati sia per quanto riguarda la conversione (82%), sia per quanto riguarda la selettività (94%).

3.2.4 Influenza della pressione di CO

Sono state inoltre svolte alcune prove variando la pressione di CO e mantenendo costanti le restanti condizioni di reazione (sub./catalizzatore = 4000, fosfina/catalizzatore = 30, acido/fosfina = 1, temperatura = 60 °C, tempo di reazione = 3 ore). La pressione di CO applicata è stata variata tra 20 e 40 atm.

I risultati ottenuti vengono riportati in **Tabella 3.6** e rappresentati in **Figura 3.8**.

Tabella 3.6 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza della pressione di CO.

Prove	Pressione (atm)	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	20	80	95
2	30	73	95
3	40	66	94

Condizioni di reazione: substrato/Pd = 4000, p(CO) = 30 atm, fosfina/catalizzatore = 30, acido/fosfina = 1, T = 60 °C, t = 3 h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

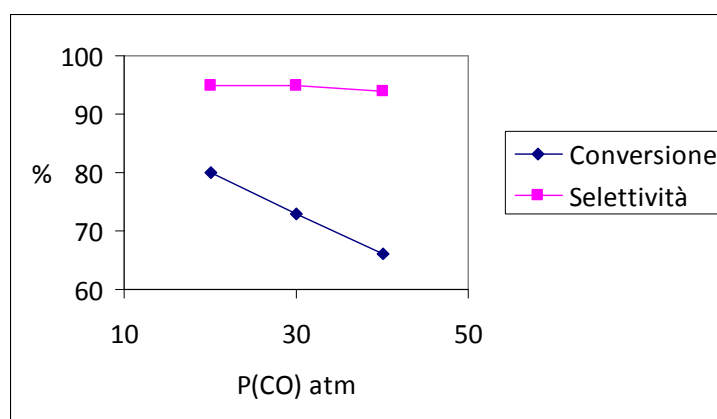


Figura 3.8 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione della pressione di CO.

Dall'analisi dei risultati si può notare che la conversione della reazione è più elevata con bassi valori di pressione di CO. Questo comportamento è probabilmente dovuto al fatto che, al di sopra di un certo valore di pressione, il CO entra in competizione con il substrato per la coordinazione al centro metallico e di conseguenza rallenta la reazione³².

3.2.5 Influenza del tempo di reazione

Sono state eseguite alcune prove variando il tempo di reazione e mantenendo costanti gli altri parametri (sub./catalizzatore = 1000, fosfina/catalizzatore = 20, fosfina/acido = 1, temperatura = 60 °C, p(CO) = 30 atm).

I risultati ottenuti vengono riportati in **Tabella 3.7** e rappresentati in **Figura 3.9**.

Tabella 3.7 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: influenza del tempo di reazione.

Prova	Tempo (ore)	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	3	87	96
2	6	93	99
3	24	95	97

Condizioni di reazione: substrato/Pd = 1000, p(CO) = 30 atm, fosfina/catalizzatore = 20, acido/fosfina = 1, T = 60 °C.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

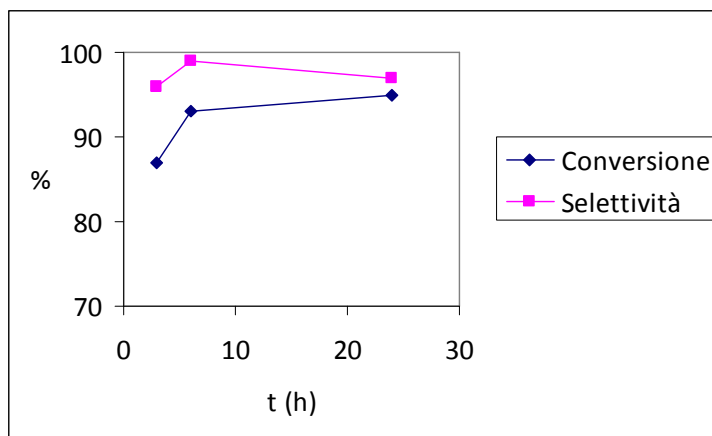


Figura 3.9 Reazione di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene: andamento della conversione e della selettività in funzione del tempo di reazione.

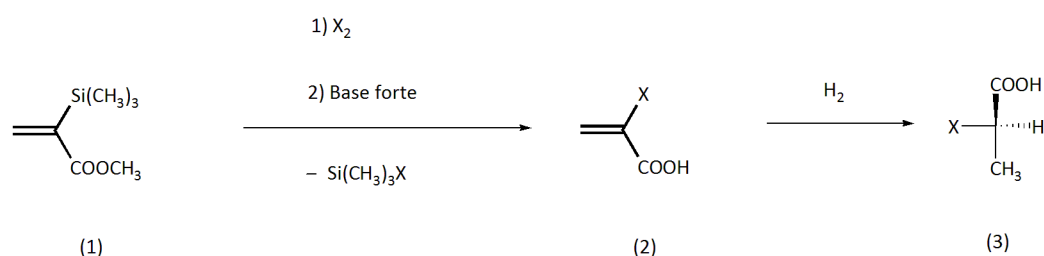
Dall'osservazione dei dati si può notare che, aumentando il tempo di reazione la selettività rimane pressoché costante, mentre la conversione aumenta. Tuttavia è evidente come la velocità di reazione diminuisca, evidentemente a causa della scarsa concentrazione del substrato ad alte conversioni.

3.3 Bromodesililazione di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile

Un metodo per ottenere acidi α -arilossi propanoici enantiomericamente puri consiste nell'eseguire una sostituzione nucleofila di fenolo su acidi α -alogeno propanoici enantiomericamente puri.

Come viene riportato di seguito in **Schema 3.10**, si possono ottenere acidi α -alogeno propanoici (**3**) mediante alogenodesililazione di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile (**1**), seguita da idrogenazione asimmetrica.

L'alogenodesililazione viene condotta in presenza di una base forte, in quanto essa permette di eliminare il (trimetilsilil)alogenuro e di idrolizzare il gruppo estereo per ottenere l'acido.



Schema 3.10 Schema di sintesi per l'ottenimento di acidi α -alogeno propanoici enantiomericamente puri a partire da 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

In letteratura sono presenti numerosi riferimenti a reazioni di alogenodesililazione di vinilsilani 2-sostituiti con gruppi alchilici^{21-23, 34}, ma non con gruppi carbossilici, come nel caso del 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

In un precedente lavoro di Tesi³¹ sono state condotte prove di alogenodesililazione su 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile, utilizzando I_2 come alogeno, ma non si sono ottenuti risultati.

Successivamente sono stati condotti dei tentativi utilizzando Br_2 come alogeno, in quanto in letteratura si riporta che è piú reattivo^{21-23, 34}.

Una soluzione di Br_2 in CH_2Cl_2 è stata aggiunta ad una soluzione di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile in CH_2Cl_2 . Si è ottenuto il dibromurato 2,3-dibromo-2-propenoato di metile con una resa del 96%. L'intermedio è stato caratterizzato mediante 1H NMR (**Figura 5.10**) e ^{13}C NMR (**Figura 5.11**).

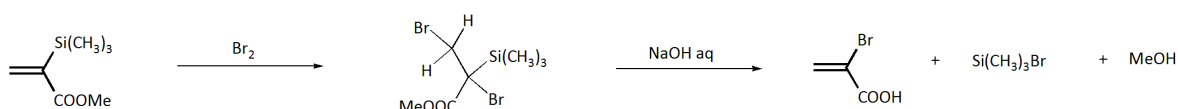
In seguito sono state eseguite numerose prove con basi differenti al fine di eliminare trimetilsililbromuro e ottenere l'alogenuro di vinile desiderato.

Estrazioni con soluzioni acquose sature di NaHCO_3 e NaHSO_4 si sono rivelate inefficaci, in quanto probabilmente si tratta di basi troppo deboli.

Anche l'aggiunta di una soluzione di NaOMe (in eccesso del 10%) non ha permesso di ottenere l'alogenuro di vinile desiderato.

Al contrario l'utilizzo di basi più forti, quali soluzioni acquose di NaOH (5%) o Na_2CO_3 (in rapporto 4:1), ha causato non solo l'eliminazione di trimetilsililbromuro, ma anche l'idrolisi del gruppo estereo e quindi la formazione dell'acido corrispondente. Il prodotto acido è stato caratterizzato mediante ^1H NMR (**Figura 5.13**).

Di seguito in **Schema 3.11** si riporta lo schema di reazione per la reazione di bromodesililazione.



Schema 3.11 Schema di reazione per la reazione di bromodesililazione di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

L'ottenimento diretto dell'acido 2-bromo-propenoico a partire da 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile costituisce un vantaggio ai fini della sintesi degli acidi 2-amilossipropanoici, in quanto in un unico passaggio di reazione è stato sostituito il gruppo trimetilsilile con un alogeno ed è stato idrolizzato il gruppo estero.

Volendo in ogni caso ottenere il 2-bromo-2-propenoato di metile, è stato condotto un ulteriore tentativo di eliminazione di (trimetilsilil)bromuro, scaldando a riflusso in CH_3CN il 2,3-dibromo-2-propenoato di metile per 18 ore, ma anche questo trattamento non ha portato a risultati soddisfacenti.

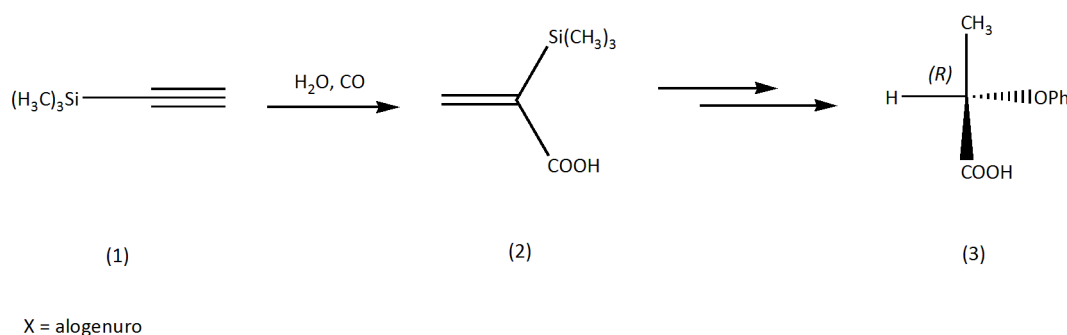
Si era scelto di adottare questa procedura, in quanto in letteratura²³ si riporta che è possibile ottenere l'eliminazione di trimetilsililbromuro da vinilsilani 2-alcil-sostituiti mediante l'utilizzo di solventi polari, ad esempio lasciando il dibromurato in CH_3CN per 12 giorni o in DMSO per 20 ore.

3.4 Idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene

Considerati i buoni risultati in conversione e selettività ottenuti nelle reazioni di metossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene, utilizzando il sistema catalitico Pd(OAc)₂, 2-(6-metil)-piridil-difenilfosfina, CH₃SO₃H, sono state eseguite successivamente reazioni di idrossicarbonilazione sullo stesso substrato utilizzando il medesimo sistema catalitico.

Dal momento che l'obiettivo finale è la sintesi di acidi 2-arilossi propanoici (**3**), la reazione di idrossicarbonilazione è preferibile rispetto alla metossicarbonilazione, in quanto permette di ottenere direttamente l'acido. Mediante la reazione di idrossicarbonilazione si ottengono però valori di conversione e di selettività inferiori rispetto a quelli ottenuti nella reazione di metossicarbonilazione. Si può ipotizzare che questo sia dovuto al fatto che, l'acido prodotto dalla reazione di idrossicarbonilazione, rimanendo nell'ambiente di reazione, possa coordinarsi al palladio come carbossilato, impedendo la coordinazione dell'alchino e della fosfina al centro metallico.

Di seguito (**Schema 3.12**) viene riportato lo schema generale di reazione per la sintesi di acidi 2-arilossi propanoici (**3**) a partire da **1**.



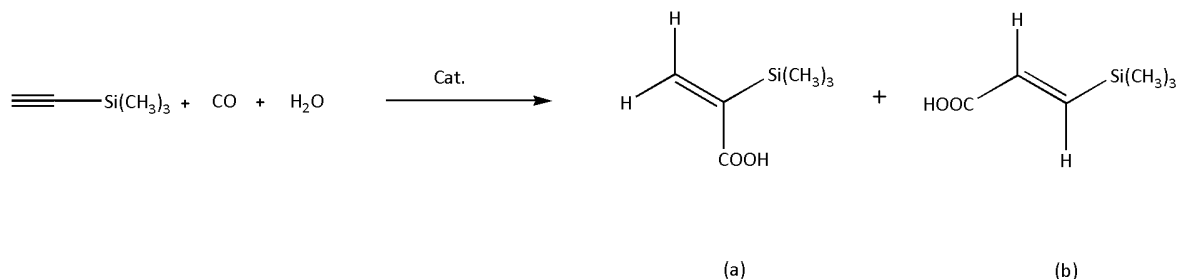
Schema 3.12 Schema di reazione per la sintesi di acidi 2-arilossi propanoici a partire da (trimetilsilil)acetilene.

La reazione di idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene, al pari della reazione di metossicarbonilazione, può portare alla formazione di tre isomeri: un isomero ramificato e due isomeri lineari *cis* e *trans*.

A causa della *cis*-stereochemica dell'addizione del palladio e dell'idruro al triplo legame^{15, 16} si ottengono solo gli isomeri ramificato e lineare *trans*. L'isomero ramificato, che

rappresenta il prodotto desiderato, è stato ottenuto sempre in percentuale superiore al 90%.

Di seguito (**Schema 3.13**) viene riportato lo schema della reazione.



Schema 3.13 Schema di reazione per la reazione di idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene.

Prove preliminari di idrossicarbonilazione di (trimetilsilil)acetilene utilizzando il medesimo sistema catalitico erano già state condotte in un precedente lavoro di Tesi³¹, ma non avevano portato a buoni risultati.

Infatti, utilizzando bassi rapporti substrato/catalizzatore (500) e temperature di reazione elevate (100 °C) in tempi lunghi (24 ore), in THF come solvente, si erano ottenute conversioni non superiori al 50%.

Sono state eseguite alcune prove variando di volta in volta le condizioni di reazione, in modo da aumentare, se possibile, i valori di conversione e di selettività verso l'isomero ramificato.

Ciascuna prova è stata eseguita variando un solo parametro alla volta, in modo da poter attribuire correttamente le variazioni eventuali.

In particolare, sono stati variati i seguenti parametri: solvente, temperatura, rapporto acido/fosfina.

3.4.1 Influenza del solvente

Sono state eseguite alcune prove variando il solvente utilizzato. La scelta del solvente non è facile, in quanto è necessario trovare un solvente organico polare in grado di solubilizzare sia il substrato organico, sia l'acqua. Sono state eseguite prove in THF, isopropanolo, terbutanolo e acetone.

Gli alcoli isopropanolo (IP) e terbutanolo (TB) non si sono rivelati buoni solventi, in quanto in tale ambiente di reazione essi possono fungere da nucleofili ed entrare in competizione con l'acqua per l'attacco al gruppo carbonilico e quindi la formazione di acido risulta ostacolata dalla concorrente formazione di estere. Quando si utilizza isopropanolo la percentuale di estere che si forma è molto elevata (58%), usando invece terbutanolo l'estere si forma in percentuale ridotta (8%). Questo comportamento si può spiegare ammettendo che il terbutanolo, essendo più ingombrante dell'isopropanolo, attacchi meno facilmente il gruppo carbonilico.

Acetone e THF si sono dimostrati invece, solventi migliori per questo tipo di reazione, in quanto solubilizzano sia il substrato sia l'acqua e non presentano il problema della eventuale reazione di esterificazione. In particolare utilizzando acetone, che è più polare, si ottengono valori di conversione maggiori (55%).

I risultati ottenuti vengono riportati in **Tabella 3.8**.

Tabella 3.8 Reazione di idrossicarbonilazione di (trimetilsil)acetilene: influenza del solvente.

Prova	Solvente	Conversione (%)	Selettività Acido ^a (%)	Selettività Ramificato ^a (%)
1	THF	49	100	93
2	IP	77	42	99
3	TB	57	92	95
4	Acetone	55	100	93

Condizioni di reazione: substrato/catalizzatore = 500, fosfina/catalizzatore = 20, acido/fosfina = 2, p(CO) = 30 atm, T = 80 °C, t = 24 h.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

3.4.2 Influenza del rapporto CH₃SO₃H/2-(6-metil)piridildifenilfosfina

Sono state eseguite alcune prove variando il rapporto acido/fosfina. In **Tabella 3.9** si riportano i dati ottenuti utilizzando acetone come solvente. Quando è stato variato il rapporto acido/fosfina le altre condizioni di reazione sono state mantenute invariate.

Tabella 3.9 Reazione di idrossicarbonilazione di (trimetilsil)acetilene: influenza del rapporto acido/fosfina.

Prova	Acido/fosfina	Fosfina/Cat.	Acido/Cat.	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a, b} (%)
1	1	30	30	43	93
2	2	20	40	55	93

Condizioni di reazione: substrato/catalizzatore = 500, p(CO) = 30 atm, T = 80 °C, t = 24 h, solvente = acetone.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

Dall'osservazione dei dati si può notare che, aumentando il rapporto acido/fosfina si ottiene un aumento del valore di conversione.

La regioselettività non viene influenzata dal rapporto acido/fosfina.

3.4.3 Influenza della temperatura

La prova 2 di Tabella 3.9 è stata ripetuta, aumentando la temperatura fino a 100 °C e mantenendo costanti le altre condizioni di reazione.

I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 3.10**.

Dall'osservazione dei dati si può notare che, l'aumento di temperatura da 80 a 100 °C provoca una grossa diminuzione di conversione.

Dal momento che nella reazione condotta a 100 °C si è notata la precipitazione di un'elevata quantità di precipitato nero, si è ipotizzato che la diminuzione di conversione sia dovuta alla parziale decomposizione del catalizzatore ad elevate temperature in condizioni di eccesso di acido.

Dall'analisi dei dati si può notare inoltre che, in condizioni di eccesso di acido, un aumento della temperatura provoca un aumento della selettività verso l'isomero ramificato.

Tabella 3.10 Reazione di idrossicarbonilazione di (trimetilsil)acetilene: influenza della temperatura.

Prova	T (°C)	Conversione ^a (%)	Selettività ^{a,b} (%)
1	80	55	93
2	100	33	100

Condizioni di reazione: substrato/catalizzatore = 500, p(CO) = 30 atm, fosfina/catalizzatore = 20, acido/fosfina = 2, t = 24 h, solvente = acetone.

^a Conversione e selettività sono state determinate per via gascromatografica.

^b Regioselettività verso l'isomero ramificato.

3.5 Sintesi del legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina

In un precedente lavoro di Tesi¹⁷ è stata sintetizzata per la prima volta la 2-furil-2-piridilfenilfosfina, che è stata utilizzata come legante per reazioni di metossicarbonilazione di fenilacetilene, ottenendo buoni risultati in attività e selettività verso l'isomero ramificato. In precedenza infatti, si era osservato che, fosfine sostituite con anelli contenenti atomi o gruppi elettrondonatori aumentano notevolmente l'attività e la selettività del sistema catalitico³⁵. Si è pensato allora di sintetizzare la 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina sostituendo il gruppo furile legato al fosforo con un gruppo benzofurile.

Il gruppo benzofurile è stato scelto al fine di aumentare l'ingombro sterico e la stabilità della fosfina, diminuendo la sensibilità all'aria. Queste modifiche auspicabilmente dovrebbero avere un effetto positivo sull'attività catalitica del sistema, aumentando la densità elettronica sul fosforo per effetto mesomerico/induttivo.

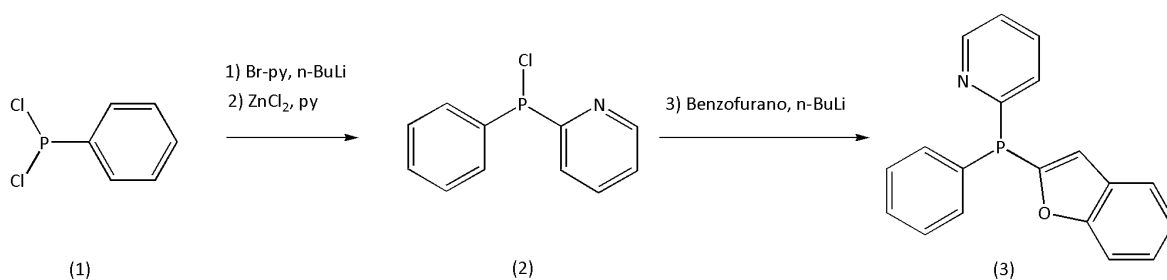
L'obiettivo era utilizzare questo legante in reazioni di carbonilazione di fenossiacetilene.

La sintesi della 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina non è nota in letteratura, ma in precedenti Lavori di Tesi^{17,31} sono presenti indicazioni utili alla sua sintesi.

La sintesi è stata dunque condotta riportando alcune modifiche a procedure descritte nei precedenti Lavori di Tesi.

La sintesi della 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina (**3**) viene condotta a partire dalla diclorofenilfosfina (**1**), disponibile commercialmente. Lo schema sintetico ideato, riportato in **Schema 3.14**, può essere suddiviso in due *step* principali:

- La sostituzione di un cloro di (**1**) con il gruppo 2-piridile per ottenere (**2**)
- La sostituzione del cloro di (**2**) con il gruppo 2-2,3-benzofurile per ottenere (**3**)



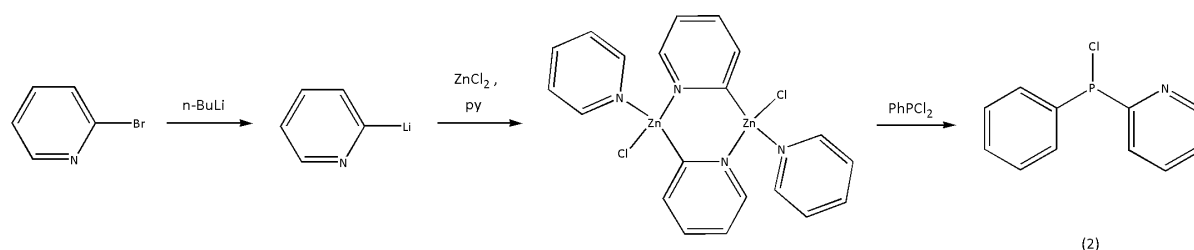
Schema 3.14 Schema generale di reazione per la sintesi di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina.

3.5.1 Sintesi dell'intermedio 2-piridilclorofenilfosfina (2)

La procedura per la sintesi di (2), riportata in letteratura³⁶, è molto laboriosa, in quanto prevede numerosi passaggi. Una complicazione ulteriore è costituita dal fatto che prodotti e reagenti sono altamente *air sensitive*.

La sintesi di (2) prevede la sostituzione di uno dei due atomi di cloro presenti sul fosforo con il gruppo 2-piridile.

Di seguito viene riportato lo schema di reazione in **Schema 3.15**.



Schema 3.15 Schema di reazione per la sintesi di 2-piridilclorofenilfosfina (2).

Dapprima viene invertita la polarità del carbonio in posizione 2 dell'anello piridinico da elettrofilo a nucleofilo mediante l'utilizzo di una base: in presenza di *n*-BuLi a partire da 2-bromo-piridina si ottiene la 2-litio-piridina.

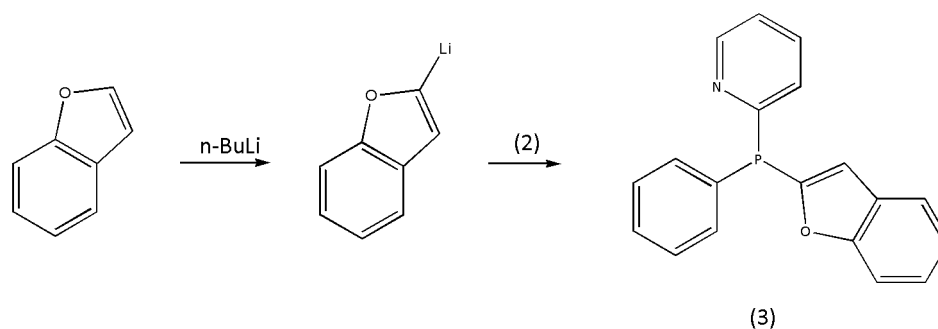
Successivamente, in presenza di un eccesso di piridina, a partire da ZnCl₂ e litio-piridina si ottiene un derivato aril-zinco dimerico. In presenza di diclorofenilfosfina, il gruppo 2-piridile si stacca dal complesso di organozinco e sostituisce il P-Cl, portando alla formazione del prodotto desiderato (2).

3.5.2 Sintesi del legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina (3)

Il secondo passaggio della sintesi di (3) è stato svolto facendo riferimento alla procedura riportata in un precedenti lavoro di Tesi per la sintesi della 2-furil-2-piridilfenilfosfina¹⁷.

Similmente a quanto effettuato nel primo *step*, nell'approccio tentato il benzofurano è stato trattato con *n*-BuLi per ottenere litio-benzofurile. Quest'ultimo può agire da nucleofilo sostituendo il cloro della 2-piridilclorofenilfosfina (2) e portare alla formazione del prodotto (3).

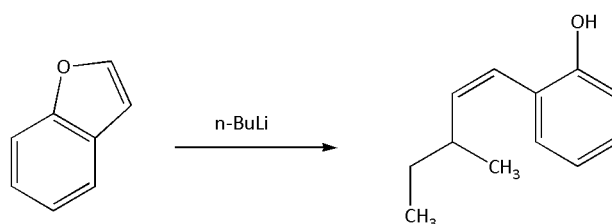
Lo schema di reazione viene riportato in **Schema 3.16**.



Schema 3.16 : Schema di reazione per la sintesi di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina (**3**).

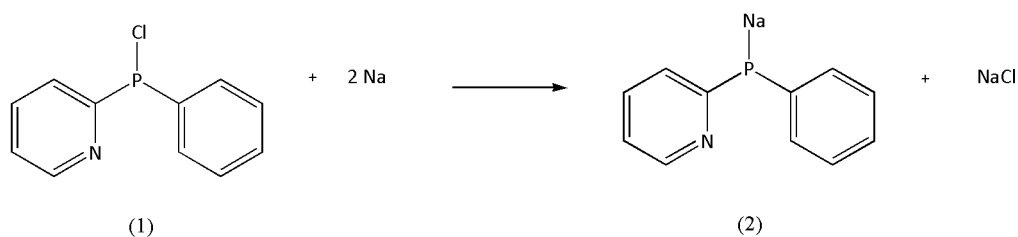
Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato mediante ^{31}P NMR, nello spettro registrato si vedono quattro segnali per il fosforo.

Questo approccio è dunque fallito e non si è ottenuto il prodotto finale (**3**). Si ipotizza che, il trattamento con n-BuLi abbia causato l'apertura dell'anello del benzofurano³⁷ (**Schema 3.17**).

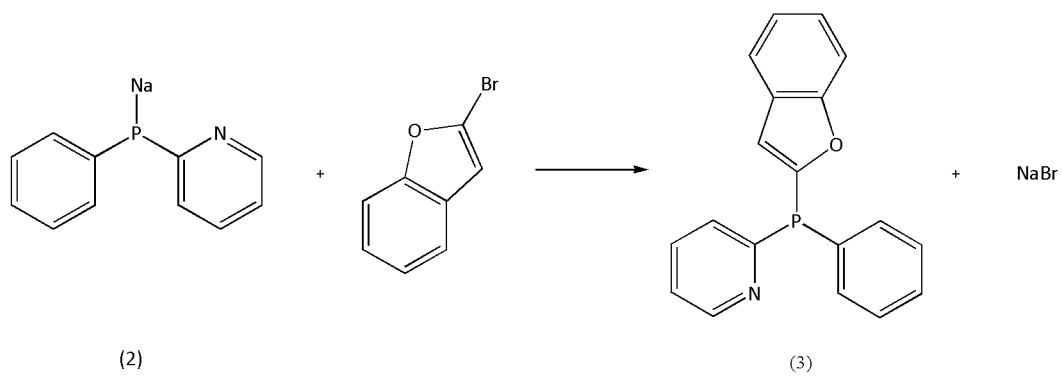


Schema 3.17 Schema di reazione per la rottura dell'anello benzofuranico ad opera di n-BuLi.

Una possibile sintesi alternativa, che verrà esplorata in futuro, prevede la formazione di 2-piridilfenilfosfuro di sodio (**2**) per trattamento di 2-piridilclorofenilfosfina (**1**) con sodio metallico (**Schema 3.18**) e la successiva sostituzione dell'atomo di cloro con il gruppo benzofurile per trattamento con bromo-benzofurile (**Schema 3.19**). La sintesi di bromo-benzofurile è riportata in letteratura³⁸.



Schema 3.18 Schema di reazione per la sintesi di 2-piridilfenilfosfuro di sodio.



Schema 3.19 Schema alternativo per la sintesi di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina.

4 CONCLUSIONI

4.1 Conclusioni

Nel presente lavoro di Tesi è stata studiata l'attività del sistema catalitico Pd(OAc)₂/2-(6-metil)piridildifenilfosfina/CH₃SO₃H nella reazione di carbonilazione di (trimetilsilil)acetilene. Sono state eseguite reazioni di metossicarbonilazione e di idrossicarbonilazione e, di entrambe, sono state variate le condizioni di reazione, in modo da ottimizzare la conversione e la selettività verso il prodotto carbonilato ramificato. Quest'ultimo rappresenta un intermedio per la sintesi di acidi α-arilossipropanoici enantiomericamente puri.

Nelle reazioni di metossicarbonilazione si sono ottenuti valori elevati di conversione (73%) e di selettività (95%), anche in condizioni blande (substrato/Pd = 4000, fosfina/Pd = 30, acido/fosfina = 1, T = 60 °C, P(CO) = 30 atm, t = 3 h). In particolare si è sperimentato che:

- Un aumento del rapporto substrato/catalizzatore provoca una diminuzione del valore di conversione e una leggera diminuzione del valore di selettività.
- All'aumentare del rapporto fosfina/catalizzatore aumentano conversione e selettività.
- I migliori valori di conversione si ottengono quando il rapporto acido/fosfina è unitario; la regioselettività non è influenzata da questo parametro.
- Bassi valori di pressione di CO (20 atm) causano un aumento di conversione.
- L'aumento della temperatura porta ad un aumento di conversione, ma ad una diminuzione della selettività.
- Aumentando il tempo di reazione a 24 ore, la conversione diventa quasi quantitativa.

Purtroppo nella reazione di idrossicarbonilazione non si sono ottenuti risultati altrettanto soddisfacenti. Anche variando le condizioni di reazione, non si sono ottenuti valori di conversione superiori al 55%.

Il parametro più importante è il solvente di reazione, i risultati migliori si sono ottenuti utilizzando tetraidrofurano o acetone.

In questo caso appare che, raddoppiando la quantità di acido rispetto alla fosfina il valore di conversione aumenta e la selettività rimane pressoché costante.

Inoltre si è osservato che, un aumento di temperatura da 80 °C a 100°C in condizioni di eccesso di acido provoca una diminuzione della conversione e un aumento della selettività.

Sono state eseguite inoltre reazioni di bromodesililazione del prodotto ramificato carbonilato. A partire da 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile mediante bromurazione e successiva eliminazione di (trimetilsilil)bromuro in presenza di base forte si è ottenuto l'acido 2-bromo-2-propenoico, importante intermedio della sintesi degli acidi 2-arylpropanoici.

Lo studio della sintesi del legante 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina non ha portato a buoni risultati, in quanto lo schema sintetico sperimentato non ha avuto successo. E' stata ipotizzata una via di sintesi alternativa, ma non c'è stato il tempo per verificarla.

5 PARTE SPERIMENTALE

5.1 Purificazione dei reagenti e dei solventi

I solventi ed i reagenti ad elevato grado di purezza, acquistati direttamente dalle ditte fornitrici, sono stati impiegati come pervenuti, senza ulteriori purificazioni.

Nei casi in cui è stato necessario operare in condizioni di assenza di ossigeno e acqua, i reagenti e i solventi sono stati distillati e anidrificati secondo le procedure riportate in letteratura³⁹. Le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte utilizzando tecniche Schlenk.

5.2 Strumentazione utilizzata per le reazioni di carbonilazione

Le reazioni di carbonilazione sono state eseguite in una autoclave di acciaio Aisi 316, avente capacità pari a 150 mL e provvista di camicia esterna di coibentazione.

La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione mediante l'utilizzo di un agitatore magnetico esterno.

La temperatura è stata controllata mediante l'utilizzo di un termostato a circolazione di glicole etilenico in grado di mantenere il valore impostato di temperatura entro ± 1 °C per tutto il tempo di reazione.

5.3 Strumentazione impiegata per le analisi

5.3.1 Analisi di risonanza magnetica nucleare (NMR)

Gli spettri ^1H NMR, ^{13}C NMR e ^{31}P NMR sono stati registrati mediante uno spettrometro Bruker AC 200 e mediante uno spettrometro Bruker Avance 300.

Quando si utilizza lo strumento Bruker AC 200 si opera a 200,21 MHz per lo spettro protonico, a 50,05 MHz per lo spettro del carbonio e a 81,00 MHz per lo spettro del fosforo.

Quando si utilizza lo spettrometro Bruker Avance 300 si opera a 300,11 MHz per lo spettro protonico, a 75,4 MHz per lo spettro del carbonio e a 121,44 MHz per lo spettro del fosforo.

5.3.2 Analisi gascromatografiche (GC)

Le analisi gascromatografiche sono state eseguite con un gascromatografo Agilent 6850, equipaggiato con rivelatore FID e colonna capillare. Quest'ultima viene scelta in base alle caratteristiche degli analiti.

Per l'analisi delle miscele di esteri si utilizza una colonna capillare HP1 (100% *polydimethylsiloxane, cross-linked*, 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm); viene impostato il seguente

programma di temperatura: isoterma a 30 °C per 5 minuti e successivamente 10 °C/min fino a 250 °C, mantenuta a tale temperatura per 20 minuti.

Negli altri casi si utilizza una colonna capillare HP-FFAP (polietilenglicole modificato con acido nitrotereftalico, 30 m x 0,32 mm x 0,25 µm). Viene impostato il seguente programma di temperatura: 50 °C per 4 minuti e successivamente 20 °C/min fino a 240 °C, mantenuta a tale temperatura per 20 minuti.

5.4 Sintesi di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina

La sintesi viene eseguita seguendo il metodo riportato in un precedente Lavoro di Tesi²⁰.

In un pallone a due colli da 200 mL vengono introdotti 1,38 g (60,2 mmol) di sodio metallico. Il pallone, munito di ancoretta magnetica, tappo e coda di collegamento alla linea vuoto/N₂, viene messo sotto atmosfera di N₂.

In un altro pallone a due colli da 100 mL, munito di ancoretta magnetica, tappo e collegamento alla linea vuoto/N₂, viene preparata una soluzione miscelando 5,4 mL (30,1 mmol) di clorodifenilfosfina e 40 mL di diossano. La soluzione viene trasferita mediante sifone nel pallone contenente il sodio metallico. La soluzione risultante viene scaldata a riflusso per una notte.

Successivamente vengono aggiunti 3,4 mL (30,1 mmol) di 2-cloro-6-metilpiridina e la soluzione risultante viene lasciata in agitazione per 24 ore.

In seguito si scalda nuovamente a riflusso per 4 ore. Il solvente viene eliminato per evaporazione a pressione ridotta ed il solido bianco che si ottiene viene ripartito tra 140 mL Et₂O, 10 mL THF e 80 mL di H₂O. La fase organica viene estratta, anidrificata con MgSO₄ e privata del solvente mediante evaporazione a pressione ridotta.

La fosfina grezza viene ricristallizzata da MeOH. Si ottengono 5,42 g (19,6 mmol) di cristalli bianchi (p. f. = 81 °C) con una resa del 65%.

Il prodotto (**Figura 5.1**) viene caratterizzato mediante ¹H NMR (**Figura 5.2**), ¹³C NMR (**Figura 5.3**) e ³¹P NMR (**Figura 5.4**).

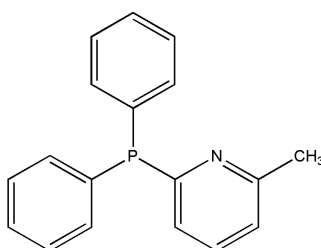


Figura 5.1 Struttura chimica di 2-(6-metil)piridildifenilfosfina.

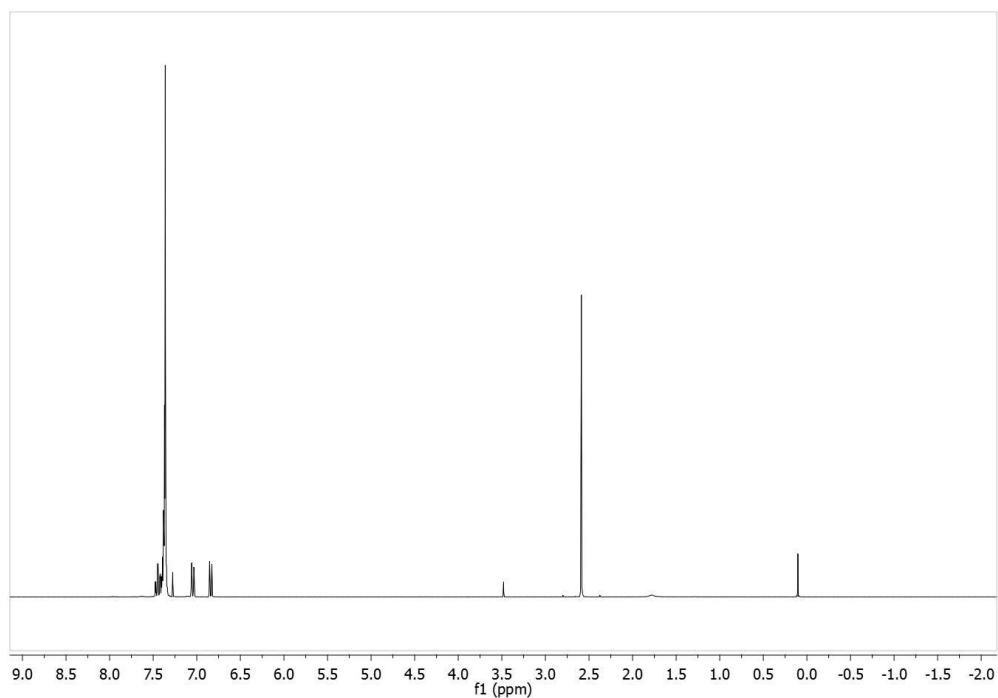


Figura 5.2 Spettro ^1H NMR di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina.

^1H NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 7,46-6,81 (m, 13H, $-\text{CH}_{\text{arom}}$); 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

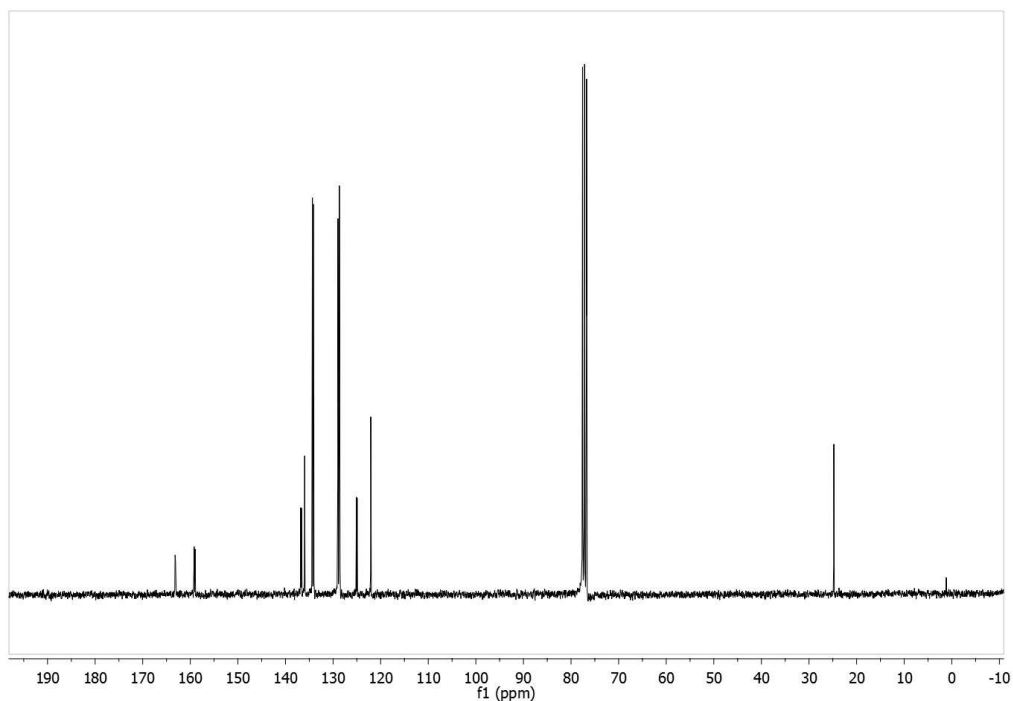


Figura 5.3 Spettro ^{13}C NMR di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina.

^{13}C NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 163,16; 159,10; 135,98; 134,22; 128,98; 128,64; 125,02, 122,07; 24,78.

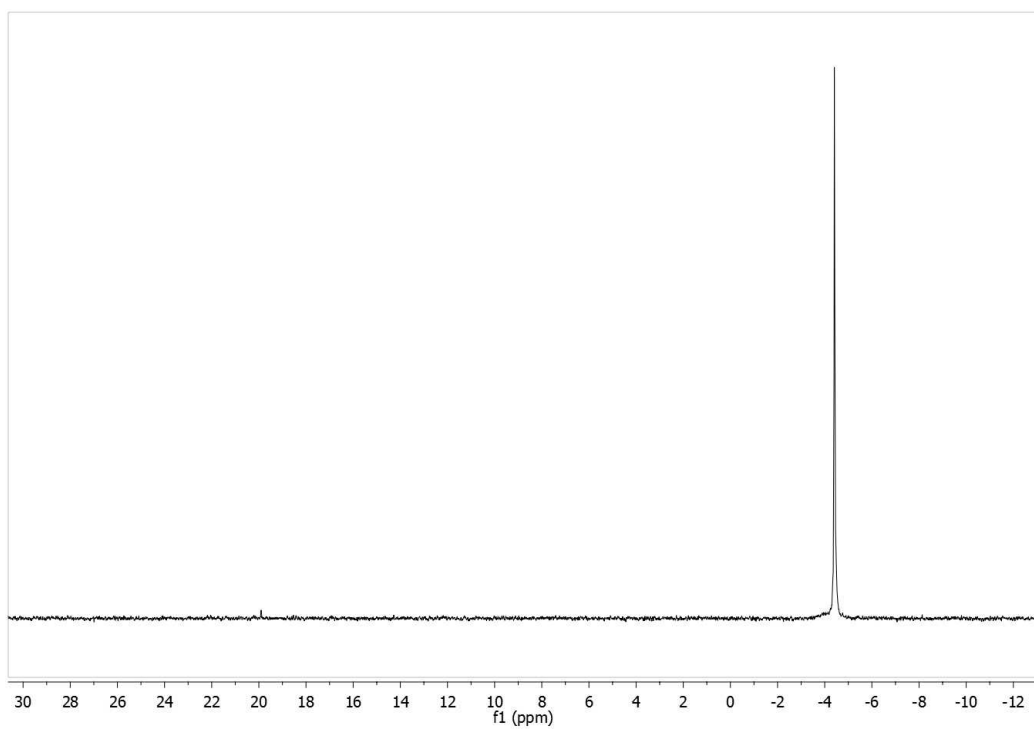


Figura 5.4 Spettro ^{31}P NMR di 2-(6-metil)-piridildifenilfosfina.

^{31}P NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): -4,41.

5.5 Metossicarbonilazione di trimetilsilil-acetilene in presenza del sistema catalitico: Pd(OAc)₂/ 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina/ CH₃SO₃H

Si descrive la procedura per questa reazione, facendo riferimento alle condizioni utilizzate nella Prova 3 di Tabella 3.2.

Si introducono in uno Schlenk, munito di ancoretta magnetica, 10 mL di MeOH, 42,70 mg ($1,5 \times 10^{-1}$ mmol) di 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina e 1,15 mg di Pd(OAc)₂ ($5,1 \times 10^{-3}$ mmol).

La soluzione risultante viene degasata mediante tre cicli vuoto/azoto. Successivamente, in flusso di N₂, vengono aggiunti con una pipetta graduata 2,90 mL (20,6 mmol) di trimetilsililacetilene e con una microsiringa 10 μL ($1,5 \times 10^{-1}$ mmol) di CH₃SO₃H.

La soluzione viene nuovamente degasata, avendo cura di immergere lo Schlenk in un bagno acqua/ghiaccio, per evitare di perdere parte dei reagenti più bassobollenti.

Questa soluzione viene trasferita in autoclave in flusso di N₂ mediante l'utilizzo di un sifone. In seguito l'autoclave viene caricata con 30 atm di CO e riscaldata ad una temperatura di 60 °C per una durata di 3 ore. Terminata la reazione l'autoclave viene raffreddata e vengono sfiatati i gas.

Mediante analisi gascromatografiche vengono determinate la conversione dell'alchino e la composizione della miscela di esteri (**Par. 5.3.2**).

5.5.1 Recupero degli esteri

Solvente e reagente non convertito vengono eliminati dal grezzo di reazione per evaporazione mediante l'utilizzo di un evaporatore rotante.

Si ottiene un olio marrone, da cui vengono estratti gli esteri con toluene. Il toluene viene allontanato per evaporazione a pressione ridotta con l'evaporatore rotante e con la pompa da vuoto.

Il grezzo che si ottiene viene purificato mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente una miscela 1:1 di acetato di etile: esano.

Si ottiene una miscela di esteri ramificato e lineare con una resa del 44% rispetto alla miscela grezza di partenza.

Il prodotto (**Figura 5.5**) viene caratterizzato mediante ¹H NMR (**Figura 5.6**), ¹³C NMR (**Figura 5.7**), DEPT135 (**Figura 5.8**).

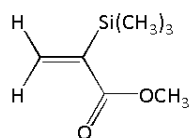


Figura 5.5 Struttura chimica di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

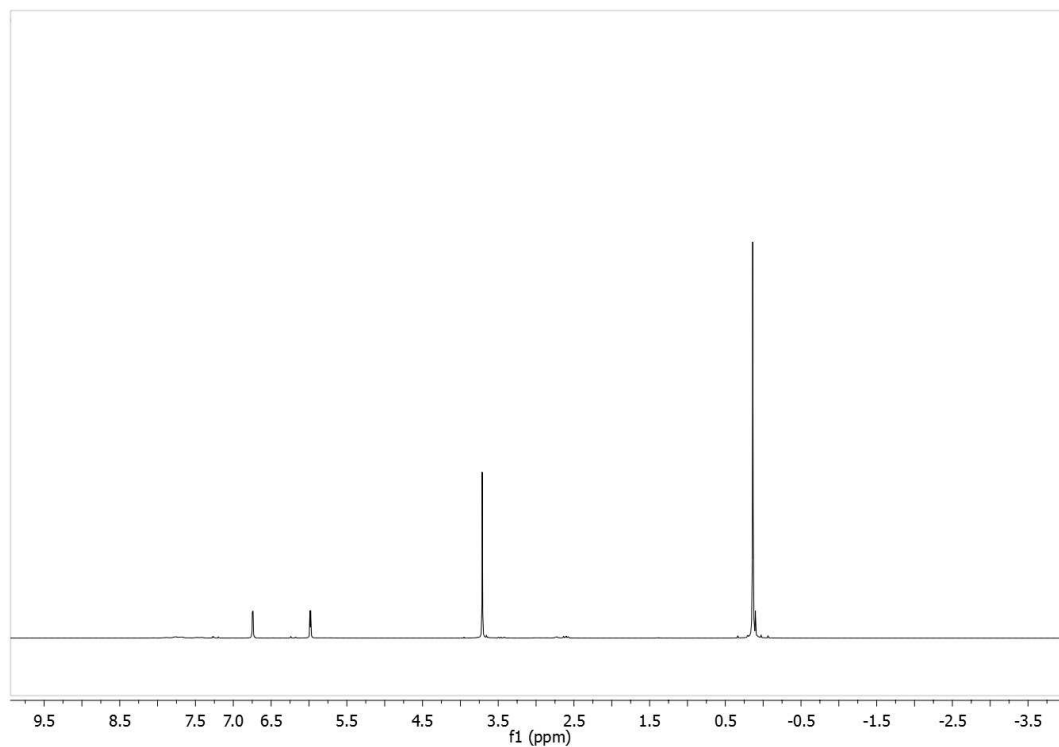


Figura 5.6 Spettro ^1H NMR di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

^1H NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 6,75 (d, 1H, $^2J_{\text{H}}=3$ Hz, $-\text{CH}_2$); 5,99 (d, 1H, $^2J_{\text{H}}=3$ Hz, $-\text{CH}_2$); 3,71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 0,14 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

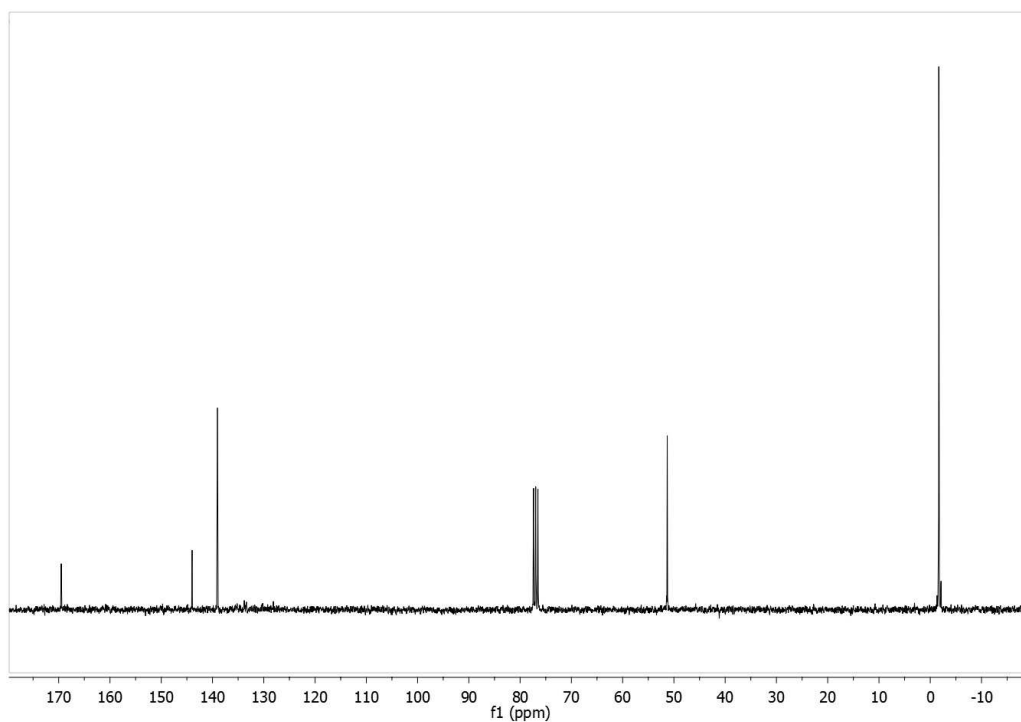


Figura 5.7 Spettro ^{13}C NMR di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

^{13}C NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 169,71 (C_{carb}); 144,03 (C^{IV}); 139,53 (CH_2); 51,51 (OCH_3); -1,60 (SiCH_3).

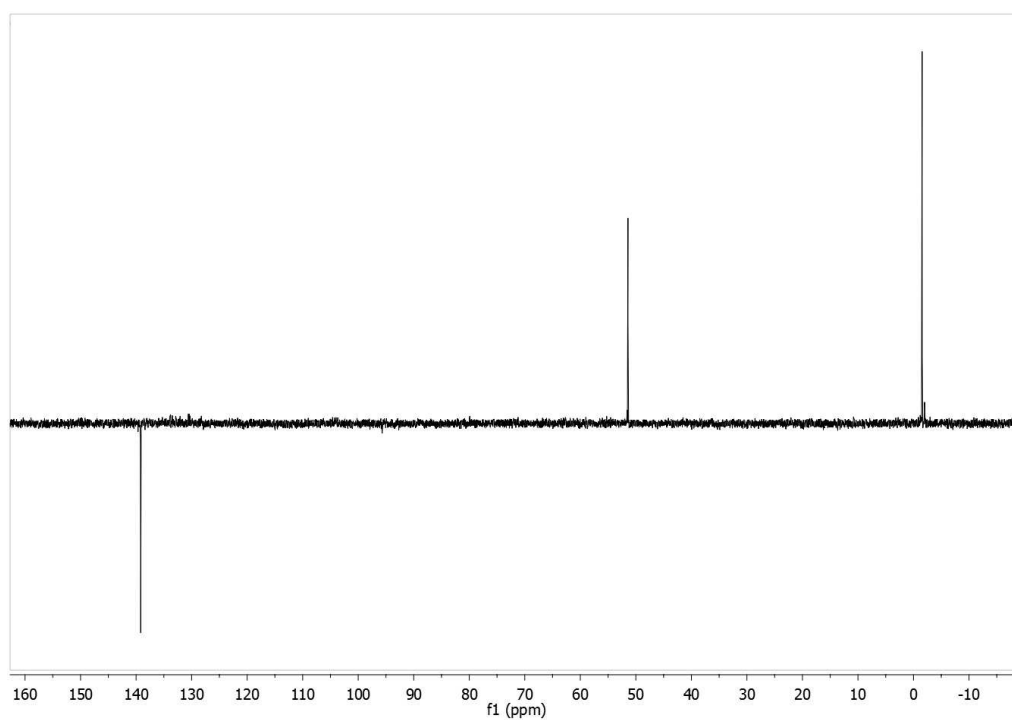


Figura 5.8 Spettro DEPT135 di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.

5.6 Sintesi di 2,3-dibromo-2-(trimetilsilil)propanoato di metile

In un pallone a due colli, munito di ancoretta magnetica, refrigerante a bolle collegato alla linea vuoto/N₂ e tappo, si introducono 0,64 g (4,1 mmol) di 2-trimetilsilil-2-propenoato di metile e 12 mL di CH₂Cl₂ anidro distillato di fresco.

Mediante imbuto gocciolatore in flusso di N₂ si aggiunge goccia a goccia (in 20 minuti) una soluzione preparata miscelando 0,21 mL (4,1 mmol) di Br₂ e 6 mL di CH₂Cl₂ anidro. La soluzione che prima era color giallo si colora di rosso. La soluzione viene riscaldata a riflusso per 4 ore e successivamente lasciata in agitazione a temperatura ambiente per una notte.

La reazione viene monitorata tramite gascromatografia (**Par. 5.3.2**).

Una volta raggiunto il completamento della reazione, il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottengono 1,21 g (3,8 mmol) di prodotto (liquido marrone) con una resa del 93%.

Il prodotto (**Figura 5.9**) viene caratterizzato mediante ¹H NMR (**Figura 5.10**) e ¹³C NMR (**Figura 5.11**).

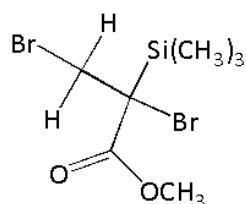


Figura 5.9 Struttura chimica di 2,3-dibromo-2-(trimetilsilil)propanoato di metile.

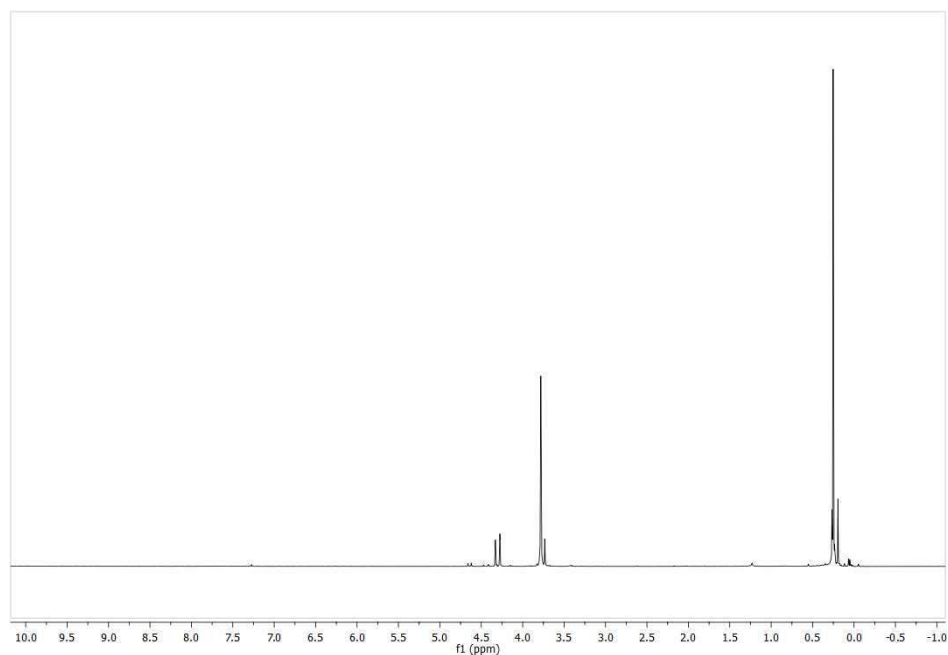


Figura 5.10 Spettro ^1H NMR di 2,3-dibromo-2-(trimetilsilil)propanoato di metile.
 ^1H NMR, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 4,31 (d, 1H, $^2J_{\text{H}} = 10$ Hz, $-\text{CH}_2$); 3,76 (d, 1H, $^2J_{\text{H}} = 10$ Hz, $-\text{CH}_2$); 3,78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 0,25 (s, 9H, $-\text{SiCH}_3$).

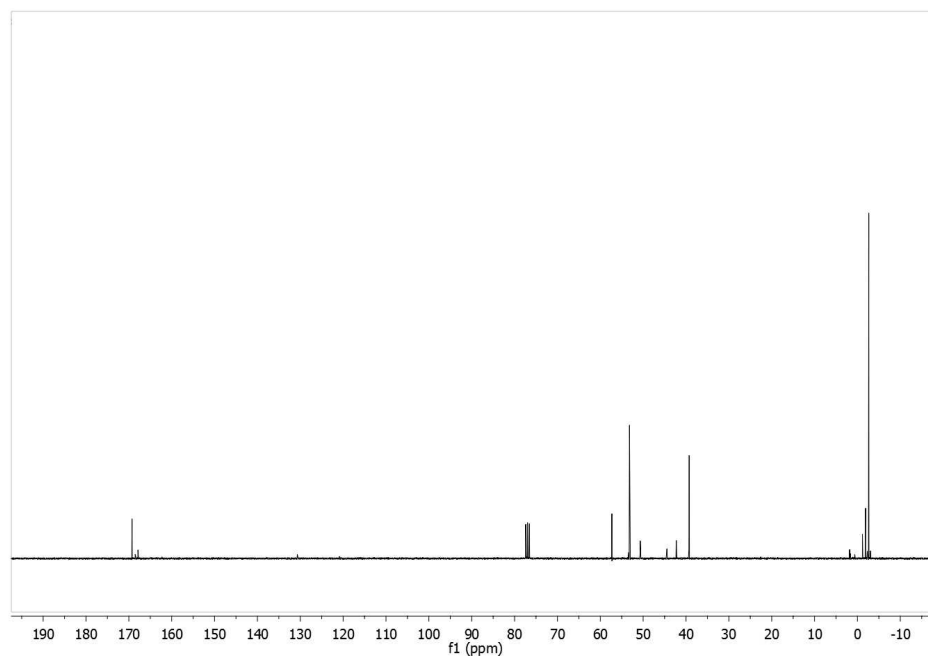


Figura 5.11 Spettro ^{13}C NMR di 2-(trimetilsilil)-2-propenoato di metile.
 ^{13}C NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 169,45 (C_{carb}); 57,32 (C^{IV}); 53,11 (OCH_3); 39,13 (CH_2); -2,81 (SiCH_3).

5.7 Sintesi dell'acido 2-bromo-2-propenoico

In un pallone ad un collo da 50 mL, munito di ancoretta magnetica e tappo di vetro si introducono 400 mg (1,26 mmol) di 2,3-dibromo-2-trimetilsililpropanoato di metile e 10 mL di THF. Successivamente si aggiungono 5 mL di una soluzione acquosa di NaOH al 10% e si lascia sotto agitazione per 2 ore. Mediante imbuto gocciolatore si separa la fase organica dalla fase acquosa. La fase acquosa viene acidificata con HCl in modo da liberare l'acido ed estratta con acetato di etile. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottengono 78 mg (0,47 mmol) di acido 2-bromopropenoico (solido arancio), con una resa del 37%.

Il prodotto (**Figura 5.12**) viene caratterizzato mediante ^1H NMR (**Figura 5.13**).

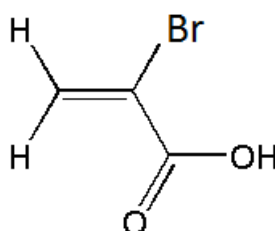


Figura 5.12 Struttura chimica di acido 2-bromo-2-propenoico.

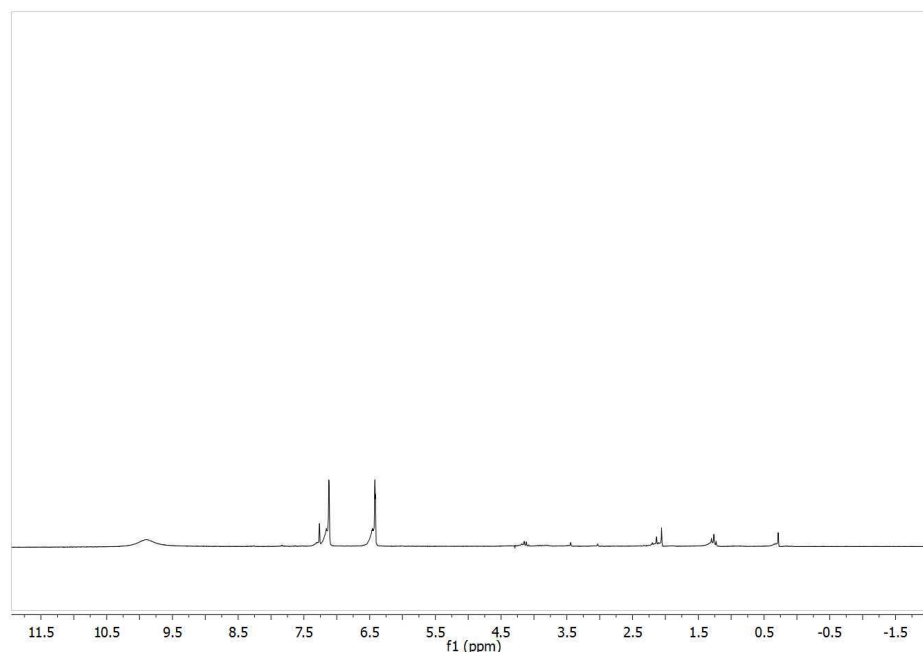


Figura 5.13 Spettro ^1H NMR dell'acido 2-bromo-2-propenoico.

^1H NMR, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 9,90 (s, 1H, -OH); 7,10 (s, 1H, $-\text{CH}_2$); 6,40 (s, 1H, $-\text{CH}_2$).

5.8 Idrossicarbonilazione di trimetilsilil-acetilene in presenza del sistema catalitico: Pd(OAc)₂/ 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina/ CH₃SO₃H

Si descrive la procedura per questa reazione, facendo riferimento alle condizioni utilizzate nella Prova 2 di Tabella 3.9.

Si introducono in uno Schlenk, munito di ancoretta magnetica, 2 mL di H₂O, 10 mL acetone, 111,0 mg ($4,0 \times 10^{-1}$ mmol) di 2-(6-metilpiridil)difenilfosfina e 4,5 mg di Pd(OAc)₂ ($2,0 \times 10^{-2}$ mmol).

La soluzione risultante viene degasata mediante tre cicli vuoto/azoto. Successivamente, in flusso di N₂, vengono aggiunti con una pipetta graduata 1,41 mL (10 mmol) di trimetilsililacetilene e con una microsiringa 52 μL ($8,6 \times 10^{-1}$ mmol) di CH₃SO₃H.

La soluzione viene nuovamente degasata avendo cura di immergere lo Schlenk in un bagno acqua/ghiaccio per evitare di perdere parte dei reagenti più bassobollenti.

Questa soluzione viene trasferita in autoclave in flusso di N₂ mediante l'utilizzo di un sifone.

In seguito l'autoclave viene caricata con 30 atm di CO e riscaldata ad una temperatura di 80 °C per una durata di 24 ore.

Terminata la reazione, l'autoclave viene raffreddata e vengono sfiatati i gas.

Mediante analisi gascromatografiche vengono determinate la conversione dell'alchino (**Figura 5.14**) e la composizione della miscela di acidi (**Par. 5.3.2**).

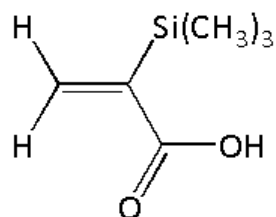


Figura 5.14 Struttura chimica dell'acido 2-(trimetilsilil)-2-propenoico.

5.9 Sintesi di 2-piridilfenilclorofosfina

La sintesi della 2-piridilclorofenilfosfina è stata eseguita riportando alcune modifiche al metodo riportato in letteratura³⁶.

In un pallone a due colli munito di ancoretta magnetica, tappo di vetro e coda collegata alla linea vuoto/N₂ si fondono sottovuoto 11,27 g (83 mmol) di ZnCl₂ scaldando con la pistola termica. Lo ZnCl₂ non si fonde completamente, ma si formano vapori ed il solido si colora di verde chiaro/grigio. Lo ZnCl₂ viene sciolto sotto agitazione magnetica introducendo 25 mL di Et₂O anidro distillato di fresco.

In un pallone a tre colli da 500 mL munito di tappo, agitatore meccanico, refrigerante a bolle con coda a tre vie collegata alla linea vuoto/N₂, si prepara una soluzione miscelando 35,0 mL (87 mmol) di n-BuLi (2,5 M in esano) e 50 mL di Et₂O.

Una soluzione preparata sciogliendo 7,5 mL di 2-bromopiridina (78 mmol) in 12 mL di Et₂O, viene aggiunta goccia a goccia (in 30 minuti) mediante imbuto gocciolatore alla soluzione di n-BuLi. Durante l'aggiunta la temperatura viene mantenuta attorno ad un valore di -80 °C, utilizzando un bagno acetone/N₂ liquido. La soluzione, che inizialmente è di colore arancio, diventa marrone.

Successivamente la soluzione di ZnCl₂ in Et₂O viene aggiunta lentamente mediante sifone, mantenendo la temperatura del bagno tra -80 e 60 °C. A seguito dell'aggiunta la soluzione si colora di rosa.

Una volta raggiunta la temperatura ambiente, viene aggiunta mediante imbuto gocciolatore una soluzione costituita da 25 mL (310 mmol) di piridina in 50 mL di THF. Si agita per un'ora e, interrotta l'agitazione, si nota la precipitazione di un solido bianco e la presenza di un liquido rosso in superficie. Il liquido surnatante decantato viene eliminato mediante sifone. Viene eseguito un secondo lavaggio del precipitato con una porzione di Et₂O ed il solvente viene successivamente eliminato mediante sifone.

Al precipitato viene aggiunta una soluzione costituita da 25 mL (310 mmol) di piridina in 75 mL di THF. La soluzione risultante viene posta in agitazione.

In un pallone a tre colli da 500 mL, munito di ancoretta magnetica, coda, tappo, refrigerante collegato alla linea vuoto/N₂, si prepara una soluzione costituita da 12 mL (87 mmol) di Cl₂PhP in 25 mL di piridina. La soluzione di colore giallo, viene raffreddata con un bagno acqua/ghiaccio/sale ad una temperatura di -10 °C. A questa soluzione viene aggiunta mediante sifone (in 30 minuti) l'altra soluzione contenente la Zn-piridina. Dopo l'aggiunta il

sistema viene lasciato riequilibrare a temperatura ambiente. La miscela è color marrone e si nota la precipitazione di un solido bianco.

La sospensione viene riscaldata a riflusso per un'ora e mezza. Al termine il solido viene allontanato mediante filtrazione su filtro a oliva.

Il volume del filtrato viene ridotto mediante evaporazione a pressione ridotta. Si ottiene un solido pecioso color marrone. Il solido viene distillato a pressione ridotta ($p= 0,01$ mmHg, $T= 140$ °C). Si ottengono 5,36 g (24 mmol) di un prodotto solido bianco con una resa del 27 % rispetto alle moli di diclorofenilfosfina di partenza.

Il prodotto (**Figura 5.15**) viene caratterizzato mediante ^{31}P NMR, δ (ppm): 66, 5 (s).

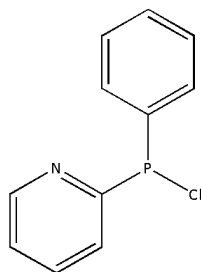


Figura 5.15 Struttura chimica di 2-piridilclorofenilfosfina.

5.10 Sintesi di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina

In un pallone a tre colli da 500 mL munito di tappo, ancoretta magnetica, refrigerante a bolle collegato alla linea vuoto/azoto, si prepara una soluzione miscelando 3,2 mL (29 mmol) di benzofurano e 10 mL di Et₂O anidro. La soluzione color arancione viene raffreddata con un bagno ghiaccio/acqua e, mediante imbuto gocciolatore, viene aggiunta goccia a goccia una soluzione costituita da 9,6 mL (24 mmol) di n-BuLi (2,5 M in esano) e 10 mL di Et₂O.

Alla soluzione di Li-benzofurile viene aggiunta mediante sifone una soluzione costituita da 5,36 g (24 mmol) di 2-piridilclorofenilfosfina e 10 mL di Et₂O anidro. La miscela di reazione viene lasciata in agitazione per 6 ore. Il solvente viene evaporato per evaporazione a pressione ridotta. Si ottiene un olio arancione, che viene caratterizzato mediante ³¹P NMR.

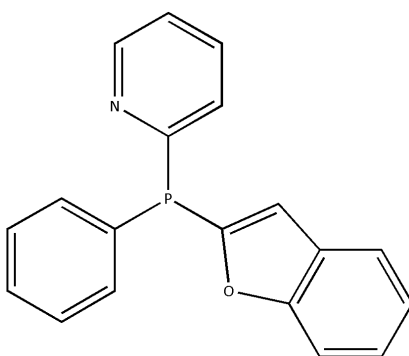


Figura 5.16 Struttura chimica di 2-(2,3-benzofuril)-2-piridilfenilfosfina.

6 BIBLIOGRAFIA

- 1 A. Heaton, *The Chemical Industry*, 2nd ed., A. Heaton Blackie Academic and Professional Ed., London, **1994**, 8.
- 2 P.C. Kearney, D. Kaufman, *Herbicide Chemistry, Degradation and Mode of Action*, M. Dekker Ed., New York, **1975**, 1.
- 3 (a) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, New York, **1983**.
(b) G. M. Coppola, H. F. Schuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*, John Wiley & Sons, New York, **1997**.
(c) H. U. Blaser., E. Schmidt, *Eds. Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.
- 4 I. J. Colton, S. N. Ahmed, R. J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 212-217.
- 5 A. Williams, *Pestic. Sci.*, **1996**, 46, 11.
- 6 D. W. Bewick, *E. Patent 133034*, **1984**.
- 7 D. Kato, S. Mitsuda, H. Ohta, *J. Org. Chem.*, **2003**, 7234-7242.
- 8 C. Chen, S. Zhu, B. Liu, L. Wang, Q. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12616-12617.
- 9 W. S. Knowles, *J. Chem. Ed.*, **1986**, 63, 222.
- 10 P. E. Maligres, S. W. Krska, G. R. Humphrey, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3147–3150.
- 11 S. Li, S. F. Zhu, C. M. Zhang, S. Song, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8584–8585.
- 12 W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 582, 1.
- 13 E. Drent, P. Arnoldy, P. H. Budzelaar, *J. Organometal. Chem.*, **1993**, 455, 247-253.
- 14 B. Harris, *Ingenia*, **2010**, 18-23.
- 15 A. Scrivanti, V. Beghetto, E. Campagna, M. Zanato, U. Matteoli, *Organometallics*, **1998**, 17, 630-635.
- 16 L. Crawford, D. J. Cole-Hamilton, E. Drent, M. Bühl, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 1-5.
- 17 Tesi Campagna.
- 18 E. Drent, W. W. Jager, J. J. Keijsper, F. G. M. Niele, in: B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, **1996**, 2, 1119.

- 19 E. Drent, P. Arnoldy, P. H. M. Budzelaar, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1994**, 475, 57-63.
- 20 Tesi Bucella.
- 21 R. B. Miller, T. Reichenbac, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 6, 6543.
- 22 T. H. Chan, P. W. K. Lau, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 38, 3317.
- 23 A. G. Brook, J. M. Duff, *J. Organometal. Chem.*, **1976**, 121, 293.
- 24 P. F. Hudriliik, A. M. Hudriliik, R. J. Roma, R. N. Misra, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1993.
- 25 W. P. Weber, *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, **1983**.
- 26 J. M. Takacs, *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds. Pergamon Press: Oxford UK, **1995**, 3, 46.
- 27 V. V. Grushin, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 2011.
- 28 D. Zargarian, H. Alper, *Organometallics*, **1993**, 12, 712.
- 29 J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.*, **1969**, 2, 144.
- 30 R. A. Henderson, D. J. Lowe, P. Salisbury, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 489, C22.
- 31 Tesi Piovesan.
- 32 A. Scrivanti, V. Beghetto, E. Campagna, U. Matteoli, *Journal of Molecular Catalysis*, A. Chemical, **2001**, 168, 75–80.
- 33 E. Drent *et Al.*, *E. Patent 0441447A1*, **1991**.
- 34 K. E. Koenig, P. Weber, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 27, 2533-2536.
- 35 A. Scrivanti, V. Beghetto, M. Zanato, U. Matteoli, *Journal of Molecular Catalysis*, **2000**, 160, 331–336.
- 36 P. H. M. Budzelaar, J. H. G. Frijns, *Organometallics*, **1990**, 9, 1222-1227.
- 37 J. Barluenga, L. Alvares Rodrigo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3932-3935.
- 38 Y. Ji, O. Li, X. Zhang, L. Wang, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11, 4095-4101.
- 39 W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, **1988**.