



Università  
Ca' Foscari  
Venezia

Corso di Laurea magistrale  
in Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

—  
Ca' Foscari  
Dorsoduro 3246  
30123 Venezia

# ALCOSSICARBONILAZIONI DI ALCHINI FUNZIONALIZZATI

**Relatore**

Ch. Prof. Alberto Scrivanti

**Correlatore**

Dott.ssa Valentina Beghetto

**Laureando**

Serena Pozzebon

Matricola 834798

**Anno Accademico**

2014 / 2015



# **INDICE**

<b>1- Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>2- Scopo della Tesi</b>	<b>20</b>
<b>3- Risultati e Discussione</b>	<b>23</b>
3.1 Carbonilazione del fenossiacetilene in presenza del sistema catalitico di Drent	24
3.2 Carbonilazione dell'alcol propargilico in presenza del sistema catalitico di Drent	30
3.2.a) Influenza della quantità di acido	36
3.2.b) Influenza della quantità di solvente e della pressione	39
3.2.c) Studio dell'effetto del solvente	40
<b>4- Conclusioni</b>	<b>42</b>
<b>5- Parte Sperimentale</b>	<b>44</b>
5.1 Apparecchiature impiegate e metodi analitici	45
5.2 Reagenti impiegati	46
5.3 Sintesi dell'1-((E)-1,2-diclorovinilossi)benzene	47
5.4 Sintesi del fenossiacetilene	49
5.5 Carbonilazione del fenossiacetilene in presenza del sistema catalitico Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>2</sub> Py/CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	51
5.6 Carbonilazione dell'alcol propargilico in presenza del sistema catalitico Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>2</sub> Py/CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	52
5.7 Carbonilazione dell'alcol propargilico in presenza del sistema catalitico Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>2</sub> Py/CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H con solventi clorurati	55
5.8 Purificazione dei solventi	56
5.9 Purificazione della 2-piridildifenilfosfina	57
<b>Bibliografia</b>	<b>60</b>

# **1 INTRODUZIONE**

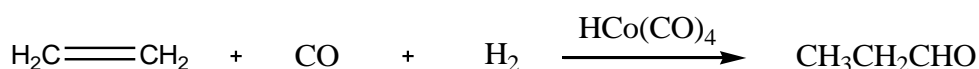
La funzionalizzazione di substrati per la produzione di composti ossigenati con elevata selettività è una sfida che ancora oggi è attuale, ed è una tematica di grande interesse per i chimici accademici e dell'industria.

Le reazioni di carbonilazione prevedono l'introduzione di una molecola di monossido di carbonio (CO) in vari substrati quali alcol, alcheni, alchini, ammine e composti aromatici. Per questo motivo il monossido di carbonio risulta essere un ottimo *building block* per la sintesi di aldeidi, acidi carbossilici ed esteri[5,7,30].

Queste reazioni sono solitamente condotte in presenza di catalizzatori a base di metalli di transizione, come cobalto, nichel, palladio, rodio e platino, che ne facilitano il decorso[5,12,30].

Le prime vere reazioni di carbonilazione vennero condotte su substrati insaturi, quali alcheni ed alchini, negli anni '30 del novecento.

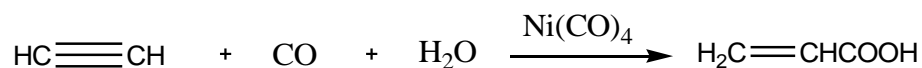
La prima reazione di carbonilazione fu scoperta da Otto Roelen, impiegato presso la Rührchemie AG, mentre investigava il meccanismo di reazione, cobalto- catalizzato, del processo Fischer-Tropsch per la sintesi di idrocarburi da monossido di carbonio ed idrogeno. Egli scoprì che l'aggiunta di etene alla miscela di gas di sintesi (CO e H<sub>2</sub>) porta alla formazione di propanale con alte rese (Schema 1.1).



**Schema 1.1** . La reazione di idroformilazione scoperta da Otto Roelen

Alla scoperta di Roelen fecero seguito gli studi sulle reazioni di carbonilazione di substrati insaturi di Walter Reppe, impiegato presso la IG Farben Chemie [5,7].

Egli scoprì che l'uso di complessi metallo carbonilici del gruppo VIII, in particolare il catalizzatore  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ , sono in grado di catalizzare l'addizione di monossido di carbonio all'acetilene per dare acidi acrilici (Schema 1.2)[7,27].



**Schema 1.2 .** Sintesi di acido acrilico da acetilene

Queste due scoperte posero le basi per tutti i successivi studi che portarono alla scoperta dei processi di carbonilazione come li conosciamo ancora oggi.

In particolare, la produzione di acidi acrilici è ancora oggi di grande importanza in quanto essi sono degli intermedi (monomeri) molto importanti per la sintesi di materiali polimerici largamente impiegati nel settore dei rivestimenti e degli adesivi.

In genere, il problema più grande che si deve affrontare nelle reazioni degli alchini con il CO è la loro bassa reattività; per questo motivo, la reazione di carbonilazione proposta da Reppe richiede condizioni operative molto severe, si tratta infatti di una reazione che necessita di una temperatura superiore ai 200 °C, una pressione di oltre 100 bar e un co-catalizzatore[5,7,30]. In queste condizioni, inoltre, si possono formare sottoprodotti indesiderati anche in quantità non trascurabili.

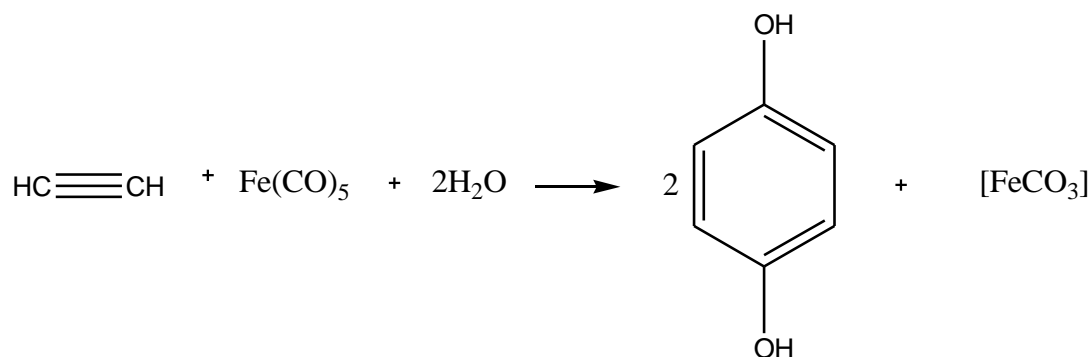
Un buon sistema catalitico, tuttavia, non deve dare solo risultati in termini di attività catalitica, cioè elevate velocità di reazione con condizioni il più blande possibili, ma anche essere dotato di alta chemoselettività sfavorendo la formazione di sottoprodotti, così da rendere la fase successiva di purificazione del prodotto principale il più rapida ed economica possibile[31].

Il sistema catalitico a base di nichel tetracarbonile, nonostante le condizioni di reazione richieste, la tossicità e l'instabilità[11] è stato utilizzato per molto tempo, come per esempio nelle reazioni di carbonilazione di substrati propargilici proposte da Chiusoli[22] e Rosenthal *et al.*[23,24].

Infatti, tra tutti i complessi metallo-carbonilici studiati (per esempio  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ,  $\text{H}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ ,  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ ) il  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  è quello che dà i migliori risultati sia in termini di velocità che di chemoselettività.

Tra i substrati alchinnici l'acetilene è stato ampiamente usato in reazioni di carbonilazione anche per la sintesi di prodotti diversi dall'acido acrilico. Alcuni esempi sono riportati qui di seguito:

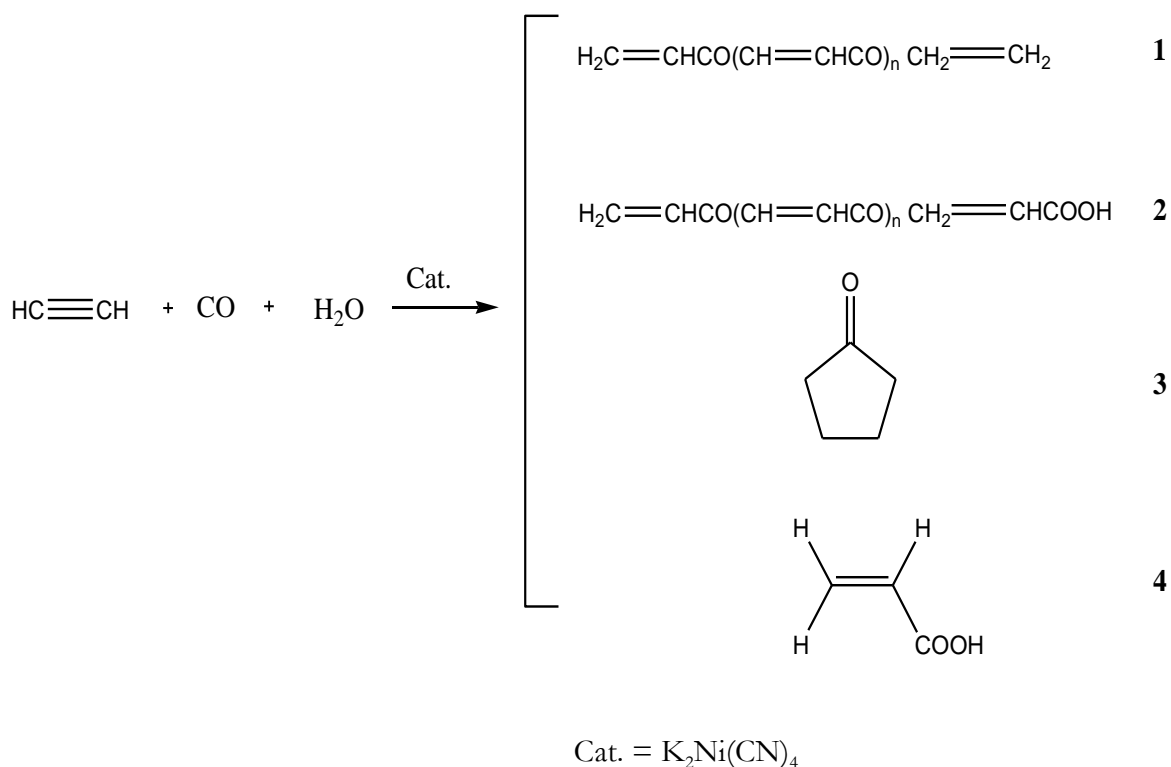
1. Sintesi dell'idrochinone in presenza di complessi catalitici a base di ferro carbonile (Schema 1.3)[32].



Schema 1.3

2. Sintesi di polichetoni (1), acidi cheto carbossilici (2) e ciclopentanone (3) in presenza di catalizzatori a base di nichel tipo  $\text{K}_2\text{Ni}(\text{CN})_4$  con formazione dell'acido acrilico (4) come sottoprodotto (Schema 1.4) [34-35].





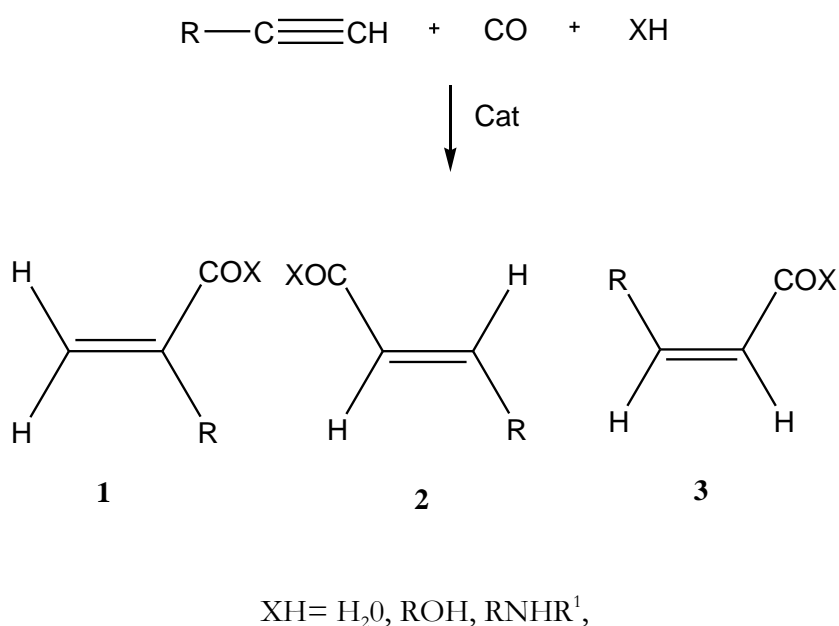
**Schema 1.4**

Il prodotto di reazione, quindi, dipende non solo dal metallo utilizzato, ma anche dal particolare complesso metallico utilizzato, dalla pressione di monossido di carbonio, dalla temperatura e dal tipo di solvente.

Per queste ragioni, le reazioni di carbonilazione continuano a ricevere una grande attenzione non solo a causa dell'innata reattività del gruppo CO, che è suscettibile sia di attacchi da parte di nucleofili sull'atomo di carbonio sia di attacchi elettrofilici sull'atomo di ossigeno, ma anche per gli effetti di polarizzazione che esercita sugli atomi e gruppi funzionali vicini, in particolare la sua capacità di stabilizzare carbanioni in posizione  $\alpha$  per delocalizzazione della carica sul doppio legame del CO[7].

Le reazioni di carbonilazione sono condotte a partire da un alchino, da monossido di carbonio (CO) ed un co-reagente nucleofilo, come H<sub>2</sub>O, ROH, etc[27]. Si ottengono, quindi, acidi acrilici se si opera in presenza di H<sub>2</sub>O, esteri se si utilizza un alcol o ammidi se viene impiegata un'ammina.

Lo schema generale per la reazione di carbonilazione di 1-alchini è presentato qui di seguito (Schema 1.5):



**Schema 1.5** . Schema generale della reazione di carbonilazione di alchini 1 sostituiti

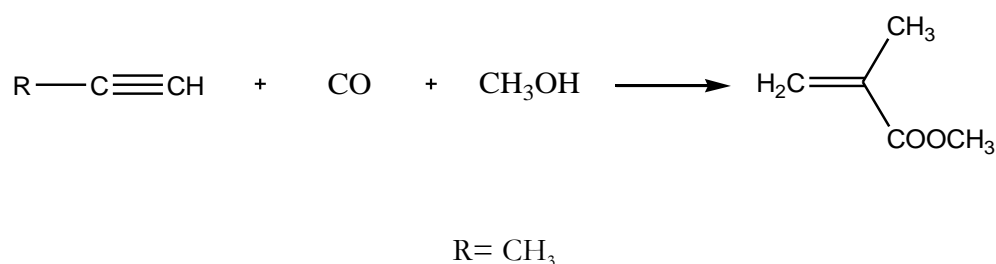
La reazione può portare alla formazione di tre isomeri distinti. L'addizione di CO, infatti, può avvenire sull'atomo di carbonio più sostituito con formazione dell'isomero ramificato(**1**), mentre il prodotto ottenuto dall'addizione all'atomo di carbonio meno sostituito porta alla miscela dei due isomeri *trans* (**2**) e *cis* (**3**), entrambi lineari.

Nella carbonilazione di alchini terminali, quindi, il sistema catalitico non deve solo essere molto attivo e chemoselettivo, ma anche regioselettivo così da dare la formazione di uno solo dei prodotti possibili.

Come già detto, l'acetilene è stato l'alchino maggiormente usato in queste reazioni, questo era dovuto al fatto che, prima di essere soppiantato dall'etilene, esso era la materia prima per eccellenza nella chimica organica industriale[36].

Oggi, l'importanza dell'acetilene è diminuita in modo considerevole a causa del suo costo e dei problemi legati alla sicurezza della sua produzione e trasformazione[5]. Le olefine in genere sono subentrate all'acetilene come "feedstock" per molti processi; infatti, sono materiali di partenza disponibili a prezzi inferiori e molto più sicuri da utilizzare e immagazzinare[30,36].

Le reazioni di carbonilazione di alchini possono trovare oggi applicazione nella trasformazione di substrati alchinnici a catena più lunga, che si ottengono dal cracking della nafta[9], come il propino utilizzato per la produzione dell'acido metacrilico e dei suoi esteri (Schema 1.6).



**Schema 1.6 .** Sintesi di MMA via carbonilazione del propino

Nonostante la sintesi del MMA via carbonilazione del propino sia il processo più "atom economical" per la sintesi del metilmetacrilato, la mancanza di un sistema catalitico efficiente ha ostacolato il suo sviluppo ed applicazione a livello industriale[5,9].

Studi abbastanza recenti condotti dalla Shell hanno portato alla scoperta di un processo commercialmente attuabile che viene condotto in presenza di catalizzatori a base di palladio[27].

## IL SISTEMA CATALITICO SHELL

La presenza di un efficiente sistema catalitico è la chiave per la buona riuscita di un processo di carbonilazione e, in genere, c'è un forte stimolo per lo sviluppo di processi catalitici innovativi a basso costo, puliti e che portino ad alte rese. L'uso di metalli di transizione in chimica organica è stato uno dei *leitmotiv* dello sviluppo della chimica nella seconda metà del secolo scorso[10]. In particolare si è privilegiato lo studio e lo sviluppo di nuovi sistemi catalitici meno pericolosi, più longevi e in grado di operare in condizioni blande.

Ad esempio, sostanziali cambiamenti alle condizioni di reazione furono possibili in seguito alle modifiche al processo di Reppe introdotte da Wilkinson, Heck e Tsuji[22] con l'impiego di leganti fosfinici in reazioni catalizzate da palladio e rodio. I processi richiedono condizioni più blande ma sono condotti con efficienze superiori rispetto a quelli realizzati da Reppe. Alcuni esempi di catalizzatori efficienti e stabili per reazioni di carbonilazione sono il  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  e il  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2\text{CO}]$  [6,8,9].

Con questi nuovi sistemi catalitici, le reazioni di carbonilazione sono diventate degli ottimi mezzi sintetici, versatili e puliti per l'ottenimento di svariati prodotti. E' possibile lavorare a basse temperature (minori di 100 °C), pressioni prossime a quella atmosferica e con quantità minime di catalizzatore.

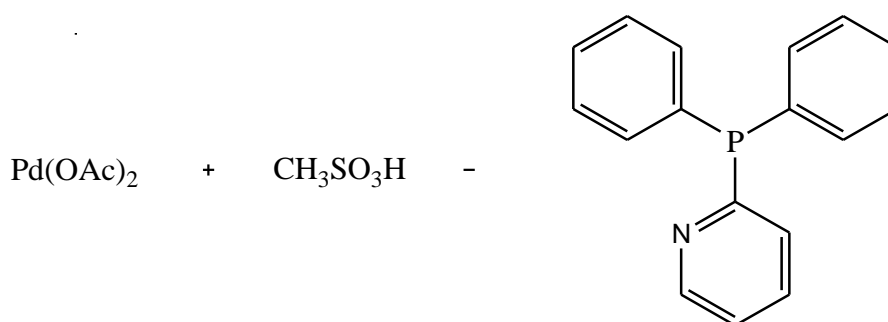
Nonostante i progressi sopra citati, in America ed Europa Orientale sono ancora presenti ed operativi processi per la produzione di acidi ed esteri acrilici a partire da acetilene e catalizzati da  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ [36].

La BASF, ad esempio, utilizza un precursore del nichel tetracarbonile,  $\text{NiBr}_2$ , attivato con l'addizione di un promotore a base di rame,  $\text{CuI}$ , per la produzione di acidi acrilici da acetilene ad una temperatura di 180-205 °C e con una pressione di 55 atm [5].

In particolare, è stato scoperto che i catalizzatori a base di palladio sono particolarmente efficaci per una varietà di reazioni di carbonilazione, grazie alla

loro capacità di catalizzare processi a temperature e pressioni inferiori rispetto ad altri sistemi catalitici[30].

La svolta si ebbe a metà degli anni '90 presso la Shell in Olanda dove il ricercatore olandese E. Drent [9] mise a punto un nuovo sistema catalitico omogeneo, preparato *in situ*, composto da tre elementi principali: un precursore a base di palladio, il palladio acetato ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ), un legante fosfinico, la 2-piridildifenilfosfina ( $\text{PPh}_2\text{Py}$ ) ed una acido debole, l'acido metansolfonico ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) (Figura 1.1).



**Figura 1.1** . Sistema sviluppato da E. Drent

Questo sistema si è rivelato particolarmente efficiente nella metossicarbonilazione di alchini[10].

La prima applicazione di questo sistema catalitico si ebbe nella metossicarbonilazione del propino per la sintesi di metilmetacrilato (MMA) (Schema 1.7). I risultati furono sorprendenti, infatti si ottenne una regioselettività verso il prodotto ramificato del 99% ed una velocità di reazione di 50 000 TON/ $\text{h}^{-1}$ [6,8,10,15].



Cat. = Pd(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, PPh<sub>2</sub>Py

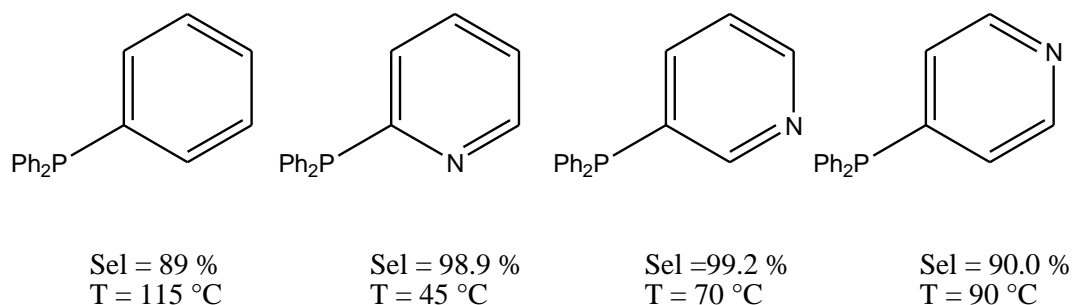
**Schema 1.7 .** Sintesi di MMA con il sistema catalitico di Drent

In questo nuovo sistema catalitico, un ruolo fondamentale è svolto dal legante fosfinico e la straordinaria efficienza è attribuita alla presenza dell'atomo di azoto sull'anello piridinico.

Infatti, passando dal sistema catalitico contenente trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) a quello contenente la 2-piridildifenilfosfina (PPh<sub>2</sub>Py) si osserva un incremento dell'attività catalitica e della selettività.

Sono stati condotti diversi studi per indagare l'attività di questo sistema catalitico in relazione alla struttura del legante, in particolare in relazione alla posizione dell'eteroatomo e alla presenza di sostituenti sull'anello piridinico.

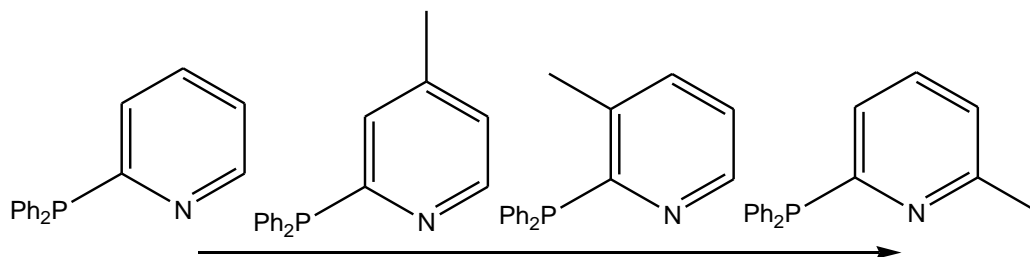
Per quanto riguarda la posizione dell'eteroatomo, si osserva una minore efficienza catalitica e selettività verso il prodotto ramificato sia che si usi la 3-PPh<sub>2</sub>Py sia la 4-PPh<sub>2</sub>Py, la quale presenta attività simile alla trifenilfosfina (Figura 1. 2) [5,16].



Sel = selettività

**Figura 1.2 .** Effetto della posizione dell'eteroatomo sulla selettività

Se si considera, invece, la presenza di sostituenti sull'anello piridinico, per esempio un metile, si nota come la sua posizione sull'anello eserciti un notevole effetto sulla regioselettività della reazione (Figura 1.3).



**Figura 1.3** . Influenza del sostituito in ordine crescente di regioselettività

Se si assume che il metile sia in posizione 6 del gruppo 2-piridina si nota un aumento della selettività fino al 99,9% verso il prodotto ramificato. Ciò non si verifica se il sostituito metilico si trova in posizione 4, dove non esercita nessun effetto in termini di selettività [5,9,16].

La dipendenza della selettività dalla posizione del sostituito metilico suggerisce che l'ingombro sterico abbia un ruolo fondamentale nel determinare la regioselettività. Infatti, si noti come la formazione dell'isomero ramificato (Figura 1.4) sia favorita rispetto alla formazione dell'isomero lineare *trans* (Figura 1.5)[9,16].

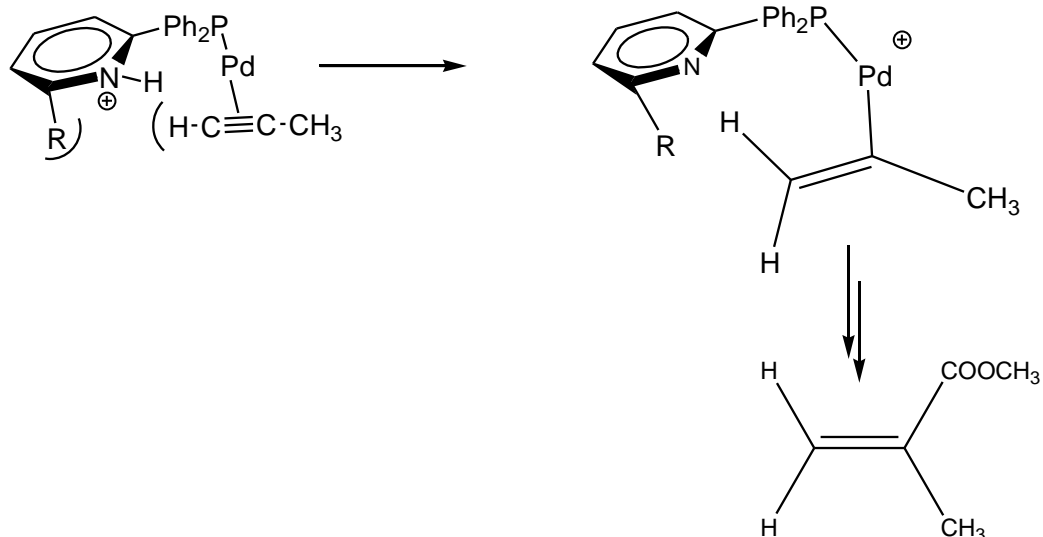


Figura 1.4

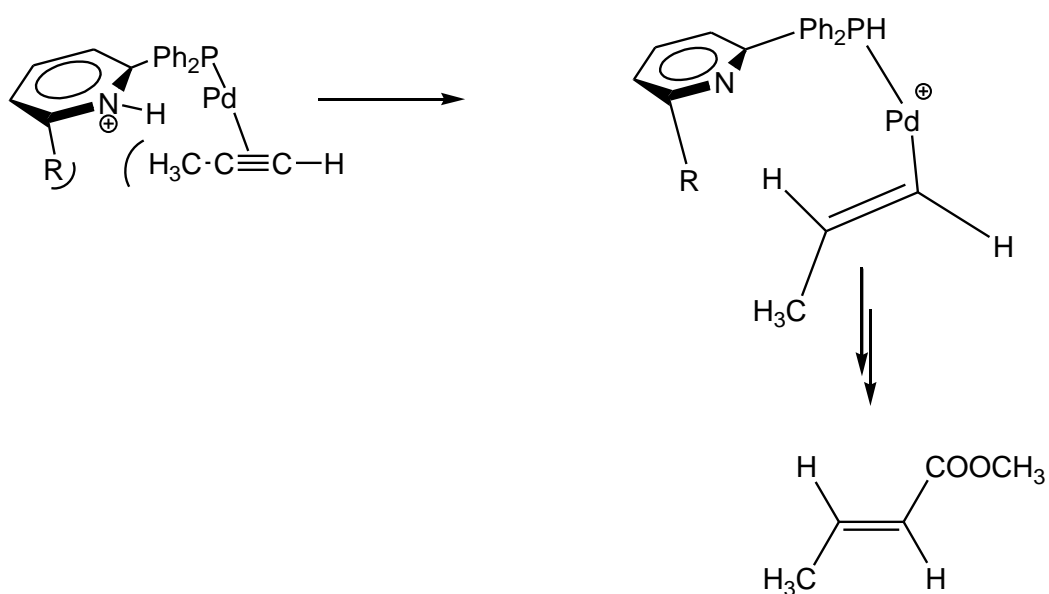


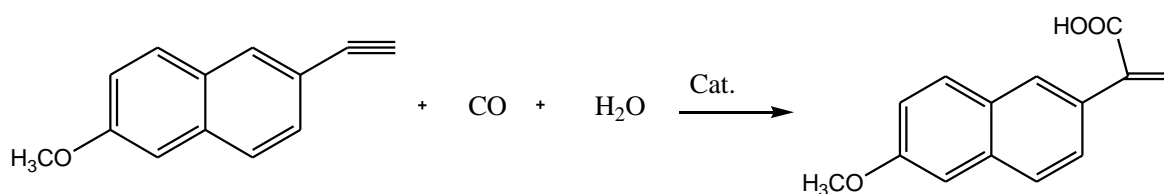
Figura 1.5

L'alta attività e selettività del sistema catalitico di Drent in condizioni di reazioni blande ha permesso il suo utilizzo in processi per la sintesi di *fine chemicals*.

Alcune applicazioni studiate nel gruppo di ricerca presso il quale si è svolto il presente lavoro di Tesi sono descritte nei paragrafi seguenti:

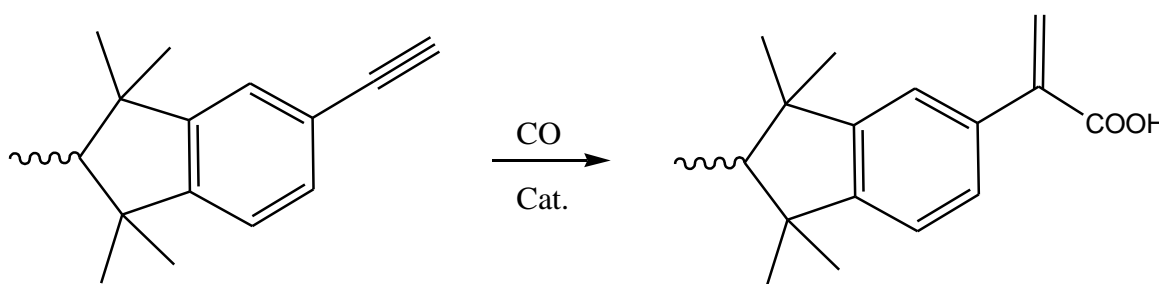


1. La carbonilazione del 2-etilino-6-metossinaftalene (Schema 1.8) permette di ottenere, con rese soddisfacenti, l'acido 2-(6-metossi-2-naftil)propenoico, un immediato precursore del Naproxen[8,15] un importante farmaco ad azione antinfiammatoria.



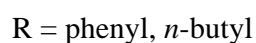
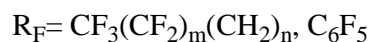
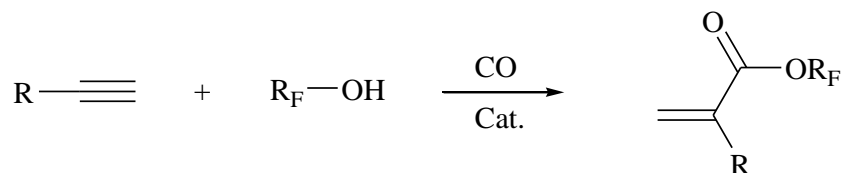
Schema 1.8

2. L'idrossicarbonilazione del 5-etilino-1,1,2,3,3-pentametilindene (Schema 1.9) per ottenere il corrispondente acido  $\alpha$ -aril propenoico per la sintesi del Galaxolide, una fragranza dall'odore di muschio[10].



Schema 1.9

3. La carbonilazione di alchini terminali in presenza di alcoli fluorurati per la produzione di esteri acrilici fluorurati (Schema 1.10)[37].



Schema 1.10.

Le esperienze svolte in presenza del sistema catalitico di Drent ha fatto capire l'importanza del ruolo che svolge l'eteroatomo presente nell'anello piridinico. Questa scoperta ha aperto ha dato il via a studi su nuovi sistemi catalitici che impiegano nuovi leganti fosfinici aventi sostituenti eteroaromatici diversi dalla piridina, quali la 2-furildifenilfosfina (Figura 1.6) o la tri-(2-furil)fosfina (Figura 1.7)[16,20].

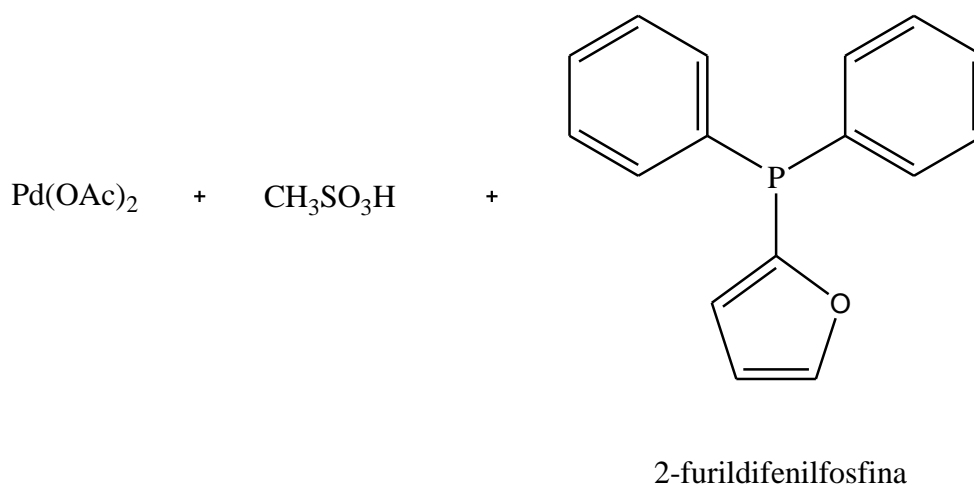
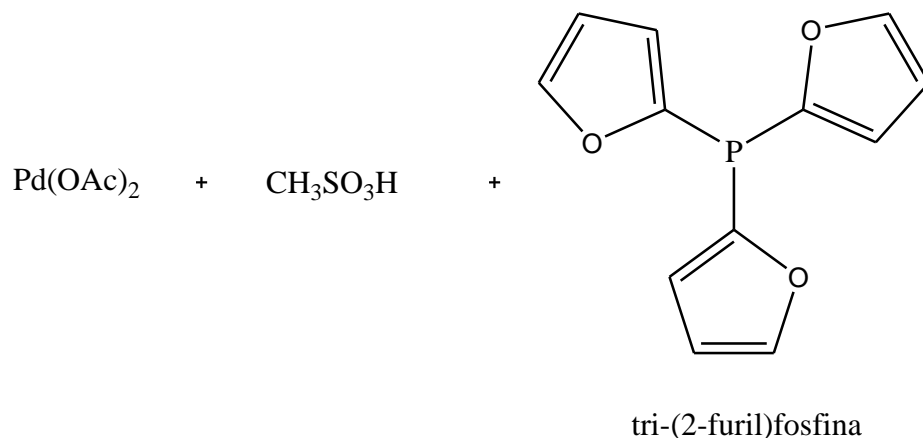


Figura 1.6



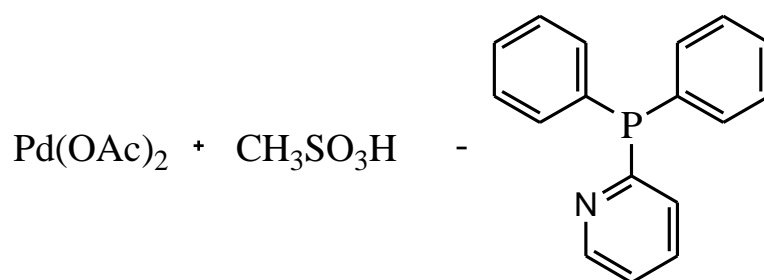
**Figura 1.7**

I sistemi catalitici sopra rappresentati hanno confermato che l'eteroatomo aumenta l'efficienza catalitica. Anche se l'efficienza globale ottenuta con la 2-piridilfosfina è superiore, questi leganti risultano più efficaci della trifenilfosfina. Si può quindi concludere che le fosfine terziarie che presentano sostituenti eteroatomici sono particolarmente indicate nelle reazioni di alchilazione e alchilazione palladio-catalizzate di alchini terminali.

## **2 SCOPO DELLA TESI**

Come descritto nell'introduzione, l'uso di catalizzatori a base di fosfine terziarie con sostituenti etero atomici hanno portato al conseguimento di ottimi risultati nella carbonilazione di alchini terminali.

Nel presente lavoro di Tesi, quindi, ci si propone di espandere l'uso delle reazioni di carbonilazione di alchini terminali per la sintesi di *fine chemicals*. Data l'efficienza dimostrata in studi precedenti verrà impiegato il sistema catalitico proposto da E. Drent (Figura 3.1).



**Figura 3.1** . Sistema catalitico di Drent

Gli obiettivi prefissati erano questi:

1. Carbonilazione del fenossiacetilene per ottenere il 2-fenossipropenoato di metile
2. Carbonilazione dell'alcol propargilico per ottenere il metil 2-(idrossimetil) acrilato

Il lavoro si è sviluppato nei seguenti punti:

1. Sintesi del substrato fenossiacetilenico, poiché tale molecola non è disponibile in commercio, e sua purificazione;
2. Carbonilazione del fenossiacetilene;
3. Carbonilazione dell'alcol propargilico, di cui non è necessaria la sintesi, poiché disponibile in commercio;

4. Studio dell'andamento delle reazioni con ottimizzazione dei principali parametri quali temperatura, pressione, rapporti relativi metallo/legante /substrato /acido e tempo di reazione.

Lo scopo sarà quindi di trovare le condizioni di reazione ottimali per l'ottenimento dei corrispondenti esteri funzionalizzati in posizione  $\alpha$ .

## **3 RISULTATI E DISCUSSIONE**

### 3.1 CARBONILAZIONE DEL FENOSSIACETILENE IN PRESENZA DEL SISTEMA CATALITICO DI DRENT

Lo studio del processo di carbonilazione del fenossiacetilene, ha richiesto come attività preliminare la sintesi dello stesso substrato.

E' stata seguita la procedura sintetica descritta da K. Graf *et al*[1] e riportata nella parte sperimentale.

La sintesi si sviluppa in tre passaggi principali: sintesi del fenossido di sodio, sua trasformazione in 1-((E)-1,2-dichlorovinyl)oxy)benzene che, infine, porta al fenossiacetilene

#### 1- Sintesi del fenossido di sodio (Schema 3.1.1)

Si ha la deprotonazione del fenolo da parte della base con ottenimento del fenossido di sodio. La reazione è immediata, nonostante la difficoltà di dissoluzione dell'NaOH. il fenolo si comporta da acido debole, quindi reagisce con l'idrossido di sodio, in ambiente acquoso. Si crea un equilibrio che porta alla formazione del fenossido di sodio.

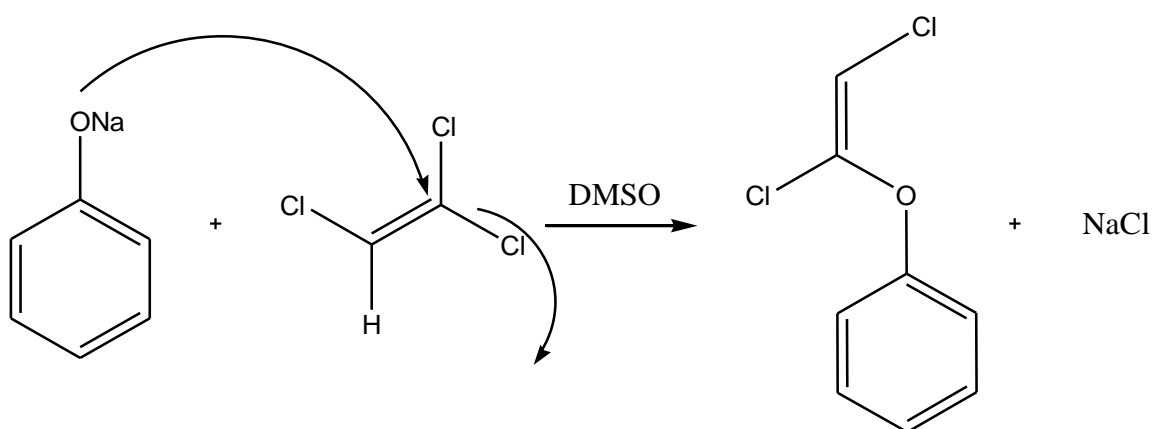


Schema 3.1.1



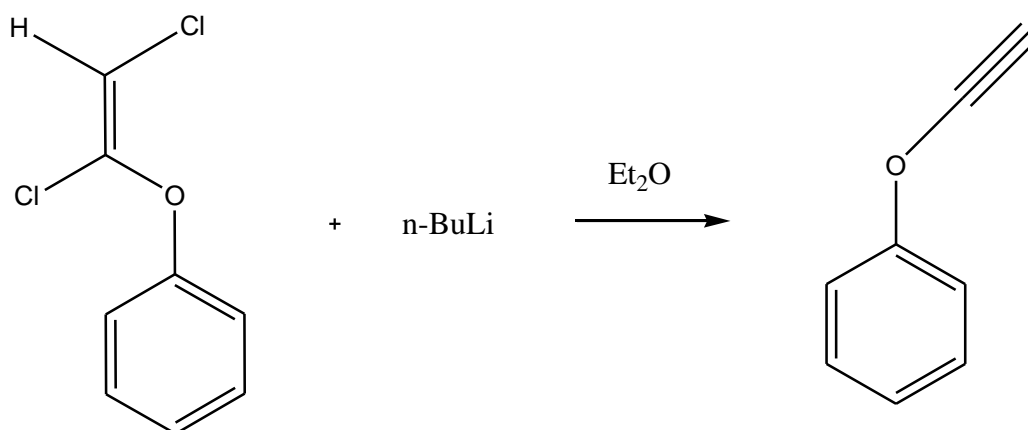
## 2- Sintesi dell' 1-((*E*)-1,2-dichlorovinyl)oxy)benzene (Schema 3.1.2)

Si tratta di una reazione di sostituzione nucleofila, in cui il fenossido si comporta da nucleofilo ed attacca il carbonio disostituito dell'alchene con formazione dell'isomero con gli atomi di cloro mutualmente in *trans* rispetto al doppio legame.



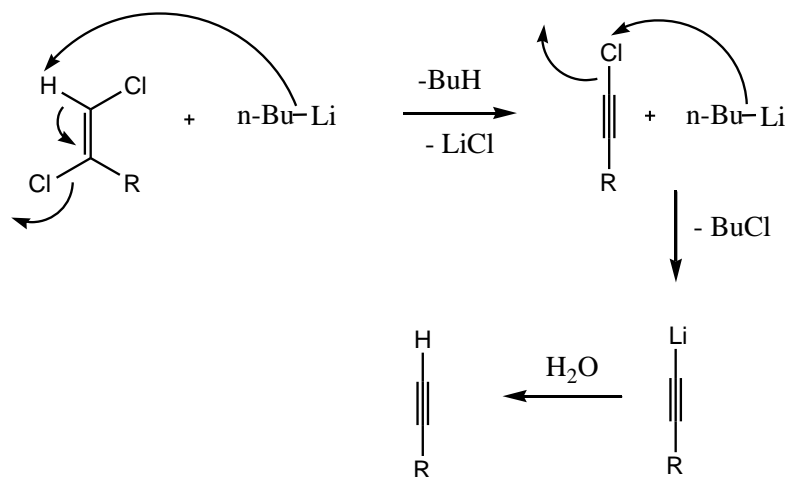
Schema 3.1.2

## 3- Declorurazione del fenossiacetilene (Schema 13)



Schema 13

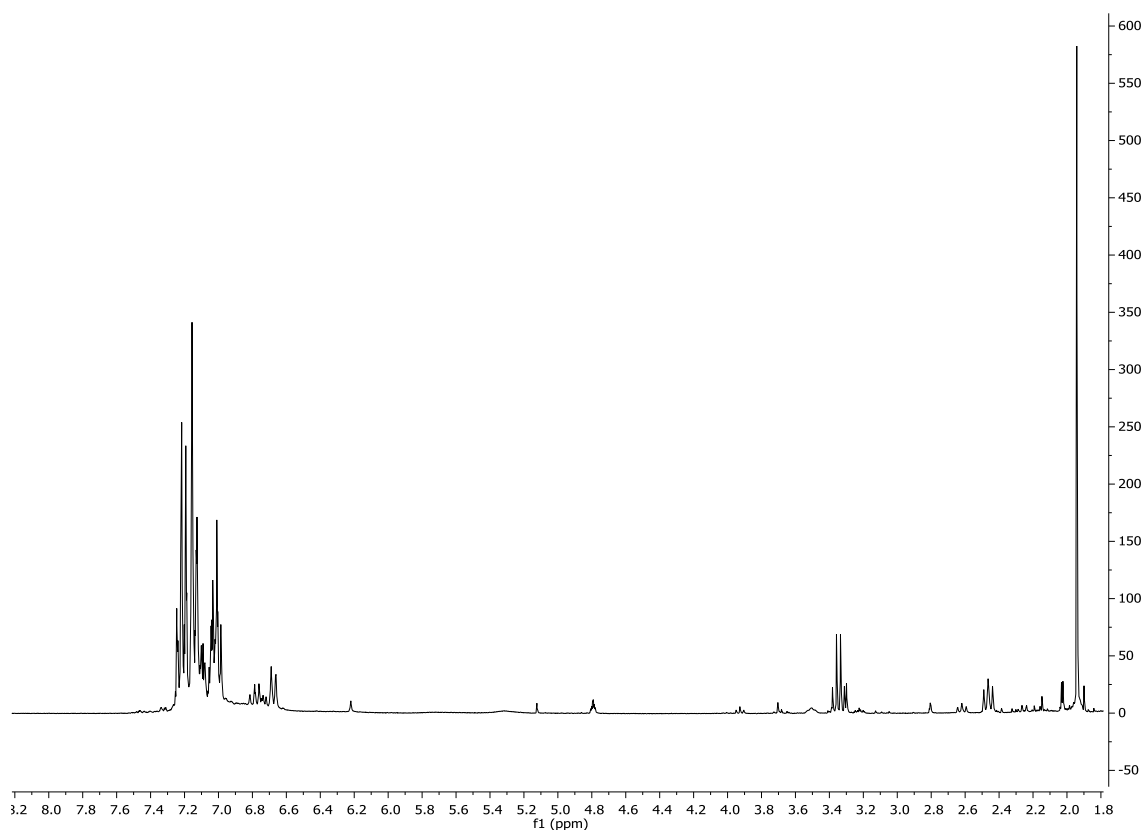
È una reazione di scambio litio-alogeno in presenza di *n*-BuLi con successiva idrolisi del litio acetiluro (Schema 3.1.3)



R= fenossido

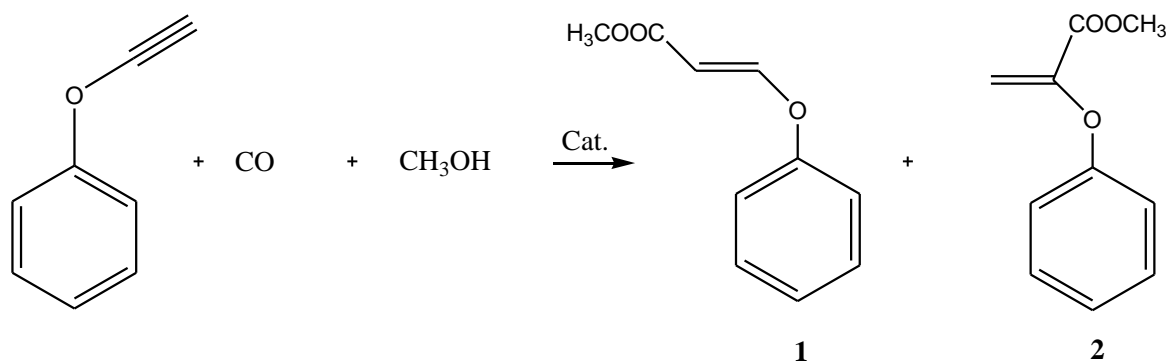
Schema 3.1.3

Nello spettro  $^1\text{H}$  NMR (Figura 3.1.1) è presente un multipletto tra 7.0 e 7.4 ppm dovuto ai protoni aromatici ed un singoletto a 1.9 ppm attribuito al protone dell'alchino terminale.



**Figura 3.1.1 .** Spettro  $^1\text{H}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) del fenossiacetilene

Come detto nella parte introduttiva del presente lavoro di Tesi, il sistema catalitico sviluppato da Drent permette di ottenere composti carbonilici, per carbonilazione diretta, con elevata regioselettività verso l'isomero ramificato. Lo schema di reazione è quello riportato nello Schema seguente (Schema 3.1.3).



Cat. =  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PPh}_2\text{Py}$

**Schema 3.1.3 . Sintesi del 2-fenossipropenoato di metile mediante carbonilazione del fenossiacetile in presenza del sistema catalitico di Drent**

La selettività del sistema catalitico impiegato porta alla formazione del prodotto ramificato (**2**), il metil 2-fenossiacrilato, ma non è esclusa la formazione del prodotto lineare (**1**).

I dettagli sperimentali relativi all' esecuzione delle prove di carbonilazione sono riportati nella parte sperimentale.

I risultati degli esperimenti di carbonilazione sono riportati in Tabella 1. Si procede variando un solo parametro per ogni reazione e questo principio è mantenuto per tutto il lavoro di tesi.

**Tabella 1.**

Exp.	T (°C)	% Conv	ramificato%	lineare%
1	80	0	0	0
2	50	0	tracce	0

Condizioni di reazione. Substrato/Pd= 200; acido/Pd = 10; fosfina/acido = 1; Solvente: metanolo (10 mL); P(CO) = 30 atm. Tempo di reazione: 24 h.

L'unico parametro variato è , come si può vedere dalla tabella, la temperatura. Dopo le reazioni le miscele venivano analizzate mediante GC e GC-MS.

L'Exp. 1, che è stato condotto a 80 °C, non ha portato a risultati incoraggianti; infatti, non si ha formazione del prodotto desiderato neppure in tracce. Infatti, la GC e la GC-MS relative mostrano la totale assenza del prodotto desiderato e la trasformazione di tutto il substrato in fenolo.

Al fine di ridurre la decomposizione dell'alchino funzionalizzato, si è condotta la reazione a una T inferiore (Exp. 2), 50 °C, per verificare se la temperatura potesse essere responsabile del deludente risultato ottenuto.

Purtroppo anche nella seconda reazione non si è osservata la formazione di quantità sostanziali del prodotto cercato che è però presente in tracce come rivelato dalle analisi GC-MS. Si riconferma la formazione di fenolo.

Una possibile spiegazione della formazione del fenolo è la nota instabilità degli eteri insaturi in ambiente acido [12,21]. L'acido, però, risulta essere un elemento fondamentale per la reazione di carbonilazione con il sistema catalitico di Drent[9,16]. Infatti, è importante che la quantità di acido sia 10 volte superiore rispetto alla quantità di palladio, per non andare ad intaccare la velocità di reazione[9,16,20].

Per concludere, l'instabilità del substrato indagato e i scarsi risultati ottenuti, nonostante le poche prove svolte, hanno suggerito un cambio di target. Si è deciso, quindi di passare alla carbonilazione di un altro alchino terminale, l'alcol propargilico.

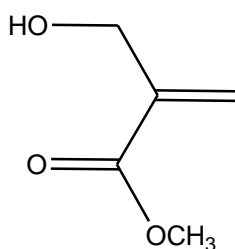
## **3.2 CARBONILAZIONE DELL'ALCOL PROPARGILICO IN PRESENZA DEL SISTEMA CATALITICO DI DRENT**

Lo studio della reazione di carbonilazione dell'alcol propargilico non prevede una sintesi preliminare del substrato, dato che è reperibile in commercio con un apurezza superiore al 98%.

Tuttavia, per essere sicuri della sua purezza il reagente è stato distillato frazionatamente prima del suo impiego.

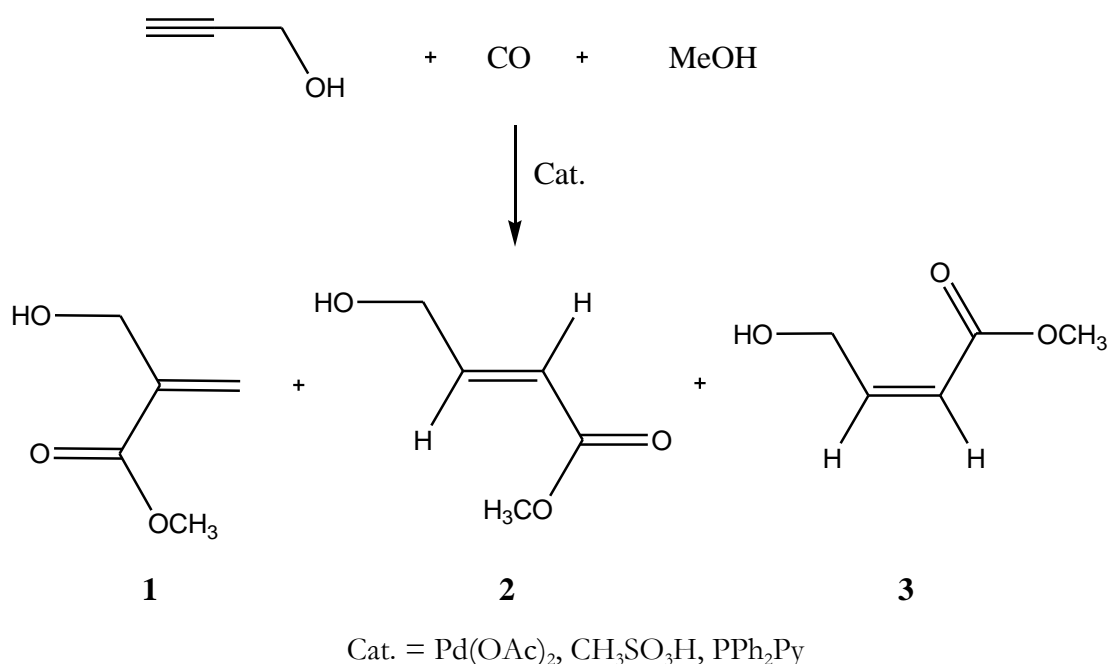
Le reazioni di carbonilazione dell'alcol propargilico vengono condotte in presenza di metanolo, il quale agisce sia da solvente che da reagente.

Si vuole ottenere come prodotto principale il metil 2-(idrossimetil)acrilato che è l'isomero ramificato che si forma dalla carbonilazione dell'alcol propargilico(Figura 3.2.1).



**Figura 3.2.1** . Metil 2-(idrossimetil)acrilato

Uno schema generale della reazione è riportato nello Schema 3.2.1. La reazione sotto riportata può portare alla formazione di tre prodotti distinti: l'isomero ramificato, il metil 2-(idrossimetil)acrilato (**1**) e gli isomeri lineari, il metil 1-(idrossimetil)acrilato *trans* (**2**) e il metil 1-(idrossimetil)acrilato *cis* (**3**).



**Schema 3.2.1** . Reazione di carbonilazione dell'alcol propargilico in MeOH in presenza del sistema catalitico di Drent

In tutte le prove svolte si è ottenuta la molecola desiderata come prodotto principale. In quantità nettamente inferiori si osserva la formazione del trans metil 1-(idrossimetil)acrilato , mentre non è stata osserva mai la formazione del cis metil 1-(idrossimetil)acrilato.

Sono state condotte alcune reazioni preliminari per accertare che la reazione proceda ed identificare i prodotti che si formano. I grezzi di reazione vengono analizzati mediante GC, GC-MS e NMR.

I risultati degli esperimenti preliminari sono riportati in Tabella 2.

**Tabella 2**

Exp.	T (°C)	Pd/ Substrato	Pd/PPh <sub>2</sub> Py/ CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	t (h)	Reag(%)	Conv %	Composizione prodotti	
							<b>1a%</b>	<b>1%</b>
1	60	1/250	1/20/20	20	18	82	77	23
2	60	1/250	1/20/20	3	15	100	9	90
3	60	1/1000	1/20/20	3	90	10	78	21
4	60	1/500	1/20/20	3	62	37	36	64
5	60	1/500	1/30/30	3	43	57	4	96
6	70	1/500	1/30/30	3	45	54	2	98
7	50	1/500	1/30/30	3	52	47	-	100
8	50	1/500	1/30/30	18	35	65	4	96

Condizioni di reazione: P(CO)= 30 atm, solvente metanolo 10 mL

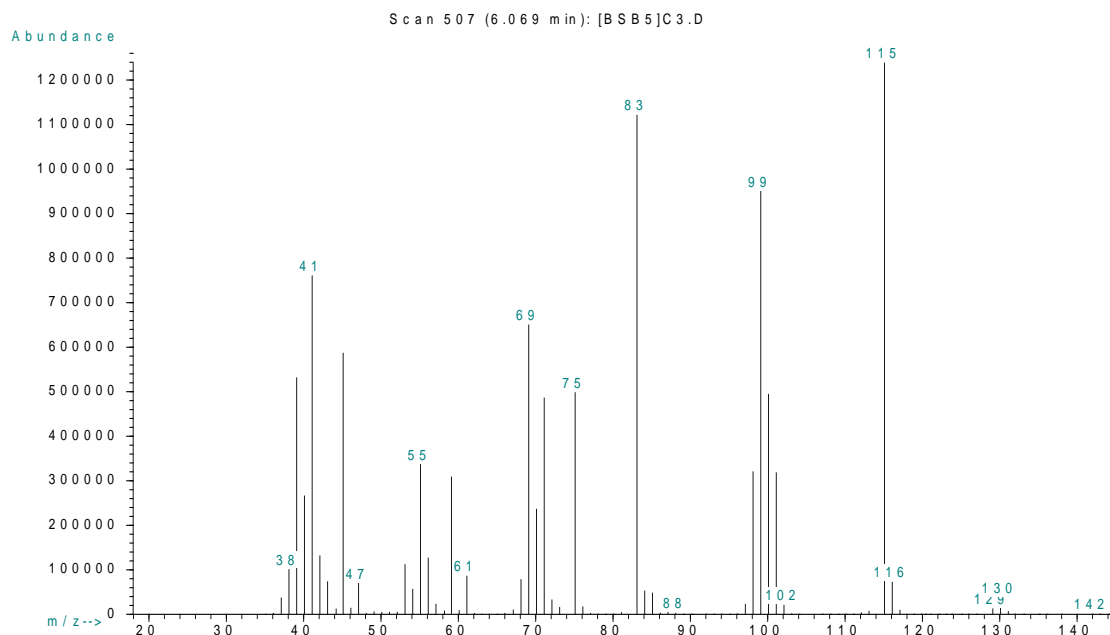
Nelle prove preliminari riportate in Tabella 2, si è deciso di studiare l'andamento della reazione con una quantità di catalizzatore relativamente alta, impiegando un rapporto Pd/ substrato pari a 250; anche il tempo di reazione è stato tenuto abbastanza elevato (20 h) di modo da poter in ogni caso avere formazione di prodotti.

L'analisi GC della miscela di reazione rivela che con queste condizioni il substrato viene convertito per l'82%, tuttavia, si nota che il prodotto principale della reazione (77% di resa) non è l'alcol atteso (**1**, metil 2-(idrossimetil)acrilato, resa 23%), ma il suo metil etere (**1a**, metil 2-(metossimetil)acrilato) (Schema 3.2.2), come determinato dall'analisi degli spettri di massa (Figura 3.2.2) e <sup>1</sup>H NMR (Figura 3.2.3).

Nello spettro <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione sono infatti presenti i segnali per **1** a δ: 6.05 e 5.65 (idrogeni vinilici), 4.0 (CH<sub>2</sub>) e a 3.5 (OMe); inoltre sono presenti i segnali relativi al prodotto **1a** a δ: 6.1, 5.6 (idrogeni vinilici), 3.9 (CH<sub>2</sub>), a 3.5 il

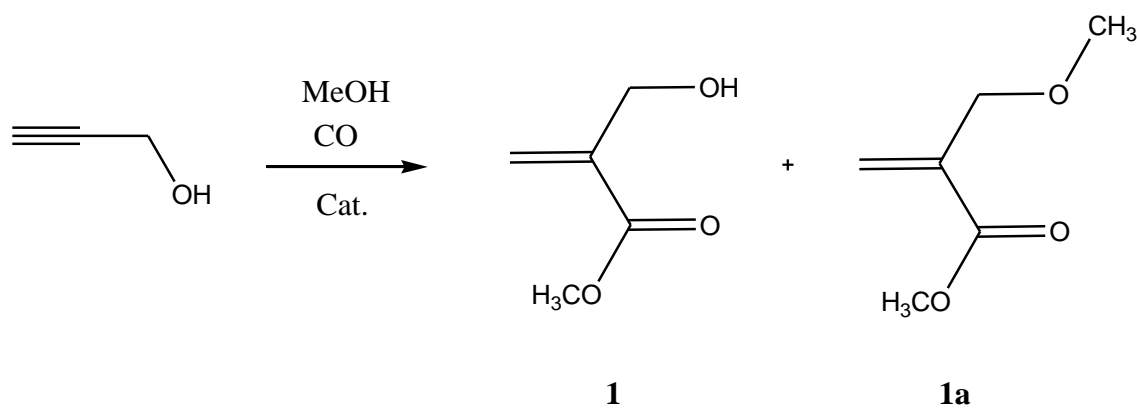


singoletto relativo all'estere metilico e a 3.1 ppm il segnale dell'etere metilico; i segnali a 4.1 e 2.28 sono dovuti al substarto di partenza.

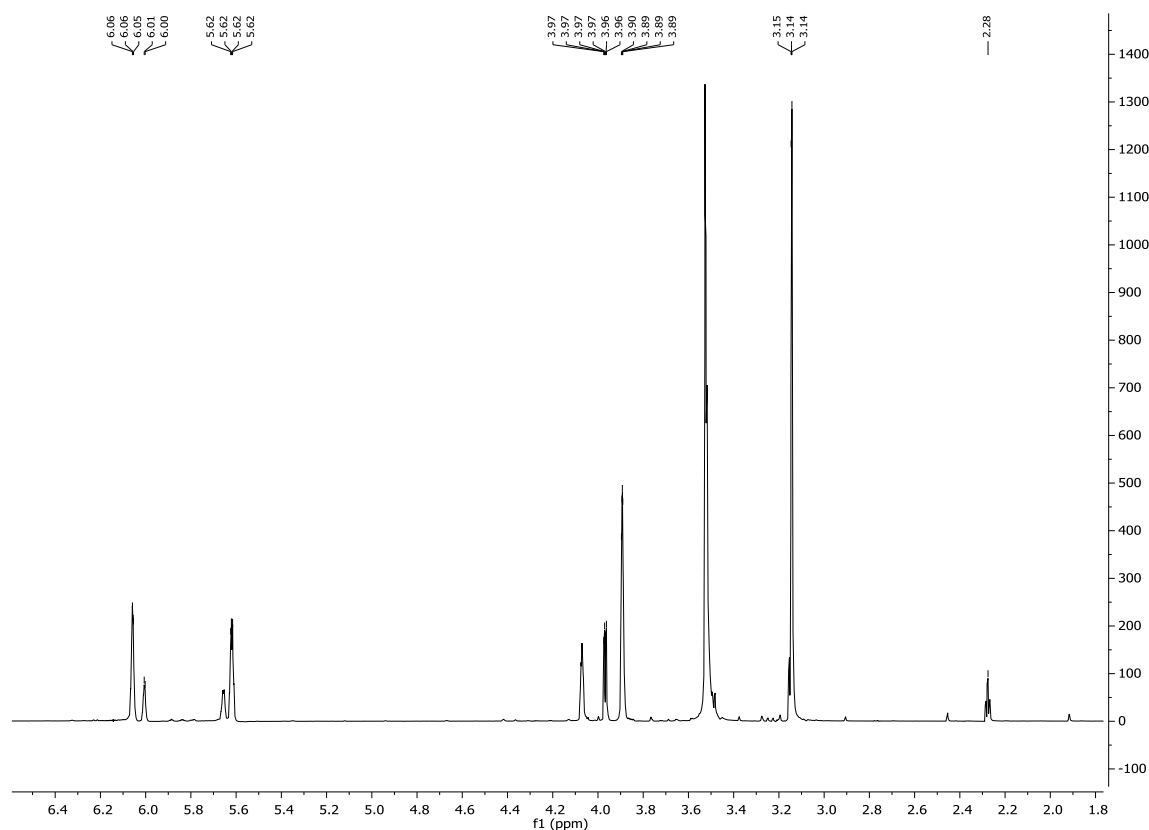


( $m/z$ ): 130 [M]<sup>+</sup>; 115[M -CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 100 [M -2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 99 [M -OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 69 [M -2OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 85[M -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 71 [M -COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

**Figura 3.2.2** . Spettro di massa del metil 2-(metossimetil)acrilato



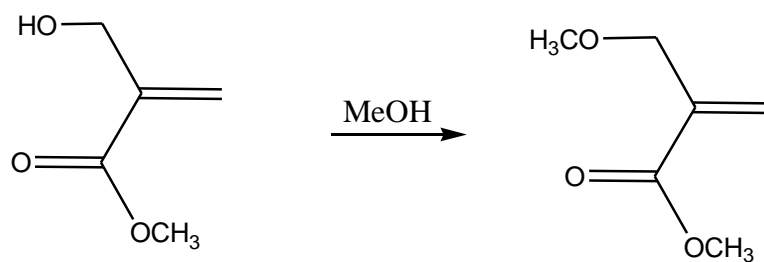
**Schema 3.2.2**



**Figura 3.2.3 .** Spettro <sup>1</sup>H NMR (298 K, CDCl<sub>3</sub>) del metil 2-(metossimetil)acrilato

Per verificare se la formazione dell'estere sia susseguente alla formazione del prodotto carbonilato è stata condotta una seconda prova in cui il tempo di reazione è stato limitato a 3 ore (Exp. 2). A conferma della ipotesi fatta, in questa reazione il prodotto principale è il desiderato metil 2-(idrossimetil)acrilato **1**.

La formazione del metil 2-(metossimetil)acrilato, ottenuta prolungando il tempo di reazione per 20 h, sembra quindi avvenire successivamente rispetto alla formazione del metil 2-(idrossimetil)acrilato, prodotto desiderato; siamo quindi portati a supporre che il suddetto prodotto desiderato, una volta formatosi, reagisca per formare l'etere corrispondente (Schema 3.2.3), la natura della reazione che alla formazione dell'etere non è stato investigato, anche se può essere tentativamente attribuito alla presenza di palladio metallico che si osserva sempre in queste reazioni.



**Schema 3.2.3 .** Formazione del metil 2-(metossimetil)acrilato

Vista la quantità elevata di catalizzatore usato nelle prime due prove preliminari, si è deciso di studiare l'andamento della reazione variando il rapporto substrato/Pd, ma mantenendo i rapporti Pd/acido e Pd/ fosfina. Si procede impiegando una quantità di catalizzatore molto inferiore, fissando il rapporto substrato/Pd a 1000; il tempo di reazione viene mantenuto a 3 h (Exp. 3). La conversione del substrato è deludente rispetto alle prove precedenti, infatti, è solo del 10%. La selettività verso i prodotti, invece, risulta essere orientata verso la formazione del metil 2-(metossimetil)acrilato (78%) e non verso il prodotto desiderato, il metil 2-(idrossimetil)acrilato (22%).

E' stato quindi ridotto nuovamente (Exp. 4) il rapporto substrato/Pd a 500. Si nota un leggero miglioramento in termini di conversione, ma cosa più importante si ottiene una miscela di prodotti con una maggior selettività verso il metil 2-(idrossimetil)acrilato.

Considerati i risultati ottenuti si è deciso di procedere variando la composizione del sistema catalitico variando il rapporto Pd/ fosfina e Pd/ acido.

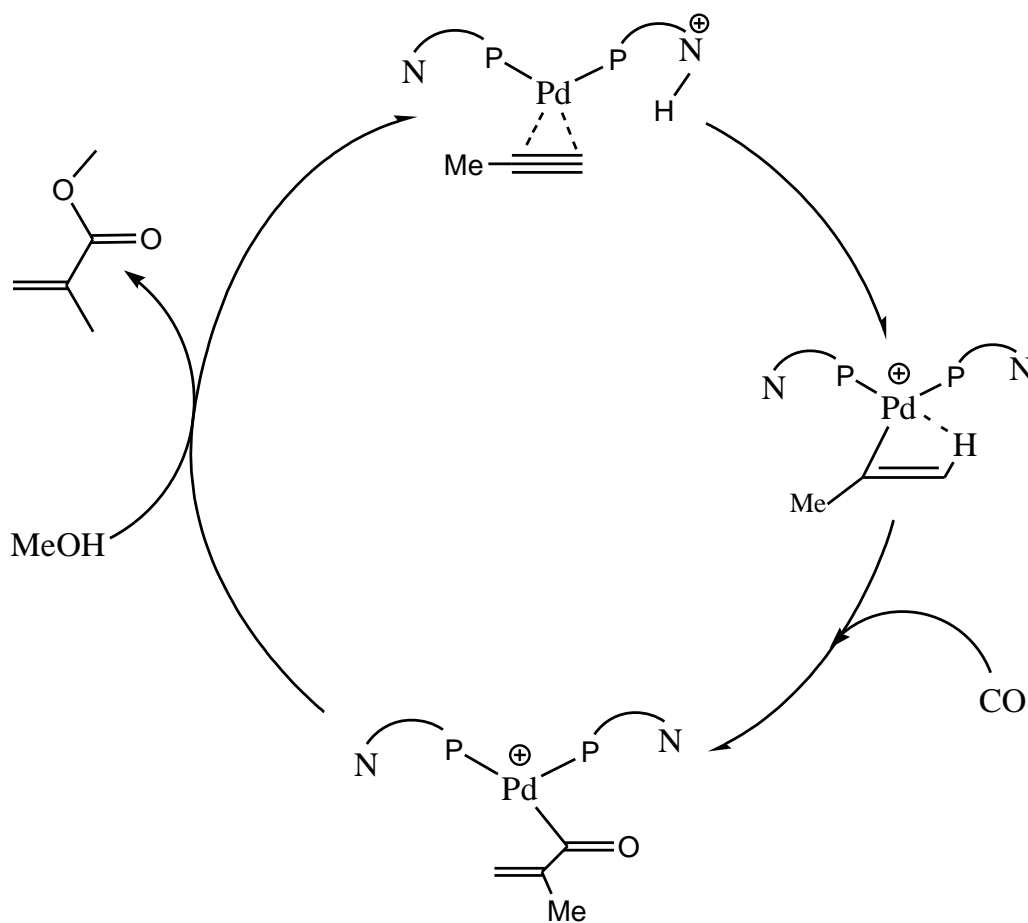
Si procede con una nuova prova esplorativa in cui il rapporto Pd/ fosfina ed il rapporto Pd/ acido sono uguali a 30 (Exp. 5).

Si hanno miglioramenti sostanziali sia per quanto riguarda la attività catalitica (la conversione sale dal 37 al 57%) che la selettività verso il prodotto desiderato: ora (Exp. 5) si ha la totale selettività verso il prodotto aspettato.

Sono state quindi condotte alcune altre prove mantenendo i rapporti catalitici costanti (substrato/ Pd=500, Pd/ fosfina= 30, Pd/ acido= 30) cambiando la temperatura. La variazione di questo parametro temperatura (Exp. 6 e 7) non porta a sostanziali cambiamenti né in termini di conversione né in termini di selettività verso il prodotto desiderato, che rimane comunque ottimale (>98%). Tuttavia va notato che nella prova condotta a 70°C si osserva estesa formazione di palladium black, cosa che non si riscontra nella reazione di carbonilazione condotta a 50 °C. Appare quindi che questa temperatura sia quella più favorevole in quanto in tutti gli esperimenti precedentemente svolti si aveva avuto formazione di palladio metallico. Ciò era stato preso come indizio di una limitata stabilità del catalizzatore e come causa delle basse conversioni ottenute. Infatti ripetendo la prova a 50°C, ma con tempo di reazione di 18 h, non si ha un miglioramento sostanziale della attività catalitica. E' evidente che il catalizzatore è in grado di compiere solo ca. 250-300 cicli catalitici, e poi la sua attività decade. Attribuendo la scarsa stabilità del catalizzatore e la formazione del palladio metallico alla presenza di ca. un 15% di ossido nella fosfina commerciale utilizzata nelle reazioni, si preferisce procedere ad una accurata purificazione del legante prima di compiere altri studi. La procedura di purificazione della fosfina è descritta nella parte sperimentale. E' da notare che gli esperimenti condotti, con la fosfina purificata non hanno più evidenziato la formazione di palladio metallico.

### 3.2.a Influenza della quantità di acido

L'acido svolge un ruolo fondamentale nel processo catalitico e la sua presenza è necessaria per raggiungere adeguate velocità di reazione. Infatti, il meccanismo di reazione oggi accettato [15,29] prevede come primo step del ciclo catalitico la protonazione dell'alchino coordinato al palladio da parte dell'acido coniugato della piridilfosfina legato al palladio (Schema 3.2.4) [15,16].



**Schema 3.2.4 .** Ciclo catalitico del meccanismo della carbonilazione di alchini con il sistema di Drent

Lo schema sopra riportato illustra come la vicinanza del protone al substrato insaturo favorisca il *proton-transfer* e velocizzi così la formazione del primo intermedio del ciclo catalitico.

Le prove condotte, in cui è stata variata la quantità di acido metansolfonico rispetto al rapporto Pd/acido= 30 utilizzato precedentemente, sono riportate in Tabella 3.

**Tabella 3**

Exp.	Pd/PPh <sub>2</sub> Py/ CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Reag.%	Conv.%	metil 2- (metossimetil)acrilato%	metil 2- (idrossimetil)acrilato%
1	1/30/60	39	60	74	25
2	1/30/24	50	50	-	100

Condizioni di reazione: P (CO)= 30 atm, T= 50 °C, t= 3 h, Substrato/ Pd= 500, solvente: metanolo (10 mL)

Dai risultati ottenuti si può vedere come in presenza di un eccesso di acido (Exp.1), Pd/acido= 60, la conversione cresce in modo significativo dal 47 (exp. 7 di Tabella 2) al 60%. Sfortunatamente in queste condizioni il prodotto eterificato si forma in quantità preponderanti indicando che l'acido possa essere in qualche modo coinvolto nella reazione di eterificazione.

Inoltre, si può ipotizzare che la presenza dell'acido in eccesso velocizzi la reazione dando la formazione del prodotto desiderato (**1**) in tempi brevi ed in un secondo momento la formazione del prodotto eterificato (**1a**). Questa ipotesi si era formulata anche in relazione all'Exp. 1 di Tabella 2, dove la formazione del metil 2-(metossimetil)acrilato era preponderante, ma mentre nella reazione descritta in Tabella 2 il rapporto Pd/ acido era 20 ed il tempo di reazione 6 volte superiore (20 h) rispetto nell'Exp 1 di Tabella 3 si può dedurre, dai risultati ottenuti, che l'acido in quantità elevate aumenti considerevolmente la velocità di reazione.

A conferma del duplice ruolo dell'acido (da una parte velocizza il processo di carbonilazione, ma dall'altra favorisce la formazione del sottoprodotto **1a**) l'esperimento condotto con una quantità inferiore di acido (Exp. 2, Pd/ acido= 24) porta ad una minor conversione e la selettività è totale verso il prodotto desiderato, il metil 2-(idrossimetil)acrilato.

### 3.2.b Influenza della quantità di solvente e della pressione

Abbiamo ritenuto necessario a questo punto valutare l'effetto della concentrazione del catalizzatore e del substrato e l'influenza della pressione di CO sulla reazione.

**Tabella 4**

Exp.	P (atm)	Reag.%	Conv.%	metil 2-(metossimetil)-acrilato%	metil 2-(idrossimetil)acrilato%
1	30	48	51	0	100
2	20	44	55	0	100
3	40	45	54	18	81

Condizioni di reazione: T= 50 °C, t= 3 h, Substrato/ Pd= 500; acido/ Pd = 30; fosfina/ acido= 1, solvente metanolo 5 mL

Pertanto la carbonilazione è stata condotta in 5 mL di MeOH come solvente e reagente mantenendo inalterate le quantità di tutti gli altri ingredienti del sistema. Di conseguenza solo la concentrazione del MeOH resta inalterata, mentre le altre concentrazioni raddoppiano, il che dovrebbe portare presumibilmente ad un aumento della velocità di reazione e quindi della conversione.

Dagli esperimenti condotti appare (Tabella 4) che il volume totale di reazione è praticamente ininfluenza e che anche la pressione di CO (nel range da 20 a 40 atm) non determini in maniera significativa l'andamento della reazione, eccezion fatta per l'aumento della reazione di eterificazione che si osserva a 40 atm.

### 3.2.c Studio dell'effetto del solvente

Studiata la reattività del sistema catalitico in presenza di metanolo, si sono volute condurre alcune prove in presenza di solventi che sono noti dare buoni risultati in questa reazione, in particolare solventi clorurati come il diclorometano (DCM) e 1,2-dicloroetano (DCE) e l'1-metil-2-pirrolidone. (NMP) I rapporti catalitici e i parametri di pressione e tempo utilizzati in queste prove sono quelli utilizzati per le migliori prove di Tabella 1, (Substrato/ Pd= 500, acido/ Pd = 30; fosfina/ acido = 1, P (CO)= 30 atm e t= 3 h.). Poiché il MeOH è anche il coreagente di carbonilazione in queste prove si sono usate, per la reazione, miscele costituite da 4 mL di solvente e 1 ml di MeOH (coreagente); in questo modo, sono presenti nell'ambiente di reazione ca. 0.02 moli di alcol (ca. 4 volte le moli dell'alchino).

**Tabella 5**

Exp .	T (°C)	Solvente (mL)	Reag. %	Conv.%	metil 2-(metossimetil)acrilato%	metil 2-(idrossimetil)acrilato %
1	50	NMP	100	-	-	-
2	50	Ch <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	75	2	98
3	50	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	9	91	-	100

Condizioni di reazione: P (CO)= 30 atm, t= 3 h, Substrato/ Pd= 500, acido/ Pd = 30; fosfina/ acido = 1

La reazione condotta impiegando come solvente NMP, ha dato risultati tutt'altro che soddisfacenti. Infatti, nelle analisi cromatografiche non si osservano neppure tracce del prodotto atteso o di altri prodotti di carbonilazione.

Si procede quindi con l'utilizzo di solventi clorurati, prima in diclorometano (DCM) e poi in 1,2-dicloroetano (DCE).

L' Exp.2 condotto in DCM a 50 °C denota, termini di conversione, un sostanziale incremento rispetto all' Exp. 7 riportato in Tabella 2.



La conversione; infatti, subisce un incremento considerevole passando dal 47% al 75%. Inoltre, la selettività verso il prodotto desiderato, il metil 2-(idrossimetil)acrilato, è quasi totale (98%).

Ipotizzando che la maggiore attività trovata in DCM rispetto a quella ottenuta in MeOH derivi dalla minor polarità dell'ambiente di reazione sono stati condotti, sempre a 50 °C, alcuni esperimenti in 1,2-dicloroetano (DCE), solvente che pur assomigliando al DCM è meno polare. Come sperato in DCE la conversione subisce un ulteriore incremento passando dal 75% ottenuto in DCM ad un 90% in DCE. Inoltre, la selettività verso il prodotto desiderato, il metil 2-(idrossimetil)acrilato, è ancora totale.

## **4 CONCLUSIONI**

Lo scopo del presente lavoro di Tesi era utilizzare la reazione di carbonilazione di alchini per la sintesi del metil 2-fenossiacrilato e del metil 2-(idrossimetil)acrilato due interessanti intermedi per la sintesi di *agrochemicals* e di altri prodotti della chimica fine; in entrambi i casi è stato impiegato un sistema catalitico costituito da Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>2</sub>Py/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H,

Purtroppo la carbonilazione del fenossiacetilene non ha portato a risultati positivi, infatti probabilmente a causa dell'alta acidità del sistema catalitico il substrato si decompone con formazione totale di fenolo. Anche variando ampiamente le condizioni di reazione

Lo scopo della carbonilazione dell'alcol propargilico era quella di ottenere il metil 2-(idrossimetil)acrilato. Tale scopo è stato raggiunto anche se la presenza del gruppo CH<sub>2</sub>OH a carattere EWG influenza in modo significativo l'attività catalitica. In particolare, la reazione procede con un limitato numero di cicli catalitici, fenomeno che non era stato mai osservato precedentemente in reazioni di carbonilazione in cui era stato impiegato il sistema catalitico di Drent.

Gli esperimenti condotti hanno permesso di individuare le condizioni migliori per condurre la reazione che appare particolarmente sensibile al solvente in cui viene condotta.

Lo studio ha permesso di appurare che le condizioni migliori di reazione sono l'utilizzo di dicloroetano come solvente e i seguenti rapporti catalitici: Pd/substrato= 500, Pd/ fosfina= 30, Pd/ acido= 30, T= 50 °C, t= 3 h e P= 30 atm. Sotto queste condizioni si riescono ad ottenere un TON totale di 450 in 3 ore.

Questo risultato appare ancora migliorabile attraverso l'uso di altri solventi (dicloropropano) e della 2-(6-metil)piridildifenilfosfina il cui effetto sarà l'oggetto di studi futuri.

## **5 PARTE SPERIMENTALE**

## 5.1 STRUMENTAZIONI E METODI ANALITICI

Le analisi gascromatografiche sono state ottenute utilizzando un gascromatografo Agilent Technologies 6850 equipaggiato con rivelatore FID e colonna capillare HP-FFAP (free fatty acid phase, polietilenglicole modificato con acido nitrotereftalico) di dimensioni  $30\text{ m} \times 0.32\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$ . Le analisi vengono effettuate con la seguente programmata:  $50\text{ }^\circ\text{C}$  per 5 min,  $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , fino a  $200\text{ }^\circ\text{C}$ .

Le analisi GC-MS (EI, 70 eV) sono state ottenute utilizzando uno strumento Agilent Technologies (GC 6890, MS 5975) equipaggiato con colonna capillare HP5-MS ((5%-Phenyl)-methylpolysiloxane) di dimensioni  $30\text{ m} \times 0.32\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$ . Le analisi vengono effettuate con la seguente programmata:  $50\text{ }^\circ\text{C}$  per 5 min,  $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  fino a  $250\text{ }^\circ\text{C}$ .

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR sono stati registrati con uno spettrometro Bruker® Avance 300 operante alla frequenza di 300.13 MHz per lo spettro del protone. Gli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati registrati con lo spettrometro Bruker® Avance 300, operante a 75.4 MHz per lo spettro del carbonio.

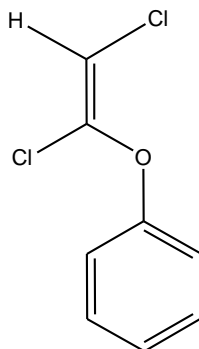
I valori di *chemical shift* sono stati assegnati utilizzando come riferimento interno la frazione parzialmente deuterata del solvente. Il solvente deuterato utilizzato per le analisi NMR è il  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.2 REAGENTI IMPIEGATI

Nel presente lavoro di Tesi sono stati utilizzati i reagenti di seguito elencati:

Fenolo 99%	Sigma Aldrich
DMSO	Sigma Aldrich
NaOH	Riedel-deHaën
1,1,2-tricloroetene	GPR RECTAPUR
Diclorometano	Sigma Aldrich
NaCl	Sigma Aldrich
MgSO <sub>4</sub>	Sigma Aldrich
Etere di petrolio bp 40-60 °C	Sigma Aldrich
Silice	
Et <sub>2</sub> O	AnalaR NORMAPUR
<i>n</i> -BuLi	Sigma Aldrich
NH <sub>4</sub> Cl	
MeOH	AnalaR NORMAPUR
Pd(OAc) <sub>2</sub>	
PPh <sub>2</sub> Py	Sigma Aldrich
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Chimica
Esano	Sigma Aldrich
1,2 dicloroetano	Sigma Aldrich
Propargil Alcol	Sigma Aldrich

### 5.3 Sintesi dell' 1-((E)-1,2-dichlorovinyl)oxy)benzene



La sintesi è stata condotta seguendo il procedimento descritto da K. Graf *et al.* [1].

In un pallone a due colli da 250 mL, munito di ancoretta magnetica, refrigerante a bolle e tappo, vengono introdotti 5.0 g (0.053 mol) di fenolo disciolti in 50 mL di DMSO.

In un beacker munito di ancoretta magnetica vengono disciolti, con l'aiuto di una pistola termica, 2.12 g (0.053 mol) di NaOH in 8 mL di DMSO.

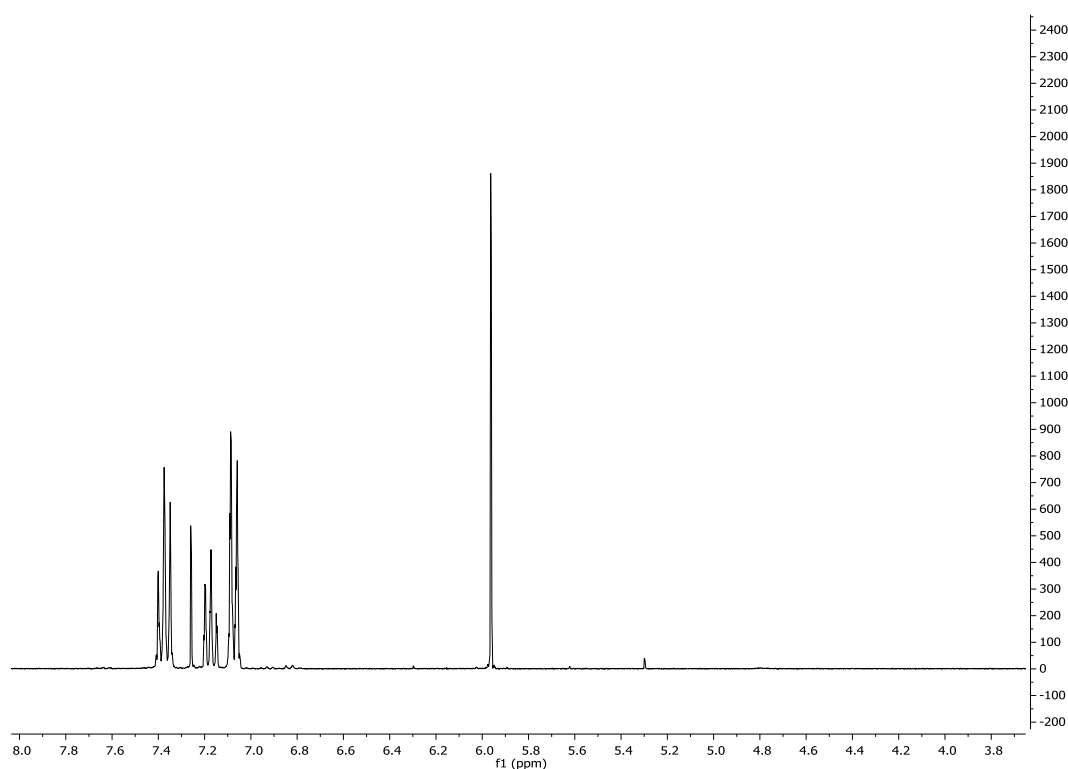
La soluzione di NaOH viene aggiunta lentamente a quella di PhOH ed il sistema viene scaldato, con bagno ad olio, a 60 °C. La soluzione da trasparente vira a marrone chiaro.

Osservata la completa dissoluzione dell' NaOH, il bagno ad olio viene rimosso per poter raffreddare la miscela. Dopo un'ora vengono addizionati, goccia a goccia, 4.76 mL (6.94 g, 0.053 mol) di 1,1,2-tricloroetene. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 2 h a  $T_{amb}$ .

Sospesa l'agitazione, al grezzo di reazione si aggiungono 10 mL di H<sub>2</sub>O che poi viene estratto con diclorometano (3 aliquote da 30 mL). Le fasi organiche vengono unite, lavate con salamoia (3 aliquote da 30 mL), per eliminare il DMSO ancora presente, anidificate con MgSO<sub>4</sub> e filtrate su carta.

Il solvente viene eliminato mediante pompa ad alto vuoto ottenendo 10.0 g (0.053 mol, 100%) di prodotto grezzo che viene purificato mediante cromatografia su gel di silice. Come eluente si usa etere di petrolio (bp 40-60 °). L'andamento della filtrazione viene monitorato mediante GC. Le frazioni che contengono il prodotto vengono unite ed il solvente viene eliminato sia al rotavapor che con la pompa ad alto vuoto. Si ottengono 8.5 g di 1-((E)-1,2-dichlorovinyl)benzene (0.04 mol, 75%).

Spettro  $^1\text{H-NMR}$  (298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.0-7.4 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.95 (s, 1H, H) (Figura 5.3.1)

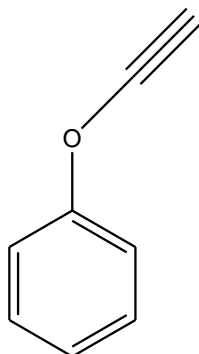


**Figura 5.3.1** . Spettro  $^1\text{H-NMR}$  (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) dell' 1-((E)-1,2-dichlorovinyl)benzene

:



## 5.4 Sintesi del fenossiacetilene



La sintesi è stata condotta seguendo il procedimento descritto da K. Graf *et al.* [1].

In un pallone a due colli, munito di ancoretta magnetica, refrigerante a bolle, coda con palloncino per azoto e imbuto gocciolatore, vengono inseriti 1.89 g (0.01 moli) di 1-((E)-1,2-dichlorovinyl)oxy)benzene.

Vengono eseguiti 3 cicli di vuoto/azoto. Si addizionano 65 mL di Et<sub>2</sub>O anidro, facendo attenzione a mantenere l'atmosfera inerte.

Si pone un bagno di acetone e azoto liquido a -78 °C sotto il pallone e si introducono, lentamente, con l'ausilio di una siringa, 16 mL (2.56 g, 0.04 moli) di *n*-BuLi (2,5 M in esano). La miscela viene lasciata in agitazione per 1 h mantenendo la T costante a -78 °C, quindi riscaldata a -41 °C, sempre sotto agitazione.

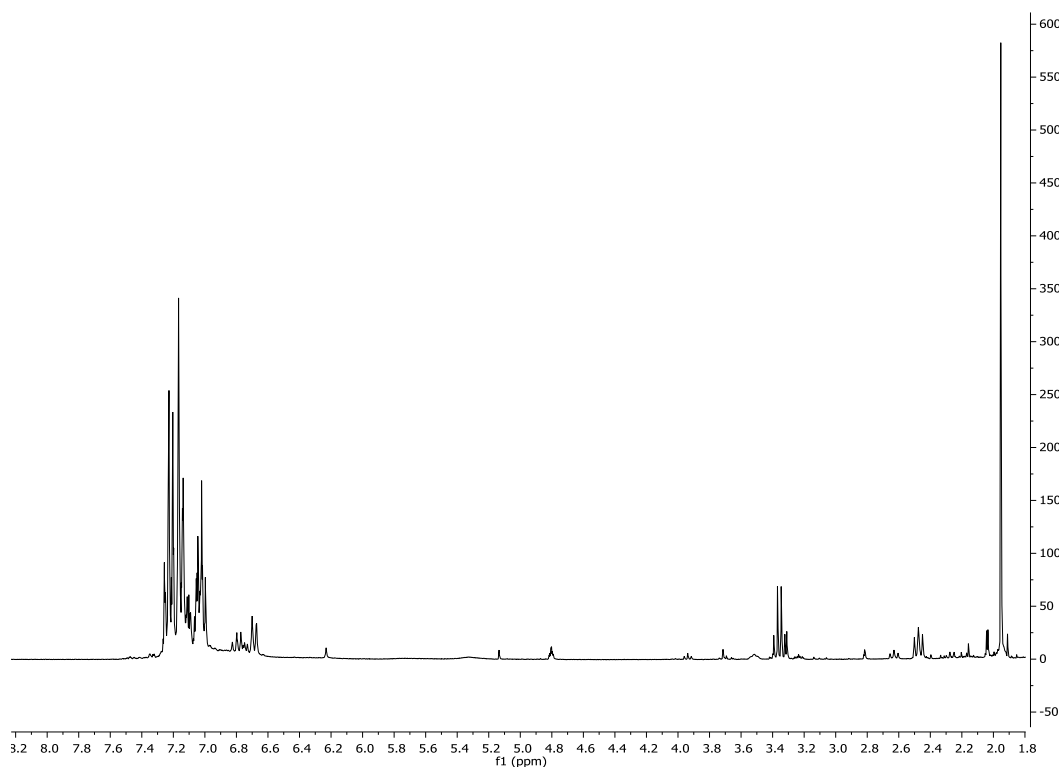
A questo punto si lascia riequilibrare la reazione a T<sub>amb</sub> togliendo il bagno e lasciando in agitazione per un'ulteriore ora. La soluzione gialla viene trattata con 20 mL di H<sub>2</sub>O a freddo (bagno a ghiaccio) per distruggere l'eccesso di *n*-BuLi. Le due fasi risultanti vengono separate e la fase acquosa viene ulteriormente lavata con Et<sub>2</sub>O.

Le fasi organiche vengono riunite e lavate con una soluzione acquosa saturata di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 aliquote da 20 mL) ed infine con una soluzione acquosa di  $\text{NaCl}$  (2 aliquote da 20 mL).

Le fasi organiche sono anidificate con  $\text{MgSO}_4$ , si filtra e si elimina il solvente al rotavapor ed alla pompa ad alto vuoto.

Si ottengono 0.432 g (3.66 mmol, 36.6%)

Spettro  $^1\text{H}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.0-7.4 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1.9 (s, 1H,  $\equiv\text{CH}$ )  
(Figura 5.4.1)



**Figura 5.4.1** . Spettro  $^1\text{H}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) del fenossiacetilene

## 5.5 Carbonilazione del fenossiacetilene in presenza del sistema catalitico Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>2</sub>Py/ CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H

Si descrive, a titolo di esempio, la reazione di metossicarbonilazione del substrato acetilenico condotta a 80 °C.

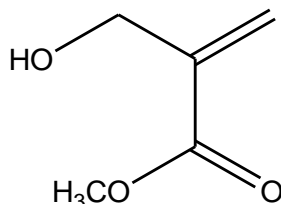
In un provettone munito di ancoretta magnetica vengono introdotti 0.432 g (3.66 mmol) di fenossiacetilene, precedentemente disciolti in 10 mL di MeOH anidro, 4.7 mg (0.018 mmoli) di Pd(OAc)<sub>2</sub>, 48.4 mg (0.18 mmoli) di PPh<sub>2</sub>Py e 12 µL (17 mg, 0.18 mmoli) di CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H.

Il provettone viene trasferito all'interno di un'autoclave in acciaio che viene degasata con tre cicli di vuoto-azoto.

L'autoclave viene pressurizzata con 30 atm di CO e riscaldata ad 80 °C, mediante termostato, e lasciata, sotto agitazione magnetica, per 24 h.

Al termine, l'autoclave viene raffreddata, si scarica il gas non reagito. Si nota la formazione di palladio metallico, per cui il grezzo di reazione vien filtrato su carta. La miscela di reazione viene quindi analizzata mediante GC e GC-MS per determinare la conversione del substrato e la resa in prodotto.

## 5.6 Carbonilazione dell'alcol propargilico in presenza del sistema catalitico Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>2</sub>Py/ CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H



Si descrive, a titolo di esempio, una reazione di carbonilazione dell'alchino condotta a 60 °C.

In un provettone munito di ancoretta magnetica vengono introdotti , 4.4 mg (0.02 mmoli) di Pd(OAc)<sub>2</sub>, 105 mg (0.4 mmoli) di PPh<sub>2</sub>Py, 10 mL di MeOH anidro, 290 µL (280.3 mg, 5 mmol) di alcol propargilico ed infine 26 µL (38.44 mg, 0.4 mmol) di CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H.

Il provettone viene trasferito all'interno di un'autoclave in acciaio che viene degasata con tre cicli di vuoto-azoto.

L'autoclave viene pressurizzata con 30 atm di CO e riscaldata a 60 °C, mediante termostato, e lasciata sotto agitazione magnetica per 20 h.

Al termine, l'autoclave viene raffreddata, si scarica il CO non reagito e la miscela viene filtrata su carta per la formazione di palladio metallico.

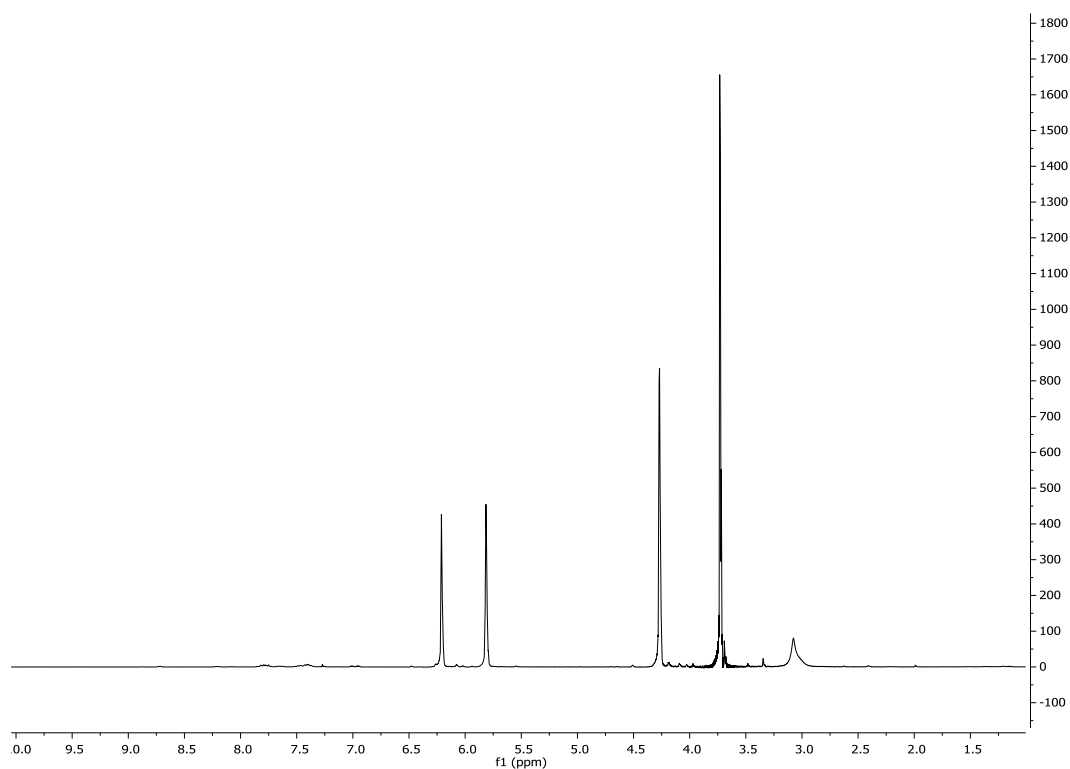
Il grezzo di reazione viene trattato eliminando il solvente al rotavapor e nel pallone, munito di ancoretta magnetica, vengono introdotti 5 mL di Et<sub>2</sub>O e 5 mL di esano. La miscela viene mantenuta sotto agitazione per 20 minuti; si nota la formazione di un olio aranciato che rimane attaccato al fondo del pallone.

La fase liquida surnatante viene recuperata ed analizzata mediante GC, GC-MS e NMR.

Spettro  $^1\text{H}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.2 e 5.8 (q, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.2 (, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.7 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.0 (s, 1H, OH) (Figura 5.6.1)

Spettro  $^{13}\text{C}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 166.20, 139.34, 125.23, 62.34, 51.91 (Figura 5.6.2)

Spettro di massa ( $m/z$ ): 116  $[\text{M}]^+$ ; 115  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ; 99  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ; 101  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ; 85  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ ; 85  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ ; 57  $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$  (Figura 5.6.3)



**Figura 5.6.1** . Spettro  $^1\text{H}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) del metil 2-(idrossimetil) acrilato

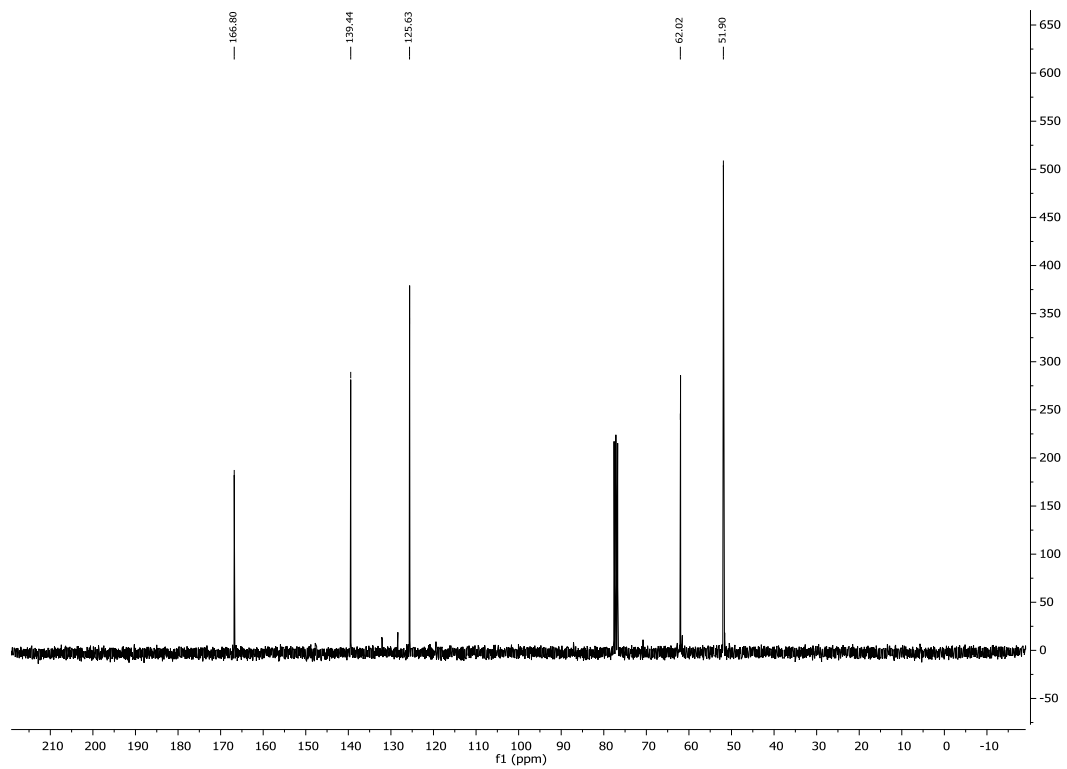


Figura 5.6.2 . Spettro  $^{13}\text{C}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) del metil 2-(idrossimetil)acrilato

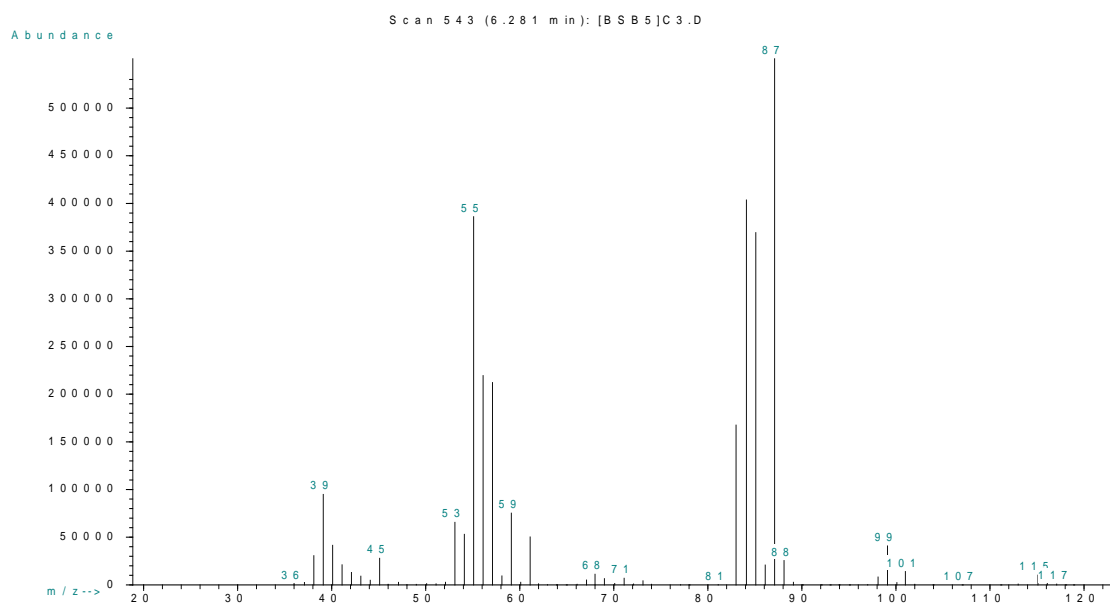
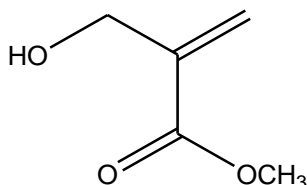


Figura 5.6.3 . Spettro di massa del metil 2-(idrossimetil)acrilato

## 5.7 Carbonilazione dell'alcol propargilico in presenza del sistema catalitico Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>2</sub>Py/ CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H con solventi clorurati



Si descrive, a titolo di esempio, una reazione di carbonilazione dell'alchino condotta a 50 °C in 1,2-dicloroetano.

In uno Schlenk munito di ancoretta magnetica vengono introdotti 2.4 mg (0.01 mmol) di Pd(OAc)<sub>2</sub> e 79.9 mg (0.3 mmol) di PPh<sub>2</sub>Py. Successivamente, in flusso d'azoto, si introducono 1 mL di MeOH anidro e 4 mL di 1,2-dicloroetano, 290 μL (280.3 mg, 5 mmol) di alcol propargilico e 20 μL (28.38 mg, 0.3 mmol) di CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H.

La soluzione viene trasferita mediante sifone nell'autoclave. Quest'ultima viene pressurizzata con 30 atm di CO e collegata ad un bagno termostato a 50 °C, sotto agitazione magnetica per 3 h.

Al termine, l'autoclave viene raffreddata, si scarica il CO non reagita ed il grezzo di reazione viene filtrato su carta, anche se non si nota la formazione di palladio metallico.

## 5.8 PURIFICAZIONE DEI SOLVENTI

### Dietil Etere

Un pallone ad un collo da 1 L viene riempito con circa 500 mL di Et<sub>2</sub>O al quale viene aggiunto benzofenone (30.0 g) e sodio metallico (3.0 g) in pezzi. Il pallone viene collegato alla caldaia e, in atmosfera d'azoto, si scalda a riflusso fino ad ottenere una colorazione blu intensa. Successivamente il solvente viene recuperato per distillazione

### Metanolo

In un pallone da 500 mL, munito di ancoretta magnetica, vengono introdotti 250 mL di MeOH e magnesio metallico (1.0 g) in trucioli. Si innesca la reazione introducendo alcuni cristalli di iodio. Il solvente viene scaldato a riflusso, in atmosfera inerte e poi recuperato per distillazione.

### Metilpirrolidone

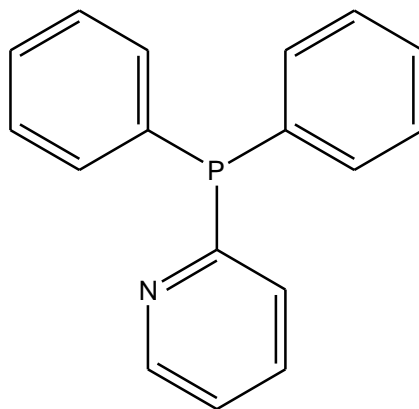
In un pallone da 250 mL, munito di ancoretta magnetica, vengono inseriti 100 mL di NMP che viene recuperato per distillazione frazionata con l'ausilio della pompa da vuoto.

### Diclorometano

In un pallone da 250 mL, munito di ancoretta magnetica, vengono introdotti 100 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e CaH<sub>2</sub> (2.0 g). Il solvente viene scaldato a riflusso, in atmosfera inerte e successivamente recuperato per distillazione.



## 5.9 PURIFICAZIONE DELLA 2-PIRIDILDIFENILFOSFINA



In un pallone da 100 mL, munito di ancoretta magnetica, si pesano 5.0 g (0.019 mol) di  $\text{PPh}_2\text{Py}$  contenente circa il 20% di impurezza come da  $^{31}\text{P}$  NMR a 21.31 ppm (Figura 5.9.1) e si aggiungono, nell'ordine, 15 mL di esano e 15 mL di  $\text{Et}_2\text{O}$ . Si lascia sotto agitazione per circa 20 minuti, quindi si lascia decantare il solido. Si procede con il recupero del surnatante che viene seccato dapprima con il rotavapor e poi con la pompa ad alto vuoto.

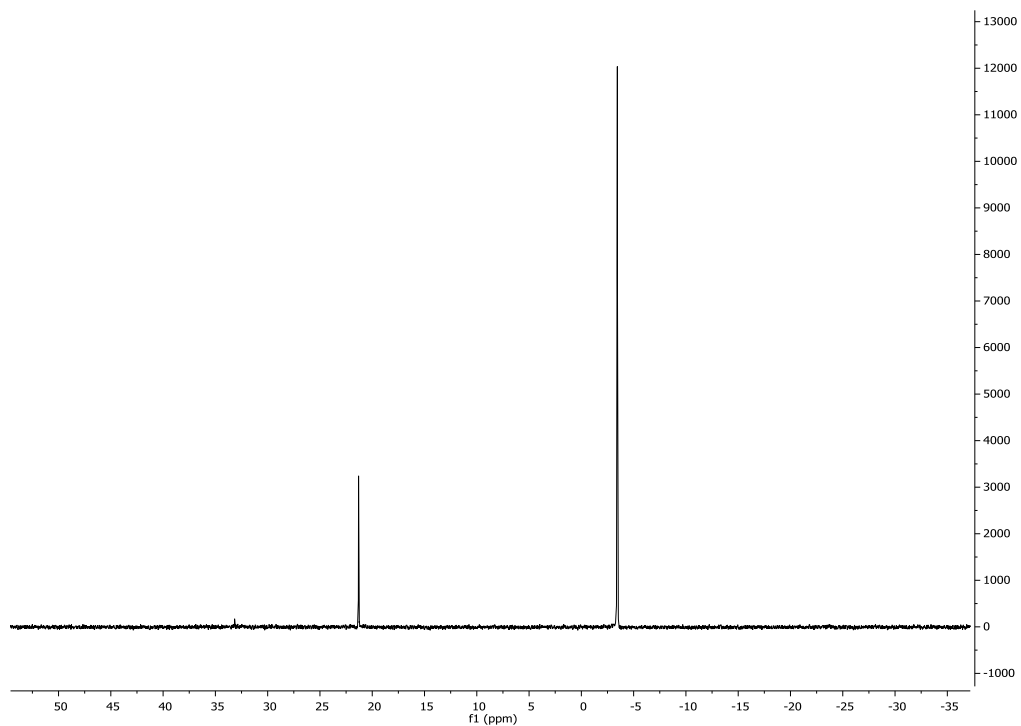
Si ottiene un solido giallino, circa 2.3 g (8.74 mmol), con una resa del 46%.

Lo spettro  $^{31}\text{P}$  NMR mostra che la fosfina contiene ancora un 10% di ossido della fosfina (Figura 5.9.2).

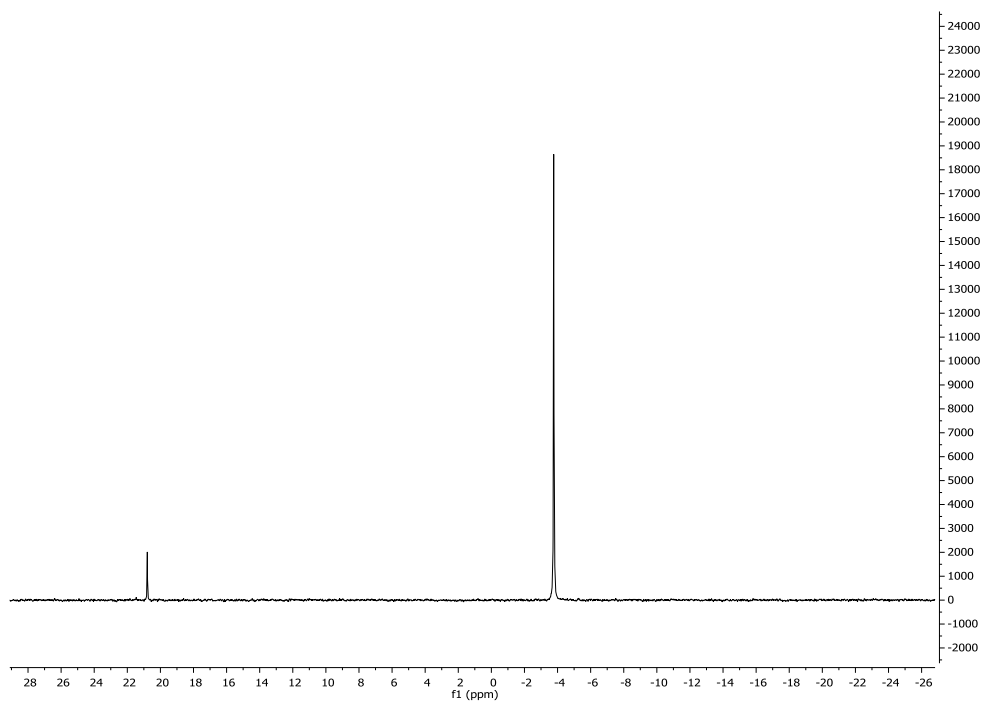
Successivamente, si scioglie la fosfina grezza, così ottenuta, in 5 mL di MeOH, in un pallone munito di ancoretta magnetica, con l'ausilio della pistola termica in atmosfera inerte. Si lascia raffreddare e si mette in frigorifero per 24 h.

Si nota la formazione di un solido cristallino bianco, il quale viene filtrato su Gooch. Si ottengono 1.272 g (4.83 mmol), con una resa del 55 %.

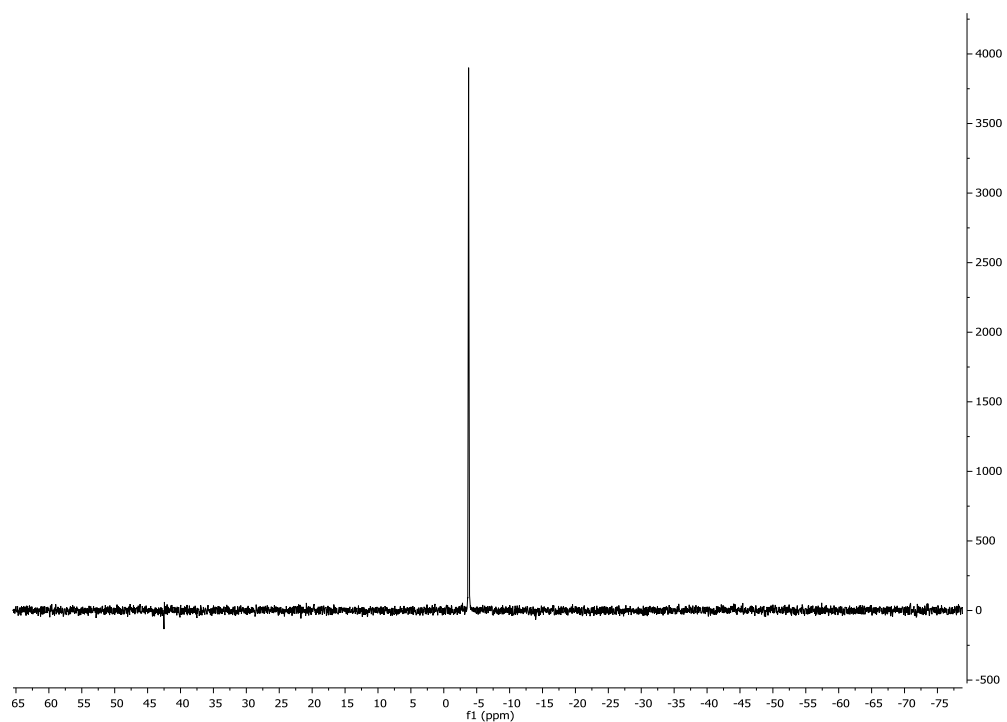
Lo spettro  $^{31}\text{P}$  illustra la mancanza dell'ossido e la purezza della fosfina (Figura 5.9.3).



**Figura 5.9.1 .** Spettro  $^{31}\text{P}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) della 2-piridildifenilfosfina commerciale



**Figura 5.9.2 .** Spettro  $^{31}\text{P}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) della 2-piridildifenilfosfina dopo il primo trattamento con  $\text{Et}_2\text{O}$  ed esano



**Figura 5.9.3 .** Spettro  $^{31}\text{P}$  NMR (298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) 2-piridildifenilfosfina dopo ricristallizzazione con MeOH

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] K. Graf, C. L. Rühl, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed*, 52, (2013), 12727-12731
- [2] K. Graf, C. L. Rühl, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, (2013), 12727-12731, Supporting Information
- [4] Y. Komine, K. Tanaka, *Org. Lett*, Vol.12, No. 6, (2010) 1312-1315, Supporting Information
- [5] B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002
- [6] M. Beller, *Catalytic Carbonylation Reaction*, 2006, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2006
- [7] H.M. Colquhoun, D.J. Thompson, M.V. Twigg, *Carbonylation-direct synthesis of carbonyl compound*, Springer Science+Business Media, New York, 1991
- [8] tesi piovesan
- [9] E. Drent, P. Arnoldy, P.H.M Budzelaar, *J. Organomet. Chem.*, 455,(1993), 247-253
- [10] L. Kollàr, *Modern Carbonylation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008
- [11] R. J. Lewis, Sr., *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2004
- [12] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry*, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2007
- [13] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metal for Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, vol. 1, Weinheim, 2004
- [14] A. Scrivanti, V. Beghetto, M. Zanato, U. Matteoli, *J. Mol. Catal. A-Chem*, 160, (2000), 331-336
- [15] A. Scrivanti, V. Beghetto, E. Campagna, M. Zanato, U. Matteoli, *Organometallics*, 17, (1998), 630-635
- [16] E. Drent, P. Arnoldy, P.H.M. Budzelaar, *J. Organomet. Chem.*, 475,(1994), 57-63

- [17] T. Hosokawa, T. Sugafuji, T. Yamanaka, S. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, 470,(1994), 253-255
- [18] B. Gabriele, G. Salerno, M. Costa, G.P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.*, 503,(1995), 21-28
- [19] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, 2004
- [20] A. Scrivanti, V. Beghetto, E. Campagna, U. Matteoli, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 168, (2001), 75-80
- [21] T. L. Jacobs, R. Cramer, F.T. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, (1940), 1849
- [22] T. Nogi, J. Tsuji, *Tetrahedron*, 25, (1969), 4099-4108
- [23] R. W. Rosenthal, L. H. Schwarzman, *J. Org. Chem*, 24, (1959), 836
- [24] R. W. Rosenthal, L. H. Schwarzman, N. P. Greco, R Proper, *J. Org. Chem*, 28, (1963), 2835
- [25] J. Tsuji, T. Nogi, *Tetrahedron Letters*, 16, (1966), 1801-1804
- [26] A. G. Mal'kina, R. N. Kudyakova, V. V. Nosyreva, A. V. Afonin, B. A. Trofimov, *Russ. J. Org. Chem.*, 38, No.8, (2002), 1088-1092
- [27] G. Kiss, *Chem. Rev.*, 101, (2001), 3435-3456
- [28] C. Amatore, E. Carrè, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, 14, (1995), 1818-1826

- [29] L. Crowford, D. J. Cole-Hamilton, M. Bühl, *Organometallics*, 34, (2015), 438-449
- [30] B. F. Makume, *Pd-catalyzed Methoxycarbonylation reactions of alkynes*, University of Johannesburg, 2013
- [31] tesi eleonora campagna
- [32] P. Pino, G. Braca, G. Sbrana, U.S. Patent, 3, 355, 503, (1967)
- [33] W. Reppe, A. Magin, U.S. Patent, 2, 562, 393, (1950)
- [34] W. Reppe, A. Magin, U.S: Patent, 2, 604, 490, (1951)
- [35] K. Wessermel, H. J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1997
- [36] A. Scrivanti, M. Bertoldini, M. Aversa, V. Beghetto, A. Zancanaro, S. Paganelli, *Tetrahedron*, 70, (2014), 5434-5438