

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA

STUDI CINETICI SULLA REAZIONE DI HECK

Relatore: Prof. Paolo Centomo

Controrelatore: Prof. Saverio Santi

Laureando: Mattia Callegari

1179610

Anno accademico: 2021/2022

Indice

1	Introduzione.....	1
1.1	Cenni storici e descrizione generale.....	1
1.2	Rilevanza industriale	3
1.3	Ciclo catalitico	4
1.3.1	Addizione ossidativa dell'alogenuro	5
1.3.2	Inserzione dell'olefina.....	7
1.3.3	β -eliminazione ed eliminazione riduttiva del prodotto.....	8
1.4	Studio del meccanismo di reazione	9
1.4.1	Problematiche nello studio del meccanismo	10
1.4.2	Razionalizzazione del meccanismo.....	11
1.5	Il fenomeno della lisciviazione.....	12
1.5.1	Cause della lisciviazione	13
1.6	Comportamento delle specie di palladio in soluzione.....	15
1.6.1	Il ruolo catalitico delle nanoparticelle.....	16
1.7	Punti di flesso nelle curve cinetiche e ipotesi meccanicistiche .	21
2	Scopo della Tesi.....	25
3	Risultati e discussione	27
3.1	Sintesi e caratterizzazione del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile.....	28
3.2	Sviluppo del metodo analitico	32
3.2.1	Analisi quantitativa mediante gascromatografia e $^1\text{H-NMR}$	32
3.2.2	Ottimizzazione dell'analisi $^1\text{H-NMR}$	36
3.3	Prove cinetiche	39
3.3.1	Prove cinetiche in condizioni di riferimento	39

3.3.2	Prove cinetiche variando la condizioni di riferimento	43
3.3.3	Prove cinetiche con 4-iodoanisolo	49
4	Conclusioni	51
5	Parte sperimentale	53
5.1	Strumentazione	53
5.2	Reagenti e solventi	54
5.3	Sintesi, purificazione e caratterizzazione trans-3-(4- metossifenil)propenoato di butile	55
5.3.1	Sintesi del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile	55
5.3.2	Purificazione del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile	58
5.4	Analisi cromatografica delle miscele di reazione	59
5.4.1	Determinazione dei tempi di ritenzione	59
5.4.2	Rette di taratura per le prove cinetiche	61
5.5	Prove cinetiche	62
5.5.1	Prove cinetiche seguite mediante analisi gas cromatografica	62
5.5.2	Analisi quantitativa ¹ H-NMR per il primo test cinetico	64
5.5.3	Prove cinetiche seguite mediante analisi ¹ H-NMR	64
6	Riferimenti bibliografici	67

1 Introduzione

1.1 Cenni storici e descrizione generale

La reazione di arilazione di alcheni palladio catalizzata fu scoperta agli inizi degli anni Settanta dal gruppo del giapponese T. Mirozoki^[1] e, indipendentemente, dall'americano R.F. Heck^[2] da cui prende tutt'ora il nome. Quest'ultimo inoltre, grazie al successo e alla popolarità della ricerca sulle reazioni di coupling carbonio-carbonio, ottenne il premio Nobel per la chimica nel 2010 congiuntamente a E.-I. Negishi e A. Suzuki^[3].

Questa reazione appartiene alla classe di reazioni di cross-coupling palladio catalizzate. Nello specifico, consiste in una reazione di coupling carbonio-carbonio nella quale si accoppia un'olefina sostituita con un alogenuro vinilico o arilico. Il prodotto della reazione mantiene il doppio legame olefinico iniziale e si ottiene acido come sottoprodotto, che viene neutralizzato con base.

La reazione nel suo complesso può essere riassunta in Figura 1.1:

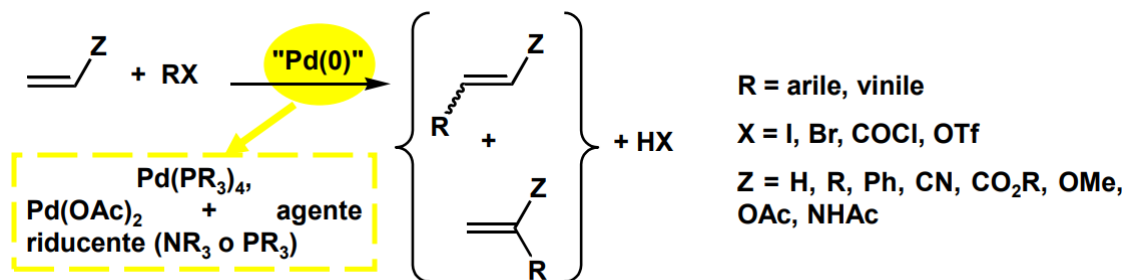


Figura 1.1: schema di reazione della reazione di Heck.

Così come avviene per altre reazioni di cross-coupling, anche la reazione di Heck prevede l'utilizzo del palladio come catalizzatore. La specie attiva coinvolta nel ciclo catalitico è il palladio(0), ma spesso si utilizzano complessi precursori di palladio(II), in conseguenza alla loro maggiore stabilità, che vengono ridotti in situ a palladio(0).

1 Introduzione

L'utilizzo del palladio metallico come catalizzatore per questa reazione risale agli inizi degli anni Settanta da parte degli stessi scopritori T. Mirozoki e R.F. Heck^{[1][2][4]}, i quali utilizzarono catalizzatori omogenei di Pd(0). Inoltre, già in quegli anni si osservarono applicazioni del palladio supportato come catalizzatore nella stessa reazione^{[5][6]}. Questo approccio venne approfondito negli anni successivi con l'utilizzo di palladio metallico altamente disperso, sotto forma di nanoparticelle disperse su un supporto solido^[7-10] producendo buoni risultati dal punto di vista catalitico.

Attualmente la reazione di Heck rappresenta uno standard per valutare la reattività dei nuovi catalizzatori a base di palladio^[11] e rappresenta una valida via sintetica in laboratorio grazie alla sua grande versatilità. Infatti, è possibile ottenere un gran numero di molecole di diverso tipo e complessità variando opportunamente i reagenti. Per di più, la reazione procede in condizioni piuttosto blande e non è influenzata da eventuali eteroatomi presenti nei reagenti.

1.2 Rilevanza industriale

Dal punto di vista industriale, la reazione di Heck viene utilizzata principalmente per la sintesi di due composti di interesse farmaceutico, il 2-etilesil-p-metossicinnamato^[11], utilizzato comunemente per la protezione solare UV-B, e la 4-cianovinil-2,6-dimetilanilina^[11], precursore del Rilpivirine, utilizzato contro l'HIV. Le sintesi del 2-etilesil-p-metossicinnamato e della 4-cianovinil-2,6-dimetilanilina sono riportate rispettivamente nella Figura 1.2 e nella Figura 1.3.

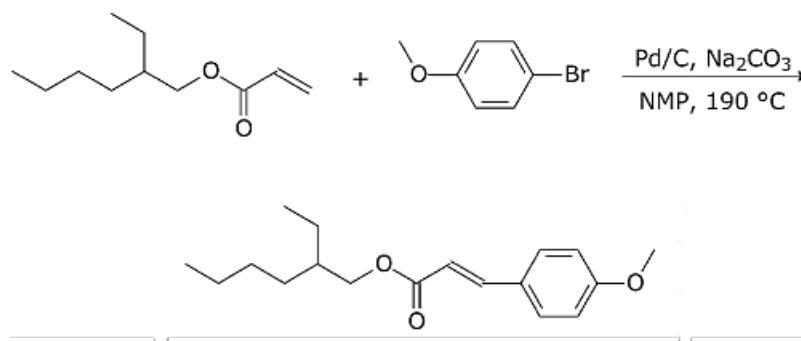


Figura 1.2: reazione di accoppiamento di Heck per la sintesi industriale del 2-etilesil-p-metossicinnamato.

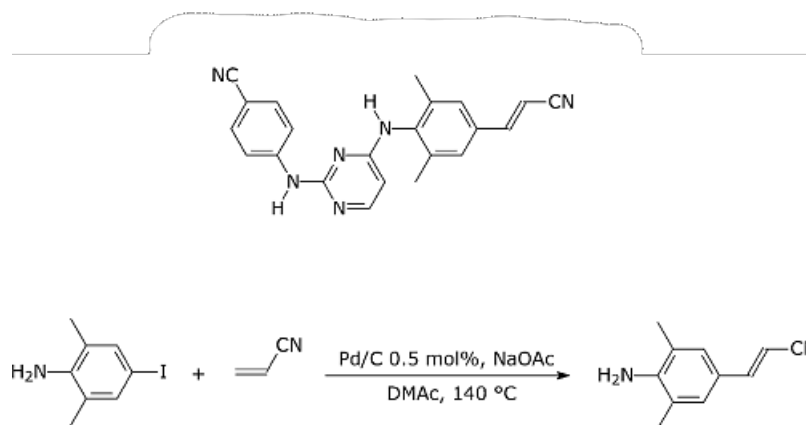


Figura 1.3: reazione di accoppiamento di Heck per la sintesi industriale del 4-cianovinil-2,6-dimetilanilina.

1.3 Ciclo catalitico

Il ciclo catalitico della reazione di Heck in fase omogenea comprende in successione reazioni di addizione ossidativa, inserzione migratoria, β -eliminazione ed eliminazione riduttiva (Figura 1.4).

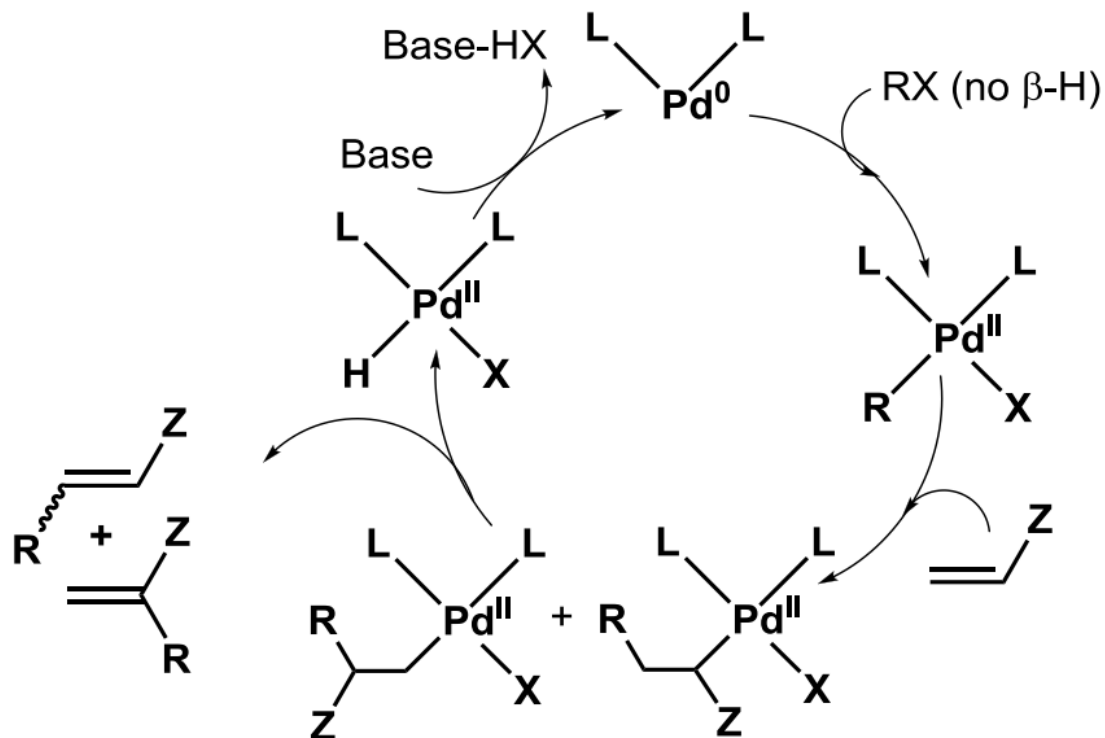


Figura 1.4: ciclo catalitico delle specie molecolari di palladio nella reazione di Heck.

Poiché il ciclo catalitico inizia da un complesso PdL_2 a 14 elettroni, è necessario impiegare leganti L fortemente donatori e ingombranti per stabilizzare il $Pd(0)$ rispetto all'aggregazione e promuovere l'addizione ossidativa dell'alogenuro arilico/vinilico alla sfera di coordinazione del metallo.

1.3.1 Addizione ossidativa dell'alogenuro

La prima reazione del ciclo, infatti, prevede l'attacco nucleofilo del centro metallico zerovalente al carbonio elettrofilo che porta alla formazione di Pd(II). Questo stadio è rilevante poiché rappresenta lo stadio lento del ciclo catalitico. La velocità di reazione aumenta tanto più è ossidabile il centro metallico e tanto più è riducibile il substrato organico.

La reattività del legame C-X in funzione del legante X diminuisce in accordo con la serie:



L'andamento è dovuto all'aumento della forza del legame C-X passando dallo ioduro al cloruro (Tabella 1.1).

Tabella 1.1: energie di dissociazione del legame C-X al variare di X.

Gruppo X	Energia di dissociazione del legame C-X (kJ/mol)
I	238
Br	276
Cl	330

Infatti, la reazione di addizione ossidativa sarà tanto più rapida quanto più debole sarà il legame da rompere. Di conseguenza, anche il tipo di sostituito del substrato arilico o vinilico influenza questo stadio: a parità di X, sostituiti elettron-attrattori indeboliscono il legame C-X, favorendone la rottura; sostituiti elettron-donatori, invece, la sfavoriscono poiché rafforzano il legame C-X.

Per quanto riguarda il palladio, leganti elettron-donatori aumentano la velocità di reazione poiché aumentano la densità elettronica del centro metallico favorendo l'attacco ossidativo al substrato organico. Viceversa, sostituiti elettron-attrattori impoveriscono di densità elettronica il palladio, rallentando lo stadio.

Secondo gli studi di Amatore^{[12][13]}, i leganti anionici del complesso precursore di palladio avrebbero un ruolo importante, non solo nell'addizione ossidativa ma nell'intero processo catalitico. Infatti, la specie cataliticamente attiva

1 Introduzione

effettivamente responsabile dell'attacco nucleofilo all'alogenuro non sarebbe il complesso $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ bensì il complesso anionico tricoordinato $[\text{Pd}(0)(\text{L})_2\text{Y}]^-$ (con Y legante anionico del precatalizzatore, ad esempio AcO^- in $\text{Pd}(\text{OAc})_2$). Di conseguenza, gli anioni legati al palladio(0) condizionerebbero non solo la cinetica della reazione di addizione ossidativa, ma anche quella degli stadi successivi, poiché si formerebbe il complesso anionico pentacoordinato $[\text{RPd}(\text{Y})(\text{X})(\text{L})_2]^-$, la cui struttura e reattività dipendono anche dal legante Y^- .

Requisito necessario per la riuscita del ciclo catalitico riguarda però la tipologia di alogenuro, il quale deve essere privo di atomi di idrogeno legati al carbonio β ai fini di evitare la reazione di β -eliminazione. Questa reazione, infatti, sarebbe prevalente rispetto alla successiva coordinazione ed inserzione dell'olefina a causa delle caratteristiche del palladio che la favoriscono oltre alla possibilità del gruppo R di raggiungere la conformazione sin-complanare, che faciliterebbe la reazione di eliminazione.

1.3.2 Inserzione dell'olefina

Si ha poi la coordinazione dell'olefina nella sfera di coordinazione del metallo e la successiva reazione di inserzione del gruppo R sul carbonio olefinico. La regioselettività della reazione globale è data dal meccanismo di questo stadio che può essere ionico o neutro (Figura 1.5).

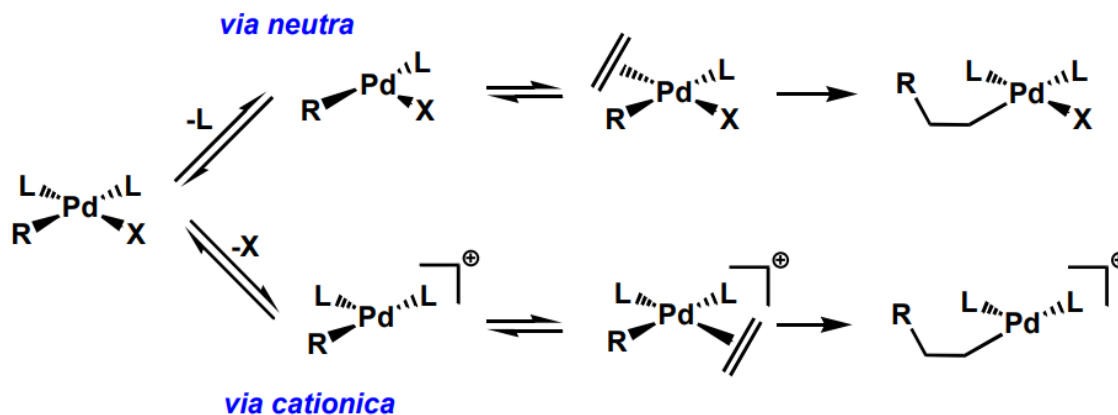


Figura 1.5: possibili vie dello stadio di coordinazione dell'olefina e successiva inserzione nella reazione di Heck.

La tipologia di meccanismo intrapreso dipende dal legante che viene dissociato dalla sfera di coordinazione. Pertanto, ciò dipende dalla forza relativa del legame Pd-L rispetto a quella del legame Pd-X: nel caso L sia più fortemente legato a Pd, X esce dalla sfera di coordinazione liberando un sito di coordinazione per l'olefina e si forma un complesso di Pd carico positivamente. Conseguentemente, la regioselettività è dovuta ad effetti elettronici del gruppo Z olefinico piuttosto che sterici. Viceversa, se X è più fortemente legato di L, si ha un complesso neutro, nel quale la selettività è invece dovuta in prevalenza ad effetti sterici (Figura 1.6).

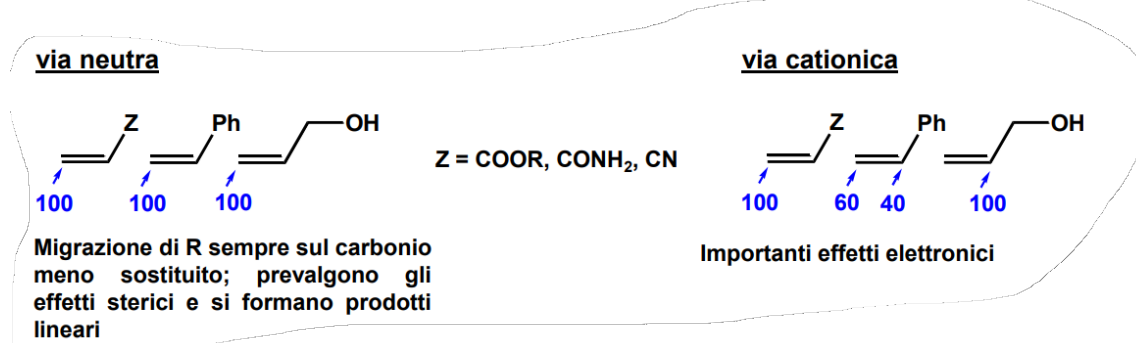


Figura 1.6: influenza del legante olefinico nell'inserzione migratoria.

1 Introduzione

1.3.3 β -eliminazione ed eliminazione riduttiva del prodotto

Si ha poi la reazione di β -eliminazione che porta alla formazione del prodotto di coupling, con stereoselettività *syn*.

Se la dissociazione è veloce, la reazione si ferma al primo stadio. Nel caso invece la dissociazione fosse lenta, può avvenire una reazione di inserzione di idrogeno. Da qui, la reazione può tornare indietro o dare una differente β -eliminazione, formando un isomero con una posizione diversa del doppio legame (Figura 1.7).

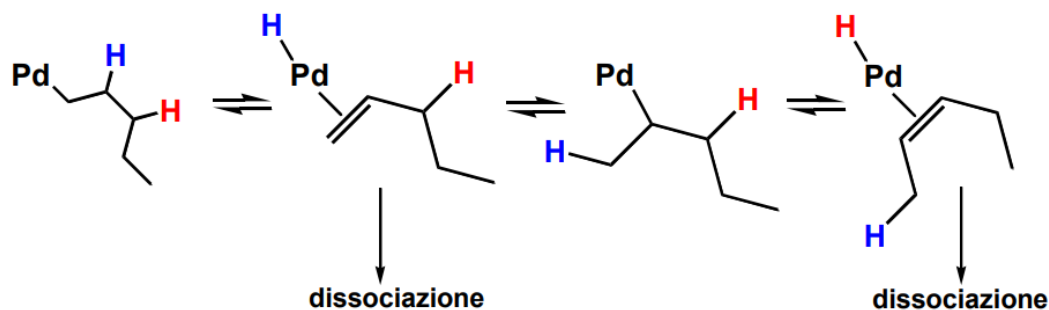


Figura 1.7: possibile passaggio di isomerizzazione nello stadio successive alla β -eliminazione.

La base introdotta nell'ambiente di reazione ha l'ulteriore scopo di velocizzare la prima dissociazione poiché velocizza lo stadio successivo di eliminazione riduttiva di HX (*proton sponge*).

Infine, si ha la chiusura del ciclo catalitico con l'eliminazione riduttiva di HX, neutralizzato con una base presente nell'ambiente di reazione, per ripristinare la specie catalitica attiva di palladio(0).

1.4 Studio del meccanismo di reazione

A differenza delle altre reazioni di cross-coupling, la reazione di Heck fu la prima ad essere studiata dal punto di vista meccanicistico già a partire dagli anni '90^{[8][14-17]}. Ciò che è ancora oggetto di dibattito, è la comprensione dei fattori che influenzano le prestazioni di questi catalizzatori e il loro esatto meccanismo di azione, in particolare la loro natura eterogenea o omogenea. Pertanto, il meccanismo di reazione di questi catalizzatori è ancora da chiarire nella sua completezza.

Ciononostante, si ha un generale consenso sull'ipotesi meccanicistica basata sulla lisciviazione in soluzione del componente catalitico, che prevede la formazione di palladio in soluzione a partire dal palladio metallico durante il corso della reazione catalitica^{[8][15][16][18-20]}. Questo accade non solo nella reazione di Heck ma anche in tipologie di reazioni di coupling palladio catalizzate, come la reazione di Suzuki^[21].

Questa evidenza complica ulteriormente la comprensione della natura della catalisi poiché rende difficile comprovare l'esistenza di un vero e proprio catalizzatore eterogeneo. Infatti, nel momento in cui si osserva attività catalitica in un sistema eterogeneo, è complesso affermare che la catalisi avvenga unicamente all'interfase, poiché potrebbe essere in parte (o interamente) dovuta al palladio presente in soluzione derivante dalla lisciviazione.

A tale scopo quindi, è necessario dimostrare l'assenza di specie di palladio in soluzione in modo da escludere questo fenomeno riconducendo l'attività catalitica registrata al catalizzatore eterogeneo.

Uno dei test maggiormente utilizzati a tale scopo è il "test di filtrazione a caldo" che consiste nel filtrare la miscela di reazione durante il test catalitico separando il catalizzatore eterogeneo: se si osserva attività catalitica dopo la filtrazione, la natura della catalisi è da ritenersi omogenea; se l'attività catalitica viene meno, la catalisi è riconducibile al catalizzatore eterogeneo.

1.4.1 Problematiche nello studio del meccanismo

Per comprendere dettagliatamente il meccanismo di azione del catalizzatore, è necessario identificare in quale fase avvenga l'evento catalitico e quali specie lo promuovano. Il problema è tutt'altro che banale ed è reso complesso da molte circostanze diverse^[22].

Ad esempio, l'evento catalitico può essere promosso dal complesso di palladio presente in soluzione dopo la lisciviazione, oppure dalle nanoparticelle formate per sua aggregazione. Inoltre, questi eventi possono verificarsi a tempi di reazione distinti e dare luogo ad un'attività differente oppure possono coesistere (si parla di "cocktail catalysis")^{[23][24]}. Inoltre, la natura delle specie catalitiche può essere dinamica, ovvero le varie forme di palladio possono interconvertire tra loro^[25].

Infine, catalizzatori omogenei di palladio presenti in soluzione in concentrazioni molto limitate (inferiori ai ppm) possono essere estremamente attivi nel promuovere reazioni di coupling, tanto che si è soliti definire questo tipo di catalisi come "catalisi omeopatica", in accordo con la definizione coniata da de Vries e Leadbeater^[26-28]. Di conseguenza, è complesso stabilire una correlazione chiara tra la formazione del palladio in soluzione e la comparsa dell'attività catalitica.

Inoltre, poiché la determinazione (ad esempio tramite il test di 'filtrazione a caldo') della natura omogenea o eterogenea delle specie catalitiche risulta spesso complicata, non è possibile identificare con certezza la vera natura nel sistema catalitico e dunque il tipo di catalisi. Infatti, a partire da un catalizzatore eterogeneo che subisce lisciviazione, è possibile che le particelle generate possano rimanere adsorbite nel supporto mentre svolgono la loro funzione catalitica (specialmente in presenza di un solvente poco coordinante)^{[29][30]} (Figura 1.8). Di conseguenza, il test di 'filtrazione a caldo' può fornire risultati negativi, nonostante la natura 'omogenea' delle specie. Per converso, a partire da un catalizzatore omogeneo possono verificarsi fenomeni di aggregazione, che generano nanoparticelle/colloidi, che agiscono come un catalizzatore "quasi omogeneo" anche dopo la filtrazione, sebbene la reazione avvenga sulla

superficie dell'aggregato e configuri il sistema catalitico come quindi "eterogeneo".

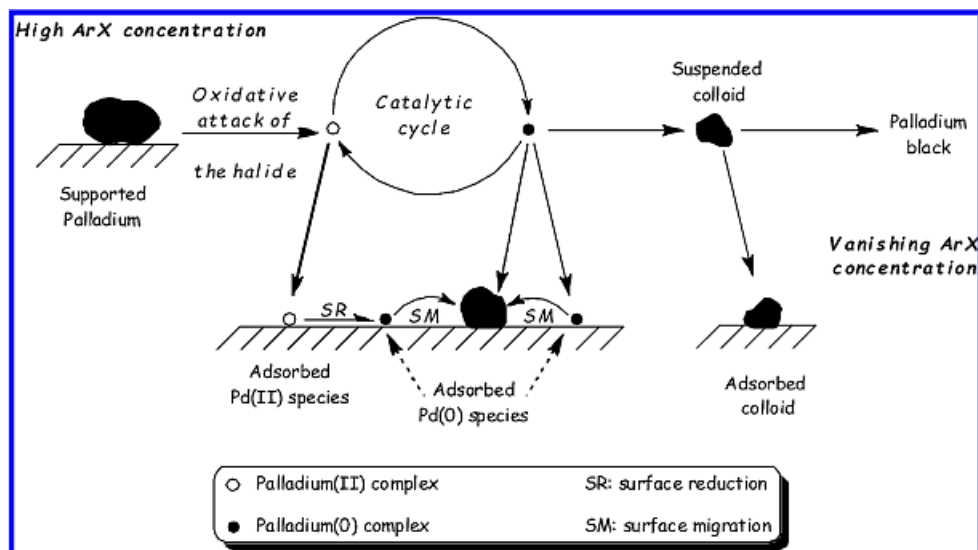


Figura 1.8: *differenti natura e posizione delle potenziali specie catalitiche nella reazione di cross-coupling catalizzata da palladio supportato.*

1.4.2 Razionalizzazione del meccanismo

Di fronte a queste evidenze, sebbene sia complicato razionalizzare la natura effettiva del sistema catalitico, gli studi meccanicistici risultano comunque molto utili^[22]. La comprensione del sistema catalitico è un problema generale che interessa non solo i catalizzatori metallici di palladio ma tutte le tipologie di catalizzatori basati sul palladio, inclusi quelli omogenei. Infatti, si possono verificare fenomeni di aggregazione che portano alla formazione di colloid/nanocluster di palladio metallico. Di conseguenza, per ottimizzare il catalizzatore, è fondamentale conoscerne dettagliatamente il meccanismo nel sistema catalitico ed in particolare, identificare le specie attive e il loro comportamento.

Infine, è interessante valutare l'impiego di nanoparticelle di palladio come sistemi catalitici in reazioni metallorganiche e, più in generale, studiarne il comportamento nelle condizioni di reazione.

1.5 Il fenomeno della lisciviazione

La lisciviazione consiste nella formazione di palladio in soluzione a partire dal palladio metallico utilizzato come catalizzatore. Una prima evidenza indiretta del fenomeno risale agli anni '70, quando Mizoroki^[4] osserva l'indipendenza della velocità di reazione rispetto alla quantità di nero di palladio inizialmente utilizzato. Poiché la variazione della quantità di catalizzatore iniziale non comporta effetti sostanziali, è evidente che la specie cataliticamente attiva siano le specie di palladio generate per lisciviazione dal palladio metallico.

Successivamente Schmidt e Mametova^[31] confermarono il fenomeno utilizzando come catalizzatore Pd/C, dimostrando che il profilo cinetico non subiva variazioni dovute al test di filtrazione a caldo, in seguito alla rimozione del catalizzatore al tempo di reazione corrispondente alla massima velocità apparente. Di conseguenza, l'evento catalitico non è associabile al catalizzatore eterogeneo bensì avviene in soluzione ad opera del palladio lisciviato.

Un'ulteriore conferma che l'evento catalitico avvenga in soluzione viene fornita da Arai e collaboratori^[32-34], che osservarono un'estesa lisciviazione nel corso della reazione di Heck a partire dai catalizzatori Pd/C (10%) e PdSiO₂ (1%). Inoltre, osservarono che la velocità massima di reazione veniva registrata in corrispondenza della massima concentrazione di palladio in soluzione durante il test catalitico (Figura 1.9). Questa osservazione evidenzia ulteriormente il fenomeno della lisciviazione di Pd dal catalizzatore eterogeneo per formare complessi solubili di palladio, che catalizzano la reazione.

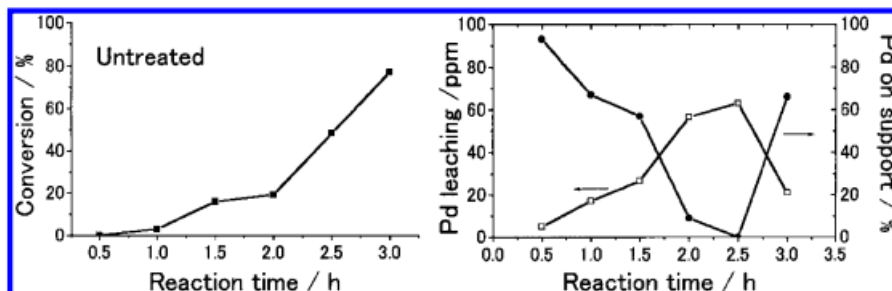


Figura 1.9: correlazione tra il profilo cinetico (sinistra) e la lisciviazione del palladio in soluzione (destra) durante il corso di una reazione di Heck catalizzata da palladio metallico supportato (Pd/SiO₂).

Infine, evidenze analoghe sono state fornite anche dal gruppo di Köhler^[35] che, usando Pd/C come catalizzatore, ha correlato la massima velocità di reazione apparente con la massima concentrazione massima di palladio in soluzione.

1.5.1 Cause della lisciviazione

Una prima ipotesi sulla causa della lisciviazione venne formulata da Schmidt e Mametova^[31], che osservarono un'estesa lisciviazione del metallo trattando il catalizzatore metallico supportato (Pd/C) con la miscela di reazione, in condizioni analoghe a quelle di reazione. Su queste basi, gli autori conclusero che la lisciviazione fosse dovuta all'azione ossidativa dell'alogeno arilico.

La stessa conclusione venne raggiunta da Arai, il quale interpretò il fenomeno sulla base del rilascio in soluzione di specie di Pd(0). Diversa fu l'ipotesi formulata dal gruppo di Biffis^[36] e successivamente dallo stesso Köhler^[35] secondo i quali, il rilascio di specie di Pd(II) in soluzione fosse dovuto all'addizione ossidativa dell'alogeno arilico sul palladio supportato. Quest'ultima ipotesi fu supportata da Reetz e Westermann^[37], i quali fecero reagire colloidali di palladio con una quantità stechiometrica di PhI. Ottennero la conversione quantitativa del palladio colloidale a palladio(II) e, inoltre, osservarono che le specie di palladio generate erano in grado di catalizzare la reazione di Heck in presenza di una base (NaOAc), portando alla conversione quantitativa del reagente.

1 Introduzione

Una svolta nella comprensione delle cause del fenomeno di lisciviazione è legata ad uno studio del gruppo di Rothenberg^{[38][39]} basato su un reattore costituito da due comparti divisi da una membrana mesoporosa di allumina, la quale evitava il passaggio da un lato all'altro di *nanocluster* di dimensione maggiore di circa 5 nm. In entrambi i lati posizionarono i reagenti necessari per la reazione di Heck mentre in uno dei due aggiunsero rispettivamente la base e nanocluster metallici preformati di dimensione pari a 14 ± 3 nm. Il reattore è rappresentato nella Figura 1.10.

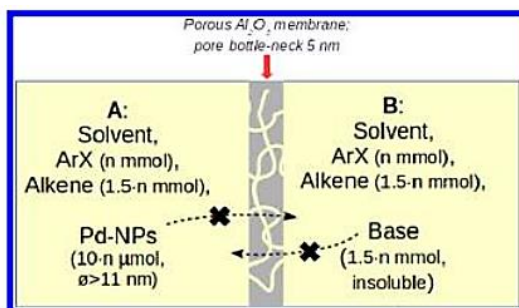


Figura 1.10: rappresentazione grafica del reattore impiegato nello studio sulla lisciviazione del gruppo di Rothenberg^{[38][39]}.

In questo sistema osservarono la presenza (e quindi la formazione) di specie di palladio in grado di attraversare la membrana. Di conseguenza, dimostrarono la presenza di due distinti fenomeni di lisciviazione del catalizzatore: un primo già noto in cui si genera palladio(II) per addizione ossidativa dell'alogenuro arilico sulla superficie dei *nanocluster* di palladio e un secondo che porta alla formazione di atomi o di *cluster* di palladio(0) molto piccoli, in condizioni non ossidanti.

La conferma del secondo fenomeno di lisciviazione è stato fornito dallo studio di Leyva-Perez^[40], che evidenziò come tipologie molto diverse di catalizzatori di palladio (complessi di palladio(II), sali di palladio(II), nanoparticelle di palladio e palladio supportato su carbone), producono nanoparticelle in soluzione. Inoltre, l'aggiunta di una base di Lewis hard come acqua o cicloesilammina porta ad un aumento dell'attività catalitica correlata ad un rilascio più elevato in soluzione di *nanocluster* di palladio formati da 3-4 atomi. Si dimostrò quindi il secondo metodo di lisciviazione, promosso in particolare da una base di Lewis hard.

1.6 Comportamento delle specie di palladio in soluzione

La lisciviazione del componente catalitico va di pari passo con la quantità di alogenuro organico presente in soluzione: ad inizio reazione, l'elevata concentrazione di alogenuro favorisce l'addizione ossidativa sul catalizzatore, causando lisciviazione delle nanoparticelle di palladio, con formazione di complessi solubili. Nel corso della reazione, la lisciviazione diventa sempre meno rilevante poiché viene gradualmente consumato il reagente che la causa.

Il comportamento del palladio in soluzione a reazione quasi conclusa fu investigato sia da Köhler^[35] e soprattutto da Arai^[32-34]. Il primo notò la riprecipitazione di palladio colloidale sul supporto al termine della reazione e, conseguentemente, un'evidente ristrutturazione delle nanoparticelle di palladio rispetto al catalizzatore preparato di fresco. Anche Arai osservò la riprecipitazione del palladio sul supporto ad elevata conversione di alogenuro organico e studiò i fattori che influenzano l'entità del fenomeno. In particolare, osservò che un aumento della temperatura porta ad una precipitazione più veloce e completa, così come si registra una precipitazione più estesa sul carbone rispetto alla silice. Inoltre, la tipologia di solvente influisce sulla riprecipitazione e sulla speciazione del palladio al termine della reazione: ad esempio, l'impiego di acqua come cosolvente favorisce la formazione di nanoparticelle di palladio di dimensioni relativamente più grandi (poche centinaia di nanometri), che non riprecipitano sul supporto.

1 Introduzione

1.6.1 Il ruolo catalitico delle nanoparticelle

L'importanza catalitica delle nanoparticelle fu messa in risalto da Reetz e Westermann^[37], i quali proposero che il processo catalitico potesse avvenire sulla superficie dei colloidali di palladio. È possibile infatti, che si instauri un equilibrio in soluzione che coinvolge le nanoparticelle: in particolare, può avvenire simultaneamente la dissoluzione delle stesse per addizione ossidativa dell'alogenuro organico e la loro riformazione per aggregazione del palladio(0) generato nello stadio finale di eliminazione riduttiva. Pertanto, questo equilibrio persiste durante il corso della reazione mantenendo la presenza in soluzione delle nanoparticelle di Pd, che possono quindi svolgere un ruolo catalitico.

Nella Figura 1.11 viene schematizzato il sistema catalitico per una reazione di cross-coupling, con particolare riferimento all'interconversione delle specie di palladio.

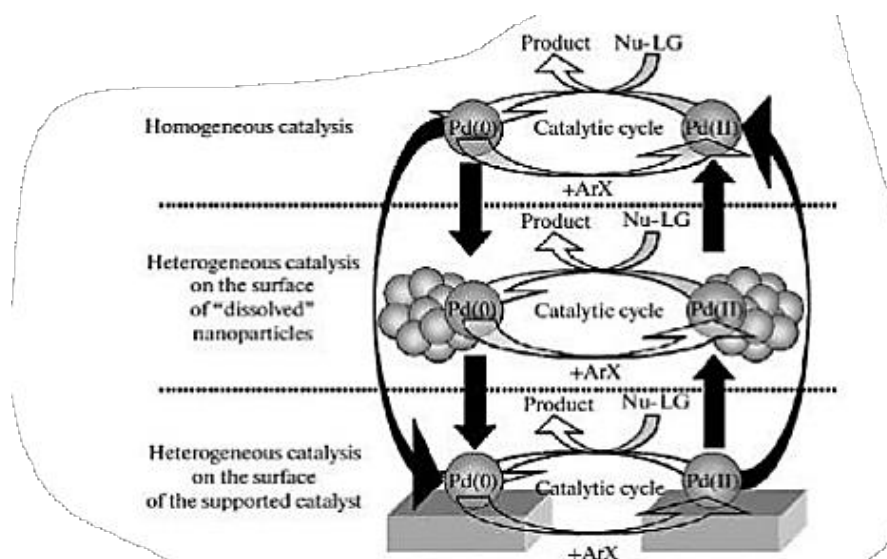


Figura 1.11: interconversione delle specie di palladio in soluzione durante la reazione di Heck.

Il ruolo catalitico delle nanoparticelle è stato confermato da Leyva-Perez^[40], che propose un meccanismo di lisciviazione ulteriore per i catalizzatori di Pd che prevede la formazione di nanoparticelle di palladio(0) in soluzione. Queste possono subire lisciviazione per addizione ossidativa dell'alogenuro arilico generando specie cataliticamente attive, oppure subire un'ulteriore lisciviazione, promossa da una base di Lewis forte che porta alla formazione di piccoli

nanocluster di palladio formati da 3-4 atomi. Poiché questi particolari *nanocluster* sono catalizzatori estremamente attivi per la reazione di Heck ad alte temperature, si spiega l'osservazione generale di un aumento delle prestazioni catalitiche con l'aggiunta di piccole quantità di acqua.

La copresenza delle nanoparticelle in soluzione e sul catalizzatore supportato venne osservata per la prima volta dal gruppo di lavoro di Arai^[32-34]. Il loro comportamento nel sistema catalitico fu studiato nel dettaglio da Huang^[41] e successivamente, da Reimann^[42].

Huang osservò che la crescita delle nanoparticelle nel sistema catalitico è influenzata dalla presenza del catalizzatore supportato. Infatti, poiché la crescita delle nanoparticelle avviene principalmente sul supporto, la presenza del supporto stesso determina la dimensione delle nanoparticelle in fase liquida. Inoltre, il catalizzatore supportato incide sulla distribuzione del palladio tra le diverse specie solubili (molecolari, nanoparticelle) e soprattutto riduce la concentrazione di specie attive.

Queste conclusioni sono state ottenute sulla base di test cinetici condotti utilizzando una specie di palladio solubile come precursore del catalizzatore (nell'articolo [Pd(acac)₂]) e aggiungendo nanoparticelle di palladio supportate (Pd/SiO₂). La prova mostra una perdita di attività in presenza del catalizzatore eterogeneo e una conseguente diminuzione delle dimensioni delle nanoparticelle in soluzione, rispetto al caso in cui venga effettuato un test con il solo catalizzatore omogeneo, allo stesso tempo di reazione. In controtendenza rispetto alle attese, quindi, lo studio indica che nanoparticelle di dimensioni maggiori in soluzione portano ad un aumento della velocità di reazione. A riprova di questa evidenza, è stato registrato un aumento della velocità di reazione dopo il test di filtrazione a caldo, che rimuove dal sistema catalitico il palladio supportato dal sistema catalitico.

Reimann, invece, ha studiato in situ con la spettroscopia EXAFS un test catalitico utilizzando Pd/SiO₂ come catalizzatore. Lo studio venne svolto utilizzando la base in difetto, per mantenere elevata la concentrazione di substrato in soluzione

1 Introduzione

anche a reazione conclusa. Il test consisteva di tre fasi: fase di riscaldamento (6 °C/min fino a 150 °C), fase attiva (reazione in corso), fase inattiva (reazione conclusa). La lisciviazione del palladio iniziò a circa 140 °C, per interrompersi a 150 °C, e contemporaneamente si osservò l'inizio della fase attiva, conclusasi al completo consumo della base. Ciò dimostra ulteriormente che la reazione è catalizzata in soluzione dalle specie di palladio liscivate dal catalizzatore supportato ed inoltre, che la reazione non avviene finché queste specie non vengono formate.

Durante la fase attiva, la spettroscopia EXAFS evidenzia la presenza esclusivamente di nanoparticelle di circa 2 nm, come evidenziato da misure STEM della fase liquida prelevata dalla miscela di reazione. Nella fase inattiva, invece, è stata osservata una variazione nella speciazione del palladio con formazione di PdBr_2 per circa il 75% e nanoparticelle per circa il 25%. È stata osservata inoltre, la crescita delle nanoparticelle nella fase inattiva.

Sulla base di questi risultati, Reimann concluse che le nanoparticelle in soluzione fossero le sole specie cataliticamente attive, poiché erano le uniche specie di palladio osservate. Conseguentemente, è stato proposto che l'attività catalitica sia dovuta alle nanoparticelle generate per l'aggregazione del palladio, che subiscono quindi l'addizione ossidativa dell'alogenuro (Figura 1.12, percorso B).

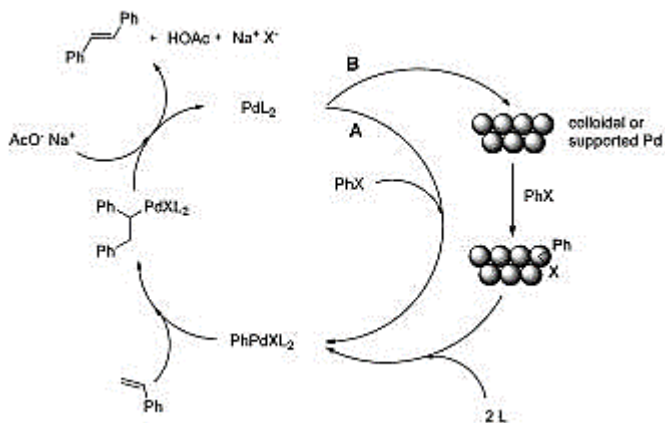


Figura 1.12: ciclo catalitico della reazione di Heck ipotizzando come specie attiva PdL_2 (percorso A) e le nanoparticelle di Pd (percorso B).

Tuttavia, nonostante l'accurata metodologia di analisi, i risultati non possono essere considerati conclusivi^[22]. In particolare, lo studio non fornisce una prova

1 Introduzione

In conclusione, non vi è ancora alcuna evidenza dell'esistenza di un catalizzatore prettamente eterogeneo per la reazione di Heck. Inoltre, c'è un generale consenso sull'ipotesi che la reazione sia catalizzata omogeneamente in soluzione indipendentemente dal tipo di catalizzatore iniziale impiegato. Inoltre, in assenza di nucleofili o di altre specie in grado di stabilizzare il palladio(0), si può assumere che la reazione catalitica a temperature superiori di 120°C sia verosimilmente catalizzata da specie di palladio in soluzione che si formano prevalentemente per lisciviazione delle nanoparticelle di palladio causata dall'addizione ossidativa dell'alogenuro arilico. Al contrario, in presenza di leganti per Pd(0) (ad es. acqua o ammine primarie) si osserva la lisciviazione del metallo con formazione di atomi/piccoli *nanocluster* (3-4 atomi), che presentano un'attività catalitica elevata.

1.7 Punti di flesso nelle curve cinetiche e ipotesi meccanicistiche

Nel corso della reazione di Heck diversi autori, in diverse condizioni di reazione diverse, hanno osservato profili cinetici “a scalini” caratterizzati dalla presenza di punti di flesso nella curva cinetica (Figure 1.14 e 1.15).

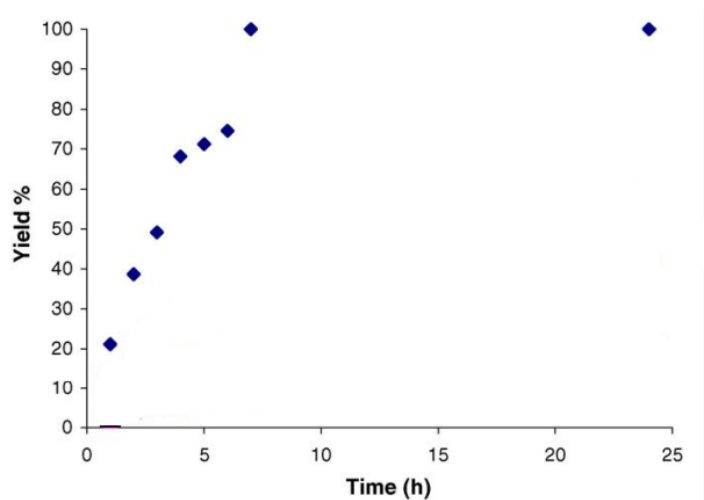


Figura 1.14: grafico resa (%) vs tempo per la reazione di Heck del 4-bromoanisolo con *n*-butil acrilato catalizzata da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ^[44].

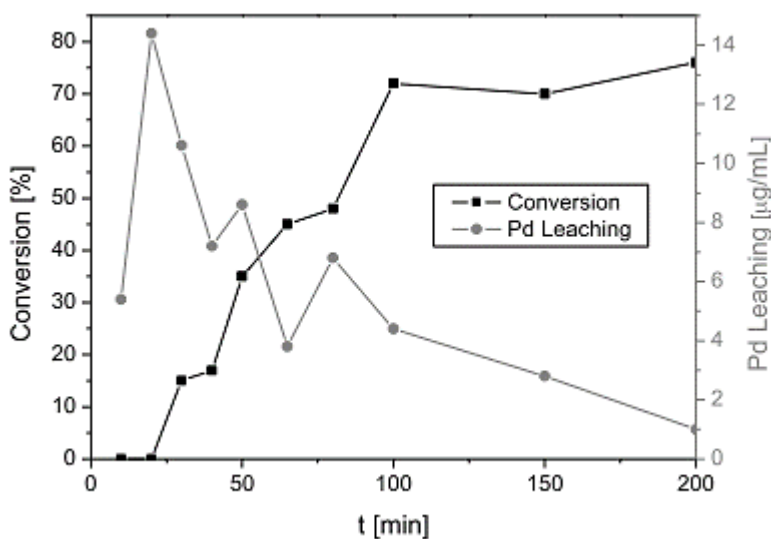


Figura 1.15: grafico conversione (%) vs tempo correlato alla lisciviazione del palladio nella reazione di accoppiamento di Heck del clorobenzene con stirene^[45].

1 Introduzione

Questa caratteristica, che suggerisce l'alternarsi di processi di attivazione e disattivazione del catalizzatore, non è mai stata approfondita e gli aspetti meccanicistici non sono attualmente chiari. Sembra tuttavia probabile che ciò sia collegato alla competizione fra i fenomeni di aggregazione del palladio presente in soluzione e di lisciviazione delle nanoparticelle metalliche che ne derivano. Questa competizione può portare ad una variazione della specie attiva durante il corso della reazione, con il cambiamento conseguente della velocità di reazione e quindi del profilo cinetico. Effettuando la reazione con un catalizzatore omogeneo, il sistema catalitico potrebbe contenere le diverse specie di palladio fino al raggiungimento della forma di nero di palladio (Figura 1.16).

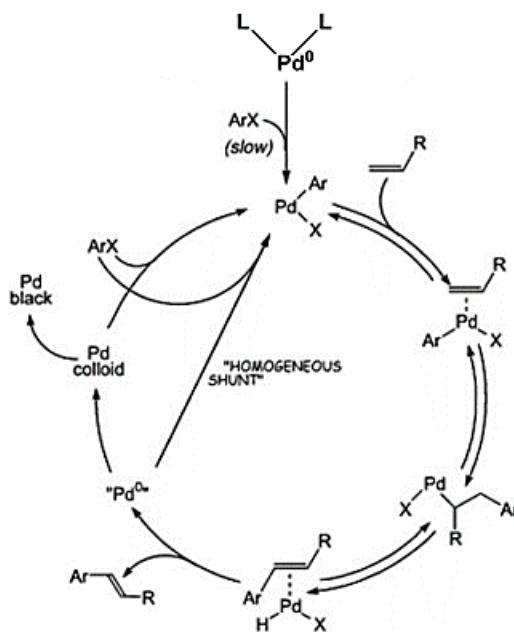


Figura 1.16: ciclo catalitico della reazione di Heck tenendo conto dell'alternarsi della specie catalitica di palladio.

Inizialmente, l'elevata concentrazione di alogenuro dovrebbe mantenere in soluzione il palladio sotto forma di specie molecolari. Gradualmente nel corso della reazione, il fenomeno di aggregazione diventa sempre più competitivo rispetto alle specie solubili, in concomitanza con il consumo dell'alogenuro. In questa fase, in accordo con la letteratura, le nanoparticelle rappresentano le specie cataliticamente attive, sebbene con attività inferiore rispetto alle specie

solubili, e possono subire lisciviazione per reazione con l'alogenuro. L'alternanza delle specie attive può razionalizzare la formazione del flesso nella curva cinetica. Infine, il consumo progressivo dell'alogenuro fa prevalere i fenomeni di aggregazione delle nanoparticelle, portando alla formazione della forma inattiva di nero di palladio.

2 Scopo della Tesi

Molti autori hanno osservato, per la reazione di Heck, profili cinetici “a scalini”, che indicano variazioni della velocità di reazione osservata e suggeriscono chiaramente il cambio della specie cataliticamente attiva. Il presente lavoro di Tesi si propone di indagare questo aspetto in reazioni di Heck modello, utilizzando metodi di analisi ex-situ delle miscele di reazione.

Nella prima fase del lavoro, si valuterà una possibile reazione modello che permetta lo studio del profilo cinetico in analisi. Successivamente, l'attenzione sarà posta sullo sviluppo della metodologia di analisi quantitativa e nell'ottimizzazione della procedura sperimentale così da avere un metodo sperimentale consistente e riproducibile.

Il presente lavoro di tesi si soffermerà inoltre sullo studio della curva cinetica della reazione di accoppiamento modello scelta. In primo luogo, si cercherà di riprodurre il profilo cinetico d'interesse, caratterizzato dai punti di flesso. Successivamente, si indagherà l'effetto della variazione di alcune variabili sperimentali sulla curva cinetica allo scopo di valutare il comportamento del sistema catalitico.

3 Risultati e discussione

Nella prima fase del lavoro, è stata individuata una reazione modello che portasse all'ottenimento del profilo cinetico caratterizzato dalla presenza dei punti di flesso.

Sono state valutate diverse variabili del sistema catalitico: reagenti, tipologia di catalizzatore (catalisi omogenea/eterogenea), condizioni di reazione (temperatura, tipologia di atmosfera inerte e reattore utilizzato), solvente e base. È particolarmente importante identificare un sistema catalitico che consenta di osservare il profilo cinetico in tempi ragionevoli. Infine, è stata presa in considerazione la metodologia di analisi quantitativa.

La scelta delle condizioni sperimentali è ricaduta su quelle riportate in uno studio di Biffis e collaboratori^[44] e, in particolare, si è cercato di riprodurre il profilo cinetico riportato in Figura 1.14 (Paragrafo 1.7). È stato scelto, in particolare, un sistema catalitico omogeneo che risulta più semplice da studiare e da comprendere. Utilizzando un catalizzatore eterogeneo, infatti, è necessario considerare la lisciviazione del palladio dal catalizzatore da parte dell'alogenuro arilico affinché il processo catalitico possa avere luogo. Inoltre, un sistema catalitico omogeneo non è affetto dal fenomeno della rideposizione delle nanoparticelle sul supporto, tipico dei catalizzatori eterogenei^[32-34], che porta ad un numero più elevato di specie di palladio in soluzione^{[41][42]}.

Il metodo analitico scelto da Biffis e collaboratori^[44] per l'analisi delle miscele di reazione è l'analisi gascromatografica, che è stata impiegata anche in lavori di Tesi precedenti sullo studio cinetico della reazione di Heck^{[46][47]}. Poiché questa tecnica è ampiamente utilizzata ed immediatamente disponibile in laboratorio, è stato deciso di studiare il profilo cinetico della reazione utilizzando l'analisi gascromatografica.

3 Risultati e discussione

La reazione di accoppiamento modello per gli studi cinetici sulla reazione di Heck scelta per il presente lavoro di Tesi è la sintesi di *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile da 4-bromoanisolo e *n*-butil acrilato (Figura 3.1.) ed è stata condotta nelle condizioni di reazione descritte nel Paragrafo 5.5.

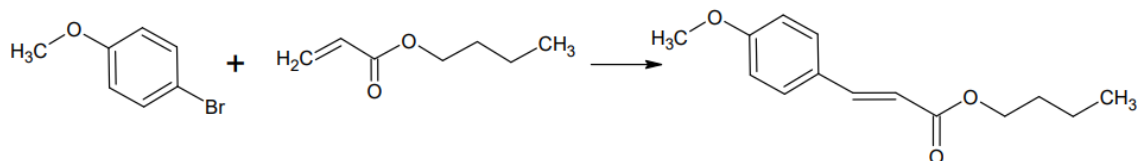


Figura 3.1: reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butil acrilato.

3.1 Sintesi e caratterizzazione del *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile

Ai fini dell'analisi gascromatografica delle miscele di reazione durante lo svolgimento dei test cinetici, è stato sintetizzato, purificato e caratterizzato il prodotto di accoppiamento (il *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile) della reazione di Heck di interesse. A tale scopo, è stata seguita la metodologia riportata da Andrea Vantini^[46] in un lavoro di Tesi precedente (Paragrafo 5.3.1). Rispetto alla reazione modello descritta nell'articolo di riferimento^[44], la sintesi prevede l'impiego di 4-iodoanisolo, alogenuro più reattivo, per ottenere una conversione il più possibile quantitativa in tempi di reazione relativamente brevi. La reazione di accoppiamento è rappresentata in Figura 3.2.

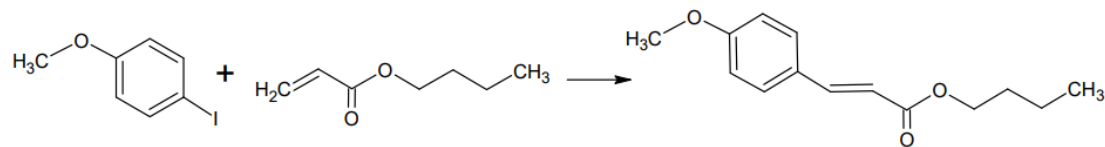


Figura 3.2: reazione di accoppiamento di Heck tra 4-iodoanisolo e *n*-butil acrilato.

Il prodotto di reazione è stato caratterizzato mediante ¹H-NMR, che indica la presenza di impurezze dovute a residui di reagente e solvente (Figura 3.3). Pertanto, il *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile è stato purificato mediante colonna cromatografica di gel di silice in polvere (Paragrafo 5.3.2). Gli spettri del prodotto grezzo e purificato sono riportati nelle Figure 3.3 e 3.4.

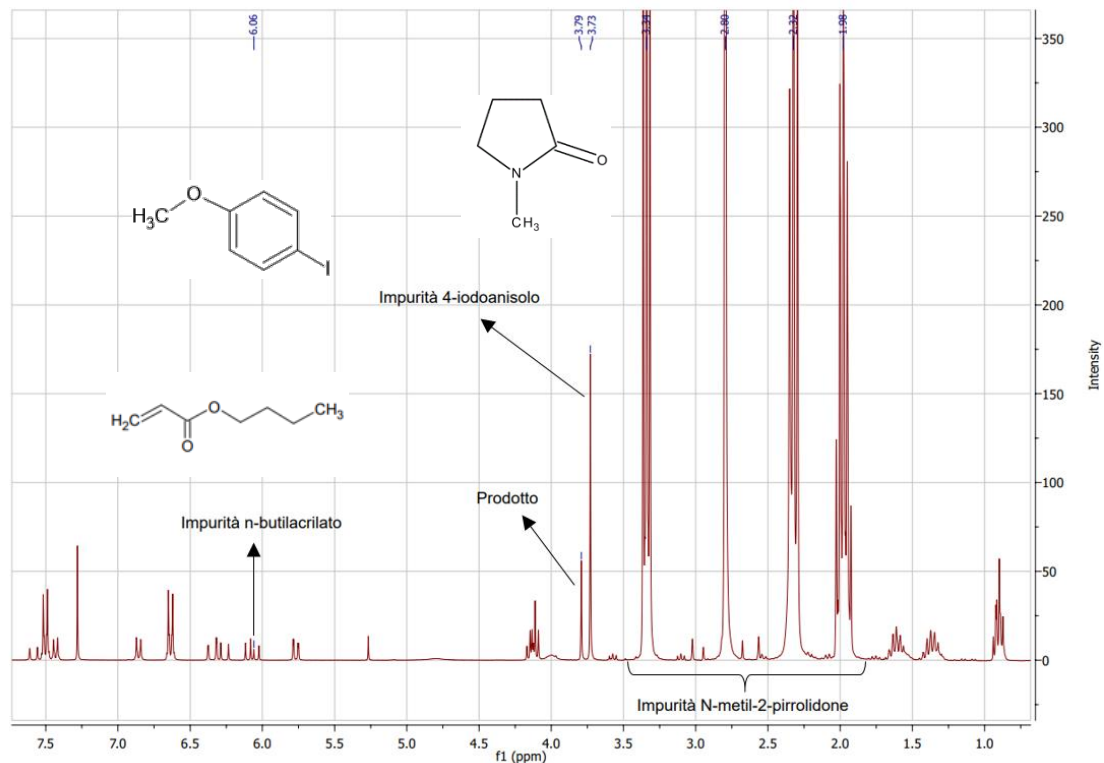


Figura 3.3: spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 della sintesi del *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile prima della procedura di purificazione.

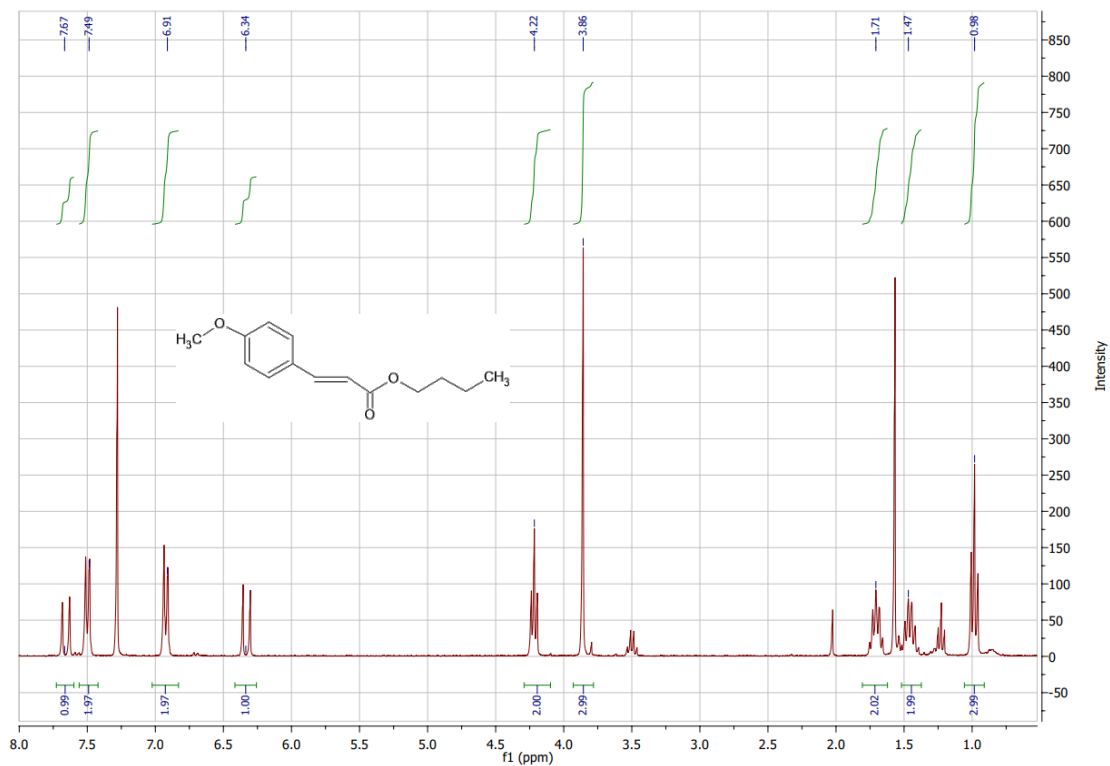


Figura 3.4: spettro $^1\text{H-NMR}$ del *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile in CDCl_3 dopo il processo di purificazione.

3 Risultati e discussione

Nello spettro del prodotto grezzo (Figura 3.3), sono indicati i picchi $^1\text{H-NMR}$ diagnostici delle impurezze di reagenti non reagiti e solvente. I segnali diagnostici (escluso quello del prodotto) sono stati identificati dal confronto tra gli spettri $^1\text{H-NMR}$ dei reagenti puri e del prodotto grezzo.

I picchi del solvente (NMP), sono presenti tra 1.75 ppm e 3.5 ppm e sono caratterizzati da un'elevata intensità del segnale dovuta alla maggiore quantità di NMP presente nella miscela catalitica rispetto agli altri analiti. Il singoletto a 2.8 ppm è dovuto al gruppo metilico legato all'azoto, mentre gli altri segnali (multipletto 1.98 ppm, tripletto a 2.32 ppm, tripletto a 3.34 ppm) sono attribuibili ai protoni legati eterociclo. I segnali diagnostici del 4-iodoanisolo (singoletto a 3.73 ppm) e del prodotto (singoletto a 3.79 ppm) sono, invece, attribuibili al gruppo " $-\text{OCH}_3$ " legato all'anello aromatico. Infatti, vi è una separazione dei segnali " $-\text{OCH}_3$ " di 4-iodoanisolo e *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile, che permette l'individuazione e la quantificazione delle due specie nella miscela catalitica. Infine, il picco diagnostico del *n*-butilacrilato è un protone vinilico che cade a 6.06 ppm.

Nello spettro del prodotto dopo il processo di purificazione (Figura 3.4), è possibile apprezzare i segnali $^1\text{H-NMR}$ dovuti al *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile (valori delle aree normalizzate rispetto al segnale del protone vinilico a 6.34 ppm). I segnali a 0.98 ppm (tripletto di area 3), 1.47 ppm (multipletto di area 2), 1.71 ppm (multipletto di area 2) e 4.22 ppm (tripletto di area 2) sono riconducibili alla parte alchilica del composto, derivante dal *n*-butilacrilato. I doppietti di area 1 a 6.34 ppm e 7.67 ppm sono invece attribuibili ai protoni vinilici, anch'essi derivanti dal *n*-butilacrilato. Il singoletto di area 3 a 3.86 ppm e i doppietti di area 2 a 6.91 ppm e 7.49 ppm, sono dovuti rispettivamente al gruppo " $-\text{OCH}_3$ " legato all'anello aromatico e alle due coppie di atomi di idrogeno dell'anello aromatico e derivano invece dal 4-iodoanisolo.

Contrariamente alle attese, è stata ottenuta una resa limitata rispetto all'alogenuro, pari al 24,7%, simile a quella presentata in un lavoro di Tesi precedente (26.1%)^[46]. Questo risultato è stato in parte giustificato da una quantità di base non sufficiente ai fini della completa reazione dell'alogenuro. Di fatto, nella procedura utilizzata, è stata calcolata una quantità di base, sodio acetato, senza tener conto delle molecole di acqua di idratazione. Di conseguenza, con la procedura utilizzata, il reagente limitante della sintesi risulta essere la base, anziché l'alogenuro arilico.

Una resa non quantitativa è in parte dovuta anche al processo di estrazione della miscela di reazione (Paragrafo 5.3.1) e al successivo processo di purificazione (Paragrafo 5.3.2), che portano necessariamente ad una perdita di prodotto. Inoltre, anche l'acqua introdotta nella miscela di reazione come acqua di idratazione della base, potrebbe verosimilmente aver influenzato il sistema catalitico contribuendo ad una conversione non quantitativa dell'alogenuro arilico. Ciononostante, la quantità di prodotto ottenuta è risultata sufficiente ai fini dello sviluppo del metodo analitico gascromatografico.

3.2 Sviluppo del metodo analitico

3.2.1 Analisi quantitativa mediante gascromatografia e $^1\text{H-NMR}$

Le rette di taratura per l'analisi gascromatografica della miscela catalitica sono state preparate misurando soluzioni standard degli analiti (Paragrafo 5.4). Questa metodologia di analisi quantitativa è stata adottata per il primo test cinetico nel quale si è utilizzato il metodo descritto nell'articolo di Biffis e collaboratori^[44], allo scopo di replicarne il profilo cinetico (Figura 1.14). A causa dei volumi di reazione molto ridotti, è stato deciso di raddoppiare le quantità di reagenti e solvente, in modo da rendere più semplice il lavoro sperimentale così da minimizzare, per quanto possibile, gli errori sperimentali (Paragrafo 5.5.1).

I risultati ottenuti nel primo test cinetico tramite analisi gascromatografica sono riportati nelle Figure 3.5 e 3.6.

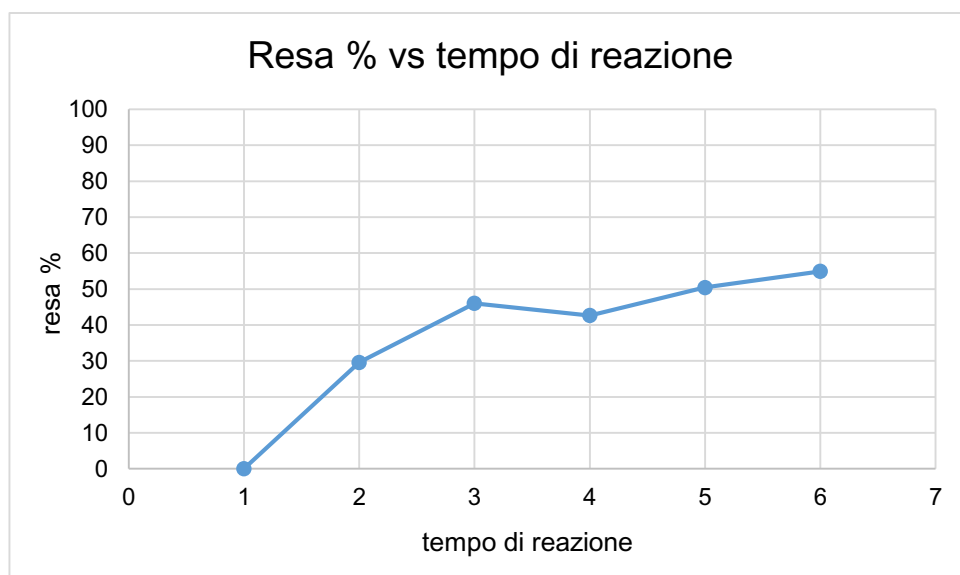


Figura 3.5: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato catalizzata da $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, ricavata dall'analisi gas cromatografica.

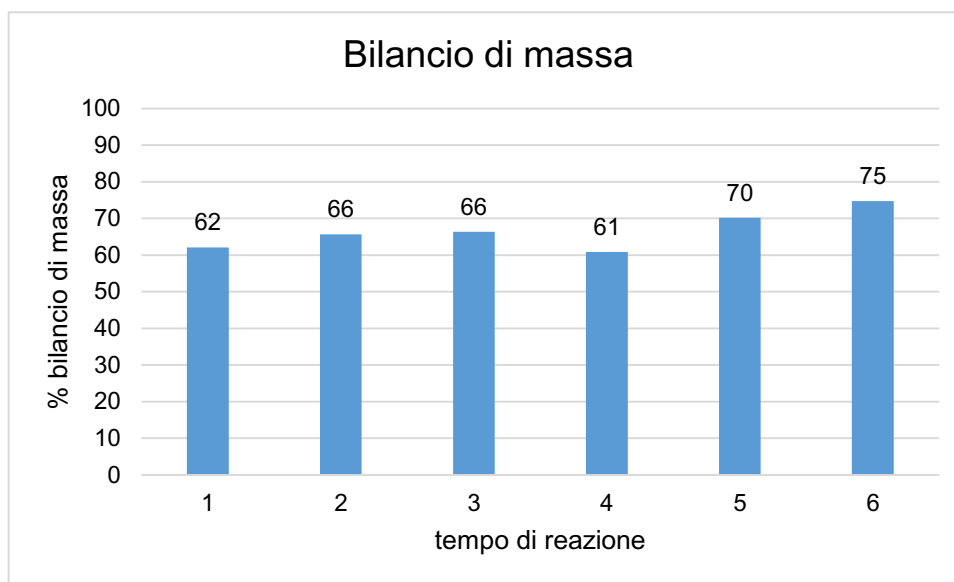


Figura 3.6: grafico del bilancio di massa della reazione di Heck di 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato catalizzata da $[Pd(OAc)_2]$ ricavato dall'analisi gas cromatografica.

È interessante notare che il bilancio di massa non risulta verificato, ed assume un valore medio del 67%. Questo valore risulta molto limitato e, verosimilmente, non può essere interamente dovuto ad errori di carattere sperimentale.

Per chiarire il problema, gli stessi campioni di miscela di reazione sono stati quantificati non solo mediante analisi gascromatografica, ma anche mediante 1H -NMR (Paragrafo 5.5.3). Questo confronto permette di verificare potenziali problemi intrinseci dovuti allo specifico metodo di analisi e dovrebbe suggerire possibili strategie per sviluppare una metodologia di analisi affidabile.

L'analisi 1H -NMR è stata svolta utilizzando dimetilsolfossido (DMSO) come standard interno. È stato scelto questo standard poiché genera un segnale di singoletto dovuto alla presenza di sei protoni equivalenti che cadono in una regione dello spettro in cui sono assenti altri segnali (2.5 ppm). Il segnale scelto per l'analisi quantitativa 1H -NMR degli analiti è il singoletto generato dal gruppo “-OCH₃” legato all'anello aromatico, che è attribuibile sia al reagente che al prodotto (Figura 3.7). In alternativa, è stato utilizzato anche il doppietto generato dagli atomi di idrogeno in posizione -orto rispetto al gruppo “-OCH₃” legato all'anello aromatico (Figura 3.7).

3 Risultati e discussione

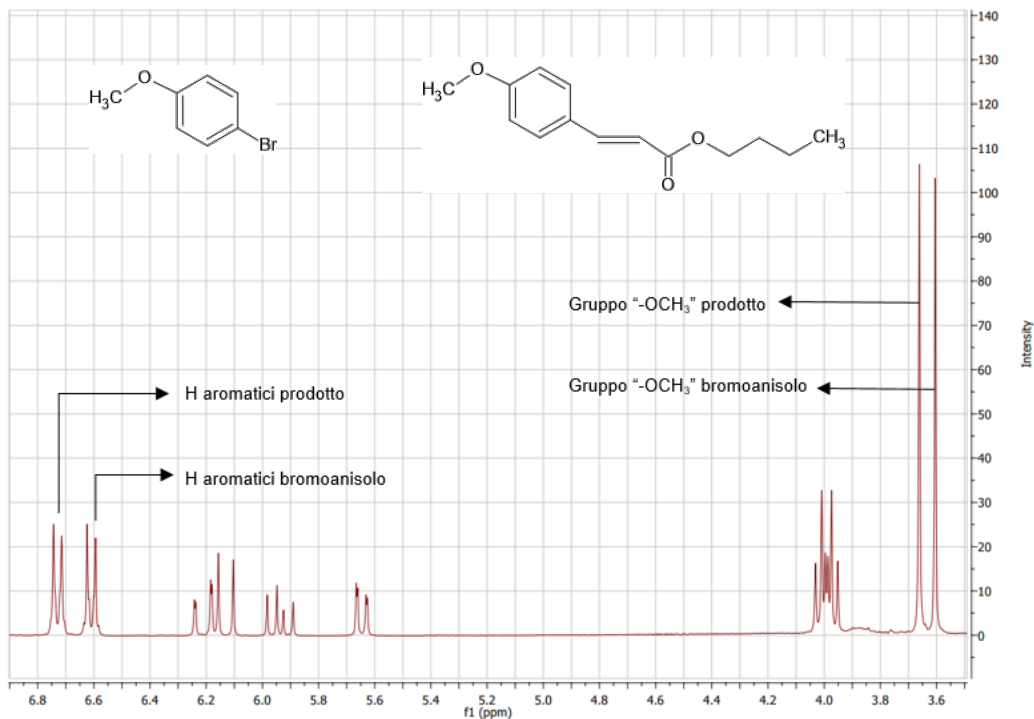


Figura 3.7: frazione dello spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 della miscela di reazione in cui sono presenti i picchi diagnostici utilizzati nell'analisi quantitativa.

Con l'analisi quantitativa $^1\text{H-NMR}$, sono stati ottenuti risultati più coerenti con le aspettative, soprattutto per quanto riguarda il bilancio di massa. Il confronto del bilancio di massa ottenuto con le due metodologie di analisi è rappresentato nella Figura 3.8.

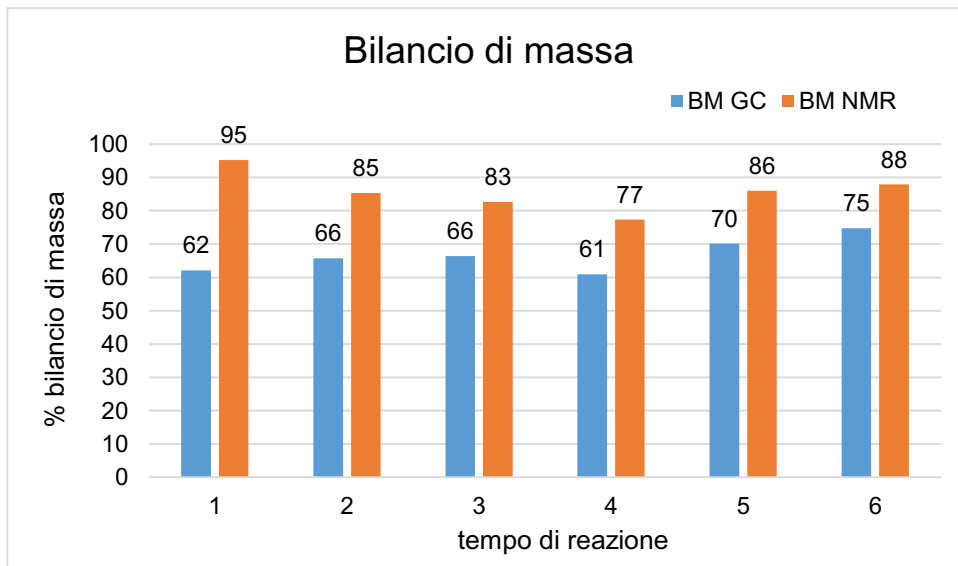


Figura 3.8: confronto del bilancio di massa ottenuto con le diverse tipologie di analisi quantitative.

Nella Figura 3.8 si può osservare come il bilancio di massa assuma un valore medio dell'86% nell'analisi $^1\text{H-NMR}$ rispetto al valore medio del 67% nel caso dell'analisi gascromatografica. Si ha quindi una differenza media del 19% tra le due metodologie in favore dell'analisi $^1\text{H-NMR}$.

Con tutta probabilità, il problema riscontrato risiede verosimilmente nel piccolo volume di standard gascromatografico utilizzato e di conseguenza nell'errore relativamente grande che si compie nell'introdurre una quantità nota nell'ambiente di reazione. Inoltre, un altro problema potrebbe riguardare lo stadio di estrazione con solvente: in questo passaggio della preparazione dei campioni per l'analisi gascromatografica, si assume che lo standard interno sia estratto quantitativamente nella fase organica (DCM) dalla fase acquosa (soluzione acquosa KHCO_3 5% w/w).

Il restante 14% mancante nel bilancio di massa calcolato con analisi $^1\text{H-NMR}$ può essere spiegato da errori sperimentali nei diversi passaggi sperimentali previsti dalla procedura, che risultano particolarmente significativi a causa dei piccoli volumi impiegati per i test catalitici e il work up delle miscele di reazione. Inoltre, anche il campionamento della miscela di reazione durante lo svolgimento delle prove cinetiche può portare inevitabilmente a degli errori sperimentali.

La resa di reazione stimata con le due diverse procedure analitiche è riportata in Figura 3.9.

3 Risultati e discussione

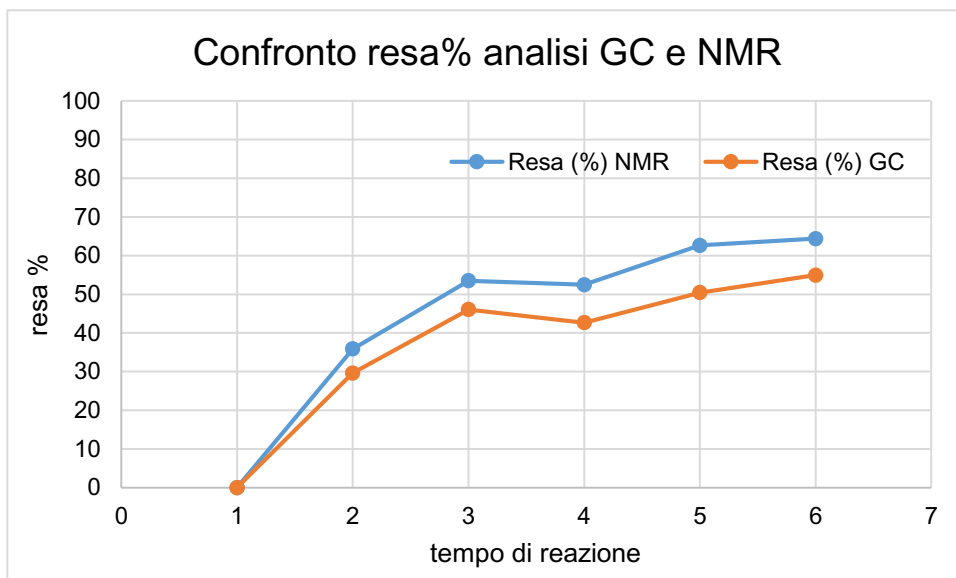


Figura 3.9: grafico del confronto della resa tra le due metodologie di analisi quantitativa.

Anche in questo caso, si può notare un aumento della resa di reazione con l'analisi quantitativa $^1\text{H-NMR}$ (64% a $t=6\text{h}$) rispetto a quella gascromatografica (55% a $t=6\text{h}$). Il profilo cinetico della reazione mostra un andamento caratterizzato da un possibile flesso nell'intorno della quarta ora.

3.2.2 Ottimizzazione dell'analisi $^1\text{H-NMR}$

Dopo aver chiarito i problemi metodologici legati all'analisi gascromatografica, è stato deciso di caratterizzare le miscele di reazione mediante $^1\text{H-NMR}$ (Paragrafo 5.5.3). In primis, l'analisi mediante $^1\text{H-NMR}$ permette di evitare lo stadio di estrazione, riducendo così gli errori sperimentali legati alla procedura di work up. Inoltre, l'intera procedura sperimentale è stata ottimizzata per minimizzare gli errori sperimentali. Infatti, è stato ridotto il volume del prelievo della miscela di reazione così da minimizzare le perturbazioni del sistema catalitico, che sono inevitabili nelle prove catalitiche: rispetto alla procedura utilizzata in lavori precedenti, nei quali veniva rimosso il 10% della miscela di reazione ad ogni prelievo, con il protocollo sviluppato nel presente lavoro di Tesi si preleva circa l'1% del volume totale.

Per semplificare la procedura di analisi quantitativa mediante $^1\text{H-NMR}$, sono state svolte alcune prove cinetiche quantificando le specie presenti nella miscela di reazione sia in modo assoluto utilizzando lo standard interno, che in modo relativo sulla base del rapporto tra l'area dei picchi $^1\text{H-NMR}$ del reagente (alogenuro arilico) e del prodotto. I picchi utilizzati per la quantificazione relativa sono i doppietti degli atomi di idrogeno legati in posizione -orto rispetto al gruppo " $-\text{OCH}_3$ " nell'anello aromatico (Figura 3.7). Quest'ultima quantificazione viene effettuata integrando i due segnali diagnostici di reagente e prodotto nello spettro $^1\text{H-NMR}$, attribuendo il valore 1 all'area del segnale dell'alogenuro arilico. Si ottiene così il valore relativo dell'area del picco del prodotto e si determina la resa dal rapporto tra l'area del prodotto e la somma delle aree di reagente e prodotto (Equazione 1):

$$\text{Resa \%} = \frac{(\text{Area picco prodotto})}{(\text{Area picco prodotto} + \text{Area picco reagente})} * 100 \quad \text{Eq.(1)}$$

In queste prove comparative, è stata mantenuta la procedura sperimentale e l'analisi quantitativa con standard interno descritta nel Paragrafo 5.5.3.

Il confronto tra i valori di resa della reazione in funzione del tempo determinate con le due metodologie di analisi $^1\text{H-NMR}$ è presentato in Figura 3.10.

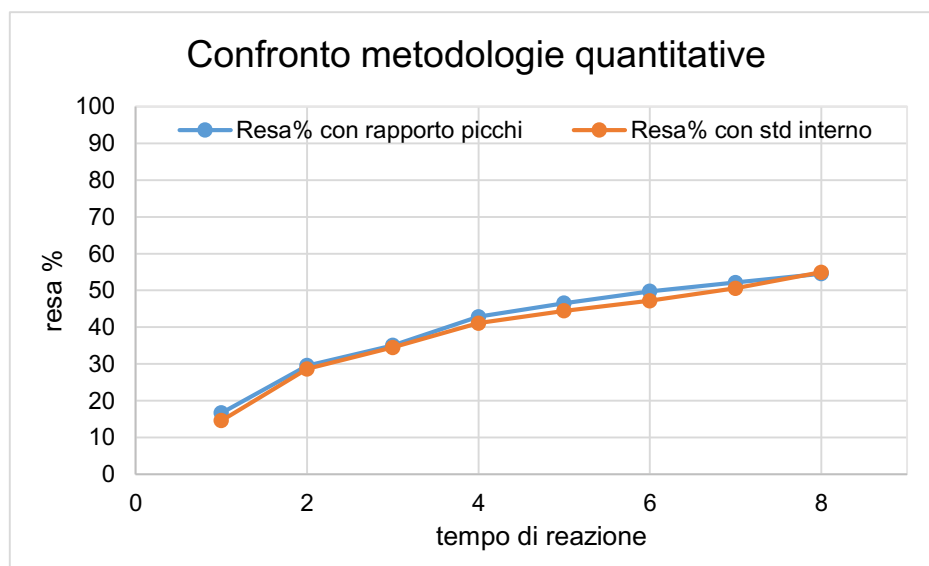


Figura 3.10: confronto della resa nell'analisi quantitativa NMR con standard interno e con il rapporto dei picchi di reagente e prodotto.

3 Risultati e discussione

Il profilo cinetico e i valori di resa determinati con le due diverse procedure basate sulla tecnica $^1\text{H-NMR}$ sono paragonabili. Di conseguenza, è stata abbandonata l'analisi $^1\text{H-NMR}$ tramite standard interno per procedere con l'analisi mediante rapporto delle aree dei picchi $^1\text{H-NMR}$: in questo modo, la procedura di quantificazione delle specie in soluzione è stata resa più semplice e affidabile (Paragrafo 5.5.3).

Inoltre, dal punto di vista della procedura sperimentale, è stato aggiunto un passaggio di filtrazione del prelievo della miscela di reazione prima dell'analisi $^1\text{H-NMR}$. In questo modo, si elimina il solido (sodio acetato) all'interno del tubo NMR facilitando così il processo di shimming nella preparazione dell'analisi. Di conseguenza, la qualità dello spettro $^1\text{H-NMR}$ è migliorata significativamente, grazie ad una più definita molteplicità e risoluzione dei picchi degli analiti.

Si riporta in Figura 3.11 il confronto tra il doppietto generato dagli atomi di idrogeno legati in posizione -orto rispetto al gruppo “ $-\text{OCH}_3$ ” nell'anello aromatico in un campione di miscela di reazione tal quale e filtrato.

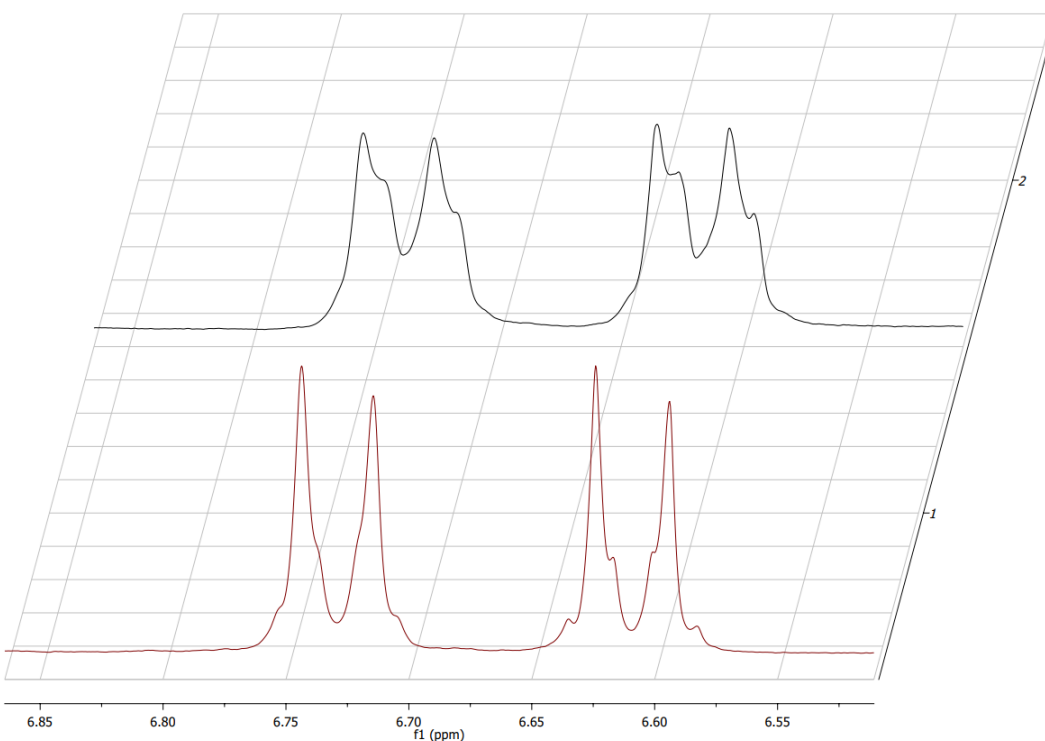


Figura 3.11: confronto nella forma assunta dai picchi $^1\text{H-NMR}$ nell'anello aromatico in un campione di miscela di reazione tal quale (profilo nero) e filtrato (profilo rosso).

3.3 Prove cinetiche

3.3.1 Prove cinetiche in condizioni di riferimento

Le prime prove cinetiche hanno lo scopo di riprodurre il profilo cinetico ottenuto da Biffis e collaboratori (Figura 1.14, Paragrafo 1.7)^[44] nella sintesi del prodotto di accoppiamento tra 4-bromoanisolo e n-butilacrilato utilizzando Pd(OAc)₂ come catalizzatore, con un rapporto molare Pd/RX pari allo 0.05% (T=135 °C). I risultati ottenuti in una prova della durata di 24 ore sono riportati in Figura 3.12.

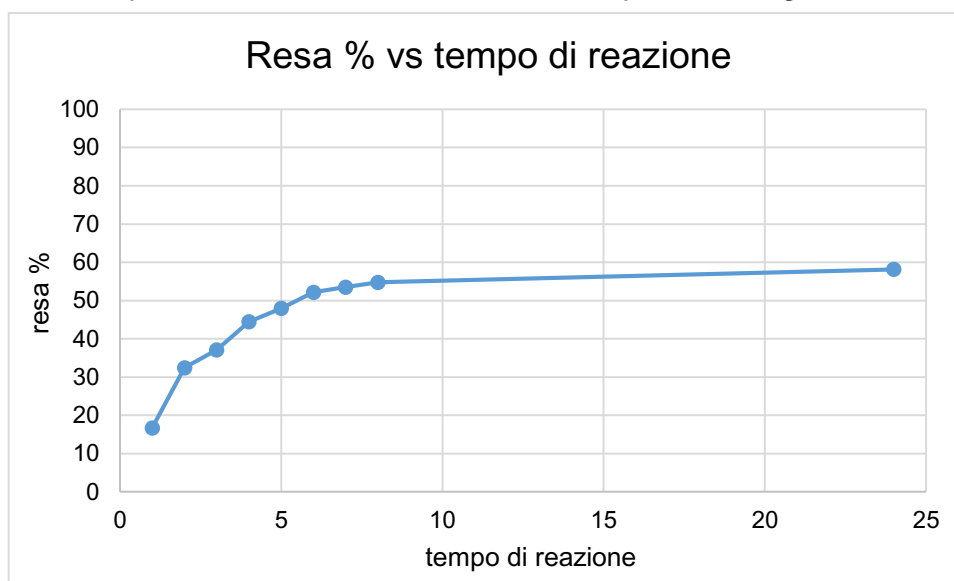


Figura 3.12: profilo cinetico del test di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e n-butilacrilato replicando le condizioni dell'articolo Biffis et al^[44].

Dal confronto del profilo cinetico ottenuto nel test catalitico (Figura 3.12) con quello ottenuto Biffis e collaboratori (Figura 1.14), è evidente una certa discrepanza nei risultati. In primo luogo, la resa nell'articolo di Biffis et al è quantitativa già a t=7h, mentre nella prova cinetica svolta viene raggiunto un valore di circa il 60% a t=24h. Questo risultato anomalo risulta difficilmente razionalizzabile e si è ripetuto in maniera costante durante tutto l'arco del lavoro svolto non riuscendo mai ad ottenere una resa quantitativa della reazione. Per risolvere questo problema, sono state prese diverse accortezze: la base (NaOAc) è stata macinata con mortaio e pestello per consentire una dissoluzione più rapida, è stato aumentato di qualche minuto il preriscaldamento per

3 Risultati e discussione

omogeneizzare la miscela di reazione ed è stato utilizzato un solvente anidro, in quanto quello utilizzato in questa prova cinetica conteneva una piccola quantità di acqua (0.04% secondo l'etichetta del prodotto). Purtroppo, le accortezze scelte hanno portato solo ad un lieve miglioramento nel valore della resa (circa del 20%) che tuttavia rimane ben lontano dalla resa quantitativa ottenuta nell'articolo di riferimento.

In diverse prove cinetiche, il pH della miscela di reazione al termine del test è stato misurato in modo qualitativo utilizzando una cartina tornasole, per cercare di giustificare la resa non quantitativa con un possibile difetto di base: in queste condizioni, infatti, è noto che la reazione si interrompe. Tuttavia, è stato ottenuto sempre un pH leggermente basico, come atteso in condizioni di reazione ottimali. È stata esclusa anche l'eventualità di un difetto di olefina: in accordo con la presenza del segnale diagnostico del n-butilacrilato (indicato in Figura 3.3) nello spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'ultimo prelievo delle diverse prove cinetiche.

Un'altra differenza tra i due profili cinetici riguarda la presenza del punto di flesso. Nell'articolo di riferimento (Figura 1.14), il punto di flesso nel profilo cinetico è presente nell'intorno della quinta ora dall'inizio del test mentre nel test cinetico svolto (Figura 3.12), si osserva quello che potrebbe essere un punto di flesso tra la seconda e la terza ora dall'inizio del test.

Per approfondire quest'ultimo aspetto, è stata svolta una prova cinetica prelevando un numero superiore di campioni di miscela di reazione (ogni 30 minuti), tra la seconda e la quarta ora dall'inizio del test, per cercare di individuare più precisamente il punto di flesso. Il profilo cinetico del test catalitico è riportato in Figura 3.13.

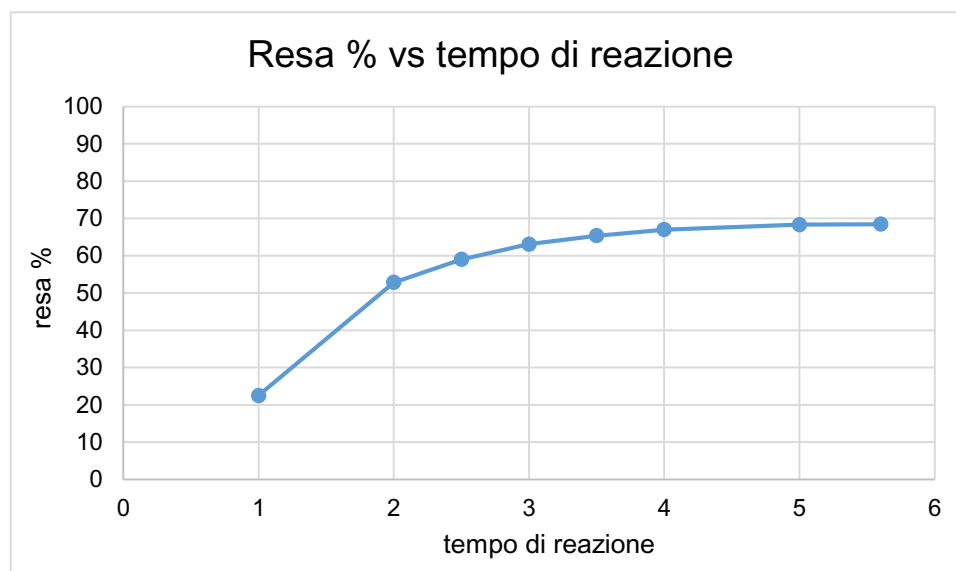


Figura 3.13: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato in condizioni dell'articolo di riferimento^[44] aumentando il numero di acquisizioni.

Sfortunatamente, non si osserva la presenza del flesso registrato in precedenza. Inoltre, anche il valore della resa a fine test risulta diverso, raggiungendo un valore del 68% a $t=5$ h, rispetto al 48% della prova precedente allo stesso tempo di reazione. Tuttavia, questa discrepanza può essere spiegata sulla base dell'ottimizzazione del sistema catalitico con l'utilizzo di un solvente anidro, un maggiore tempo di preriscaldamento e la base finemente suddivisa. Queste accortezze sono state implementate sulla base dei risultati preliminari riportati in Figura 3.12 e verosimilmente possono aver contribuito ad una resa di reazione più elevata.

Alla luce dei risultati acquisiti, è stato svolto un test catalitico riportando le quantità di reagenti e solvente impiegate a quelle utilizzate nell'articolo di riferimento (2 mmol RX, 2.4 mmol olefina, 4 mL di NMP)^[44]. Infatti, per tutti i test cinetici, è stato deciso di raddoppiare le quantità impiegate per semplificare il lavoro sperimentale (Paragrafo 3.3.1). Questa prova è stata svolta per valutare possibili problemi legati all'aumento delle quantità utilizzate come, ad esempio, la disomogeneità del mescolamento della miscela catalitica.

Il confronto tra la reazione condotta raddoppiando le quantità dell'articolo e quella condotta con le quantità originali è riportato in Figura 3.14.

3 Risultati e discussione

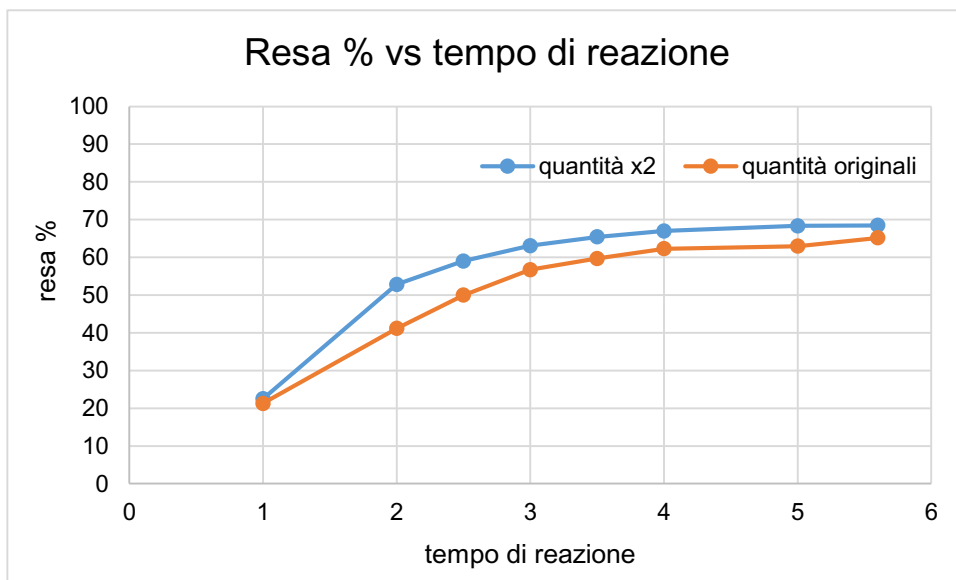


Figura 3.14: confronto del profilo cinetico tra l'utilizzo delle quantità originali dell'articolo di Biffis et al^[44] (profilo arancione) e scalando per due la reazione (profilo blu).

Non si osservano sostanziali variazioni nella forma del profilo cinetico tra le due prove svolte. Si osserva invece, una diminuzione nel valore della resa quando vengono impiegate le quantità di reagenti riportate nell'articolo di riferimento, in particolare dopo 120 e 150 minuti di reazione, in corrispondenza dei quali si registra una differenza di circa il 10% rispetto alla prova catalitica con quantità doppie. Durante lo svolgimento della prova, la differenza nella resa diminuisce fino a raggiungere valori paragonabili a fine test. Di conseguenza, raddoppiare le quantità di reagenti riportate in letteratura non comporta variazioni nella forma del profilo cinetico ma sembra penalizzare la resa della reazione nelle prime fasi della prova.

3.3.2 Prove cinetiche variando la condizioni di riferimento

Non avendo riprodotto il profilo cinetico osservato da Biffis e collaboratori (Figura 1.14), è stato deciso di modificare le condizioni di reazione originali per valutare il comportamento del sistema catalitico e cercare di identificare condizioni sperimentali diverse che possano portare al profilo cinetico a scalini ricercato.

Inizialmente, è stato deciso di variare il rapporto molare tra catalizzatore e alogenuro (RX). Nelle due prove svolte, è stato utilizzato un rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.075% (Figura 3.15) e 0.025% (Figura 3.16).

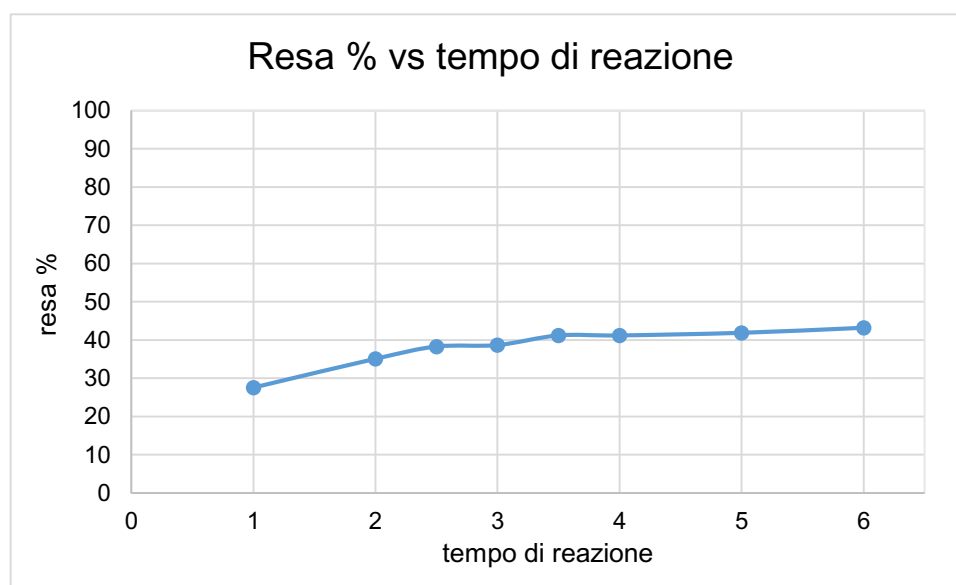


Figura 3.15: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato (rapporto molare 0.075% catalizzatore/alogenuro).

3 Risultati e discussione



Figura 3.16: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato (rapporto molare 0.025% catalizzatore/alogenuro).

Utilizzando un rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.075% (Figura 3.15), il profilo cinetico raggiunge un plateau già a $t=2.5\text{h}$ con una resa di circa il 40%. In queste condizioni (rapporto molare Pd/RX pari a 0.075%), il sistema catalitico si disattiva in breve tempo e la conversione dell'alogenuro si interrompe subito dopo la seconda ora di reazione. Ciò può essere giustificato dal rapporto molare Pd/RX più elevato impiegato per la prova catalitica: in queste condizioni infatti, i fenomeni di aggregazione possono prevalere dopo che una parte dell'alogenuro arilico è stata consumata^[32-35]. Di conseguenza, nel corso della reazione, l'aggregazione del palladio può diventare sempre più competitiva rispetto alla lisciviazione delle nanoparticelle formate, poiché la quantità di alogenuro in soluzione non è sufficiente per riportare il palladio in soluzione (Figura 1.16, Paragrafo 1.7). Pertanto, in queste condizioni, l'aggregazione risulta favorita, portando così alla disattivazione del catalizzatore a causa della formazione di nero di palladio, non attivo dal punto di vista catalitico. A riprova di questa ipotesi, la colorazione della miscela di reazione è apparsa nera già alla terza ora dall'inizio del test, suggerendo qualitativamente la formazione di nero di palladio.

Al contrario, la prova catalitica svolta con un rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.025% (Figura 3.16) risulta interessante. Infatti, la resa è leggermente inferiore rispetto

al valore assunto utilizzando un rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.05% (Figura 3.13), probabilmente a causa della velocità di reazione inferiore legata alla quantità limitata di catalizzatore impiegata per il test.

Inoltre, sulla base del profilo cinetico, un possibile punto di flesso può essere identificato tra la terza e la quarta ora dall'inizio del test. Di conseguenza, il test catalitico con un rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.025% è stato ripetuto prelevando un numero superiore di campioni di miscela di reazione tra 2.5h e 3.5h di reazione (ogni 15 minuti). Il risultato della prova catalitica è riportato in Figura 3.17.

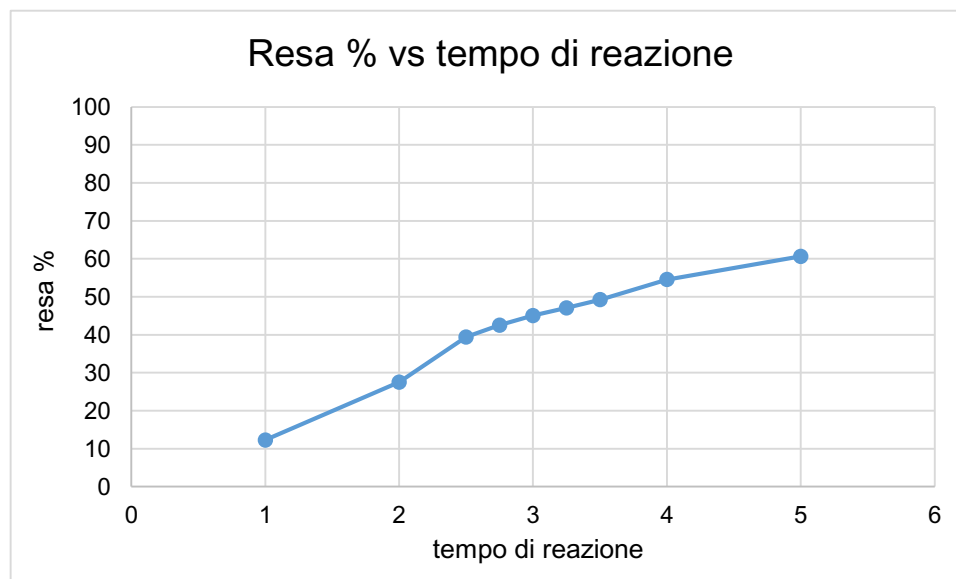


Figura 3.17: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato aumentando il numero di acquisizioni (rapporto molare 0.025% catalizzatore/alogenuro).

Anche in questo caso, il possibile punto di flesso ottenuto in precedenza (Figura 3.16) non può essere riconosciuto in modo chiaro. Il test è stato ripetuto più volte, ottenendo dei risultati del tutto analoghi a quelli riportati in Figura 3.17. Di conseguenza, le condizioni di reazione scelte (rapporto 0.025% $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$) non permettono di identificare in modo chiaro i punti di flesso della curva cinetica riportati in diversi lavori di letteratura.

3 Risultati e discussione

Successivamente, è stato condotto un test cinetico utilizzando l'olefina come reagente limitante, per smentire l'ipotesi che la concentrazione di alogenuro non fosse sufficiente per mantenere in soluzione il palladio, causando così la progressiva aggregazione e disattivazione del catalizzatore. L'impiego di una concentrazione più elevata di alogenuro ha lo scopo di velocizzare lo stadio lento di addizione ossidativa, per mantenere le specie cataliticamente attive di palladio in soluzione. Inoltre, con una maggiore concentrazione di alogenuro viene favorito anche il fenomeno della lisciviazione di eventuali nanoparticelle formate per aggregazione.

A tale scopo, è stata svolta una prova cinetica raddoppiando la concentrazione di alogenuro rispetto ai test precedenti, mantenendo il rapporto catalizzatore/reagente limitante pari a 0.025% (Figura 3.18).

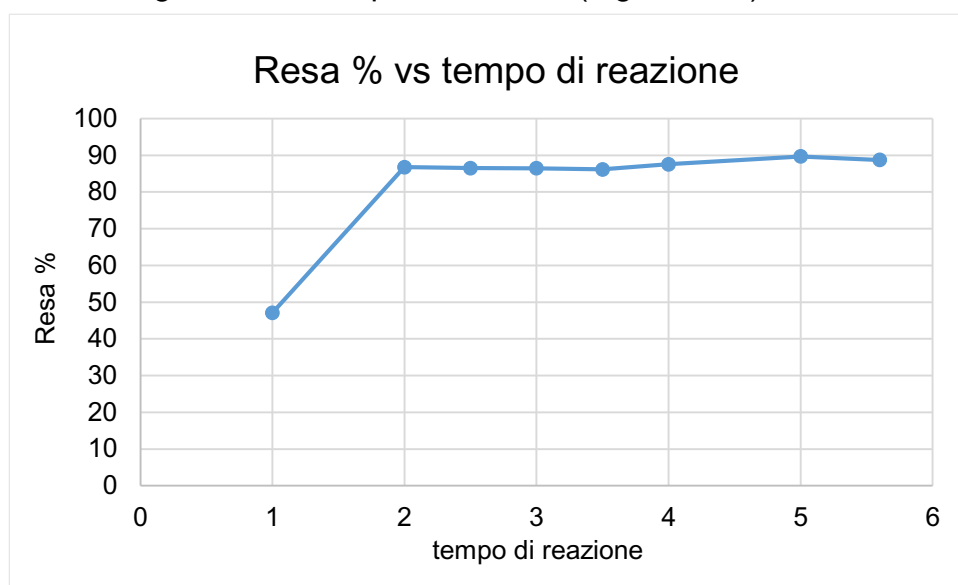


Figura 3.18: profilo cinetico della reazione di accoppiamento di Heck tra 4-bromoanisolo e *n*-butilacrilato (rapporto 2:1 alogenuro/olefina, rapporto molare Pd/olefina pari a 0.025%).

Già dopo due ore di reazione è stata ottenuta una resa del 90%. Ciò suggerisce che lo stadio di addizione ossidativa (stadio lento del processo) rappresenti l'ostacolo principale all'ottenimento di una resa quantitativa. Infatti, in eccesso di alogenuro (Figura 3.18, olefina reagente limitante, rapporto molare Pd/olefina pari a 0.025%), la resa assume un valore nettamente superiore rispetto ad una prova svolta nelle stesse condizioni (Figura 3.16 e 3.17) utilizzando un eccesso di olefina (alogenuro reagente limitante, rapporto molare Pd/alogenuro pari a

0.025%). Di conseguenza, risulta verificata l'ipotesi, basata sulla letteratura^[32-35], secondo la quale il palladio aggrega fino alla disattivazione del sistema catalitico quando la quantità di alogenuro in soluzione è troppo bassa da rendere l'addizione ossidativa competitiva rispetto all'aggregazione.

Questo risulta in accordo con i risultati della prova cinetica eseguita con un rapporto molare Pd/RX di 0.075% (Figura 3.15), in cui si registra una perdita evidente di attività del catalizzatore già dopo 2.5 h e una resa massima del 40%. Questi risultati potrebbero quindi essere attribuiti ad un cammino preferenziale di aggregazione e disattivazione del palladio rispetto allo stadio di addizione ossidativa dell'alogeno una volta che quest'ultimo viene gradualmente consumato nel corso della reazione.

Infine, sono state svolte due prove catalitiche in presenza di piccole quantità di acqua nella miscela di reazione, per valutarne l'effetto sul sistema catalitico, in particolare sull'attività, e cercare di razionalizzare il miglioramento generale della resa registrato utilizzando il solvente anidro.

Nella prima prova, è stato utilizzato un rapporto molare Pd/RX pari a 0.025% e sono state aggiunte due gocce d'acqua (0.0440 mL, volume determinato per pesata) al solvente di reazione (8 mL di NMP). Nella seconda prova, è stato invece utilizzato un rapporto molare Pd/RX pari a 0.05% e anche in questo caso sono state aggiunte due gocce d'acqua (0.0475 mL) al solvente di reazione (8 mL di NMP). I profili cinetici in presenza e in assenza di acqua sono riportati rispettivamente nelle Figure 3.19 (rapporto molare Pd/RX pari a 0.025%) e 3.20 (rapporto molare Pd/RX pari a 0.05%).

3 Risultati e discussione

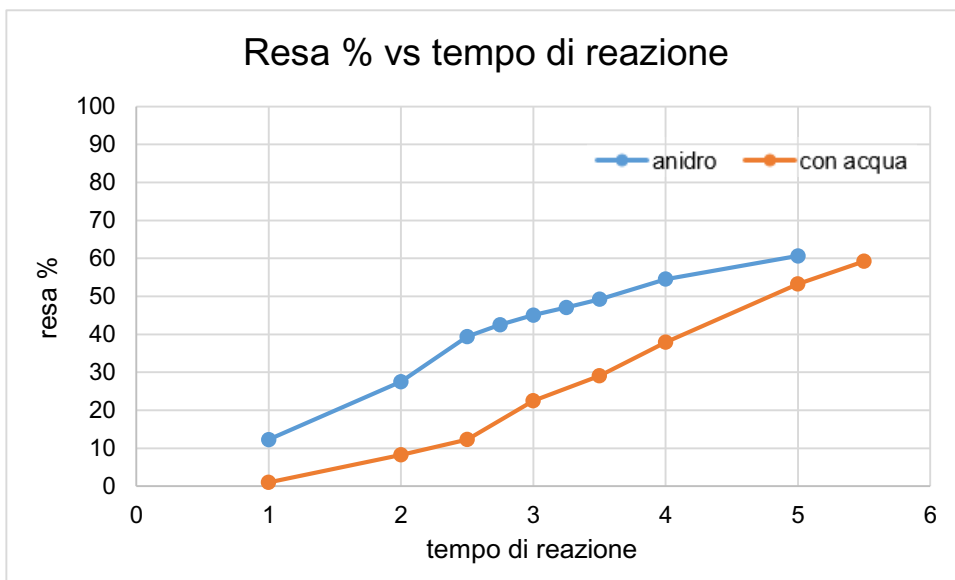


Figura 3.20: confronto del profilo cinetico tra l'aggiunta di acqua (profilo arancio) e l'utilizzo del solvente anidro (profilo blu), rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.025%.

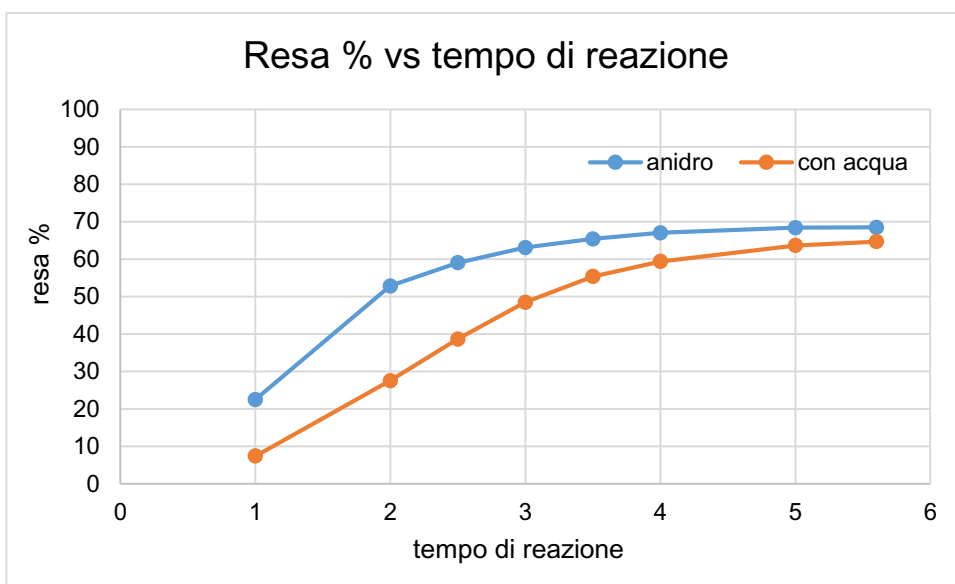


Figura 3.19: confronto del profilo cinetico tra l'aggiunta di acqua (profilo arancio) e l'utilizzo del solvente anidro (profilo blu), rapporto $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$ pari a 0.05%.

In entrambi i confronti dei profili cinetici si osserva una generale diminuzione delle prestazioni catalitiche in presenza di acqua, indipendentemente dal rapporto molare Pd/RX utilizzato. Poiché la quantità di acqua aggiunta nelle due prove è del tutto paragonabile, l'effetto più marcato sulle prestazioni catalitiche viene registrato con il rapporto molare Pd/RX pari a 0.025% (Figura 3.19) rispetto al rapporto molare Pd/RX pari a 0.05% (Figura 3.20).

Le prestazioni catalitiche più limitate registrate in presenza di piccole quantità di acqua, giustifica l'aumento generale della resa in presenza di un solvente anidro. In particolare, questa evidenza giustifica la conversione non quantitativa dell'alogenuro osservata nella sintesi del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile (Paragrafo 3.2), che è stata condotta in presenza di acqua, introdotta nell'ambiente di reazione come acqua di idratazione della base.

3.3.3 Prove cinetiche con 4-iodoanisolo

Per un'indagine più completa nello studio del profilo cinetico ottenuto con la sintesi del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile, la reazione di accoppiamento è stata condotta anche utilizzando l'alogenuro più reattivo, il 4-iodoanisolo. In questo modo, è stato possibile valutare una nuova reazione modello per realizzare il profilo cinetico ricercato in tempi di reazione più brevi.

La reazione con l'alogenuro più reattivo va a completezza già dopo la prima ora dall'inizio del test cinetico. Sono state perciò variate le condizioni di reazione: in un caso è stata abbassata la temperatura a 120°C (da 135°C) e nell'altro è stata dimezzata la quantità di catalizzatore a 0.025% mol_{Pd}/mol_{RX} (da 0.05% mol_{Pd}/mol_{RX}). In entrambi i casi la resa della reazione è risultata quantitativa dopo 60 minuti di reazione.

Tuttavia, la resa quantitativa ottenuta nei diversi test con 4-iodoanisolo conferma che è possibile ottenere una resa quantitativa del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile. Pertanto, la resa limitata ottenuta nella sintesi del prodotto di accoppiamento (Paragrafo 3.2) per lo sviluppo della calibrazione per l'analisi gascromatografica può essere dovuta all'utilizzo di una base non anidra e in quantità non sufficiente.

4 Conclusioni

I risultati ottenuti, non permettono di razionalizzare chiaramente le cause dei diversi profili cinetici ottenuti nel presente lavoro di Tesi e nello studio pubblicato da Biffis e collaboratori^[44] nelle stesse condizioni di reazione. Infatti, non solo non è stato riprodotto il punto di flesso riportato in letteratura, ma anche la resa della reazione risulta nettamente diversa, suggerendo delle problematiche intrinseche nel sistema sviluppato nel presente lavoro di Tesi.

Escludendo che il problema sia legato all'impiego di quantità di reagenti doppie rispetto all'articolo di riferimento, sembra probabile l'ipotesi di una progressiva disattivazione del catalizzatore quando l'alogenuro arilico viene consumato nel corso della reazione. In queste condizioni, infatti, prevale il fenomeno di aggregazione in nanoparticelle fino a generare delle forme di palladio inattive, argomentazione qualitativamente supportata dalla variazione della colorazione della miscela di reazione da un giallo paglierino fino al marrone scuro/nero. Un'altra evidenza in tal senso è la disattivazione precoce del sistema catalitico quando viene impiegato un rapporto molare Pd/RX elevato (0.075%). Infatti, il fenomeno di aggregazione viene favorito grazie alla presenza di una maggiore quantità iniziale di catalizzatore. In condizioni opposte invece (rapporto molare 0.025% Pd/Buacr, rapporto molare 2:1 alogenuro/olefina), è stata registrata una resa del 90%, in accordo con la presenza di una quantità più elevata di alogenuro, che da un lato mantiene il palladio in soluzione prevenendone l'aggregazione, dall'altro è responsabile della lisciviazione di eventuali nanoparticelle formate. Di conseguenza, la reazione termina quando l'acrilato viene consumato quasi completamente poiché la maggior presenza di alogenuro mantiene il palladio in soluzione come specie attiva e velocizza lo stadio di addizione ossidativa favorendo quindi il ciclo catalitico.

4 Conclusioni e prospettive

L'eventuale presenza di acqua nell'ambiente di reazione disattiva il sistema catalitico. Di conseguenza, si possono migliorare le condizioni di reazione operando in atmosfera inerte e impiegando reagenti completamente anidri.

L'impiego di rapporti molari Pd/RX pari a 0.075% e 0.025% ha prodotto effetti contrapposti. Nel primo caso, è stata registrata una perdita di attività immediatamente dopo la seconda ora di reazione; abbassando il contenuto di palladio è stata registrata, invece, una resa leggermente inferiore. Tuttavia, impiegando un rapporto molare Pd/RX pari a 0.025%, il profilo cinetico non presenta un andamento a plateau e dopo 5 ore la resa nel prodotto di coupling continua ad aumentare. Questa evidenza è probabilmente dovuta alla minor quantità di catalizzatore presente inizialmente. Infatti, con un rapporto molare Pd/RX pari a 0.025%, la reazione procede più lentamente a causa del numero limitato di siti catalitici ma al contempo la maggior quantità relativa di alogenuro mantiene attivo il sistema catalitico grazie all'inibizione del fenomeno di aggregazione.

In prospettiva, risulta interessante verificare l'ipotesi proposta per la disattivazione del catalizzatore. Inoltre, potrebbe essere utile valutare diverse reazioni di accoppiamento di Heck per identificare una nuova reazione modello che consenta l'osservazione del profilo cinetico a scalini, che non è stato osservato con la reazione modello scelta per il presente lavoro di Tesi.

Individuata una reazione modello che consenta l'ottenimento del profilo cinetico voluto in modo consistente e riproducibile, risulta interessante sviluppare e testare una cella catalitica per l'analisi in situ del sistema mediante tecniche di assorbimento dei raggi X sfruttando la tecnologia XAS. Nello specifico, la regione EXAFS permette di studiare la coordinazione del palladio e le distanze di legame in soluzione in situ durante il test catalitico, per riconoscere intermedi e *resting state* del processo.

5 Parte sperimentale

5.1 Strumentazione

- GASCROMATOGRAFO: SHIMADZU GC-2014



Figura 5.1: strumentazione per l'analisi gascromatografica.

- SPETTROFOTOMETRO NMR: BRUKER ADVANCE 300MHz



Figura 5.2: strumentazione per l'analisi NMR.

5 Parte sperimentale

5.2 Reagenti e solventi

Tabella 5.1: reagenti e solventi utilizzati.

<u>Sostanza</u>	<u>Formula</u>	<u>Marca</u>
1-Metil-2-pirrolidone	C ₅ H ₉ NO	ALDRICH
4-Bromoanisolo 98%	C ₇ H ₇ BrO (CH ₃ O-Ph-Br)	ACROS ORGANICS
4-Iodoanisolo 98%	C ₇ H ₇ IO (CH ₃ O-Ph-I)	ACROS ORGANICS
Acetonitrile	CH ₃ CN	CARLO ERBA
Butil acrilato 99+%	H ₂ C=CHCO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	ALDRICH
Cloroformio-D	CDCl ₃	SIGMA-ALDRICH
Diclorometano ≥99.9%	CH ₂ Cl ₂	HONEYWELL
Dimetilsolfossido (standard NMR)	(CH ₃) ₂ SO	SIGMA-ALDRICH
Esadecano 99% (standard GC)	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₃	ALDRICH
Idrogeno carbonato di potassio ≥98%	KHCO ₃	SIGMA-ALDRICH
N,N-Dimetilacetammide	CH ₃ (CO)N(CH ₃) ₂	CARLO ERBA
Palladio(II) acetato	Pd(OOCCH ₃) ₂	ACROS
Sodio Acetato 99.5%	CH ₃ COONa·3H ₂ O	CARLO ERBA
Sodio Acetato anidro	CH ₃ COONa	BAKER ANALYZED

5.3 Sintesi, purificazione e caratterizzazione trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile

Il trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile è stato sintetizzato in accordo con la procedura riportata da de Vries^{[48][49]}.

5.3.1 Sintesi del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile

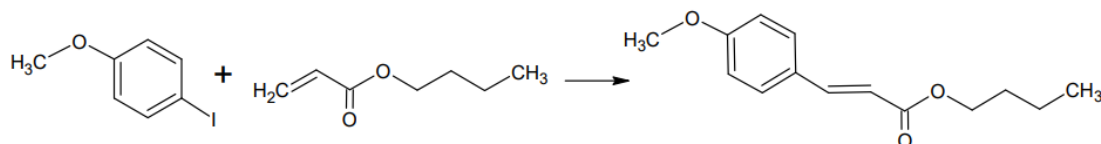


Figura 5.3: reazione di accoppiamento di 4-iodoanisolo e butil acrilato.

Le quantità di reagente, catalizzatore, solvente e base utilizzate sono state finalizzate all'ottenimento di 2 grammi di prodotto e sono riportate nella Tabella 5.2.

Tabella 5.2: reagenti e quantità utilizzate per la sintesi del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile.

REAGENTE	MOLI (mmol)	GRAMMI (g)	VOLUME (mL)
4-iodoanisolo 	8.55	2.0002	
Butil acrilato 	10.42	1.335	1.5
Acetato di sodio	10.48	0.86	
N-metil-pirrolidone			20
Pd(OAc) ₂ (0.02M)			0.21

5 Parte sperimentale

È stata preparata inizialmente una soluzione di 0.0230 g di $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ in 5 mL di N-metilpirrolidone (NMP). La dissoluzione del complesso di palladio, poiché lenta, è stata favorita con una agitazione magnetica. La soluzione appare arancione (Figura 5.4).



Figura 5.4: soluzione 0.2M di $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ in 5 mL di NMP.

In un pallone a tre colli da 100 mL sono stati aggiunti 4-iodoanisolo, NaOAc e un'ancoretta magnetica. I tre colli del pallone sono stati chiusi con un tappo in vetro, uno in gomma e un rubinetto di vetro (Figura 5.5).



Figura 5.5: set-up sperimentale per la sintesi del *trans*-3-(4-metossifenil)propenoato di butile.

Sono stati eseguiti tre cicli vuoto/argon. È stato aggiunto il catalizzatore controcorrente di Ar (in volume equivalente allo 0.05% $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$) e il collo del pallone è stato chiuso con il tappo in gomma. Infine, sono stati aggiunti NMP (solvente) e butilacrilato.

Il pallone è stato riscaldato con un bagno ad olio a 135°C , sotto agitazione magnetica per una notte. Si lascia raffreddare il pallone all'aria.

Si trasferisce la miscela reagita (color rosso vino, Figura 5.6) in un imbuto separatore, si aggiungono 15 mL di soluzione acquosa di KHCO_3 5% w/w e 15 mL di CH_2Cl_2 . Si estrae la fase organica (Figura 5.7).



Figura 5.6: aspetto della miscela reagita prima del passaggio di estrazione.



Figura 5.7: passaggio di estrazione nella sintesi del prodotto di accoppiamento.

La fase organica estratta è stata anidrificata con MgSO_4 . Infine, si filtra la sospensione e si concentra sotto vuoto fino ad ottenere un olio viscoso di colore giallo paglierino.

5 Parte sperimentale

5.3.2 Purificazione del trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile

Si trasferiscono in una colonna cromatografica di 2.5 cm di diametro, circa 30 cm di gel di silice in polvere; si bagna la silice con una soluzione di etere di petrolio/etere etilico in rapporto 10:1 vol. Impaccata la colonna e dopo aver portato il livello dell'eluente di poco al di sopra della fase stazionaria, il prodotto grezzo è distribuito su tutta la sezione della colonna ed eluito.

La corsa cromatografica è stata seguita tramite TLC. La frazione di eluito contenente il prodotto di *coupling* è stata isolata e raccolta in un pallone da 100 mL e concentrata sotto vuoto fino ad ottenere un olio incolore e trasparente (Figura 5.8).



Figura 5.8: trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile purificato.

Si è poi proceduto alla caratterizzazione del prodotto (Figura 5.9) mediante analisi $^1\text{H-NMR}$.

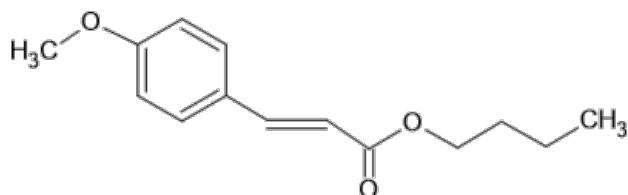


Figura 5.9: trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25 °C, ppm) δ = 0.98 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.71 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.86 (s, 3H, CH_3O), 4.22 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.34 (d, 1H, $=\text{CHCOO}$), 6.91 (d, 2H, C_6H_4), 7.49 (d, 2H, C_6H_4), 7.67 (d, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{}$).

5.4 Analisi cromatografica delle miscele di reazione

5.4.1 Determinazione dei tempi di ritenzione

In previsione delle prove cinetiche da effettuare, è stata preparata una soluzione madre in DCM di concentrazione 0.22 M per tutti gli analiti:

4-bromoanisolo, n-butilacrilato, esadecano, trans-3-(4-metossifenil)propenoato di butile.

Prima di effettuare l'analisi gas cromatografica, un'aliquota di soluzione madre è stata sottoposta alla stessa procedura di estrazione impiegata durante il test catalitico (Paragrafo 5.5.1).

Le condizioni utilizzate per le analisi cromatografiche sono:

- $T_{\text{iniettore}} = 350^{\circ}\text{C}$
- $T_{\text{colonna}} =$
 - 1) 80°C isoterma per 1.5 min
 - 2) Rampa di temperatura da $32^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fino a 250°C
 - 3) Isoterma 250°C
- $T_{\text{FID}} = 270^{\circ}\text{C}$

Nella Figura 5.10 e in Tabella 5.3 sono riportati rispettivamente un cromatogramma della soluzione madre e i tempi di ritenzione degli analiti.

5 Parte sperimentale

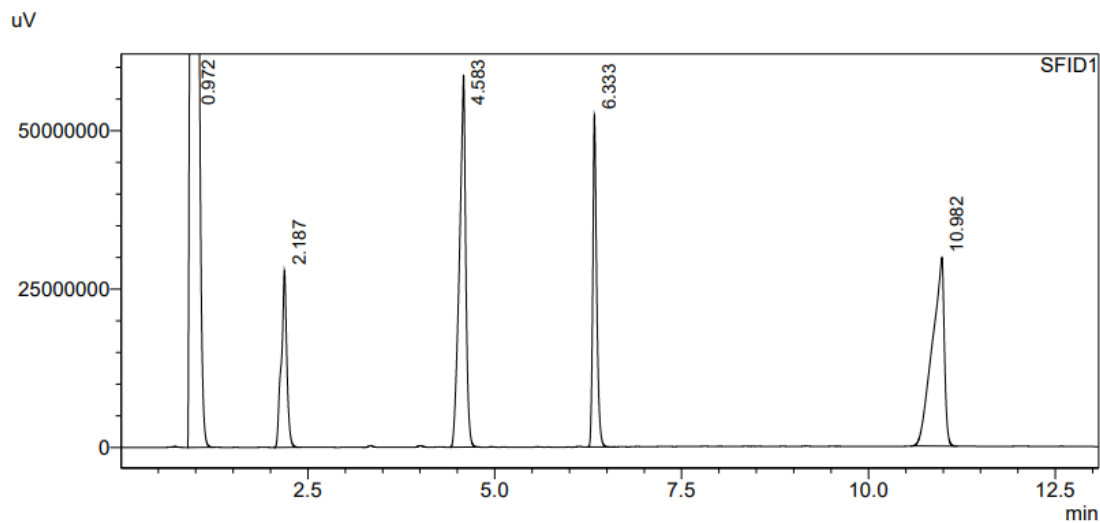


Figura 5.10: corsa cromatografica della soluzione madre dei differenti analiti.

Tabella 5.3: tempi di ritenzione degli analiti.

Analita	Tempo di ritenzione (min)
Butilacrilato <chem>CCCCOC(=O)C=C</chem>	2.187
Esadecano <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>	4.583
4-bromoanisolo <chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	6.333
Prodotto <chem>CCCCOC(=O)C=Cc1ccc(OC)cc1</chem>	10.982

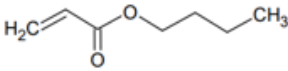
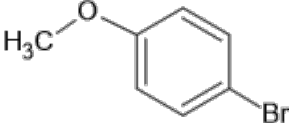
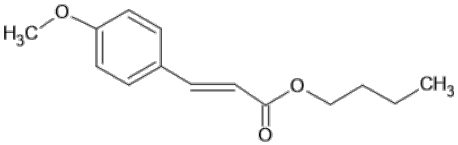
5.4.2 Rette di taratura per le prove cinetiche

Per diluizione della soluzione madre 0.22 M (Paragrafo 1.4.1), sono state preparate soluzioni 0.11 M, 0.07 M, 0.051 M, 0.023 M degli analiti. In tutte le soluzioni, la concentrazione di standard interno, esadecano, è pari a 0.22M.

Prima dell'analisi cromatografica, le soluzioni sono state sottoposte ad estrazione come descritto per le miscele di reazione (Paragrafo 5.5.1). Le condizioni di analisi sono riportate nel Paragrafo 5.4.1.

Ciascuna soluzione standard è stata analizzata tre volte e, conseguentemente, i valori di rapporto tra l'area del picco dell'analita e l'area del picco dello standard ($A_{\text{analita}}/A_{\text{standard}}$) sono stati mediati. Sono state elaborate le rette di regressione ($A_{\text{analita}}/A_{\text{standard}} = m(C_{\text{analita}}/C_{\text{standard}}) + z$), per determinare i fattori di risposta ovvero i coefficienti angolari (m). I fattori di risposta ottenuti sono riportati nella Tabella 5.4.

Tabella 5.4: fattori di risposta degli analiti.

Analita	Fattori di risposta (m)
Butilacrilato 	0.439
4-bromoanisolo 	0.5945
Prodotto 	1.0253

5.5 Prove cinetiche

5.5.1 Prove cinetiche seguite mediante analisi gas cromatografica

È stata preparata una soluzione di 0.0231 g di $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ in 5 mL di NMP. La dissoluzione del complesso di palladio, poiché lenta, è stata favorita con una agitazione magnetica. La soluzione appare arancione (Figura 5.4).

In un tubo di Schlenk è stato aggiunto sodio acetato (0.397 g, 4.8 mmol) e un'ancoretta magnetica. Il tubo di Schlenk è stato chiuso con un tappo di gomma e sottoposto a 3 cicli vuoto/argon. Dopo aver aggiunto l'alogenuro arilico (0.936 g, 4 mmol) e il catalizzatore (in volume equivalente allo 0.05% $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$) in controcorrente di Ar, il collo del pallone è stato chiuso con il tappo in gomma. Dopo l'aggiunta di 8 mL di solvente (NMP), la miscela di reazione è stata preriscaldata, sotto agitazione, in un bagno ad olio a 120°C, fino ad ottenere una soluzione di colore giallo paglierino. Infine, è stata aggiunta l'olefina (0.69 mL, 4.8 mmol) (questo momento rappresenta l'inizio della prova catalitica) e la miscela di reazione è stata riscaldata fino a 135°C sotto agitazione per 6h. Il set up sperimentale è riportato in Figura 5.11.



Figura 5.11: set up sperimentale dei test cinetici.

Ogni ora è stato prelevato un campione di 0.8 mL di miscela di reazione, che è stato sottoposto ad estrazione con solvente. La miscela di reazione viene estratta nell'imbutto separatore con 2 mL di DCM e 10 mL di soluzione acquosa di KHCO_3 5% w/w. Prima dell'estrazione vengono aggiunti 0.16 mL di standard interno per l'analisi gas cromatografica (esadecano). La fase organica è stata raccolta in una provetta e sottoposta ad analisi gascromatografica (Paragrafo 5.4.1).

La concentrazione degli analiti è stata determinata sulla base della calibrazione riportata nel Paragrafo 5.4.2.

5 Parte sperimentale

5.5.2 Analisi quantitativa $^1\text{H-NMR}$ per il primo test cinetico

Sono stati preparati 5 mL di una soluzione 0.041M in DCM di DMSO ($g_{\text{DMSO}} = 0.016$ g), standard interno per l'analisi $^1\text{H-NMR}$.

In un tubo NMR vengono introdotte un'aliquota pesata di miscela di reazione, circa 0.2 g (misurati esattamente per pesata) di soluzione di standard e il solvente deuterato (CDCl_3).

5.5.3 Prove cinetiche seguite mediante analisi $^1\text{H-NMR}$

Sono stati preparati 5 mL di una soluzione 2M in NMP di DMSO ($g_{\text{DMSO}} = 0.779$ g), standard interno per l'analisi $^1\text{H-NMR}$.

0.0231 g di $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ sono stati sciolti in 5 mL di NMP sotto agitazione magnetica. La soluzione appare arancione (Figura 5.4).

0.3938 g sodio acetato anidro sono posti in un tubo di Schlenk insieme a un'ancoretta magnetica. Si chiude il collo con un tappo di gomma e si pesa il tubo di Schlenk. A seconda dell'alogenuro scelto, sono state utilizzate procedure diverse.

- Iodoanisolo: 0.9361 g di iodoanisolo vengono posti nel tubo di Schlenk. Si sigilla il collo e si pesa il tubo: si determina la quantità esatta di alogenuro per differenza rispetto alla prima pesata. Dopo aver eseguito 3 cicli vuoto/argon si introduce in controcorrente una soluzione di catalizzatore necessaria (2.0×10^{-3} mmol, 0.05% $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$). Si chiude il tubo col tappo di gomma.
- Bromoanisolo: dopo aver eseguito 3 cicli vuoto/argon, si aggiungono nel tubo di Schlenk 0.5 mL di bromoanisolo in controcorrente. Si sigilla il collo e si pesa il tubo: si determina la quantità esatta di alogenuro per differenza rispetto alla prima pesata. Si introduce in controcorrente una soluzione di catalizzatore necessaria (2.0×10^{-3} mmol, 0.05% $\text{mol}_{\text{Pd}}/\text{mol}_{\text{RX}}$). Si chiude il tubo col tappo di gomma.

Si versano 8 mL di N-metilpirrolidone nel tubo di Schlenk e lo si pesa. Si preriscalda la soluzione sotto agitazione a 120°C in un bagno ad olio, fino al raggiungimento del colore giallo paglierino. Si aggiunge l'olefina (0.69 mL, 4.8 mmol) (questo momento rappresenta l'inizio della prova catalitica) e la miscela di reazione è stata riscaldata fino a 135°C sotto agitazione per 6h.

Ogni ora è stato prelevato un campione di 0.2 mL (misurati esattamente per pesata) di miscela di reazione e posti in un vial precedentemente pesato. Si aggiungono due gocce di soluzione standard, determinando la quantità esatta aggiunta per differenza rispetto alla pesata del campione della miscela di reazione. Si versa il contenuto in un tubo NMR lavando il vial con il solvente deuterato (CDCl_3) e lo si sottopone ad analisi $^1\text{H-NMR}$.

Normalizzando a 1 l'area dello standard interno nello spettro $^1\text{H-NMR}$, sono stati ottenuti i valori delle aree degli analiti. Da questi valori, è stato calcolato il numero di moli degli analiti presenti nel tubo NMR, dal quale è possibile determinare il numero di moli nella miscela di reazione al tempo t del prelievo.

In seguito, la procedura di analisi quantitativa è stata ulteriormente semplificata: al tempo t è stato prelevato un campione di 0.1 mL di miscela di reazione trasferendoli in un vial; si aggiunge cloroformio deuterato e si filtra la miscela con filtri in PTFE da 0,22 μm . Si procede all'analisi $^1\text{H-NMR}$.

6 Riferimenti bibliografici

- [1] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. **“Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium.”** *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.
- [2] Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr **“Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides.”** *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [3] Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, **“V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize.”** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [4] Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. **“Arylation of Olefin with Iodobenzene Catalyzed by Palladium.”** *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505–1508.
- [5] Julia, M.; Duteil, M. **“Condensation Des Halogenures Aromatiques Avec Les Olefine Catalyse'es Par Le Palladium.”** *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.
- [6] Julia, M.; Duteil, M.; Grad, C.; Kuntz, E. **“Etude de La Condensation Des Halogenures Aromatiques Avec Les Olefine Catalyseees Par Le Palladium.”** *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2791–2794.
- [7] Wall, V. M.; Eisenstadt, A.; Ager, D. J.; Laneman, S. A. **“The Heck Reaction and Cinnamic Acid Synthesis by Heterogeneous Catalysis.”** *Platinum Met. Rev.* **1999**, *43*, 138–145.
- [8] Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. **“Palladium Metal Catalysts in Heck C-C Coupling Reactions.”** *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 249–274.
- [9] Seki, M. **“Recent Advances in Pd/C-Catalyzed Coupling Reactions.”** *Synthesis* **2006**, *2006*, 2975–2992.

6 Bibliografia

- [10] Djakovitch, L.; Köhler, K.; Vries, J. G. de. **“The Role of Palladium Nanoparticles as Catalysts for Carbon–Carbon Coupling Reactions. In Nanoparticles and Catalysis;”** Astruc, D., Ed.; *Wiley-VCH: Weinheim*, **2008**; Chapter 10.
- [11] Eisenstadt, A. **“Utilization of the Heterogeneous Palladium-on-Carbon Catalyzed Heck Reaction in Applied Synthesis in Catalysis of organic reactions;”** Herkes, F. E., Ed.; *Chemical Industries Series*; Marcel Dekker: New York, **1998**; Vol. 75, pp 415–427.
- [12] Amatore, C.; Jutand, A **“Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions.”** *Accounts of Chemical Research*, **2000**, 33(5), 314-321.
- [13] Amatore, C.; Jutand, A; Kozuch S.; Shaik S. **“Active anionic zero-valent palladium catalysts: characterization by density functional calculations.”** *Chemistry*, **2004**, 10(12), 3072-3080.
- [14] Köhler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. **“Supported Palladium Catalysts in Heck Coupling Reactions - Problems, Potential and Recent Advances.”** *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1585–1601.
- [15] de Vries, J. G. A **“Unifying Mechanism for All High-Temperature Heck Reactions. The Role of Palladium Colloids and Anionic Species.”** *Dalton Trans.* **2006**, 421–429.
- [16] Köhler, K.; Kleist, W.; Pröckl, S. S. **“Genesis of Coordinatively Unsaturated Palladium Complexes Dissolved from Solid Precursors during Heck Coupling Reactions and Their Role as Catalytically Active Species.”** *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1876–1883.
- [17] Bhanage, B. M.; Arai, M. **“Catalyst Product Separation Techniques in Heck Reaction.”** *Catal. Rev.: Sci. Eng.* **2001**, 43, 315–344.

- [18] Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. **“On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura Couplings – Homogeneous or Heterogeneous Catalysis”**, A Critical Review. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679.
- [19] Astruc, D. **“Palladium Nanoparticles as Efficient Green Homogeneous and Heterogeneous Carbon–Carbon Coupling Pre-catalysts: A Unifying View.”** *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1884–1894.
- [20] Deraedt, C.; Astruc, D. **“‘Homeopathic’ Palladium Nanoparticle Catalysis of Cross Carbon–Carbon Coupling Reactions.”** *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 494–503.
- [21] Conlon, D. A.; Pipik, B.; Ferdinand, S.; LeBlond, C. R.; Sowa, J. R.; Izzo, B.; Collins, P.; Ho, G.-J.; Williams, J. M.; Shi, Y.-J.; et al. **“Suzuki–Miyaura Cross-Coupling With Quasi-Heterogeneous Palladium.”** *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 931–935.
- [22] Biffis, A.; Centomo P.; Del Zotto A.; Zecca M. **“Pd Metal Catalyst for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review.”** *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- [23] Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. **“Toward the Ideal Catalyst: From Atomic Centers to a “Cocktail” of Catalysts.”** *Organometallics* **2012**, *31*, 1595–1604.
- [24] Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. **“Understanding Active Species in Catalytic Transformations: From Molecular Catalysis to Nanoparticles, Leaching, “Cocktails” of Catalysts and Dynamic Systems.”** *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *346*, 2–19.
- [25] Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov, V. V. **“Interplays between Reactions within and without the Catalytic Cycle of the Heck Reaction as a Clue to the Optimization of the Synthetic Protocol.”** *Synlett* **2006**, *2006*, 2861–2878.

6 Bibliografia

- [26] Reetz, M. T.; de Vries, J. G. **“Ligand-Free Heck Reactions Using Low Pd-Loading.”** *Chem. Commun.* **2004**, 1559–1563.
- [27] Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. **“A Reassessment of the Transition-Metal Free Suzuki-Type Coupling Methodology.”** *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.
- [28] Kleist, W.; Pröckl, S. S.; Köhler, K. **“Heck Reactions of Aryl Chlorides Catalyzed by Ligand Free Palladium Salts.”** *Catal. Lett.* **2008**, *125*, 197–200.
- [29] Shimizu, K.; Koizumi, S.; Hatamachi, T.; Yoshida, H.; Komai, S.; Kodama, T.; Kitayama, Y. **“Structural Investigations of Functionalized Mesoporous Silica-Supported Palladium Catalyst for Heck and Suzuki Coupling Reactions.”** *J. Catal.* **2004**, *228*, 141–151.
- [30] Caporusso, A. M.; Innocenti, P.; Aronica, L. A.; Vitulli, G.; Gallina, R.; Biffis, A.; Zecca, M.; Corain, B. **“Functional Resins in Palladium Catalysis: Promising Materials for Heck Reaction in Aprotic Polar Solvents.”** *J. Catal.* **2005**, *234*, 1–13.
- [31] Shmidt, A. F.; Mametova, L. V. **“Main Features of Catalysis in the Styrene Phenylation Reaction.”** *Kinet. Catal.* **1996**, *37*, 406–408.
- [32] Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. **“Heck Reactions of Iodobenzene and Methyl Acrylate with Conventional Supported Palladium Catalysts in the Presence of Organic and/or Inorganic Bases without Ligands.”** *Chem. - Eur. J.* **2000**, *6*, 843–848.
- [33] Zhao, F.; Murakami, K.; Shirai, M.; Arai, M. **“Recyclable Homogeneous/Heterogeneous Catalytic Systems for Heck Reaction through Reversible Transfer of Palladium Species between Solvent and Support.”** *J. Catal.* **2000**, *194*, 479–483.

- [34] Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M. **“Palladium-Catalyzed Homogeneous and Heterogeneous Heck Reactions in NMP and Water-Mixed Solvents Using Organic, Inorganic and Mixed Bases.”** *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *154*, 39–44
- [35] Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. **“Highly Active Palladium/Activated Carbon Catalysts for Heck Reactions: Correlation of Activity, Catalyst Properties, and Pd Leaching.”** *Chem. - Eur. J.* **2002**, *8*, 622–631.
- [36] Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. **“Metallic Palladium in the Heck Reaction: Active Catalyst or Convenient Precursor?”** *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 1131–1133.
- [37] Reetz, M. T.; Westermann, E. **“Phosphane-Free Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: The Decisive Role of Pd Nanoparticles.”** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 165–168.
- [38] Thathagar, M. B.; ten Elshof, J. E.; Rothenberg, G. **“Pd Nanoclusters in C-C Coupling Reactions: Proof of Leaching.”** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2886–2890.
- [39] Gaikwad, A. V.; Holuigue, A.; Thathagar, M. B.; ten Elshof, J. E.; Rothenberg, G. **“Ion- and Atom-Leaching Mechanisms from Palladium Nanoparticles in Cross-Coupling Reactions.”** *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 6908–6913.
- [40] Leyva-Perez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A. **“Water-Stabilized Three- and Four-Atom Palladium Clusters as Highly Active Catalytic Species in Ligand-Free C-C Cross-Coupling Reactions.”** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11554–11559.
- [41] Huang, L.; Wong, P. K.; Tan, J.; Ang, T. P.; Wang, Z. **“Studies on the Nature of Catalysis: Suppression of the Catalytic Activity of Leached**

6 Bibliografia

- Pd by Supported Pd Particles during the Heck Reaction.”** *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 10120–10130
- [42] Reimann, S.; Stötzel, J.; Frahm, R.; Kleist, W.; Grunwaldt, J.- D.; Baiker, A. **“Identification of the Active Species Generated from Supported Pd Catalysts in Heck Reactions: An in Situ Quick Scanning EXAFS Investigation.”** *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3921–3930.
- [43] Schmidt, A. F.; Al-Halalqa, A.; Smirnov, V. V. **“Heck Reactions of Alkenes with Aryl Iodides and Aryl Bromides: Rate-Determining Steps Deduced from a Comparative Kinetic Study of Competing and Noncompeting Reactions.”** *Kinet. Catal.* **2007**, *48*, 716–727.
- [44] Tubaro, C.; Biffis, A.; Gonzato, C.; Zecca, M.; Basato, M.; **“Reactivity of chelating dicarbene metal complex catalysts, I: An investigation on the Heck reaction”** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *248*, 93–98.
- [45] Pröckl, S. S., Kleist, W., & Köhler, K. **“Design of highly active heterogeneous palladium catalysts for the activation of aryl chlorides in Heck reactions.”** *Tetrahedron*, **2005**, *61(41)*, 9855–9859.
- [46] Vantini, A. **“Catalizzatori di palladio per la reazione di Heck supportati su resine funzionali.”** *Tesi di laurea Magistrale*, UniPD, **2005**.
- [47] Tinti, S. **“Complessi di palladio(II) con leganti solforati quali catalizzatori della reazione di Heck.”** *Tesi di laurea Magistrale*, UniPD, **1999**.
- [48] A. M. H. De Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. De Vries, **“A Pratical Recycle of a Ligand-Free Palladium Catalyst for Heck Reaction”**, *Adv.Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 996-1002.

- [49] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, **"Homeopathic Ligand-Free Palladium as a Catalyst in the Heck Reaction. A Comparison with a Palladacycle"** *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3285-3288.