



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI SCIENZE MM. FF. NN.

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

TESI DI LAUREA IN CHIMICA INDUSTRIALE

**COMPLESSI DI PALLADIO(II) COME
CATALIZZATORI DELL'IDROARILAZIONE DI
ALCHINI: OTTIMIZZAZIONE DELLE CONDIZIONI
DI REAZIONE**

RELATORE: DOTT. ANDREA BIFFIS

CONTRORELATORE: PROF. DANIELE MARTON

LAUREANDO: LUCA GAZZOLA

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

INDICE

Capitolo 1 INTRODUZIONE	1
1.1. Strategie di attivazione di legami C-H aromatici.....	1
1.2. Reazione di idroarilazione di Fujiwara	4
1.2.1. Complessi di Pd(II) con carbeni N-eterociclici come leganti.....	8
1.3. Reattività di complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II) nella reazione di Fujiwara.....	10
1.3.1. Reazione di idroarilazione condotta a 80 °C.....	11
1.3.2. Efficienza catalitica dei complessi N-eterociclici di Pd(II).....	13
1.3.3. Reazione di idroarilazione condotta in presenza di AgTFA.....	16
Capitolo 2 SCOPO DELLA TESI	21
Capitolo 3 RISULTATI E DISCUSSIONE	25
3.1. Ruolo dell'acido nella reazione di idroarilazione di Fujiwara. Ottimizzazione delle condizioni di reazione.....	25
○ Acido triflico.....	27
○ Oleum 20%.....	29
○ Acido fluoborico.....	33
3.1.1. Valutazione della generalità della reazione di idroarilazione in HBF ₄	39
3.1.1.1. Screening di areni.....	39
3.1.1.2. Screening di alchini.....	43
3.2. Reazione di idroarilazione di Fujiwara in liquido ionico come solvente....	45
3.2.1. Liquidi ionici, proprietà.....	45
3.2.2. Liquidi ionici come solventi in un processo catalitico.....	47
3.2.3. Reazione di idroarilazione in liquido ionico. Ottimizzazione delle	

condizioni di reazione.....	49
3.2.4. Reazione di idroarilazione condotta con acidi diversi da TFA in [BM ₃ AM][NTf ₂].....	52
o Acido fluoborico.....	54
o Acido triflico.....	55
3.2.5. Valutazione della possibilità di riciclo del catalizzatore e dell'acido nella reazione di idroarilazione condotta il liquido ionico.....	56
3.3. Studio dell'attività catalitica di complessi di Pd(II) con leganti bipirimidinici o difosfinici nella reazione di idroarilazione.....	58
3.3.1. Reazione di idroarilazione catalizzata da un complesso bipirimidinico di Pd(II) in un acido forte.....	58
3.3.2. Reazione di idroarilazione catalizzata da complessi fosfinici di Pd(II) in acido trifluoroacetico.....	65
3.4. Complessi carbenici N-eterociclici di Pd(II) come catalizzatori in reazioni di attivazione C-H diverse dalla reazione di idroarilazione.....	68
3.4.1. Reazione di idroaminazione catalizzata dai complessi (1a) e (2).....	69
3.4.2. Reazione di Larock catalizzata dai complessi (1), (1a) e (2).....	70
Capitolo 4 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE.....	73
Capitolo 5 PARTE SPERIMENTALE.....	77
5.1. Strumentazione.....	77
5.2. Solventi e reagenti.....	78
5.3. Catalizzatori impiegati.....	80
5.4. Studio cinetico della reazione di idroarilazione di Fujiwara catalizzata da complessi bichelanti di Pd(II).....	80

5.4.1. Procedura generale per la reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1) o (11) o (12) allo 0.1 mol% in presenza di un acido forte.....	81
5.4.1.2. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con i complessi (1) o (11) allo 0.1 mol% in acido triflico.....	82
5.4.1.2.1. Reazione di isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione senza o con il complesso (1) allo 0.1 mol% in acido triflico....	83
5.4.1.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1) allo 0.1 mol% in oleum 20%.....	83
5.4.2. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con i complessi (1) o (1a) allo 0.1 mol% in HBF ₄ al 10 mol%.....	84
5.4.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1) allo 0.1 mol% senza HBF ₄	85
5.4.4. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato senza il complesso di Pd(II) in acido trifluoroacetico.....	85
5.5. Reazione di idroarilazione di Fujiwara con il complesso (1) in acido fluoborico o acido triflico.....	86
5.5.1. Procedura generale.....	86
5.5.2. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e pentametilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	86
5.5.3. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 1,2,4,5-tetrametilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	87
5.5.4. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 1,3,5-trimetilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	88
5.5.5. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e p-xilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄ o HOTf.....	89
5.5.6. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e m-xilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	89
5.5.7. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 2-bromo-1,3,5-trimetilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	91
5.5.8. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e fenil-acetilene con	

(1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	92
5.5.9. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e difenil-acetilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	92
5.5.10. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e 3-butin-2-one con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	93
5.5.11. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil-fenilpropiolato con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	94
5.5.12. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed 1-fenil-1-propino con (1) allo 0.1 mol% in HBF ₄	95
5.6. Reazione di idroarilazione di Fujiwara catalizzata da un complesso dicarbenico di Pd(II) in presenza di un liquido ionico.....	95
5.6.1. Studio cinetico della reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1a) o Pd(OAc) ₂ allo 0.1 mol% in TFA e liquidi ionici diversi.....	95
5.6.2. Studio cinetico della reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con i complessi (1) o (1a) allo 0.1 mol% in HBF ₄ o HOTf e liquido ionico.....	96
5.6.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e etil propiolato con il complesso (2) allo 0.1 mol% in TFA e liquido ionico. Prova di riciclo.....	97
5.6.4. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e etil propiolato con il complesso (1a) allo 0.1 mol% in TFA e liquido ionico. Prova di rilascio di Pd.....	98
5.7. Reazione di idroaminazione di doppi o tripli legami catalizzata da complessi carbenici di Pd(II).....	98
5.7.1. Procedura generale.....	98
5.7.2. Reazione di idroaminazione tra p-toluidina e stirene con il complesso (12) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.....	99
5.7.3. Reazione di idroaminazione tra p-toluidina e stirene con i complessi (1a) o (2) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a	

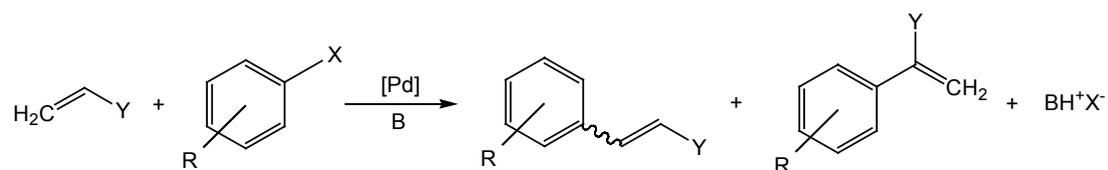
100 °C.....	99
5.7.4. Reazione di idroaminazione tra p-toluidina e etil-fenilpropionato con il complesso (1a) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.....	100
5.7.5. Reazione di idroaminazione tra p-toluidina e 1-fenil-1-propino con il complesso (1a) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.....	101
5.8. Reazione di addizione di areni a nitrili mediante attivazione C-H catalizzata da complessi carbenici di Pd(II).....	101
5.8.1. Reazione tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile con Pd(OAc) ₂ o i complessi (1), (1a) o (2) al 5 mol% in acido trifluoroacetico per 24 ore a 75 °C.....	101
5.8.2. Reazione tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile senza oppure con il complesso (1) al 5 mol% in acido triflico per 24 ore a 75 °C.....	102
Capitolo 6 BIBLIOGRAFIA.....	105

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1. Strategie di attivazione di legami C-H aromatici

Le reazioni di accoppiamento C-C catalizzate da metalli di transizione sono divenute una delle classi di reazioni più importanti nell'ambito della sintesi chimica. In particolare, reazioni di accoppiamento catalizzate da centri metallici di Pd, tra cui spiccano la reazione di Heck e la reazione di Suzuki, sono state sviluppate fino a raggiungere un altissimo grado di utilità sintetica.^[1]

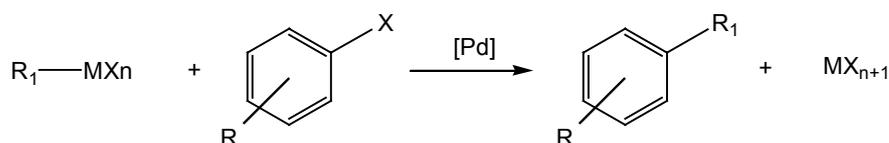


Y = Ph, OR, COOR', CONR'₂, CN, ...

R = H, alchile, arile, COR', COH, NO₂, alogenuro, ...

X = alogenuro, OSO₂CF₃, COCl, N₂⁺, ...

B = M₂CO₃, MOAc, K₃PO₄, NR₃, ...



-MX_n = -MgX, -Cu, -ZnX, -SnR₃, -SiR₃, -B(OH)₂, -Cp₂ZrCl, ...

Figura 1. Reazione di Heck (sopra) e di cross-coupling (sotto); la reazione di Suzuki è una reazione di cross-coupling con acidi arilboronici come reagenti elemento-organici.

Tali reazioni consentono la trasformazione di alogenuri arilici e vinilici in composti organici più complessi, attraverso la sostituzione di un alogenuro con un gruppo

organico. Tuttavia, la necessità di utilizzare alogenuri organici per queste reazioni comporta anche alcuni svantaggi, come ad esempio la coproduzione di materiale di scarto di natura salina, nonché il costo e la scarsa reperibilità di alogenuri sufficientemente reattivi come bromo- o addirittura iododerivati.

Una metodologia di sintesi che effettuasse la stessa trasformazione a partire da semplici idrocarburi aromatici, attraverso l'attivazione di un legame C-H, sarebbe altamente preferibile sia per il costo del reagente che per la pulizia del processo.

Un protocollo di reazione di questo genere, di notevole interesse per l'industria chimica e farmaceutica non è tuttavia ancora stato sviluppato al punto tale da poter essere applicato su scala industriale.

I pochi sistemi catalitici disponibili, riportati in letteratura, basati sull'attivazione di legami C-H aromatici con metalli di transizione sfruttano principalmente le seguenti reazioni:

- Addizione ossidativa chelante-assistita del legame C-H aromatico a centri metallici in basso stato di ossidazione, come Ru(0).^[2] Il meccanismo coinvolge la coordinazione di un sostituente sull'arene al metallo, seguita dall'addizione ossidativa di un legame C-H *orto*-aromatico (**Figura 2**). L'intermedio sigma-arilico di Ru(II) può successivamente trasferire l'arile su una molecola organica insatura, come un'olefina, attraverso un meccanismo di inserzione dell'olefina ed eliminazione riduttiva che porta alla formazione di un prodotto di formale idroarilazione dell'olefina ed al ripristino del catalizzatore. Questa reazione è però limitata ad areni funzionalizzati, come chetoni aromatici, ed avviene ad alte temperature.

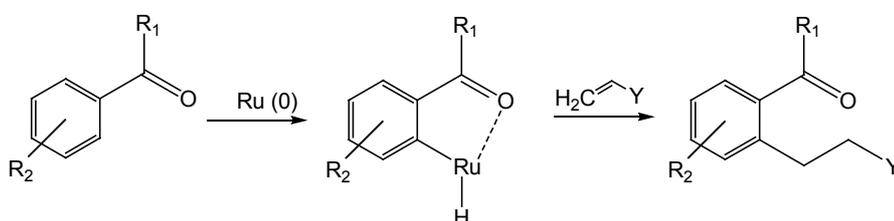


Figura 2. Reazione di addizione chelante-assistita catalizzata da Ru(0).

- Metallazione elettrofila di areni, effettuata da centri metallici come Pd(II) nel coupling ossidativo di areni con olefine,^[3,4c] di areni con altri areni,^[5] e nel coupling

di areni con alogenuri arilici.^[6] Nel caso del coupling ossidativo di areni con olefine o di areni con areni, la reazione avviene senza l'ausilio di gruppi direttori chelanti sul reagente, anche se la loro presenza può contribuire ad aumentare la selettività della reazione. L'intermedio sigma-arilico così formato reagisce con olefine attraverso un meccanismo di inserzione e β -eliminazione che porta ad un prodotto di formale *trans*-arilazione dell'olefina ed a specie metalloidruriche che successivamente decompongono a Pd(0). Analogamente, l'intermedio sigma-arilico può reagire con altri areni attraverso un meccanismo di metallazione elettrofilica e successiva eliminazione riduttiva dei due gruppi arilici legati al metallo, portando al prodotto di eterocoupling aril-arile ed a Pd(0). La necessaria rigenerazione *in situ* di Pd(II) mediante ossidanti, come benzochinone/tBuOOH, benzochinone/O₂, acido benzoico/O₂, CF₃CO₂H (TFA)/K₂S₂O₈, costituisce lo step cruciale per una catalisi efficiente ed il TON non è ancora sufficientemente elevato per possibili applicazioni industriali.

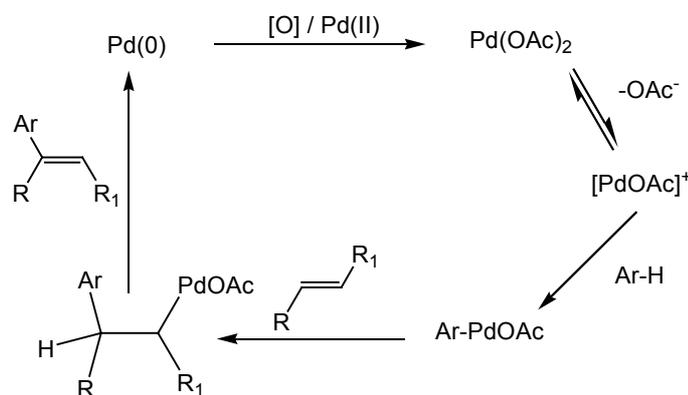


Figura 3. Meccanismo relativo al coupling ossidativo di areni con olefine in acido acetico con Pd(OAc)₂ come catalizzatore.

Il coupling di areni con alogenuri arilici è un processo sia intra- che intermolecolare che non necessita di ossidanti in quanto la riossidazione del Pd(0) a Pd(II) avviene mediante addizione ossidativa dell'alogenuro arilico. Si forma così un intermedio sigma-arilico di Pd(II) che successivamente attacca l'arene mediante una reazione di metallazione elettrofilica. Riguardo a quest'ultima reazione, è interessante notare che è stato dimostrato che la reazione di metallazione elettrofilica può decorrere mediante reazione di sostituzione elettrofila aromatica (S_E³) concertata in cui una

base esterna va a deprotonare l'arene mentre il legame Pd-C si sta formando, ovvero mediante reazione di metatesi di legame sigma dove un legante anionico presente sul palladio rimuove il protone favorendo la formazione del legame Pd-C. La presenza di gruppi elettron-donatori sull'anello aromatico facilita un meccanismo di S_E^3 mentre sostituenti elettrone-attrattori favoriscono un meccanismo via metatesi di legame sigma.

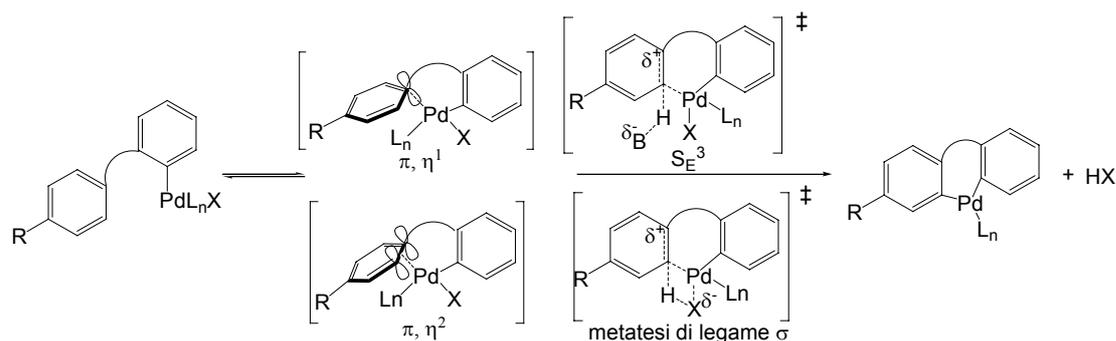


Figura 4. Meccanismo di coupling di areni con alogenuri arilici.

1.2. Reazione di idroarilazione di Fujiwara

La reazione tra areni ed alchini interni o terminali promossa da semplici composti di Pd(II) come Pd(OAc)₂ in presenza di acido trifluoroacetico (TFA) come solvente porta alla formazione di prodotti di formale idroarilazione invece degli attesi prodotti di coupling.^[4]

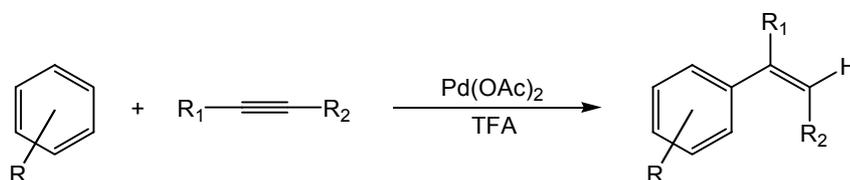


Figura 5. Reazione di idroarilazione di Fujiwara.

La reazione, nota come reazione di Fujiwara, risulta dotata di una elevata regio- e stereoselettività: si ottiene infatti come prodotto principale il *cis*-arilalchene (il prodotto meno favorito termodinamicamente). La reazione di Fujiwara rappresenta un metodo semplice ed efficace per formare *cis*-arilalcheni in un solo stadio partendo

da semplici alchini interni o terminali coniugati a gruppi elettron-attrattori, come per esempio CHO, CO₂Et, CO₂Me, CO₂H, e da areni elettron-ricchi. La natura dei sostituenti sull'alchino esercita un considerevole effetto sulla regiochimica dei prodotti di reazione, nonché sulla reattività dell'alchino stesso. Alchini coniugati a gruppi elettron-attrattori agiscono come buoni accettori di arili elettron-ricchi e forniscono esclusivamente alcheni β-aril sostituiti, che nella maggior parte dei casi sono *cis*-alcheni. Gli alchini terminali coniugati a gruppi elettron-attrattori come quelli sopra citati risultano essere i più reattivi di alchini interni in questo tipo di reazione. Per esempio la reattività di alchini come RC≡CO₂Et decresce con il sostituente R nel seguente ordine R = H > Ph > Me. È interessante il fatto che l'ingombro sterico dell'alchino così come quello dell'arene non rappresenti un problema per tale reazione che è governata principalmente dagli effetti elettronici dei sostituenti presenti sui reagenti. Questo è in rilevante contrasto con altre reazioni catalizzate da complessi di palladio come per esempio la reazione di Heck in cui l'ingombro sterico rappresenta un grande ostacolo. La reazione di Fujiwara decorre solo in ambiente fortemente acido, perché così è possibile la formazione dell'effettivo catalizzatore di Pd(II). L'uso di un solvente organico è inoltre necessario per solubilizzare i reagenti e rendere il sistema omogeneo.

Il meccanismo originariamente proposto da Fujiwara (percorso a sinistra in **figura 6**) prevede la generazione *in situ* di specie cationiche di Pd(II) ad elevato carattere elettrofilo e cataliticamente attive con la conseguente formazione di un complesso σ-arilico di Pd(II) via metallazione elettrofila di un legame C-H aromatico. L'inserzione successiva dell'alchino e la conseguente protonolisi del risultante complesso Pd-vinilico per effetto dell'acido portano alla formazione del prodotto ed alla rigenerazione del composto di Pd(II).^[4b]

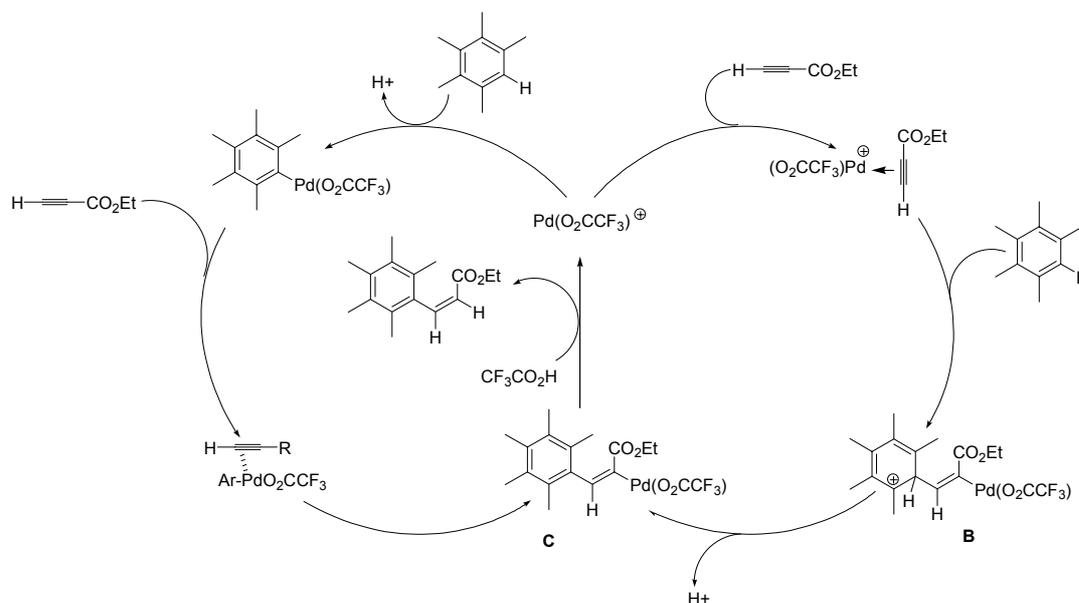


Figura 6. A sinistra il meccanismo proposto da Fujiwara, a destra quello proposto da Tunge

Studi successivi più approfonditi, basati sull'analisi del KIE (kinetic isotope effect), svolti da Tunge e collaboratori suggeriscono un meccanismo (percorso a destra in **figura 6**) che coinvolge una sostituzione elettrofila aromatica di tipo Friedel-Crafts da parte dell'alchino sull'arene.^[7] Specie cationiche di Pd(II) generate *in situ* si coordinano sull'alchino formando così una specie elettrofila che attacca l'arene per formare l'intermedio di Wheland (B) che dopo trasferimento di un protone porta ad un complesso Pd-vinilico (C). Infine, la protonolisi del legame Pd-vinile libera il prodotto e rigenera la specie cationica cataliticamente attiva. Studi basati sull'effetto isotopico del solvente hanno permesso inoltre di identificare la rottura del legame Pd-C vinilico dell'intermedio (C) come lo stadio lento della reazione.

Dal punto di vista tecnologico la reazione di Fujiwara è forse una delle reazioni di coupling C-C via attivazione C-H più promettenti dal momento che impiega reagenti economici e commercialmente facilmente reperibili. Inoltre non è richiesto alcun gruppo direttore sull'arene né un agente ossidante per la rigenerazione del catalizzatore. Comunque, un suo possibile utilizzo a livello industriale non può prescindere da un'accurata ottimizzazione del catalizzatore e delle condizioni di reazione originariamente proposte da Fujiwara che prevedono l'utilizzo di 1-5 mol% di catalizzatore, il che incide pesantemente sul costo del processo.

Altri centri metallici come platino(II)^[8], oro(I) e oro(III)^[9] sono stati impiegati con successo come alternative al semplice Pd(OAc)₂ ma la loro efficienza pare inferiore a quella mostrata dal composto di palladio(II) ed inoltre la loro applicabilità è limitata principalmente ad alchini aril-sostituiti. Recentemente, però, alcuni catalizzatori a base di oro(III)^[9b] hanno permesso di sviluppare dei protocolli di reazione che possono essere estesi ad altri tipi di alchini.

È stata inoltre riportata la possibilità di utilizzare nella reazione di idroarilazione di alchini centri metallici meno nobili come ferro(III) e triflati metallici di scandio(III), indio(III), zirconio(IV) sempre come alternativa al catalizzatore di palladio(II) impiegato da Fujiwara, tuttavia questi sistemi risultano attivi esclusivamente nei confronti di aril-alchini interni o terminali.^[10]

In particolare, i triflati metallici M(OTf)_n con M = Sc, In, Zr e Hf hanno manifestato un considerevole aumento di attività se vengono testati utilizzando come solvente di reazione un liquido ionico anziché un normale solvente organico.^[11a] L'impiego di un liquido ionico permette inoltre di immobilizzare efficacemente il catalizzatore in una seconda fase permettendo quindi la riciclabilità del sistema catalitico una volta allontanati i prodotti di reazione.^[11b]

Un'altra possibile alternativa al semplice Pd(OAc)₂ potrebbe essere l'uso di complessi di Pd(II) con opportuni leganti che permettano di aumentare la stabilità del catalizzatore nelle condizioni di reazione impiegate senza compromettere la sua reattività.

Leganti carbenici N-eterociclici (NHCs)^[12] sembrano particolarmente adatti a questo scopo essendo noto che i loro complessi di Pd(II) possiedono una elevata stabilità termica ed idrolitica anche in condizioni fortemente acide come sono quelle richieste dalla reazione di Fujiwara.^[13]

Non a caso complessi carbenici come quelli sotto riportati sono gli unici complessi di Pd(II) che in assenza di altri promotori si sono finora dimostrati attivi nella reazione di Fujiwara anche se la loro attività risulta comparabile a quella del semplice Pd(OAc)₂.^[14,15]

Del complesso dicarbenico, sintetizzato e caratterizzato per la prima volta da questo gruppo di ricerca, verrà ampiamente discusso in seguito.

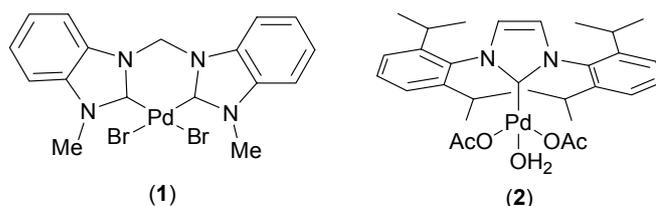


Figura 7. Complessi carbenici N-eterociclici di Pd(II). Complesso dicarbenico (complesso (1)), complesso monocarbenico (complesso (2))

1.2.1. Complessi di Pd(II) con carbeni N-eterociclici come leganti

I complessi carbenici di metalli di transizione sono classificati, a seconda della natura del doppio legame formale metallo-carbonio, in due categorie: complessi carbenici di tipo Fischer (carbeni di Fischer) e complessi carbenici di tipo Schrock (carbeni di Schrock). La prima categoria di complessi presenta un carbene in stato di singoletto (carbene di Fischer) ed è caratterizzata da un legame metallo-carbonio risultato di una formale σ -donazione del carbonio carbenico verso il centro metallico e di una retrodonazione π da parte del centro metallico verso l'orbitale p vuoto del carbonio. Nei complessi carbenici di tipo Schrock il legame metallo-carbonio è essenzialmente covalente e deriva da una formale interazione tra il carbene in stato di tripletto ed il centro metallico.

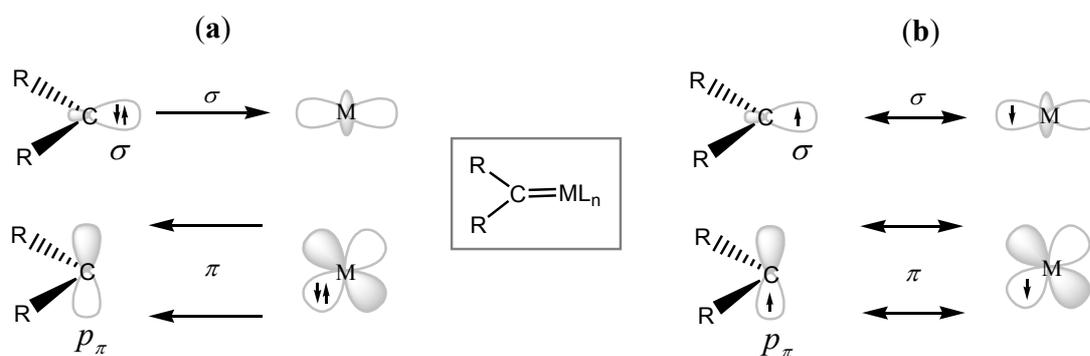


Figura 8. Rappresentazione schematica di (a) legame di tipo Fischer σ -donatore e π -accettore e (b) legame covalente di tipo Schrock in complessi carbenici.

I carbeni N-eterociclici costituiscono una categoria di carbeni classificabile tra i carbeni di tipo Fischer. Tuttavia, contrariamente a quanto avviene nei classici complessi di tipo Fischer, questa classe di carbeni si lega al metallo di transizione solo mediante σ -donazione e la π -retrodonazione è trascurabile.

Questo è vero soprattutto per quei carbeni come imidazolin-2-ilidene e imidazolidin-2-ilidene che presentano in α al carbonio carbenico ben due atomi di azoto i quali, mediante una π -donazione $N \rightarrow \ddot{C}$, determinano un notevole aumento dell'energia dell'orbitale p_π^* vuoto del centro carbenico come descritto in **figura 9**. In seguito all'aumento dell'energia di questo orbitale diventa difficile la π -retrodonazione da parte del centro metallico. Tutto ciò è stato dimostrato sia con calcoli *ab initio*, che sperimentalmente.^[12c]

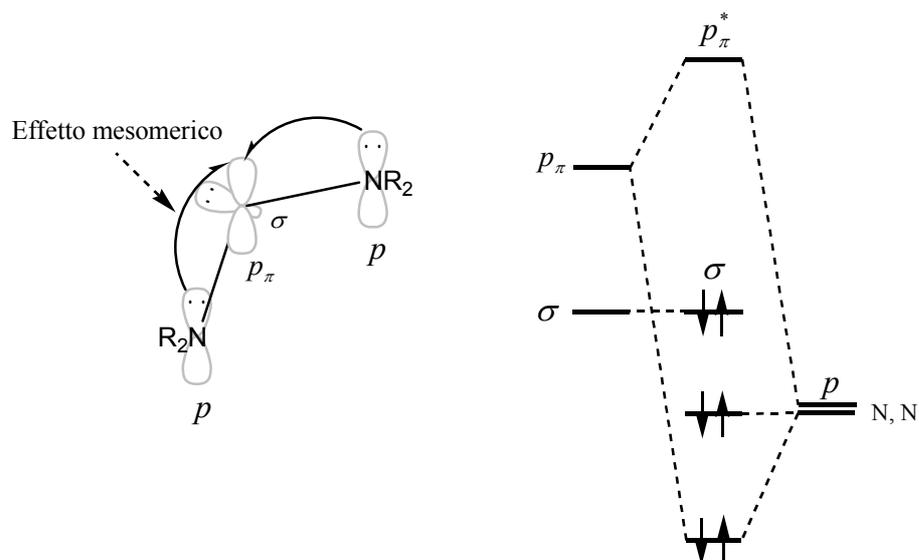


Figura 9. Diagramma orbitalico che descrive l'effetto della donazione π degli atomi di azoto in α al centro carbenico (effetto mesomerico).

La scelta di utilizzare carbeni N-eterociclici come leganti è dettata dal loro interesse applicativo e teorico: risultano infatti particolarmente stabili grazie alla presenza in α al carbonio carbenico (con sei elettroni) di due atomi di azoto contemporaneamente σ -accettori e π -donatori. La coppia di elettroni carbenica viene quindi stabilizzata per effetto induttivo ed allo stesso tempo si ha, come visto, una parziale donazione di densità elettronica dagli atomi di azoto all'orbitale p vuoto del carbonio carbenico (effetto mesomerico).

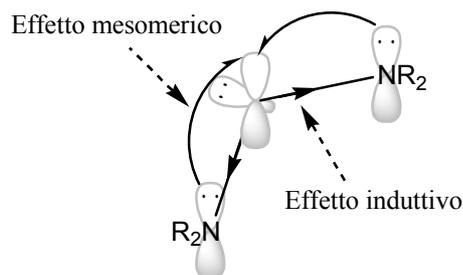


Figura 10. Stabilizzazione del centro carbenico per effetto induttivo e per effetto mesomerico.

Un ulteriore contributo alla stabilizzazione può derivare poi dalla chiusura dell'anello eterociclico e, se in questo è presente una delocalizzazione aromatica, c'è un contributo alla stabilità del carbene di circa 20 kcal mol⁻¹.

1.3. Reattività di complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II) nella reazione di Fujiwara

Il gruppo di ricerca presso cui si è svolto questo lavoro di tesi da qualche tempo si occupa della sintesi e dell'applicazione catalitica di complessi di metalli di transizione con leganti carbenici N-eterociclici in reazioni di interesse tecnologico come la reazione di Heck o reazioni di coupling C-N e C-O^[16]. In particolare è in corso uno studio volto a valutare come varia la reattività di complessi dicarbenici di Pd(II) quando vengono variate le proprietà del legante dicarbenico andando a modificare i sostituenti sull'anello imidazolinico, la natura del gruppo a ponte ed il tipo di anione coordinato al centro metallico.^[16b]

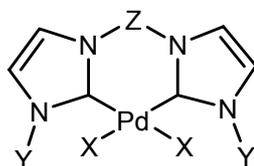


Figura 11. Complesso dicarbenico di Pd(II)

La valutazione critica della reattività di tali complessi ha riguardato in particolare la reazione di Fujiwara.

1.3.1. Reazione di idroarilazione condotta a 80 °C

Come punto di partenza per lo studio dell'efficienza catalitica di questi complessi di Pd(II) è stato testato il complesso (1), sintetizzato e caratterizzato per la prima volta da questo gruppo di ricerca, in una reazione standard tra pentametilbenzene ed etil propiolato.

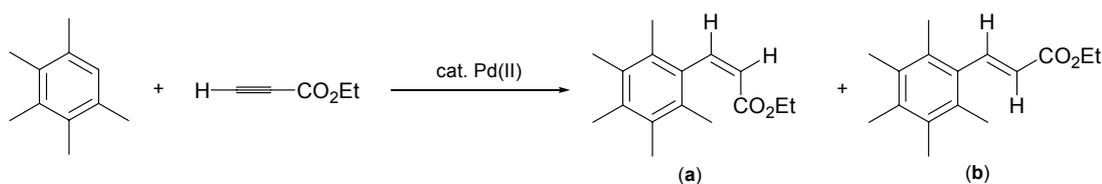


Figura 12. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato.

Inizialmente il complesso è stato testato nelle condizioni di reazione usualmente impiegate da Fujiwara (1 eq. alchino, 2 eq. arene, 0.01 eq. di catalizzatore, solvente TFA:diclorometano (DCM) 4:1, t.a., tempo di reazione 20 ore).^[4b] Le conversioni ottenute seguendo questo protocollo di reazione sono state modeste ed è stata quindi necessaria una ottimizzazione delle condizioni di reazione.^[15]

Il nuovo protocollo così sviluppato prevede che la reazione venga condotta in 5 ore a 80 °C con i reagenti in quantità stechiometrica utilizzando uno 0.1 mol% di catalizzatore ed una miscela TFA:1,2-dicloroetano (DCE) 4:1 come solvente di reazione. Queste nuove condizioni di reazione risultano per molti aspetti come il tempo di reazione, la quantità di catalizzatore e la pulizia della reazione (rapporto arene:alchino 1:1) migliori rispetto a quelle proposte da Fujiwara.

Per poter confrontare l'efficienza catalitica del complesso dicarbenico (complesso (1)) con quella del complesso monocarbenico (complesso (2)) e con quella del semplice Pd(OAc)₂, sono stati svolti dei test con i tre sistemi catalitici nelle nuove condizioni di reazione. Dalle curve di conversione risulta evidente come il complesso dicarbenico sia il migliore per questo tipo di reazione con una velocità circa doppia rispetto a quella del palladio acetato e del complesso monocarbenico^[17], che dovrebbe formare *in situ* il complesso bis(trifluoroacetato) testato nella stessa reazione da Nolan.

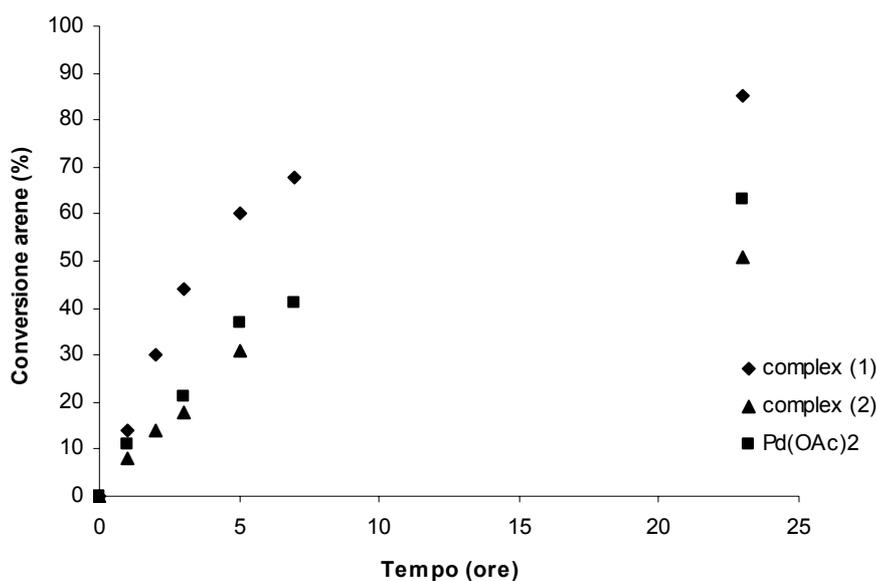


Figura 13. Conversione arene (%) vs. tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1), dal complesso (2) e da Pd(OAc)₂.

Individuato il set di condizioni ottimali di reazioni è stata valutata la generalità della reazione utilizzando areni ed alchini diversamente sostituiti. Alchini diversamente sostituiti sono stati testati con pentametilbenzene trovando che il nuovo sistema catalitico presenta una maggiore attività e selettività rispetto a quello di Fujiwara.^[4b] Lo screening degli alchini ha inoltre evidenziato che operando con queste condizioni di reazione si osservano una serie di reazioni collaterali che, a seconda dell'alchino impiegato, possono diventare molto importanti. In alcuni casi si osservano, infatti, reazioni di polimerizzazione dell'alchino, in altri casi reazioni di idratazione dello stesso dovute a tracce di acqua presenti nell'ambiente di reazione. Tracce di acqua possono idrolizzare, inoltre le funzioni esteree dei prodotti.

Come notato da Fujiwara, anche con questo sistema catalitico la natura dell'alchino è importante sia nel determinare la sua reattività che la regiochimica della reazione.^[4b] Quest'ultima è dominata dagli effetti elettronici dei sostituenti sull'alchino piuttosto che da fattori sterici. Gli alchini coniugati a gruppi elettron-attrattori come CO₂Et, CO₂Me o CO₂H generano prevalentemente *cis*-arilalcheni, mentre alchini con sostituenti fenilici generano nella maggior parte dei casi 1-arilalcheni. Inoltre, le

reazioni con alchini interni sono in generale più lente di quelle con alchini terminali, come osservato anche da Fujiwara nelle reazioni con palladio acetato.^[4b]

Lo screening degli areni, testati con etil propiolato, ha confermato come areni elettron-ricchi siano più attivi in questo tipo di reazione, mentre areni sostituiti con gruppi elettron-attrattori risultano inattivi. Anche in questo caso si notano, operando con questo protocollo, delle reazioni collaterali che portano soprattutto a tempi di reazione prolungati alla formazione di prodotti di idrolisi ed isomerizzazione del *cis*-arilalchene.

1.3.2. Efficienza catalitica dei complessi N-eterociclici di Pd(II)

Individuato il protocollo di reazione ottimale per la reazione di idroarilazione di Fujiwara con il nuovo complesso dicarbenico, è stata valutata l'efficienza catalitica di una serie di complessi dicarbenici di Pd(II) che sono stati testati nella reazione standard tra pentametilbenzene ed etil propiolato.

È stata quindi prodotta una libreria di catalizzatori dicarbenici di Pd(II) per i quali sono state variate le proprietà steriche ed elettroniche dei leganti modificando i sostituenti all'atomo di azoto del legante dicarbenico, il ponte tra le unità carbeniche, nonché la natura dei leganti anionici coordinati al centro metallico.

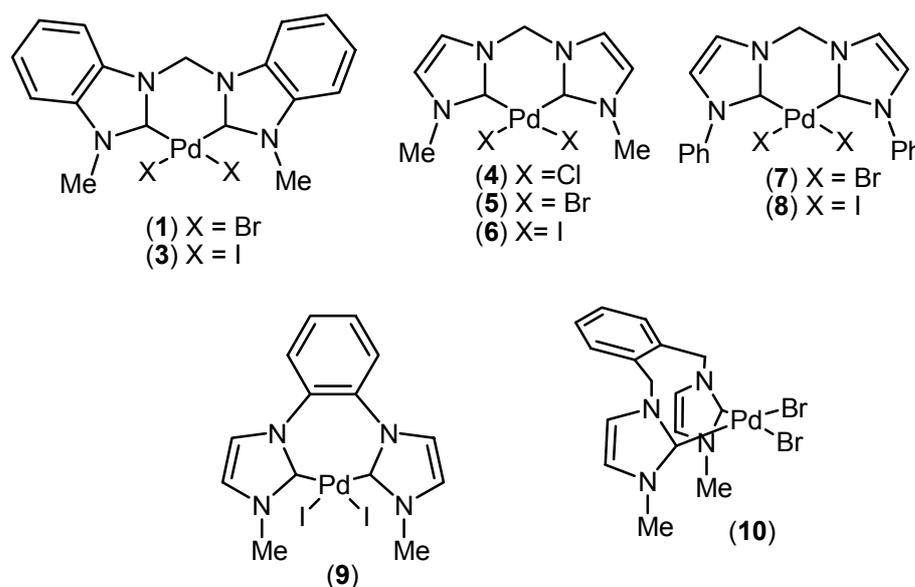


Figura 14. Complessi dicarbenici di Pd(II) impiegati come catalizzatori in questo studio.

Le curve di conversione ricavate per i complessi (1) e (3) (figura 15) e (4)-(6) (figura 16) indicano che l'influenza del legante anionico sull'attività del complesso è molto piccola.

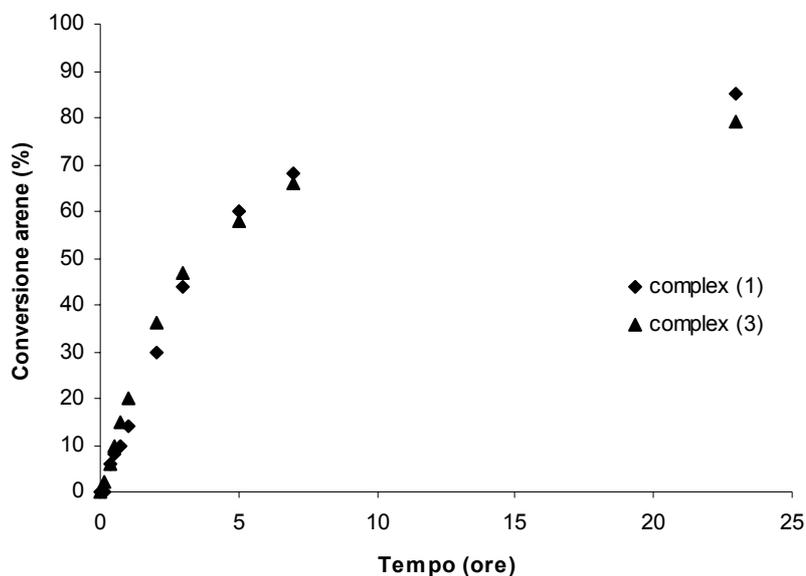


Figura 15. Conversione arene (%) vs. tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) o dal complesso (3).

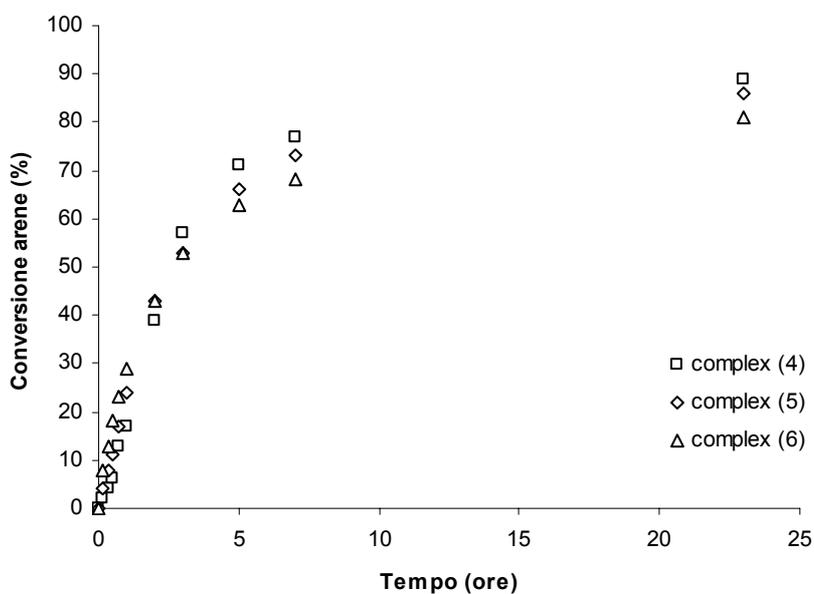


Figura 16. Conversione arene (%) vs tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dai complessi (4)-(6).

Questo risultato indica che la specie cataliticamente attiva non contiene gli alogenuri che vengono rimossi mediante lo scambio con gli anioni trifluoroacetato, derivante dal solvente.

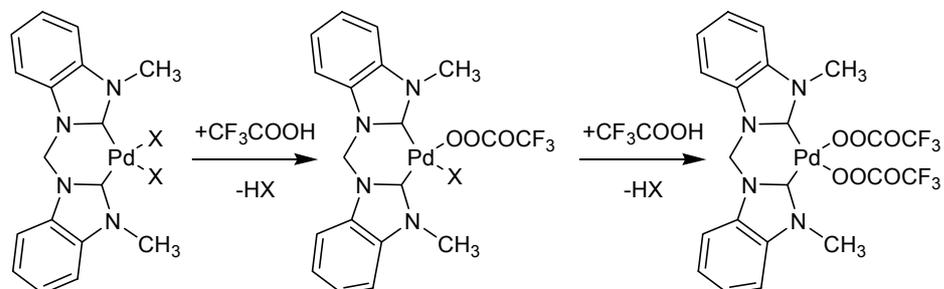


Figura 17. Sostituzione degli alogenuri con i gruppi trifluoroacetato.

Inoltre, a supporto delle evidenze sperimentali, calcoli DFT effettuati da Strassner *et al.* hanno predetto che la sostituzione dei due leganti alogenuro da parte degli anioni trifluoroacetato avviene ad alte temperature, come quelle utilizzate nel nuovo protocollo di reazione (80 °C), e che la differenza di energia di legame tra i vari alogeni ed il metallo non è così elevata da produrre effetti sull'efficienza catalitica del complesso^[18].

La natura del legante dicarbenico influenza la reattività del complesso come si nota dalle curve di conversione (**figura 18**) costruite testando una serie di complessi ((**3**), (**6**) e (**8**)-(10)), riportati nella libreria sopra, con lo stesso legante anionico ma con diverso legante dicarbenico.

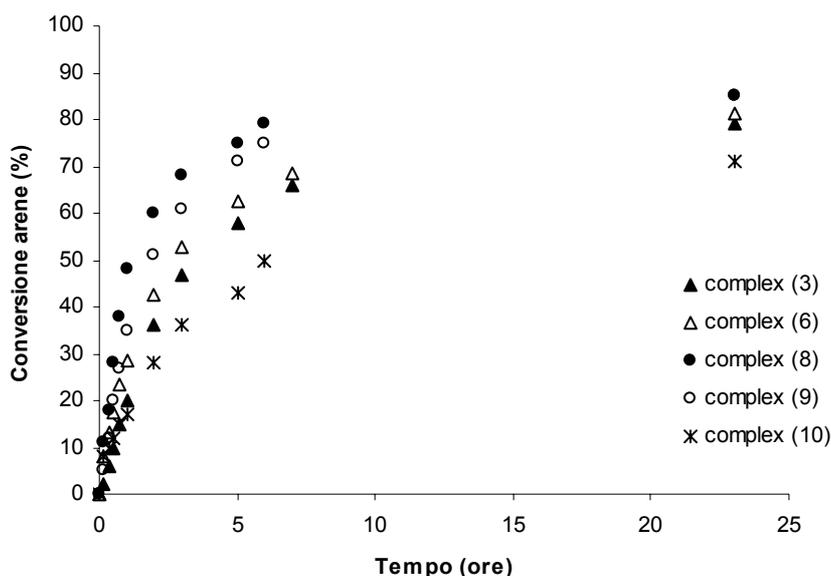


Figura 18. Conversione arene (%) vs. tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (3), (6) e dai complessi (8)-(10).

Le differenze più importanti si notano nelle prime 5 ore di reazione in cui i complessi con un legante NHC più ingombrante (complessi (8) e (9)) manifestano una maggiore attività. Pure i complessi (1) e (3) hanno una buona efficienza catalitica mentre il complesso (10) è meno attivo. Da questi risultati è evidente che a specie cataliticamente attiva contiene il legante dicarbenico e che il suo ingombro sterico è un fattore importante nella determinazione dell'efficienza del catalizzatore.

1.3.3. Reazione di idroarilazione condotta in presenza di AgTFA

Dal momento che la specie cataliticamente attiva mantiene il legante dicarbenico coordinato al centro metallico mentre perde i due alogenuri, si è cercato un modo più efficiente del semplice riscaldamento per sostituire i leganti alogenuro dal complesso al fine di facilitare la formazione della specie cataliticamente attiva.

Un risultato sorprendente è stato ottenuto con l'impiego di un sale di argento: infatti, in presenza di AgTFA il sistema catalitico è ancora più attivo a 80°C, e soprattutto permette la formazione della specie cataliticamente attiva anche a temperatura

ambiente consentendo quindi alla reazione di procedere basse temperature con conversioni elevate (**figura 18**).^[19]

L'impiego di un sale di Ag(I) avente come anione la base coniugata dell'acido trifluoroacetico favorisce, attraverso la co-precipitazione di AgX, il distacco dell'alogenuro dal metallo, confermando così ulteriormente l'ipotesi che questo sia uno stadio importante della reazione.

Inoltre, l'impiego di 2 eq. del sale di argento rispetto al complesso risulta fondamentale per poter liberare entrambi i siti di coordinazione del centro metallico: infatti, se si lavora con un equivalente di argento la velocità di reazione è pressoché dimezzata rispetto al caso in cui si lavori con due equivalenti di argento. Questo fornisce un'ulteriore conferma dell'effettiva natura della specie cataliticamente attiva.

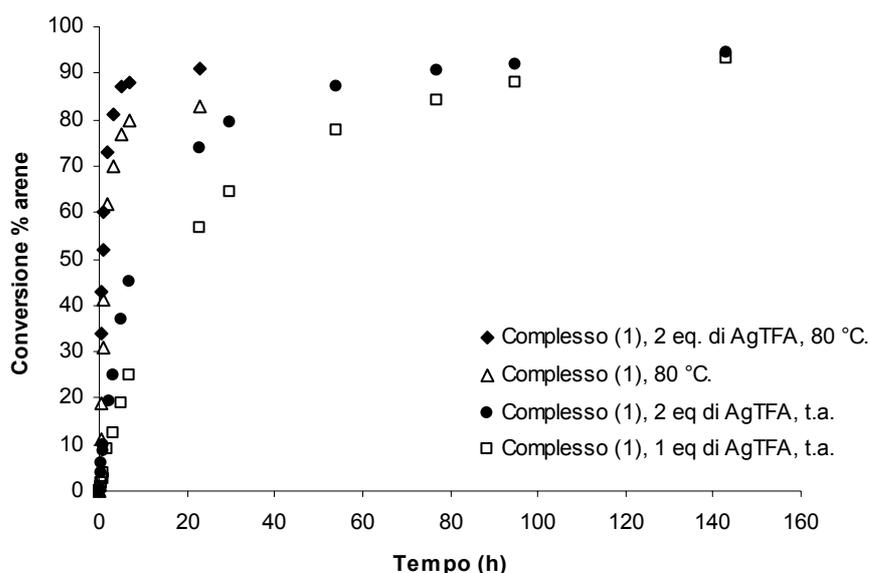


Figura 19. Conversione arene (%) vs. tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1).

Questi dati dimostrano che è anche possibile diminuire la quantità di catalizzatore fino allo 0.05% (corrisponde alla quantità di complesso attivata da 1 eq. di AgTFA), riuscendo comunque ad ottenere conversioni comparabili con quelle del semplice Pd(OAc)₂.

I vari complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II) precedentemente testati a 80 °C sono stati studiati anche nelle nuove condizioni di reazione ulteriormente ottimizzate (1 eq. alchino, 1 eq. arene, 0.1 mol% complesso, 0.2 mol% AgTFA, solvente TFA:DCE 4:1, t.a.) prendendo sempre come riferimento la reazione standard tra pentametilbenzene ed etil propiolato.^[20] Le conversioni raggiunte con i diversi sistemi sono pressoché paragonabili a quelle osservate lavorando ad 80 °C, oltretutto anche a temperatura ambiente si nota che la variazione del legante dicarbenico fornisce significative differenze di conversione nelle prime ore di reazione, anche se a tempi lunghi le conversioni sono simili. La scala di reattività dei catalizzatori mantiene lo stesso ordine di quella osservata a 80 °C.

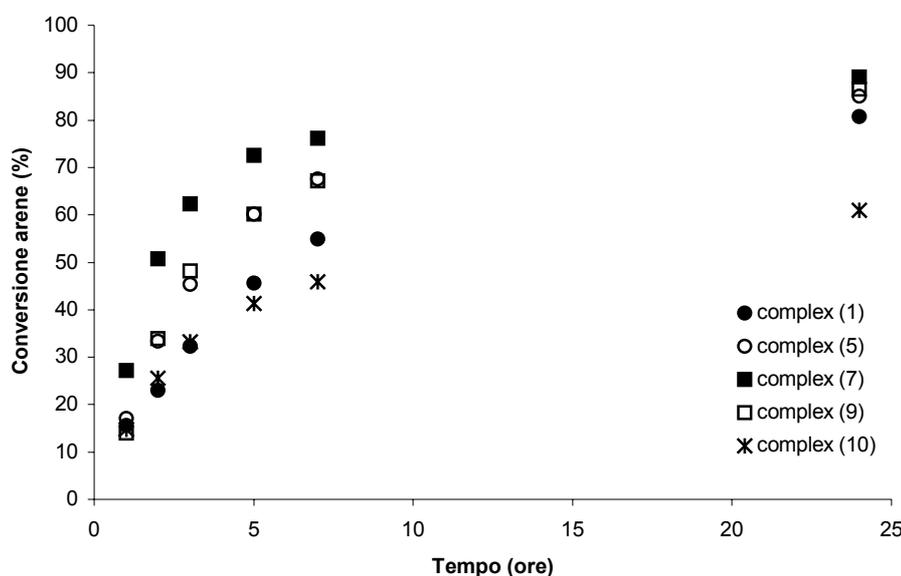


Figura 20. Conversione arene (%) vs. tempo di reazione. Reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1), (5), (7), (9), (10).

La generalità del nuovo protocollo di reazione nella reazione di idroarilazione di Fujiwara è stata valutata effettuando uno screening di diversi areni ed alchini come era stato fatto ad 80 °C. Per quanto riguarda gli areni si osserva un andamento di reattività simile a quello osservato ad alta temperatura: al diminuire dei sostituenti metilici sull'anello benzenico si osserva una diminuzione della conversione dell'arene stesso. Nel caso degli alchini, invece, oltre a confermare che i più reattivi

sono gli alchini terminali elettron-poveri, si riesce ad aumentare, con le nuove condizioni di reazione, la selettività del sistema catalitico.

Il nuovo protocollo di reazione permette, infatti, di aumentare notevolmente la pulizia della reazione: operando a temperatura ambiente si riescono ad evitare le reazioni collaterali di isomerizzazione ed idrolisi, reazioni che erano state osservate operando ad elevata temperatura assieme anche a reazioni di polimerizzazione dell'alchino che a temperatura ambiente non si osservano. L'esercizio a temperatura ambiente permette anche di controllare i fenomeni di idratazione dell'alchino che in alcuni casi vanno a compromettere seriamente la resa della reazione nel prodotto di interesse.

CAPITOLO 2

SCOPO DELLA TESI

Oltre ai complessi di palladio(II) e platino(II) sono state riportate evidenze dell'attività di altri metalli nobili e di centri di metalli meno nobili precedentemente descritti (pagina 7). La loro attività è però limitata principalmente ad alchini aril-sostituiti anche se recentemente catalizzatori a base di oro(III) hanno permesso di sviluppare dei protocolli di reazione che possono essere estesi ad altri tipi di alchini.

Tuttavia, questi centri metallici permettono di condurre la reazione con rese soddisfacenti in assenza di un acido forte^[9-11], a differenza di Pd(II) e Pt(II) dove l'uso di un largo eccesso di acido trifluoroacetico risulta indispensabile per il raggiungimento di conversioni elevate in tempi ragionevoli. In questi casi l'acido, oltre che a stabilizzare la specie cataliticamente attiva, interviene direttamente nel meccanismo di reazione.^[4b,8]

La necessità di impiegare un acido forte, confermata anche con l'utilizzo dei complessi dicarbenici di Pd(II)^[15a], pesa molto sulla pulizia del processo e quindi su una sua possibile applicazione industriale considerate le difficoltà ed i costi che si verrebbero ad incontrare nel trattamento e nello smaltimento di un mezzo di reazione fortemente acido.

In questo elaborato ci si propone, dunque, di studiare più a fondo quale sia il ruolo effettivo dell'acido nella reazione di idroarilazione con l'obiettivo di poter sviluppare un protocollo di reazione in cui sia possibile quantomeno ridurre la quantità di acido richiesta senza andare a compromettere le conversioni della reazione.

A tal fine una serie di acidi di diversa forza verrà utilizzata nello studio della reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato cercando di ottimizzare di volta in volta le condizioni di reazione a seconda dell'acido impiegato. In questo modo si andrà a valutare quale è l'effetto della forza dell'acido nonché della sua base coniugata sull'attività del sistema catalitico.

I complessi dicarbenici di Pd(II) utilizzati oltre ad essere solubili in un acido forte lo sono anche in solventi coordinanti come acetonitrile e dimetilsolfossido a caldo, ma questi solventi non possono essere utilizzati visto che andrebbero ad abbattere l'attività catalitica del sistema coordinandosi al centro metallico.^[19]

Un'idea potrebbe essere l'utilizzo come solvente di reazione di un liquido ionico che grazie alla sua elevata polarità potrebbe essere capace di solubilizzare il complesso dicarbenico.

Visti, oltretutto, gli incoraggianti risultati ottenuti con i triflati metallici in liquido ionico^[11b], è ragionevole ipotizzare che la reazione di idroarilazione possa decorrere in liquido ionico in assenza di acido anche con complessi dicarbenici di Pd(II) seguendo un meccanismo simile a quello proposto in letteratura per i triflati metallici.

Dei test verranno quindi effettuati utilizzando una serie di liquidi ionici di diversa natura sia per quanto riguarda la parte cationica che la parte anionica allo scopo di verificare questa ipotesi. Qualora l'eliminazione dell'acido non risulti possibile in liquido ionico si svilupperanno dei test per poter valutare se in un liquido ionico è almeno possibile condurre la reazione con una quantità di acido inferiore a quella prevista dal protocollo di reazione mantenendo comunque le conversioni elevate.

Infine, sfruttando la capacità del liquido ionico di immobilizzare efficacemente il catalizzatore al suo interno si svolgeranno delle prove per valutare la riciclabilità del catalizzatore dicarbenico di Pd(II).

Nella fase finale di questo lavoro di tesi si cercherà di valutare l'attività di complessi di Pd(II) con leganti bidentati che sono già stati testati in reazioni di attivazione C-H diverse da quella di cui ci si occupa in questo lavoro ma che richiedono condizioni di reazione molto simili.^[22,23]

Si cercherà poi di estendere l'impiego dei complessi dicarbenici, attivi nella reazione di Fujiwara, ad altre reazioni di attivazione C-H riportate in letteratura^[23,24] il cui protocollo prevede si lavori in condizioni molto simili a quelle impiegate nella reazione di idroarilazione di alchini.

Riassumendo gli obiettivi di questo lavoro di tesi sono dunque:

- ❖ Studiare più a fondo qual'è l'effetto dell'acido nella reazione di idroarilazione con complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II).
- ❖ Valutare la possibilità di condurre la reazione di idroarilazione con i complessi dicarbenici in liquido ionico cercando di eliminare o quantomeno ridurre la quantità di acido richiesta dal protocollo di reazione.
- ❖ Valutare l'attività di altri leganti bidentati diversi da quelli dicarbenici nella reazione di idroarilazione di Fujiwara.
- ❖ Estendere l'impiego dei complessi dicarbenici di Pd(II) attivi nella reazione di idroarilazione ad altre reazioni di attivazione C-H.

CAPITOLO 3

RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1. Ruolo dell'acido nella reazione di idroarilazione di Fujiwara. Ottimizzazione delle condizioni di reazione.

Il primo obiettivo di questo lavoro di tesi consiste nel valutare più dettagliatamente quale sia il ruolo dell'acido nella reazione di idroarilazione di Fujiwara catalizzata da complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II).

È già noto che l'acido, oltre a favorire la dissoluzione del complesso, la formazione e stabilizzazione della specie cataliticamente attiva, permette la protonolisi dell'intermedio Pd-vinilico con la formazione del prodotto di reazione e la rigenerazione del catalizzatore.^[15,19]

Tuttavia un'ulteriore ottimizzazione delle condizioni di reazione non può prescindere da una maggiore comprensione del ruolo dell'acido in questo tipo di reazione sia per quanto riguarda l'attività che la selettività del sistema catalitico.

Un serie di acidi forti come l'acido trifluoroacetico (TFA, pKa = -0.25), l'acido fluoborico (HBF₄, pKa = -4.9), l'acido triflico (HOTf, pKa = -14) e l'oleum 20% (H₂SO₄·SO₃) sono stati testati nella reazione standard di idroarilazione tra 1,2,3,4,5-pentametilbenzene ed etil propiolato utilizzando come catalizzatore il complesso (1)

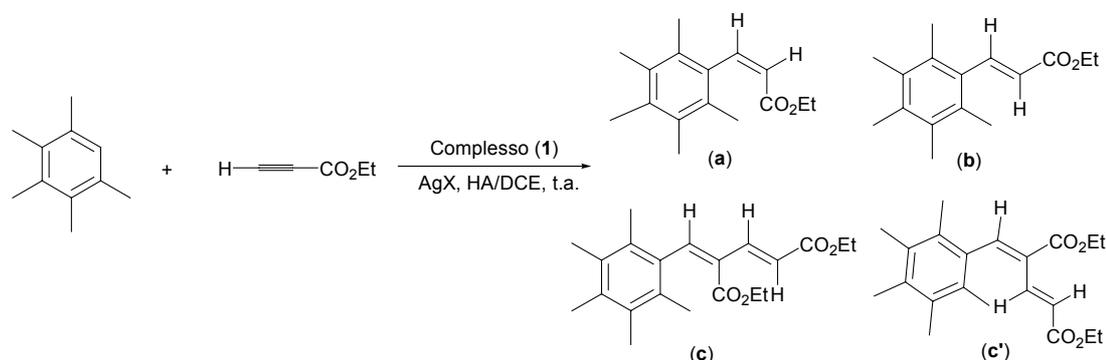


Figura 1. Possibili prodotti della reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato.

Le varie prove sono state condotte operando nelle condizioni standard di reazione sviluppate presso questo gruppo di ricerca^[15] riducendo però la quantità di acido. Si opera quindi a temperatura ambiente con 1 eq. alchino, 1 eq. arene, il catalizzatore allo 0.1 mol%, 0.2 mol% di AgX (X = TFA⁻, BF₄⁻, CF₃SO₃⁻ a seconda dell'acido impiegato), un rapporto molare acido:arene 1:1 e con una quantità di solvente (1,2-dicloroetano) tale da realizzare nel sistema una concentrazione iniziale dei substrati 2.1 M. Si è scelto un rapporto molare acido:arene di 1:1 anziché 4:1 al fine di poter valutare anche la possibilità di ridurre la quantità di acido impiegata senza compromettere l'attività del sistema quando viene impiegato un acido diverso dall'acido trifluoroacetico.

A conferma che il processo di idroarilazione è un processo metallo-catalizzato, è stata fatta una prova nelle stesse condizioni di reazione standard usando acido trifluoroacetico, ma in assenza del catalizzatore. Dopo 23 ore si è ottenuta una conversione del 1% e dopo 48 ore del 2%. Come era stato ottenuto da Fujiwara nelle proprie condizioni di reazione^[4b] (tracce di prodotto di *trans*-idroarilazione dopo 60 ore) anche nel nostro caso la reazione decorre in misura trascurabile in assenza del complesso di Pd(II).

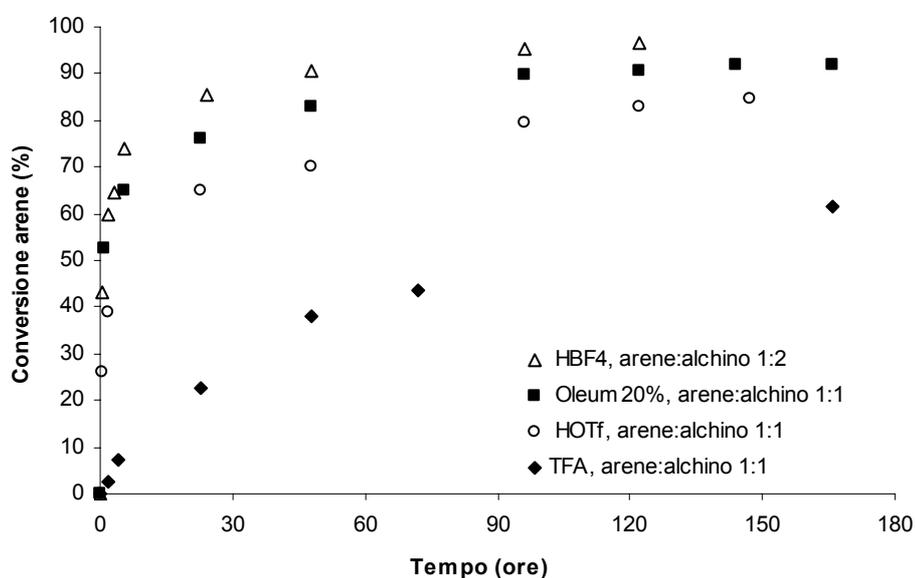


Figura 2. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1). Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

La prova con TFA conferma innanzitutto un aspetto di questo tipo di reazione già noto a questo gruppo di ricerca, ovvero che l'utilizzo di un eccesso di acido rispetto ai substrati permette di aumentare la resa del sistema catalitico: infatti con un rapporto molare TFA:arene 1:1, la conversione è pressoché dimezzata rispetto alla stessa reazione condotta con un rapporto molare TFA:arene 4:1 (**figura 20** pag. 18 complesso **(1)**). Inoltre, la selettività del sistema per il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) diminuisce al diminuire della quantità di acido impiegata anche se rimane comunque buona, 90% dopo 23 ore contro un 99% dopo 23 con un rapporto TFA:arene 4:1. La diminuzione di selettività è dovuta probabilmente alla maggiore lentezza della reazione. Gli unici prodotti osservati sono il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) e quello di doppia inserzione (**c**).

Sempre dall'analisi delle curve di conversione risulta ben evidente come il tipo di acido vada ad influenzare profondamente l'attività del sistema catalitico. In particolare l'utilizzo di acidi più forti dell'acido trifluoroacetico determina un notevole aumento dell'efficienza del sistema catalitico.

Acido triflico

Con l'acido triflico, per esempio, si raggiungono conversioni maggiori rispetto all'acido trifluoroacetico (70% contro 38% dopo 48 ore), tuttavia la reazione è accompagnata da una minore selettività (64% contro 92% dopo 48 ore) verso il prodotto (**a**). La diminuzione di selettività diventa considerevole soprattutto a tempi di reazione elevati dove si nota che il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) ed il suo idrolizzato, che inizia a formarsi dopo le prime venti ore di reazione, diminuiscono in favore dei rispettivi isomeri. Ciò è verosimilmente la conseguenza di fenomeni di isomerizzazione acido catalizzati considerato anche il fatto che si lavora a temperatura ambiente e non ci può essere isomerizzazione termica.

L'idrolisi e l'isomerizzazione acido-catalizzate del prodotto di *trans*-idroarilazione sono state confermate da un test in cui questo prodotto, precedentemente isolato e caratterizzato, viene fatto reagire in acido triflico a temperatura ambiente in assenza del catalizzatore.

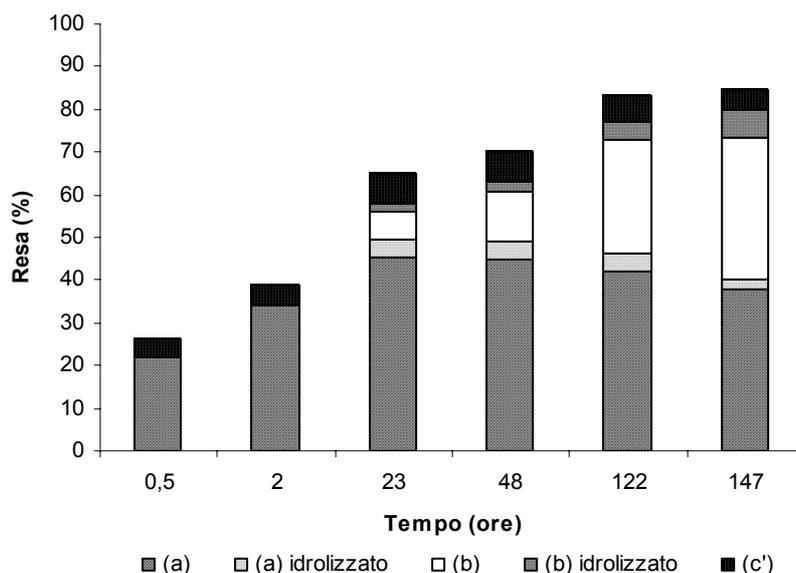


Figura 3. Resa (%) nei prodotti di reazione vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso **(1)** in acido triflico. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.2.] della parte sperimentale.

Un ulteriore prodotto di reazione che si osserva già dalle prime ore di reazione e resta pressoché costante (6%) durante tutto il decorso della reazione è un prodotto di doppia inserzione, che risulta tuttavia isomero rispetto a quello osservato nelle reazioni precedenti (prodotto **(c)** in **figura 1**).

La caratterizzazione NMR di questo prodotto ha permesso di risalire alla stereochimica del prodotto (**c'**) riportato in **figura 1 e 4**.

Inoltre, prove svolte con il prodotto di doppia inserzione classico (**(c)**), ovvero con una miscela di (**(c)**) e del prodotto di *trans*-idroarilazione (**(a)**) isolati e fatti reagire in acido triflico in assenza del catalizzatore ha permesso di concludere che il processo di isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione è un processo acido catalizzato e che questo processo è molto più veloce di quello che coinvolge il prodotto di *trans*-idroarilazione. Ciò è indirettamente confermato dal fatto che nella reazione metallo-catalizzata non si osservano neanche tracce del prodotto di doppia inserzione (**(c)**).



Figura 4. Reazione di isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione in acido triflico.

Il processo di isomerizzazione potrebbe essere favorito da tracce di acqua che sono certamente presenti nell'ambiente di reazione, considerato anche il marcato carattere igroscopico dell'acido in questione, e, sulla base di quanto riportato in letteratura^[26], seguire un meccanismo di questo tipo.

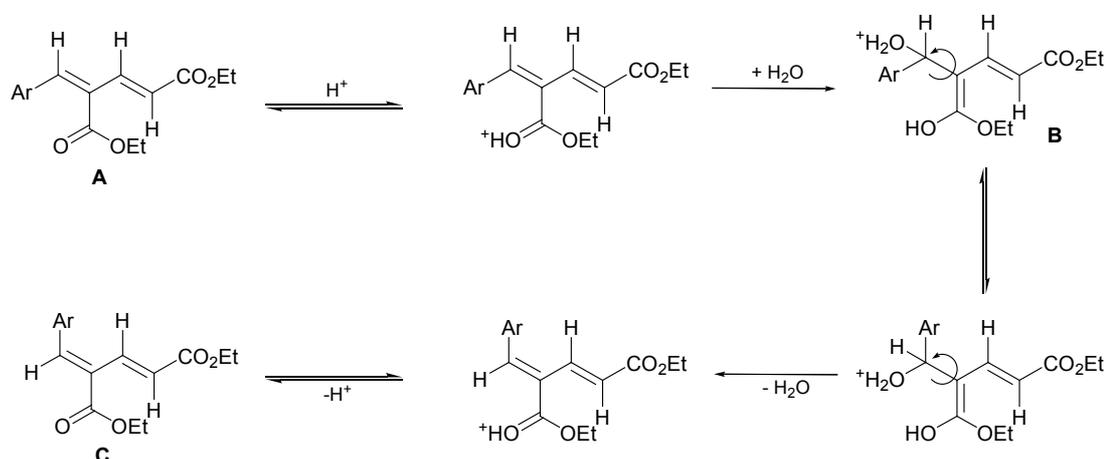


Figura 5. Possibile meccanismo di isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione acido-catalizzato.

Dei due doppi legami presenti nella molecola (A) quello che subisce isomerizzazione si trova in α all'anello aromatico e porta alla formazione dell'isomero (C). L'isomerizzazione di questo doppio legame può essere favorita dal fatto che l'intermedio (B) che si viene a formare è maggiormente stabilizzato dall'anello aromatico e per questo motivo l'acqua attacca il carbonio in α all'anello.

Oleum 20%

Nel caso in cui si usi oleum al 20% (PM = 178.14 g/mol, d = 1.90 g/cm³) si deve far riferimento alle curve di conversione dell'alchino (**Figura 6**) per poter correlare

meglio l'attività del sistema catalitico con quella osservata con gli altri acidi, poiché l'arene reagisce oltre che con l'alchino anche con l'acido per dare dei prodotti di solfonazione di cui si discuterà in seguito. Per questo motivo le conversioni raggiunte con l'arene risultano di conseguenza superiori a quelle osservate per l'etil propiolato (confronto **figura 2** e **6**). Le curve di conversione dell'alchino indicano che con l'oleum l'attività del sistema catalitico si colloca a valori intermedi tra quelli osservati con l'acido triflico e l'acido trifluoroacetico.

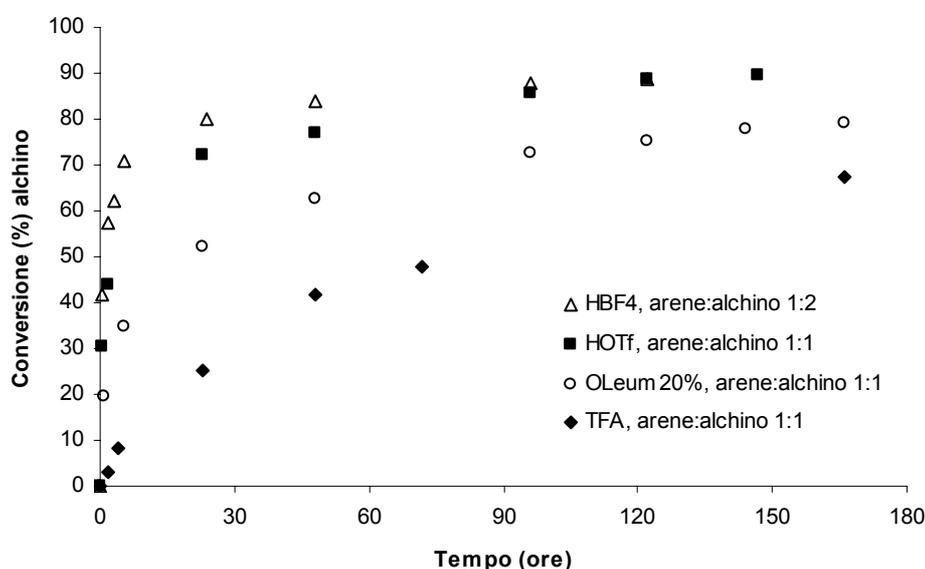


Figura 6. Curve di conversione alchino (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1). Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

Test di solubilità dell'acido in 1,2-dicloroetano hanno dimostrato che si forma un sistema bifasico, ma nonostante ciò la reazione decorre comunque con conversioni soddisfacenti.

La selettività del sistema catalitico verso i prodotti di reazione non è però buona: si ottiene infatti una miscela complessa di prodotti fin dalle prime ore di reazione.

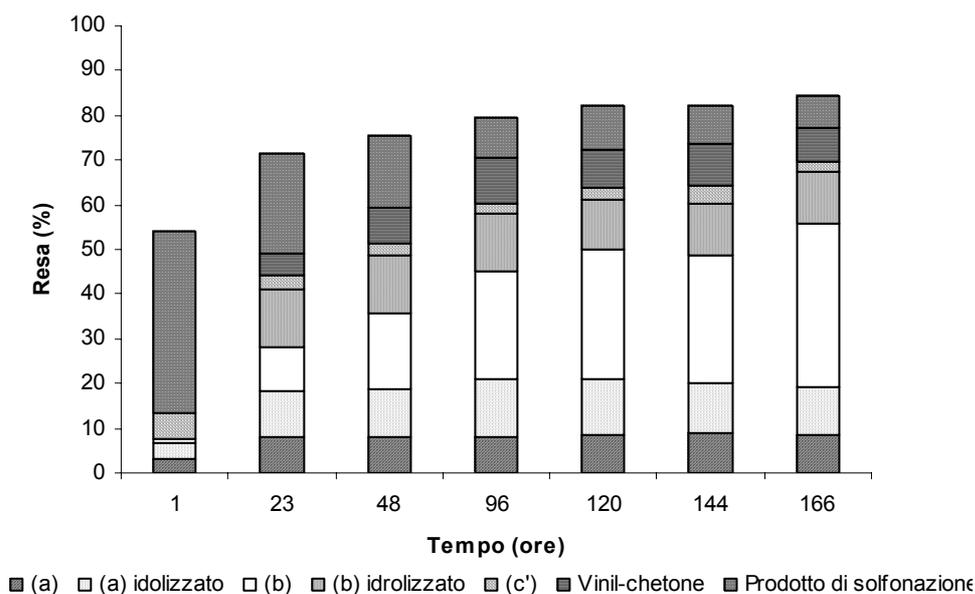


Figura 7. Resa (%) nei prodotti di reazione vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) in oleum 20%. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.3.] della parte sperimentale.

Il prodotto di *trans*-idroarilazione ((a) in figura) si forma già dalle prime ore di reazione assieme al suo idrolizzato, al prodotto (b) presente in percentuale minore ed al prodotto di doppia inserzione (c'). Il prodotto principale di reazione dopo un'ora di reazione è dato dalla reazione dell'arene con l'acido (41%) attraverso un processo non catalizzato dal centro metallico. Una prova svolta, infatti, nelle stesse condizioni di reazione senza l'alchino ed il complesso dicarbenico porta comunque alla formazione dello stesso prodotto confermando così il coinvolgimento del solo arene. Quello che probabilmente si può formare in queste condizioni (oleum 20%) è un prodotto di solfonazione dell'arene, la cui quantità diminuisce con il decorrere della reazione come si osserva in **figura 7**. Una possibile spiegazione a ciò è che si rigeneri l'arene di partenza grazie alla reversibilità della reazione di solfonazione. La rigenerazione dell'arene di partenza è confermata dal fatto che a tempi di reazione elevati la resa complessiva nei prodotti di idroarilazione arriva ad un 70% indicando quindi che a tali tempi è ancora disponibile arene per la reazione di idroarilazione. Questo non sarebbe possibile se il 40% di prodotto di solfonazione osservato ad un ora di reazione non regredisce per rigenerare appunto l'arene.

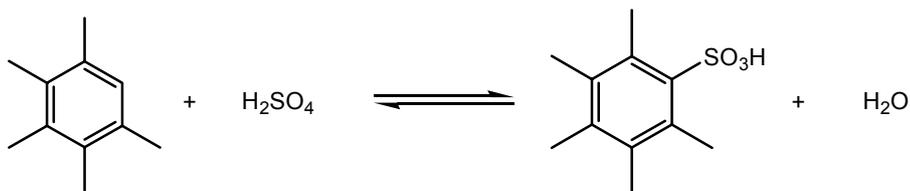


Figura 8. Reazione di solfonazione del pentametilbenzene al corrispondente acido solfonico.

Anche con l'oleum 20% il prodotto di doppia inserzione osservato già dalle prime ore di reazione e che rimane costante (6%) durante tutto il decorso della reazione non è quello classico (**c**) ma il suo isomero (**c'**) osservato pure con l'acido triflico.

A tempi prolungati di reazione si nota che il prodotto di *trans*-idroarilazione rimane pressoché costante assieme al suo idrolizzato. Il sistema catalitico diviene invece selettivo verso il prodotto (**b**) che aumenta con il decorrere della reazione assieme al suo idrolizzato.

L'oleum 20%, in analogia con l'acido triflico, tende a dare con facilità soprattutto a tempi di reazione elevati fenomeni di idrolisi nonché di isomerizzazione del prodotto di *trans*-idroarilazione. Questo può probabilmente essere dovuto al fatto che sono acidi più forti degli altri utilizzati in questo studio.

Con l'oleum si nota inoltre la formazione di un nuovo prodotto di reazione che si forma in percentuali significative (9%) dopo venti ore di reazione e che resta costante durante tutto il decorso della reazione. La sua struttura, determinata mediante analisi NMR e GC/MS, risulta essere quella del vinil-chetone sotto riportato:

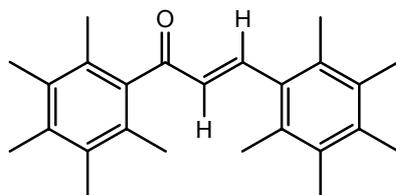


Figura 9. Vinil chetone.

Una possibile spiegazione per la formazione di questo prodotto è che venga attivata la funzione esterea del prodotto (**b**) con la formazione di un intermedio acilico altamente elettrofilico che va ad attaccare il legame C-H dell'arene presente nella miscela di reazione.

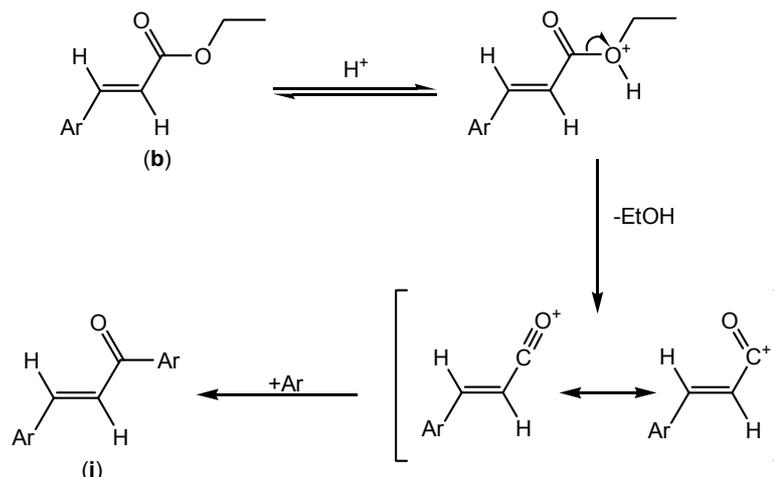


Figura 10. Possibile via di formazione del vinil-chetone (i) a partite dal prodotto (b).

Acido fluoborico

L'acido con cui il sistema dicarbenico testato presenta la maggiore attività catalitica risulta essere l'acido fluoborico: in questo caso la conversione raggiunta dopo 24 ore con un rapporto arene:alchino 1:1 è del 50%. Sorprendentemente la selettività del sistema catalitico cambia radicalmente dando come prodotto principale di reazione il prodotto classico di doppia inserzione (c) con una selettività dell'85% dopo 24 ore.

A causa di questa inversione di selettività, nella prova condotta con un rapporto arene:alchino 1:1 l'alchino rappresenta il reagente limitante e perciò la conversione dell'arene non supera il 50%. Per garantire quindi un rapporto stechiometrico tra i reagenti è stato utilizzato un rapporto arene:alchino pari a 1:2. In queste ultime condizioni si raggiunge una conversione dell'86% in 24 ore con una selettività dell'86% verso il prodotto (c).

L'attività del sistema catalitico è molto elevata: infatti è paragonabile ed addirittura superiore nelle prime ore di reazione a quella osservata con l'acido trifluoroacetico utilizzato in rapporto molare 4:1 con l'arene (**figura 20**, pag. 18, complesso (1))

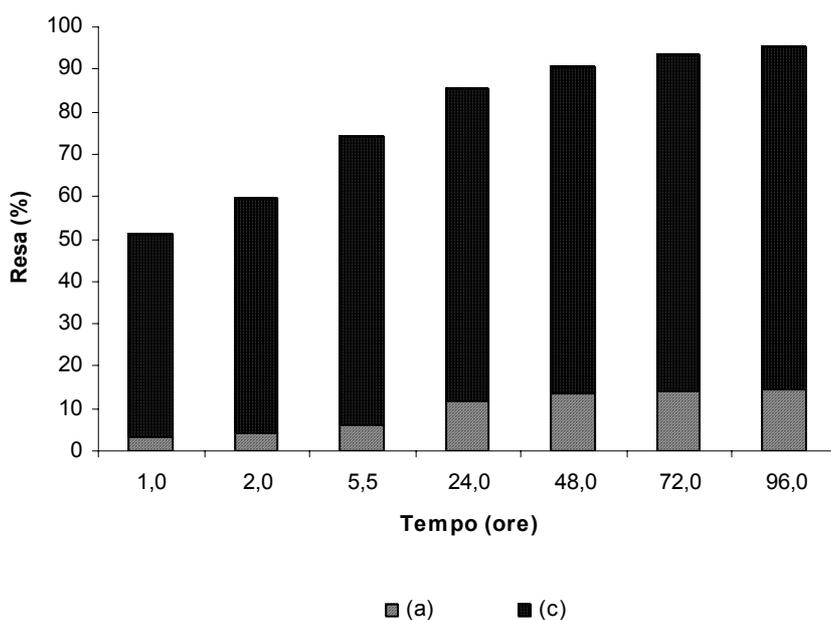


Figura 11. Resa (%) nei prodotti di reazione vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) in acido fluoborico, arene:alchino 1:2. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

Considerando il meccanismo della reazione, si può pensare che probabilmente quando si utilizza HBF_4 l'intermedio Pd-vinilico risulta più facilmente coordinabile ad un'altra molecola di alchino rispetto al caso in cui si usino TFA, HOTf ($\text{OTf} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) o oleum 20%, ciò in virtù del minore potere coordinante degli anioni BF_4^- . Vista la particolare selettività osservata con HBF_4 si è cercato di indagare ulteriormente il sistema per verificare se la formazione del prodotto di doppia inserzione avviene direttamente dall'intermedio Pd-vinilico per inserimento di una ulteriore molecola di alchino oppure è consecutiva alla formazione del prodotto di *trans*-idroarilazione. Una prova è stata quindi condotta operando nelle condizioni di reazione standard in presenza, però, di un eccesso di alchino (arene:alchino 1:3) al fine di vedere se, una volta esaurito l'arene, il prodotto di *trans*-idroarilazione reagisce con l'alchino rimasto per dare il prodotto di doppia inserzione. Allo stesso tempo si è cercato di valutare con la stessa prova, in cui si opera con un eccesso di alchino, la selettività del sistema catalitico verso eventuali inserzioni multiple.

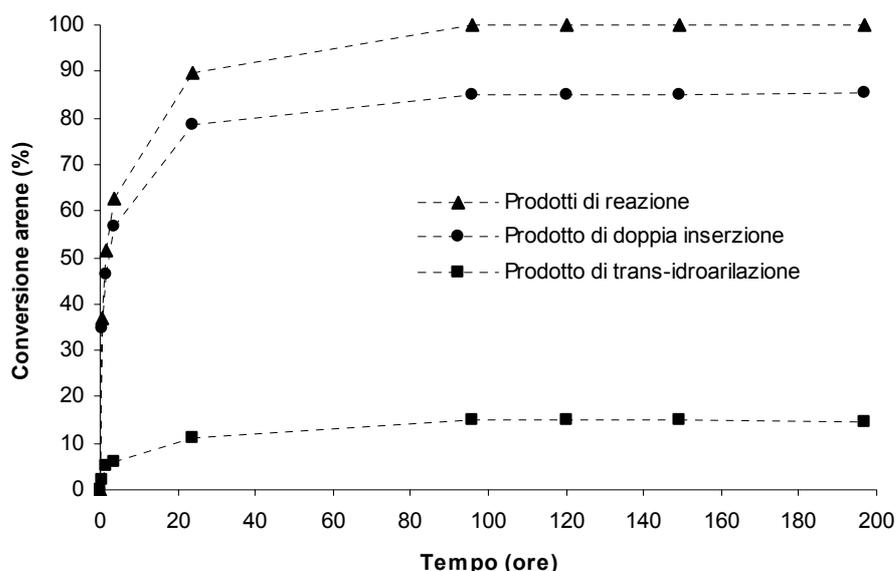


Figura 12. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso **(1)** in HBF_4 , arene alchino 1:3. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

Dalle curve di conversione dell'arene nei prodotti di reazione si nota che a 96 h la conversione del reagente limitante nei prodotti di reazione è completa e la selettività del sistema verso il prodotto di doppia inserzione è del 85%. A tempi superiori non si notano variazioni significative per quanto riguarda i due prodotti di reazione. In particolare, non notando una diminuzione del prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) accompagnata da un aumento di quello di doppia inserzione, si è potuto concludere che la formazione del prodotto di doppia inserzione non è consecutiva alla formazione del prodotto (**a**) ma avviene direttamente dall'intermedio Pd-vinilico per inserimento di una ulteriore molecola di alchino come era stato osservato anche da Fujiwara.^[4b]

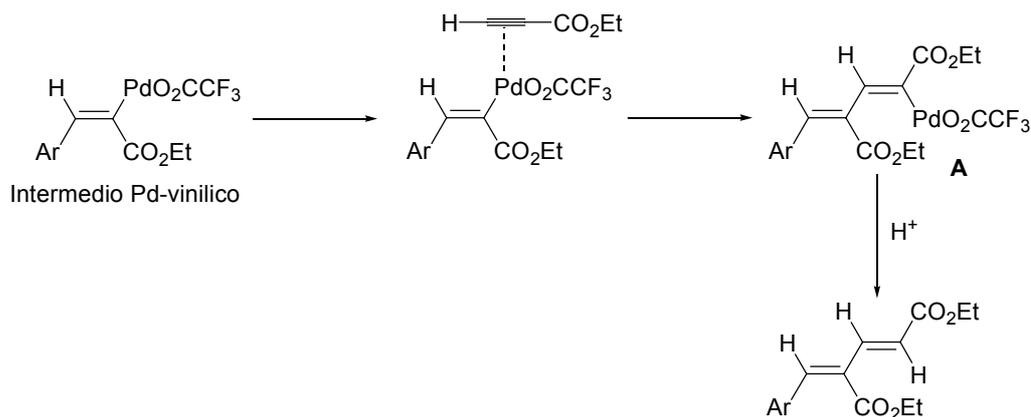


Figura 13. Meccanismo di formazione del prodotto di doppia inserzione. Meccanismo proposto da Fujiwara.

Il sistema risulta inoltre selettivo esclusivamente verso il prodotto di doppia inserzione in quanto non si osserva la formazione di prodotti di inserzione multipla. Probabilmente questo è dovuto al fatto che una volta che si viene a formare l'intermedio (A) (**figura 13**) l'ingombro attorno al centro metallico è tale da rendere difficile la coordinazione di una ulteriore molecola di alchino e diventa quindi più favorito il processo di protonolisi con la formazione del prodotto di doppia inserzione classico.

Come già evidenziato il complesso (**1**) presenta in HBF_4 con un rapporto molare acido:arene 1:1 un'attività catalitica paragonabile a quella osservata in acido trifluoroacetico dove però il rapporto molare acido:arene è 4:1.

Per vedere se è possibile ridurre ulteriormente la quantità di acido fluoborico mantenendo comunque accettabile l'attività catalitica del sistema, sono state effettuate due prove nelle condizioni di reazione standard utilizzando, però, un rapporto molare acido:arene 1:10 anziché 1:1 ed impiegando o il complesso (**1**) ed AgBF_4 oppure solamente il complesso preformato (**1a**) (**figura 14**) che presenta i due bromuri sostituiti da due gruppi trifluoroacetato. Con questo ultimo complesso viene quindi evitato l'uso del sale di argento.

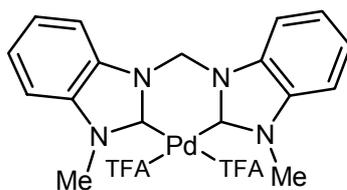


Figura 14. Complesso (**1a**)

La scelta dei due complessi è stata fatta anche con allo scopo di valutare l'effetto del potere coordinate dell'anione sull'attività e sulla selettività del sistema.

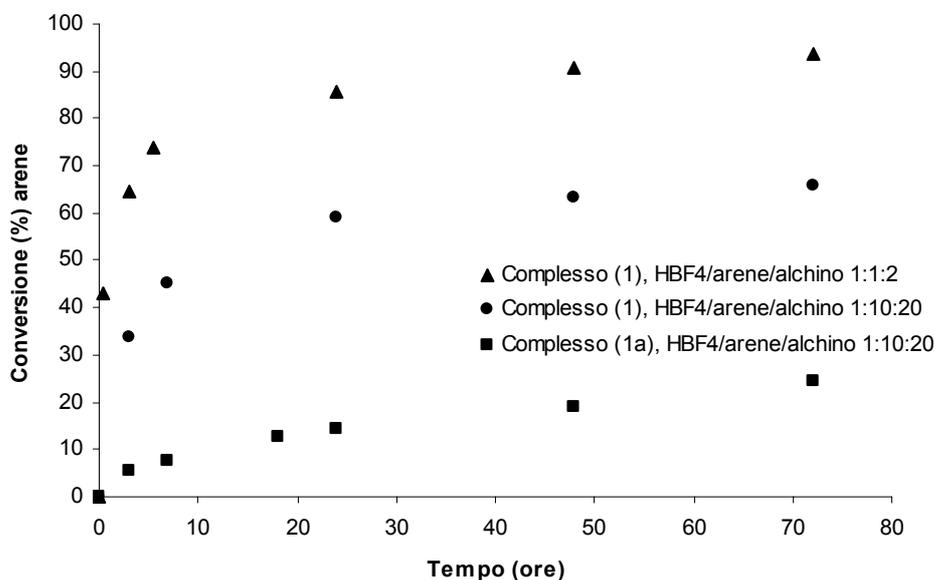


Figura 15. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dai complessi **(1)**, **(1a)** in HBF_4 . Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.2.] della parte sperimentale.

Dall'analisi delle curve di conversione si nota che con il complesso **(1)** ed AgBF_4 , l'attività del sistema catalitico rimane comunque soddisfacente sebbene la quantità di acido venga ridotta di dieci volte. Si ottiene, infatti, una conversione del 59% dopo 24 ore se si lavora con un rapporto molare HBF_4 :arene di 1:10, mentre lo stesso sistema catalitico porta ad una conversione del 86% dopo 24 ore se si opera con una quantità equimolare di acido ed arene. La selettività del complesso **(1)** non risente della quantità di acido impiegata dal momento che risulta essere sempre dell'85% dopo 24 ore.

Se viene invece impiegato il complesso **(1a)**, senza ovviamente il sale di argento visto che non si devono rimuovere gli alogeni, si osserva una notevole diminuzione dell'attività catalitica del sistema: infatti la conversione raggiunta dopo 24 ore è solo del 14%, valore molto più basso di quello ottenuto con il complesso **(1)** ed il sale di argento (59%).

L'impiego del complesso (**1a**) porta anche ad una diminuzione della selettività del sistema verso il prodotto di doppia inserzione (**c**): dopo 24 ore di reazione la selettività è del 67% invece dell'85 % registrato sempre dopo lo stesso tempo con il catalizzatore formato *in situ*.

La diversa attività dei due sistemi catalitici può essere correlata con il diverso potere coordinante degli anioni BF_4^- e TFA^- che sono presenti nella sfera di coordinazione del centro metallico della specie cataliticamente attiva. Essendo maggiormente coordinate del tetrafluoroborato, l'anione TFA^- tende a bloccare il sito attivo del centro metallico e determina così sia una minore attività del sistema sia una diminuzione della selettività verso il prodotto di doppia inserzione dal momento che viene resa più difficile la coordinazione di una molecola di alchino all'intermedio Pd-vinilico.

Dai risultati ottenuti con i diversi acidi si può concludere che la presenza di un acido forte risulta essenziale per il decorso positivo della reazione. Ciò è stato confermato anche da una prova condotta operando nelle condizioni di reazione previste per HBF_4 senza però utilizzare la quantità di acido richiesta dal protocollo.

La maggiore attività osservata, soprattutto nelle prime ore di reazione, con acidi più forti dell'acido trifluoroacetico, è legata probabilmente al fatto che il processo di protonolisi dell'intermedio Pd-vinilico (r.d.s. per il processo) viene tanto più favorito quanto più elevata è la forza dell'acido.

Ma oltre che dalla forza dell'acido l'attività nonché la selettività del sistema vengono influenzate anche dal potere coordinante della base coniugata dell'acido impiegato.

Un acido forte con una base coniugata non coordinante come HBF_4 ($\text{pK}_a = -4.9$) permette di ottenere i migliori risultati in termini di efficienza catalitica, superiori anche a quelli dell'acido trifluoroacetico che pur essendo l'acido più forte ($\text{pK}_a = -14$), presenta una base coniugata debolmente coordinante.



Figura 16. Potere coordinante delle basi coniugate degli acidi usati. In ordine decrescente.

L'effetto coordinante dell'anione influenza anche la selettività del catalizzatore come si è visto in modo particolare con HBF_4 . Con il fluoborato, infatti, ci si trova in una

situazione in cui, grazie alla presenza di un anione non coordinante, i due siti del centro metallico sono pressoché liberi e permettono così di orientare la selettività verso il prodotto di doppia inserzione.

Il triflato ed il solfato, due basi coniugate che presentano un potere coordinante simile, sono selettivi verso il prodotto di *trans*-idroarilazione, anche se a tempi prolungati questo prodotto subisce processi di isomerizzazione ed idrolisi.

Il trifluoroacetato, la base coniugata più coordinate tra quelle testate, spinge invece la selettività verso il prodotto di *trans*-idroarilazione.

Come presumibile, l'acido non può essere eliminato dal protocollo di reazione, ma attraverso una scelta opportuna di questo reagente è possibile sviluppare un protocollo in cui viene limitato il suo utilizzo. Riducendo la quantità di acido che deve essere smaltita al termine della reazione si aumentata la pulizia del protocollo di reazione e si favorisce un suo possibile impiego a livello industriale.

3.1.1. Valutazione della generalità della reazione di idroarilazione in HBF_4

La generalità della reazione di idroarilazione è stata valutata, sia per quanto riguarda la natura dell'alchino che quella dell'arene, utilizzando il complesso (1) ed operando con l'acido fluoborico nelle condizioni di standard di reazione.

3.1.1.1. Screening di areni

Le reazioni svolte testando areni diversamente attivati verso la sostituzione elettrofila aromatica permettono di ottenere oltre al prodotto di doppia inserzione, che risulta essere il prodotto principale di reazione indipendentemente dall'arene utilizzato, anche altri prodotti come: il prodotto di *trans*-idroarilazione, il prodotto di doppia idroarilazione, il prodotto arene-alchino 2:1 ed altri tipi di prodotti di doppia inserzione riportati in **figura 17**.

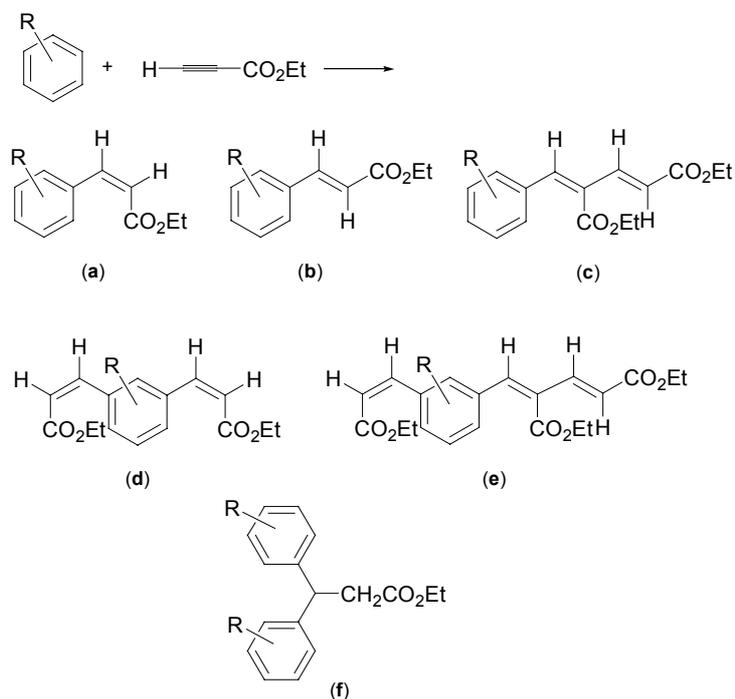


Figura 17. Possibili prodotti di reazione.

I risultati ottenuti dallo screening degli areni sono descritti in **tabella 1** dove si può subito notare come la selettività nonché l'attività del complesso dicarbenico siano strettamente legate alla natura dell'arene usato.

L'andamento della reattività degli areni rispecchia quello riscontrato precedentemente ad 80 °C con l'acido trifluoroacetico^[15a]: al diminuire dei sostituenti metilici sull'anello benzenico si nota una progressiva diminuzione nella conversione dell'arene stesso.

Il sistema è molto attivo sia con pentametilbenzene che con trimetilbenzene tanto che, per poter valutare meglio l'attività del catalizzatore è stato necessario in questi due casi aumentare la quantità di alchino che, utilizzato in un rapporto 1:1 con l'arene, viene rapidamente consumato già dopo 5 ore di reazione. Contrariamente a quanto atteso il tetrametilbenzene è meno reattivo probabilmente in seguito a problemi di solubilizzazione del reagente nella miscela di reazione che possono aver determinato uno sbilanciamento del rapporto arene:alchino nel sistema.

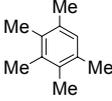
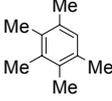
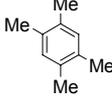
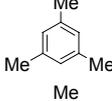
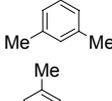
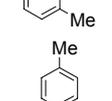
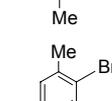
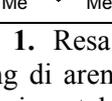
Prova	Arene	Tempo (ore)	Conversione% ^[a] arene (alchino)	Resa% ^[a]				
				a	c	d	e	f
1		5	47 (88)	6	41	-	-	-
		24	50 (93)	7	43	-	-	-
2 ^[b]		5	74	6	68	-	-	-
		24	86	12	74	-	-	-
3		5	25 (52)	-	23	-	2	-
		24	42 (88)	2	34	-	6	-
		48	46 (96)	3	36	1	7	-
4		5	40 (84)	<1	36	<1	4	-
		24	48 (99)	2	38	3	5	-
5 ^[b]		5	60	2	46 (6) ^[c]	-	4	-
		24	76	5	55 (9) ^[c]	-	7	-
6		5	22 (27)	2	6 ^[d] 4 ^[e]	-	-	5
		48	29 (34)	3	8 ^[d] 4 ^[e]	-	-	7
7		24	4 (7)	1	3	-	-	-
		48	8 (12)	4	4	-	-	-
8		5	2 (4)	-	2	-	-	-
		24	4 (7)	1	3	-	-	-
		48	13 (22)	4	9	-	-	-

Tabella 1. Resa nella reazione con etil propiolato catalizzata dal complesso (1). Screening di areni. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.5.1.] della parte sperimentale.^[a] Conversione% determinata tramite ¹H-NMR (CDCl₃).^[b] Sono stati usati 2 eq. di etil propiolato.^[c] Doppia inserzione sia in posizione 2 e che in posizione 6.^[d] Doppia inserzione in posizione 2.^[e] Doppia inserzione in posizione 5.

Inoltre, anche la posizione dei sostituenti metilici sull'anello benzenico influenza molto la reattività dell'arene come si osserva da un confronto tra *p*-xilene e *m*-xilene; quest'ultimo risulta più attivo del *p*-xilene, con contemporanea attivazione della posizione 2 e della posizione 5.

Un prodotto secondario che si osserva indipendentemente dall'arene testato è il prodotto di *trans*-idroarilazione (a) la cui quantità diventa tanto più significativa rispetto al prodotto principale di reazione quanto meno reattivo è l'arene utilizzato fino al punto da diventare il prodotto principale di reazione assieme al prodotto di doppia inserzione con il *p*-xilene.

Al diminuire dei sostituenti metilici sull'anello aromatico la selettività del sistema verso il prodotto di doppia inserzione diminuisce passando da un 86% nel caso del

pentametilbenzene ad un 30% con il *m*-xilene. La diminuzione osservata è legata, oltre che alla reattività dell'arene ed alla posizione relativa dei sostituenti sull'anello aromatico, anche alla concentrazione di alchino presente nella miscela di reazione.

L'effetto della concentrazione di questo reagente si può osservare molto bene nelle due prove svolte con il trimetilbenzene in cui i reagenti sono stati impiegati in un caso in quantità equimolare e nell'altro in un rapporto arene:alchino 1:2.

Quando l'alchino viene usato in rapporto molare 1:1 con l'arene, e quindi in difetto considerata la selettività del sistema verso il prodotto di doppia inserzione, si osserva la formazione del prodotto di doppia idroarilazione (**d**) e del prodotto (**e**).

Quando invece si impiega una quantità stechiometrica di alchino, ovvero un rapporto arene:alchino 1:2, non si osserva il prodotto di doppia idroarilazione mentre il prodotto (**e**) rimane pressoché costante probabilmente in seguito alla formazione del prodotto di doppia inserzione sia in posizione 2 che in posizione 6 dell'anello.

È del resto ragionevole attendersi una simile influenza della concentrazione di alchino sulla selettività del sistema catalitico considerata la facilità con cui questo reagente si può coordinare all'intermedio Pd-vinilico in un sistema in cui la base coniugata dell'acido nonché il controione della specie cataliticamente attiva è uno ione non coordinante come l'anione BF_4^- . La concentrazione di questo ione rimane, tuttavia, costante nell'ambiente di reazione e quindi va ad interferire con la coordinazione dell'alchino soprattutto quando la concentrazione di questo reagente è molto bassa come accade anche nel caso del tetrametilbenzene a tempi prolungati di reazione. In queste condizioni il processo di protonolisi dell'intermedio Pd-vinilico diventa più favorito rispetto ad un ulteriore inserimento di una molecola di alchino e quindi si osserva la formazione dei prodotti (**d**) ed (**e**).

La posizione relativa dei sostituenti sull'anello aromatico influenza, oltre che l'attività, anche la selettività del sistema come si può notare da un confronto tra i prodotti ottenuti con *p*- e *m*-xilene. Con quest'ultimo arene, oltre ad osservare il prodotto di doppia inserzione in posizione 2 come atteso, si identificano anche un prodotto minoritario di doppia inserzione in posizione 5 dell'anello ed un addotto arene:alchino 2:1, mai osservato con l'isomero *p*-xilene che si forma verosimilmente attraverso una reazione di idroarilazione dell'olefina *cis* inizialmente prodotta. Probabilmente la lentezza della reazione con *m*-xilene e la posizione dei sostituenti

metilici sull'anello aromatico facilitano la formazione di questo addotto giustificando allo stesso tempo come mai questo prodotto non sia osservato con gli altri areni.

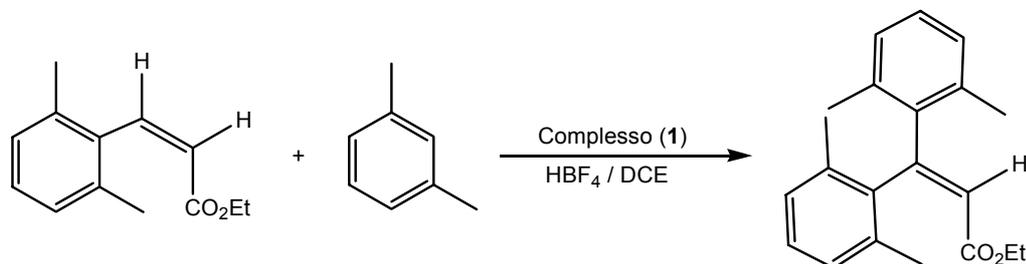


Figura 18. Formazione dell'addotto arene:alchino 2:1 con *m*-xilene.

L'attività del sistema catalitico viene inoltre notevolmente compromessa quando su un arene anche molto reattivo come l'1,3,5-trimetilbenzene si introduce un gruppo elettron-attrattore. Con il 2-bromo-1,3,5-trimetilbenzene, per esempio, la presenza dell'alogeno fa diminuire la reattività dell'arene e questo influisce indirettamente anche sulla selettività del sistema: infatti andando a ridurre la reattività dei legami C-H aromatici l'alogeno ostacola la formazione dei prodotti (d) ed (e) che non vengono osservati.

Considerata la minore quantità di acido impiegata in questo protocollo di reazione rispetto a quella utilizzata negli screening svolti in acido trifluoroacetico, le conversioni osservate per i diversi areni sono soddisfacenti ed in alcuni casi paragonabili a quelle ottenute in TFA. Tuttavia, anche se permette di eliminare completamente reazioni collaterali come l'isomerizzazione e l'idrolisi dei prodotti di reazione il protocollo di reazione sviluppato con l'acido fluoborico è notevolmente limitato da una ridotta selettività soprattutto con gli areni meno sostituiti.

3.1.1.2. Screening di alchini

Le reazioni svolte testando alchini diversamente attivati verso la sostituzione elettrofila aromatica con pentametilbenzene permettono di confermare innanzitutto come gli alchini terminali siano più reattivi rispetto ad alchini interni.

Prova	Alchino	Tempo (ore)	Prodotti	Resa% ^a (Z:E)
1	H≡CO ₂ Et	5		6 41
		24		7 43
2 ^[b]	H≡CO ₂ Et	5		6 68
		24		12 74
3	Ph≡H	5		59
		24		64
4	H≡COMe	5		43 21
		24		47 16
5	Ph≡CO ₂ Et	5		10 (9:1)
		24		23 (20:3)
6	Ph≡Ph	5		12 -
		24		3 33
		48		- 42
7	Me≡Ph	5		40
		24		44

Tabella 2. Resa nella reazione con pentametilbenzene catalizzata dal complesso (1). Screening di alchini. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.5.1.] della parte sperimentale. ^[a] Conversione% determinata tramite ¹H-NMR (CDCl₃). ^[b] Sono stati usati 2 eq. di etil propiolato.

Diversamente da quanto osservato con gli areni, in questo caso la selettività del sistema catalitico verso il prodotto di doppia inserzione (prodotto (c) in **figura 17**) dipende molto dalla natura dell'alchino utilizzato. Sembra che alchini terminali coniugati a gruppi elettron-attrattori tendano a dare questo prodotto con più facilità: infatti sia con etil propiolato che con 3-butin-2-one si osservano i corrispondenti prodotti di doppia inserzione. Quando vengono impiegati alchini maggiormente ingombrati stericamente come gli aril-alchini viene sfavorita la coordinazione di una molecola di alchino all'intermedio Pd-vinilico rispetto al processo di protonolisi. Il prodotto osservato pertanto in questi casi è il prodotto di *trans*-idroarilazione che può talvolta essere coinvolto in fenomeni di successiva isomerizzazione probabilmente acido-catalizzata.

In modo particolare con il difenilacetilene il processo di isomerizzazione è molto rapido tanto che dopo 48 ore si osserva esclusivamente l'isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione.

Il protocollo di reazione presenta una maggiore generalità verso gli alchini testati rispetto a quello sviluppato in TFA^[15a]. Sebbene sia previsto l'utilizzo di una minore quantità di acido le conversioni raggiunte sono paragonabili se non addirittura superiori a quelle ottenute con l'acido trifluoroacetico in modo particolare con fenilacetilene e difenilacetilene.

Le condizioni di reazione necessitano tuttavia di una ulteriore ottimizzazione perché soprattutto con gli aril-alchini si osservano fenomeni di idratazione dell'alchino, già osservati in acido trifluoroacetico, che possono diventare importanti al punto da incidere anche pesantemente sulla conversione della reazione nei prodotti di interesse.

3.2. Reazione di idroarilazione di Fujiwara in liquido ionico come solvente.

Negli ultimi anni sono stati riportati molti esempi sull'impiego di liquidi ionici al posto dei normali solventi organici in diversi tipi di processi catalitici.^[28]

Oltre a rendere il processo meno dannoso per l'ambiente, il liquido ionico svolge in questi processi diverse funzioni: può agire come catalizzatore o co-catalizzatore della reazione, può rappresentare la fonte di un nuovo legante per un centro metallico oppure può rappresentare semplicemente il solvente per la reazione.

Sulla base di queste funzioni che possono essere svolte da un liquido ionico in un processo catalitico si sviluppa il secondo obiettivo di questo lavoro di tesi in cui si cercherà di valutare la possibilità di condurre la reazione di idroarilazione catalizzata da complessi dicarbenici di Pd(II) in presenza di un liquido ionico come solvente. Prima di riportare e discutere i risultati ottenuti verranno descritte le principali proprietà di questi composti ionici così particolari.

3.2.1. Liquidi ionici, proprietà

Anche se è una definizione arbitraria, i liquidi ionici sono generalmente definiti come dei sali che fondono a temperature inferiori ai 100 °C per dare dei liquidi composti esclusivamente da cationi ed anioni.^[27a] In alcuni casi i liquidi ionici sono addirittura

liquidi a temperatura ambiente e ciò fornisce un notevole vantaggio in termini di maneggiabilità nei confronti dei sali che fondono a temperature elevate.

La lista dei liquidi ionici è in continua crescita, ma i cationi sono generalmente ioni ammonio o fosfonio asimmetrici ed ingombranti o ioni eteroaromatici con bassa simmetria, deboli interazioni intermolecolari e bassa densità di carica al fine di favorire bassi punti di fusione. Gli anioni sono generalmente ioni inorganici come PF_6^- , BF_4^- , CF_3SO_3^- e $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$. Dalla natura del catione e dell'anione dipendono le principali proprietà chimico-fisiche dei liquidi ionici come la densità, la viscosità ed il punto di fusione.

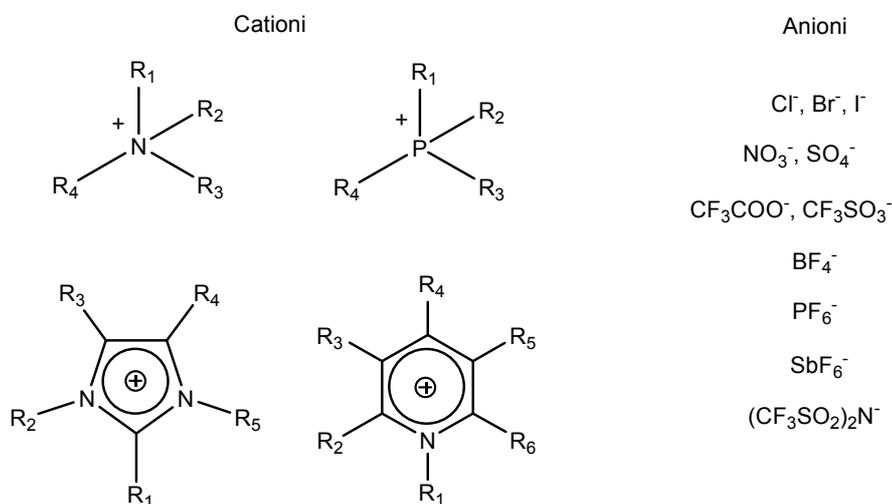


Figura 19. Esempi di cationi ed anioni utilizzati comunemente nella formazione di liquidi ionici.

I liquidi ionici sono interessanti come potenziali solventi di reazione per una serie di motivi:

- Sono generalmente incolori con viscosità relativamente basse.
- Hanno una tensione di vapore praticamente trascurabile, quindi non evaporano e sono facilmente contenibili. Permettono così di allontanare solventi volatili per distillazione.
- Sono capaci di sciogliere una elevata quantità di composti organici, inorganici ed organometallici.
- Sono immiscibili con numerosi solventi organici e quindi possono essere utilizzati in catalisi bifasica come solventi polari non acquosi.

- Riducono l'impatto ambientale ed i costi di un processo catalitico consentendo, in molti casi, la riciclabilità del catalizzatore e facilitando la separazione dei prodotti per distillazione o per estrazione con solvente.

Inoltre i liquidi ionici sono commercialmente facilmente reperibili con purezze elevate. Questo aspetto è particolarmente importante in catalisi dove tracce di impurezze possono compromettere seriamente il decorso della reazione.

3.2.2. Liquidi ionici come solventi in un processo catalitico.

Tra le varie funzioni che possono essere svolte dai liquidi ionici in un sistema catalitico quella più importante per cui sono principalmente impiegati è la possibilità di costituire il solvente per la reazione.

In catalisi si è in genere interessati a due aspetti per quanto riguarda il solvente: la solubilità dei componenti della reazione (reagenti, prodotti, catalizzatore ed eventuali co-solventi) e qualunque interazione specifica che può intercorrere tra il solvente ed i soluti per aumentare o ridurre l'attività del sistema.

Quando il solvente è un liquido ionico questi aspetti variano molto in funzione delle proprietà degli ioni da cui è formato.

Un liquido ionico interagisce con un soluto attraverso interazioni di Van der Waals, interazioni dipolari e la possibile formazione di legami idrogeno attraverso il catione o con maggiore probabilità mediante l'anione. Le interazioni di Van der Waals rimangono pressoché costanti tra i liquidi ionici diversi, mentre gli altri due possibili tipi di interazione dipendono molto dal tipo di liquido ionico. La tendenza a dare legami idrogeno, molto importanti per quanto riguarda per esempio la miscibilità in acqua, è legata alla tipo di anione mentre il catione ha un effetto secondario. Esistono, infatti, liquidi ionici con anioni come Br^- , Cl^- completamente miscibili in acqua ed altri con anioni tipo PF_6^- o $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ immiscibili in acqua a tutte le percentuali. Quando l'anione è per esempio BF_4^- la miscibilità in acqua varia molto in funzione del tipo di catione.^[27]

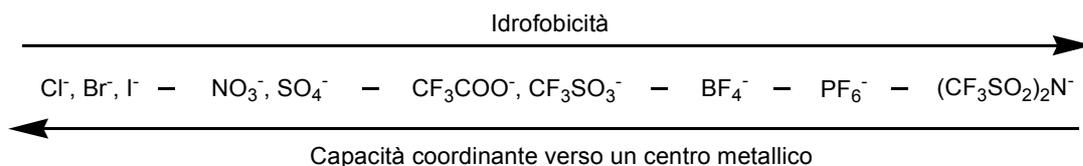


Figura 20. Anioni impiegati nel campo dei liquidi ionici. Influenza sull'idrofobicità del liquido ionico e capacità coordinante verso un centro metallico carico positivamente.^[27c]

Quando il soluto è rappresentato da un centro metallico carico positivamente (oppure da un intermedio cationico di un ciclo catalitico) il liquido ionico può influenzare notevolmente la sua attività catalitica e/o la sua stabilità attraverso le interazioni che si possono instaurare tra il componente anionico del solvente ed il metallo.

Anche se gli anioni generalmente utilizzati nel campo dei liquidi ionici sono definiti come non coordinanti, è stato dimostrato che in realtà possono interagire mediante coordinazione diretta oppure attraverso la formazione di coppie ioniche con un centro metallico carico positivamente.^[27a] L'interazione di questi anioni con il metallo è accentuata inoltre dal fatto che sono parte integrante del solvente e quindi presenti in notevole quantità. Per questo gli anioni dei liquidi ionici impiegati come solvente di reazione hanno una maggiore tendenza alla coordinazione rispetto a quella presentata quando sono disciolti in un solvente molecolare.

Un liquido ionico può inoltre andare ad influenzare la forza di un acido quando viene utilizzato come solvente per l'acido stesso. Quando, infatti, un acido di Brønsted forte in un solvente acquoso, come HOTf o HNTf₂ [NTf₂ = (CF₃SO₂)₂N]), viene disciolto in un liquido ionico la sua forza può subire notevoli variazioni che dipendono fondamentalmente dal potere solvatante dell'anione nei confronti del protone: minore è la solvatazione del protone maggiore sarà la forza dell'acido.^[28]

Oltre che dal tipo di anione del liquido ionico la forza dell'acido dipende anche dalla concentrazione dell'acido di Brønsted introdotto.

La misura della forza di un acido in un liquido ionico viene misurata mediante delle correlazioni di Hammett, funzioni di acidità in cui si va a misurare il grado di protonazione $[I]/[IH^+]$ di un indicatore basico debole (I) in un mezzo acido per via spettrofotometrica.^[27c, 28]

$$H_0 = pK(I)_{aq} + \log([I]_s / [IH^+]_s)$$

Dove, $pK(I)_{aq}$ è la pK_a dell'indicatore basico riferita ad una soluzione acquosa, $[IH^+]$ e $[I]$ sono rispettivamente le concentrazioni molari della forma protonata e non protonata dell'indicatore.

Per esempio, quando l'acido forte $HNTf_2$ viene disciolto in concentrazioni uguali in due liquidi ionici costituiti dallo stesso catione ma da due anioni diversi, BF_4^- e NTf_2^- , l'acidità di Brønsted del sistema è maggiore con l'anione tetrafluoroborato ($H_0 = -7$) rispetto all'anione NTf_2^- ($H_0 = -4.5$). Questa differenza deriva proprio da una differente capacità di solvatazione del protone da parte dei due anioni.^[29]

3.2.3. Reazione di idroarilazione in liquido ionico. Ottimizzazione delle condizioni di reazione

Liquidi ionici di diversa natura sia per quanto riguarda la componente anionica che la componente cationica sono stati testati nella reazione standard di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propilolario utilizzando come catalizzatore il complesso dicarbenico preformato (**1a**) e come acido l'acido trifluoroacetico.

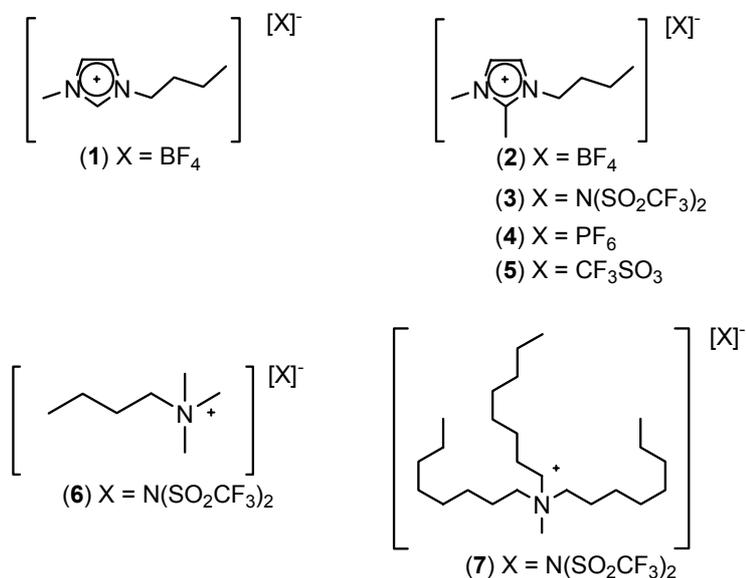


Figura 21. Liquidi ionici utilizzati. (1) $[BMIM][BF_4]$, (2) $[BMMIM][BF_4]$ (3) $[BMMIM][N(SO_2CF_3)_2]$ (4) $[BMMIM][PF_6]$ (5) $[BMMIM][CF_3SO_3]$ (6) $[BM_3AM][N(SO_2CF_3)_2]$ (7) $[BOct_3AM][N(SO_2CF_3)_2]$.

Il protocollo di reazione scelto per lo svolgimento dei vari test prevede si lavori a temperatura ambiente con un rapporto molare arene:alchino 1:1, il catalizzatore allo 0.1 mol%, un rapporto molare acido:arene 1:1. Il solvente per la reazione è rappresentato da una miscela formata dal liquido ionico (3 mL) e dalla quantità di 1,2-dicloroetano necessaria per realizzare una concentrazione iniziale dei reagenti 2.1 M. Visto poi il catalizzatore utilizzato, si è potuto evitare l'impiego del sale di argento.

Inizialmente è stata fatta una prova con il liquido ionico (6) in assenza però dell'acido. In queste condizioni la reazione non decorre né a temperatura ambiente né a 50 °C. La stessa prova è stata svolta anche con il liquido ionico (3) non ottenendo però nessun risultato. Contrariamente a quanto ipotizzato nei due liquidi ionici testati il complesso non è molto solubile e probabilmente per questo motivo la reazione non decorre.

È stata così confermata la necessità di utilizzare la quantità di acido prevista dalle condizioni di reazione scelte per lo studio dei diversi liquidi ionici.

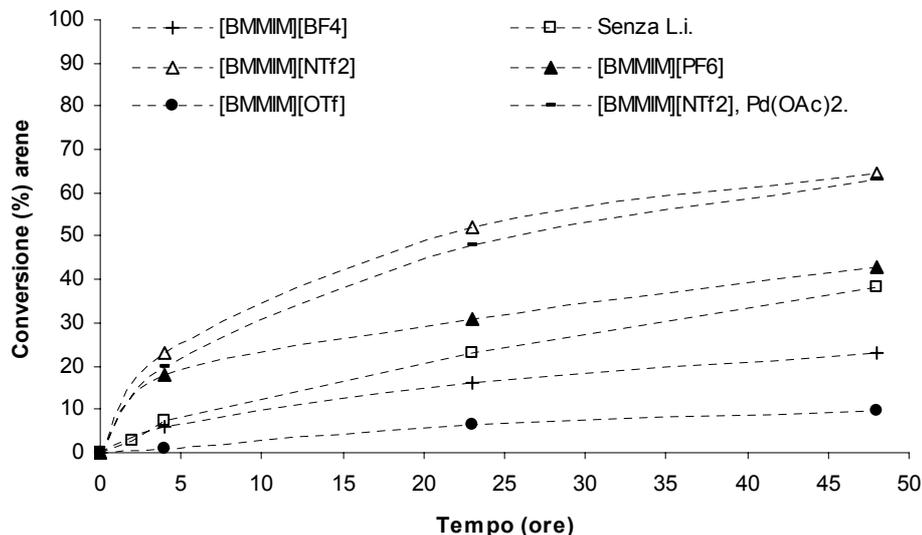


Figura 22. Effetto dell'anione. Curve di conversione arene (%) vs tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato condotta in TFA con diversi liquidi ionici. Dove non specificato si utilizza il complesso (1a). Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.6.1.] della parte sperimentale.

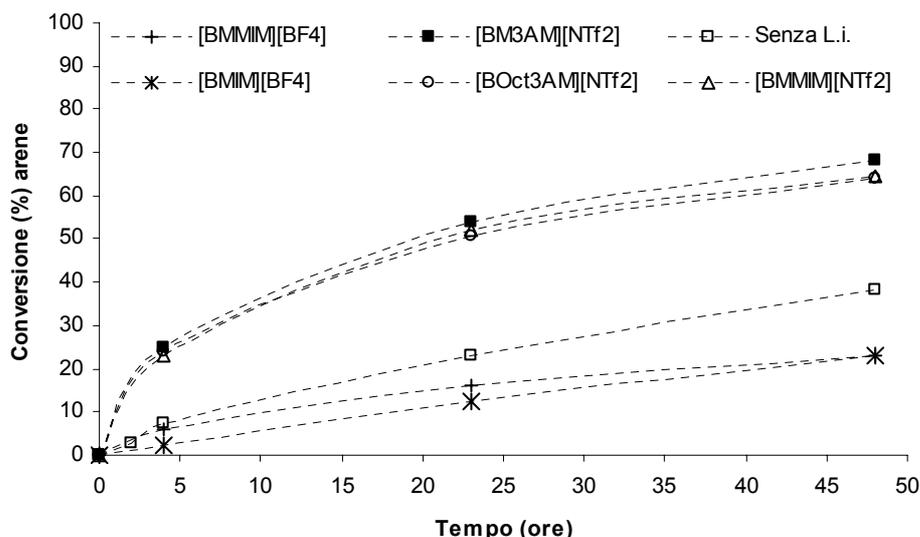


Figura 23. Effetto del catione. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propilato condotta in TFA con diversi liquidi ionici. Dove non specificato si utilizza il complesso (1a). Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.6.1.] della parte sperimentale.

L'analisi delle curve di conversione ottenute mette subito in risalto come l'attività del sistema catalitico dipenda fortemente dal tipo di liquido ionico.

Come previsto, considerando che nel ciclo catalitico della reazione in esame sono coinvolti intermedi cationici, il componente del liquido ionico che influenza l'attività del catalizzatore non è il catione ma bensì l'anione. Quando, infatti, viene variato il catione del liquido ionico, mantenendo costante l'anione, (liquidi ionici (3),(6),(7) o (1),(2)) l'attività del sistema resta pressoché costante. Se, invece, viene modificato l'anione (liquidi ionici (2)-(5)), l'attività varia notevolmente al punto tale che si possono osservare conversioni molto maggiori o decisamente inferiori rispetto alla prova condotta sempre in acido trifluoroacetico ma in assenza di liquido ionico.

L'attività catalitica del sistema aumenta in funzione dell'anione seguendo questo ordine:



Il trend osservato coincide con quello riportato in **figura 20** dove i vari anioni vengono ordinati secondo per le loro proprietà coordinanti verso un centro metallico.

Maggiore è la capacità coordinante dell'anione, triflato per esempio, minore è l'attività catalitica del sistema. L'anione meno coordinante tra quelli testati è $N(SO_2CF_3)_2^-$ ed in questo caso si osservano le conversioni più elevate.

La selettività verso il prodotto di *trans*-idroarilazione, prodotto principale della reazione, non risente molto del tipo di liquido ionico utilizzato: infatti rimane compresa in un intervallo che va dal 78% all'84%. Solo con [BMMIM][CF₃SO₃] la selettività verso il prodotto di *trans*-idroarilazione è notevolmente inferiore ai valori osservati con gli altri liquidi ionici e risulta del 55%. La minore selettività osservata è probabilmente dovuta alla competizione per la coordinazione al centro metallico da parte dei due anioni presenti nella miscela di reazione, trifluoroacetato e triflato, che possiedono una forza coordinate simile.

Quando invece l'anione del liquido ionico è molto meno coordinate rispetto all'anione trifluoroacetato la sua influenza sulla selettività del sistema è trascurabile come confermato dai dati sopra riportati.

Se al posto del complesso dicarbenico si utilizza il semplice Pd(OAc)₂ come catalizzatore si nota che l'attività catalitica dei due sistemi nello stesso liquido ionico è molto simile. Ciò non sorprende poiché la reazione decorre in entrambi i casi attraverso la formazione di intermedi cationici che verranno in ogni caso stabilizzati dall'anione del liquido ionico.

Le prove svolte fin qui con i liquidi ionici in TFA hanno permesso di sviluppare un protocollo di reazione in cui, scegliendo opportunamente il liquido ionico, si aumenta l'attività catalitica del sistema riducendo allo stesso tempo la quantità di acido da un rapporto molare acido:arene 4:1 a 1:1. Inoltre, l'impiego del liquido ionico come solvente di reazione consente di ridurre anche la quantità di 1,2-dicloroetano abbassando così, grazie alla trascurabile tensione di vapore del liquido ionico, l'impatto ambientale del processo.

3.2.4. Reazione di idroarilazione condotta con acidi diversi da TFA in [BM₃AM][NTf₂]

Uno dei liquidi ionici che fornisce le maggiori conversioni in TFA, il liquido ionico (6) ([BM₃AM][NTf₂]), è stato utilizzato per svolgere dei test con acidi forti di

diverso tipo come l'acido fluoborico e l'acido triflico. L'oleum non è stato testato vista la complessità della miscela dei prodotti di reazione ottenuta nelle prove svolte in assenza di liquido ionico. Come catalizzatore per lo svolgimento dei test è stato utilizzato il complesso (1) con AgBF_4 o AgOTf a seconda dell'acido impiegato.

Le varie prove sono state condotte nelle stesse condizioni di reazione riportate nel paragrafo [3.2.3.] pag. 49. In questo caso utilizzando il complesso (1) è stato impiegato anche il sale di argento allo 0.2 mol%. Con l'acido fluoborico si utilizza AgBF_4 mentre con l'acido triflico viene impiegato AgOTf .

Dall'analisi delle curve di conversione si osserva che l'attività catalitica risente del tipo di acido utilizzato e segue lo stesso andamento visto precedentemente per le prove svolte in assenza di liquido ionico ($\text{TFA} < \text{HOTf} < \text{HBF}_4$). Le curve di conversione vengono espresse in funzione della conversione dell'alchino visto che nel caso dell'acido fluoborico l'alchino rappresenta il reagente limitante, considerata la selettività del sistema verso il prodotto di doppia inserzione.

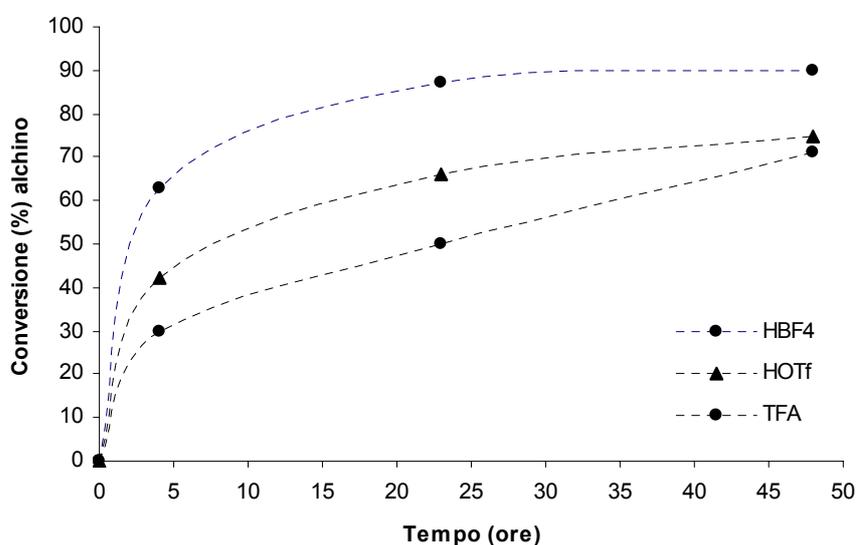


Figura 24. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato condotta nel liquidi ionico (6) con acidi diversi. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.6.2.] della parte sperimentale.

Acido fluoborico

Con l'acido fluoborico l'attività catalitica del complesso è la più elevata e molto simile a quella osservata in assenza di liquido ionico in particolare a tempi di reazione prolungati (**figura 25**): infatti in entrambi i casi già dopo 23 ore si raggiungono conversioni del 90 %.

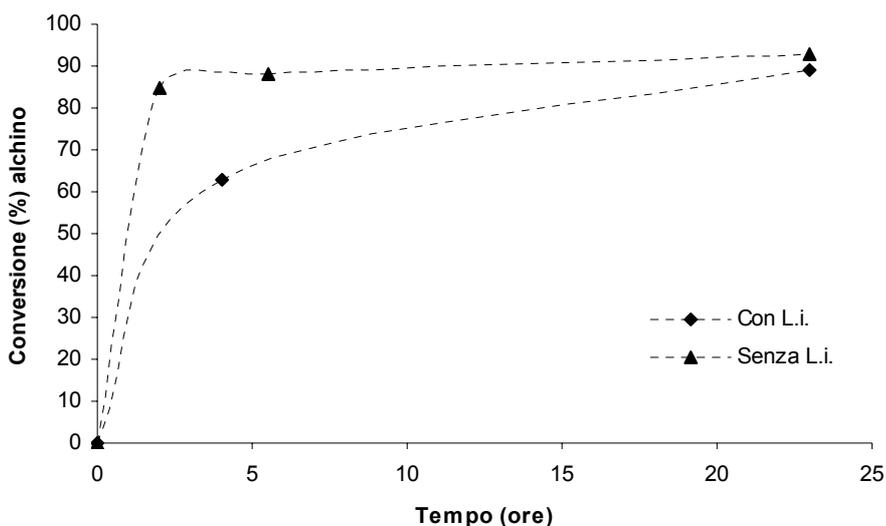


Figura 25. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) in HBF_4 . Per le condizioni di reazione si rimanda ai paragrafi [5.4.1] (arene alchino 1:1) e [5.6.2.] della parte sperimentale.

Il complesso dicarbenico risulta meno attivo in presenza del liquido ionico nelle fasi iniziali della reazione, probabilmente in seguito al fatto che la sfera di coordinazione del centro metallico risulta maggiormente ingombra a causa dell'anione del liquido ionico che è un po' meno coordinante del tetrafluoroborato ma è presente in concentrazione molto più elevata. Il maggiore ingombro del centro metallico dovuto sempre all'imide (anione del liquido ionico) potrebbe anche spiegare la minore selettività verso il prodotto di doppia inserzione evidenziata in presenza di $[\text{BM}_3\text{AM}][\text{NTf}_2]$: 73% dopo 23 ore contro un 85% dopo lo stesso tempo in assenza del liquido ionico.

Acido triflico

Confrontando l'attività del catalizzatore in acido triflico in presenza ed in assenza del liquido ionico si nota che le curve di conversione relative all'alchino sono comparabili (**Figura 26**).

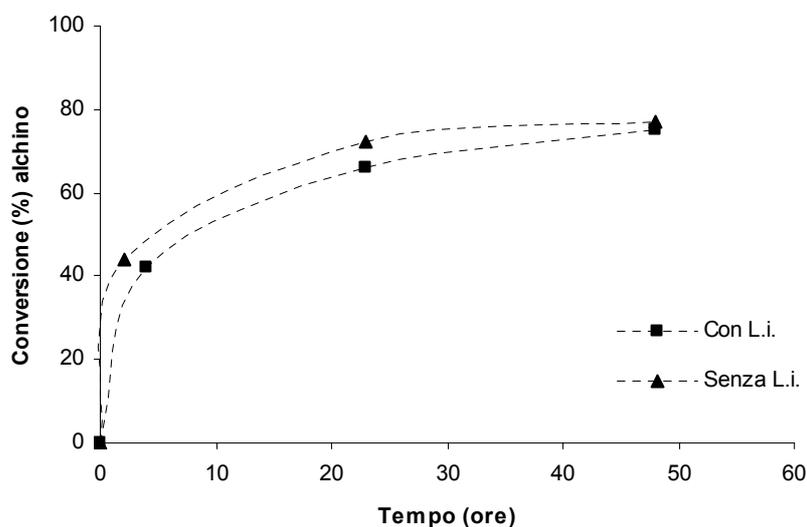


Figura 26. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) in HOTf. Per le condizioni di reazione si rimanda ai paragrafi [5.4.1] e [5.6.2.] della parte sperimentale.

Tuttavia, in presenza di una miscela $[BM_3AM][NTf_2]/1,2$ -dicloroetano come solvente il sistema catalitico diviene selettivo verso il prodotto di doppia inserzione, prodotto che invece non si osserva neppure in assenza del liquido ionico se non sotto forma del suo isomero. Quando si impiega, infatti, solamente 1,2-dicloroetano come solvente il sistema è selettivo verso il prodotto di *trans*-idroarilazione.

L'orientamento della selettività verso due prodotti di reazione diversi da parte del liquido ionico può derivare dal fatto che il liquido ionico labializza l'interazione tra complesso cationico ed anione triflato, favorendone la dissociazione e di conseguenza l'ingresso nella sfera di coordinazione del complesso di ulteriori molecole di alchino.

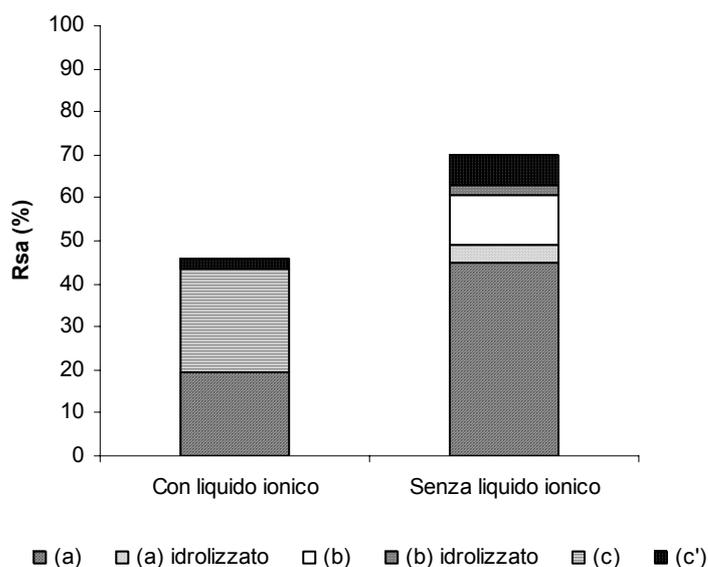


Figura 27. Resa (%) nei prodotti di reazione dopo 48 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (1) in HOTf. Per le condizioni di reazione si rimanda ai paragrafi [5.4.1] e [5.6.2.] della parte sperimentale.

Un effetto molto importante del liquido ionico sulla selettività del sistema è che vengono ridotti se non addirittura eliminati tutti quei fenomeni di idrolisi ed isomerizzazione che andavano a compromettere la pulizia della reazione in assenza del solvente ionico. Si osservano infatti solo a tempi prolungati di reazione l'isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione e quello del prodotto di doppia inserzione.

L'isomerizzazione e l'idrolisi dei prodotti di reazione sono, come noto, processi acido-catalizzati in acido triflico ed il loro rallentamento in presenza di [BM₃AM][NTf₂] come solvente può essere spiegato da una diminuzione della forza dell'acido, conseguenza di una maggiore solvatazione dei protoni nella miscela di reazione da parte dell'anione del liquido ionico.

3.2.5. Valutazione della possibilità di riciclo del catalizzatore e dell'acido nella reazione di idroarilazione condotta il liquido ionico

Grazie alle loro particolari proprietà descritte in precedenza i liquidi ionici sono particolarmente adatti nel favorire il riciclo del catalizzatore nel processo catalitico riducendone quindi i costi e l'impatto ambientale.^[11b]

Il protocollo di reazione cui si è giunti è stato certamente migliorato grazie all'introduzione di un liquido ionico come solvente per la reazione, tuttavia l'impossibilità di eliminare l'acido rappresenta ancora un problema per l'eco-compatibilità del processo stesso. Lo sviluppo di una metodica che permetta il riciclo allo stesso tempo del catalizzatore e dell'acido potrebbe rappresentare la soluzione a questo problema.

Per valutare la possibilità di un riciclo del complesso dicarbenico di Pd(II) e dell'acido, la miscela di reazione relativa alla prova svolta al paragrafo [3.2.3.] con acido trifluoroacetico e [BM₃AM][NTf₂] è stata estratta dopo un tempo prefissato di 48 ore di reazione con pentano al fine di allontanare dal sistema i prodotti di reazione ed i reagenti rimasti. Queste sostanze vengono estratte molto bene, ma purtroppo viene estratta anche una considerevole quantità di acido (60%) che deve essere introdotto nel sistema durante la fase di ricarica dello stesso.

La riciclabilità del sistema può essere valutata dall'analisi delle curve di conversione per i diversi cicli catalitici dove si può notare come tra un ciclo e l'altro le conversioni sono inferiori mediamente di un 20%.

Ciclo	1	2
Conversione arene %	60	44

Tabella 3. Prova di riciclo. Conversione arene (%) dopo 48 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato condotta nel liquido ionico (6) con TFA. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.6.3.] della parte sperimentale.

La diminuzione dell'attività catalitica del sistema è dovuta al fatto che in seguito alle estrazioni con pentano oltre all'acido viene perso anche il 5% della quantità iniziale di catalizzatore introdotta nella miscela di reazione.

La selettività verso il prodotto di *trans*-idroarilazione resta stabile tra un ciclo e l'altro attorno ad un valore dell'80% (dopo 23 ore).

Per evitare la perdita di acido in seguito alle estrazioni con pentano è stato sostituito l'acido trifluoroacetico con l'acido triflico in virtù anche di risultati confortanti riportati in letteratura^[24]. Con HOTf la perdita di acido viene ridotta ma non eliminata. L'acido fluoborico non è stato neppure testato visto che essendo

complessato con etere in una soluzione al 54% è presumibile che venga estratto con maggiore facilità con pentano. Il solvente estraente non può neppure essere modificato visto che è l'unico solvente tra quelli testati (eptano, acetato di etile, etere, esano) che consente una estrazione completa dei prodotti di reazione.

Il sistema catalitico risulta quindi solo parzialmente riciclabile visto che è sì possibile recuperare in modo soddisfacente il catalizzatore ma non l'acido che viene in parte perso con le estrazioni andando a compromettere la pulizia del processo.

3.3. Studio dell'attività catalitica di complessi di Pd(II) con leganti bipyrimidinici o difosfinici nella reazione di idroarilazione

Nella fase finale di questo Lavoro di Tesi si è cercato di valutare l'attività di complessi di Pd(II) con leganti bidentati che sono già stati testati in reazioni di attivazione C-H diverse dalla reazione di idroarilazione di alchini ma che richiedono condizioni di reazione molto simili. In particolar modo si è cercato di mettere in correlazione e razionalizzare l'attività catalitica, nonché la selettività di questi nuovi catalizzatori con quelle ottenute con i complessi dicarbenici di Pd(II) (complesso **(1)**).

3.3.1. Reazione di idroarilazione catalizzata da un complesso bipyrimidinico di Pd(II) in un acido forte.

Composti bipyrimidinici di Pt(II) come quello in **figura 28** vengono utilizzati in reazioni di attivazione del legame C-H del metano in acido solforico concentrato per ottenere un derivato metanolico come MeOSO₃H.^[22] Questi composti di Pt(II) sono attivi in questo tipo di reazione dal momento che sono in grado di resistere all'ambiente fortemente acido richiesto dal processo grazie al fatto che il legante bipyrimidinico forma con il centro metallico un legame molto stabile impedendo così anche eventuali ossidazioni collaterali del Pt(II) a Pt(IV).

Il ciclo catalitico proposto per l'ossidazione del metano porta alla formazione del prodotto MeOSO₃H (MeX in figura) che risulta stabile nell'ambiente ossidante in cui avviene la reazione e può quindi essere isolato.

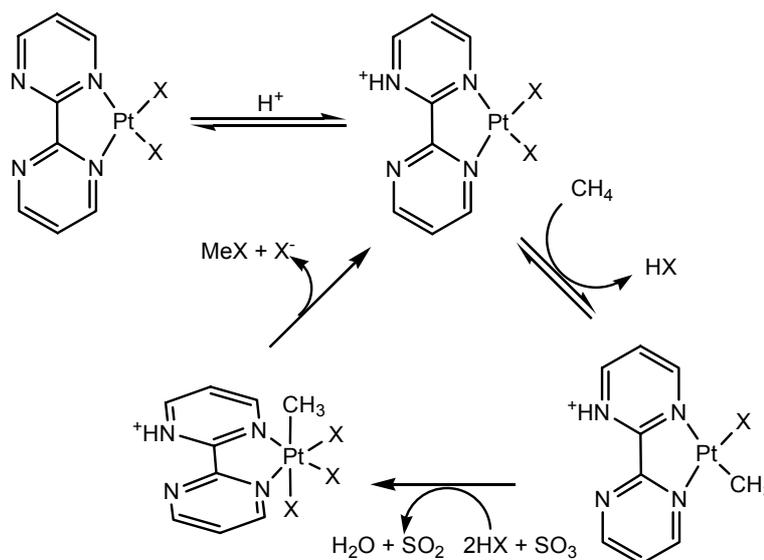


Figura 28. Ciclo catalitico per l'ossidazione del metano a MeOSO₃H in acido solforico concentrato.

Vista la notevole resistenza fornita dal legante biperimidinico al catalizzatore di Pt(II) in un ambiente acido, si è sintetizzato nei laboratori in cui si è svolto questo lavoro un analogo catalizzatore a base di palladio che è stato successivamente testato nella reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato che per poter avvenire richiede anch'essa, come ormai noto, un ambiente fortemente acido.

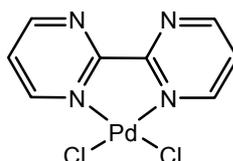


Figura 29. Complesso biperimidinico (11). Pd(bpym)Cl₂

L'ambiente acido viene creato utilizzando gli stessi acidi di Brønsted impiegati con il complesso dicarbenico di Pd(II) (complesso (1)), eccetto l'oleum viste le reazioni collaterali che questo acido instaura con l'arene.

Le condizioni di reazione scelte con i diversi acidi per lo studio di questo nuovo complesso sono le stesse contenute nel protocollo di reazione sviluppato al paragrafo [3.1.] e prevedono: un rapporto molare arene:alchino 1:1, il catalizzatore allo 0.1 mol%, AgX allo 0.2 mol% (con X = BF₄⁻, TFA⁻, OTf a seconda dell'acido

utilizzato), un rapporto molare acido:arene 1:1, t.a. e la quantità di 1,2-dicloroetano necessaria per realizzare una concentrazione iniziale dei substrati 2.1M.

Quando il complesso bipyrimidinico viene testato a temperatura ambiente utilizzando acido trifluoroacetico, la reazione di idroarilazione non decorre né con un rapporto molare TFA:arene 1:1 né con un rapporto TFA:arene 4:1. Solo aumentando la temperatura di reazione ad 80 °C e con un rapporto acido:arene 4:1, il complesso mostra un'attività catalitica (62% dopo 48 ore) che risulta comunque inferiore a quella fornita con la stessa quantità di acido dal complesso dicarbenico (**1**), attivo già a temperatura ambiente ed anche con un rapporto molare acido:arene 1:1.

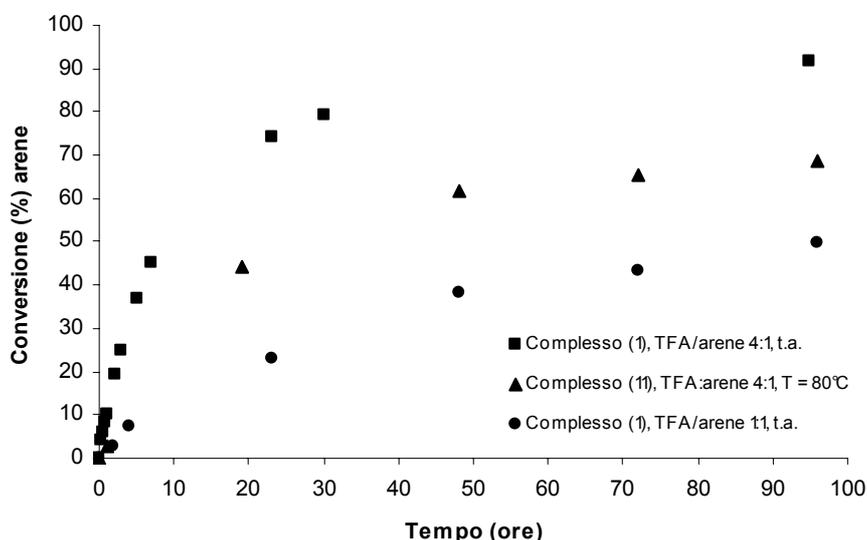


Figura 30. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (**11**) o dal complesso (**1**) in TFA. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1] della parte sperimentale.

Il prodotto principale di reazione resta, anche con il complesso bipyrimidinico, il prodotto di *trans*-idroarilazione con una selettività del 64% dopo 96 ore, inferiore a quella ottenuta con il complesso dicarbenico (96% dopo lo stesso tempo).

Il prodotto secondario di reazione è il prodotto di doppia inserzione, mentre a tempi lunghi di reazione (96 ore) diventa rilevante anche la formazione dell'isomero del prodotto principale dovuta a fenomeni di isomerizzazione indotti dall'ambiente acido e dall'elevata temperatura (80 °C).

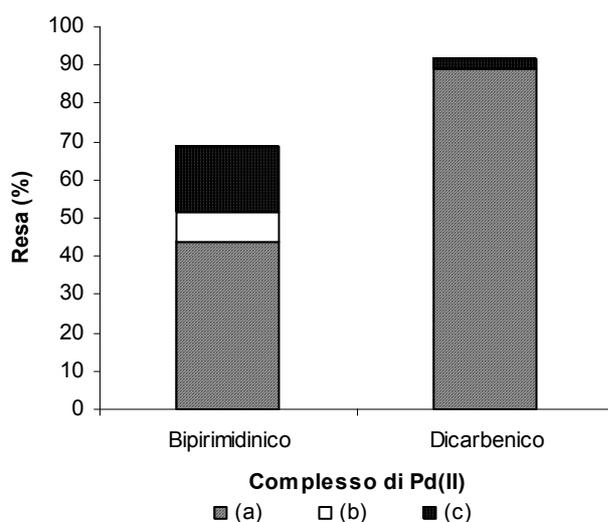


Figura 31. Resa (%) nei prodotti di reazione dopo 96 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (11) o dal complesso (1) in TFA. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

L'attività del complesso bipirimidinico di Pd(II) aumenta tuttavia notevolmente quando l'acido trifluoroacetico viene sostituito da acidi più forti come l'acido triflico o l'acido fluoborico. In questi casi si osserva la formazione dei prodotti di idroarilazione già a temperatura ambiente.

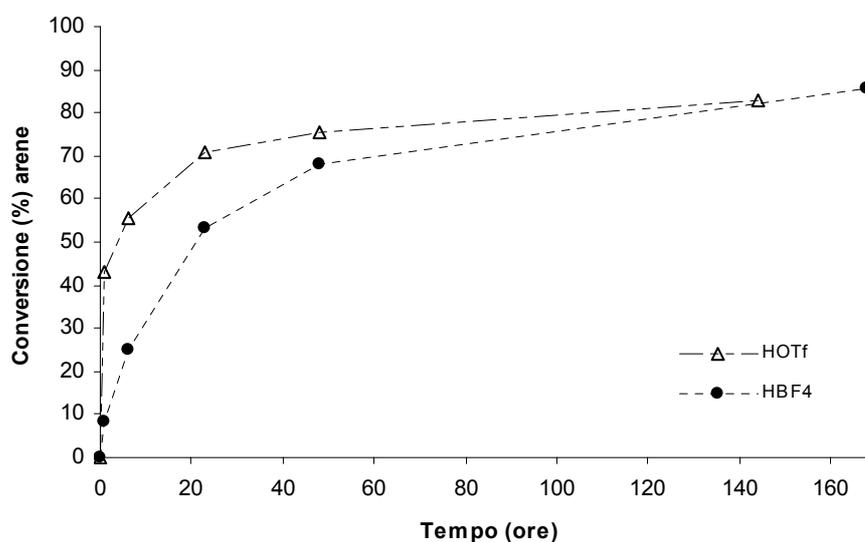


Figura 32. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (11) in acidi diversi. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

In acido triflico il catalizzatore è molto più attivo rispetto a quanto avviene in acido fluoborico nelle prime ore di reazione mentre a tempi di reazione prolungati si raggiungono conversioni pressoché uguali nei due acidi. La rapida diminuzione dell'attività del complesso osservata in acido triflico è probabilmente legata ad una minore stabilizzazione della specie cataliticamente attiva nella miscela di reazione.

Valutando l'attività del complesso biperimidinico con i diversi acidi si trova che l'attività del sistema è direttamente proporzionale alla forza dell'acido: infatti l'attività catalitica cresce nel seguente ordine



Questo induce a pensare che la protonazione dell'atomo di azoto sul legante biperimidinico sia fondamentale per l'attività catalitica del complesso.

L'analisi delle curve di conversione ottenute per i due sistemi catalitici, biperimidinico e dicarbenico, in acido fluoborico (**figura 33**) evidenzia come il catalizzatore dicarbenico sia molto più attivo di quello biperimidinico in particolare nelle prime ore di reazione dal momento che viene raggiunto molto velocemente il plateau della curva di conversione.

A tempi lunghi di reazione l'attività del complesso biperimidinico rimane buona e quindi si raggiungono valori di conversione abbastanza simili: 96% dopo 120 ore per il sistema dicarbenico e 86% dopo 168 ore per il sistema biperimidinico.

La cosa che più sorprende da un confronto dei due catalizzatori in HBF_4 è la loro selettività (**figura 34**). Mentre il legante dicarbenico orienta la selettività della reazione verso la formazione del prodotto di doppia inserzione (85% dopo 48 ore), il legante biperimidinico favorisce la formazione del prodotto di *trans*-idroarilazione come prodotto principale della reazione (91% dopo 48 ore).

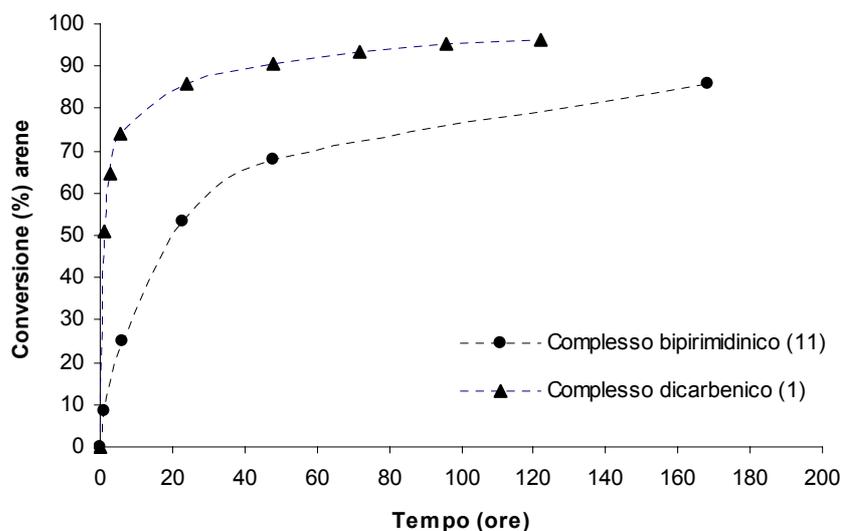


Figura 33. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (11) o dal complesso (1) (arene:alchino 1:2) in HBF_4 . Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1] della parte sperimentale.

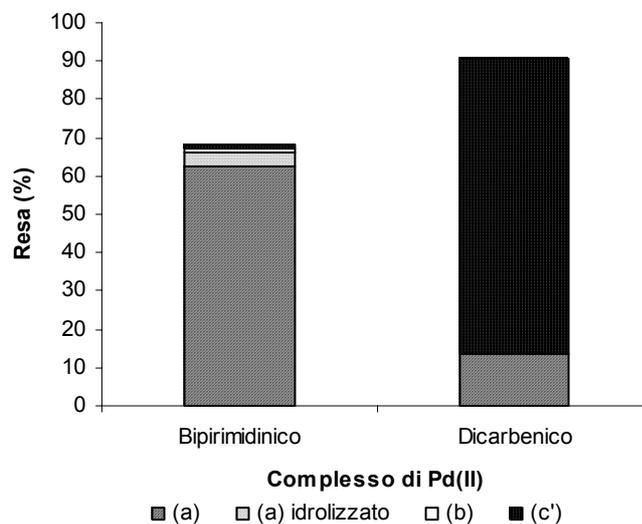


Figura 34. Resa (%) nei prodotti di reazione dopo 48 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (11) o dal complesso (1) (arene:alchino 1:2) in HBF_4 . Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1] della parte sperimentale.

La totale inversione di selettività è legata probabilmente alla diversa densità elettronica che viene fornita al centro metallico dai due leganti presi in considerazione. Con un legante dicarbenico, essendo la σ -donazione verso il centro metallico molto forte e la π -retrodonazione pressoché trascurabile, la densità elettronica sul centro metallico sarà certamente più elevata di quanto non possa avvenire con un legante bipyrimidinico. La densità elettronica presente sul centro metallico potrebbe andare ad influenzare la stabilità dell'intermedio Pd-vinilico coinvolto nel meccanismo di reazione ovvero la tendenza dell'intermedio sopraccitato a coordinare un'ulteriore molecola di alchino.

La selettività del complesso bipyrimidinico fa sì che nell'ambiente di reazione la concentrazione del prodotto di *trans*-idroarilazione sia molto elevata e quindi vengono facilitati soprattutto a tempi di reazione prolungati processi di isomerizzazione ed idrolisi che coinvolgono questo prodotto. In HBF_4 questi processi sono comunque molto lenti tanto che i relativi prodotti vengono osservati in piccola percentuale con $\text{Pd}(\text{bpym})\text{Cl}_2$ e neppure identificati con il complesso dicarbenico viste anche le basse concentrazioni del prodotto di *trans*-idroarilazione che si hanno in questo caso nella miscela di reazione.

Con il nuovo catalizzatore di Pd(II) testato si raggiungono in HOTf conversioni uguali a quelle ottenute con il complesso dicarbenico ed anche la selettività dei due catalizzatori a tempi di reazione brevi è molto simile. Entrambi sono selettivi verso il prodotto di *trans*-idroarilazione e favoriscono fin dalle prime ore di reazione una rapida isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione (**c**) tanto che si osserva solamente il prodotto (**c'**). La tendenza a dare un prodotto di doppia inserzione è maggiore comunque con il complesso dicarbenico. La differenza principale per quanto riguarda la selettività dei due sistemi catalitici in acido triflico è che a tempi lunghi di reazione la selettività verso il prodotto principale di reazione rimane elevata con il complesso bipyrimidinico mentre tende a diminuire significativamente con il complesso dicarbenico a causa dei fenomeni di idrolisi ed isomerizzazione dei prodotti di reazione: risulta infatti del 45% a 147 ore con il complesso dicarbenico e del 69% ore con $\text{Pd}(\text{bpym})\text{Cl}_2$ dopo lo stesso tempo.

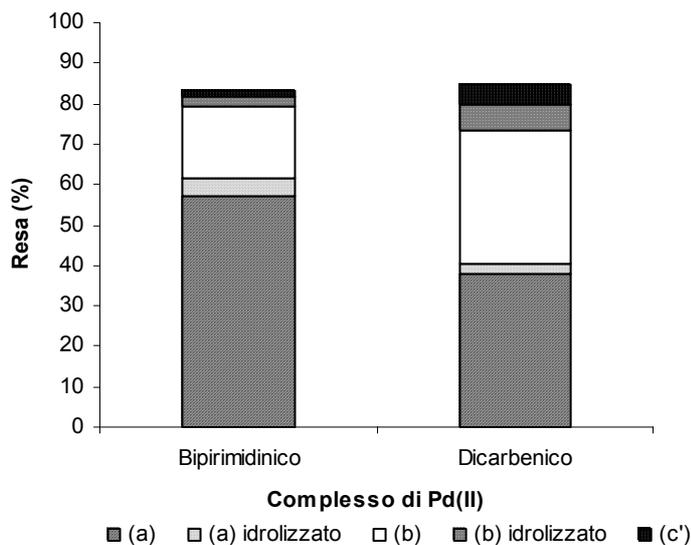


Figura 35. Resa (%) nei prodotti di reazione dopo 147 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (11) o dal complesso (1) in HOTf. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1.] della parte sperimentale.

3.3.2. Reazione di idroarilazione catalizzata da complessi fosfinici di Pd(II) in acido trifluoroacetico

Complessi fosfinici di Pd(II) sono in grado di catalizzare la reazione di idroamminazione tra vinil-areni ed ammine aromatiche in presenza di un acido forte come co-catalizzatore per dare prodotti di addizione secondo Markovnikov. La specie cataliticamente attiva può essere preformata oppure formata *in situ* partendo, per esempio, da Pd(TFA)₂ o Pd(PPh₃)₄ come precursori e da leganti come DPPF (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene) o PPh₃.^[23,24]

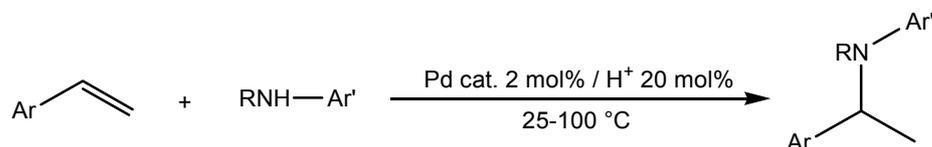


Figura 36. Reazione di idroamminazione tra vinil-areni ed ammine aromatiche.

Il complesso di Pd(II) che si viene a formare *in situ* partendo da un sistema come quello sopra riportato risulta inattivo in assenza di acido, ma la sua attività aumenta

notevolmente in presenza di un acido forte come per esempio l'acido triflico oppure l'acido trifluoroacetico. Test riportati in letteratura^[23b, 23c] confermano ciò ed inoltre dimostrano come la forza dell'acido nonché la natura della sua base coniugata siano determinante per l'attività del sistema catalitico.

Visto quindi come l'attività di questi sistemi sia strettamente legata alla presenza un acido forte e constatata la loro stabilità in un ambiente fortemente acido, si è cercato di valutare l'attività di questi stessi sistemi nella reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato dove l'impiego di un acido forte risulta sempre essenziale per il decorso della reazione.

È stata pertanto svolta una prova operando con acido trifluoroacetico nelle stesse condizioni di reazione utilizzate per indagare l'attività catalitica del complesso bipyrimidinico di Pd(II). Come catalizzatore è stato scelto il complesso sotto riportato (**figura 37**), che dovrebbe formarsi *in situ* a partire da Pd(TFA)₂ e DPPF (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene). Ovviamente in questo caso non è stato necessario impiegare il sale di argento visto che non si devono rimuovere alogeni.

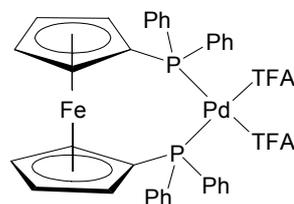


Figura 37. Complesso difosfinico (**12**). (DPPF)Pd(TFA)₂.

Il complesso di Pd(II) risulta attivo anche nella reazione di idroarilazione e dall'analisi delle curve di conversione presenta un'attività uguale a quella del complesso dicarbenico nelle prime ore di reazione mentre a tempi lunghi l'attività risulta inferiore cosicché si raggiunge più velocemente il plateau della curva.

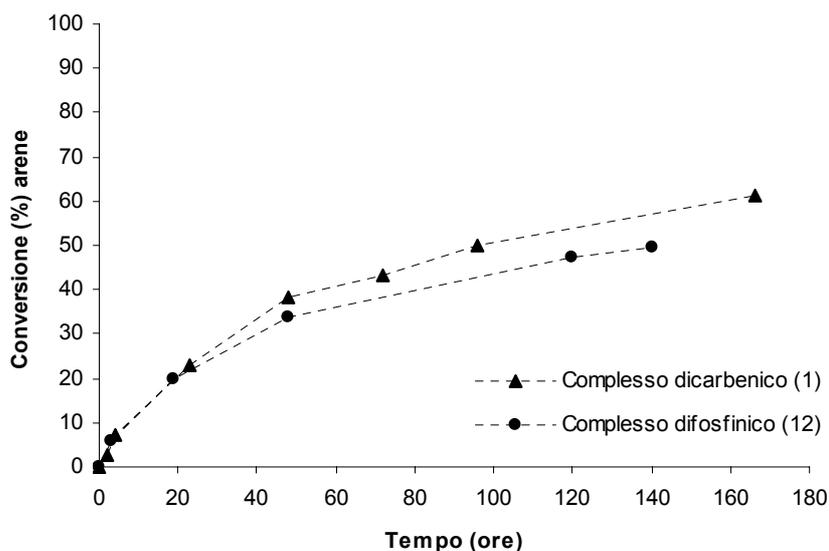


Figura 38. Curve di conversione arene (%) vs. tempo di reazione per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (12) o dal complesso (1) in TFA. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1] della parte sperimentale.

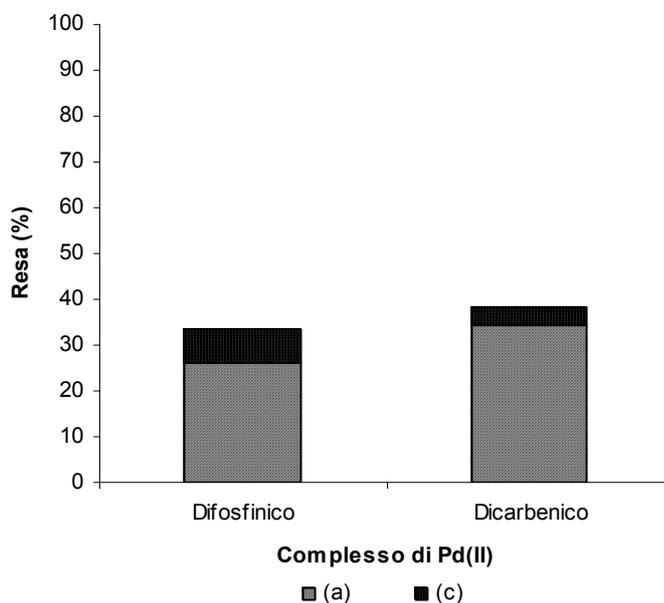


Figura 39. Resa (%) nei prodotti di reazione dopo 48 ore per la reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato catalizzata dal complesso (12) o dal complesso (1) in TFA. Per le condizioni di reazione si rimanda al paragrafo [5.4.1] della parte sperimentale.

Il prodotto principale di reazione identificato con il complesso difosfinico è il prodotto di *trans*-idroarilazione. L'unico sottoprodotto è rappresentato dal prodotto di doppia inserzione dal momento che non si osservano fenomeni né di isomerizzazione né di idrolisi neppure a tempi prolungati di reazione. La selettività del sistema catalitico risulta quindi simile a quella osservata per il complesso dicarbenico (**1**): dopo 48 ore di reazione la selettività verso il prodotto di *trans*-idroarilazione è del 77% con il complesso difosfinico e del 92% con il complesso dicarbenico.

Prima di valutare l'attività del catalizzatore difosfinico in acidi diversi è stato deciso di verificare la natura effettiva del complesso che si viene a formare *in situ*. Si è voluto cioè valutare se nel sistema catalitico si è esclusivamente in presenza del complesso difosfinico (DPPF)Pd(TFA)₂ oppure di una miscela formata da questo complesso e dal semplice Pd(TFA)₂.

Studi orientati in questo senso sono in corso nei laboratori in cui si è svolto questo elaborato di Tesi.^[29]

3.4. Complessi carbenici N-eterociclici di Pd(II) come catalizzatori in reazioni di attivazione C-H diverse dalla reazione di idroarilazione

Constatata la buona attività dei complessi dicarbenici di Pd(II) nella reazione di idroarilazione di alchini, si è cercato di valutare la possibilità di un loro utilizzo in altri tipi di reazioni di attivazione C-H che richiedono delle condizioni di reazione acide simili a quelle previste dalla reazione di idroarilazione.

Le due reazioni che sono state scelte per fare questo studio sono la reazione di idroammminazione di vinil-areni^[23, 24] con ammine aromatiche descritta al paragrafo [3.3.2.] e la reazione di Larock che permette la sintesi di aril-chetoni o chetimine a partire da nitrili ed areni diversamente sostituiti.^[21] Utilizzando il protocollo riportato in letteratura per queste due reazioni si andrà a valutare l'attività catalitica dei complessi carbenici (**1**), (**1a**) e (**2**).

3.4.1. Reazione di idroamminazione catalizzata dai complessi (1a) e (2)

L'attività catalitica dei complessi (1a) e (2) è stata valutata scegliendo come riferimento la reazione di idroamminazione tra stirene e *p*-toluidina. Le condizioni reazione utilizzate per lo svolgimento dei test sono quelle riportate in letteratura^[23c] in cui si prevede che la reazione venga condotta a 100 °C per 12 ore con l'impiego di 1.5 mmol di stirene, 1 mmol di *p*-toluidina, il catalizzatore al 2 mol%, 20 mol% di acido triflico e 0.5 mL di toluene come solvente per la reazione.

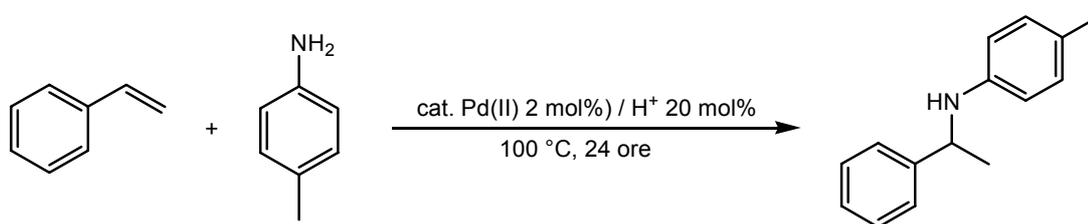


Figura 40. Reazione di idroamminazione tra stirene e *p*-toluidina.

Inizialmente è stata fatta una prova preliminare con il complesso (11) formato *in situ* a partire da Pd(TFA)₂ e DPPF. Questo sistema catalitico, già proposto in letteratura per questo tipo di reazione, presenta una buona attività catalitica: infatti nella prova svolta si ottiene una resa del 94% nel prodotto di reazione.

Successivamente il complesso (11) è stato sostituito prima con complesso dicarbenico (1a) e poi con il complesso monocarbenico (2). I due sistemi carbenici non hanno dimostrato, però, alcuna attività catalitica nella reazione di idroamminazione di vinil-areni probabilmente in seguito alla riduzione di Pd(II) a Pd(0) favorita dalla elevata temperatura.

Vista l'inattività del complesso (1a) verso i vinil-areni, si è cercato di valutare la sua attività catalitica nella reazione di idroamminazione di alchini.^[25] Si è svolta quindi una prova utilizzando etil-fenilpropiolato al posto di stirene seguendo sempre il protocollo di reazione sopra riportato.

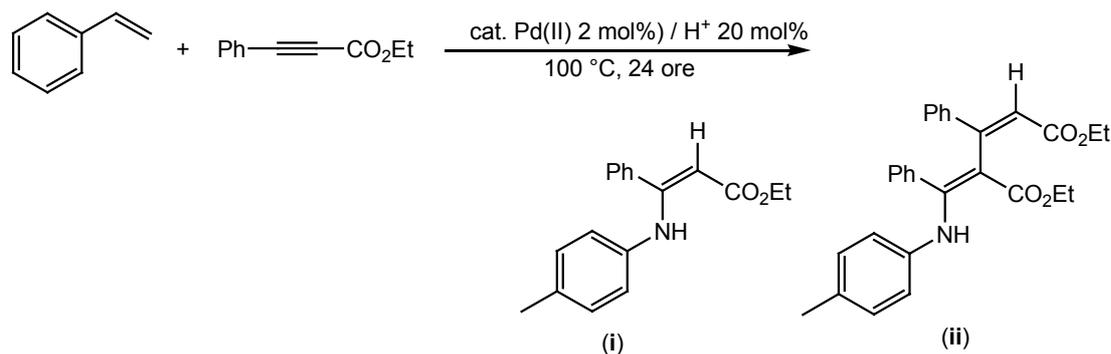


Figura 41. Reazione di idroarilazione tra etil-fenilpropiolato e *p*-toluidina.

In questo caso il complesso ha presentato un discreta attività catalitica portando alla formazione del prodotto di idroammminazione (i) (19%) del prodotto (ii) (18%). Tuttavia prove successive svolte in assenza di catalizzatore hanno permesso di ottenere comunque questi prodotti di reazione. È possibile quindi confermare come la reazione di idroammminazione di alchini non sia catalizzata dal complesso dicarbenico ma dall'acido presente nel sistema.

3.4.2. Reazione di Larock catalizzata dai complessi (1), (1a) e (2)

In letteratura è stato riportato da Larock e collaboratori un protocollo sintetico che con l'impiego di semplici composti di palladio come $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ permette di attivare legami C-H aromatici nell'addizione a legami multipli polari come il gruppo nitrile.^[21a]

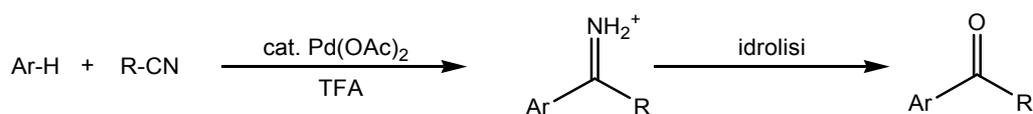


Figura 42. Reazione di La rock.

Il protocollo di reazione proposto da Larock prevede che la reazione venga condotta a 75 °C per 24 ore utilizzando 2 mmol di arene, 1 mmol di benzonitrile, il catalizzatore al 10 mol%, 2 mmol di DMSO ed acido trifluoroacetico come solvente per la reazione.

Fondamentale per una elevata attività del sistema catalitico è l'uso di una opportuna quantità di dimetilsolfossido il cui scopo è quello di stabilizzare la specie cataliticamente attiva che si viene a formare nell'ambiente di reazione: Pd(TFA)₂L₂ (L = DMSO). L'attività catalitica dei complessi carbenici di Pd(II) è stata valutata prendendo come riferimento la reazione tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile.

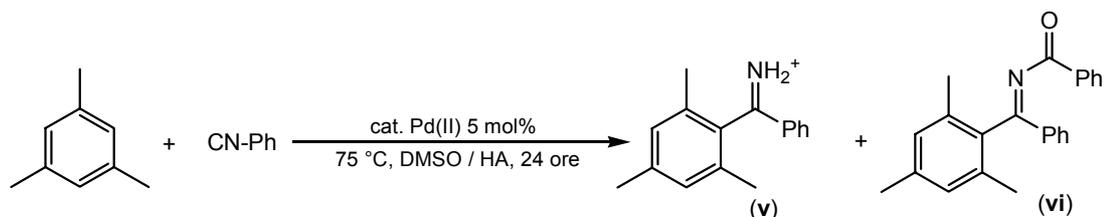


Figura 43. Reazione di Larock tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile (CN-Ph).

Le prove sono state svolte inizialmente nelle condizioni di reazione proposte da Larock dimezzando però la quantità di catalizzatore da 10 mol% a 5 mol%. Inoltre quando è stato utilizzato il complesso (1) è stato impiegato anche un sale di argento per facilitare la rimozione degli alogeni e la formazione della specie cataliticamente attiva (AgTFA o AgBF₄ con l'acido trifluoroacetico e AgOTf con l'acido triflico). Inizialmente è stata svolta una prova con il semplice Pd(OAc)₂ ottenendo una resa soddisfacente nel prodotto (v) sebbene sia stata ridotta la quantità di catalizzatore.

Prova ^[a]	Sistema catalitico	Additivo	Resa (%)	
			(v)	(vi)
1	Pd(OAc) ₂	2 mmol DMSO	76	-
2	Complesso (1a)	2 mmol DMSO	16	-
3	Complesso (1a)	10% DMSO	25	-
4	Complesso (1a)	-	10	-
5	Complesso (1), AgTFA	-	30	-
6	Complesso (1), AgBF ₄	-	32	-
7	Complesso (1), AgTFA	10% DMSO	34	-
8	AgBF ₄	-	0	-
9	Complesso (2)	2 mmol DMSO	2	-
10	Complesso (2)	10% DMSO	2	-
11 ^[b]	Complesso (1), AgOTf	10% DMSO	57 ^[c]	4 ^[c]
12 ^[b]	Complesso (1), AgOTf	-	60 ^[c]	16 ^[c]
13 ^[b]	-	-	43 ^[c]	13 ^[c]

Tabella 4. Attività di diversi sistemi catalitici nella reazione di Larock

^a Dove non altrimenti indicato tutte le prove sono state fatte impiegando 2 mmol di 1,3,5-trimetilbenzene, 1 mmol di benzonitrile, 2.5 mL di TFA in presenza del catalizzatore indicato a 75 °C per 24 ore. Le rese sono state calcolate mediante ¹H-NMR (CDCl₃). ^b La reazione è stata svolta in HOTf. ^c Resa isolata.

L'impiego di un arene stericamente ingombrato come l'1,3,5-trimetilbenzene ostacola il processo di idrolisi della chetimina a chetone come ipotizzato anche da Larock. Per questo motivo non si osserva la formazione del chetone come prodotto di reazione.

Quando il palladio acetato viene sostituito dai complessi dicarbenici (**1**) o (**1a**) le rese nel prodotto di reazione diminuiscono notevolmente a conferma di una minore attività catalitica di questi sistemi. Se poi il complesso utilizzato è un complesso monocarbenico come il complesso (**2**) l'attività catalitica diminuisce ulteriormente diventando pressoché trascurabile. Il sale di argento non influenza l'attività catalitica del sistema così come la presenza o meno del dimetilsolfossido. Questo è del resto ragionevole visto che la specie cataliticamente attiva viene già stabilizzata dal legante carbenico.

Il tentativo di aumentare l'attività catalitica del complesso (**1**) sostituendo nel protocollo di reazione l'acido trifluoroacetico con l'acido triflico ha consentito di aumentare le conversioni della reazione ottenendo oltre alla chetimina (**v**) (57%) anche un altro sottoprodotto (**vi**) la cui formazione viene influenzata probabilmente dalla presenza o meno di dimetilsolfossido: infatti in presenza di DMSO la sua resa è del 4% mentre in assenza di DMSO è del 13-16%.

Anche in questo caso però, come avvenuto per l'idroammminazione, una prova condotta senza il catalizzatore di Pd(II) in acido triflico ha evidenziato come la reazione non sia catalizzata dal metallo ma dall'acido. Un acido forte come l'acido triflico ($pK_a = -14$) è in grado di protonare il nitrile formando una specie $ArCN-H^+$ ($pK_a = -10$) che va poi ad attaccare un legame C-H del 1,3,5-trimetilbenzene secondo un meccanismo di sostituzione elettrofila aromatica formando così il prodotto (**v**) che nell'ambiente di reazione è in equilibrio con l'immina libera, la quale può attaccare nucleofilicamente un'ulteriore molecola di nitrile protonato formando il prodotto (**vi**).

CAPITOLO 4

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

I risultati ottenuti in questo lavoro di Tesi si possono riassumere nelle seguenti conclusioni.

Relativamente al primo obiettivo della tesi, si è visto come l'acido vada ad influire profondamente attraverso la sua forza ed il potere coordinante della sua base coniugata sull'attività nonché sulla selettività del sistema catalitico. L'utilizzo di acidi più forti dell'acido trifluoroacetico consente di aumentare notevolmente l'attività catalitica del complesso dicarbenico riducendo allo stesso tempo la quantità di acido impiegata. Questo costituisce un notevole miglioramento per il protocollo di reazione dal punto di vista dell'impatto ambientale del processo.

Tuttavia l'aumento dell'attività catalitica è spesso accompagnato da una diminuzione di selettività verso il prodotto principale di reazione. Solo nel caso dell'acido fluoborico ciò non accade. Il sistema risulta, infatti, molto selettivo verso il prodotto di doppia inserzione, prodotto che viene solitamente isolato come sottoprodotto di reazione con gli altri acidi testati. Con l'acido fluoborico è stato quindi possibile sviluppare un protocollo di reazione specifico per l'ottenimento del prodotto di doppia inserzione e che richiede una quantità di acido inferiore rispetto a quella richiesta dal protocollo di reazione sviluppato da questo gruppo di ricerca con l'utilizzo dell'acido trifluoroacetico.

Relativamente al secondo obiettivo della tesi, si è constatato che l'uso di un liquido ionico come solvente per la miscela di reazione influenza notevolmente l'attività catalitica del sistema in modo particolare attraverso il potere coordinante dell'anione verso il centro metallico del complesso dicarbenico. Liquidi ionici aventi come anione NTf_2^- consentono di aumentare notevolmente le conversioni della reazione quando l'acido utilizzato è l'acido trifluoroacetico. Questo ha consentito di sviluppare anche per l'acido trifluoroacetico un nuovo protocollo di reazione dove, grazie al

liquido ionico, è possibile ridurre notevolmente la quantità di acido senza andare a compromettere eccessivamente le conversioni ottenute mantenendo il sistema selettivo verso il prodotto di *trans*-idroarilazione. Il liquido ionico consente poi di migliorare notevolmente l'eco-compatibilità del processo non solo perché permette di utilizzare meno acido ma anche perché rende possibile il riciclo del sistema catalitico. Dalla prova di riciclo svolta la perdita di catalizzatore tra un riciclo e l'altro è, infatti, modesta (5%), tuttavia non si può dire lo stesso dell'acido che viene estratto in quantità considerevoli con pentano (60%) e deve quindi essere aggiunto nuovamente nella fase di ricarica del sistema.

Relativamente al terzo obiettivo della tesi, si è visto che la reazione di idroarilazione può essere catalizzata, oltre che dai complessi dicarbenici di Pd(II), anche da complessi bipyrimidinici e difosfinici di Pd(II).

L'attività del legante bipyrimidinico testato dipende molto dal tipo di acido impiegato. I risultati migliori si ottengono con l'acido fluoborico e l'acido triflico. Con HBF₄ l'attività catalitica del sistema è inferiore a quella mostrata dal complesso dicarbenico, tuttavia a differenza di quest'ultimo il complesso bipyrimidinico resta selettivo verso il prodotto di *trans*-idroarilazione. Con HOTf l'attività catalitica dei due complessi è la stessa, se non che con il legante bipyrimidinico viene ridotta la formazione di prodotti di isomerizzazione ed idrolisi.

L'aspetto più interessante per quanto riguarda questo studio è che i due complessi, bipyrimidinico e dicarbenico, presentano in HBF₄ un selettività esattamente opposta verso il prodotto principale di reazione: infatti, con il primo complesso si ottiene il prodotto di *trans*-idroarilazione, mentre con il secondo il prodotto di doppia inserzione.

Con il complesso difosfinico testato, che si ipotizza venga formato *in situ* a partire da Pd(TFA)₂ e DPPF, i risultati ottenuti in acido trifluoroacetico sono pressoché uguali a quelli forniti dai complessi dicarbenici sia per quanto riguarda l'attività catalitica che la selettività del sistema.

Relativamente all'ultimo obiettivo di questo elaborato, che prevedeva di valutare l'attività catalitica dei complessi dicarbenici N-eterociclici di Pd(II) ad altre reazioni

di attivazione C-H diverse dalla reazione di idroarilazione di alchini, non sono stati ottenuti risultati incoraggianti.

Questi complessi risultano, infatti, apparentemente inattivi sia nella reazione di idroamminazione di vinil-areni che nella reazione di idroamminazione di alchini la quale risulta oltretutto essere acido-catalizzata.

I complessi dicarbenici presentano attività catalitica nella reazione di Larock in acido trifluoroacetico tuttavia molto inferiore a quella mostrata dal semplice palladio acetato nelle stesse condizioni di reazione. In acido triflico questa reazione risulta essere invece acido-catalizzata.

I risultati ottenuti in questo elaborato hanno consentito di ottimizzare le condizioni di reazione sviluppando in particolare dei protocolli di reazione specifici in funzione del prodotto di reazione desiderato. È stato possibile ridurre, grazie anche all'impiego dei liquidi ionici, la quantità di acido migliorando la pulizia del protocollo di reazione. I liquidi ionici offrono in questa direzione buone prospettive di miglioramento. Esistono infatti liquidi ionici^[30] come quello sotto riportato che in un sistema come quello studiato potrebbero svolgere oltre che la funzione di solvente per la reazione anche quella di acido consentendo di evitare l'impiego di acidi di Brønsted come TFA, HOTf e HBF₄.

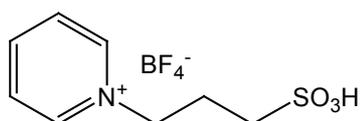


Figura 44. N-propan solfone piridinio tetrafluoroborato [PSPy][BF₄].

Liquidi ionici di questo tipo saranno quindi testati nella reazione di idroarilazione anche per valutare la riciclabilità del sistema sia per quanto riguarda l'acido che il catalizzatore.

Lo studio della reazione di idroarilazione di alchini con complessi dicarbenici di Pd(II) saranno rivolte anche verso un ulteriore chiarimento del meccanismo di reazione. Si vuole infatti capire se nelle condizioni di reazione in cui si lavora la reazione decorre mediante la formazione di un intermedio σ -arilico di palladio (meccanismo proposto da Fujiwara) oppure mediante sostituzione elettrofila

aromatica di tipo Friedel-Crafts da parte dell'alchino sull'arene (meccanismo proposto da Tunge).

Tentativi di confermare ciò per via diretta, ovvero isolando e caratterizzando alcune specie chiave implicate nel ciclo catalitico, non ha portato ad alcun risultato positivo. Risultati interessanti verso un chiarimento del meccanismo di reazione si stanno però ottenendo dallo screening in acido trifluoroacetico di alchini con complessi dicarbenici diversamente ingombrati stericamente.

Sembra che esista una stretta correlazione con tra l'ingombro sterico del complesso e quello dell'alchino: infatti, quando alchini interni con sostituenti stericamente ingombranti reagiscono nella reazione di idroarilazione con pentametilbenzene in presenza di un complesso dicarbenico molto ingombrato stericamente (complesso (7)), le rese osservate sono sempre molto basse.

Questo potrebbe essere imputato al fatto che l'alchino faticchi a coordinarsi al catalizzatore e non venga quindi attivato per la reazione. Una conferma di ciò è data anche dal fatto che le conversioni della reazione descritta sopra aumentano in modo considerevole quando la reazione è catalizzata da un complesso meno ingombrato e meno attivo (**figura 20** pag. 18) del complesso (7), il complesso (5) per esempio. Studi sono tuttora in corso per chiarire ulteriormente questa ipotesi che se venisse confermata lascerebbe presupporre che il meccanismo più plausibile per la reazione di idroarilazione catalizzata da complessi dicarbenici di Pd(II) sia quello proposto da Tunge.

CAPITOLO 5

PARTE SPERIMENTALE

5.1. Strumentazione

Gli spettri NMR sono stati registrati in cloroformio deuterato o dimetilsolfossido deuterato mediante uno spettrometro Bruker Avance 300MHz operante in trasformata di Fourier; i valori di *chemical shift* dei prodotti di reazione non precedentemente riportati in letteratura sono espressi in ppm usando per le misure tetrametilsilano (con CDCl₃) o il picco relativo al dimetilsolfossido non deuterato (DMSO-d₆) come riferimento ¹H NMR. Le molteplicità dei picchi sono espresse come s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), m (multipletto). Le analisi sono state realizzate in ambiente non inerte e a temperatura ambiente.

Le analisi GC/MS sono state effettuate mediante l'uso di uno strumento Varian Saturn 2100 T con colonna capillare avente come fase stazionaria polietilenglicole (100%) e con filtro a quadrupolo. Le condizioni in cui sono state svolte le analisi sono: T_{iniettore} = 220 °C, isoterma a 100 per 60 s, a cui segue riscaldamento fino 200 °C con rampa di temperatura di 20 °C min⁻¹. Il campione iniettato (1 µL) è una soluzione 1:2 del campione usato per l'analisi ¹H NMR in cloroformio.

Per le analisi in assorbimento atomico è stato utilizzato uno spettrofotometro ICP-AAS spectro flame SOPS / N6410 /95 A, mentre le analisi FT-IR sono state svolte utilizzando uno strumento Bruker Tensor 27.

Tutte le sintesi si svolgono in ambiente inerte (Argon) creato tramite tre cicli di vuoto-argon, mantenendo il sistema sotto una leggera pressione mediante una camera d'aria gonfiata con argon.

I prodotti di reazione ottenuti dalle varie sintesi sono stati identificati mediante analisi ¹H NMR o ¹³C-NMR facendo anche riferimento a dati riportati in letteratura per l'interpretazione degli spettri. Nel caso di miscele particolarmente complesse di prodotti di reazione sono state svolte anche analisi GC/MS per l'identificazione dei prodotti. La regiochimica e la stereochimica dei prodotti ottenuti dalle varie sintesi

sono state stabilite sulla base dei valori di *chemical shift* e delle costanti di accoppiamento, mentre nei casi più complicati sono stati acquisiti anche spettri NMR bidimensionali. Dove non altrimenti specificato la determinazione della conversione nonché della selettività di ciascuna delle reazioni svolte è stata determinata mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ prendendo come riferimento il reagente limitante di partenza.

5.2. Solventi e reagenti

CDCl_3	cloroformio- d_1 (99,8%, 0,03% TMS)	Aldrich-Chemie
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	Dimetilsolfossido- d_6 (99%)	Aldrich-Chemie
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	1,2,dicloroetano	Aldrich-Chemie
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Dimetilsolfossido (DMSO)	Fluka
CF_3COOH	acido trifluoroacetico (TFA)	Riedel-de Haën
HBF_4	acido fluoborico	Aldrich-Chemie
HOTf	acido triflico	Fluka
$\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SO}_3$ 20%	oleum 20%	Riedel-de Haën
CHCCOMe	3-butin-2-one (98%)	Aldrich-Chemie
PhCCCO ₂ Et	etil-fenilpropionato (98%)	Aldrich-Chemie
PhCCCH ₃	1-fenil-1-propino (98%)	Aldrich-Chemie
PhCCH	fenilacetilene (98%)	Merck
PhCCPh	difenilacetilene (98%)	Merck
CHCCO ₂ Et	etil propionato (98%)	Aldrich-Chemie
$\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_5$	pentametilbenzene (99%)	Aldrich-Chemie
$\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4$	1,2,4,5-tetrametilbenzene (98%)	Aldrich-Chemie
$\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3$	1,3,5-trimetilbenzene (98%)	Aldrich-Chemie
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$	<i>p</i> -xilene (99%)	Carlo Erba
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$	<i>m</i> -xilene (99%)	Aldrich-Chemie
$\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3(\text{Br})$	2-bromo-1,3,5-trimetilbenzene (98%)	Fluka
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CN})$	benzonitrile	Aldrich-Chemie

$C_6H_5(CHCH_2)$	stirene	Aldrich-Chemie
$C_6H_4(CH_3)(NH_2)$	<i>p</i> -toluidina	Baker
$C_6H_5(CH_3)$	toluene	Fluka
[BMMIM][BF ₄]	1-butil-2,3-dimetilimidazolinio tetrafluoroborato (99%)	Io-li-tec
[BMMIM][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	1-butil-2,3-dimetilimidazolinio bis(trifluorometilsolfonil)imide (99%)	Io-li-tec
[BMMIM][PF ₆]	1-butil-2,3-dimetilimidazolinio esafluorofosfato (99%)	Io-li-tec
[BMMIM][CF ₃ SO ₃]	1-butil-2,3-dimetilimidazolinio triflato (99%)	Io-li-tec
[BMIM][BF ₄]	1-butil-3-metilimidazolinio tetrafluoroborato (99%)	Io-li-tec
[BM ₃ AM][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	butiltrimetilammonio bis(trifluorometilsolfonil)imide (99%)	Io-li-tec
[MOct ₃ AM][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	metiltrioctilmetilammonio bis(trifluorometilsolfonil)imide (98%)	Solvent Innovation
AgTFA	argento trifluoroacetato	Aldrich-Chemie
AgBF ₄	argento tetrafluoroborato	Aldrich-Chemie
AgOTf	argento triflato	Aldrich-Chemie
Na ₂ SO ₄	sodio solfato (97%)	Carlo Erba
Na ₂ CO ₃	sodio carbonato(97%)	Carlo Erba
MgSO ₄	magnesio solfato (97%)	Carlo Erba
NaCl	sodio cloruro	Carlo Erba
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	n-pentano	VWR Prolabo
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	n-esano	VWR Prolabo
CH ₃ CO ₂ Et	acetato di etile	Carlo Erba
CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	etere etilico	Carlo Erba

Pd(TFA) ₂	palladio trifluoroacetato	Aldrich-Chemie
Pd(OAc) ₂	palladio acetato	Aldrich-Chemie
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene	Fluka

5.3. Catalizzatori impiegati

Di seguito vengono riportati tutti i sistemi catalitici che sono stati di volta in volta impiegati nelle prove effettuate in questo lavoro di tesi.

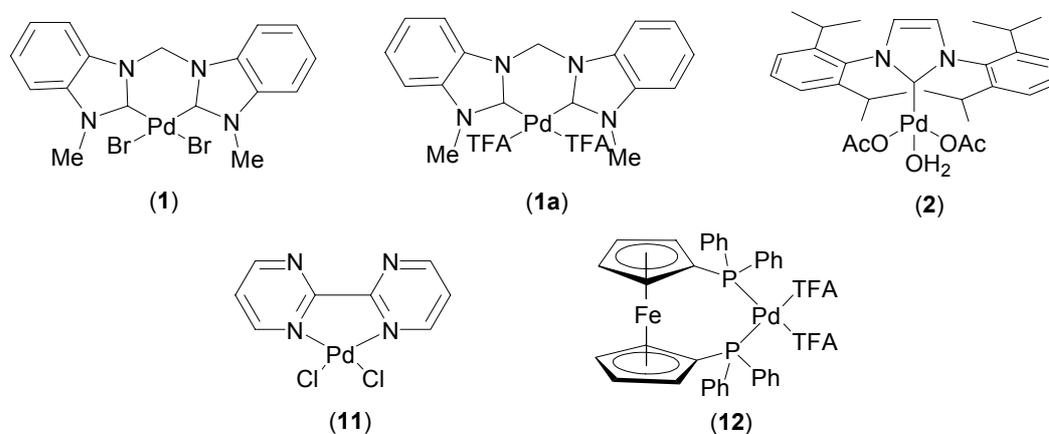


Figura 1. Complesso (1) BIM(Br)₂, complesso (1a) BIM(TFA)₂, complesso (2) PdL(OAc)₂(OH₂), complesso (11) Pd(bpym)Cl₂, complesso (12) (DPPF)Pd(TFA)₂.

Il complesso (1), così come i complessi (1a) e (11), è stato sintetizzato e caratterizzato nei laboratori in cui si è svolto il presente Elaborato di Tesi, e presenta come impurezza due equivalenti di KBF₄, che non sono stati allontanati nel processo di purificazione del prodotto. Il complesso (12) si ipotizza, invece, venga formato *in situ* a partire da Pd(TFA)₂ e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (DPPF), mentre il complesso (2) viene sintetizzato seguendo una procedura riportata in letteratura.

5.4. Studio cinetico della reazione di idroarilazione di Fujiwara catalizzata da complessi dichelanti di Pd(II)

Si riportano di seguito i principali prodotti di reazione che sono stati identificati durante lo studio cinetico della reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato in

presenza di un acido forte. Per quei prodotti di cui non è stata ancora riportata una caratterizzazione in letteratura sono stati caratterizzati in questo lavoro di Tesi mediante $^1\text{H-NMR}$ e/o $^{13}\text{C-NMR}$.

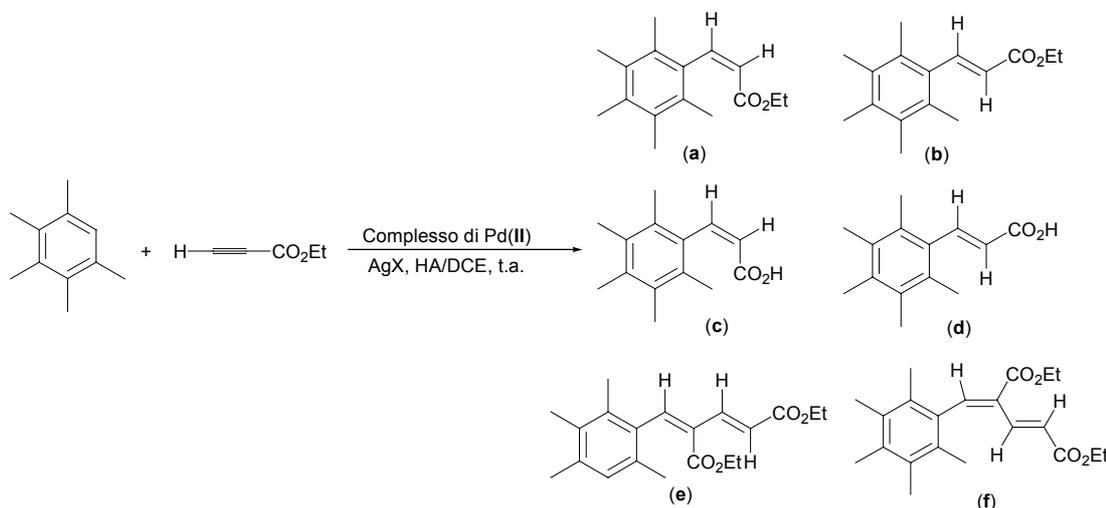


Figura 2. Prodotti della reazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato.

5.4.1. Procedura generale per la reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1) o (11) o (12) allo 0.1 mol% in presenza di un acido forte.

La procedura generale per la determinazione delle curve di conversione riportate nelle **figure 2, 5, 30, 32, 38** del **Capitolo 3** prevede che in un pallone da 100 mL a tre colli vengano introdotti nell'ordine 13.22 mmol di pentametilbenzene, 0.0132 mmol del complesso (1) o del complesso (11) o del complesso (12). Il complesso (12) si ipotizza venga formato *in situ* a partire da 0.0132 mmol di $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ e 0.0132 mmol di DPPF. Solo se si impiegano i complessi (1) o (11) vengono aggiunte 0.0264 mmol di un sale di argento che varia a seconda dell'acido impiegato (AgTFA con TFA, AgBF_4 con HBF_4 o oleum 20% e AgOTf con HOTf). Il sistema viene posto quindi in atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon. Si aggiungono quindi 13.2 mmol di acido(o anche 52.8 mmol con il complesso (11) se si utilizza TFA) e la quantità di 1,2-dicloroetano (6.35 mL) necessaria per realizzare una concentrazione dell'arene 2.1M una volta aggiunto l'acido e l'alchino.

Si lascia agitare il sistema per cinque minuti fino a completa dissoluzione dell'arene e viene quindi introdotto l'alchino (13.2 mmol). Con il complesso (1) vengono

utilizzate anche 26.4 mmol o 39.6 mmol quando si impiega HBF_4 . Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente (o anche a 80 °C con il complesso (**11**)) sotto agitazione e durante il suo decorso vengono effettuati dei prelievi di piccole porzioni da 0.2 ml di soluzione che vengono poi analizzati tramite $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

*5.4.1.2. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con i complessi (**1**) o (**11**) allo 0.1 mol% in acido triflico.*

Operando secondo la procedura generale precedentemente descritta, in un pallone a tre colli da 100 mL vengono introdotti nell'ordine o il complesso (**1**) (10.5 mg, 0.0132 mmol) o il complesso (**11**) (4.4 mg, 0.0132 mmol) e 6.8 mg (0,0264 mmol) di AgOTf . Si aggiungono poi 1.96 g (13,2 mmol) di pentametilbenzene ed il sistema viene posto sotto atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon. Vengono quindi introdotti 1.2 mL (13.2 mmol) di acido triflico, 3.8 mL di 1,2-dicloroetano e si lascia agitare la soluzione per cinque minuti a temperatura ambiente fino a completa dissoluzione dell'arene.

1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato vengono aggiunti al sistema e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente. Durante il suo decorso vengono prelevate piccole porzioni da 0.2 ml di soluzione che sono state analizzate tramite $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Nel caso della prova svolta con il complesso (**1**) la miscela di reazione, terminato lo studio cinetico (dopo 147 h), viene posta in una soluzione satura di NaCl (15 mL) estraendo i prodotti di reazione con etere etilico (3 frazioni da 10 mL). La soluzione organica viene neutralizzata con una soluzione di Na_2CO_3 (15 mL) e quindi anidrificata con Na_2SO_4 . Filtrato l'anidrificante, si allontana il solvente a pressione ridotta e si caratterizza il prodotto mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Una TLC del prodotto ha indicato la presenza di quattro specie che sono state separate mediante colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:acetato di etile 8:1. I prodotti sono stati identificati mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ come: reagente pentametilbenzene^[4b], il prodotto (**a**)^[4b], il prodotto (**b**)^[19] ed il prodotto (**f**).

Con il trattamento basico della soluzione organica vengono allontanati i prodotti di idrolisi, ovvero il prodotto (**c**)^[19] ed il prodotto (**d**)^[19].

Con il complesso (**11**) al termine dello studio cinetico si identificano tutti i prodotti riportati in **figura 2** tranne il prodotto (**e**)^[4b].

Caratterizzazione del prodotto (**f**):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.21 (t, 3H, CH₃), 1.40 (t, 3H, CH₃), 2.04 (s, 6H, 2CH₃), 2.21 (s, 6H, 2CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 4.13 (q, 2H, CH₂), 4.34 (q, 2H, CH₂), 6.56 (d, ³J_{H-H} = 16.2 Hz, 1H, CH(CH)), 7.01 (d, ³J_{H-H} = 16.2 Hz, 1H, CH(CH)), 7.91 (s, 1H, CH).

¹³C{¹H}NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K, ppm): δ 16.2, 16.3, 16.7, 16.8, 17.8 (CH₃), 60.2, 61.2 (CH₂), 122.9, 136.8, 149.1 (CH), 129.7, 130.5, 130.9, 132.7, 135.3 (C), 166.1, 167.4 (C=O).

5.4.1.2.1. Reazione di isomerizzazione del prodotto di doppia inserzione senza o con il complesso (1) allo 0.1 mol% in acido triflico.

In un pallone a 3 colli da 50 mL vengono introdotti 100 mg (0.77 mmol) ca. del prodotto di doppia inserzione (**e**) e, nel caso si usi il complesso (**1**), si aggiungono 10.5 mg (0.0132 mmol) di questo complesso con 6.8 mg (0.0264 mmol) di AgOTf.

Il sistema viene posto in atmosfera inerte di argon e si introducono 0.56 mL (1.19 mL se si utilizza il complesso) di acido triflico e 2.6 mL (5.2 mL se si utilizza il complesso) di 1,2-dicloroetano in modo tale da realizzare un rapporto volumetrico acido:solvente 1:5. La reazione viene quindi lasciata decorrere a temperatura ambiente per 24 h al termine delle quali una porzione da 0.2 mL della miscela di reazione viene analizzata mediante ¹H-NMR (CDCl₃). Che si lavori in presenza o meno del complesso (**1**) si osserva comunque la formazione del prodotto (**f**).

5.4.1.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1) allo 0.1 mol% in oleum 20%.

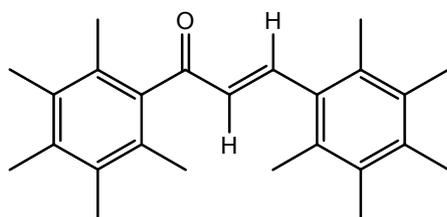
In un pallone a tre colli da 100 mL vengono introdotti nell'ordine il complesso (**1**) (10.5 mg, 0.0132 mmol), 5.2 mg (0,0264 mmol) di AgBF₄ e 1.96 g (13,2 mmol) di pentametilbenzene. Il sistema viene posto sotto atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon. Vengono quindi introdotti 1.2 mL (13.2 mmol) di oleum 20%, 3.8 mL

di 1,2-dicloroetano e si lascia agitare la soluzione per cinque minuti a temperatura ambiente fino a completa dissoluzione dell'arene.

1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato vengono aggiunti al sistema e la reazione viene lasciata decorrere a temperatura ambiente. Durante il suo decorso vengono prelevate piccole porzioni da 0.2 ml di soluzione ed analizzate tramite $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Terminato lo studio cinetico (dopo 166 h), la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto al paragrafo [5.4.1.2.] ed i prodotti sono stati separati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:acetato di etile 8:1. Una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, i prodotti sono stati identificati mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), GC/MS, COSY, NOESY ed HMQC come reagente pentametilbenzene, prodotto (a), prodotto (b) e prodotto (f). Con questo acido si identifica anche un nuovo prodotto di reazione, un vinil-chetone, di cui si riporta la caratterizzazione.

Caratterizzazione del vinil-chetone:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 2.08-2.18 (m, 30H, CH_3), 6.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.5$ Hz, 1H, ($\text{CH}(\text{CO})$), 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.5$ Hz, ($\text{CH}(\text{CH})$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K, ppm): δ 16.0, 16.9, 17.5, 17.6, 17.8 (CH_3), 128.9, 130.8, 132.7, 132.8, 132.9, 135.4, 135.4, 137.8, ($\text{C}(\text{Ar})$), 135.4 ($\text{CH}(\text{CH})$), 149.7 ($\text{CH}(\text{CO})$), 203.0 ($\text{C}=\text{O}$),

GC/MS: 348, 333, 302, 276, 201, 175, 147, 91 m/z.

5.4.2. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con i complessi (1) o (1a) allo 0.1 mol% in HBF_4 al 10 mol%.

La procedura seguita per la determinazione delle curve di conversione riportate in **figura 15** del **Capitolo 3** prevede che in un pallone da 100 mL a tre colli si aggiungano nell'ordine o il complesso (1) (10.5 mg, 0.0132 mmol) o il complesso

(**1a**) (9.4 mg, 0,0132 mmol), 5.2 mg di AgBF₄ (nel caso venga impiegato il complesso (**1**)) e 1.96 g (13,2 mmol) di pentametilbenzene. Il sistema viene quindi posto sotto atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon e si introducono 0.18 mL (1.32 mmol) di HBF₄ e 3.47 mL di 1,2-dicloroetano. Si lascia agitare la soluzione per cinque minuti a temperatura ambiente fino a completa dissoluzione dell'arene e si aggiungono 2.69 mL (26.4 mmol) di etil propiolato. La reazione viene lasciata decorrere a temperatura ambiente e durante il suo decorso vengono prelevate piccole porzioni da 0.2 ml di soluzione ed analizzate tramite ¹H-NMR (CDCl₃). Si identificano il prodotto (**a**) ed il prodotto (**e**).

*5.4.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (**1**) allo 0.1 mol% senza HBF₄.*

La reazione di idroarilazione viene condotta seguendo la stessa procedura ed impiegando le stesse quantità riportate al paragrafo [5.4.1.] per il complesso (**1**), solamente che in questo caso non si utilizza l'acido ed al suo posto si aggiungono 1.8 mL di 1,2 dicloroetano. L'alchino viene aggiunto in quantità equimolare con l'arene. Un volta aggiunti i vari componenti secondo la metodica indicata, si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente (o anche a 80 °C) e si prelevano piccole porzioni (0.2 mL) della miscela di reazione che vengono analizzate mediante ¹H-NMR (CDCl₃).

La reazione non decorre in assenza di acido.

5.4.4. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato senza il complesso di Pd(II) in acido trifluoroacetico.

La reazione di idroarilazione viene condotta seguendo la stessa procedura ed impiegando le stesse quantità riportate al paragrafo [5.4.1.], solamente che in questo caso non si utilizza nessun complesso di Pd(II). Si aggiungono tutti i componenti secondo metodica realizzando un rapporto molare acido:arene 1:1. La reazione viene quindi lasciata decorrere a temperatura ambiente (o anche a 80 °C) sotto agitazione. Durante il suo decorso dei prelievi di piccole porzioni (0.2 mL) della miscela di reazione vengono effettuati ed analizzati mediante ¹H-NMR (CDCl₃). Si identifica il prodotto (**a**) (4% dopo 144 ore).

5.5. Reazione di idroarilazione di Fujiwara con il complesso (1) in acido fluoborico o acido triflico

5.5.1. Procedura generale.

In un pallone a tre colli da 100 mL si introducono 0.0132 mmol del complesso (1), 0.0264 mmol di AgBF_4 , l'arene (13.2 mmol, se solido) e l'alchino (13.2 mmol, se solido). Successivamente in atmosfera inerte di argon si aggiungono nell'ordine HBF_4 (13.2 mmol), 1,2-dicloroetano e l'arene (13.2 mmol, se liquido). Dopo 5 minuti di agitazione a temperatura ambiente per favorire l'omogeneizzazione del sistema, viene aggiunto l'alchino (13.2 mmol, se liquido) e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente.

Piccole porzioni (0.2 mL) della miscela di reazione vengono prelevate a 5h, 24 h, 48 h ed analizzate mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). Passate le 48 ore di reazione la miscela viene posta in una soluzione satura di NaCl (15 mL) ed i prodotti di reazione vengono estratti con etere etilico. La fase organica viene successivamente neutralizzata con una soluzione di Na_2CO_3 (due frazioni da 10 mL) ed anidrificata con Na_2SO_4 . Filtrato l'anidrificante, si allontana il solvente a pressione ridotta e si caratterizza il prodotto ottenuto mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

5.5.2. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e pentametilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Secondo la procedura precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 e 1,96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 3.2 mL (o 1.8 mL con 2 eq. di alchino) di 1,2-dicloroetano. Una volta disciolto l'arene vengono aggiunti 1.35 mL (13.2 mmol) o 2.69 mL (26.4 mmol) di etil propiolato.

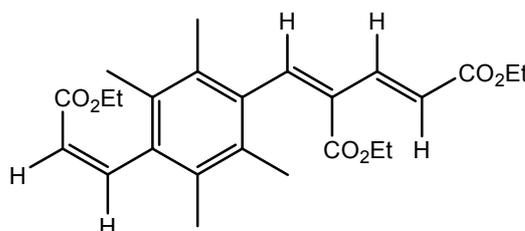
Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente e si effettuano a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Dallo spettro acquisito a 24 ore si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione (a) (7%) (12% con 2 eq. di alchino) ed il prodotto di doppia inserzione (e) (43%) (74% con 2 eq. di alchino).

5.5.3. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 1,2,4,5-tetrametilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Operando secondo la metodologia precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 e 1,77 g (13.2 mmol) di 1,2,4,5-tetrametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 3.2 mL di 1,2-diclororetano. Una volta disciolto l'arene vengono aggiunti 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando ai tempi sopra indicati dei prelievi che vengono analizzati mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Passate le 48 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto ed i prodotti separati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) e GC/MS. La miscela finale risulta quindi composta da reagente 1,2,4,5-tetrametilbenzene^[4b] (54%), dal prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (3%), dal prodotto di doppia inserzione^[4b] (36%), dal prodotto di doppia idroarilazione^[31] (1%) e da un nuovo prodotto (7%) di cui si riporta la caratterizzazione.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 0.92 (t, 3H, CH_3), 1.12 (t, 3H, CH_3), 1.27 (t, 3H, CH_3), 2.10 (s, 12H, 4 CH_3), 3.95-4.05 (2q, 4H, 2 CH_2), 4.24 (q, 2H, CH_2), 6.14 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 11.7$ Hz), 6.20 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 7.02 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 11.7$ Hz), 7.24 (s, 1H, CH), 7.47 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

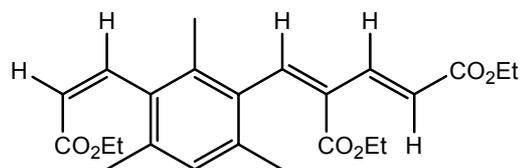
5.5.4. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 1,3,5-trimetilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Secondo la procedura precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1) e 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 vengono posti in un pallone sotto atmosfera inerte di argon. Nel sistema vengono introdotti poi nell'ordine 1.84 mL (13.2 mmol) di 1,3,5-trimetilbenzene, 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 1.3 mL di 1,2-dicloroetano solo se si lavora con 1 eq. di alchino. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.35 mL (13.2 mmol) o 2.69 mL (26.4 mmol) di etil propiolato.

Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente e si effettuano a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

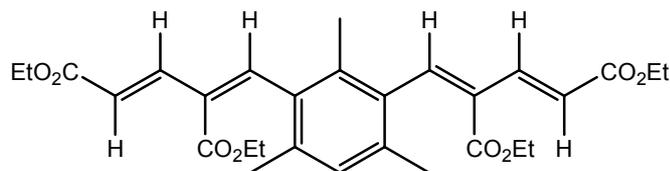
Passate le 48 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto nella procedura generale ed i prodotti vengono purificati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) e GC/MS, come reagente 1,3,5-trimetilbenzene^[4b] (57%) (24% con 2 eq. di alchino), prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (2%) (5% con 2 eq. di alchino), prodotto di doppia inserzione^[4b] (38%) (55% con 2 eq. di alchino), prodotto di doppia idroarilazione^[4b] (3%) (0% con 2 eq. di alchino), ed un nuovo prodotto di cui si riporta la caratterizzazione (5%) (7% con 2 eq. di alchino). Operando con due equivalenti di alchino si identifica anche il prodotto di doppia inserzione in posizione 2 e 6 (9%).

Caratterizzazione nuovo prodotto:



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 0.96 (t, 3H, CH_3), 1.15 (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.15 (s, 6H, 2 CH_3), 3.98-4.07 (2q, 4H, 2 CH_2), 4.23 (q, 2H, CH_2), 6.11 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 11.7$ Hz), 6.21 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 6.88 (s, 1H, CH), 6.94 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 11.7$ Hz), 7.16 (s, 1H, CH), 7.45 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

Caratterizzazione prodotto di doppia inserzione in posizione 2 e 6:



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 0.99 (t, 6H, 2 CH_3), 1.30 (t, 6H, 2 CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.15 (s, 6H, 2 CH_3), 4.04 (q, 4H, 2 CH_2), 4.26 (q, 4H, 2 CH_2), 6.19 (d, 2H, 2 $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 6.87 (s, 1H, CH), 7.12 (s, 2H, 2CH), 7.45 (d, 2H, 2 $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

5.5.5. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e *p*-xilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 o HOTf.

Secondo la procedura precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1) e 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 vengono posti in un pallone sotto atmosfera inerte di argon. Nel sistema vengono introdotti poi nell'ordine 1.63 mL (13.2 mmol) di *p*-xilene, 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico (o 1.2 mL di acido triflico) e 1.5 mL (o 2.2 mL con HOTf) di 1,2-diclororetano. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando a 5 h, 24 h e 48 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

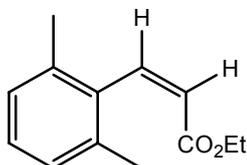
Dallo spettro acquisito a 48 h si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (4% in HBF_4 e 1% in HOTf) ed il prodotto di doppia inserzione^[4b] (4% in HBF_4 e 2% in HOTf).

5.5.6. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e *m*-xilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Secondo la metodologia precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1) e 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 vengono posti in un pallone sotto atmosfera inerte di argon. Nel sistema vengono introdotti poi nell'ordine 1.62 mL (13.2 mmol) di *m*-xilene, 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 1.5 mL di 1,2-diclororetano. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

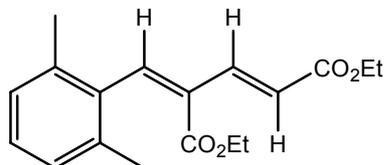
Passate le 24 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto nella procedura generale ed i prodotti vengono purificati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), come reagente 1,3,5-trimetilbenzene^[4b] (57%), prodotto di *trans*-idroarilazione (3%), prodotto di doppia inserzione in posizione 2 (8%) ed in posizione 6 (4%) ed un addotto arene:alchino 2:1 (7%).

Caratterizzazione prodotto di *trans*-idroarilazione:



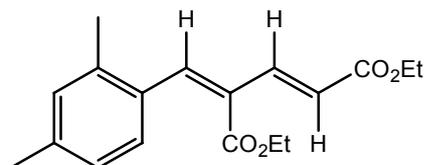
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.04 (t, 3H, CH₃), 2.18 (s, 6H, 2CH₃), 4.03 (q, 2H, CH₂), 6.09 (d, 1H, CH(CH)), $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz), 6.89-7.27 (m, 4H, Ar + CH(CH)).

Caratterizzazione prodotto di doppia inserzione in posizione 2:



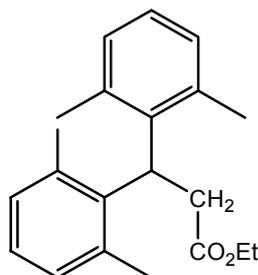
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 0.84 (t, 3H, CH₃), 1.15 (t, 3H, CH₃), 2.15 (s, 6H, 2CH₃), 3.95 (q, 2H, CH₂), 4.21 (q, 2H, CH₂), 6.23 (d, 1H, CH(CH)), $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 6.98-7.12 (m, 3H, Ar), 7.17 (s, 1H, CH), 7.45 (d, 1H, CH(CH)), $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

Caratterizzazione prodotto di doppia inserzione in posizione 6:



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.18 (t, 3H, CH_3), 1.31 (t, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.10 (q, 2H, CH_2), 4.23 (q, 2H, CH_2), 6.29 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 6.89-7.27 (m, 4H, Ar + CH), 7.93 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

Caratterizzazione adotto arene/alchino 1/2:



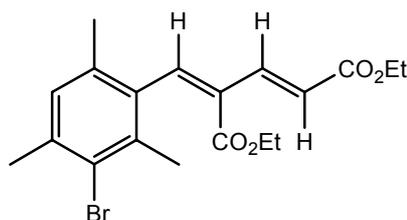
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.13 (t, 3H, CH_3), 2.25 (bs, 6H, 2 CH_3), 2.84 (d, 2H, CH_2CH , $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz), 4.01 (q, 2H, CH_2), 4.78 (t, 1H, CHCH_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz), 6.85-7.10 (m, 6H, Ar).

5.5.7. Reazione di idroarilazione tra etil propiolato e 2-bromo-1,3,5-trimetilbenzene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Secondo la procedura generale descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1) e 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 vengono posti in un pallone sotto atmosfera inerte di argon. Nel sistema vengono introdotti poi nell'ordine 2.02 mL (13.2 mmol) di 2-bromo-1,3,5-trimetilbenzene, 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 1.5 mL di 1,2-diclororetano. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando ai tempi indicati dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

Dallo spettro acquisito a 48 h si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (4%) ed il prodotto di doppia inserzione (9%).

Caratterizzazione prodotto di doppia inserzione:



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 0.89 (t, 3H, CH_3), 1.36 (t, 3H, CH_3), 2.10–2.36 (3s, 9H, 3 CH_3), 4.10–4.29 (q, 4H, 2 CH_2), 6.26 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 6.92 (s, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, CH), 7.49 (d, 1H, $\text{CH}(\text{CH})$, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz).

5.5.8. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e fenil-acetilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Operando secondo la metodica precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 e 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 3 mL di 1,2-diclororetano. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.45 mL (13.2 mmol) di fenil-acetilene.

Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente e si effettuano a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

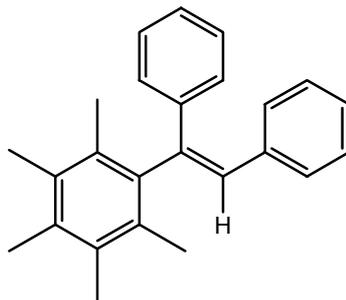
Dallo spettro acquisito a 24 ore si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (50%) ed il prodotto di idratazione dell'alchino^[19] (34%).

5.5.9. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e difenil-acetilene con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Operando secondo la metodica precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 , 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene e 2.38 g (13.2 mmol) di difenil-acetilene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 4.5 mL di 1,2-diclororetano. Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente e si effettuano a 5 h, 24 h e 48 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

Passate le 48 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto nella procedura generale ed i prodotti ottenuti vengono purificati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi ^1H -NMR (CDCl_3) e GC/MS, come l'isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] di cui è riportata la caratterizzazione (42%) ed il prodotto di idratazione dell'alchino^[19].

Caratterizzazione isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 2.02 (s, 6H, 2 CH_3), 2.20 (s, 6H, 2 CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 7.06-7.50 (m, 11H, Ph + CH).

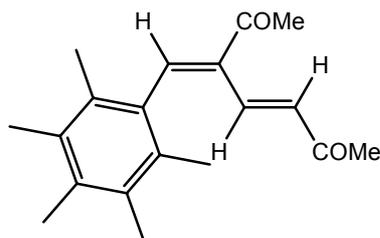
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 298 K, ppm): δ 15.9, 16.2, 17.2, (CH_3) 126.2, 126.7, 127.1, 127.8, 128.1, 128.3, 128.6, 131.1, 132.7, 133.9, 136.3, 137.6, 141.7, 142.2 (CH, C).

5.5.10. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e 3-butin-2-one con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Operando secondo la metodica precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 , e 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 3.5 mL di 1,2-dicloroetano. Si introducono quindi secondo metodica 1.04 mL (13.2 mmol) di 3-butin-2-one e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Passate le 24 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto nella procedura generale ed i prodotti vengono purificati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) e GC/MS, come il prodotto di *cis*-idroarilazione^[4b] (47%) ed il prodotto di doppia inserzione (16%).

Caratterizzazione del prodotto di doppia inserzione:



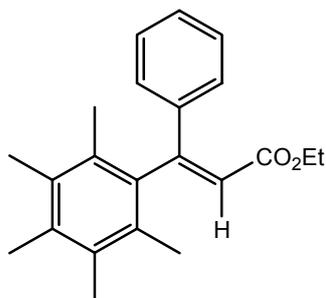
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 2.21-2.40 (m, 21H, 7 CH_3), 6.73 (d, 1H, CH(CH), $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, CH(CH), $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz), 8.92 (s, 1H, CH).

5.5.11. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil-fenilpropiolato con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .

Operando secondo la metodica precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 , e 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 2.3 mL di 1,2-diclororetano. Si introducono quindi secondo metodica 2.18 mL (13.2 mmol) di etil-fenilpropiolato e si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente effettuando a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

Passate le 24 ore di reazione la miscela di reazione viene sottoposta al trattamento basico descritto nella procedura generale ed i prodotti vengono purificati mediante una colonna cromatografica usando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente a pressione ridotta, mediante analisi ^1H -NMR (CDCl_3) e GC/MS, come il prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (20%), l'isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione (3%), il prodotto di idratazione dell'alchino^[19] ed altri due prodotti non ben identificati presenti in una quantità pari al 23% ca.

Caratterizzazione isomero del prodotto di *trans*-idroarilazione:



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.18 (t, 3H, CH_3), 2.01 (s, 6H, 2 CH_3), 2.18 (s, 6H, 2 CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 4.13 (q, 2H, CH_2), 5.87 (s, 1H, CH), 7.21-7.37 (m, 5H, CH).

5.5.12. *Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed 1-fenil-1-propino con (1) allo 0.1 mol% in HBF_4 .*

Operando secondo la metodica precedentemente descritta 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (1), 5.2 mg (0.0264 mmol) di AgBF_4 e 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene vengono sciolti in 1.8 mL (13.2 mmol) di acido fluoborico e 2.8 mL di 1,2-dicloroetano. Si aggiungono quindi secondo metodica 1.65 mL (13.2 mmol) di 1-fenil-1-propino.

Si lascia decorrere la reazione a temperatura ambiente e si effettuano a 5 h e 24 h dei prelievi che vengono analizzati mediante ^1H -NMR (CDCl_3).

Dallo spettro acquisito a 24 ore si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione^[4b] (44%) ed il prodotto di idratazione dell'alchino^[19] (36%).

5.6. Reazione di idroarilazione di Fujiwara catalizzata da un complesso dicarbenico di Pd(II) in presenza di liquido ionico

5.6.1. *Studio cinetico della reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene ed etil propiolato con il complesso (1a) o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ allo 0.1 mol% in TFA e liquidi ionici diversi.*

La procedura per la determinazione delle curve di conversione, riportate nelle figure 22 e 23 del Capitolo 3, prevede che in un pallone da 100 mL a tre colli si introducano 9.4 mg (0.0132 mmol) del complesso (1a) o 2.9 mg di $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene e il liquido ionico (se solido a t.a.).

Il sistema viene posto sotto atmosfera inerte di argon attraverso tre cicli vuoto-argon e si introducono quindi 1 mL (13.2 mmol) di acido trifluoroacetico, 1 mL di 1,2-dicloroetano e 3 mL di liquido ionico (se liquido a t.a.). I liquidi ionici impiegati nei vari test sono di seguito indicati e, dove non altrimenti specificato, è sempre stato impiegato il complesso (1a).

- 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio tetrafluoroborato (liquido a t.a.)

- 1-butil-3-metilimidazolinio tetrafluoroborato (liquido a t.a.)
- 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio bis(trifluorometilsolfonil)imide (liquido a t.a.)
- butiltrimetilammonio bis(trifluorometilsolfonil)imide (liquido a t.a., anche con Pd(OAc)₂)
- metiltriottilmetilammonio bis(trifluorometilsolfonil)imide (liquido a t.a.)
- 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio esafluorofosfato (liquido a t.a.)
- 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio triflato (solido a t.a.)

Il sistema viene mantenuto sotto agitazione a temperatura ambiente (t.a.) per cinque minuti cioè fino a completa dissoluzione dell'arene se si utilizza un liquido ionico liquido a t.a.; in caso contrario si riscalda la miscela a 40 °C finché tutto il liquido ionico si scioglie, dopodiché si riporta il sistema a t.a. mantenendo sempre in agitazione la soluzione. In ogni caso si nota la formazione di un sistema bifasico vista l'immiscibilità del liquido ionico con 1,2-dicloroetano.

Si aggiungono infine 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a t.a. effettuando a 4 h, 23 h, 48 h dei prelievi di piccole porzioni (0.2 mL) di soluzione che vengono analizzate mediante ¹H-NMR (DMSO-d₆).

I prodotti di reazione osservati sono: il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) ed il prodotto di doppia inserzione (**e**).

5.6.2. Studio cinetico della reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e etil propiolato con i complessi (**1**) o (**1a**) allo 0.1 mol% in HBF₄ o HOTf e liquido ionico.

Operando secondo la metodologia descritta nel paragrafo [5.6.1.], 10.5 mg (0.0132 mmol) del complesso (**1**) con 6.8 mg (0.0264 mmol) di AgOTf (o 9.4 mg (0.0132 mmol) del complesso (**2**)) vengono disciolti assieme a 1.96 g (13.2 mmol) di pentametilbenzene in 1.2 mL (13.2 mmol) di acido triflico o 1.8 mL (13.2 mmol) di HBF₄, 1 mL di 1,2-dicloroetano e 3 mL di 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio bis(trifluorometilsolfonil)imide. Si nota la formazione di un sistema bifasico vista l'immiscibilità del liquido ionico con 1,2-dicloroetano.

Si aggiungono infine 1.35 mL (13.2 mmol) di etil propiolato e si lascia decorrere la reazione a t.a. effettuando a 4 h, 23 h, 48 h dei prelievi di piccole porzioni (0.2 mL) di soluzione che vengono analizzate mediante ¹H-NMR (DMSO-d₆).

Con HBF_4 ed i complessi (**1**) o (**1a**) si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) ed il prodotto di doppia inserzione (**e**), mentre con HOTf si identificano oltre ai due prodotti precedenti ed ai corrispondenti isomeri, (**b**) ed (**f**), anche i prodotti di idrolisi (**c**) e (**d**).

5.6.3. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e etil propiolato con il complesso (2) allo 0.1 mol% in TFA e liquido ionico. Prova di riciclo.

1° ciclo

Si ripete la reazione di idroarilazione con le stesse quantità e seguendo la stessa procedura indicata nel paragrafo [5.6.1.] utilizzando il complesso (**1a**) e 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio bis(trifluorometilsolfonil)imide come liquido ionico.

In questo caso non si effettuano prelievi, ma, passate le 48 ore di reazione, la miscela di reazione viene estratta con pentano (4 frazioni da 10 mL) e la fase organica così ottenuta viene titolata con una soluzione 1 M di KOH utilizzando fenolftaleina come indicatore. I 9 mL di titolante consumati indicano che con il pentano vengono estratti 0.7 mL di TFA.

Dopo titolazione la fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 e, filtrato l'anidrificante, si allontana il solvente a pressione ridotta ottenendo un olio giallo che viene caratterizzato mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). Si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) (63%) ed il prodotto di doppia inserzione (**e**) (10%). Conversione (83%).

2° ciclo

Si ripete la reazione di idroarilazione introducendo nel pallone di reazione l'alchino e l'arene disciolto in 1 mL di 1,2-dicloroetano nelle quantità indicate nel paragrafo [5.6.1.] riutilizzando il liquido ionico ed il catalizzatore trattenuto al suo interno recuperati dal primo ciclo.

Passate le 48 ore di reazione a temperatura ambiente la miscela di reazione viene nuovamente estratta con pentano (4 frazioni da 10 mL). La fase organica viene sottoposta al trattamento basico descritto al paragrafo [5.5.1.] Filtrato l'anidrificante ed allontanato il solvente a pressione ridotta l'olio giallo ottenuto viene caratterizzato

mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). Si identificano il prodotto di *trans*-idroarilazione (**a**) (53%) ed il prodotto di doppia inserzione (**e**) (9%). Conversione (62%).

5.6.4. Reazione di idroarilazione tra pentametilbenzene e etil propiolato con il complesso (1a) allo 0.1 mol% in TFA e liquido ionico. Prova di rilascio di Pd.

Si ripete la reazione di idroarilazione con le stesse quantità e seguendo la stessa procedura indicata nel paragrafo [5.6.1.] utilizzando il complesso (**1a**) e 1-butil-2,3-dimetilimidazolinio bis(trifluorometilsolfonil)imide come liquido ionico.

In questo caso non si effettuano prelievi, ma, passate le 48 ore di reazione, la miscela di reazione viene estratta con pentano (4 frazioni da 10 mL) e riunite le frazioni si allontana il solvente a pressione ridotta. Il residuo ottenuto viene disciolto in 20 mL di acqua regia e lasciato così agitare a 80 °C. Al termine delle due ore si riporta la soluzione a temperatura ambiente e la si estrae con etere etilico (2 frazioni da 10 mL). La fase acquosa viene diluita a 100 mL con acqua deionizzata e si determina il suo contenuto di palladio mediante analisi ICP-AAS. Si trova un contenuto di palladio di 621 ppb. Le estrazioni con pentano dei reagenti e dei prodotti dalla miscela di reazione comportano una perdita di un 4% (414 μg) di catalizzatore rispetto a quello di partenza (9.4 mg).

5.7. Reazione di idroamminazione di doppi o tripli legami catalizzata da complessi carbenici di Pd(II)

5.7.1. Procedura generale.

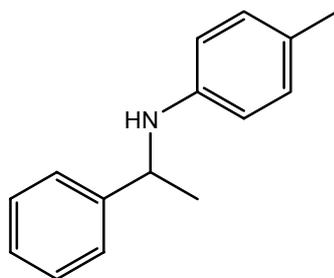
In un tubo di schlenk vengono introdotte 0.02 mmol del complesso di Pd(II) ed 1 mmol di *p*-toluidina; il sistema viene posto sotto atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon. Si introducono quindi nell'ordine 0.5 mL di toluene, 1.5 mmol di un alchene (o di un alchino) e 0.2 mmol di acido triflico. Dopo aver agitato la miscela fino a completa dissoluzione dei componenti solidi, si lascia decorrere la reazione sotto agitazione a 100 °C per 15 ore al termine delle quali una piccola porzione (0.2 mL) della miscela di reazione, riportata a temperatura ambiente, viene prelevata ed analizzata mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

5.7.2. *Reazione di idroamminazione tra p-toluidina e stirene con il complesso (12) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.*

Operando secondo la procedura precedentemente descritta in un tubo di schelenk si introducono 107.2 mg (1 mmol) di *p*-toluidina con 6.6 mg (0.02 mmol) di Pd(TFA)₂ e 11.1 mg (0.02 mmol) di 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (DPPF) per permettere la formazione del complesso (**12**) *in situ*. Si aggiungono poi in atmosfera inerte 0.5 mL di toluene, 172 µL (1.5 mmol) di stirene e 17.7 µL (0.2 mmol) di acido triflico.

Si lascia quindi decorrere la reazione a 100 °C per 15 ore al termine delle quali secondo la modalità sopra descritta ed una piccola quantità della miscela dei reazione viene analizzata mediante ¹H-NMR (CDCl₃). Si identificano il reagente *p*-toluidina (6%) ed il prodotto di idroamminazione (94%).

Caratterizzazione prodotto di idroamminazione:



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.47 (d, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 4.49 (q, 1H, NH), 6.56 (d, 2H, 2CH), ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 6.83 (d, 2H, 2CH, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 7.16-7.52 (m, 5H, 5CH).

5.7.3. *Reazione di idroamminazione tra p-toluidina e stirene con i complessi (1a) o (2) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.*

Seguendo la metodologia generale sopra riportata, 14.2 mg (0.02 mmol) del complesso (**1a**) o 12.6 mg (0.02 mol) del complesso (**2**) vengono disciolti con 107.2 mg (1 mmol) di *p*-toluidina in 0.5 mL di toluene, 172 µL (1.5 mmol) di stirene e 17.7 µL (0.2 mmol) di acido triflico. Si lascia così decorrere la reazione a 100 °C (o anche a temperatura ambiente con il complesso (**1a**)) sotto agitazione per 15 ore al termine delle quali, secondo la modalità sopra descritta, una piccola quanta della miscela dei reazione viene analizzata mediante ¹H-NMR (CDCl₃). Conversione 0%.

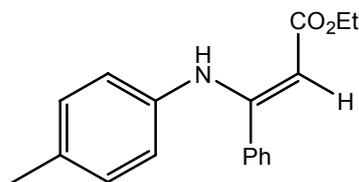
5.7.4. Reazione di idroamminazione tra *p*-toluidina e etil-fenilpropiolato con il complesso (**1a**) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.

Seguendo la metodologia generale sopra riportata, 14.2 mg (0.02 mmol) del complesso (**1a**) e 107.2 mg (1 mmol) di *p*-toluidina vengono disciolti in 0.5 mL di toluene, 247.7 μ L (1.5 mmol) di etil-fenilpropiolato e 17.7 μ L (0.2 mmol) di acido triflico. Si lascia così decorrere la reazione a 100 °C sotto agitazione per 15 ore.

La miscela di reazione viene quindi riportata a temperatura ambiente ed estratta con etere etilico (2 frazioni da 10 mL); la fase organica così ottenuta viene neutralizzata con una soluzione di Na₂CO₃. La fase eterea viene anidrificata con Na₂SO₄ e, filtrato l'anidrificante, si allontana il solvente organico a pressione ridotta. L'olio ottenuto viene caratterizzato mediante ¹H-NMR (CDCl₃) ed i prodotti separati mediante colonna cromatografica utilizzando come fase stazionaria silica gel 60 e come eluente una miscela esano:etere etilico 9:1.

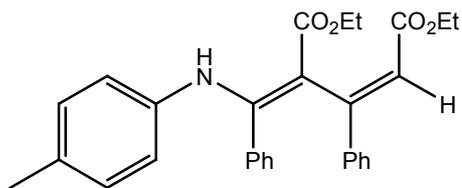
I prodotti sono stati identificati, una volta allontanato il solvente organico a pressione ridotta, mediante analisi ¹H-NMR (CDCl₃), ¹³C-NMR (CDCl₃), COSY, NOESY HMQC. La miscela finale risulta quindi composta dal prodotto di idroamminazione arene:alchino 1:1 (19% (53 mg)), dal prodotto di idroamminazione arene:alchino 1:2 (20% (91 mg)) ed dal prodotto di idratazione dell'alchino (18% (35 mg)). Le rese sono state calcolate per resa isolata una volta che i prodotti sono stati purificati in colonna.

Caratterizzazione prodotto di idroamminazione arene:alchino 1:1



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.31 (t, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 4.19 (q, 2H, CH₂), 4.95 (s, 1H, CH), 6.55 (d, 2H, 2CH, ³J_{H-H} = 6.0 Hz), 6.86 (d, 2H, 2CH, ³J_{H-H} = 6.0 Hz), 7.24-7.44 (m, 5H, 5CH), 10.25 (s, 1H, NH).

Caratterizzazione prodotto di idroamminazione arene:alchino 1:2



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.07 (t, 3H, CH_3), 1.28 (t, 3H, CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3), 4.15 (2q, 4H, 2CH_2), 6.04 (s, 1H, CH), 6.50 (d, 2H, 2CH , $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 6.87 (d, 2H, 2CH , $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 6.96-7.38 (m, 10H, 10CH), 11.28 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 298 K, ppm): δ 14.2, 14.3, 20.6, 59.5, 59.7, 99.1, 120.1, 122.7, 127.2, 127.5, 127.8, 128.2, 128.4, 129.0, 129.1, 132.7, 134.5, 137.4, 142.7, 152.7, 158.0, 166.3, 169.2.

5.7.5. *Reazione di idroamminazione tra p-toluidina e 1-fenil-1-propino con il complesso (1a) al 2 mol% in acido triflico al 20 mol% per 15 ore a 100 °C.*

Seguendo la metodologia generale sopra riportata, 14.2 mg (0.02 mmol) del complesso (1a) e 107.2 mg (1 mmol) di p-toluidina vengono disciolti in 0.5 mL di toluene, 187.8 μL (1.5 mmol) di 1-feni-1-propino e 17.7 μL (0.2 mmol) di acido triflico. Disciolti i reagenti solidi, si lascia decorrere la reazione a 100 °C sotto agitazione per 15 ore al termine delle quali, secondo la modalità sopra descritta, una piccola quantità della miscela dei reazione viene analizzata mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). Conversione 0%.

5.8. Reazione di addizione di areni a nitrili mediante attivazione C-H catalizzata da complessi carbenici di Pd(II)

5.8.1. *Reazione tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile con Pd(OAc) $_2$ o i complessi (1), (1a) o (2) al 5 mol% in acido trifluoroacetico per 24 ore a 75 °C.*

In un tubo di schlenck vengono introdotte 0.05 mmol di Pd(OAc) $_2$ o un complesso di Pd(II) scelto tra i complessi (1), (1a) e (2) (con il complesso (1) si aggiungono anche 0.1 mmol di AgTFA o AgBF $_4$). Il sistema viene posto sotto atmosfera inerte di argon con tre cicli vuoto-argon.

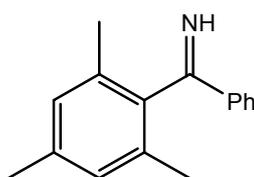
Si introducono quindi nell'ordine 277 μL (2 mmol) di 1,3,5-trimetilbenzene, 102 μL (1 mmol) di benzonitrile, 2.5 mL di acido trifluoroacetico ed in alcuni casi 10 μL (0.14 mmol) o 142 μL (2 mmol) di dimetilsolfossido (DMSO) come additivo.

La miscela viene lasciata agitare a temperatura ambiente per cinque minuti fino a completa dissoluzione del complesso. Si porta quindi il sistema a 75 °C e si lascia decorrere la reazione a questa temperatura per 24 ore sotto agitazione.

Terminata la reazione e riportata a temperatura ambiente la miscela, una piccola porzione (0.2 mL) della miscela di reazione viene prelevata ed analizzata mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). Si identifica la chetimina come prodotto di reazione con le seguenti rese.

Prova	Sistema catalitico 5 mol%	Additivo (DMSO, mmol)	Resa (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2	76
2	Complesso (1a)	2	16
3	Complesso (1a)	0.14	25
4	Complesso (1a)	-	10
5	Complesso (1), AgTFA	-	30
6	Complesso (1), AgBF_4	-	32
7	Complesso (1), AgTFA	0.14	34
8	AgBF_4	-	0
9	Complesso (2)	2	2
10	Complesso (2)	0.14	2

Caratterizzazione della chetimina:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 2.05 (s, 6H, 2 CH_3), 2.29 (t, 3H, CH_3), 6.90 (s, 2H, 2CH), 7.33-7.71 (m, 5H, 5CH), 9.43 (s, 1H, NH).

5.8.2. Reazione tra 1,3,5-trimetilbenzene e benzonitrile senza oppure con il complesso (**1**) al 5 mol% in acido triflico per 24 ore a 75 °C.

In un tubo di schlenk vengono introdotti 39.7 mg (0.05 mmol) del complesso (**1**) con 25.7 mg (0.1 mmol) di AgOTf oppure non si introduce nessun complesso di palladio

e si pone direttamente il sistema sotto atmosfera inerte di argon con tre ciclo vuoto-argon.

<i>Prova</i>	<i>Sistema catalitico (5 mol%)</i>	<i>Additivo (DMSO, mmol)</i>
<i>1</i>	Complesso (1) , AgOTf	0.14
<i>2</i>	Complesso (1) , AgOTf	-
<i>3</i>	-	-

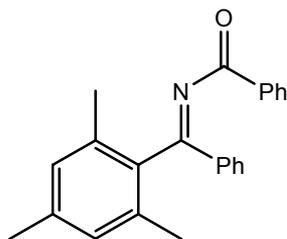
Si introducono quindi nell'ordine 277 μL (2 mmol) di 1,3,5-trimetilbenzene, 102 μL (1 mmol) di benzonitrile, 2.9 mL di acido triflico ed in alcuni casi 10 μL (0.14 mmol) di dimetilsolfossido (DMSO) come additivo.

La miscela viene lasciata agitare a temperatura ambiente per cinque minuti fino a completa dissoluzione del complesso. Si porta quindi il sistema a 75 °C e si lascia decorrere la reazione a questa temperatura per 24 ore sotto agitazione.

Terminata la reazione e riportata a temperatura ambiente la miscela, si porta a neutralità la soluzione con l'aggiunta di una soluzione di Na_2CO_3 (20 mL) finché non si osserva più lo sviluppo di CO_2 dal sistema. La miscela risultante viene estratta con etere etilico (tre frazioni da 10 mL) e si anidrifica con MgSO_4 la soluzione organica così ottenuta. Filtrato l'anidrificante, si allontana il solvente organico a pressione ridotta ed il residuo ottenuto viene caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3).

Una TLC del prodotto ottenuto ha evidenziato la presenza di quattro specie che sono state separate mediante colonna cromatografica usando silica gel 60 come fase stazionaria ed una miscela esano:etere etilico 9:1. I prodotti sono stati identificati, allontanato l'eluente a pressione ridotta, mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), GC/MS o FT-IR come reagente 1,3,5-trimetilbenzene, un sottoprodotto di reazione del 1,3,5-trimetilbenzene con se stesso, la chetimina (57% (127 mg) prova 1, 60% (134 mg) prova 2, 43% (96 mg) prova 3) ed un addotto 1,3,5-trimetilbenzene:benzonitrile 1:2 (4% (13 mg) prova 1, 16% (52 mg) prova 2, 13% (43 mg) prova 3). Le rese in questo caso sono state calcolate per resa isolata una volta che i prodotti sono stati purificati in colonna.

Caratterizzazione addotto 1,3,5-trimetilbenzene:benzonitrile 1:2.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K, ppm): δ 1.87 (s, 6H, 2 CH_3), 2.26 (t, 3H, CH_3), 6.78 (s, 2H, 2CH), 7.27-7.79 (m, 10H, 10CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 298 K, ppm): δ 19.9, 21.1, 127.4, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 130.6, 131.6, 132.3, 134.5, 135.8, 137.2, 138.2, 168.3, 172.3.

GC/MS: Si rompe in colonna. Si osservano due frammenti: 105, 77, 51 e 223, 207, 192, 178, 103, 91, 77, 51.

FT-IR: (CHCl_3 , cm^{-1}): 1793 (C=O), 2255 (C=N).

CAPITOLO 6

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. de Meijere, F. Diederichs (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; 2nd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- [2] S. Murai, K. Kakikuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [3] a) P. W. N. M. van Leeuwen, M. D. K. Boele, G. P.F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586; b) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512.
- [4] a) C. Jia, D. Dongguo, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992; b) C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252; c) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633.
- [5] R. Li, L. Jang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973.
- [6] a) D. G. Cuadrado, P. Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880; b) L. C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581; c) L. C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253.
- [7] J. A. Tunge, L. N. Foresee, *Organometallics*, **2005**, *24*, 6440.
- [8] a) J. Oyamada, T. Kitamura, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1430; b) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3823; c) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6918; J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12754.
- [9] a) M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485; b) Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.
- [10] a) R. Li, S. R. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2219; b) T. Tsuchimoto, T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2000**, 1573.

- [11] a) C. E. Song, D.-u. Jung, S. Y. Chung, E. J. Roh, S.-g. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6183; b) M. Y. Yoon, J. H. Kim, D. S. Choi, U. S. Shin, J. Y. Lee, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1725.
- [12] a) F. Glorius (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Topics in Organometallic Chemistry vol. 21, Springer, Heidelberg, **2007**; b) S.P. Nolan (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- [13] a) S. Ahrens, E. Herdtweck, S. Gontal, T. Strassner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1268; b) M Muehlhofer, T. Strassner, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1745.
- [14] M. S. Viciu, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2004**, *23*, 3752.
- [15] a) A. Biffis, C. Tubaro, G. Buscemi, M. Basato, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 189; b) A. Biffis, C. Tubaro, G. Buscemi, M. Basato, *Catal. Today*, in stampa.
- [16] a) C. Tubaro, A. Biffis, M. Basato, F. Benetollo, K. J. Cavell, L.-I. Ooi, *Organometallics* **2005**, *24*, 4153; b) C. Tubaro, A. Biffis, C. Gonzato, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *248*, 93.
- [17] D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810.
- [18] T. Strassner, M. Muehlhofer, A. Zeller, E. Herdtweck, W.A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1418.
- [19] G. Buscemi, Tesi di Dottorato scienze molecolari, Università degli Studi di Padova, XXI ciclo.
- [20] P. Gobbo, Elaborato Finale in Chimica, Università degli Studi di Padova, A. **2007-2008**
- [21] a) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551; b) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2302.
- [22] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437.
- [23] a) A. M. Johns, M. Utsunomiya, C. D. Incarnito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828; b) M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*

- 2003**, 125, 14286; c) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9546.
- [24] O. Jimenez, T. E. Müller, C. Sievers, A. Spirkel, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2006**, 2974.
- [25] a) R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407; b) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
- [26] D. S. Noyce, W. A. Pryor, P. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5423.
- [27] a) T. Welton, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459; b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772; c) E. J. Angueira Batista, *Novel Superacidic Ionic Liquid Catalysts For Arene Functionalization*, PhD Thesis, Georgian Institute of Technology, **2005**.
- [28] C. Thomazeau, H. O. Bourbigou, L. Magna, S. Luts, B. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5264.
- [29] A. Volpe, Elaborato Finale in Chimica, Università degli Studi di Padova, A. A. **2007-2008**.
- [30] H. Xing, T. Wang, Z. Zhou, Y. Dai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 4147.
- [31] L. Gazzola, Elaborato Finale in Chimica Industriale, Università degli Studi di Padova, A. A. **2005-2006**.

Ringraziamenti

Giunto al termine di questo percorso di studi e di questo lavoro di Tesi desidero ringraziare il dott. Andrea Biffis per la grande disponibilità dimostrata nei miei confronti sia durante la mia Laurea Triennale che in questo anno in cui ho avuto il piacere di collaborare con il suo gruppo di ricerca.

Ringrazio il prof. Daniele Marton ed il prof. Marino Basato per l'interesse dimostrato nel mio lavoro e per i loro consigli sempre utili.

Per la simpatia e le battute sempre divertenti ringrazio in modo particolare il prof. Morvillo ed il prof. Morandini che assieme a Toni, il tecnico migliore che il CNR possa avere, hanno creato un clima di costante serenità nel laboratorio in cui ho lavorato. Scusami Toni se ti sei trovato spesso una montagna di vetreria da lavare a causa mia!

Per la simpatia e per gli innumerevoli festeggiamenti grazie a tutto l'ottavo piano ed in particolare a Paolo per le piacevoli chiacchierate e per i bei film scambiati. Questo lavoro non sarebbe stato però possibile senza due persone sempre piene di pazienza e simpatia. La Gabriella e la Cristina. Lavorare con voi è stato un piacere.

Vi ringrazio infinitamente per il vostro aiuto sempre presente, per i vostri consigli, per le battute scambiate, per avermi fatto trovare sempre la "stufetta" accesa e per le battaglie fatte giocando al computer.

Ringrazio tutti i miei compagni di corso per questi cinque anni ed in particolare Luca con cui ho condiviso i laboratori dove ho svolto la Tesi e Michele, un ottimo compagno di laboratorio ed ora un amico che ho sempre il piacere di sentire.

Tra tutti i compagni di collegio voglio ringraziare in particolare Giuseppe, Michele, Roberto, Illic, Alberto, Matteo, Annarosa ed ovviamente Alessio. Ti ringrazio, Vacanziera, per la tua amicizia e per gli scherzi che ci siamo fatti e che abbiamo fatto.

Ringrazio infine tutta la mia famiglia. Grazie a voi ed ai vostri sacrifici mi avete dato la possibilità di dedicare molto tempo al mio lavoro consentendomi così di superare i momenti critici incontrati in questi cinque anni ed arrivare nei tempi stabiliti alla fine di questo percorso.

Dedico a voi questo Lavoro.

Te, Signore, mi hai donato in questi cinque anni la salute e la forza per andare sempre avanti. La forza me l'hai data attraverso la mia famiglia e le persone che di giorno in giorno hai messo vicino a me.

Alcune di queste ho avuto modo di ringraziarle qui ma molte altre, come i parenti ed altri amici ed amiche, non ho avuto modo di farlo.

Ringraziando Te, ringrazio tutti loro.