



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Facoltà di Agraria - Dipartimento dei Sistemi Agro-Ambientali

Dottorato di Ricerca in

“Tecnologie per la Sostenibilità ed il Risanamento Ambientale”

ciclo XXIV - A.A. 2010/2011

Settore Scientifico Disciplinare AGR/13 Chimica Agraria

Nuovi Catalizzatori Sol-Gel per la Chimica Fine e la Valorizzazione della Biomassa

Piera Demma Carà

Tutor

Prof. Giuseppe Alonzo

Co-Tutor

Dr. Mario Pagliaro

Coordinatore del Dottorato

Prof. Sebastiano Calvo

Indice

Ringraziamenti	3
1 Scopo della tesi	4
1.1 Ragioni e contesto delle ricerche	4
1.2 Aspetti economici.....	7
2 Introduzione	11
2.1 Reazioni di <i>cross-coupling</i>, catalizzate dal Pd, per la formazione di legami C-C	11
2.2 Il problema del <i>leaching</i>	15
2.3 Catalizzatori eterogenei a base di Pd disponibili in commercio	24
2.3.1 Metodi di eterogenizzazione con materiali organici	24
2.3.1.1 Fibre organiche catalitiche.....	25
2.3.1.2 Microincapsulazione di Pd in matrice di poliurea.....	29
2.3.1.3 Intrappolamento di Pd in polistirene.....	32
2.3.2 Metodi di eterogenizzazione con materiali inorganici	34
2.3.2.1 Catalizzatori al Pd poliossometilati e <i>metal-organic frameworks</i> (MOF)	35
2.3.2.2 Catalizzatori perovskite LaPCat TM	38
2.3.3 Metodi di eterogenizzazione Sol-gel in materiali a base di silice	41
2.3.3.1 Catalizzatori al Pd a base di silice.....	41
2.3.3.2 Catalizzatori ORMOSIL al Pd (<i>Organically Modified Silicas</i>).....	46
3 SiliaCat[®] Pd(0)	55
3.1 Sintesi del catalizzatore	55
3.2 Caratterizzazione	57
3.2.1 SEM	58
3.2.2 XRD.....	58
3.2.3 FT-IR.....	61
3.2.4 Proprietà strutturali.....	62
3.2.5 NMR allo stato solido.....	65
3.3 Conclusioni	67
4 SiliaCat[®] Pd(0) nelle reazioni di <i>cross-coupling</i>	70
4.1. Suzuki-Miyaura	70

4.1.1 Risultati e discussione	73
4.2 Sonogashira	86
4.2.1 Risultati e discussione	88
4.3 Sezione sperimentale	97
5. Catalisi eterogenea e conversione della biomassa	100
5.1 Introduzione	100
5.2 Idrolisi dell'emicellulosa catalizzata da acidi solidi	103
5.2.1 Risultati e discussione	105
5.2.1.1 Resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici acidi	106
5.2.1.2 Gel di silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi	111
5.2.1.3 Zeoliti	113
5.2.2 Sezione Sperimentale	118
5.2.2.1 Materiali e strumentazione	118
5.2.2.2 Procedure per la sintesi dei catalizzatori	120
5.2.2.3 Procedura generale per l'idrolisi catalitica dello xilano	121
5.3 Conversione pratica della biomassa: Butanolisi dell'alcol furfurilico in <i>n</i>-butil-levulinato catalizzata da silice mesoporosa acido-funzionalizzata eterogenea	122
5.3.1 Risultati e discussioni	125
5.3.1.1 Resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici acidi	125
5.3.1.2 Silice e carbone funzionalizzati con gruppi solfonici acidi <i>by grafting</i>	127
5.3.1.3 Zeoliti e ossido di niobio	128
5.3.1.4 SBA-15 funzionalizzato con gruppi solfonici acidi tramite processo sol-gel	130
5.3.2 Sezione sperimentale	138
5.3.2.1 Materiali e metodi	138
5.3.2.2 Procedure per la sintesi dei catalizzatori	140
5.3.2.3 Procedura generale per la butanolisi catalitica dell'alcol furfurilico	141
6. Conclusioni e prospettive	142
Appendice	147
Curriculum Vitae	147
Riferimenti e note bibliografiche	155
Pubblicazioni	163

Ringraziamenti

Ringrazio il Dr. Mario Pagliaro e il Prof. Giuseppe Alonzo, per avermi seguito nel mio percorso che è stato produttivo ma anche e soprattutto formativo.

Grazie alla Dr. Rosaria Ciriminna dell'Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati del Cnr di Palermo, per i suoi preziosi consigli e per la sua disponibilità.

Ringrazio la Dr. Marzia Sciortino, mia amica e collega, il cui supporto è stata fondamentale.

Grazie al Dr. François Béland ed alla Dr. Valerica Pandarus della *SiliCycle.inc* (Québec City, Canada), per la preziosa collaborazione e per la loro disponibilità.

Ringrazio il Prof. Gadi Rothenberg e il Dr N. R. Shiju, per la loro ospitalità e per i loro preziosi insegnamenti durante il mio periodo di ricerca presso i laboratori del Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences dell'Università di Amsterdam (Olanda).

Grazie al Dr. Vittorio Loddo e al Dr. Giovanni Palmisano del Dipartimento di Ingegneria Chimica dei Processi e dei Materiali dell'Università degli Studi di Palermo per il loro importante contributo e la loro disponibilità.

Infine, ma non per importanza, ringrazio la mia famiglia e tutte le persone a me care che mi hanno supportato e accompagnato in questo percorso.

Capitolo 1

Scopo della tesi

1.1 Ragioni e Contesto delle Ricerche

Insieme, l'industria della chimica farmaceutica e quella, strettamente dipendente dalla prima, della chimica fine sono fra le maggiori a livello mondiale, con un mercato globale di quest'ultima stimato ad oltre \$85 miliardi nel 2012.¹ Entrambe hanno un ruolo cruciale nella tutela della salute,² ma al prezzo economico e ambientale di generare fra 25 e 100 chilogrammi (kg) di rifiuti per ogni Kg di *active pharmaceutical ingredient* (API) prodotto. Per raffronto, l'industria petrolchimica produce 0,1 kg di rifiuti per ogni kg di prodotto.³

Le API hanno strutture molecolari generalmente molto complesse, le sintesi sono lunghe e a bassa resa, mentre nella loro applicazione alla protezione della salute delle persone, come di altre specie viventi, è richiesto un alto livello di purezza (Tabella 1.1). I rifiuti delle sintesi in questione sono costituiti da solventi chimici, metalli, acidi e basi e altri reagenti oltre a grandi quantità di silice impiegata come mezzo di purificazione cromatografico.

Naturalmente, i volumi commerciali dei composti della chimica fine sono molto più bassi di quelli dell'industria petrolchimica, con produzioni tipiche

annuali comprese fra i 1.000 e 1 milione di kg per composto, paragonati con i composti petrolchimici di base che vengono prodotti nell'ordine dei miliardi di Kg per anno. Tuttavia, anche al prezzo di smaltimento di 1 € al kg, il potenziale di risparmio insito nella prevenzione della formazione di rifiuti chimici è significativo, essendo compreso fra i 500 milioni e i 2 miliardi di € per anno.²

L'approccio con il quale eliminare questi rifiuti da questi processi fa riferimento alla catalisi eterogenea. In altre parole, occorre sviluppare nuovi catalizzatori solidi, selettivi ed efficienti che consentano la facile separazione del catalizzatore dalla miscela di reazione, il suo recupero integrale e l'adattabilità dei processi *multistep* a quelli *one-pot* (unico *step* di reazione), eliminando così i lunghi passaggi intermedi di separazione fra gli *steps* di reazione consecutivi.⁴

Inoltre, applicando i principi della “*green chemistry*”⁵ per il *redesign* dei processi produttivi l'industria coglie un doppio beneficio economico, poiché maggiore è la quantità di materie prime (*raw materials*) utilizzate che confluisce nel prodotto finale, radicalmente minore sarà la quantità di rifiuti prodotta da smaltire. Tuttavia, fino ai primi anni dello scorso decennio, non solo la catalisi eterogenea ma anche quella omogenea nell'industria della chimica fine erano praticamente assenti.⁶ La ragione di questa obsolescenza stava nel fatto che, per evidenti ragioni di *business*, si trattava di un'industria orientata all'innovazione di prodotto e non a quella di processo.⁷

Tabella 1.1 Limiti massimi de livelli di metallo residuo nei prodotti farmaceutici nella UE.

Metallo	Concentrazione (ppm)	
	Orale	Parenterale
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2

Fonte: European Agency for Evaluation of Medicinal Products

L'ipercompetizione economica globale e l'introduzione di legislazioni a tutela dell'ambiente e della salute sempre più stringenti (Tabella 1.1),⁸ ha causato un cambiamento radicale nell'industria della chimica fine, farmaceutica e agrochimica. Oggi, sono altamente richiesti catalizzatori solidi efficienti e selettivi per le sintesi chimiche più comuni, come le ossidazioni e la formazione di legami C-C. E questo esclude, in pratica, di ricorrere ai metodi tradizionali per la preparazione dei catalizzatori basati sulle tecniche di impregnazione di supporti solidi, secondo cui un polimero organico o inorganico è miscelato ad una soluzione di un precursore catalitico. Questa derivatizzazione della superficie dei materiali lascia le molecole catalitiche ancorate non protette sulla superficie del materiale di supporto. Come conseguenza di ciò si osserva riduzione dell'attività catalitica, rallentamento della velocità di reazione dovuta alle limitazioni di trasporto, perdita di accessibilità ai siti attivi catalitici e *leaching* delle specie supportate.

1.2 Aspetti economici

La tecnologia nanochimica sta lentamente raggiungendo il mercato con materiali funzionali innovativi.⁹ Il mercato globale dei nanomateriali è di gran lunga ridotto se paragonato a quello dei *chemicals* più comuni¹⁰ (Figura 1.1) e i catalizzatori organo-silicei ottenuti tramite processo sol-gel non fanno eccezione.

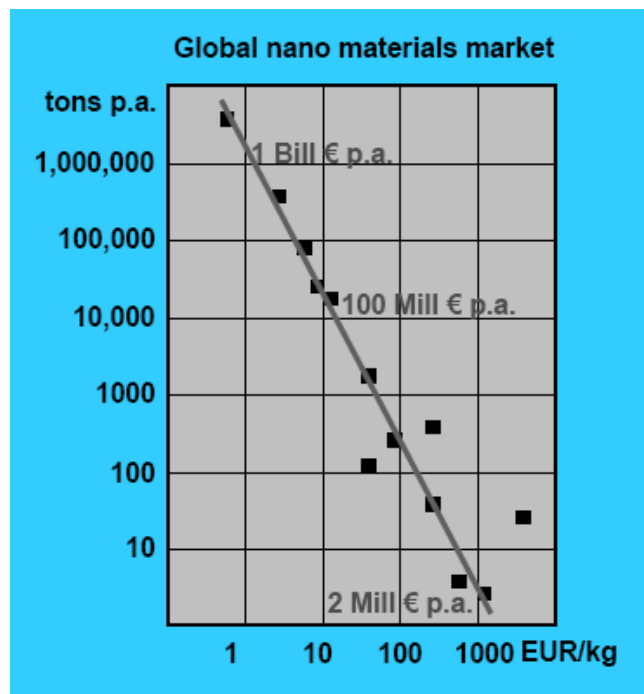


Figura 1.1 "Nano materiali = nano business?" Il mercato globale per i nanomateriali è di diversi ordini di grandezza più piccolo rispetto a quello per i prodotti chimici comuni.

Tutto il valore dei materiali sol-gel risiede nella loro funzione, mentre il valore dei *chemicals* stessi, usati per produrli, diventa irrilevante. Ciò che è essenziale per una società che produce catalizzatori nanochimici sol-gel è, quindi, essere più vicini al cliente a cui l'azienda produttrice sta, in realtà,

vendendo un servizio - la loro funzione - piuttosto che un generico prodotto chimico.

Tuttavia, nonostante i costi, le aziende farmaceutiche, che effettuano sintesi catalitiche, sono restie a riutilizzare nuovi catalizzatori perché anche lievi cambiamenti nelle prestazioni possono modificare il profilo o la stabilità di un processo.

Riporto qui le parole del capo del settore ricerca di una di queste società:¹¹

“I catalizzatori immobilizzati su supporti solidi possono essere un’ottima cosa ... ma pochi di questi sono disponibili in commercio, e la produzione di nuovi catalizzatori ad alte prestazioni richiede tempi molto lunghi. Quando si ha a che fare con una nuova entità chimica, per cui è necessario un nuovo processo e il tempo a disposizione è troppo piccolo, non si può spendere troppo tempo nello screening di catalizzatori omogenei nella speranza di trovarne uno, immobilizzarlo e testarlo, senza avere nessuna garanzia che si otterranno le stesse prestazioni.”

“Cerchiamo di ottimizzare i processi per il riuso del catalizzatore ma la rimozione di tracce di metalli rimane un problema da risolvere indipendentemente dal catalizzatore utilizzato. Perciò la difficile separazione del catalizzatore dalla miscela di reazione molto raramente è il solo motivo per cui un determinato processo catalitico

viene accantonato. Questo è il prezzo che deve essere pagato”.

Inoltre, in un'industria regolamentata in cui i prodotti e i processi devono essere convalidati prima di ricevere l'approvazione alla immissione in commercio, è molto più difficile cambiare il processo di post-lancio: al momento del lancio del prodotto, l'industria farmaceutica spera di avere già applicato metodiche di *green chemistry* laddove possibile e di "raccogliere i frutti di questo processo fin dal primo giorno di lancio".¹²

Date queste premesse, non dovrebbe sorprendere come solo pochi catalizzatori intrappolati in matrici sol-gel siano stati commercializzati fino al 2005. E, a parte la lunga review che Schüth e collaboratori scrissero nel 2005¹³ sull'impiego in catalisi dei materiali mesoporosi ordinati,¹⁴ sono presenti in letteratura solo pochissime limitate applicazioni pratiche.¹⁵ La richiesta di catalizzatori eterogenei per la chimica fine, tra cui i catalizzatori intrappolati in matrici sol-gel, si manifesta quando alla fine del 1990 gli standard di salute e sicurezza negli Stati Uniti e in Europa sono diventati più rigorosi. La natura tossica dei metalli di transizione, utilizzati come catalizzatori in molte reazioni fondamentali quali *cross-coupling*, ossidazione e idrogenazione, ha portato alla necessità di ridurre le concentrazioni residue dei metalli, tollerabili negli API, a livelli di una cifra ppm (Tabella 1.1).

Questa modifica legislativa è quello che, in pratica, ha dato luogo ad un commercio sostenuto non solo per i nuovi catalizzatori a base di silice, ma anche per gli *scavengers* metallici, composti da silice funzionalizzata tramite processo sol-gel, per la purificazione delle API dal metallo, che invece viene ancora eseguita con i metodi tradizionali (cromatografia, carbone attivo, distillazione, ricristallizzazione, ultrafiltrazione, o osmosi inversa), metodi che spesso portano a problemi quali costi elevati, consumo di tempo, bassa efficienza e perdite di API.

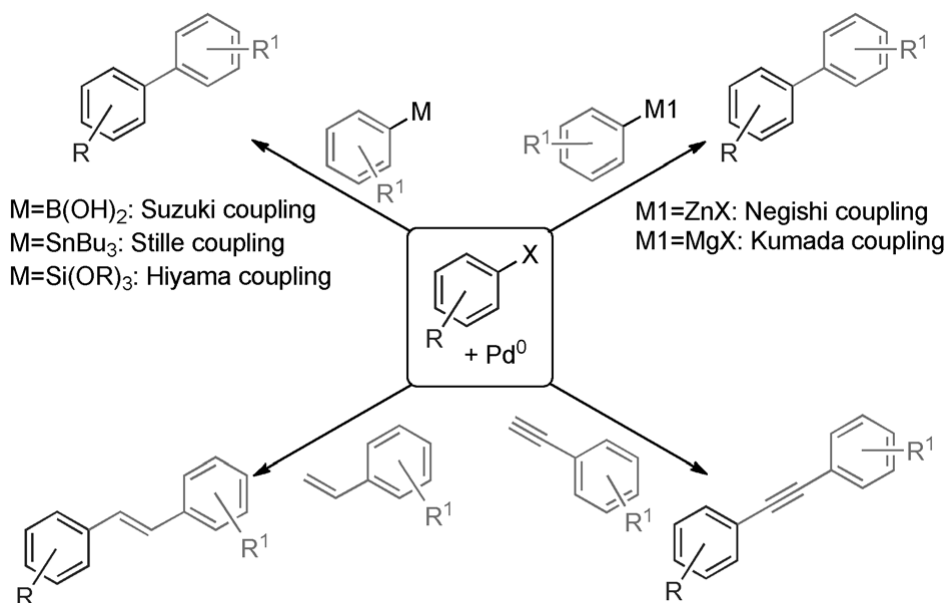
Capitolo 2

Introduzione

2.1 Reazioni di *cross-coupling*, catalizzate dal palladio, per la formazione di legami carbonio-carbonio

Le reazioni di *cross-coupling* catalizzate dal palladio (Pd) sviluppate nel corso degli ultimi 30 anni, come Suzuki-Miyaura, Mizoroki, Heck, Negishi, Stille, Kumada e Sonogashira sono considerate tra le più potenti e versatili metodologie di sintesi largamente impiegate dall'industria per la formazione, in fase omogenea, di legami carbonio-carbonio (C-C). Queste reazioni hanno cambiato la pratica della chimica organica sintetica spostandola da un modello lineare fatto di consecutivi *steps* lenti di reazione per cui sono necessarie lunghe fasi di protezione dei substrati, verso un modello che sfrutta la sintesi parallela di precursori chiave collegati tra loro in una fase avanzata del processo.¹⁶ Ciò è stato reso possibile perché, oltre a mostrare una grande versatilità, queste reazioni generalmente tollerano la presenza di gruppi funzionali diversi nei *partners* di accoppiamento, evitando lunghe fasi di protezione e deprotezione dei gruppi funzionali reattivi.

In generale, in queste reazioni (Schema 2.1) un catalizzatore omogeneo media la reazione tra un elettrofilo organico meno reattivo, tipicamente un alogenuro arilico, e differenti nucleofili al carbonio.¹⁷



Schema 2.1 Reazioni di *cross-coupling* catalizzate dal Pd per la formazione di legami C-C classificate secondo i nucleofili al carbonio.

Nel caso della Suzuki-Miyaura, che è diventata un metodo standard nella formazione dei legami C-C, la reazione avviene tra un acido fenilboronico e un alogenuro arilico o vinilico; mentre nella reazione di Sonogashira, la formazione del legame C-C si verifica su alchini terminali in presenza di alogenuri arilici o vinilici. In entrambi i casi, la reazione è catalizzata da Pd(0) formato *in situ* ed è necessaria la presenza di una base per neutralizzare l'acido alogenidrico formato durante il ciclo catalitico.

Tuttavia, queste reazioni con il Pd condotte in fase omogenea hanno diverse limitazioni come la ridotta o nulla riutilizzabilità del catalizzatore, che impatta fortemente sui costi, e l'alto livello di contaminazione di Pd nel prodotto finale che richiede l'uso di costose tecniche di purificazione

cromatografica. Pertanto, la rimozione di Pd residuo rappresenta uno dei compiti più impegnativi per i chimici dell'industria farmaceutica ed è necessario per ridurre il contenuto di Pd fino ai livelli di pochi ppm tollerati. Infatti, nonostante il successo commerciale, la reazione di Suzuki-Miyaura pone ancora molte sfide. Il costo dei catalizzatori e dei relativi processi risulta ancora elevato e quindi fuori dalla portata di molti produttori minori.¹⁸ Chiaramente, l'uso di catalizzatori effettivamente eterogenei – e cioè a prova di *leaching* – a base di Pd consentirebbe di recuperare e riutilizzare il prezioso catalizzatore metallico determinando un abbattimento significativo dei costi di produzione e, allo stesso tempo, l'ottenimento diretto di prodotti puri.

Palladio su carbone (Pd/C) e palladio su allumina (Pd/Al₂O₃) sono stati i primi catalizzatori solidi disponibili in commercio e oggi sono frequentemente utilizzati sia nella ricerca che nell'industria della chimica fine. Un catalizzatore commerciale come il Pd/C ottimizzato per la Heck, la Suzuki-Miyaura e la Sonogashira raggiunge valori di 36000 TON (*turnover number*). Tuttavia il recupero del catalizzatore, specialmente nel caso di Pd/C risulta molto difficile.

Negli ultimi dieci anni sono stati introdotti molti nuovi materiali catalitici ma la prima review completa sui catalizzatori solidi supportati al Pd per le reazioni di *cross-coupling*, apparve solo nel 2007,¹⁹ seguita poi dai risultati di Pd/C²⁰ e palladio su silice (Pd/SiO₂).²¹

Mentre più recentemente, Molnár ha accuratamente esaminato i catalizzatori solidi al Pd già esistenti categorizzando i materiali disponibili per le diverse reazioni di *cross-coupling*.²²

Oggi chimici, ricercatori e aziende possono accedere a una selezione diversificata di catalizzatori solidi disponibili in commercio, alcuni dei quali mostrano una sorprendente elevata attività catalitica e una elevata selettività in diverse reazioni di *cross-coupling*. Purtroppo però molti dei catalizzatori solidi sviluppati finora sono in realtà omogenei, cioè si comportano come serbatoi, o "pre-catalizzatori"²³ delle specie catalitiche realmente attive in soluzione. Infatti, nel 2007, secondo le industrie farmaceutiche, l'uso di "scavengers per Pd" sembrò essere "il metodo di scelta per risolvere il problema del *leaching*".²⁴ Oltretutto, al problema del *leaching* si aggiunge anche la difficile attivazione dei cloruri arilici, poco costosi, che rimane ancora oggi un obiettivo sfuggente per molti catalizzatori supportati a base di Pd.

Per quanto riguarda l'uso in ambiente acquoso dei catalizzatori supportati al Pd,²⁵ Felpin e collaboratori hanno recentemente concluso che molti catalizzatori eterogenei si disattivano nei cicli successivi di riciclo (a causa del *leaching* di Pd e/o della degradazione del supporto), mentre con il più semplice dei supporti, come ad esempio la polianilina (PANI) e il carbone attivo (carbone), si può garantire l'attività del catalizzatore.

Come detto sopra, sono stati riportati una grande varietà di catalizzatori supportati al Pd per le reazioni di *cross-coupling* inclusi catalizzatori con supporti “esotici” come il virus mosaico del tabacco,²⁶ dendrimeri,²⁷ chitosano,²⁸ grafene²⁹ e nano tubi di carbonio.³⁰ La recente review di Molnár analizza la maggior parte dei catalizzatori esistenti.³¹ Tuttavia, il *leaching* rimane un argomento piuttosto sfuggente che richiede di essere pienamente affrontato.

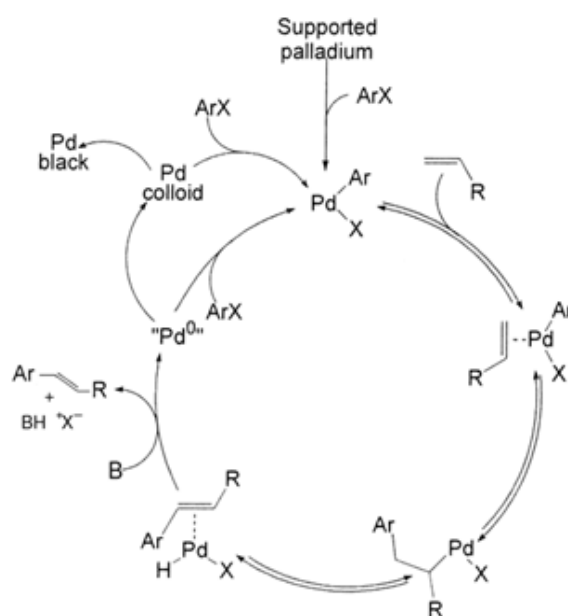
2.2 Il problema del *leaching*

Le reazioni catalizzate osservate possono essere definite veramente eterogenee, o sono da considerarsi omogenee a causa del Pd passato in soluzione? In quest'ultimo caso, qual è la vera specie attiva è responsabile della catalisi osservata?

Nel 2000, in un report di Arai e collaboratori³² viene mostrato chiaramente come diversi catalizzatori supportati al Pd (Pd/C, Pd/SiO₂ e Pd su materiali porosi *smectite-like* contenenti magnesio), impiegati nella vinilazione di Heck di iodobenzene, in realtà causano *leaching* di significative quantità di Pd nel solvente e che è proprio il Pd disciolto a catalizzare la reazione. Gli stessi autori, tuttavia, hanno notato che, dopo la reazione, quasi tutto il Pd in soluzione si rideposita sulla superficie dei supporti. Questo fa sì che i catalizzatori solidi, e in particolare il Pd/C 10% in peso, possano essere riciclati con una lieve perdita in attività. Inoltre sia le basi organiche che

inorganiche utilizzate per migliorare la velocità di tali reazioni giocano un ruolo fondamentale sia nella dissoluzione che nella di deposizione del Pd.

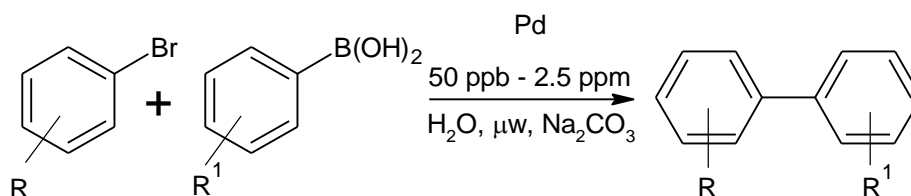
Poco dopo, Basato e colleghi hanno confermato che nelle reazioni di tipo Heck, promosse da Pd/Al₂O₃ e Pd su resina a scambio ionico, i catalizzatori effettivamente agiscono come fonti di Pd(II) solubile e cataliticamente attivo.³³ Indagando ulteriormente sul meccanismo di *leaching* del metallo, hanno anche dimostrato che il *leaching* di Pd si verifica solo in presenza di un alogenuro arilico, come conseguenza dell'addizione ossidativa dell'alogenuro sugli atomi superficiali delle particelle metalliche, con il Pd(II) solubile che si inserisce direttamente nel ciclo catalitico dopo essere stato generato dal metallo supportato (Schema 2.2).



Schema 2.2 Ciclo catalitico della reazione di Heck catalizzata da catalizzatori supportati al Pd.

Poiché il Pd viene rilasciato nello stato di ossidazione Pd^{+2} , la presenza di buoni agenti di coordinazione, come gli ioni acetato per esempio, ne rafforzano la portata del *leaching*. Come spiega Basato, l'accumulo di Pd (II), specie attiva nella soluzione, è un processo relativamente lento. Infatti, l'analisi chimica ICP (*Inductively Coupled Plasma*) del filtrato e il test di filtrazione Maitlis (che consiste nel confrontare l'attività catalitica prima e dopo la filtrazione a caldo della soluzione dal catalizzatore attivo)³⁴ mostrano se il Pd è passato in soluzione o no, e se una volta in soluzione risulta essere ancora in forma attiva.³⁵

Sorprendentemente, nel 2005 Arvela e collaboratori hanno mostrato come le reazioni di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura condotte omogeneamente sotto azione delle microonde siano state catalizzate fino al completamento anche da tracce di Pd contaminanti il carbonato di potassio (K_2CO_3) (Schema 2.3).³⁶ In altre parole, concentrazioni molto basse di Pd anche fino a 50 ppm, trovate nel K_2CO_3 disponibile in commercio, sono state considerate responsabili della generazione del bifenile.



Schema 2.3 Reazione di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura catalizzata da Pd in concentrazioni ultra basse.

Secondo l'approccio di Sheldon,³⁷ i criteri migliori per valutare le prestazioni dei catalizzatori supportati al Pd sono: *i*) la mancanza di reazione del filtrato mantenuto nelle stesse condizioni di reazione (test di filtrazione a caldo Maitlis). Ovviamente non deve sorprendere che le reazioni note per essere catalizzate da quantità ultra basse (ppm) di Pd siano anche catalizzate dal 5% in peso di Pd/C nei 5 cicli consecutivi; *ii*) la quantità di Pd passata in soluzione; *iii*) l'attività del catalizzatore nei cicli successivi di reazione.

In generale il *leaching* di Pd è responsabile del maggior numero di processi catalitici osservati per la maggior parte dei catalizzatori al Pd definiti "eterogenei" sviluppati finora. Ciò non limita necessariamente i pratici vantaggi sintetici di questi materiali, anche se i casi per i quali il catalizzatore è riciclabile e il *leaching* è limitato devono essere distinti da quelli per i quali il catalizzatore risulta fortemente modificato e l'attività originaria drasticamente ridotta dopo il primo ciclo.

Per esempio, l'analisi TEM (*Transmission Electron Microscopy*) di un catalizzatore Pd/C altamente attivo testato nella reazione di *cross-coupling* di Heck tra bromobenzene e stirene a 140 °C prima e dopo 20 ore di reazione (Figura 2.1), mostra che la distribuzione uniforme delle nanoparticelle di Pd nel catalizzatore fresco viene persa dopo la reazione.³⁸ Dopo il *cross-coupling*, la dimensione media dei cristalli di Pd aumenta da 2,4 nm a 23 nm (cioè di un ordine di grandezza) e gli stessi cristalli creano degli agglomerati di particelle più grandi. Inoltre il Pd si rideposita solo sulla

superficie esterna dei granuli di carbonio, riducendo drasticamente l'efficienza della catalisi. Questo esempio mostra inoltre che, essendo un processo di dissoluzione/riprecipitazione, il *leaching* è generalmente una reazione superficiale (lenta) eterogenea spesso limitante la velocità di reazione complessiva.

Quindi, come sottolinea Basato,³³ ci si può quasi sempre aspettare che la struttura del supporto influenzi la rilocalizzazione delle specie di Pd attive e quindi l'attività del catalizzatore in sé.

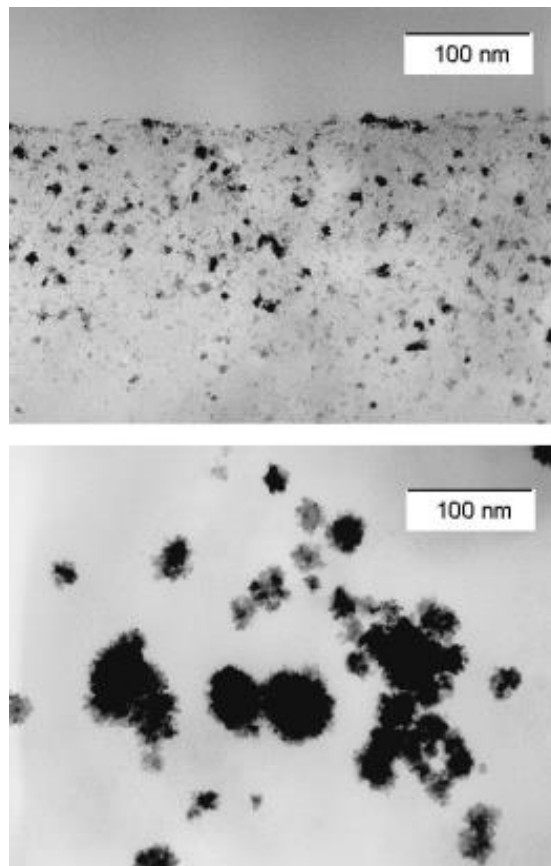


Figura 2.1 Immagine TEM del catalizzatore Pd/C prima (in alto) e dopo (in basso) la reazione di *cross-coupling* di Heck tra bromobenzene e stirene.

Il più delle volte, il Pd che passa in soluzione contiene specie molecolari di Pd cataliticamente attive e *clusters* di Pd cataliticamente inattivi, entrambi in equilibrio nella miscela di reazione, come nel caso della sintesi di Heck di olefine difeniliche catalizzata da Pd(II)/Al₂O₃.³⁹ La miscela di reazione è stata filtrata a caldo dopo 1 ora, quando la resa del prodotto era del 45%. La soluzione è stata lasciata per 3 ore a 140 °C senza catalizzatore e la resa è aumentata fino al 54%. Un meccanismo di *leaching* e di equilibrio simile è stato proposto per primo da Reetz e da Vries per spiegare l'elevata attività catalitica nelle reazioni di Heck con quantità estremamente basse (pochi ppm) di sali di Pd in assenza di leganti.⁴⁰ Gli autori attribuiscono l'attività osservata alla formazione di *nanoclusters* solubili di Pd chiaramente identificati in soluzione. Ulteriori indagini sul meccanismo di reazioni di Heck e Suzuki-Miyaura catalizzate da nanoparticelle di Pd sono state condotte da Rothenberg e collaboratori e hanno portato alla conclusione che sia il Pd(0) che il Pd(II) in soluzione sono le vere specie catalitiche attive, e non il Pd contenuto nei *nanoclusters* originari (Figura 2.2).⁴¹ In realtà, i ricercatori hanno valutato il comportamento delle nanoparticelle di Pd di 15 nm di diametro stabilizzate da tetraoctilammonio glicolato utilizzando un reattore a membrana di allumina nanoporosa, in modo che i *clusters* di Pd inferiori a 5 nm di diametro potessero comunque attraversare la membrana e promuovere la catalisi sulla loro superficie.

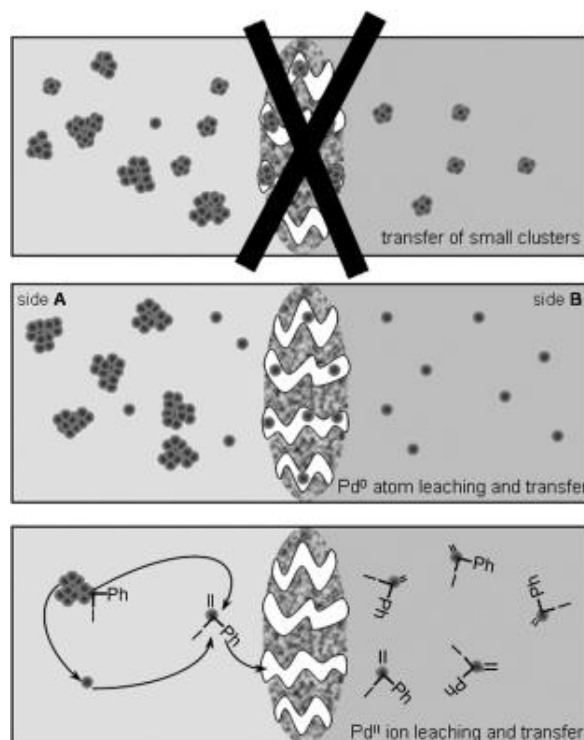


Figura 2.2 Meccanismi suggeriti per il trasferimento di Pd dal lato A al lato B. In alto: frammentazione dei *clusters* e iniziale trasferimento di questi; in centro: *leaching* e trasferimento di Pd(0) in condizioni non ossidanti; in basso: formazione e successiva trasferimento di complessi di Pd(II).

In effetti, più recentemente, Fairlamb e collaboratori hanno mostrato evidenze sperimentali piuttosto conclusive (misure di assorbimento di raggi X effettuate in tempo reale nelle condizioni di reazione) per un sito attivo eterogeneo nella Suzuki-Miyaura catalizzata da nanoparticelle di Pd(0) stabilizzate da polivinilpirrolidone (diametro = 1,8 - 4.0 nm).⁴² La reazione è stata eseguita in metanolo (MeOH) a 60 °C e non sono stati evidenziati né sinterizzazione né dissoluzione, mentre ad alta risoluzione la TEM non ha mostrato variazioni né di forma né di dimensioni tra nanoparticelle fresche e usate. Fairlamb ha anche suggerito che la catalisi prevede la partecipazione

diretta dei siti superficiali di Pd in difetto (siti coordinati o a 5 o a 6 atomi di Pd) nel ciclo catalitico (Figura 2.3).

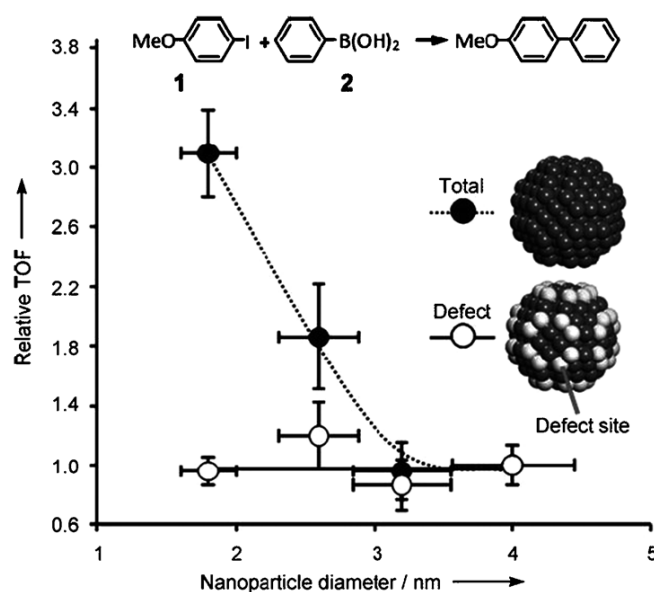


Figura 2.3 *Cross-coupling* di Suzuki-Miyaura struttura-dipendente di 1 e 2 catalizzata da nanoparticelle di Pd di dimensioni prestabilite stabilizzate da PVP. I TOF sono normalizzati rispetto alle densità superficiale atomica delle nanoparticelle più grandi: atomi a superficie totale (●) o atomi a superficie difettosa (○). Il grado di *cross-coupling* dovrebbe essere normalizzato indipendentemente dalla dimensione delle nanoparticelle se il sito attivo corretto è stato identificato.

Nel 2006 McQuade ha rivelato che il PdEnCat[®], un catalizzatore commerciale costituito da Pd incapsulato in una matrice di poliurea, impiegato nelle reazioni di *leaching* di Heck e Suzuki-Miyaura, in realtà agisce come un serbatoio della specie catalitica Pd in soluzione.⁴³ L'analisi TEM è servita per analizzare il surnatante dalla reazione Heck catalizzata da PdEnCat[®] 30 campionando la miscela di reazione all'85% di conversione.

L'analisi rivelò chiaramente la formazione di nanoparticelle di Pd in un *range* di dimensioni di 5 - 10 nm (Figura 2.4). Poco dopo, Jones ha ottenuto risultati analoghi per i complessi di Pd intrappolato, sali di Pd e carbeni N-eterociclici al Pd.⁴⁴

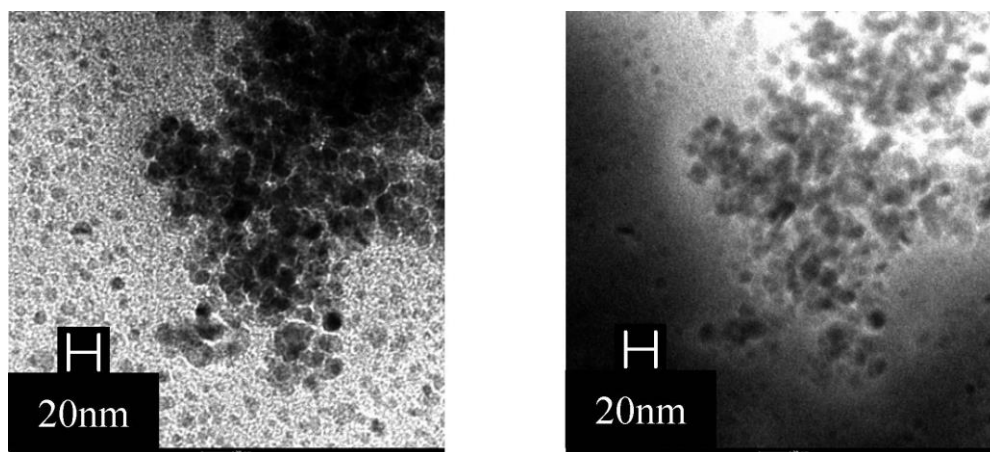


Figura 2.4 Immagine TEM del surnatante della reazione di Heck catalizzata da PdEnCat[®] 30 in alcol isopropilico (sinistra). Immagine TEM dello stesso campione usando la *energy filtration imaging specific* per il Pd (destra).

Nel 2003, Kobayashi ha introdotto⁴⁵ la "coacervazione", un metodo di eterogenizzazione che fa uso di polimeri, contenenti gruppi funzionali epossidici e alcolici nelle catene laterali pendenti, per creare precipitati insolubili che vengono poi reticolati termicamente per produrre catalizzatori polimerici contenenti Pd (PI) a partire da sali economici di Pd(II) e da un copolimero a base di polistirene in condizioni riducenti. Tali catalizzatori mostrano un' elevata attività catalitica nelle reazioni di Mizoroki-Heck e Suzuki-Miyaura in presenza di una vasta gamma di substrati compresi i

cloruri arilici⁴⁶ e possono inoltre essere facilmente recuperati e riutilizzati. Come descritto da McQuade,⁴⁷ tuttavia, l'elevato carico di catalizzatore richiesto dalle reazioni mediate dai PI necessita di solventi coordinanti. Inoltre, molte delle trasformazioni catalizzate dal Pd richiedono un eccesso di leganti (fosfine) nella miscela di reazione per ottenere una buona reattività, il che suggerisce che i catalizzatori PI fungono anch'essi da serbatoi per specie cataliticamente attive disperse in soluzione.

2.3 Catalizzatori eterogenei a base di Pd disponibili in commercio

I catalizzatori eterogenei a base di Pd per le reazioni di *cross-coupling* si differenziano principalmente per: *i*) la natura chimica (organico, inorganico, o ibridi organici-inorganici) della matrice solida che intrappola il Pd e *ii*) il metodo di intrappolamento del catalizzatore (chimico o fisico), il quale, a sua volta, è legato alla natura del catalizzatore intrappolato (un complesso organometallico Pd o nanoparticelle di Pd).

2.3.1 Metodi di eterogenizzazione con materiali organici

Come già detto, il Pd/C rimane il principale catalizzatore commerciale impiegato nelle reazioni di *cross-coupling* eterogenee catalizzate. Tuttavia, a causa della dissoluzione e riprecipitazione del Pd durante la reazione, l'attività anche dei migliori catalizzatori⁴⁸ è ridotta di oltre il 50% quando il catalizzatore viene riutilizzato, influenzando così l'economia complessiva

del processo. Sono stati quindi utilizzati un certo numero di polimeri organici in nuove forme per eterogenizzare i catalizzatori al Pd e per evitarne il degradamento. Le tradizionali resine polimeriche in effetti hanno scarsa accessibilità dei siti reattivi, sono meccanicamente instabili (si rompono in residui sottili che bloccano i filtri) e rigonfiano in solventi organici (*swelling*).

2.3.1.1 Fibre organiche catalitiche

I complessi di Pd supportati su fibre di polipropilene chiamati FibreCAT[®] e SMOPEX[®], introdotti per primi da Colacot e collaboratori presso Johnson & Matthey nel 2006, sono mediatori a basso *leaching* utilizzati per varie reazioni di *cross-coupling*.⁴⁹ FibreCAT[®] è una classe di sistemi catalitici supportati omogenei a base di fosfina funzionalizzata; mentre SMOPEX[®] è una fibra originariamente progettata come *scavengers* per i metalli e che ora è anche impiegata come supporto per il palladio acetato (Pd(OAc)₂) per generare un catalizzatore supportato (Pd-SMOPEX[®]-111) per il *cross-coupling* di ioduri e bromuri arilici.⁵⁰ Queste fibre (di dimensione tipica di 2 mm, Figura 2.5) sono prodotti dalla copolimerizzazione di poliolefine con monomeri funzionalizzati sotto irradiazione di fasci di elettroni.⁵¹ I centri catalitici si trovano all'esterno della fibra per cui sono facilmente accessibili, mentre le risultanti fibre catalitiche, meccanicamente e chimicamente

robuste, riducono il problema del rigonfiamento tipico delle tradizionali perline polimeriche.

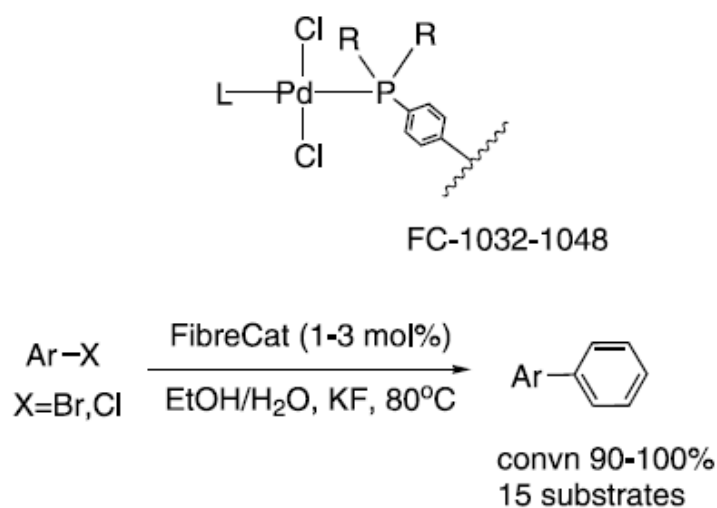


Figura 2.5 Immagine SEM (*scanning electron microscope*) di fibre di SMOPEX[®]. Scala 20 µm.

La progettazione di questi catalizzatori consente loro di essere regolati in tre modi, cioè modificando: *i*) i precursori di Pd, *ii*) il legante sul supporto e *iii*) il legante sul metallo. Considerato che non vi è un metodo universale per catalizzare la formazione di legami C-C, Colacot⁵⁰ ha sottolineato che coniugare caratteristiche elettroniche e steriche tra il substrato e il catalizzatore è la chiave per sviluppo di nuovi catalizzatori efficienti per le reazioni richieste dal cliente. I catalizzatori FibreCAT[®] di prima generazione, realizzati con sistemi a base di di- e tri-fenilfosfina e con vari

precursori di Pd, sono stati progettati per la conversione di bromuri e ioduri arilici, successivamente una seconda generazione di FibreCAT[®] è stata introdotta per il *cross-coupling* di cloruri arilici disattivati.

Questi materiali incorporano un legante addizionale ricco di elettroni e monodentato come 1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)ferrocene (Q-Phos), Tri-tert-butyl phosphine (tBu3P), N,N-Dimethyl 4-(Di(tert-butyl) phosphino) aniline (Ata-phos), e IPr-carbene, nonché leganti bidentati quali 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile (BINAP), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF) e 1,1'-Bis(di-isopropylphosphino)ferrocene (DiPPF), legati al centro del Pd eterogenizzato (Schema 2.4).



Scheme 2.4 Struttura base dei catalizzatori FibreCAT[®] di 2° generazione (FC-1032-1048) progettati per il *cross-coupling* di cloruri arilici.

Il *leaching* di Pd con i materiali di prima generazione FibreCAT[®] e SMOPEX[®] è generalmente basso e rientra in un *range* accettabile per le API nei primi 2-3 cicli di reazione, poi però tende ad aumentare rapidamente da 1 a 20 ppm indicando la dissoluzione del catalizzatore (Tabella 2.1).⁵²

Tabella 2.1 Riciclo dei catalizzatori FibreCAT[®] e SMOPEX[®] 111 utilizzati nel *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura tra 4-Bromoanisolo e acido fenilboronico in miscela di EtOH-H₂O come solvente (nr = non rilevato).

Catalizzatori	Carico mol%	Ciclo	Resa	Leaching
FC-1032	1	1	100 (94)	<1 ppm
		2	100 (92)	<1 ppm
		3	100 (93)	5 ppm
		4	95 (87)	10 ppm
FC-1039	0.5	1	100 (93)	<1 ppm
		2	98 (91.5)	<1 ppm
		3	94 (88)	1 ppm
		4	16	20 ppm
FC-1029	0.5	1	100 (94)	not detected
		2	100 (91)	<1 ppm
		3	92 (88)	1 ppm
		4	26	30 ppm
Pd Smopex [®] 111	1	1	100 (92)	not detected
		2	100 (91)	<1 ppm
			77 (65)	1 ppm
			5	65 ppm

La seconda generazione di catalizzatori FibreCAT[®] al Pd, tuttavia, mostra valori di *leaching* inferiori a 1 ppm dopo cinque cicli consecutivi nella reazione di Suzuki-Miyaura di cloruri e bromuri arilici, con conversioni costanti del 100%.⁵³

2.3.1.2 Microincapsulazione di Pd in matrice di poliurea

I catalizzatori al Pd microincapsulato in matrice di poliurea sono stati segnalati da Ley e collaboratori nel 2002⁵⁴ e sono stati ottenuti mediante microincapsulazione di Pd(OAc)₂ in una matrice di poliurea formata per policondensazione idrolitica multifunzionale di oligo-arilisocianati.

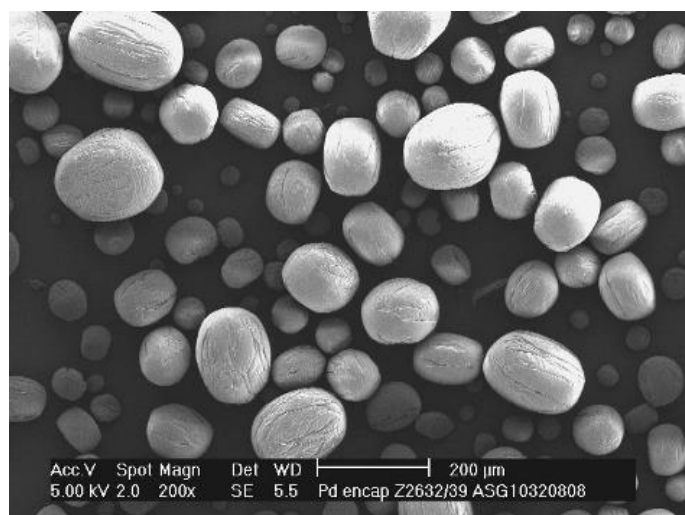


Figura 2.6: Immagini SEM delle particelle di PdEnCat[®]. Scala 200 μm.

A differenza di molti catalizzatori al Pd allora disponibili sul mercato, i materiali risultanti (Figura 2.6) sono stabili alla conservazione e utilizzabili all'aria e possono essere utilizzati sia in tutti i solventi convenzionali che in CO₂ supercritica (scCO₂).

Questi catalizzatori furono presto commercializzati da Reaxa (ora parte di S Amit & Co.) con il nome commerciale di PdEnCat[®]. I prodotti includono Pd(II)EnCat[®] (palladio acetato incapsulato più leganti co-incapsulati)⁵⁵ e Pd(0)EnCat[®] (nanoparticelle metalliche di Pd incapsulate). I catalizzatori PdEnCat[®] fungono da serbatoi (*reservoir*) per le specie cataliticamente attive nel corso di reazioni di *cross-coupling* di Heck e Suzuki-Miyaura. I solventi di coordinamento (come N, N-dimetilacetammide (DMA) e N, N-dimetilformammide (DMF)) gonfiano la matrice poliureica favorendo un maggiore *leaching* di Pd.⁴³ Tuttavia, dopo l'abbassamento della temperatura in solventi più polari e alcolici, dove per altro Pd(II)EnCat[®] funziona meglio, i livelli di *leaching* di Pd nei prodotti finali si riducono, il che rende questi materiali adatti per la sintesi di API (Figura 2.7).⁵⁶



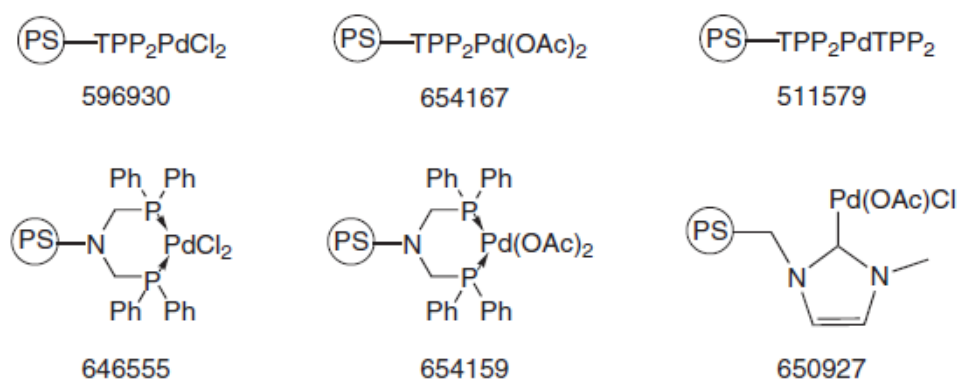
Figura 2.7 Prodotto grezzo contaminato della reazione di Suzuki-Miyaura catalizzata da $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (sinistra), e il prodotto grezzo ottenuto con $\text{PdEnCat}^{\text{®}}30$ (destra)

Per esempio, in un tipico processo commerciale di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura, la sintesi precedentemente in uso impiegava 2,5 mol% Pd/C con una resa del 94% di prodotto con impurità tra il 5% e 1% e un tempo di reazione di 60 min.⁵⁷ Dopo un lungo *work-up* e la ricristallizzazione, i livelli di Pd nel prodotto finale superavano ancora i 50 ppm. Utilizzando una quantità catalitica di Pd(II)EnCat[®]30, 0,25 mol%, la sintesi ha invece prodotto una resa del 99% dopo 30 min con entrambe le impurità ridotte a meno dell'1% e i livelli di Pd inferiori a 10 ppm senza ricristallizzazione. In accordo con il meccanismo di dissoluzione-rideposizione tipico di molti catalizzatori solidi, sotto irradiazione a microonde, l'attività selettiva del catalizzatore PdEnCat[®]30 con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ microincapsulato nella reazione di

cross-coupling di Suzuki-Miyaura è significativamente migliorata (e la durata del catalizzatore immobilizzato prolungata).⁵⁸

2.3.1.3 intrappolamento di Pd in polistirene

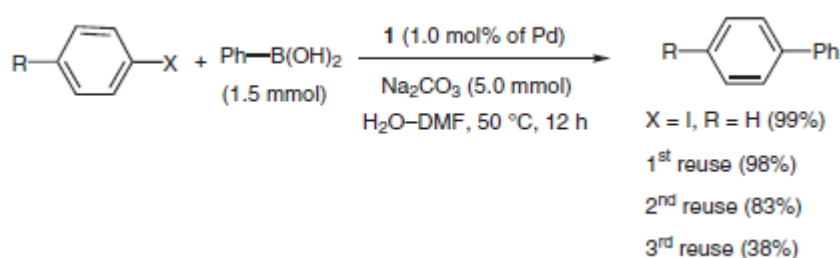
I catalizzatori al Pd intrappolato su matrice di polistirene (*cross-linked* con divinilbenzene) sono stabili al calore e all'aria e possono essere riutilizzati più volte in molte reazioni di *cross-coupling* con una minima perdita di attività.⁵⁹ L'azienda Sigma Aldrich, per esempio, offre una un'ampia varietà di resine di polistirene al Pd supportato (PS) per reazioni di *cross-coupling* (Schema 2.5).⁵⁷



Schema 2.5 Esempi selezionati di resine polistireniche commerciali funzionalizzate con specie Pd per le reazioni di *cross-coupling*.

Tuttavia, in molti casi, queste resine danno *leaching* di Pd in solventi organici (come DMF, diossano, toluene, ecc) e si rompono se sottoposti ad un'agitazione vigorosa e di lunga durata. Per esempio, il catalizzatore PS-Pd

sviluppato da Park e collaboratori⁶⁰ perde rapidamente l'attività originale nella reazione di Suzuki-Miyaura, a causa del *leaching* e dell'aggregazione delle nanoparticelle di Pd, con una riduzione della resa dal 98% iniziale a solo 38% dopo il terzo ciclo (Schema 2.6). In acqua le prestazioni di questi catalizzatori migliora con una diminuzione apprezzabile del *leaching*. Wang e collaboratori, ad esempio, hanno riferito che il tetrafenilborato di sodio reagisce rapidamente con bromuri arilici in acqua a 120 °C, sotto irradiazione di microonde, in presenza di un catalizzatore PS per dare bifenili polifunzionali con buone rese anche dopo 10 cicli di reazione consecutivi senza alcuna rilevante diminuzione dell'attività.⁶¹ Tuttavia, il campo di applicazione di questi materiali è spesso limitato ad una specifica reazione e il *leaching* del Pd è il principale responsabile della catalisi osservata.



Schema 2.6 Reazione di *cross-coupling* Suzuki-Miyaura mediata da un catalizzatore PS-Pd sviluppato da Park e collaboratori.

2.3.2 Metodi di eterogenizzazione con materiali inorganici

Sono stati utilizzati diversi materiali inorganici per eterogenizzare catalizzatori al Pd. Il principale vantaggio di utilizzare una matrice inorganica, in linea di principio, risiede nella sua superiore stabilità fisica e chimica, che è un requisito di rilevanza per le reazioni tipicamente condotte in fase liquida a 80-120 °C.

La maggior parte dei catalizzatori solidi inorganici convenzionali, tuttavia, mostra spesso scarsa stabilità chimica. Per esempio, le zeoliti dopate con Pd, come Pd/SBA-15 e Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, danno conversioni complete nelle reazioni di Sonogashira di diversi alogenuri arilici e acetileni, ma sono entrambe fortemente disattivate già al primo ciclo, a causa della complessazione del legante fosfina durante la reazione.⁶² Similmente, una zeolite NaY caricata con Pd(0) è in grado di mediare la reazione di Suzuki-Miyaura di bromuri arilici anche a temperatura ambiente.⁶³ Anche in questo caso, l'attività del catalizzatore si riduce al 31% dopo un ciclo, richiedendo una difficile rigenerazione del catalizzatore mediante trattamenti consecutivi con ossigeno (O₂) e idrogeno (H₂) gassosi.

Le nanoparticelle di Au@Pd, recentemente sviluppate e composte da un core di Au del diametro di 16 nm circondato da un guscio di Pd, catalizzano reazioni *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura in acqua a temperatura ambiente, a causa del *leaching* di Pd dalla superficie esterna della capsula.⁶⁴

Ancora una volta, in modo interessante, il *leaching* è attribuito all'azione sinergica dell'acido arilboronico con la base.

2.3.2.1 Catalizzatori al Pd polioxometilati e metal-organic frameworks (MOF)

Il primo esempio di catalizzatore al Pd eterogeneo, attivo per la reazione *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura per i cloruri arilici, poco costosi e facilmente reperibili, è stato riportato da Neumann e collaboratori nel 2002.⁶⁵

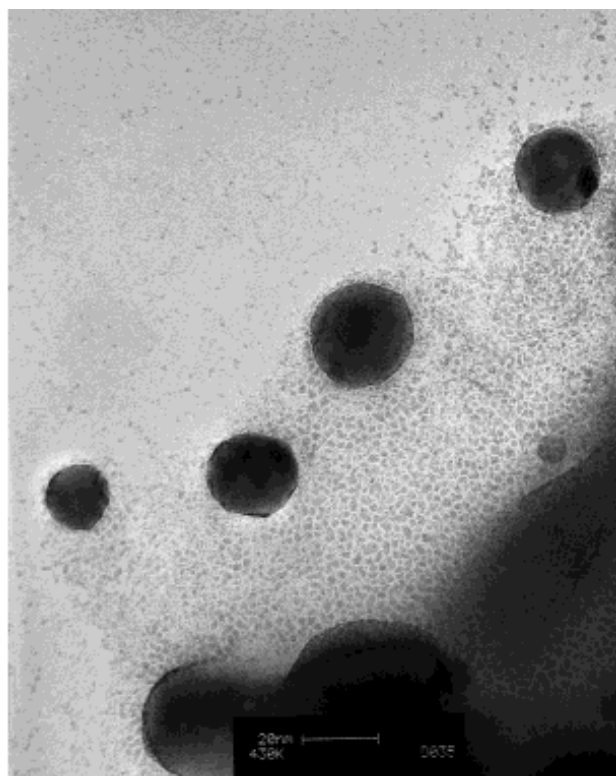


Figura 2.8 Immagine SEM di nanoparticelle di $\text{Pd}_x\text{-}([\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-})_y$ sviluppate da Neumann e collaboratori. Scala 20 nm.

Il catalizzatore è costituito da particelle di Pd(0) del diametro di 15-20 nm preparate per riduzione con H₂ di *clusters* di nanoparticelle Pd_x-([PW₁₁O₃₉]⁷⁻)_y supportati su gamma-allumina (γ-Al₂O₃) (Figura 2.8).

Queste nanoparticelle supportate si sono dimostrate efficaci catalizzatori per le reazioni di *cross-coupling* C-C di Suzuki-Miyaura, Heck e Stille e per le reazioni *cross-coupling* carbonio-azoto (C-N) tra bromuri arilici in acqua-etanolo (H₂O-EtOH) come mezzo di reazione. Inoltre, i cloruri arilici hanno reagito con successo nella reazione di Suzuki-Miyaura con l'acido fenilboronico in assenza di solvente. Il *cross-coupling* è avviato dalla reazione dell'alogenuro arilico con il catalizzatore al Pd sulla superficie della nanoparticella piuttosto che con specie di Pd disciolte in soluzione. Infatti, per capire se il catalizzatore Pd_x-([PW₁₁O₃₉]⁷⁻)_y su allumina è veramente un catalizzatore eterogeneo, l'insolubile 4-bromopolistirene è stato fatto reagire con l'acido 3-formilfenilboronico (pf = 110 °C) in presenza del catalizzatore solido a 140°C per 12 ore. Il polimero è stato recuperato dopo la reazione. L'analisi FT-IR non ha mostrato alcun picco aldeidico caratteristico a $\tilde{\nu}=1700\text{ cm}^{-1}$, ciò indica che l'acido 3-formilfenilboronico non ha reagito con il substrato 4-bromopolistirene.

Più recentemente è stato riportato un catalizzatore eterogeneo ugualmente versatile supportato su MOF adatto per il *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura di differenti cloruri arilici con acido fenilboronico in acqua.⁶⁶ Il MIL-101 [(Cr₃(F,OH)(H₂O)₂O-[(O₂C)-C₆H₄-(CO₂)]₃·nH₂O)] (n≈25) a struttura

zeolitica ha una grande superficie specifica ($4000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) mentre la natura ibrida della superficie dei pori da 30 \AA fatta di reti sia idrofile e idrofobe facilita l'assorbimento selettivo dei substrati arilici in acqua.

Le nanoparticelle al Pd intrappolate non sono stabili all'aria e le reazioni devono essere effettuate sotto N_2 . Elevate attività catalitiche sono state osservate per clorobenzene e cloruri arilici sia elettron-ricchi che elettron-poveri, offrendo i corrispondenti composti bifenilici in buone rese in 20 ore a $80 \text{ }^\circ\text{C}$. La struttura cristallina del catalizzatore dopo cinque cicli catalitici viene mantenuta e l'immagine TEM del catalizzatore riutilizzato indica che il diametro medio delle nanoparticelle (compreso tra $2.0 \pm 0.6 \text{ nm}$) rimane invariato (Figura 2.9).

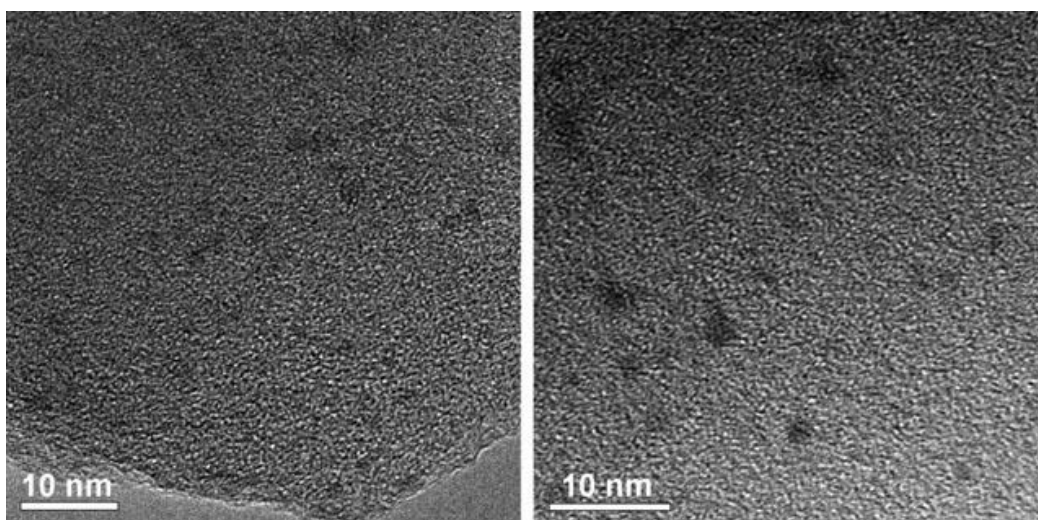


Figura 2.9 Immagini TEM di Pd/MIL-101 prima (sinistra) e dopo 5 cicli di reazione (destra).

La soluzione isolata alla temperatura di reazione dopo circa il 50% di conversione non ha evidenziato alcuna ulteriore reattività indicando che il Pd passato in soluzione (meno dello 0,2% del Pd totale rilevato mediante spettroscopia di assorbimento atomico) è in forma non attiva. Lo stesso catalizzatore MOF può essere riutilizzato in 10 reazioni consecutive per la sintesi *one-pot* di indolo con *cross-coupling* di 2-iodoanilina e fenilacetilene in acqua a 90 °C.⁶⁷ Inoltre, la notevole stabilità del catalizzatore nelle 10 reazioni consecutive è stata attribuita ad un efficace confinamento delle nanoparticelle di Pd(0) nella matrice di MIL-101.

2.3.2.2 Catalizzatori perovskite LaPCatTM

Le perovskiti contenenti Pd sono utilizzate nelle reazioni *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura (e, in misura minore, nelle Ullmann e Sonogashira).⁶⁸ Reaxa offre un kit di 6 perovskiti LaPCatTM al Pd (e rame) (Tabella 2.2) che agiscono come pre-catalizzatori di reazione.⁶⁹

Ad esempio, il materiale $\text{LaFe}_{0.57}\text{Co}_{0.38}\text{Pd}(\text{O})_{0.05}\text{O}_3$ può essere usato nel *leaching* di Suzuki-Miyaura di numerosi acidi ed esteri boronici, bromuri, ioduri e cloruri arilici in una vasta gamma di miscele acquose di solventi a 80-100 °C.⁷⁰ Bassi carichi di Pd di solo 0,1 mol% Pd (corrispondente al carico del 2% molare di Pd su perovskite) possono essere impiegati con successo.

Tabella 2.2 Serie di catalizzatori eterogenei Reaxa Perovskiti contenenti Pd.

Catalizzatori	Formulazione	PM	Pd/ wt%	Cu/ wt%	Area Superf./ m ² /g	Dimesione media pori/ μ m
FP2	LaFe _{0.95} Pd(0) _{.05} O ₃	245.29	2.169	-	5.5	41.1
FP8	LaFe _{0.80} Pd(0) _{.20} O ₃	252.87	8.417	-	5.7	3.3
CoP	LaFe _{0.57} Co _{0.38} Pd(0) _{.05} O ₃	246.46	2.159	-	3.4	4.0
CuP	LaFe _{0.57} Cu _{0.38} Pd(0) _{.05} O ₃	248.21	2.144	8.20	12	3.7
CoCu	LaFe _{0.9} Ce _{0.1} Co _{0.60} Cu _{0.40} O ₃	247.81	-	8.64	7.9	5.4
YBCu	YBa ₂ Cu ₃ O ₇	666.22	-	24.1	0.3	10.6

Monitorando la reazione (Suzuki-Miyaura tra 4-bromoanisolo e acido fenilboronico) si nota come il catalizzatore sia in realtà un pre-catalizzatore con un periodo di quattro minuti di induzione e con una tipica cinetica sigmoideale (Figura 2.10).⁷¹

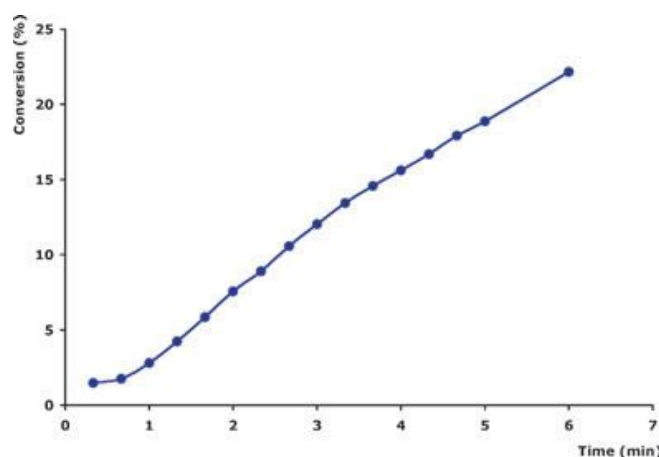


Figura 2.10 Cinetica di reazione di LaFe_{0.57}Co_{0.38}Pd(0)_{.05}O₃. Monitoraggio dei primi 7 minuti della reazione tra acido fenilboronico e 4-bromoanisolo.

Ancora una volta, l'indagine dettagliata sulle modalità di azione di questi catalizzatori mostra che questi materiali eterogenei operano con un meccanismo in fase soluzione che comporta la generazione di una specie Pd solubile e cataliticamente attiva, che viene desorbita dalla fase inorganica *in bulk* e probabilmente ridepositata su una fase solida modificata a reazione avvenuta. Mentre la superficie del catalizzatore inutilizzato è relativamente uniforme e appare amorfa, il catalizzatore post-reazione ha subito un profondo cambiamento morfologico e sembra consistere essenzialmente in una nuova fase cristallina (Figura 2.11). Questo fenomeno limita chiaramente la riutilizzabilità di questi catalizzatori.

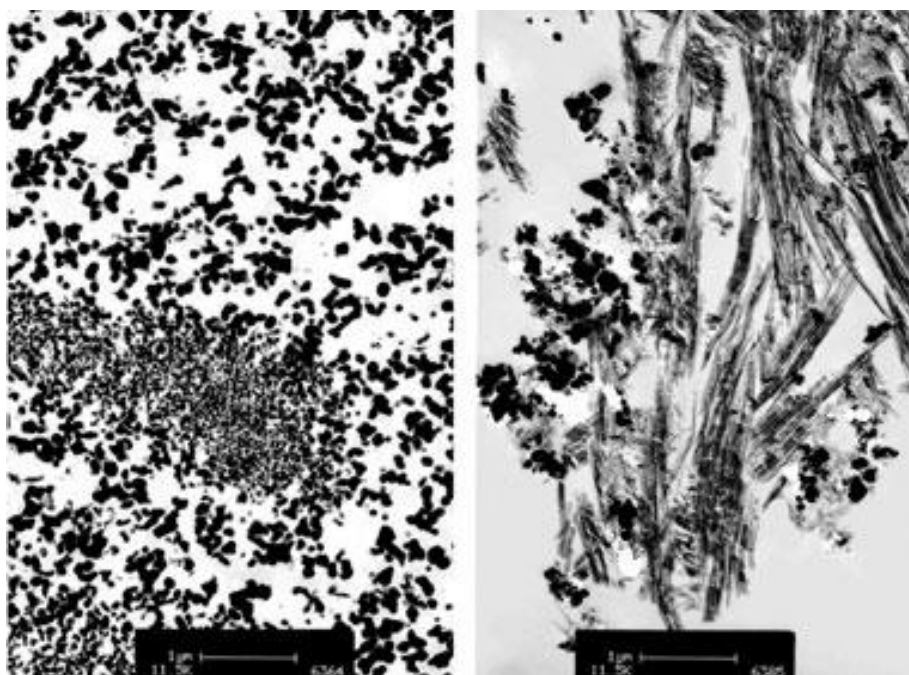


Figura 2.11 Immagini TEM del catalizzatore prima (sinistra) e dopo la reazione di Suzuki-Miyaura (destra) tra acido fenilboronico e 4-bromoanisolo. Scala 1 μm .

2.3.3 Metodi di eterogenizzazione Sol-gel in materiali a base di silice

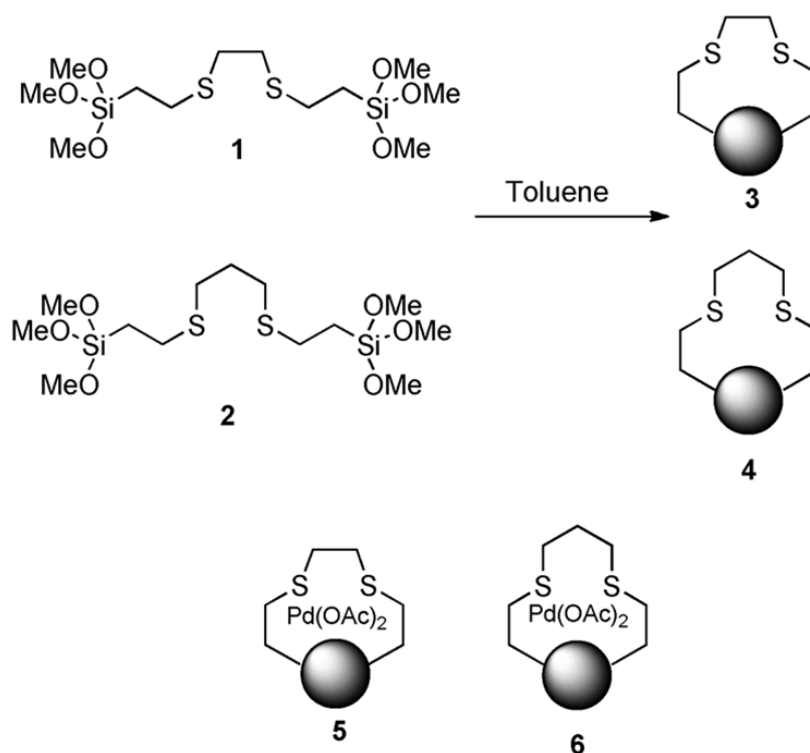
Tra le nuove tecnologie di eterogenizzazione, il processo di intrappolamento sol-gel in matrici a base di silice sta rapidamente emergendo grazie a alla combinazione di numerosi vantaggi tra cui la stabilità fisica e l'alta resistenza chimica tipici degli ossidi inorganici intrappolati nelle matrici solide e la possibilità di modulare le proprietà della matrice tipica dei polimeri organici.⁷²

2.3.3.1 Catalizzatori al Pd a base di silice

Sullivan e collaboratori⁷³ nel 2007 hanno introdotto una serie di silici eterogenee funzionalizzate utilizzate come catalizzatori a basso grado di *leaching* per reazioni di *cross-coupling* mediate dal Pd per una vasta gamma di supporti diversi.

Nello Schema 2.7 è mostrata una tipica policondensazione di questi sistemi catalitici che offre due silici modificati con ditio-Pd.

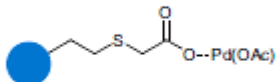
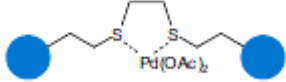
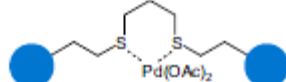
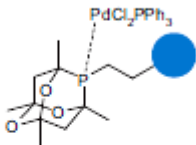
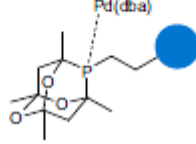
Tipicamente 2 mol % di catalizzatore catalizza efficacemente reazioni di *cross-coupling* Suzuki-Miyaura di bromuri e ioduri arilici. La mancata osservazione di reattività del filtrato raccolto a caldo dopo 50 min, indica che la catalisi è veramente eterogenea.



Schema 2.7 Sintesi di 2 silici modificate con ditio-Pd secondo Sullivan e collaboratori.

In generale, il forte legame chimico che lega i gruppi funzionali attivi alla silice assicura che nessuna scissione del legame può verificarsi nell'ambito delle molte reazioni di *cross-coupling*. Infatti dal 2009 la società britannica *PhosphonicS* ha iniziato a commercializzare un portfolio di tali catalizzatori a base di silice (Tabella 2.3).⁷⁴

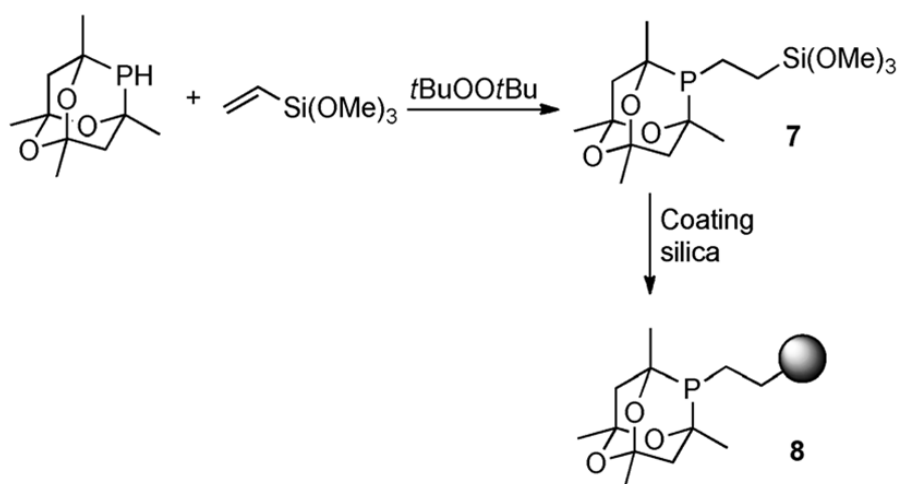
Tabella 2.3. Serie di catalizzatori eterogenei PhosponicS al Pd.

Structure Name	Loading Particle Size Pore Diameter	Product Code
Heterogeneous Palladium Catalyst Kit. 1 g format (CP-06-HIT D3 1) (5 x 1 g samples) 5 g format (CP-06-HIT D3 5) (5 x 5 g samples), 10 g format (CP-06-HIT D3 10) (5 x 10 g samples)		
 Palladium acetate ethanoate ethyl sulfide Silica	0.1-0.4 mmol/g 60-200 μm 60 Å	SCRPd
 Palladium acetate 2-mercaptoethyl ethyl sulfide Silica	0.1-0.4 mmol/g 60-200 μm 60 Å	SEM2Pd
 Palladium acetate 3-mercaptopropyl ethyl sulfide Silica	0.1-0.4 mmol/g 60-200 μm 60 Å	SPM3Pd
 Triphenylphosphine palladium dichloride phosphadamtane ethyl Silica	0.01-0.03 mmol/g* 60-200 μm 110 Å	PAPd1r
 Dibenzylideneacetone palladium(0) phosphadamtane ethyl Silica	0.01-0.03 mmol/g* 60-200 μm 110 Å	PAPd2r

Un altro catalizzatore al Pd di questa serie è la silice modificata con etiltioglicolato. Utilizzando 5 mol% di catalizzatore, possono essere raggiunte conversioni quantitative per molte reazioni Suzuki-Miyaura in meno di 2 ore.⁷⁵ Tuttavia, l'uso di un 2,5 mol% di catalizzatore richiede tempi notevolmente più lunghi di reazione, il che è un'indicazione di *leaching* di Pd. Infatti, sono state ottenute conversioni inferiori (90%) nel secondo e terzo ciclo anche dopo aver aumentato i tempi di reazione. La

filtrazione a caldo e i dati sul riciclo suggeriscono che il Pd in soluzione e il Pd sulla fase solida è nettamente a favore di quest'ultimo.⁷⁶

Il catalizzatore più attivo di questa serie è costituito da *silicaethylphosphatrioxadamantane palladium*, in cui la fosfina è immobilizzata dal composto **1** (Schema 2.8). Il precursore catalitico **2** si forma per addizione radicalica di fosfotriossiadamantano a viniltrimetossisilano che viene successivamente innestato su silice *by grafting*.⁷⁶

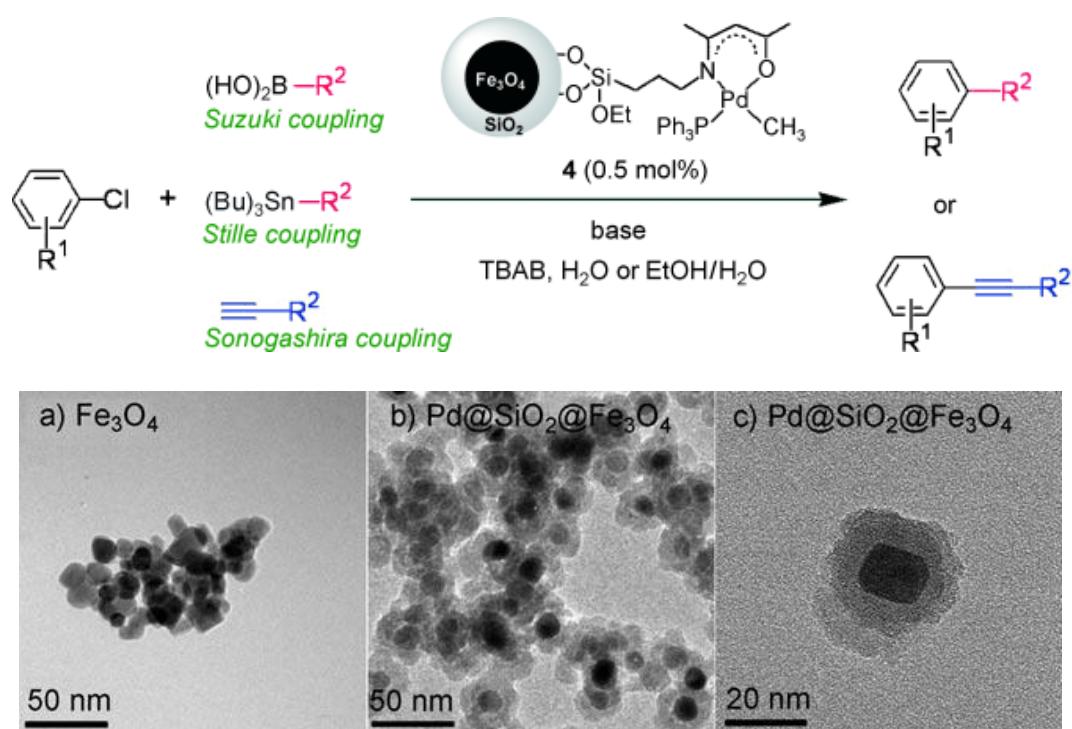


Schema 2.8 Sintesi del catalizzatore *silicaethylphosphatrioxadamantane palladium* secondo Sullivan e collaboratori.

Usato in quantità catalitiche basse (0,1 mol% in xilene a 120°C o sotto irradiazione a microonde di EtOH: H₂O: soluzione di DME) con una vasta gamma di substrati per il *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura, questo

catalizzatore Pd è risultato efficace, riutilizzabile e resistente al *leaching*, anche se il test di filtrazione a caldo è stato eseguito solo dopo 2 minuti, un lasso di tempo che potrebbe essere troppo breve per osservare l'accumulo di Pd passato in soluzione. È importante, quindi, che l'accoppiamento elettronico e sterico tra il substrato e il catalizzatore sia preso in considerazione nella progettazione dei catalizzatori sol-gel al Pd.

Seguendo questo approccio, Lee e collaboratori hanno recentemente riportato la sintesi riuscita di un catalizzatore di silice intrappolata altamente stabile adatto per i *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Stille di un'ampia varietà di cloruri arilici disattivati (Schema 2.9).⁷⁷



Schema 2.9 Immagini TEM di aggregati di Fe₃O₄ (sinistra); aggregati di Pd@SiO₂@Fe₃O₄ (4) (centro); singola particella di Pd@SiO₂@Fe₃O₄ (4) (destra).

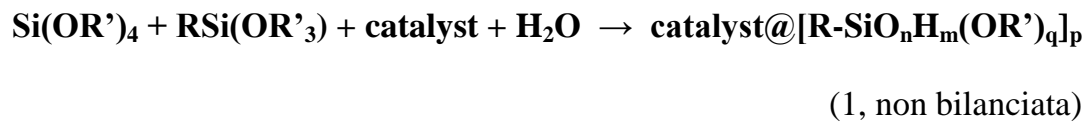
Gli autori hanno intrappolato una fosfina monodentata elettrone-ricca e una immina voluminosa complessante Pd²⁺ nelle porosità interne di un sottile strato di silica-gel che circonda nanoparticelle di Fe₃O₄ del diametro di 20 nm, disponibile in commercio. Questi leganti facilitano cooperativamente la fase di attivazione ossidativa dei cloruri arilici meno reattivi, così come la fase di eliminazione riduttiva mediata catalizzatore *magnetic nanoparticle-supported (β-oxoiminato) (-phosphanyl) palladium 4* (Schema 2.9). Inoltre, l'intrappolamento sol-gel all'interno della porosità interna dei materiali risultanti si traduce in una effettiva stabilizzazione del catalizzatore intrappolato.⁷⁸ Come risultato, il catalizzatore **4** mantiene l'elevata attività originaria per oltre 10 reazioni consecutive tra 4-cloroanisolo e acido fenilboronico, nonché con fenilacetilene.

Infine, essendo supportato su magnetite disponibile in commercio, il materiale è facilmente ed efficientemente separato dal mezzo di reazione mediante un magnete esterno. Pertanto viene minimizzata la perdita di catalizzatore durante la separazione, mentre lo strato di silice protegge l'anima di magnetite dall'agitazione.

2.3.3.2 Catalizzatori ORMOSIL al Pd (*Organically Modified Silicas*)

Gli organo-silicati ottenuti tramite processo sol gel sono spugne chimiche che assorbono e concentrano i reagenti nella loro superficie interna.⁷⁹ Ottenuti attraverso l'incapsulamento di una o più specie attive nella porosità

interna della matrice (Eq.1), questi materiali rimasero una curiosità chimica per l'intera decade 1995-2005 nonostante avessero mostrato in laboratorio straordinarie *performance* catalitiche.⁸⁰



Il materiale catalitico ottenuto generalmente rappresenta un nuovo sistema chimico con proprietà chimiche e fisiche nuove e generalmente migliori di quelle dei componenti. La silice amorfa (SiO₂) tipicamente ottenuta con il processo sol-gel infatti è un supporto ottimale per le sintesi industriali grazie alla sua elevate stabilità chimica, fisica e meccanica; il basso grado di *swelling* nei solventi; la possibilità di effettuare un *loading* accurato e riproducibile; cinetiche veloci e filtrazione rapida (Tabella 2.4).

A differenza delle zeoliti e delle silici periodiche mesoporose (PMOs), i silicati amorfi mostrano una distribuzione della porosità che non riduce il *range* di applicazione dei catalizzatori sol-gel a substrati con dimensioni ridotte, e permette di superare anche le limitazioni per il trasferimento di massa imposte dagli angusti micropori (dimensione dei pori <2 nm) nelle sintesi in fase liquida dei prodotti della chimica fine.

Tabella 2.4 Vantaggi nell'uso della silice come supporto catalitico.

Cinetiche rapide

La silice è funzionalizzata alla superficie della porosità interna e reagisce molto più velocemente dei tradizionali polimeri funzionalizzati in cui la reazione è rallentata dalla velocità di diffusione alla superficie esterna e dal tipico rigonfiamento del polimero nei solventi.

Versatilità

La silice può essere usata in un vasto *range* di condizioni: in tutti i solventi, organici e acquosi. Ha un'elevata stabilità termica e può essere ad esempio usata in applicazioni che richiedono ultrasuoni o microonde.

Facilità d'uso

Diversamente dai polimeri la silice è facile da pesare e manipolare, non si carica elettrostaticamente e può essere facilmente adattata a condizioni di reazione automatizzate. La silice è stabile meccanicamente, funziona in qualsiasi formato (polvere, monolita, capillare ecc.) e può facilmente subire *scale-up*. Non necessita di lavaggio perchè non rigonfia in alcun solvente.

Dall'altro lato, se i *networks* organici flessibili come quelli delle resine sono spesso instabili e causano *leaching* della specie catalitica,⁸¹ i silicati sol-gel condividono l'alta stabilità meccanica e chimica tipica dei materiali vetrosi. Oltretutto il processo di intrappolamento sol-gel avviene nella porosità interna del materiale dove la specie catalitica risulta protetta e stabilizzata. Al contrario, quando le molecole catalitiche sono assorbite sulla superficie esterna del polimero o della silice, queste rimangono parzialmente esposte e non protette. Per esempio, il TEMPO, organo-silicato altamente attivo nelle reazioni di ossidazione, se intrappolato in una matrice ORMOSIL ritiene interamente la sua attività ossidativa (Figura 2.12),⁸² mentre la perde

progressivamente quando viene legato sulla superficie esterna del commerciale gel di silice.⁸³

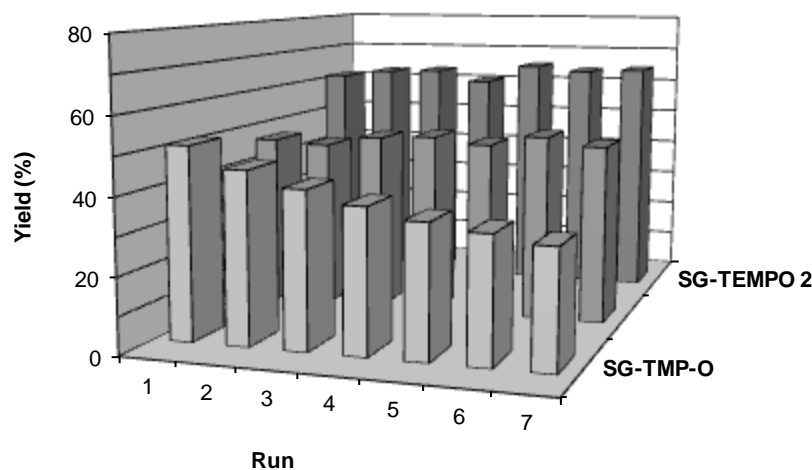
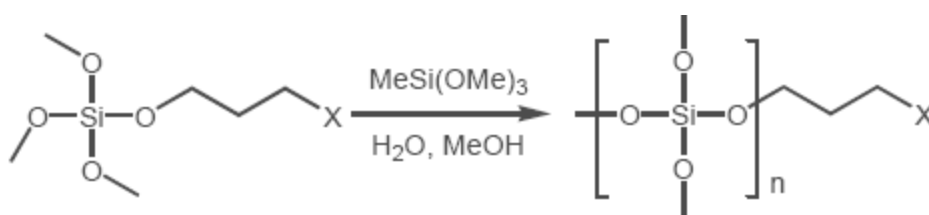


Figura 2.12 Resa% nell'ossidazione di Montanari-Agnelli di 1-nonanolo per dare il corrispondente chetone in presenza del catalizzatore TEMPO silice-supportato (SG-TMP-O, riga anteriore) e del catalizzatore ORMOSIL sol-gel dopato con TEMPO (SG-TEMPO-1 è metilato al 25%, SG-TEMPO-2 al 100%, riga di mezzo e posteriore)

Questo concetto, comune a tutte le applicazioni dei catalizzatori sol gel è un concetto unico.⁸⁴ Un componente mobile e uno stazionario compenetrano a livello molecolare con la specie catalitica essendo questa ben definita, estremamente mobile e omogeneamente distribuita nella porosità interna di un network inerte chimicamente e termicamente, combinando così i vantaggi della catalisi omogenea (alta attività selettiva e riproducibilità) ed eterogenea (stabilizzazione, facile separazione e recupero del catalizzatore).

Come nel caso dei PMOs (dimensione dei pori compresa tra 2 e 50 nm)⁸⁵ in cui le specie organometalliche sono immobilizzate sulle pareti interne della silice mesoporosa fornendo catalizzatori solidi a sito unico,⁸⁶ il confinamento spaziale governa la performance del catalizzatore sol-gel intrappolato. Tuttavia, non è solo la facilità con cui si può controllare il diametro dei pori di questi materiali solidi che li rende così attraenti. Le ORMOSILs (Schema 2.10) dopate con specie catalitiche, per esempio, rendono possibili conversioni eterogenee che risultano più selettive e attive se paragonate alle conversioni convenzionali condotte con l'uso di catalizzatori omogenei.



Schema 2.10 Le ORMOSILs sono materiali sol-gel ibridi (organico-inorganico). Processo sol-gel: idrolisi e co-policondensazione.

Per esempio, il versatile catalizzatore tetra-*n*-propilammonio perrutenato (TPAP) per l'ossidazione aerobica, intrappolato in uno *xerogel* di silice, reso parzialmente idrofobico, diventa più attivo del catalizzatore omogeneo disciolto in toluene (Figura 2.13)⁸⁷.

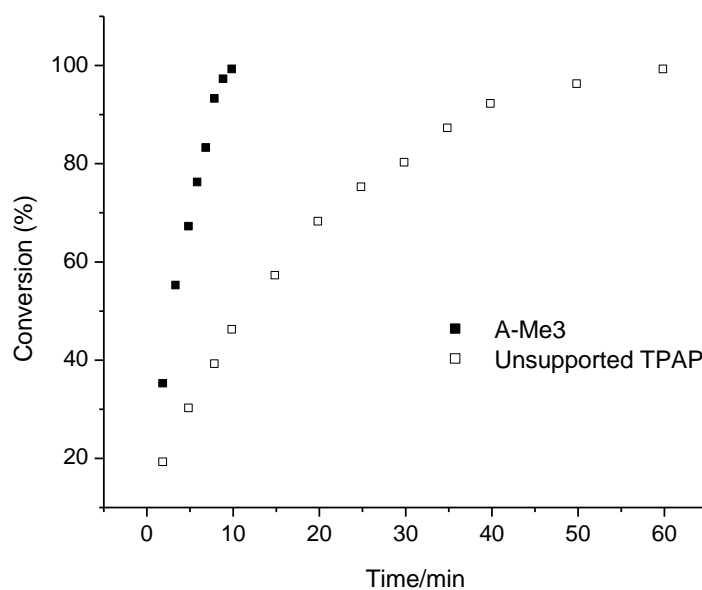


Figura 2.13 Cinetica di ossidazione dell'alcol benzilico a benzaldeide in toluene mediata da 10 mol% di TPAP incapsulato in una matrice idrofobica sol gel **A-Me3** (■) e non intrappolato (□).

In questi materiali nanoibridi il precursore alchil-alcossido gioca un ruolo determinante sulla struttura e le proprietà catalitiche di catalizzatori ibridi sol-gel, modificando la mobilità della specie dopante intrappolata.⁸⁶ In particolare, i fattori importanti che offrono prestazioni catalitiche ottimali sono due: predominanza di anelli silossanici a sei membri (oltre l'80% di alchilazione) e un basso equilibrio idrofilia-lipofilia (HLB). Altri parametri rilevanti del processo sol-gel quali la quantità di co-solvente ed il rapporto acqua/alcossido di silicio (per favorire l'idrolisi) possono essere controllati indipendentemente al fine di ottimizzare le prestazioni del catalizzatore

risultante, offrendo controllo e adattamento delle proprietà fisiche e chimiche di catalizzatori molecolari sol-gel.

Nel 2010 una nuova serie di catalizzatori ORMOSIL al Pd, chiamata SiliaCat[®], è stata introdotta dalla società canadese *SiliCycle.inc* per le reazioni di *cross-coupling*. SiliaCat[®] DPP-Pd e SiliaCat[®] S-Pd sono, rispettivamente, catalizzatori eterogenei al Pd(II) a base di difenilfosfina e tiolo supportati da una matrice organo-silicea rispettivamente mercapto- e difenilfosfino- funzionalizzata.⁸⁸ Questi catalizzatori possono efficacemente catalizzare reazioni di *cross-coupling* di Mizoroki-Heck, Sonogashira, Suzuki-Miyaura, Stille, Buchwald, e Kumada con basso *leaching* e una buona selettività. Ad esempio, rispetto al Pd(OAc)₂ in soluzione, SiliaCat[®] DPP-Pd impiegato nella reazione Mizoroki-Heck tra ioduri e bromuri arilici e stirene offre maggiore selettività nella formazione del trans-stilbene desiderato.

La matrice organo-silicea di questi catalizzatori facilita il *work-up*, mentre il basso *leaching* impedisce l'uso di *scavengers* di metalli e offre buona riciclabilità del catalizzatore nelle reazioni di Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Heck (Tabella 2.5).

Tabella 2.5 Valori di *leaching* nel prodotto di reazione da SiliaCat[®] DPP-Pd e SiliaCat[®] S-Pd per le reazioni di Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Heck.

Voce	Alogenuro Arilico	Substrato	Catalizzatore/ mol%	Solvente ^a / M	t	Conv./ %	Leaching/ ppm	
							Pd	Si
1	1-iodo	PhB(OH) ₂	S-Pd 0.2	MeOH 0.1	15 min	99	4.3	0
	4-nitro benzene							
2	1-bromo	PhB(OH) ₂	DPP-Pd 0.2	MeOH 0.1	15 min	99	4.6	0
	4-nitro benzene							
3	1-iodo	PhC≡CH	DPP-Pd 0.5	MeOH/H ₂ O 0.07	5 min	98	36	12
	4-nitro benzene							
4	Iodo benzene	Stirene	DPP-Pd 0.1	CH ₃ CN 0.8	20 h	99	0.5	19

Reazioni condotte alla temperatura di ebollizione del solvente. Alogenuro arilico/substrato/base = 1:1.1:1.5 eq. (K₂CO₃ voci 1–3, Et₃N voce 4); ^a MeOH/H₂O in rapporto 10:1

Più recentemente, è stato introdotto un nuovo catalizzatore nanostrutturato al Pd(0), sempre della serie SiliaCat[®], in grado di catalizzare reazioni di formazione di legami C-C.⁸⁹

Il catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) può essere impiegato in modo efficace in molte reazioni di *cross-coupling* come Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck raggiungendo ottime rese per una vasta gamma di substrati diversi mantenendo un'elevata attività catalitica e valori di *leaching* trascurabili anche dopo 7 cicli consecutivi di reazione.

Tutti i catalizzatori al Pd SiliaCat[®] (SiliaCat[®] DPP-Pd, SiliaCat[®] S-Pd, e SiliaCat[®] Pd(0)) sono stati recentemente utilizzati nelle conversioni di differenti substrati nelle reazioni di Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Heck in

un reattore in parallelo.⁹⁰ Il metodo consente di effettuare un rapido *screening* individuando le migliori condizioni di reazione. In ognuno dei catalizzatori di Pd ottenuti per riduzione del Pd(OAc)₂ supportato su silice amorfa, silice mercapto- e ammina- funzionalizzata, nelle reazioni di Heck il Pd passato in soluzione risulta invece essere la specie attiva.⁹¹

Capitolo 3

SiliaCat[®] Pd(0)

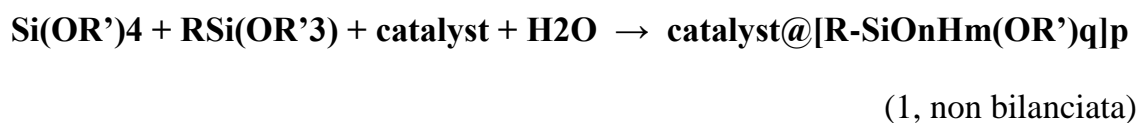
Il nuovo catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) è composto da un gel mesoporoso organosiliceo dopato con nanocristalli ultrapiccoli di Pd(0) (3-5 nm). Questo *xerogel* nanostrutturato è stato recentemente utilizzato come catalizzatore eterogeneo nelle reazioni di *cross-coupling*,⁹² nella debenzilazione⁹³ e nell'idrogenazione di nitroareni funzionalizzati.⁹⁴

SiliaCat[®] Pd(0) è il primo catalizzatore sol-gel disponibile in commercio contenente Pd(0). Il classico processo di incapsulamento sol-gel del metallo, basato sulla policondensazione idrolitica di alcossidi di silicio, infatti, produce grandi quantità di alcol che riducono rapidamente il precursore Pd(II) a Pd(0) *in bulk* cataliticamente inattivo (Pd nero), mentre, come è noto, solo il Pd nanostrutturato è in grado di mediare reazioni di *cross-coupling* C- C.⁹⁵

3.1 Sintesi del catalizzatore

Il metodo di sintesi del catalizzatore è il tipico processo *bottom-up* di incapsulamento sol-gel di enzimi biocompatibili nei materiali bioibridi a

base di silice⁹⁶ cioè un processo blando di intrappolamento che inizia con la distillazione controllata al rotavapor dell'alcol rilasciato in seguito ai processi di idrolisi e condensazione tra i precursori metiltrietossisilano MeSi(OEt)₃ (MTES) e trietossisilano Si(OEt)₄ (TEOS) secondo l'eq. 1:



Tipicamente MTES (27 g, 30 mL, 151,4 mmoli) viene aggiunto a 10 mL di 0,042 M HCl e la miscela viene agitata per 15 minuti. La soluzione risultante viene quindi concentrata al rotavapor sotto pressione ridotta e alla temperatura di 30 °C fino alla rimozione completa di EtOH (circa 15 minuti). Al sol *alcol-free* così ottenuto viene aggiunto il sale di Pd(II) K₂PdCl₄ (da 0,004 a 0,02 equivalenti) disciolto in H₂O (da 5 a 10 mL) e acetonitrile (60 mL). Questa miscela viene poi trattata con idrossido di sodio (NaOH) 1 M (da 0,023 a 0,053 eq.) per favorire la gelificazione che effettivamente si verifica rapidamente. Il gel trasparente ottenuto viene fatto seccare all'aria per 4 giorni, dopo di che viene ridotto con una soluzione di triacetossiboroidruo di sodio (Pd:Na(AcO)₃BH = 1:6 rapporto molare) in 80 mL di tetraidrofurano (THF) a temperatura ambiente e in condizioni inerti, quindi lavato con THF e H₂O e seccato all'aria per ottenere il catalizzatore nanostrutturato ed incapsulato SiliaCat[®] Pd(0).

Una serie di diversi catalizzatori ORMOSIL metilati al 75% (il 75% degli atomi di Si sono metilati) dopati con Pd(0) sono stati preparati secondo quest'ultima metodologia cambiando le condizioni sintetiche come elencato in Tabella 3.1.

Tabella 3.1 Proprietà strutturali, carico di Pd e parametri di preparazione del catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0)-Hydrogel.

Catalizzatori	Carico Pd/ mmol g ⁻¹	Superficie/ m ² g ⁻¹	Range dimensione pori/Å	MTES:K ₂ PdCl ₄ :H ₂ O:NaOH 1 M (eq.)
SiliaCat [®] Pd(0)-1	0.03	754	40.00	1 : 0.004 : 1.83 : 0.023
SiliaCat [®] Pd(0)-2	0.112	774	45.00	1 : 0.009 : 2.20 : 0.033
SiliaCat [®] Pd(0)-3	0.148	724	48.75	1 : 0.013 : 2.57 : 0.043
SiliaCat [®] Pd(0)-4	0.163	721	52.50	1 : 0.018 : 2.93 : 0.053

3.2 Caratterizzazione

Il carico di metallo in ogni catalizzatore è stato misurato usando lo strumento CAMECA SX100 equipaggiato con un analizzatore di EPMA (*Electron Microprobe Analysis*), un metodo qualitativo e quantitativo non distruttivo per l'analisi dei volumi di dimensioni micrometriche sulla superficie dei materiali, con sensibilità a livello di ppm.

3.2.1 SEM

Le immagini SEM di uno dei catalizzatori SiliaCat[®] Pd(0) rivela la tipica struttura della matrice costituita da particelle organo-silicee omogenee con un diametro compreso fra 60 e 125 μm (Figura 3.1).

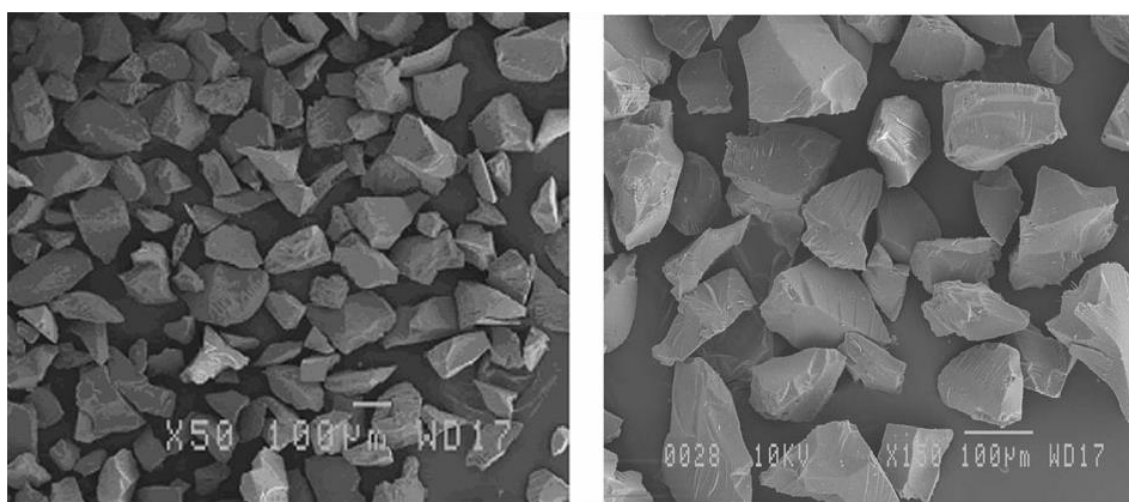


Figura 3.1 Immagini SEM di SiliaCat[®] Pd(0)–1.

3.2.2 XRD

La natura amorfa del materiale sol - gel $\text{MeSiO}_{1/2}$ non dopato (il supporto del catalizzatore)^{97, 98} che agisce come matrice intrappolante il catalizzatore è stata confermata dal caratteristico diffrattogramma largo (Figura 3.2a).

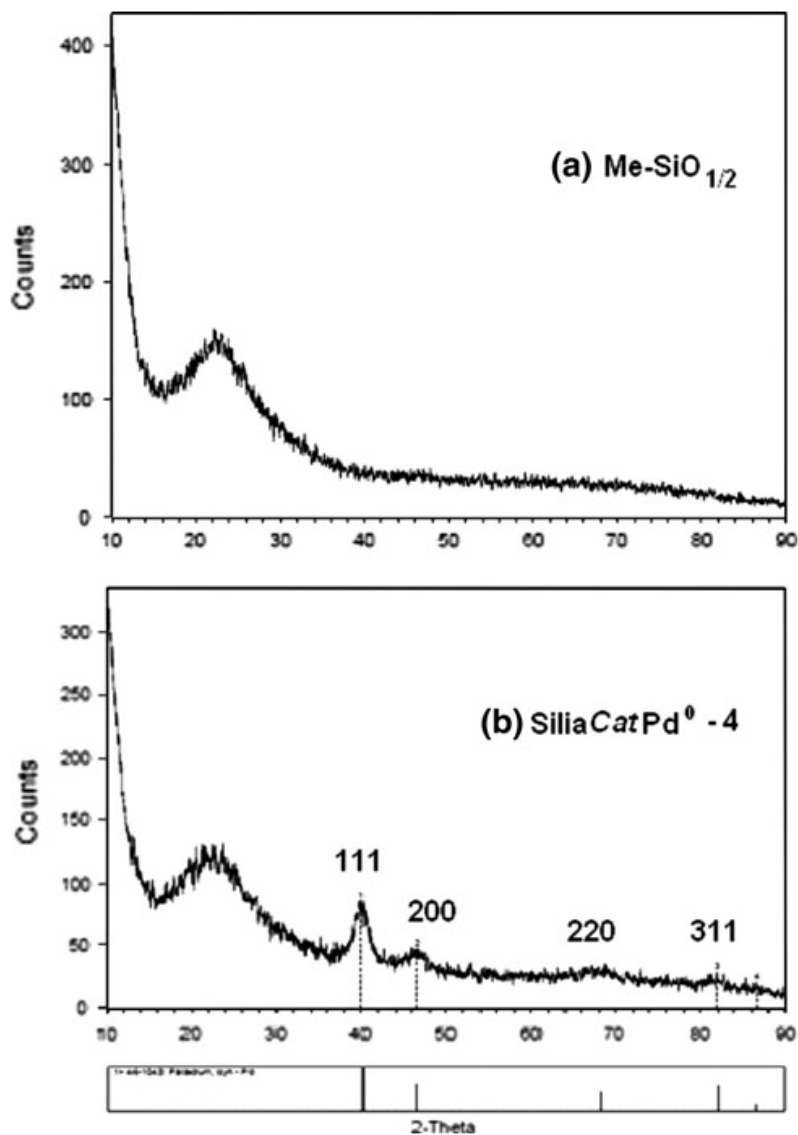


Figura 3.2 (a) Spettro di diffrazione ai raggi X (XRD) del materiale sol-gel MeSiO_{1/2} non dopato; (b) XRD di SiliaCat[®] Pd(0)-4.

Le particelle metalliche dopanti, invece, sono costituite da Pd (0) cristallino nanostrutturato. Ciò è stato chiaramente dimostrato dal *pattern* XRD della polvere in cui la natura cristallina della nanofase attiva è evidenziata dalla successione dei picchi (Tabella 3.2, Figura 3.2b) caratteristica della struttura

cubica a faccia centrata del Pd, la cui tipica dimensione di 5.7 nm del cristallo (per SiliaCat[®] Pd(0)-4) è stata calcolata utilizzando la formula Scherrer⁹⁹ dall'ampliamento della linea della riflessione (111).

Tabella 3.2 Diffrazione ai raggi X della polvere (XRD) di SiliaCat[®] Pd(0)-4

Catalizzatore	Angolo di Diffrazione 2θ				Dimensione media dei cristalliti ^b / nm
	111	200	220	331	
^a Pd(0)	40.12	46.66	68.12	82.10	N.A.
SiliaCat [®] Pd(0)-4	39.96	46.66	68.11	81.90	5.7

^a Powder Diffraction File of The International Centre for Diffraction Data è usato per identificare i picchi di diffrazione caratteristici dei cristalliti di Pd(0) con un reticolo cubico a faccia centrata (*fcc*). ^b Calcolata usando l'equazione di Debye–Scherrer: $d = K\lambda/\beta \cos \theta$

Le dimensioni delle particelle di Pd di tutti i catalizzatori studiati sono inferiori a 6 nm, con particelle sempre più piccole al diminuire del carico di Pd. Il cristallo di Pd di dimensione più piccola (3,2 nm) viene osservato per SiliaCat[®] Pd(0)-1 ed è il catalizzatore che ha mostrato la più alta attività catalitica in tutte le reazioni di *cross-coupling*, debenzilazione e idrogenazione in cui è stato testato.

3.2.3 FT-IR

La Figura 3.3 mostra che non c'è nessuna significativa variazioni negli spettri di assorbimento IR per il catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0)-1 effettuati sia prima che dopo due cicli catalitici di reazione consecutivi nel *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura tra 4-iodo-nitrobenzene e acido fenilboronico in MeOH. Ciò concorda con il fatto che questi catalizzatori mostrano una stabilità senza precedenti tra i catalizzatori al Pd eterogenei e possono essere riutilizzati più volte per ottenere conversioni elevate,⁹² senza alcun trattamento di attivazione supplementare.

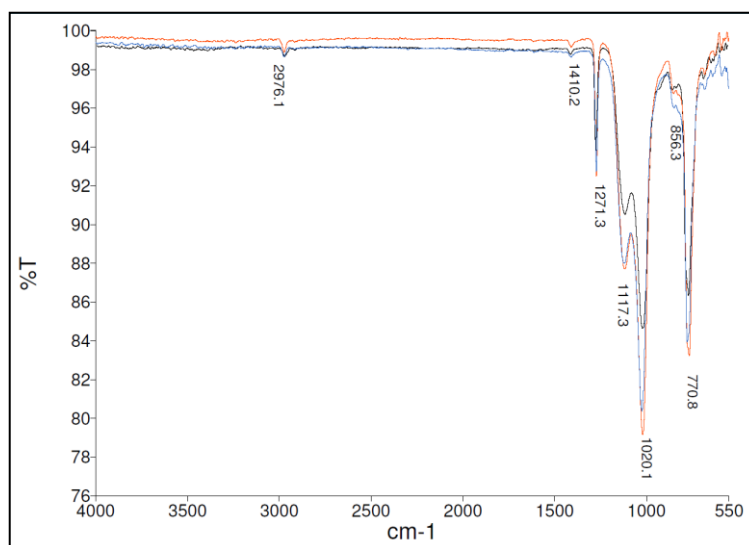


Figura 3.3 Spettro FT-IR del catalizzatore eterogeneo SiliaCat[®] Pd(0)-1 prima (**rosso**) e dopo uno (**blu**) e due (**nero**) cicli catalitici nel *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura tra 4-iodo-nitrobenzene e acido fenilboronico condotto in MeOH. Gli spettri sono stati ottenuti a temperatura ambiente usando uno spettrometro della serie ABB Bomem MB a una risoluzione 4 cm⁻¹ con 30 scansioni per spettro in un range compreso fra 4000-550 cm⁻¹.

I picchi dominanti caratteristici delle oscillazioni del legame Si-O^{100, 101} sono indicati dalla banda a più alta frequenza a circa 1020 cm⁻¹ attribuita allo stretching simmetrico, accompagnati dalle bande a 1.117 cm⁻¹ e 771 cm⁻¹ riferite, rispettivamente, allo stretching asimmetrico e simmetrico degli atomi di O. I segnali dei gruppi -CH₃ legati agli atomi di Si sono evidenziati dalle caratteristiche bande nitide a 1270 cm⁻¹ dovuta al banding simmetrico del -CH₃ ed a 2976 cm⁻¹ dovuta allo stretching dei legami C-H.¹⁰²

3.2.4 Proprietà strutturali

Le isoterme di adsorbimento e desorbimento di azoto sono state misurate a 77 K utilizzando il Micrometrics TriStarTM 3000 e analizzando i dati risultanti con il software TristarTM 3000 4,01 (sia le curve di adsorbimento che di desorbimento sono state usate per calcolare la distribuzione della dimensione dei pori).

Le isoterme di adsorbimento di N₂ di tipo IV di tutti i catalizzatori SiliaCat[®] Pd(0) (solo SiliaCat[®] Pd(0)-1 viene mostrato in Figura 3.4) sono tipiche dei materiali mesoporosi con grande area superficiale BET (> 720 m² g⁻¹) e con una stretta distribuzione del volume dei mesopori, capaci di adsorbire un notevole volume di azoto criogenico (>0.84 cm³ g⁻¹).¹⁰³

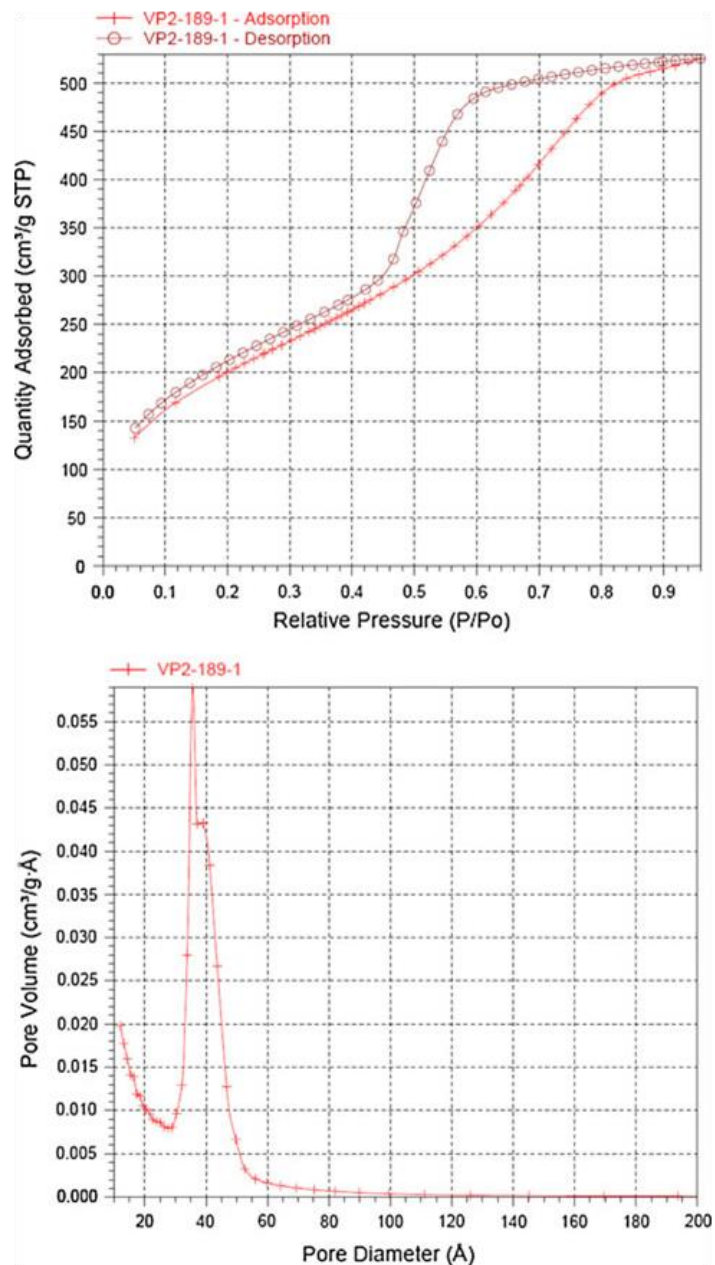


Figura 3.4 Isotherme di adsorbimento e desorbimento di N_2 e distribuzione del volume dei pori di SiliaCat[®] Pd(0)-1.

I risultati in Tabella 3.3 indicano che le proprietà strutturali dei catalizzatori cambiano solo leggermente (con modesto aumento dell'area superficiale e volume dei pori) passando da SiliaCat[®] Pd(0)-1 a SiliaCat[®] Pd(0)-4, in

particolare aumentando la quantità di acqua e di NaOH nel processo sol-gel (Eq. 1). Ciò è dovuto all'eliminazione di EtOH dalla miscela alcogel risultante in un idrogel in cui la tensione capillare all'interfaccia solido-liquido è notevolmente ridotta impedendo il collasso del gel durante l'essiccamento.¹⁰⁴ Inoltre, l'eliminazione di EtOH favorisce l'idrolisi dei monomeri di alcossido e ne rallenta la condensazione in modo che la rapida aggregazione delle particelle del sol sia impedita, che $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OEt})_3$ possa idrolizzarsi completamente a $\text{CH}_3\text{-Si}(\text{OH})_3$ e che questo possa copolimerizzare con i monomeri $\text{Si}(\text{OH})_4$ derivanti dalla veloce idrolisi del TEOS. Il risultato è una matrice amorfa organo-silicea con gruppi metilici covalentemente legati e omogeneamente distribuiti in una rete aperta in cui la maggior parte del Pd nanofasico aggiunto è incapsulato sulla superficie dei mesopori di silice idrofoba e quindi accessibili per la catalisi.

Tabella 3.3 Proprietà strutturali dei catalizzatori SiliaCat[®] Pd(0).

Catalizzatore	SSA/ m ² /g	SPV/ cm ³ /g	Dimesione pori/Å
SiliaCat [®] Pd(0)-1	753	0.844	30.83
SiliaCat [®] Pd(0)-2	773	0.926	32.96
SiliaCat [®] Pd(0)-3	723	0.891	34.70
SiliaCat [®] Pd(0)-4	720	0.939	36.65

3.2.5 NMR allo stato solido

Per tutti i catalizzatori gli spettri ^{29}Si -NMR sono stati raccolti e analizzati secondo i *chemical shift* noti come siti T^n del Si, dove T indica la presenza dei primi 3 atomi di ossigeno vicini e l'apice n (0-4) designa il numero dei successivi atomi di Si più prossimi (Figura 3.4).¹⁰⁵

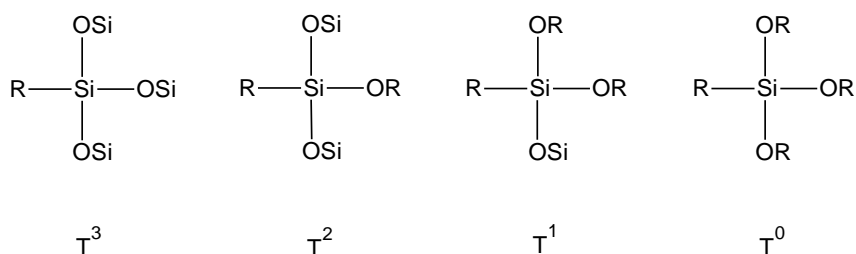


Figura 3.4 Analisi ^{29}Si -NMR allo stato solido. Specie rappresentate secondo il sistema T^n .

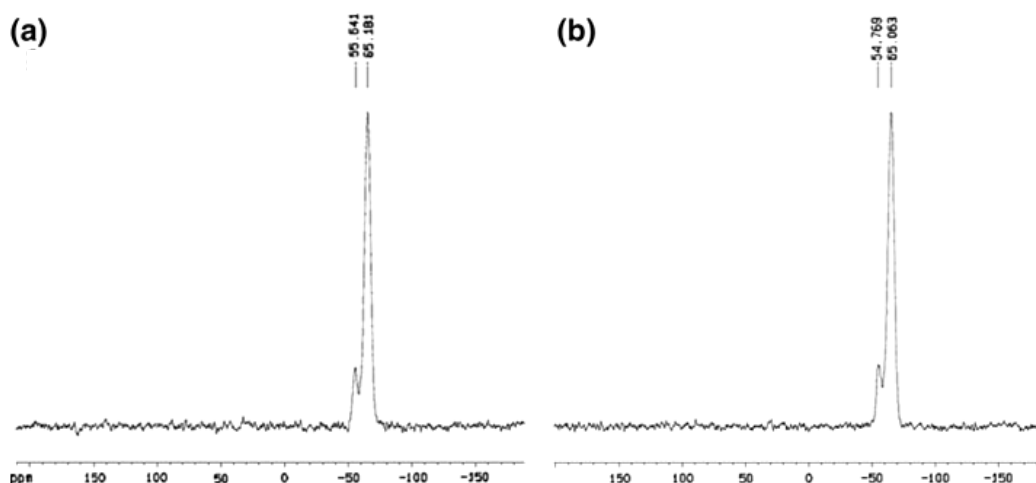


Figura 3.5 Spettri ^{29}Si -NMR dei catalizzatori eterogenei SiliaCat[®] Pd(0)-1 (A) e SiliaCat[®] Pd(0)-4 (B).

Gli spettri di SiliaCat[®] Pd(0)-1 e SiliaCat[®] Pd(0)-4 sono mostrati in Figura 3.5. Il grado di reticolazione dei diversi catalizzatori mostrati nella Tabella 3.5 tiene conto del contributo delle varie specie di silicio presenti nella matrice, secondo l'Eq. 2:¹⁰⁶

$$\text{Grado di reticolazione} = \frac{[\text{area } T^1 + 2 \times \text{area } T^2 + 3 \times \text{area } T^3]}{3} \times 100\% \quad (2)$$

Il grado di reticolazione apparentemente non è correlato con l'attività catalitica, come ad esempio nel caso delle ORMOSILs contenenti lipasi.¹⁰⁷ Allo stesso modo, la superficie specifica e la dimensione dei pori non sembrano essere i fattori decisivi nel determinare l'attività relativa del Pd nanofasico dei gel ibridi contenenti Pd(0).

Tabella 3.5 Parametri ²⁹Si NMR dei catalizzatori SiliaCat[®] Pd(0)^a

Catalizzatore	T ¹ /ppm	T ² /ppm	T ³ /ppm	Grado di reticolazione/%
Letteratura ¹⁰⁵	-46 a -49	-55 a -58	-62 a -70	-
MeSiO _{1/2} ^b	0	-55.58	-66.38	11.7%
SiliaCat [®] Pd(0)-1	0	-55.64	-65.18	11.6%
SiliaCat [®] Pd(0)-2	0	-55.78	-65.32	11.2%
SiliaCat [®] Pd(0)-3	0	-55.58	-65.27	14.1%
SiliaCat [®] Pd(0)-4	0	-54.76	-65.06	11.9%

^aGli spettri di ²⁹Si NMR sono stati acquisiti su uno spettrometro Bruker Avanze 400MHz (79.5 MHz frequenza di risonanza del ²⁹Si). Il campione è stato preparato in un piccolo rotore di 4mm in ZrO e ruotato velocemente (8kHz) con un angolo di 54.7 (*magic angle spinning*). ^bGel di silice senza Pd.

3.3 Conclusioni

La massima attività catalitica osservata per SiliaCat[®] Pd(0)-1 con i cristalliti di Pd di dimensioni più piccole (3,2 nm) è da attribuire al fatto che le nanoparticelle più piccole possiedono un grado di curvatura elevato che indebolisce il legame dei loro atomi superficiali, ed alle elevate energie superficiali dovute al gap di legame metallo-metallo degli atomi superficiali che si traduce in una maggiore instabilità e in una maggiore attività chimica degli atomi superficiali.¹⁰⁸ Un tale aumento di attività selettiva è stato osservato al diminuire delle dimensioni dei cristalliti per le reazioni di *cross-coupling* di Heck mediate da Pd/C.¹⁰⁹

Tuttavia, altri fattori oltre alla dispersione metallica influenzano la reattività complessiva di questi materiali. Il processo sol-gel di intrappolamento del Pd metallico nanofasico nella porosità interna della matrice sol-gel ORMOSIL garantisce tre vantaggi concomitanti. In primo luogo, consente l'intrappolamento e la stabilizzazione di nanoparticelle cristalline ultra piccole di Pd proteggendole anche dal processo di maturazione di Ostwald (crescita delle dimensioni delle nanoparticelle, molto dannose per la catalisi).¹⁰⁹ In secondo luogo, la natura fortemente lipofila della matrice ORMOSIL assicura un adsorbimento preferenziale della porzione meno reattiva (lipofila) del substrato garantendo un accesso preferenziale dei

gruppi ioduro del substrato 4-iodobenzene sulle molecole di acido fenilboronico adsorbite sulle nanoparticelle di Pd (Figura 3.6).

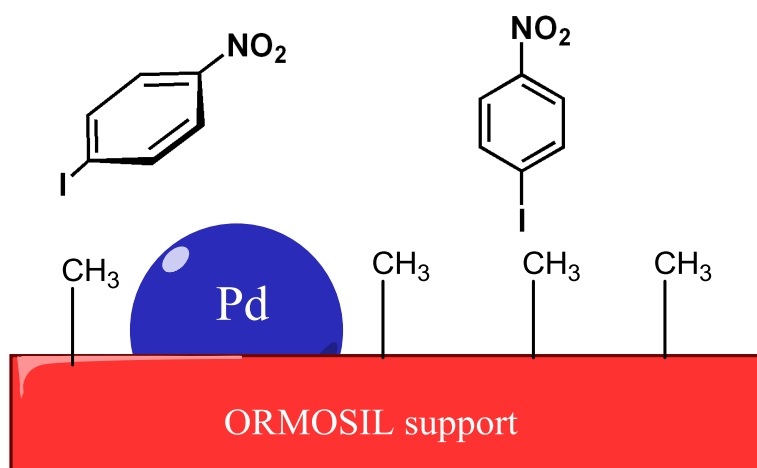


Figura 3.6 Rappresentazione schematica dell'adsorbimento di 4-iodobenzene sulla superficie saturata di idrogeni del catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) – Hydrogel.

Terzo, la ben nota natura idrofobica degli *xerogels* di silice completamente alchilati assicura una costante mancanza di acqua adsorbita sulla superficie del materiale,¹¹⁰ che è generalmente responsabile della formazione di prodotti secondari come rilevato con l'uso dei più comuni catalizzatori commerciali al Pd supportato. Pertanto, SiliaCat[®] Pd(0) può essere applicato in modo sicuro per mediare reazioni di *cross-coupling* di Sonogashira e Suzuki-Miyaura per dare prodotti con resa e selettività elevate, senza la necessità di escludere aria o umidità.⁹²

Ancora una volta, questo è in accordo con quanto già noto sugli *xerogels* catalitici nanostrutturati ottenuti da ORMOSILs.¹¹¹ Le nanoparticelle di Pd intrappolato tramite processo sol-gel in silice idrofila non modificata, per esempio, hanno mostrato solo una scarsa attività nella maggior parte delle reazioni di *cross-coupling* (dati non mostrati).

Infine, SiliaCat[®] Pd(0) differisce dalle tecnologie precedentemente sviluppate di eterogenizzazione di Pd perché il Pd(0) nanostrutturato è l'unica specie attiva (non è richiesta la presenza di nessun legante), mentre la matrice organo-silicea chimicamente e fisicamente stabile assicura stabilità e semplicità d'uso senza precedenti. Questa nuova tecnologia troverà presto applicabilità in campo industriale.

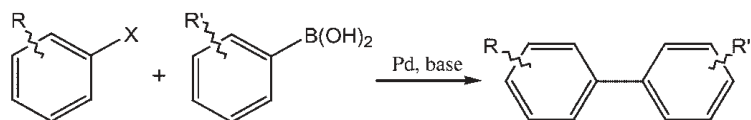
Capitolo 4

SiliaCat[®] Pd(0)

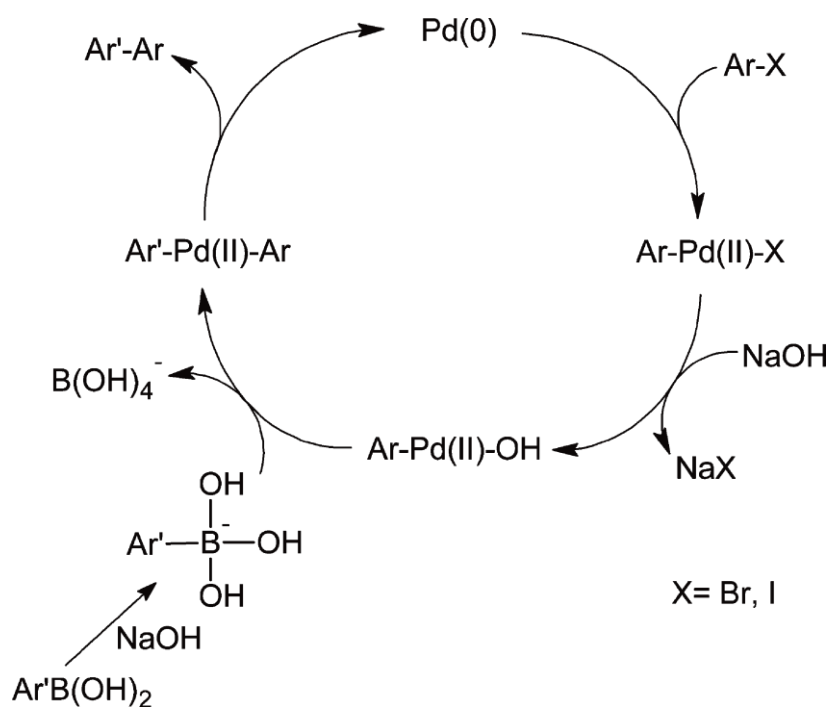
nelle reazioni di *cross-coupling*

4.1 Suzuki-Miyaura

La reazione di *cross-coupling* Suzuki-Miyaura catalizzata dal Pd è tra le più importanti reazioni in chimica organica che consentono la sintesi *one-pot* di bifenili simmetrici e asimmetrici ampiamente presenti nelle strutture di molti composti biologicamente attivi, diodi organici emettitori di luce e polimeri conduttori nonché prodotti naturali, prodotti farmaceutici e chimici.¹¹² Nella reazione, generalmente mediata da un catalizzatore di Pd, organoborani, come l'acido arilboronico, si prestano facilmente al *cross-coupling* con alogenuri arilici (Schema 4.1), anche se la gamma dei *partners* di reazione include anche alogenuri vinilici, alchilici, alchenilici e alchinilici. Il ciclo catalitico della Suzuki-Miyaura (Schema 4.2) inizia con l'addizione ossidativa di un alogenuro arilico alla specie Pd(0) formata *in situ* per dare un alogenuro di aril Pd (II) come intermedio di reazione.¹¹³



Schema 4.1 Reazione di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura tra acido arilboronico e alogenuro arilico.



Schema 4.2 Ciclo catalitico generale della Suzuki-Miyaura. L'addizione ossidativa è seguita dalla transmetalazione e dall'eliminazione riduttiva. L'acido boronico è attivato dalla base.

La reazione di solito è eseguita in soluzione in condizioni omogenee a temperature inferiori a 60 °C e in presenza di 2-3 mol% di catalizzatore. Il catalizzatore utilizzato, nella maggior parte dei casi, è rappresentato da complessi di Pd(0) con leganti di trifenilfosfina.¹¹⁴ Tuttavia, i residui di Pd

nel prodotto di reazione causati dal processo di *leaching* hanno impedito un utilizzo diffuso del Pd nella catalisi omogenea in quanto il limite massimo per i livelli di Pd residuo nelle API è in genere molto basso (< 5 ppm).¹¹⁵

La tecnologia a base di silice più simile a quella di SiliaCat[®] fa uso di silice modificata con gruppi fenilici e dopata con 0,3 mol% di Pd adsorbito (catalizzatori *Pd-on-silica*)¹¹⁶ che nelle reazioni di *cross-coupling* di Heck ha mostrato prestazioni identiche a quelle di Pd/C al 10% in peso, il miglior catalizzatore eterogeneo per la Heck disponibile in commercio dal 2003. La metodologia di sintesi di questi materiali, tuttavia, differisce considerevolmente dalla procedura *bottom-up* omogenea tipica della nanochimica. Infatti, questi ultimi catalizzatori adsorbiti sono stati ottenuti prima trattando la silice con vari cloridrosilani per ottenere materiali silicei organicamente modificati, e poi facendo reagire le silici modificate con una soluzione di MeOH satura in cloruro di palladio (PdCl₂). Altri due noti processi di eterogenizzazione per dopare la silice con Pd fanno uso di costose e delicate organosilici periodiche mesoporose (SBA-15 funzionalizzata con mercaptopropile)¹¹⁷ o MCM-41.¹¹⁸ Le risultanti prestazioni di questi catalizzatori nelle reazioni di *cross-coupling* erano buone, ma i materiali e i loro processi di preparazione differivano notevolmente dalla procedura di incapsulamento omogeneo lineare del SiliaCat[®] per l'ottenimento di Pd nanofasico cristallino intrappolato e altamente attivo.

4.1.1 Risultati e discussione

SiliaCat[®] Pd(0) è capace di mediare il *cross-coupling* eterogeneo di ioduri e bromuri arilici, offrendo selettivamente alte rese dei prodotti desiderati.¹¹⁹

Tabella 4.1 Reazioni di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura di diversi bromuri arilici e acido fenilboronico in presenza di SiliaCat[®] Pd(0)^a

Voce	Substrato	SiliaCat [®] Pd(0)-1 ^c / mol%	PhB(OH) ₂ / eq.	Solvente/M	Conv. (resa) ^d /%
1 ^b	4-Iodo- nitrobenzene	0.1	1.1	MeOH 0.08 M	100 (99.4)
2 ^b	4-Bromo- nitrobenzene	0.1	1.2	MeOH 0.1 M	100 (99.4)
3	4-Bromoanisole	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	100
4	4-Bromophenol	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	100
5	4-Bromotoluene	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	95
6	4-Bromoaniline	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	100
7	2-Bromopyridine	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	100
8	3-Bromoquinoline	0.5	1.2	EtOH 0.12 M	97

^aCondizioni sperimentali di reazione: reazioni eseguite in MeOH o EtOH (HPLC grade). Concentrazione molare calcolata rispetto al substrato. Substrato (0.8 mmol, 1 eq.), acido fenilboronico (0.96 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (1.6 mmol, 2 eq.), t = 2 h. ^bt = 1 h. ^cCatalizzatore identificato nella Tabella 3.1. ^dConversione del substrato nel prodotto di *cross-coupling* calcolata tramite analisi GC/MS (resa del prodotto isolato).

I risultati in Tabella 4.1 mostrano che la reazione procede con alte rese sia per substrati con gruppi elettron attrattori quali -NO₂ (voci 1 e 2, Tabella

4.1) che per substrati con gruppi elettron donatori come $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ (voci 3-6, Tabella 4.1) e diversi eteroatomi quali piridina e chinolina (voci 7 e 8, Tabella 4.1).

In ogni caso, è sufficiente un modesto eccesso del 20% in acido fenilboronico per osservare la reazione completa con il 100% di selettività per il prodotto di *cross-coupling* desiderato sopprimendo la sostituzione nucleofila aromatica.

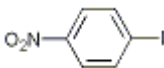
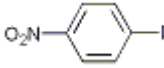
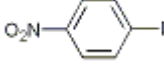
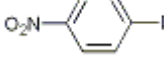
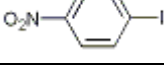
Insieme al *leaching* di Pd, un altro problema significativo del metodo classico risiede nella bassa reattività dei cloruri arilici, specialmente dei cloruri arilici non attivati, che deriva dall'elevata stabilità del legame C-Cl (le reattività relative degli alogenuri arilici sono correlate alle rispettive energie di dissociazione dei legami: Ph-Cl, 96 kcal/mol; Ph-Br, 81 kcal/mol; Ph-I, 65 kcal/mol). Questo, dal punto di vista pratico aggiunge costi ai prodotti di reazione tradizionali della Suzuki-Miyaura, dal momento che i cloruri arilici sono considerevolmente meno costosi dei bromuri e dei ioduri arilici.

Ampliando il campo di applicazione usando l'irradiazione a microonde come mezzo alternativo di riscaldamento della miscela di reazione è possibile convertire bromuri arilici ma soprattutto i cloruri arilici facilmente disponibili e avere accesso ad alte velocità di reazioni. In entrambi i casi non

sono richieste condizioni inerti e le reazioni sono condotte in miscele *eco-friendly* di alcol e acqua.

I due catalizzatori utilizzati in questo lavoro sono stati commercializzati dopo essere passati attraverso una serie di fasi di ottimizzazione in funzione delle necessità produttive.¹²⁰ I catalizzatori sono stati testati sia a 60 °C che a temperatura ambiente (22 °C) nella conversione di ioduri arilici in MeOH, EtOH o propanolo-metanolo (n-PrOH/MeOH) (v/v, 1/1) come miscela di solventi protici che sono generalmente richiesti per la reazione, mentre K₂CO₃ era la base normalmente impiegata.

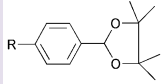


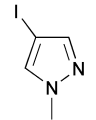
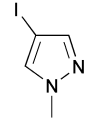
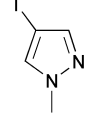
Tabella 4.2 Conversioni della Suzuki-Miyaura di 4-iodobenzene in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) in diverse condizioni di reazione.^a

Voce	Substrato	Catalizzatore ^b / mol%	Solvente/ M ^c	T/ °C	tempo	Resa/ % ^d	TON	TOF h
1		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.08	60	5 min	100	200	2500
2		Si-Pd-2 0.5	MeOH 0.08	60	5 min	100	200	2500
3		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.08	60	30 min	100	1000	2000
4 ^e		Si-Pd-2 0.5	MeOH/H ₂ O 0.02	22	6.5 h	100	200	31
5 ^e		Si-Pd-2 1	MeOH/H ₂ O 0.02	22	2 h	100	100	50

^aCondizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH (HPLC grade). Substrato (0.8 mmol, 1 eq.), acido fenilboronico (0.88 mmol, 1.1 eq.), K₂CO₃ (1.2 mmol, 1.5 eq.), catalizzatore da 0.5 a 1 mol% di Pd; ^bCatalizzatori identificati nel riferimento 120; ^cConcentrazione molare calcolata rispetto al substrato; ^dResa calcolata tramite analisi GC-MS; ^eMeOH/H₂O (v/v, 9/1).

I risultati nella Tabella 4.2 mostrano che utilizzando 0,5 mol % SiliaCat[®] Pd(0) la Suzuki-Miyaura Miyaura può essere anche condotta a temperatura ambiente, con una conversione completa del substrato dopo 6,5 ore (voce 4, Tabella 4.2). Il tempo di reazione può essere ridotto a 2 ore semplicemente raddoppiando la quantità di catalizzatore a 1 % in moli (voce 5, Tabella 4.2).

Tabella 4.3 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti ioduri arilici con differenti esteri pinacolici dell'acido boronico in presenza di SiliaCat[®] Pd(0).^a

Voce	Substrato		Catalizzatore ^{b/} mol%	Solvente/ M ^c	T/ °C	t/ h	Conv./ Resa ^d %
1		R: H	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	1	100 / 99.8
2		R: Cl	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	1	100 / 99
3		R: H	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	4	98 / 93
4		R: Cl	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	4	95 / 90
5		R: Cl	Si-Pd-1 1	MeOH 0.1	60	1	97 / 93

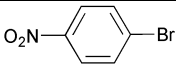
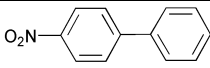
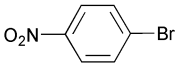
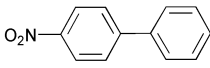
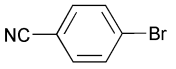
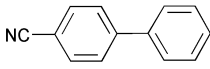
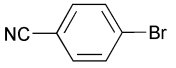
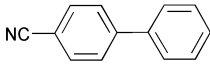
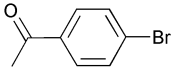
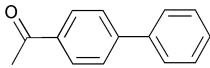
^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH (HPLC grade). Substrato (1 eq.), estere pina colico dell'acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), SiliaCat[®] Pd(0) da 0.5 a 1 mol%; ^b Catalizzatori identificati nel riferimento 120; ^c Concentrazione molare calcolata rispetto al substrato; ^d Resa calcolata tramite analisi GC-MS, prodotto isolato.

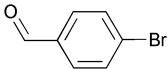
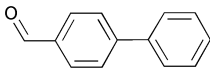
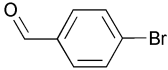
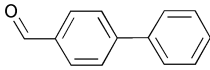
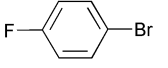
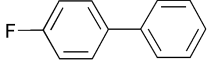
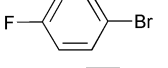
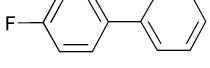
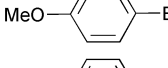
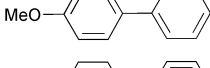
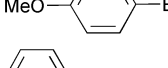
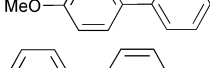
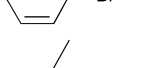
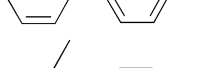
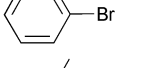
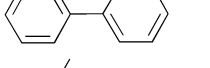
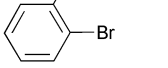
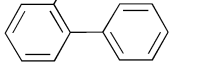
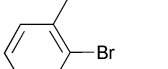
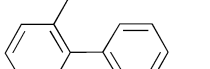
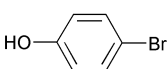
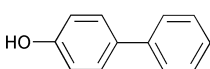
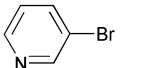
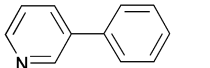
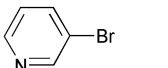
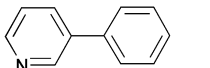
Queste condizioni sono state quindi testate nel *cross-coupling* di diversi ioduri arilici con diversi esteri pinacolici dell'acido boronico (in leggero

eccesso 1,2 eq., Tabella 4.3). La conversione completa è stata ottenuta per il 2-iodotiofene con l'estere pinacolico dell'acido fenilboronico dopo 1 ora di reazione (voce 1, Tabella 4.3) o con l'estere pinacolico dell'acido 4-clorofenilboronico (voce 2, Tabella 4.3). Per il 4-iodo-1-metil-1H-pirazolo è stato ottenuto un rendimento di oltre il 90 % dopo 4 ore in presenza dello 0,5 mol % di catalizzatore (voce 3, Tabella 4.3) o dopo 1 ora usando 1 mol % di SiliaCat[®] Pd(0).

Una grande varietà di bromuri arilici aventi sia gruppi funzionali elettron attrattori che elettron donatori possono essere convertiti nei loro prodotti di *cross-coupling* con l'acido fenilboronico usando solo lo 0,1% in moli di SiliaCat[®] Pd(0) con rese eccellenti sia in EtOH che in n-PrOH/MeOH (v/v, 1/1) a 60 °C (Tabella 4.4). I tempi di reazione sono compresi fra 0,5 e 2 ore a seconda del substrato.

Tabella 4.4 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti bromuri arilici in presenza di 0.1 mol% SiliaCat[®] Pd(0).^a

Voce	Substrato	Solvente ^b	Prodotto di <i>Cross-coupling</i>	t/ h	Resa/% ^c
1		EtOH		0.5	100
2		n-PrOH/MeOH		0.5	100
3		EtOH		0.5	100
4		n-PrOH/MeOH		0.5	100
5		n-PrOH/MeOH		0.5	100

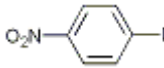
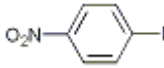
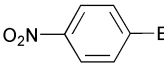
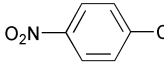
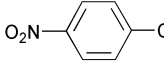
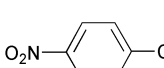
6		EtOH		0.5	65
7		n-PrOH/MeOH		2	67
8		EtOH		2	91
9		n-PrOH/MeOH		2	95
10		EtOH		2	81
11		n-PrOH/MeOH		2	58
12		n-PrOH/MeOH		2	94
13		EtOH		2	86
14		n-PrOH/MeOH		2	90
15 ^d		DMF/MeOH		2	88
16		EtOH		2	53
17		EtOH		2	78
18		n-PrOH/MeOH		2	85

^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in EtOH o n-PrOH/MeOH (v/v, 1/1) (HPLC grade) a 60 °C; Substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), Si-Pd-1 1 mol%, catalizzatore identificato nel riferimento 120; ^b Concentrazione molare 0.2 M calcolata rispetto al substrato; ^c Resa calcolata tramite analisi GC-MS, prodotto isolato; ^d Na₂CO₃ usato come base in DMF/MeOH (v/v, 1/1).

Con queste condizioni di reazione, i cloruri arilici generalmente non sono convertiti. Infatti, le voci 4 e 5 della Tabella 4.5 mostrano che il 4-cloronitrobenzene non reagisce con l'acido fenilboronico mentre un modesto 35% di conversione nel prodotto di *cross-coupling* può essere osservato, in

condizioni inerti, solo in presenza di una fosfina come legante (voce 6, Tabella 4.5).

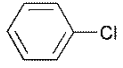
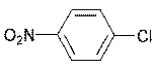
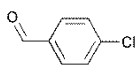
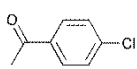
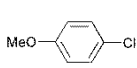
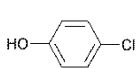
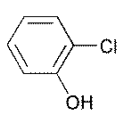
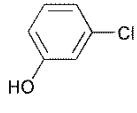
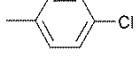
Tabella 4.5 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti alogenuri arilici in presenza di SiliaCat[®] Pd(0).^a

Voce	Substrato	Catalizzatore/ mol%	Solvente/ M ^e	T/ °C	t/ h	Resa/ % ^d	TON	TOF/ h
1		Si-Pd-2 0.5	MeOH 0.08	60	5 min	100	200	2500
2		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.08	60	0.5	100	1000	2000
3		Si-Pd-1 0.1	EtOH 0.2	60	0.5	100	1000	2000
4		Si-Pd-1 0.1	EtOH 0.2	60	24	0	-	-
5 ^b		Si-Pd-2 0.1	EtOH/H ₂ O 0.125	75	24	0	-	-
6 ^c		Si-Pd-2 1 P(<i>t</i> -Bu) ₃	PrOH/H ₂ O 0.125	95	22	35	-	-

^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH o EtOH (HPLC *grade*). Substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), SiliaCat[®] Pd(0) identificato nel riferimento 120; ^b Reazioni in EtOH/H₂O (v/v, 9/1) (HPLC *grade*), substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (2 eq.), SiliaCat[®] Pd(0); ^c Reazioni in *n*-propanol/H₂O (v/v, 9/1) (HPLC *grade*), substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (2 eq.), 1 mol% SiliaCat[®] Pd(0) e 3 mol% P(*t*-Bu)₃, in condizioni inerti; ^d Resa calcolata tramite analisi GC-MS; ^e Concentrazione molare calcolata rispetto al substrato.

Abbiamo quindi tentato la conversione dei cloruri arilici con SiliaCat[®] Pd(0) sotto irradiazione a microonde, che è un efficace riscaldamento alternativo per ottenere il *cross-coupling* di vari alogenuri.¹²¹

Tabella 4.6 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti cloruri arilici in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) sotto irradiazione di microonde.^a

Voce	Substrato	Catalizzatore/ mol%	Condizioni di Reazione Microonde				Resa/ % ^b
			Power/ W	PSI	T/ °C	t / min	
1		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	5	100
2		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	5	100
3		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	10	100
4		Si-Pd-1 1	200	200	120	10	56
5		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	10	64
6		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
7		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
8		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
9		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	53

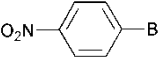
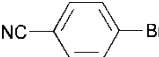
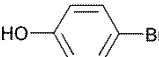
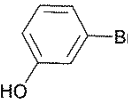
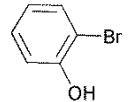
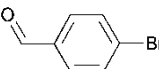
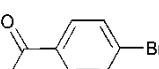
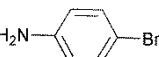
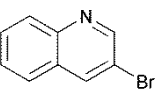
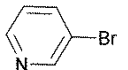
^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH (HPLC grade), concentrazione molare 0.2 M calcolata rispetto al substrato. Substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), SiliaCat[®] Pd(0) 1 mol%, catalizzatore identificato nel riferimento 120; ^b Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

I risultati nella Tabella 4.6 mostrano che la maggior parte dei substrati testati può dare *cross-coupling* con acido fenilboronico in un tempo brevissimo che va da 5 a 15 min. Soltanto gli isomeri non attivati del clorofenolo (voci 6-8, Tabella 4.6) non hanno reagito, mentre clorobenzene, p-cloroacetofenone, p-

cloroanisolo, e p-clorotoluene (voci 1, 4, 5, e 9, Tabella 4.6) hanno dato il 100%, 56%, 64% e 53% di conversione nei rispettivi prodotti di couplings. Inoltre, il *cross-coupling* di bromuri arilici sotto irradiazione a microonde procede più velocemente rispetto al riscaldamento convenzionale. Per esempio la conversione del p-bromofenolo ha raggiunto valori molto elevati di TOF (*turnover frequency*, 12.500 h^{-1}) sotto irradiazione di microonde, essendo interamente convertito dopo soli 5 min (voce 3, Tabella 4.7), mentre sotto riscaldamento convenzionale il valore massimo di resa raggiunto è stato del 53% a 60 °C e dopo 2 ore di reazione (voce 16, Tabella 4.4). Inoltre le conversioni di eterocicli quali 3-bromochinolina (voce 9, Tabella 4.7) e 3-bromopiridina (voce 10, Tabella 4.7) mostrano quanto questo metodo sia versatile ed efficiente.

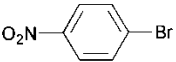
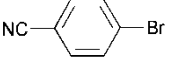
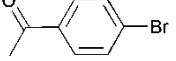
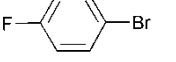
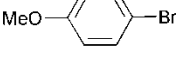
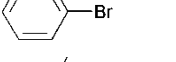
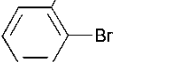
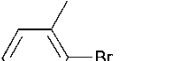
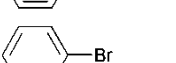
I valori di *leaching* di Pd e Si dal catalizzatore sono stati analizzati mediante ICP-OES (*inductively coupled plasma optical emission spectrometry*) nel prodotto solido isolato ottenuto per diversi substrati (Tabella 4.8). Sono stati riscontrati valori minimi di *leaching* di Pd (<7 ppm) per tutti i substrati testati tranne per la 3-bromopiridina probabilmente a causa della coordinazione del Pd con la coppia di elettroni dell'atomo di azoto (voce 9, Tabella 4.8).

Tabella 4.7 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti bromati arilici in presenza di SiliaCat® Pd(0) sotto irradiazione di microonde.^a

Voce	Substrato	Catalizzatore/ mol%	Solvente/ M	Condizioni di Reazione Microonde				Resa/ % ^b	TON	TOF/h
				Power/ W	PSI	T/ °C	t/ min			
1		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	200	200	100	5	100	1000	12,500
2		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
3		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
4		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2	200	200	100	5	100	1000	12,500
5		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
6		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
7		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2	150	150	75	5	100	1000	12,500
8		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	200	200	75	5	100	1000	12,500
9		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.23	200	200	125	20	88	-	-
10		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.23	200	200	125	15	73	-	-

^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH (HPLC grade) concentrazione molare da 0.1 a 0.23 M calcolata rispetto al substrato. Substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), SiliaCat® Pd(0) identificato nel riferimento 120; ^b Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

Tabella 4.8 Conversioni della Suzuki-Miyaura di differenti bromuri arilici in presenza di 0.1 mol% SiliaCat[®] Pd(0) e valori di *leaching* nel prodotto isolato.^a

Voce	Substrato	Solvente	Resa/% ^b	<i>Leaching</i> /mg/kg ^c	
				Pd	Si
1		n-PrOH/MeOH	100	2.5	7.2
2		n-PrOH/MeOH	100	6.9	9.8
3		n-PrOH/MeOH	100	2	4
4		n-PrOH/MeOH	95	2.5	6.1
5		n-PrOH/MeOH	58	1.9	10.8
6		n-PrOH/MeOH	94	5.6	19.6
7		n-PrOH/MeOH	90	2	11.1
8 ^d		DMF/MeOH	88	1.8	5.9
9		n-PrOH/MeOH	85	40.6	11.2

^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in n-PrOH/MeOH (v/v, 1/1) (HPLC grade), a 60 °C per 2 h, concentrazione molare 0.2 M calcolata rispetto al substrato. Substrato (1 eq.), acido fenilboronico (1.2 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), Si-Pd-1 1 mol%, catalizzatore identificato nel riferimento 120; ^b Resa calcolata tramite analisi GC-MS, prodotto isolato; ^c *Leaching* di Pd e Si calcolato tramite analisi ICP-OES del prodotto isolato in DMF (concentrazione di 50 mg/ml); ^d Na₂CO₃ usato come base in DMF/MeOH (v/v, 1/1).

È stato anche possibile riutilizzare il catalizzatore per 7 cicli consecutivi mantenendo la piena ritenzione dell'attività catalitica (99.5% di selettività per il prodotto di *cross-coupling*) e con valori minimi di *leaching* dei Pd e Si

(<0.2 ppm) usando 4 iodonitrobenzene come rappresentante dei substrati (Tabella 4.9).

Tabella 4.9 Test di riciclo di SiliaCat[®] Pd(0)-1^a Hydrogel nella Suzuki-Miyaura tra 4-iodonitrobenzene e acido fenilboronico.^b

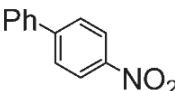
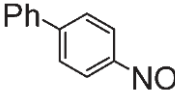
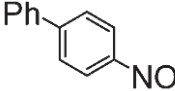
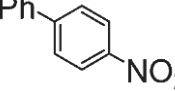
Voce	Tempo di reazione/h	Conversione (resa) ^c /%	<i>Leaching</i> ^d /ppm	
			Pd	Si
1°Ciclo	1	100 (99.4)	0.18	1.0
2°Ciclo	1	100 (99.2)	0.05	0.3
3°Ciclo	1	100 (99.6)	0.04	0.09
4°Ciclo	1	100 (99.4)	0.11	0.11
5°Ciclo	1	100 (99.1)	0.02	0.09
6°Ciclo	1	100 (99.3)	0.02	0.10
7°Ciclo	1	100 (99.5)	0.01	0.09

^aCatalizzatore identificato in Tabella 3.1. ^bCondizioni sperimentali di reazione: reazioni eseguite in MeOH o EtOH (HPLC grade). Concentrazione molare calcolata rispetto al substrato. Substrato (0.8 mmol, 1 eq.), acido fenilboronico (0.96 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (1.6 mmol, 2 eq.). ^cResa del prodotto finale determinata, sul prodotto isolato, tramite analisi GC/MS. ^d*Leaching* di Pd e Si determinato tramite analisi ICP in soluzione.

Infine, la catalisi con SiliaCat[®] Pd(0) risulta essere pienamente eterogenea. Infatti, la filtrazione a caldo del catalizzatore solido (test di Maitlis), impiegato nella stessa reazione tra 4-iodo-nitrobenzene e acido fenilboronico, poco dopo l'inizio della reazione (10 min, ottenendo una conversione del substrato del 20%) ha dato un filtrato inerte senza ulteriore conversione del substrato lasciato in soluzione. La reazione, tuttavia, si è riavviata ed è andata a completezza dopo l'aggiunta del catalizzatore alla stessa miscela di reazione.

Anche la catalisi condotta sotto irradiazione a microonde rimane eterogenea. Anche in questo caso, il test di filtrazione a caldo delle miscele di reazione con 1-iodo-4-nitrobenzene in diverse miscele di solventi acqua/alcol in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) ha mostrato che nessun'ulteriore reazione avviene nel filtrato. Questo dimostra che la piccola quantità di nanoparticelle di Pd(0) che passano in soluzione sono specie cataliticamente inattive (Tabella 4.10).

Tabella 4.10 Valori di *leaching* di metallo nel prodotto di *cross-coupling* isolato.

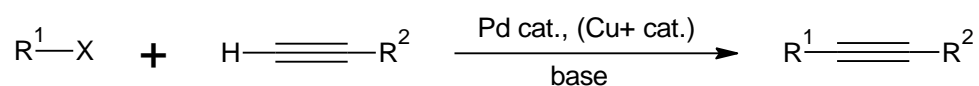
Voce	Condizioni di Reazione ^a	Prodotto di <i>Cross-coupling</i> (100% di conversione)	<i>Leaching</i> ^b /ppm	
			Pd	Si
1	Si-Pd-2 0.5 mol % K ₂ CO ₃ 1.5 eq MeOH 0.055 M		2.5	7.2
2	Si-Pd-2 0.5 mol % K ₂ CO ₃ 1.5 eq EtOH 0.055 M		6.9	9.8
3	Si-Pd-2 0.5 mol % K ₂ CO ₃ 1.5 eq PrOH 0.055 M		2	4
4	Si-Pd-2 0.5 mol % K ₂ CO ₃ 1.5 eq BuOH 0.08 M		2.5	6.1

^a1-Iodo-4-nitrobenzene (1 eq), acido fenilboronico (1 eq), SiliaCat[®] Pd(0) 0.5 mol%. ^bI livelli di Pd e Si sono stati determinate tramite analisi ICP del prodotto isolato dopo il *work-up*.

La bontà del catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) in oggetto è messo in evidenza dal confronto con il comportamento del più comune catalizzatore al Pd disponibile in commercio, Pd/C. Infatti, per le reazioni di Suzuki-Miyaura mediate da Pd/C in solventi acquosi, Chen e collaboratori hanno dimostrato che il *leaching* di Pd (dovuto principalmente all'addizione ossidativa di bromuri arilici verso il Pd) è indipendente dal solvente di reazione e dalla temperatura e che solo le nanoparticelle di Pd(0) e non gli ioni Pd²⁺, una volta passati in soluzione risultano essere le specie cataliticamente attive.¹²² Anche in questo caso è stato possibile riciclare il catalizzatore con il pieno mantenimento della attività del catalizzatore durante i 5 cicli di reazione consecutivi usando 1-iodo-4-nitrobenzene come substrato rappresentativo.

4.2 Sonogashira

La reazione di Sonogashira di alogenuri arilici e acetileni terminali catalizzata da Pd (Schema 4.3) è una metodologia di sintesi organica molto versatile perché consente la formazione in *one-pot* di un nuovo legame C-C ottenendo alchini arilici ed enini coniugati, che sono precursori di prodotti naturali, prodotti farmaceutici e materiali organici molecolari utili in diverse applicazioni.¹²³



Schema 4.3 Reazione di *cross-coupling* di Sonogashira.

La reazione di Sonogashira prevede tradizionalmente l'uso di un complesso di Pd-fosfano come catalizzatore (5-10 % in moli) e in presenza di una ammina in largo eccesso (spesso usata come solvente) ed è generalmente effettuata in condizioni omogenee ad alta temperatura (60-100 °C). La presenza di ioduro di rame (Cu(II)) in quantità catalitica accelera di molto la reazione di alchilazione, come mostrato da Sonogashira e collaboratori nel 1975.¹²⁴

Con l'obiettivo di migliorare la sostenibilità ambientale ed economica della reazione, sono stati fatti intensi sforzi di ricerca per trovare catalizzatori eterogenei al Pd che fossero in grado di eliminare il rame e l'ammina come solvente, nonché favorire il recupero e il riutilizzo del prezioso Pd, evitando costosi processi di separazione e purificazione del prodotto, che hanno un elevato impatto ambientale e sui costi di produzione.¹²⁵ Rothemberg e collaboratori nel 2004¹²⁶ hanno riportato un metodo *green* che usa Pd/C come catalizzatore eterogeneo per l'attivazione di bromuri e cloruri arilici con gruppi elettron attrattori sfruttando il processo di scambio di alogenuri ("domino" *HALEX-Sonogashira reaction*) dove, in un unico *step* di

reazione, il cloruro arilico viene prima convertito nel rispettivo ioduro più reattivo che poi reagire facilmente con l'alchino per dare il prodotto di *cross-coupling* in buone rese. Rothemberg e collaboratori hanno anche riportato nel 2006¹²⁷ un metodo per il *cross-coupling* di alchini e alogenuri arilici per dare i corrispondenti alchini disostituiti che usa *nanoclusters* di rame come catalizzatore, sfruttando il prezzo più basso del rame rispetto al Pd e l'assenza di leganti fosfina. In entrambi i casi, nonostante le rese elevate, la quantità di catalizzatore e i tempi di reazione richiesti risultano particolarmente elevati (3 mol% Pd/C, 48 ore; 5 mol% *nanoclusters* di rame, 24 ore).

4.2.1 Risultati e discussione

Il catalizzatore sol-gel SiliaCat[®] Pd(0) media il *cross-coupling* eterogeneo di Sonogashira tra fenilacetilene e 4-iodonitrobenzene in EtOH, con la sola presenza di K₂CO₃ come base, offrendo ottime conversioni di prodotto con una quantità estremamente bassa di catalizzatore solido al Pd (0,1 moli%) (Tabella 4.11). In cloruro di metilene (DCM) non avviene nessuna reazione, mentre in EtOH la reazione procede con buone rese su una quantità estremamente bassa (0,1% in moli) del catalizzatore solido nanostrutturato in un tempo compreso fra 0,5-2 ore per SiliaCat[®] Pd(0)-1 e in 24 ore per SiliaCat[®] Pd(0)-2, 3, e 4.

Tabella 4.11 Reazioni di Sonogashira mediate da SiliaCat[®] Pd(0)-Hydrogel.^a

Voce	Catalizzatore ^b	Substrato	Solvente/M	Tempo di reazione/h	Resa/%
1 ^c	SiliaCat [®] Pd(0)-1	4-Iodo-nitrobenzene	DCM	24	0
2	SiliaCat [®] Pd(0)-1	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	0.5	100 (99.5)
3	SiliaCat [®] Pd(0)-2	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100d
4	SiliaCat [®] Pd(0)-3	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100d
5	SiliaCat [®] Pd(0)-4	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100d
6	SiliaCat [®] Pd(0)-1	4-Iodo-acetofenone	EtOH	2	100 (99.6)
7	SiliaCat [®] Pd(0)-1	2-Iodo-toluene	EtOH	2	99 (98.3)

^aCondizioni sperimentali di reazione: reazioni eseguite in EtOH (HPLC grade). Substrato (4 mmol, 1 eq.), fenilacetilene (4.8 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (6 mmol, 1.5 eq.) e 0.1 mol% SiliaCat[®] Pd(0). La presenza del co-catalizzatore non è richiesta. ^bCatalizzatore identificato nella Tabella 3.1. ^cCH₂CH₂ è stato usato come solvente e EtN₃ come base. ^dConversione determinata tramite analisi GC / MS.

Le reazioni in Tabella 4.11 non sono state condotte in condizioni inerti. In altre parole, l'incapsulamento sol-gel di Pd nella matrice organo-silicea non richiede condizioni inerti che sono invece tipiche delle reazioni di Sonogashira che usano complessi di Pd (0) instabili all'aria (l'ossigeno favorisce la formazione di acetileni *homocoupled*).

Tabella 4.12 Proprietà strutturali e carico di Pd per diversi catalizzatori SiliaCat[®] Pd(0).

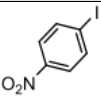
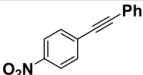
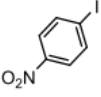
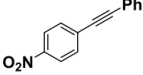
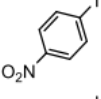
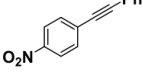
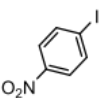
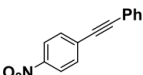
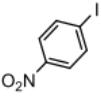
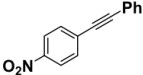
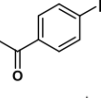
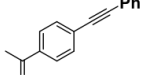
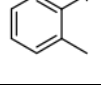
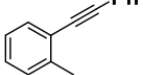
Nome	Carico Pd (mmol/g)	Area superficiale (m ² /g)	Dimensione dei pori (Å)
Si-Pd-1	0.03	720	38
Si-Pd-1a	0.04	732	38
Si-Pd-1b	0.06	754	40
Si-Pd-2	0.11	774	45

I catalizzatori in Tabella 4.12 sono quindi stati testati nel *cross-coupling* di diversi ioduri arilici con fenilacetilene a refluxo in EtOH e in MeOH in condizioni diverse. I risultati della Tabella 4.13 mostrano che il catalizzatore Si-Pd-2 con carico più elevato di Pd (0,11 mmol/g) è risultato completamente inattivo in MeOH (voce 1, Tabella 4.13). Lo stesso catalizzatore in EtOH (voce 2, Tabella 4.13) offre invece completa conversione nel prodotto di *cross-coupling* dopo 3 ore di reazione. In generale, come previsto, il migliore catalizzatore è il SiliaCat[®] Pd(0) con il più basso carico di Pd (voce 5, Tabella 4.13) mentre il miglior solvente di reazione è il MeOH con una concentrazione del substrato pari a 0,05 M. Questo catalizzatore, infatti, racchiude in sé i più piccoli nanocristalliti di Pd (3 nm), noti per la loro elevata attività catalitica.¹²⁸

In presenza di questo catalizzatore (0,1 mol %), anche i substrati 4-iodoacetophenone e 2-iodotoluene (riga 6 e 7, Tabella 4.13) vengono

convertiti con eccellenti conversioni nonostante richiedano tempi di reazione più lunghi. Simili risultati per questi ioduri arilici con fenilacetilene in condizioni termiche sono stati osservati con differenti catalizzatori di Pd della serie SiliaCat[®] testati in parallelo dalla *SiliCycle.inc.*¹²⁹

Tabella 4.13 Conversioni della reazione di Sonogashira di differenti ioduri arilici con fenilacetilene in presenza di 0.1 mol% SiliaCat[®] Pd(0) (Si-Pd-1 e Si-Pd-2) (riscaldamento convenzionale).^a

Voce	Substrato	Catalizzatore mol%	Ph-C≡CH (eq)	Base (eq)	Solvente ^b (M)	Temp./ tempo	Prodotto di <i>cross- coupling</i>	Resa ^b %	TON	TOF
1		Si-Pd-2 0.1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	60 °C 1h		0	-	-
2		Si-Pd-2 0.1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	EtOH (0.1 M)	60 °C 3h		100	1000	333
3		Si-Pd-1-b 0.1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	EtOH (0.1 M)	60 °C 2h		100	1000	500
4		Si-Pd-1-a 0.1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	60 °C 1h		100	1000	1000
5		Si-Pd-1 0.1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	60 °C 30 min		100	1000	5000
6		Si-Pd-1 0.1	1.1	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.1 M)	60 °C 2h		100	1000	500
7		Si-Pd-1 0.1	1.1	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.1 M)	60 °C 2h		77	-	-

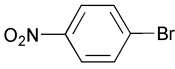
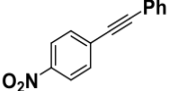
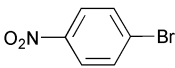
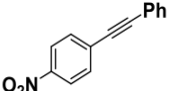
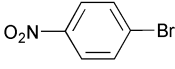
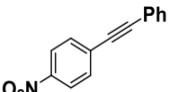
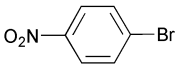
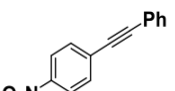
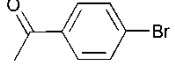
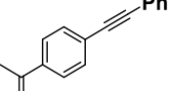
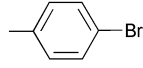
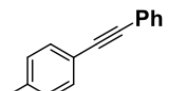
^a Condizioni sperimentali di reazione: Reazioni condotte in MeOH (HPLC grade) concentrazione molare da 0.05 a 0.1 M calcolata rispetto al substrato. Substrato (1 eq.), fenilacetilene (1.05 eq.), K₂CO₃ (1.5 eq.), 1 mol % SiliaCat[®] Pd(0) identificato in Tabella 4.12;

^b Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

Tuttavia, non tutte le nanoparticelle di Pd intrappolate nella silice sono in grado di fornire tali conversioni. Per esempio, le nanoparticelle di Pd(0) incapsulate in matrice di SiO₂ tramite processo sol-gel riscaldando una miscela di Pd(PPh₃)₄, tetra (glicole etilenico), e tetramethylorthosilicate (TMOS) sono risultate riciclabili e cataliticamente attive nel *cross-coupling* di metil-4-iodobenzoate e fenilacetilene ma hanno richiesto la presenza di rame come co-catalizzatore, una temperatura di reazione di 110 °C e l'uso di trietilammina (Et₃N) come co-solvente in dimetilformammide (DMF).¹³⁰

Il catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) Si-Pd-1 è stato quindi testato nella Sonogashira di diversi bromuri arilici con fenilacetilene utilizzando solventi e basi diverse. I risultati in Tabella 4.14 mostrano che le conversioni nelle condizioni termiche convenzionali sono basse o addirittura nulle, tranne nel caso del 4-bromonitrobenzene (voce 2, Tabella 4.14), la cui conversione è completa dopo 5 ore in presenza di una miscela equivalente di DMF/H₂O come solvente, Et₃N come base e un aumento di 10 volte la quantità di catalizzatore da 0,1 a 1% in moli. K₂CO₃ come base può essere utilizzato solo in acqua e richiede anche l'uso di un agente di trasferimento di fase come il tetra-n-butilammonio bromuro (TBAB). In questo caso, la conversione di 4-bromonitrobenzene (voce 3, Tabella 4,14) raggiunge il 37% dopo 1 ora, mentre quella del 4-bromoacetofenone (voce 5, Tabella 4.14) non supera il 28% dopo 4 ore.

Tabella 4.14 Conversioni della reazione di Sonogashira di differenti bromuri arilici con fenilacetilene in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) (Si-Pd-1) (riscaldamento convenzionale).

Voce	Substrato	Catalizzatore mol%	Ph-C≡CH (eq)	Base (eq)	solvente (M)	tempo	Prodotto di <i>Cross-coupling</i>	Resa ^a %
1		Si-Pd-1 2	1,1	Cs ₂ CO ₃ 2	Acetonitrile /H ₂ O (0.2 M)	2h		4
2		Si-Pd-1 1	1,1	Et ₃ N 1,5	DMF/H ₂ O (0.1 M)	1h 3h 5h		54 82 100
3		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	1h		37
4		Si-Pd-1 0,5	1,1	Piperidina 2	H ₂ O+TBAB (0.1 M)	1h		51
5		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	1h 2h 4h		7 26 28
6		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	30 min		0

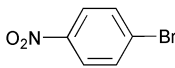
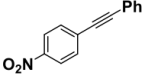
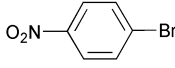
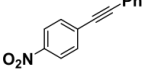
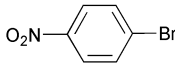
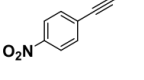
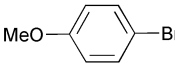
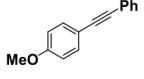
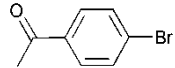
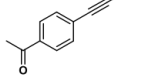
^a Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

I bromuri arilici, soprattutto quelli non attivati, sono notoriamente meno reattivi a causa della stabilità del legame C-Br. Le microonde, a loro volta, sono un'alternativa efficace per riscaldare la miscela di reazione ed ottenere prodotti di *cross-coupling* a partire da vari substrati in fase omogenea.¹³¹

La conversione di bromuri arilici è stata quindi condotta in presenza di Si-Pd-1 sotto irradiazione di microonde a 200 W, utilizzando substrati, solventi, concentrazioni dei reagenti, mol % di catalizzatore, e basi diverse. I risultati

in Tabella 4.15 mostrano un significativo miglioramento nelle conversioni e nei tempi di reazione.

Tabella 4.15 Conversioni della reazione di Sonogashira di differenti bromuri arilici con fenilacetilene in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) (Si-Pd-1) sotto irradiazione di microonde.

Voce	Substrato	Catalizzatore mol%	Solvente (M)	Condizioni di Reazione Microonde				Prodotto di <i>Cross- coupling</i>	Resa ^a %
				W	PSI	T (°C)	t (min)		
1		Si-Pd-1 0,5	MeOH (0.2 M)	200	200	100	5		24
						100	10		46
2		Si-Pd-1 0,5	MeOH/H ₂ O (0.2 M)	200	200	100	15		60
3		Si-Pd-1 0,5	DMF (K ₂ CO ₃) (0.1 M)	200	200	125	15		100
4		Si-Pd-1 0,5	EtOH/H ₂ O (0.2 M)	200	200	120	5		18
							15		25
5		Si-Pd-1 0,5	H ₂ O/Toluene + TBAB (0.333 M)	200	200	150	15		49

^a Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

Il 4-bromonitrobenzene raggiunge rapidamente il 46% di conversione nel prodotto di *cross-coupling* dopo 10 min (voce 1, Tabella 4.15). L'uso di una soluzione acquosa di MeOH come solvente di reazione permette un ulteriore incremento al 60 % nella conversione dello stesso substrato (voce 2, Tabella

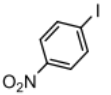
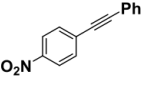
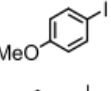
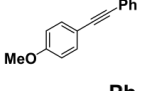
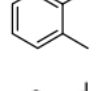
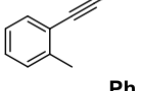
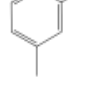
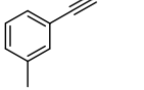
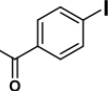
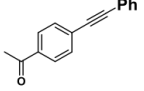
4.15). Infine, la conversione completa di 4- bromonitrobenzene viene ottenuta utilizzando DMF come solvente e K_2CO_3 come base (voce 3, Tabella 4.15). La conversione di 4-metossi-iodobenzene non ha superato il 25 % (voce 4, Tabella 4.15), mentre il 4-bromoacetofenone reagisce con il fenilacetilene, dando una conversione del 49% dopo 15 min (voce 5, Tabella 4.15).

Sempre sotto irradiazione di microonde, i ioduri arilici (Tabella 4.16) reagiscono con fenilacetilene in MeOH e raggiungono una conversione quantitativa con una piccola quantità catalitica di catalizzatore (0,1 mol %) in soli 5 min (numero di turnover (TON) pari a 1000). Il 4-metossiodobenzene (voce 2, Tabella 4.16) è l'unico substrato a dare una conversione dell'88 %, probabilmente a causa dell'affinità del gruppo metossi con i gruppi metilici presenti sulla superficie modificata del catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) e del possibile mantenimento parziale del substrato nella matrice del catalizzatore.

Così come per la Suzuki-Miyaura, anche per la Sonogashira la reazione sotto irradiazione di microonde rimane eterogenea. Il test di filtrazione a caldo delle miscele di reazione a ricadere con 4 iodonitrobenzene in MeOH in presenza del catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0) Si-Pd-1 ha mostrato che non avviene nessun ulteriore reazione nel filtrato. Inoltre, è possibile riciclare il catalizzatore con piena ritenzione dell'attività in tutti e 5 i cicli consecutivi

usando 4-iodonitrobenzene come substrato rappresentativo. Ciò dimostra che la piccola quantità di specie Pd passata in soluzione è cataliticamente inattiva. Infatti, sono stati osservati sperimentalmente livelli di *leaching* di Pd nel prodotto grezzo pari a un massimo di 8 ppm (nel caso di 4-bromoacetofenone (voce 5 della Tabella 4.14) e generalmente <6 ppm per tutti gli altri substrati.

Tabella 4.16 Conversioni della reazione di Sonogashira di differenti ioduri arilici con fenilacetilene in presenza di SiliaCat[®] Pd(0) (Si-Pd-1) sotto irradiazione di microonde.

Voce	Substrato	^a Catalizzatore mol%	Solvente (M)	Condizioni di Reazione Microonde			Prodotto di Cross-coupling	Resa ^a %	TON	TOF	
				W	PSI	T/ °C					t/ min
1		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.1 M)	150	150	75	5		100	1000	12500
2		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.1 M)	150	150	75	5		88	-	-
3		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500
4		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500
5		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500

^a Resa calcolata tramite analisi GC-MS.

SiliaCat[®] Pd-Hydrogel si differenzia da tutte le tecnologie eterogenee precedentemente sviluppate perché il Pd(0) nanostrutturato è l'unica specie attiva (non è impiegato nessun legante) e perché la matrice organo-silicea assicura stabilità e versatilità di utilizzo senza precedenti. Fino ad ora non è stato commercializzato nessun efficiente catalizzatore sol-gel con Pd(0) intrappolato per la chimica organica sintetica. Il classico processo di incapsulamento sol-gel che si basa sulla policondensazione idrolitica di alcossidi di silicio,¹³² infatti, produce grandi quantità di alcoli (MeOH, EtOH) che riducono rapidamente il precursore Pd (II) a Pd(0) *in bulk*. Quest'ultimo è cataliticamente inattivo, mentre solo il Pd nano strutturato è in grado di mediare reazione di *cross-coupling* C-C.¹³³

4.3 Sezione sperimentale

Per le reazioni condotte con riscaldamento convenzionale (temperatura di ebollizione del solvente), un pallone a due colli è stato collegato a un condensatore e chiuso con un tappo di gomma. I vari reagenti e la base sono stati miscelati in un solvente per HPLC. La miscela risultante è stata riscaldata a refluxo per 10 min (o fino a completa omogeneizzazione). Poi il catalizzatore solido è stato aggiunto e la conversione del substrato nel prodotto di *cross-coupling* è stata determinata mediante cromatografia su

strato sottile (TLC) e gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa (GC- MS).

Per le reazioni sotto irradiazione a microonde i reagenti e la base sono stati miscelati in un solvente per HPLC in una provetta da microonde. La provetta è stata posta in un sonicatore per 5 minuti per assicurare la completa omogeneizzazione della miscela, dopo di che è stato aggiunto il catalizzatore. La provetta è stata inserita nel supporto del campione del sistema Discover (CEM, Matthews, USA). Seguendo l'impostazione dei parametri di reazione (potenza, pressione e temperatura), la reazione è stata avviata. La conversione del substrato nel prodotto di *cross-coupling* è stata determinata mediante TLC e GC-MS.

Le conversioni sono state misurate anche isolando i prodotti di reazione, mostrando pieno accordo con i valori di conversione ottenuti mediante GC-MS. Tipicamente, la miscela di reazione è stata lavata con acetato di etile (EtOAc) e acqua tre volte. Lo strato organico è stato ogni volta separato per gravità e agitato con solfato di magnesio per rimuovere l'acqua residua. La miscela è stata poi filtrata per rimuovere il solfato di magnesio (MgSO₄). Dopo l'estrazione con acetato di etile e la filtrazione, il solvente è stato rimosso tramite rotavapor per ottenere un solido che è stato pesato e analizzato mediante analisi GC-MS per l'identificazione dei prodotti di

reazione. Il *leaching* è stato valutato mediante analisi ICP-OES del prodotto isolato.

Capitolo 5

Catalisi eterogenea e conversione della biomassa

5.1 Introduzione

Il sempre crescente prezzo del petrolio insieme alle crescenti preoccupazioni per il riscaldamento globale rendono urgente il passaggio da una fonte di energia non rinnovabile, quale il petrolio greggio, ad una rinnovabile come la biomassa per la produzione di prodotti chimici e di energia.¹³⁴

La chimica industriale del XX e del XXI secolo, fonda le sue radici nel petrolio greggio, principalmente grazie alla sua elevata disponibilità e ai prezzi inizialmente bassi. Tuttavia, attualmente questa fonte di materie prime sembra avere un futuro sempre più fragile, a causa di fattori di carattere finanziario e politico a livello mondiale. In data 11 giugno 2008, il prezzo del barile di petrolio ha raggiunto il suo massimo storico a 147 US \$. Entro la fine del 2008, tuttavia, il prezzo è sceso di nuovo a circa 40,00 US \$ raggiungendo oggi i 90-100 US \$ al barile e rendendo la biomassa economicamente meno interessante almeno in tempi brevi.¹³⁵ Tuttavia, uno scenario basato sul petrolio greggio è insostenibile a lungo termine e il passaggio a nuove fonti di energia alternative si rivelerà presto di primaria importanza.

La biomassa è una materia prima rinnovabile molto importante, sia per la produzione di prodotti chimici che di nuovi combustibili e in futuro potrebbe

rimpiazzare il petrolio e il gas che, attualmente, sono le principali materie prime.¹³⁶

La frazione di biomassa più interessante, per la sua abbondanza in natura, è la frazione lignocellulosica che, tuttavia, risulta piuttosto difficile da trasformare e rendere accessibile alle fasi successive di processo. Data l'importanza dei materiali lignocellulosici, che costituiscono ca. 95 % della biomassa totale, la ricerca in questo campo è diventata sempre più intensa e sono stati scoperti nuovi catalizzatori e nuovi processi di trasformazione della biomassa ad un ritmo sempre più elevato.

I catalizzatori solidi, in particolare, si mostrano molto adatti per la lavorazione della biomassa. Tuttavia, i requisiti per la conversione di biomassa tramite processi di catalisi eterogenea sono piuttosto differenti rispetto al trattamento classico degli idrocarburi, che attualmente costituiscono la spina dorsale della nostra energia e le materie prime della nostra alimentazione, e risultano in contrasto con i metodi di lavorazione tradizionali utilizzati oggi nell'industria petrolchimica e chimica.¹³⁶

In linea di principio, per la conversione della biomassa, si possono usare materiali solidi, complessi molecolari o enzimi come catalizzatori. Tuttavia, i catalizzatori solidi sono l'opzione preferita per la maggior parte dei processi (Il valore delle vendite a livello mondiale dei catalizzatori solidi ammonta a ca. \$15 miliardi all'anno, creando un valore aggiunto che è di circa 100 a

1000 volte superiore al proprio prezzo. Si stima che il 80-85% dei processi utilizzano catalizzatori solidi.)¹³⁷

Il motivo principale per cui la catalisi eterogenea è altamente considerata nei processi industriali è la facilità di separazione del catalizzatore dalla miscela di reazione. I processi di separazione rappresentano oltre la metà del totale degli investimenti in attrezzature sia per l'industria della chimica fine che per quella del carburante.¹³⁸ Tuttavia, questi catalizzatori dovrebbero essere altamente selettivi per garantire il rapporto costo-efficacia del processo. I catalizzatori omogenei ed gli enzimi hanno come principale vantaggio proprio l'elevata selettività. Nel caso dei catalizzatori molecolari, che sono generalmente complessi metallici, la corretta scelta dei leganti e del centro metallico garantisce alta chemoselettività, regioselettività, e/o enantioselettività nelle reazioni catalizzate.¹³⁹ Mentre gli enzimi, che sono già catalizzatori molto selettivi per natura, possono anche essere altamente substrato-specifici. Nonostante l'elevata selettività raggiunta dai catalizzatori molecolari ed enzimatici, però, molti di questi sistemi catalitici non sono mai stati commercializzati a causa delle difficoltà legate ai processi di separazione del catalizzatore. Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse strategie più o meno efficienti per aggirare il problema della separazione del catalizzatore dai prodotti di reazione.⁵ L'immobilizzazione di questi catalizzatori su solidi tramite legami covalenti o ionici, per esempio, è una

metodo interessante di eterogenizzazione dei complessi metallici¹⁴⁰ o degli enzimi.¹⁴¹

In questa seconda parte del mio lavoro di Tesi descriverò due diversi processi di conversione della biomassa attraverso la catalisi eterogenea, in particolare: 1) l'idrolisi dello xylano (emicellulosa del legno duro di faggio) in monomeri di xilosio e 2) la conversione dell'alcol furfurilico in *n-butyl-levulinato*. Per entrambi i processi è stato effettuato uno *screening* di catalizzatori acidi solidi (resine e silici solfonate e zeoliti).

5.2 Idrolisi dell'emicellulosa catalizzata da acidi solidi

La frazione lignocellulosica è costituita da cellulosa, che con il suo 50% della composizione totale, ne rappresenta il principale costituente della porzione carboidratica, segue poi l'emicellulosa per il 30% e la lignina che costituisce il secondo componente non-carboidratico più abbondante della biomassa (20%).^{142,143,144} Ma mentre la cellulosa e la lignina sono stati oggetto di molti studi¹⁴⁵ esistono in letteratura pochissimi reports sulla conversione dell'emicellulosa,¹⁴⁶ che si compone di diverse unità di zucchero C5 e C6 (xiliosio, arabinosio, mannosio, glucosio e galattosio) unite insieme da legami $\beta(1-4)$ glicosidici.^{145b} L'emicellulosa è molto abbondante in natura ma non è commestibile, quindi la sua idrolisi in zuccheri troverebbe importanti applicazioni sia nel settore chimico che alimentare. La sua idrolisi selettiva produrrebbe monomeri zuccherini che sono sia una

fonte primaria di cibo sia materie prime rinnovabili per la produzione di composti chimici importanti.^{145b,c,d}

Tradizionalmente, l'idrolisi dell'emicellulosa è catalizzata da enzimi e acidi minerali. Il problema è che i metodi di idrolisi che fanno uso di questi catalizzatori presentano non poche difficoltà in termini di separazione e riciclo del catalizzatore che si traducono in costosi processi di recupero dei catalizzatori senza contare i problemi di corrosione per l'uso di materiali altamente acidi. Una catalisi efficiente in acqua che faccia uso di acidi solidi può evitare questi inconvenienti, in quanto la reazione verrebbe condotta ad un pH neutro e, sia il catalizzatore che il prodotto finale, risulterebbero facilmente separabili dalla miscela di reazione.¹⁴⁷ Inoltre, un catalizzatore solido stabile può essere riutilizzato, dando un vantaggio economico, specialmente nei processi in larga scala.¹⁴⁸

Recentemente, Dhepe e Sahu hanno riportato un metodo per la conversione dell'emicellulosa solida in monomeri zuccherini utilizzando catalizzatori solidi acidi in ambiente acquoso.^{145d} Hanno dimostrato che i catalizzatori solidi acidi possono idrolizzare l'emicellulosa in un unico *step* di reazione con una resa del 41% in xilosio e arabinosio. È stata anche riportata la conversione di arabinogalactani in zuccheri in presenza di resine a scambio ionico.^{145a} In questo caso l'arabinosio era il prodotto principale, seguito dal rilascio di galattosio senza ulteriore degradazione dei monomeri.

5.2.1 Risultati e discussione

Una differenza notevole tra il petrolio greggio e la biomassa, intesi come materiali di partenza, risiede nel fatto che quest'ultima può avere una maggiore variazione in termini di qualità. Per questo, la proiezione dei risultati da uno studio all'altro deve essere fatta con cautela, tenendo conto delle caratteristiche dei rispettivi lotti. La natura dell'emicellulosa per esempio dipende anche dal tipo di legno.^{145b} Le emicellulose di legno tenero (conifere) più importanti sono galactoglucomannani e arabinoglucuronoxilani. Inoltre, le conifere contengono arabinogalattani, xiloglucani e altri glucani. La più importante emicellulosa di legno duro è lo xilano, in particolare l' O-acetil-4-O-metilglucuronoxilano, pari a circa l' 80-90% dell'emicellulosa di legno duro.

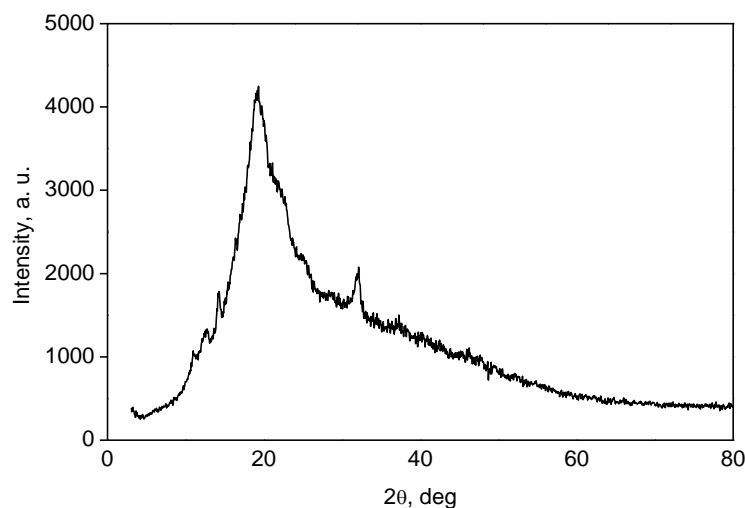


Figura 5.1 Diffrazione ai raggi X dello xilano ottenuto dal legno duro di faggio.

La Figura 5.1 mostra il modello di diffrazione ai raggi X dello xilano di legno di faggio.

L'ampio picco a 20° indica un qualche ordine a corto raggio nella struttura polimerica amorfa dell'emicellulosa. L'entità di questo ordine a corto raggio o semi-cristallinità può variare da lotto a lotto e quindi può influenzare la reattività del campione.

In una tipica reazione, xilano e catalizzatore acido solido sono vengono miscelati in acqua deionizzata a 120°C sotto una pressione di 10 bar di argon. Se il rapporto in peso tra catalizzatore e xilano è 1:1, il rapporto tra i siti di H^+ del catalizzatore e il legame zucchero-zucchero dello xilano è molto più basso (ad esempio nel caso di Amberlyst[®] 70 ci sono 0.255 mmoli di H^+ per 0,75 mmoli di legami zucchero-zucchero). Il progredire della reazione è stato monitorato tramite SEC-HPLC (*size exclusion chromatography*) (vedere la sezione sperimentale per le procedure dettagliate), e la resa è stata calcolata considerando il peso molecolare (PM) dello xilano pari a 132 g/mol.

5.2.1.1 Resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici acidi

La Figura 5.2 mostra la cinetica di formazione di xilosio e arabinosio dall'idrolisi dello xilano, in presenza di Amberlyst[®] 70.

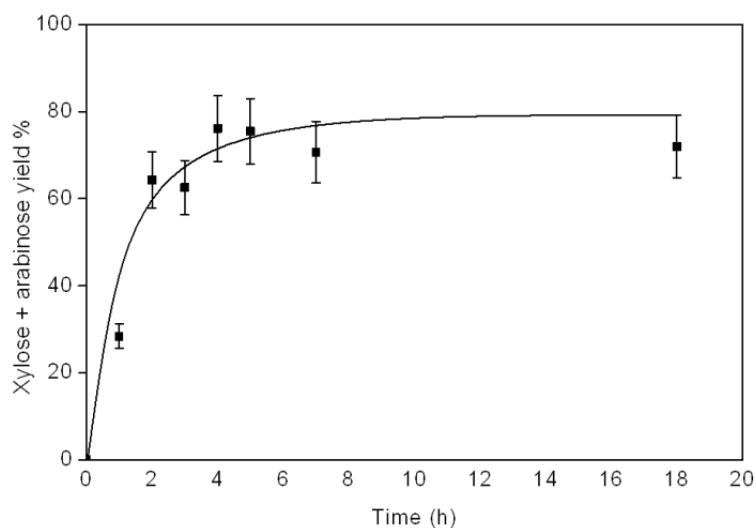


Figura 5.2 Cinetica della formazione di xilosio e arabinosio con l'uso di Amberlyst[®] 70 come catalizzatore. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); Amberlyst[®] 70 (0.1 g); acqua (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar).

La resina ha una concentrazione di 2,55 mmol H⁺/g. Nelle nostre condizioni libera 0,255 mmol di H⁺ per 0.75 mmol di legami zucchero-zucchero che indicano che la reazione sta avvenendo in condizioni catalitiche. L'idrolisi è veloce e produce più del 60% di xilosio e arabinosio in 2 ore. Dopo 4 ore la resa dei monomeri di zucchero si stabilizza al 76%.

Esperimenti di controllo hanno confermato che sono state ottenute solo tracce di monomeri zuccherini in assenza di un catalizzatore (Figura 5.3). In queste condizioni lo xilano si idrolizza in frammenti ad alto PM e in oligomeri mentre utilizzando un catalizzatore omogeneo come H₂SO₄ (0,036 M) si ottiene il 74 % di monomeri di zucchero.

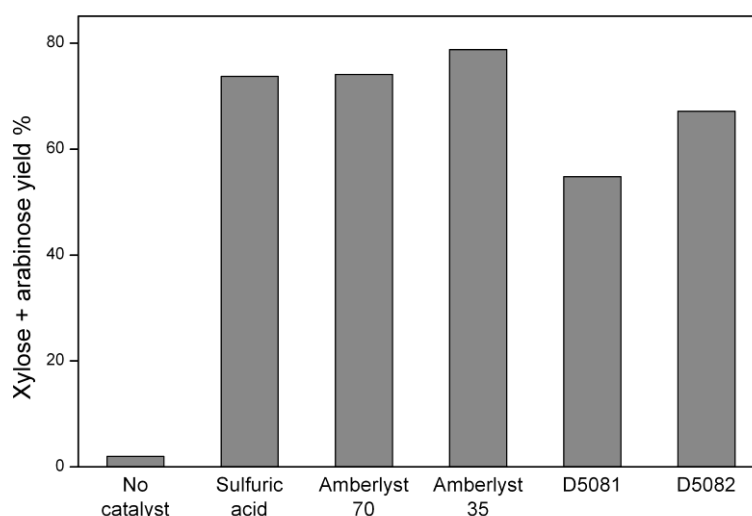


Figura 5.3 Rese in xilosio e arabinosio ottenute in presenza di differenti resine commerciali, di H_2SO_4 come catalizzatore omogeneo e in assenza di catalizzatore. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar), 4h.

Le resine solfonate Amberlyst[®] 70 e Amberlyst[®] 35 hanno entrambi prestazioni catalitiche simili, con una resa di circa l'80% in xilosio e arabinosio. Purolite[®] D5081 e D5082 hanno dato rese leggermente inferiori (tipicamente 55-70%, vedi Figura 5.3), probabilmente per la presenza di siti acidi più deboli rispetto alle resine Amberlyst[®].¹⁴⁹ Questo è coerente con le relativamente grandi separazioni tra i gruppi acidi e le scarse interazioni tra i gruppi acidi solfonici confinanti. Studi precedenti hanno mostrato che Purolite[®] D5082 ha siti acidi forti di Purolite[®] D5081, il che spiega l'attività osservata.¹⁵⁰

Sono stati effettuati studi di riciclo con le resine Amberlyst[®] 70 e Purolite[®] D5082 (Figura 5.4). Dai risultati emerge una significativa diminuzione della

resa di xilosio e arabinosio dopo il primo ciclo, indicando una rapida disattivazione del catalizzatore che è poi proseguita nei cicli successivi. La facile disattivazione delle resine solfoniche è stata attribuita a due cause. La prima è il *fouling* organico. Sottoprodotti quali *humin* possono rimanere intrappolati nella matrice polimerica, mascherando i siti attivi. In tali casi, calcinare il catalizzatore può allontanare i composti organici e invertire la disattivazione. Ma le resine solfoniche sono instabili alle alte temperature e per questo, non possono subire processi di calcinazione. La seconda causa di disattivazione delle resine è il *leaching* dei gruppi solfonici acidi in acqua, soprattutto a temperature superiori a 150 °C. Questo *leaching* si traduce in una perdita permanente di attività catalitica.

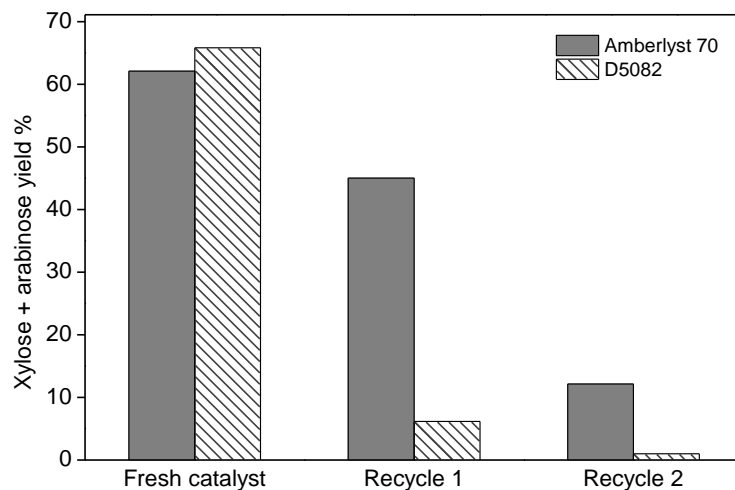


Figura 5.4 Rese in xilosio e arabinosio dopo riciclo del catalizzatore in due cicli successivi di reazione in presenza di Amberlyst[®] 70 e Purolite[®] D5082. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar), 4h.

Per confermare o escludere il *leaching* dei gruppi solfonici acidi, abbiamo effettuato prove di filtrazione a caldo, confrontando il progresso della reazione prima e dopo la filtrazione del catalizzatore solido (Figura 5.5). Tipicamente 0,1 g di xilano 0,1 g di catalizzatore vengono aggiunti a 10 mL di acqua e messi a reagire in autoclave. Il reattore viene pressurizzato con Argon a 10 bar e riscaldato a 120 °C. Dopo 1 ora la miscela di reazione ancora calda viene separata dal catalizzatore solido per decantazione e rimessa nel reattore alle stesse condizioni di temperatura e pressione per altre 2 ore al termine delle quali viene prelevato un campione e analizzato per calcolarne la percentuale di conversione dello xilano.

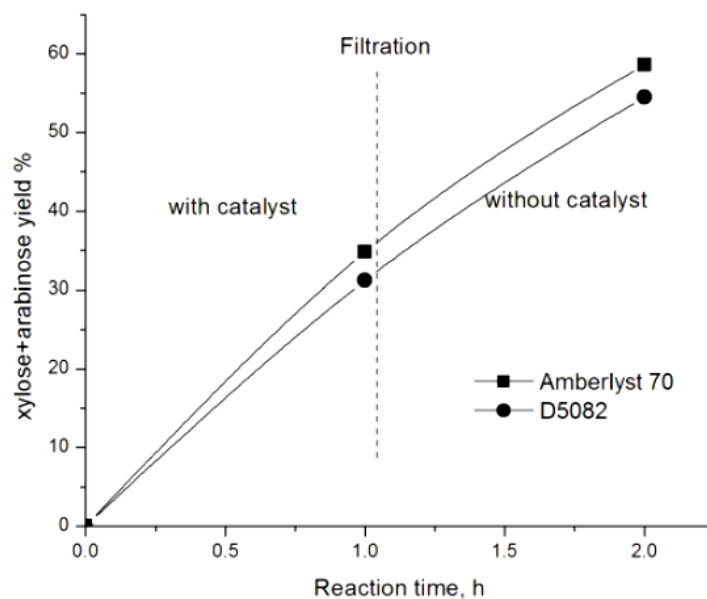


Figura 5.5 Test di filtrazione a caldo per Amberlyst[®] 70 e Purolite[®] D5082. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar).

Al momento della filtrazione, la conversione era del 35% per Amberlyst[®] 70 e del 31% per Purolite[®] D5082. Dopo le successive 2 ore in assenza del catalizzatore, la conversione ha raggiunto il 59% per Amberlyst[®] 70 e il 55% per D5082, la stessa percentuale che si ottiene in presenza del catalizzatore dopo lo stesso tempo di reazione. Questi risultati confermano che sia Amberlyst[®] 70 e Purolite[®] D5082 subiscono *leaching* dei gruppi solfonici acidi responsabili dell'elevata attività catalitica residua nella soluzione filtrata e quindi del progresso della reazione.

L'attenzione è stata quindi spostata su altri due tipi di catalizzatori acidi solidi: gel di silice solfonate e zeoliti a scambio protonico.

5.2.1.2 Gel di silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi

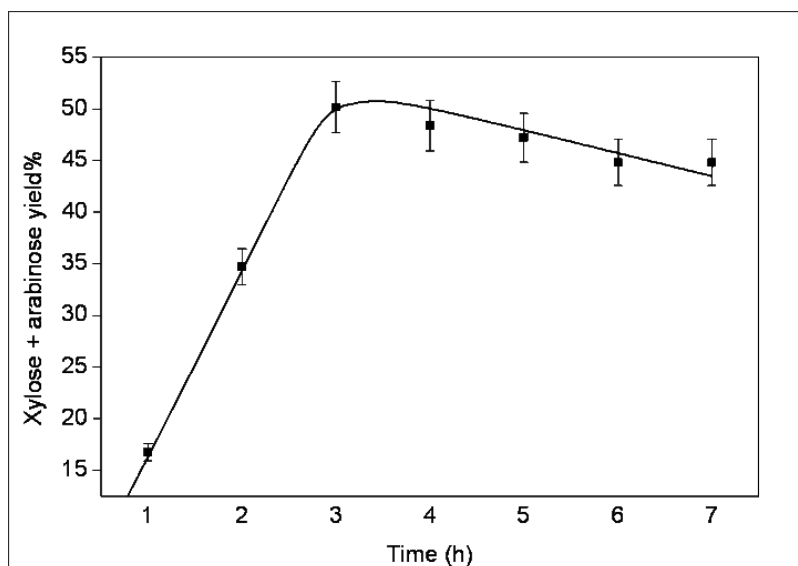


Figura 5.6 Cinetica della formazione di xilosio e arabinosio in presenza di gel di silice funzionalizzato con gruppi solfonici acidi. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar).

La Figura 5.6 mostra la cinetica di idrolisi dello xilano in presenza di gel di silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi.

Dopo 3 ore, si osserva una conversione completa dello xilano con una resa di oltre il 50% di xilosio e arabinosio. Dopo le 3 ore di reazione non è stato osservato nessun miglioramento della resa. Anche in questo caso, abbiamo testato la riciclabilità del catalizzatore solido. La resa combinata di xilosio e arabinosio diminuiva dopo il primo ciclo, mentre rimaneva stabile intorno al 25% nei cicli successivi. (Figura 5.7).

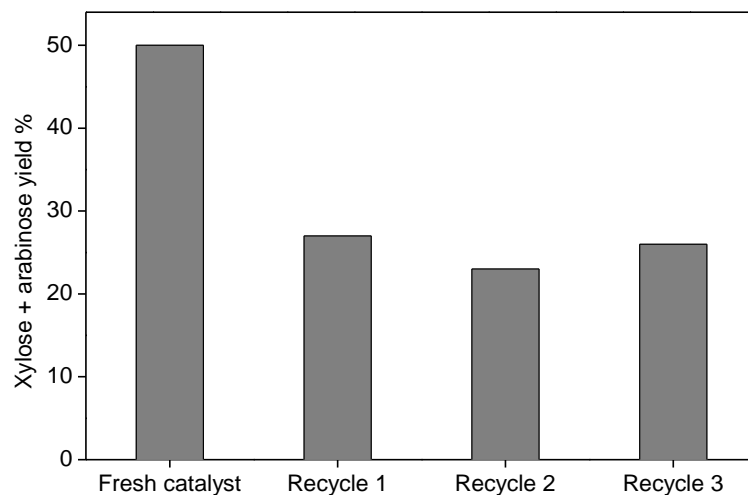


Figura 5.7 Rese in xilosio e arabinosio dopo riciclo del catalizzatore in tre cicli successivi di reazione in presenza di gel di silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar), 3h.

Questo dimostra che il gel di silice solfonato ha due tipi di gruppi solfonici: quelli debolmente legati che passano in soluzione durante la reazione e

quelli fortemente legati (probabilmente all'interno dei pori) che rimangono a disposizione per la catalisi anche dopo il *work-up*.¹⁵⁰

5.2.1.3 Zeoliti

La Figura 5.8 mostra l'idrolisi dello xilano catalizzata da tre differenti zeoliti: H-Faujasite (HY), H-ZSM-5 e H-Ferrierite. H-ZSM-5 con rapporti Si/Al di 50 e 80 hanno dato il 33% e il 29% di resa in zuccheri rispettivamente. Nonostante i suoi pori più grandi, HY ha invece dato una resa inferiore (20%). Sorprendentemente, H-Ferrierite diede la resa più alta (43%) in xilosio e arabinosio. L'emicellulosa è troppo grande per entrare nei pori della Ferrierite.

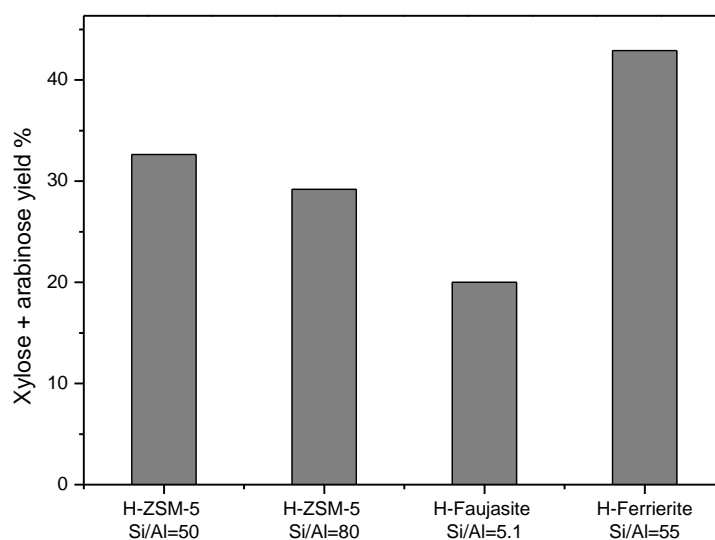


Figura 5.8 Rese in xilosio e arabinosio ottenute in presenza di differenti zeoliti commerciali. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar), 20h.

Quindi, la depolimerizzazione iniziale deve avvenire sulla superficie esterna del catalizzatore. Probabilmente, H-Ferrierite ha siti acidi forti sulla sua superficie esterna rispetto a quelli di HY e H-ZSM-5, con conseguente maggiore attività.

Abbiamo poi effettuato ulteriori esperimenti con la Ferrierite. Aumentando la temperatura a 140 °C abbiamo ottenuto reazioni più veloci con rese paragonabili a quelli ottenuti a 120 °C (Figura 5.9).

Le rese migliori sono state ottenuti dopo 4 ore mentre tempi di reazione più lunghi hanno portato alla formazione di *carbon-coke*.

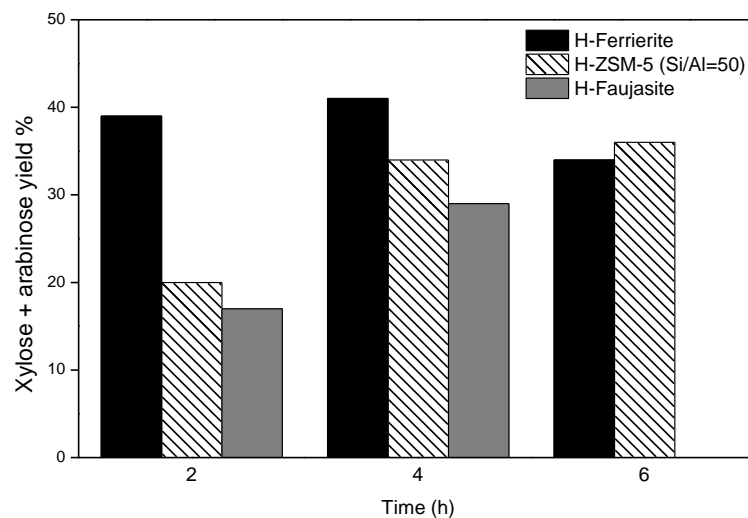


Figura 5.9 Rese in xilosio e arabinosio ottenute in presenza di differenti zeoliti commerciali (H-Ferrierite, H-ZSM-5 (Si/Al = 50) e H-Faujasite) a 2, 4 e 6 h di reazione. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar).

Abbiamo poi fatto delle prove a 160 °C, ma questo ha causato degradazione dello xilano (Figura 5.10).

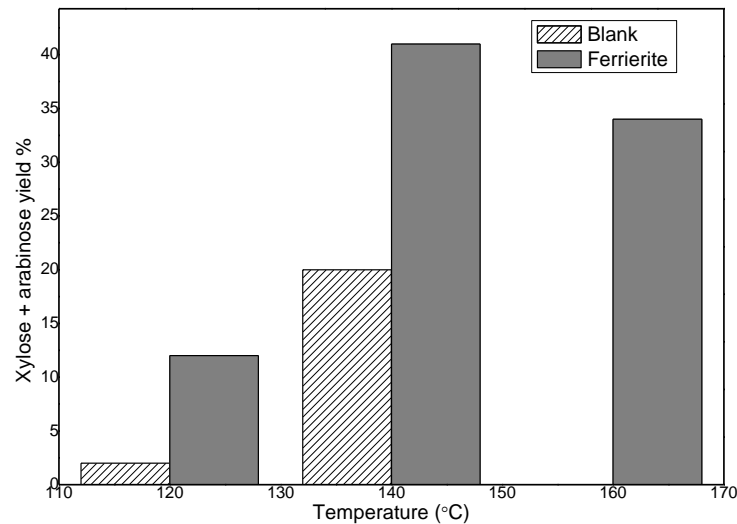


Figura 5.10 Rese in xilosio e arabinosio ottenute in presenza di H-Ferrierite a differenti temperature. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 10 bar (Ar); 4h.

Gli esperimenti successivi sono stati quindi condotti a 140 °C per un tempo di 4 ore. Abbiamo anche eseguito reazioni con minore rapporto Ferrierite/xilano (Figura 5.11). Quando la quantità di catalizzatore è stata ridotta da 0,1 g fino a 0.025 g, la resa in xilosio e arabinosio è stata del 31%, notevolmente superiore al bianco. Ciò dimostra che la Ferrierite catalizza efficientemente la conversione dello xilano.

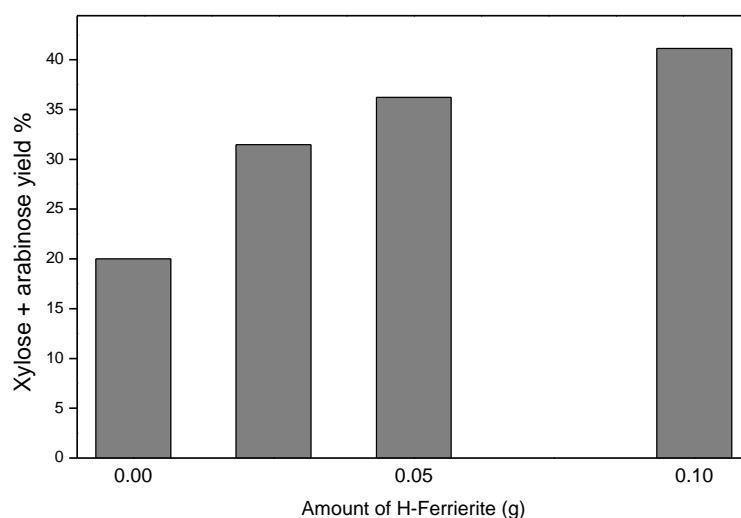


Figura 5.11 Rese in xilosio e arabinosio ottenute in presenza di una minore quantità di H-Ferrierite. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.025 g, 0.050 g e 0.1 g); acqua (10 ml); 10 bar (Ar); 4h.

La riutilizzabilità della Ferrierite è stata studiata in triplo alle condizioni ottimali di reazione (140 °C, 10 bar Ar, 4h). Dopo 4 ore di reazione il catalizzatore è stato recuperato per filtrazione, lavato con acqua e acetone e calcinato a 500 °C per 4 ore in aria statica, al fine di bruciare qualsiasi residuo organico. Il catalizzatore così rigenerato è stato quindi riutilizzato per i successivi tre cicli alle stesse condizioni. Dalla Figura 5.12 si osserva solo una riduzione marginale dell'attività catalitica (40-38%), che ne conferma la riciclabilità.

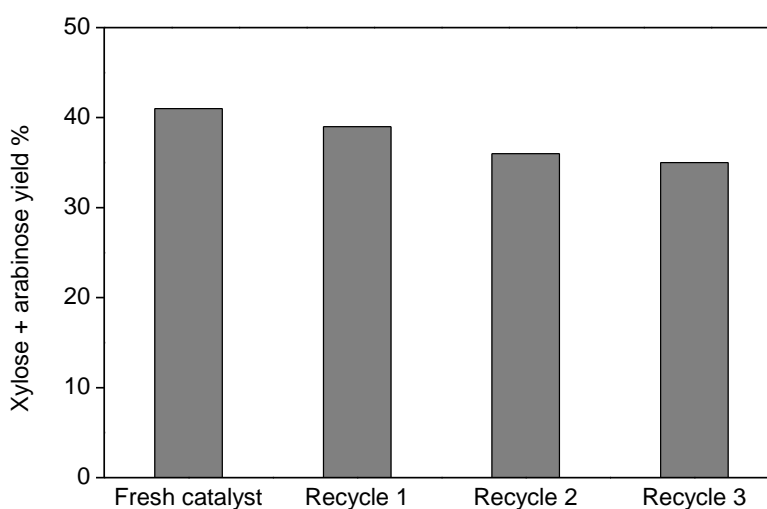


Figura 5.12 Rese in xilosio e arabinosio dopo il riciclo del catalizzatore in tre cicli successivi di reazione in presenza di H-Ferrierite. Condizioni di reazione: xilano (0.1 g); catalizzatore (0.1 g); acqua (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar), 4h.

È stata anche valutata l'acidità totale dei campioni tramite microcalorimetria ad adsorbimento di ammoniaca (Figura 5.13).

Il calore differenziale iniziale dell'adsorbimento di NH_3 è risultato più alto per H-Ferrierite, indicando siti acidi più forti di HY e H-ZSM-5. Anche se si tratta di un metodo arbitrario, la media dei valori ottenuti fornisce un'indicazione della forza di acidità. Le entalpie medie superiori a 85 kJ mol^{-1} sono $122,4 \text{ kJ mol}^{-1}$, $107,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $99,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ per H-Ferrierite, HZSM-5 e HY rispettivamente. Ciò indica ancora una volta che il nostro campione H-Ferrierite ha siti acidi forti. Le aree superficiali BET di H-Ferrierite ($305 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) e HZSM-5 ($300 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) sono risultate simili, quindi la più alta attività iniziale di Ferrierite potrebbe essere attribuita alla sua forza acida maggiore.

Anche se la microcalorimetria non può distinguere tra siti acidi esterni ed interni, i risultati danno un'indicazione della forza acida complessiva.

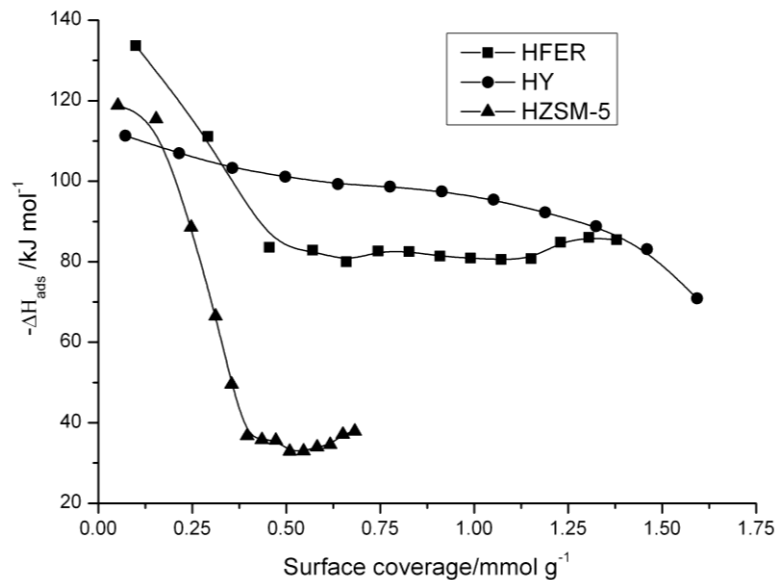


Figura 5.13 Risultati della microcalorimetria ad adsorbimento di NH₃ per le zeoliti H-Ferrierite, HY e HZSM-5. Il grafico riporta il calore di adsorbimento di NH₃ in funzione della superficie di copertura.

5.2.2 Sezione Sperimentale

5.2.2.1 Materiali e strumentazione

Se non diversamente specificato, i prodotti chimici sono stati acquistati da fonti commerciali e utilizzati come ricevuti. Lo xilano da legno duro di faggio (Sigma Aldrich) è stato utilizzato come substrato emicellulosa. Amberlyst[®] 70 e Amberlyst[®] 35 sono stati acquistati da Rohm and Haas, le zeoliti H-ZSM 5 in forma protonica con un rapporto nominale di Si/Al 50,

80 e 100 e la zeolite Y con un rapporto nominale di Si/Al 5.1 sono stati acquistati da Zeolyst International, Faujasite in forma sodica e Ferrierite in forma ammonica (nominale rapporto Si/Al di 55) sono stati acquistati dalla Shell. Purolite[®] D5082 e D5081 sono resine di polistirene ipercrosslinkato funzionalizzate con gruppi solfonici acidi e sono stati forniti in forma di perline da Purolite Ltd.

Gli spettri di diffrazione di raggi X (XRD) sono stati misurati con un diffrattometro Rigaku miniflex. I dati sono stati registrati nell'intervallo 2θ di $3^\circ - 90^\circ$ con un passo angolare di $0,05^\circ$ e un tempo di conteggio di $5^\circ/\text{min}$.

Le isoterme di adsorbimento-desorbimento di N_2 sono state misurate a 77K con un Micromeritics ASAP -2020, dopo evacuazione a 473K per 5h.

Le aree superficiali sono state calcolate secondo il metodo BET. Il sistema di adsorbimento calorimetria flusso ammoniacca è basato su Setaram 111 DSC con un flusso di gas automatizzato, un sistema di commutazione e uno spettrometro di massa (Hiden HPR20) per il campionamento a valle del flusso di gas.^{148, 151} Il campione (10-25 mg) posto in una provetta verticale di vetro, è stato attivato a 150°C , sotto flusso di azoto secco (5 ml min^{-1}) per 5 ore. Dopo l'attivazione, la temperatura del campione è stata mantenuta a 423K e impulsi da 1 ml di gas sonda (1 % di ammoniacca in azoto) sono stati iniettati a pressione atmosferica a intervalli regolari nel flusso di gas di trasporto. La concentrazione di ammoniacca a valle del campione è stata monitorata in continuo mediante GC-MS. Gli intervalli dell'impulso sono

stati scelti in modo da garantire che la concentrazione di ammoniaca nel gas di trasporto ritorni a zero, permettendo alla linea di base del DSC di stabilizzarsi. La quantità netta di ammoniaca adsorbita irreversibilmente da ogni impulso è stata determinata confrontando il segnale MS con quello registrato attraverso un esperimento di controllo con un bianco. Il calore netto rilasciato da ciascun impulso è stato calcolato dalla curva termica DSC (calorimetria differenziale a scansione).

Tutti gli esperimenti catalitici sono stati condotti in un Parr 5000 multi-autoclave system. I campioni sono stati analizzati mediante SEC-HPLC, utilizzando due colonne in serie PL AQUAGEL-OH 30 8 μ m e PL AQUAGEL-OH MIXED 8 μ m, un rivelatore ad indice di rifrazione (RID-10A, Shimadzu) e acqua ultrapura (0,5 mL/min) come fase mobile.

5.2.2.2 Procedure per la sintesi dei catalizzatori

La silice funzionalizzata con gruppi solfonici è stata sintetizzata modificando la procedura riportata da D.R. Brown e collaboratori.¹⁵² 2 g di gel di silice (Biosolve 60 Å, 0,063-0,200 mm) sono stati aggiunti a 20 ml di toluene. La miscela è stata riscaldata a 115 °C e lasciata agitare per 1 ora. Successivamente, 2 g di 3-MPTMS (10 mmol) sono stati aggiunti sotto agitazione alla stessa temperatura. Dopo 24 ore il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con acqua (5 \times 20 mL) e poi essiccato all'aria. Il solido essiccato è stato quindi risospeso in 35 mL di H₂O₂ al 33% (aq) in un

recipiente chiuso ed agitato per 1 ora a 60 °C (la temperatura elevata è vantaggiosa per la preparazione di questi materiali).¹⁵³ Il solido è stato quindi filtrato, lavato con acqua, e risospeso in 35 mL di H₂SO₄ al 10% (aq). Dopo 1 ora di agitazione a temperatura ambiente, il catalizzatore acido solfonico è stato filtrato, lavato con acqua (4 × 20 ml) ed essiccato a 110 °C per 16 ore.

La Faujasite (zeolite Y) in forma sodica è stata scambiata nella sua forma ammoniacale disperdendo il solido in una soluzione 1M di nitrato di ammonio (NH₄NO₃) (aq) (20 mL/g zeolite). La sospensione è stata riscaldata a 80 °C per 3 ore, dopo di che la zeolite è stata filtrata, lavata con acqua (4 × 20 ml) ed essiccata per 6 ore a 120 °C. Infine, la zeolite è stata convertita dalla forma ammoniacale a quella protonica mediante riscaldamento a 500 °C a 5 °C min⁻¹ e calcinazione a questa temperatura per 4 ore. NH₄-Ferrierite è stato convertito nella sua forma protonica seguendo la stessa procedura eseguita per NH₄-Faujasite.

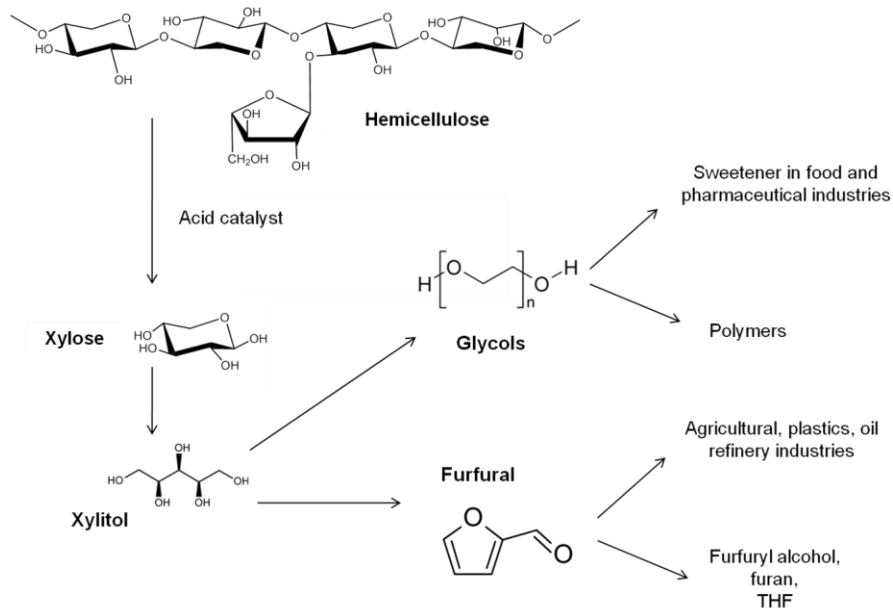
5.2.2.3 Procedura generale per l'idrolisi catalitica dello xilano

Lo xilano (0,1 g) e il catalizzatore acido solido (0,1 g, 0,33 eq. H⁺ per ogni legame zucchero-zucchero) sono stati aggiunti a 10 ml di acqua deionizzata e posti in un'autoclave di acciaio inossidabile a 120 °C sotto una pressione di 10 bar di argon. La conversione del substrato e le rese di prodotto sono state quantificate mediante analisi SEC-HPLC. La riutilizzabilità del catalizzatore è stata testata dopo avere isolato il catalizzatore solido per

filtrazione o decantazione e averlo lavato con 20 ml di acqua e 20 ml di acetone. Le zeoliti sono state calcinate a 500 °C per 4 ore mentre le resine, a causa della loro instabilità ad alta temperatura ed i catalizzatori di gel di silice solfonati sono stati essiccati in stufa a 120 °C per tutta la notte. Dopo il *work-up* ciascun catalizzatore è stato ritestato con una nuova miscela di reagenti.

5.3 Conversione pratica della biomassa: Butanolisi dell'alcol furfurilico in n-butil-levulinato catalizzata da silice mesoporosa acido-funzionalizzata eterogenea.

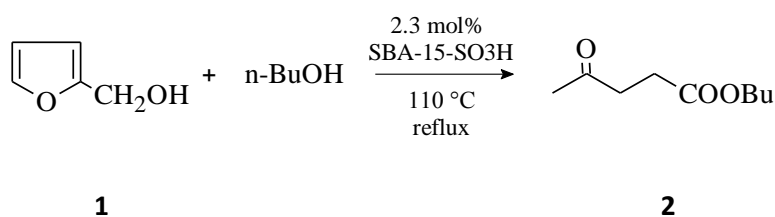
I cosiddetti "platform *chemicals*" ottenuti dalla conversione della biomassa (Schema 5.1) sono elementi chiave che dovrebbero essere scelti seguendo due criteri principali: ^{134, 145a, 148, 154} *i*) dovrebbero essere disponibili su larga scala a prezzi ragionevoli e *ii*) dovrebbero utilizzare la funzionalità incorporata nelle molecole originali di biomassa per minimizzare le fasi del processo.



Schema 5.1 Prodotti chimici rinnovabili ottenuti per idrolisi dell'emicellulosa.

La butanolisi dell'alcol furfurilico, facilmente ottenuto dal furfurolo per idrogenazione, porta alla formazione di *n*-butil-levulinato (Schema 5.2). Gli alchil levulinati sono stati identificati già nel 2004 tra i primi dieci candidati per la bioraffineria.¹⁵⁵ L'*n*-butil-levulinato, in particolare, è una sostanza profumata approvata dalla FDA che trova applicazioni anche nei settori di solventi, plastificanti e come additivo per carburanti.¹⁵⁶ La reazione soddisfa le due condizioni sopra indicate. Primo, il furfurolo è un'importante materia prima proveniente dalla biomassa che è prontamente ottenuto dall'emicellulosa per idrolisi e disidratazione. La sua produzione globale (350 kton/anno), per lo più localizzata in Cina, sta crescendo a una velocità di più del 6% annuo.¹⁵⁷ Il biobutanolo (1-butanolo) è un'altra sostanza chimica versatile attualmente ottenuta attraverso processi di fermentazione

acetone – butanolo – etanolo (ABE) della biomassa. Questo processo è competitivo con il processo *oxo* tradizionale che parte da propilene a base di petrolio.¹⁵⁸ In secondo luogo, la butanolisi dell'alcol furfurilico in *n*-butillevulinato mantiene tutte le funzionalità dei reagenti.



Schema 5.2 Alcolisi catalitica dell'alcol furfurilico (**1**) in *n*-butillevulinato (**2**).

L'etanolisi acido-catalizzata dell'alcol furfurilico è già stata sperimentata e riportata in letteratura,^{159, 160} mentre le pubblicazioni sulla sua butanolisi sono abbastanza scarse. Sulla base delle informazioni raccolte, è stato riportato un solo metodo per la conversione di alcol furfurilico in alchil levulinati.¹⁶¹ Zhang e collaboratori, utilizzando 5 mol% di *methylimidazolebutylsulfate fosfotungstato*, ottengono fino al 93 % di *n*-butyl levulinato in 12 ore. Nonostante l'importanza di questo risultato, un tale catalizzatore di questo tipo è molto costoso e questo lo rende antieconomico e impraticabile per le applicazioni di bioraffinazione in larga scala.

Di seguito riporto i risultati della ricerca razionale di un catalizzatore solido, acido, efficiente, pratico e utilizzabile per la butanolisi dell'alcol furfurilico.

Dopo uno *screening* attento di diversi materiali, sia già disponibili in commercio che sintetizzati in laboratorio, la soluzione efficiente ed efficace è fornita da un catalizzatore ibrido a base di silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi ottenuto tramite processo sol-gel.

5.3.1 Risultati e discussioni

I catalizzatori solidi esaminati nella butanolisi dell'alcol furfurilico sono raggruppati e descritti di seguito. In assenza di catalizzatore non è stata osservata alcuna conversione dell'alcol furfurilico.

5.3.1.1 Resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici acidi

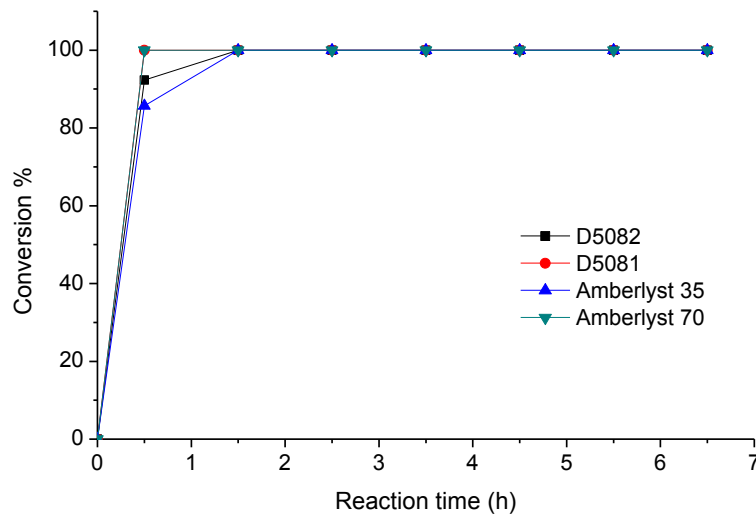


Figura 5.14 Conversione dell'alcol furfurilico in presenza di diverse resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici acidi. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (0,177 ml); catalizzatore (0,05 g), *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 0,100 ml), 110 °C.

La Figura 5.14 mostra come l'alcol furfurilico, in presenza di varie resine sulfoniche acide (Amberlyst[®] e Purolite[®]) viene completamente convertito in un tempo molto breve (0,5-1,5 h).

La selettività iniziale nei confronti dell' *n*-butil-levulinato, tuttavia, è scarsa (Figura 5.15). Dopo 30 min, tutte le resine danno una selettività compresa fra il 30 e il 40%. Dopo 6,5 ore, si raggiunge il 99% di selettività per Amberlyst[®] 70, 93% per Amberlyst[®] 35, e 90% per Purolite[®] D5081 e Purolite[®] D5082.

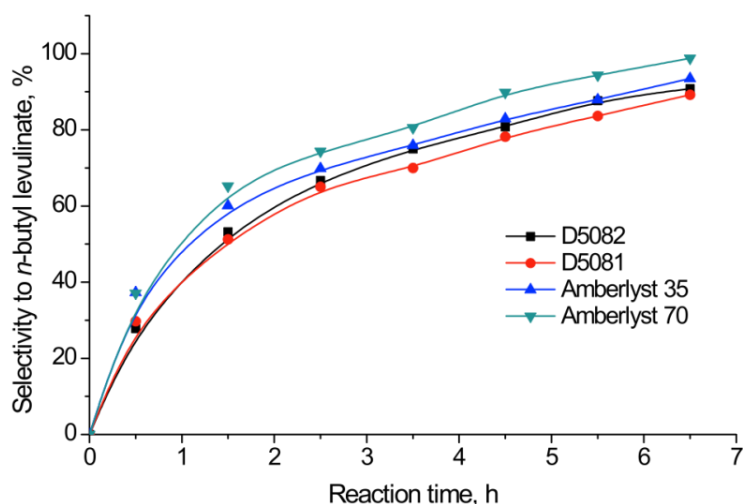
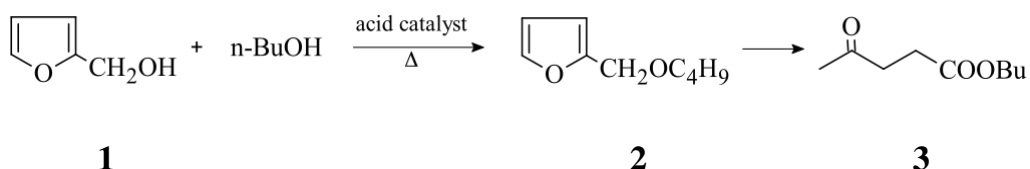


Figura 5.15 Selettività delle resine polistireniche funzionalizzate con gruppi solfonici per *n*-butil-levulinato. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (0,177 ml); catalizzatore (0,05 g), *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 0,100 ml), 110 °C.

In generale, l'alcolisi dell'alcol furfurilico avviene in due fasi: l'alcol furfurilico reagisce rapidamente prima con un alcol per formare intermedi di

reazione (principalmente il 2-alcossimetilfurano), poi questi intermedi scompaiono lentamente in favore dell'alchil levulinato (Schema 5.3).¹⁶¹



Schema 16. Alcolisi catalitica dell'alcol furfurilico (1) in alchil-levulinato (3). (2) intermedio di reazione 2-alcossimetilfurano.

Questi risultati sono in accordo con il fatto che Purolite[®] D5081 e Purolite[®] D5082 sono funzionalizzati a livelli relativamente bassi ($1 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ e $2 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$, contro le $>5 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ per Amberlyst[®] 15 e Amberlyst[®] 70; circa un gruppo solfonico acido per gruppo fenilico nella resina). Amberlyst[®] 35 è simile ai Purolite[®], eccetto per il fatto che è stato "iper-sulfonato" del 10-20%. La maggiore attività di Amberlyst[®] 70 è attribuibile alla maggiore forza dei gruppi solfonici acidi supportati, dovuta all'interazione e agli effetti attivanti dei gruppi solfonici acidi vicini.¹⁴⁹

5.3.1.2 Silice e carbone funzionalizzati con gruppi solfonici acidi by grafting

In presenza di silice funzionalizzata *by grafting*, si ottiene una conversione completa dell'alcol furfurilico in 1 ora. La selettività per l'*n*-butil-levulinato, tuttavia, è più bassa rispetto a quella raggiunta con le resine polistireniche

funzionalizzate sia all'inizio che dopo 6 ore di reazione. L'*n*-butil-levulinato diventa il prodotto di reazione principale ma con una selettività massima del 77% (Figura 5.16). Il carbone funzionalizzato ha mostrato scarsa attività catalitica. Dopo 6 ore la conversione di alcol furfurilico era quasi completa (96%), ma la selettività per il prodotto desiderato era solo del 16%, il resto è stato convertito in prodotti secondari.

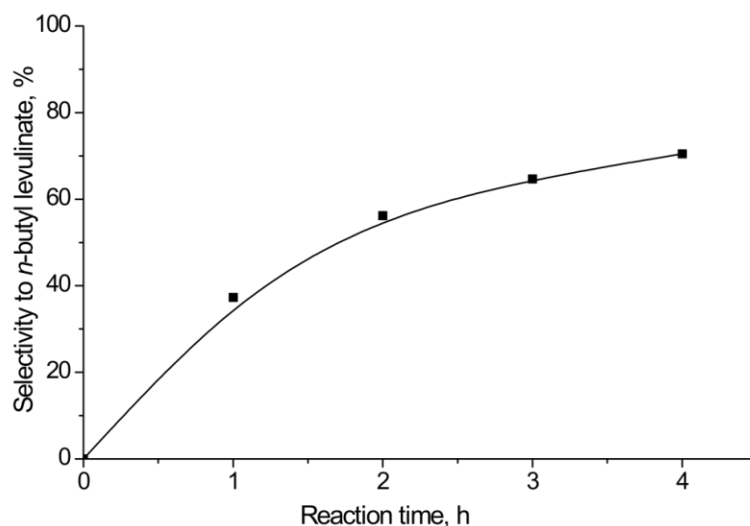


Figura 5.16 Selettività della silice funzionalizzata con gruppi solfonici acidi *by grafting* per *n*-butil-levulinato. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (0,177 ml); catalizzatore (0,05 g), *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 0,100 ml), 110 °C.

5.3.1.3 Zeoliti e ossido di niobio

Le zeoliti HZSM-5 (rapporto Si/Al 50), e H-Ferrierite (rapporto Si/Al 55), nonostante i forti siti acidi, hanno mostrato una scarsa attività catalitica (Figura 5.17). Anche con una conversione completa dell'alcol furfurilico

nell'intermedio di reazione, HZSM-5 ha dato solo il 19% di selettività per l'*n*-butil-levulinato dopo 1 ora, con un leggero miglioramento al 40% se si estende il tempo di reazione a 6 ore, mentre per H-Ferrierite, la selettività massima raggiunta per l'*n*-butil-levulinato è stata del 12% dopo 23 ore di reazione. Una così scarsa attività può essere attribuita alle dimensioni ristrette dei pori delle zeoliti microporose.

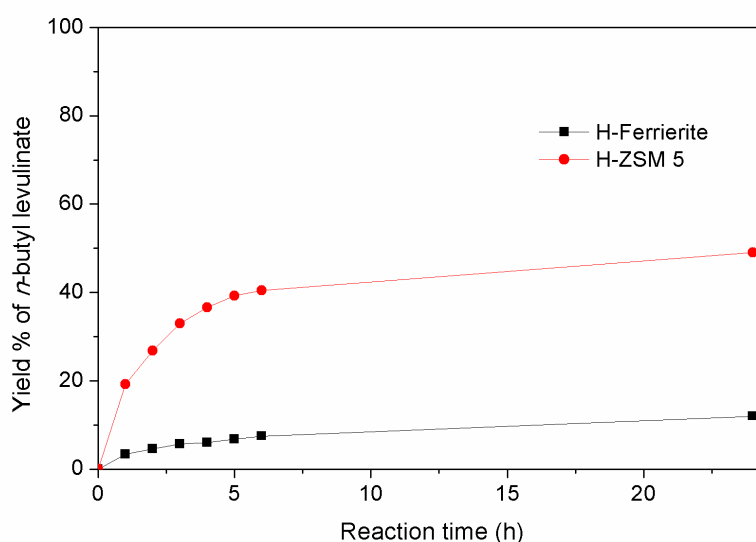


Figura 5.17 Selettività delle zeoliti H-ZSM-5 e H-Ferrierite per *n*-butil-levulinato. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (0,177 ml); catalizzatore (0,05 g), *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 0,100 ml), 110 °C.

L'ossido di Niobio è stato testato sia nella forma idrata che dopo calcinazione a 400 °C. In entrambi i casi l'*n*-butil-levulinato non si è formato.

L'acido niobico è un acido solido insolito, che mostra alta resistenza acida per certe reazioni nonostante il relativamente elevato contenuto di acqua.¹⁶² L'acidità degli ossidi è strettamente dipendente dalla temperatura di calcinazione, a basse temperature (400 °C) sono presenti entrambi i siti acidi mentre ad alte temperature (700 °C) resistono solo quelli di Lewis.¹⁶³ L'ossido di niobio in forma idrata ha dato solo il 7% di conversione dell'alcol furfurilico dopo 6 ore di reazione mentre dopo calcinazione la conversione dell'alcol furfurilico è aumentata fino al 62% (dati non mostrati). Ciò dimostra che la conversione dell'alcol furfurilico necessita sia di siti acidi di Lewis che di Brønsted.

5.3.1.4 SBA-15 funzionalizzato con gruppi solfonici acidi tramite processo sol-gel

Il catalizzatore più attivo e selettivo tra tutti i materiali testati in questo lavoro è stato il catalizzatore a base di silice mesoporosa funzionalizzato con gruppi propilsolfonici, SBA-15-SO₃H, un materiale noto per la sua eccellente attività catalitica nelle reazioni di eterificazione del glicerolo,¹⁶⁴ sintetizzato nei primi anni 2000 da Melero e collaboratori.¹⁶⁵ SBA-15-SO₃H è stato sintetizzato tramite un processo sol-gel che consiste nella copolicondensazione di TEOS e 3-MPTMS in presenza dell'agente templante Pluronic 123. Il processo porta alla formazione di una struttura organo silice mesoporosa ordinata che, rispetto ai materiali sol-gel mesoporosi ottenuti

senza agenti templanti, manifesta un ordine a lungo raggio e una maggiore accessibilità dei gruppi acidi ai reagenti in arrivo.¹⁶⁶

Questo materiale converte l'alcol furfurilico negli intermedi di reazione in soli 15 minuti e dopo 4 ore raggiunge una selettività nel prodotto di reazione *n*-butil-levulinato del 96% (Figura 5.18).

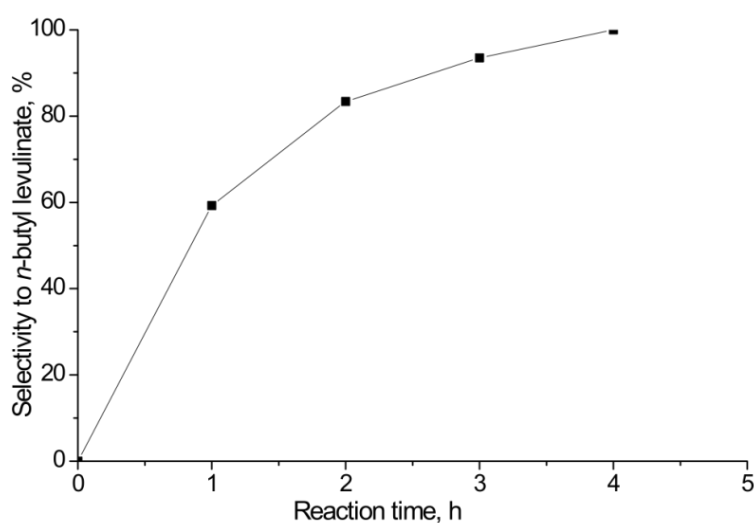
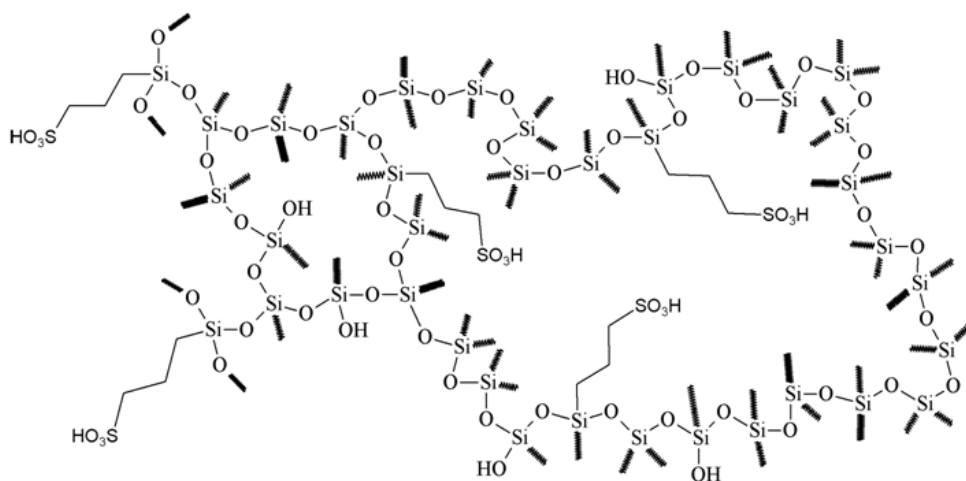


Figura 5.18 Selettività di SBA-15-SO₃H per *n*-butil-levulinato. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (0,177 ml); catalizzatore (0,05 g), *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 0,75 ml), 110 °C.

Questi catalizzatori sol-gel agiscono come spugne molecolari, adsorbendo e concentrando i reagenti sulla superficie interna dei loro pori (Schema 5.4). In accordo con i risultati di Melero, non si osserva nessuna degradazione significativa del catalizzatore durante la reazione, che è un requisito fondamentale per qualsiasi futura applicazione pratica. Visti gli ottimi

risultati ottenuti con SBA-15-SO₃H, è stata studiata l'influenza di diverse quantità di catalizzatore e di *n*-butanolo nella alcolisi dell'alcol furfurilico.



Schema 5.4 Distribuzione ideale dei gruppi solfonici acidi nella matrice mesoporosa di silice.

I risultati nella Tabella 5.1 mostrano che aumentando la % in moli di catalizzatore da 2,3 a 3,4 mol% si ottiene solo un trascurabile effetto sulla velocità e sulla selettività della reazione. Riducendo invece la quantità molare del catalizzatore a 1,16 mol% si osserva una riduzione della selettività per l'*n*-butil-levulinato, indicante la necessità di un numero minimo di siti acidi cataliticamente attivi per la formazione del prodotto di reazione desiderato. Mantenendo costante la quantità di alcol furfurilico, abbiamo poi variato la quantità di *n*-butanolo, cambiando così anche la concentrazione di alcol furfurilico.

Tabella 5.1 Prestazioni catalitiche di SBA-15-SO₃H utilizzando diverse quantità di catalizzatore e *n*-butanolo nella conversione dell'alcol furfurilico in *n*-butillevulinato.

	catalizzatore ^a /mol%			[FALC] ^b /M		
	1.16	2.3	3.4	0.68	0.33	0.23
Resa^c /%	26	96	85	63	96	72

^a Condizioni di reazione: alcol furfurilico (2,04 mmol, 0,33 M); *n*-butanolo (6,17 ml); tetradecano (standard interno 29 mmol), 110 °C.

^b Condizioni di reazione: alcol furfurilico (2,04 mmol); catalizzatore (2,3 mol%); tetradecano (standard interno 29 mmol), 110 °C.

^c La conversione dell'alcol furfurilico è al 100% in tutti i casi; resa calcolata tramite analisi GC dopo 4 h di reazione.

Dopo 4 ore di reazione, aumentando la concentrazione di alcol furfurilico da 0,33 M a 0,68 M, la selettività per l'*n*-butillevulinato è scesa al 77%. Ad alte concentrazioni di alcol furfurilico, la formazione dell'intermedio 2-butossimetilfurano avviene rapidamente. Tuttavia, è stato riportato che elevate concentrazioni di alcol furfurilico sono anche causa di una sua rapida polimerizzazione a oligomeri in parte responsabile della minore selettività osservata.¹⁶⁷ Invece, diluendo l'alcol furfurilico da 0,33 M a 0,23 M, viene inibita la prima fase della reazione.

Infine, per escludere il *leaching* dei gruppi solfonici acidi dalla matrice organo silicea responsabile dell'eventuale catalisi omogenea, è stato effettuato il test di filtrazione a caldo. La Figura 5.19 mostra che, dopo la rimozione del catalizzatore dalla miscela di reazione, il filtrato non ha alcuna attività catalitica residua e che la conversione in *n*-butillevulinato si arresta.

Rimettendo il catalizzatore nella miscela, la reazione riprende. Questi risultati indicano che la catalisi con SBA-15-SO₃H è pienamente eterogenea e che non avviene *leaching* significativo in soluzione.

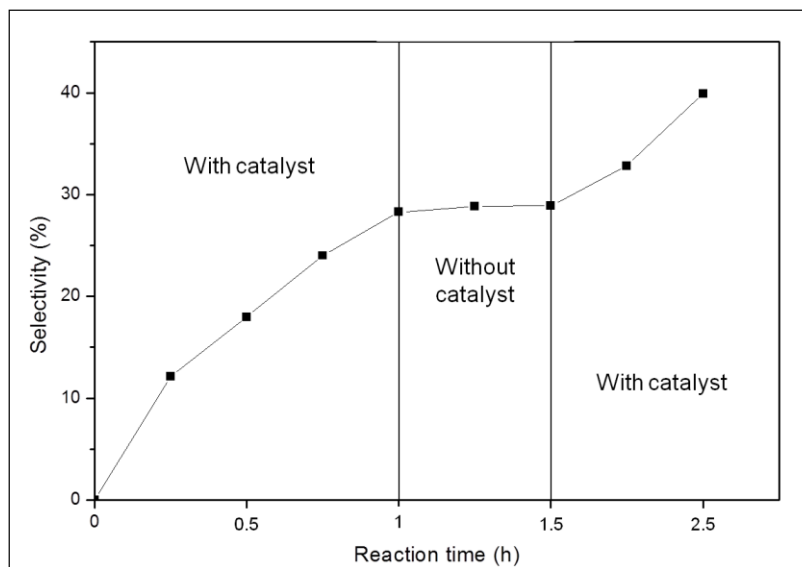


Figura 5.19 Test di filtrazione a caldo con SBA-15-SO₃H. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (2,04 mmol); catalizzatore (2,3% in moli); n-butanolo (5 g); Tetradecano (0,29 mmol), 110 °C.

L'indagine SEM della struttura del catalizzatore rivela che SBA-15 modificato consiste di molti domini simili a fibre, di dimensioni piuttosto uniformi (430 nm in media) aggregati in macrostrutture (Figura 5.22). L'incorporazione dei gruppi solfonici acidi è chiaramente dimostrata dallo spettro FT-IR (Figura 5.23).

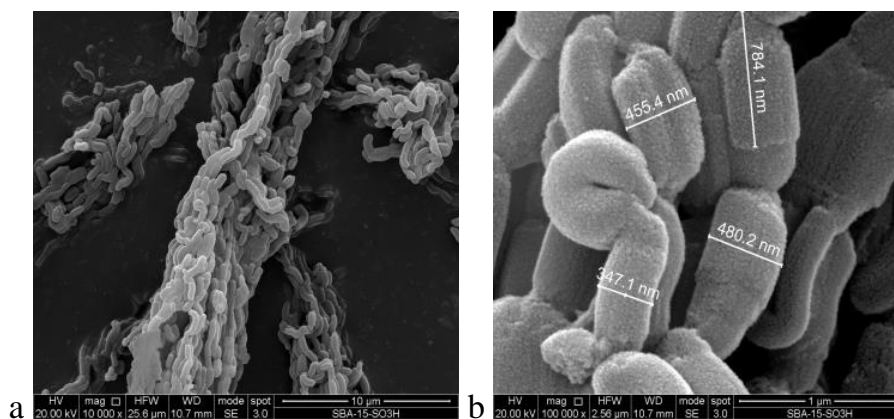


Figura 5.22 Immagini SEM di SBA-15-SO₃H in diversa scala: a) HV 20 kV, mag. 10.000 x, 10 micron; b) HV 20 kV, mag. 100.000 x, 1 micron.

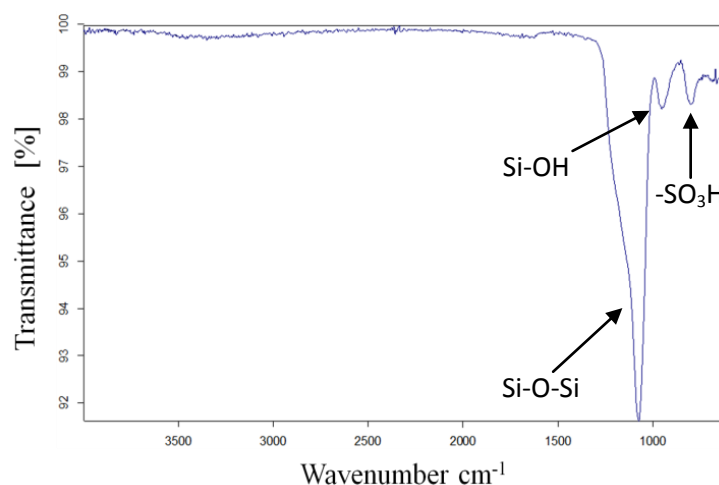


Figura 5.23 spettro FT-IR di SBA-15-SO₃H dopo la rimozione del tensioattivo.

Le bande intorno a 1220, 1070, 794 e 471 cm⁻¹ sono assegnate al tipico banding del legame Si-O-Si e alle vibrazioni stretching della rete silicea sintetica e le bande intorno a 960 cm⁻¹ corrispondono ai gruppi Si-OH non funzionalizzati. Il picco a 698 cm⁻¹ è assegnato alla vibrazione del gruppo –

SO₃H, mentre i picchi a 1190 cm⁻¹ e 1036 cm⁻¹, tipici dei gruppi -SO₃H, sono sovrapposti dalla banda larga del legame Si-O-Si.^{169, 168}

La riutilizzabilità di SBA-15-SO₃H è stata studiata alle condizioni ottimali di reazione (110 °C; 4,5 h). Sono stati usati diversi sistemi di purificazione del catalizzatore e per ognuno di essi il catalizzatore è stato testato nella conversione di alcol furfurilico al fine di osservarne il comportamento dopo un primo ciclo di reazione. Dopo 4,5 ore il catalizzatore è stato recuperato per filtrazione, e trattato in diversi modi. Una porzione è stata lavata con *n*-butanolo e DCM alternativamente e sonicata in EtOAc (2 cicli da 30'), quindi seccato all'aria per tutta una notte. Dopo il work up, il catalizzatore mantiene la colorazione scura, dovuta ai polimeri dell'alcol furfurilico che si formano durante i primi minuti della reazione e che rimangono nella matrice del catalizzatore, indice di una purificazione non completa.

Metà del catalizzatore così purificato è stata testata nella conversione dell'alcol furfurilico e l'altra metà è stata trattata con H₂SO₄ 10% al fine di rigenerare i gruppi solfonici acidi. Una seconda porzione del catalizzatore è stata trattata con perossido di ossigeno (H₂O₂) a 100 °C a refluxo per 4 ore, secondo la procedura già descritta da Shi e Wang per SBA-15-SO₃H,¹⁶⁹ e seccato in stufa a 60 °C per una notte. Il trattamento con H₂O₂ determina il completo sbiancamento del catalizzatore riportandolo al suo colore originale. Il catalizzatore è stato quindi trattato con H₂SO₄ 10% per la rigenerazione dei gruppi solfonici acidi e di nuovo seccato in stufa a 80°C per una notte.

Una terza porzione di catalizzatore è stato lavato con DCM a caldo e seccato a temperatura ambiente per una notte. Anche in questo caso la colorazione del catalizzatore è rimasta scura.

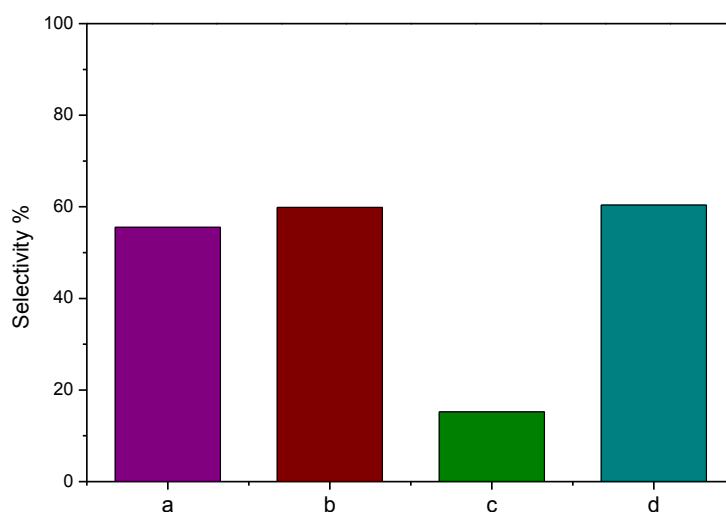


Figura 5.20 Test di riciclo: selettività per n-butil-levulinato in presenza di SBA-15-SO₃H dopo il primo ciclo di reazione.

a) SBA-15-SO₃H lavato con *n*-BuOH, DCM e sonicato con EtOAc; b) SBA-15-SO₃H lavato con *n*-BuOH, DCM, sonicato con EtOAc e rigenerato con H₂SO₄; c) SBA-15-SO₃H trattato con H₂O₂ e rigenerato con H₂SO₄; d) SBA-15-SO₃H lavato con DCM.

Condizioni di reazione: alcol furfurilico (2,04 mmol); catalizzatore (2,3% in moli); *n*-butanolo (5 g); Tetradecano (0,29 mmol), 110 °C, rt = 4,5 h.

Ciascuno di questi materiali così purificati è stato testato nella conversione dell'alcol furfurilico e i risultati sono stati messi a confronto e mostrati nella Figura 5.20. Il trattamento con H₂O₂ abbatte drasticamente l'attività catalitica del catalizzatore mentre per il lavaggio con solventi riduce l'attività catalitica del 50% influenzando sulla selettività del prodotto finale.

Nella Figura 5.21 sono mostrati i risultati del secondo ciclo di reazione con il catalizzatore lavato con DCM. L'attività catalitica del catalizzatore si dimezza ulteriormente anche al secondo ciclo di reazione, a dimostrazione del fatto che il riciclo di SBA-15-SO₃H nella conversione di alcol furfurilico in ambiente organico è difficilmente realizzabile.

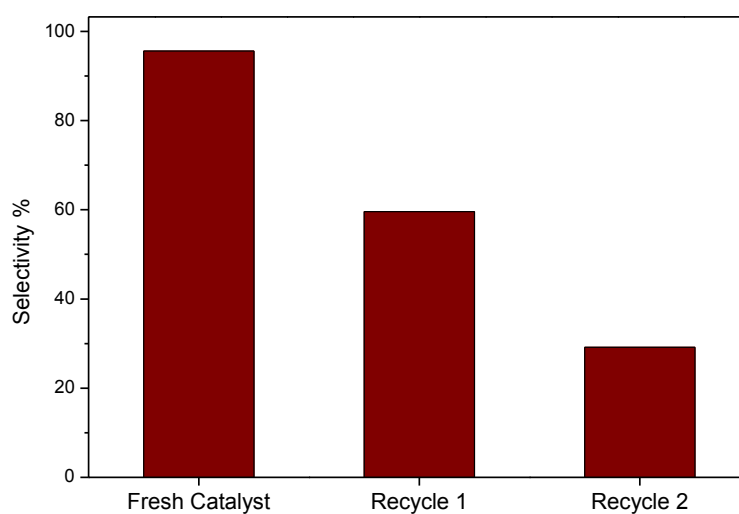


Figura 5.21 Selettività per *n*-butil-levulinato dopo il riciclo del catalizzatore in 2 cicli successivi di reazione in presenza di SBA-15-SO₃H. Condizioni di reazione: alcol furfurilico (2,04 mmol); catalizzatore (2,3% in moli); *n*-butanolo (5 g); Tetradecano (0,29 mmol), 110 °C.

5.3.2 Sezione sperimentale

5.3.2.1 Materiali e metodi

Alcol Furfurilico (98%), 1-butanolo (99,8% HPLC), Tetradecano (>99%)

Tetraetossisilano (TEOS, purezza 98%), 3-mecaptopropiltrimetossisilano

(MPTMS, purezza 85%), Pluronic 123 ed EtOH sono stati acquistati dalla

Sigma Aldrich e utilizzati come tali. Il gel di silice per la sintesi delle silici mesoporose funzionalizzate, è stato fornito da Biosolve (60 Å, 0,063-0,200 mm).

Gli altri catalizzatori testati sono Amberlyst[®] 70 e Amberlyst[®] 35 (resine di polistirene/divinilbenzene macroporose solfonate, Rohm and Haas), Purolite[®] D5081 e D5082 (resine polistireniche *iper-crosslinked* e funzionalizzate con acido solfonico, Purolite international), ossido di niobio idrato ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), ossido di niobio calcinato a 400 ° C, carbone funzionalizzato con acido solfonico, zeoliti H-ZSM5 in forma protonica (rapporto nominale Si/Al=55), Zeolyst International) e Ferrierite in forma ammoniacale (rapporto nominale Si/Al=55, Shell). NH_4 -Ferrierite è stata convertita in forma protonica mediante riscaldamento a 500 °C a 5 °C min⁻¹ e calcinazione a questa temperatura per 4 ore.

Tutti gli esperimenti sono stati condotti a 110 °C in un pallone a fondo tondo dotato di condensatore e piastra di riscaldamento. I campioni sono stati analizzati tramite GC- FID 8000 Interscience Trace con una colonna capillare 100% dimetilpolisilossano (VB-1, 30m×0,325mm). Quando necessario, i sottoprodotti sono stati identificati tramite GC-MS.

Gli spettri FT - IR sono stati effettuati usando uno spettrometro Bruker.

La morfologia e le dimensioni delle particelle sono state determinate mediante SEM utilizzando un microscopio ESEM (Philips, XL30) funzionante a 25 kV.

5.3.2.2 Procedure per la sintesi dei catalizzatori

La silice funzionalizzata con gruppi solfonici è stata sintetizzata modificando la procedura by grafting riportata da D.R. Brown e collaboratori.¹⁵² 2 g di gel di silice sono stati aggiunti a 20 ml di toluene. La miscela è stata riscaldata a 115 °C e lasciata agitare per 1 ora. Successivamente, 2 g di 3-MPTMS (10 mmol) sono stati aggiunti sotto agitazione alla stessa temperatura. Dopo 24 ore il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con acqua (5 × 20 mL) e poi essiccato all'aria. Il solido essiccato è stato quindi risospeso in 35 mL di H₂O₂ al 33% (aq) in un recipiente chiuso ed agitato per 1 ora a 60 °C (la temperatura elevata è vantaggiosa per la preparazione di questi materiali).¹⁵³ Il solido è stato quindi filtrato, lavato con acqua, e risospeso in 35 mL di H₂SO₄ al 10% (aq). Dopo 1 ora di agitazione a temperatura ambiente, il catalizzatore acido solfonico è stato filtrato, lavato con acqua (4 × 20 ml) ed essiccato a 110 °C per 16 ore.

SBA-15-SO₃H è stato sintetizzato seguendo la procedura di co-condensazione descritta da Melero e collaboratori.¹⁷⁰ L'agente templante, Pluronic 123 (4 g) è stato sciolto in una soluzione di HCl 2 M (125 g) a temperatura ambiente. La soluzione è stata riscaldata a 40 °C e, dopo l'aggiunta di TEOS, agitata per 45 min. Dopo questa fase di pre-idrolisi sono stati aggiunti MPTMS e H₂O₂ 33 % (20 ml). La miscela risultante è stata mantenuta sotto agitazione a 40 °C per 20 ore e poi senza agitazione (fase di

invecchiamento) per 24 ore a 100 °C. I rapporti molari di TEOS e MPTMS sono stati mantenuti a 9:1. Il prodotto solido è stato quindi recuperato per filtrazione ed essiccato all'aria. Il Pluronic 123 è stato estratto con EtOH in eccesso a refluxo per 24 ore (300 ml/g), seguito da un lavaggio con EtOH fresco ed essiccamento a 100 °C per tutta una notte.

5.3.2.3 Procedura generale per la butanolisi catalitica dell'alcol furfurilico

In una tipica reazione, 0,05 g di catalizzatore (2,3 mol% SBA-15-SO₃H rispetto al substrato alcol furfurilico) e 2,04 mmoli di alcol furfurilico sono stati aggiunti a 5 g di n-butanolo in un pallone a fondo tondo e posti a refluxo a 110 °C. Il tetradecano è stato usato come standard interno. Le conversioni dei reagenti nel prodotto finale *n*-butil-levulinato sono stati monitorati mediante analisi GC-FID.

Capitolo 6

Conclusioni e prospettive

Le reazioni di *leaching* per la formazione di legami C-C introdotte da Suzuki-Miyaura, Miyaura, Heck, Negishi, Stille, Kumada e Sonogashira sono rapidamente divenute le più importanti conversioni nell'industria della chimica fine e farmaceutica. In generale, sono centinaia le aziende della chimica fine che in tutto il mondo necessitano di catalizzatori eterogenei a base di Pd che siano e che rispondano ai requisiti richiesti in termini di contaminazione del prodotto e applicabilità economica.¹⁶ Per favorire la diffusione globale dei catalizzatori eterogenei al Pd nell'industria farmaceutica e della chimica fine sarà necessario sviluppare catalizzatori che fanno uso di basse quantità di Pd e che nel contempo siano altamente stabili come avviene per il catalizzatore SiliaCat[®] Pd(0). In un futuro assai prossimo la chimica di sintesi sarà condotta in flusso, conducendo reazioni catalitiche in successione in reattori contenenti catalizzatori solidi in modo sequenziale senza l'uso delle convenzionali procedure di *work-up*.¹⁷¹

Gli *xerogel* organo-silicei nanostrutturati della serie SiliaCat[®] dopati con Pd(0), descritti nel capitolo 3, sono catalizzatori attivi e molto stabili adatti a mediare le reazioni di *leaching* Suzuki-Miyaura e Sonogashira e in grado di raggiungere alte rese e selettività dei prodotti di accoppiamento, senza la necessità di operare in condizioni inerti, in assenza di aria o umidità. Questi catalizzatori hanno mostrato

una stabilità senza precedenti fra i catalizzatori eterogenei al Pd disponibili in commercio e possono essere riutilizzati più volte mantenendo standard di conversioni elevate senza alcun trattamento di attivazione supplementare (Capitolo 4).

La reazione di Suzuki-Miyaura può essere agevolmente condotta in presenza di una quantità catalitica (0,1-1 % in moli) di SiliaCat[®] Pd(0), aprendo la strada all'utilizzo diffuso di questa semplice metodologia verde per la sintesi di prodotti della chimica fine, con il pieno recupero e riutilizzo del prezioso catalizzatore, evitando complesse fasi di separazione del catalizzatore e di purificazione prodotto dalla miscela di reazione che impattano negativamente sui costi che sull'ambiente. La conversione di ioduri arilici può essere effettuata anche a temperatura ambiente mentre i bromuri arilici generalmente richiedono un temperature più elevate. Sono stati riscontrati bassi valori di *leaching* di Pd e la catalisi risulta pienamente eterogenea. La conversione di cloruri arilici richiede temperature più elevate, e il riscaldamento a microonde è risultata un'alternativa valida. Ad una potenza di irradiazione di 200 W di potenza, i cloruri arilici sono convertiti con buone rese nei prodotti di *cross-coupling*, mentre i bromuri arilici sono convertiti in tempi di reazione estremamente brevi con i valori di TOF fino a 12.500 h⁻¹.

Anche la reazione di Sonogashira può essere condotta in presenza di una bassa quantità di SiliaCat[®] Pd(0) (0,5-1 % in moli) in assenza di rame e leganti. La

conversione di ioduri arilici può essere condotta sia a riflusso che, in modo ancora più efficiente, con riscaldamento a microonde. I bromuri arilici, che a riflusso danno solo una scarsa conversione, reagiscono rapidamente sotto irradiazione di microonde, offrendo buone conversioni nei prodotti finali. Anche nel caso della Sonogashira i valori di *leaching* di Pd osservati sono molto bassi.

La catalisi eterogenea moderna è di analogo estremo interesse per le conversioni chimiche dei composti derivati dalla biomassa in *building blocks* per l'industria della chimica fine e di processo. L'obiettivo è quello di sostituire i composti di base ottenuti dal petrolio, con *raw materials* rinnovabili derivati dall'attività fotosintetica in Natura.

Lo xilano, l'emicellulosa estratta dal legno duro di faggio, è prontamente idrolizzato ad una miscela di zuccheri monomerici e sottoprodotti dimerici e oligomerici in presenza di un catalizzatore acido solido. Noi abbiamo studiato la conversione dello xilano in xilosio e quella dell'alcol furfurilico in *n*-butillevulinato, utilizzando svariati catalizzatori eterogenei, fra cui i migliori si sono rivelati quelli preparati in laboratorio nel corso del Dottorato.

Nel caso della conversione dello xilosio, l'attività catalitica varia notevolmente a seconda del tipo di solido acido. Per esempio, le resine scambiatrici di ioni acidi come Amberlyst[®] 70 o Purolite[®] D5081 perdono rapidamente la loro attività a causa di *leaching* dei gruppi solfonici. I gel di silice solfonati risultano migliori delle resine, pur mostrando una notevole perdita di attività dopo il primo ciclo di

reazione. La zeolite Ferrierite in fase protonica, invece, offre i migliori risultati sia in termini di attività e stabilità del catalizzatore.

Anche nella conversione di alcol furfurilico in *n*-butil-levulinato è stato studiato l'uso di vari catalizzatori acidi solidi. Il catalizzatore a base di silice mesoporosa funzionalizzata, SBA-15-SO₃H, è risultato essere quello più efficiente e selettivo. La reazione, infatti, è pienamente eterogenea e si svolge in tempi relativamente brevi a 110 °C offrendo una conversione selettiva al 100 % nel prodotto desiderato. Poiché le quantità di furfurolo e biobutanolo sono in continua crescita, questo catalizzatore e il relativo semplice processo catalitico di alcolisi sono degli ottimi candidati per un nuovo conveniente processo nelle bioraffinerie commerciali del prossimo futuro.

Nel complesso, le ricerche effettuate hanno portato alla pubblicazione di 9 lavori su primarie Riviste della letteratura chimica internazionale. I metodi ed i materiali sviluppati, benché già altamente efficienti e selettivi, potranno essere ulteriormente migliorati ricorrendo alle metodologie della nanochimica. In particolare, i catalizzatori a base di silice sol-gel possono essere ulteriormente stabilizzati dal punto di vista fisico e meccanico ricorrendo alla loro deposizione efficace su *beads* a base di vetro macroporoso. Dal punto di vista dello scopo delle reazioni studiate, poi, i metodi sviluppati potranno essere applicati ad altre nanoparticelle metalliche e, per quanto riguarda i gel di silice acidi, ad altre importanti conversioni oltre quelle descritte in questa Tesi. E' quanto mi appresto

a fare nel trasferirmi a Liverpool (UK) dove lavorerò presso il Centre for Materials Discovery, University of Liverpool in collaborazione con il Dr Jose A. Lopez-Sanchez.

Appendice

Curriculum Vitae

FIRST NAME **Piera**

FAMILY NAME **Demma Carà**

Address Via Spadaro, 23
90018 Termini Imerese (PA), Italy

Telephone +39 328 9213791

e-mail demma.cara.piera@gmail.com

Web site <http://pierademmacara.altervista.org/index.php>

Date of Birth 28 Oct 1983

Nationality Italian

Gender Female

WORK

EXPERIENCE

02 Nov 2009 – 18 Mar 2010 *Early stage researcher*

SiliCycle.inc.inc 2500, boul. Du Parc-Technologique,
G1P 4S6 Québec City (Québec, **Canada**)

<http://www.SiliCycle.inc.com>

- Main activities*
- Test of the SiliaCat[®] - Heterogeneous Catalyst Pd(0) in different applications: Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck cross *cross-coupling* reactions
 - Comparison of the SiliaCat[®] - Heterogeneous Catalyst Pd(0) with competitive products
 - Developments of new applications for fine chemistry

Supervisor: François Béland, Vice President of
Research and development

EDUCATION

01 Jan 2011 – Present *PhD fellow in “Technologies for Environmental Sustainability and Rehabilitation”*

Department of Agro-forest Engineering and
Technologies (**ITAF**) - Viale delle Scienze Edificio 4,
90128 - University of Palermo – **Italy**

Institute of Nanostructured Materials (**ISMN**), National
Research Council (**CNR**) - Section of Palermo - 153, Via
Ugo La Malfa, 90146 – **Italy**

01 Dec 2011 – 31 May 2012 Supervisor: Dr. Mario Pagliaro
Heterogeneous Catalysis and Sustainable Chemistry -
Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences -
University of Amsterdam - Postbus 94157, 1090 GD
Amsterdam - **The Netherlands**
Supervisors: Prof. Gadi Rothenberg and Dr. N. R. Shiju

Main activities

- Condensation of furfuryl alcohol with 1-butanol to afford butyl levulinate under heterogeneous catalysis; comparison of different solid acids; characterization of the most efficient catalyst and recycling tests.
- Hydrolysis of hemicellulose xylan under heterogeneous catalysis; comparison of several solid acids; characterization of the most efficient catalyst and recycling tests.
- Incapsulation of flower-like Bi_2WO_6 by sol-gel process; photocatalytic selective oxidation of glycerol into dihydroxyacetone (DHA) over Bi_2WO_6 under the irradiation of visible light in water.

- Solvent-free conversion of Glycerol to Acrolein and Polyglycerols under CO₂ atmosphere in the presence of CaO as catalyst.

01 Sep 2002 – 20 Apr 2009 **Master Degree in Chemistry and Pharmaceutical Technology**

full marks: 110/110 cum laude

University of Palermo - Viale delle Scienze, 90128 Palermo – **Italy** - Chemistry and Pharmaceutical Technologies, School of Pharmacy

MSc Thesis Synthesis and characterization of biocompatible polymers for engineering tissue, Self-assembling hyaluronic acid derivatives for the design of scaffolds having a fibrillar structure: synthesis, characterization and encapsulation of fibroblasts. She defended her thesis on 20th April 2009

Supervisor: Prof. Gaetano Giammona

Main Subjects Organic and inorganic chemistry, Pharmaceutical Chemistry, Biology, Pharmaceutical Technologies, Qualitative and Quantitative Analysis, Spectroscopy and Spectrometry, Physiology, Pharmacology and Toxicology Human

PERSONAL SKILLS

Mother tongue **Italian**

English	UNDERSTANDING		SPEAKING	WRITING	
	Listening	Reading	Spoken interaction	Spoken production	
	B2	B2	B2	B2	B2

Levels: A1/A2: Basic user - B1/B2: Independent user - C1/C2: Proficient user

Common European Framework of Reference for Languages

Organizational/managerial skills

Member of Advisory Committee of:

- Symposium on Heterogeneous Catalysis for Fine *Chemicals* - **FineCat 2014**
- Sun New Energy Conference -**SuNEC 2013**
- Symposium on Heterogeneous Catalysis for Fine *Chemicals* - **FineCat 2013**
- Sun New Energy Conference - **SuNEC 2012**
- Sun New Energy Conference - **SuNEC 2011**
- International Meeting in Inorganic Chemistry - **FIGIPAS 10th**

Job-related skills Use of different characterization and analytical techniques:

- Gas Chromatography (GC): Interscience Trace GC-8000 Gas Chromatograph; Shimadzu GC-17A Gas Chromatograph, hydrogen flame detector (FID) (Shimadzu Class-VP Chromatography Data System)
- Rigaku MiniFlex x-Ray Diffractometer
- Parr 5000 Multi-Autoclave System
- Parr 4592 Micro-Reactor w/ 4842 Temperature Controller & Vessel
- Size-Exclusion Chromatography (HPLC-SEC): PL aquagel-OH 30 8 μ m and PL aquagel-OH MIXED 8 μ m columns in series, refractive index detector (RID-10A, 30 Shimadzu)
- ALPHA FT-IR Spectrometer (OPUS 7.0 FT-IR software)

Computer skills

- Microsoft Office tools (Word, Excel, PowerPoint, Publisher);
- Adobe Photoshop Lightroom 3, Chemdraw, ChemSketch, OriginPro 8.

Other skills Certificated licence for outdoor Sport
Climbing
Driving licence B

ADDITIONAL INFORMATIONS

*Publications in peer-
reviewed journals*

1. R. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Sciortino, A. de Schrijver, M. Pagliaro, "Solvent-Free Conversion of Glycerol to Acrolein and Polyglycerols", submitted (2014).
2. P. Demma Carà, R. Ciriminna, R. N. Shiju, G. Rothenberg, M. Pagliaro, "Enhanced Catalytic Conversion of Furfuryl Alcohol into Butyl Levulinate ", submitted (2014).
3. V. Pandarus, D. Desplantier-Giscard, G. Gingras, R. Ciriminna, P. Demma Carà, F. Béland, M. Pagliaro, "Enhanced Heterogeneously Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction over SiliaCatPd(0)", **Tetrahedron Letters**, 2013, 54, 4712-4716
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.099>
4. R. Ciriminna, V. Pandarus, G. Gingras, F. Béland, P. Demma Carà, M. Pagliaro, "Heterogeneous Sonogashira *Cross-coupling* via Nanostructured SiliaCat Pd(0)", **ACS Sustainable Chem. Eng.**, 2013, 1, 57-61
DOI: 10.1021/sc300083v
5. Demma Carà, M. Pagliaro, A. Elmekawy, D.

- R. Brown, P. Verschuren, R. N. Shiju, G. Rothenberg, "Hemicellulose Hydrolysis Catalysed by Solid Acids", **Catal. Sci. Technol.**, 2013, 3, 2057-2061
DOI: 10.1039/C3CY20838A
6. R. Ciriminna, V. Pandarus, G. Gingras, F. Béland, P. Demma Carà, M. Pagliaro, "Heterogeneously Catalyzed Suzuki-Miyaura Conversion of Broad Scope", **RSC Adv.**, 2012, 2, 10798-10804
DOI: 10.1039/C2RA21298F
7. M. Pagliaro, V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Béland, P. Demma Carà, "Heterogeneous vs Homogeneous Palladium Catalysts for *Leaching* Reactions", **Chem.Cat.Chem.**, 2012, 4, 432-445
DOI: 10.1002/cctc.201100422
8. V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Pagliaro, "Characterization of Nanostructured SiliaCat Pd (0)", **Catal. Lett.**, 2012, 142, 213-217
DOI: 10.1007/s10562-011-0741-9
9. M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano, P. Demma Carà, "A new class of heterogeneous Pd catalysts for synthetic organic chemistry", **Catal. Sci. Technol.**, 2011, 1, 736-739
DOI: 10.1002/cctc.201100422
10. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Sciortino, M. Pagliaro, "Catalysis with Doped Sol-Gel Silicates", **Advanced Synthesis & Catalysis**, 2011, 353, 677-687
DOI: 10.1002/adsc.201000731

- MSc thesis published on Acta Biomaterialia (Volume 6, Issue 1, January 2010, Pages 195-204)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.014>

Conferences and workshops **NCCC XIII**
13th Netherlands' Catalysis and Chemistry
05 – 07 Mar 2012 Conference - Noordwijkerhout, The Netherlands
<http://www.n3c.nl/>

19 – 20 Mar 2012 **Write it Right**
Workshop on writing and publishing scientific articles
Holiday Inn Conference Centre, Leiden, The Netherlands
Given by: Gadi Rothenberg and Christopher Lowe
<http://write-it-right.org/moodle/>

Conferences P. Demma Carà, R. Ciriminna, N. R. Shiju, G. Rothenberg and M. Pagliaro
"Efficient Heterogeneous Catalytic Conversion of Furfuryl Alcohol into Butyl Levulinate"
Poster Presentation, **FineCat 2013**, Palermo, Italy, April 10-11, 2013.

K. Dietrich, P. Demma Carà, P. Verschuren, M. Pagliaro, N. R. Shiju, G. Rothenberg, *"Catalytic conversion of hemicellulose to sugars and sugar alcohols"*
Oral Presentation, **Europacat XI**, Lyon, 1-6 September 2013.

Personal references • **Dr. Mario Pagliaro**, Chemist, Solar Energy and

Management Scholar at ISMN-CNR via U. La
Malfa 153, 90146 Palermo (Italy)
e-mail: mario.pagliaro@gmail.com
Web site: www.qualitas1998.net
Tel: +39 327 6922964

• **Prof. Gadi Rothenberg**, Professor and Chair of
Heterogeneous Catalysis and Sustainable
Chemistry at Van 't Hoff Institute for Molecular
Sciences, University of Amsterdam, Postbus
94157, 1090 GD Amsterdam, The Netherlands
e-mail: g.rothenberg@uva.nl
Web site: <http://staff.science.uva.nl/~gadi/>

• **Dr. François Béland**, Ph.D., Chemist, Vice
President of Research and Development
at *SiliCycle.inc*, 2500, Boul. du Parc-
Technologique, Québec (QC) G1P 4S6, CANADA
www.SiliCycle.inc.com
Tel: (418) 874.0054 ext. 251
Fax: (418) 874.0355

Riferimenti e note bibliografiche

-
- ¹ P. Pollak, A. Badrot and R. Dach, API Manufacturing: Facts and Fiction. Have costs of Chinese & Indian fine chemical producers closed in on European & U.S. Levels? *Contract Pharma.*, 2012.
http://www.contractpharma.com/issues/2012-01/view_features/api-manufacturing-facts-and-fiction/
- ² J. L. La Mattina, *Drug Truths: Dispelling the Myths About Pharma R&D*, Wiley: New York, **2008**.
- ³ B. W. Cue Jr., *Chem. Engineer. News* **2005**, 83 (39), 46.
- ⁴ S. J. Broadwater,; S. L. Roth,; K. E. Price,; M. Kobašlija,; D. T. McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2899.
- ⁵ P. Anastas, J. T. Warner, *Green Chemistry : Theory and Practice*, Oxford University Press, New York: **2000**.
- ⁶ Homogeneous catalysts were not commercialized because of difficulties associated with separating the products from the catalyst. D. J. Cole-Hamilton, *Science* **2003**, 299, 1702.
- ⁷ A. D. Chandler Jr., *Shaping the Industrial century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries*, Harvard University Press: **2005**.
- ⁸ A. Thayer, *Chem. Engineer. News* **2005**, 83 (36), 55.
- ⁹ M. Pagliaro, *Nano-Age*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- ¹⁰ V. Hilarius (Merck), *Farbe und Funktion – Von neuen Effekten zu innovativen Produkten*, Nanomat, **2010**. www.nanomat.de/pdf/hilarius.pdf.
- ¹¹ Personal communication from H.-U. Blaser, chief technology officer of Solvias.
- ¹² H. Parsons, The Greening of Pharma. *PharmaManufacturing.com*, **2008**.
www.pharmamanufacturing.com/articles/2008/054.html?page=4.
- ¹³ A. Taguchi, F. Schüth, *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, 77, 1.
- ¹⁴ The above mentioned review has been recently followed by a theme issue of a catalysis journal, see, *Top. Catal.* **2010**, 53, 1-45.
- ¹⁵ F. Schüth, “A titanium-modified material synthesized by Avelino Corma has been used commercially by Sumitomo Chemicals, Mobil also claims an application in commercial units of ordered mesoporous materials, but no details have been released”. Correspondence with M. Pagliaro, **2010**.
- ¹⁶ For a through account on cross *cross-coupling* reactions, see: C. Barnard, *Platinum Met. Rev.* **2008**, 52, 38.
- ¹⁷ X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9231-9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9047-9050.
- ¹⁸ A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82 (36), 49.
- ¹⁹ L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133-173.

-
- ²⁰ M. Seki, *Synthesis* **2006**, 2975.
- ²¹ V. Polshettiwar, C. Len, A. Fihri, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 2599.
- ²² A. Gaikwad, A. Holuigue, M. Thathagar, J. Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6908-6913.
- ²³ J. P. Simeone, J. R. Sowa Jr, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12646-12654.
- ²⁴ N. Galaffu, S. Pui Man, R. D. Wilkes, J. R. H. Wilson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 406.
- ²⁵ M. Lamblin, L. Nassar-Hardy, J.-C. Hierso, E. Fouquet, F. X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 33.
- ²⁶ C. Yang, A. K. Manocchi, B. Lee, H. Yi, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 187-194.
- ²⁷ D. Astruc, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1041-1054.
- ²⁸ S. S. Yi, D. H. Lee, E. Sin, Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6771-6775.
- ²⁹ G. M. Scheuermann, L. Rumi, P. Steurer, W. Bannwarth, R. M. Ihaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8262-8270.
- ³⁰ X. Chen, Y. Hou, H. Wang, Y. Cao, J. He, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 8172-8176.
- ³¹ Á. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251-2320.
- ³² F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 843-848.
- ³³ A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.
- ³⁴ J. A. Hamlin, K. Hirai, A. Millan, P. M. Maitlis, *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 543.
- ³⁵ J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 198, 317-341.
- ³⁶ R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 161.
- ³⁷ R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 485-493.
- ³⁸ K. Kchler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 622.
- ³⁹ E. Mieczysławska, A. Gnieweka, I. Pryjomska-Ray, A. M. Trzeciak, H. Grabowska, M. Zawadzki, *Appl. Catal. A* **2011**, 393, 195-205.
- ⁴⁰ M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563.
- ⁴¹ A. Gaikwad, A. Holuigue, M. Thathagar, J. Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6908-6913.
- ⁴² P. Ellis, I. Fairlamb, S. Hackett, K. Wilson, A. Lee, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1820.
- ⁴³ S. J. Broadwater, D. Tyler McQuade, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2131.
- ⁴⁴ M. Weck, C. W. Jones, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1865.
- ⁴⁵ R. Akiyama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3412-3413.
- ⁴⁶ H. Hagi, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 375-378.
- ⁴⁷ S. J. Broadwater, S. L. Roth, K. E. Price, M. Kobaslija, D. T. McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2899-2906.
- ⁴⁸ C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889.
- ⁴⁹ T. J. Colacot, FibreCAT[®] (polypropylene-supported Pd-phosphine complexes), in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2009**.

-
- ⁵⁰ X. Jiang, J. Sclafani, K. Prasad, O. Repič, T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 769-772.
- ⁵¹ T. J. Colacot, *Top. Catal.* **2008**, *48*, 91-98.
- ⁵² T. J. Colacot, et al., *Organometallics* **2002**, *21*, 3301.
- ⁵³ T. J. Colacot, W. A. Carole, B. A. Neide, A. Harad, *Organometallics* **2008**, *27*, 5605-5611.
- ⁵⁴ S. V. Ley, C. Ramarao, R. S. Gordon, A. B. Holmes, A. J. Morrison, I. F. McConvey, I. M. Shirley, S. C. Smith, M. D. Smith, *Chem. Commun.* **2002**, 1134-1135.
- ⁵⁵ PdII EnCat Experimental User Guide (May **2006**).
www.reaxa.com/documents/reaxa_pd_encat_user_guide.pdf (Last time accessed: October 20, **2011**).
- ⁵⁶ http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Brochure/al_pd-iiencat_techflier.Par.0001.File.tmp/al_pd-iiencat_techflier.pdf.
- ⁵⁷ Polymer-Supported Catalysts and Reagents, *Chemfiles* **2005**, *5* (issue 11).
- ⁵⁸ I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G. Tranmer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4407-4416.
- ⁵⁹ a) K. Inada, N. Miyaoura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661-8664; b) B. Atrash, J. Reader, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4779-4782.
- ⁶⁰ C. M. Park, M. S. Kwon, J. Park, *Synthesis* **2006**, 3790-3794.
- ⁶¹ L. Bai, J.-X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315-320.
- ⁶² P. Rolleta, W. Kleista, V. Dufaudb, L. Djakovitch, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *241*, 39-51.
- ⁶³ L. Artok, H. Bulut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3881-3884.
- ⁶⁴ P.-P. Fang, A. Jutand, Z.-Q. Tian, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/anie.201103465.
- ⁶⁵ V. Kogan, Z. Aizenshtat, R. Popovitz-Biro, R. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3529-3532.
- ⁶⁶ B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4148-4152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054-4058.
- ⁶⁷ H. Li, Z. Zhu, F. Zhang, S. Xie, H. Li, P. Li, X. Zhou, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1604-1612.
- ⁶⁸ S. Lohmann, S. P. Andrews, B. J. Burke, M. D. Smith, J. P. Attfield, H. Tanaka, K. Kaneko, S. V. Ley, *Synlett* **2005**, 1291-1295.
- ⁶⁹ www.sigmaaldrich.com.
- ⁷⁰ M. D. Smith, A. F. Stepan, C. Ramarao, P. E. Brennan, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2003**, 2652-2653.
- ⁷¹ S. P. Andrews, A. F. Stepan, H. Tanaka, S. V. Ley, M. D. Smith, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 647-654.
- ⁷² a) R. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Sciortino, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 677-687; b) A. Zamboulis, N. Moitra, J. J. E. Moreau, X. Cattoën, M. Wong Chi Man, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9322-9338.
- ⁷³ M. Al-Hashimi, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *273*, 298.

-
- ⁷⁴ www.phosphonics.com/downloads/PhosphonicsCatalogue2009-2010_Pdcatalysts.pdf.
- ⁷⁵ M. Al-Hashimi, A. Qazi, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2007**, 278, 160.
- ⁷⁶ M. Guinò, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2008**, 293, 25-30.
- ⁷⁷ M.-J. Jin, D.-H. Lee, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1119.
- ⁷⁸ M. Pagliaro, R. Ciriminna, G. Palmisano, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 932-940.
- ⁷⁹ D. Avnir, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 141-145.
- ⁸⁰ R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Catalysis by Sol-Gels: An Advanced Technology for Organic Chemistry*, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1851.
- ⁸¹ R. A. Sheldon, M. Wallau, I.W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 485.
- ⁸² R. Ciriminna, C. Bolm, T. Fey, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 159.
- ⁸³ T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8154.
- ⁸⁴ Z.-L. L. Lu, E. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3543.
- ⁸⁵ Porous materials are classified into three groups: microporous (pore size <2 nm), mesoporous (pore size 2–50 nm), and macroporous (>50 nm). K. S. W. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 603.
- ⁸⁶ R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini, M. Pagliaro, *Soft Matter* **2005**, 1, 231.
- ⁸⁷ R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5067.
- ⁸⁸ M. Lemay, V. Pandarus, M. Simard, O. Marion, L. Tremblay, F. Béland, *Top. Catal.* **2010**, 53, 1059-1062.
- ⁸⁹ M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano, P. Demma Carà, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 736-739.
- ⁹⁰ V. Pandarus, G. Gingras, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Proc. Res. Devel.*, DOI: 10.1021/op200278q.
- ⁹¹ Y. Ji, S. Jain, R. J. Davis, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 17232.
- ⁹² M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano, P. Demma Carà, *Catal. Sci. Technol.* **2011** doi:10.1039/C1CY00119A
- ⁹³ V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *ChemCatChem* **2011**, 3, 1146–1150.
- ⁹⁴ V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Béland, M. Pagliaro, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 1, 1616-1623.
- ⁹⁵ M.T. Reetz, J.G. de Vries, *Chem. Commun.*, **2004**, 35, 1559 – 1563.
- ⁹⁶ M. L. Ferrer, F. dal Monte and D. Levy, *Chem. Mater.*, **2002**, 14, 3619.
- ⁹⁷ According to the procedure described in patent WO/2010/015081.
- ⁹⁸ R. Ciriminna, M. Pagliaro, G. Palmisano et al., Patent WO/2010/015081. 11 February **2010**.

-
- ⁹⁹ P. Sangeetha, P. Seetharamulu, K. Shanthi, S. Narayanan, K. S. R. Rao, *J. Mol. Catal. A. Chem.*, **2007**, 273, 244-249.
- ¹⁰⁰ E. G. Galeener, *Phys. Rev. B*, **1979**, 19, 4292.
- ¹⁰¹ E. S. Park, H. W. Ro, C. V. Nguyen, R. L. Jaffe, D. Y. Yoon, *Chem. Mater.*, **2008**, 20, 1548.
- ¹⁰² J. F. Brown, L. H. Vogt, P. I. Prescott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1120.
- ¹⁰³ G. Leonfanti, M. Padovan, G. Tozzola, B. Venturelli, *Catal. Today*, **1998**, 41, 207.
- ¹⁰⁴ B. M. De Witte, D. Commers, J. B. Uytterhoeven, *J. Non-Cryst. Solids*, **1996**, 202, 35.
- ¹⁰⁵ R. H. Glaser, G. L. Wilkes, C. E. Bronnimann, *J. Non-Cryst. Solids*, **1989**, 113, 73.
- ¹⁰⁶ Y. Sugahara, S. Okada, S. Sato, K. Kuroda, C. Kato, *J. Non-Cryst. Solids*, **1994**, 167, 21.
- ¹⁰⁷ H. Nouredini, X. Gao, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **2007**, 41, 31.
- ¹⁰⁸ R. Narayanan, C. Tabor, M. A. El-Sayed, *Top. Catal.*, **2008**, 48, 60-74.
- ¹⁰⁹ K. Köhler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 622.
- ¹¹⁰ A. Fidalgo, R. Ciriminna, L. M. Ilharco, M. Pagliaro, *Chem. Mater.*, **2005**, 17, 6686.
- ¹¹¹ R. Ciriminna, L.M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini, M. Pagliaro, *Soft. Matter.*, **2005**, 1, 231.
- ¹¹² N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.
- ¹¹³ A. Herath and N. D. P. Cosford, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5182-5185.
- ¹¹⁴ C. Barnard, *Platinum Met. Rev.*, **2008**, 52, 38.
- ¹¹⁵ C. E. Garrett and K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 889.
- ¹¹⁶ Á. Molnár, A. Papp, K. Miklós and P. Forgo, *Chem. Commun.*, **2003**, 2626.
- ¹¹⁷ C. M. Crudden, M. Sateesh and R. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10045.
- ¹¹⁸ A. Papp, G. Galbács and Á. Molnár, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7725.
- ¹¹⁹ M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano and P. Demma Carà, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 1, 736-739.
- ¹²⁰ Si-Pd-1 (Pd loading = 0.05 mmol/g; Surface area 545 m²/g; average pore size = 70 Å) and Si-Pd-2 (Pd loading = 0.1 mmol/g; Surface area 585 m²/g; average pore size = 52 Å).
- ¹²¹ N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2005**, 2881-2902.
- ¹²² J.-S. Chen, A. N. Vasiliev, A. P. Panarello and J. G. Khinast, *Appl. Catal. A*, **2007**, 325, 76-86.
- ¹²³ R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
- ¹²⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
- ¹²⁵ Á. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251-2320.
- ¹²⁶ M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, 6, 215-218.
- ¹²⁷ M. B. Thathagar, G. Rothenberg, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 111-115.
- ¹²⁸ C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889-900.
- ¹²⁹ V. Pandarus, G. Gingras, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, 16, 117-122.

-
- ¹³⁰ N. Kim, M. S. Kwon, C. M. Park, J. Park, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057–7059.
- ¹³¹ M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165–4169.
- ¹³² R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini and M. Pagliaro, *Soft Matter*, **2005**, *1*, 231.
- ¹³³ M. T. Reetz and J. G. de Vries, *Chem. Commun.*, **2004**, 1559.
- ¹³⁴ B. Kamm, P. R. Gruber and M. Kamm, *Biorefineries -Industrial Processes and Products*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- ¹³⁵ a) http://finanza-mercati.ilsole24ore.com/quotazione-petrolio-brent-wti/prezzo.php?refresh_ce; b) <http://oil-price.net/index.php?lang=it>
- ¹³⁶ R. Rinaldi, F. Schüth, *Energy Environ. Sci.*, **2009**, *2*, 610–626
- ¹³⁷ G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, ed. G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, vol. 1, p. V.
- ¹³⁸ C. Judson King, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim, **2007**, electronic version, DOI: 10.1002/14356007.b03_01.
- ¹³⁹ D. J. Cole-Hamilton, *Science*, **2003**, *299*, 1702.
- ¹⁴⁰ A. Corma and H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1391.
- ¹⁴¹ W. Tischer and F. Wedekind, *Top. Curr. Chem.*, **1999**, *200*, 95.
- ¹⁴² L. T. Fan, M. M. Gharpuray and Y.-H. Lee, *Cellulose hydrolysis*, Springer Verlag, Berlin, **1987**.
- ¹⁴³ G. Centi and R. A. van Santen, *Catalysis for renewables: from feedstock to energy production*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- ¹⁴⁴ D. L. Klass, *Biomass for renewable energy, fuels, and chemicals*, Academic Press, San Diego, **1998**.
- ¹⁴⁵ a) Z. Strassberger, S. Tanase and G. Rothenberg, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5246-5249; b) S. Van de Vyver, L. Peng, J. Geboers, H. Schepers, F. de Clippel, C. J. Gomme, B. Goderis, P. A. Jacobs and B. F. Sels, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1560-1563; c) A. Takagaki, C. Tagusagawa and K. Domen, *Chem. Commun.*, **2008**, 5363-5365; d) P. L. Dhepe and A. Fukuoka, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 969-975; e) A. Fukuoka and P. L. Dhepe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5161-5163; f) A. Fukuoka and P. L. Dhepe, *Chemical Record*, **2009**, *9*, 224-235; g) T. Minowa, F. Zhen and T. Ogi, *J. Supercrit. Fluids*, **1998**, *13*, 253-259; h) A. Onda, T. Ochi and K. Yanagisawa, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 1033-1037; i) R. Palkovits, K. Tajvidi, J. Procelewska, R. Rinaldi and A. Ruppert, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 972-978; j) J. Pang, A. Wang, M. Zheng and T. Zhang, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6935-6937; k) R. Rinaldi, R. Palkovits and F. Schueth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8047-8050; l) R. Rinaldi and F. Schueth, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 1096-1107; m) S. Suganuma, K. Nakajima, M. Kitano, D. Yamaguchi, H. Kato, S. Hayashi and M. Hara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12787-12793; n) N. Villandier and A. Corma, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4408-4410; o) G. W. Huber, S. Iborra and A. Corma, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4044-4098; p) A. Corma, O. de la Torre and M. Renz, *Energy &*

-
- Environ. Sci.*, **2012**, *5*, 6328-6344; q) P. Gallezot, *Catal. Today*, **2011**, *167*, 31-36; r) A. Corma, S. Iborra and A. Velty, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2411-2502; s) J. C. Serrano-Ruiz, D. J. Braden, R. M. West and J. A. Dumesic, *Appl. Catal. B*, **2010**, *100*, 184-189; t) D. M. Alonso, J. Q. Bond and J. A. Dumesic, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1493-1513; u) M. Rose and R. Palkovits, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, 1299-1311; v) M. Hara, *Energy Environ. Sci.*, **2010**, *3*, 601-607.
- ¹⁴⁶ a) B. T. Kusema, G. Hilmann, P. Maki-Arvela, S. Willfor, B. Holmbom, T. Salmi and D. Y. Murzin, *Catal. Lett.*, **2011**, *141*, 408-412; b) P. Mäki-Arvela, T. Salmi, B. Holmbom, S. Willför and D. Y. Murzin, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5638-5666; c) R. Sahu and P. L. Dhepe, *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 751-761; d) P. L. Dhepe and R. Sahu, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2153-2156; e) E. I. Guerbuez, S. G. Wettstein and J. A. Dumesic, *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 383-387; f) C. Li, M. Zheng, A. Wang and T. Zhang, *Energy Environ. Sci.*, **2012**, *5*, 6383-6390; g) E. S. Kim, S. Liu, M. M. Abu-Omar and N. S. Mosier, *Energ Fuel*, **2012**, *26*, 1298-1304; h) R. Xing, W. Qi and G. W. Huber, *Energy Environ. Sci.*, **2011**, *4*, 2193-2205; i) Y. Ogaki, Y. Shinozuka, T. Hara, N. Ichikuni and S. Shimazu, *Catal. Today*, **2011**, *164*, 415-418; j) R. Xing, A. V. Subrahmanyam, H. Olcay, W. Qi, G. P. van Walsum, H. Pendse and G. W. Huber, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1933-1946
- ¹⁴⁷ K. Wilson, D. J. Adams, G. Rothenberg and J. H. Clark, *J.Mol. Catal*, **2000**, *159*, 309-314.
- ¹⁴⁸ N.R. Shiju, G. Rothenberg and D. R. Brown, *Top. Catal.*, **2010**, *53*, 1217-1223.
- ¹⁴⁹ E. Andrijanto, E. A. Dawson and D. R. Brown, *Appl. Catal. B*, **2012**, *115-116*, 261-268.
- ¹⁵⁰ R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini and M. Pagliaro, *Soft Matter*, **2005**, *1*, 231-237.
- ¹⁵¹ M. Bandyopadhyay, N. R. Shiju and D. R. Brown, *Catal. Commun.*, **2010**, *11*, 660-664.
- ¹⁵² N. R. Shiju, M. AnilKumar, W. F. Hoelderich and D. R. Brown, *J. Phys. Chem. C*, **2009**, *113*, 7735-7742.
- ¹⁵³ E. Cano-Serrano, G. Blanco-Brieva, J. M. Campos-Martin, J. L. Fierro, *Langmuir* **2003**, *19*, 7621-7627.
- ¹⁵⁴ C. Caro, K. Thirunavukkarasu, M. Anil Kumar, N. R. Shiju, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1327-1336.
- ¹⁵⁵ US Department of Energy, Top Value Added *Chemicals* from Biomass, Volume 1, Results of *Screening* for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas, **2004**, Report NREL/TP-510-355532.
- ¹⁵⁶ Market Publishers, Butyl Levulinate (CAS 2052-15-5) Market Research Report **2013**, London: **2013**.
- ¹⁵⁷ China is the biggest supplier of furfural in the global market, accounting for 80% of global capacity and 72% of world consumption. The other major commercial producer is Sasol in South Africa. For detailed information, see the market report: *HIS Chemicals, Furfural*, August **2011**.

-
- <http://www.ihs.com/products/chemical/planning/ceh/furfural.aspx>
- ¹⁵⁸ B. P. Tracy, *mBio* **2012**, 3, no. 6 e00518-12.
- ¹⁵⁹ K. J. Zeitsch, *The Chemistry and Technology of Furfuryl Alcol and its Many By-Products*, Elsevier, Amsterdam, **2000**.
- ¹⁶⁰ a) R. H. L. Hilford, K. R. Dagensam, US Patent 2.735.665, **1956**; b) C. C. Hsu, D. W. Chasar, US Patent 4.236.021, 1980; B. Capai, G. Lartigau, US Patent 5.175.358, **1992**.
- ¹⁶¹ Z. Zhang, K. Dong, Z. K. Zhao, *ChemSusChem* **2011**, 4, 112-118.
- ¹⁶² T. Okuhara, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3641-3666.
- ¹⁶³ G. S. Nair, E. Adrijanto, A. Alsalme, I. V. Kozhevnikov, D. J. Cooke, D. R. Brown and N. R. Shiju, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1173-1179.
- ¹⁶⁴ J. A. Melero, G. Vicente, G. Morales, M. Paniagua, J. M. Moreno, R. Roldán, A. Ezquerro, C. Pérez, *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, 346, 44–51.
- ¹⁶⁵ J. A. Melero, G. D. Stucky, R. van Grieken, G. Morales, *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 1664-1670.
- ¹⁶⁶ R. Ciriminna, G. Palmisano, M. Pagliaro, *Chem. Record* **2010**, 10, 17-28.
- ¹⁶⁷ a) L. Pranger, R. Tannenbaum, *Macromolecules* **2008**, 41, 8682 –8687; b) A. Mija, P. Navard, C. Peiti, D. Babor, N. Guigo, *Eur. Polym. J.* **2010**, 46, 1380 –1387.
- ¹⁶⁸ C. C. Chen, S. Cheng, L. Y. Jang, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2008**, 109, 258-270.
- ¹⁶⁹ X. Shi, Y. Wu, H. Yi, G. Rui, P. Li, M. Yang and G. Wang, *Energies* **2011**, 4, 669-684.
- ¹⁷⁰ D. Margolese, J. A. Melero, S. C. Christiansen, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Chem. Mater.* **1999**, 11, 2148.
- ¹⁷¹ X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 455.

Pubblicazioni

Catalysis with Doped Sol-Gel Silicates

Rosaria Ciriminna,^a Piera Demma Carà,^b Marzia Sciortino,^b and Mario Pagliaro^{a,*}

^a Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo PA, Italy

Fax: (+39)-091-680-9247; e-mail: mario.pagliaro@cnr.it

^b Dipartimento di Ingegneria e Tecnologie Agro Forestali, Università degli Studi, viale delle Scienze 13, 90128 Palermo, Italy.

Received: September 24, 2010; Revised: December 21, 2010; Published online: March 16, 2011

This paper is dedicated with affection to Professor Laura M. Ilharco for many years of fruitful collaboration, and for all she has done at the Instituto Superior Técnico de Lisboa for the progress of sol-gel science and technology.

Abstract: Silicates doped with catalytic species have only been slowly adopted by the fine chemicals and pharmaceutical industries, in spite of their remarkable and unique properties such as pronounced physical and chemical stability; high (enantio)selective activity and ease of materials production and application. This is now changing thanks to stricter safety regulations and to concomitant success of the first commercial catalysts. In this account we tell the story of these materials and identify some deficiencies in the innovation process that may serve as lesson in guiding the future management of innovation in these relevant industries.

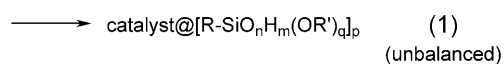
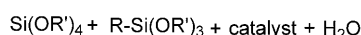
1 Introduction

- 2 Sol-Gel Silicate Catalysts: An Emerging Technology
- 3 Amorphous Silicates vs. Polymers and Periodic Silicates
- 4 New Catalyst for the Selective Oxidation of Alcohols
- 5 Entrapped Pd Catalysts for Carbon-Carbon Bond Formation
- 6 Economic Insights
- 7 Outlook and Conclusions

Keywords: fine chemistry; heterogeneous catalysis; organically modified silica (ORMOSIL); sol-gel chemistry; xerogels

1 Introduction

The first physically entrapped organometallic catalysts in a sol-gel silica matrix (Rh, Pt and Co ammonium ion pairs for hydrogen transfer catalysis) were described by Avnir and co-workers in 1993.^[1] Generally obtained by sol-gel physical or chemical encapsulation of the active species in the inner porosity of an organosilica matrix [Eq. (1), which illustrates the essential Si-R bond in the organosilica product], these materials remained a chemical curiosity for the whole 1995–2005 decade in spite of their impressive level of performance.^[2]



The catalytic material thereby obtained is a new *chemical system* with new and usually enhanced chemical and physical properties, exactly in the same sense for which, in systems theory,^[3] the properties of a system encompass and go beyond the properties of the comprising elements.

Getting back to the activity of these chemical systems, apparently not even their selective activities higher than those in solution,^[4] enantioselective catalysis with insoluble organometallic complexes in water,^[5] highly efficient asymmetric epoxidation of alkenes,^[6] high-yield aerobic oxidations in carbon dioxide,^[7] selective hydrogenations,^[8] and asymmetric syntheses with enhanced enantioselectivity^[9] and with full recovery of the precious catalyst, were sufficient to cause their adoption by the pharmaceutical and fine chemicals industries. Thus, for years, lipases entrapped in organically modified silicates (ORMOSIL) as discovered by Reetz in 1995^[10] were the only sol-gel catalysts available on the market thanks to the 10-fold improvement in activity upon encapsulation and

Piera Demma Carà is currently a PhD student in sustainable technologies at the University of Palermo's Itaf Department. Her work, carried out also at Palermo's CNR Institute of nanostructured materials, aims at the development of new heterogeneous sol-gel Pd catalysts for cross-coupling reactions. In 2009 she spent a 6-months internship at Québec City's Silicycle Inc.



Marzia Sciortino is currently completing her PhD in sustainable technologies at the University of Palermo's Itaf Department. Her work, carried out also at Palermo's CNR Institute of nanostructured materials, aims at the development of new silica-based microparticles for catalytic and cosmetic applications. In 2009 she was at Southern Illinois University (Carbondale, USA) working in the laboratories of Professor Bakul Dave.



Rosaria Ciriminna is a research chemist at Palermo's CNR Institute of nanostructured materials. Her interests span from catalysis and green chemistry, to natural products sol-gel materials and supercritical carbon dioxide as alternative reaction solvent. Her work has resulted in numerous achievements, including more than 60 research papers on these topics and the recent commercialization of a Ru-based hybrid sol-gel catalyst for highly selective aerobic oxidations.



Mario Pagliaro is a research chemist at Italy's CNR based in Palermo and the head of Sicily's Photovoltaics Research Pole where he teaches new energy technologies. His research interests are in materials chemistry, sustainability, science methodology and management. Mario is the author of a large body of research papers as well as of scientific and management books. He regularly organizes conferences and gives courses, seminars and tutorials on the topics of his research. In 2009 he chaired the highly successful 10th edition of FIGIPAS Meeting in Inorganic Chemistry held in Palermo.



to Fluka, the company which commercialized these hybrid bio-glasses shortly after discovery.

Today, the pharmaceutical industry is among the world's largest industries with a global market expected to exceed \$ 825 billion in 2010.^[11] The industry certainly plays a central role in maintaining our health,^[12] but it does so generally by producing between 25 and 100 kg or more of waste for every kilogram of active pharmaceutical ingredient (API) manufactured. For comparison, the petrochemicals sector produces 0.1 kg of waste for every kilogram of product.^[13] API molecular structures are generally complex, the syntheses are lengthy, and patient safety demands very high purity. Waste is generally made up of large amounts of solvent, metals, acids, bases and other reactants that are employed in the typical consecutive reaction and purification steps of homogeneous syntheses, including large amounts of purification media such as silica gels.

Of course, commercial volumes of drugs are relatively low, with an annual production between 1,000

to 1 million kg per compound, compared with basic chemicals that are produced in billions of kilograms per year. Nevertheless, even at a nominal disposal cost of \$1 per kg, the potential savings just in waste avoidance are significant (in the range of \$ 500 million to 2 billion per year).^[13]

How can we then achieve the same end product using a different set of inputs and reactions such that we eliminate waste from the process? By developing new, effective *solid* catalysts allowing the elimination of the separation step of the catalyst from the reaction mixture, to recover the costly catalyst, and to conduct consecutive conversions in one-pot with no lengthy intermediate separation steps.^[14]

In 2004, some of us published an account^[2] aimed to show the large applicative potential of catalysis by sol-gel doped materials. Shortly afterwards, we investigated the structural origins of the superior performance of these solids^[15] and then, almost concomitantly, the first sol-gel catalysts for the fine chemicals industry were commercialized.^[16] Yet, their potential

in terms of benefits to industry and the environment remains far from being fulfilled. In this report we critically assess the state of a field that has evolved into a well established sector of chemical research, also at the industrial level, with forthcoming applications also in the biofuel industry.^[17] We use two examples to show the advanced level of the technology and conclude the review with an analysis putting the technology in the context of contemporary fine chemicals business.

2 Sol-Gel Silicate Catalysts: An Emerging Technology

Catalysis with doped sol-gel silicates is an emerging technology. Out of the 1526 papers dealing with silica-based catalysts in the Boolean search using a scientific database,^[18] it is interesting to notice that 692 articles were published in the last five years (2005–June 2010) pointing to an increasing interest in the scientific community. Remarkably, only 30 papers were published dealing with sol-gel catalytic ORMOSILs (Figure 1), despite the fact that these materials were profitably marketed by Fluka as early as 1995. In contrast to these figures, the number of papers dealing with catalytic periodic mesoporous silica exceeds 2,300.

In principle, efficient catalysis over doped silicates replacing both catalytic or stoichiometric homogeneous conversions with solid-state syntheses offers a solution to most problems encountered in pharmaceutical syntheses. SiO₂ is an optimal commercial support

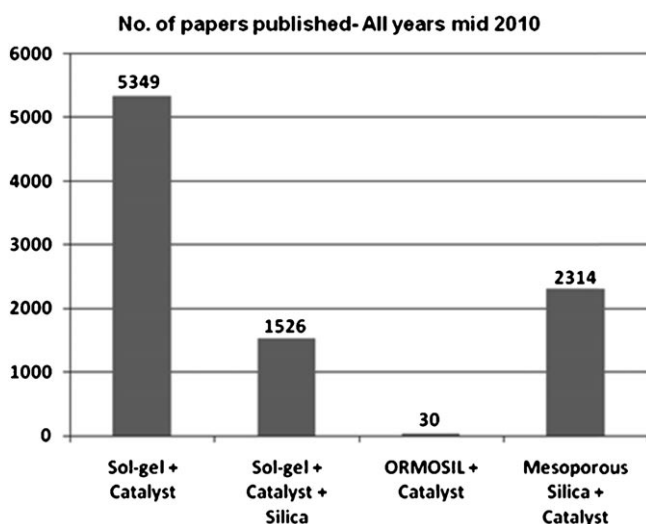


Figure 1. Number of papers published related to sol-gel catalyst. The keywords used for the Boolean search are shown in the abscissa axis. [Date range: All years to June 20, 2010; Source: Scopus.]

for industrial syntheses, thanks to its stability towards harsh conditions, low swelling, accurate loading, fast kinetics, easy filtration, and high mechanical and thermal stability (Table 1).

By further applying the “green chemistry” principles^[19] to redesign existing manufacturing processes companies are provided with a double economic benefit because more of the raw materials they purchase end up in the products *and* less waste needs to be disposed of. Yet, until the early 2000s not only heterogeneous but also homogeneous catalysts in the fine chemicals industry were notable, if at all, for their absence.^[20]

The reason for this absence was mostly rooted in the fact that this industry is a product (and not a process) oriented business, namely it focuses on the development of new products to maximize revenues in the time span in which exclusive royalties are granted by patented innovation.^[21]

Current economic hypercompetition, however, and ever stricter safety regulations (Table 2),^[22] are causing a radical change in the fine chemical industry and its main customers, namely the pharmaceutical and cosmetic companies.

Efficient solid catalysts for clean, high-yield organic syntheses are now in demand. This, in practice, excludes traditional heterogeneous catalysts that for decades have been prepared by surface heterogenization

Table 1. Advantages of using silica as catalyst support.

Fast kinetics	Silica is surface functionalized and reacts much faster than conventional polymer-bound reagents where the reaction is slowed by the rate of diffusion through the polymer and can be slowed further by the polymer's ability to swell.
Versatility	Silica works under a wide range of conditions: in all solvents, organic and aqueous. It has a high thermal stability and can be used in microwave applications.
Ease of use	Unlike polymer, silica is easy to weigh and handle with no static issues and is easily amenable to automation. It is mechanically stable, works in any format and is easily scaled. It requires little or no washing because it does not swell in any solvent.

Table 2. Limits in metal residue levels in drug products.^[a]

Metal	Concentration (ppm)	
	Oral	Parenteral
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2

^[a] Source: European Agency for Evaluation of Medicinal Products.

reactions in which one organic or inorganic polymer is mixed with a solution of a catalyst precursor. Such derivatization of a material's surface leaves the anchored catalytic molecules unprotected at the material pore's surface. As a consequence, commonly observed results are reduced catalytic activity, slower reaction rates due to transport limitations, lack of accessibility of the active sites, and leaching of the supported species.

Starting in the late 1990s, new academic research in heterogeneous catalysis for fine chemicals, often financed by industry, underwent a renaissance.^[23] Periodic mesoporous organosilicas (PMOs) doped with organometallic species;^[24] polyurea encapsulated metal catalysts,^[25] heteropoly acids-anchored chiral catalysts^[26] and high molecular weight functionalized resins^[27] are just a few representative outcomes of these efforts mainly carried out since the late 1990s. Sol-gel silicates doped with entrapped catalysts are another.

3 Amorphous Silicates vs. Polymers and Periodic Silicates

Sol-gel organosilica glasses are chemical sponges that adsorb and concentrate reactants at their inner surface.^[28] They encompass the advantages offered by inorganic and organic (polymer) materials used for decades as supports in heterogeneous catalysis, and go beyond the limitations of said materials that have limited applications. Hence, in contrast to zeolites and to PMOs, amorphous silicates show a *distribution* of porosity which does not restrict the scope of application of sol-gel catalysts to substrates under a threshold molecular size, and allow us even to surpass the severe mass transfer limitations posed by narrow micropores (pore size <2 nm) in the liquid-phase synthesis of fine chemicals.

On the other hand, whereas flexible organic networks such as those of resins are often unstable giving rise to catalyst leaching,^[29] sol-gel silicates share the high mechanical and chemical stability of glass. Furthermore, the sol-gel entrapment takes place in the inner porosity where the catalyst is protected and stabilized.

As mentioned above, when catalyst molecules are adsorbed at the external surface of polymers as well as of silica gel, they are partly exposed and unprotected. Hence, for example, the highly active organocatalyst TEMPO entrapped in an ORMOSIL matrix entirely retains its oxidation activity (Figure 2),^[30] while it progressively loses activity when tethered at the external surface of commercial silica gel.^[31]

The underlying concept common to all applications of catalytic sol-gel glasses is unique.^[32] A mobile and

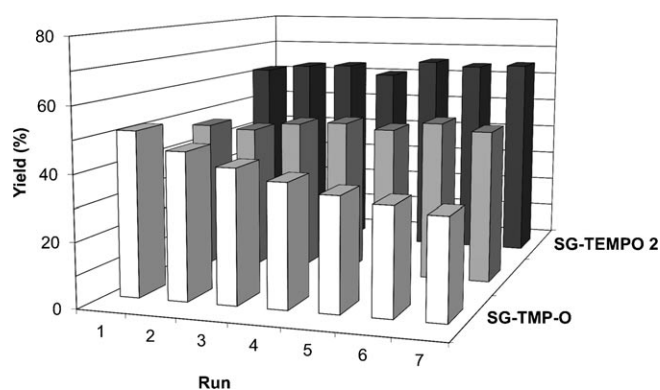


Figure 2. Yields in the Montanari–Anelli oxidation of 1-nonanol to give nonanal in the presence of silica-supported TEMPO (SG-TMP-O, *front row*), and of sol-gel ormosils doped with TEMPO [SG-TEMPO-1 is 25% and SG-TEMPO-2 is 100% methylated (*middle and back rows*, respectively)]. (Reproduced from ref.^[30], with permission).

a stationary component penetrate each other at the molecular level with the catalytic species being well-defined, highly mobile and homogeneously distributed within the inner porosity of a chemically and thermally inert network, thus combining the advantages of homogeneous (high selective activity and reproducibility) and heterogeneous (stabilization and easy separation and recovery of the catalyst) catalysis.

Such as in the case of periodic mesoporous organosilicas (PMOs, pore size 2–50 nm)^[33] in which organometallic species are immobilized at the inner walls of mesoporous silica affording single-site solid catalysts,^[24] spatial confinement governs the performance of sol-gel entrapped catalysts. However, it is not only the ease with which the pore diameter of these solids may be readily controlled that confers upon them such attractive opportunities.

ORMOSILs (Scheme 1) doped with catalytic species, for example, enable heterogeneous conversions that are *more* selective and active than with conventional homogeneous catalyses. For example, the versatile aerobic oxidation catalyst TPAP (tetra-*n*-propylammonium perruthenate) entrapped in partially hydrophobized silica xerogel becomes *more* active than the homogeneous catalyst dissolved in toluene (Figure 3).^[4]

In these nanohybrid glasses the alkyl-alkoxide precursor has a crucial role on the structure and catalytic properties of hybrid sol-gel catalysts, by affecting the mobility of the entrapped dopant.^[34] In detail, the important factors affording optimal catalytic performance are two: predominance of six-membered siloxane rings (above 80% alkylation) and a low hydrophilicity-lipophilicity balance (HLB). Other relevant parameters of the sol-gel process such as the amount of co-solvent and the water/Si alkoxide ratio (to promote hydrolysis) can be controlled independently to



Scheme 1. Organically modified silica are sol-gel hybrid organic-inorganic material. Sol-gel process: hydrolysis and co-polycondensation.

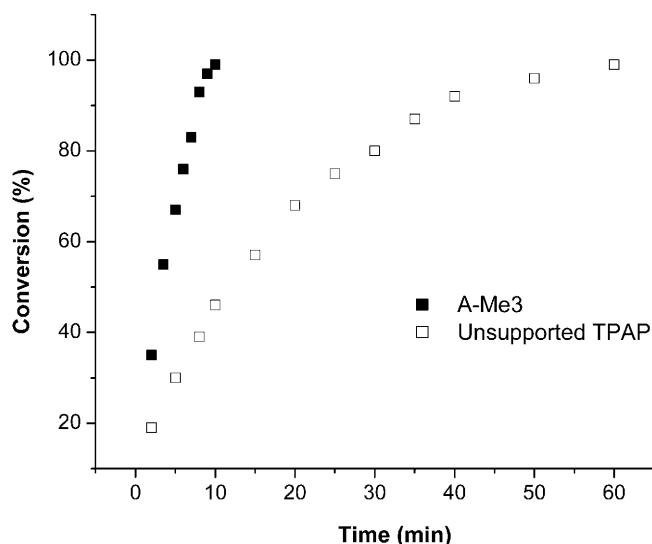


Figure 3. Oxidation kinetics in the aerobic conversion of benzyl alcohol to benzaldehyde in toluene mediated by 10 mol% TPAP encapsulated in the sol-gel hydrophobic matrix **A-Me3** (■) and unsupported (□). (Reproduced from ref.^[4], with permission).

optimize the performance of the resulting catalyst, affording a true control and tailoring of the chemical and physical properties of sol-gel molecular catalysts.^[15]

4 New Catalyst for the Selective Oxidation of Alcohols

SiliaCat TEMPO (Table 3) is a commercial solid catalyst that can efficiently be used in the selective oxidation of alcohols to carbonyl compounds. We have described elsewhere^[35] its structure and preparation along with the large applicative potential of this material due to its high activity, reusability, selectivity towards the oxidation of alcohols into aldehydes/ketones, and its capacity to carry out the oxidation in either organic solvents or water.

In brief, the catalyst can smoothly afford high yields of aldehydes (Table 4) under extremely mild conditions (0 °C) in a biphasic water/solvent mixture (Scheme 2), with full recovery and recycle of the cata-

Table 3. SiliaCat TEMPO characteristics. (Reproduced from ref.^[35], with permission).

Accurate loading: 0.8–0.9 mmol g ⁻¹
High reactivity and TON
Leach-resistant & reusable
Air stable, inert conditions not needed
Does not require activation prior to use
No swelling, solvent independency
Easy purification (filtration)

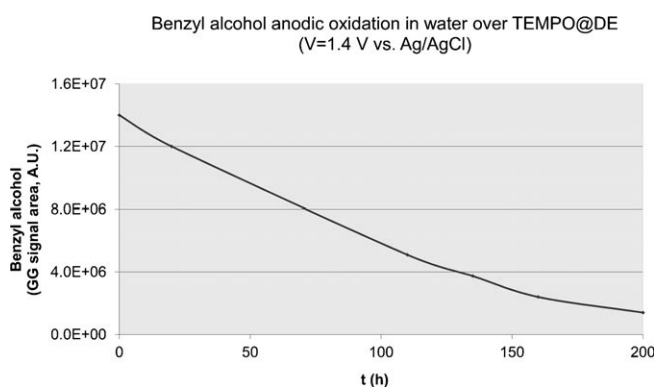


Figure 4. Benzyl alcohol oxidation in water mediated by the electrode TEMPO@DE ($V = 1.4$ V vs. Ag/AgCl). (Reproduced from ref.^[39], with permission).

lyst at the end of the reaction and without the serious drawbacks in terms of selectivity, metallic wastes, safety and harsh conditions posed by older processes used for this fundamental transformation (Scheme 3).

Indeed, the oxidation of primary and secondary alcohols is one of the main transformations in organic chemistry, that is widely employed in the pharmaceutical and cosmetic industry for the synthesis of drugs and fragrances. Yet, as recently remarked with surprise by Sheldon,^[36] the three most popular oxidants used by Pfizer's medicinal chemists to oxidize alcohols to aldehydes identified in a 2008 publication^[38] were the Dess–Martin periodinane (explosive and very expensive), the Swern reagent (evil-smelling and generating toxic by-products) and TPAP in a stoichiometric amount (extremely expensive).

Table 5 shows the high TON (turnover number) achievable with this material in the oxidation protocol of Scheme 2, while Table 6 displays the remarkable

Table 4. Oxidation of alcohol substrates with SiliaCat TEMPO. (Reproduced from ref.^[35], with permission).

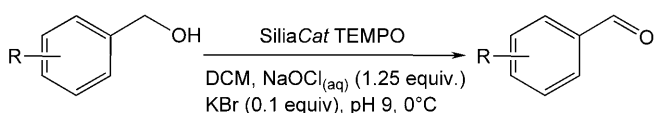
Entry	Substrate (R)	Si-TEMPO (mol%)	Time [min]	Conversion ^[a] [%]
1	4-NO ₂	0.2	60	49
			90	74
2	4-NO ₂	0.4	60	89
			90	98
3	4-MeO	0.4	60	36
			90	36
4	4-MeO	0.4	60	79 ^[b]
5	4Cl	0.4	60	70
			90	95
6	3-phenyl-1-propanol	0.4	60	97
7	1-phenyl-1-propanol	0.4	180	95 ^[c]
8	3-NO ₂	0.4	90	100
9	3-MeO	7.8	16 h	96 ^[d]
10	4-MeO	8.2	16 h	99 ^[d]
11	piperonal	10	20 h	100 ^[d]

^[a] Conversion (%) determined by GC/MS.

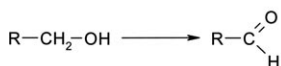
^[b] 0.05 equiv. of Aliquat 336 were used as phase-transfer agent.

^[c] Conversion [%] determined by ¹H NMR (300 MHz).

^[d] Reaction conditions: I₂ (1.8 equiv.), aqueous NaHCO₃, pH 8, toluene, 22 °C.

**Scheme 2.** Production of benzaldehyde over SiliaCat TEMPO.

Oxidation of alcohols into aldehydes



Stoichiometric reactions

Collins or Sarret reagent : CrO₃/pyridine

Corey reagent : CrO₃/pyridine/HCl (PCC)

Swern : oxalyl chloride/DMSO

Corey-Kim : DiMethylSulfide/N-Chloro-Succinimide

Dess-Martin periodinane (DMP)

Others : SO₃/pyridine, KMnO₄, MnO₂, RuO₄

Catalytic dehydrogenation

Copper chromite (gas phase, high temperatures)

Others : Ni Raney, Pd(OAc)₂...

**Scheme 3.** Traditional oxidation processes employed in industry to obtain fragrances generally made use hazardous and toxic reactants.

stability in performance of the catalyst, that could be reused with practically no loss in activity in all 10 consecutive reaction runs in which it was employed in very small amount (1 mol%).^[38]

So advanced is the level of the technology that the same reaction can be carried out in water with *no chemical primary oxidant* by applying only a small voltage to a benzyl alcohol solution, and using as catalyst a sol-gel molecular electrode made of organosili-

Table 5. Results for reaction in Scheme 2 with different amounts of SiliaCat TEMPO. (Reproduced from ref.^[38], with permission).

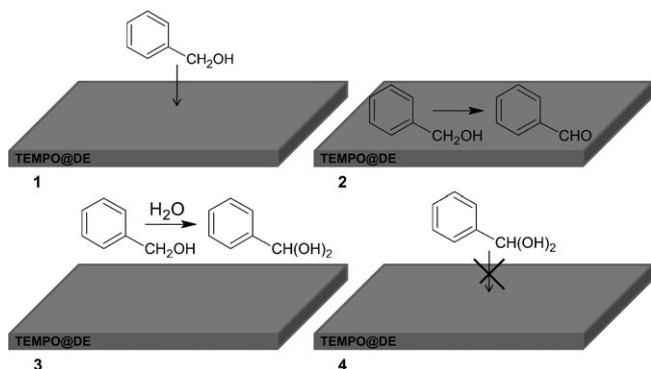
Entry	mol%	Time	Yield	Si
1	0.1	1 h	95%	–
2	0.02	2 h	96%	–
3	0.02	3 h	100%	2 ppm
4	0.01	2 h	83%	3 ppm
5	0.01	3 h	95%	1.6 ppm
6	0.01	4 h	96.5%	1.5 ppm

Table 6. Results of consecutive reaction runs in Scheme 2 with 1 mol% SiliaCat TEMPO. (Reproduced from ref.^[38], with permission).

Recycle	Time	Yield
1st	30 min	100%
2nd	30 min	100%
3rd	30 min	100%
4th	30 min	100%
5th	30 min	100%
6th	30 min	100%
7th	30/60 min	88/96%
8th	30/60 min	95/100%
9th	30/60 min	97/100%
10th	30/60 min	90/100%

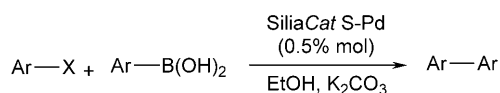
ca doped with the nitroxyl radical TEMPO electrodeposited on the surface of an ITO-coated glass (Figure 4).^[39]

All the aldehyde formed separates from the reactant solution due to its low water solubility, and no



Scheme 4. Alcohols are oxidized at the inner surface of TEMPO@DE (1→2) but not so the hydrophilic hydrated aldehydes (3→4) which cannot enter the pores due to the HLB of the material (see text). (Reproduced from ref.^[39], with permission).

over-oxidation to benzoic acid takes place thanks to the hydrophobicity of the ORMOSIL surface which prevents diffusion of the hydrated aldehyde molecules (*gem*-diol, Scheme 4).



Scheme 5. Suzuki coupling using SiliaCat S-Pd.

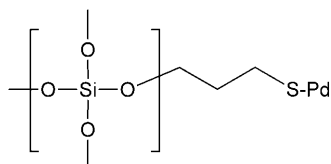


Figure 5. With applications in Suzuki and Sonogashira reactions, typical SiliaCat S-Pd particulates have a 0.3–0.4 mmol g⁻¹ load and particle size 63–150 μm. (Reproduced from ref.^[40], with permission).

Such an electrochemical synthesis in water starting from benzyl alcohol is highly desirable for the fragrance and pharmaceutical industries where this aromatic aldehyde (obtained by as a by-product in the oxidation of toluene) is employed in large amounts as an intermediate in the manufacture of flavours, perfumery and pharmaceuticals.

5 Entrapped Pd Catalysts for Carbon-Carbon Bond Formation

Two new catalysts of the SiliaCat series doped with Pd are now commercially available for Sonogashira and Suzuki coupling reactions (Scheme 5).^[40] Hence, for example, the material SiliaCat S-Pd (Figure 5) affords high yields of coupled reaction products with different substrates, including deactivated ones such as in entry 2 in Table 7.

Palladium-catalyzed Suzuki^[41] and Sonogashira^[42] cross-coupling reactions are powerful methods for carbon-carbon bond formation, and are widely employed in fine chemicals syntheses. In general, a homogeneous palladium catalyst and a ligand are required for these reactions. In the former case, the reaction that has become a standard method takes place between a phenylboronic acid and vinyl or aryl halides; whereas in the Sonogashira coupling reaction, carbon-carbon bond formation occurs on reacting terminal alkynes with aryl or vinyl halides. In both cases, the reaction is catalyzed by Pd(0) formed *in situ* and the presence of a base is required to neutralize the hydrogen halide produced as the by-product.

However, cross-coupling reactions with homogeneous palladium have several shortcomings such as limited reusability, which impacts cost and palladium contamination in the product. Removing residual palladium provides a challenging task for chemists in the pharmaceutical industry to reduce its content to a

Table 7. SiliaCat S-Pd Suzuki coupling. (Reproduced from ref.^[40], with permission).

Aryl halide	Boronic acid	Time	Product	Yield
		1 h		97%
		16 h		95%
		1 h		98%
		2 h		97%
		2 h		88%

level that meets the demanding requirements of drug regulators. Indeed, despite commercial success, Suzuki coupling still poses many challenges. For example, catalyst costs remain high with some of the newer, more active catalysts being too expensive.^[43] Clearly, the use of heterogeneous catalysis, enabling straightforward recovery and reuse of the catalyst from the reaction mixture by simple filtration is highly desirable and a major objective of many research efforts.

Indeed two major commercial heterogeneous catalysts have been lately introduced for Suzuki coupling reactions: the *PdEnCat*^[44] catalyst made of Pd encapsulated in a polyurea framework, and *Pd-Smopex-III*^[45] made of a metal-scavenging styryl thiol-grafted polyolefin fiber treated with palladium acetate. Table 8 and Table 9 show that *SiliaCat* S-Pd employed in the Suzuki and Sonogashira coupling reactions of

Table 8. Comparative test in Suzuki coupling using *SiliaCat*® S-Pd and other commercial catalysts (Reproduced from ref.^[40], with permission).

Catalyst	Time	Conversion	Yield
<i>SiliaCat</i> S-Pd	1 h	100%	98%
Pd(OAc) ₂	1 h	100%	98%
Pd EnCat	1 h	50%	–
Pd FibreCat	1 h	30%	–

Table 9. Comparative test in Sonogashira coupling using *SiliaCat*® S-Pd and other commercial catalysts (Reproduced from Ref.^[40], with permission).

Catalyst	Time	Conversion
<i>SiliaCat</i> S-Pd	4 h	100%
Pd(OAc) ₂	4 h	70%
Pd EnCat	4 h	72%
Pd FibreCat	4 h	66%

Scheme 6 and Scheme 7 is considerably more reactive than other commercial supported catalysts.^[41]

6 Economic Insights

Nanochemistry technologies are slowly reaching the market place as innovative functional materials.^[46] As put by Hilarius, the major business trap of chemistry-enabled nanotechnologies is the low market volume of the products (Figure 6).^[47] In other words, the global market for nanomaterials is orders of magnitude smaller than for common chemicals. Catalytic sol-gel silicates for fine chemicals are no exception. All value creation resides in the application whereas

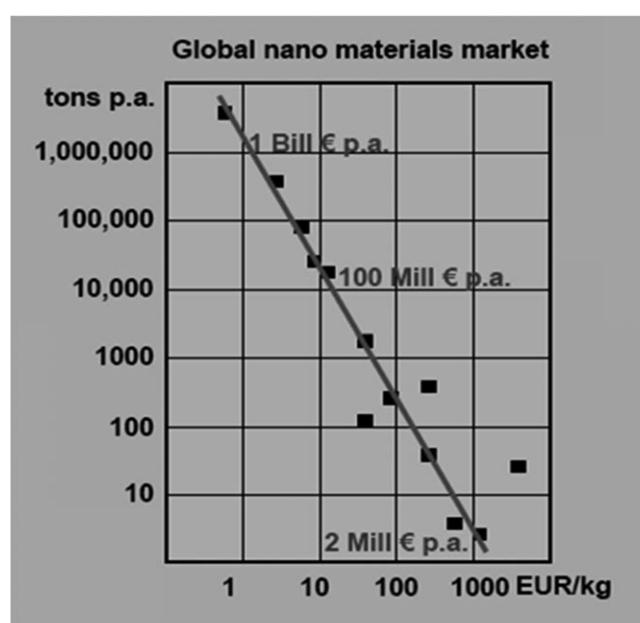
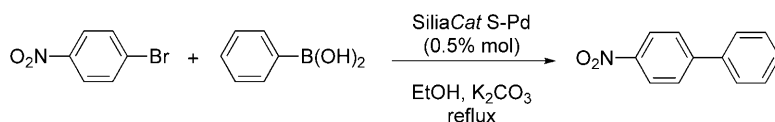
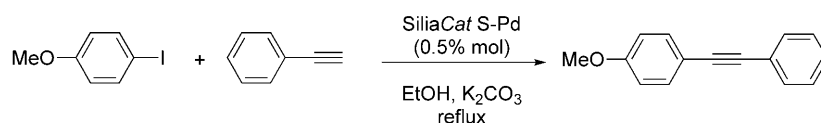


Figure 6. “Nano materials = nano business?” The global market for nanomaterials is orders of magnitude smaller than for common chemicals. All value resides in the application. (Reproduced from ref.^[47], with permission).



Scheme 6. Suzuki coupling using *SiliaCat* S-Pd.



Scheme 7. Sonogashira coupling using *SiliaCat* S-Pd.

the value of the chemicals itself becomes unimportant. Thus, what is essential for a company manufacturing nanochemistry-based sol-gel catalysts is forward integration within the value chain, namely being closer to the customer to which the company manufacturing the catalyst is actually selling a service – their tailored function – rather than a generic chemical.

Now, despite the cost, customer pharmaceutical companies conducting catalytic syntheses do not want to reuse catalysts because even slight changes in performance can change the profile or stability of a process. As put by the head of research of one such company:^[48] “Immobilized catalysts can be very good... but few are available commercially, and producing new high-performing ones is time-consuming. When you have a new chemical entity, where you need a new process and the time window is quite small, you can't spend time screening homogeneous catalysts to hopefully find one and then immobilize it and not be guaranteed that you'll get the same performance.”

“We try to optimize for once-through catalyst use, and removing trace metals will probably be an issue no matter what catalyst is used. Thus, catalyst separation is seldom a reason for not using a catalytic process. It's the price you have to pay”.

In addition, in a regulated industry where products and processes must be validated prior to receiving marketing approval, it is much more difficult to change the process post-launch: by the time of product launch, the pharmaceutical industry aims to have already applied green chemistry practices wherever possible and “reap the benefits of that process from day one of the launch”.^[49]

Given these premises, it is perhaps of no surprise that only few sol-gel entrapped catalysts were commercialized until 2005. Similarly, even if in 2005 Schüth and co-workers could already write a long review^[50] on the employment of ordered mesoporous materials in catalysis,^[51] to the best of our knowledge also these materials have found only limited practical applications.^[52] The demand for heterogeneous catalysts for fine chemicals, including sol-gel entrapped catalysts, only arose when health and safety standards in the USA and in Europe were made stricter in the late 1990s. The toxic nature of transition metals used as catalysts in many fundamental reactions such as coupling reactions, oxidation and hydrogenation has led to the reduction of tolerated residual concentrations in active pharmaceutical ingredients to single digit ppm levels (Table 2).

This change in legislation is what, in practice, has given place to a countable business (Figure 7) not only for new silica-based catalysts, but also for silica-based metal scavengers made of functionalized sol-gel silicas for the purification of the APIs from remaining metal in place of traditional methods (chromatogra-

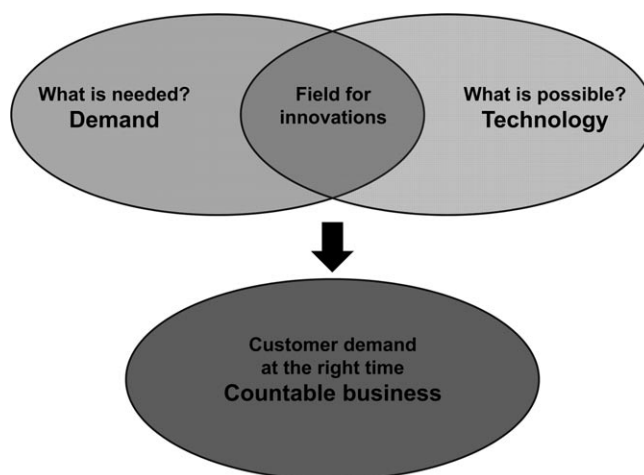


Figure 7. Technology and innovation. (Reproduced from ref.^[47], with permission).

phy, activated carbon, distillation, recrystallization, ultrafiltration, or reverse osmosis) that often lead to problems such as high costs, time consumption, low efficiency, and API losses.

7 Outlook and Conclusions

Sol-gel catalysts made of doped silicates are heterogeneous materials employing solid-liquid interphases, that offer a number of clear advantages over homogeneous catalysts, including ease of production and scalability (Table 10). In brief, sol-gel entrapped catalysts enhance yields, abate waste and enable full recovery and re-use of the valued catalyst thus resulting in drastically enhanced profitability.

We have briefly described the technology potential using two new powerful commercial catalysts for two fundamental organic reactions, namely selective alcohol oxidation and carbon-carbon coupling.

So what do we need to do to assist the widespread adoption of sol-gel entrapped catalysts? To paraphrase Ozin,^[53] we need young wise, educated scientists able to cross borders among fields and explaining their advantages and potential to industry's manage-

Table 10. Advantages of sol-gel entrapped catalytic silicates.

Advantages over Homogenous	
–	Purity
–	Enhanced selectivity
–	Reactivity (high turnover)
Easy to Use	
Scalable	
–	Mechanical and thermal stabilities
Economic (green chemistry)	
–	Recyclable
–	Less waste (solvent, metals etc.)

ment. For example, another innovative chemical technology of relevance here is solid-phase synthesis either in batch^[54] (for drug discovery and process development), or in microreactors^[55] for carrying out kilogram-scale syntheses in a continuous mode. Future chemical syntheses will be carried out in flow, as now happens with the construction of a car on a production line, by performing catalytic reactions safely, one after another, in continuous microreactors minimizing the consumption of energy and production of waste.

Solid sol-gel catalysts made of porous silicates are ideal candidates for meeting the stringent demands in terms of performance and economic viability of this technology. In this sense, we argue in conclusion, 3rd generation sol-gel silicates developed for continuous processes will likely require the development of uniform microparticles^[56] in place of xerogel particulates, in a process that is analogous to other advances that have occurred in the science and technology of sol-gel materials.

Acknowledgements

We thank Professors Sandro Campestrini (Padova), Joël Moreau and Michel Wong Ho Chi Man (Montpellier), and David Avnir (Jerusalem) for rewarding collaboration.

References

- [1] A. Rosenfeld, D. Avnir, J. Blum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 583.
- [2] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1851.
- [3] L. von Bertalanffy, *General System Theory – Foundations, Development, Applications*, 13th printing of revised edition, George Braziller, New York, **2001**.
- [4] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5067.
- [5] F. Gelman, D. Avnir, H. Schumann, J. Blum, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 123.
- [6] R. Zhang, W. Y. Yu, K. Y. Wong, C. M. Che, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8145.
- [7] R. Ciriminna, S. Campestrini, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1261.
- [8] N. Kim, M. S. Kwon, C. M. Park, J. Park, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057.
- [9] A. Adima, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Chirality* **2000**, *12*, 411.
- [10] M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 373; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 301.
- [11] IMS Health, IMS forecasts global pharmaceutical market growth of 4–6% in 2010; Predicts 4–7% expansion through 2013, October 7, 2009.
- [12] J. L. LaMattina, *Drug Truths: Dispelling the Myths About Pharma R&D*, Wiley, New York, **2008**.
- [13] B. W. Cue Jr, *Chem. Eng. News* **2005**, *83* (39), 46.
- [14] S. J. Broadwater, S. L. Roth, K. E. Price, M. Kobašlija, D. Tyler McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2899.
- [15] R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini, M. Pagliaro, *Soft Matter* **2005**, *1*, 231.
- [16] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 320.
- [17] A leach-proof and reusable sol-gel catalyst (Na/SiO₂) for rapid biodiesel synthesis has been recently described and is obtained by mixing NaOH with ethanol and water, followed by calcination at 600 °C: E. Akbar, N. Binitha, Z. Yaakob, S. K. Kamarudina and J. Salimonc, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1862–1866.
- [18] Search conducted with the Scopus scientific database as of June 15, 2010.
- [19] P. Anastas, J. T. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **2000**.
- [20] Homogeneous catalysts were not commercialized because of difficulties associated with separating the products from the catalyst: D. J. Cole-Hamilton, *Science* **2003**, *299*, 1702.
- [21] A. D. Chandler Jr, *Shaping the Industrial century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries*, Harvard University Press, **2005**.
- [22] A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2005**, *83* (36), 55.
- [23] A detailed account of the research outcomes can be found in the 5 volumes of the series: S. M. Roberts, J. Whittall, (Eds.), *Catalysts for Fine Chemical Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [24] J. M. Thomas, R. Raja, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 708.
- [25] M. R. Pitts, *Platinum Met. Rev.* **2008**, *52*, 64.
- [26] R. Augustine, S. Tanielyan, S. Anderson, H. Yang, *Chem. Commun.* **1999**, 1257–1258.
- [27] For example, Arkema's oxidation catalyst Oxynitrox S100. http://www.arkema.com/pdf/EN/products/research_and_development/Oxynitrox/oxynitrox_v3_presentation.pdf.
- [28] D. Avnir, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 141–145.
- [29] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485.
- [30] R. Ciriminna, C. Bolm, T. Fey, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 159.
- [31] T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8154.
- [32] Z.-L. L. Lu, E. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543.
- [33] Porous materials are classified into three groups: microporous (pore size < 2 nm), mesoporous (pore size 2–50 nm), and macroporous (> 50 nm). K. S. W. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 603.
- [34] A. Fidalgo, R. Ciriminna, L. M. Ilharco, M. Pagliaro, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 6686.
- [35] A. Michaud, G. Gingras, M. Morin, F. Béland, R. Ciriminna, D. Avnir, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 766.
- [36] M. Mifsud, K. V. Parkhomenko, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1040.
- [37] K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.* **2008**, *10*, 31.

- [38] A. Michaud, V. Pandarus, L. Tremblay, R. Ciriminna, M. Pagliaro, F. Béland, *Top. Catal.* **2010**, 53, 1110.
- [39] G. Palmisano, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2033.
- [40] L. Tremblay, *SiliaCat: Highly Reactive and Recyclable Heterogeneous Silica-Based Catalysts*, *Informex 2009*, San Francisco, January 27th, **2009**.
- [41] A. Suzuki, in: *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Ed.: E.-I. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**.
- [42] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [43] A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82 (36), 49.
- [44] See the company's website at the URL: www.reaxa.com.
- [45] X. Jiang, J. Sclafani, K. Prasad, O. Repi, T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 769.
- [46] M. Pagliaro, *Nano-Age*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [47] V. Hilarius (Merck), *Farbe und Funktion – Von neuen Effekten zu innovativen Produkten*, *Nanomat*, **2010**. www.nanomat.de/pdf/hilarius.pdf.
- [48] Personal communication from H.-U. Blaser, chief technology officer of Solvias.
- [49] H. Parsons, *The Greening of Pharma*. *PharmaManufacturing.com* (**2008**). www.pharmamanufacturing.com/articles/2008/054.html?page=4.
- [50] A. Taguchi, F. Schüth, *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, 77, 1.
- [51] The above mentioned review has been recently followed by a theme issue of a catalysis journal, see, *Top. Catal.* **2010**, 53, 1–45.
- [52] F. Schüth, “A titanium-modified material synthesized by Avelino Corma has been used commercially by Sumitomo Chemicals, Mobil also claims an application in commercial units of ordered mesoporous materials, but no details have been released”. Correspondence with M. Pagliaro (June 2010).
- [53] G. Ozin, L. Cademartiri, *Nanochemistry*, RSC Publishing, Cambridge, **2005**.
- [54] For example, for complex, multi-step synthesis protocols in a variety of reaction conditions with Mettler Toledo's MIniBlock XT system: S. Bräse, S. Dahmen, J. Heuts, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6201.
- [55] X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 455.
- [56] C. J. Barbé, L. Kong, K. S. Finnie, S. Calleja, J. V. Hanna, E. Drabarek, D. T. Cassidy, M. G. Blackford, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2008**, 46, 393.

Cite this: DOI: 10.1039/c1cy00119a

www.rsc.org/catalysis

COMMUNICATION

A new class of heterogeneous Pd catalysts for synthetic organic chemistry†

 Mario Pagliaro,^{*a} Valerica Pandarus,^b Francois Béland,^{*b} Rosaria Ciriminna,^a Giovanni Palmisano^a and Piera Demma Carà^a

Received 1st April 2011, Accepted 15th April 2011

DOI: 10.1039/c1cy00119a

A new series of leach-proof nanostructured Pd(0) catalysts able to catalyze a number of fundamental organic transformations including C–C bond formation has been developed. Reactions in general proceed with high yield and often at completion, while the catalysts can be reused in further reaction runs. This establishes a new class of relevant solid catalysts for synthetic organic chemistry trademarked *SiliaCat Pd*⁰ Hydrogel.

Introduction

Palladium-catalyzed cross coupling reactions such as those named after Suzuki–Miyaura, Mizoroki–Heck, Negishi and Sonogashira are the most powerful and versatile methods for carbon–carbon bond formation impacting a broad spectrum of the chemical sciences from medicinal and materials chemistry to polymer and synthetic organic chemistry.¹ In general, a homogeneous palladium catalyst mediates the reaction between an electrophile and a nucleophile. In the Suzuki–Miyaura reaction coupling takes place between phenylboronic acid and vinyl- or aryl halides;² whereas in the Sonogashira reaction, carbon–carbon bond formation occurs on reacting terminal alkynes with aryl or vinyl halides.³ In both cases, the reaction is catalysed by Pd(0) formed *in situ* while a base is required to neutralize the hydrogen halide produced as a by-product. These reactions are powerful because, along with broad versatility, they generally tolerate the presence of functional groups in the coupling partners, and thus do not require protection and deprotection of functional groups in the reagents.

Homogeneous cross-coupling reactions, however, have several shortcomings such as limited reusability of the expensive catalyst, which impacts cost, and palladium contamination in the product.⁴ Removing residual palladium—for instance with silica-based scavengers⁵—provides a challenging task for

chemists in the pharmaceutical industry to reduce its content in a pharmaceutical substance to a maximum acceptable concentration limit meeting the demanding requirements required by drug regulators (Table 1).

Nonetheless, given their enormous synthetic relevance, the pharmaceutical industry widely employs these homogeneous reactions and today some 25% of the global drugs synthetic manufacturing processes make use of one or more of these reactions.⁶ The unfortunate side effect is that for every kg of the active pharmaceutical ingredient (API) manufactured, between 25 and 100 kg of waste are by-produced in the form of spent solvents and metal catalysts.⁷

Many methods have been lately introduced to address the palladium contamination issue and, to the best of our knowledge, three major commercial solid catalysts have reached the market. Johnson Matthey commercializes *Smopex-111*, a styryl thiol-grafted polyolefin fiber treated with Pd(OAc) to yield a leach-proof catalyst for Heck and Suzuki reactions;⁸ as well as the *Pd-FibreCat* series made of co-entrapped ligand and Pd for coupling reactions using sterically hindered and electron rich substrates.⁹ Finally, Reaxa manufactures a catalyst series made of Pd micro-encapsulated in a polyurea framework (*PdEnCat*)¹⁰ that actually acts as a heterogeneous source, or reservoir, for catalytically active soluble Pd species.¹¹ Now, we report a new sol–gel catalyst series made of nanostructured Pd(0) organosilica xerogels suitable for application to truly heterogeneous Sonogashira and Suzuki coupling reactions, as well as to a variety of relevant organic reactions that will be the subject of other communications.

Table 1 Specification limits for residues of metal catalysts in the EU

Metal	Concentration/ppm	
	Oral	Parenteral
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1.0
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2.0

Source: European Medicines Agency (EMA)-Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts and Metal Reagents, 2008.

^a Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy.

E-mail: mario.pagliaro@cnr.it; Fax: +39 091 680 92 47

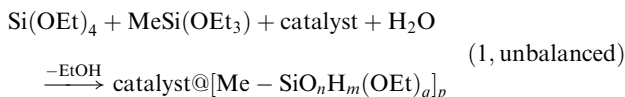
^b Silicycle Inc., 2500, Parc-Technologique Blvd, Quebec City, Quebec, Canada G1P 4S6. E-mail: fbeland@silicycle.com; Fax: +1 418 874 0355

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c1cy00119a

Results and discussion

Preparation and characterization of the catalysts

The synthetic method is typical of biocompatible bottom-up routes for enzymes sol-gel encapsulation in biohybrid silica-based materials,¹² namely a mild entrapment process which starts with controlled distillation in a rotavapor of the alcohol released with ongoing hydrolysis and condensation of the MeSi(OEt)₃ and Si(OEt)₄ precursors (eqn (1)):



The resulting alcohol-free sol is doped with a Pd(II) salt and undergoes further basic or acid catalyzed polycondensation to yield a microporous hydrogel that is dried under mild conditions to afford a xerogel doped with Pd²⁺. The latter material undergoes hydrogenation under mild conditions to yield a nanostructured encapsulated catalyst such as *SiliaCat* Pd⁰.

In a typical preparation, a mixture of methyltriethoxysilane (27 g, 30 mL, 151.4 mmol) and 10 mL of 0.042 M HCl was stirred for 15 minutes. The resulting solution was concentrated with a rotavapor under reduced pressure at 30 °C until complete ethanol removal (about 15 minutes). The alcohol-free sol thereby obtained was added with K₂PdCl₄ (from 0.004 to 0.02 equivalent) dissolved in H₂O (from 5 to 10 mL) and 60 mL acetonitrile. This mixture was added with 1 M NaOH (from 0.023 to 0.053 equivalent) to favour gelation that indeed rapidly occurred. The resulting transparent gel was left to dry in air for 4 days after which the xerogel was reduced at room temperature under inert conditions with a solution of sodium triacetoxyborohydride (Pd : Na(AcO)₃BH = 1 : 6 molar ratio) in 80 mL THF, washed with THF and H₂O and dried in air to afford a *SiliaCat* Pd⁰ catalyst.

A whole series of different 75%-methyl modified ORMOSIL catalysts (a series of organically modified silicates in which 75% of the Si atoms are methylated) doped with Pd(0) were prepared according to the latter methodology by changing the synthetic conditions as listed in Table 2. The metal load in each catalyst was measured using the CAMECA SX100 instrument equipped with an EPMA analyzer, a fully qualitative and quantitative method of non-destructive elemental analysis of micron-sized volumes at the surface of materials, with sensitivity at the ppm level.

The SEM pictures of one such *SiliaCat* Pd⁰ catalyst reveal the typical matrix structure of organosilica particles (Fig. 1). The amorphous nature of the MeSiO_{1/2} material (the catalyst support) sol-gel prepared in our laboratory¹³ was confirmed by the characteristic wide diffractogram (Fig. S1a in ESI†). The dopant metallite particles, however, are made of nanostructured

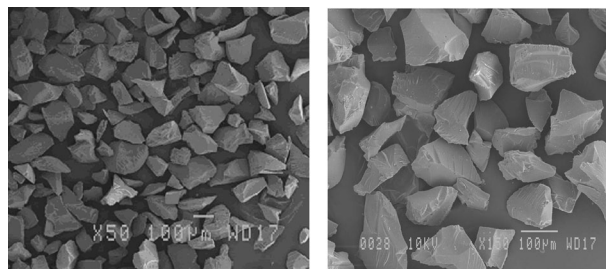


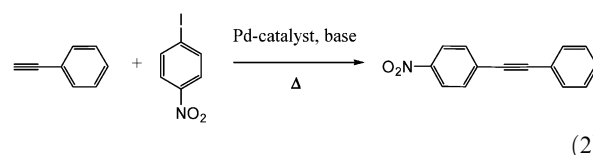
Fig. 1 *SiliaCat* Pd⁰-1—particle sizes: from 60 to 125 µm.

crystalline palladium(0). This was clearly shown by the XRD pattern of the powder in which the crystalline nature of the active nano-phase is evident from the succession of peaks (Table S1 and Fig. S1b in ESI†) characteristic of the face centered cubic structure of metallic Pd, for which a typical 5.7 nm (for *SiliaCat* Pd⁰-4) crystallite size was calculated using the Scherrer formula from the line broadening of (111) reflection.

In agreement with previous findings describing significant increase in selective activity in Heck coupling reactions with decreasing crystallite size for Pd on carbon,¹⁴ we also observe higher catalytic activity for our *SiliaCat* Pd⁰-1 catalyst with the smallest Pd crystallite size (3.2 nm). No significant changes in the XRD, ²⁹Si NMR and IR spectra were observed before and after the catalytic runs. However, other factors beyond metal dispersion (and its retention) influence the overall reactivity of these materials. A detailed structure-activity analysis will be the object of a forthcoming report.

Sonogashira reactions

All catalysts of the *SiliaCat* Pd⁰-Hydrogel series in Table 2 were first tested in Sonogashira catalysis using triethylamine and potassium carbonate as base (eqn (2)):



Results in Table 3 show that in DCM no reaction takes place, whereas in ethanol reaction proceeds with good yields over an extremely low amount (0.1 mol%) of the nanostructured solid catalyst in 0.5–2 h for *SiliaCat* Pd⁰-1 and in 24 h for *SiliaCat* Pd⁰-2, 3, and 4.

Reactions in Table 3 were *not* conducted under deaerated conditions. In other words, it is another remarkable feature of these new catalysts, that the sol-gel encapsulation of Pd in the organosilica matrix *prevents* the use of deaerated conditions typical of Sonogashira coupling reactions using palladium(0) complexes that are unstable in the air (oxygen promotes the formation of homocoupled acetylenes).

Table 2 Textural properties, load and preparation parameters of *SiliaCat* Pd⁰-Hydrogel catalysts

Sample	Pd loading/mmol g ⁻¹	Surface/m ² g ⁻¹	Pore size range/Å	MTES : K ₂ PdCl ₄ : H ₂ O : NaOH 1 M (equiv.)
<i>SiliaCat</i> Pd ⁰ -1	0.03	754	40.00	1 : 0.004 : 1.83 : 0.023
<i>SiliaCat</i> Pd ⁰ -2	0.112	774	45.00	1 : 0.009 : 2.20 : 0.033
<i>SiliaCat</i> Pd ⁰ -3	0.148	724	48.75	1 : 0.013 : 2.57 : 0.043
<i>SiliaCat</i> Pd ⁰ -4	0.163	721	52.50	1 : 0.018 : 2.93 : 0.053

Table 3 Sonogashira reactions mediated by SiliaCat Pd⁰ Hydrogel entrapped palladium^a

Entry	Catalyst ^b	Substrate	Acceptor	Solvent	Reaction time/h	Yield (%)
1 ^c	SiliaCat Pd ⁰ -1	Phenylacetylene	4-Iodo-nitrobenzene	DCM	24	0%
2	SiliaCat Pd ⁰ -1	Phenylacetylene	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	0.5	100 (99.5)
3	SiliaCat Pd ⁰ -2	Phenylacetylene	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100 ^d
4	SiliaCat Pd ⁰ -3	Phenylacetylene	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100 ^d
5	SiliaCat Pd ⁰ -4	Phenylacetylene	4-Iodo-nitrobenzene	EtOH	24	100 ^d
6	SiliaCat Pd ⁰ -1	Phenylacetylene	4-Iodo-acetophenone	EtOH	2	100 (99.6)
7	SiliaCat Pd ⁰ -1	Phenylacetylene	2-Iodo-toluene	EtOH	2	99 (98.3)

^a Experimental conditions: reactions performed in ethanol HPLC grade (40 ml) at reflux. Aryl iodide (4 mmol, 1 eq.), phenylacetylene (4.8 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (6 mmol, 1.5 eq.), and 0.1 mol% SiliaCat Pd⁰. The presence of a co-catalyst is not required. ^b Catalyst identified in Table 2.

^c The CH₂Cl₂ was used as solvent and Et₃N as base. ^d Conversion determined by GC/MS analysis.

Table 4 Suzuki coupling reactions of different bromide substrates and phenylboronic acid with SiliaCat Pd⁰ Hydrogel catalyst^a

Entry	Substrate	SiliaCat Pd ⁰ -1 ^c (mol%)	PhB(OH) ₂ (eq.)	Solvent (M)	Conversion (yield) ^d (%)
1 ^b	4-Iodo-nitrobenzene	0.1	1.1	MeOH (0.08 M)	100 (99.4)
2 ^b	4-Bromo-nitrobenzene	0.1	1.2	MeOH (0.1 M)	100 (99.4)
3	4-Bromoanisole	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	100
4	4-Bromophenol	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	100
5	4-Bromotoluene	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	95
6	4-Bromoaniline	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	100
7	2-Bromopyridine	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	100
8	3-Bromoquinoline	0.5	1.2	EtOH (0.12 M)	97

^a Experimental conditions: reactions performed in methanol or ethanol HPLC grade at reflux. Molar concentration is with respect to the substrate. Substrate (0.8 mmol, 1 eq.), phenylboronic acid (0.96 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (1.6 mmol, 2 eq.), reaction times *t* = 2 h. ^b Reaction times = 1 h.

^c Catalyst identified in Table 2. ^d Conversion of the substrate in the coupling product determined by GC/MS analysis (isolated yield).

Suzuki–Miyaura reactions

The SiliaCat Pd⁰-Hydrogel catalyst was thus used in the Suzuki–Miyaura coupling reaction of iodide and bromide substrates with phenylboronic acid (Table 4).

Results in Table 4 show that the reaction proceeds in excellent yield for the substrate with electron withdrawing groups such as –NO₂ (entries 1 and 2) and for substrates with different electron donating groups such as methoxy, methyl, amine (entries 3–6) and different heteroatoms such as pyridine and quinoline (entries 7 and 8). In each case, a modest 20% excess of phenylboronic acid reaction is enough to observe reaction proceeding at completion with 100% selectivity by suppressing nucleophilic aromatic substitution.

Catalyst leaching and reusability

Isolation and reuse of the catalyst, a crucial requirement for any practical application, involves simple filtration of the SiliaCat Pd⁰-Hydrogel catalyst. Reusability was thus studied using SiliaCat Pd⁰-1 with 4-iodo-nitrobenzene as substrate under the optimal reaction conditions identified in Table 4. Reusing the catalyst in 7 consecutive cycles (Table 5) did not result in any loss in catalytic activity with minimal (<0.2 ppm) leaching of Pd and Si (assessed by ICP-OES). Complete substrate conversion was obtained even after the seventh cycle, with 99.5% selectivity.

Finally, catalysis with SiliaCat Pd⁰-Hydrogel is truly heterogeneous. Indeed, hot filtration of the solid catalyst SiliaCat Pd⁰-1 employed in the same Suzuki coupling of 4-iodo-nitrobenzene and phenylboronic acid shortly after reaction start (after 10 min, achieving about 20% substrate conversion) gave an inert filtrate with no further conversion of

Table 5 Reusability of the SiliaCat Pd⁰-1 Hydrogel in Suzuki coupling reactions of 4-iodo-nitrobenzene and phenylboronic acid^a

Entry	Time/h	Conversion (yield) ^b (%)	Leaching ^c /ppm	
			Pd	Si
Run 1	1	100 (99.4)	0.18	1.0
Run 2	1	100 (99.2)	0.05	0.3
Run 3	1	100 (99.6)	0.04	0.09
Run 4	1	100 (99.4)	0.11	0.11
Run 5	1	100 (99.1)	0.02	0.09
Run 6	1	100 (99.3)	0.02	0.10
Run 7	1	100 (99.5)	0.01	0.09

^a Experimental conditions in Table 4. ^b The amount of final product determined by GC/MS analysis. Isolated yield of the crude product.

^c Leaching of Pd and Si determined by ICP analysis in solution.

the substrate left in solution. Reaction, however, re-started and went to completion following re-addition to the effluent mixture of the filtered catalyst. It is of relevance here to notice that this is not the case for each of the palladium catalysts obtained by reduction of Pd(OAc)₂ supported on amorphous silica, mercapto-functionalized silica and amine functionalized for which in a similar Heck reaction leached Pd was the active phase for all of the catalysts tested.¹⁵

SiliaCat Pd-Hydrogel differs from all previously developed heterogeneous technologies because nanostructured Pd(0) is the only active species (no ligand is employed) and in that the organosilica matrix ensures unprecedented stability and versatility of use. To date no efficient sol–gel entrapped Pd(0) catalysts for synthetic organic chemistry have been commercially available. Classical sol–gel encapsulation based on hydrolytic polycondensation of silicon alkoxides,¹⁶ in fact,

releases large amounts of alcohols (methanol, ethanol) that rapidly reduce the Pd(II) precursor to *bulk* Pd(0). The latter metal species is catalytically inactive, as only nanostructured Pd is able to mediate C–C coupling reactions.¹⁷

The closest silica-based technology makes use of phenyl-modified silica doped with 0.3 mol% adsorbed Pd (Pd-on-silica catalysts)¹⁸ that in Heck coupling showed performance identical to that of 10% Pd/C, the best commercial catalyst for heterogeneous Heck coupling available in 2003. The materials synthetic methodology, however, considerably differs from our homogeneous bottom-up procedure typical of nanochemistry. Indeed, the latter adsorbed catalysts were obtained by first treating silica with various chlorohydrosilanes to prepare the organically modified silica materials, and then reacting the modified silicas with a methanol solution saturated in PdCl₂.

Two related heterogeneous processes to dope silica with Pd make use of expensive and delicate periodic mesoporous organosilica (SBA-15 functionalized with mercaptopropyl)¹⁹ or MCM-41.²⁰ Again, the performance of the resulting catalysts in coupling reactions was good but the materials and their preparation processes considerably differ by the straightforward homogeneous encapsulation procedure described in our invention to obtain an entrapped and highly active nano-phase of crystalline Pd.

In conclusion, organosilica xerogels doped with nanostructured Pd(0) are highly active and stable catalysts suitable for mediating the Sonogashira and Suzuki coupling reactions to give coupled products in high yield and selectivity without the need to exclude air or moisture. The catalysts exhibit unprecedented stability among Pd heterogeneous catalysts and can be reused several times to achieve complete conversion without any additional activation treatment. Trademarked *SiliaCat* Pd⁰-Hydrogel, this new catalyst line is commercially available.

Acknowledgements

This paper is dedicated to Prof. Giulio Deganello for all he has done to establish a CNR chemistry Institute in Palermo. We thank University of Padova's Prof. Sandro Campestrini and Dr Massimo Carraro for helpful discussion and assistance.

References

- 1 For a recent account on cross coupling reactions, see the themed issue (Ed. S. Buchwald): *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1439. Professors A. Suzuki, E. Negishi and R. F. Heck shared the 2010 Nobel Prize in Chemistry for developing Pd-catalyzed coupling methods for synthesizing complex molecules.
- 2 A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 147.
- 3 R. Chinchilla and C. Nájera, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 874.
- 4 A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News*, 2004, **82**(36), 49.
- 5 C. E. Garrett and K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 889.
- 6 J. L. LaMattina, *Drug Truths: Dispelling the Myths About Pharma R&D*, Wiley, New York, 2008.
- 7 B. W. Cue Jr., *Chem. Eng. News*, 2005, **83**(39), 46.
- 8 X. Jiang, J. Sclafani, K. Prasad, O. Repi and T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.*, 2007, **11**, 769.
- 9 See at the URL: <http://www.jmccatalysts.com>.
- 10 See at the URL: <http://www.reaxa.com>.
- 11 S. J. Broadwater and D. T. McQuade, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2131.
- 12 M. L. Ferrer, F. dal Monte and D. Levy, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 3619.
- 13 According to the procedure described in patent WO/2010/015081.
- 14 K. Köhler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter and J. Pietsch, *Chem.–Eur. J.*, 2002, **8**, 622.
- 15 Y. Ji, S. Jain and R. J. Davis, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 17232.
- 16 R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini and M. Pagliaro, *Soft Matter*, 2005, **1**, 231.
- 17 M. T. Reetz and J. G. de Vries, *Chem. Commun.*, 2004, 1559.
- 18 Á. Molnár, A. Papp, K. Miklós and P. Forgo, *Chem. Commun.*, 2003, 2626.
- 19 C. M. Crudden, M. Sateesh and R. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10045.
- 20 A. Papp, G. Galbács and Á. Molnár, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 7725.

Characterization of Nanostructured SiliaCat Pd⁰

Valerica Pandarus · Rosaria Ciriminna ·
Francois Béland · Piera Demma Carà ·
Mario Pagliaro

Received: 29 August 2011 / Accepted: 10 November 2011 / Published online: 24 November 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract Structural investigation on nanostructured SiliaCat Pd⁰ palladium catalyst sheds light into the origins of the remarkable activity of these new catalytic materials.

Keywords Palladium · ORMOSIL · SiliaCat · Cross-coupling · Nanoparticle

1 Introduction

Sol–gel silica-based catalysts doped with catalytic species have lately emerged as a powerful chemical technology [1, 2]. In this field, the new catalyst series SiliaCat Pd⁰ (SiliaCat is a trademark of SiliCycle, Inc.) made of nanostructured Pd⁰ organosilica xerogels was recently reported for application to truly heterogeneous carbon–carbon coupling [3], debenzilation [4] and hydrogenation [5] of functionalized nitroarenes reactions.

Palladium-catalyzed carbon–carbon bond formation (cross-coupling) reactions such as those named after Suzuki–Miyaura, Mizoroki–Heck, Negishi and Sonogashira developed over the last 30 years have changed the practice of synthetic organic chemistry from a linear pattern of slow, consecutive reaction steps with protected substrates into the parallel synthesis of key precursors that are eventually then linked together at a late stage in the

process [6]. This is possible because these reactions generally tolerate the presence of functional groups in the coupling partners, and thus do not require tedious protection and deprotection steps of functional groups in the reagents.

Homogeneous cross-coupling reactions, however, have several shortcomings such as limited reusability of the expensive catalyst, which impacts cost, and palladium contamination in the product [7]. Removing residual palladium—for instance with silica-based scavengers [8]—provides a challenging task for chemists in the pharmaceutical and fine chemicals industry to reduce its content to the demanding maximum acceptable concentration limit requirements of drugs regulators.

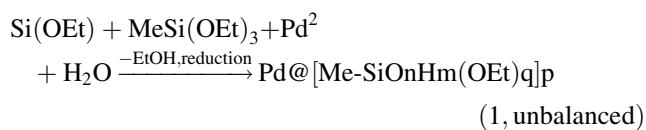
Before SiliaCat Pd⁰ no efficient sol–gel entrapped ligand-free Pd⁰ catalyst for synthetic organic chemistry was commercially available. Classical sol–gel encapsulation based on hydrolytic polycondensation of silicon alkoxides, indeed, releases large amounts of alcohols that rapidly reduce the Pd(II) precursor to catalytically inactive bulk Pd⁰ (palladium black), whereas only nanostructured Pd is able to mediate C–C coupling reactions [9]. This is not the case of SiliaCat Pd⁰ and here we describe the results of a structural investigation aimed to elucidate the origin of the remarkable activity of these new catalytic materials.

2 Results and Discussion

A whole series of different 75%-methyl modified ORMOSIL (organically modified silicate) catalysts doped with Pd⁰ nanocrystals were prepared according to the alcohol-free sol–gel synthetic methodology described elsewhere [3], involving polycondensation of MeSi(OEt)₃ and Si(OEt)₄ precursors (Eq. 1):

V. Pandarus · F. Béland (✉)
SiliCycle Inc., 2500, Parc-Technologique Blvd, Quebec, QC
G1P 4S6, Canada
e-mail: FrancoisBeland@silicycle.com

R. Ciriminna · P. D. Carà · M. Pagliaro (✉)
Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U.
La Malfa 153, Palermo 90146, Italy
e-mail: mario.pagliaro@cnr.it



An alcohol-free sol undergoes further basic catalyzed polycondensation to yield a mesoporous hydrogel that is dried to afford a xerogel doped with Pd^{2+} . The latter material is eventually treated with a mild reductant to yield nanostructured encapsulated catalyst *SiliaCat Pd⁰*. The metal load in each catalyst in Table 1 was measured using a CAMECA SX100 instrument equipped with EPMA analyzer suitable for non-destructive elemental analysis of micron-sized volumes at the surface of materials, with ppm sensitivity. The SEM pictures of the *SiliaCat Pd⁰* catalysts reveal the typical matrix structure of organosilica particles made of homogeneous particles with diameter sizes in the range from 60 to 125 μm .

The amorphous nature of the $\text{MeSiO}_{1/2}$ undoped material (prepared in our laboratory) [10] acting as entrapping catalyst matrix was confirmed by the characteristic wide XRD diffractogram (Fig. 1a). The dopant palladium crystallites, however, are made of crystalline Pd^0 nanoparticles. This is clearly shown by the XRD pattern of the powder in which the crystalline nature of the active nano-phase is evident from the succession of peaks (Table 2; Fig. 1b) characteristic of the face centered cubic structure of metallic Pd, for which a typical 5.7 nm (for *SiliaCat Pd⁰-4*) metallite particle size was calculated using the Scherrer equation [11] from the line broadening of the (111) reflection.

The Pd particle sizes of all the other catalysts studied were <6 nm, with increasingly smaller particles with decreasing palladium load. The smallest Pd crystallite size (3.2 nm) is observed for *SiliaCat Pd⁰-1* catalyst that, remarkably, showed the highest catalytic activity in all cross-coupling, debenzylolation and hydrogenation reactions in which it was employed.

2.1 FTIR

Figure 2 shows that no significant changes in absorption IR spectra of *SiliaCat Pd⁰-1* are observed before and after two

Table 1 Textural properties and load of *SiliaCat Pd⁰* catalysts (adapted from Ref. [2], with permission)

Sample	Pd loading (mmol g ⁻¹)	Surface (m ² g ⁻¹)	Pore size range (Å)
<i>SiliaCat Pd⁰-1</i>	0.03	754	40.00
<i>SiliaCat Pd⁰-2</i>	0.112	774	45.00
<i>SiliaCat Pd⁰-3</i>	0.148	724	48.75
<i>SiliaCat Pd⁰-4</i>	0.163	721	52.50

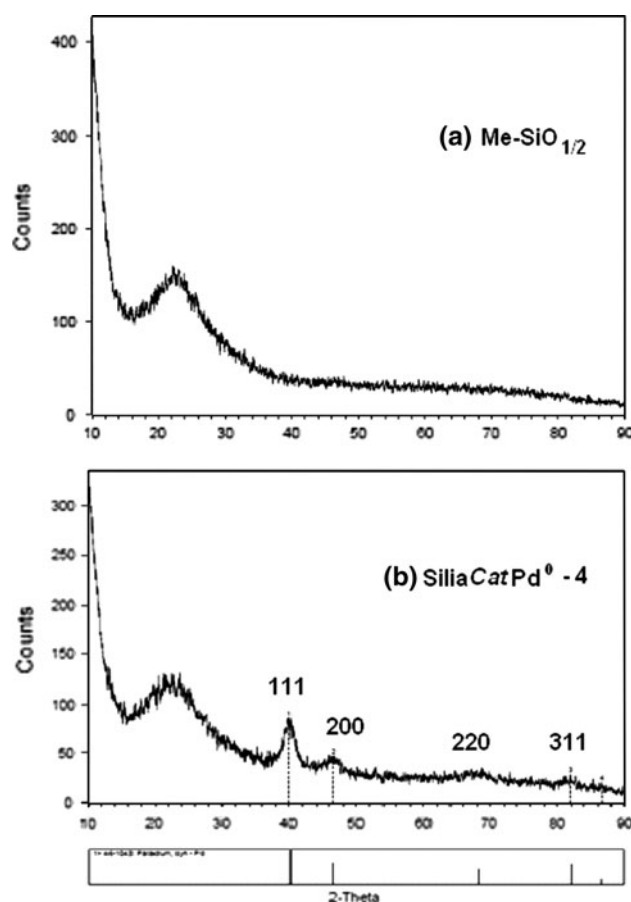


Fig. 1 Powder X-ray diffraction (XRD) pattern of *SiliaCat Pd⁰-4* catalyst

consecutive catalytic runs in Suzuki cross-coupling of 4-iodo-nitrobenzene and phenylboronic acid carried out in methanol under reflux, which is in agreement with the fact that these catalysts exhibit unprecedented stability among Pd heterogeneous catalysts and can be reused several times to achieve high coupling conversions [3] without any additional activation treatment.

The dominant peaks characteristic of the Si–O bond oscillations [12, 13] are the main higher frequency band at about 1,020 cm^{-1} ascribed to the symmetric stretching, accompanied by the bands at 1,117 cm^{-1} and 771 cm^{-1} due, respectively, to the asymmetric and symmetric stretching of the O atoms. The signals of the $-\text{CH}_3$ groups attached to Si atoms are evident by the characteristic sharp band at 1,270 cm^{-1} due to the symmetric deformation vibration of the CH_3 group, and at 2,976 cm^{-1} due to stretching vibration of C–H bonds [14].

2.2 Textural Properties

Nitrogen adsorption and desorption isotherms at 77 K were measured using a Micrometrics TriStarTM 3000 system, analyzing the resulting data with the TristarTM 3000 4,01

Table 2 X-ray powder diffraction (XRD) of SiliaCat Pd⁰-4

Catalyst	Diffraction angle 2θ				Mean crystallite size ^b (nm)
	111	200	220	311	
^a Pd ⁰	40.12	46.66	68.12	82.10	N.A.
SiliaCat Pd ⁰ -4	39.96	46.66	68.11	81.90	5.7

^a The Powder Diffraction File of The International Centre for Diffraction Data is used to identify the diffraction peaks characteristic of crystalline Pd⁰ with a face centered cubic (fcc) lattice identified Pd⁰

^b Calculated from XRD using Debye–Scherrer equation: $d = K\lambda/\beta \cos \theta$

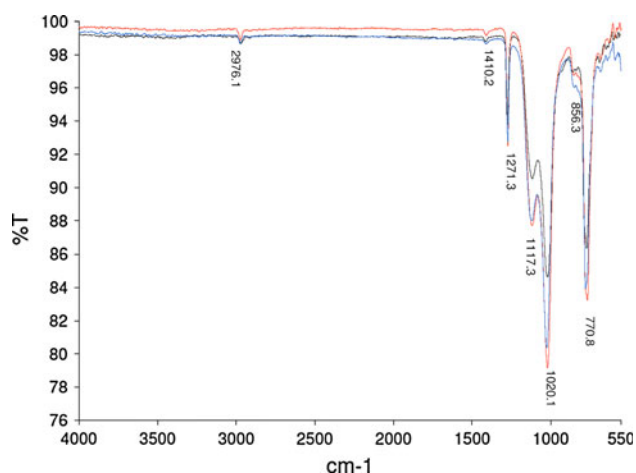


Fig. 2 IR spectra of SiliaCat Pd⁰-1 heterogeneous catalyst before (red) and after one (blue) and two (black) catalytic runs in Suzuki cross-coupling of 4-iodo-nitrobenzene and phenylboronic acid carried out in methanol under reflux. The spectra were obtained at room temperature using an ABB Bomem MB series FTIR spectrometer at a resolution of 4 cm⁻¹ and taking 30 scans per spectrum in the range of 4,000–550 cm⁻¹

software (both adsorption and desorption branches were used to calculate the pore size distribution). The type IV N₂-adsorption isotherms of all SiliaCat Pd⁰ catalysts (showing only SiliaCat Pd⁰-1 in Fig. 3) are typical of mesoporous materials [15] with large BET surface area (>720 m² g⁻¹) and a narrow pore size distribution of mesopores capable to adsorb a considerable volume of cryogenic nitrogen (>0.84 cm³ g⁻¹).

The H1 type hystereses observed for all catalysts, furthermore, are characteristic of solids consisting of particles made by consolidated aggregates of spheroidal particles with pores of uniform size and shape from which evaporation takes place at a pressure lower than that of capillary condensation, due to different size of pore mouth and pore body [15].

Results in Table 3 indicate that the textural properties of the catalysts are only slightly changing (with modest increase in the surface area and pore volume) going from SiliaCat Pd⁰-1 through SiliaCat Pd⁰-4, namely increasing the amount of water and NaOH condensation catalyst in the sol–gel process of Eq. 1.

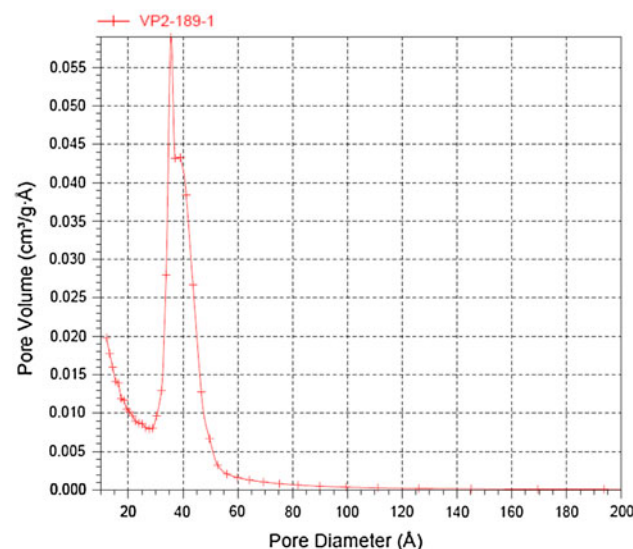
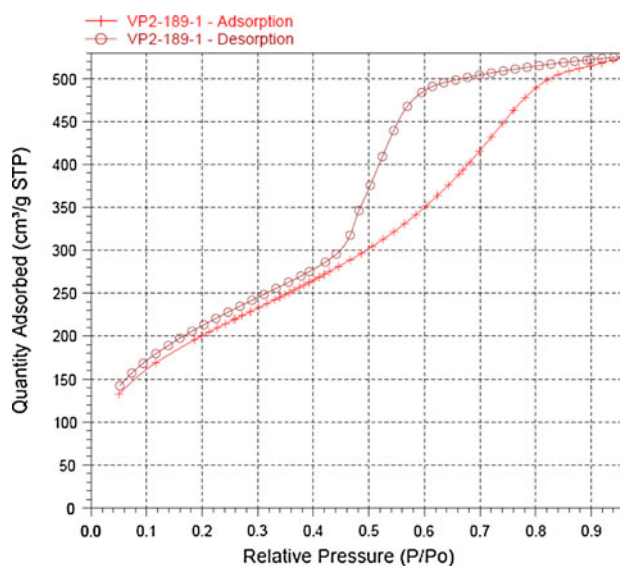
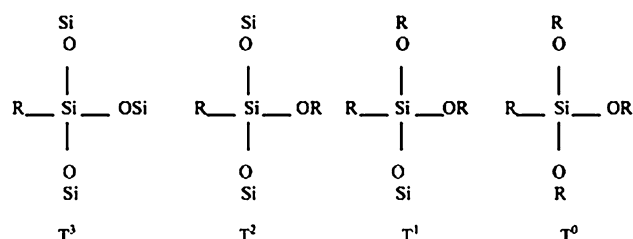


Fig. 3 N₂-adsorption and desorption isotherms and pore volume distribution of SiliaCat Pd⁰-1

This is due to the elimination of ethanol from the alcogel mixture resulting in a hydrogel in which the capillary tension at the cage solid–liquid interface is greatly reduced preventing collapse of the gel during drying [16]. Furthermore, elimination of EtOH favours alkoxide monomers

Table 3 Textural properties of the SiliaCat Pd⁰ catalysts

Catalyst	SSA (m ² g ⁻¹)	SPV (cm ³ g ⁻¹)	Pore size (Å)
SiliaCat Pd ⁰ -1	753	0.844	30.83
SiliaCat Pd ⁰ -2	773	0.926	32.96
SiliaCat Pd ⁰ -3	723	0.891	34.70
SiliaCat Pd ⁰ -4	720	0.939	36.65

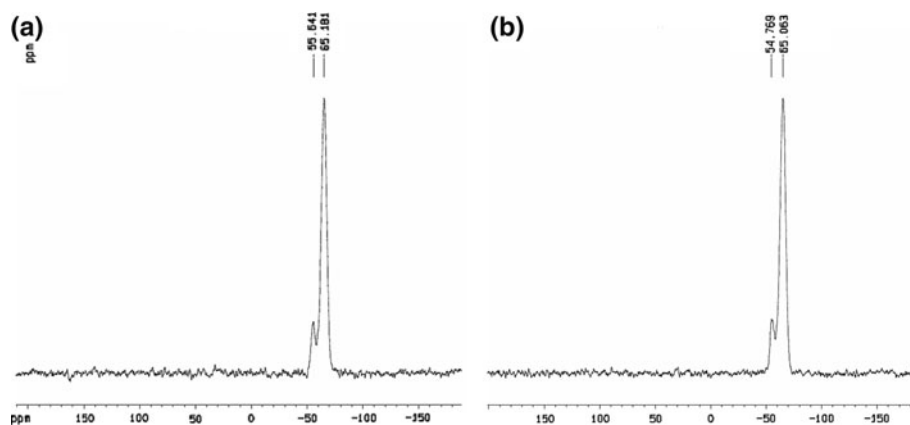
**Fig. 4** ²⁹Si Solid state NMR analysis. Species in the Tⁿ representation system

hydrolysis and slows down condensation so that rapid aggregation of the early sol particles is prevented and CH₃Si(OEt)₃ can fully hydrolyse to CH₃-Si(OH)₃ and this copolymerize with the Si(OH)₄ monomers derived by the faster TEOS hydrolysis. The outcome is an organosilica amorphous matrix with covalently bounded methyl groups homogeneously distributed in an open the silica-based network in which most of the added Pd nanophasess are encapsulated at the surface of the hydrophobic silica mesopores, and thus accessible for catalysis.

2.3 Solid State NMR

For all catalysts the ²⁹Si NMR spectra were collected and analyzed according to the chemical shifts known as the Tⁿ Si sites, where T designates the presence of 3 oxygen first neighbors and the exponent *n* (0–4) designates the number of Si second neighbors (Fig. 4) [17].

The spectra of SiliaCat Pd⁰-1 and SiliaCat Pd⁰-4 are shown in Fig. 5. The degree of cross-linking of different

Fig. 5 NMR ²⁹Si spectra of SiliaCat Pd⁰-1 (a) and of SiliaCat Pd⁰-4 (b) heterogeneous catalysts

catalysts displayed in Table 4 takes into account the contribution of various silicon species present in the matrix, according to Eq. 2: [18]

Degree of cross-linking

$$= \left[\frac{\text{area } T^1 + 2 \times \text{area } T^2 + 3 \times \text{area } T^3}{3} \right] \times 100\% \quad (2)$$

The degree of cross-linking apparently does not correlate with catalytic activity, such as in the case of lipase-containing ORMOSILs [19]. Likewise, the specific surface area and the pore size do not seem to be the decisive factor in determining the relative Pd nanophasess activities of the Pd⁰ containing hybrid gels.

We ascribe the highest catalytic activity of SiliaCat Pd⁰-1 catalyst with the smallest Pd crystallite size (3.2 nm) to the fact that smaller nanoparticles possess a higher degree of curvature, weakening the bonding of their surface atoms, and higher surface energies due to metal–metal bond deficiency of the surface atoms which results in instability and enhanced chemical activity of the surface atoms [20]. A similar increase in selective activity with decreasing crystallite size has been observed, for example, for Heck coupling reactions mediated by Pd⁰ on carbon [21].

However, other factors beyond metal dispersion influence the overall reactivity of these materials. The sol–gel entrapment of Pd isolated metallic nanophasess within the ORMOSIL matrix sol–gel cages ensures three concomitant advantages. First, it allows entrapment and stabilization of ultra-small crystalline Pd nanoparticles protecting them also from Ostwald ripening (growth in the size of the nanoparticles, highly detrimental for catalysis) [21]. Second, the strongly lipophilic nature of the ORMOSIL matrix ensures preferential adsorption of the less-reactive (lipophilic) moiety of the substrate dictating preferential access of the reactive -I groups of 4-iodobenzene to the phenyl boronic acid molecules adsorbed on the Pd nanoparticles (Fig. 6).

Table 4 ²⁹Si NMR parameters of the SiliaCat Pd⁰ catalysts

Catalyst	T ₁ ppm	T ₂ ppm	T ₃ ppm	Degree of cross-linking (%)
Literature ^{Ref} [17]	−46 to −49	−55 to −58	−62 to −70	–
MeSiO _{1/2} ^a	0	−55.58	−66.38	11.7
SiliaCat Pd ⁰ -1	0	−55.64	−65.18	11.6
SiliaCat Pd ⁰ -2	0	−55.78	−65.32	11.2 (a value)
SiliaCat Pd ⁰ -3	0	−55.58	−65.27	14.1
SiliaCat Pd ⁰ -4	0	−54.76	−65.06	11.9

Silica spectra were recorded on a Bruker Avance spectrometer (Milton, ON) at a silicon frequency of 79.5 MHz. Samples are spun at 8 kHz at magic angle at room temperature in a 4 mm ZrO rotor. A Hahn echo sequence synchronized with the spinning speed is used while applying a TPPM15 composite pulse decoupling during acquisition. 2,400 acquisitions are recorded with a recycling delay of 30 s

^a Silica gel support without palladium

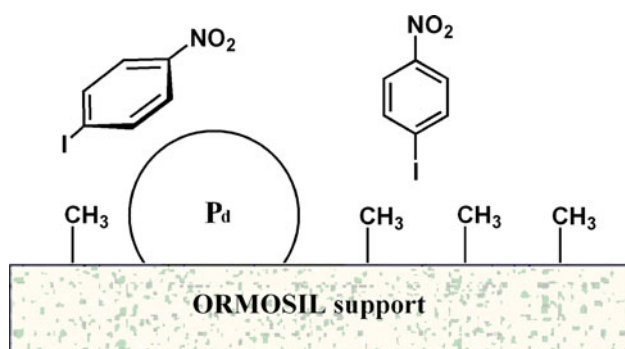


Fig. 6 Schematic representation of adsorbed 4-iodobenzene on a hydrogen saturated SiliaCat Pd⁰—hydrogel catalyst

Third, the well known hydrophobic nature of fully alkyl-modified silica xerogels ensures continuous lack of adsorbed water at the material's cage surface [22], that usually leads to secondary by-products formation as observed with most common commercial supported Pd catalysts. Accordingly, organosilica SiliaCat Pd⁰ can be safely applied for mediating the Sonogashira and Suzuki coupling reactions to give coupled products in high yield and selectivity without the need to exclude air or moisture [3].

Again, this is in agreement with knowledge about nanostructured catalytic xerogels produced from ORMOSILS [23]. Pd nanoparticles sol-gel entrapped in unmodified hydrophilic SiO₂, for example, showed only poor activity in most cross-coupling reactions (data not shown).

Finally, SiliaCat Pd⁰ differs from previously developed palladium heterogeneous technologies because nanostructured Pd⁰ is the only active species (no ligand is employed) whereas the chemically and physically stable organosilica matrix ensures unprecedented stability and ease of use. A number of new applications of this multipotent catalyst technology are emerging that, in light of the numerous practical advantages, are likely to find soon industrial application.

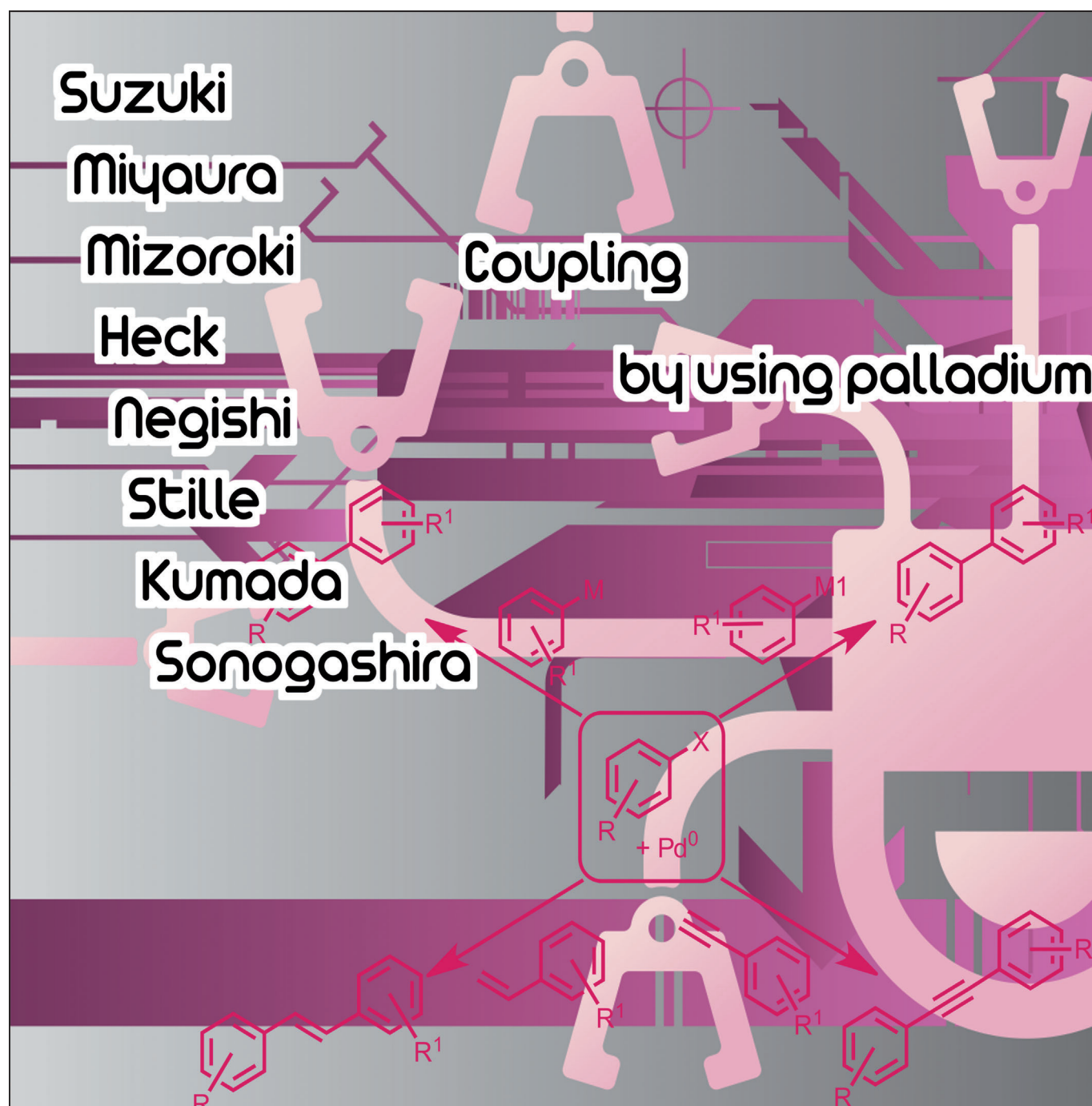
Acknowledgments This article is dedicated to Dr Antonio Tombolini for all he has done for a wise and positive use of the Internet in Italy in all these years. We thank Mr. Pierre Audet for ²⁹Si NMR spectra, Mr. Marc Choquette for microsonde analysis and Mr. Jean Frenette for XRD analysis, all from Laval University (Québec); and Mr. Pierre-Gilles Vaillancourt and Mr. Stéphane Houle from QC Department of SiliCycle Inc. for their valuable contribution.

References

- Ciriminna R, Carà PD, Sciortino M, Pagliaro M (2011) *Adv Synth Catal* 353:677
- Marr AC, Marr PC (2011) *Dalton Trans* 40:20
- Pagliaro M, Pandarus V, Béland F, Ciriminna R, Palmisano G, Carà PD (2011) *Catal Sci Technol*. doi:10.1039/C1CY00119A
- Pandarus V, Béland F, Ciriminna R, Pagliaro M (2011) *Chem Cat Chem* 3:xx
- Pandarus V, Ciriminna R, Béland F, Pagliaro M (2011) *Catal Sci Technol* 1:xx
- Barnard C (2008) *Platinum Metals Rev* 52:38
- Rouhi AM (2004) *Chem Eng News* 82(36):49
- Garrett CE, Prasad K (2004) *Adv Synth Catal* 346:889
- Reetz MT, de Vries JG (2004) *Chem Commun* 35:1559
- Ciriminna R, Pagliaro M, Palmisano G et al. (2010) Patent WO/2010/015081. 11 February 2010
- Sangeetha P, Seetharamulu P, Shanthy K, Narayanan S, Rao KSR (2007) *J Mol Catal A Chem* 273:244
- Galeener EG (1979) *Phys Rev B* 19:4292
- Park ES, Ro HW, Nguyen CV, Jaffe RL, Yoon DY (2008) *Chem Mater* 20:1548
- Brown JF, Vogt LH, Prescott PI (1964) *J Am Chem Soc* 86:1120
- Leonfanti G, Padovan M, Tozzola G, Venturelli B (1998) *Catal Today* 41:207
- De Witte BM, Commers D, Uytterhoeven JB (1996) *J Non Cryst Solids* 202:35
- Glaser RH, Wilkes GL, Bronnimann CE (1989) *J Non Cryst Solids* 113:73
- Sugahara Y, Okada S, Sato S, Kuroda K, Kato C (1994) *J Non Cryst Solids* 167:21
- Noureddini H, Gao X (2007) *J Sol Gel Sci Technol* 41:31
- Narayanan R, Tabor C, El-Sayed MA (2008) *Top Catal* 48:60–74
- Köhler K, Heidenreich RG, Krauter JGE, Pietsch J (2002) *Chem Eur J* 8:622
- Fidalgo A, Ciriminna R, Ilharco LM, Pagliaro M (2005) *Chem Mater* 17:6686
- Ciriminna R, Ilharco LM, Fidalgo A, Campestrini S, Pagliaro M (2005) *Soft Matter* 1:231

DOI: 10.1002/cctc.201100422

Heterogeneous versus Homogeneous Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions

Mario Pagliaro,^{*,[a]} Valerica Pandarus,^[b] Rosaria Ciriminna,^[a] François Béland,^[b] and Piera Demma Carà^[a]*Dedicated to the memory of Professor Sergio Hauser (1945–2011)*

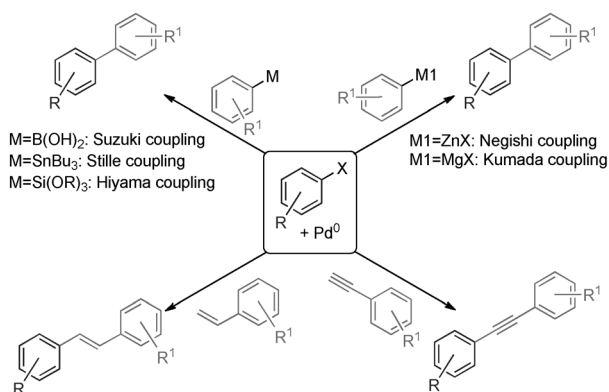
A large number of immobilized-Pd-catalysts for cross-coupling reactions have been introduced in the last decade. Are the observed catalyzed reactions truly heterogeneous or are they homogeneous due to leached palladium? This account critically addresses the leaching issue by selectively referring to some of

the newly developed catalytic systems in an attempt to evaluate said systems based on uniform criteria. The report is concluded by identifying the relevant chemical and structural challenges in the field.

1. Introduction

Palladium-catalyzed cross coupling reactions, such as those named after Suzuki, Miyaura, Mizoroki, Heck, Negishi, Stille, Kumada, and Sonogashira, developed over the last thirty years have changed the practice of synthetic organic chemistry from a linear pattern of slow, consecutive reaction steps with protected substrates into the parallel synthesis of key precursors that are linked together at a late stage in the process.^[1] This is possible because, along with broad versatility, these reactions generally tolerate the presence of functional groups in the coupling partners, and thus do not require tedious protection and deprotection steps of functional groups in the reagents.

In general, in these reactions (Scheme 1) a homogeneous palladium catalyst mediates the reaction between a less-reactive organic electrophile, typically aryl halides, and different carbon nucleophiles.^[2]



Scheme 1. Palladium-catalyzed C-C coupling reactions classified according to the carbon nucleophiles. [Adapted from Ref. [2], with kind permission].

In the Suzuki–Miyaura carbon–carbon bond formation takes place between phenylboronic acid and vinyl or aryl halides,^[3] whereas in the Sonogashira reaction, reaction makes use of terminal alkynes.^[4] In both cases, the reaction is catalyzed by Pd⁰ formed in situ. The base, in the Suzuki–Miyaura coupling, plays multiple roles, favoring both the (rate-determining) transmetalation and reductive elimination, while limiting the reaction by formation of the unreactive anionic species, so that the overall reactivity is controlled by the concentration of OH[−] and passes through a maximum as the concentration of base is increased.^[5]

Homogeneous cross-coupling reactions, however, have several shortcomings, such as limited reusability of the expensive catalyst and palladium contamination in the product.^[6] Removal-

ing residual palladium in a pharmaceutical substance to reduce its content to the maximum acceptable concentration limit (Table 1) requires a slow and costly purification process (that often makes use of silica-based scavengers).^[7]

Table 1. Specification limits for residues of metal catalysts in the EU.

Metal	Concentration [ppm]	
	Oral	Parenteral
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1.0
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2.0

Source: European Medicines Agency (EMA)—Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts and Metal Reagents, 2008.

Clearly, there is a need to efficiently heterogenize the palladium catalytic species to obtain selective and reusable solid catalysts, avoiding or limiting the subsequent product contamination associated with use of expensive and non-reusable homogeneous Pd catalysts and their undesired tendency to remain in the final products.

Pd/C and Pd/Al₂O₃ were the first commercially available solid catalysts and today both are frequently used in academia and industry. For example, an optimized Pd/C commercial catalyst for Heck, Suzuki, and Sonogashira reactions achieves TON values up to 36 000.^[8] However, recovery of the catalyst, especially in the case of Pd/C, is difficult.^[9]

Many new catalytic materials have since been introduced and the first comprehensive review^[10] on solid supported Pd-catalysts for cross-coupling appeared in 2007, following accounts on coupling reactions catalyzed by Pd/C^[11] and by SiO₂/Pd.^[12] Most recently, Molnár thoroughly reviewed the existing solid Pd catalysts categorizing the available materials for the different coupling reactions.^[13]

[a] Dr. M. Pagliaro, Dr. R. Ciriminna, P. Demma Carà
Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR
via U. La Malfa 153, 90146 Palermo (Italy)
Fax: (+39) 091-680-92-47
E-mail: mario.pagliaro@cnr.it

[b] Dr. V. Pandarus, Dr. F. Béliand
SiliCycle Inc.
2500, Parc-Technologique Blvd
Quebec City, Quebec, G1P 4S6 (Canada)
Fax: (+1) 418-874-0355

In 2012 one can rightly claim that research chemists and fine chemical companies can access a diverse selection of commercially available solid catalysts, some of which show astonishingly high selective activity in different cross-coupling reactions. The field, in other words, may appear as a mature branch of chemical science with limited room for improvement. Alas, this is not the case, as many of the solid catalysts developed thus far are actually homogeneous, namely they behave as reservoirs, or “pre-catalysts”^[14] of the catalytically active species in solution.

Mario Pagliaro is a research chemist at Italy's CNR based in Palermo, Italy, where he also teaches clean energy technologies at Sicily's PV Research Pole. His research interests are in nanochemistry, sustainability, solar energy and science methodology. Mario is the author of a large body of research papers, as well as of 11 frequently cited scientific and management books. In 2009 he chaired the FIGIPAS Meeting in Inorganic Chemistry and in 2011 was co-chairman of the first SuNEC international conference on solar energy, both held in Sicily.



François Béland obtained his Ph.D. in 1999 from Laval University in Quebec City, Canada, where he studied silica-based catalysts by different spectroscopy methods. He moved to Montpellier for post-doctoral studies at the ENSCM. There, he studied different reactions in organic chemistry catalyzed by silica-based heterogeneous catalysts. He started working at SiliCycle as a researcher after his post-doc. A year later he was promoted to R&D Director and his focus was to develop the *SiliaBond* (functionalized silica gels) product line. Recently he has been promoted to Vice-president of R&D.



Valerica Pandarus studied chemistry at the University of Bucharest. In 2007 she obtained her Master Degree in Organometallic Chemistry and Catalysis from the Université de Montréal under the supervision of Professor Davit Zargarian. She then joined the research group of Dr. François Béland at SiliCycle Inc. as a researcher where she began to work on *SiliaCat* sol-gel heterogeneous catalysts. Her research interests include the preparation of heterogeneous catalysts to explore their applications in heterogeneous catalysis and green chemistry.



Indeed, in 2007, according to experienced practitioners of the pharmaceutical industry, “scavenging leached Pd” appeared to be “the method of choice to solve the leaching problem”^[15]. Moreover, the activation of inexpensive aryl chlorides, rather than aryl bromides or iodides, remains an elusive goal for many supported Pd catalysts. Accordingly, reviewing the use of immobilized-Pd catalysts in environmentally benign water,^[16] Felpin and co-workers recently concluded that many heterogeneous catalysts deactivate upon successive reuses (owing to palladium leaching and/or support degradation), with the simplest support, such as polyaniline (PANI) and active carbon (charcoal), still providing the most active solid Pd catalysts.

As mentioned above, a wide variety of immobilized Pd-catalysts for cross coupling reactions have been reported including methods based on exotic supports such as tobacco mosaic virus,^[17] dendrimers,^[18] chitosan,^[19] graphene^[20] and carbon nanotubes.^[21] The recent review^[13] of Molnár comprehensively addresses most of the existing methods. However, the leaching issue remains a rather elusive topic that requires to be fully addressed. Are the observed catalyzed reactions truly heterogeneous, or are they homogeneous because of Pd leached in solution? Indeed, for the latter case, which species is responsible for the observed catalysis? Catalytic systems, we argue, should be evaluated based on uniform criteria. This account hence

Rosaria Ciriminna is a research chemist at Palermo's CNR Institute of nanostructured materials. She graduated in chemistry at Palermo's University in 1995 and joined the CNR during her studies. Previously, Dr. Ciriminna has worked at the University of Reading, and at Montpellier's ENSCM. After conducting research on natural products, she extended her interests to green chemistry methods for fine chemistry applications, as well as to sol-gel materials and solar energy technologies. She has co-authored more than 60 research papers and 4 books on these and related topics.



Piera Demma Carà is currently a PhD student in sustainable technologies at the University of Palermo. Her work, performed also at Palermo's CNR Institute of nanostructured materials, aims at the development of new heterogeneous sol-gel Pd catalysts for cross coupling reactions. In 2009 she undertook a 6 months internship at Québec City's Silicycle and in late 2011 she joined Professor G. Rothenberg's research group at the University of Amsterdam.



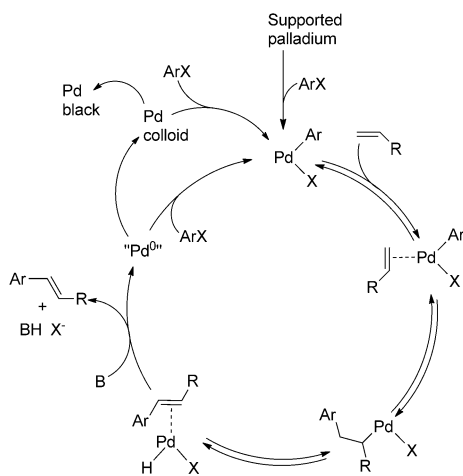
critically addresses the leaching issue by selectively referring to some of the newly developed catalytic systems. The report is concluded by identifying the relevant chemistry (and nanochemistry) challenges in the field.

2. The Leaching Issue

In 2000, a report of Arai and co-workers^[22] clearly showed that several supported palladium catalysts (commercial Pd/C, Pd/SiO₂ and Pd over magnesium-containing smectite-like porous material) employed in the Heck vinylation of iodobenzene actually leached significant amounts of palladium into the solvent and that it was these dissolved Pd species that catalyzed the reaction. The same authors, however, noted that almost all the palladium species in the solution redeposited onto the surface of the supports after the reaction, so that the solid catalysts, and in particular 10 wt.% Pd/C, were recyclable with minor loss of activity. Remarkably, both inorganic and organic bases used to enhance the reaction rate were found to promote the palladium dissolution and redeposition.

Shortly afterwards, Basato and co-workers confirmed that in Heck-type reactions, promoted by either Pd/Al₂O₃ and Pd/ion-exchange resin, the solids actually acted as sources of soluble catalytically active palladium(II) complexes.^[23] By investigating the mechanism of metal leaching they also demonstrated that leaching of palladium only occurs in the presence of an aryl halide, as a consequence of the oxidative addition of the halide to surface atoms of the metal particles with soluble palladium(II) species directly entering the catalytic cycle after being generated from the supported metal (Scheme 2).

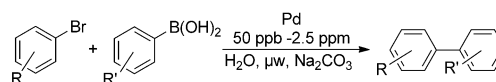
As palladium is released in the +2 oxidation state, good coordinating agents towards palladium(II), such as acetate ions, enhance the extent of metal leaching. Basato explained why some authors did not observe significant catalytic activity in the filtrate after removal of the solid catalyst *shortly* after the onset of the reaction. This suggests that the accumulation of active palladium(II) species in the solution is a relatively slow process. Indeed, the ICP chemical analysis of the filtrate and



Scheme 2. The catalytic cycle for the Heck reaction catalyzed by supported Pd catalysts. [Reproduced from Ref. [23], with kind permission].

the Maitlis filtration test (comparison of catalytic activity before and after hot-filtering the active catalyst solution)^[24] will show, respectively, whether Pd is leached or not, and if the leached palladium is still in active form.^[25]

Surprisingly enough, in 2005 Arvela and co-workers reported that Suzuki homogeneous coupling reactions under microwave irradiation were catalyzed at completion even by 50 ppb of Pd contaminating the potassium carbonate (Scheme 3).^[26] In other words, ultralow palladium concentrations down to a level of 50 ppb found as a *contaminant* in commercially available sodium carbonate were found to be responsible for the generation of the biaryl.



Scheme 3. Suzuki coupling reactions catalyzed by ultralow palladium concentrations. [Reproduced from Ref. [26], with kind permission].

In the following we review the test reaction and the leaching experiments for solid catalysts obtained by selected immobilization methodologies. The scope and intrinsic catalytic activity of the material are of clear, primary relevance. However, following Sheldon's approach,^[27] we argue that the main criterion to evaluate the performance of immobilized-Pd catalysts is i) the lack of reaction of the reaction filtrate obtained under the actual reaction conditions (hot filtration test). Indeed, it is not surprising that reactions that are known to be catalyzed even by ppb quantities of Pd are also catalyzed, for example, by 5 wt.% Pd/C in 5 consecutive runs; ii) to differentiate these systems the actual values of Pd leached in solution should always be measured; iii) the activity of the catalyst in further recycles should also be assessed.

General leaching of palladium is responsible for most catalytic processes observed for most "heterogeneous" Pd catalysts developed thus far. This does not necessarily limit the practical synthetic advantages of these materials, although the cases for which the catalyst is recyclable and leaching is limited must be distinguished from options for which the catalyst is strongly modified and the original activity is dramatically reduced after one run.

For example, a TEM investigation of an highly active Pd/C catalyst tested for the Heck coupling of bromobenzene and styrene at 140 °C before and after a 20 h reaction shows that the uniform distribution of the Pd nanoparticles in the fresh catalyst is lost after the reaction (Figure 1).^[28]

After cross-coupling, the Pd crystallites average size increases from 2.4 nm to 23 nm (one order of magnitude) and the same crystallites agglomerate into larger particles. In addition, and detrimental to catalysis efficiency, Pd precipitation occurs only on the *outer* surface of carbon grains. This example shows also that, being a dissolution/reprecipitation process, leaching is generally a surface (slow) heterogeneous reaction often limiting the overall reaction rate. Hence, as emphasized by Basato,^[23] a strong influence of the support structure on the re-

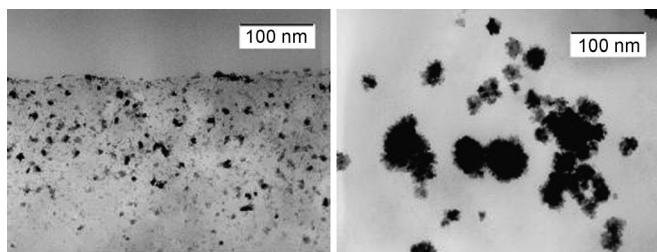


Figure 1. TEM images of a Pd/C catalysts before Heck coupling of bromobenzene with styrene (left) and after the Heck reaction (right). [Reproduced from Ref. [28], with kind permission].

lease of the active Pd species can be almost invariably expected.

Most often, the leached palladium contains catalytically active molecular Pd species and catalytically inactive Pd clusters, both remaining in equilibrium in the reaction mixture, such as in the case of the Heck synthesis of diarylated functionalized olefins catalyzed by Pd^{II}/Al₂O₃.^[29] The reaction mixture was hot-filtered after 1 h, when the yield of product was 45%. The solution was left for 3 h at 140 °C without catalyst and the yield increased to 54%.

A similar leaching and equilibrium mechanism was first proposed by Reetz and de Vries to explain the high catalytic activity in Heck reactions of extremely low amounts (few ppm) of Pd-salts in the absence of ligands.^[30] Authors ascribed the observed activity to formation of soluble Pd nanoclusters that were clearly identified in solution. However, further investigation of the mechanism of Pd nanoparticles catalyzed Heck and Suzuki reactions by Rothenberg and co-workers enabled the conclusion concluded either Pd⁰ atoms or Pd^{II} leached in solution are the true active catalytic species, and not the original Pd nanoclusters (Figure 2).^[31] Actually, the researchers evaluated the behavior of 15 nm Pd nanoparticles stabilized by tetraoctylammonium glycolate using a nanoporous alumina membrane reactor, so that palladium clusters of less than 5 nm in diameter would in any case cross the membrane and promote catalysis at their surface.

Indeed, more recently, Fairlamb and co-workers has shown rather conclusive experimental evidence (real-time X-ray absorption measurements under working conditions) for a heterogeneous active site in the Suzuki–Miyaura catalyzed by polyvinylpyrrolidone-stabilized Pd⁰ nanoparticles (diameter = 1.8–4.0 nm).^[32] Reaction was performed in MeOH at 60 °C and neither sintering nor dissolution was evident, whereas high-resolution TEM showed no size or shape changes between fresh and spent nanoparticles. Fairlamb also suggested that catalysis involves the direct participation of surface palladium defect sites (surface Pd atoms or in five- or six-coordinate sites) in the catalytic cycle (Figure 3).

In 2006 McQuade revealed evidence that the polyurea-encapsulated PdEnCat, a commercial catalyst employed in Heck and Suzuki coupling reactions, was actually acting as a Pd reservoir of catalytic species in solution.^[33] TEM analysis was used to analyze the supernatant from the Heck reaction catalyzed by PdEnCat 30 by sampling the reaction mixture at 85% con-

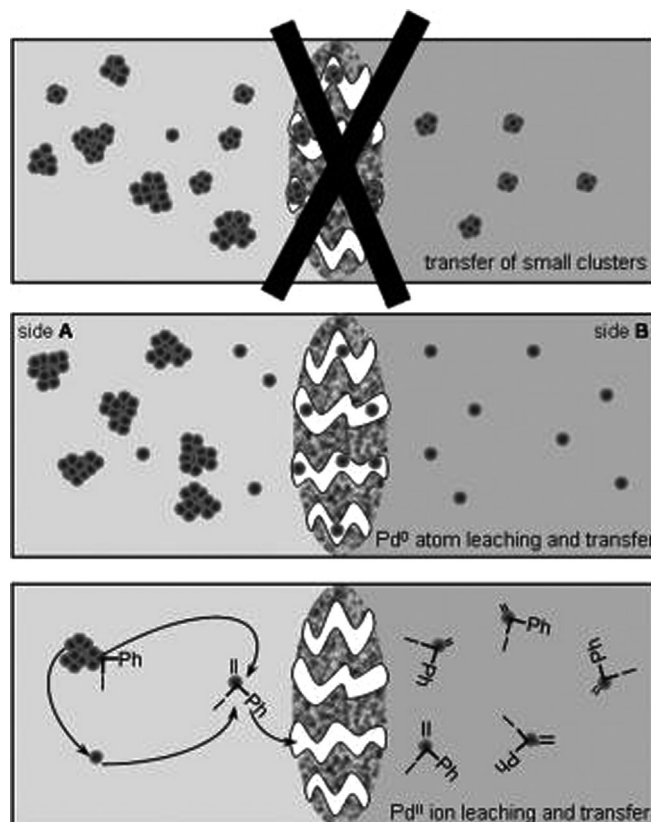


Figure 2. Suggested mechanisms for palladium transfer from side A to side B. Top: cluster fragmentation followed by small cluster transfer; middle: Pd⁰-atom leaching and transfer under non-oxidizing conditions; and bottom: formation and subsequent transfer of Pd^{II} complexes. [Reproduced from Ref. [31], with kind permission].

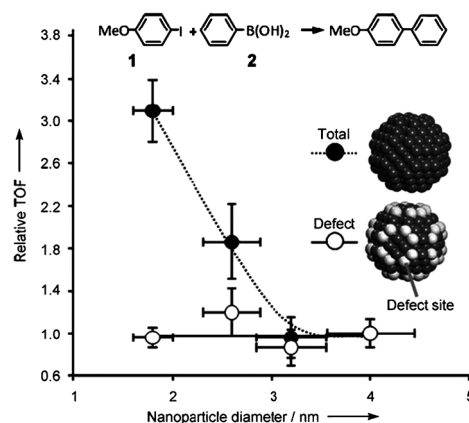


Figure 3. Structure-sensitive Suzuki coupling of 1 and 2 over size-selected PVP-stabilized Pd nanoparticles. Turnover frequencies are normalized relative to the surface-atom densities of the largest nanoparticle: total surface atoms (●) or defect surface atoms (○). The normalized cross-coupling rate should be independent of nanoparticle size if the correct active site has been identified. [Reproduced from Ref. [32], with kind permission].

version. The analysis clearly revealed the formation of Pd nanoparticles in the size range of 5–10 nm (Figure 4). Soon afterwards, Jones reached analogous conclusions for entrapped Pd pincers, Pd salts, and Pd N-heterocyclic carbenes complexes.^[34]

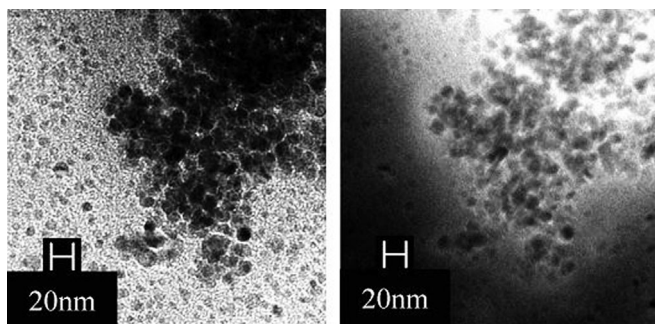


Figure 4. TEM image of Heck reaction supernatant catalyzed by PdEnCat 30 in isopropyl alcohol (left). TEM image of the same sample using energy filtration imaging specific for Pd (right). [Reproduced from Ref. [33], with kind permission].

In 2003, Kobayashi reported^[9] a “coacervation”, a polymer-based heterogenization method, using polymers containing pendant epoxide and alcohol functionalities to create insoluble precipitates that are then thermally cross-linked to produce polymer incarcerated (PI) palladium catalysts starting from inexpensive Pd^{II} salts and a polystyrene-based copolymer under reducing conditions.

Such catalysts show high catalytic activity in Mizoroki–Heck reactions and Suzuki–Miyaura couplings with a range of substrates including an aryl chloride^[35] and can be recovered and reused. As described by McQuade,^[36] however, the high catalyst loading required by PI-mediated reactions lead to the use of coordinating solvents. Additionally, many of the Pd-catalyzed transformations require excess phosphine ligands in the reaction mixture to achieve good reactivity, which suggests that PI catalysts are also serving as reservoirs for catalytically active species dispersed in solution.

3. Available Heterogeneous Catalysts

Heterogeneous Pd-based catalysts for cross coupling reactions mainly differ in i) chemical nature (organic, inorganic, or hybrid organic-inorganic) of the solid matrix entrapping the Pd catalyst, and ii) the nature of the catalyst attachment (chemical or physical entrapment), which, in turn, is related to the nature of the entrapped catalyst (a Pd organometallic complex or Pd nanoparticles). In the following we focus on selected examples for all these catalytic classes.

3.1. Heterogenization using organic materials

As mentioned above, Pd/C remains the main commercial catalyst employed in heterogeneously catalyzed cross-coupling reactions. However, owing to dissolution and re-precipitation of Pd during reaction, the activity of even the best catalyst^[7] is reduced by more than 50% when the catalyst is reused, thus impacting the overall economy of the process. A number of organic polymers in new shapes and forms have thus been used to heterogenize Pd catalysts and avoid degradation. Traditional polymeric resins indeed have poor accessibility of reactive

sites, are mechanically unstable (break into fine residues that block filters) and undergo swelling in organic solvents.

3.1.1. Catalytic organic fibers

First introduced by Colacot and co-workers at Johnson & Matthey in 2006, polypropylene fiber-supported palladium complexes tradenamed FibreCat and SMOPEX are low leaching mediators for various coupling reactions.^[37] FibreCat is a class of functionalized phosphine-based supported homogeneous catalyst system; whereas SMOPEX is a fiber originally designed to scavenge metals that is now also employed for supporting [Pd(OAc)₂] to afford a supported catalyst (Pd-SMOPEX-111) for coupling of aryl iodides and bromides.^[38]

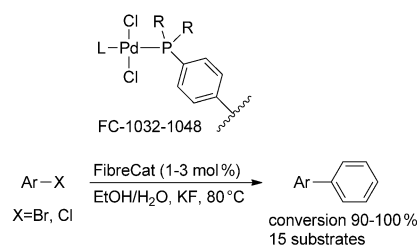
These fibers (typical size 2 mm, Figure 5) are produced by graft copolymerization under electron beam irradiation of polyolefin fiber with functionalized monomers.^[39] The catalytic centers are located at the exterior of the fiber where they are easily accessible, while the resulting mechanically and chemically robust catalytic fibers alleviate the swelling problem typical of traditional polymeric beads.



Figure 5. FibreCat fibers under the scanning electron microscope [Reproduced from Ref. [39], with kind permission]. Scale bar represents 20 μm .

The design of these catalysts allows them to be tuned in three ways, namely by changing: i) the Pd precursors, ii) the ligand on the support, and iii) the ligand on the metal. Highlighting that there is no universal C–C bond forming catalyst, Colacot^[38] emphasized that electronic and steric matches between the substrate and the catalyst is the key in developing new efficient catalysts for the reactions required by the customer. The first generation FibreCat catalysts made of Ph₃-based systems with various Pd precursors were designed for conversion of aryl bromides and aryl iodides only, consequently, a second generation of FibreCat was introduced for the coupling of deactivated aryl chlorides. These materials incorporate an additional electron-rich and bulky monodentate ligand such as Q-Phos, tBu₃P, (Me₂NC₆H₄)P(tBu)₂ (Ata-Phos), and IPr-carbene, as well as bidentate ligands such as BINAP, dppf, and dippf, bound to the heterogenized Pd center (Scheme 4).

Leaching of Pd from the FibreCat and SMOPEX first generation materials is typically low and in the acceptable range for APIs (active pharmaceutical substances) in the first 2–3 reac-



Scheme 4. Basic structure of 2nd generation FibreCats (FC-1032-1048) designed for cross-coupling of chloroarene substrates. [Reproduced from Ref. [39], with kind permission].

tion recycles, but then rapidly increases from 1 to 20 ppm pointing to catalyst dissolution (Table 2).^[40] The 2nd generation of palladium FibreCat catalysts, however, show leaching values below 1 ppm in five consecutive Suzuki coupling of aryl chlorides and bromides with consistent product conversions up to 100%.^[41]

Table 2. Recycling of FibreCat and SMOPEX 111 catalysts used in a Suzuki coupling of 4-bromoanisole with phenyl boronic acid in EtOH-H₂O solvent (n.d.= not detected). [Reproduced from Ref. [40], with kind permission].

Catalyst	Loading [mol %]	Cycle	Yield (isolated) [%]	Leaching [ppm]
FC-1032	1	1	100 (94)	< 1
		2	100 (92)	< 1
		3	100 (93)	5
		4	95 (87)	10
FC-1039	0.5	1	100 (93)	< 1
		2	98 (91.5)	< 1
		3	94 (88)	1
		4	16	20
FC-1029	0.5	1	100 (94)	n.d.
		2	100 (91)	< 1
		3	92 (88)	1
		4	26	3
Pd SMOPEX 111	1	1	100 (92)	n.d.
		2	100 (91)	< 1
			77 (65)	1
			5	65

3.1.2. Polyurea-microencapsulated catalysts

Polyurea-microencapsulated palladium catalysts were first reported by Ley and co-workers in 2002^[42] and are obtained by microencapsulation of [Pd(OAc)₂] in a polyurea framework formed upon hydrolytic polycondensation of multi-functional oligo-arylisocyanates. Unlike most palladium catalysts then available on the market, the resulting materials (Figure 6) were stable to storage and use in air and could be used in both conventional solvents and supercritical carbon dioxide (scCO₂). They were soon commercialized by Reaxa (now part of S Amit & Co.) with the tradename PdEnCat. Products include Pd(II)EnCat (encapsulated palladium acetate plus co-encapsulated li-

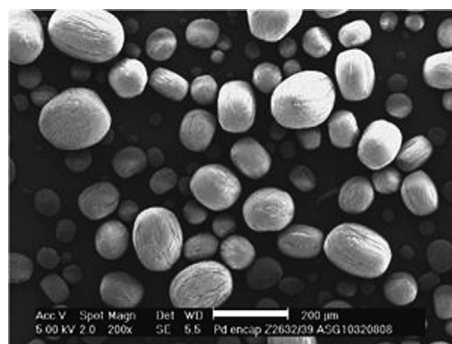


Figure 6. SEM image of PdEnCat beads. [Reproduced from Ref. [43], with kind permission]. Scale bar represents 200 μm.

gands)^[43] and Pd(0)EnCat (encapsulated palladium metal nanoparticles).

PdEnCat act as reservoirs (solid sources) for catalytically active species during the course of Heck and Suzuki couplings. Coordinating solvents (such as *N,N*-dimethylacetamide and *N,N*-dimethylformamide) swell the polyurea matrix affording increased palladium leaching.^[33] However, upon lowering the temperature in most polar and alcoholic solvents in which Pd(II)EnCat works best, the levels of Pd leached into products are reduced, which makes these materials suitable for the synthesis of APIs (Figure 7).^[44] For example, in a Suzuki commercial coupling process, the synthesis previously in use employed

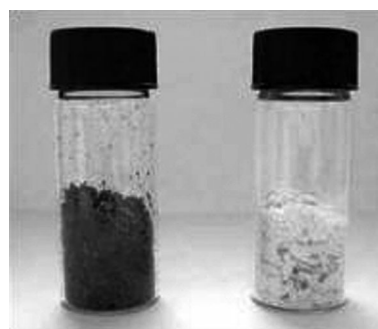


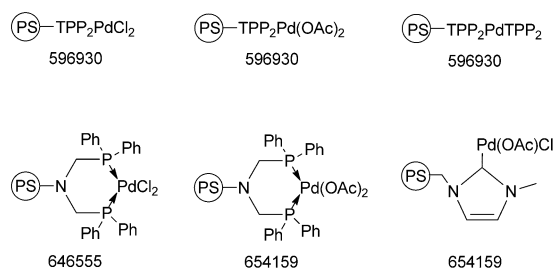
Figure 7. Contaminated crude Suzuki coupling product made with homogeneous [Pd(OAc)₂] (left), and product made using PdEnCat 30 catalyst with no extra purification (right) [Reproduced from Ref. [44], with kind permission].

2.5 mol% Pd/C affording a 94% product yield with impurities at 5% and 1% and a reaction time of 60 min.^[47] Following extensive work-up and recrystallization, Pd levels of > 50 ppm were still present in the product. Using a 0.25 mol% catalytic amount of Pd(II)EnCat30 gave instead a 99% product yield after 30 min with both impurities reduced to < 1% and Pd levels reduced to < 10 ppm without recrystallization.

In agreement with the dissolution–re-deposition mechanism typical of many solid catalysts, under microwave irradiation the selective activity of microencapsulated palladium acetate PdEnCat 30 catalyst in the Suzuki cross-coupling reaction is significantly enhanced (and the lifetime of the immobilized catalyst prolonged).^[45]

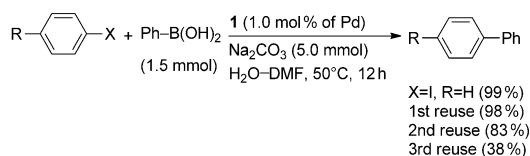
3.1.3. Polystyrene-entrapped catalysts

Polystyrene (cross-linked with divinylbenzene) beads doped with palladium catalysts are stable to heat and air and can be reused several times with minor decrease in activity in many cross coupling reactions.^[46] Sigma Aldrich, for instance, offers a wide variety of resins made of polystyrene-supported (PS) Pd species for cross coupling reactions (Scheme 5).^[47] However, in



Scheme 5. Selected examples of commercial polystyrene resins functionalized with palladium species for cross coupling reactions. [Reproduced from Ref. [47], with kind permission].

many cases these resins leach palladium in organic solvents (such as DMF, dioxane, toluene, etc.) and are broken by vigorous, long-lasting stirring. For example, the PS-Pd catalyst developed by Park and co-workers^[48] rapidly loses the original activity in the Suzuki–Miyaura reaction, owing to palladium leaching and Pd nanoparticle aggregation, with yield in the third reuse lowered to only 38% from the original 98% (Scheme 6).



Scheme 6. Suzuki–Miyaura coupling reaction mediated by a PS-Pd catalyst developed by Park and co-workers. [Adapted from Ref. [48], with kind permission].

In water the performance of polystyrene-supported catalysts improves, with decreased leaching. Wang and co-workers for instance reported that sodium tetraphenylborate rapidly reacts with aryl bromides in water at 120 °C, under microwave irradiation, in the presence of a PS palladium catalyst to afford polyfunctional biaryls in good yields over 10 consecutive reaction runs without noticeable decrease in activity.^[49] However, the scope of these materials is often limited to one specific reaction and leaching is almost invariably responsible for the observed catalysis.

3.2. Heterogenization using inorganic materials

A number of different inorganic materials have been used to heterogenize Pd catalysts. The main advantage of using an in-

organic matrix, in principle, lies in its superior chemical and physical stability, which is a requirement of relevance for reactions that are typically carried out in liquid phase at 80–120 °C.

Conventional inorganic solid catalysts, however, most often show poor chemical stability. For example, Pd-doped zeolites, such as Pd/SBA-15 and [Pd(NH₃)₄]²⁺/NaY, give complete conversions in various Sonogashira coupling reactions of aryl halides with acetylenes, but are both strongly deactivated during the first run, owing to complexation of phosphine ligand during reaction.^[50] Similarly, a Pd⁰-loaded NaY zeolite was able to mediate the Suzuki reaction of aryl bromides even at room temperature.^[51] Even in this case, the catalyst activity was reduced to 31% after one run, requiring cumbersome regeneration of the catalyst by consecutive treatments with O₂ and H₂.

Newly developed Au@Pd nanoparticles consisting of 16 nm Au cores surrounded by Pd shells catalyze Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in water at room temperature, owing to the leaching of Pd species from the capsule outer surface.^[52] Once again, interestingly, leaching is ascribed to the synergistic action of base and arylboronic acid.

3.2.1. Polyoxometalate and metal–organic frameworks Pd catalysts

The first example of an active heterogeneous palladium catalyst for Suzuki coupling of inexpensive and readily available aryl chlorides was reported by Neumann and co-workers in 2002.^[53] The catalyst is made of 15–20 nm Pd⁰ particles prepared by reduction with H₂ of Pd_x-([PW₁₁O₃₉]⁷⁻)_y nanoparticles clusters supported on γ-Al₂O₃ (Figure 8).

These supported nanoparticles were shown to be effective catalysts for Suzuki-, Heck-, and Stille-type carbon–carbon coupling and carbon–nitrogen coupling reactions of bromoarenes in mixed a H₂O–EtOH reaction medium. Furthermore, chloroar-

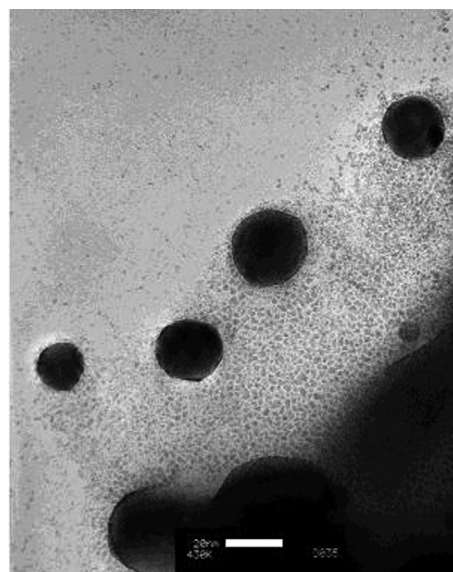


Figure 8. Pd_x-([PW₁₁O₃₉]⁷⁻)_y nanoparticles developed by Neumann and co-workers. [Reproduced from Ref. [53], with kind permission]. Scale bar represents 20 nm.

enes successfully underwent Suzuki cross-coupling with phenylboronic acid in the absence of solvent.

The coupling reaction is initiated by reaction of the haloarene with the Pd catalyst at the surface of the nanoparticle rather than with dissolved Pd species. Indeed, to investigate on whether the Pd_x-(PW₁₁O₃₉)⁷⁻_y on alumina catalyst is a true heterogeneous catalyst insoluble poly(4-bromostyrene) was reacted with 3-formylphenylboronic acid (mp = 110 °C) in the presence of the solid catalyst at 140 °C for 12 h. The polymer was recovered after the reaction. IR analysis showed no characteristic aldehyde peak at $\tilde{\nu}$ = 1700 cm⁻¹, indicating that 3-formylphenylboronic acid had not reacted with the 4-bromopolystyrene substrate.

More recently, a similarly versatile heterogeneous catalyst supported on a metal-organic framework (MOF) suitable for Suzuki coupling of different aryl chlorides with phenylboronic acid in water was reported.^[54] The MIL-101 [(Cr₃(F,OH)(H₂O)₂O-[(O₂C)-C₆H₄-(CO₂)₃·nH₂O)]₃·nH₂O] (n ≈ 25), zeolite-type framework structure has a huge specific surface area (4000 m²g⁻¹) whereas the hybrid nature of the 30 Å pore surface made of both hydrophilic and hydrophobic networks facilitates selective adsorption of the aryl substrates in water.

The entrapped Pd nanoparticles are not air-stable and reactions need to be carried out under N₂. High catalytic activities were observed for chlorobenzene and both electron-rich and electron-poor aryl chlorides, affording the corresponding biphenyl compounds in good yields in 20 h at 80 °C. The crystalline structure of the catalyst after five catalytic cycles is retained and the TEM image of the reused catalyst indicates that the mean diameter of the nanoparticles is (2.0 ± 0.6) nm is unvaried (Figure 9).

The solution isolated at the reaction temperature after approximately 50 % conversion did not exhibit any further reactivity indicating that palladium leached in solution (less than 0.2 % of the total palladium detected by atomic absorption spectroscopy) is in *non*-active form. The same MOF-based catalyst could be reused in 10 consecutive reaction runs for the one-pot synthesis of indole by coupling 2-iodoaniline and phenylacetylene in water at 90 °C.^[55] Again, the remarkable stability of the catalyst in 10 consecutive reaction runs was ascribed to effective confinement of the Pd⁰ nanoparticles in the cages of MIL-101.

3.2.2. LaPCat perovskite catalysts

Perovskites containing palladium are applicable for Suzuki-Miyaura cross coupling reactions (and, to a lesser extent, for Ullmann and Sonogashira reactions).^[56] Reaxa offers a kit of 6 palladium (and copper) LaPCat perovskite (Table 3) that, again, act as reaction pre-catalysts.^[57]

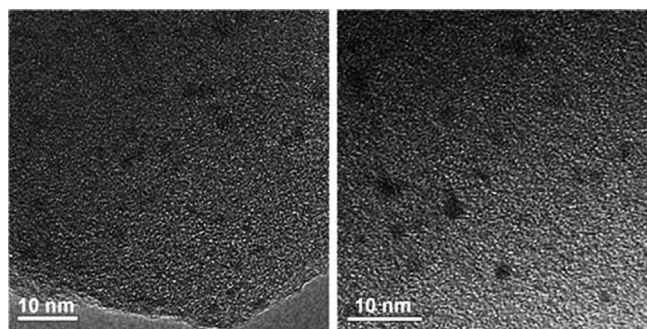


Figure 9. TEM images of Pd/MIL-101 before the reaction (left) and after five cycles (right). [Reproduced from Ref. [54], with kind permission].

Table 3. Reaxa heterogeneous Perovskites containing palladium kit sample series. [Reproduced from Ref. [58], with kind permission].

Catalyst	Formulation	Formula weight	Pd [wt %]	Cu [wt %]	Surface area [m ² g ⁻¹]	Mean particle size [μm]
FP2	LaFe _{0.95} Pd _{0.05} O ₃	245.29	2.169	–	5.5	41.1
FP8	LaFe _{0.80} Pd _{0.20} O ₃	252.87	8.417	–	5.7	3.3
CoP	LaFe _{0.57} Co _{0.38} Pd _{0.05} O ₃	246.46	2.159	–	3.4	4.0
CuP	LaFe _{0.57} Cu _{0.38} Pd _{0.05} O ₃	248.21	2.144	8.20	12	3.7
CoCu	LaFe _{0.9} Ce _{0.1} Co _{0.60} Cu _{0.40} O ₃	247.81	–	8.64	7.9	5.4
YBCu	YBa ₂ Cu ₃ O ₇	666.22	–	24.1	0.3	10.6

For example, the LaFe_{0.57}Co_{0.38}Pd_{0.05}O₃ material can be applied to the Suzuki coupling of numerous boronic acids and esters with aryl bromides, iodides and chlorides in a wide range of aqueous solvent mixtures at 80–100 °C.^[58] Low palladium loadings of as little as 0.1 mol% Pd (corresponding to perovskite loading of 2 mol%) can be successfully employed.

Monitoring the reaction (Suzuki coupling of 4-bromoanisole and phenylboronic acid) shows that the catalyst is actually a pre-catalyst with a four minutes induction period and a typical sigmoidal kinetics (Figure 10).^[59]

Once again, detailed investigation into the mode of action of these catalysts shows that these heterogeneous materials operate by a solution-phase mechanism which involves the generation of a soluble, catalytically active palladium species that is desorbed from the bulk inorganic phase and probably

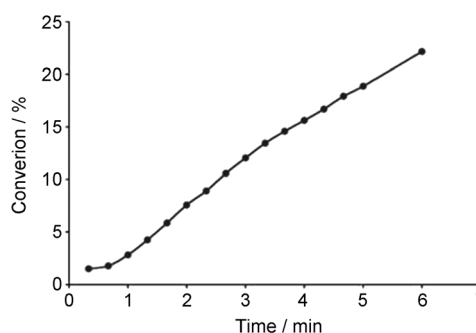


Figure 10. Kinetic investigation of LaFe_{0.57}Co_{0.38}Pd_{0.05}O₃ in the first 7 min of reaction between phenylboronic acid and 4-bromoanisole. [Reproduced from Ref. [59], with kind permission].

redeposited on a modified solid phase after the reaction is complete. Whereas the surface of the unused catalyst is relatively uniform and appears amorphous, the post-reaction catalyst has undergone a profound morphological change and appears to consist predominantly of a new crystalline phase (Figure 11). This phenomenon clearly limits the reusability of these catalysts.

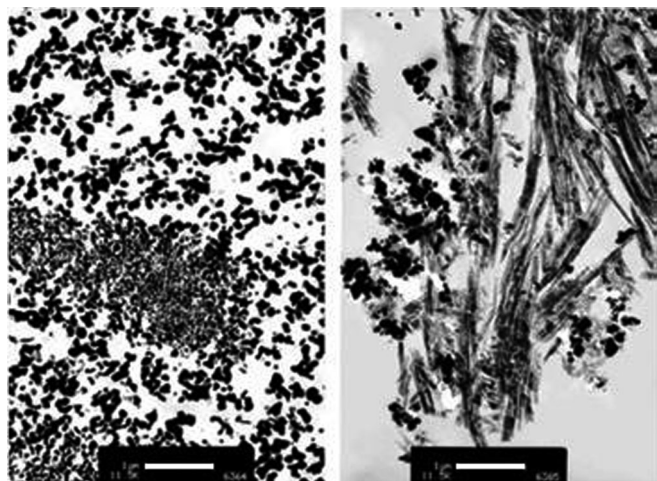


Figure 11. TEM images of the catalyst before (left) and after (right) reaction in the Suzuki coupling of phenylboronic acid with 4-bromoanisole. [Reproduced from Ref. [59], with kind permission]. Scale bar represents 1 μm .

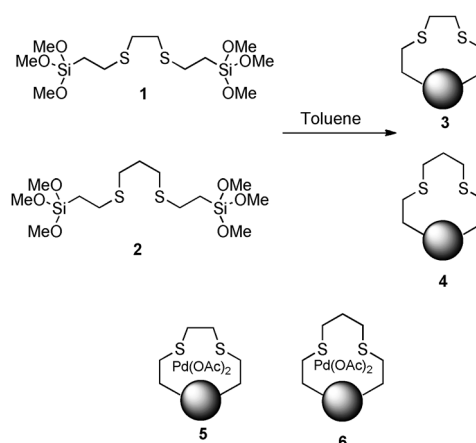
3.3. Sol-gel heterogenization in silica-based materials

Among the new heterogenization technologies, the sol-gel entrapment in silicate materials is rapidly emerging, owing to a number of benefits originating from the combination of catalyst entrapment in solid matrices of high chemical and physical stability typical of inorganic oxides; along with the ability to tune the properties of the matrix, typical of organic polymers.^[60]

3.3.1. Silica-based palladium catalysts

First reported by Sullivan and co-workers in 2007,^[61] a number of heterogeneous functionalized silicas act as low leaching catalysts for palladium-mediated cross-coupling reactions for a wide range of different substrates. Shown in Scheme 7 is a typical polycondensation of these catalytic systems affording two dithio palladium modified silicas. Typical 2 mol% catalyst loads effectively catalyze Suzuki cross-coupling reactions of bromo- and iodoarenes. No reactivity of the hot filtrate collected after 50 min is typically observed, pointing to truly heterogeneous catalysis.

In general, the strong chemical bond linking the active functionality to the silica-based support ensures that no bond cleavage can occur in the challenging environments of many cross-coupling reactions and, since 2009, the British company Phos-



Scheme 7. Synthesis of two dithio palladium modified silicas according to Sullivan and co-workers. [Reproduced from Ref. [61], with kind permission].

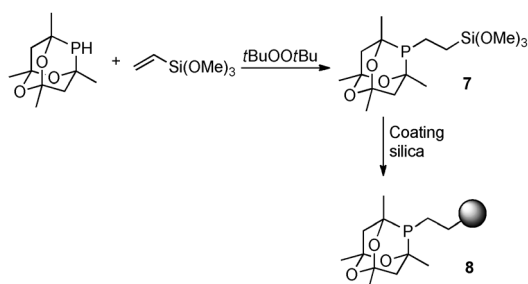
phonicS commercializes a portfolio of such silica-based catalysts (Table 4).^[62]

Another catalyst of this series is Pd ethylthioglycolate-modified silica. Using a 5 mol% catalyst amount, close to quantitative conversions can be achieved for many Suzuki-Miyaura reactions in less than 2 h.^[63] However, use of a 2.5 mol% catalytic amount requires considerably longer reaction times, which is an indication of Pd leaching. Indeed, lower conversions (90%) were achieved in the 2nd and 3rd cycles even after increasing the reaction times. The authors concluded that together the hot filtration and recycling data suggest that the equilibrium between solid and solution phase palladium lies in the direction of the solid-bound palladium.^[69]

Table 4. PhosphonicS heterogeneous palladium catalyst kit sample series. [Reproduced from Ref. [63], with kind permission].				
Structure name	Loading [mmol g ⁻¹]	Particle size [μm]	Diameter [Å]	Product Code
	0.1–0.4	60–200	60	SCRpd
	0.1–0.4	60–200	60	SEM2Pd
	0.1–0.4	60–200	60	SPM3Pd
	0.01–0.03	60–200	110	PAPd1r
	0.01–0.03	60–200	110	PAPd2r

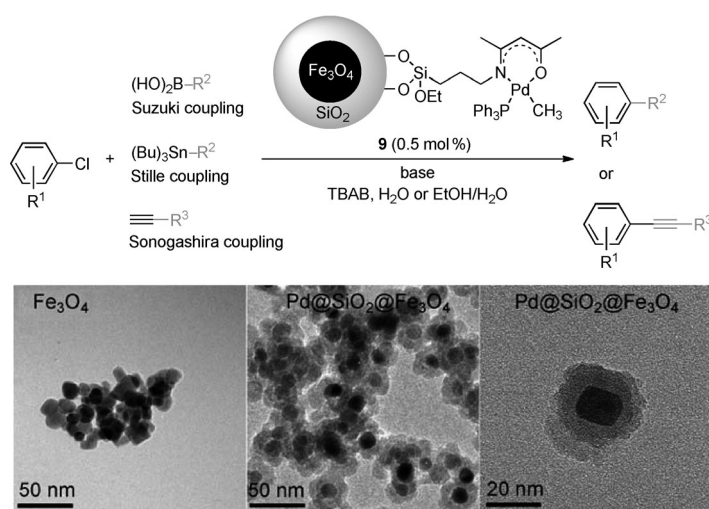
Heterogeneous Palladium Catalyst Kit: 1 g format (CP-06-KITD31) (5 × 1 g samples); 5 g format (CP-06-KITD35) (5 × 5 g samples); 10 g format (CP-06-KITD310) (5 × 10 g samples)

The most active catalyst of this series is made of silicaethylphosphatrioxadamantane palladium, wherein the phosphine is immobilized from compound **7**. The precursor catalytic material **8** is formed by radical addition of phosphatrioxadamantane to vinyltrimethoxysilane which is subsequently grafted onto silica (Scheme 8).^[64] Applied in low catalytic amounts (0.1 mol % in xylene at 120 °C or under microwave irradiation of EtOH:H₂O:DME solutions) to a broad range of Suzuki substrate pairs, this Pd catalyst was found effective, reusable, and resistant to leaching, even if the hot filtration test was performed after only 2 min, a time frame that may be too short to observe accumulation of leached Pd in solution



Scheme 8. Synthesis of silicaethylphosphatrioxadamantane palladium according to Sullivan and co-workers. [Reproduced from Ref. [64], with kind permission].

As mentioned above, the electronic and steric pairing between the substrate and the catalyst needs to be taken into consideration in the design of sol-gel entrapped Pd catalysts. Following this approach, Lee and co-workers recently reported successful synthesis of an highly stable silica-entrapped catalyst suitable for Suzuki, Sonogashira, and Stille couplings of a wide variety of deactivated aryl chlorides (Scheme 9).^[65]



Scheme 9. TEM images of aggregated Fe₃O₄ (left); aggregated Pd@SiO₂@Fe₃O₄ (**9**) (middle); individual Pd@SiO₂@Fe₃O₄ (**9**) (right). [Reproduced from Ref. [65], with kind permission].

The authors entrapped a monodentate electron-rich phosphine and bulky imine ligands complexing Pd²⁺ in the inner porosity of a thin layer of SiO₂ sol-gel coated around commercially available 20 nm Fe₃O₄ nanoparticles. Said ligands cooperatively facilitate the key step oxidative activation of less reactive aryl chlorides, as well as the reductive elimination step mediated by magnetic nanoparticle-supported (β -oxoiminato)(-phosphanyl) palladium catalyst **9** (Scheme 9). Furthermore, the sol-gel entrapment within the inner porosity of the resulting materials results in effective stabilization of the entrapped catalyst.^[66] As a result, catalyst **9** showed full retention of the original high activity over 10 consecutive coupling reactions of 4-chloroanisole with phenylboronic acid, as well as with phenylacetylene. Finally, being supported on commercially available magnetite, the material was easily and efficiently separated from the reaction medium by an external permanent magnet, therefore, minimizing the loss of catalyst during separation, whereas the silica layer protects the magnetite core from abrasion under shaking.

3.3.2. ORMOSIL Pd catalysts

Organically modified silicates (ORMOSIL) doped with catalytic species are often superior heterogeneous catalysts in a number of different synthetically relevant organic reactions.^[67] In 2010, a new series (tradenamed *SiliaCat*) of ORMOSIL-entrapped palladium catalysts for cross-coupling reactions was introduced by Canada's company SiliCycle.

*SiliaCat*DPP-Pd and *SiliaCat*S-Pd are, respectively, diphenylphosphine and thiol based palladium(II) heterogeneous catalysts synthesized from a mercapto and diphenylphosphine functionalized organosilica matrix.^[68] These catalysts can effectively catalyze Mizoroki-Heck, Sonogashira, Suzuki-Miyaura, Stille, Buchwald, and Kumada cross-coupling reactions with low leaching and good selectivity. For example, relative to [Pd(OAc)₂] in solution, *SiliaCat*DPP-Pd employed in the Mizoroki-Heck reaction between aryl iodides and bromides and styrene offers superior selectivity in the formation of the desired *trans*-stilbene.

The organosilica-based matrix of these catalysts facilitates work-up whereas the low leaching prevents the use of metal scavengers and affords good catalyst recyclability in Suzuki, Sonogashira, and Heck reactions (Table 5). For example, the catalyst *SiliaCat*DPP-Pd can perform over 9 cycles in the Suzuki-Miyaura coupling between 1-iodo-4-nitrobenzene and phenylboronic acid without noticeable loss of activity.

More recently, a new nanostructured Pd⁰ catalyst *SiliaCat*Pd⁰, able to catalyze a number of C-C bond formation reactions, was introduced.^[69] The material is made of a mesoporous organosilica gel doped with ultrasmall (3–5 nm) Pd⁰ nanocrystallites. A very low amount (0.1 mol %) of the catalyst rapidly mediates the Sonogashira coupling of phenylacetylene and 4-iodo-acetophenone in ethanol at reflux without the need of deaerated conditions typical of So-

Table 5. Leaching in crude products from SiliaCatDPP-Pd and SiliaCatS-Pd in Suzuki, Sonogashira and Heck coupling reactions. [Reproduced from Ref. [69], with kind permission].

Entry	Aryl halide	Substrate	Catalyst [mol %]	Solvent ^[a] (Conc. [M])	t	Conv. [%]	Leaching [ppm]	
							Pd	Si
1	1-iodo-4-nitrobenzene	PhB(OH) ₂	0.2 S-Pd	MeOH (0.1)	15 min	99	4.3	0
2	1-bromo-4-nitrobenzene	PhB(OH) ₂	0.2 DPP-Pd	MeOH (0.1)	15 min	99	4.6	0
3	1-iodo-4-nitrobenzene	PhC≡CH	0.5 DPP-Pd	MeOH/H ₂ O (0.07)	5 min	98	36	12
4	iodobenzene	Styrene	0.1 DPP-Pd	CH ₃ CN (0.8)	20 h	99	0.5	19

Reactions performed at reflux. Aryl halide/substrate/base = 1:1.1:1.5 equiv (K₂CO₃ entry 1–3, Et₃N entry 4); [a] MeOH/H₂O in a 10:1 ratio.

sonogashira reactions using Pd⁰ complexes that are typically unstable in air (oxygen promotes formation of homocoupled acetylenes).

The SiliaCatPd⁰ catalyst can be similarly employed in the Suzuki–Miyaura coupling reaction of iodide and bromide substrates with phenylboronic acid with reaction proceeding in excellent yields for substrates with different electron withdrawing or electron donating groups, as well as with different heteroatoms such as pyridine and quinoline.

Reusing the catalyst in 7 consecutive cycles in the Suzuki coupling of 4-iodo-nitrobenzene and phenylboronic acid did not result in catalytic activity losses, with minimal Pd leaching (<0.2 ppm). Complete substrate conversion was achieved even after the seventh cycle, with 99.5% selectivity. This is not the case, for comparison, for each of the palladium catalysts obtained by reduction of [Pd(OAc)₂] supported on amorphous silica, mercapto-functionalized and amine functionalized silica for which in similar Heck reactions leached Pd was the active phase for all of the catalysts tested.^[70]

All SiliaCat palladium catalysts (SiliaCatDPP-Pd, SiliaCatS-Pd, and SiliaCatPd⁰) were recently applied to the conversion of

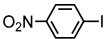
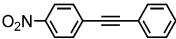
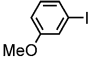
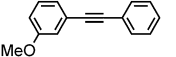
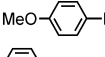
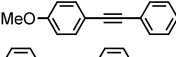
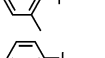
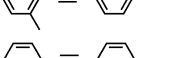
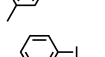
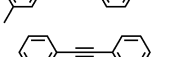
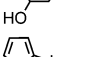
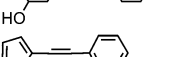
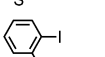
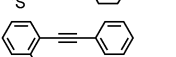
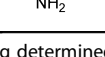
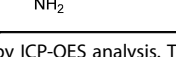
widely different substrates in Suzuki, Sonogashira, and Heck coupling reactions run in a parallel synthesizer.^[71] The method enables quick screening with identification of the best reaction conditions and rapid library generation. Leaching test for all catalysts employed show, invariably, that minimal leaching values are obtained with the SiliaCatPd⁰ catalyst (Table 6). In general, furthermore, leaching increases with decreasing reactivity, with nitrogen-coordinating substrates such as pyridines and quinoline affording the highest release levels.

Outlook and Conclusions

Numerous Pd-immobilized catalysts for cross-coupling reaction have been introduced in the last decade. Some of them are truly heterogeneous, others are pre-catalysts capable to re-adsorb the palladium leached in solution and recycle; whereas many of them are not recyclable and are irreversibly modified upon single use. A critical analysis of selected examples from the recent literature has led us to propose that uniform criteria should be followed to evaluate the performance of Pd-immobilized catalysts. These criteria are: i) the lack of reaction of the reaction filtrate obtained under the actual reaction conditions (to rule out catalysis by leached species); ii) quantitative analysis of the actual values of Pd leached in solution; and iii) assessment of the catalyst activity in further recycles.

Two general findings emerging from the literature review are that encapsulation in the inner porosity of both small Pd

Table 6. Conversion and Leaching of Pd from the SiliaCatDPP-Pd, SiliaCatS-Pd, and SiliaCatPd⁰ catalysts employed in Sonogashira reactions. [Reproduced from Ref. [71], with kind permission].

Entry	Substrate	Product	SiliaCatDPP-Pd			SiliaCatS-Pd			SiliaCatPd ⁰		
			Conv/Select	Pd [ppm]	Si [ppm]	Conv/Select	Pd [ppm]	Si [ppm]	Conv/Select	Pd [ppm]	Si [ppm]
1			100:100	1.5	5	100:100	4	1.4	100:100	1.1	8
2			100:100	11	50	100:100	0.4	7	99:99	0.3	30
3			99:98	9	35	100:100	0.6	8	99:98	0.4	35
4			100:100	8	12	99:100	0.7	4	91:98	0.4	16
5			100:100	6	29	100:100	1.2	4	100:100	0.4	21
6			90:98	18	24	30:90	0.8	9.8	85:94	1.8	6
7			83:98	6	18	80:98	3	4	75:99	5	6
8			55:95	18	33	30:93	3	7	36:97	14	11

Leaching determined by ICP-OES analysis. The solvent was evaporated and replaced by DMF/EtOH (3:1 v/v).

nanoclusters and Pd complexes is required to enhance stabilization of the entrapped species by the surrounding cages; and that, when Pd complexes catalyst are entrapped, a strong chemical bond between the entrapped ligands and Pd²⁺ is important to prevent release of palladium.

In the latter case, furthermore, the electron density in the palladium atom ligands has a crucial role in promoting the activation of the activity of the haloarene substrates.

Now, Colacot is right in pointing out that no universal Pd catalysts is available for cross-coupling reactions.^[42] Yet, the development of a versatile catalyst systems such as his own FibreCat remains a primary goal in advancing the field. For example, as emphasized by Felpin,^[16] the Heck and Sonogashira heterogeneous couplings of aryl chlorides, which are the most industrially relevant haloarene substrates, are far from being fully developed.

In general, hundreds of pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical companies worldwide are in need of recyclable Pd catalysts for cross-coupling reactions meeting demanding requirements in terms of product contamination and economic viability.^[1] Once available, the price of these solid catalysts will mostly depend on the manufacturing cost that, in its turn, is given by the palladium market price added to the cost of the materials synthesis.

Basically, the cost trend will follow the Pd market pricing because the cost of synthesis will remain largely unvaried as the local cost of energy, starting material, capital and labor will only slightly change. As a result, the total catalyst price will fluctuate with the precious metal market pricing (Figure 12) that is currently affected by the increasing demand of Pd as alternative catalyst in automotive catalytic converters.^[72] In this volatile context, competing technologies using lower amounts of entrapped Pd compared to, say, conventional 10 wt.% Pd/C will benefit from lower production cost and lesser volatility.

To ensure therefore widespread diffusion of Pd heterogeneous catalysis in the fine chemicals and pharmaceutical industry, new immobilized-Pd catalysts using lesser amounts of Pd and also of higher stability will be needed, such as in the case of the Pd/MIL-101 or SiliaCatPd⁰ catalysts mentioned above. Consequently, significant progress is needed to merge knowledge

from the once separated domains of organic and materials chemistry to guide the assembly of Pd molecular or nanocrystalline species to optimize their chemical composition, size, shape, and surface to give enhanced chemical and physical properties.

The first attempts towards advanced solid-phase palladium catalysis for high-throughput organic synthesis based on cross-coupling reactions were described by synthetic organic chemists in 2005.^[73] Along this evolutionary path, we argue that future chemical synthesis will be carried out in flow, as it currently happens with the construction of a car: namely by conducting waste-free catalytic reactions one after another in reactors containing solid-supported catalysts in a designed sequential and multistep fashion without the use of conventional work-up procedures.^[74]

In 1997, one of us was among the attendees of a seminar given by Avnir where he invoked the need "to shift organic chemistry from the flask to the inside of sol-gel glasses". An incredible program, clearly, but a trendsetting one that numerous chemical companies worldwide are gradually translating into reality.^[75] This account will hopefully assist in this progress.

Acknowledgements

This article is dedicated to the memory of University of Palermo's Prof. Sergio Hauser (1945–2011), great geochemist, teacher and mentor of two generations of Sicily's geochemists.

Keywords: cross-coupling · heterogeneous catalysis · immobilization · palladium · parallel synthesis

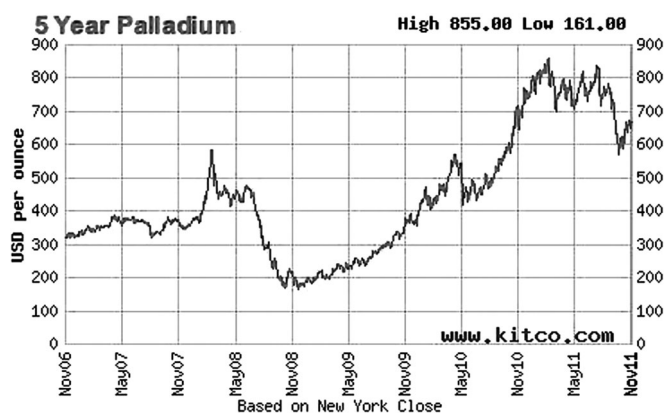


Figure 12. 5 year palladium price (2006–2011). [Reproduced from Kitco.com, with kind permission].

- [1] For a through account on cross coupling reactions, see: C. Barnard, *Platinum Met. Rev.* **2008**, 52, 38.
- [2] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9231–9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9047–9050.
- [3] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
- [4] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [5] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492.
- [6] A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 49.
- [7] C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889.
- [8] R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauterb, J. Pietsch, *Synlett* **2002**, 1118–1122.
- [9] R. Akiyama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3412–3413.
- [10] L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133–173.
- [11] M. Seki, *Synthesis* **2006**, 2975.
- [12] V. Polshettiwar, C. Len, A. Fihri, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 2599.
- [13] A. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251–2320.
- [14] J. P. Simeone, J. R. Sowa Jr, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12646–12654.
- [15] N. Galaffu, S. Pui Man, R. D. Wilkes, J. R. H. Wilson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 406.
- [16] M. Lamblin, L. Nassar-Hardy, J.-C. Hierro, E. Fouquet, F. X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 33.
- [17] C. Yang, A. K. Manocchi, B. Lee, H. Yi, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 187–194.
- [18] D. Astruc, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1041–1054.
- [19] S. S. Yi, D. H. Lee, E. Sin, Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6771–6775.
- [20] G. M. Scheuermann, L. Rumi, P. Steurer, W. Bannwarth, R. Mülhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8262–8270.
- [21] X. Chen, Y. Hou, H. Wang, Y. Cao, J. He, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 8172–8176.
- [22] F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 843–848.
- [23] A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.

- [24] J. A. Hamlin, K. Hirai, A. Millan, P. M. Maitlis, *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 543.
- [25] J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *198*, 317–341.
- [26] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.
- [27] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485–493.
- [28] K. Köhler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622.
- [29] E. Mieczyska, A. Gnieweka, I. Pryjomska-Ray, A. M. Trzeciak, H. Grabowska, M. Zawadzki, *Appl. Catal. A* **2011**, *393*, 195–205.
- [30] M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559–1563.
- [31] A. Gaikwad, A. Holuigue, M. Thathagar, J. Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6908–6913.
- [32] P. Ellis, I. Fairlamb, S. Hackett, K. Wilson, A. Lee, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1820.
- [33] S. J. Broadwater, D. Tyler McQuade, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2131.
- [34] M. Weck, C. W. Jones, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1865.
- [35] H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 375–378.
- [36] S. J. Broadwater, S. L. Roth, K. E. Price, M. Kobaslija, D. T. McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2899–2906.
- [37] T. J. Colacot, FibreCat (polypropylene-supported Pd-phosphine complexes), in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2009**.
- [38] X. Jiang, J. Sclafani, K. Prasad, O. Repič, T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 769–772.
- [39] T. J. Colacot, *Top. Catal.* **2008**, *48*, 91–98.
- [40] T. J. Colacot, et al., *Organometallics* **2002**, *21*, 3301.
- [41] T. J. Colacot, W. A. Carole, B. A. Neide, A. Harad, *Organometallics* **2008**, *27*, 5605–5611.
- [42] S. V. Ley, C. Ramarao, R. S. Gordon, A. B. Holmes, A. J. Morrison, I. F. McConvey, I. M. Shirley, S. C. Smith, M. D. Smith, *Chem. Commun.* **2002**, 1134–1135.
- [43] Pd^{II} EnCat Experimental User Guide (May 2006). www.reaxa.com/documents/reaxa_pd_encat_user_guide.pdf (Last time accessed: October 20, 2011).
- [44] http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Brochure/al_pd-iiencat_techflier.Par.0001.File.tmp/al_pd-iiencat_techflier.pdf.
- [45] I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G. Tranmer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4407–4416.
- [46] a) K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661–8664; b) B. Atrash, J. Reader, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4779–4782.
- [47] Polymer-Supported Catalysts and Reagents, *Chemfiles* **2005**, *5* (issue 11).
- [48] C. M. Park, M. S. Kwon, J. Park, *Synthesis* **2006**, 3790–3794.
- [49] L. Bai, J.-X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315–320.
- [50] P. Rolleta, W. Kleista, V. Dufaudb, L. Djakovitch, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *241*, 39–51.
- [51] L. Artok, H. Bulut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3881–3884.
- [52] P.-P. Fang, A. Jutand, Z.-Q. Tian, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/anie.201103465.
- [53] V. Kogan, Z. Aizenshtat, R. Popovitz-Biro, R. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3529–3532.
- [54] B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4148–4152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054–4058.
- [55] H. Li, Z. Zhu, F. Zhang, S. Xie, H. Li, P. Li, X. Zhou, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1604–1612.
- [56] S. Lohmann, S. P. Andrews, B. J. Burke, M. D. Smith, J. P. Atfield, H. Tanaka, K. Kaneko, S. V. Ley, *Synlett* **2005**, 1291–1295.
- [57] www.sigmaaldrich.com.
- [58] M. D. Smith, A. F. Stepan, C. Ramarao, P. E. Brennan, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2003**, 2652–2653.
- [59] S. P. Andrews, A. F. Stepan, H. Tanaka, S. V. Ley, M. D. Smith, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 647–54.
- [60] a) R. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Sciortino, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 677–687; b) A. Zamboulis, N. Moitra, J. J. E. Moreau, X. Cattoën, M. Wong Chi Man, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9322–9338.
- [61] M. Al-Hashimi, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *273*, 298.
- [62] www.phosphonics.com/downloads/PhosphonicsCatalogue2009-2010_Pdcatalysts.pdf.
- [63] M. Al-Hashimi, A. Qazi, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *278*, 160.
- [64] M. Guinó, A. C. Sullivan, J. R. H. Wilson, *J. Mol. Catal. A* **2008**, *293*, 25–30.
- [65] M.-J. Jin, D.-H. Lee, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1119.
- [66] M. Pagliaro, R. Ciriminna, G. Palmisano, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 932–940.
- [67] R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestrini, M. Pagliaro, *Soft Matter* **2005**, *1*, 231.
- [68] M. Lemay, V. Pandarus, M. Simard, O. Marion, L. Tremblay, F. Béland, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1059–1062.
- [69] M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano, P. Demma Carà, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 736–739.
- [70] Y. Ji, S. Jain, R. J. Davis, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17232.
- [71] V. Pandarus, G. Gingras, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Proc. Res. Devel.*, DOI: 10.1021/op200278q.
- [72] Where, due to much lower cost than platinum, palladium is increasingly replacing platinum in the mix of metals used, particularly in diesel engines. See: S. Burns, Palladium, Where to Now?, *MetalMiner*, 19 April 2010, <http://agmetminer.com/2010/04/19/palladium-where-to-now>.
- [73] Y. Uozumi, T. Hayashi, Solid-Phase Palladium Catalysis for High-Throughput Organic Synthesis in *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, **2005**.
- [74] X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 455.
- [75] M. Pagliaro, *Silica-Based Materials for Advanced Chemical Applications*, RSC Publishing, **2009**.

Received: November 17, 2011

Revised: December 19, 2011

Published online on March 1, 2012

Cite this: *RSC Advances*, 2012, 2, 10798–10804

www.rsc.org/advances

COMMUNICATION

Heterogeneously catalyzed Suzuki–Miyaura conversion of broad scope

Rosaria Ciriminna,^a Valerica Pandarus,^b Genevieve Gingras,^b François Béland,^{*b} Piera Demma Carà^a and Mario Pagliaro^{*a}

Received 27th June 2012, Accepted 6th September 2012

DOI: 10.1039/c2ra21298f

The palladium catalyzed Suzuki–Miyaura coupling reaction is amongst the most important reactions in organic chemistry allowing the single step synthesis of symmetrical and unsymmetrical biaryls that are widely present in the structures of many types of polymers, natural products, pharmaceuticals and fine chemicals.¹ In the reaction, mediated by a palladium catalyst, organoboron compounds such as readily available arylboronic acids are cross-coupled with aryl halides (Scheme 1), even if the scope of the reaction partners is not restricted to aryls, but includes vinyls, alkyls, alkenyls and alkynyls.

The reaction tolerates a broad range of functional groups in the coupling partners and is usually performed in solution under homogeneous conditions at $T \geq 60$ °C using 2–3 mol% catalytic amounts. The catalyst is often a Pd(0) complex with triarylphosphane ligands.²

The catalytic cycle (Scheme 2) begins with the oxidative addition of an aryl halide to a Pd(0) species formed *in situ* to form an arylpalladium(II) halide intermediate.³

Chloroarenes, especially nonactivated aryl chlorides, are notoriously less reactive due to the stability of the C–Cl bond (the relative reactivity of Ar–X is correlated to the respective bond dissociation energy: Ph–Cl: 96 kcal mol⁻¹, Ph–Br: 81 kcal mol⁻¹, Ph–I: 65 kcal mol⁻¹). This, from a practical viewpoint adds cost to the products of traditional Suzuki–Miyaura reactions, because aryl chlorides are considerably less costly than iodo and bromoarenes.

Another significant problem preventing widespread utilization of palladium homogeneous catalysis lies in the Pd impurities left in the reaction product since the upper limit for residual Pd levels in active pharmaceutical ingredients is typically very low (less than 5 ppb).⁴ Removing residual palladium in a pharmaceutical substance to reduce its content to the maximum acceptable concentration limit requires rigorous product–catalyst separation processing (a purification process that often makes use of silica-based Pd scavengers).

Intense research activities have therefore being devoted in the last decade to finding heterogeneous Pd catalysts of broad scope, capable of affording the recovery and reuse of the valued palladium while avoiding time-consuming catalyst separation and product purification steps which impact cost and worsen the environmental footprint of the reaction.⁵

In this context, we have recently reported that *SiliaCat* Pd(0) heterogeneously mediates the cross-coupling of iodo and bromoarenes under reflux selectively affording high yields of the coupled products.⁶ This reusable catalyst is made of ultrasmall Pd(0) nanoparticles (2–5 nm, depending on the sol–gel synthesis parameters)⁷ highly dispersed in the inner porosity of an organosilica matrix that, in its turn, ensures the high chemical and physical stabilization of the entrapped nanoparticles.

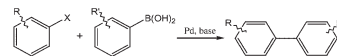
We show herein how to broaden the scope of the method to convert also readily available aryl chlorides and access extremely high reaction rates for aryl chlorides and bromides using microwave irradiation. In each case, no inert atmosphere is required and the reaction is carried out in environmentally benign aqueous alcohol.

In general, reactions were carried out in aqueous MeOH as protic solvents are generally required for optimal reaction over the *SiliaCat*, while K₂CO₃ is the base normally employed. The synthesis of a typical *SiliaCat* Pd(0) catalyst has been described elsewhere.⁶ Catalyst samples used throughout this work are those now commercially available following optimization in light of manufacturing requirements (Table 1).

The catalysts in Table 1 were thus first tested both under reflux and at room temperature in the conversion of aryl iodides under the optimised conditions of Table 2. The results show that, the Suzuki–Miyaura conversion mediated by 0.5 mol% *SiliaCat* Pd(0) can also be carried out at room temperature, with complete conversion of the substrate after 6.5 h (entry 3 in Table 2). The reaction time can be lowered to 2 h upon doubling the catalyst amount to 1 mol% (entry 4).

The coupling of aryl bromides generally requires reflux conditions. A wide variety of substrates bearing both electron withdrawing and electron donating groups are generally coupled with phenylboronic acid over 0.5 to 1 mol% catalyst affording good to excellent yields of coupled products in aqueous methanol or aqueous ethanol (Table 3); whereas aqueous propanol (entry 7) requires longer reaction times and higher amounts of catalyst. In general, reaction times of 1 to 6 h are common, depending on the substrate.

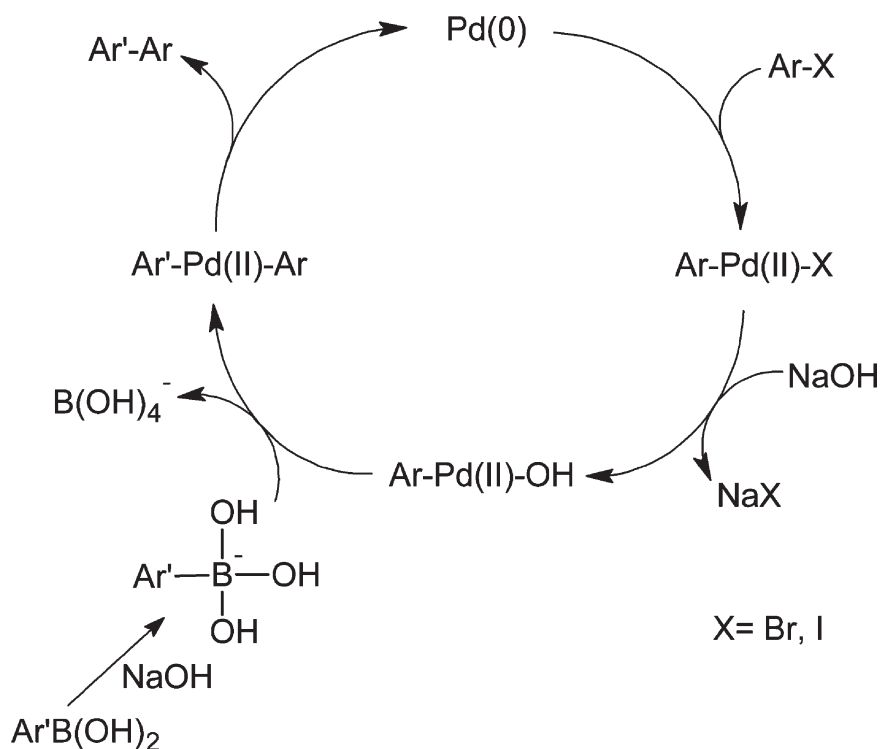
Under reflux, chloroarenes are generally not converted. For example, Table 4 shows that 1-chloro-4-nitrobenzene (entry 3)



Scheme 1 The Suzuki–Miyaura coupling of arylboronic acids and haloarenes.

^a*SiliCycle Inc.*, 2500 Parc-Technologique Blvd, Quebec City, Quebec, G1P 4S6, Canada. E-mail: mario.pagliaro@cnr.it

^bIstituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy. E-mail: FrancoisBeland@silicycle.com



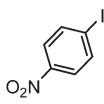
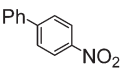
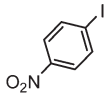
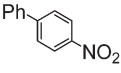
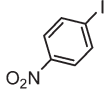
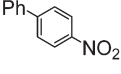
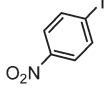
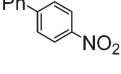
Scheme 2 A general Suzuki–Miyaura catalytic cycle. Oxidative addition is followed by transmetallation and reductive elimination. Boronic acid is activated with base.

Table 1 Textural properties and loading of SiliaCat Pd(0) samples

Name	Pd Loading (mmol g ⁻¹)	Surface m ² g ⁻¹	Pore Size Range Å (average)
Si-Pd-1	0.05	754	40
Si-Pd-2	0.11	774	45

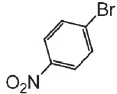
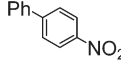
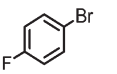
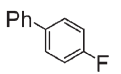
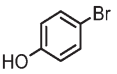
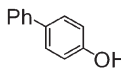
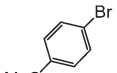
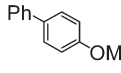
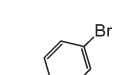
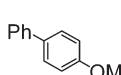
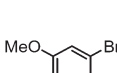
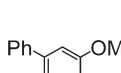
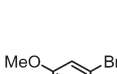
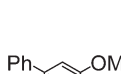
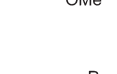
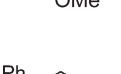
does not react with phenylboronic acid over the SiliaCat Pd(0). A modest 35% conversion into the coupled product is observed only in the presence of a phosphine ligand under an Ar atmosphere (entry 4).

Table 2 Suzuki–Miyaura conversion of 1-Iodo-4-nitrobenzene over SiliaCat Pd(0) under different conditions^a

Run	Substrate	Catalyst mol (%)	PhB(OH) ₂ (eq)	Base (eq)	Solvent ^b (M)	Temp/Time	Coupled product	Conv ^c %	TON	TOF (h ⁻¹)
1		Si-Pd-1 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH 0.08 M	Reflux 5 min		100	200	2500
2		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH 0.08 M	Reflux 5 min		100	200	2500
3		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH/H ₂ O 0.02 M	RT 6.5 h		100	200	31
4		Si-Pd-2 1	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH/H ₂ O 0.02 M	RT 2 h		100	100	50

^a Experimental conditions: Reactions performed in HPLC grade methanol at reflux. Molar concentration is with respect to the substrate. Substrate (0.8 mmol, 1 eq), catalyst, 0.004 or 0.008 mmol Pd, MeOH (10 mL), phenylboronic acid (0.88 mmol, 1.2 eq), K₂CO₃ (1.6 mmol, 2 eq). ^b Molar concentration with respect to the substrate. ^c Conversion in the coupled product by GC-MS analysis.

Table 3 Suzuki–Miyaura conversion of different aryl bromides over *SiliaCat* Pd(0) under reflux

Run	Substrate	Catalyst mol (%)	PhB(OH) ₂ (eq)	Base (eq)	Solvent ^a (M)	Temp/Time	Coupled product	Conv. ^b (%)	TON	TOF
1		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH 0.13 M	Reflux 1.5 h		100	200	133
2		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 30 min 2 h		78 100	200	100
3		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 2 h 6 h		53 54	—	—
4		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 1 h 3 h		75 63	—	—
5		Si-Pd-2 2	1.1	Cs ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.12 M)	Reflux 3 h 6 h 24 h		71 72 72	—	—
6		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 2 h 4 h		50 52	—	—
7		Si-Pd-2 1	1.25	K ₂ CO ₃ 2	PrOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 5 h		59	—	—
8		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 1 h 3 h		78 45	—	—

^a Molar concentration with respect to the substrate. ^b Conversion in the coupled product determined by GC-MS analysis.

Leadbeater has shown that microwaves are an effective alternative means to heat the reaction mixture and obtain the cross-coupling of various substrates, including unreactive chloroarenes.⁸ We thus conducted the conversion of aryl chlorides over *SiliaCat* Pd(0) under microwave irradiation (Table 5).

Here, most of the substrates tested were cross-coupled to phenylboronic acid in short reaction times ranging from 5 through to 15 min. Only the isomers of chlorophenol (entries 7–9) did not react, while *p*-chloroanisole (entry 6) afforded the coupled product in 38% yield.

The cross-coupling of aryl bromides under microwave irradiation proceeds 20-to-100 times faster than under reflux. A substrate such as *p*-bromophenol under reflux afforded a maximum 54% yield after 6 h (entry 3 in Table 3), however, it is entirely converted after only 5 min here (entry 3 in Table 6).

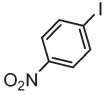
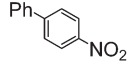
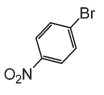
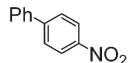
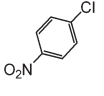
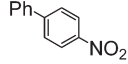
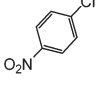
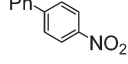
A comparison of the results in Tables 3 and 6 indeed shows that the TOF values are 10 to 100 times higher than that under reflux

conditions. Showing the versatility of the method, heterocycles such as 3-bromoquinoline (entry 9) and 3-bromopyridine (entry 10) are also smoothly converted into the coupled product.

The reaction under microwave irradiation catalysis remains heterogeneous. Indeed, the hot filtration test of the reaction mixtures under reflux with 1-iodo-4-nitrobenzene in different aqueous alcohol solvents over *SiliaCat* Pd(0) showed that no further reaction takes place in the filtrate. This shows that the small amount of leached Pd(0) nanoparticle species are catalytically inactive. Indeed, the limited leaching of Pd was experimentally observed with the levels of Pd leached in the crude product being generally <8 ppm (Table 7).

It is relevant here to note that for analogous Suzuki reactions mediated by Pd/C in aqueous solvent, Chuen *et al.* have shown that Pd-leaching (mainly due to the oxidative addition of aryl-bromides to Pd) is *independent* of the reaction solvent and temperature and that only the Pd(0) nanoparticles, and not the Pd²⁺ ions, once leached in solution are catalytically active.⁹ It is

Table 4 The Suzuki–Miyaura conversion of different aryl halides over SiliaCat Pd(0) under reflux

Run	Substrate	Catalyst (mol%)	PhB(OH) ₂ (eq)	Base (eq)	Solvent ^a (M)	Temp/Time	Coupled product	Conv. ^b (%)	TON	TOF
1		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH 0.08 M	Reflux 5 min		100	200	2500
2		Si-Pd-2 0.5	1.1	K ₂ CO ₃ 2	MeOH 0.3 M	Reflux 1 h 30		100	200	133
3		Si-Pd-2 0.1	1.13	K ₂ CO ₃ 2	EtOH/H ₂ O 0.125 M	Reflux 23 h		0	—	—
4		Si-Pd-2 1 P(<i>t</i> -Bu) ₃ (0.03 eq)	1.1	K ₂ CO ₃ 2	PrOH/H ₂ O 0.125 M	Reflux under Ar 22 h		35	—	—

^a Molar concentration with respect to the substrate. ^b Conversion of the substrates in the coupled product determined by GC-MS analysis.

also relevant that Suzuki–Miyaura coupling reactions of aryl bromides and iodides under microwave irradiation can be catalyzed at completion even by 50 ppb of Pd contaminating the commercially available sodium carbonate.¹⁰ Recycling of the catalyst was possible, with full retention of the activity of the catalyst in all 5 consecutive reaction runs in which the catalyst was reused using 1-iodo-4-nitrobenzene as the representative substrate.

In conclusion, the important Suzuki–Miyaura reaction can be smoothly carried out over a catalytic amount (0.5–1 mol%) of nanostructured palladium (0) organosilica catalyst. The conversion of aryl iodides can be carried out even at room temperature while aryl bromides generally require conversion under reflux. Low levels of leached Pd are observed and catalysis is truly heterogeneous. The conversion of readily available chloroarenes requires microwave heating. Under 200 W power irradiation, aryl chlorides are coupled to arylboronic acid affording good yields of coupled products, while aryl bromides are converted in extremely short reaction times. In each case, no inert atmosphere is required to carry out the reaction, thereby opening the route to widespread utilization of this simple, green methodology for the clean and sustainable synthesis of organic compounds through the Suzuki–Miyaura reaction.

Experimental section

For reactions conducted under reflux, a two-necked round bottom flask was equipped with a condenser and a rubber stopper. The substrate, phenylboronic acid and base were mixed in HPLC solvent. The mixture was heated under reflux for 10 min (or until complete homogenization), after which the catalyst was added.

For reactions under microwave irradiation, the substrate, phenylboronic acid and base were mixed in HPLC solvent in a microwave tube. The tube was placed in a sonicator for 5 min to ensure complete homogenization, after which the catalyst was added. The tube was inserted into the sample holder of a Discover system

(CEM, Matthews, USA). Following the setting of the reaction parameters (power, pressure and temperature) the reaction was started. GC-MS analysis was used to assess conversion. Yields were also measured by isolating the reaction products showing full agreement with the yield values obtained by GC-MS analysis. In a typical procedure, the reaction mixture was washed with EtOAc and water three times. The organic layer was separated each time *via* gravity and stirred with sodium sulfate to remove water. The mixture was then filtered to remove Na₂SO₄. After extraction with EtOAc filtration, the solvent was removed by a rotovapor to obtain a solid that was weighed and analysed by GC-MS analysis to identify the reaction products. Leaching was assessed by ICP analysis of the isolated crude product.



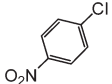
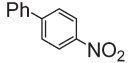
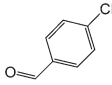
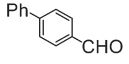
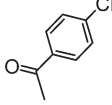
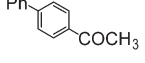
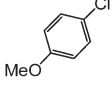
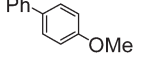
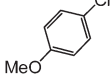
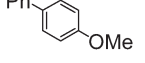
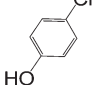
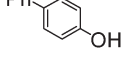
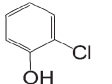

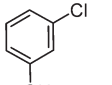
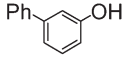
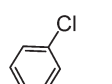
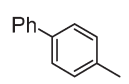
Acknowledgements

This article is dedicated to Dr Cesare Spiale, for a memorable stay of one of us (M.P.) in New York City back in 1996. We thank Mr. Pierre-Gilles Vaillancourt and Mr Simon Bédard from the Quality Control Department of SiliCycle Inc. for their valuable contribution.

References

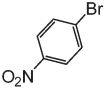
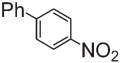
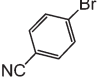
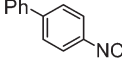
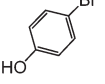
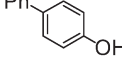
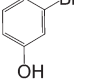
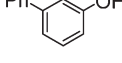
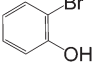
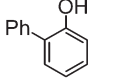
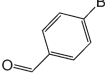
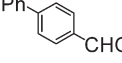
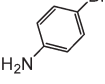
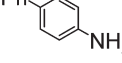
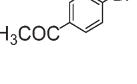
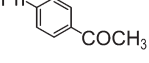
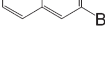
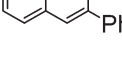
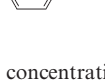
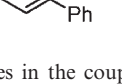
- 1 N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2457–2483.
- 2 C. Barnard, *Platinum Met. Rev.*, 2008, **52**, 38.
- 3 A. Herath and N. D. P. Cosford, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 5182–5185.
- 4 C. E. Garrett and K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 889.
- 5 A. Molnár, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2251–2320.
- 6 M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, G. Palmisano and P. Demma Carà, *Catal. Sci. Technol.*, 2011, **1**, 736–739.
- 7 V. Pandarus, F. Béland, R. Ciriminna, P. Demma Carà and M. Pagliaro, *Catal. Lett.*, 2012, **142**, 213–217.
- 8 N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.*, 2005, 2881–2902.
- 9 J.-S. Chen, A. N. Vasiliev, A. P. Panarello and J. G. Khinast, *Appl. Catal., A*, 2007, **325**, 76–86.
- 10 R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados and R. D. Singer, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 161–168.

Table 5 The Suzuki–Miyaura conversion of different aryl chlorides over SiliaCat Pd(0) under microwave irradiation

Run	Substrate	Catalyst mol (%)	Solvent ^a (M)	Microwave Conditions				Coupled product	Conv. ^b (%)	TON	TOF
				Power (W)	PSI	T/°C	t (min)				
1		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	5		100	200	2500
2		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	5		100	200	2500
3		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	10		100	200	1250
4		Si-Pd-1 1	EtOH/H ₂ O 0.2 M	200	200	120	15		53	—	—
5		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	10		64	—	—
6		Si-Pd-1 0.5	EtOH/H ₂ O 0.2 M	200	200	100	15		38	—	—
7		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	15		0	—	—
8		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	15		0	—	—
9		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	15		0	—	—
10		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.2 M	200	200	100	15		53	—	—

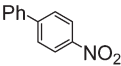
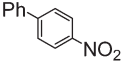
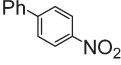
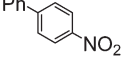
^a Molar concentration of the mixture with respect to the substrate. ^b Conversion of the substrates in the coupled product determined by GC-MS analysis.

Table 6 The Suzuki–Miyaura conversion of different aryl bromides over SiliaCat Pd(0) under microwave irradiation

Run	Substrate	Catalyst (mol%)	Solvent ^a (M)	Microwave Conditions				Coupled product	Conv. ^b (%)	TON	TOF
				W	PSI	T/°C	t (min)				
1		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	200	200	100	5		100	1000	12 500
2		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	150	150	75	5		100	1000	12 500
3		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	150	150	75	5		100	1000	12 500
4		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2 M	200	200	100	5		100	1000	12 500
5		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	150	150	75	5		100	1000	12 500
6		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	150	150	75	5		100	1000	12 500
7		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1 M	150	150	75	5		100	1000	12 500
8		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2 M	200	200	75	5		100	1000	12 500
9		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.234 M	200	200	125	20		88	—	—
10		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.234 M	200	200	125	15		73	—	—

^a Molar concentration of the mixture with respect to the substrate. ^b Conversion of the substrates in the coupled product determined by GC-MS analysis.

Table 7 Values of the leached metals in the crude isolate product

Run	Conditions ^a	Coupled product (100% conversion)	Leaching ^b (ppm)	
			Pd	Si
1	Si-Pd-2 0.5 mol (%) K ₂ CO ₃ 1.5 eq MeOH 0.055 M		7.8	0.2
2	Si-Pd-2 0.5 mol (%) K ₂ CO ₃ 1.5 eq EtOH 0.055 M		5.8	2.3
3	Si-Pd-2 0.5 mol (%) K ₂ CO ₃ 1.5 eq PrOH 0.055 M		7.8	16.6
4	Si-Pd-2 0.5 mol (%) K ₂ CO ₃ 1.5 eq BnOH 0.08 M		4.5	37.6

^a 1-Iodo-4-nitrobenzene (1 eq), phenylboronic acid (1 eq), SiliaCat Pd(0) 0.5 mol%, reflux. ^b The levels of Pd and Si were determined by inductively coupled plasma (ICP) analysis in the crude product after work-up.

Hemicellulose hydrolysis catalysed by solid acids

Journal:	<i>Catalysis Science & Technology</i>
Manuscript ID:	CY-ART-12-2012-020838.R1
Article Type:	Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Demma Carà, Piera; CNR, ISMN Pagliaro, Mario; Istituto per lo studio dei materiali, Elmekawy, Ahmed; University of Huddersfield, Brown, D; University of Huddersfield, Department of Chemical and Biological Sciences Verschuren, Peter; University of Amsterdam, Shiju, Raveendran; University of Amsterdam, Rothenberg, Gadi; University of Amsterdam, Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences

Royal Society of Chemistry

Guidelines to Referees

Catalysis Science & Technology - www.rsc.org/catalysis

Catalysis Science & Technology is a new multidisciplinary journal that focuses on both the fundamental science and technological aspects of catalysis. The journal aims to contain a mix of fundamental, applied, experimental and computational work, thus appealing to both academic and industrial scientists.

Catalysis Science & Technology wishes to encourage very high quality papers reporting exciting new developments and the journal aims bring together the top research from the homogeneous, heterogeneous and bio-catalysis communities. For an article to be accepted it must report high quality new work and make a significant contribution to the field.

Routine or unnecessarily fragmented work, however competently researched and reported, should **not** be recommended for publication.

Communications must report high quality new work of sufficient importance and impact to justify preliminary publication.

General Guidance

When preparing your report, please:

- comment on the originality, importance, impact and scientific reliability of the work;
- state unequivocally whether you would like to see the paper accepted or rejected and give detailed comments (with references, as appropriate) that will both help the Editor to make a decision on the paper and the authors to improve it;
- do not make comments about the manuscript or authors which may cause offence.

For confidentiality reasons, please:

- treat the work and the report you prepare as confidential; the work may not be retained (in any form), disclosed, used or cited prior to publication; if you need to consult colleagues to help with the review, please inform them that the manuscript is confidential, and inform the Editor;
- do not communicate directly with authors; **NB** your anonymity as a referee will be strictly preserved from the authors.

Please inform the Editor if:

- there is a conflict of interest;
- there is a significant part of the work which you are not able to referee with confidence;
- if the work, or a significant part of the work, has previously been published, including online publication (e.g. on a preprint server/open access server);
- you believe the work, or a significant part of the work, is currently submitted elsewhere;
- the work represents part of an unduly fragmented investigation.

When submitting your report, please:

- provide your report rapidly and within the specified deadline, or inform the Editor immediately if you cannot do so;
- submit your report at <http://mc.manuscriptcentral.com/cy>.

For further details, see the RSC's Refereeing Procedure and Policy — www.rsc.org/pdf/authrefs/ref.pdf

Amsterdam
03-12-2012

Prof. Paul Kamer
Catalysis Science & Technology

Dear Prof. Kamer,

I am pleased to enclose for your consideration for publication in *Catalysis Science & Technology* an article describing our latest research results in the area of sustainable chemistry, entitled “Hemicellulose hydrolysis catalysed by solid acids”.

In this manuscript, we report the application of solid acid catalysts for the hydrolysis of hemicellulose, one of the major components of wood. Depolymerising hemicellulose into platform sugar molecules is a key step in developing the concept of an integrated biorefinery. This reaction is traditionally catalysed by either enzymes or homogeneous mineral acids. Efficient catalysis over solid acids in water can avoid the separation/recycling difficulties, expensive catalyst recovery and corrosion problems. Moreover, a stable solid catalyst can be reused, giving an economic advantage, especially in large-scale processing. We compared various solid catalysts, running reactions in water, under neutral pH and relatively mild temperature and pressure. We found that H- ferrierite especially, despite its small pores, exhibited high activity as well as good recyclability among the tested catalysts. As such, we strongly feel that this paper will be of interest to the readership of *Catalysis Science & Technology*.

Keywords: heterogeneous catalysis, solid acids, hemicellulose, biomass, microcalorimetry.

With best regards,

Shiju.

Dr. N. R. Shiju
Heterogeneous catalysis and sustainable chemistry
Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences
University of Amsterdam
The Netherlands
n.r.shiju@uva.nl
+31 (0) 20 525 6515
<http://home.medewerker.uva.nl/n.r.shiju/>

Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

PAPER

www.rsc.org/xxxxxx

Hemicellulose hydrolysis catalysed by solid acids

Piera Demma Carà,^{a, b, c} Mario Pagliaro,^b Ahmed Elmekawy,^d David. R. Brown,^d Peter Verschuren,^a N. Raveendran Shiju*^a and Gadi Rothenberg^a

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

Depolymerising hemicellulose into platform sugar molecules is a key step in developing the concept of an integrated biorefinery. This reaction is traditionally catalysed by either enzymes or homogeneous mineral acids. We compared various solid catalysts for hemicellulose hydrolysis, running reactions in water, under neutral pH and relatively mild temperature and pressure (120 °C and 10 bar). Sulphonated resins are highly active, but they leach out sulphonic groups. Sulphonated silicas are less active, but more stable. They have weakly and strongly bound sites and the stronger-bound ones do not leach. Zeolites are moderately active and stable. Among them, H-ferrierite especially, despite its small pores, exhibited high activity as well as good recyclability.

1. Introduction

Switching from crude oil to biomass as the source for chemicals is the big challenge we chemists face in the 21st century.¹ In that respect, the main research thrust must be directed at lignocellulose, the most abundant fraction of biomass. Lignocellulose is made up of ca. 50% cellulose, 30% hemicellulose and 20% lignin. But while cellulose and lignin are the subjects of many studies,²⁻²³ there are very few reports on hemicellulose conversions.²⁴⁻³⁴ Here we are particularly interested in the hemicellulose xylan, which is composed of different C₅ and C₆ sugar units (xylose, arabinose, mannose, glucose, and galactose) linked by β(1-4) glycosidic bonds.²⁵ Xylan is non-edible and abundant, so its hydrolysis into sugars has important implications for both the food and the chemicals sector. A selective hydrolysis of xylan would produce monosugars, which are both a primary food source as well as renewable raw materials for making valuable chemicals.^{25, 27}

Traditionally, hemicellulose hydrolysis is catalyzed by enzymes and mineral acids. The problem is that these routes incur separation/recycling difficulties, expensive catalyst recovery and corrosion problems. Efficient catalysis over solid acids in water can avoid all these problems, as it is carried out at neutral pH and catalyst/products separation is simple.³⁵ Moreover, a stable solid catalyst can be reused, giving an economic advantage, especially in large-scale processing.³⁶ Recently, Dhepe et al reported a one-pot process for the conversion of solid hemicellulose into monomers using solid acid

catalysts in aqueous media.²⁷ They showed that solid acid catalysts could hydrolyze hemicellulose in a one-pot method to produce xylose and arabinose with 41% yield. Also, the conversion of arabinogalactans into sugars over ion-exchange resins has been reported.²⁴ Arabinose was the primary product, followed by the release of galactose without further degradation of the monomers. Here we report the efficient hydrolysis of hemicellulose xylan using a number of solid acid catalysts. Testing various materials (sulfonated resins, sulfonated silicas and zeolites), we found that the zeolite H-ferrierite, despite its small pores, is well suited for catalyzing xylan hydrolysis under mild conditions.

2. Experimental section

2.1 Materials and instrumentation

Unless stated otherwise, chemicals were purchased from commercial sources and used as received. Beechwood xylan (Sigma Aldrich) was used as the hemicellulose substrate. Amberlyst 70 and Amberlyst 35 were purchased from Rohm and Haas; H-ZSM5 zeolites in protonic form with a nominal Si/Al ratio of 50; 80 and 100 and zeolite Y with a nominal Si/Al ratio of 5.1 were purchased from Zeolyst International; Faujasite in sodium form and Ferrierite in ammonium form (nominal Si/Al ratio of 55) were purchased from Shell. D5082 and D5081 are sulphonated hypercrosslinked polystyrene resins and were supplied in bead form by Purolite Ltd.

X-ray diffraction (XRD) spectra were measured on a Rigaku miniflex diffractometer. Data were recorded in the 2θ range of 3°–90° with an angular step size of 0.05°

and a counting time of 5 %/min. The N₂ adsorption–desorption isotherms were measured at 77K on a Micromeritics ASAP-2020 after evacuation at 473K for 5h. Surface areas were calculated by the BET method. The ammonia adsorption flow calorimetry system is based on a Setaram 111 DSC with an automated gas flow and switching system and a mass spectrometer (Hiden HPR20) for sampling the downstream gas flow.^{37, 38} The sample (10–25 mg) was held on a glass frit in a vertical silica sample tube and activated at 423K under a dried nitrogen flow (5 ml min⁻¹) for 5h. After activation, the sample temperature was maintained at 423K and 1 ml pulses of the probe gas (1% ammonia in nitrogen) at atmospheric pressure were injected at regular intervals into the carrier gas stream. The ammonia concentration downstream of the sample was monitored continuously by mass spectroscopy. Pulse intervals were chosen so as to ensure that the ammonia concentration in the carrier gas returned to zero, allowing the DSC baseline to stabilise. The net amount of ammonia irreversibly adsorbed from each pulse was determined by comparing the MS signal with that recorded through a control experiment with a blank sample tube. The net heat released by each pulse was calculated from the thermal DSC curve.

All catalytic experiments were carried out in a Parr 5000 multi-autoclave system. Samples were analysed by size-exclusion chromatography (SEC), using PL aquagel-OH 30 8µm and PL aquagel-OH MIXED 8µm columns in series, a refractive index detector (RID-10A, Shimadzu) and ultrapure water (0.5 mL/min) as mobile phase.

2.2 Procedure for catalyst synthesis.

Sulfonic acid functionalized silica gel was synthesized via a modification of a published procedure.³⁹ Silica gel (2g; Biosolve 60 Å, 0.063–0.200 mm) was added to toluene (20 ml). The mixture was heated to 115 °C and stirred for 1h. Then, 3-mercaptopropyltrimethoxysilane (10.0 mmol, 2.0 g) was added, under stirring at the same temperature. After 24 h the solid was filtered, washed with water (5 × 20 mL) and then dried in air. The dry cake was then re-suspended in 35 mL of 33% H₂O_{2(aq)} in a closed vessel and stirred for 1 h at 60 °C (elevated temperature is advantageous⁴⁰). The solid was then filtered, washed with water, and suspended in 35 mL of 10% H₂SO_{4(aq)}. After stirring for 1h at room temperature, the sulfonic acid catalyst was filtered, washed with water (4 × 20 mL) and dried at 110 °C for 16 h.

The Faujasite (zeolite Y) in sodium form was exchanged into its ammonium form by dispersing it in 1M NH₄NO_{3(aq)} (20 mL/g zeolite). The suspension was heated at 80 °C for 3 h, after which the zeolite was filtered, washed with water (4 × 20 mL) and dried for 6 h at 120 °C. Finally, the zeolite was converted from the ammonium form to the protonic form by heating to 500 °C at 5 °C min⁻¹ and calcining at this temperature for 4h. The NH₄-ferrierite was similarly converted into its protonic form.

2.3 General procedure for catalytic hydrolysis of xylan.

Beechwood xylan (0.1 g) and solid acid catalyst (0.1 g, 0.33 equiv H⁺ sites per sugar-sugar bond) were added to 10 ml of deionized water and placed in a stainless steel autoclave reactor at 120 °C under a pressure of 10 bar argon. Substrate conversion and product yields were quantified by SEC-HPLC analysis. Catalyst reusability was tested by first isolating the solid catalyst by filtration or decantation, then washing it with 20 ml of water and 20 ml of acetone. The zeolites were calcined at 500 °C for 4 h while the resins, because of their instability at high temperature, and the sulfonated silica gel catalysts were dried overnight at 120 °C. After the workup each catalyst was re-tested with fresh reactant mixture.

3. Results and discussion

One notable difference between crude oil and biomass as a starting material is the much greater variation in biomass feedstock quality. Because of this, projecting the results from one study to another should be done cautiously, keeping in mind the characteristics of the respective feed batches.

The nature of hemicelluloses also depends on the type of wood.²⁵ The most important hemicelluloses in softwoods (coniferous trees) are galactoglucomannans and arabinoglucuronoxylans. Furthermore, softwoods contain arabinogalactan, xyloglucans, and other glucans. The most important hardwood hemicellulose is xylan, especially O-acetyl-4-O-methylglucuronoxylan, amounting to about 80–90% of the hardwood hemicelluloses. Figure 1 shows the X-ray diffraction pattern of “our” beechwood xylan. The broad peak at 20° indicates some short-range order in the amorphous polymeric structure of the hemicellulose. The magnitude of this short-range order or semi-crystallinity can change from batch to batch and thus can affect the reactivity of the sample.

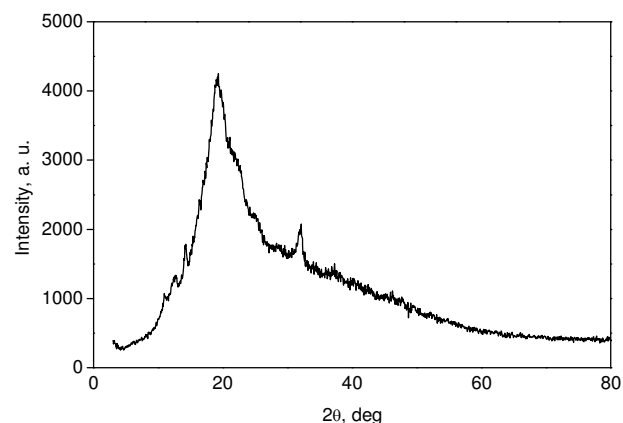


Fig. 1 X-ray diffraction pattern of xylan from beechwood.

In a typical reaction, beechwood xylan and solid acid catalyst were mixed in deionized water and at 120 °C under 10 bar argon. Though the weight ratio between xylan

and catalyst is 1:1, the ratio between the H^+ sites of the catalyst and the sugar-sugar bond of the xylan is much lower (e.g. 0.255 mmol of H^+ in case of Amberlyst 70 for 0.75 mmol of sugar bonds). Reaction progress was monitored by SEC-HPLC (see experimental section for detailed procedures), and the yield was calculated considering the MW of the xylan as 132 g/mol.

3.1 Sulfonic acid functionalized polystyrene resins

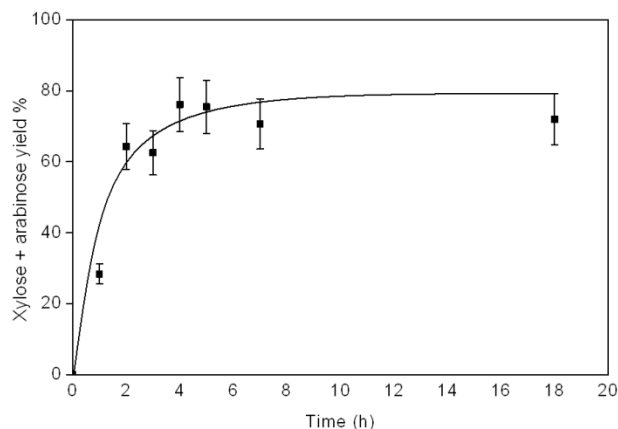


Fig. 2 Time-resolved yield of xylose and arabinose using Amberlyst 70. Reaction conditions: xylan (0.1 g); Amberlyst 70 (0.1 g); water (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar).

Fig. 2 shows the kinetics of xylose and arabinose formation by Xylan hydrolysis using Amberlyst 70. The resin has a concentration of 2.55 mmol H^+ /g. In our conditions it releases 0.255 mmol of H^+ per 0.75 mmol sugar-sugar bonds indicating a catalytic reaction. The hydrolysis was fast, yielding more than 60% of xylose and arabinose in 2h. After 4h the yield of sugar monomers stabilised at 76%.

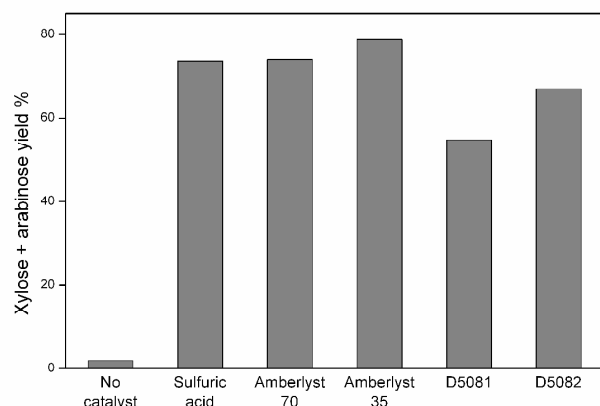


Fig. 3 Yield of xylose and arabinose using different resins, compared with H_2SO_4 and blank reaction. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 120 °C, 10 bar Ar, 4h.

Control experiments confirmed that only trace amounts of sugar monomers were obtained in the absence of a catalyst (Fig. 3). The xylan breaks into high molecular weight fragments and oligomers under these conditions. Using homogeneous H_2SO_4 (0.036 M) yielded 74% of sugar monomers. The sulphonated resins Amberlyst 70 and Amberlyst 35 both gave similar catalytic performance, with ca. 80% yield to xylose and arabinose. D5081 and D5082 gave slightly lower yields of sugar monomers (typically 55-70%, see Fig. 3), probably due to the weaker acid sites than the Amberlyst resins.⁴¹ This is consistent with the relatively large separations between acid groups and lower interactions between neighbouring sulphonic acid groups. Earlier studies showed that D5082 has stronger acid sites than D5081, which explains the observed activity trend.⁴¹

We then carried out catalyst recycling studies with Amberlyst 70 and D5082 resins (Fig. 4). A significant decrease in the yield of xylose and arabinose was observed after the first recycling, indicating rapid catalyst deactivation. This deactivation continued with further recycling tests.

We envisage two pathways for the deactivation of sulfonic acid resins. One is organic fouling. By-products such as humin can be trapped in the polymeric matrix, masking the active sites. In such cases, calcining the catalyst can reverse the deactivation. Another option is via leaching of the sulfonic acid groups, especially above 150 °C. Such leaching results in a permanent loss of catalytic activity.

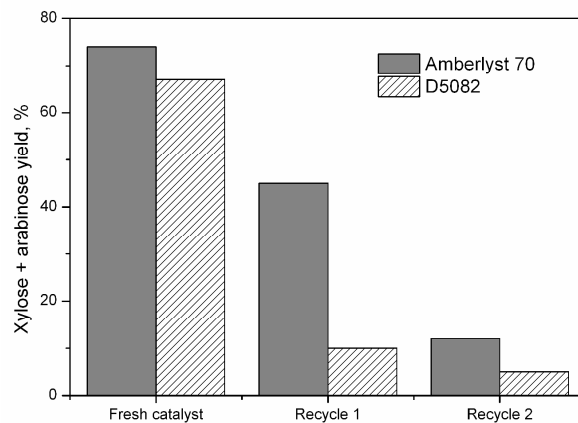


Fig. 4 Yield of xylose and arabinose after the recycling test with Amberlyst 70 and purolite D5082. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 120 °C, 10 bar Ar, 4h.

To confirm or exclude the leaching of the sulfonic acid groups, we carried out hot filtration tests, comparing the reaction progress before and after filtering the solid catalyst (Figure S1; ESI). These tests confirmed that both Amberlyst 70 and purolite D5082 undergo leaching of

sulfonic groups. We therefore moved to two other types of solid acid catalysts: sulphonated silica gel and proton-exchanged zeolites.

3.2 Sulfonic acid functionalized silica gel

Figure 5 shows the kinetics of xylan hydrolysis over silica gel functionalized with sulfonic acid groups.

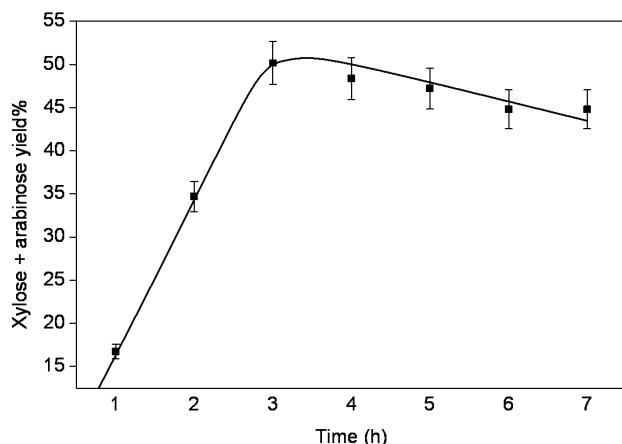


Fig. 5 Combined yield of xylose and arabinose using sulfonated silica gel. Reaction conditions: xylan (0.1 g); Amberlyst 70 (0.1 g); water (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar).

After 3h, complete conversion of xylan was observed with more than 50% xylose and arabinose yield. No improvement in sugar yields was observed thereafter. Also in this case, we tested the recyclability of the solid catalyst.

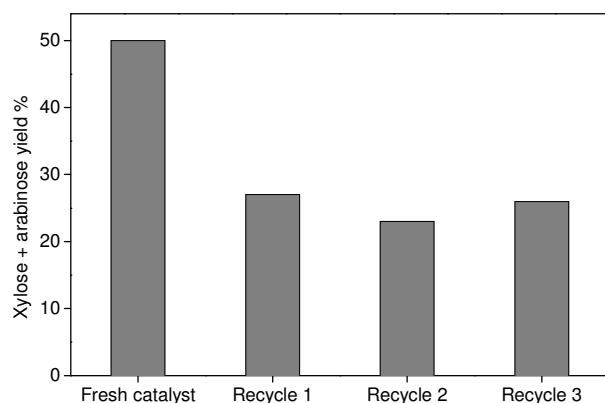


Fig. 6 Yield of xylose and arabinose after the recycling test with sulfonated silica gel. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar), 3h.

The combined yield of xylose and arabinose decreased after the first recycling, but then remained stable at around 25% in subsequent recycling experiments (Figure 6). This shows that sulfonated silica gel has two types of sulfonic groups: loosely bound ones that leach into solution, and strongly bound ones (most probably inside

the pores) that remain available for catalysis also after recycling.⁴²

3.3 Zeolites

Figure 7 shows the hydrolysis of xylan catalyzed by three different proton-exchanged zeolites: H-Faujasite (HY), HZSM-5 and H-Ferrierite. HZSM-5 with Si/Al ratios 50 and 80 gave 33% and 29% sugar yields respectively. Despite its larger pores, HY gave a lower yield (20%). Surprisingly, H-ferrierite gave the highest yield (43%) of xylose and arabinose. Hemicellulose is too large to enter the ferrierite pores. Hence, the initial depolymerisation must take place on the external surface of the catalyst. Possibly, H-ferrierite has stronger acid sites on its external surface compared to HY and H-ZSM-5, resulting in higher activity.

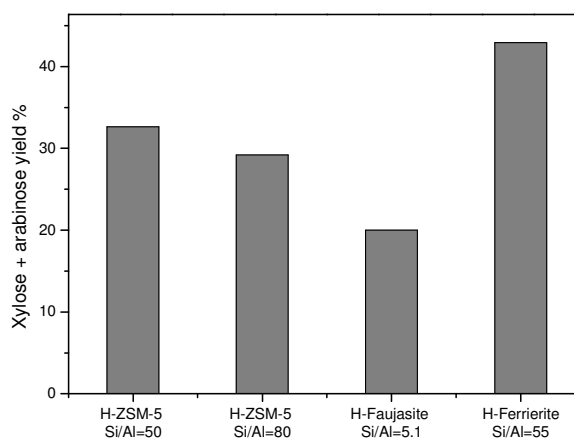


Fig. 7 Yield of xylose and arabinose using different zeolites as catalysts. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 120 °C, 20h, 10 bar (Ar).

We then carried out further experiments with ferrierite. Raising the temperature to 140 °C gave faster reactions with yields comparable to those obtained at 120 °C (Figure S2; ESI). Optimal yields were obtained after 4h, and longer reaction times led to coke formation. We then ran tests at 160 °C, but this caused xylan degradation (Figure S3; ESI). Further experiments were therefore conducted at 140 °C for 4h.

We also ran reactions with lower ferrierite/xylan ratios (Figure S4; ESI). The yield of xylose and arabinose was 31%, considerably higher than the blank reaction, when the catalyst amount was decreased from 0.1 g to 0.025 g. This shows that ferrierite efficiently catalyses the conversion of xylan. Triple recycling tests of the ferrierite showed only a marginal decrease in activity when the spent catalyst was washed with water and calcined in static air (Figure S5; ESI).

We evaluated the total acidity of the samples by ammonia adsorption microcalorimetry (Figure 8). The initial differential heat of NH_3 adsorption was the highest for H-ferrierite, indicating stronger acid sites than HY and HZSM-5. Though an arbitrary method, averaging the values above a reasonable heat of adsorption provides an indication of acid strength. The average enthalpies above 85 kJ mol^{-1} are $122.4 \text{ kJ mol}^{-1}$, $107.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ and 99.3 kJ mol^{-1} for H-ferrierite, HZSM-5 and HY respectively. This indicates again that our H-ferrierite sample has strong acid sites. The BET surface areas of H-ferrierite ($305 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) and HZSM-5 ($300 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) were similar, so the higher initial activity of ferrierite could be attributed to its higher acidic strength. Though microcalorimetry cannot distinguish between external and internal acid sites, the results give an indication of overall acidic strength. Interestingly, ferrierite showed exceptional performance in butene skeletal isomerization. It is a very selective and stable catalyst, resulting in high yields of isobutene at relatively low temperatures without the need of a diluted feed.⁴³

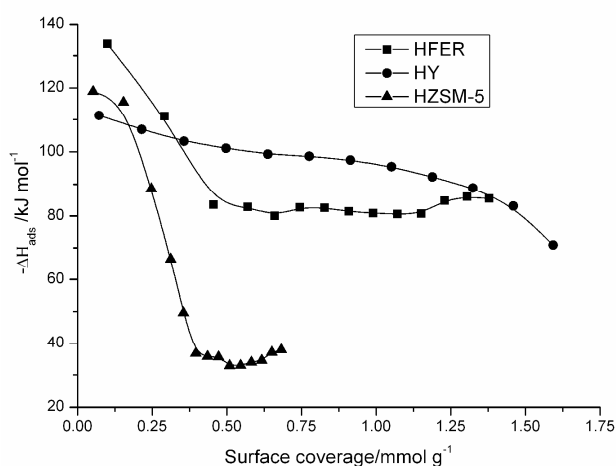


Fig. 8 NH_3 adsorption microcalorimetry data H-ferrierite, HY, and HZSM-5 zeolites, showing the heat of NH_3 adsorption as a function of the surface coverage.

4. Conclusions

Beechwood xylan is readily hydrolysed to a mixture of monomeric sugars and dimer/oligomer byproducts in the presence of solid acid catalyst. The catalytic activity varies considerably depending on the solid acid type. Acidic ion exchange resins rapidly lose their activity due to leaching of sulfonic acid groups. Sulfonated silica gels are better, despite showing a considerable loss of activity after the first reaction run. The proton-exchanged zeolite ferrierite affords the best results in terms of both activity and catalyst stability. We attribute this to its relatively higher acid strength, as evaluated by NH_3 adsorption microcalorimetry.

5. Note and references

- ^a Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences, University of Amsterdam, P.O. Box 94157, 1090GD Amsterdam, The Netherlands. <http://hims.uva.nl/hcsc>
- ^b Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy.
- ^c Dipartimento Sistemi Agro-Ambientali, Università degli Studi di Palermo, viale delle Scienze, 90128 Palermo, Italy.
- ^d Materials and Catalysis Research Centre, Dept. of Chemical and Biological Sciences, University of Huddersfield, Queensgate HD1 3DH, UK
- * n.r.shiju@uva.nl
- [†] Electronic Supplementary Information (ESI) available: [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/b000000x/
- B. Kamm, P. R. Gruber and M. Kamm, *Biorefineries - Industrial Processes and Products*, Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
 - Z. Strassberger, S. Tanase and G. Rothenberg, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 5246-5249.
 - S. Van de Vyver, L. Peng, J. Geboers, H. Schepers, F. de Clippel, C. J. Gommers, B. Goderis, P. A. Jacobs and B. F. Sels, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1560-1563.
 - A. Takagaki, C. Tagusagawa and K. Domen, *Chem. Commun.*, 2008, 5363-5365.
 - P. L. Dhepe and A. Fukuoka, *ChemSusChem*, 2008, **1**, 969-975.
 - A. Fukuoka and P. L. Dhepe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 5161-5163.
 - A. Fukuoka and P. L. Dhepe, *Chemical Record*, 2009, **9**, 224-235.
 - T. Minowa, F. Zhen and T. Ogi, *J. Supercrit. Fluids*, 1998, **13**, 253-259.
 - A. Onda, T. Ochi and K. Yanagisawa, *Green Chem.*, 2008, **10**, 1033-1037.
 - R. Palkovits, K. Tajvidi, J. Procelewska, R. Rinaldi and A. Ruppert, *Green Chem.*, 2010, **12**, 972-978.
 - J. Pang, A. Wang, M. Zheng and T. Zhang, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6935-6937.
 - R. Rinaldi, R. Palkovits and F. Schueth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 8047-8050.
 - R. Rinaldi and F. Schueth, *ChemSusChem*, 2009, **2**, 1096-1107.
 - S. Saganuma, K. Nakajima, M. Kitano, D. Yamaguchi, H. Kato, S. Hayashi and M. Hara, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 12787-12793.
 - N. Villandier and A. Corma, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4408-4410.
 - G. W. Huber, S. Iborra and A. Corma, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4044-4098.
 - A. Corma, O. de la Torre and M. Renz, *Energy & Environ. Sci.*, 2012, **5**, 6328-6344.

18. P. Gallezot, *Catal. Today*, 2011, **167**, 31-36.
19. A. Corma, S. Iborra and A. Velty, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2411-2502.
20. J. C. Serrano-Ruiz, D. J. Braden, R. M. West and J. A. Dumesic, *Appl. Catal. B*, 2010, **100**, 184-189.
- 5 21. D. M. Alonso, J. Q. Bond and J. A. Dumesic, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1493-1513.
22. M. Rose and R. Palkovits, *Macromol. Rapid Commun.*, 2011, **32**, 1299-1311.
- 10 23. M. Hara, *Energy Environ. Sci.*, 2010, **3**, 601-607.
24. B. T. Kusema, G. Hilmann, P. Maki-Arvela, S. Willfor, B. Holmbom, T. Salmi and D. Y. Murzin, *Catal. Lett.*, 2011, **141**, 408-412.
25. P. Mäki-Arvela, T. Salmi, B. Holmbom, S. Willför and D. Y. Murzin, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 5638-5666.
- 15 26. R. Sahu and P. L. Dhepe, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 751-761.
27. P. L. Dhepe and R. Sahu, *Green Chem.*, 2010, **12**, 2153-2156.
28. E. I. Guerbuez, S. G. Wettstein and J. A. Dumesic, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 383-387.
- 20 29. A. Corma, O. de la Torre and M. Renz, *Energy Environ. Sci.*, 2012, **5**, 6328-6344.
30. C. Li, M. Zheng, A. Wang and T. Zhang, *Energy Environ. Sci.*, 2012, **5**, 6383-6390.
31. E. S. Kim, S. Liu, M. M. Abu-Omar and N. S. Mosier, *Energ Fuel*, 2012, **26**, 1298-1304.
- 25 32. R. Xing, W. Qi and G. W. Huber, *Energy Environ. Sci.*, 2011, **4**, 2193-2205.
33. Y. Ogaki, Y. Shinozuka, T. Hara, N. Ichikuni and S. Shimazu, *Catal. Today*, 2011, **164**, 415-418.
- 30 34. R. Xing, A. V. Subrahmanyam, H. Olcay, W. Qi, G. P. van Walsum, H. Pendse and G. W. Huber, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1933-1946.
35. K. Wilson, D. J. Adams, G. Rothenberg and J. H. Clark, *J. Mol. Catal.*, 2000, **159**, 309-314.
- 35 36. N.R. Shiju, G. Rothenberg and D. R. Brown, *Top. Catal.*, 2010, **53**, 1217-1223.
37. M. Bandyopadhyay, N. R. Shiju and D. R. Brown, *Catal. Commun.*, 2010, **11**, 660-664.
38. N. R. Shiju, M. AnilKumar, W. F. Hoelderich and D. R. Brown, *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 7735-7742.
- 40 39. P. F. Siril, N. R. Shiju, D. R. Brown and K. Wilson, *Appl. Catal. A*, 2009, **364**, 95-100.
40. E. Cano-Serrano, G. Blanco-Brieva, J. M. Campos-Martin and J. L. Fierro, *Langmuir* 2003, **19**, 7621-7627.
- 45 41. E. Andrijanto, E. A. Dawson and D. R. Brown, *Appl. Catal. B*, 2012, **115-116**, 261-268.
42. R. Ciriminna, L. M. Ilharco, A. Fidalgo, S. Campestri and M. Pagliaro, *Soft Matter*, 2005, **1**, 231-237.
43. A. C. Butler and C. P. Nicolaides, *Catal. Today*, 1993, **18**, 443-471.
- 50

Electronic Supplementary Information (ESI)

Hemicellulose hydrolysis catalysed by solid acids

Piera Demma Carà,^{a, b, c} Mario Pagliaro,^b Ahmed Elmekawy,^d David. R. Brown,^d Peter Verschuren,^a N. Raveendran Shiju^{*a} and Gadi Rothenberg^d

^a Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences, University of Amsterdam, P.O. Box 94157, 1090GD Amsterdam, The Netherlands. <http://hims.uva.nl/hcsc>

^b Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy.

^c Dipartimento Sistemi Agro-Ambientali, Università degli Studi di Palermo, viale delle Scienze, 90128 Palermo, Italy.

^d Materials and Catalysis Research Centre, Dept. of Chemical and Biological Sciences, University of Huddersfield, Queensgate HD1 3DH, UK

* n.r.shiju@uva.nl

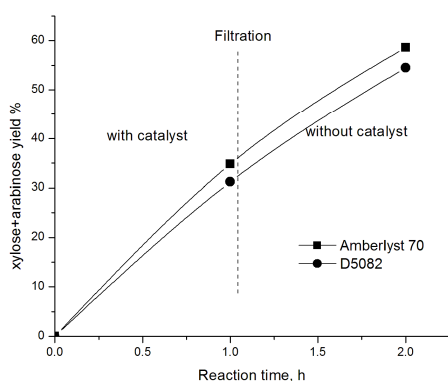


Fig. S1 Results for the *hot filtration test* with Amberlyst 70 and purolite D5082. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 120 °C, 10 bar (Ar).

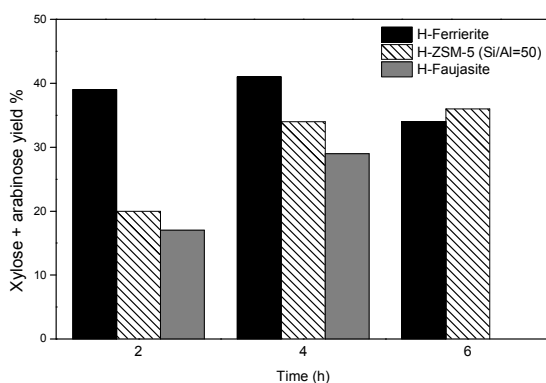


Fig. S2 Yield of xylose and arabinose using H-Ferrierite, H-ZSM-5 (Si/Al = 50) and H-Y at different reaction times. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar).

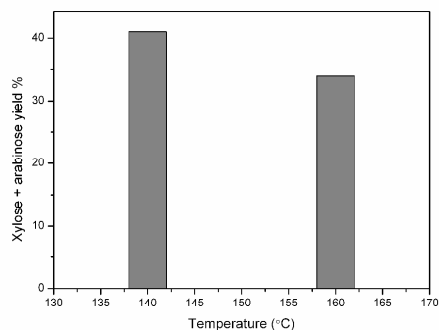


Fig. S3 Yield of xylose and arabinose using H-Ferrierite at different temperatures. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 10 bar (Ar), 4h.

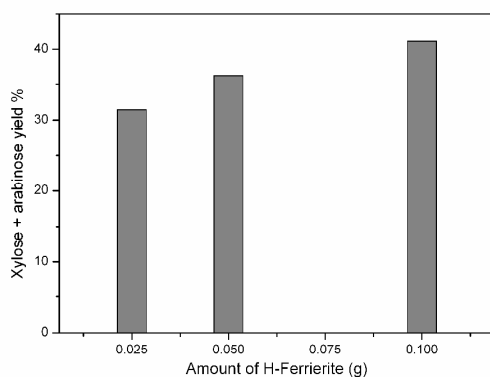


Fig. S4 Yield of xylose and arabinose using lower amount of H-Ferrierite. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar), 4h.

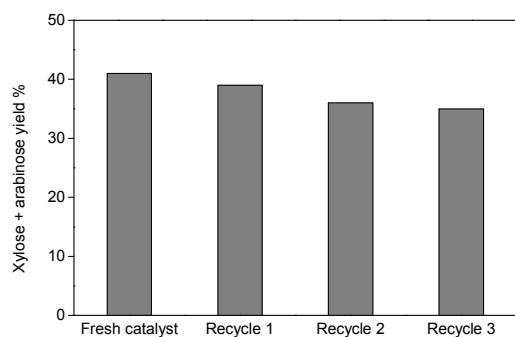


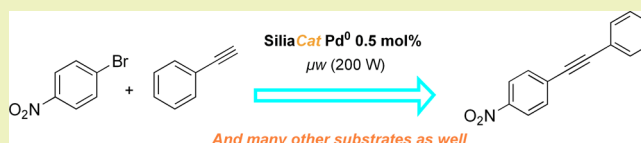
Fig. S5 Yield of xylose and arabinose after the recycling test with H-Ferrierite. Reaction conditions: xylan (0.1 g); catalyst (0.1 g); water (10 ml); 140 °C, 10 bar (Ar), 4h. The catalyst was filtered, dried and calcined for 4h in air at 500 °C between runs.

Heterogeneous Sonogashira Coupling over Nanostructured SiliaCat Pd(0)

Rosaria Ciriminna,[†] Valerica Pandarus,[‡] Genevieve Gingras,[‡] François Béland,^{*,‡} Piera Demma Carà,[†] and Mario Pagliaro^{*,†}[†]Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy[‡]SiliCycle Inc., 2500 Parc-Technologique Boulevard, Quebec City, Quebec, Canada G1P 4S6

ABSTRACT: Sol–gel entrapped catalyst SiliaCat Pd(0) heterogeneously mediates the Sonogashira coupling of different aryl halides and phenylacetylene either under thermal conditions or, much more efficiently, under microwave irradiation, affording good conversions of coupled products. Leaching of valued Pd is limited, and the catalyst can be reused.

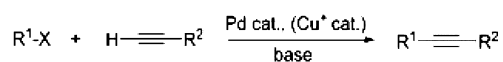
KEYWORDS: Sonogashira coupling, Heterogeneous, Sol–gel, Pd catalysis, SiliaCat



■ INTRODUCTION

The palladium-catalyzed coupling reaction of aryl halides and terminal acetylenes (Scheme 1) is a versatile organic chemistry

Scheme 1. Sonogashira Coupling ($R^1 = \text{Aryl, Vinyl}$; $X = \text{I, Br, Cl, OTf}$; $R^2 = \text{Aryl, Alkenyl, Alkyl}$)



synthetic methodology allowing the single-step formation of a new C–C bond affording arylalkynes and conjugated enynes, which are precursors for natural products, pharmaceuticals, and molecular organic materials that are useful in different applications.¹ Named after Sonogashira since the discovery that addition of a catalytic amount of copper(I) iodide greatly accelerates the alkylation reaction,² the process traditionally involves the use of a palladium–phosphane complex as catalyst (5–10 mol %) in the presence of a catalytic amount of copper(I) and an amine in large excess (often as a solvent), and is generally carried out under homogeneous conditions at high temperature (60–100 °C, Scheme 1).

Aiming to improve the environmental and economical sustainability of the reaction, intense research efforts have been devoted to find suitable heterogeneous Pd catalysts of broad scope, capable of allowing the elimination of both copper and amine solvent as well as affording recovery and reuse of valued palladium while avoiding costly catalyst separation and product purification steps, which impact cost and worsen the environmental footprint of the reaction.³ A notable example of true green conditions for the Sonogashira reaction, for instance, was reported in 2004,⁴ whereas a catalytic method based on Pd/C enabling conversion of aryl chlorides was reported in 2006.⁵

Indeed, a significant problem, especially for the pharmaceutical industry, associated to widespread utilization of palladium

homogeneous catalysis lies in the Pd impurities left in the desired compound because the allowed limit for Pd impurities is very low (typically 5 ppm). Removing residual palladium in a pharmaceutical substance to reduce its content to the maximum acceptable concentration limit requires a slow and costly purification process that often makes use of silica-based scavengers.⁶

In this context, we have recently reported that the sol–gel-entrapped catalyst SiliaCat Pd(0) heterogeneously mediates the Sonogashira coupling of phenylacetylene and 4-iodonitrobenzene in ethanol, with only K_2CO_3 as base, affording excellent conversions of coupled product over an extremely low amount (0.1 mol %) of solid palladium catalyst.⁷ This reusable catalyst is made of ultrasmall Pd(0) nanoparticles dispersed in the inner porosity of an organosilica matrix. Sol–gel encapsulation within the organosilica cages, in its turn, ensures high chemical and physical stabilization of the entrapped nanoparticles.⁸

Another advantageous feature of this new catalyst is that it does not require the typical deaerated conditions typical of Sonogashira coupling reactions using palladium(0) complexes, which are unstable in the air. We now show how to broaden the scope of the method under thermal conditions to couple different iodo- and bromoarenes with phenylacetylene, accessing enhanced reaction rates and conversions via microwave irradiation. Aryl chlorides are not converted using this ligand-free and Cu-free protocol.

■ RESULTS AND DISCUSSION

We have described elsewhere⁵ the preparation of a typical SiliaCat Pd(0) catalyst. The samples used throughout this work are those commercially available following optimization in light of manufacturing requirements (Table 1).

Received: June 28, 2012

Published: September 24, 2012

Table 1. Textural Properties and Loading of SiliaCat Pd(0) Samples

name	Pd loading (mmol/g)	surface (m ² /g)	pore size (Å)
Si-Pd-1	0.03	720	38
Si-Pd-1a	0.04	732	38
Si-Pd-1b	0.06	754	40
Si-Pd-2	0.11	774	45

Catalysts in Table 1 were thus first tested in the Sonogashira coupling of different aryl iodides with phenylacetylene under reflux in EtOH and in MeOH under different conditions. Results in Table 2 show that catalyst Si-Pd-2 with higher palladium loading (0.11 mmol/g) was completely inactive in methanol (entry 1 in Table 2). The same catalyst in ethanol (entry 2) affords complete conversion into coupling product after 3 h.

In general, as expected, the best SiliaCat Pd(0) catalyst has the lowest Pd loading (entry 5 in Table 2) whereas the best solvent system for reaction is MeOH with a 0.05 M substrate concentration. This catalyst, indeed, encapsulates the smallest (3 nm) Pd nanocrystallites, known to display the highest catalytic activity.⁶

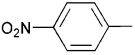
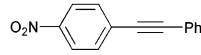
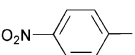
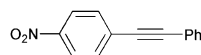
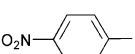
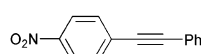
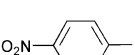
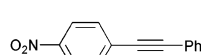
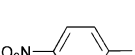
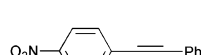
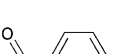
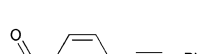
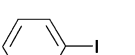
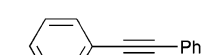
Using this catalyst, also 4-iodoacetophenone (entry 6 in Table 2) and 2-iodotoluene (entry 7) are converted with good to excellent conversions over 0.1 mol % despite requiring longer reaction times. These results were somehow expected, as similar good results in the Sonogashira coupling of these aryl iodides with phenylacetylene under thermal conditions were observed with different palladium catalysts of the SiliaCat series in a parallel synthesizer.⁹

However, not all silica-entrapped palladium nanoparticles are able to afford similar good conversions. For example, Pd(0) nanoparticles sol-gel encapsulated in a SiO₂ matrix by heating a mixture of Pd(PPh₃)₄, tetra(ethylene glycol), and TMOS (tetramethylorthosilicate) were recyclable and active as catalysts in the coupling of methyl 4-iodobenzoate and phenylacetylene but required copper cocatalysis, a reaction temperature of 110 °C, and the use of triethylamine as cosolvent in dimethylformamide (DMF).¹⁰

The SiliaCat Pd(0) catalyst Si-Pd-1 was thus tested in the Sonogashira coupling of different aryl bromides with phenylacetylene under reflux using different solvent and base. Results in Table 3 show that conversions under said thermal conditions were low to null, except in the case of 4-bromonitrobenzene (entry 2), whose complete conversion after 5 h required an equivalent mixture of DMF/H₂O as solvent, Et₃N as base, and a 10-fold increase in catalyst amount from 0.1 to 1 mol %. Potassium carbonate as base could be used in water only, also requiring the use of phase-transfer agent tetra-*n*-butylammonium bromide (TBAB). In this case, conversion of 4-bromonitrobenzene (entry 3) attained 37% after 1 h, whereas coupling of 4-bromoacetophenone (entry 5) did not exceed 28% after 4 h.

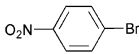
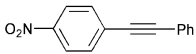
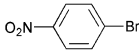
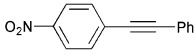
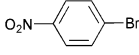
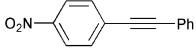
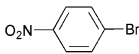
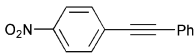
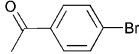
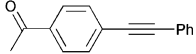

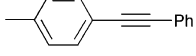
Bromoarenes, especially nonactivated aryl bromides, are notoriously less reactive due to the stability of the C-Br bond (relative reactivities of Ar-X are correlated to their respective bond dissociation energies: Ph-Cl, 96 kcal/mol; Ph-Br, 81 kcal/mol; Ph-I, 65 kcal/mol). Microwaves, in their turn, are an effective alternative means to heat the reaction mixture and obtain Sonogashira coupling of various substrates in the homogeneous phase.¹¹

Table 2. Sonogashira Coupling of Different Iodoarenes with Phenylacetylene over SiliaCat Pd(0) (Si-Pd-1 and Si-Pd-2) under Reflux^a

Entry	Substrate	Catalyst mol%	Ph-C≡CH (eq)	Base (eq)	Solvent (M)	Temp./Time	Coupling product	Yield ^b %	TON	TOF
1		Si-Pd-2 0,1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	Reflux 1h		0	-	-
2		Si-Pd-2 0,1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	EtOH (0.1 M)	Reflux 3h		100	1000	333
3		Si-Pd-1-b 0,1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	EtOH (0.1 M)	Reflux 2h		100	1000	500
4		Si-Pd-1-a 0,1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	Reflux 1h		100	1000	1000
5		Si-Pd-1 0,1	1.05	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.05 M)	Reflux 30 min		100	1000	5000
6		Si-Pd-1 0,1	1.1	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.1 M)	Reflux 2h		100	1000	500
7		Si-Pd-1 0,1	1.1	K ₂ CO ₃ 1.5	MeOH (0.1 M)	Reflux 2h		77	-	-

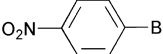
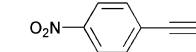
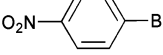
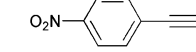
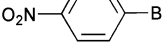
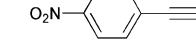
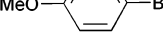
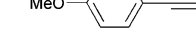
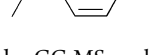
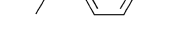
^aExperimental conditions: reactions performed in methanol high-performance liquid chromatography (HPLC) grade, from 0.05 to 0.1 M molar concentration in respect to the substrate, at reflux. Substrate (1 equiv), phenylacetylene (1.05 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over 0.1 mol % SiliaCat Pd⁰; catalyst identified in Table 1. ^bYield evaluated by GC-MS analysis.

Table 3. Sonogashira Coupling of Different Bromoarenes with Phenylacetylene over SiliaCat Pd(0) (Si-Pd-1) under Reflux

Entry	Substrate	Catalyst mol%	Ph-C≡CH (eq)	Base (eq)	Solvent (M)	Temp./Time	Coupling product	Yield. ^a %
1		Si-Pd-1 2	1,1	Cs ₂ CO ₃ 2	Acetonitrile /H ₂ O (0.2 M)	Reflux 2h		4
2		Si-Pd-1 1	1,1	Et ₃ N 1,5	DMF/H ₂ O (0.1 M)	Reflux 1h 3h 5h		54 82 100
3		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	Reflux 1h		37
4		Si-Pd-1 0,5	1,1	Piperidine 2	H ₂ O+TBAB (0.1 M)	Reflux 1h		51
5		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	Reflux 1h 2h 4h		7 26 28
6		Si-Pd-1 0,5	1,1	K ₂ CO ₃ 2	H ₂ O+TBAB (0.4 M)	Reflux 30 min		0

^aYield determined by GC-MS analysis.

Table 4. Sonogashira Coupling of Different Bromoarenes with Phenylacetylene over SiliaCat Pd⁰ (Si-Pd-1) under Microwave

Entry	Substrate	Catalyst mol%	Solvent (M)	Microwave Conditions				Coupling product	Yield. ^a %
				W	PSI	T (°C)	t (min)		
1		Si-Pd-1 0,5	MeOH (0.2 M)	200	200	100	5 10		24 46
2		Si-Pd-1 0,5	MeOH/H ₂ O (0.2 M)	200	200	100	15		60
3		Si-Pd-1 0,5	DMF (K ₂ CO ₃) (0.1 M)	200	200	125	15		100
4		Si-Pd-1 0,5	EtOH/H ₂ O (0.2 M)	200	200	120	5 15		18 25
5		Si-Pd-1 0,5	H ₂ O/Toluene + TBAB (0.333 M)	200	200	150	15		49

^aYield determined by GC-MS analysis.

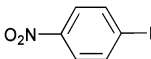
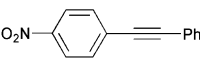
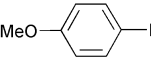
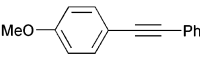

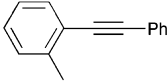

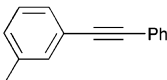
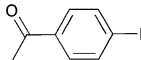
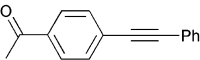
We thus conducted the conversion of aryl bromides over Si-Pd-1 under 200 W microwave irradiation power, using different substrates, solvent, concentration of reactants, mol % of catalyst, and base. Results in Table 4 show significant improvement in conversions and reaction times. Entry 1 in Table 4 shows that 4-bromonitrobenzene is now rapidly coupled to afford 46% conversion after 10 min. The use of aqueous MeOH as reaction solvent affords a further increase to 60% in the conversion of the same substrate (entry 2). Finally, complete conversion of 4-bromonitrobenzene is obtained using DMF and K₂CO₃ as base (entry 3). Conversion of 4-methoxyiodobenzene did not exceed 25% (entry 4), whereas

4-bromoacetophenone could now be coupled with phenylacetylene, affording 49% conversion after 15 min (entry 5).

Under the same microwave irradiation, iodoarene substrates (Table 5) are coupled with phenylacetylene in MeOH to afford conversion in quantitative conversion over a small 0.1 mol % catalytic amount, in 5 min only (1000 turnover number (TON)).

Only 4-methoxyiodobenzene substrate (entry 2 in Table 5) afford a 88% conversion, which is likely due to the affinity of the methoxy group for the methyl-modified surface of the SiliaCat Pd catalyst and possible partial retention of the substrate in the catalyst matrix.

Table 5. Sonogashira Coupling of Different Iodoarenes with Phenylacetylene over Siliacat Pd(0) (Si-Pd-1) under Microwave

Entry	Substrate	Catalyst mol%	Solvent (M)	Microwave Conditions				Coupling product	Yield. ^a %	TON	TOF
				W	PSI	T (°C)	t (min)				
1		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.1 M)	150	150	75	5		100	1000	12500
2		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.1 M)	150	150	75	5		88	-	-
3		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500
4		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500
5		Si-Pd-1 0,1	MeOH (0.2 M)	150	150	100	5		100	1000	12500

^aYield determined by GC-MS analysis.

The reaction under microwave irradiation catalysis remains heterogeneous. Indeed, the hot filtration test of the reaction mixtures under reflux with 4-iodonitrobenzene in methanol over Siliacat Pd(0) catalyst Si-Pd-1 showed that no further reaction takes place in the filtrate. Furthermore, recycle of the catalyst was possible, with full retention of the catalyst activity in all 5 consecutive reaction runs in which the catalyst was reused using 4-iodonitrobenzene as representative substrate.

This shows that the small amount of leached Pd species is catalytically inactive. Indeed, limited leaching of Pd was experimentally observed with levels of Pd leached in crude product being at a maximum 8 ppm (in the case of 4-bromoacetophenone (entry 5 in Table 3) and generally <6 ppm for all other substrates. Indeed, for analogous coupling reactions mediated by Pd/C in aqueous solvent, it has been recently shown that Pd-leaching (mainly due to the oxidative addition of arylbromides to Pd) is independent of the reaction solvent and of temperature and that only the Pd(0) nanoparticles that are leached in solution (and not Pd²⁺ ions) are catalytically active.¹²

In conclusion, the important Sonogashira reaction can be smoothly carried out over an ultrasmall amount (0.5–1 mol %) of nanostructured palladium(0) organosilica catalyst under ligand-free and copper-free conditions. The scope of the method does not include aryl chlorides. Yet, conversion of aryl iodides can be carried out at completion under thermal conditions or, much more efficiently, using microwave heating when, under the same 200 W μ w power irradiation, also arylbromides, which under reflux afford poor conversion, are rapidly coupled to phenylacetylene, affording moderate to good conversion extent into coupled products. Low levels of leached Pd are observed. In each case, no inert atmosphere is required to carry out the reaction, offering a simple methodology for carrying out the Sonogashira reaction.

EXPERIMENTAL SECTION

For reactions conducted under reflux, a two-neck, round-bottom flask was equipped with a condenser and a rubber stopper. The substrate and the base were mixed in HPLC solvent. The phenylacetylene was thus added, heating the resulting mixture under reflux for 10 min (or until complete homogenization was achieved). Then the solid catalyst was added, and the substrate conversion in coupling product was determined by thin-layer chromatography (TLC) and GC-MS.

For reactions under microwave irradiation, the substrate, phenylacetylene, and base were mixed in HPLC solvent into a microwave tube. The tube was placed in a sonicator for 5 min to ensure complete homogenization, after which the catalyst was added. The tube was inserted into the sample holder of the Discover system (CEM, Matthews, U.S.A.). Following the setting of the reaction parameters (power, pressure, and temperature), the reaction was started. Conversion of the substrate in coupling product was determined by TLC and GC-MS. Conversions were also measured by isolating the reaction products, showing full agreement with the conversion values obtained by GC-MS. In a typical procedure, the reaction mixture was washed with EtOAc and water three times. The organic layer was each time separated via gravity and stirred with magnesium sulfate to remove water. The mixture was then filtered to remove MgSO₄. After extraction with EtOAc filtration, the solvent was removed by a rotovapor to obtain a solid that was weighed and analyzed by GC-MS analysis to identify reaction products. Leaching was assessed by inductively coupled plasma (ICP) analysis of the isolated crude.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: mario.pagliaro@cnr.it.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This article is dedicated to Prof. Carsten Bolm, eminent chemist and dear friend, in memory of the nice 2002 stay of one us (M.P.) at his Aacheñs RWTH Laboratories. We thank Mr. Pierre-Gilles Vaillancourt and Mr Simon Bédard from the Quality Control Department of SiliCycle Inc. for their valuable contribution.

REFERENCES

- (1) Chinchilla, R.; Najera, C. The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- (2) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (3) Molnár, A. Efficient, selective, and recyclable palladium catalysts in carbon–carbon coupling reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251–2320.

- (4) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling. *Green Chem.* **2004**, *6*, 215–218.
- (5) Thathagar, M. B.; Rothenberg, G. One-pot Pd/C catalyzed 'domino' HALEX and Sonogashira reactions: A ligand-free and Cu-free alternative. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 111–115.
- (6) Garrett, C. E.; Prasad, K. The art of meeting palladium specifications in active pharmaceutical ingredients produced by Pd-catalyzed reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889–900.
- (7) Pagliaro, M.; Pandarus, V.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Palmisano, G.; Demma Carà, P. A new class of heterogeneous Pd catalysts for synthetic organic chemistry. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 736–739.
- (8) For a detailed structural characterization, see: Pandarus, V.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Demma Carà, P.; Pagliaro, M. Characterization of nanostructured SiliaCat Pd(0). *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 213–217.
- (9) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. Efficient screening and library generation in parallel C–C coupling reactions mediated by organosilica SiliaCat palladium catalysts. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 117–122.
- (10) Kim, N.; Kwon, M. S.; Park, C. M.; Park, J. One-pot synthesis of recyclable palladium catalysts for hydrogenations and carbon–carbon coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057–7059.
- (11) Erdélyi, M.; Gogoll, A. Rapid homogeneous-phase Sonogashira coupling reactions using controlled microwave heating. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165–4169.
- (12) Chen, J.-S.; Vasiliev, A. N.; Panarello, A. P.; Khinast, J. G. Pd-leaching and Pd-removal in Pd/C-catalyzed Suzuki couplings. *J. Catal. A: Gen.* **2007**, *325*, 76–86.

■ NOTE ADDED AFTER ASAP PUBLICATION

There were errors in the author affiliations in the version published ASAP on October 2, 2012. The corrected version was published ASAP on October 19, 2012.



Enhanced heterogeneously catalyzed Suzuki–Miyaura reaction over SiliaCat Pd(0)



Valerica Pandarus^a, Delphine Desplandier-Giscard^a, Genevieve Gingras^a, Rosaria Ciriminna^b,
Piera Demma Carà^b, François Béland^{a,*}, Mario Pagliaro^{b,*}

^a SiliCycle Inc., 2500, Parc-Technologique Blvd, Quebec City, Quebec G1P 4S6, Canada

^b Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, via U. La Malfa 153, 90146 Palermo, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 May 2013

Revised 19 June 2013

Accepted 21 June 2013

Available online 29 June 2013

Keywords:

Heterogeneous cross-coupling

Suzuki coupling

Catalyst immobilization

Palladium

SiliaCat Pd(0)

ABSTRACT

The SiliaCat Pd(0) solid catalyst can be efficiently employed in the Suzuki–Miyaura cross-coupling of an ample variety of haloarenes, including economically viable chloroarenes. The catalyst can be extensively recycled without loss of activity and with low leaching of valued palladium, opening the route to widespread utilization of the method to afford high yields of biaryls devoid of contaminating by-products.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The palladium catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling of arylboronic acids with aryl halides is one of the most powerful tools for carbon–carbon bond formation in modern organic synthesis.¹ The reaction tolerates a broad range of functional groups in the coupling partners and is usually performed in solution, at room temperature in many cases, and often using simple palladium salts such as PdCl₂, with low amounts of catalyst.²

The original paper³ described cross-coupling of two functionalized alkenes, but subsequent work mostly addressed the synthesis of biaryls, whose structure is found in various biologically active compounds, in organic light emitting diodes, and in conducting polymers. The two main problems adding cost to the products of traditional Suzuki–Miyaura reaction, lie in the Pd impurities left in the reaction product (for e.g., the EMEA approved upper limit for Pd in final pharmaceuticals is in the 5–10 ppm range);⁴ and to the fact that low cost chloroarenes cannot be employed due to the stability of the C–Cl bond. A large body of research has therefore been devoted in the last decade to identify recyclable and truly heterogeneous Pd catalysts of broad scope.⁵

In this context, we have recently reported that the heterogeneous Suzuki–Miyaura cross-coupling of iodo and bromoarenes in environmentally benign alcohol over the sol–gel entrapped Silia-

Cat Pd(0)⁶ catalyst selectively affords high yields of coupled products.⁷ Now, we show how to broaden the scope of the method to convert also readily available aryl chlorides and access high reaction rates for both aryl chlorides and bromides using microwave irradiation.

The two catalyst samples used throughout this work are those now commercially available following optimization in light of manufacturing requirements.⁸ The catalysts were first tested at 60 °C and at room temperature (22 °C) in the conversion of aryl iodides under optimized conditions in MeOH, EtOH, or *n*-PrOH/MeOH (v/v, 1/1) mixture as protic solvents which are generally required for optimal reaction, while K₂CO₃ was the base normally employed. No inert atmosphere was required.

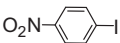
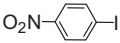
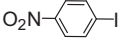
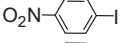
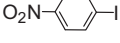
Results in Table 1 show that using 0.5 mol % SiliaCat Pd(0) the Suzuki–Miyaura can also be carried out at room temperature, with complete conversion of the substrate after 6.5 h (entry 4 in Table 1). The reaction time can be lowered to 2 h upon by simply doubling the catalyst amount to 1 mol % (entry 5). The previous conditions, using a slight excess (1.2 equiv) of boronic acid, were thus tested in the cross-coupling of other aryl iodide substrates with different boronic acid pinacol esters (Table 2).

Complete conversion was obtained for 2-iodothiophene after 1 h using phenylboronic acid pinacol ester (entry 1 in Table 2) or 4-chlorophenylboronic acid pinacol ester (entry 2). For 4-iodo-1-methyl-1H-pyrazole more than 90% yield was obtained after 4 h over 0.5 mol % catalyst (entry 3) or after 1 h when using 1 mol % SiliaCat Pd(0).

* Corresponding authors. Fax: +1 418 874 0355 (F.B.); tel.: +39 091 680 93 70; fax: +39 091 680 92 47 (M.P.).

E-mail addresses: FrancoisBeland@silicycle.com (F. Béland), mario.pagliaro@cnr.it (M. Pagliaro).

Table 1
Suzuki–Miyaura conversion of 4-iodonitrobenzene over SiliaCat Pd(0) under different conditions^a

Entry	Substrate	Catalyst ^b mol %	Solvent/M ^c	T (°C)	Time	Yield ^d %	TON	TOF/h
1		Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.08	60	5 min	100	200	2500
2		Si-Pd-2 0.5	MeOH 0.08	60	5 min	100	200	2500
3		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.08	60	30 min	100	1000	2000
4 ^e		Si-Pd-2 0.5	MeOH/H ₂ O 0.02	22	6.5 h	100	200	31
5 ^e		Si-Pd-2 1	MeOH/H ₂ O 0.02	22	2 h	100	100	50

^a Experimental conditions: Reactions performed in methanol HPLC grade. Substrate (0.8 mmol, 1 equiv), phenylboronic acid (0.88 mmol, 1.1 equiv), K₂CO₃ (1.2 mmol, 1.5 equiv), catalyst, from 0.5 to 1 mol % Pd.

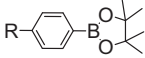





^b Catalyst identified in Ref. 8.

^c Molar concentration with respect to the substrate.

^d Yield evaluated by GC–MS analysis.

^e MeOH/H₂O (v/v, 9/1).

Table 2
Suzuki–Miyaura coupling of different aryl iodides with different boronic acid pinacol esters over SiliaCat Pd(0)^a

Entry	Substrate	R- 	Catalyst ^b mol %	Solvent/M ^c	T (°C)	t (h)	Conv/Yield ^d %
1		R: H	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	1	100/99.8
2		R: Cl	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	1	100/99
3		R: H	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	4	98/93
4		R: Cl	Si-Pd-1 0.5	MeOH 0.1	60	4	95/90
5		R: Cl	Si-Pd-1 1	MeOH 0.1	60	1	97/93

^a Experimental conditions: Reactions were performed in methanol HPLC grade. Substrate (1 equiv), phenylboronic acid pinacol ester (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), from 0.5 to 1 mol % SiliaCat Pd(0).

^b Catalyst identified in Ref. 8.

^c Molar concentration with respect to the substrate.

^d Conversion evaluated by GC–MS analysis, isolated yield.

A wide variety of aryl bromide substrates bearing both electron withdrawing and electron donating groups could be coupled with phenylboronic acid using only 0.1 mol % of SiliaCat Pd(0) catalyst with excellent yields in both ethanol or *n*-propanol/methanol (v/v, 1/1) at 60 °C (Table 3). Reaction times of 0.5–2 h are common, depending on the substrate.

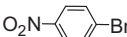

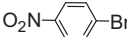


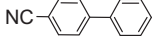
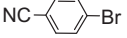
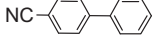

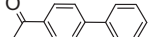
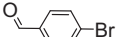
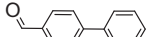
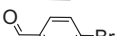
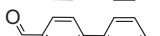
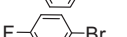
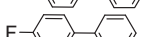
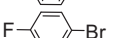
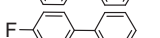
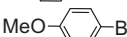
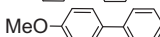
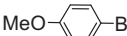









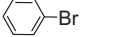
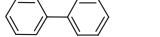




Under the conditions above, chloroarenes are generally not converted. Hence, entries 4 and 5 in Table 4 show that 4-chloronitrobenzene does not react with phenylboronic acid, with a modest 35% conversion into coupled product being observed (entry 6) only in the presence of a phosphine ligand, under inert conditions.

We therefore attempted the conversion of aryl chlorides over SiliaCat Pd(0) under microwave irradiation, which is an effective heating alternative to obtain cross-coupling of various halide substrates.⁹

Results in Table 5 show that now most substrates tested can be cross-coupled with phenylboronic acid in short time, ranging from 5 through 15 min. Only the unactivated isomers of chlorophenol (entries 6–8) did not react, while chlorobenzene, *p*-chloroacetophenone, *p*-chloroanisole, and *p*-chlorotoluene (entries 1, 4, 5, and 9) afforded the coupled product in 100%, 56%, 64%, and 53% yield, respectively.

As expected, cross-coupling of aryl bromides under microwave irradiation proceeded faster than under conventional heating. Now, very high TOF values of 12,500 h⁻¹ are reached, with a substrate such as *p*-bromophenol being entirely converted after 5 min only (entry 3 in Table 6), while under conventional heating at 60 °C after 2 h only 53% yield was reached (entry 16 in Table 3). Furthermore, showing the versatility of the method, heterocycles such as 3-bromoquinoline (entry 9 in Table 6) and 3-bromopyridine (entry 10) are also smoothly converted into coupled product.

Table 3
Suzuki–Miyaura conversion of different aryl bromides over 0.1 mol % SiliaCat Pd(0) catalyst^a

Entry	Substrate	Solvent ^b	Coupling product	t (h)	Yield ^c %
1		EtOH		0.5	100
2		<i>n</i> -PrOH/MeOH		0.5	100
3		EtOH		0.5	100
4		<i>n</i> -PrOH/MeOH		0.5	100
5		<i>n</i> -PrOH/MeOH		0.5	100
6		EtOH		0.5	65
7		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	67
8		EtOH		2	91
9		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	95
10		EtOH		2	81
11		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	58
12		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	94
13		EtOH		2	86
14		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	90
15 ^d		DMF/MeOH		2	88
16		EtOH		2	53
17		EtOH		2	78
18		<i>n</i> -PrOH/MeOH		2	85

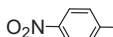
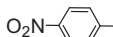
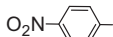
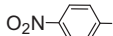
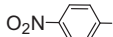
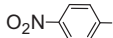
^a Experimental conditions: Reactions in ethanol or *n*-propanol/methanol (v/v, 1/1) HPLC grade, at 60 °C. Substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over 0.1 mol % of Si-Pd-1, catalyst identified in Ref. 8.

^b 0.2 M molar concentration with respect to the substrate.

^c Yield evaluated by GC–MS analysis.

^d Na₂CO₃ was used as base in DMF/MeOH (v/v, 1/1).

Table 4
Suzuki–Miyaura conversion of different aryl halides over SiliaCat Pd(0)^a

Entry	Substrate	Catalyst ^d mol %	Solvent/M ^e	T (°C)	t (h)	Yield ^d %	TON	TOF (h)
1		Si-Pd-2 0.5	MeOH/ 0.08	60	5 min	100	200	2500
2		Si-Pd-1 0.1	MeOH/ 0.08	60	0.5	100	1000	2000
3		Si-Pd-1 0.1	EtOH/ 0.2	60	0.5	100	1000	2000
4		Si-Pd-1 0.1	EtOH/ 0.2	60	24	0	—	—
5 ^b		Si-Pd-2 0.1	EtOH/H ₂ O/0.125	75	24	—	—	—
6 ^c		Si-Pd-2 1 P(<i>t</i> -Bu) ₃	PrOH/H ₂ O/0.125	95	22	35	—	—

^a Experimental conditions: Reactions in methanol or ethanol HPLC grade. Substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over SiliaCat Pd(0) catalyst identified Ref. 8.


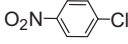
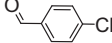
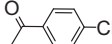
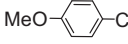
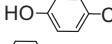



^b Reaction in ethanol/H₂O (v/v, 9/1) HPLC grade, substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (2 equiv) over SiliaCat Pd(0) catalyst.

^c Reaction in *n*-propanol/H₂O (v/v, 9/1) HPLC grade, substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (2 equiv), over 1 mol % SiliaCat Pd(0) catalyst and 3 mol % P(*t*-Bu)₃, under inert conditions.

^d Yield evaluated by GC–MS analysis.

^e Molar concentration with respect to the substrate.

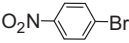
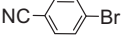
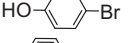



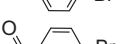
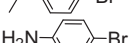


Table 5
Suzuki–Miyaura conversion of different aryl chlorides over SiliaCat Pd(0) under microwave irradiation^a

Entry	Substrate	Catalyst mol %	Microwave conditions				Yield ^b %
			Power/ W	PSI	T (°C)	t (min)	
1		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	5	100
2		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	5	100
3		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	10	100
4		Si-Pd-1 1	200	200	120	10	56
5		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	10	64
6		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
7		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
8		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	0
9		Si-Pd-1 0.5	200	200	100	15	53

^a Experimental conditions: Reactions in methanol HPLC grade, 0.2 M concentration with respect to the substrate, substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over SiliaCat Pd(0) catalyst identified in Ref. 8.

^b Yield evaluated by GC–MS analysis.

Table 6
Suzuki–Miyaura conversion of different aryl bromides over SiliaCat Pd(0) under microwave irradiation^a

Entry	Substrate	Catalyst/mol %	Solvent/M	Microwave conditions				Yield ^b %	TON	TOF (h)
				Power/W	PSI	T (°C)	t (min)			
1		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	200	200	100	5	100	1000	12,500
2		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
3		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
4		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2	200	200	100	5	100	1000	12,500
5		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
6		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	150	150	75	5	100	1000	12,500
7		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.2	150	150	75	5	100	1000	12,500
8		Si-Pd-1 0.1	MeOH 0.1	200	200	75	5	100	1000	12,500
9		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.23	200	200	125	20	88	–	–
10		Si-Pd-1 0.1	EtOH/H ₂ O 0.23	200	200	125	15	73	–	–

^a Experimental conditions: Reactions in methanol HPLC grade from 0.1 to 0.23 M concentration with respect to the substrate, substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over SiliaCat Pd(0) catalyst identified in Ref. 8.

^b Yield by GC–MS analysis.

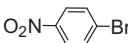
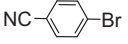
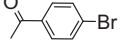
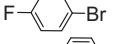
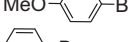
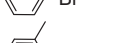
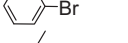
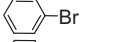
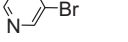
Pd and Si leaching values from the catalyst were analyzed by ICP–OES in an isolated solid crude product for different substrates (Table 7). Minimal Pd leaching values (below 7 ppm) were observed, except for 3-bromopyridine most likely due to palladium coordination of the electron pair of the nitrogen atom (entry 9).

Reutilization of the catalyst was possible, with full retention of the activity of the catalyst in all 7 consecutive reaction runs in which the catalyst was reused using 4-iodonitrobenzene as the

representative substrate.⁶ No further reaction of the hot filtrate at 50% conversion was observed.¹⁰

In conclusion, the Suzuki–Miyaura reaction can be smoothly carried out over a 0.1–1 mol % catalytic amount of SiliaCat Pd(0), opening the route to widespread utilization of this simple green methodology for the synthesis of fine chemicals, with recovery and reuse of valued catalyst, while avoiding time-consuming catalyst separation and product purification steps which impact cost and worsen the environmental footprint of the reaction. Low levels

Table 7
Suzuki–Miyaura conversion of different aryl bromides over 0.1 mol % SiliCat Pd(0) catalyst^a

Entry	Substrate	Solvent	Yield ^b %	Leaching (mg/kg) ^c	
				Pd	Si
1		<i>n</i> -PrOH/MeOH	100	2.5	7.2
2		<i>n</i> -PrOH/MeOH	100	6.9	9.8
3		<i>n</i> -PrOH/MeOH	100	2	4
4		<i>n</i> -PrOH/MeOH	95	2.5	6.1
5		<i>n</i> -PrOH/MeOH	58	1.9	10.8
6		<i>n</i> -PrOH/MeOH	94	5.6	19.6
7		<i>n</i> -PrOH/MeOH	90	2	11.1
8 ^d		DMF/MeOH	88	1.8	5.9
9		<i>n</i> -PrOH/MeOH	85	40.6	11.2

^a Experimental conditions: Reactions in *n*-propanol/methanol (v/v, 1/1) HPLC grade, 0.2 M molar concentration with respect to the substrate at 60 °C for 2 h. Substrate (1 equiv), phenylboronic acid (1.2 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), over 0.1 mol % Si-Pd-1, catalyst identified in Ref. 8.

^b Yield evaluated by GC–MS analysis.

^c Leaching of Pd and Si evaluated by ICP–OES analysis of isolated crude product in DMF (50 mg/ml concentration).

^d Na₂CO₃ was used as the base in DMF/MeOH (v/v, 1/1).

of leached Pd are observed and catalysis is truly heterogeneous. Conversion of readily available chloroarenes requires microwave irradiation. Under 200 W power irradiation, activated aryl chlorides are coupled to arylboronic acid affording good yields of coupled products, while under irradiation aryl bromides are converted

in extremely short reaction times with TOF values up to 12,500 h⁻¹. Conversion of aryl iodides can be carried out even at room temperature.

Acknowledgements

This letter is dedicated to Mr. Hugo St-Laurent and to all the staff of SiliCycle, Inc., on the occasion of the 15th anniversary of the company. We thank Mr. Pierre-Gilles Vaillancourt and Mr. Simon Bédard from the Quality Control Department of SiliCycle Inc. for their valuable contribution.

References and notes

- For an interesting account on the historic development of the method, see: (a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737; Valente, C.; Organ, M. G. In *The Contemporary Suzuki–Miyaura Reaction*. In *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Hall, D. G., Ed., 2nd Edition; Wiley-VCH, Weinheim, 2011; pp 213–262.
- Herath, A.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5182–5185.
- Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437–3440.
- European Medicines Agency, Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts, London, January 2007.
- (a) Pagliaro, M.; Pandarus, V.; Ciriminna, R.; Béland, F.; Demma Carà, P. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 432–445; (b) Molnár, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251–2320.
- The SiliCat Pd(0) catalyst is made of ultrasmall Pd(0) nanoparticles (2–5 nm) dispersed in the inner porosity of an organosilica matrix that, in its turn, ensures high chemical and physical stabilization of the entrapped nanoparticles: Pandarus, V.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Demma Carà, P.; Pagliaro, M. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 213–217.
- Pagliaro, M.; Pandarus, V.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Palmisano, G.; Demma Carà, P. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 736–739.
- Si-Pd-1 (Pd loading = 0.05 mmol/g; Surface area 545 m²/g; average pore size = 70 Å) and Si-Pd-2 (Pd loading = 0.1 mmol/g; Surface area 585 m²/g; average pore size = 52 Å).
- Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881–2902.
- Suzuki–Miyaura coupling reactions of aryl bromides and iodides under microwave irradiation is catalyzed at completion even by 50 ppb of Pd contaminating commercially available Na₂CO₃: Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.