



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE E TECNOLOGIE BIOLOGICHE CHIMICHE E FARMACEUTICHE
Dottorato in Scienze Chimiche

Sali di imidazolio polimerizzati o supportati come *scavengers* di Palladio da soluzioni acquose e soluzioni organiche

Settore scientifico disciplinare CHIM/06

TESI DI
Roberto Buscemi

COORDINATORE DEL DOTTORATO
Prof. Paolo Lo Meo

TUTOR
Prof. Michelangelo Gruttadauria

Co-TUTOR
Prof. Santino Orecchio

XXIV CICLO – ANNI ACCADEMICI 2011-2013

DOTTORATO



1. Introduzione

A partire dagli anni '60, tra tutti i metalli di transizione il palladio è quello che ha assunto una notevole importanza nell'ambito della chimica organica, in particolare per quanto riguarda la formazione di legami carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo che consentono la sintesi di molecole complesse^[1-6]. Il Palladio, infatti, tra i metalli di transizione è quello più versatile nel promuovere e catalizzare reazioni, specie quelle in cui si ha la formazione di legami C-C che non avvengono con altrettanta facilità con gli altri metalli di transizione. Il palladio è un metallo nobile, ma sicuramente meno costoso e meno tossico di platino, rutenio ed osmio, e ciò ne ha promosso il suo utilizzo anche a livello commerciale^[7].

Fondamentalmente ci sono due classi di composti del palladio usati in sintesi organica, cioè i sali di Pd(II) ed i complessi di Pd(0). I sali di Pd(II) sono utilizzati sia come reagenti che come catalizzatori, i complessi di Pd(0), invece, sono utilizzati solo come catalizzatori. Tra i composti di palladio sicuramente i più diffusi e di facile reperibilità sono PdCl₂ e Pd(OAc)₂ utilizzati sia come ossidanti che come precursori dei complessi di Pd(0). Il cloruro di palladio(II) è un oligomero, [PdCl₂]_n, che possiede una bassa solubilità in acqua ed in alcuni solventi organici, ma è solubile in HCl diluito; i sali M₂PdCl₄, dove M=Li, Na, K, sono solubili in acqua, meno negli alcoli, ed in alcuni solventi organici e Pd(OAc)₂ è solubile nei solventi organici.

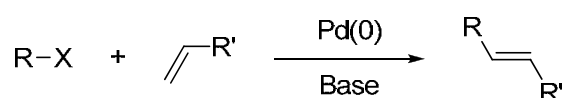
I complessi di Pd(0), invece, vengono preparati in situ mediante riduzione dei sali di Pd(II) ad opera di basi, alcheni, composti organometallici e fosfine. Per esempio, PdCl₂(Ph₃P)₂, che è stabile, viene trattato con Ph₃P ed in presenza di un agente riducente viene ridotto a Pd(Ph₃P)_n. Analogamente, Pd(OAc)₂ in presenza di agenti riducenti quali NaBH₄ e LiAlH₄ è facilmente ridotto a Pd(0)(R₃P)_n in presenza di fosfine come leganti^[8].

1.1. Le reazioni di cross-coupling palladio catalizzate

Come si può vedere nei seguenti esempi, le reazioni di cross-coupling palladio catalizzate, offrono svariate possibilità di formazione di legami C-C e C-eteroatomo^[9].

Esempio1: reazione di Heck.

La figura 1 mostra uno schema della reazione di Heck, e come si può vedere l'atomo di idrogeno di un alchene (idrogeno vinilico) in presenza di una base e di un catalizzatore di palladio, viene sostituito da un gruppo alchenilico o arilico. La sostituzione avviene al carbonio meno sostituito dell'alchene e spesso si forma in maniera stereoselettiva l'isomero E, conservando l'eventuale configurazione dell'alchene. Il vantaggio significativo di queste reazioni consiste nel fatto che gruppi funzionali come alcoli, eteri, esteri, aldeidi e chetoni sono compatibili con la reazione^[10].

**Figura 1. Reazione di Heck****Esempio2: reazione di accoppiamento Suzuki-Miyaura.**

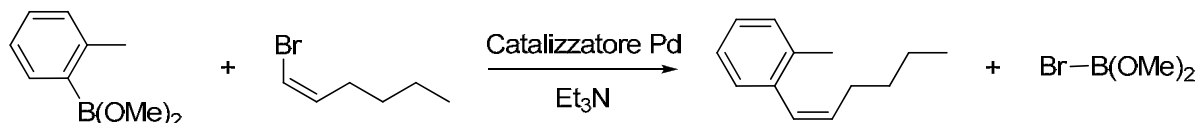
Le figure 2(a,b) mostrano due schemi della reazione di accoppiamento di Suzuki-Miyaura, in cui si usa un composto del boro con un alogenuro alchenilico, arilico o alchilico (bromuro o ioduro) o un triflato ed un sale di Palladio per formare un nuovo legame C-C. Il composto del boro può essere un borano (R'_3B), un estere boronico ($R'-B(OR)_2$) o un acido boronico ($R'-B(OH)_2$) dove R' è un gruppo alchilico, alchenilico o arilico.

I borani si preparano per idroborazione di alcheni o alchini, mentre i boronati si preparano da aril o alchil-litio e trimetilborato.

(a)



(b)

**Figure 2(a,b). Reazioni di accoppiamento Suzuki-Miyaura**

La reazione di Suzuki è particolarmente utile nella sintesi di composti biarilici^[11] (figura 3).

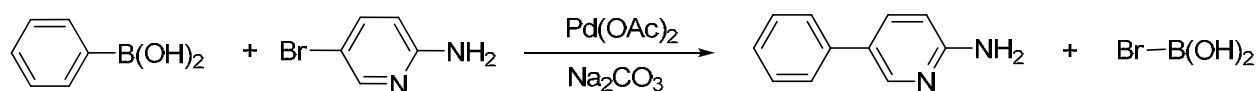
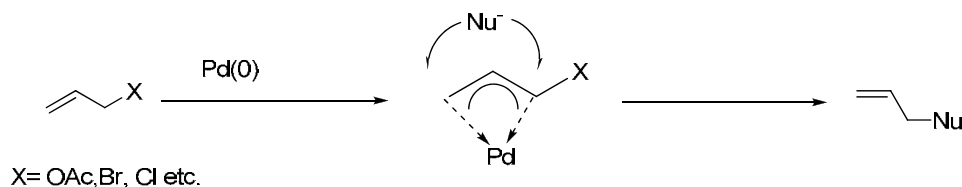


Figura 3. Sintesi di composti biarilici

Esempio3: reazione di Tsuji-Trost palladio catalizzata.

Questa reazione è comunemente usata per sostituire un gruppo allylico o propargilico con nucleofili come gli enolati o altri carbanioni stabili come i sulfonil-, i nitro- oppure i cianocarbanioni. La reazione procede attraverso intermedi allyl-palladio, il più utilizzato in queste reazioni è l'allyl-acetato^[12].

(a)



(b)

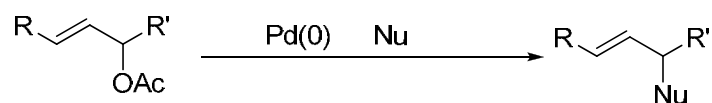
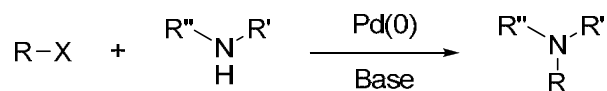


Figure 4(a,b). Reazioni di Tsuji-Trost palladio catalizzate

Esempio 4: reazione di Buchwald Hartwig.

La catalisi mediante palladio, oltre ai legami C-C, è stata estesa anche alla formazione di legami C-N. L'accoppiamento di cloruri arilici con le ammine nucleofile, incluso aniline, è stato ottenuto con alte rese usando come legante un carbene N eterociclico (NHC); due esempi sono mostrati in figura 5.

(a)



(b)

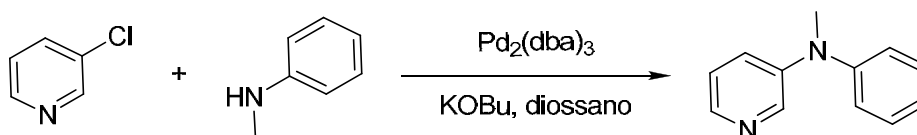


Figura 5(a,b). Esempi della reazione di Buchwald Hartwig

Esempio 5: reazione di Stille.

La reazione di Stille è uno dei metodi più versatili e diffusi per la formazione di legami C-C a partire da alogenuri arilici, vinilici e allilici e derivati di organostagno.

La caratteristica inerzia chimica degli organostannani nei confronti di molti gruppi funzionali, nonché la loro stabilità all'aria ed all'umidità, li rende particolarmente utili in sintesi organica, infatti questi reagenti possono essere maneggiati e purificati per distillazione e maneggiati senza particolari accorgimenti. Un grosso limite, però, è rappresentato dall'elevata tossicità dei derivati dello stagno che ne limita l'impiego su larga scala. La reattività dei composti di organostagno dipende fortemente dalla natura dei gruppi organici legati al metallo: così, mentre residui alchenilici, arilici ed in minor misura allilici vengono trasferiti con facilità, la velocità di trasferimento delle catene alchiliche è solitamente bassa. Questa caratteristica viene sfruttata per ottimizzare il processo di alchilazione: tenendo infatti presente che un organostannano trasferisce solamente uno dei suoi residui organici, l'uso di sistemi non simmetrici del tipo R_3SnR' rispetto a R'_4Sn , dove R' è la catena da trasferire, permette di ridurre i costi di preparazione^[13].

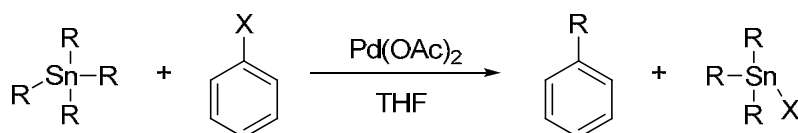
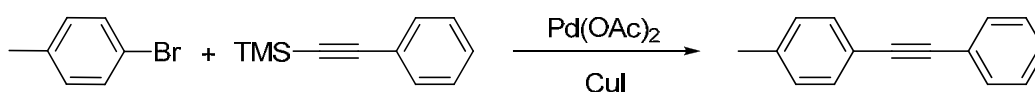


Figura 6. Reazione di Stille

Esempio 6: reazione di Sonogashira.

Questa reazione consiste nel far reagire, in presenza di una base (figura 7), alchini terminali con alogenuri alchilici o alchenilici mediante un sistema catalitico bimetallico costituito da un derivato di Pd(0), tipicamente Pd(PPh₃)₄ e dallo ioduro di rame. Questa reazione è ampiamente impiegata in sintesi organica in quanto tollera quasi tutti i gruppi funzionali, compreso quello ossidrilico, che deve essere usualmente protetto in presenza di reagenti organometallici e fornisce un metodo semplice e potente per l'assemblaggio di molecole naturali bioattive e nuovi materiali^[14-16].

**Figura 7. Reazione di Sonogashira****Esempio 7: reazione di Kumada**

La reazione di Kumada corrisponde al cross-coupling, palladio-catalizzato, tra un alogenuro o uno pseudo-alogenuro organico e un reattivo di Grignard. I vantaggi consistono nella facile reperibilità, anche commerciale, di molti composti contenenti magnesio, nella loro facilità di preparazione nonché nelle condizioni richieste per la reazione, generalmente molto blande. Nella reazione di Kumada, a differenza di altre reazioni che sono state trattate, è possibile, in sistemi polialogenati, controllare il grado di sostituzione mediante una opportuna scelta del catalizzatore: in condizioni sperimentali analoghe, ad esempio, la 2,6-dicloropiridina subisce, anche se con rese modeste (55% e 11%), la mono o la disostituzione, utilizzando come catalizzatori^[17]:

Palladio bisdifenilfosfinobutanodidicloruro (Pd(dppb)Cl₂),

o Nichel bisdifenilfosfinopropanodidicloruro (Ni(dppp)Cl₂) (figura 8).

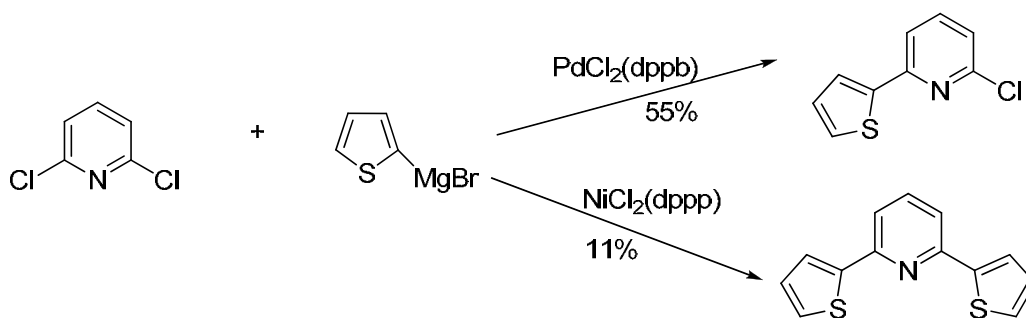


Figura 8. Reazione di Kumada

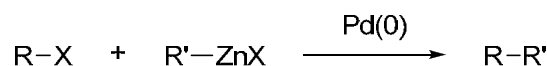
La reazione di cross-coupling secondo Kumada trova la sua principale limitazione proprio nella natura del reagente organometallico, in quanto i reattivi di Grignard reagiscono con la maggior parte dei gruppi funzionali e questo rende spesso necessario il ricorso a procedure di protezione-deprotezione del substrato o del precursore di magnesio; in alcuni casi tuttavia, con l'uso di catalizzatori opportuni, è possibile condurre la reazione a temperature molto basse alle quali il reagente organometallico è inerte verso le funzionalità presenti. A causa della tossicità dei derivati di Nichel impiegati come catalizzatori il cross-coupling di Kumada non è utilizzabile per reazioni su larga scala, di contro però c'è la facile accessibilità dei reattivi di Grignard che vengono usualmente preparati per reazione di metallazione ossidativa, reazione che può essere applicata a qualunque alogenuro.

Esempio 8: reazione di Negishi

Con reazione di Negishi si intende il cross-coupling, catalizzato da derivati di Palladio, tra reagenti di organozinco (RZnX) ed un organoalogenuro.

Il maggiore interesse sintetico della reazione di Negishi rispetto al coupling di Kumada risiede nella possibilità di impiegare sistemi, sia come reagenti sia come substrati, caratterizzati da numerosi tipi di gruppi funzionali verso i quali i derivati di organozinco non sono reattivi. Questa prerogativa rende possibile, nel caso in cui il reagente organometallico può essere preparato per metallazione ossidativa, le reazioni di cross-coupling senza dover ricorrere a procedure di protezione delle funzionalità presenti come negli esempi di seguito riportati^[18] (figura 9(a,b)).

(a)



(b)

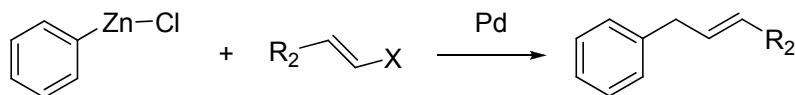


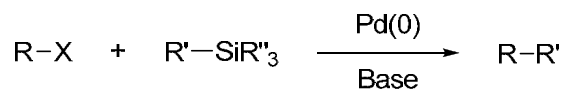
Figura 9(a,b). Esempi della reazione di Negishi

La versatilità e la semplicità di questa reazione di formazione di legami C-C ne hanno permesso l'impiego per la funzionalizzazione di molti sistemi eteroaromatici, data l'elevata compatibilità con una buona varietà di gruppi funzionali sull'organoalogenuro inclusi chetoni, esteri, ammine e nitrili.

Esempio 9: accoppiamento di Hiyama.

L'accoppiamento di Hiyama consiste nella reazione catalizzata dal palladio, tra un alogenuro alchenilico o arilico (fig.10 (a)) oppure tra un triflato con un organo-silano (fig. 10(b)). La velocità di reazione viene aumentata dall'attivazione del silano con un fluoruro. Anche le microonde sono state utilizzate per aumentare la velocità di reazione. Questa reazione è comparabile con l'accoppiamento di Stille con il vantaggio di non adoperare composti tossici a base di stagno^[19].

(a)



(b)

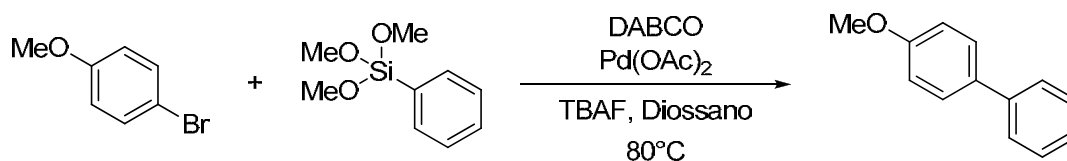


Figura 10(a,b). Accoppiamento di Hiyama

1.2. I catalizzatori di Palladio

Tra i catalizzatori di palladio, quelli che hanno come leganti palladacicli, fosfine^[20], e carbeni^[21], attivando deboli gruppi uscenti come i cloruri, mostrano velocità di reazione e numero di turnover più alti permettendo alle reazioni in solvente acquoso e temperatura ambiente di avvenire con ottime rese. Ciononostante due fattori ne limitano l'utilizzo su larga scala, il primo è la necessità di uno o più stadi per rimuovere il catalizzatore dal prodotto, ed il secondo è legato alla necessità di recuperare i costosi metalli di transizione coinvolti nelle reazioni^[22-25].

I parametri tipici di valutazione usati per misurare l'efficienza di una sintesi includono la resa globale e il numero di step in cui avviene. Questi parametri sono utili per stimare il costo del materiale prodotto, ma nel caso di un principio attivo di interesse farmaceutico (API), non tengono conto di fattori quali l'uso del solvente, l'uso di energia e lo smaltimento dei rifiuti, che sono fattori importanti che contribuiscono al costo complessivo della sintesi stessa.

Il settore farmaceutico genera tra 25 e 100 Kg di rifiuti per ogni chilogrammo di prodotto, quindi il problema rifiuti generati da una sintesi è un aspetto che va preso in considerazione, e lo sviluppo di processi che diminuiscono la quantità di rifiuti, può fornire sia notevoli risparmi dal punto di vista economico sia una riduzione dell'impatto ambientale. Questa sinergia tra fattori ambientali ed economici ha determinato, negli ultimi anni, la crescente attenzione dell'industria farmaceutica per la chimica verde.

La maggior parte dei rifiuti prodotti nel settore dell'industria farmaceutica e chimica è il risultato del diffuso utilizzo di reagenti classici come i metalli, idruri metallici, acidi minerali e di Lewis, e agenti ossidanti e riducenti. Quindi, in sostituzione di queste reazioni, si sta studiando l'utilizzo di trasformazioni catalitiche che consentano di ottenere processi efficienti ma con la minima produzione di rifiuti.

La maggior parte delle reazioni asimmetriche catalizzate da metallo realizzate dall'industria farmaceutica su larga scala fa uso di reagenti catalitici omogenei. La predominanza della catalisi omogenea su quella eterogenea (ovvero quella in cui si ha il catalizzatore immobilizzato su un supporto) è dovuta a molti fattori. I catalizzatori omogenei, in genere hanno livelli di attività maggiori poiché il complesso metallico viene disciolto in soluzione e tutti i siti catalitici sono facilmente accessibili. Inoltre, il

catalizzatore e il legante possono essere adattati per particolari reazioni a concentrazioni molto basse, e poiché spesso essi sono costosi, questo indubbiamente è un vantaggio. Tuttavia, da un punto di vista industriale, gli svantaggi dei catalizzatori omogenei, primo tra tutti il loro riutilizzo, non sono da trascurare. In teoria, poiché il catalizzatore non si consuma, può essere riutilizzato in reazioni successive, ma il recupero e il riutilizzo diretto di catalizzatori omogenei non è semplice da realizzare.

Un altro problema pratico che presenta la catalisi omogenea è la contaminazione da metalli sia nei prodotti ottenuti che nei rifiuti. In particolare, la rimozione di residui metallici dagli API è una sfida importante poiché una sostanza farmacologica può contenere quantità di metallo estremamente basse (<10 ppm). Come risultato, sono state sviluppate numerose tecniche per ridurre il contenuto di metalli sia nei prodotti intermedi che in quelli finali fino ad arrivare a livelli accettabili, ma questo comporta l'aggiunta di più fasi nella sintesi, producendo maggior quantità di rifiuti ed aumentando i costi del prodotto ottenuto. Normalmente, lo smaltimento dei rifiuti non è un grosso problema in laboratorio, così come la separazione del metallo e dei leganti dal prodotto desiderato, spesso realizzata per via cromatografica, ma in un impianto di produzione industriale la separazione e il recupero del metallo e dei leganti, spesso costosi, può essere difficile, così come è costoso lo smaltimento dei rifiuti contaminati da metalli.

Una soluzione ai problemi incontrati nei sistemi omogenei è rappresentata dall'uso di catalizzatori eterogenei o supportati. Poiché i catalizzatori supportati si trovano in una fase diversa, la separazione del catalizzatore dalla miscela di reazione è facile ed è meno probabile che il metallo contaminino i prodotti di reazione ed i rifiuti, ed il recupero ed il riciclaggio del catalizzatore diventa una strada più praticabile. Per queste ragioni, i catalizzatori eterogenei o supportati appaiono particolarmente vantaggiosi, ma l'uso di catalizzatori eterogenei in processi farmaceutici non è diffuso come si potrebbe pensare e le ragioni sono molte. Selettività e reattività dei sistemi eterogenei sono tipicamente inferiori rispetto a quelli dei sistemi omogenei, ed inoltre, il riciclo dei catalizzatori immobilizzati spesso comporta un peggioramento delle loro prestazioni. Un'altra considerazione importante da fare riguarda la stabilità del catalizzatore: il catalizzatore deve essere stabile e resistente alla disattivazione. Il *leaching* del metallo dal supporto, vuol dire una vita più breve del catalizzatore, e miscele di reazione contaminate dal

metallo. Inoltre, vi è il rischio, quando si utilizzano catalizzatori eterogenei, di non riproducibilità della reazione. Acquisire la completa comprensione di tutti i fattori che influenzano un sistema eterogeneo è difficile perché ci sono molte variabili che devono essere prese in considerazione.

Infine, quando si deve decidere se utilizzare un processo catalitico immobilizzato oppure uno tradizionale, va preso in considerazione anche il costo del catalizzatore. Le reazioni catalizzate da metalli (sia in fase omogenea che immobilizzati su supporto) sono spesso più costosi dal punto di vista dei materiali, e ciò li rende non competitivi^[26]. Nel caso di catalizzatori eterogenei, dove il costo dei materiali può essere direttamente confrontato con quelli omogenei, l'uso di catalizzatori immobilizzati in prima approssimazione non può offrire un vantaggio economico. Tuttavia, poiché i catalizzatori immobilizzati hanno il potenziale di essere facilmente recuperati, una volta che il riciclo viene preso in considerazione, l'uso di catalizzatori immobilizzati può avere un effetto positivo sul costo totale, rendendo il loro uso economicamente più sostenibile.

1.2.1. Catalizzatori immobilizzati

Le strategie di immobilizzazione del catalizzatore mirano a mantenere i vantaggi dei sistemi omogenei semplificando il recupero e il riciclo del catalizzatore e riducendo al minimo la contaminazione da metalli nei prodotti di reazione e nei rifiuti.

I catalizzatori immobilizzati rientrano in due categorie generali:

1. Catalizzatori supportati. Per ancorare i catalizzatori ai supporti vengono utilizzati legami covalenti e non covalenti, ed i supporti possono essere insolubili o solubili nel mezzo di reazione. Nei sistemi insolubili, la separazione del catalizzatore avviene mediante semplice filtrazione del materiale insolubile, mentre, i catalizzatori immobilizzati solubili possono essere rimossi dalla miscela di reazione per precipitazione, mediante lavaggi, oppure mediante l'uso di membrane semipermeabili.
2. Sistemi bifasici. In questi sistemi, il catalizzatore viene immobilizzato in una fase separata da quella dei reagenti e dei prodotti. In questa categoria rientrano tutte le reazioni condotte in acqua^[27], liquidi ionici^[28,29], solventi fluorurati^[30,31] e CO₂ supercritica^[32-34]. L'ancoraggio di catalizzatori omogenei a supporti insolubili

consente la separazione del catalizzatore mediante filtrazione, che semplifica notevolmente il recupero del catalizzatore e dà la possibilità di utilizzarli in processi a flusso continuo. È importante notare che la natura del supporto, in aggiunta al catalizzatore legato, può avere un impatto fondamentale sul fatto che la reazione avvenga.

1.2.1.1. Catalizzatori supportati

Per legare il catalizzatore al supporto, il legame covalente viene realizzato attraverso l'utilizzo di leganti funzionalizzati contenenti un linker. Nei sistemi non covalenti, il catalizzatore può essere vincolato tramite interazioni elettrostatiche e coordinative nonché mediante adsorbimento ed intrappolamento. Sono stati sviluppati anche catalizzatori autosupportati, dove il metallo è integrato in una struttura polimerica^[35].

Il supporto ideale di un catalizzatore è meccanicamente e termicamente stabile e chimicamente inerte. Inoltre, il catalizzatore stesso deve avere buona stabilità a lungo termine e dovrebbe esibire una minima o nessun *leaching* del metallo o del legante. Si devono tener presenti anche stabilità all'aria e maneggevolezza.

I tipi di supporti insolubili che sono stati studiati includono: solidi inorganici, polimeri, gel polimerici*, zeoliti, solidi micro e mesoporosi, e resine a scambio ionico.

Poiché in questi sistemi il complesso metallo attivo non è in soluzione, gli inconvenienti dei supporti insolubili possono includere prestazioni dei catalizzatori imprevedibili così come una minore reattività e selettività catalitica ed una maggiore sensibilità verso l'avvelenamento del catalizzatore.

Il comportamento cinetico non lineare e la solvatazione del supporto contribuiscono alle difficoltà incontrate nel comprendere questi sistemi. Inoltre, il *leaching* del metallo, con la conseguente contaminazione sia del prodotto che dei rifiuti, nonché un accorciamento della durata del catalizzatore, può essere problematico.

* I gel polimerici sono costituiti da un polimero reticolato gonfiato con un solvente come l'acqua. Essi hanno la capacità di gonfiarsi reversibilmente o ridursi fino a 1000 volte in volume a causa di piccoli cambiamenti nel loro ambiente (pH, temperatura, campo elettrico).

Molti di questi problemi possono essere risolti mediante l'uso di un supporto solubile, piuttosto che insolubile. Catalizzatori ancorati a supporti solubili hanno il vantaggio di combinare i benefici dei catalizzatori omogenei con la facilità di rimozione del catalizzatore, come con quelli eterogenei. Poiché la reazione avviene in condizioni omogenee e i siti catalitici sono distribuiti in tutta la miscela di reazione, essa è simile ai suoi sistemi non-immobilizzati, aggirando le limitazioni viste con i catalizzatori insolubili. Come risultato, questi fattori contribuiscono a raggiungere la più alta selettività e reattività possibile nei sistemi che fanno uso di catalizzatori omogenei.

I tipi di supporti solubili che sono stati sviluppati comprendono polimeri come ad esempio polietilene-glicole (PEG) e polistireni lineari. Un'altra importante classe di supporti solubili sono i dendrimeri. In generale, comunque, i catalizzatori polimerici sono meno costosi da sintetizzare rispetto ai sistemi dendrimero, anche se in quest'ultimi, il carico di catalizzatore può essere determinato esattamente, al contrario dei supporti polimerici non ben definiti.

La separazione dei supporti solubili, dopo il completamento della reazione, può essere fatto attraverso precipitazione indotta dal cambiamento di temperatura, spesso chiamato separazione termomorfica, addizione di un antisolvente alla miscela di reazione per causare la precipitazione, lavaggio del catalizzatore in una fase separata, o filtrazione attraverso una membrana semipermeabile.

Uno degli ostacoli all' applicazione di catalizzatori supportati nell'industria farmaceutica è la mancanza di catalizzatori prontamente disponibili. Lo sviluppo e la commercializzazione di questi catalizzatori è impegnativo soprattutto nella sintesi asimmetrica, date le difficoltà per individuare le condizioni ottimali per il loro impiego e perché spesso le combinazioni metallo-legante sono specifiche per un particolare sistema. Una gamma disponibile in commercio di catalizzatori eterogenei è la serie EnCat di Ni, Pd, Pd, Os, e di catalizzatori di Pt che utilizzano la tecnologia di microincapsulazione per immobilizzare i metalli in un polimero reticolato. Il catalizzatore Os EnCat è stato utilizzato con successo su scala di laboratorio nelle reazioni di Sharpless di diidrossilazione asimmetriche su diverse olefine sostituite. Negli esperimenti di riciclo, utilizzando trans-b-metilstirene, sono state ottenute rese quantitative, senza calo di eccesso enantiomerico (ee) per tre cicli, ma al quarto riciclo, il rendimento è sceso al

19%. Questo drastico calo nella resa può essere imputato al rilascio in fase omogenea del metallo che quindi non viene recuperato e, anzi, va a inquinare il prodotto desiderato. In questo caso è interessante notare che l'uso del catalizzatore immobilizzato non ha ridotto la necessità di una separazione cromatografica.

I vantaggi dell'usare catalizzatori immobilizzati in processi industriali comprendono la potenziale diminuzione della contaminazione da metalli nei prodotti e nei rifiuti e la capacità di recuperare e riutilizzare facilmente i catalizzatori, diminuendo così il costo di una sintesi. Anche se i catalizzatori immobilizzati possono essere più costosi rispetto ai loro omologhi omogenei i risparmi si realizzano attraverso il riciclo e il loro riutilizzo. Anche se i sistemi immobilizzati non hanno raggiunto una diffusione su larga scala, l'industria è interessata a sfruttare i benefici economici e ambientali che derivano dal loro utilizzo. Due dei principali fattori alla base del loro utilizzo sono lo sviluppo di nuovi e migliori catalizzatori immobilizzati e la crescente attenzione del settore della chimica verde.

1.3. Metodi per la rimozione del metallo dai prodotti

Per i principi attivi dei farmaci ci sono linee guida abbastanza stringenti che riguardano i livelli di metalli pesanti, incluso il palladio, che possono essere presenti nei medicinali.

Questi limiti possono variare a seconda del metallo e nel caso di catalizzatori omogenei è maggiore la possibilità che il metallo resti nel prodotto dopo che questi è stato isolato dalla miscela di reazione. Nel caso dei catalizzatori eterogenei, come il Pd supportato su carbone attivo o legato ad un supporto polimerico, il metallo resta legato al supporto che viene rimosso per filtrazione. Ma sfortunatamente la solubilizzazione ed il rilascio del metallo dal supporto sono ancora possibili, ciò dipende dalle condizioni di reazione e dal tipo di catalizzatore, quindi la rimozione del palladio residuo prodotto mediante catalisi eterogenea resta un problema. Dal momento che non si conosce attualmente quale ruolo abbia a livello biologico il metallo, i livelli consentiti per questo metallo sono piuttosto bassi; il valore proposto per assunzione con la dieta (come stima approssimativa) è compreso tra 1.5 ÷ 15 µg/day per persona.

I metodi di purificazione che vengono applicati alle sostanze organiche dipendono dallo stato d'ossidazione del metallo che deve essere rimosso. Spesso, uno dei metodi migliori per ridurre la contaminazione da metalli nei prodotti intermedi e finali è quello di utilizzare semplicemente il minor quantitativo possibile di metallo per il catalizzatore richiesto dalla reazione. Tuttavia, abbassando la concentrazione nel catalizzatore si possono avere conseguenze significative sulla robustezza della reazione, la selettività, e il tempo di ciclo, che devono comunque essere presi in considerazione. L'obiettivo finale è quello di implementare la chimica in un impianto pilota e alla fine nella produzione industriale, dove la reazione deve avvenire in maniera riproducibile mediante determinate specifiche che sono state identificate durante il processo di sviluppo.

La rimozione del metallo residuo a livelli di ppm negli API può essere particolarmente difficile.

Un gran numero di tecniche per la rimozione dei metalli in tracce dai prodotti di reazione sono stati sviluppati a causa del fatto che nessuna singola tecnica funziona in tutte le situazioni e per tutti i substrati. Le principali tecniche includono la distillazione, l'estrazione con solvente, la cristallizzazione, la precipitazione, e l'adsorbimento. Dal momento che il palladio e altri metalli pesanti non sono volatili nelle normali condizioni di temperatura (< 250 °C) e pressione di distillazione in laboratorio è possibile distillare il prodotto organico desiderato lasciando i metalli pesanti nel residuo.

I metodi estrattivi utilizzano leganti chelanti per legare il metallo, generando complessi solubili che possono essere separati dal prodotto desiderato attraverso una separazione di fase, oppure mediante cristallizzazione. I metodi di cristallizzazione dipendono dal substrato e si basano sulla capacità della struttura cristallina del substrato desiderato stesso di escludere il metallo residuo, attraverso la formazione di un sale o una forma solvatata. I metodi di precipitazione comportano l'uso di un additivo per convertire il metallo residuo in un solido che precipita dalla soluzione e può essere rimosso per filtrazione. L'adsorbimento è un metodo molto comune e consiste nel complessare un metallo residuo in un solido, filtrando il materiale insolubile, e isolando il prodotto dal filtrato.

A causa dei valori estremamente bassi di metalli consentiti negli API, un singolo trattamento o tecnica può non essere sufficiente ad abbassare a livello di pochi ppm il

contenuto finale del metallo. Pertanto, in molti casi, una o più tecniche vengono utilizzate in tandem per ottenere prodotti con livelli accettabili di metallo. Spesso il miglior metodo di rimozione viene scoperto per tentativi, anche sbagliando applicando le tecnologie disponibili.

Le metodologie estrattive consistono nel solubilizzare un metallo attraverso chelazione ad un ligando per separare il complesso metallico dal composto desiderato. La separazione può avvenire tramite una separazione di fase (cioè, un complesso metallico solubile in acqua viene rimosso attraverso lavaggio con acqua), o mediante l'incorporazione di ligandi in un processo di cristallizzazione in cui il complesso metallico viene estratto o mantenuto nel surnatante liquido e il prodotto isolato dalla miscela come solido. Poiché è essenziale una significativa differenza di solubilità tra il complesso metallico ed il composto desiderato, sono stati utilizzati un'ampia varietà di ligandi per effettuare le separazioni. Una volta che è stato identificato il ligando iniziale, gli altri fattori come la scelta del solvente, il numero di lavaggi, il carico di ligando, la temperatura, il volume di solvente ed il tempo di lavaggio, possono essere considerati durante l'ottimizzazione del processo.

Una varietà di ligandi sono stati sviluppati per effettuare separazioni attraverso la formazione di complessi solubili; questi ligandi includono tributilfosfina, cisteina, N-acetilcisteina, e tiourea.

Un livello accettabilmente basso in metallo negli API è spesso raggiunto impiegando diverse tecniche in vari punti di una sintesi. Durante lo sviluppo di un inibitore della B-Raf Chinasi per il trattamento del melanoma, un gruppo di Novartis^[36] ha fatto ampio uso di metodologie estrattive per rimuovere residui di metallo da un intermedio e dall'API, mediante agenti chelanti di metalli incorporati nel residuo solido, mediante estrazione acquosa e processi di cristallizzazione. La sintesi mediante cross-coupling di Negishi tra **1** e **2** che generano **3** mostrata nella figura 11, conteneva notevoli quantità di Zn (7-14 % in peso). Poiché lo Zn residuo interferiva con il successivo accoppiamento con l'ammina **4**, per generare l'API **5**, doveva essere identificato un metodo per la rimozione dello Zn per l'intermedio **3**. Le procedure di ricristallizzazione non hanno abbassato i livelli di Zn, tuttavia, gli autori sono stati in grado di sfruttare l'insolubilità di **3** contenente Zn mantenendolo in sospensione in una soluzione H₂O/THF ed etilenediammina. Con questo

metodo, il complesso etilendiammina-Zn solubile in acqua poteva essere rimosso, riducendo la percentuale di Zn nel prodotto isolato **3** allo 0,45%. Dopo avere ottimizzato il rapporto acqua/THF (4/1), la temperatura (40°C), e i volumi di acqua per il lavaggio, il livello di Zn è stato ulteriormente abbassato allo 0.05 %. Il prodotto Negishi **3** è stato utilizzato nella fase finale di formazione dell'API, fase finale in cui il contenuto di metallo è stato abbassato ulteriormente. La miscela di reazione grezza contenente **5** era diluita con toluene ed è stato utilizzato un lavaggio con una soluzione acquosa di N-acetil cisteina. La rimozione del DME (1,2- dimetossietano) è stata fatta mediante distillazione, ed il prodotto **5** cristallizzato dalla soluzione. È stato osservato, tuttavia, che i livelli di Pd e Zn erano ancora elevati, pertanto, è stata necessaria una ricristallizzazione di **5** da EtOH/acqua in presenza di N-acetilcisteina o acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) sale disodico ottenendo l'isolamento dell' API contenente meno di 1 ppm sia di Zn che di Pd.

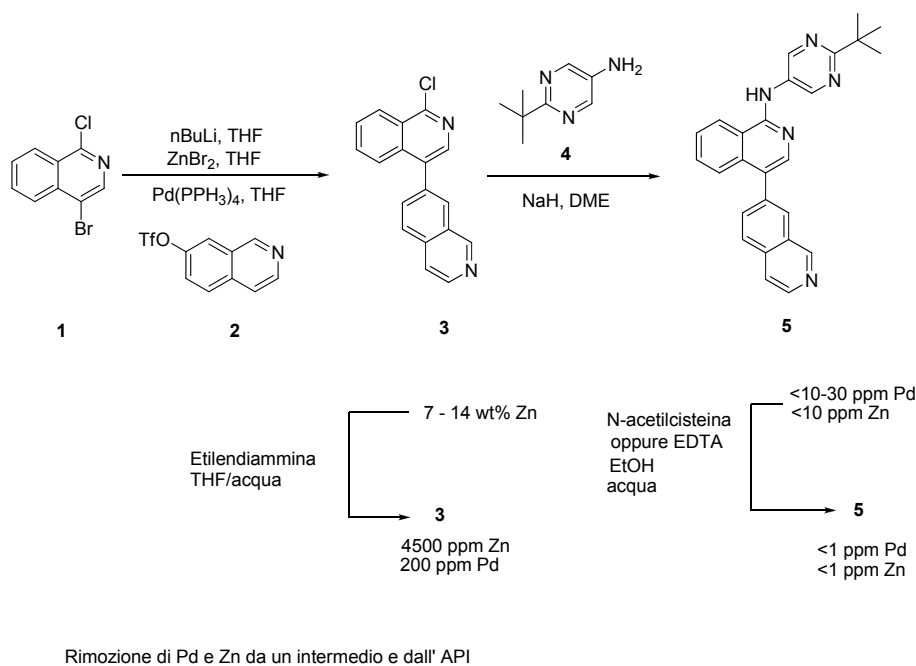


Figura 11

1.3.1. Cristallizzazione

La cristallizzazione è un metodo conveniente ed economico molto utilizzato nella sintesi di prodotti farmaceutici dato che è possibile escludere i metalli residui senza la necessità di ulteriori fasi di lavorazione. Inoltre, la tecnica ha spesso il vantaggio di

aumentare la purezza e l'eccesso enantiomerico di prodotti derivati da processi asimmetrici. Il successo della separazione per cristallizzazione dipende fortemente dal reticolo cristallino che si è utilizzato per escludere il residuo metallico.

Un esempio che utilizza la formazione di un solvato cristallino per escludere Pd da un API è stato pubblicato da Merck^[37] nella sintesi selettiva di un acido γ -amminobutirrico(**GABA**) agonista*. La fase finale della sintesi impiega una reazione di arilazione palladio catalizzata regioselettiva tra **6** e **7** per generare l'API **8** (Figura 12). Tuttavia, l'uso di una reazione catalizzata da un metallo come stadio finale ha richiesto un processo altamente specifico per la rimozione di residui di Pd. Inoltre, l'**8** ha dimostrato di avere un'affinità molto elevata per il Pd come evidenziato dal fatto che dopo cristallizzazione, si è ottenuto un contenuto di 2500 ppm di Pd con 1 mol% Pd(OAc)₂. Al fine di ottenere livelli più bassi di Pd, gli autori hanno utilizzato un catalizzatore eterogeneo (Pd/C), tuttavia, è stato osservata un leaching, sicuramente non trascurabile, con l'isolamento del prodotto **8** contenente più di 1000 ppm di Pd. Gli autori hanno poi indagato l'uso di scavenger metallici quali Bu₃P, trimercaptotriazine (TMT), e vagliato diversi adsorbenti, ma nessuno di questi metodi ha prodotto un API con concentrazioni accettabili di Pd.

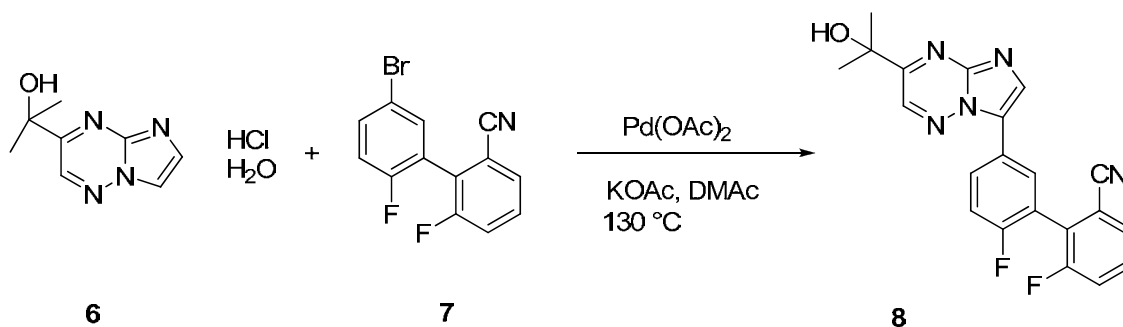


Figura 12

* L'acido γ -amminobutirrico (GABA) è un γ -amminoacido, principale neurotrasmettitore inibitorio nei mammiferi, del sistema nervoso centrale e responsabile nella regolazione dell'eccitabilità neuronale in tutto il sistema nervoso. Negli esseri umani GABA è anche direttamente responsabile per la regolazione del tono muscolare. Viene rilasciato dai neuroni dei circuiti locali presenti nel cervello (neuroni gabaergici).

Per puro caso, è stato scoperto che la cristallizzazione di **8** grezzo, contenente 8000 ppm Pd in EtOH aveva prodotto l'alcolato dello stesso **8**, che di fatto aveva escluso il Pd residuo (<20 ppm). La notevole riduzione del contenuto di Pd è probabilmente dovuta al fatto che l'affinità del **8** per il Pd è significativamente ridotta quando l'EtOH entra nel reticolo cristallino. L'isolamento finale del **8** non solvatato si poteva quindi effettuare mediante ricristallizzazione in THF/eptano.

1.3.2. *Precipitazione*

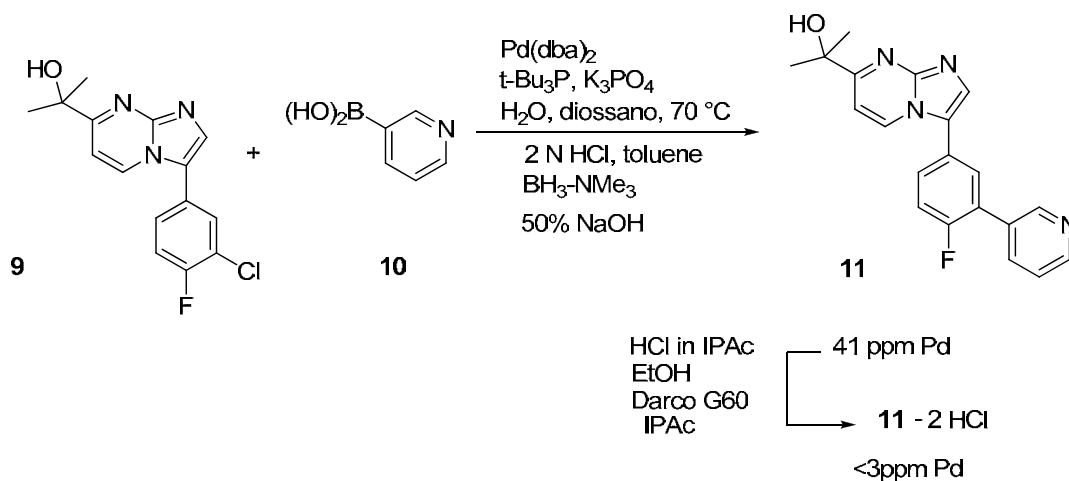
I metodi di precipitazione implicano la conversione del metallo residuo di un solido insolubile, di solito attraverso l'uso di agente ossidante o riducente oppure tramite la formazione di un complesso insolubile che può essere rimosso per filtrazione. Gli svantaggi includono il fatto che la fase di filtrazione può essere lenta e spesso richiede l'impiego di un agente filtrante, ad esempio la Celite che può comportare inconvenienti tecnici in un impianto pilota.

Un metodo per la rimozione di Pd per precipitazione^[38] è descritto in un documento pubblicato dalla Merck e riguarda la sintesi di un GABA agonista* (Figura 13)

Una reazione Suzuki - Miyaura tra **9** e acido boronico **10** è stato utilizzato per produrre l'API finale **11**; quindi, era necessaria un'efficace tecnica di rimozione del Pd. A complicare la possibilità di purificazione c'è da considerare che gli eteroatomi presenti in **11** potevano essere buoni ligandi per complessare lo stesso Pd. Infatti, quando non veniva applicato alcun trattamento per la rimozione del Pd, è stata cristallizzata la base libera **11** con 4000 ppm Pd circa.

*In campo farmacologico e biochimico è definito **agonista** una sostanza in grado di legare uno specifico recettore nel sito di legame per il ligando endogeno. Si pone quindi in competizione, come suggerisce il nome, con quest'ultimo per il legame con tale sito.

A seguito del legame con ligando naturale, il recettore va incontro a modificazioni conformazionali che ne mediano l'attività biologica a livello cellulare. Gli agonisti sono molecole ad attività intrinseca in grado di mimare gli effetti del ligando. Quando si legano al recettore, causano modificazioni conformazionali di entità simile a quelle provocate dal legame con il ligando endogeno. L'effetto e la durata dell'attività possono essere, a seconda dell'agonista, molto variabili: da inferiore, simile e superiore al ligando naturale.



Rimozione del Pd nella reazione di Suzuki-Miyaura usando $\text{BH}_3\text{-NMe}_3$

Figura 13

Il livello del metallo è stato alquanto ridotto nella conversione del sale di **11** in EtOH, ma la concentrazione (2700 ppm di Pd) era ancora troppo grande. Sebbene il trattamento di un soluzione etanolica acida di **11** con diverse resine funzionalizzate non rimuoveva il Pd in maniera accettabile, il carbone attivo Darco G60 si è dimostrato essere efficace. Tuttavia, è stato richiesto il 100-200 % in peso. Questo metodo è stato abbandonato a causa della potenziale perdita di prodotto attraverso adsorbimento sul carbonio. La questione è stata infine risolta quando gli autori hanno osservato che la soluzione acquosa acida prodotta durante il work up della reazione di Suzuki - Miyaura era giallo chiara, portandoli a sospettare che il metallo era Pd (II). L'aggiunta di $\text{BH}_3\text{-NMe}_3$ nel workup di reazione ha convertito il Pd residuo a Pd (0), che quindi è precipitato dalla soluzione. In ultima analisi, **11** è stato estratto in HCl 2 N ed è stato aggiunto $\text{BH}_3\text{-NMe}_3$ solido. Il precipitato bianco è stato rimosso per filtrazione con un filtro di nylon 1,0 mm e regolando il pH mediante l'aggiunta di NaOH acquoso, il **11** cristallizzato dalla soluzione conteneva 41 ppm di Pd. Il sale di **11** è stato poi prodotto in EtOH utilizzando un processo che comprendeva in aggiunta all'acetato di isopropile (IPAc), un trattamento con Darco G60 (10 wt%) per produrre il sale cristallino, che conteneva meno di 3 ppm Pd.

1.3.3. Adsorbimento

L'adsorbimento è un metodo di sospensione-filtrazione in cui il metallo residuo è complessato e rimosso tramite filtrazione. Questa tecnica è comunemente applicata su scala industriale perché il trattamento adsorbente può spesso essere direttamente incorporato nel processo di isolamento del prodotto ed in commercio è disponibile un vasto assortimento di decontaminanti. Un vantaggio significativo delle tecniche di adsorbimento è la relativa facilità di recupero e di riciclo dei metalli rispetto agli altri metodi di rimozione. Le tecniche di adsorbimento possono essere eseguite in due modi: processi a letto fisso o in batch. In un processo discontinuo, l'adsorbente viene aggiunto direttamente alla miscela di reazione nel reattore. I trattamenti batch sono semplici da realizzare, tuttavia, la rimozione dei solidi adsorbenti residui dai reattori è gravosa. Nei processi a letto fisso, invece, viene fatto passare il flusso di reattivi attraverso una cartuccia premiscelata (spesso monouso o riciclabile) contenente l'adsorbente. Questa filtrazione in linea dal punto di vista operativo è diretta, su larga scala e presenta vantaggi in termini di pulizia del reattore e di esposizione ridotta dell'operatore poiché l'adsorbente è *self-contained*. Inoltre, il flusso di reattivi può essere messo nuovamente in circolo attraverso una cartuccia oppure attraverso una serie di cartucce se richiesto. In entrambi i sistemi è necessario prendere in considerazione diverse variabili per assicurare prestazioni efficienti compresa la capacità assorbente e le cinetiche di adsorbimento, mentre nei sistemi a letto fisso devono essere prese in considerazione fattori quali le interazioni tra le portate, il tempo di residenza nel letto, e la superficie filtrante. Le resine funzionalizzate, a carbone attivo, le resine a scambio ionico, e le argille sono comunemente usate come materiale adsorbente e sono disponibili in commercio ciascuna con una grande varietà di opzioni possibili. Nello sviluppo di materiali adsorbenti, è importante che il materiale sia resistente al *leaching* del metallo in soluzione al fine di evitare contaminazioni del prodotto. Inoltre, nel caso di prodotti destinati ad uso farmaceutico, l'adsorbente deve essere compatibile con i requisiti del Food and Drug Administration (FDA). Grazie alla vasta gamma di scelta disponibile di questi materiali adsorbenti e poiché l'efficienza di rimozione del metallo dipende dal solvente di reazione, dalla natura del substrato e dalle proprietà dei ligandi utilizzati nella reazione, lo

screening svolge un ruolo importante nella identificazione della adsorbente ottimale da utilizzare per un determinato processo. Kit di screening e tabelle di selezione, che forniscono indicazioni sulla scelta dell' adsorbente per un particolare metallo, sono disponibili presso i rivenditori; i fornitori stessi spesso forniscono servizi di screening. Inoltre, molte aziende di prodotti farmaceutici hanno sviluppato protocolli di screening in-house. L'adsorbente deve avere una elevata capacità di adsorbimento del metallo, un carico più elevato di adsorbente può causare però la perdita del prodotto desiderato. Inoltre, la capacità ha un grande impatto sul costo, poiché minore è la richiesta di adsorbente, minore sarà il costo della rimozione. Tuttavia, in molti casi, una grande quantità di adsorbente è necessario per raggiungere i livelli di metallo sufficientemente bassi. I fattori che limitano l'efficacia di un adsorbente includono la chelazione del metallo al prodotto desiderato, la disattivazione dell'adsorbente mediante complessazione con i ligandi, e la natura delle specie metalliche rimosse. Per esempio, è stato notato che gli adsorbenti hanno difficoltà nella rimozione di nanoparticelle metalliche che si formano comunemente nelle reazioni catalizzate dal palladio.

1.3.3.1. Le resine funzionalizzate

L'importanza critica di rimuovere il metallo nei processi farmaceutici è evidenziato dal gran numero di resine funzionalizzate che sono disponibili in commercio. Uno dei vantaggi che le resine funzionalizzate offrono rispetto ad altri materiali adsorbenti è il meccanismo di adsorbimento altamente specifico. I gruppi funzionali legati alla resina sono progettati per chelare il metallo (che può essere in vari stati di ossidazione), lasciando il prodotto desiderato non legato. I gruppi funzionali includono ammine, tioli, tiouree, EDTA, acidi carbossilici, acidi fosfonici, e tra gli altri diacetati, che possono legarsi al metallo in maniera mono oppure multidentata (Tabella 1).

Produttore	Nome prodotto	Descrizione
Biotage	ISOLUTE [®] reagents	Silice funzionalizzata e polistirene
Evonik	Deloxan [®] Metal Scavengers	Letti di polisilossano
PhosponicS [™]	PhosphonicS [™] Metal Scavengers	Silica funzionalizzata multidentata
Reaxa	QuadraPure [™]	Letti di polistirene funzionalizzati
Reaxa	QuadraSil [™]	Silice sferica funzionalizzata
Silicycle	SiliaBond [®] Metal Scavengers	Gel di silice funzionalizzato
Johnson Matthey	SMOPEX [®]	Fibre di poliolefine funzionalizzate
Varian	StratoSpheres [™]	Polistirene funzionalizzato

Tabella 1. Esempi di resine funzionalizzate disponibili in commercio

La funzionalizzazione può essere realizzata su una varietà di supporti solidi tra cui gel di silice, polistirolo, polisilossani, e fibre olefiniche. La resina ideale è termicamente e meccanicamente stabile, compatibile con soluzioni organiche e acquose, resistente in un ampio intervallo di pH, facilmente filtrabile, e deve consentire il recupero del metallo complessato. In generale, i supporti di gel di silice non si contraggono e non rigonfiano. La silice sferica offre una rapida asportazione del metallo, una facile filtrazione, e la capacità di essere utilizzata sia in solvente acquoso sia in solvente organico.

I polisilossani offrono una elevata densità superficiale di gruppi funzionali con particelle di grandi dimensioni per facilitare la filtrazione. La struttura aperta delle fibre olefiniche fornisce siti accessibili reattivi con un maggiore recupero di metalli in un minor tempo, buone filtrazioni e buona dispersione in solventi organici ed in soluzioni acquose.

La figura 14 mostra alcuni esempi di prodotti commercializzati dalla PhosponicS Ltd^[39].

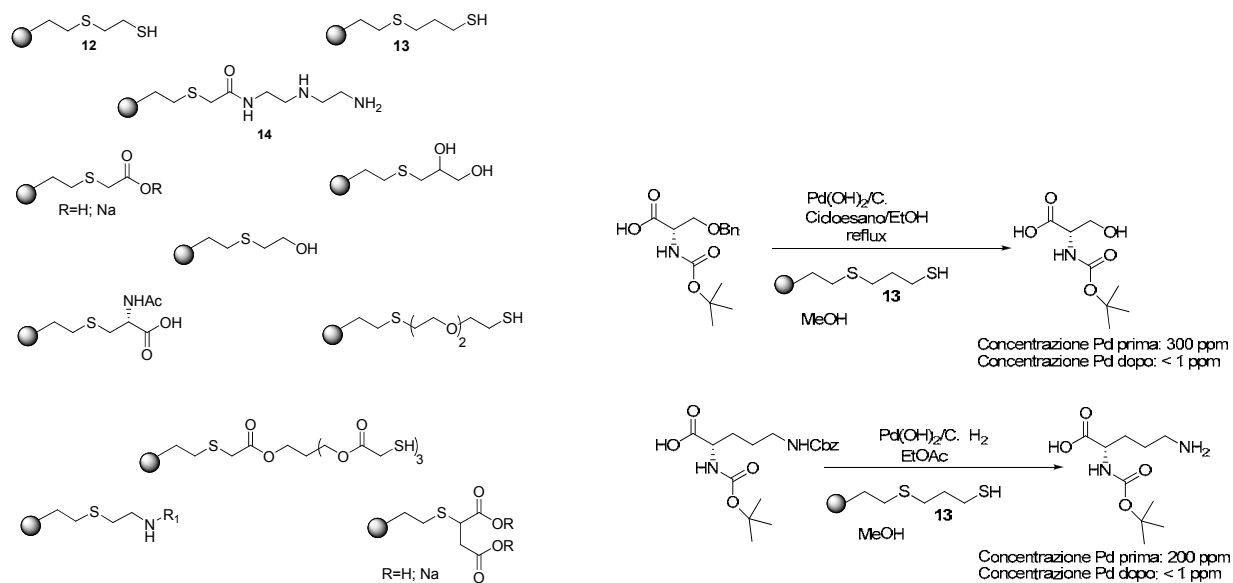


Figura 14

A destra (figura 14) due esempi di utilizzo nella rimozione di gruppi protettori più comuni di amminoacidi, in questo caso serina e lisina, come allyloxycarbonyl (Alloc), benzilossicarbonil (Cbz), e benzilico (Bn), che nella maggior parte dei casi sono tutti rimossi efficientemente per idrogenazione palladio-catalizzata^[40].

In seguito il palladio è stato rimosso utilizzando un plug riempito di silice 3-mercaptopropilil solfuro in metanolo. Ottenendo una rimozione pressochè totale del metallo.

Per la purificazione dei prodotti dalla presenza di metallo è stato utilizzato il carbone attivo con diversa granulometria, a seconda del risultato desiderato, anche se questa che è una buona soluzione in laboratorio, non è facilmente trasferibile in un impianto.

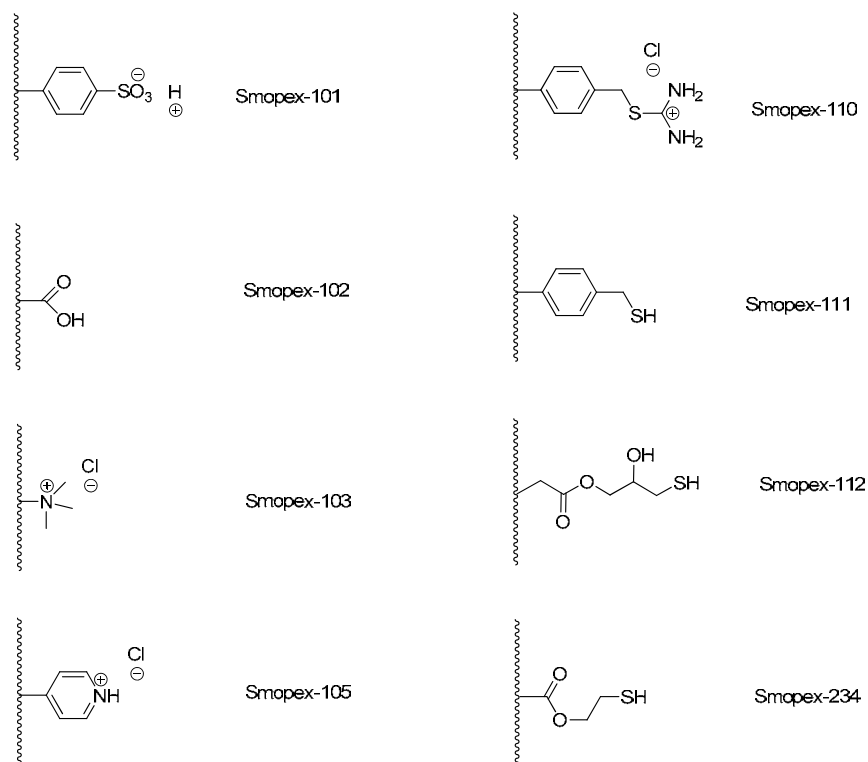


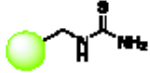
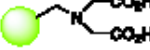
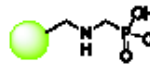
Figura 15 Alcuni esempi del prodotto Smopex

La Johnson Matthey commercializza un prodotto chiamato Smopex[®][41] (Figura 15), per sequestrare i metalli in soluzione. Si tratta di un materiale fibroso supportato su polietilene o cellulosa al quale sono legati opportuni gruppi funzionali che servono a catturare i metalli nei loro diversi stati di ossidazione. Queste fibre hanno la qualità di essere stabili sia dal punto di vista chimico sia dal punto di vista meccanico e poi possono essere utilizzate in diversi sistemi solventi.

Altri materiali supportati su silice, carbone attivo, allumina, come sequestranti dei metalli in soluzione sono disponibili in commercio con diversi nomi, Deloxan[®], SiliaBond[®], QuadraSil[™], Isolute[®] S-thiol, Thiol-Samms[®], Zeoprep[®], QuadraPure[™][42] (Figura 16).

QuadraPure™ Metal Scavengers are available in 5g, 25g, 100g units, and bulk.

Macroporous

Prod. No.	Name	Structure	Typical Experimental Capacity	Metals Removed	Effective in acid/base
65,542-2	QuadraPure™ TU		0.19 mmol/g (based on Pd(OAc) ₂ in DCM)	Pd, Pt, Ru, Au, Ag, Cu(I), Hg, Pb, Cd, Ni	Y/Y
65,702-6	QuadraPure™ IDA		0.16 mmol/g (based on Cu(acac) ₃ in DCM)	Fe(III), Al(III), Ga(III), In(III), Cu, Va, Pb, Ni, Zn, Cd, Fe(II), Be, Mn, Ca, Mg, Sr, Ba	Y/Y
65,761-1	QuadraPure™ AMPA		0.17 mmol/g (based on Ni(acac) ₂ in DCM)	Fe, Cu, Ni Multivalent metal ions, particularly transition metals	Y/Y

*pH <2 gives poorer scavenging

Microporous

The microporous resins demonstrate excellent scavenging properties, particularly for palladium, at different pH values, and in the presence of competing ligands and substrates. Metal loading capacity can be significantly higher for these microporous products.

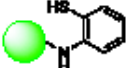
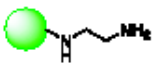
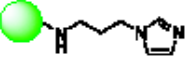
Prod. No.	Name	Structure	Functional Group Loading	Metals Removed	Effective in acid/base
65,766-2	QuadraPure™ MPA		1.5 mmol/g	Pd, Ru, Rh, Hg, Au, Ag, Cu(I), Hg, Pb, Ir, Pt and Cd	Y/Y
65,764-6	QuadraPure™ AEA		1.3 mmol/g	Pd + many multivalent transition metals	N/Y
65,765-4	QuadraPure™ IMDAZ		1.5 mmol/g	Pd, Os, Co + many multivalent transition metals	N/Y

Figura 16

Un altro modo per risolvere il problema è quello di far uso di solventi fluorurati, fluidi supercritici, dendrimeri,^[43] liquidi ionici,^[44-49] che sono in grado di immobilizzare il catalizzatore e di permetterne il recupero.

In particolare, i liquidi ionici sono stati utilizzati per migliorare le performances catalitiche di tali catalizzatori e, grazie alla loro enorme versatilità, costituiscono in pratica dei solventi alternativi a quelli ordinari rispetto ai quali indubbiamente hanno il vantaggio di avere una bassa tensione di vapore e quindi pericolosità e tossicità, molto bassa. Infine, essi possono essere opportunamente funzionalizzati per la specifica sintesi. Tuttavia, anche l'uso di liquidi ionici è limitato dagli alti costi. Per questo motivo sono stati studiati negli ultimi anni liquidi ionici supportati come approccio alternativo specie nelle reazioni di coupling. I liquidi ionici legati covalentemente a ossidi porosi inorganici o a polistireni, infatti, mostrano proprietà meccaniche e termiche migliori rispetto a quelli

ottenuti mediante impregnazione, minimizzando il consumo di liquidi ionici in reazioni catalitiche. La ricerca di nuovi materiali che si comportino sia come sequestranti che come catalizzatori è in continua evoluzione, nel tentativo di unire le proprietà sia dei catalizzatori omogeni e non, sia quelle dei supporti solubili e non al fine di utilizzare lo stesso catalizzatore per il maggior numero di cicli possibile senza che questo perda nel tempo le sue caratteristiche, risparmiando notevolmente sui costi di produzione, di utilizzo, di recupero e riuso. In questo contesto il gruppo di ricerca del Prof. Gruttadauria ha utilizzato dei nuovi materiali, si tratta di polimeri e co-polimeri anche supportati di sali di bis-vinilimidazolio. I polimeri, contenenti particelle magnetiche di ossido di ferro, sono stati utilizzati come catalizzatori per la conversione di ossido di propilene in carbonato di propilene^[50].

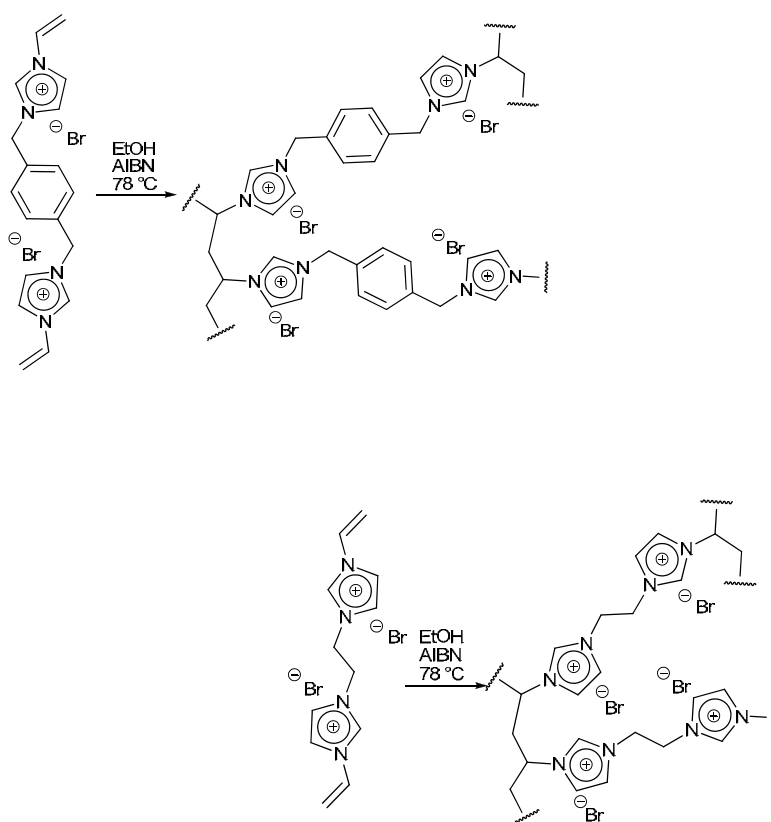
Allo stesso tempo, nelle reazioni catalizzate dal palladio è stato visto che questi materiali avevano la capacità di sequestrare il Palladio e che quindi potevano essere utilizzati come scavenger del metallo in soluzione.

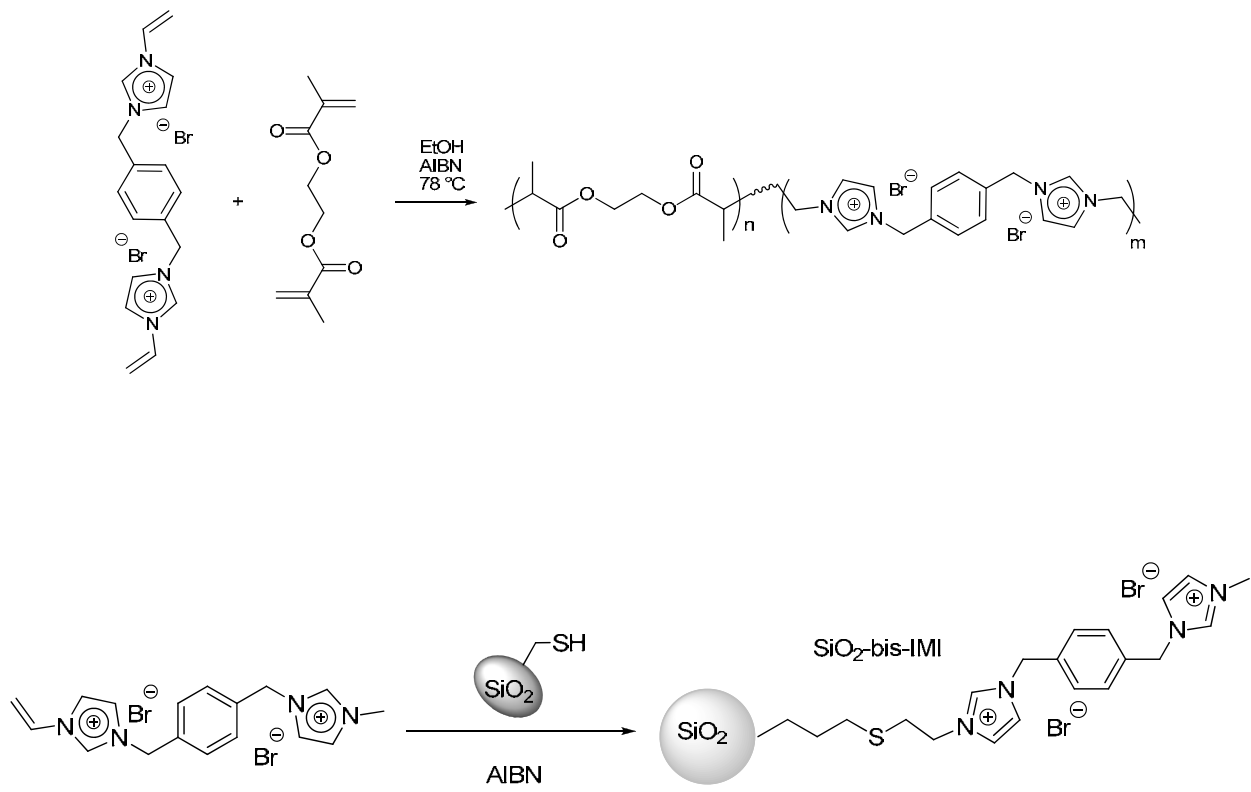
Per la determinazione del palladio in tracce, in genere si usa la spettrometria di assorbimento atomico (AAS)^[51], ma anche la spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) e la spettrometria ottica in emissione con plasma accoppiato induttivamente (ICP-OES)^[52,53].

2. Scopo della tesi

Scopo del mio dottorato è stato quello di sintetizzare nuovi materiali a base di sali di bis-imidazolio da utilizzare come sequestranti nei confronti del palladio sia in soluzione acquosa che organica o in miscele acqua/solvente organico. Tali materiali contengono degli spaziatori (*linkers*) ovvero etil, para-xilil e meta-xilil, che si differenziano per lunghezza e dimensioni; i *linkers* influenzano le proprietà degli materiali stessi. Ho quindi preso in considerazione alcuni parametri come temperatura, tempo di mescolamento, tipologia di catalizzatore, quantità di metallo, solvente, cercando di determinare le migliori condizioni affinché la rimozione del metallo dalla soluzione fosse la più efficace possibile.

Ho preso in esame, alcuni dei catalizzatori a base di palladio, quelli che sono comunemente utilizzati in sintesi organica nella formazioni di nuovi legami C-C o C-eteroatomo, mutuando le condizioni di reazione in cui vengono utilizzati.

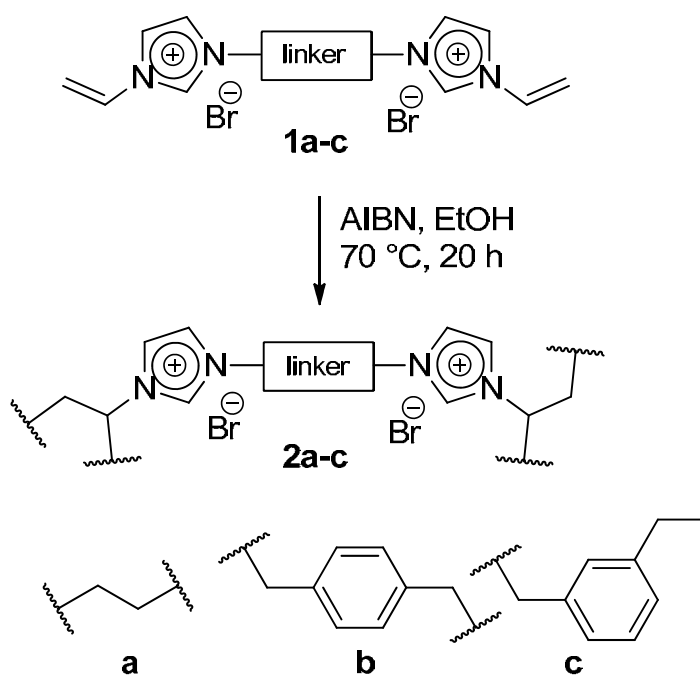




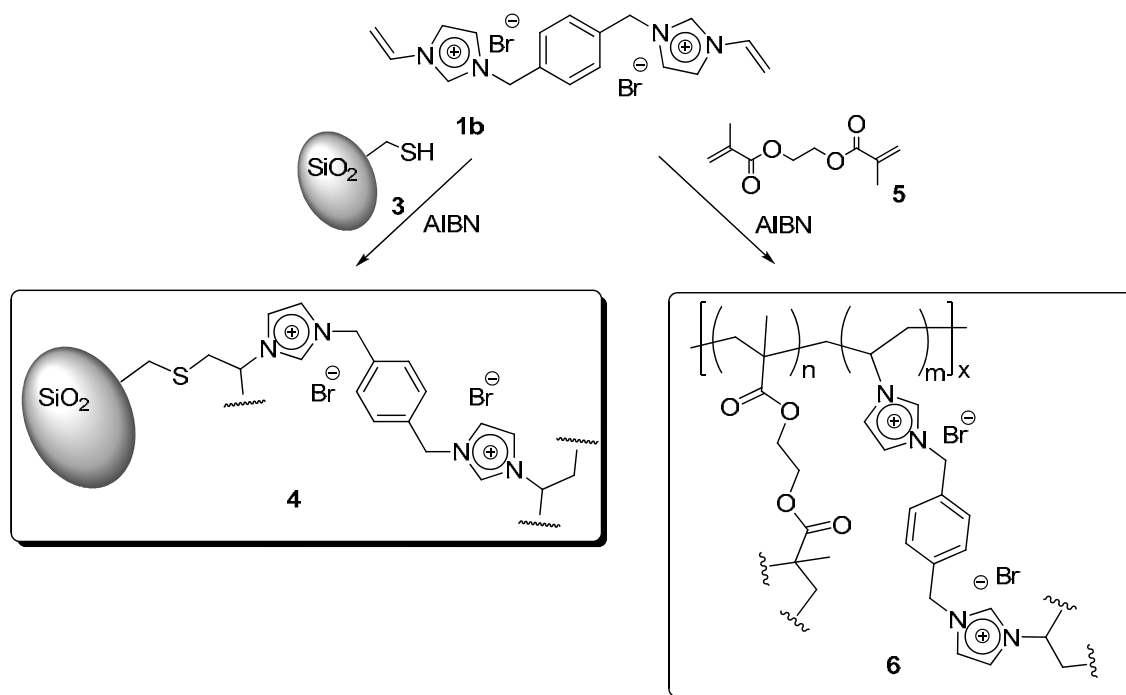
3. Parte sperimentale

3.1. Sintesi dei materiali sequestranti

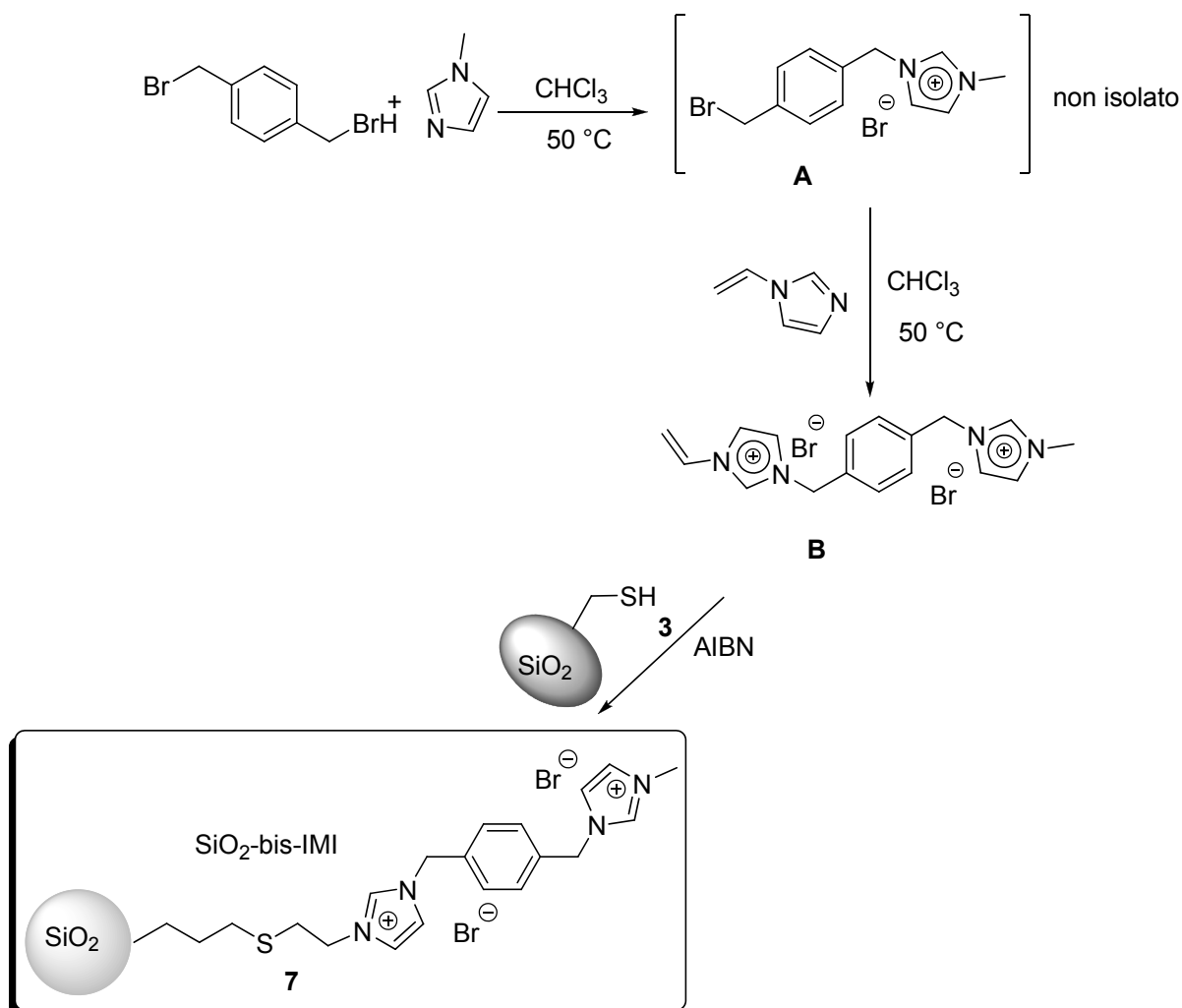
I materiali utilizzati per questo studio sono tre differenti sali di bis-vinylimidazolio **1a-c**. Questi sali sono stati utilizzati come monomeri per produrre i rispettivi polimeri **2a-c** (Schema 1) mediante polimerizzazione radicalica. Successivamente, sono stati studiati questi polimeri a base di imidazolio, altamente reticolati sia legati covalentemente a supporti su silice sia copolimerizzati in presenza di etilenglicole dimetilacrilato (EGDMA) (Schema 2).



Schema 1. Sintesi dei polimeri **2a-c**.



Schema 2. Sintesi dei materiali 4 e 6.



Schema 3. Sintesi del materiale 7

3.1.1. Sintesi dei sali di bis-vinylimidazolio *1a-c*.

I sali di bis-vinylimidazolio *1a-c* sono stati ottenuti dalla reazione tra 1-vinylimidazolo e 1,2-dibromoetano, 1,4-bis(bromometil)benzene e 1,3-bis(bromometil)benzene rispettivamente. Le soluzioni del dihalogenuro (0.01 mol) e del 1-vinylimidazolo (0.021 mol) in toluene (10 mL, nel caso di 1,2-dibromoetano) e in cloroformio (20 mL, nel caso del composto benzilico) sono state riscaldate per 24 h in un bagno ad olio a 90°C per la soluzione di toluene e 50°C per la soluzione di cloroformio e messe ad agitare con un agitatore magnetico. Dopo aver lasciato raffreddare a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e lavata diverse volte con dietil etere. Il prodotto è stato disciolto in metanolo

e lasciato sotto agitazione per la notte in presenza di carbone attivo, quindi, è stato filtrato sottovuoto ed essiccato a 40°C.

3.1.2. Sintesi dei materiali **2a-c**.

Il sale bis-vinilimidazolio **1** (3 mmol) è stato disciolto in etanolo (22 mL) è stato aggiunto azobisisobutirronitrile (AIBN) (10 mol%) in atmosfera di argon. La soluzione è stata riscaldata a 78°C per una notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il solido bianco formatosi è stato filtrato e lavato con metanolo, e con dietil etere, quindi è stato essiccato in stufa a 40° C.

3.1.3. Sintesi del materiale **4**.

Il materiale **4** è stato preparato come già precedentemente riportato. In un pallone di vetro sono stati messi il 3-mercaptopropil-gel di silice modificato (500 mg, SH loading 1.2 mmol g^{-1} , 0.6 mmol), il sale di bis-vinilimidazolio **1b** (2.76 equiv., 1.66 mmol, 750 mg), etanolo (10.8 mL) e AIBN (16.3 mg). La sospensione è stata degasata insufflando argon per 15 minuti. La miscela è stata riscaldata a 78 °C in atmosfera di argon, e posta su un agitatore magnetico. Dopo 20 ore, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata sottovuoto e lavata con metanolo caldo prima, e poi con dietil etere poi. Il materiale ottenuto è stato essiccato in stufa a 40° C per una notte.

3.1.4. Sintesi del materiale **6**.

Il sale di bis-vinilimidazolio **1b** (2 mmol) e l'etilenglicole dimetilacrilato (2 mmol) sono stati solubilizzati in metanolo (50 mL) ed alla soluzione è stato aggiunto azobisisobutirronitrile (AIBN) (10 mol%) in atmosfera di argon. La soluzione è stata riscaldata a 65° C per una notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il solido bianco formatosi è stato filtrato e lavato con metanolo, e con dietil etere, quindi è stato essiccato in stufa a 40° C. Analisi elementare: C: 46.97%; N: 7.00%.

3.1.5. Sintesi del materiale **7**.

E' stato preparato in maniera differente ai materiali precedentemente esaminati, cioè sono stati aggiunti a 5 millimoli di dibromo-p-xilene solubilizzati in 30 ml di CHCl_3 , 5

millimoli di 1-metilimidazolo solubilizzati in 30 ml di CHCl_3 , goccia a goccia, per 24 ore alla temperatura di 50 °C. Quindi sono stati aggiunti 5 millimoli di 1-vinilimidazolo e la miscela è stata lasciata ad agitare per una notte, sempre a 50 °C. Il CHCl_3 surnatante è stato rimosso, è stato aggiunto altro CHCl_3 , che è stato rimosso a sua volta, ed il liquido oleoso è stato disciolto in metanolo ed evaporato. Il solido bianco ottenuto è stato ripetutamente trattato con dietil etere, e tolto il surnatante, è stato essiccato a 40 °C in stufa. 0.590 g del solido ottenuto, sono stati fatti reagire con 1 g di $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SH}$ in etanolo a 78 °C in presenza dell'iniziatore radicalico AIBN al 5% (10 mg) in presenza di argon. Analisi elementare: N: 2.26%; C: 13.19; H: 1.97%; S: 2.42%.

3.2. Caratterizzazione dei materiali sintetizzati

I sali ottenuti sono stati caratterizzati mediante analisi elementare e spettroscopia NMR ^1H e ^{13}C . L'analisi elementare è stata eseguita con un Thermo Finnigan Flash Elemental serie 1112.

I polimeri, ottenuti, sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR del $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ allo stato solido e gli spettri sono stati registrati con uno spettrometro Agilent, a 400 MHz con i campioni posti in rotori di zirconia rotanti alla frequenza di 15 kHz. L'area superficiale specifica ed i volumi dei pori sono stati determinati dalle isoterme di adsorbimento/desorbimento dell'azoto, misurate a -196 °C con lo strumento Sorptomatic 1900 (Carlo Erba). Le aree superficiali specifiche sono state determinate applicando il method BET alle isoterme di adsorbimento dell'azoto.

3.3. Scavenging del palladio: procedura ed analisi

I composti presi in considerazione sono dei catalizzatori normalmente utilizzati nell'industria: Na_2PdCl_4 , palladio bis(dibenzilideneacetone) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Ognuno dei suddetti composti del palladio è stato messo a reagire con i materiali sintetizzati, per un determinato periodo che va dalle 5 alle 24 ore. Terminato tale periodo le soluzioni sono state filtrate su gooch G4, e sono state portate a secco all'evaporatore rotante. Il solido ottenuto è stato mineralizzato con acqua regia a

caldo. Dopo tale trattamento la soluzione limpida è stata portata a volume noto con una HNO_3 al 2%. Nei casi in cui la mineralizzazione non era completa, il polimero è stato trattato in muffola a $550\text{ }^\circ\text{C}$ per 20 ore. Il solido ottenuto è stato solubilizzato a caldo con 10 mL di acqua regia. Dopo eliminazione degli ossidi di azoto, la soluzione ridotta a piccolo volume, è stata portata a volume con una soluzione di HNO_3 al 2% in acqua deionizzata.

Il catalizzatore Na_2PdCl_4 è stato utilizzato in soluzione acquosa, alla quale è stato aggiunto il polimero, e l'agitazione è durata per 24 ore. Successivamente, la sospensione ottenuta è stata filtrata su gooch G4, e la soluzione è stata portata a volume con una soluzione di acido nitrico al 2% per essere analizzata. Tutti gli altri catalizzatori sono stati utilizzati in solventi organici puri o in miscele acqua/solvente organico in vari rapporti.

Le soluzioni ottenute dopo filtrazione su gooch, sono state analizzate mediante spettrometro ottico in emissione con plasma accoppiato induttivamente (ICP-OES) modello Optima 2100 DV Perkin Elmer per determinare la concentrazione di palladio. L'ICP-OES è dotato di un autocampionatore ed è interfacciato ad un personal computer. I campioni prelevati da un falcon da 50 ml attraverso una pompa peristaltica vengono introdotti nel canale centrale della torcia ICP mediante un nebulizzatore pneumatico nel quale un flusso di gas ad alta velocità (0.8 ml/min) trasforma la soluzione del campione in goccioline. Il plasma di argo, nel quale viene introdotto il campione per nebulizzazione a pressione ambiente, si trova ad una temperatura di 8000 K. Il plasma si forma per scarica priva di elettrodi in un gas e viene mantenuta dall'energia accoppiata ad esso da parte di un generatore di radiofrequenze (rf).

Il generatore di rf, lavora a 1300 W. Poiché nel plasma tutti gli atomi sono eccitati simultaneamente, la luce emessa dal plasma è una combinazione di tutte le lunghezze d'onda dei singoli atomi e ioni presenti nel campione e nel gas del plasma. Questa emissione a banda larga viene raccolta e separata nelle singole lunghezze d'onda mediante un reticolo di diffrazione.

L'intensità del segnale di emissione è direttamente dipendente dal cammino ottico della sorgente, in questo caso il plasma ad argon. Osservando il plasma assialmente, il cammino ottico è maggiore, con un corrispondente aumento dell'intensità di emissione dell'analita. Le condizioni strumentali sono qui di seguito riportate (tabella 2).

Tabella 2. Condizioni operative dell'ICP-OES

Potenza del Plasma (W)	1300;
Velocità di flusso del campione (ml/min)	1.5;
Velocità di flusso dei gas (l/min)	
Flusso gas Ausiliario:	0.2;
Flusso gas del Nebulizzatore:	0.8;
Flusso di gas di raffreddamento:	15;
Viewing mode	Assiale.

Prima dell'analisi è stata costruita una retta di taratura nel range di concentrazione compreso tra 1 e 10 ppm. Le soluzioni a concentrazione maggiore di 10 ppm sono state sottoposte a diluizione con acido nitrico al 2%. per ogni serie di misure è stato preparato ed analizzato un bianco. I risultati presentati tengono conto del valore del bianco ed il loro valore è ben al di sopra del limite di rilevabilità (0.019 mg/l), precedentemente calcolato. Per concentrazioni di palladio comprese tra 50 e 500 ppb è stato utilizzato uno spettrometro ad assorbimento atomico con fornello di grafite modello 3100 Perkin-Elmer. All'interno del fornello, il campione viene sottoposto ad un programma di riscaldamento a più stadi, in maniera tale da realizzare prima la rimozione del solvente e l'essiccazione del campione, poi il suo incenerimento ed infine l'atomizzazione. Il fornello viene mantenuto sotto flusso di gas inerte in ogni fase della procedura analitica, eccetto in quella di atomizzazione, per rimuovere i composti volatili.

Per verificare l'efficienza della reazione tra palladio e polimero, tenendo conto della quantità di sale di palladio messo a reagire, sono state determinate le quantità di palladio presenti nella soluzione separata dal composto ottenuto. In questo caso, dopo evaporazione del solvente, il residuo solido è stato mineralizzato ed analizzato secondo la procedura di seguito descritta.

Circa 0.05 g di campione, pesati alla bilancia analitica, sono stati posti in muffola a 550 °C per 20 ore. Dopo il raffreddamento, il residuo è stato mineralizzato in contenitori di Teflon con 3 ml di acido nitrico mediante mineralizzatore a microonde Milestone modello MLS-1200 Mega (Milestone Laboratory Systems, Italy). I parametri strumentali per la digestione al microonde sono: 6 minuti a 250 W, 2 minuti a 0 W, 6 minuti a 400 W, 2 minuti a 0 W, 6 minuti a 500 W, 2 minuti a 0 W e 6 min a 250 W. Dopo che la digestione è stata completata, la soluzione limpida è stata portata a volume ed analizzata all'ICP-OES.

4. Risultati e Discussione

I materiali ottenuti sono stati caratterizzati mediante $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ CP-MAS NMR. In figura 17 viene riportato lo spettro ^{13}C NMR del polimero **2a** che mostra chiaramente i segnali degli atomi di carbonio dell'anello imidazolico a circa 124 e 137 ppm e gli atomi di carbonio alifatici nel range 25-60 ppm. Lo spettro ^{13}C NMR del materiale **2b** (Figura 18) appare differente a causa della presenza aggiuntiva dell'anello aromatico e degli atomi di carbonio deschermati. Confrontando lo spettro **2a** e lo spettro del materiale **2b** si vedono meno segnali nella regione alifatica. Lo spettro del materiale **2c** appare simile al materiale **2b** (Figura 19).

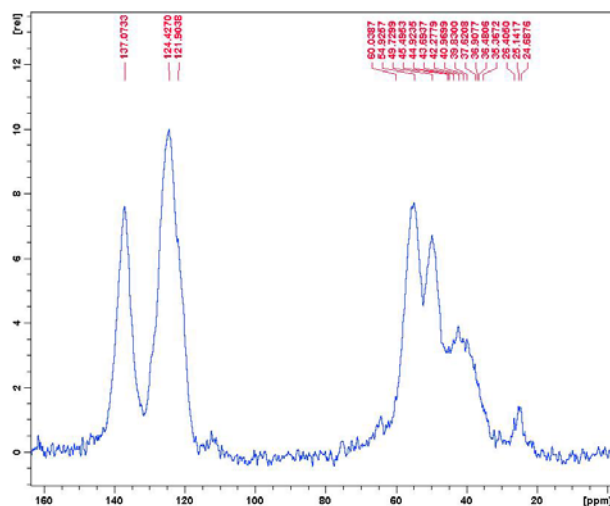


Figura 17. Spettro ^{13}C NMR allo stato solido del materiale **2a**.

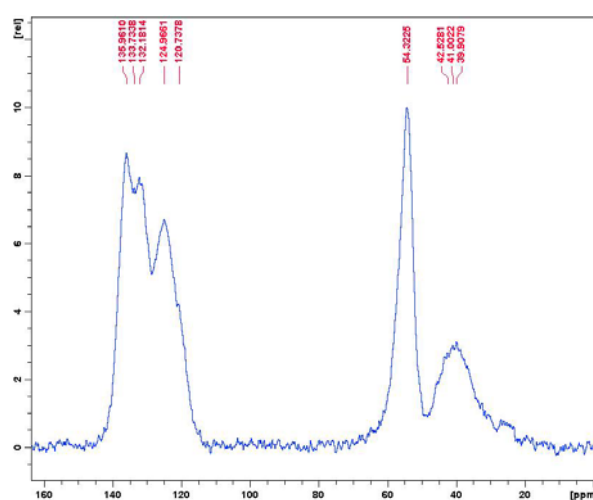
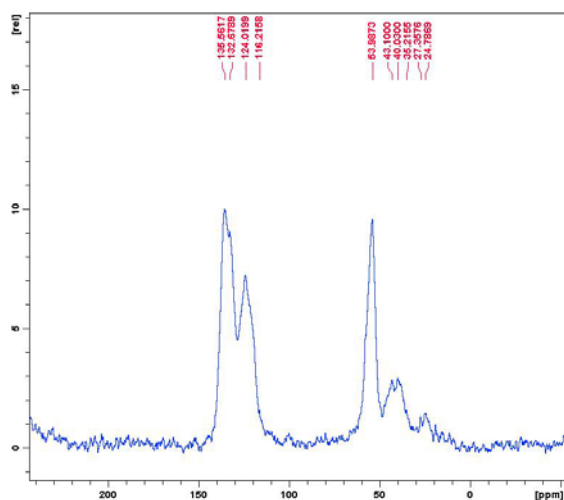


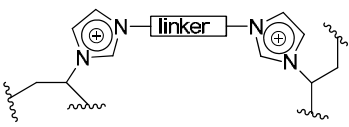
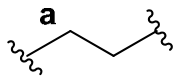
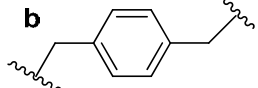
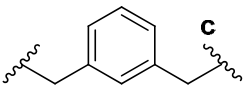
Figure 18 e 19. Spettro ^{13}C NMR allo stato solido del materiale **2b** e **2c**.

4.1. Lo scavenging del Palladio

I materiali **2a-c** sono stati testati nello *scavenging* di soluzioni acquose di sodio tetracloropalladiato (Na_2PdCl_4) a temperatura ambiente e per 24 ore (Tabella 3). In questo caso, le proprietà sequestranti sono dovute principalmente allo scambio anionico tra gli ioni bromuro delle resine con gli ioni PdCl_4^{2-} . Sono state esaminate quantità differenti di Pd per ciascun materiale, partendo da 200 ppm fino a 4000 ppm. Il materiale **2a**, quello che ha il *linker* a due atomi di carbonio, ha mostrato quasi la stessa percentuale di palladio residuo nell'intervallo di concentrazione da 200 a 3000 ppm. Ad una concentrazione intorno a 4000 ppm, una elevata percentuale di metallo non veniva trattenuta dal materiale ed il Pd residuo risultava piuttosto elevata. Invece, i materiali **2b-c** forniscono risultati sensibilmente migliori rispetto al primo in modo particolare a 2000 ppm. Quest'ultimo risultato è dovuto, probabilmente, alla concentrazione più alta di Pd, che permette una interazione migliore con questi materiali aventi una bassa area superficiale. D'altra parte, aumentando la quantità iniziale di metallo, una elevata percentuale di palladio resta in soluzione dando luogo a *leaching* più grandi a causa della saturazione dei siti di *scavenging* e/o della loro limitata accessibilità, soprattutto per i siti interni. La minore capacità di *scavenging* del materiale **2a** è da ricondurre con tutta probabilità alla sua struttura compatta a causa del *linker* a catena corta (due atomi di carbonio). I materiali **2b-c**, infatti, essendo meno compatti, permettono una migliore interazione con il metallo in soluzione.

L'abilità sequestrante del materiale **2b** da una soluzione iniziale di 200 ppm di Pd è stata anche investigata a differenti tempi di contatto (3, 5 e 24 ore). Dopo 3 ore la quantità di Pd residuo è stata alta (18%). Dopo 5 ore essa era molto bassa (0.2%), praticamente simile a quella osservata dopo 24 ore.

Tabella 3. Scavenging di Na_2PdCl_4 in soluzione acquosa (5mL) con il materiale (100 mg) **2a-c**.

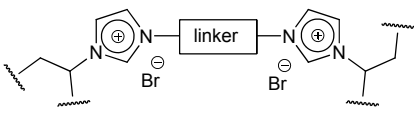
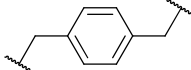
		 $\text{Na}_2\text{PdCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$			 $\text{Na}_2\text{PdCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$			 $\text{Na}_2\text{PdCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$		
*Loading (wt%)	ppm di Pd iniziali	ppm di Pd dopo diluizione	ppm di Pd finali	Leaching (%)	ppm di Pd dopo diluizione	ppm di Pd finali	Leaching (%)	ppm di Pd dopo diluizione	ppm di Pd finali	Leaching (%)
1	200	10	0.21 ± 0.02	2	10	0.13 ± 0.01	1.3	20	0.30 ± 0.03	1.5
5	1000	333.3	6.0 ± 0.6	1.8	46	0.23 ± 0.03	0.5	100	1.8 ± 0.2	1.8
10	2000	666.7	10 ± 1	1.5	666.7	0.61 ± 0.06	0.1	200	1.0 ± 0.1	0.5
15	3000	1000	17 ± 2	1.7	1000	11 ± 1	1.1	150	5.3 ± 0.5	3.5
20	4000	1333	178 ± 18	13.4	1333	58 ± 6	4.3	200	15 ± 2	7.5

Tempo di mescolamento 24 ore.

*Carico massimo del palladio se tutto il metallo venisse sequestrato dal polimero.

Considerando i risultati incoraggianti ottenuti con il materiale **2b**, lo stesso è stato scelto per la rimozione del Pd(OAc)₂. Sono stati presi in considerazione diversi parametri come la quantità iniziale di Pd, il tempo di contatto *t*, il solvente e la temperatura (Tabella 4). I test di *scavenging* condotti a temperatura ambiente (righe 2-5 e 8-11) mostravano una quantità di Pd residuo approssimativamente del 2-3% fatta eccezione per i valori riportati nelle righe 1, 6, 7. Si è visto inoltre che a temperatura superiore (80° C) la quantità di Pd non trattenuta era maggiore (righe 12 e 13). Per quanto riguarda il solvente, i test condotti sia in DMF che in miscela DMF/H₂O hanno dato quantità residue di metallo non del tutto soddisfacenti. Anche a concentrazioni iniziali di palladio non molto elevate la capacità sequestrante è stata inaspettatamente più elevata del previsto. Il miglior valore trovato è stato quello determinato usando una quantità iniziale di Pd di 200 ppm in DMF per 24 ore (riga 4).

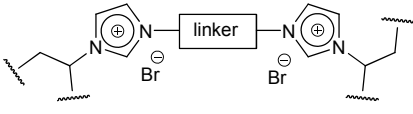
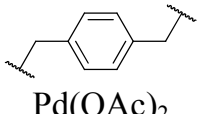
Tabella 4. Rimozione di Pd da Pd(OAc)₂ in DMF/H₂O

			 Pd(OAc) ₂		
Loading (wt%)	t(h)	ppm iniziali	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)
1	24	140	52	2.4 ± 0.3	4.6
1	24	380	142	4.7 ± 0.5	3.3
10	24	1000	644	14 ± 1	2.2
1	24	200	66.7	0.73 ± 0.07	1.1
1	24	200	66.7	1.9 ± 0.2	2.8
1*	24	200	20	0.80 ± 0.08	4
1*	24	200	20	1.2 ± 0.1	6
10	24	2000	666.7	18 ± 2	2.7
20	24	4000	1333.3	27 ± 3	2.1
1	5	200	66.7	1.2 ± 0.1	1.8
10	5	2000	666.7	23 ± 2	3.4
1 (80°C)	24	200	66.7	3.6 ± 0.4	5.5
1 (80°C)	5	200	66.7	3.2 ± 0.3	4.9

*il solvente organico viene completamente evaporato.

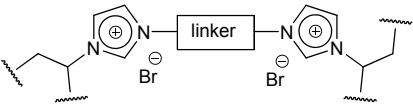
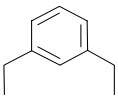
Il materiale **2b** è stato utilizzato nella rimozione del Pd(OAc)₂ impiegando condizioni diverse rispetto a quelle precedenti ed un tempo di miscelamento di 5 ore (Tabella 5). Sono stati impiegati come solventi (DMF, *i*-PrOH/H₂O 4/1, acetone/H₂O 4/1) e come concentrazioni di partenza di palladio dai 200 ppm ai 4000 ppm. Quando era usata la miscela solvente *i*-PrOH/H₂O (righe 3 e 4) il *leaching* risultava basso. La stessa miscela solvente dava eccellenti risultati quando veniva utilizzata con concentrazioni di Pd molto maggiore (2000 ppm riga 10). Nelle stesse condizioni operative, l'uso del materiale **2c** dava un leaching più alto (Tabella 5a). Sono stati ottenuti buoni risultati lavorando con concentrazioni di Pd più alte (4000 ppm di Pd righe 12-13). I valori di metallo residuo più alti sono stati ottenuti sempre con DMF.

Tabella 5 Rimozione del Pd da Pd(OAc)₂ in miscele di solventi

 100 mg di polimero						 Pd(OAc) ₂	
Loading (wt%)	t (h)	ppm iniziali	Volume Iniziale (ml)	Volume finale (ml)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)
1	5	200	5 ml DMF	15 (DMF+H ₂ O)	66.7	1.2 ± 0.1	1.8
1	5	200	4 ml <i>i</i> -PrOH 1 ml H ₂ O	15 ml	66.7	1.6 ± 0.2	2.4
1	5	200	4 ml <i>i</i> -PrOH 1 ml H ₂ O	15 ml	66.7	0.63 ± 0.06	0.9
1	5	200	4 ml <i>i</i> -PrOH 1 ml H ₂ O	15 ml H ₂ O [@]	66.7	0.54 ± 0.06	0.8
1	5	200	4 ml Acetone 1 ml H ₂ O	15 ml H ₂ O [@]	66.7	0.9 ± 0.1	1.3
1	5	200	4 ml DMF 1 ml H ₂ O	15 ml H ₂ O [@]	66.7	1.0 ± 0.1	1.5
10	5	2000	5 ml DMF	15 ml (DMF+H ₂ O)	666.7	23 ± 2	3.4
10*	5	2000	2.5 ml DMF	15 ml (DMF+H ₂ O)	333.3	10 ± 1	3.1
10*	5	2000	2.5 ml DMF	15 ml (DMF+H ₂ O)	333.3	11 ± 1	3.3
10	5	2000	2 ml <i>i</i> -PrOH 0.5 ml H ₂ O	15 ml (H ₂ O)	333.3	0.64 ± 0.07	0.2
10	5	2000	2 ml DMF 0.5 ml H ₂ O	15 ml (DMF+H ₂ O)	333.3	2.5 ± 0.3	0.8
20	5	4000	2 ml <i>i</i> -PrOH 0.5 ml H ₂ O	20 ml (H ₂ O)	500	4.9 ± 0.5	1.0
20	5	4000	2 ml DMF 0.5 ml H ₂ O	25 ml (DMF+H ₂ O)	400	3.7 ± 0.4	0.9

[@] dopo averlo portato a secco all'evaporatore rotante, * 50 mg di Polimero

Tabella 5a Rimozione del Pd da Pd(OAc)₂ linker meta-xilil

						 Pd(OAc) ₂	
Loading (wt%)	t (h)	ppm iniziali	Volume Iniziale (ml)	Volume finale (ml)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)
10*	5	2000	2 ml <i>i</i> -PrOH 0.5 ml H ₂ O	50 ml	200	5.2 ± 0.6	2.6
10*	5	2000	2 ml <i>i</i> -PrOH 0.5 ml H ₂ O	50 ml	200	7.4 ± 0.8	3.7

*50 mg di polimero

Inoltre bisogna considerare che per fare lo *scavenging* del Pd(II), lo *scavenging* di Pd(0) è ugualmente importante dato che il Pd si trova spesso in questo stato di ossidazione durante e dopo la reazione di *coupling*. Quindi, per questo motivo, sono state esaminate oltre ad un composto di Pd(II), la Pd(PPh₃)₂Cl₂, le soluzioni di due comuni fonti di Pd(0), Pd(dba)₂ e Pd(PPh₃)₄ (tabella 6 e tabella 7). Sono stati testati i due materiali **2b** e **2c**. Il Pd(dba)₂ ed il Pd(PPh₃)₂Cl₂ sono stati sequestrati in maniera efficiente dal materiale **2b** (tabella 6) mentre quando è stato utilizzato il materiale **2c** si ritrovava una grande quantità di metallo non trattenuto dalla resina (tabella 7). Pur variando la miscela solvente di partenza, il risultato non migliorava. Per quanto riguarda la Pd(PPh₃)₄, con il materiale **2b** si ottenevano concentrazioni di metallo residuo più alte, tranne che, nel caso in cui si usava come solvente l'isopropanolo. Questi risultati mostrano che il materiale **2b** si comporta in maniera più efficiente rispetto al materiale **2c**. La rimozione della Pd(PPh₃)₄ con il materiale **2c** ha dato i risultati peggiori (tabella 7 righe 5-6) probabilmente a causa delle sue ingombranti dimensioni che impedivano il sequestro del metallo nei siti più interni del polimero altamente reticolato.

Tabella 6. Rimozione di Pd in DMF – confronto diversi catalizzatori- linker para-xilil

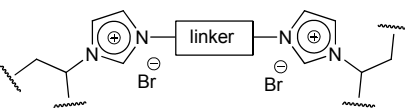
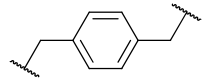
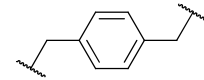
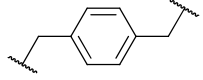
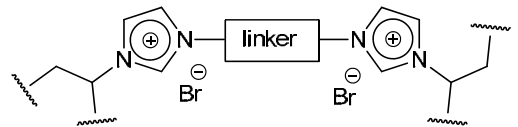
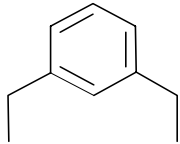
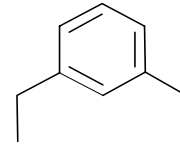
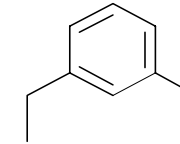
				 Pd(dba) ₂ DMF		 Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ DMF		 Pd(PPh ₃) ₄ DMF, 2-propanolo	
Loading 1% (solvente)	ppm iniziali	NaHCO ₃ (mg)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)
DMF	133.3	8.0	66.7	1.2 ± 0.1	1.7				
DMF	133.3	8.0	66.7	0.20 ± 0.02	0.3				
DMF	133.3	8.0	62.5			0.80 ± 0.09	1.4		
DMF	133.3	8.0	66.7			0.32 ± 0.03	0.5		
DMF	133.3	1.0	48					2.6 ± 0.3	5.4
DMF	133.3	10.0	50					2.9 ± 0.3	5.8
DMF	133.3	5.0	48					2.1 ± 0.2	4.4
DMF	200	-----	20					1.2 ± 0.1	6
2 propanolo	200	-----	20					0.21 ± 0.02	1

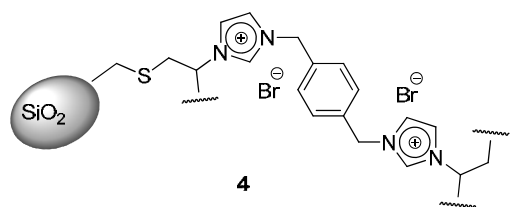
Tabella 7. Rimozione di Pd in DMF – confronto diversi catalizzatori- Linker meta xilil

 100 mg di polimero				 Pd(dba) ₂		 Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂		 Pd(PPh ₃) ₄	
Loading (wt%)	ppm iniziali	NaHCO ₃ (mg)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)
*1	133.3	9.3	10	0.70 ± 0.06	7				
◆1	133.3		10	0.60 ± 0.06	6				
*1	133.3	14.8	10			0.75 ± 0.07	7.5		
◆1	133.3		20			1.0 ± 0.1	4.85		
*1	133.3	7.9	10					1.6 ± 0.1	16
◆1	133.3		10					3.5 ± 0.3	35

*5 ml di DMF ed NaHCO₃ in 2.5 ml H₂O, ◆6 ml di isopropanolo e 1.5 ml H₂O

Successivamente, sono state studiate le capacità sequestranti dei materiali **4** and **6**. Entrambi sono stati testati in particolari condizioni, basate sui risultati che sono stati ottenuti, utilizzando il materiale **2b**. Nelle Tabelle 6-7 sono riportati i dati relativi alla rimozione del Na_2PdCl_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ rispettivamente con i materiali **4** e **6**. La rimozione di Na_2PdCl_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, utilizzando il materiale **4**, dava eccellenti risultati (Tabella 8, righe 2-4). Anche partendo da concentrazioni elevate di Pd, il metallo residuo in soluzione era basso. D'altronde, la rimozione di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ha dato un risultato poco soddisfacente (riga 1).

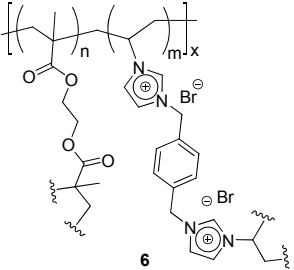
Tabella 8. Scavenging del Pd confronto con tre catalizzatori

70 mg di mlc-silp				Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂		Pd(OAc) ₂		Na ₂ PdCl ₄	
 <p>4</p>				5 ml DMF 2.5 H ₂ O		4 ml i-PrOH 1 ml H ₂ O		5 ml sol.	
Loading (wt%)	ppm iniziali	NaHCO ₃ (mg)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)	ppb finali	leaching (%)	ppb finali	leaching (%)
1	93.3	9.55	13.9	2.3 ± 0.2	16.5				
5	685.4		68.54			138 ± 16	0.20		
10	1393		139.3			315 ± 29	0.23		
10	1518		151.8					8.7 ± 0.8	0.005

tempo di mescolamento 20 ore

I risultati ottenuti con il materiale **6** sono stati leggermente diversi (tabella 9 e 9a). Mentre con lo *scavenging* di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, si otteneva un buon risultato (riga 1), lo *scavenging* di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ invece mostrava concentrazioni elevate di Pd residuo (righe 2-4). Il risultato migliore si otteneva invece con Na_2PdCl_4 (tabella 9a).

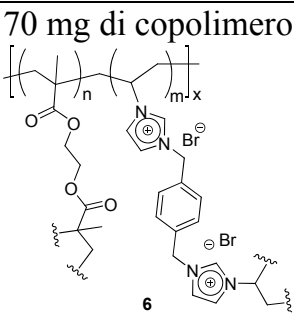
Tabella 9. Scavenging del Pd, confronto con due catalizzatori

				$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 5 ml DMF 2.5 H_2O		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5 ml DMF 2.5 H_2O	
Loading (wt%)	ppm iniziali	NaHCO_3 (mg)	ppm dopo diluizione	ppb finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)
1*	137.9	8.56	20.7	318 ± 33	1.5		
1	93.3	8.73	14			2.7 ± 0.3	19.2

Tempo di mescolamento 20 ore.

*Sono stati utilizzati 100 mg di copolimero.

Tabella 9a. Scavenging del Pd, confronto con due catalizzatori

70 mg di copolimero 				Na_2PdCl_4 5 ml sol.		$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 4 ml i-PrOH 1 ml H_2O	
Loading (wt%)	ppm iniziali	t (h)	ppm dopo diluizione	ppb finali	leaching (%)	ppm finali	leaching (%)
10	1518	20	151.8	258 ± 30	0.17		
10	1400	20	140			17 ± 2	12

Poiché il materiale **4** ha dato risultati interessanti, si è deciso di provare a sintetizzare un materiale simile, ma con un approccio sintetico differente (schema 3). Infatti, il materiale **4**, essendo ottenuto per immobilizzazione a partire da un sale di bis-vinilimidazolio, è costituito da un network polimerico di sale di imidazolio su silice. Si è deciso, allora, di sviluppare, per la prima volta, una strategia sintetica che permettesse di immobilizzare sulla silice un monostrato di sale di bis-imidazolio. Per fare questo, è necessario avere un sale di bis-imidazolio recante una sola funzionalità vinilica, atta ad ancorarsi sulla silice tramite addizione radicalica con i gruppi tiolici.

Negli schemi seguenti Figura 20 sono mostrati i due approcci. Nello schema a) è mostrato nuovamente l'approccio seguito per la sintesi del materiale **4**. Nello schema b), il nuovo approccio.

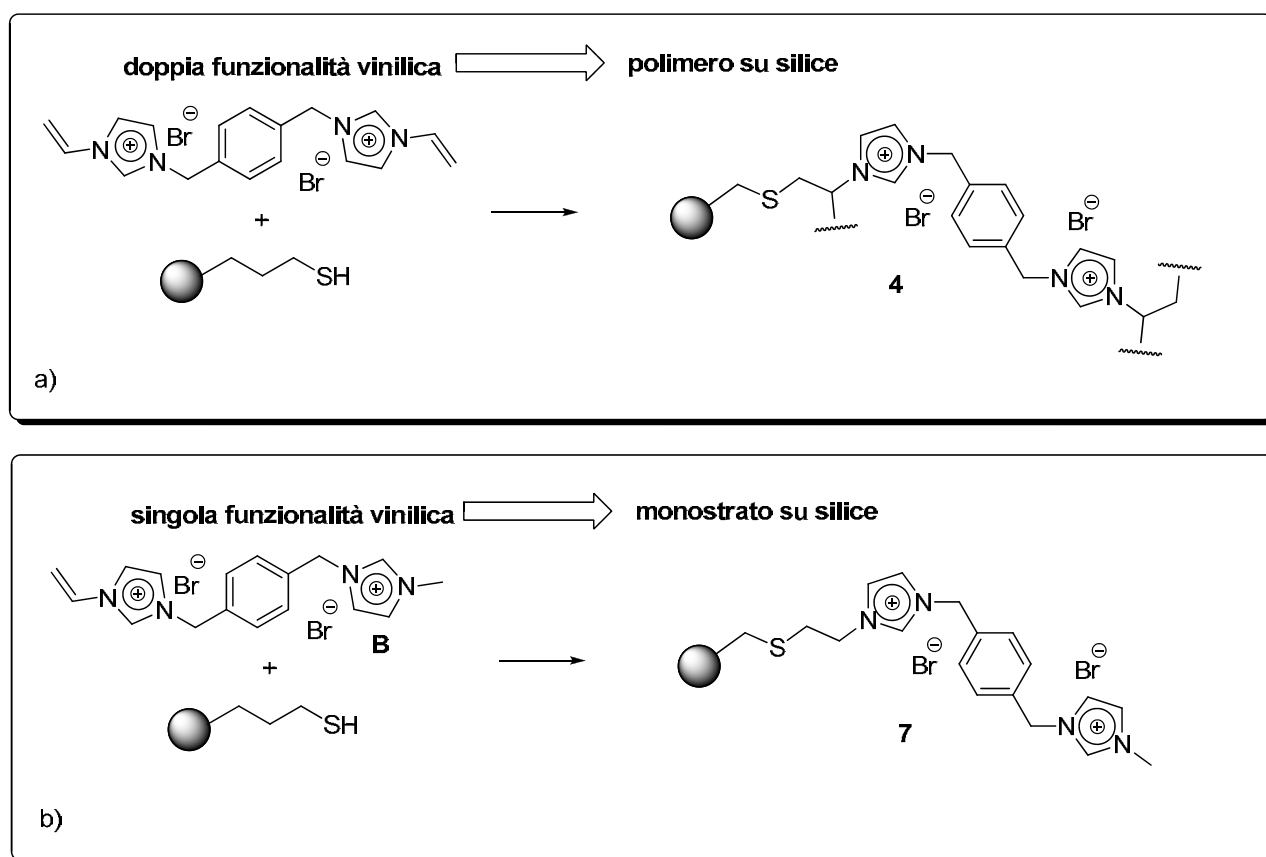
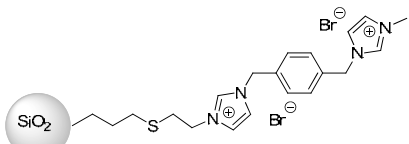


Figura 20. Confronto tra gli approcci sintetici seguiti.

A questo punto è stata preparata una soluzione di Na_2PdCl_4 solubilizzando in acqua (4 mL) a $80\text{ }^\circ\text{C}$, PdCl_2 (33.33 mg, 0.188 mmol) ed NaCl (220 mg). Quindi sono stati aggiunti 200 mg del materiale **7** e la soluzione è stata lasciata ad agitare per 20 ore. La sospensione è stata filtrata su gooch ed il solido essiccato in stufa a $40\text{ }^\circ\text{C}$. La

concentrazione di Pd determinata nel filtrato all' ICP è risultata di 6.5 ppm, cioè il 3.25% della quantità di palladio iniziale. Questo risultato ha confermato la buona capacità sequestrante di questo materiale nei confronti del metallo. Ripetendo la procedura ho ottenuto un risultato migliore del precedente, nel senso che il filtrato dava un valore di palladio di 9.23 ppm corrispondenti al 2.3 % della concentrazione iniziale (tabella 10).

Tabella 10. Scavenging del Pd

 <p>SiO₂-bis-IMI 200 mg</p>				<p>Na₂PdCl₄ 5 ml sol.</p>	
Loading (wt%)	ppm iniziali	t (h)	ppm dopo diluizione	ppm finali	leaching (%)
10	4000	20	200	6.5 ± 0.6	3.25
10	4000	20	400	9.2 ± 0.9	2.30

Infine, uno di questi materiali è stato testato come *scavenger* del palladio in una reazione di Suzuki. Come reazione modello è stata usata la reazione tra 4-bromobenzaldeide e l'acido fenilboronico in presenza di Pd(OAc)₂ come catalizzatore. Per esaminare la capacità sequestrante, è stata usata una quantità di Pd pari a 2 mol%, facendo avvenire la reazione sia in presenza che in assenza dello *scavenger*. Considerando i buoni risultati ottenuti, è stato scelto come scavenger il materiale **4**. Prima, è stato utilizzato come solvente per la reazione la miscela *i*-PrOH/H₂O 4/1, poi dopo che la reazione era giunta a completezza è stato aggiunto il materiale **4**. Il materiale è stato filtrato ed il composto bifenilico finale è stato analizzato per determinare la quantità residua di Pd. La stessa procedura è stata utilizzata in una reazione tipo in cui non veniva aggiunto lo scavenger **4** (figura 21). La quantità di Pd determinata era ancora elevata dopo la procedura di *scevening*. Allora è stato deciso di modificare procedura. Dopo che la reazione era stata completata, la miscela veniva filtrata su silice, ed il solvente evaporato. Quindi, erano aggiunti uno dei solventi utilizzati in questo lavoro (*i*PrOH/H₂O oppure DMF) ed il

materiale **4**. Dopo avere effettuato la rimozione del materiale sequestrante, la quantità residua di Pd nel composto finale era molto più bassa.

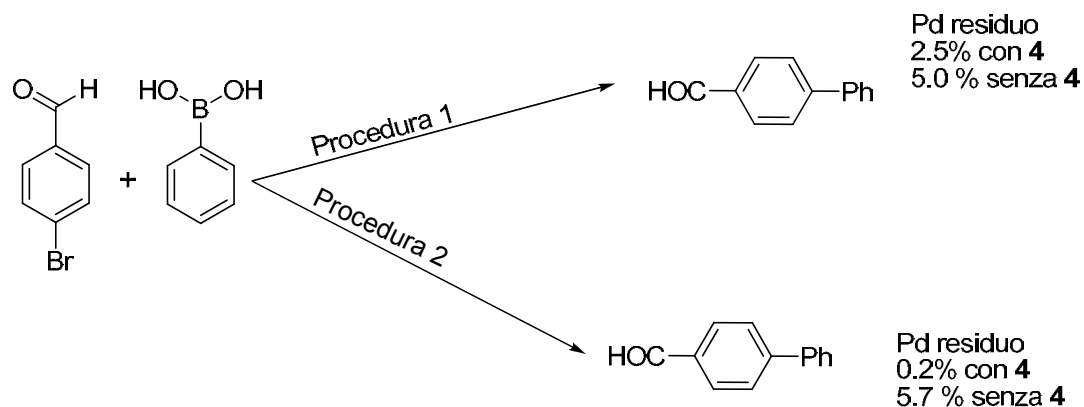


Figura 21 . *Procedura 1:* Pd(OAc)₂ (2 mol%, 2218 μg), *i*PrOH/H₂O, S-Phos (2 mol%), K₃PO₄, 70 °C, 3h, quindi il materiale **4**;

Procedura 2: Pd(OAc)₂ (2 mol%, 2123 μg), *i*PrOH/H₂O, S-Phos (2 mol%), K₃PO₄, 70 °C, 3h, quindi filtrata, e venivano aggiunti il solvente (*i*PrOH/H₂O or DMF) ed il materiale **4**.

5. Conclusioni

In questo lavoro di tesi, è stato proposto, per la prima volta, l'uso di materiali a base di sali di bromuro di imidazolio polimerizzati in qualità di *scavenger* di soluzioni di Pd(0) e Pd(II). Questi materiali sono stati preparati seguendo una procedura molto semplice: essa è basata sull'uso di una opportuna quantità di un sale dibromuro di bis-vinilimidazolio come composto di partenza e sulla sua trasformazione attraverso una reazione radicalica in un materiale insolubile.

A tal fine, sono state sviluppate tre differenti metodologie:

- a) via omopolimerizzazione del sale di bis-vinilimidazolio senza l'ausilio di supporto di qualunque natura.
- b) via immobilizzazione su gel di silice modificato con gruppi 3-mercaptopropilici.
- c) via co-polimerizzazione con glicoletilene dimetilacrilato (EGDMA).

Questi materiali sono stati testati come *scavenger* di palladio con un set di composti di Pd(0) and Pd(II) in differenti solventi ed a differenti quantità iniziali di Pd. Tra i materiali sequestranti omopolimerizzati (**2a-c**), il materiale **2b**, che possiede un linker para-xilil, ha dato i migliori risultati. Tale materiale è stato impiegato con successo per la rimozione di palladio da soluzioni di Na_2PdCl_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mentre non sono stati ottenuti buoni risultati con le soluzioni di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Risultati eccellenti sono stati ottenuti nella rimozione del metallo da soluzioni di Na_2PdCl_4 usando i materiali **4** e **6**. D'altronde il $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ veniva efficacemente sequestrato con il materiale **4** mentre con il materiale **6** non si ottenevano risultati soddisfacenti. Viceversa il materiale **6** si comportava efficacemente con il $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ma non con il $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, anche se la ragione di questo comportamento ancora non è chiara. Nel complesso, si può affermare che le concentrazioni di palladio residuo in molti casi sono state inferiori ai 5 ppm come richiesto nelle procedure di preparazione di principi attivi per i medicinali e per la preparazione di prodotti per la chimica fine. Inoltre, quando il materiale **4** è stato utilizzato come scavenger in una reazione di accoppiamento di Suzuki è stato ottenuto, un abbattimento quasi totale del Pd nel prodotto finale, dimostrando che questi materiali hanno efficienti proprietà sequestranti per il palladio.

6. Bibliografia

- [1] H.U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *J. Molec. Cat.* 173 (2001) 3-18
- [2] R.F. Heck, J.P. Nolley, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2320–2322.
- [3] R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 146–151.
- [4] A. Suzuki, *Chem. Commun.* (2005) 4759–4763.
- [5] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 95 (1995) 2457–2483.
- [6] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*(1975) 4467–4470.
- [7] E. J. Flahive, B. L. Ewanicki, N. W. Sach, N. S. Stancovic, Shu Yu, et al.,
Org. Process Res. Dev. 12 (2008) 637-645.
- [8] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: new perspectives for the 21st century*; Wiley & Sons: New York, 2003.
- [9] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*(1995) 3609-3612.
- [10] F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai and M. Arai, *Chem.–Eur. J.*, 6 (2000) 843–848.
- [11] K. Köhler, R. G. Heidenreich, S. S. Soomro and S. S. Pröckl, *Adv. Synth. Catal.*, 350 (2008) 2930–2936.
- [12] The Tsuji–Trost Reaction and Related Carbon–Carbon Bond Formation Reactions. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., de Meijere, A., Eds.; John Wiley&Sons, Inc.: New York, 2002; Vol. 2.
- [13] (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (978) 3636. (b) Review on the intramolecular Stille reaction: Duncton, M. A. J.; Pattenden, G. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1999) 1235.
- [14] K. Sonogashira, Y. Tohda, and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 4467.
- [15] E. Negishi and L. Anastasia, *Chem. Rev.*, 103 (2003), 1979.
- [16] Heravi, M. M.; Sadjadi, S. *Tetrahedron* 65 (2009), 7761.
- [17] (a) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* 41 (2008), 1545. (b) Vechorkin, O.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009), 9756.
- [18] (a) Phapale, V. B.; C_ardenas, D. *J. Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1598. (b) Palladium-Catalyzed Carbon–Carbon Cross-Coupling. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., de Meijere, A., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002; Vol. 1, pp 229–247.
- [19] *Organosilicon Compounds (Hiyama Coupling)*. In *Palladium Reagents and Catalysts: new perspectives for the 21st century*; J. Tsuji, Wiley & Sons: New York, 2003: pp 338-347.
- [20] C. Dai, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 2719–2724.

- [21] O. Navarro, R.A. Kelly, S.P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 16194–16195.
- [22] H. Yamamoto, E. M. Carreira, *Comprehensive Chirality* (Elsevier), 9.9 (2012) 209-227.
- [23] L. D. Pachón and G. Rothenberg, *Appl. Organomet. Chem.*, 22 (2008) 288–299.
- [24] N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys and C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, 348 (2006) 609–679.
- [25] E. Lindner, T. Schneller, F. Auer and H. A. Mayer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 38 (1999) 2154–2174.
- [26] M. Gruttadauria, F. Giacalone and R. Noto, *Chem. Soc. Rev.*, 37 (2008) 1666–1688.
- [27] A. Prasanna de Silva and T. E. Rice, *Chem. Commun.*, (1999) 163–164.
- [28] C. P. Mehnert, R. A. Cook, N. C. Dispenziere and M. Afeworki, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 12932–12933.
- [29] C. P. Mehnert, *Chem.–Eur. J.*, 11 (2005) 50–56.
- [30] I. T. Horváth and J. Rábai, *Science*, 266 (1994) 72–75.
- [31] E. de Wolf, G. van Koten and B.-J. Deelman, *Chem. Soc. Rev.*, 28 (1999) 37–41.
- [32] S. V. Dzyuba and R. A. Bartsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42 (2003) 148–150.
- [33] R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 7 (2005) 267–278.
- [34] M. F. Sellin, P. B. Webb and D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.*, (2001) 781–782.
- [35] Z. Wang, G. Chen and K. Ding, *Chem. Rev.*, 109 (2008) 322–359.
- [36] D. Denni-Dischert, W. Marterer, et al. *Org.ProcessRes.Dev.* 10(1) (2006) 70–77.
- [37] Gauthier, D.R.; Limanto, J.; Devine, P.N.; et al. *J.Org.Chem.* 70(15) (2005) 5938–5945.
- [38] M.S. Jensen, R.S. Hoerrner, W. J. Li, *Org.Chem.*, 70(15) (2005) 6034–6039.
- [39] www.phosphonics.com
- [40] N. Galaffu, S. Pui Man, R. D. Wilkes, J. R. H. Wilson, *Org. Process Res. Dev.* 11 (2007) 406-413.
- [41] S. Phillips, P. Kauppinen, *Platinum Metals Rev.* 54 (2010) 69-70.
- [42] www.sigmaaldrich.com
- [43] H. Alper, P. Arya, L.E. Manzer, *Can. J. Chem.* 78 (2000) 920-924.
- [44] A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Top. Catal.* 40 (2006) 91–102.
- [45] D.W. Kim, D.Y. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 483–485.
- [46] C.E. Song, M.Y. Yoon, D.S. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.* 26 (2005) 1321–1330.
- [47] C. Zhong, T. Sasaki, M. Tada, Y. Iwasawa, *J. Catal.* 242 (2006) 357–364.
- [48] M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D’Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 82–92.

- [49] A. Cieszynska, M. Wisniewski, *Sep. Purif. Technolo.* 73 (2010) 202-207.
- [50] P. Agrigento, M. J. Beier, J.T.N. Knijnenburg, A. Baiker, M. Gruttadauria, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 20728-20735.
- [51] R.R. Barefoot, J.C. Van Loon, *Talanta* 49 (1999) 1-14
- [52] Junichi Nakajima, Masashi Ohno, Katsumi Chikama, Tatsuya Seki, Koichi Oguma, *Talanta* 79 (2009) 1050 - 1054.
- [53] A. Polesello, E. Boeri, S. Guenzi, O. Piglione, S. Polesello: *Attrezzature e strumenti per il laboratorio*, Morgan Edizioni Tecniche, Milano, 1995, pag. 206.

Indice

1. Introduzione.....	2
1.1. Le reazioni di cross-coupling catalizzate.....	2
1.2. I catalizzatori di Palladio.....	9
1.2.1. Catalizzatori immobilizzati.....	11
1.2.2.1. Catalizzatori supportati.....	12
1.3. Metodi per la rimozione del palladio dai prodotti.....	14
1.3.1. Cristallizzazione.....	17
1.3.2. Precipitazione.....	19
1.3.3. Adsorbimento.....	21
1.3.3.1. Resine funzionalizzate.....	22
2. Scopo della tesi.....	28
3. Parte sperimentale.....	30
3.1. Sintesi dei materiali supportati.....	30
3.2. Caratterizzazione dei materiali sintetizzati.....	34
3.3. Scavenging del Palladio: procedura ed analisi.....	34
4. Risultati e Discussione.....	37
4.1. Lo scavenging del Palladio.....	38
5. Conclusioni.....	52
6. Bibliografia.....	53