



UNIVERSITÀ DI PARMA



People and ideas for innovation in healthcare



DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE, DELLA VITA E DELLA SOSTENIBILITÀ AMBIENTALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA INDUSTRIALE

SINTESI DI IODURI AROMATICI FUNZIONALIZZATI IN ORTO TRAMITE REAZIONE DI CATELLANI

Relatore: Prof.ssa Elena Motti
Prof. Nicola Della Cà

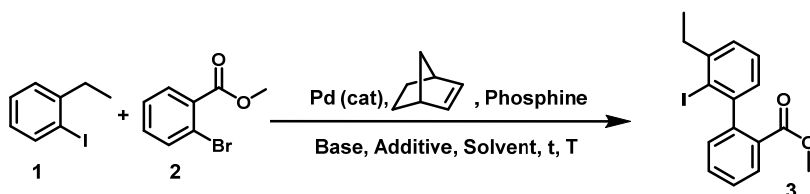
Correlatore: Dr. Fabio Rancati
Dr.ssa Eleonora Ghidini

Laureanda: Elena Bombonato

ANNO ACCADEMICO 2019/2020

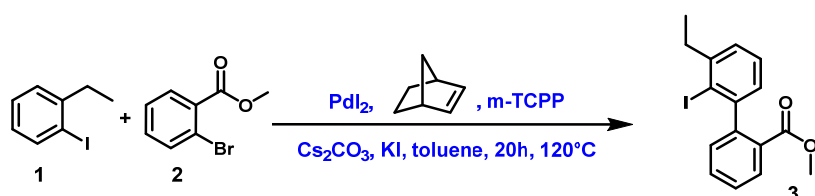
2

FORMAZIONE 2-IODOBARIILI



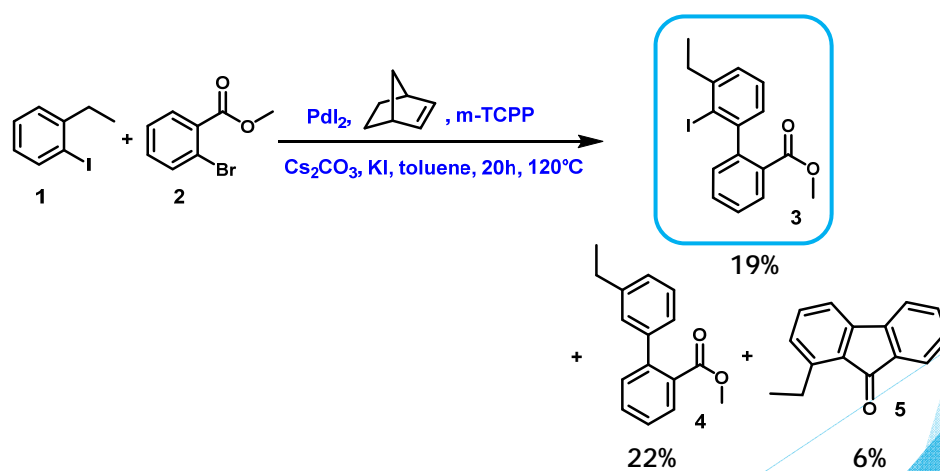
2

FORMAZIONE 2-iodobiarili



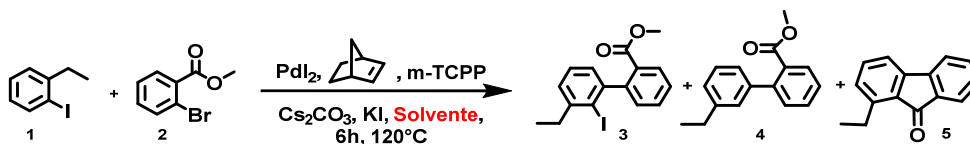
2

FORMAZIONE 2-iodobiarili



SCREENING DEI SOLVENTI

3



REAZIONE	SOLVENTE	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	Toluene	19	22	6
II	Toluene/acqua 3/0.25	21	18	5
III	Acqua	-	-	-
IV	Diossano	-	-	-
V	Diossano/acqua 3/0.25	-	-	-
VI	Xilene/ acqua 3/0.25	14	30	7

PdI_2 (0.05 eq), m-TCPP (0.15 eq), KI (0.75 eq), Cs_2CO_3 (2.25 eq), 2-norbornene (0.5 eq), 2-etil-iodobenzene (1 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), solvente organico (3 mL), H_2O (250 μL) se presente, $t = 20$ h

RISCALDAMENTO MEDIANTE MICROONDE

4



Vantaggi delle microonde:

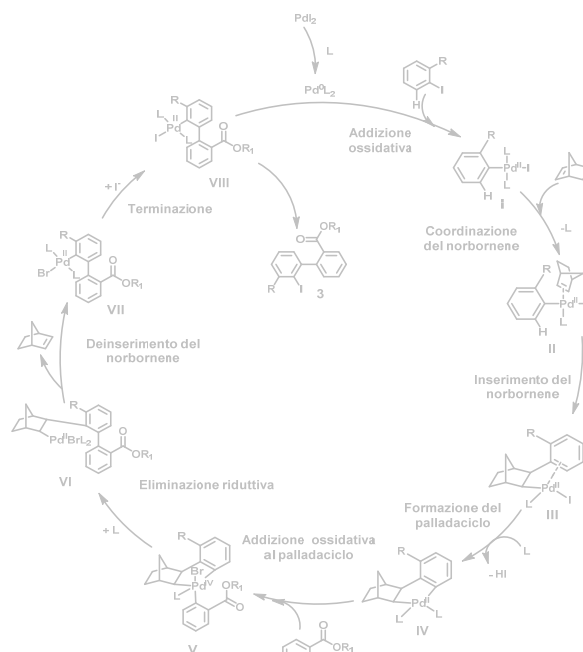
- ▶ Tempi di reazione ridotti
- ▶ Riscaldamento omogeneo
- ▶ Raggiungimento rapido della temperatura di reazione desiderata
- ▶ Rese di reazione più elevate

REAZIONE	T (°C)	t (hr)	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	120	20	21	18	5
II	150 (μW)	3	28	21	7

PdI_2 (0.05 eq), m-TCPP (0.15 eq), KI (0.75 eq), Cs_2CO_3 (2.25 eq), 2-norbornene (0.5 eq), 2-etil-iodobenzene (1 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), toluene (3 mL), H_2O (250 μL), $t = 3$ h

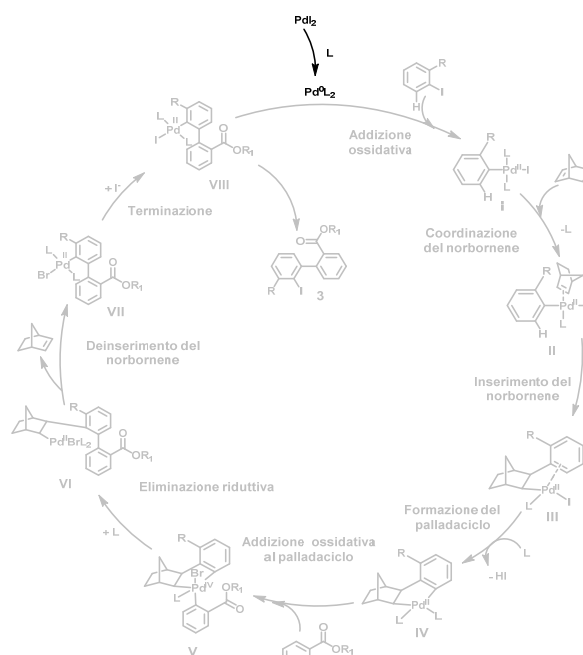
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



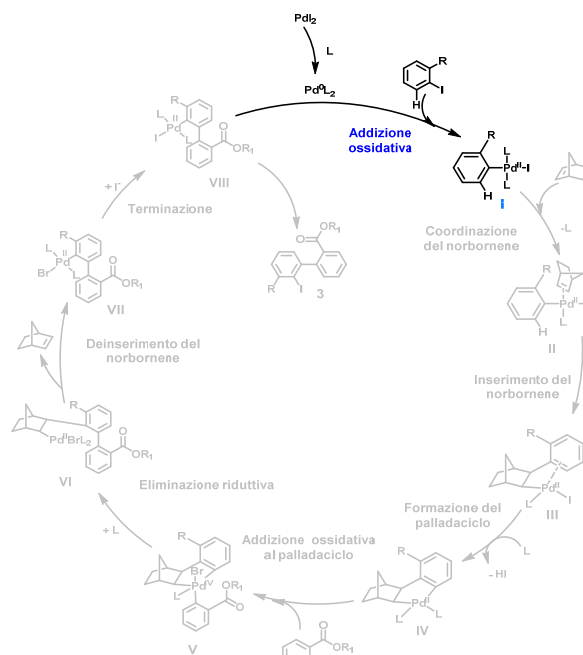
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



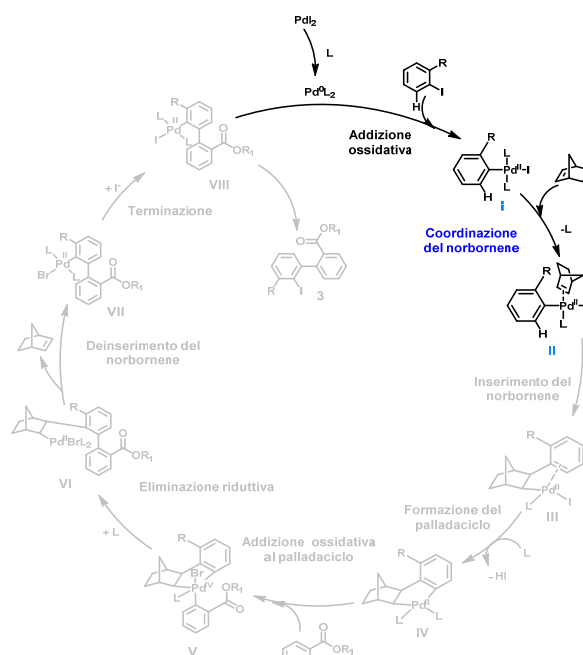
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



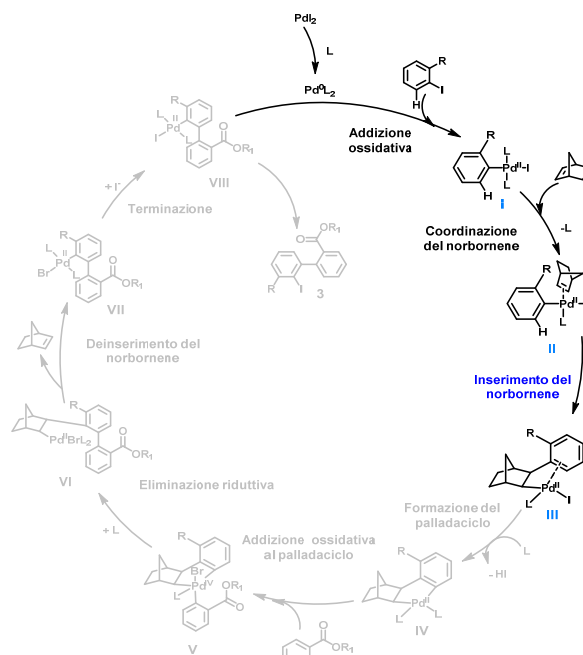
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



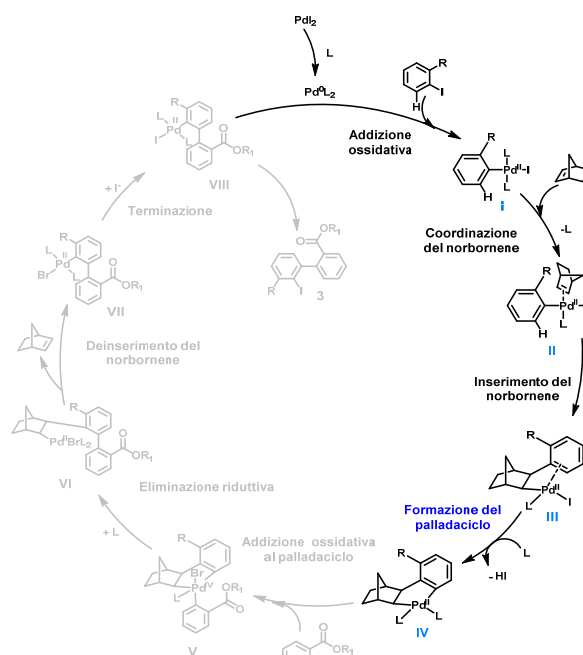
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



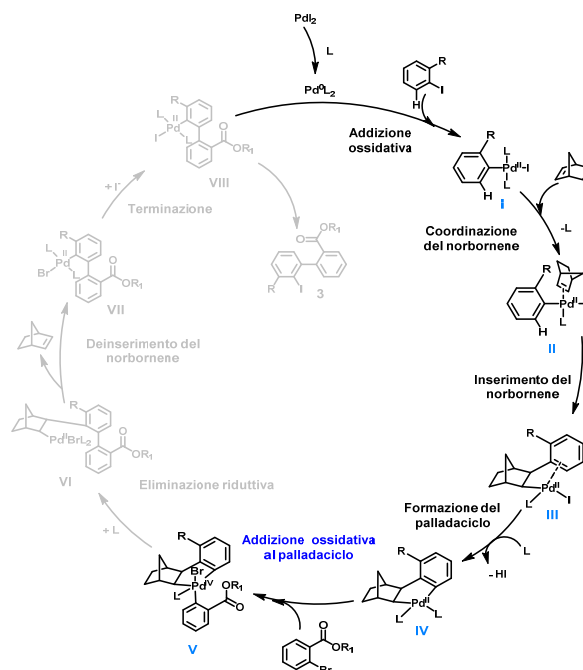
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



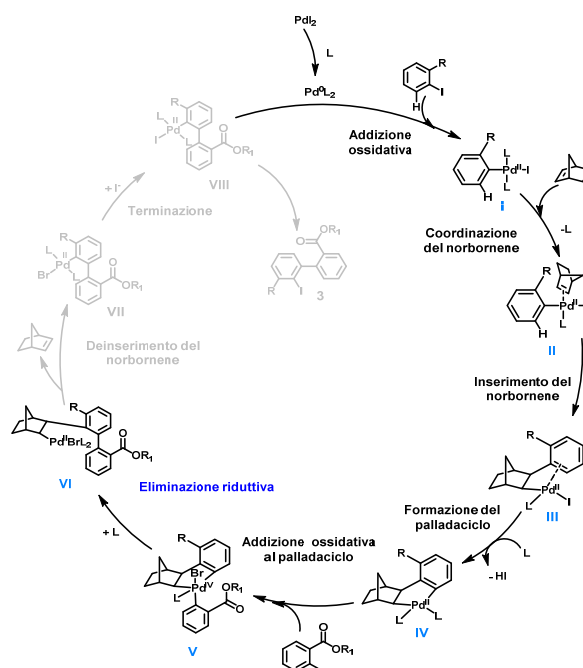
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



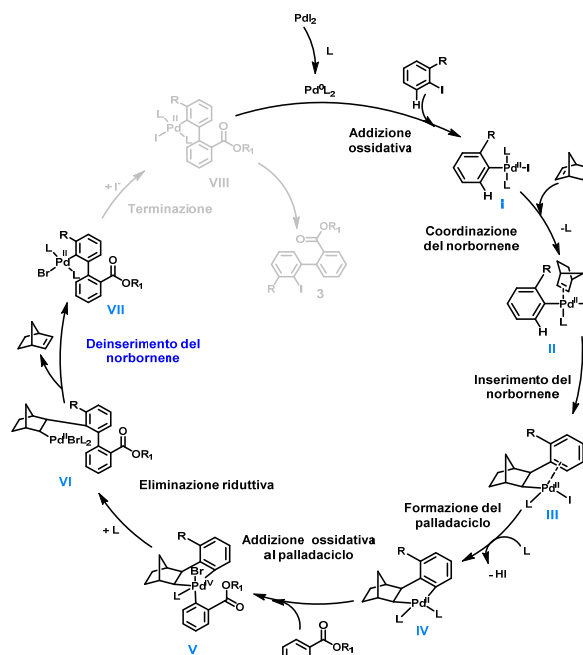
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



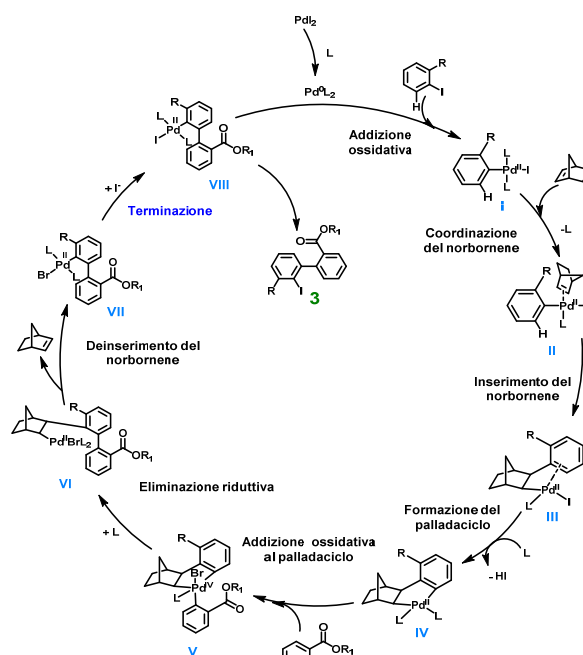
CICLO CATALITICO PROPOSTO

5

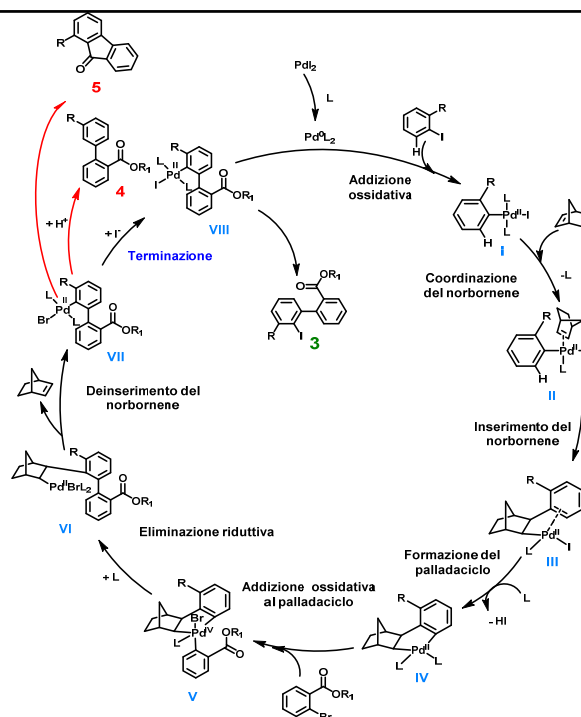


CICLO CATALITICO PROPOSTO

5



CICLO CATALITICO PROPOSTO



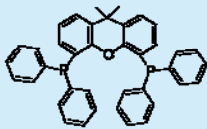
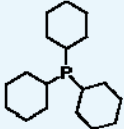
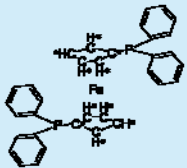
SCREENING DEI LEGANTI

6

REAZIONE	FOSFINA	STRUTTURA	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	XPhos		-	-	-
II	BINAP		24	10	13
III	Tris (o-tolyl) phosphine		-	-	-

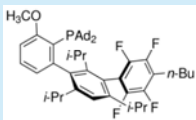
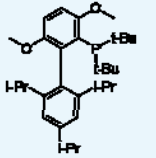
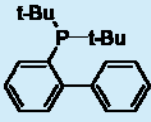
SCREENING DEI LEGANTI

7

REAZIONE	FOSFINA	STRUTTURA	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
IV	XantPhos		-	-	-
V	Tricicloesilfosfina		-	-	-
VI	DPPF		-	-	-

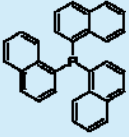
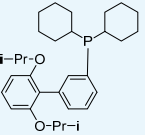
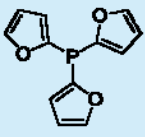
SCREENING DEI LEGANTI

8

REAZIONE	FOSFINA	STRUTTURA	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
VII	ALPhos		-	-	-
VIII	TbuBrettPhos		-	-	-
IX	JohnPhos		-	-	-

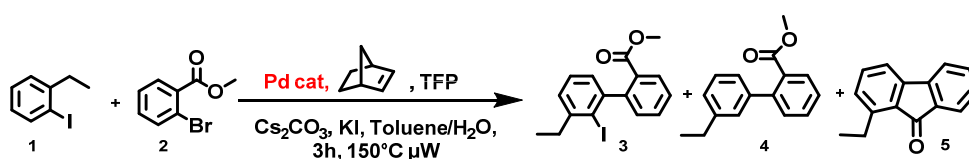
SCREENING DEI LEGANTI

9

REAZIONE	FOSFINA	STRUTTURA	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
X	tri(naphthalen-1-yl)phosphine		-	-	-
XI	RuPhos		-	-	-
XII	TFP		14	2	2

SCELTA DEL CATALIZZATORE

10



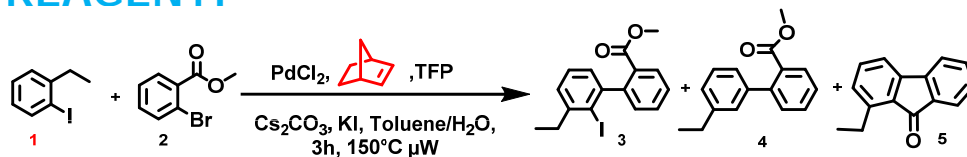
REAZIONE	CATALIZZATORE	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	PdI ₂	14	2	2
II	PdCl ₂	29	3	3

PdCl₂ (0.05 eq), TFP (0.15 eq), KI (0.75 eq), Cs₂CO₃ (2.25 eq), norbornene (0.5 eq), 2-etil-iodobenzene (1 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), Toluene (3 mL), H₂O (250 μL), t= 3 h, T= 150°C μW

Wu, F.; Wang, H.; Chen, W. Appl Organometal Chem. 2019, 33: e4775

PROVE SUI RAPPORTI MOLARI DEI REAGENTI

11

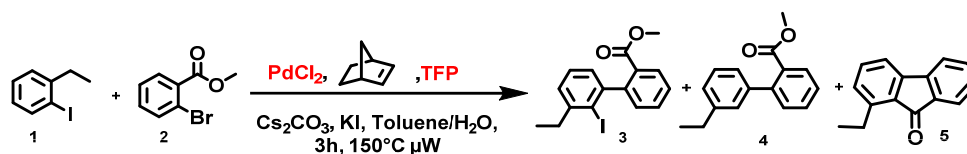


Reazione	Eq di 1	Eq di Norbornene	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	1	0.5	29	3	3
II	2	0.5	41	6	5
III	2	1	50	10	6
IV	2	2	-	-	-

PdCl_2 (0.1 eq), TFP (0.3 eq), Cs_2CO_3 (2.25 eq), norbornene (1 eq), 2-etil-iodobenzene (2 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), Toluene (3 mL), H_2O (250 μL), $t=3\text{ h}$, $T=150^\circ\text{C}$ μW

EQUIVALENTI DI PdCl_2 E DI TFP:

12

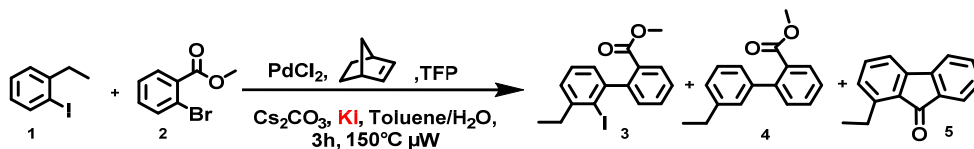


Reazione	CATALIZZATORE	FOSFINA	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	PdCl_2 (0.05 eq)	TFP (0.15 eq)	50	10	6
II	PdCl_2 (0.1 eq)	TFP (0.35 eq)	55	10	7

PdCl_2 (0.1 eq), TFP (0.3 eq), Cs_2CO_3 (2.25 eq), norbornene (1 eq), 2-etil-iodobenzene (2 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), Toluene (3 mL), H_2O (250 μL), $t=3\text{ h}$, $T=150^\circ\text{C}$ μW

13

PROVE SUL RUOLO DEL KI

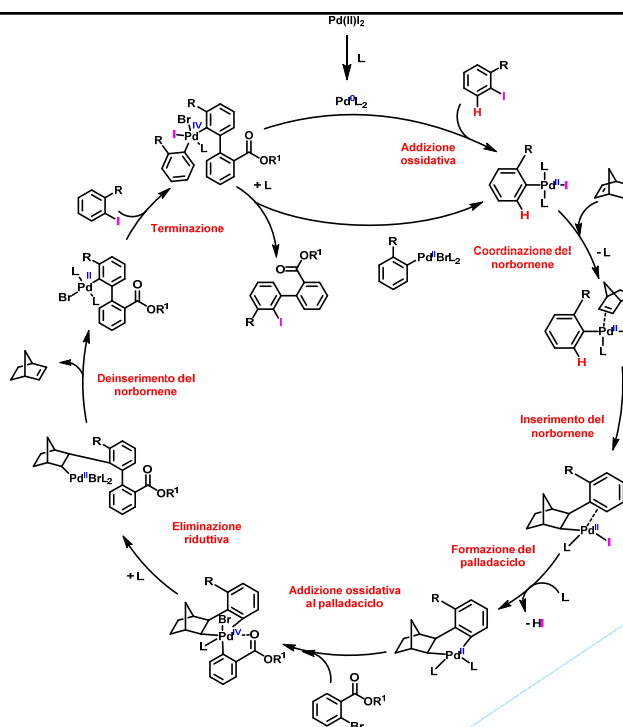


Reazione	KI	RESA DI 3 ISOLATA %	RESA DI 4 ISOLATA %	RESA DI 5 ISOLATA %
I	0.75	55	11	7
II	-	41	11	10

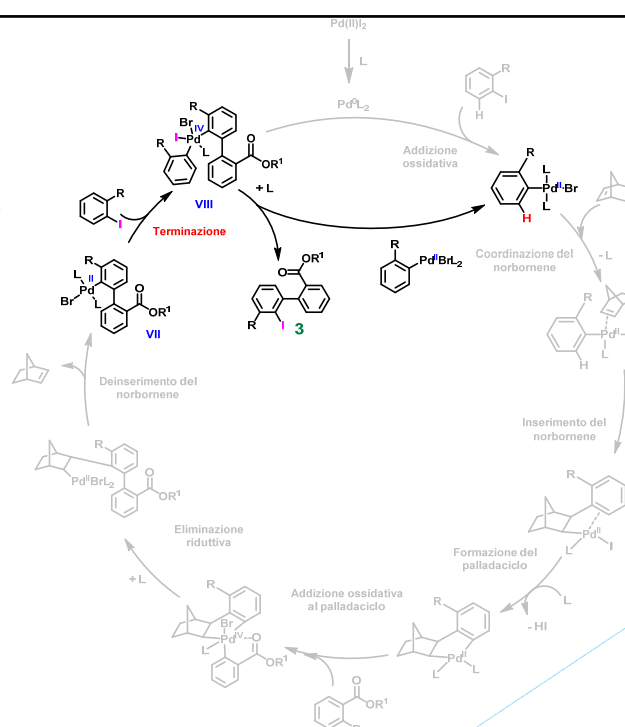
PdCl_2 (0.1 eq), TFP (0.3 eq), Cs_2CO_3 (2.25 eq), norbornene (1 eq), 2-etil-iodobenzene (2 eq), 2-bromobenzoato di metile (1 eq), Toluene (3 mL), H_2O (250 μL), $t = 3$ h, $T = 150^\circ\text{C}$ μW

14

CICLO CATALITICO: lo step finale



CICLO CATALITICO: lo step finale



14

DoE (design of experiment)

Parametri quantitativi variabili:

- ▶ Equivalenti di TFP: 0.2 - 0.4
- ▶ Quantità di toluene: 2 - 4.2 mL
- ▶ Equivalenti della base (Cs_2CO_3): 1.5 - 3
- ▶ Temperatura: 140 - 160 °C
- ▶ Tempo: 2 - 4 ore

Parametri quantitativi fissi:

- ▶ Equivalenti di PdCl_2 : 0.1
- ▶ Equivalenti di 2-iodo-etil benzene: 2
- ▶ Equivalenti di 2-bromobenzoato di metile: 1
- ▶ Equivalenti di norbornene: 1

15

DoE (design of experiment)

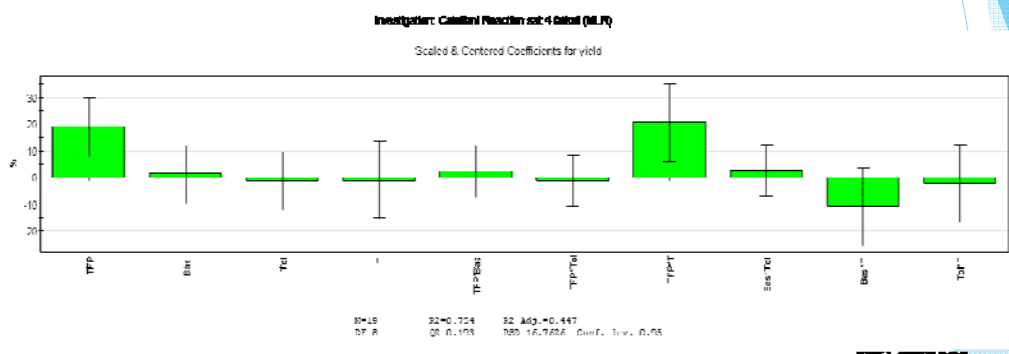
16

Entry	Ordine	TFP	Base	Toluene	T (°C)	t	Conversione LC-MS
N1	1	0.2	1.5	30	140	4	31%
N3	10	0.2	3	30	140	2	41%
N5	6	0.2	1.5	70	140	2	28%
N7	5	0.2	3	70	140	4	39%
N9	15	0.2	1.5	30	160	2	5%
N11	13	0.2	3	30	160	4	1%
N13	4	0.2	1.5	70	160	4	7%
N15	12	0.2	3	70	160	2	2%
N17	14	0.3	2.25	50	155	3	56%
N18	9	0.3	2.25	50	150	3	61%
N19	2	0.3	2.25	50	150	3	61%
N2	7	0.4	1.5	30	140	2	19%
N4	19	0.4	3	30	140	4	30%
N6	11	0.4	1.5	70	140	4	15%
N8	17	0.4	3	70	140	2	52%
N10	18	0.4	1.5	30	160	4	68%
N12	8	0.4	3	30	160	2	52%
N14	16	0.4	1.5	70	160	2	47%
N16	3	0.4	3	70	160	4	56%

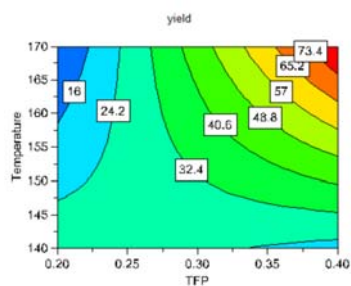
Punti centrali

DoE (design of experiment)

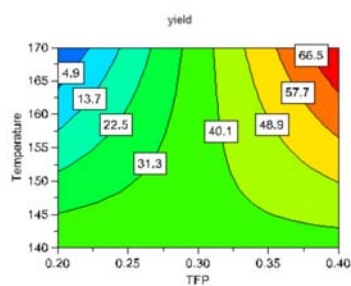
17



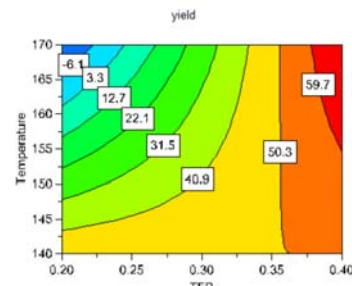
DoE (design of experiment)



Base 1.5 eq
Toluene 3 mL



Base 2.25 eq
Toluene 3 mL



Base 3.0 eq
Toluene 3 mL

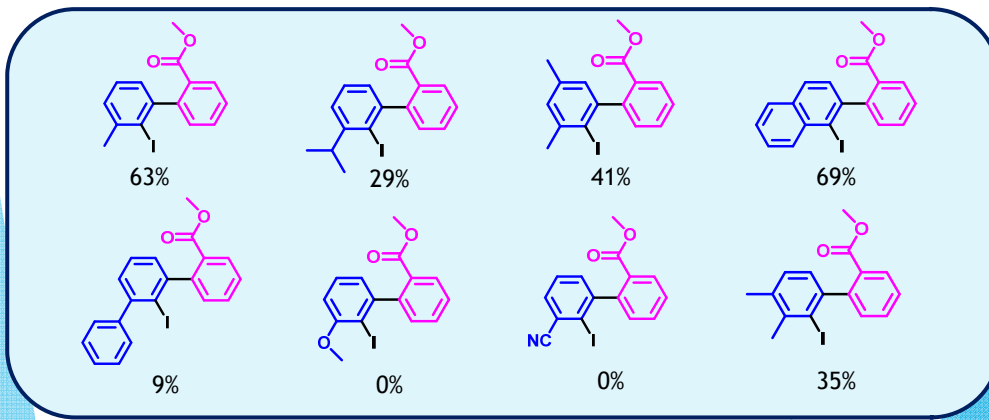
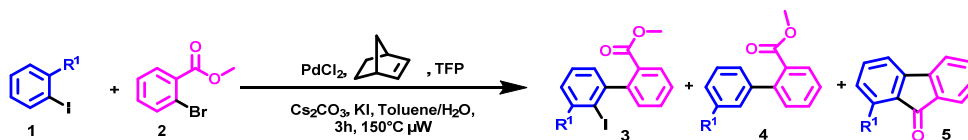
STUDIO DEL PROCESSO SU SCALA DEL GRAMMO



SCALA	CAT	FOSFINA	SOLVENTE	T (°C)	t (hr)	RESA DI 3 ISOLATA %
mg	PdCl ₂	TFP	Toluene/ acqua 3/0.25	150 (μW)	3	61
g	PdCl ₂	TFP	Toluene/ acqua 3/0.25	155	24	39

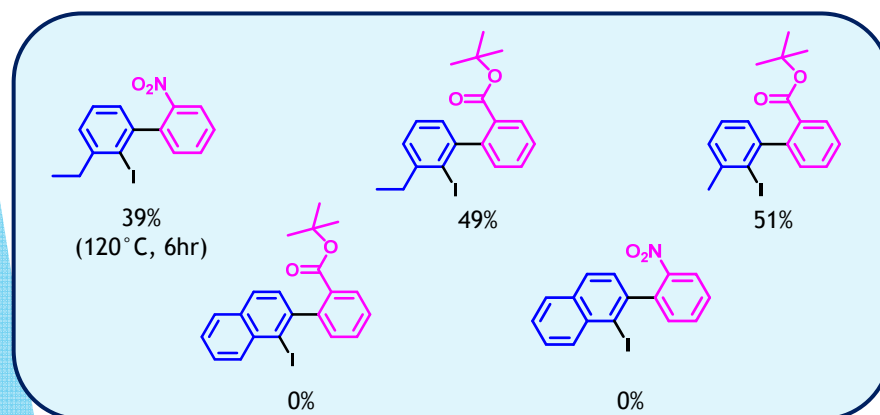
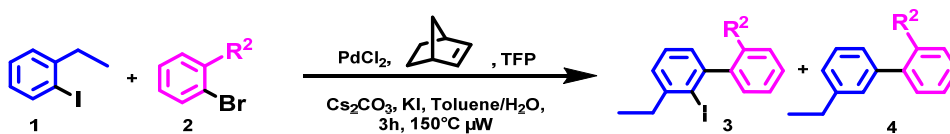
20

VARIAZIONE ARIL IODURO DI PARTENZA



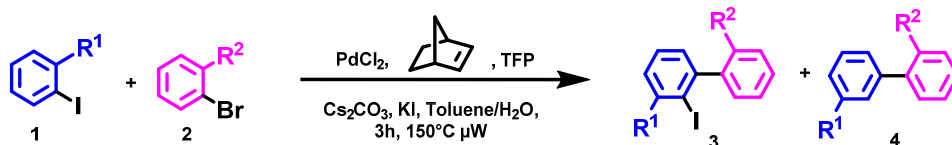
21

VARIAZIONE ARIL BROMURO DI PARTENZA



CONCLUSIONI

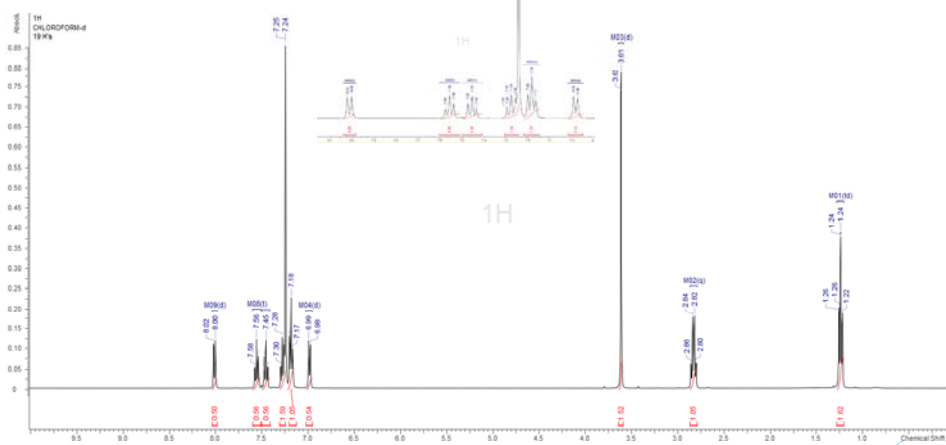
22



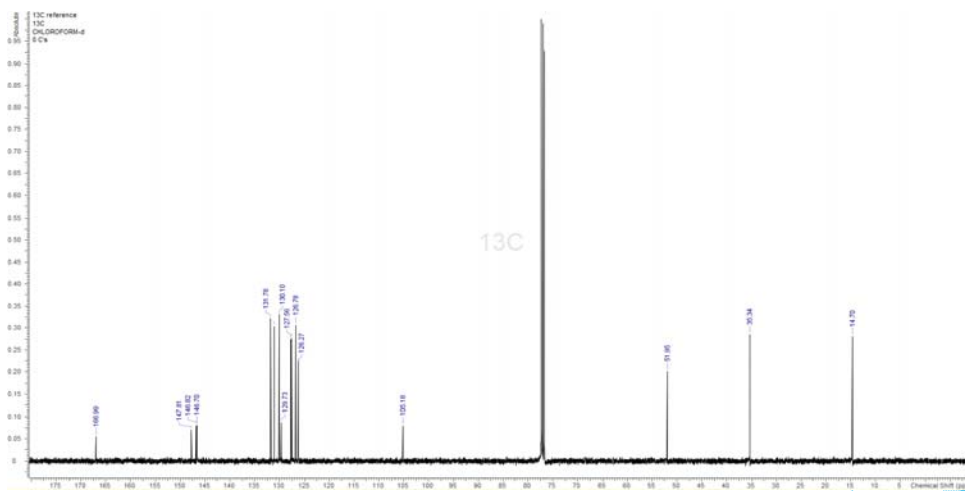
- ✓ Ottimizzazione del processo sopra descritto (circa 300 reazioni) il quale partendo da uno ioduro aromatico porta alla formazione di un ulteriore ioduro aromatico maggiormente funzionalizzato
- ✓ Riscaldamento omogeneo mediante l'uso delle microonde
- ✓ Utilizzo del DoE per l'ottimizzazione di processo
- ✓ Studio del processo su scala maggiore
- ✓ Discreta resa di reazione per diversi ioduri aromatici orto sostituiti

Back-up

36

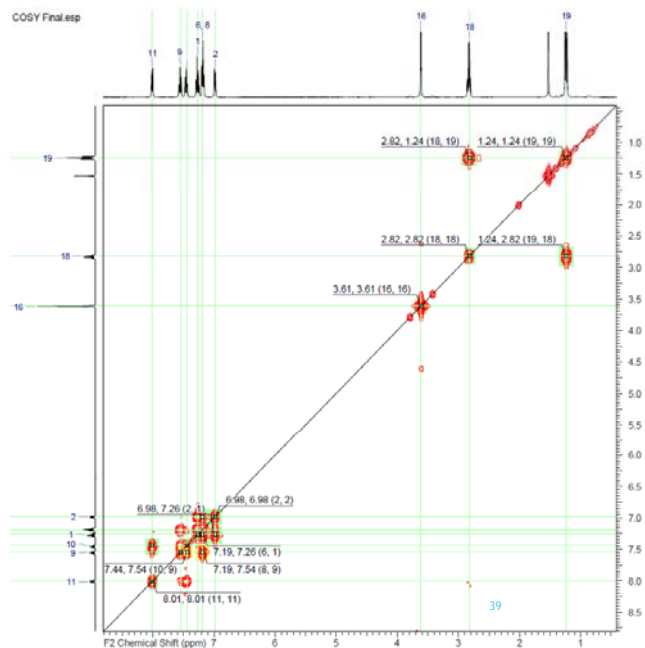
^1H NMR

37

 ^{13}C NMR

38

^1H NMR COSY

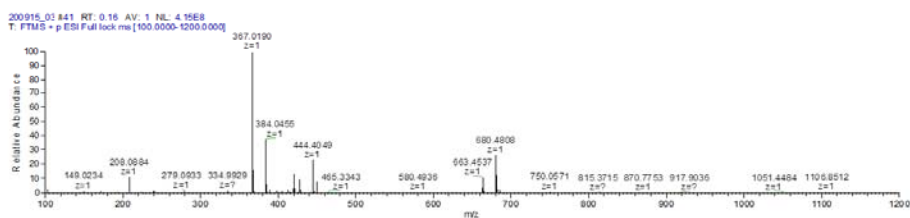


MASSA ESATTA

CRDD474-078-1, MW 366.20

Elemental composition search on mass 367.02

m/z	Theor. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
367.0190	367.0189	0.08	8.5	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{I}$ ←
	367.0189	0.34	3.5	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_{13}\text{N}_{10}$
	367.0197	-1.94	15.5	$\text{C}_{17}\text{H}_7\text{O}_8\text{N}_2$
	367.0178	3.10	26.5	$\text{C}_{29}\text{H}_3\text{O}$
	367.0170	5.38	16.5	$\text{C}_{13}\text{H}_3\text{O}_4\text{N}_6$



40

Chiesi

Analisi quantitativa LC-MS

- Soluzione madre 5mg/mL
- Due pesate indipendenti, ciascuna da 5 mg/mL (soluzione madre). Curve di calibrazione a 5 punti:
 1. 0,1 mg/mL → 20 μ L dalla soluzione madre da portare a volume (0,1 mg) +0,98 mL MeOH
 2. 0,25 mg/mL → 50 μ L dalla soluzione madre da portare a volume (0,25 mg) +0,95 mL MeOH
 3. 0,5 mg/mL → 100 μ L dalla soluzione madre da portare a volume (0,5 mg) +0,9 mL MeOH
 4. 1,0 mg/mL → 200 μ L dalla soluzione madre da portare a volume (1,0 mg) +0,8 mL MeOH → corrisponde al 100% di resa
 5. 1,2 mg/mL → 240 μ L dalla soluzione madre da portare a volume (1,2 mg) +0,76 mL MeOH
- Iniettato in LC-MS 1 μ L di ognuna delle soluzioni soprascritte, fatte correre per 10 minuti (metodo analitico che permette di avere il picco del prodotto separato e pulito)
- Effettuato le rette di calibrazione, sfruttando la media delle due pesate.
- Valutato il titolo del prodotto usato come standard esterno tramite NMR quantitativo