



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of carboxylic acid anhydrides from Alkenes

Ramakrishnan, A.

Citation

Ramakrishnan, A. (2023, December 19). *Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of carboxylic acid anhydrides from Alkenes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3674100>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3674100>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

In dit proefschrift wordt onderzoek naar de mogelijkheid en efficiëntie van een nieuw soort carbonyleringsreactie beschreven, waarbij carbonzuren als nucleofiel worden gebruikt met als uiteindelijke doel om adipinezuuranhydride te synthetiseren vanuit penteenzuren. In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht geschetst van palladium-gekatalyseerde hydrocarbonyleringsreacties van alkenen met verschillende nucleofielen zoals alcoholen, water, amines en thiolen, die resulteren in respectievelijk esters, carbonzuren, amides en thioesters als bruikbare, carbonyl-bevattende moleculen.

In dit hoofdstuk worden de opmerkelijke eigenschappen benadrukt van het veel gebruikte fosfineligand 1,2-bis(di-tert-butylfosfanylmethyl)benzeen (d^t bpx), dat voornamelijk veel toepassing vindt in hydroalkoxycarbonylering met alcoholen en water als nucleofielen om lineaire esters of carbonzuren te verkrijgen. d^t bpx wordt ook gebruikt in commerciële industriële processen zoals het Lucite Alpha proces voor de productie van methylmethacrylaat. De structurele eigenschappen van d^t bpx, met name de rigide structuur tussen de fosforatomen en de sterisch grote groepen die aan de fosforatomen vastzitten, stelt men in staat om zelfs uit interne alkenen lineaire producten te verkrijgen. De veelzijdigheid van d^t bpx heeft ertoe geleid dat er verschillende modificaties ontwikkeld zijn die toepassing vinden in bijvoorbeeld de selectieve synthese van adipinezuur uit 1,3-butadieen.

Voor de vorming van amides of thioesters zijn amines, ammonia of thiolen nodig als nucleofiel. Het gebruik van dit soort nucleofielen is echter niet triviaal. Er kunnen problemen ontstaan door de basiciteit van amines (wat de vorming van de benodigde palladium-hydrideintermediair verhindert) of door de sterke binding van thiolen aan metaalionen (katalysatorvergiftiging).

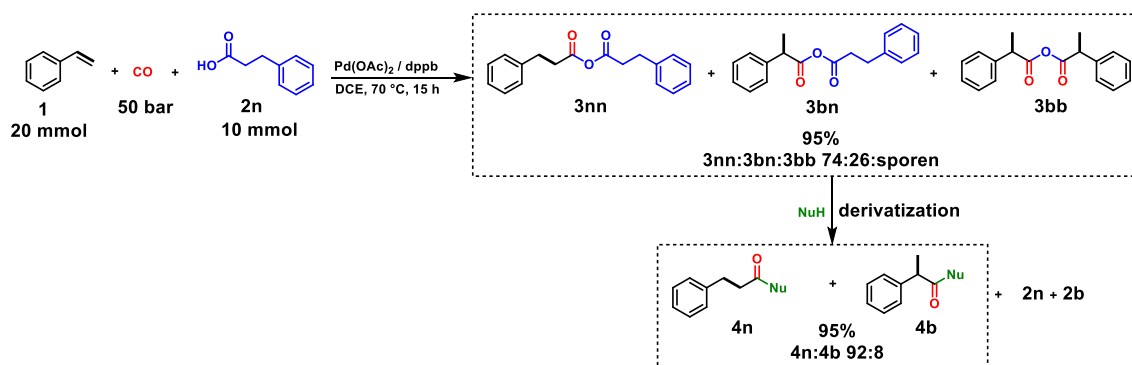
Hydrocarbonyleringsreacties van alkenen met mierenzuur of oxaalzuur zijn ook gerapporteerd. Het zuur fungeert in dit geval als nucleofiel voor het acyl-palladiumintermediair, wat resulteert in zeer labiele formaat- of oxalaat-gebaseerde zuuranhydrides. Deze ontleden naar het carbonzuur met gelijktijdige vorming van CO voor mierenzuur en CO plus CO₂ voor oxaalzuur.

Carbonzuren (of carboxylaten) worden beschouwd als zwakke nucleofielen vergeleken met alkoxides en water. Door deze verminderde nucleofiliciteit is hun reactie met het acyl-palladiumintermediair een uitdaging. Er is slechts een handvol publicaties die het gebruik van carbonzuren voor de synthese van zuuranhydrides rapporteren en het aantal verschillende substraten dat gebruikt is voor deze reactie is beperkt. Over het algemeen is de opbrengst van

de zuuranhydrides laag, met als uitzondering de vorming van propionzuuranhydride uit etheen en propionzuur. Dus, met als doel de hiervoor genoemde uitdagingen op te lossen en een synthetische methode te bewerkstelligen, wordt in dit proefschrift een studie gepresenteerd naar de carbonyleringsreactie met carbonzuren als nucleofiel (hydroacyloxycarbonylering) om zuuranhydrides te verkrijgen.

Een gemakkelijke en efficiënte katalytische methode om carbonzuuranhydrides te synthetiseren is gerapporteerd in **Hoofdstuk 2**. Er is aangetoond dat de vorming van zuuranhydrides bij temperaturen lager dan 85 °C mogelijk is met een katalytisch systeem van Pd(OAc)₂/dppb (dppb = 1,4-bis(difenylofosfanyl)butaan), waarbij styreen (**1**) en 3-fenylpropionzuur (**2n**) als modelsubstraat gebruikt zijn. De optimale temperatuur voor deze reactie is 70 °C met 1,2-dichloorethaan (DCE) als oplosmiddel en een druk van 50 bar CO; dit gaf de gewenste zuuranhydrides (**3**) in een opbrengst van ~65% gebruikmakend van een 1:1 molverhouding van de substraten. Temperaturen hoger dan 85 °C resulteerden in een substantieel verlies in de massabalans veroorzaakt door polymerisatie van **1**.

Pogingen om een hogere opbrengst te verkrijgen door de hoeveelheid katalysator te verhogen of door gebruik van sterke zuren als additieven waren niet succesvol. De berekende Gibbs vrije energie ($\Delta G_{\text{gasfase}}$) van de reactie gaf de indicatie dat de reactie licht endergonisch zou zijn, wat we wijten aan limiteringen van de gebruikte computationele methode. De uitkomst suggereert echter dat de reactie waarschijnlijk een evenwicht is. In lijn hiermee is de vondst dat een hogere opbrengst behaald kan worden wanneer een hogere CO druk gebruikt wordt met een 1:1 molverhouding van de substraten, of wanneer de molverhouding van de substraten aangepast wordt op een specifieke CO druk. Bovendien is de vorming van styreen gedetecteerd wanneer zuuranhydride **3** werd onderworpen aan de katalytische condities, hetgeen de reversibiliteit van de reactie bevestigt. Een totale opbrengst van zuuranhydride **3** van 95% werd verkregen wanneer een 2:1 ratio van **1:2n** gebruikt werd (met 50 of 65 bar CO druk; Schema 1).



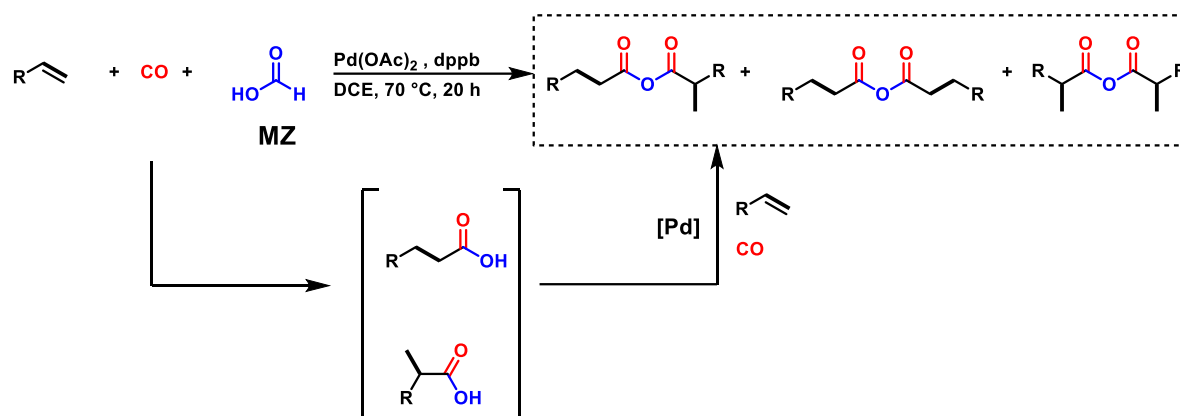
Schema 1. Palladium-gekatalyseerde synthese van zuuranhydrides vanuit alkenen en carbonzuren.

NMR-analyse van het reactiemengsel toonde de aanwezigheid aan van het lineaire-lineaire symmetrische (**3nn**) en vertakte-lineaire gemengde zuuranhydride (**3bn**) in een ratio van 74:26, met sporen van het vertakte-vertakte symmetrische zuuranhydride (**3bb**). Derivatisering van het katalytische reactiemengsel met pyrrolidine resulteerde in 95% amide **4** (92:8 **4n:4b**), doordat de derivatiseringsreactie bij voorkeur plaatsvindt op de lineaire acylgroep van **3bn**. Verschillende liganden zijn getest in de geoptimaliseerde katalytische reactiecondities om uit te zoeken welke eigenschappen van belang zijn voor een optimale conversie en regioselectiviteit. Het gebruik van het elektronenrijke ligand d^tbpx leverde helaas geen enkel product op. De reactiesnelheid leek het hoogst wanneer fenyl-gesubstitueerde liganden gebruikt werden; het gebruik van dppb resulteerde in de hoogste conversie en een lineariteit van ~80%. Het gebruik van de meer rigide xyleen-gebrugde ligand resulteerde in de hoogste selectiviteit voor de lineaire producten maar gaf helaas ook lagere reactiesnelheden.

De geoptimaliseerde katalytische condities zijn toegepast op een grote verscheidenheid aan alkenen en carbonzuren wat resulteerde in zowel symmetrische als gemengde zuuranhydrides in matige tot goede opbrengsten. De toepasbaarheid van de nieuwe katalytische reactie is gedemonstreerd met de synthese van een primair amide en thioester door middel van een *one-pot*-derivatiseringsreactie van anhydride **3** met respectievelijk ammonia en fenylmethaanthiol. Zoals in Hoofdstuk 1 al beschreven is het uitdagend om primaire amides of thioesters te verkrijgen door middel van een directe hydrocarbonyleringreactie.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van ons onderzoek naar de synthese van carbonzuuranhydrides uit alkenen door middel van *in situ* vorming van het bijbehorende C_{n+1} carbonzuur door het gebruik van mierenzuur (MZ, Schema 2). Carbonylering van een alkeen in bijzijn van FA resulteert in de vorming van een labiel formaatanhydride dat ontleedt naar het gewenste carbonzuur. Dit nieuwgevormde carbonzuur reageert vervolgens als nucleofiel in een tweede carbonyleringsreactie met het alkeen, wat uiteindelijk een zuuranhydride geeft uit twee equivalenten alkeen en één equivalent MZ.

In een reactie van styreen **1** met een 2:1 ratio van **1**:MZ werd 70% zuuranhydride **3** verkregen, gebruikmakend van het katalytische systeem uit Hoofdstuk 2. NMR-analyse liet zien dat de samenstelling van de zuuranhydrides **3nn:3bn:3bb** ongeveer 60:35:5 was, wat duidt op een lineariteit van ~80% voor de carbonyleringsreactie. Het gebruik van verschillende liganden in het katalytische systeem gaf kleine verschillen in de regioselectiviteit van de reactie. De conversie verschilde echter significant, het gebruik van dppb resulteerde in de hoogste opbrengst **3** uit de serie liganden die geëvalueerd is.



Schema 2. Palladium-gekatalyseerde synthese van zuuranhydrides uit alkenen *via in situ* gegenereerde carboxzuren.

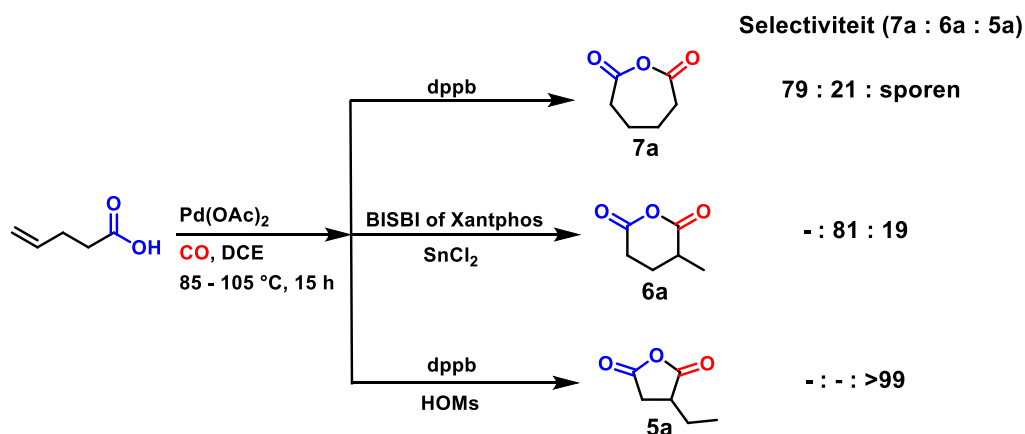
De katalytische procedure bleek toepasbaar op een grote verscheidenheid aan alkenen met verschillende functionele groepen, wat matige tot hoge opbrengsten van lineaire amides gaf na derivatisering. De toepasbaarheid van de methode is gedemonstreerd aan de hand van *one-pot*-derivatiseringsreacties van de reactiemengsels met verschillende nucleofielen wat een primair amide, een *bulky* thioester, een fenolische ester en daarnaast ook producten als ketonen na Suzuki-koppeling of Friedel-Craftsacyleringsreacties gaf.

In **Hoofdstuk 4** wordt een studie naar de synthese van cyclische zuuranhydrides uit pteenzuren (PEAs) beschreven. Cyclocarbonylering van PEA kan leiden tot de vorming van cyclische zuuranhydrides met een vijf-, zes- of zevenring (Schema 3, **5a**, **6a** of **7a**; het nummer correspondeert met de ringgrootte), afhankelijk van de regioselectiviteit van het katalytische systeem. Ongewenste intermoleculaire- en disproportioneringsreacties resulteren echter ook in de vorming van 4-penteenzuuranhydride (4-PEAn), adipinezuur en verschillende oligomeren. Een acceptabele massabalans met vrij goede opbrengsten van de gewenste cyclische producten is behaald door de reacties uit te voeren in relatief verdunde condities.

De producten **7a** en **6a** zijn verkregen in matige tot goede opbrengsten vanuit 4-PEA (4-penteenzuur) als substraat, gebruikmakend van palladium-gebaseerde katalytische systemen in afwezigheid van sterk zuur. Cyclische zuuranhydrides zijn verkregen in 73% opbrengst met een **7a:6a** selectiviteit van $\sim 80:20$ met $Pd(OAc)_2/dppb$ als het katalytische systeem. Wanneer 3-PEA (3-penteenzuur) gebruikt werd, resulteerde dit in de vorming van **6a** en **5a** in een 41:59 verhouding, wat erop duidt dat het katalytische systeem in afwezigheid van zuur niet de isomerisatie van de dubbele band katalyseert.

Het toevoegen van sterke zuren leidt inderdaad tot isomerisatie van 4-PEA naar interne alkenen met de vorming van de kleinere ringen **5a** of **6a** in relatieve hoeveelheden die correleren met

de sterkte van het gebruikte zuur; relatief zwakke zuren geven een hogere selectiviteit naar **6a**, anderzijds geven sterkere zuren relatief meer **5a**. Aangezien isomerisatie een voorwaarde is voor de vorming van **7a** uit een mengsel van PEA-isomeren, zijn er katalytische systemen nodig met *bulky* fosfineliganden in combinatie met zuuradditieven. Helaas gaven de liganden die getest zijn allen selectiviteit voor **6a** of **5a** in plaats van **7a**, aangezien katalytische systemen met de standaard liganden $d^t\text{bpx}$ en $py^t\text{bpx}$ met *tert*-butylgroepen een lage activiteit vertonen in deze reactie.



Schema 3. Carbonylering van 4-penteenzuur om cyclische zuuranhydrides te verkrijgen.

