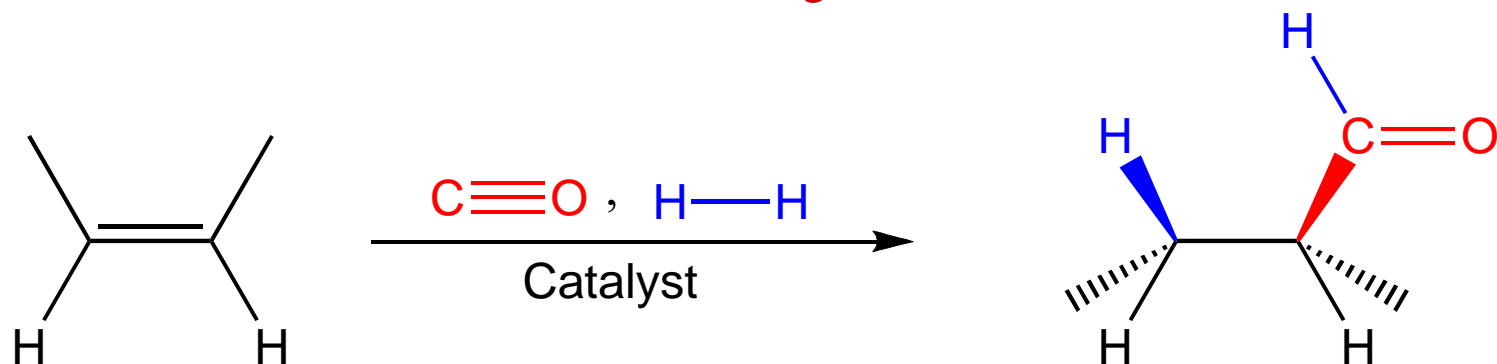


Le reazioni di *idroformilazione*



E' una reazione a **tre componenti**, in cui si ha la rottura di tre legami e la formazione di tre legami;

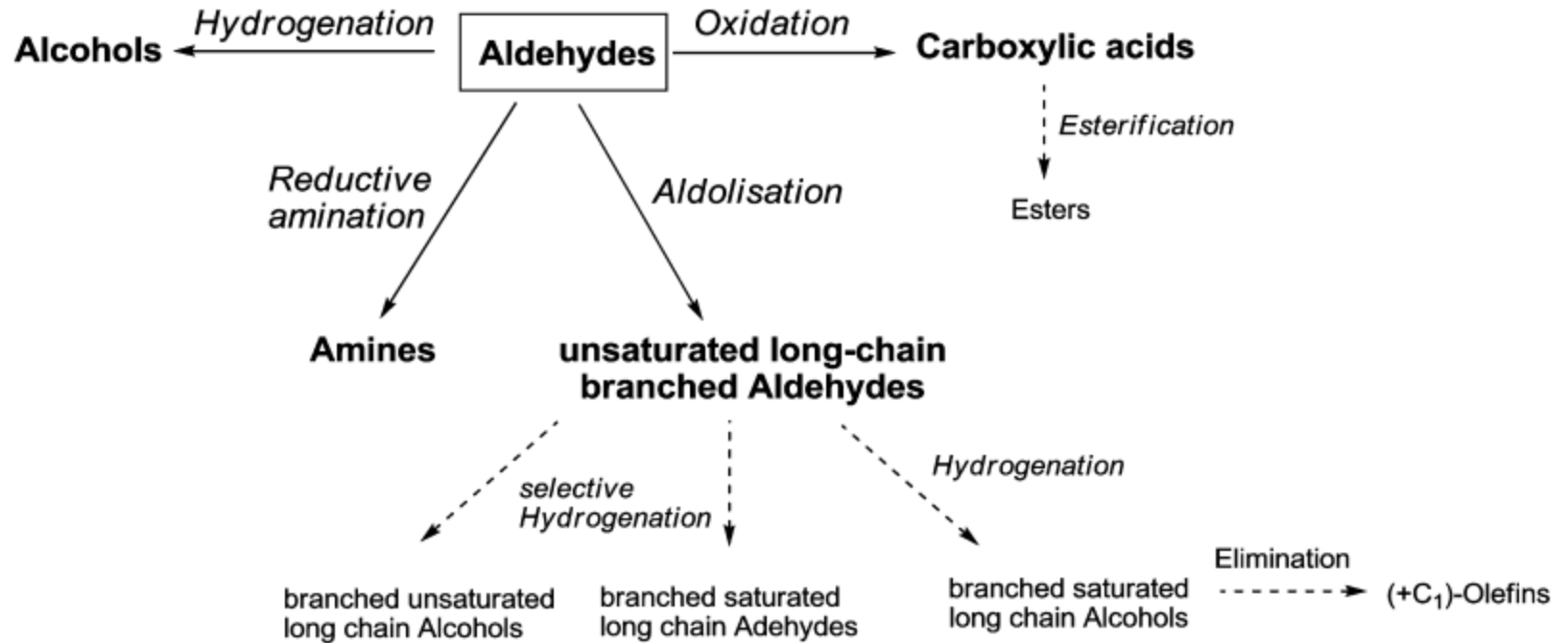
Consiste **nell'addizione di CO e H_2** ad un **doppio legame C-C**, passando quindi da un alchene ad un'aldeide con **un atomo di carbonio in più** rispetto all'alchene di partenza;

La miscela **CO/ H_2** viene detta **syngas** (o gas di sintesi);

Introdotta da Otto Roelen nel 1938 e nota come **Oxo-sintesi**, oggi è una delle principali reazioni di catalisi omogenea applicata industrialmente; nel 2008 la produzione mondiale di aldeidi era di **10.4 milioni di tonnellate**, in particolare di **butanale**.

I catalizzatori sono composti di coordinazione di **Co** o **Rh**.

I prodotti derivati dalle aldeidi



Idroformilazione vs.

Idrogenazione

Chimica di base

Chimica fine

Catalisi asimmetrica?

Catalisi asimmetrica

Evoluzione dei processi industriali di idroformilazione

1950's HCo(CO)_x catalysts; Oxo-alcohols

1960's Shell-catalyst; HCo(CO)_x + PPh₃

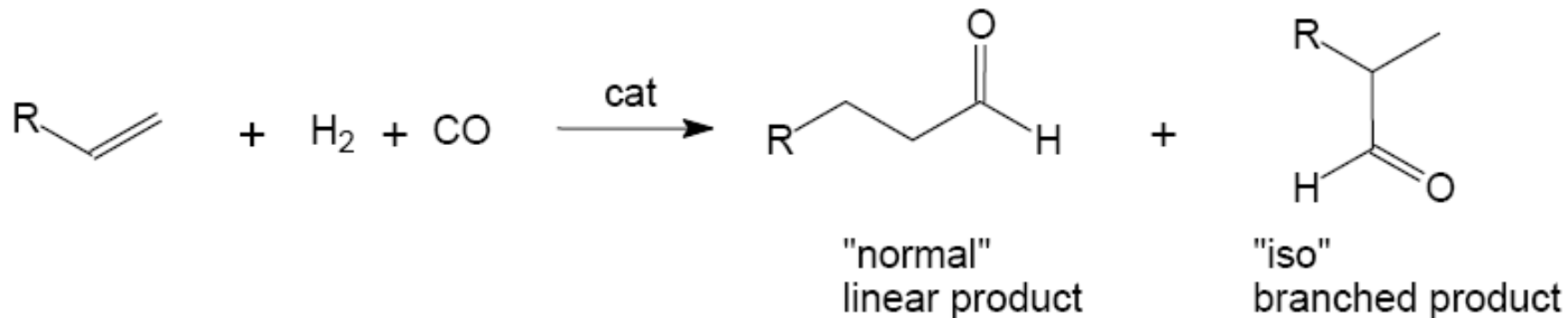
1970's Rh-catalysts; low pressure process

1980's Aqueous-biphasic hydroformylation

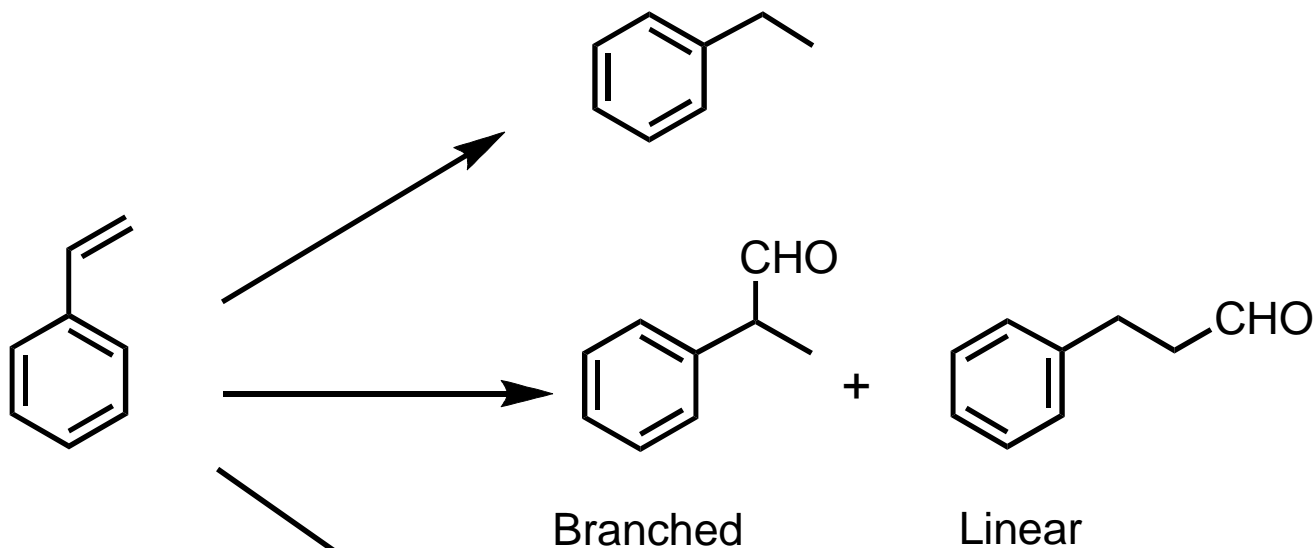
1990's Up to 99% linear aldehyde

2000's Asymmetric hydroformylation?

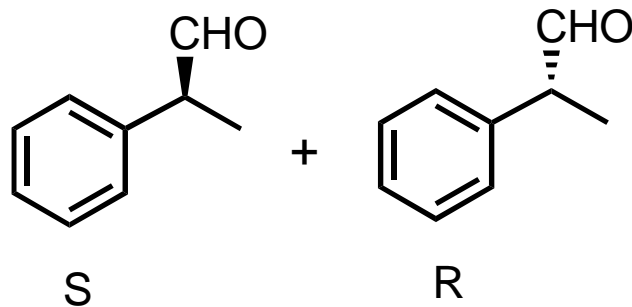
Selectivity in hydroformilation reactions



Chemoselectivity

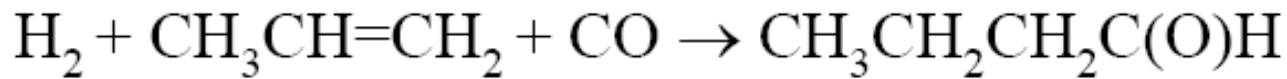


Regioselectivity



Stereoselectivity

La termodinamica nelle reazioni di idroformilazione



$$\Delta G \quad 63 \quad \quad \quad -138 \quad \quad \quad -117 \text{ (l)} = -42 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H \quad 21 \quad \quad \quad -109 \quad \quad \quad -238 \quad = -150 \text{ kJ.mol}^{-1}$$



$$\Delta G \quad 63 \quad \quad \quad -25 \quad \quad = -88 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H \quad 21 \quad \quad \quad -105 \quad \quad = -126 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

*Il sistema catalitico a base di **Cobalto***

Catalizzatore omogeneo: $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$

Condizioni di reazione: $T = 100 - 200 \text{ }^\circ\text{C}$

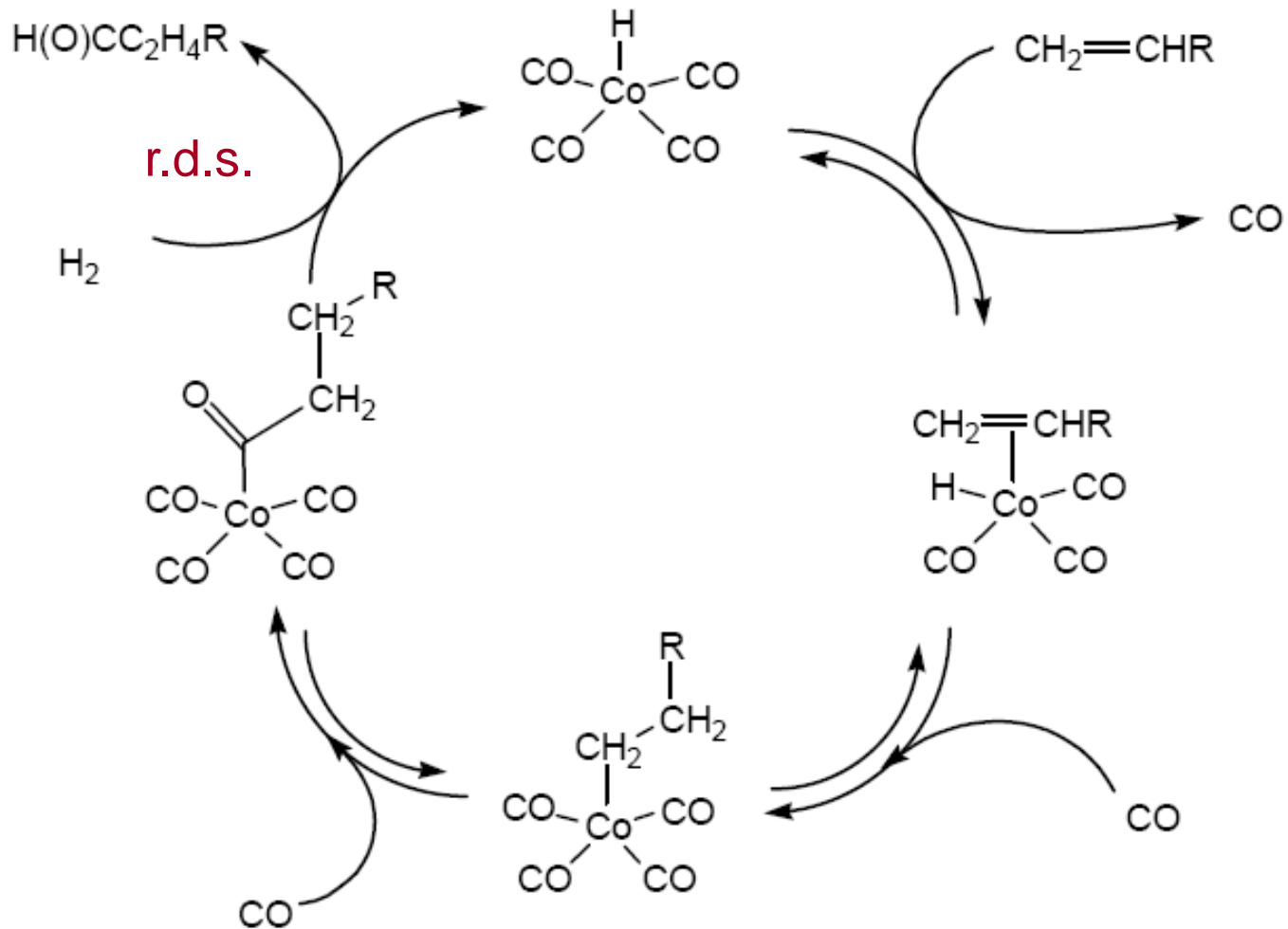
$P_{\text{tot}} = 200 - 300 \text{ atm}$

$$v = k [\text{Co}][\text{alchene}][\text{H}_2][\text{CO}]^{-1}$$

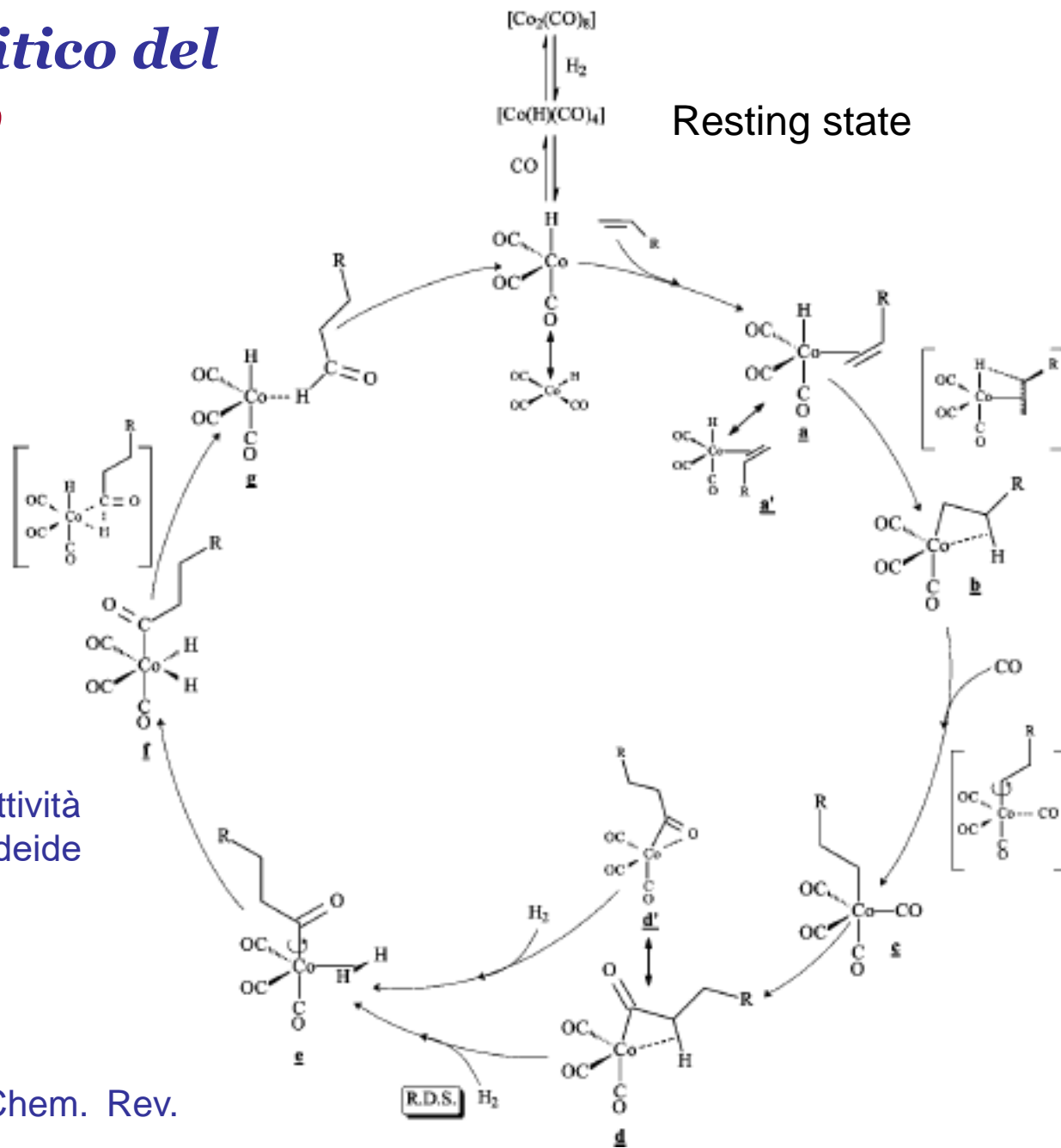
Importante è capire come si può massimizzare il rapporto normale/iso variando i leganti ancillari e agendo sui parametri cinetici della reazione.

L' $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ è un ottimo catalizzatore per le reazioni di isomerizzazione di alcheni interni ad alcheni terminali.

Il ciclo catalitico del 1953



Il ciclo catalitico del 2009



Si ha una selettività dell'81% nell'aldeide lineare.

F. Hebrard, P. Kalck Chem. Rev. 2009, 109, 4272.

Idroformilazione di alcheni superiori

L'[HCo(CO)₄] è il catalizzatore usato in impianto.

Osservazioni:

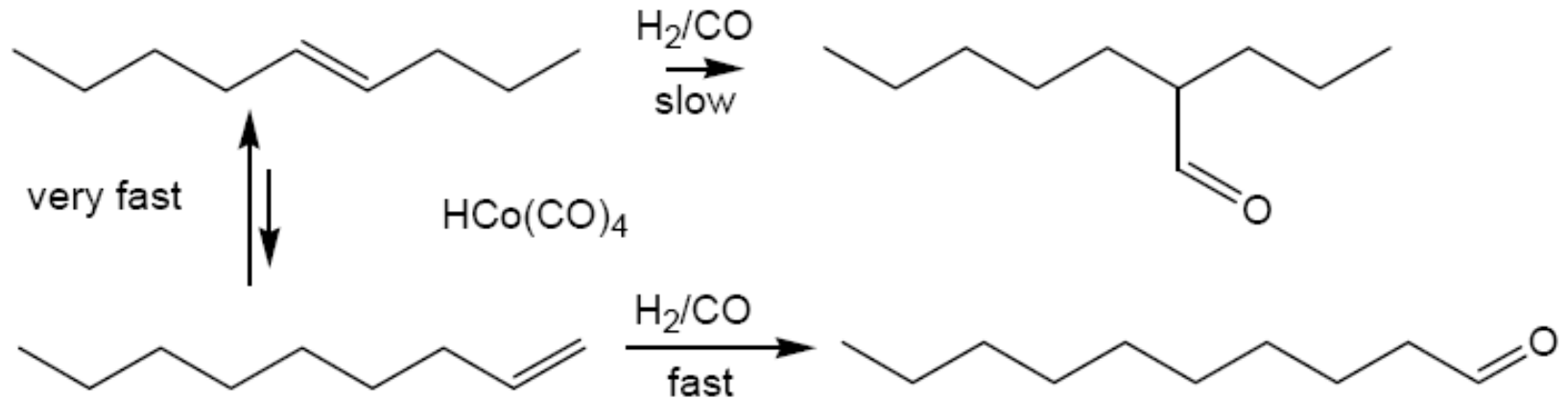
1. La miscela di alcheni superiori C₁₀₋₁₄ contiene essenzialmente **alcheni interni**;
2. Il prodotto desiderato è l'aldeide lineare (selettività: 60 – 80%).

Dati sperimentali:

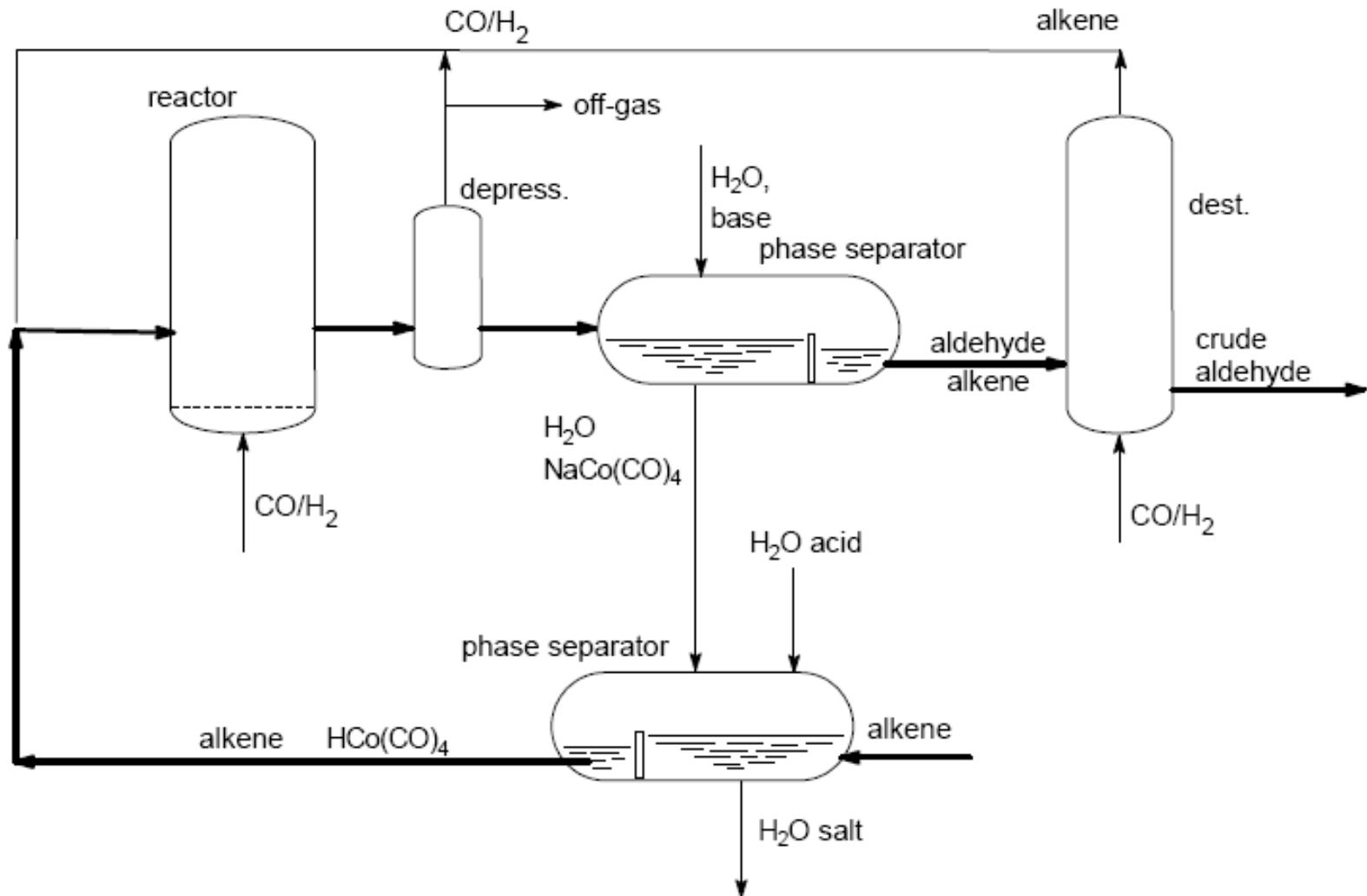
1. L'[HCo(CO)₄] è un ottimo **catalizzatore** per le reazioni di **isomerizzazione di alcheni interni ad alcheni terminali**;
2. L'[HCo(CO)₄] idroformila gli alcheni terminali con una velocità 1000 volte superiore che gli alcheni interni.

Idroformilazione di alcheni superiori

L' $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ è il catalizzatore usato in impianto.



L'impianto e il problema del riciclo del catalizzatore: il **processo Kuhlmann**



Il processo Shell

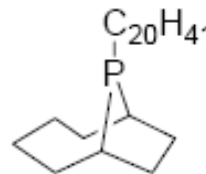
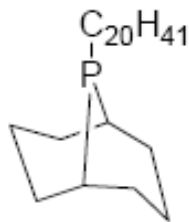
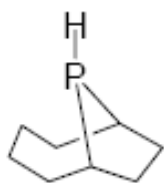
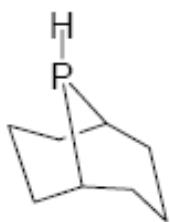
Introduzione di catalizzatori con fosfine: l' $[\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$.

Effetti dovuti all'uso delle monofosfine:

1. La reazione è un centinaio di volte più lenta
2. La selettività nell'aldeide lineare aumenta;
3. Il complesso carbonilico $[\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ è più stabile di $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$;
4. Il catalizzatore diventa anche attivo verso la reazione di idrogenazione.

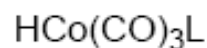
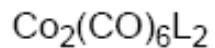
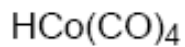
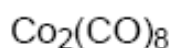
Cat. Prec.	P (bar)	T (°C)	Pr.	lin. (%)	att. Cat.	alcani (%)
$[\text{HCo}(\text{CO})_4]$	200 – 300	100 – 180	aldeidi	70	5 (145°C)	1
$[\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$	25 – 100	100 – 200	alcoli	90	1 (185°C)	15

Le monofosfine utilizzate

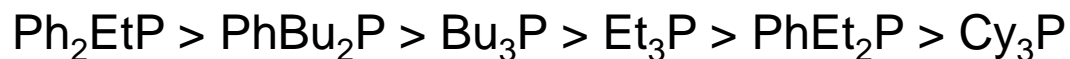


phobane mixture

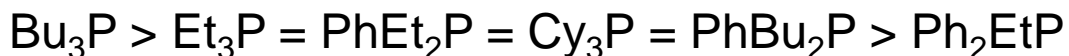
Alcuni complessi di cobalto



*Ordine di **attività** in funzione della fosfina:*



*Variazione del rapporto **lineare/ramificato** (5.5 – 3) in funzione della fosfina:*

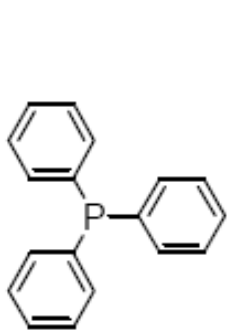


*Il sistema catalitico a base di **Rodio** **LPO** (Low Pressure Oxo process)*

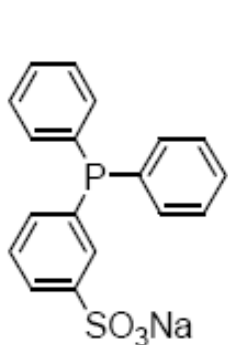
Caratteristiche generali:

1. Catalizzatori da **100 a 10000 volte più veloci** di quelli di Co;
2. Elevata attività catalitica nelle reazioni di isomerizzazione;
3. **Non** sono catalizzatori per le reazioni di **idrogenazione** delle aldeidi;
4. Il Rh è molto più **costoso** del Co.

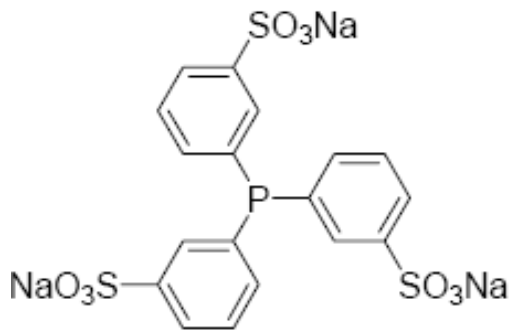
Le monofosfine utilizzate



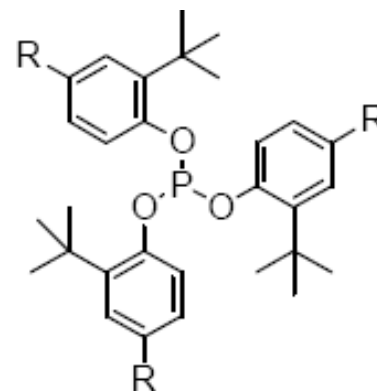
tpp



tppms

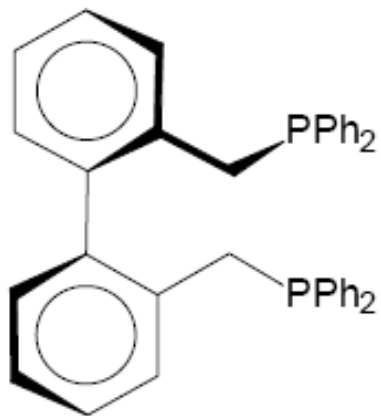


tppts

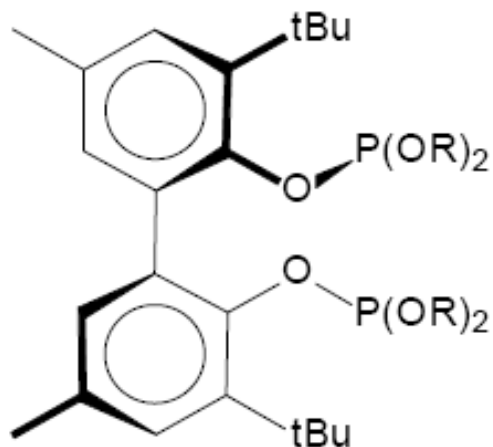


"bulky" phosphite

Le difosfine e i difosfiti

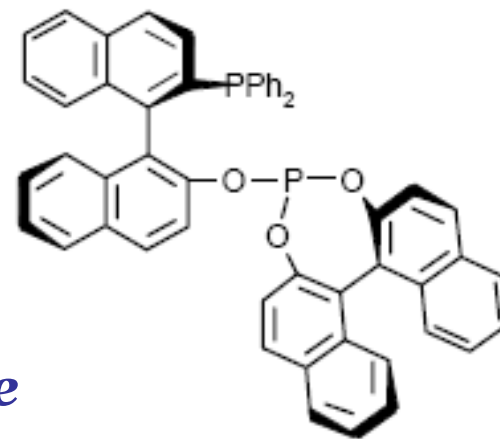


"BISBI"



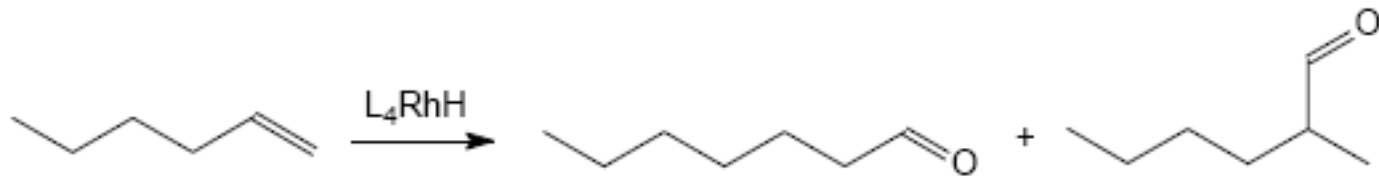
general formula of diphosphite

Union Carbide 1997

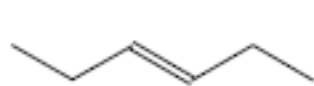


BINAPHOS:
fosfino-fosfito chirale

Alcuni esempi di idroformilazioni catalizzate da Rh: l'effetto della natura della fosfina

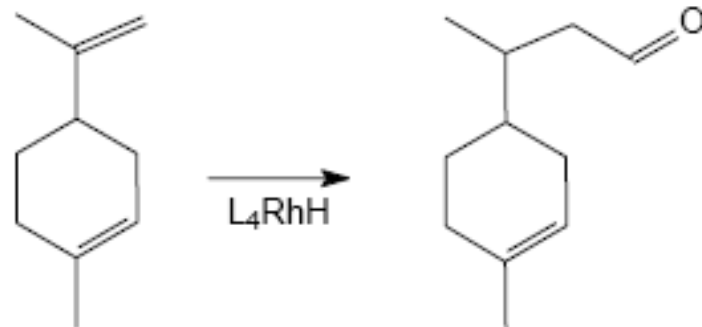


Linearity 40-96% depending on L



8% linear if L = $P(OEt)_3$

62% linear if L = $P(OCH_2CF_3)_3$



BASF, L = PPh_3

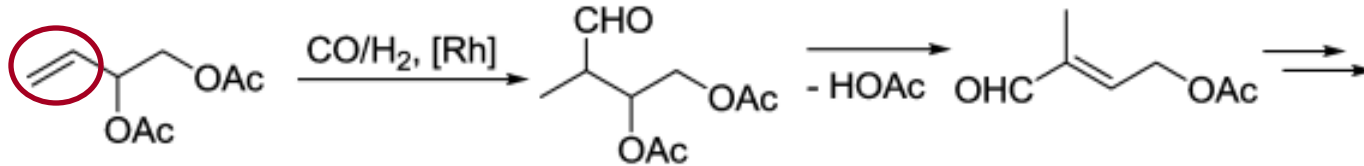
700 bar, 120 °C

L = bulky phosphite,

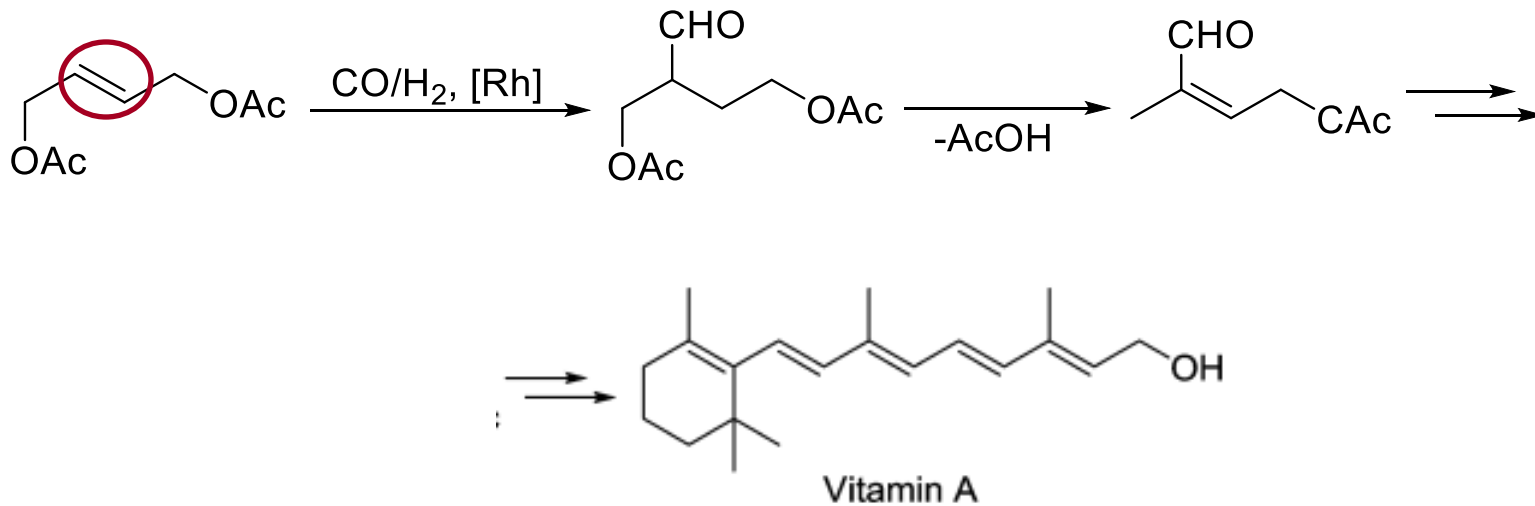
10 bar, 80 °C

La sintesi della *Vitamina A*

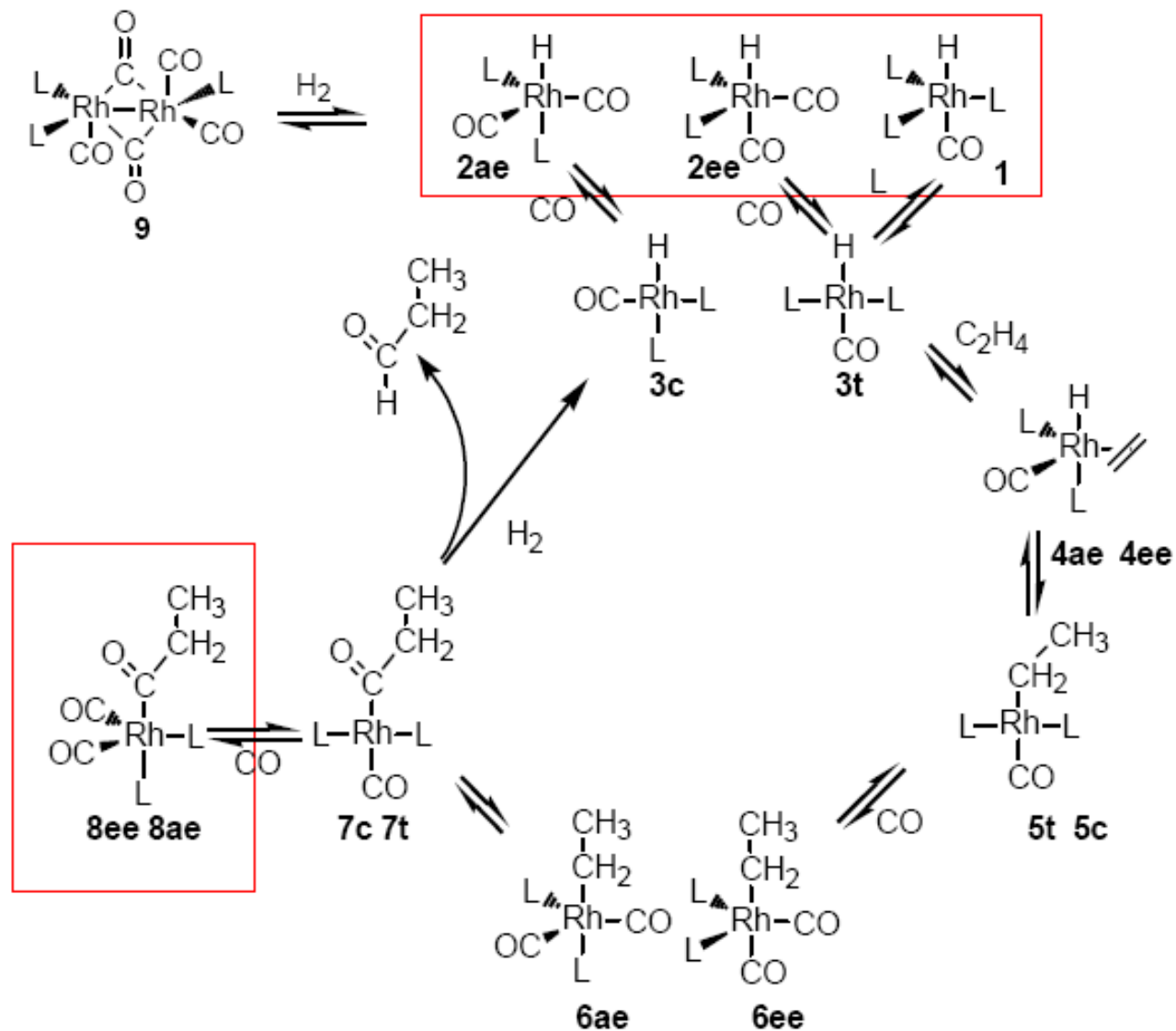
Il processo *BASF*



Il processo *Hoffmann-La Roche*



Il meccanismo proposto per il sistema *Rh/tpp*



Effetti elettronici e sterici

Variazioni delle proprietà steriche ed elettroniche dei leganti non partecipativi si riflettono significativamente sulla velocità e sulla selettività della reazione.

Problemi legati ai leganti monodendati:

- Numero elevato di specie presenti;
- Studi fatti su sistemi con $[\text{HRh}(\text{PPh}_3)_3\text{CO}]$ + altre fosfine;
- $[\text{HRh}(\text{PPh}_3)_3\text{CO}]$ è studiato in assenza di fosfina libera;
- Dipendenza di velocità e selettività dalle condizioni di reazione a parità di legante.

Effetti elettronici

Leganti con **sostituenti elettron-attrattori** aumentano la velocità di formazione e le concentrazioni all'equilibrio degli intermedi 3 e 7; rallentano le reazioni di addizione ossidativa;

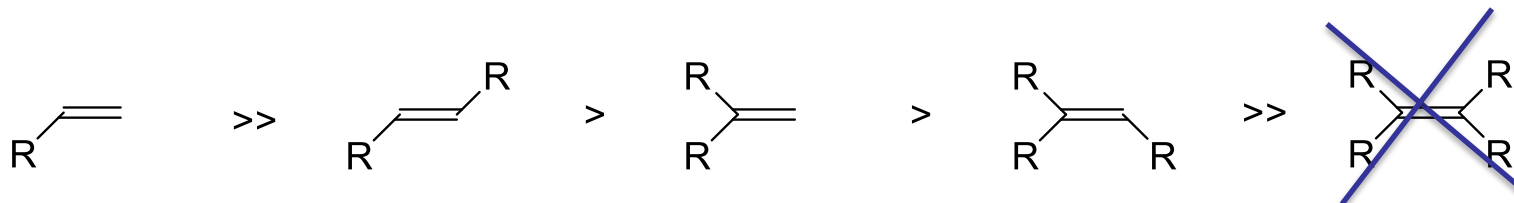
Fosfine **con maggiore basicità di Lewis** di tpp danno catalizzatori più lenti;

I fosfiti danno, nella maggior parte dei casi, **catalizzatori più veloci**.

Effetti sterici

Leganti **stericamente ingombrati** favoriscono la dissociazione del CO, questo è particolarmente vero per i fosfiti stericamente ingombrati.

Effetto dell'alchene



La legge cinetica

L'equazione di d'Oro $V = k [C_3H_6]^{0.6}[Rh]^1[H_2]^0[PPh_3]^{-0.7}[CO]^{-0.1}$

(conditions 90-110°C, 1-25 bar CO, 1-45 bar H₂, PPh₃/Rh ratio 300:1 to 7:1)

Il resting state:

- Alte concentrazioni di fosfina: il resting state è $[HRh(PPh_3)_3CO]$;
- Basse concentrazioni di fosfina: il resting state è $[HRh(PPh_3)_2(CO)_2]$.

Il rate determining step:

- Alte concentrazioni di fosfina: il resting state è $[HRh(PPh_3)_3CO]$ e il rds è la coordinazione e l'inserzione migratoria dell'alchene;
- Alte concentrazioni di CO e per i sistemi con i fosfiti: il resting state è l'intermedio acilico e il rds è la reazione con H₂. La legge cinetica diventa:

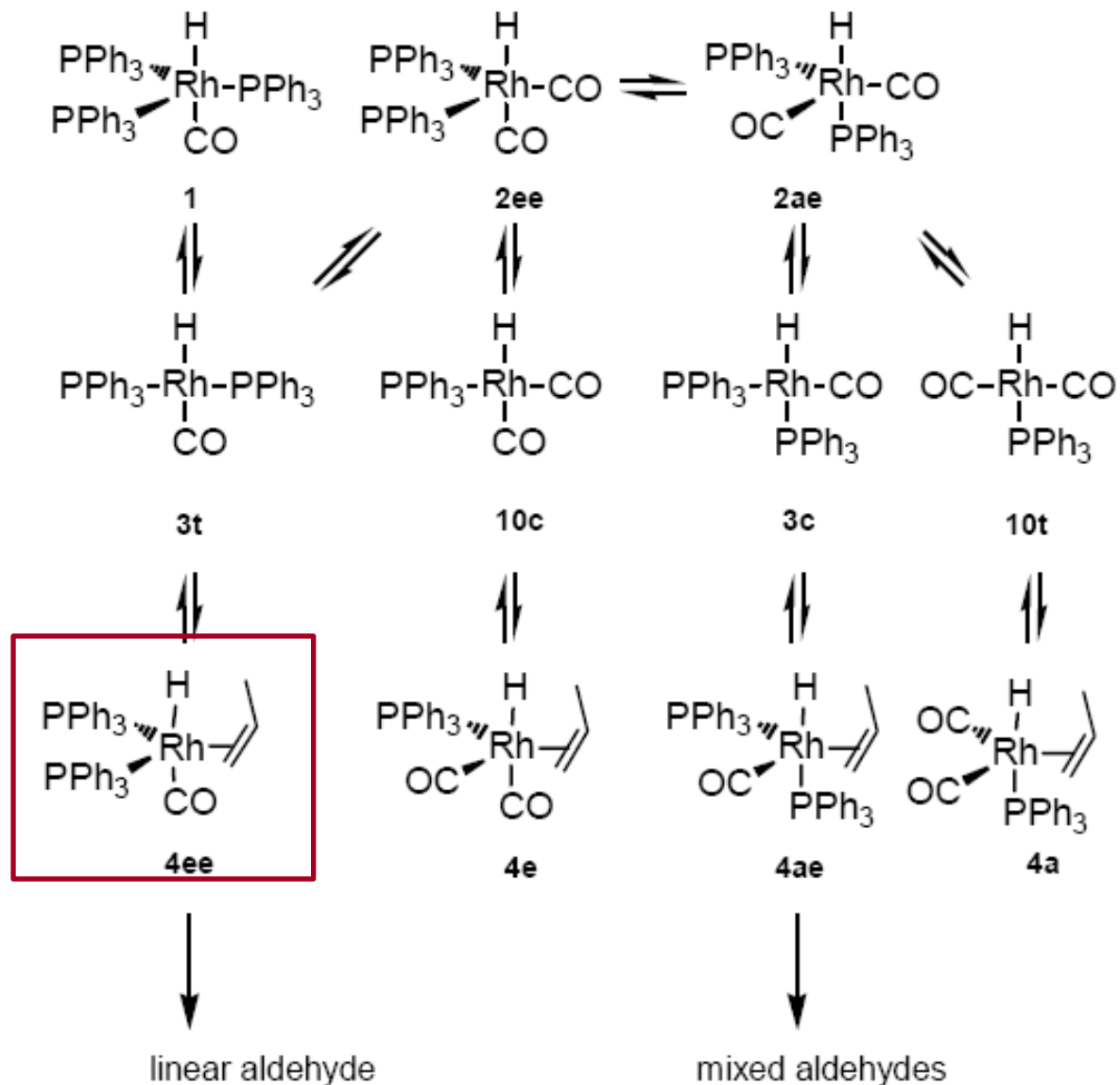
$$v = k C[H_2][Rh](D+[CO])^{-1}$$

C e D sono delle costanti

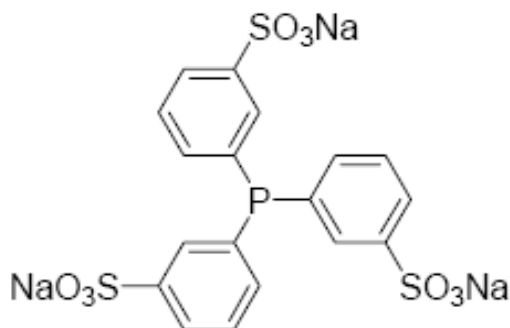
La regioselettività

Varia dal 70 al 96 % nell'aldeide lineare: i valori più alti si ottengono ad alte concentrazioni di tpp e basse concentrazioni di CO.

La regioselettività



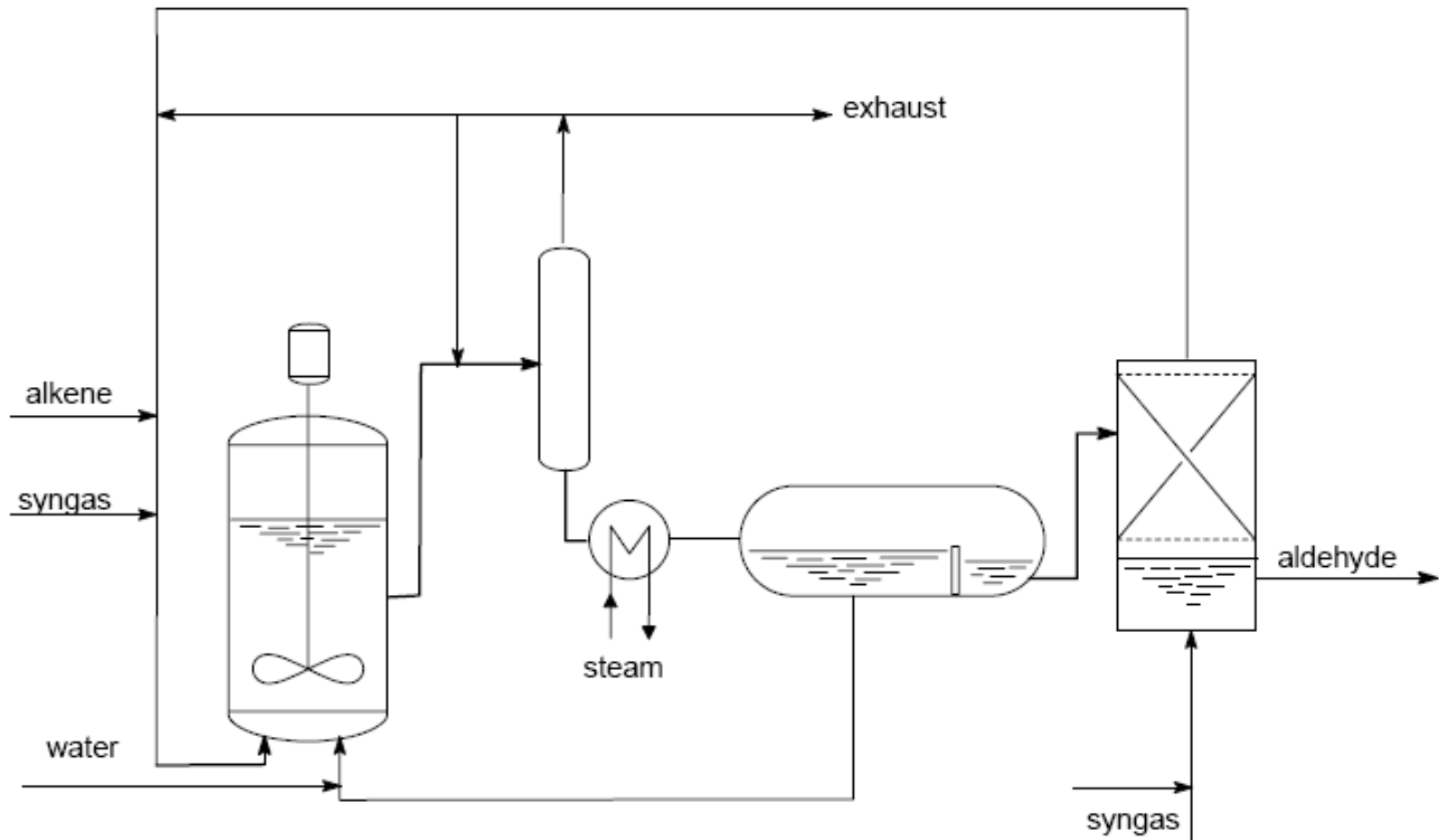
Il processo Ruhrchemie/Rhone-Poulenc



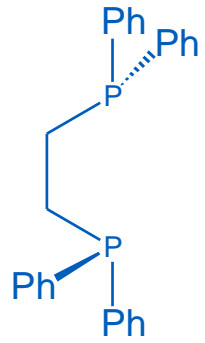
Solubilità:
1 kg di legante in
1 kg di acqua!

Ruhrchemie-Rhone Poulenc 1986
Propene and 1-butene
Same chemistry as tpp

Il processo Ruhrchemie/Rhone-Poulenc



Le difosfine

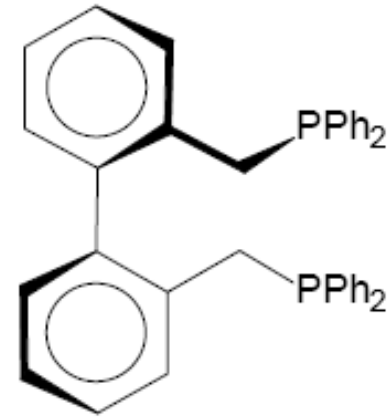


dppe



dppp

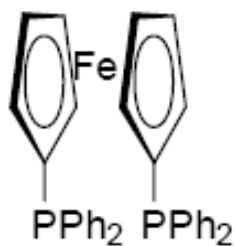
Bassi valori lineare/ramificato.



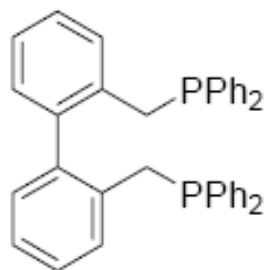
"BISBI"

Idroformilazione con difosfine

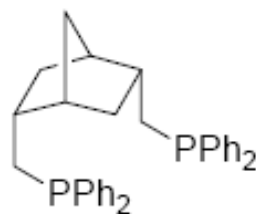
Ligand	Bite angle	Rate $\text{m.m}^{-1}.\text{h}^{-1}$	Ratio I:b
12	126	2550	2.6–4.3
BISBI, 11	113/120	3650	25
13	107	3200	4.4–12
DIOP [also 56]	102	3250	4.0–8.5
dppf [also 33]	99	3800	3.6–5
dppp	91	600	0.8–2.6
dppe	85		2.1
PPh_3^{a}		6000	2.4



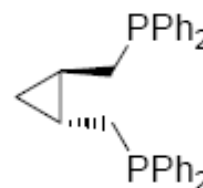
dppf



11

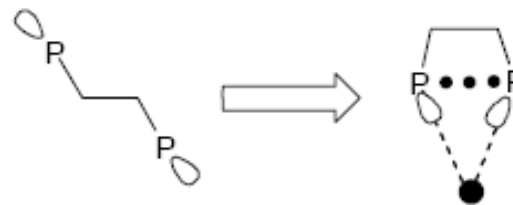
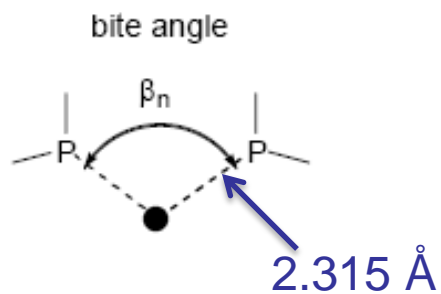
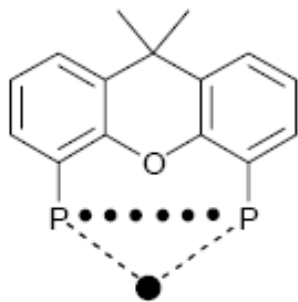


12

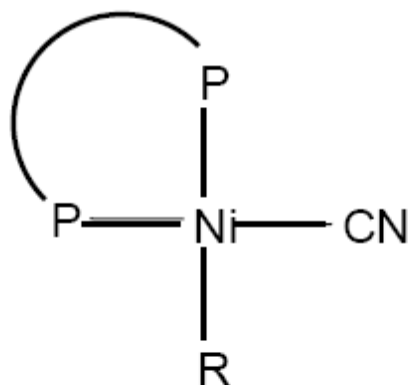


13

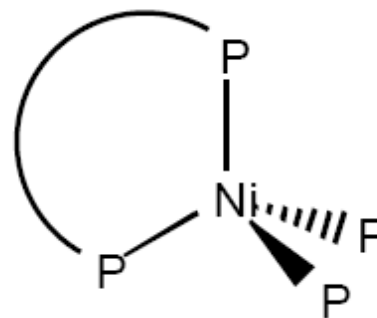
The bite angle



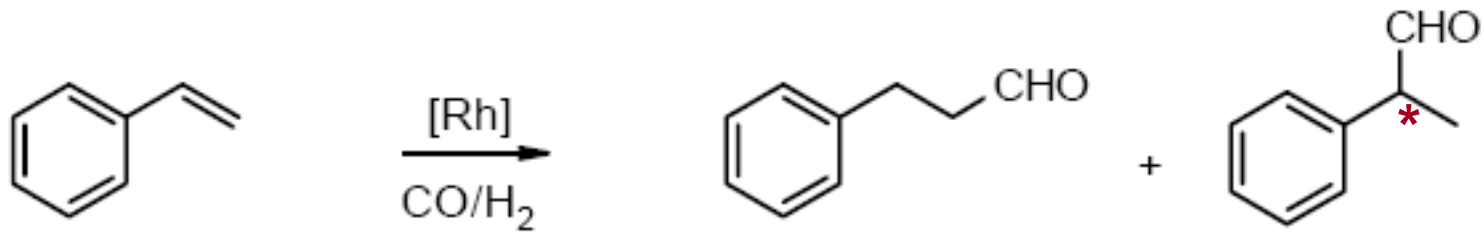
P-M-P=90°



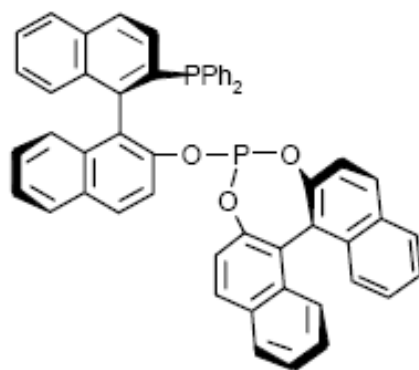
P-M-P=109°



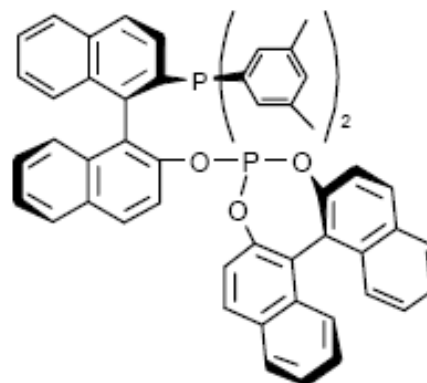
Idroformilazione *asimmetrica*



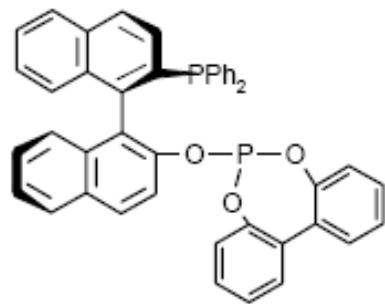
*I fosfino-
fosfiti*



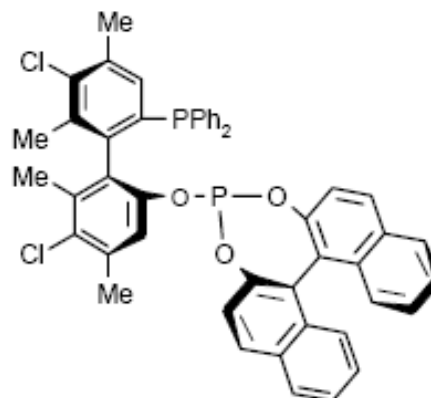
46 (R,S)-BINAPHOS



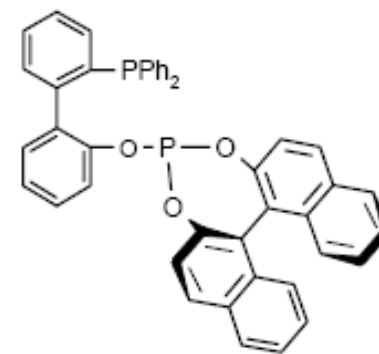
47 (R,S)



48(R)



49a (S,R)
49b (R,R)

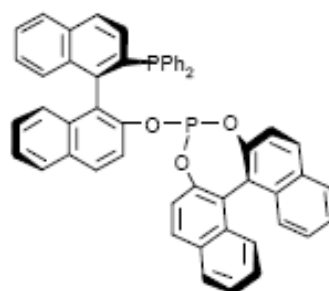


50 (R)

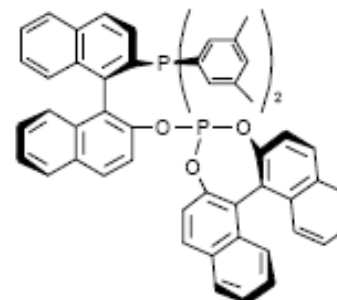
I fosfino-fosfiti

Condizioni di reazione: $T = 60 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{TOT}} = 100\text{ bar}$.
Conversioni $> 99\%$; b/l : $86 - 92\%$.

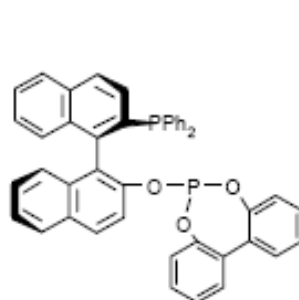
Ligand	% e.e.
46 (S,R)	94 (S)
46 (R,R)	25 (R)
47 (R,S)	85 (R)
48 (R,--)	83 (R)
49 (S,R)	94 (S)
49 (R,R)	16 (R)
50 (--,R)	69 (S)



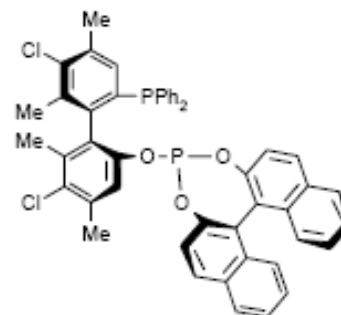
46 (R,S)-BINAPHOS



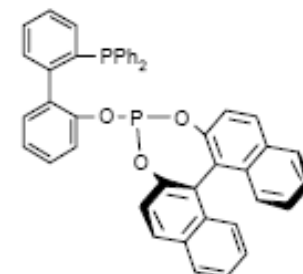
47 (R,S)



48(R)

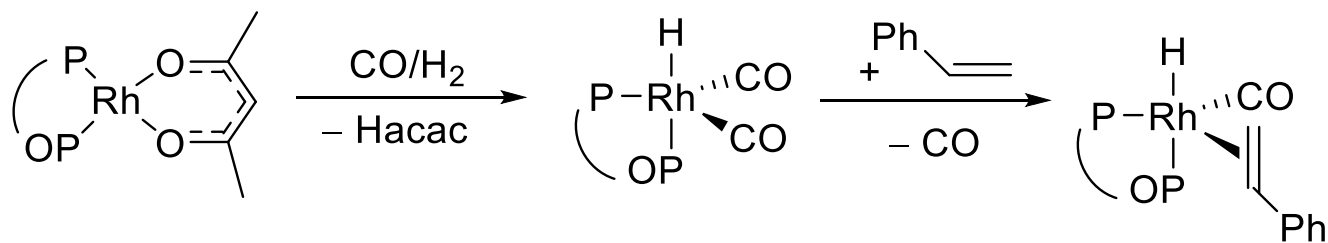
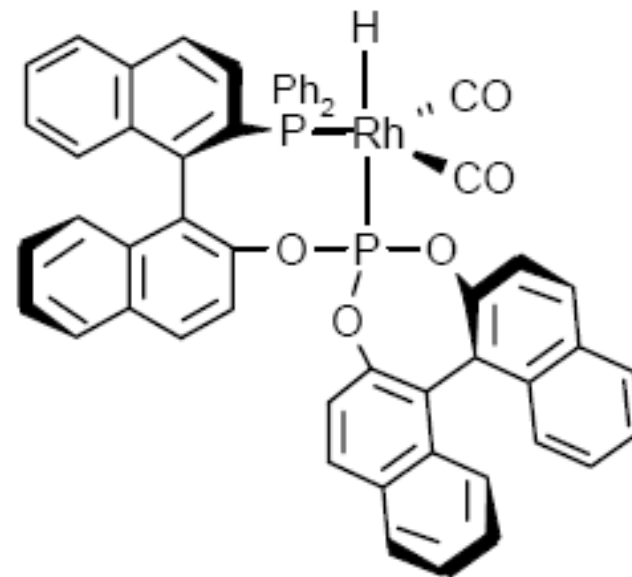


49a (S,R)
49b (R,R)

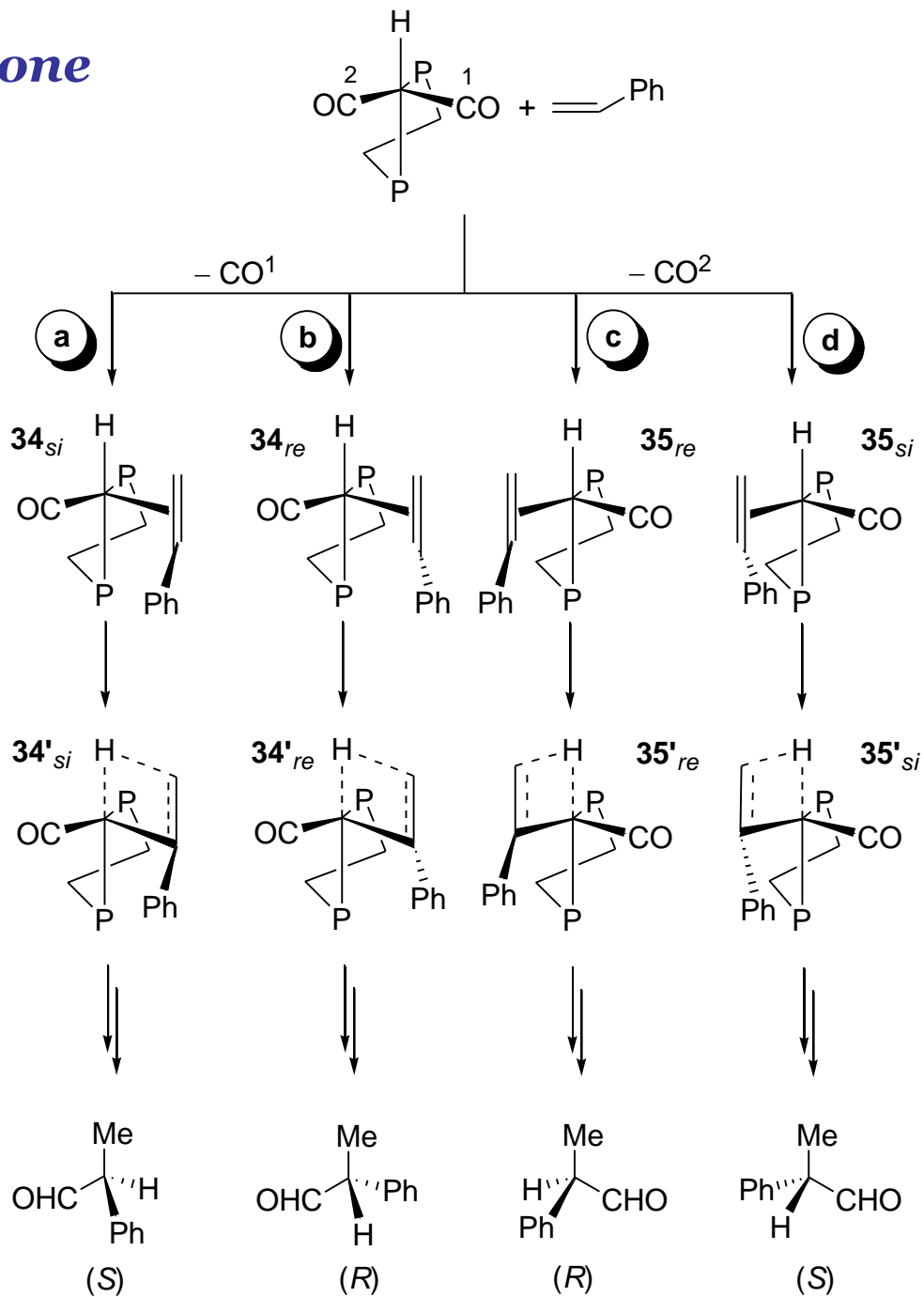


50 (R)

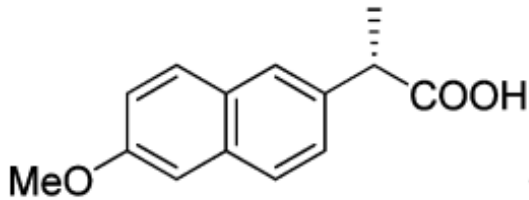
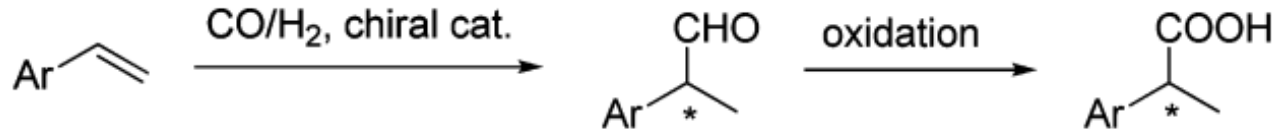
*Il complesso cataliticamente attivo che dà **alti e.e.** nelle reazioni di idroformilazione asimmetrica: **coordinazione ae del legante!***



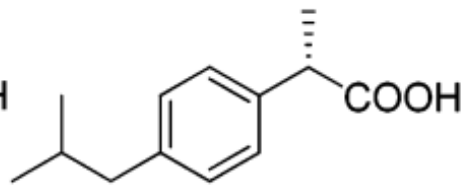
La stereodifferenziazione



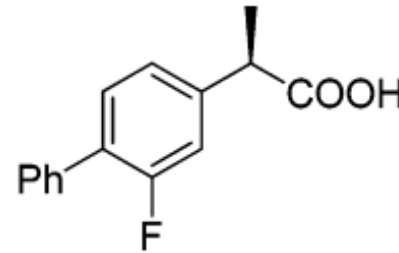
Una delle possibili applicazioni dell'idroformilazione *asimmetrica*



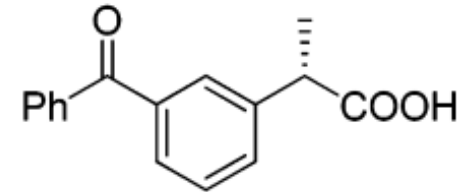
(S)-Naproxen



(S)-Ibuprofen



(R)-Flurbiprofen



(S)-Ketoprofen