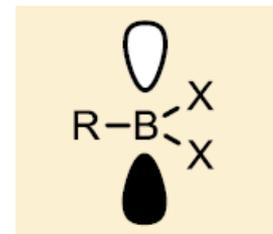
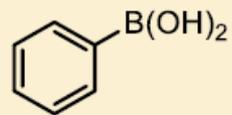


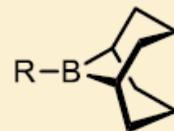
## COMPOSTI del BORO



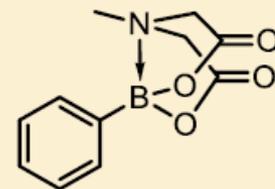
- Il Boro ( $2s^2, 3p^1$ ) tipicamente forma composti con 3 legami tramite 3 orbitali ibridizzati  $sp^2$  e una geometria trigonale planare. I composti del B sono molto elettrofilici (acidi di Lewis) grazie all'orbitale p vuoto che si trova posizionato ortogonalmente rispetto agli altri legami.
- Costano poco e si preparano facilmente dai Grignard.
- Sono abbastanza stabili e benigni per l'ambiente, tollerano vari gruppi funzionali
- Sono facili da maneggiare per l'industria in quanto abbastanza stabili termicamente e inerti verso acqua e ossigeno
- Sono in grado di transmetallare con vari metalli, soprattutto il Pd(II)



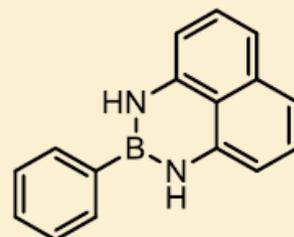
**Boronic acid**



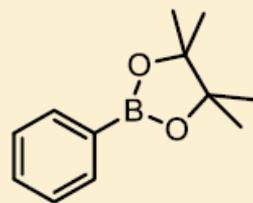
**9-BBN borane**



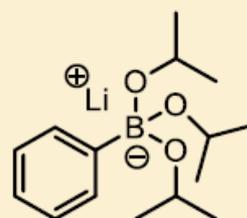
**MIDA boronate**



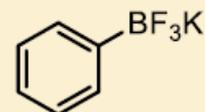
**1,8-diaminonaphthyl boronamide**



**Pinacol boronic ester**

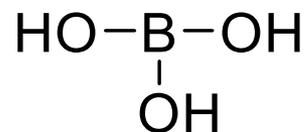


**Triisopropylboronate**

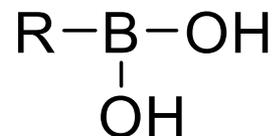


**Organotrifluoroborate**

Acido borico



Acidi boronici (boronic acids)



I coupling di Suzuki utilizzano soprattutto ACIDI BORONICI oppure i loro ESTERI BORONICI  $\text{R}-\text{B}(\text{OR}')_2$

Quali scegliere?

Dipende dai casi specifici comunque ora vedremo più in dettaglio pro e contro di ognuno. In breve, gli acidi sono più reattivi ma possono dare reazioni secondarie. Gli esteri sono più facili da maneggiare ma sono anche meno reattivi.

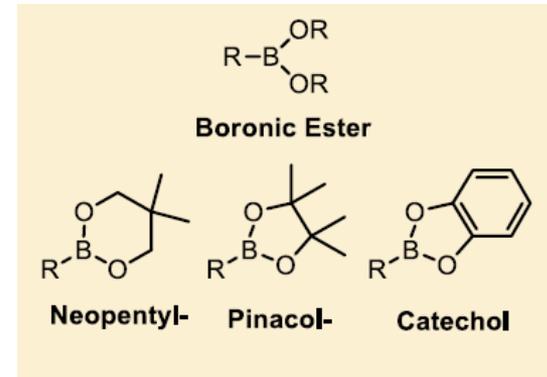
## ESTERI BORONICI

### PROPRIETA':

- Meno reattivi degli acidi boronici  $R-B(OH)_2$
- Di solito STABILI in colonna cromatografica
- Tuttavia possono idrolizzare in presenza di acqua e dare i rispettivi acidi boronici. Perciò è preferibile utilizzare gli esteri CICLICI che sono più stabili verso l'idrolisi nei work-up acquosi
- Tollerano varie condizioni di reazione
- Si sciolgono rapidamente in solventi apolari e restano come MONOMERI

### MECCANISMO nel coupling di Suzuki:

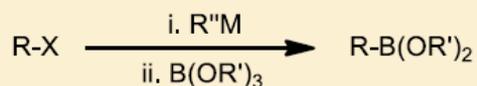
- Non è chiaro quale sia il meccanismo esatto nello step di transmetalazione del coupling di Suzuki
- I due meccanismi più quotati sono tramite la specie **oxo-palladio** oppure tramite il **boronato tetraedrico attivato** (vedi slides successive)



## COME SI PREPARANO GLI ESTERI BORONICI?

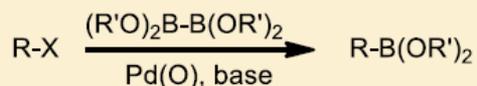
Ad esempio dagli esteri dell'acido borico per transmetallazione da organostannani, oppure da reagenti di Grignard.

### Electrophilic trapping of alkenyl/aryl-metal intermediates



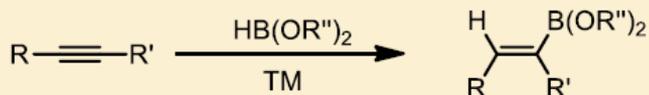
R = aryl, vinyl  
X = Br, I  
M = Li or Grignard

### Transition metal-catalysed coupling

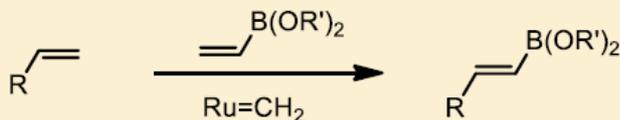


R = aryl, vinyl  
X = Br, I, triflates

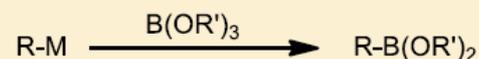
### TM catalysed *cis*-hydroboration of alkenes/alkynes



### Alkene methathesis

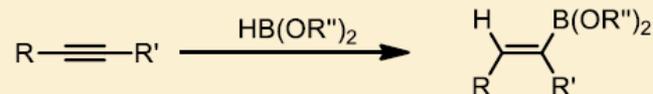


### Transmetalation methods

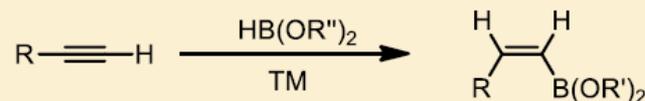


R = aryl, vinyl  
M = ZrCp<sub>2</sub>, SiMe<sub>3</sub>, SnMe<sub>3</sub>

### Direct *cis*-hydroboration of alkenes/alkynes



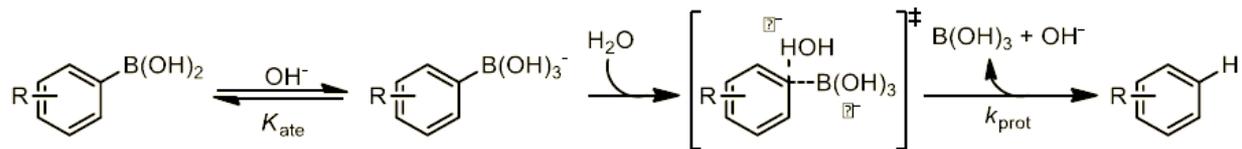
### TM catalysed *trans*-hydroboration of alkenes/alkynes



## ACIDI BORONICI

### PROPRIETA':

- PIU' REATTIVI degli esteri boronici, soprattutto nello step di transmetallazione
- Danno anche più reazioni secondarie (vedi es. sotto) e sono pertanto più difficili da maneggiare. Possono decomporre all'aria.



- Tollerano varie condizioni di reazione
- Si sciolgono rapidamente in solventi apolari e restano come MONOMERI

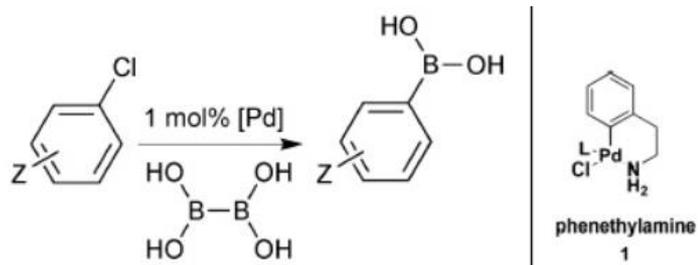
### MECCANISMO nel coupling di Suzuki:

- Il meccanismo più quotato è quello tramite la specie oxo-palladio

## COME SI PREPARANO GLI ACIDI BORONICI?

Ad esempio dagli esteri boronici per idrolisi.

Oppure dall'acido bis-soronico  $(\text{OH})_2\text{-B-B-(OH)}_2$

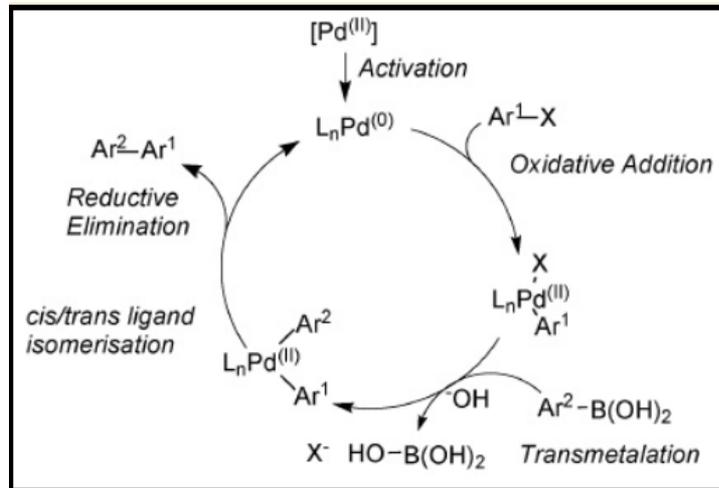


## Meccanismo del coupling di Suzuki

Segue il classico ciclo catalitico a 3 step: O.A., TM, R.E. (vedi altre slides)

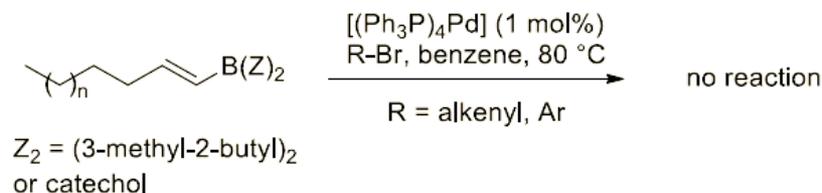
A differenza di altri cross-couplings, richiede una BASE per l'attivazione

I due step di O.A. e R.E. sono stati elucidati, mentre lo step di TM (transmetallazione) ha ancora alcuni aspetti poco chiari.

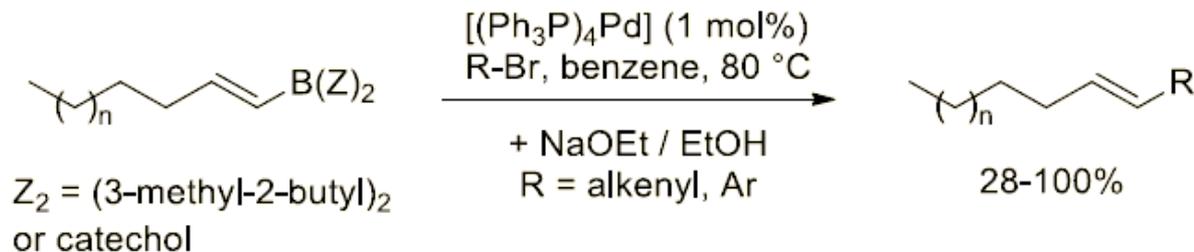


## Meccanismo del coupling di Suzuki (o Suzuki-Miyaura)

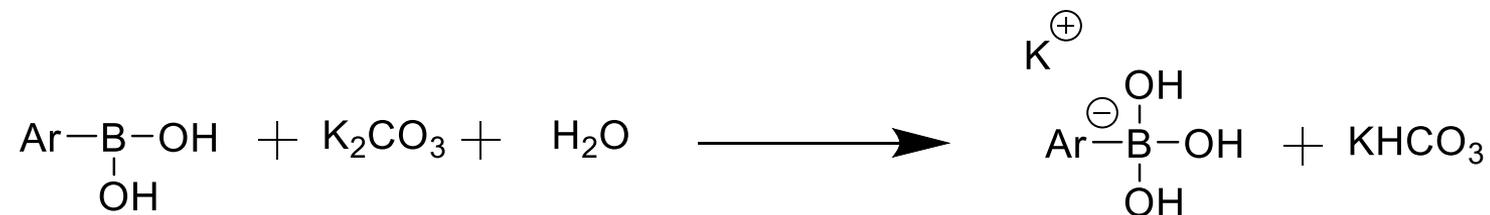
Tentativi da parte di Negishi di effettuare dei cross-couplings con reagenti organoboronici erano falliti perché aveva usato delle specie del boro tri-coordinate neutre che non erano sufficientemente nucleofile per effettuare la transmetallazione.



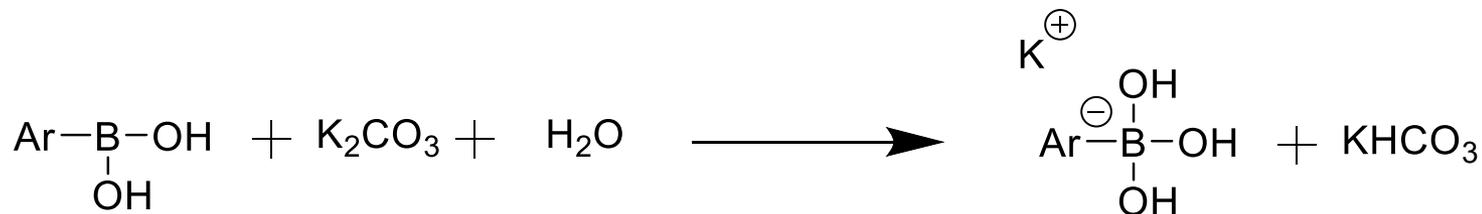
Suzuki e Miyaura hanno quindi postulato che l'attivazione del boro si potesse fare usando una base ANIONICA (ad es.  $\text{RO}^-$ ,  $\text{OH}^-$ , acetato) che potesse rendere il frammento organico legato al boro sufficientemente nucleofilo per far procedere la transmetallazione.



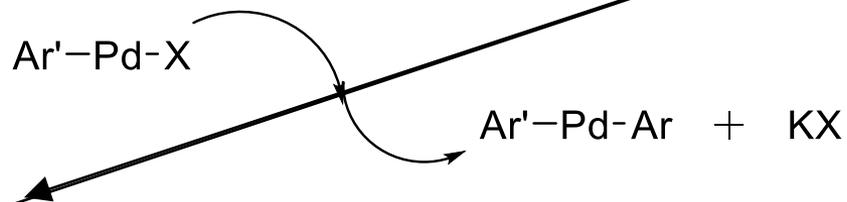
Attivazione da parte della base dell'acido boronico (acido di Lewis):



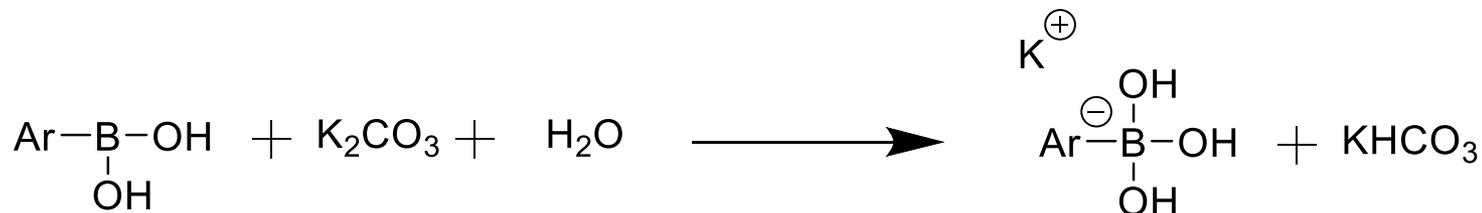
Attivazione da parte della base dell'acido boronico (acido di Lewis):



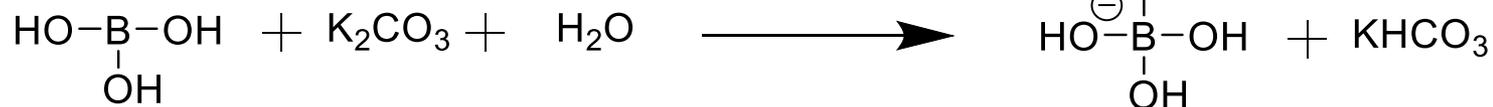
**TRANSMETALLATION**



Attivazione da parte della base dell'acido boronico (acido di Lewis):



**TRANSMETALLATION**



## AMBIGUITA' nel MECCANISMO del coupling di SUZUKI

L'ambiguità nasce dal fatto che sono possibili due diversi meccanismi per lo step di metallazione a seconda di come reagisce il gruppo RO- o OH-, se sul boro o sul palladio. Lunghi studi suggeriscono che il meccanismo dipenda dalle specie coinvolte (ad es. via B. oxo-Pd per acidi boronici arilici).

- A. La via del **boronato** per cui si forma una specie «attiva» del boro che reagisce con il prodotto dello step di addizione ossidativa
- B. La via **oxo-Pd**. Il ligando (OH- o RO-) del Pd agisce come base di Lewis andando a generare una specie reattiva tetracoordinata.

