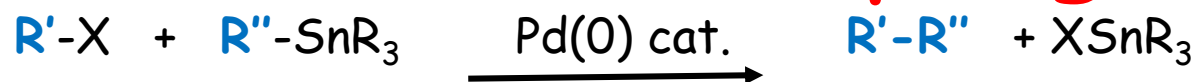


# Coupling reactions

Le reazioni di couplings sono quelle in cui due frammenti alchilici sono uniti tra loro per creare **un nuovo legame C-C** in una reazione con un catalizzatore metallico. In questa lezione vedremo:

- Stille coupling (Nobel mancato - morto in incidente aereo 1989)
- Sonogashira coupling (Nobel mancato, al massimo 3 nomi, non 4)

# Stille coupling

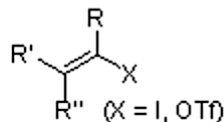
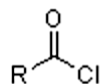
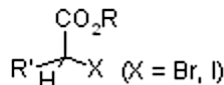
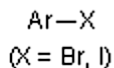
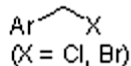
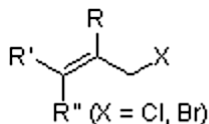


Il coupling di Stille è una reazione molto versatile tra un alogenuro alchilico e uno stannano. Il vantaggio principale è che la reazione avviene in condizione blande e perciò tollera una gran varietà di gruppi funzionali.

Gli svantaggi principali sono 1) la tossicità dei composti allo stagno e 2) la loro scarsa solubilità in acqua. In generale perciò si preferisce usare il coupling di Suzuki che non ha questi svantaggi.

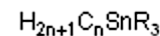
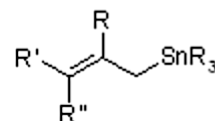
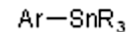
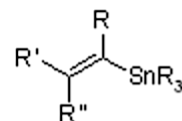
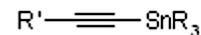
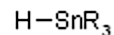
## ELETTROFILO:

Esempi di R'-X (e- povero)

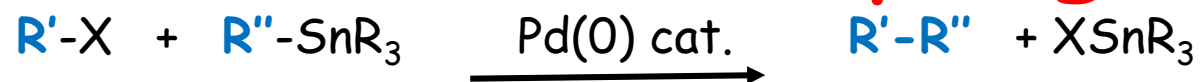


## NUCLEOFILO:

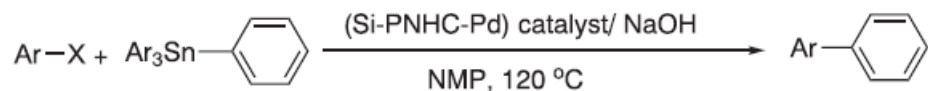
Esempi di R''-SnR<sub>3</sub> (e- ricco)



# Stille coupling



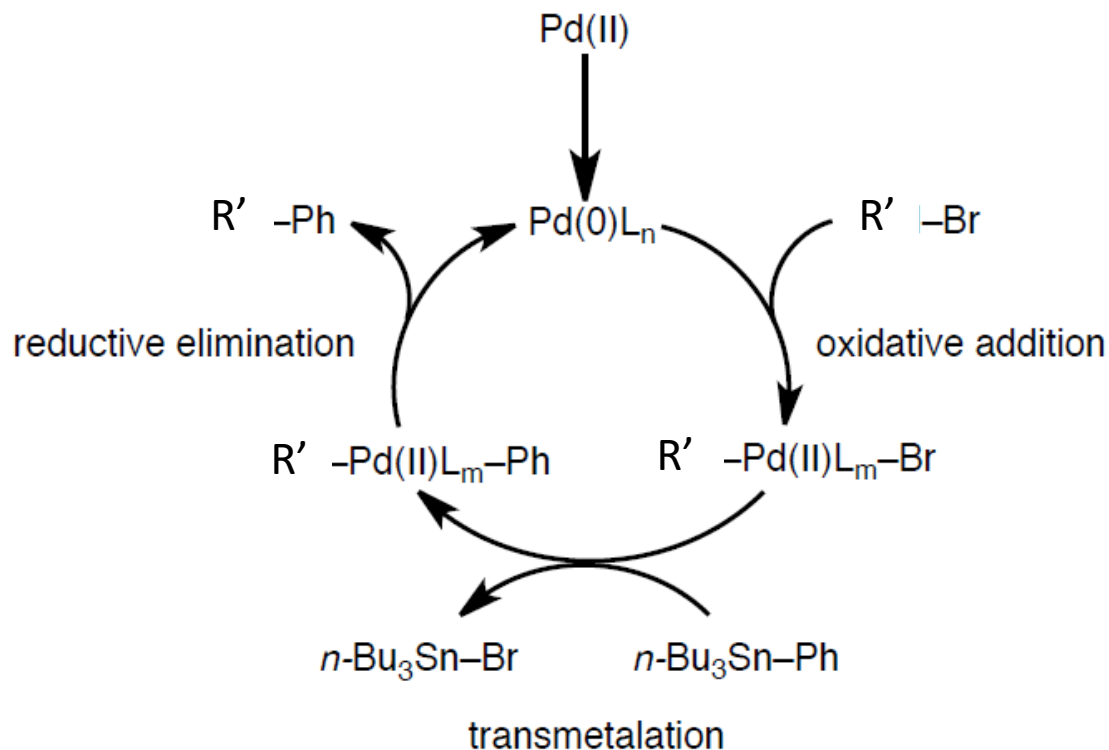
**Table 3.** Formation of biarylated compounds via Stille coupling in the presence of Si-PNHC-Pd<sup>a</sup>



Entry	Ar	X	Time (h)	Yield (%)
1	Ph	I	1	95
2	Ph	Br	1	80
3	4-NO <sub>2</sub> Ph	Br	2	90
4	4-CNPh	Br	2	95
5	4-ClPh	Br	2	80
6	4-MePh	Br	3	90
7	3-MePh	Br	10	75
8	4-MePh	Cl	12	75
9	4-NO <sub>2</sub> Ph	Cl	10	80
10	4-COMePh	Cl	12	75

<sup>a</sup>All reactions were run using 1.0 eq. ArX, 1.5 eq. tetraphenyltin, 2.0 eq. NaOH and 0.005 eq. Pd catalyst in 5 ml NMP as solvent. The crude was mixed at 120 °C for appropriate time. Yields refer to the isolated products based on the aryl halide used; 5 mol% of TBAB was used as a co-catalyst for chloroarenes

# Meccanismo di Stille



I passaggi chiave sono essenzialmente gli stessi degli altri couplings già visti. Per semplicità è stato scelto Ph come esempio di R''

# Caratteristiche degli organostannani

	$\delta^-$	$\delta^+$
	C	Sn
(elettronegatività)	2.55	1.96

Stabili verso aria e umidità grazie al legame poco polare, si preparano in condizioni blande ma sono altamente tossici!

Inoltre il sottoprodotto stannano è molto difficile da separare dal prodotto.

## Legami ad alta polarità

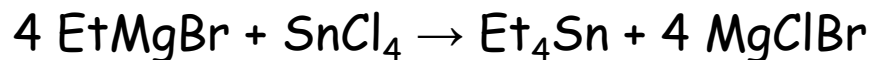
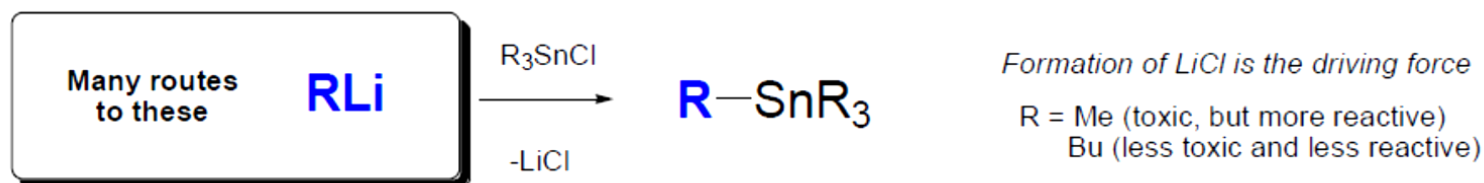
C - Mg	C - Zn
2.55 1.31	2.55 1.65
Grignard	Negishi

## Legami a simile polarità

C - B	C - Si
2.55 2.04	2.55 1.90
Suzuki	Hiyama

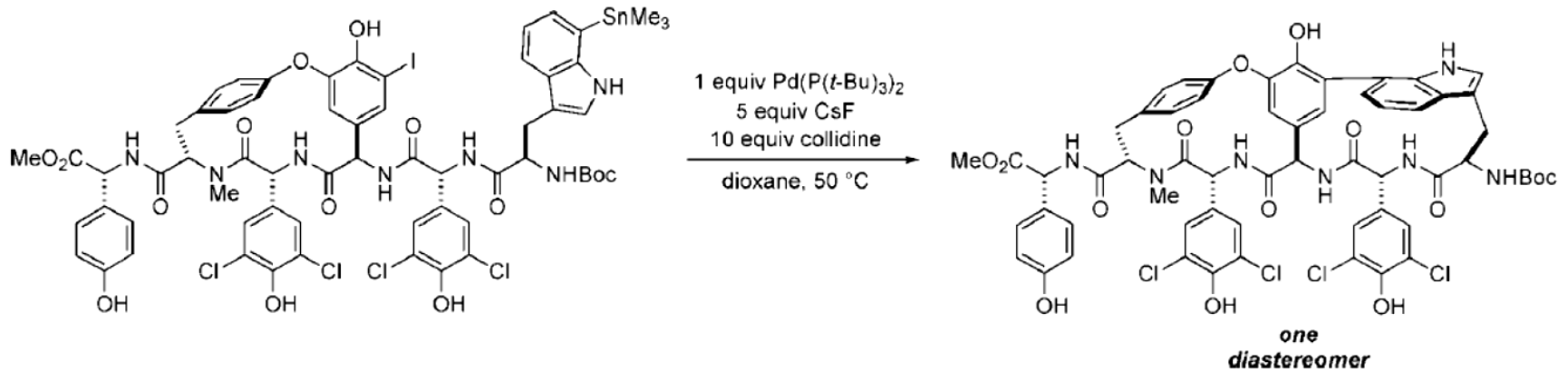
# Preparazione degli organostannani

Tramite TRANSMETALLAZIONE da composti organolitio o reagenti di Grignard:



# Sintesi di bioattivi

[http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2007/07/22/a\\_farewell\\_to\\_tin](http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2007/07/22/a_farewell_to_tin)

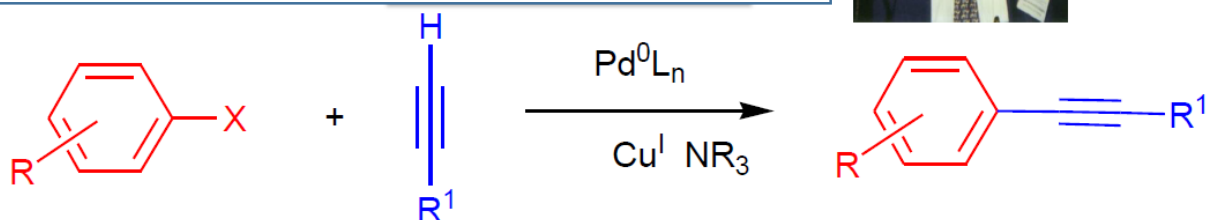


Cloropectina 1 (agente anti-HIV)

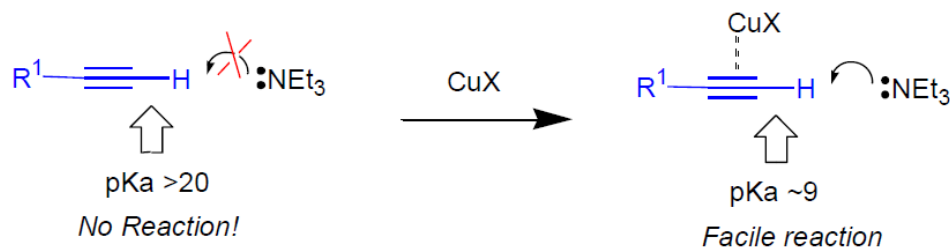
## Sonogashira coupling



Kenkichi  
Sonogashira

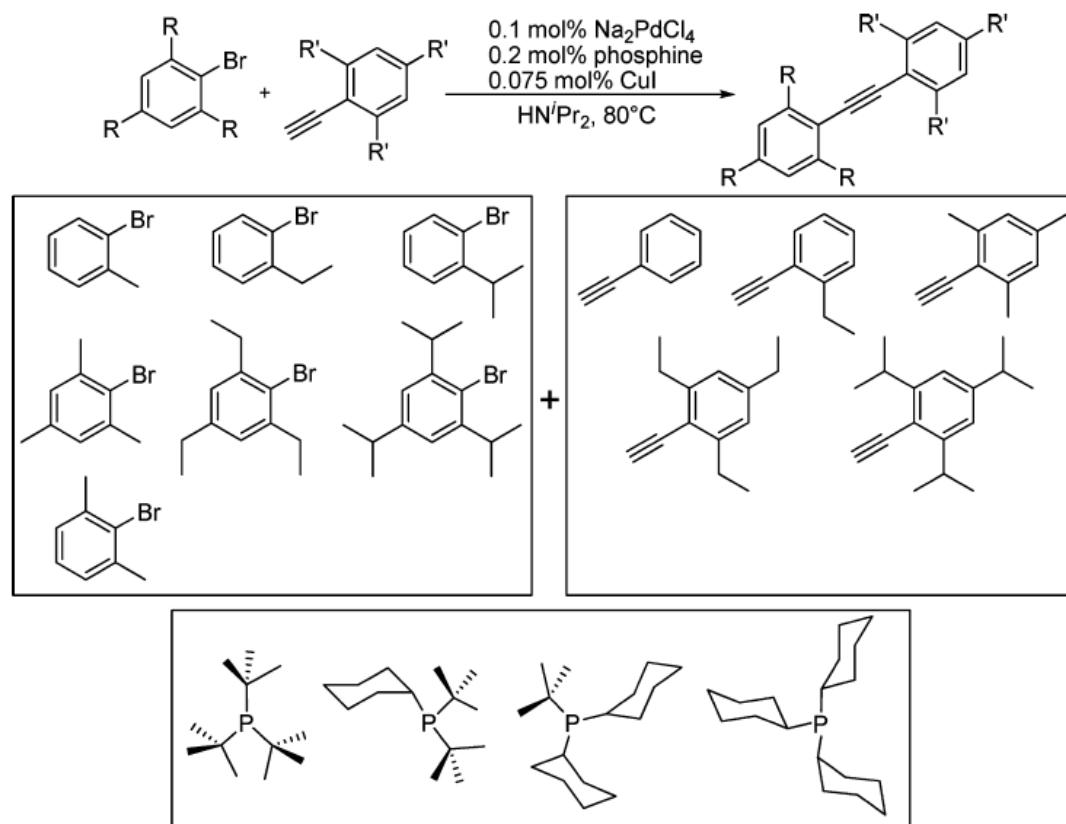


This coupling of terminal alkynes with aryl or vinyl halides is performed with a palladium catalyst, a copper(I) cocatalyst, and an amine base. Typically, the reaction requires anhydrous and anaerobic conditions, but newer procedures have been developed where these restrictions are not important. Despite its low pKa the amine base can deprotonate the alkyne C-H bond as the coordinated copper (I) acts as a very strong electron withdrawing group.



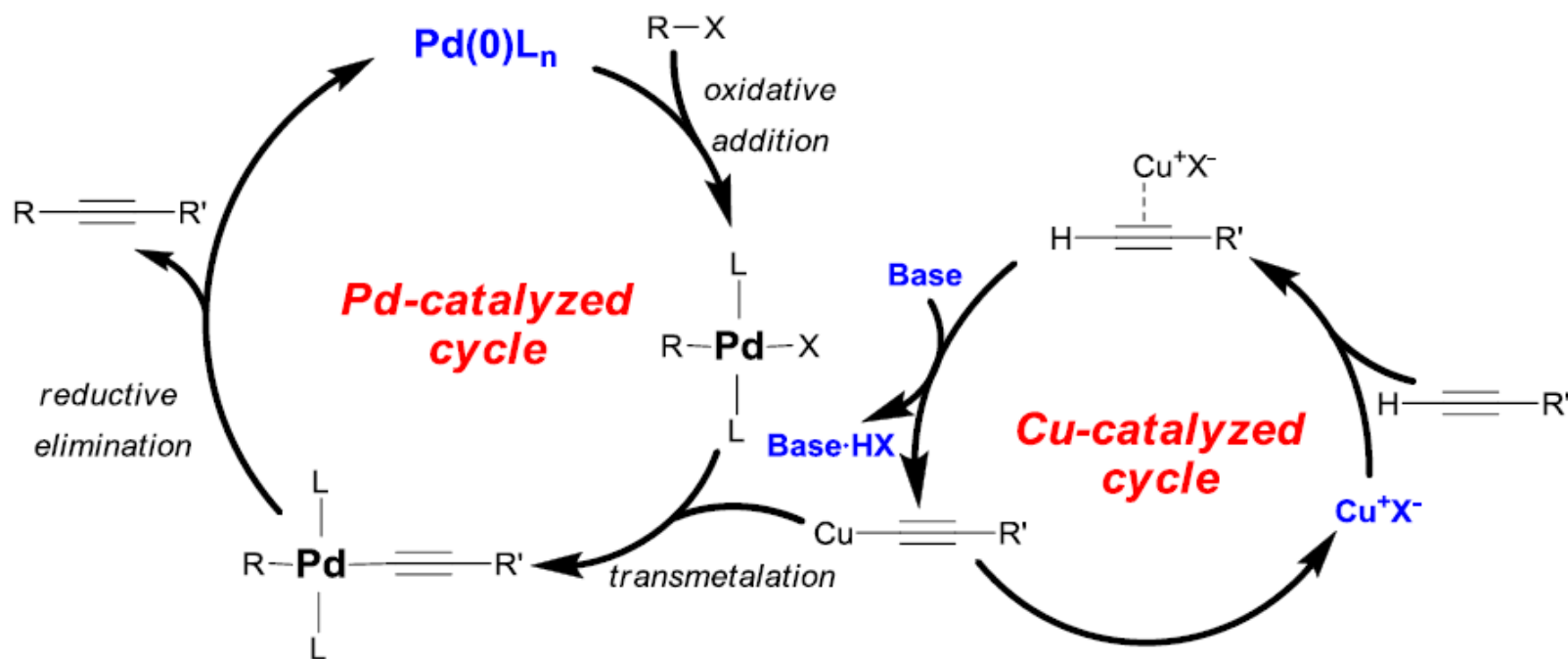


Scheme 1. Representation of 140 Different Sonogashira Cross-Coupling Reactions (7 Aryl Bromides × 5 Acetylenes × 4 Phosphines)



M. Schilz *et al.* *JOC* **2012**, *77*, 2798-2807.

# Meccanismo del coupling di Sonogashira



D. Wang et al. Org. Chem. Front. 2014,

Piu' la fosfina è elettron-ricca più la reazione è efficiente.

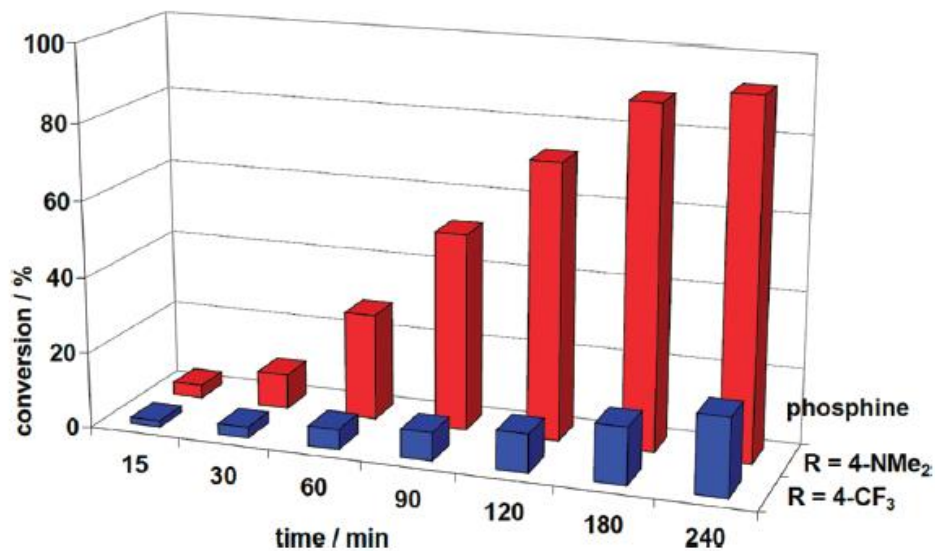
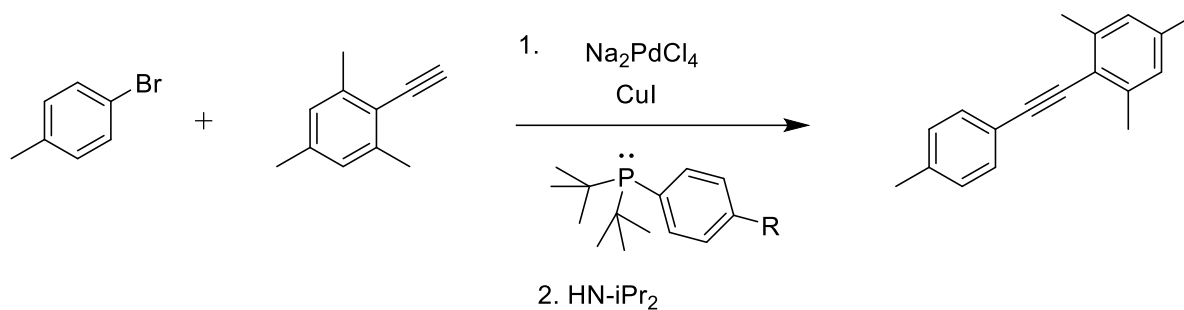


Figure 13. Electronic modification of the phosphine  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R})$   $\text{R} = 4\text{-CF}_3$  or  $4\text{-NMe}_2$  using 0.01 mol % of  $\text{Pd}/t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R})$  in the reaction of 4-tolyl bromide and mesitylacetylene.

Piu' Ar-C≡CH è ingombro stericamente, meno ingombro sterico serve sulla fosfina per una reazione efficiente.  
 Troppo ingombro sterico (alchini di- e tri-sostituiti su Ar) rallenta la reazione.

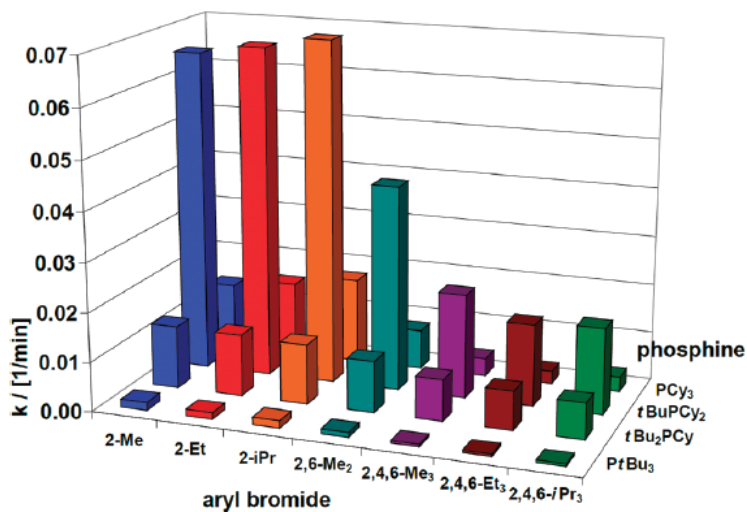
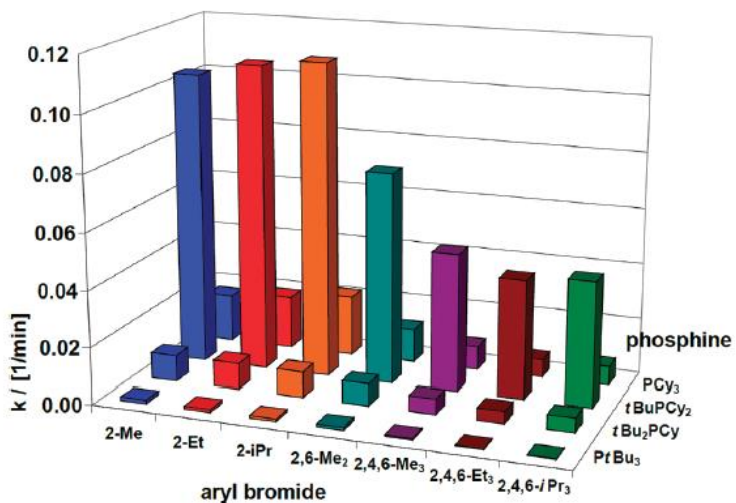
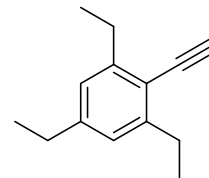
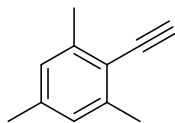
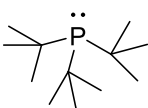


Figure 5. Parallel multisubstrate screen for the reactions of 1-ethynyl-2,4,6-trimethylbenzene with seven aryl bromides catalyzed either by 0.1 mol % of Pd/*t*-Bu<sub>3</sub>P, Pd/*t*-Bu<sub>2</sub>PCy, Pd/*t*-BuPCy<sub>2</sub>, or Pd/PCy<sub>3</sub>.

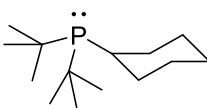
Figure 7. Parallel multisubstrate screen for the reactions of 1-ethynyl-2,4,6-triethylbenzene with seven aryl bromides catalyzed either by 0.1 mol % of Pd/*t*-Bu<sub>3</sub>P, Pd/*t*-Bu<sub>2</sub>PCy, Pd/*t*-BuPCy<sub>2</sub>, or Pd/PCy<sub>3</sub>.

Leganti  
per il Pd

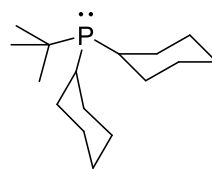
*t*Bu<sub>3</sub>P



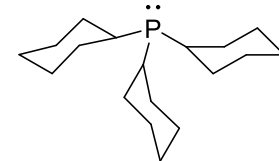
*t*Bu<sub>2</sub>PCy



*t*BuPCy<sub>2</sub>



*t*BuPCy<sub>3</sub>



Piu'  $\text{Ar-C}\equiv\text{CH}$  è elettron-povero più veloce è la reazione.

Scheme 3. Sonogashira Coupling Reactions with Electronically Variable Acetylenes

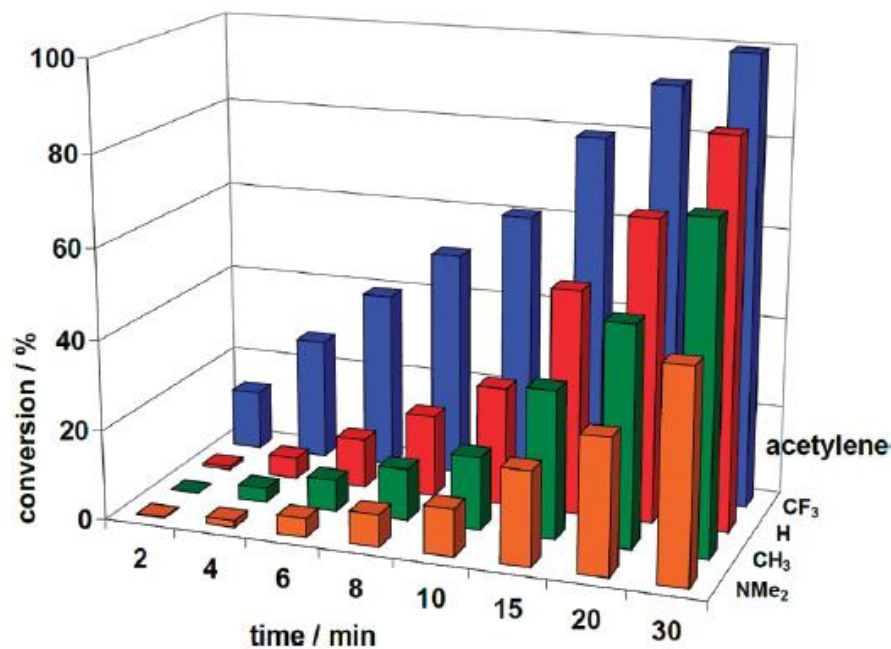
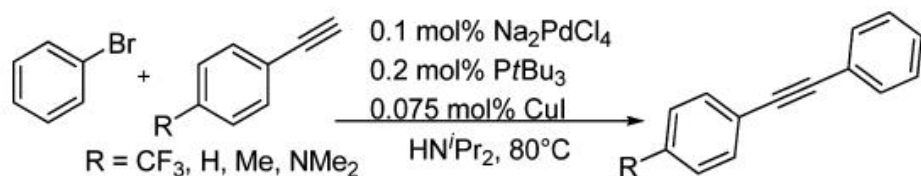


Figure 12. Sonogashira coupling of bromobenzene with arylacetylenes with ewg and edg substituents catalyzed by 0.1 mol % of Pd/Pt-Bu<sub>3</sub>.

L'effetto elettronico è più importante dell'effetto di ingombro sterico (per ingombri di «media» grandezza).

La ragione non è chiara, Probabilmente è dovuto ad una combinazione di fattori tra cui:

- 1) lo step di deprotonazione dell'alchino
- 1) lo step di transmetallazione.

Ar-X più elettron-ricchi e stericamente ingombrati richiedono più catalizzatore (reazioni più lente).

Effetto più pronunciato per Ar-X di- e tri-sostituiti.

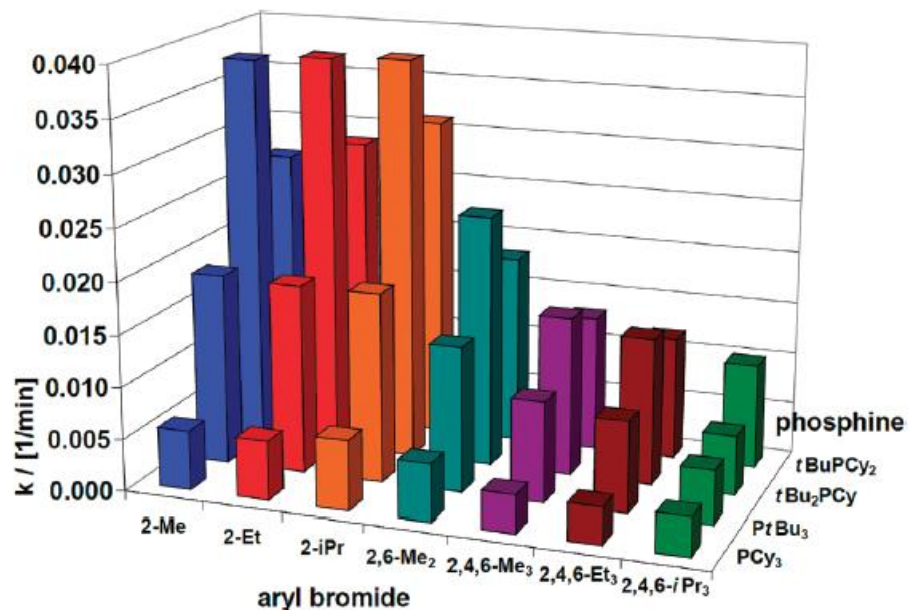
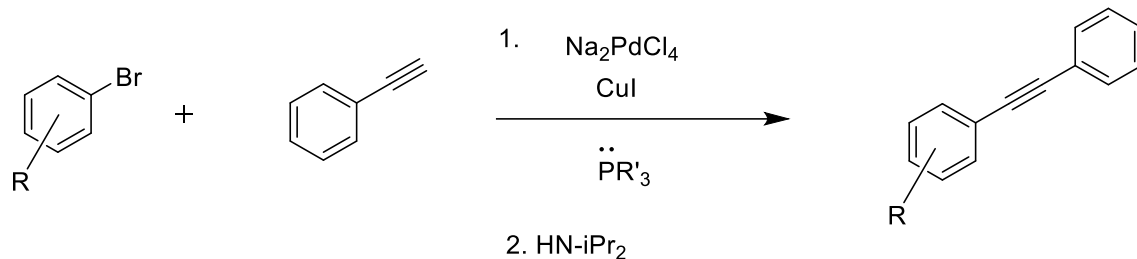
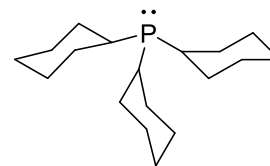


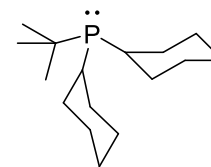
Figure 1. Parallel multisubstrate screen for the reactions of phenylacetylene with seven aryl bromides catalyzed either by 0.1 mol %  $\text{Pd/t-Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{Pd/t-Bu}_2\text{PCy}$ ,  $\text{Pd/t-BuPCy}_2$  or  $\text{Pd/PCy}_3$ .

### Leganti per il Pd

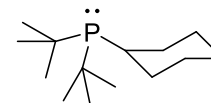
$\text{PCy}_3$



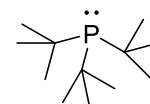
$\text{tBuPCy}_2$



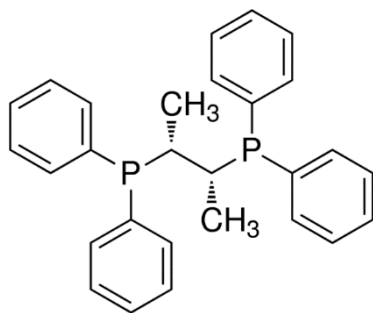
$\text{tBu}_2\text{PCy}$



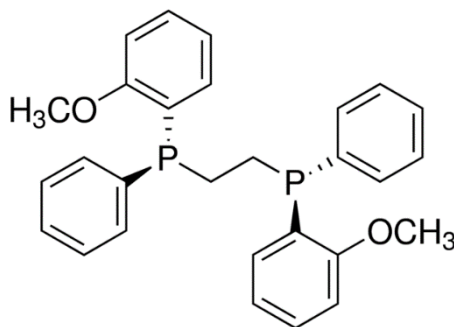
$\text{tBu}_3\text{P}$



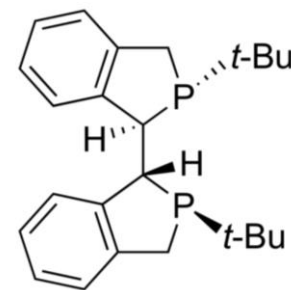
# Leganti fosfina a confronto



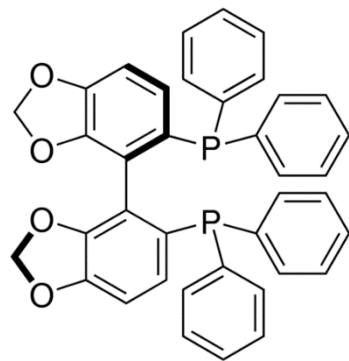
**(R,R) - Chiraphos**  
€ 490/g



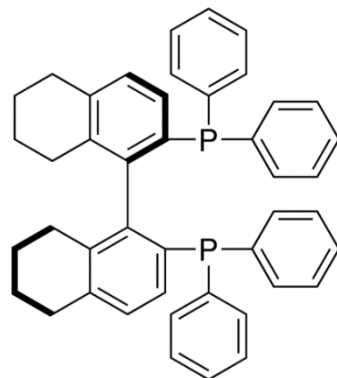
**(S,S) - DIPAMP**  
€ 510/g



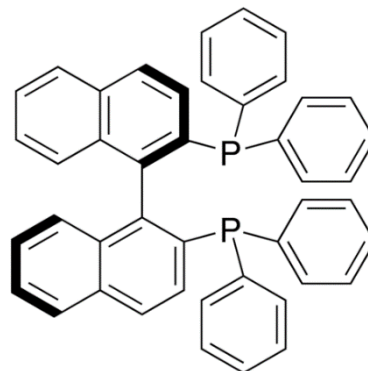
**(1R,1'R,2S,2'S)-DuanPhos**  
€ 940/g



**(R)-SEGPHOS**  
€ 310/g



**(R)-H<sub>8</sub>-BINAP**  
€ 1150/g



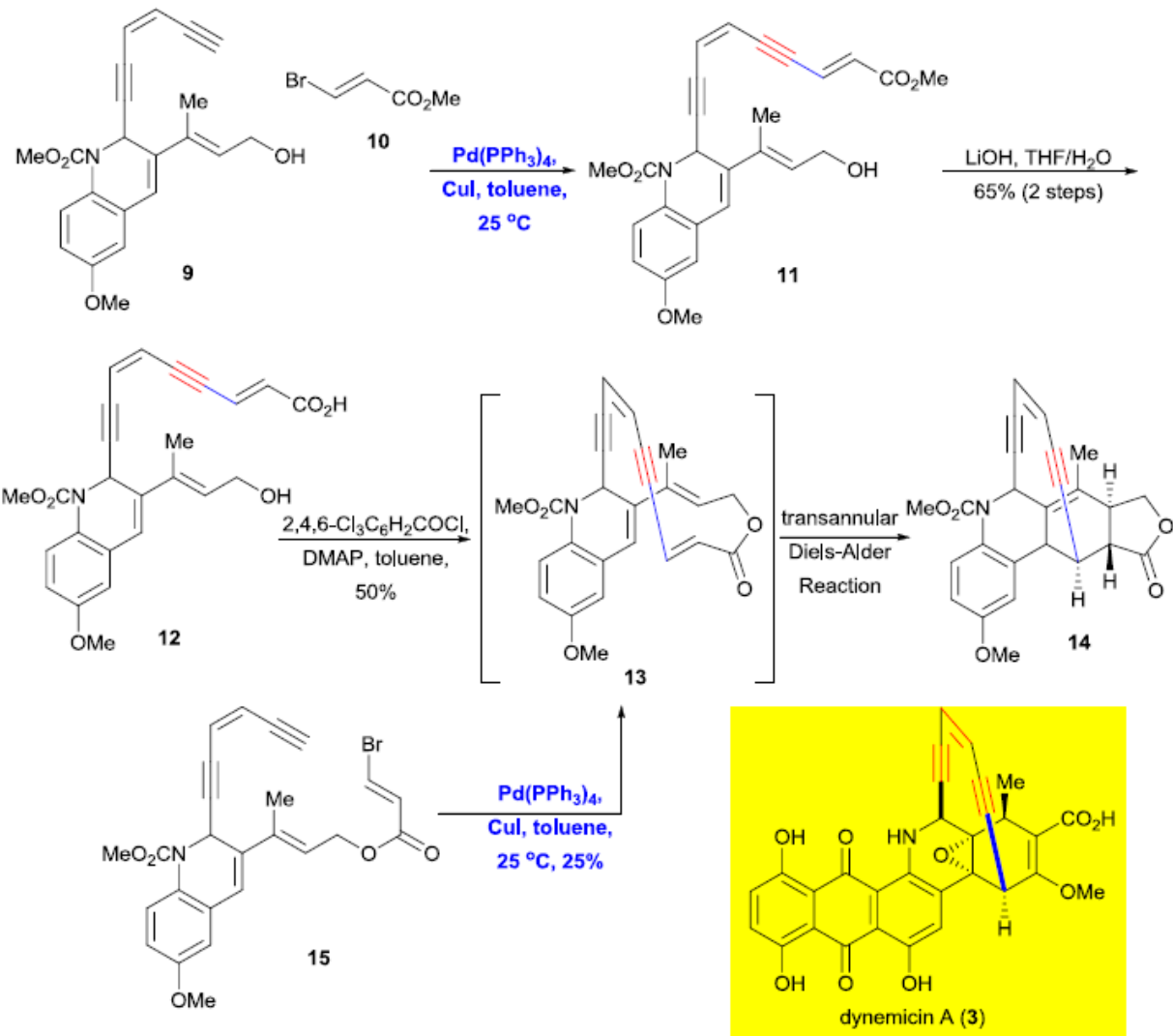
**(R)-BINAP**  
€ 114/g

**PCy<sub>3</sub>**  
€ 23/g

**Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**  
€ 47/g

Non appena ci si sposta dal BINAP verso leganti chirali più sofisticati, i prezzi lievitano...

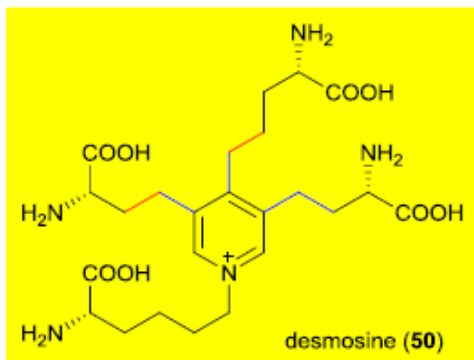
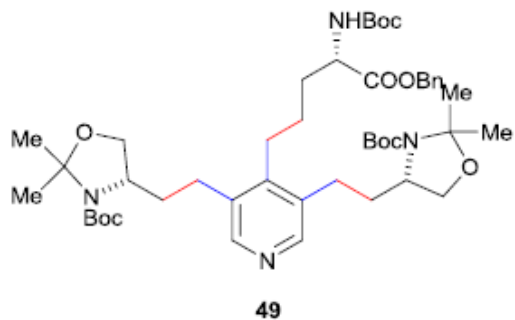
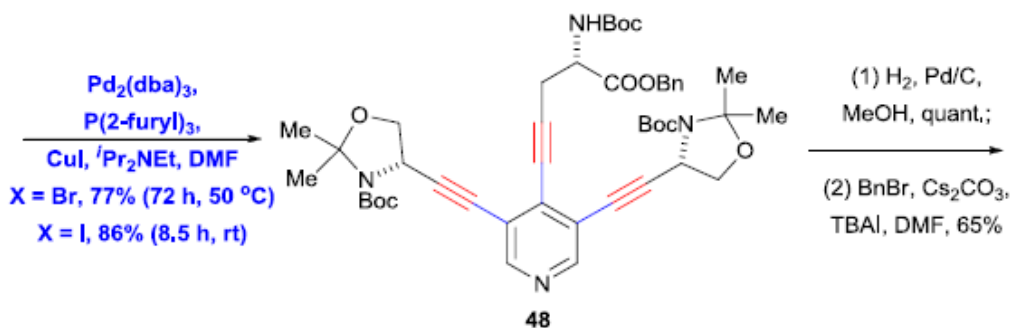
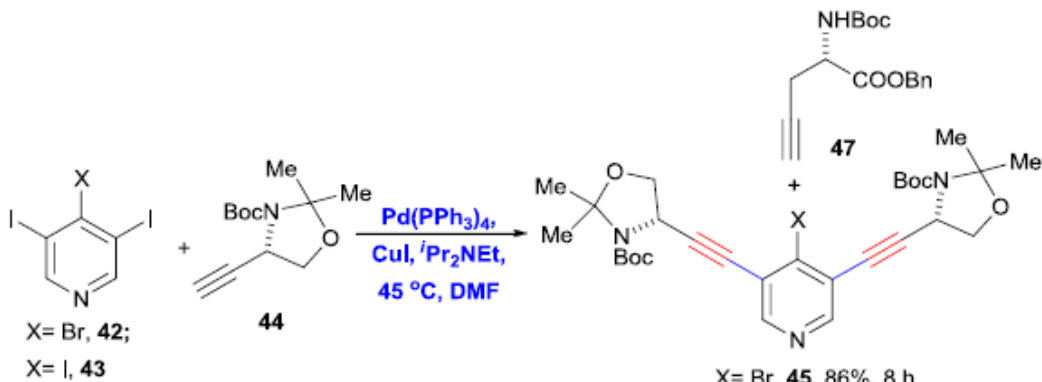
# Sintesi di bioattivi



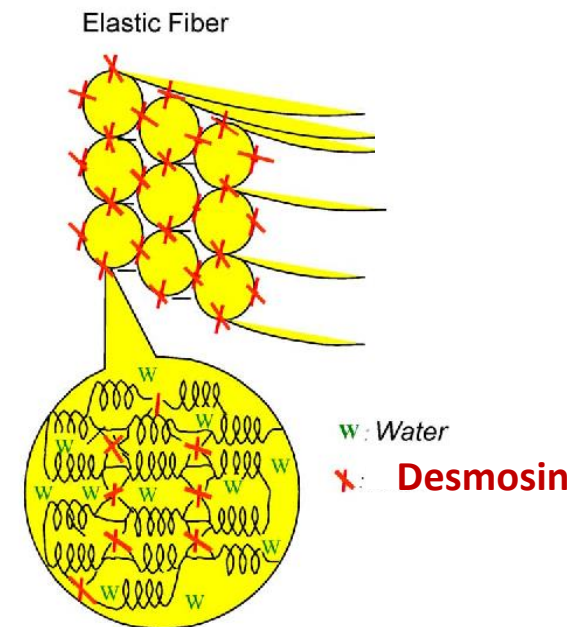
Anti-tumorale (si intercala nel DNA). L'AQN conferisce colore rosso-bruno



# Sintesi di bioattivi



## Degradation of Elastin



Elastin: highly cross-linked solid protein

Degradazione elastina  
(malattie dei polmoni)

Cross-linker elastina e biomarker (urine)

# Conclusioni

Il coupling di Suzuki è probabilmente il più usato tra i cross-couplings nell'industria farmaceutica per la sintesi di sistemi biarilici. Tra i principali vantaggi che hanno portato al successo di questa reazione troviamo l'uso di reagenti 1) stabili all'aria e all'umidità 2) non tossici 3) facili da maneggiare. Anche la reazione di Heck è molto usata per il coupling di olefine.

A livello industriale restano però ancora dei limiti, come l'uso dei catalizzatori al Palladio che deve essere minimizzato per i costi elevati sia di questo metallo prezioso sia dei suoi leganti. A livello industriale su vasta scala si preferiscono usare catalizzatori come  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{PdCl}_2\text{L}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Alcuni Ar-I e Ar-Br essendo più reattivi possono essere usati anche con  $\text{Pd}/\text{C}$  (senza leganti costosi). Ar-Cl costano meno ma di solito sono meno reattivi e richiedono catalizzatori più costosi con leganti più complessi, elettron-ricchi e stericamente ingombrati.

Infine, ci possono essere problemi di contaminazione del prodotto (farmaco) con i metalli di transizione (Pd) che invece sarebbe utile recuperare e riciclare, o ancor meglio sostituire con altri catalizzatori, su cui la ricerca oggi è molto intensa.