

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 una catalizzatore metallico. In generale si distinguono:

- **Cross-couplings** - in cui partecipano due frammenti alchilici diversi (es. Heck, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira)
- **Homo-couplings** - in cui partecipano due frammenti alchilici identici (es. Glaser)

Heck, Negishi e Suzuki sono stati indigniti del **Premio Nobel** in Chimica nel 2010 per lo sviluppo di reazioni di **cross-couplings** a base di Palladio.

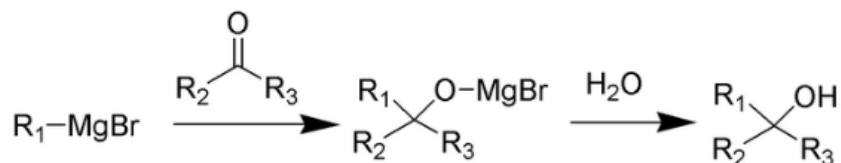


Coupling reactions

La formazione dei legami C-C è molto importante nelle sintesi organiche ed è alla base della vita. Prima che fossero introdotti catalizzatori e reagenti organometallici, l'unico modo per fare questa reazione era usare processi radicalici, che sono notoriamente difficili da controllare e spesso portano a miscele di prodotti.

I composti organometallici hanno rivoluzionato la sintesi organica grazie alla loro abilità di ATTIVARE composti di qualsiasi tipo, anche i meno reattivi, e persino di invertire la reattività delle molecole (*Umpolung* - vedi approfondimento). Essi permettono anche un migliore controllo di stereo- e regio-selettività.

La reazione di Grignard (1900) si può considerare l'apripista nel campo dei composti organometallici:



Coupling reactions

Il Palladio è stato usato per la prima volta in sintesi nel 1873, come polvere fine, per l'idrogenazione catalitica del benzofenone. Il primo uso come composto organometallico risale al processo Wacker (1956) che trasforma etilene in acetaldeide tramite catalisi da $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$.

Il Pd è l'unico elemento dei gruppi 10-12 che NON richieda la formazione antecedente di composti organometallici, bensì solo la preparazione di intermedi organometallici reattivi in situ, per cui ne occorrono solo quantità catalitiche. E' un grosso vantaggio dal punto di vista economico con risparmio di tempo e denaro.

Alla base dei cross-couplings c'è la formazione di molecole sul metallo attraverso la formazione di legami C-Pd, che avvicinano i due frammenti organici tra di loro tramite il Pd. Il passaggio successivo consiste nella formazione del legame C-C con fuoriuscita (eliminazione) del metallo.

Solitamente i cross-couplings sono catalizzati da specie di Pd(0) formate in situ ed usano un alogenuro alchilico (o analogo) come partner elettrofilo. Il partner nucleofilo varia a seconda del tipo di coupling, ad es. olefine o composti organometallici di Zn, B, o Sn. Sono reazioni che richiedono condizioni blande, tollerano molti gruppi funzionali, danno rese alte e con buona chemo-, regio- e stereoselettività.

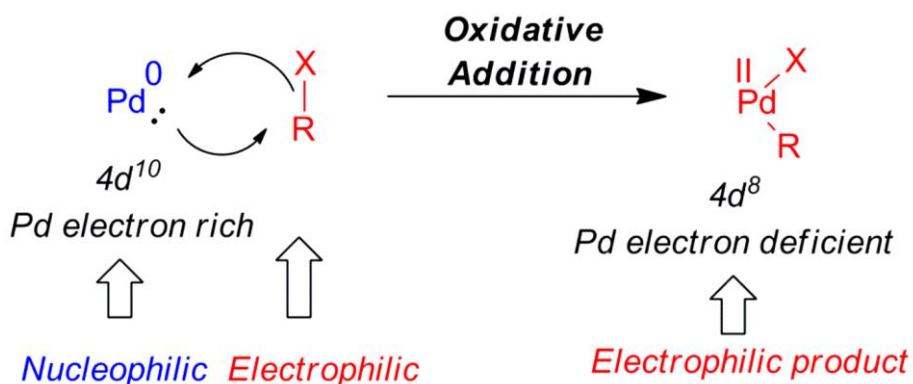
Coupling reactions

Tipicamente:

- formano **legami C-C** (ma non solo) tra frammenti complessi
- Usano catalizzatori a base di **metalli di transizione** (es. Pd)
- Usano **precursori organometallici** (legame C-M)
- Hanno uno step di **transmetallazione** (trasferimento di un gruppo alchilico da un metallo ad un altro)
- La transmetallazione trasferisce il gruppo alchilico da un metallo più elettropositivo ad uno meno elettropositivo
- Usano una **base**

Palladio come Nucleofilo

Pd(0) da solo o legato a delle fosfine come leganti, si inserisce in un legame C-X tramite un processo detto di addizione ossidativa. Tra i legami C-X preferiti troviamo **X = Br, I, OTf**
(NB: -OTf = triflato = -SO₂-CF₃)



Energie di legame:

C-Cl ~ 105 kcal mol⁻¹
C-H ~ 100 kcal mol⁻¹
C-Br ~ 80 kcal mol⁻¹
C-I ~ 65 kcal mol⁻¹

perciò reagiscono più
agilmente R-Br e R-I

Inoltre Pd(0) può essere considerato un acido di Lewis molto «soft» per cui si lega a delle fosfine, alcheni ed alchini. Invece N e O (che sono «hard») non sono favoriti per la coordinazione con Pd(0).

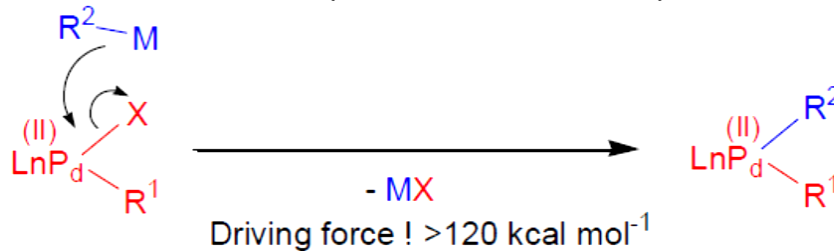
Reattività del Palladio II nei cross-couplings

1. TRANSMETALLAZIONE

Scambio di un legame Pd-X con Pd-R (X = Br, I, OTf)

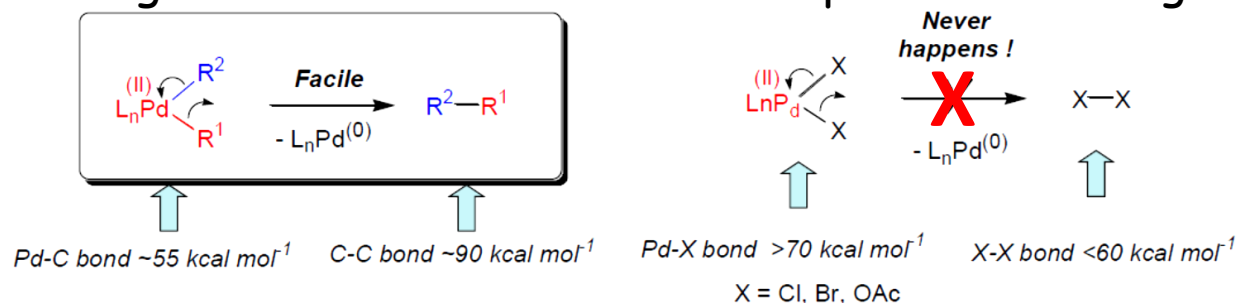
Pd-X bond $\sim 70 \text{ kcal mol}^{-1}$
Pd-C bond $\sim 55 \text{ kcal mol}^{-1}$

\ominus
M = ZnX, SnBu₃, B(OH)₃, etc..



2. ELIMINAZIONE RIDUTTIVA

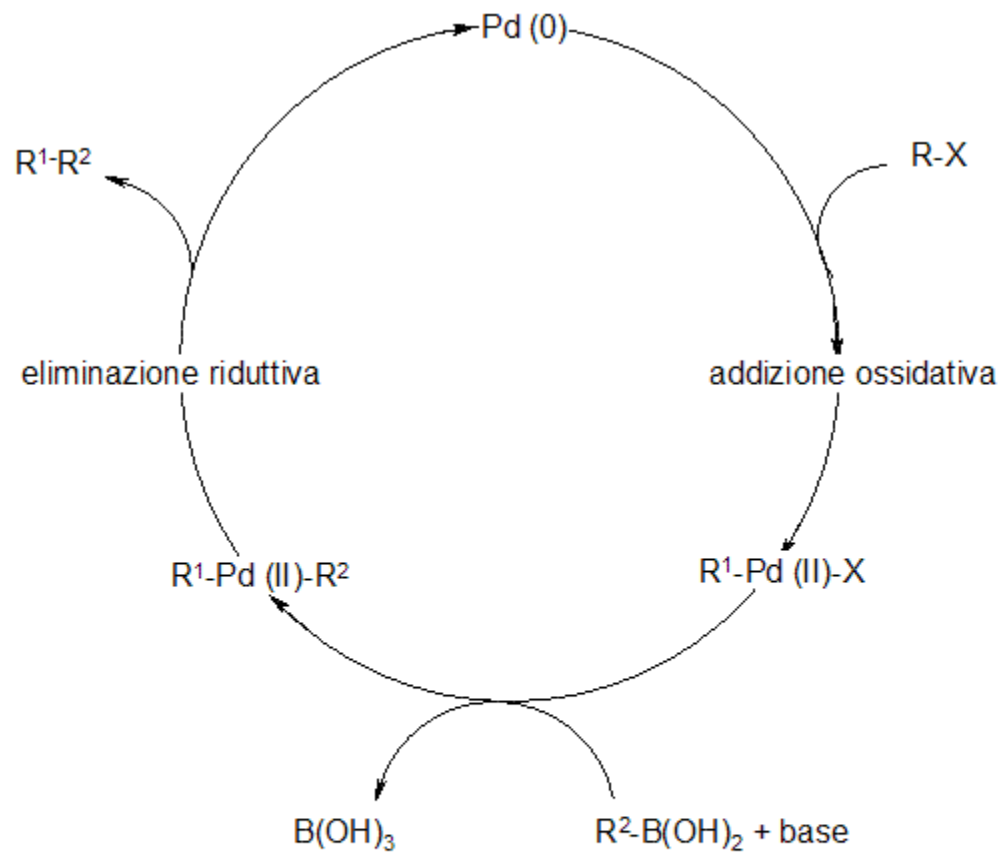
E' un classico step di fine del ciclo catalitico dei cross-couplings
Interessa legami Pd-C e Pd-H ma non Pd-X per motivi energetici:



3. INSERZIONE e BETA-ELIMINAZIONE

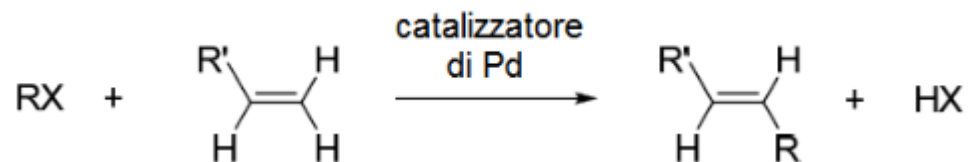
Sono due processi inversi. Nel secondo il Pd «esce» portando con sé un H in posizione Beta.

Coupling reactions



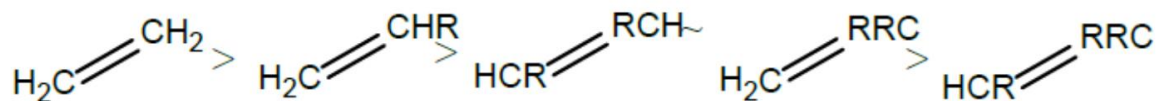
Ciclo catalitico della reazione di accoppiamento di **Suzuki**

Heck reaction

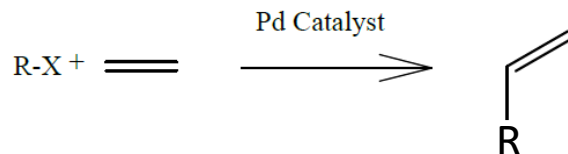


R = arile, vinile, alchile
X = alogenuro, triflato, ...

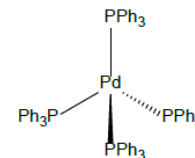
- R = Ar, Bn, vinile, allile (sp²) meglio se elettron-poveri
- X = Cl, Br, I, OTf (triflato)
- Base: trietilammina, potassio carbonato o acetato
- Regioselettività e velocità dipendono dall'ingombro sterico dell'alchene



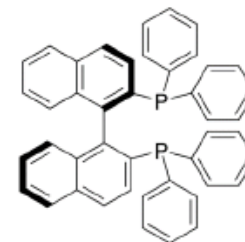
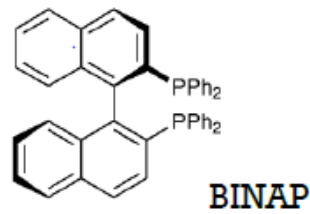
Heck reaction



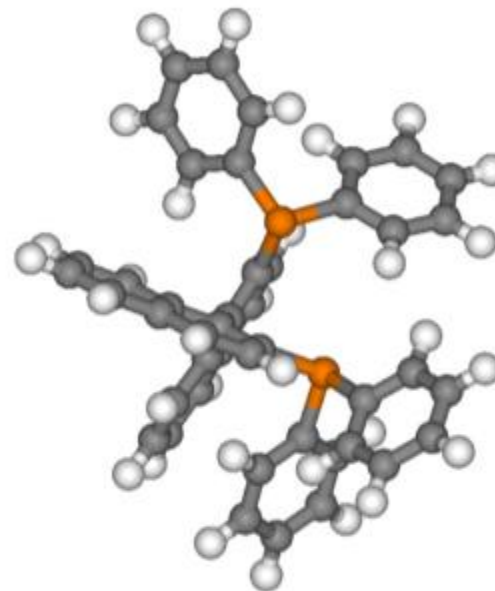
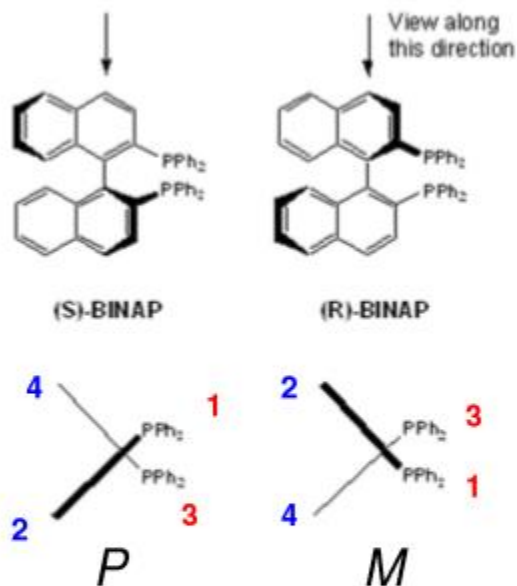
- Catalizzatore tipico $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ può essere formato *in situ* (tetrakis trifenilfosfina Palladio)



- Solvente ideale DMF (*N,N*-dimetilformammide)
- Diversi cicli catalici sono possibili a seconda delle condizioni di reazione
- Per reazioni stereoselettive si usano leganti chirali del Palladio



BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile

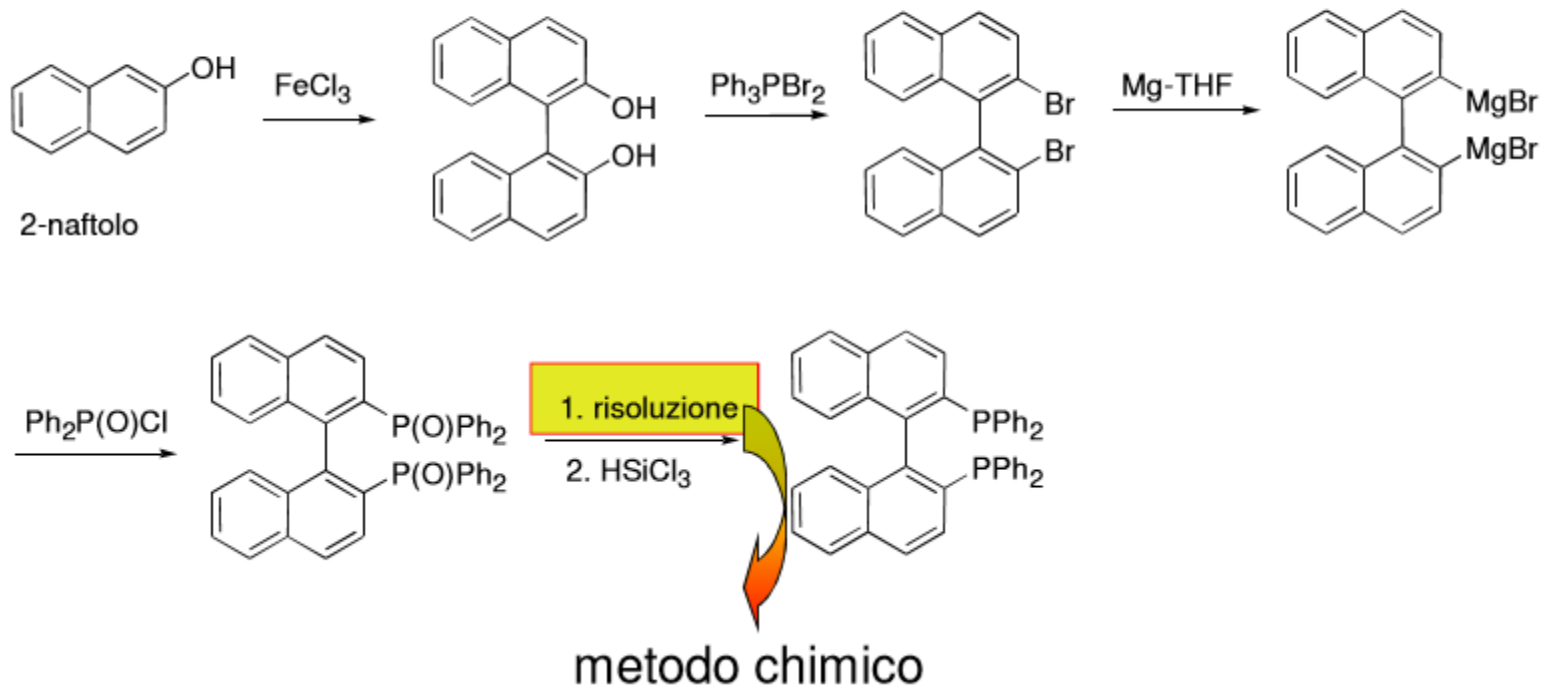


atropisomeri: stereoisomeri che si ottengono per rotazione impedita su un legame singolo
chiralità in molecole che non hanno un centro chirale



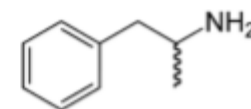
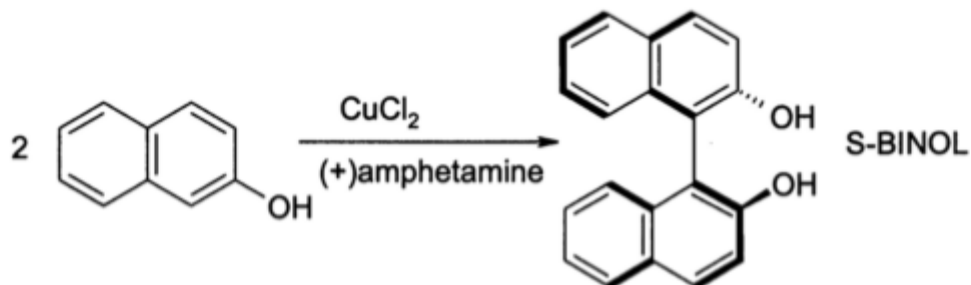
descrittori ***P*** o ***M*** per molecole con un asse chirale

SINTESI DEL LEGANTE CHIRALE BINAP



Processo dell'industria Takasago

Asymmetric Synthesis of 1,1'-BI-2-NAPHTHOL



anfetamina

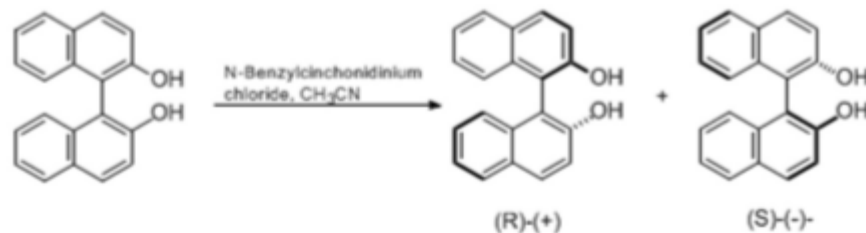
Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p.93 (2004); Vol. 76, p.1 (1999).

RESOLUTION OF 1,1'-BI-2-NAPHTHOL

[1,1'-Binaphthalene]-2,2'-diol]

Submitted by Dongwei Cai, David L. Hughes, Thomas R. Verhoeven, and Paul J. Reider.

Checked by Rachel van Rijn and Amos B. Smith, III.



solubile in acetonitrile

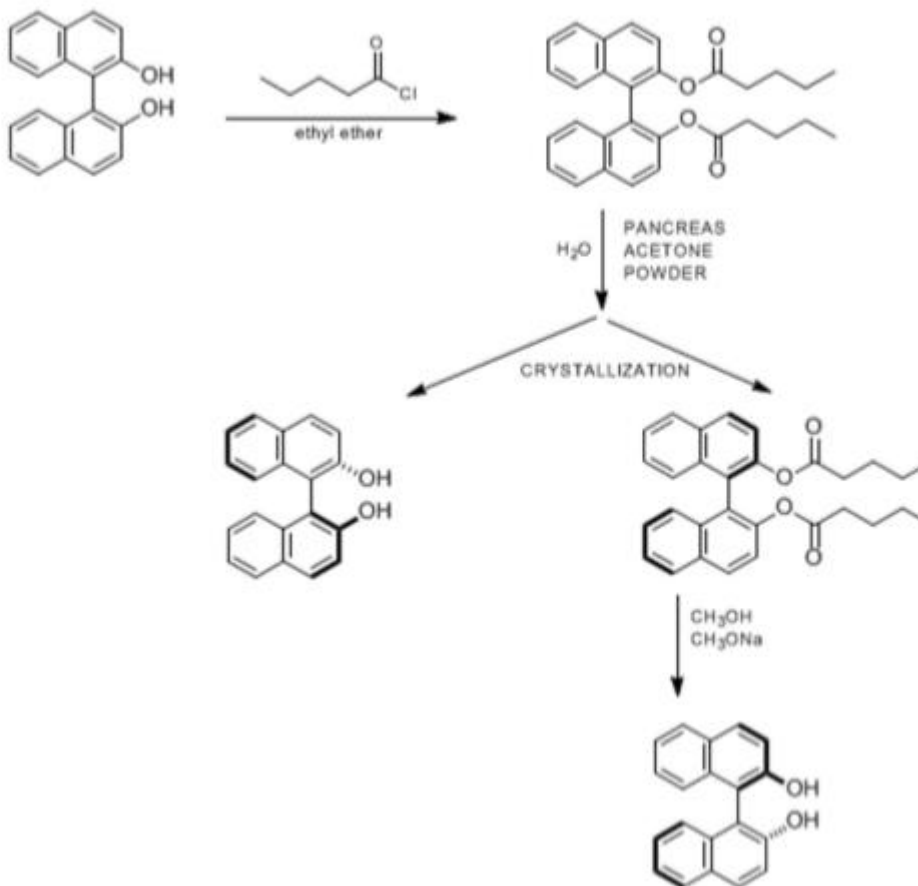
l'enantiomero *R* si ottiene con una purezza del 96%. Poi riflussando in metanolo si ottiene con ee > 99%

13

Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.77 (1998); Vol. 70, p.60 (1992).

(S)-(-)- AND (R)-(+)-1,1'-BI-2-NAPHTHOL

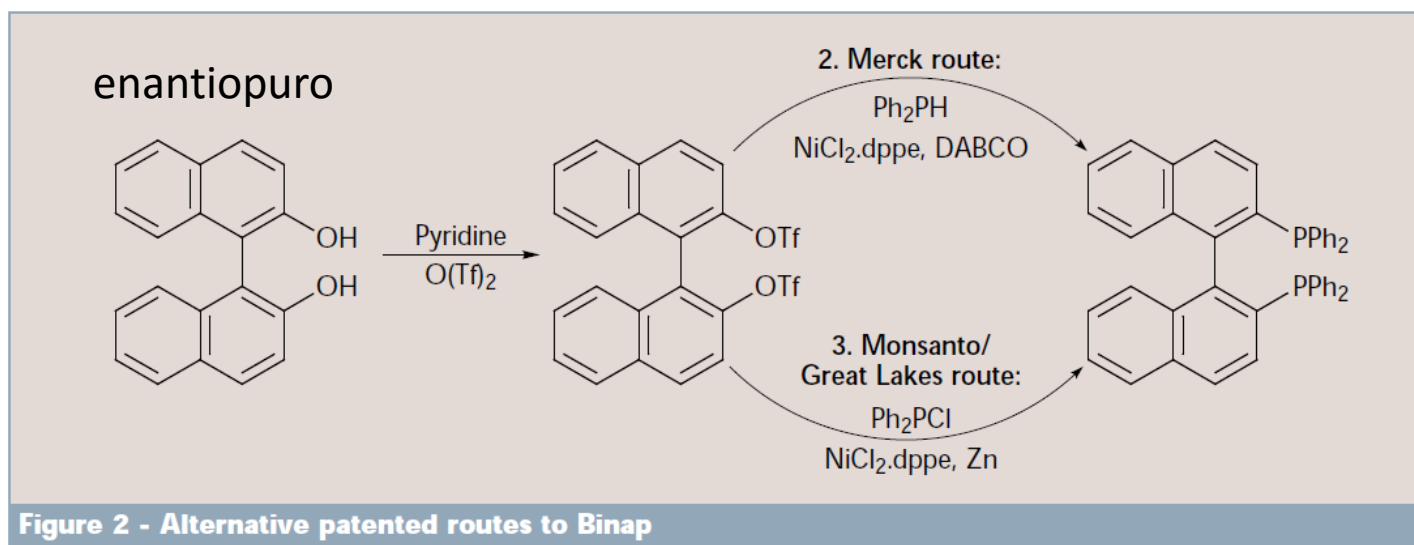
[1,1'-Binaphthalene]-2,2'-diol, (S)- and [1,1'-Binaphthalene]-2,2'-diol, (R)-]



Submitted by Romas J. Kazlauskas¹
Checked by Mark R. Sivik and Leo A. Paquette.

The Merck process (Figure 2) uses a catalyst - nickel (II) chloride bisdiphenylphosphinoethane ($\text{NiCl}_2\cdot\text{dppe}$, NiCAT-E) - to achieve the conversion of binol ditriflate into Binap via reaction with diphenylphosphine (Ph_2PH) and DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane). The DABCO is used as a base to form the catalytic species *in situ* and additionally to neutralise the triflic acid produced as a by-product from the reaction of the phosphine on the binol ditriflate.

The main drawback is the handling of the diphenylphosphine, which is pyrophoric. Consequently, handling large quantities is particularly hazardous and requires specific plant modifications, systems and processes to be implemented to ensure the safe handling of the phosphine. It is for this reason that Rhodia chose to license the Great Lakes/Monsanto technology and the process it now operates is based on a highly modified version of this patent (Figure 2).

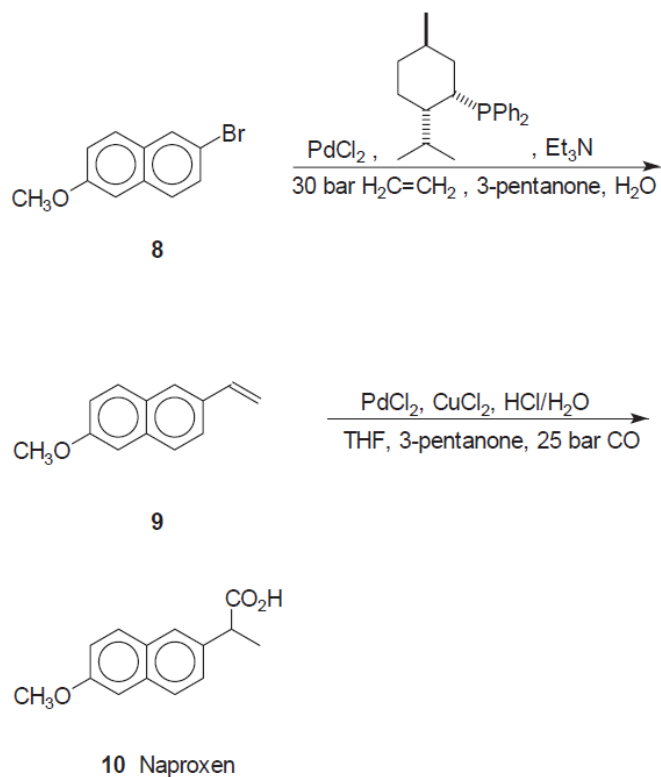


Route used at Rhodia

Using this route eliminates the need for handling diphenylphosphine and replaces it with the much simpler to handle chlorophosphine (Ph_2PCl) analogue.

Heck reaction - sintesi naproxen

Scheme 4. Naproxen™ via Heck reaction and hydroxycarbonylation.



Anti-infiammatorio non-steroido (FANS)



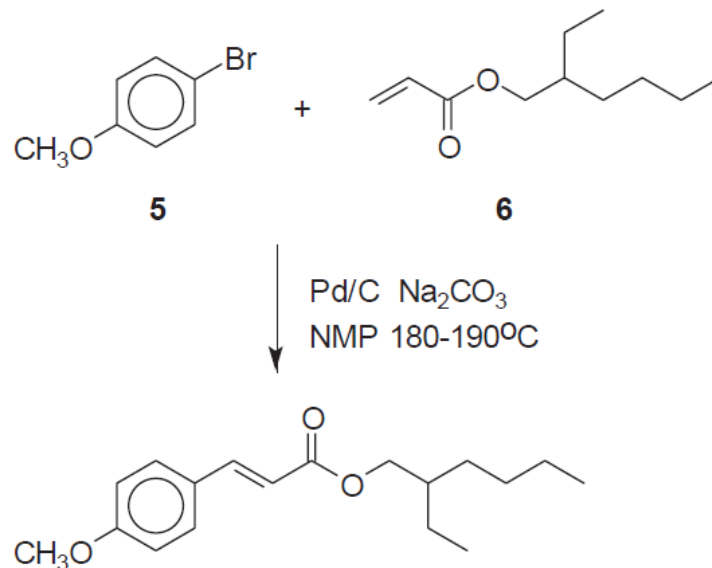
Un altro produttore di organobromuri, Albemarle, ha sviluppato il processo per la produzione del Naproxen™ (500 tons/anno), basato sulla Heck reaction di 2-bromo-6-metossinaftalene con etilene, seguito da carbonilazione.

Il catalizzatore ideale è stato trovato in seguito a screening di varie molecole con diverse proprietà steriche ed elettroniche. Il migliore è risultato essere il legante neomentildifenilfosfina.

Industrie che producono bromuri aromatici sono in un'ottima posizione per usare la reazione di Heck. L'Israele ha vasti depositi di bromuro che estrae dal Mar Morto (insieme a USA è il maggior produttore mondiale di bromo).



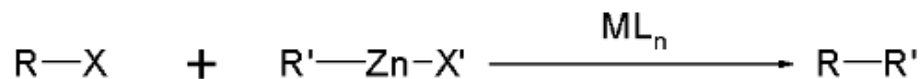
Scheme 3. Sunscreen agent via the Heck reaction.



L'Istituto IMI R&D in Israele usa la reazione di Heck su larga scala per produrre uno tra gli agenti per protezione solare UV-B più comuni: il 2-etilesil p-metossi-cinnamato. Il p-bromoanisolo (5) viene fatto reagire con il 2-etilesil acrilato (6). Il catalizzatore è eterogeneo (Pd/C) senza ligandi; essendo meno reattivo dei catalizzatori omogenei, richiede riscaldamento a 190 °C.

Negishi reaction

La reazione di Negishi risale al 1977. È stata la prima a permettere la preparazione di biarili asimmetrici in buone rese. Il catalizzatore può essere a base di **Pd** o **Ni**. La sua caratteristica è l'uso di composti organozinco che hanno il vantaggio di essere molto delicati nei confronti di una grande varietà di gruppi funzionali, di essere molto selettivi, e di dare rese molto alte.



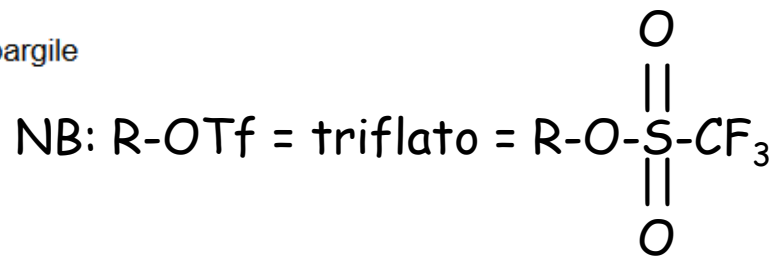
X = Cl, Br, I, MeCOO, F₃CCOO

R, R' = alchenile, arile, allile, alchinile, propargile

X' = Cl, Br, I

M = Ni, Pd

L = Ph₃P, dppe, BINAP, chiraphos

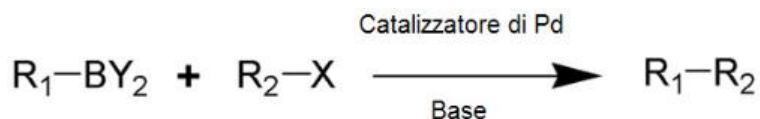


Per quanto riguarda RX, la reattività migliore si ha con X = I, OTf, Br; R - Cl reagiscono ma spesso con rese minori.

I composti organozinco (R-Zn-X) possono essere ottenuti in situ da un alogenuro alchilico R-X e polvere di Zn.

Suzuki reaction

Nel 1978 Negishi aveva già provato ad usare composti al boro al posto dello Zn, ma si scoraggiò subito dai risultati scarsi e abbandonò l'idea. Proprio l'anno dopo, Suzuki pubblicò il cross-coupling a base di composti organometallici a base di B in presenza di una base:



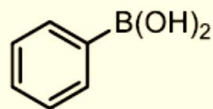
R_1, R_2 = arile, vinile, alchile

X = alogenuro, triflato, ...

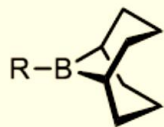
I reattivi a base di B reagiscono con una base per dare intermedi come i **boronati** che favoriscono il trasferimento dei gruppi organici dall'atomo di B al Pd (*transmetallazione*). Si è poi scoperto che gli **acidi alchilboronici** sono ancora più efficienti e richiedono basi ancora più deboli. La reazione di Suzuki è diventata molto popolare nell'industria farmaceutica perché richiede condizioni molto blande, tollera molti gruppi funzionali, i composti al B sono abbastanza stabili e non tossici.

Suzuki reaction

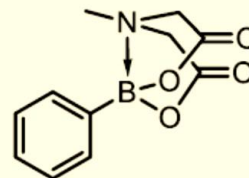
Esempi di composti organici a base di boro usati nel coupling di Suzuki:



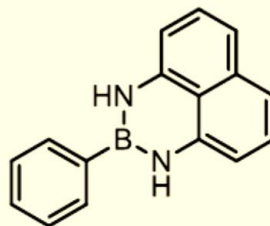
Boronic acid



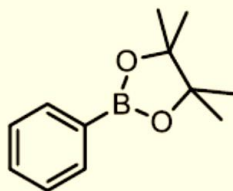
9-BBN borane



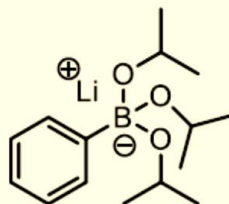
MIDA boronate



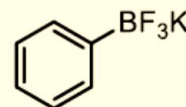
1,8-diaminonaphthyl boronamide



Pinacol boronic ester

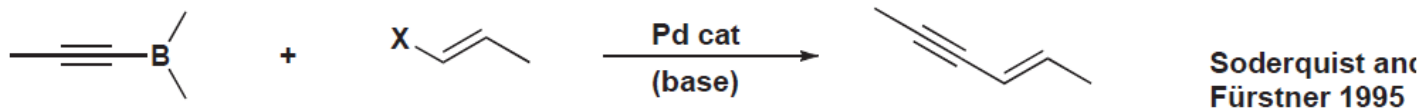
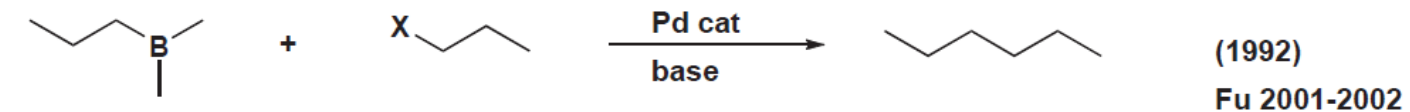
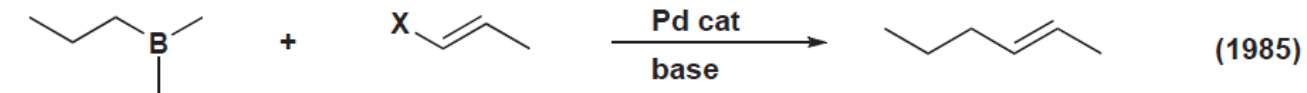
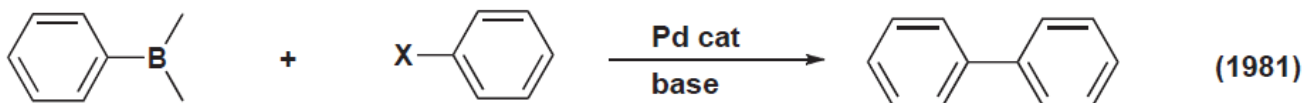
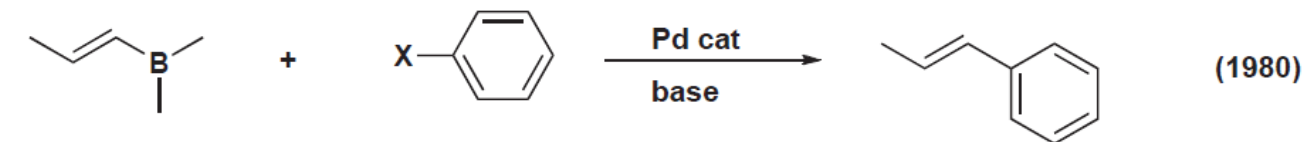
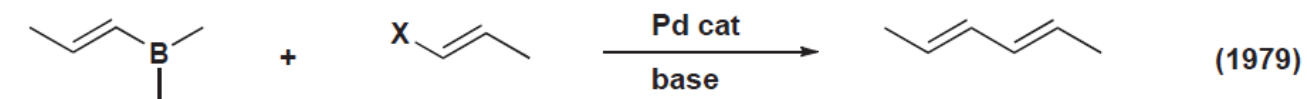


Triisopropylboronate

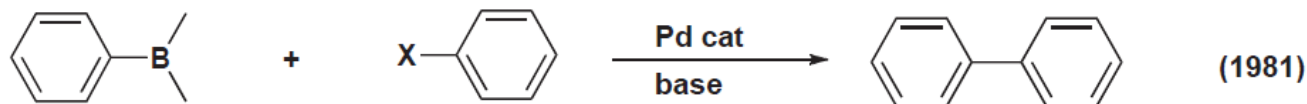


Organotrifluoroborate

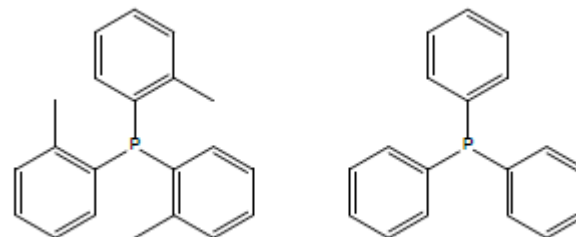
Suzuki reaction



Suzuki reaction



- Coupling tra *organoborani* e alogenuri aromatici
- Base: NaOH, carbonato di sodio o potassio, NaOMe, etc.
- Leganti: fosfine aromatiche

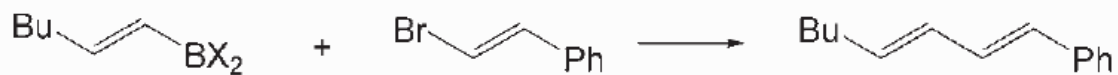


Suzuki reaction

Vantaggi del coupling di Suzuki:

1. Reagenti commerciali (pronti all'uso)
2. Condizioni di reazioni blande e alte rese
3. Stabilità all'acqua
4. Compatibile con catalisi eterogenea
5. Tollera molti gruppi funzionali
6. Alta regio- e stereo-selettività
7. Minimo effetto di ingombro sterico
8. Richiede poco catalizzatore
9. Si può usare in sintesi one-pot
10. Composti non tossici
11. Facile separazione dei sottoprodotti con boro
12. Reazione benigna per l'ambiente

Suzuki reaction



1 ^a	Catalyst ^b (mol%)	Base (Equiv / 2)	Solvent	Reac. time(h)	Yield (%) of 3
1b	PdL ₄ (3)	None	THF	6	0
1a	PdL ₄ (3)	2M NaOEt(2)-EtOH	THF	2	73

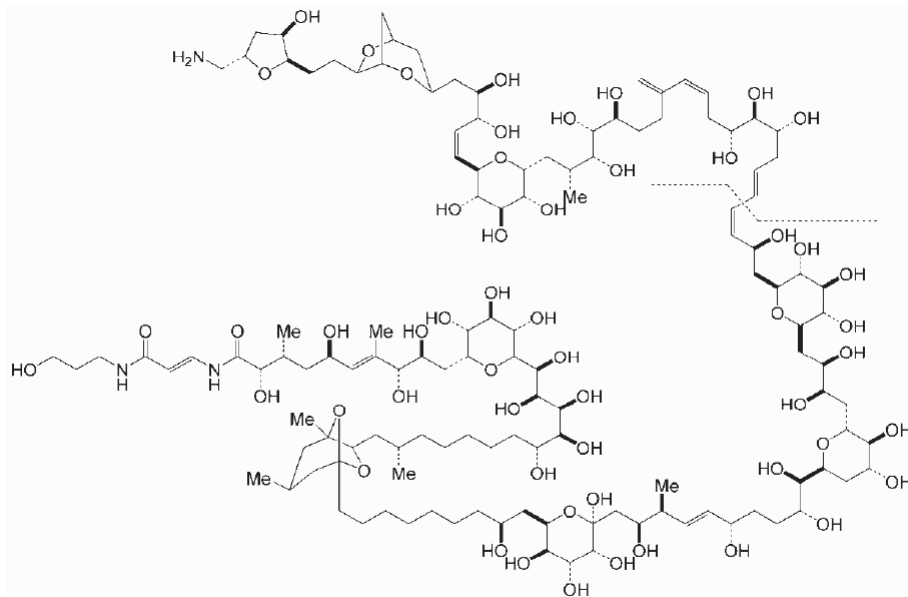
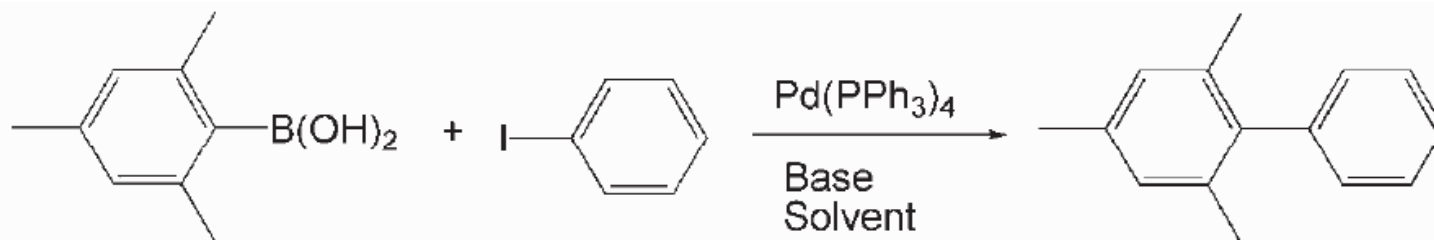


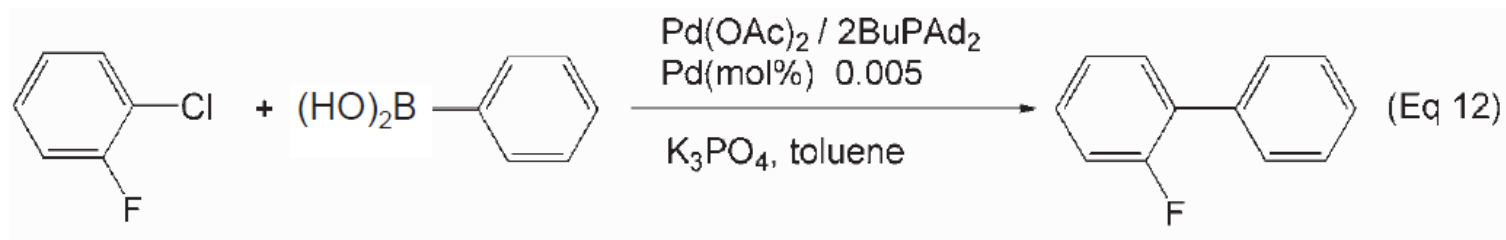
Figure 2. Synthesis of palytoxin.

Suzuki reaction



Base	Solvent	Temp/ $^{\circ}\text{C}$	Yield/% ^a	
			Time	8 h
Na_2CO_3	Benzene/ H_2O	80		25
Na_2CO_3	DME/ H_2O	80		50
K_3PO_4	DME/ H_2O	80		70
NaOH	DME/ H_2O	80		95
Ba(OH)_2	DME/ H_2O	80		99

Suzuki reaction



Ottimizzando le condizioni di reazione è possibile usare pochissimo catalizzatore e quindi rendere il processo appetibile a livello industriale su vasta scala

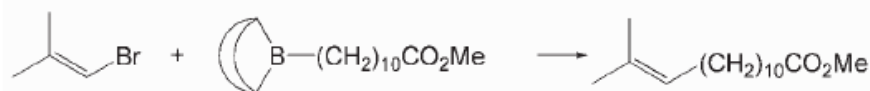
SOLID-PHASE SYNTHESIS (COMBINATORIAL METHODOLOGY)

Solid-phase reactions play an important role in parallel synthesis and combinatorial chemistry, particularly in the area of medicinal chemistry, where their potential has emerged as a result of the possibility of automation. A considerable amount of attention has been focused on adapting and exploiting the advantage of solid-phase synthesis (SPS) for the production of libraries of such organic compounds. In this context, transition metal-promoted reactions serve as efficient methods because they proceed under mild conditions and are compatible with many functional groups. For instance, solid-phase Suzuki coupling has been largely developed mainly by the reaction of a resin-bound aryl halide with solution-phase boronic acids (Suzuki, 2003). Recently, the viability of solid-supported boronic acids as reagents for Suzuki couplings was successfully demonstrated (Carboni *et al.*, 1999).

Suzuki reaction

BASE PROBLEM

In cross-coupling reactions of organoboron compounds, the presence of bases is essential; no reaction occurs without a base. On the other hand, many organic compounds are sensitive to bases. Consequently, careful use of bases is required in such cases. For example, Table IX shows that the selection of a base and solvent system provides markedly different yields of coupled products. By careful selection of the reaction conditions (e.g., PdCl₂(dppf)/K₂CO₃/DMF), high yields of the desired coupled products can be achieved (Eq. 24 and Eq. 25).



Solvent	Base (equiv)	Temp.(°C)	Time (h)	Yield (%)
DMF	KOAc (4)	50	18	18
DMF	K ₂ CO ₃ (2)	50	18	64
CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (4)	50	18	46
DMF	K ₃ PO ₄ (4)	50	20	92

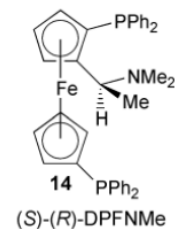
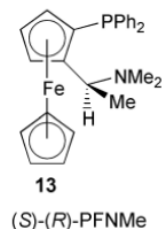
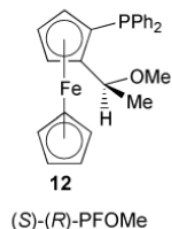
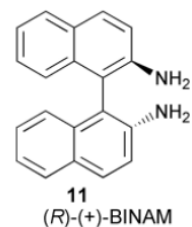
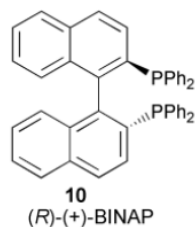
a) Catalyst: PdCl₂(dppf)

Table IX. Solvent and base effects on the cross-coupling reaction^a.

Suzuki reaction

- In recent years, Nickel catalysts have become popular:
 1. Not as expensive as Pd
 2. More abundant than Pd
 3. Need higher catalyst loading
 4. Mechanism not fully understood
- Other isolated reports use Fe and Cu as catalysts for the Suzuki reaction

- Use chiral ligands like:



- May impart selectivity through pre-complexation with the ligand