

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 croos-couplings a base di Palladio.

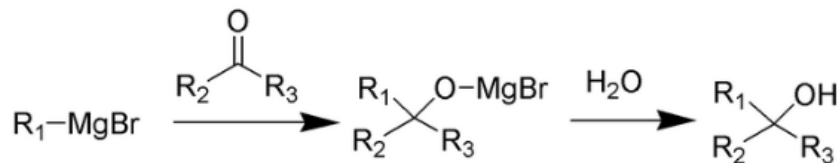


Coupling reactions

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.

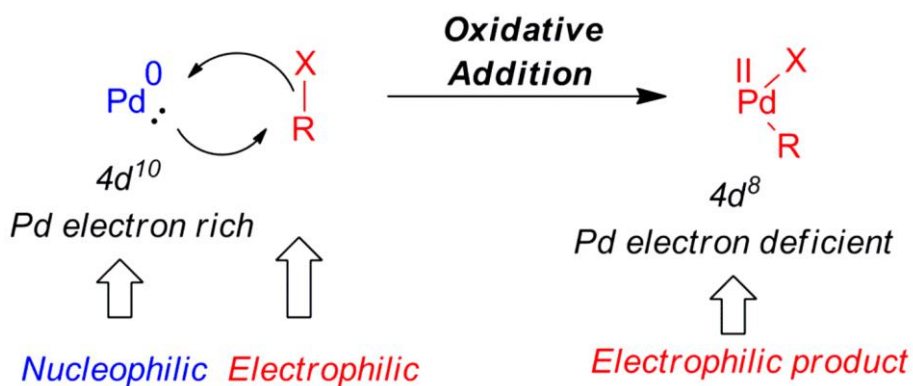
Coupling reactions

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 = $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$)



Energie di legame:

C-Cl $\sim 105 \text{ kcal mol}^{-1}$

C-H $\sim 100 \text{ kcal mol}^{-1}$

C-Br $\sim 80 \text{ kcal mol}^{-1}$

C-I $\sim 65 \text{ kcal mol}^{-1}$

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).

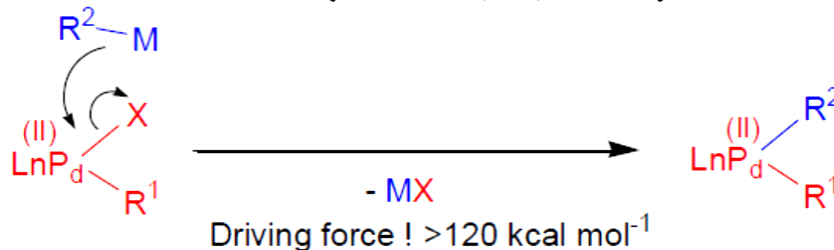
Reattività del Palladio II nei cross-couplings

1. TRANSMETALLAZIONE

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

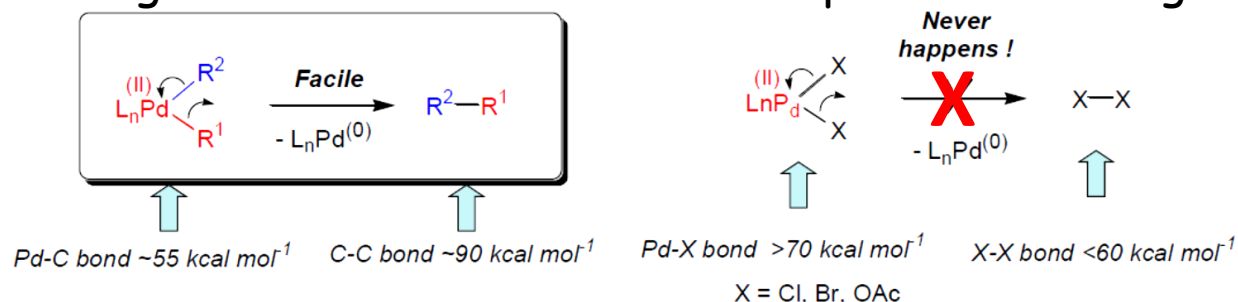
Pd-X bond $\sim 70 \text{ kcal mol}^{-1}$
Pd-C bond $\sim 55 \text{ kcal mol}^{-1}$

$M = \text{ZnX}, \text{SnBu}_3, \text{B}(\text{OH})_3, \text{etc.}$



2. ELIMINAZIONE RIDUTTIVA

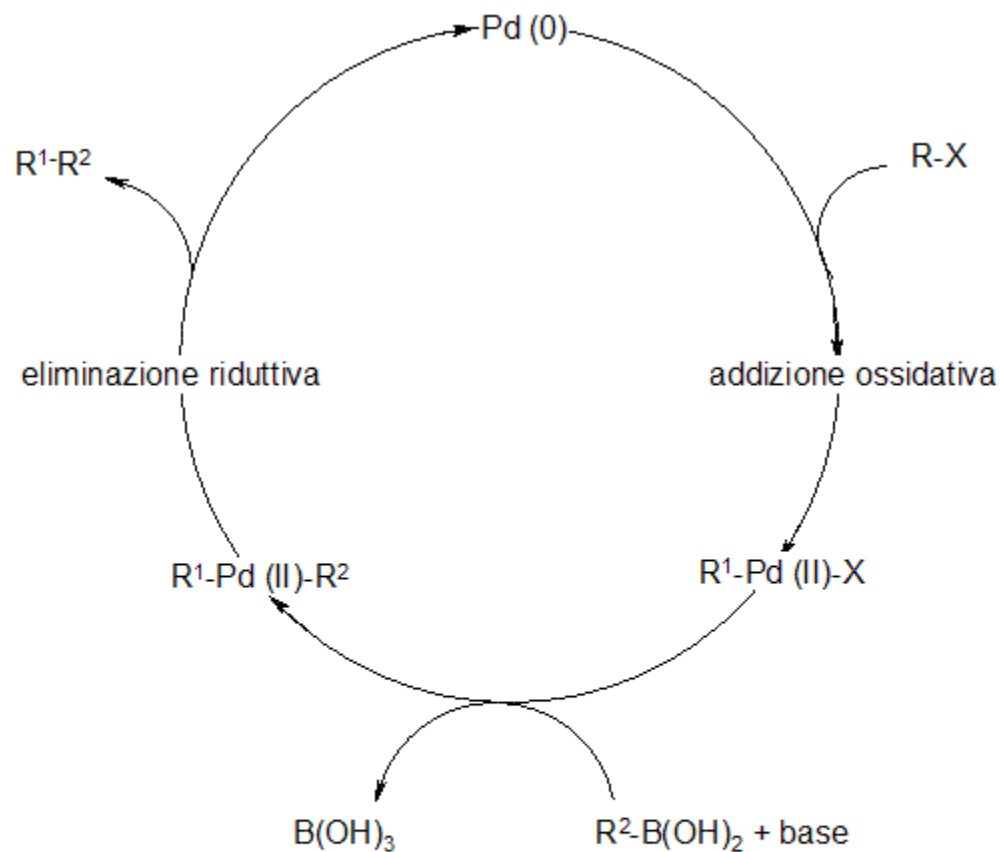
E' un classico step di fine del ciclo catalitico dei cross-couplings
Interessa legami Pd-C e Pd-H ma non Pd-X per motivi energetici:



3. INSERZIONE e BETA-ELIMINAZIONE

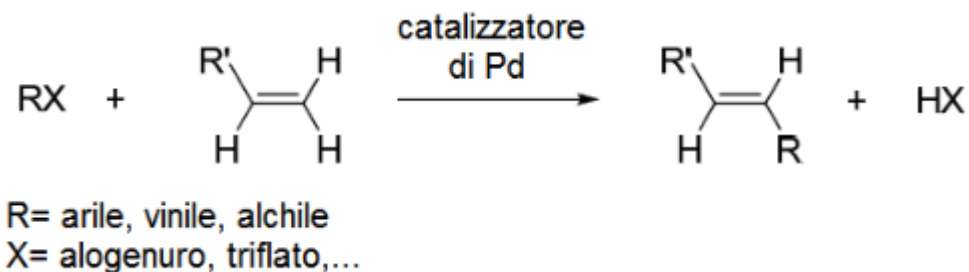
Sono due processi inversi. Nel secondo il Pd «esce» portando con sé un H in posizione Beta.

Coupling reactions

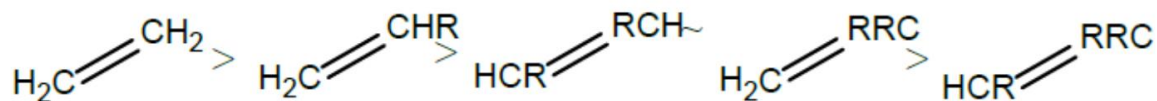


Ciclo catalitico della reazione di accoppiamento di **Suzuki**

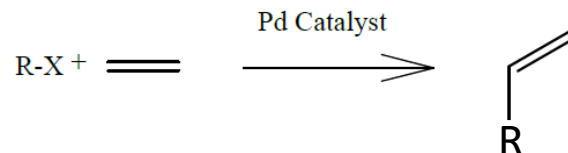
Heck reaction



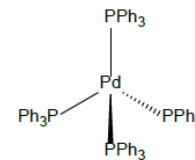
- $\text{R} = \text{Ar, Bn, vinile, allile (sp}^2\text{)}$ meglio se elettron-poveri
- $\text{X} = \text{Cl, Br, I, OTf (triflato)}$
- Base: trietilammina, potassio carbonato o acetato
- Regioselettività e velocità dipendono dall'ingombro sterico dell'alchene



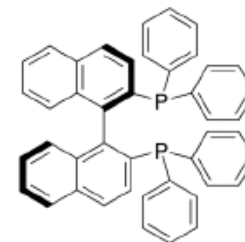
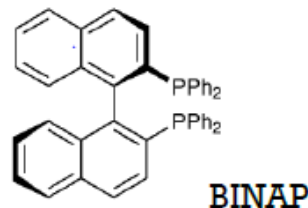
Heck reaction



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

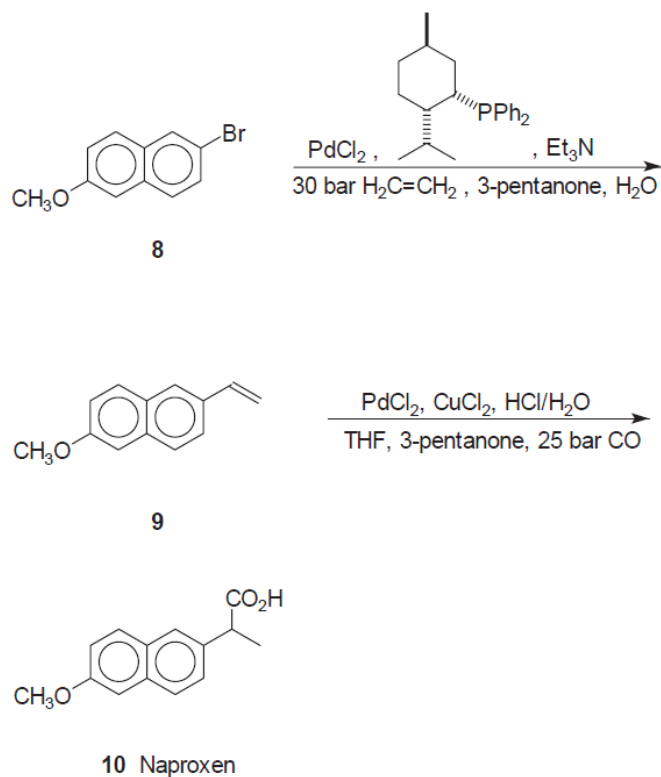


- Solvente ideale DMF (*N,N*-dimetilformammide)
- Diversi cicli catalitici sono possibili a seconda delle condizioni di reazione
- Per reazioni stereoselettive si usano leganti chirali del Palladio



Heck reaction – sintesi naproxen

Scheme 4. Naproxen™ via Heck reaction and hydroxycarbonylation.



Anti-infiammatorio non-steroido (FANS)



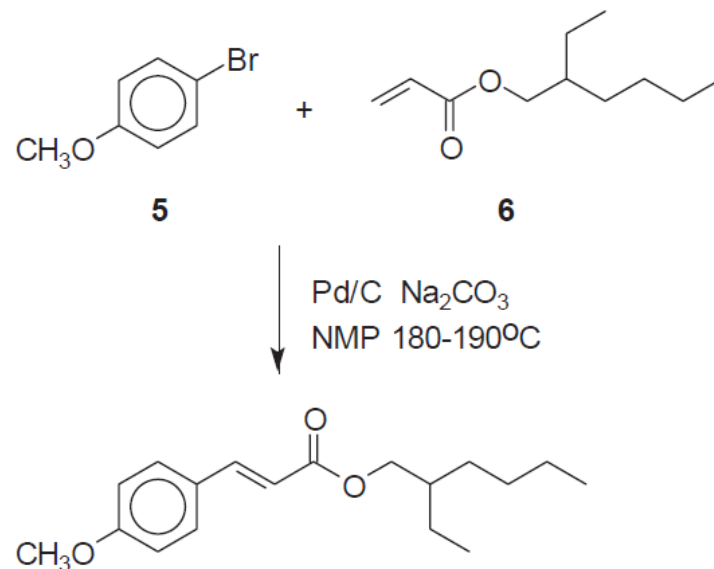
Un altro produttore di organobromuri, Albemarle, ha sviluppato il processo per la produzione del Naproxen™ (500 tons/anno), basato sulla Heck reaction di 2-bromo-6-metossinaftalene con etilene, seguito da carbonilazione.

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).



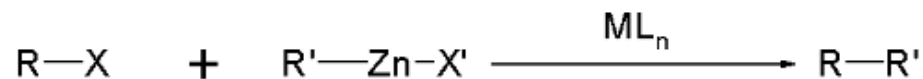
Scheme 3. Sunscreen agent via the Heck reaction.



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. E' 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.



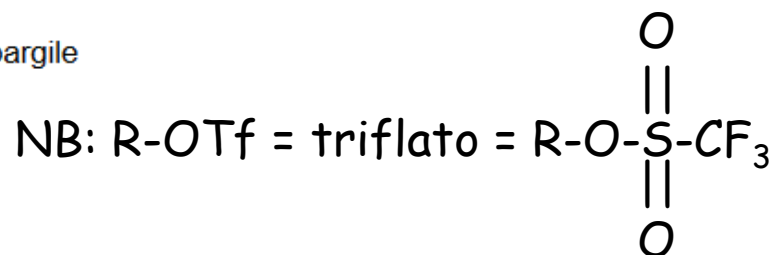
X = Cl, Br, I, MeCOO, F₃CCOO

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

X' = Cl, Br, I

M = Ni, Pd

L = Ph₃P, dppe, BINAP, chiraphos

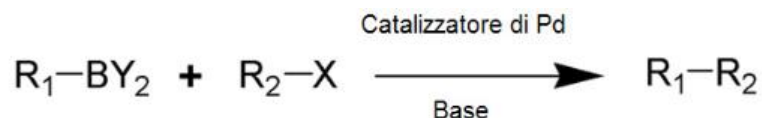


Per quanto riguarda RX, la reattività migliore si ha con X = I, OTf, Br; R - Cl reagiscono ma spesso con rese minori.

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:



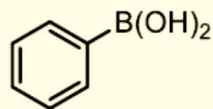
R_1, R_2 = arile, vinile, alchile

X = alogenuro, triflato, ...

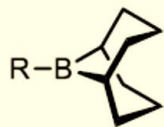
I reattivi a base di B reagiscono con una base per dare intermedi come i **boronati** che favoriscono il trasferimento dei gruppi organici dall'atomo di B al Pd (*transmetallazione*). Si è poi scoperto che gli **acidi alchilboronici** sono ancora più efficienti e richiedono basi ancora più deboli. La 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

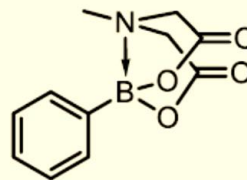
Esempi di composti organici a base di boro usati nel coupling di Suzuki:



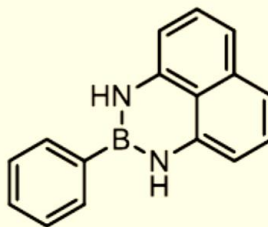
Boronic acid



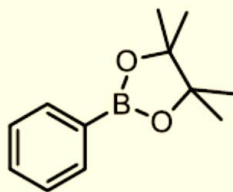
9-BBN borane



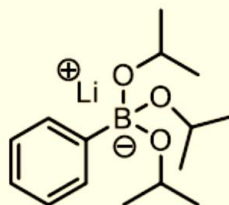
MIDA boronate



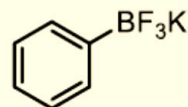
**1,8-diaminonaphthyl
boronamide**



**Pinacol boronic
ester**

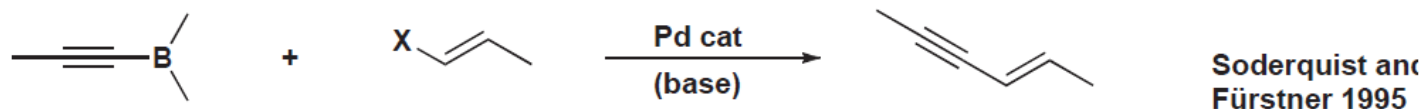
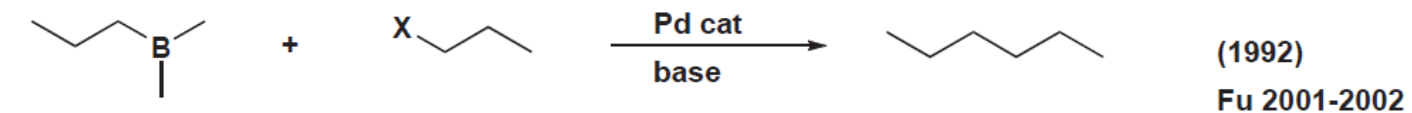
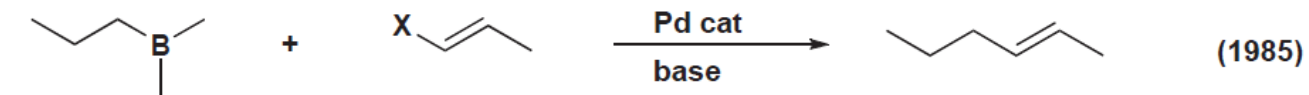
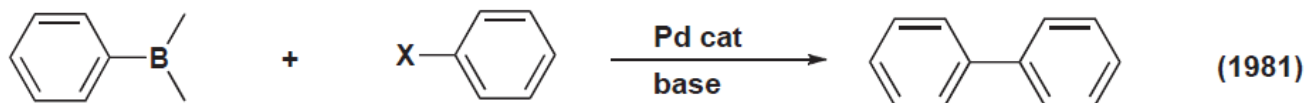
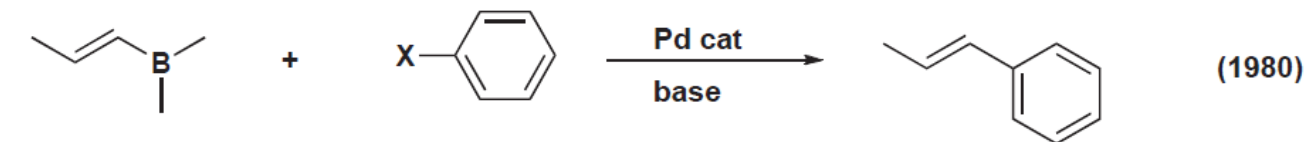
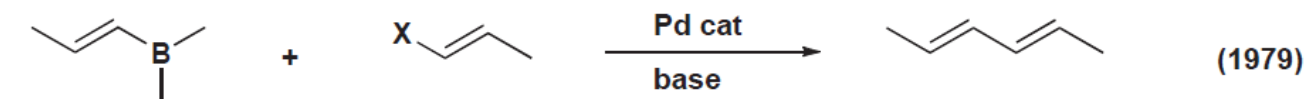


**Triisopropyl-
boronate**



Organotrifluoroborate

Suzuki reaction

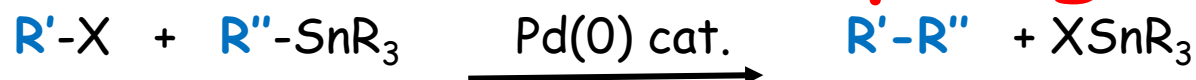


Suzuki reaction

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

Stille coupling

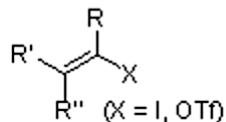
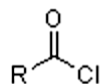
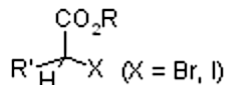
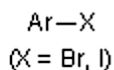
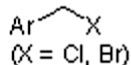
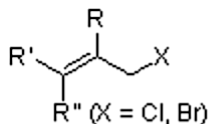


Il coupling di Stille è una reazione molto versatile tra un alogenuro alchilico e uno stannano. Il vantaggio principale è che la reazione avviene in condizione blande e perciò tollera una gran varietà di gruppi funzionali.

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.

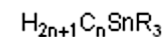
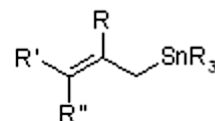
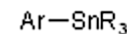
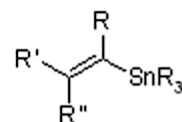
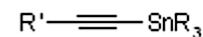
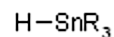
ELETTROFILO:

Esempi di R'-X (e- povero)



NUCLEOFILO:

Esempi di R''-SnR₃ (e- ricco)



Stille coupling

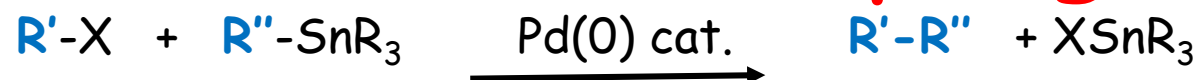
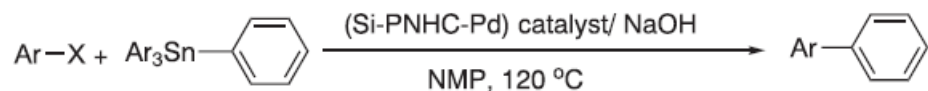


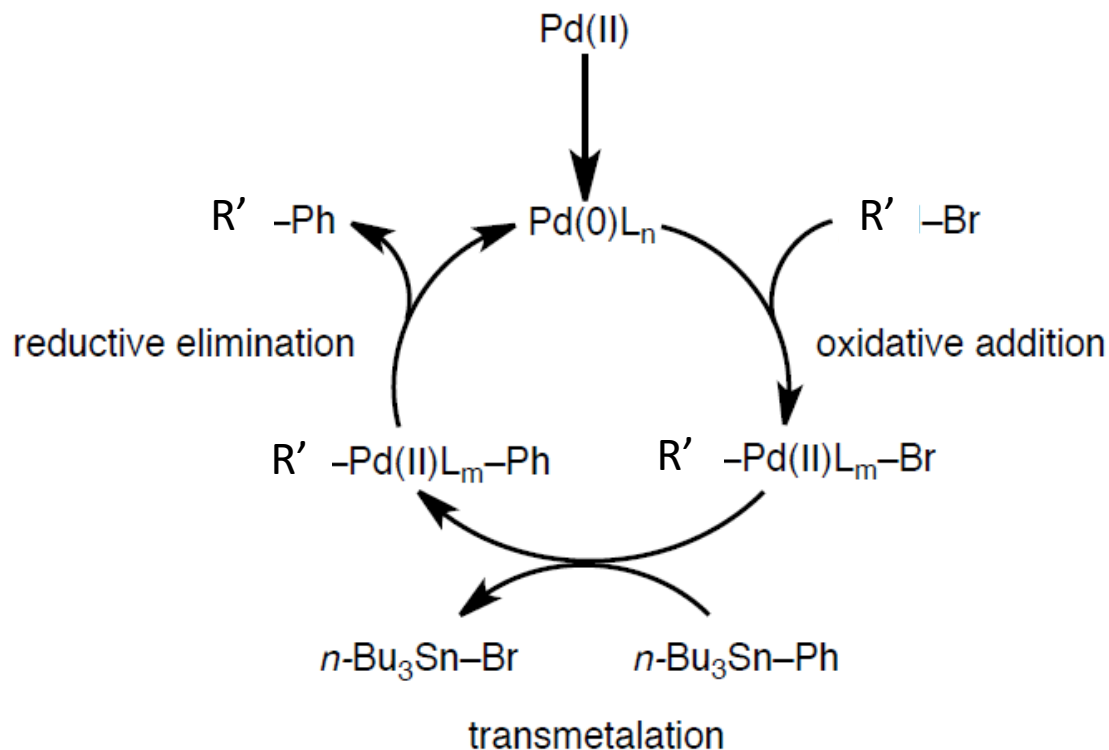
Table 3. Formation of biaryl compounds via Stille coupling in the presence of Si-PNHC-Pd^a



Entry	Ar	X	Time (h)	Yield (%)
1	Ph	I	1	95
2	Ph	Br	1	80
3	4-NO ₂ 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 ₂ Ph	Cl	10	80
10	4-COMePh	Cl	12	75

^aAll 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

	δ^-	δ^+
	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

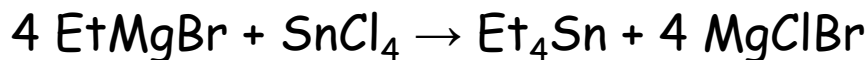
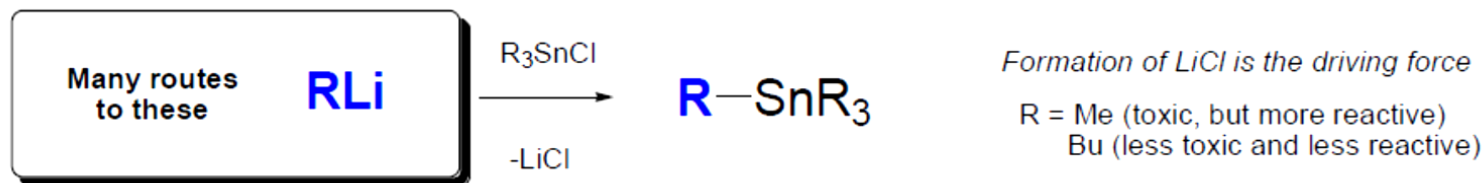
C - Mg	C - Zn
2.55 1.31	2.55 1.65
Grignard	Negishi

Legami a simile polarità

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

Preparazione degli organostannani

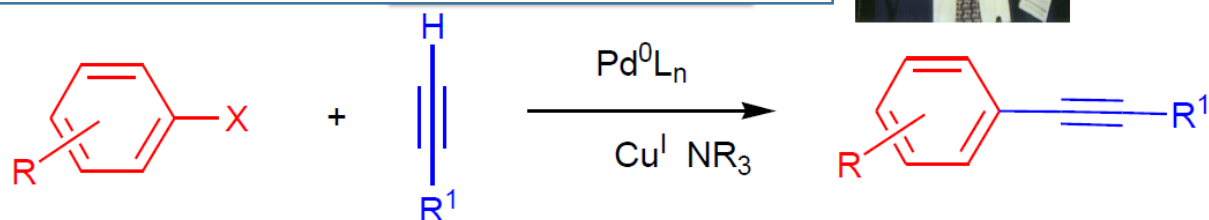
Tramite TRANSMETALLAZIONE da composti organolitio o reagenti di Grignard:



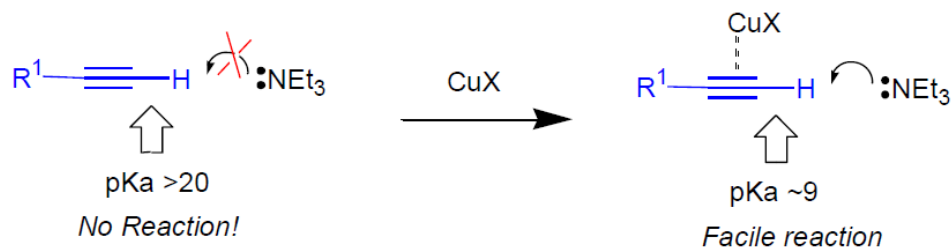
Sonogashira coupling



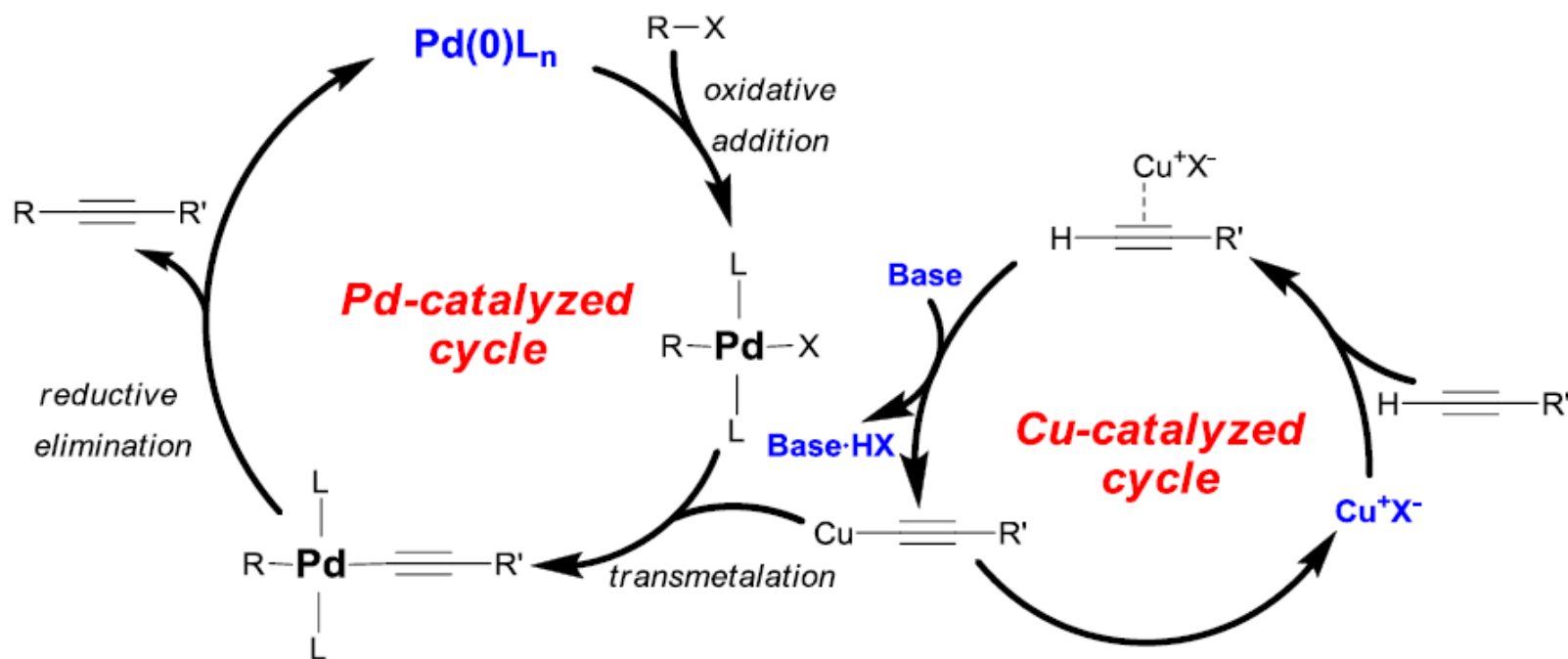
Kenkichi
Sonogashira



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.



Meccanismo del coupling di Sonogashira



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

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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Pd/C , PdCl_2L_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Alcuni Ar-I e Ar-Br essendo più reattivi possono essere usati anche con Pd/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.