

REAZIONI CATALIZZATE DA PALLADIO(0)

Tra tutti i metalli di transizione, il palladio è senz'altro quello che può vantare la maggiore utilità nella sintesi organica.

**Il palladio ha 10 elettroni nel guscio di valenza ed esiste in due stati di ossidazione: (0) e (+2).
Lo stato di ossidazione incide fortemente sulla reattività del metallo:**

complessi di Pd(0)

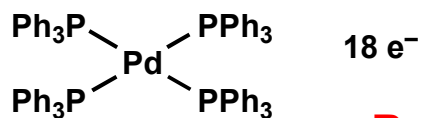
- Buoni nucleofili
- Buone basi
- Facilmente ossidabili

complessi di Pd(II)

- Buoni elettrofili
- Tendono a reagire con areni ed alcheni elettronricchi
- Tendono a reagire con basi di Lewis come ammine, fosfine, C=O
- Vengono facilmente ridotti da svariati composti organici

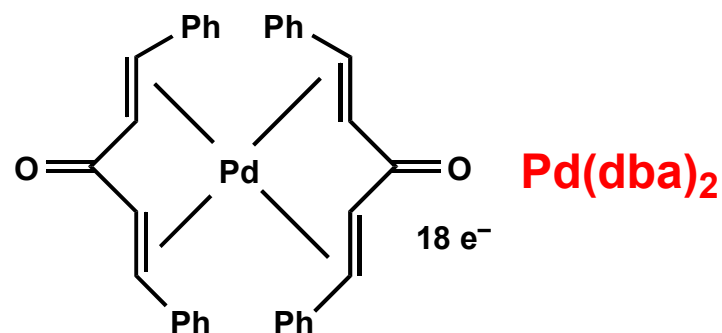
Il palladio può formare complessi stabili ed isolabili sia con 18 che con 16 elettroni. Le specie catalitiche vere e proprie hanno però spesso addirittura 14 elettroni

Catalizzatori basati su Pd(0)



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Il più usato.
Di colore giallo.
Costoso (42 €/mmole Pd)
Non tanto stabile all'aria
Può perdere attività senza darlo a vedere



$\text{Pd}(\text{dba})_2$

Viene preparato da $\text{dba} + \text{PdCl}_2$ (8,6 €/mmole Pd) + MeOH
Di colore rosso ciliegia
Più stabile del precedente all'aria
Venduto come $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (36 €/mmole Pd)

Molto spesso però, anche per reazioni catalizzate da Pd(0), si impiegano composti di Pd(II), che sono più stabili all'aria e possono essere ottenuti con una maggiore varietà di ligandi. Infatti i composti di Pd(II) vengono ridotti *in situ* da molti composti organici. In particolare Pd(OAc)₂ è ridotto da metanolo, altri alcoli, CO, ammine terziarie, olefine, fosfine etc.

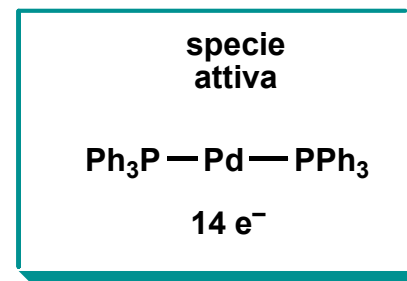
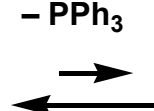
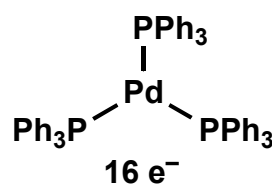
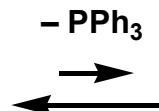
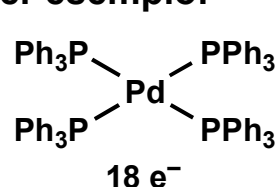
PdCl₂	Pd(OAc)₂	Pd(PPh₃)₂Cl₂
(8,6 € / mmole Pd)	(9,0 € / mmole Pd)	16 e ⁻ (15,7 € / mmole Pd)
Non può essere usato come tale in quanto è un oligomero insolubile	solubile molto usato	
	Pd(PhCN)₂Cl₂	Pd(MeCN)₂Cl₂
	16 e ⁻ (12,2 € / mmole Pd)	16 e ⁻ (16,5 € / mmole Pd)

ADDIZIONE OSSIDATIVA DI Pd(0) AD ALOGENURI/TRIFLATI

E' il primo stadio di una serie di trasformazioni di grande utilità sintetica. In teoria i substrati potrebbero essere tutti gli alogenuri o triflati (alchilici, arilici, alchenilici, alchinilici, etc.). In realtà questa trasformazione è usata solo per alogenuri/triflati arilici, alchenilici, alchinilici, benzilici, allilici e non per semplici alogenuri alchilici. Inoltre, nel caso dei derivati allilici, il decorso è un po' differente (lo vedremo meglio più avanti). Sicuramente i substrati più importanti sono i derivati arilici e alchenilici.

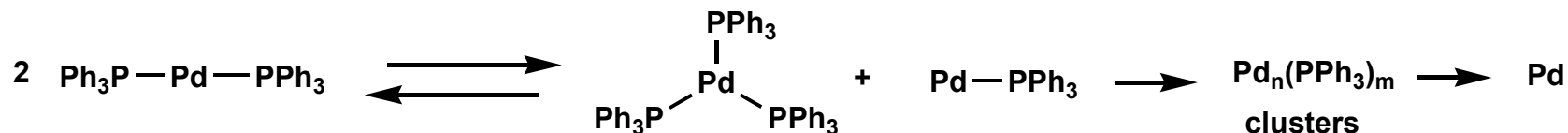
In queste trasformazioni la specie che entra nel ciclo catalitico è sempre un complesso di Pd(0) con 14 elettroni

Per esempio:



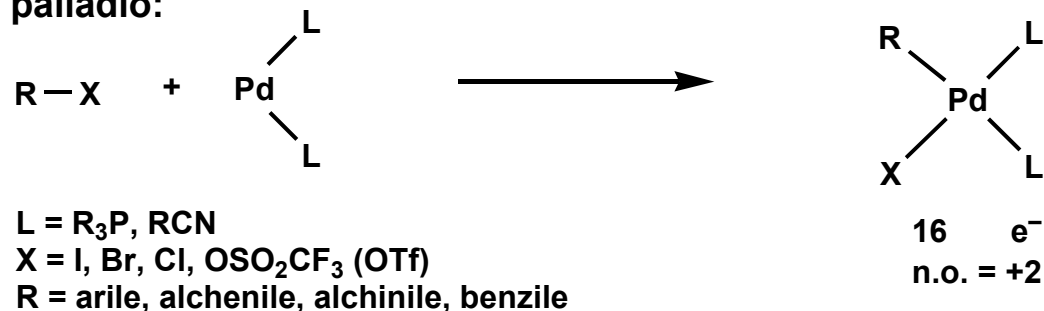
Quando si parte da Pd(OAc)₂ un problema è: quanti equivalenti di fosfina (o altro ligando) usare? Bisogna infatti tenere presente che

- a) I due ligandi sono essenziali per l'efficienza della reazione
- b) Non tutti i ligandi sono efficienti. Per esempio, partendo da Pd(dba)₂ il dba deve essere sostituito da ligandi "migliori"
- c) Usando solo 2 equivalenti di ligando si rischia la precipitazione di palladio metallico



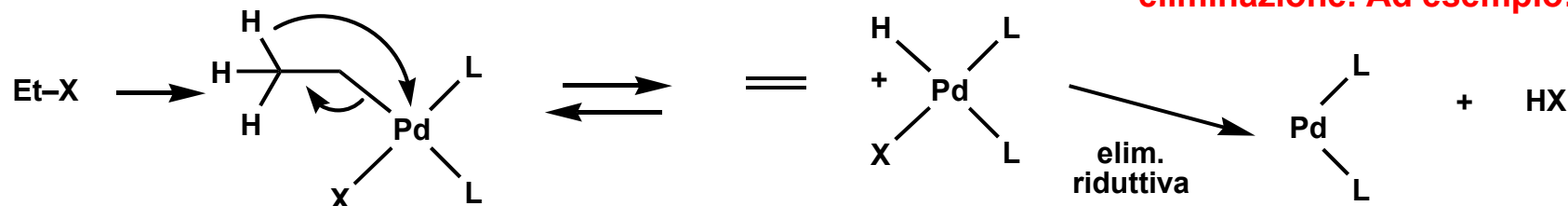
Pertanto, a seconda della reazione, bisogna trovare la giusta situazione di compromesso tra massima concentrazione della specie attiva e minimizzazione della sottrazione di Pd come palladio metallico. Ad es. con Pd(OAc)₂ si usano spesso 3 equivalenti di fosfina.

L'addizione ossidativa porta ad una specie a 16 elettroni di Pd(II) con un legame σ carbonio-palladio:



in pratica è come se il palladio effettuasse una sostituzione nucleofila.

Con alogenuri alchilici la reazione è più lenta che con gli altri. Inoltre, se ci sono idrogeni in β, avviene immediatamente una β-eliminazione. Ad esempio:



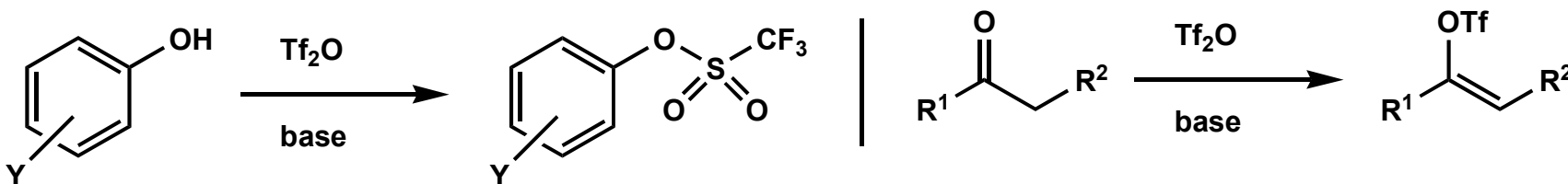
non ha senso usare il palladio per un'eliminazione tipo E₂ !!

L'ordine di reattività di R-X non dipende tanto dalla struttura di R (per esempio dai sostituenti sull'anello se R = Ar), quanto dalla natura del gruppo uscente. L'ordine è opposto a quello delle S_NAr e simile a quello delle S_N2



In effetti Cl non viene usato molto spesso

La possibilità di usare triflati permette l'impiego, come materiali di partenza, di fenoli o chetoni:



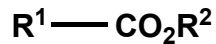
IMPORTANTE ASPETTO STEREOCHIMICO

Con alogenuri / triflati alchenilici la reazione di addizione ossidativa procede con completa ritenzione di configurazione. Ciò è molto utile per la sintesi di alcheni con geometria definita

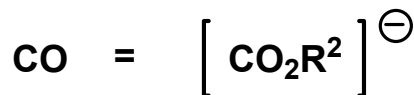
L'addizione ossidativa è semplicemente il primo stadio comune di tutta una serie di reazioni che portano alla formazione di legami C-C con vari nucleofili. Da un punto di vista formale, il gruppo R subisce quindi alla fine una sostituzione nucleofila.

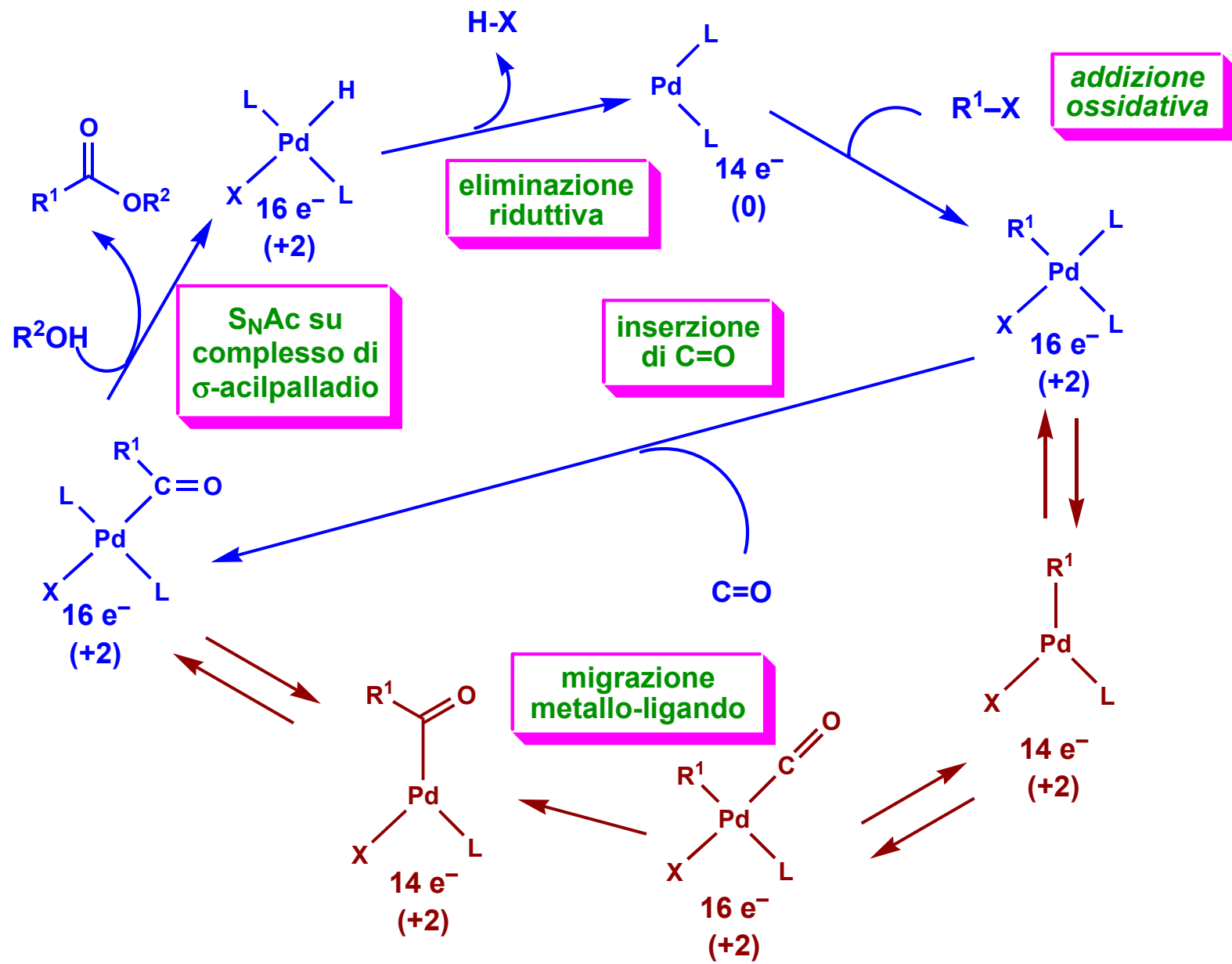
1. Inserzione di monossido di carbonio (carbonilazione)

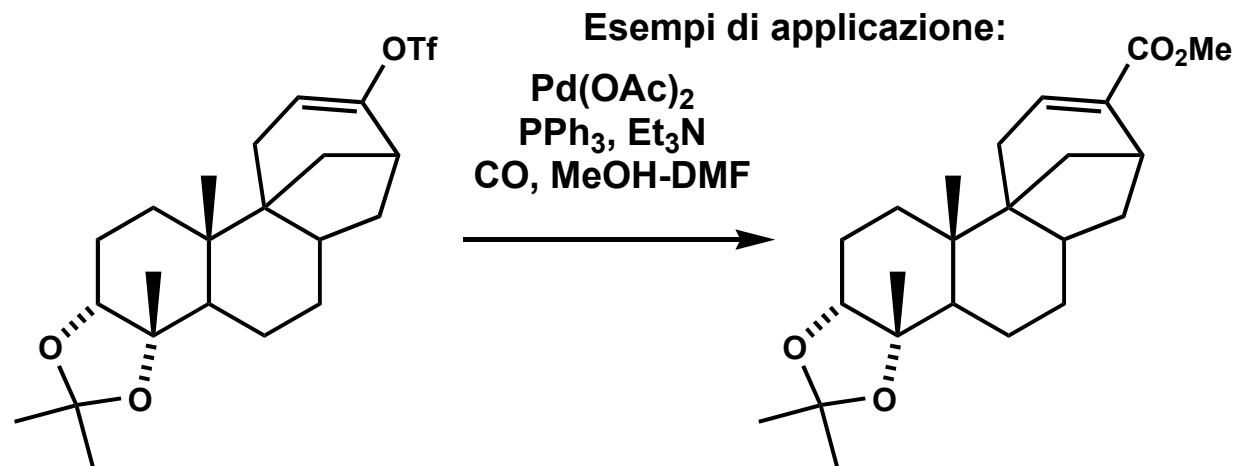
Se l'addizione ossidativa è condotta in presenza di CO (anche a P < 1 atm e T < 0°C) e di un nucleofilo "esterno" (in genere MeOH o EtOH) o "interno" (una funzione alcolica, amminica, etc.), si ottiene l'omologazione con "unpolung" dell'alogenuro di partenza



CO funge da "acilazione"

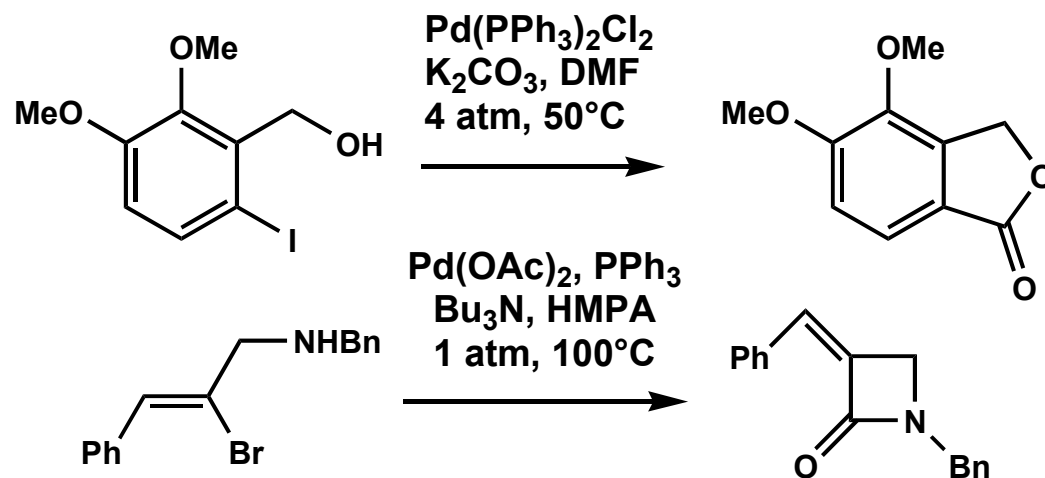






Note:

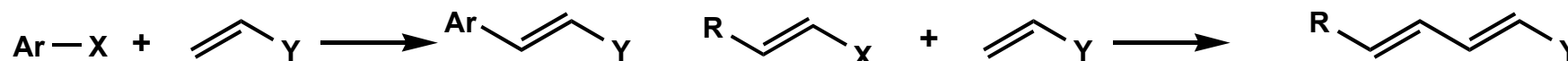
- Et_3N neutralizza HCl che si forma
- In questo caso non ci sono problemi di regioselettività nella formazione del vinil triflato
- MeOH è usato in eccesso come solvente



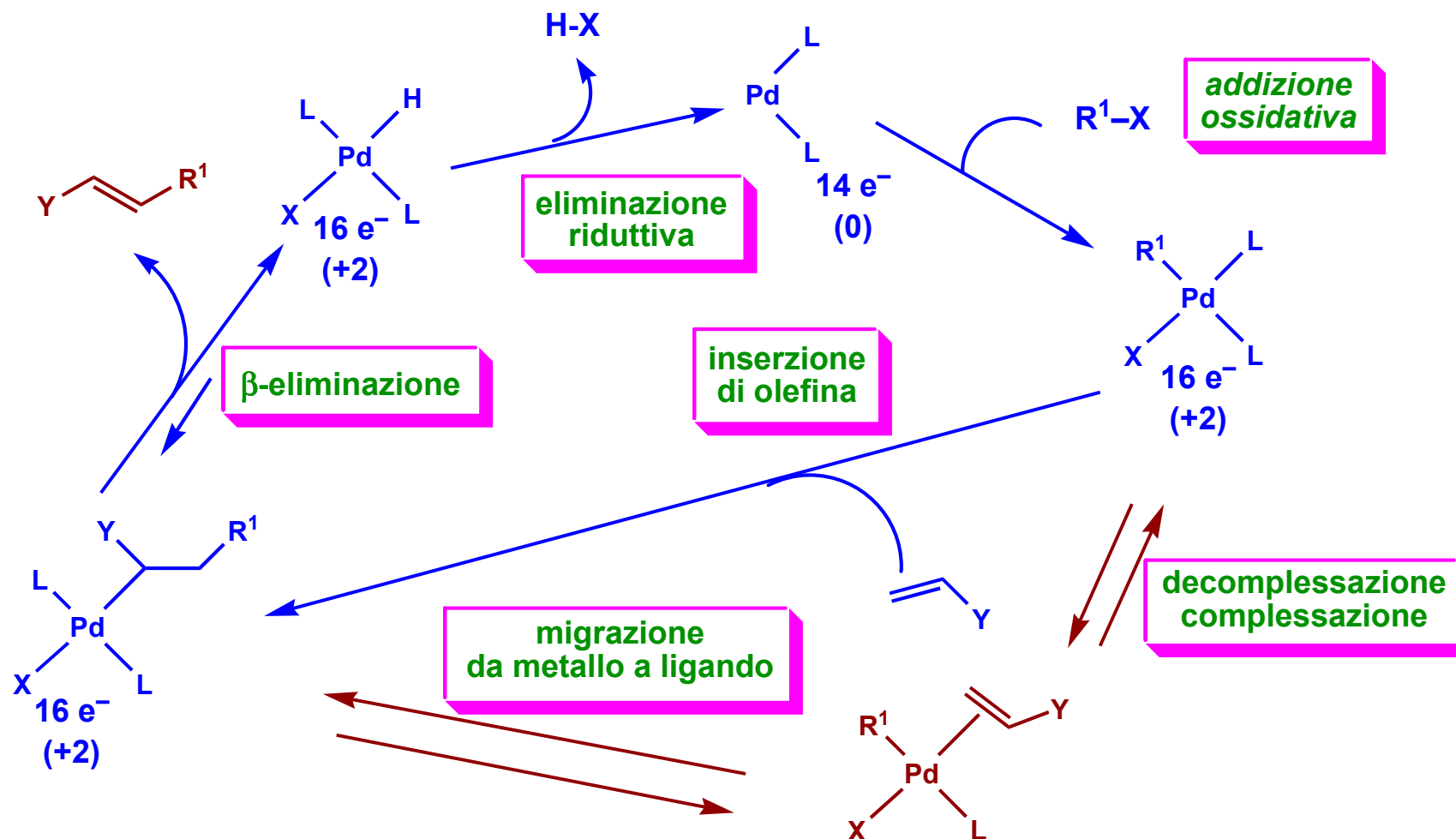
Si noti la ritenzione di configurazione al doppio legame

2. Inserzione di alcheni (reazione di Heck)

E' uno dei metodi più importanti per realizzare "cross-coupling" tra carboni sp^2 (sintesi di arilalcheni e dieni):



A differenza della carbonilazione, nella Heck il rate limiting step è l'inserzione. Tuttavia possono essere impiegate olefine di tutti i tipi: non funzionalizzate, elettronepovere (ad es. enoni, acrilati) o elettroniche (ad es. enol eteri, enammidi)



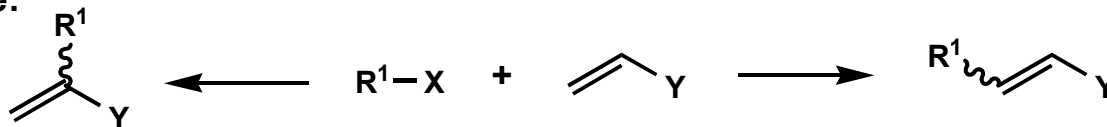
La reazione viene solitamente condotta a caldo con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in presenza di 2-3 equivalenti di una fosfina [$(o\text{-Tol})_3\text{P}$ è meglio di Ph_3P] e di un eccesso di Et_3N .

A differenza di altre reazioni catalizzate da $\text{Pd}(0)$, la reazione di Heck è molto sensibile a varianti sperimentali e quindi va ottimizzata con cura per ogni substrato, trovando empiricamente la miglior combinazione di catalizzatore, ligando, base, solvente, temperatura

Aspetti regiochimici e stereochimici della reazione di Heck

A differenza delle cross-coupling di Suzuki, Stille, Sonogashira, la reazione di Heck può portare in principio a diversi prodotti:

A Il gruppo R^1 derivante dall'alogenuro può legarsi in una delle due posizioni del doppio legame:

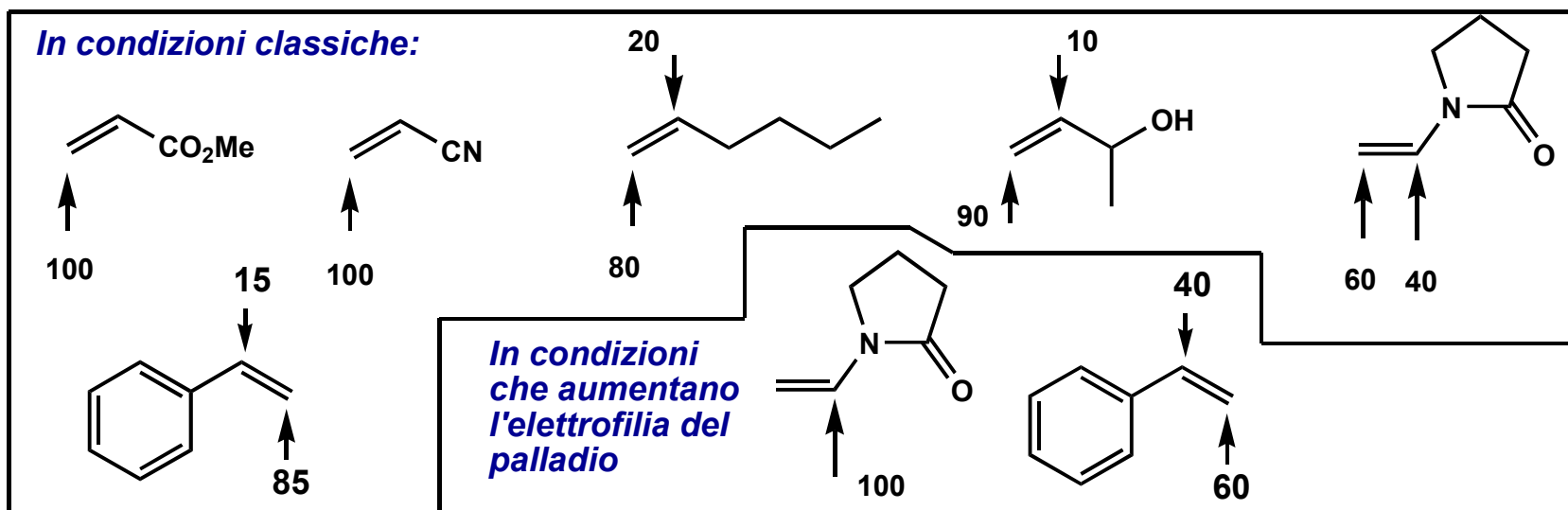


Questo aspetto viene deciso durante la migrazione da metallo a ligando e dipende da fattori elettronici o sterici.

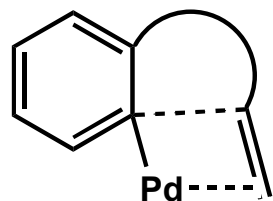
Con olefine non funzionalizzate gli aspetti sterici prevalgono ed il gruppo R^1 si lega al carbonio meno sostituito.

Con olefine elettrone-povere gli effetti sterici ed elettronici sono di solito concordi e si ottengono elevate regioselettività.

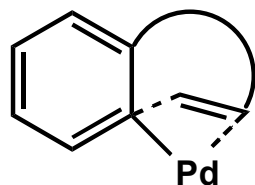
Con olefine elettrone-ricche i due effetti si contrastano e si ottengono spesso miscele. Condizioni che favoriscono l'elettrofilia del palladio possono incrementare il prodotto previsto dai fattori elettronici



Nelle reazioni intramolecolari i fattori sterici ed entropici sono del tutto dominanti.
In genere è sempre favorita una ciclizzazione *exo-trig* rispetto alla *endo-trig*



exo-trig

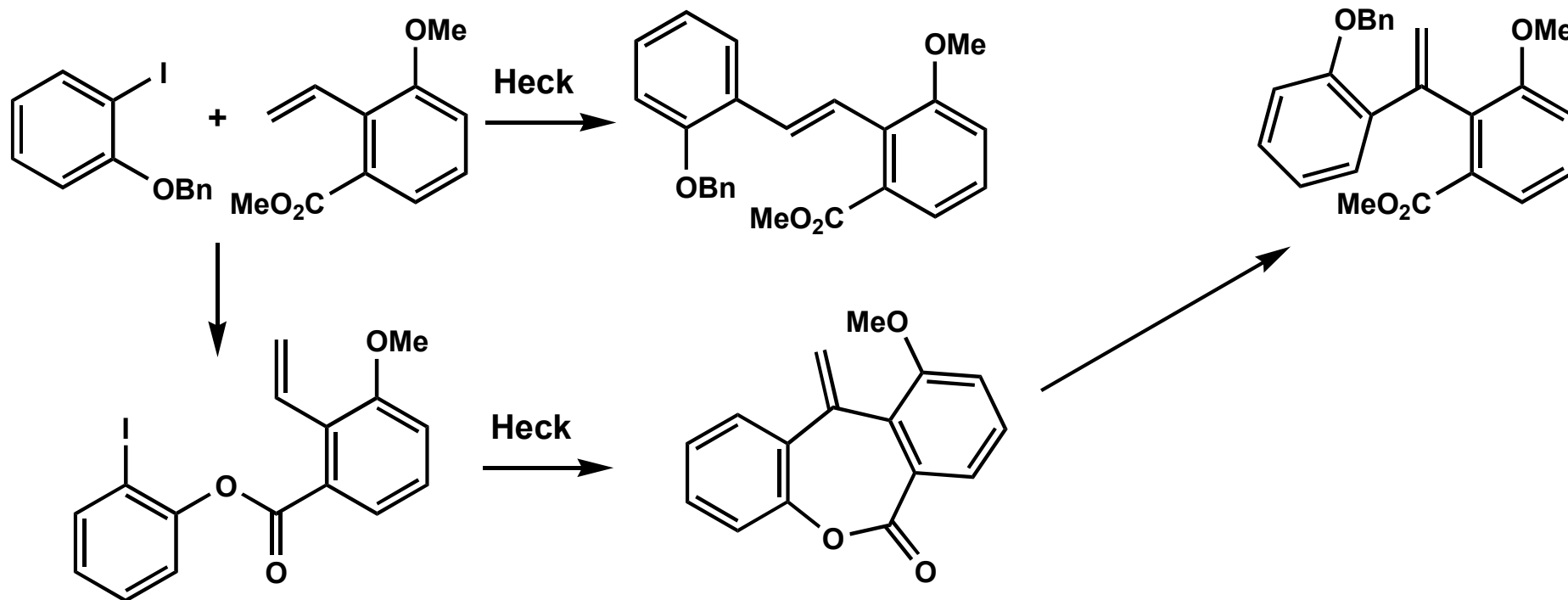


endo-trig

La ciclizzazione *endo-trig* richiede che il doppio legame si venga a trovare all'interno dell'ansa nello stato di transizione dell'inserzione e ciò, specie per cicli a 7 o meno termini comporta una notevole tensione sterica.

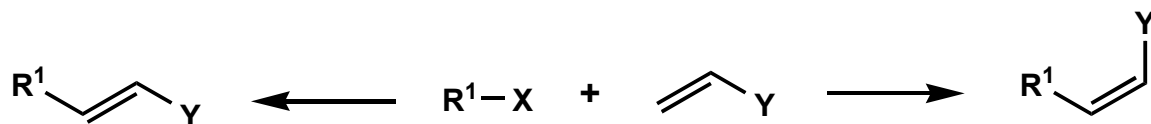
La ciclizzazione *endo* può quindi prevalere per cicli di media o grande dimensione, ma talvolta anche quando la *endo* porta a cicli a 5 e la *exo* a cicli a 4 termini.

La preferenza per ciclizzazioni *exo* può essere genialmente sfruttata per ottenere prodotti sfavoriti nelle Heck intermolecolari:

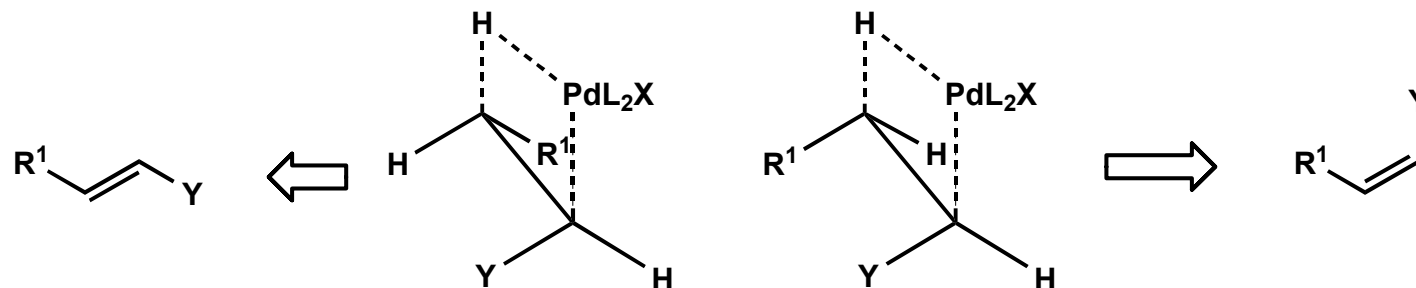


B

La β -eliminazione finale può portare a due diversi isomeri geometrici al doppio legame



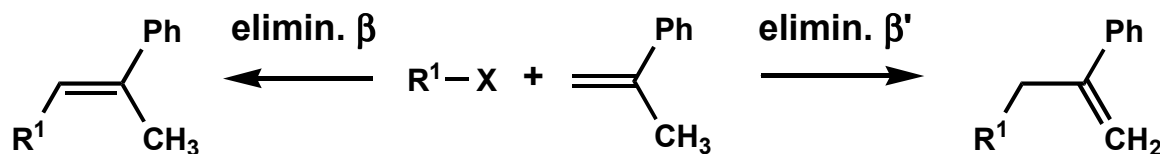
Si noti che, invece, se R^1 è un gruppo alchenilico, la geometria del doppio legame di R^1 è decisa in modo univoco dalla configurazione iniziale in quanto sia l'addizione ossidativa che i successivi stadi avvengono con completa ritenzione di configurazione



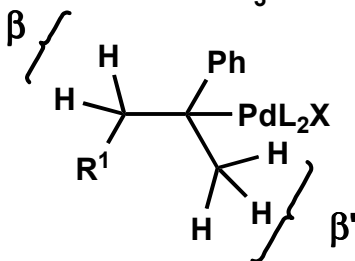
L'eliminazione è un processo concertato di tipo *sin* ed il palladio può scegliere tra due atomi di idrogeno diastereotopici. Lo stato di transizione è "product-like" e quindi base al principio di Curtin-Hammett prevale l'alkene più stabile (cioè l'*E*)

C

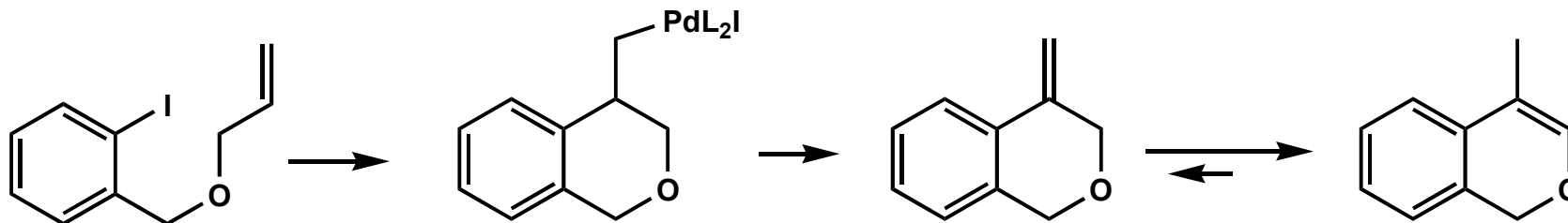
In certi casi la β -eliminazione può coinvolgere due carboni diversi: quello che in origine faceva parte del doppio legame (β -eliminazione) o un altro (β' eliminazione)



Infatti, l'intermedio può disporre di ben 2 idrogeni β e 3 idrogeni β'



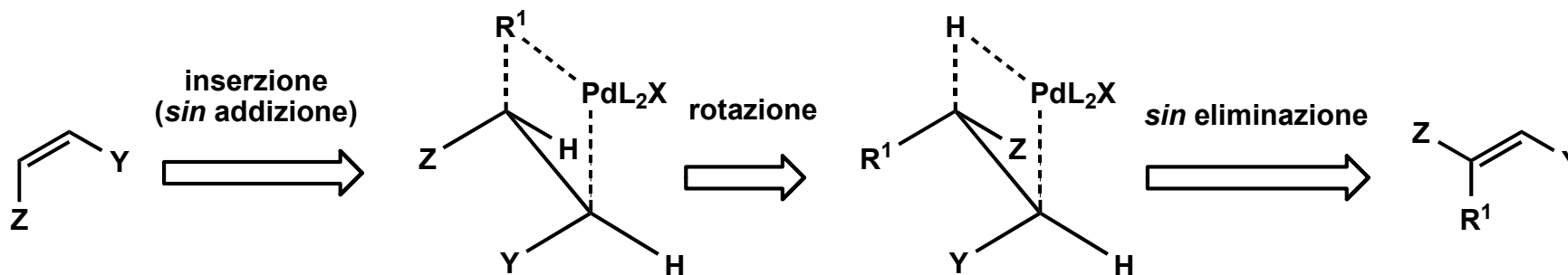
Anche quando esiste solo la possibilità di β -eliminazione si possono formare miscele di isomeri di posizione del doppio legame a causa di isomerizzazioni indotte da H-Pd-X, se questo non subisce rapidamente l'eliminazione riduttiva di HX. Ciò avviene spesso nelle reazioni intramolecolari, quando il prodotto *endo-trig* è spesso più stabile del prodotto *exo-trig*, favorito cineticamente.



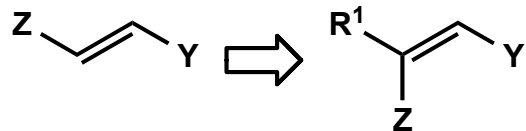
Esistono comunque "trucchi" per sopprimere quasi completamente l'isomerizzazione



Un caso molto particolare è costituito dalla Heck su alcheni disostituiti. In questo caso la configurazione del doppio legame finale è decisa, stereospecificamente, dalla configurazione del doppio legame iniziale

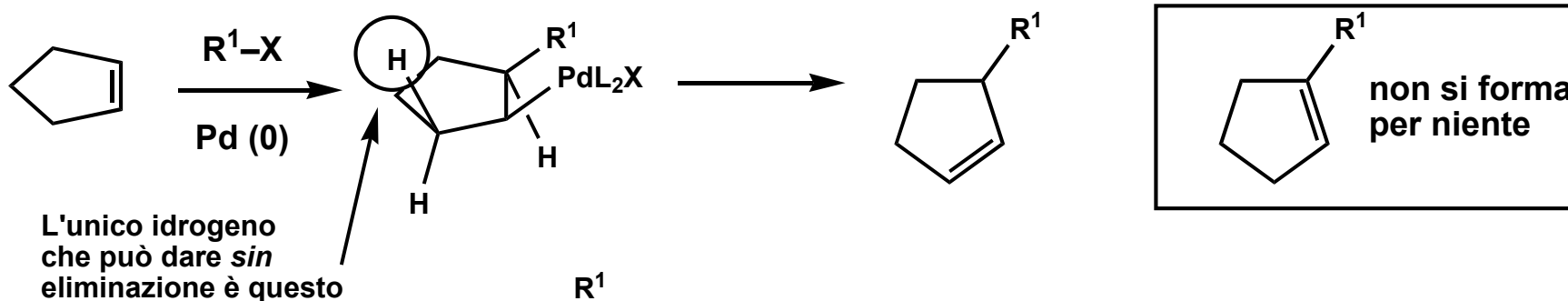


Analogamente:

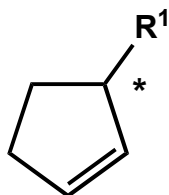


E partendo da	?	Si dovrebbe formare	
			Ma è impossibile !!

Questo è un caso in cui la β eliminazione è impossibile e può aver luogo solo la eliminazione β'



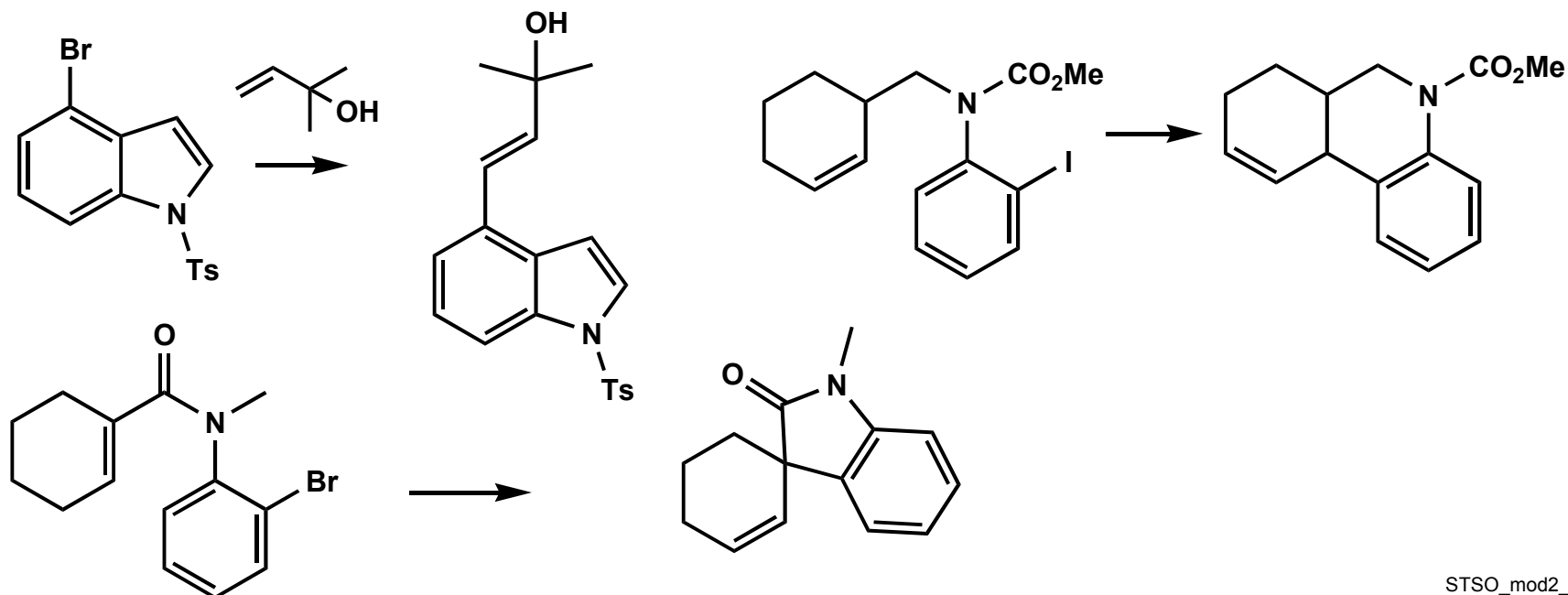
Un fatto interessante è che



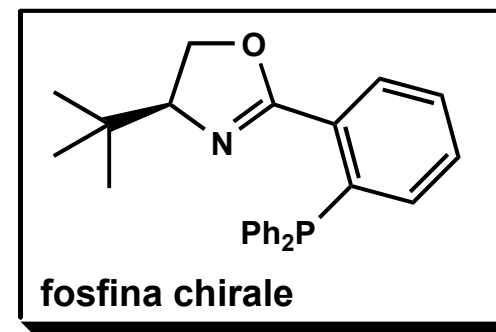
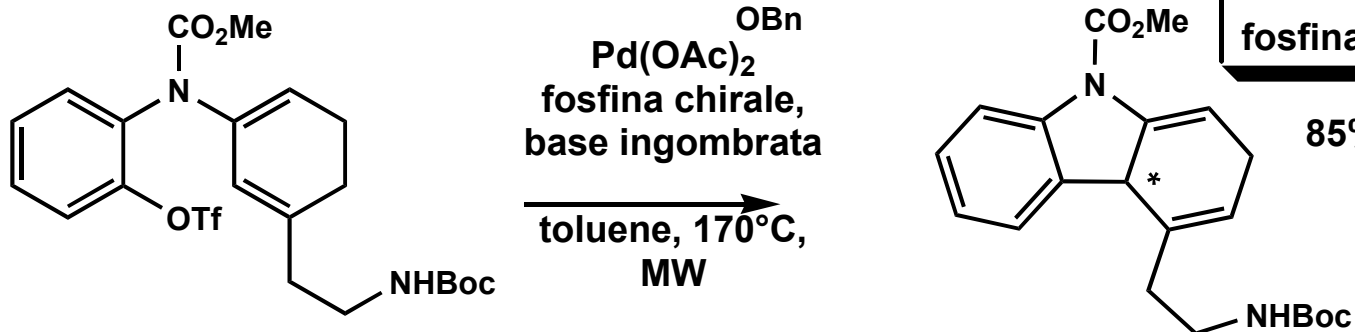
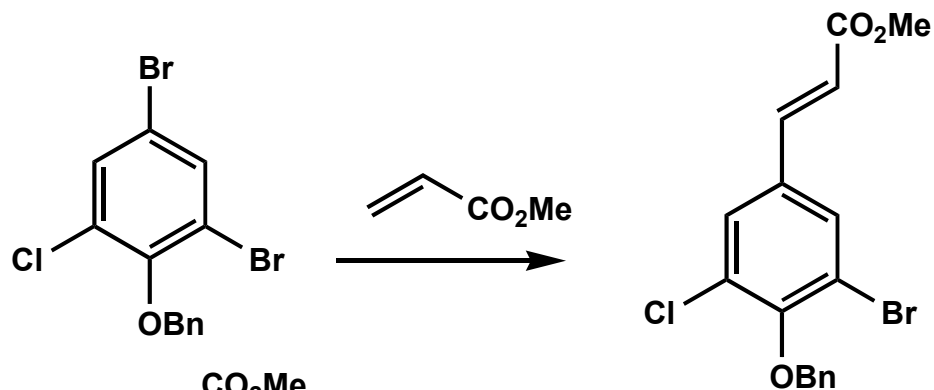
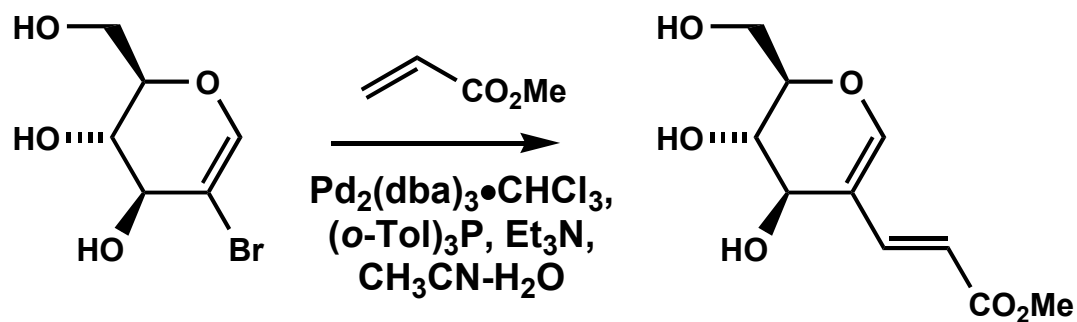
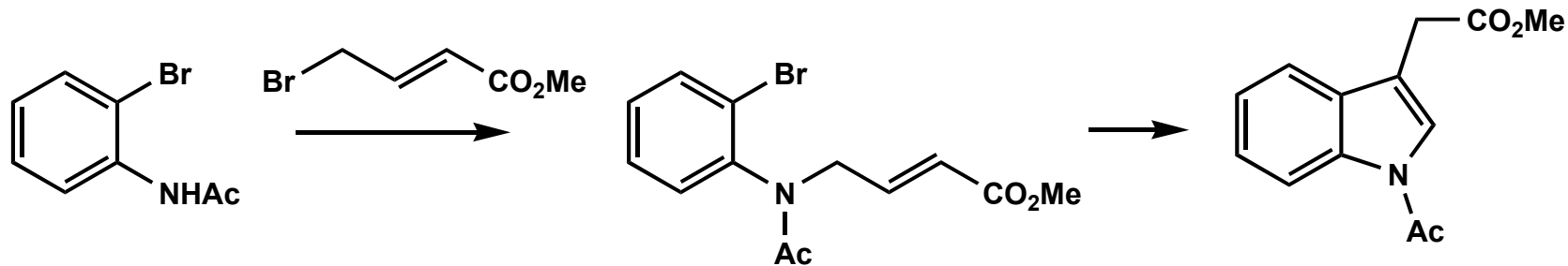
ha un carbonio stereogenico

La configurazione assoluta del centro stereogenico è decisa durante la reazione di inserzione. Utilizzando ligandi chirali (ad es. difosfine chirali) si possono realizzare reazioni di Heck asimmetriche.

Alcune applicazioni della Heck



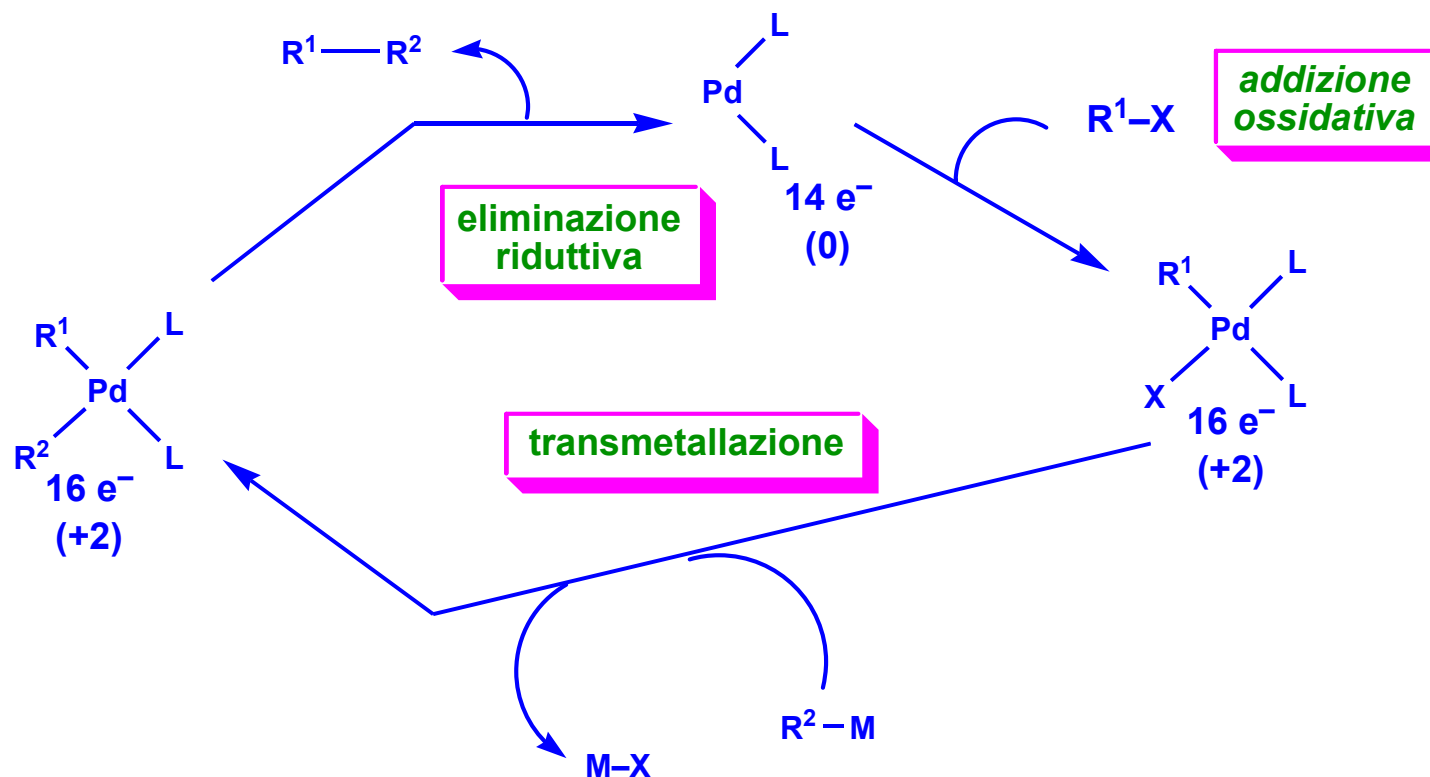
Alcune applicazioni della Heck



85%, 99% e.e.

3. Transmetallazione con acidi boronici o boronati (reazione di Suzuki)

Un'altra serie di importantissime reazioni comporta, dopo la reazione di addizione ossidativa ad alogenuri/triflati, una transmetallazione ad opera di vari reattivi organometallici



La trasmetallazione è seguita da una eliminazione riduttiva. Il risultato è una "cross-coupling" di R^1-X con R^2-M a dare R^1-R^2

R^1 , come per tutte le altre reazioni che comportano addizione ossidativa al palladio può essere:

arile, alchenile, alchinile, benzile

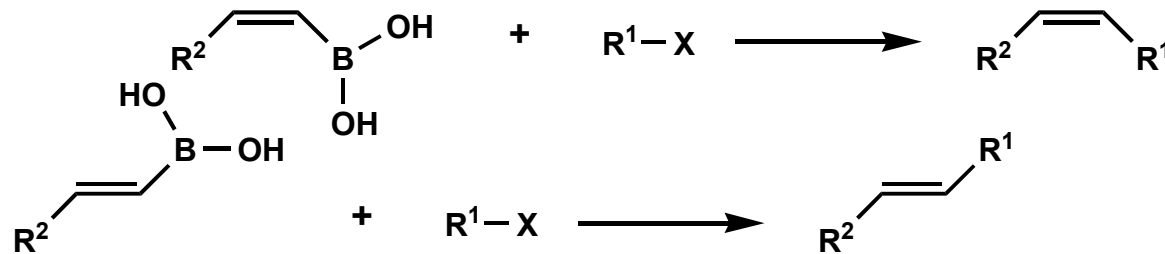
R^2 può essere qualunque cosa:

arile, alchenile, alchinile, benzile, allile, alchile

La reazione di Suzuki è quella in cui R^2-M è un acido boronico o un boronato o anche un borano

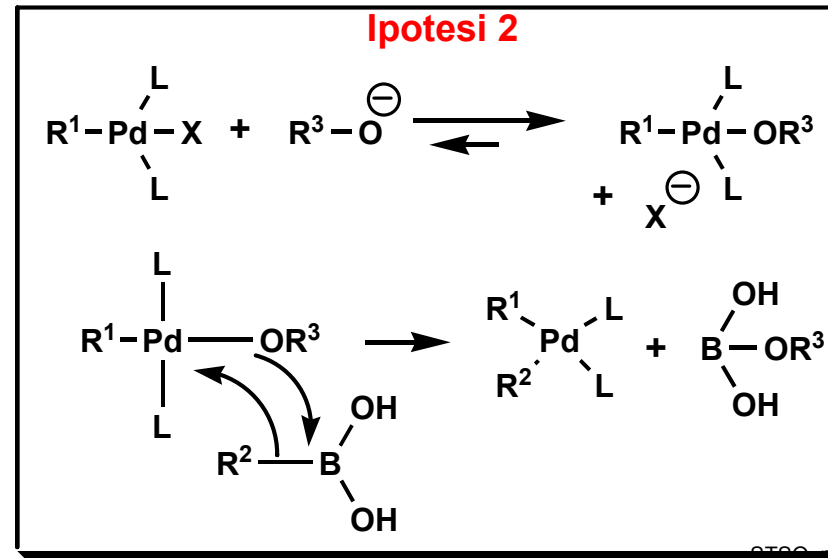
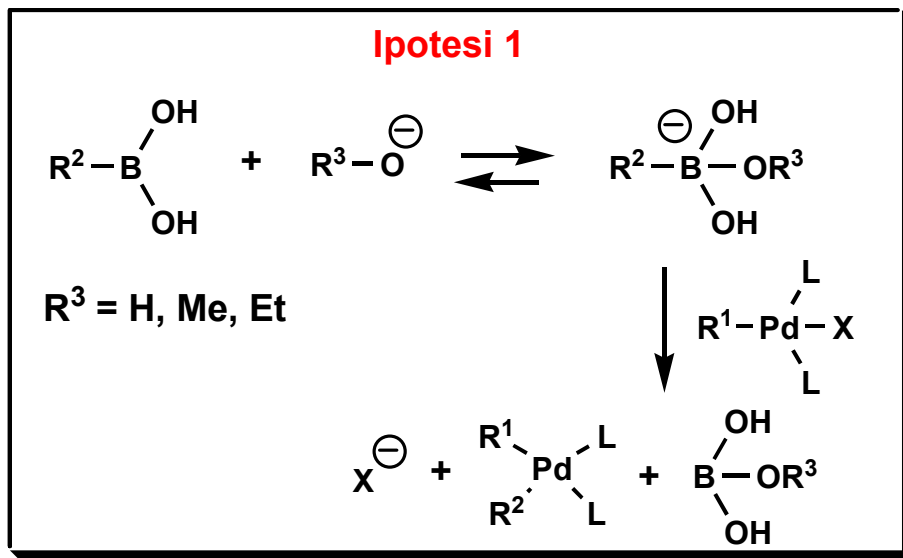
La reazione di Suzuki è probabilmente la più popolare tra tutte le cross-coupling che coinvolgono addizione ossidativa / transmetallazione, grazie alla stabilità dei precursori R^2-M (acidi boronici e boronati), alla loro facile preparazione, alla bassa tossicità del boro.

Rispetto alla reazione di Heck, il vantaggio principale sta nell'assenza totale di problematiche regio- e stereochimiche: la struttura del prodotto dipende unicamente dalla struttura del substrato:



D'altra parte, nel caso di reazioni intramolecolari, la Heck presenta il vantaggio di sfruttare semplici olefine, più facilmente introducibili nella sequenza sintetica.

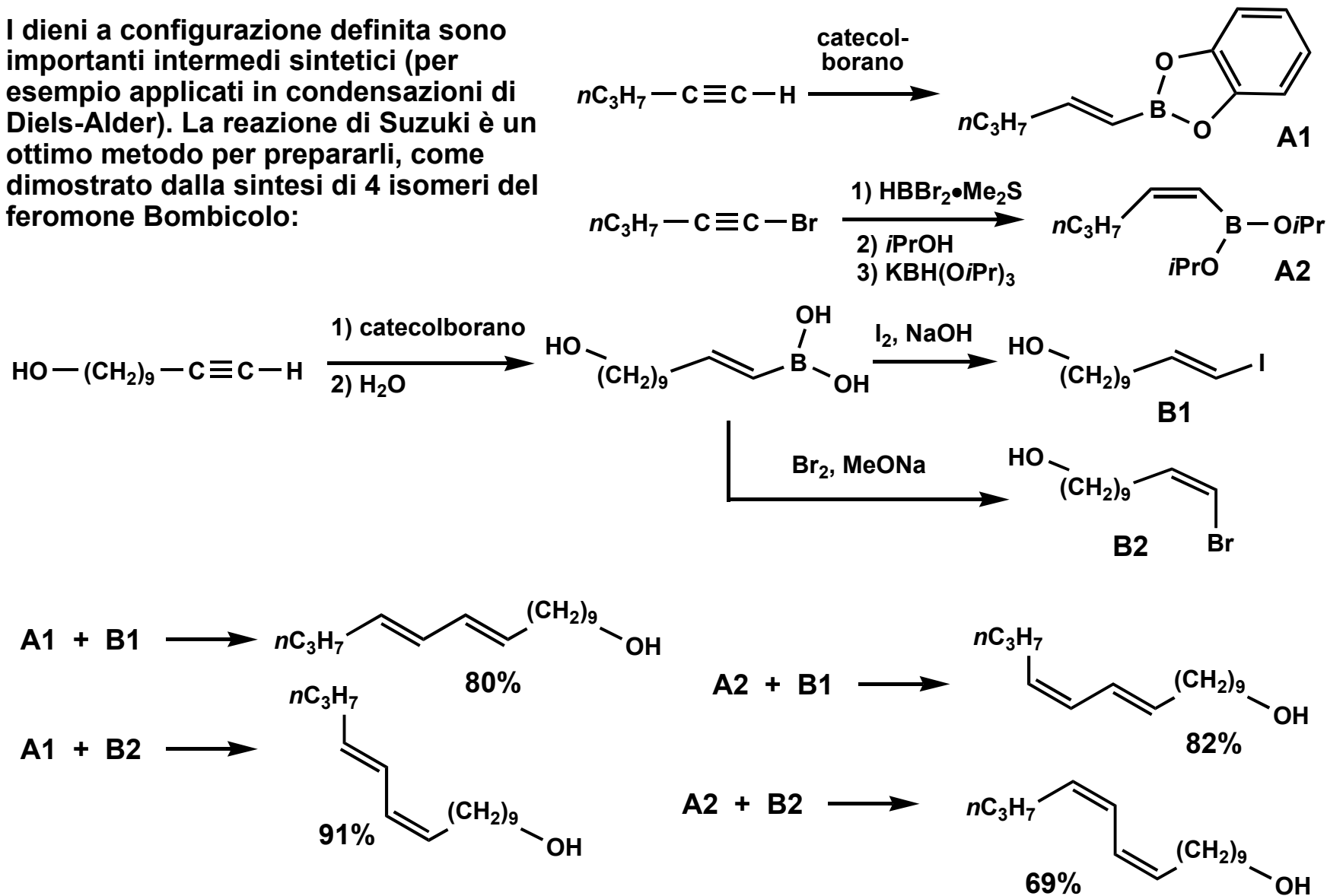
Il passaggio chiave nella reazione di Suzuki è la transmetallazione. Negli acidi boronici o boronati tal quali, il gruppo R^2 è un nucleofilo troppo debole. Affinché la reazione avvenga è necessaria l'attivazione mediante trasformazione in un borato. Per questo la reazione di Suzuki necessita della presenza di un nucleofilo ossigenato (in genere HO^- , MeO^- , EtO^-).



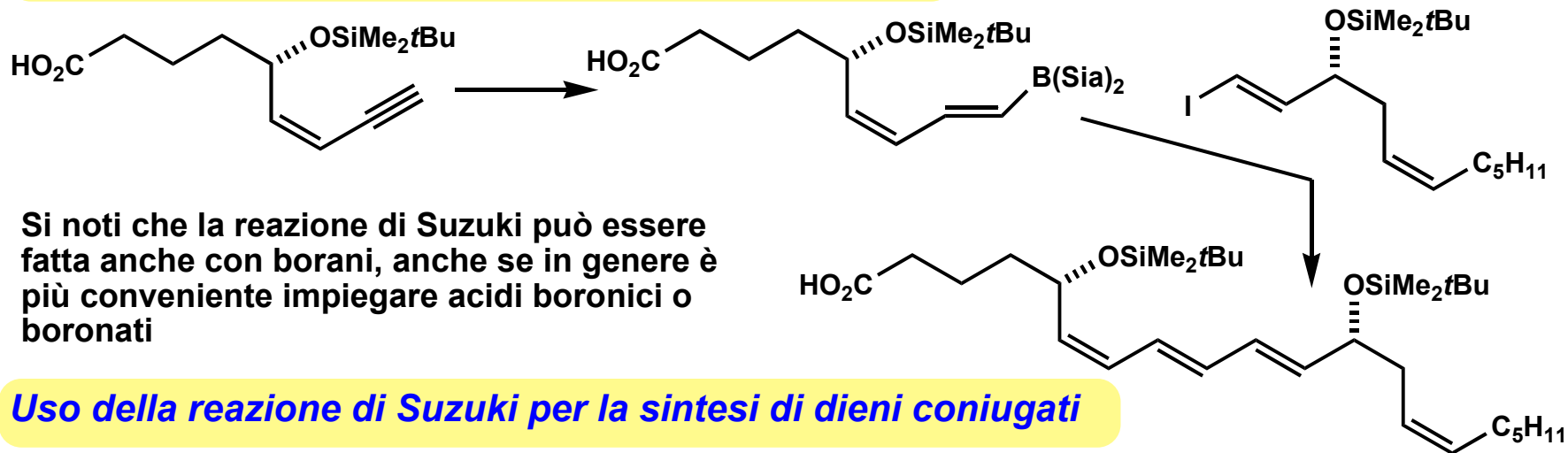
Le basi più usate sono NaOH, KOH, NaOEt, NaOMe, K₂CO₃, ma anche CsOH, TIOH e TIOEt sono state impiegate in casi particolari.

Uso della reazione di Suzuki per la sintesi di dieni

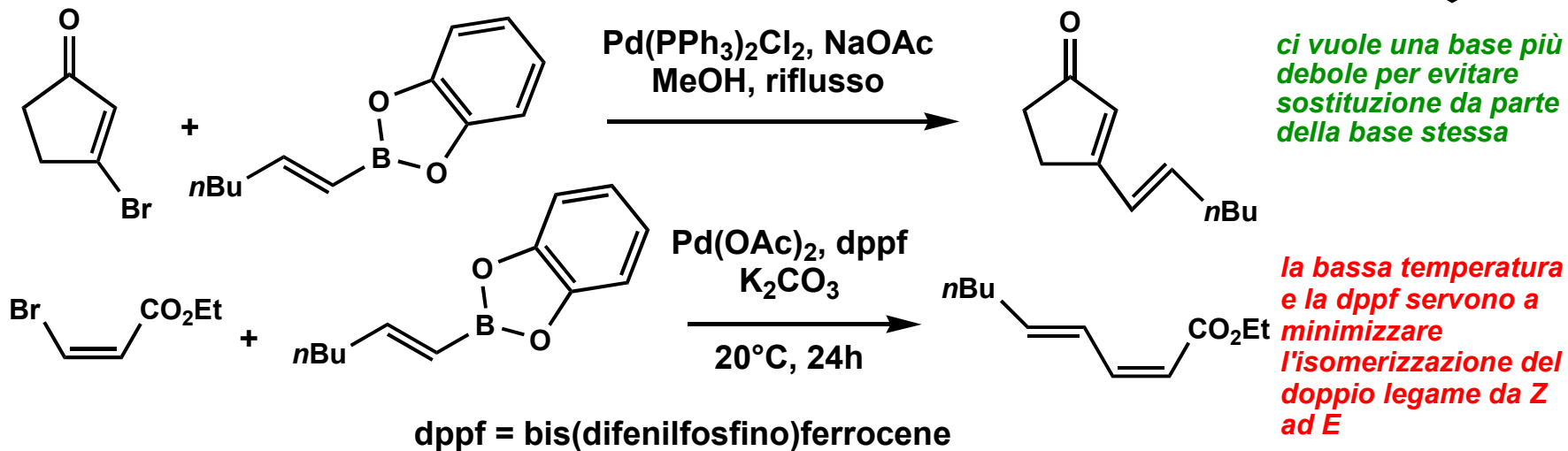
I dieni a configurazione definita sono importanti intermedi sintetici (per esempio applicati in condensazioni di Diels-Alder). La reazione di Suzuki è un ottimo metodo per prepararli, come dimostrato dalla sintesi di 4 isomeri del feromone Bombicolo:



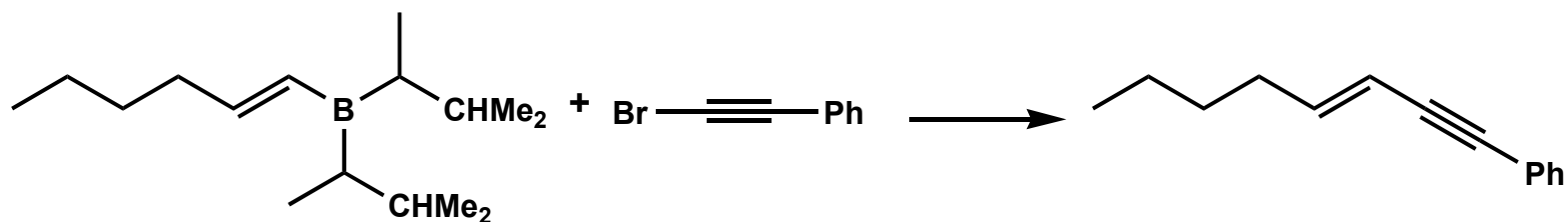
Uso della reazione di Suzuki per la sintesi di polieni



Uso della reazione di Suzuki per la sintesi di dieni coniugati



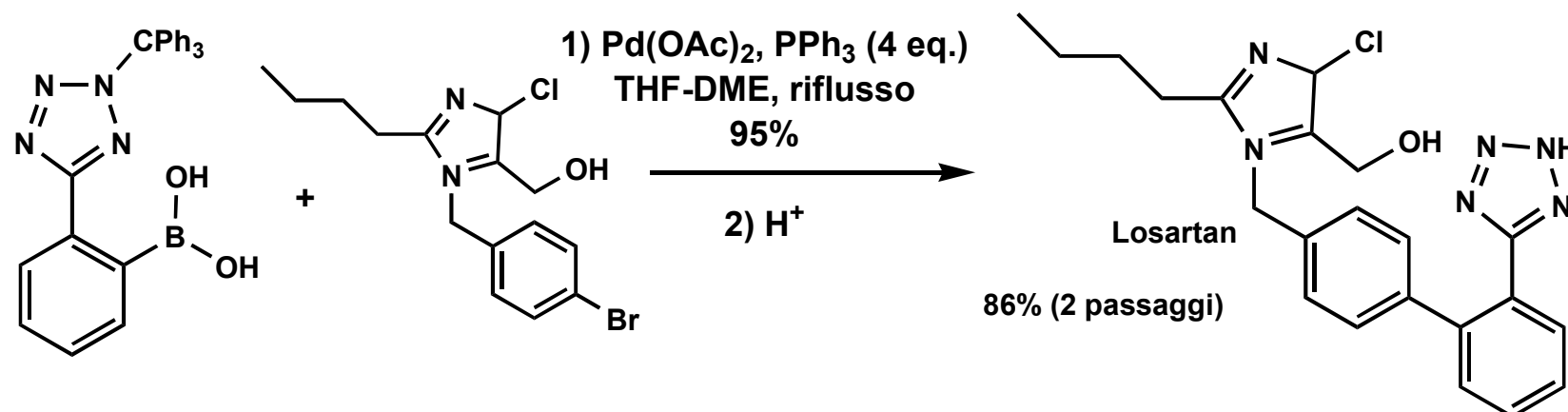
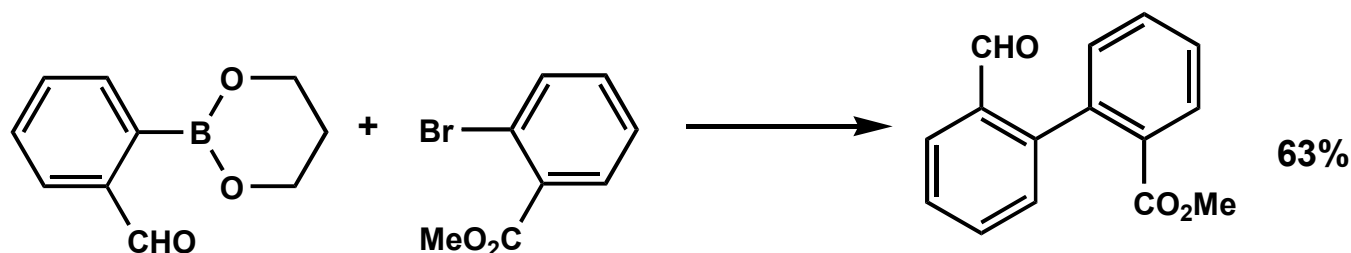
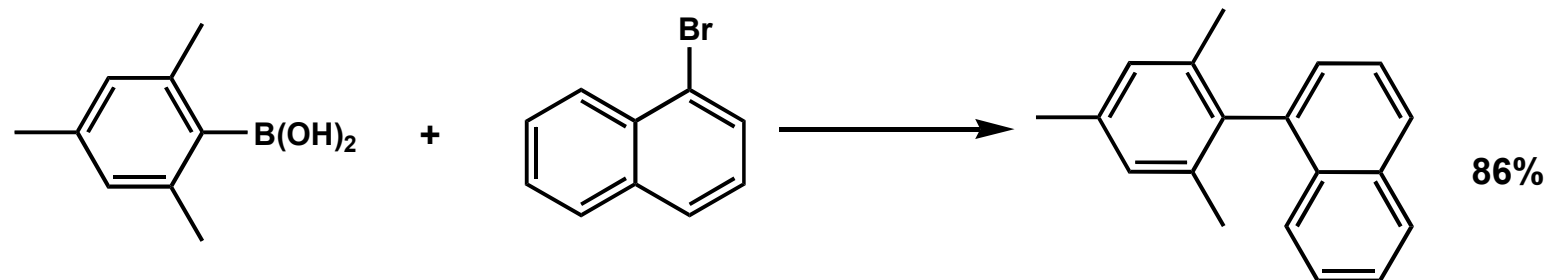
Uso della reazione di Suzuki per la sintesi di enini



Uso della reazione di Suzuki per la sintesi di biarili

E' probabilmente l'applicazione più importante in chimica farmaceutica

L'utilità del metodo deriva dalla sua generalità: possono essere usati gruppi arilici con sostituenti di tutti i tipi per entrambi i componenti (anche in orto), possono essere impiegati sistemi eteroaromatici e molti gruppi funzionali sono compatibili, anche senza ricorrere a protezioni



Questa reazione, usata per la sintesi industriale del Losartan esemplifica la compatibilità con gruppi funzionali e sostituenti in orto

4. Transmetallazione con derivati di organozinco (reazione di Negishi)

L'addizione ossidativa può essere seguita da transmetallazione con derivati organometallici del I e II gruppo (organolitio o Grignard). Queste reazioni sono però limitate dalla scarsa compatibilità con molti gruppi funzionali.

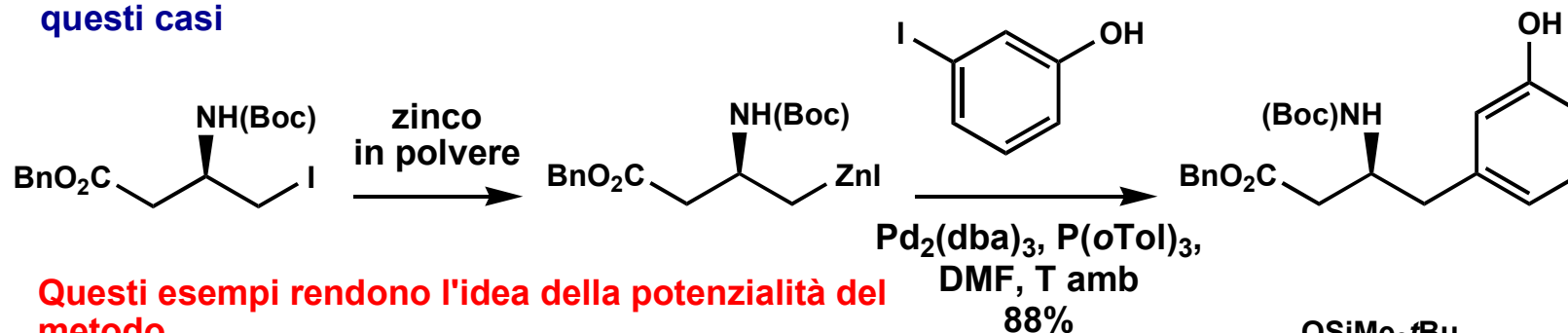
E' invece più generale la reazione con derivati di organozinco, che sono facilmente preparati dai derivati del I e II gruppo



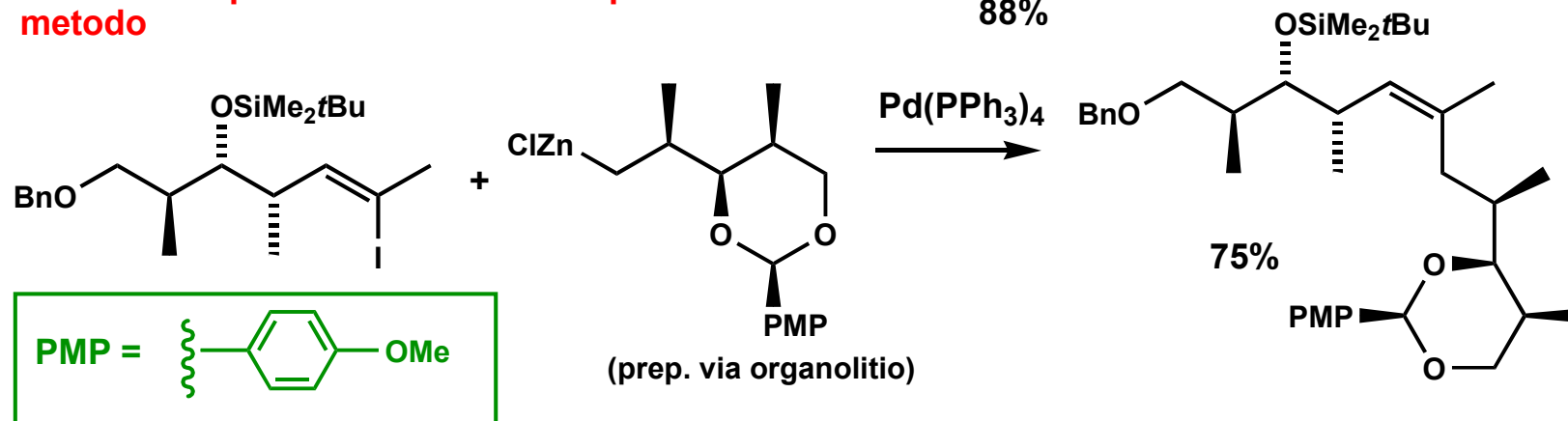
oppure preparati direttamente da α -aloesteri o α -alochetoni (Reformatsky) o anche da altri aloesteri

I composti di organozinco non sono così stabili e maneggiabili come gli acidi boronici, ma sono inerti nei confronti di diverse funzioni (ad es. carbonili).

Questo metodo va bene anche per R = alchile, mentre la Suzuki non è facilmente realizzabile in questi casi



Questi esempi rendono l'idea della potenzialità del metodo



5. Transmetallazione con derivati di organostagno (reazione di Stille)

La reazione di Stille presenta molte analogie con la reazione di Suzuki, ma anche alcune differenze:

ANALOGIE

Sia gli organostannani che gli acidi boronici sono intermedi stabili, isolabili e su cui possono essere condotte reazioni. Entrambe le reazioni vanno bene per R-M in cui R = arile, alchenile, alchinile, allile, ma non alchile.

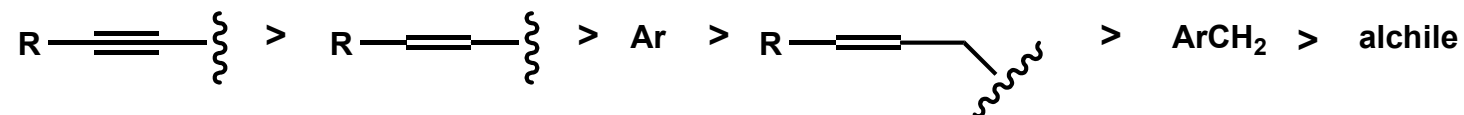
Entrambe le reazioni sono altamente compatibili con quasi tutti i gruppi funzionali (usate anche in complesse sintesi totali).

In entrambe la transmetallazione è il passaggio "rate-limiting": richiedono pertanto spesso riscaldamento.

I metodi principali per la sintesi stereocontrollata di alchenilstannani e acidi alchenilboronici partono entrambi da alchini.

Gli organostannani impiegati nella reazione di Stille sono sempre derivati di Sn(IV) in cui lo stagno è tetrasostituito con catene organiche. Solo uno dei 4 gruppi reagisce! Quindi è importante la velocità relativa di migrazione.

La velocità relativa è:



Pertanto si usano sempre derivati del tipo RSnMe_3 o RSnBu_3 in cui R non è alchile.

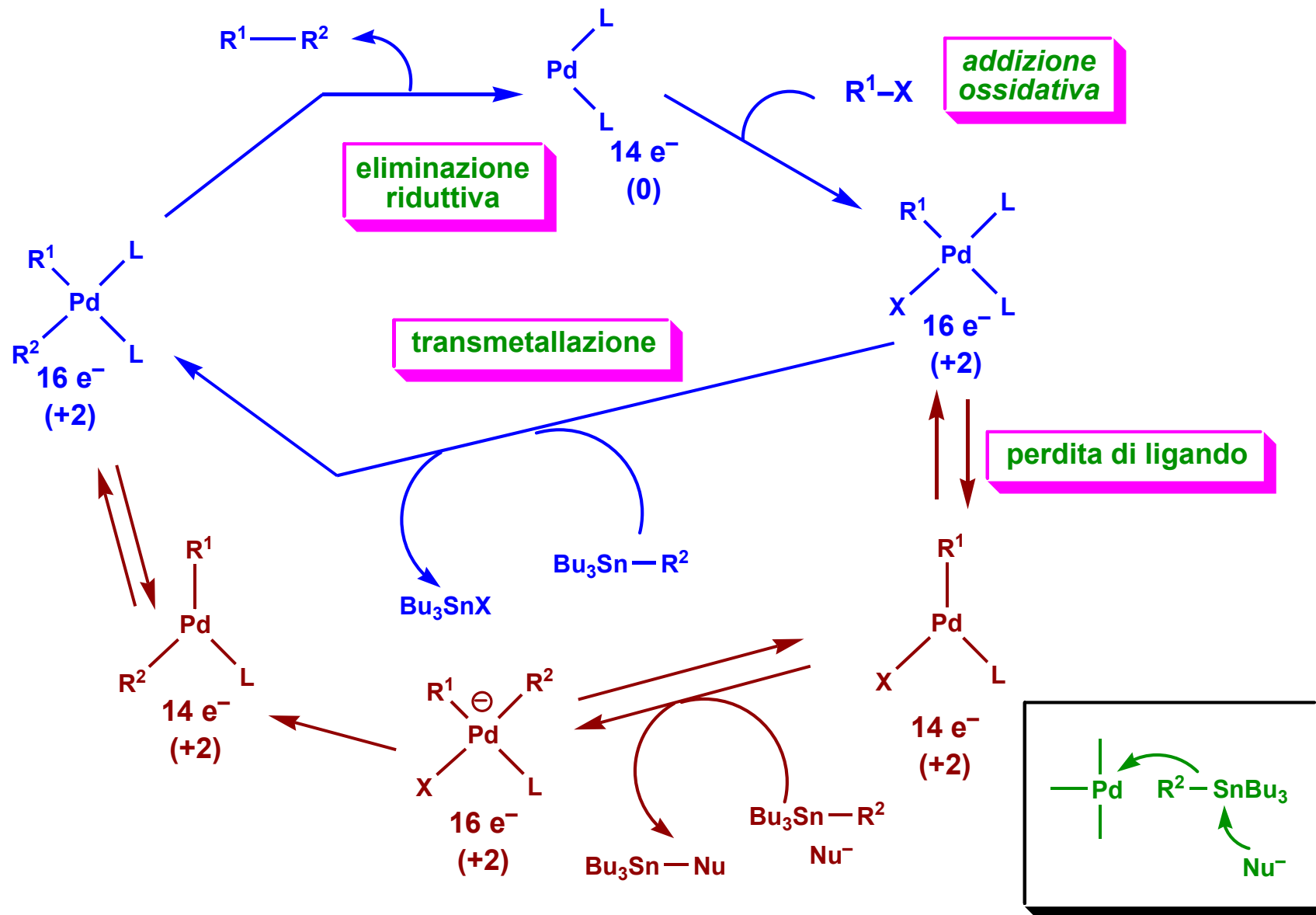
DIFFERENZE

Gli organostannani presentano problematiche ambientali molto più gravose degli organoboro (Suzuki meglio di Stille).

La reazione di Stille avviene in condizioni del tutto neutre (Stille meglio di Suzuki).

I composti di organostagno sono meno polari e più facilmente purificabili cromatograficamente e caratterizzabili (Stille meglio di Suzuki).

La sintesi di alchenilstannani o acidi alchenilboronici da alchini è talvolta complementare, fornendo differenti stereoisomeri/regioisomeri.

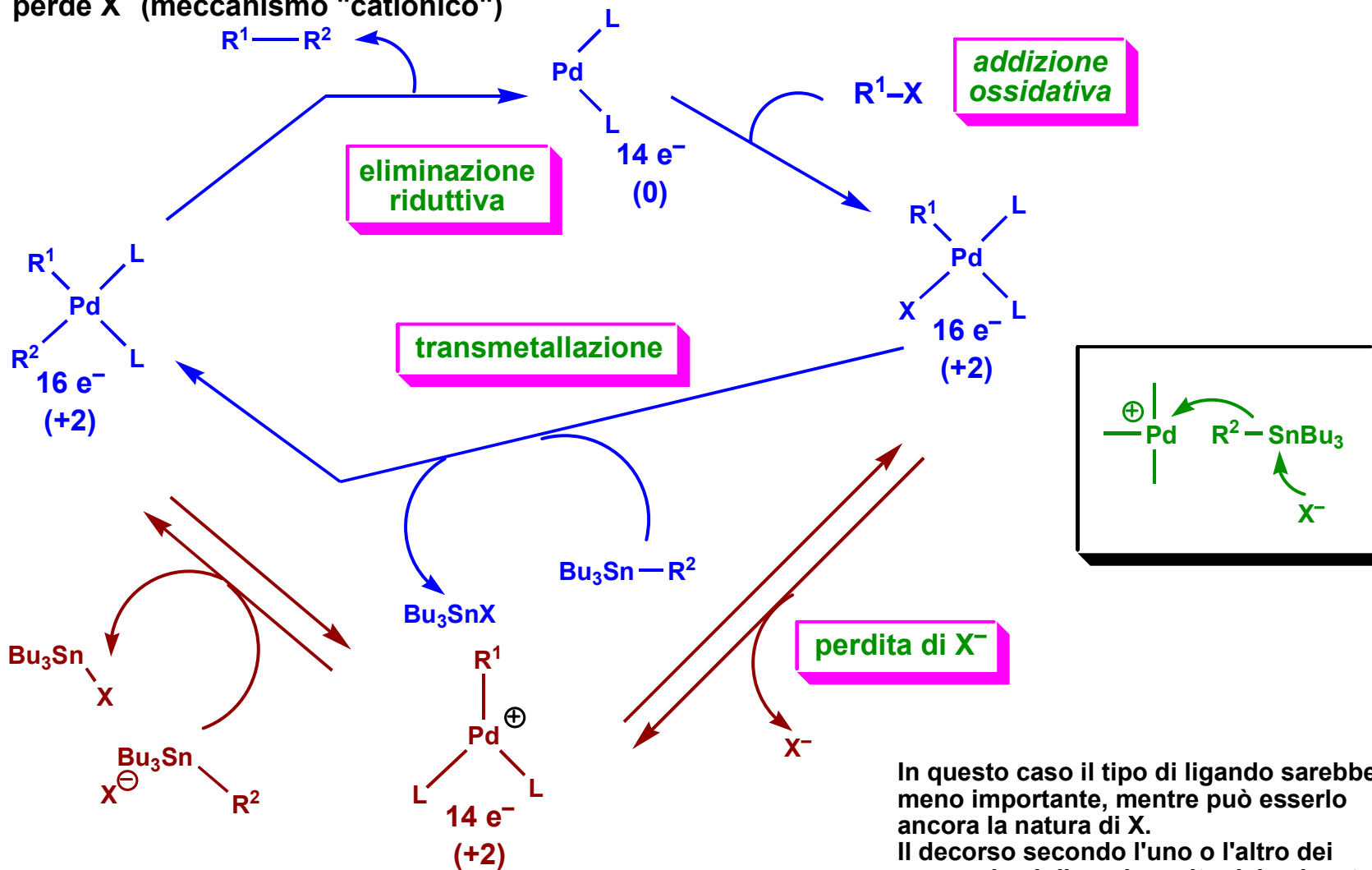


Da questo schema si può ben vedere che la reazione di Stille può essere accelerata da:

a) Ligandi "poco coordinanti"

b) Anioni in soluzione che possono facilitare la rottura del legame Sn-R²

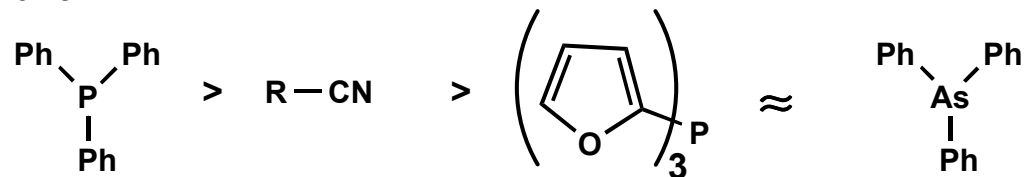
Si può però pensare ad un meccanismo alternativo, in cui il palladio, anziché perdere un ligando, perde X^- (meccanismo "cationico")



In questo caso il tipo di ligando sarebbe meno importante, mentre può esserlo ancora la natura di X .
 Il decorso secondo l'uno o l'altro dei meccanismi dipende molto dal solvente (polare o poco polare) e dalla presenza di sali inerti (ad es. $LiCl$ o CsF)

	solv. polare	solv. apolare	sali neutri
Mecc. "neutro"	-	+	+
Mecc. "cationico"	+	-	-

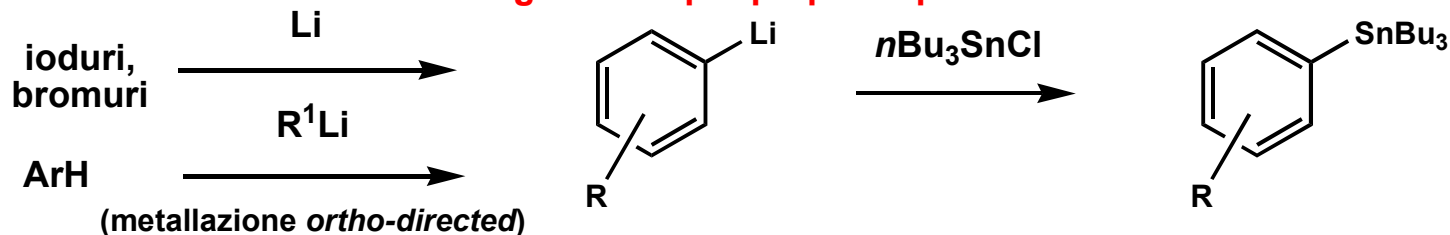
In pratica di solito prevale il meccanismo neutro e si ha perciò un'accelerazione usando ligandi meno coordinanti



e aggiungendo LiCl anidro o CsF

PREPARAZIONE DEGLI STANNANI

Gli arilstannani vengono sempre preparati per transmetallazione:

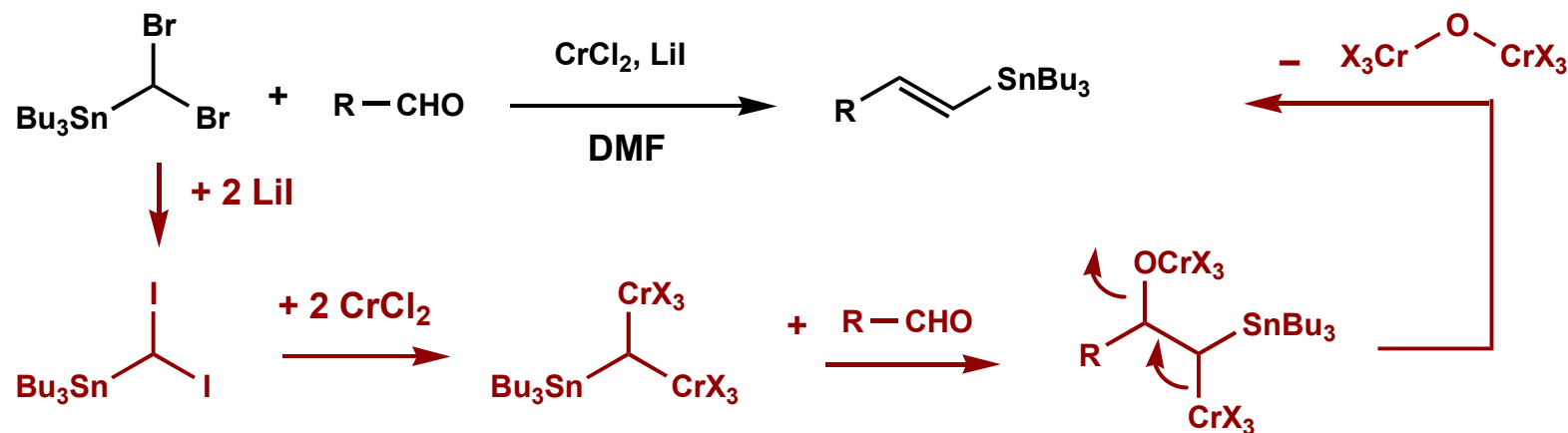


Gli allilstannani sono anch'essi sintetizzati in genere per transmetallazione (vedi la sintesi degli allil e crotilboronati)

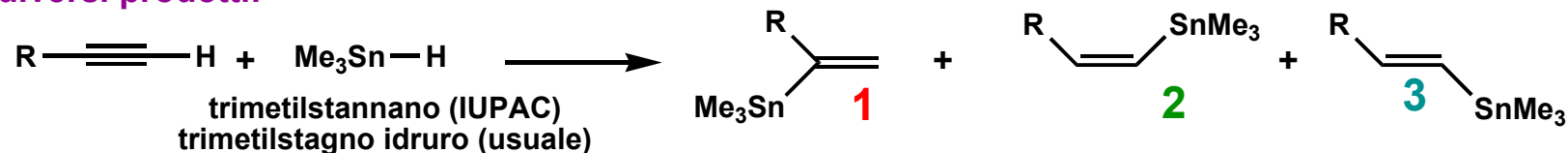
Gli alchenilstannani sono preparabili:

- per transmetallazione
- da alchini
- per reazione di olefinazione

Olefinazione:



L'idrostannilazione di alchini ricorda la idroborazione, ma è più "versatile", potendo portare a diversi prodotti:

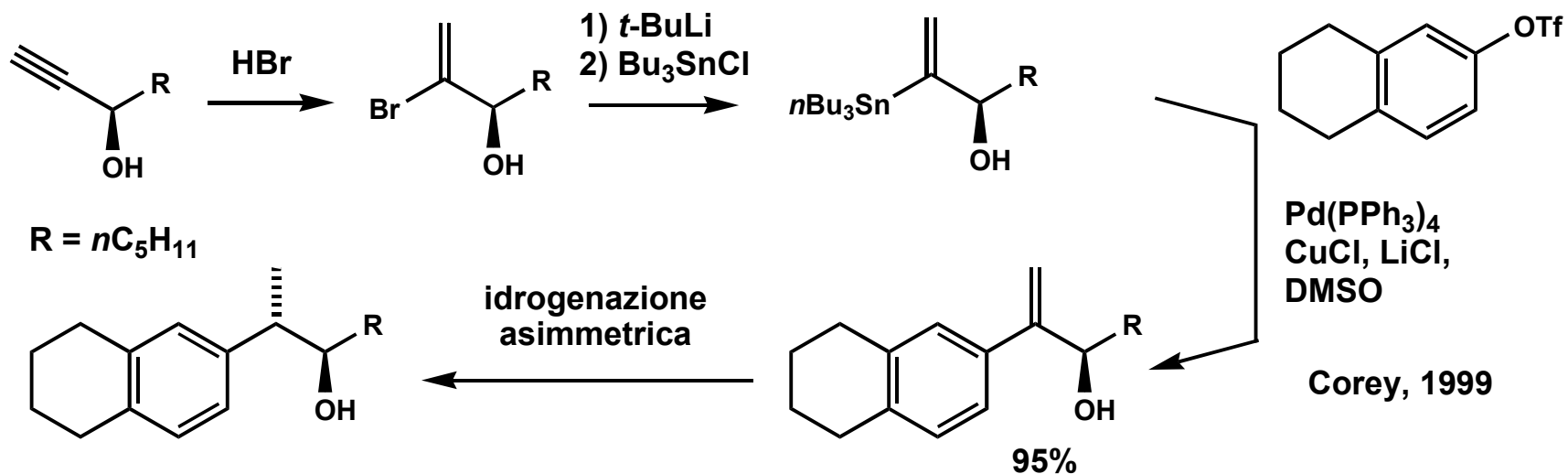


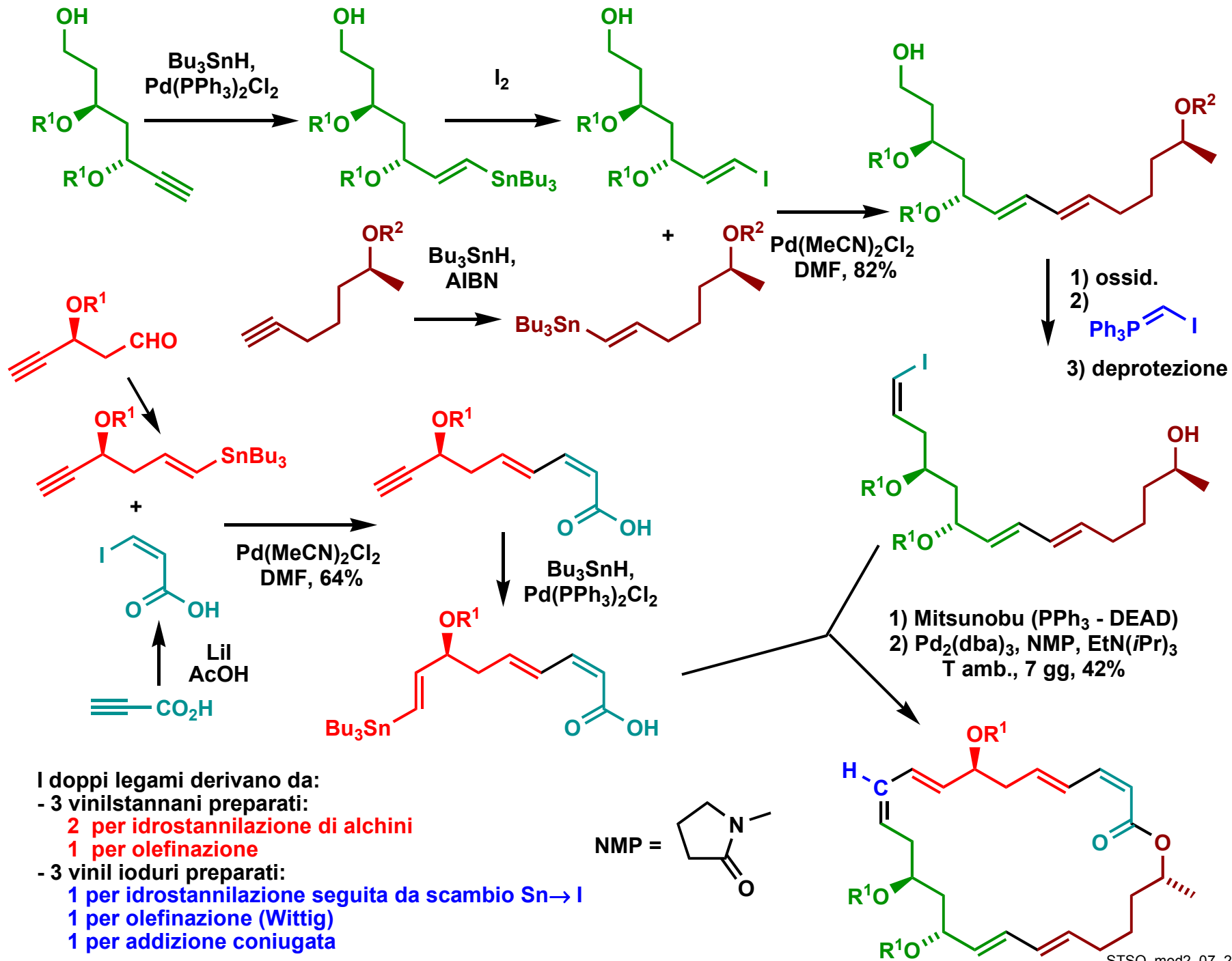
si può altrettanto bene usare Bu_3SnH

La reazione può avvenire con meccanismo ionico, radicalico, o catalizzata da complessi metallici

- Con meccanismo ionico (usando Me_3SnM) prevalgono il prodotto **1** o il prodotto **3** a seconda del metallo (con Zn e Cu (I) prevale nettamente **1**)
- Con meccanismo radicalico (in presenza di iniziatori radicalici) si hanno spesso miscele di **2** e **3**, con prevalenza del più stabile **3**
- Con catalisi di palladio (0) la reazione è di solito regio e stereospecifica con addizione *sin* (prevale quindi **3**).

ESEMPI DI APPLICAZIONE DELLA STILLE





I doppi legami derivano da:

- 3 vinilstannani preparati:

2 per idrostannilazione di alchini

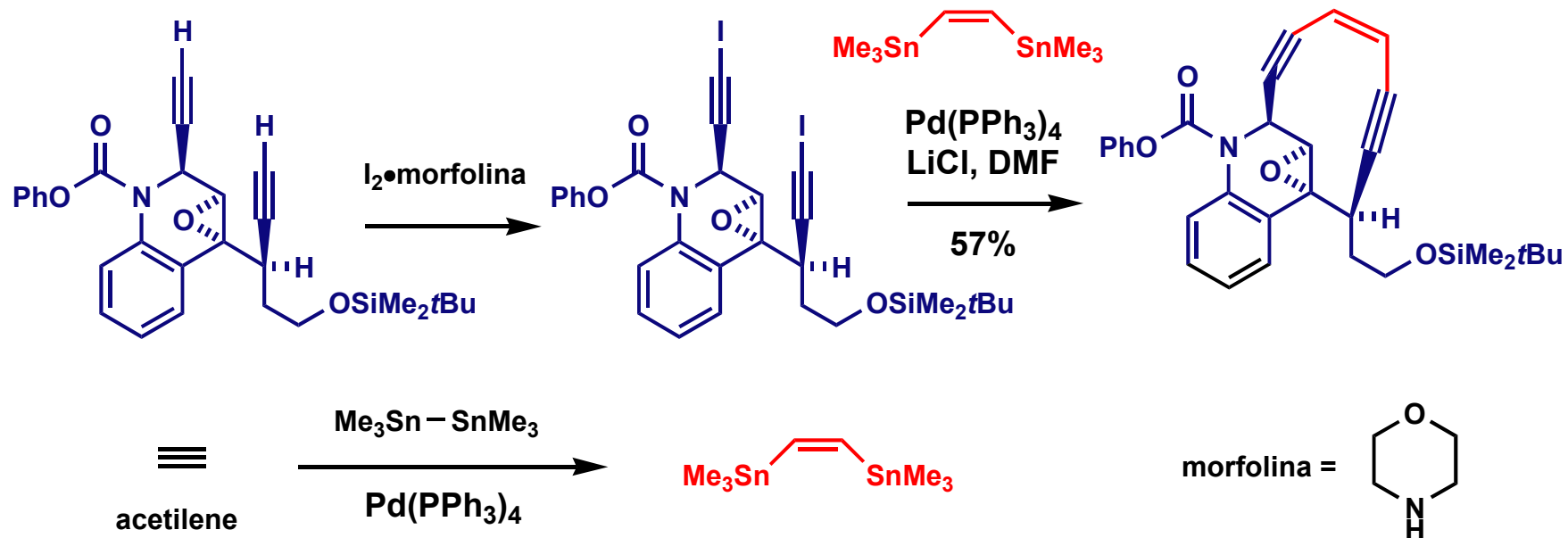
1 per olefinazione

- 3 vinil ioduri preparati:

1 per idrostannilazione seguita da scambio $\text{Sn} \rightarrow \text{I}$

1 per olefinazione (Wittig)

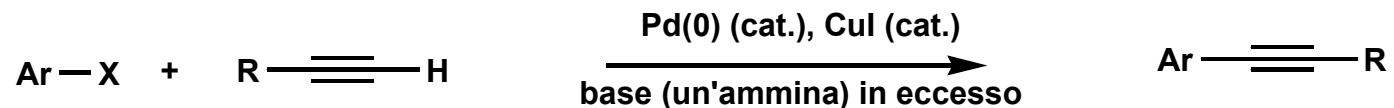
1 per addizione coniugata



6. Transmetallazione con acetiluri di rame (reazione di Sonogashira)

E' un metodo molto usato per la sintesi di arilalchini, enini ed enediini

A differenza dei metodi precedenti, questa cross-coupling non utilizza reattivi organometallici stechiometrici (anche il rame è catalitico)

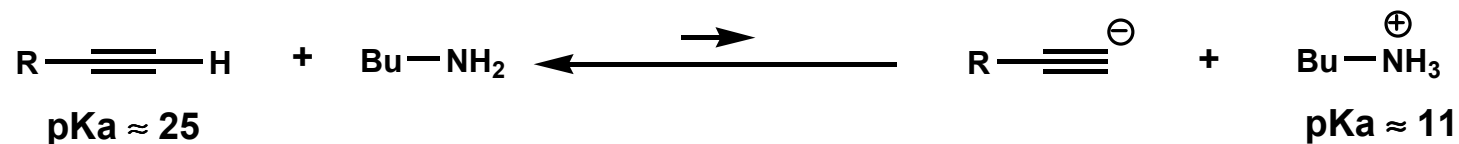


X può essere Br, I o OTf (per aril derivati), ma anche Cl per alchenil derivati (a differenza degli altri couplings per i quali i cloruri funzionano male).

Le ammine utilizzate possono essere primarie, secondarie, terziarie (ad es. butilammina, dietilammina, piperidina, trietilammina)

La giusta combinazione di catalizzatore, ammina e solvente va ricercata caso per caso allo scopo di ottimizzare le rese.

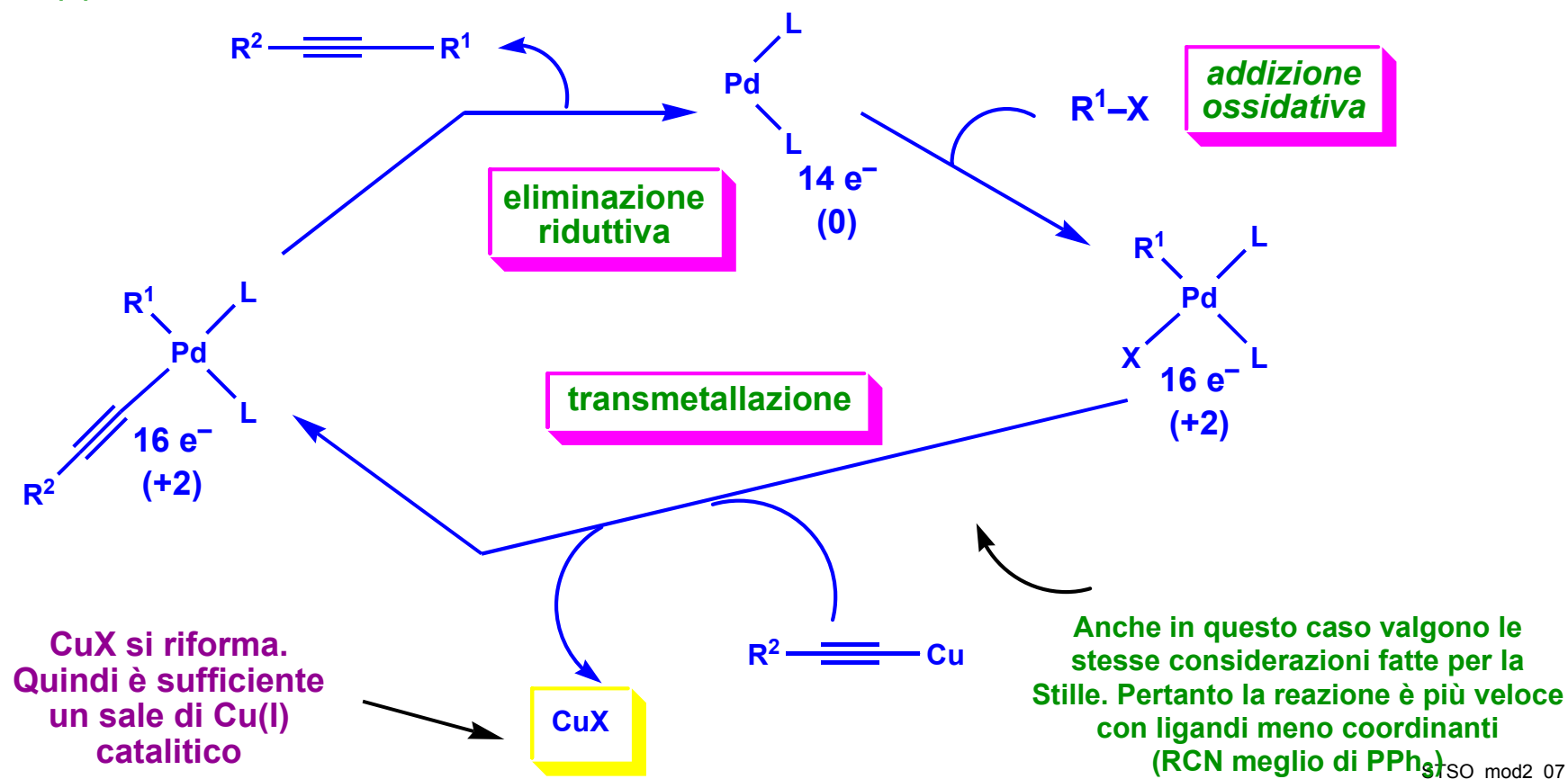
Come funziona questa reazione?



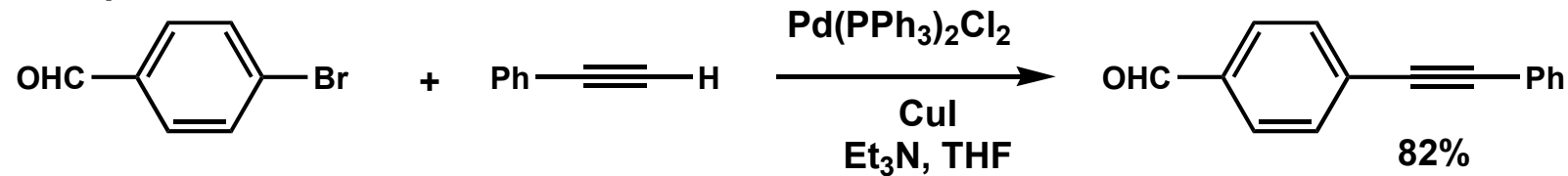
Normalmente un'ammina non è in grado di deprotonare un alchino. Tuttavia gli acetiluri di certi metalli [ad es. Ag(I) e Cu (I)] sono così stabili da favorire una reazione che sarebbe, sulle basi dei pKa, sfavorita



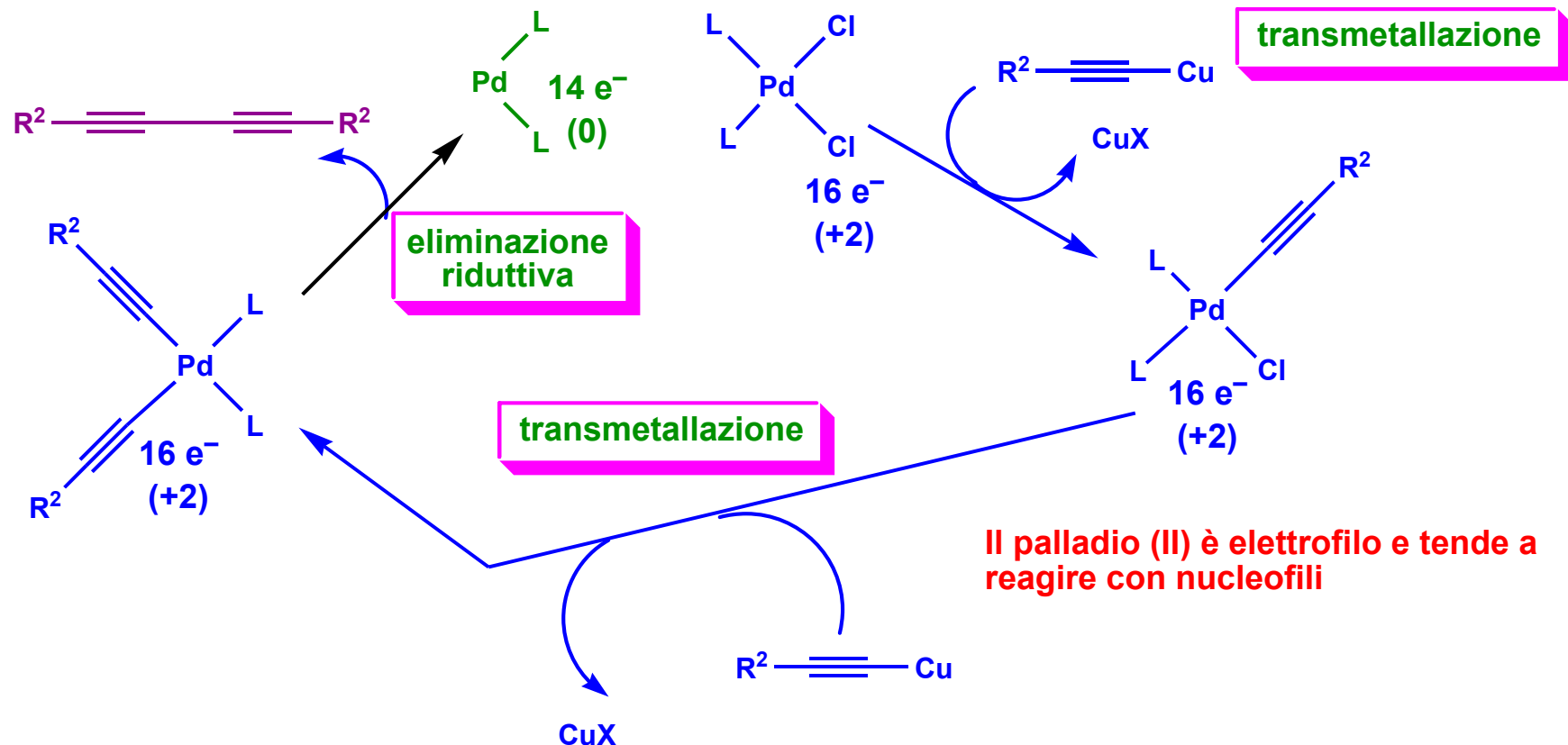
L'acetiluro di rame entra quindi nel normale ciclo catalitico delle cross-couplings catalizzate da Pd (0)



Esempio:



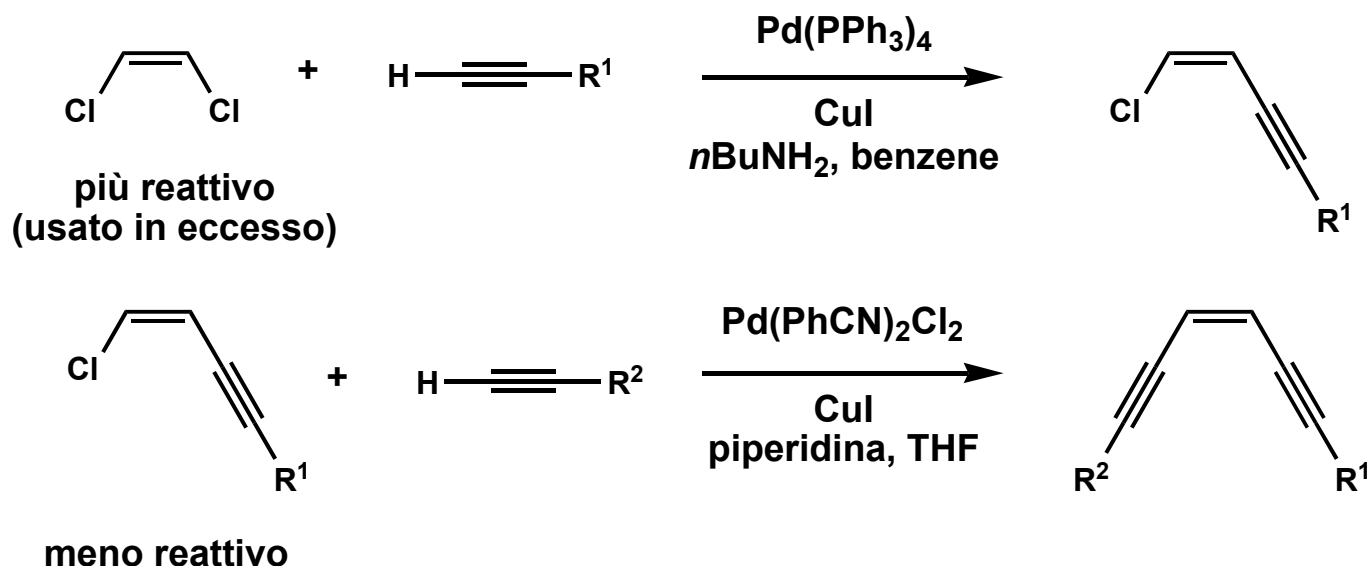
La reazione di Sonogashira è molto sensibile alla presenza di ossigeno, che ossida facilmente Cu(I) a Cu(II): Quest'ultimo ossida a sua volta il catalizzatore di Pd(0). La specie di Pd(II) iniziale e quelle che si formano per l'eventuale entrata di ossigeno, vengono ridotte a spese dell'alchino:



Quindi per ogni eq. di Pd(II) presente, si consumano 2 eq. di alchino. Se l'alchino è prezioso questo può essere un problema. Per evitarlo bisogna:

- Usare $\text{Pd(PPh}_3)_2$ invece di $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ oppure usare poco catalizzatore
- Evitare assolutamente la presenza di ossigeno

Oltre che per sintetizzare arilalchini questa reazione è stata molto usata nel campo degli enediini, impiegando come "building-block" di partenza lo Z dicloroetilene



La sintesi funziona grazie al fatto che il dicloroetilene è più reattivo del cloroenino intermedio. Per la seconda reazione Pd(PPh₃)₄ è troppo poco reattivo e bisogna quindi cambiare catalizzatore

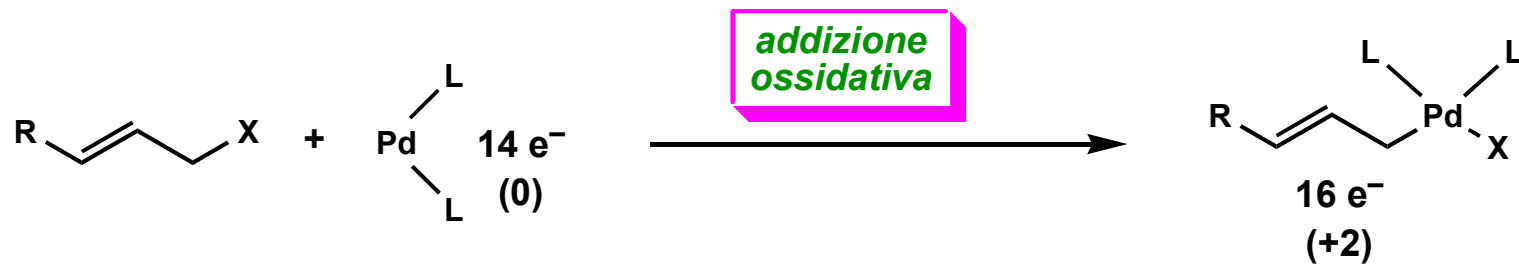
RIEPILOGO DELLE CROSS-COUPPLINGS

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
R ¹ -X	sp ³	sp ³	sp ³	sp ²	sp ²	sp ²	sp	sp	sp
R ² -M	sp ³	sp ²	sp	sp ³	sp ²	sp	sp ³	sp ²	sp
reazioni ideali	cuprati	cuprati	I e II gruppo	Negishi (Suzuki) Stille (solo per R ² =allile)	Suzuki Stille (Heck)	Sonogashira Stille	Negishi Stille (solo per R ² =allile)	Stille	Sonogashira

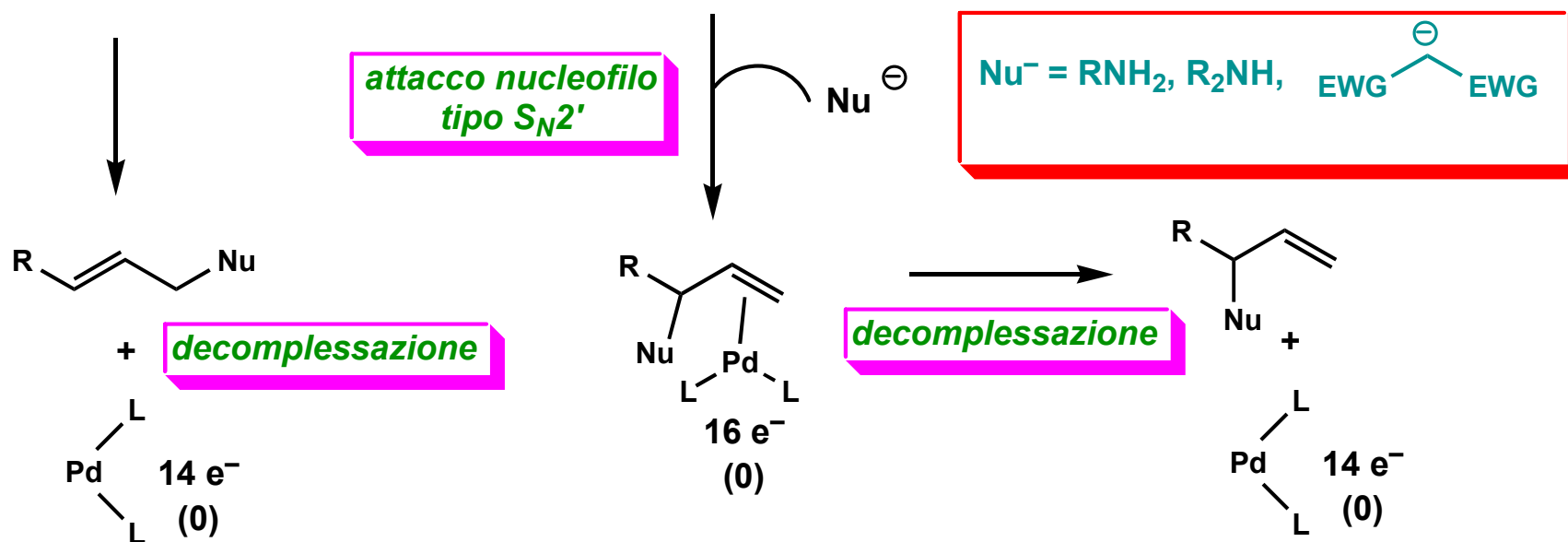
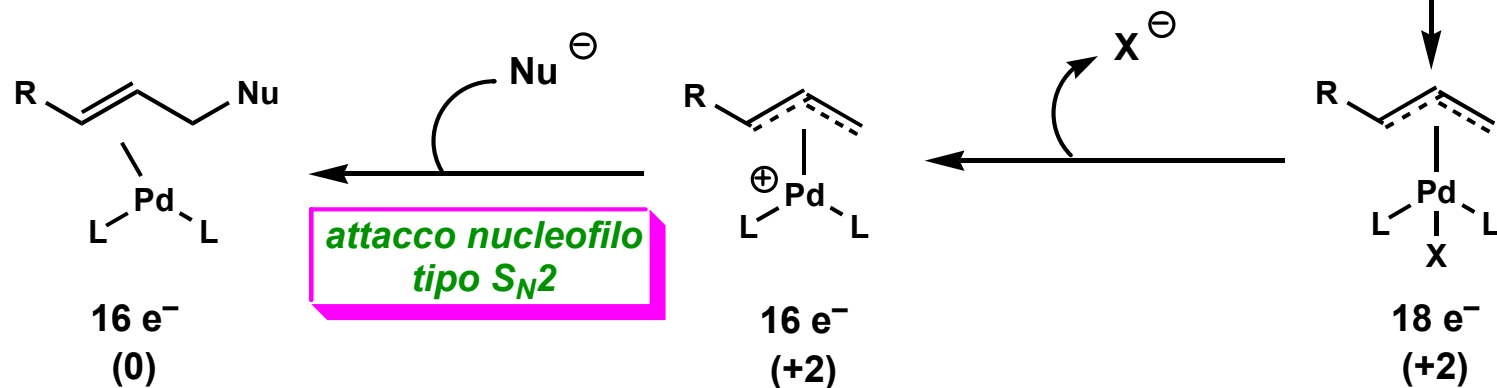
7. Reazioni di complessi di π -allil palladio con nucleofili

Oltre che con alogenuri (o triflati) arilici, alchenilici, alchilici, benzilici, l'addizione ossidativa dei complessi di Pd(0) ha luogo anche con derivati allilici. Ci sono però delle importanti differenze:

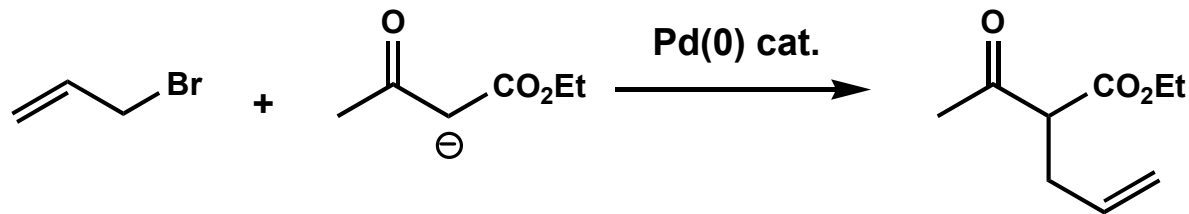
- 1) Il complesso di σ -allil palladio che si forma non è stabile e riarrangia immediatamente a dare un complesso di π -allil palladio
- 2) La reazione di addizione ossidativa, grazie alla maggiore reattività dei derivati allilici, avviene non solo con alogenuri (incluso Cl) e triflati, ma anche con allil esteri, allil carbonati, allil uretani etc.
- 3) Il complesso di π -allil palladio reagisce anch'esso con nucleofili (come i complessi σ visti in precedenza), ma l'attacco può avvenire su entrambi i lati del sistema allilico. Inoltre il nucleofilo può essere non solo un composto organometallico, ma anche un'ammina o l'anione di un composto a metileni attivi (anzi di solito si usano questi)



$X = I, Br, Cl, OSO_2R, OCOR, OCOOR, OCONHR$



Per esempio:

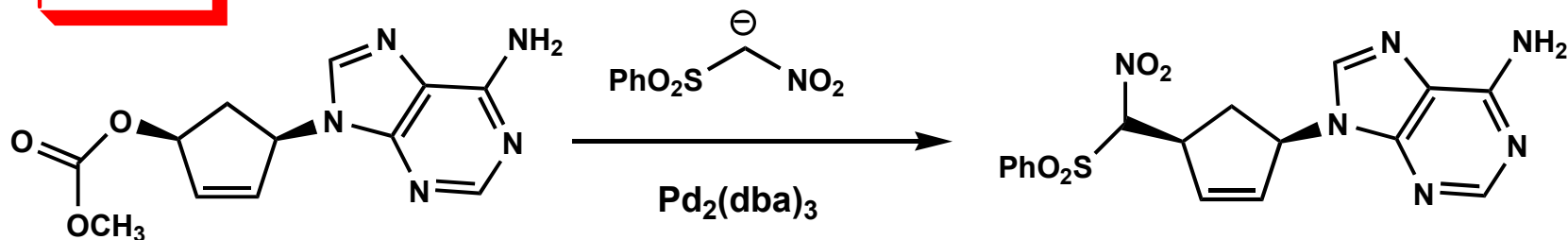


Sorge spontanea una domanda. Ma qual è il vantaggio di usare il palladio per una reazione del genere, che può essere fatta in ottime rese anche senza?

Vediamo quindi dei casi in cui l'uso del palladio può essere vantaggioso:

- A** Quando l'uso di allil esteri o allil carbonati (anziché allil alogenuri) presenta vantaggi sintetici (ad esempio per reazioni intramolecolari)
- B** Quando con la catalisi di palladio è possibile avere un maggior controllo regio- e stereochimico

ESEMPIO



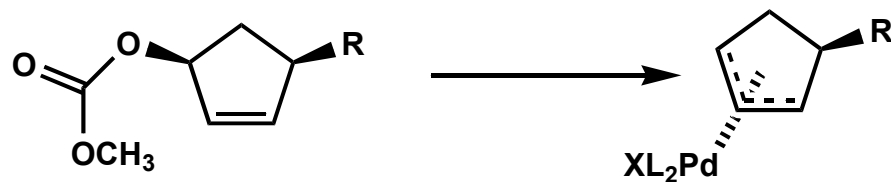
Usando le condizioni tradizionali ci sarebbero parecchi problemi:

- 1) Un alogenuro allilico sarebbe incompatibile con il gruppo amminico e gli altri azoti nucleofilici
- 2) La reazione potrebbe dare miscele di regioisomeri
- 3) Ammesso che l'alogenuro allilico non epimerizzi facilmente e la reazione sia stereospecifica (S_N2), si avrebbe inversione e non ritenzione

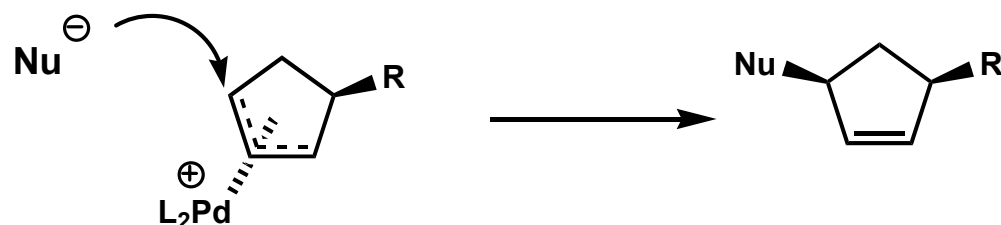
Aspetti regiochimici e stereochimici delle allilazioni catalizzate da Pd(0)

a) Le reazioni sono spesso regioselettive privilegiando l'attacco sul carbonio meno sostituito del sistema allilico

b) Le reazioni procedono con totale **RITENZIONE**

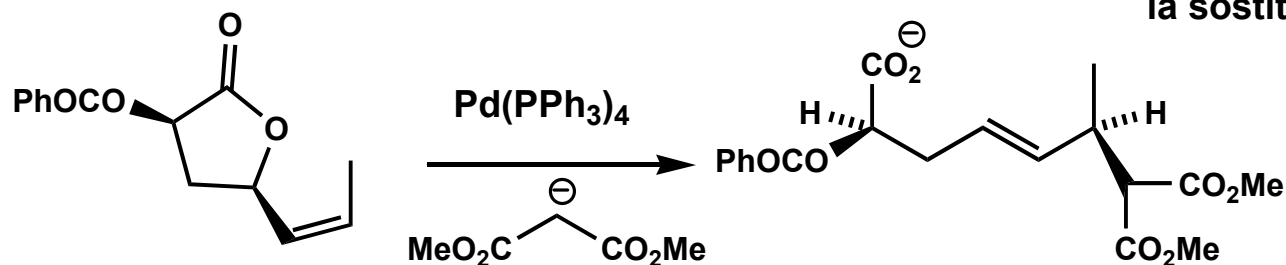


Il palladio attacca dalla parte opposta al gruppo uscente (completa inversione)

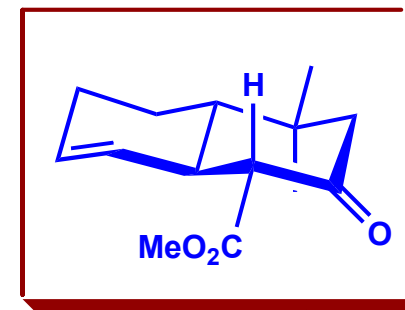
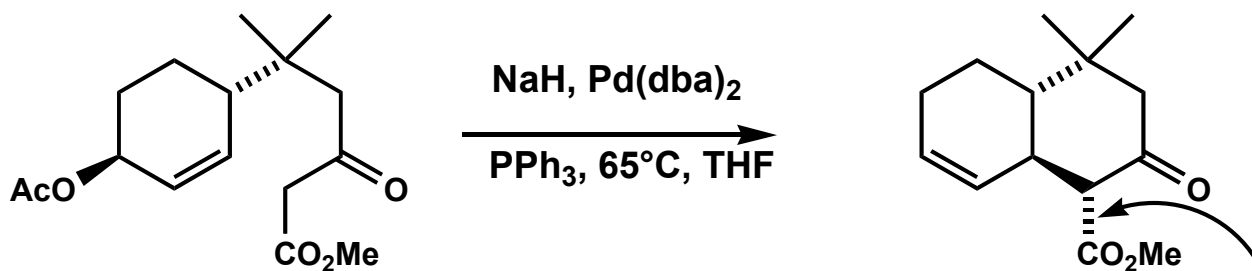


Il nucleofilo attacca dalla parte opposta al palladio (completa inversione).
In totale si ha dunque **RITENZIONE**

ALTRI ESEMPI

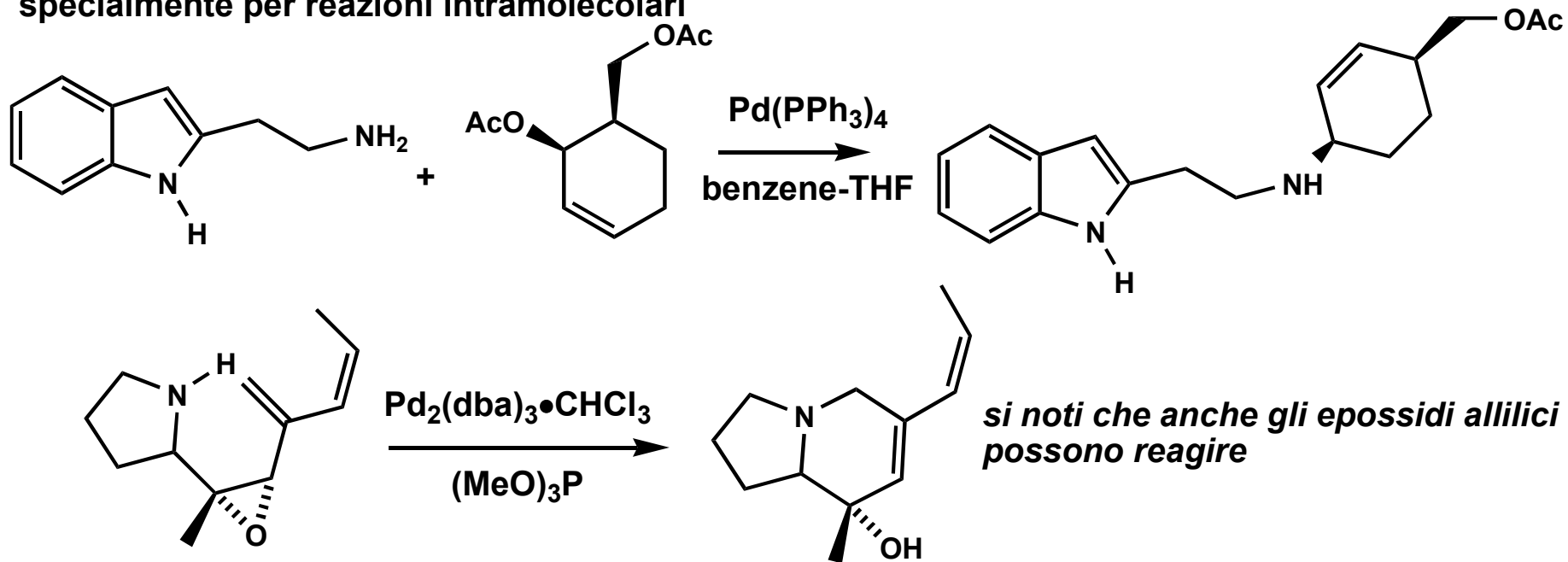


Si ha "ritenzione" anche quando la sostituzione è di tipo S_N2'

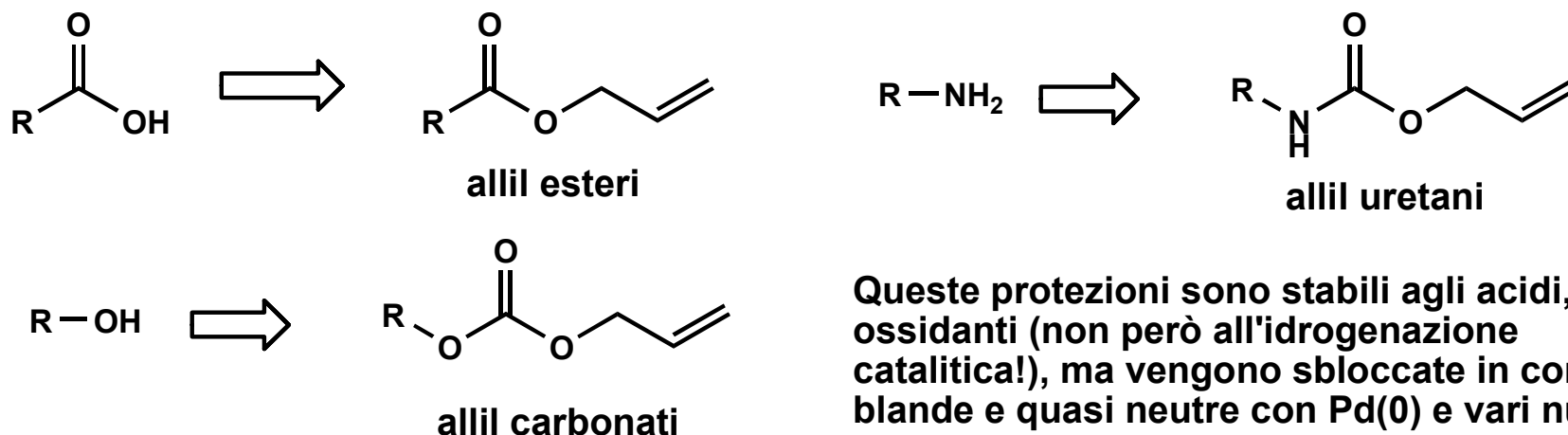


questo centro stereogenico è controllato termodinamicamente (equatoriale)

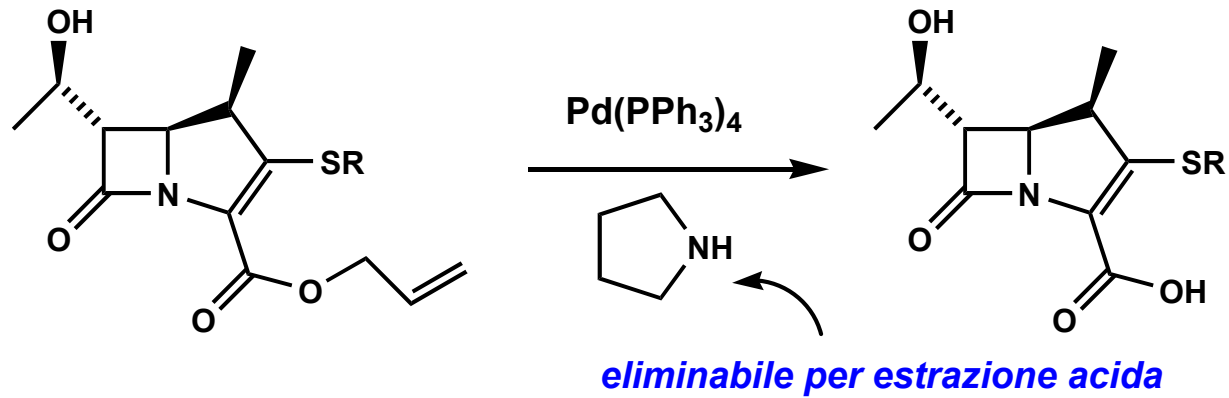
Altri nucleofili molto usati in reazioni con complessi di π -allil palladio sono le ammine, specialmente per reazioni intramolecolari



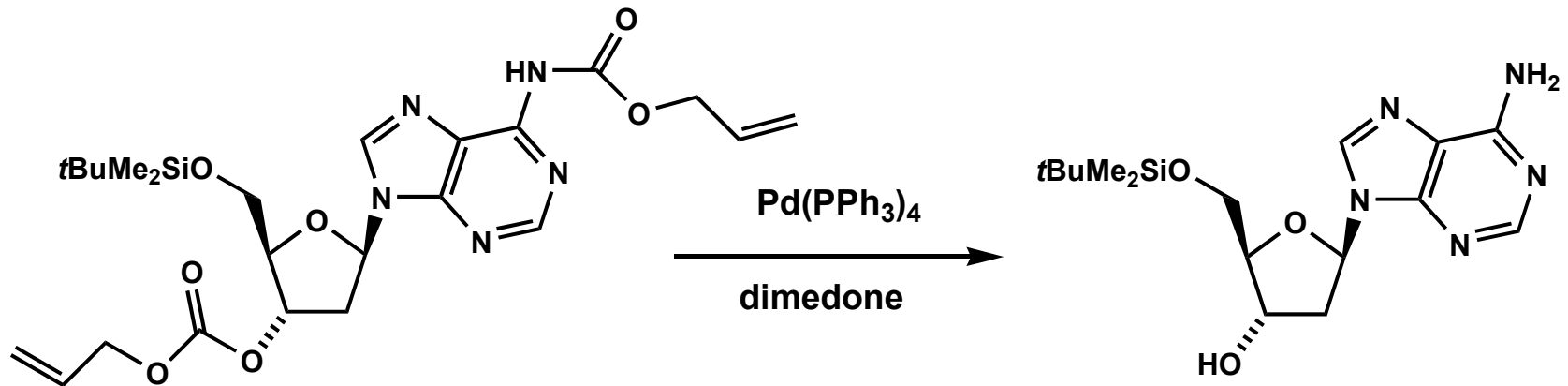
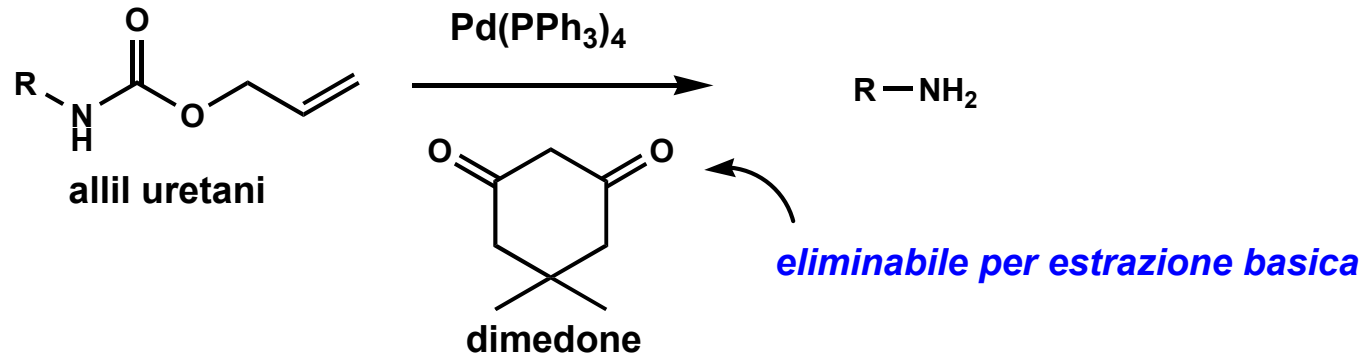
La reattività dei derivati allylici con Pd(0) ha permesso di progettare gruppi protettori per acidi carbossilici, alcoli, ammine rimovibili in condizioni ortogonali con molte altre protezioni



Queste protezioni sono stabili agli acidi, basi, ossidanti (non però all'idrogenazione catalitica!), ma vengono sbloccate in condizioni blande e quasi neutre con Pd(0) e vari nucleofili



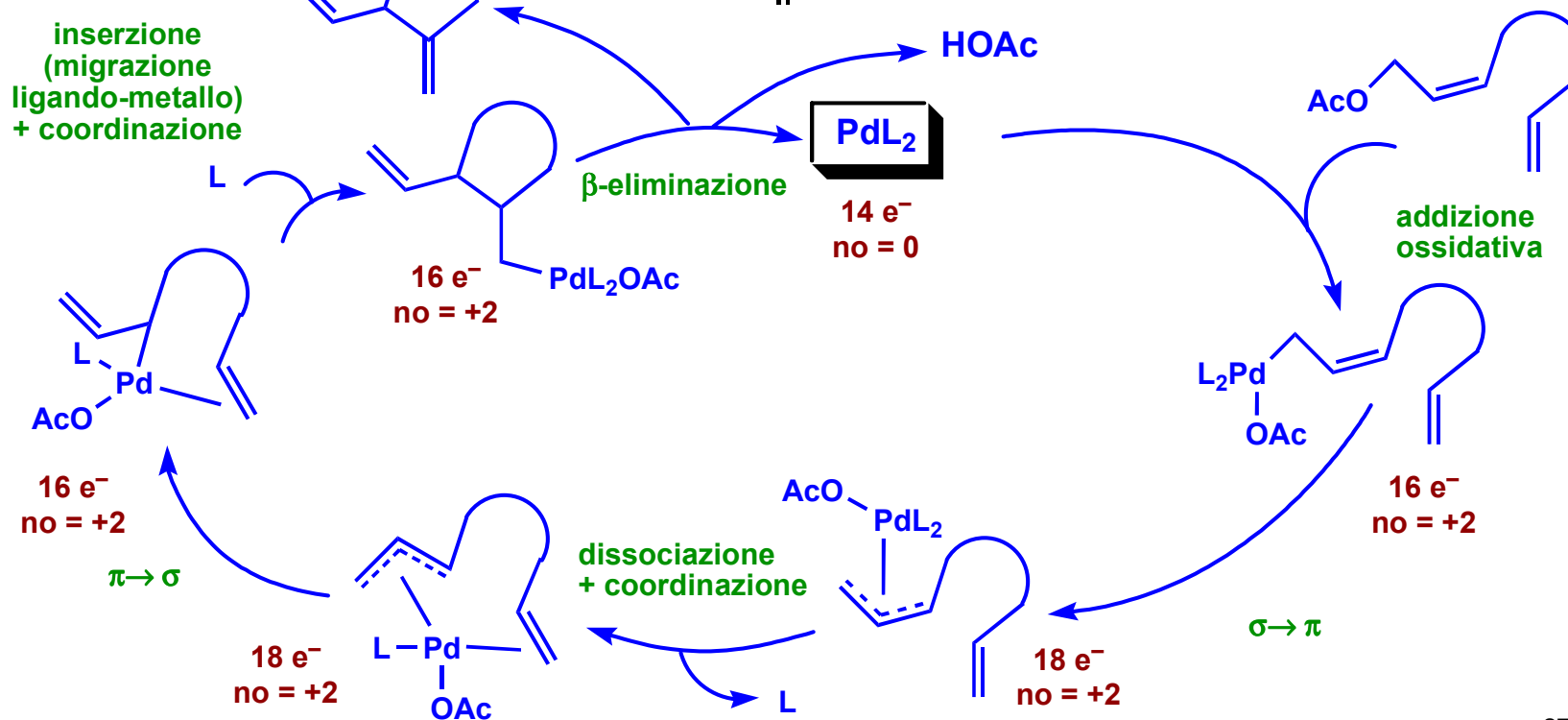
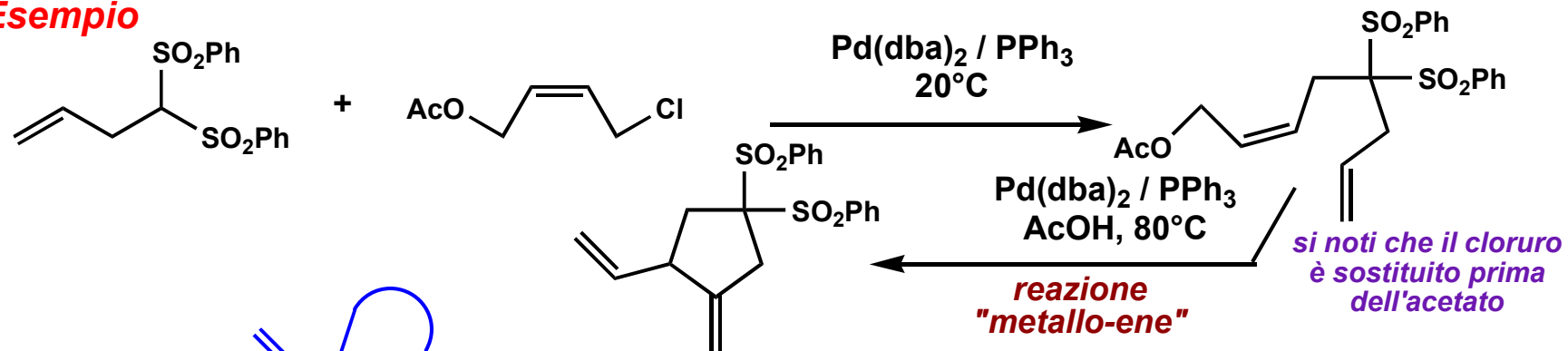
Dato che il nucleofilo va usato in largo eccesso, la scelta tiene conto della facilità di rimozione



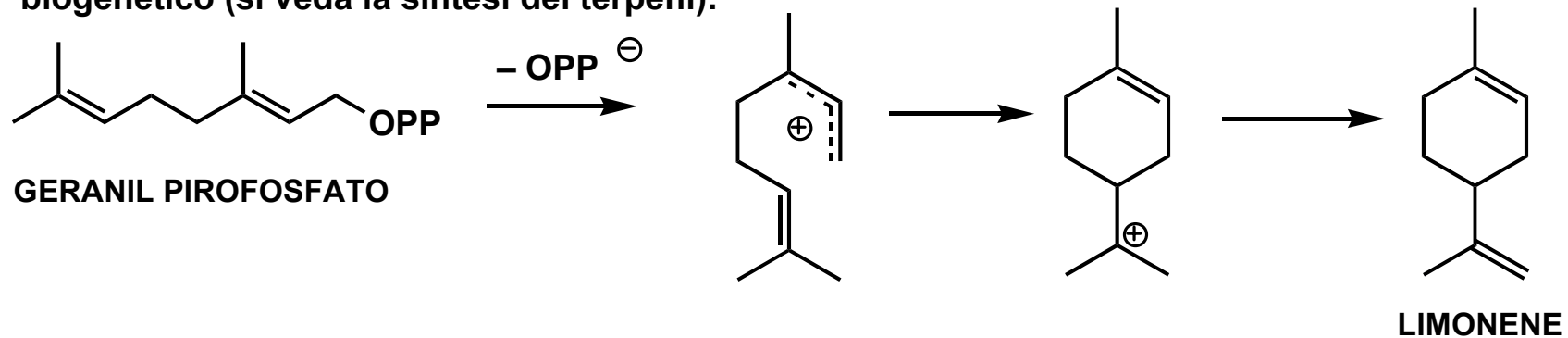
8. Reazioni "metallo-ene"

I complessi di π -allil palladio possono reagire anche con altri tipi di nucleofili. Di particolare interesse sono le reazioni intramolecolari con doppi legami olefinici. Un'olefina è un nucleofilo piuttosto debole e pertanto la reazione sembra "strana". Tuttavia essa è agevolata dalla tendenza dei doppi legami a dare inserzione con complessi di Pd(II) (si veda la reazione di Heck).

Esempio

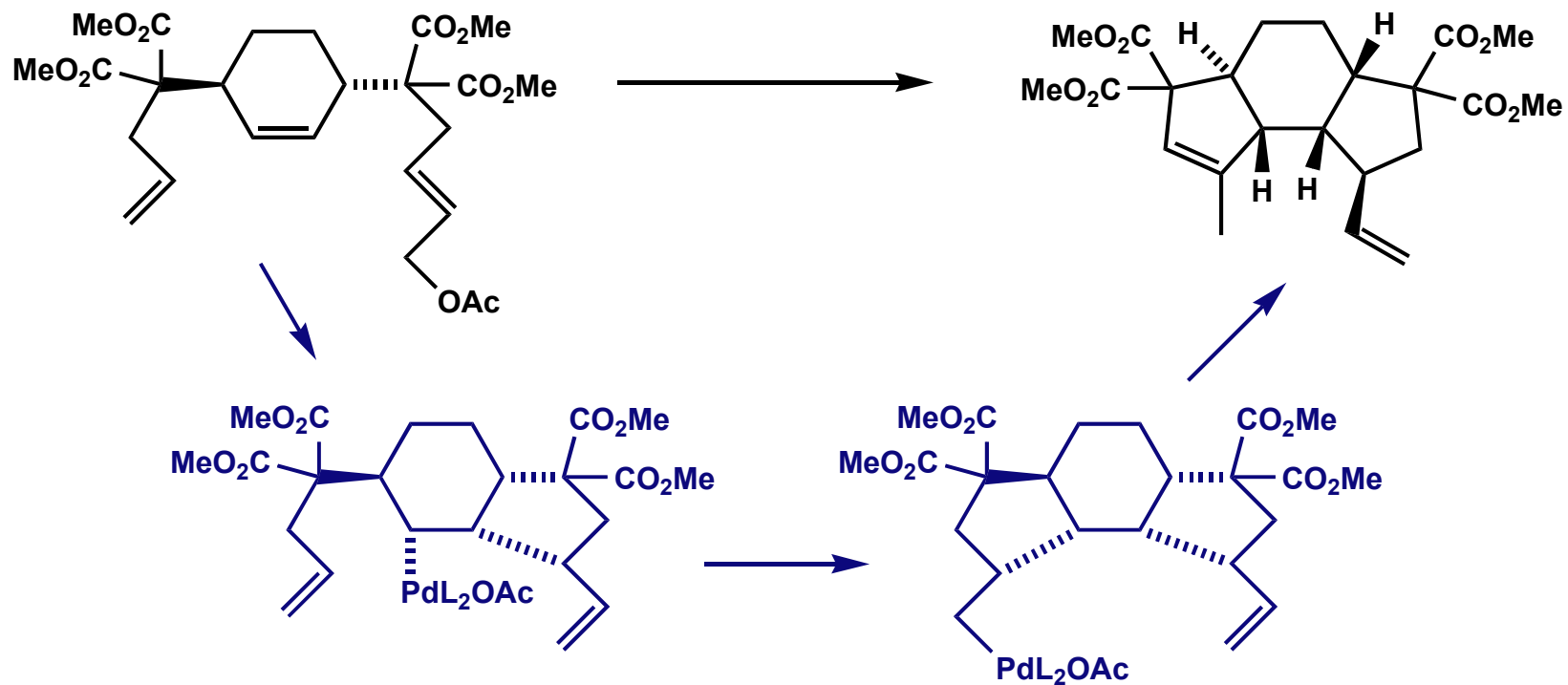


Le reazioni "metallo-ene" sono dette così perché dal punto di vista sintetico ricordano le "ene-reactions" cioè le ciclizzazioni indotte da carbocationi importanti anche dal punto di vista biogenetico (si veda la sintesi dei terpeni):



In natura questa reazione è sfruttata anche in complesse policiclizzazioni (si veda la ciclizzazione dello squalene a lanosterolo)

Anche la "metallo-ene" può essere usata per ciclizzazioni multiple:



REAZIONI DOMINO

La reazione vista in precedenza può essere considerata una reazione **DOMINO**

Le reazioni **DOMINO** sono processi "one-pot" in cui il primo prodotto che si forma ha una struttura tale da subire *nelle stesse condizioni di reazione* un'ulteriore reazione e così via.

Come si può concettualmente progettare una reazione domino catalizzata da palladio?

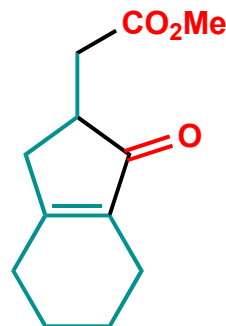
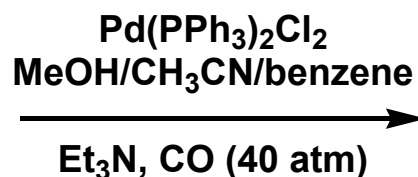
Se osserviamo le reazioni sopra descritte, si compongono di tre fasi:

- A)** Un'addizione ossidativa in cui il Pd si ossida da (0) a (II)
- B)** Una serie di stadi che convertono un derivato di σ -alchil palladio (o σ -aril, alchenil, allil etc.) in un derivato differente di σ -alchil (o σ -acil) palladio con formazione di nuovi legami C-C
- C)** Un processo di terminazione che avviene con eliminazione riduttiva o β -eliminazione (seguita da eliminazione riduttiva di HX) o sost. acilica (seguita da eliminazione riduttiva di HX) e che ripristina la specie di Pd(0)

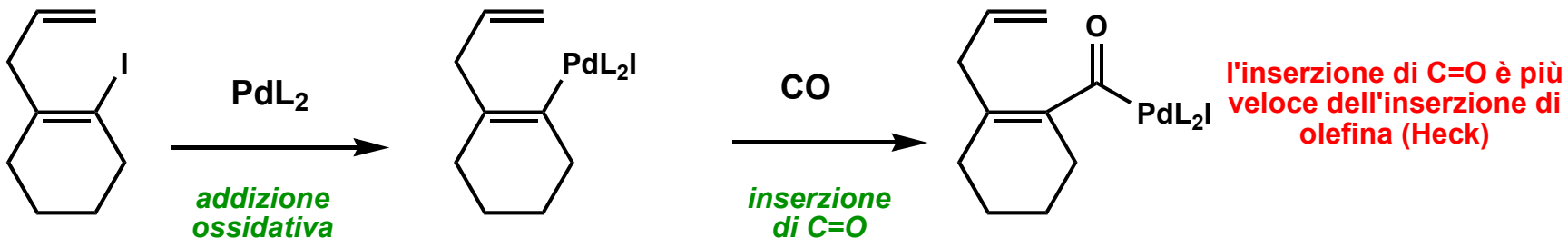
Si riesce a realizzare una reazione domino quando l'intermedio di σ -alchil o σ -acil palladio derivante dalla prima reazione può subire una seconda reazione prima che abbia luogo lo stadio di terminazione.

Nel caso precedente la seconda inserzione di olefina è più veloce della β -eliminazione che **troncherebbe** il processo.

ALTRO ESEMPIO DI REAZIONE DOMINO

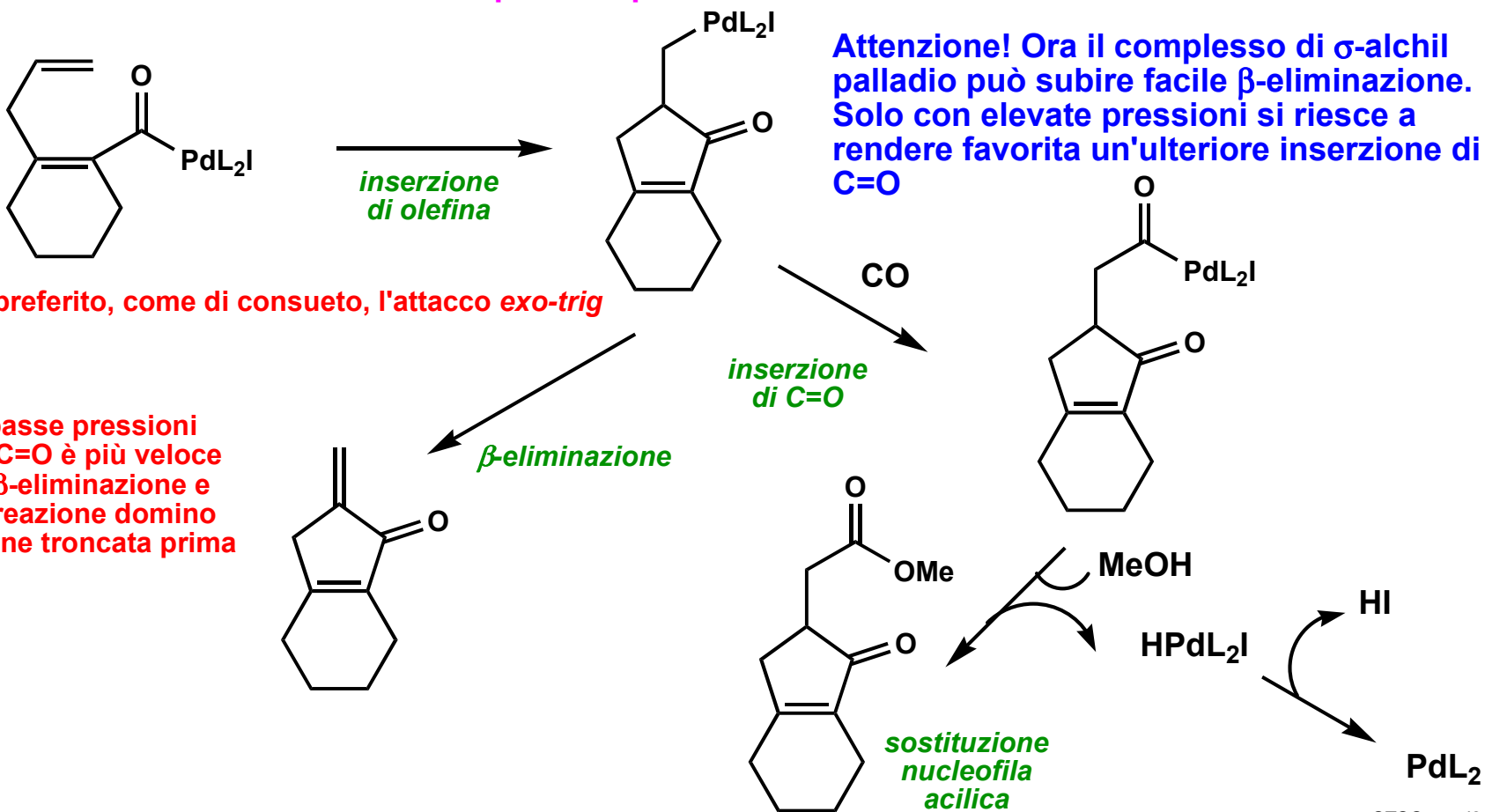


3 nuovi legami C-C (in nero)
Introduzione di due C da 2 C=O
E' una sequenza domino di 3 reazioni



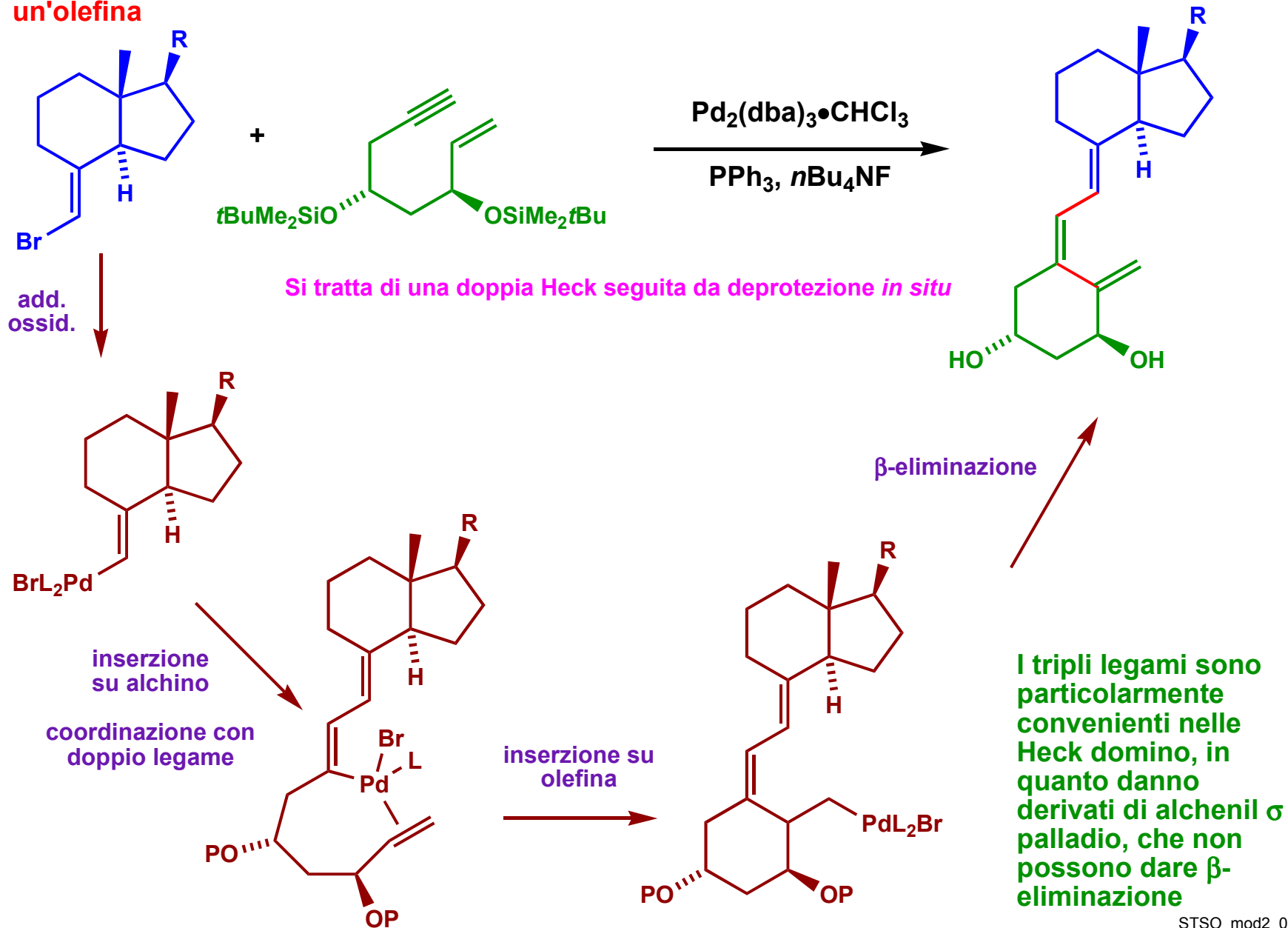
L'intermedio di σ -acilpalladio può fare tre cose in teoria: a) subire sostituzione acilica (terminazione); b) subire inserzione di C=O; c) subire inserzione dell'olefina

Ma i complessi di σ -acil palladio reagiscono con olefine più velocemente che con C=O!!
L'inserzione intramolecolare tipo Heck prevale

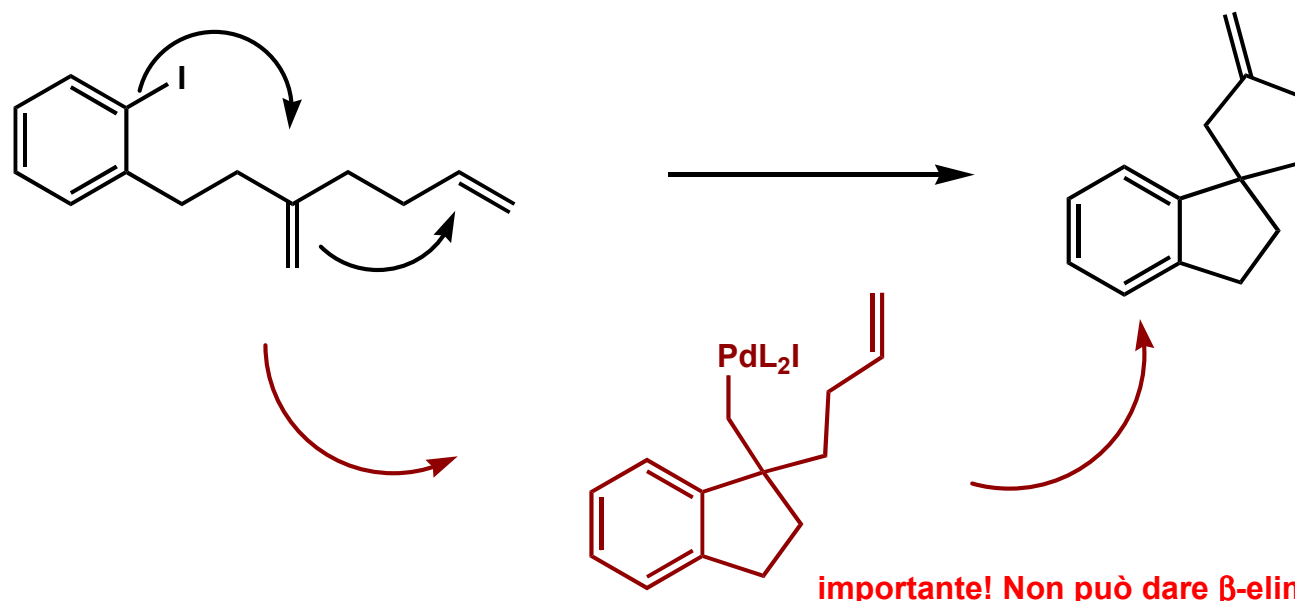


Nelle domino che accoppiano inserzione di C=O e di olefina si sfrutta il fatto che l'inserzione di C=O è più veloce di quella dell'olefina.

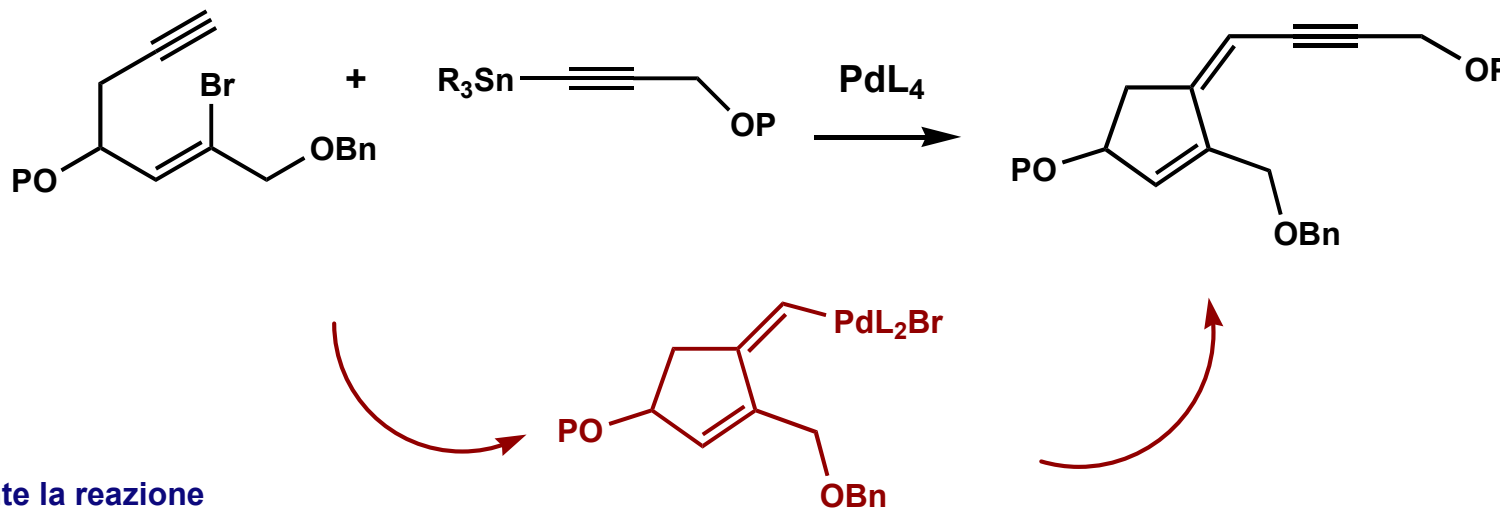
Analogamente si può sfruttare il fatto che l'inserzione di un alchino è più veloce di quella di un'olefina



Una doppia Heck domino può essere realizzata in casi particolari anche con due funzioni olefiniche, quando è intramolecolare ed una delle due olefine è più reattiva per motivi entropici

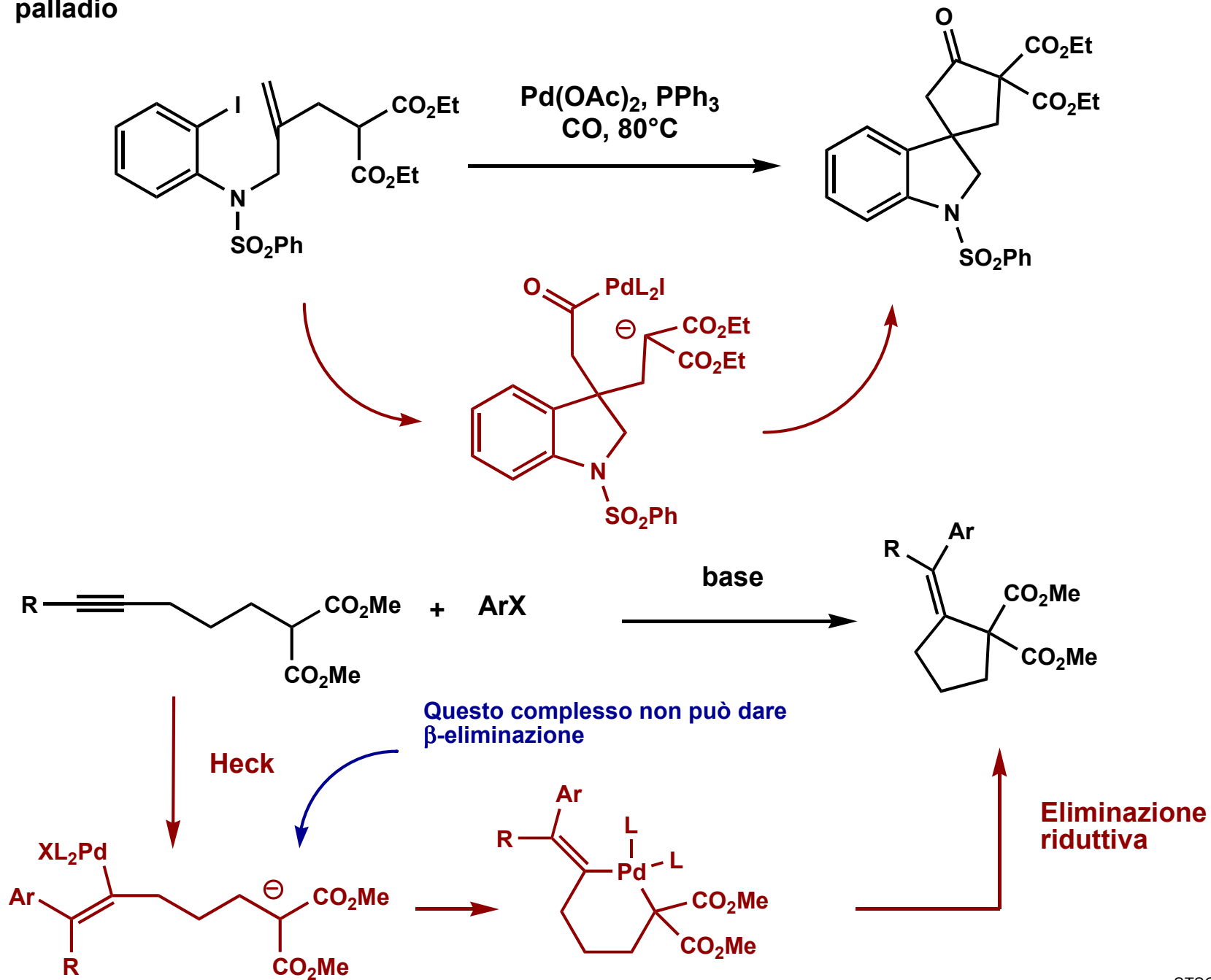


Se la prima reazione fornisce un intermedio σ che non può dare β -eliminazione, esso può essere intrappolato anche da reazioni relativamente lente, come una Stille intermolecolare



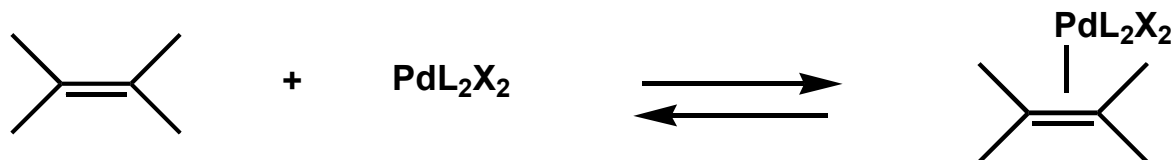
Quindi, per poter avere una reazione domino, il primo passaggio deve sempre essere un'inserzione (C=O o Heck)

Un'altra reazione che può fungere da terminazione è l'attacco di un nucleofilo ad un complesso di palladio



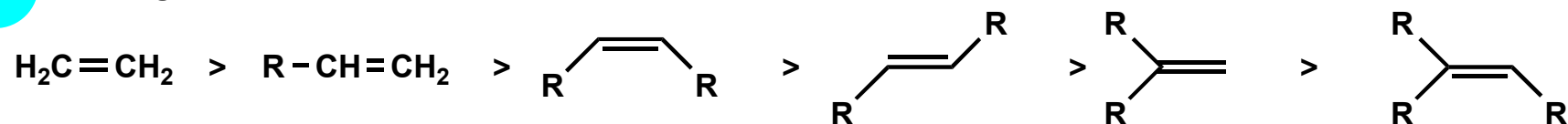
REAZIONI CATALIZZATE DA PALLADIO(II)

I complessi di palladio (II) coordinativamente insaturi si legano rapidamente con le olefine mediante un legame π



La stabilità di tali complessi dipende:

A dall'ingombro sterico:



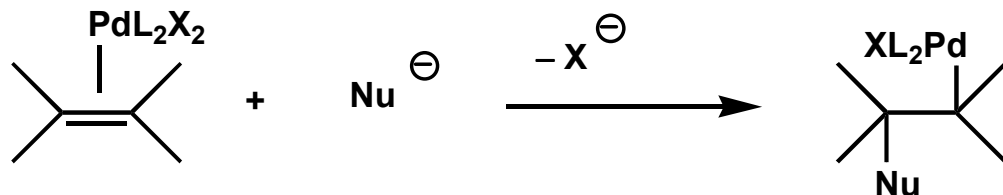
le olefine tetrasostituite non complessano

B da fattori elettronici: dato che il palladio (II) è elettrofilo, le olefine elettronricche complessano meglio

Tuttavia i complessi meno stabili sono anche più reattivi per i passaggi successivi; pertanto, a parte le olefine tetrasostituite, tutte possono dare reazione

Qual è la reattività dei complessi π -olefinici di palladio (II)?

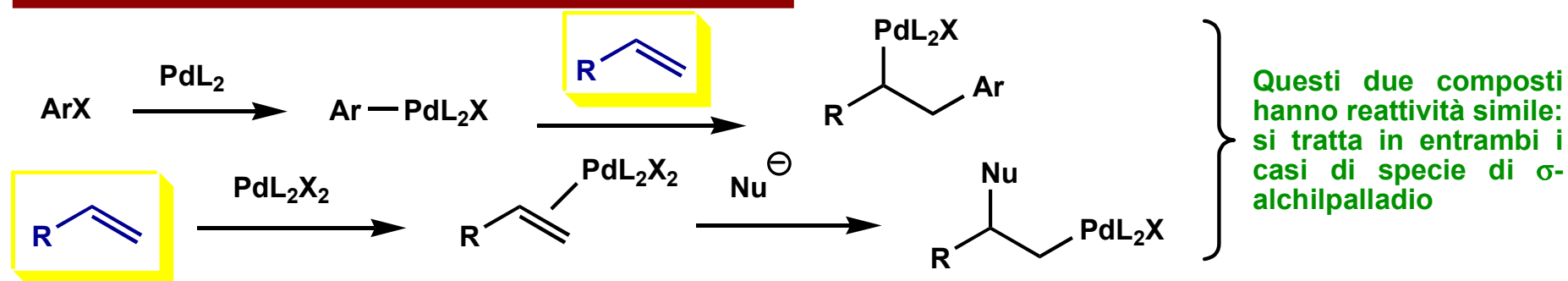
La complessazione rende l'olefina elettrofila, attivandola all'attacco di nucleofili. Si ha quindi una unpolung di reattività



L'intermedio di σ -alchilpalladio così ottenuto può quindi dare le reazioni già viste, quali: β -eliminazione, inserzione di C=O, transmetallazione, etc.

Analogie e differenze con la reazione di Heck

entrambe le reazioni usano come substrato un'olefina



Per entrambi gli intermedi la reazione più logica è la β -eliminazione a dare nuovamente un'olefina. Si ottiene alla fine un'olefina più sostituita di quella di partenza



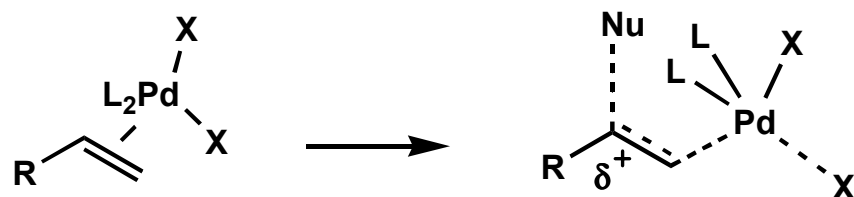
A parte queste analogie, vi sono però delle importanti differenze:

A La Heck necessita di temperature più alte e l'intermedio subisce subito (quando può) la β -eliminazione. E' difficile poter avere reazioni alternative

L'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) avviene già a basse temperature (-20°C) e quindi l'intermedio può sopravvivere quanto basta per subire reazioni alternative alla β -eliminazione.

B Nella Heck in genere il nuovo sostituente si lega al lato meno sostituito del doppio legame

Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II), il nucleofilo si lega al carbonio più sostituito



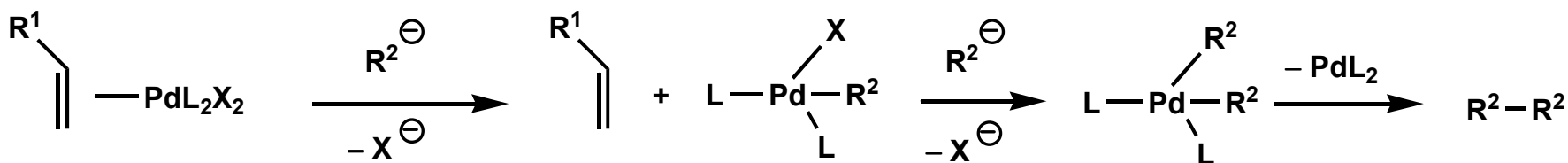
Nello stato di transizione, il carbonio che si lega al nucleofilo ha parziale carattere carbocationico

C

Nella Heck il nuovo sostituente che si lega al doppio legame è un elettrofilo (Ar-X). Inoltre è sempre un sostituente al carbonio

Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) il nuovo sostituente è un nucleofilo. Nucleofili all'ossigeno (acqua, alcoli), all'azoto (ammine, solfonammidi), alogenuri, vanno benissimo. Invece i nucleofili al carbonio (carbanioni stabilizzati) possono essere usati, ma presentano alcuni problemi.

I nucleofili utilizzabili devono legarsi all'olefina e non al palladio! I carbanioni tendono a legarsi al palladio

**D**

Nella Heck vengono spesso usate le fosfine come ligandi

Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) le fosfine inibiscono la reazione

E

last but not least

Nella Heck la β -eliminazione finale rigenera il catalizzatore di Pd(0)

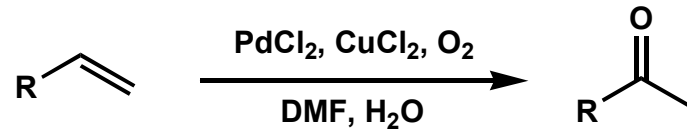
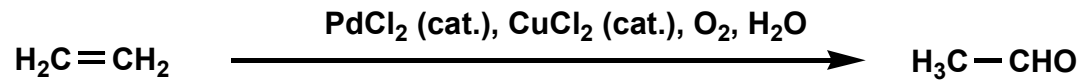
Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) la β -eliminazione finale genera un complesso di Pd(0). Il processo globale richiede quindi Pd(II) stechiometrico, a meno di non realizzare un sistema che consenta il riciclo.

Sistemi comunemente impiegati per la riossidazione di Pd(0) a Pd(II):

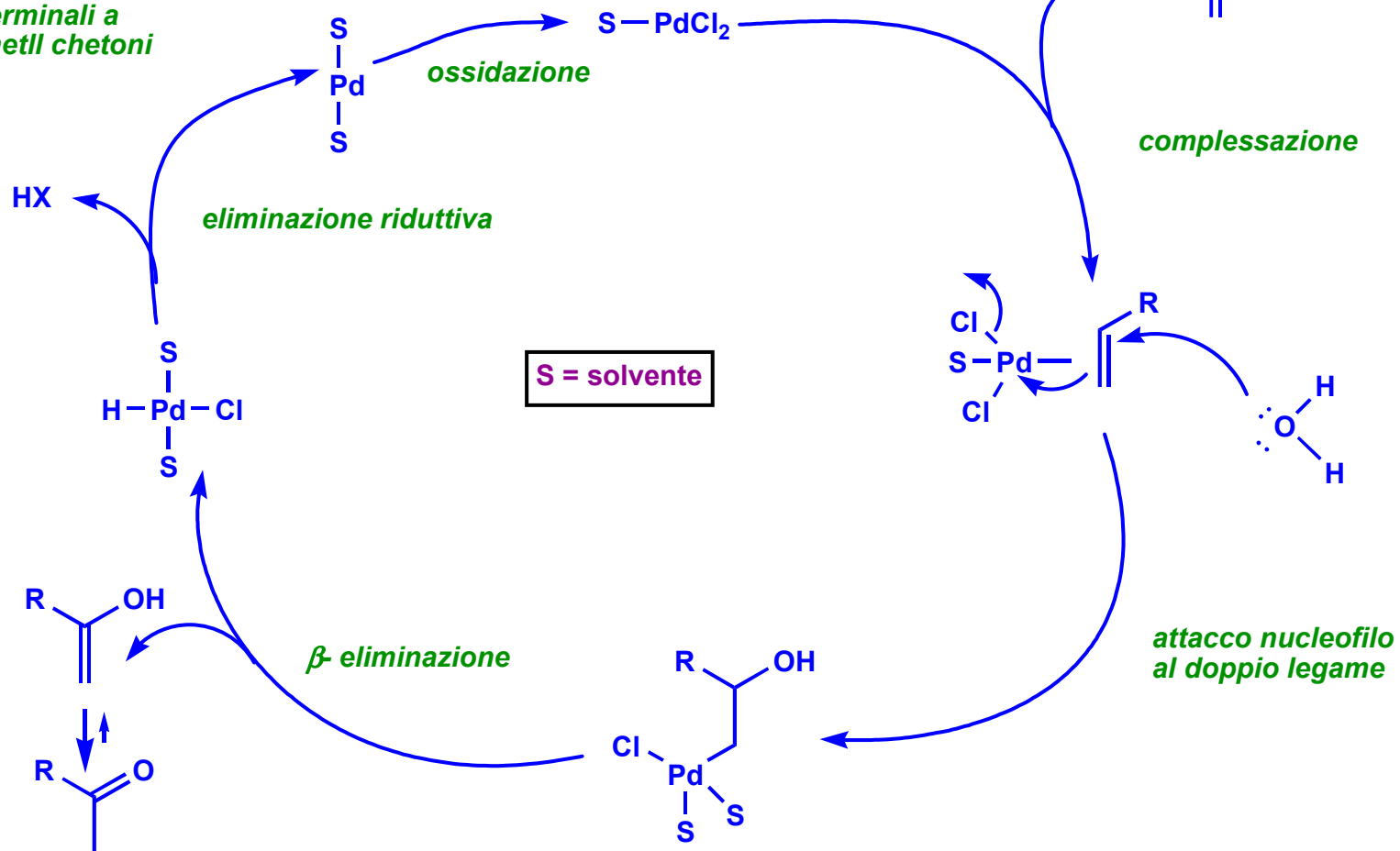
- *p*-benzoquinone
- $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (potassio persolfato)
- CuCl_2 (stechiometrico)
- CuCl_2 (catalitico) + O_2

ESEMPI DI APPLICAZIONI

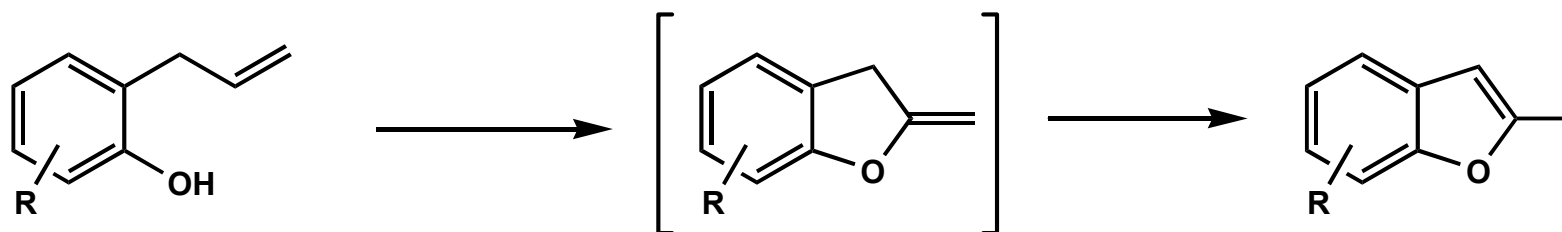
Nucleofili all'ossigeno: processo Wacker e reazioni correlate



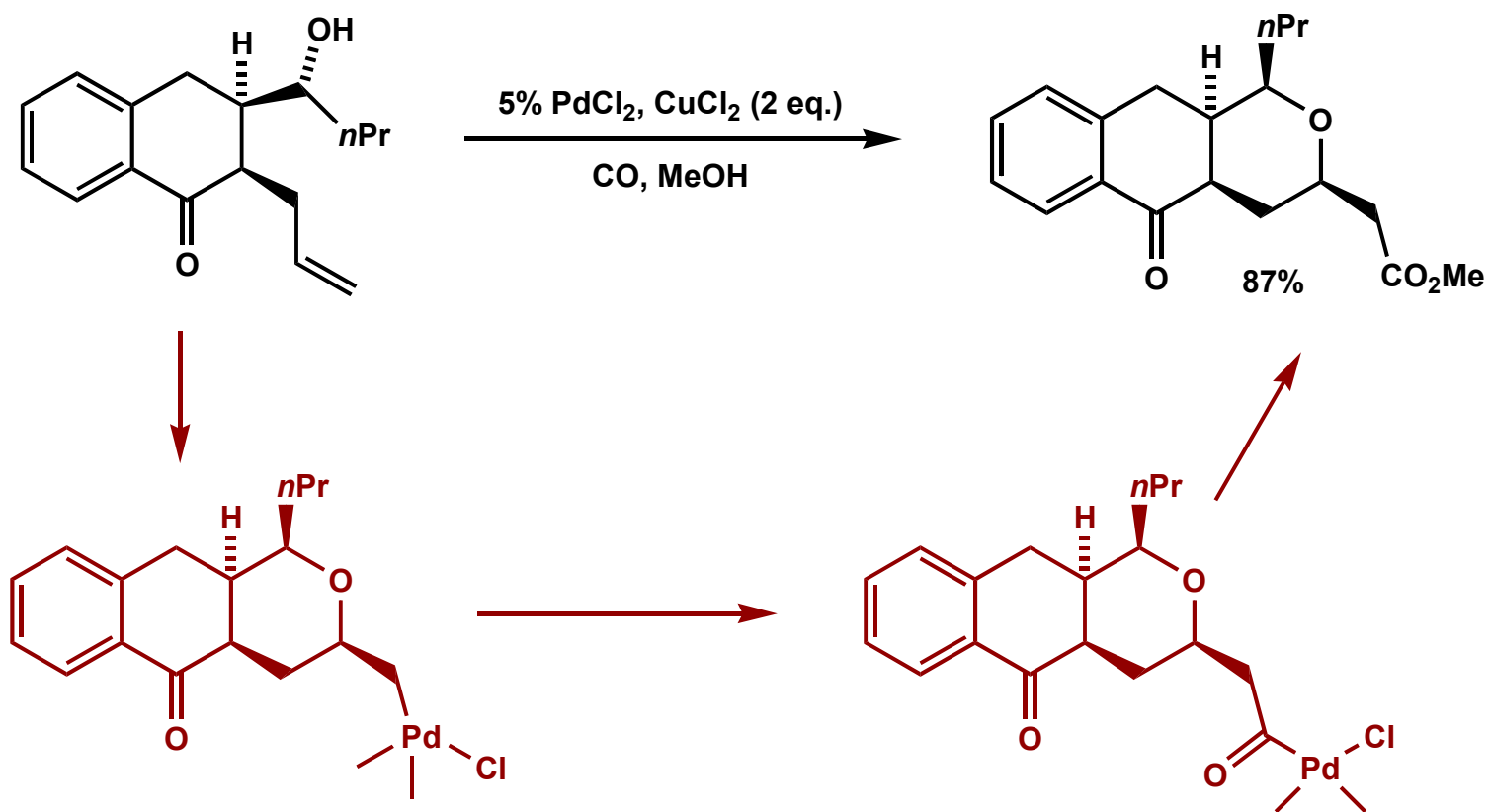
*in generale
questa
reazione può
servire ad
ossidare
olefine
terminali a
metil chetoni*



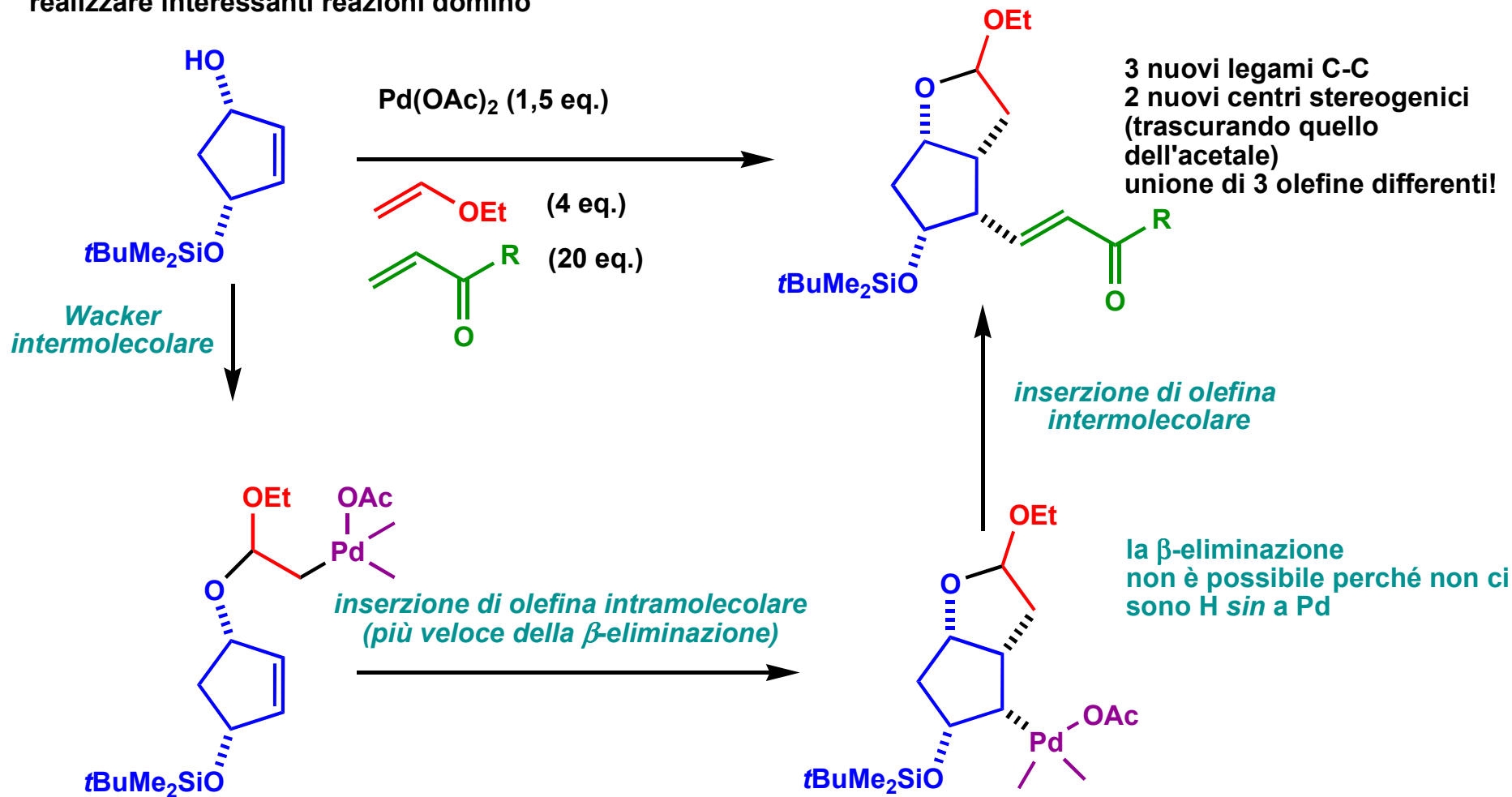
Un'utile variante della reazione di Wacker è l'addizione nucleofila intramolecolare di alcoli o fenoli:



L'intermedio di σ -alchilpalladio può essere intrappolato tramite un'inserzione di CO prima che avvenga la β -eliminazione:



Mentre l'inserzione di CO è più veloce della β -eliminazione, l'inserzione di olefina è più lenta. Tuttavia, in casi particolari, quando la β -eliminazione è in qualche modo impedita, o l'inserzione è intramolecolare, si possono realizzare interessanti reazioni domino

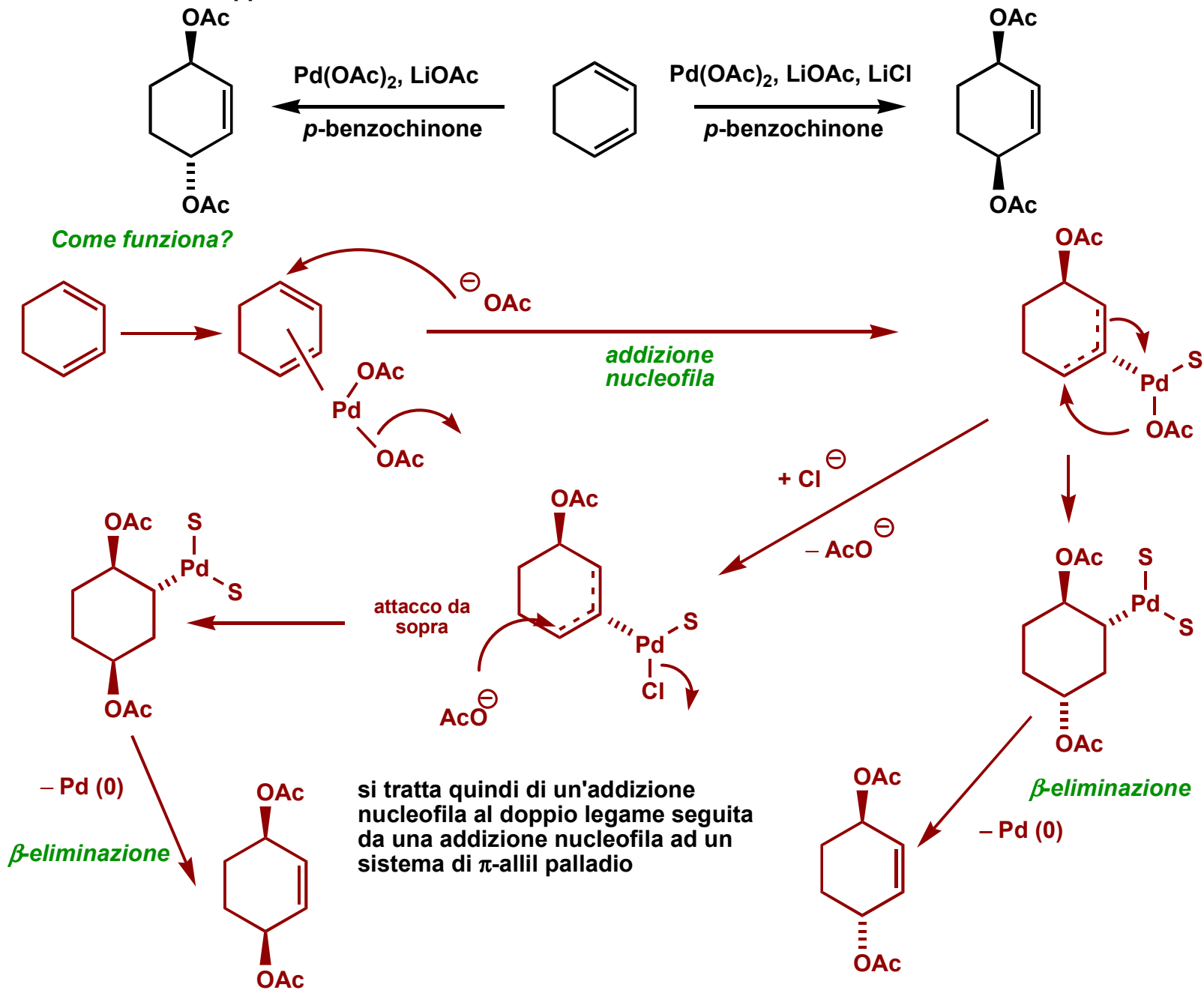


La reazione funziona anche perché la complessazione di Pd(II) con olefine elettronricche è favorita rispetto a quella con olefine elettronpovere.

La configurazione del primo centro stereogenico è decisa nel secondo stadio (Heck intramolecolare). La configurazione del secondo va di conseguenza grazie alla stereospecificità delle due inserzioni.

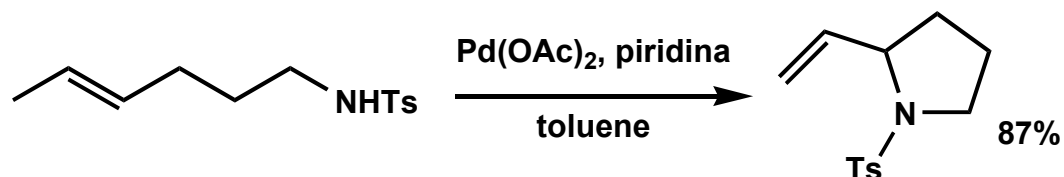
Il prodotto così ottenuto è un intermedio nella sintesi di prostaglandine

Oltre agli alcoli, anche gli acidi carbossilici possono fungere da nucleofili (come carbossilati) in queste reazioni.
 Un'interessante applicazione è la bis-acetossilazione di dieni

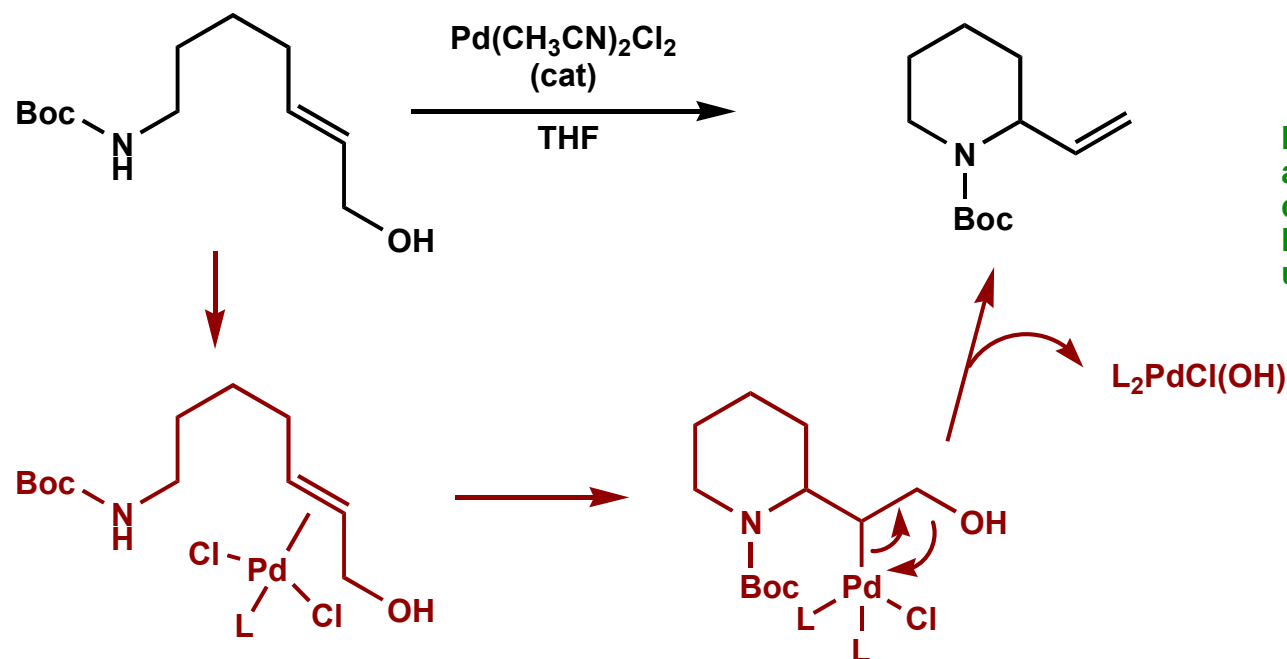


Reazione dei complessi π olefine-palladio con nucleofili all'azoto

Le ammine alifatiche non possono essere usate in quanto sono ligandi migliori delle olefine per il palladio e quindi sostituiscono il ligando invece di attaccare l'olefina. Si possono invece usare ammine aromatiche o solfonammidi



Quando il doppio legame presenta un gruppo alcolico o eterico in posizione allilica, il decorso è leggermente diverso. In questi casi la reazione è catalitica in Pd(II) anche senza usare un riossidante



la differenza è che invece di avere un idruro di palladio, che forma Pd(0) per perdita di HX, si forma in questo caso un derivato di Pd(II)

Questa reazione sembra simile alle sostituzioni alliliche promosse da Pd(0), ma ci sono delle differenze

sost. cat. da Pd(0)

sost. cat. da Pd(II)

il gruppo uscente deve essere alogeno, OAc, OCOR etc.

il gruppo uscente deve essere OH o OR

ammine meglio di ammidi e solfonammidi

ammidi e solfonammidi meglio di ammine

Un processo simile, anch'esso catalitico in Pd(II), è l'isomerizzazione degli acetati allilici

