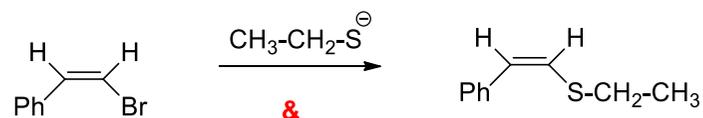
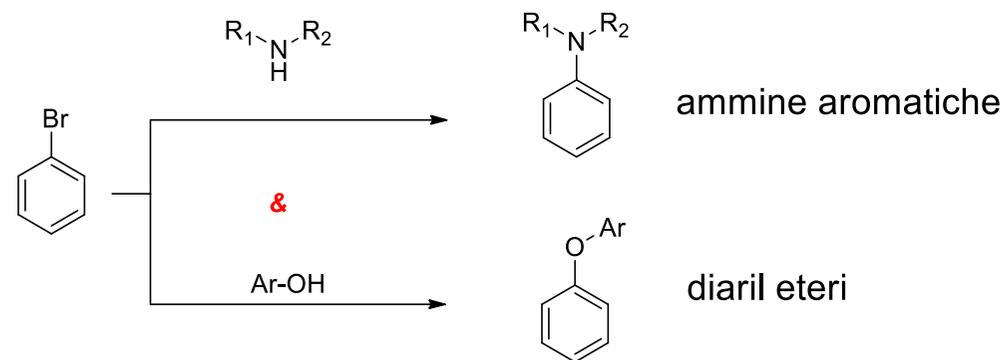


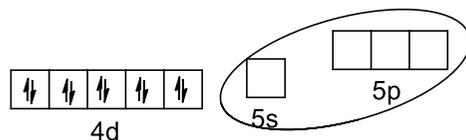
Sostituzioni Nucleofile, NON SN₁, SN₂, SNAr a carico di Alogenuri arilici (e vinilici) catalizzate da Pd(0)&

Tra i metalli di transizione, il palladio vanta la maggiore utilità nella sintesi organica.



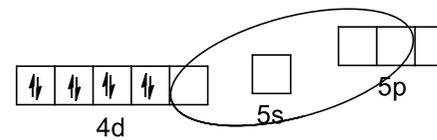
Il palladio ha 10 elettroni nel guscio di valenza ed esiste in due stati di ossidazione: (0) e (+2).

Pd(0) (Kr)4d¹⁰



forma stabili complessi tetraordinati
ibridi sp³ geometria **tetraedrica**
con 18 e⁻ di valenza

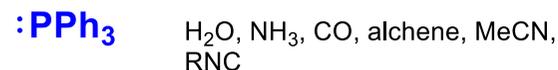
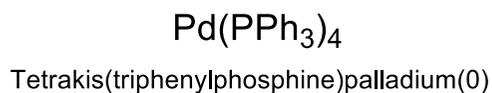
Pd(II)



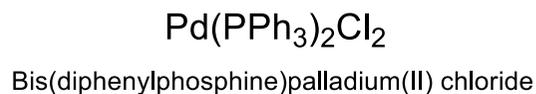
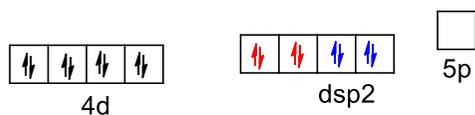
forma stabili complessi tetraordinati
ibridi dsp² geometria **quadrata planare**
con 16 e⁻ di valenza

I leganti (o legandi) sono basi di Lewis e sono classificabili come di tipo L e X

la loro interazione con il metallo genera composti di coordinazione solubili in solventi organici polari, (catalisi omogenea).



Leganti L si dissociano dal metallo come molecole neutre



Leganti X si dissociano dal metallo come anioni

Lo stato di ossidazione incide fortemente sulla reattività del metallo

complessi di Pd(0)

buoni nucleofili
buone basi
facilmente ossidabili

complessi di Pd(II)

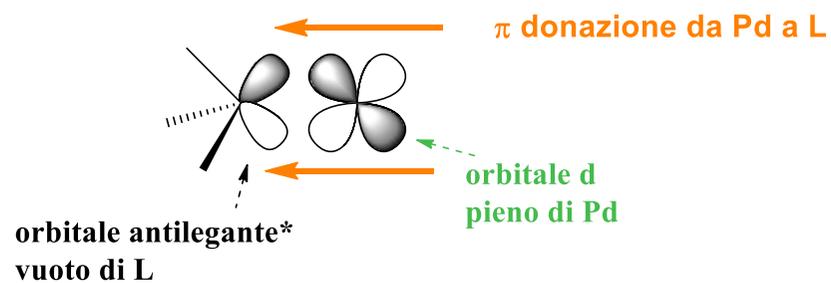
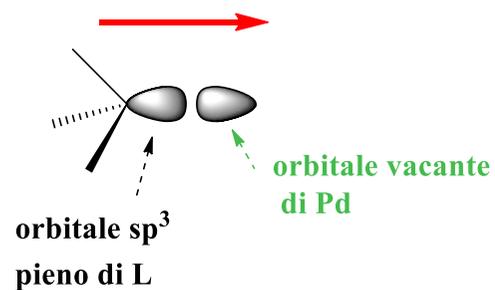
buoni elettrofili
reagiscono con areni ed alcheni elettronricchi
reagiscono con basi di Lewis (ammine, fosfine, CO)
facilmente riducibili

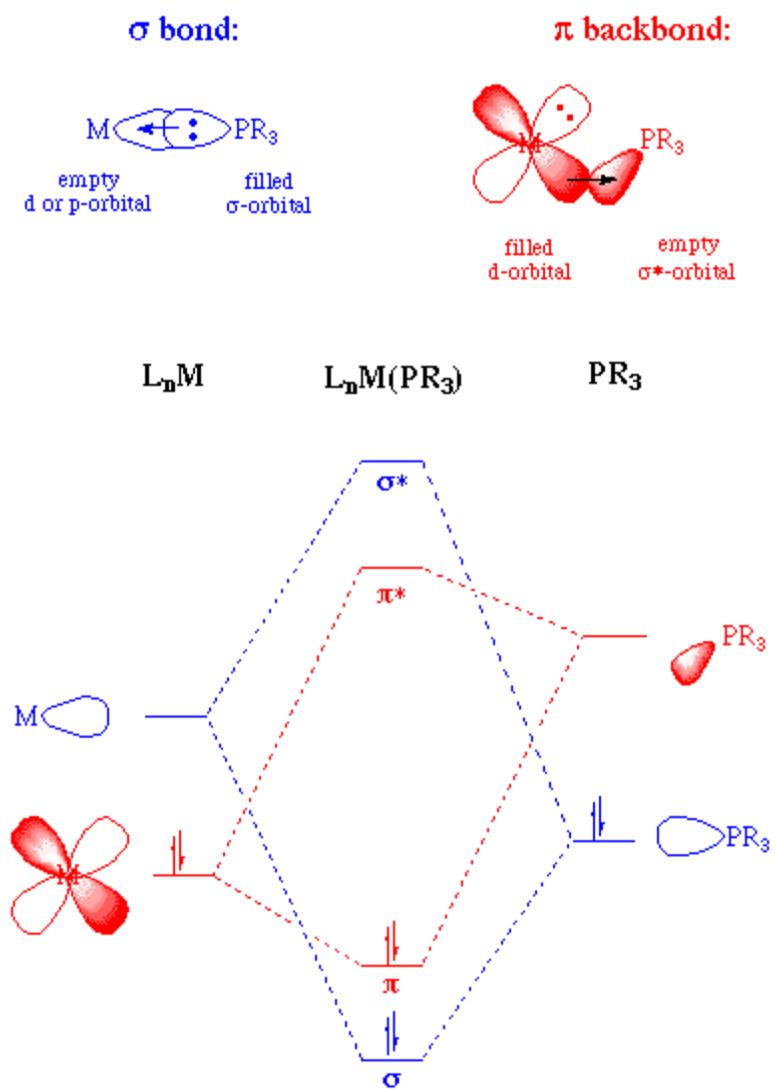
I complessi dei metalli di transizione mostrano speciali legami



il legame ha sia carattere σ che π

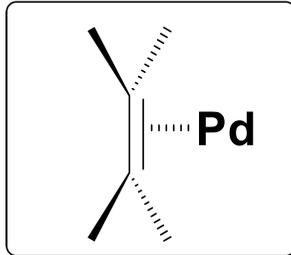
σ donazione da L a Pd





I complessi dei metalli di transizione mostrano speciali legami

complesso π alchene-Pd

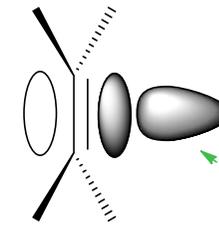


σ -donazione e π -retrodonazione

il legame ha sia carattere σ che π

σ donazione da L a Pd

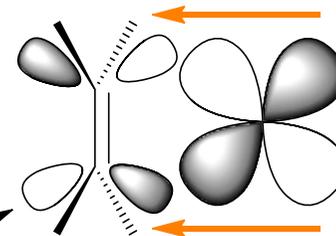
orbitale π pieno dell'alchene L



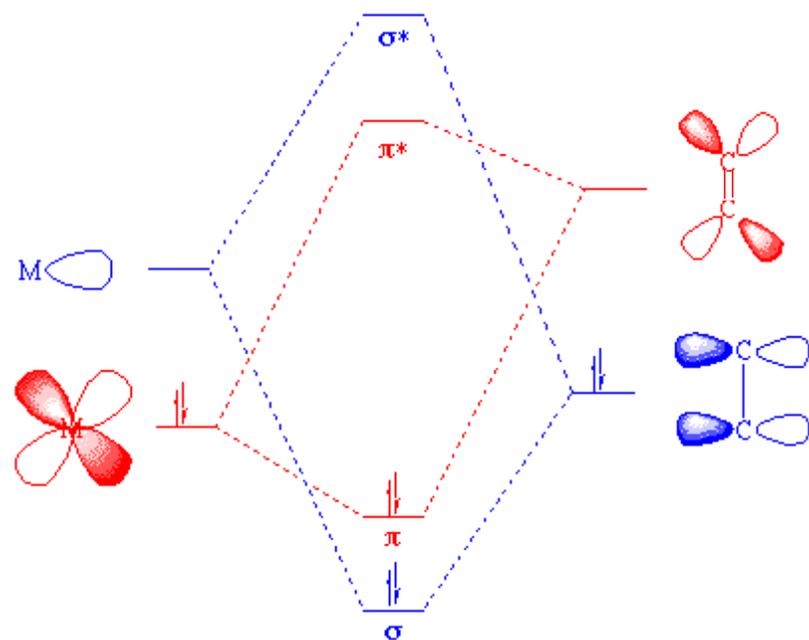
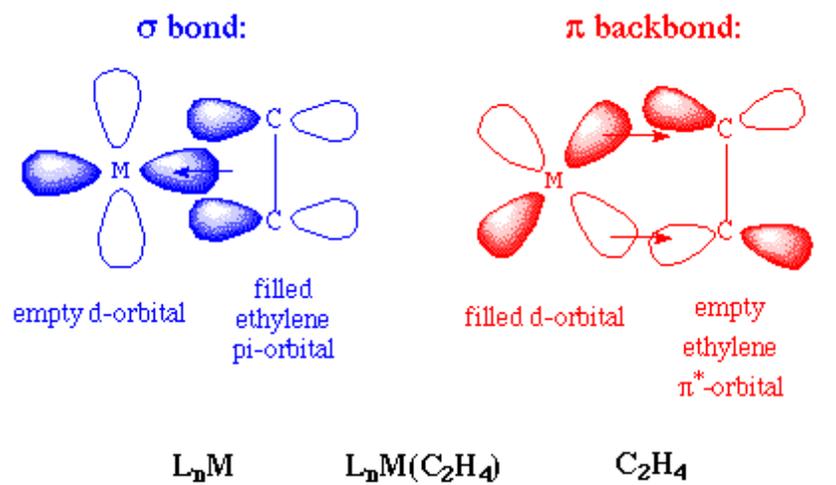
orbitale vacante di Pd

π donazione da Pd a L

orbitale π^* vuoto dell'alchene L

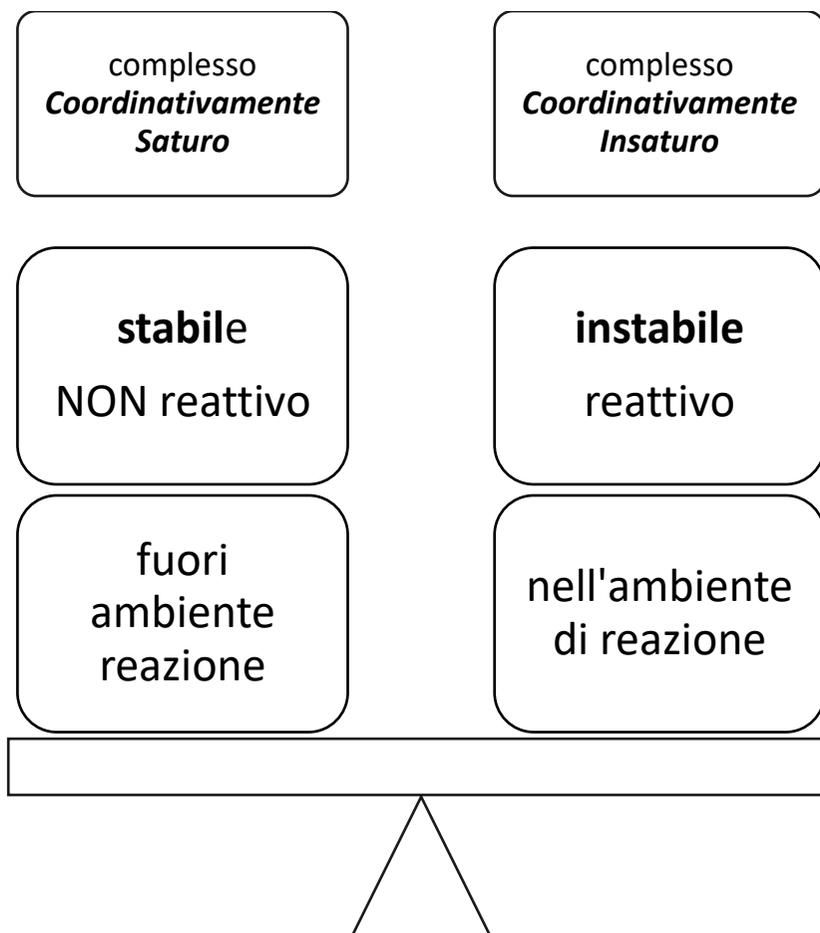


orbitale d pieno di Pd



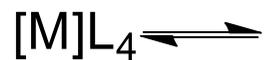
Il palladio può formare complessi stabili ed isolabili sia con 18 che con 16 elettroni.

Le specie catalitiche vere e proprie hanno però spesso addirittura 14 elettroni



Reazioni fondamentali dei complessi dei metalli di transizione

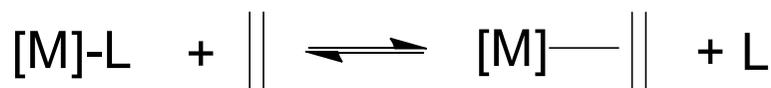
Coordinativamente Saturo



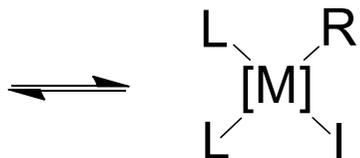
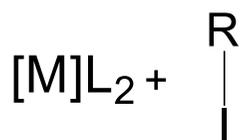
Coordinativamente Insaturi



dissociazione/associazione di legante
non comportano variazioni dello stato di Ox del [M]



scambio di legante
leganti spettatori sostituiti da leganti reattivi



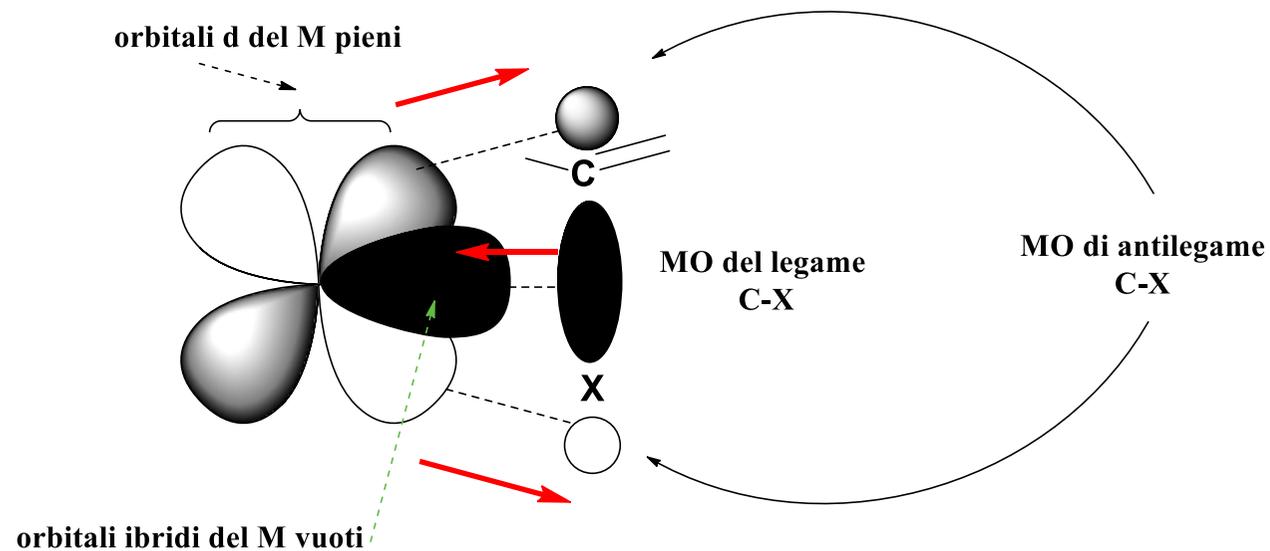
Addizione Ossidativa/ Eliminazione Riduttiva
comportano variazioni dello stato di Ox del [M]

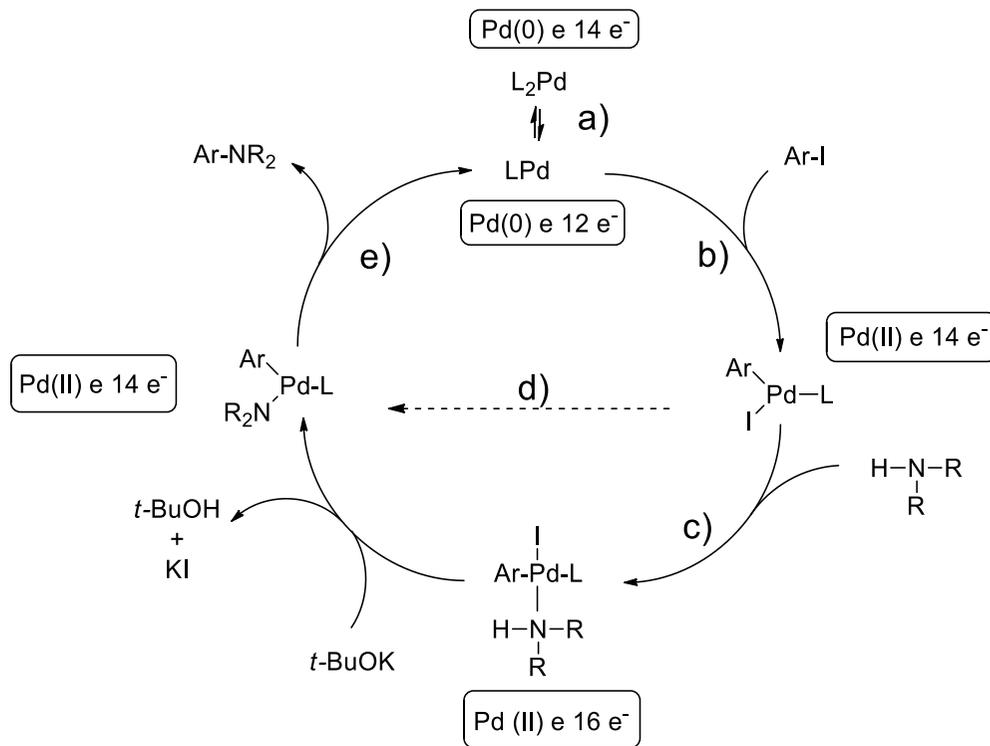
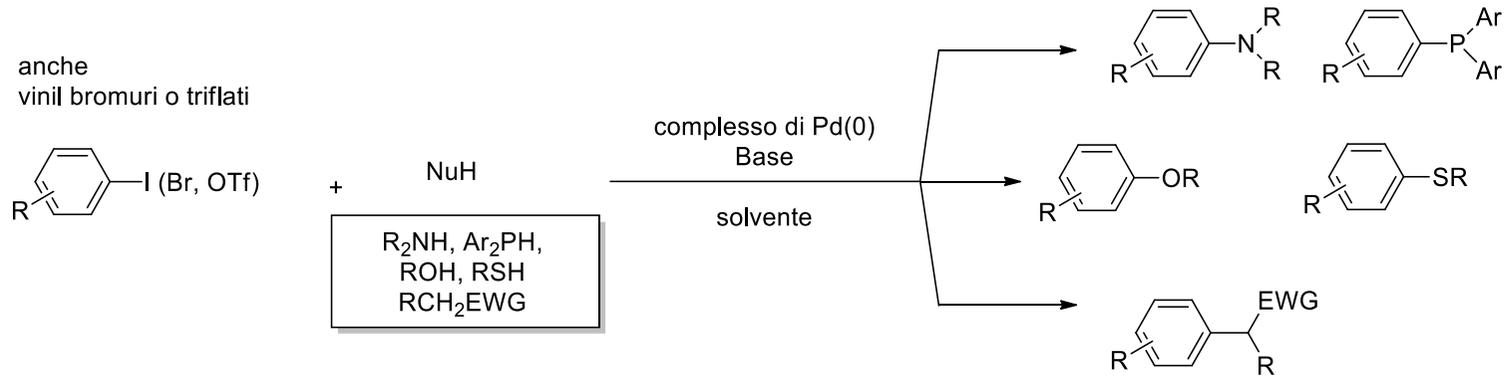
[M](0)
Coordinativamente Insaturo

[M](II)
Coordinativamente Saturo

Come può il Pd scindere un legame sigma C-alogeno?

anche leganti che non dispongono di elettroni di non legame o di legame π
sono capaci di interagire con il M, ma ciò porta alla rottura del legame sigma



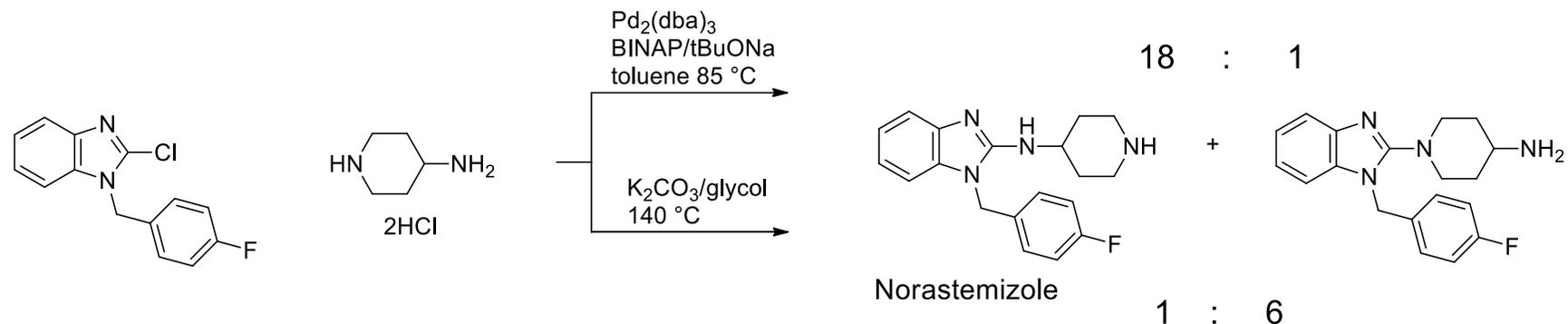
Buchwald-Hartwig (1995)

- a) dissociazione legante
b) addizione ossidativa
c) associazione legante
d) sostituzione legante
e) eliminazione riduttiva

The preparation of **Norastemizole**, a potent histamine H1-receptor antagonist

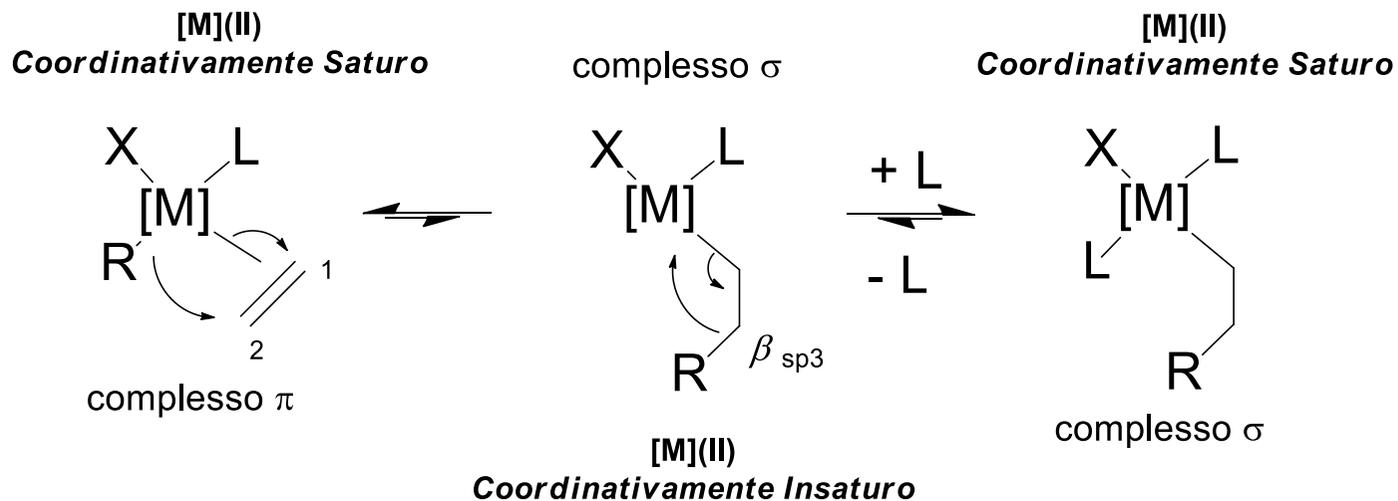
Palladium-catalyzed amination provided predominantly a secondary amine.

On the other hand, base-catalyzed amination provided mainly a tertiary amine.



In the palladium-catalyzed amination, steric effect would be a significant factor, but in the base-catalyzed case nucleophilicity of nitrogen played the key role.

Reazioni fondamentali dei complessi dei metalli di transizione



Inserzione di legante/ β -Eliminazione

addizione concertata SIN
 $[M]$ e R trasferiti sulla stessa faccia dell'alchene

eliminazione concertata SIN
 $[M]$ e R eliminati quando coplanari



R¹ = arile, vinile, benzile, allile
(NON con H su β-sp³);

alchene: mono-, disostituito,
elettronrico o povero

X = N₂⁺ > I > OTf > Br >> Cl

Il gruppo R1 derivante dall'alogenuro può legarsi in una delle due posizioni del doppio legame

Questo aspetto dipende da **fattori elettronici o sterici**:

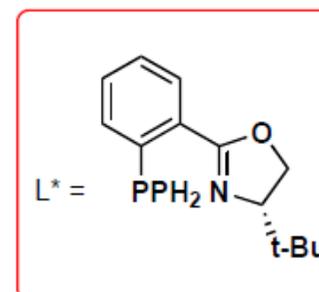
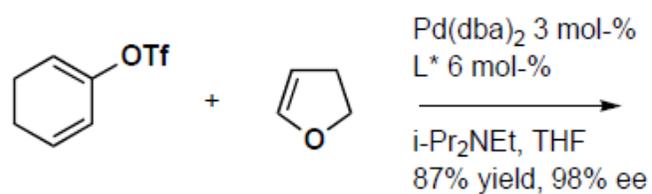
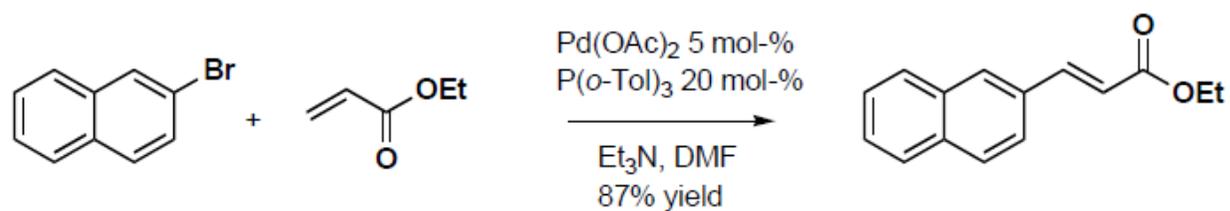
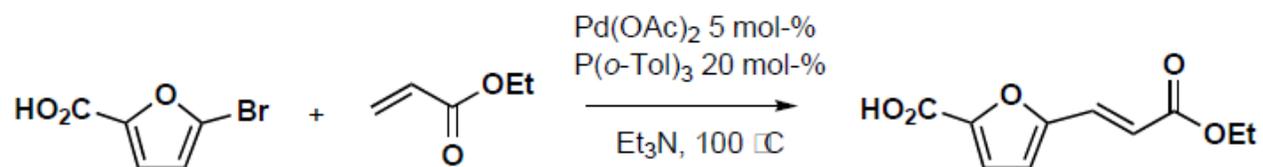
con olefine non funzionalizzate gli aspetti sterici prevalgono ed il gruppo R1 si lega al carbonio meno sostituito.

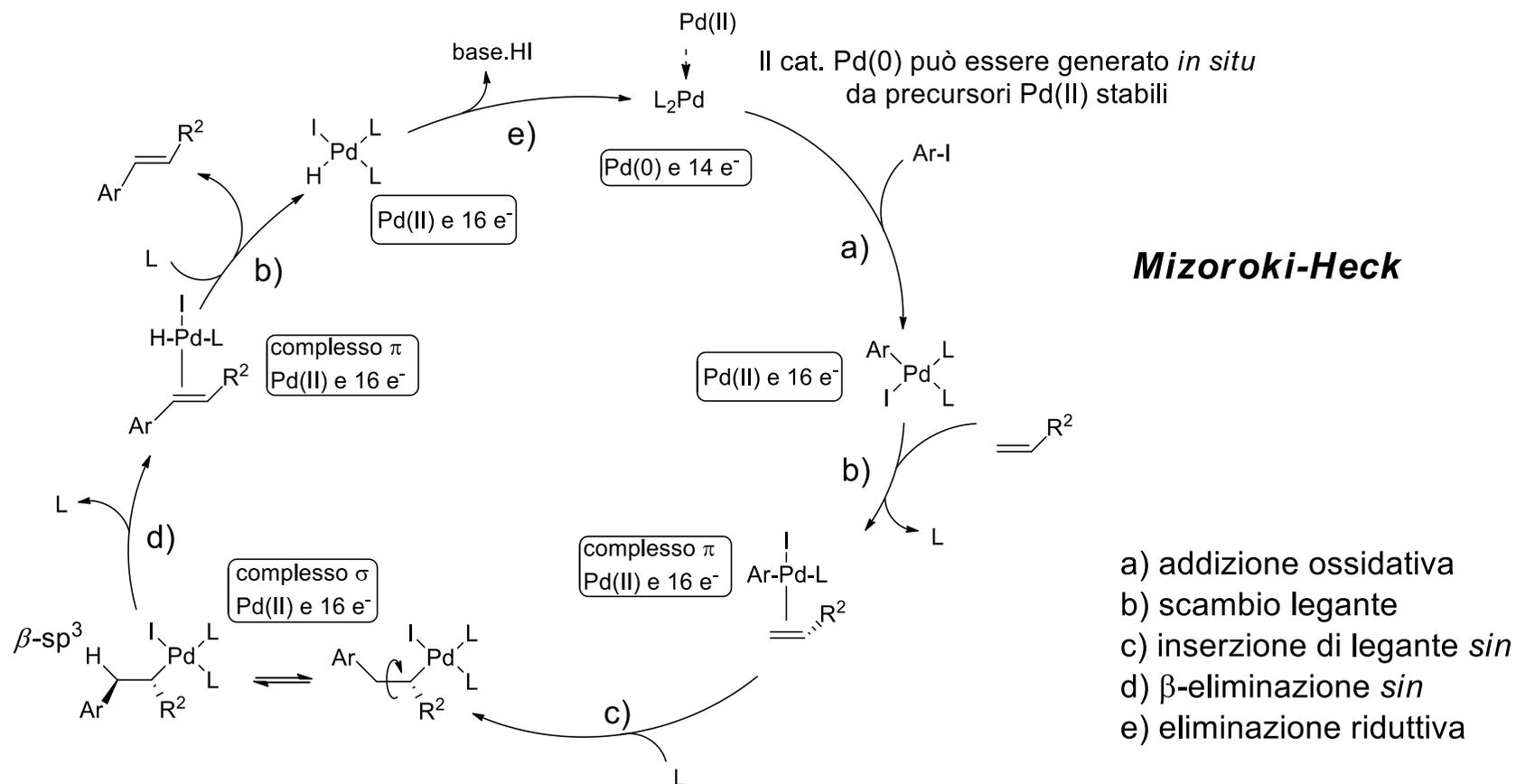
con olefine elettronpovere gli effetti sterici ed elettronici sono di solito concordi e si ottengono elevate regioselettività.

con olefine elettronricche i due effetti si contrastano e si ottengono spesso miscele.

*spesso, 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.

Applications of the Heck reaction in organic synthesis



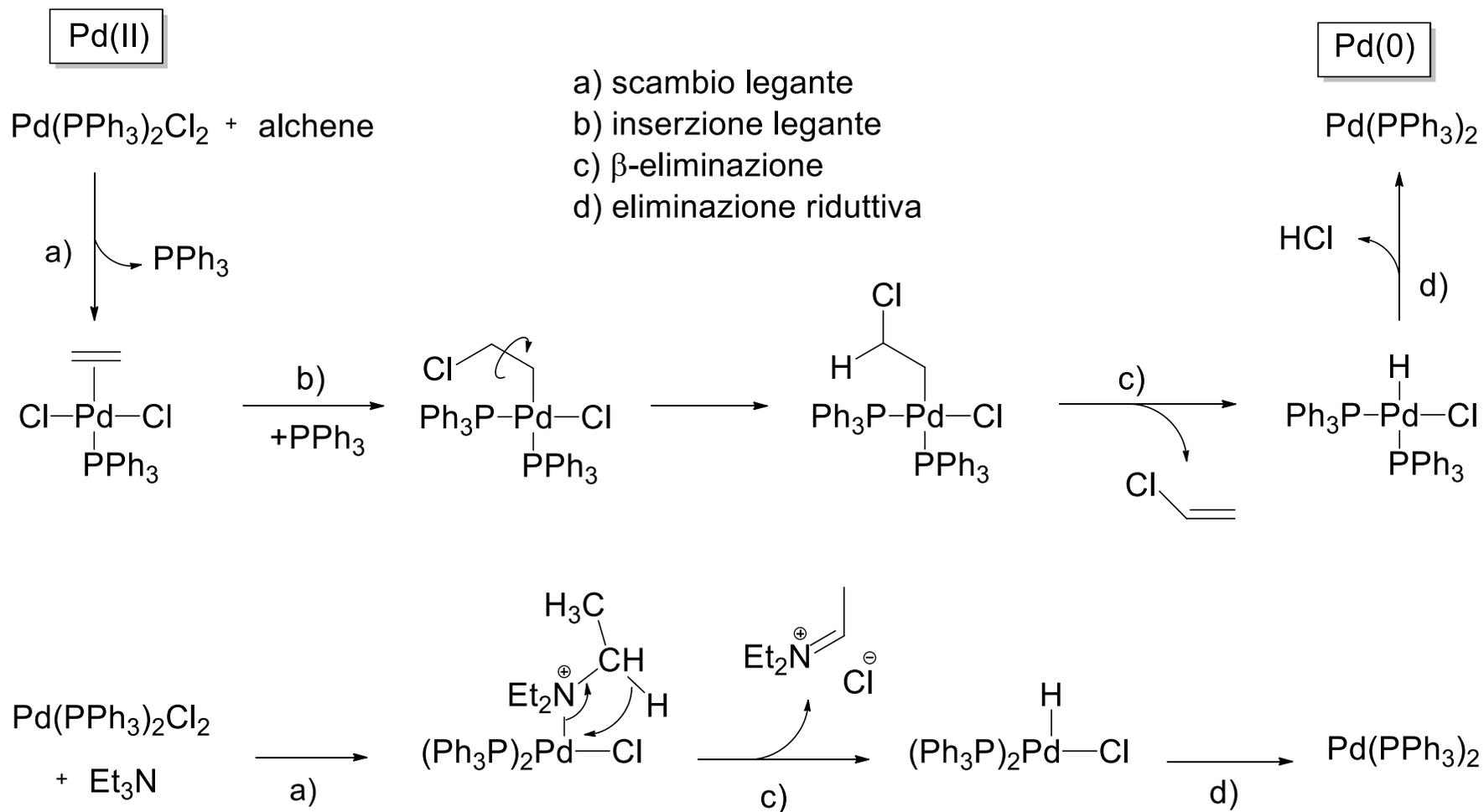


PdCl₂ (8,6 € / mmole Pd) Non può essere usato come tale in quanto è un oligomero insolubile

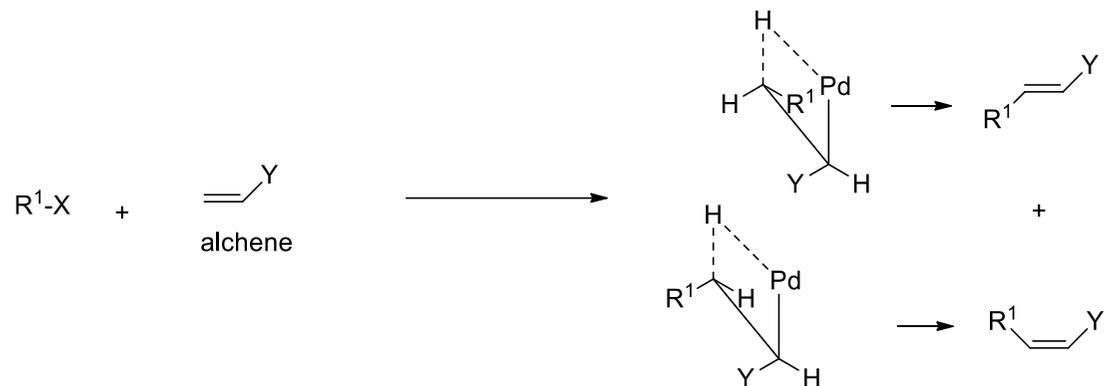
Pd(OAc)₂ (9,0 € / mmole Pd) solubile molto usato

Pd(PhCN)₂Cl₂ (12,2 € / mmole Pd); **Pd(PPh₃)₂Cl₂** (15,7 € / mmole Pd); **Pd(MeCN)₂Cl₂** (16.5 € / mmole Pd)

Il cat. Pd(0) può essere generato *in situ* da precursori Pd(II) stabili



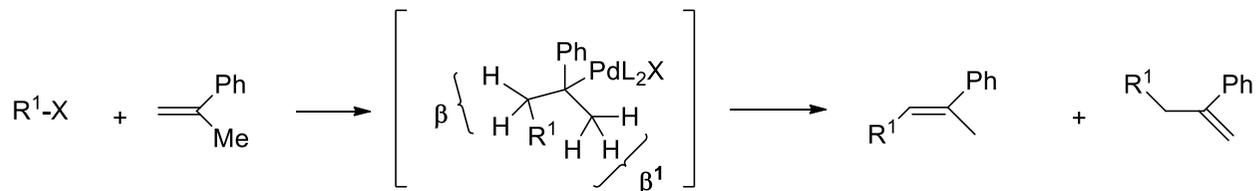
La β -eliminazione finale può portare a due diversi isomeri geometrici al doppio legame

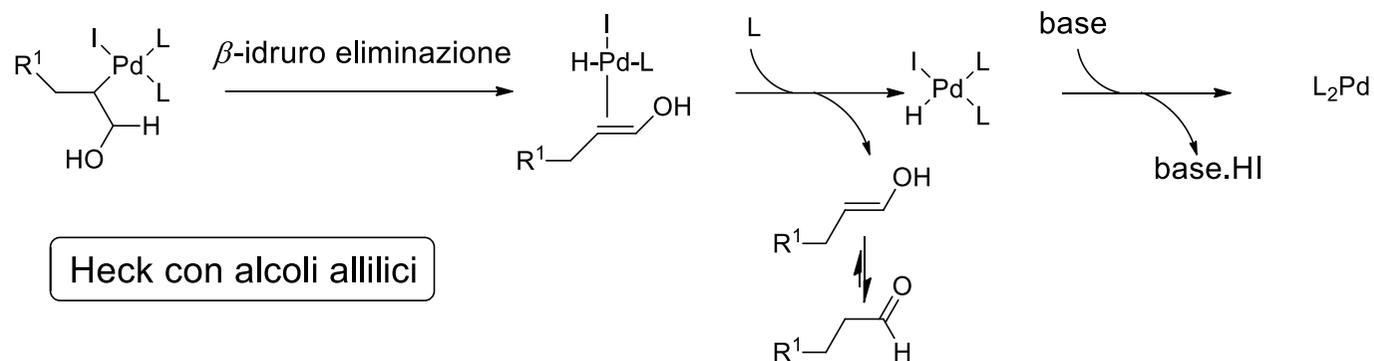


invece, se R^1 è un gruppo alchenilico, la geometria del doppio legame di R^1 è decisa in modo univoco dalla configurazione iniziale in quanto sia l'addizione ossidativa che i successivi stadi avvengono con completa ritenzione di configurazione

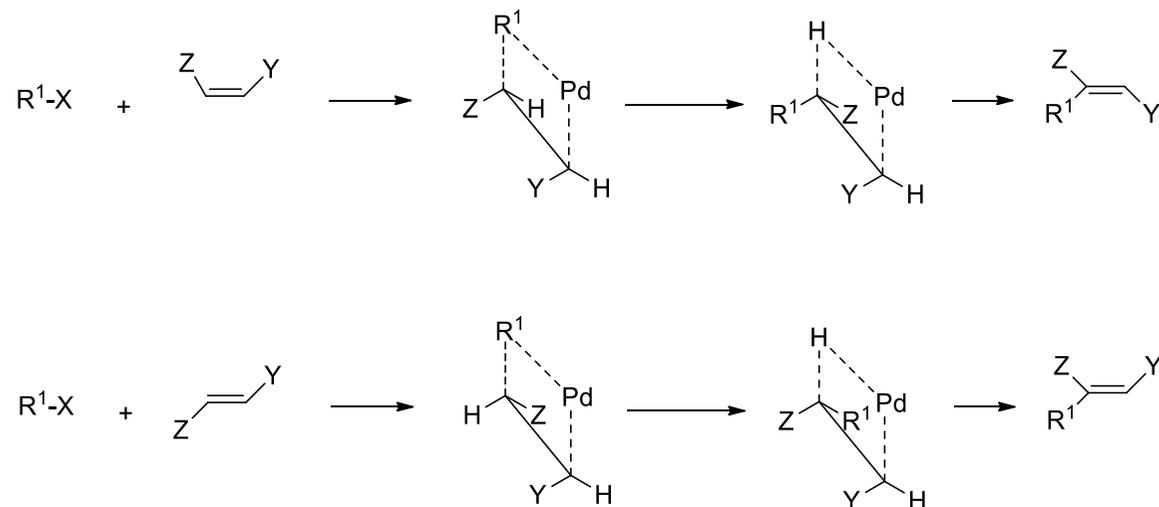
L'eliminazione è un processo concertato di tipo *syn* ed il palladio può scegliere tra due atomi di idrogeno diastereotopici. Lo stato di transizione è "product-like" e quindi prevale l'alchene più stabile (cioè l'*E*)

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^1 eliminazione)

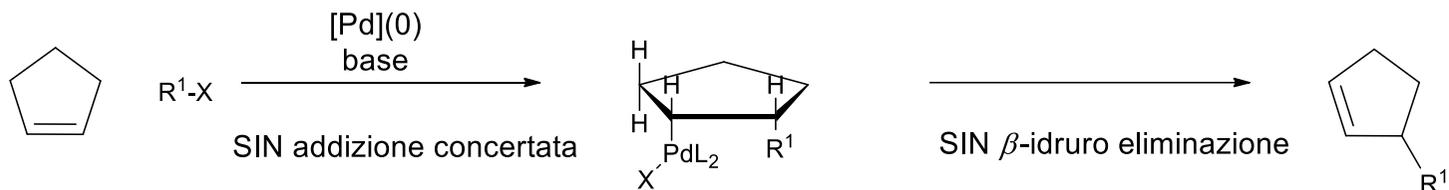




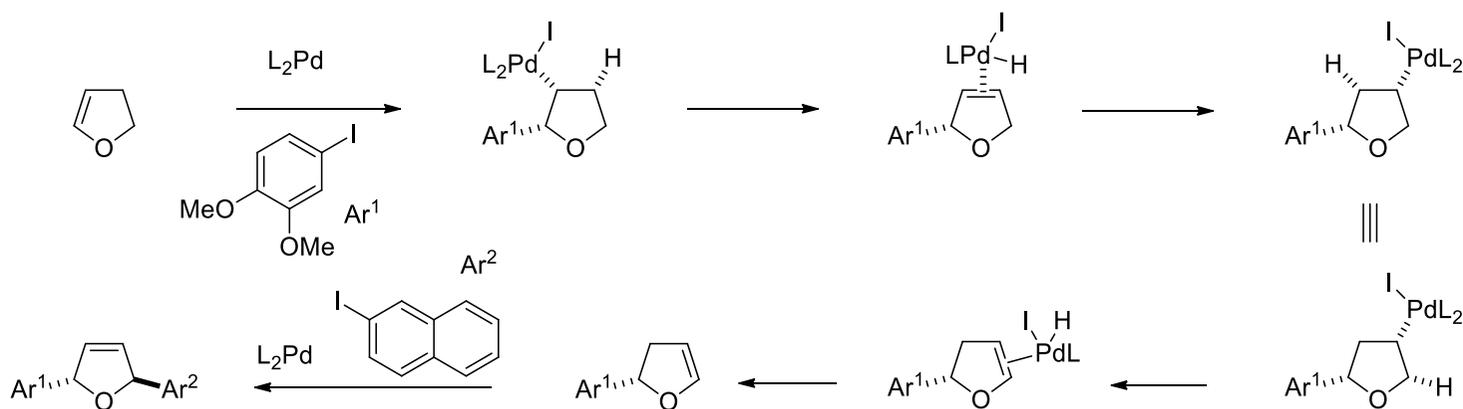
Un caso molto particolare è costituito dalla Heck su alcheni disostituiti.
 In questo caso la configurazione del doppio legame finale è decisa, **stereospecificamente**, dalla configurazione del doppio legame iniziale



Heck con cicloalcheni

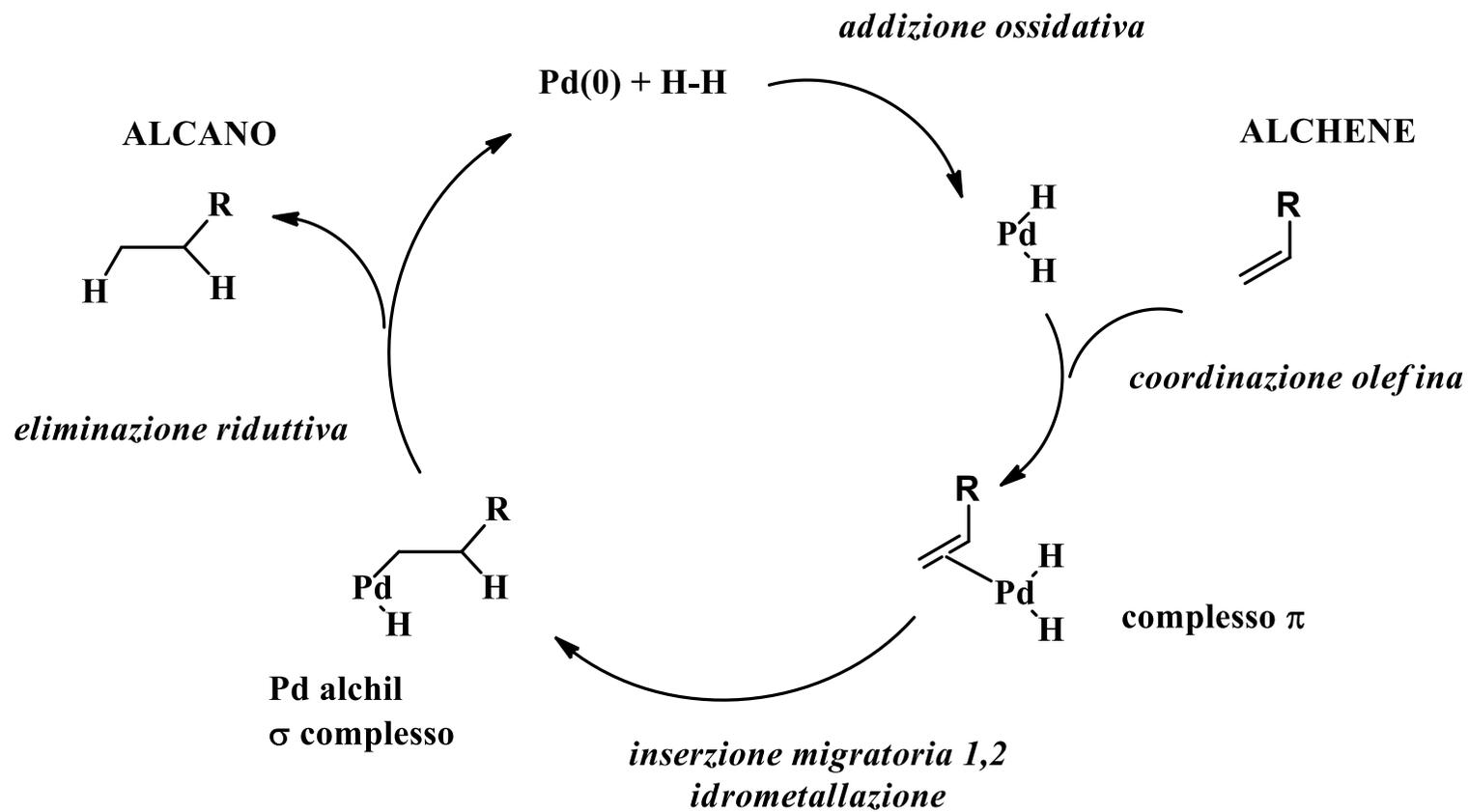


la β **eliminazione** è impossibile ed ha luogo unicamente la **eliminazione β'**



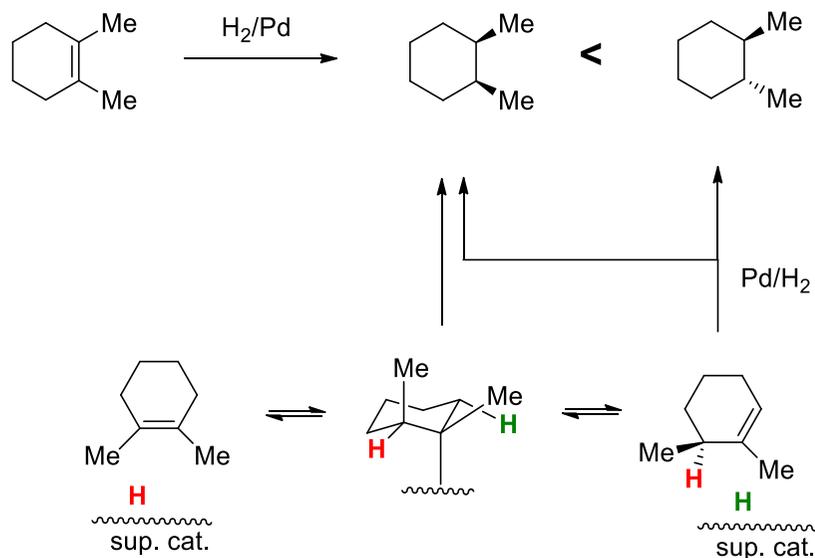
The Heck Reaction is widely used in the medical, pharmaceutical, electronics, and industrial fields for its ability to produce organic compounds efficiently, quickly, and at a low temperature. Presently the process is used for hundreds of applications, including coupling fluorescent dyes to DNA strands to map out the human genome, and at Dow's facility in Newark, N.J., to produce thinner circuit boards for smart phones and other computer-controlled devices.

Meccanismo della Idrogenazione degli alcheni catalizzata da Pd(0)

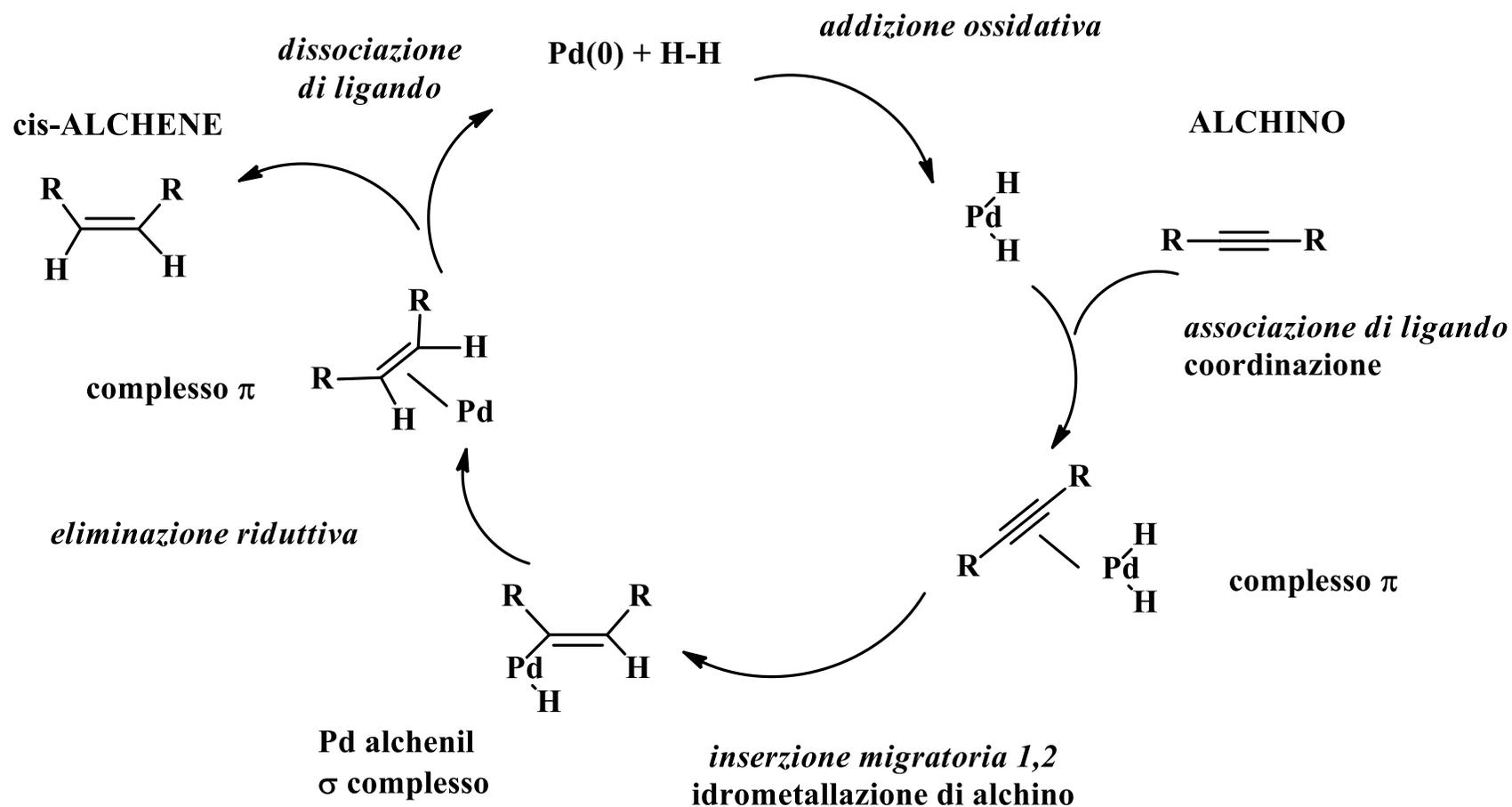


Il meccanismo di idrogenazione catalitica di C=C comincia con la coordinazione dell'alchene sulla superficie del metallo.

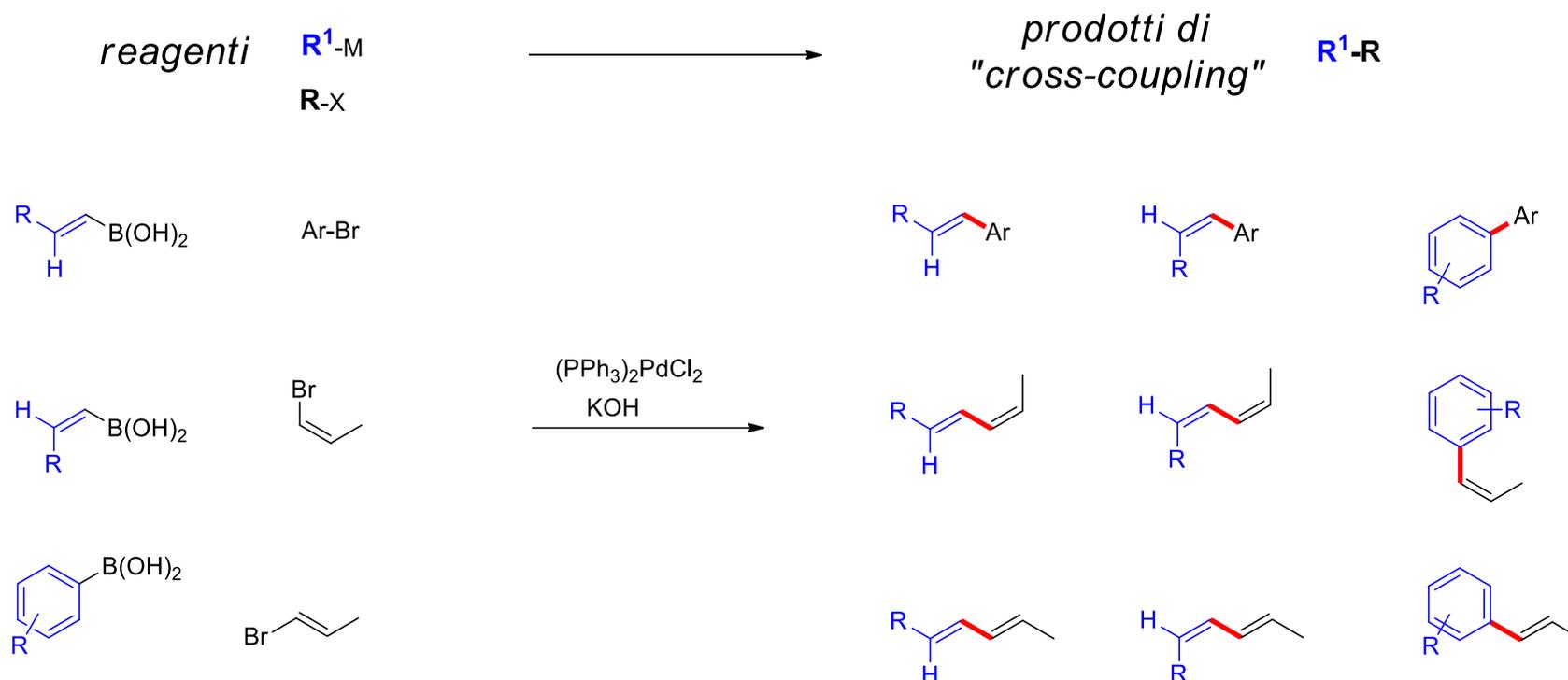
Due atomi di idrogeno sono trasferiti dal metallo all'alchene, generalmente dalla stessa faccia.....ma!?



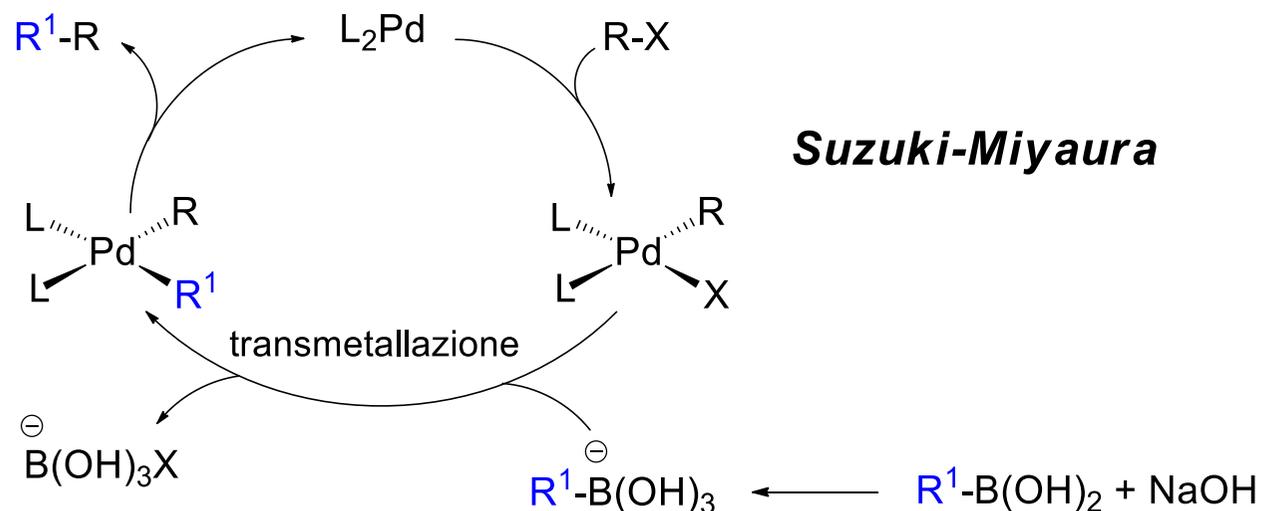
Meccanismo della Idrogenazione degli alchini catalizzata da Pd(0) *Lindlar*



Suzuki-Miyaura (1979) Utile nella formazione di legami Csp²-Csp²



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^1-M (acidi boronici e boronati), alla loro facile preparazione, alla bassa tossicità del boro.



R, come per tutte le altre reazioni che comportano addizione ossidativa al palladio può essere:
arile, alchenile, alchinile, benzile

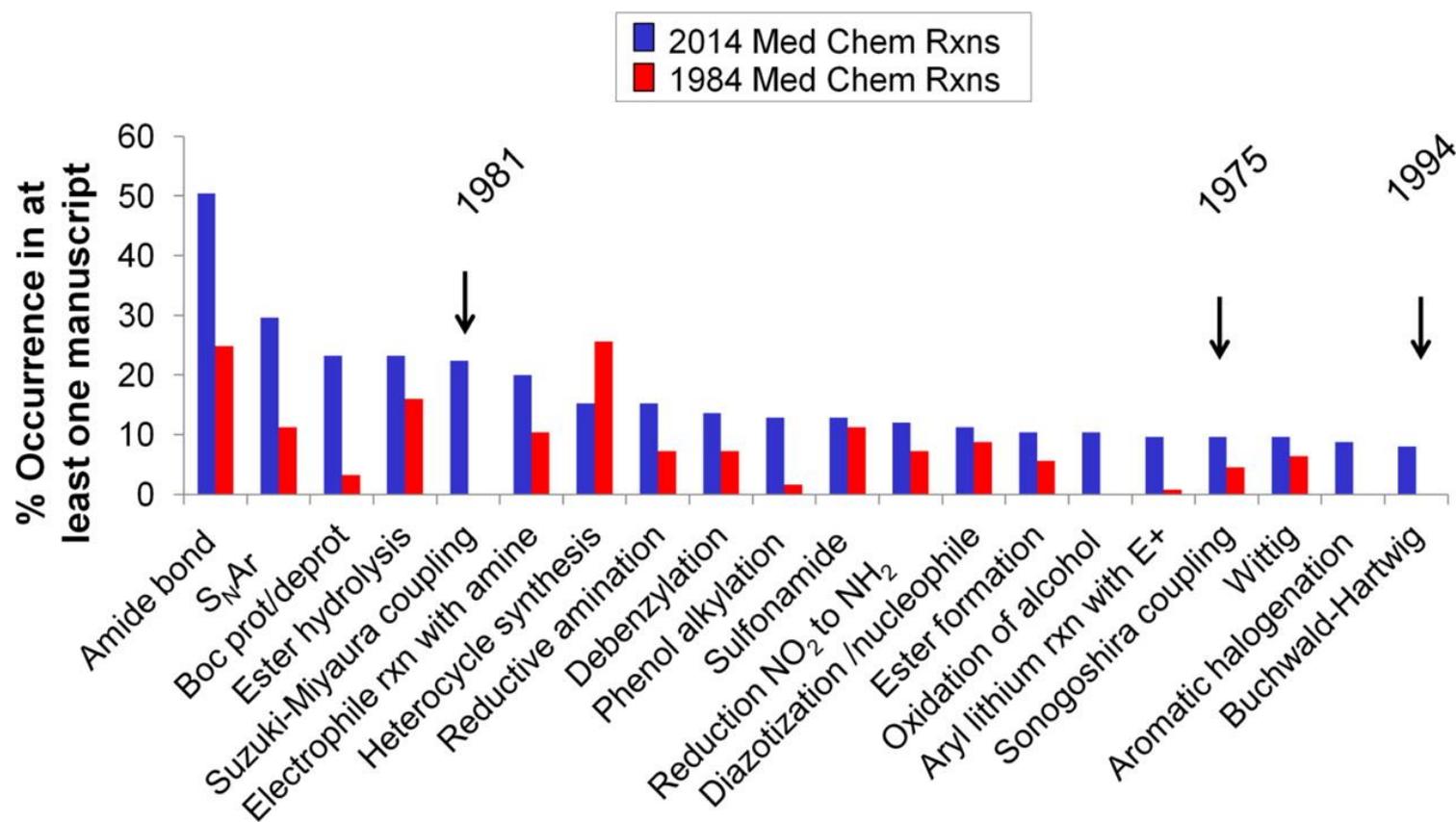
R¹ può essere:

arile, alchenile, alchinile, benzile, allile, alchile

Il passaggio chiave nella reazione di Suzuki è la transmetalazione. Negli acidi boronici o boronati tal quali, il gruppo **R¹** 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⁻).

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.

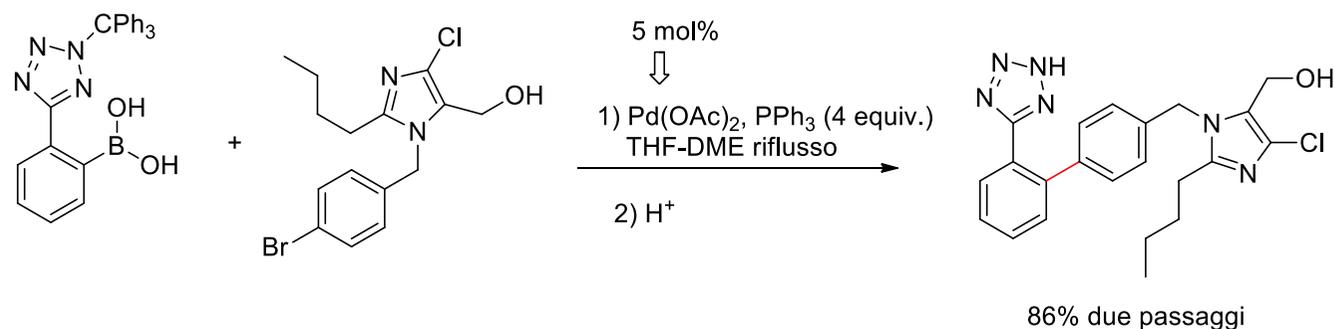
D'altra parte, nel caso di reazioni intramolecolari, la Heck presenta il vantaggio di sfruttare semplici olefine, più facilmente introducibili nella sequenza sintetica.



Suzuki per la sintesi di biarili

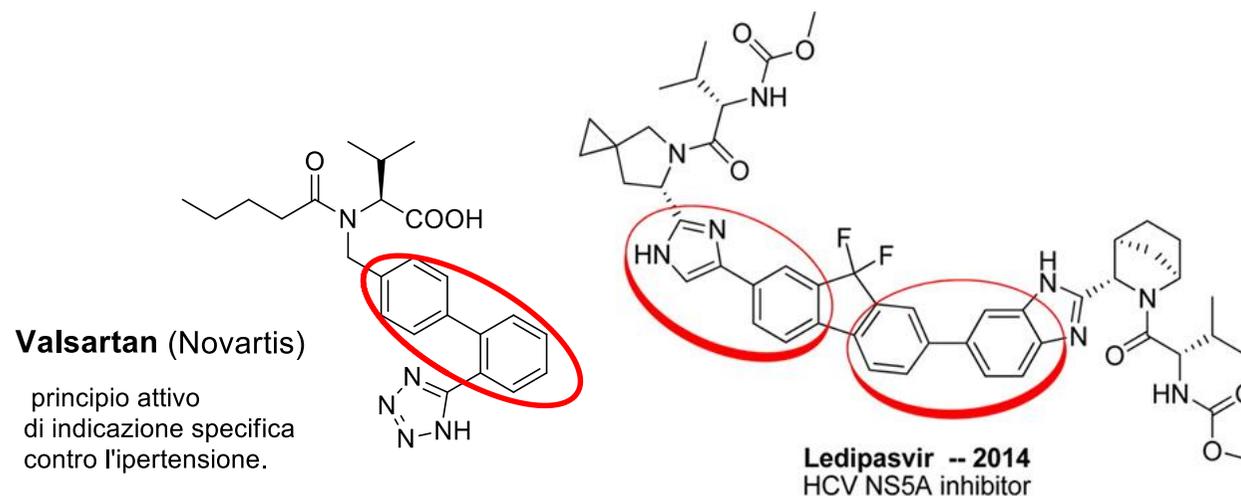
Ampiamente utilizzata in chimica farmaceutica: possono essere usati gruppi arilici con sostituenti di tutti i tipi per entrambi i componenti (anche in orto), possono essere impiegati sistemi eteroaromatici e molti gruppi funzionali sono compatibili, anche senza ricorrere a protezioni.

Sintesi Industriale del Losartan: (2-butil-4-cloro-1-((2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil)-1H-imidazol-5-il)metanolo



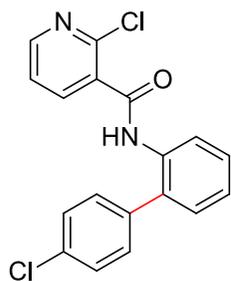
Il Losartan potassico è il principio attivo di indicazione specifica contro l'ipertensione arteriosa e l'insufficienza cardiaca (Angiotensin II receptor antagonist).

Nomi commerciali in Italia: Lortaan (MSD); Losaprex (Sigma-tau); Neolotan (Neopharmed).



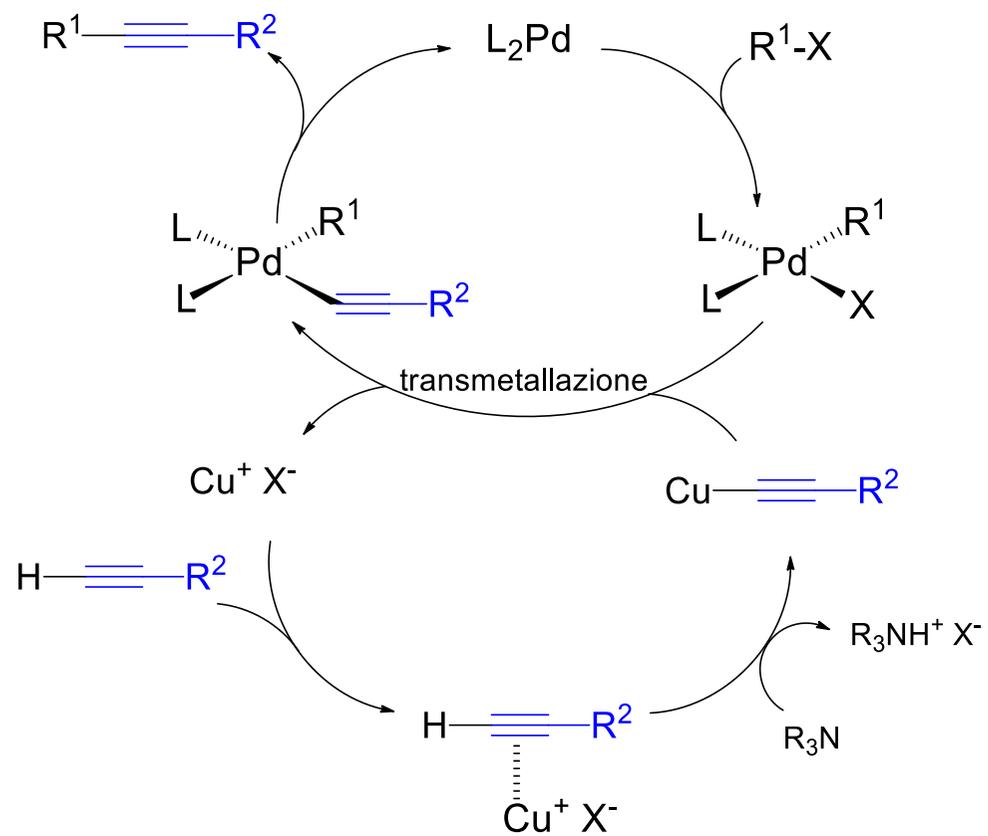
Ledipasvir (formerly **GS-5885**) is a drug for the treatment of [hepatitis C](#) that was developed by [Gilead Sciences](#).

It costs \$1,125 per pill in the US, translating to \$63,000 for an 8-week treatment course, \$94,500 for a 12-week treatment course, or \$189,000 for a 24-week treatment course.



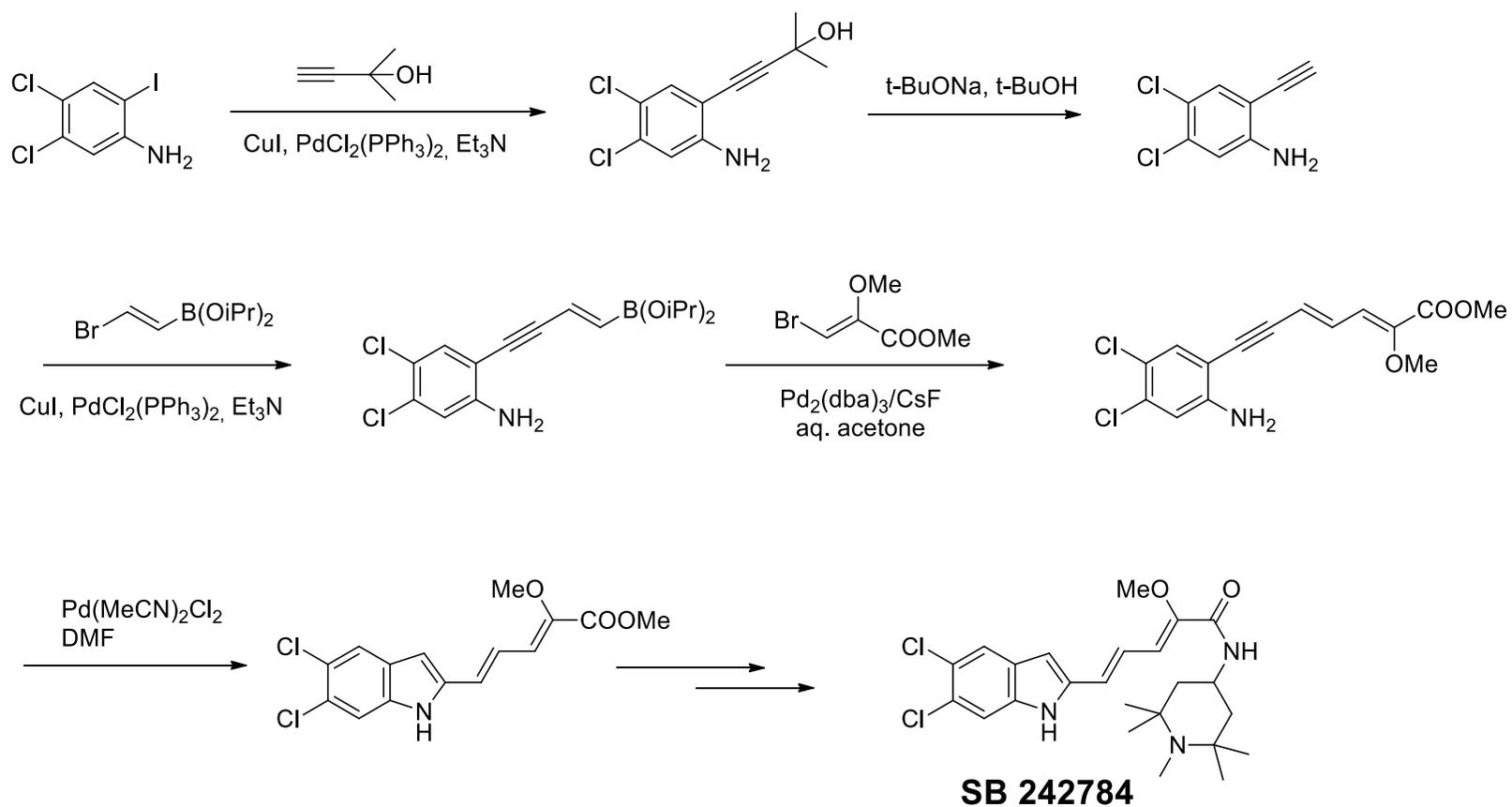
Suzuki coupling on a massive scale takes place in this BASF plant in Guaratingueta, São Paulo, Brazil, where the fungicide **boscalid** is manufactured.

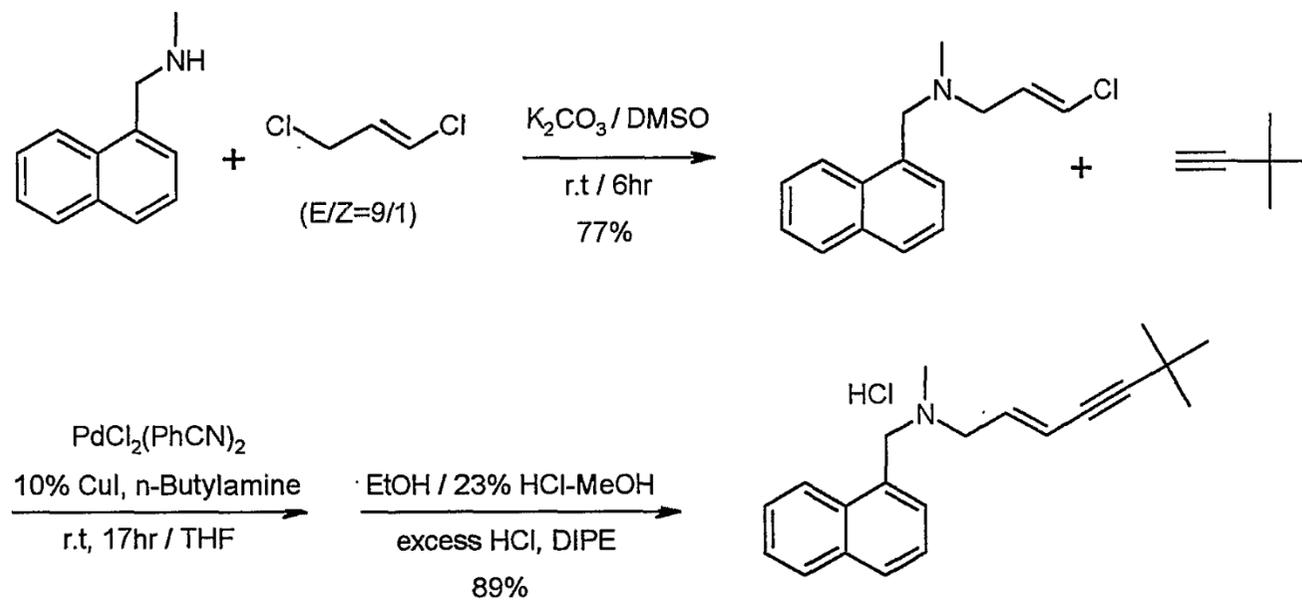




Sonogashira Cross-Coupling

SmithKline Beecham reported the preparation of **SB 242784**, a compound in development for the treatment of osteoporosis





TERBINAFINA

antimicotico per os e topico