

Kataliza hetero- i homofazowa

Część II:

Kataliza kompleksami metali

Wykład 4

**Reakcje tworzenia wiązań
węgiel-węgiel katalizowane
kompleksami palladu**

Przykłady reakcji, w których powstają wiązania węgiel – węgiel

- kondensacja aldolowa
- reakcja Friedela-Craftsa
- reakcje związków Grignarda
- reakcja Dielsa-Aldera
- reakcja Reformatskiego
- reakcja Würtza
- reakcja Wittiga
- metateza olefin (wykład *Przemysłowe zastosowania metatezy olefin*)
- reakcja Suzuki
- reakcja Sonogashiry
- reakcja Mizoroki-Hecka
- sprzęganie Negishi
- sprzęganie Stille
- reakcja Kumady
- alkilowanie w pozycji allylowej (reakcja Tsuji-Trost)

Nagroda Nobla z chemii w 2010 roku

Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi i Akira Suzuki – za badania nad reakcjami sprzęgania krzyżowego katalizowanymi kompleksami palladu



Richard F. Heck



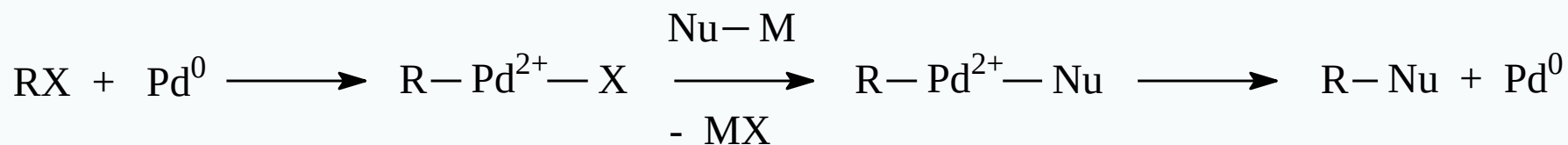
Ei-ichi Negishi



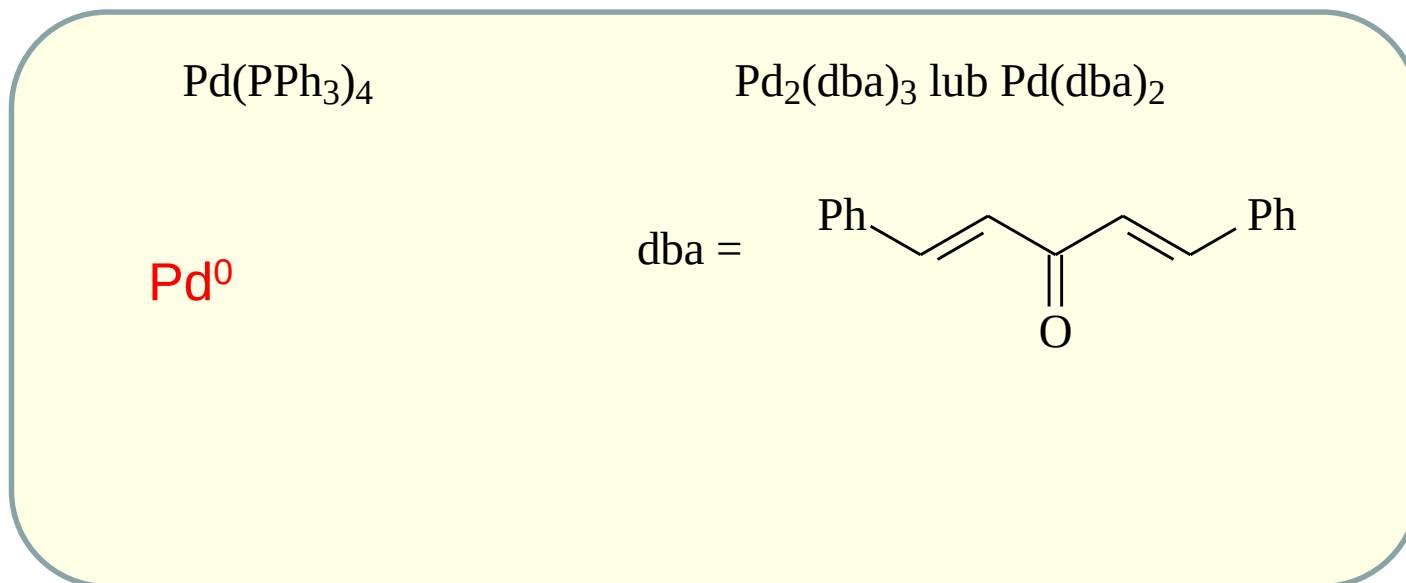
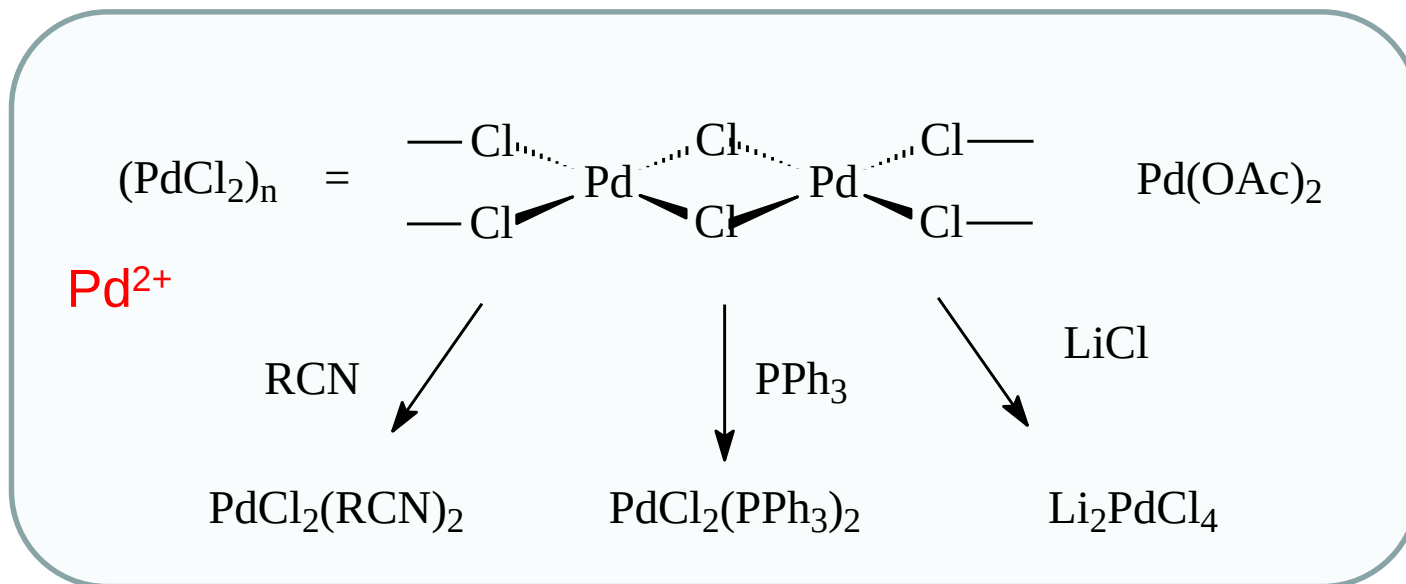
Akira Suzuki

Zalety palladu

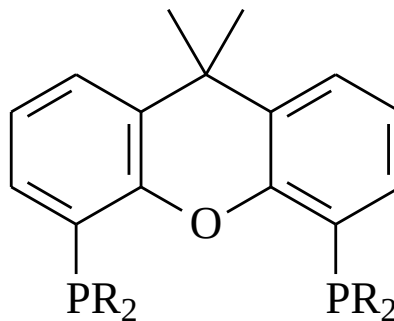
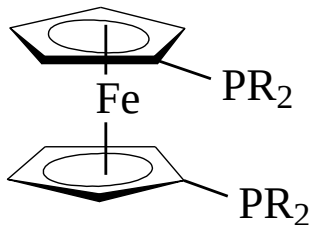
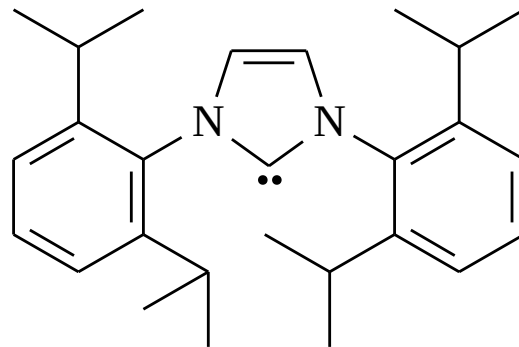
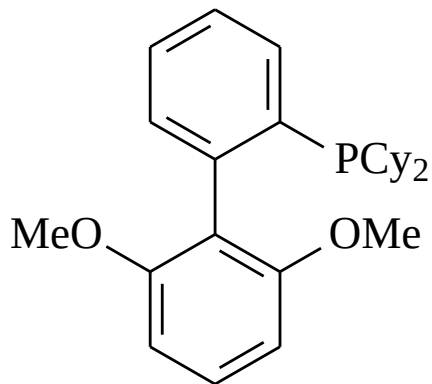
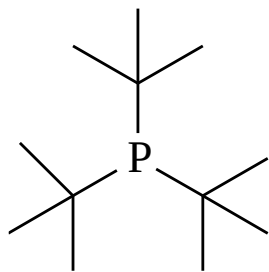
- ☐ dobrze poznane mechanizmy wszystkich elementarnych reakcji (dysocjacja ligandów, addycja utleniająca, reduktywna eliminacja, insercja, β -eliminacja wodoru)
- ☐ trwałość wobec wielu grup funkcyjnych
- ☐ mała wrażliwość wiązań Pd-C na tlen i wodę
- ☐ niska toksyczność
- ☐ korzystna cena w porównaniu z innymi metalami szlachetnymi
- ☐ zdolność do wiązania nukleofili z grupą organiczną z równoczesną reduktywną eliminacją, co pozwala na odtworzenie Pd⁰



Typowe prekursory aktywnych katalitycznie kompleksów palladu

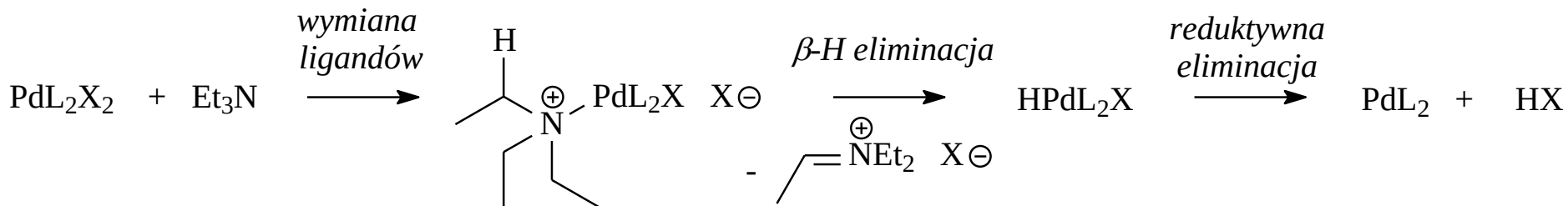


Typowe ligandy stosowane w reakcjach tworzenia wiązań C-C, C-N i C-O (silnie σ -donorowe i rozbudowane sterycznie)

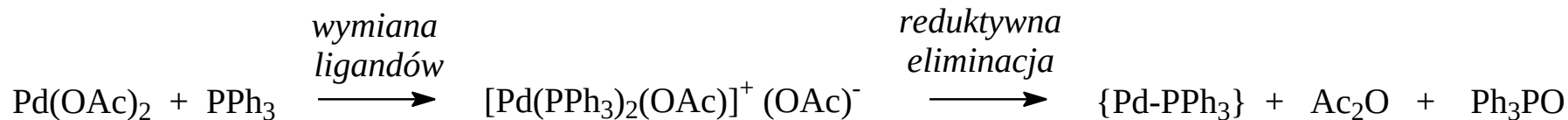


Metody generowania kompleksów Pd^0 z prekursorów Pd^{2+} (tworzenie kompleksów $\text{Pd}(0)$ *in situ* z Pd^{2+})

Redukcja Et_3N



Redukcja PPh_3

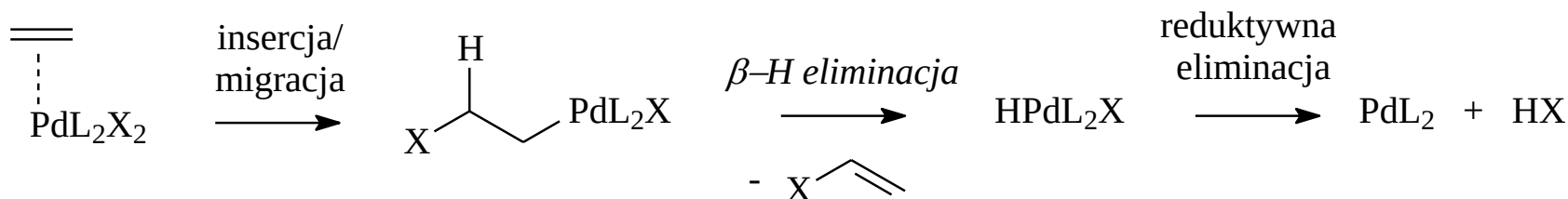


sumarycznie

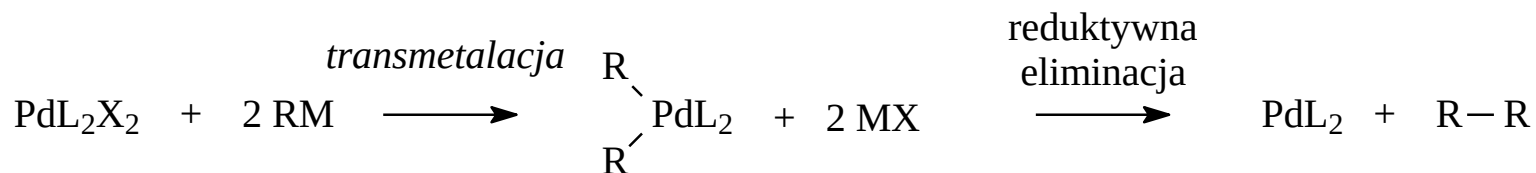


Metody generowania kompleksów Pd⁰ (tworzenie kompleksów Pd(0) *in situ*)

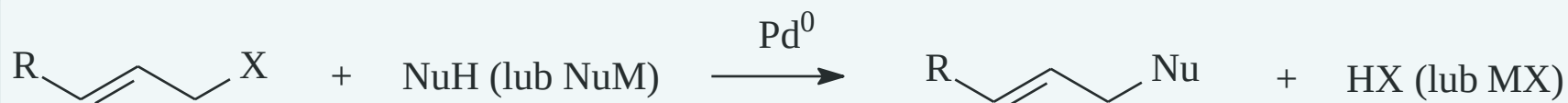
Redukcja etylenem



Redukcja związkiem metalorganicznym



Substytucja w pozycji alilowej (reakcja Tsuji-Trost)



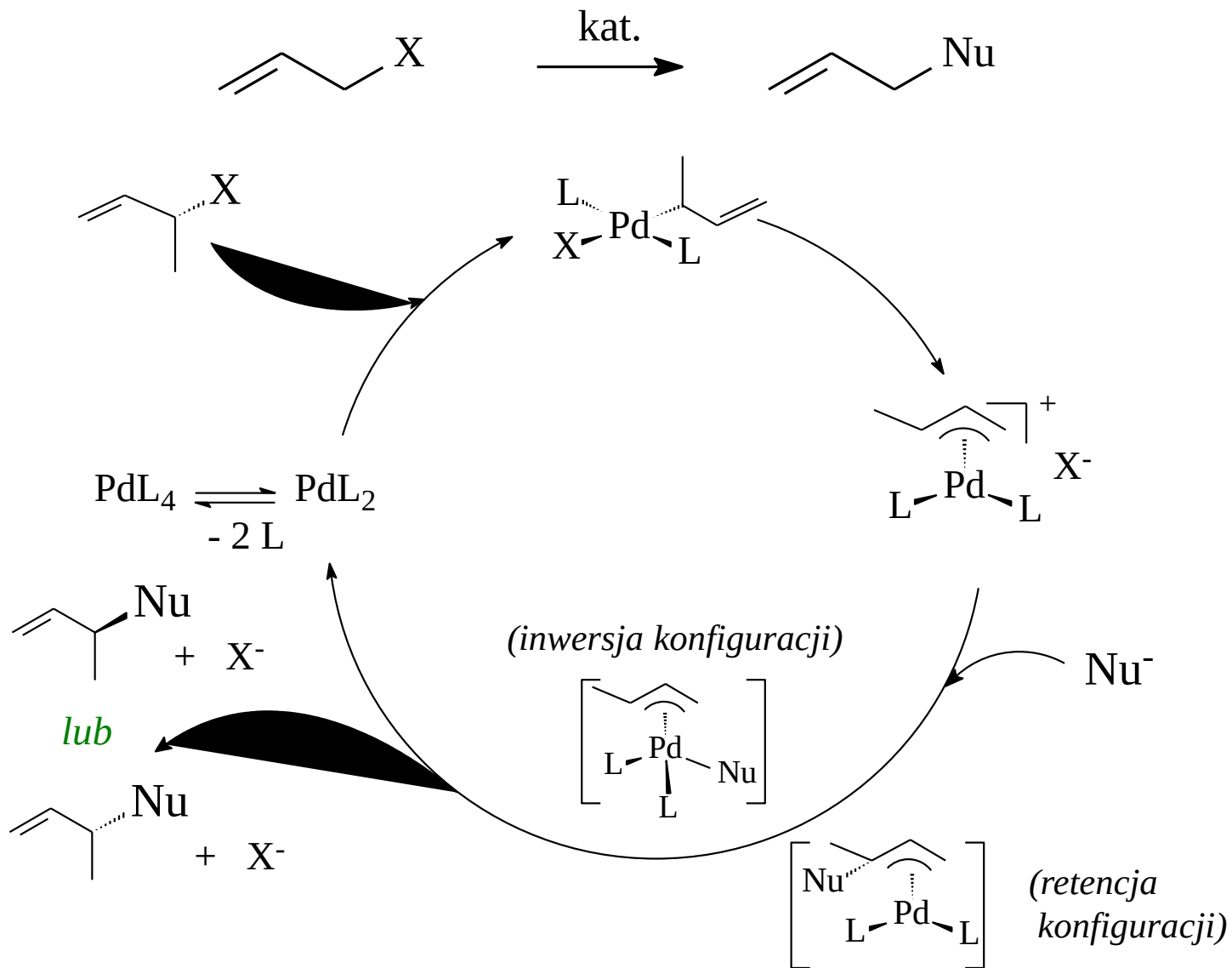
$\text{X} = \text{OAc}, \text{OCO}_2\text{R}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{NR}_3^+$

$\text{Nu}^- = \text{RO}^-, \text{NHR}^-, \text{stabilizowane karboaniony, itp.}$

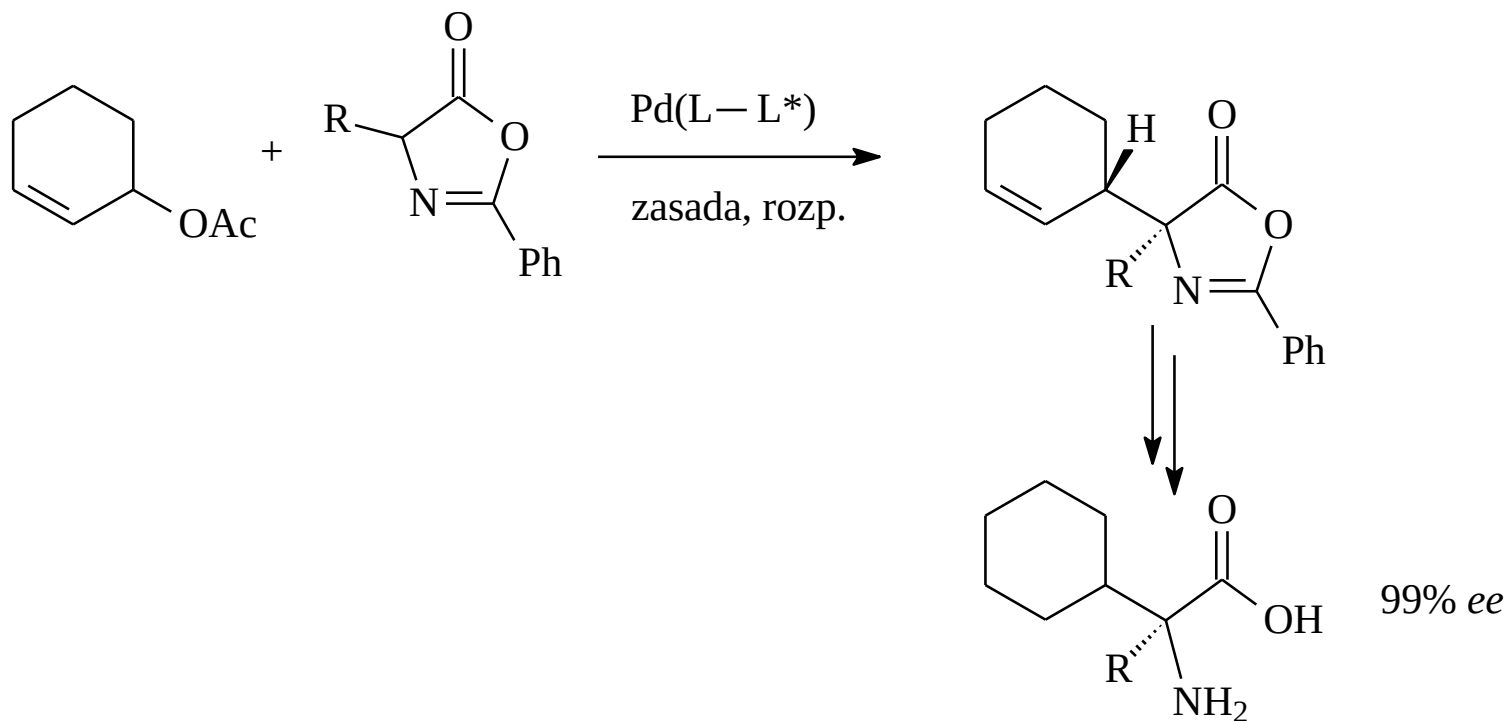
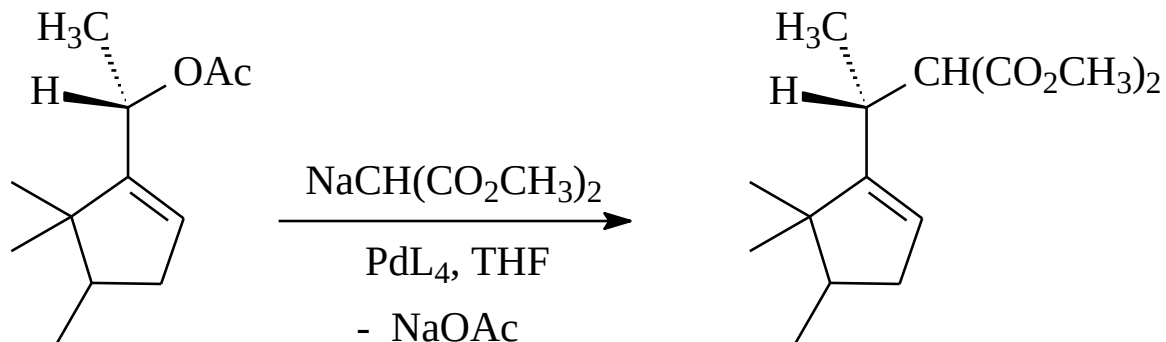
polega na podstawieniu grupy funkcyjnej (łatwo odchodzącej) w pozycji alilowej przez karboanion lub inny nukleofil

konfiguracja produktu zależy od właściwości nukleofila: dla miękkich reakcja zachodzi z retencją konfiguracji, dla twardych z inwersją konfiguracji

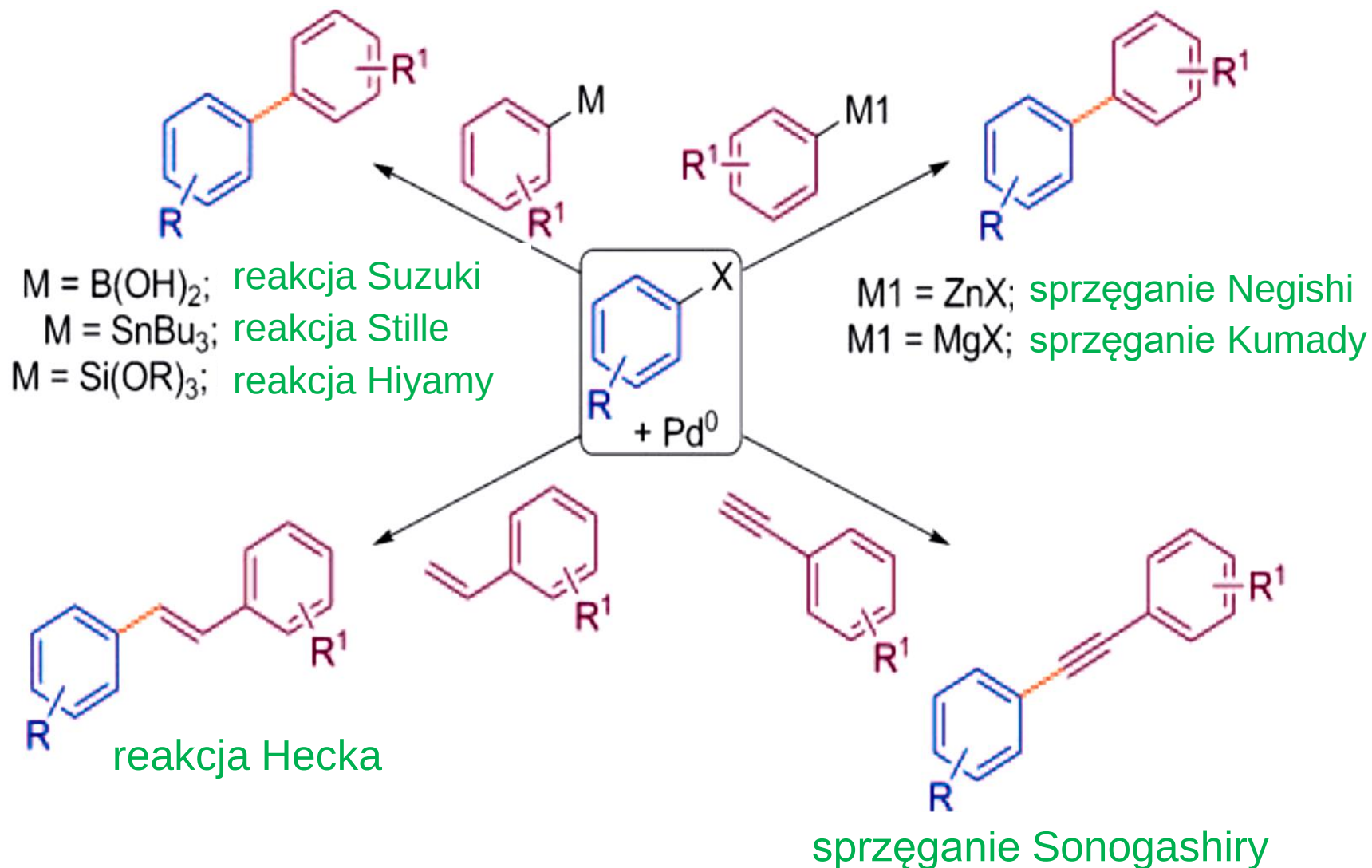
Substytucja w pozycji alilowej: mechanizm



Alkilowanie (substytucja) w pozycji alilowej



Reakcje sprzęgania krzyżowego katalizowane kompleksami palladu



Zgodność grup funkcyjnych z reakcjami tworzenia wiązań C-C

reakcja Kumady (MgX)

R, OR, H, F (COOR, NR₂)

reakcja Negishi (Zn)

R, OR, H, F, COOR, NR₂, CO, NO₂, COH

reakcja Suzuki (B)

większość grup funkcyjnych
(problematiczne są COOH i OH)

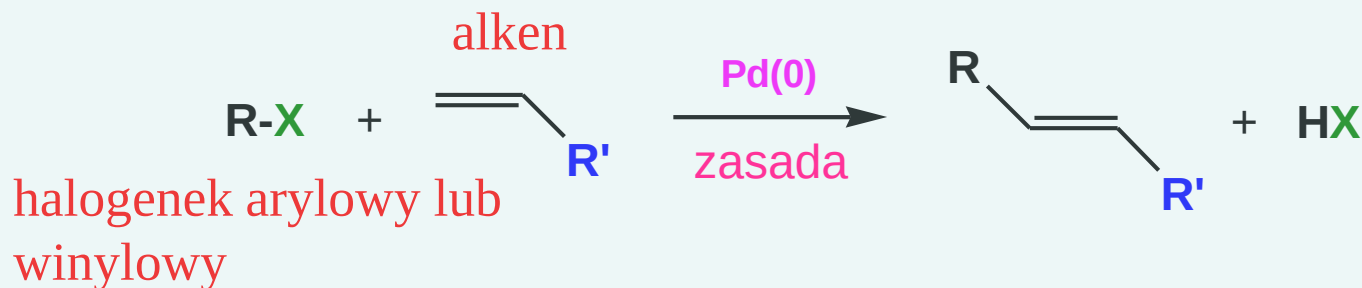
reakcja Stille (Sn)

większość grup funkcyjnych
(problematiczne jest COOH)

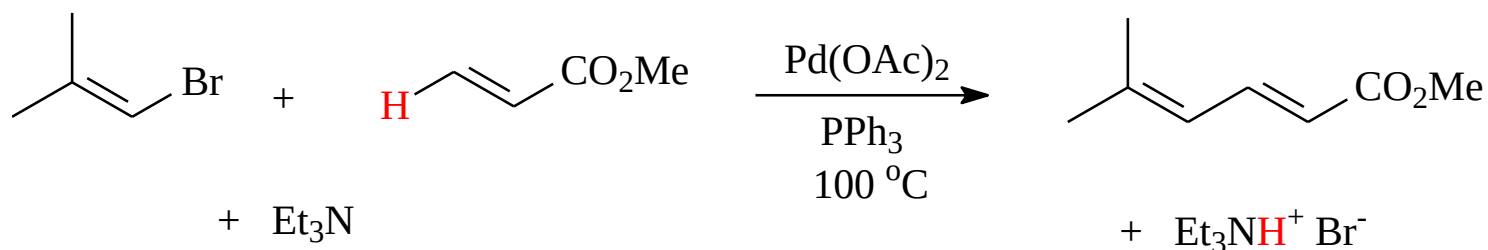
Reakcje selektywnego sprzęgania

Reakcja Mizoroki-Hecka

opisane niezależnie przez Mizoroki (1971) i Hecka (1972)



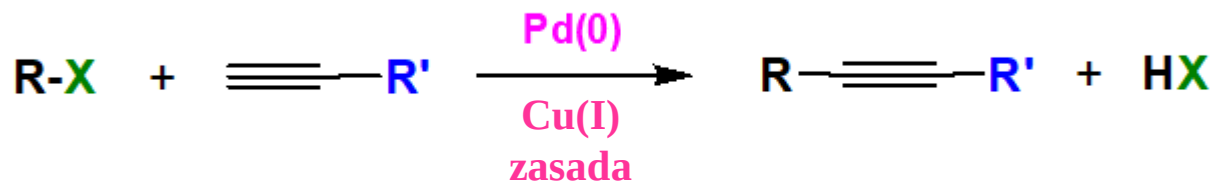
R' często grupa estrowa lub Ph



polega na wymianie winylowego wodoru na grupę winylową, arylową lub benzyłową

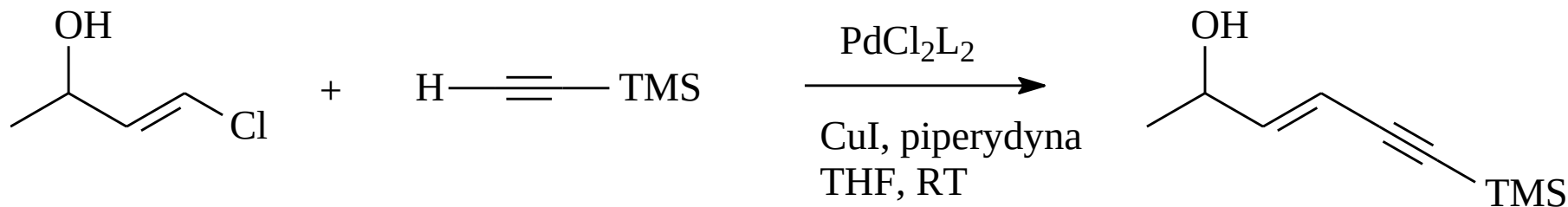
Reakcje selektywnego sprzęgania

Reakcja Sonogashiry (1975)



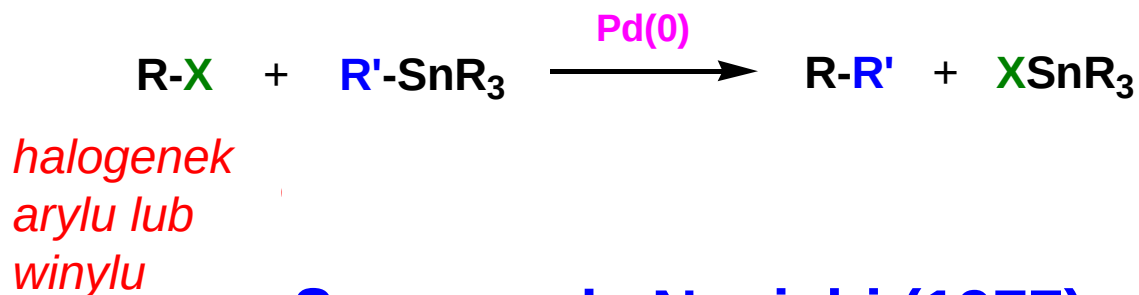
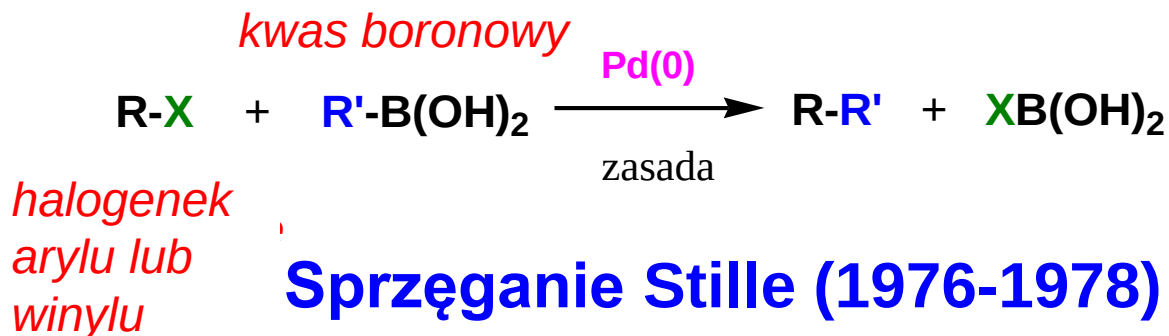
halogenek winylu
lub arylu

R' - duża dowolność,
alkin musi być
terminalny



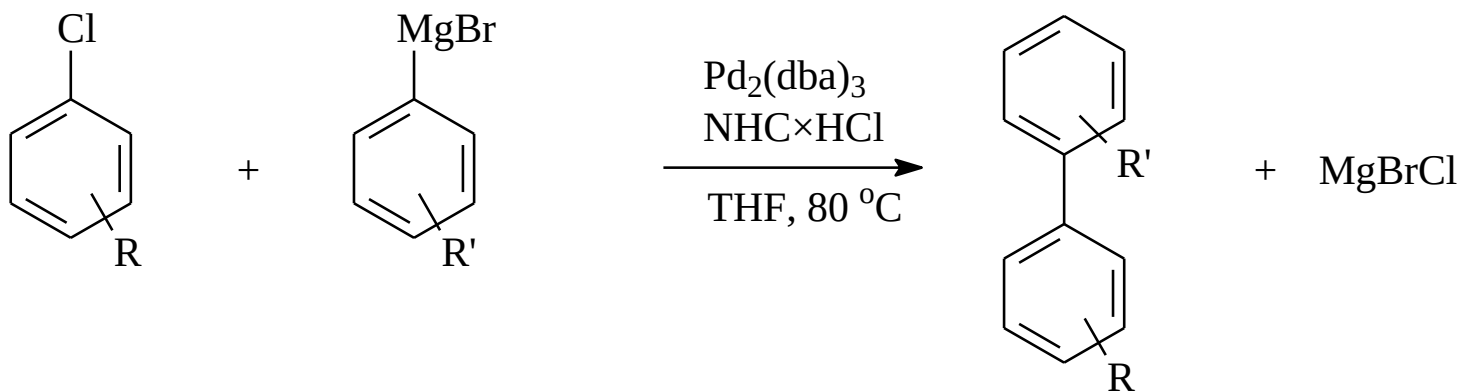
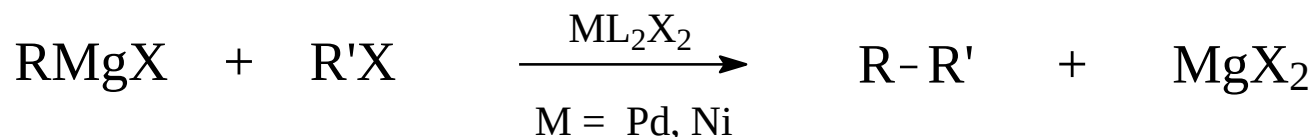
Reakcje selektywnego sprzężenia krzyżowego

Sprzężanie Suzuki-Miyaura (1979)



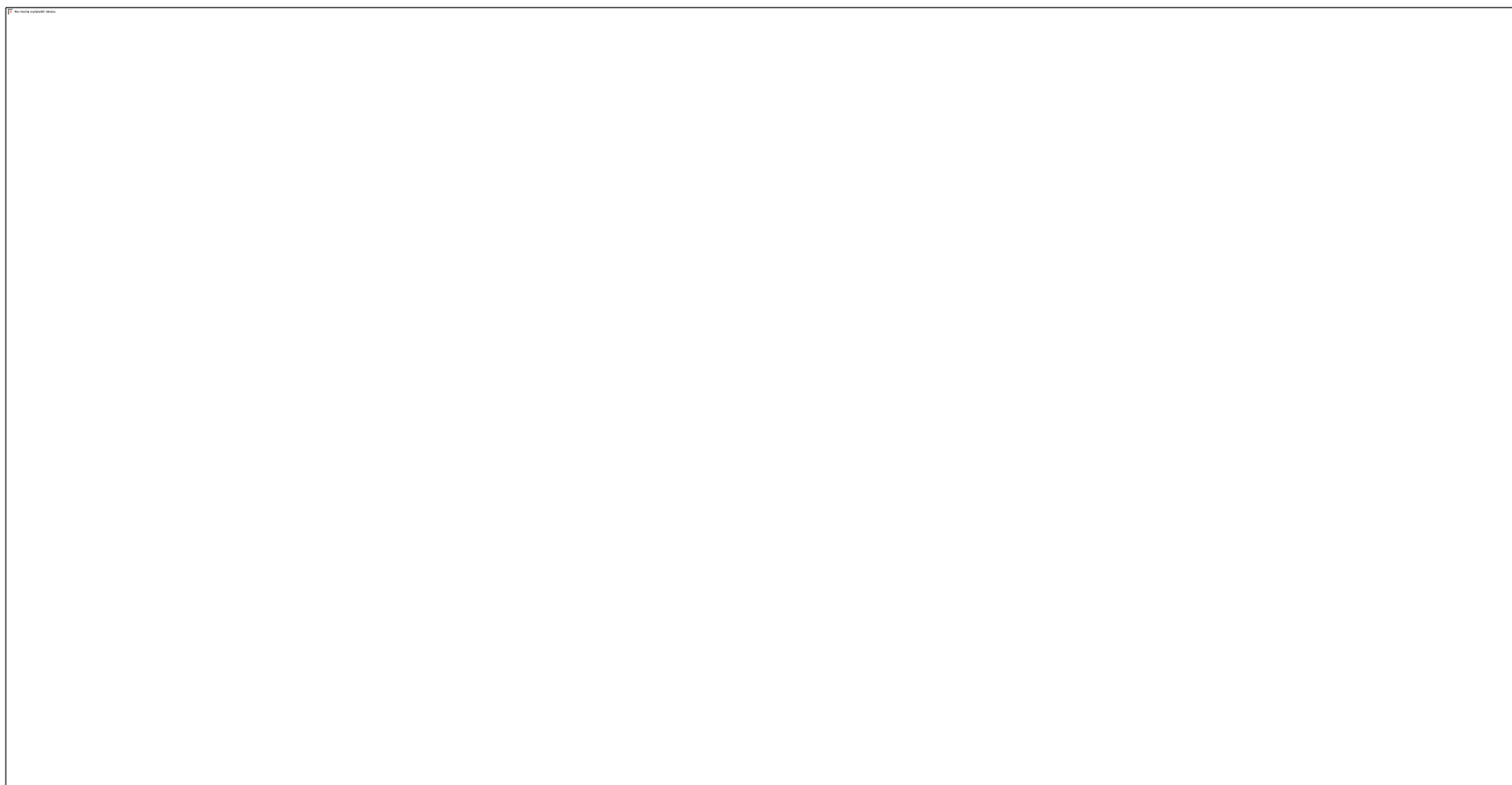
Reakcje selektywnego sprzęgania krzyżowego

Reakcja Kumady-Tamao-Coriu (1972 Ni, 1975 Pd)



Reakcja Kumady-Tamao-Corriu

przykład zastosowania dla związków heteroaromatycznych



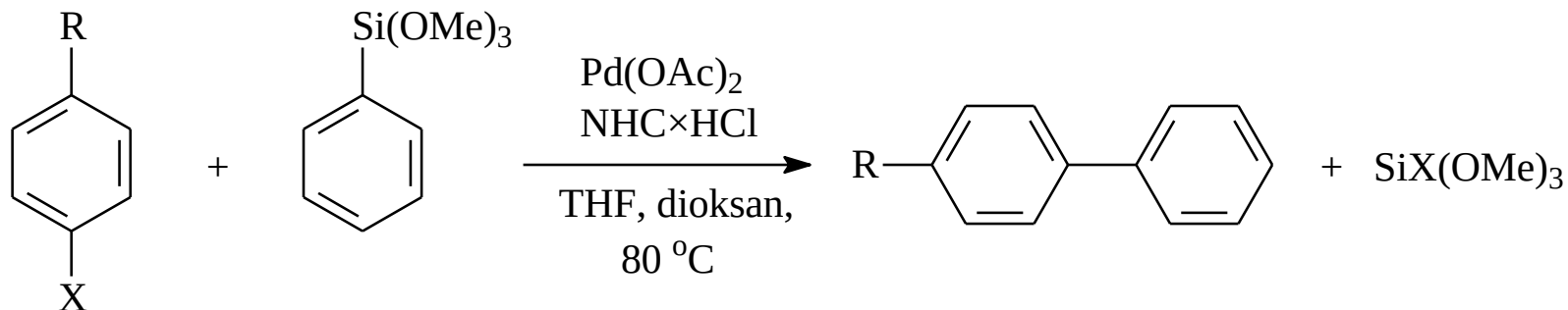
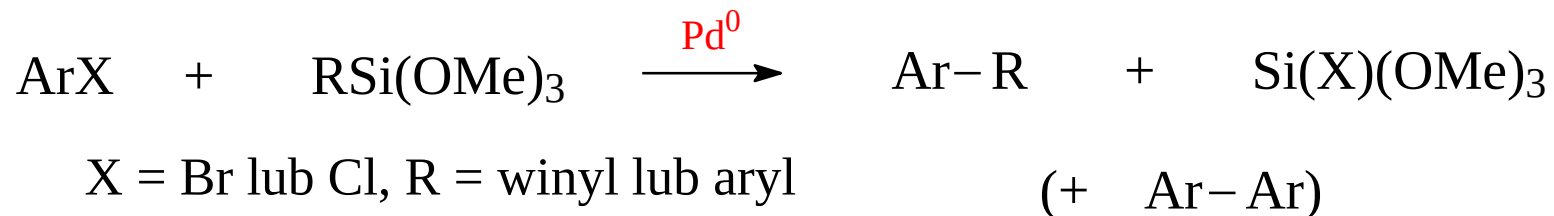
Reakcja Kumady-Tamao-Corriu

zastosowanie w syntezie farmaceutyku

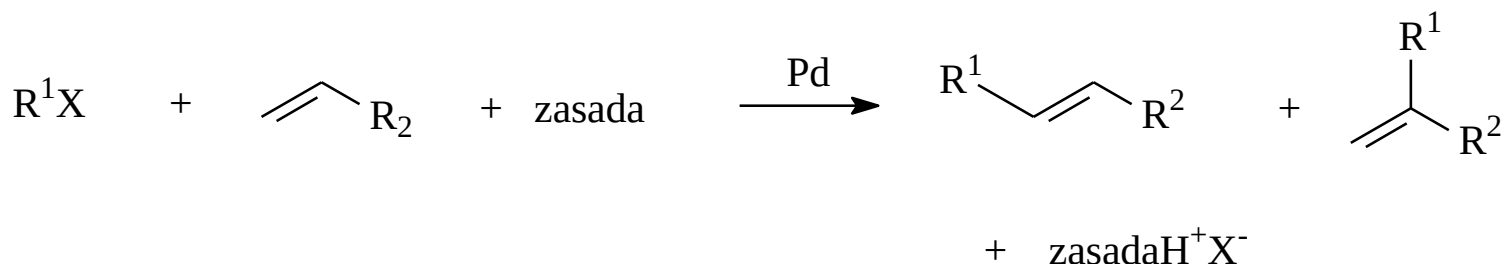


Reakcje selektywnego sprzęgania krzyżowego

Reakcja Hiyamy

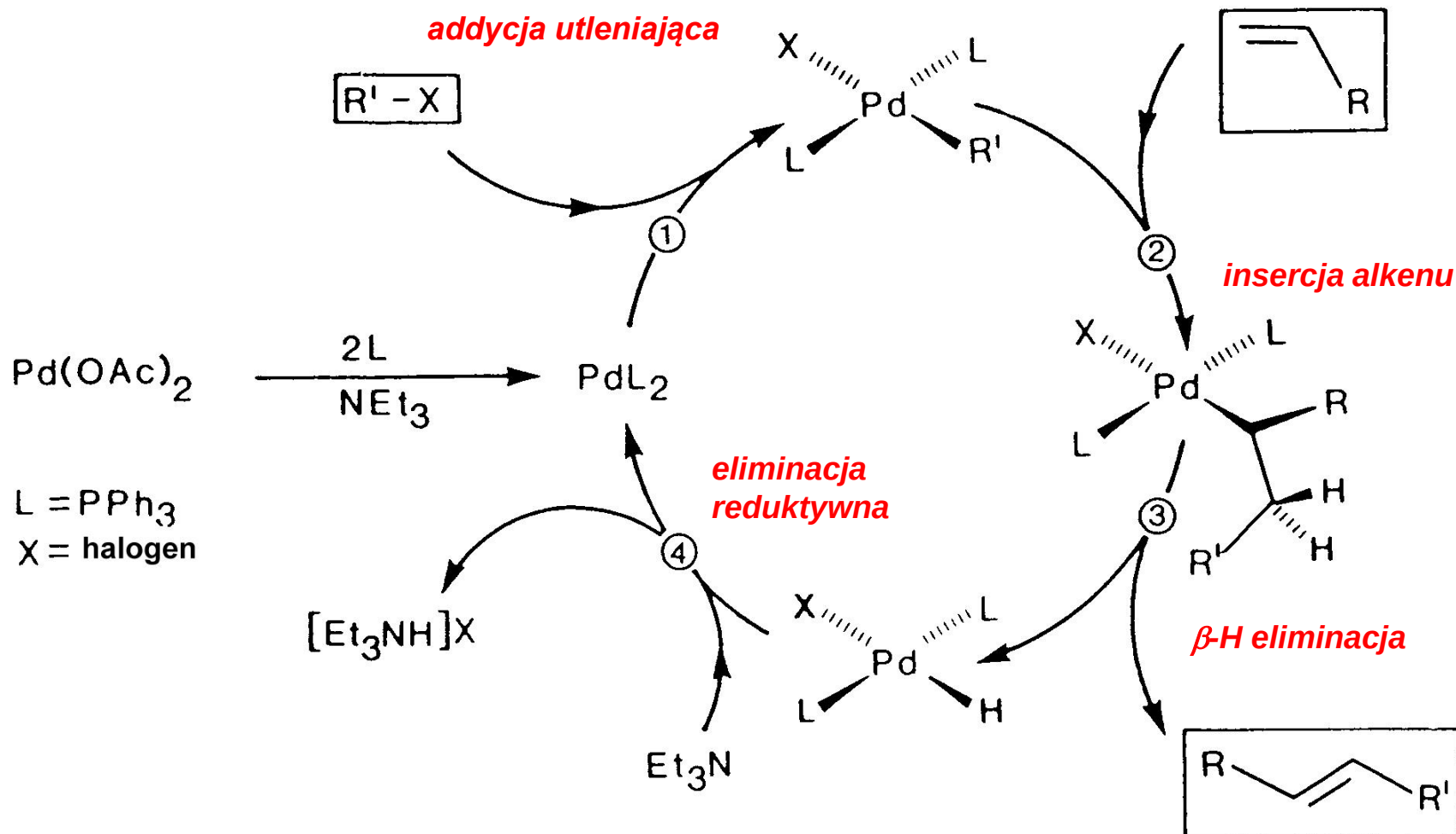


Reakcja Mizoroki-Hecka



- **R¹** może być grupą arylową, winylową, benzyłową lub allylową (grupą bez łatwo ulegającego eliminacji atomu wodoru w pozycji β)
- **X** może być halogenkiem (Cl, Br, or I) bądź triflatem (OSO₂CF₃ = OTf)
- **Alken** może być mono- lub dwu-podstawiony i może być elektronowo bogaty, ubogi bądź neutralny
- **Zasada**: zwykle stosuje się Et₃N, NaOAc, wodny roztwór Na₂CO₃ lub K₂CO₃; **Zasada** jest jednak używana w ilościach stechiometrycznych
- Katalizatorami są kompleksy **Pd(0)** stosowane w formie gotowej albo generowane *in situ* z trwałych prekursorów Pd(II), takich jak Pd(OAc)₂

Podstawowy mechanizm reakcji Hecka



Szybkość i selektywność reakcji Hecka

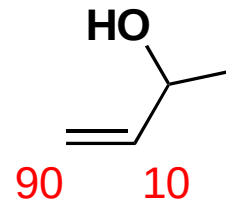
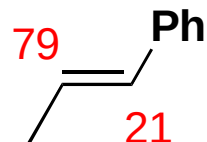
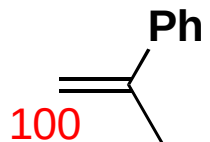
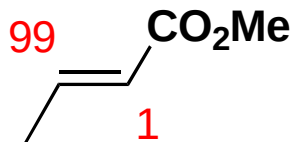
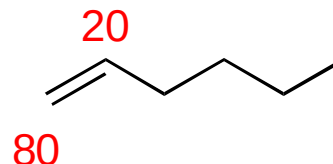
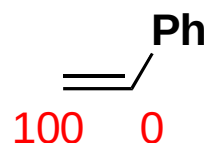
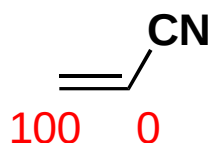
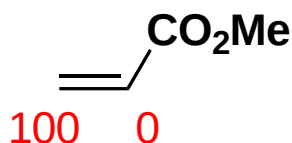
szybkość i regioselektywność reakcji Hecka zależą przede wszystkim od czynników sterycznych:

względne stałe szybkości reakcji



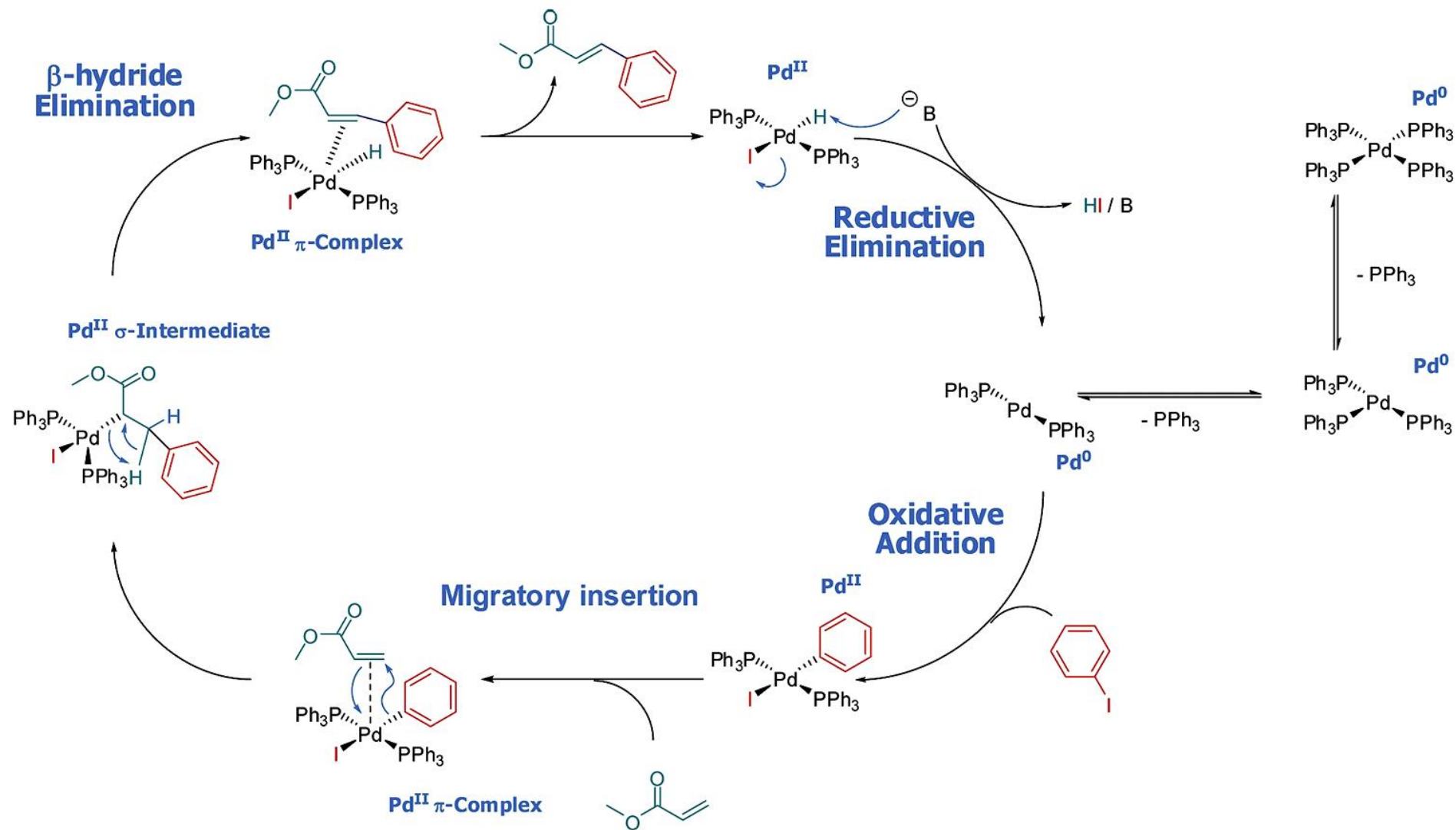
k_{rel} : 14,000 970 220 42 1

regioselektywność (dla cyklu kat. z kompleksami Pd bez ładunku)



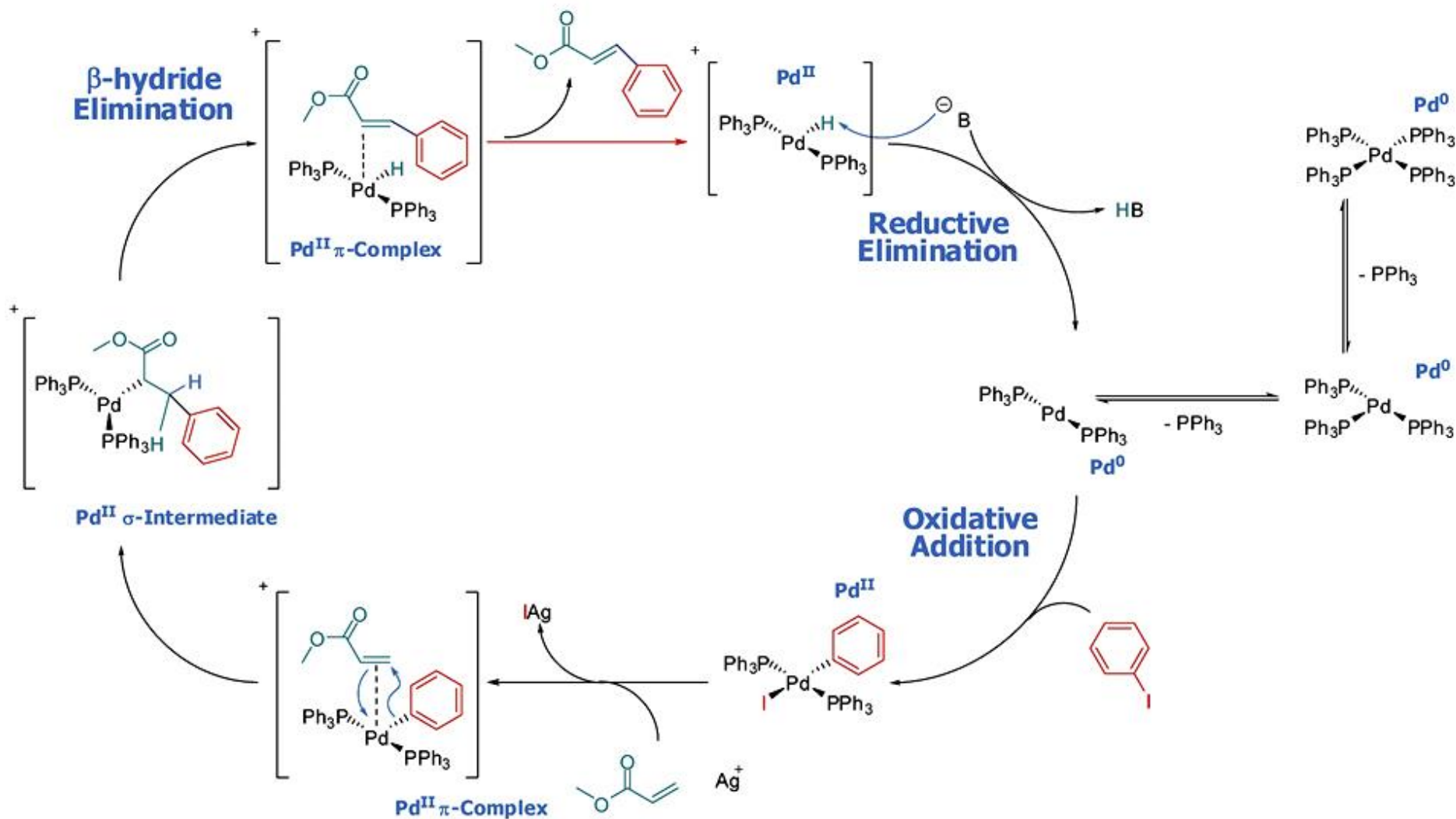
Mechanizm reakcji Hecka - dyskusja

katalizator: kompleksy Pd bez ładunku



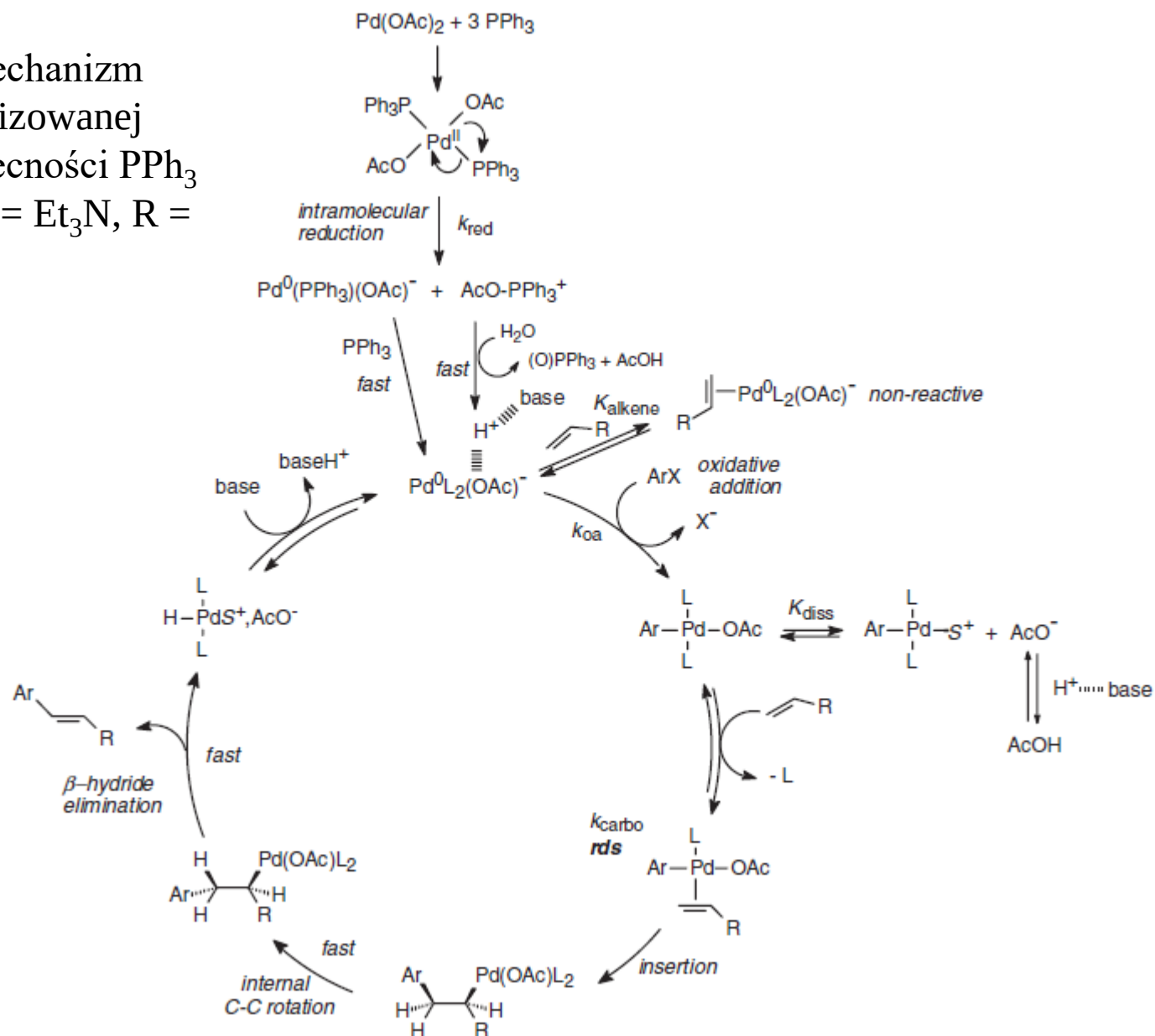
Mechanizm reakcji Hecka - dyskusja

katalizator: kompleksy jonowe Pd w obecności Ag^+



Mechanizm reakcji Hecka - dyskusja

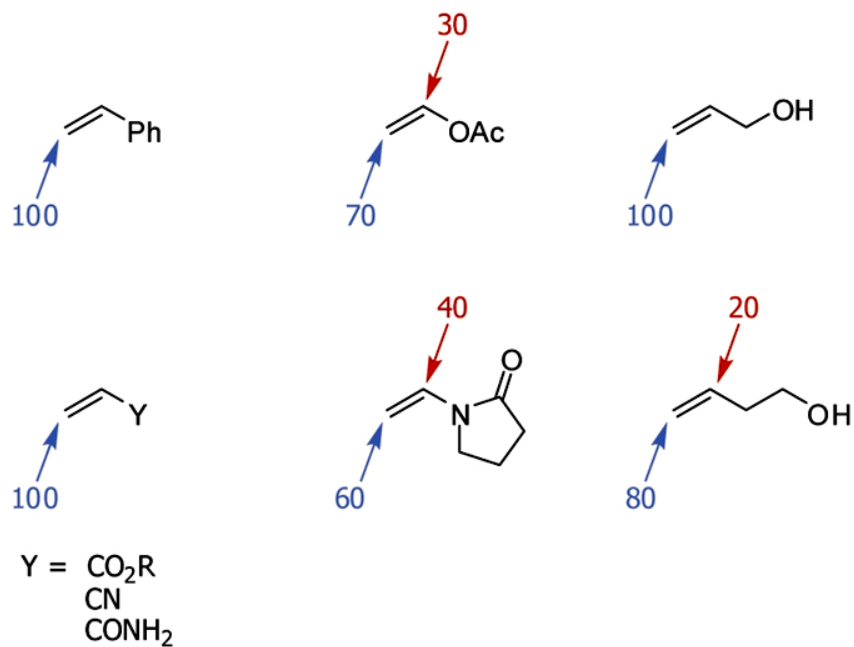
szczegółowy mechanizm
dla reakcji katalizowanej
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ w obecności PPh_3
w DMF, zasada = Et_3N , $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{I}^-$



Regioselektywność reakcji Hecka – dyskusja

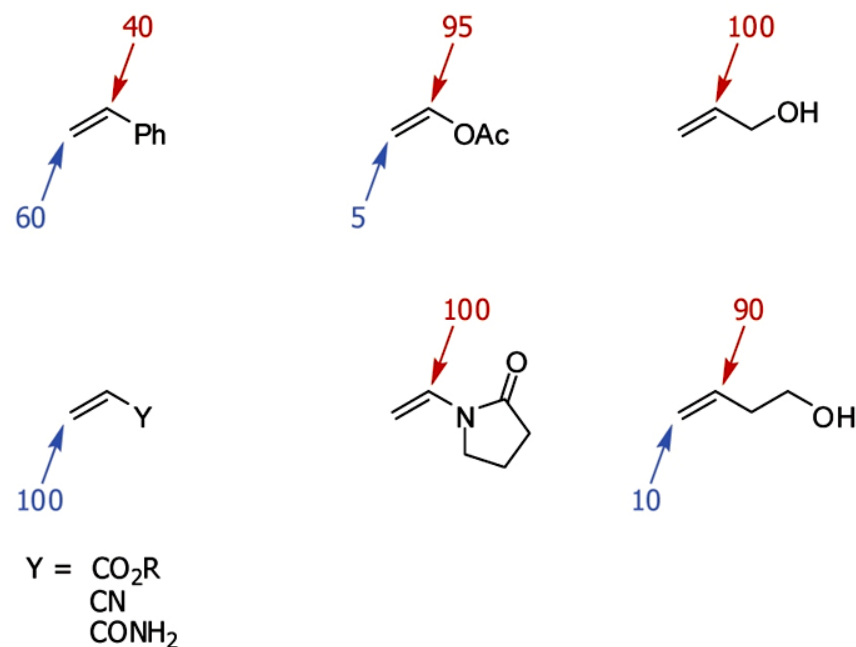
polarność rozpuszczalnika ma wpływ na dominujący mechanizm reakcji (bez ładunków lub jonowy), stąd możliwość kontroli regioselektywności reakcji

cykl z kompleksami bez ładunku



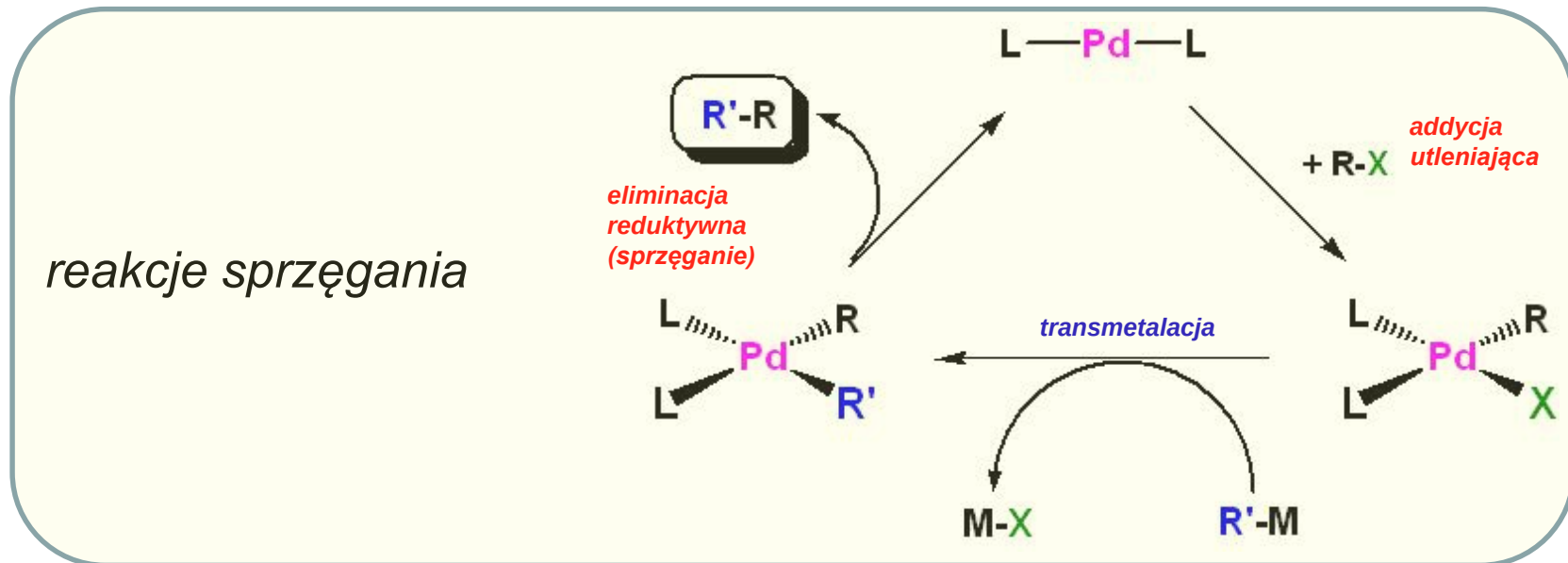
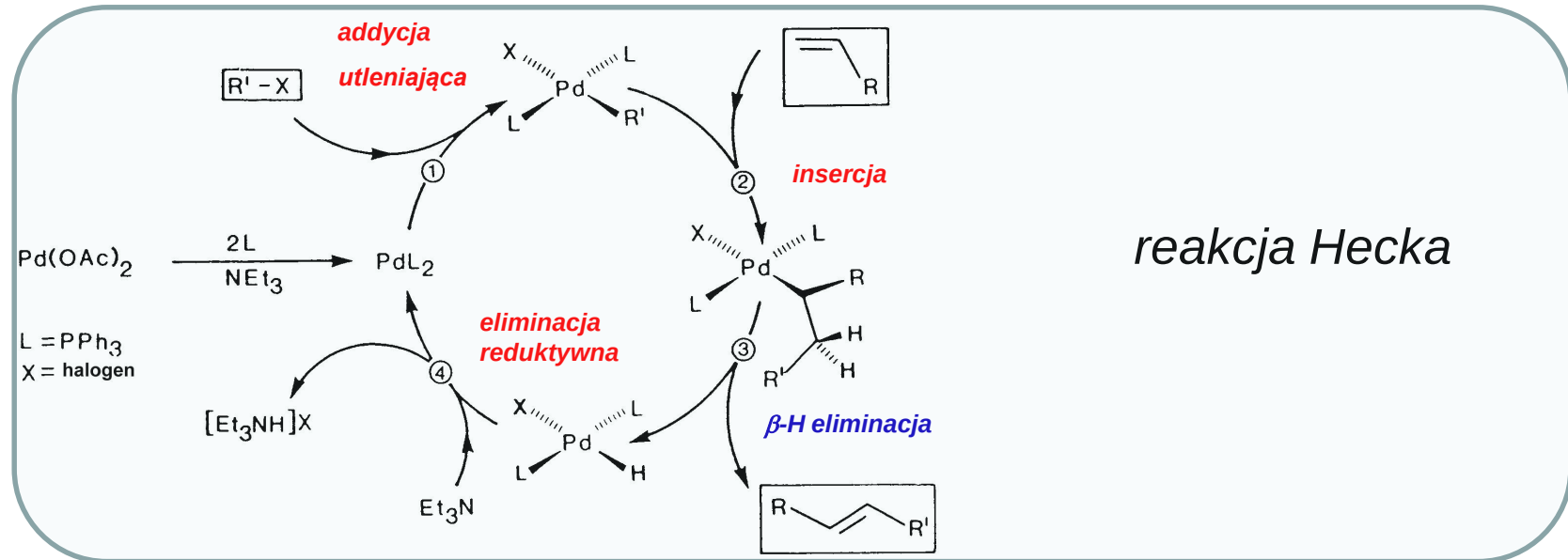
głównie wpływ czynników sterycznych

cykl z kompleksami kationowymi



głównie wpływ czynników elektronowych

Mechanizm reakcji Hecka a inne reakcje sprzęgania



Zalety i wady reakcji Hecka

Zalety

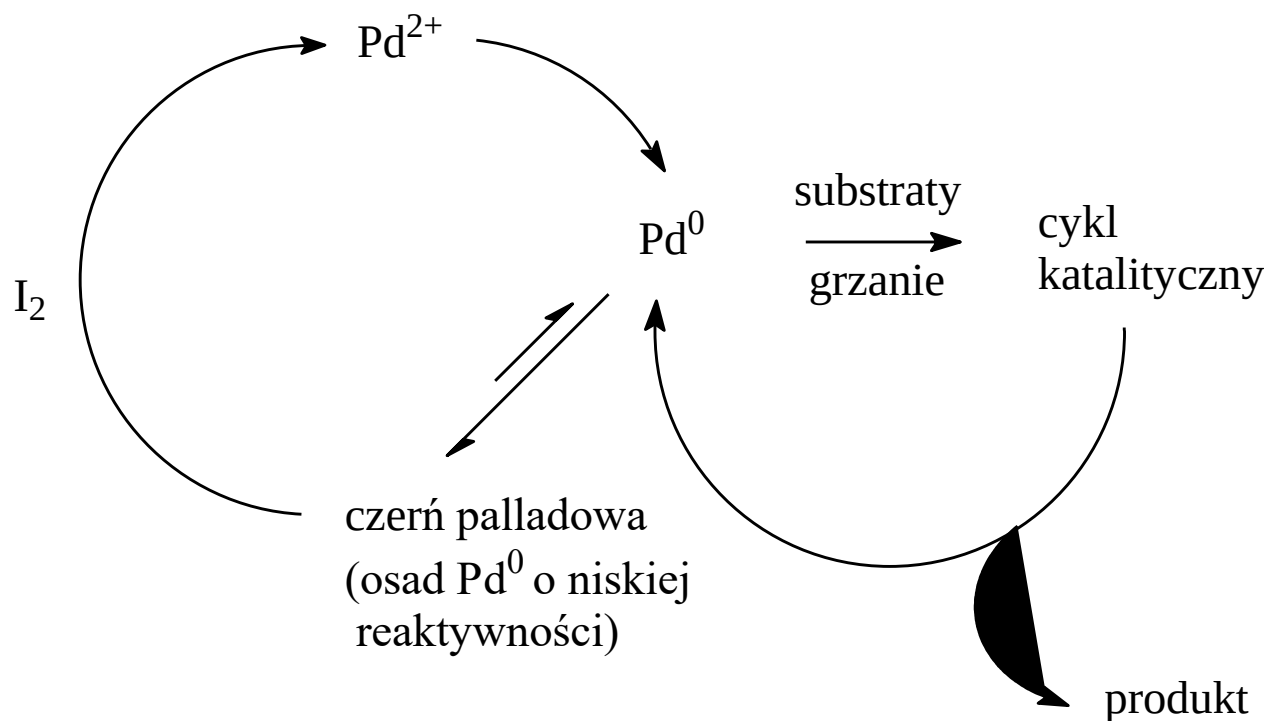
- Nie wymaga syntezy/wyodrębnienia związku metaloorganicznego
- Zachodzi w umiarkowanie łagodnych warunkach
- Wysoka selektywność sprzęgania zarówno w pozycji α jak i β jest możliwa do osiągnięcia zależnie od warunków reakcji/substratów
- Zachodzi w obecności wielu grup funkcyjnych; zabezpieczanie i odbezpieczanie tych grup nie jest konieczne, może być przeprowadzona na końcowym etapie wieloetapowej syntezy
- Znalazła przemysłowe zastosowania w przynajmniej pięciu procesach w skali ponad 1 tona/rok (J.G. de Vries, *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1086-1092)

Wady

- Wysoki koszt katalizatora i/lub ligandów
- Trudności w oddzieleniu produktu od katalizatora (dla produktów w przemyśle farmaceutycznym zawartość metalu poniżej 10 ppm)
- Odpad soli w ilości stechiometrycznej

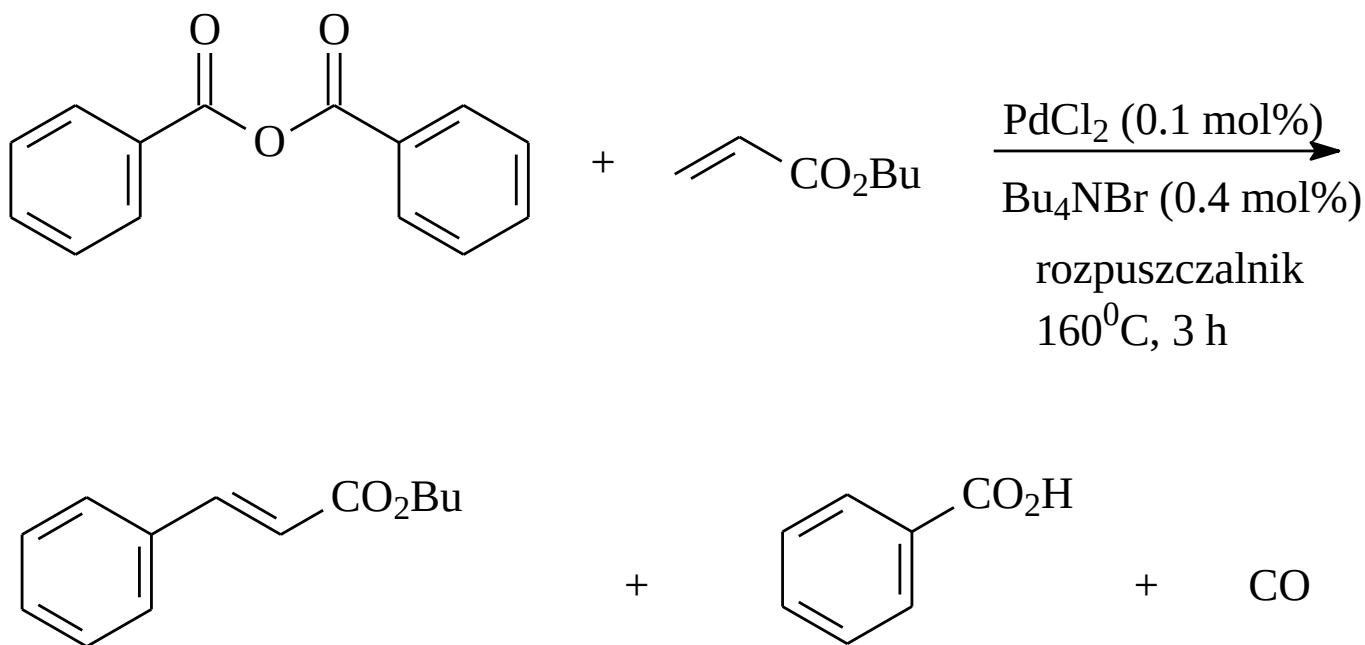
Zalety i wady reakcji Hecka

próby wyeliminowania wad polegają na stosowaniu katalizatora bez ligandów fosfinowych („*ligandless palladium*”) i w bardzo małych ilościach („*homeopathic palladium*”); bardzo efektywnym katalizatorem w reakcjach jodków i bromków arylu jest $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (TON do 30 000); po reakcji katalizator wypada w postaci czerni palladowej; ułatwia to oczyszczanie produktu i oddzielenie oraz recykling palladu



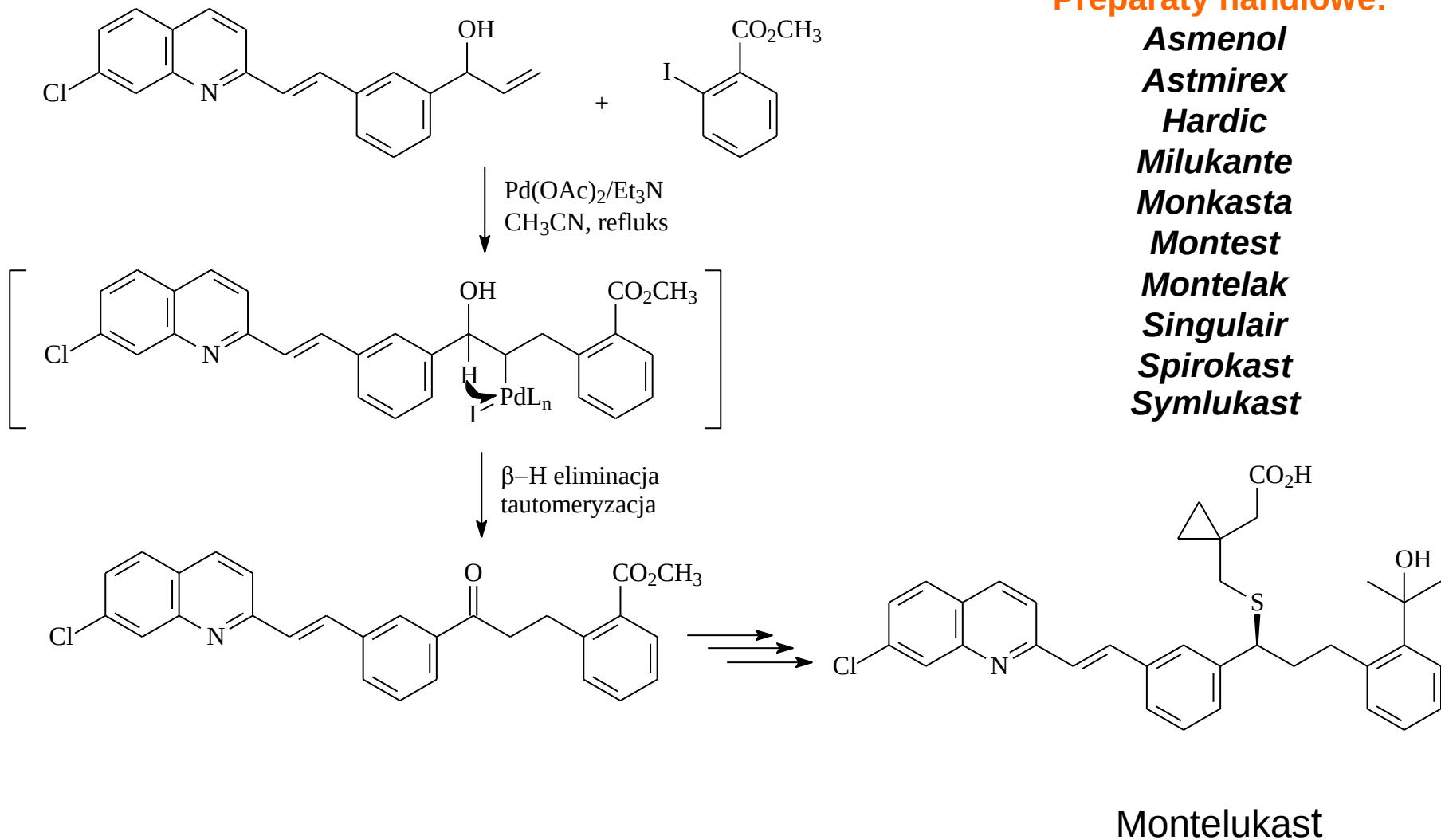
Zalety i wady reakcji Hecka

inne rozwiązanie to zastosowanie bezwodnika kwasowego zamiast halogenku jako substratu: nie powstaje odpad w postaci soli w ilościach stechiometrycznych (powstaje kwas karboksylowy):



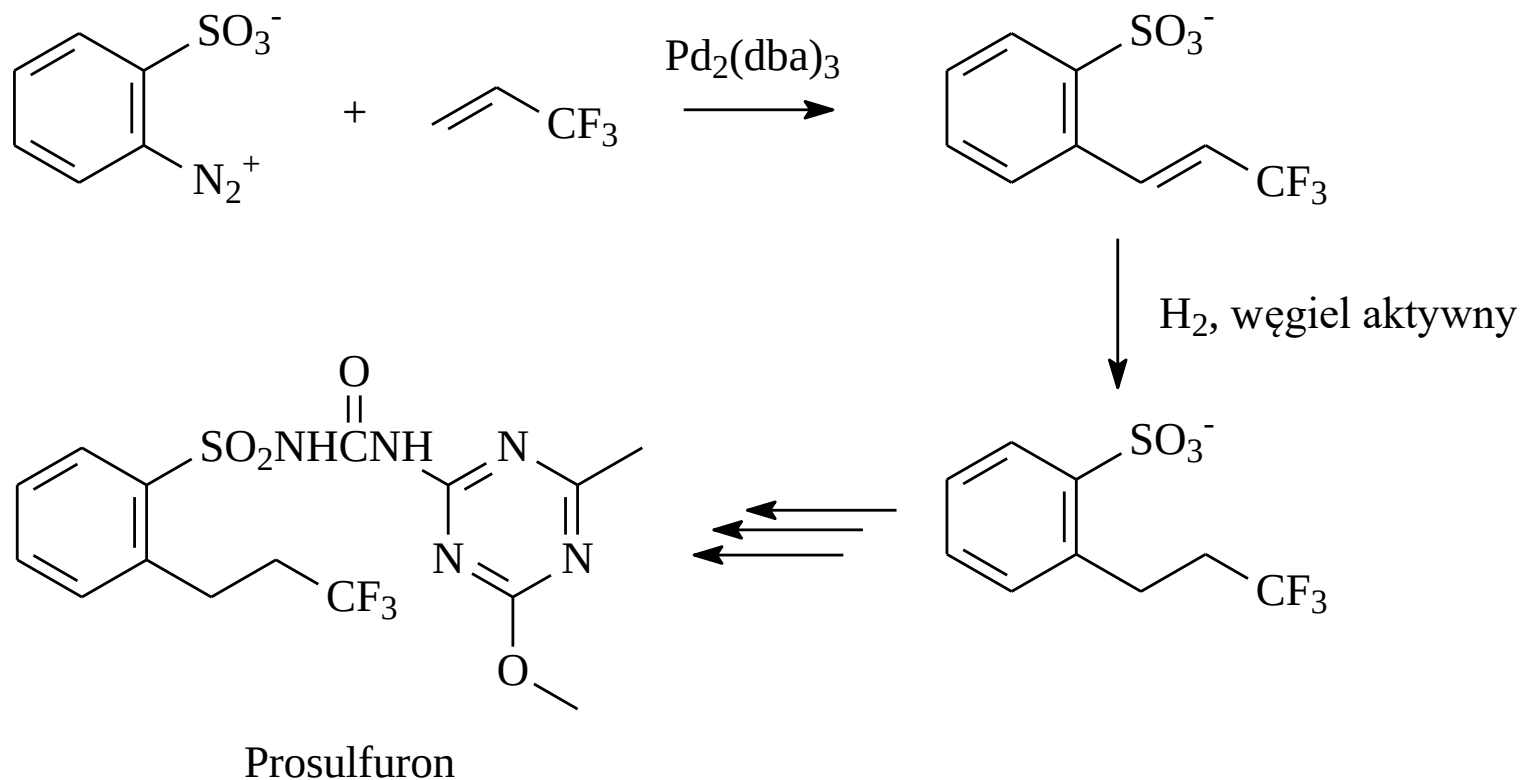
Zastosowania reakcji Hecka

Montelukast - lek przeciwastmatyczny i przeciwalergiczny

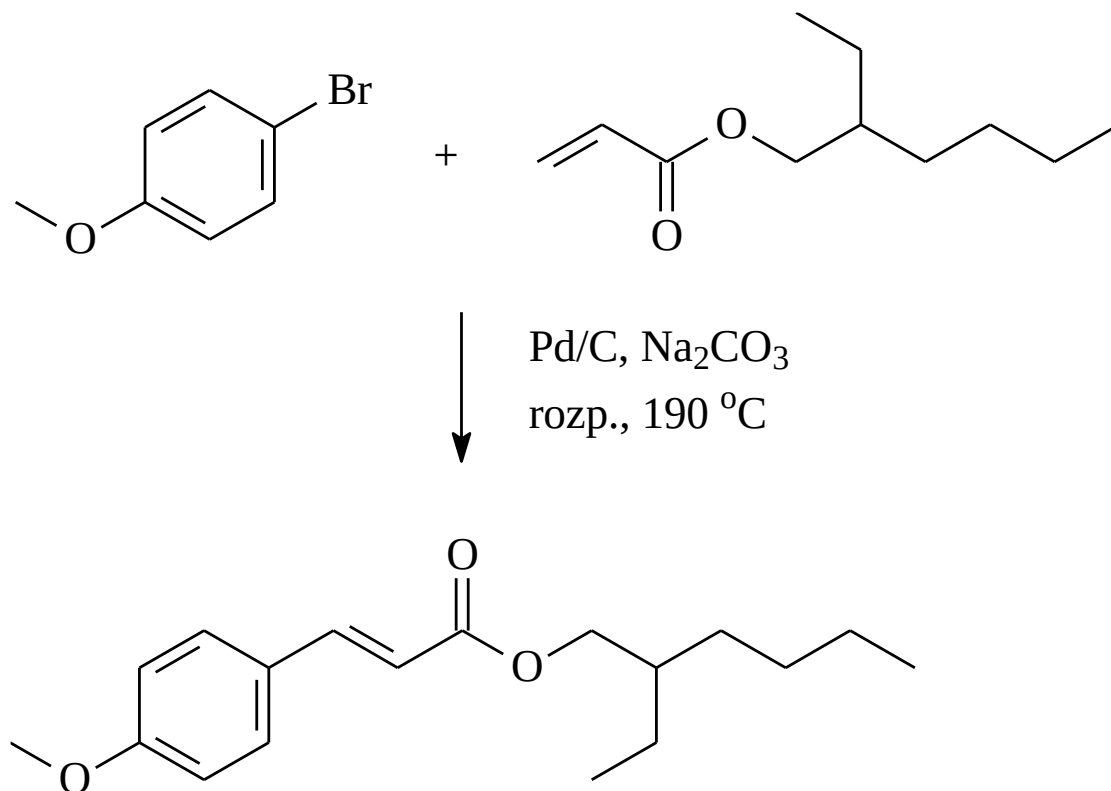


Zastosowania reakcji Hecka

synteza herbicydu Prosulfuron (reakcja Matsudy)

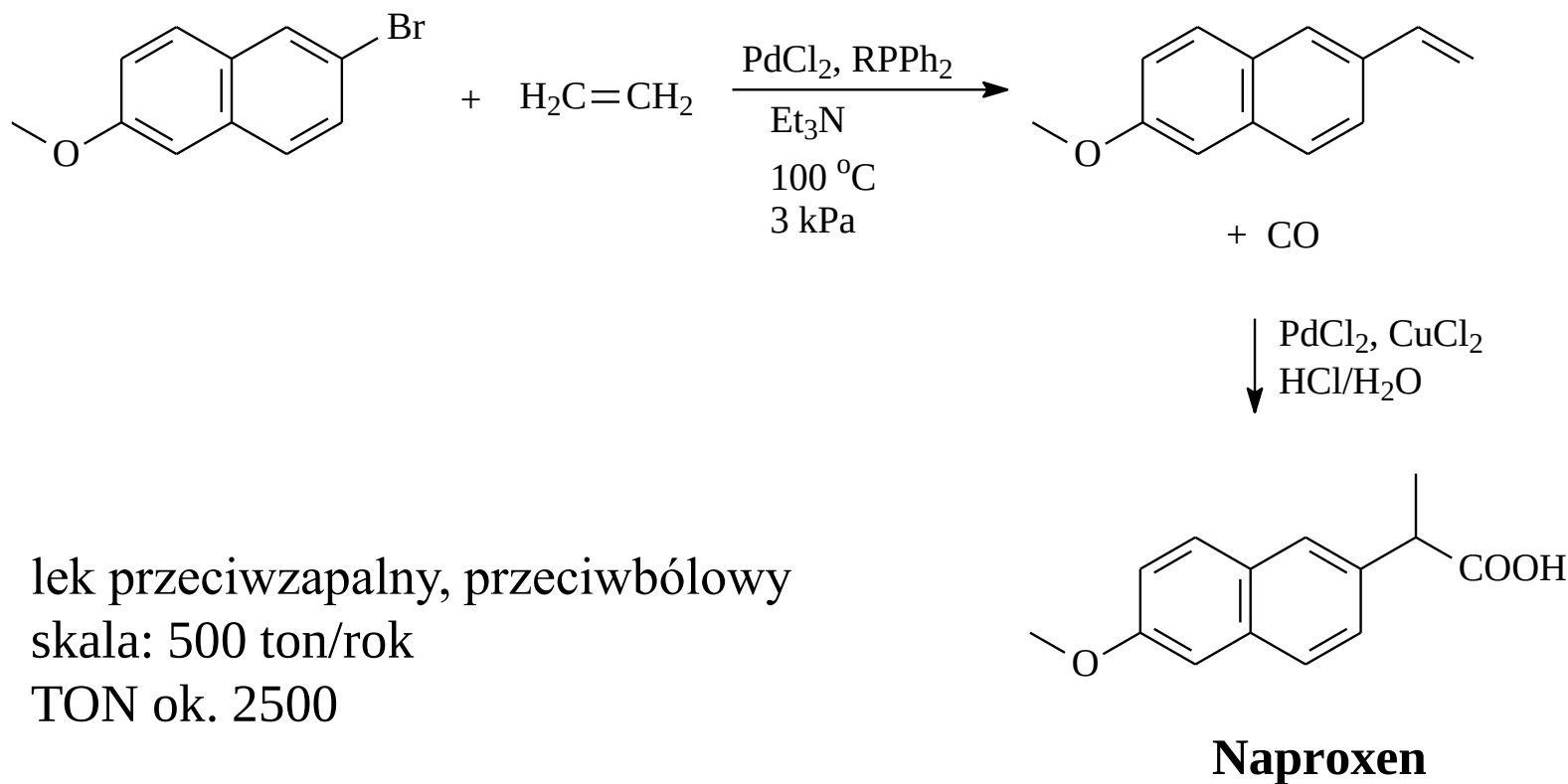


Zastosowania reakcji Hecka

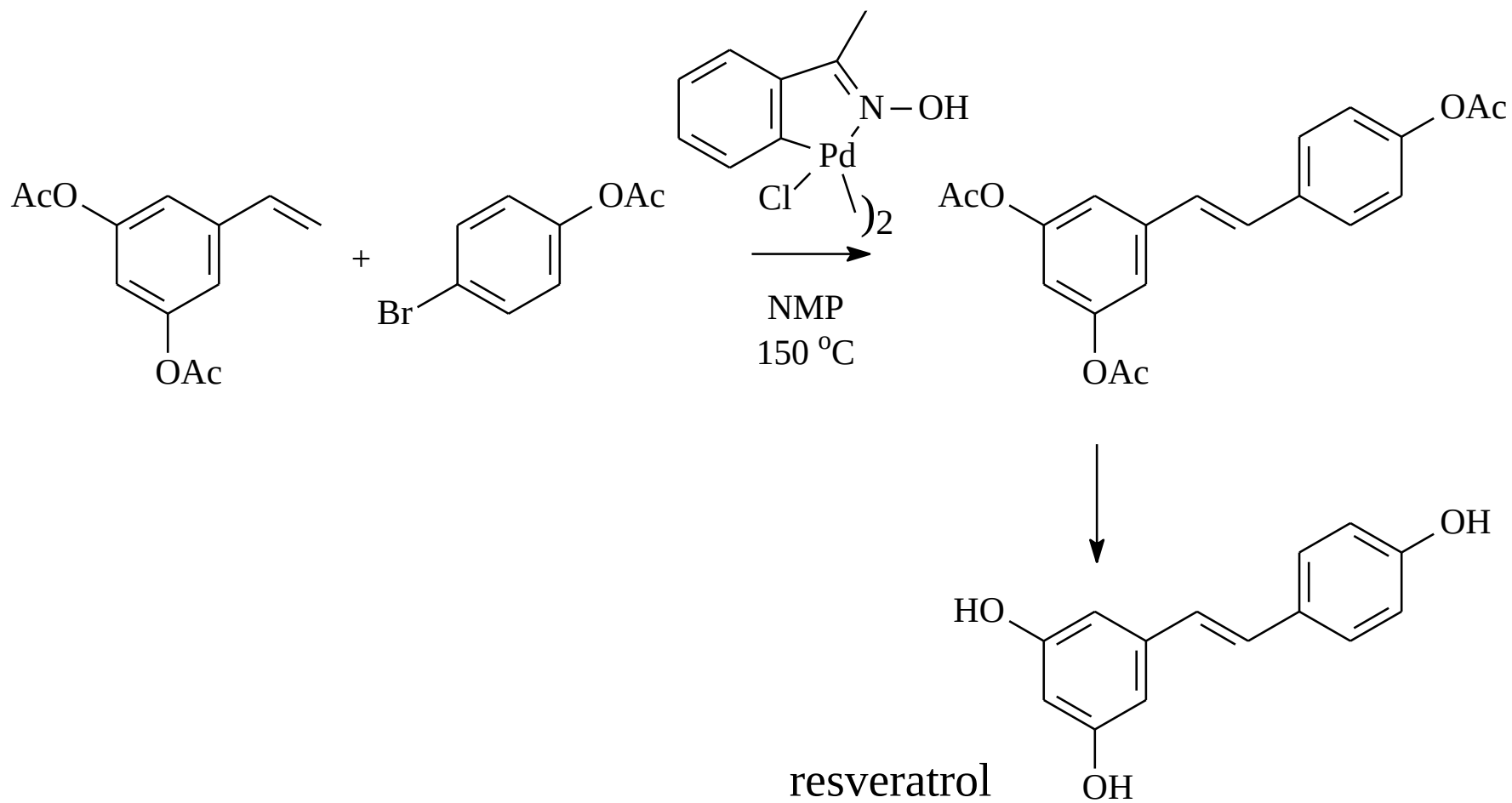


składnik kremów z filtrem przeciwsłonecznym, skala: kilkanaście ton, wydajność 75-90%, Pd odzyskiwany po reakcji

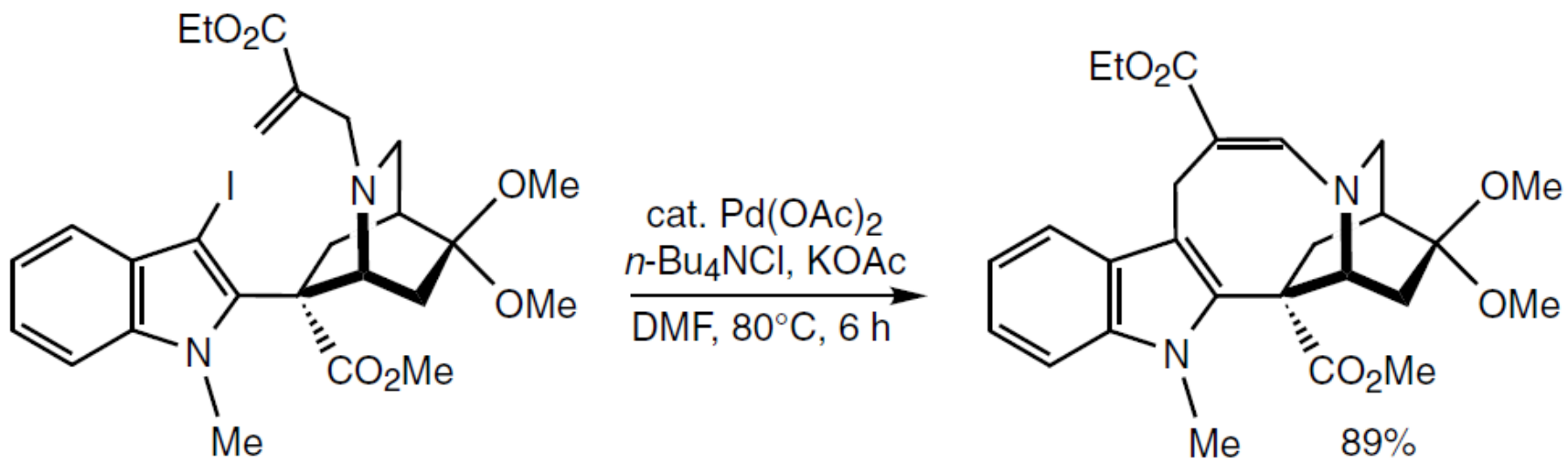
Zastosowania reakcji Hecka



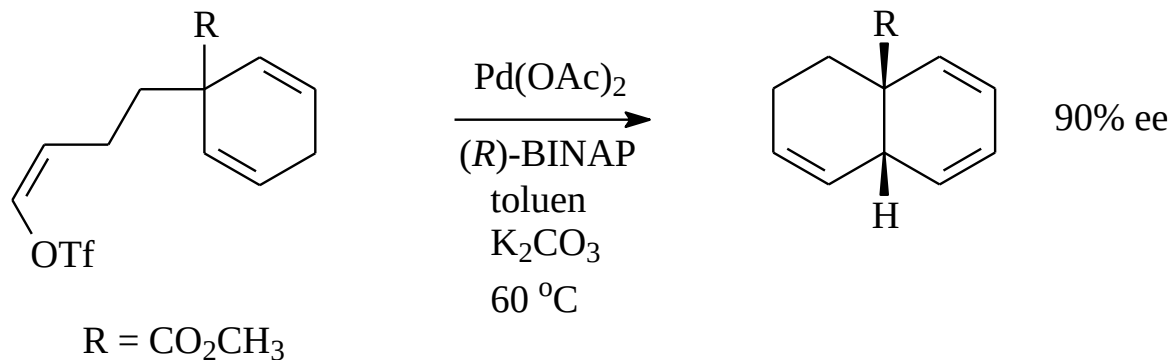
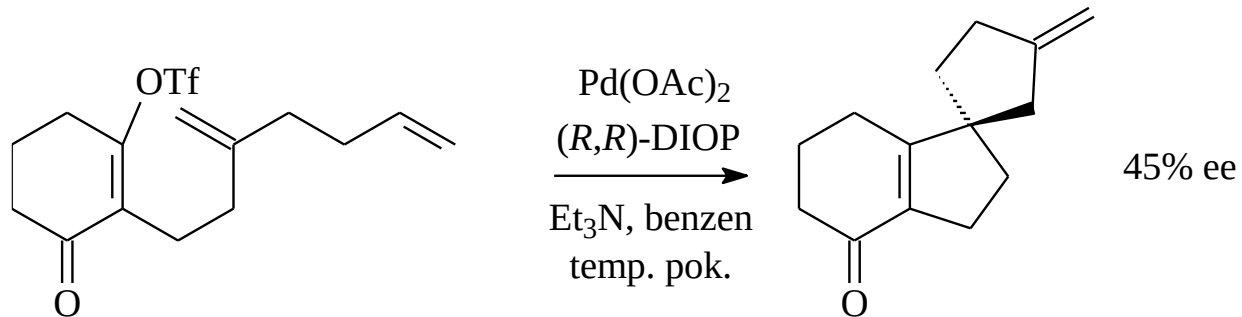
Zastosowania reakcji Hecka



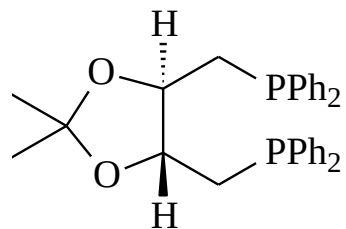
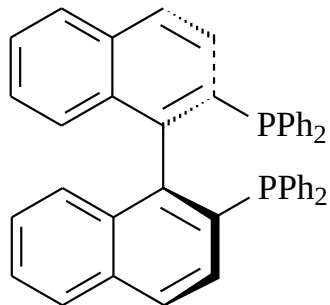
Wewnątrzcząsteczkowa reakcji Hecka



Zastosowania reakcji Hecka: reakcja asymetryczna

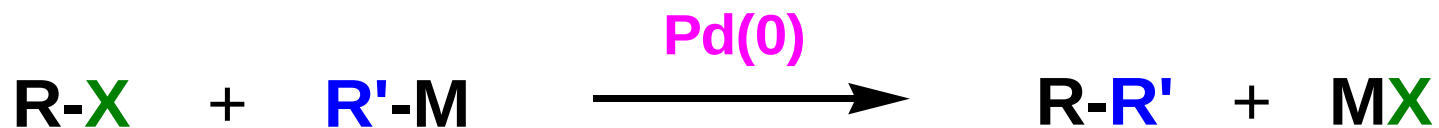


(R)-BINAP =

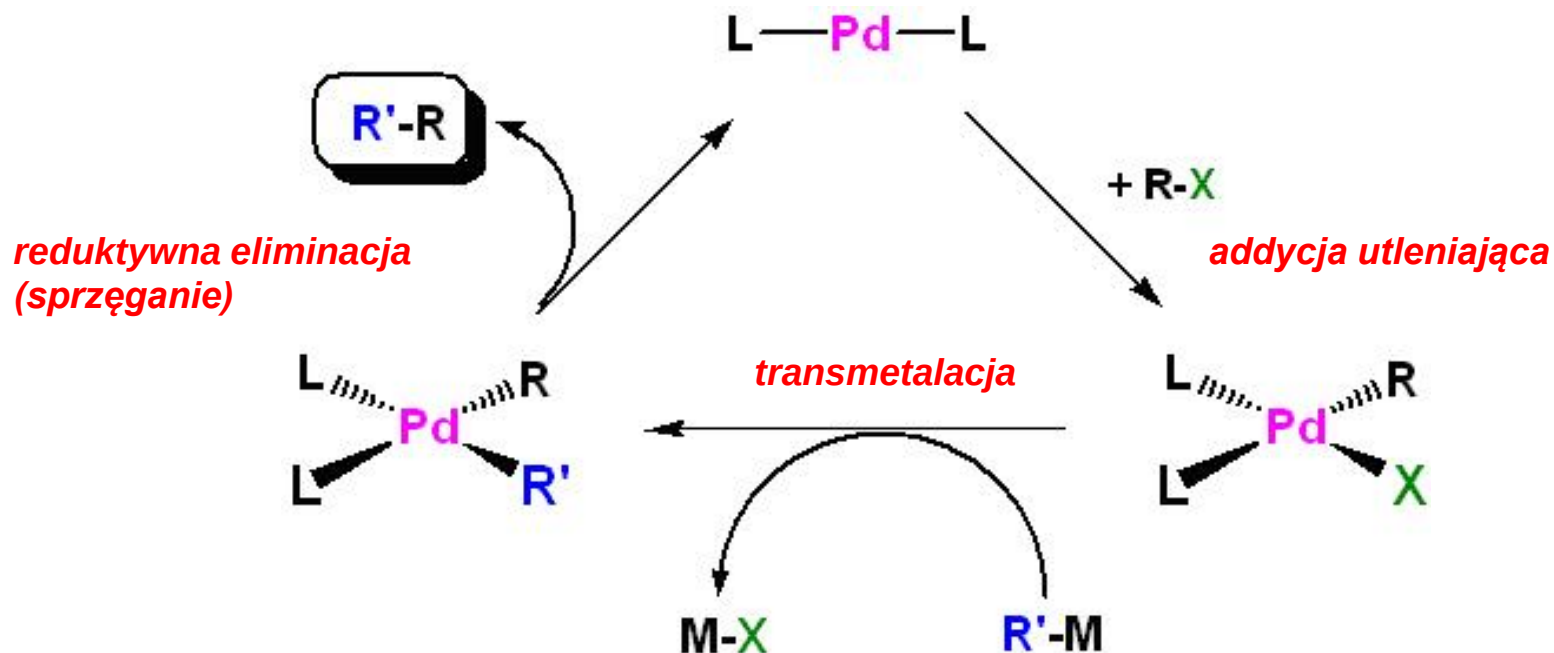


(R,R)-DIOP

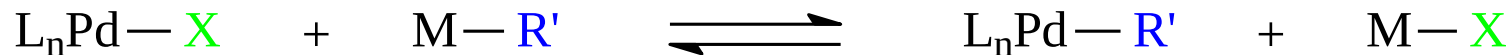
Ogólny mechanizm reakcji selektywnego sprzęgania



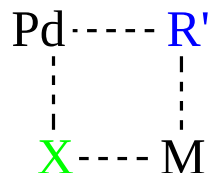
M = MgX, ZrCp₂Cl, ZnX, SnR₃, B(OR)₂, AlMe₂, SiR₃, Cu,...



Transmetalacja



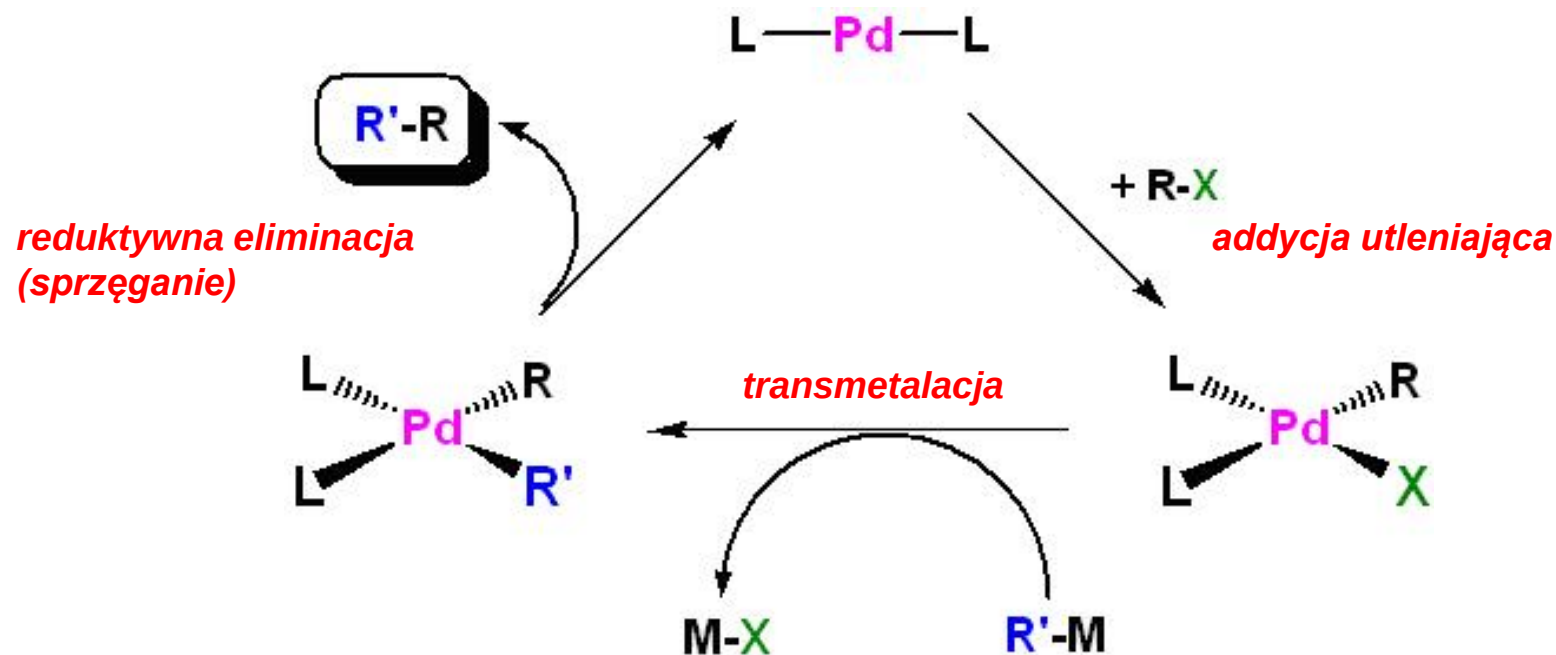
może być według jednoczesnego mechanizmu metatezy wiązań σ , obejmującego czterocentrowy stan przejściowy (metalacyklobutan):



zachodzi wtedy z retencją konfiguracji grupy organicznej R', inne mechanizmy są również możliwe, jest uprzywilejowana termodynamicznie ze względu na elektroujemność pierwiastków:

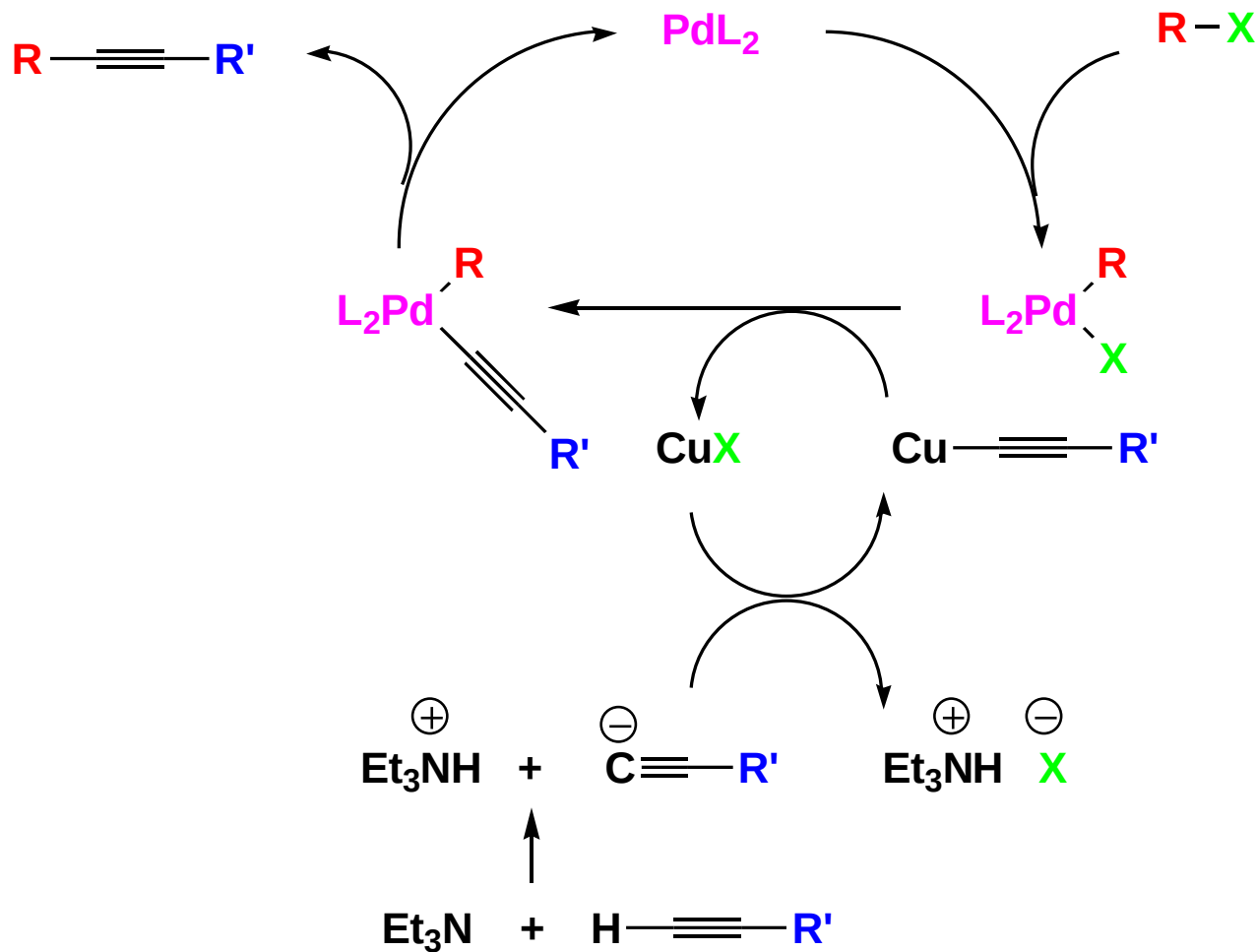
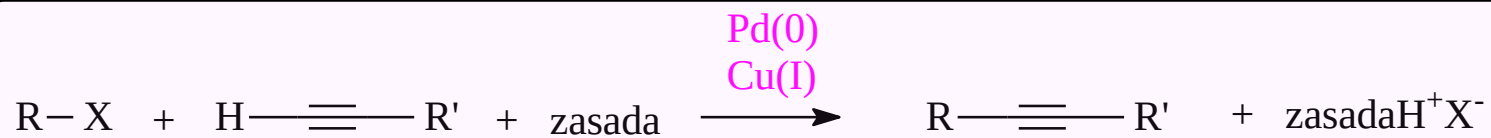
Pd 2.20, Sn 1.96, B 2.04, Cu 1.90, Si 1.90 Zn 1.65, Mg 1.31 (według Paulinga)

Mechanizm reakcji sprzęgania - dyskusja

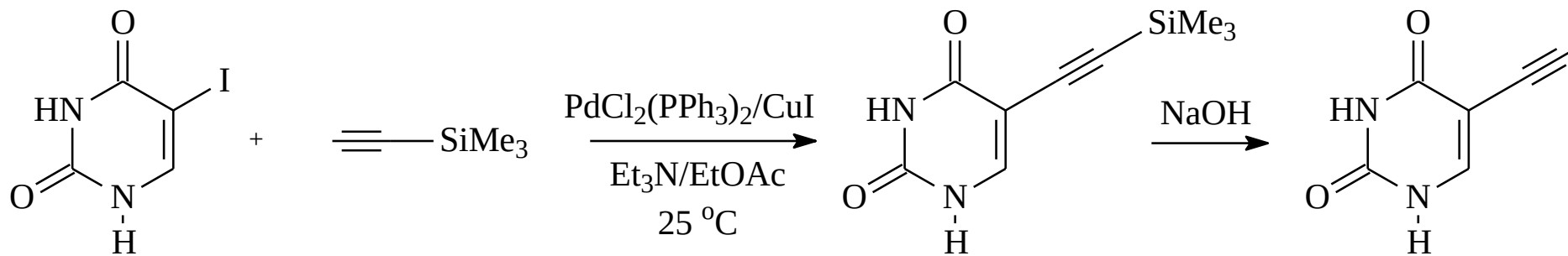


- ❑ halogenek ($R-X$) nie może posiadać wodoru przy węglu sp^3 w pozycji β , gdyż β -eliminacja wodoru prowadzi do rozkładu pierwszego związku przejściowego podczas powolnego etapu transmetalacji, dlatego zakres stosowania R jest ograniczony do grup: winylowej, allylowej, benzyłowej, aryłowej.
- ❑ substrat metaloorganiczny ($R'-M$) może być związkiem Mg, Zn, Cu, Sn, Si, Zr, Al, B, a fragment organiczny R' może mieć szeroki zakres struktur ponieważ etap sprzęgania jest szybszy niż β -H eliminacja.

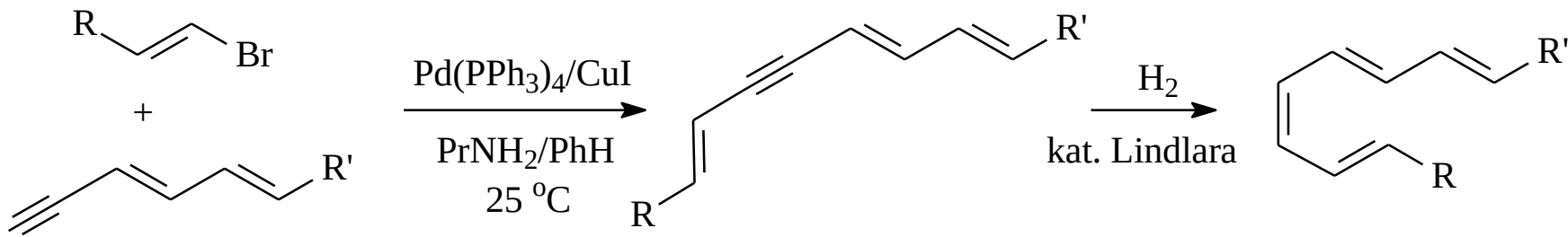
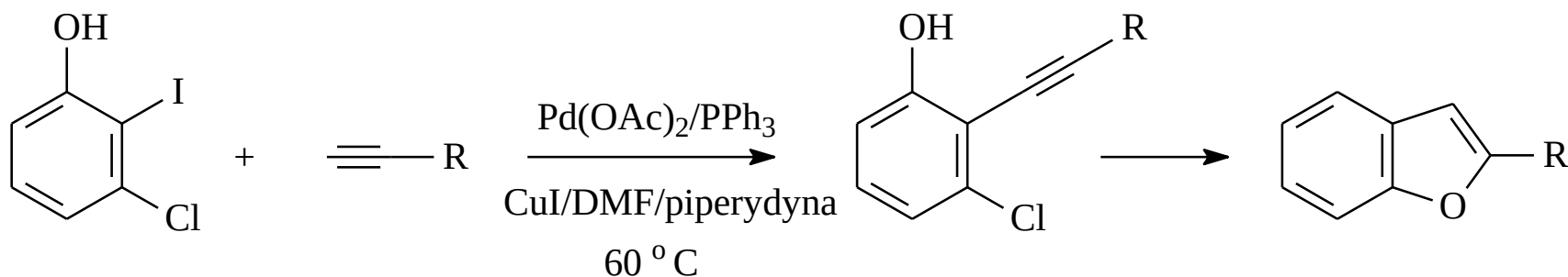
Reakcja Sonogashiry



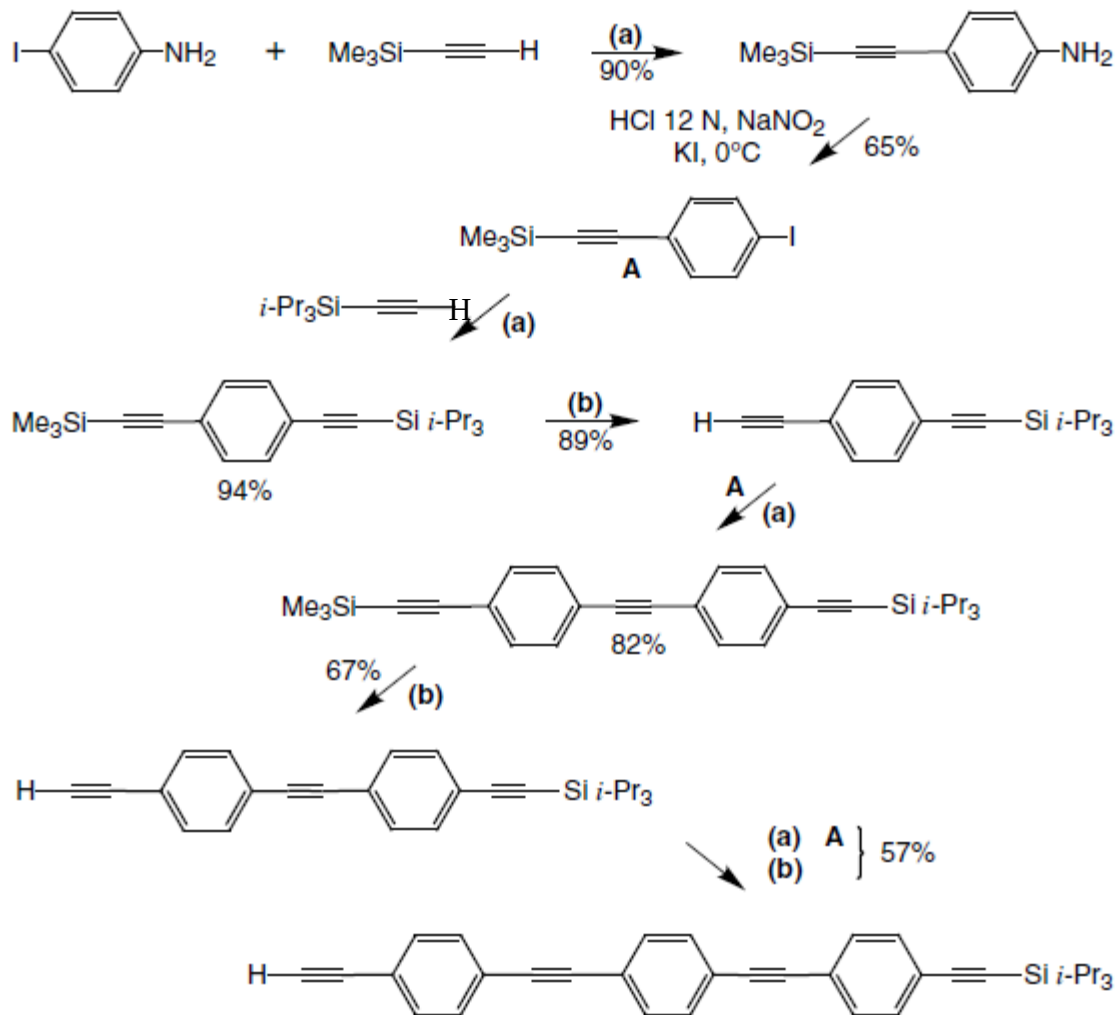
Zastosowania reakcji Sonogashiry



eniluracil

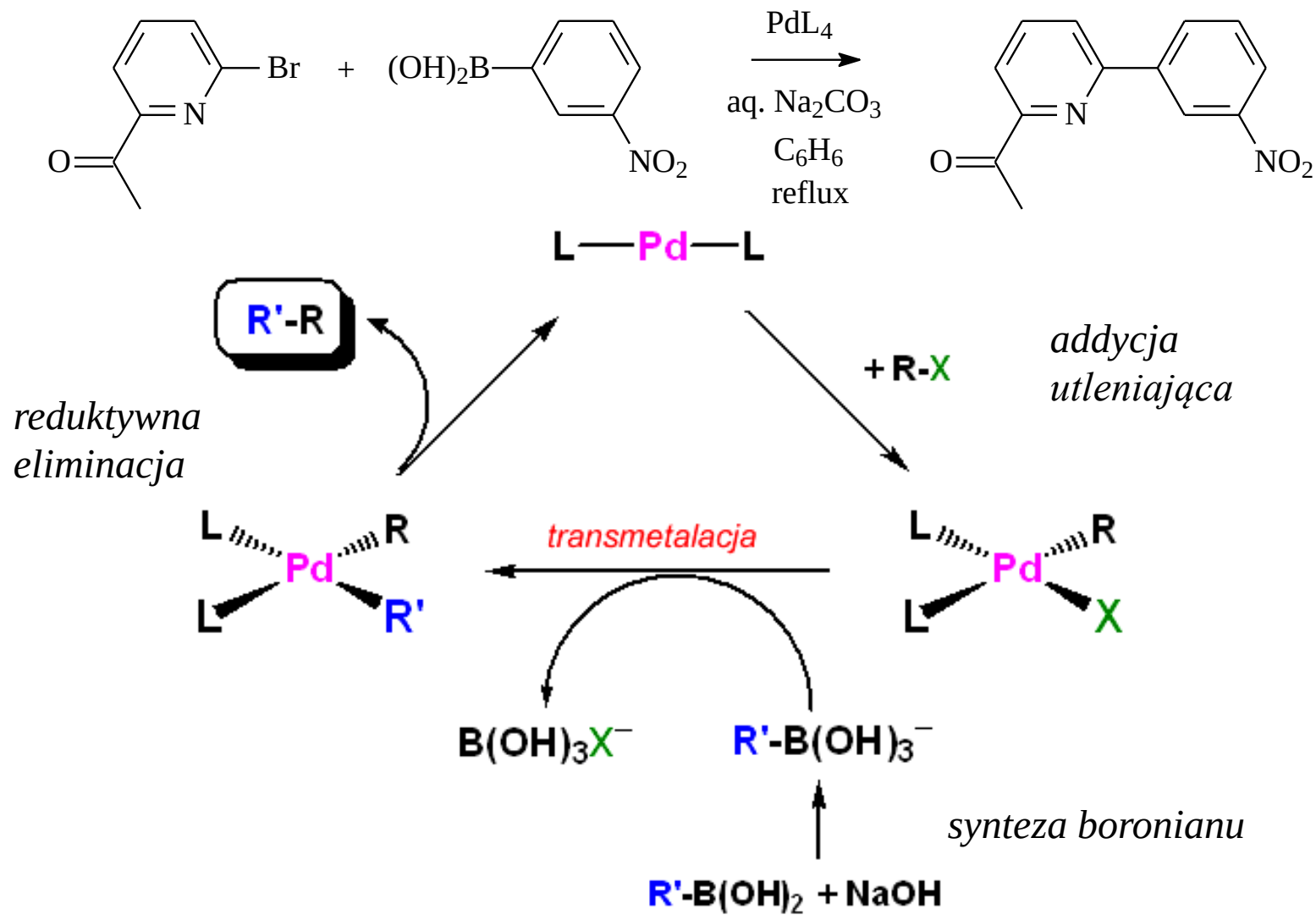


Zastosowanie reakcji Sonogashiry: synteza oligofenyloacetylenów

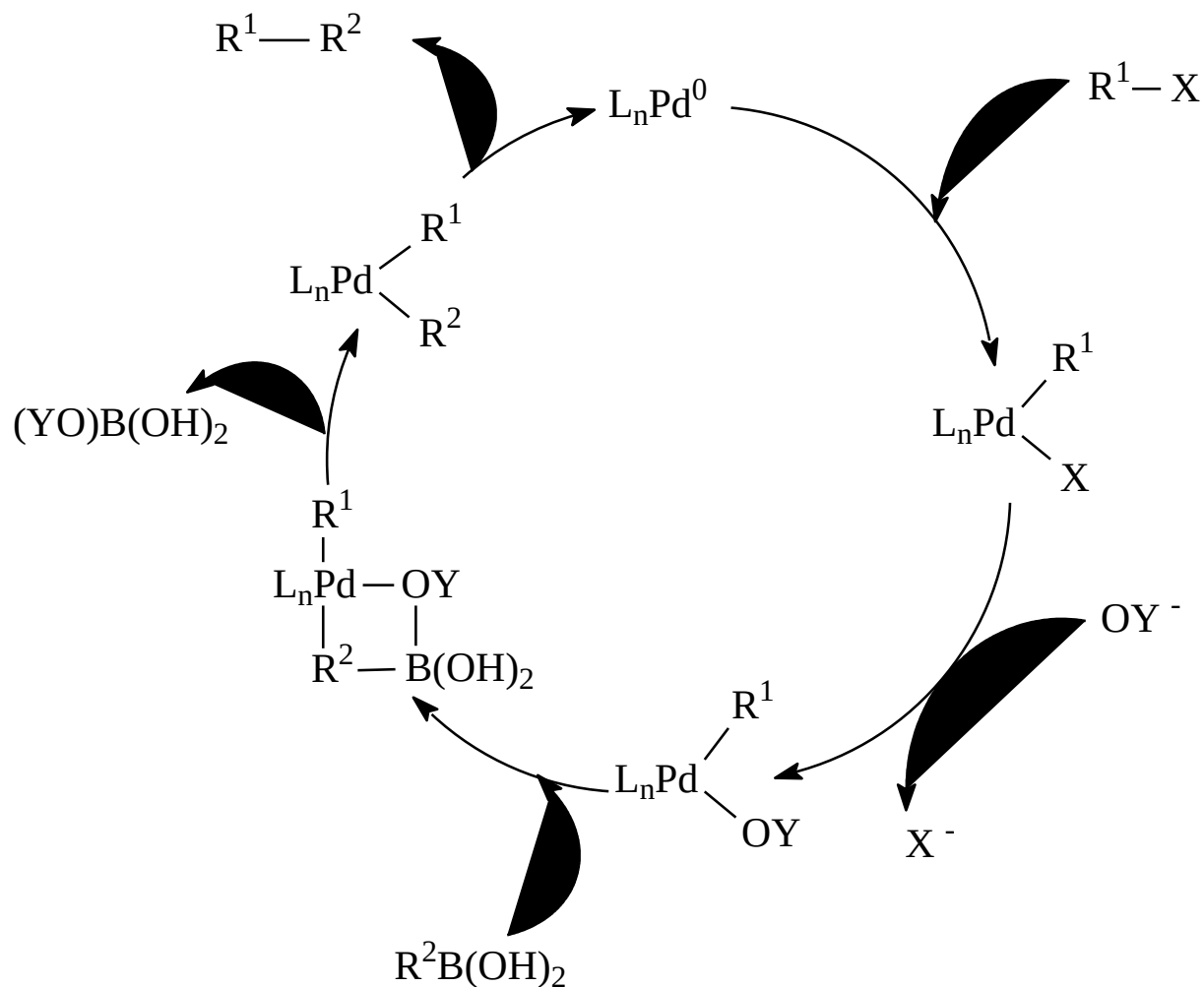


- a) sprzężenie Sonogashiry: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , Et_3N
 b) usunięcie grupy zabezpieczającej: aq. NaOH , THF/EtOH

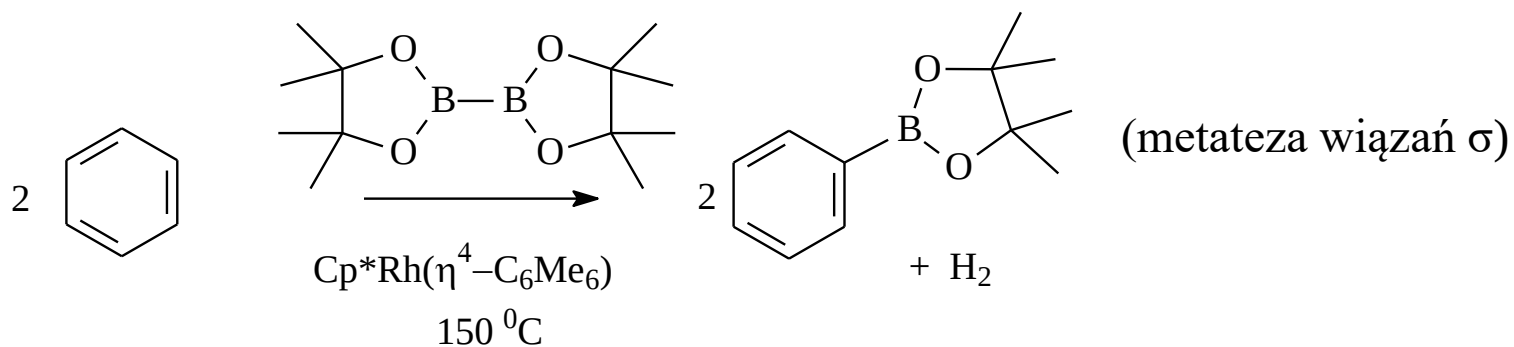
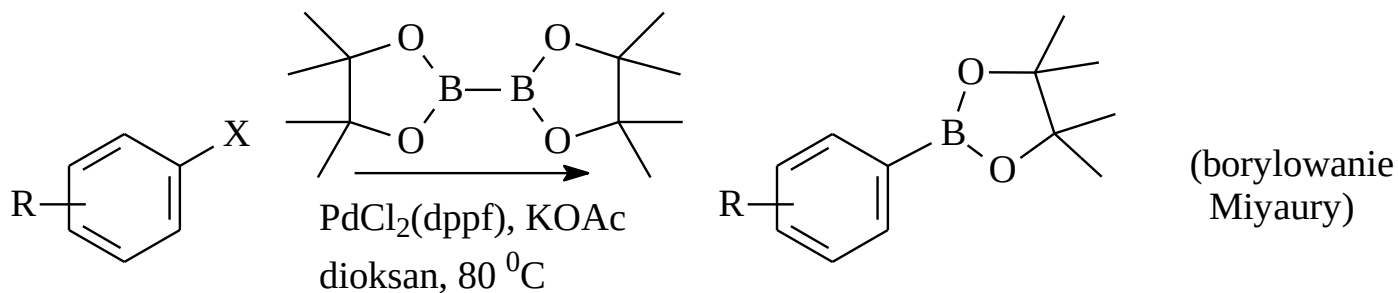
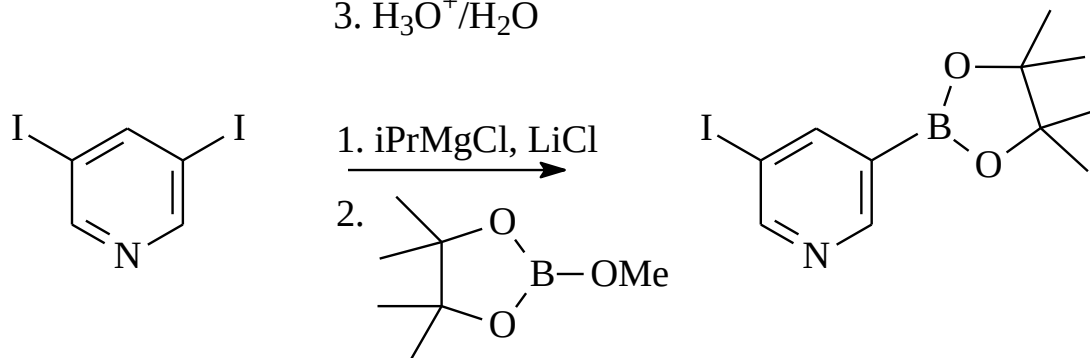
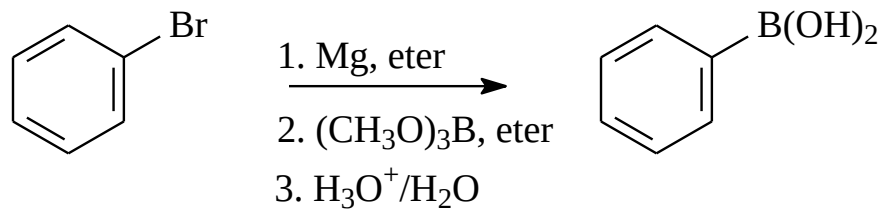
Reakcja Suzuki - mechanizm



Mechanizm reakcji Suzuki – wersja II uwzględnia wpływ zasady na szybkość procesu



Jak otrzymuje się kwasy (estry) boronowe?

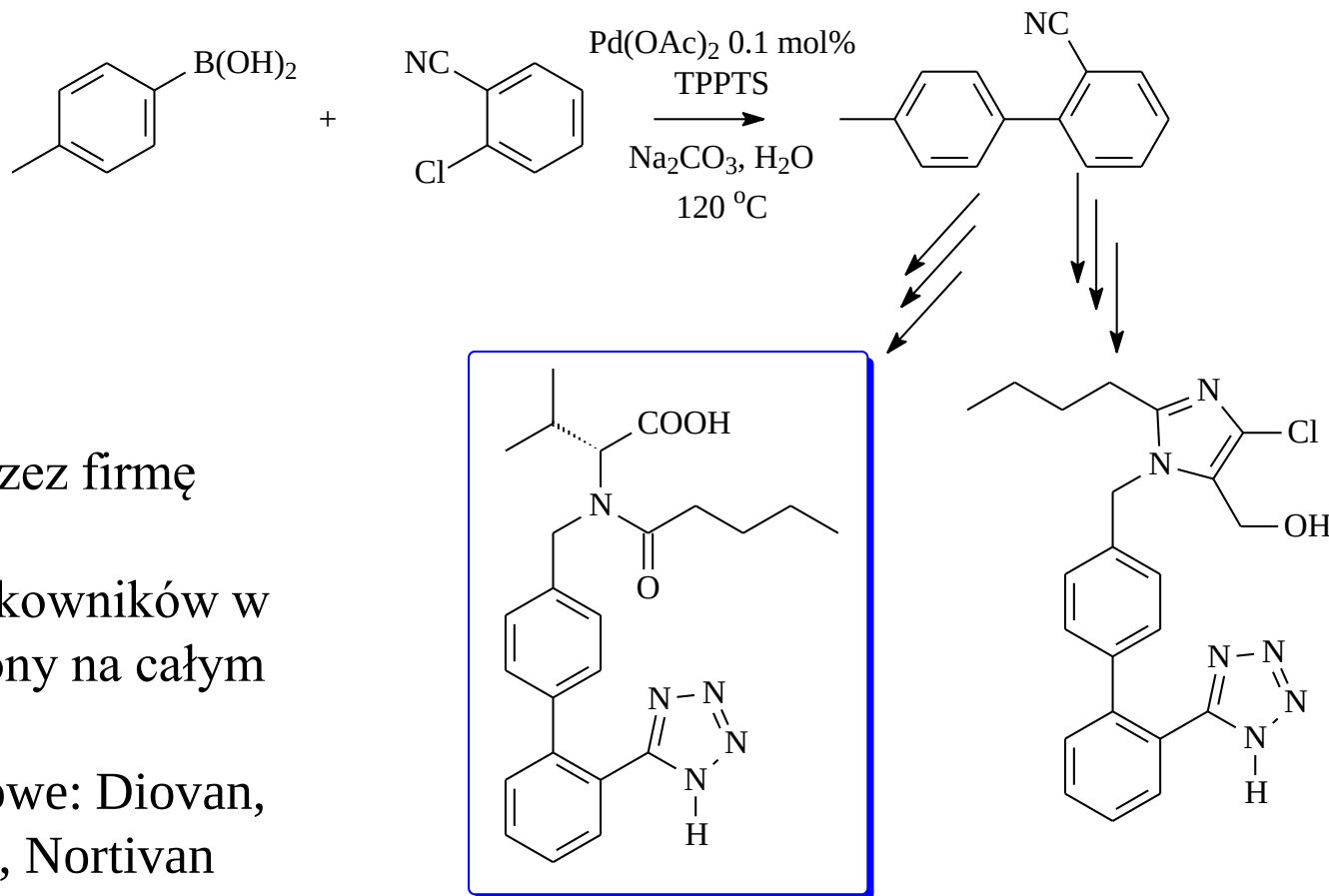


Zalety zastosowania związków boru w reakcjach sprzęgania krzyżowego

- dostępność handlowa/łatwość syntezy substratów (w warunkach przemysłowych zwykle kwasy boronowe stosuje się bez oczyszczania)
- łagodne warunki reakcji
- trwałość kwasów boronowych wobec wody, tlenu, ogrzewania: możliwość prowadzenia syntezy w roztworach wodnych lub bezwodnych
- tolerancja wobec większości grup funkcyjnych
- wysoka regio- i stereoselektywność reakcji
- niewielki wpływ zawad sterycznych na przebieg reakcji
- brak toksyczności związków boru
- łatwość oddzielania nieorganicznych związków boru od organicznych produktów reakcji

Zastosowania reakcji Suzuki

Valsartan i jego pochodne: leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu

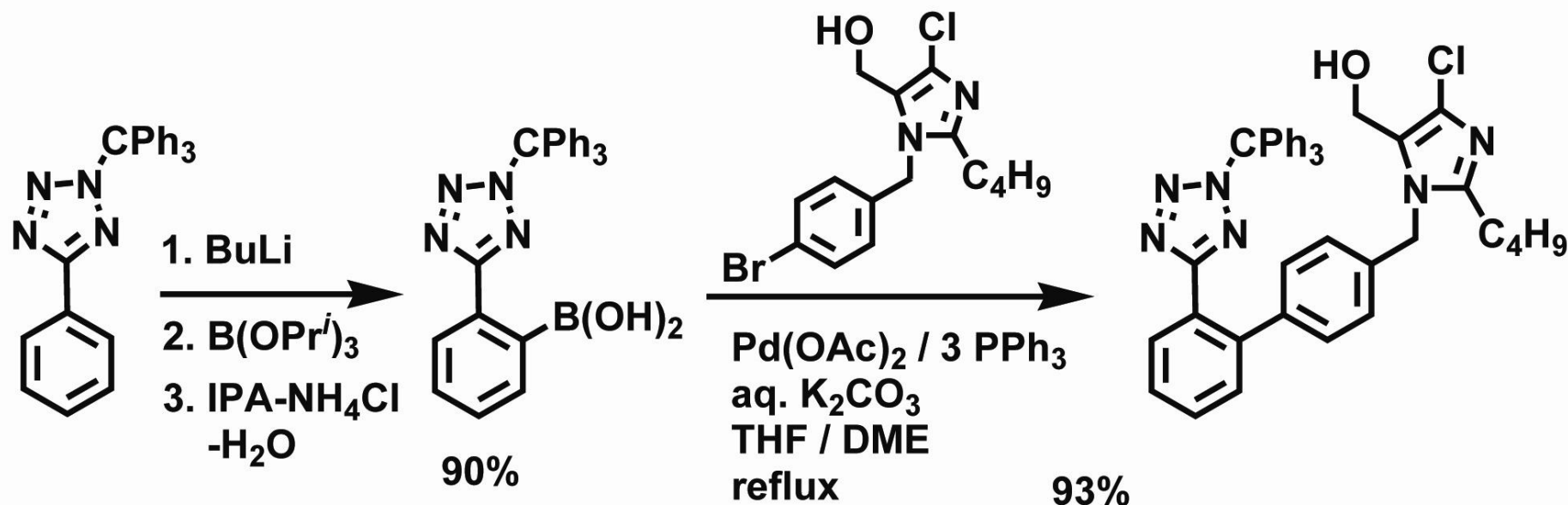


produkowany przez firmę
Novartis
3,5 miliona użytkowników w
Japonii, 22 miliony na całym
świecie
preparaty handlowe: Diovan,
Valsacor, Valzek, Nortivan

Losartan

Zastosowania reakcji Suzuki

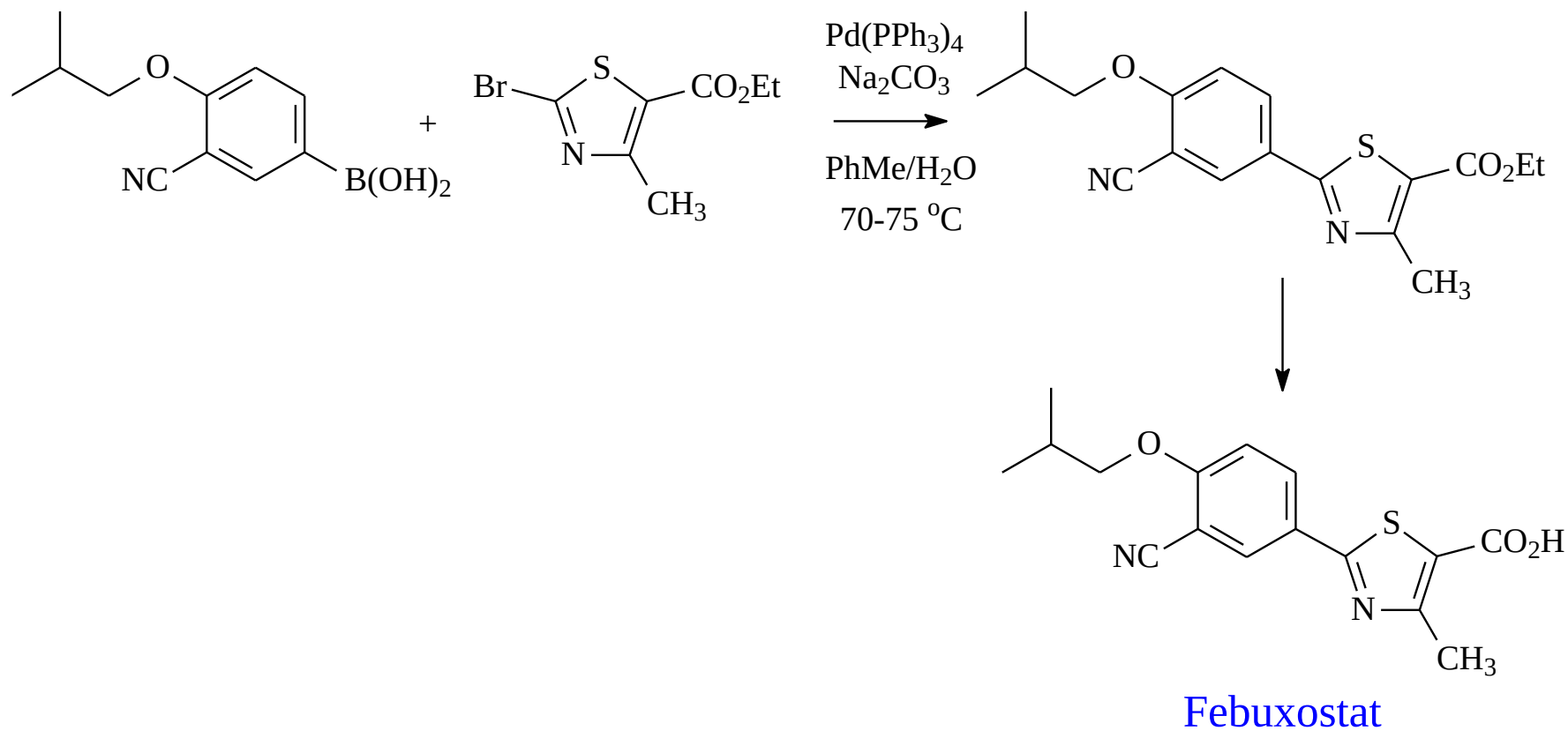
Alternatywna metoda syntezy Losartanu



Merck, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 6391.

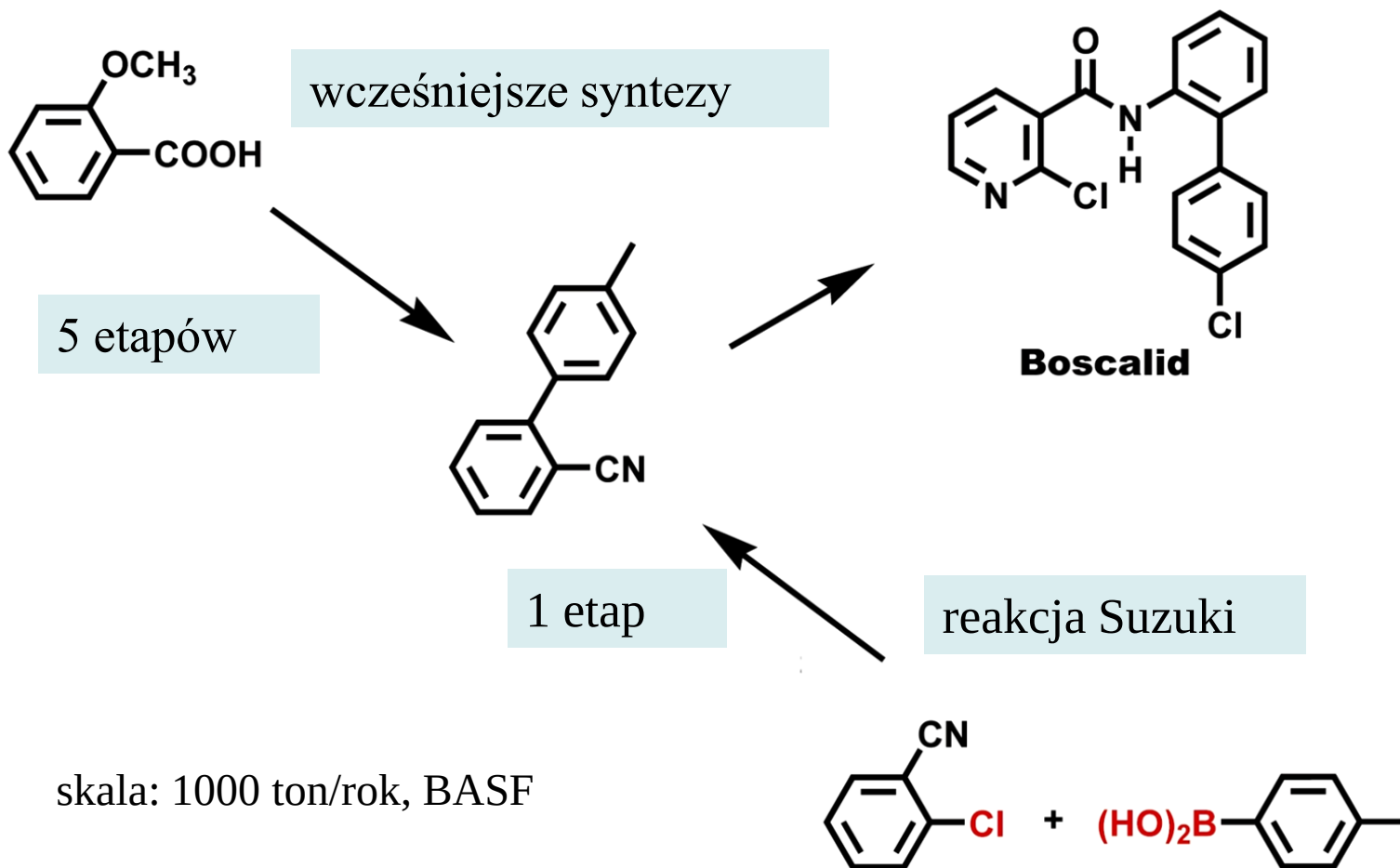
preparaty handlowe: Cozaar, Lorista, Lakea, Xartan, Losacor, Losartic, Lozap,
Losartan-ratiopharm, Rasoltan, Sarve

Zastosowania reakcji Suzuki



Zastosowania reakcji Suzuki

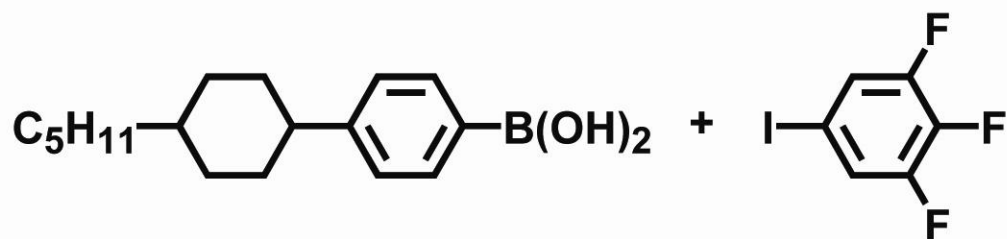
Boskalid – fungicyd stosowany do ochrony roślin, np. rzepaku



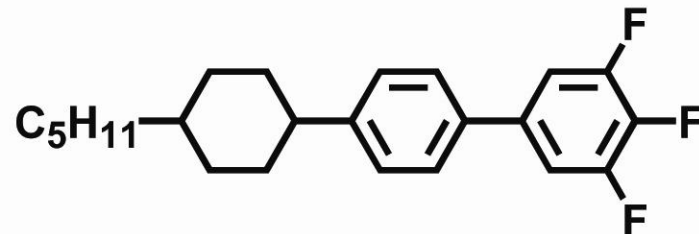
Zastosowania reakcji Suzuki

Ciekłe kryształy

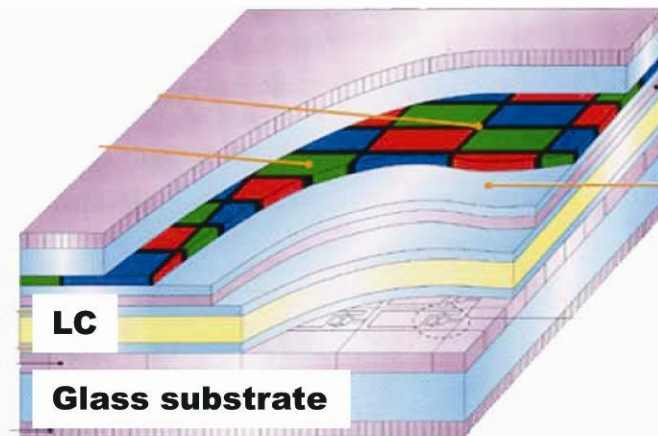
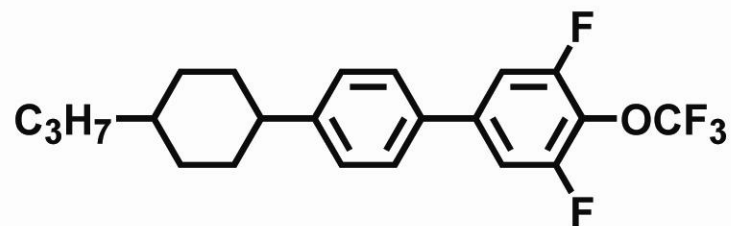
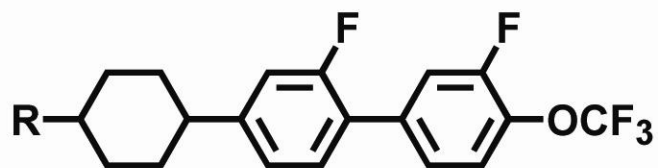
Chisso (Japan)



Pd catalyst / base

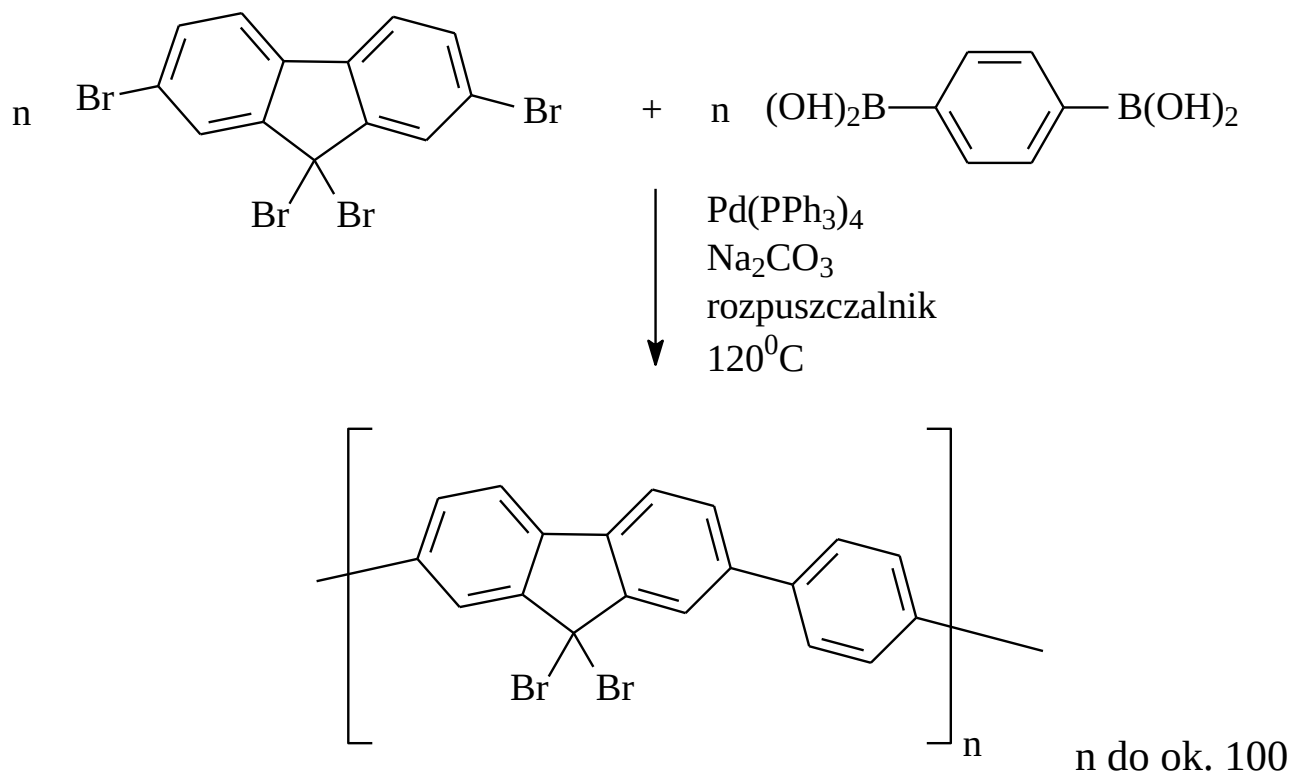


Merck (Germany)



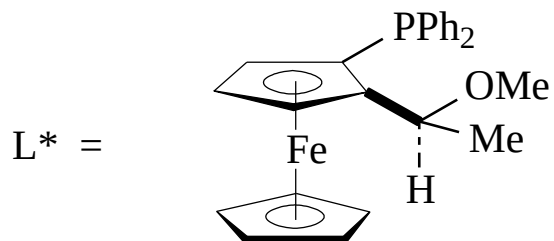
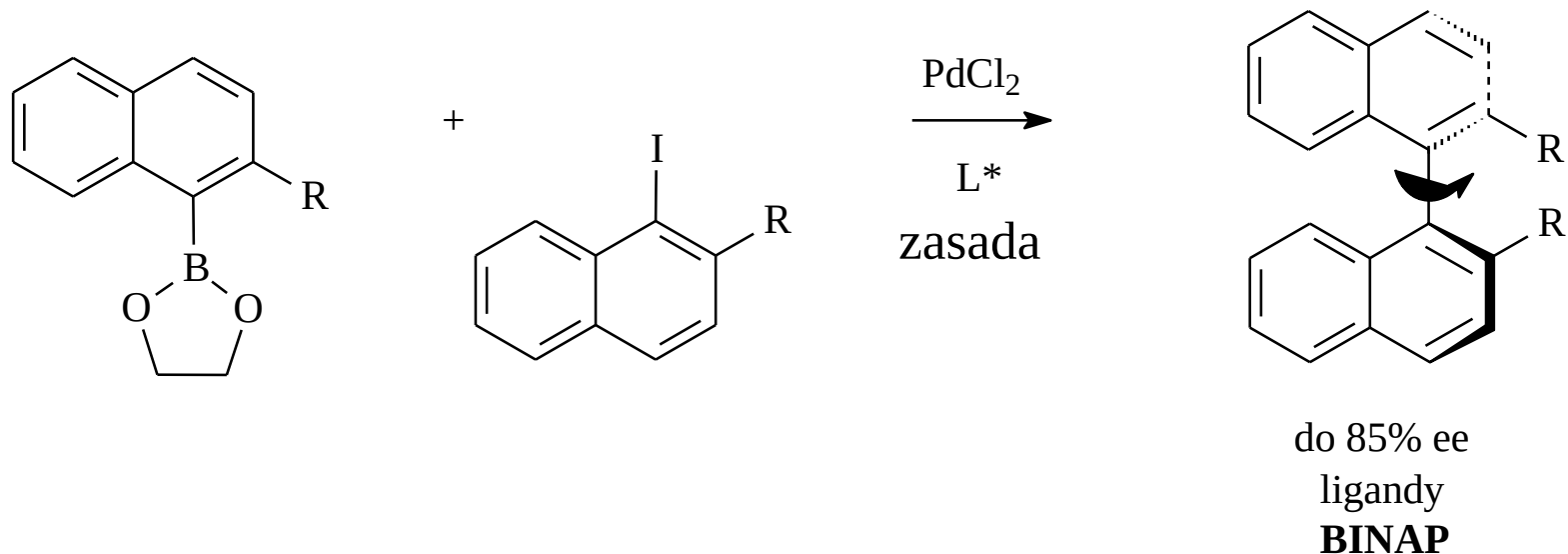
Zastosowania reakcji Suzuki

w przypadku dwufunkcyjnych substratów pozwala na syntezę polimerów i oligomerów o specjalnych zastosowaniach

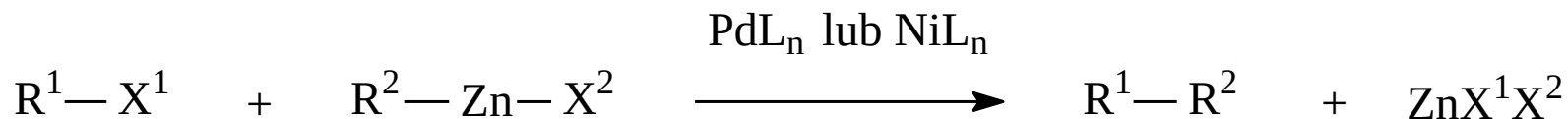


Zastosowania reakcji Suzuki

reakcja w wersji asymetrycznej (enancjoselektywnej)



Sprzęganie Negishi (1977)



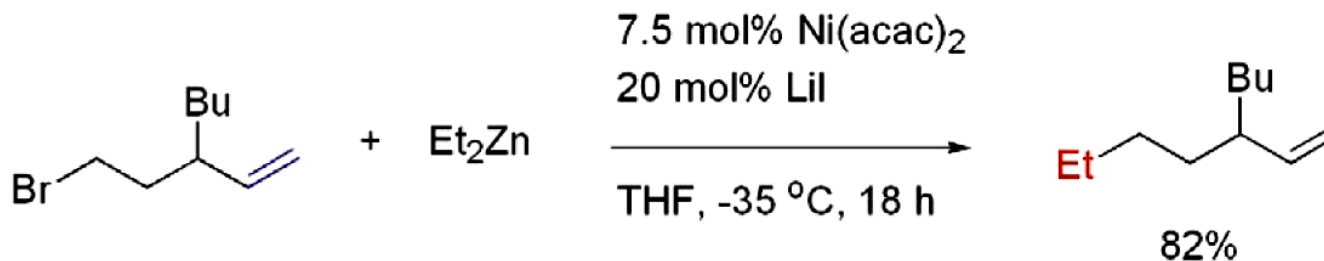
R^1 = aryl, winyl, alkinył, acyl

X^1 = Cl, Br, OTf, OAc

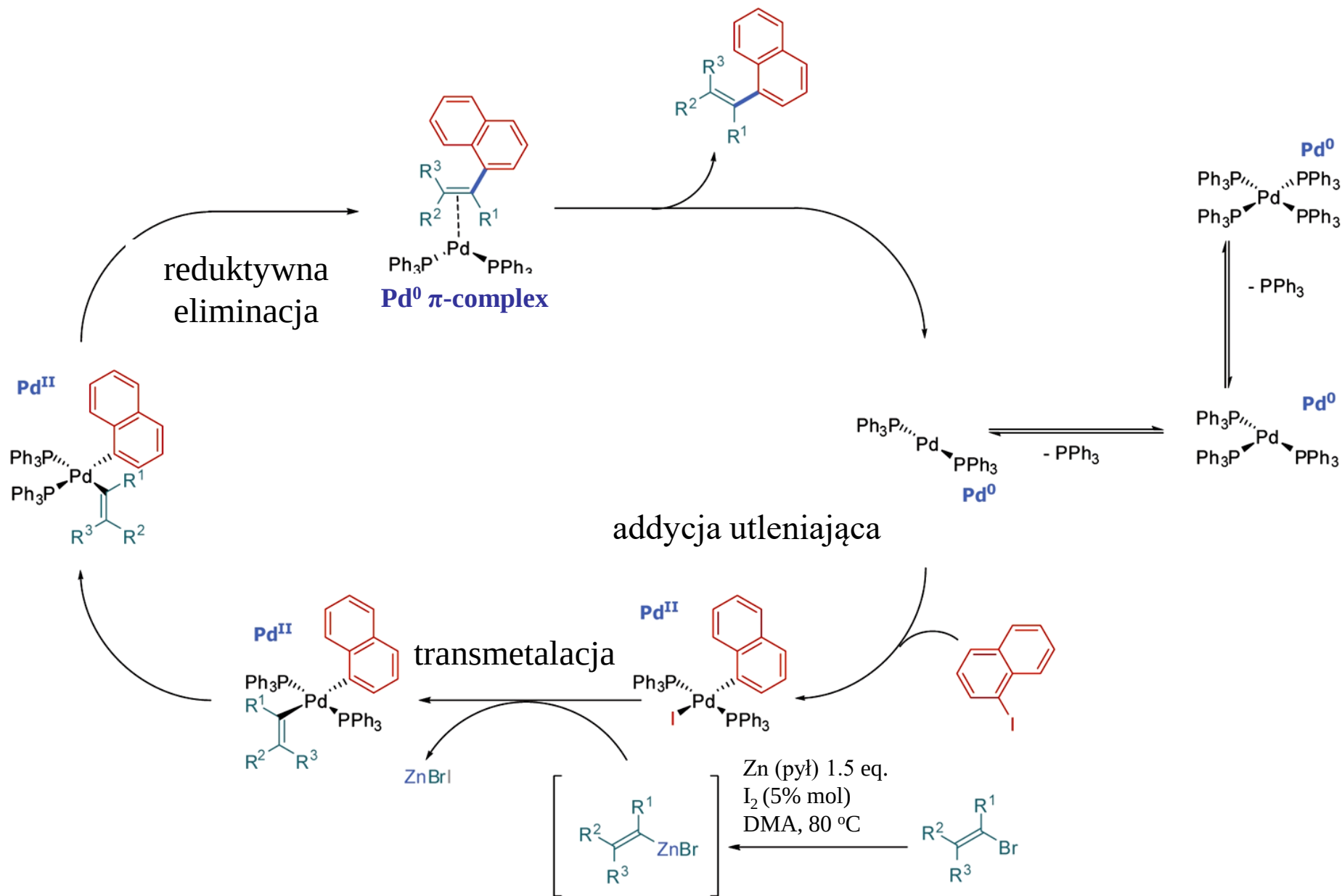
R^2 = aryl, winyl, allil, benzyl

X^2 = Cl, Br, I

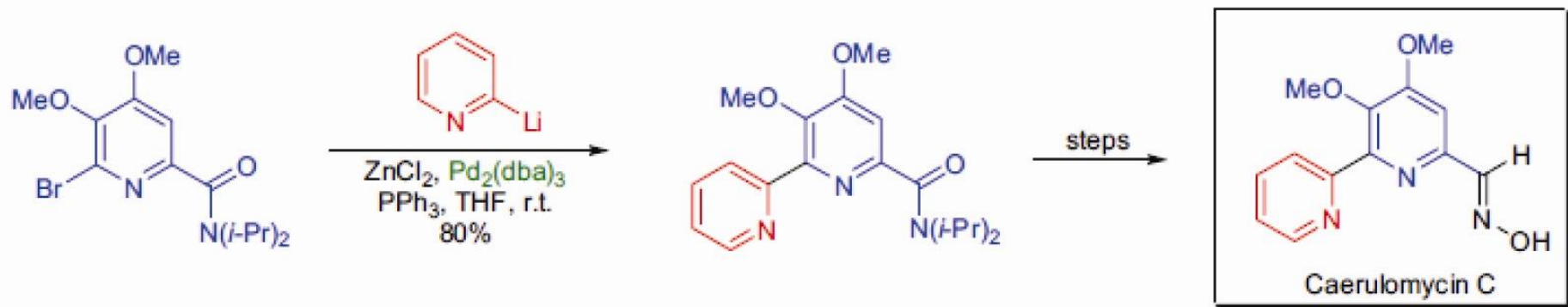
związki RZnX są otrzymywane *in situ* (bez wyodrębniania), mogą być również stosowane związki dialkilocynkowe:



Mechanizm sprzężania Negishi

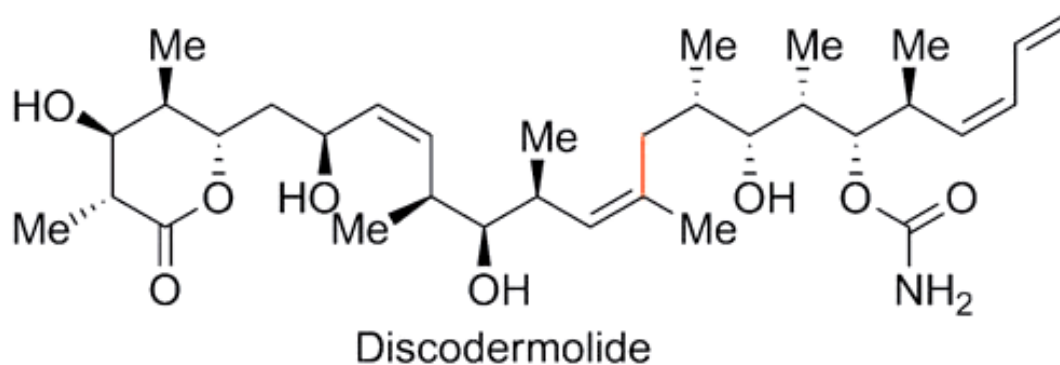
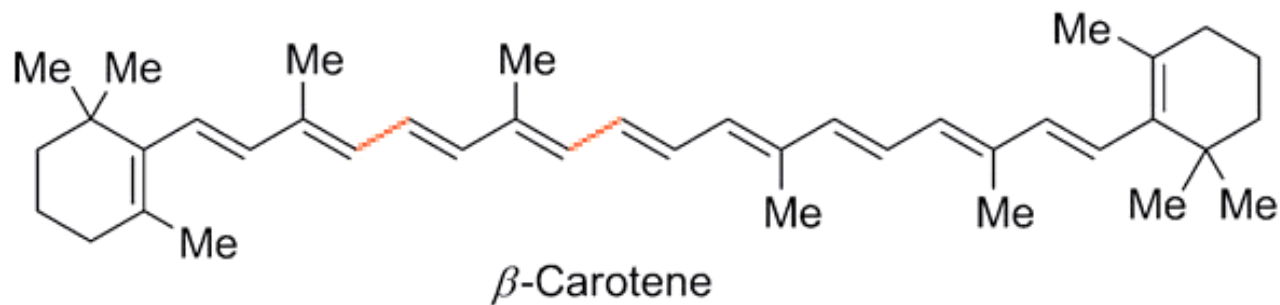


Zastosowanie sprzęgania Negishi



Antybiotyk stosowany w chorobach wywołanych przez grzyby, rzadziej przez bakterie

syntezy produktów naturalnych:



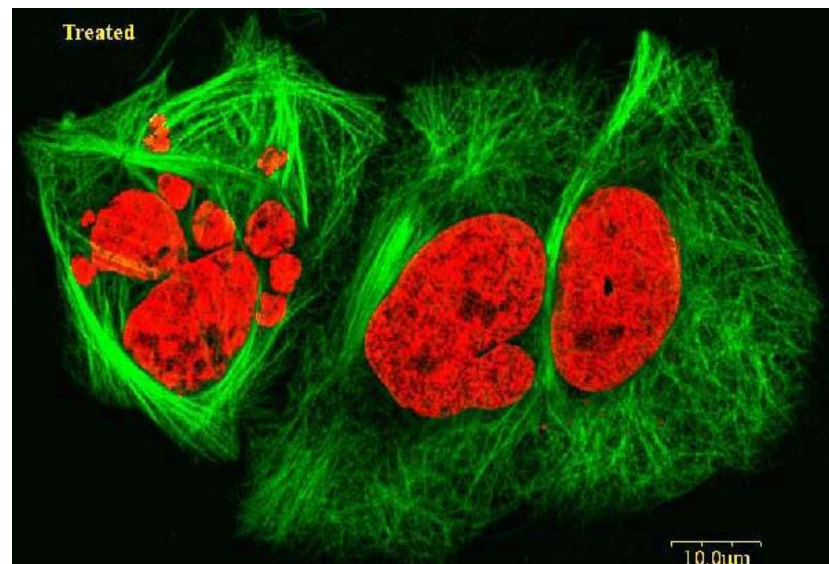
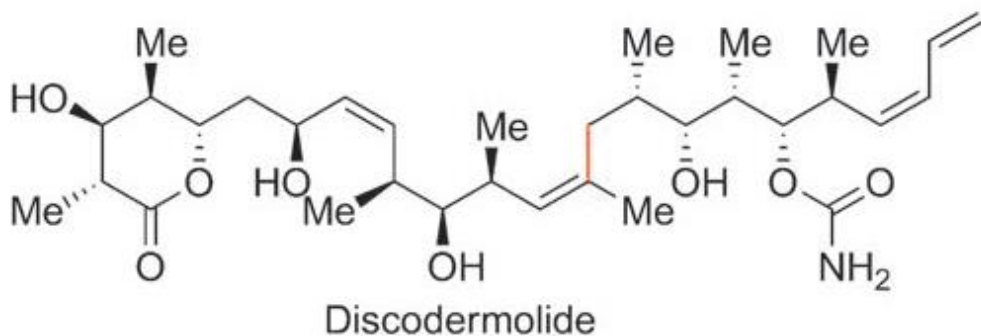
Zastosowania reakcji Negishi



*Discodermmia
dissoluta*

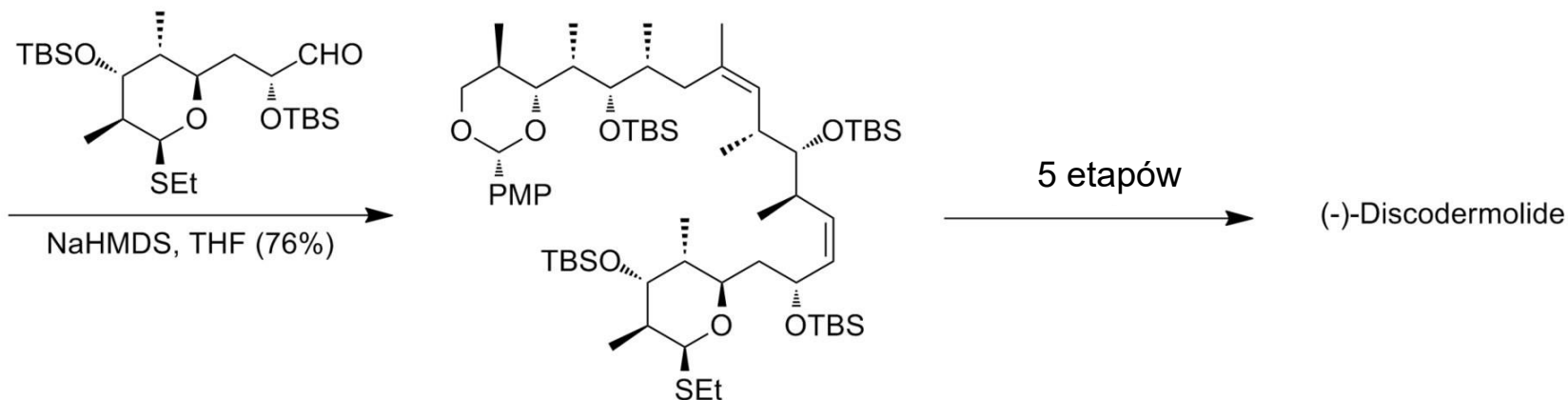
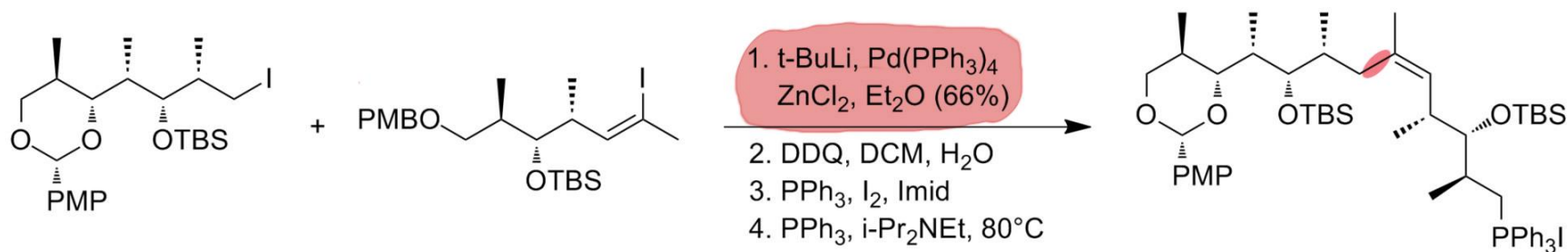
discodermolide został wyizolowany w 1990 roku z gąbki *Discodermia dissoluta*, żyjącej w morzu Karaibskim. Gąbka zawiera 0.002% discodermolide (7 mg/434 g gąbki). Związek jest czuły na światło, co powoduje, że gąbka musi być wylawiana z głębokości minimum 33 metrów.

Związek jest niezwykle silnym inhibitorem wzrostu komórek rakowych. Trwają badania kliniczne.

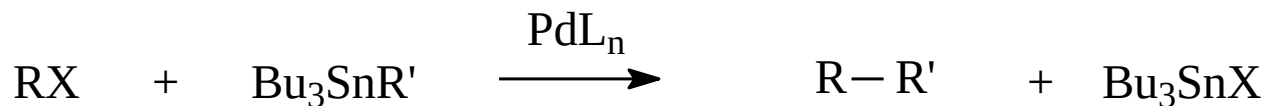


Komórki raka płuc po terapii discodermolide. Preparat nieodwracalnie niszczy jądra komórkowe komórek rakowych zapobiegając ich dalszemu podziałowi

Synteza discodermolide



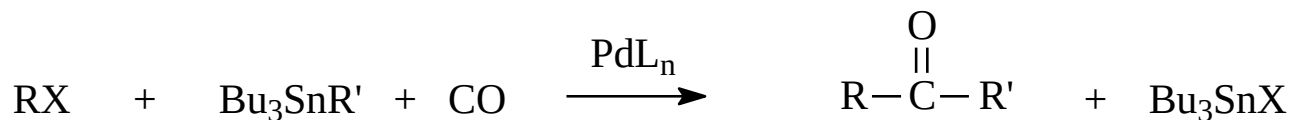
Reakcja Stille



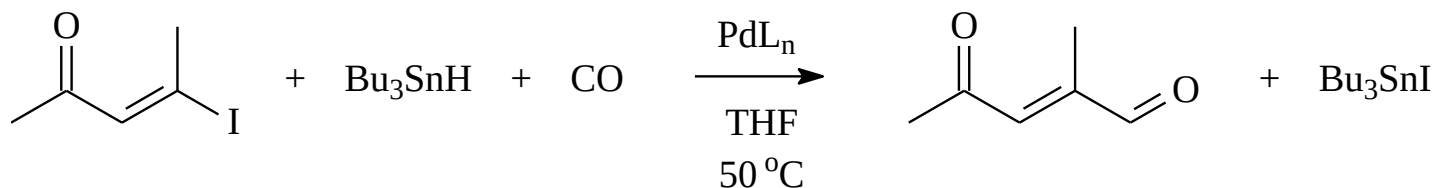
R = aryl, winyl, benzyl (bez β wodoru)

R' = winyl, aryl, alil, benzyl, alkil, acyl, alkinył; X = halogen, OTf, OAc

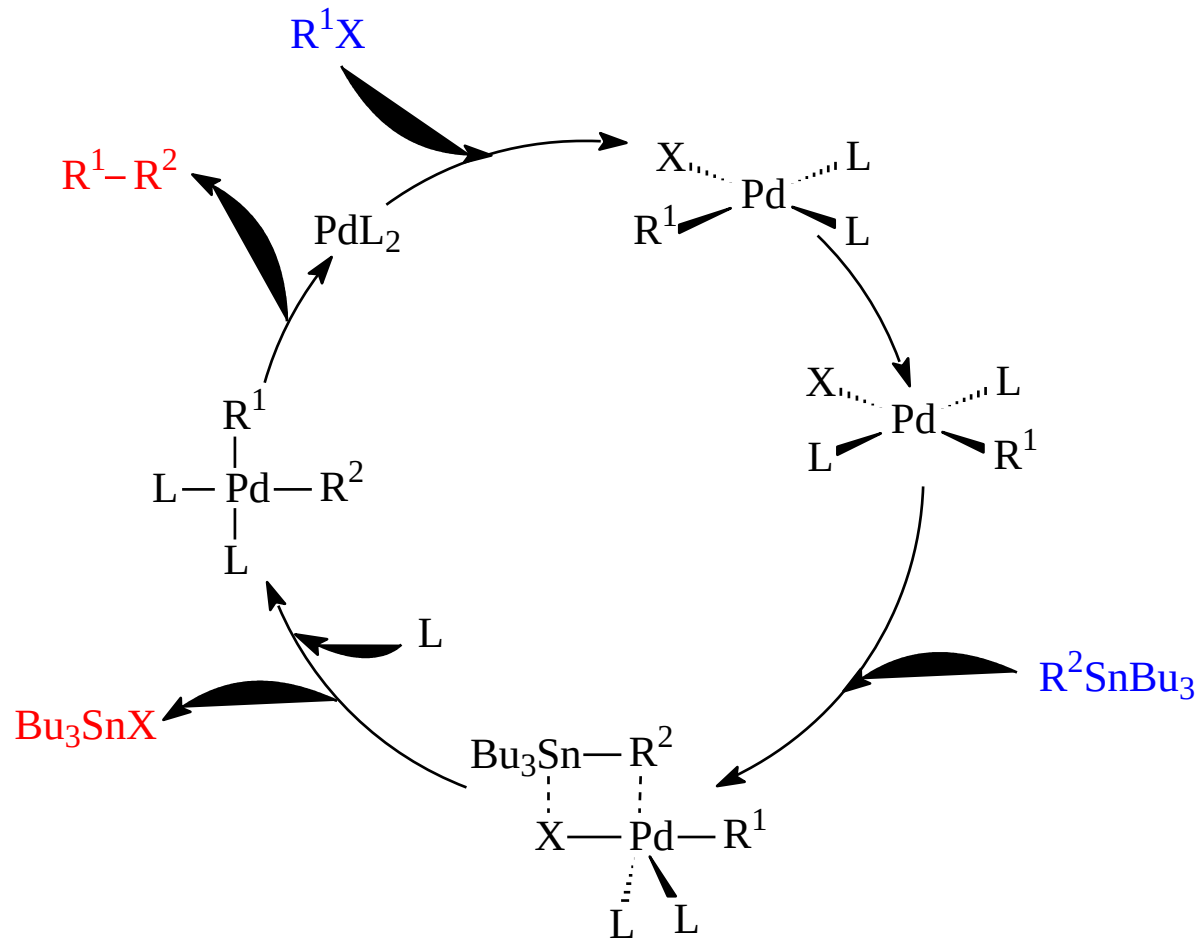
w obecności CO powstają ketony



z wodorków Sn powstają aldehydy



Mechanizm reakcji Stille



w większości przypadków etapem limitującym szybkość procesu jest transmetalacja

Spektakularne zastosowania reakcji Stille

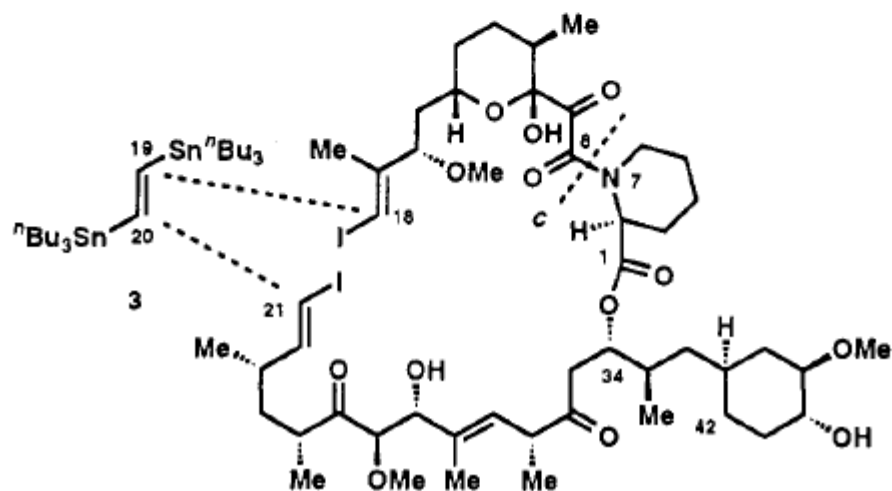
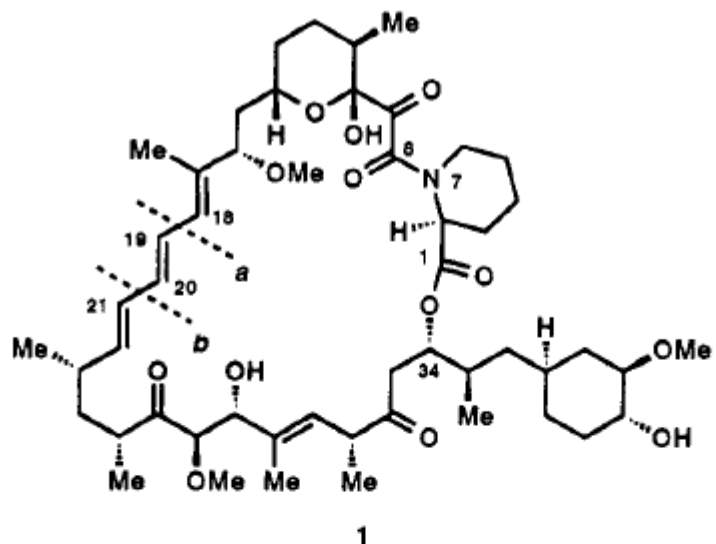
Synteza rapamycyny (1993)

związek naturalny wyizolowany z próbki gleby z Wyspy Wielkanocnej o interesujących właściwościach biologicznych („eliksir nieśmiertelności”)

warunki reakcji Stille:

$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (20% mol),
diisopropyletyloamina, DMF/THF,
25 °C, 24 h

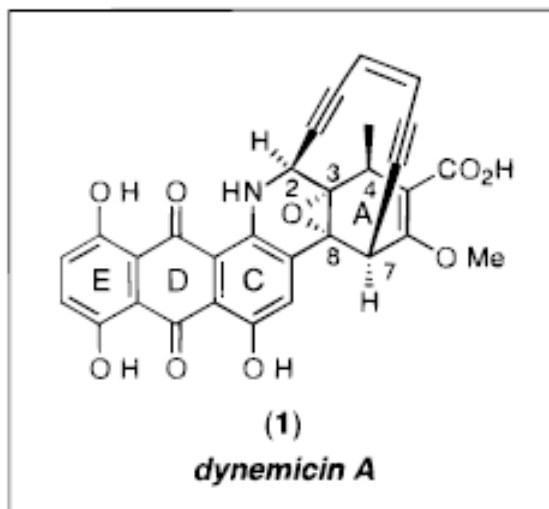
wydajność 28% (+ 30% substratu +
30% monoalkilowanego produktu)



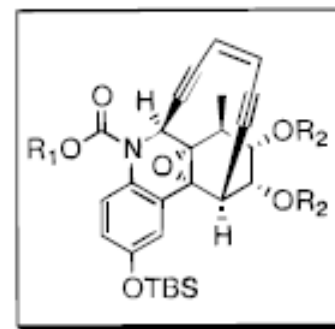
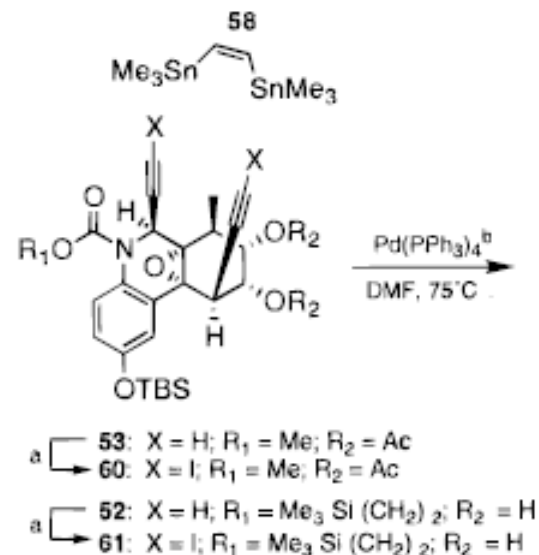
Spektakularne zastosowania reakcji Stille

Synteza dynemycyny A (33 etapy, 1996)

związek naturalny o właściwościach przeciwnowotworowych



warunki reakcji Stille:
5% mol. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 75 °C
wydajność 81%

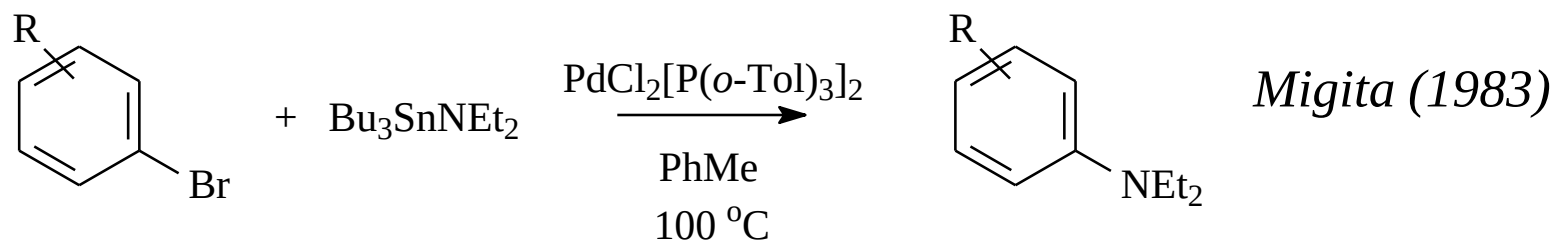


Zastosowania reakcji Stille

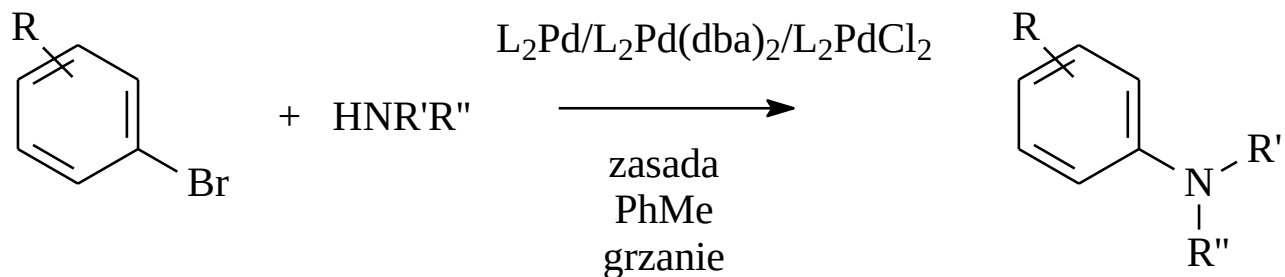
- szczególnie przydatna w syntezie totalnej związków naturalnych o złożonej budowie (np. rapamycyna) ze względu na odporność związków cyny wobec wody i powietrza i dużą tolerancję wobec grup funkcyjnych
- wady: toksyczność związków cyny i ich niska polarność (słabo rozpuszczalne w wodzie), zwykle mieszaniny poreakcyjne trzeba oczyszczać chromatograficznie żeby usunąć cynę
- z tego powodu nie jest stosowana na dużą skalę
- ponieważ reaktywność związków cyny jest podobna do reaktywności kwasów boronowych, wobec postępów w zastosowaniach reakcji Suzuki, znaczenie tej reakcji zmniejsza się w ostatnich latach

Reakcje tworzenia wiązań węgiel-heteroatom

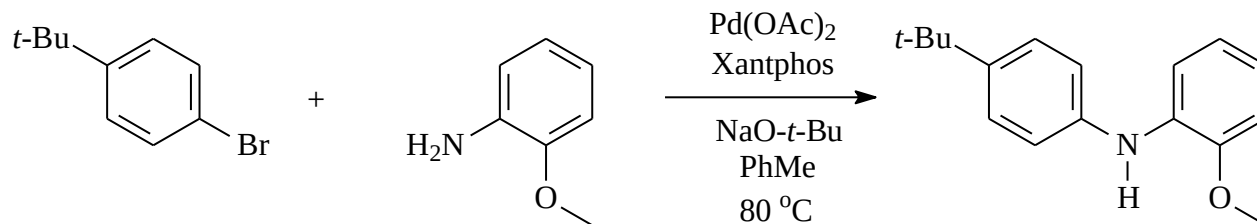
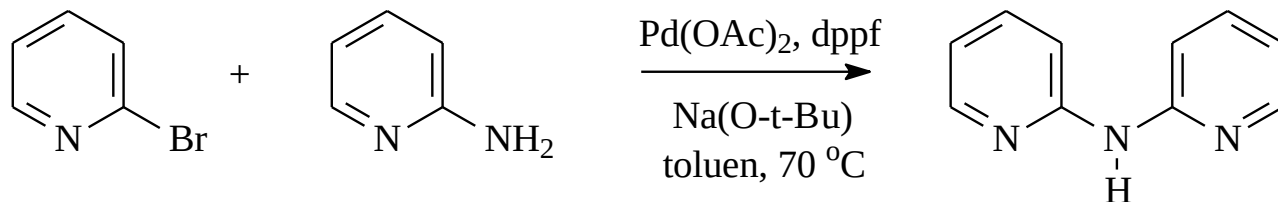
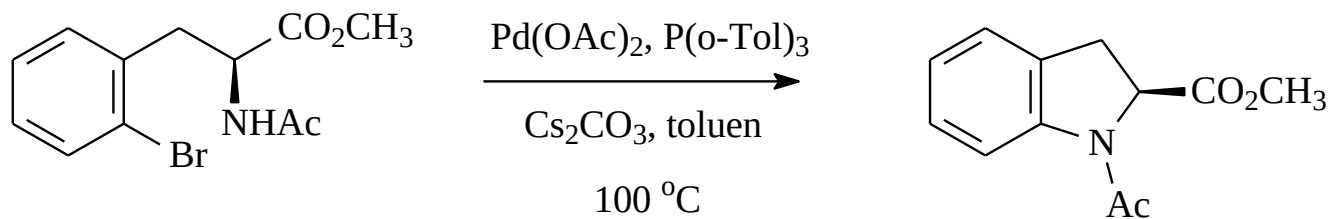
tworzenie wiązań C-N z zastosowaniem związków Pd jest jedną z najważniejszych metod syntezy amin aromatycznych



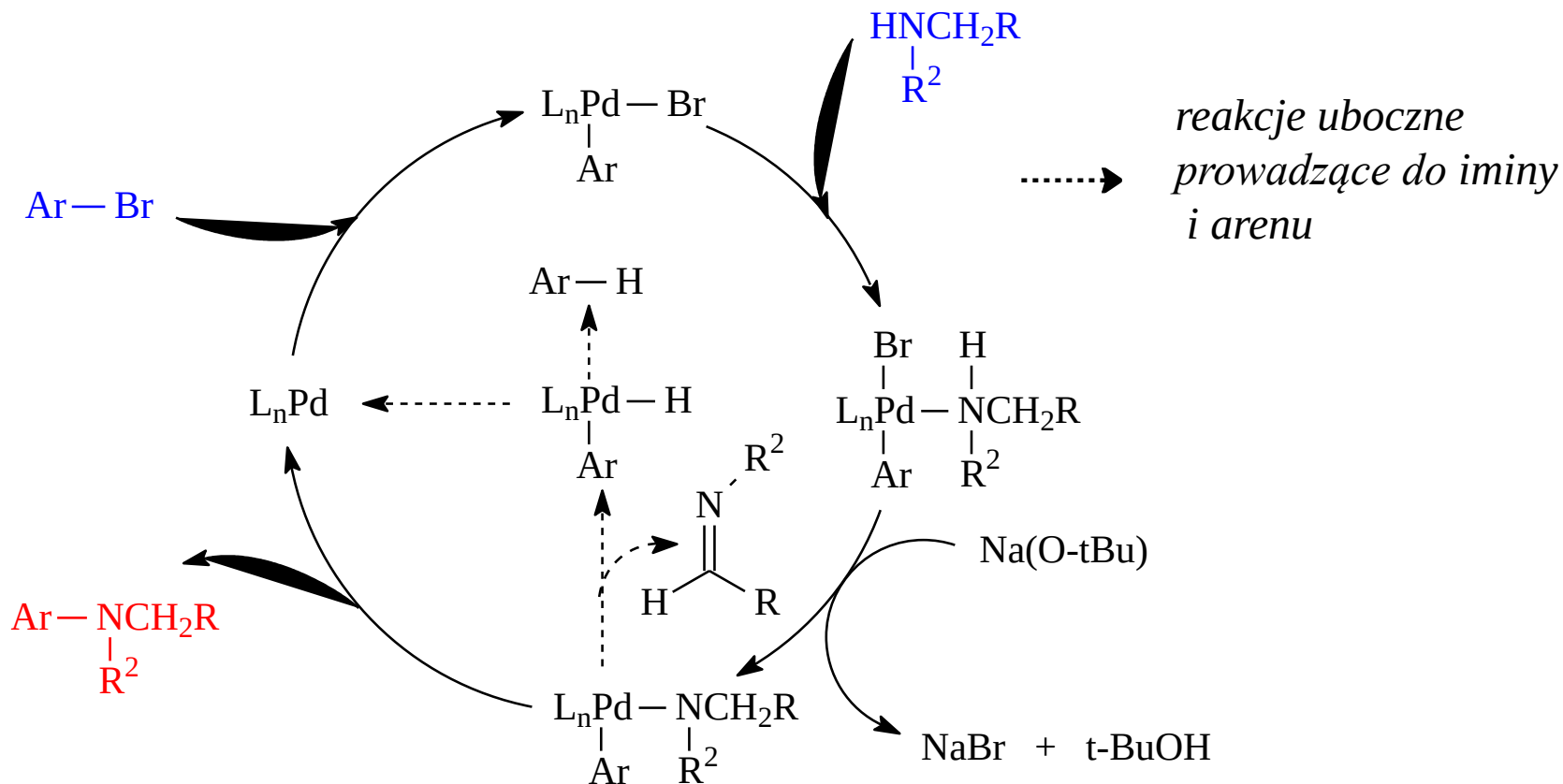
w 1995 Buchwald i Hartwig niezależnie odkryli syntezę amin aromatycznych z halogenków arylu wobec stechiometrycznej ilości zasady i katalitycznych ilości Pd ($\text{L} = \text{P}(o\text{-Tol})_3$)



Aminowanie Buchwalda-Hartwiga



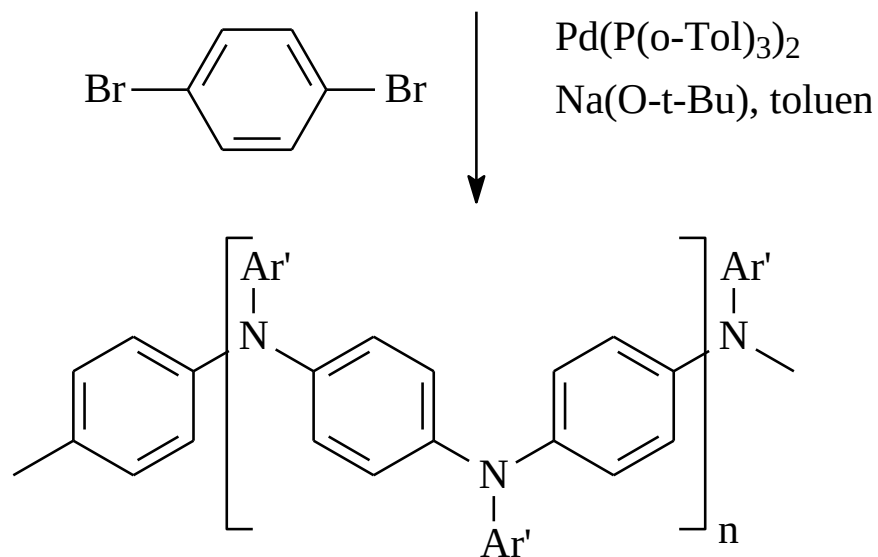
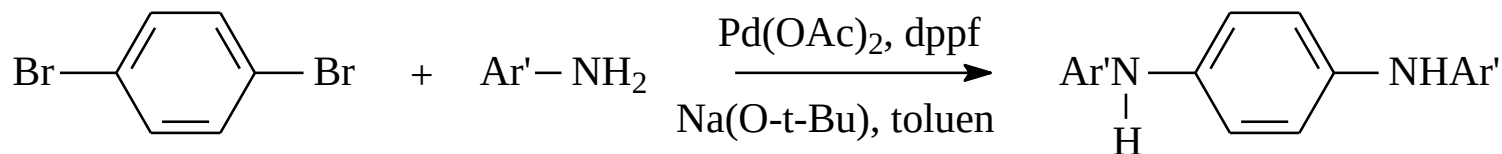
Mechanizm aminowania arenów



kluczowym etapem cyklu katalitycznego jest reduktywna eliminacja aminy

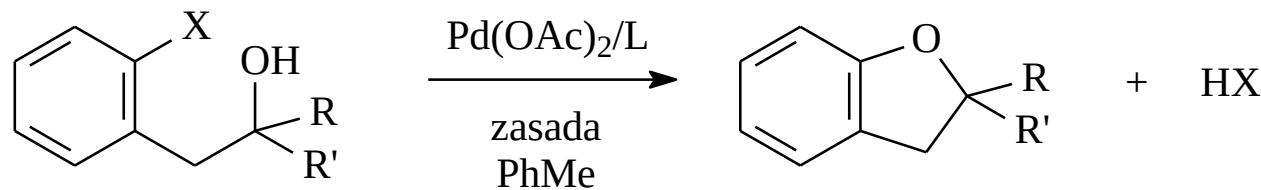


Zastosowanie aminowania arenów w syntezie poli(anilin)

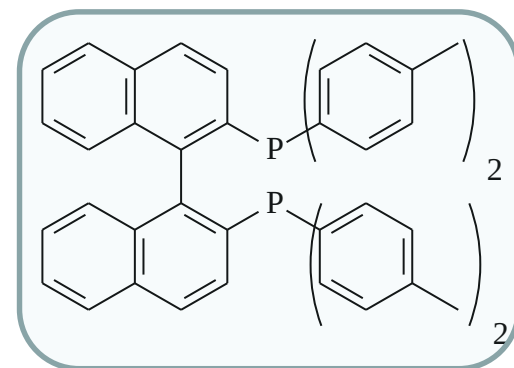


n do ok. 20

Reakcje tworzenia wiązań węgiel-tlen

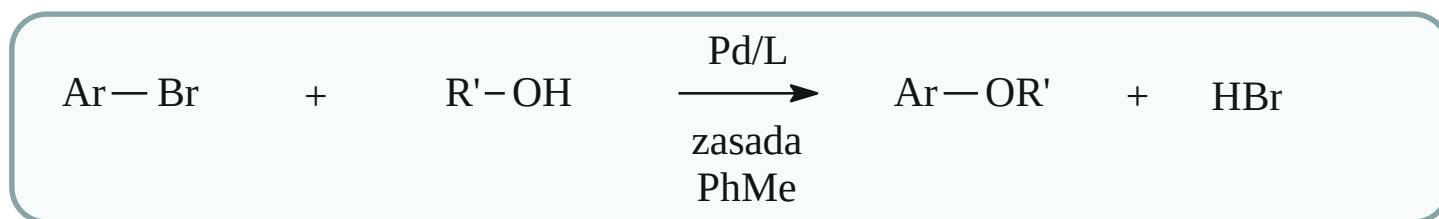


L = Tol-BINAP, dppf; X = Br, Cl; R = H, Me; zasada = K_2CO_3 , NaOt-Bu

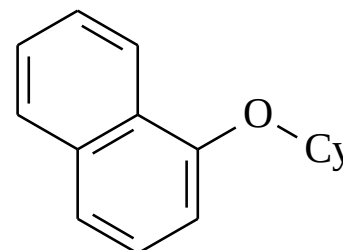
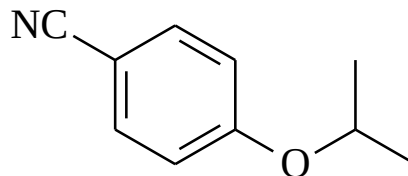
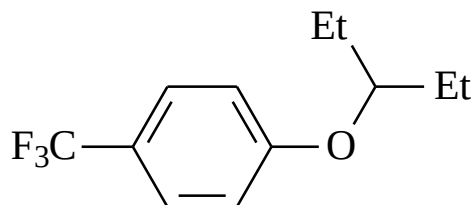


Tol-BINAP

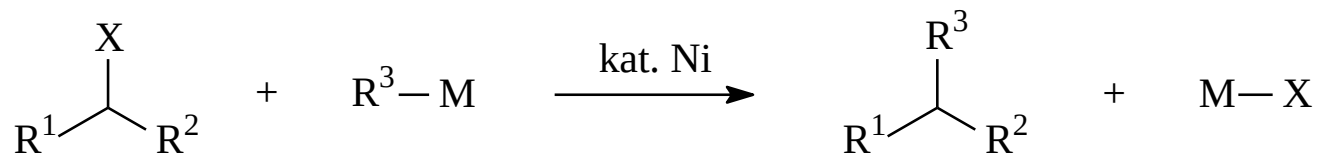
ogólne równanie



przykłady produktów

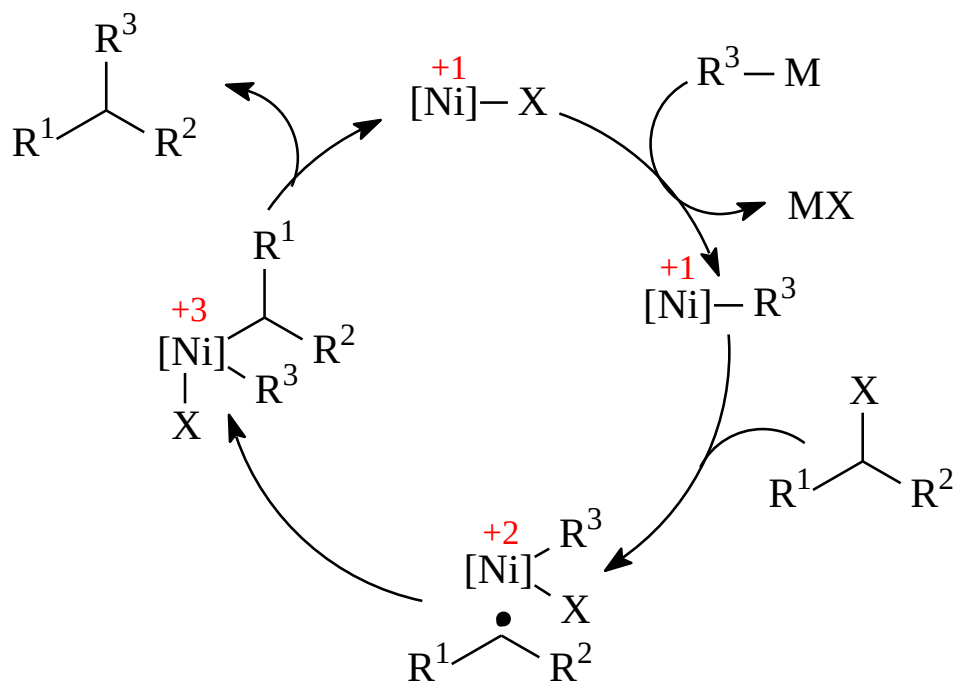


Katalityczne procesy jednoelektronowe

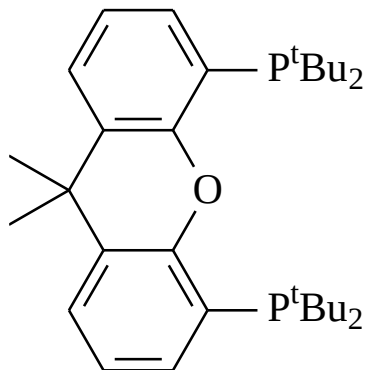
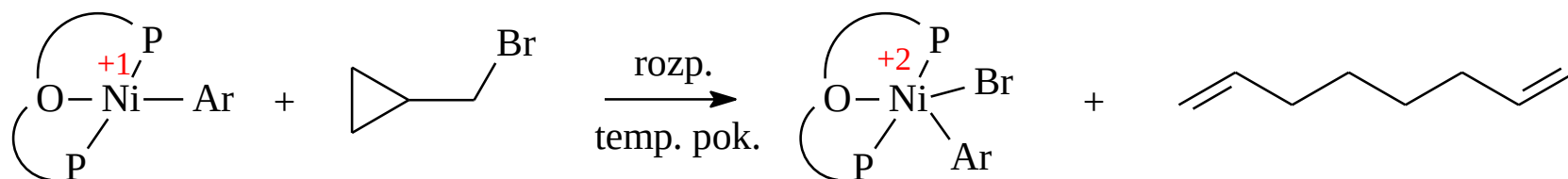


R = aryl, alkenyl, alkil

M = BR₂, Zn, MgX, Si, Zr



Aktywacja halogenku alkilu kompleksami Ni(I)



Alternatywny mechanizm reakcji Kumady

