

### La chimica organometallica nella sintesi organica stereoselettiva

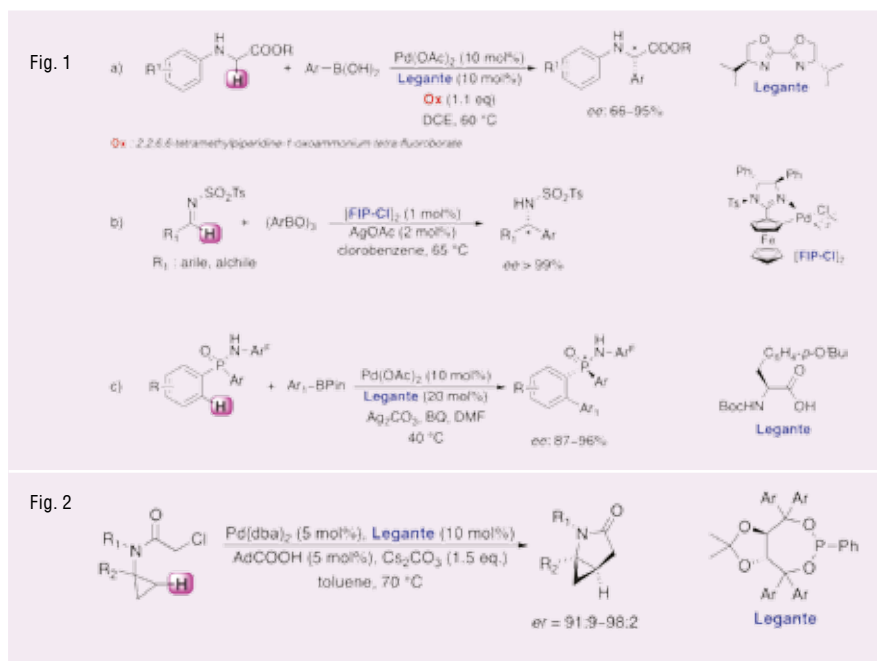
A fine giugno di quest'anno si è svolta a Sitges, una splendida cittadina sul mare nel sud della Spagna, la diciottesima edizione di uno degli appuntamenti più attesi dalla comunità scientifica nell'ambito della chimica organometallica, ovvero lo *IUPAC International Symposium OMCOS18 (Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis)*. Illustra rappresentante italiano dell'evento Marta Cattellani dell'Università di Parma, che ha tenuto una conferenza sulla sua elegantissima chimica di attivazione dei legami C-H mediante sistemi catalitici a base di Pd/norbornene e che,

carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo. A questo riguardo Sarah Reisman, anch'essa *invited speaker* del congresso, ha pubblicato recentemente una *review* con oltre 400 riferimenti bibliografici, in cui sono riportati i risultati più importanti ottenuti fino alla fine del 2014 in reazioni di *cross coupling* enantioselettive tra specie elettrofile organiche e specie organometalliche in presenza di catalizzatori chirali a base di metalli di transizione [S.E. Reisman, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 9587]. Una sfida ancora tutta aperta riguarda invece lo sviluppo in versione asimmetrica delle reazioni di funzionalizzazione diretta di semplici legami C-H catalizzate da metalli di transizio-

Yang, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 832]. Da sottolineare che i risultati di questo studio pongono interessanti prospettive nell'utilizzo di *cross coupling* ossidativi diretti enantioselettivi quale approccio innovativo e vantaggioso per la funzionalizzazione di peptidi e proteine.

Eccellenti eccessi enantiomerici (>99%) sono stati raggiunti nella sintesi di diverse ammine benziliche mediante arilazione diretta di immine alifatiche ed aromatiche con arilborossine utilizzando un palladociclo chirale contenente un legante ferrocenilico (Fig. 1b). La presenza dello ione acetato nell'ambiente di reazione, agendo da legante anionico per la specie cataliticamente attiva di Pd(II), permette inoltre di raggiungere valori elevati di efficienza [R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 10289].

Il gruppo di Han [F.-S. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 632] riporta una sintesi molto interessante e particolare di derivati fosfinici caratterizzati dall'atomo di fosforo stereogenico sfruttando una reazione di *orto*-arilazione diretta di derivati di aril fosforoamidici con esteri boronici in presenza di un sistema catalitico a base di Pd(OAc)<sub>2</sub> e un amminocido Boc-protetto quale legante chirale (Fig. 1c). Facile immaginare come questo studio possa trovare prospettive future, ad esempio nella sintesi di derivati fosfinici chirali da utilizzare in catalisi. Agli inizi del 2015 è stato inoltre riportato il primo esempio di arilazione diretta enantioselettiva di legami C(sp<sup>3</sup>)-H ad opera di ioduri arilici mediante un ciclo catalitico Pd(II)/Pd(IV) [J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2042]. Ancora una volta, un sistema catalitico molto semplice, costituito da Pd(OAc)<sub>2</sub> e la (*L*)-valina *N*-Boc protetta, è in grado di promuovere l'arilazione diretta regio ed enantioselettiva (ee>99,5%) dell'anello ciclopropilico di ciclopropilmetilammine protette, generando in un unico passaggio due centri stereogenici. Segnalo infine la funzionalizzazione enantioselettiva di legami C-H di ciclopropani, utilizzando un sistema catalitico a base di Pd(0) e un *Taddol-type ligand* (Fig. 2), riportata recentemente dal gruppo di Cramer [N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 11826].



proprio lo scorso anno, è stata premiata con il prestigioso riconoscimento G.I.C.O. *Senior* in occasione dell'XI Congresso del Gruppo Interdivisionale di Chimica Organometallica (Co.G.I.C.O. 2014).

L'ampio scenario internazionale delle *lectures* dell'OMCOS18, le sue due sessioni poster con oltre 600 contributi e i più di mille partecipanti provenienti dall'industria e dal mondo accademico hanno confermato come ancora oggi la sintesi organica trovi un alleato insostituibile nello sviluppo di sistemi catalitici organometallici, dove lo specifico metallo di transizione con l'opportuno legante gioca un ruolo chiave in reazioni di *cross coupling* per la formazione regio e stereoselettiva di legami

ne, che rappresentano una valida alternativa ai tradizionali *cross coupling*, soprattutto nell'ottica dell'*atom economy*. Tra gli esempi più significativi riportati nel 2015 ho selezionato cinque lavori riguardanti l'arilazione diretta enantioselettiva di legami C(sp<sup>2</sup>)-H e C(sp<sup>3</sup>)-H ad opera di (pseudo)alogenuri arilici o acidi arilboronici in presenza di catalizzatori chirali a base di Pd(II).

L'impiego di un sistema catalitico a base di Pd(OAc)<sub>2</sub> e un legante chirale ossazolico (Fig. 1a) ha permesso, ad esempio, di ottenere derivati di  $\alpha$ -amminoacidi chirali con elevata enantioselettività (ee 66-95%) tramite ossidazione e arilazione diretta di esteri *N*-aryl glicinici con acidi arilboronici [S.-D.

SILVIA CAUTERUCCIO

DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
UNIVERSITÀ DI MILANO

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT