

Marta Catellani, Elena Motti, Nicola Della Ca'  
Dipartimento di Chimica e CIRCC  
Università di Parma  
marta.catellani@unipr.it

## NUOVE SINTESI VIA PALLADACICLI

Vengono presentati vari protocolli di sintesi catalitica per la produzione di biarili, eterobiarili od eterocicli condensati selettivamente sostituiti. Il catalizzatore è costituito dall'associazione di sali di Pd(II) con il norbornene.

**N**egli ultimi decenni il paziente lavoro di base condotto in tutto il mondo sulle reazioni di attivazione di legami C-H e di formazione selettiva di legami C-C catalizzate da metalli di transizione si è tradotto in uno strumento di grande utilità sintetica anche a livello industriale, in particolar modo in campo farmaceutico ed agrochimico e nella produzione di fine chemicals in generale [1]. Un esempio rappresentativo è la reazione di Suzuki nella quale è sfociato l'insieme delle conoscenze acquisite in molti anni sulla chimica del palladio e del boro [2].

Grazie all'enorme numero di alogenuri ed acidi boronici facilmente reperibili sul mercato, la reazione di Suzuki viene oggi largamente usata per sintesi su piccola scala di molecole potenzialmente attive da un punto di vista biologico, e inoltre, da tempo, risulta applicata a livello industriale per la preparazione di biarili commerciali o loro precursori, come ad esempio il fungicida Boscalid® (BASF), od il farmaco contro l'ipertensione Valsartan® (Novartis), con enorme vantaggio economico ed ambientale per il minor numero di passaggi impiegati e, soprattutto, per l'elevata resa e selettività della reazione [3] (Schema 1).

In questo ambito, si colloca il lavoro che abbiamo svolto all'Università di Parma nel gruppo di ricerca di chimica organica industriale.

Da diversi anni ci occupiamo di studiare e sviluppare nuove metodologie di sintesi, basate sull'impiego di pool molecolari i cui componenti vengono fatti reagire in sequenze ordinate sotto l'azione catalitica di un metallo di transizione.

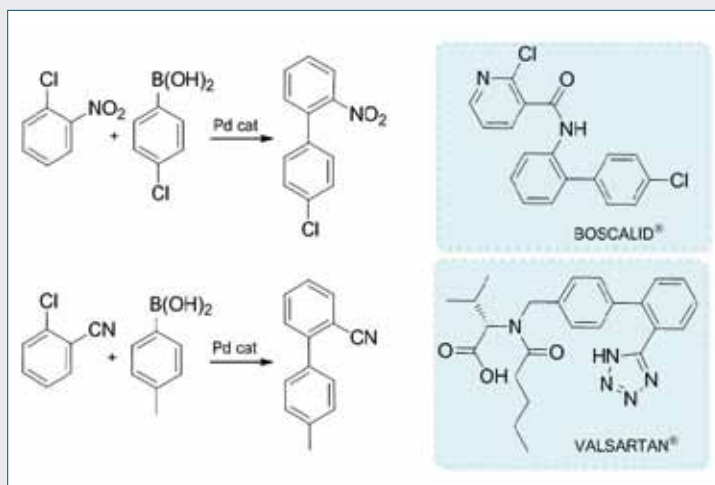
Più recentemente l'isolamento, la caratterizzazione e lo studio della reattività di intermedi organometallici ci hanno portato alla scoperta di un nuovo sistema catalitico costituito da due componenti: palladio, come catalizzatore inorganico, e norbornene, od altre olefine tensionate, come catalizzatore organico. Impiegando tale sistema catalitico il gruppo ha sviluppato metodologie altamente efficienti e innovative per la formazione di nuovi legami C-C, C-O, C-N [4]. Per rendere facilmente

comprensibili i criteri che stanno a fondamento di queste nuove metodologie, ci rifaremo allo scopo del lavoro affrontato inizialmente e in particolare al coupling arile-alchile.

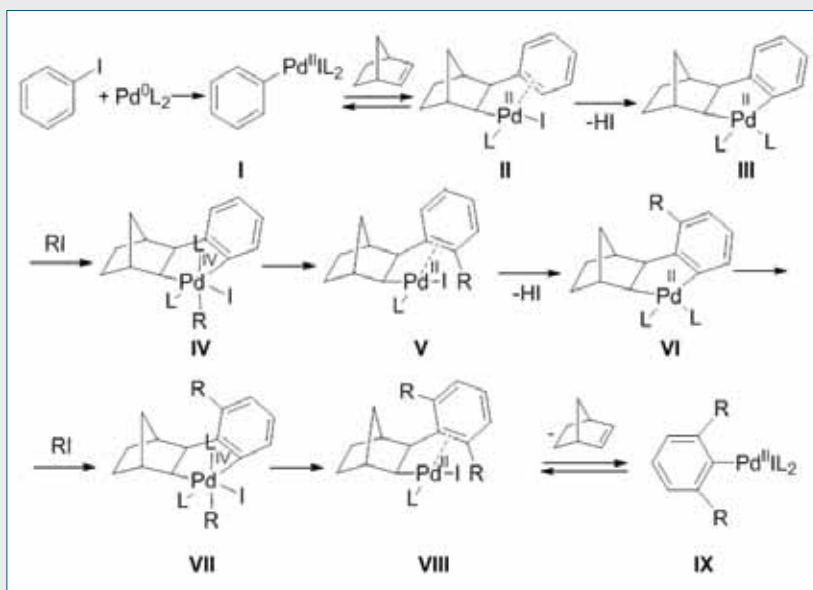
All'inizio di questo lavoro di ricerca, i nostri sforzi si erano concentrati sulla realizzazione di processi di sintesi catalizzati dal palladio basati sulla reazione di più molecole in sequenze ordinate.

Per evitare che stadi di eliminazione riduttiva, particolarmente di beta-eliminazione di idrogeno, potessero interrompere la catena di reazioni prima della formazione di nuovi legami C-C venne impiegato il norbornene, olefina tensionata e rigida che non dà facilmente eliminazione riduttiva dopo addizione di un alchil- od arilpalladio. Il norbornene si rivelò effettivamente in grado di permettere l'addizione di altre molecole (olefine, CO ecc.) prima dello stadio di terminazione [5].

Inoltre, venne osservato che facendo reagire l'arilpalladio alogenuro I (Schema 2) con norbornene, in presenza di una base come neutraliz-



Schema 1 - Esempi di intermedi preparati industrialmente mediante la reazione di Suzuki e a lato i corrispondenti principi attivi commerciali



Schema 2 - Alchilazione aromatica catalizzata dal sistema palladio-norbornene

zante ed in assenza di molecole, quali olefine o CO, in grado di dare immediata terminazione per reazione di Heck o per alcossicarbonilazione, si formava il palladaciclo III attraverso l'intermedio di arilnorbornilpalladio ioduro II. Il palladaciclo venne isolato e caratterizzato e fu possibile accertare attraverso prove cinetiche che l'attivazione del legame C-H era dovuta ad una sostituzione elettrofila aromatica.

## Alchilazioni

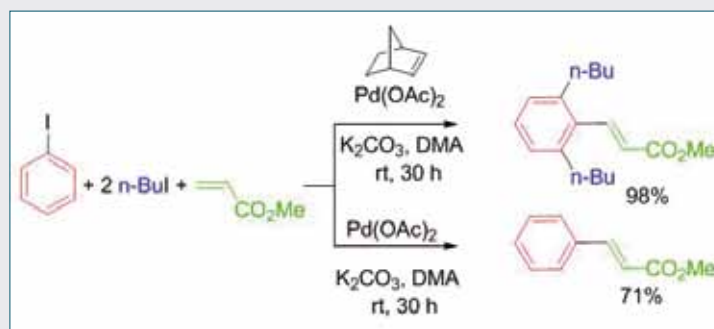
Le proprietà del metallaciclo si dimostrarono subito molto interessanti. Infatti potremmo constatare che facilmente dava l'addizione ossidativa reagendo con vari alogenoderivati alifatici e benzilici con formazione di complessi di palladio(IV) stabili in presenza di opportuni leganti come la fenantrolina (Schema 2, III  $\rightarrow$  IV) [6]. Complessi di palladio(IV) erano già stati postulati come intermedi in alcune reazioni di formazione del legame carbonio-carbonio e isolati da reazioni stechiometriche [7], ma il complesso da noi ottenuto per addizione ossidativa dell'alogenuro benzilico alla specie III, è stato il primo complesso metallaciclico di palladio(IV) isolato e caratterizzato. Anche gli alogenoderivati aromatici reagiscono con il palladaciclo III ma la loro reattività è più complessa e la considereremo più avanti. Ora spieghiamo come questo palladaciclo possieda un'impalcatura smontabile che consente di ottenere una doppia alchilazione del nucleo aromatico di un alogenuro arilico [8].

Dopo che il palladaciclo III ha reagito con un alogenuro alchilico, il risultante metallaciclo di palladio(IV) (IV) porta, mediante eliminazione riduttiva, ad un nuovo complesso di palladio(II) (V) in cui l'alchile risulta legato alla posizione orto del nucleo aromatico, mentre il palladio alogenuro si ritrova di nuovo legato al norbornene.

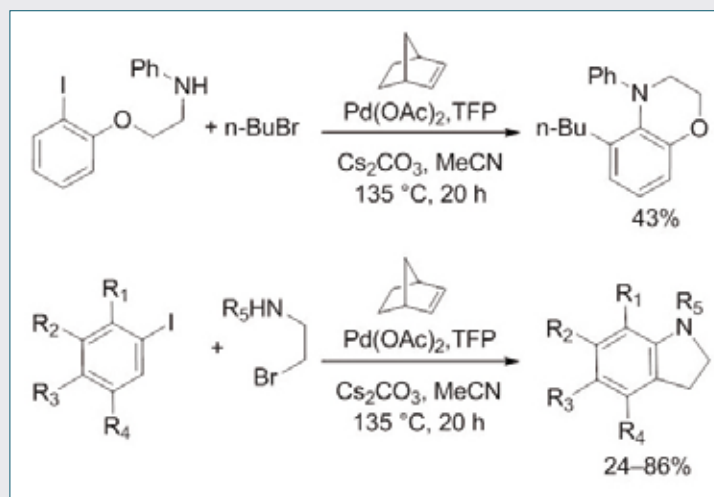
Da notare che questo complesso V è del tutto analogo al complesso II e può riformare un metallaciclo utilizzando la seconda posizione orto del nucleo aromatico (V  $\rightarrow$  VI). Il complesso VI risultante può ora dare addizione ossidativa e formazione di un nuovo legame C-C mediante gli stadi da VI  $\rightarrow$  VII e da VII  $\rightarrow$  VIII, del tutto analoghi a quelli da III  $\rightarrow$  IV e

da IV  $\rightarrow$  V precedentemente descritti. A questo punto avviene un evento di notevole importanza per l'evoluzione della sintesi catalitica: lo stesso norbornene che aveva dato inserimento per formare il palladaciclo viene espulso (VIII  $\rightarrow$  IX) a causa dell'effetto sterico prodotto dai due gruppi alchilici dopo aver espletato la funzione di rendere possibile la costruzione del palladaciclo iniziale. Il norbornene rientra nel mezzo di reazione agendo quindi in modo catalitico. L'eliminazione del norbornene lascia un altro complesso di palladio(II) (IX) capace di reagire ora con una varietà di molecole che liberano il palladio nello stato di ossidazione zero. Dal momento che la formazione del palladaciclo iniziale III richiede il palladio(0), questo si traduce di fatto nella chiusura del ciclo catalitico. Operando a temperatura ambiente, sempre in modalità one-pot, usando vari agenti terminatori abbiamo ottenuto numerose classi di composti con alta resa e selettività, ma qui ci dobbiamo limitare ad un solo esempio che rappresenta anche un'interessante applicazione rivolta alla costruzione di esteri cinnamici sostituiti [9]. Si tratta della reazione

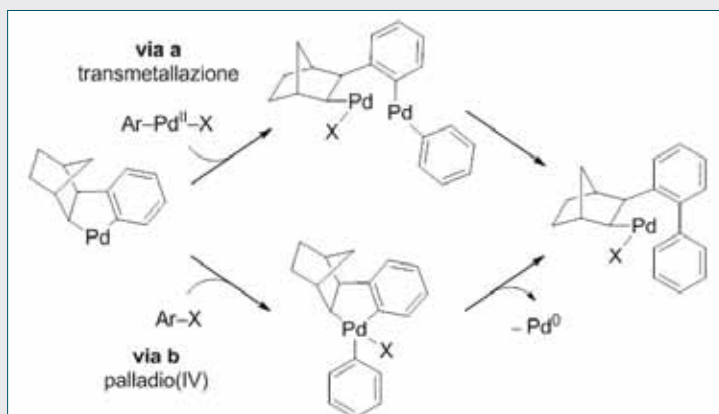
condotta in presenza di un estere acrilico come terminatore, che è noto reagire con gli alogenoderivati aromatici secondo il metodo di Heck. Vale la pena di confrontare a questo punto la reazione di Heck e quella condotta nelle stesse condizioni ma in presenza di norbornene (Schema 3): i risultati sono vistosamente diversi grazie alla formazione del palladaciclo.



Schema 3 - Confronto tra le reazioni di Heck e Catellani



Schema 4 - Derivati morfolinici ed indolinici mediante alchilazione catalizzata da palladio-norbornene



Schema 5 - Possibili percorsi della reazione del palladaciclo con alogenuri aromatici

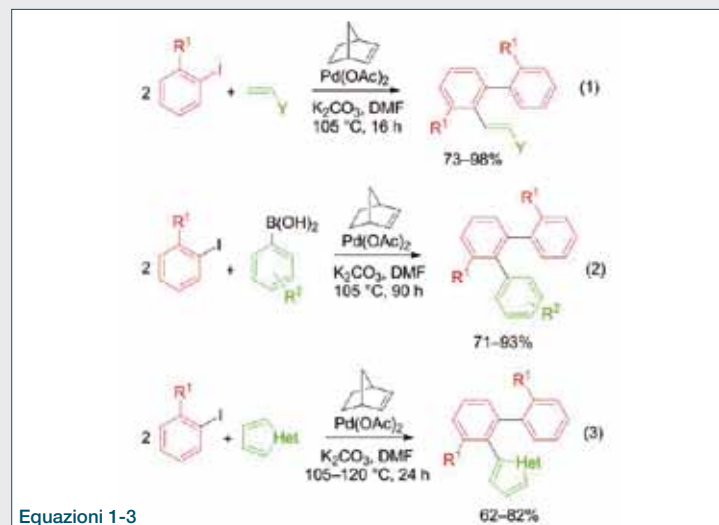
Le applicazioni di questa prima metodologia di alchilazione sono state moltissime e non solo ad opera del nostro gruppo di ricerca. Va citato in particolare il ricchissimo lavoro del gruppo di Mark Lautens dell'Università di Toronto, che ha studiato numerose varianti, anche modificando la catena alchilica con gruppi funzionali capaci di reagire ulteriormente. Nello Schema 4 sono riportati due esempi tratti dal suo lavoro riguardanti la sintesi di composti biologicamente attivi [10].

## Arilazioni

Passiamo ora a considerare l'arilazione via palladacicli, che si presenta più complessa sia sotto l'aspetto sintetico che sotto quello meccanicistico. Non era stato infatti possibile isolare complessi di palladio(IV) con un arile al posto dell'alchile. Solo recentemente ricorrendo alla chelazione è stato riportato un esempio [11]. La ragione della difficoltà è probabilmente dovuta alla facile eliminazione riduttiva che subisce il complesso di palladio(IV) dopo reazione con l'arile. Ma c'è un altro fatto che abbiamo potuto recentemente mettere in evidenza attraverso studi teorici: la reazione degli alogenuri aromatici con il palladaciclo dello Schema 5 può seguire due percorsi diversi, la transmetallazione tra due complessi del palladio(II) (via a) e l'addizione ossidativa a palladio(IV) (via b) [12]. Inoltre le reazioni degli alogenuri aromatici con il palladaciclo non sono selettive perché il gruppo aromatico può migrare sia sul norbornile che sull'arile (Schema 6). Quando migra dalla parte del norbornile, quest'ultimo rimane incorporato e dà luogo ad un derivato idrogenato del metanotrifenilene (A). Quando invece l'unità aromatica migra sull'arile, si può ancora ottenere un metanotrifenilene (B) che differisce dal primo per la posizione dei sostituenti [13].

Siamo però riusciti a trovare il modo di rendere selettiva la reazione ottenendo la formazione di un nuovo legame arile-arile. Infatti, usando alogenuri aromatici orto-sostituiti il meccanismo prevalente è quello che passa attraverso l'addizione ossidativa a palladio(IV) con successiva migrazione selettiva dell'arile sull'atomo di carbonio aromatico del palladaciclo, con formazione di una specie biarilica (Schema 7) [14]. A questo punto la presenza di due sostituenti in orto al legame arile-norbornile provoca l'espulsione del norbornene, come nel caso dell'alchi-

lazione illustrata, nello Schema 2. La scoperta del cosiddetto "effetto orto" ci ha consentito di realizzare varie sintesi catalitiche di biarili, in cui il complesso di biarilpalladio(II) formato nell'ultimo stadio dello Schema 7 viene fatto reagire con vari altri partners, sempre in reazioni "one-pot" di cui le equazioni 1, 2 e 3 rappresentano esempi:

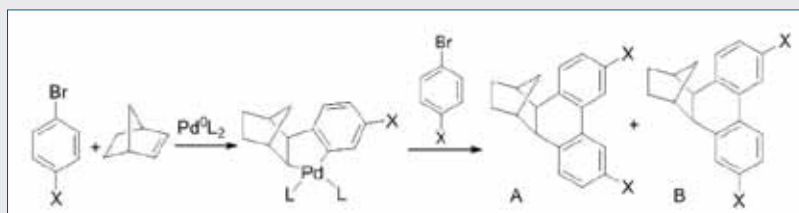


Equazioni 1-3

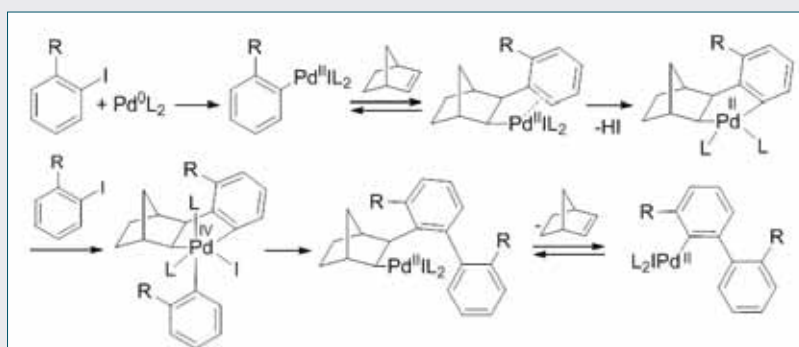
La prima utilizza come stadio terminale la reazione di Heck, la seconda sfrutta la reazione di Suzuki, mentre nella terza il ciclo si chiude con una arilazione diretta attraverso l'attivazione di un altro legame C-H in sequenza. Tutte e tre queste classi di prodotti, biarili, terarili ed eteroterarili, hanno interesse come fine chemicals [15].

## Arilazioni miste

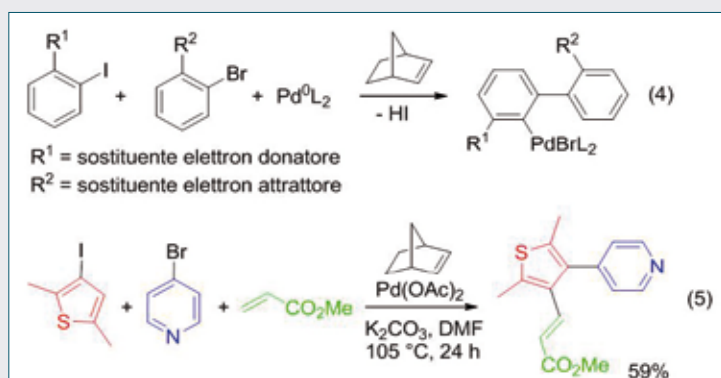
Un ulteriore progresso nel campo delle arilazioni è stato ottenuto quando abbiamo realizzato l'accoppiamento selettivo di due arili diversi, uno iododerivato contenente sostituenti elettron-donatori ed un bromoderi-



Schema 6 - Formazione di esaidrometanotrifenilene isomeri



Schema 7 - Arilazione aromatica catalizzata dal sistema palladio-norbornene: "effetto orto"



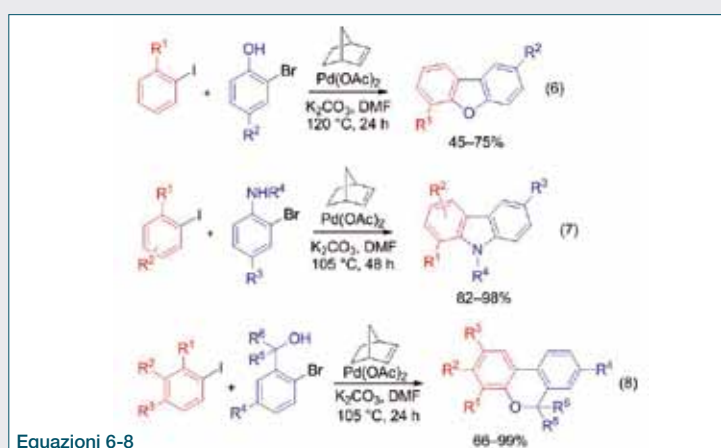
Schema 8 - Arilazione aromatica mista catalizzata dal sistema palladio-norbornene

vato con sostituenti elettronattrattori (Schema 8, equazione 4) [16]. La possibilità di utilizzare due unità diverse ci ha consentito di poter variare anche i rispettivi sostituenti che vanno a comporre il prodotto finale. La modularità di queste sintesi rappresenta un aspetto importante dal punto di vista pratico. Riportiamo qui un esempio (Schema 8, equazione 5) in cui vengono accoppiati i moduli tiofene-piridina-acrilato [4a].

## Eterocicli condensati

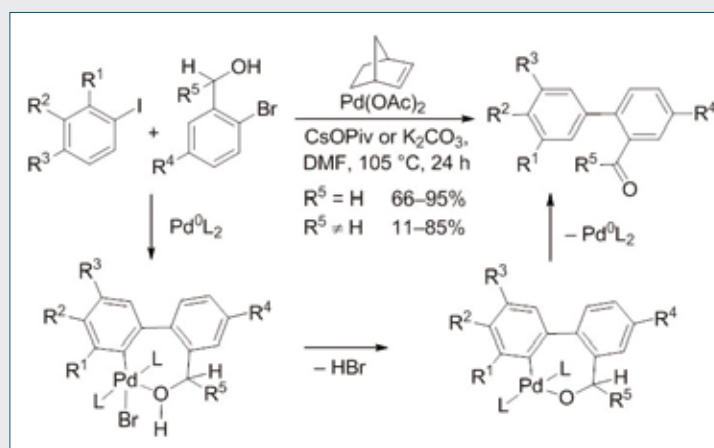
Mentre con le arilazioni si è pervenuti ad una serie di biarili od eterobiarili, un ulteriore sviluppo sintetico è stato raggiunto introducendo nei blocchi da accoppiare opportuni sostituenti capaci di interagire con il palladio, con formazione di anelli eterociclici condensati.

A questo scopo abbiamo seguito due diverse strategie. Per sintetizzare dibenzofurani [4a], carbazoli [17] e 6H-dibenzopirani [18] abbiamo introdotto in un'unità aromatica di partenza un gruppo ossidrilico od un gruppo amminico opportunamente protetto oppure un gruppo carbinolico, tutti capaci di reagire con il carbonio legato al palladio(II) dell'altro ciclo per formare il corrispondente nucleo eterociclico (equazioni 6-8):



Equazioni 6-8

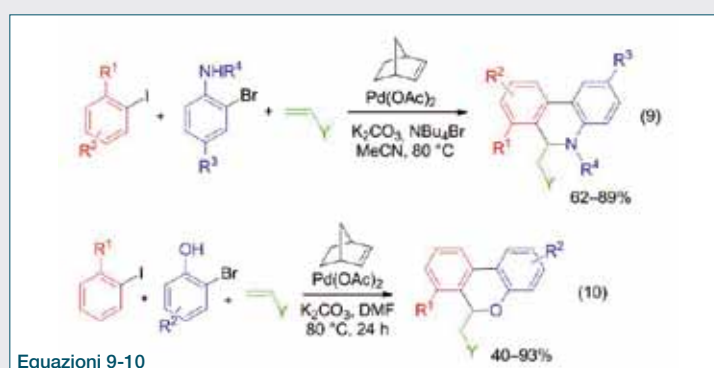
L'equazione 8 offre aspetti sorprendenti: se il gruppo carbinolico è doppiamente sostituito la reazione è completamente selettiva nei riguardi del derivato dibenzopirano. L'intermedio in questo caso è un oxapalladaciclo a sette termini, che diventa determinante in relazione ad un inatteso sviluppo della reazione quando sono assenti ambedue od anche solo uno dei due sostituenti. In presenza di una base, l'oxapal-



Schema 9 - Sintesi di aldeidi e chetoni biarilici via oxapalladacicli

ladaciclo cede l'idrogeno del gruppo carbinolico, il quale si trasforma in un'aldeide o in un chetone, e l'idrogeno stesso viene trasferito al carbonio legato al palladio del nucleo aromatico, che viene così ridotto. La reazione catalitica è altamente selettiva nella formazione di aldeidi biariliche e moderatamente selettiva nella formazione dei corrispondenti chetoni (Schema 9).

Per quanto riguarda la sintesi di cannabinoidi [19] e di fenantridine [20] abbiamo seguito una diversa strategia. Accanto allo iododerivato e al bromoderivato contenente un gruppo ossidrilico o amminico, è stato aggiunto nell'ambiente di reazione un terzo componente, quale ad esempio un estere acrilico. Dopo la formazione del composto organico contenente l'unità biarilica e l'olefina pendente, il gruppo OH o NH inizialmente presente nel bromoderivato può chiudere un anello (equazioni 9 e 10) secondo la ben nota reazione di Michael:



Equazioni 9-10

Tutte e cinque le classi di composti che formano oggetto delle strategie summenzionate hanno importanza come fine chemicals, soprattutto farmaceutici e sono presenti nei sistemi biologici.

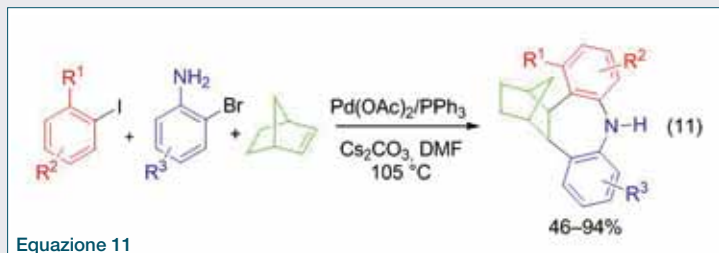
## Eterocicli condensati via incorporazione del norbornene (dibenzazepine)

Un ulteriore sviluppo nasce dall'osservazione che in presenza di determinati gruppi chelanti, come il gruppo amminico, la migrazione dal complesso del palladio(IV) non avviene più sull'arile ma sul norbornile. Questo curioso comportamento è stato spiegato attraverso uno studio teorico, che ha mostrato come la distorsione provocata dalla chelazio-

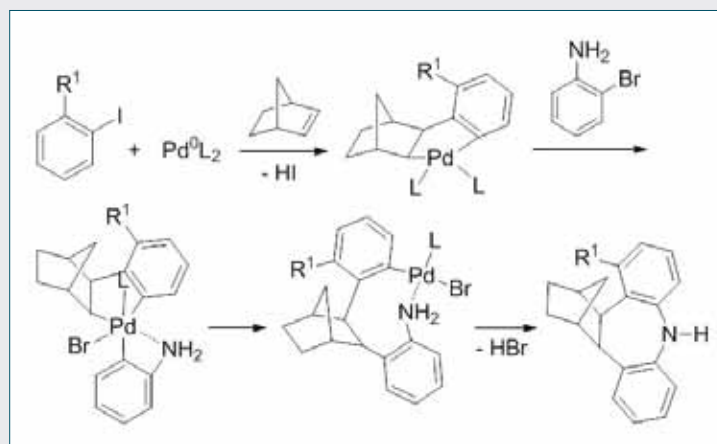


ne del gruppo amminico sul complesso ottaedrico di palladio(IV) (isomero *trans*) faciliti l'accoppiamento arile-norbornile piuttosto che arile-arile (Schema 10).

Questa tendenza è stata da noi sfruttata per ottenere una nuova sintesi di derivati delle dibenzoazepine (equazione 11 e Schema 10) [21]:



Le dibenzoazepine rappresentano la struttura base di un'importante classe di prodotti farmaceutici impiegati soprattutto come antidepressivi. Se si usa il norbornadiene al posto del norbornene, già nel corso della reazione avviene l'eliminazione del ciclopentadiene con formazione del nucleo dibenzoazepinico più impiegato commercialmente. La 3-cloro-5*H*-dibenzoazepina, precursore del principio attivo clomipramina, viene preparata in una reazione one-pot ed in condizioni blande [22]. La sintesi rappresenta un notevole avanzamento rispetto alla tecnica precedente [23].



Schema 10 - Schema di reazione proposto per la sintesi di derivati dibenzoazepinici

## Conclusioni

Partendo da un accurato studio della reattività di complessi catalitici del palladio siamo pervenuti a reazioni complesse che mettono insieme diversi componenti per ottenere in una sola operazione e con notevole selettività le molecole desiderate. I nostri risultati hanno avuto larga diffusione in America, Europa, Cina e Giappone, dove, con il nome di "Catellani reactions" vengono studiati sia in relazione alla didattica che all'applicazione ed alla ricerca di nuovi sviluppi.

## Bibliografia

- [1] C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 3027.
- [2] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6722.
- [3] a) B. Halford, *Chem. Eng. News*, 2010, **88**, 7;  
b) X.-F. Wu *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 9047.
- [4] a) M. Catellani *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1512;  
b) M. Catellani, *Top. Organomet. Chem.*, 2005, **14**, 21.
- [5] M. Catellani *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 1995, **500**, 69.
- [6] a) M. Catellani, B.E. Mann, *J. Organomet. Chem.*, 1990, **390**, 251; b) G. Bocelli *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **458**, C12.
- [7] A.J. Canty, *Acc. Chem. Res.* 1992, **25**, 83.
- [8] M. Catellani, M.C. Fagnola, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 2421.
- [9] M. Catellani *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 119.
- [10] a) P. Thansandote *et al.*, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 5255;  
b) P. Thansandote *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3495.
- [11] J. Vicente *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6896.
- [12] G. Maestri *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 8574.
- [13] M. Catellani, G.P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.*, 1985, **286**, C13.
- [14] a) M. Catellani, E. Motti, *New J. Chem.*, 1998, **22**, 759;  
b) M. Catellani *et al.*, *Org. Lett.* 2001, **23**, 3611.
- [15] a) E. Motti *et al.*, *Synthesis*, 2003, 2671;  
b) E. Motti *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2003, **204-205**, 115;  
c) N. Della Ca' *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7850.
- [16] a) F. Faccini *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 78;  
b) E. Motti *et al.*, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4291.
- [17] N. Della Ca' *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 2179.
- [18] E. Motti, *et al.*, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5792.
- [19] E. Motti *et al.*, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3967.
- [20] N. Della Ca' *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 2513;
- [21] N. Della Ca' *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 12257.
- [22] N. Della Ca' *et al.*, XVIII Congresso Nazionale della Divisione di Chimica Industriale della SCI, Firenze, 11-14 giugno 2012.
- [23] E. Kitamura *et al.*, US 4.013.639, 1977.

# ABSTRACT

## New Syntheses via Palladacycles

New protocols are presented for the catalytic syntheses of selectively substituted biaryls, heterobiaryls or condensed heterocycles. The catalyst consists of the association of Pd(II) salts with norbornene, which allows the formation of palladacycles able to direct the reaction of several molecules in sequence towards the formation of a single compound predominantly, with high yields and selectivities. Most of the products obtained belong to important classes for the pharmaceutical industry.