

## **2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN**

### **2.1. Introducción.**

### **2.2. Compuestos organometálicos de Cobre**

2.2.1. Preparación y estructura. Organocupratos y heterocupratos

2.2.2. Reactividad de organocupratos

2.2.2.1. Reacción con compuestos carbonílicos. Adición conjugada.

2.2.2.2. Reacciones de acoplamiento. Estereoselectividad.

2.2.2.3. Reacciones con cloruros de ácido.

2.2.2.4. Apertura de epóxidos.

2.2.2.5. Adición a alquinos terminales.

### **2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio.**

2.3.1. Aspectos generales.

2.3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado (cross-coupling).

2.3.2.1. Reacción de Stille.

2.3.2.2. Reacción de Suzuki.

2.3.2.3. Reacción de Sonogashira.

2.3.3. Reacción de Heck. Regio- y estereoselectividad.

2.3.4. Complejos  $\pi$ -alilpaladio. Reactividad.

### **2.4. Ejercicios**

# 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

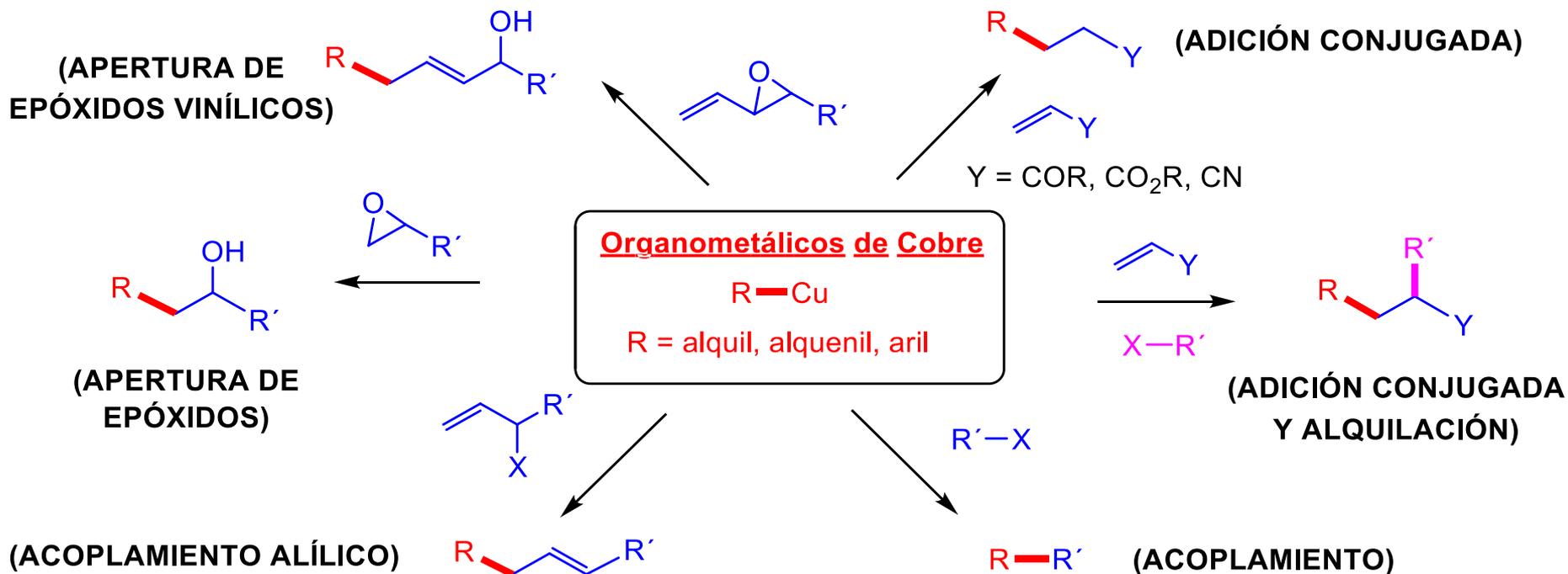
## 2.1. Introducción

C—Li, Mg  
↓  
Nucleófilos Duros  
↓  
Enlace más polarizado  
↓  
Metal más electropositivo

C—Cu, Pd  
↓  
Nucleófilos Blandos  
↓  
Enlace menos polarizado  
↓  
Metal menos electropositivo



- En muchas reacciones sólo son necesarias cantidades catalíticas de los metales de transición (ciclo catalítico).
- Son compatibles con grupos funcionales que no pueden coexistir con organolíticos y organomagnésicos.
- En sus reacciones están implicados cambios en los estados de oxidación del metal.



# 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

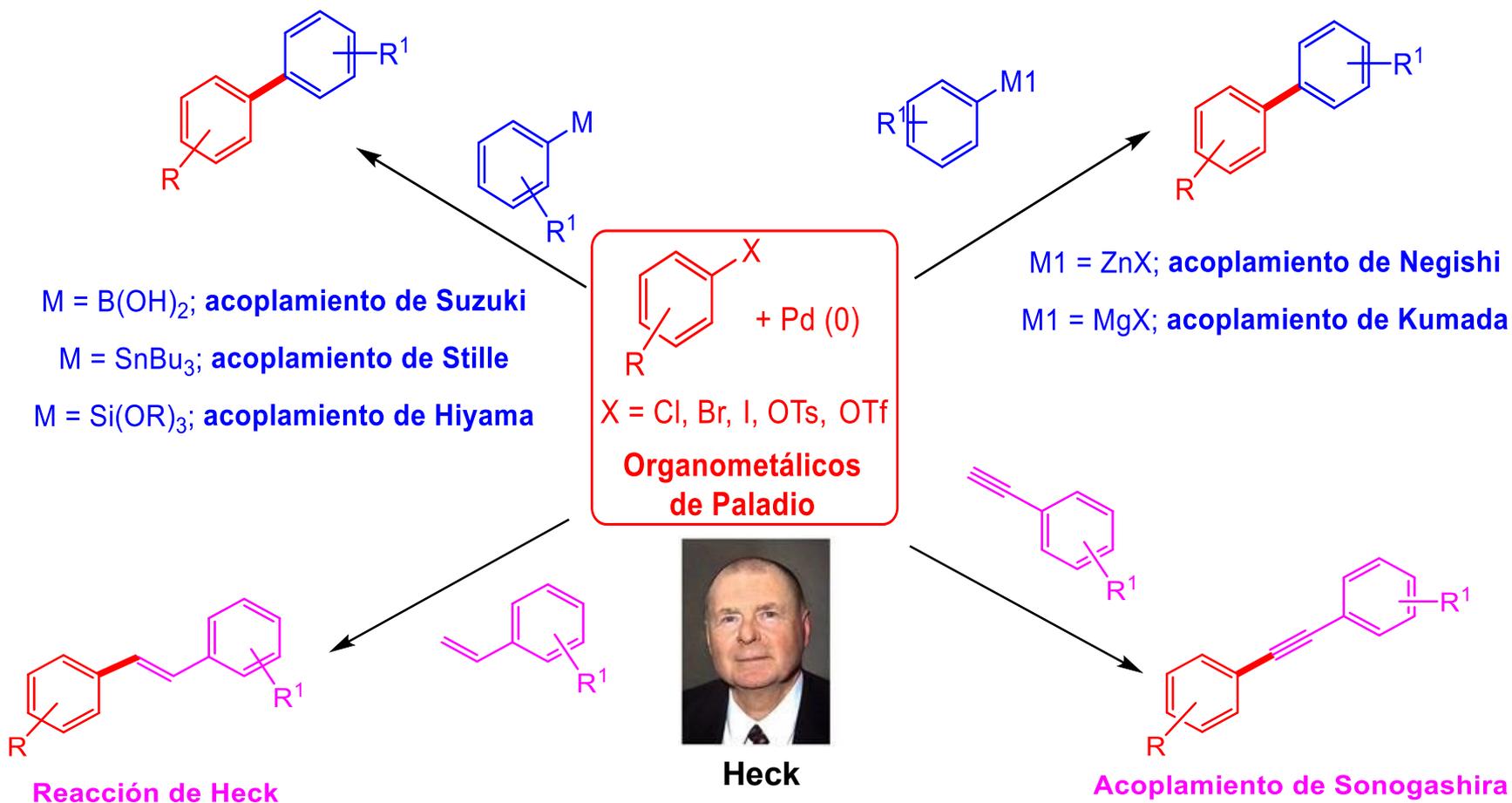
## 2.1. Introducción



Suzuki



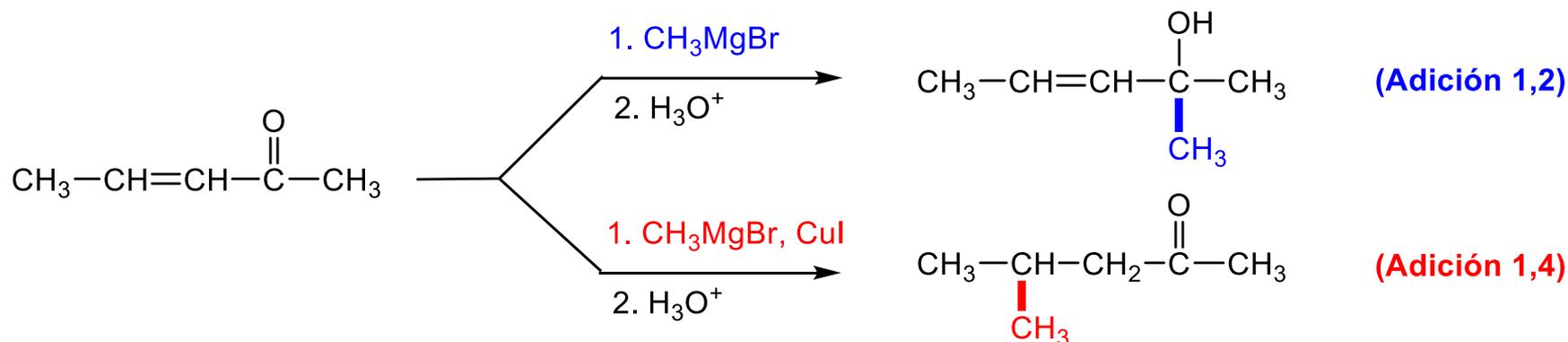
Negishi



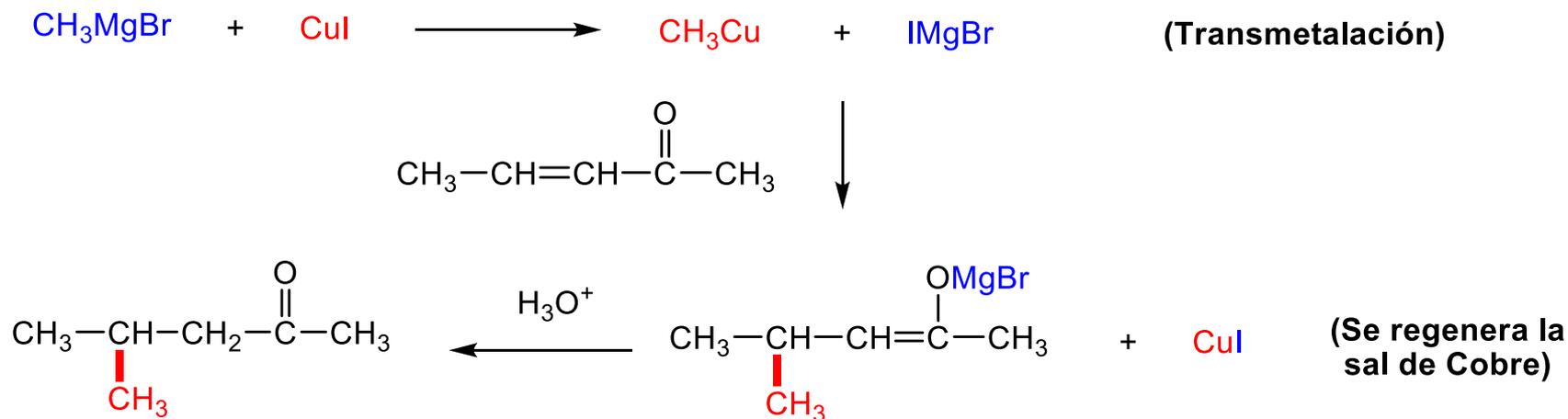
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2. Compuestos organometálicos de Cobre

La química de los organometálicos de Cobre surgió al observarse que cantidades catalíticas de sales de cobre añadidas a los magnesianos en sus reacciones con carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados conducían únicamente a compuestos de adición 1,4, mientras que en su ausencia se obtenían mayoritariamente productos de adición 1,2.



### Mecanismo de la reacción

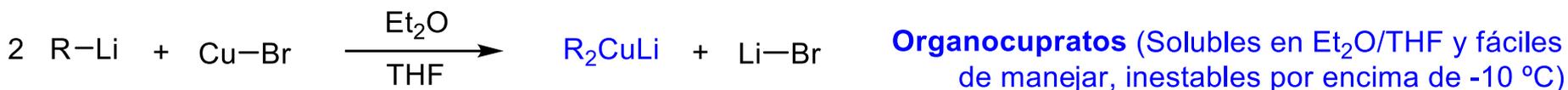


# 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

## 2.2. Compuestos organometálicos de Cobre

### 2.2.1. Preparación y Estructura

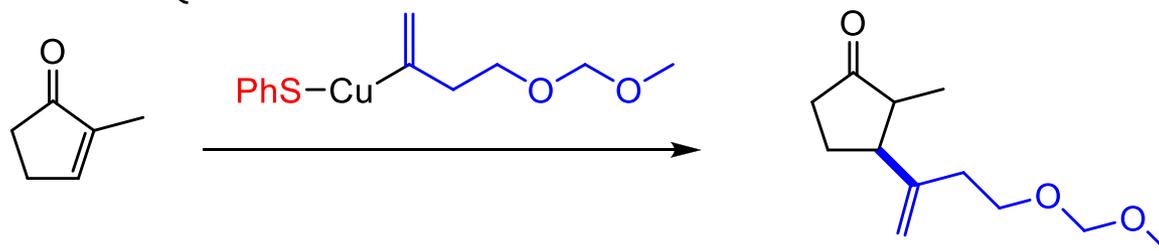
Los compuestos organometálicos de Cobre se preparan normalmente a partir de los correspondientes derivados organolíticos por reacción con diferentes proporciones de sales de Cobre como CuCl, CuBr o CuI dando lugar a diferentes derivados estequiométricos.



### Heterocupratos o cupratos mixtos

Los organocupratos presentan el inconveniente de que sólo se transfiere uno de los grupos R mientras que el otro se pierde. Por ello se utilizan los cupratos mixtos ( $RR'CuLi$ ), preparados a partir de dos organolíticos diferentes, en los que el grupo  $R'$  no es transferible.

$RR'CuLi$   
Cupratos Mixtos  
Heterocupratos



# 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

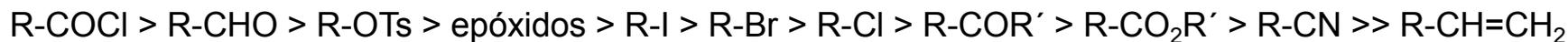
## 2.2. Compuestos organometálicos de Cobre

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

Las principales reacciones de los organocupratos son:

- 1) reacciones con grupos carbonilo: adición conjugada
- 2) reacciones de acoplamiento
- 3) reacciones con cloruros de ácido
- 4) apertura de epóxidos
- 5) adición a alquinos terminales.

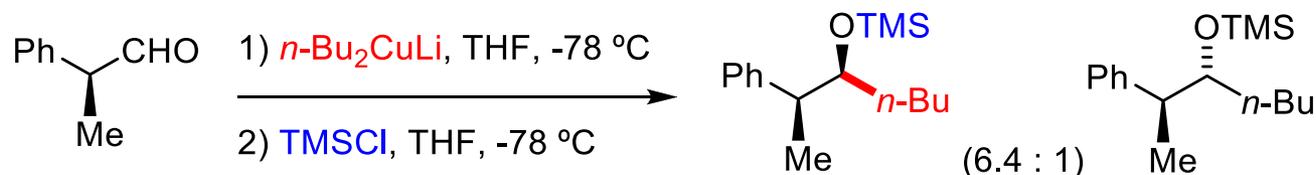
El orden de reactividad de los organocupratos con reactivos electrófilos es el siguiente:



#### 2.2.2.1. Reacciones con grupos carbonilo: Adición conjugada

La reacción entre un organocuprato y un aldehído es muy rápida y se produce a temperaturas muy bajas (-78 °C), mientras que con cetonas no se produce reacción por debajo de -10 °C.

La reacción es muy sensible al impedimento estérico, sigue la regla de Felkin-Ahn y la adición de TMSCl favorece notablemente la reacción

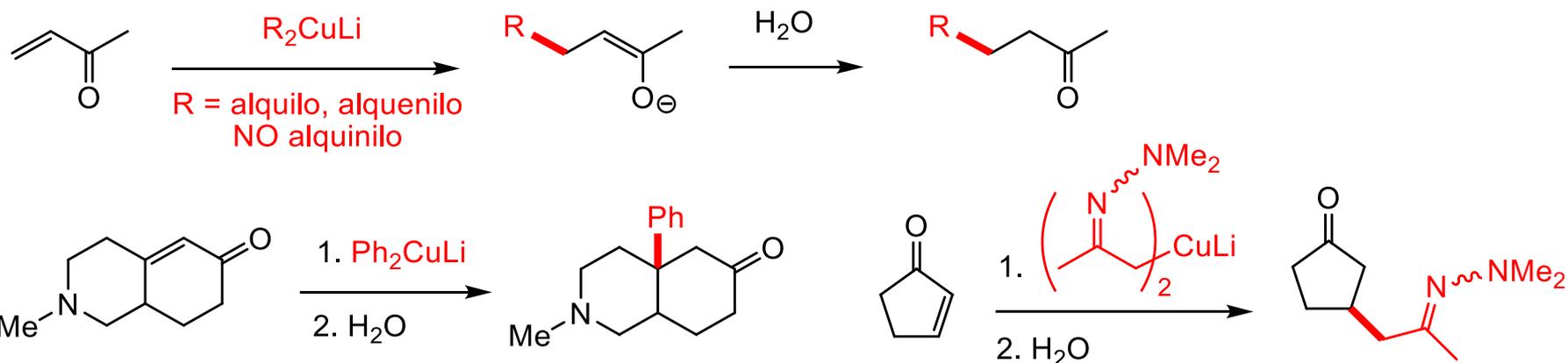


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

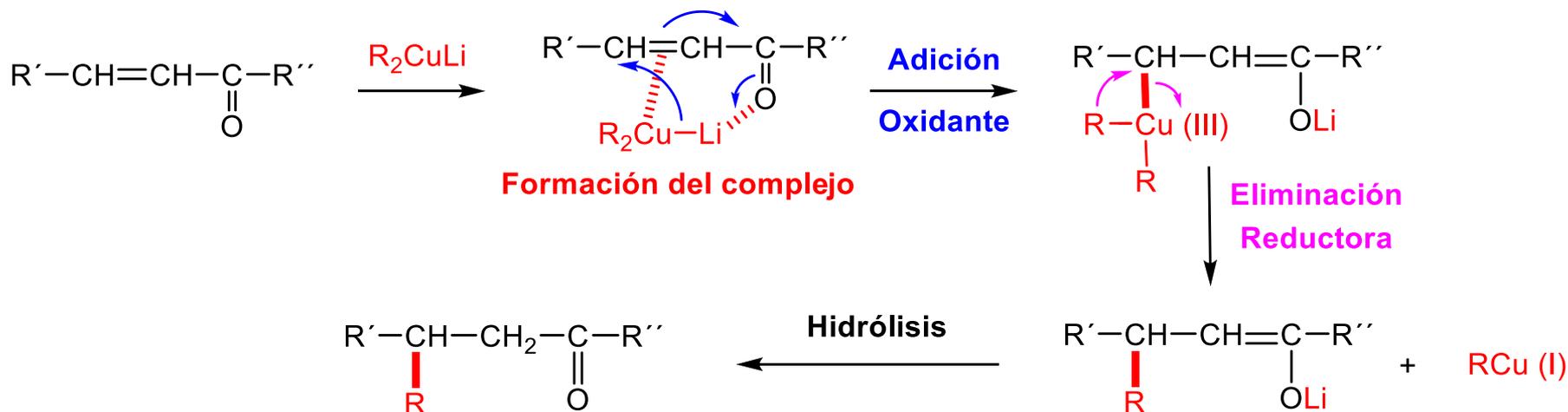
### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.1. Reacciones con grupos carbonilo: Adición conjugada

La reacción entre un **organocuprato** y un aldehído o **cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada** conducen al producto de **adición 1,4 (conjugada)**, aunque con aldehidos suele obtenerse el producto de adición 1,2.



Aunque el **mecanismo de la reacción** no está totalmente establecido, se postula que existe un **complejo entre el organocuprato y la enona** que favorece la formación del enlace C-C en la posición conjugada.



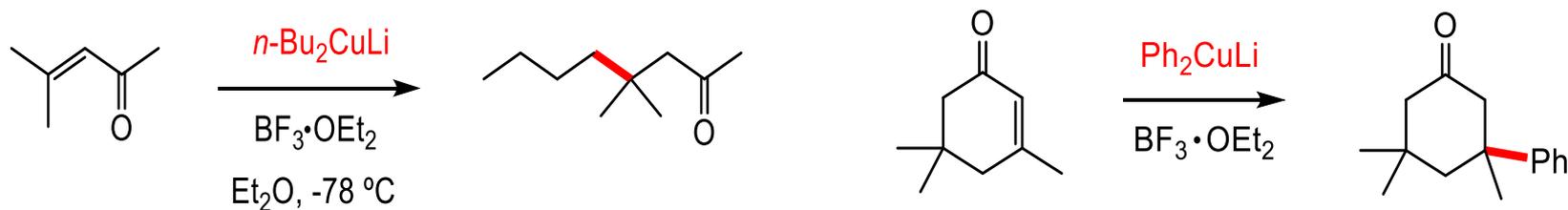
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

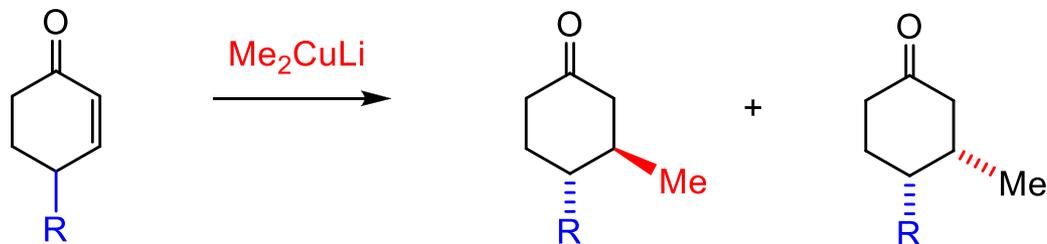
#### 2.2.2.1. Reacciones con grupos carbonilo: Adición conjugada

La adición conjugada de organocupratos a carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados es muy sensible a efectos estéricos.

La presencia de sustituyentes en posición  $\beta$  de la enona retarda la reacción y por eso se suele añadir un ácido de Lewis, como el  $\text{BF}_3$ , o  $\text{TMSCl}$  para acelerar la reacción.



Cuando existen sustituyentes cercanos a la posición conjugada de la enona, el ataque del organocuprato se produce preferentemente por la cara opuesta a la que se encuentra el sustituyente.



R = Me

72

28

R = *i*-Pr

89

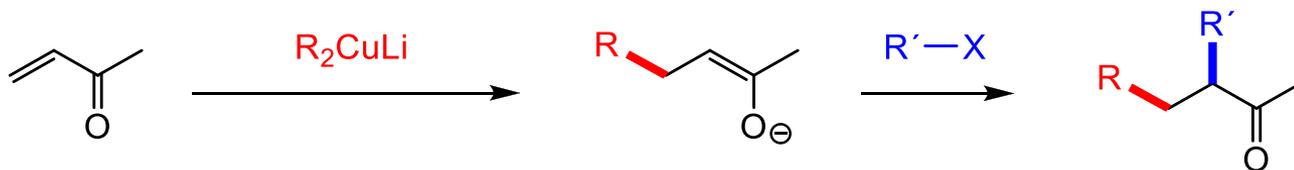
11

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

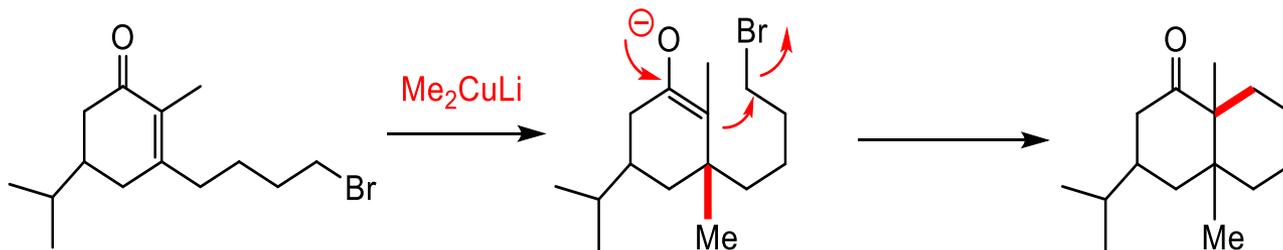
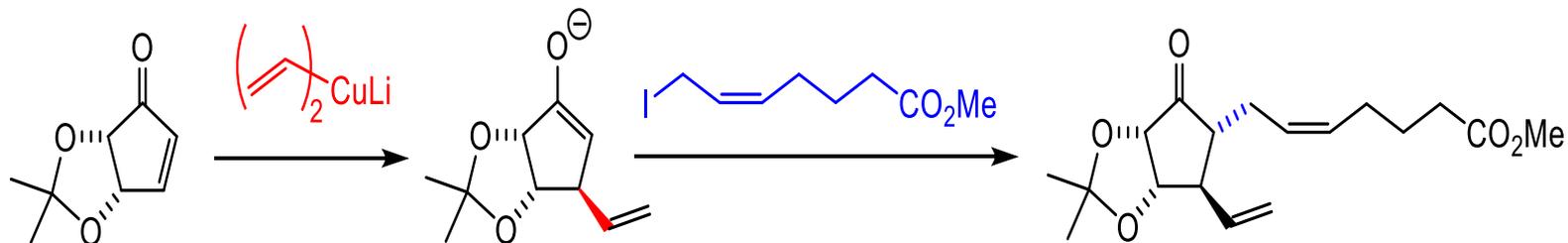
### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.1. Reacciones con grupos carbonilo: Adición conjugada

La adición conjugada de organocupratos a carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados es una reacción muy interesante desde el punto de vista sintético ya que, además de introducir un resto R en posición  $\beta$  de la enona, permite crear un nuevo enlace C-C en posición  $\alpha$ , ya que el enolato formado tras la adición conjugada puede actuar como nucleófilo si añadimos al medio un electrófilo.



En el caso de enonas cíclicas, la aproximación del electrófilo a la posición reactiva del enolato formado tras la adición conjugada se produce preferentemente por la cara opuesta a la que se encuentra el grupo R en posición  $\beta$  a la enona.

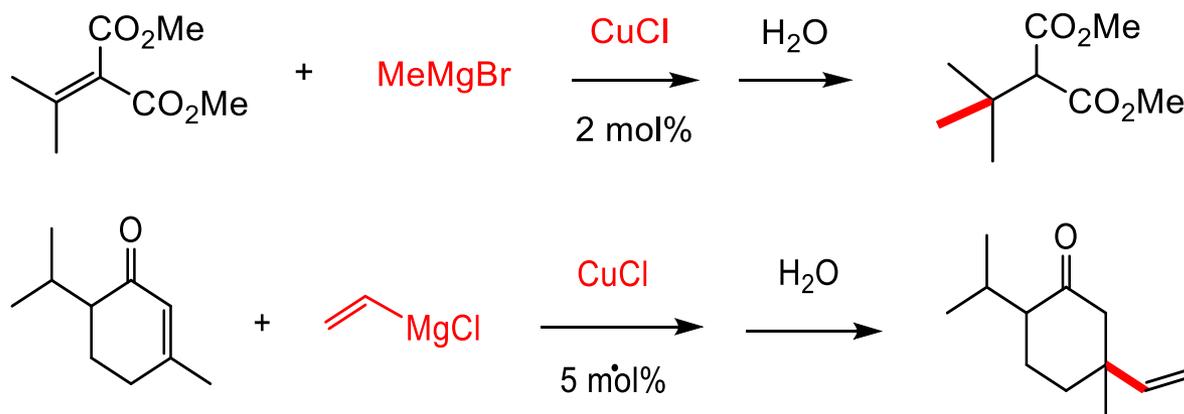


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

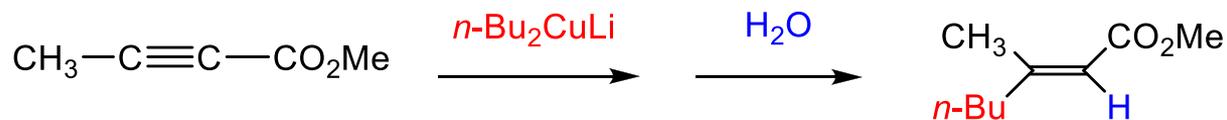
#### 2.2.2.1. Reacciones con grupos carbonilo: Adición conjugada

Los reactivos de Grignard, en presencia de cantidades catalíticas de sales de Cu (I), también dan la adición conjugada a carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados reaccionan con organocupratos, para dar adición conjugada, más lentamente que las correspondientes cetonas, mientras que los ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados NO reaccionan.

Por su parte, los ésteres acetilénicos reaccionan bien con organocupratos para dar lugar a los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados en los que la **adición sin** se encuentra cinéticamente favorecida.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.2. Reacciones de acoplamiento

La mezcla de un **organocuprato** y un **haluro orgánico** conduce a la correspondiente **reacción de acoplamiento** donde se genera un nuevo enlace C-C.



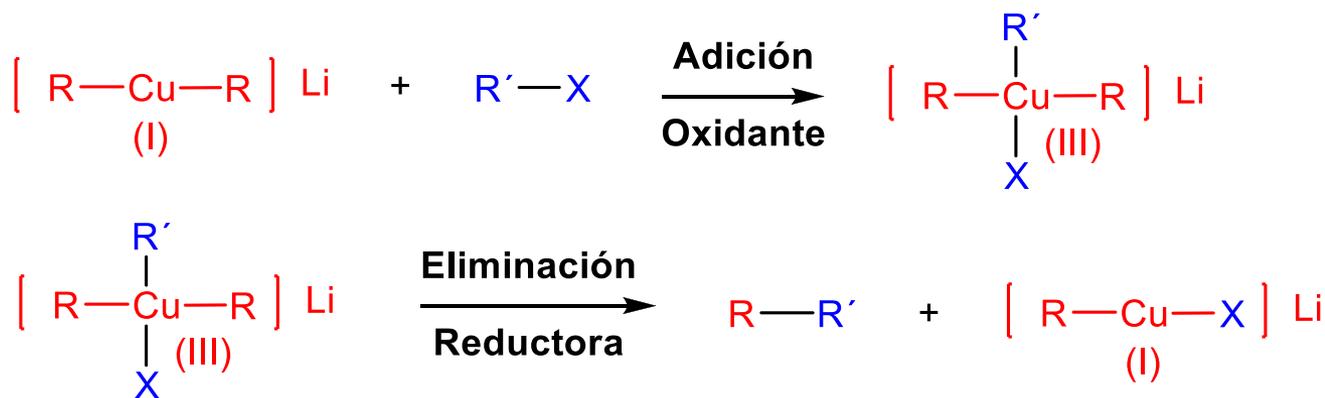
R = Alquilo (1°, 2°, 3°), alilo, bencilo, propargilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, **NO alquinilo**)

R' = Alquilo (1° > 2° >> 3°), alilo, bencilo, propargilo, **alquenilo, arilo, alquinilo**)

X = OTs, I > Br > Cl                      R'-X = epóxidos

#### Mecanismo de la reacción

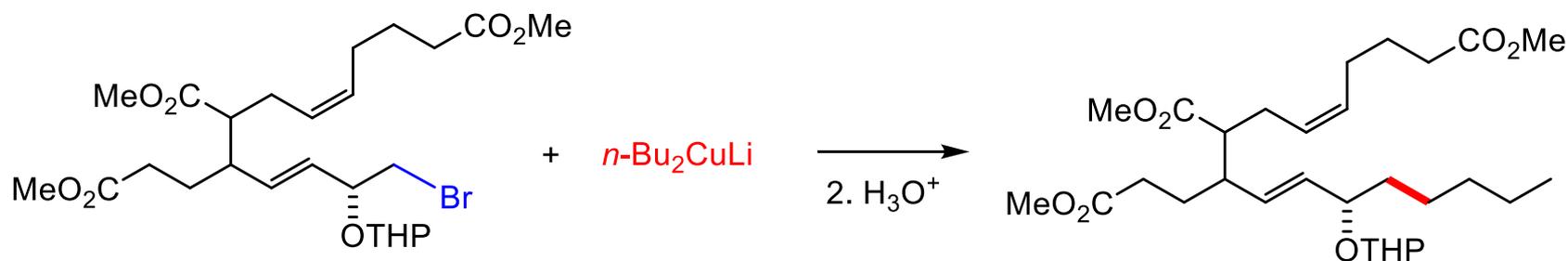
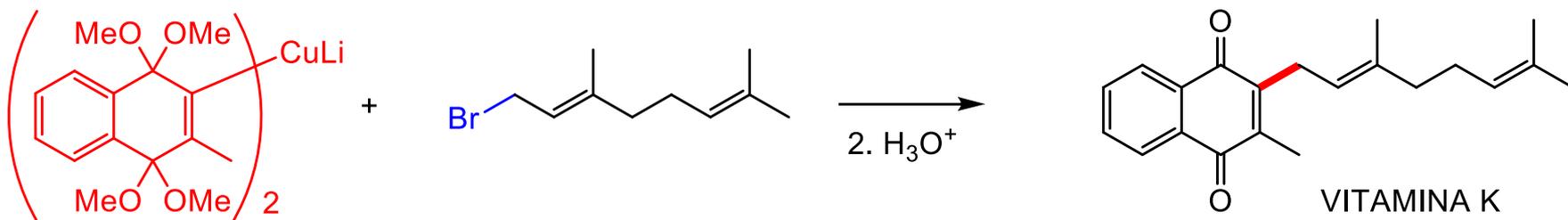
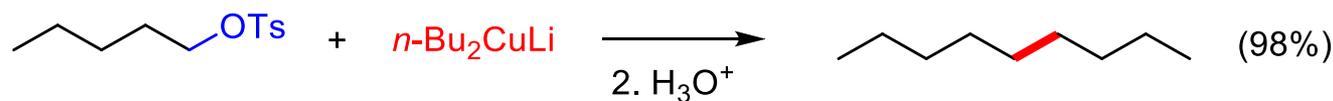
El mecanismo de la reacción de acoplamiento entre un **organocuprato** y un **haluro orgánico** implica probablemente dos etapas: en la primera se produce una **adición oxidante** en la que la especie de Cu (I) se inserta en el enlace R'-X para dar una especie de Cu (III), seguida de una **eliminación reductora** en la que se combinan los dos grupos R y R', liberándose de nuevo una especie de Cu (I)..



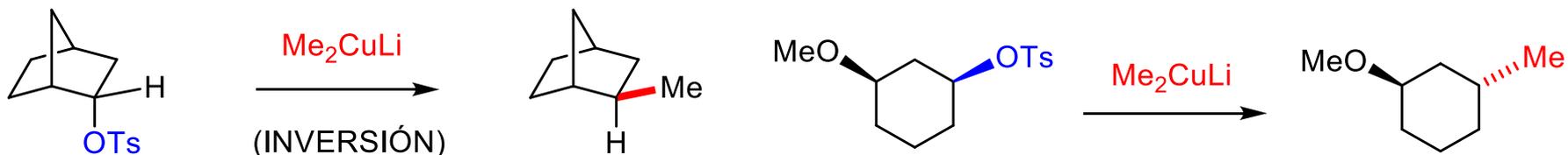
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.2. Reacciones de acoplamiento



Cuando el carbono electrófilo es un centro estereogénico se produce **inversión de la configuración**.



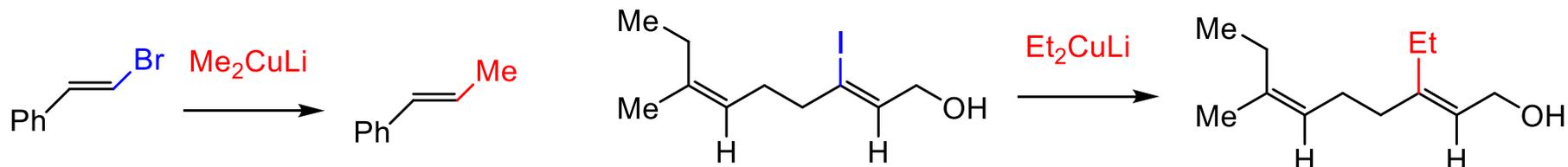
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

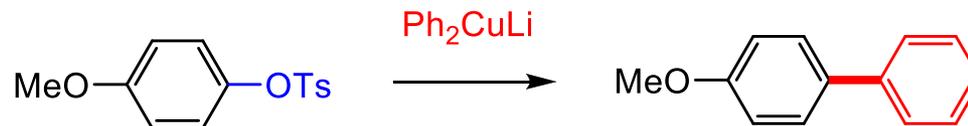
#### 2.2.2.2. Reacciones de acoplamiento



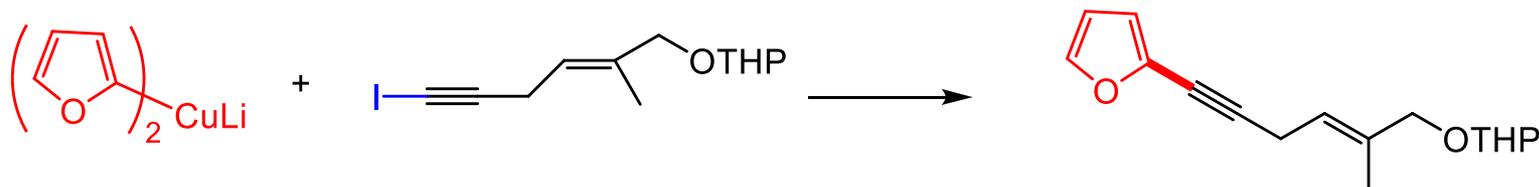
Cuando el carbono electrófilo se encuentra en un doble enlace se mantiene la estereoquímica del mismo.



Con haluros de arilo y arilcupratos de litio se pueden preparar biarilos.



También se dan reacciones de acoplamiento con haluros de alquinilo.

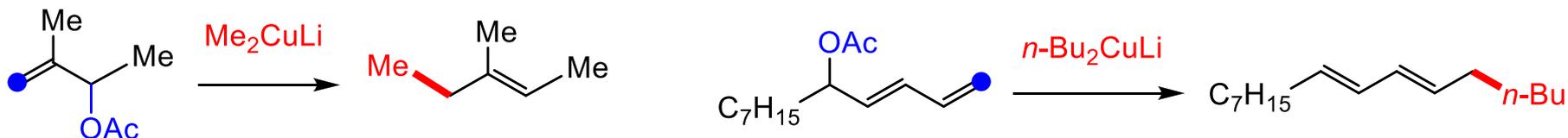


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

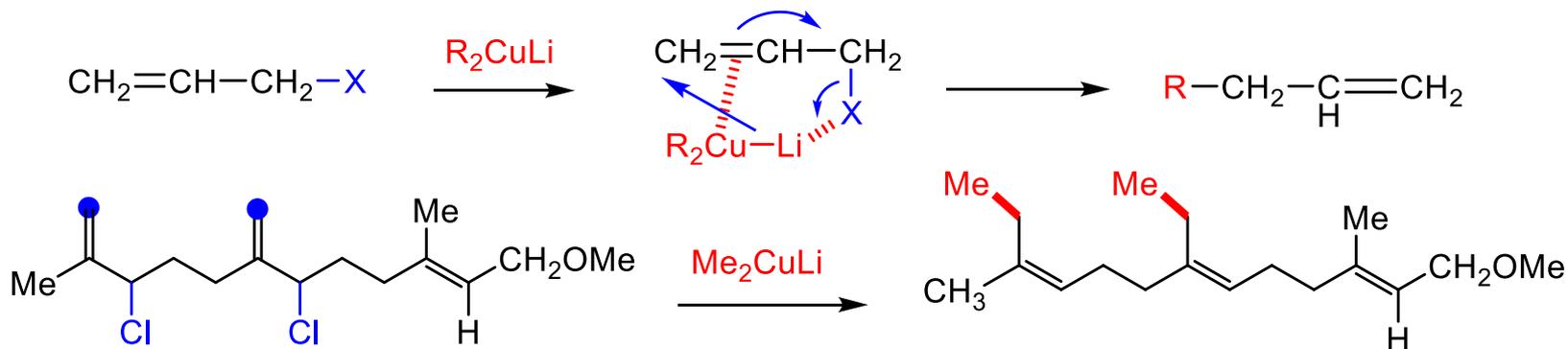
### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.2. Reacciones de acoplamiento

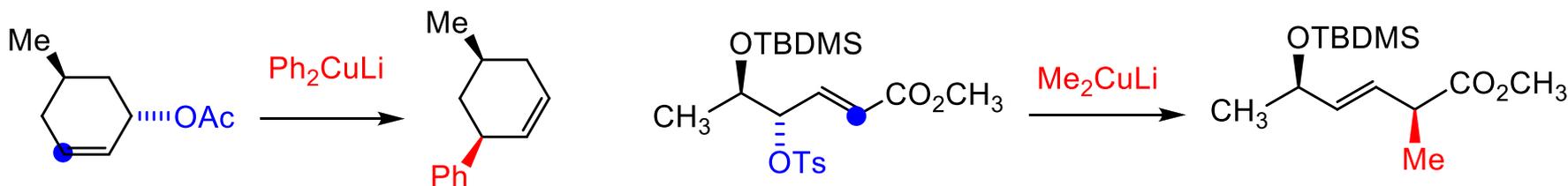
La reacción entre un organocuprato y un haluro, acetato o sulfonato alílico NO se produce sobre el carbono que soporta el grupo saliente sino sobre el carbono alílico, como ocurre en la SN2'.



El **mecanismo de la reacción** se inicia mediante la coordinación del cobre al doble enlace seguido de adición del metal al carbono alílico, transposición del doble enlace y expulsión del grupo saliente.



Si el grupo saliente se encuentra en un centro estereogénico, el ataque se produce preferentemente por la cara opuesta, es decir, con estereoquímica anti.

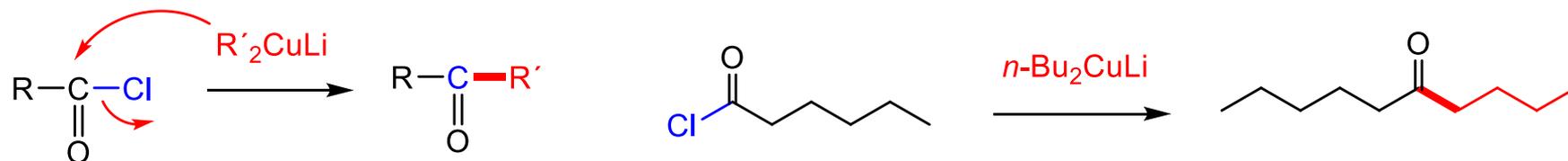


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.3. Reacciones con cloruros de ácido

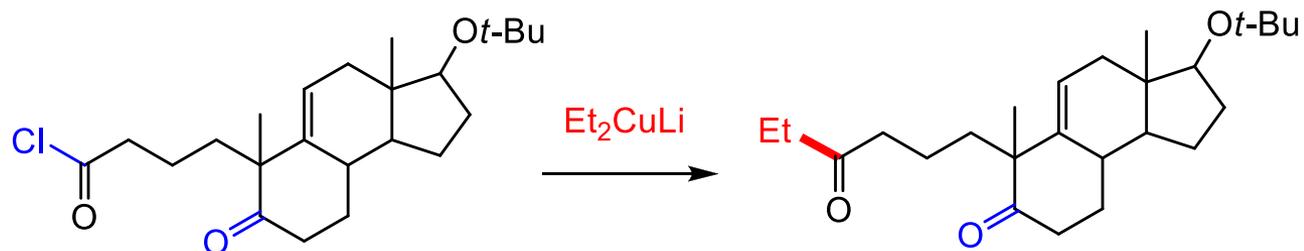
La reacción entre un organocuprato y un haluro de ácido da lugar a **cetonas**. Esta reacción es más conveniente que utilizar organolíticos o reactivos de Grignard ya que se evitan reacciones secundarias.



La reactividad de los organocupratos con cloruros de ácido es tan grande, que puede NO reaccionar con otro haluro que haya en la molécula, incluso con exceso de cuprato a baja temperatura.



Esa misma reactividad de los organocupratos con cloruros de ácido permite llevar a cabo reacciones en presencia de otras cetonas cosa que sería más complicada con organolíticos o reactivos de Grignard.

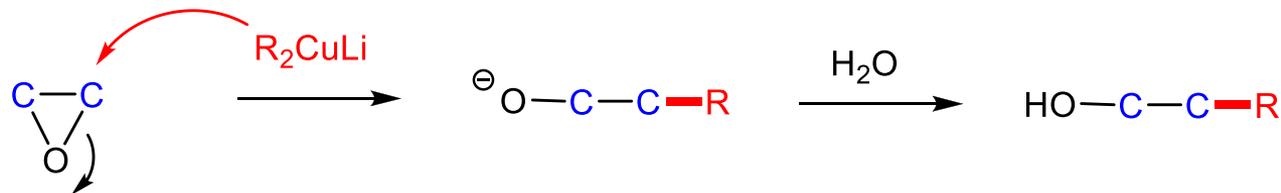


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

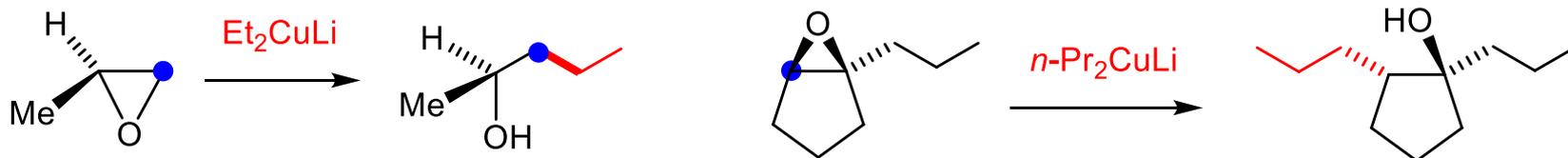
### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.4. Reacciones con epóxidos

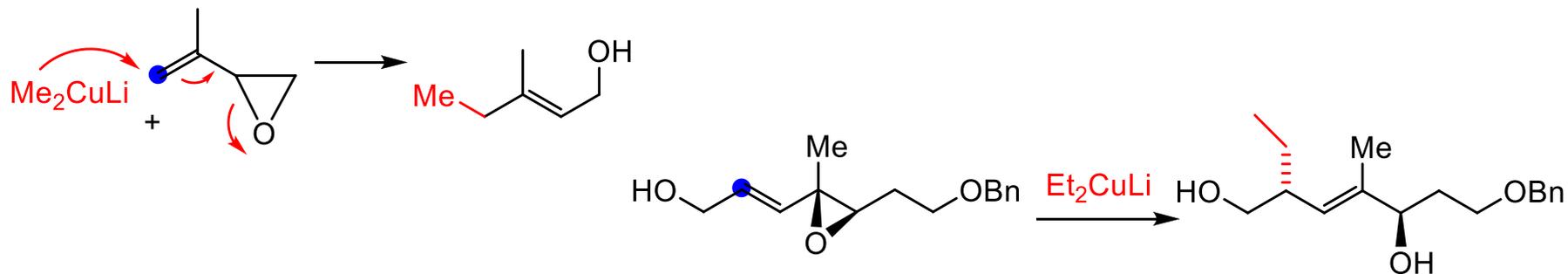
La reacción entre un organocuprato y un epóxido conduce a la apertura del mismo para dar lugar al correspondiente alcohol.



La adición del organocuprato tiene lugar de forma regio y estereoselectiva por el carbono menos impedido y por la cara opuesta del epóxido. Siguiendo un mecanismo  $SN_2$ .



Con vinil epóxidos, la reacción del organocuprato se produce sobre el carbono alílico, transposición del doble enlace y apertura del epóxido, para dar lugar al correspondiente alcohol alílico, siguiendo un mecanismo  $SN_2'$ .

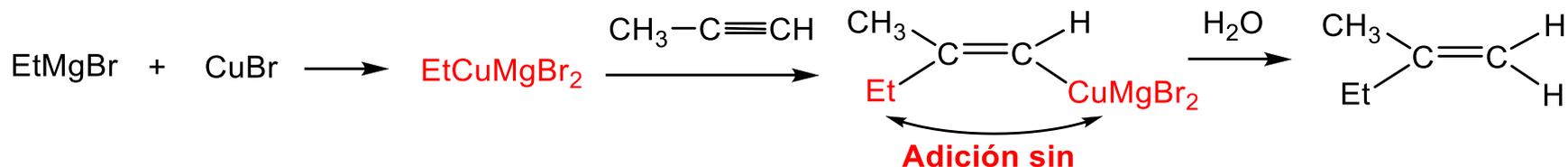


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

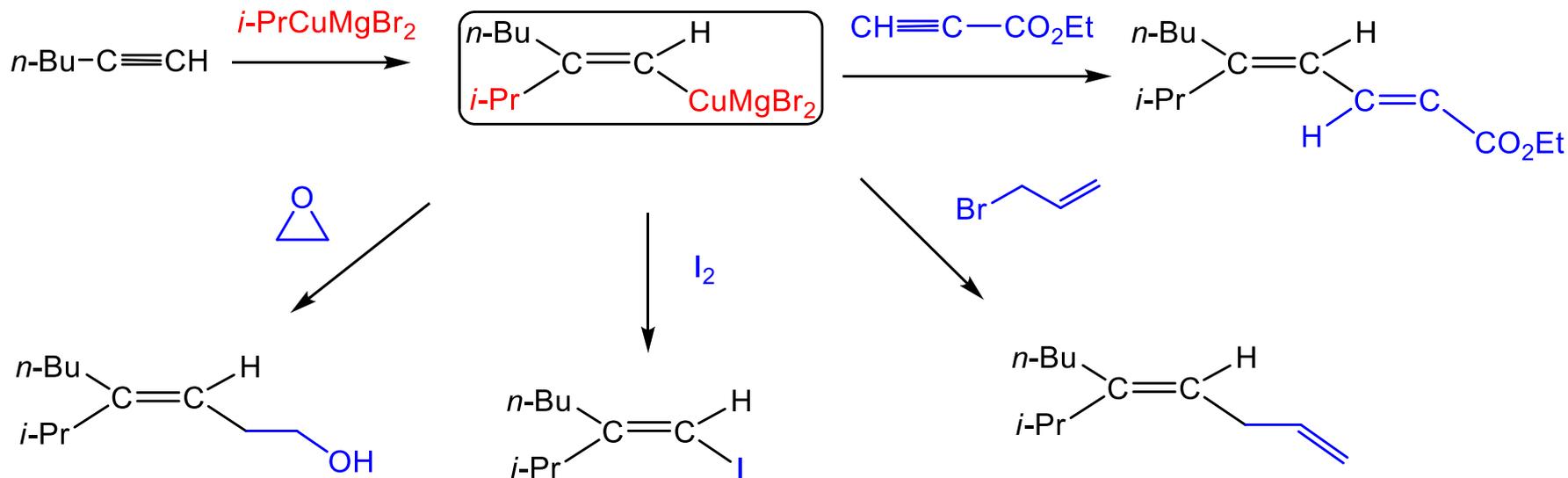
### 2.2.2. Reactividad de Organocupratos

#### 2.2.2.5. Adición a alquinos terminales

Los organocupratos de magnesio (reactivos de Normant) se adicionan a alquinos terminales para dar vinilcupratos que a su vez pueden reaccionar con diferentes electrófilos.



Como puede observarse, la adición del cuprato se produce con estereoselectividad sin y es un método importante de síntesis de olefinas diferentemente sustituidas.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

El **Paladio** es el metal de transición más usado en **catálisis homogénea** y ha experimentado un enorme crecimiento en los últimos años tanto en el ámbito industrial como académico.

Su importancia se ha visto reflejada en la concesión del **premio Nobel de Química de 2010** a tres investigadores **Heck, Negishi y Suzuki** por “su aportación a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en síntesis orgánica”.

Las principales razones de este éxito estarían en la **gran variedad de reacciones** que puede catalizar el paladio, el gran número de **grupos funcionales que tolera** su presencia y la **excelente quimio- y regioselectividad** que se observa en sus reacciones.

Para poder entender la **reactividad de los metales de transición**, y en concreto la del Paladio, antes hay que conocer la naturaleza de los mismos. Para ello debemos conocer los siguientes aspectos:

- a) **Estado de oxidación del metal**
- b) **Número de electrones “d”** en el metal, en el estado de oxidación correspondiente
- c) **Número de coordinación del metal**
- d) Existencia de **sitios vacantes para la coordinación del metal**

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

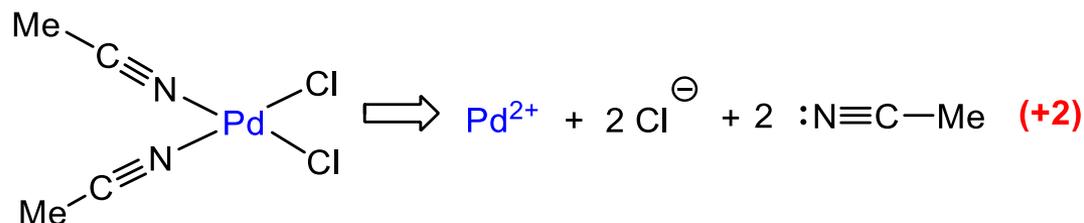
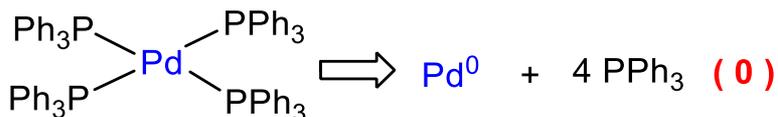
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

El **estado de oxidación de un metal** se considera como la carga que queda en el átomo del metal después de quitar todos los ligandos con sus pares de electrones respectivos.



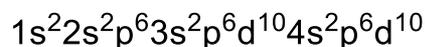
complejo  $\pi$



Una vez conocido el estado de oxidación del metal en un complejo, es fácil asignar el **número de electrones "d"** según su configuración electrónica a partir de la tabla periódica.



Configuración Electrónica



4d<sup>10</sup>

Estado de Oxidación

0 I II III IV

10 9 8 7 6

Número de Electrones "d"

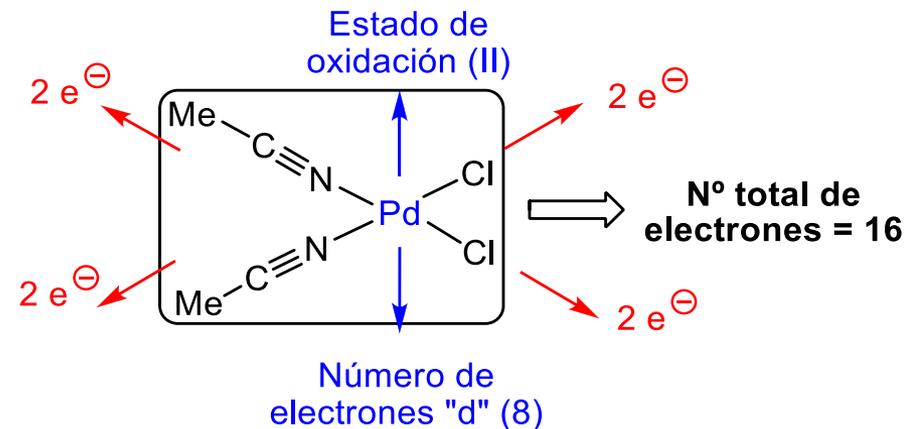
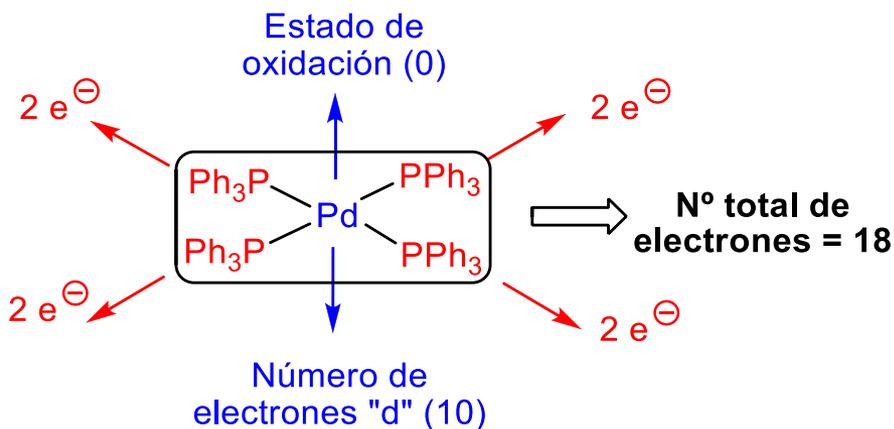
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

El **número de electrones "d"** es crítico para entender la química organometálica ya que cualquier complejo de metal de transición debe cumplir la **"regla de los 18 electrones"** que dice que el número de electrones "d" del metal, en un estado de oxidación dado, más los electrones con los que contribuyen los ligandos en el complejo organometálico no puede exceder de 18.

Por tanto, esta regla determina el número máximo de ligandos que puede tener un complejo para cualquier metal de transición y cualquier estado de oxidación. Ese número de ligandos unidos al centro metálico es lo que se conoce como **número de coordinación del metal**.



Los **complejos** que presenten un total de **18 electrones NO serán reactivos**, mientras que aquellos complejos que no tiene el número máximo de ligandos para cumplir la regla de los 18 electrones se dice que están coordinadamente insaturados y podrán ser reactivos.

Tales **sitios vacantes**, normalmente, **son necesarios para que se den los procesos catalíticos** donde el sustrato debe coordinarse al metal antes de empezar a reaccionar

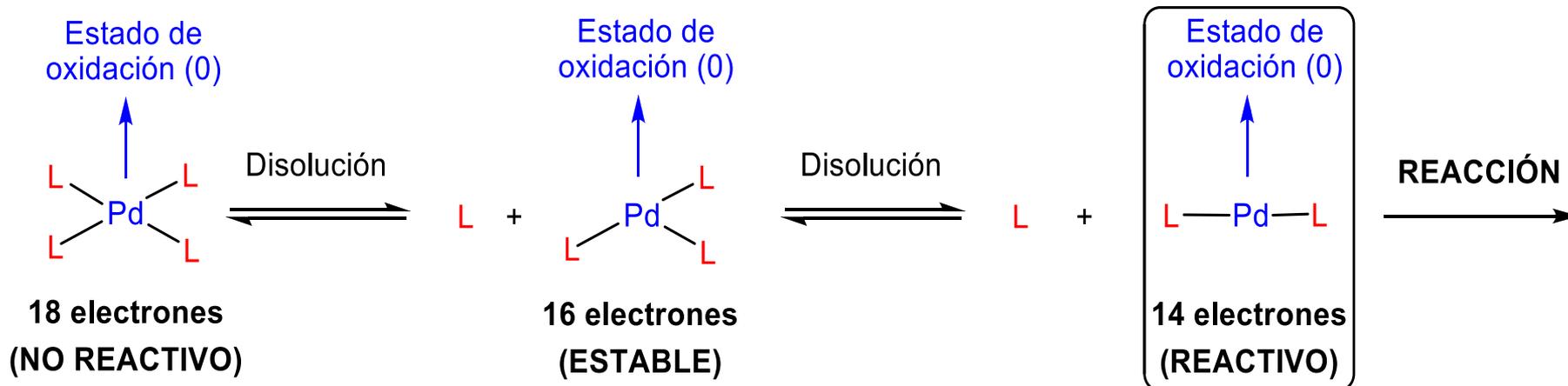
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

En cuanto a la reactividad química del paladio hay que tener en cuenta sus dos principales estados de oxidación, **Pd (0)** y **Pd (II)**.

#### Reactividad de Pd (0)



en el tetraquis PPh<sub>3</sub> no hace falta adicionar nada para tener la especie reactiva, se forma en disolución

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

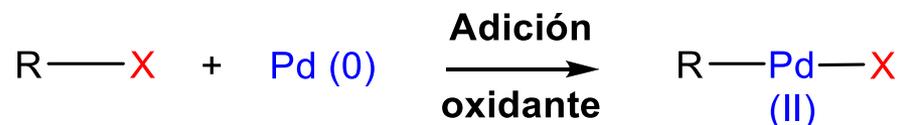
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

##### Reactividad de Pd (0)

##### a) Reacciones con haluros o sulfonatos orgánicos

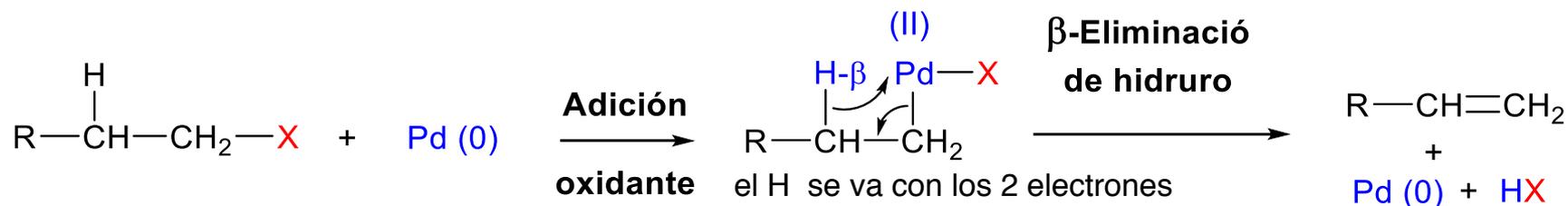
Los haluros y sulfonatos orgánicos reaccionan con complejos de Pd (0), mediante un proceso de adición oxidante, para dar lugar a complejos de Pd (II) muy reactivos en los que el grupo orgánico se encuentra unido al paladio a través de un enlace  $\sigma$ .



R = arilo, alquenilo, NO alquilo con H en beta

X = I, Br,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  (OTf)

Esta reacción va muy bien con yoduros, bromuros y triflatos de arilo y alquenilo pero NO con derivados de alquilo ya que se pueden descomponer a la correspondiente olefina a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación.

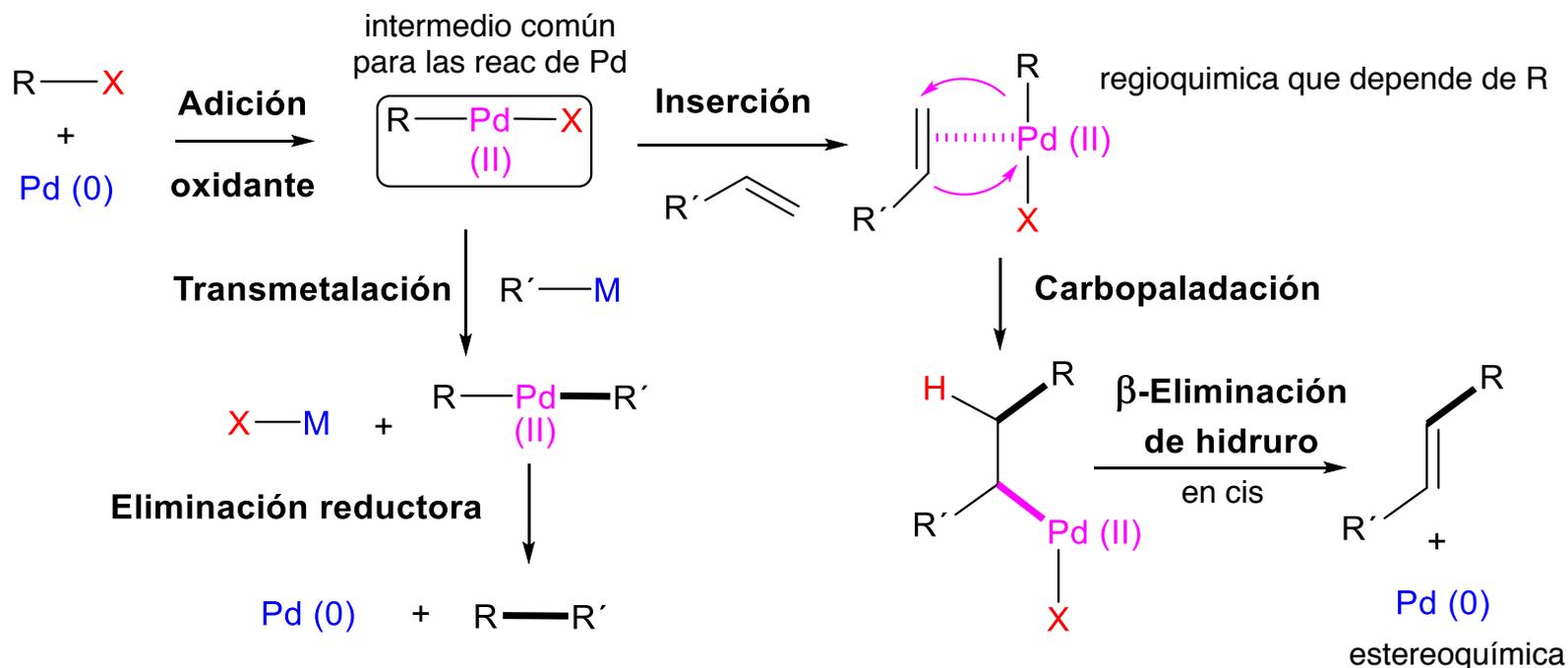


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### a) Reacciones con haluros o sulfonatos orgánicos

Los complejos de Pd (II) formados tras la adición oxidante de complejos de Pd (0) sobre haluros y sulfonatos orgánicos son muy reactivos y dan lugar a dos tipos de reacciones: **inserción** sobre compuestos insaturados como alquenos, dienos conjugados, alquinos y CO para dar lugar, tras  $\beta$ -eliminación, a nuevos enlaces C-C y **transmetalación** con otros reactivos organometálicos para conducir, tras eliminación reductora del paladio, a los correspondientes productos de acoplamiento cruzado. En ambos casos, al final de la reacción se regenera la especie catalítica de Pd (0) que vuelve a iniciar un nuevo ciclo catalítico.



**Stille, Suzuki, Sonogashira**

**Heck**

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

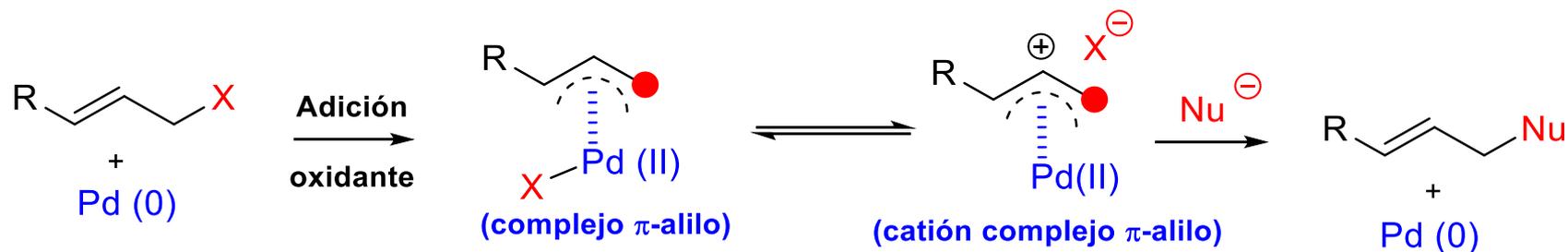
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.1. Aspectos Generales

##### Reactividad de Pd (0)

##### b) Reacciones con derivados alílicos

Los acetatos alílicos o compuestos con un grupo saliente en posición alílica reaccionan con cantidades catalíticas de complejos de Pd (0) para dar lugar a **complejos de  $\pi$ -alil paladio** a través de un proceso de **adición oxidante**.



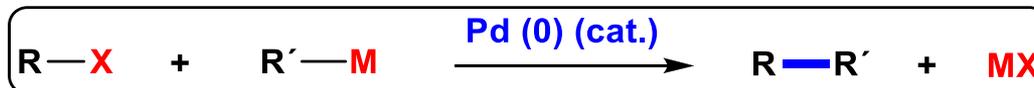
Estos complejos de  $\pi$ -alil paladio reaccionan con nucleófilos por el carbono menos impedido del resto alilo para dar lugar a los correspondientes productos de sustitución alílica y la expulsión de la especie de Pd (0) que inicia de nuevo el proceso.

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado (cross-coupling).

Los haluros y sulfonatos **orgánicos** (R-X) reaccionan con compuestos organometálicos (R'-M), en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd (0), para dar lugar a los compuestos de acoplamiento cruzado (R-R'), creándose un nuevo enlace C-C.



R = alqueno, arilo, alilo, bencilo, alquinilo, **NO alquilo con hidrógenos en posición β**

X = I > OTf > Br >> Cl

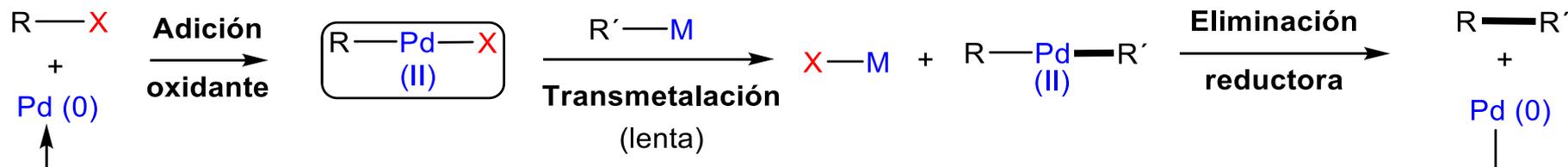
R' = C<sub>sp</sub> > C<sub>sp2</sub> > Ar > Me > C<sub>sp3</sub>      cuanto mas electronegativo sea el C mejor se da la reaccion

M = MgX (Kumada), ZnX (Negishi), Cu (Sonogashira), SnR<sub>3</sub> (Stille), SiR<sub>3</sub> (Hiyama), B(OR)<sub>2</sub> (Suzuki), etc

El **catalizador de Pd(0)** puede usarse tal cual, **Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**, o puede generarse in situ por reducción de sales de Pd(II) como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por acción del propio organometálico o en presencia de fosfinas.

para Pd 0 añadíte 3x PPh3  
para Pd 0 añadíte Et3N

El **mecanismo de la reacción** implica tres etapas básicas: **adición oxidante** del haluro o sulfonato orgánico al complejo de Pd (0) para dar un complejo de Pd (II), **transmetalación** lenta en la que el grupo orgánico R' se transfiere desde el reactivo organometálico hacia el paladio expulsándose un haluro metálico y originando un nuevo complejo de Pd(II) con dos ligandos orgánicos (R y R'), y **eliminación reductora** del complejo que da lugar al producto acoplado (R-R') y regenera el catalizador de Pd(0) que inicia de nuevo el ciclo catalítico.

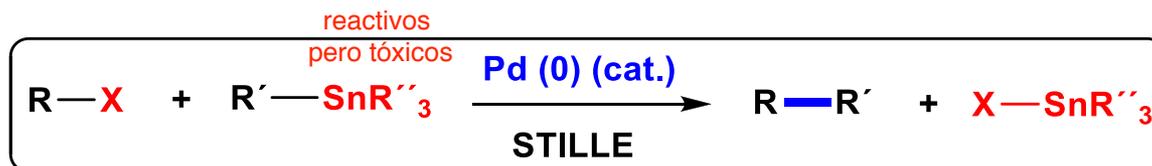


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.1 Reacción de Stille

Los haluros y sulfonatos orgánicos (R-X) reaccionan con **compuestos organometálicos de estaño** (**estannanos: R'-SnR''<sub>3</sub>**), en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd (0), para dar lugar a los compuestos de acoplamiento cruzado (R-R').

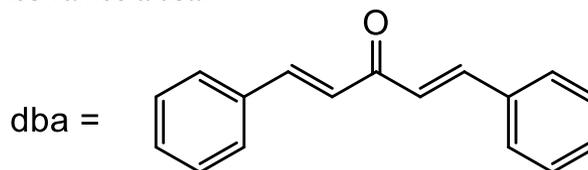


R = alquenilo, arilo, alilo, bencilo, alquinilo, **NO alquilo con hidrógenos en posición β**

X = I > OTf > Br >> Cl

R' = alquinilo > alquenilo > arilo > alilo = bencilo > α-alcoxialquilo > alquilo

El **catalizador de Pd(0)** más usado es el **Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**, y puede generarse in situ por reducción de complejos de Pd(II) como Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> por acción del propio organometálico o en presencia de fosfinas o arsinas (Ph<sub>3</sub>As). no los vamos a usar



(dibenciliden acetona)

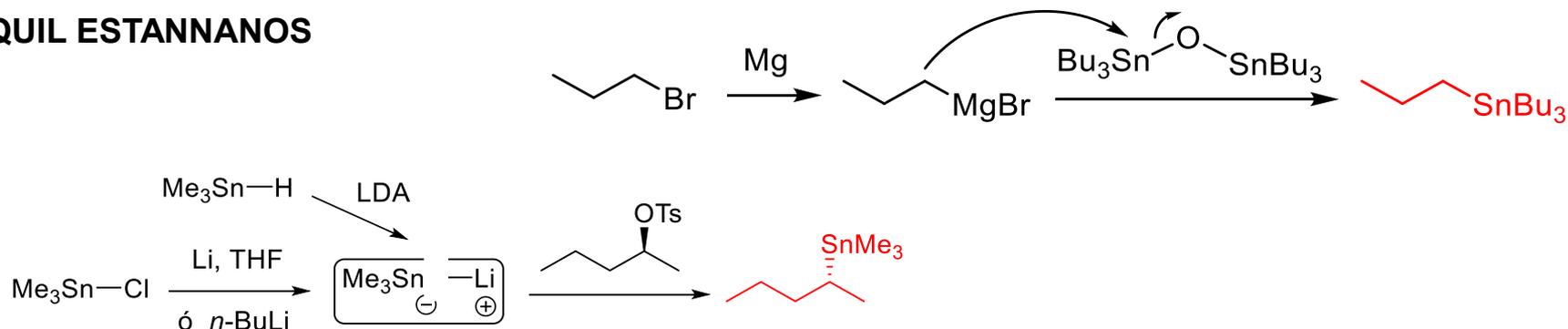
La **reacción de Stille** tolera un gran número de grupos funcionales, sensibles a otros organometálicos, como por ejemplo ésteres, nitrilos, alcoholes y aldehídos

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

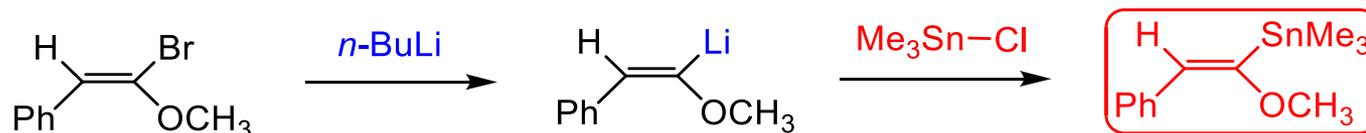
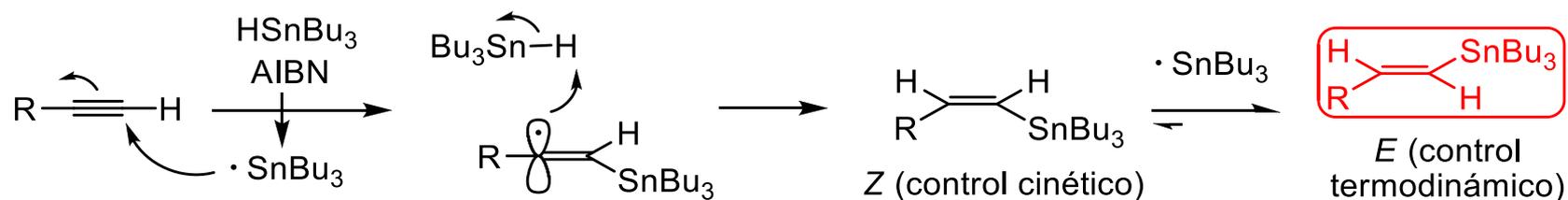
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.1. Reacción de Stille (Preparación de estannanos)

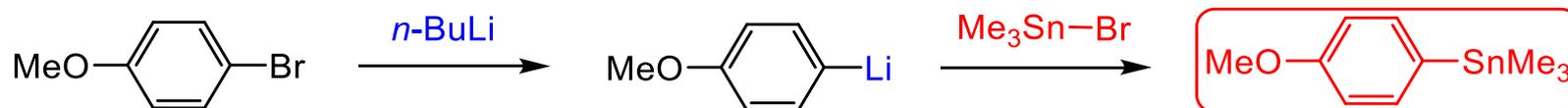
##### ALQUIL ESTANNANOS



##### ALQUENIL ESTANNANOS



##### ARIL ESTANNANOS



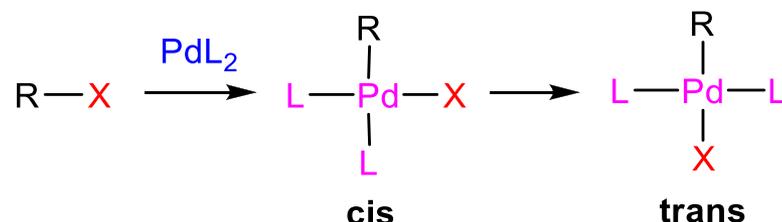
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

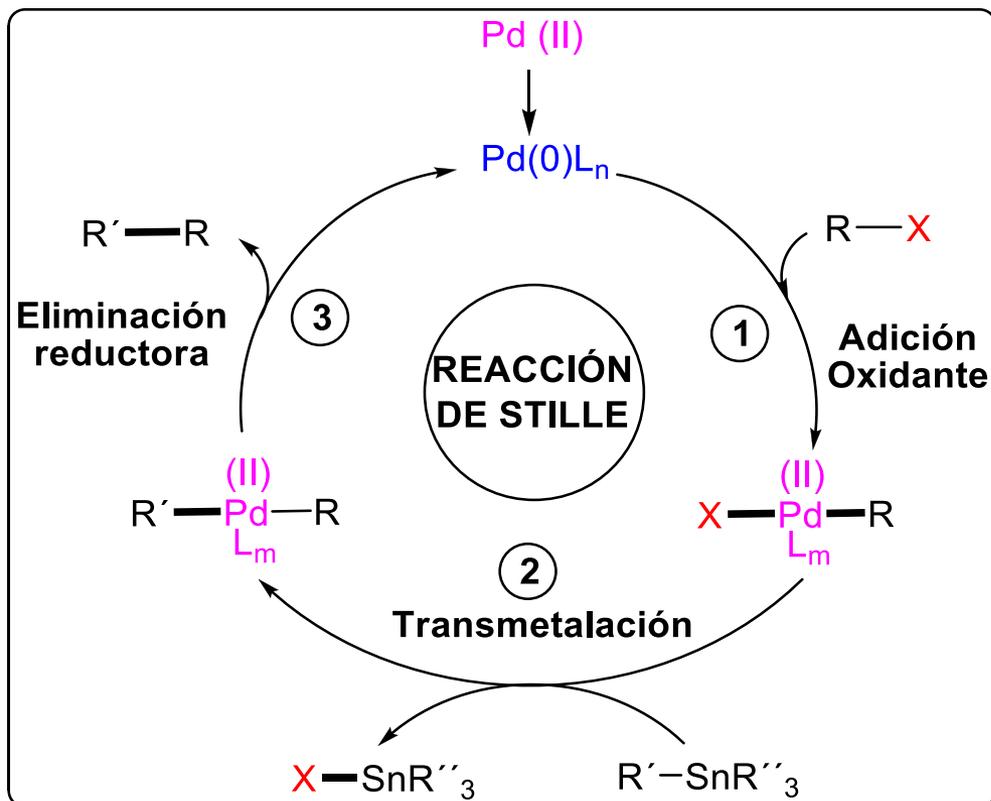
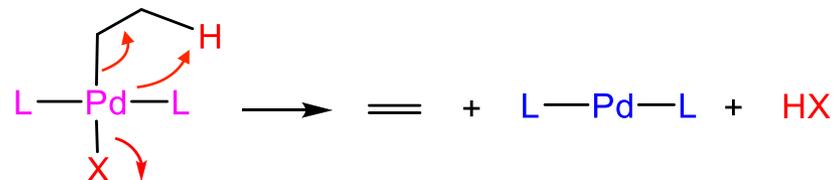
#### 2.3.3.1. Reacción de Stille (Mecanismo: ciclo catalítico)

mecanismo del paladio **IMPORTANTE** ciclos catalíticos

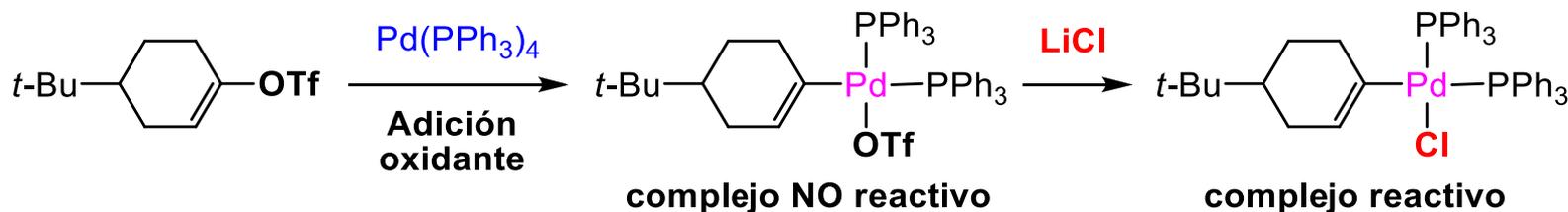
La **adición oxidante** forma inicialmente un complejo cis que rápidamente isomeriza al trans



La **eliminación de hidrógeno en posición  $\beta$**  puede ser un serio inconveniente con intermedios de alquil paladio



En las **reacciones con triflatos  $\text{X} = \text{OTf}$**  suele requerirse la adición de un haluro (**LiCl**) para hacer más reactivo en la etapa de transmetalación el complejo inicialmente obtenido en la adición oxidante



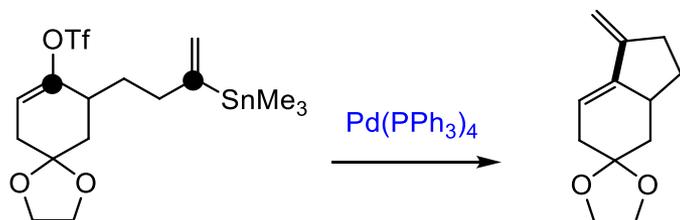
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

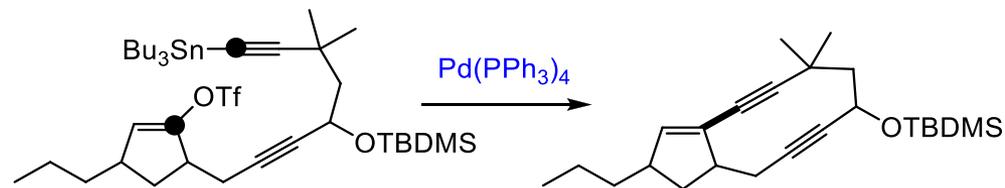
#### 2.3.3.1. Reacción de Stille (Ejemplos)



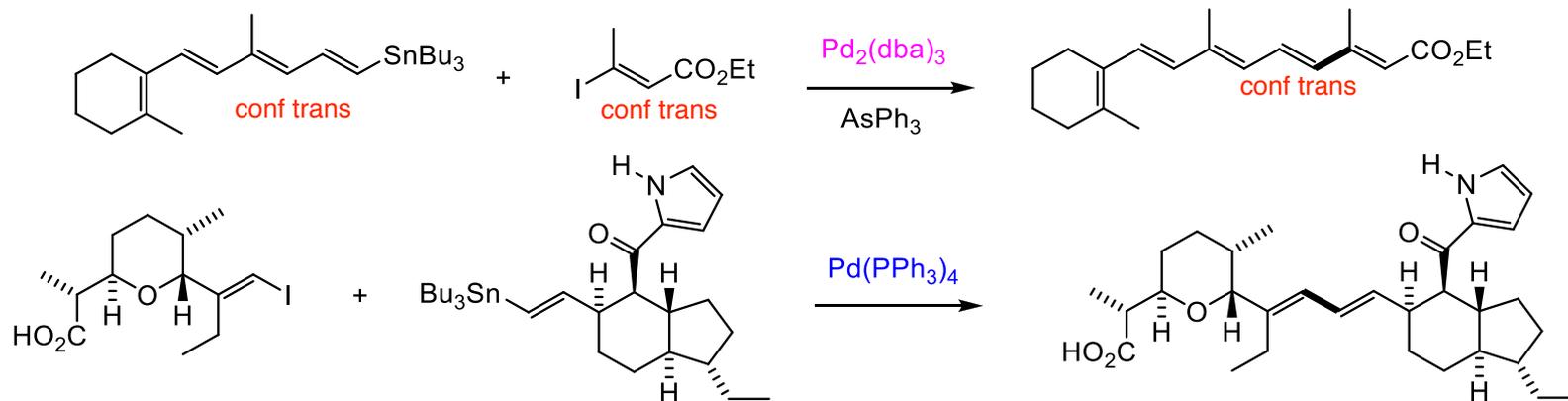
#### Reacción de Stille intramolecular



#### Stannanos de alquínilo



La **reacción de Stille es estereoespecífica** ya que tiene lugar con retención de la configuración tanto en el haluro o sulfonato como en el estannano

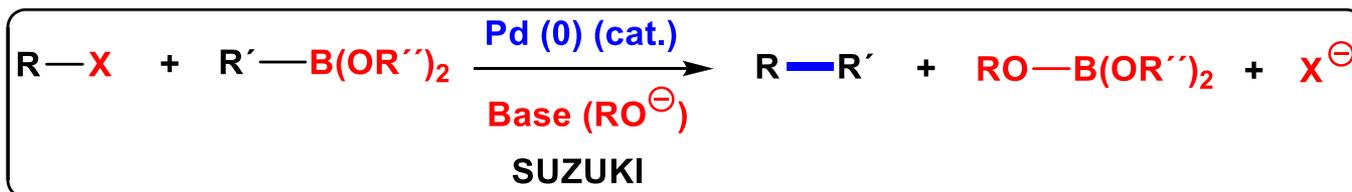


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.2 Reacción de Suzuki

Los haluros y sulfonatos orgánicos (R-X) reaccionan con **compuestos organometálicos de boro (ácidos o ésteres borónicos: R'-BOR''<sub>2</sub>)**, en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd(0) y bases de tipo alcóxido, para dar lugar a los compuestos de acoplamiento cruzado (R-R').



**R** = alquenilo, arilo, alilo, bencilo, alquinilo, **NO alquilo con hidrógenos en posición β**

**X** = I > OTf > Br

**R'** = alquenilo, arilo, alquilo

**Base** = RO<sup>⊖</sup> (EtONa, MeONa, KOH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

El **catalizador de Pd(0)** más usado es el **Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**, y puede generarse in situ por reducción de complejos de Pd(II) como Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en presencia de fosfinas o la propia base.

La presencia de la **base de tipo alcóxido** es fundamental para que se pueda dar la reacción ya que resulta indispensable para que se produzca la etapa de transmetalación.

La **reacción de Suzuki** tolera un gran número de grupos funcionales, sensibles a otros organometálicos, y tiene lugar con **retención de la configuración** tanto en el haluro o sulfonato como en el borano.

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

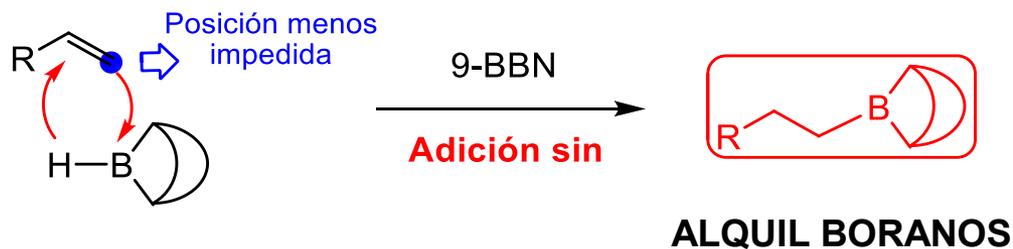
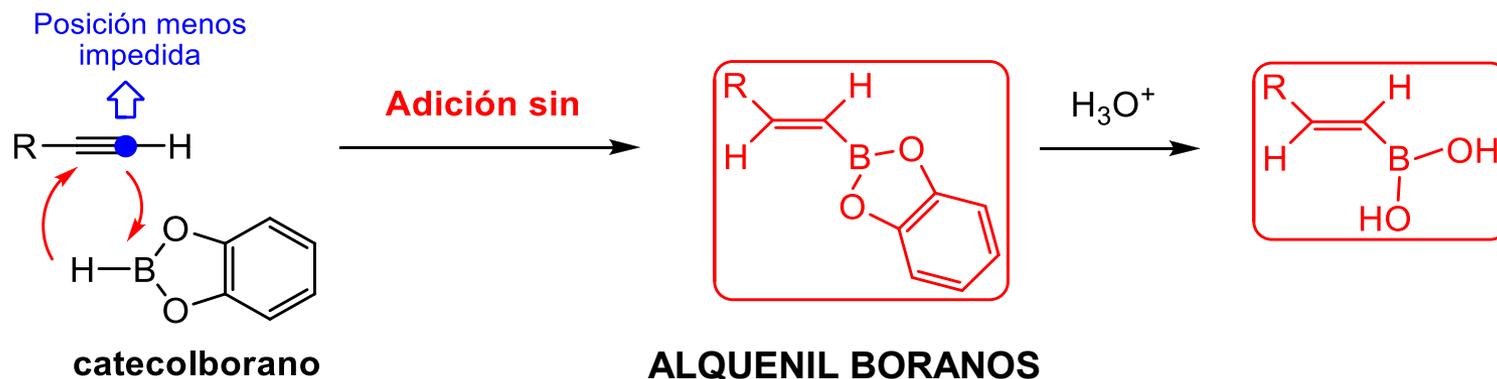
#### 2.3.3.2. Reacción de Suzuki (Preparación de organoboranos)



R = Arilo  $\Rightarrow$  ARIL BORANOS

R = Alquenilo  $\Rightarrow$  ALQUENIL BORANOS

R = Alquilo  $\Rightarrow$  ALQUIL BORANOS

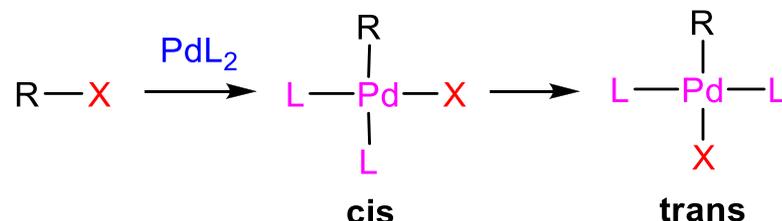


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

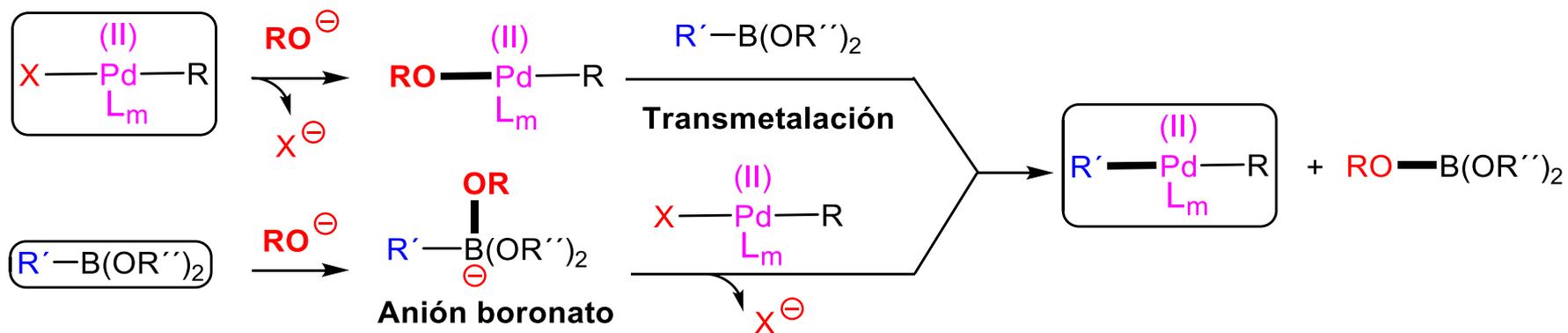
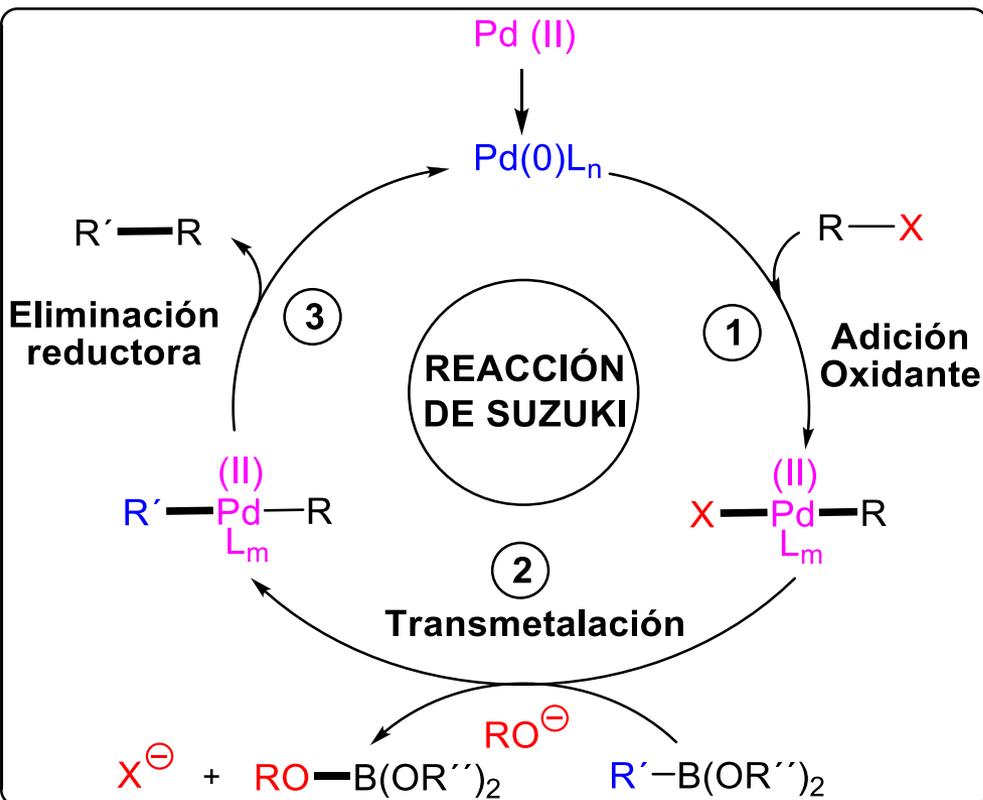
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.2. Reacción de Suzuki (Mecanismo: ciclo catalítico)

La **adición oxidante** forma inicialmente un complejo cis que rápidamente isomeriza al trans



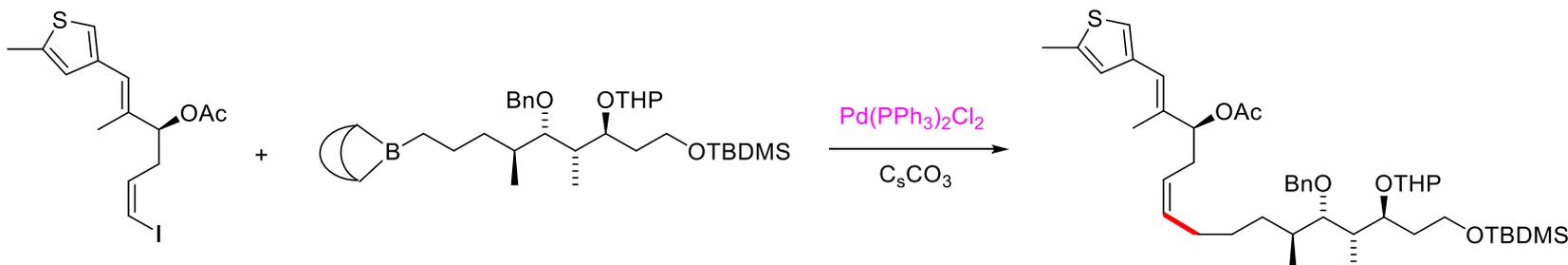
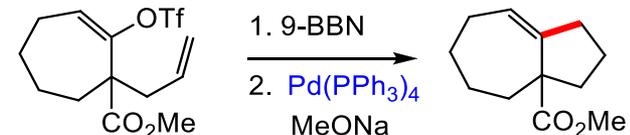
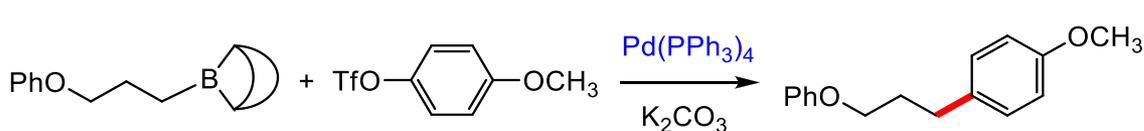
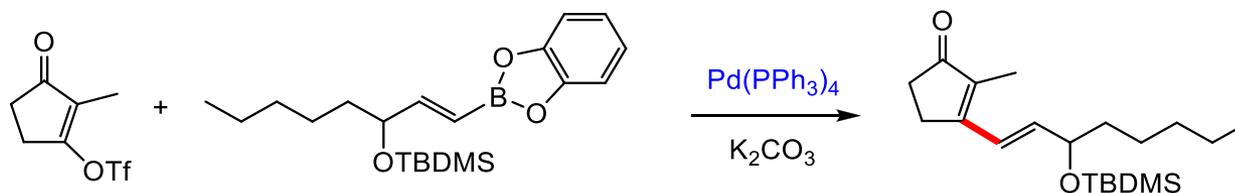
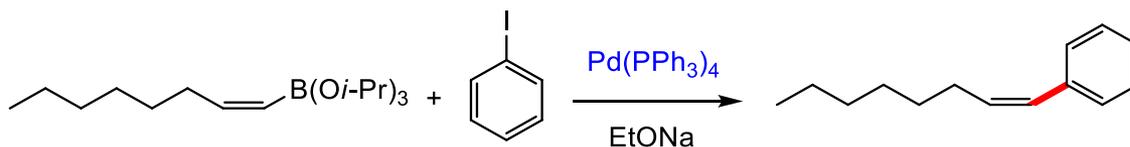
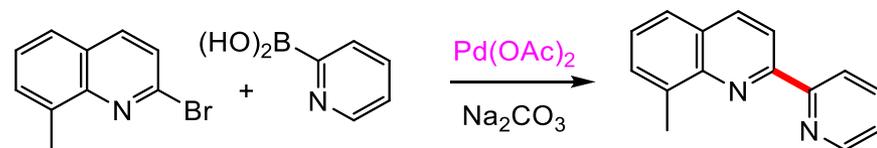
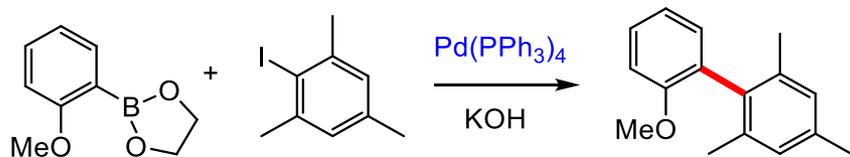
La **etapa de transmetalación** no tiene lugar en condiciones neutras y sólo se produce en presencia de una **base de tipo alcóxido**, bien por **activación del complejo de Pd(II)**, obtenido tras la adición oxidante, sustituyendo el grupo **X** por **OR** o bien por **formación de un anión boronato** más nucleófilo, tras reacción de la base con el organoborano inicial.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.2. Reacción de Suzuki (Ejemplos)

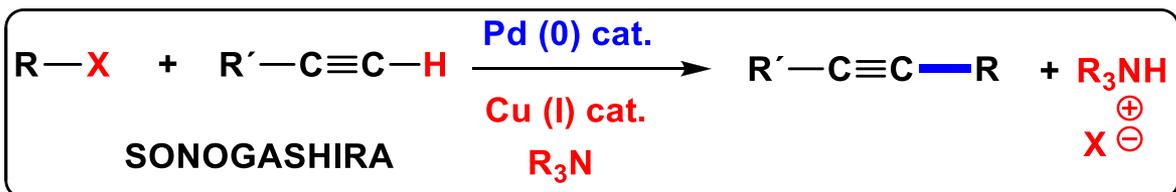


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.3 Reacción de Sonogashira

Los haluros de arilo o alqueniilo (R-X) reaccionan con **alquinos terminales**, en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd(0), bases de tipo amina y cantidades catalíticas de sal de Cu (I), para dar lugar a nuevos alquinos en los que el hidrógeno del alquino original es sustituido por el resto orgánico del haluro, creándose un nuevo enlace C-C.



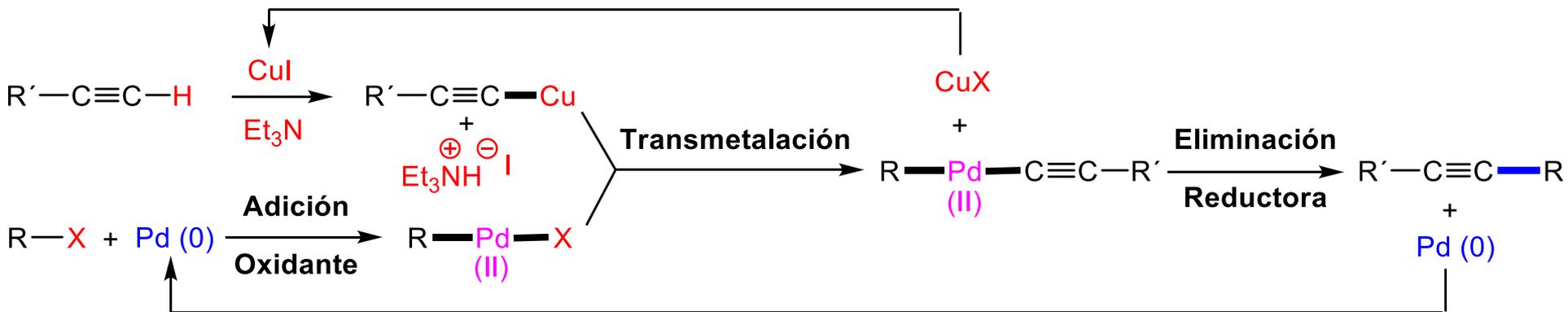
R = alqueniilo, arilo

X = I > OTf > Br > Cl

R' = alqueniilo, arilo, alquilo

R<sub>3</sub>N (aminas primarias, secundarias o terciarias)

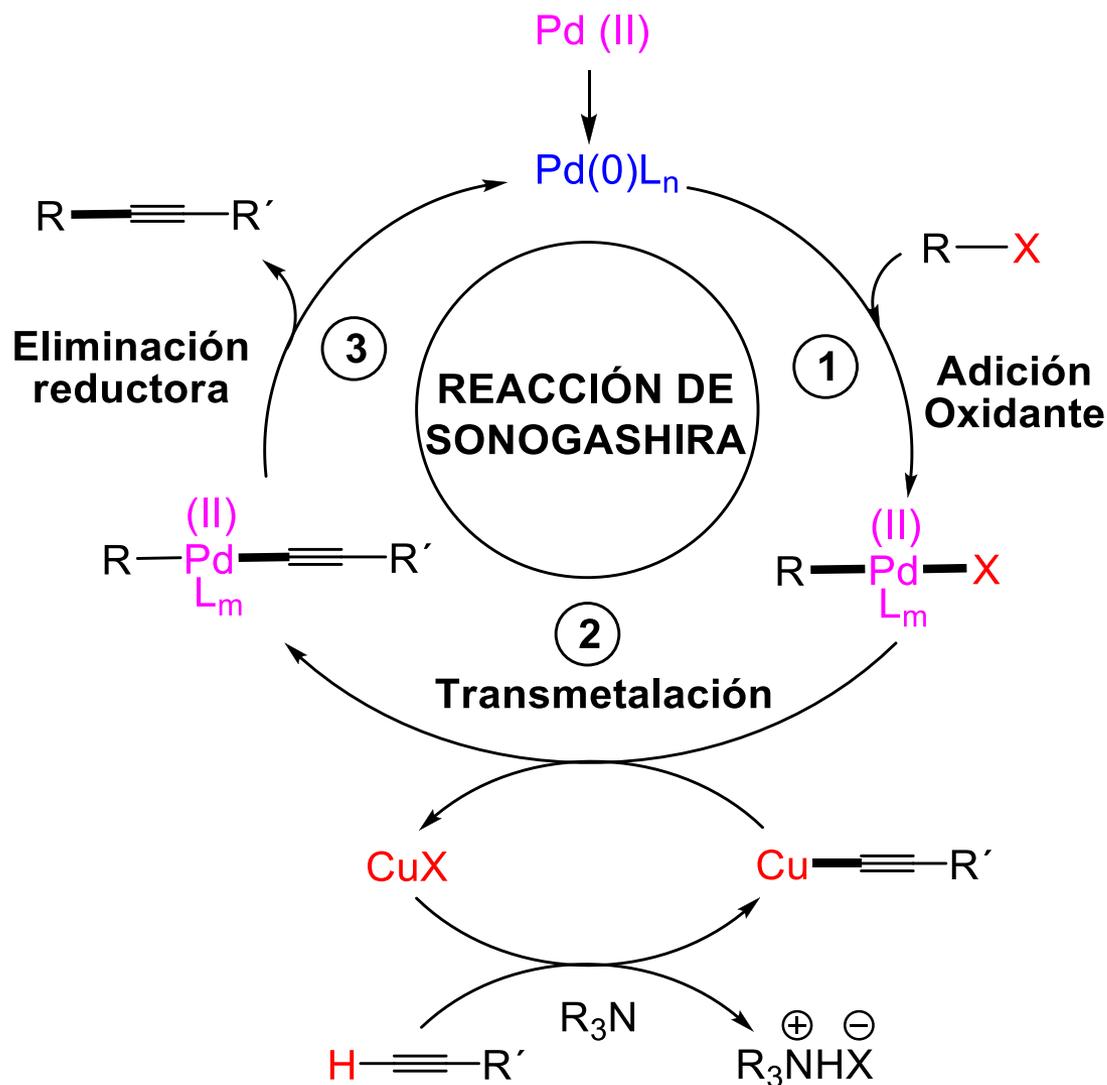
El **catalizador de Pd(0)** más usado es el **Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**, y puede generarse in situ por reducción de complejos de Pd(II) como Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en presencia de la propia base.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

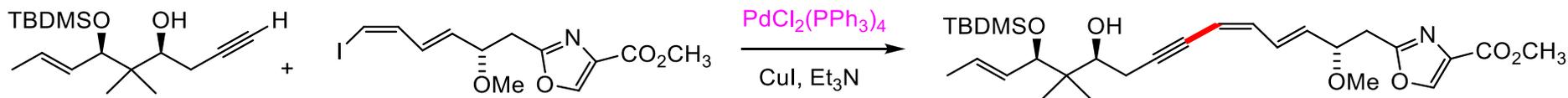
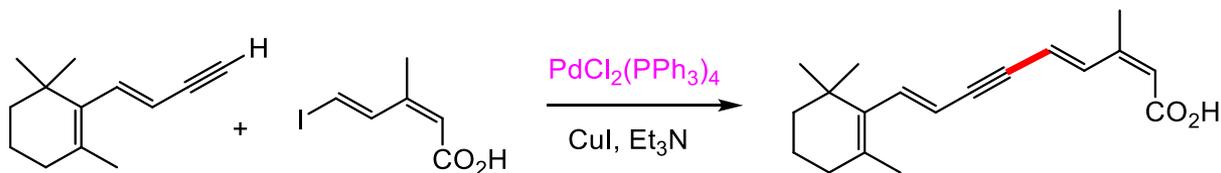
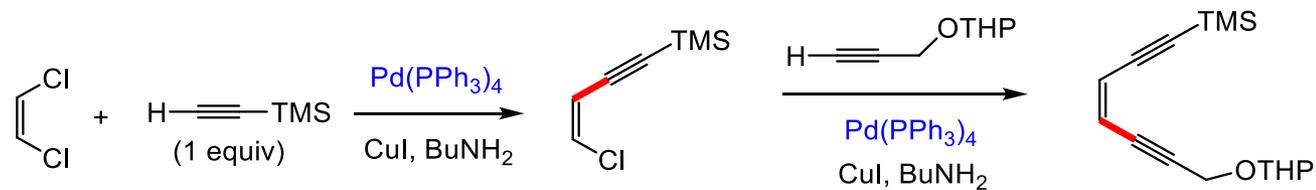
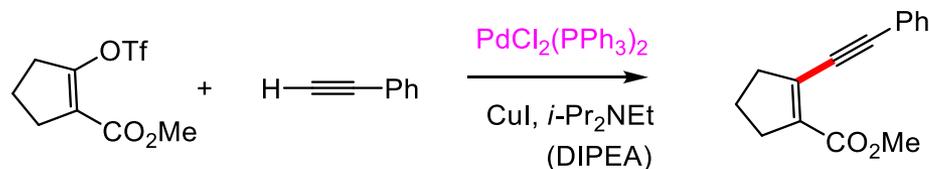
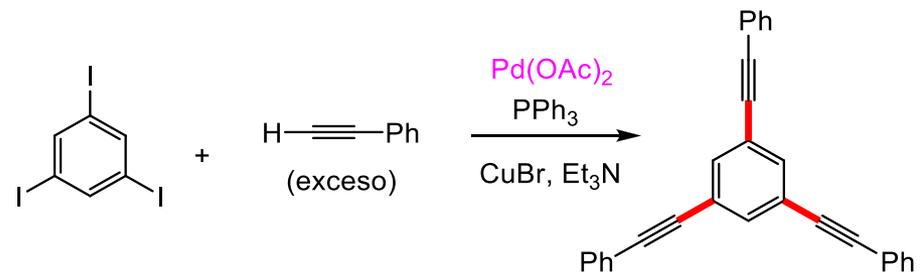
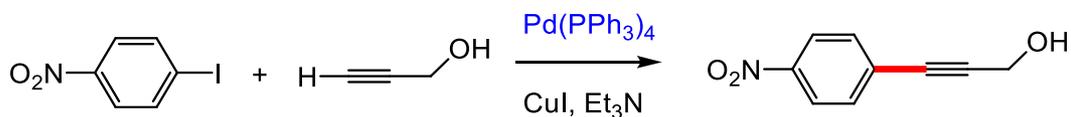
#### 2.3.3.3. Reacción de Sonogashira (Mecanismo: ciclo catalítico)



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.3.3. Reacción de Sonogashira (Ejemplos)



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.2. Reacción de Heck

Los haluros y sulfonatos orgánicos (R-X) reaccionan con alquenos, en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd (0), bases y fosfinas, para dar lugar a nuevos alquenos en los que un hidrógeno vinílico del alqueno original es sustituido por el resto orgánico del haluro o sulfonato, creándose un nuevo enlace C-C.



R = alqueno, arilo, alilo, bencilo, alquino, **NO** alquilo con hidrógenos en posición β

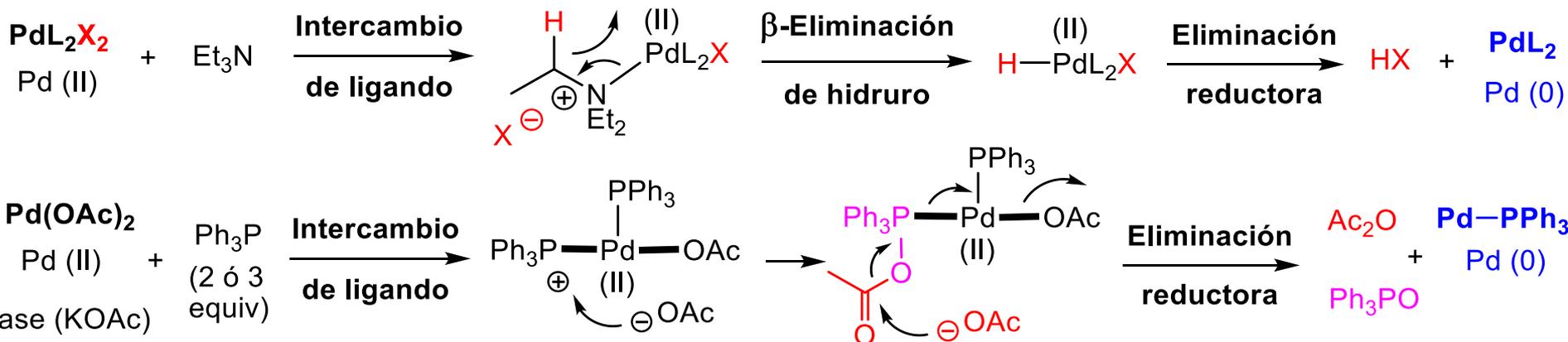
X = I > OTf > Br

R' = alquilo, alqueno, arilo, CO<sub>2</sub>R, OR, SiR<sub>3</sub>

base: Et<sub>3</sub>N, NaOAc, KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [captura de HX y reducción de Pd(II) a Pd(0)]

fosfina: PPh<sub>3</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub> [reducción de Pd(II) a Pd(0) y estabilización de Pd(0)]

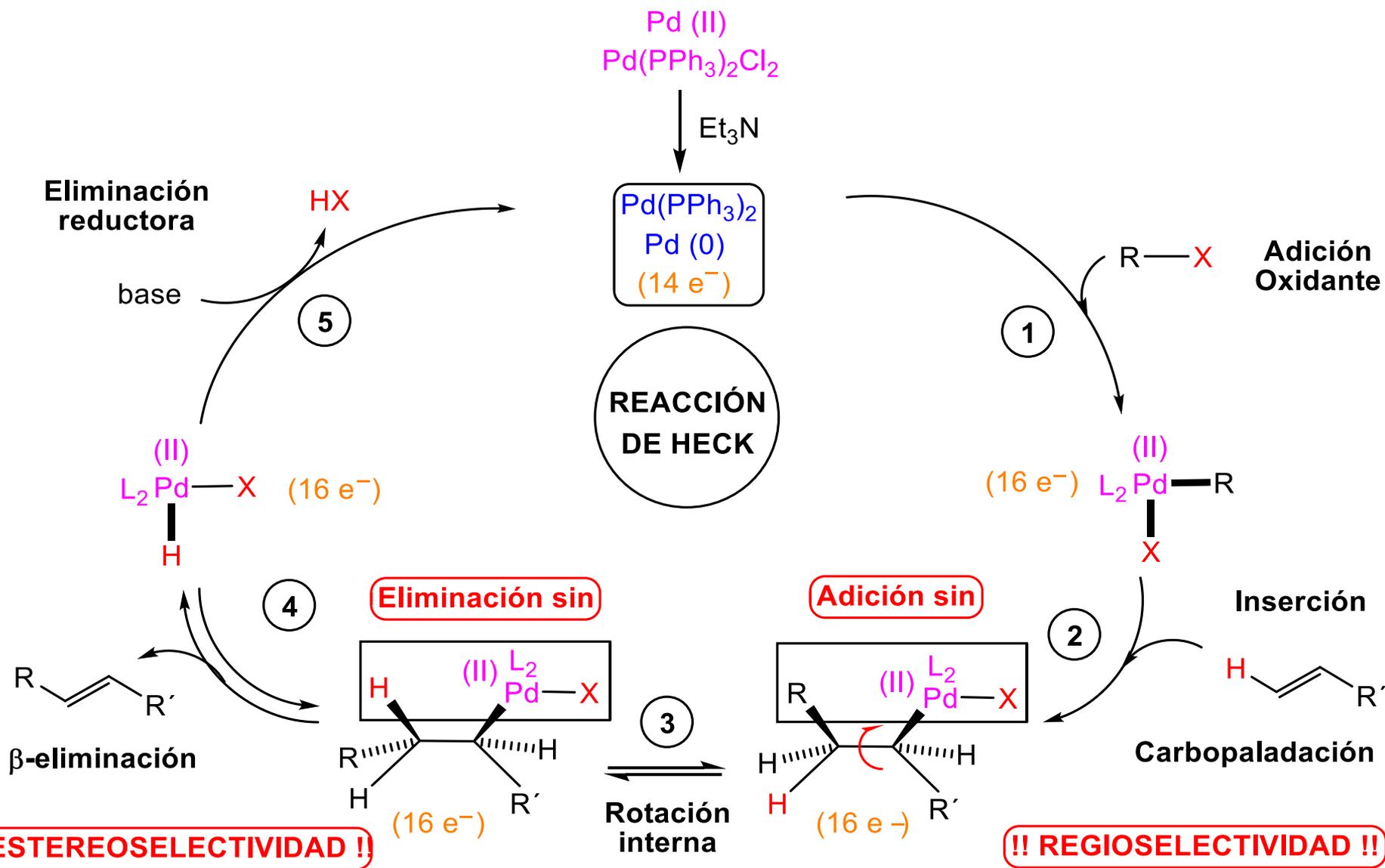
El **catalizador de Pd(0)** suele generarse in situ por reducción de sales de Pd(II) como Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de fosfinas o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub> en presencia de aminas (Et<sub>3</sub>N).



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.2. Reacción de Heck (Mecanismo: ciclo catalítico)



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

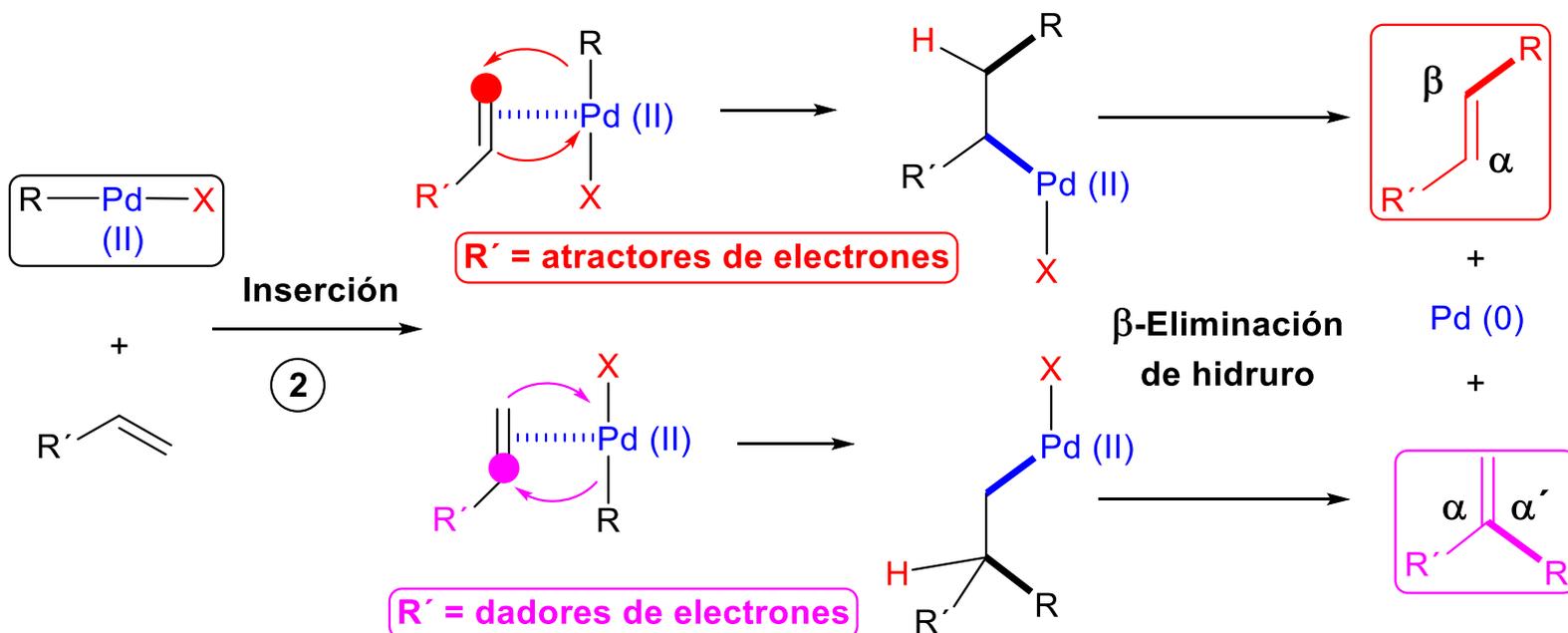
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.2. Reacción de Heck (Regioselectividad)

La **regioselectividad** de la reacción de Heck se va a definir en la etapa de inserción o carbopaladación y va a depender de la naturaleza electrónica del sustituyente R' de la olefina.

Cuando R' sea un grupo **atractor de electrones** (CO<sub>2</sub>R, CO<sub>2</sub>H, CN, CO, arilo) el enlace C-C se va a formar por el **carbono menos sustituido** de la olefina de partida para dar lugar al **alqueno α,β-disustituido**.

Cuando R' sea un grupo **dador de electrones** (OR, OCOR, NR<sub>2</sub>, NHCOR) el enlace C-C se va a formar por el **carbono más sustituido** de la olefina de partida para dar lugar al **alqueno α,α'-disustituido**.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

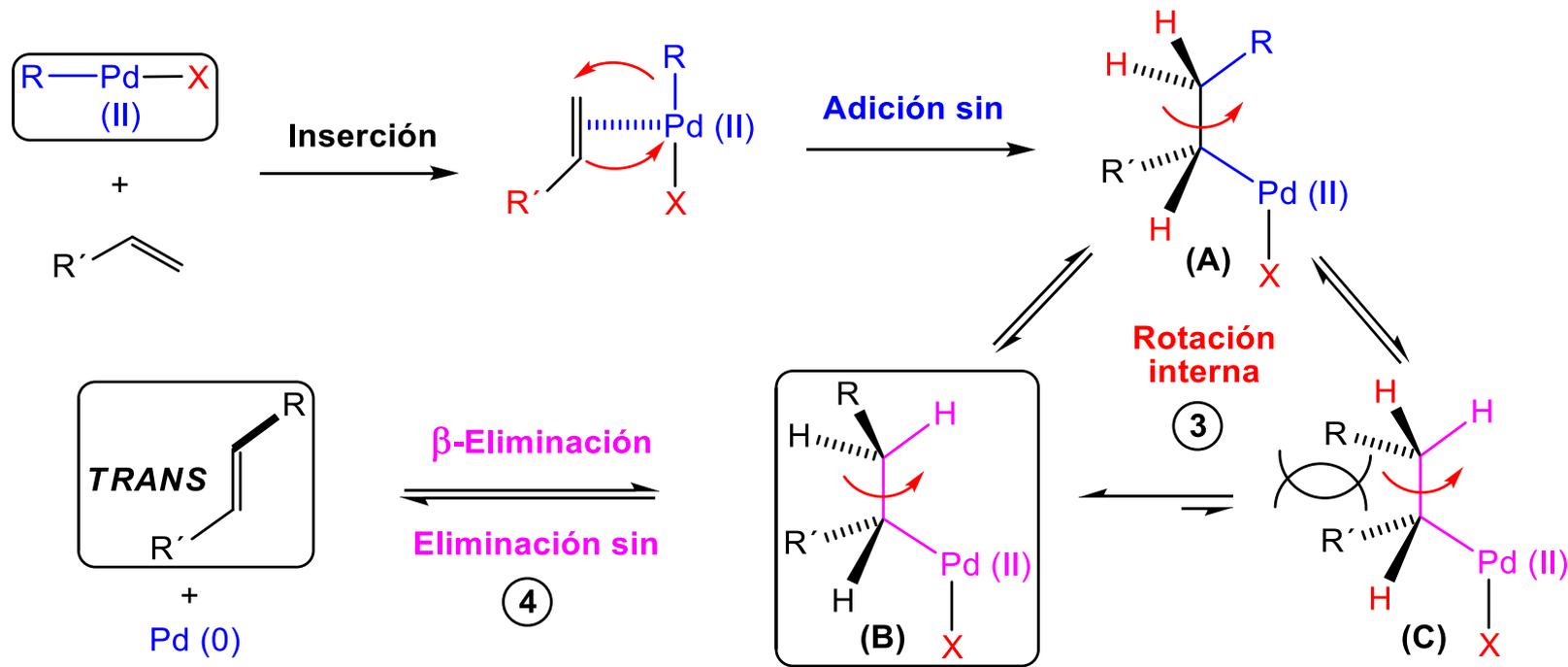
### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.2. Reacción de Heck (Esteroselectividad)

La **esteroselectividad** de la reacción de Heck se va a definir en la etapa de  $\beta$ -eliminación.

Tras la **adición sin** del complejo de Pd(II) sobre la olefina se forma un nuevo complejo de Pd(II) (**A**) donde ya se ha generado el nuevo enlace C-C. Para que la última etapa de la reacción ( **$\beta$ -eliminación**) tenga lugar, es necesario que el Pd y el hidrógeno en posición  $\beta$  estén coplanares (**eliminación sin**). Esto se consigue mediante un proceso de **rotación interna** de **A** en torno al enlace C-C (rotámeros **B** y **C**). Si hay más de un hidrógeno en posición  $\beta$ , la situación más favorable será aquella en la que los dos grupos R y R' estén lo más alejados posibles (**B**) frente a aquella en que se encuentran próximos (**C**). El proceso de  $\beta$ -eliminación a partir del rotámero (**B**) conduce estereoselectivamente a la OLEFINA TRANS.

Esta **selectividad TRANS** se favorece también por el hecho de que la reacción de  $\beta$ -eliminación es reversible y predominará la formación de la olefina más estable.



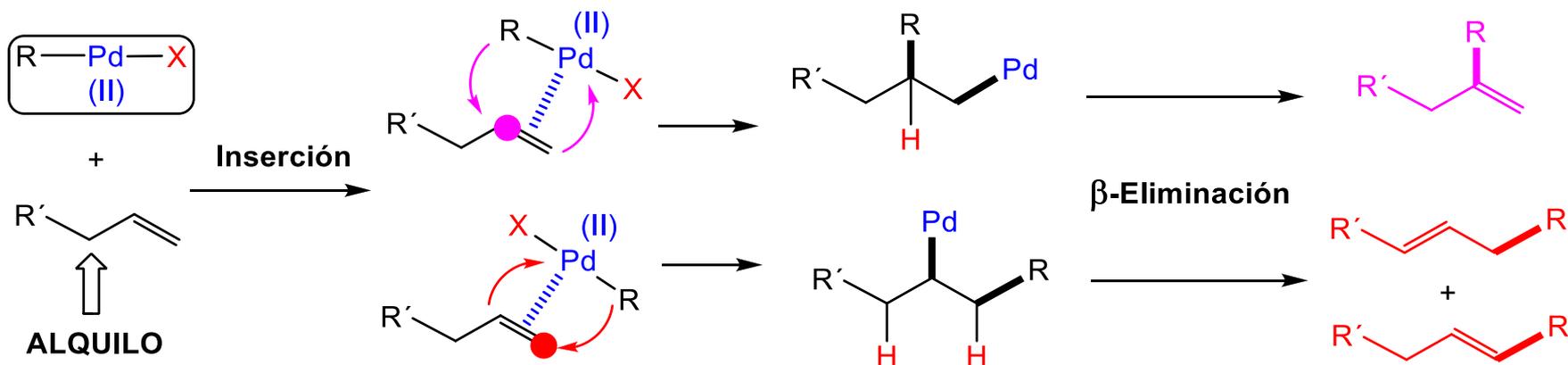
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

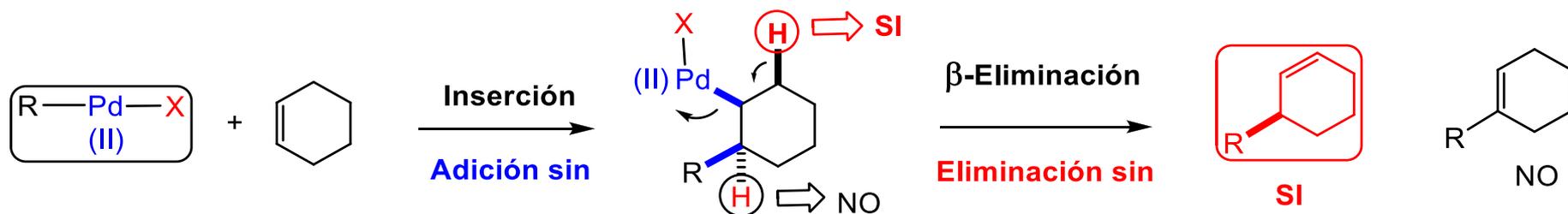
#### 2.3.2. Reacción de Heck (Estereoselectividad)

La reacción de Heck con **olefinas sustituidas por grupos alquilo** NO es útil desde el punto de vista sintético ya que conduce a mezclas de compuestos.

Por una parte, al no ser sustituyentes dadores ni atractores de electrones van a dar lugar a mezclas de regioisómeros. Además, si hay hidrógenos en dos posiciones  $\beta$  diferentes se podrán obtener mezclas de olefinas predominando las más estables.



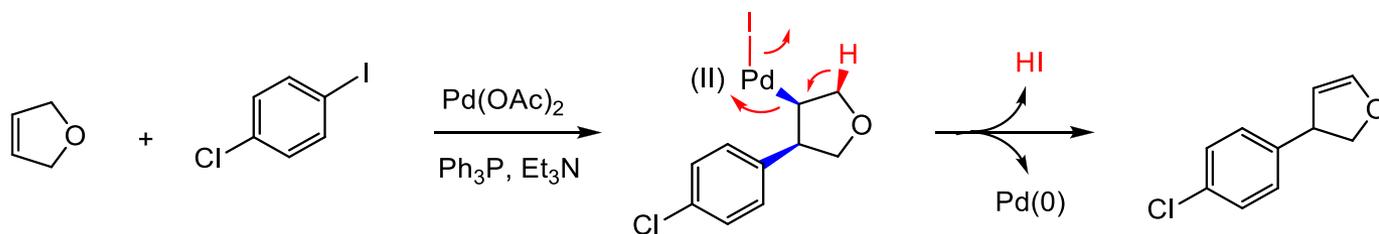
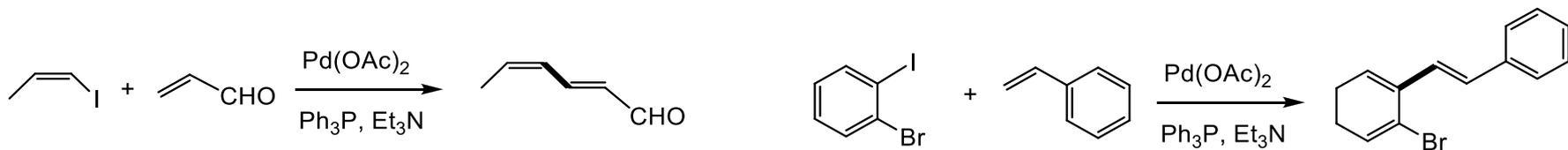
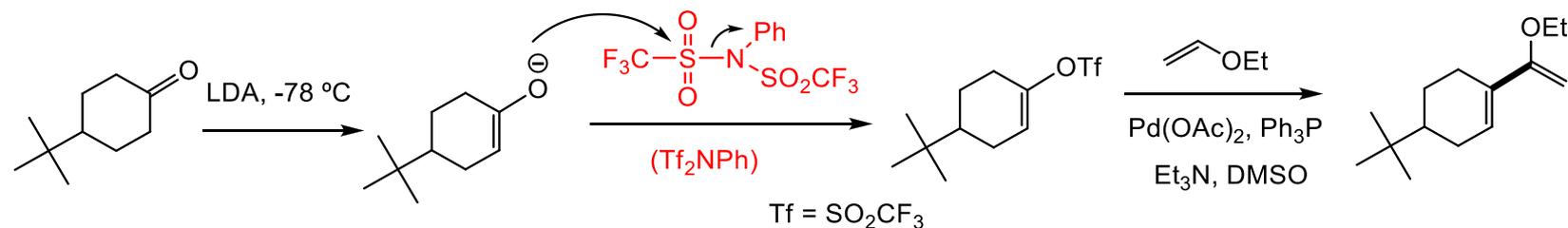
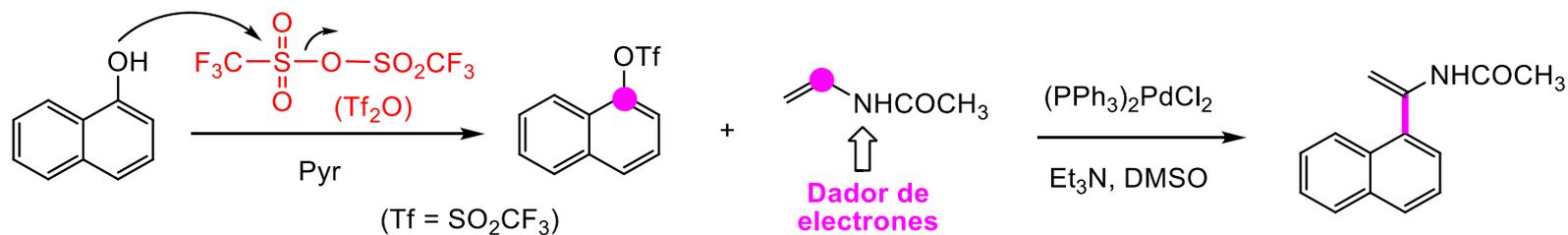
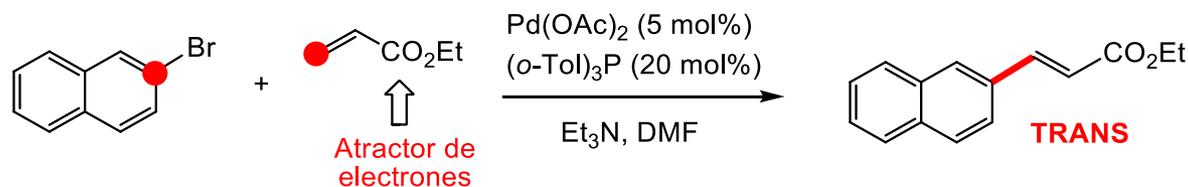
En el caso de **olefinas cíclicas**, donde existen dos posiciones  $\beta$  diferentes NO es posible la rotación interna en torno al enlace C-C por lo que sólo uno de los hidrógenos en posición  $\beta$  será coplanar con el paladio y podrá dar el proceso de **eliminación sin**, dando lugar al correspondiente derivado alílico y no a la olefina sustituida.



## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

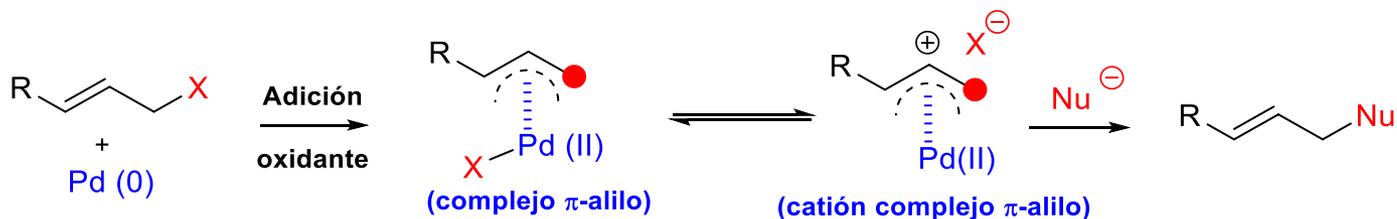
#### 2.3.2. Reacción de Heck (Ejemplos)



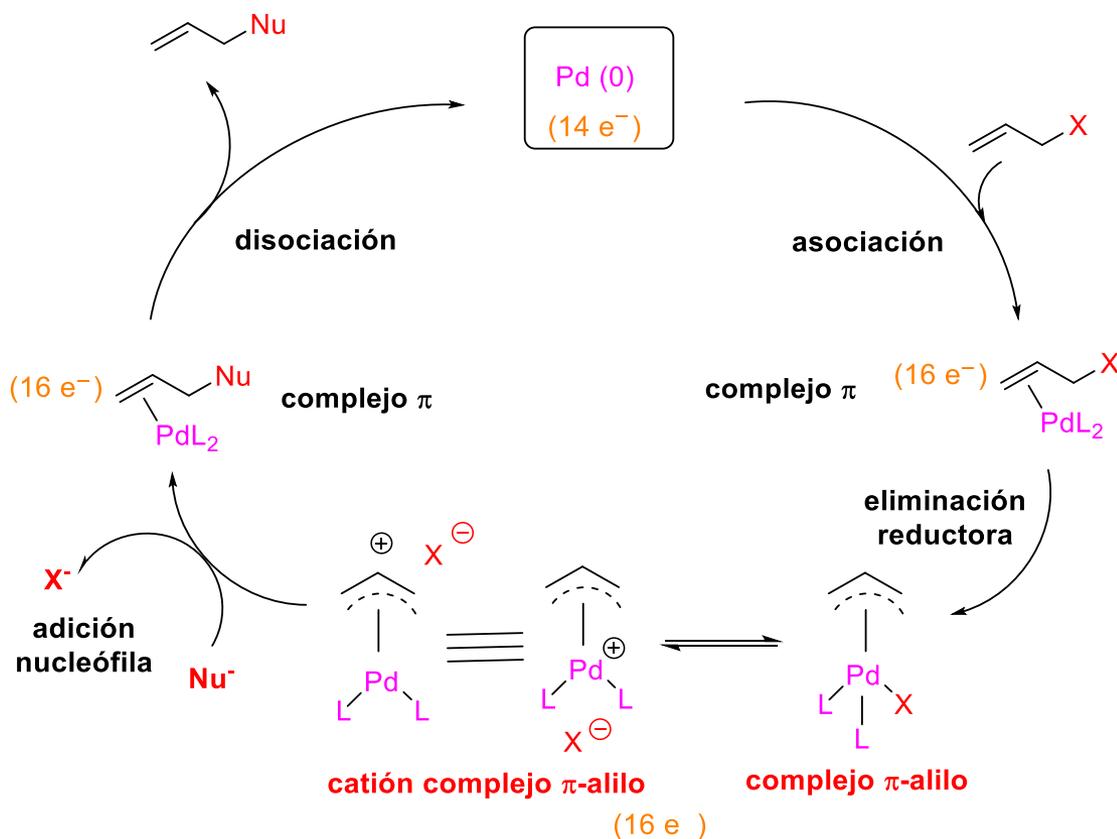
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.4. Complejos $\pi$ -alilpaladio



$X = OAc, OCO_2R, OPO(OR)_2, Cl, Br, OPh$

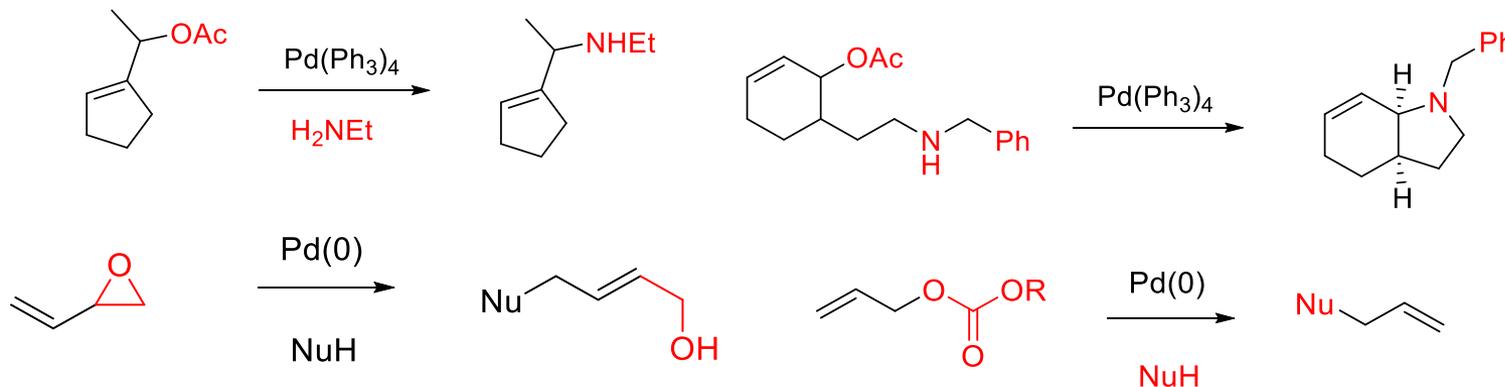


## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

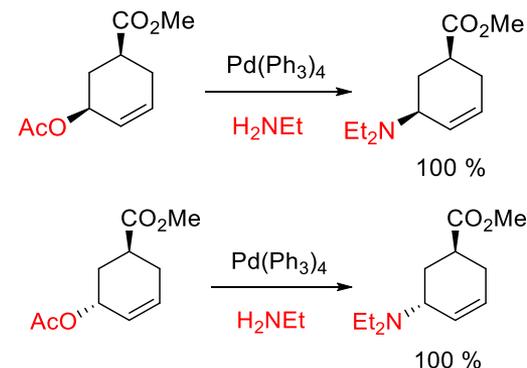
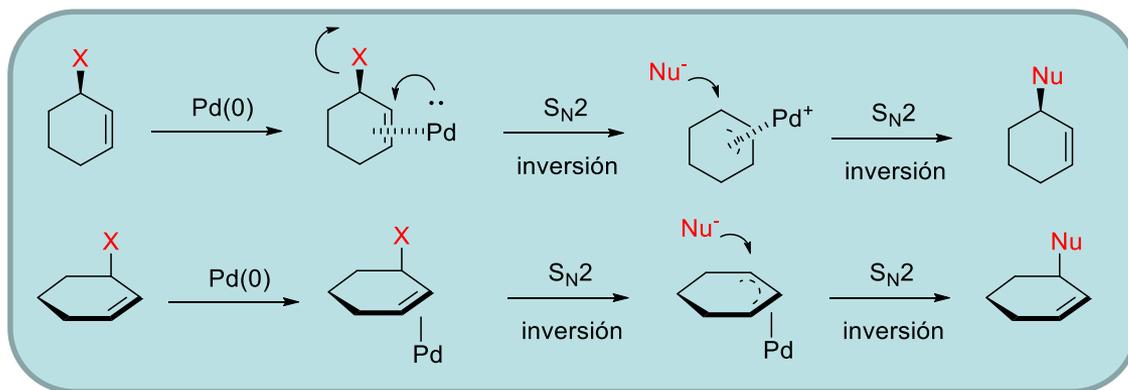
#### 2.3.4. Complejos $\pi$ -alilpaladio

##### Ejemplos



#### 2.3.4. Estereoquímica

Con sustratos quirales, la reacción transcurre con **retención de la configuración**, a través de una doble inversión de la configuración ( $\text{S}_{\text{N}}2$ )



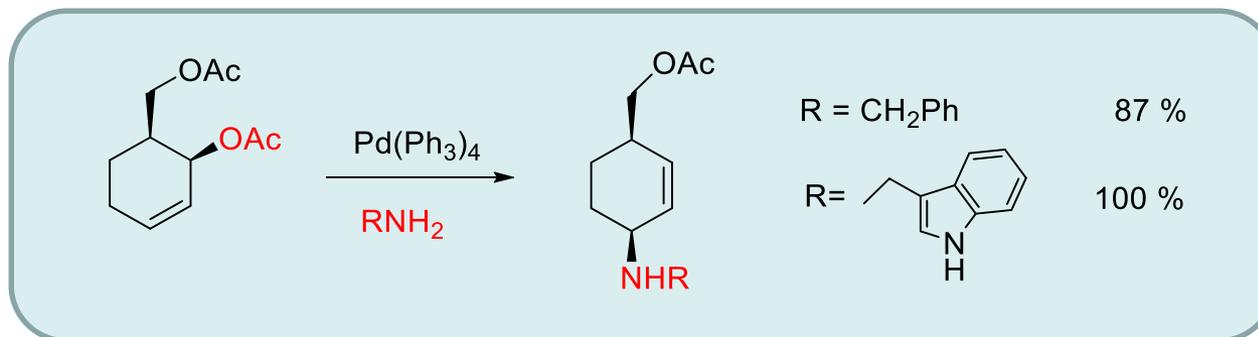
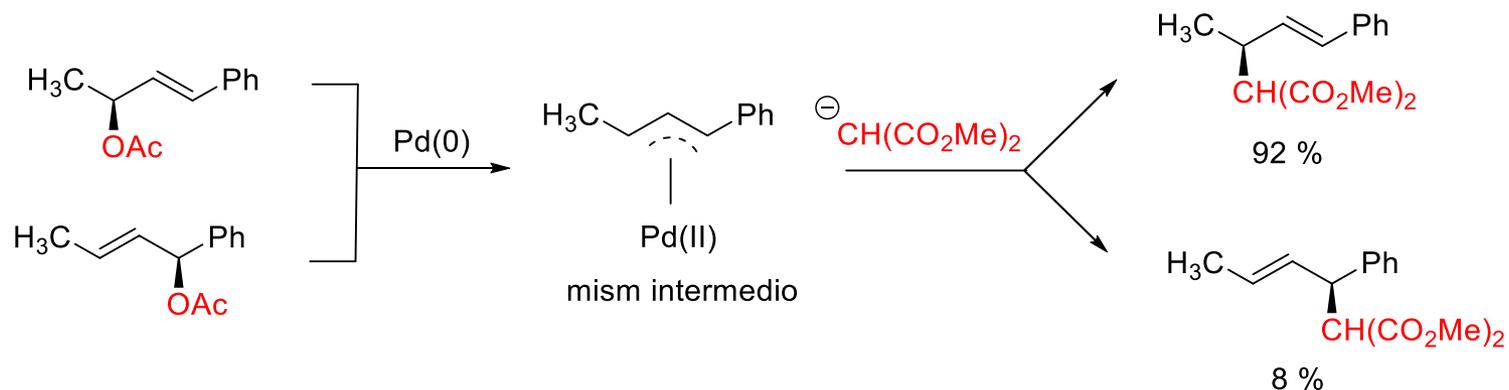
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### 2.3.4. Complejos $\pi$ -alilpaladio

#### 2.3.4. Regioquímica y Estereoquímica

El ataque se produce en **anti** al grupo saliente (**estereoquímica**) y por la posición **menos impedida** (**regioquímica**)



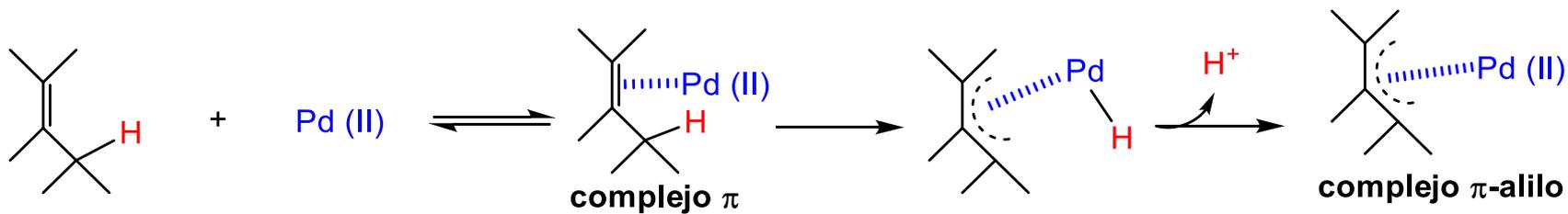
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### Reactividad de Pd (II)

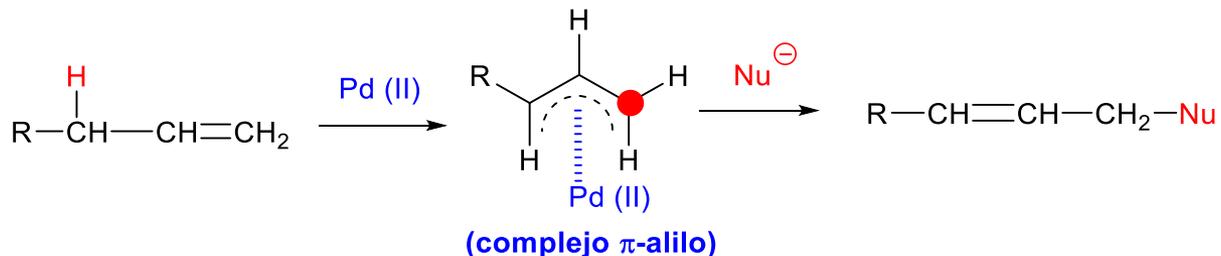
##### a) Reacciones con derivados alílicos

Los alquenos con hidrógenos en posición alílica reaccionan con cantidades estequiométricas de sales de Pd (II) como PdCl<sub>2</sub> o Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> para dar lugar a **complejos π-alilo**.



La reacción ocurre a través de la formación de un complejo π seguido de la pérdida de un hidrógeno alílico que probablemente se produce a través de una especie donde el H está unido al Pd.

Los complejos de π-alil paladio son moderadamente electrófilos y pueden reaccionar con una gran variedad de nucleófilos, normalmente por el carbono menos impedido del resto alilo. Después que se ha producido el ataque del nucleófilo, el intermedio organopaladio se rompe con pérdida de Pd (0) y el protón en posición β al paladio a través de un proceso de β-eliminación.



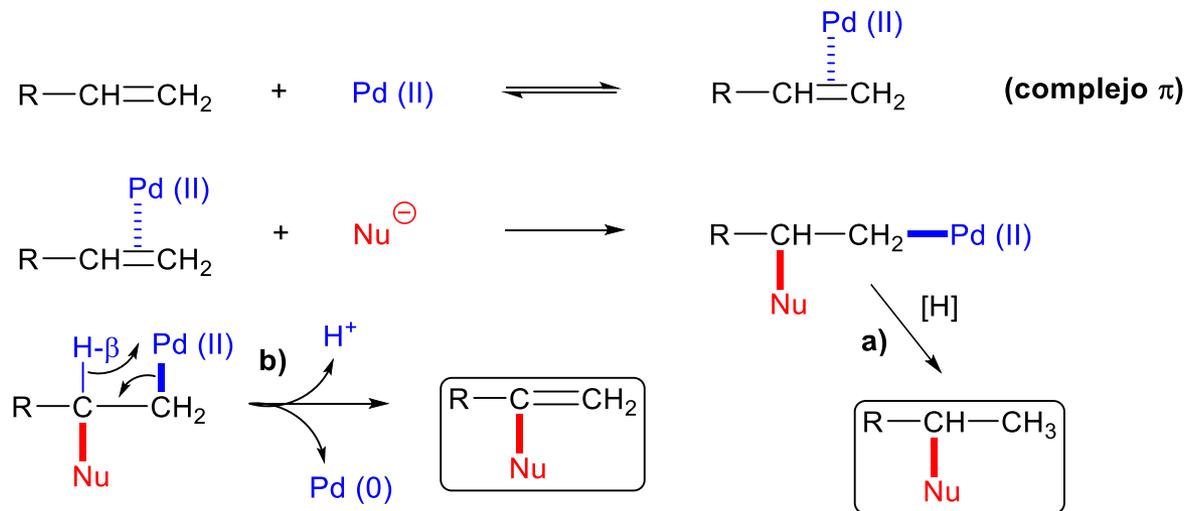
## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### Reactividad de Pd (II)

#### b) Reacciones con alquenos

Los alquenos reaccionan con cantidades estequiométricas de sales de Pd (II) para dar **complejos  $\pi$**  que son susceptibles de ser atacados por nucleófilos. Los productos que se obtiene a partir de estos intermedios formados dependerán de las condiciones específicas de reacción.



- Bajo condiciones reductoras de reacción [H], el Pd puede ser reemplazado por hidrógeno.
- En ausencia de agentes reductores, se produce la eliminación de Pd (0) con la pérdida de un protón en posición  $\beta$  al paladio, conduciendo a la correspondiente olefina.

## 2. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN

### 2.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio

#### Reactividad de Pd (II)

##### b) Reacciones con alquenos

Muchos nucleófilos como agua, alcoholes y carboxilatos son compatibles con complejos de Pd(II) y pueden atacar al complejo por el lado **opuesto** al paladio.

El ataque del nucleófilo es **regioselectiva** y va a la posición **más sustituida**, dado que el **Paladio** con sus ligandos prefiere la posición **menos impedida**.

