Réaction de Heck

$$R-X + \underbrace{R'} \qquad \frac{Pd(II) \text{ ou } Pd(0)}{\text{base}} \qquad R \stackrel{R'}{\longrightarrow} \qquad + \quad HX$$

R = alcényl, aryl, allyl, alcynyl, benzyl

X = halogénure, triflate

R' = alkyl, alcényl, aryl, CO₂R, OR, SiR₃

Revues

Cabri 95ACR2 de Meijere 94ACIEE2379 Shibasaki 97T7371

Exemples

(-) et (+)- morphine

(-) et (+)-physostigmine

(±)-tazettine

acide (±)-scopadulcique B

Overman 94PAC1423

Mécanisme

Addition oxydante suivie de la réaction d'insertion d'alcène

· Mécanisme impliquant un complexe neutre de Pd

rotation

• Pd(II) réduit in situ en Pd(0) actif, typiquement via l'oxydation d'un ligand phosphine

$$Pd(OAc)_2 + H_2O + n PR_3 + 2 R'_3N \longrightarrow Pd(PR_3)_{n-1} + O=PR_3 + 2 R'_3N \cdot HOAc$$

Hayashi 92CL2177

Pd(OAc)₂ est aussi réduit in situ en Pd(0) actif par Et₃N

$$Pd(OAc)_2 \xrightarrow{Et_3N} Pd(0)$$

McCrindle 84JCRSynop360

• Sels de Ag⁺ et Tl⁺ : arrachent un halogénure du complexe de Pd formé par addition oxydante Rend élimination réductrice au départ du complexe cationique probablement irréversible. Addition oxydante - Caractéristiques

$$L_nM$$
 + X-Y addition oxydante L_nM X

- Augmentation du niveau d'oxydation formel de M (nb. coordination, nb. e-, degré d'oxydation augmentent de 2)
- Réaction favorisée dans complexes riches en e⁻ (par exemple complexes à basse valence) Ligands donneurs d'e⁻ (par exemple trialkylphosphines) augmentent la facilité de l'addition oxydante car ils vont stabiliser l'état d'oxydation élevé.

Réaction défavorisée dans complexes pauvres en e⁻ (par exemple complexes à haute valence ou cationiques), M avec degré d'oxydation > 2 ne vont pas subir l'addition oxydante et vont préférer l'élimination réductrice. Ligands attracteurs d'e⁻ (par exemple CO) décroît la facilité de l'addition oxydante.

- Réactions en principe réversibles via le chemin inverse de l'élimination réductrice
- Souvent, la dissociation de ligand est nécessaire avant de pouvoir effectuer une addition oxydante.
 Le métal doit avoir une orbitale disponible. Il atteindra ainsi un degré d'oxydation stable.

"Addition oxydante" est un terme générique qui ne donne pas d'information sur le véritable mécanisme.
 Des mécanismes divers peuvent tomber sous ce terme : S_N2, mécanisme radicalaire, mécanisme à 3 centres, mécanisme ionique, ...

Crabtree, chapitre 3

Addition oxydante sur C sp²: aspect le plus important en synthèse

Catalyseurs principaux : Pd(0), Ni(0)

$$L_{n}M + R \longrightarrow X \longrightarrow R \longrightarrow \stackrel{L}{\downarrow}$$

$$L_{n}M + R \longrightarrow X \longrightarrow R \longrightarrow \stackrel{L}{\downarrow}$$

Pour ArX:

Pd : $Pd(PPh_3)_4 : X = N_2^+ > I > Br > OTf >> CI$

Ni : X = I > Br > CI > CN >> F CI le plus utile synthétiquement

avec Ni, mécanisme beaucoup plus compliqué

Pour Vinyl X:

Pd: X les plus courants = I, OTf (Br fonctionne aussi)

Ni : X les plus étudiés = Cl et Br (I fonctionne aussi)

Aspects mécanistiques :

1) Les réactions se passent avec rétention de la stéréochimie de la double liaison

2) Ni(0) > Pd(0) > Pt(0) mais Pd(0) le plus utile en synthèse

3) Mécanismes postulés :

· Intermédiaire métallacyclopropane :

$$L_{n}M + X = R^{3} \qquad X = R^{3} \qquad L_{n}M = R^{3}$$

$$L_{n}M = R^{2} \qquad R^{3} = R^{2} \qquad R^{3} = R^{2}$$

· Précomplexation :

$$L_{n}M \xrightarrow{X_{n}} R^{3} \longrightarrow \begin{bmatrix} X \\ L_{n}M \\ \vdots \\ R^{1} \end{bmatrix} R^{2} \xrightarrow{X_{n}} L_{n}M \xrightarrow{R^{3}} R^{2}$$

Stille 86ACIEE508

Elimination réductrice - Caractéristiques

- Diminution du niveau d'oxydation formel de M
- Réaction favorisée dans complexes pauvres en e⁻ (par exemple complexes avec M à degré d'oxydation élevé)
- · Vitesse augmentée avec ligands encombrés
- · Réactions en principe réversibles via le chemin inverse de l'addition oxydante

· Mécanisme impliquant un complexe cationique de Pd

Ph-Br +
$$CO_2CH_3$$
 Ag^+ $Pd(II)$ $2L, 2e^-$ addition oxydante réductrice $AgCO_3$ $Pd(II)L_2^+$ $Ph-Br$ Ag^+ Ag^+

rotation

Overman 87JOC4133

 Réactions des vinyl ou aryl triflates souvent comparables à celles avec les halogénures correspondants en présence de sels d'Aq⁺

• Elimination de β-hydrure réversible peut conduire à l'isomérisation de l'alcène

• Utilisation de sels d'Ag+ peut minimiser isomérisation d'alcène

AgNO₃ ou Ag₂CO₃ agissent comme capteurs efficaces de HI (HBr), en poussant l'équilibre vers la droite.

$$L_nPd(H)X \longrightarrow L_nPd + HX$$

car $L_n Pd(H)X$ serait la cause de l'isomérisation d'oléfines

produit secondaire:

Sakamoto 93JCSPTI1941

• Avec certains ligands, preuves expérimentales de cycle catalytique Pd(II)/Pd(IV)

Pd(II)

Milstein97JACS11687

Pd(OAc)₂

Conditions classiques

Catalyseurs

$$PdCl_{2}$$

$$Pd Cl Pd Cl$$

le plus courant

CH₃OH est oxydé en HCHO

74JOM253

Ligands

Phosphines (PR₃) utilisées pour éviter formation de miroir de Pd(0) Avec ArI, PR₃ pas nécessaire, Pd(C) est utilisé dans certains cas.

Solvants

Typiquement aprotiques, gamme de polarités

Solvant	PhMe	THF	MeCN	DMF	H ₂ O
ε	2,4	7,6	36,6	38,3	80

Températures

20°C à 100°C (parfois 140°C)

Bases

Bases solubles : et insolubles :



- · Conditions de Jeffery :
 - combinaison de sels d'ammonium (PTC) et de bases insolubles accélère la vitesse (typiquement 1 équiv. nBu₄NCl, 2,5 équiv. K₂CO₃, DMF) nBu₄NCl permettrait de garder Pd en solution
 - Stéréosélectivités améliorées
 - Alcènes thermiquement sensibles (acroléine, MVK) peuvent être utilisés. Ils sont polymérisés dans les conditions normales.

Jeffery 85TL2667

· Conditions de Jeffery (suite)

Jeffery 96T10113

Explication possible : complexes de Pd stabilisés par coordination avec halogénure (Cl⁻ si *n*-Bu₄NCl) - > complexes + stables dans les conditions réactionnelles

Amatore 91JACS8375

· Variantes de Tf

ONf + OMe
$$\frac{\text{4-5 \% mol Pd(OAc)}_2}{\text{LiCl, Et}_3\text{N}}$$

$$OMe$$

$$O$$

Reissig 2001EJOC4189

• Substrats de départs, préférence :

pour des motifs de coût et de produits secondaires (chlorure idéal)

· Conditions pour Heck sur chlorures d'aryle ont été développées

Fu 99JOC10

- catalyseurs plus stables thermiquement que Pd(PAr₃)_n
- turn-overs élevés

Hermann 95ACIEE2371