

Andrea Biffis
Dipartimento di Scienze Chimiche
Università di Padova
andrea.biffis@unipd.it

“HETEROGENEOUS” CATALYSTS FOR C-C COUPLING REACTIONS CATALIZZATORI “ETEROGENEI” DI COUPLING C-C

L'articolo discute criticamente l'uso di catalizzatori eterogenei in reazioni di coupling C-C (reazioni di Heck e di cross-coupling), con particolare riferimento al meccanismo della catalisi, che sembra generalmente implicare il rilascio in soluzione delle specie cataliticamente attive.

Le reazioni di coupling C-C sono indubbiamente diventate una delle classi di reazioni più importanti nella sintesi chimica [1]. La storia dello sviluppo di queste reazioni è ormai piuttosto lunga e i suoi inizi risalgono a quasi quarant'anni fa.

L'arilazione o vinilazione di alcheni con alogenuri arilici o vinilici (Fig. 1, sopra) fu la prima reazione ad essere scoperta indipendentemente da Heck [2] e Mizoroki [3] ed è attualmente universalmente nota come reazione di Heck [4]. Di lì a poco, le cosiddette

reazioni di “cross-coupling” di alogenuri arilici o vinilici con diversi reagenti organometallici vennero sviluppate indipendentemente da *inter alia* Kumada (reattivi di Grignard) [5], Negishi (composti organometallici dello zinco) [6], Sonogashira (sali di rame/alchini) [7], Stille (composti organometallici dello stagno) [8], Hiyama (composti elemento-organici del silicio) [9] e Suzuki (composti elemento-organici del boro) (Fig. 1, sotto) [10]. Tutte queste reazioni, ed in particolare, le reazioni di Heck e di Suzuki, sono state sviluppate fino ad un notevole grado di utilità

sintetica, sia dal punto di vista accademico che dal punto di vista industriale [11]. Queste reazioni sono generalmente catalizzate in soluzione da specie di palladio generate da composti di palladio(0), come $[Pd_2(dba)_3]$, o da sali di palladio(II), come l'acetato o il cloruro. Una base organica o inorganica deve essere aggiunta al sistema di reazione nel caso della reazione di Heck, in modo da neutralizzare l'acido (HX) risultante dal formale scambio di un idrogeno olefinico con un gruppo arilico o vinilico. L'aggiunta di una base ha un effetto positivo anche nel

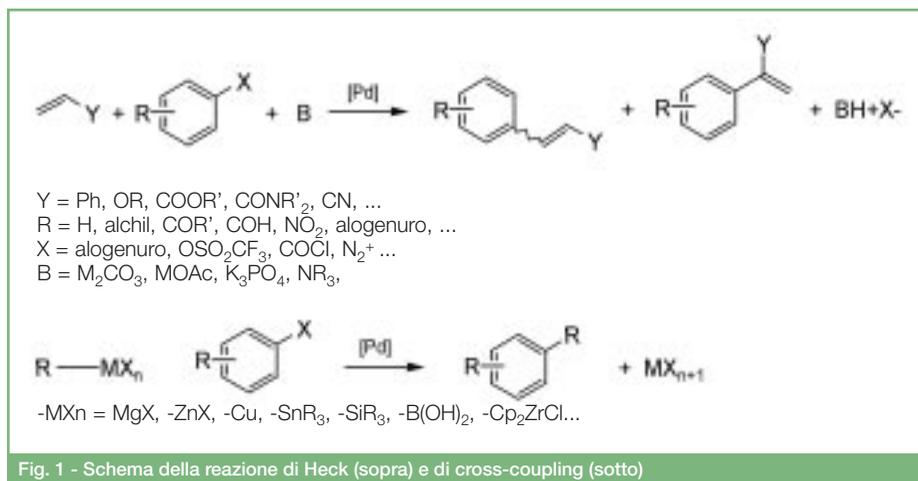


Fig. 1 - Schema della reazione di Heck (sopra) e di cross-coupling (sotto)

caso del coupling di Suzuki, dal momento che in questo caso la base quaternarizza il reagente acido boronico, così facilitando il susseguente trasferimento del suo frammento organico sul centro catalitico di Pd (vedi sotto). Un'ampia gamma di gruppi funzionali risulta compatibile con queste reazioni di coupling C-C, che tollerano altresì la presenza di acqua; in molti casi, l'aggiunta di piccole quantità di acqua porta addirittura a migliori rese o velocità di reazione.

Stabilità del sistema catalitico

Uno dei maggiori problemi dei primi sistemi catalitici omogenei era la loro rapida disattivazione con precipitazione di nero di palladio. Si scoprì presto tuttavia che l'aggiunta di leganti fosfinici [12], aumentava grandemente la stabilità del sistema catalitico, anche se un eccesso di legante finiva per inibire la reazione. Negli anni successivi è stato dimostrato che moltri altri leganti, come leganti all'azoto o all'ossigeno, carbeni eterociclici o diversi tipi di composti palladociclici, sono anch'essi adatti allo scopo: i risultanti sistemi catalitici mostrano tempi di vita più lunghi e di per se stessi, o con l'aiuto di promotori, sono in grado di sostenere la reazione per milioni di cicli [13].

Recentemente si è visto che alcuni dei leganti summenzionati promuovono inoltre la reattività del centro metallico, consentendo di raggiungere alte attività catalitiche (TOF fino a 10⁴-10⁵ ore⁻¹) in condizioni di reazione blande (addirittura a T ambiente) con gli alogenuri organici più reattivi (ioduri e bromuri); tali sistemi catalitici risultano inoltre spesso in grado di attivare anche i corrispondenti cloruri organici, substrati meno costosi e molto disponibili commercialmente che possono quindi oggi venire impiegati come reagenti [13, 14]. Tuttavia, tali prestazioni catalitiche d'eccezione sono state ottenute soprattutto tramite leganti, quali carbeni N-eterociclici o fosfine elettronriche, che sono facilmente ossidati dall'aria, sicché la reazione deve essere condotta in condizioni controllate, e in particolare sotto atmosfera inerte, il che riduce l'attrattiva di questa metodologia per applicazioni tecnologiche. In genere, in ambito industriale il catalizzatore è ancora frequentemente utilizzato in tenori pari allo 0,1-1% in moli utilizzando ioduri o bromuri organici come substrato. Tutto ciò pone inevitabilmente il problema del recupero e riciclo del catalizzatore, a meno che l'alto valore aggiunto del prodotto di reazione non renda tollerabile la

perdita del metallo e dell'eventuale legante (spesso anch'esso costoso). Nella maggior parte dei casi risulta comunque necessario separare dal prodotto di reazione il palladio (ed eventualmente il legante) in esso contenuto. Il limite di tolleranza per residui metallici è infatti strettamente regolato per molti prodotti chimici (principi attivi farmaceutici, prodotti per l'elettronica) e risulta ormai molto basso (ppm o inferiori).

In linea di principio, la catalisi eterogenea potrebbe contribuire a risolvere questi problemi. Innanzitutto, un catalizzatore eterogeneo potrebbe essere facilmente separato dalla miscela di reazione. Secondo, il catalizzatore potrebbe essere riciclato, sempreché non si disattivi troppo rapidamente. Terzo, il catalizzatore potrebbe essere utilizzato in processi in continuo, nel caso in cui la scala del processo catalitico lo richieda. Quarto, i catalizzatori eterogenei sono in genere più economici e robusti rispetto ai catalizzatori omogenei, e consentono così l'utilizzo di condizioni di reazione più drastiche e meno rigidamente controllate. Non sorprende perciò che un numero molto elevato di catalizzatori eterogenei sia stato testato nelle reazioni di coupling C-C in anni recenti [15].

Classi di catalizzatori eterogenei

La tipologia e varietà di catalizzatori utilizzata in questi studi è invero molto ampia, ma si possono comunque individuare un numero limitato di classi di sistemi catalitici. Innanzitutto, ci sono quelli che chiameremo catalizzatori eterogenei "classici", basati su Pd metallico disperso su un supporto solido; il supporto stesso può essere inorganico (silice, allumina, zeoliti, alluminofosfati, idrotalciti ecc.) od organico (carbone, polimeri funzionali reticolati). La seconda classe

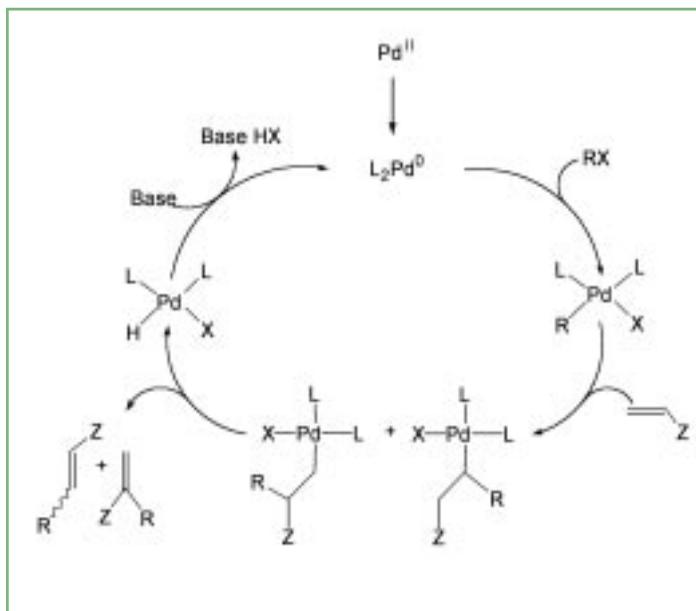


Fig. 2 - Ciclo catalitico della reazione di Heck

è costituita da sali di Pd che vengono scambiati o semplicemente depositati su un supporto solido ed eventualmente calcinati in un secondo stadio; tali catalizzatori non contengono quindi Pd metallico, ma specie cationiche di Pd e/o palladio(II) ossido. La terza classe è costituita dai catalizzatori chiamati convenzionalmente "ibridi", che sono costituiti da complessi di Pd, chimicamente ancorati o fisicamente confinati su supporti solidi: tali catalizzatori sono ovviamente assimilabili ai corrispondenti catalizzatori omogenei. Le ultime due classi di catalizzatori eterogenei non sono basate su supporti solidi. Una classe è data da nanoparticelle solubili di Pd opportunamente stabilizzate, che sono state descritte nel corso degli ultimi dieci anni e che possono essere considerate come dei catalizzatori "microeterogenei". L'altra classe è rappresentata da catalizzatori eterogenei di Pd costituiti da sali, complessi o eventualmente anche nanoparticelle di Pd confinate in una fase liquida separata da quella di reagenti e pro-

dotti. Nell'ambito di questo contributo considereremo le prime due classi di catalizzatori menzionate sopra, in quanto risultano sicuramente le più interessanti dal punto di vista tecnologico.

La questione principale che interessa i catalizzatori eterogenei per reazioni di coupling C-C è se tali catalizzatori siano eterogenei in senso stretto, ovvero se agiscono semplicemente come serbatoi di specie omogenee di Pd

che effettuano la catalisi in soluzione. Tale questione è importante sia per la comprensione del meccanismo di azione di questi catalizzatori che per le loro applicazioni tecnologiche. Una conoscenza dettagliata della natura del catalizzatore è infatti essenziale per l'ottimizzazione della reazione nonché per definire eventualmente la proprietà intellettuale dei catalizzatori e dei relativi processi chimici. Inoltre, una stima affidabile del livello di rilascio di Pd è della massima importanza per determinare l'economicità del processo nello stadio di sviluppo: infatti, il rilascio di Pd implica perdita di metallo prezioso e contaminazione del prodotto con lo stesso.

Meccanismo della catalisi

Il meccanismo di reazione di catalizzatori omogenei di Pd in reazioni di Heck e di Suzuki è ormai generalmente accettato essere quello illustrato nelle Figure 2 e 3. Le reazioni di cross-coupling con altri reagenti organometallici seguono meccanismi stret-

tamente analoghi al coupling di Suzuki.

È chiaro che l'azione esercitata dal centro metallico cataliticamente attivo è piuttosto complessa, dato che prevede l'attivazione dell'alogeno organico per addizione ossidativa del legame C-X, la coordinazione dell'altro substrato e infine la formazione del nuovo legame C-C. Quando si considera un catalizzatore eterogeneo "classico" nelle reazioni di coupling C-C risulta necessario ideare un meccanismo in cui tutte queste complesse operazioni possano essere effettuate da un catalizzatore molto diverso quale una (nano)particella di Pd metallico. Almeno formalmente, sono immaginabili tre diversi meccanismi e tutti e tre sono stati proposti nella letteratura:

- 1) l'evento catalitico avviene alla superficie della particella di Pd metallico, che attiva l'alogeno organico per adsorbimento e dissociazione del legame C-X; successivamente ha luogo l'attacco del secondo partner di reazione (eventualmente coadsorbito);
- 2) l'evento catalitico avviene su peculiari siti della particella di Pd metallico (ad esempio spigoli o angoli) che sono altamente insaturi coordinativamente e quindi capaci di agire in maniera simile ai catalizzatori omogenei;
- 3) l'evento catalitico avviene in soluzione ed è promosso da specie molecolari di Pd rilasciate dal catalizzatore eterogeneo; quest'ultimo agisce meramente da serbatoio delle specie di Pd attive in soluzione.

Il meccanismo (1) appare il meno probabile, tenuto conto degli stadi catalitici complessi che devono aver luogo alla superficie metallica, e in effetti non è mai stato supportato da alcuna evidenza sperimentale. Il meccanismo (2) è stato più estesamente studiato e suffragato prima da Augustine ed O'Leary [16] e quindi, in forma modificata, da ricercatori che investigavano reazioni di coupling C-C catalizzate da nanoparticelle solubili di

Pd [17]. Tuttavia, sulla base dello stato attuale delle conoscenze sembra che il meccanismo (3) sia quello più probabile. Una tale ipotesi meccanicistica era già insita in alcune osservazioni sperimentali risalenti ai primi anni Settanta del secolo scorso, quando Mizoroki riportò che il semplice nero di Pd mostrava attività catalitica nella reazione di Heck di diverse olefine con iodobenzene [18]. Dai risultati ottenuti, egli giudicò che il coupling non poteva avere luogo direttamente sulla superficie del metallo e concluse che il nero di Pd non era il vero catalizzatore, ma piuttosto un serbatoio di specie cataliticamente attive. In anni più recenti, molte evidenze sperimentali a sostegno del meccanismo (3) sono state raccolte dai gruppi di Schmidt [19], Arai [20], Köhler [21], nonché dal nostro gruppo di ricerca [22]. I risultati di tutti questi studi si possono riassumere nel meccanismo descritto in Figura 4.

Il rilascio di Pd ha luogo in seguito all'addizione ossidativa sulle particelle metalliche da parte dell'alogeno organico reagente. In questo modo si formano specie solubili di organopalladio(II) che entrano nel ciclo catalitico. Il palladio(0) che si forma in seguito all'eliminazione riduttiva del prodotto di coupling è mantenuto in soluzione dal largo eccesso di alogenuro organico presente, che lo ri ossida, anche se il palladio(0) può anche dare aggregazione con formazione di colloidali. Possono inoltre sussistere equilibri tra specie dissolte e supportate (adsorbite o aborbite) di Pd. Verso la fine della reazione, quando la concentrazione di alogenuro organico è bassa, le specie di Pd rilasciate si aggregano a formare colloidali di Pd; tali nanoparticelle possono quindi aggregarsi ulteriormente a formare nero di Pd o possono riprecipitare sul supporto dalla soluzione. L'ammontare di Pd ricatturato dal supporto dipende dalla

natura del supporto stesso; in casi favorevoli, la riprecipitazione può essere portata praticamente a completezza, eventualmente aggiungendo un opportuno agente riducente o aumentando la temperatura [23].

È interessante notare che il meccanismo (3) è perfettamente in grado di spiegare tutte le osservazioni sperimentali portate a supporto del meccanismo (2), come ad esempio l'esistenza di effetti del supporto sulla reattività del catalizzatore o di correlazioni tra l'attività catalitica e il numero di siti a basso numero di coordinazione nelle nanoparticelle di palladio. Tali osservazioni possono essere alternativamente interpretate in termini dell'influenza dei parametri summenzionati sull'incidenza e/o sulla velocità del processo di rilascio di specie attive, piuttosto che sull'intrinseca attività catalitica di Pd metallico.

Un'altra osservazione spesso utilizzata per difendere il meccanismo (2) è che il catalizzatore appare riciclabile e/o che il rilascio in soluzione di Pd è molto basso. Tuttavia, queste semplici osservazioni di per sé non sono assolutamente sufficienti a dimostrare che la catalisi è effettivamente eterogenea. Infatti, il riciclo del catalizzatore può essere comunque possibile se una quantità sufficiente di Pd resta sul supporto o se il supporto è in grado di ricatturare alla fine della reazione le specie di Pd rilasciate. Inoltre, è stato dimostrato che nel caso di substrati attivati, come ioduri e bromuri arilici, piccolissime quantità di Pd disciolto sono già sufficienti a promuovere la reazione. Questo è vero sia per la reazione di Heck, come dimo-

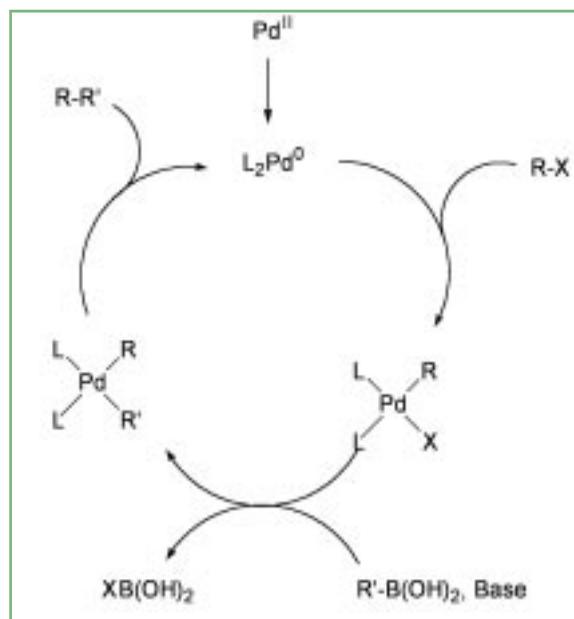


Fig. 3 - Ciclo catalitico della reazione di Suzuki

strato da de Vries *et al.* utilizzando semplice palladio(II) acetato (0,1-0,01 mol% rispetto al substrato [24a]) che per altre reazioni di coupling C-C, come provato di nuovo da de Vries [24b] e da Leadbeater [25].

Sulla base dei risultati riportati, appare chiaro che per dimostrare che un catalizzatore eterogeneo classico per coupling C-C con substrati attivati è veramente tale sono necessari esperimenti di controllo molto accurati. Uno di questi è il cosiddetto "test di filtrazione a caldo" o "test di Sheldon" [26] che consiste nel separare il catalizzatore eterogeneo nel corso della reazione filtrando nelle condizioni di reazione e monitorando quindi se c'è ulteriore evoluzione della reazione nella fase liquida. Questo metodo non è tuttavia completamente affidabile, in quanto può non rilevare specie attive che possiedono un tempo di vita limitato in soluzione, ma che vengono continuamente rimpiazzate per rilascio dal catalizzatore solido. Un modo più preciso di determinare l'eventuale rilascio di specie

attive è il cosiddetto “three-phase test” [27] in cui uno dei reagenti nella reazione di coupling è esso stesso legato ad un supporto solido insolubile. In queste condizioni, solo specie solubili di Pd saranno in grado di raggiungere il substrato eterogeneizzato per reagire con esso effettuando la reazione di coupling. La determinazione di un certo grado di reattività del reagente supportato in queste condizioni costituisce una prova conclusiva della lisciviazione di specie attive.

Purtroppo, effettuare questi test di controllo, ed in particolare il “three-phase test”, può risultare piuttosto complicato. D’altro canto, reazioni di coupling C-C come la reazione di Heck e di Suzuki sono oggi giorno così popolari da essere ormai diventate reazioni standard per saggiare le reattività di catalizzatori eterogenei a base di Pd metallico, in alternativa ai classici test di idrogenazione (ad esempio del cicloesene) finora largamente utilizzati ma evidentemente oggi meno di moda. Capita così frequentemente di imbattersi in articoli in cui gli autori sostengono di avere preparato

catalizzatori a base di Pd metallico genuinamente eterogenei per reazioni di coupling C-C, senza tuttavia corroborare le loro asserzioni con i test di controllo sopracitati [28].

Catalizzatori metallici “veramente” eterogenei?

È effettivamente possibile sviluppare dei catalizzatori genuinamente eterogenei a base di Pd metallico per queste reazioni? Sono state studiate alcune possibili soluzioni, principalmente nell’ottica di avere catalizzatori utilizzabili in processi in continuo. Ad esempio, si può lavorare in un solvente incapace di solvatare efficacemente le specie di Pd rilasciate, come il toluene, che vengono in questo modo destabilizzate; in queste condizioni, il rilascio del metallo viene effettivamente minimizzato, ma anche l’attività catalitica risulta molto bassa [29]. Un’altra maniera di procedere è lavorare in presenza di un riducente che reagisca immediatamente con eventuali specie di palladio(II) presenti. Köhler *et al.* hanno testato questo approccio utilizzando sodio formiato come

base e riducente; in queste condizioni, il rilascio di metallo viene grandemente soppresso; tuttavia, l’idrodealogenazione dell’alogeno organico utilizzato diventa la reazione prevalente [23]. Köhler *et al.* hanno attribuito la formazione di prodotti di idrodealogenazione a un processo eterogeneo che ha luogo alla superficie delle particelle di Pd metallico, mentre la reazione di coupling risulta ancora catalizzata da specie di Pd rilasciate in soluzione. Questi risultati sono stati sostanzialmente confermati indipendentemente da Sasson *et al.* [30]. Si può dunque concludere che la superficie delle particelle di Pd metallico non promuove in alcun modo la reazione di coupling ma determina piuttosto una diminuzione di selettività del processo, in quanto catalizza reazioni secondarie. Studi correlati recentemente condotti in assenza di riducente hanno consentito di pervenire esattamente alle stesse conclusioni [31a]. L’unica strategia possibile per avere dei catalizzatori a base di Pd metallico veramente eterogenei sembra dunque dover passare per una progettazione del supporto tale da renderlo capace di ancorare efficacemente non solo il Pd metallico, ma anche le specie molecolari di Pd che si formano nel corso della reazione, prevenendone il rilascio in soluzione [22b, 32].

Dato il meccanismo di azione di catalizzatori eterogenei “classici” in queste reazioni, non sorprende che la loro reattività risulti comparabile con quella di semplici sali di Pd. Ciononostante, il processo di rilascio e ricattura che si instaura con alcuni supporti, in particolare con il carbone, previene la disattivazione del catalizzatore per formazione di nero di palladio, rendendo così possibile lavorare in condizioni di reazione più drastiche che con i semplici sali di Pd, aumentando così la reattività del sistema. Per esempio, risulta possibile attivare i cloruri arilici uti-

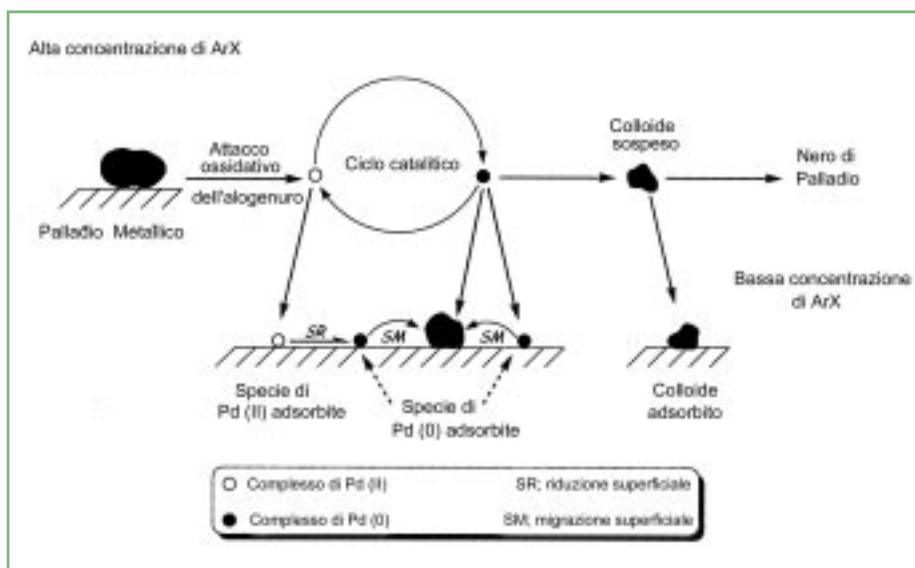


Fig. 4 - Meccanismo generale dell’azione di catalizzatori “eterogenei” a base di Pd metallico supportato in reazioni di coupling C-C

lizzando Pd/C, cosa non possibile con semplici sali di Pd [23, 30]. Una limitazione di questa procedura è tuttavia rappresentata dalla reazione di idrodealogenazione, che, come spiegato sopra, ha luogo sulla superficie metallica e che diventa una seria reazione competitiva ad alte temperature [31b]. Sono stati tuttavia recentemente riportati sistemi catalitici che apparentemente non soffrono di questa limitazione, e che sono in grado di attivare anche cloruri organici per reazioni di Heck e di Suzuki molto efficientemente e selettivamente [33]. Tali sistemi sono basati su Pd metallico supportato su supporti basici come idrossidi doppi stratificati (LDHs) o fosfati di silicoalluminio (SAPOs). In questi casi, la natura del supporto ed eventualmente la sua morfologia aiutano evidentemente a promuovere la reazione di addizione ossidativa e a stabilizzare le risultanti specie molecolari di Pd, anche se gli autori di uno di questi studi tendono a favorire l'ipotesi che la catalisi avvenga con il meccanismo (2) di cui sopra [33a,b].

Riciclabilità e riattivazione dei catalizzatori eterogenei

Per quel che concerne infine la riciclabilità di catalizzatori eterogenei "classici", va tenuto a mente che anche se il metallo può venire riprecipitato sul supporto in maniera pressochè quantitativa, il catalizzatore recuperato non risulta immediatamente riciclabile o comunque possiede in genere una diminuita attività catalitica nei successivi cicli. Ciò deriva dall'estesa riorganizzazione che interessa la fase di Pd metallico in conseguenza dei processi di lisciviazione e ricattura delle specie molecolari di Pd; tali processi possono

facilmente portare ad una diminuzione del grado di dispersione del Pd metallico, come è stato sperimentalmente verificato via analisi al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) di uno stesso catalizzatore prima e dopo l'uso [34]. Ciononostante, alcuni catalizzatori possono

essere riattivati con un trattamento ossidativo (ad esempio con iodio o bromo molecolari) che ne ripristina almeno parzialmente l'attività catalitica [11c] anche se c'è da chiedersi se dopo un trattamento di questo tipo il Pd presente sul supporto sia ancora Pd metallico o non piuttosto Pd ossidato.

Catalizzatori eterogenei in cui il Pd è presente in forma ossidata, come ione ancorato per scambio ionico o eventualmente come ossido (in seguito a calcinazione del supporto) sono infatti anch'essi attivi in reazioni di coupling C-C, e la loro attività risulta addirittura superiore a quella dei corrispondenti catalizzatori ridotti [34, 35]: ad esempio, nel caso della reazione di Suzuki è possibile attivare con Pd/C non ridotto anche alcuni cloruri aromatici come il cloroacetofenone in condizioni di reazione blande e in assenza di altri promotori [34a]. Recentemente, il gruppo di Köhler ha sviluppato catalizzatori a base di zeoliti scambiate con specie cationiche di palladio(II) che in condizioni di reazione opportunamente ottimizzate esibiscono alta produttività catalitica (TON 10^3) e selettività in reazioni di Heck con cloruri aromatici disattivati, anche se a temperature relati-

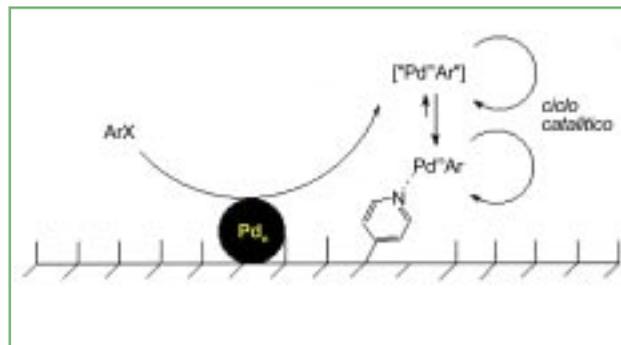


Fig. 5 - Utilizzo di poli(vinilpiridina) reticolata come supporto per catalizzatori metallici eterogenei di coupling C-C, si veda [22b]

vamente alte (160 °C) e in presenza di promotori [35]. Qual è la ragione della maggiore attività dimostrata da catalizzatori di questo tipo? Si potrebbe da un lato supporre che il metallo risulta in questo caso maggiormente disperso e quindi più accessibile o meno soggetto alla formazione di nero di Pd. D'altro canto, anche questi catalizzatori rilasciano specie molecolari di Pd nelle condizioni di reazione, e vi sono evidenze che di nuovo siano le specie di Pd rilasciate ad essere quelle cataliticamente attive. La vera ragione della superiore prestazione di questi catalizzatori deve essere in realtà ancora compresa appieno.

Conclusioni

Concludendo questa breve rassegna, si può dire che, nonostante tutte le limitazioni derivanti dal loro meccanismo di azione, i catalizzatori "eterogenei" descritti sopra restano comunque una possibile alternativa ai sistemi omogenei per la catalisi di reazioni di coupling C-C. Questi catalizzatori non necessitano di leganti più o meno costosi e sono specie chimiche stabili, robuste e spesso disponibili commercialmente. Essi

"Heterogeneous" C-C Coupling Catalysts

This article is a critical review on the use of heterogeneous catalysts in C-C coupling reactions (Heck reactions, cross-coupling reactions), with particular reference to the mechanism of catalysis, which appears to involve leaching into solution of the catalytically active species.

ABSTRACT 

consentono di recuperare in maniera pressochè quantitativa il metallo dalla miscela di reazione e possono essere eventualmente riattivati. In effetti, Pd/C è già stato sfruttato industrialmente come catalizzatore per la sintesi su scala delle tonnellate di ottilmetossicinnamato [36] un UV-B assorbente

usato comunemente nella produzione di creme solari, e numerose sono le pubblicazioni nella letteratura aperta da parte di gruppi di ricerca industriali sull'applicazione di catalizzatori di questo tipo in altre reazioni di coupling tecnologicamente rilevanti. Se nel futuro si riuscirà anche a migliorare l'at-

tività catalitica di questi sistemi, attraverso la comprensione dell'effetto promotore esercitato da supporti basici e del ruolo dello stato di ossidazione iniziale di Pd, l'applicazione industriale di catalizzatori "eterogenei" di questo tipo riceverà certamente ulteriore impulso.

Bibliografia

- [1] A. de Meijere, F. Diederichs (Eds.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] a) R.F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 5518, 5526, 5531, 5535, 5538, 5542, 5546; b) R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 146.
- [3] T. Mizoroki *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, **44**, 581.
- [4] a) I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 009; b) N.J. Whitcombe *et al.*, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 7449.
- [5] K. Tamao *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 4374.
- [6] E.-i. Negishi *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1821.
- [7] K. Sonogashira *et al.*, *Lett.*, 1975, **16**, 4467.
- [8] D. Milstein, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 4992.
- [9] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 918.
- [10] a) N. Miyaura *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **20**, 3437; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2457; c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 147.
- [11] a) A.M. Rouhi, *C&EN*, 6 settembre 2004, 49; b) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.*, 2002, **19**, 101; c) J.G. de Vries, *Can. J. Chem.*, 2001, **79**, 1086.
- [12] H.A. Dieck, R.F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 1133.
- [13] a) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.*, 2005, 431; b) V. Farina, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1553; c) F. Bellina *et al.*, *Synthesis*, 2004, 2419.
- [14] G. Littke, G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 4176.
- [15] a) A. Biffis *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2001, **173**, 249; b) B.M. Bhanage, M. Arai, *Catal. Rev.*, 2001, 43, 315; c) K. Köhler *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, in corso di stampa.
- [16] a) R.L. Augustine, S.T. O'Leary, *J. Mol. Catal.*, 1992, **72**, 229; b) R.L. Augustine, S.T. O'Leary, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1995, **95**, 277.
- [17] J. Le Bars *et al.*, *Langmuir*, 1999, **15**, 7621; b) Y. Li *et al.*, *Langmuir*, 2002, **18**, 7621.
- [18] K. Mori *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, **46**, 1505.
- [19] A.F. Shmidt, L.V. Mametova, *Kinet. Katal.*, 1996, **37**, 406.
- [20] a) F. Zhao *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 843; b) F. Zhao *et al.*, *J. Catal.*, 2000, **194**, 479; c) F. Zhao *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2000, **154**, 39.
- [21] a) M. Wagner *et al.*, *Top. Catal.*, 2000, **13**, 319; b) L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, **142**, 275.
- [22] a) A. Biffis *et al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2001, 1131; b) A.M. Caporusso *et al.*, *J. Catal.*, 2005, **234**, 1.
- [23] R.G. Heidenreich *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **182-183**, 499.
- [24] a) A.H.M. de Vries *et al.*, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3285; b) A. Alimardanov *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1812.
- [25] N.E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 1407; b) R.K. Arvela *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 161.
- [26] R.A. Sheldon *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 485.
- [27] J. Rebek, F. Gavina, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 7112.
- [28] Si veda ad esempio a) L. Li *et al.*, *Chem. Commun.*, 2004, 1990; b) S. Mandal *et al.*, *Chem. Mater.*, 2004, **16**, 3714; c) S.B. Waghmode *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2003, **76**, 1989.
- [29] M. Dams *et al.*, *J. Catal.*, 2002, **209**, 225
- [30] S. Mukhopadhyay *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **44**, 348.
- [31] a) L. Djakovitch *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2004, **219**, 121; b) F.Y. Zhao, M. Arai, *React. Kin. Catal. Lett.*, 2004, **81**, 281.
- [32] K. Shimizu *et al.*, *J. Catal.*, 2004, **228**, 141.
- [33] a) B.M. Choudary *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 14127; b) B.M. Choudary *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 2292; c) R. Srivastava *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3649.
- [34] a) R.G. Heidenreich *et al.*, *Synlett*, 2002, **7**, 1118; b) K. Köhler *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 622.
- [35] a) L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5990; b) S.S. Pröckl *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 1881.
- [36] A. Eisenstadt, *Chem. Ind. (Dekker)*, 1998, **75**, 415.