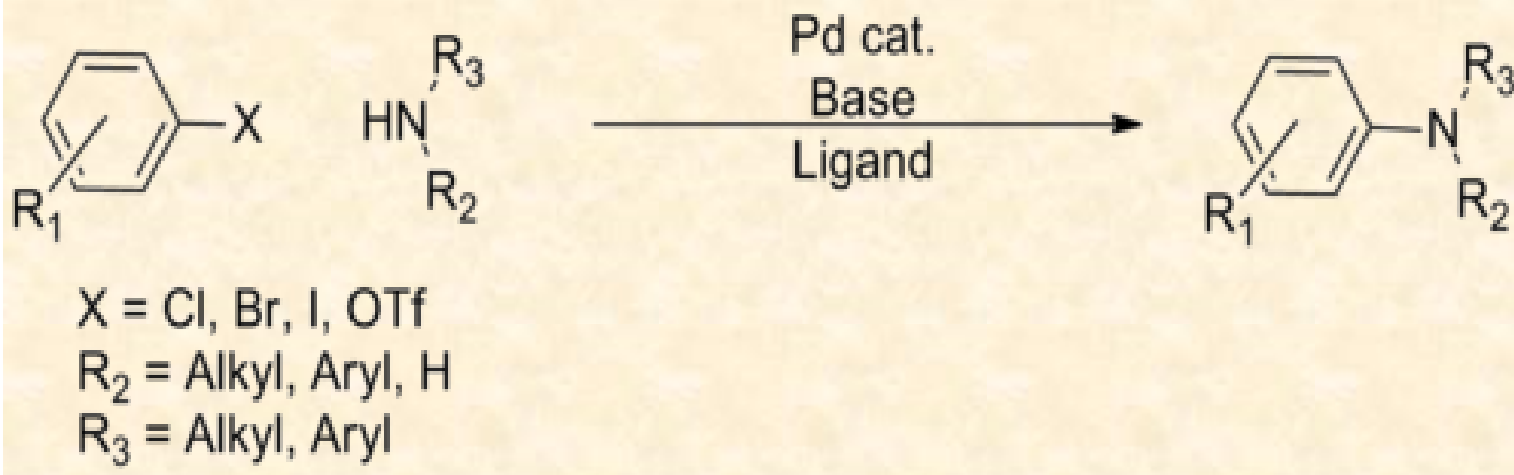


Αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-N ή C-O καταλυτικά.

Αμίνωση Buchwald-Hartwig (Διασταυρούμενη σύζευξη αμινών με αρυλαλογονίδια καταλυόμενη από Pd)

Οδηγεί στη δημιουργία δεσμού C-N. Αποτελεί έναν τρόπο σύνθεσης αρυλαμινών με ήπιες συνθήκες.



Μηχανισμός αντίδρασης.

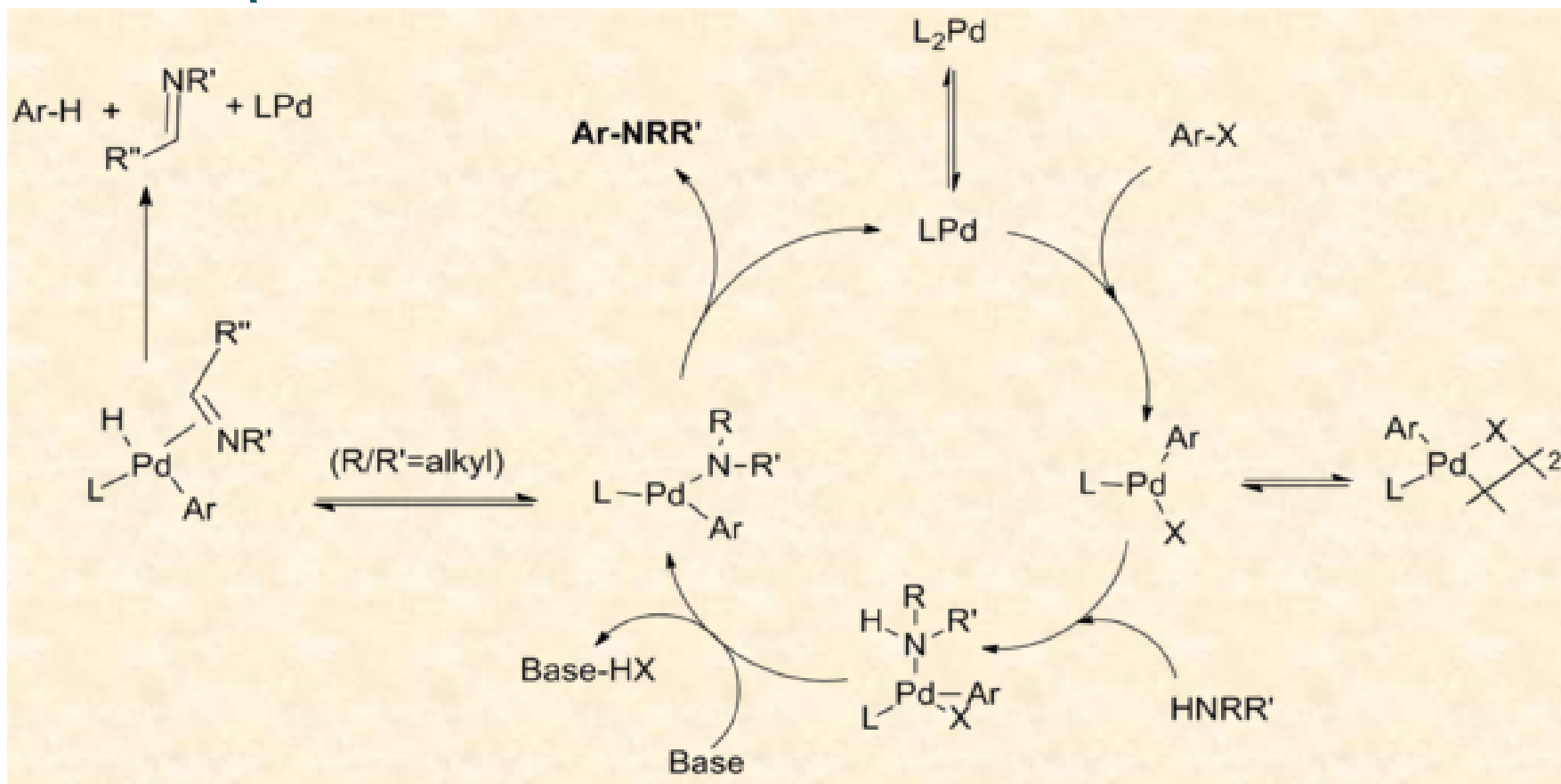
Ιδιες αρχές με την δημιουργία δεσμού C-C με κατάλυση με Pd⁰

Αρχικά **οξειδωτική προσθήκη του ArX στο Pd⁰**. Το ενδιάμεσο σύμπλοκο του Pd^{II} πιθανόν είναι σε ισορροπία με το διμερές του.

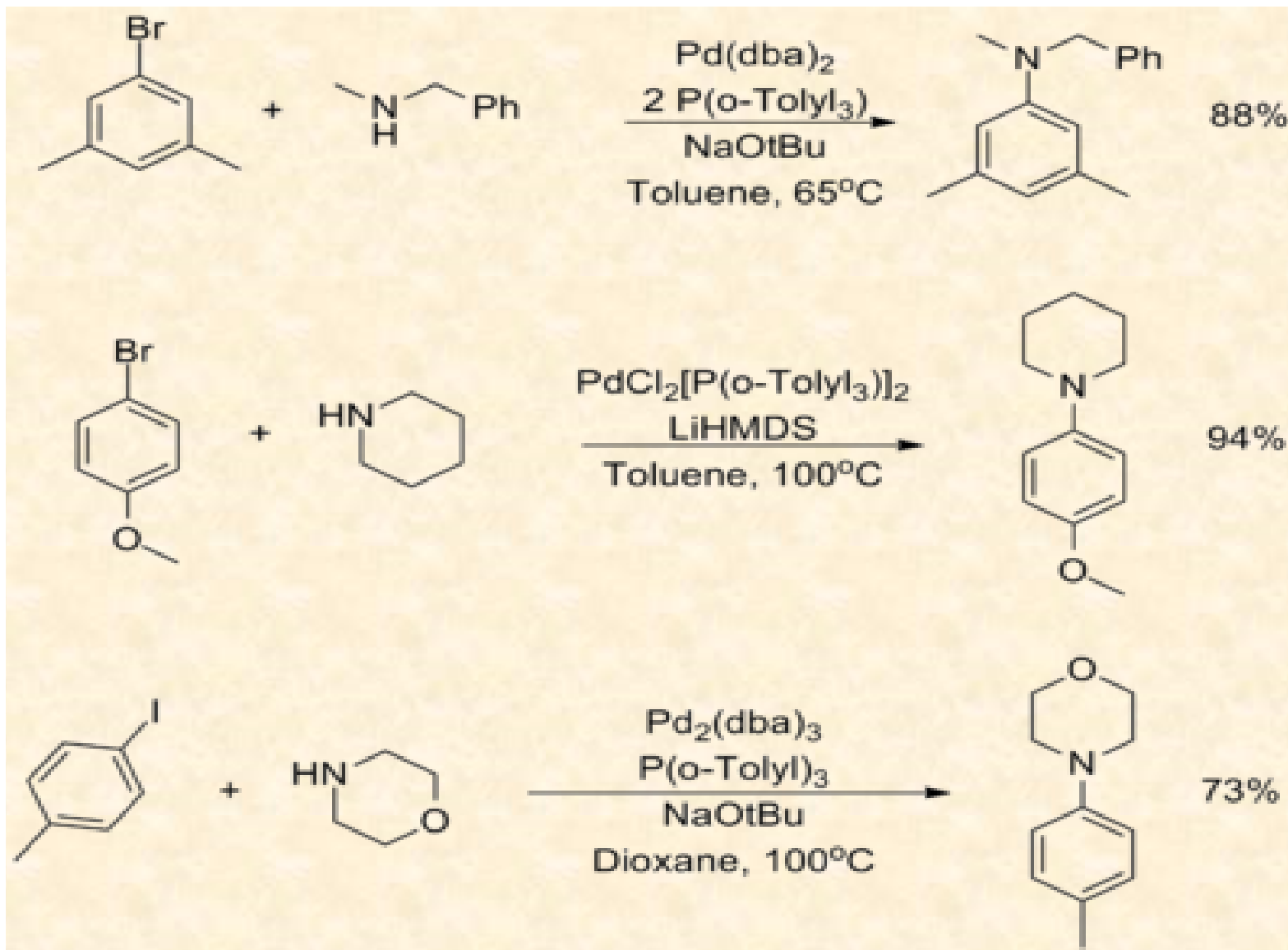
Ακολουθεί **προσθήκη της αμίνης**.

Έπεται **αποπροτονίωση από τη βάση και αναγωγική απόσπαση**.

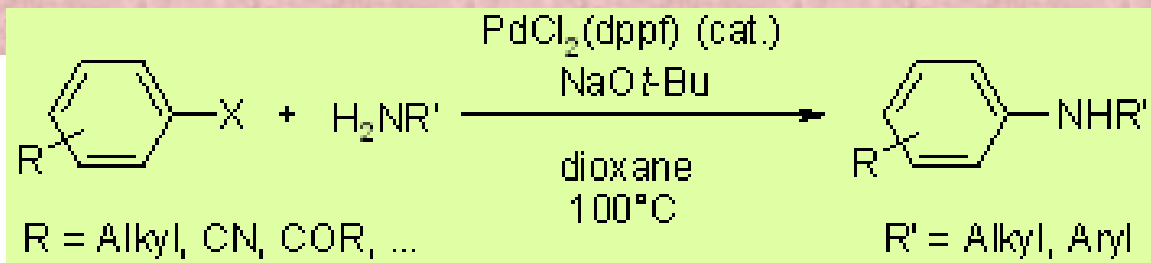
Σαν **παραπροϊόντα** σχηματίζονται **αρωματική ένωση και ιμίνη** μετά από β-απόσπαση H.



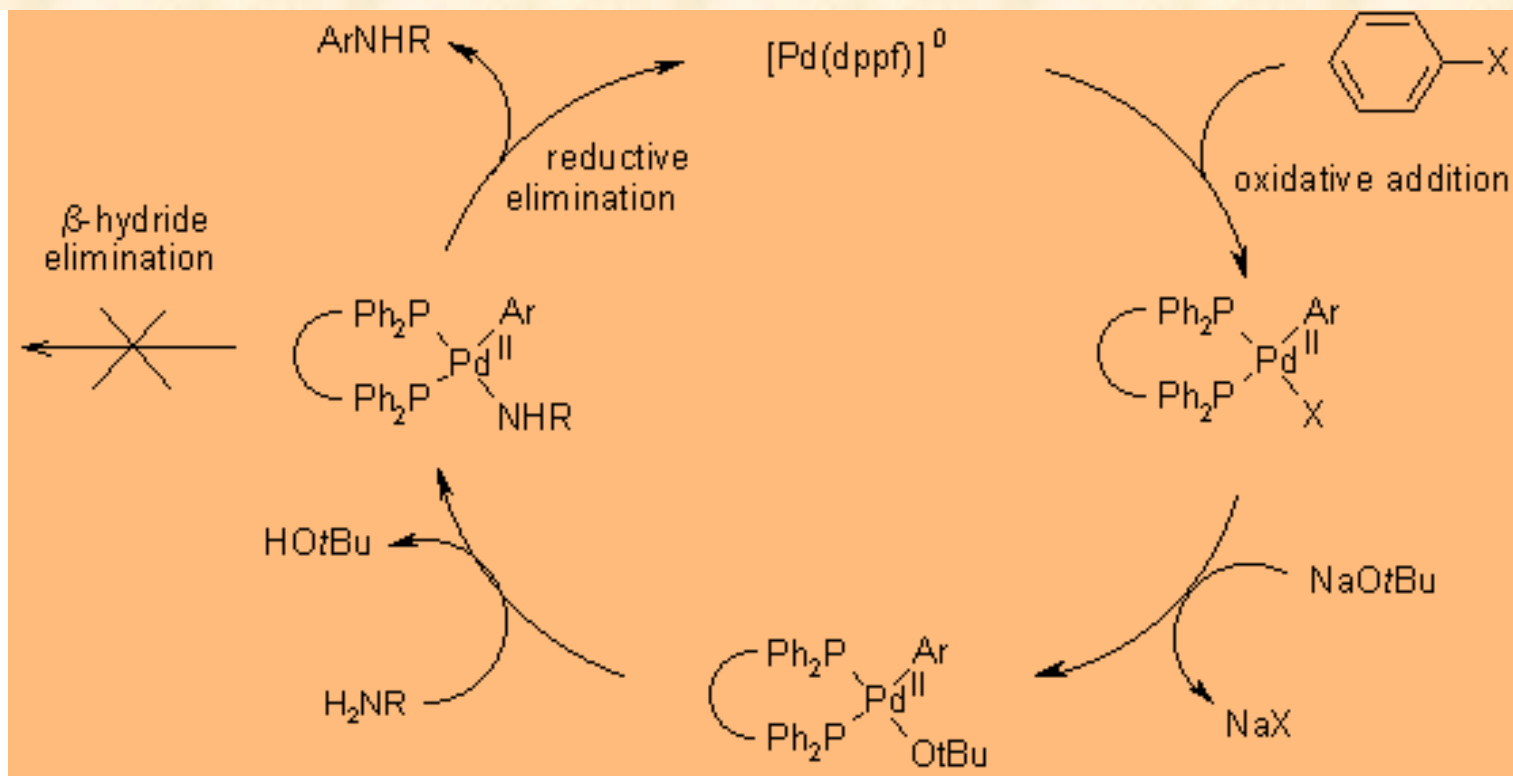
Με καταλύτες που περιείχαν ligand με μια δυνατότητα σύνδεσης με το Pd (όχι δημιουργία χηλής) αντιδρούσαν μόνο δευτεροταγείς αμίνες προς τα προϊόντα σύζευξης (Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609, Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34, 1348, J. Org. Chem. 1996, 61, 1133).



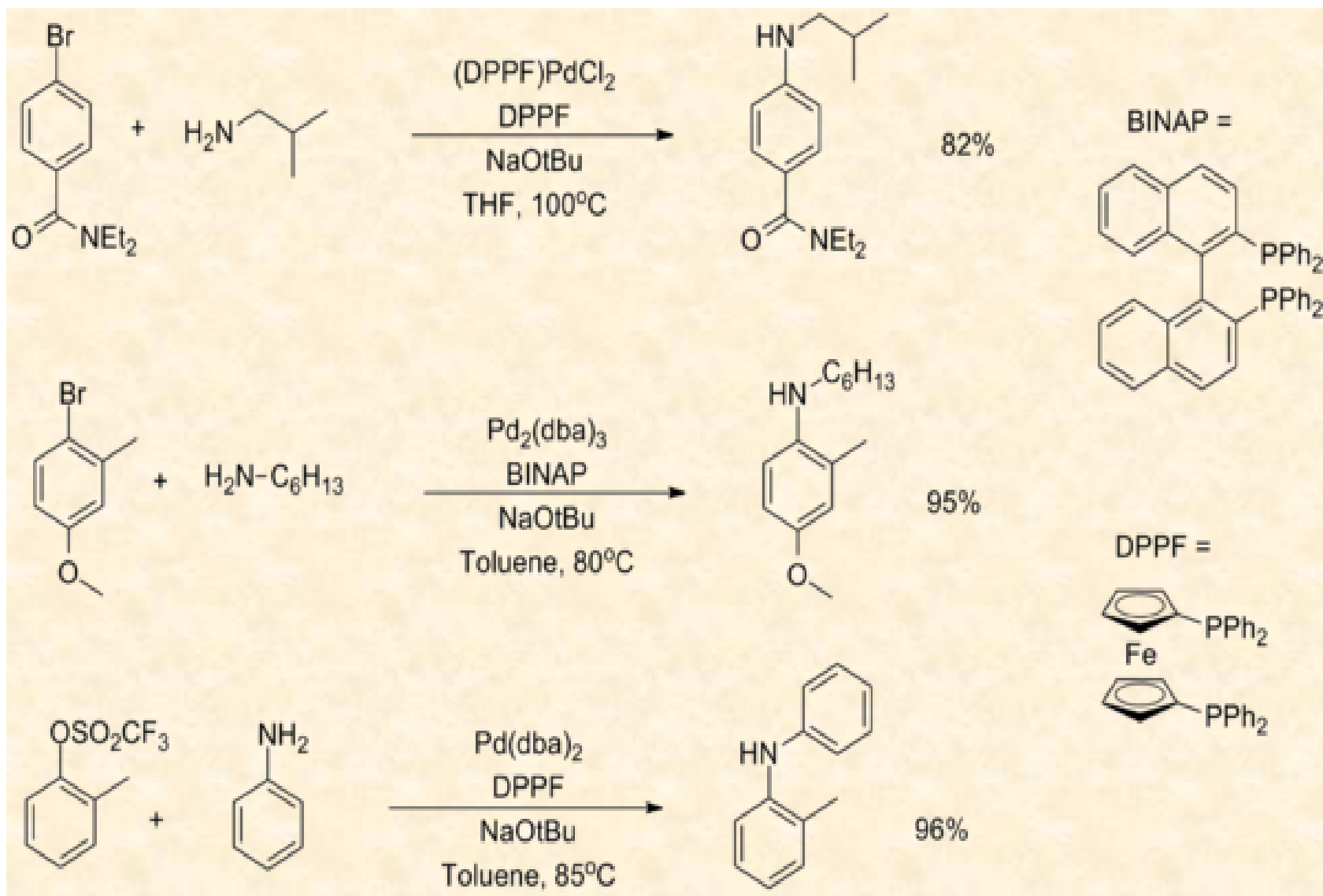
Με τη χρήση χηλικών ligands αποφεύγεται η β-απόσπαση Η. Εκτός από αρυλαλογονίδια χρησιμοποιούνται και $\text{ArOSO}_2\text{CF}_3$. Μέθοδος αποτελεσματική για τις πρωτοταγείς αμίνες.



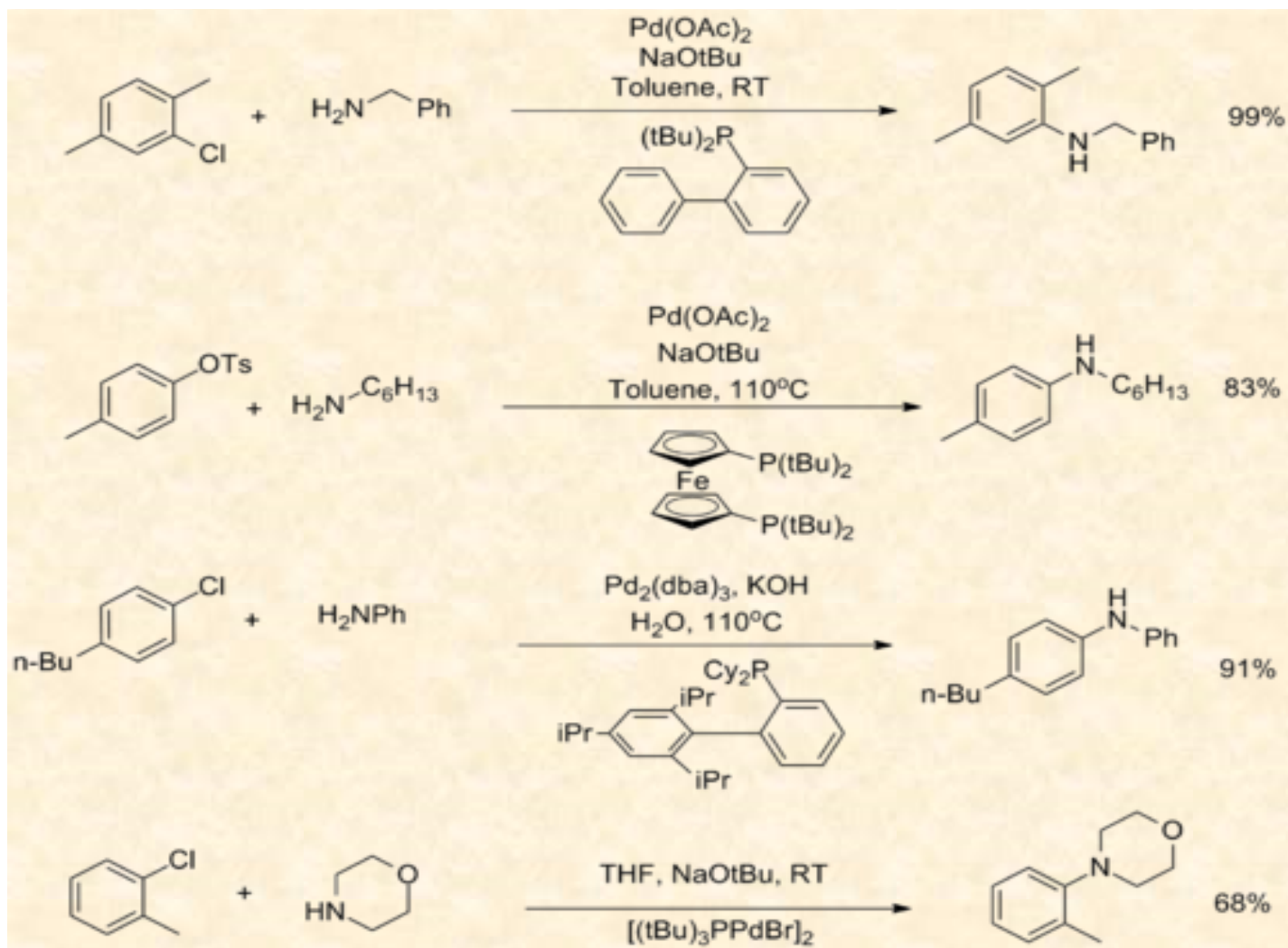
Η συμμετοχή της βάσης υποβοηθεί την ανταλλαγή με την αμίνη πριν το στάδιο της αναγωγικής απόσπασης.



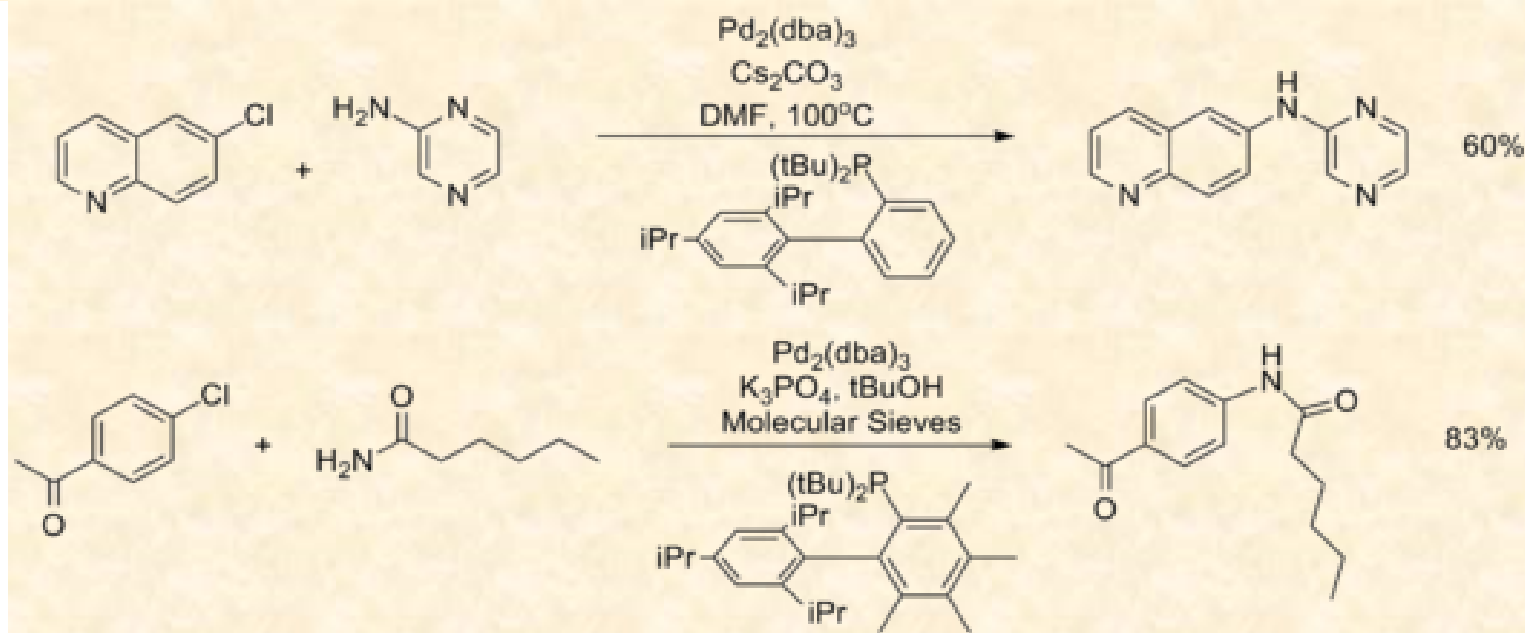
J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215; J. Org. Chem. 1997, 62, 1268.



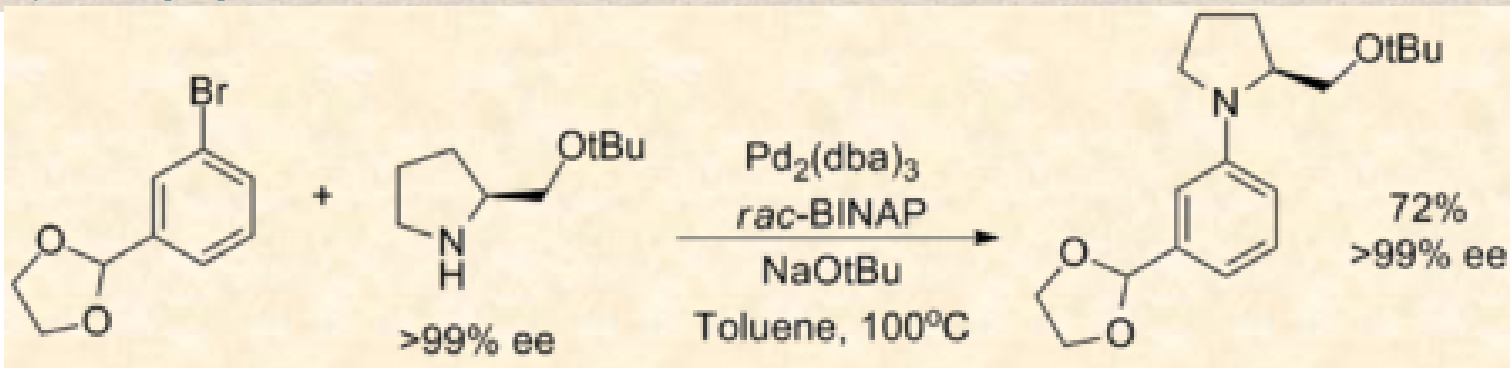
Με τη βοήθεια ογκωδών ligands με διαρύλια (Buchwald) ή φερροκένια, PR_3 (Hartwig) έγινε δυνατή η σύζευξη διαφόρων αμινών (πρωτοταγών, δευτεροταγών, αλειφατικών, αρωματικών, ετεροκυκλικών, με δέκτες ηλεκτρονίων) παρουσία βάσεων υδροξειδίων, ανθρακούχων, φωσφορικών.



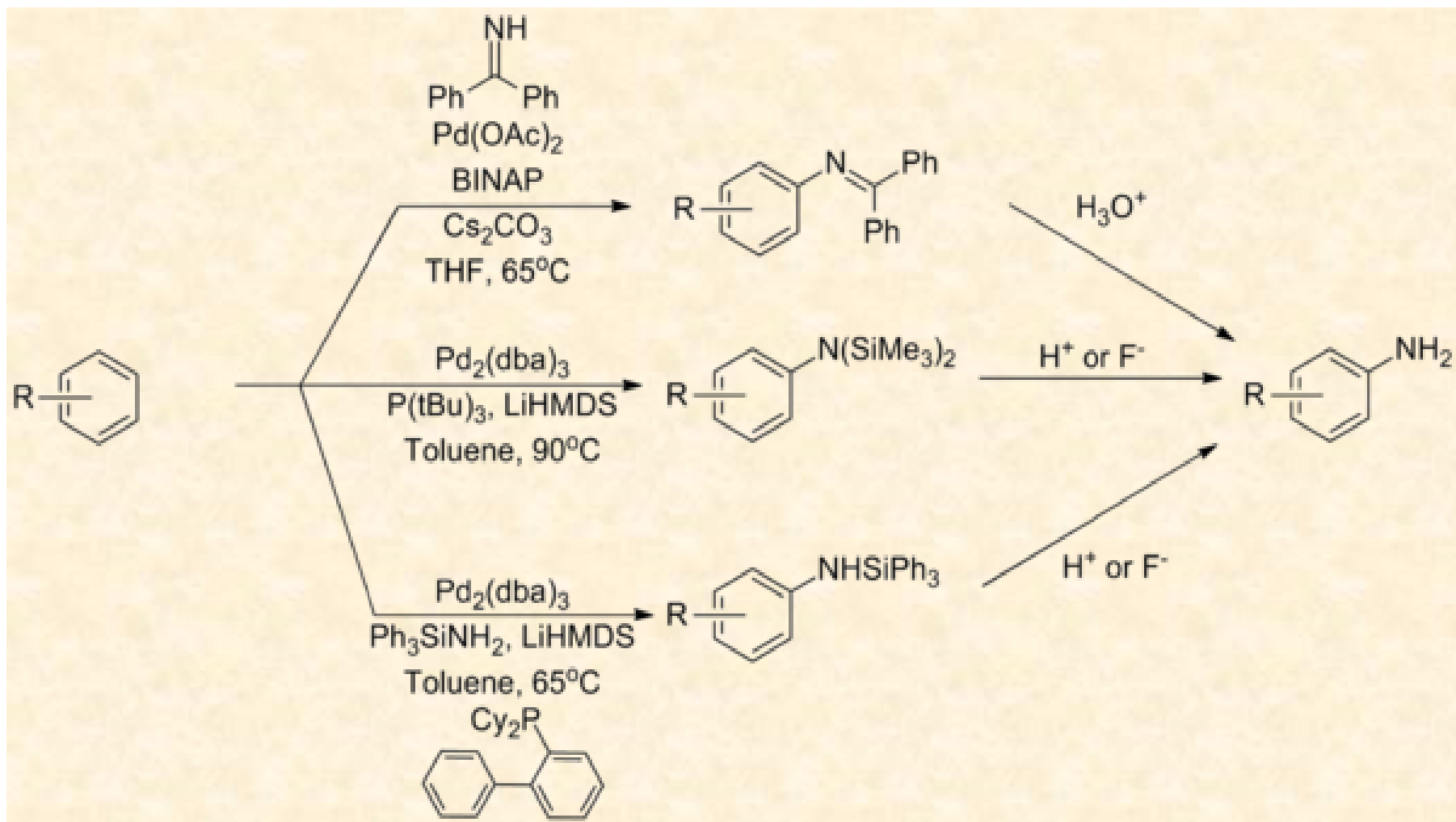
Ετεροκυκλικά υποστρώματα και αμίνες με δέκτες e αντιδρούν χωρίς τα ετεροάτομα να αδρανοποιούν τον καταλύτη του Pd (Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13001).



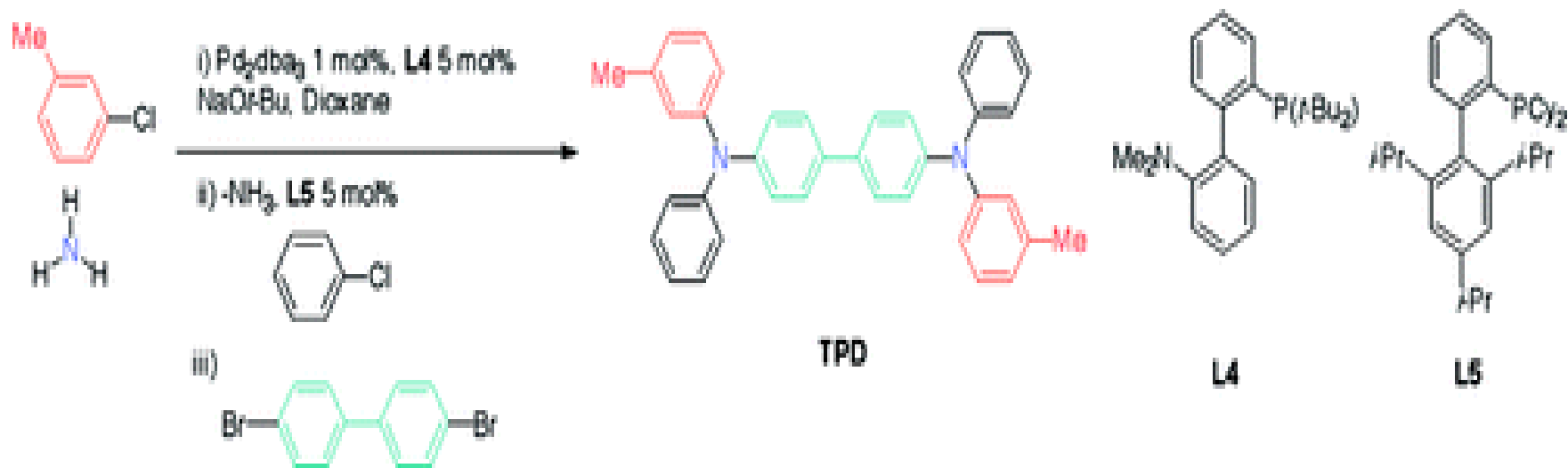
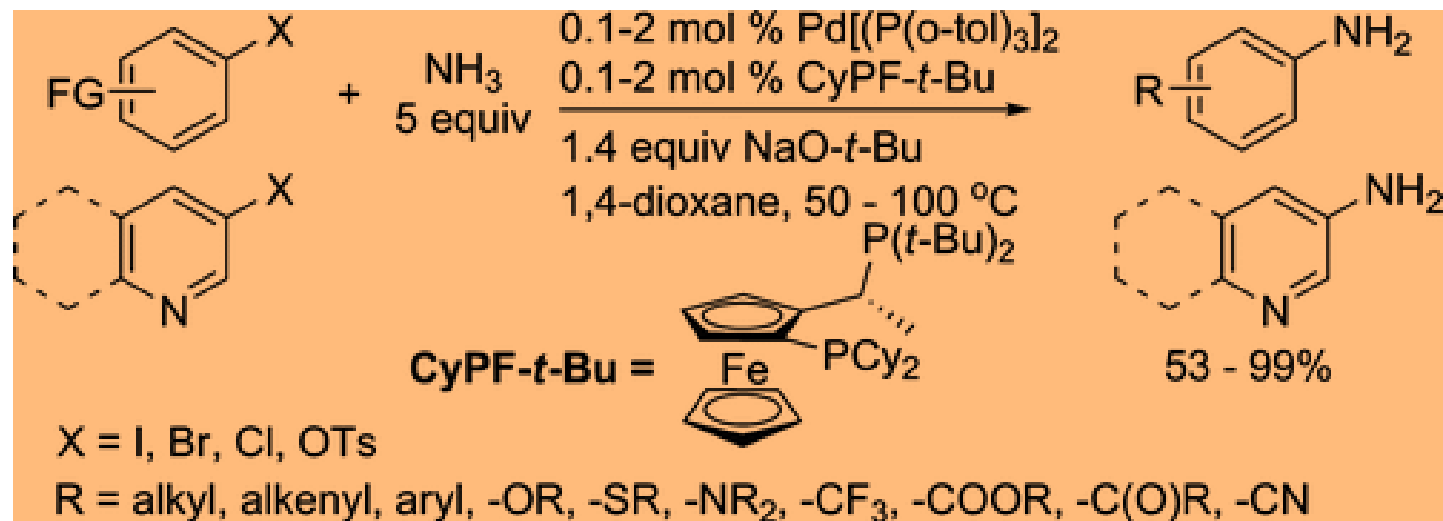
Οι χειρόμορφες αμίνες συζεύγνυνται διατηρώντας την ασυμμετρία τους χωρίς ρακεμοποίηση (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 8451).



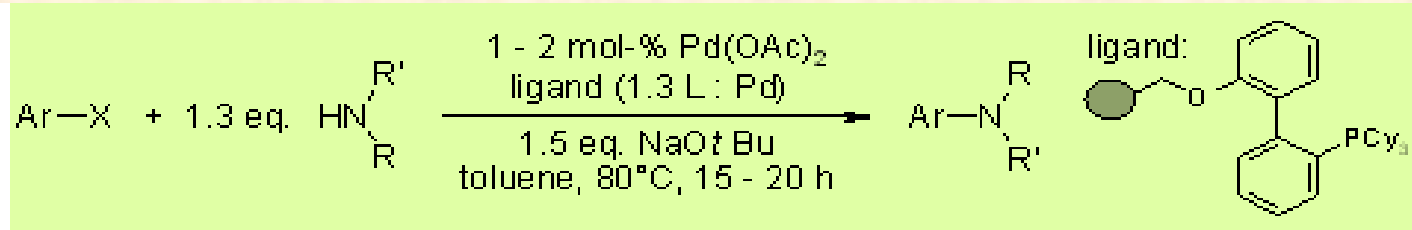
Η εισαγωγή στη σύζευξη της NH_3 συνήθως αρχικά γινόταν έμμεσα μέσω μίνης της βενζοφαινόνης ή σιλυλαμιδίων και στη συνέχεια υδρόλυσης (Tetrahedron 1997, 38, 6367; Org. Lett. 2001, 3, 2729; Org. Lett. 2001, 3, 3417).



Από τις πρώτες αντιδράσεις απ'ευθείας χρήσης της NH_3 για τη σύζευξη προς ανιλίνες (J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 11049; J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 10354; J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10028).

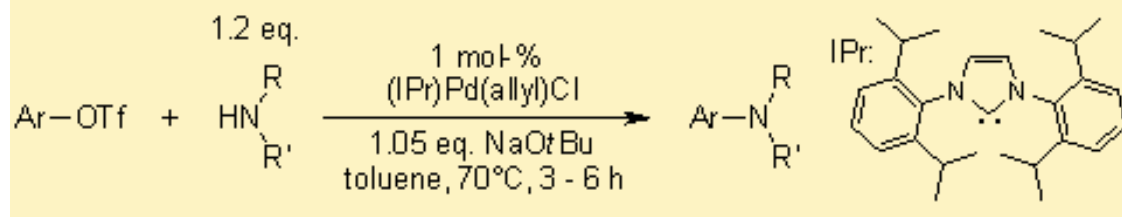


Χρήση ligand σταθεροποιημένου πάνω σε πολυμερές υπόστρωμα. Ο καταλύτης που είναι συνδεδεμένος πάνω στη ρητίνη μπορεί να ανακυκλωθεί (J. Org. Chem. 2001, 66, 3820)



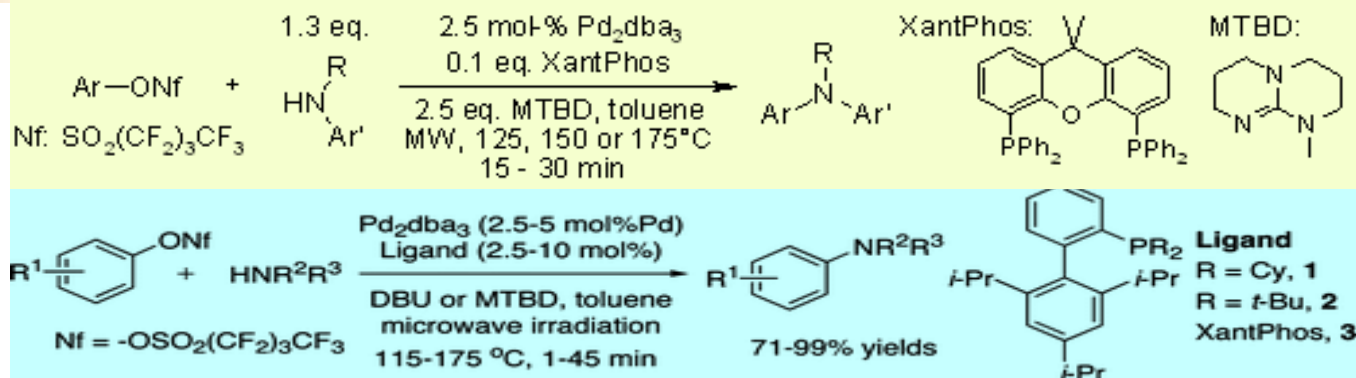
Aryl Halide	Amine	Pd (mol-%)	Yield (% , isol.)	Aryl Halide	Amine	Pd (mol-%)	Yield (% , isol.)
	X Br Cl H ₂ NBn	1 2 1	91 94 94		HnBu ₂	1	79
		1	84			1	92

Σύζευξη με καταλύτη Pd με ιμιδαζολοκαρβено-ligand. Η αντίδραση γίνεται και σε μικροκύματα με ανάλογες αποδόσεις (J. Org. Chem. 2004, 69, 3173).

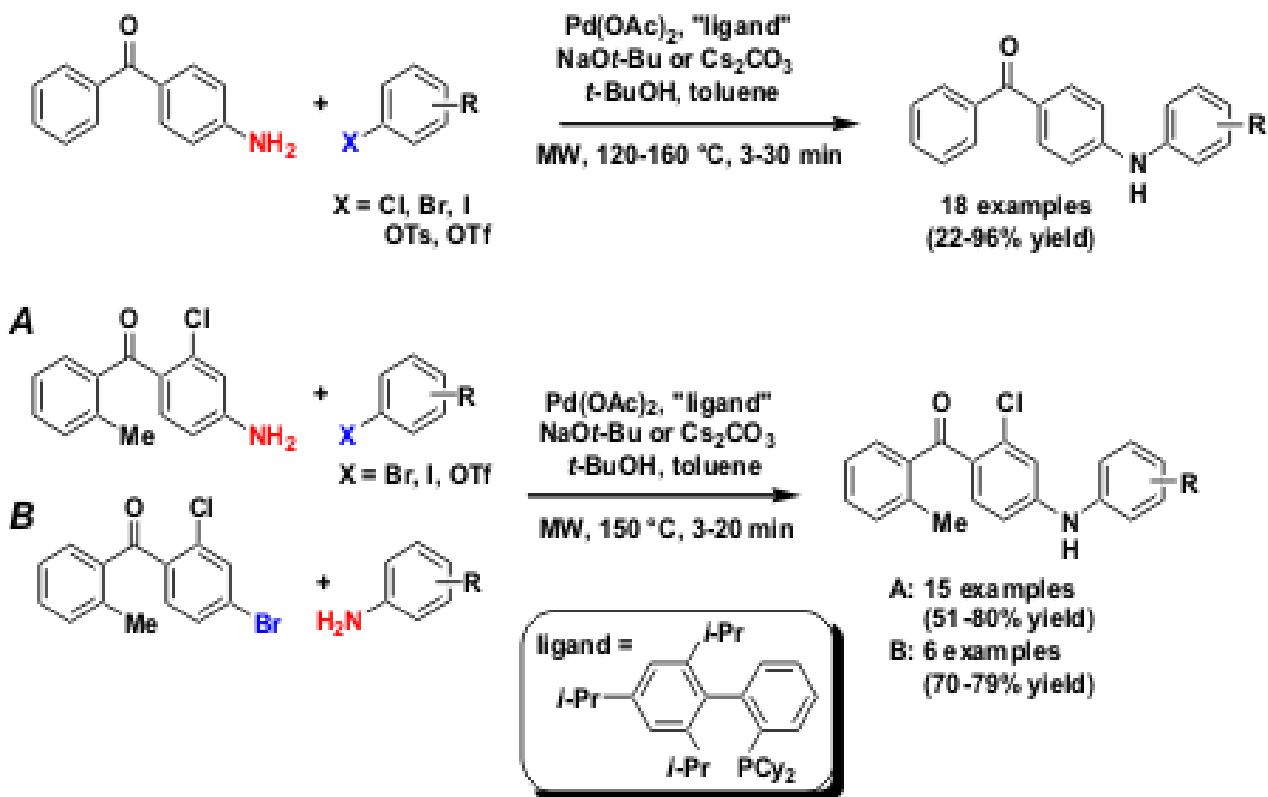


Triflate	Amine	t (h)	Yield (% , isol.)	Triflate	Amine	t (h)	Yield (% , isol.)
		3	80		HNBu ₂	6	85
		3	71			3	90
		3	90				

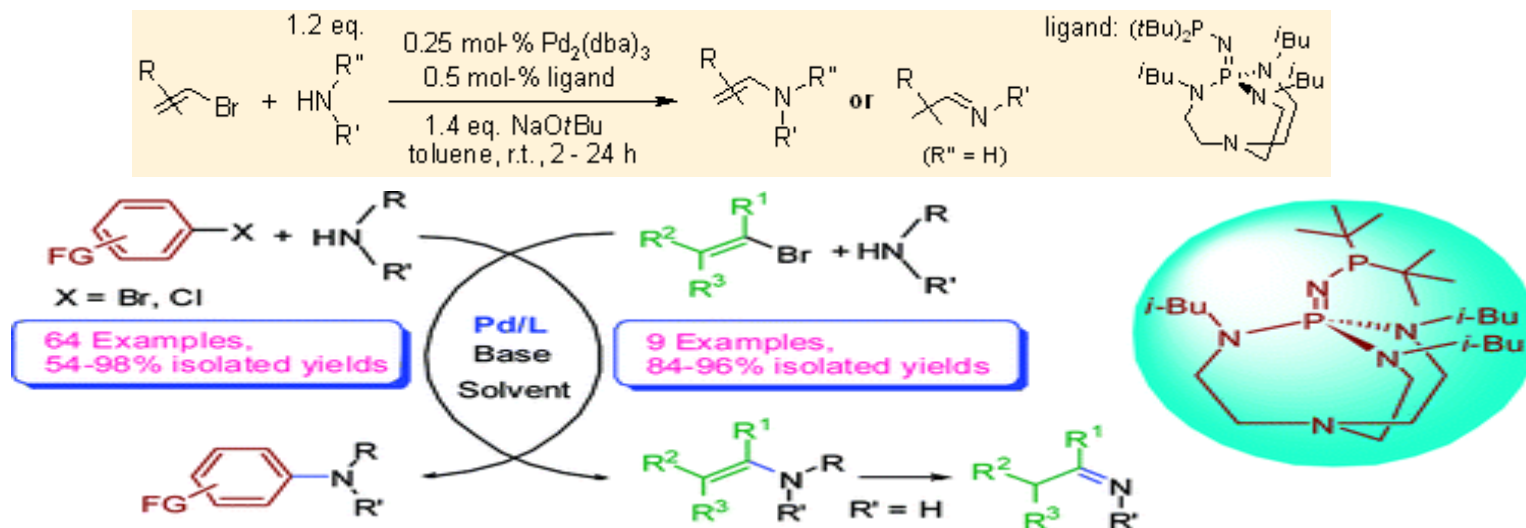
Σύζευξη σε μικροκύματα (amination of aryl nonaflates) (J. Org. Chem. 2006, 71,430).



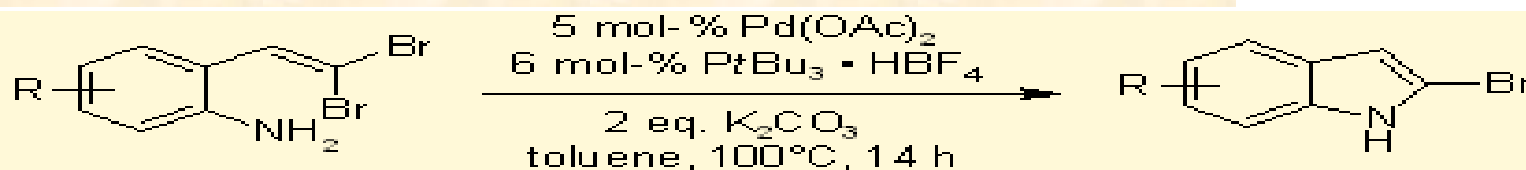
Σύζευξη σε μικροκύματα (J. Org. Chem. 2004, 69, 4936).



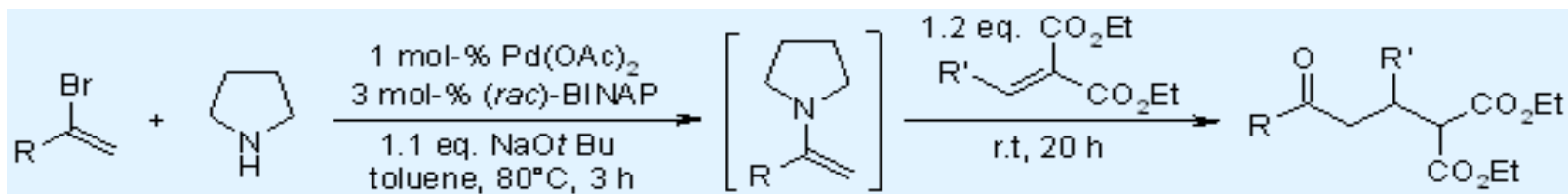
Αντιδράσεις σύζευξης βινυλοβρωμιδίων (J. Org. Chem. 2008, 73, 3047).



Σύζευξη ενδομοριακά (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11416).

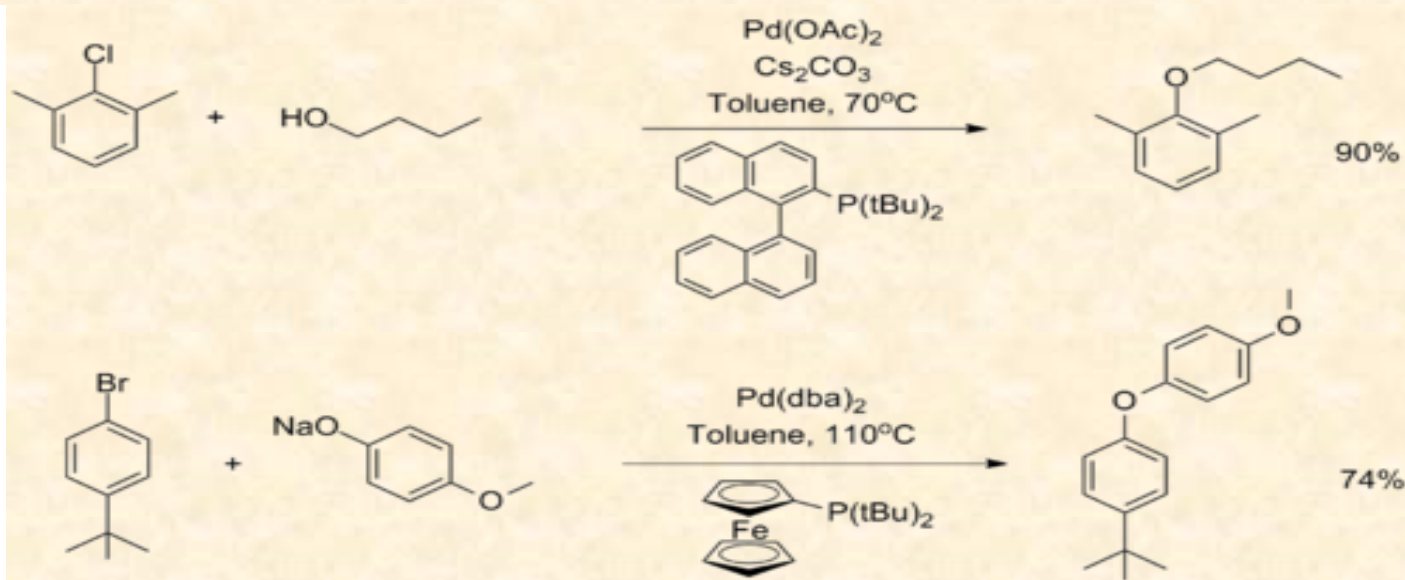


Σύζευξη βινυλοβρωμιδίων και αντίδραση Michael στη συνέχεια των λαμβανομένων εναμινών. Τελικό αποτέλεσμα σύζευξη της βινυλο-ομάδας στη γειτονική θέση με το αλογόνο (Org. Biomol Chem. 2005, 3, 3094).

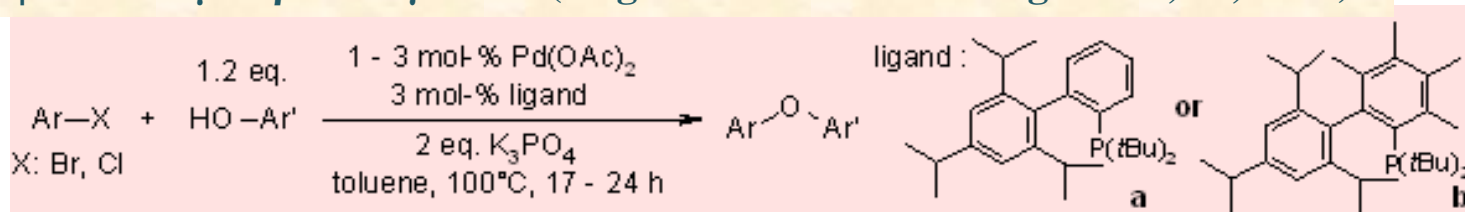


Σχηματισμός δεσμών C-O καταλυόμενος από Pd⁰

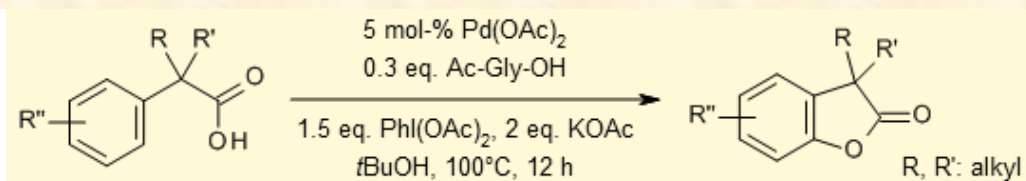
Με συνθήκες ανάλογες με την αμίνωση γίνεται η **σύζευξη αλκοολών ή φαινολών με αρυλαλογονίδια προς αρυλαιθέρες (J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3224; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10770).**



Σύζευξη φαινολών με αρυλαλογονίδια (Angew. Chem. Int Ed. Engl. 2006, 45, 4321).

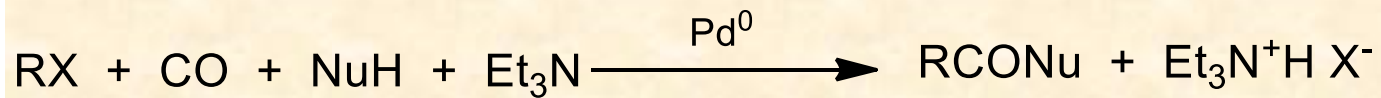


Ενδομοριακή σύζευξη C-O προς σχηματισμό βενζοφουρανόνων (J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 1236).



Καρβονυλίωση υπό σχηματισμό δεσμών C-N ή C-O.

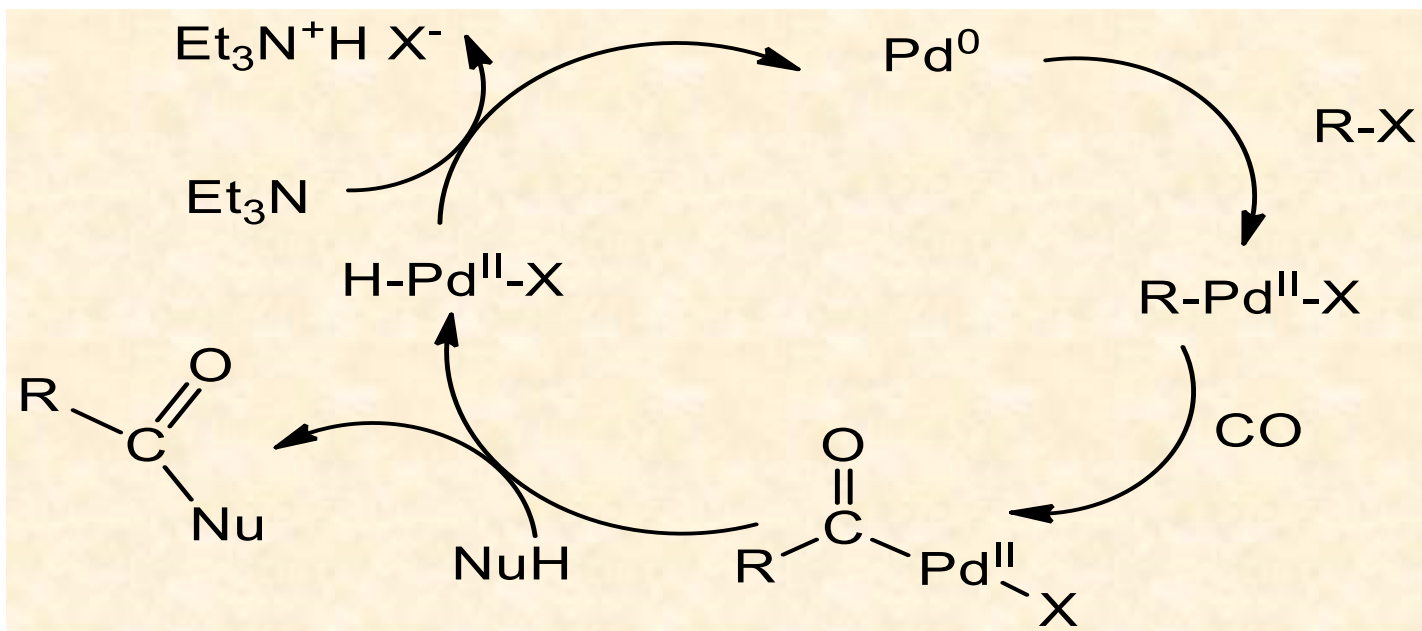
Με την καρβονυλίωση και την επίδραση αμινών ή αλκοολών σχηματίζονται αμίδια ή οξέα.



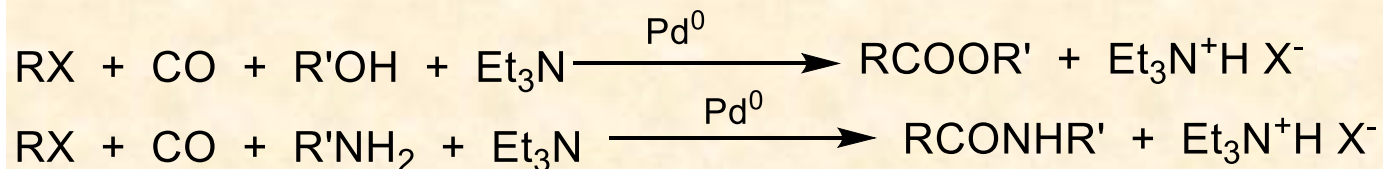
R = vinyl, aryl; **NuH** = alcohol, amine, etc.; ligands : PPh_3 , etc.

Την οξειδωτική προσθήκη του αλογονιδίου ακολουθεί εισαγωγή του **CO** στο σύμπλοκο του Pd^{II} και δέσμευση του πυρηνοφίλου προς το παράγωγο οξέος.

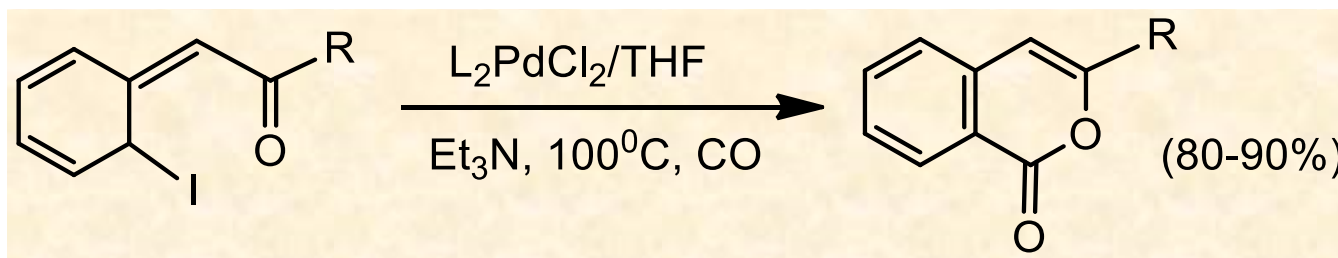
Το πυρηνόφιλο πιθανόν εισάγεται με νέα οξειδωτική προσθήκη προς το σύμπλοκο $\text{Pd}^{\text{IV}}(\text{H})(\text{Nu})$ ή με πυρηνόφιλη προσβολή στον C που συνδέεται με το Pd^{II} . Με αναγωγική απόσπαση αναγεννάται ο καταλύτης του Pd^0 .



Για την περίπτωση R'OH ή R'NH₂ με καταλύτη Pd(OAc)₂/PPh₃ και διαλύτη DMF σχηματίζονται εστέρες RCOOR' και αμίδια RCONHR'.



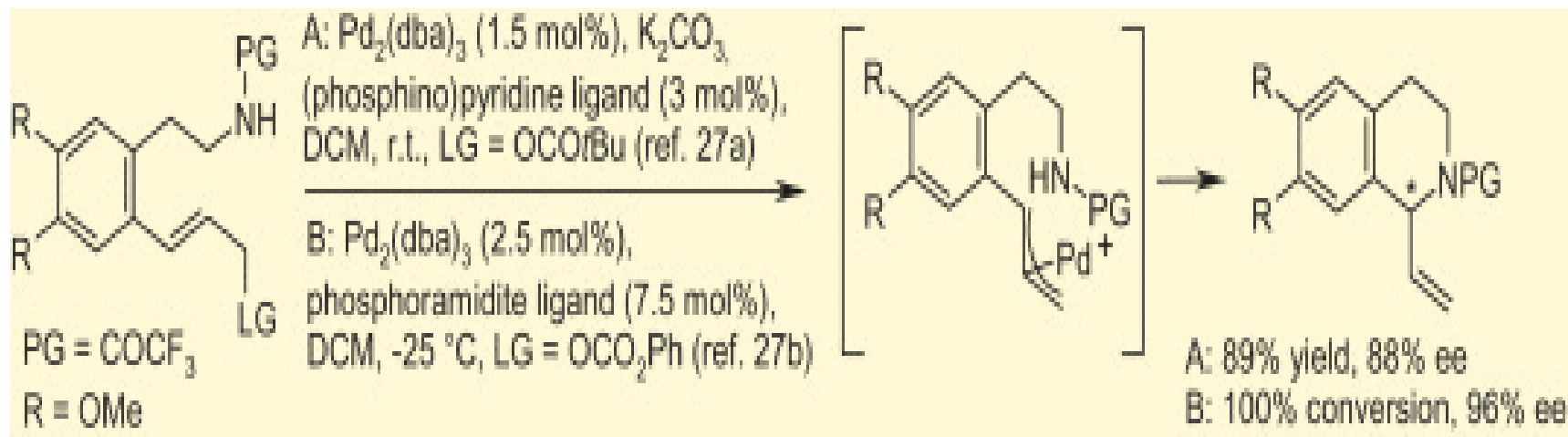
Ενδομοριακή αντίδραση υπό καρβονυλίωση οδηγεί σε ενδιαφέροντα ετεροκυκλικά προϊόντα (π.χ. ισοκουμαρινικά).



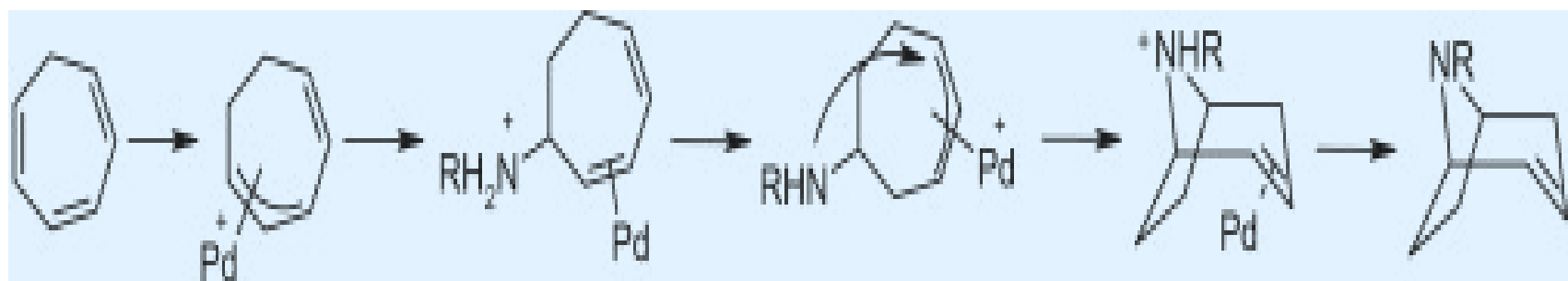
Αντιδράσεις αμίνωσης διπλών δεσμών καταλυόμενες από Pd.

Οι αντιδράσεις σχηματισμού δεσμού C-N γίνονται συνήθως μέσω αμίνωσης, υδροαμίνωσης ή καρβοαμίνωσης διπλών δεσμών (Chem. Rev. 2011, 111, 2981; J. Organomet. Chem. 2011, 696, 277).

Ενδιάμεσα σχηματίζεται ένα π-αλλυλο-σύμπλοκο του Pd ή π-αλκενο-σύμπλοκο του Pd. Με ασύμμετρη ενδομοριακή αλλυλική αμίνωση σχηματίζονται τετραυδροισοκινολινικά παράγωγα (Synlett. 2003, 1809; Tetrahedron 2007, 63, 8563).

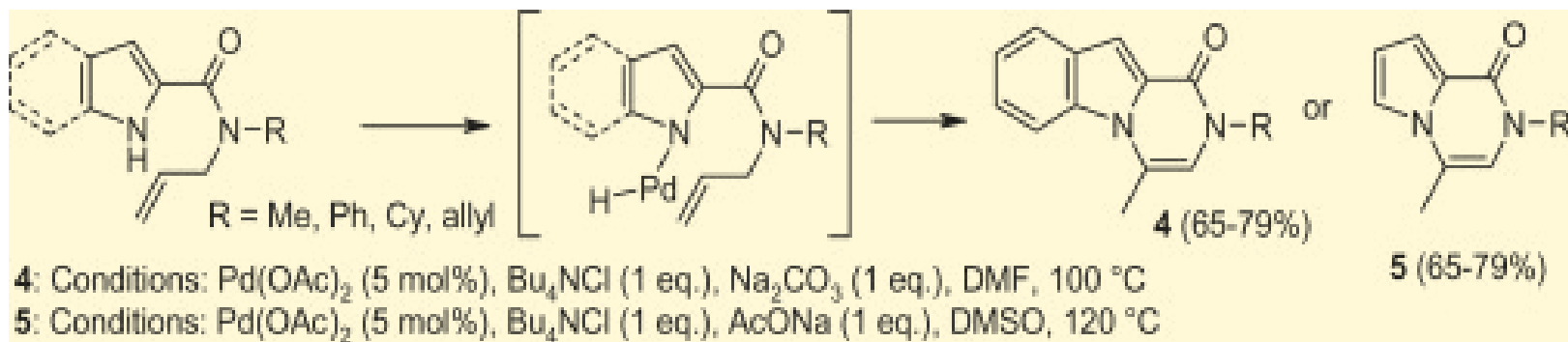


Σχηματισμός τροπενικών παραγώγων με διπλή υδροαμίνωση (διαμοριακά και ενδομοριακά) κατά την επίδραση αμίνης σε κυκλοεπτατριένιο (J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8134).

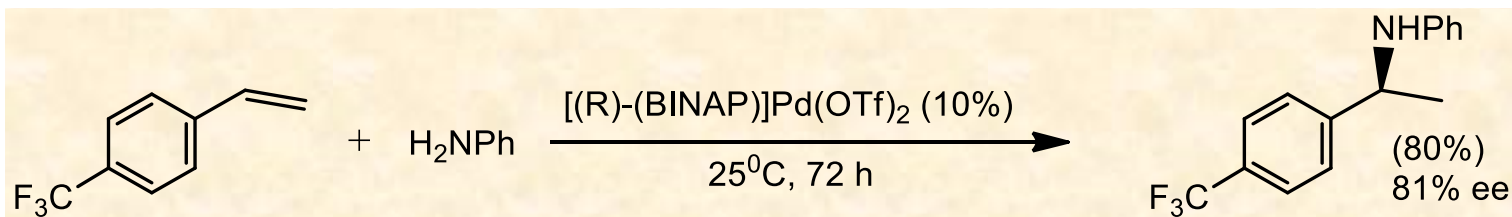


Conditions: triene (4 eq.), RNH₂ (1 eq.), Pd(TFA)₂ (2 mol%), Xantphos (4 mol%), PhCO₂H (0.1 eq.), toluene. 41-90%

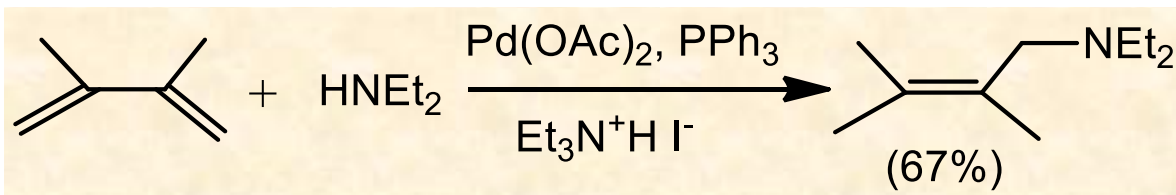
Δημιουργία δεσμού C-N μέσω σχηματισμού π -αλκενο-συμπλόκου Pd. Αρχικά σχηματίζεται το προϊόν οξειδωτικής προσθήκης H-[Pd]-NR₂, εισάγεται το αλκένιο και ακολουθεί β -απόσπαση H (J. Org. Chem. 2003, 68, 7625; Tetrahedron 2005, 61, 1077).



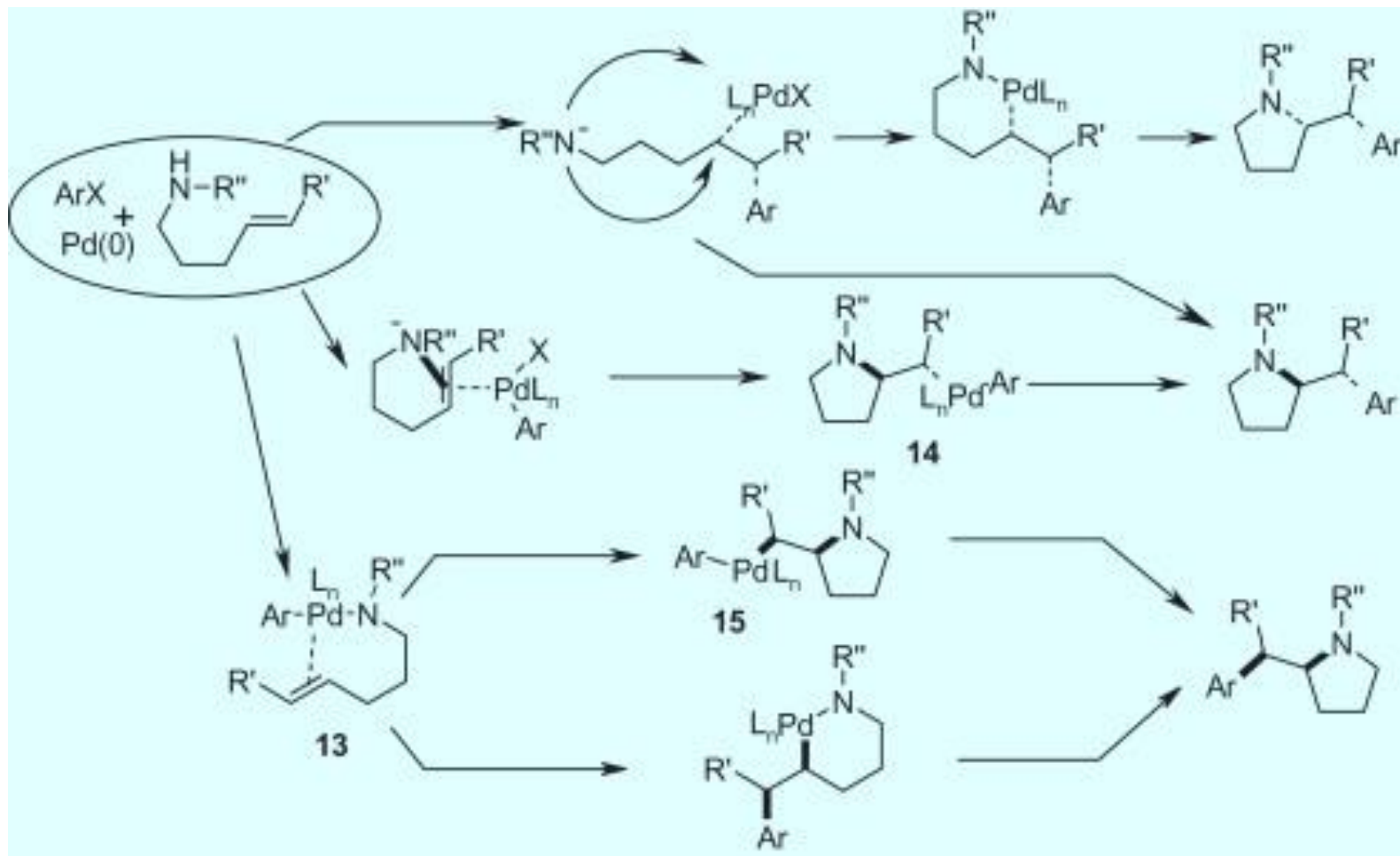
Εναντιοεκλεκτική υδροαμίνωση (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9546).



Προϊόντα 1,4-υδροαμίνωσης σχηματίζονται από 1,3-διένη παρουσία άλατος αμίνης σαν συγκαταλύτη με το Pd (Synthesis 1990, 771).



Η καρβοαμίνωση αλκενίων μπορεί να γίνει μέσα από τις επόμενες πορείες μετά από την οξειδωτική προσθήκη του ArX για το σχηματισμό συμπλόκου του Pd^{II} (Synthesis 2008, 2913).



Αμίνωση δεσμού αρωματικού C-H. Νιτροστυρολικά παράγωγα κυκλοποιούνται προς ινδόλια μέσω ενδιάμεσου σχηματισμού νιτρενίων (Tetrahedron 2009, 65, 3062).

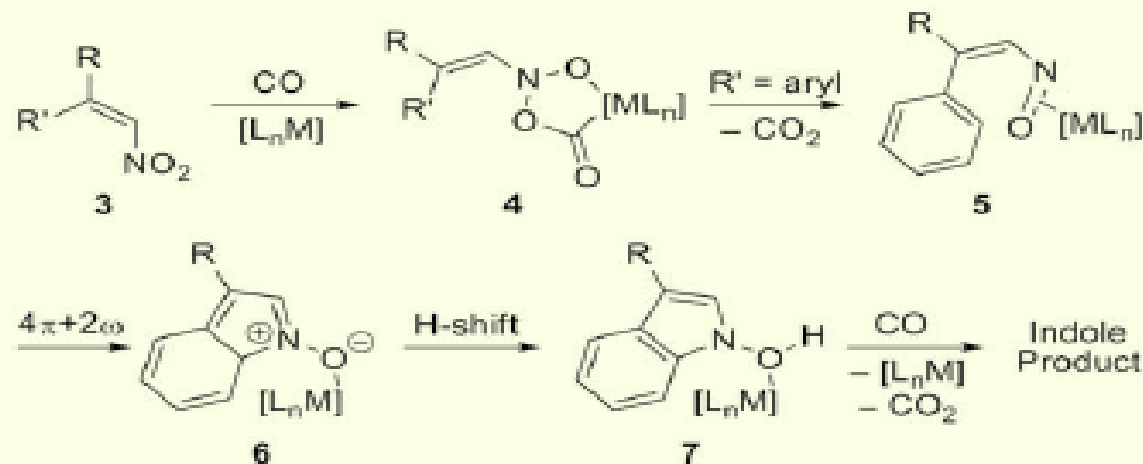
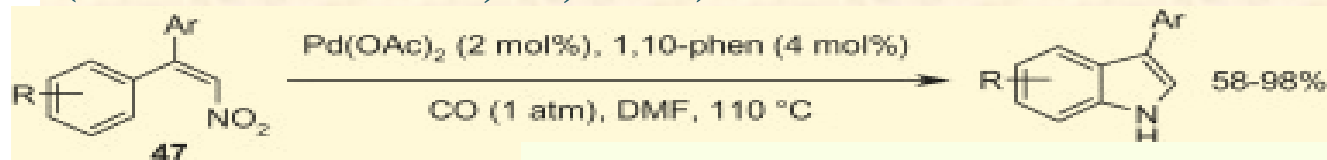
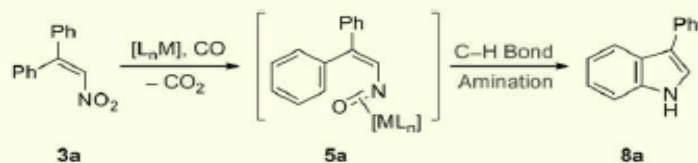


Table 1
Scope of transition-metal catalysts for nitroalkene reductive cyclization



Entry	Metal salt (mol %)	Ligand (mol %)	Yield ^d of 8a (%)
1 ^a	NiCl ₂ (20)	phen ^c (40)	< 10
2 ^b	Ru ₃ (CO) ₁₂ (10)	None	< 10
3 ^b	Rh ₆ (CO) ₁₆ (10)	phen (20)	67
4 ^c	PtCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2)	phen (4)	69
5 ^a	Fe ₃ (CO) ₁₂ (10)	None	87
6 ^b	Pd(OAc) ₂ (10)	None	< 1
7 ^b	Pd(OAc) ₂ (10)	dppp ^f (20)	76
8 ^b	Pd(OAc) ₂ (10)	phen (20)	78
9 ^c	Pd(OAc) ₂ (2)	phen (4)	99

^a Conditions: CO (7 atm), DMF, 140 °C, 16 h.

^b CO (1 atm), DMF, 100 °C, 16 h.

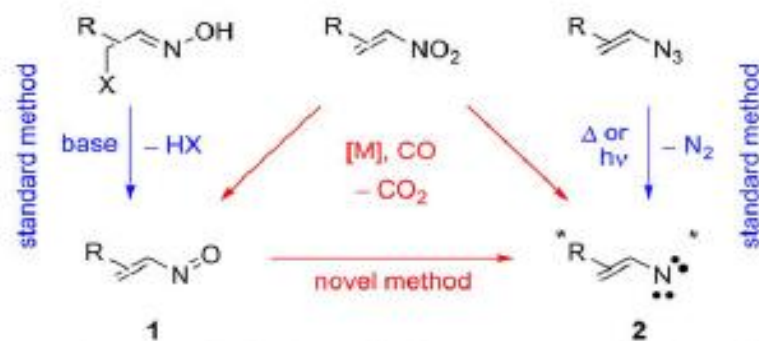
^c CO (1 atm), DMF, 110 °C, 3 h.

^d As determined by GC analysis with indole as the internal standard.

^e phen=1,10-phenanthroline.

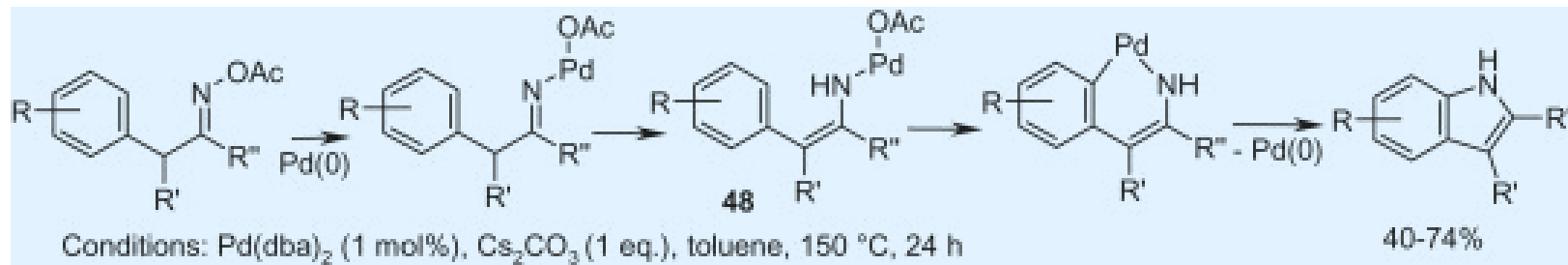
^f dppp=1,3-bis(diphenylphosphino)propane.

Reductive cyclization of conjugated nitroalkenes to form 3-arylimidolones.



Scheme 1. Metal-catalyzed reductive cyclization as a strategy for nitrosoalkene and vinylnitrene production.

Σχηματισμός ινδολίων μετά από οξειδωτική προσθήκη Pd στο δεσμό N-O παραγώγων οξιμών (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 3676).



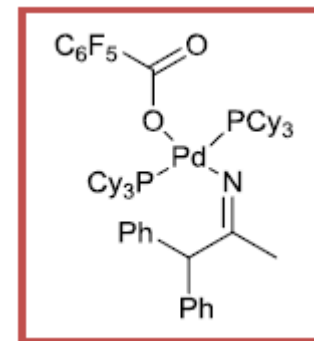
Αναγωγική απόσπαση
δεσμού C-N

N,O-Οξειδωτική προσθήκη

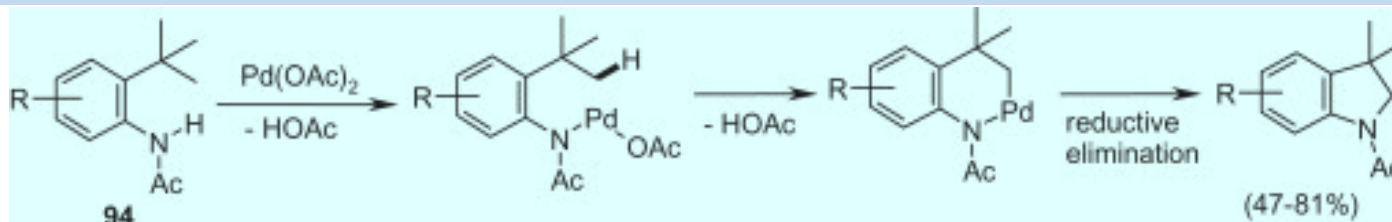
Ταυτομερείωση

Ενεργοποίηση C-H

Απομονώθηκε, ακτίνες X

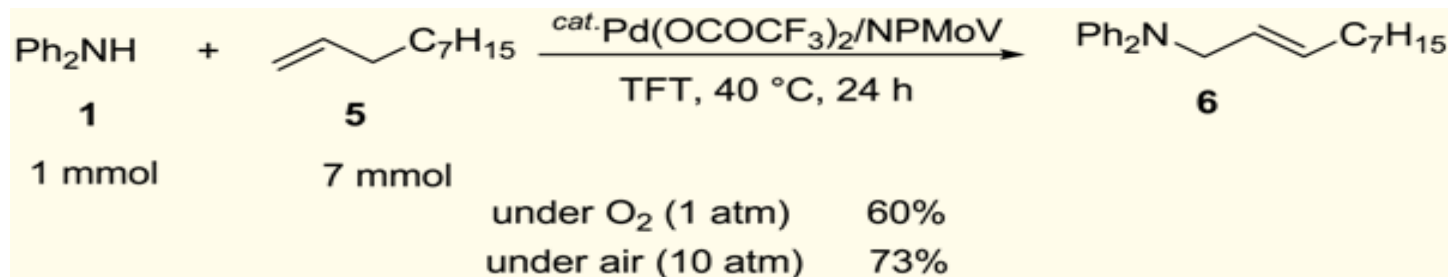


Σχηματισμός δεσμού C-N με σύνδεση σε sp³ C υπό σχηματισμό ινδολινών (Angew. Chem. Int. Ed.2009, 48, 6892).

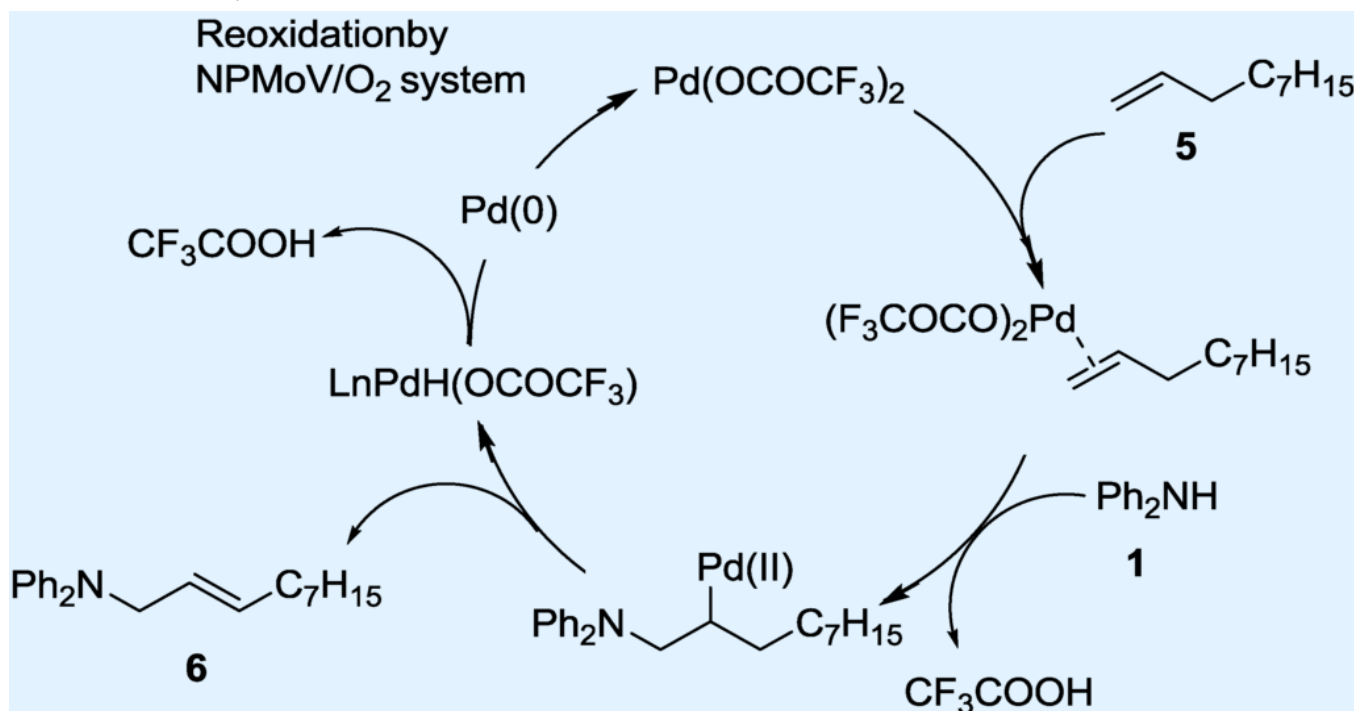


Οξειδωτική αμίνωση αλκενίων από αμίνες καταλυόμενη από Pd παρουσία O₂.

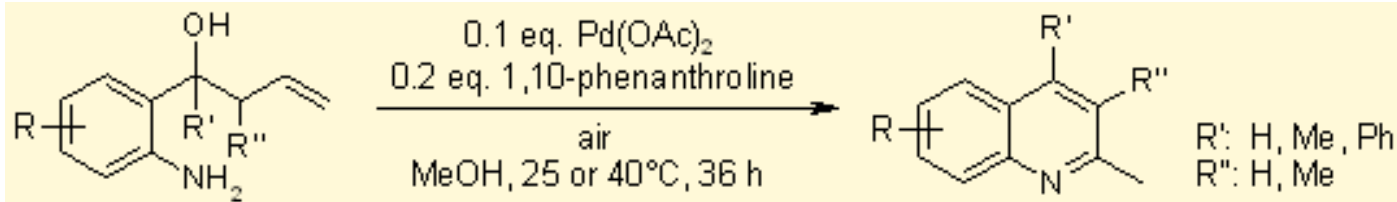
Χρησιμοποιούνται σύμπλοκα του Mo [μολυβδαινοβαναδοφωσφορικά με N⁺H₄ ((NH₄)₅H₄PMo₆V₆O₄₀ nH₂O:NPMoV)] σαν συγκαταλύτες για την επανοξείδωση του Pd⁰ πολλές φορές μαζί με υδροκινόνη (Catalysis 2013, 3, 794).



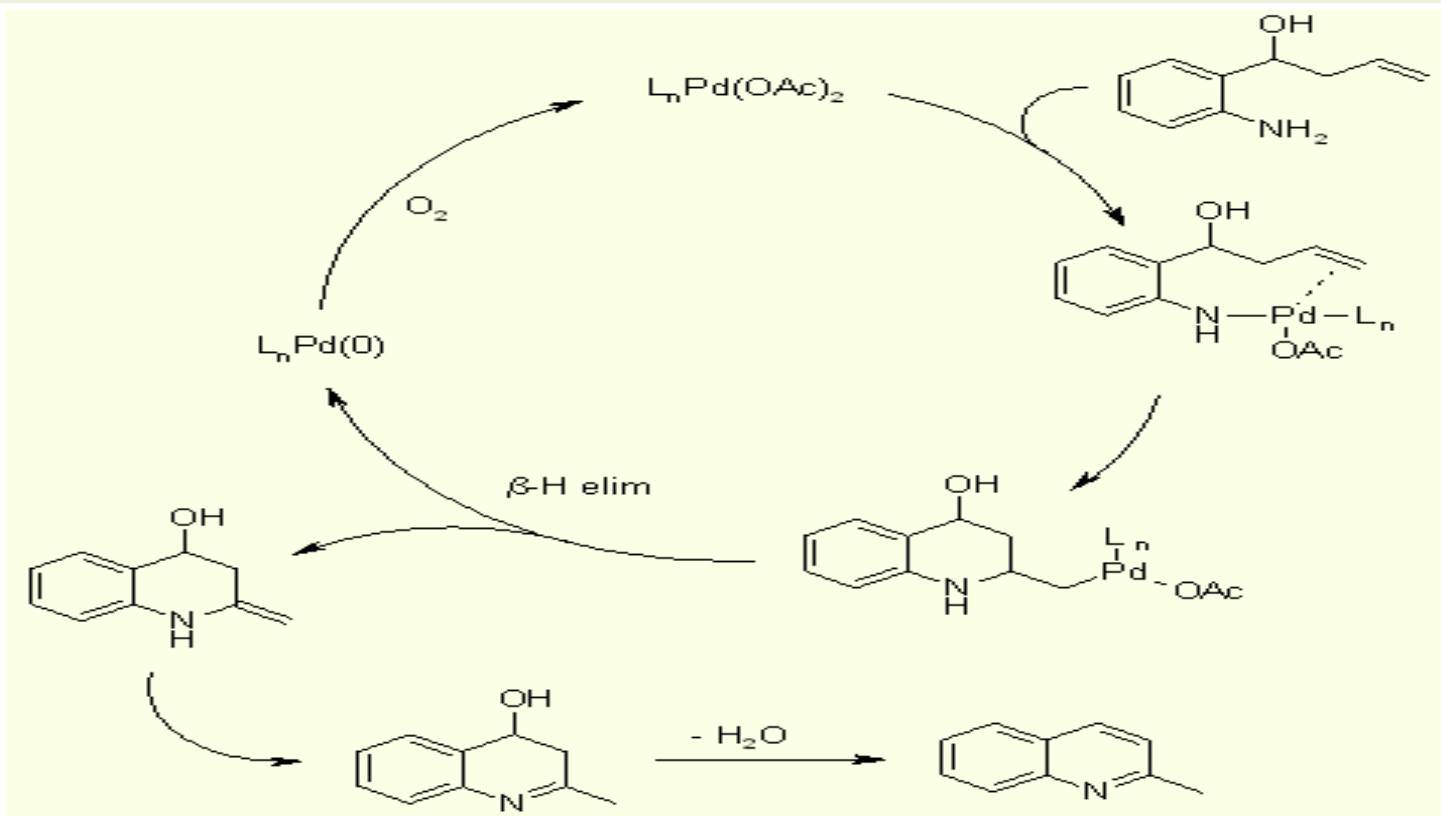
Ενδιάμεσα μετά τη συναρμογή με το Pd γίνεται **αμινοπαλλαδίωση** και ακολουθεί **β-απόσπαση H** που οδηγεί στο προϊόν. **Αναγωγική απόσπαση CF₃COOH** δίνει το σύμπλοκο του Pd⁰ που επανοξειδώνεται στο σύμπλοκο Pd^{II}.



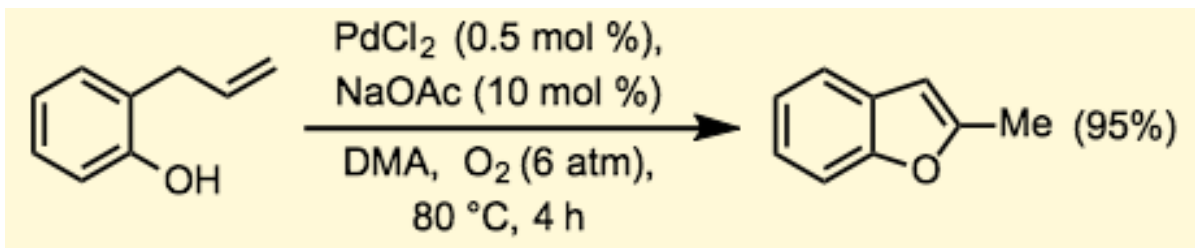
Σχηματισμός δεσμού C-N μετά από οξειδωτική κυκλοποίηση αζα-Wacker καταλυόμενη από Pd (Org. Lett. 2008, 10, 173).



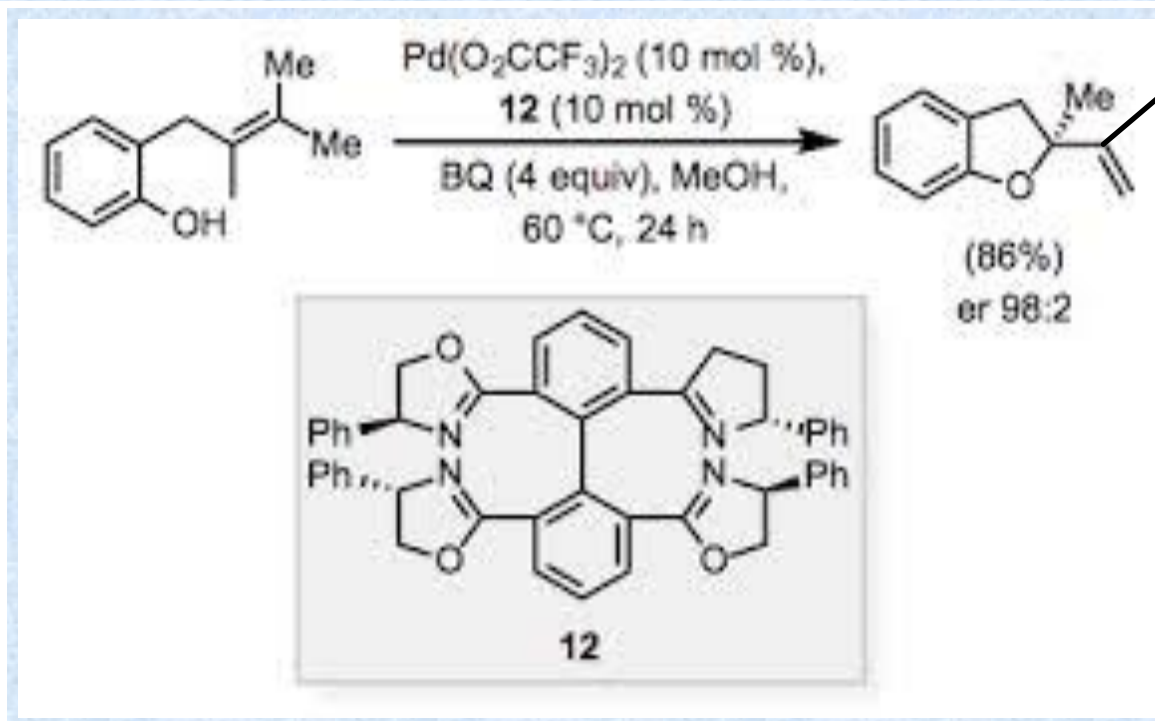
Η αντίδραση αρχίζει με **αρχική συναρμογή του Pd με το αλκένιο και το N προς το αμινοπαλλαδιακό ενδιάμεσο**. Ακολουθεί **β-απόσπαση H, ταυτομερείωση και απόσπαση νερού προς το 2-μεθυλοκινολινικό προϊόν**. Συγχρόνως το σύμπλοκο του Pd⁰ οξειδώνεται από τον αέρα σε Pd^{II}, οπότε αναγεννάται ο καταλύτης.

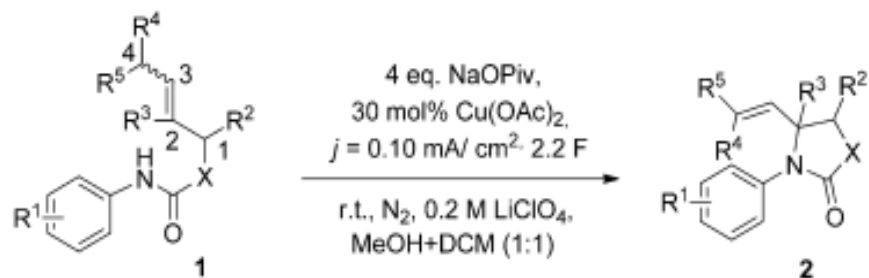


Οξειδωτική κυκλοποίηση Wacker υπό σχηματισμό δεσμού C-O γίνεται αντίστοιχα με την προηγούμενη αντίδραση μέσω οξυπαλλαδίωσης (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2006, 45, 481).



Εναντιοεκλεκτική κυκλοποίηση Wacker παρουσία ασύμμετρου ligand (BQ= βενζοκινόνη) (J. Org. Chem. 2007, 72, 9208).

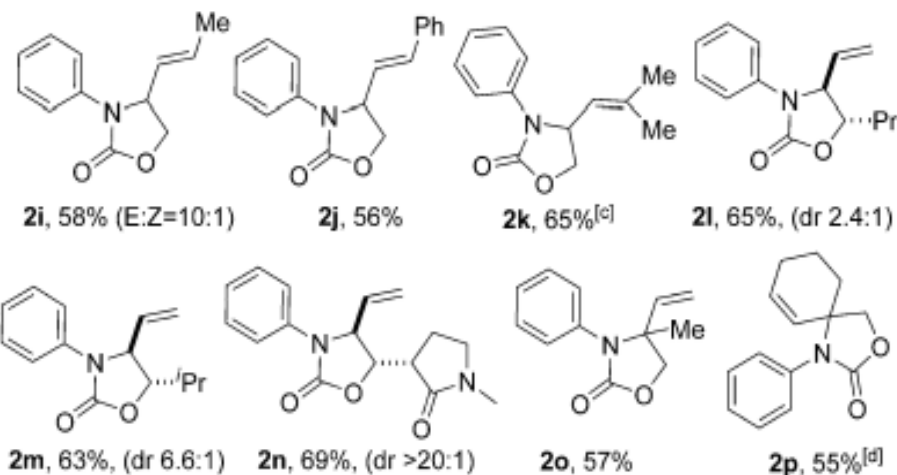
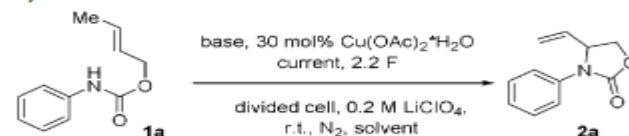




Variations on aryl

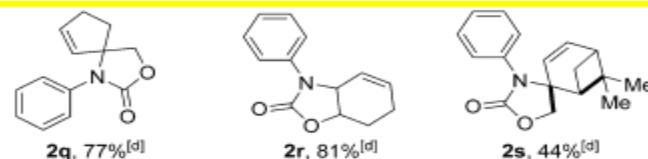


Variations on crotyl


Table 1: Optimization of conditions for the electrochemical formal aza-Wacker cyclization.


Entry	Solvent	Base	<i>i</i> / mA	Yield ^[a] / %
1	MeOH	2 equiv. NaOAc	3	33
2	MeOH	4 equiv. NaOAc	3	51
3	MeOH	–	3	trace
4	MeOH	4 equiv. NaHCO ₃	3	10
5	MeOH	4 equiv. LiO ^t Bu	3	10
6	MeOH	4 equiv. NaOPiv	3	64
7	MeOH	4 equiv. NaOPiv	1.5	70
8 ^[b]	MeOH	4 equiv. NaOPiv	1.5	35
9 ^[c]	MeOH	4 equiv. NaOPiv	1.5	66
10 ^[d]	MeOH-DCM	4 equiv. NaOPiv	1.5	80

Reaction conditions: 0.2 mmol scale, carbon fiber (geometric area 15.8 cm²) as anode, Pt foil (1 cm²) as cathode; 8 mL solvent in each cell; **1a**, base, and catalyst in anodic cell; 0.4 mL additional H₂O in cathodic cell. [a] GC yield. [b] RVC cube (geometric area 6 cm²) as anode. [c] 0.1 M NBu₄OTs as electrolyte. [d] The ratio of MeOH : DCM is 1:1.



Variations on X

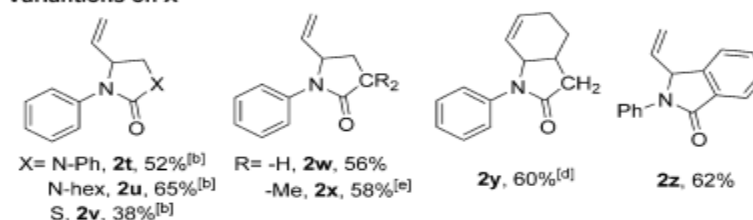


Figure 1. Scope of the electrochemical formal aza-Wacker cyclization. Reaction conditions: 0.2 mmol scale, carbon fiber (geometric area 15.8 cm²) as anode, Pt foil (1 cm²) as cathode; 8 mL solvent in each cell; **1**, base, and catalyst in anodic cell; 0.4 mL additional H₂O in cathodic cell. [a] In 6 mmol scale, detailed conditions in the Supporting Information. [b] 0.1 M NBu₄OTs as electrolyte, 4 equiv. NaOAc as base, 75 °C. [c] MeOH:PhCl (1:3) as solvent, 0.1 M NBu₄OTs as electrolyte, 4 equiv. NaOAc as base, 65 °C. [d] MeOH:PhCl (1:1) as solvent, 0.1 M NBu₄OTs as electrolyte, 4 equiv. NaOAc as base, 65 °C. [e] 6 equiv. NaOPiv as base, 5 F.

