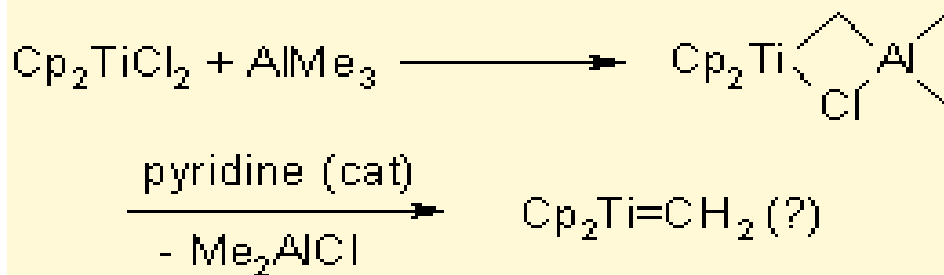
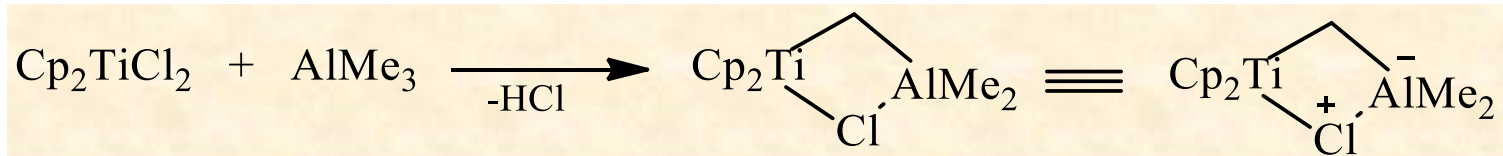


# ΜΕΘΥΛΕΝΙΩΣΗ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΕΤΑΛΛΟΚΑΡΒΕΝΙΩΝ ΤΥΠΟΥ SCHROCK

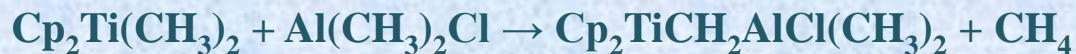
Αντιδραστήριο Tebbe (J. A. Chem. Soc. 1978, 100, 3611)

Τα καρβένια μετάλλων **τύπου Schrock** είναι **πυρηνόφιλα** σε αντίθεση με τα **ηλεκτρονιόφιλα** **τύπου Fischer**. Ένα παράδειγμα είναι το **μεθυλενοκαρβένιο του Ti**, που προέρχεται από το αντιδραστήριο Tebbe (παρασκευάζεται από  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  και  $\text{AlMe}_3$ ) με την επίδραση βάσης (συνήθως πυριδίνης)



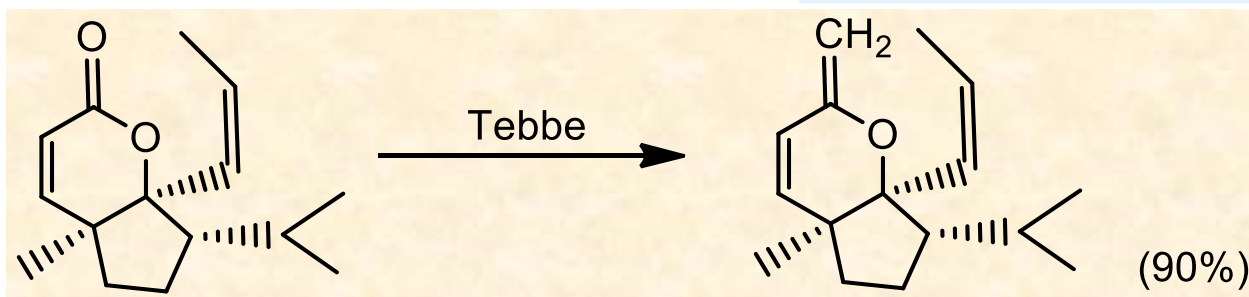
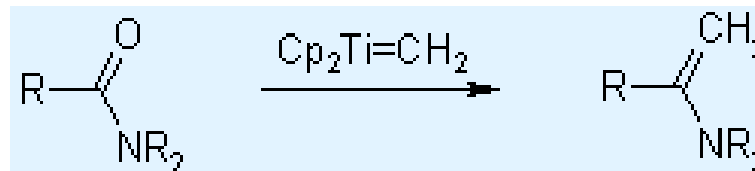
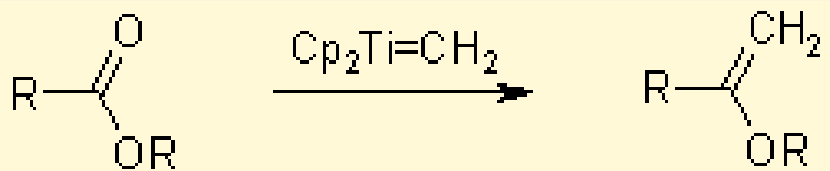
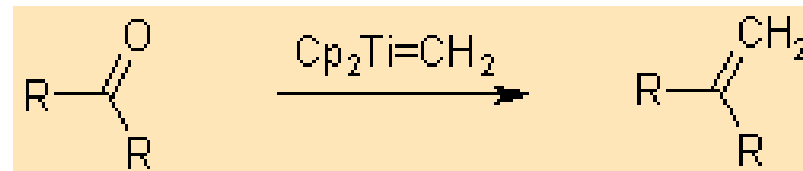
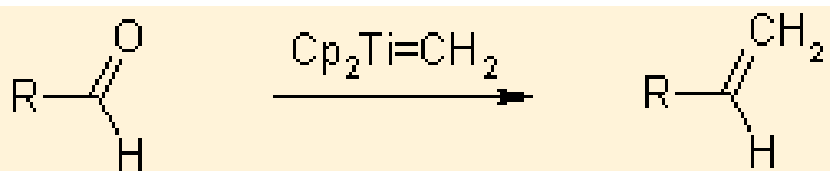
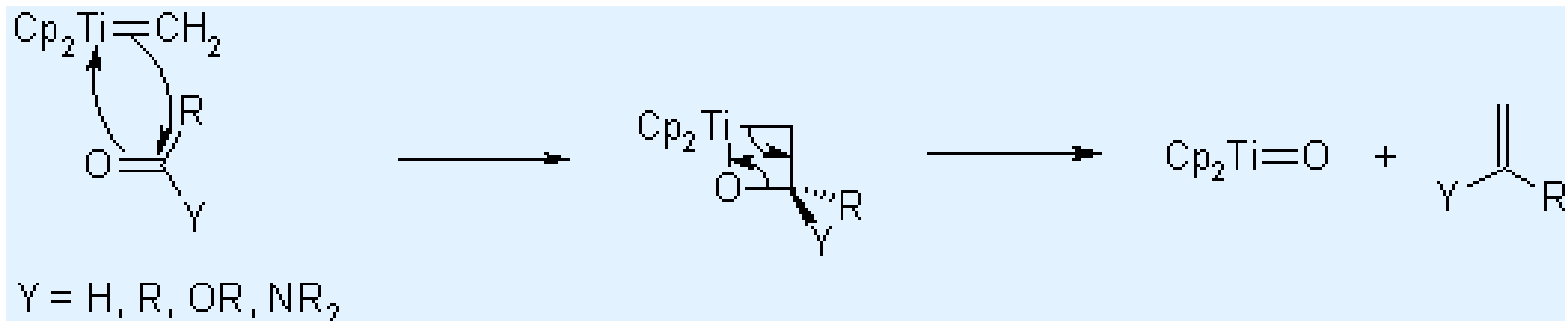
Στο τετραεδρικό σύμπλοκο συνδέονται το Ti και το Al με μια  $\text{CH}_2$  ομάδα και το άτομο του Cl σχεδόν σε επίπεδο.

Το αντιδραστήριο Tebbe μπορεί να συντεθεί και με αντίδραση διμεθυλοτιτανοκενίου με  $\text{Al}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$  (Org. Synth. Coll. Vol. 2004, 10, 355).

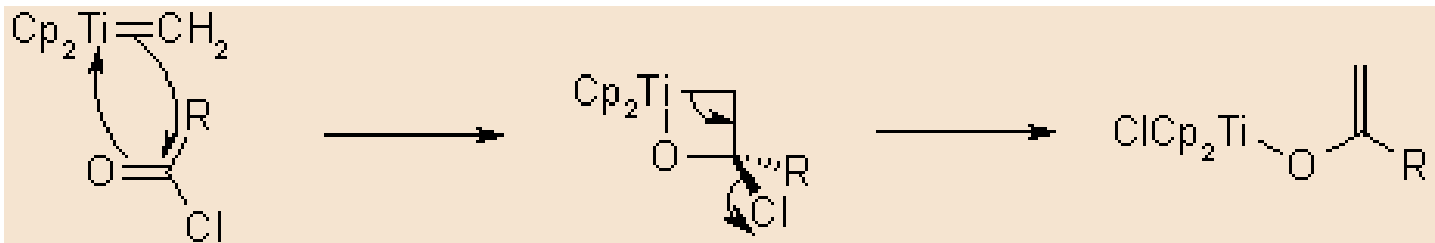


Πλεονέκτημα του αντιδραστηρίου **Tebbe** είναι, ότι αντιδρά σε χαμηλή θερμοκρασία, ενώ μειονέκτημα είναι η ευαισθησία στην υγρασία και στον αέρα. **Είναι εύφλεκτο στον αέρα.**

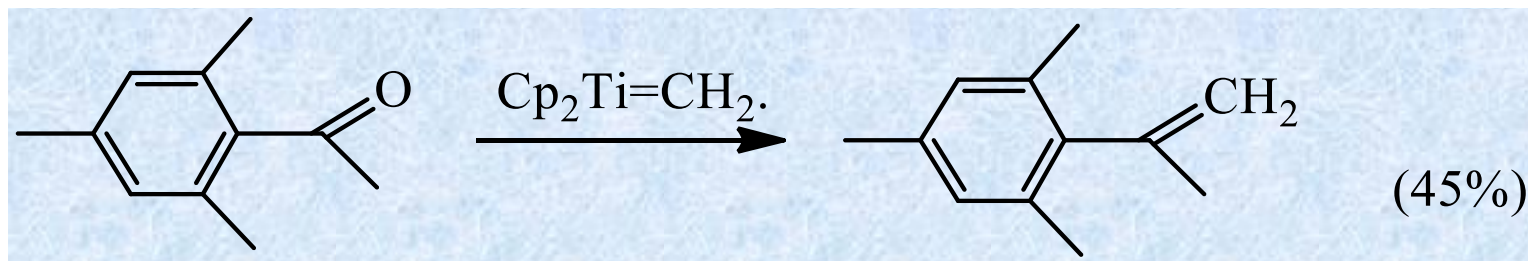
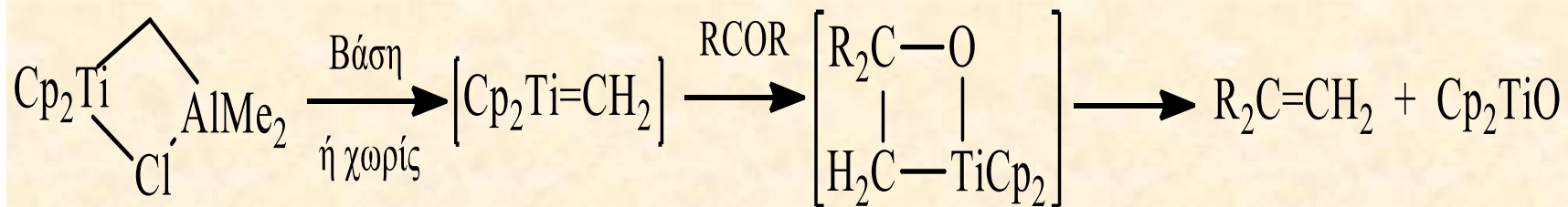
Αντιδρά με **C=O** αλδευδών, κετονών, εστέρων, λακτονών, αμιδίων προς μεθυλενοπαράγωγα και **TiCp<sub>2</sub>(O)** (υπάρχει μεγάλη τάση σχηματισμού δεσμού **Ti<sup>IV</sup>=O**) μέσω σχηματισμού οξατιτανοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου (Org. React. 1993, 43, 1).



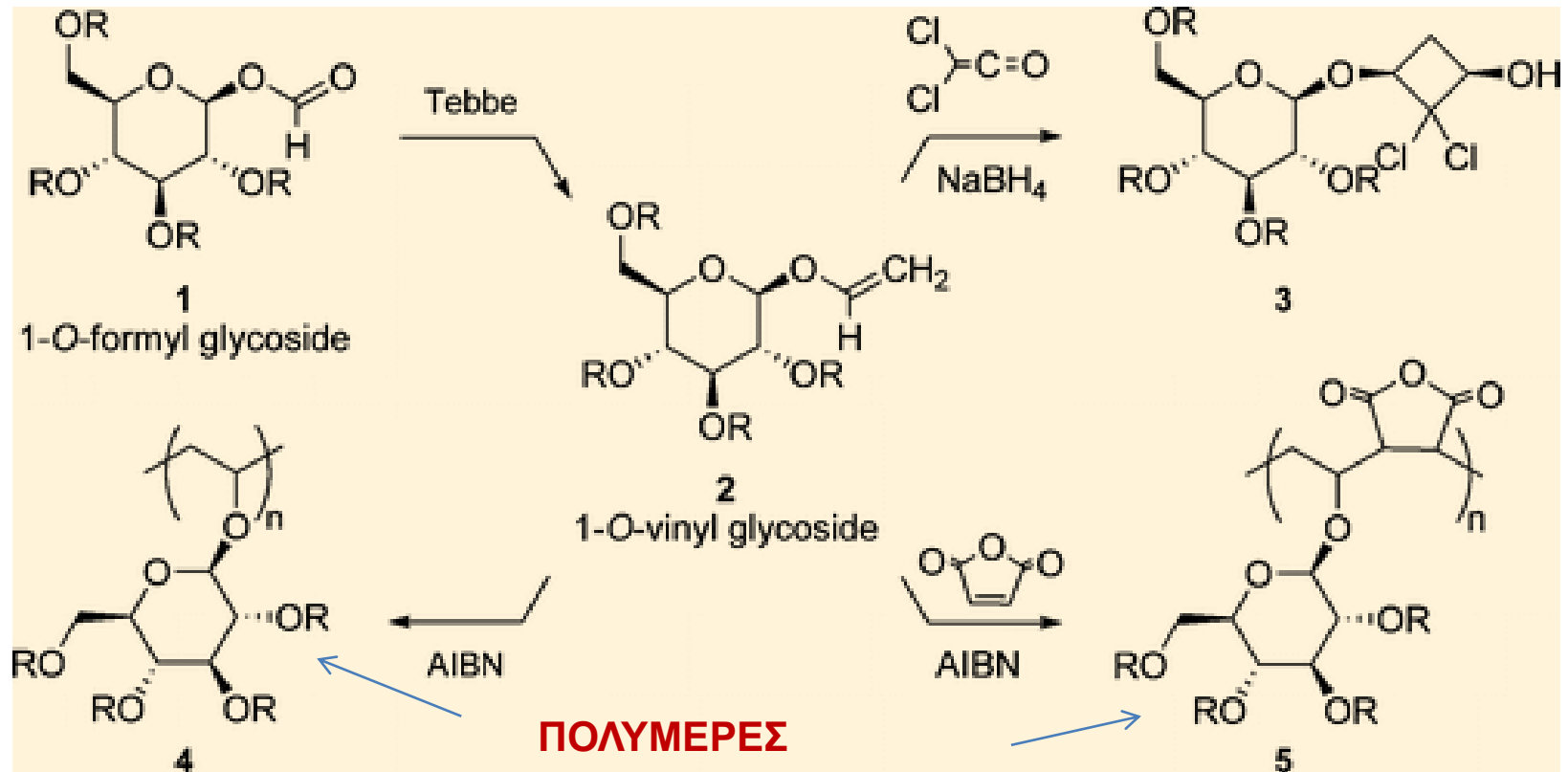
Με γλωρίδια οξέων σχηματίζονται ενολαιθέρες του Ti.



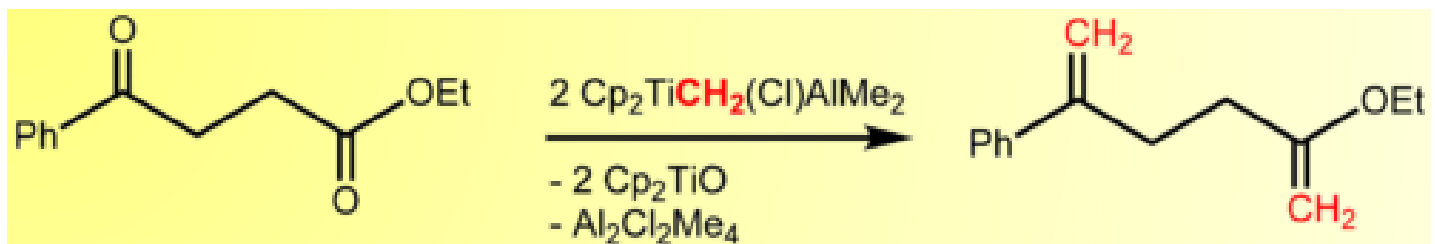
Στην περίπτωση κετονών πλεονεκτεί η αντίδραση αυτή της αντίδρασης Wittig, καθώς αντιδρούν παρεμποδισμένες κετόνες. Επίσης το αντιδραστήριο **Tebbe** είναι λιγότερο βασικό από τα υλίδια, οπότε αποφεύγονται τα προϊόντα β-απόσπασης.



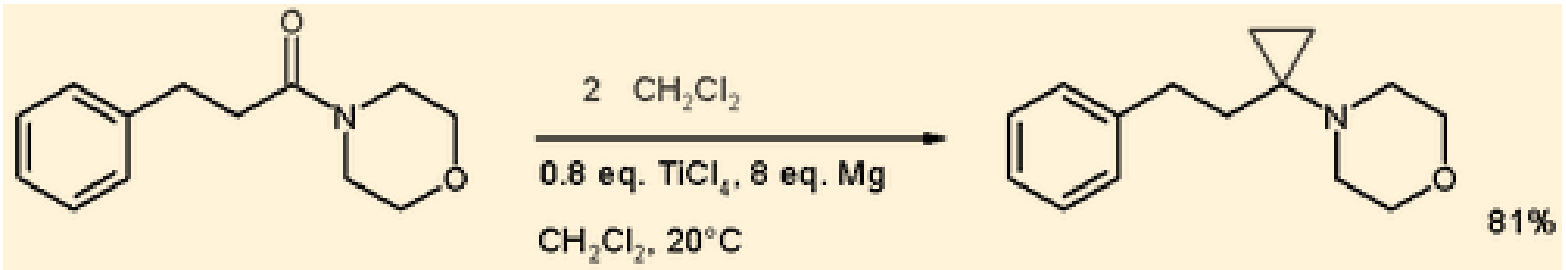
Πλεονέκτημα του αντιδραστηρίου Tebbe είναι το γεγονός ότι διατηρείται η ασυμμετρία σε άτομο C με ενολοποιήσιμο H δίπλα στο C=O (J. Org. Chem. 2006, 71, 5457).



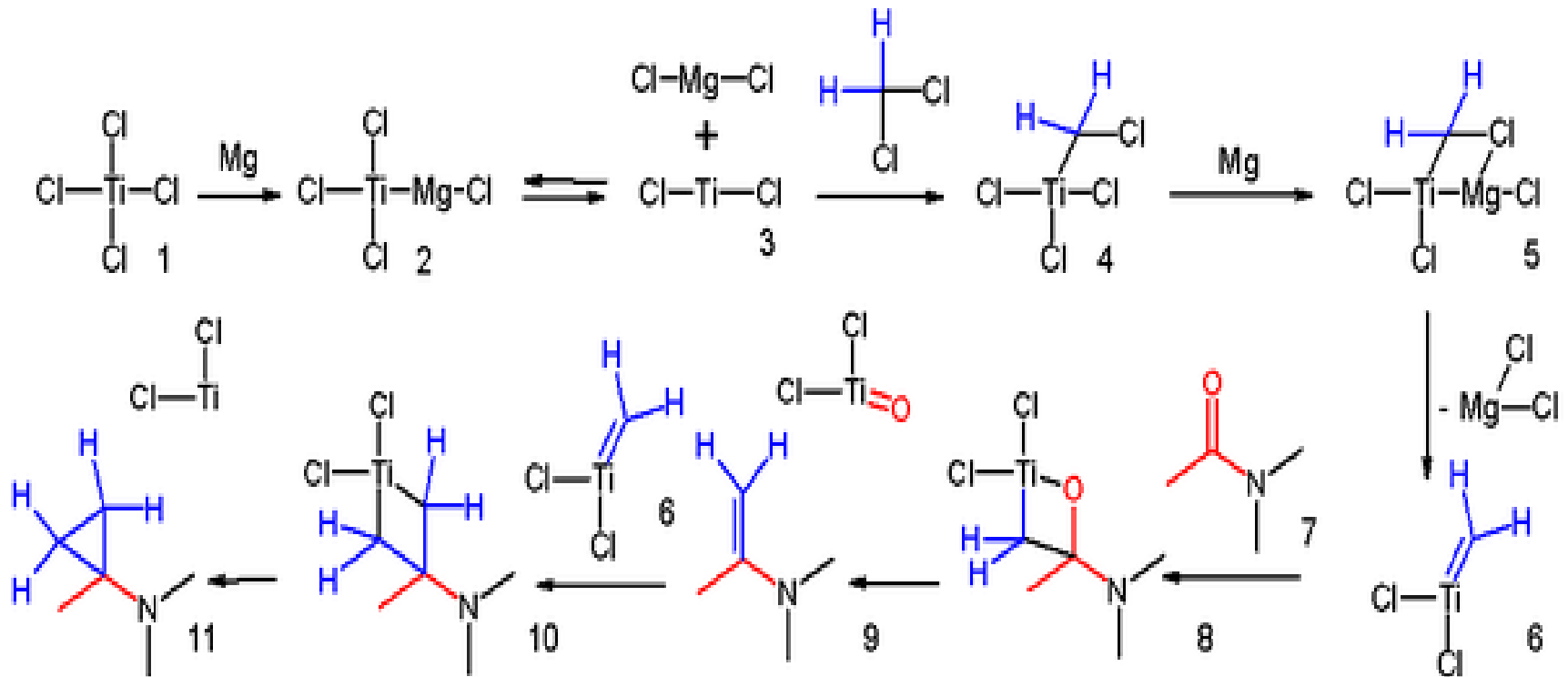
Με χρήση ισομοριακής ποσότητας του αντιδραστηρίου προς την πρώτη ύλη αντιδρά πρώτα το κετονικό καρβονύλιο.

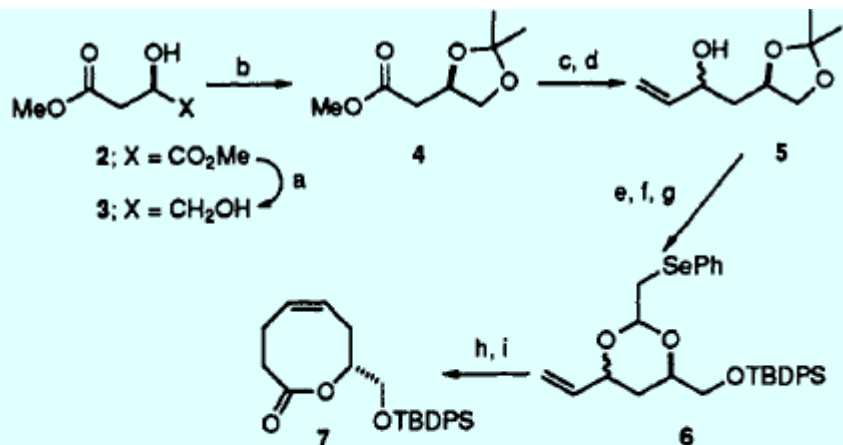


Τροποποίηση του αντιδραστήριου Tebbe μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοπροπανίωση αμιδίων.

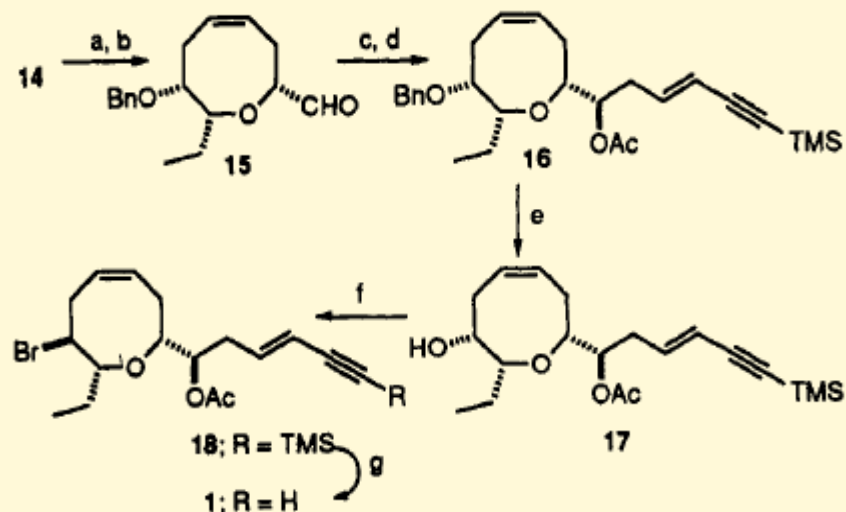


Πιθανό μηχανιστικό σχήμα για την αντίδραση αυτή (Org. Lett. 2006, 8, 2265):



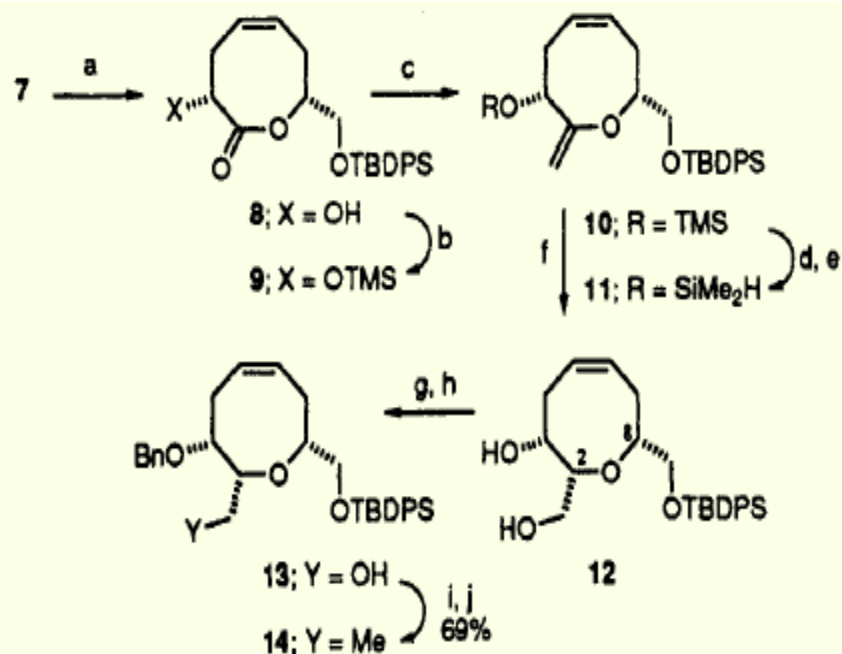


<sup>a</sup> (a) BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, NaBH<sub>4</sub> (catalytic amount) (95%); (b) CH<sub>3</sub>C(OMe)=CH<sub>2</sub>, PPTS (90%); (c) DIBALH, THF, -78 °C; (d) CH<sub>2</sub>=CHMgBr, CeCl<sub>3</sub>, -78 °C (73% from 4); (e) TsOH, MeOH, room temperature; (f) TBDPSCl, DMF, imidazole; (g) PhSeCH<sub>2</sub>C(OEt)<sub>2</sub>, Amberlite IR 120 resin (71% from 5); (h) NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, room temperature, MeOH-H<sub>2</sub>O; (i) DBU, *m*-xylene, reflux (73% from 6).



<sup>a</sup> (a) TBAF, THF, 0 °C; (b) Swern oxidation (62% from 14); (c) (*E*)-LiCu(CH<sub>2</sub>CH=CHC≡CTMS)<sub>2</sub>; (d) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, (40% from 15); (e) BCl<sub>3</sub>·DMS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, room temperature (76%); (f) Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> (70%); (g) TBAF-HF, pH 4, -15 to -10 °C, 15 min (93%).

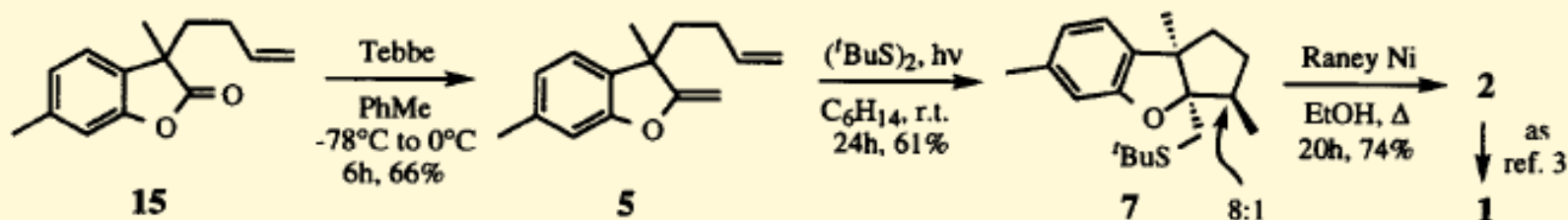
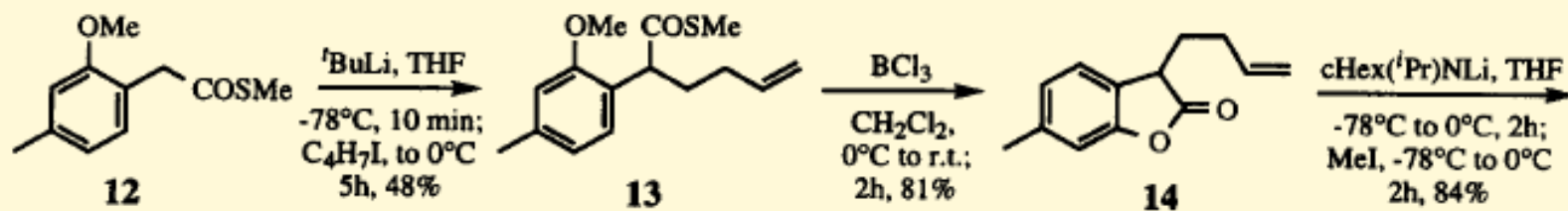
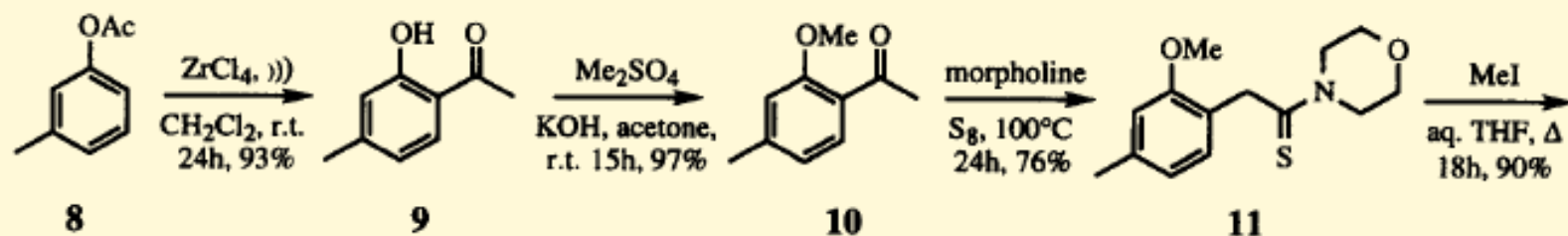
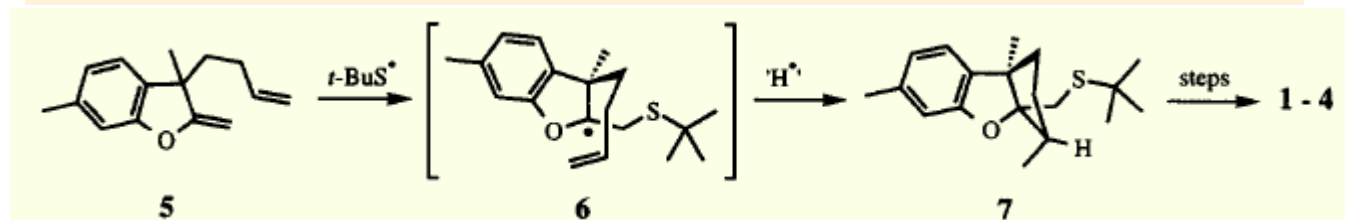
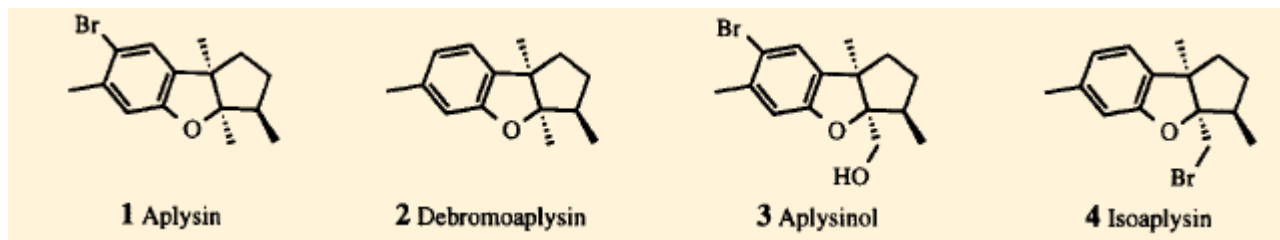
## Synthesis of (+)-Laurencin

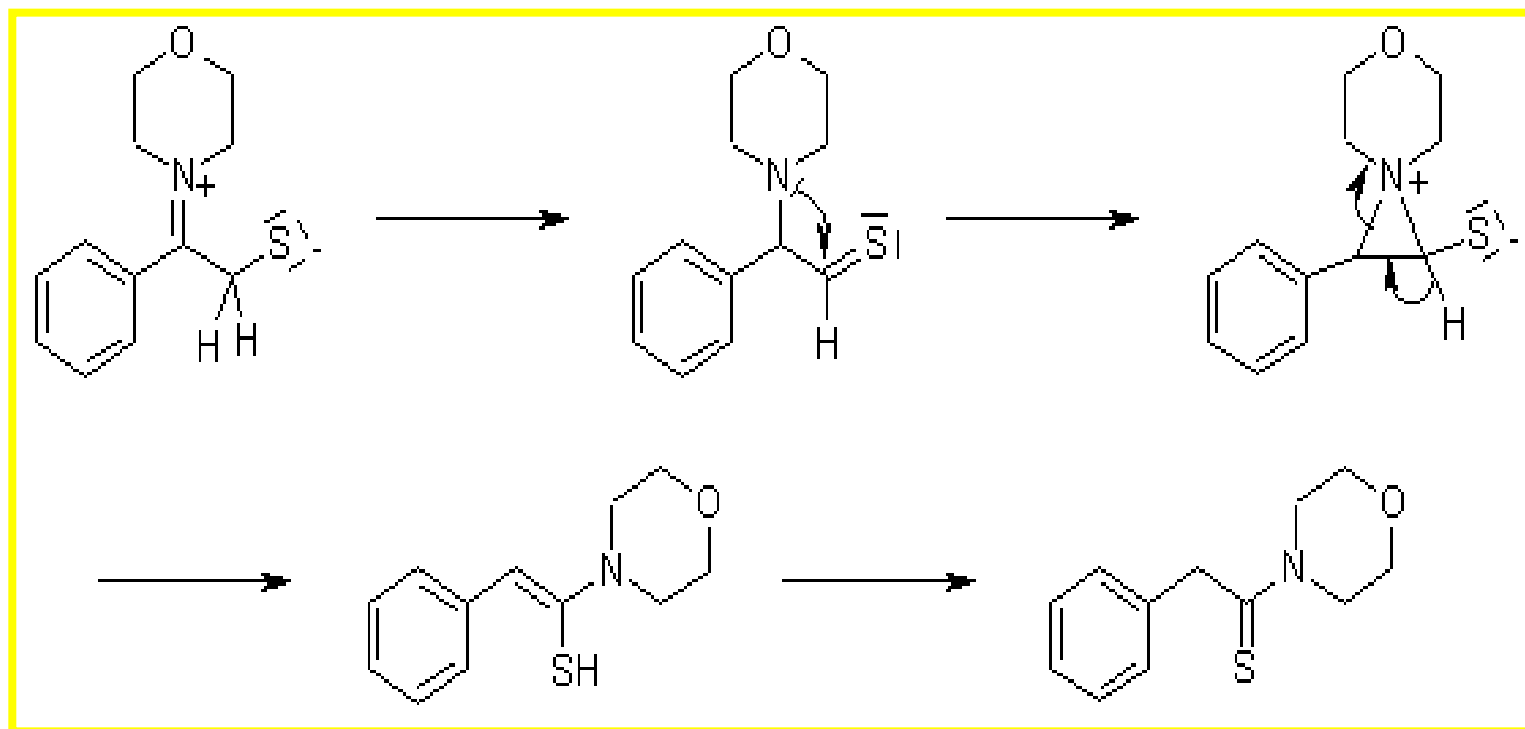
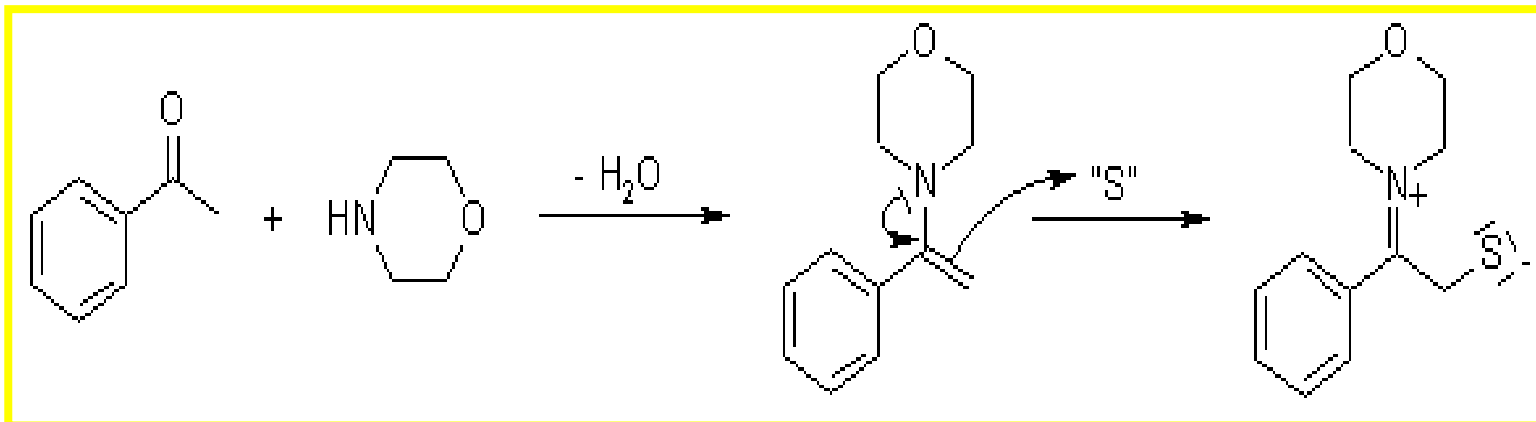


<sup>a</sup> (a) KHMDS, toluene, -78 °C, (+)-(2*R*,8*aS*)-camphorsulfonyloxaziridine, -78 °C, followed by CSA, -40 °C to room temperature (74%); (b) Me<sub>3</sub>SiCl, Et<sub>3</sub>N (91%); (c) Tebbe reagent, DMAP, -40 °C (71%); (d) TBAF, THF, 0 °C; (e) (HMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>NH, NH<sub>4</sub>Cl (catalytic amount), 60 °C, (78% from 10); (f) Pt(DVS)<sub>2</sub> (0.1 M in toluene, 2 mol %) THF, reflux, 16 h followed by EDTA·2Na·2H<sub>2</sub>O-hexane and then KOH-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (65%); (g) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, PPTS; (h) DIBALH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C (58% from 12); (i) TsCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (j) Me<sub>2</sub>CuLi, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/Et<sub>2</sub>O (1:1), -78 °C (69% from 13).

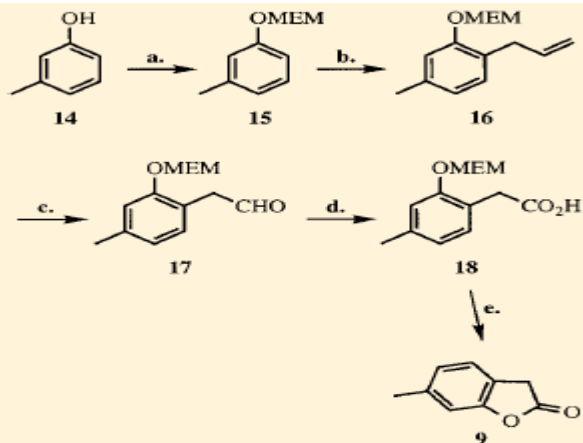
(J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7483)

Χρήση στη σύνθεση της απλυσίνης (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4443).

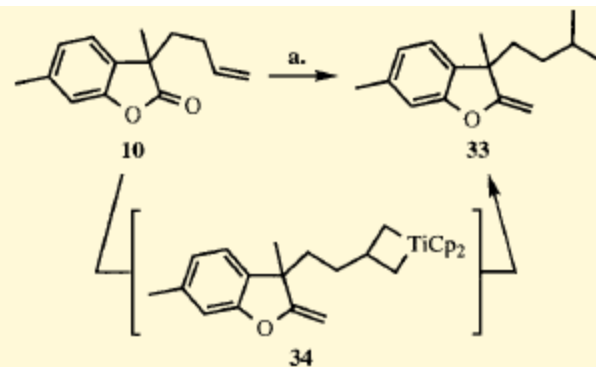




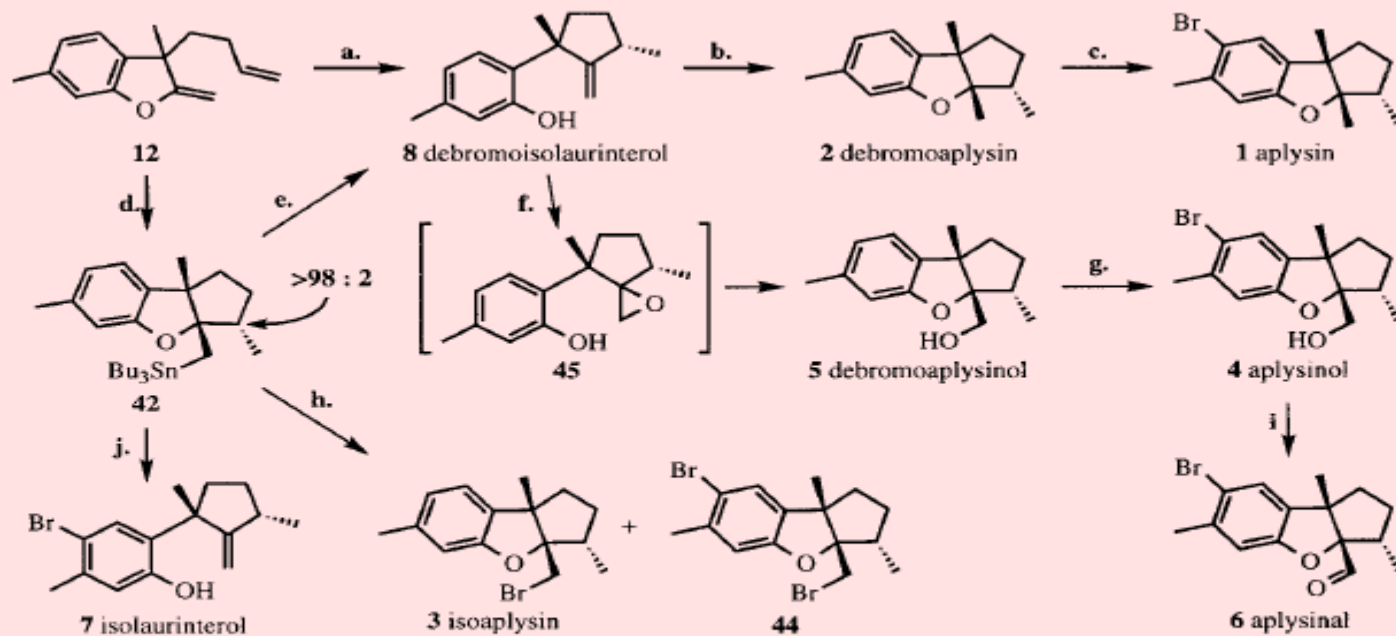




**Scheme 2.** Reagents and conditions: **a.** NaH, MEMCl, Et<sub>2</sub>O, DMF, 3h, 94%; **b.** *t*-BuLi, pentane, 0°C, 7h; CuI.P(OEt)<sub>3</sub>, THF, -78°C, 30 min.; CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, RT, 22h, 78%; **c.** O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, -78°C, 40 min.; PPh<sub>3</sub>, RT, 5h, 70%; **d.** CrO<sub>3</sub>, 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetone, RT, 72%; **e.** PPTS, PhCH<sub>3</sub>, Δ, 20h, 50%.

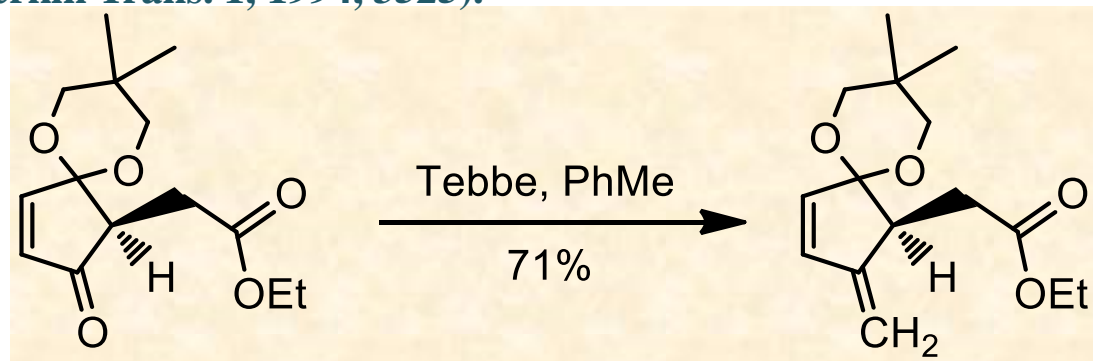


**Scheme 7.** Reagents and conditions: **a.** 6 equiv. Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, 12 equiv. AlMe<sub>3</sub>, PhMe, -78°C to RT, 30 min., 79%.

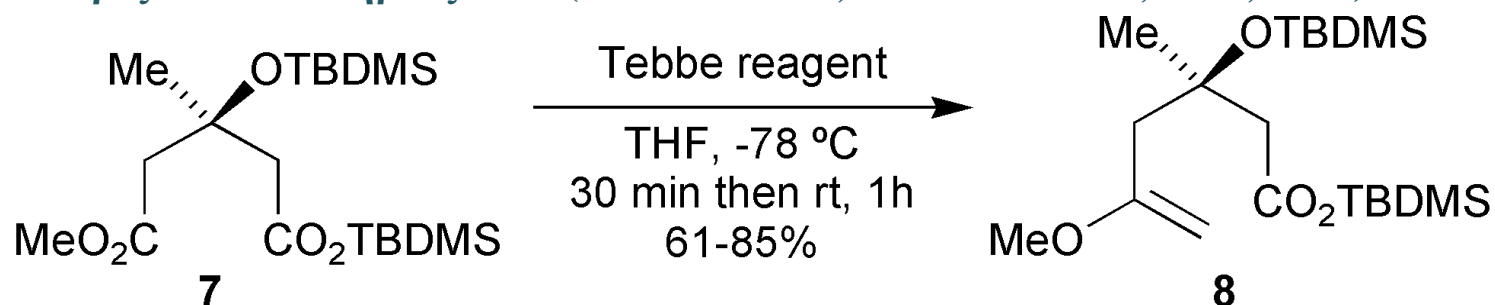


**Scheme 13.** Reagents and conditions: **a.** Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhMe, 80°C, 18h, 79%; **b.** acidic CDCl<sub>3</sub>, RT, 16h, 100%; **c.** Br<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, 0°C, 30 min, 82%; **d.** Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, hv, 15°C, 20h, 69%; **e.** PhMe, reflux, 18h, 82% (+42, 12%); **f.** *m*-CPBA, DCM, 0°C, 24h, 52% (+8, 10%; +45, 12%); **g.** Br<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 0°C, 1h, 51% (+5, 24%); **h.** as **g.** giving **3**, 47% and **44**, 47%; **i.** Dess-Martin periodinane, DCM, RT, 2h, 96%; **j.** NBS, CHCl<sub>3</sub>, reflux, 72h, 50% (+42, 18%).

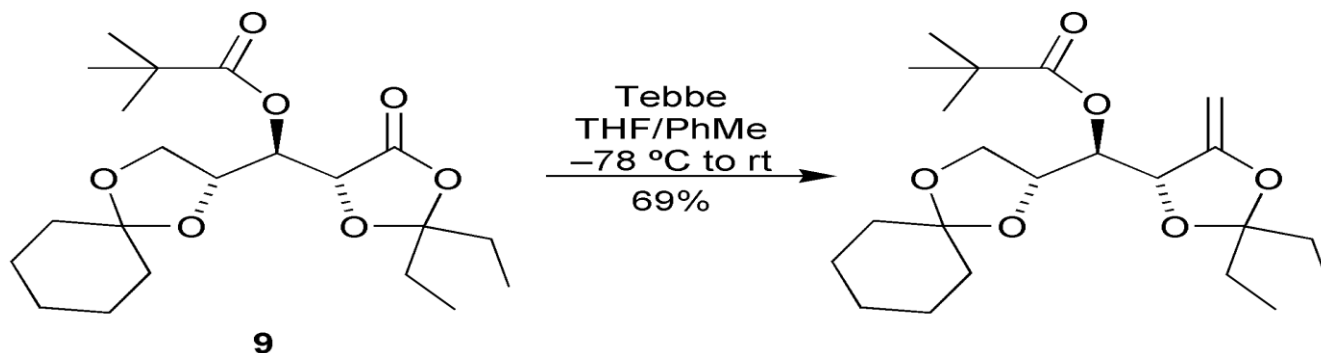
Η αντίδραση μεθυλενίωσης των κετονών προηγείται της αντίστοιχης των εστέρων (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 3525).



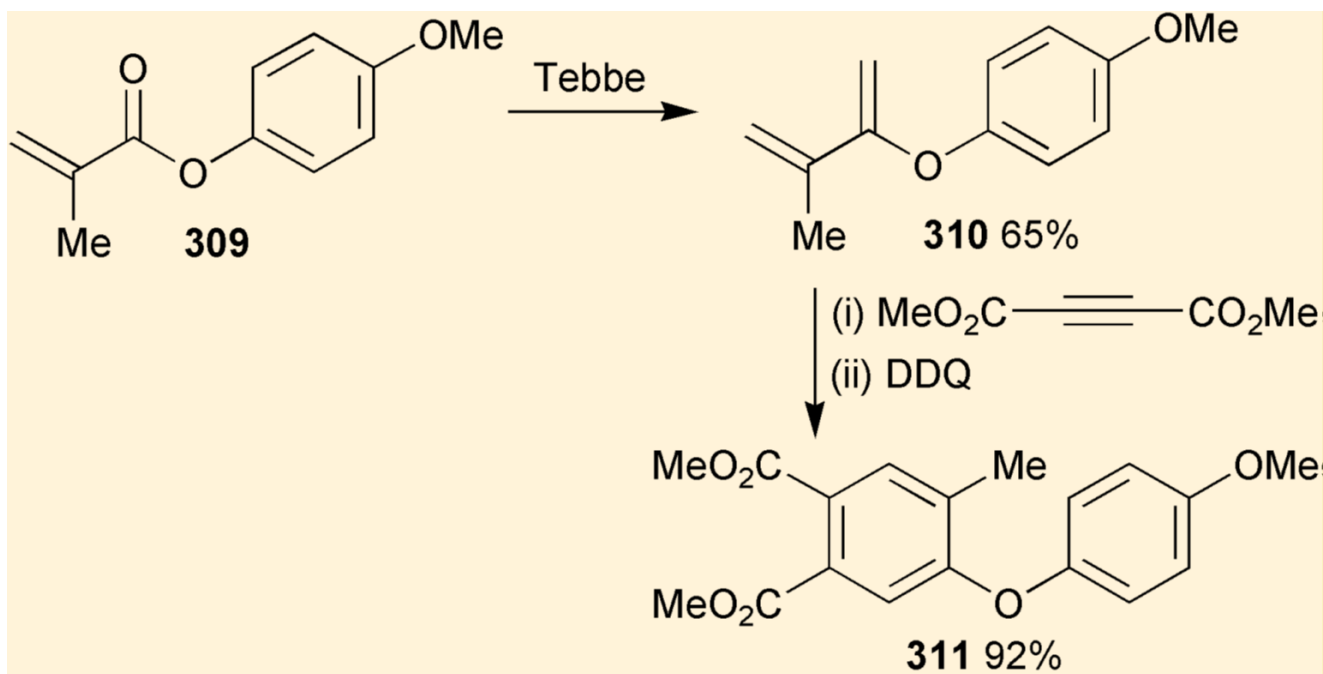
Η μεθυλενίωση των μεθυλεστέρων ενοείται regio-εκλεκτικά σε σχέση με τους ογκώδεις σιλυλεστέρες που δεν επηρεάζονται (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2483)



Η μεθυλενίωση της παρακάτω λακτόνης ενοείται σε σχέση με τη μεθυλενίωση του ογκώδους πιβαλοϋλοεστέρα (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2537).

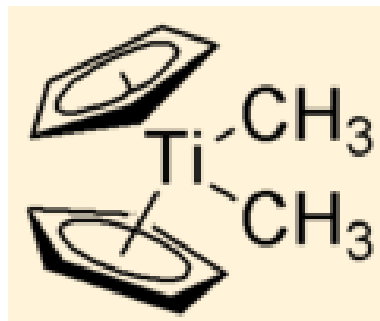


Το αντιδραστήριο **Tebbe** χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση διαρυλαιθέρων μετά το σχηματισμό διενίου από  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο εστέρα, στη συνέχεια με αντίδραση **Diels-Alder** αυτού με **DMAD** και οξείδωση του ενδιάμεσου με **DDQ** (*J.Org. Chem.* 1995, 60, 6025).

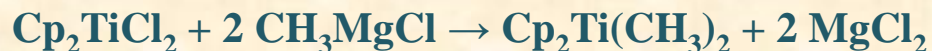


## Αντιδραστήριο Petasis

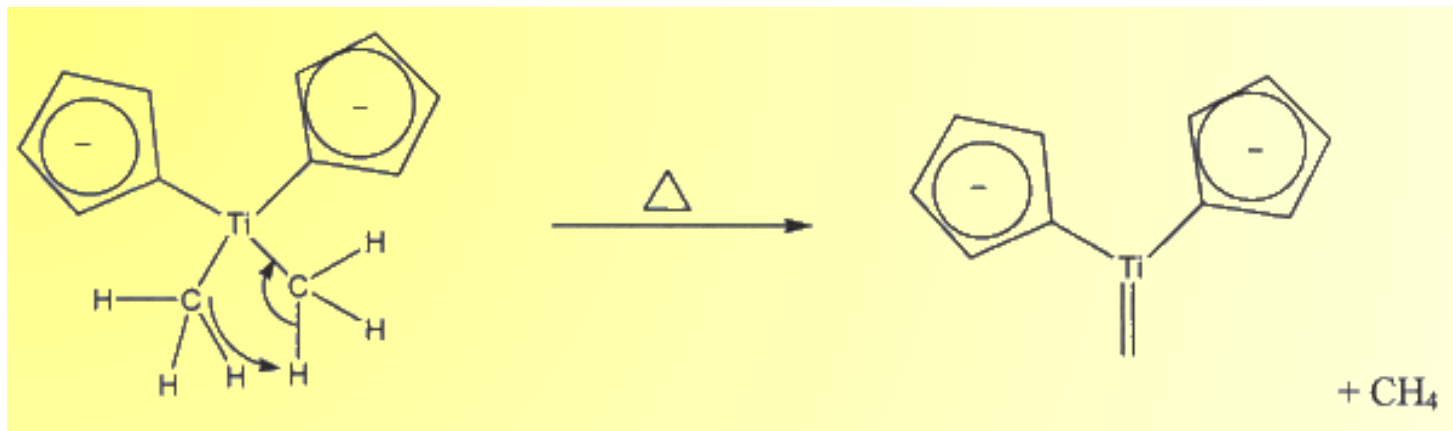
Είναι η οργανοτιτανική ένωση του τύπου  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$  (J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6392)



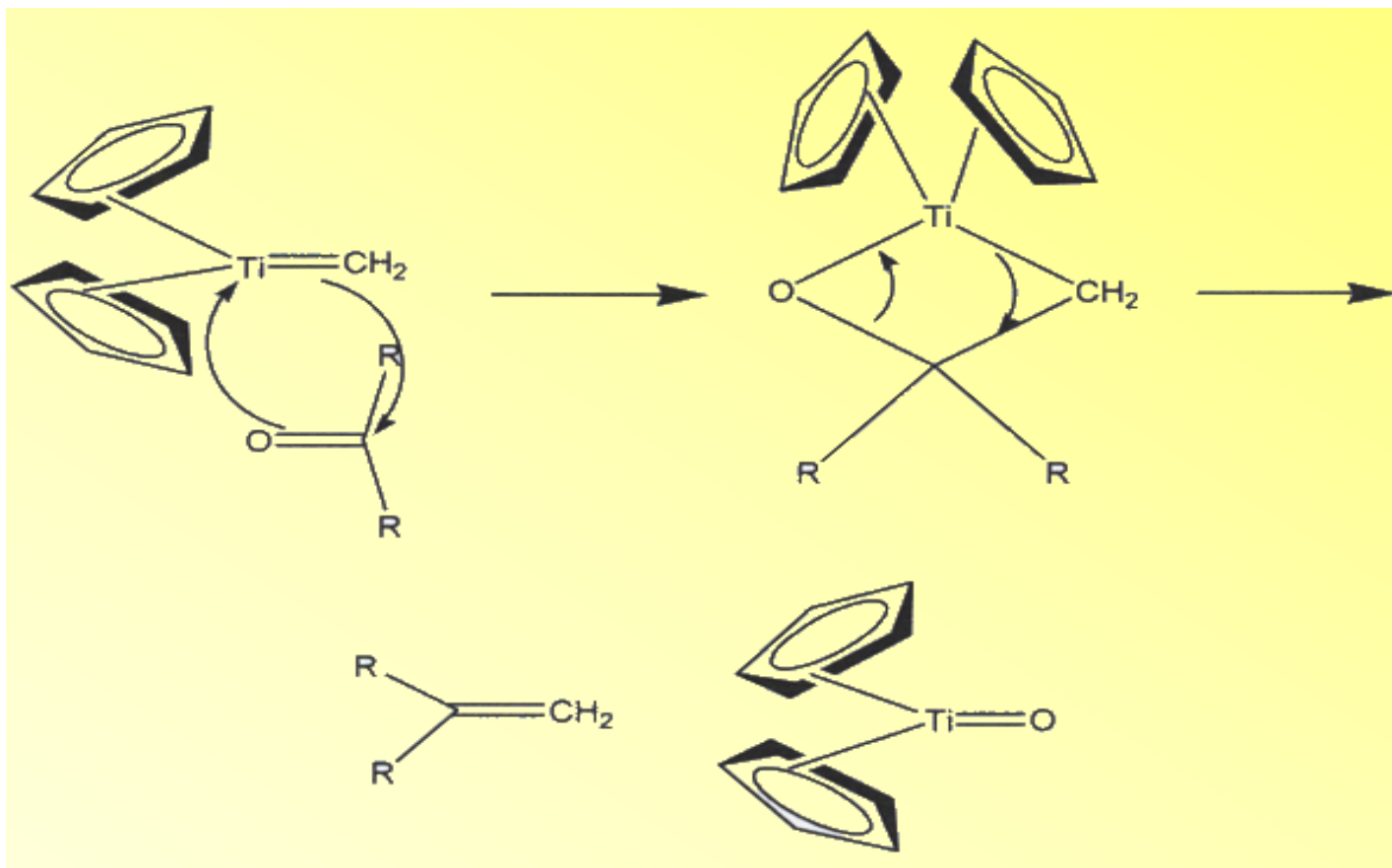
Παρασκευάζεται από την αντίδραση  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  ή  $\text{MeLi}$  με το τιτανοκενοδιχλωρίδιο



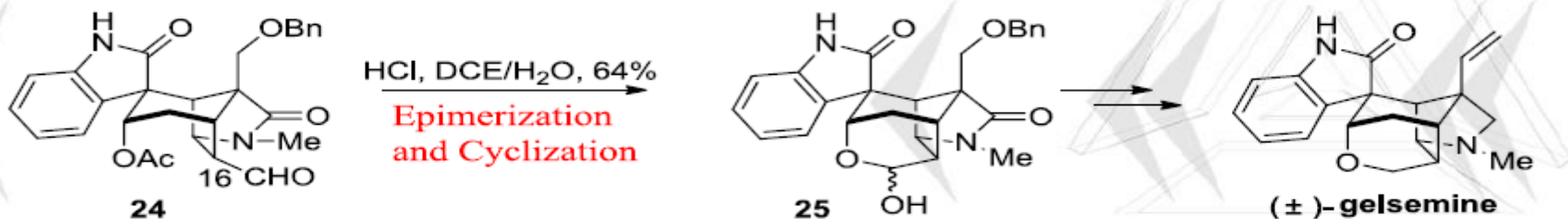
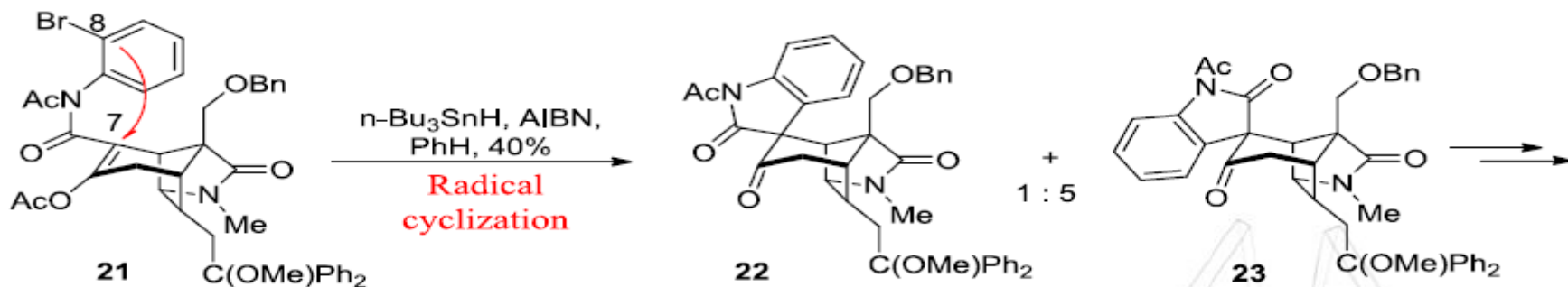
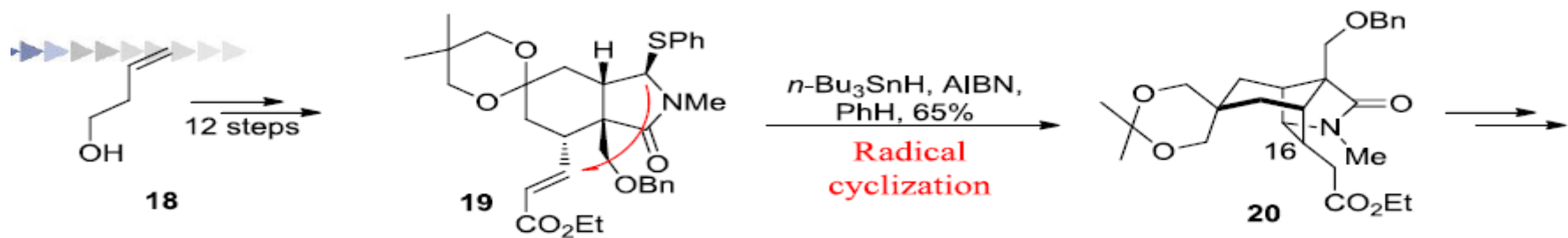
Αντιδρά με το  $\text{C}=\text{O}$  αλδευδών, κετονών και εστέρων, όπως και το αντιδραστήριο Tebbe. Είναι **πιο σταθερό στον αέρα από το αντιδραστήριο Tebbe** και **απομονώνεται σαν καθαρό στερεό**.



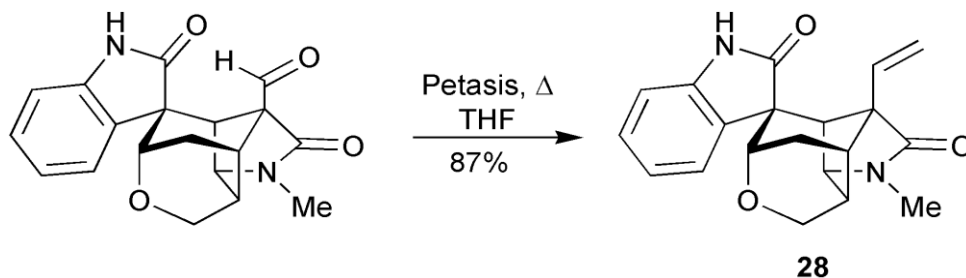
Ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι ανάλογος με αυτόν του αντιδραστήριου **Tebbe** υπό σχηματισμό του  $\text{Cr}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ , μετά από θέρμανση διαλύματος τολουολίου ή THF του αντιδραστήριου στους  $60^\circ\text{C}$ . Ενδιάμεσα σχηματίζεται και πάλι οξατιτανοκυκλοβουτάνιο (*Org. Lett.* 2003, 5, 1391).



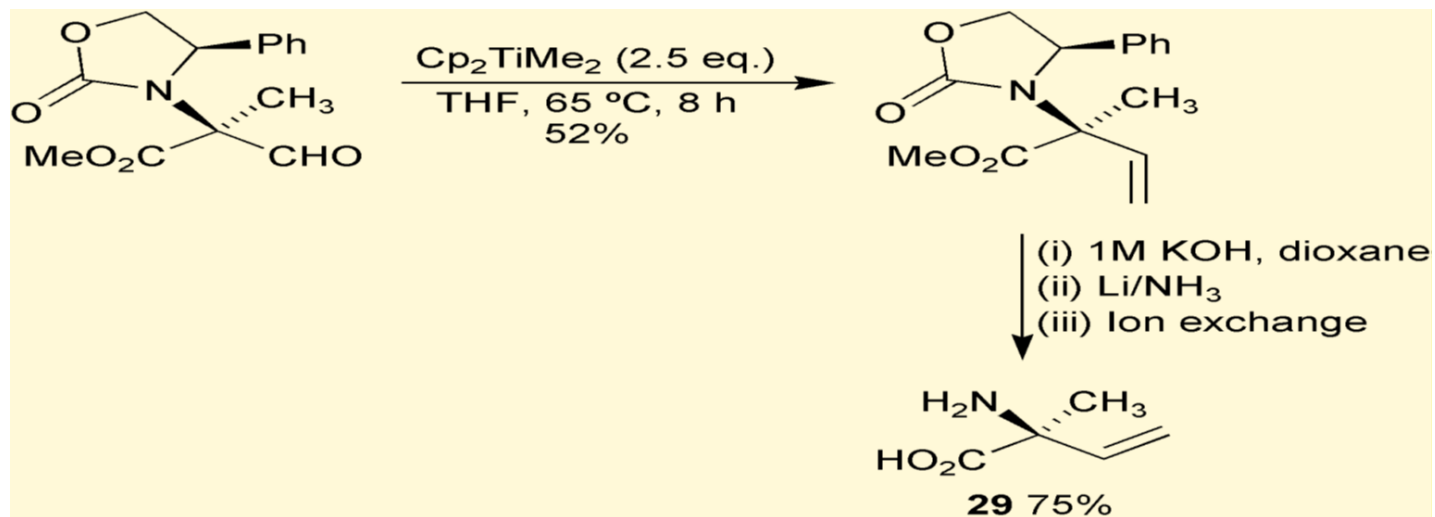
# Σύνθεση της 21-οξογκελσεμίνης. (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6226).



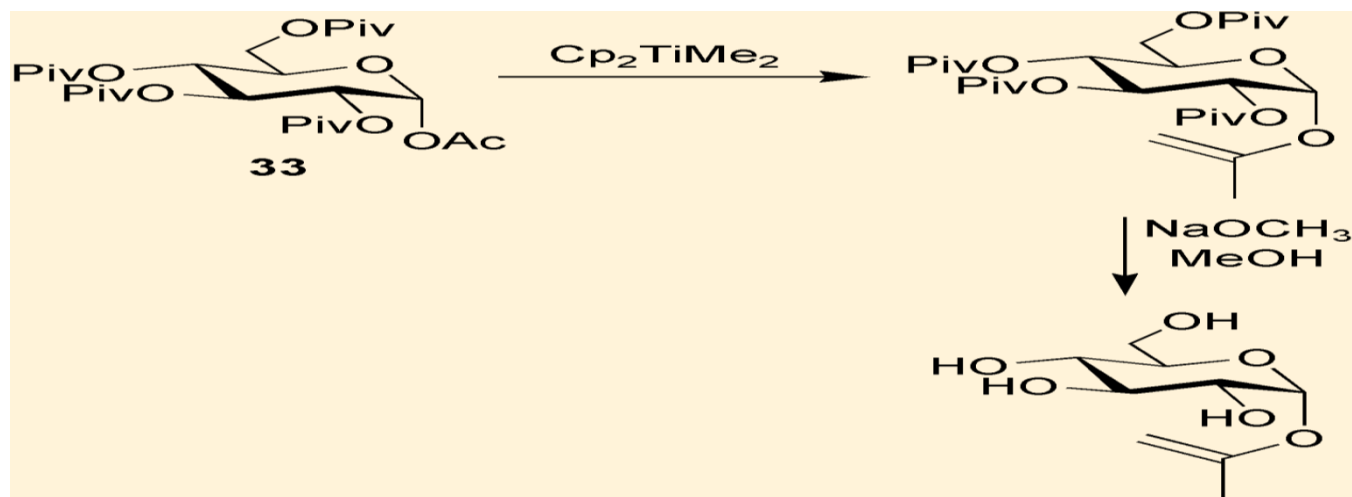
23 steps, 0.25% overall yield



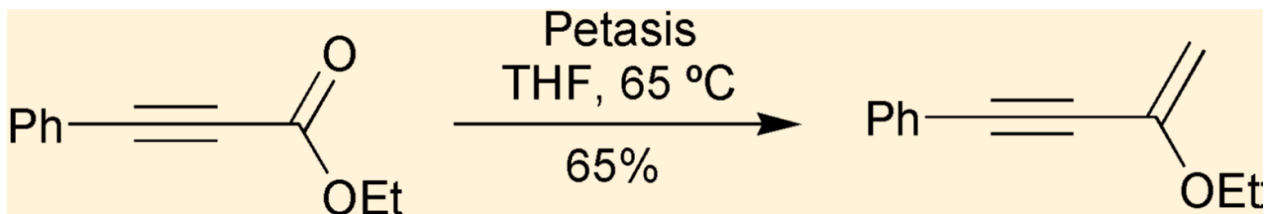
## Σύνθεση α-αλκυλ-α-αμινοξέων (J. Org. Chem. 1993, 58, 5918).



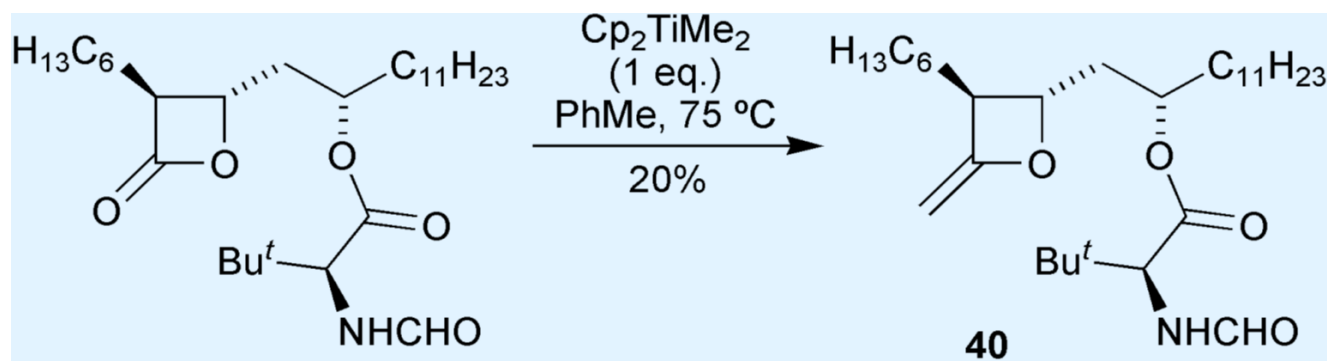
Προκαλεί εκλεκτικά μεθυλένωση στον λιγότερο παρεμποδισμένο εστέρα. Στην περίπτωση του γλυκοζίτη αντιδρά με την ανωμερή ακετυλοομάδα και όχι με τις πιβαλοϋλο ομάδες (J. Org. Chem. 1996, 61, 5024).



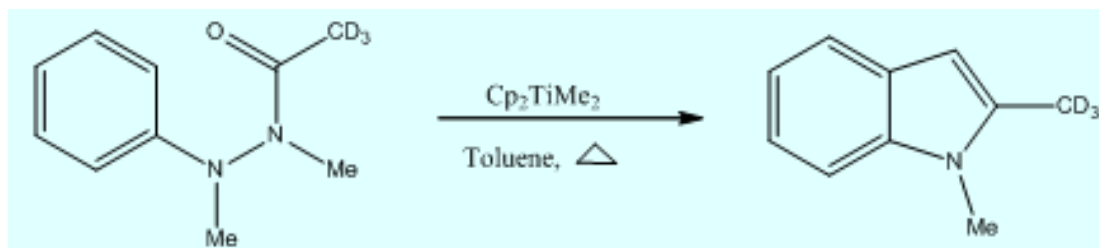
Μεθυλενίωση αλκυνοϊκών εστέρων οδηγεί σε ενόνια (Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2393).



Το αντιδραστήριο Petasis πλεονεκτεί του Tebbe, που έχει περισσότερο όξινο κατά Lewis χαρακτήρα, στην περίπτωση των β-λακτονών, που αντιδρούν παρουσία εστέρων, αλκενίων, σιλυλαιθέρων, καρβαμιδικών εστέρων ακόμη και παρουσία φορμαμιδίου (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 977).

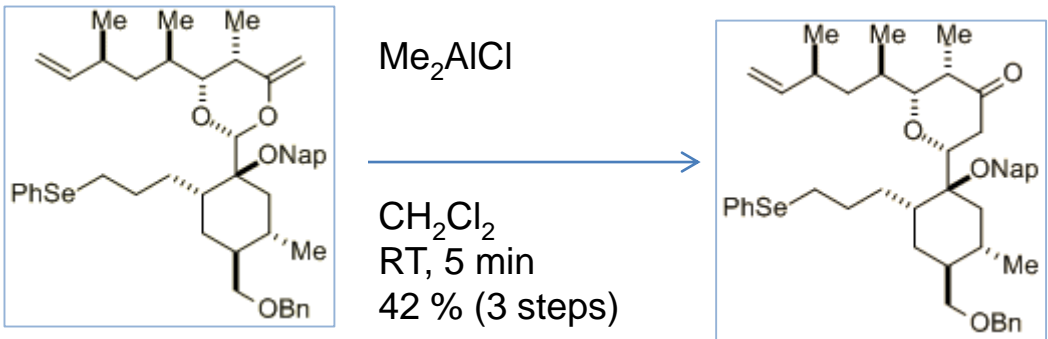
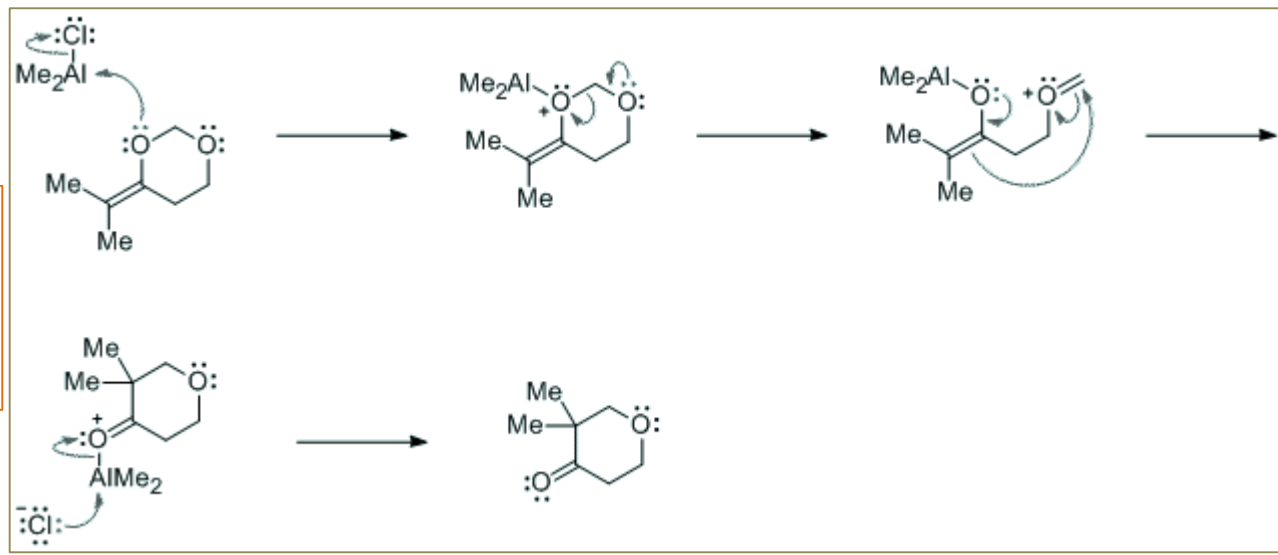
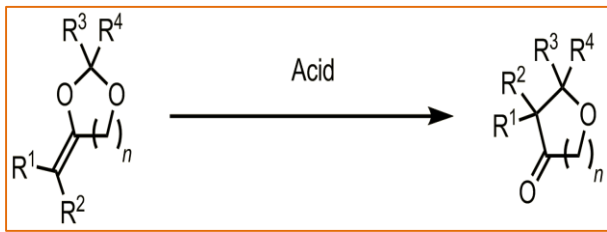


Σύνθεση ινδολίων από ακυλοφαινυλδραζίδια μέσω θερμικής μετάθεσης των ενδιάμεσων ενυδραζινών (Tetrahedron Lett. 2009, 50, 3290).

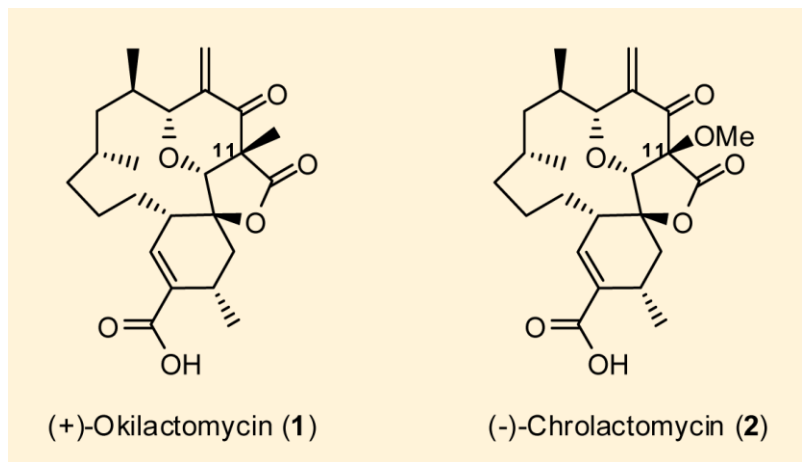




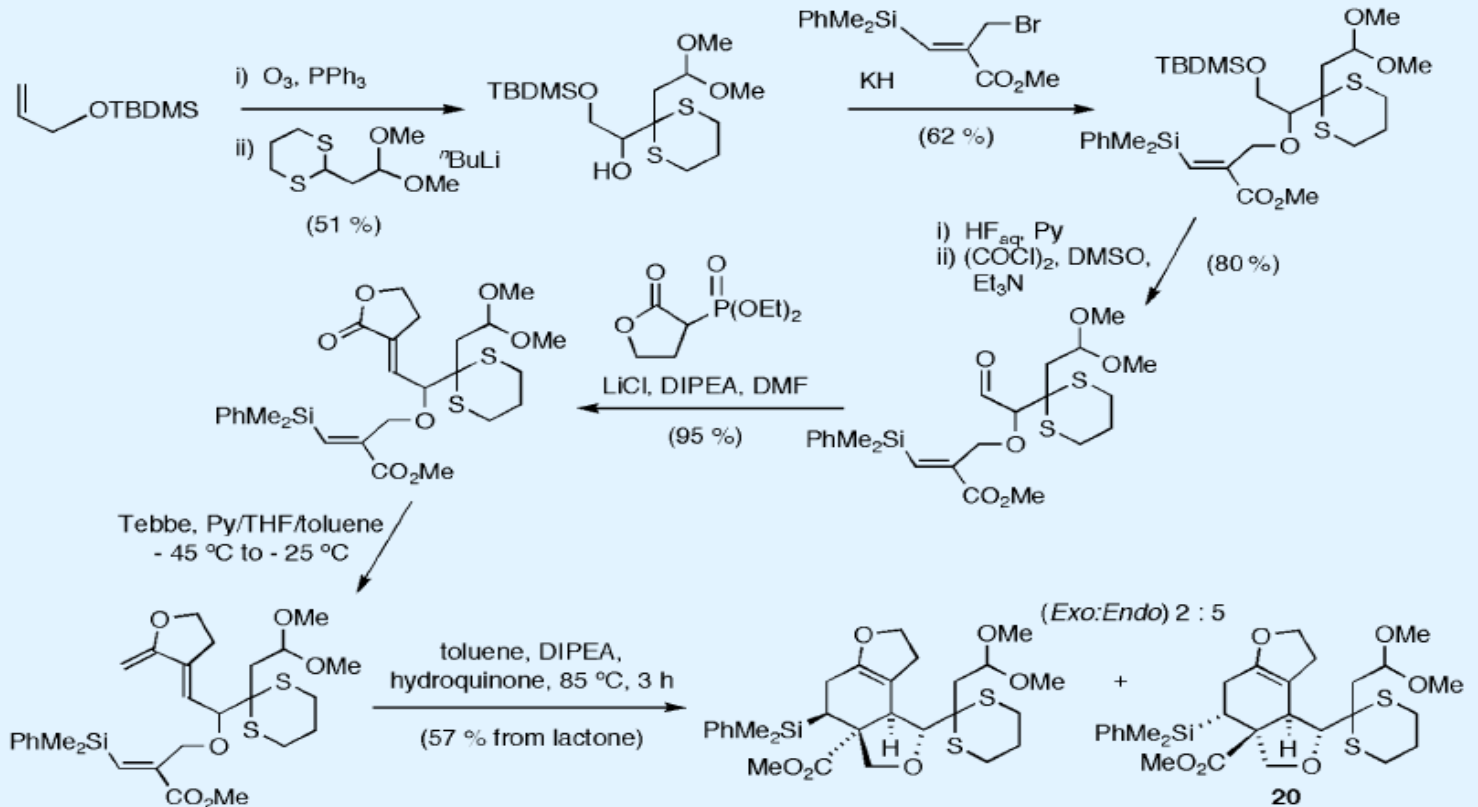
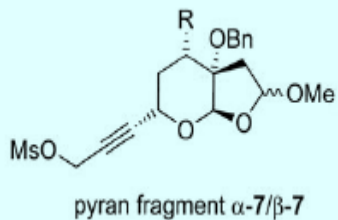
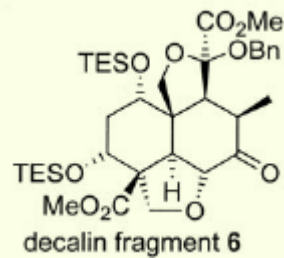
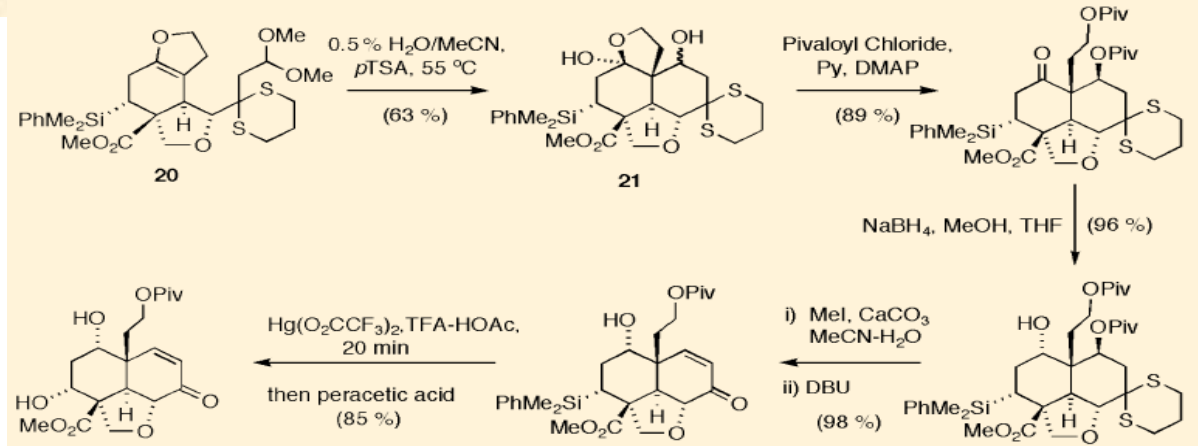
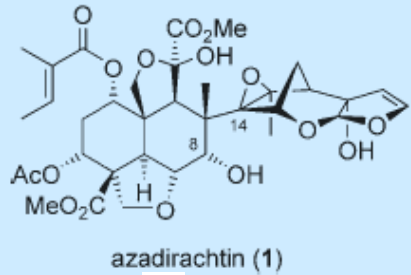
# Μετάθεση Petasis-Ferrier



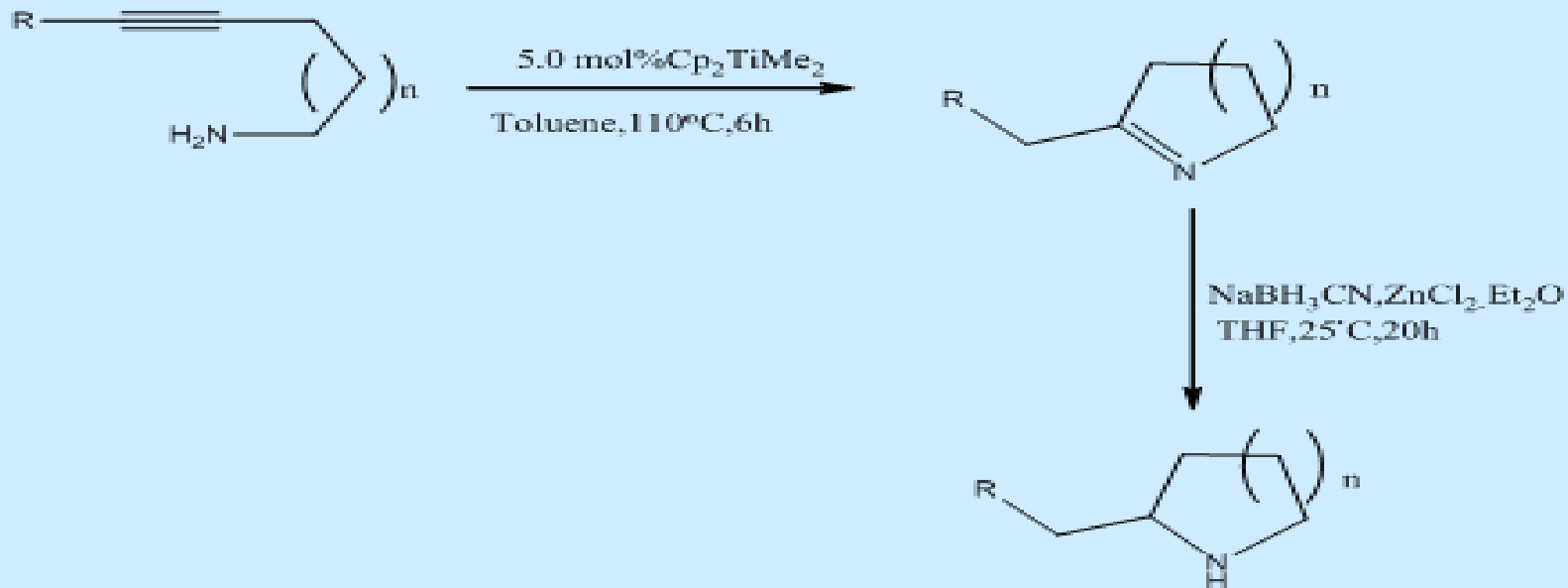
Synthesis of Okilactomycin (J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 2348).



Το αντιδραστήριο Petasis χρησιμοποιείται σ'ένα από τα 79 στάδια στη σύνθεση της **αζαντιρακτίνης** (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7629).



Καταλυτική ενδομοριακή αντίδραση υδροαμίνωσης/κυκλοποίησης από αμινοαλκύνια με τη βοήθεια του αντιδραστήριου Petasis (Tetrahedron Lett. 2002, 43, 3715).



Εκτός του αντιδραστήριου Petasis έχουν συντεθεί και άλλα ανάλογα, που χρησιμοποιούνται σε αλκυλιδενιώσεις. Το **δισ(κυκλοπροπυλο)τιτανοκένιο** (διατηρείται για μήνες στους  $-20^\circ\text{C}$ ) του επομένου παραδείγματος συντίθεται από την αντίδραση του  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  με κυκλοπροπυλολίθιο (από κυκλοπροπυλοβρωμίδιο και Li) (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 943).

