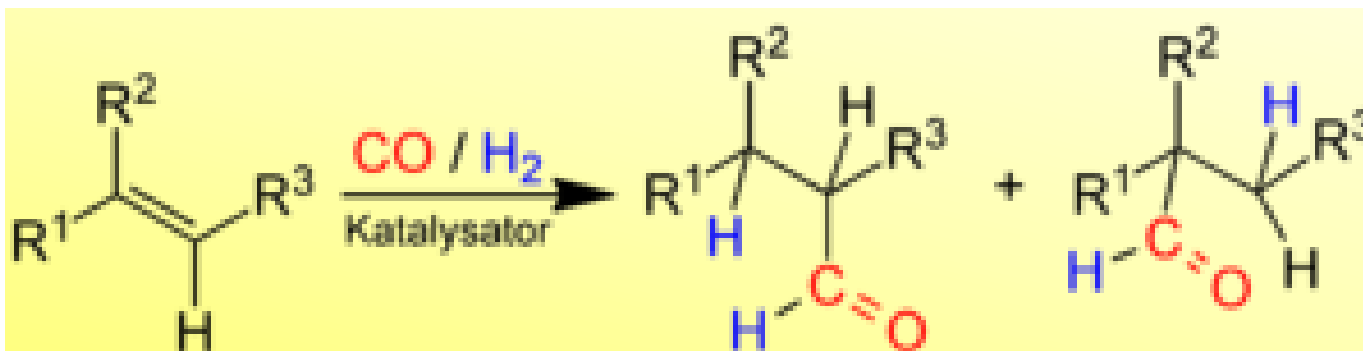


ΥΔΡΟΦΟΡΜΥΛΙΩΣΗ

Προσθήκη CO και H₂ σε αλκένιο υπό σχηματισμό μιας αλδεΐδης παρουσία κάποιου καταλύτη (**οξο σύνθεση**).

Συνήθως με υψηλή πίεση (10-100 atm) και θερμοκρασία (40-200⁰C) παρουσία καταλυτών Co ή Rh (Org. React. 2000, 56, 1).



Είναι δυνατόν να προκύψουν δύο ισομερή, το κανονικό (normal) και το ισομερές του (iso) αναλόγως με τον τρόπο εισόδου του αλκενίου στο δεσμό M-H.

Σαν καταλύτες συνήθως χρησιμοποιούνται οι [HCo\(CO\)₄](#) και [HRhCO\(PPh₃\)₃](#) (Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1994, 33, 2144).



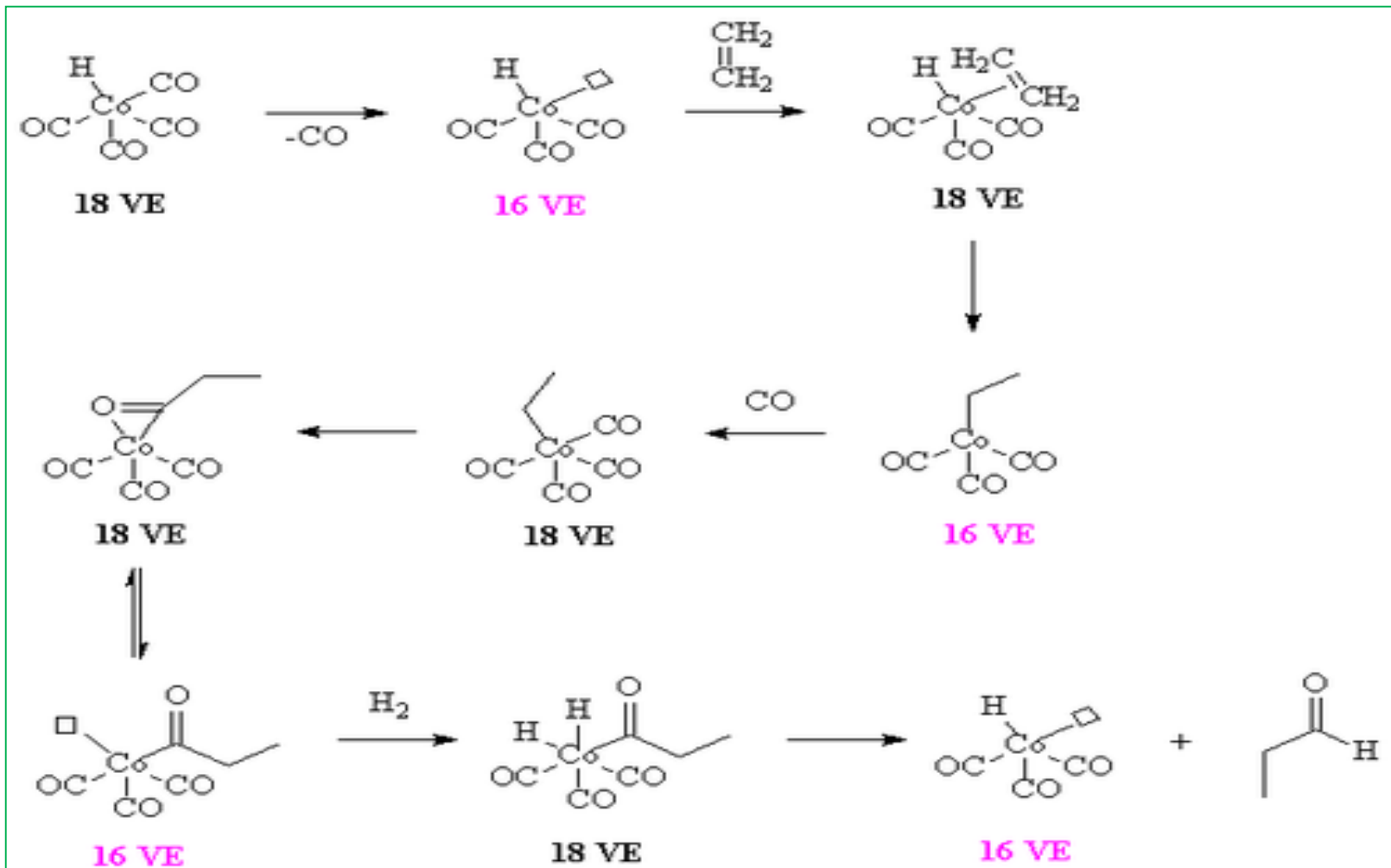
vs.

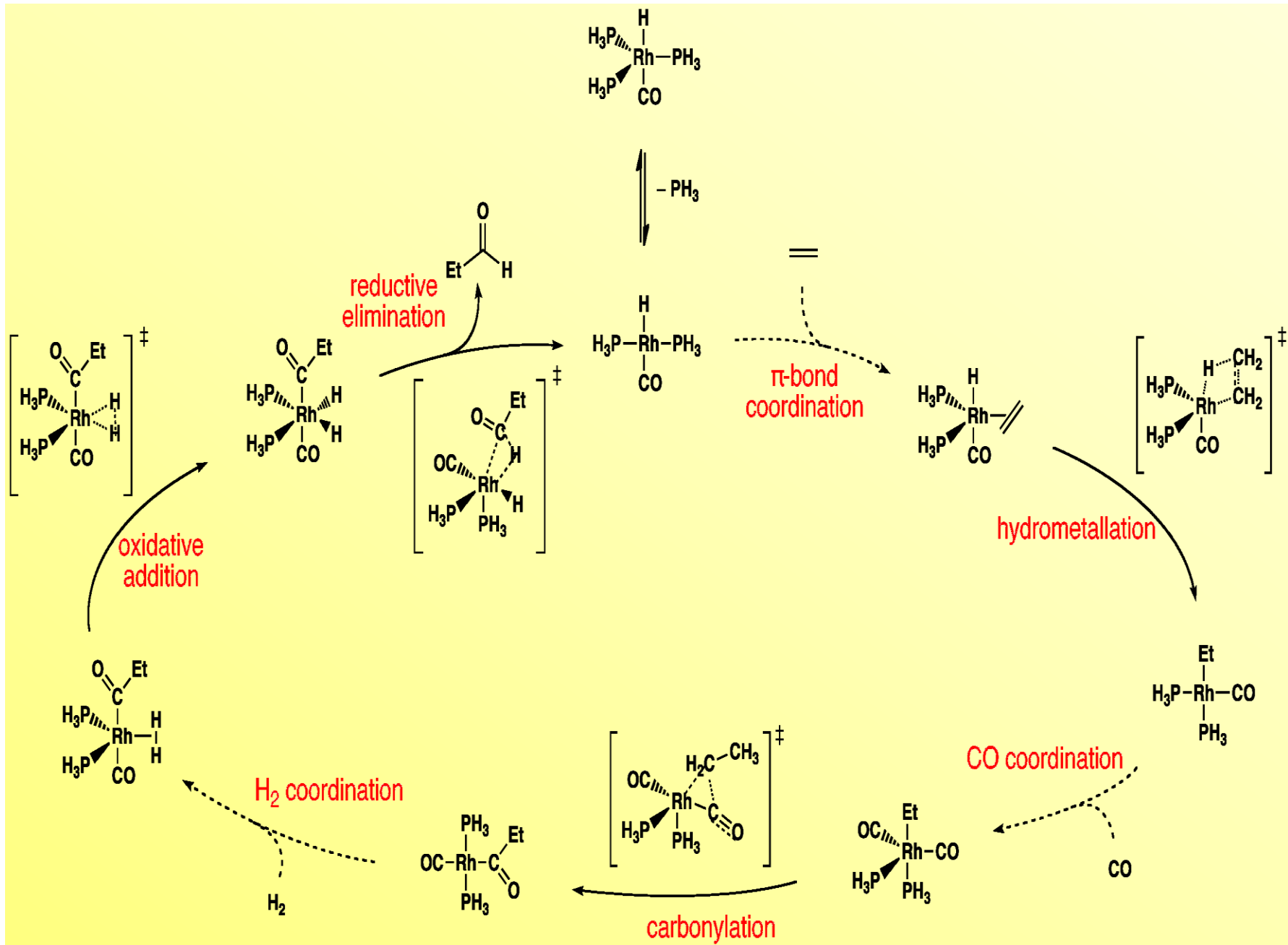


Σειρά δραστηριότητας μετάλλων:

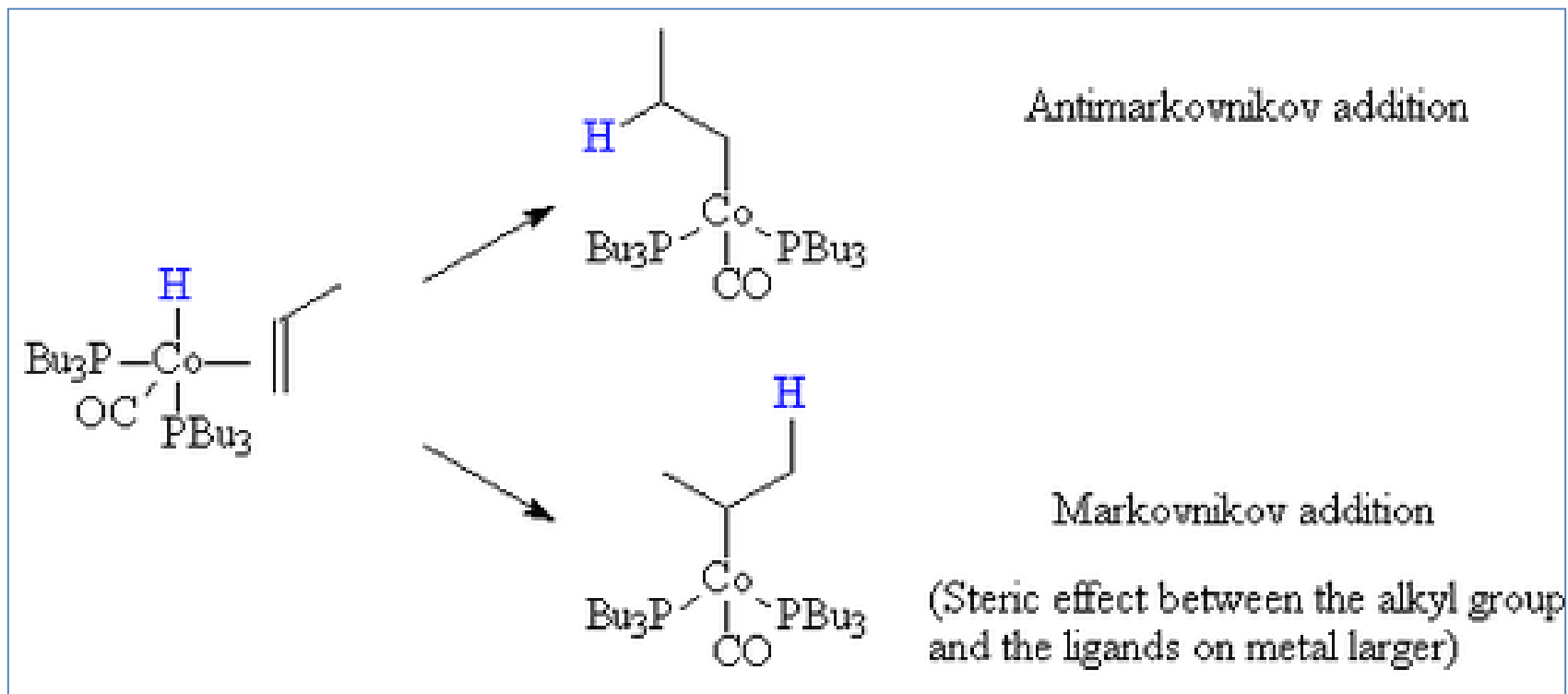


Μηχανισμός: Αρχικά σχηματίζεται ενός **μεταλο-υδριδο καρβονυλοσύμπλοκο** με 16 e, όπως τα $\text{HCo}(\text{CO})_3$ και $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$. **Σύνδεση** ενός μορίου **αλκενίου**. Ακολουθεί **υδρομεταλλίωση του διπλού δεσμού** με δημιουργία ενός αλκυλοσυμπλόκου. **Σύνδεση CO**. Ακολουθεί **καρβονυλίωση** του αλκυλομεταλλικού συμπλόκου. **Συναρμογή μορίου H_2** και η **οξειδωτική προσθήκη** στο μέταλλο. **Αναγωγική απόσπαση** οδηγεί στο προϊόν, την **αλδεύδη**.

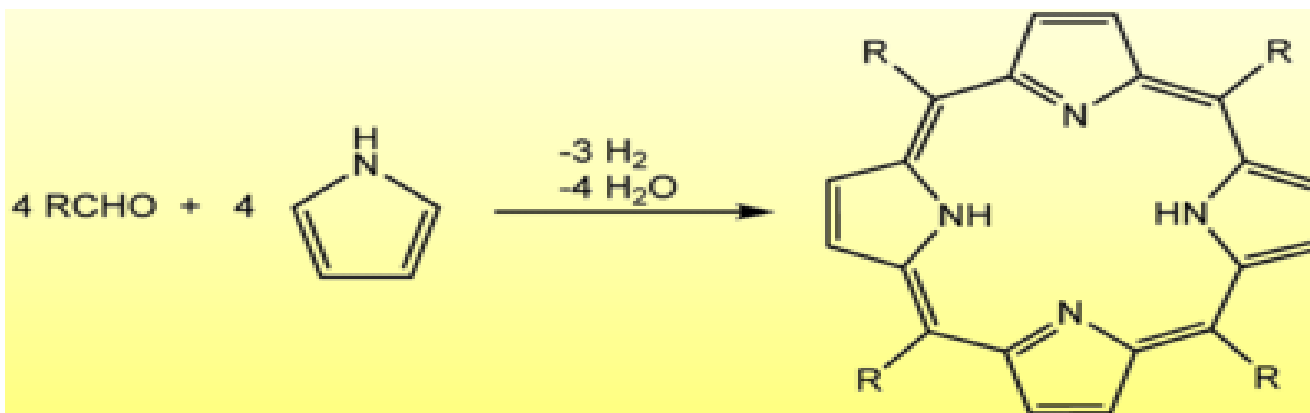
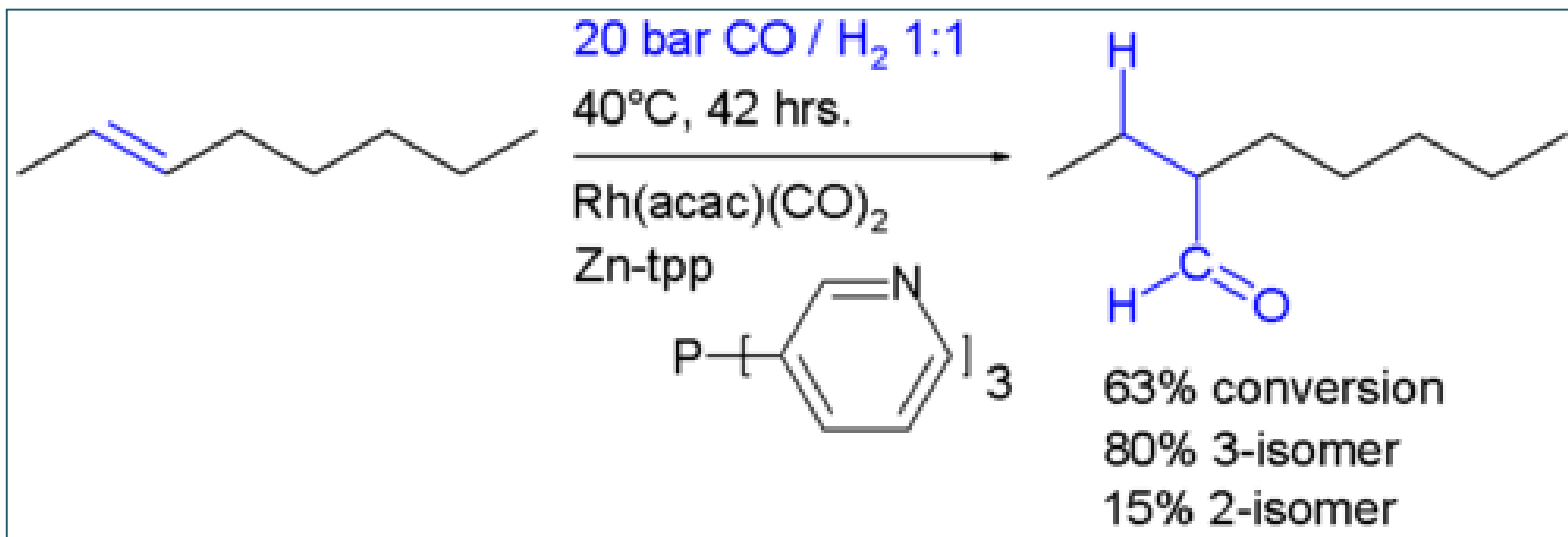




Η ύπαρξη φωσφίνης στη θέση CO στο Co-σύμπλοκο βοηθά στην εκλεκτικότητα της προσθήκης του Co-H στο αλκένιο. Η προσθήκη κατά Markovnikov είναι περισσότερο παρεμποδισμένη λόγω γειτνίασης της PBu_3 με το CH_3 του αλκυλίου, οπότε ευνοείται η αντι-Markovnikov πορεία.

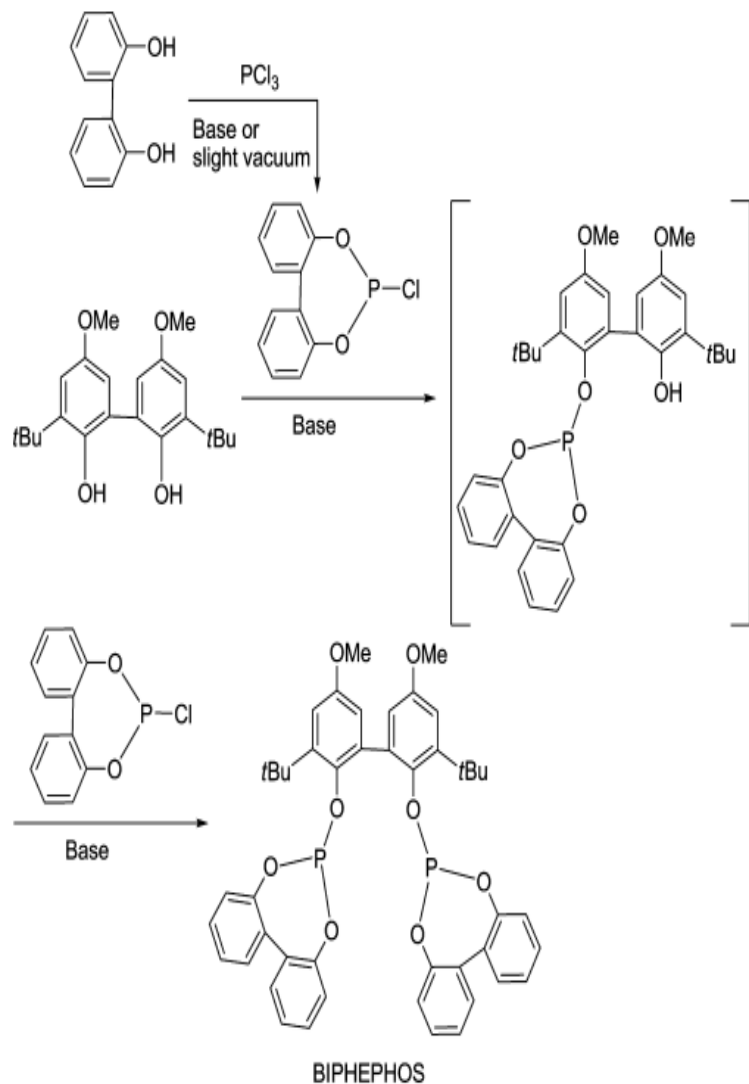


Στην αντίδραση υδροφορμυλίωσης του 2-οκτενίου σχηματίζεται κυρίως το 3-ισομερές παρουσία Zn-τετραφαινυλοπορφυρίνης (R=Ph), ενώ δεν γίνεται ισομερείωση του οκτενίου μέσω β-απόσπασης H (J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 11344).

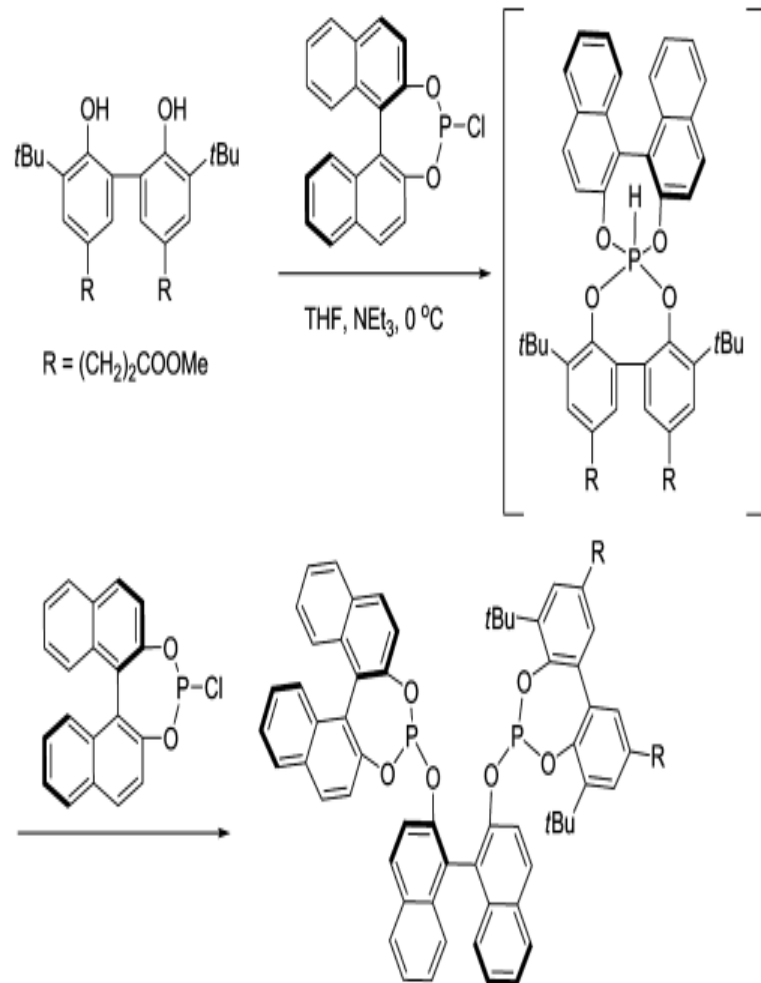


Σύνθεση ligands για υδροφορμυλιώσεις (Chem. Rev. 2012, 112, 5675)

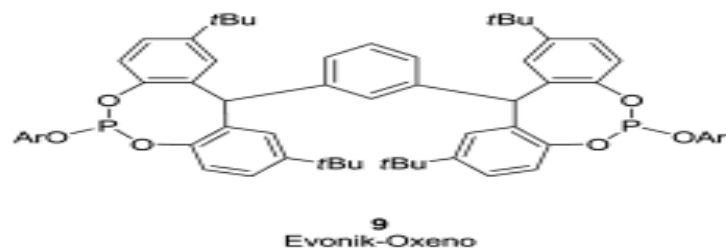
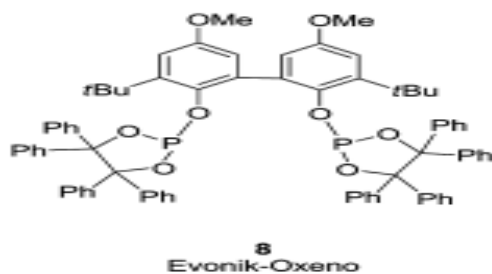
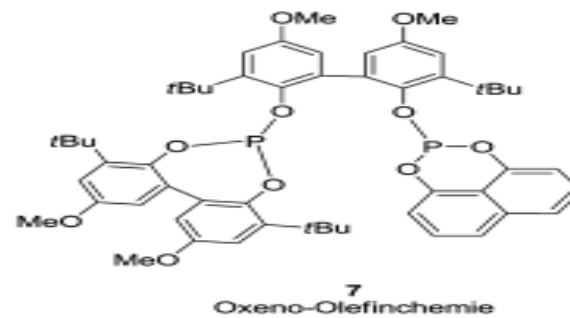
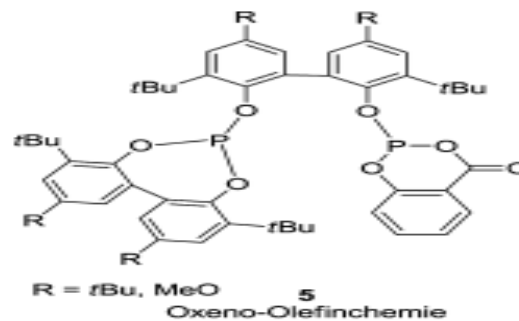
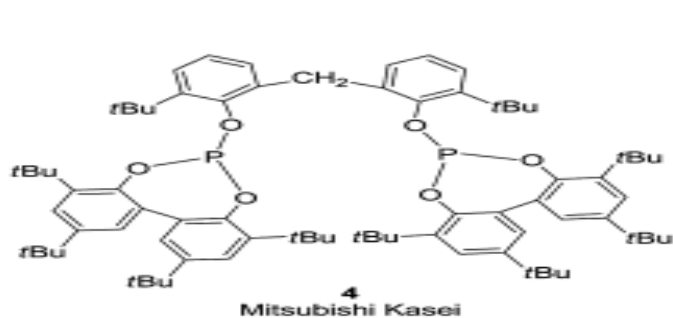
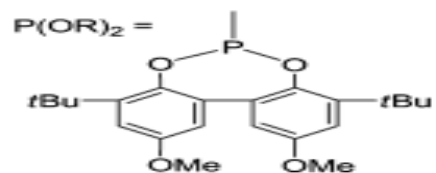
Synthesis of BIPHEPHOS



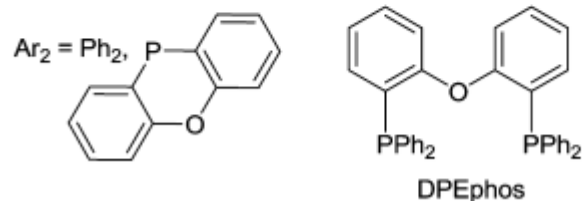
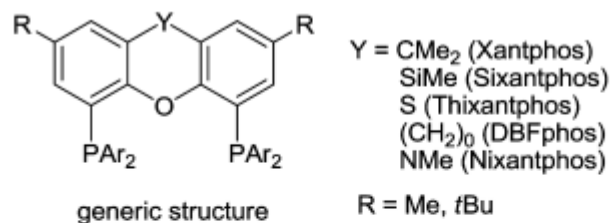
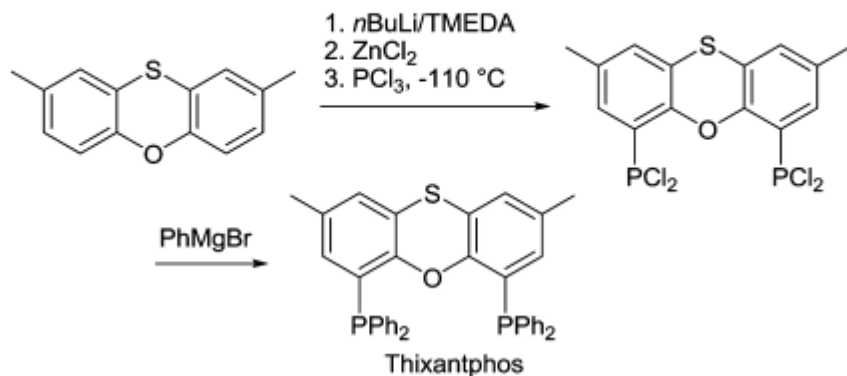
Transesterification as an Approach for the Synthesis of an Unsymmetric Diphosphite



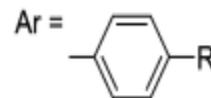
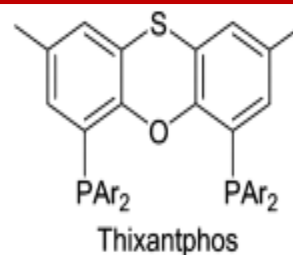
Transesterification of Mixed Anhydrides



Scheme 9. Selected Xantphos-Type Ligands and a Typical Synthetic Access



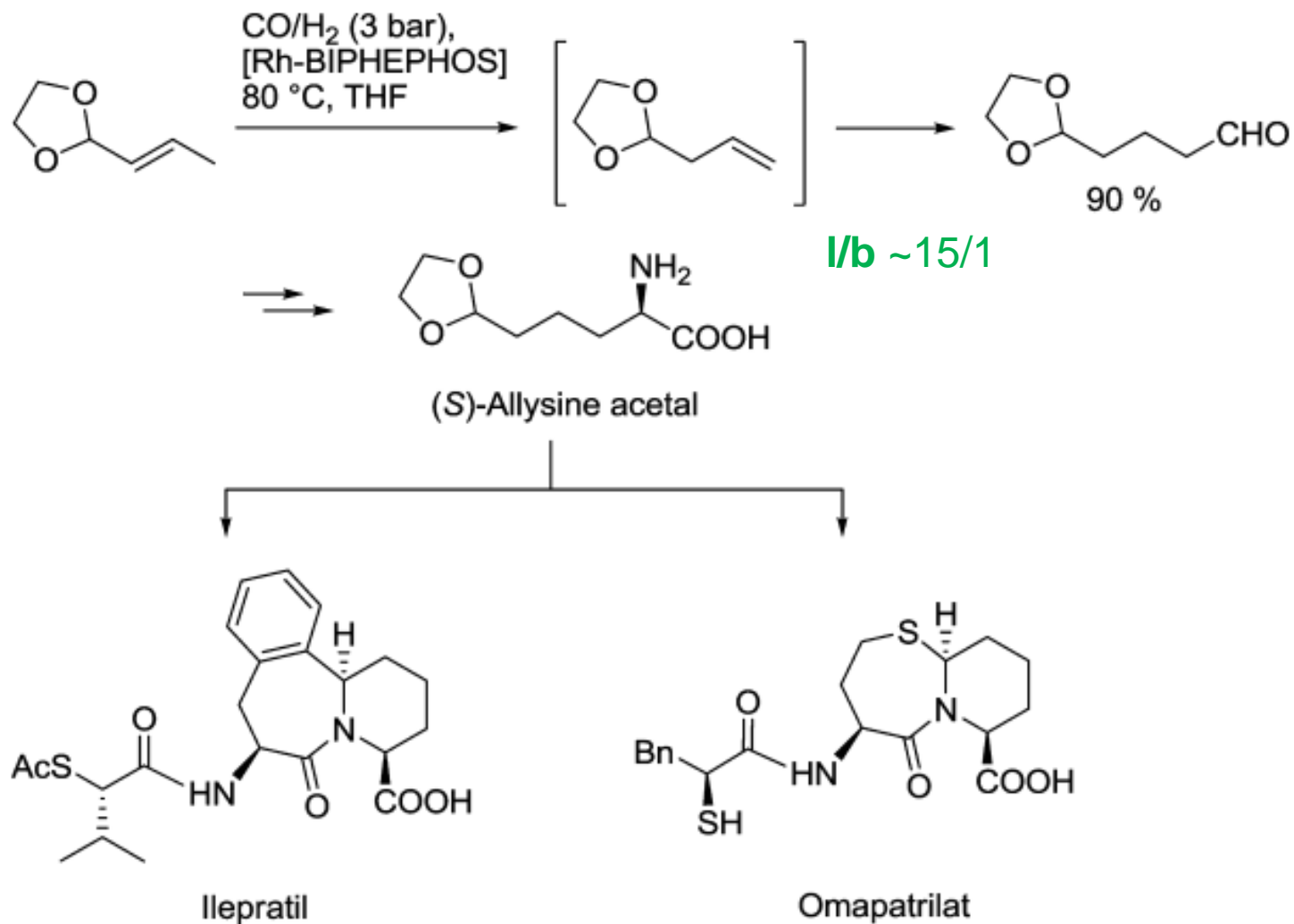
Chem. Rev. 2012, 112, 5675



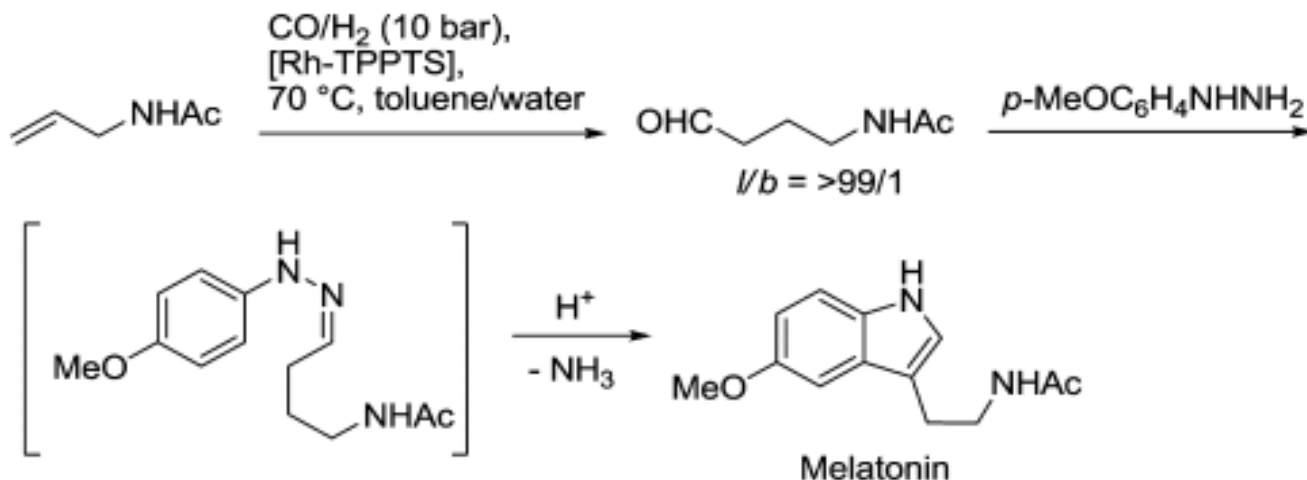
| | | | | | | | |
|----------------|----------------|--------------|-----|-----|-----|-----|---------------|
| l/b ratio | 0.75 | 0.85 | 1.1 | 1.3 | 1.3 | 1.4 | 1.8 |
| R | NMe_2 | OMe | Me | H | F | Cl | CF_3 |

Figure 11. Regioselectivities achieved in the Rh-catalyzed hydroformylation of styrene with Thixantphos ligands with electronically different P-aryl groups (conditions: CO/H_2 (1/1, 10 bar), ligand/Rh = 10, substrate/Rh = 1746, $[\text{Rh}] = 0.50\text{ mM}$).

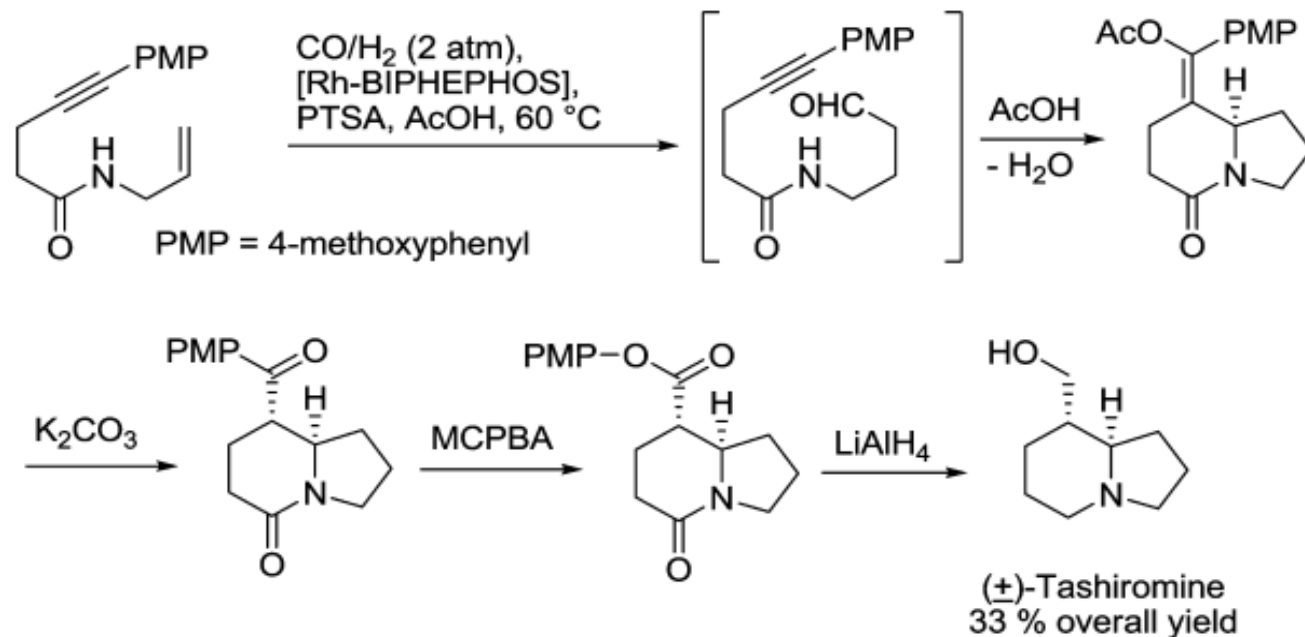
Chirotech Technology's Hydroformylation Access to Peptidic Drugs



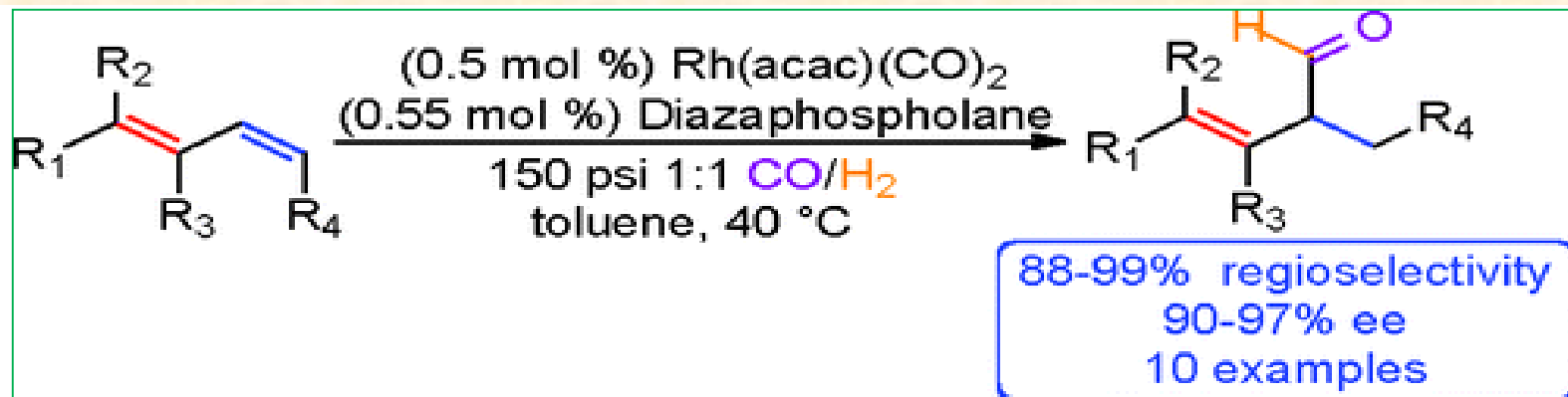
Scheme 44. Synthesis of Melatonin



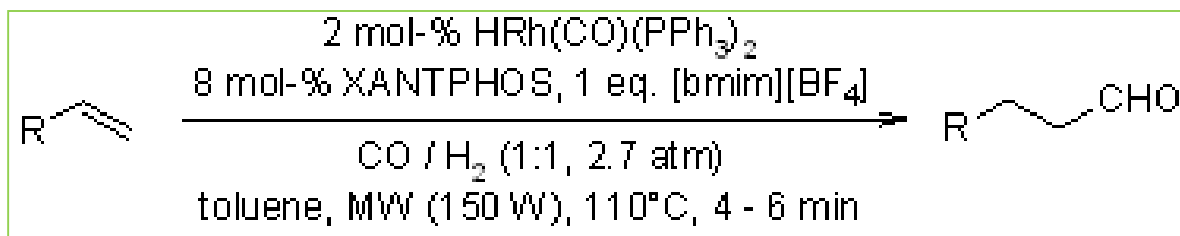
Synthesis of an Alkaloid via Domino Hydroformylation/Double Cyclization



Regio-εκλεκτική υδροφορμυλίωση καταλυόμενη από Rh 1,3-διενίων προς εναντιομερείς β,γ-ακόρεστες αλδεύδες (Org. Lett. 2011, 13, 164).



Υδροφορμυλίωση με τη βοήθεια MW (γρήγορα και εύκολα) (Org. Lett. 2006, 8, 3725).



| aldehyde | t (min) | yield (% , isol.) | aldehyde | t (min) | yield (% , isol.) |
|----------|---------|-------------------|----------|---------|-------------------|
| | 4 | 80 | | 4 | 75 |
| | 4 | 80 | | 4 | 95 |
| | | | | | |
| | 4 | 95 | | 6 | 70 |

Υδροφορμύλιωση σε **νερό** παρουσία σαν ligand του **παραγώγου του xantphos** με **μεγάλη regio-εκλεκτικότητα** και **μέτρια δραστηκότητα** λόγω αργού σχηματισμού του δραστικού καταλύτη (J. Mol. Cat. A, 1998, 134, 243).

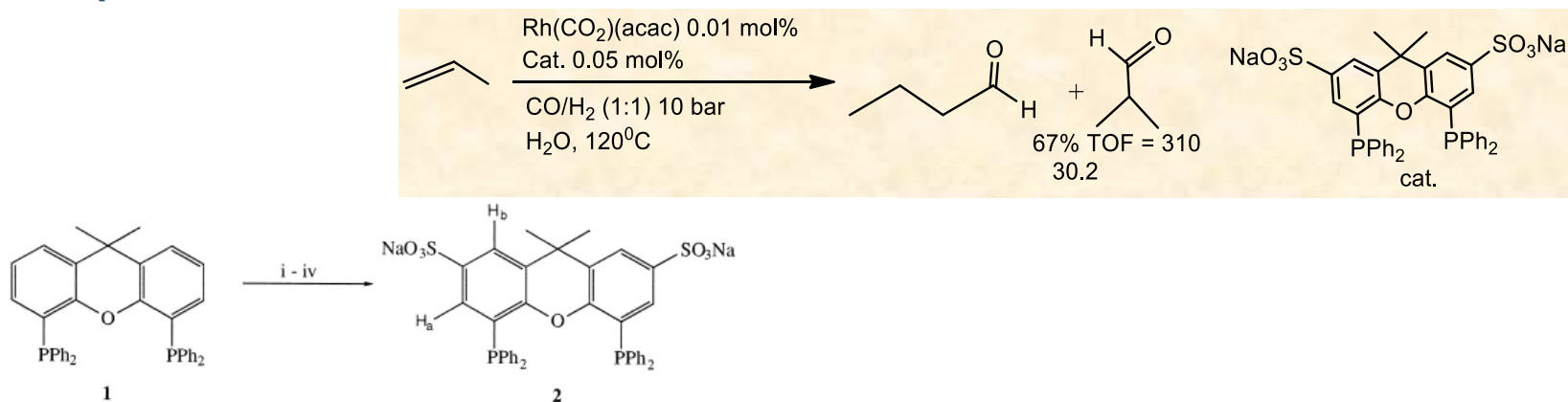


Fig. 2. Synthesis of sulfonated Xantphos (2). Reagents and conditions: (i) 25% SO₃/H₂SO₄, 5°C to RT; (ii) triisooctylamine, toluene; (iii) NaOH; (iv) neutralization, MeOH-extraction, EtOH.

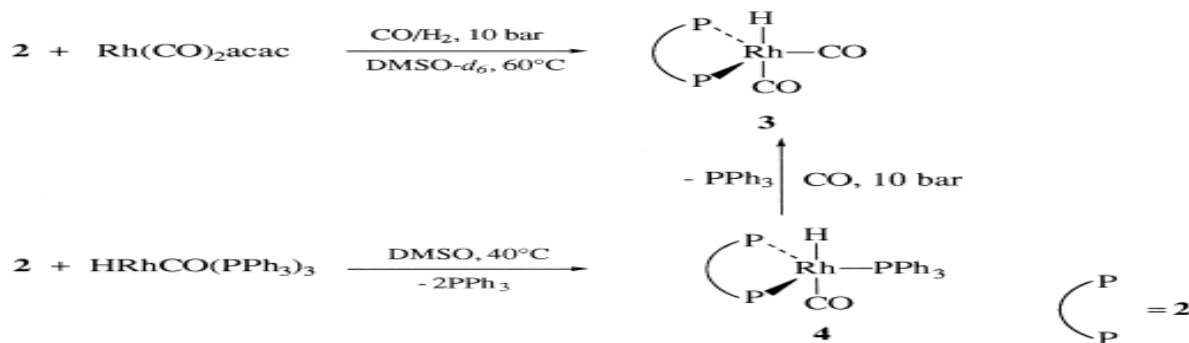


Fig. 3. Synthesis of 3 and 4.

Table 1
Rhodium-catalyzed hydroformylation of propene, 1-hexene and *p*-(SO₃Na)-styrene using water-soluble diphosphine ligand 2

| Ligand | Substrate | Conversion (%) | Selectivity to aldehydes (%) | <i>l/b</i> | TOF ^a |
|--------------------|--|----------------|------------------------------|------------|------------------|
| 2 ^b | propene | 67 | 100 | 30.2 | 310 |
| TPPTS ^b | propene | 51 | 100 | 16.0 | 500 |
| 2 ^c | 1-hexene | 13 | 100 | 34.7 | 24 |
| 2 ^d | <i>p</i> -(SO ₃ Na)-styrene | 100 | 19.8 | 0.67 | 670 |

^a TOF: (mol aldehydes)/(mol Rh · h); determined at 30% conversion (1-hexene at 10% conversion); the selectivity towards the formation of aldehydes was 100% in the case of propene and hex-1-ene and 20% for 4-styrenesulfonate.

^b Reaction conditions: *T* = 120°C, *p* = 9 bar propene and 10 bar CO/H₂ = 1/1, [Rh] = 0.2 mM, L/Rh = 5/1, Sub/Rh = 9500/1.

^c Reaction conditions: *T* = 120°C, *p* = 19 bar CO/H₂ = 1/1, [Rh] = 0.13 mM, L/Rh = 5/1, Sub/Rh = 3000/1, decane was used as internal standard.

^d Reaction conditions: *T* = 120°C, *p* = 19 bar, CO/H₂ = 1/1, [Rh] = 0.2 mM, L/Rh = 5/1, Sub/Rh = 9500/1.

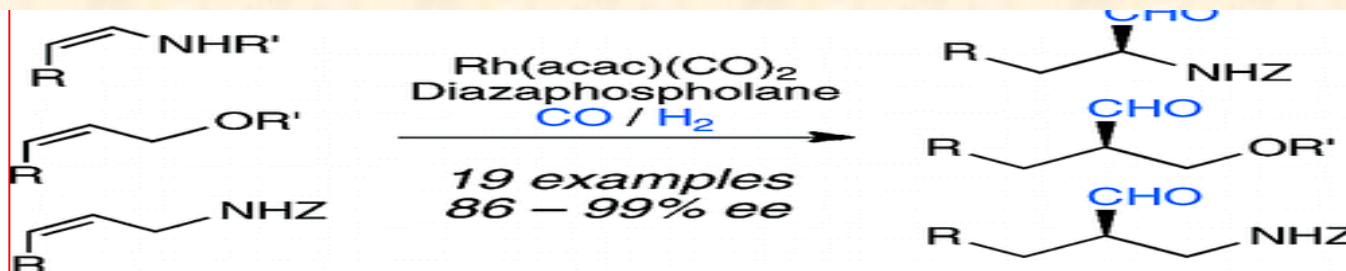
Table 2
Recycling of the catalyst 3 with propene as the substrate^a

| Cycle | Conversion (%) | Linear aldehyde (%) | <i>l/b</i> | TOF ^b |
|-------|----------------|---------------------|------------|------------------|
| 1 | 76 | 96.8 | 30.2 | 170 |
| 2 | 73 | 97.2 | 34.7 | 280 |
| 3 | 81 | 97.3 | 36.0 | 310 |
| 4 | 79 | 97.5 | 39.0 | 420 |
| 5 | 100 | 97.4 | 34.8 | 440 |

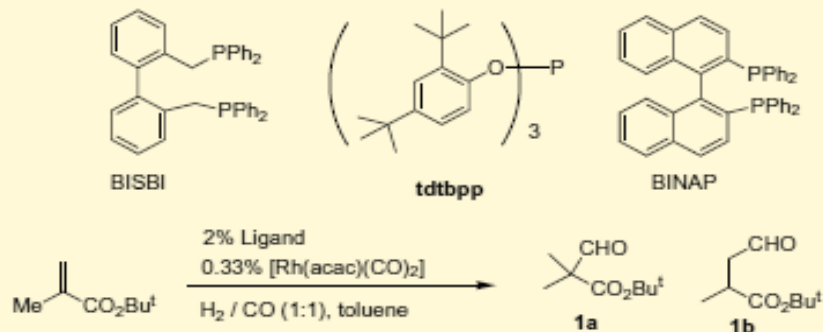
^a Reaction conditions: *T* = 120°C, *p* = 9 bar propene and 10 bar CO/H₂ = 1/1, [Rh] = 0.2 mM, L/Rh = 5/1, Sub/Rh = 9500/1.

^b TOF: (mol aldehydes)/(mol Rh · h); determined at 30% conversion.

Εναντιοεκλεκτική υδροφορμυλίωση βινυλο- και αλλυλο-παραγώγων υπό σχηματισμό 1,2- ή 1,3-αμινοαλδευδών ή 1,3-αλκοξυαλδευδών (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14027).



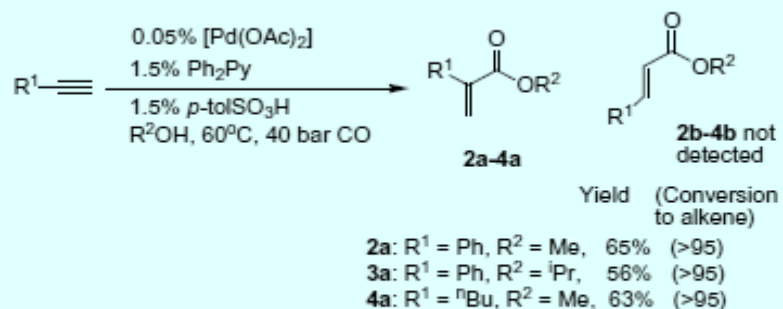
Υδροφορμυλίωση των α-φαινυλοακρυλικών εστέρων οδηγεί εκλεκτικά σε 1,3-φορμυλοεστέρες (με μεγάλη πίεση, 35 bar) ή 1,4-φορμυλοεστέρες (με μικρή πίεση, 12 bar) ανάλογα με τις συνθήκες (Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4043).



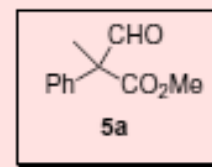
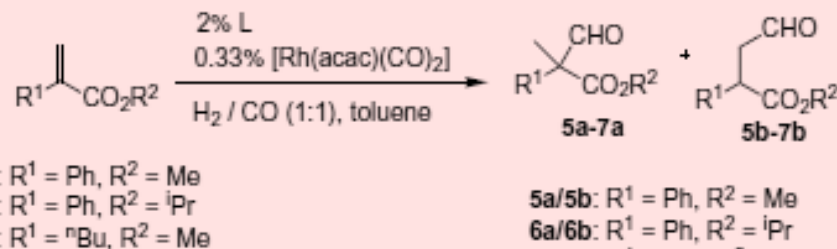
Scheme 1. Ligands used in the hydroformylation of *tert*-butyl acrylate.

Table 1. Rhodium catalysed hydroformylation of *tert*-butyl methacrylate

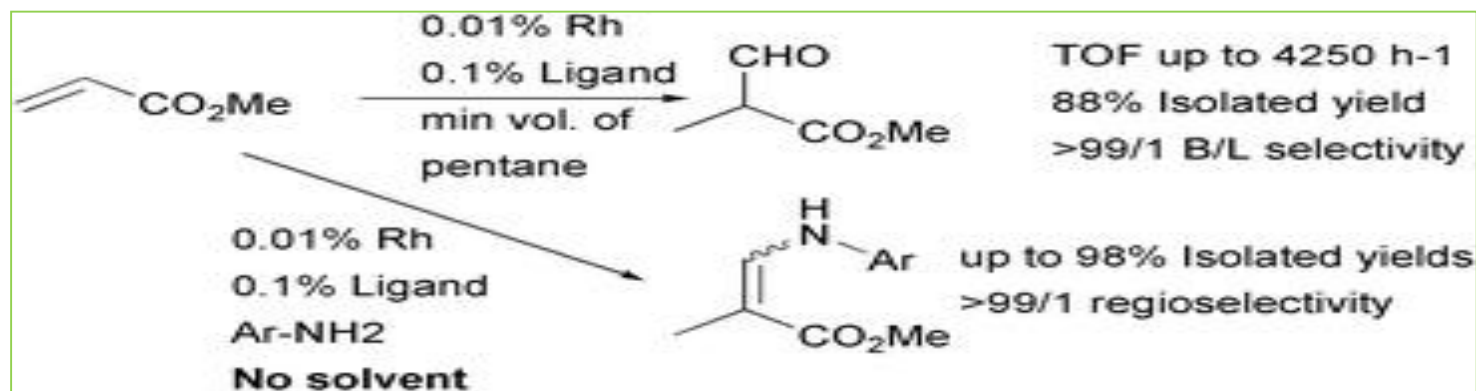
| Entry | Ligand | Conversion (%) | Ib/Ia |
|-------|----------------------|----------------|--------|
| 1 | Ph ₃ P | 95 | 3.2/1 |
| 2 | Ph ₃ P | 51 | 12.0/1 |
| 3 | BINAP | 23 | 18.0/1 |
| 4 | BINAP | 25 | 5.1/1 |
| 5 | BISBI | 91 | 2.9/1 |
| 6 | BISBI | 25 | 5.0/1 |
| 7 | (PhO) ₃ P | 95 | 38.0/1 |
| 8 | tdtbbp | 95 | 0.6/1 |



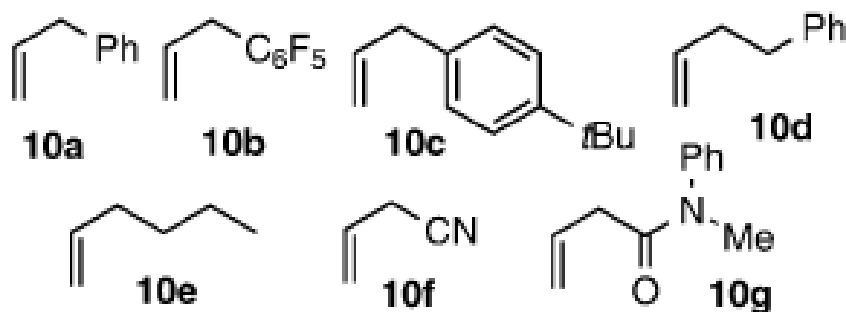
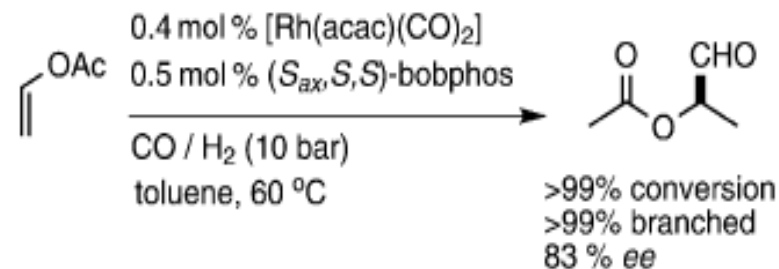
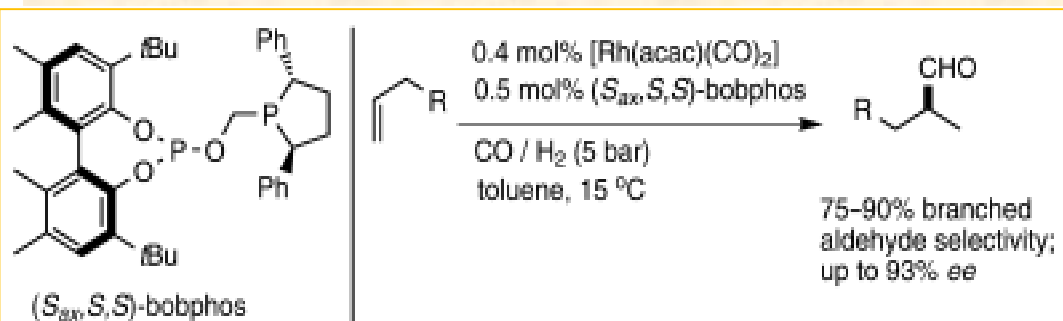
Scheme 2. Synthesis of unsaturated esters 2a-4a using palladium catalyzed alkoxy carbonylation of alkynes.



Υδροφορμυλίωση και αντίδραση one-pot υδροαμινοβινυλίωσης ακρυλικών εστέρων με καταλύτη Rh με 1,3,5,7-τετραμεθυλο-2,4,8-τριόξα-6-φωσφαδαμαντάνιο σαν ligand (Green Chem. 2007, 9, 792).

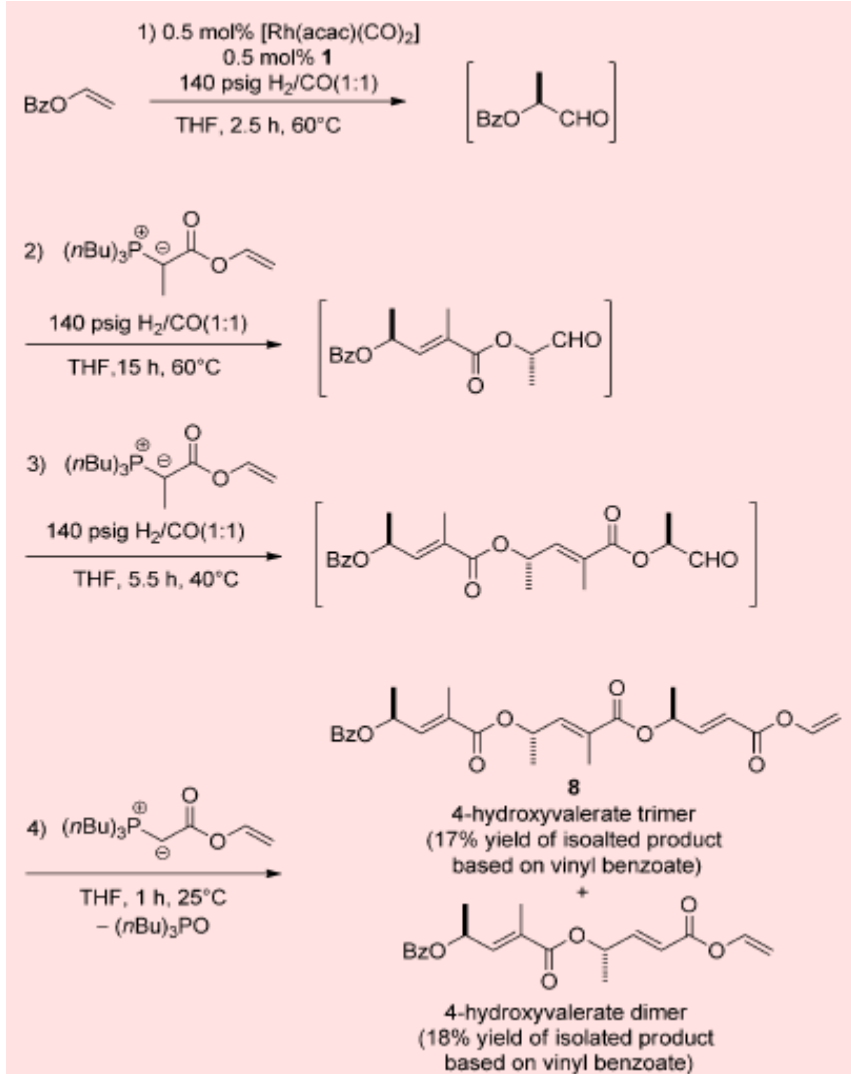
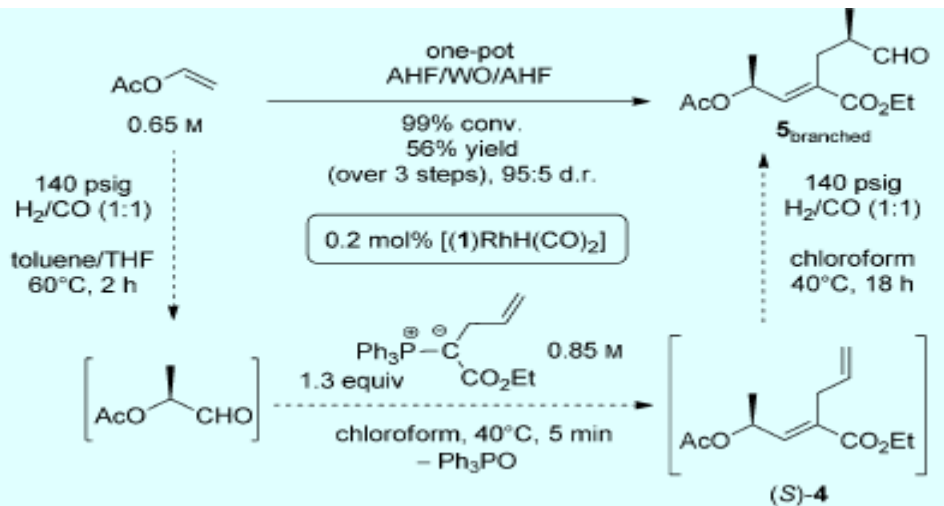
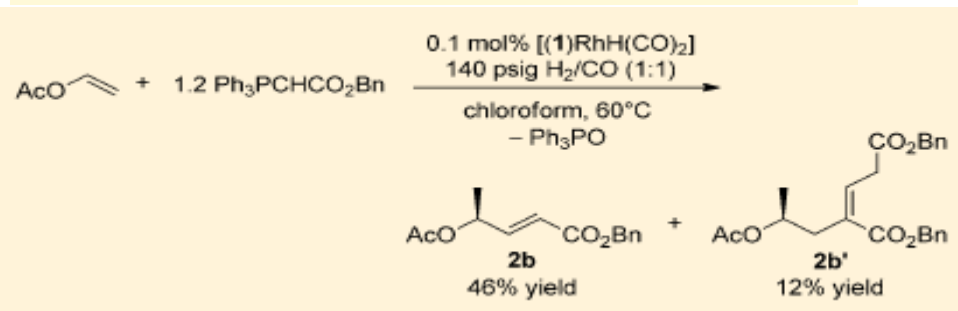
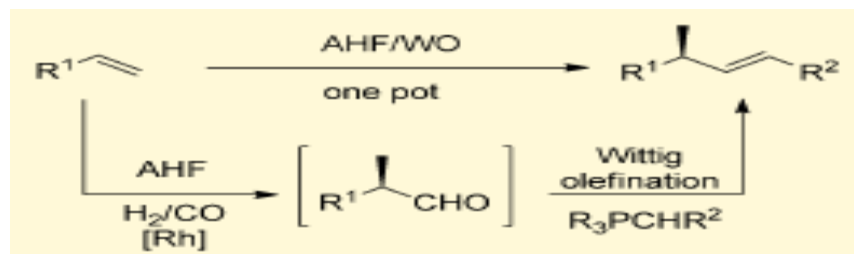
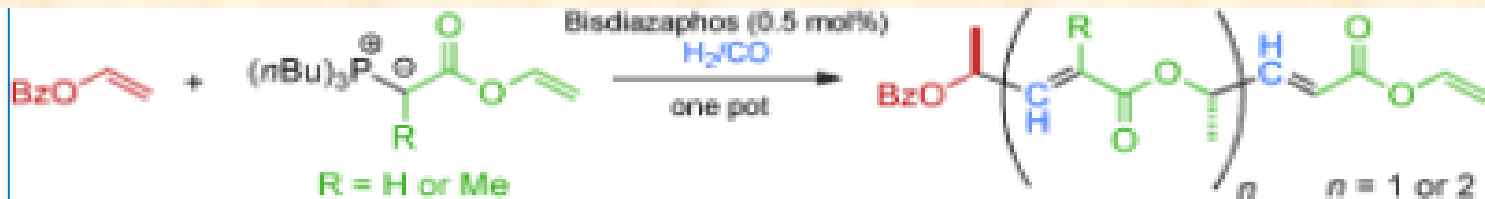


Ασύμμετρη υδροφορμυλίωση προς διακλαδισμένες αλδεύδες μέσω ενός ασύμμετρου ligand (bobphos) (Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 2012, 51, 2477).

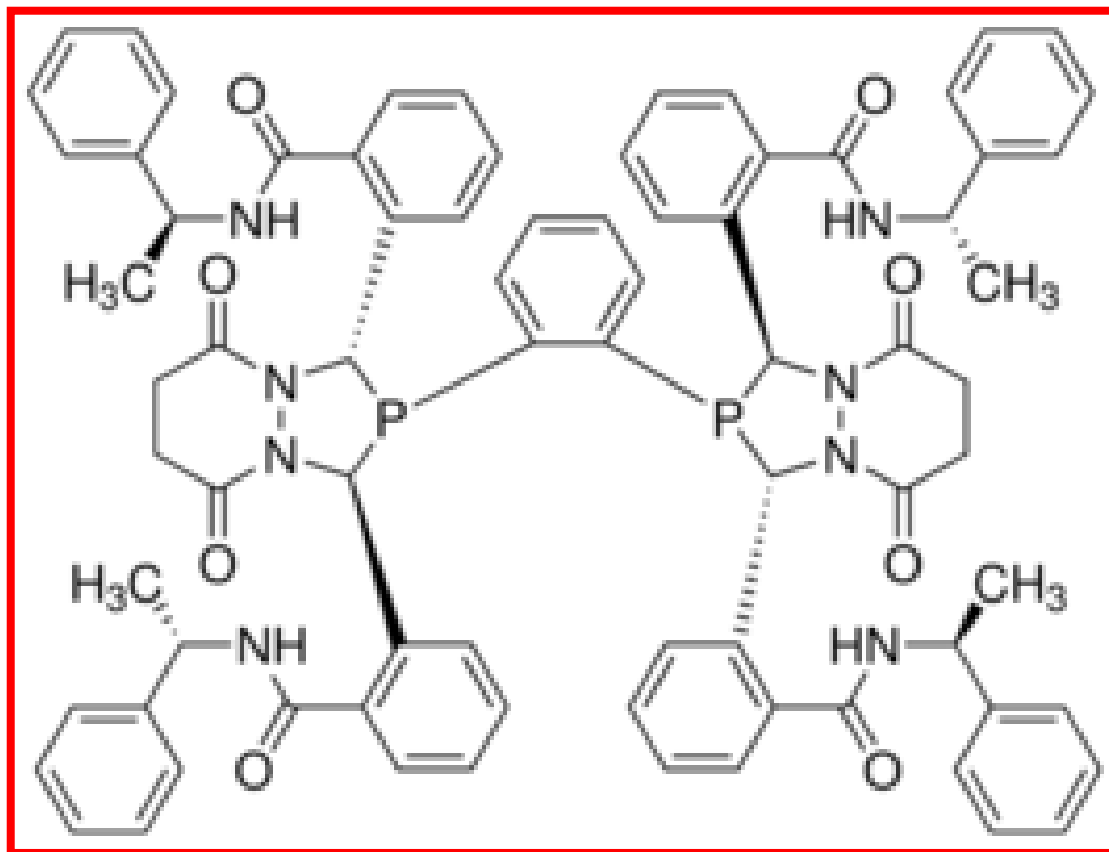


| α ¹ try ^[a] | Ligand | Product yield [%] ^[b] | <i>b</i> : <i>l</i> ^[b] | <i>ee</i> ^[c] |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | Ph ₃ P | 46 | 1:1.1 | n.d. |
| | 5 | 86 | 1:1.2 | n.d. |
| | 6 | 91 | 1:1.1 | n.d. |
| | 7 | 93 | 1:1.8 | n.d. |
| | dppf ^[d] | 56 | 1:1.0 | n.d. |
| | dppf ^[d] | 52 | 1:1.2 | n.d. |
| | 8 | 66 | 1:1.1 | 0 |
| | 9 | 87 | 1:1.0 | 5 |
| | 4 | 64 ^[e] | 4.0:1 | 90 |
| 10 | 4 | 39 ^[f] | 3.6:1 | 88 |

Tandem (Συνεχόμενη) ασύμμετρη υδροφορμυλίωση/αντίδραση Wittig (Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 2013, 52, 1564).

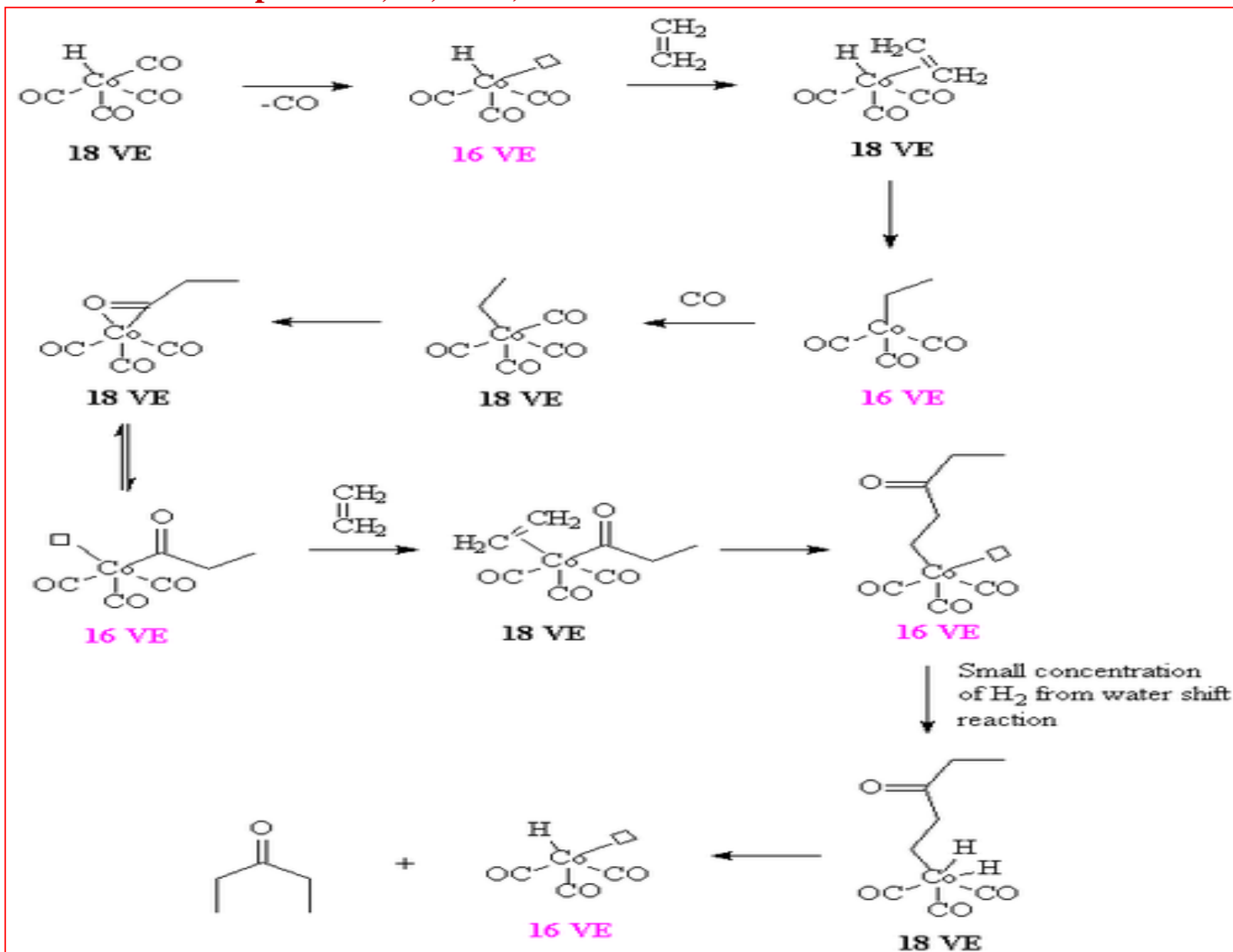


Bis[(S,S,S)-DiazaPhos-SPE]

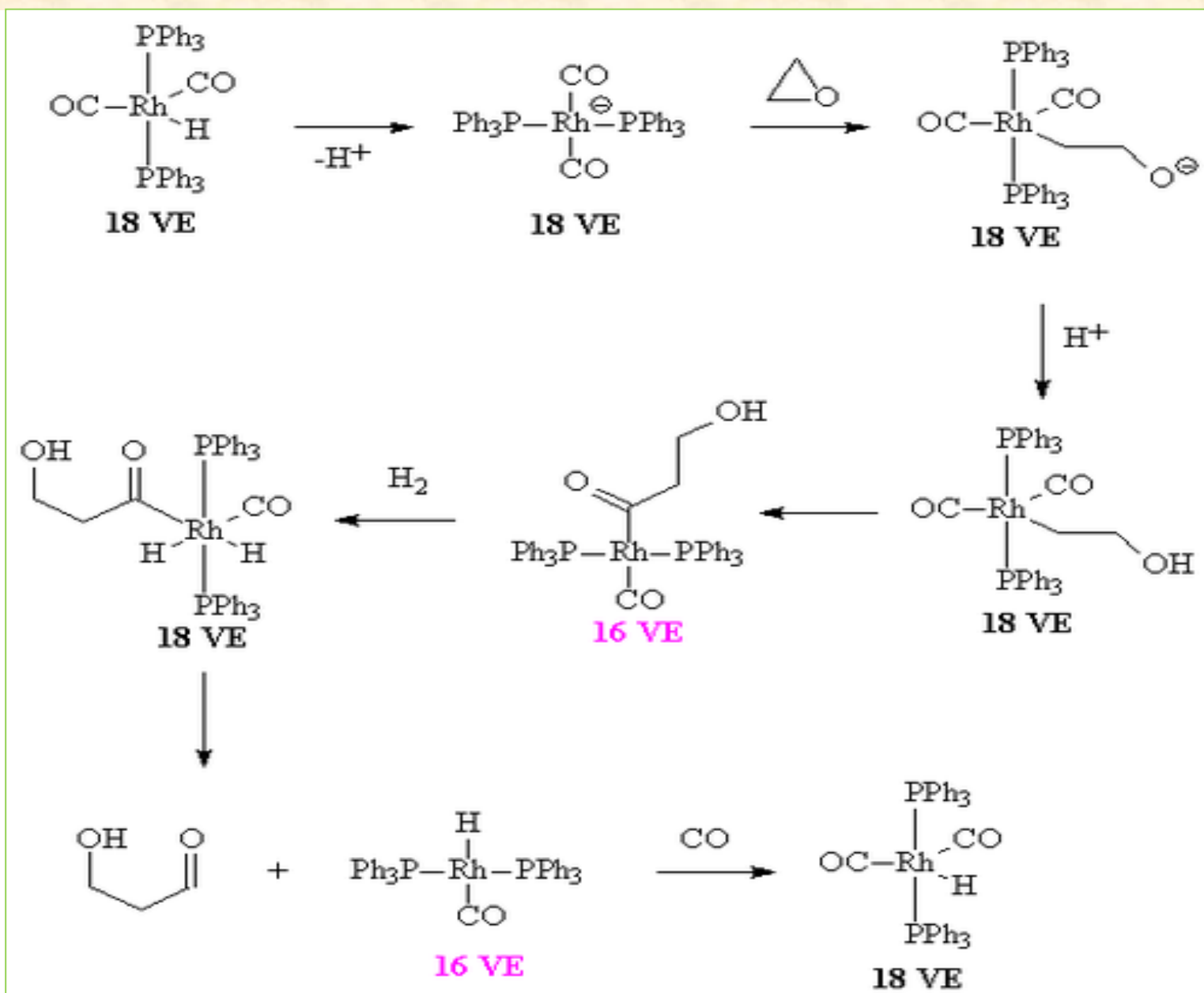


2,2',2'',2'''-(1,2-Phenylenebis[(1S,3S)-tetrahydro-5,8-dioxo-1H-[1,2,4]diazaphospholo[1,2-a]pyridazine-2,1,3(3H)-triy])tetrakis(N-[(1S)-1-phenylethyl])benzamide

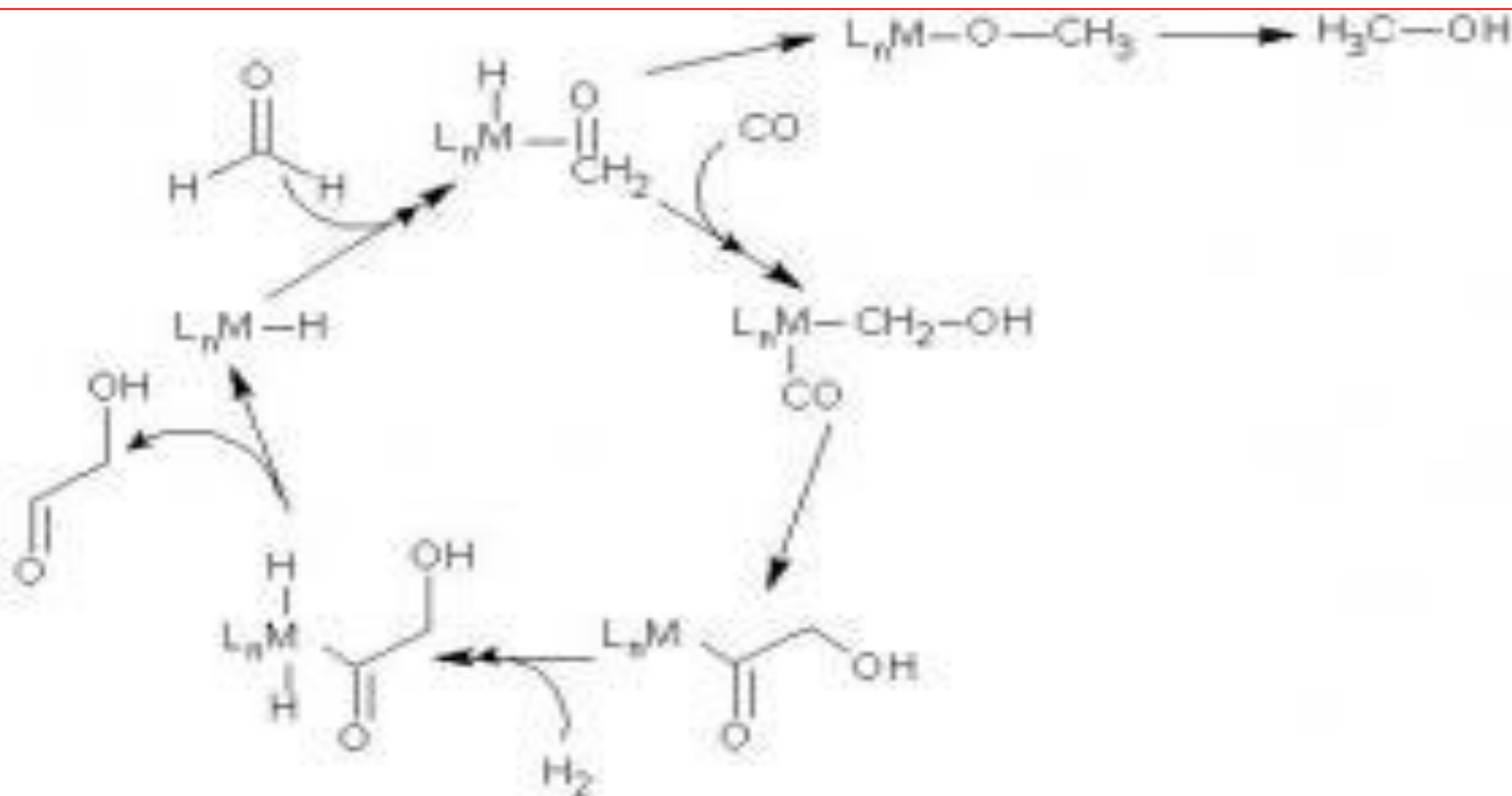
Με $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ σαν καταλύτη η αντίδραση αιθυλενίου με CO απουσία υδρογόνου οδηγεί σε 3-πεντανόνη. Η μικρή ποσότητα H_2 πιθανόν προέρχεται από μια αντίδραση υδρατμών με CO (Bull. Chem. Soc. Japan 1981, 54, 2089).



Υδροφορμλίωση αιθυλενοξειδίου προς γ-υδροξυπροπανάλη.



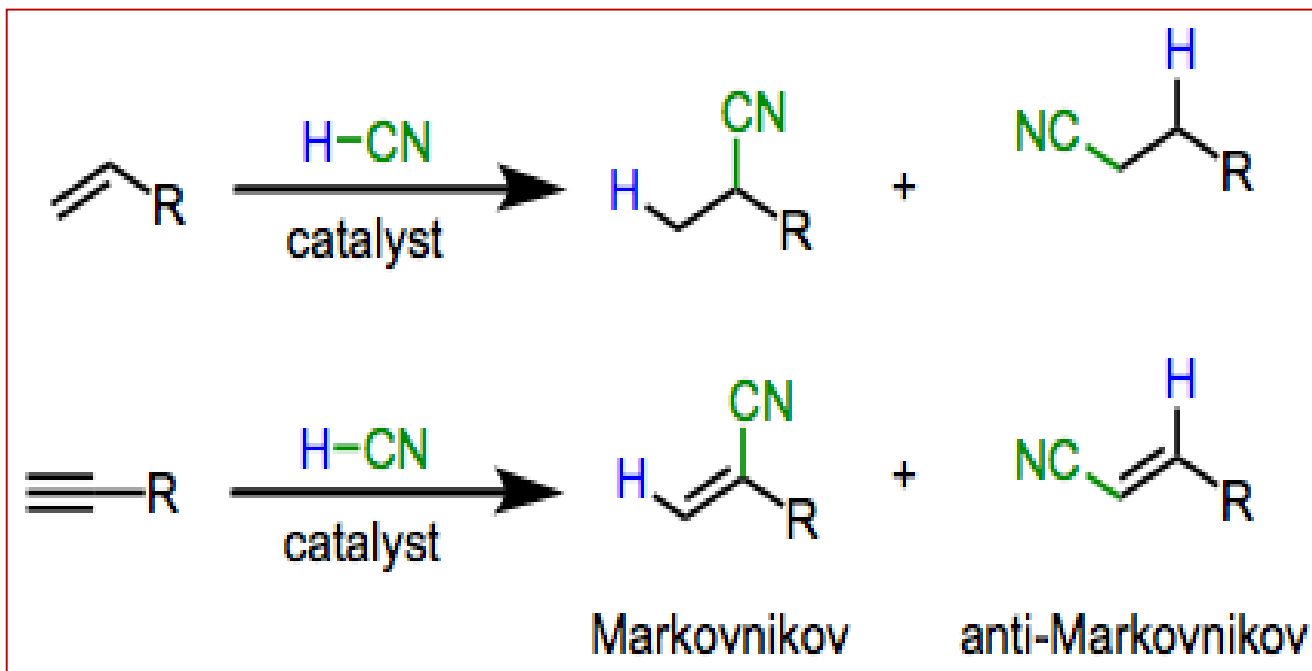
Υδροφορμυλίωση της φορμαλδεύδης. Είναι πολύ σημαντική για την αναγωγή της σε αιθυλενογλυκόλη καθώς η **φορμαλδεύδη, το CO και το H₂ μπορούν να ληφθούν από τη βιομάζα.** Σαν **παραπροϊόν** μπορεί να σχηματισθεί η **μεθανόλη** αν ενωθεί το H με τον C της φορμαλδεύδης (Pure Appl. Chem. 1990, 62, 661).



Proposed catalytic cycle of the hydroformylation of formaldehyde. The side-reaction in which methanol is formed is also shown,

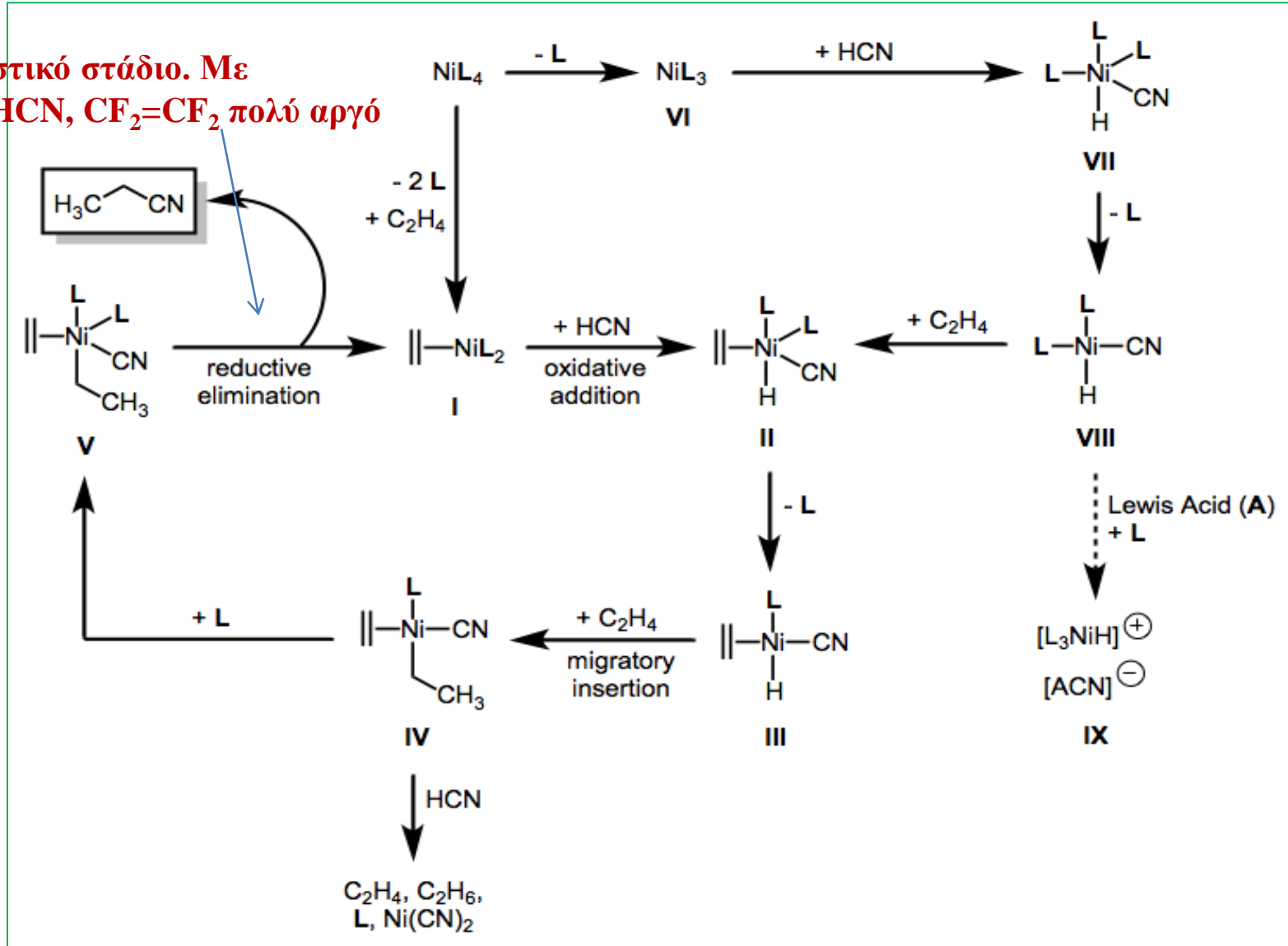
ΥΔΡΟΚΥΑΝΙΩΣΗ

Αφορά προσθήκη HCN σε αλκένια ή αλκύνια που γίνεται παρουσία καταλύτη Ni ή Pd με ligands $P(OR)_3$. Η αντίδραση μπορεί να γίνει σύμφωνα ή ενάντια στον κανόνα Markovnikov οδηγώντας σε διακλαδισμένα ή γραμμικά νιτρίλια ή βινυλονιτρίλια αντίστοιχα (Org. React. 2011, 75, 1).



Μηχανισμός υδροκυανίωσης αλκενίων: Διάσπαση του συμπλόκου του Ni με απόσπαση δύο ligands και συναρμογή ενός μορίου αλκενίου. Οξειδωτική προσθήκη ενός μορίου HCN. Απομάκρυνση ενός ligand και εισαγωγή δεύτερου μορίου αλκενίου. Σύνδεση νέου ligand ακολουθούμενη από αναγωγική απόσπαση του προϊόντος νιτριλίου (Adv. Catal. 1985, 33, 1).

Καθοριστικό στάδιο. Με $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ πολύ αργό

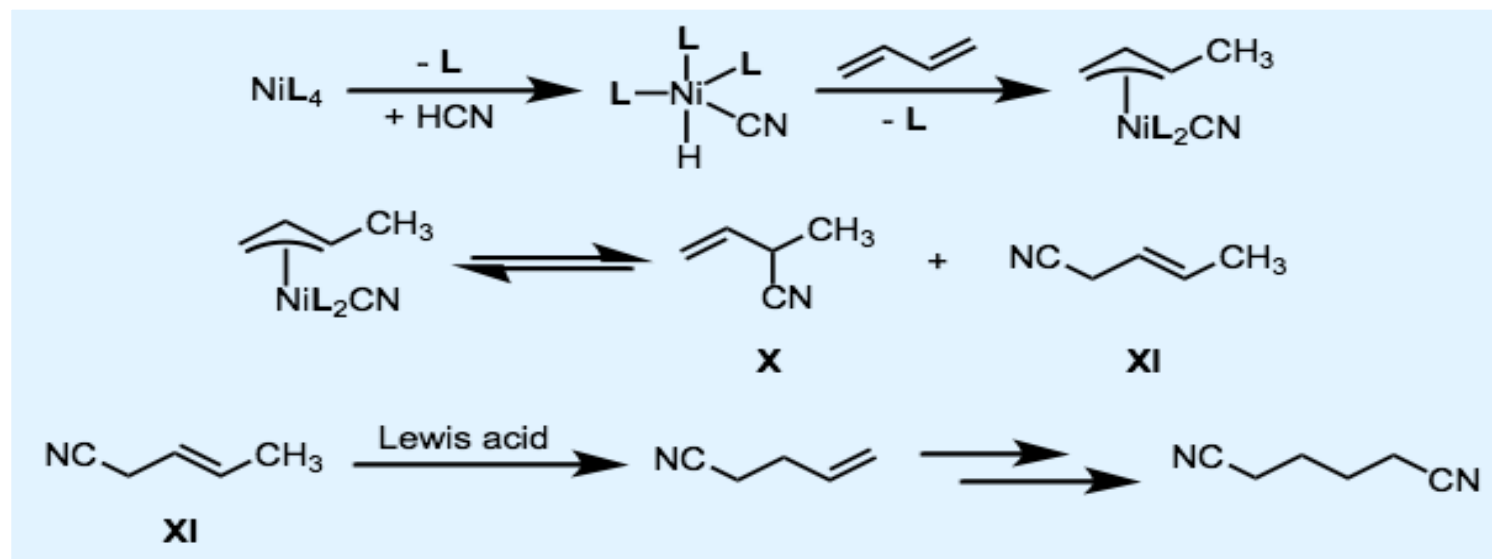


Μηχανισμός υδροκυανίωσης 1,3-διενίων: Η υδροκυανίωση του 1,3-βουταδιενίου γίνεται πιο γρήγορα από τα μη συζευγμένα αλκένια (J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 5167).

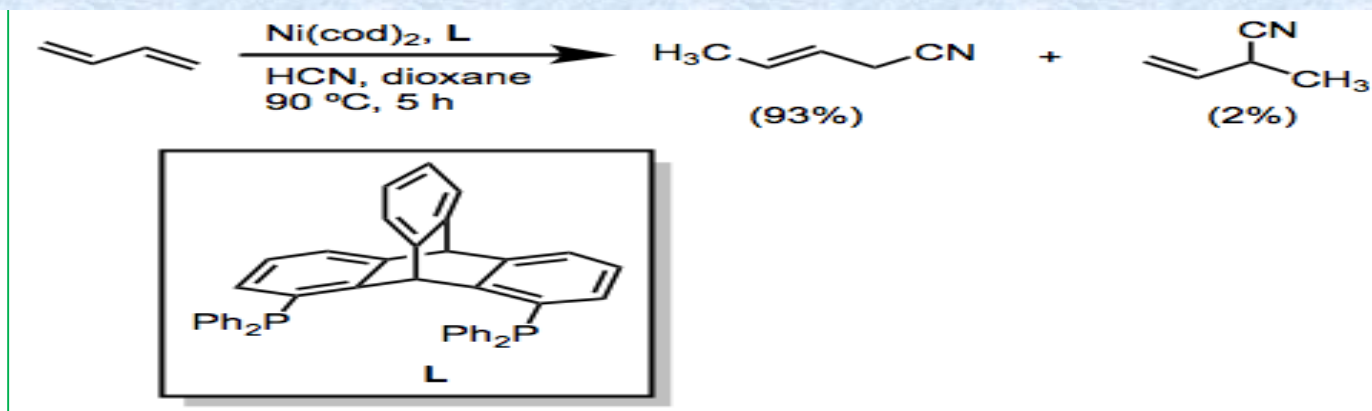
Η αναλογία διακλαδισμένου προς γραμμικό αλκένιο είναι 2:1.

Η αντίδραση γίνεται μέσω σχηματισμού ενός σταθερού π-αλλυλοσυμπλόκου του Ni.

Με προσθήκη οξέος κατά Lewis το γραμμικό προϊόν ισομερίζεται σε πεντενονιτρίλιο, που με παραπέρα γρήγορη υδροκυανίωση αντι-Markovnikov δίνει αδιπονιτρίλιο (σύνθεση Nylon)

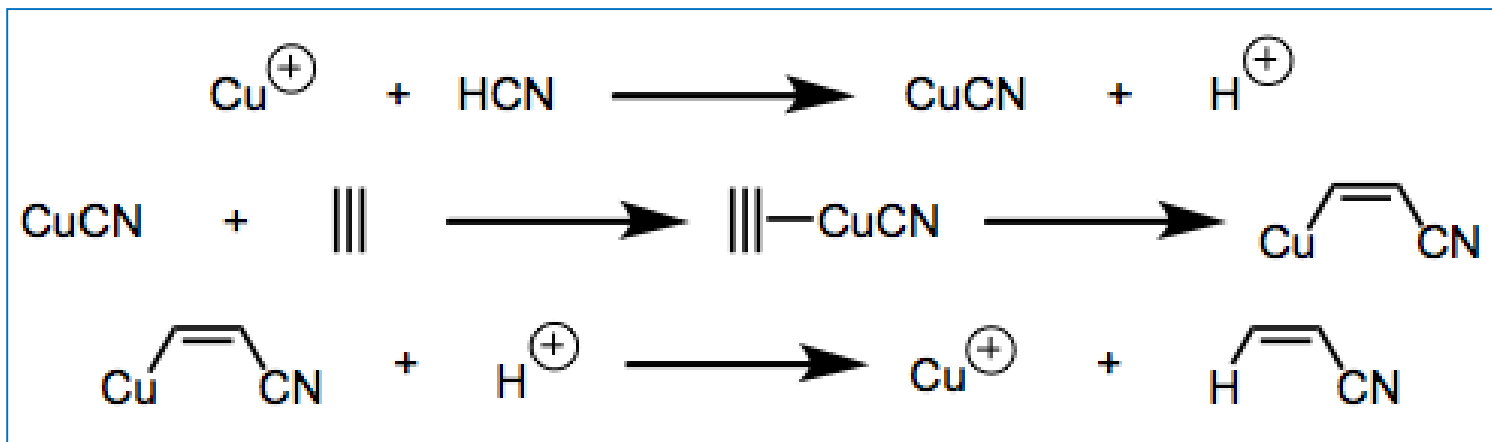


Παρουσία ογκώδους ligand σχηματίζεται κυρίως εκλεκτικά το γραμμικό προϊόν χωρίς την παρουσία οξέος κατά Lewis (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 12622).



Μηχανισμός υδροκυανίωσης αλκυνίων: Αντίστοιχος με το μηχανισμό υδροκυανίωσης αλκενίων. Το HCN προστίθεται με **συν-διάταξη** (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 1231).

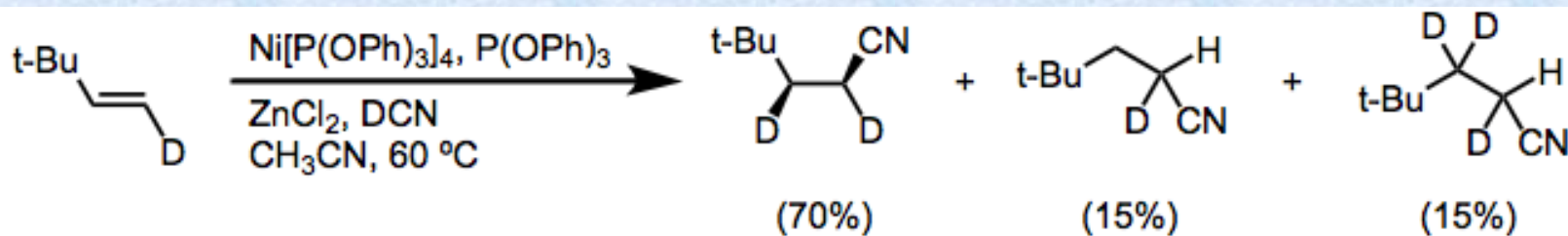
Τελικά αλκύνια δίνουν διακλαδισμένα νιτρίλια απουσία μεγάλης στερεοχημικής παρεμπόδισης λόγω μεγαλύτερης σταθερότητας των δεσμών μεταξύ Ni και πιο υποκατεστημένων ατόμων C. Παρουσία αλάτων Cu^I και NH₄Cl ακολουθείται πιθανόν ο παρακάτω μηχανισμός



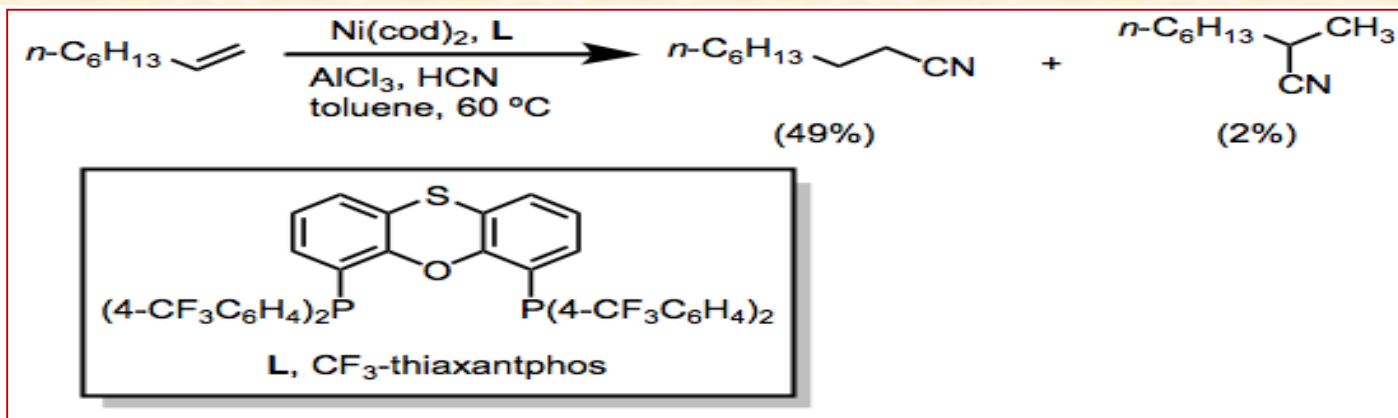
Αδρανοποίηση καταλύτη. Με σχηματισμό συμπλόκων δικύανο Ni, που είναι αδρανή, αδρανοποιούνται οι καταλύτες του Ni



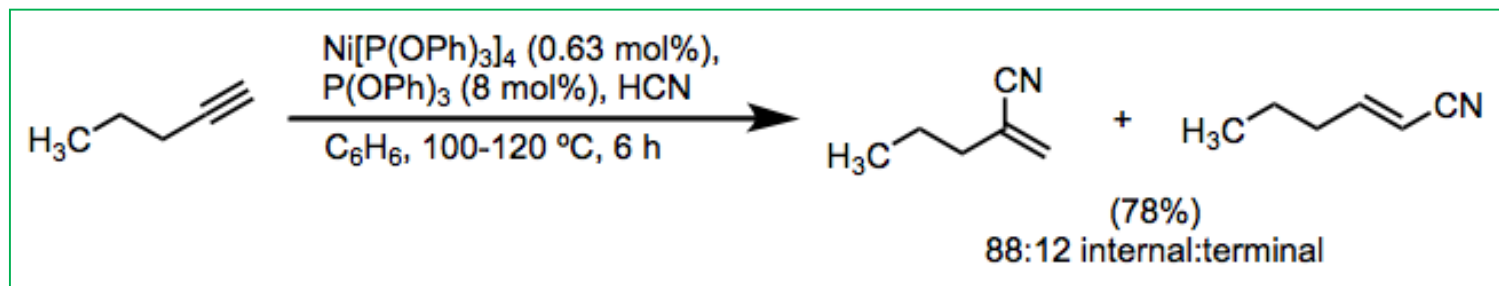
Η προσθήκη HCN στα αλκύνια γίνεται με **συν-στερεοχημεία**. Η εισαγωγή γίνεται με **συν-διάταξη** και η αναγωγική απόσπαση ακολουθεί με **διατήρηση της στερεοχημείας** (Organometallics 1986, 5, 2350).



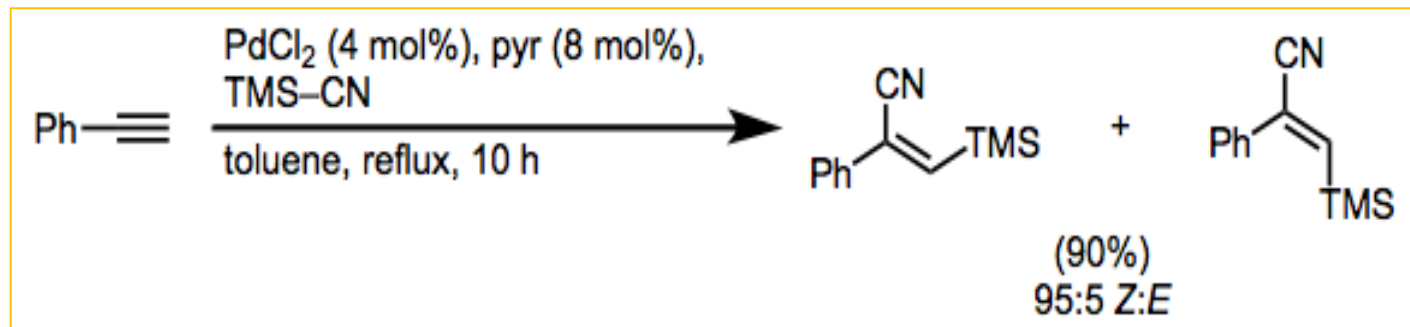
Υδροκυανίωση αδρανών αλκενίων γίνεται παρουσία οξέων κατά Lewis με regio-εκλεκτικότητα προς το **αντι-Markovnikov προϊόν** (J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1998, 2981).



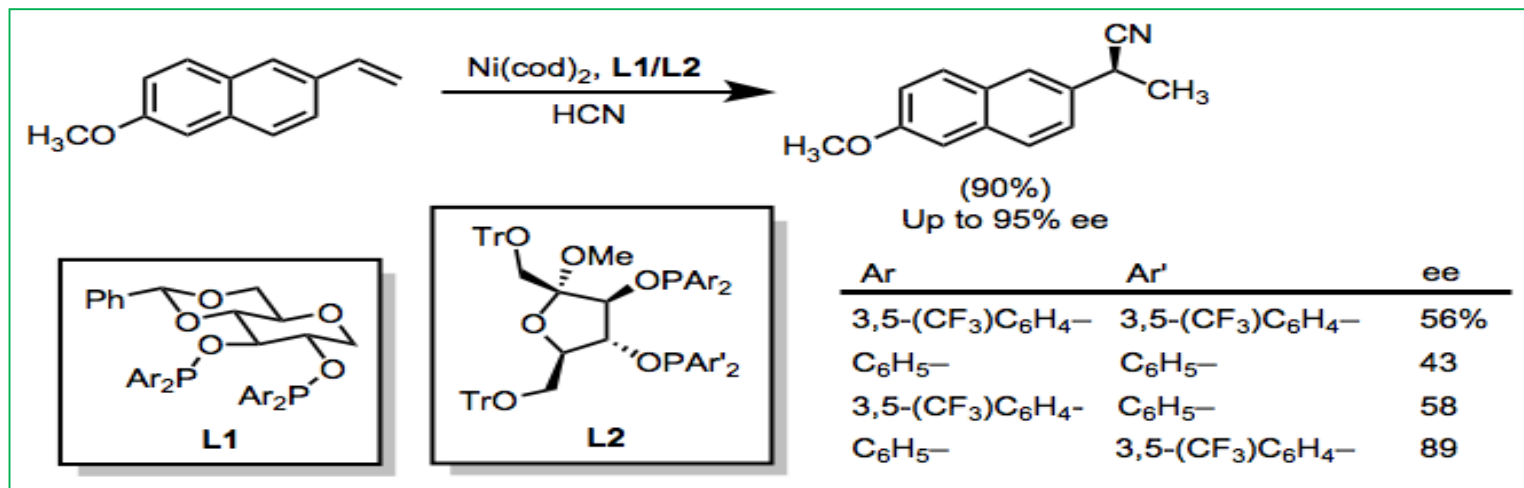
Υδροκυανίωση τελικού αλκυνίου οδηγεί στο διακλαδισμένο νιτρίλιο σε μεγαλύτερη αναλογία.



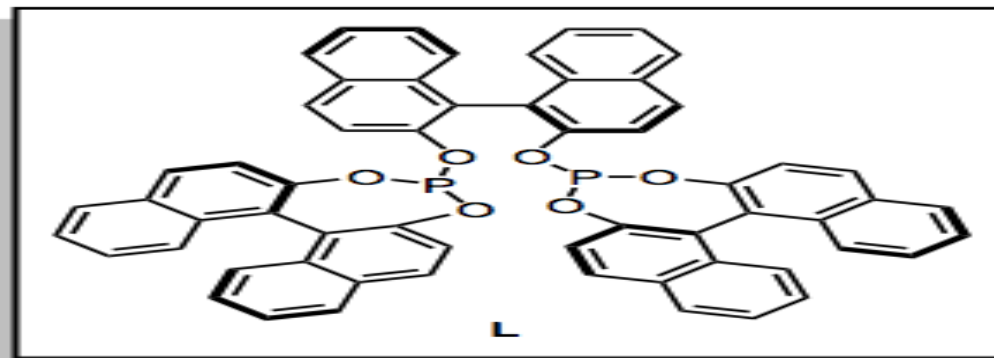
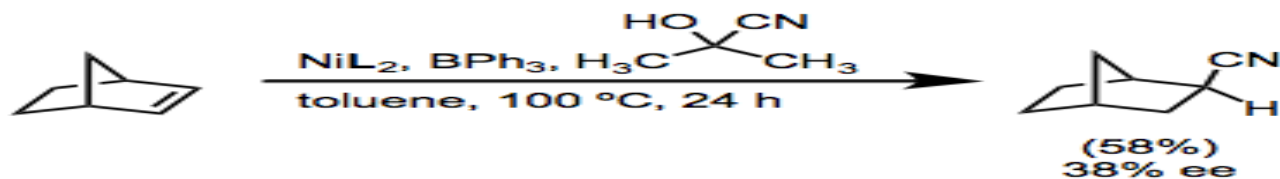
Στην περίπτωση **TMS-CN** που είναι **λιγότερο τοξικό από το HCN** παρατηρείται μόνο το **εσωτερικό νιτρίλιο** με μεγάλη στερεοεκλεκτικότητα (J. Org. Chem. 1988, 53, 3539).



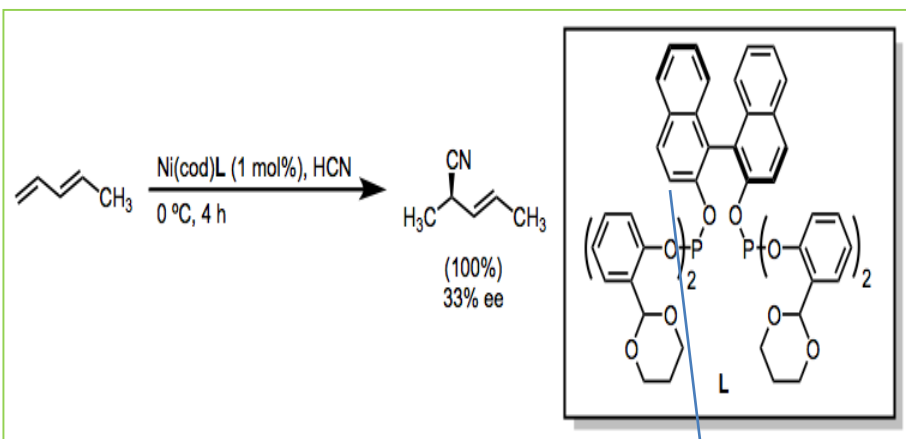
Ασύμμετρη υδροκυανίωση: αύξηση εναντιοεκλεκτικότητας με Ni ελαττωμένης ηλεκτρονικής πυκνότητας λόγω των ligands δεκτών ηλεκτρονίων. Όσο ελαττώνεται η ηλεκτρονική πυκνότητα στο Ni, τόσο αυξάνεται η αναγωγική απόσπαση σε σχέση με τη β-απόσπαση H (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9869).



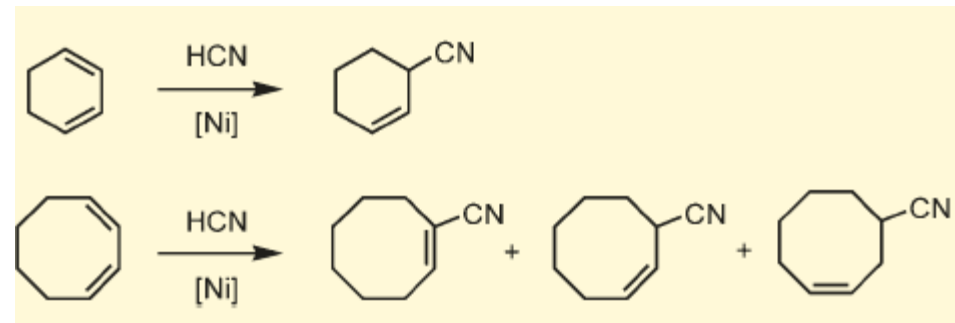
Ασύμμετρη υδροκυανίωση υποστρώματος με τάση με **πηγή HCN** την **κυανοϋδρίνη της ακετόνης**. Σχηματίζεται εκλεκτικά το **exo** προϊόν (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1292).



Ασύμμετρη υδροκυανίωση 1,3-διενίων με **χαμηλή εναντιοεκλεκτικότητα** παρουσία ενός ογκώδους ligand με BINOL και φωσφορώδη εστέρα (Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 350).



CH₃

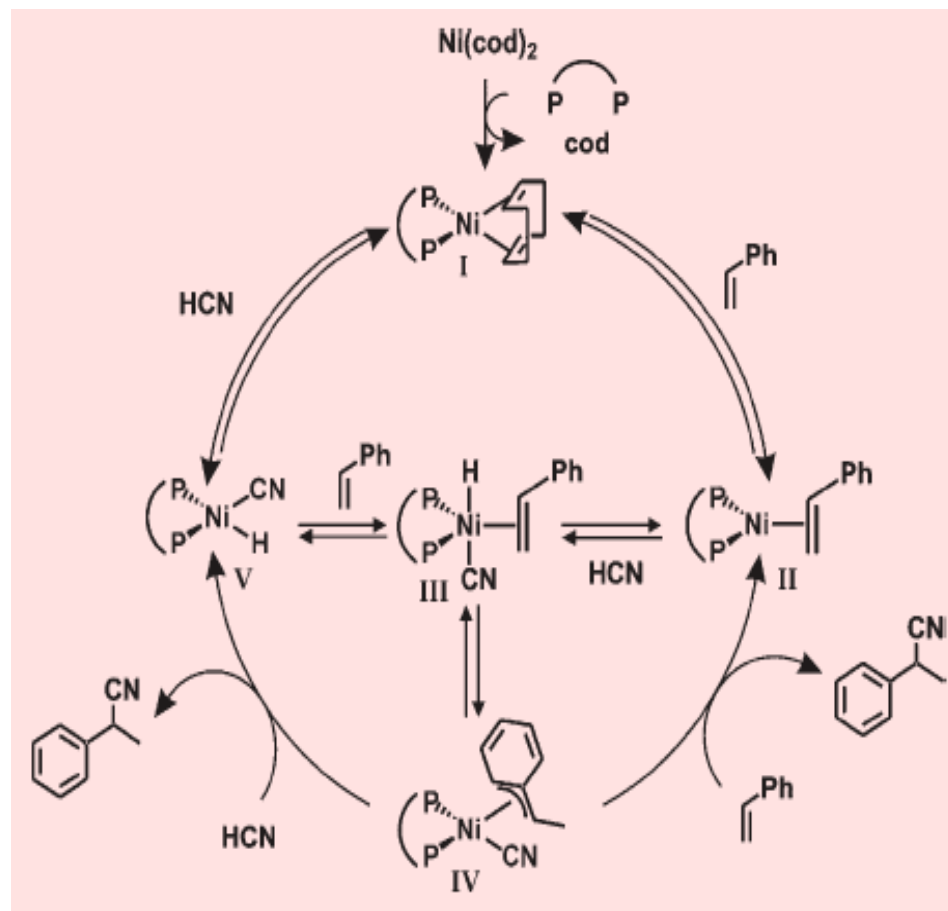


| Entry | Substrate | T [°C] | L4 (Conv. [ee]) | L8 (Conv. [ee]) |
|------------------|---------------------------|--------|--------------------|--------------------|
| 1 | Styrene | 60 | 100 [43] | 100 [34] |
| 2 | Styrene | 0 | 69 [47] | 100 [49] |
| 3 | Styrene | -30 | nd | 9 [53] |
| 4 | 4-MeStyrene | 0 | 100 [54] | 100 [50] |
| 5 | <i>trans</i> -β-MeStyrene | 60 | nd | 24 [30] |
| 6 | Piperylene | 60 | nd | 100 [33] |
| 7 ^[b] | Cyclohexadiene | 80 | 100 [43] | 100 [63] |
| 8 ^[c] | Cyclohexadiene | 60 | nd | 53 [71] |
| 9 ^[c] | Cyclohexadiene | 0 | nd | 45 [86] |

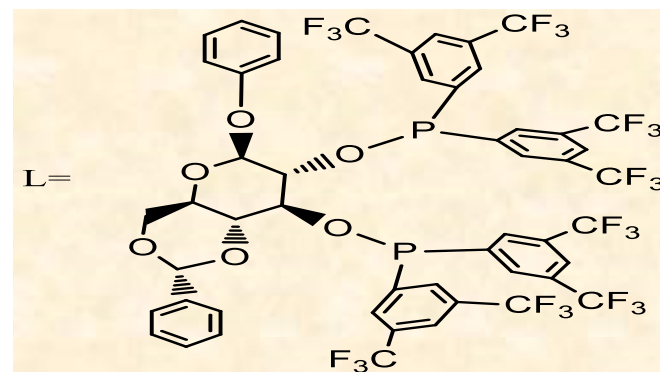
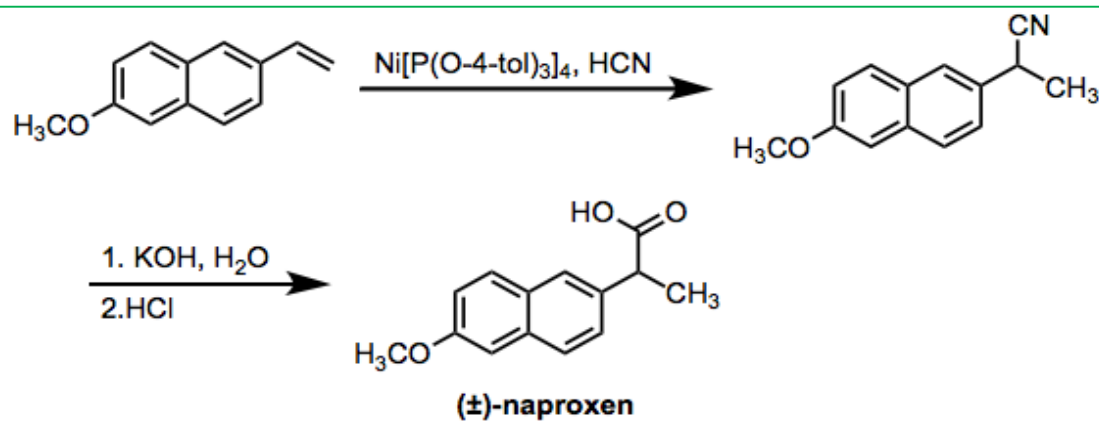
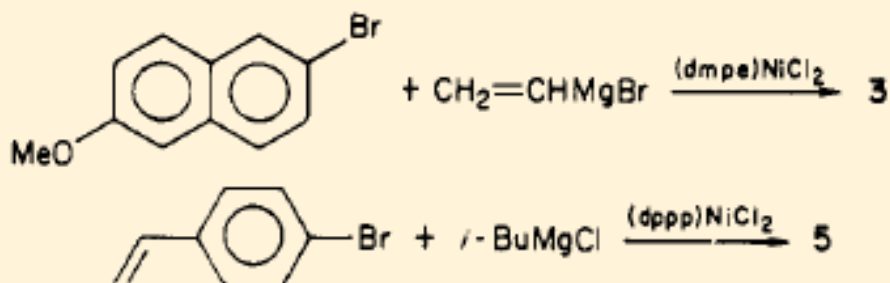
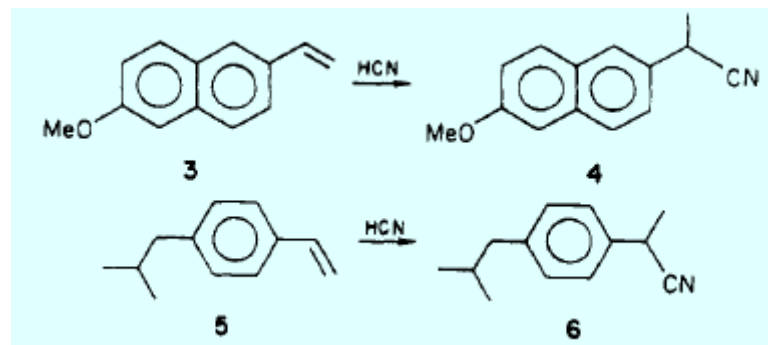
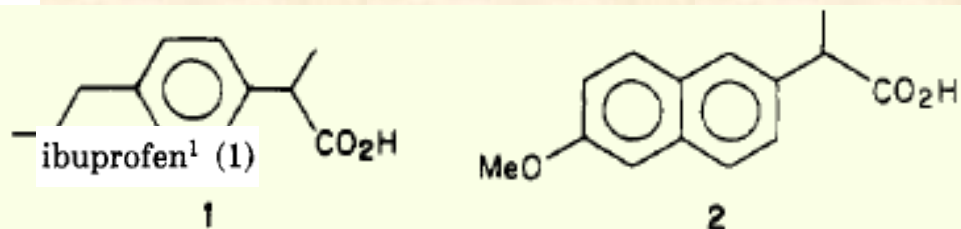
^[a] Conditions: Ni/L/substrate/HCN = 1/1.1/100/200 in 1.2 mL toluene for 4 h.

^[b] Acetone cyanohydrin was used as HCN source.

^[c] Ni/substrate = 1/500.

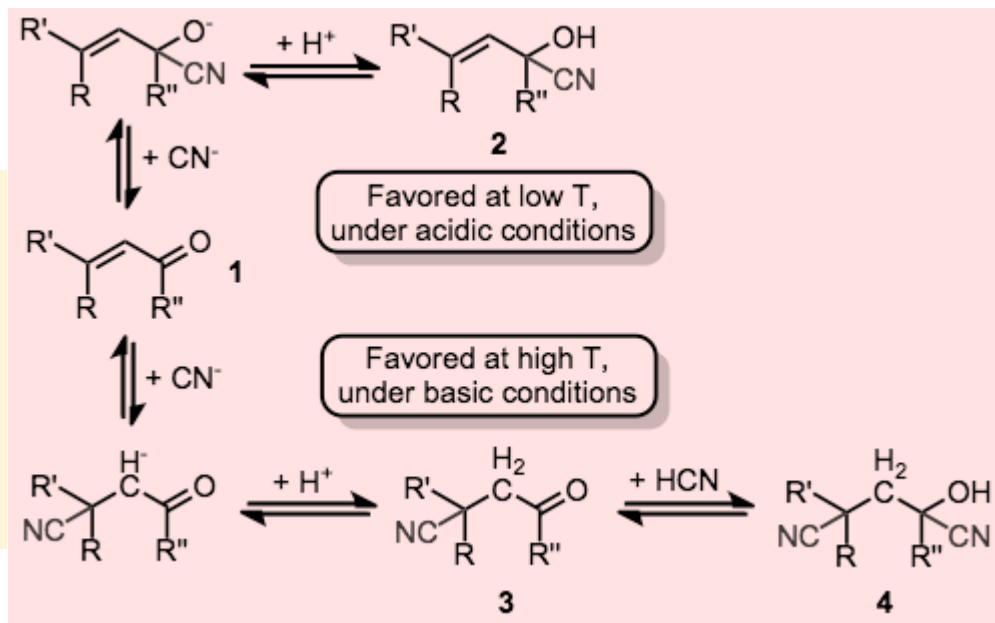
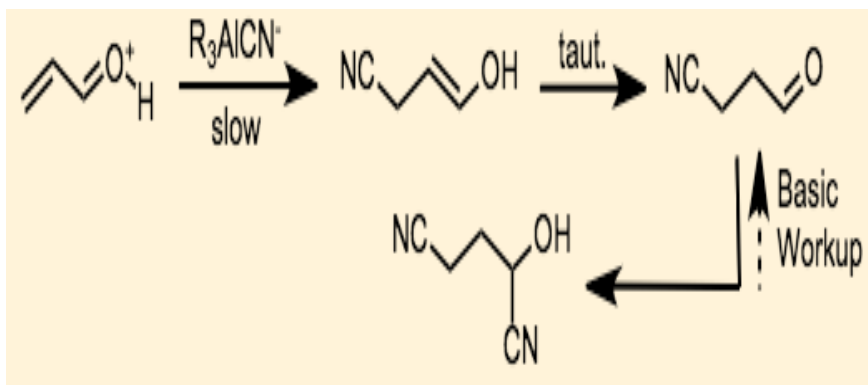
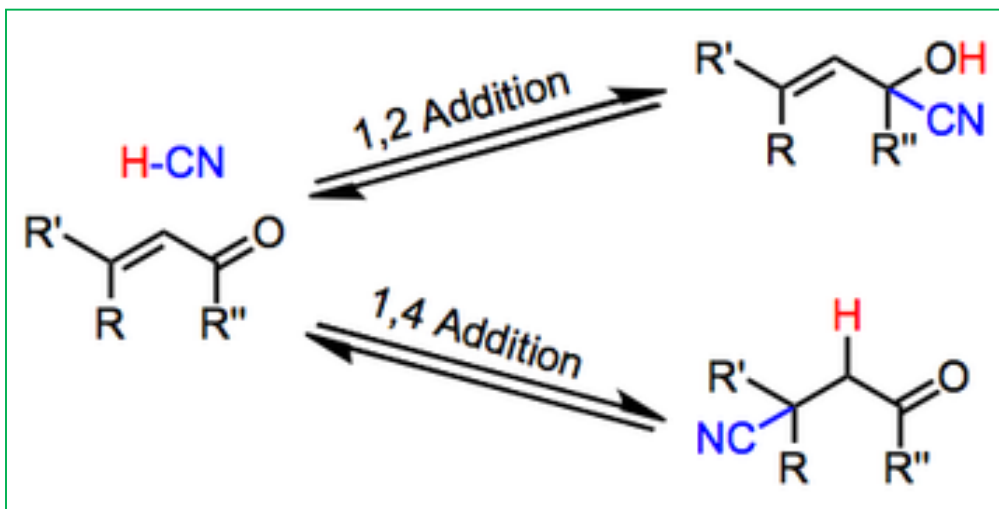


Σύνθεση του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου Naproxen μέσω αρχικής υδροκυανίωσης στυρολικού παραγώγου (J. Org. Chem. 1985, 50, 5370). Η αντίδραση αυτή με καταλύτη 1-5 mol% Ni(cod)₂L οδηγεί σε απόδοση 96% και 85% ee.



Υδροκυανίωση α,β-ακορέστων καρβονυλικών ενώσεων.

Είναι μια **προσθήκη τύπου Michael**. Υπάρχει **ανταγωνισμός μεταξύ προσθήκης στο διπλό δεσμό και στο καρβονύλιο**. Μπορεί να σχηματισθούν **β-κυανοκετόνες, β-κυανοκυανυδρίνες, βινυλοκυανυδρίνες** (Org. React. 1977, 25, 255)..



Scheme 1. Rh-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydrocyanation of Terminal Alkynes

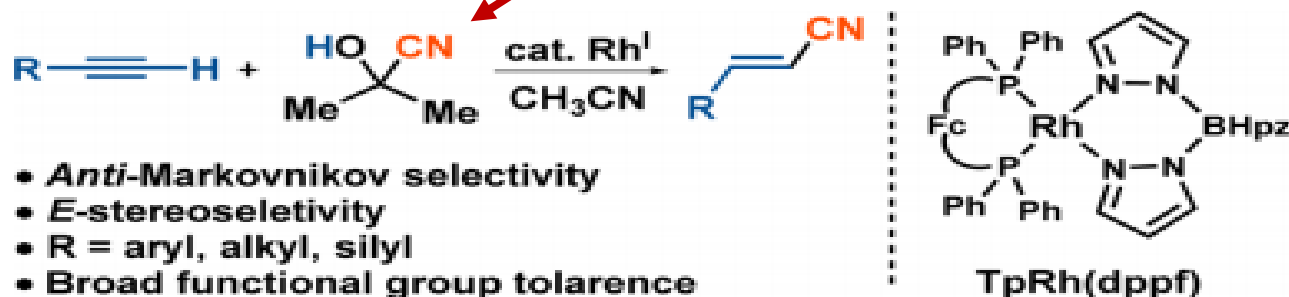
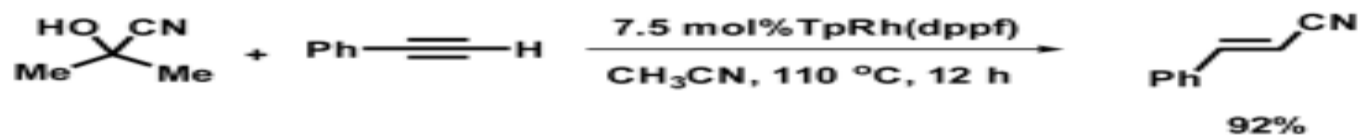
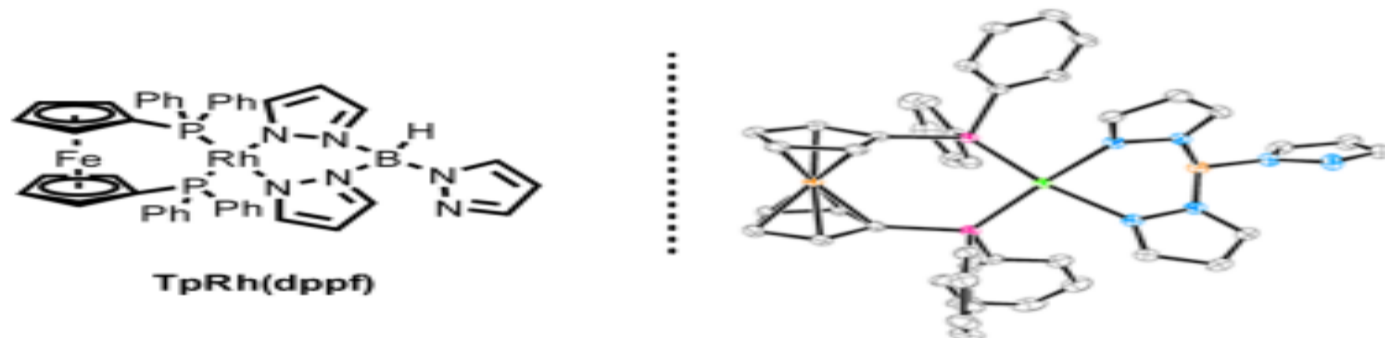


Table 1. Reaction Optimization^{a,b}

| change of reaction conditions | yield [%] ^c |
|--|------------------------|
| none | 88 |
| TpRh(C ₂ H ₄) ₂ instead of TpRh(COD) | 85 |
| Rh(COD)Cl instead of TpRh(COD) | 15 |
| other phosphine ligands ^d | 0–23 |
| no ligand | 0 |
| no TpRh(COD) | 0 |
| toluene, dioxane, DCE or DMF instead of MeCN | 0–12 |
| 90 °C instead of 110 °C | 47 |

^aReaction conditions: 1a (0.20 mmol), acetone cyanohydrin (0.20 mmol), Rh-complex (7.5 mol %), ligand (7.5 mol %), solvent (1.0 mL), 110 °C, 12 h. ^bdppf, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene; Tp, tri(1-pyrazolyl)borohydride. ^cIsolated yield. ^dOther ligands: dppe, Xantphos, PCy₃, PPh₃, BINAP, DPE-phos.

Scheme 2. Rh(I) Catalyst Synthesis and X-ray Structure



Scheme 3. Proposed Mechanism

