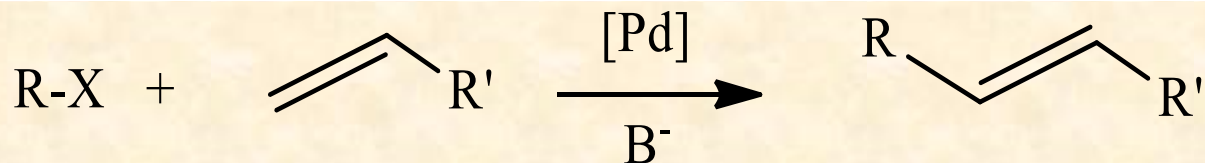


Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης αλκενίων με αλογονίδια καταλυόμενες από Pd (αντίδραση Heck, Nobel Χημείας 2010)

(Οδηγεί στο σχηματισμό trans-προϊόντων υποκατάστασης σε αλκένια).



R= Αλκενυλο, Αρυλο, R'= Αλκυλο, Αλκενυλο, Αρυλο, COOR'', OR'', SiR''₃,...

Τα αλλυλο, βενζυλο, αλκυνοαλογονίδια και τα ROCOCH₂X χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά. Τα ιωδίδια είναι δραστικότερα των βρωμιδίων.

Χρησιμοποιούνται και εστέρες F₃CSO₃CH=CH₂.

Οι βάσεις συνήθως είναι: Et₃N, K₂CO₃, NaOCOMe.

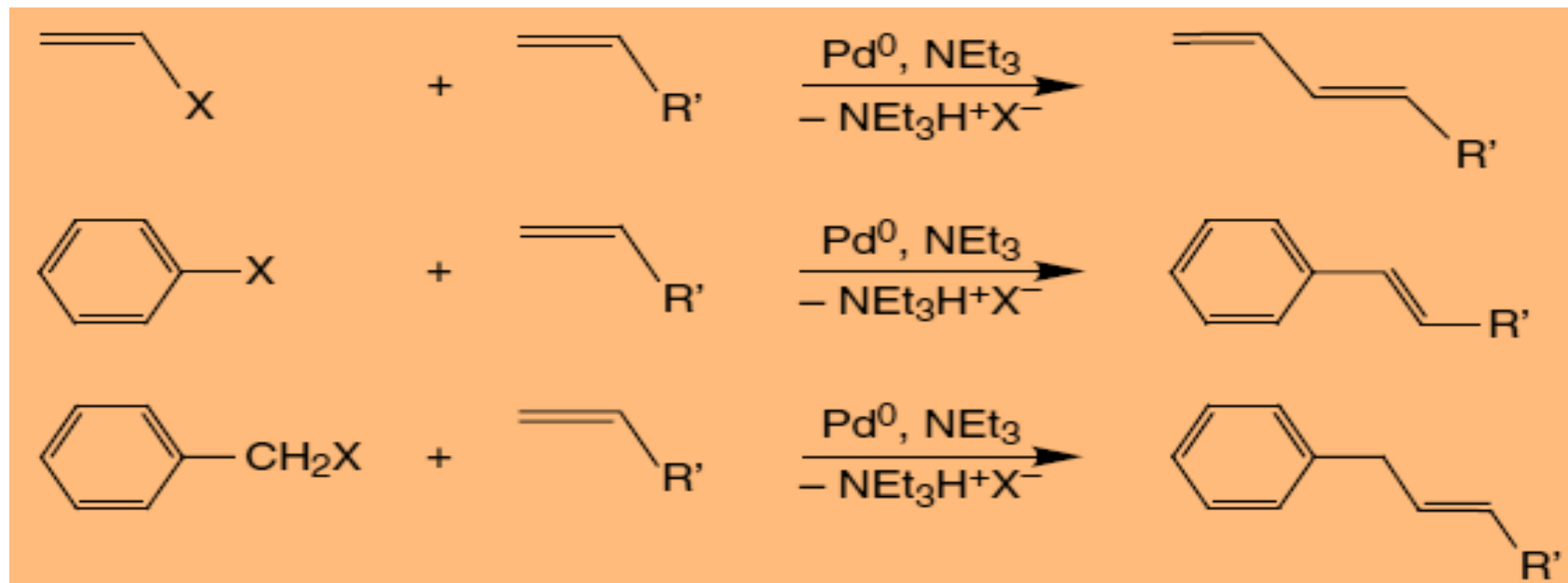
Καταλύτες: ενώσεις του Pd⁰ ή Pd^{II} παρουσία ligands.

Pd(OAc)₂ (ανάγεται παρουσία PPh₃), Pd(dba)₂ (σταθερό σύμπλοκο για ευαίσθητες ενώσεις)

Διαλύτες: Πολικοί, απρωτικοί (DMF, DMSO, MeCN)

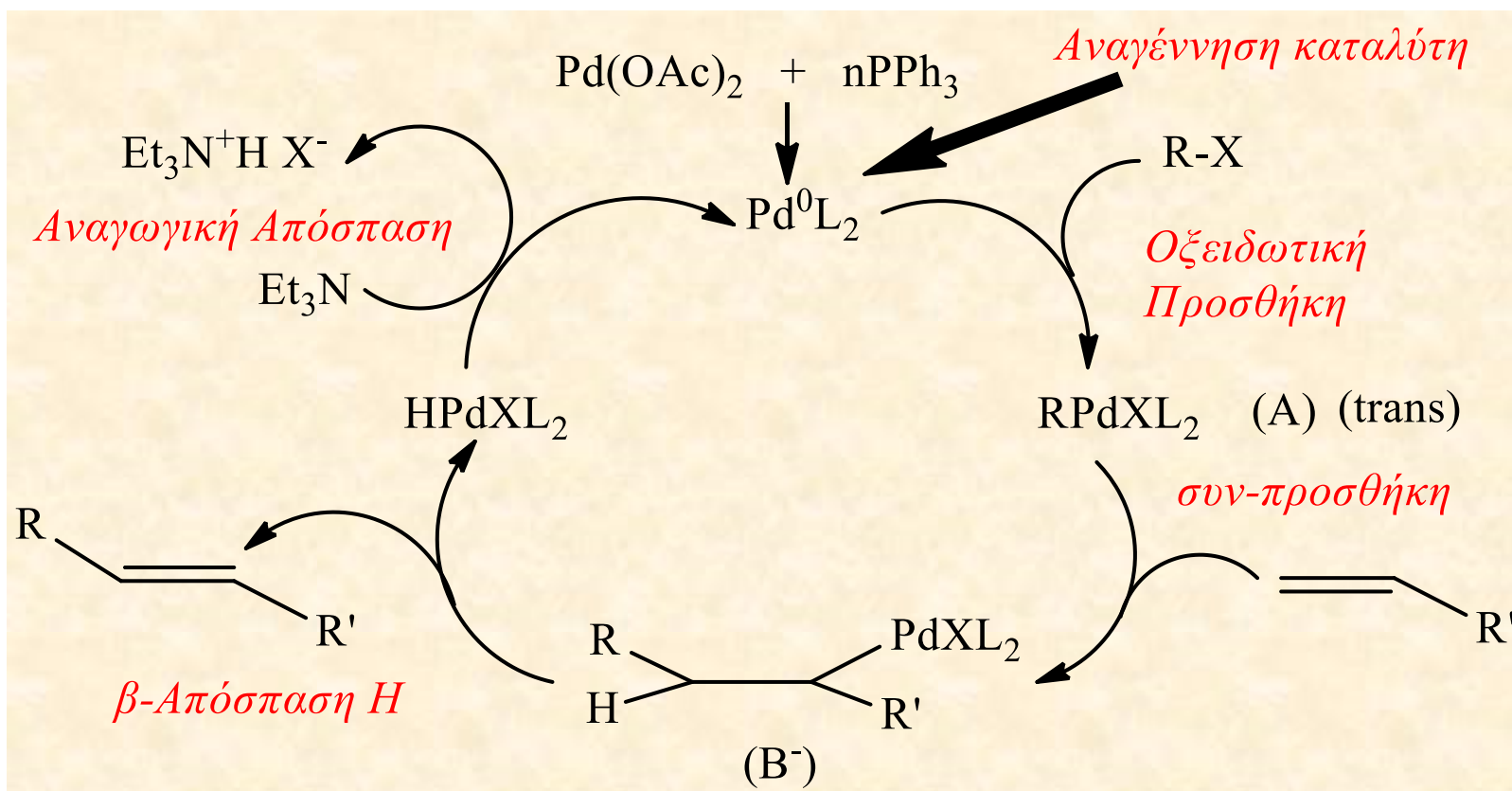
Σημαντικό πλεονέκτημα για τη σύζευξη:
δεν χρειάζεται την ύπαρξη άλλης οργανομεταλλικής ένωσης.

Διαφέρουν από τις άλλες αντιδράσεις σύζευξης C-C στο στάδιο εισαγωγής του αλκενίου αντί την τρανσμετάλλωση. Επίσης το προϊόν σχηματίζεται με την β-απόσπαση και όχι με την αναγωγική απόσπαση.

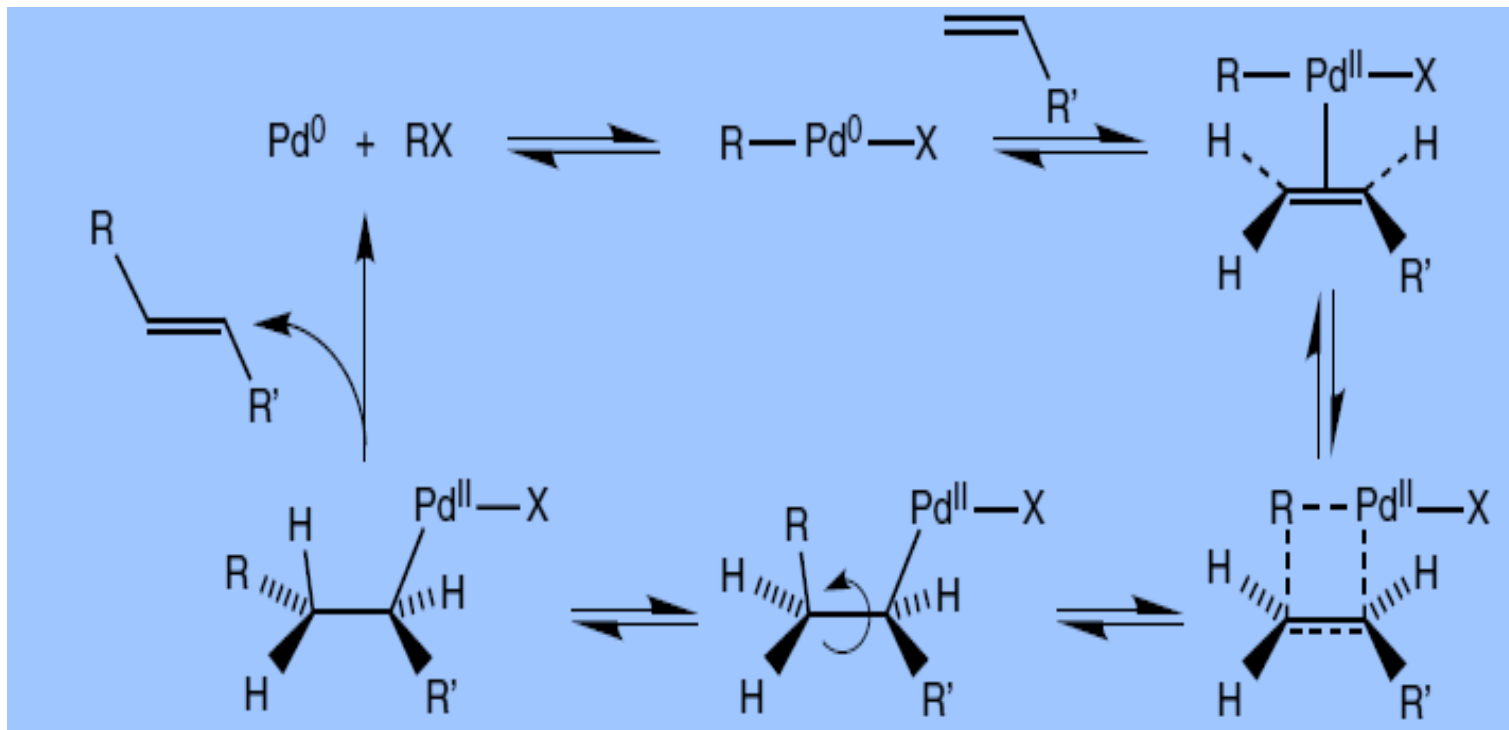


Μηχανισμός αντίδρασης Heck.

Αρχικά **σχηματίζεται ο καταλύτης Pd⁰**. Ακολουθεί **οξειδωτική προσθήκη** προς το σύμπλοκο του Pd^{II} με παρεμβολή του Pd στον δεσμό C-X. Στο επόμενο στάδιο υπάρχει **συν-προσθήκη του αλκενίου**, ακολουθούμενη από **β-απόσπαση H** προς το προϊόν σύζευξης (trans-αλκένιο). Τέλος **απόσπαση HX (αναγωγική απόσπαση)** από τη βάση αναγεννά τον καταλύτη, που είναι έτοιμος για ένα νέο καταλυτικό κύκλο.



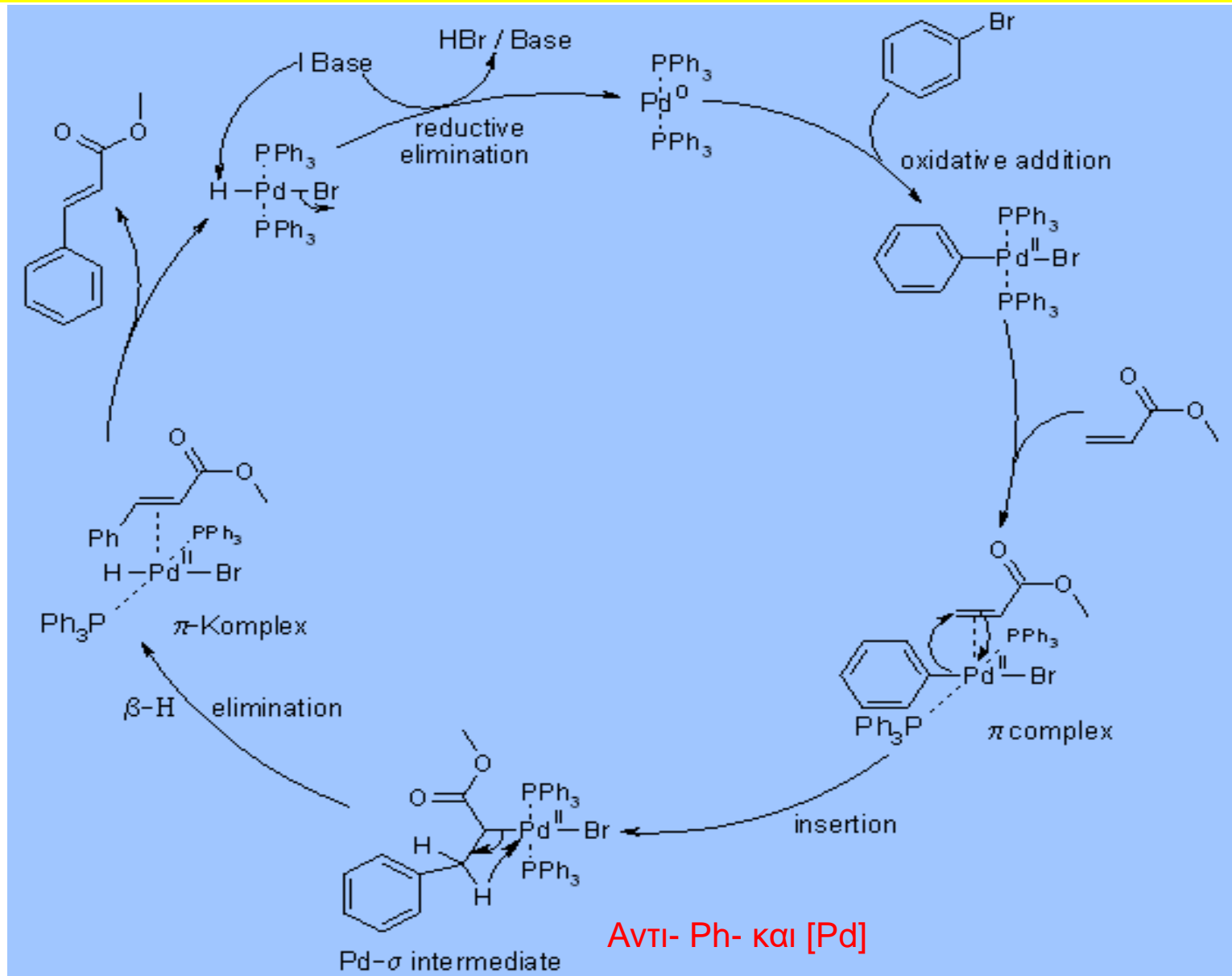
Παρουσία $\text{H}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ είναι αυξημένη η συγκέντρωση των Cl^- , οπότε αποφεύγεται η καταβύθιση Pd.



Στην περίπτωση χρήσης $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ και PPh_3 σχηματίζεται το ανιόν $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$. Με την οξειδωτική προσθήκη PhI ακολουθεί S_{N}^2 υποκατάσταση.

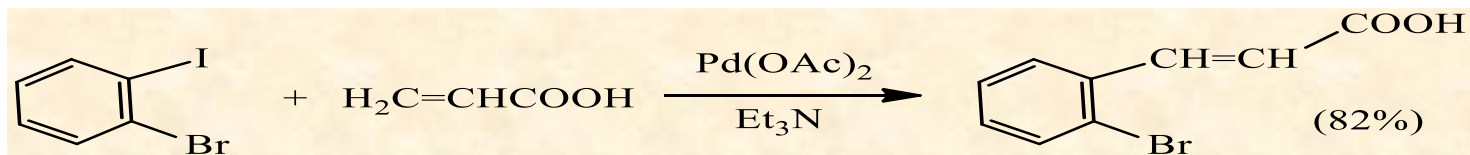


Σχηματισμός του κινναμωμικού μεθυλεστέρα από τη σύζευξη Heck βρωμοβενζολίου με ακρυλικό μεθυλεστέρα.

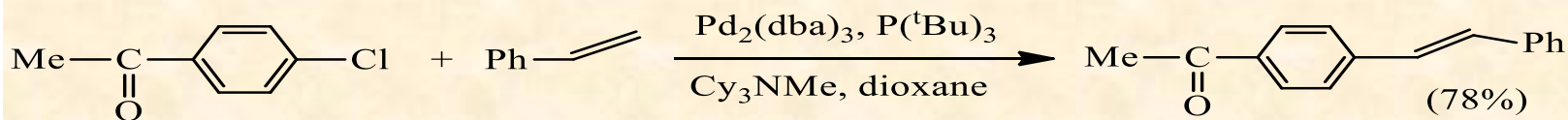


Σύνθεση στυρολικών παραγώγων:

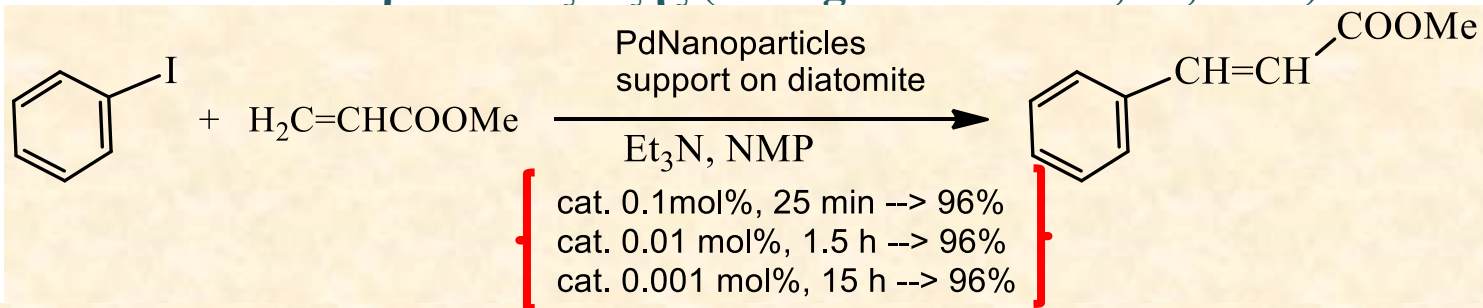
Στη σύζευξη Heck τα ιωδίδια είναι πιο δραστικά από τα βρωμίδια.



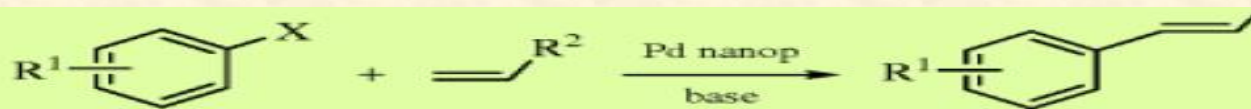
Με την αντίδραση Heck αντιδρούν και τα χλωρίδια.



Αντίδραση Heck με νανοσωματίδια Pd προσροφημένα σε γη διατόμων οδηγούν σχεδόν ποσοτικά στο προϊόν σύζευξης (J. Org. Chem. 2006, 71, 7485).



Νανοσωματίδια Pd δημιουργούνται in situ από ενώσεις Pd^{II}. Μπορούν να γίνουν σε νερό με υπερήχους. Γίνονται και χωρίς τις τοξικές φωσφίνες.

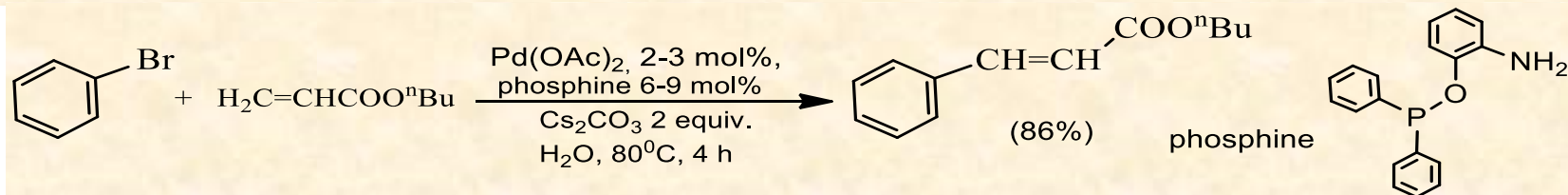


X = I, Br, Cl

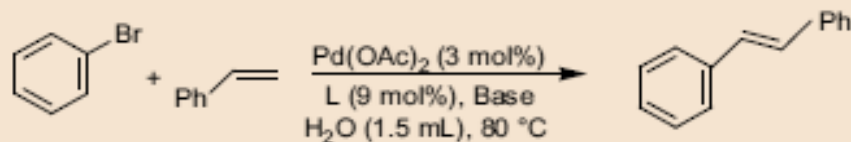
R¹ = CH₃, NO₂, COMe, CPh, CHO, OMe, CH₂OH, NHCOME, I, Br

R² = COOMe, COOEt, COOBu, COOH, CN, Ph

Σύζευξη σε νερό στον αέρα παρουσία του φωσφίνο-ligand. Τα αρυλοχλωρίδια αντιδρούν στους 130°C. Ο ετερογενής καταλύτης διηθείται και είναι δραστικός για χρήση επί 6 φορές (Tetrahedron 2009, 65, 7079).

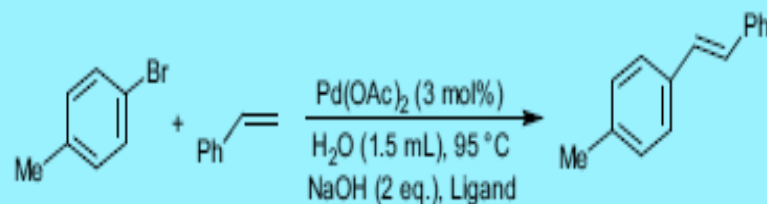


The results of the reaction of bromobenzene with styrene in the presence of different bases using $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and the ligand



Entry	Base	Time (h)	Isolated yield%
1	0	24	0
2	NaOH	0.75	83
3	K_2CO_3	18	70
4	K_3PO_4	18	60
5	CS_2CO_3	7	78
6	Et_3N	14	54
7	DBU	14	45

Comparison of the reaction of 4-bromotoluene with styrene in the presence of 2-aminophenyl diphenylphosphinite, Ph_3P and ligand-free conditions in water



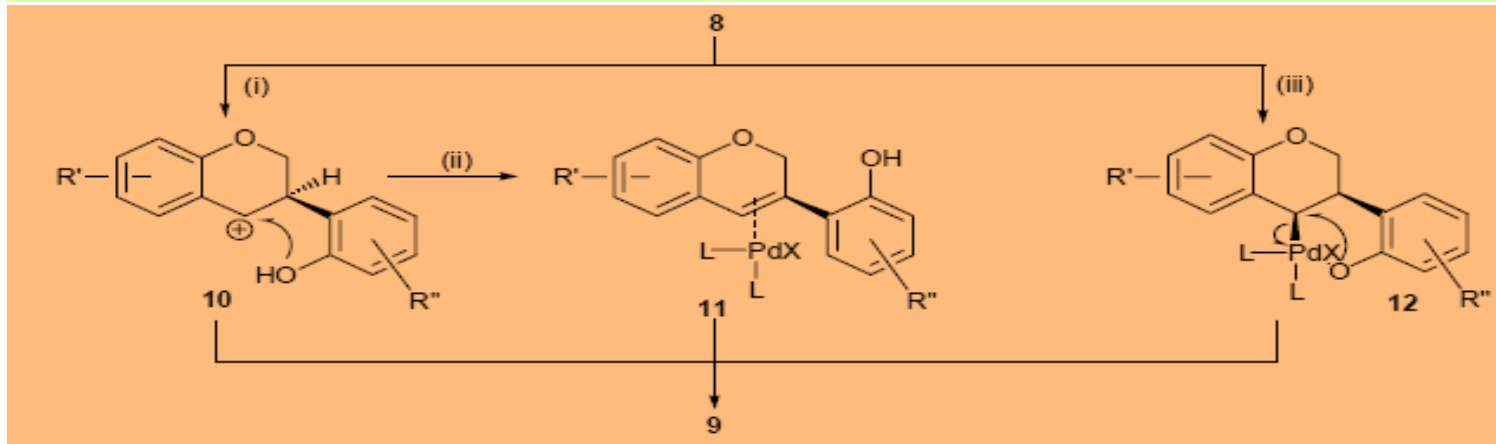
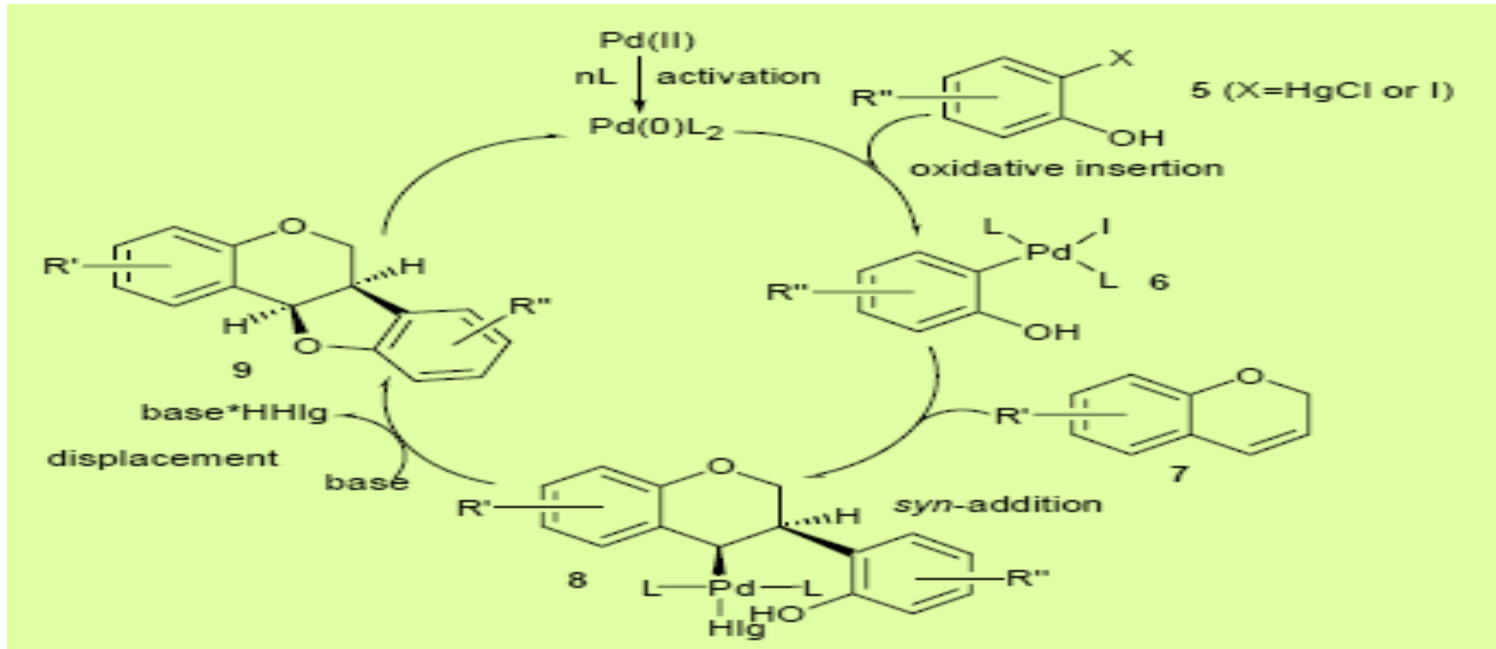
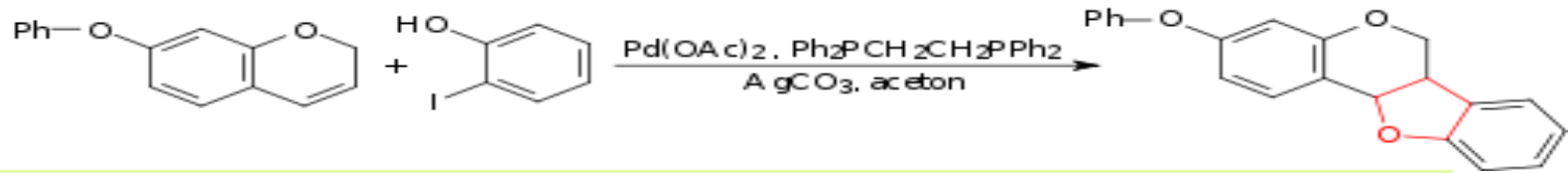
Entry	Ligand	Time (h)	Yield%
1	Ligand-free	5	Trace
2	PPh_3	4	30
3	L	3	81

Recycling of the catalyst for the reaction of bromobenzene with styrene

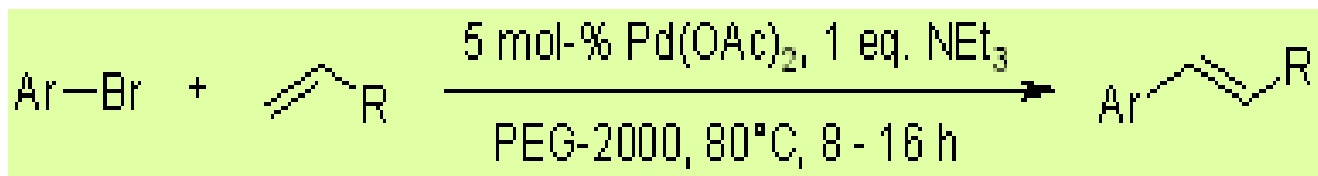


Run	Time (h)	Isolated yield%
1	1	83
2	1	83
3	1	81
4	1	80
5	1	80
6	1	79

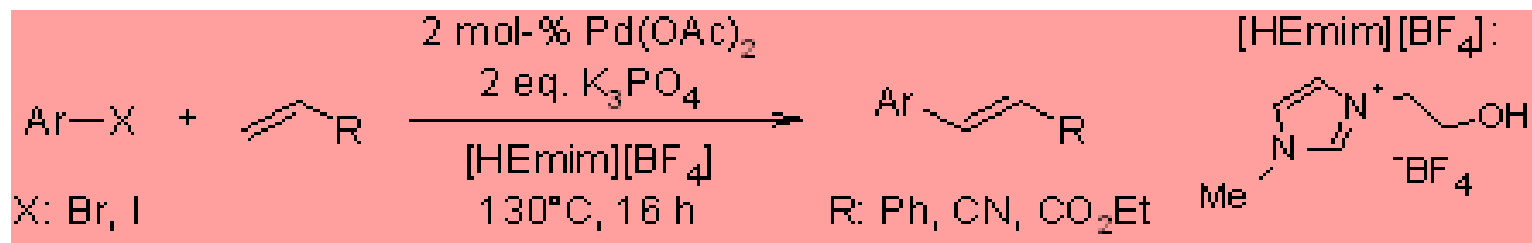
Σύζευξη ακολουθούμενη από προσβολή του $-OH$ που οδηγεί συνολικά σε οξυαρυλίωση του διπλού δεσμού.



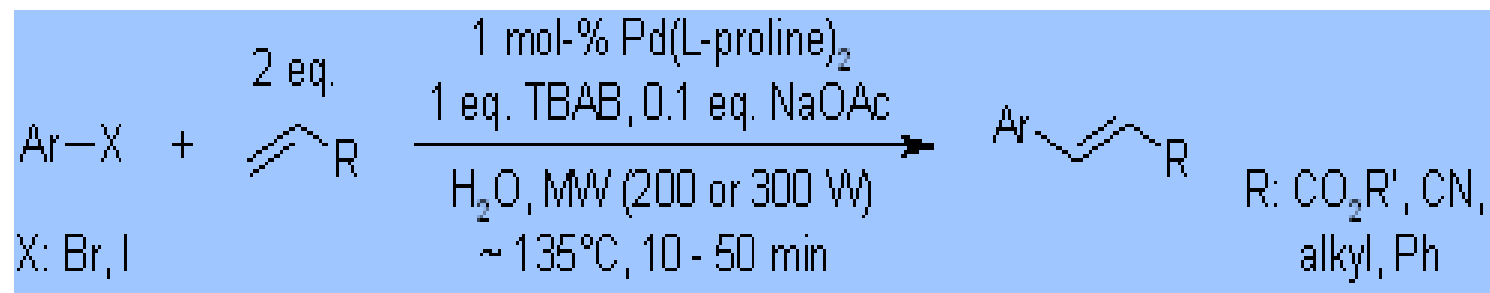
Σύζευξη σε πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) σαν διαλύτη χωρίς φωσφίνη (Org. Lett. 2002, 4, 4399).



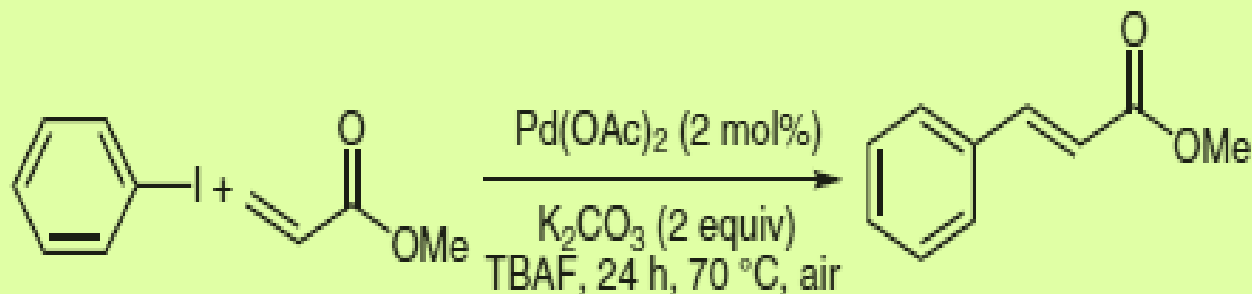
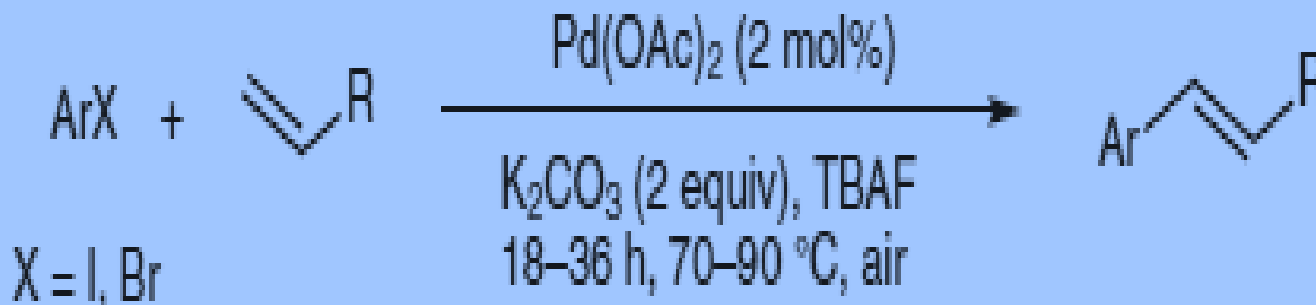
Σύζευξη σε ιονικό υγρό (που ανακυκλώνεται) απουσία φωσφίνης (Synthesis 2006, 2649).



Σύζευξη με συνθήκες πράσινης χημείας σε μικροκύματα και νερό με καταλύτη του Pd χωρίς φωσφίνη (Synthesis 2011, 1125).

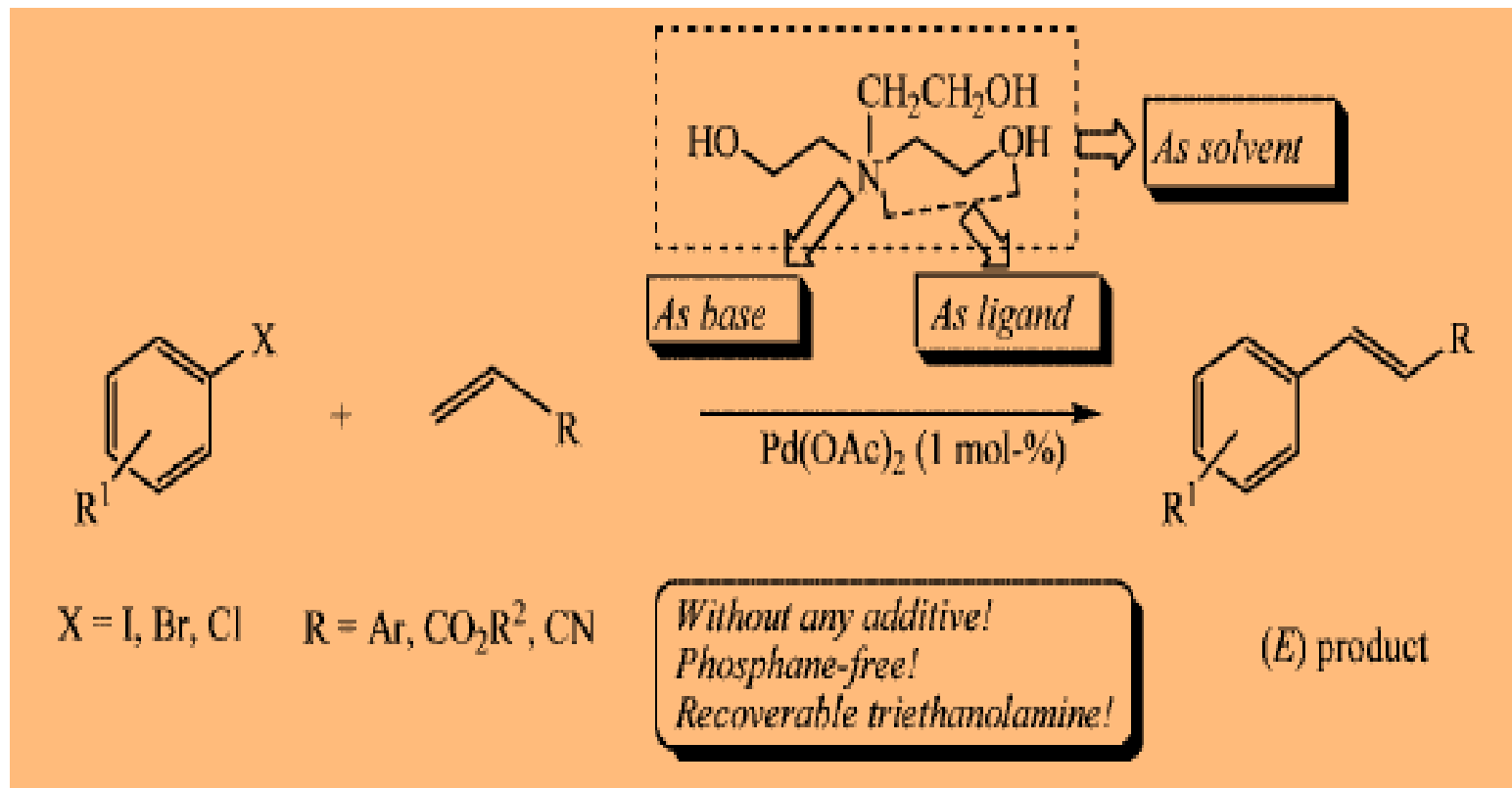
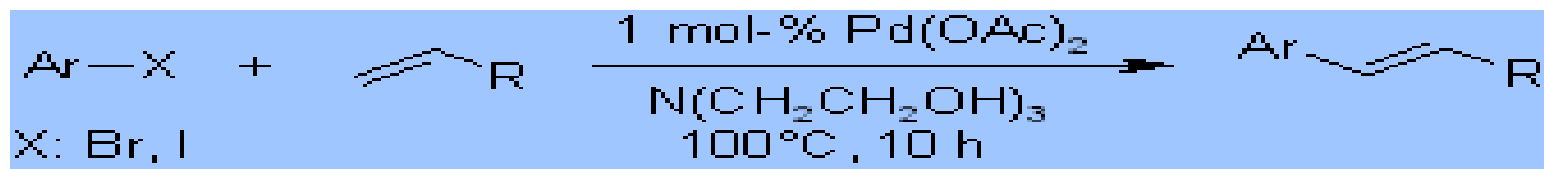


Σύζευξη στον αέρα με καταλυτικό σύστημα Pd(OAc)₂/TBAF χωρίς φωσφίνη.
Το καταλυτικό σύστημα ανακυκλώνεται επί 5 φορές.

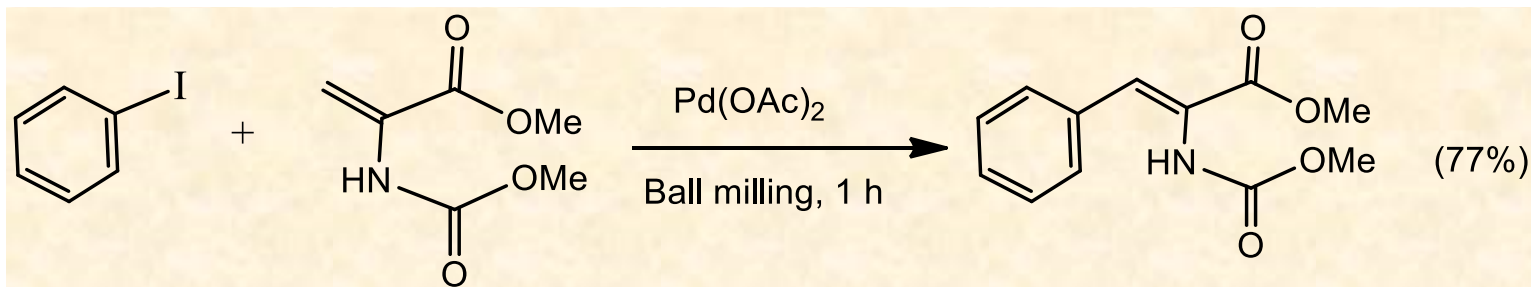


run no.	0	1	2	3	4	5
isolated yield (%)	99	94	97	95	90	86

Σύζευξη παρουσία τριαιθανολαμίνης που παίζει το ρόλο βάσης, ligand και διαλύτη απουσία φωσφίνης. Με ανακύκλωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι 5 φορές (Eur. J. Org. Chem. 2006, 5101).

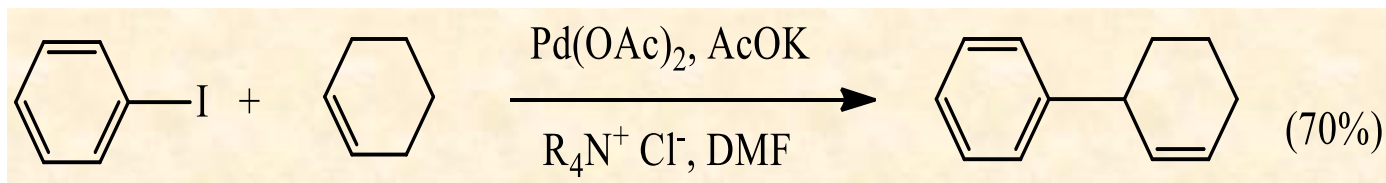


Σύζευξη απουσία άλλου διαλύτη με την οικονομική τεχνική της ανάδευσης με μεταλλικές σφαίρες (ball milling) (J. Organomet. Chem. 2004, 689 3778).

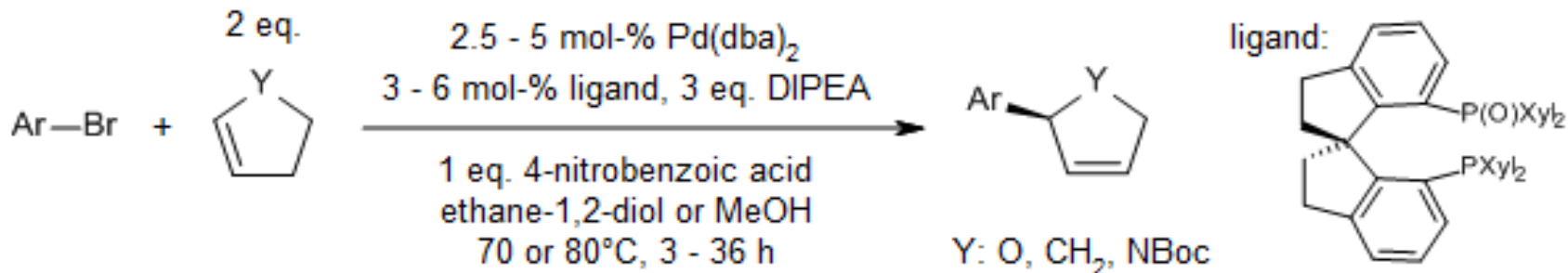


Σύνθεση αρυλοαλκυλοπαραγώγων:

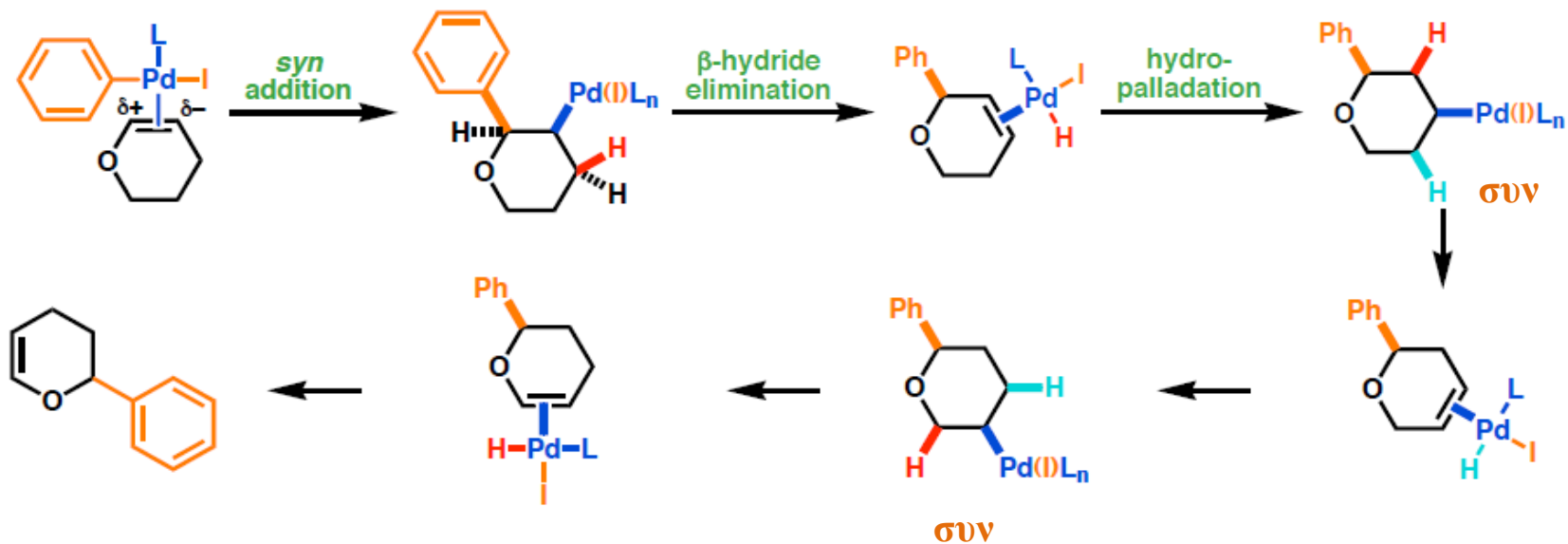
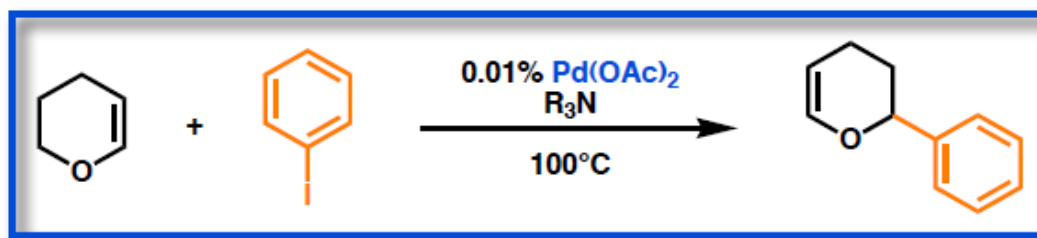
Λόγω της β -απόσπασης H ο νέος διπλός δεσμός μπορεί να «μετακινηθεί» και η σύζευξη να γίνει δίπλα από τον αρχικό διπλό δεσμό.



Ασύμμετρη αντίδραση Heck με αρυλαλογονίδια.

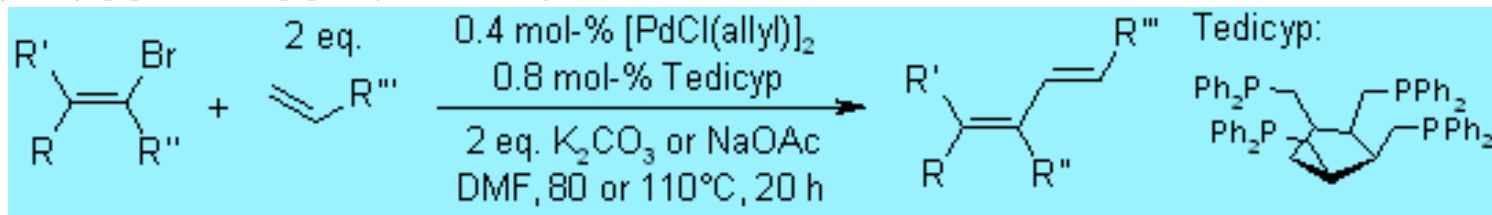


Ισομερείωση αλκενίων υπό σχηματισμό του σταθερότερου αλκενίου.

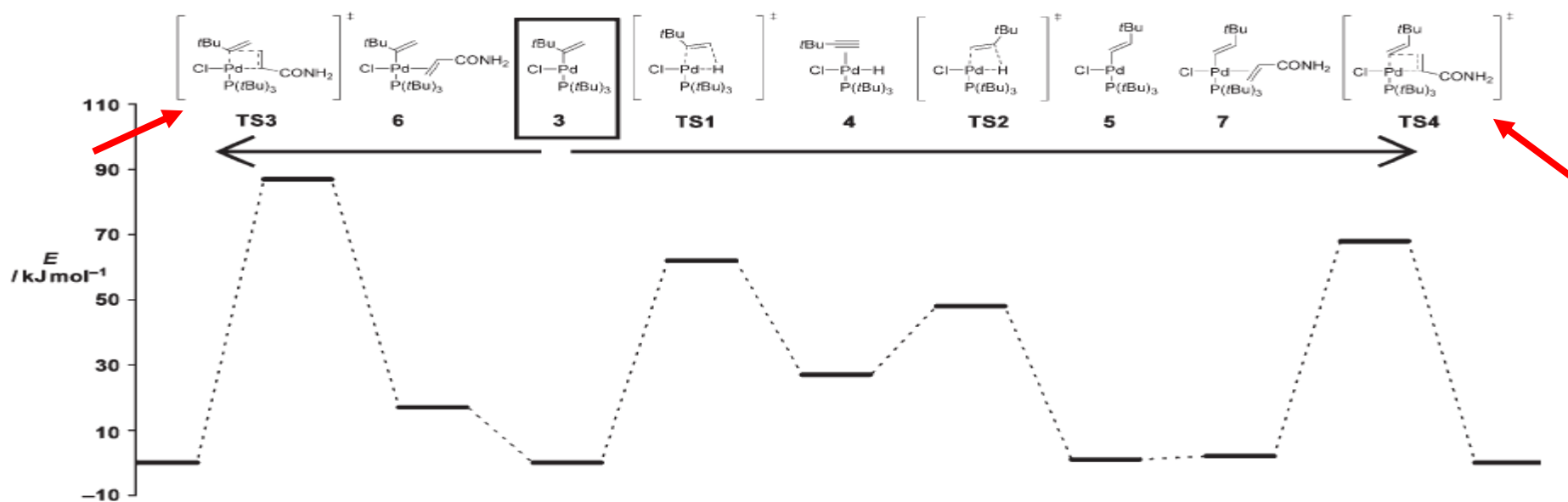
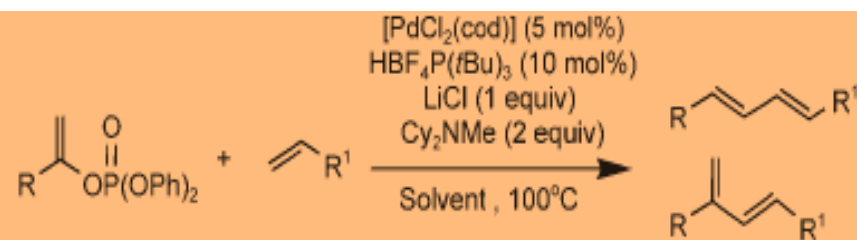
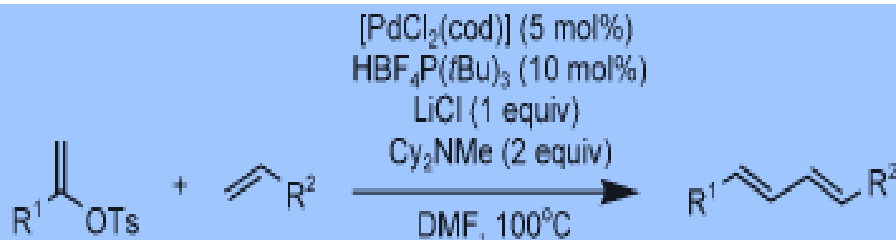
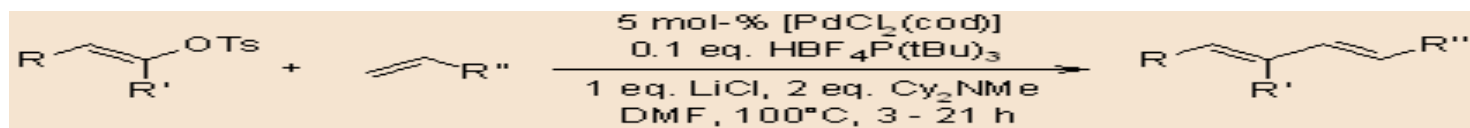


Σύνθεση 1,3-διενίων:

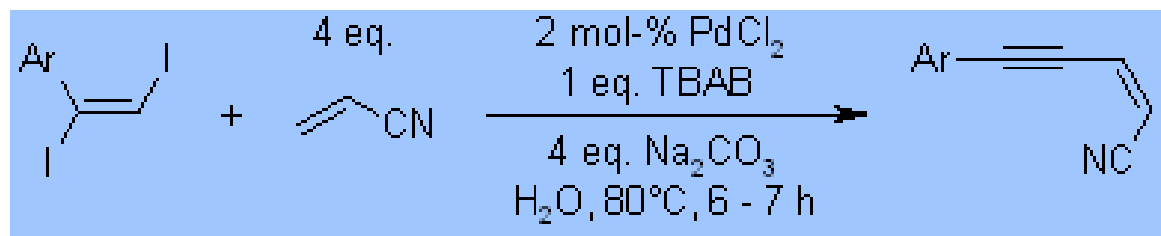
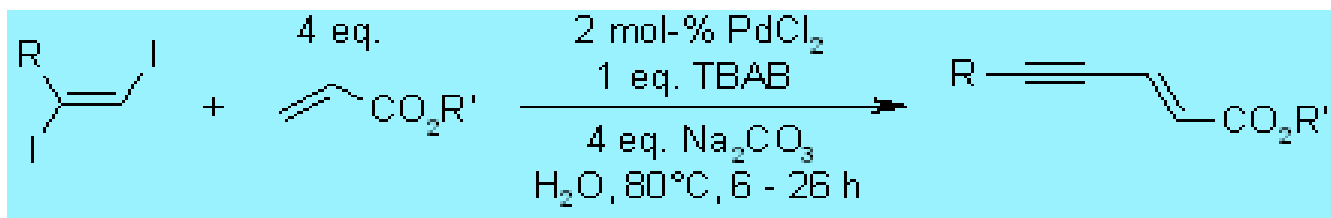
Σύζευξη βινυλοβρωμιδίων με αλκένια (Synthesis 2008,1142).



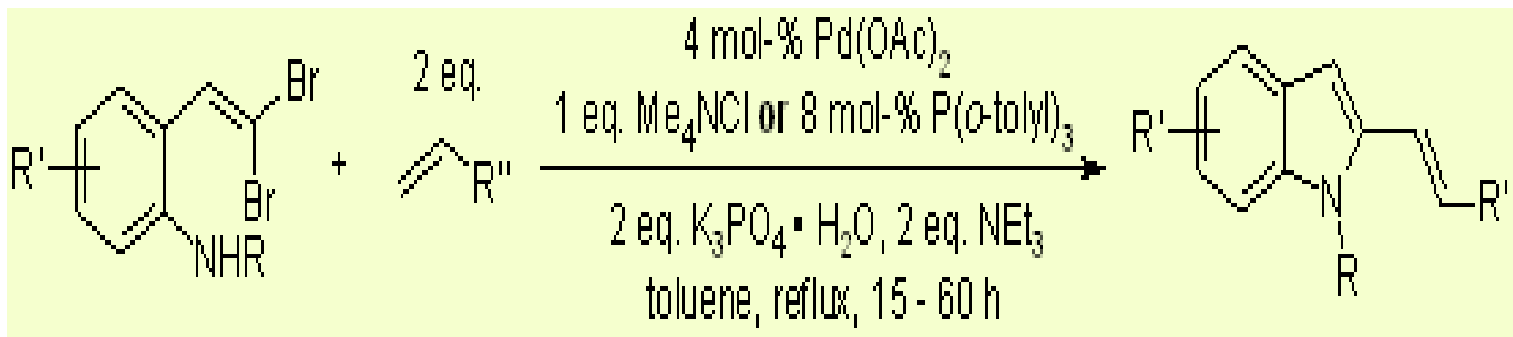
Σύζευξη αλκενυλοτοσυλοπαραγώγων με αλκένια υπό ισομερείωση (Angew. Chem. 2006, 45, 3349).



Σύνθεση 1,3-ενυνίων από σύζευξη διωδοαλκενίων με ακόρεστους εστέρες και νιτρίλια με κατάλυση με νανοσωματίδια Pd⁰ σε νερό. Ο καταλύτης μπορεί να ανακυκλωθεί (Org. Lett. 2007,9,2409).

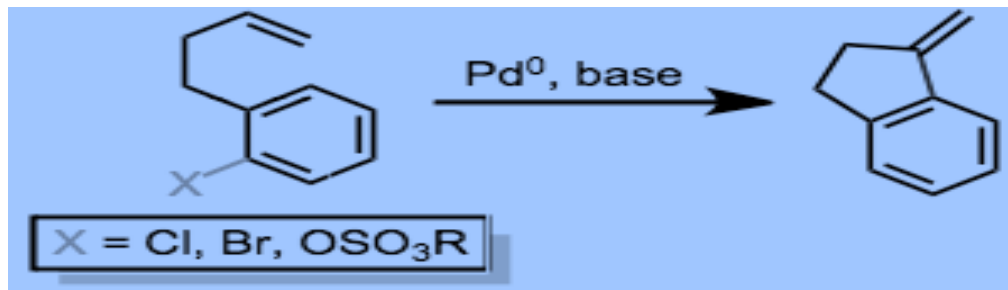


Σύνθεση 2-βινυλοινδολίων μετά από διαδοχική (Tandem) αντίδραση σύζευξης Buchwald-Hartwig/Heck (Org. Lett. 2006, 8, 4203).

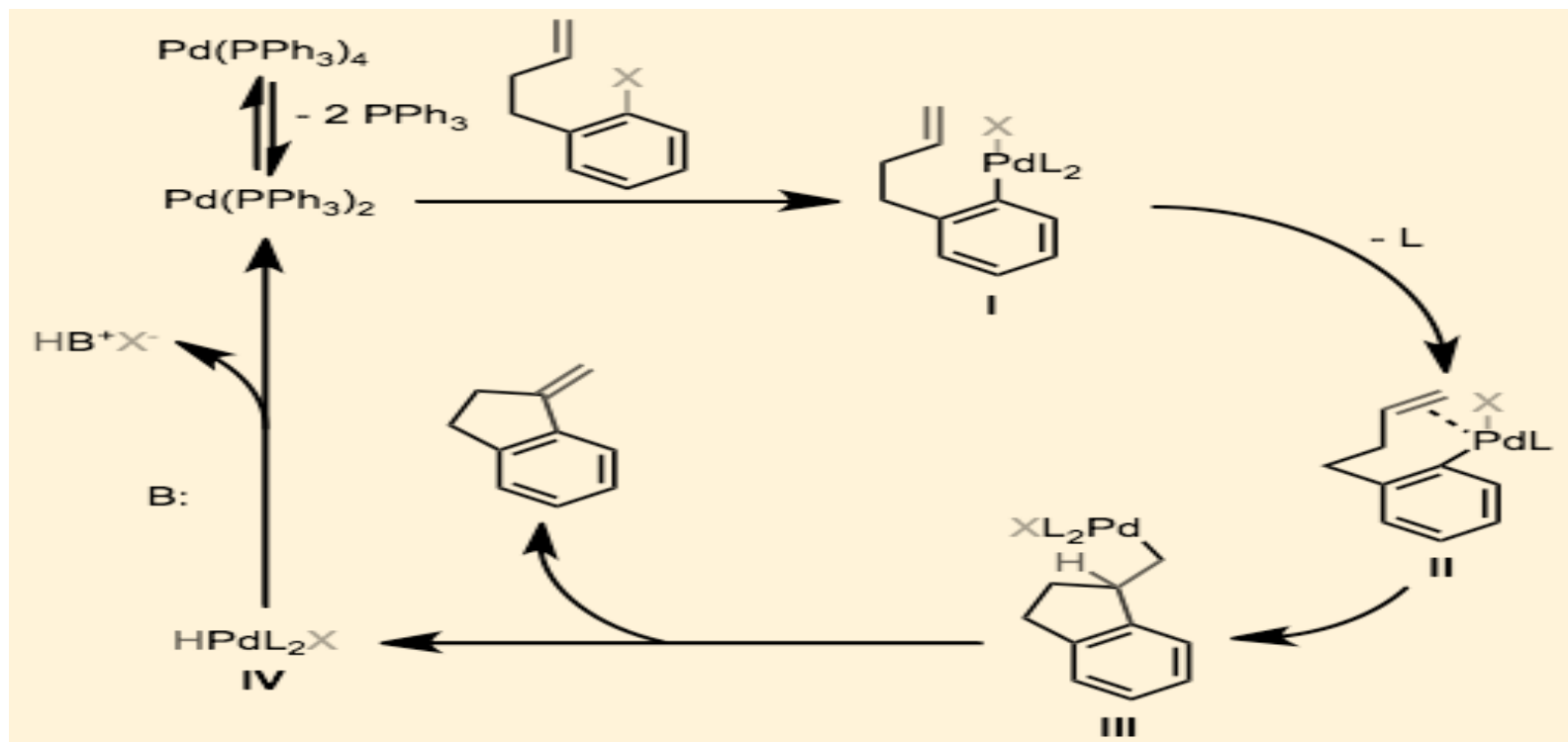


Ενδομοριακές αντιδράσεις Heck:

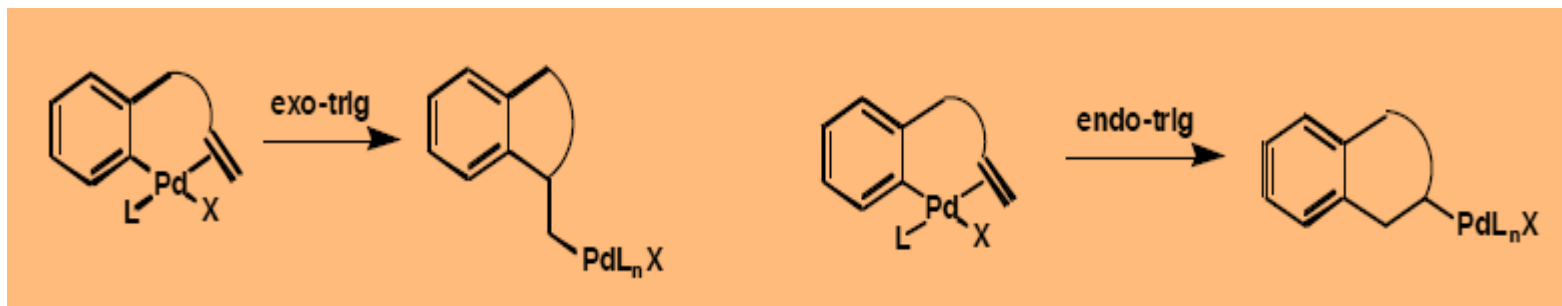
Είναι δυνατόν να σχηματισθούν συμπυκνωμένοι νέοι δακτύλιοι με 4-27 άτομα. Παρουσία χειρόμορφου καταλύτη του Pd σχηματίζονται προϊόντα με μεγάλη εναντιοεκλεκτικότητα.



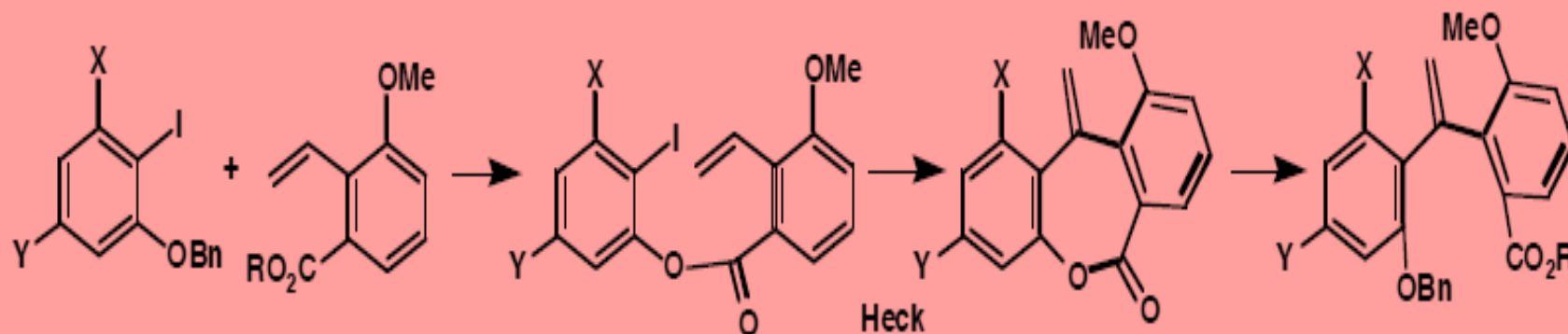
Γενικά ο μηχανισμός ακολουθεί τα στάδια του γενικού μηχανισμού της αντίδρασης Heck.



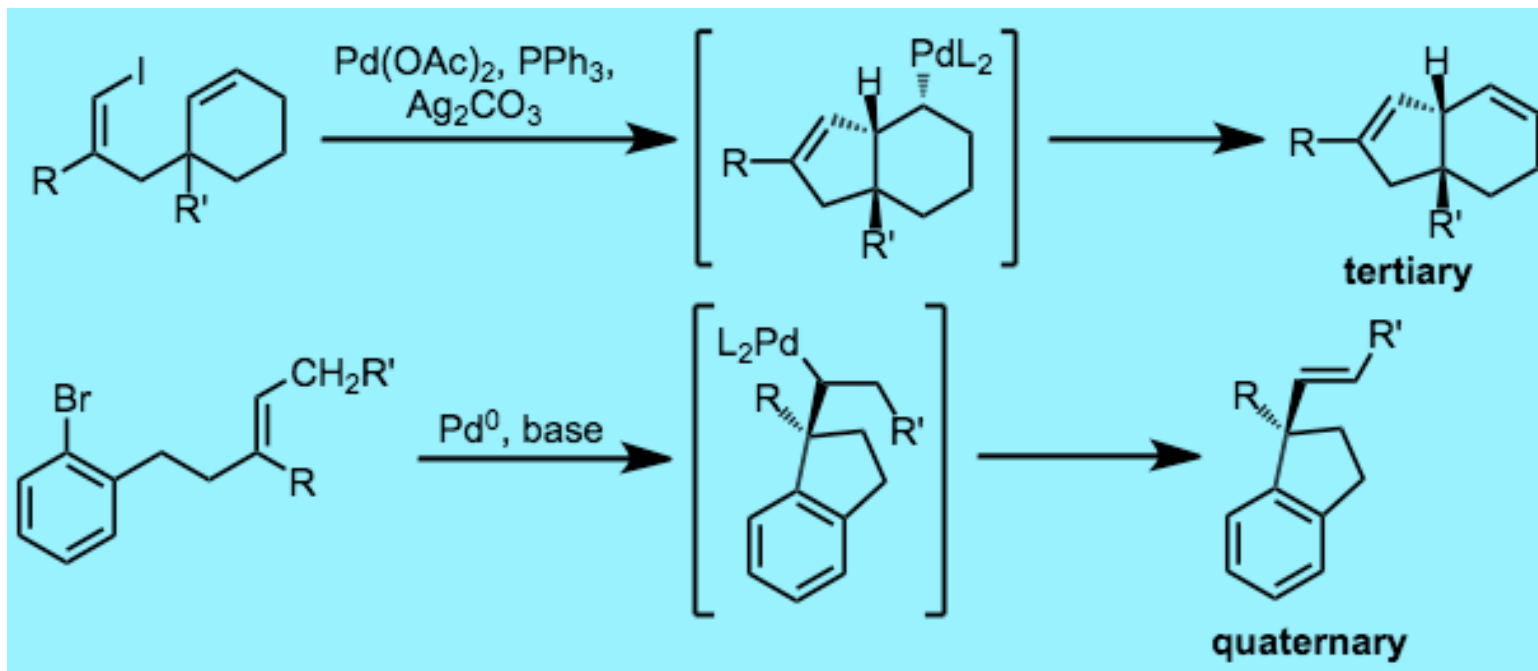
Η regio-εκλεκτικότητα στις ενδομοριακές αντιδράσεις Heck καθορίζεται από στερεοχημικούς λόγους. Σε δακτυλίους με 5, 6, 7 άτομα C εννοείται το exo-trig κλείσιμο δακτυλίου. Σε μεγαλύτερους (πάνω από 9 άτομα C) και μακροδακτυλίους εννοείται το endo-trig κλείσιμο.



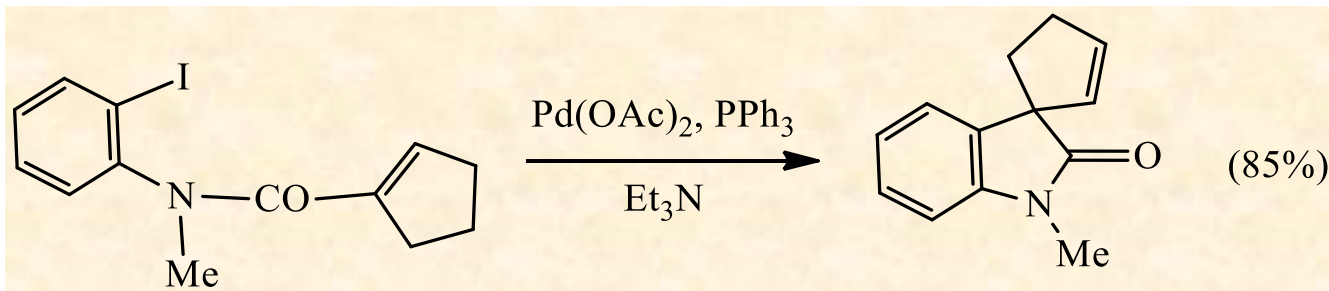
Για να γίνει ένα κλείσιμο δακτυλίου που δεν εννοείται μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια βοηθητική ομάδα που στη συνέχεια απομακρύνεται.



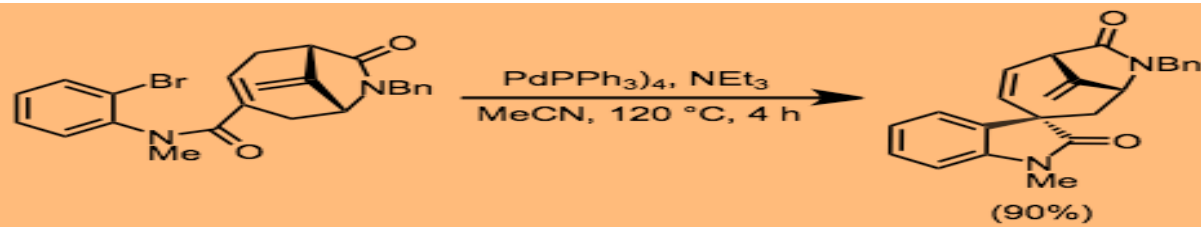
Ασύμμετρες αντιδράσεις Heck οδηγούν σε τεταρτοταγείς ή τριτοταγείς C στη σύζευξη. Επειδή είτε δεν υπάρχει β-H, είτε το β-H δεν είναι συν- προς το Pd η απόσπαση του H ως προς το Pd γίνεται από την β'-θέση και έτσι προκύπτει «μετακίνηση» του διπλού δεσμού.



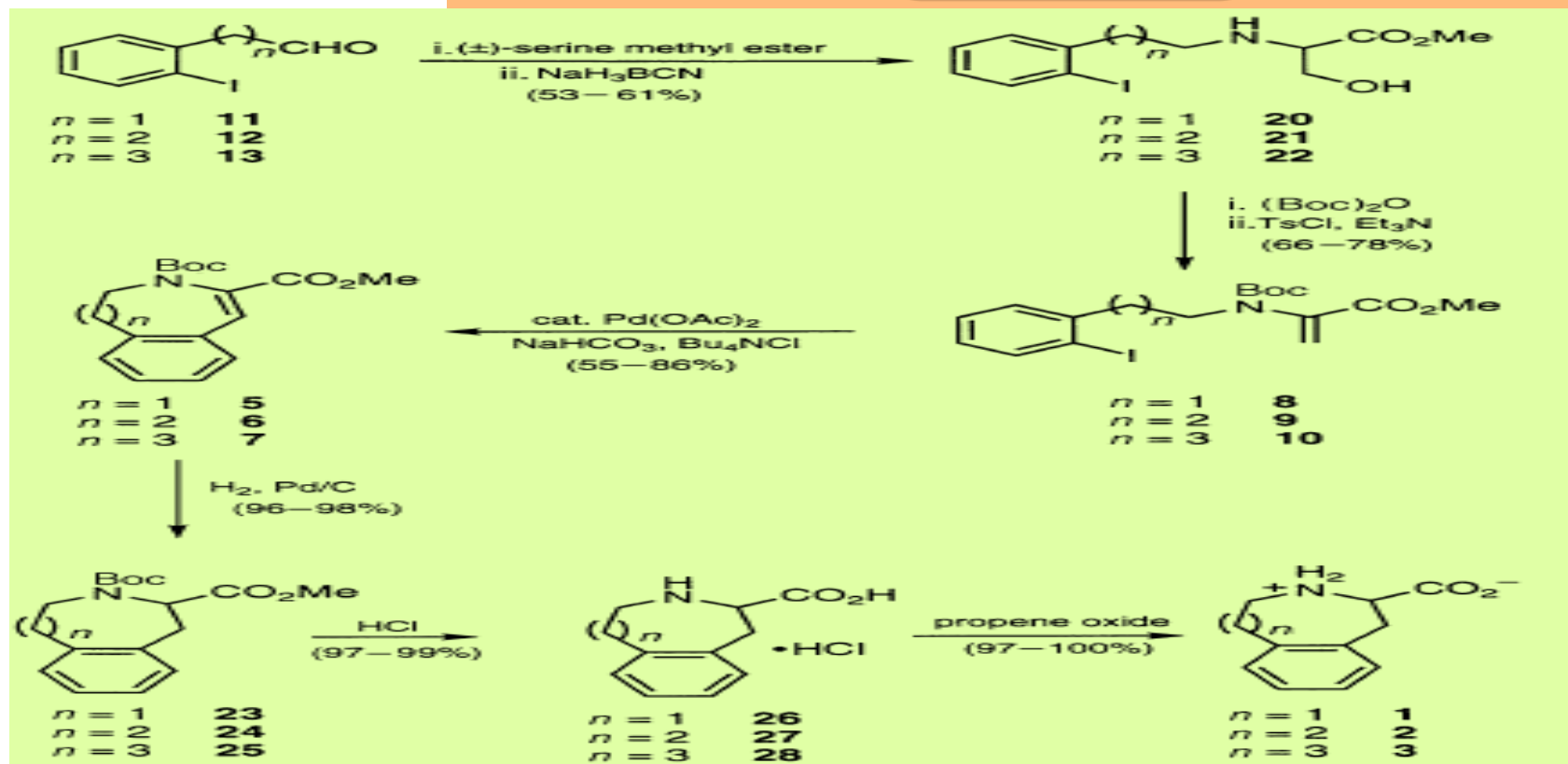
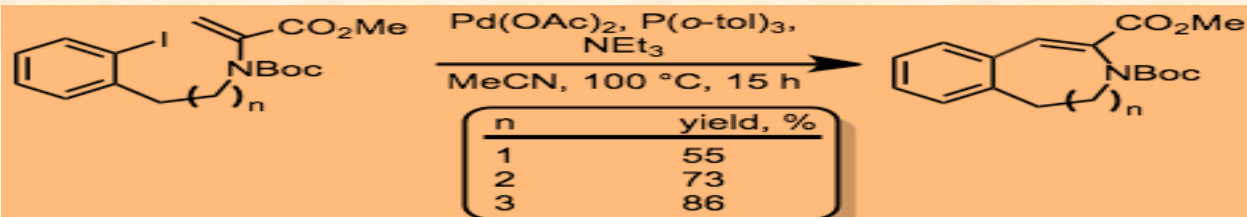
Μετά από β-απόσπαση H υπάρχει μετακίνηση του διπλού δεσμού.



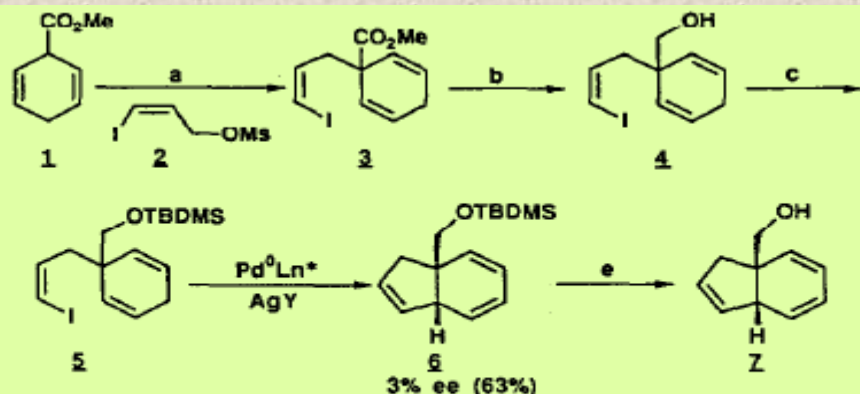
Αντίστοιχη αντίδραση.



Σε περιπτώσεις μεγαλύτερων δακτυλίων ευνοείται η ενδο-κυκλοποίηση με αύξηση της απόδοσης με το μέγεθος του δακτυλίου.



Σύζευξη με εναντιοεκλεκτικότητα με 5-εξω-κυκλοποίηση.

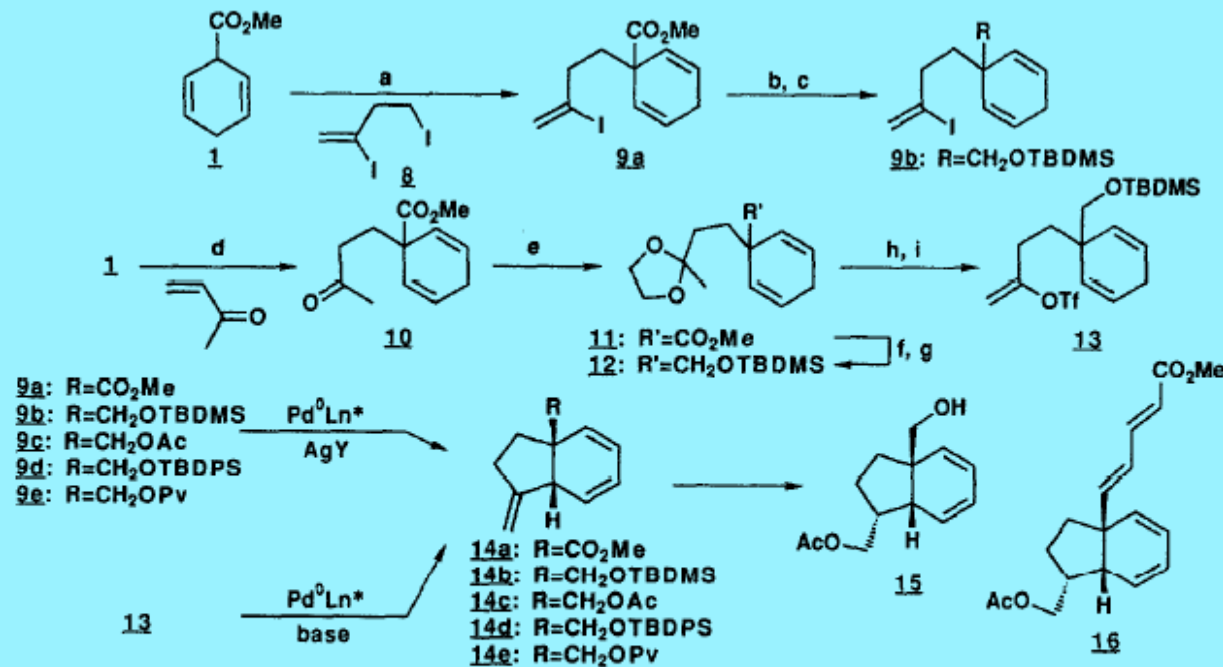


Scheme 1. a. LDA, THF, 0 °C (83%); b. LiAlH₄, Et₂O, -78 °C (90%); c. TBDMSCl, imidazole, DMF (100%); e. HFAq, acetonitrile (81%).

Table 1. Catalytic Asymmetric Synthesis of **14a**–**14e** from **9a**–**9e**^a

prochiral substrate	silver salt (2.0 mol eq)	CaCO ₃	product	time (hr)	yield (%)	ee (%)
9a	Ag ₂ O	—	14a	17	67	59
9a	Ag ₃ PO ₄	2.2 mol eq	14a	38	73	83
9a	AgOAc	2.2 mol eq	14a	17	74	9
9b	Ag ₂ CO ₃	—	14b	91	36	49
9b	Ag ₂ O	—	14b	37	43	54
9b	Ag ₃ PO ₄	2.2 mol eq	14b	49	78	82
9b	AgOAc	2.2 mol eq	14b	26	62	9
9b	AgOTf	2.2 mol eq	14b	228	15	45
9c	Ag ₃ PO ₄	2.2 mol eq	14c	36	73	84
9d	Ag ₃ PO ₄	2.2 mol eq	14d	38	53	76
9e	Ag ₃ PO ₄	2.2 mol eq	14e	23	74	80

^a PdCl₂[(*R*)-BINAP], NMP.



Scheme 2. a. LDA, THF, 0 °C (79%); b. LiAlH₄, Et₂O, -78 °C (100%); c. TBDMSCl, imidazole, DMF (92%); d. LDA, THF-HMPA, -78 °C (61%); e. HOCH₂CH₂OH, TsOH, benzene, reflux (93%); f. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C (100%); g. TBDMSCl, imidazole, DMF (100%); h. cat. FeCl₃·SiO₂, acetone (81%); i. LDA, THF, Tf₂NPh, -78 °C (76%).

Table 3. Catalytic Asymmetric Cyclization of the Prochiral Alkenyl Triflate **13**^a

base (2.0 mol eq)	time (hr)	yield (%)	ee (%)	recovery of SM (%)
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	86	39	61	13
K ₂ CO ₃	64	63	73	—
Cs ₂ CO ₃	24	51	61	—
proton sponge ^b	76	53	73	—

^a Pd(OAc)₂, (*R*)-BINAP, benzene.

^b proton sponge: 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene

Συνήθως ευνοείται η 5-εξω-κυκλοποίηση με σχηματισμό *cis*-συστημάτων

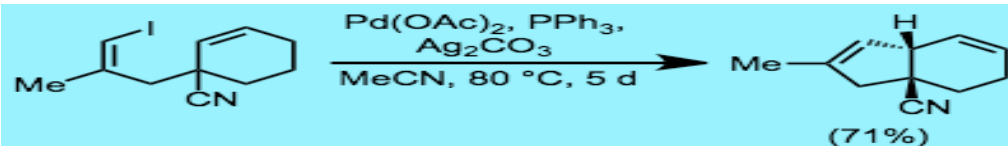
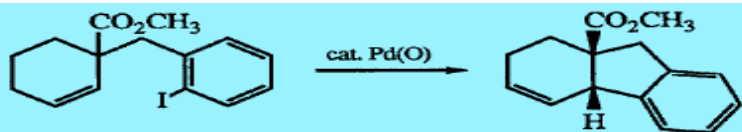
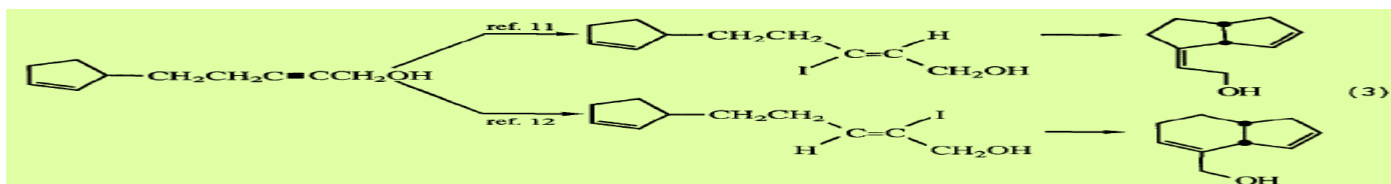
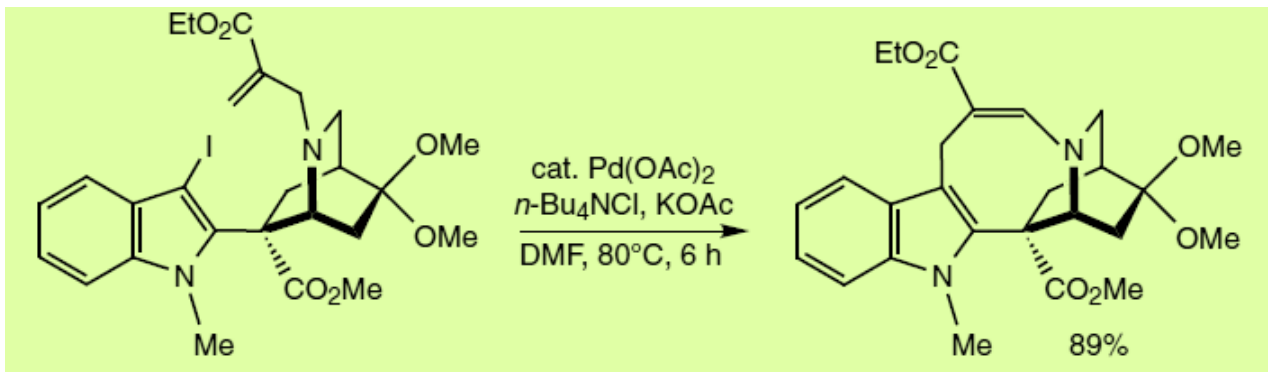


Table I. Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation and Vinylation

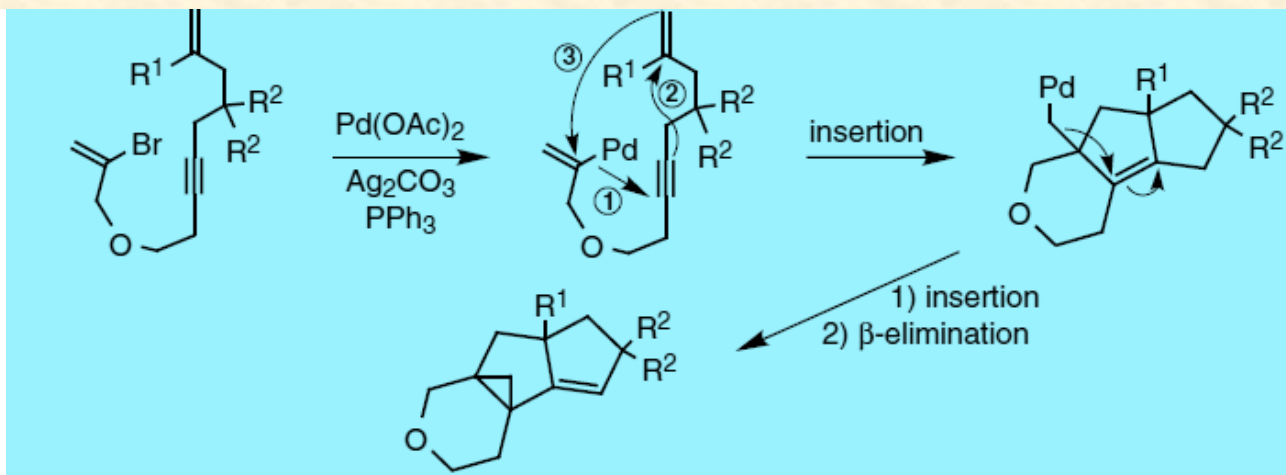
Entry	Organic Halide	Procedure ^a	Total % Pd	Reaction Conditions	Product ^b (isomer ratio) ^c	% Isolated Yield ^d
1		A	3	1 d, 25°C	 (1 / 5.25)	77
2		C	4	3 d, 80°C	 (> 95 / 5)	62
3		C	4	3 d, 80°C	 72 ^{e,f}	
13		A	2.5	6 h, 80°C	 (1 / 2.3)	88
14		B	2	8 d, 25°C	 (1.5 / 1)	57
15		A	5	5 d, 25°C	 (2.8 / 1)	61
16		B	2	3 d, 25°C	 (> 95 / 5)	56
17		A	5	8 d, 25°C	 (18 / 1)	43
18		C	4	3 d, 25°C	 (> 95 / 5)	48

^aProcedure A: 0.5 mmol organic halide, 1.0 ml DMF, 2.5 or 3.0 mol % Pd(OAc)₂, 0.5 mmol *n*-Bu₄NCl, 1.5 mmol KOAc. Procedure B: 0.5 mmol organic halide, 6.0 ml CH₃CN, 1.0 mmol Ag₂CO₃, 1.0 mol % Pd(OAc)₂, 3.0 mol % PPh₃; the reaction is checked by gas chromatography at 6 and 24 h and every 24 h after that; if the reaction is incomplete and the yield of product has improved by less than 10% since the previous reading, an additional 1.0 mol % Pd(OAc)₂ and 3.0 mol % PPh₃ is added. Procedure C: same as Procedure B except 3.0 mol % Pd(OAc)₂ and 9.0 mol % PPh₃ is employed at the start of the reaction. ^bAll products gave appropriate ¹H and

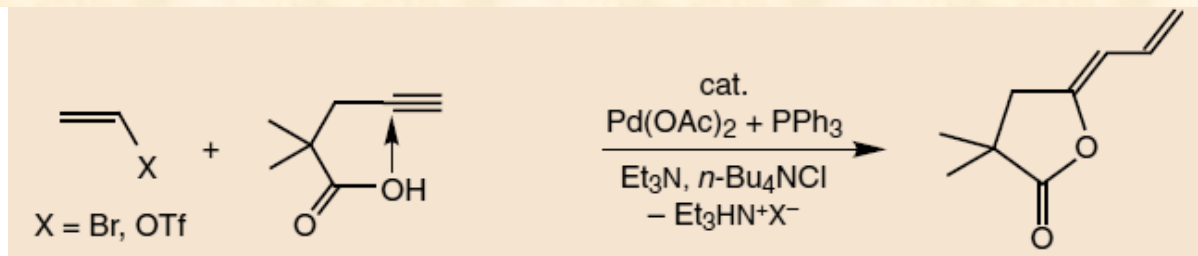




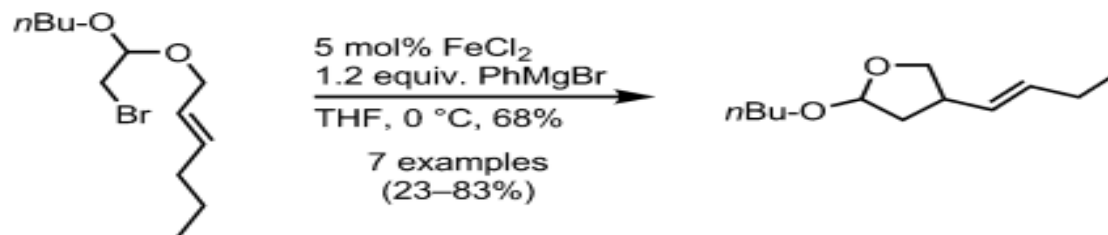
Αν υπάρχει διπλός και τριπλός δεσμός στο ίδιο μόριο πρώτα εισάγεται ο τριπλός δεσμός και μετά ο διπλός δεσμός γιατί ευνοείται εντροπικά.



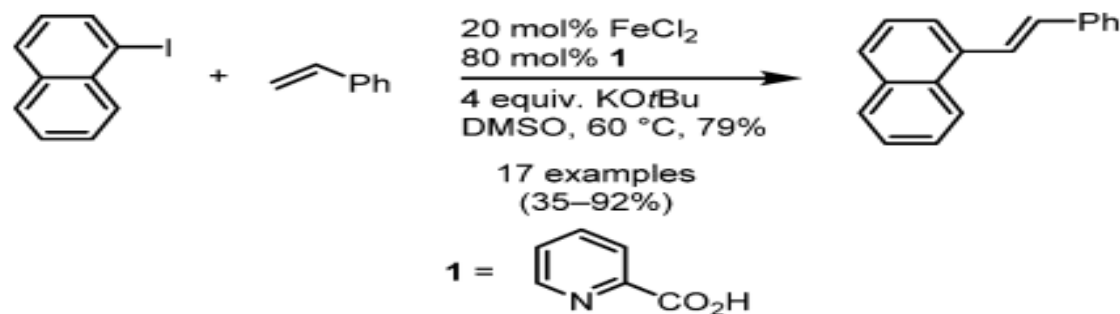
Όταν εισάγεται ενδομοριακά τριπλός δεσμός το βινυλοπαλλαδιακό σύμπλοκο δεν υφίσταται β-απόσπαση αλλά είτε τρανσμετάλλωση ή πυρηνόφιλη προσβολή.



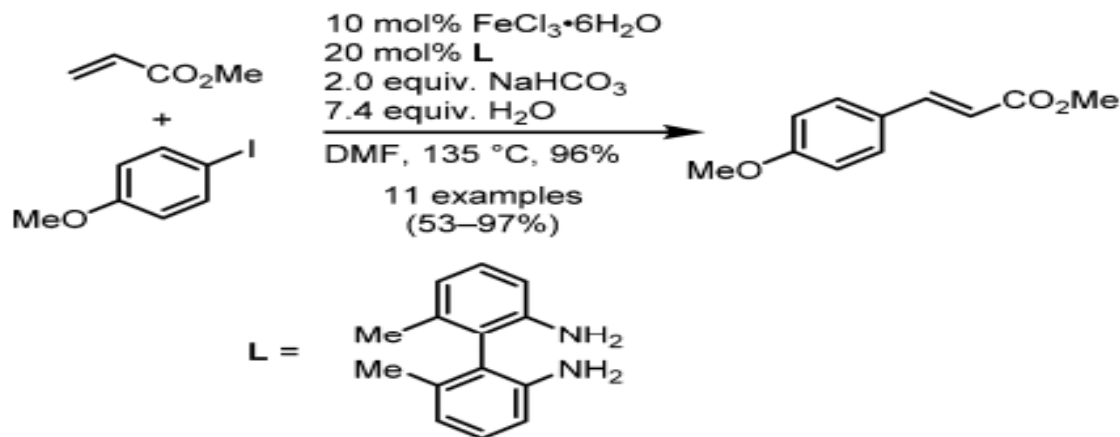
Fe-Κατάλυση

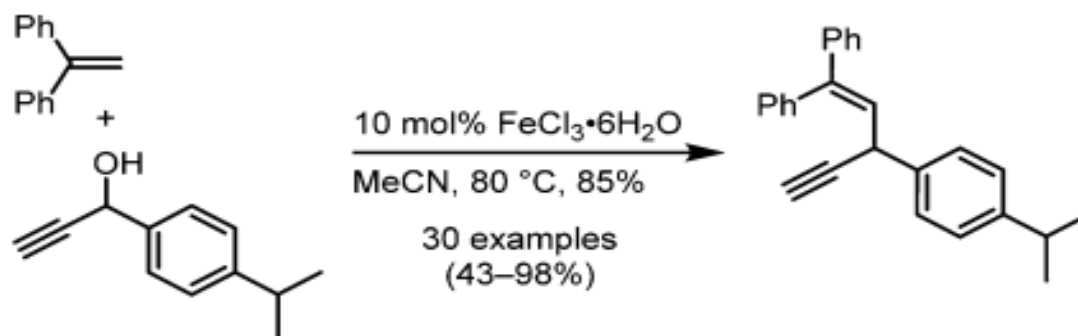
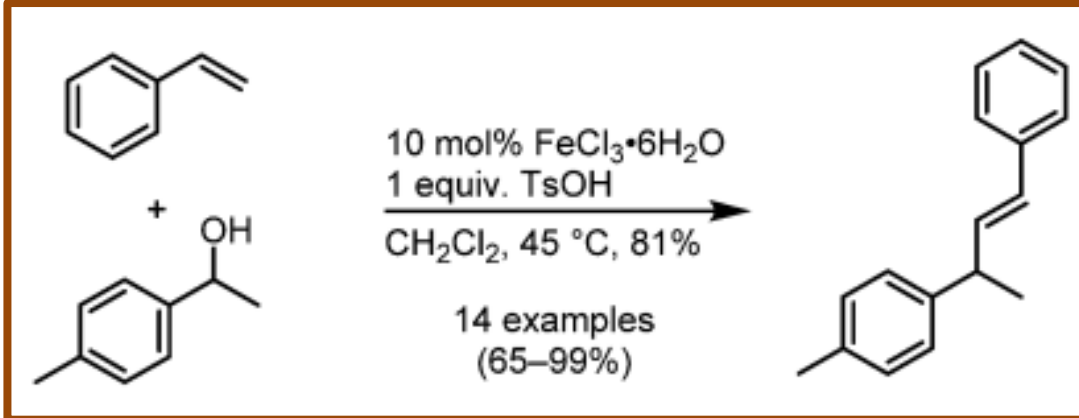


Scheme 251

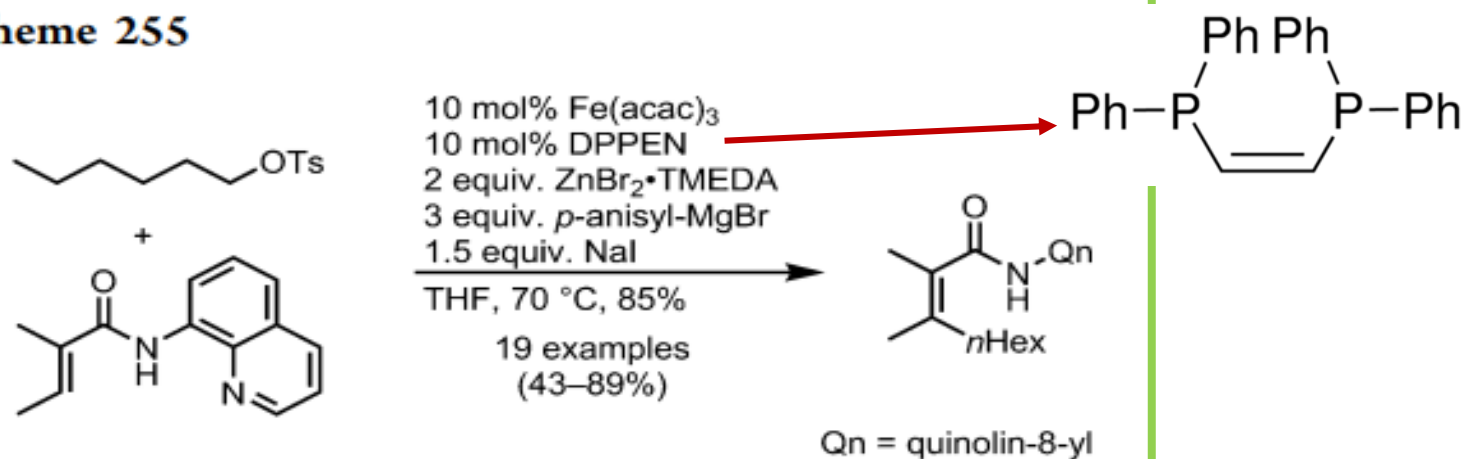


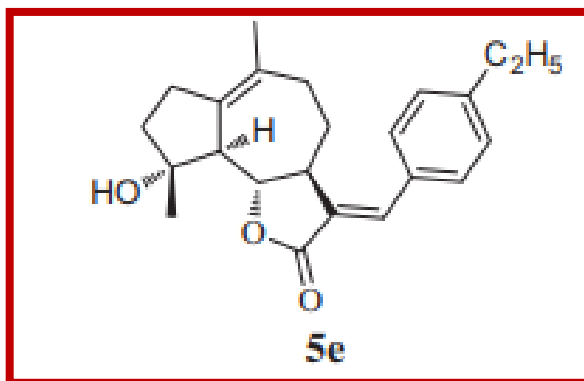
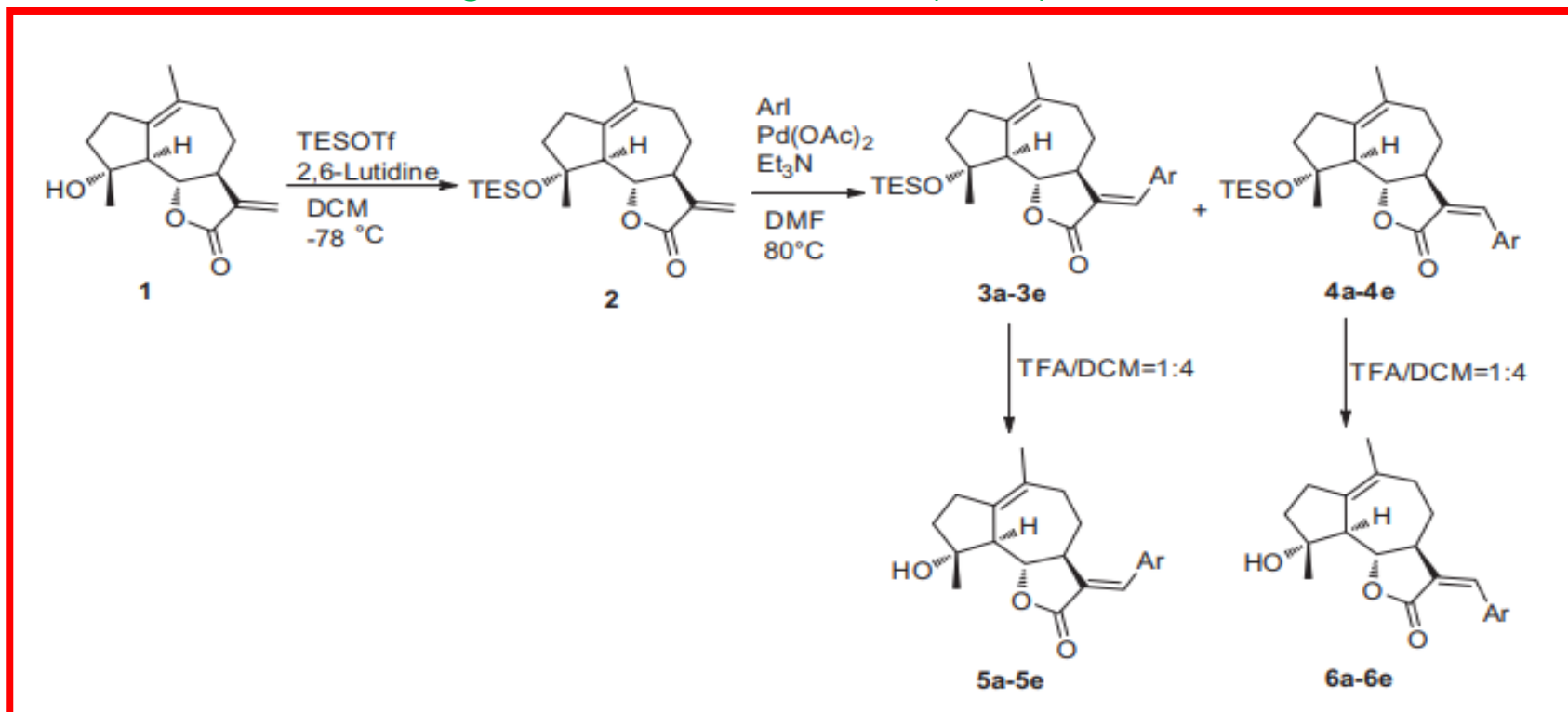
Scheme 252





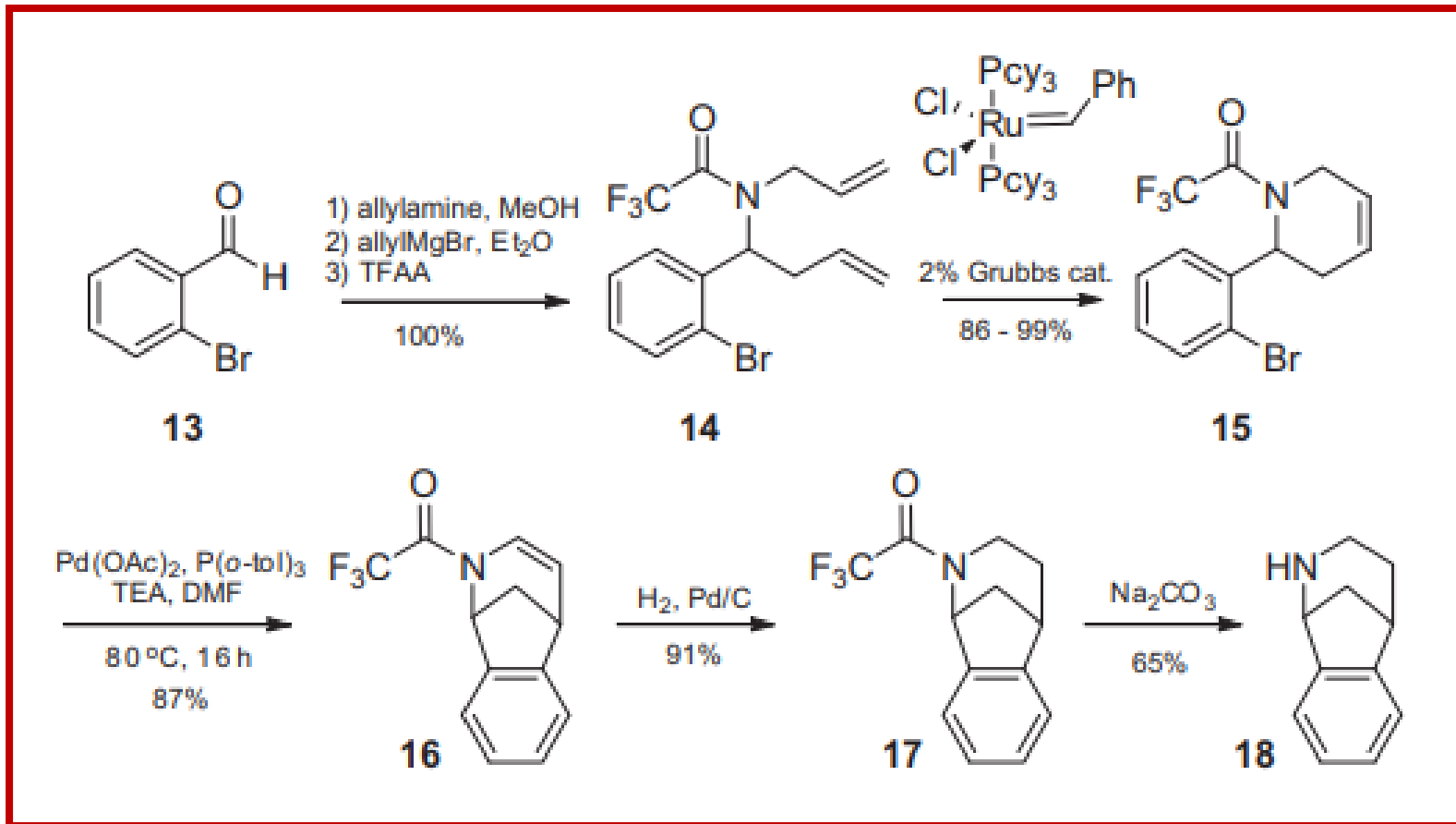
Scheme 255



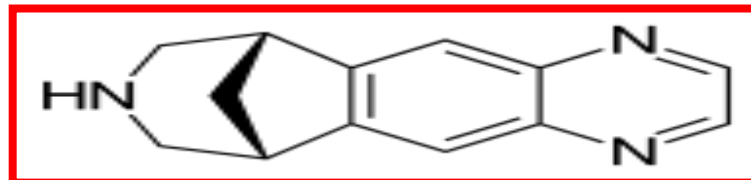


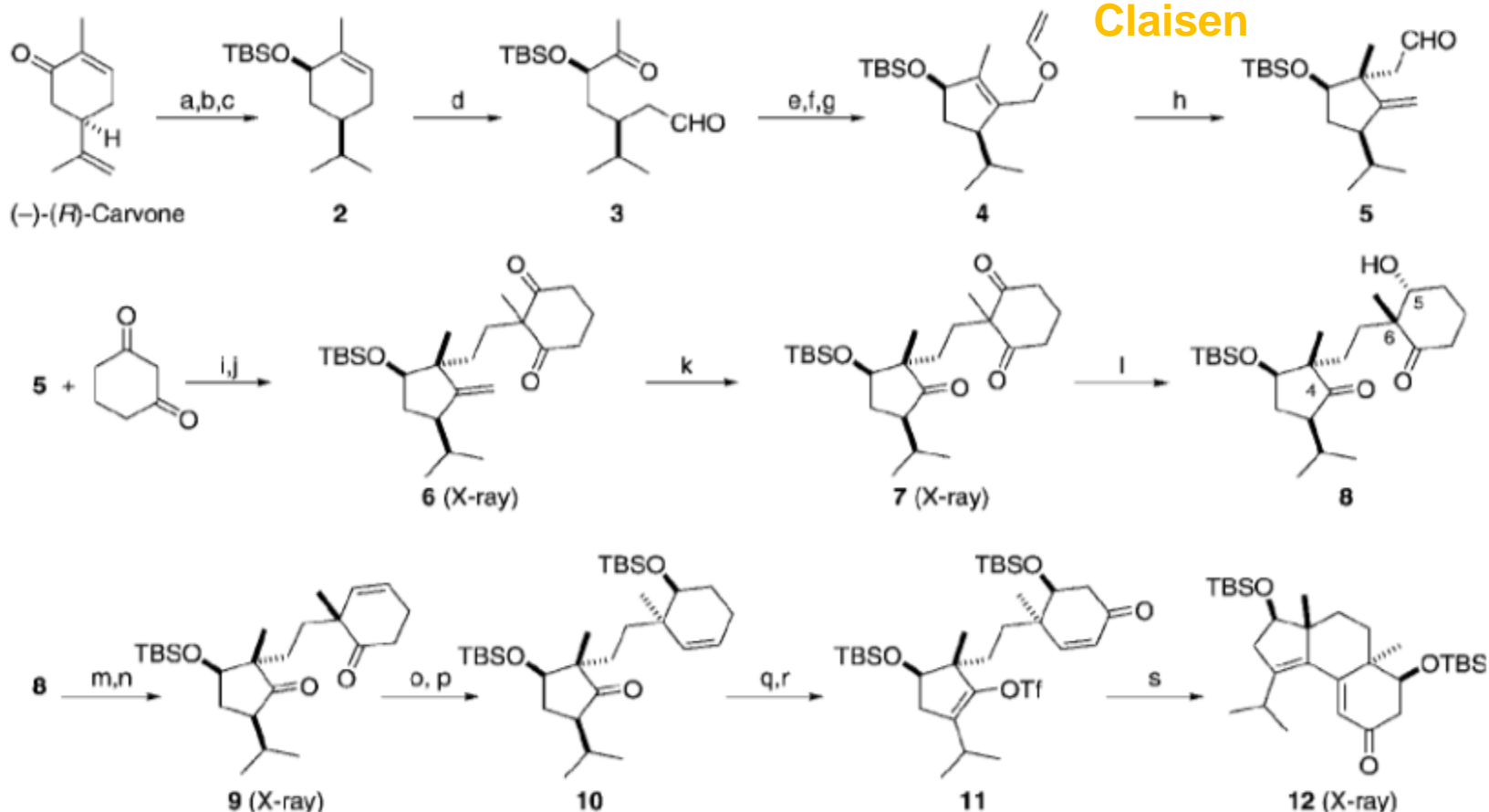
guaianolide sesquiterpene lactones

(IC₅₀ = 6.2 ± 0.5 μM)
 against acute myelogenous
 leukemia (AML) cell line HL-60

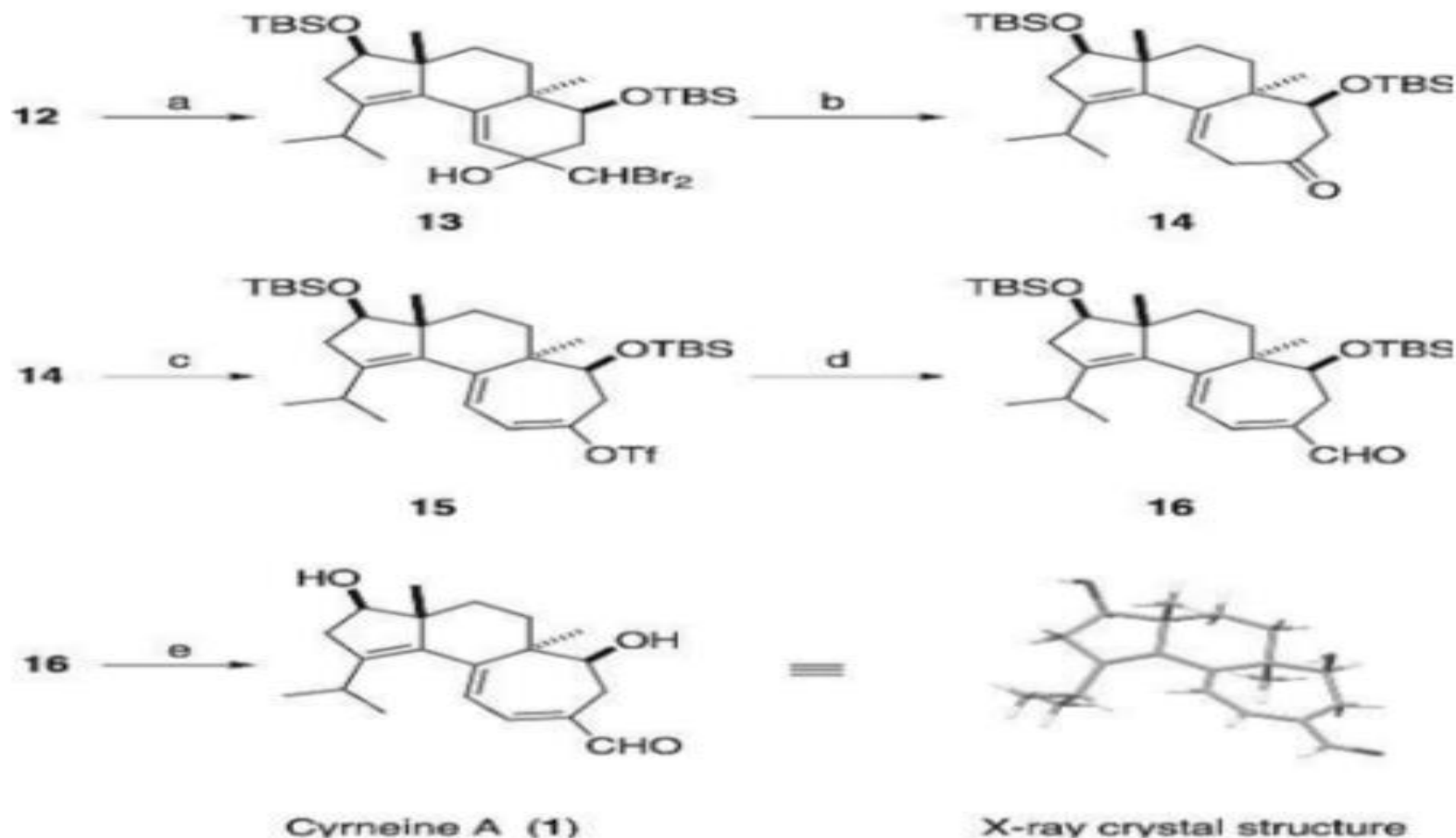


Varenicline Chantix Για τον περιορισμό του καπνίσματος



Μετάθεση
Claisen

Scheme 1. Reaction conditions: a) LiAlH_4 , Et_2O , -78°C , 15 min; b) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h; c) PtO_2/H_2 , THF, RT, 4 h, 96% (over 3 steps); d) O_3 , Zn/AcOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5:1), $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 89%; e) piperidine, AcOH, Et_2O , 70°C , 20 h, 92%; f) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 15 min, 88%; g) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, ethyl vinyl ether, 60°C , 24 h, 94%; h) toluene, 175°C , 16 h, 81%; i) L-proline, Hantzsch ester, CH_2Cl_2 , 3 h, RT; j) MeI, DBU, Lil, THF, 14 h, 75°C , 73% (over 2 steps); k) O_3 , CH_2Cl_2 , $(\text{Me})_2\text{S}$, -78°C , 1 h, 83%; l) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , THF/MeOH (1:5), -78°C , 20 min, 68%; m) $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, pyridine, DMAP, 5 h, RT, 88%; n) LiBr, Li_2CO_3 , DMF, 140°C , 1 h, 79%; o) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 20 min, 86%; p) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 2 h, RT, 85%; q) KHMDS, PhNTf₂, THF, -78°C , 3 h, 83%; r) CrO_3 , DMP, CH_2Cl_2 , 18 h, RT, 71%; s) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TBABr, PPh_3 , K_2CO_3 , toluene, 120°C , 1 h, 63%. TBSCl = *tert*-butyldimethylsilyl chloride, RT = room temperature, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene, DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine, KHMDS = potassium bis(trimethylsilyl)amide, DMP = 3,5-dimethylpyrazole, TBABr = tetra-*n*-butylammonium bromide, Tf = trifluoromethanesulfonyl.

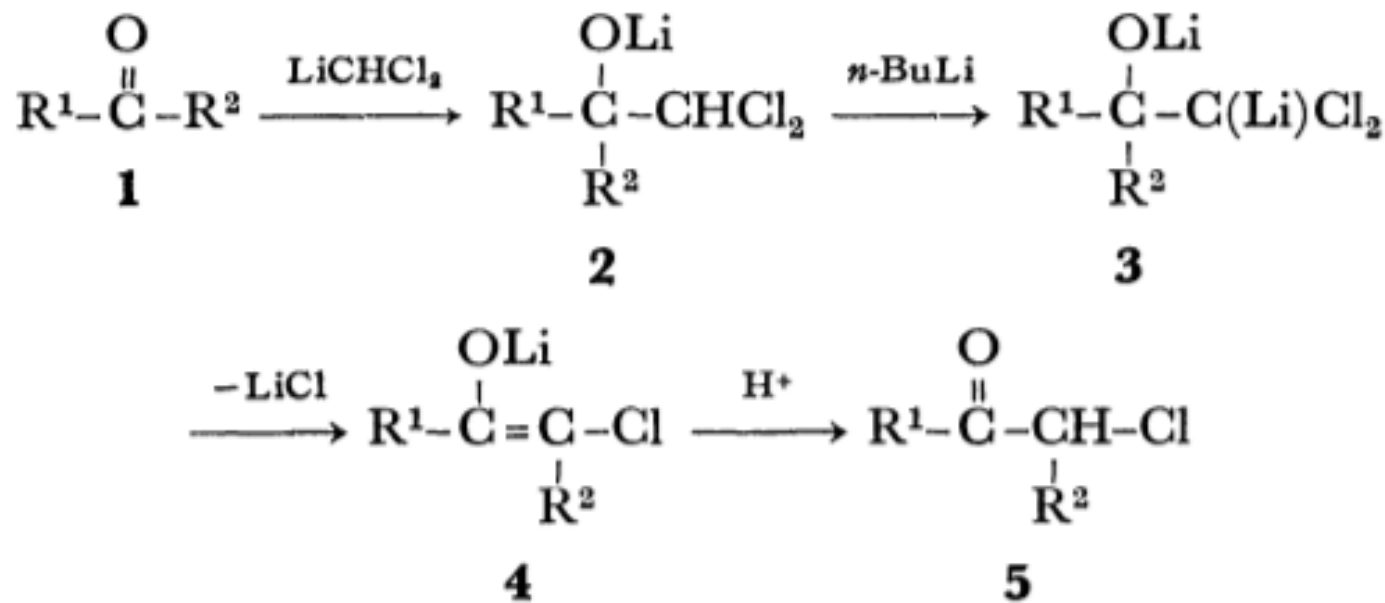


Scheme 2. Reaction conditions: a) CH_2Br_2 , LiTMP, THF, -78°C , 20 min, 76%; b) $n\text{BuLi}$, THF, -90°C , 30 min, 68%; c) KHMDS, PhNTf_2 , THF, -78°C , 20 min, 81%; d) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, CO, $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, THF, 80°C , 3 h, 77%; e) TBAF, THF, RT, 14 h, 84%. LiTMP = lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-ide, TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride.

Treatment of neurodegenerative diseases

Bull. Chem. Soc. Jpn. 1977, 50, 1592

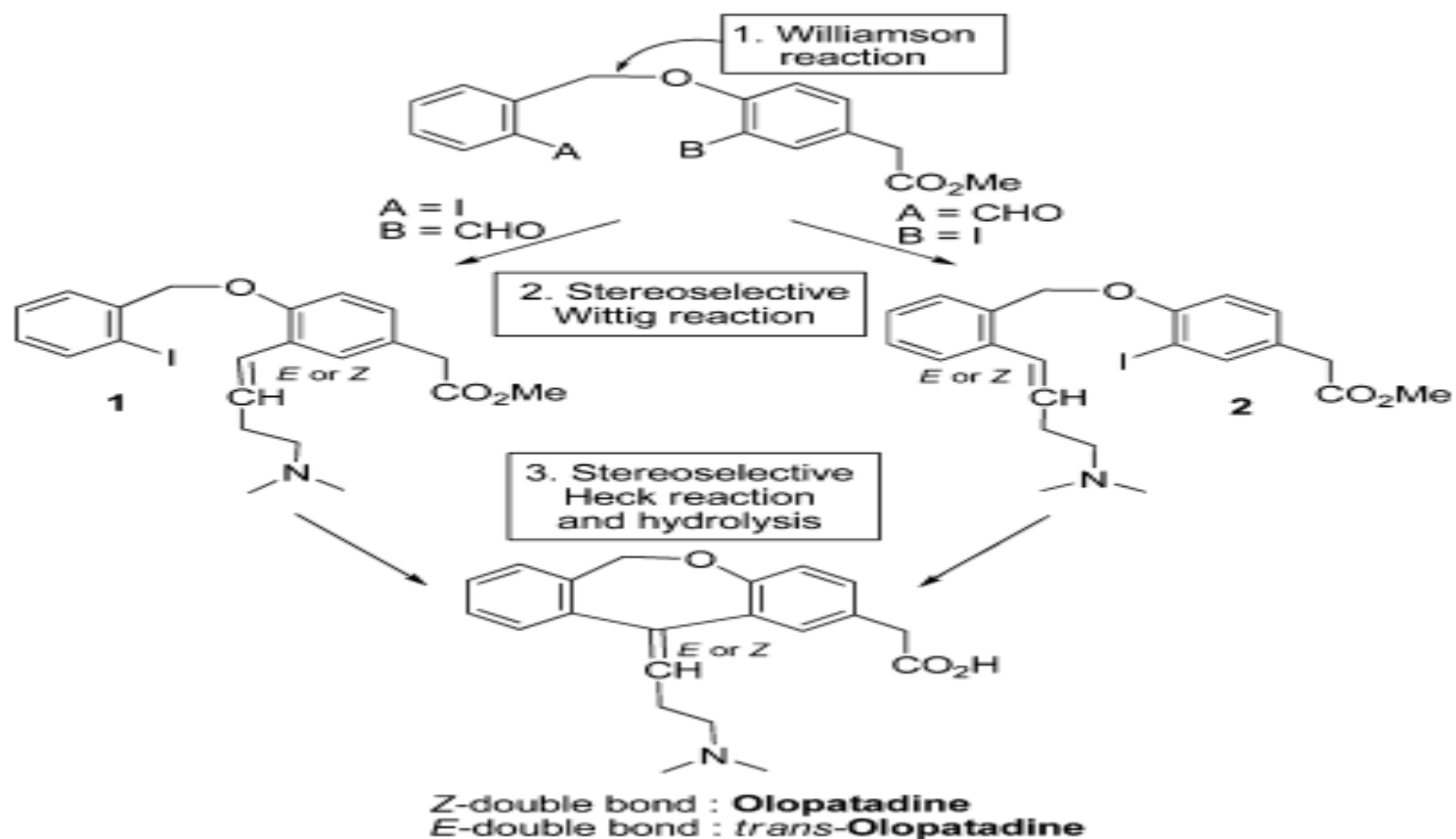
13--→ 14



J. Org. Chem. 2012, 77, 6340

Antihistaminic drug olopatadine

Scheme 1. Synthetic Strategy: A Wittig/Heck Approach to Olopatadine and Its *E*-Isomer



Scheme 2. Wittig Reaction from Aldehyde 5

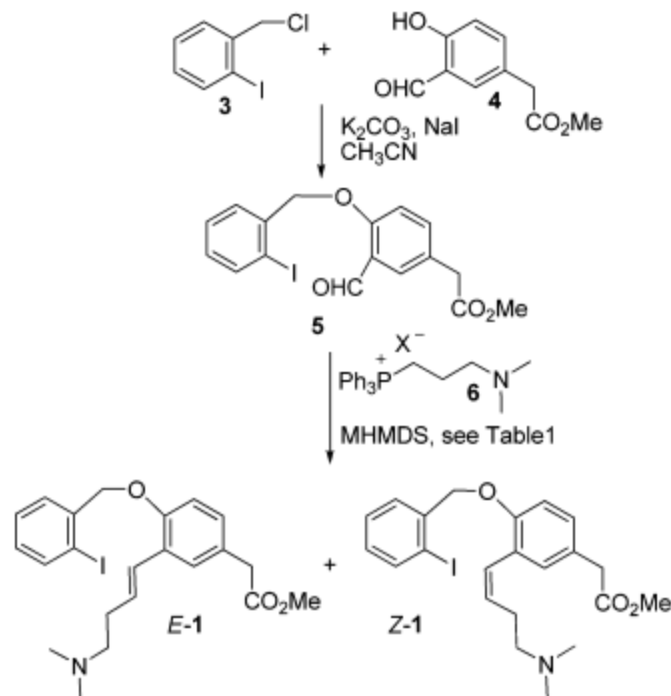


Table 1. Stereochemistry Dependence on the Cation in the Wittig Reaction^a

entry	base, M	6, X	E/Z ratio ^b	1, yield (%)
1	K	Br	1:3	60
2	K	I	1:3	85 ^c
3	Li	I	9:1	73
4	Li	Br	4:1	77 ^c
5	Li	Cl	1:1.5	37 ^c

^aReaction conditions: aldehyde 5 (0.02 M in anhydrous toluene), phosphonium salt 6 (4.2 equiv), MHMDS (4.2 equiv), rt. ^bCalculated by ¹H NMR and HPLC. ^cCalculated by HPLC from the crude reaction mixture.

Scheme 3. Wittig Reaction from Aldehyde 9

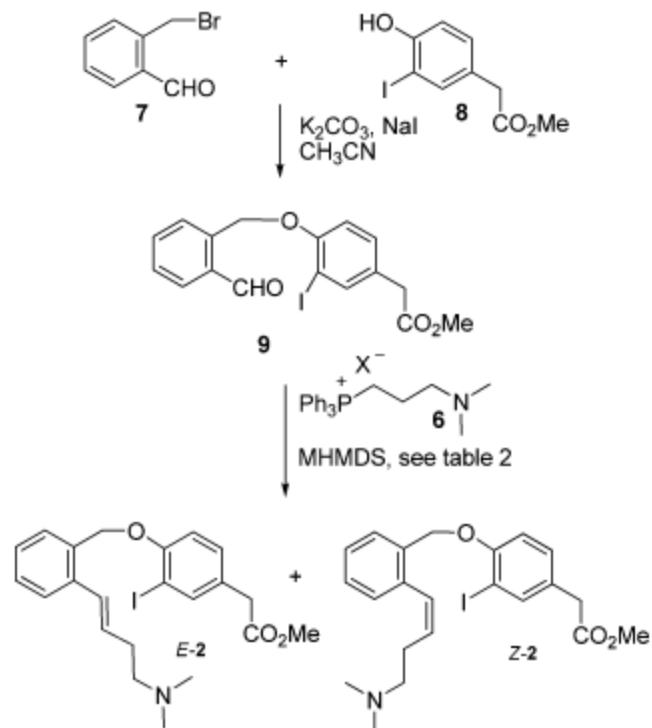
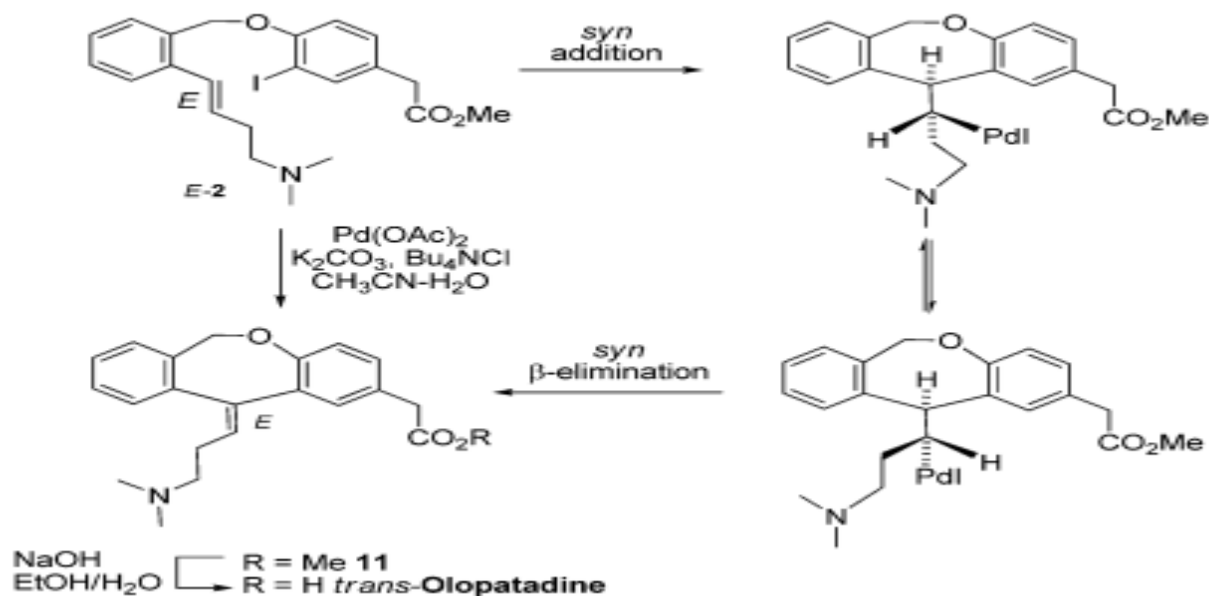
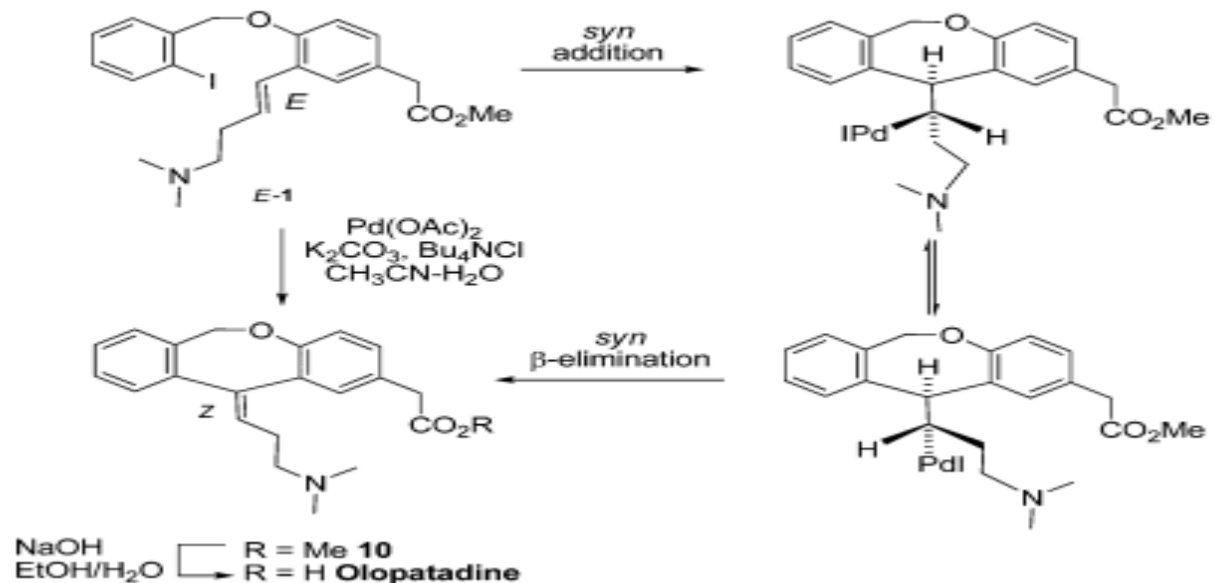


Table 2. Stereochemistry Dependence on the Cation in the Wittig Reaction^a

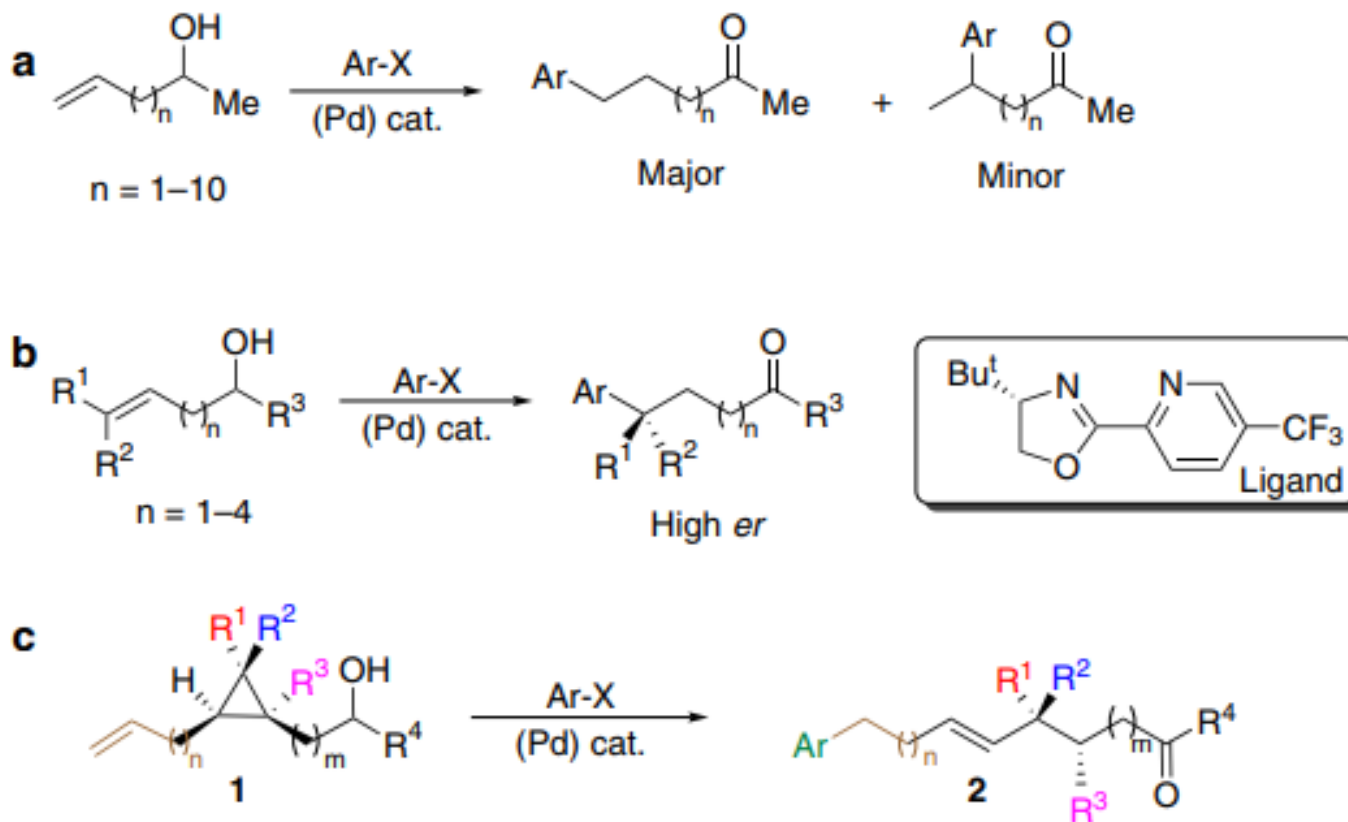
entry	base, M	6, X	solvent	E/Z ratio ^b	2, yield ^c (%)
1	K	I	toluene	1:3	73
2	K	I	THF	1:4	64
3	K	Br	toluene	1:3	86
4	Li	I	toluene	3.5:1	88

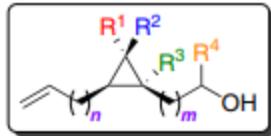
^aReaction conditions: aldehyde 9 (0.02 M in anhydrous toluene or THF), phosphonium salt 6 (4.2 equiv), MHMDS (4.2 equiv), rt. ^bCalculated by ¹H NMR and HPLC. ^cCalculated by HPLC from the crude reaction mixture.

Scheme 4. Stereoselective Heck Reactions

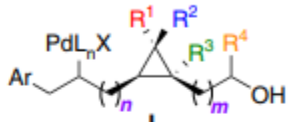


Pd-catalysed Heck arylation as a remote trigger for cyclopropane selective ring-opening

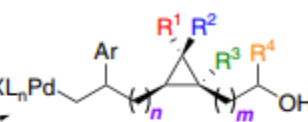




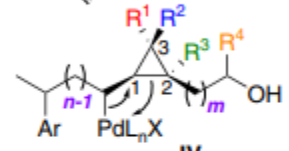
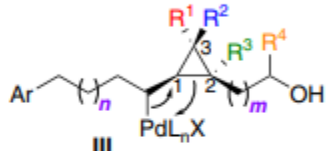
β -H elimination?
Regioselectivity?
Directionality?



Regioselectivity?

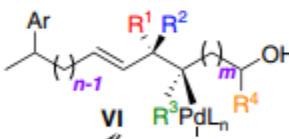
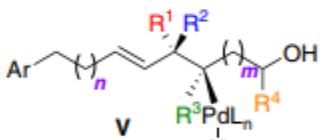


Syn β -H
elimination?
Regioselectivity?
Directionality?



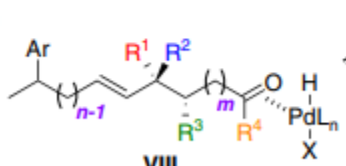
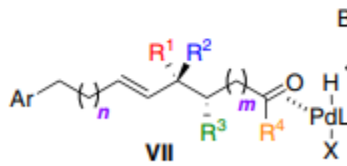
Selectivity of ring
cleavage?

Selectivity of ring
cleavage?



Configurational
stability?

Configurational
stability?

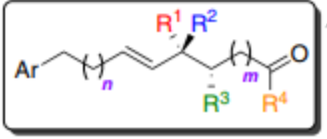


Base

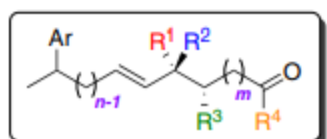
-BH⁺ X⁻

Base

Tautomerization?



2



3

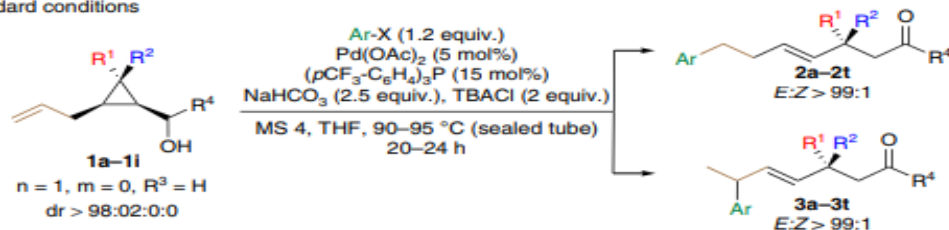
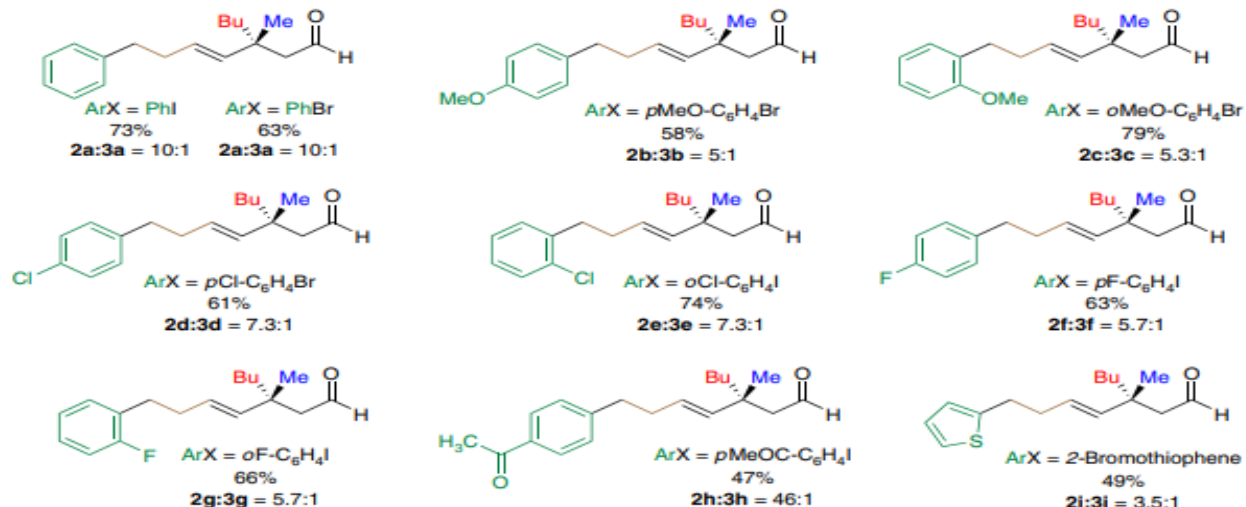
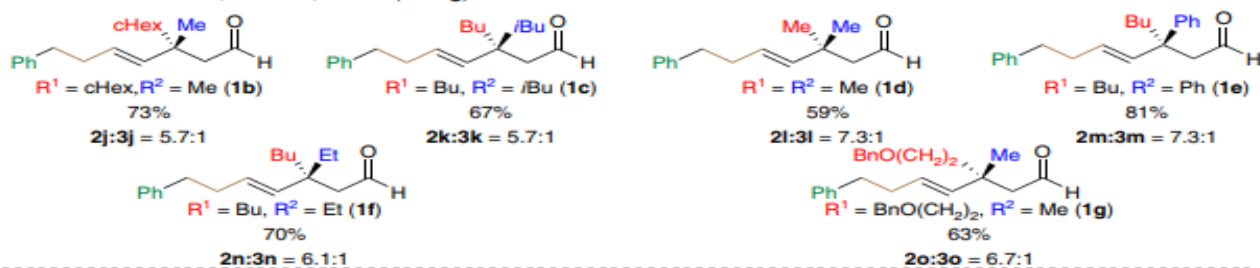


ArX

Base

-BH⁺ X⁻

Base

a Standard conditions**b** Variation of ArX , $\text{R}^1 = \text{Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$ (**1a**)**c** Variation of R^1 and R^2 , $\text{ArX} = \text{PhI}$, $\text{R}^4 = \text{H}$ (**1b-1g**)**d** Variation of R^2 and ArX , $\text{R}^1 = \text{Bu}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$ (**1h-1i**)