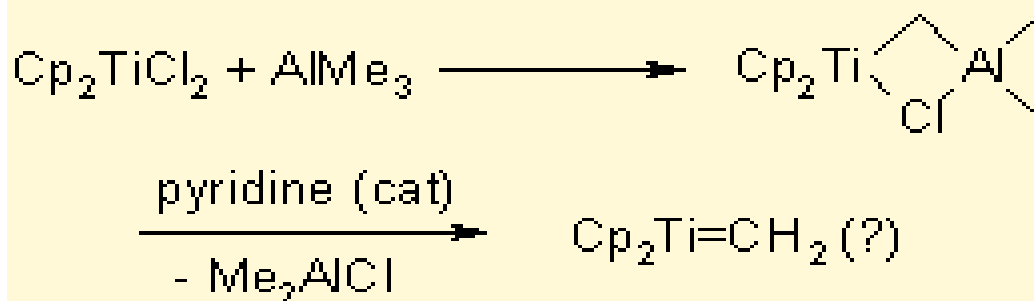
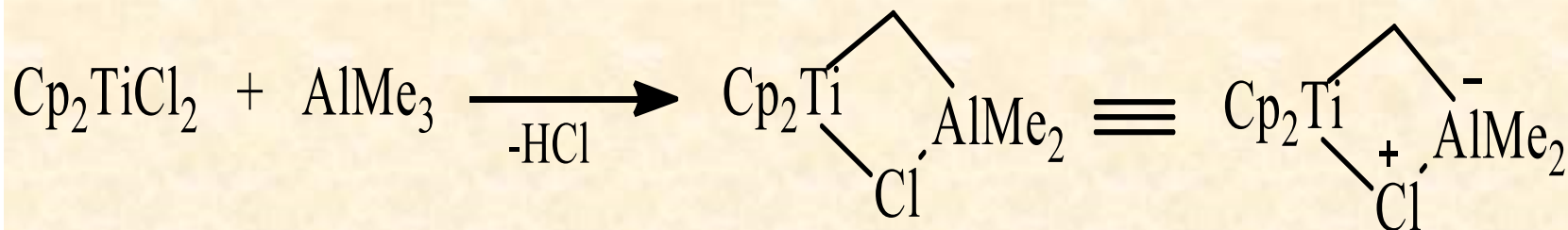


ΜΕΘΥΛΕΝΙΩΣΗ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΕΤΑΛΛΟΚΑΡΒΕΝΙΩΝ ΤΥΠΟΥ SCHROCK

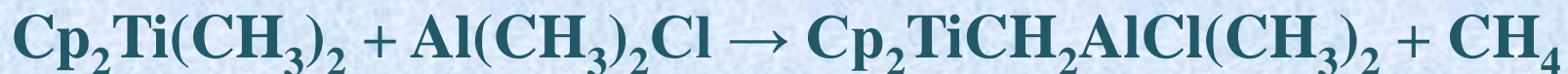
Αντιδραστήριο Tebbe (J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3611)

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 Cp_2TiCl_2 και AlMe_3) με την επίδραση βάσης (συνήθως πυριδίνης)



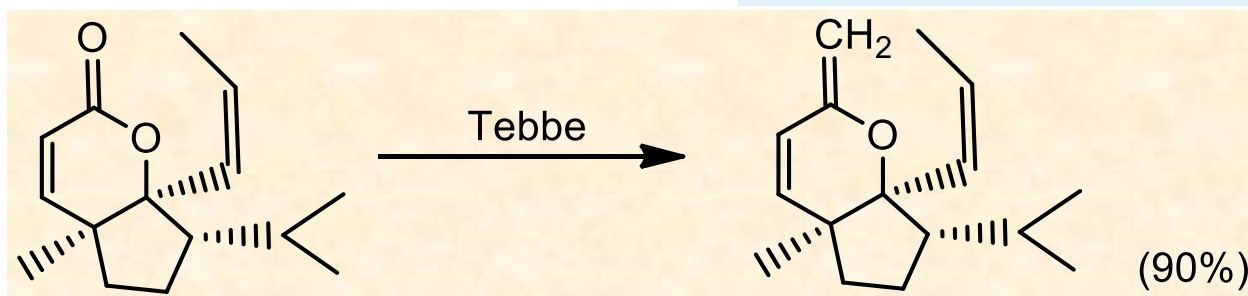
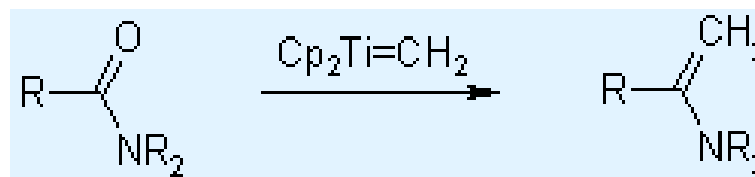
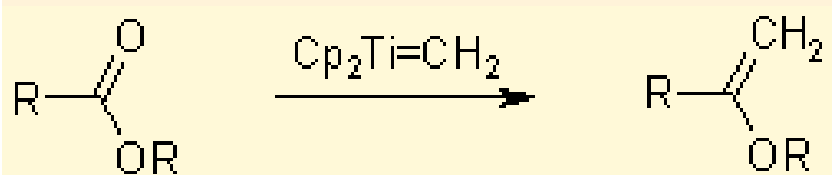
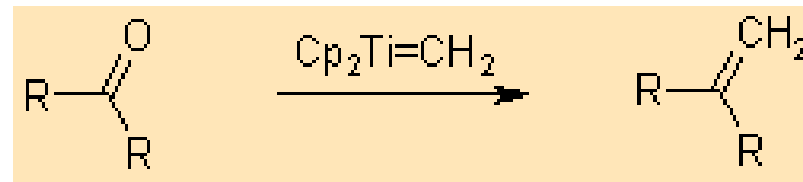
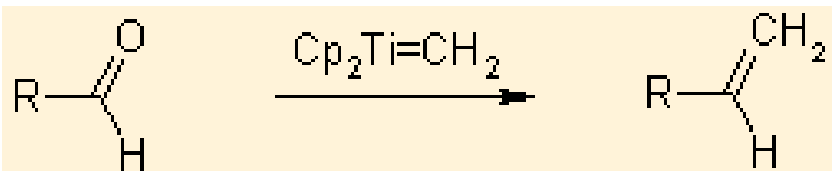
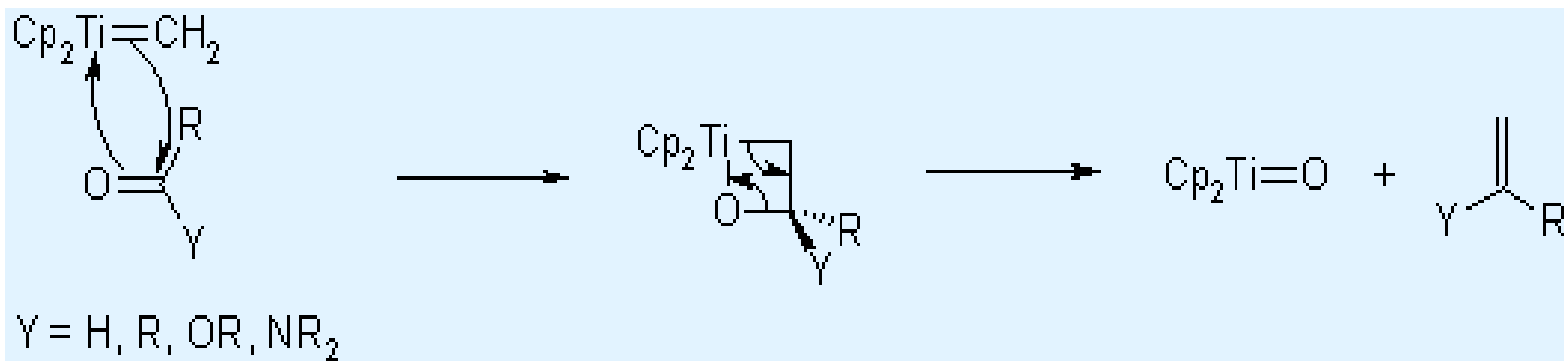
Στο τετραεδρικό σύμπλοκο συνδέονται το Ti και το Al με μια CH_2 ομάδα και το άτομο του Cl σχεδόν σε επίπεδο.

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).

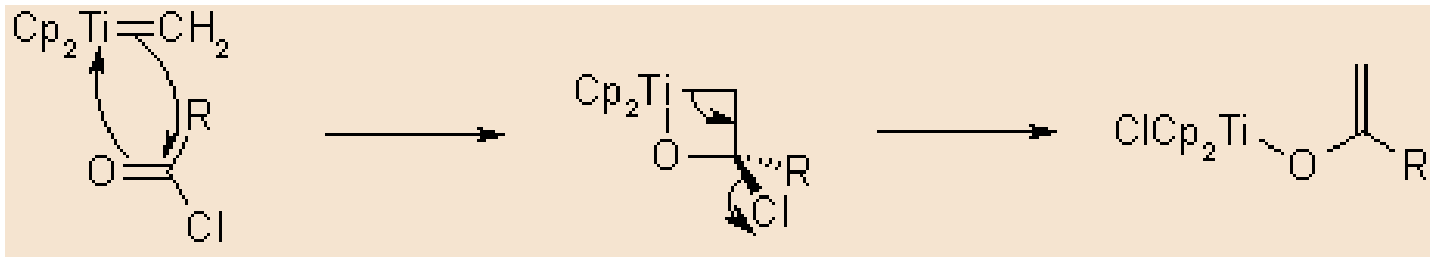


Πλεονέκτημα του αντιδραστηρίου Tebbe είναι, ότι αντιδρά σε χαμηλή θερμοκρασία, ενώ μειονέκτημα είναι η ευαισθησία στην υγρασία και στον αέρα. **Είναι εύφλεκτο στον αέρα.**

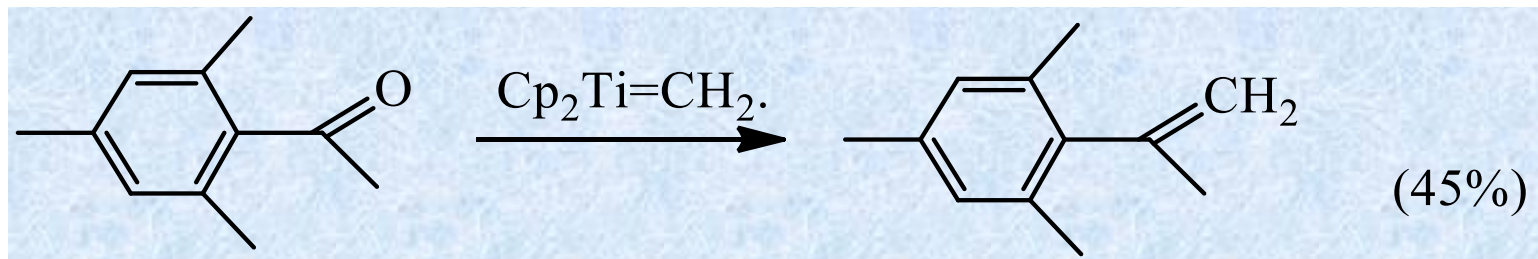
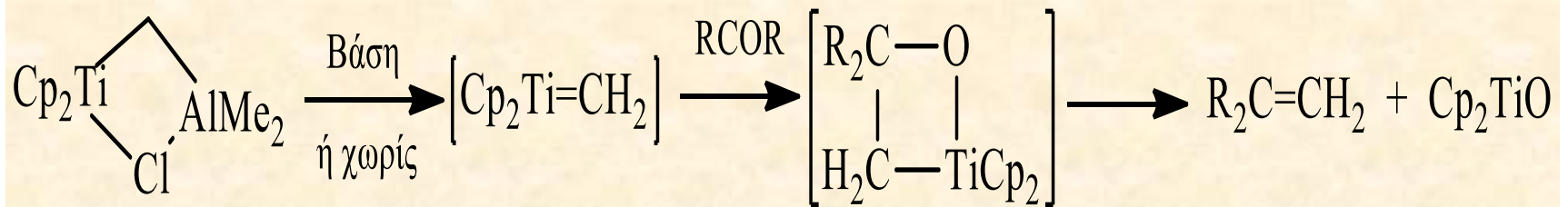
Αντιδρά με C=O αλδευδών, κετονών, εστέρων, λακτονών, αμιδίων προς μεθυλενοπαράγωγα και $\text{TiCp}_2(\text{O})$ (υπάρχει μεγάλη τάση σχηματισμού δεσμού $\text{Ti}^{\text{IV}}=\text{O}$) μέσω σχηματισμού οξαπιτανοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου (Org. React. 1993, 43, 1).



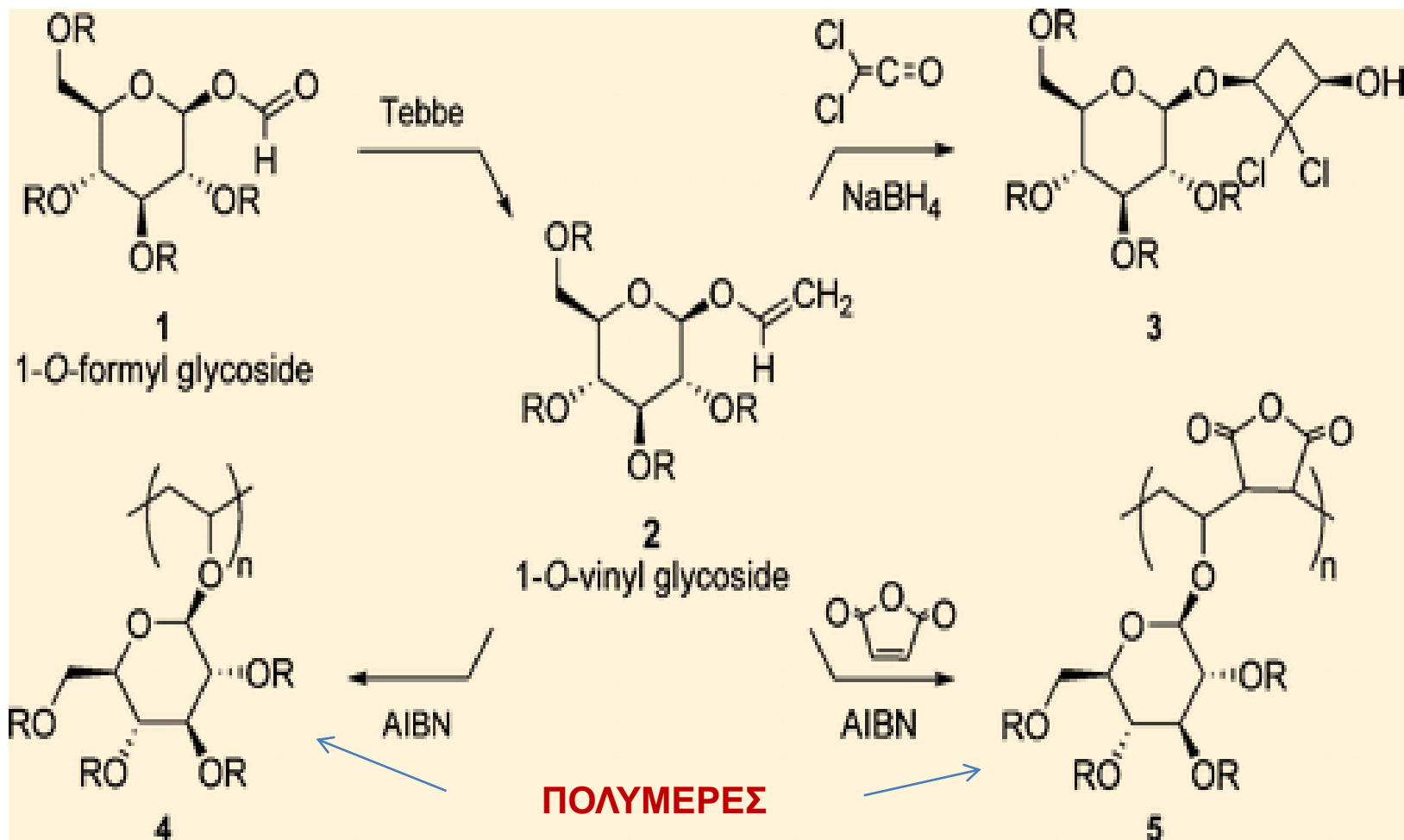
Με γλωρίδια οξέων σχηματίζονται ενολαιθέρες του Ti.



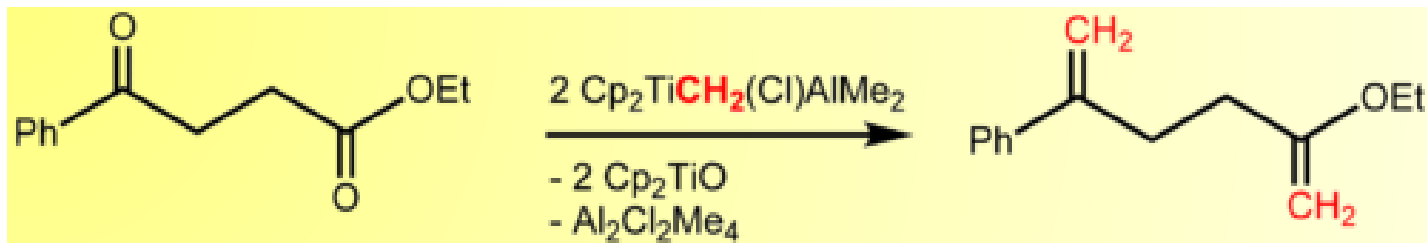
Στην περίπτωση κετονών πλεονεκτεί η αντίδραση αυτή της αντίδρασης Wittig, καθώς **αντιδρούν παρεμποδισμένες κετόνες**. Επίσης το αντιδραστήριο **Tebbe** είναι **λιγότερο βασικό** από τα υλίδια, οπότε **αποφεύγονται τα προϊόντα β-απόσπασης**.



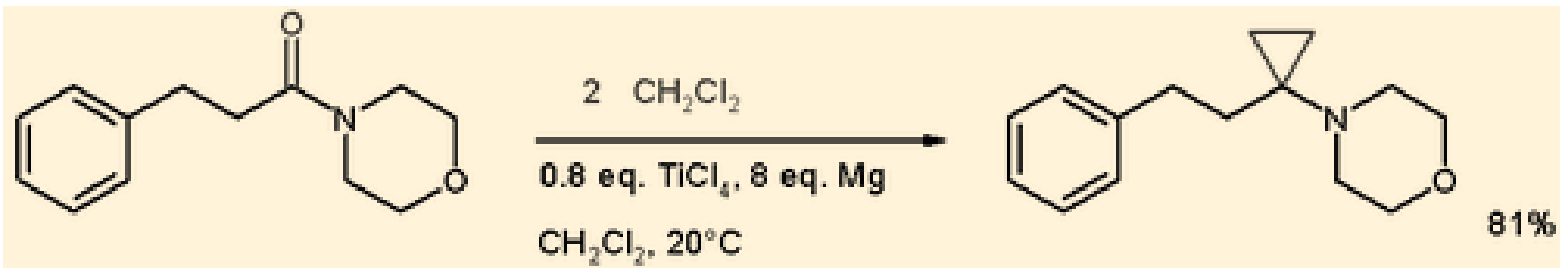
Πλεονέκτημα του αντιδραστηρίου Tebbe είναι το γεγονός ότι διατηρείται η ασυμμετρία σε άτομο C με ενολοποιήσιμο H δίπλα στο C=O (J. Org. Chem. 2006, 71, 5457).



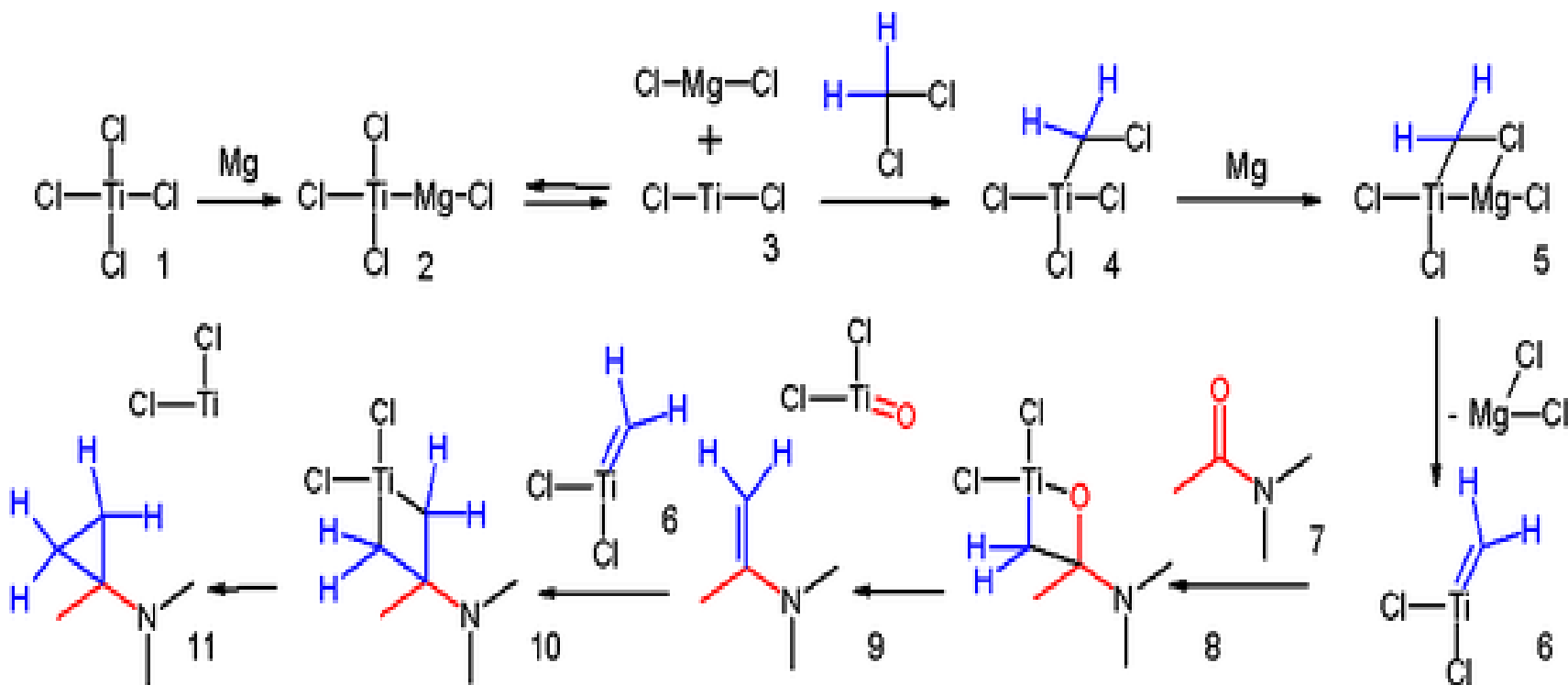
Με χρήση ισομοριακής ποσότητας του αντιδραστηρίου προς την πρώτη ύλη αντιδρά πρώτα το κετονικό καρβονύλιο.



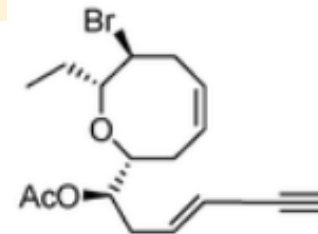
Τροποποίηση του αντιδραστηρίου Tebbe μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοπροπανίωση αμιδίων.



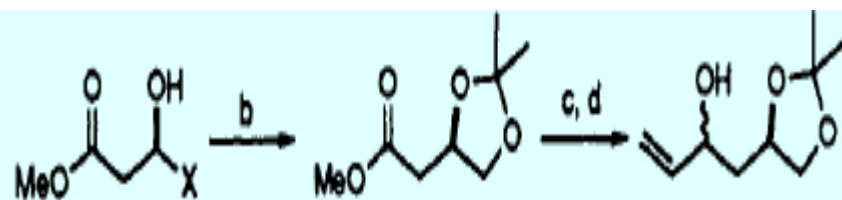
Πιθανό μηχανιστικό σχήμα για την αντίδραση αυτή (Org. Lett. 2006, 8, 2265):



Synthesis of (+)-Laurencin

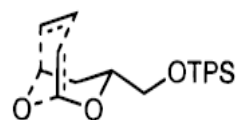


(+)-Laurencin



2; X = CO₂Me

3; X = CH₂OH



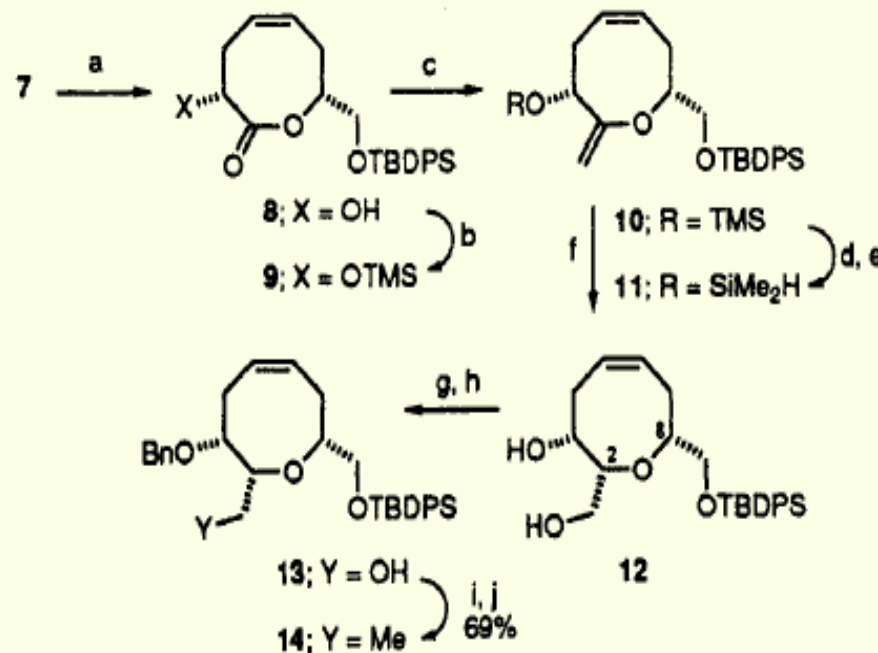
TS1

Claisen transition states.

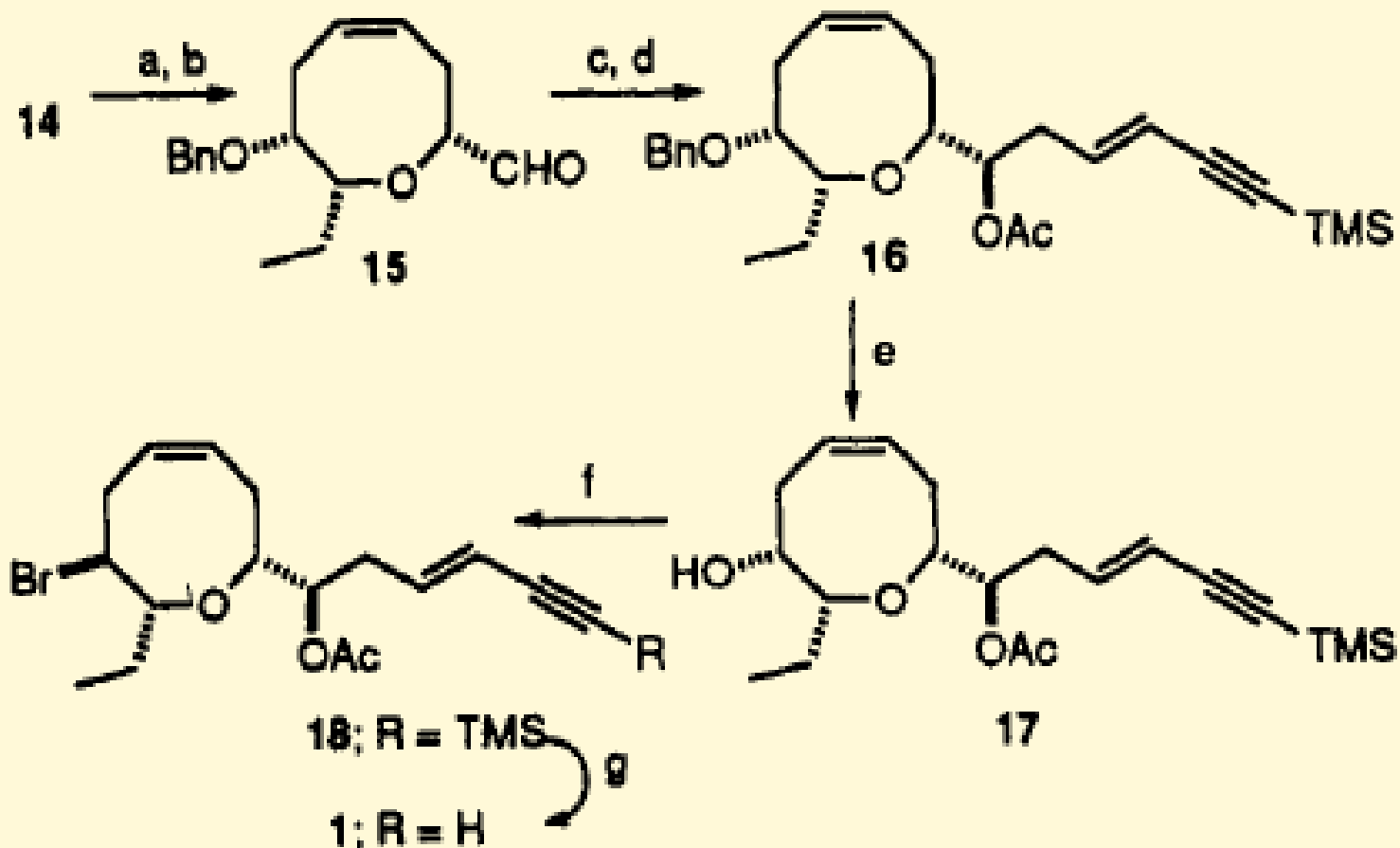
Μετάθεση Claisen

^a (a) BH₃·Me₂S, NaBH₄ (catalytic amount) (95%); (b) CH₃C(OMe)=CH₂, PPTS (90%); (c) DIBALH, THF, -78 °C; (d) CH₂=CHMgBr, CeCl₃, -78 °C (73% from 4); (e) TsOH, MeOH, room temperature; (f) TBDPSCl, DMF, imidazole; (g) PhSeCH₂C(OEt)₂, Amberlite IR 120 resin (71% from 5); (h) NaIO₄, NaHCO₃, room temperature, MeOH-H₂O; (i) DBU, *m*-xylene, reflux (73% from 6).

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

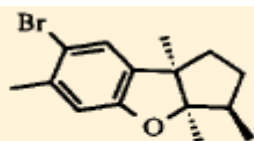


^a (a) KHMDS, toluene, -78 °C, (+)-(2*R*,8*aS*)-camphorsulfonyloxaziridine, -78 °C, followed by CSA, -40 °C to room temperature (74%); (b) Me₃SiCl, Et₃N (91%); (c) Tebbe reagent, DMAP, -40 °C (71%); (d) TBAF, THF, 0 °C; (e) (HMe₂Si)₂NH, NH₄Cl (catalytic amount), 60 °C, (78% from 10); (f) Pt(DVS)₂ (0.1 M in toluene, 2 mol %) THF, reflux, 16 h followed by EDTA·2Na·2H₂O-hexane and then KOH-H₂O₂ (65%); (g) PhCH(OMe)₂, PPTS; (h) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 °C (58% from 12); (i) TsCl, DMAP, CH₂Cl₂; (j) Me₂CuLi, C₆H₆/Et₂O (1:1), -78 °C (69% from 13).

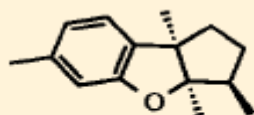


^a (a) TBAF, THF, 0 °C; (b) Swern oxidation (62% from 14); (c) (*E*)-LiCu(CH₂CH=CHC≡CTMS)₂; (d) Ac₂O, pyridine, DMAP, CH₂Cl₂, 20 °C, (40% from 15); (e) BCl₃·DMS, CH₂Cl₂, room temperature (76%); (f) Ph₂PCH₂CH₂PPh₂, Br₂ (70%); (g) TBAF-HF, pH 4, -15 to -10 °C, 15 min (93%).

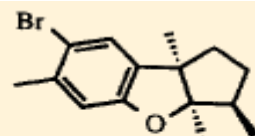
Χρήση στη σύνθεση της απλυσίνης (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4443).



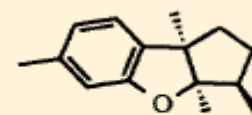
1 Aplysin



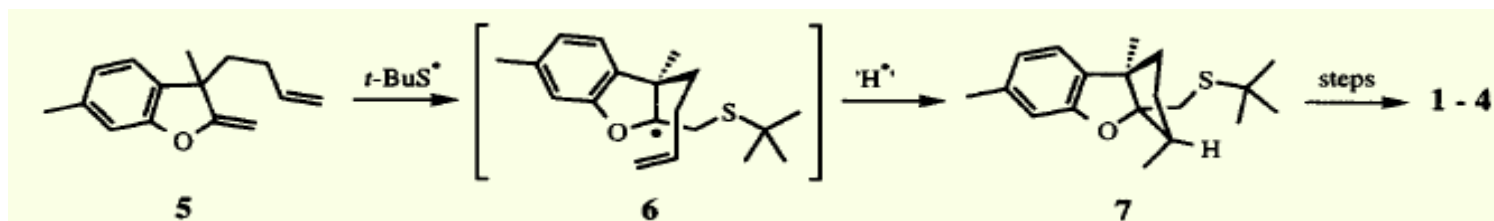
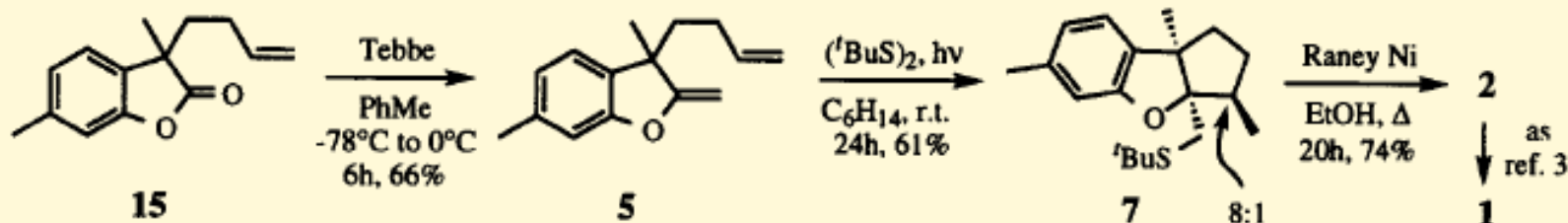
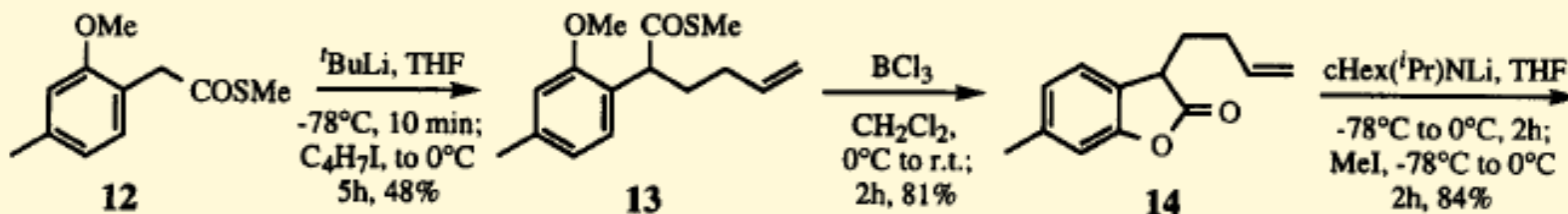
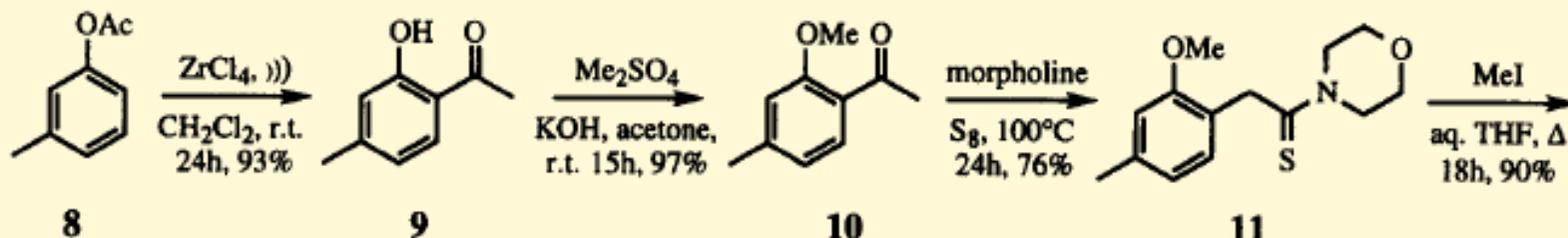
2 Debromoaplysin

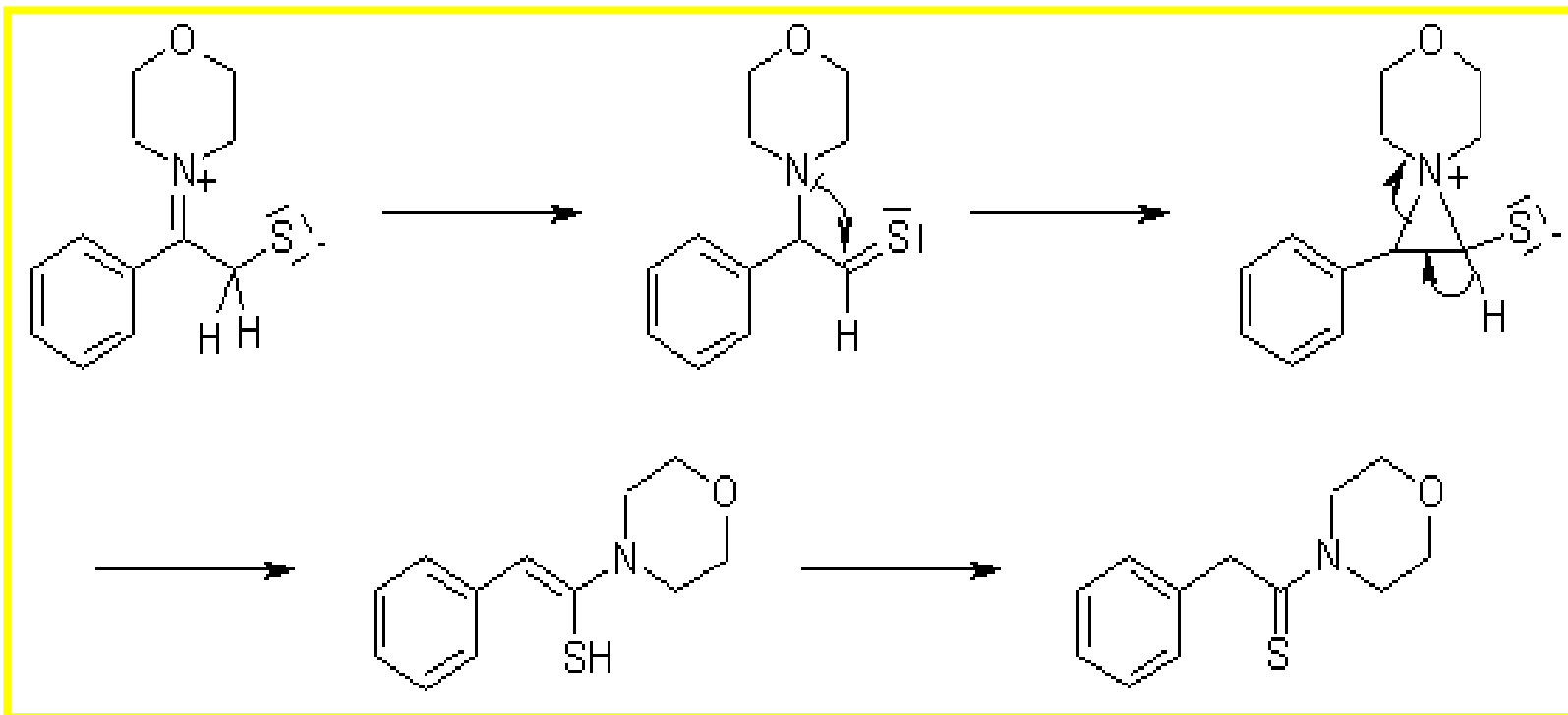
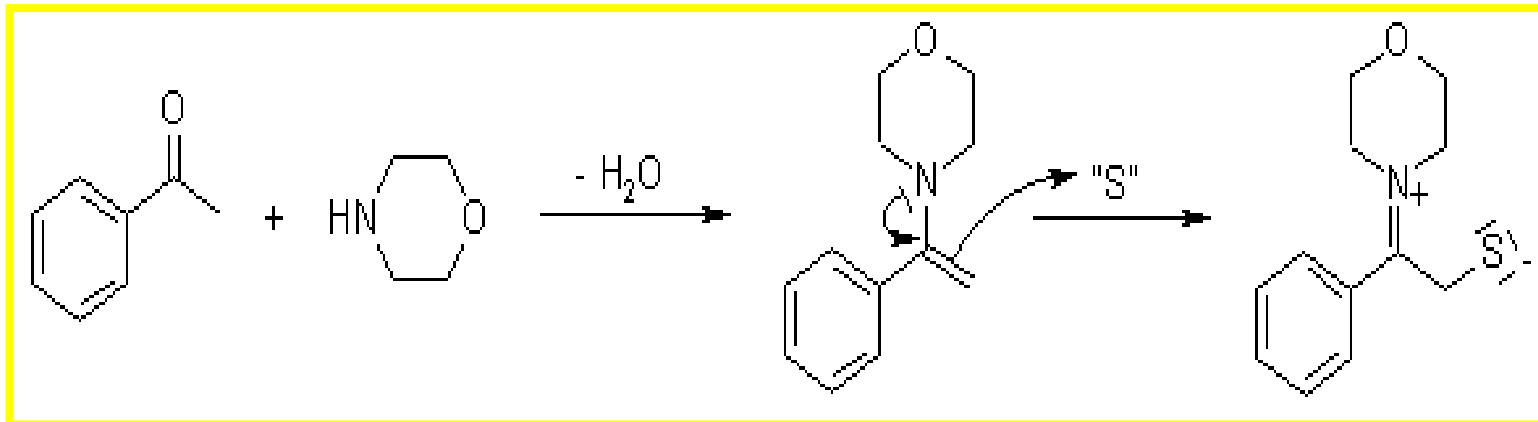


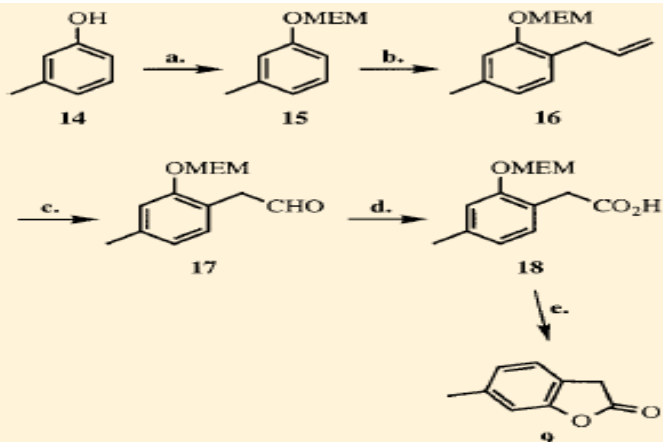
3 Aplysinol



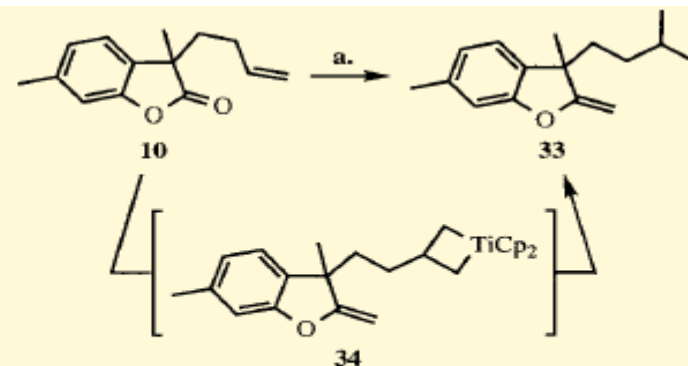
4 Isoaplysin



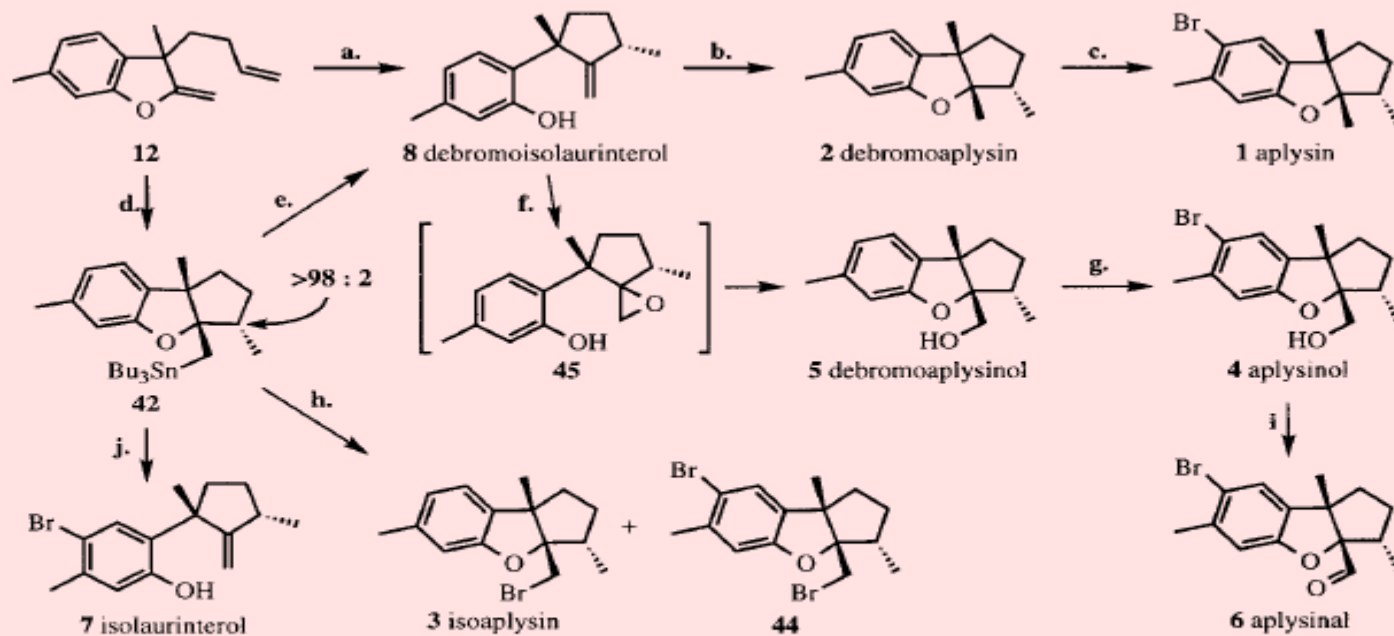




Scheme 2. Reagents and conditions: **a.** NaH, MEMCl, Et₂O, DMF, 3h, 94%; **b.** *t*-BuLi, pentane, 0°C, 7h; CuI·P(OEt)₃, THF, -78°C, 30 min.; CH₂=CHCH₂Br, RT, 22h, 78%; **c.** O₃, CHCl₃, -78°C, 40 min.; PPh₃, RT, 5h, 70%; **d.** CrO₃, 2M H₂SO₄, acetone, RT, 72%; **e.** PPTS, PhCH₃, Δ, 20h, 50%.

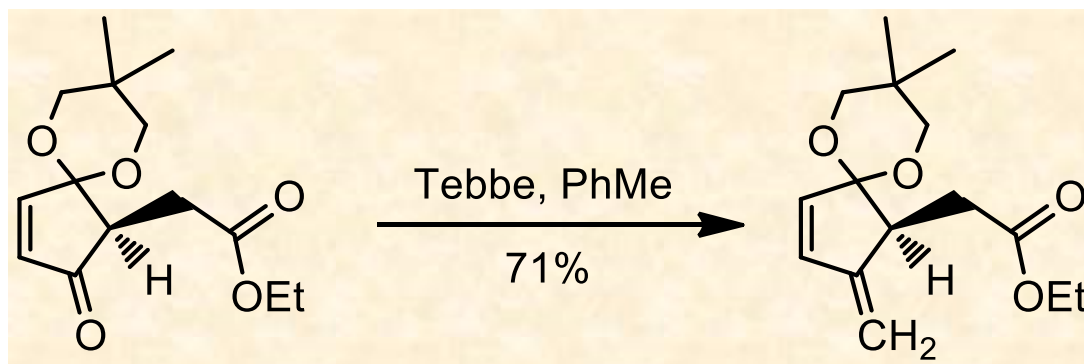


Scheme 7. Reagents and conditions: **a.** 6 equiv. Cp₂TiCl₂, 12 equiv. AlMe₃, PhMe, -78°C to RT, 30 min., 79%.

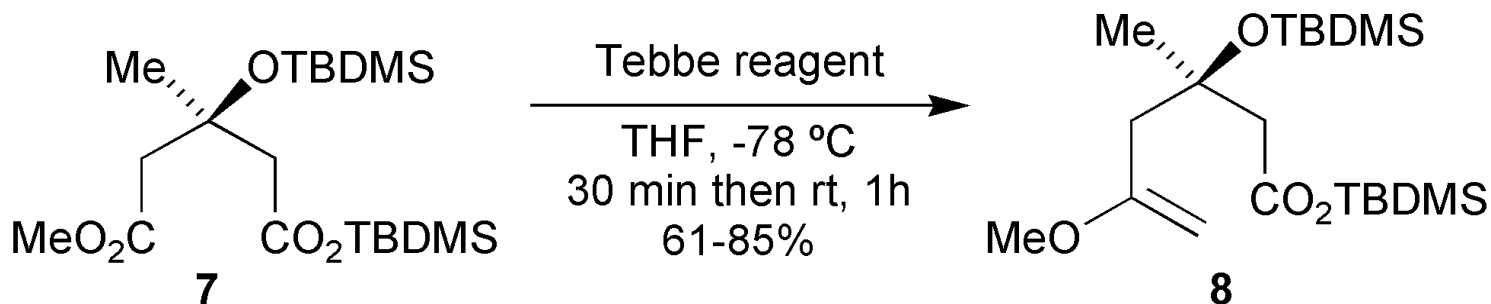


Scheme 13. Reagents and conditions: **a.** Bu₃SnH, AIBN, PhMe, 80°C, 18h, 79%; **b.** acidic CDCl₃, RT, 16h, 100%; **c.** Br₂, NaHCO₃, DCM, 0°C, 30 min, 82%; **d.** Bu₃SnH, AIBN, C₆H₁₄, hv, 15°C, 20h, 69%; **e.** PhMe, reflux, 18h, 82% (+42, 12%); **f.** *m*-CPBA, DCM, 0°C, 24h, 52% (+8, 10%; +45, 12%); **g.** Br₂, NaHCO₃, CHCl₃, 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, CHCl₃, reflux, 72h, 50% (+42, 18%).

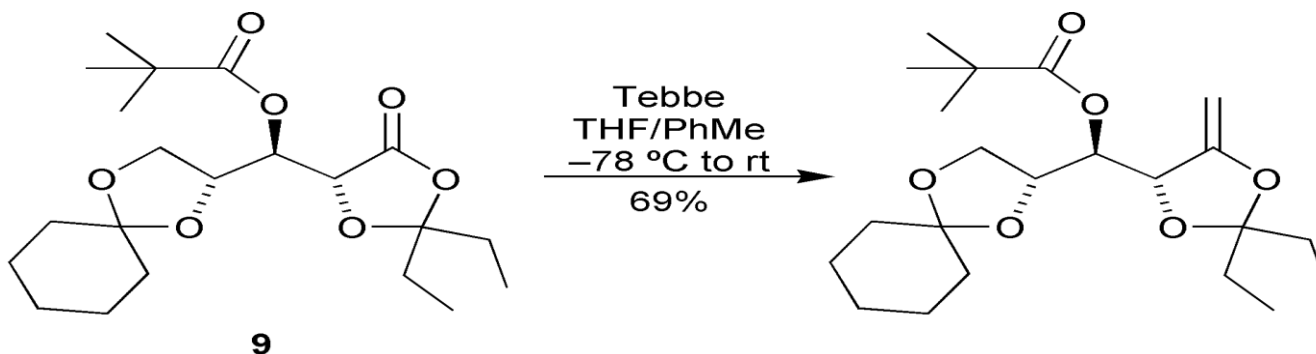
Η αντίδραση μεθυλενίωσης των κετονών προηγείται της αντίστοιχης των εστέρων (J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1994, 3525).



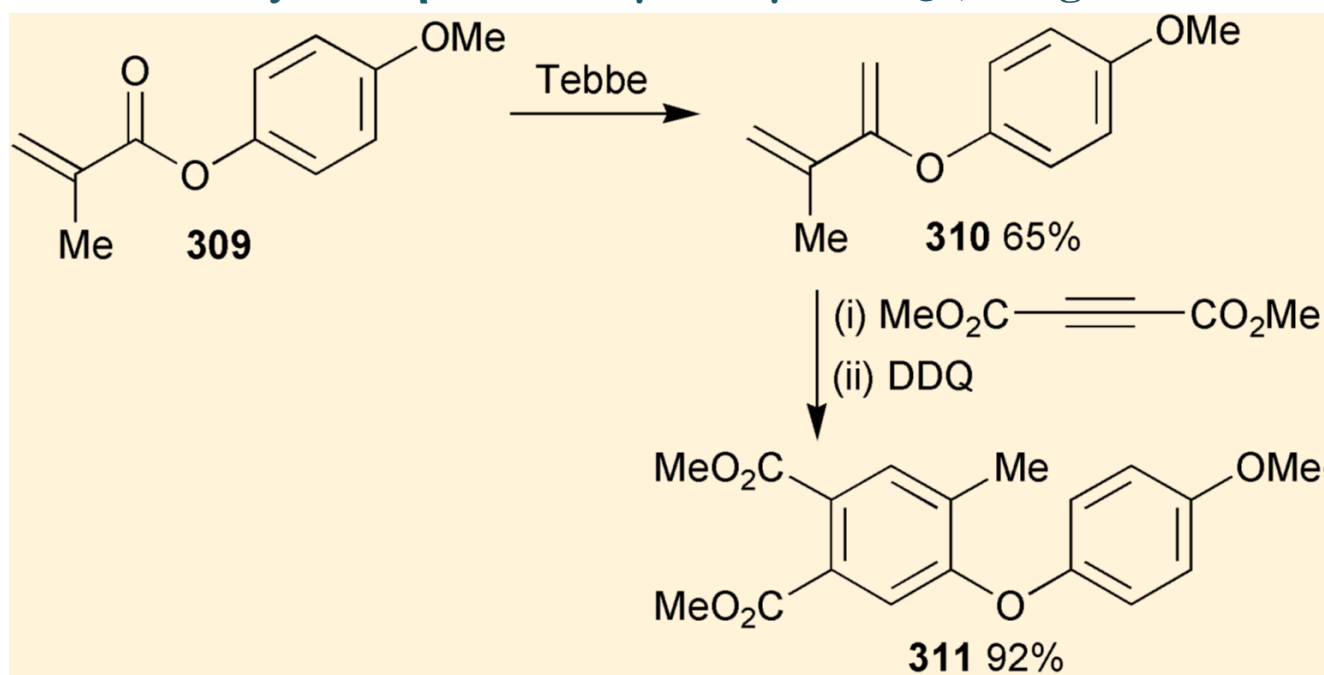
Η μεθυλενίωση των μεθυλεστέρων ευνοείται regio-εκλεκτικά σε σχέση με τους ογκώδεις σιλυλεστέρες που δεν επηρεάζονται (J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 2000, 2483)



Η μεθυλενίωση της παρακάτω λακτόνης ευνοείται 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 α,β-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

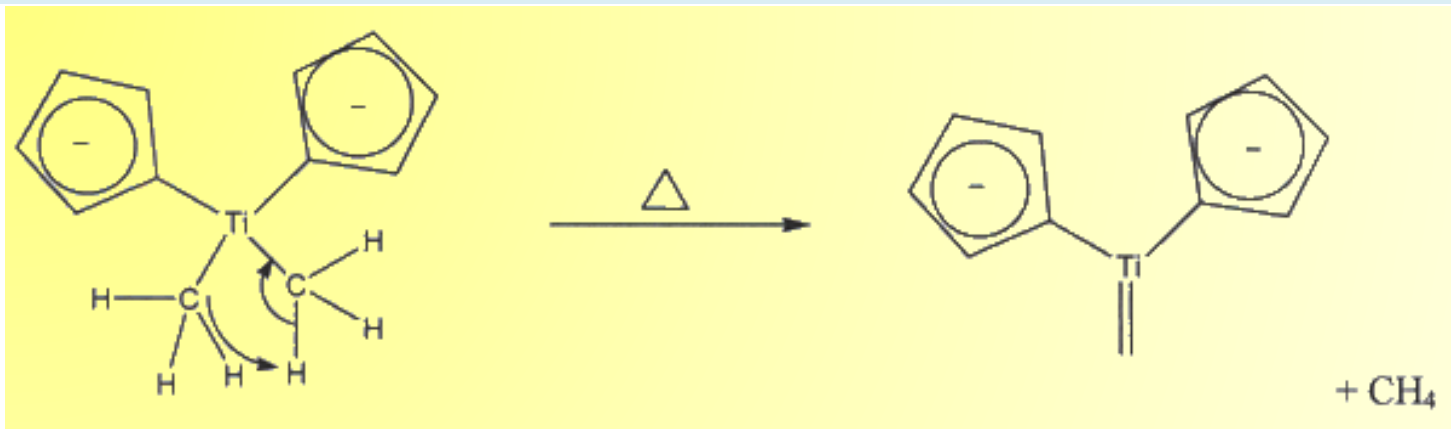
Είναι η οργανοτιτανική ένωση του τύπου $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ (J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6392)



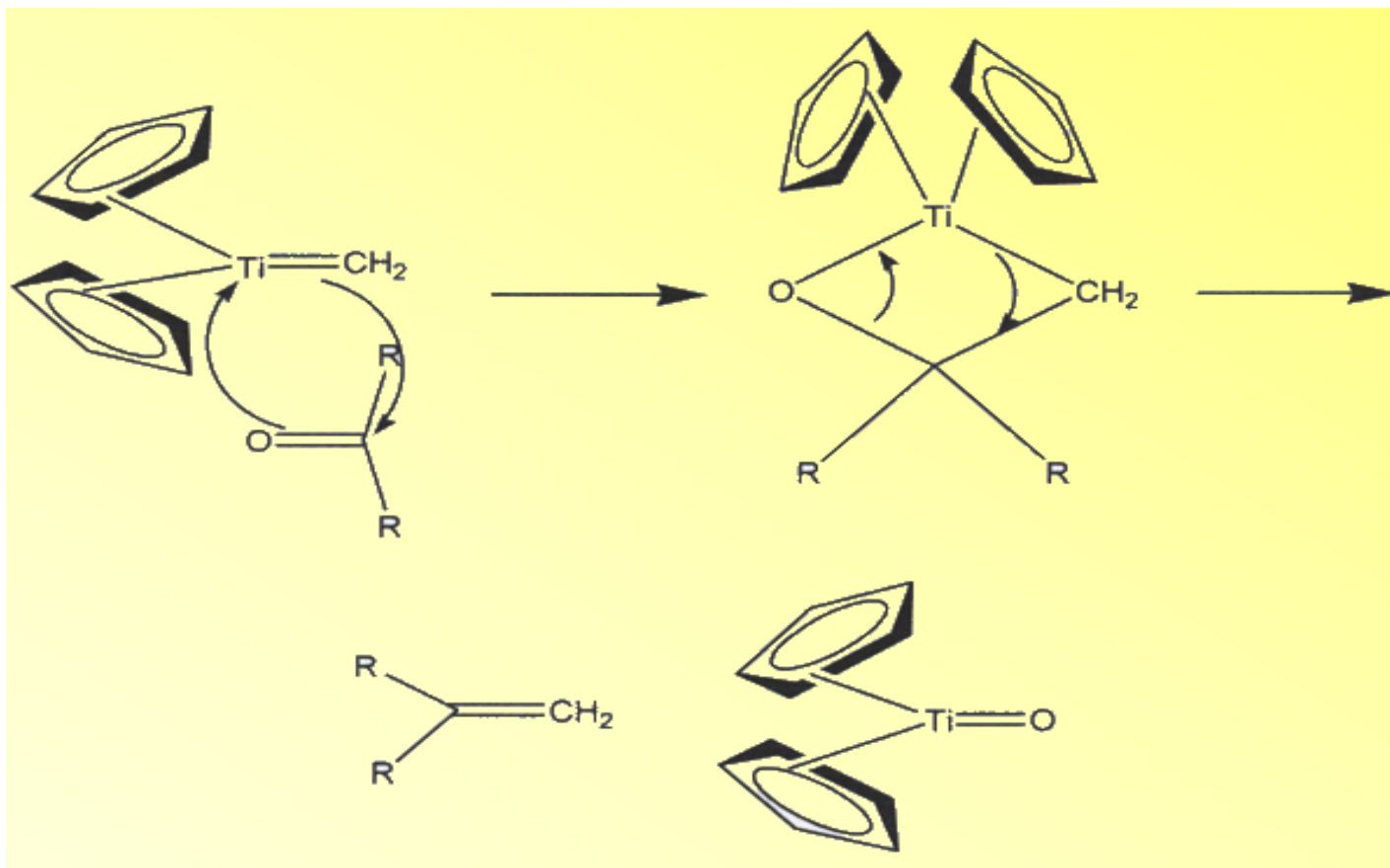
Παρασκευάζεται από την αντίδραση CH_3MgCl ή MeLi με το τιτανοκενοδιχλωρίδιο



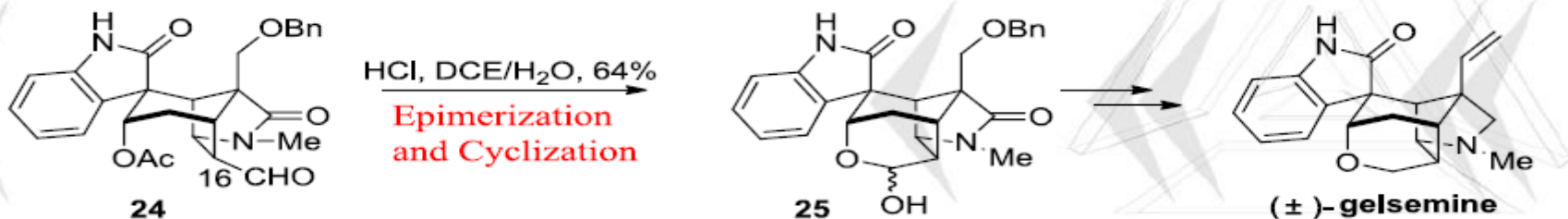
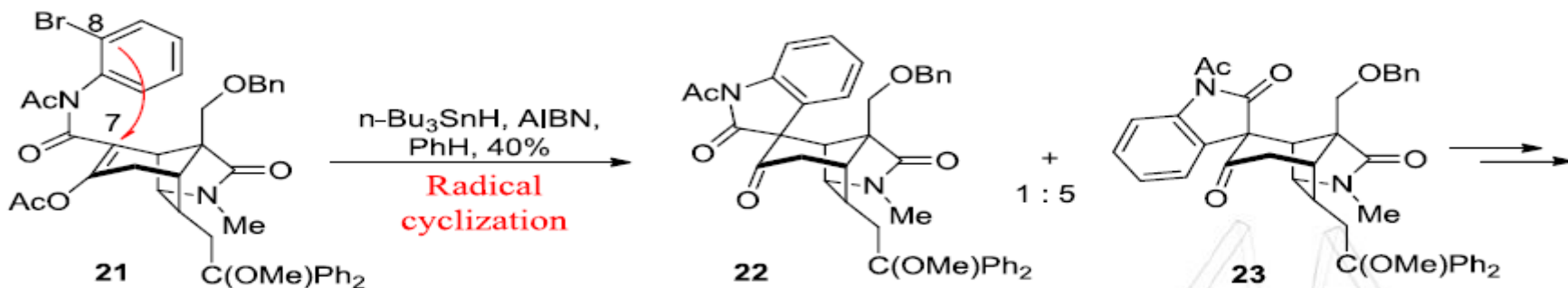
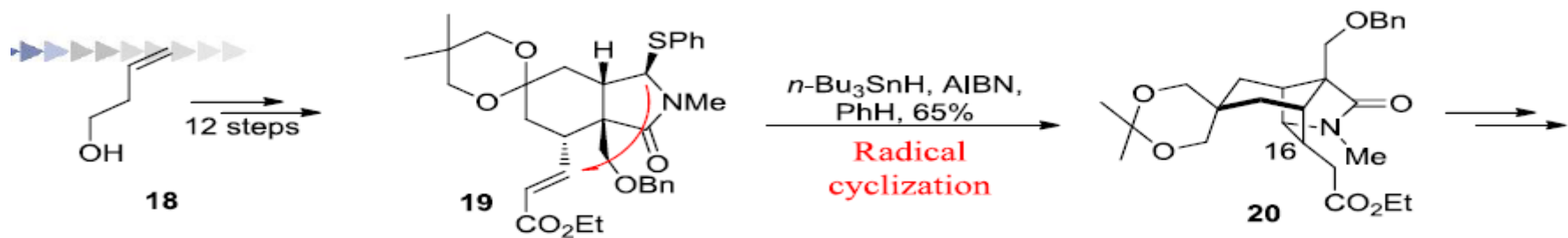
Αντιδρά με το $\text{C}=\text{O}$ αλδευδών, κετονών και εστέρων, όπως και το αντιδραστήριο *Tebbe*. Είναι **πιο σταθερό στον αέρα από το αντιδραστήριο *Tebbe*** και **απομονώνεται σαν καθαρό στερεό.**



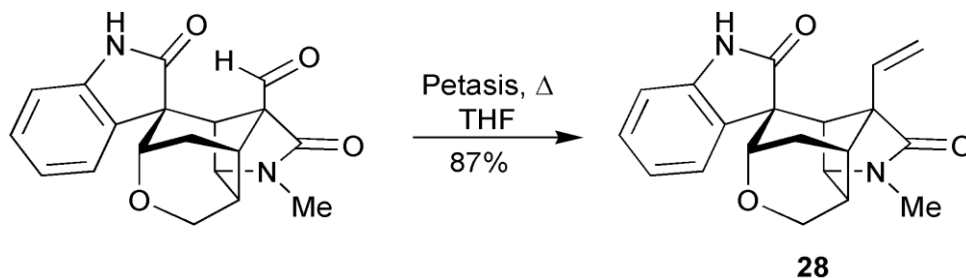
Ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι ανάλογος με αυτόν του αντιδραστήριου **Tebbe** υπό σχηματισμό του $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$, μετά από θέρμανση διαλύματος τολουολίου ή THF του αντιδραστήριου στους 60°C . Ενδιάμεσα σχηματίζεται και πάλι οξατιτανοκυκλοβουτάνιο (*Org. Lett.* **2003**, *5*, 1391).



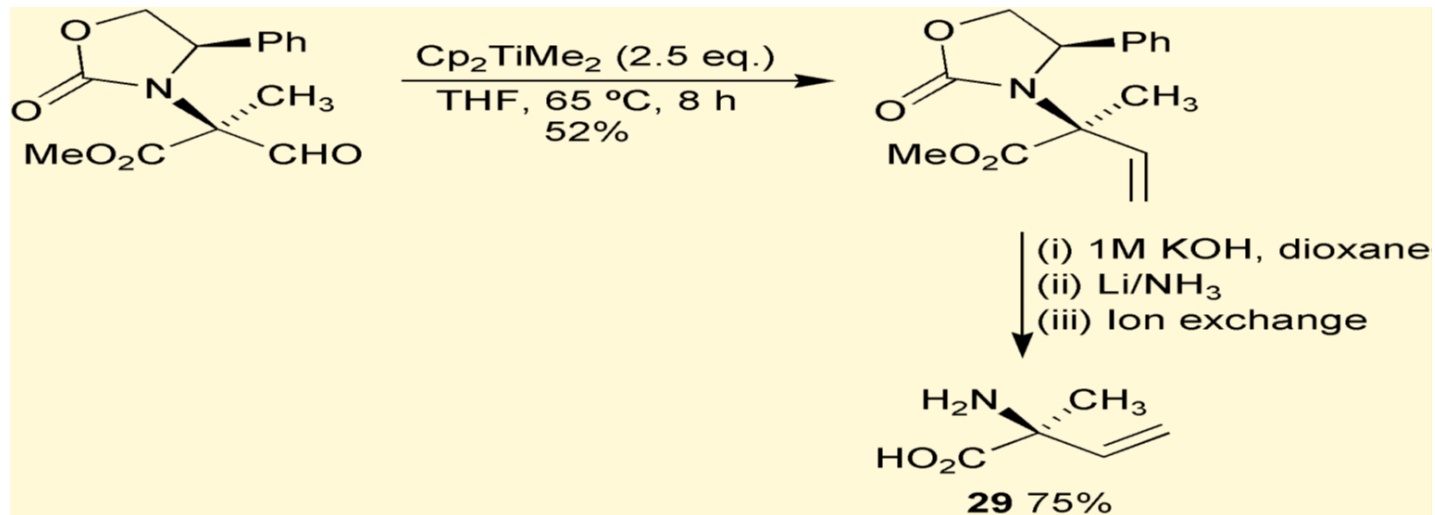
Σύνθεση της 21-οξογκελσεμίνης. (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6226).



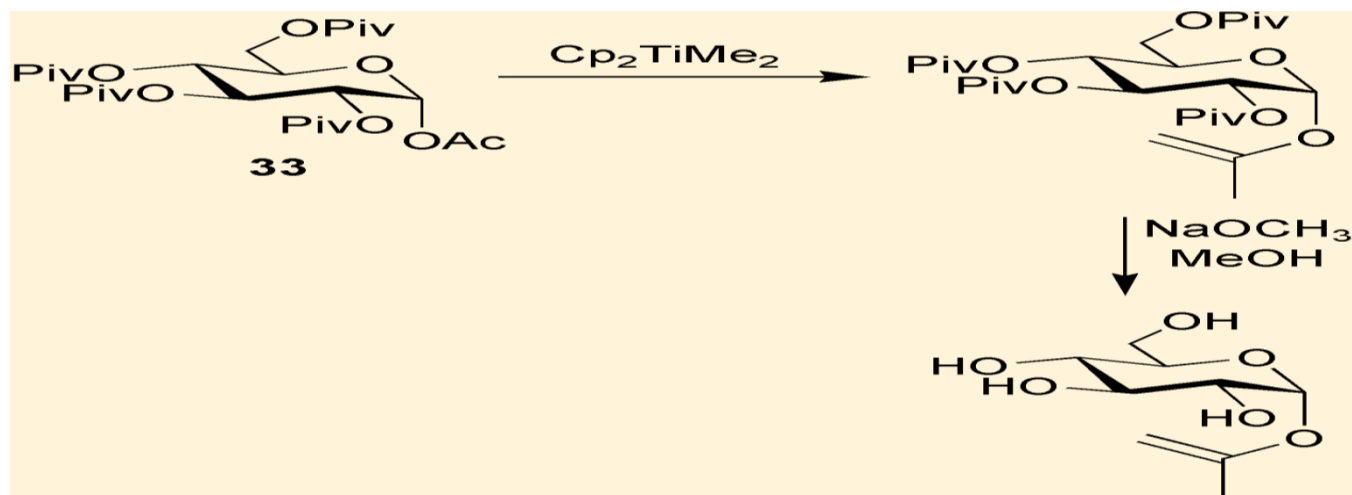
23 steps, 0.25% overall yield



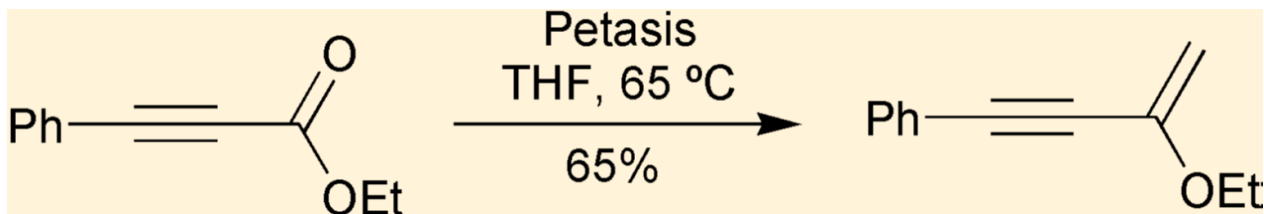
Σύνθεση α-αλκυλ-α-αμινοξέων (J. Org. Chem. 1993, 58, 5918).



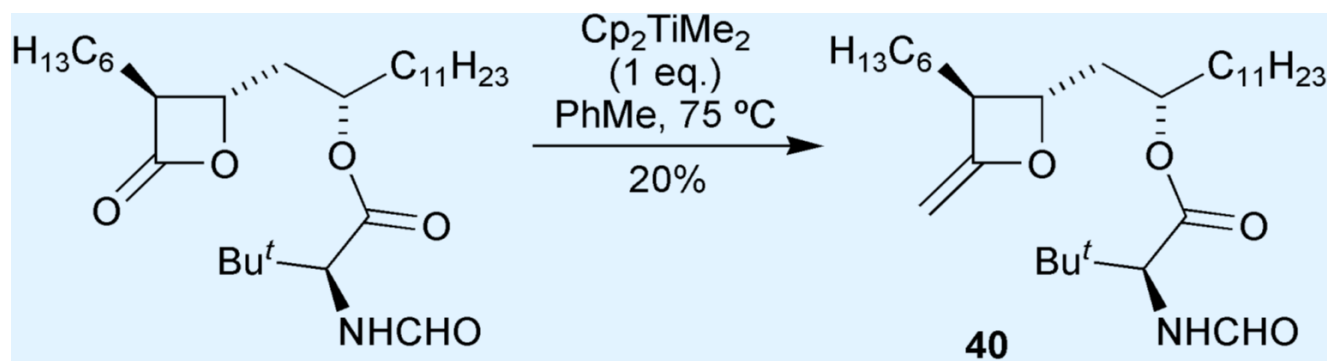
Προκαλεί εκλεκτικά **μεθυλενίωση στον λιγότερο παρεμποδισμένο εστέρα**. Στην περίπτωση του γλυκοζίτη αντιδρά με την ανωμερή ακετυλοομάδα και όχι με τις πιβαλοϋλο ομάδες (J. Org. Chem. 1996, 61, 5024).



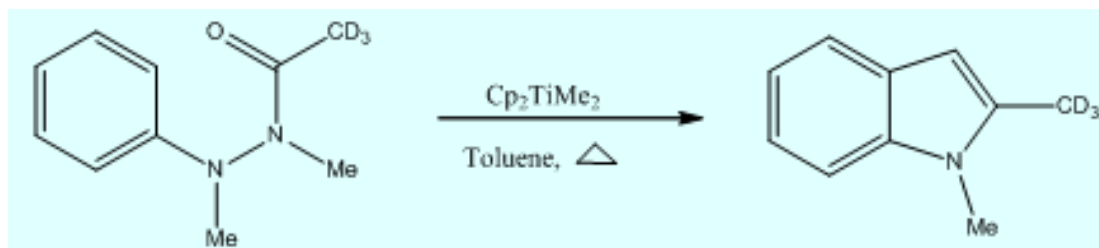
Μεθυλενίωση αλκυνοϊκών εστέρων οδηγεί σε ενόνια (Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2393).



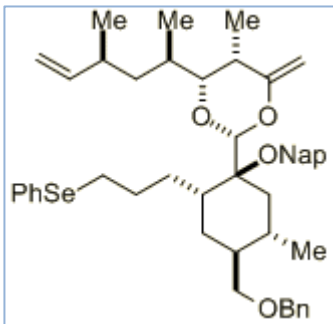
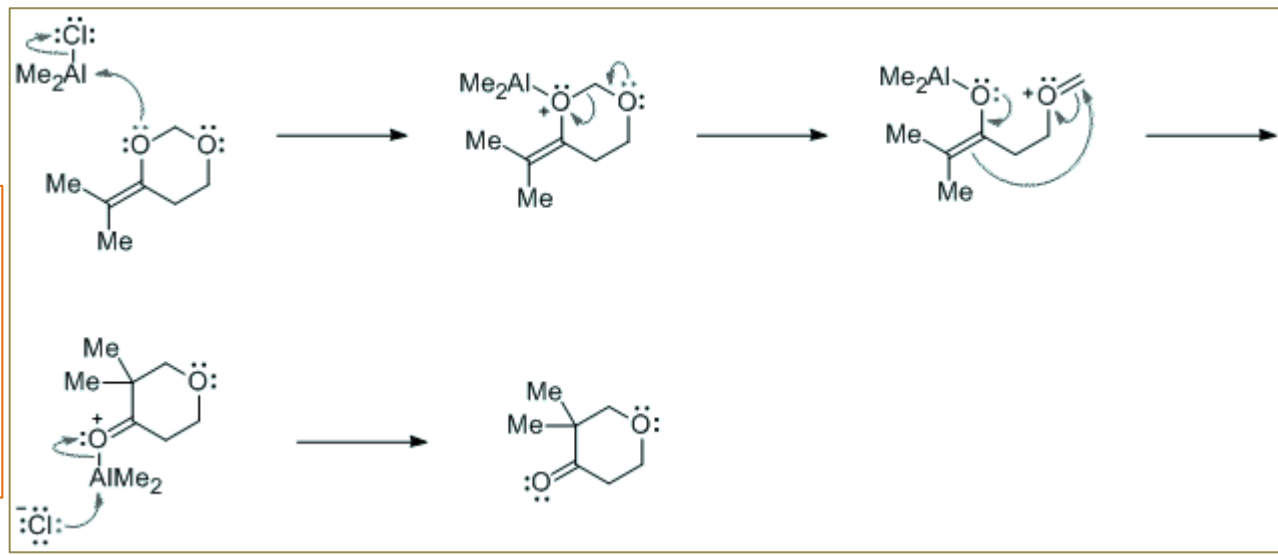
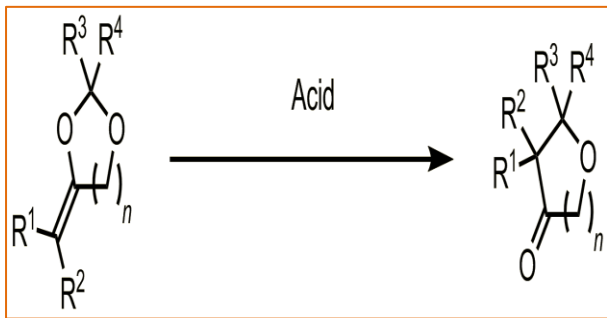
Το αντιδραστήριο Petasis πλεονεκτεί του Tebbe, που έχει περισσότερο όξινο κατά Lewis χαρακτήρα, στην περίπτωση των β-λακτονών, που αντιδρούν παρουσία εστέρων, αλκενίων, σιλυλαιθέρων, καρβαμιδικών εστέρων ακόμη και παρουσία φορμαμιδίου (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 977).



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

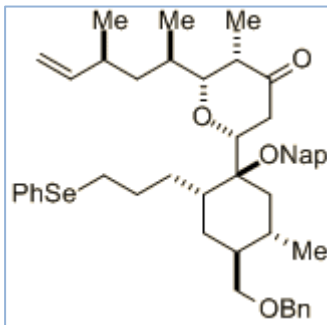


Μετάθεση Petasis-Ferrier

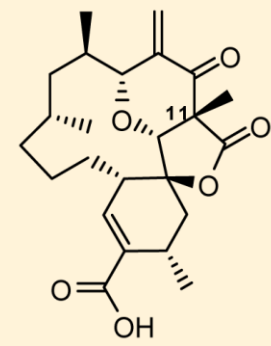


Me_2AlCl

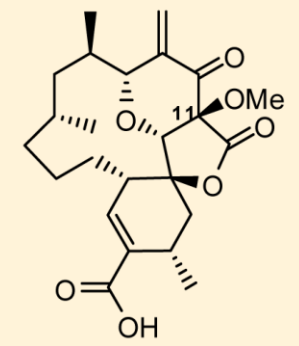
CH_2Cl_2
RT, 5 min
42 % (3 steps)



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

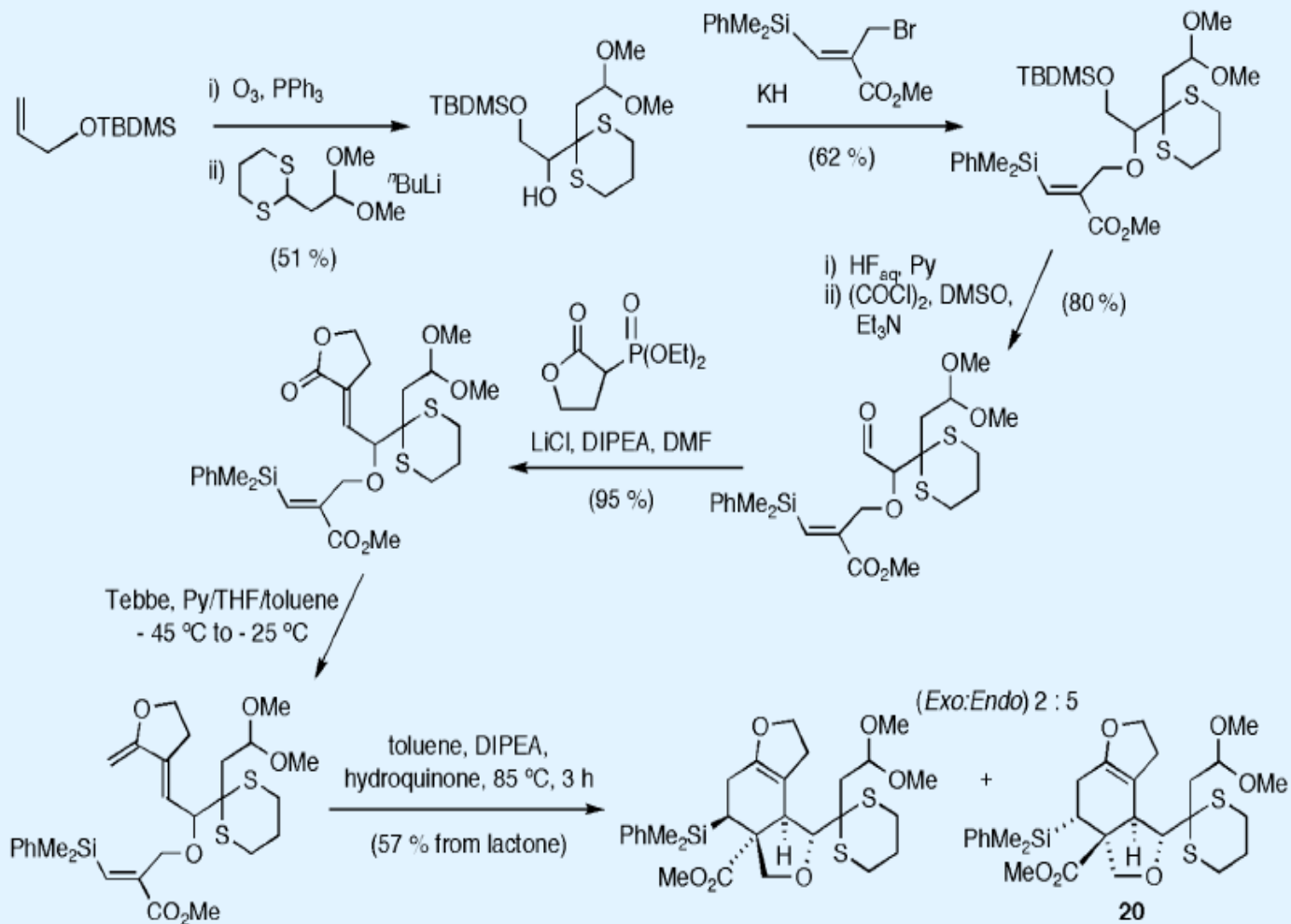
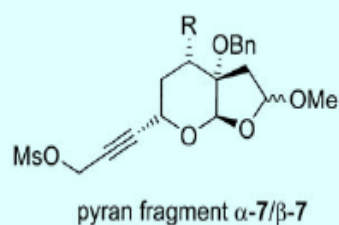
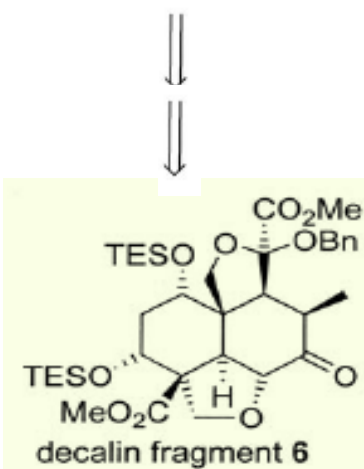


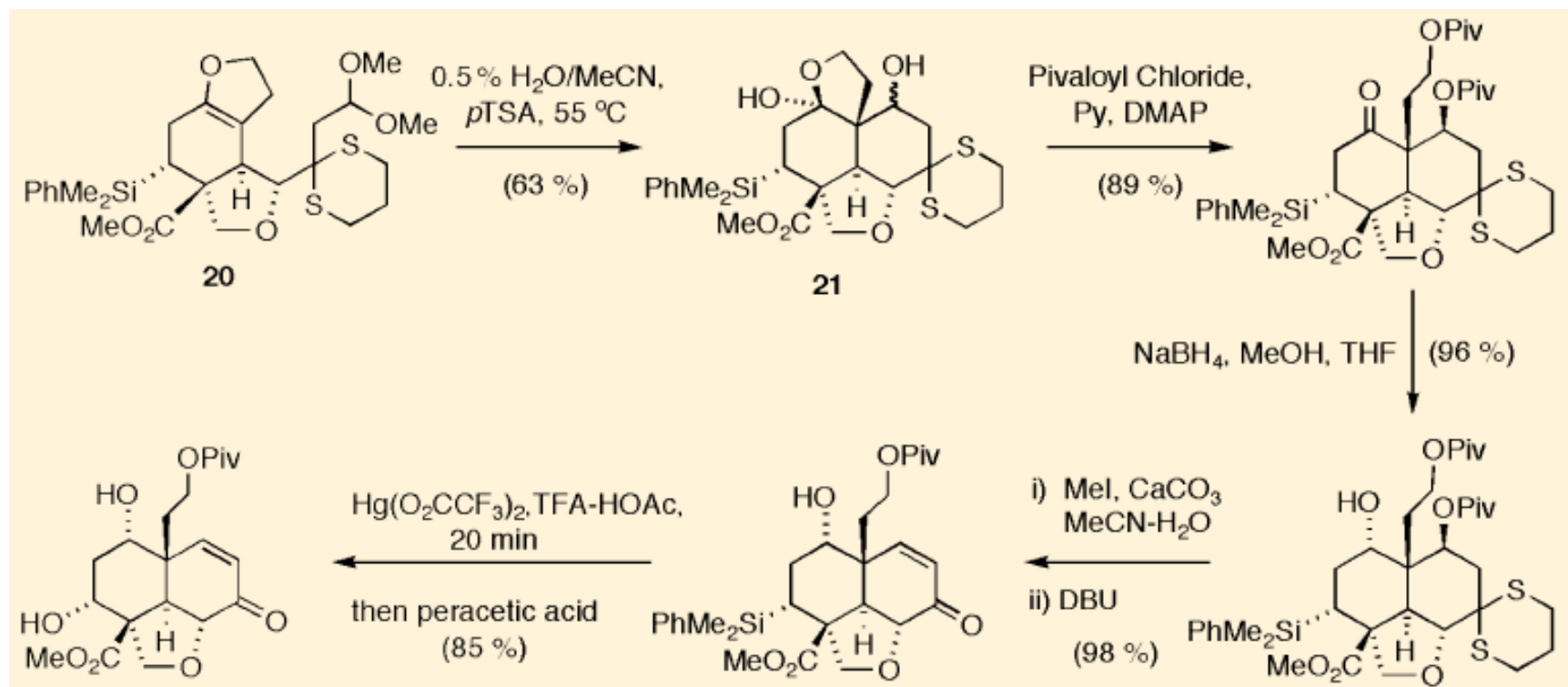
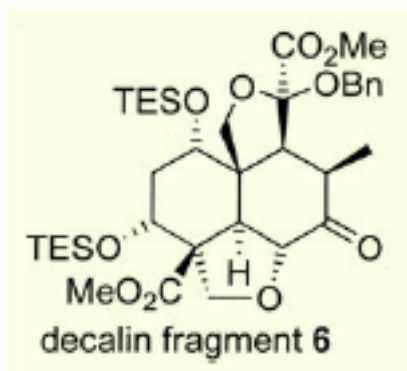
(+)-Okilactomycin (1)



(-)-Chrolactomycin (2)

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

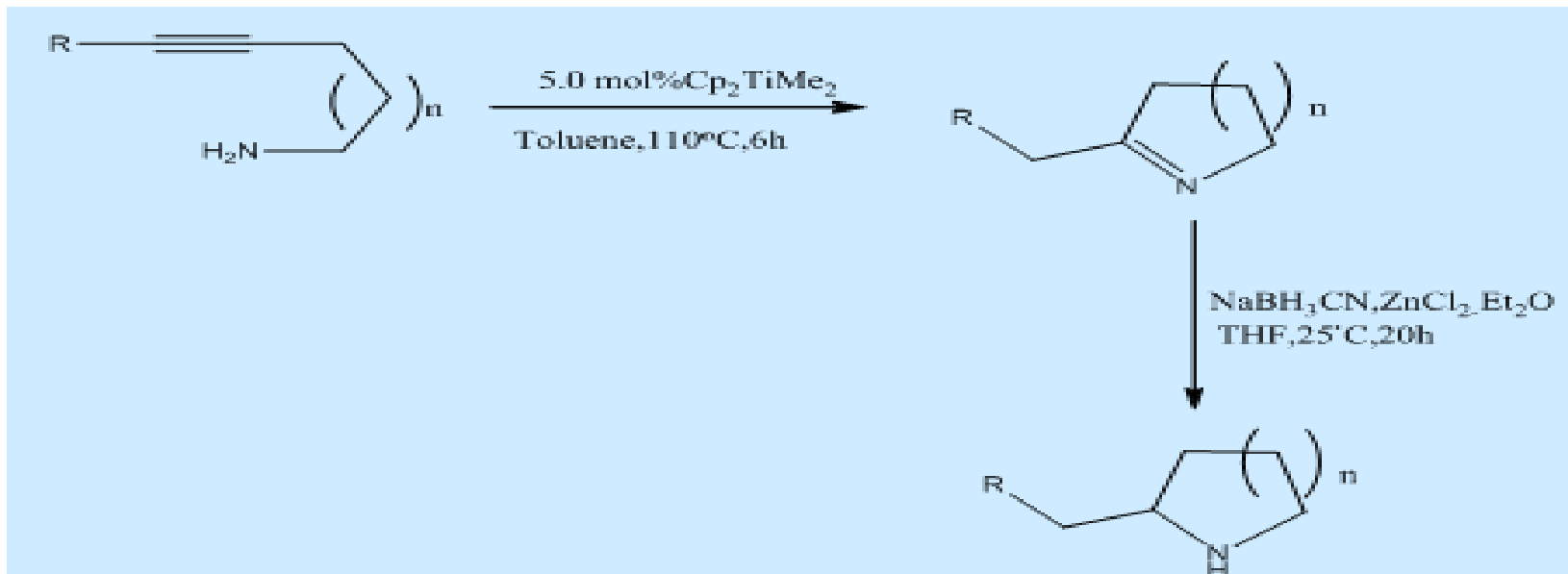




J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1992, 2735 – 2762

silyl-Baeyer-Villiger oxidation

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 -20⁰C) του επομένου παραδείγματος συντίθεται από την αντίδραση του Cp₂TiCl₂ με κυκλοπροπυλολίθιο (από κυκλοπροπυλοβρωμίδιο και Li) (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 943).

