

ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΔΕΣΜΟΥ C-C ΜΕ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΜΕΝΗ ΣΥΖΕΥΞΗ (CROSS-COUPLING) ΑΠΟ ΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ Η ΑΛΛΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΟΦΙΛΑ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΛΑ

Κατάλυση κυρίως από Pd^0

Πρώτο στάδιο (Οξειδωτική Προσθήκη) [σχηματισμός του ενδιάμεσου $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{R})(\text{X})$]

Δεύτερο στάδιο

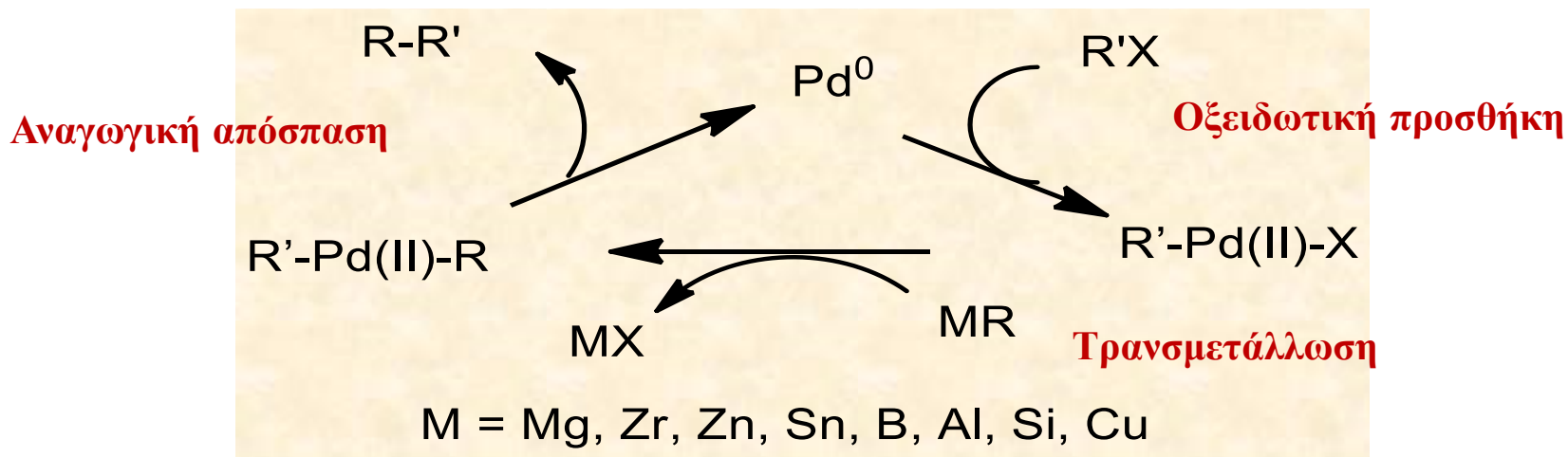
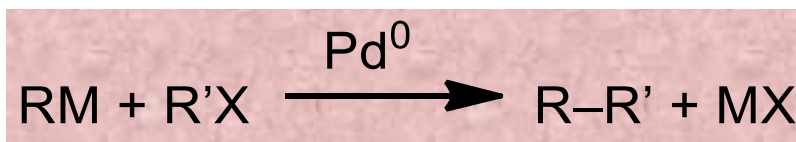
Τρανσμετάλλωση με RM ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Mg}, \text{Li}, \text{Si}, \text{Sn}, \text{B}, \text{Cu}$)

(Negishi, Kumada, Hiyama, Stille, Suzuki, Sonogashira)

Εισαγωγή (insertion) Αλκενίου (Heck)

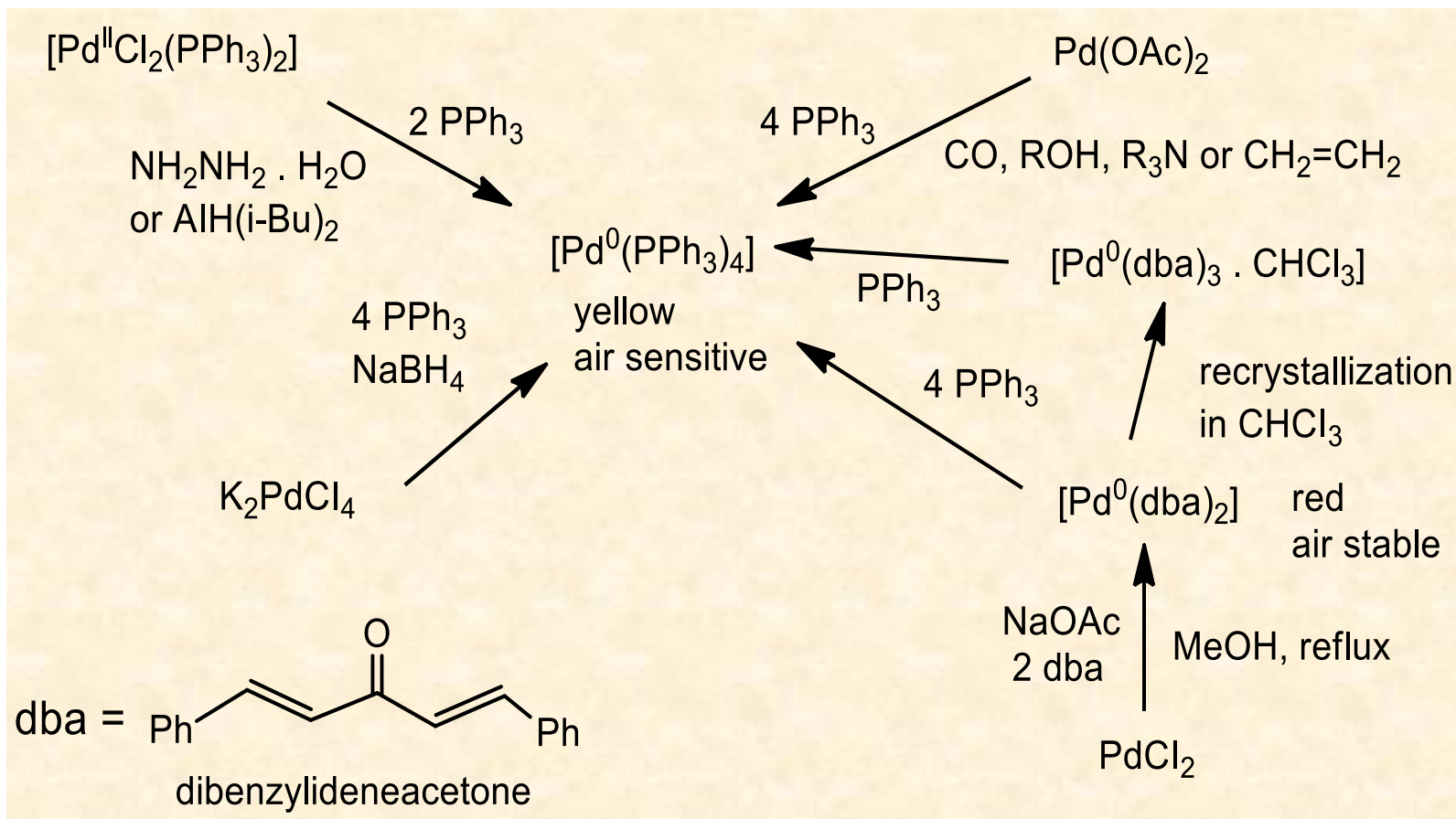
Τελευταίο στάδιο (Αναγωγική Απόσπαση) (Σχηματισμός προϊόντος-αναγέννηση καταλύτη)

Γενικά για τις αντιδράσεις σύζευξης C-C μέσω τρανσμετάλλωσης.

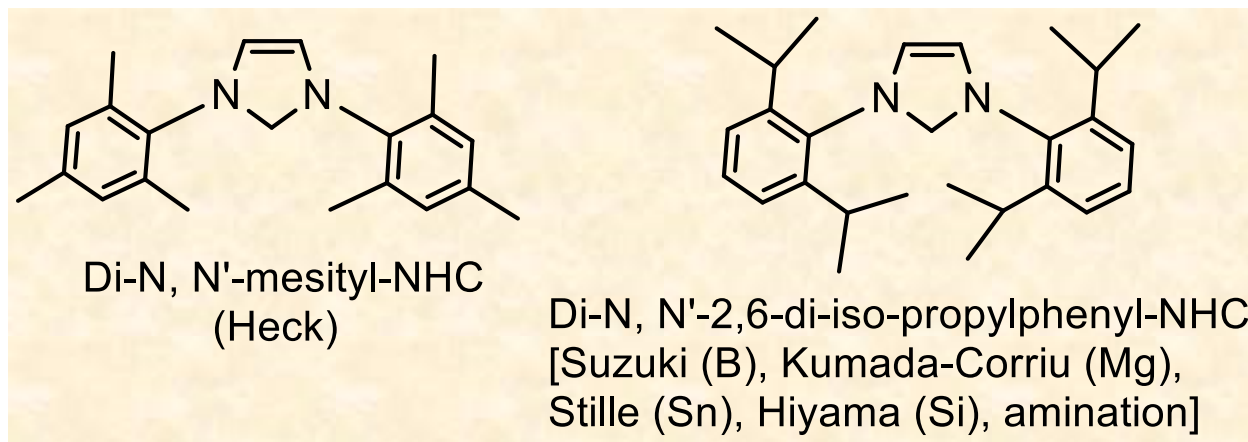


Σύνθεση καταλυτών Pd⁰ για τις αντιδράσεις σύζευξης C-C.

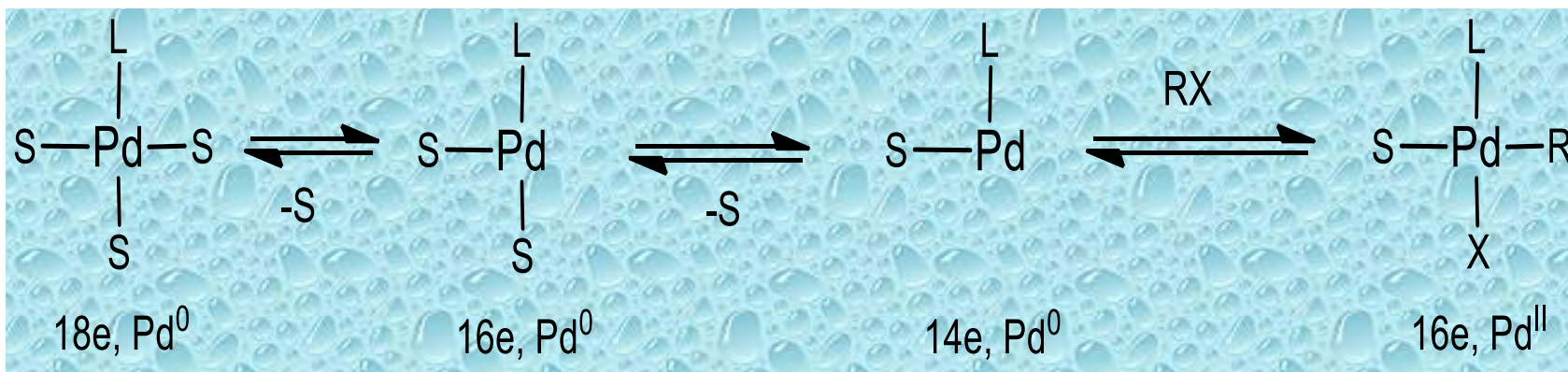
Πολλές φορές σχηματίζονται *in situ* από άλατα του Pd^{II}. χρησιμοποιώντας ένα αναγωγικό αντιδραστήριο (αμίνη, φωσφίνη, ROH, ολεφίνη ή CO).



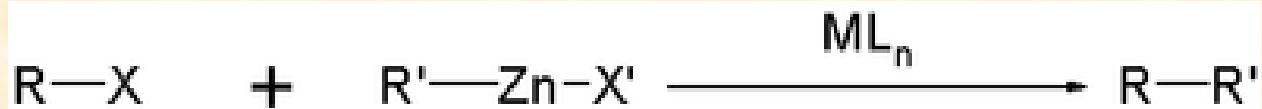
Εναλλακτικά προς τις τοξικές φωσφίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν νανοσωματίδια Pd ή N-ετεροκυκλικά καρβένια (NHC). Τα NHC εισάγονται *in situ* από τα σταθερά μιδαζολικά υδροχλωρικά άλατα παρουσία σαν βάσης Cs₂CO₃ για απόσπαση H⁺ στους 80°C.



Πιθανόν οι ενδιάμεσοι καταλύτες με τις ογκώδεις φωσφίνες ή τα ογκώδη NHC να σταθεροποιούνται με συναρμογή με μόρια διαλύτη. Αυτοί οι καταλύτες διευκολύνουν την οξειδωτική προσθήκη των αλογονιδίων στο καθοριστικό στάδιο για την πραγματοποίηση των αντιδράσεων και βοηθούν στην ενεργοποίηση των αρυλοαλογονιδίων



Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης οργανοψευδαργυρικών ενώσεων καταλυόμενες από Pd (αντίδραση Negishi, Nobel Χημείας 2010).



R: alkenyl, aryl, allyl, alkynyl or propargyl.

X: chloride, bromine, iodine, triflate, acetyloxy group

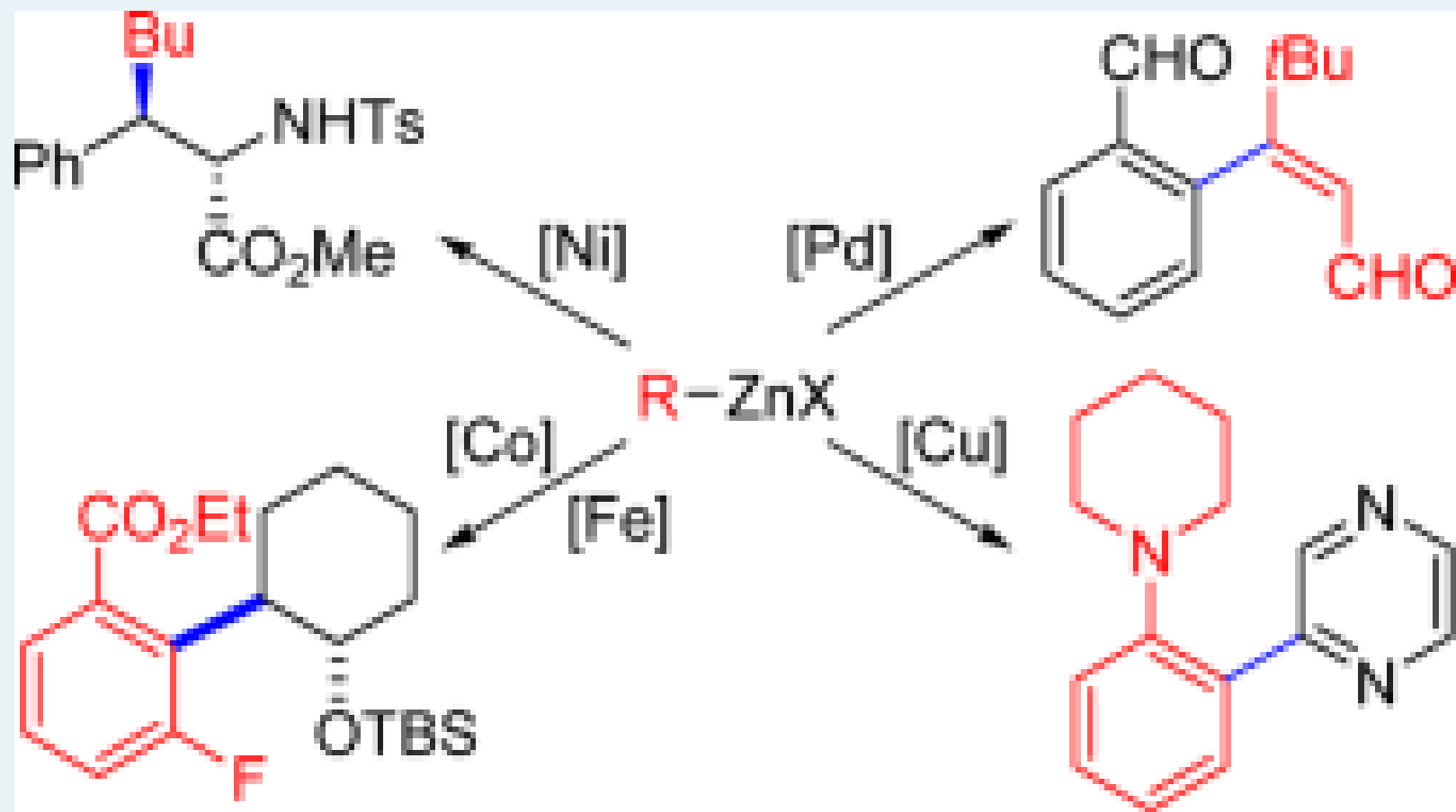
R': alkenyl, aryl, allyl, alkyl

X' in the organozinc compound: chloride, bromine, iodine

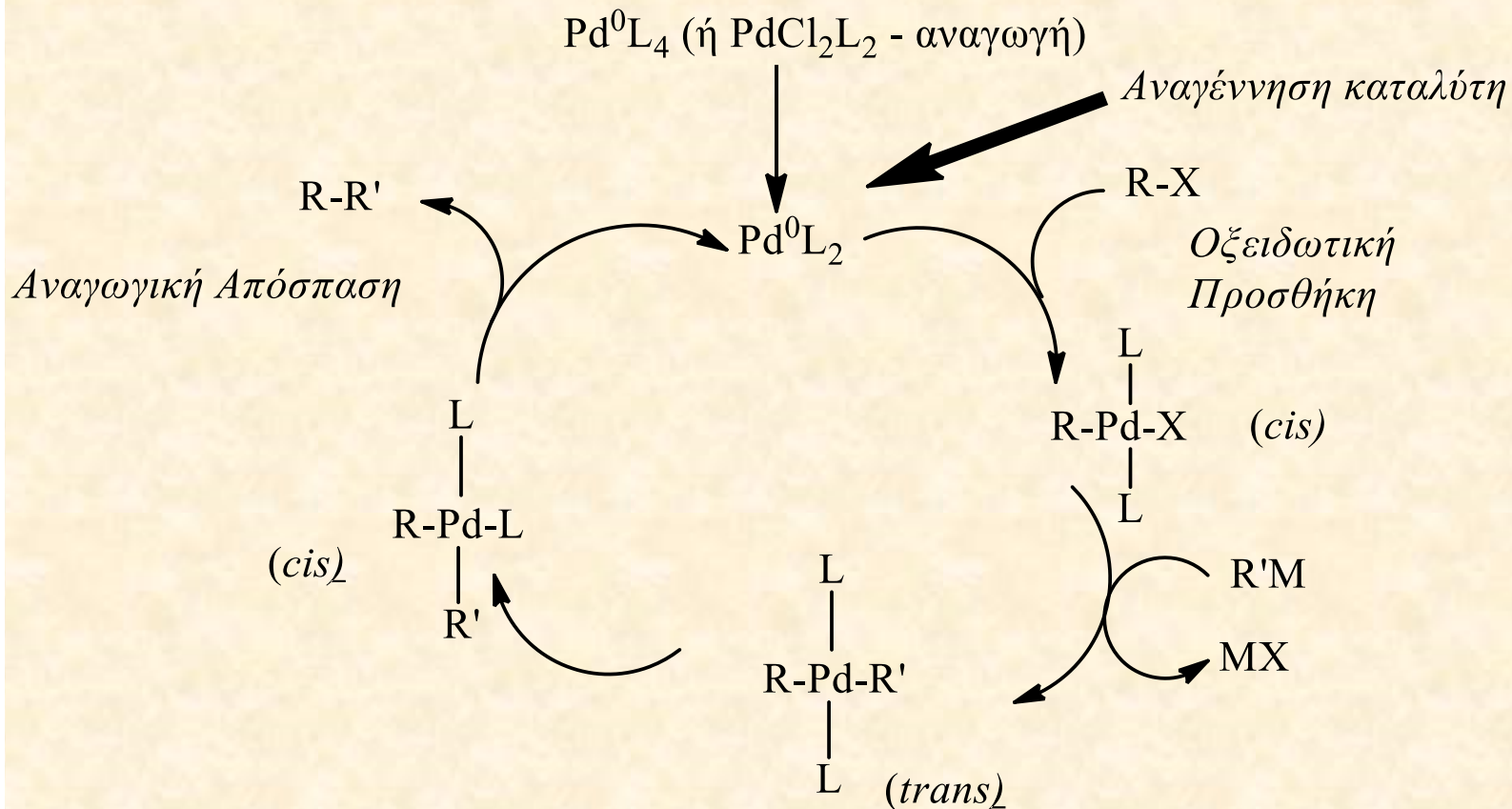
M in the catalyst: nickel or palladium

L in the catalyst: triphenylphosphine, dppe, BINAP

Οι οργανοψευδαργυρικές ενώσεις είναι ανάμεσα στα καλύτερα αντιδραστήρια για σύζευξη. Τα αντιδραστήρια RZnI παρασκευάζονται από RI και σκόνη Zn. **Μειονέκτημα** σε σχέση με τις αντιδράσεις Suzuki και Stille είναι το ότι **τα αντιδραστήρια RZnX δεν απομονώνονται και χρησιμοποιούνται ως έχουν μετά την παρασκευή τους.** Επίσης αναφλέγονται στον αέρα.

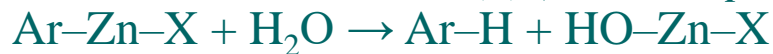


Μηχανιστικό σχήμα σύζευξης



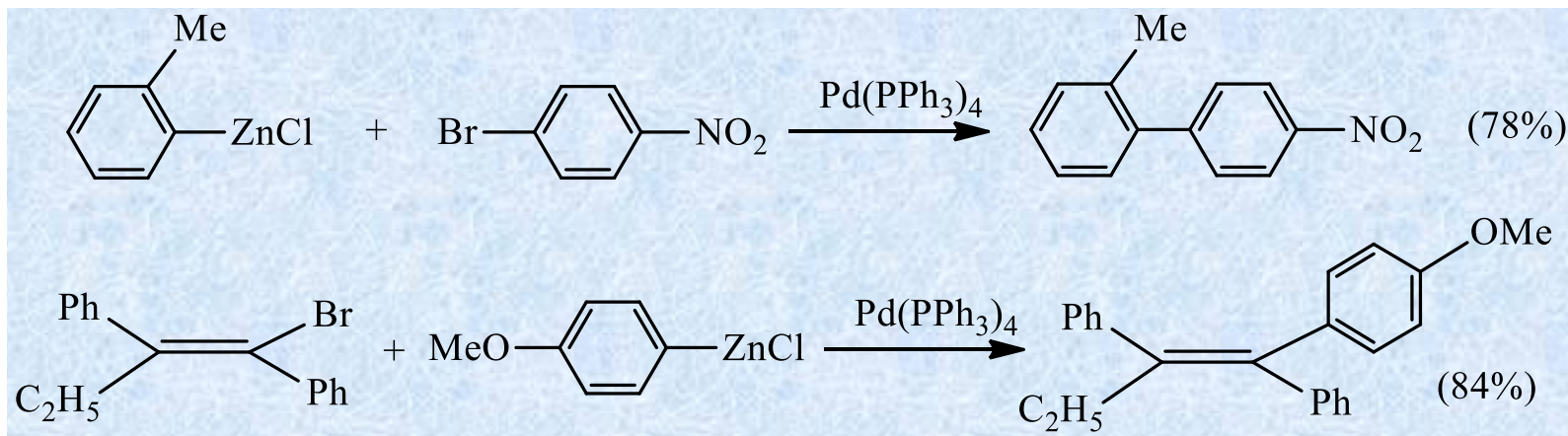
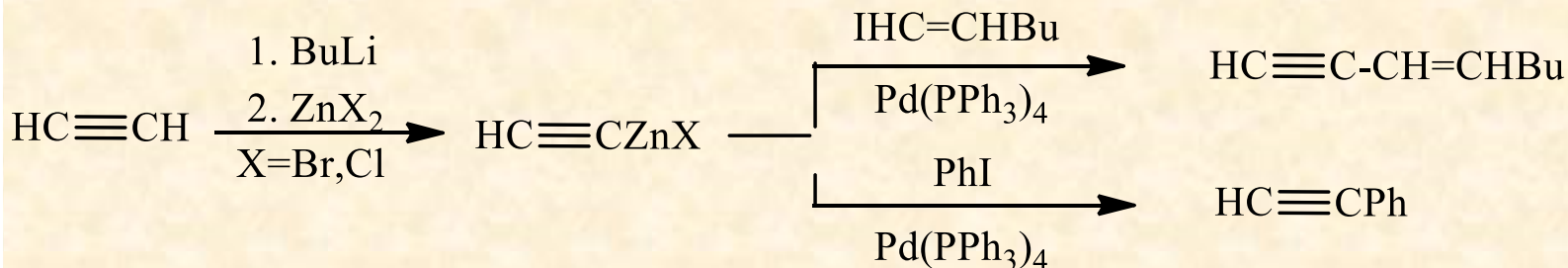
Όταν χρησιμοποιείται $RZnX$, σχηματίζεται το *cis*- ενδιάμεσο, ενώ όταν χρησιμοποιούνται ZnR_2 , σχηματίζεται το *trans*- ενδιάμεσο που μετατρέπεται στο *cis*- (J. Casarez et al.. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508).

Παράπλευρες αντιδράσεις. Είναι δυνατό να σχηματισθούν προϊόντα ομοσύζευξης ή και υδρόλυσης της οργανοψευδαργυρικής ένωσης.

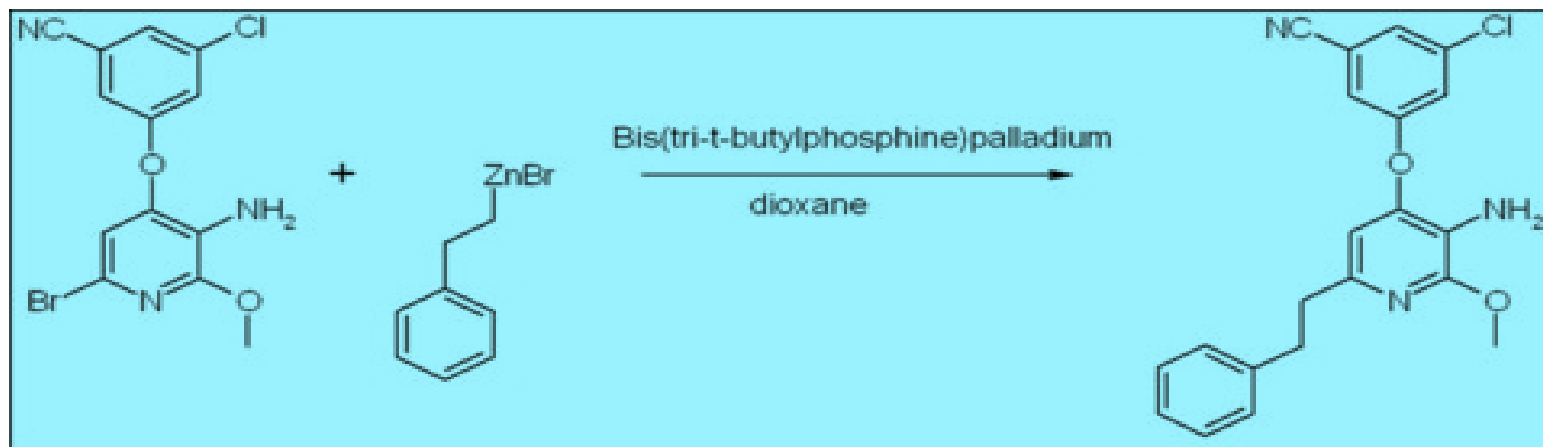


Με τις αντιδράσεις σύζευξης Negishi συντίθενται **διαρύλια, συζυγιακά 1,3-διενικά παράγωγα και συζυγιακά ενόνια** (E. Negishi, *Org. Synth. Coll. Vol. 8, 1993, σελ. 295, 430*)

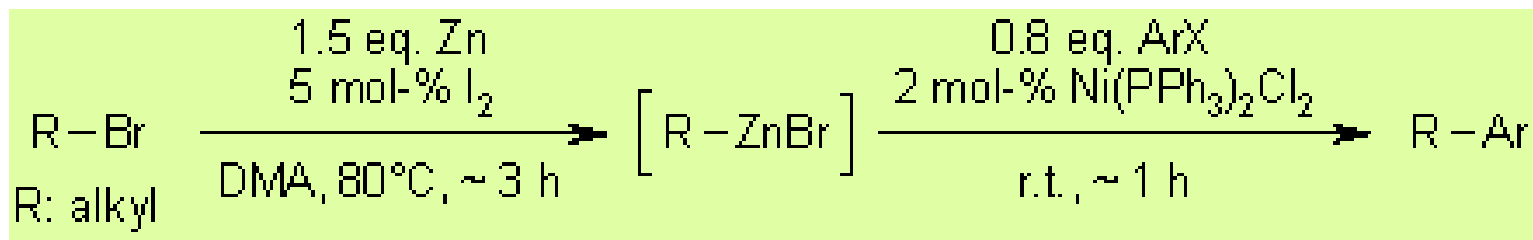
Συζεύξεις Csp-Csp², Csp²-Csp²



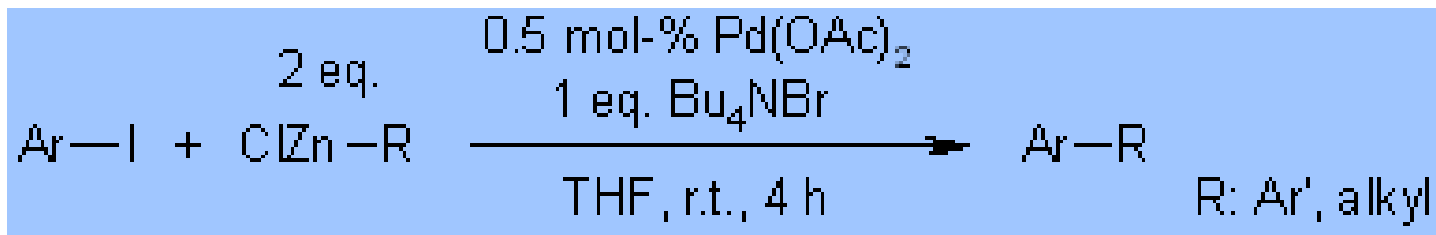
Πατέντα, WO2010026075:



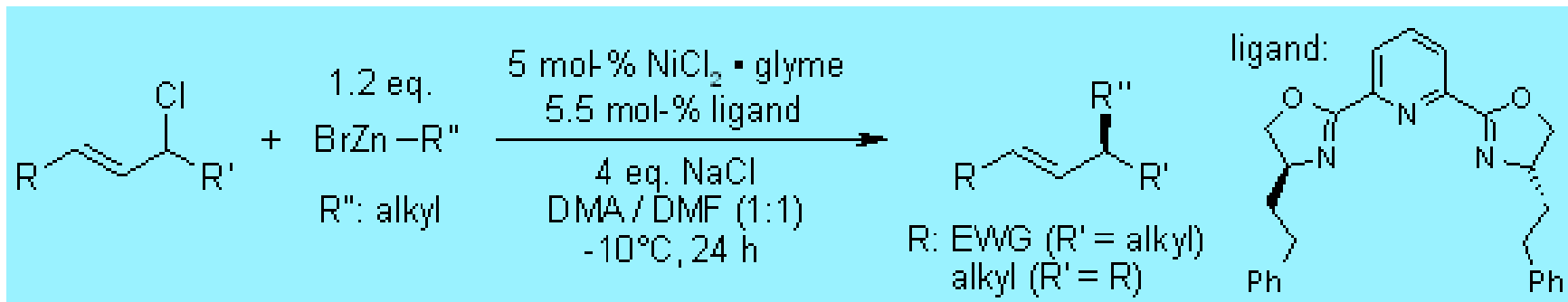
Σχηματισμός *in situ* της οργανοψευδαργυρικής ένωσης (S. Huo, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 423).



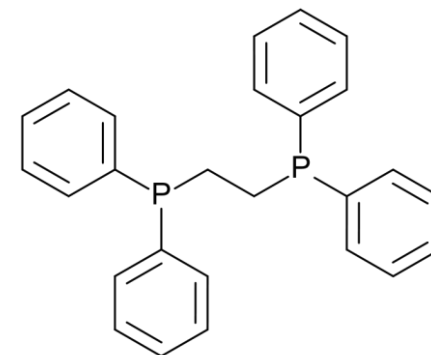
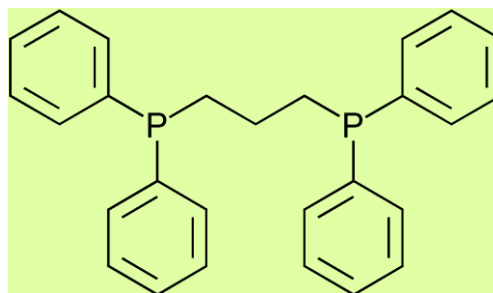
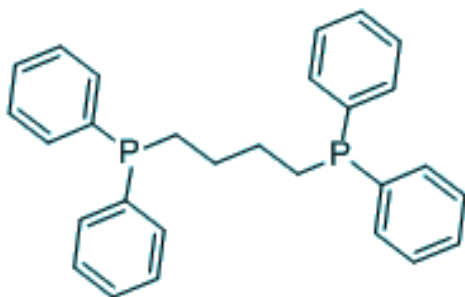
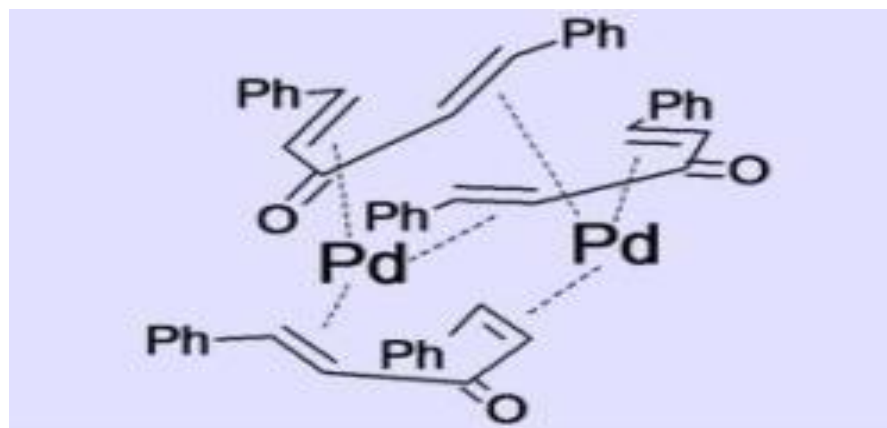
Χρήση **νανοσωματιδίων Pd** για το σχηματισμό αρωματικών παραγώγων (J. Liu et al. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2661).

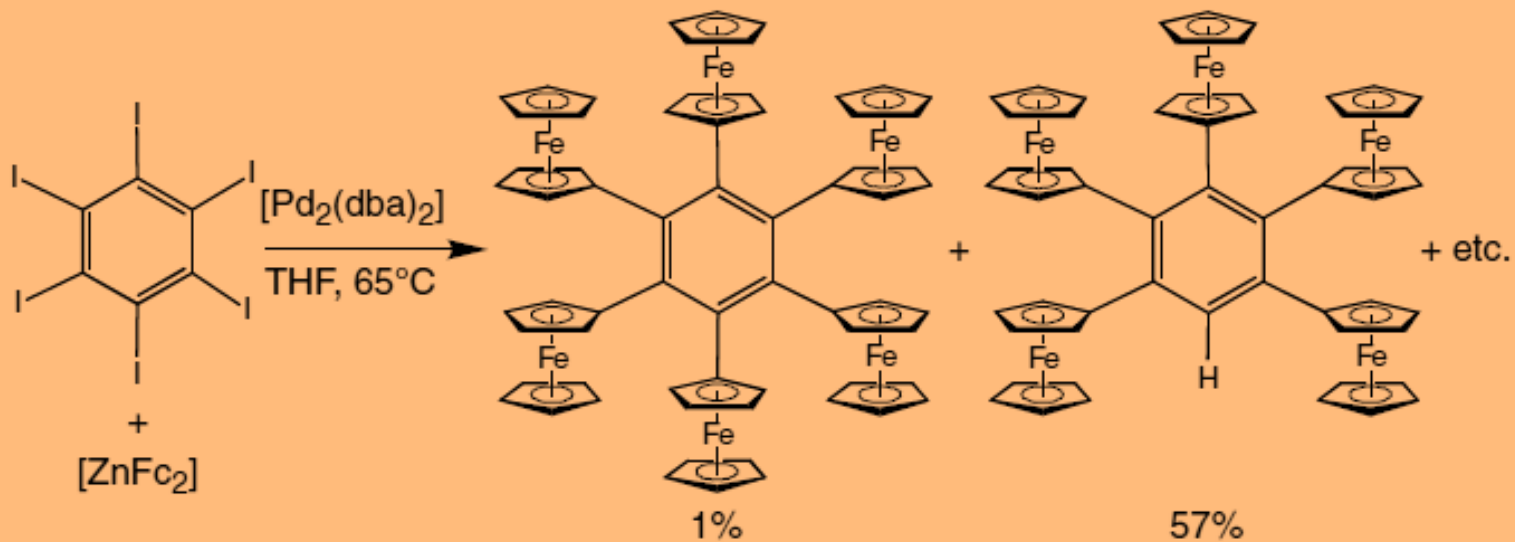
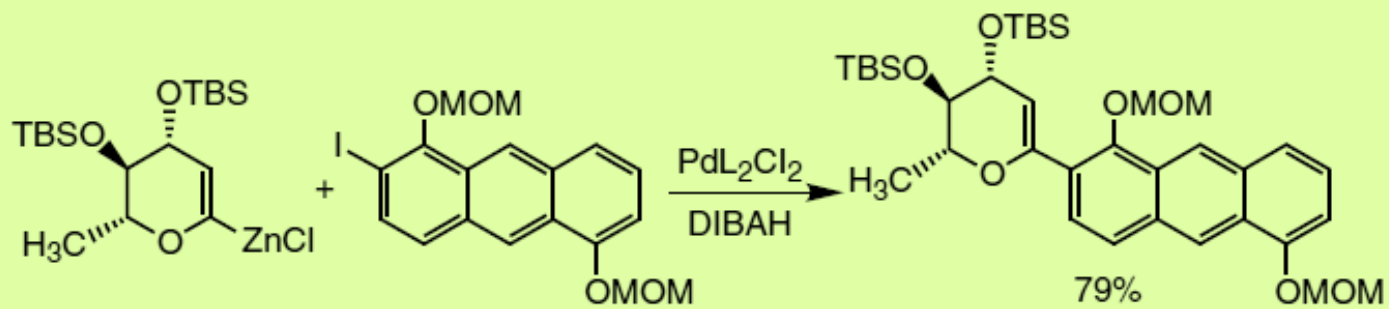


Εναντιοεκλεκτική σύζευξη Negishi (S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 2756).

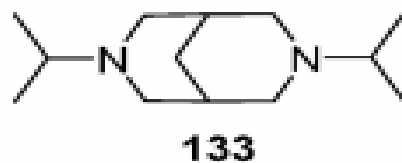
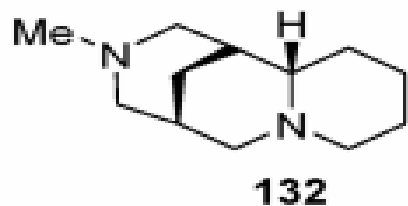
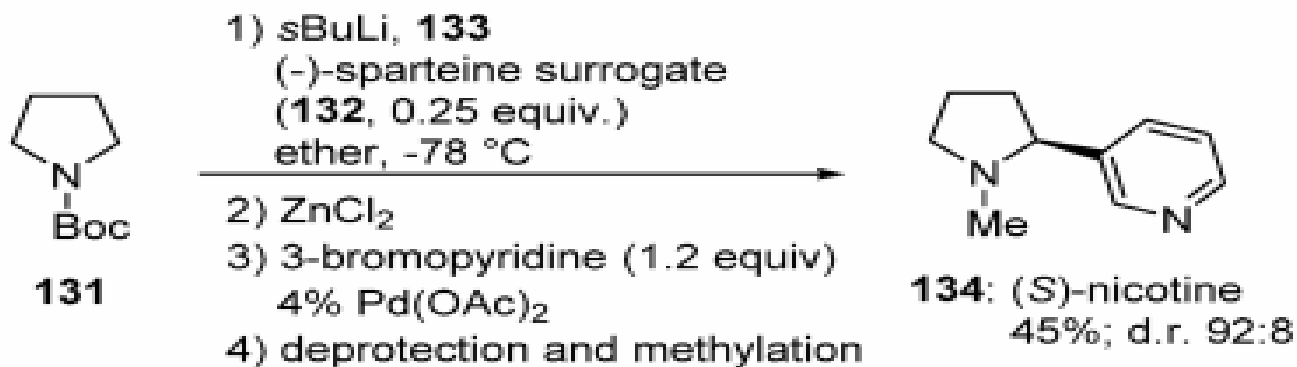
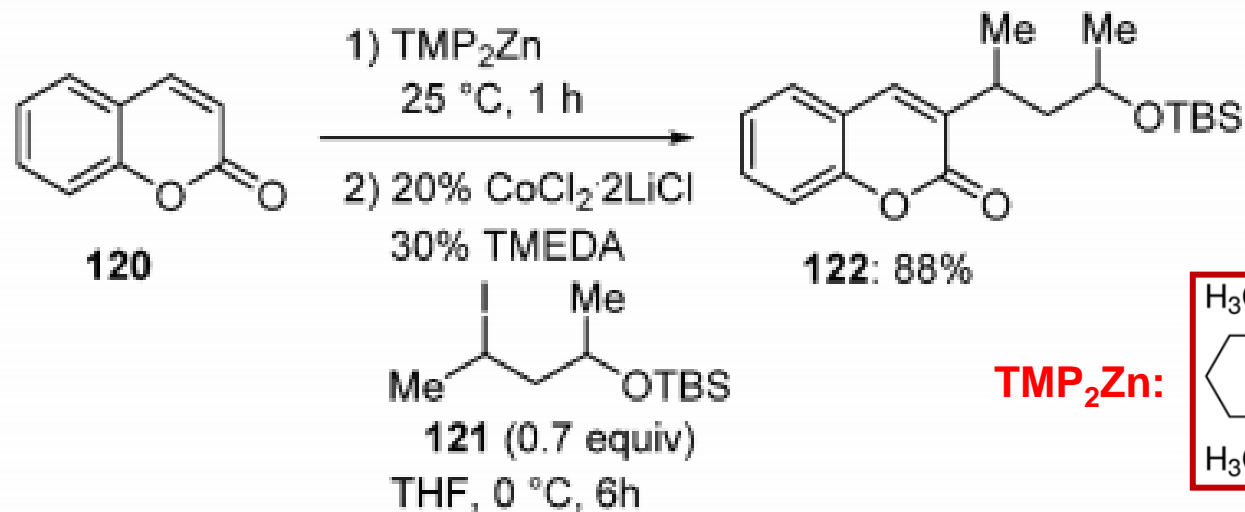


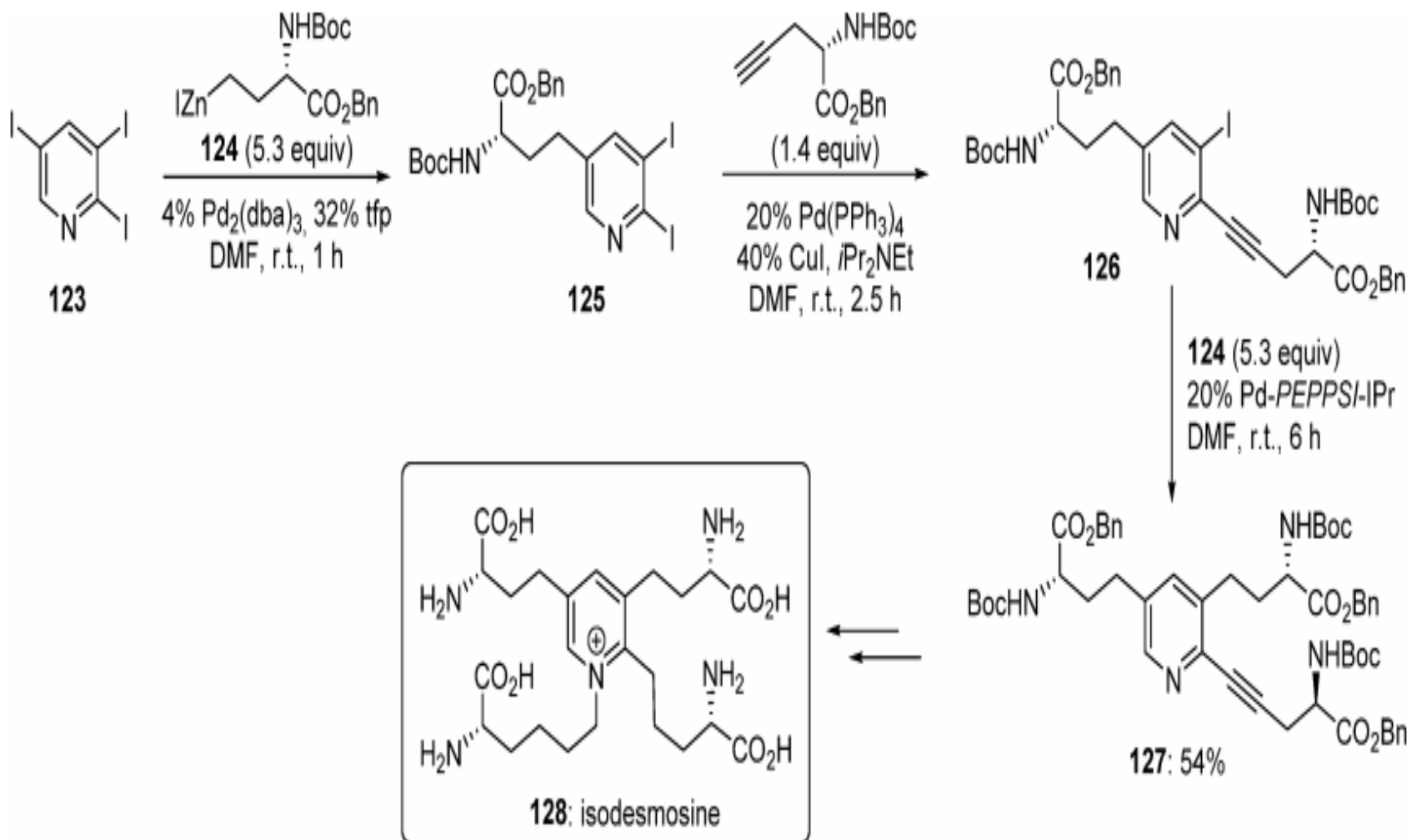
Ligands:

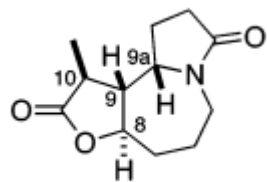




Στεreoχημική παρεμπόδιση

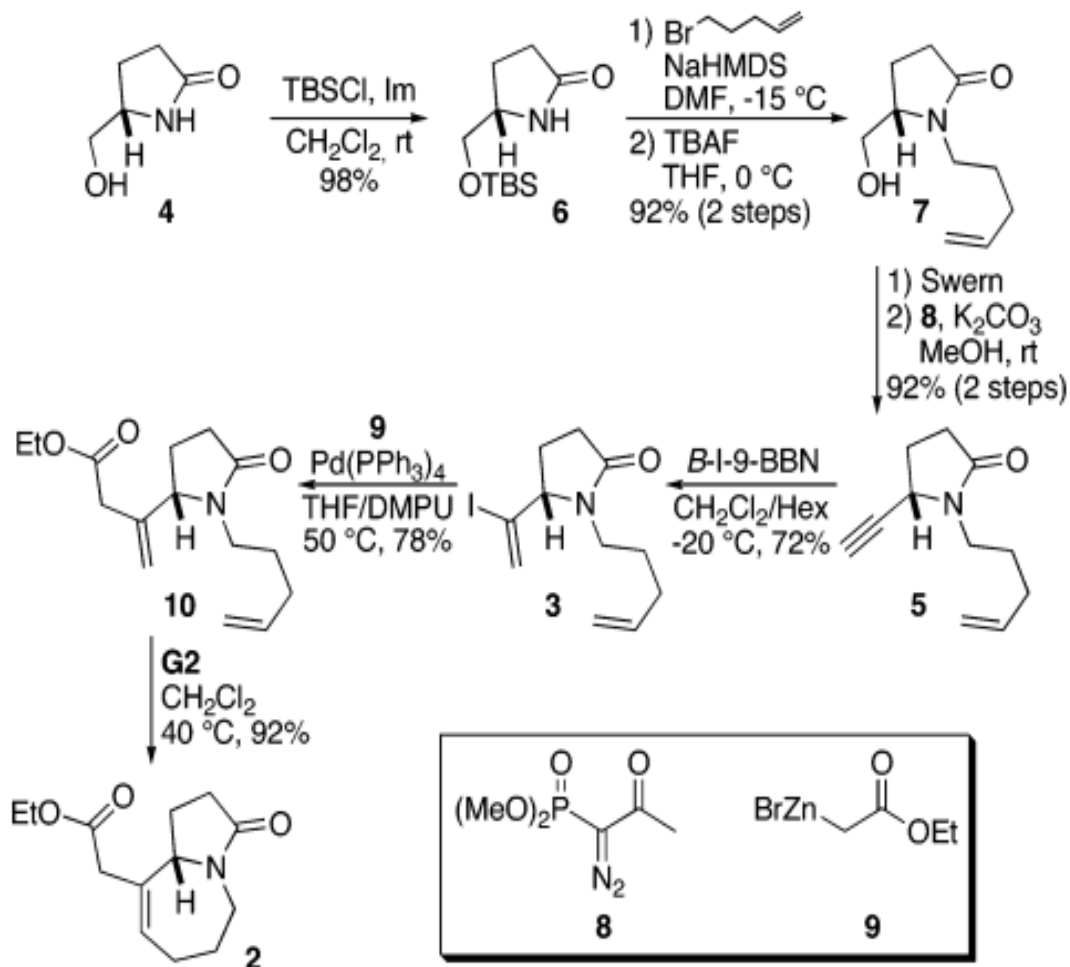




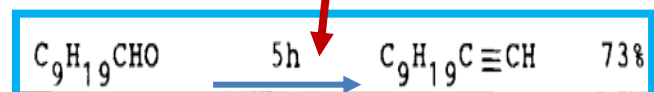
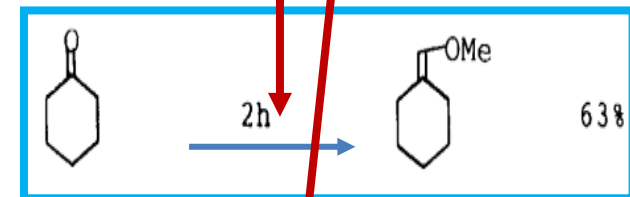
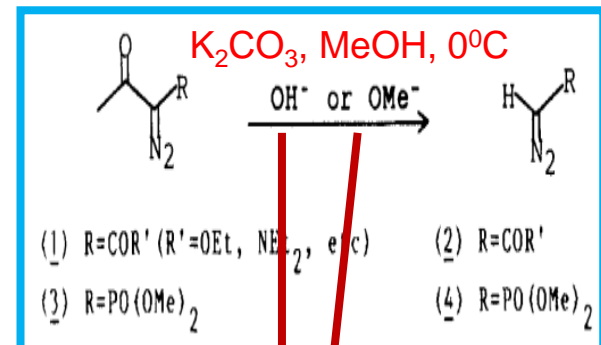


(-)-Stemoamide (1)

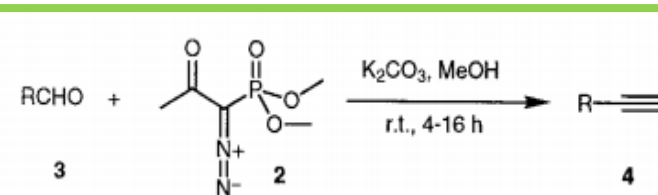
J. Org. Chem. 2007, 72, 4246

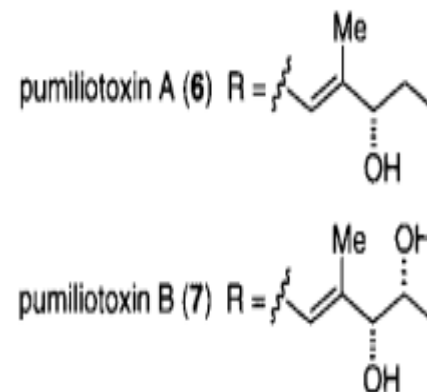
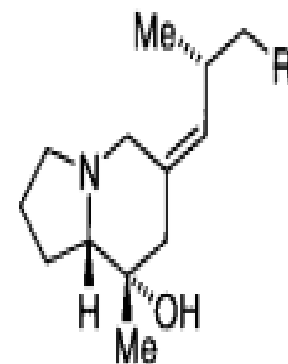
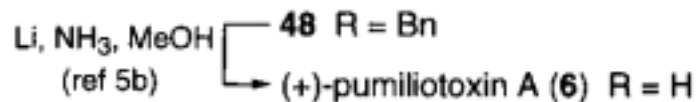
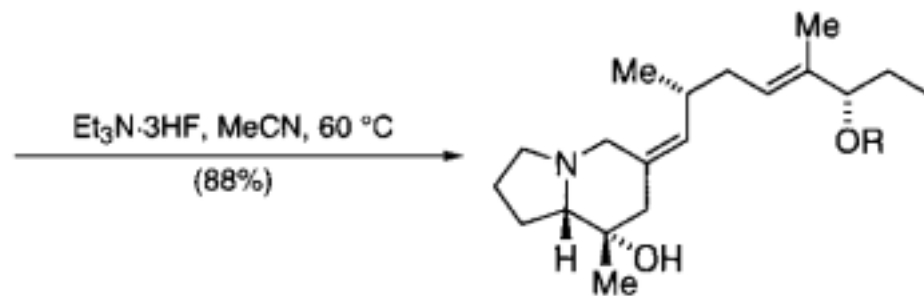
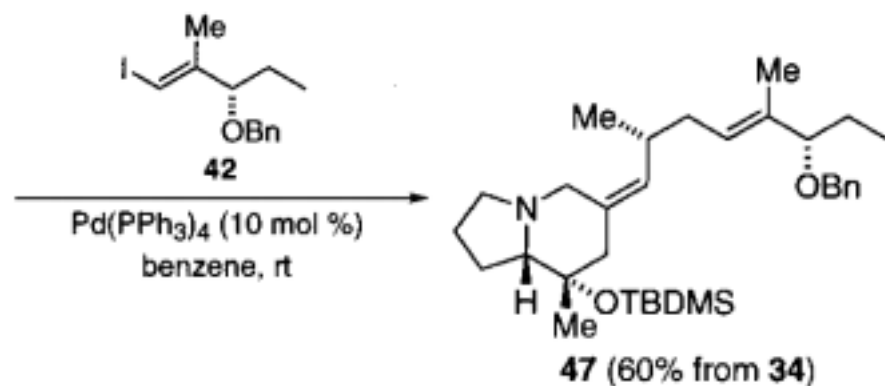
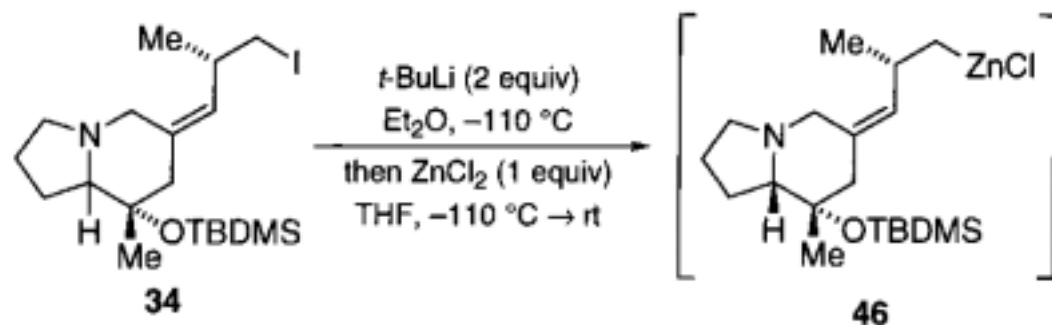


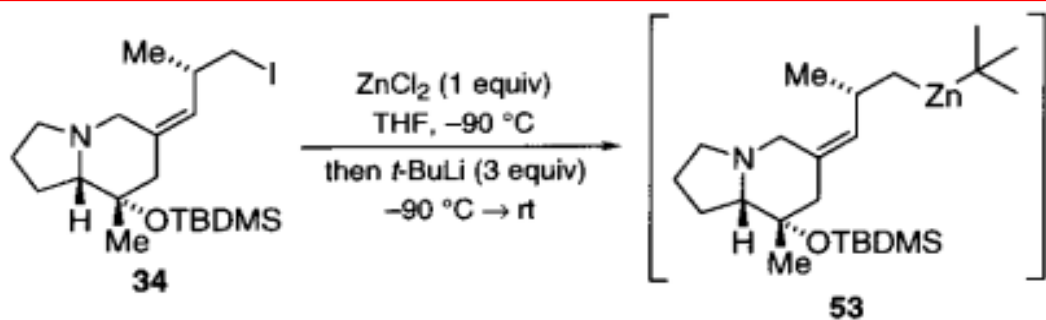
Synth. Commun. 1989, 19, 561



Bestmann, H. J. Synlett 1996, 521-

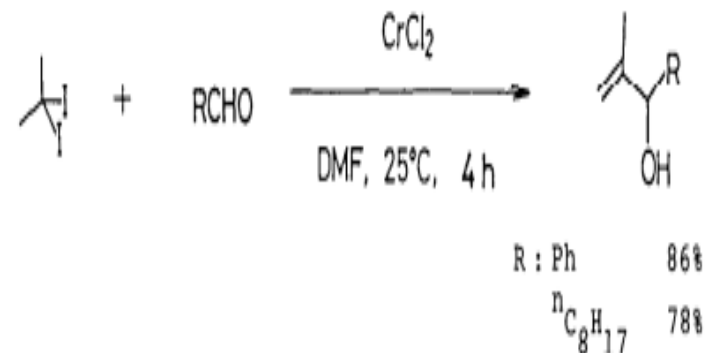
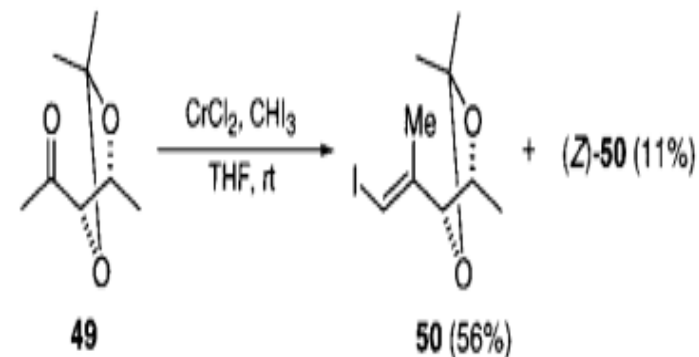
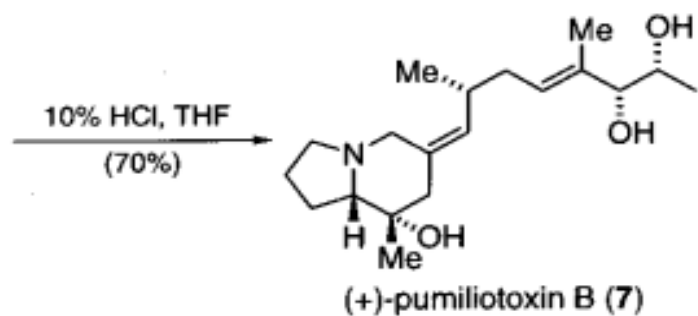
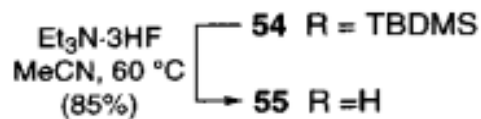
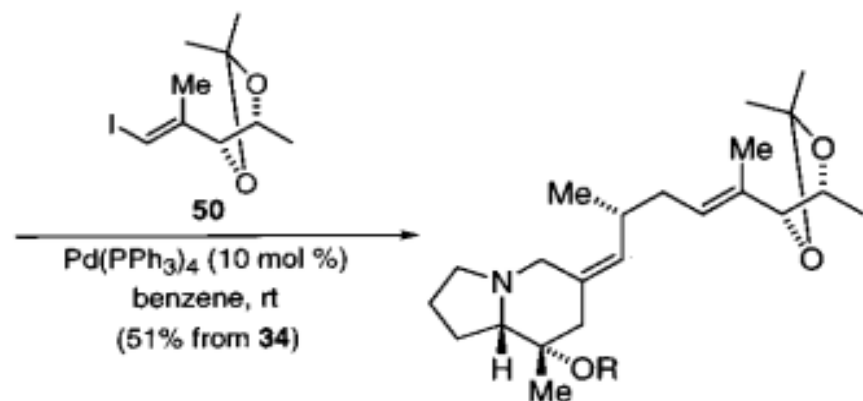


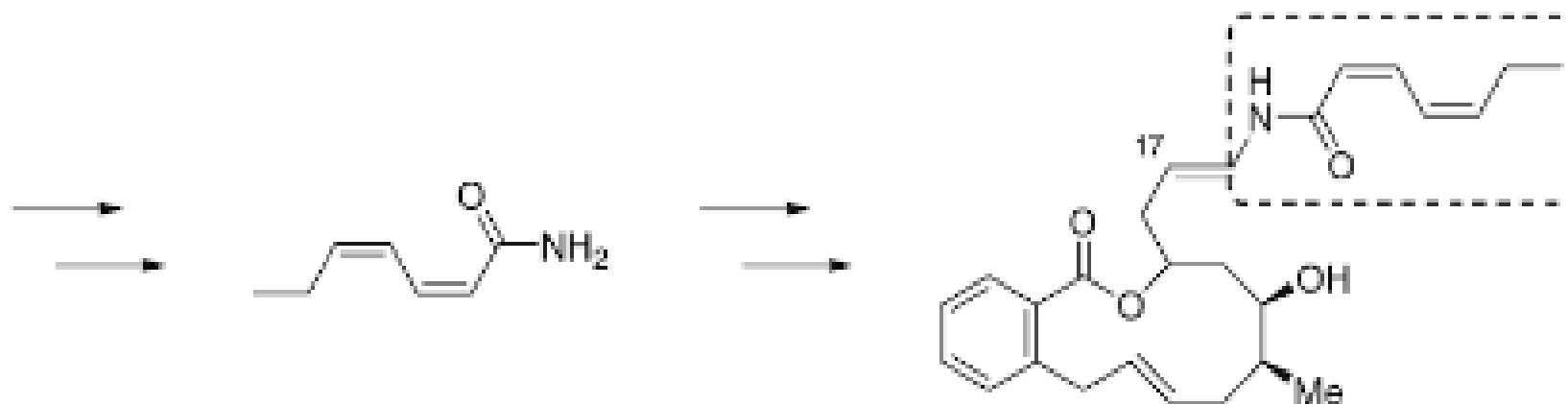




Takai, K. et al.

Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5281





(E): salicylhalamide A
(Z): salicylhalamide B