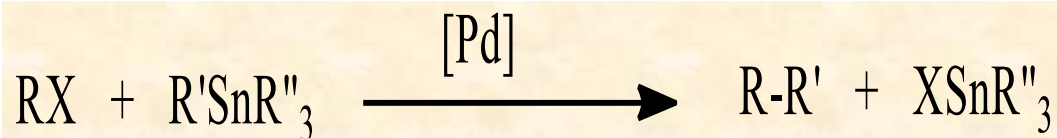


# Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης οργανοκασσιτερικών ενώσεων καταλυόμενες από Pd (αντίδραση Stille)



R: αλκενυλο, βενζυλο, αλλυλο, φαινυλο, ακυλο

R': αλκενυλο, αρυλο, αλλυλο, αλκυνυλο, αλκυλο

R'': n-βουτυλο (συνήθως)

X: I, Br, Cl, OTf, C(=O)X

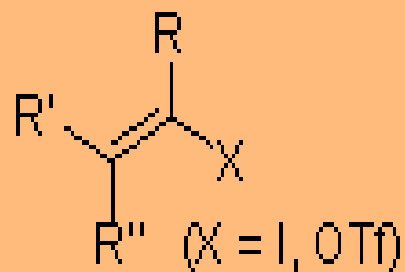
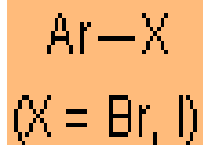
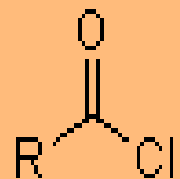
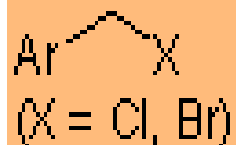
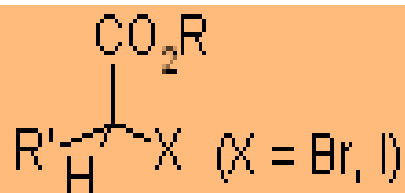
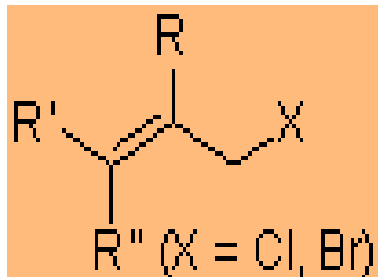
Καταλύτης Pd: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, Pd/C

Επιτάχυνση αντίδρασης με άλατα Cu<sup>I</sup> (CuI)

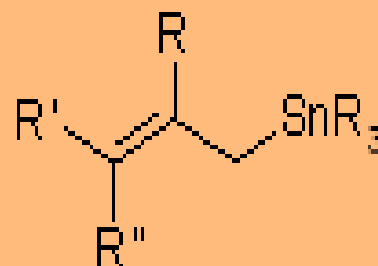
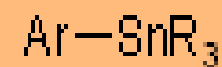
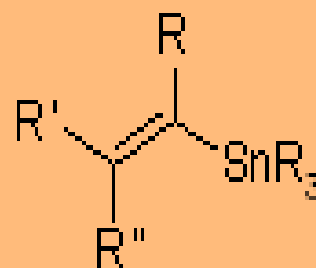
Βελτίωση απόδοσης με προσθήκη LiCl

Ουδέτερο περιβάλλον. Όχι ομο-σύζευξη. Μειονέκτημα η τοξικότητα των R'SnR''<sub>3</sub>

## Ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια:



## Οργανοκασσιτερικές ενώσεις:



Σειρά δραστηριότητας οργανοκασσιτερικών ενώσεων για την  
τρανσμετάλλωση.



**Πλεονέκτημα** των οργανοκασσιτερικών ενώσεων : σταθερές στον αέρα και στην υγρασία, εμπορικά διαθέσιμες, παρασκευάζονται εύκολα.

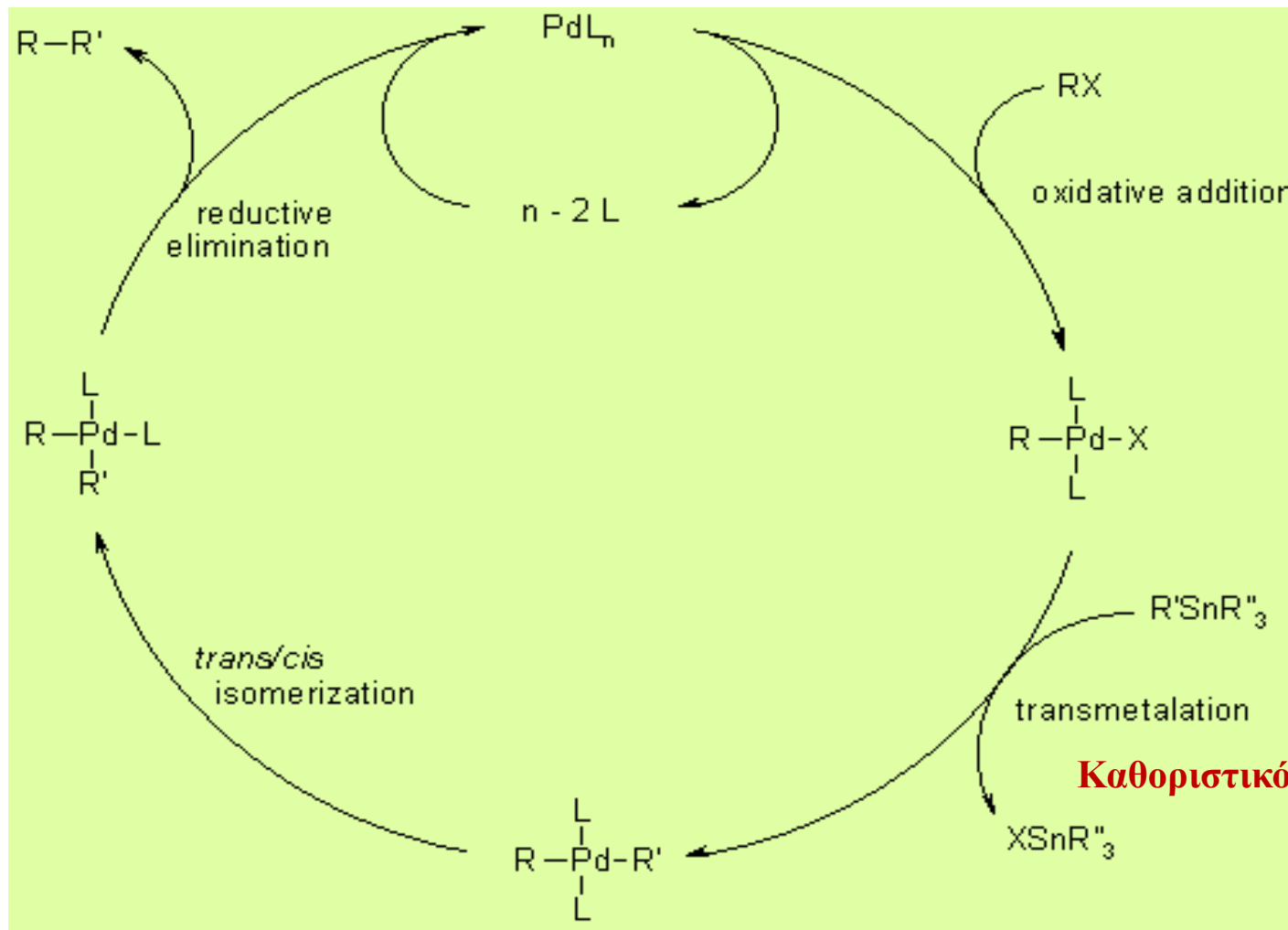
**Μειονέκτημα:** η μεγάλη τοξικότητα των ενώσεων του Sn.

Με τις αντιδράσεις Stille συντίθενται συζυγιακά διένια και ενύνια, στυρόλια, διφαινύλια, αρωματικές και ακόρεστες κετόνες, αρωματικά παράγωγα και ακόρεστα παράγωγα όπως και φυσικά προϊόντα.

# Μηχανισμός αντίδρασης Stille

Είναι από τους πλέον μελετημένους.

## Σύμπλοκο 14 e του Pd<sup>0</sup>

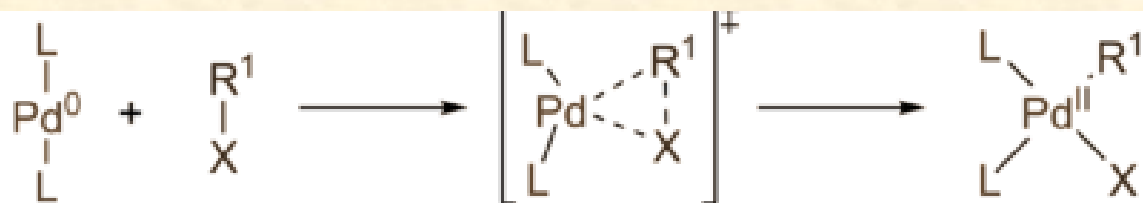


**Καθοριστικό στάδιο**

Στα φάσματα MS (2007) εντοπίστηκαν οι κατιονικές ρίζες των Pd<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> και -Pd<sup>II</sup>-X-Sn-C-

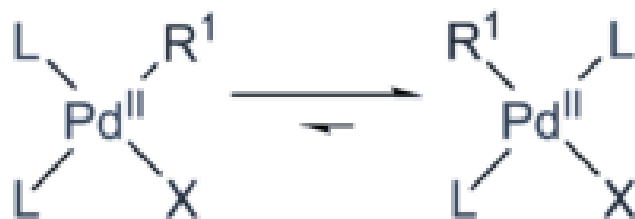
## Οξειδωτική προσθήκη (Organometallics 2011, 30, 611).

Αλογονίδια με  $sp^2$  υβριδισμό: σύγχρονος μηχανισμός οξειδωτικής προσθήκης στο σύμπλοκο  $Pd^0$  των 14 e.



**cis- Σύμπλοκο  $Pd^{II}$  με 16 e**

Ανιονικά ligands (OAc): Σχηματισμός  $Pd(OAc)(PR_3)_n$ , κάνει πιο πυρηνόφιλο το Pd.

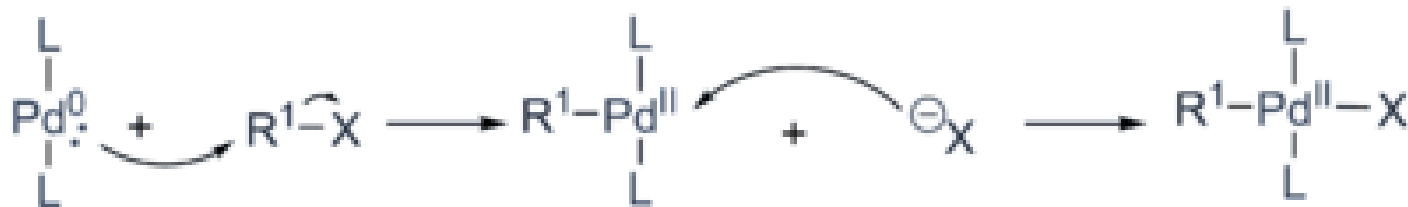


**trans-**

**Θερμοδυναμικά σταθερότερο, υπερισχύει.**

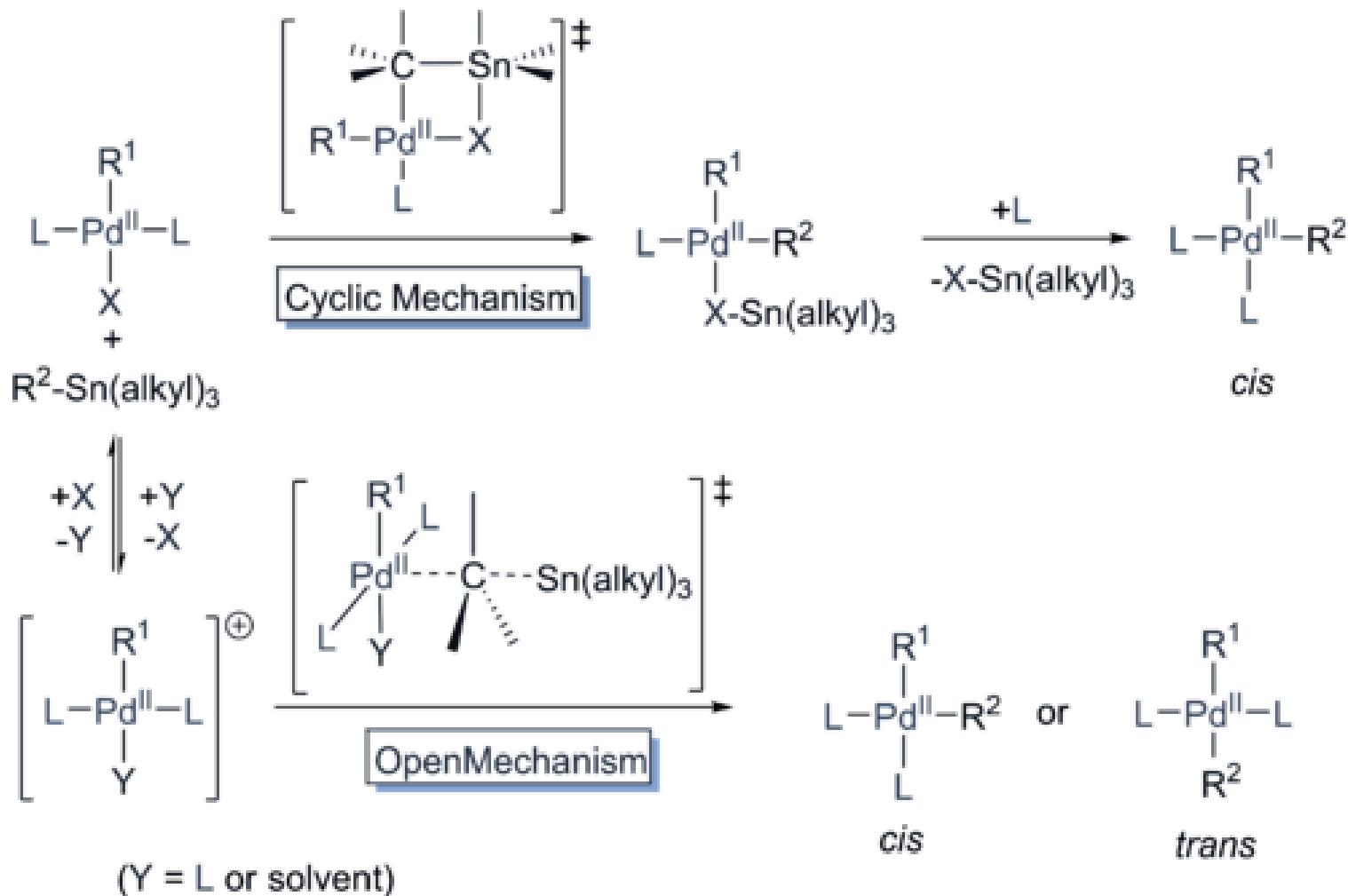
Οι ογκώδεις φωσφίνες δεν είναι ευνοϊκό να πάρουν μια cis- διάταξη μεταξύ τους.

Στην περίπτωση αλογονιδίων με  $sp^3$  υβριδισμό πιθανόν ισχύει  $S_N2$  μηχανισμός.



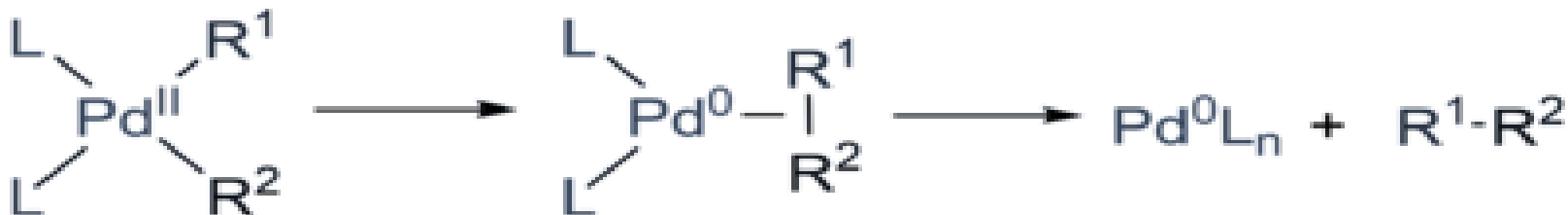
## Τρανσμετάλλωση (Acc. Chem. Res. 2013, 46, 2626).

Δύο πιθανοί μηχανισμοί. Στον κυκλικό μηχανισμό η ομάδα X συνδέεται με τον Sn και τοPd σχηματίζοντας μια **κυκλική μεταβατική κατάσταση**. Στον ανοικτό μηχανισμό η οργανοκασσιτερική ένωση προσβάλλει το αρχικό trans- ενδιάμεσο υπό απόσπαση X<sup>-</sup>, και συναρμογή με τον α-C του Sn δημιουργώντας μια **ανοικτή μεταβατική κατάσταση**.

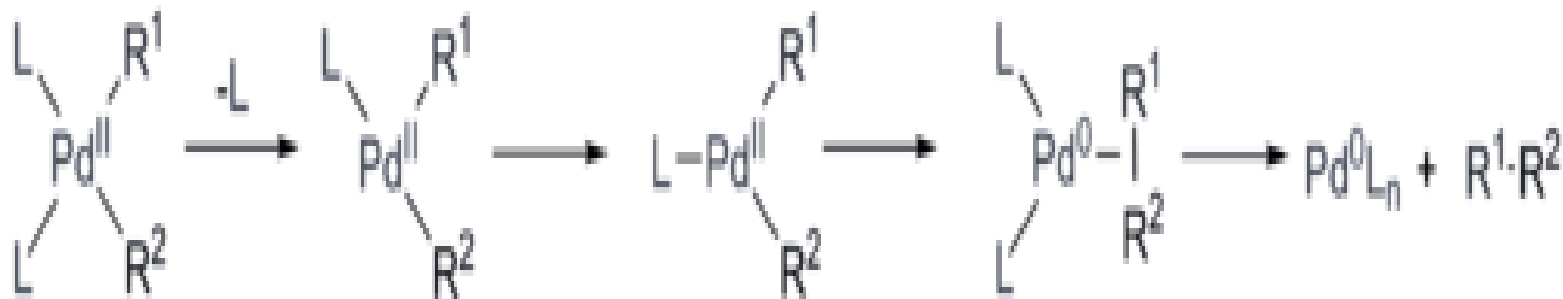


Αναγωγική απόσπαση. Το **trans-ενδιάμεσο** μετά την τρανσμετάλλωση ισομερίζεται προς το **cis-** ώστε οι δύο ομάδες να είναι σε ευνοϊκή θέση για να αποσπασθούν (Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704).

Σε δύο στάδια



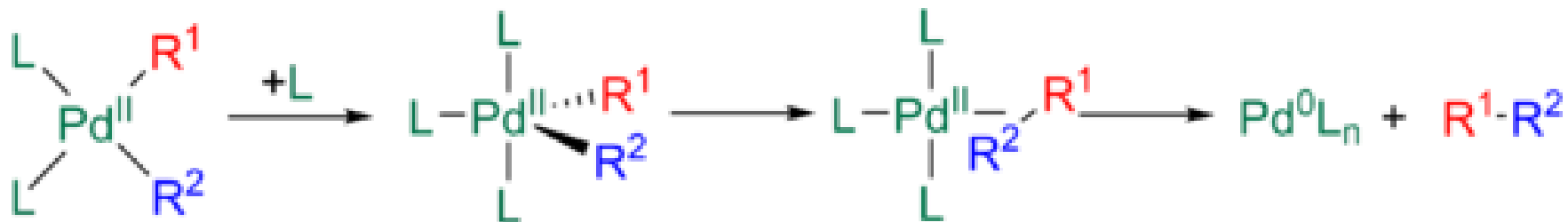
Επιτάχυνση με την απόσπαση ενός ligand



14 e με διάταξη T

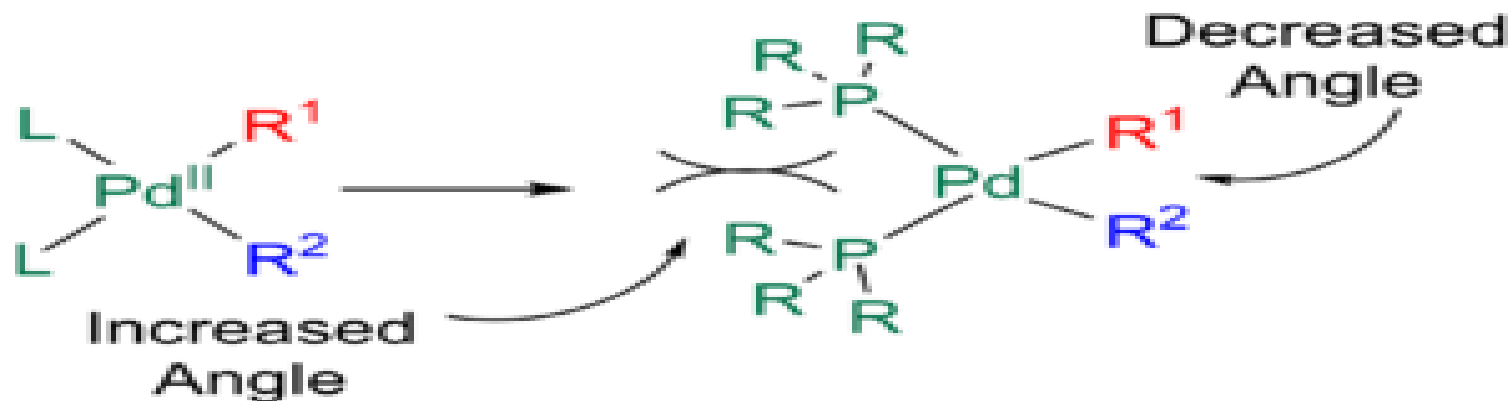
Διάταξη Y

Ένας άλλος μηχανισμός με σύνδεση ενός επιπλέον ligand .



Σύμπλοκο 18 e με  
δομή διπυραμίδας

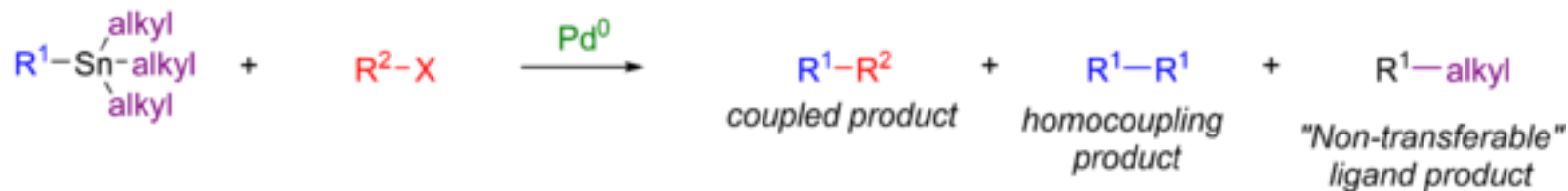
Η παρουσία ογκωδών ligands αυξάνει την ταχύτητα της απόσπασης



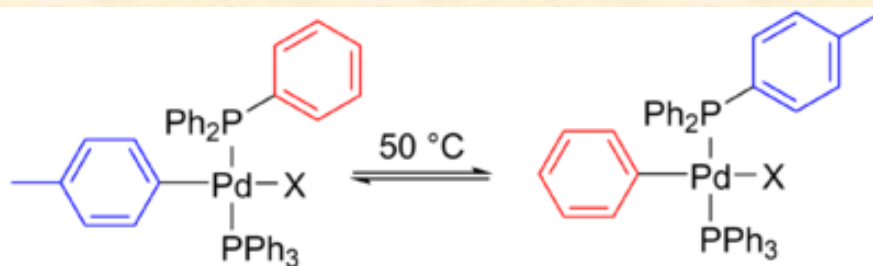


## Παράπλευρες αντιδράσεις

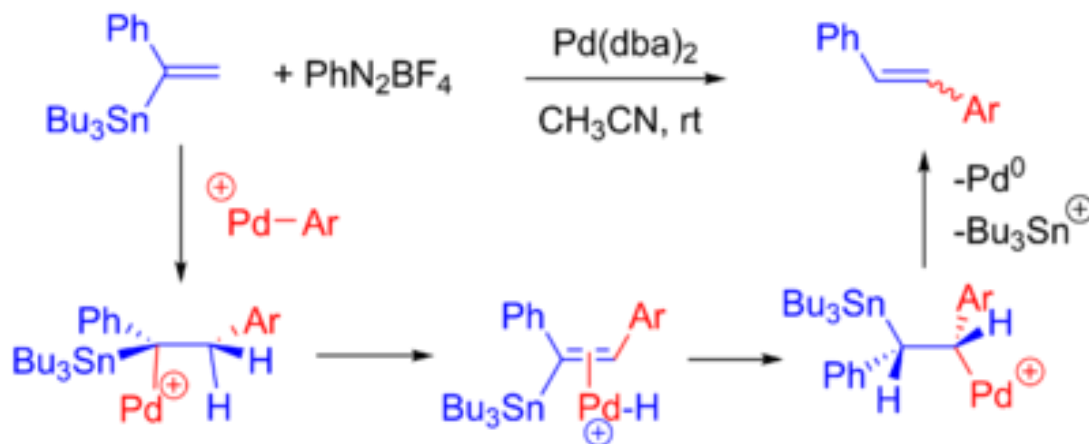
Το πιο συνηθισμένο παραπροϊόν είναι το προϊόν ομοσύζευξης των οργανοκασσιτερικών ενώσεων ( $R^1-R^1$ ).



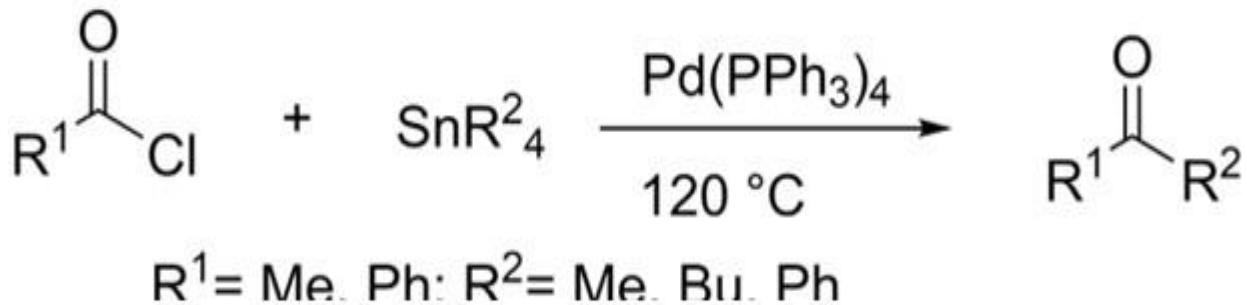
Ανταλλαγή των αρυλίων μεταξύ του αλογονιδίου και του ligand.



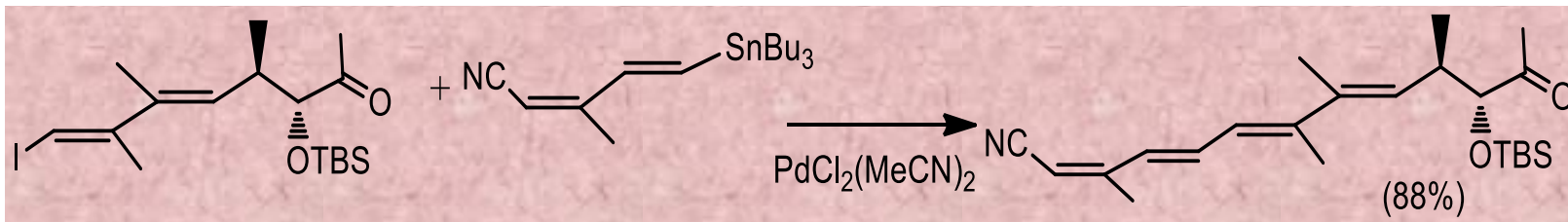
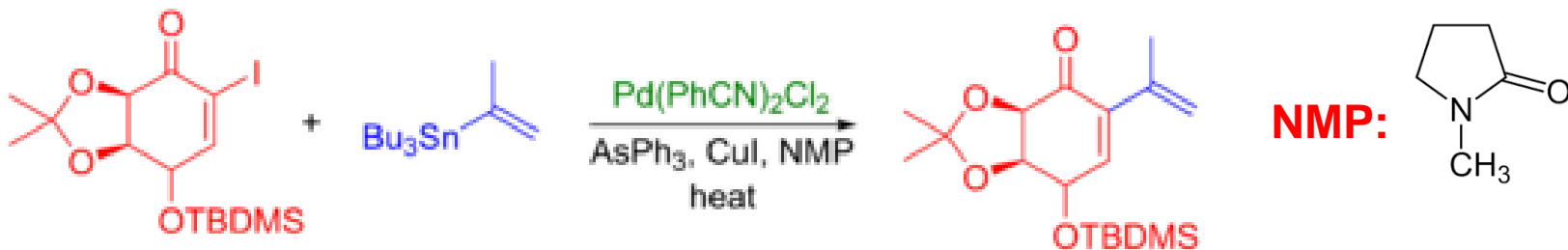
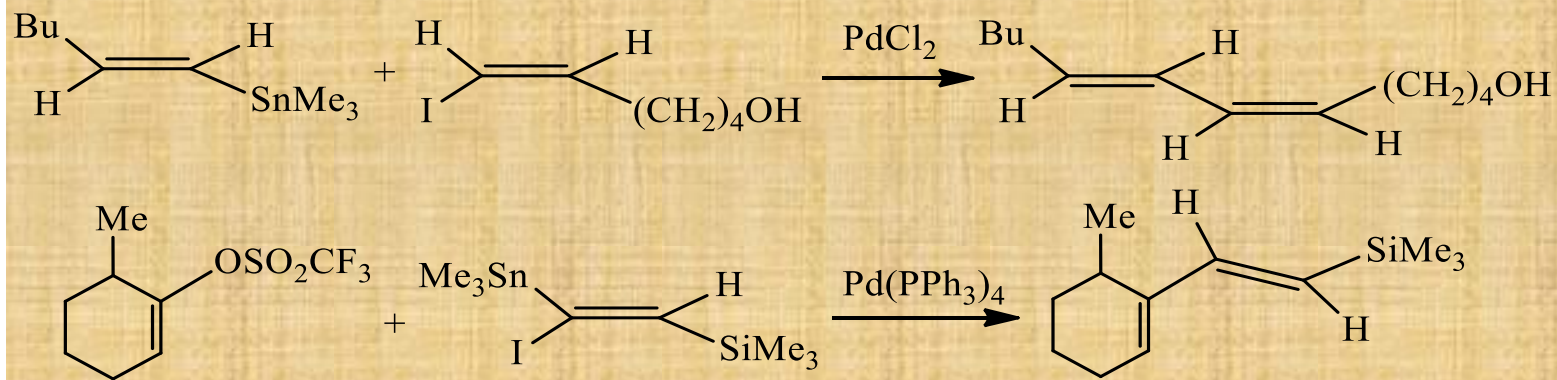
Σπάνια περίπτωση: Σχηματισμός μιας 1,2-υποκατεστημένης ολεφίνης αντί της αναμενόμενης 1,1-υποκατεστημένης μετά από β-απόσπαση H.



Chem. Lett., 1977, 6, 1423

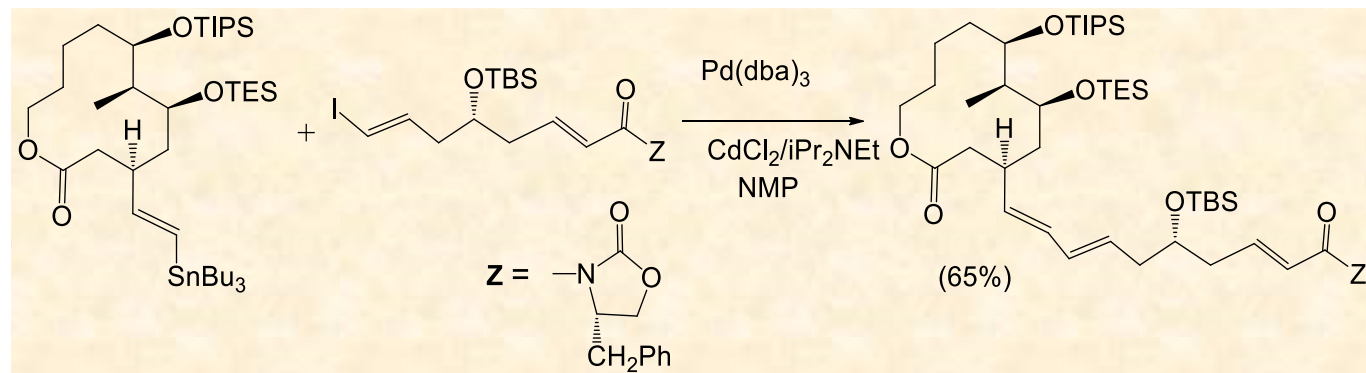
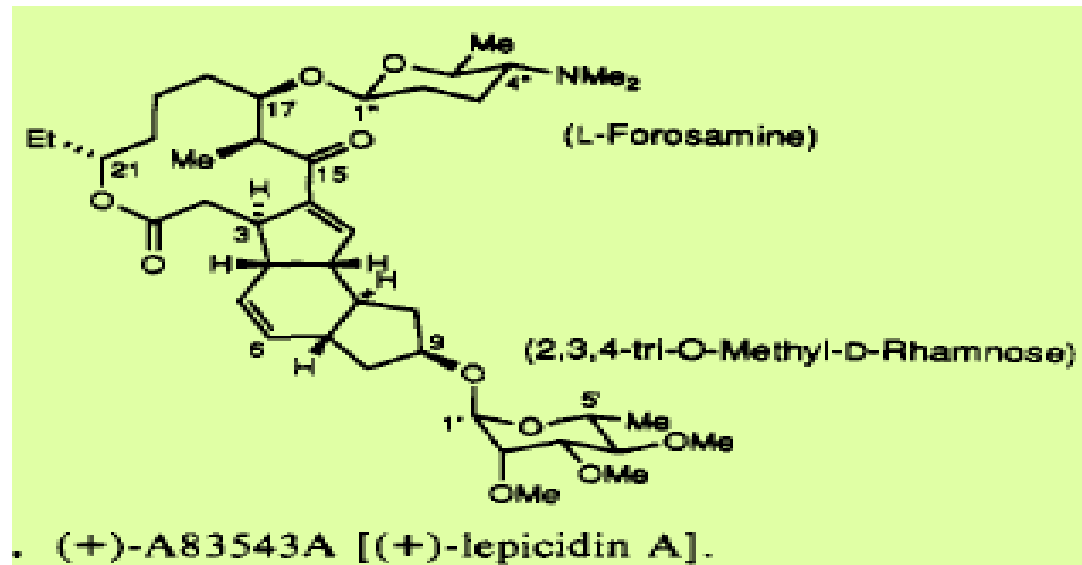


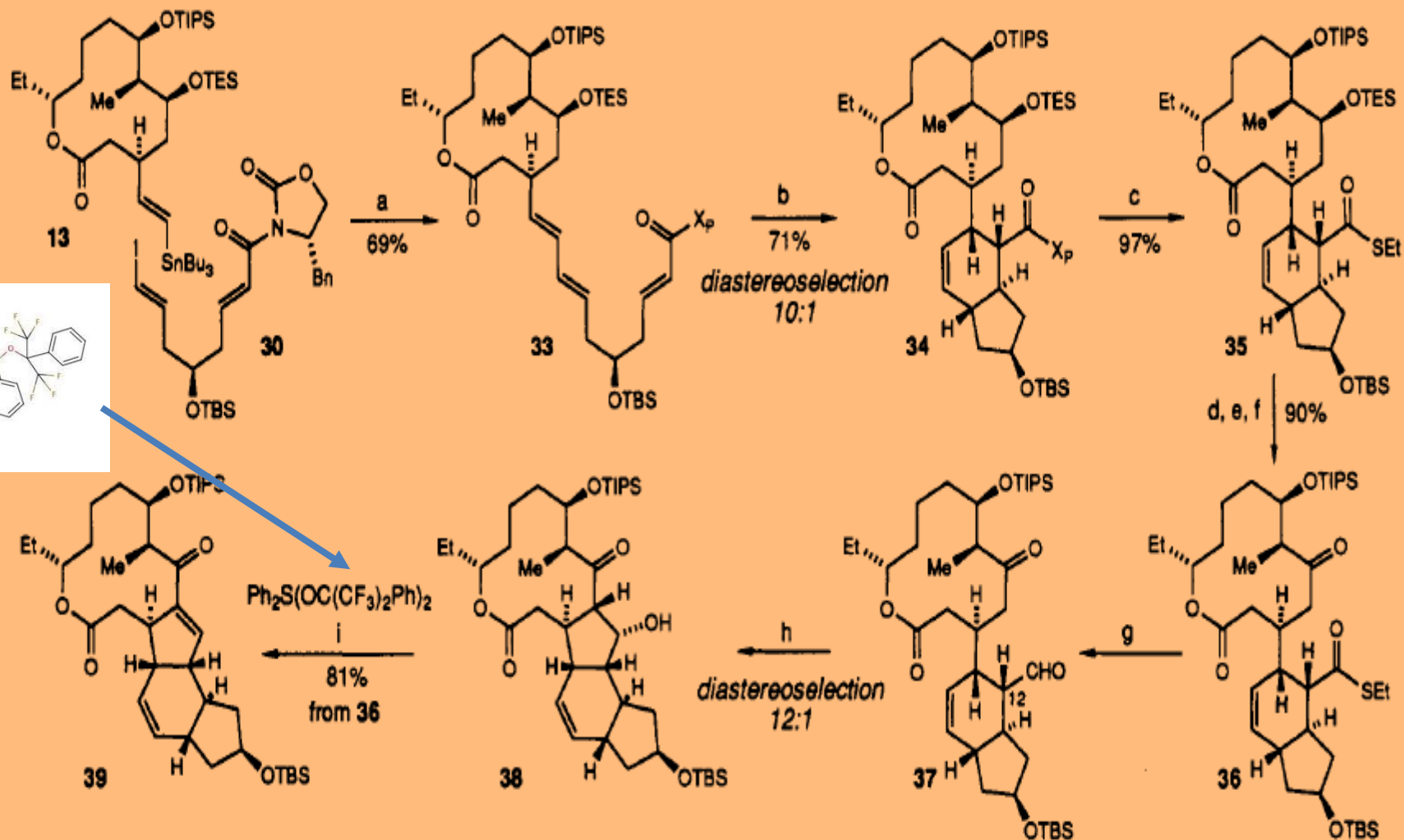
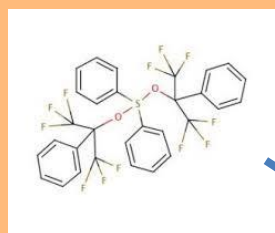
Σύνθεση διενικών παραγώγων (διατήρηση στερεοχημείας των αρχικών αλκενίων)



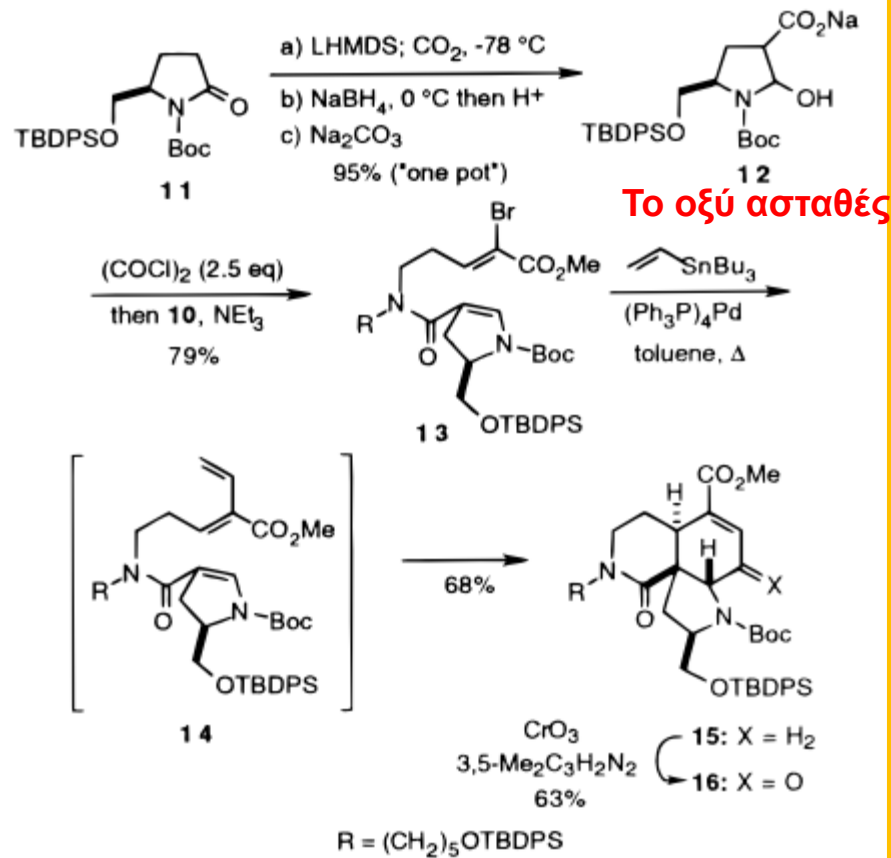
Σύνθεση ενός τμήματος του φυσικού προϊόντος, μακρολιδίου, (+)-Iericidin A με εντομοκτόνο δράση.

Απομονώθηκε το 1990 από τα μικρόβια εδάφους *Saccharopolyspora spinosa* (D. Evans, et al.) *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513

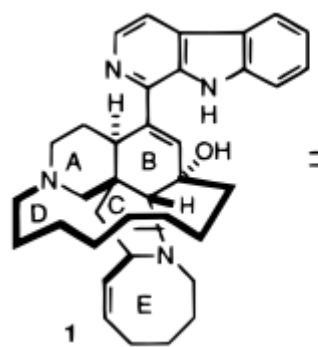




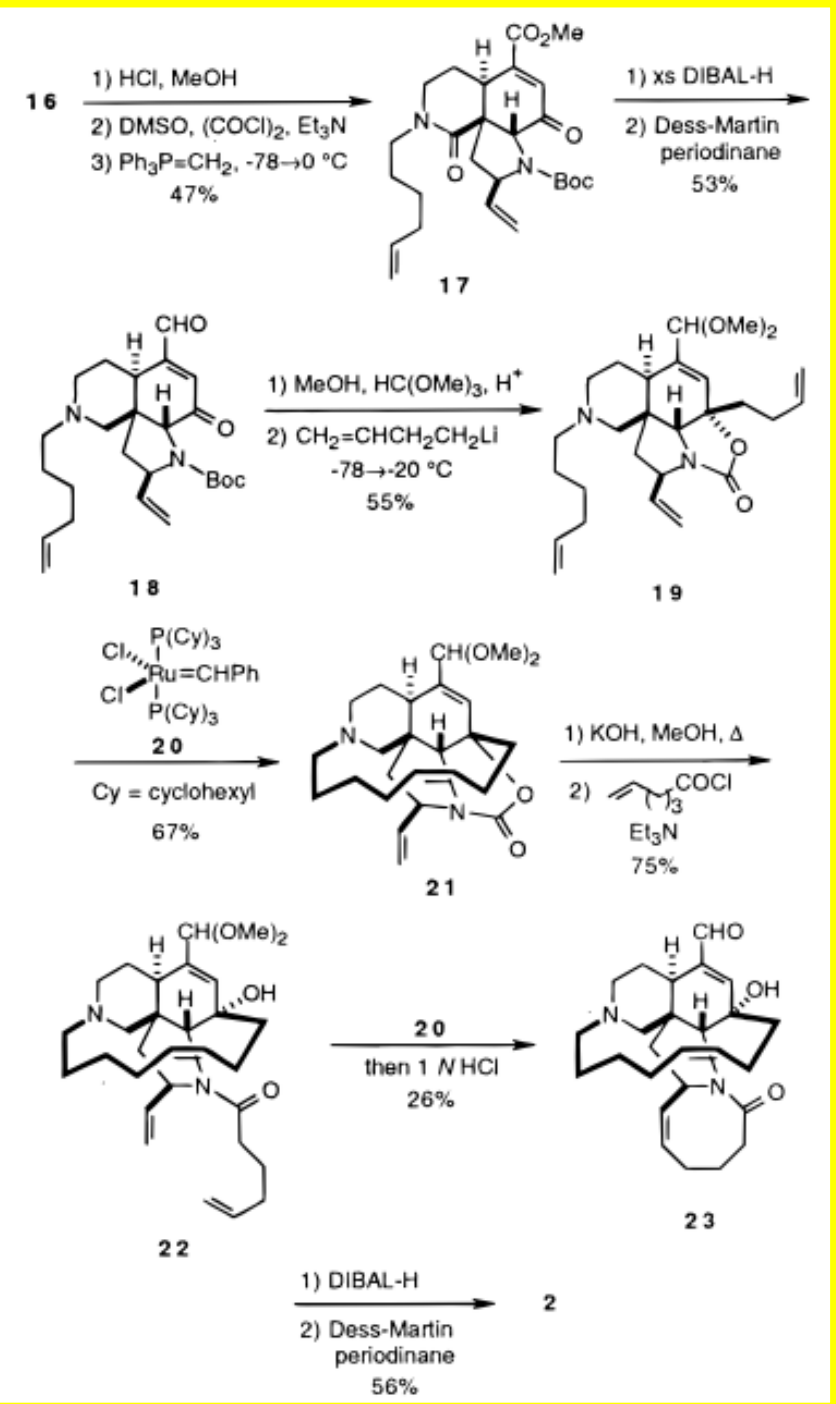
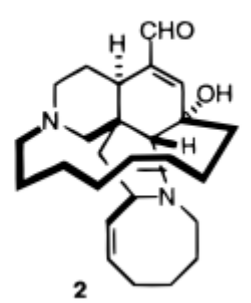
<sup>a</sup> (a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , 1-methyl-2-pyrrolidinone, 45 °C; (b)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C  $\rightarrow$  room temperature; (c)  $\text{LiSEt}$ , THF, room temperature; (d)  $\text{HOAc}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , room temperature; (e)  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{ImH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature; (f)  $(\text{ClCO})_2$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C; (g)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 5%  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{PbO}$ , acetone, room temperature; (h)  $\text{NaHMDS}$ , THF, -78 °C; (i) Martin sulfurane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C.

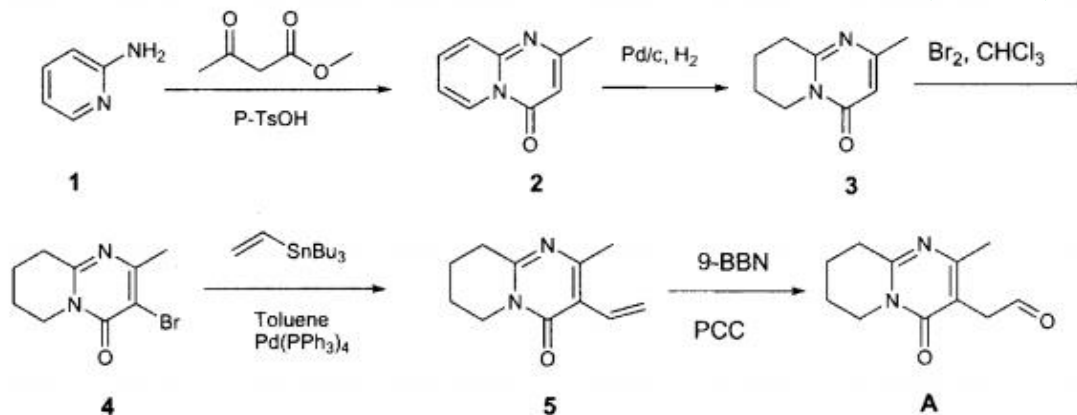


Manzamine A (1)

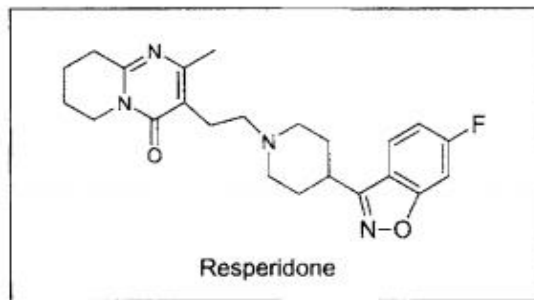
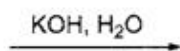
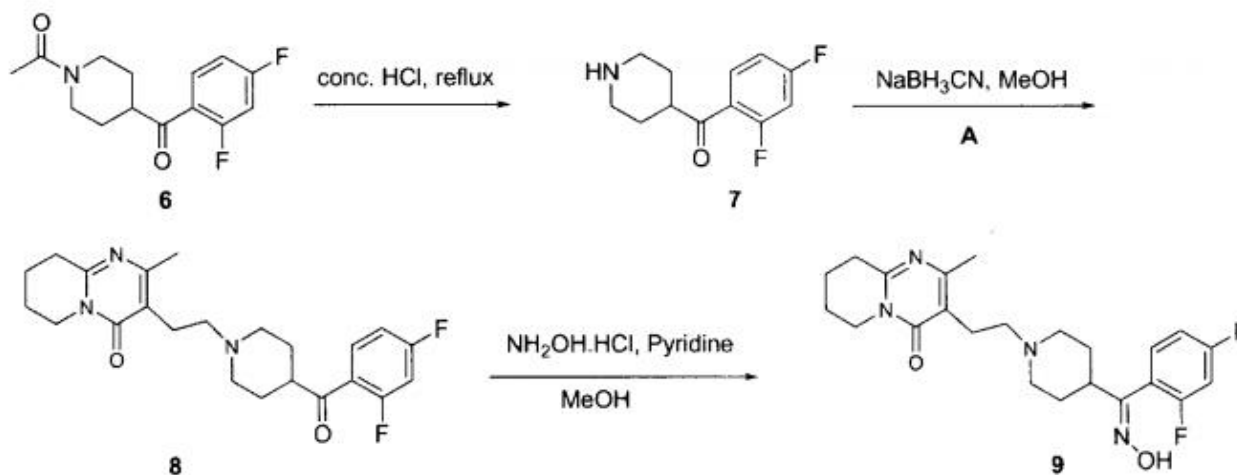


ircinal A (2)

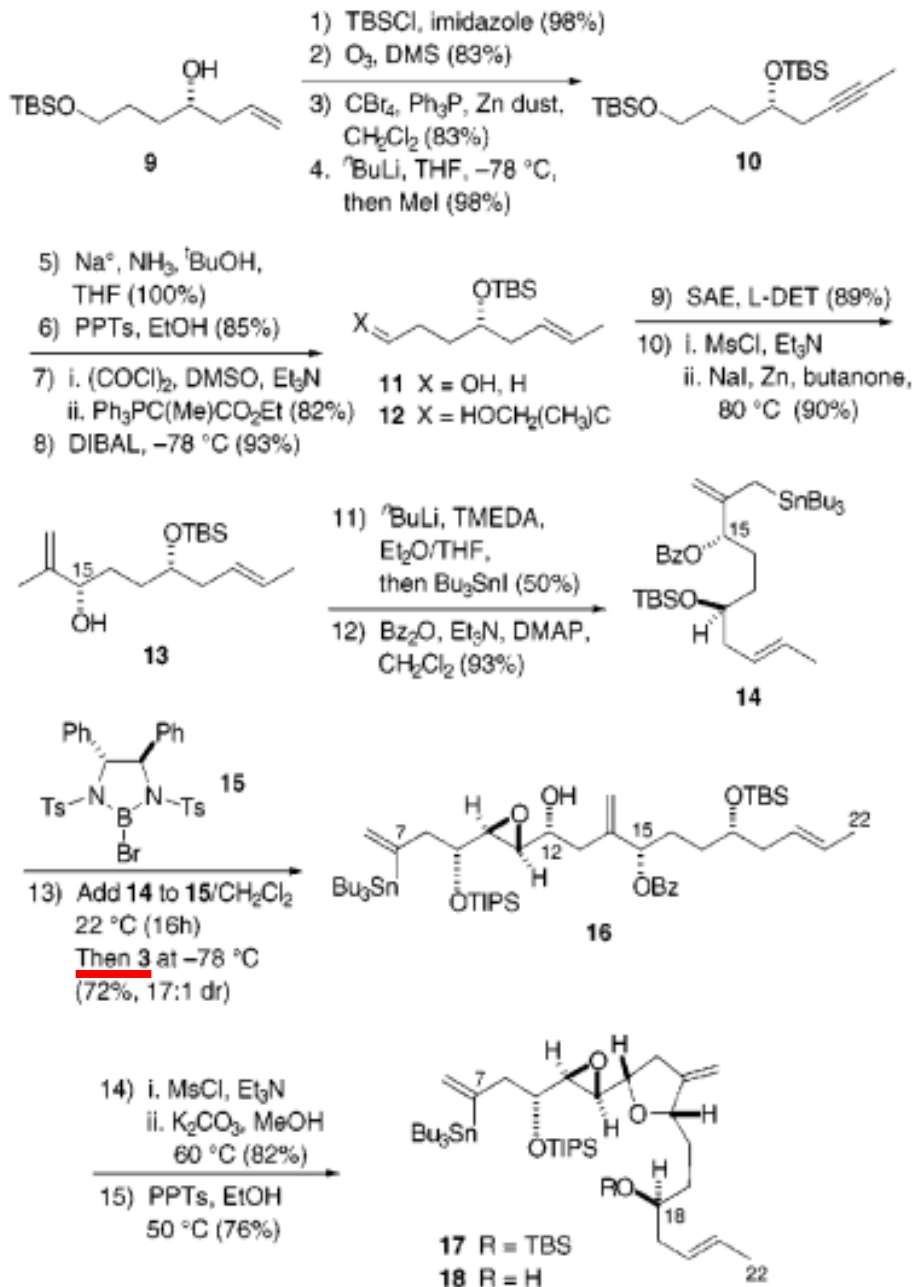
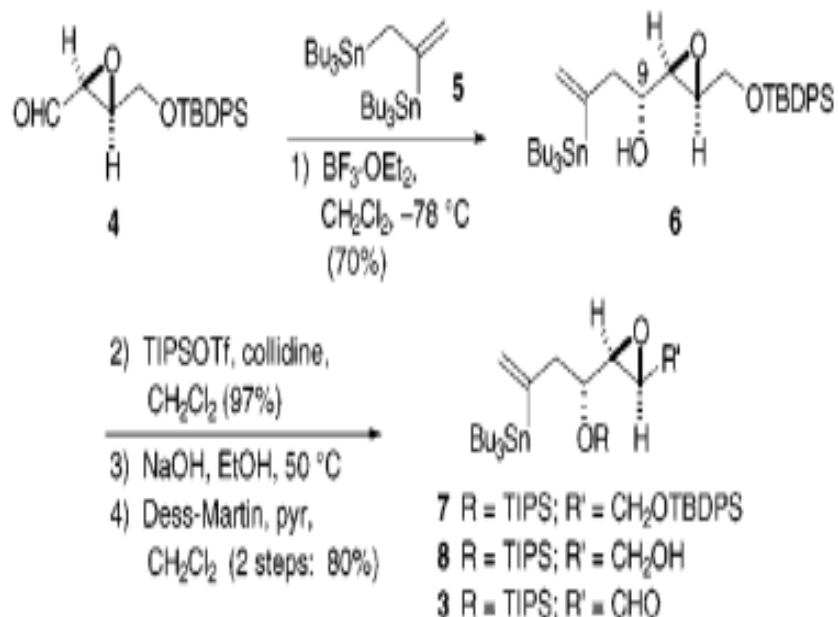


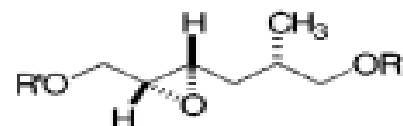


Synthesis of compound A



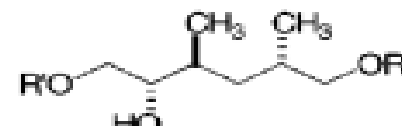
Αντιψυχωτική δράση





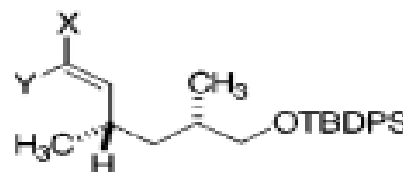
19 R = TBDPS; R' = H  
20 R = TBDPS; R' = Tr

1) TrCl, Et<sub>3</sub>N  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (97%)  
2) Me<sub>2</sub>CuLi, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C  
3) BCl<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
-78 °C (2 steps: 75%)



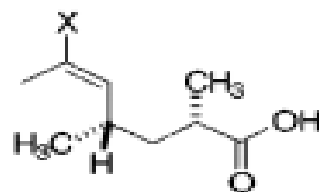
22 R = TBDPS; R' = Tr  
21 R = TBDPS; R' = H

4) NaIO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O  
5) CBr<sub>4</sub>, Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(2 steps: 81%)  
6) <sup>t</sup>BuLi, THF, -78 °C  
then MeI (99%)  
7) (Cp)<sub>2</sub>Zr(H)Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
then I<sub>2</sub> (92%)



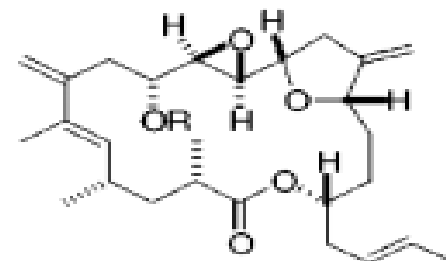
23 X, Y = Br  
24 X = I, Y = CH<sub>3</sub>

8) TBAF, THF  
9) PDC, wet DMF  
(2 steps: 82%)

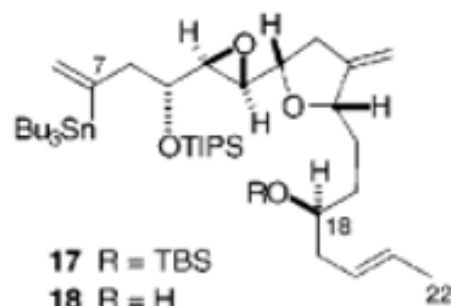


25 X = I

10) 18, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.2 eq),  
Ph<sub>3</sub>As (0.8 eq),  
CuTC (1.5 eq),  
NMP, 35 °C (50%)  
11) DIAD, Ph<sub>3</sub>P,  
PhH, rt (65%)  
12) TBAF, THF (95%)



26 R = TIPS  
2 R = H



17 R = TBS  
18 R = H

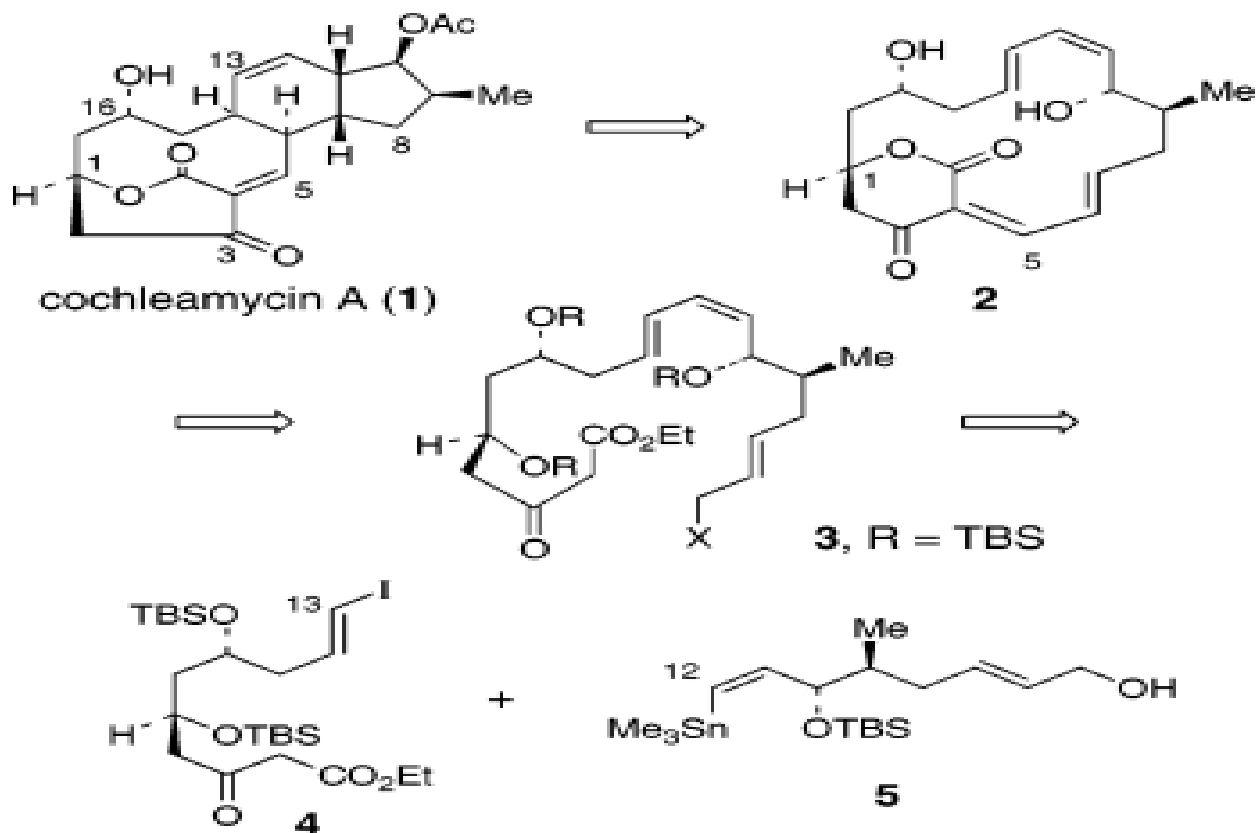
(+)-amphidinolide K (2)  
Αντικαρκινική δράση



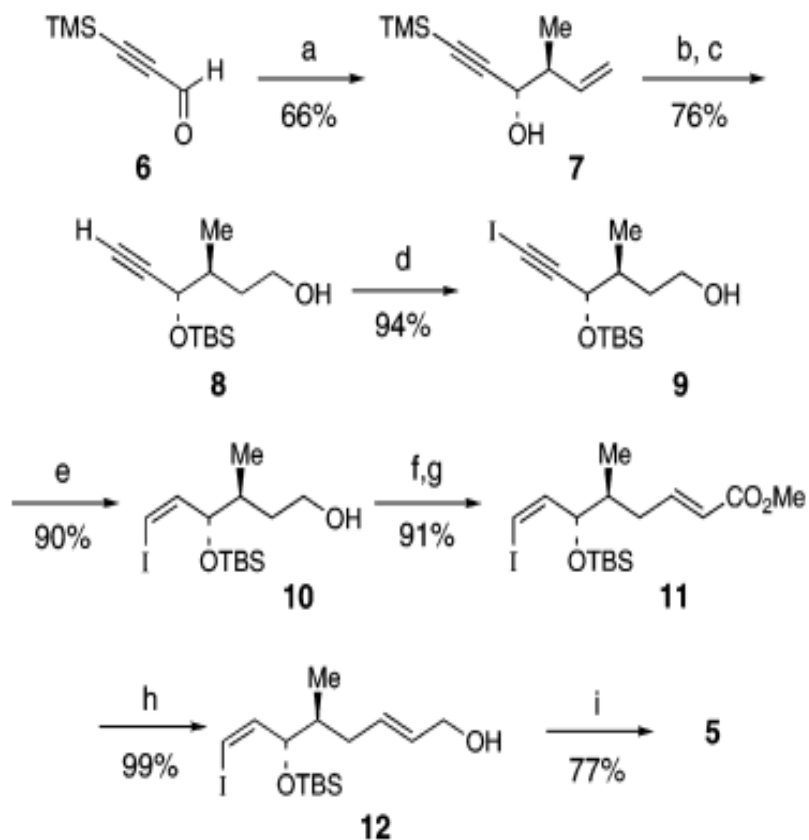
# Total Synthesis of Cochleamycin A ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ

*Org. Lett.*, 2004, 6 (12), pp 2043–2046

## Scheme 1. Cochleamycin A: Retrosynthetic Analysis

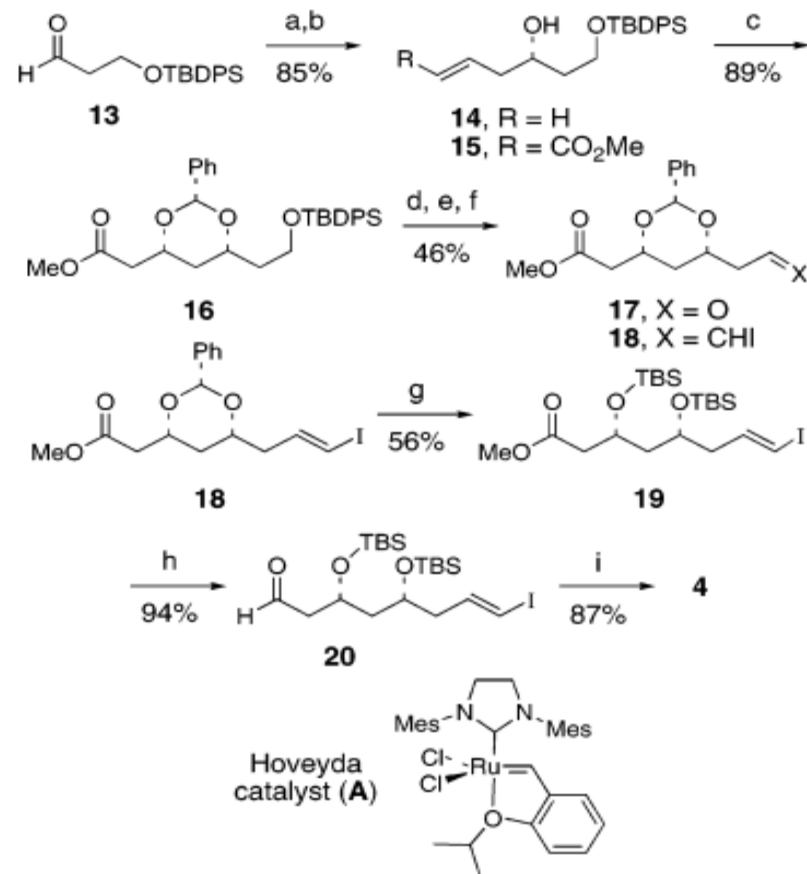


### Scheme 2. Synthesis of Vinyl Stannane 5<sup>a</sup>



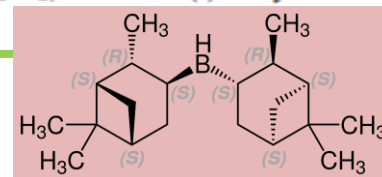
<sup>a</sup> Conditions: (a) (*d*Ipc)<sub>2</sub>B-crotyl, THF, -78 °C, then NaBO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. (b) TBS-OTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C. (c) 9-BBN, THF, then aqueous NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (d) *n*-BuLi, THF, -50 °C, then I<sub>2</sub>. (e) *o*-Nitrobenzenesulfonylhydrazide, Et<sub>3</sub>N, THF/*i*-PrOH (1:1). (f) SO<sub>3</sub>·pyr, DMSO, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C. (g) Trimethyl phosphonoacetate, LiCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN. (h) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (i) MeLi, Et<sub>2</sub>O, -40 to 23 °C; *n*-BuLi, -78 °C; then Me<sub>3</sub>SnCl, THF, -78 °C.

### Scheme 3. Synthesis of Vinyl Iodide Fragment 4<sup>a</sup>

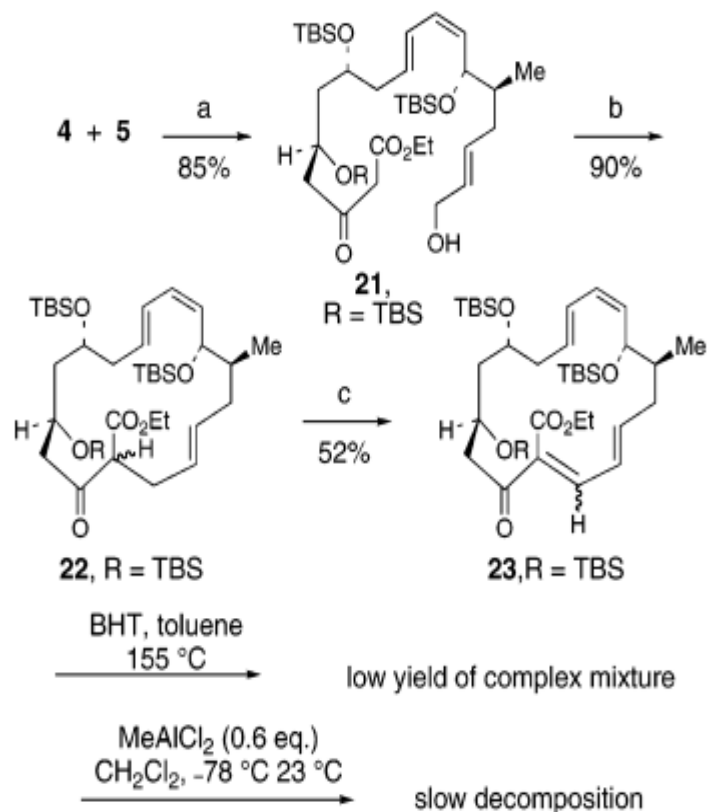


<sup>a</sup> Conditions: (a) (*d*Ipc)<sub>2</sub>B-allyl, THF, -78 °C; see ref 17. (b) Methyl acrylate (3 equiv), Hoveyda catalyst **A** (1.5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux. (c) PhCHO, *t*BuOK, THF, 0 °C. (d) (HF)<sub>3</sub>·Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 40 °C. (e) SO<sub>3</sub>·pyr, DMSO, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C. (f) CrCl<sub>2</sub>, CHI<sub>3</sub>, dioxane/THF (6:1). (g) (i) 80% AcOH, THF, 95 °C; (ii) Amberlite IRA-400(OH), MeOH; (iii) TBS-OTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C. (h) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C. (i) Ethyl diazoacetate, SnCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

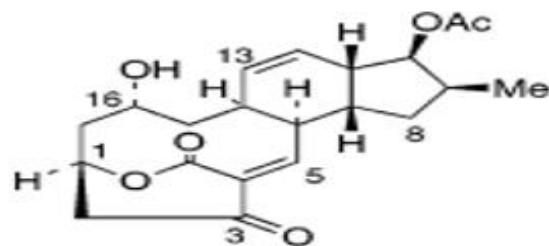
(Ipc)<sub>2</sub>BH



**Scheme 4.** Stille Coupling of **4** and **5**, and Construction of the Macrocycle<sup>a</sup>

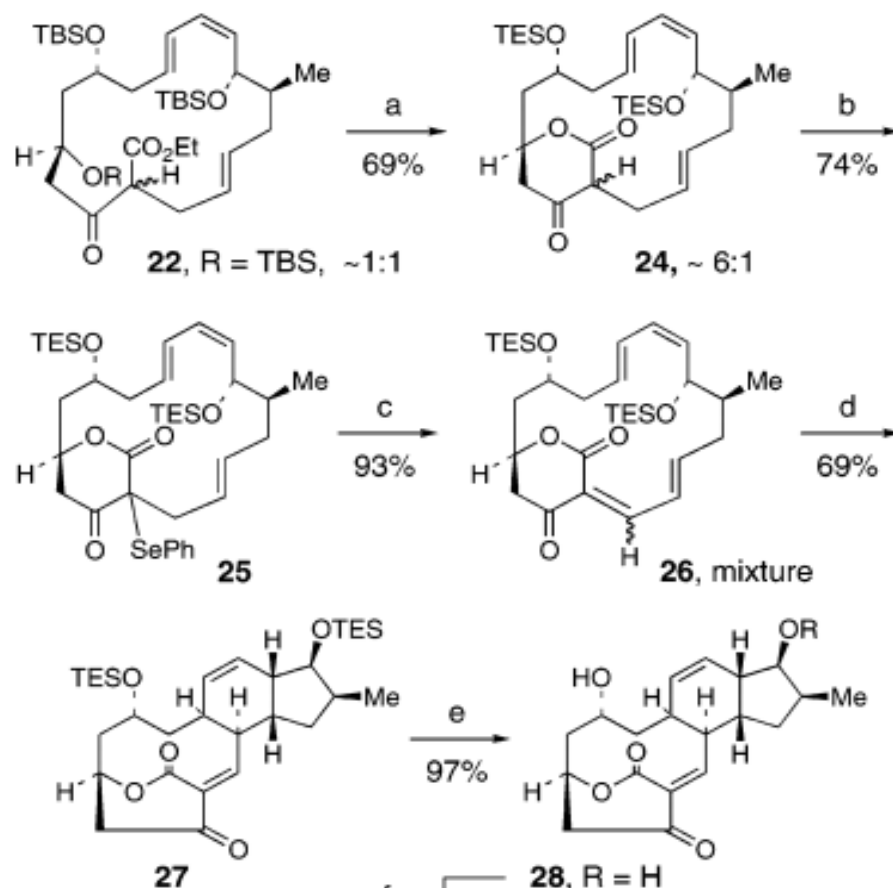


<sup>a</sup> Conditions: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuCl, THF/DMSO (1:1). (b) (i) PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (ii) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 23 °C. (c) PhSeCl, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



**cochleamycin A (1)**

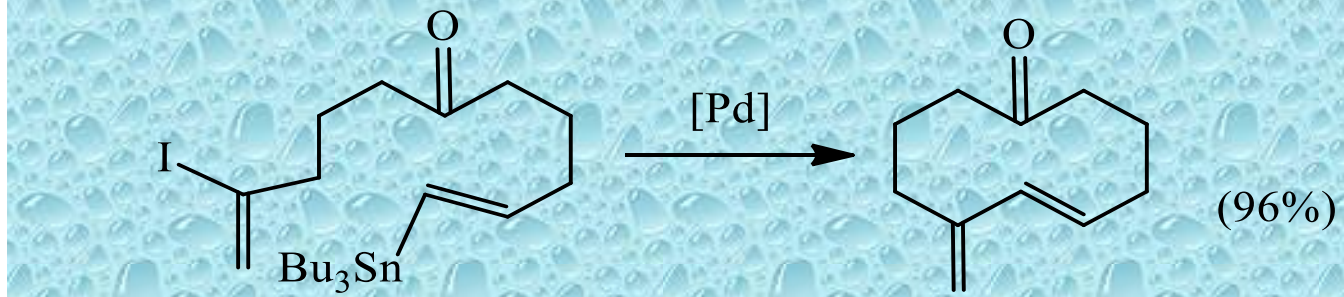
**Scheme 5.** Completion of the Total Synthesis<sup>a</sup>



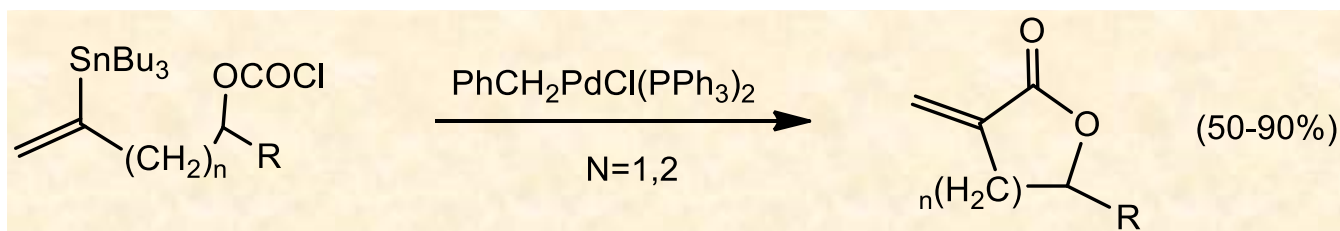
<sup>a</sup> Conditions: (a) (i) (HF)<sub>3</sub>·Et<sub>3</sub>N, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 45 °C; (ii) *i*Pr<sub>2</sub>NEt, MeOH; (iii) TES-Cl, imidazole, DMF. (b) Et<sub>3</sub>N, PhSeCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C. (c) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -50 °C. (d) cat. BHT, toluene, 125 °C, 21 h. (e) PPTs, MeOH, 23 °C. (f) NaOAc, Ac<sub>2</sub>O, 60 °C.

**Cochleamycin A**

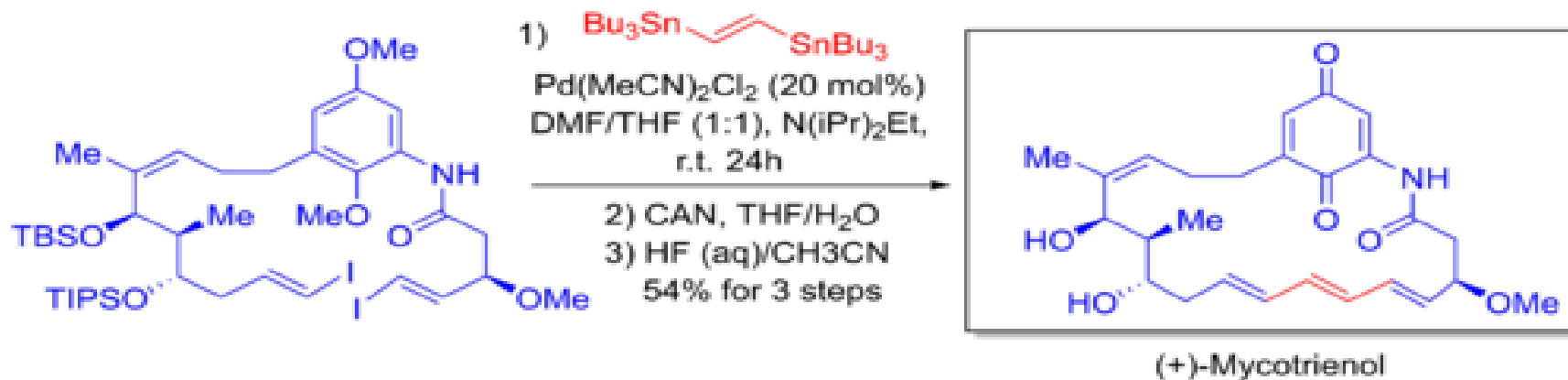
## Ενδομοριακή σύζευξη Stille.

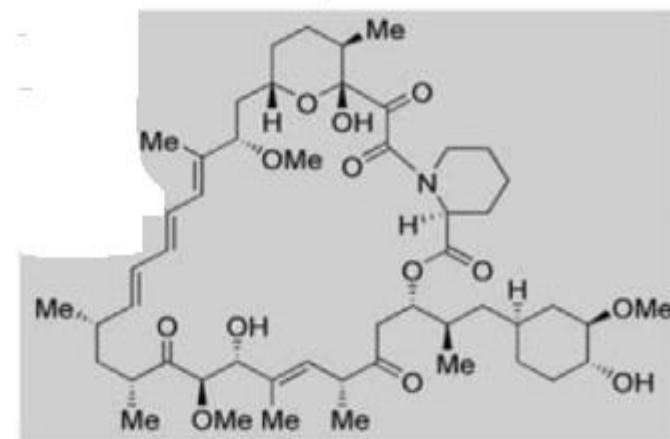
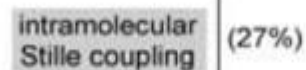
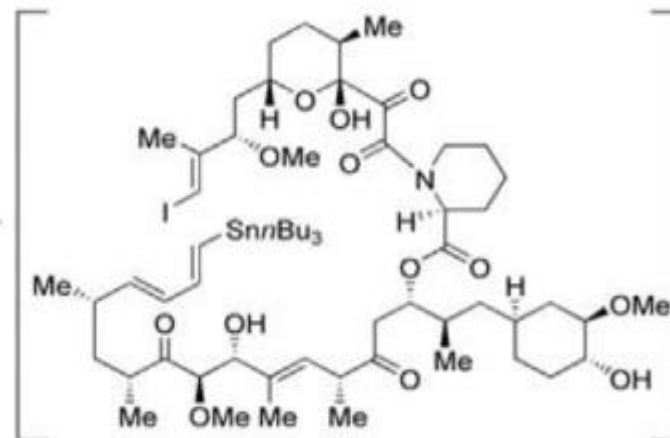
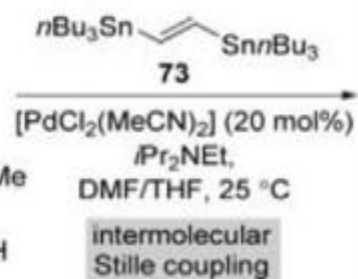
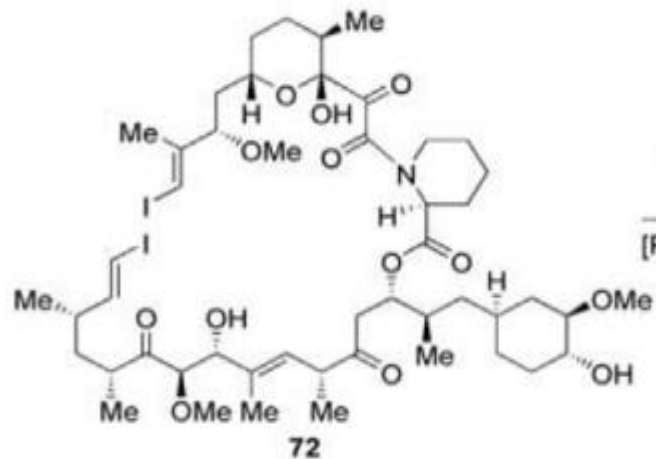


Σύζευξη χλωριδίου οξέος με βινυλοκασιτερική ένωση (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1994, 1697).

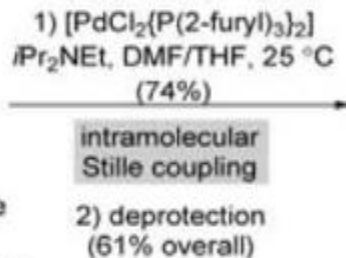
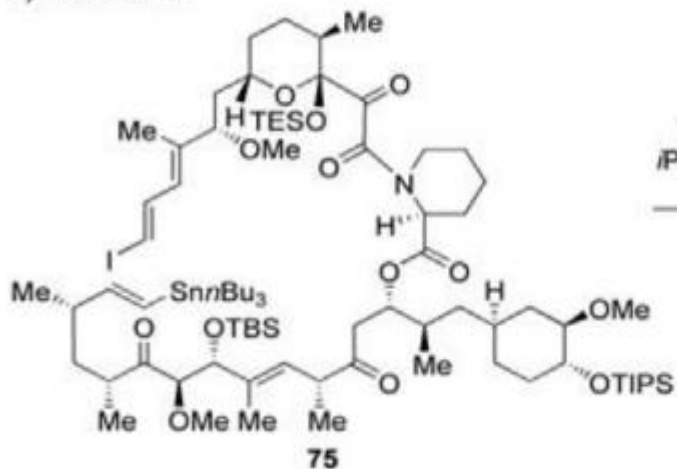


Η εναντιοεκλεκτική ολική σύνθεση του αντιβιοτικού (της οικογένειας των ανσαμυκινών) (+)-μυκοτριενόλη γίνεται σε 32 στάδια και περιλαμβάνει τη διπλή σύζευξη της διπλής οργανοκασιτερικής ένωσης, που ακολουθείται από οξείδωση και εκλεκτική αποπροστασία (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4123).





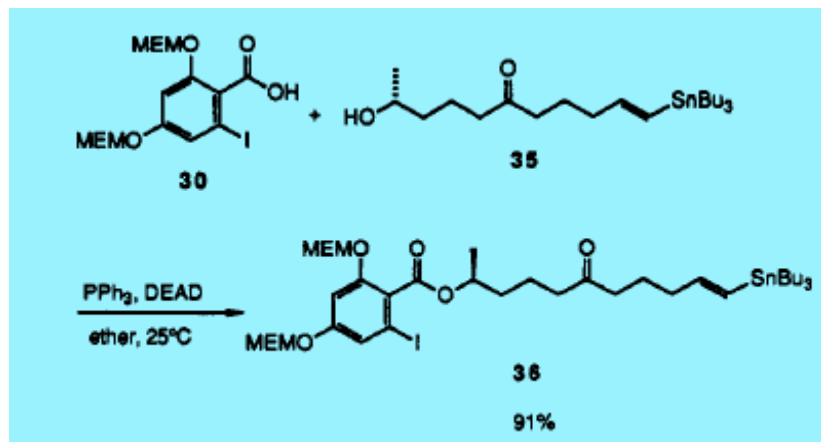
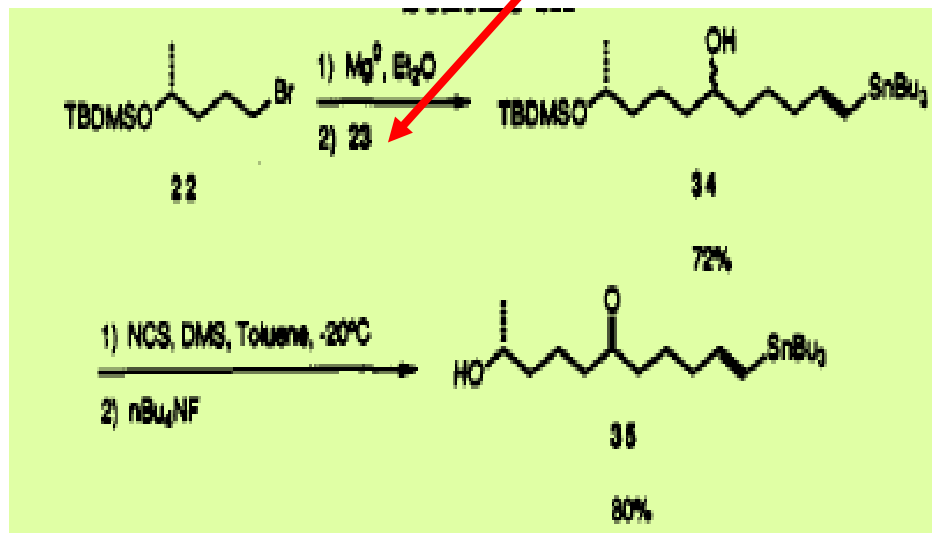
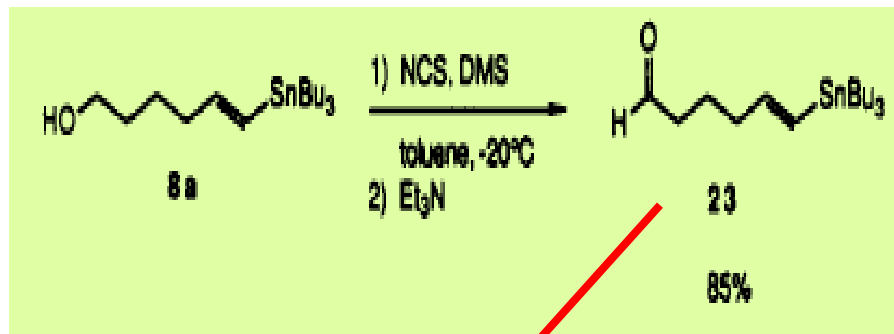
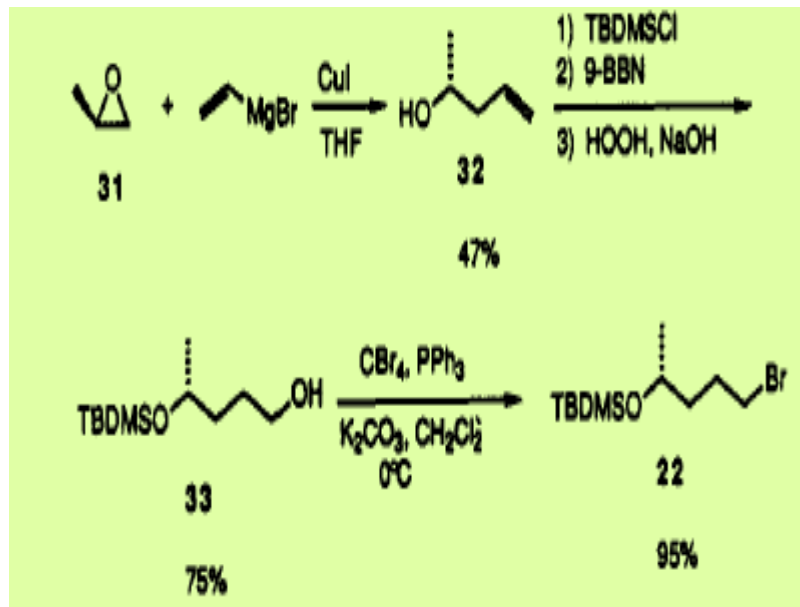
b) Smith et al.

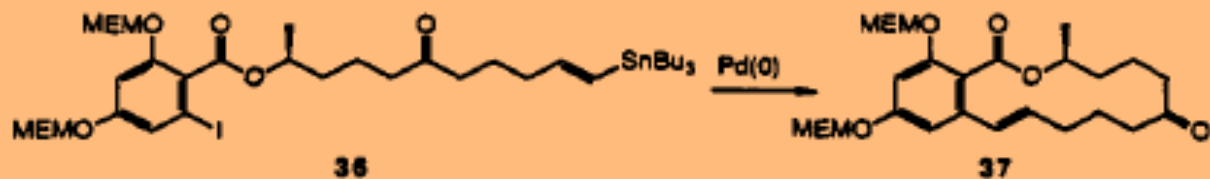
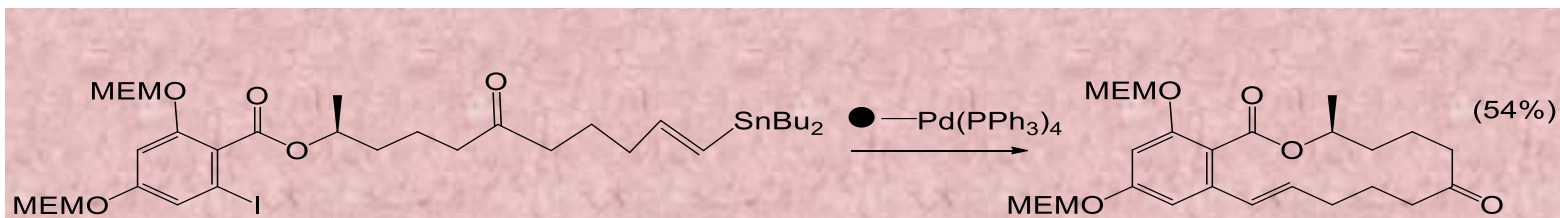


Αντιμυκητησιακό

Σύνθεση της ζεαραλενόνης με χρήση καταλύτη προσροφημένου σε πολυμερές υπόστρωμα.

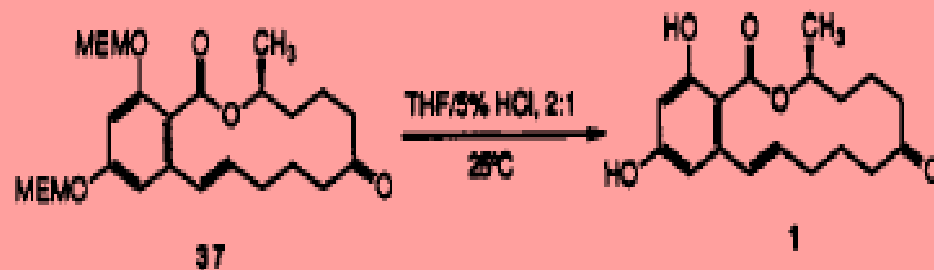
*J. Org. Chem.* 1991, 56, 2883–2894



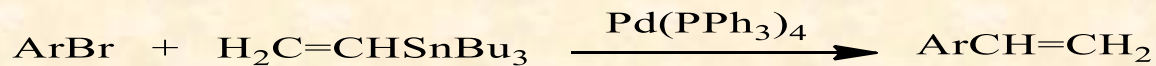


no.	cat. <sup>a</sup>	solvent	temp (°C)	time (h)	concn (M)	yield (%)
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	toluene	105	19	$1 \times 10^{-3}$	30
2	$(\text{dppf})\text{PdCl}_2^b$	THF	65	112	$4 \times 10^{-3}$	32
3	$(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$	DMF	25	69	$4 \times 10^{-3}$	
4	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	toluene	105	14	c	39
5	$\text{P}^{\oplus}\text{-Pd(PPh}_3)_4$	toluene	105	61	$8 \times 10^{-3}$	54

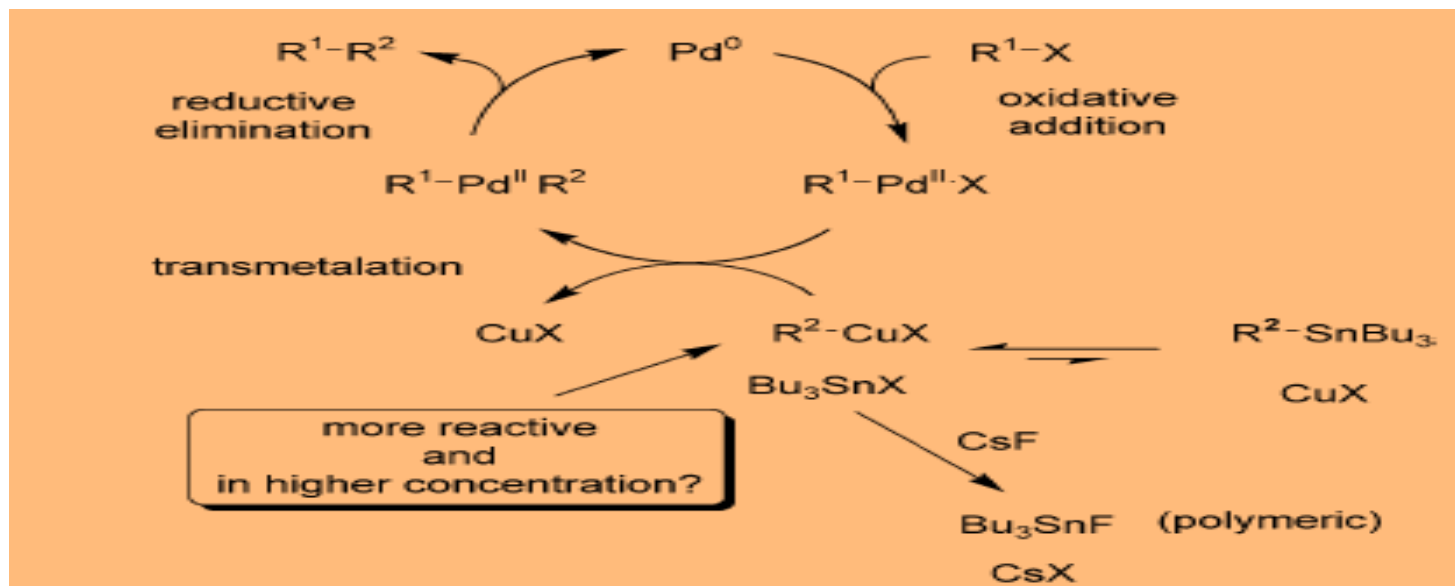
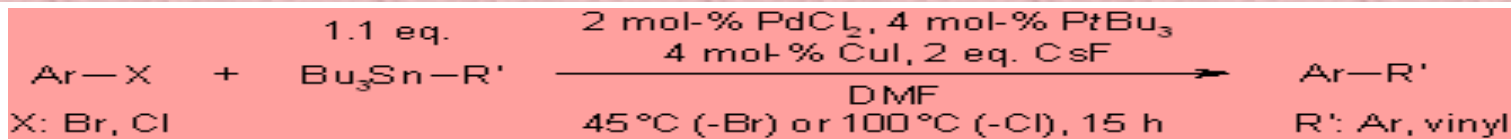
<sup>a</sup> 2–3 mol % of catalyst was used. <sup>b</sup> dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene. <sup>c</sup> Syringe pump addition of substrate.



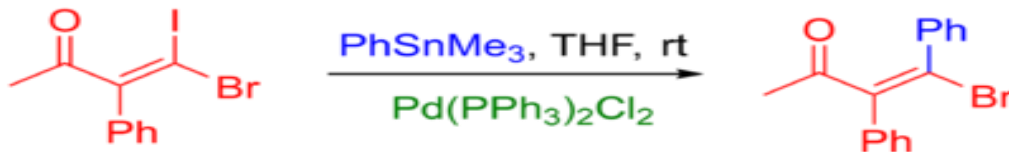
Σύνθεση παραγώγων στυρολίου



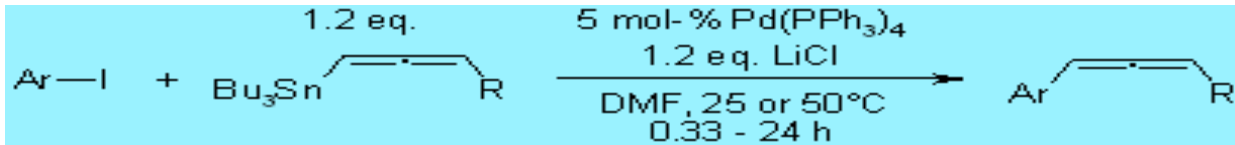
Υποβοήθηση αντίδρασης Stille με άλατα  $\text{Cu}^{\text{I}}$  και ιόντα  $\text{F}^-$ . Οι οργανοχαλκικές ενώσεις είναι πιο δραστικές από τις οργανοκασσιτερικές. (Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1132)



Τα βινυλοϊωδίδια αντιδρούν πιο γρήγορα και εκλεκτικά σε σχέση με βινυλοβρωμίδια.

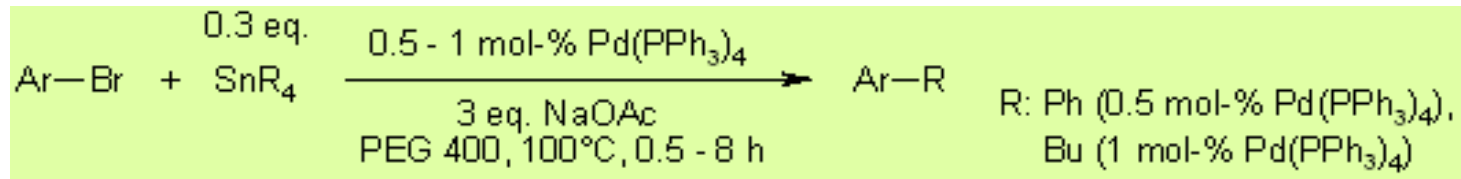


Σύνθεση αλλενικών παραγώγων (Tetrahedron 2003, 59, 3635).

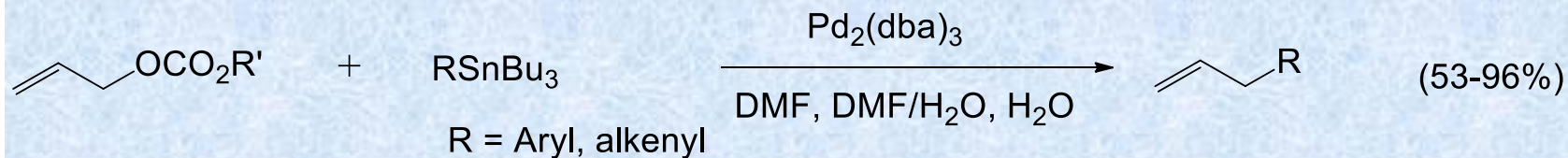




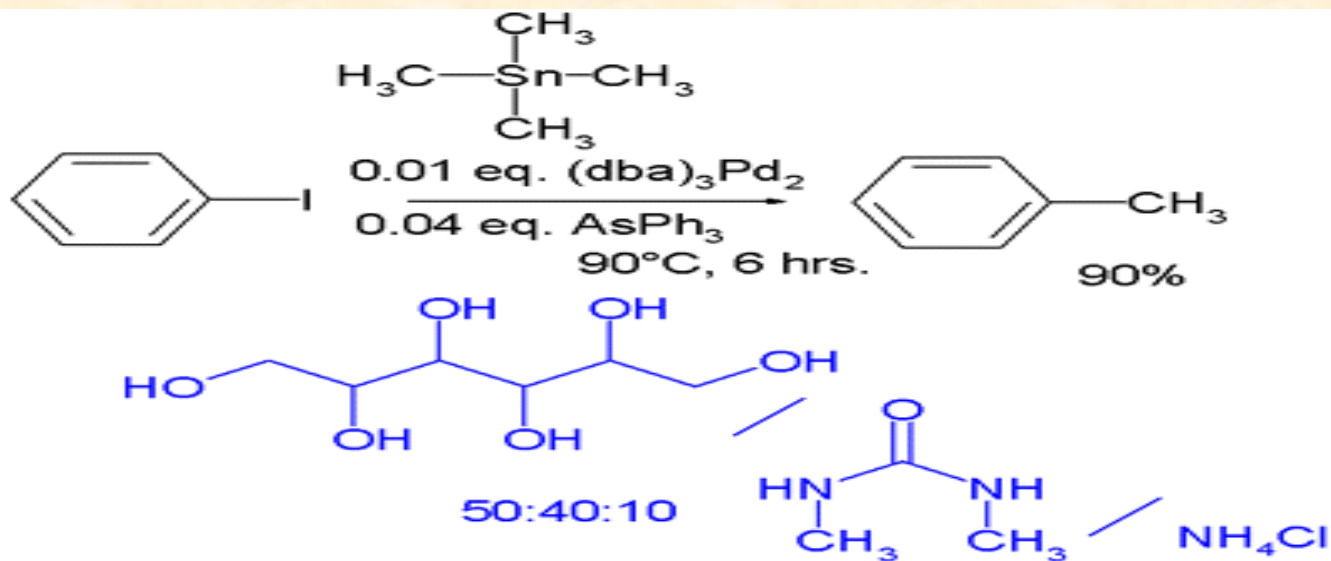
Σύνθεση υποκατεστημένων αρυλο- παραγώγων (J. Org. Chem. 2009, 74, 5599).



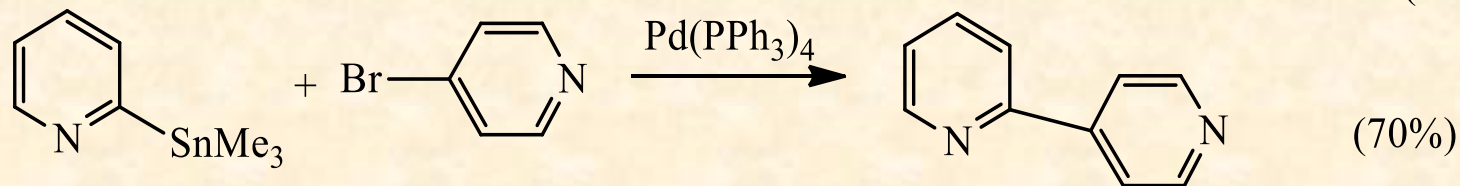
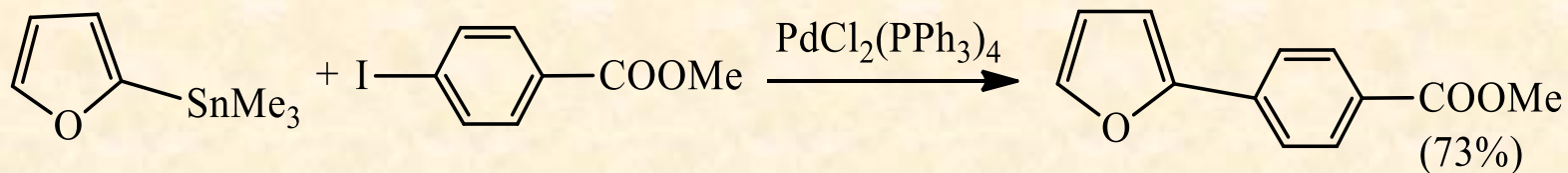
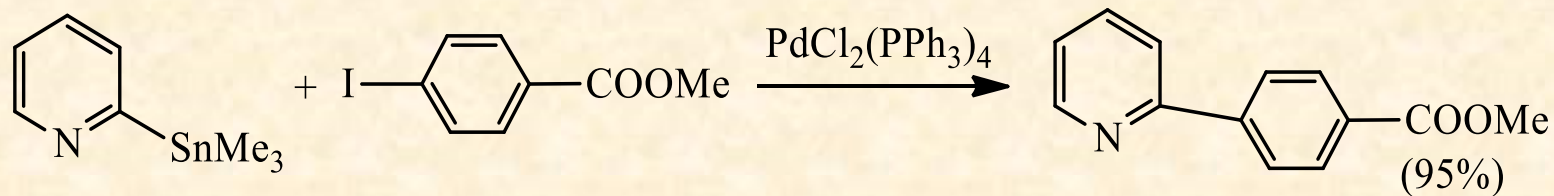
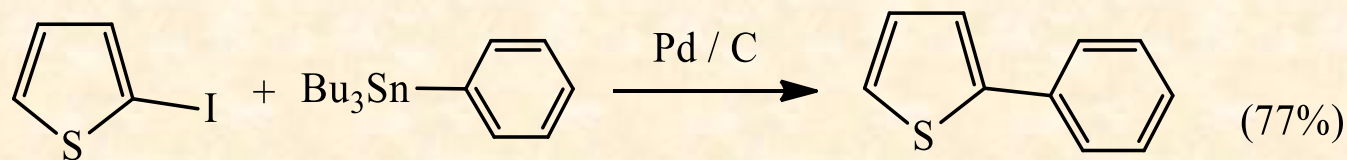
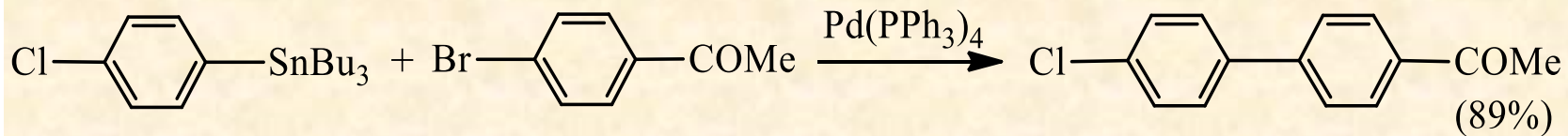
Σύζευξη ανθρακικών αλλυλεστέρων με αρυλο- ή αλκενυλοκασιτερικές ενώσεις σε υδατικό διάλυμα (Tetrahedron Lett. 2003, 59, 3635)..

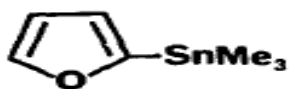
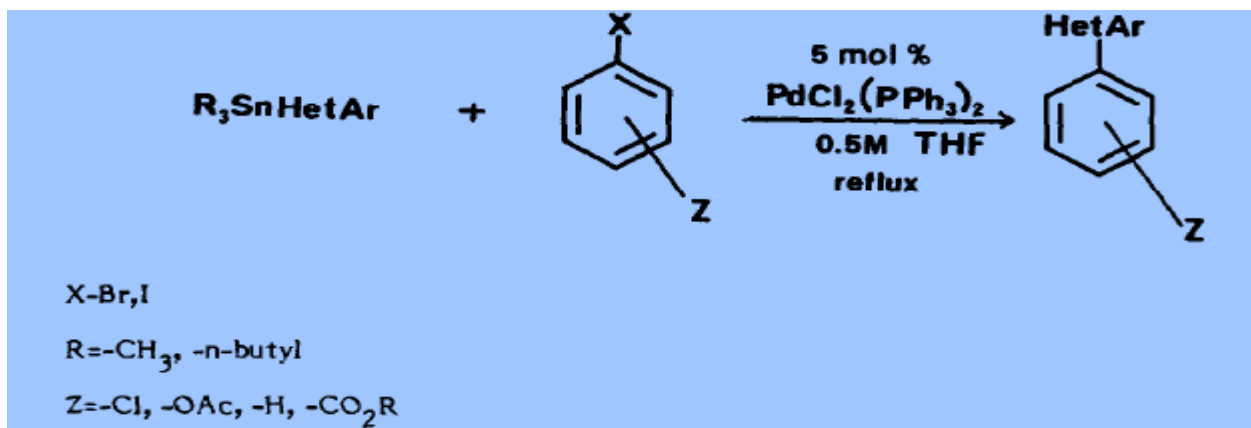


Συνθήκες Πράσινης Χημείας (μανιτόλη, διμεθυλουρία, H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>)



Σύνθεση διφαινυλίων και διαρυλίων γενικότερα:

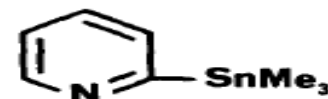




1



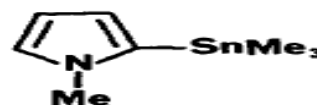
2



3

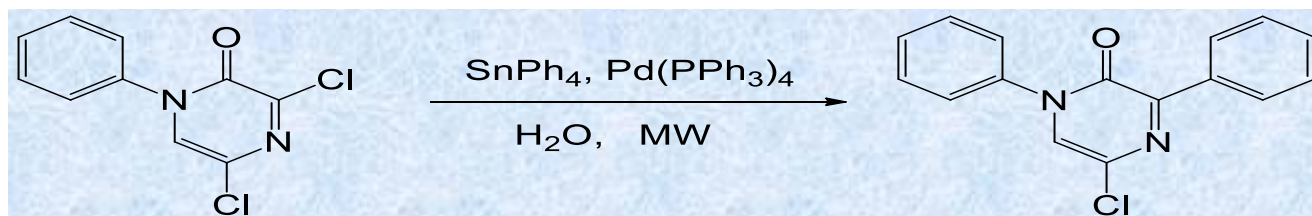


4

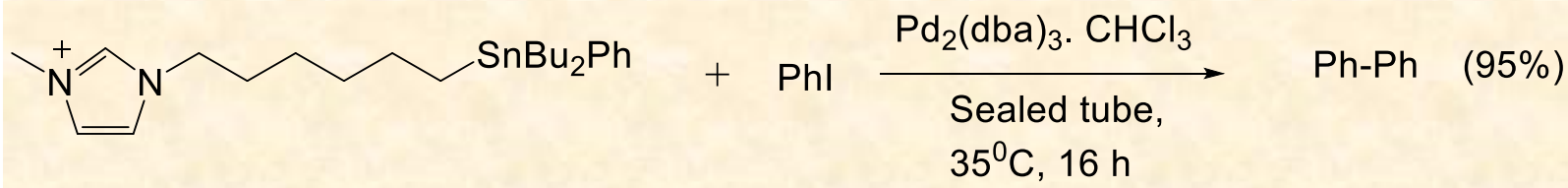


5

Αντίδραση σύζευξης σε υδατικό διάλυμα και με μικροκύματα

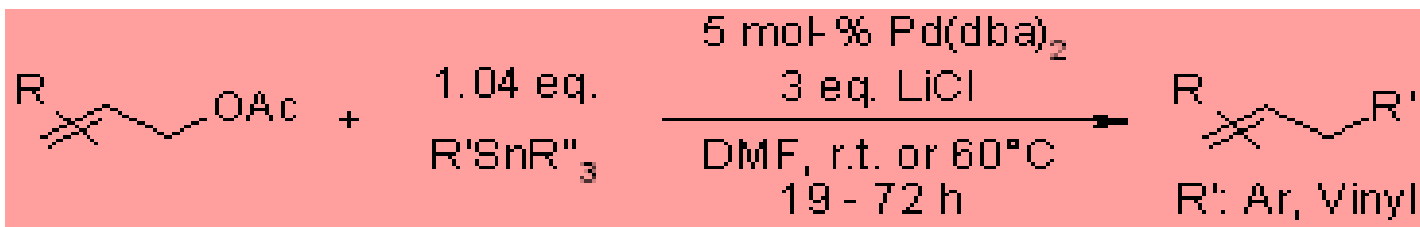


Αντίδραση σύζευξης σε ιονικά υγρά (Green Chem. 2007, 9, 431).

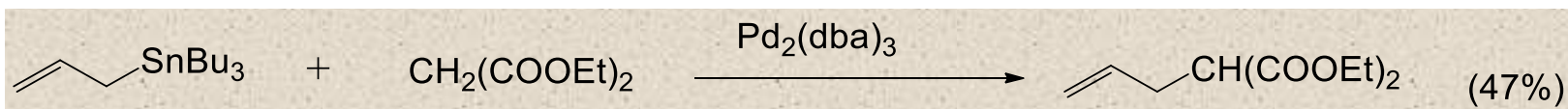


### Σύζευξη αλκυλο- παραγώγων

Σύζευξη οξικών αλλυλεστέρων με οργανοκασσιτερικές ενώσεις (J. Org. Chem. 1990, 55, 3019)

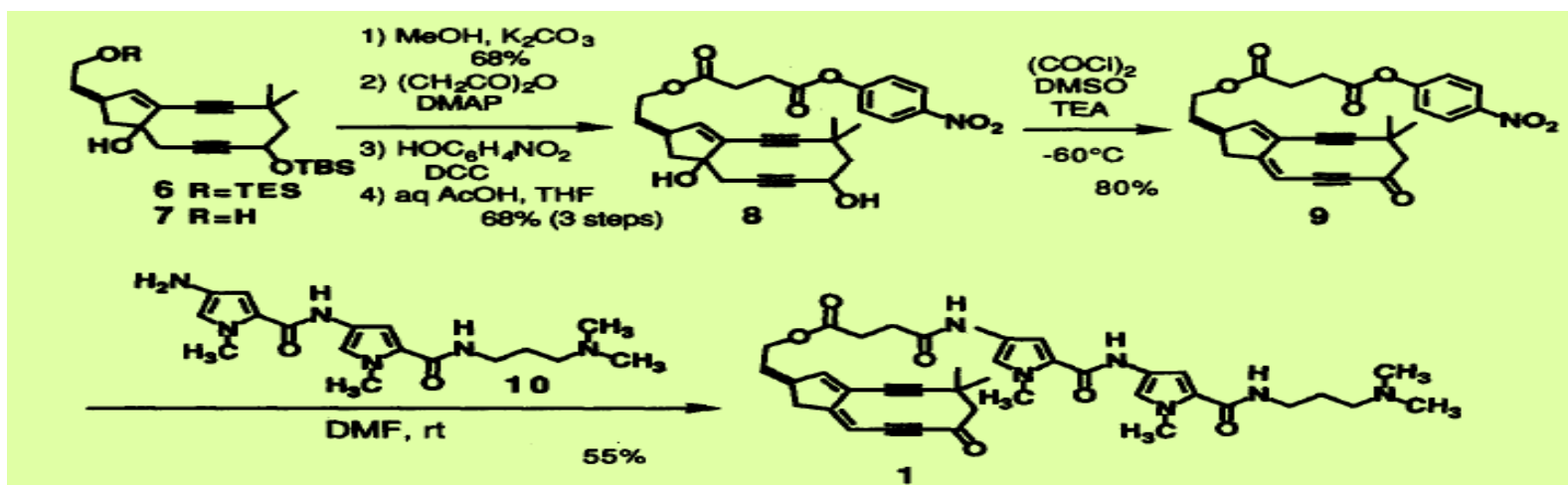
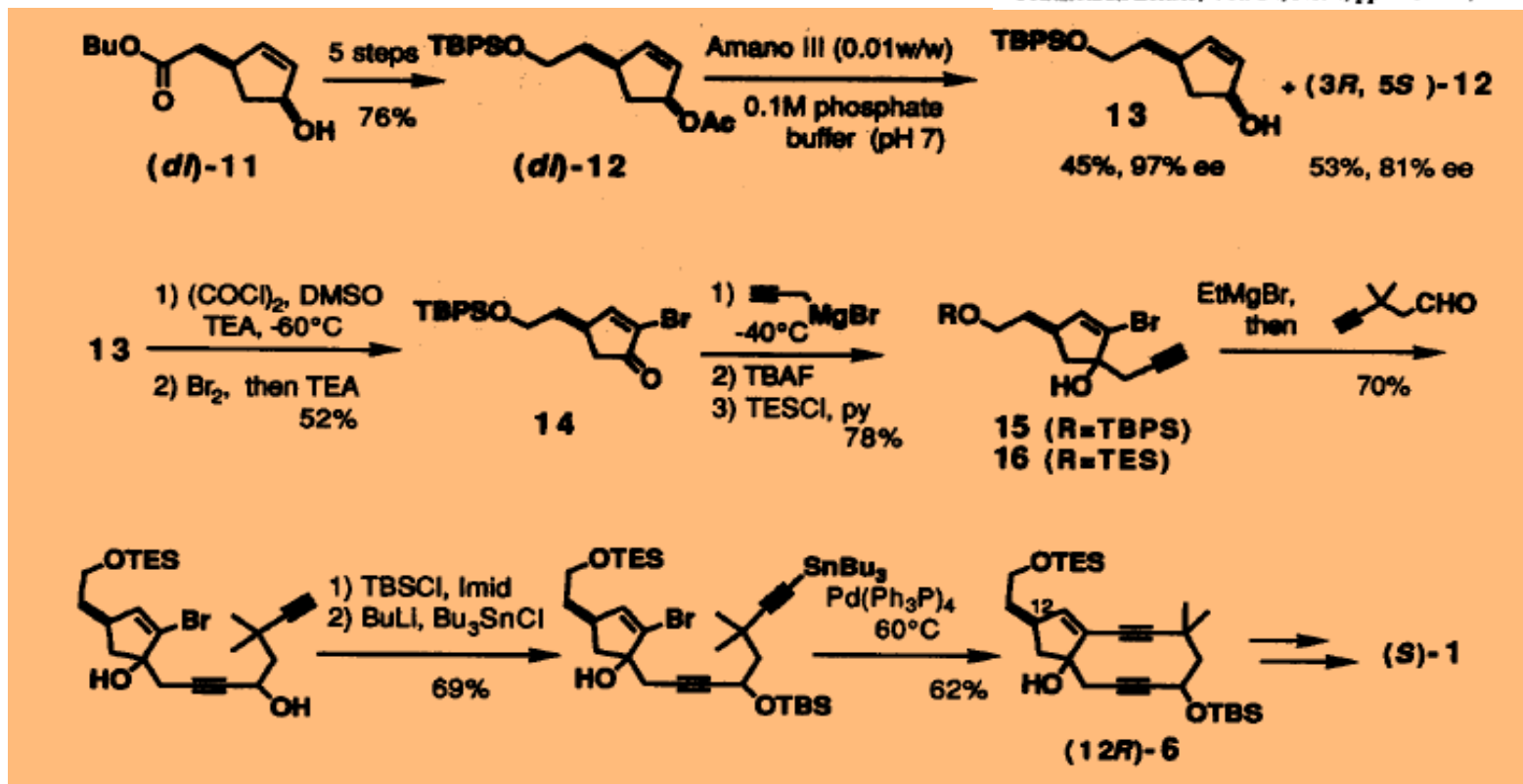


Κατ'ευθείαν αλλυλίωση ενώσεων που δίνουν ενολικά ιόντα με αλλυλοτριβουτυλοκασσίτερο. Σχηματίζεται  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  και ανιχνεύθηκε στο NMR. (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 2012)

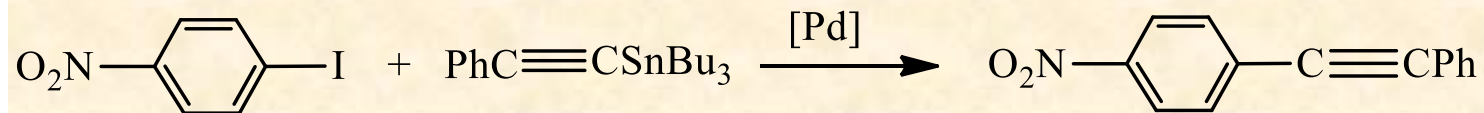


Σχηματισμός του υβριδίου **1** που μπορεί να κόβει το DNA και να συνδέεται από αλλού με αυτό.

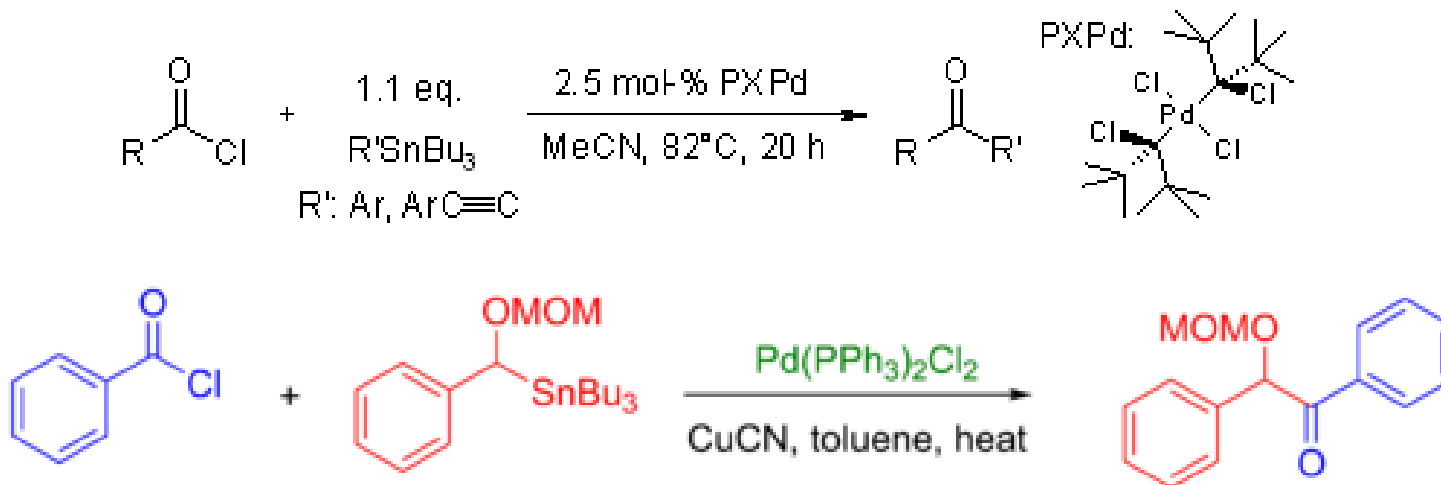
Tetrahedron Letters, Vol. 34, No. 4, pp. 669-672, 1993



Σύζευξη αλκυνυλοκασιτερικών παραγώγων



Σύζευξη ακυλαλογονιδίων (J. Org. Chem. 2005, 70, 8601).



Σύζευξη χωρίς επίδραση στην γειτονική φορμυλο-ομάδα (Synlett, 1993, 117).

