

Αντιδράσεις Σύζευξης με Καταλύτες Pd στην Οργανική Σύνθεση

Η χρήση αντιδράσεων σύζευξης με παλλάδιο για τη δημιουργία δεσμών C-C, C-N, και C-O, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται εκθετικά. Το γεγονός ότι πολλές από τις αντιδράσεις σύζευξης είναι χημειοεκλεκτικές και συχνά πραγματοποιούνται υπό ήπιες συνθήκες τις καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμες στην οργανική χημεία και τη σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων.

Αντιδράσεις Σύζευξης με Καταλύτες Pd στην Οργανική Σύνθεση

•Σύζευξη Buchwald-Hartwig

•Σύζευξη Heck

•Σύζευξη Sonogashira

•Σύζευξη Stille

•Σύζευξη Suzuki

•Σύζευξη Tsuji-Trost

Αρχές (καταλυτικός κύκλος – στερεοεκλεκτικότητα – μειονεκτήματα και δυσκολίες) και εφαρμογές.

Βραβείο Nobel Χημείας 2010

Nobel Prize in Chemistry 2010

All Nobel Prizes in Chemistry

- Facts on the Nobel Prize in Chemistry
- Prize Awardee for the Nobel Prize in Chemistry
- Nomination and Selection of Chemistry Laureates
- Nobel Medal for Chemistry
- Nobel Prizes in Organic Chemistry
- Video Nobel Lectures
- Articles in Chemistry


Nobel Prize in Medicine

Nobel Prize in Literature

Nobel Peace Prize

Prize in Economic Sciences

Nobel Prize Award Ceremonies

 **The Nobel Prize in Chemistry 2010**
Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki

The Nobel Prize in Chemistry 2010

- Richard F. Heck
- Ei-ichi Negishi
- Akira Suzuki




  

Photo: University of Delaware, USA Photo: Purdue University, USA Photo: Hokkaido University, Japan

Richard F. Heck **Ei-ichi Negishi** **Akira Suzuki**

The Nobel Prize in Chemistry 2010 was awarded jointly to Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi and Akira Suzuki "for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis".

Greetings to the 2010 Nobel Laureates in Chemistry

ANNOUNCEMENTS

2010 NOBEL PRIZES
Live Webcast
Watch the Nobel Prize Announcements LIVE!

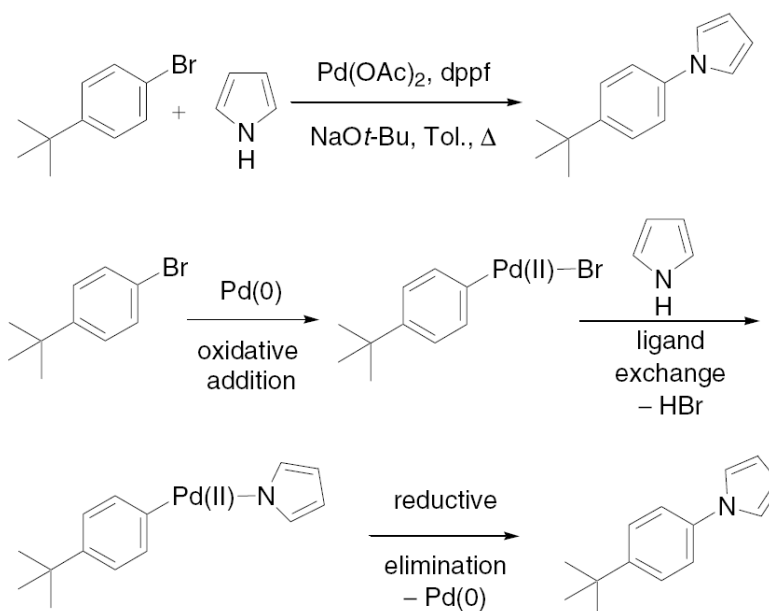
RECOMMENDED:

Congratulations
Greetings to the 2010 Nobel Laureates

THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE
"The whole humanity is proud of these great"

Το ότι το παλλάδιο δίνει πολύ αποτελεσματικούς καταλύτες οφείλεται εν μέρει στο ότι το Pd(0) είναι σταθερότερο από το Pd(II) και κατά συνέπεια έχει την τάση να επανέρχεται στην αρχική οξειδωτική του βαθμίδα (εννοείται όταν ο καταλυτικός κύκλος ξεκινάει από Pd(0)).

Σύζευξη Buchwald-Hartwig

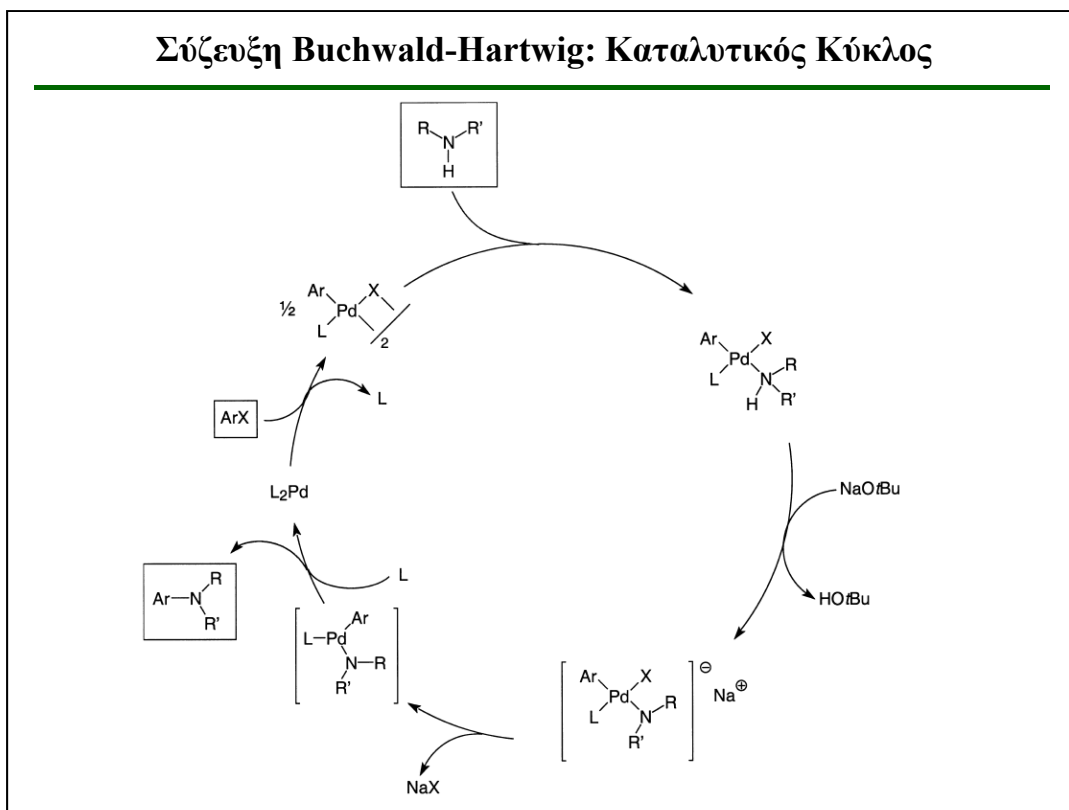


Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969.
Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.

Αναπτύχθηκε ταυτόχρονα και ανεξάρτητα στις ερευνητικές ομάδες των Buchwald και Hartwig. Σχηματισμός δεσμών C-N ή C-O καταλύμενος από καταλύτες παλλαδίου, μεταξύ άρυλοαλογονιδίων και αμινών ή αλκοολών παρουσία στοιχειομετρικής ποσότητας βάσης (Cs_2CO_3 ή NaOtBu). Χρησιμοποιείται κυρίως για σχηματισμό δεσμών C-N καθώς για τη δημιουργία δεσμών C-O οι αντιδράσεις σύζευξης με καταλύτες χαλκού είναι περισσότερο αποτελεσματικές. Η σχετικά χαμηλή αποτελεσματικότητα των αντιδράσεων σύζευξης για τη δημιουργία δεσμών C-O οφείλεται στο ότι η αναγωγική απόσπαση από το σύμπλοκο C-Pd-O είναι πιά αργή από ότι από σύμπλοκα C-Pd-N ή C-Pd-C. Για το λόγο αυτό μόνο τα δραστικά, ηλεκτρονικά φτωγά άρυλοαλογονίδια (ηλεκτρονιόφιλο) μπορούν να λάβουν μέρος σε αυτές τις αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-O.

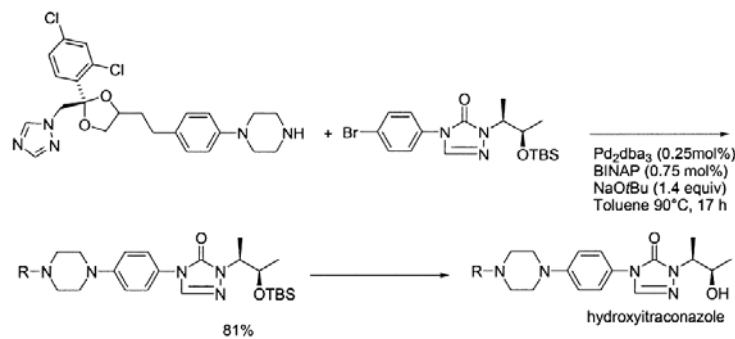
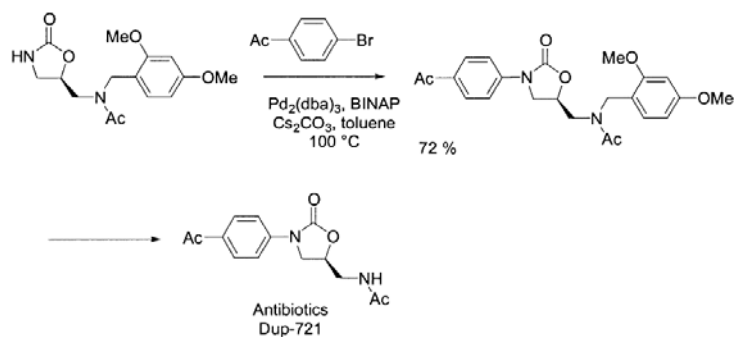
dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

Σύζευξη Buchwald-Hartwig: Καταλυτικός Κύκλος



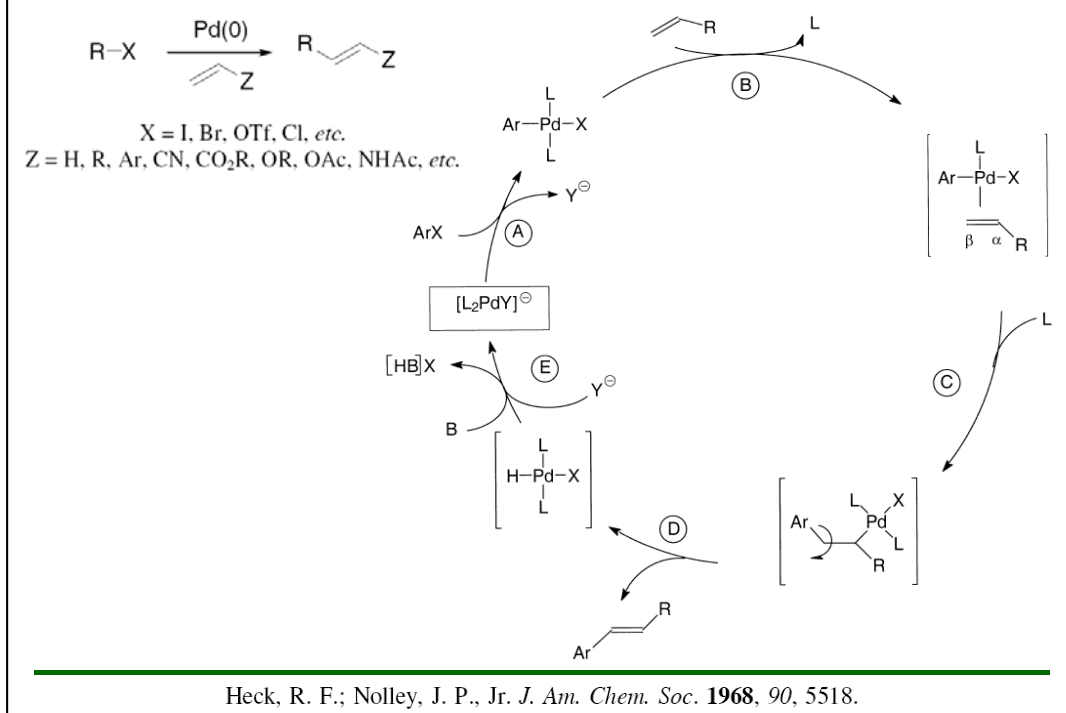
Ο καταλυτικός κύκλος ξεκινάει με οξειδωτική προσθήκη του αρυλοαλογονιδίου σε ένα σύμπλοκο του παλλαδίου(0) που διαθέτει ελεύθερες θέσεις συναρμογής. Στη συνέχεια, στο μεταλλικό κέντρο συμπλέκεται και η αμίνη. Αποπρωτονίωση της συμπλεγμένης αμίνης από τη βάση οδηγεί στο ανιοντικό αμιδικό σύμπλοκο το οποίο είναι σταθερό μόνο σε χαμηλές θερμοκρασίες. Σε υψηλότερες θερμοκρασίες σχηματίζεται ένα τριποκατεστημένο ουδέτερο αμιδικό σύμπλοκο (με αποβολή του αντιστοίχου άλατος του αλογονιδίου). Τέλος, αναγωγική απόσπαση οδηγεί στο συζευγμένο προϊόν και σε ένα παλλαδικό σύμπλοκο στην οξειδωτική βαθμίδα 0 το οποίο ξεκινά ένα νέο καταλυτικό κύκλο. Η αναγωγική απόσπαση (σχηματισμός δεσμού C-N) επιταχύνεται από την ύπαρξη ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων στον αρυλο υποκαταστάτη (πρώην αρυλοαλογονίδιο) και ηλεκτρονιοδοτικών ομάδων στον αμιδικό υποκαταστάτη (πρώην αμίνη).

Σύζευξη Buchwald-Hartwig στη Σύνθεση Βιοδραστικών Ενώσεων



DuPont pharmaceuticals και Abbott: αντιβιοτικά της τάξης των οξαζολινοδίων.
Υδρόξιτρακοναζόλη: Αντιμυκητιασικός παράγοντας (εταιρία Sepracor).

Σύζευξη Heck: Καταλυτικός Κύκλος

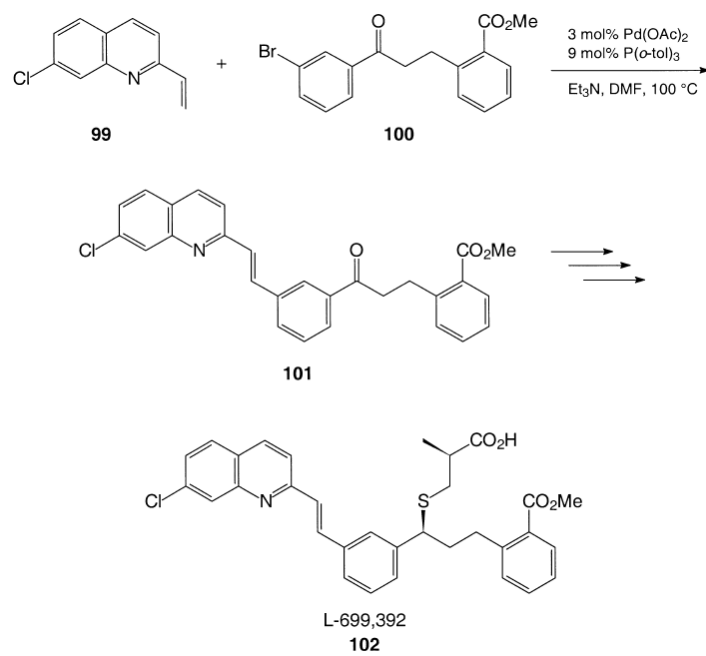


Η αντίδραση Heck (επίσης καλείται Mizoroki-Heck) ανακαλύφθηκε το 1968. Σύζευξη, καταλυόμενη από καταλύτες παλλαδίου, ακόρεστων οργανοαλογονιδίων ή triflates με ολεφίνες. Δημιουργία δεσμών C-C μεταξύ άρυλοαλογονιδίων ή βινυλοαλογονιδίων (αλκενυλοαλογονιδίων) με ολεφίνες προς σχηματισμό άρυλο ή βινυλο υποκατεστημένων ολεφινών (trans προϊόντα υποκατάστασης). Αυτή η μεθοδολογία είναι εξαιρετικά σημαντική στην οργανική σύνθεση επειδή εφαρμόζεται σε μια πληθώρα εύκολα προσβάσιμων αντιδρώντων και επιδεικνύει εκλεκτικότητα σε σχέση με τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες (δεν αντιδρούν). Ο καταλυτικός κύκλος ξεκινάει με οξειδωτική προσθήκη του άρυλοαλογονιδίου ή βινυλοαλογονιδίου (αλκενυλοαλογονιδίου) σε ένα σύμπλοκο του παλλαδίου(0) που διαθέτει κενές θέσεις συναρμογής (ακόρεστο από άποψης συναρμογής σύμπλοκο του παλλαδίου(0)) οδηγώντας στο σχηματισμό του αντιστοίχου συμπλόκου του παλλαδίου(2). Στη συνέχεια ένα μόριο αλκενίου συμπλέκεται (συναρμόζεται) με ταυτόχρονη αποχώρηση (αποσύμπλεξη/αποσυναρμογή) ενός εκ των ουδέτερων υποκαταστατών ή του ανιόντος του αλογονιδίου (στη δεύτερη περίπτωση σχηματίζεται ένα κατιοντικό σύμπλοκο). Ακολούθως, λαμβάνει χώρα μια αντίδραση παρεμβολής του αλκενίου στο δεσμό Pd-Ar δίνοντας ένα σ-αλκυλοπαλλαδικό σύμπλοκο. Η μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης αυτής είναι τεσσάρων κέντρων και απαιτεί ομοεπιπεδότητα του αλκενίου και του δεσμού Pd-Ar (δηλαδή η γεωμετρία της αντίδρασης παρεμβολής είναι syn). Ακολουθεί απόσπαση β-υδρογόνου (και αυτή η αντίδραση έχει syn γεωμετρία) δίνοντας ένα υδρίδιο του παλλαδίου(II). Στο τελευταίο βήμα, αναγεννάται ο καταλύτης μετά από απόσπαση υδραλογόνου παρουσία βάσης (συνήθεις βάσεις: Et_3N , K_2CO_3). Το ποιο είναι το καθορίζον την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο (rds) εξαρτάται από τα αντιδρώντα που χρησιμοποιούνται (για παράδειγμα καθώς η οξειδωτική προσθήκη δεσμών C-Cl είναι πολύ πιο αργή από την προσθήκη των δεσμών C-Br (και ακόμα πιο αργή από την οξ. προσθήκη δεσμών C-I) όταν χρησιμοποιούνται αρυλοχλωρίδια το rds είναι η οξειδωτική προσθήκη. Σημειώνεται ότι υψηλές συγκεντρώσεις φωσφίνης επιβραδύνουν την αντίδραση καλύπτοντας τις κενές θέσεις συναρμογής (κατά συνέπεια επιβραδύνοντας τόσο την οξειδωτική προσθήκη όσο και τη σύμπλεξη (συναρμογή) του αλκενίου).

Όταν χρησιμοποιούνται ασύμμετρα-υποκατεστημένα αλκένια, υπάρχουν διαφορετικά πιθανά τοποισομερή προϊόντα. Δηλαδή, κατά τη διάρκεια της αντίδρασης παρεμβολής (C) μπορεί να σχηματιστεί είτε το 1,1 (παρεμβολή στην α θέση) είτε το 1,2 (παρεμβολή στη β θέση) διυποκατεστημένο αλκένιο. Με βάση τη στερεοχημική παρεμπόδιση της μεταβατικής αυτής κατάστασης, ενοείται το 1,2-υποκατεστημένο αλκένιο.

Ένα μειονέκτημα της αντίδρασης Heck είναι ότι κυρίως στην περίπτωση σύνθεσης μεγάλων οργανικών μορίων με πολλές λειτουργικές ομάδες, ακόμα απαιτείται 5-20% catalyst loading το οποίο θεωρείται αρκετά υψηλό (δεν έχουν δηλαδή ακόμα σήμερα βρεθεί πολύ αποτελεσματικά καταλυτικά συστήματα).

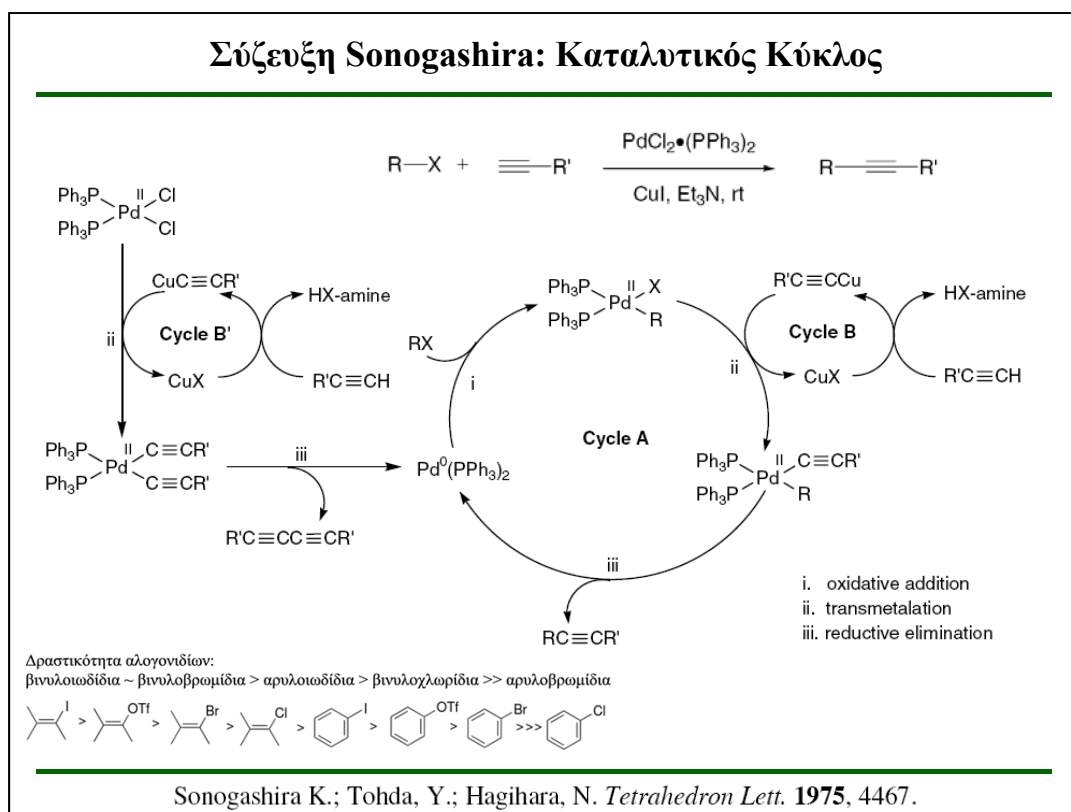
Σύζευξη Heck στη Φαρμακευτική Βιομηχανία



Larsen, Corley, King, Carrol, Davis, Verhoeven, Reider, Labelle, Gauthier, Xiang, Zamboni *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 3398.

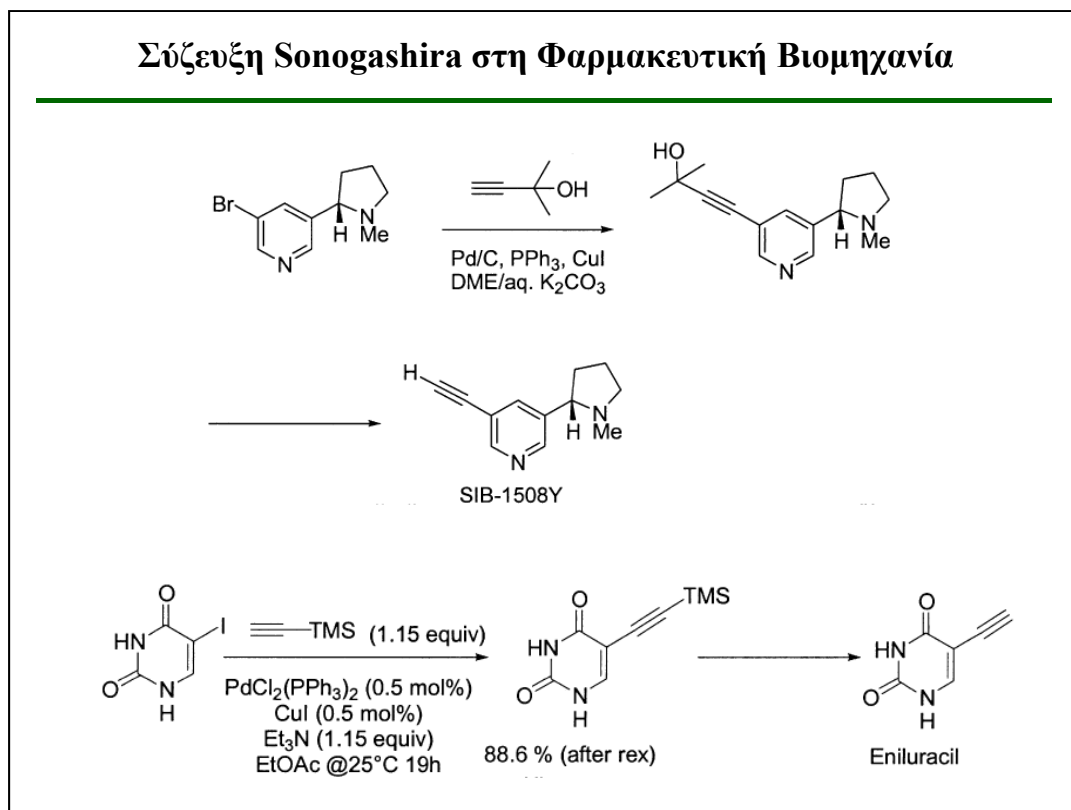
Παράγοντας L-699,392 ως πιθανό φάρμακο για την αντιμετώπιση του άσθματος.

Σύζευξη Sonogashira: Καταλυτικός Κύκλος



Σύζευξη οργανοαλογονιδίων (άρυλο, αλκένυλο) με τελικά αλκίνια. Δημιουργία δεσμών C-C sp^2-sp . Ο τριπλός δεσμός που προκύπτει μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε άλλες λειτουργικές ομάδες. Τόσο το σύμπλοκο του παλλαδίου όσο και του χαλκού χρησιμοποιούνται καταλυτικά (δυσιακό καταλυτικό σύστημα). Η βάση (τριαιθυλαμίνη, διαιθυλαμίνη, βουτυλαμίνη, προπυλαμίνη, πιπεριδίνη, πυρρολιδίνη, κλπ) είναι απαραίτητη. Η επιτυχία της σύζευξης οφείλεται στην οξύτητα του τελικού αλκινικού πρωτονίου. Συνεπώς το πυρηνόφιλο (αλκίνιο) δε χρειάζεται κάποιου είδους παραγοντοποίηση για να ενεργοποιηθεί όπως συμβαίνει στις συζευξεις Negishi και Suzuki οι οποίες προϋποθέτουν την ύπαρξη δεσμών C-Zn και C-B. Το ακετυλίδιο του χαλκού (πυρηνόφιλο) σχηματίζεται in-situ.

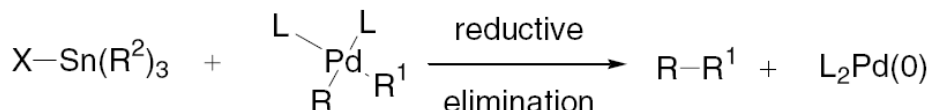
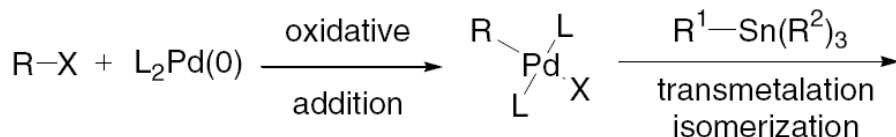
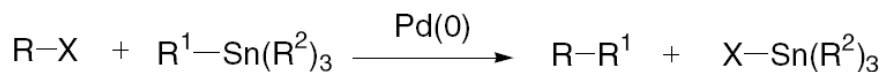
Σύζευξη Sonogashira στη Φαρμακευτική Βιομηχανία



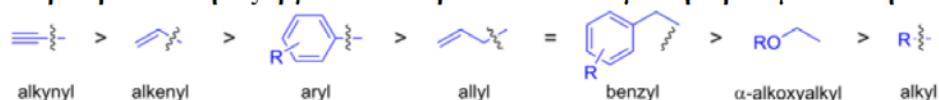
SIB-1508Y (5-αιθίνιλο νικοτίνη): χρησιμοποιείται σε θεραπείες για Parkinson, Alzheimer, το σύνδρομο Tourette και σχιζοφρένεια (ανταγωνιστής του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης). Το τελευταίο βήμα είναι η αποπροστασία του ακετυλενικού τμήματος.

GlaxoSmithKline: Eniluracil (ινιλουρακίλη) χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο. Απενεργοποιητής της δευδρογενάσης της διυδροπυρρυμιδίνης.

Σύζευξη Stille (ή Migita-Stille)



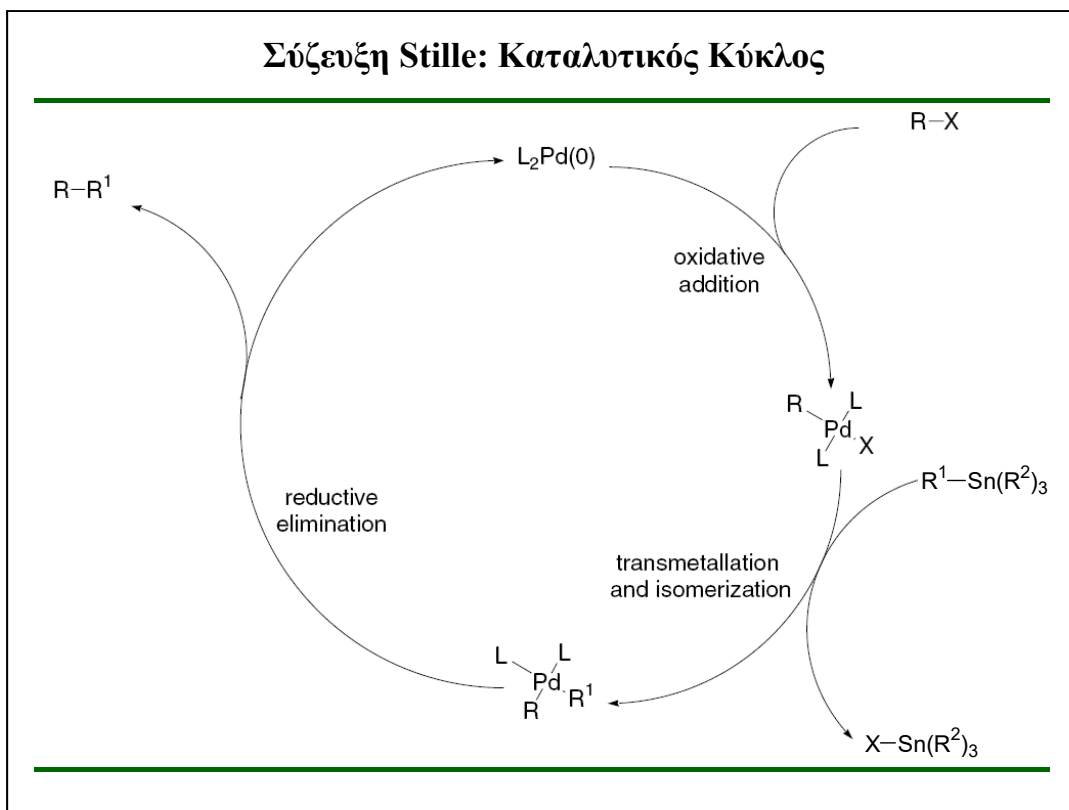
Σειρά δραστηριότητας οργανοκασσιτερικών ενώσεων για την τρανσμετάλωση.



Kosugi M, Sasazawa K, Shimizu Y, Migita T (1977) Chem Lett 301
Stille JK, Lau KSY (1977) Acc Chem Res 10:434

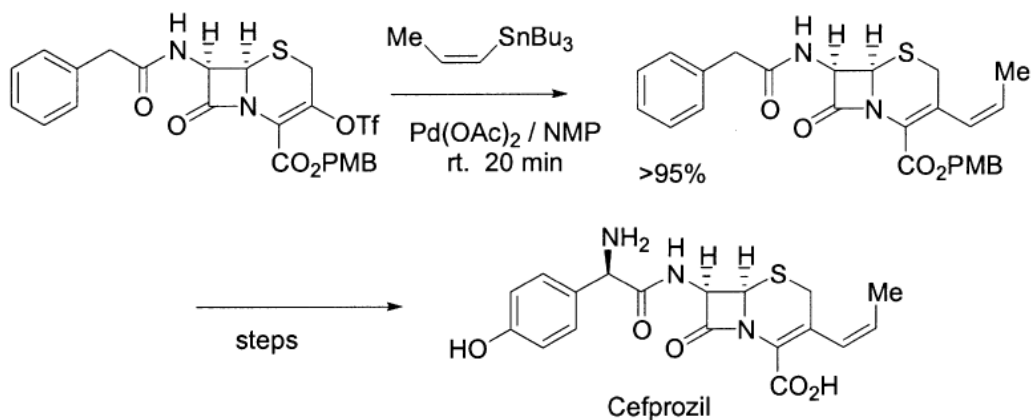
Αναπτύχθηκε ταυτόχρονα και ανεξάρτητα στις ερευνητικές ομάδες των Stille και Migita. Σύζευξη οργανοκασσιτερικών ενώσεων (R¹: αλκένυλο, άρυλο, άλλυλο, αλκύνυλο, άλκυλο / R³: συνήθως n-βούτυλο) με οργανοαλογονίδια, εστέρες του τριφλικού οξέος (triflates), κλπ (άρυλο, βίνυλο, βένζυλο, άλλυλο, άκυλο). Ο δεσμός C-Sn είναι ένας από τους περισσότερα ομοιοπολικούς δεσμούς συγκρινόμενος με άλλους δεσμούς που χρησιμοποιούνται σε αντιδράσεις σύζευξης (C-Li, C-Mg, C-B, C-Zn). Αυτό συνεπάγεται ότι οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις είναι από τις λιγότερο πυρηνόφιλες σε αυτή την κατηγορία ενώσεων. Μεταξύ άλλων, οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις μπορούν να παρασκευασθούν από αντιδράσεις trans-μεταλλείωσης οργανολιθικών (RLi) ή οργανομαγνησιακών ενώσεων (RMgX) με τριαλκυλοκασσιτεροαλογονίδια (R₃SnX) ή από αλκένια με αντιδράσεις υδροκασσιτέρωσης. Τα οργανοκασσιτερικά αντιδραστήρια είναι σταθερά ως προς την υγρασία και το οξυγόνο και μπορούν να απομονωθούν με τις συνήθεις τεχνικές απομόνωσης. Ο κασσίτερος είναι τοξικός και επιζήμιος για το περιβάλλον και για το λόγο αυτό όταν υπάρχει εναλλακτική συνθετική μέθοδος είναι προτιμητέα. Για τον ίδιο επίσης λόγο, οι αντιδράσεις αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως σε μικρή κλίμακα στα ερευνητικά εργαστήρια και όχι τόσο στη βιομηχανία. Επίσης, η απομάκρυνση των οργανοκασσιτερικών παραπροϊόντων (συνήθως R₃SnOH) από τα προϊόντα είναι μερικές φορές δύσκολη. Τέλος, εάν οι τέσσερις οργανικοί υποκαταστάτες της οργανοκασσιτερικής ένωσης που χρησιμοποιείται στη σύζευξη δεν είναι ίδιοι, υπάρχει πιθανότητα να παρατηρηθεί συναγωνισμός των οργανικών υποκαταστατών ως προς τρανσμεταλλείωση προκαλώντας προβλήματα χημειοεκλεκτικότητας. Συνήθως, ως ομάδες-παρατηρητές επιλέγονται βούτυλο ή μέθυλο υποκαταστάτες, καθώς η τρανσμεταλλείωση sp³ υβριδισμένων ατόμων άνθρακα είναι η λιγότερα γρήγορη από οποιοδήποτε άλλο υβριδισμού άνθρακα. Ωστόσο, μερικές φορές παρατηρείται ακόμα και μεταφορά βουτυλίου ή μεθυλίου. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι οι ήπιες συνθήκες αντίδρασης.

Σύζευξη Stille: Καταλυτικός Κύκλος



$Pd(0)$: σύμπλοκο 12 ή 14 ηλεκτρονίων του παλλαδίου. Στις αντιδράσεις σύζευξης που καταλύονται από σύμπλοκα του παλλαδίου το αλογονίδιο που συμμετέχει στην αντίδραση (το οποίο υφίσταται την αρχική οξειδωτική προσθήκη) δεν πρέπει να διαθέτει β-υδρογόνα σε sp^3 υβριδισμένους άνθρακες, καθώς τότε το πρώτο ενδιάμεσο του καταλυτικού κύκλου μπορεί να υποστεί β-απόσπαση και κατά συνέπεια να μην οδηγηθούμε στο επιθυμητό προϊόν. Το «πυρηνόφιλο» που προέρχεται από το οργανομεταλλικό αντιδραστήριο (οργανοκασιτερικό, οργανοβορονικό, κλπ) μπορεί να περιέχει β-υδρογόνα, καθώς η αναγωγική απόσπαση (παρουσία της πρώτης οργανικής ομάδας στο ενδιάμεσο) είναι ταχύτερη της β-απόσπασης.

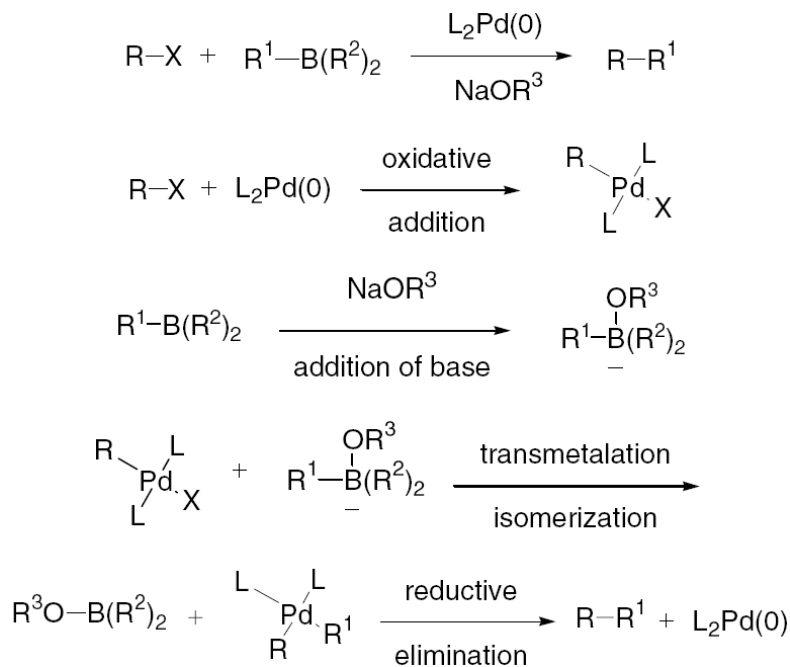
Σύζευξη Stille στη Φαρμακευτική Χημεία



Farina V, Baker SR, Sapino C Jr (1988) Tetrahedron Lett 29:6043

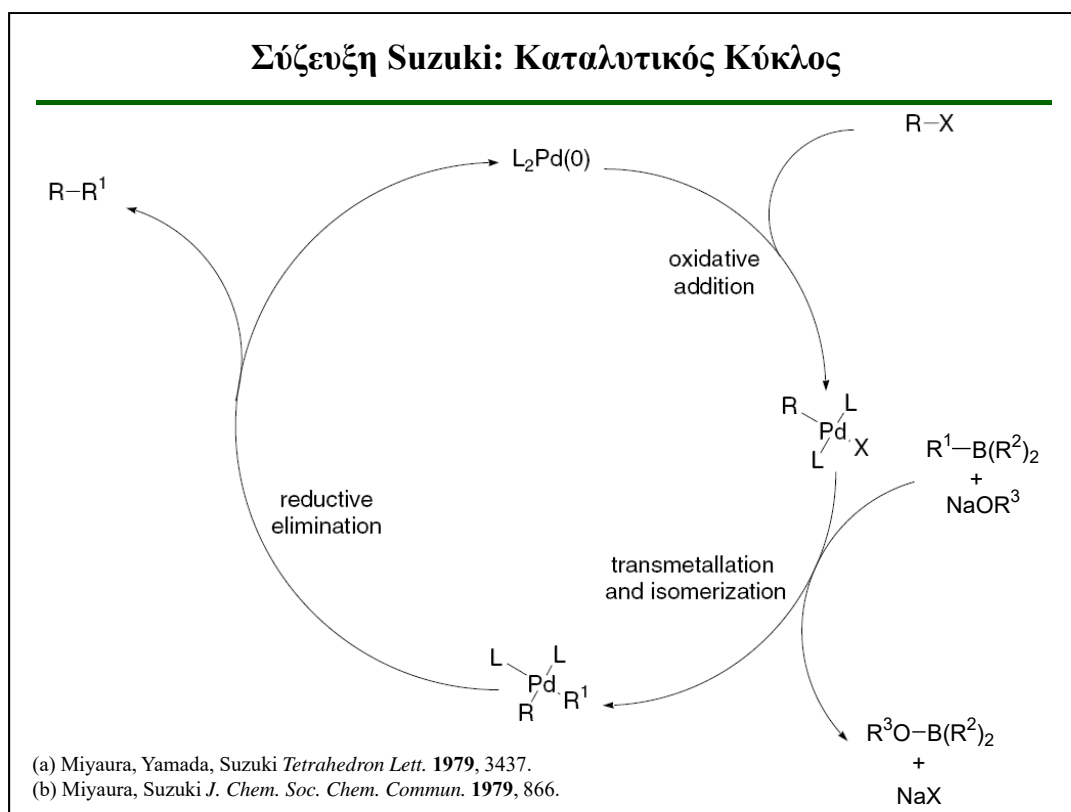
Σεφπροζίλ: αντιβιοτικό χορηγούμενο από το στόμα που αναπτύχθηκε από τη Bristol-Meyers Squibb. Αρχικά, για την εισαγωγή αυτού του διπλού δεσμού χρησιμοποιείτο η αντίδραση Wittig η οποία όμως είχε σοβαρά προβλήματα όσον αφορά την E/Z εκλεκτικότητα. Εφαρμογή της σύζευξης Migita-Stille, εκμεταλευόμενη τη διατήρηση της cis γεωμετρίας του βινυλοκασιτερικού αντιδραστήριου, έλυσε αυτό το πρόβλημα οδηγώντας στο επιθυμητό Z ισομερές.

Σύζευξη Suzuki (Suzuki-Miyaura)



Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

Σύζευξη οργανοβορανίων (βορονικά οξέα, βορονικοί εστέρες ή διβορονικά αντιδραστήρια - θεωρούνται οργανομεταλλικά αντιδραστήρια) με οργανοαλογονίδια, triflates, κλπ υπό την παρουσία βάσης (η βάση είναι απαραίτητη προκειμένου να σχηματιστούν τα ηλεκτρονιακά πλούσια borates και να λάβει χώρα η trans-μεταλλείωση - χωρίς βάση δεν πραγματοποιείται η trans-μεταλλείωση). Οι οργανοβορονικές ενώσεις $[\text{R}_3\text{B}, \text{RB(OH)}_2, \text{RB(OR}^3\text{)}_2]$ είναι ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια, με ασθενή πυρηνόφιλο χαρακτήρα για τις ομάδες τις συνδεδεμένες στο B. Ο πυρηνόφιλος χαρακτήρας αυτών των ομάδων ενισχύεται με τη συναρμογή στο B των αρνητικά φορτισμένων βάσεων. Ο δεσμός B-C είναι ομοιοπολικός. Τα βορονικά οξέα είναι γενικά σταθερά ως προς οξυγόνο και υγρασία και μπορούν να απομονωθούν. Σημειώνεται ότι τα βορονικά οξέα περιέχουν πάντοτε λίγο νερό. Διαφορετικά, τείνουν να συμπυκνώνονται προς τις αντίστοιχες τριμερείς βοροξίνες (αφυδατωμένα προϊόντα συμπύκνωσης). Τόσο τα οργανοβορικά οξέα όσο και οι οργανοβορονικοί εστέρες είναι ακίνδυνα σε σχέση με τα οργανοκασσιτερικά αντιδραστήρια. Οι συνθήκες της αντίδρασης είναι συνήθως ήπιες και ανεκτές από πολλές λειτουργικές ομάδες. Ο καθαρισμός των προϊόντων είναι επίσης συνήθως εύκολος, καθώς το παραπροϊόν είναι το βορικό οξύ (B(OH)_3) το οποίο απομακρύνεται εύκολα με εκχύλιση με υδατικό αλκαλικό διάλυμα. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ηλεκτρονιόφιλα είναι άρυλο-, αλκένυλο-, και αλκύνυλο-αλογονίδια (συνήθως I και Br) ή triflates. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα οργανοβορονικά αντιδραστήρια φέρουν sp^2 δεσμούς C-B (άρυλο-, και αλκένυλο-βορονικά οξέα και εστέρες). Οργανοβορανικά παράγωγα με sp δεσμούς C-B επίσης χρησιμοποιούνται αλλά είναι συνήθως ασταθή και για το λόγο αυτό συνήθως ετοιμάζονται και χρησιμοποιούνται *in situ*. Οι sp^3 δεσμοί C-B (αλκυλο-βορονικά οξέα και εστέρες) είναι η δυσκολότερη περίπτωση για σύζευξη.



Pd(0): σύμπλοκο 12 ή 14 ηλεκτρονίων του παλλαδίου.

Στη σύζευξη Suzuki όταν χρησιμοποιείται ανθρακικό κάλιο ή άλλες αντίστοιχες βάσεις σε υδατικά διαλύματα το ενεργοποιημένο οργανοβορονικό σύμπλοκο που υφίσταται την τρανσμεταλλείωση σχηματίζεται από τα ιόντα υδροξυλίου που σχηματίζονται στο μίγμα της αντίδρασης.

Οι ενώσεις του B είναι θερμικά σταθερές, αδρανείς σε νερό και οξυγόνο, μη τοξικές και παρασκευάζονται σχετικά εύκολα. Γι' αυτό οι αντιδράσεις Suzuki υπερτερούν των αντιδράσεων Stille ($RSnR'4$) για τη σύνθεση προϊόντων διασταυρούμενης σύζευξης.

Μετά την οξειδωτική προσθήκη, στα αλκυλαλογονίδια με β-H υπάρχει ανταγωνισμός με τη β-απόσπαση H από το σ-οργανοπαλλαδικό ενδιάμεσο.

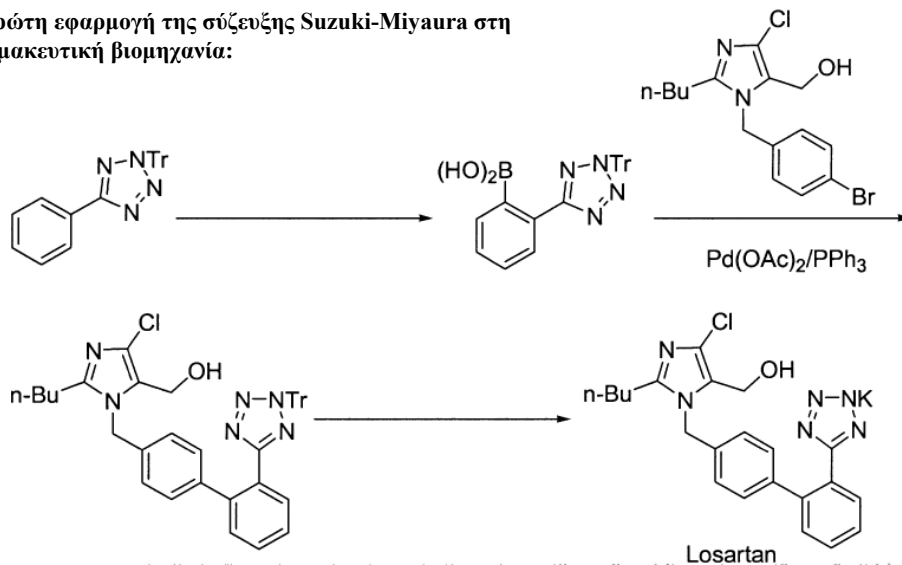
H σχετικά χαμηλή δραστηριότητα των χλωριδίων οφείλεται στην αυξημένη ισχύ του δεσμού C-Cl. Ενέργειες διάσπασης των δεσμών Ph-X: Cl: 96 kcal/mol; Br: 81 kcal/mol; I: 65 kcal/mol.

Τα ηλεκτρονιακά φτωχά αρυλοαλογονίδια είναι ενεργοποιημένα έναντι οξειδωτικής προσθήκης (σε σχέση με τα ηλεκτρονιακά πλούσια).

Οι αντιδράσεις πολυσυμπύκνωσης Suzuki αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1989 (αποτελεσματικές αντιδράσεις πολυμερισμού δίνοντας διαλυτά και ικανά να χαρακτηριστούν πολυμερή με σχετικά υψηλά μοριακά βάρη) και σήμερα αποτελούν την αποτελεσματικότερη μέθοδο σύνθεσης πολυαρυλενίων. Τα πολυαρυλένια, έχουν ιδιαίτερη σημασία στη σύνθεση νέων υλικών κυρίως στο πεδίο των οργανικών ηλεκτρονικών.

Σύζευξη Suzuki στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

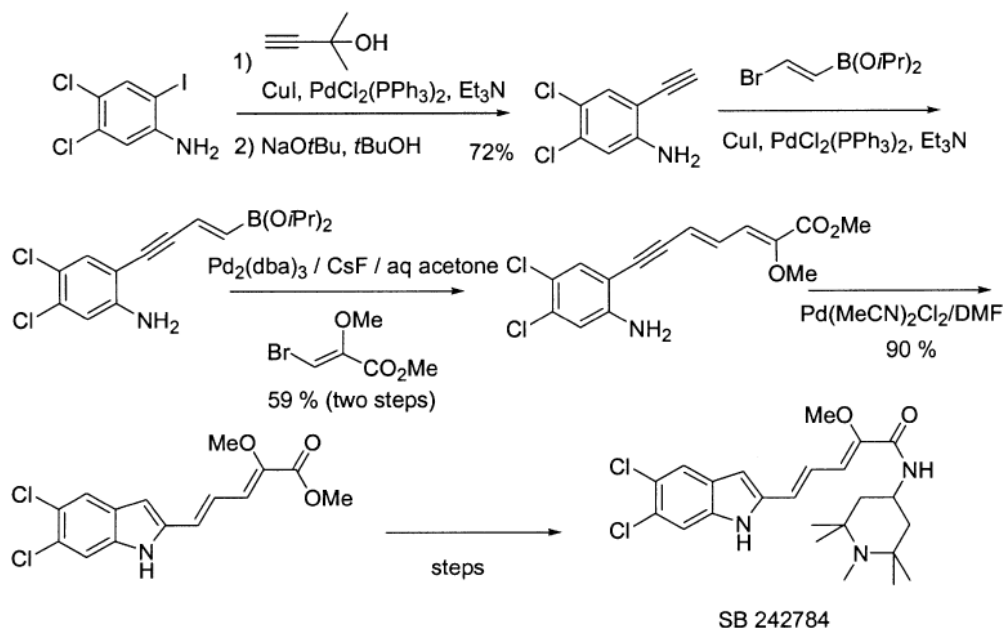
Η πρώτη εφαρμογή της σύζευξης Suzuki-Miyaura στη φαρμακευτική βιομηχανία:



Larsen RD, King AO, Chen CY, Corley EG, Foster RS, Roberts FE, Yang C, Lieberman DR, Reamer RA, Tschaen DM, Verhoeven TR, Reider PJ, Lo YS, Rossano LT, Brookes AS, Meloni D, Moore JR, Arnett JF (1994) J Org Chem 59:6391

Losartan: ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II που αναπτύχθηκε από τις εταιρίες DuPont και Merck και χρησιμοποιείται ως αντιπυρετασικό φάρμακο. Σύζευξη του όρθο-υποκατεστημένου βορονικού οξέος της τρίτυλο-προστατευμένης φαινυλτετραζόλης με το 4-βρωμοβενζυλο-ιμιδαζόλιο οδηγεί στο διφαινύλιο παράγωγο, το οποίο αποπροστατευόμενο δίνει το losartan (λοζαρτάνη).

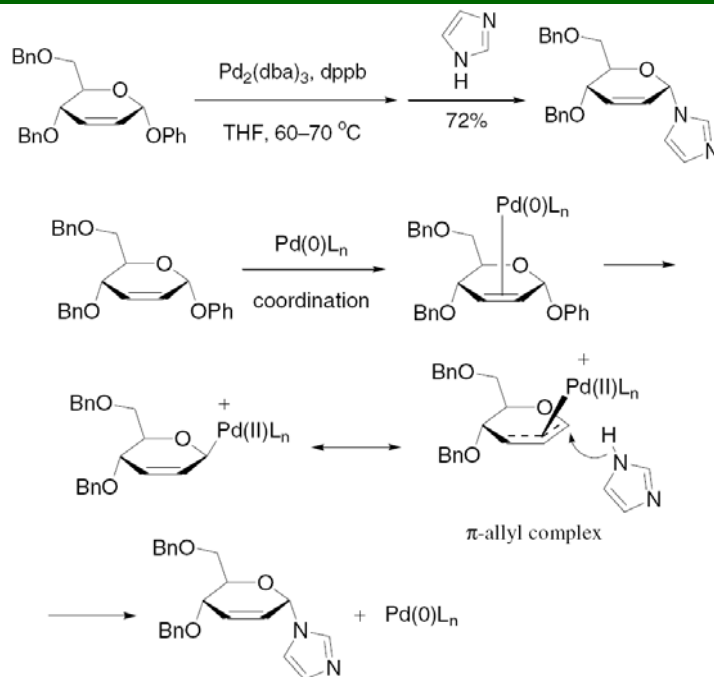
Φαρμακευτική SmithKline Beecham: Σύζευξη Sonogashira και Suzuki



Yu MS, Lopez de Leon L, McGuire MA, Botha G (1998) Tetrahedron Lett 39:9347

Η φαρμακευτική ουσία SB242784 χρησιμοποιείται σε θεραπείες κατά της οστεοπόρωσης. Στη συνθετική αυτή πορεία χρησιμοποιούνται τέσσερις αντιδράσεις που καταλύονται από παλλάδιο. Δύο συζεύξεις Sonogashira ακολουθούμενες από μία σύζευξη Suzuki και τέλος μια κυκλοποίηση προς το ινδολικό παράγωγο.

Σύζευξη Tsuji-Trost (αλλυλίωση Tsuji-Trost)

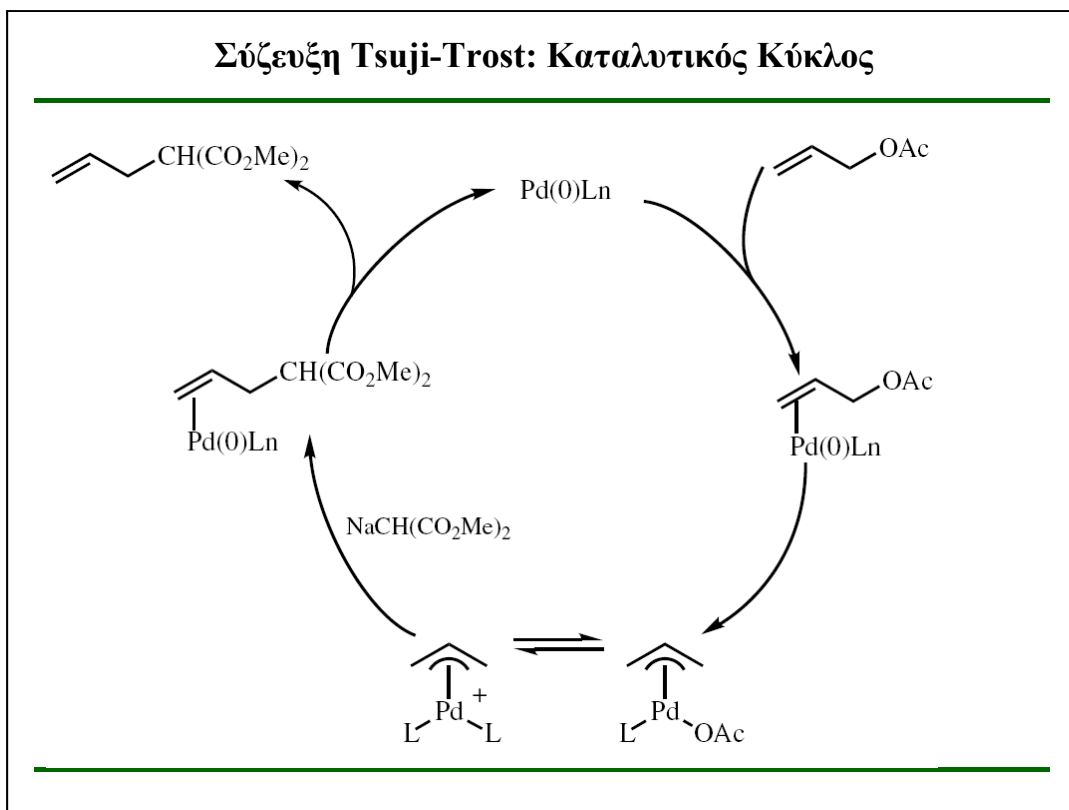


Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387.

Η αντίδραση ανακαλύφθηκε από τον Tsuji το 1965 και αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Trost αργότερα (μετά το 1970). Είναι η πρώτη αντίδραση σχηματισμού δεσμών C-C με καταλύτες παλλαδίου που αναφέρθηκε ποτέ και ουσιαστικά αποτελεί μια αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης καταλύσιμη από οργανομεταλλικές ενώσεις. Υποκατάσταση αλλυλικών υποκαταστατών όπως αλλογονίδια (η αλλυλίωση των άλλυλοχλωριδίων προχωράει αυθόρμητα αλλά επιταγχύνεται παρουσία καταλύτη παλλαδίου), αλλυλικές αλκοόλες (οι μη παραγοντοποιημένες αλλυλικές αλκοόλες δεν είναι καλά υποστρώματα) με τη μορφή των οξικών ή σουλφονικών εστέρων τους, φαινοξείδια, και εποξείδια από πυρηνόφιλα (αμίνες, καρβανιόντα – μαλακά πυρηνόφιλα άνθρακα (μηλονικοί εστέρες, κλπ) και πυρηνόφιλα N ή O, ή σκληρά πυρηνόφιλα άνθρακα (οργανομεταλλικές ενώσεις των μετάλλων των κυρίων ομάδων πχ RLi). Αρχικά σχηματίζεται ένα αλλυλικό σύμπλοκο του παλλαδίου και για το λόγο αυτό η αντίδραση προχωράει συνήθως (θα το δούμε αναλυτικά παρακάτω) με διατήρηση της στεreoχημείας (το παλλάδιο συμπλέκεται στην αντίθετη επιφάνεια του αλλυλικού ενδιαμέσου από αυτή στην οποία βρίσκεται αρχικά η αποχωρούσα ομάδα, ενώ από αυτό το επίπεδο – το οποίο είναι στεreoχημικά διαθέσιμο – γίνεται και η προσβολή του πυρηνόφιλου – δηλαδή έχουμε διπλή αναστροφή).

dba: dibenzylideneacetone ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$). dppb: 1,4-bis(diphenylphosphino)butane.

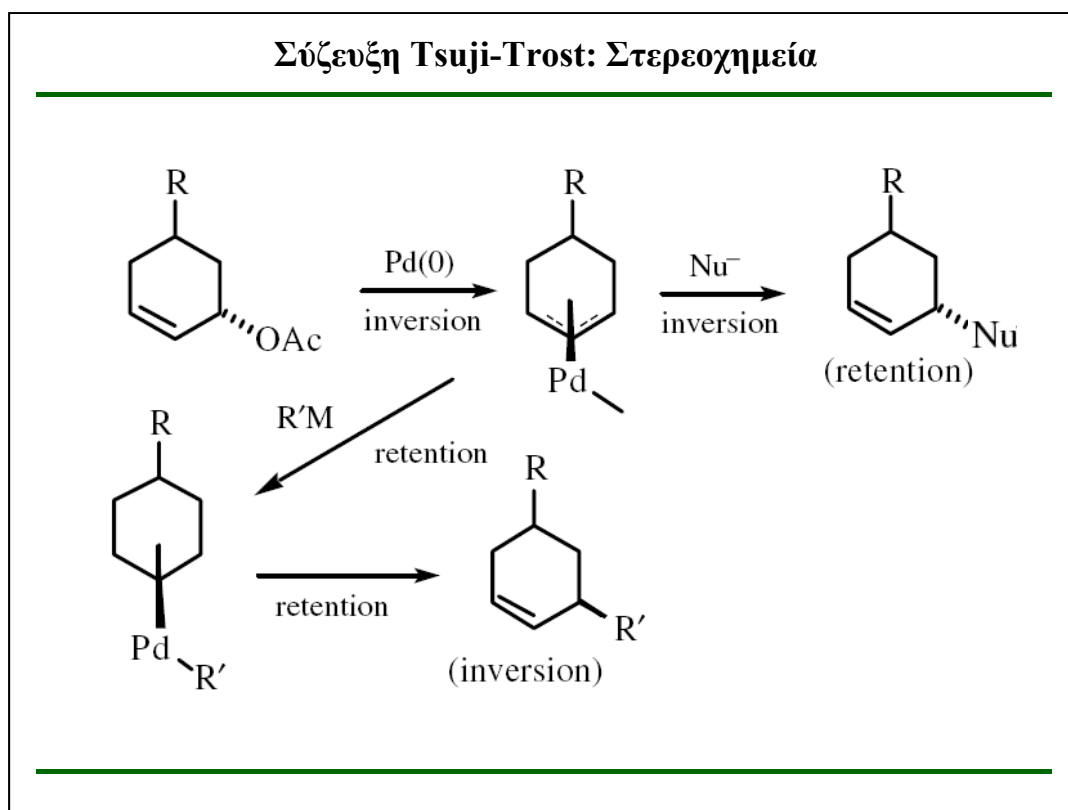
Σύζευξη Tsuji-Trost: Καταλυτικός Κύκλος



Συναρμογή της αλλυλικής ένωσης στο σύμπλοκο του παλλαδίου (0) το οποίο πρέπει να είναι ακόρεστο από άποψη συναρμογής. Οξειδωτική προσθήκη του αλλυλικού δεσμού C-X στο παλλάδιο δίνει το π-αλλυλικό σύμπλοκο του παλλαδίου. Αρχικά, με συναρμογή του καταλύτη Pd(0) στο διπλό δεσμό σχηματίζεται ένα η² π-άλλυλο σύμπλοκο. Αυτό, με οξειδωτική προσθήκη υπό απόσπαση της αποχωρούσας ομάδας δίνει ένα η³ π-άλλυλο σύμπλοκο. Η θέση της ισορροπίας μεταξύ του ουδέτερου π-αλλυλικού συμπλόκου και του κατιονικού π-αλλυλικού συμπλόκου (το οποίο είναι περισσότερο δραστικό από το πρώτο) εξαρτάται από τη φύση και τη συγκέντρωση της φωσφίνης που χρησιμοποιείται ως υποκαταστάτης. Το αν η πυρηνόφιλη προσβολή θα λάβει χώρα κατευθείαν πάνω στον αλλυλικό υποκαταστάτη ή πρώτα στο μέταλλο και στη συνέχεια μέσω αναγωγικής απόσπασης στον αλλυλικό υποκαταστάτη, εξαρτάται από τη σταθερότητα του πυρηνόφιλου. Όταν για παράδειγμα χρησιμοποιούνται σταθεροποιημένες ενολικές ενώσεις (μαλακά πυρηνόφιλα άνθρακα όπως μηλονικοί εστέρες) έχουμε προσβολή κατευθείαν πάνω στον αλλυλικό υποκαταστάτη, ενώ όταν χρησιμοποιούνται σκληρά πυρηνόφιλα άνθρακα (όχι σταθεροποιημένα ανιόντα, πχ RLi) η προσβολή γίνεται πάνω στο κεντρικό μέταλλο και μετά λαμβάνει χώρα αναγωγική απόσπαση.

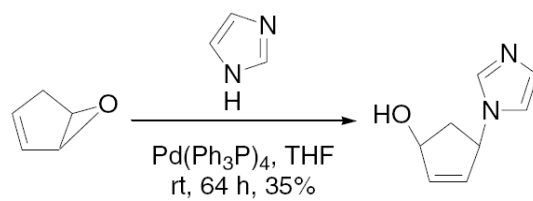
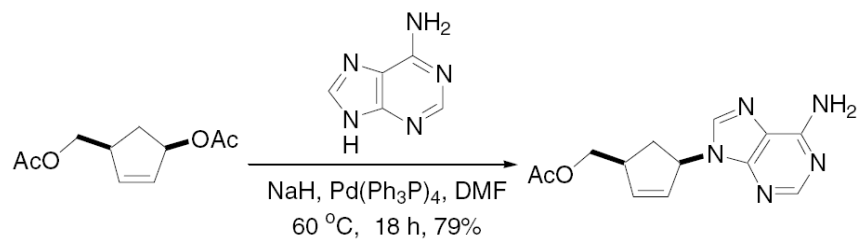
Μαλακά πυρηνόφιλα: προέρχονται από συζυγή οξέα με pKa < 25 (π.χ. μηλονικοί εστέρες, β-κετοεστέρες, αλκοόλες, αμίνες). Σκληρά πυρηνόφιλα: οργανομεταλλικές ενώσεις.

Σύζευξη Tsuji-Trost: Στερεοχημεία

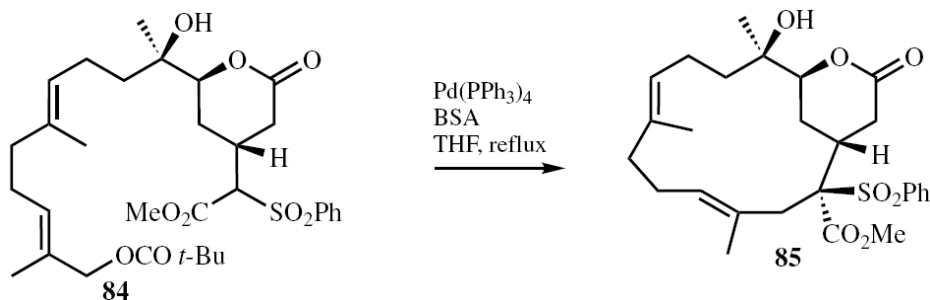
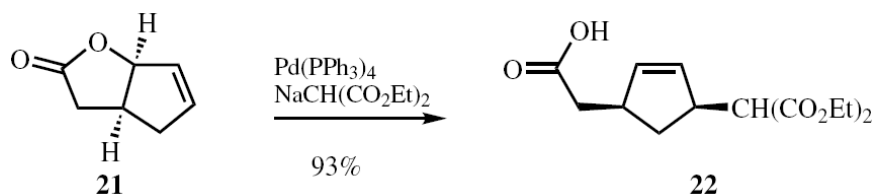


Όπως είδαμε πιο πριν, ο σχηματισμός του π-αλλυλικού συμπλόκου του παλλαδίου γίνεται με anti-γεωμετρία προσβολής (προσβολή του καταλύτη του παλλαδίου από την επιφάνεια του διπλού δεσμού που βρίσκεται αντίθετα από την επιφάνεια της αποχωρούσας ομάδας). Δηλαδή αρχικά έχουμε αναστροφή της στερεοχημείας. Προσβολή του π-αλλυλικού συμπλόκου του παλλαδίου από μαλακά πυρηνόφιλα άνθρακα (πχ. μηλονικοί εστέρες) καθώς και από πυρηνόφιλα O- και N- λαμβάνει χώρα με αναστροφή της στερεοχημείας. Δηλαδή έχουμε διπλή αναστροφή και συνεπώς τελικά διατήρηση της στερεοχημείας. Αντίθετα, προσβολή από σκληρά πυρηνόφιλα άνθρακα, (οργανομεταλλικές ενώσεις των μετάλλων των κυρίων ομάδων, πχ RLi) οδηγεί σε διατήρηση (syn-γεωμετρία προσβολής) της στερεοχημείας σε αυτό το στάδιο (λόγω του ότι το σκληρό πυρηνόφιλο αρχικά συμπλέκεται στο ενδιάμεσο σύμπλοκο και στη συνέχεια ουσιαστικά λαμβάνει χώρα αναγωγική απόσπαση) και συνολικά αναστροφή της στερεοχημείας.

Σύζευξη Tsuji-Trost: Εφαρμογές



Σύζευξη Tsuji-Trost: Εφαρμογές



Y. J. Class and P. DeShong, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7631.

J. A. Marshall, R. C. Andrews, and L. Lebioda, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2378.

Η αποχωρούσα ομάδα (εδώ: εστέρας της αλλυλικής αλκοόλης) μπορεί και να μένει πάνω στο μόριο που υφίσταται την πυρηνόφιλη προσβολή. Αντιδράσεις κυκλοποίησης, μακροκυκλικό προϊόν, μόνο ένα διαστερομερές (προφανώς σε κάποιο ενδιάμεσο έγινε συναρμογή μίας έκ των δυο ομάδων του πυρηνόφιλου. BSA: N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide ($\text{Me}_3\text{Si}-\text{O}-\text{C}(\text{Me})=\text{N}-\text{SiMe}_3$) είναι πηγή της τριμέθυλοσιλυλο ομάδας σε αντιδράσεις προστασίας.

Αντιδράσεις Σύζευξης με Καταλύτες Pd στην Οργανική Σύνθεση

•Σύζευξη Buchwald-Hartwig

•Σύζευξη Heck

•Σύζευξη Sonogashira

•Σύζευξη Stille

•Σύζευξη Suzuki

•Σύζευξη Tsuji-Trost

Αρχές (καταλυτικός κύκλος – στερεοεκλεκτικότητα – μειονεκτήματα και δυσκολίες) και εφαρμογές.