

# Mitsunobu reakcija

---

**Pavlak, Lucija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:447169>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Lucija Pavlak

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

## **Mitsunobu reakcija**

### **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2017.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

7. srpnja 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Mitsunobu reakcija.....	1
1.2. Otkriće Mitsunobu reakcije.....	2
1.3. Kiralnost i enantiomeri.....	3
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Reagensi u Mitsunobu reakciji .....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Primarni i sekundarni alkoholi.....	5
2.1.2. Fosfini i azodikarboksilati .....	6
<b>2.2. Mehanizam .....</b>	<b>7</b>
2.2.1. Mehanizam Mitsunobu reakcije.....	7
<b>2.3. Esterifikacija.....</b>	<b>9</b>
2.3.1. Esterifikacija s inverzijom.....	9
2.3.2. Esterifikacija s retencijom.....	12
2.3.3. Laktonizacija i makrolaktonizacija.....	13
<b>2.4. Priprema estera fosforne kiseline reakcijom s trovalentnim komponentama fosfora.....</b>	<b>14</b>
<b>2.5. Esterifikacija .....</b>	<b>18</b>
2.5.1. Esterifikacija bez ciklizacije.....	18
2.5.2. Esterifikacija s ciklizacijom.....	20
<b>2.6. Mitsunobu reakcija s dušikovim nukleofilima .....</b>	<b>22</b>
2.6.1. N-alkilacija korištenjem ftalimida i sličnih imida.....	22
2.6.2. Mitsunobu reakcija s azidima .....	24
<b>2.7. Mitsunobu reakcija sa sumporovim nukleofilima: stvaranje C-S veze.....</b>	<b>25</b>
<b>2.8. Ugljikovi nukleofili: stvaranje C-C veze .....</b>	<b>25</b>
<b>2.9. Novosti u Mitsunobu reakciji.....</b>	<b>27</b>
2.9.1. Novi Mitsunobu reagensi .....	27
2.9.2. Organokatalitička Mitsunobu reakcija.....	28
2.9.3. Korištenje vodikovog peroksida u pročišćavanju reakcijskih produkata .....	29
2.9.4. Reakcija sterički ometanih fenola i alkohola.....	29
2.9.5. Reduktivna deoksigenacija.....	30
2.9.6. Sinteza tiocijanata i izotocijanata.....	31
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXXII</b>



## § Sažetak

Mitsunobu reakcija i njezine modifikacije mogu se primijeniti za mnoge raznolike organske transformacije. Jednostavnost kojom se stereokemija na kiralmom sekundarnom alkoholu može preokrenuti je važna komponenta ove reakcije. Velik broj istraživanja usmjeren je na ovu reakciju jer se odvija pod blagim reakcijskim uvjetima. Očekuje se da će ova reakcija u budućnosti biti još više korištena, posebno u farmaceutskoj industriji. Sintetski kemičari se uvelike oslanjaju na različite aspekte ove reakcije, bilo na sintezu prirodnih produkata, estera, etera itd. Daljnja istraživanja je poželjno usmjeriti u pronalaženje učinkovitijih i jeftinijih načina za recikliranje reagensa. Iako je veći dio mehanističkog puta dobro poznat, kompleksnost početnog koraka u kojemu se koriste različiti fosfinski prekursori još je uvijek predmet brojnih rasprava.



## § 1. UVOD

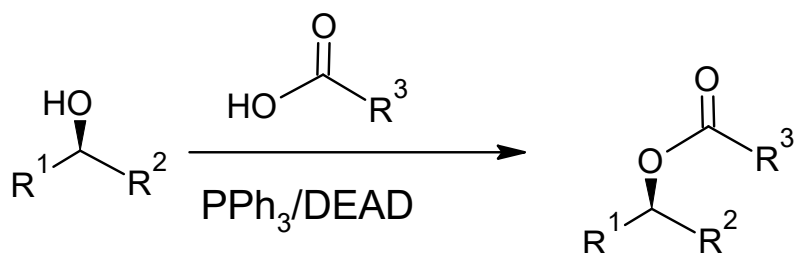
### 1.1. Mitsunobu reakcija

Supstitucija primarnih ili sekundarnih alkohola nukleofilom, posredovana redoks reakcijom i kombinirana s trialkil ili triarilfosfinom i dialkilazodikarboksilatima, poznata je pod nazivom Mitsunobu reakcija. Otkrio ju je 1967. godine Profesor Oyo Mitsunobu (1934.-2003.). Reakcija je popularna u organskoj sintezi i medicinskoj kemiji zbog svog opsega, stereospecifičnosti i blagih reakcijskih uvjeta. Osim estera, širok raspon spojeva, kao što su amini, azidi, eteri, cijanidi, tiocijanidi, tioesteri i tioeteri može se sintetizirati korištenjem Mitsunobu reakcije. Također je moguće pretvoriti primarni amin u izocijanat korištenjem CO<sub>2</sub> kao dodatne komponente. Na taj način, ova reakcija omogućuje stvaranje C-O, C-S, C-N ili C-C veze kondenzacijom kisele komponente s primarnim ili sekundarnim alkoholom u prisutnosti trifenilfosfina (ili drugog pogodnog fosfina) i dietilazodikarboksilata (DEAD) ili diizopropilazodikarboksilata (DIAD).

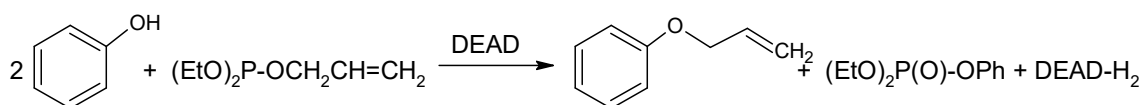
Neke od istaknutih značajki ove reakcije su da su supstrati primarni i sekundarni alkoholi. Kiralni sekundarni alkoholi podliježu potpunoj inverziji konfiguracije osim ako nisu sterički vrlo zakrčeni. Općenito, terciarni alkoholi su manje reaktivni, ali postoje primjeri sinteze alkil-aril-etera, s potpunom inverzijom konfiguracije koja je započela s terciarnim alkoholom. Nukleofil je obično kiselina koja sadrži O-H, S-H ili N-H grupu s  $pK_a \leq 15$ , poželjno ispod 11. Neki od najčešćih nukleofila su karboksilne kiseline, fenoli, imini, purinske i pirimidinske baze. Intramolekulska Mitsunobu reakcija vodi do laktona, cikličkih etera i moguće do amina. Veliki suvišak trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P) i azodikarboksilata se često koristi u makrolaktonizaciji. Uporaba CO<sub>2</sub> vodi prema karbonatima, a kombinacija primarnih amina i CO<sub>2</sub> daje izocijanate. Uobičajna otapala za reakciju su tetrahidrofuran (THF), toluen, benzen, dimetilformamid (DMF), dietil-eter i acetonitril. THF i toluen obično daju bolje rezultate. Reakcija se uobičajeno provodi pri temperaturi od 0-25°C. Preferirana fosforna komponenta je trifenilfosfin (Ph<sub>3</sub>P) ili tributilfosfin (n-Bu<sub>3</sub>P). Nusprodukt trifenilfosfin-oksida i neizreagirani PPh<sub>3</sub> su netopivi u vodi i često se koristi kromatografija za odvajanje produkta. To je jedno od glavnih ograničenja Mitsunobu reakcije. DEAD i DIAD se mogu koristiti u većini slučajeva, komercijalno su dostupni, a mogu se prirediti i u laboratoriju.<sup>1</sup>

## 1.2. Otkriće Mitsunobu reakcije

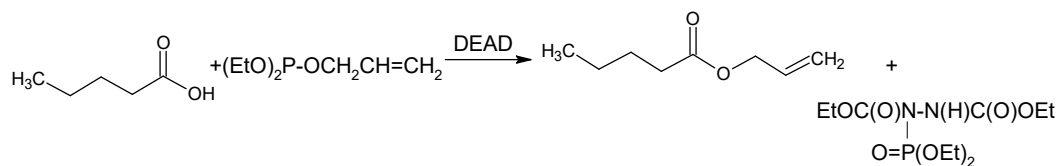
Profesor Oyo Mitsunobu je prvi opisao svoju istoimenu reakciju u trenutno najprepoznatljivijem obliku (slika 1) 1967. godine. Nova reakcija bila je potaknuta Mitsunobijevim prethodnim promatranjem sinteze alil-fenil-etera reakcijom fenola i alil-dietilfosfita s DEAD-om (slika 2). U izvornom radu, prva opisana reakcija je bila reakcija *n*-valerijanske kiseline s alil-dietil fosfitom i DEAD-om uz nastanak alil-valerata i dietil-*N*-(dietil)fosforilhidrazodikarboksilata (slika 3). Nakon toga je slijedila reakcija benzojeve kiseline s alkoholima u prisutnosti DEAD-a i PPh<sub>3</sub> što je rezultiralo odgovarajućim esterima u dobrim prinosima. Sve veća prisutnost Mitsunobu reakcije u organskoj sintezi mogla se većim dijelom pripisati činjenici da reakcijom kiseline/nukleofila i alkohola dolazi do inverzije konfiguracije. Ovu stereokemijsku komponentu su prvi opazili Mitsunobu i Eguchi u reakciji enantiomerno obogaćenog oktan-2-ola i benzojeve kiseline (slika 4).<sup>2</sup>



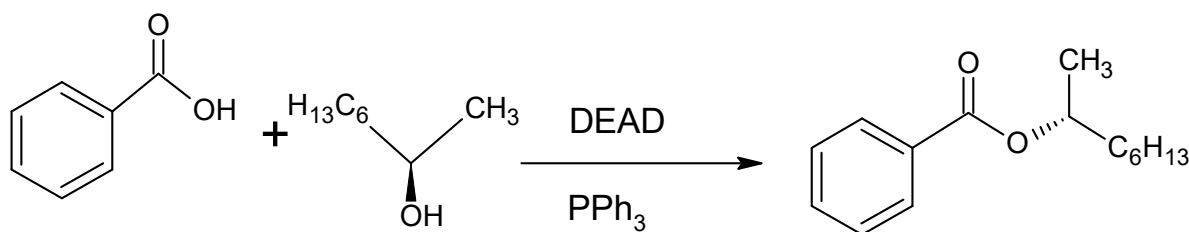
Slika1: Mitsunobu reakcija



Slika 2: sinteza alil-fenil-etera



Slika 3: reakcija n-valerijanske kiseline i alil-dietil-fosfita



Slika 4: reakcija benzojeve kiseline i oktan-2-ola

### 1.3. Kiralnost i enantiomeri

Molekule koje su u zrcalnom odnosu, tj. odnose se kao predmet i njegova zrcalna slika, a koje se uzajamno ne mogu preklopiti, nazivamo enantiomerima. Enantiomeri se uzajamno odnose kao lijeva i desna ruka pa se nazivaju kiralnim molekulama. Kiralni centar je ugljikov atom na koji su vezana četiri različita supstituenta. Premda se čini da su razlike između enantiomera neznatne, svojstvo nemogućnosti preklapanja pojedinih spojeva s njihovim zrcalnim slikama ima značajnu ulogu u prirodnim procesima. Enantiomeri se odlikuju svojstvom da zakreću ravninu polarizirane svjetlosti, a to svojstvo naziva se optička aktivnost. Biot je primijetio da neki organski spojevi zakreću ravninu polariziranog svjetla koristeći se postupkom koji se i danas koristi za razlikovanje enantiomera. U polarimetar se stavi otopina ispitivanog spoja. Nakon prelaska polariziranog svjetla kroz tu otopinu mjeri se smjer zakretanja njegove ravnine: ako dođe do rotacije u smjeru kazaljke na satu, kaže se da je uzorak desnozакрећуći i to se označava s (+). Ako dođe do rotacije u suprotnom smjeru, radi se o lijevozakrećućem uzorku, čija oznaka je (-). Članovi enantiomernog para zakreću ravninu linearno polariziranog svjetla za isti kut, ali u suprotnim smjerovima. Iako je kiralnost potreban uvjet za optičku aktivnost, kiralni spojevi ne moraju nužno pokazivati optičku aktivnost. Kiralni spoj koji ne pokazuje optičku aktivnost, jer predstavlja smjesu jednakih količina enantiomera, naziva se racemat i označava se s (±).

Fizikalna svojstva enantiomera uglavnom su jednaka, a također i reaktivnost. Enantiomeri se razlikuju u konfiguraciji, tj. u prostornom rasporedu atoma ili skupina vezanih na kiralni atom. Molekule koje su u zrcalnom odnosu, a ne mogu se preklopiti imaju suprotne konfiguracije. Apsolutna konfiguracija označava prostorni raspored četiriju skupina vezanih na kiralni centar. Apsolutnu konfiguraciju često nije lako odrediti. Zato se na jednostavan način određuje relativna konfiguracija asimetričnih centara niza spojeva. Nizom kemijskih reakcija, koje su stereospecifične s obzirom na asimetrični centar, jedan se optički aktivan spoj može prevesti u drugi. Na taj se način konfiguracija kiralnog centra jednog spoja može dovesti u vezu s konfiguracijom sljedećeg spoja u tom reakcijskom nizu. Da bi se odredila apsolutna konfiguracija novog spoja, potrebno je spoj poznate apsolutne konfiguracije stereospecifičnim reakcijama povezati s tim neopisanim spojem.<sup>3</sup>

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Reagensi u Mitsunobu reakciji

#### 2.1.1. Primarni i sekundarni alkoholi

U alkoholu funkcionalnu skupinu predstavlja hidroksilna skupina koja je vezana na ugljikov atom. Alkohol se može promatrati i kao derivat vode u kojoj je jedan atom vodika zamijenjen ugljikovim atomom neke organske molekule. U IUPAC-ovoj nomenklaturi alkoholi se označavaju sufiksom –ol. Osnova imena odgovara nazivu najduljeg lanca koji je supstituiran hidroksilnom skupinom. Numeriranje započinje s jednog od krajeva lanca tako da hidroksilna skupina dobije što niži broj. Polioli su spojevi koji sadrže dvije, tri ili više hidroksilnih skupina i ti se spojevi označavaju sufiksima –diol, -triol itd.

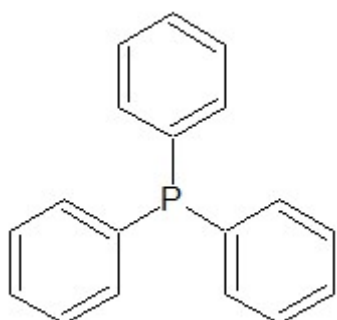
Uobičajena podjela alkohola temelji se na broju ugljikovih atoma vezanih na ugljik na kojem je hidroksilna skupina. Primarni alkoholi imaju vezan samo jedan ugljikov atom na ugljikovom atomu na kojem je hidroksilna skupina. Sekundarni alkohol ima dva, a tercijarni tri ugljikova atoma vezana na ugljikov atom na kojem se nalazi hidroksilna skupina.

Struktura alkohola vrlo je slična strukturi vode, iz čega proizlaze njihova slična fizikalna svojstva. Uzrok tomu je postojanje vodikovih veza među molekulama alkohola, koje nastaju zbog privlačnog djelovanja između vodikova atoma hidroksilne skupine i kisikova atoma druge hidroksilne skupine, a radi se o slabom kiselobaznom međudjelovanju. Hidroksilni je vodik slabo kiseo, a kisikov atom je Lewisova baza jer ima nevezni elektronski par. Alkoholi s manje od pet ugljikovih atoma dobro se otapaju u vodi.

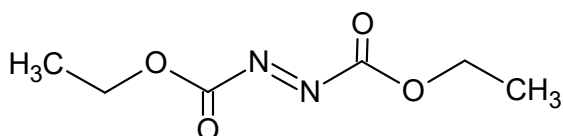
Kiselost i bazičnost su relativna svojstva molekula. Kao mjera kiselosti organskih spojeva uzimaju se  $pK_a$  vrijednosti.  $pK_a$  se definira kao negativni logaritam konstante disocijacije kiseline. Manja vrijednost  $pK_a$  znači da je spoj razmjerno bolji donor protona, odnosno, jača kiselina.  $pK_a$  vrijednost alkohola je oko 15 ( $pK_a$  etanola je 16, metanola 15,7, a vode 15).<sup>3</sup>

## 2.1.2. Fosfini i azodikarboksilati

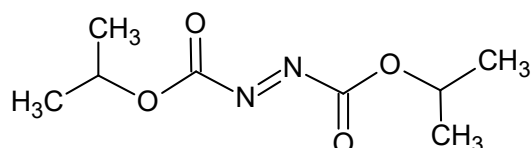
Fosfini su organofosforini spojevi opće formule  $PR_nH_{3-n}$ . Ovisno o  $n$ , postoje primarni fosfini ( $n=1$ ), sekundarni fosfini ( $n=2$ ) i tercijarni fosfini ( $n=3$ ). Fosfini su važni katalizatori. U Mitsunobu reakciji se najčešće koristi trifenilfosfin (slika 5). On se ubraja u tercijarne fosfine.  $pK_a$  vrijednost mu iznosi 2,73. Služi kao reducens i prevodi se do trifenilfosfin-oksida. Za uklanjanje trifenilfosfin-oksida iz reakcijske smjese najčešće se koriste kromatografske metode.<sup>4</sup>

Slika 5: trifenilfosfin,  $PPh_3$ 

U Mitsunobu reakciji se kao oksidansi koriste azodikarboksilati, i to najčešće dietilazodikarboksilat (DEAD) (slika 6) i diizopropilazodikarboksilat (DIAD) (slika 7). DEAD je organski spoj koji sadrži središnju azofunkcionalnu skupinu,  $RN=NR$ . Ova narančasto-crvena tekućina je važan reagens, ali i opasan zbog eksplozivnosti. Iako je komercijalno dostupan, često se priređuje u laboratoriju. DIAD je diizopropilni ester azodikarboksilne kiseline.



Slika6: dietilazodikarboksilat, DEAD



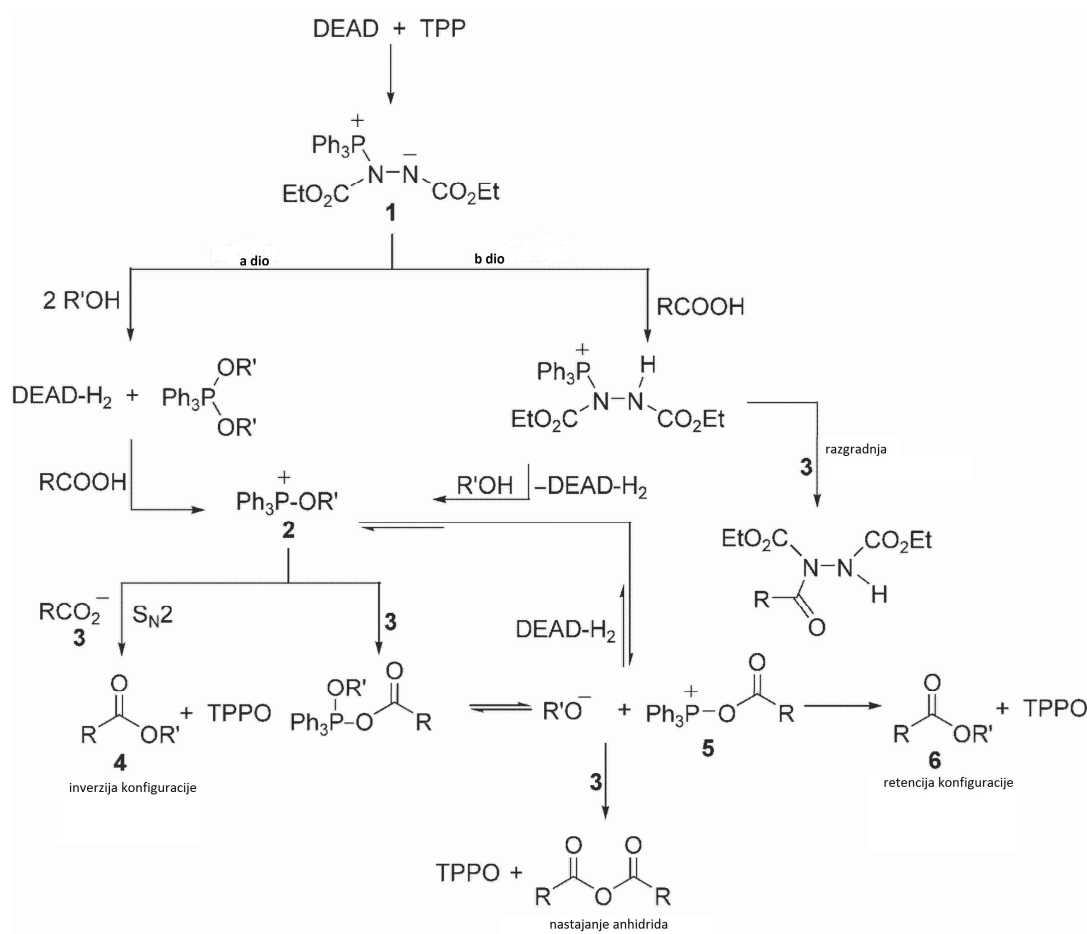
Slika7: diizopropilazodikarboksilat, DIAD

## 2.2. Mehanizam

### 2.2.1. Mehanizam Mitsunobu reakcije

Zbog važnosti i široke primjene Mitsunobu reakcije, detalji mehanizma su proučavani brojnim metodama. Trenutno općenito prihvaćeni mehanizam uz DEAD i  $\text{PPh}_3$  je prikazan na slici 8. Prvi korak u Mitsunobu reakciji je nukleofilna adicija  $\text{PPh}_3$  na DEAD pri čemu nastaje Morrison-Brunn-Huisgen betain (1). Ovaj reaktivni intermedijer može ili reagirati s dvije molekule alkohola pri čemu nastaju  $\text{DEAD-H}_2$ , alkoksifosfonijeva vrsta (2) i karboksilat/nukleofil (a dio), ili može deprotonirati kiselinu/nukleofil pri čemu ponovno nastaje  $\text{DEAD-H}_2$ , (2) i (3) (b dio). Reakcija završava nukleofilnim premještanjem trifenilfosfin-oksida od (2) do (3) uz dobivanje produkta (4) na kojem je došlo da inverzije konfiguracije u odnosu na polazni alkohol. Pokazano je da je alkoksifosfonijeva vrsta (2) u ravnoteži s odgovarajućom alkoksifosfonijevom vrstom (5). Vrsta (5) može u rijetkim slučajevima voditi do produkta (6), koji zadržava originalnu konfiguraciju polaznog alkohola, i do aldehida. Položaj ravnoteže je vjerojatno posredovan s  $\text{DEAD-H}_2$  i ovisi o  $\text{p}K_a$  kiseline/nukleofila. Produkt (2) favorizira jače kisele komponente. Predloženo je i eksperimentalno dokazano da u nekim slučajevima produkt (5) može nastati prvi te se on prevodi u produkt (2), što može objasniti zašto je, kada se koristi jako sterički ometani sekundarni alkohol kao supstrat, favorizirano stvaranje produkta (6).

Bez obzira na detalje i složenost mehanizma, nastajanje produkta (2) je uvelike povlašteno u većini ispitivanih Mitsunobu reakcija, te dolazi do inverzije konfiguracije u konačnom produktu. Slučajevi u kojima je nastajanje produkta (5) povoljnije, kao i dobivanje produkta s retencijom konfiguracije, vrlo su rijetki. Novija istraživanja upućuju na mogućnost još veće složenosti reakcijskog mehanizma.<sup>2</sup>

Slika 8: mehanizam Mitsunobu reakcije<sup>2</sup>

U prvom koraku reakcije u kojem reagiraju  $\text{PPh}_3$  i DEAD nastaje betain. Mitsunobu i Eguchi su pronašli da (*S*)-(+)-oktan-2-ol i benzojeva kiselina reagiraju, u prisutnosti  $\text{PPh}_3$  i DEAD, i daju produkt (*R*)-(-)-2-oktil-benzoat koji pokazuje potpunu inverziju konfiguracije.<sup>5</sup> Ova reakcija se odvija uz nastanak alkoksifosfonijeve soli koja se u  $\text{S}_{\text{N}}2$  procesu raspada na ester i trifenilfosfin-oksid. Grochowski i suradnici su pak pokazali da optički aktivni fosfin vodi do racemičnog fosfin-oksida tijekom acilacije N-hidroksi komponenata i fenola.<sup>6-8</sup> Ovi podaci upućuju da reakcija napreduje preko aciloksifosfonijeve soli koja nastaje iz pentakoordiniranog racemičnog intermedijera. Provedena su ispitivanja pomoću NMR spektroskopije i rezultati su potvrdili da nastaje betain ali da on ne vodi direktno prema aciloksifosfonijevoj ili alkoksifosfonijevoj soli. Za sada nisu detektirani drugi intermedijeri, čak ni pri niskim temperaturama, koji bi rasvijetlili ovoj mehanistički put.

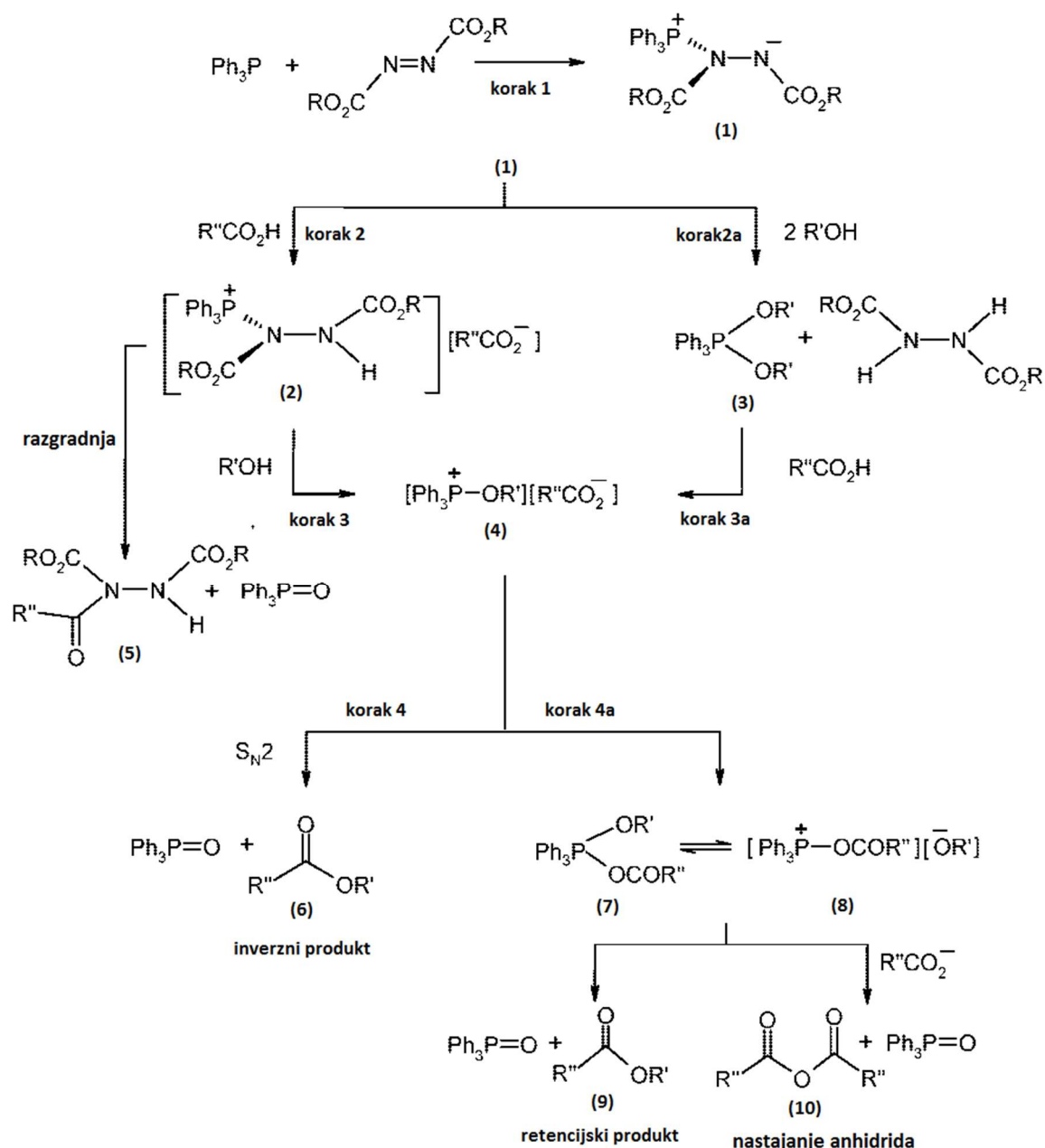


Glavni nedostatak Mitsunobu reakcije je taj da, osim dva glavna reaktanta, reakcija zahtijeva upotrebu dva dodatna reaktanta, koji oba daju nusprodukte. Tako, čak i u reakcijama koje su vrlo učinkovite i daju visok prinos željenog produkta, produkt je teško izolirati iz reakcijske smjese koja može sadržavati višak i neizreagirane reaktante i nusprodukte. Stoga su mnoga istraživanja usmjerena na traženje zamjene za DEAD i PPh<sub>3</sub> kako bi se olakšalo pročišćavanje željenog produkta.<sup>9</sup>

## 2.3. Esterifikacija

### 2.3.1. Esterifikacija s inverzijom

Alkohol lako reagira s karboksilnom kiselinom pri sobnoj ili pri nižoj temperaturi uz dobar prinos estera. Kad se koristi kiralni sekundarni alkohol, inverzija konfiguracije alkohola se događa pod blagim i neutralnim uvjetima. To je jedna od glavnih prednosti Mitsunobu esterifikacije pred drugim esterifikacijama. Hidroliza reakcijskog produkta koja slijedi nakon esterifikacije daje inverzni alkohol velike enantiomerne čistoće.  $pK_a$  korištene kiseline mora biti ispod 13, a optimalno manji od 11. Reakcija je inherentno osjetljiva na steričko okruženje alkohola. Primarni alkoholi općenito reagiraju bolje od sterički zapriječenih sekundarnih alkohola. Za uspješnu esterifikaciju, delikatna ravnoteža zahtijeva da karboksilni anion bude dovoljno jaka baza da potakne aktivaciju alkohola, ali ne tako jaki nukleofil da reagira s kationom (2) (slika 9) brže od alkohola. Kiseline s nižim  $pK_a$  vrijednostima preferiraju intermedijernu strukturu (4) više nego strukturu (3). Da bi se izazvala inverzija konfiguracije kiralnih sekundarnih alkohola, preferira se korištenje 4-nitrobenzojeve kiseline ( $pK_a$  3,41) ili klorooctene kiseline ( $pK_a$  2,86) u otapalima kao što su THF ili benzen. U slučaju kada je potrebno pripremiti produkt s inverzijom konfiguracije, 3,5-dinitrobenzojeva kiselina je dobar izbor.<sup>1</sup>

Slika 9: mehanizam Mitsunobu esterifikacije<sup>1</sup>

Redosljed dodatka kiseline i alkohola, koji vodi do betaina (1), u Mitsunobu esterifikaciji ima veliki utjecaj na reakcijski put što ukazuje na potencijalnu dualnost mehanizma.

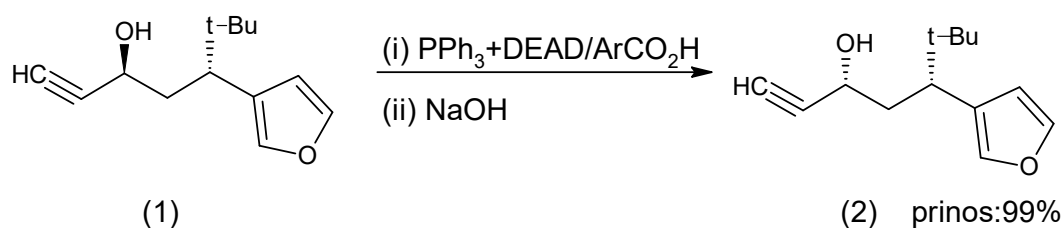
Spoj (2) nastaje reakcijom kiseline i spoja (1). Stabilnost ovog produkta može se poboljšati vodikovom vezom. Kristalografski podaci su pokazali da protonirana komponenta tipa (2) i mnoge druge komponente ovog tipa, mogu biti lako sintetizirane. Do djelomične razgradnje od

(2) do (5) također može doći i kada se koristi vrlo slaba kiselina ( $pK_a > 15$ ). Intermedijer (3) nastaje reakcijom spoja (1) i alkohola.

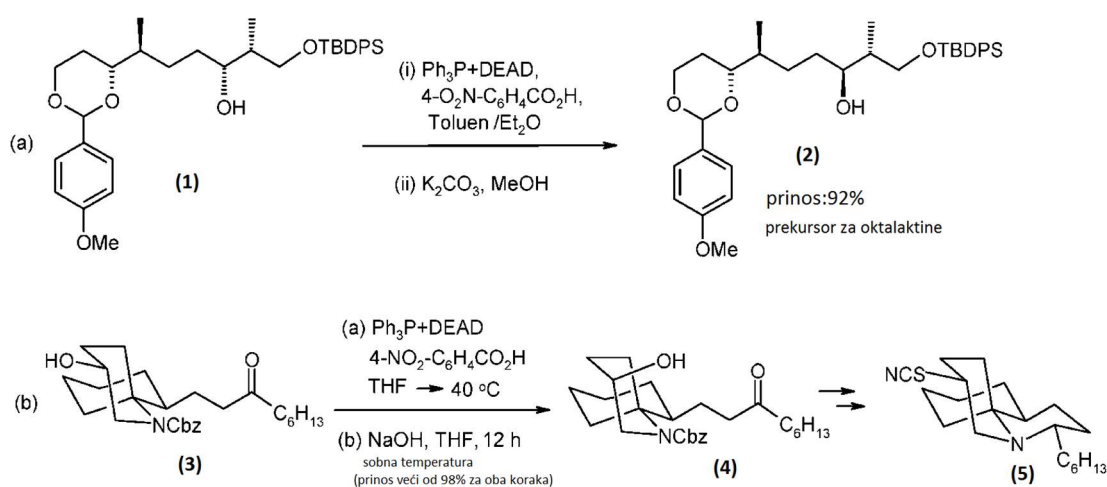
Korisnost procesa inverzije je lijepo ilustrirana na primjeru totalne sinteze ( $\pm$ )-ginkoglida B, gdje se neželjeni *anti*acetilenski alkohol (1) (slika 10) uspješno prevodi u *syn* produkt (2) pomoću Mitsunobu protokola.

U esterifikaciji sterički ometanih 17-hidroksi steroida, pronađeno je da kiseliji nukleofili daju bolje prinose inverznog produkta.<sup>10</sup> 4-Nitrobenzojeva kiselina je preferirani nukleofil za pripremu stereodefiniranog prekursora (2) (slika 11a) u sintezi oktalaktina A i B.

Mitsunobu reakcija je također jedan od važnih koraka u sintezi alkaloida ( $\pm$ )-fasikularina (5) (slika 11b) pri čemu je konfiguracija sekundarnog alkohola (3) bila obrnuta da bi dovela do stvaranja produkta (4). U završnom koraku, OH skupina je prevedena u traženi inverzni tiocijanatni produkt (5), uz korištenje kombinacije  $PPh_3$ -DEAD/HSCN.



Slika10: totalna sinteza ( $\pm$ )-ginkoglida B

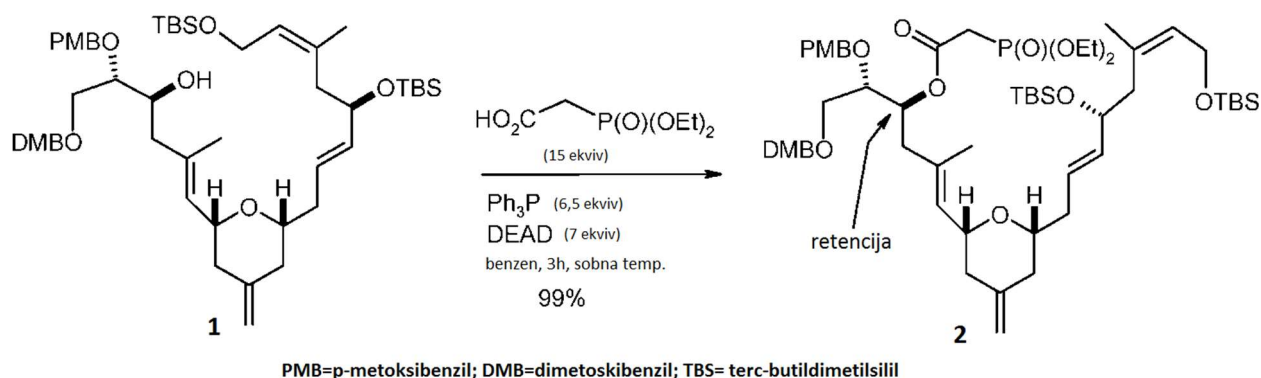


Slika 11: sinteza steroida i alkaloida<sup>1</sup>

## 2.3.2. Esterifikacija s retencijom

U intermolekularnoj Mitsunobu esterifikaciji, ako je alkohol sterički zapriječen, retencija konfiguracije može biti povlaštenija u odnosu na inverziju. U totalnoj sintezi (+)-zampanolida koju su opisali Smith i suradnici, retencija konfiguracije vodi do produkta (2) (slika 12).<sup>11</sup> Dva su moguća razloga za to. Prvi je neuspješnost aktivacije alkohola pomoću Morrison-Brunn-Huisgen intermedijera zbog steričkih razloga. Reakcija se tada nastavlja s alkoksifosfonijevim intermedijerom. Druga mogućnost je formiranje oksonijevog intermedijera nakon čega slijedi otvaranje prstena karboksilatom što nije povlašteno s obzirom na regioselektivnost koja se promatra u reakciji. Važno je napomenuti da su istraživači morali zaštititi reakcijski medij s velikim suviškom karboksilne kiseline i ostalih reaktanata, kako bi se provela reakcija. Kada je korišten normalni postupak prethodnog miješanja kiseline i alkohola, nakon kojeg slijedi dodatak  $\text{PPh}_3$ -DEAD, uočena je nepotpuna potrošnja reaktanta (1), čak i nakon produljenog miješanja na sobnoj temperaturi. Kada je reakcija izvedena na 40-50°C, dobiven je neočekivani dehidratacijski produkt s unutarnjom dvostrukom vezom.

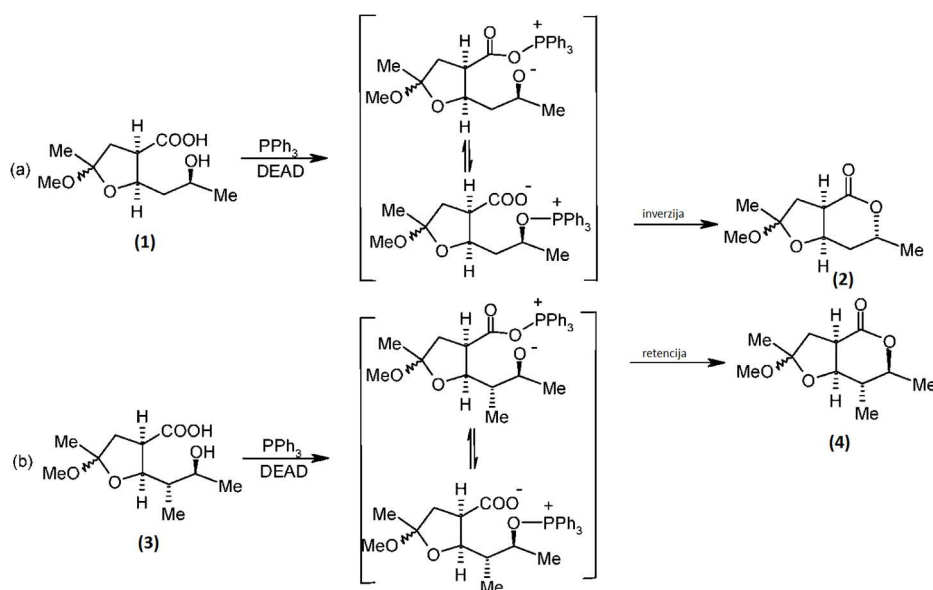
U reakciji u kojoj je korišten alil-alkohol, također je dobiven visoki postotak retencijskog produkta. Zapažene retencije konfiguracije pripisuju se odstupanjima od normalnih mehanističkih putova, uključujući  $\text{S}_{\text{N}}1$  ili  $\text{S}_{\text{N}}2$  procese.



Slika 12: intermolekulska Mitsunobu esterifikacija uz retenciju konfiguracije<sup>1</sup>

## 2.3.3. Laktonizacija i makrolaktonizacija

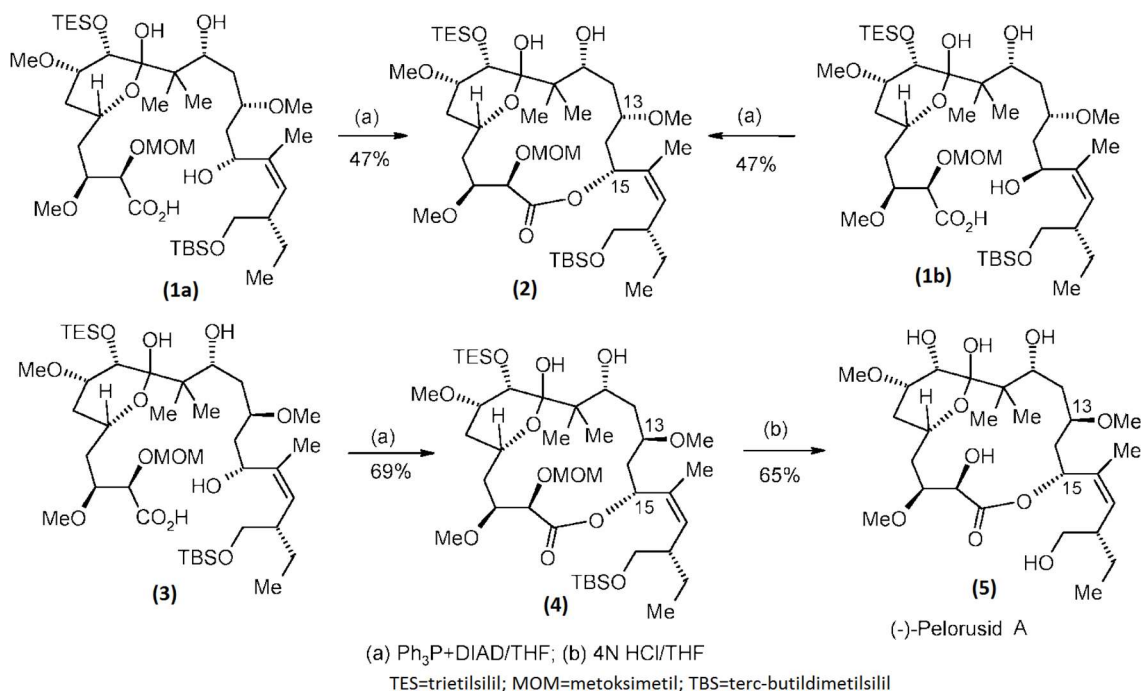
Intramolekulska esterifikacija će dovesti da laktonizacije. Mitsunobu protokol je dugo bio poznat kao jedan od načina postizanja laktonizacije. Iako se inverzija konfiguracije događa u većini slučajeva prilikom normalne Mitsunobu esterifikacije, prilikom laktonizacije sterički zakrčenih alkohola uočena je retencija konfiguracije. Jedan takav primjer prikazuje slika 13.<sup>1</sup>



Slika 13: laktonizacija sterički zakrčenog alkohola uz retenciju konfiguracije<sup>1</sup>

Stvaranje velikih laktonskih prstenova, tj. makrolaktonizacija, predstavlja veliki sintetski izazov. Zbog blagih reakcijskih uvjeta, Mitsunobu protokol je veoma popularan u ovom području i vrlo često se koristi u sintezi prirodnih produkata.

Mitsunobu laktonizacija je korištena u sintezi (-)-5 (slika 14), enantiomera koji se u prirodi javlja kao (+)-pelorusid. Sintezu su provodili De Brabander i suradnici te su došli do zanimljivog otkrića.<sup>12</sup> Ako reakcija započinje s (1a) ili s izomerom (1b), nastaje ista makrociklička komponenta (2). Ovaj rezultat je objašnjen na temelju geometrijskih/konformacijskih ograničenja koja bi mogla priječiti formiranje  $\text{C}^{15}$  epimernih laktona i provoditi ciklizaciju supstrata pomoću aciloksifosfonijevog intermedijera (retencija) (1a) i pomoću alkoksifosfonijevog intermedijera (inverzija) (1b). Ovaj primjer ilustrira ovisnost mehanističkog puta o konfiguraciji.

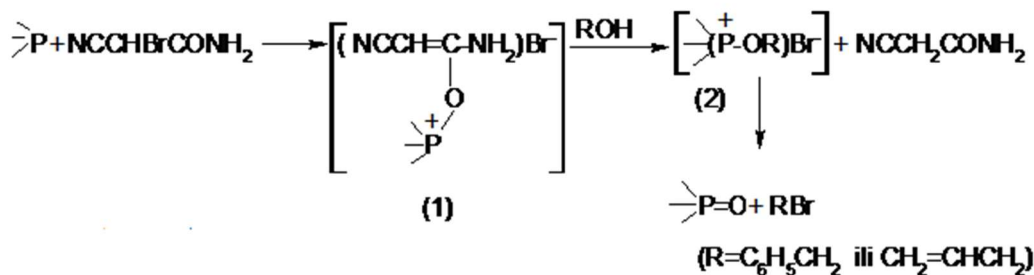
Slika 14: Mitsunobu laktonizacija produkta 5<sup>1</sup>

## 2.4. Priprema estera fosforne kiseline reakcijom s trovalentnim komponentama fosfora

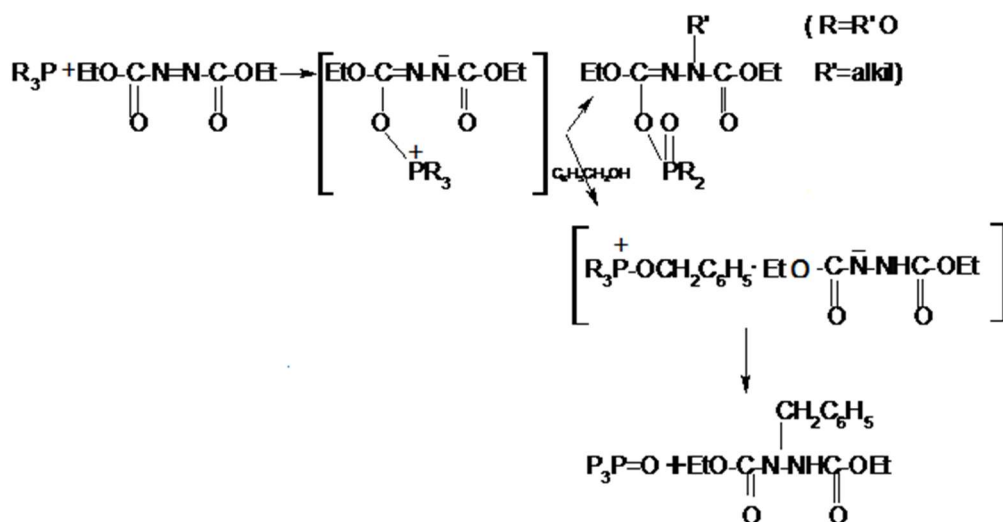
Kada se na alil-dietil-fosfat djeluje s dietilazodikarboksilatima prisutnosti alkohola, na sobnoj temperaturi, nastaju odgovarajući alkil-dietil-fosfat i dietil-*N*-alilhidrazodikarboksilat u dobrim prinosima. S druge strane, kad se na fenol djeluje s alil-dietil-fosfatom i DEAD-om, nastaju dietil-fenil-fosfat, alil-fenil-eter i dietilhidrazodikarboksilat.

Opisana je oksidacija trovalentnih fosforovih komponenata monobromocijanoacetamidom i benzilnim ili alilnim alkoholom. Reakcija se provodi putem pretpostavljenog intermedijera, enol fosfonijeve soli (1) i kvaterne fosfonijeve soli (2) iz koje je eliminiran benzilni ili alilni bromid, što rezultira stvaranjem oksidiranog produkta (slika 15). Ginsburg je pokazao da DEAD reagira s trialkil-fosfitom i daje (4) putem imidoil fosfonijeve soli (3).<sup>14</sup> Kako je fosfonijeva sol (3) analogna po strukturi s (1), može se očekivati da će reagirati s benzilnim alkoholom i dati sekundarnu fosfonijevu sol (5). Na temelju ranije objavljenih rezultata, formiranje trialkil-fosfata može se očekivati pomoću eliminacije dietil-*N*-benzilhidrazodikarboksilatnogoblika (5), kao što prikazuje slika 16.<sup>15,16</sup> Kad trifenilfosfin

reagira s DEAD-om u prisutnosti benzilnog alkohola na sobnoj temperaturi, nastaju trifenilfosfin-oksaid (95%) i dietil-*N*-benzilhidrazodikarboksilat (70%) (slika 16, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Slično, trifenil-fosfit i tri-*n*-butil-fosfit su oksidirani da bi dali trietil-fosfat i tri-*n*-butil-fosfat uz prinos od 79% odnosno 91% (slika 16, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O ili C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O).<sup>13</sup>



Slika 15: oksidacija trovalentnih fosforovih komponenta monobromocijanoacetamidom i benzilnim ili alilnim alkoholom



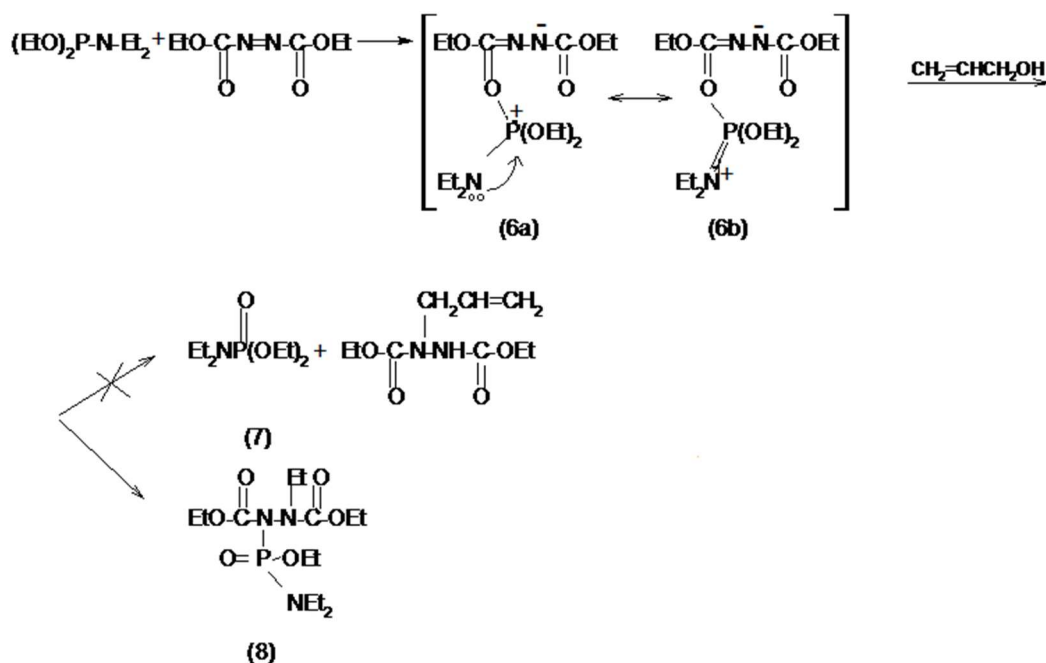
Slika 16: formiranje trialkil-fosfata

Alilni alkohol bi se mogao koristiti u zamjenu za benzilni alkohol u gore navedenim reakcijama. Naime, kad su trifenilfosfin, trietilfosfil ili tri-*n*-butil-fosfit bili tretirani s DEAD-om u prisutnosti alilnog alkohola, dobiveni su odgovarajući oksidirani produkti trifenilfosfin-oksaid, trietil-fosfat ili tri-*n*-butil-fosfat u visokom prinosu. Rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1: oksidacija fosfina ili fosfita pomoću dietilazodikarboksilata i benzilnog ili alilnog alkohola

fosfin/ fosfit	alkohol	Fosfin-oksid ili fosfat		dietil- <i>N</i> -alkil hidrazodikarboksilat, EtO-C-NR-NH-C-OEt	
R <sub>3</sub> P	ROH	R <sub>3</sub> P=O		R	
R	R	R	prinos,%	R	prinos,%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	56
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	91	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	52
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	82	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	84
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	78	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	78

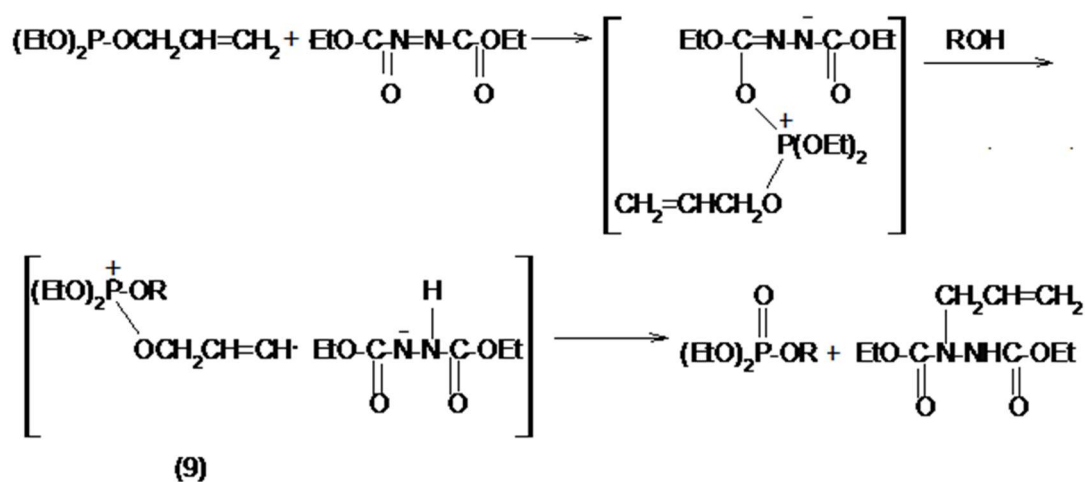
Suprotno slučaju oksidacije trialkilfosfita, dietil-*N*-dietilfosforoamid ne daje odgovarajuće oksidacijske produkte. Slika (17) prikazuje nastajanje produkta (8) uz prinos od 75%. Ovaj rezultat je objašnjen na sljedeći način: pozitivan naboj početno stvorene imidoil fosfonijeve soli (6) nije lokaliziran na fosforovom atomu, nego također postoji i na dušikovom atomu (6a i b). Iz tog razloga, nukleofilni napad aliloksi aniona na fosforov atom postaje sporiji nego migracija etilne grupe pa produkt (8) nastaje prvi.



Slika 17: oksidacija trialkilfosfita

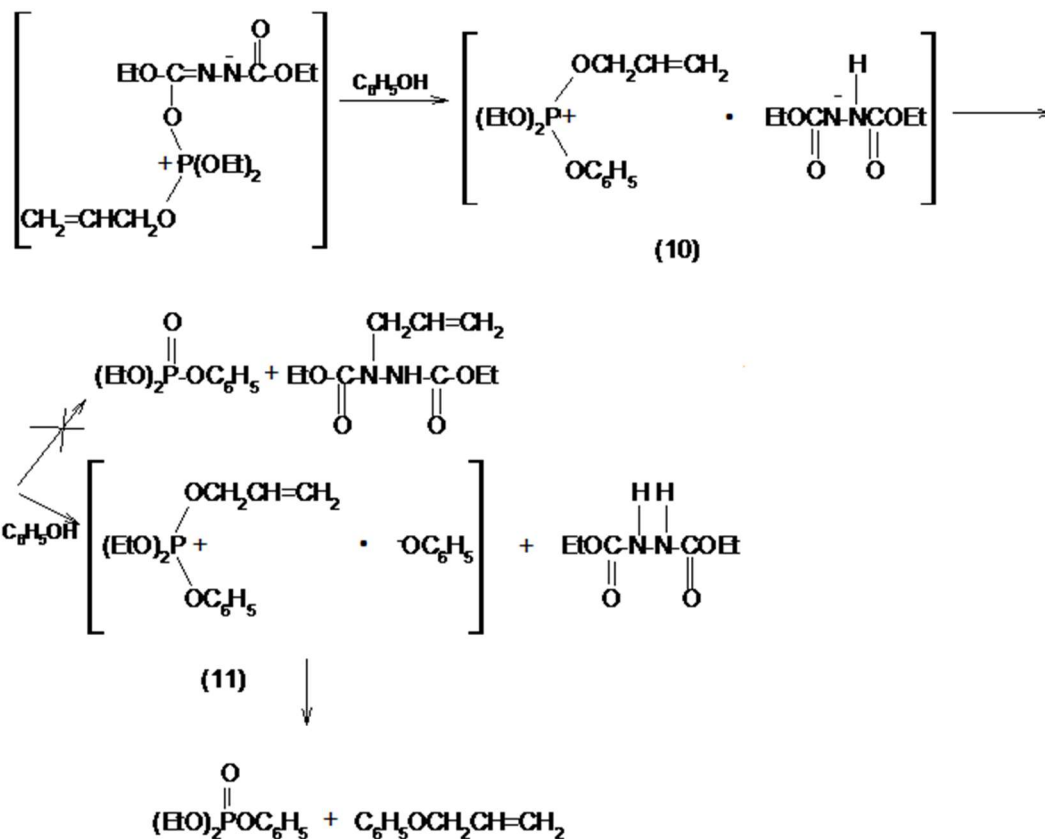


Reakcija je dalje proširena na fosforilirane alkohole uz pretpostavku da će aliloksifosfonijeva sol (9) (slika 18) nastati reakcijom alil-dietil-fosfita s DEAD-om u prisutnosti alkohola. U pregledu ranije dobivenih rezultata, kvaterna fosfonijeva sol (9) se može raspadati isključivo na dietil-*N*-alilhidrazodikarboksilat i alkil-dietil-fosfat, fosforilirani produkt. Kad je DEAD bio tretiran s alil-dietil-fosfitom u prisutnosti *n*-propil alkohola na sobnoj temperaturi, dobiveni su dietil-*n*-propil-fosfat i dietil-*N*-alil hidrazodikarboksilat uz prinos od 75% i 92% (slika 18, R=*n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). Slično, etilni alkohol i izopropilni alkohol su uspješno fosforilirani te su dobiveni trietil-fosfat i dietil-izopropil-fosfat u dobrim prinosima.



Slika 18: reakcija alil-dietil -fosfita s DEAD-om u prisutnosti alkohola

Dalje je slijedio pokušaj pripreme dietil-fenil-fosfata fosforilacijom fenola. Kad je fenol bio tretiran ekvimolarnom količinom alil-dietil-fosfita i DEAD-a na sobnoj temperaturi u eteru, nije izoliran dietil-*N*-alilhidrazodikarboksilat. Dobiveni su dietil-fenil-fosfat, dietilhidrazodikarboksilat (42%) i alil-fenil-eter (36%). Prinosi dietil-fenil-fosfata, dietilhidrazodikarboksilata i alil-fenil-etera se povećavaju na 87%, 95% i 73% kada se koristi 2 mola fenola. Neočekivano stvaranje dietilhidrazodikarboksilata i alil-fenil-etera se može objasniti pretpostavljanjem reakcijskog mehanizma. Kako je fenoksi anion stabilniji od dietilhidrazodikarboksilatnog aniona, kvaterna fosfonijeva sol (10) (slika 19), podliježe reakciji zamjene aniona i daje dietoksialiloksifenoksifosfonijev fenoksid (11) i dietilhidrazodikarboksilat. Tako stvoreni intermedijer se raspada na dietil-fenil-fosfat i alil-fenil-eter.<sup>13</sup>



Slika 19: fosforilacija fenola uz dobivanje dietil-fenil fosfata, dietilhidrazodikarboksilata i alil-fenil-etera

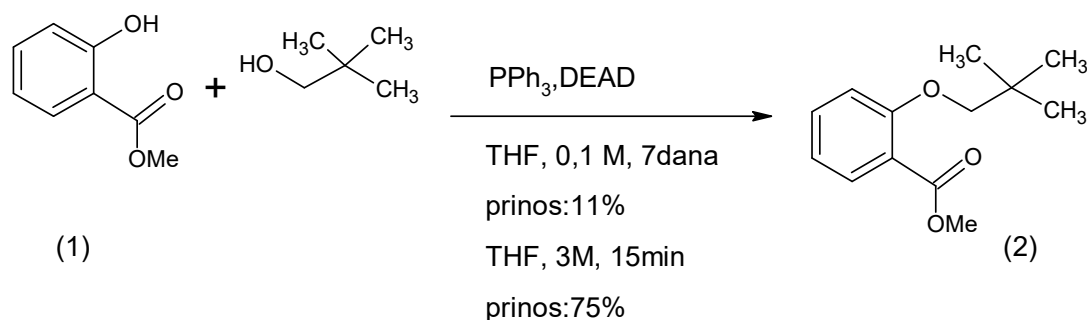
## 2.5. Eterifikacija

Fenoli i alkoholi s jakim elektron-odvlačćim skupinama vezanim na ugljik mogu djelovati kao nukleofili u Mitsunobu kondenzaciji. Ako je supstrat diol, također dolazi do intramolekulske dehidracije. Ove reakcije vode do cikličkog ili ravnolančanog etera, ovisno o tome je li reakcija inter- ili intramolekulska. Inverzija konfiguracije se općenito može očekivati ako je supstrat kiralni sekundarni alkohol iako je zabilježeno i nekoliko slučajeva u kojima je opažena retencija konfiguracije.

### 2.5.1. Eterifikacija bez ciklizacije

Mitsunobu reakcija se opsežno koristi za pripremu alkil-aril-etera pri blagim reakcijskim uvjetima. Reakcija postaje spora u slučaju sterički zakrčenog supstrata. U reakcijama fenola s

alkoholima u kojima su jedan ili oba reaktanta sterički zakrčena, reakcija se provodi pri visokim koncentracijama u kombinaciji sa sonikacijom. U tim uvjetima dolazi da velikog povećanja stvaranja produkta (slika 20).

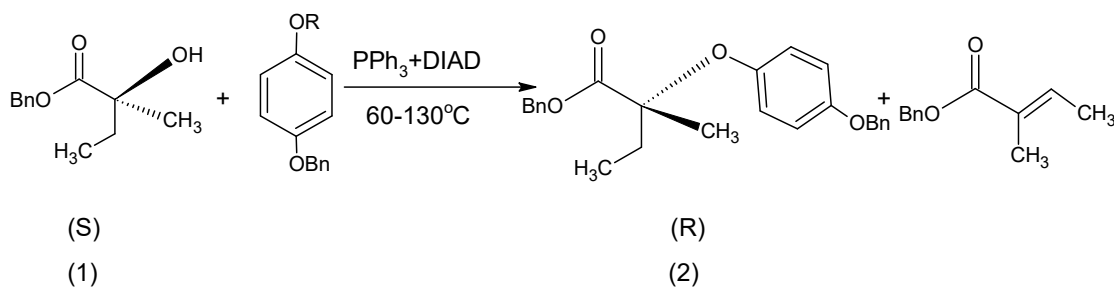


Slika 20: Mitsunobu eterifikacija

Kao što je ranije spomenuto, ako su elektron-odvlačeće grupe vezane na  $\alpha$ -ugljikov atom alkohola tako da  $pK_a$  vrijednost postaje niža, takav alkohol se može ponašati kao nukleofil u Mitsunobu reakciji te je moguća reakcija s drugim alkoholom. Na primjer,  $(F_3C)_3COH$ , koji je nukleofil, može reagirati s  $C_nF_{2n+1}CH_2CH_2CH_2OH$  pri čemu nastaje eter  $(F_3C)_3COCH_2CH_2CH_2C_nF_{2n+1}$ .

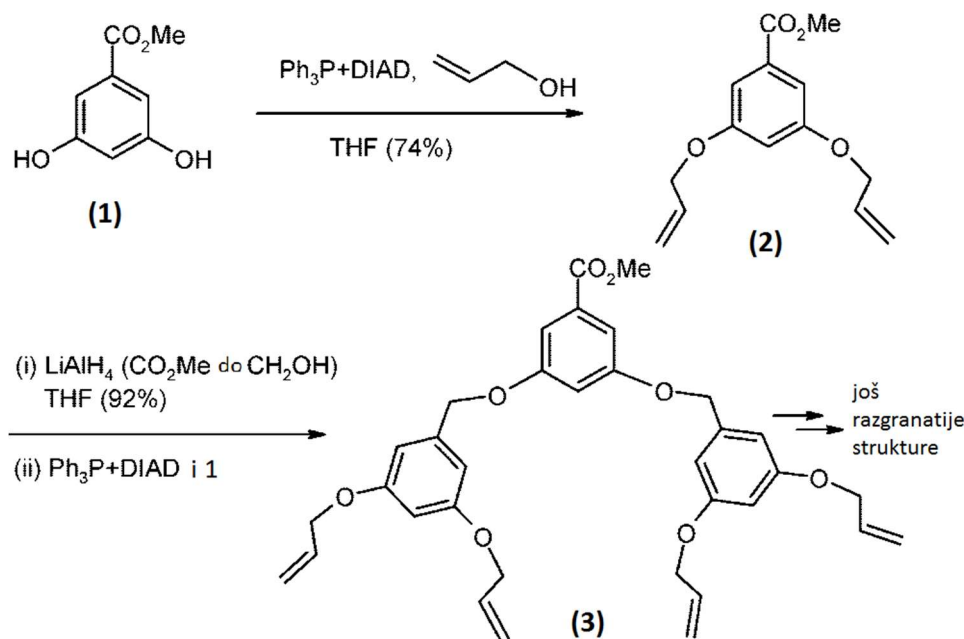
Aril- $\alpha$ -sialosidi, koji se često koriste kao kromogeni supstrati za detekciju i određivanje sialidne aktivnosti, su sintetizirani sa svojim diastereoizomerima pomoću Mitsunobu eterifikacijske, reakcijom ugljikohidratnog supstrata i slabo kiselih fenola. Najbolja stereoselektivnost je uočena s naft-2-olom.

Rijedak primjer u kojem tercijarni alkohol sudjeluje u eterifikaciji je reakcija kiralnog (*S*)-produkta (1) s fenolom (slika 21) provedena pri povišenoj temperaturi kako bi se dobio željeni eter (2) u umjerenom prinosu uz inverziju konfiguracije.<sup>1</sup>



Slika 21: eterifikacija tercijarnog alkohola uz inverziju konfiguracije

Sekvencijska alilacija dihidrofenola koristi Mitsunobu protokol koji može voditi dendrimeričnoj strukturi. Primjer ovakve reakcije je reakcija sekundarnog alkohola (1) koji preko međuprodukta (2) vodi do produkta (3) (slika 22). Redukcija spoja (3), koja slijedi nakon eterifikacije s fenolom (1), vodi do još razgranatijih vrste. U takvim kasnijim koracima, Mitsunobu protokol je nadmoćan nad Williamsonovom eterifikacijom. Spoj (3) i sljedeći dendritski produkti imaju potencijal u molekulskim utisnutim dendrimerima (*engl.* molecularly imprinted dendrimers, MIDs).<sup>1</sup>

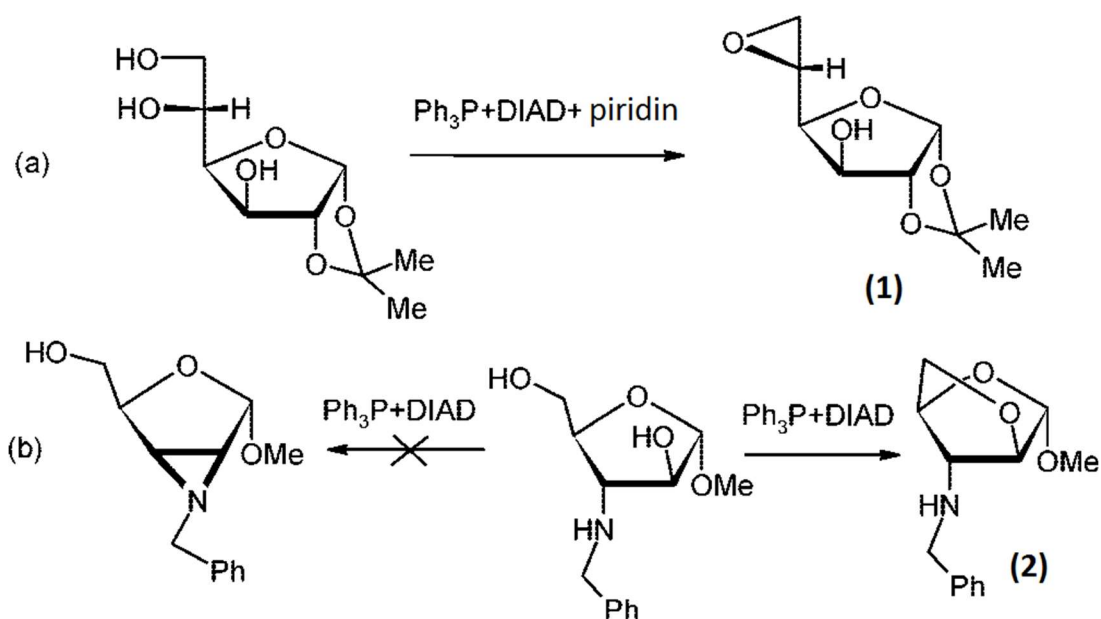


Slika 22: alilacija dihidrofenola pomoću Mitsunobu protokola<sup>1</sup>

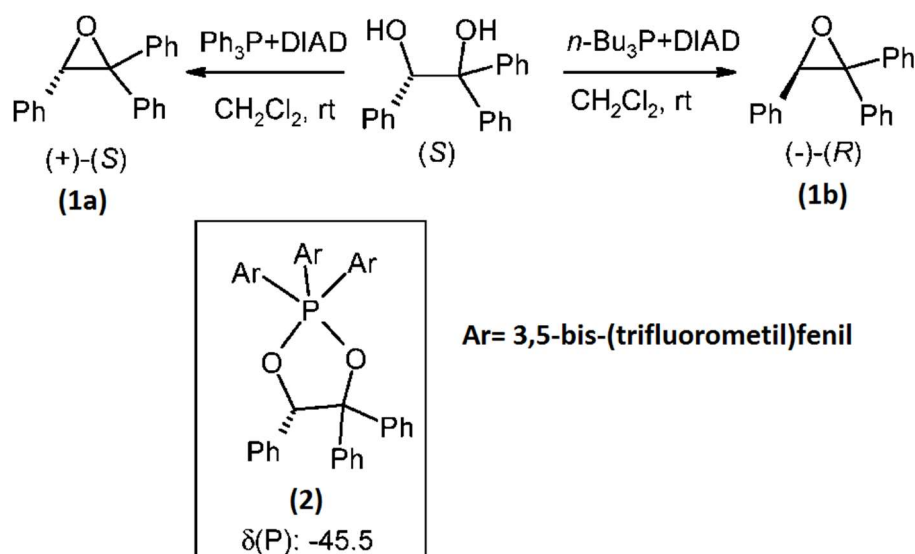
### 2.5.2. Eterifikacija s ciklizacijom

Mitsunobu cikladehidracija 1,2-diola vodi do epoksida. Nukleofilno mjesto najčešće nije kiselo, a ciklizacija vodi do stvaranja tročlanog prstena. Tako optički aktivni fenetan-1,2-diol vodi do stereoselektivnog stvaranja stiren-oksida (do 99%). Kombinacija tricikloheksilfosfina i DIAD-a u THF-u daje najbolje rezultate. Korištenje  $\text{PPh}_3$  vodi do inverznih produkata dok tricikloheksilfosfin rezultira retencijom konfiguracije.

U reakciji prikazanoj na slici 23a, iako postoji više mogućnosti, preferirano nastaje epoksid (1). U reakciji na slici 23b stvara se samo (2) uz nastajanje furanoznog prstena. Ovi rezultati su korisni kada se namjerava korištenje multifunkcionalnih skupina u Mitsunobu reakciji.

Slika 23: primjeri eterifikacija s ciklizacijom<sup>1</sup>

U svom istraživanju, Verdaguer i suradnici su pokazali da je Mitsunobu dehidracija vrlo učinkovita u stereospecifičnoj transformaciji triariletan-1,2-diola u njihove odgovarajuće kiralne, neracemične, epoksidge.<sup>17</sup> Što je još važnije, ovisno o korištenju fosfina, nastaju dva finalna enantiomerna epoksidge (1a i 1b) (slika 24). Korištenje elektronima bogatog fosfina, kao što je  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ , daje odgovarajući epoksid uz inverziju konfiguracije, dok korištenje  $\text{PPh}_3$  vodi do retencije konfiguracije. Konfiguracija produkta ovisi i o arilnoj grupi i skupini 1,2-diola. Također je izoliran i pentakoordinirani intermedijer (2) koji se nakon mjesec dana stajanja u otopini diklorometana, na sobnoj temperaturi, razgradi i daje produkt (1a). Na temelju ovog, predložen je mehanistički put koji uključuje pentakoordinirane vrste tipa (2) koje se pretvaraju u različite intermedijerne alkoksifosfinske soli prije stvaranja epoksidge.<sup>1</sup>

Slika 24: primjer reakcije u kojoj nastaje epoksid<sup>1</sup>

## 2.6. Mitsunobu reakcija s dušikovim nukleofilima

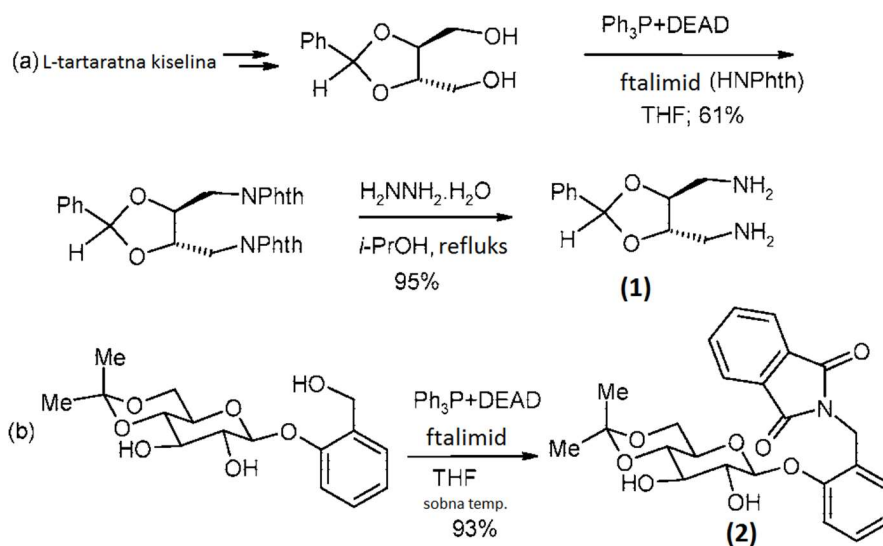
Korisnost Mitsunobu reakcije u prevođenju alkohola u amine korištenjem kiselih derivata imida kao nukleofila je dobro poznata. Ftalimidi i slične komponente, u kojima je NH skupina spojena na elektronegativnu grupu, lako mogu sudjelovati u *N*-alkilaciji. Prikladno zaštićeni aminokiselinski ostaci također sadrže aktivirani NH ostatak koji lako podliježe Mitsunobu alkilaciji, šireći tako opseg ove reakcije.  $\text{N}_3\text{H}$ , ili njegov bilo koji drugi alternativni izvor, kao što je difenilfosforilazid (DPPA) i cinkov (II) azid, podliježu ovim reakcijama.

### 2.6.1. *N*-alkilacija korištenjem ftalimida i sličnih imida

Alilni amini se mogu pripremiti reakcijom odgovarajućeg alil-alkohola s ftalimidom pod Mitsunobu uvjetima, nakon čega slijedi djelovanje s metilaminom. Korištenje metilamina umjesto hidrazin-hidrata omogućava ublažavanje problema pregradnje i razaranja osjetljivih alila. Uz to, metilamin osigurava blage reakcijske uvjete, velik prinos reakcijskog produkta i veliku izomernu čistoću.

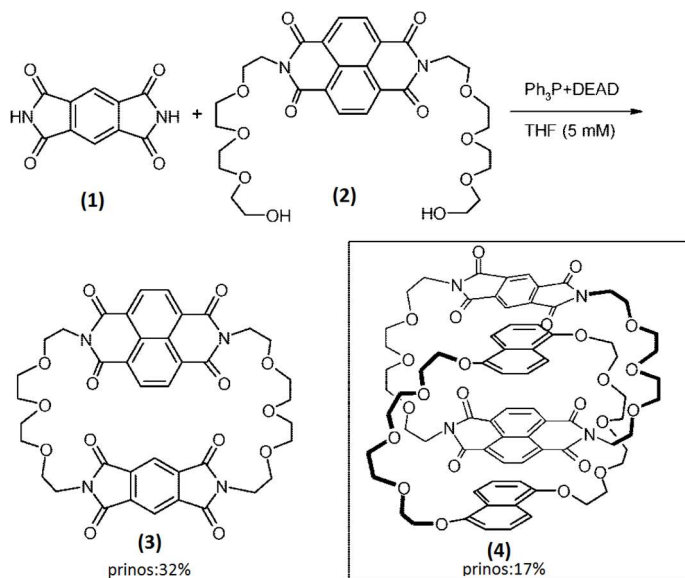
Primjer korištenja Mitsunobu *N*-alkilacije je prikazan na slici 25a; kiralni diamin (1) je dobiven korištenjem L-tartaratne kiseline. Još jedna važna reakcija opisana je od strane Yan i Rayan-a Bulu.<sup>18</sup> Reaktivni benzilni alkohol reagira s ftalimidom da bi se dobio produkt (2) (slika 25b).

U pripremi ftalimidnih derivata koji su smolom povezani benzilnim alkoholima, Krchňák je opisao da dodatak DIAD-a bezvodnoj otopini  $\text{PPh}_3$  i ftalimida, te dodatak otopine smole značajno smanjuju stvaranje nepoželjnih produkata.



Slika 25: primjer korištenja Mitsunobu *N*-alkilacije<sup>1</sup>

Upotreba diimida umjesto monoimida može voditi do makrocikla. Prikaz takvog rezultata je objavljen u radu Sandersa i suradnika u sintezi serije makrocikla za koju je korištena Mitsunobu alkilacija diimida (slika 26).<sup>19,20</sup> Isti reakcijski put vodi i do novog katena (4) sintetiziranog Mitsunobu *N*-alkilacijom (3) s (2) u prisutnosti naftil-kruna etera.

Slika 26: sinteza makrocikla<sup>1</sup>

### 2.6.2. Mitsunobu reakcija s azidima

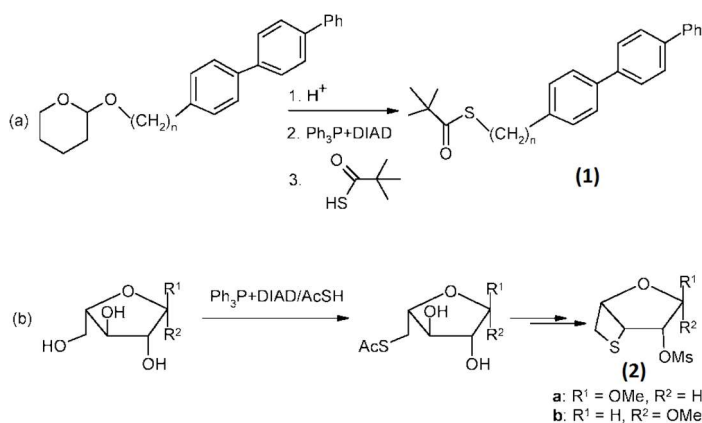
Hidrazinska kiselina ili pogodan izvor azida kao što su trimetilsililazid ( $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ ), difenilfosforazidat [ $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ , DPPA], cinkov azid ili natrijev azid sudjeluju u Mitsunobu kondenzaciji s alkoholima. Budući da rezultirajući azidi mogu biti lako prevedeni u druge funkcionalne grupe, ovaj protokol se široko primjenjuje u raznovrsnim sintezama. Inverzija je očekivani ishod kad je u reakciju uključen kiralni centar. Katalitičke količine fenola mogu aktivirati alkohol za azidaciju s  $\text{HN}_3$ . Važno je napomenuti da, ako se fosfin koristi u većoj količini od diazokarboksilata, azidni produkt može reagirati s fosfinom što vodi do produkta s  $\text{R}_3\text{P}=\text{N}$ -grupom.  $\text{N}=\text{PPh}_3$  grupa može se prevesti u  $-\text{NH}_2$  grupu i takva procedura je vrlo uobičajena.

Postoje dva Mitsunobu protokola za prevođenje  $-\text{OH}$  skupine u  $-\text{NH}_2$  skupinu. Jedan koristi ftalimide/hidrazine, a drugi  $\text{N}_3\text{H}$ , pri čemu je drugi jednostavniji i brži. Aminacija alkohola može se provesti pomoću Mitsunobu protokola korištenjem hidrazinske kiseline ili metalnog azida kao nukleofila.<sup>1</sup>



## 2.7. Mitsunobu reakcija sa sumporovim nukleofilima: stvaranje C-S veze

Dugo je bilo poznato da će prikladno aktivirani sumporov nukleofil sudjelovati u Mitsunobu reakciji s alkoholom i dati tioestere ili tioetere uz inverziju konfiguracije. U pripremi terfenilalkantiola s različitim duljinom lanca korištena je ova metoda. Slika 27a prikazuje stvaranje produkta (1). Tiokiselina, koja je bolji nukleofil od tiola, je korištena u ovoj reakciji. L-arabinofuranozid, D-ribofuranozid i D-ksilofuranozid mogu biti prevedeni u njihove odgovarajuće 5-acetil-5-tio derivate, koji se zatim prevode u produkt (2), što prikazuje slika 27b. Nadalje, D-glucitol vodi do 5-O-acetil-1,4-anhidro-6-tio-D-glucitola u jednom koraku pomoću ove tio-Mitsunobu reakcije.<sup>1</sup>

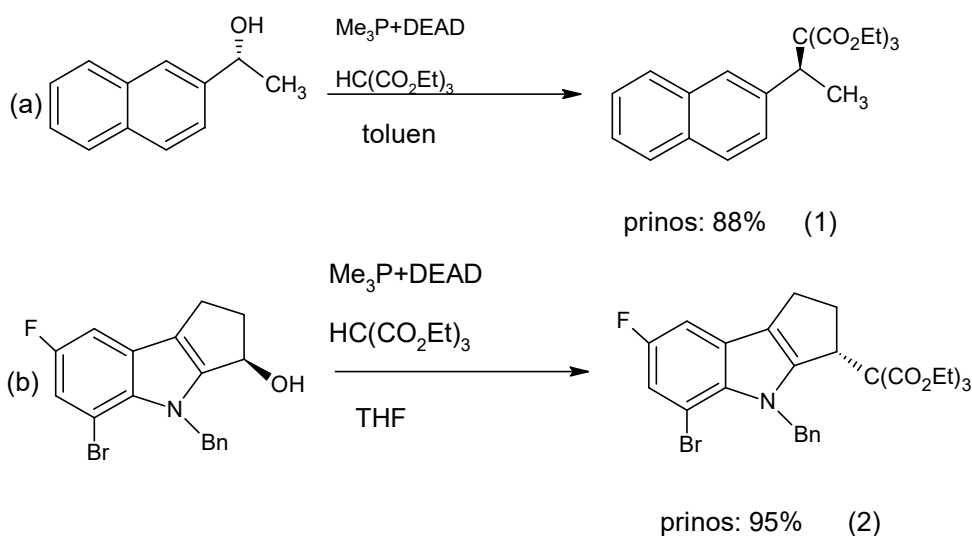


Slika 27: Mitsunobu reakcija sa sumporovim nukleofilom<sup>1</sup>

## 2.8. Ugljikovi nukleofili: stvaranje C-C veze

Mitsunobu i njegovi suradnici su pokazali da  $-\text{OH}$  skupina u (*R*)-oktan-2-olu može biti zamijenjena etil-cijanoacetonom korištenjem  $\text{PPh}_3\text{-DEAD}$ -a. Produkt je bio izoliran u niskom prinosu i male enantiomerne čistoće. Macor i suradnici su pronašli da su (*o*-nitroaril)acetonitrili također dobri nukleofili u Mitsunobu reakciji.<sup>21</sup> Za ugljikove nukleofile, kao što je trietilmetantrikarboksilat (TEMT, komercijalno dostupan), s dovoljno niskom vrijednošću  $\text{p}K_a$  koja se kreće oko 7,5 najbolji rezultati su opaženi s manje sterički ometanim fosfinom,  $\text{Me}_3\text{P}$ . U reakciji prikazanoj na slici 28a, prinos produkta (1), u otapalu THF-toluen u omjeru 1:1 i na niskoj temperaturi, je 85%. Do reakcije ne dolazi kada je  $\text{Me}_3\text{P}$  zamijenjen sterički zakrčenim fosfinom. Neutralni i elektronima siromašni supstrati podliježu inverziji konfiguracije dok

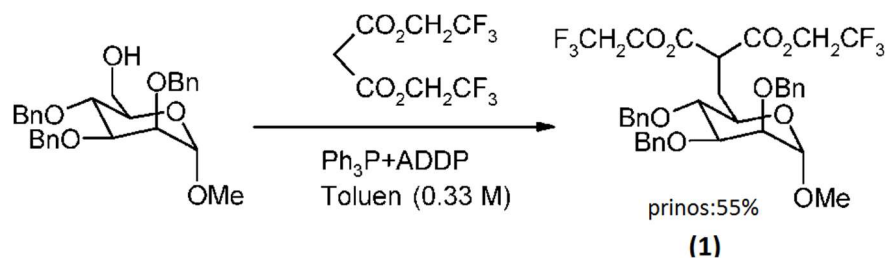
elektronima bogati supstrati i diarilni sustavi vode do racemizacije. Ako se reakcija odvija u toluenu kao reakcijskom mediju, toluen u nekim slučajevima pomaže sačuvati optičku čistoću. U sintezi cikloalkil[b]indola su uočena slična ponašanja vezana uz upotrebu fosfina kao i u prethodnom primjeru. Manje sterički zapriječeni Me<sub>3</sub>P daje bolje rezultate pri čemu produkt (2) (slika28b), nastaje u velikom prinosu. Također je uočeno da upotreba bis(2,2,2-trikloroetil)azodikarboksilata umjesto DEAD-a osigurava veću enantiomernu čistoću.



Slika 28: Mitsunobu reakcija uz stvaranje C-C veze

Slično kao što se -OH skupina korištenjem metalnog azida može prevesti u -N<sub>3</sub>, -OH skupinu je moguće prevesti u -CN korištenjem litijevog cijanida ili acetoncijanohidrina pomoću Mitsunobu protokola u slučaju primarnih i nezakrčenih sekundarnih alkohola.

Dodatak primarnog alkohola na kraj saharida je od velikog interesa i za kemiju i biologiju. Produljivanje primarnog alkohola na kraj saharida kao što su  $\alpha$ -D-riboza,  $\alpha$ -D-glukoza i  $\alpha$ -D-manoza, postignuto je upotrebom bis(2,2,2-trifluoroetil)malonata kao nukleofila te je dobiven produkt (1) (slika 29). Korištenje azodikarboksildipiperidina, ADDP, umjesto DEAD-a uz velike koncentracije reaktanata i u toluenu umjesto u THF-u daje bolje prinose.<sup>1</sup>

Slika 29: dodatak primarnog alkohola na kraj saharida<sup>1</sup>

Jedinstvena stereoselektivna monofluorometilacija primarnih i sekundarnih alkohola korištenjem sulfoniranog fluorougličnog nukleofila u Mitsunobu C-alkilaciji je objavljena od strane Surye Prakash.<sup>22</sup> Ovdje normalna kombinacija reagensa  $\text{PPh}_3$ -DEAD daje bolje rezultate i moguće je sintetizirati farmaceutski važne komponente kao što je monofluorometilirani vitamin  $\text{D}_3$ .

## 2.9. Novosti u Mitsunobu reakciji

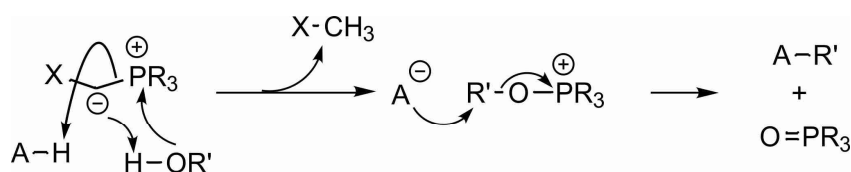
### 2.9.1. Novi Mitsunobu reagensi

Unatoč širokoj upotrebi, Mitsunobu reakcija ima neke nedostatke te se u novim istraživanjima radi na pronalaženju njihovih rješenja. Uklanjanje fosfin-oksida i hidrazin-karboksilata koji nastaju u ovoj reakciji često može biti problematično. Mnogo truda je uloženo u rješavanje ovog ograničenja.<sup>23</sup> Razvoj novih reagensa azo-tipa i fosfinskih reagensa olakšalo bi pročišćavanje željenog produkta. Neke korisne metode su već predstavljene, a uključuju polimerom podržane reagense, kiselinske fosfine i azodiestere. Nedavno je predstavljen triizopropilfosfit kao zamjena za  $\text{PPh}_3$ , koji vodi do formiranja fosfata bolje topljivih u vodi od fosfin-oksida. Mehanizam ove reakcije dobiva sve veću pažnju. Nekoliko mehanističkih istraživanja, koja pružaju bolje razumijevanje različitih pretpostavljenih putova, je nedavno objavljeno.<sup>24</sup>

Razvijeni su novi učinkoviti reagensi azo-tipa. OEt grupa u DEAD-u se zamjenjuje s glomaznim, elektron-donorskim grupama, kao što su  $\text{NR}_2$  grupe. Utvrđeno je da je azo-amidna komponenta učinkovitija jer pojačava bazičnost betaina koji postaje pogodniji za reakciju s manje kiselim komponentama. Također se smatra da veličina alkilnog supstituenta u  $\text{NR}_2$  skupini utječe na reaktivnost novog azo reagensa. Neki od novih azo reagensa su  $N,N,N,N'$ -tetraizopropilazodikarboksamid (TIPA), 1,1'-(azodikarboksil)bipiridin (ADDP) i  $N,N,N,N'$ -

tetrametilazodikarboksamid (TMAD). Ti novi reagensi se kombiniraju s jače nukleofilnijim fosfinom od  $\text{PPh}_3$  kao npr. tributilfosfinom, zbog niže reaktivnosti azodikarboksamida kao Michael-ovih akceptora u usporedbi s DEAD-om.

Nakon što su otkriveni novi azo reagensi, pronađeno je da derivati maleinske i fumarne kiseline, koje su identificirane kao ugljikovi analozi DEAD-a i/ili TMAD-a, posreduju kondenzaciju benzilnog alkohola i tosilnog amida. Nažalost, poteškoće u reproducibilnosti reakcije i u izolaciji produkta natjerale su znanstvenike na napuštanje ovog pristupa. Nakon još nekih istraživanja, pretpostavljeno je da Mitsunobu reagensi, kombinacija azo komponente i fosfina, mogu biti zamijenjeni ilidima. Ako bi ilidi mogli posredovati Mitsunobu reakciju, reakcija bi tekla prema slici 30. Prvo se alkohol deprotonira pomoću ilida. Rezultirajuća komponenta tada napada fosfinsku komponentu ilida kako bi nastao fosfonijev alkoksid. Supstituirani metilni anion se protonira pomoću kiseline HA i na kraju konjugirana baza  $\text{A}^-$  reagira s fosfonijevim alkoksidom da bi se dobio  $\text{A-R}'$  zajedno s fosfonijevim oksidom. Na temelju gore navedene hipoteze, proučavano je nekoliko reakcija s različitim fosforanima i pronađeno je da su (cijanometilen)tributilfosforan (CMBP) i manje sterički ometan (cijanometilen)trimetil fosforan (CMMP) dovoljno reaktivni. CMMP daje odlične rezultate.<sup>25</sup>

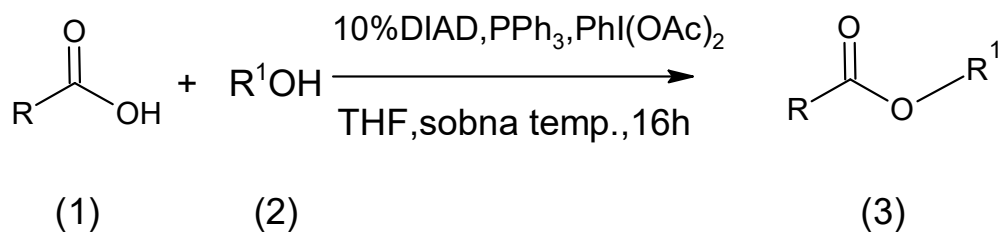


Slika 30: Mitsunobu reakcija posredovana ilidom<sup>25</sup>

### 2.9.2. Organokatalitička Mitsunobu reakcija

Jedan od nedostataka Mitsunobu reakcije je upotreba velikih količina reagensa. Rješenje za Mitsunobu reakciju bi bilo korištenje samo katalitičkih količina azo i fosfinskih vrsta. Ususret tom cilju, Toy i suradnici su predstavili modifikaciju procesa koja zahtjeva samo 10% DEAD-a čiji se nusprodukti stalno reoksidiraju *in situ* uz dodatak  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , (slika 31).<sup>26</sup> Međutim, stehiometrijske količine  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  kojese potrebne, ne dovode do redukcije DIAD-a (cijene  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  i DIAD su usporedive). Octena kiselina koja se generira tijekom oksidacije DEAD- $\text{H}_2$  bi mogla sudjelovati u Mitsunobu reakciji kao nukleofil. Ovo predstavlja jedan uzbudljiv

dio u povijesti Mitsunobu reakcije i postoji nada da će u budućnosti doći do poboljšanja i napredaka u ovom području.



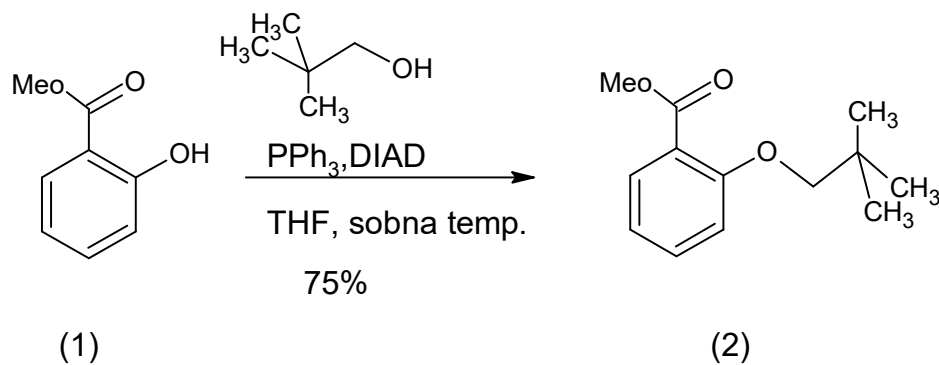
Slika 31: organokatalitička Mitsunobu reakcije uz upotrebu sub-stehiometrijske količine DIAD-a

### 2.9.3. Korištenje vodikovog peroksida u pročišćavanju reakcijskih produkata

Opisana je upotreba 15% vodene otopine vodikova peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) kako bi se preostali  $\text{PPh}_3$  oksidirao do  $\text{PPh}_3=\text{O}$  i time olakšalo pročišćavanje reakcijske smjese. Zanimljiv, hidrazinski nusprodukt DIAD-a ne oksidira se natrag do DIAD-a. Ipak, ova izloženost značajno utječe na pročišćavanje. Propuštanje reakcijske smjese kroz kolonu ispunjenu silikagelom daje dobre rezultate pročišćavanja te se komponente smjese se dobro razdvajaju. Očekuje se da će u budućnosti puno reakcija biti pročišćavane ovom metodom.

### 2.9.4. Reakcija sterički ometanih fenola i alkohola

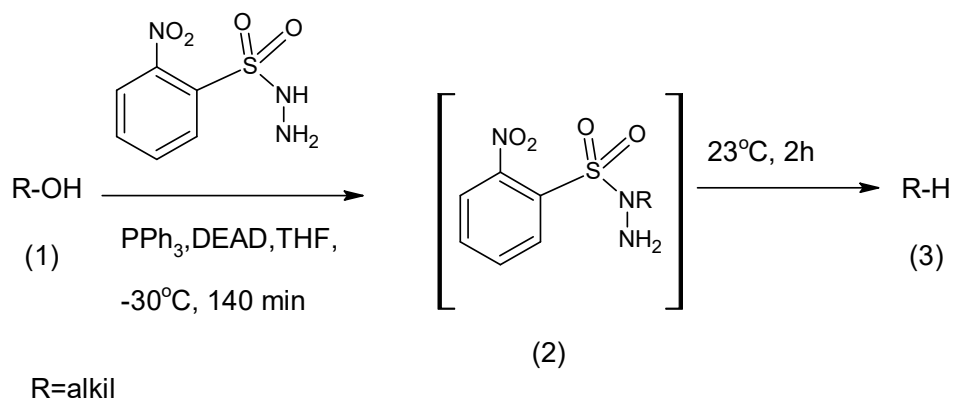
Lepore i suradnici su pokazali da sonikacija drastično utječe na poboljšanje povezivanja alkohola i fenola, u kojima su jedan ili oba reakcijska partnera sterički ometana (slika 32).<sup>27</sup> Autori su otkrili da bi poboljšanje prinosa moglo biti povezano s nakupljanjem slobodnih radikala. Ova reakcija se ne smije provoditi na multigramskoj skali jer toplina generirana sonikacijom može uzrokovati eksploziju azodikarboksilatnih vrsta.



Slika 32: ultrazvukom pomognuta Mitsunobu eterifikacija pri sobnoj temperaturi

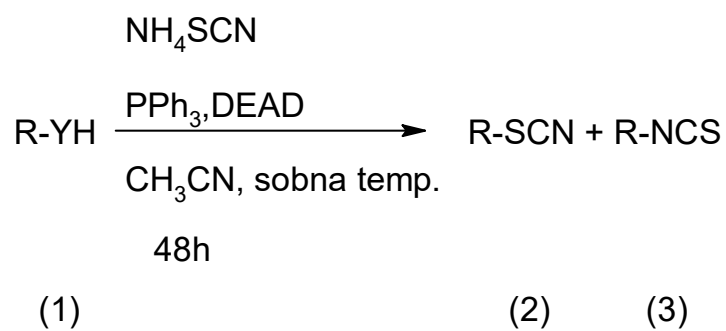
### 2.9.5. Reduktivna deoksigenacija

Tradicionalni pristup za postizanje reduktivne deoksigenacije alkohola uključuje prvo acilaciju alkohola s tiokarboksildiimidazolom nakon koje slijedi reduktivno cijepanje posredovano tri-*n*-butilhidridom. Myers i suradnici su predstavili proces koji u jednom koraku postiže isti rezultat.<sup>28</sup> Provođenje Mitsunobu reakcije s *o*-nitrobenzulfonilhidrazinom (slika 33), na  $-30^\circ\text{C}$  daje prinos odgovarajućeg 1-alkil-1-sulhonilhidrazina. Zagrijavanje na  $0^\circ\text{C}$  rezultira polaganim istiskivanjem *o*-nitrobenzulfidne kiseline uz formiranje diazenskog intermedijera koji polako gubi  $\text{N}_2$  za opskrbu deoksigenacijskog procesa, koji vodi do mehanizma slobodnih radikala. Ova kemija se može dobro primijeniti na sterički neometane supstrate.<sup>29</sup>

Slika 33: deoksigenacija alkohola do alkana potaknuta *o*-nitrobenzensulfonilhidrazinom

2.9.6. *Sinteza tiocijanata i izotiocijanata*

Uvođenje  $\text{NH}_4\text{SCN}$  u Mitsunobu protokol omogućuje prevođenje alkohola, tiola, karboksilnih kiselina kao i tetrametilsilan (TMS) etera i estera, u njihove odgovarajuće tiocijanate i izotiocijanate kao što prikazuje slika 34. Prinosi su dobri iako su potrebna 2 mola DEAD-a i  $\text{PPh}_3$  da bi se potrošio sav početni materijal.



R=alkil

Y=O,S

Slika 34: sinteza tiocijanata i izotiocijanata s tiocijanatnim anionom kao nukleofilom

### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem. Rev.* **109** (2009) 2551-2651.
2. T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Chem. Asian* **2** (2007) 1340-1355.
3. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994, str.66-69., 163-169.
4. J. E. Cobb, C. M. Cribbs, B. R. Henke, D. E. Uehling, *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*, NC, USA, 2005, str. 603-614.
5. O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 3427-3430.
6. E. Grochowski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2541-2542.
7. E. Grochowski, J. Jurczak, *Synthesis* **40** (1976) 682-684.
8. E. Grochowski, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chem.* **28** (1980) 489-493.
9. E. Grochowski, B. D. Hilton, R. J. Kupper, C. J. Michejda, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 6876-6877.
10. P. Tapolsányi, J. Wölfling, E. Mernyák, G. Schneider, *Monatsh. Chem.* **135** (2004) 1129-1136.
11. A. B. Smith III, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 11102-11113.
12. X. Liao, Y. Wu, J. K. DeBrabander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 1648-1652.
13. O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40** (1967) 935-989.
14. V. A. Ginsburg, M. N. Vasil'eva, S. S. Dubov, A. Ya. Yakubovich, *Chem. Ab.* **55** (1961) 17477-17479.
15. T. Mukaiyama, O. Mitsunobu, T. Obata, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 101-105.
16. O. Mitsunobu, T. Obata, T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 1071-1073.
17. N. García-Delgado, A. Riera, X. Verdaguer, *Org. Lett.* **9** (2007) 635-638.
18. Y. Yan, T. V. RayanBabu, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 3277-3283.
19. J. G. Hansen, N. Feeder, D. G. Hamilton, M. J. Gunter, J. Becher, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2** (2000) 449-452.
20. L. Rachem, G. Hamilton, J. K. M. Sanders, *Synlett* **15** (2002) 1743-1761.
21. J. E. Macor, J. M. Wehner, *Heterocycles* **35** (1993) 349-365.
22. G. K. S. Prakash, S. Chacko, S. Alconcel, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 4933-4936.



- 
23. M. C. Hillier, J.-F. Marcoux, D. Zhao, E. J. J. Grabowski, A. E. Mckeown, R. D. Tillyer, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 8385-8394.
  24. C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **348** (2006) 1058-1062.
  25. T. Tsunoda, H. Kaku, S. Ito, *TCIMAIL* **123** (2004) 1349-1848.
  26. T. Y. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 9636-9637.
  27. S. D. Zepore, Y. He, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 8261-8263.
  28. A. G. Myers, M. Movassaghi, B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 8572-8573.
  29. S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **6** (2015) 20129-20142.