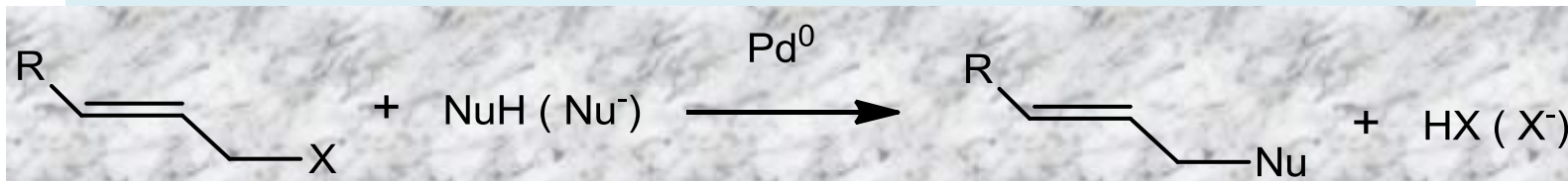


# ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΟΡΓΑΝΟΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

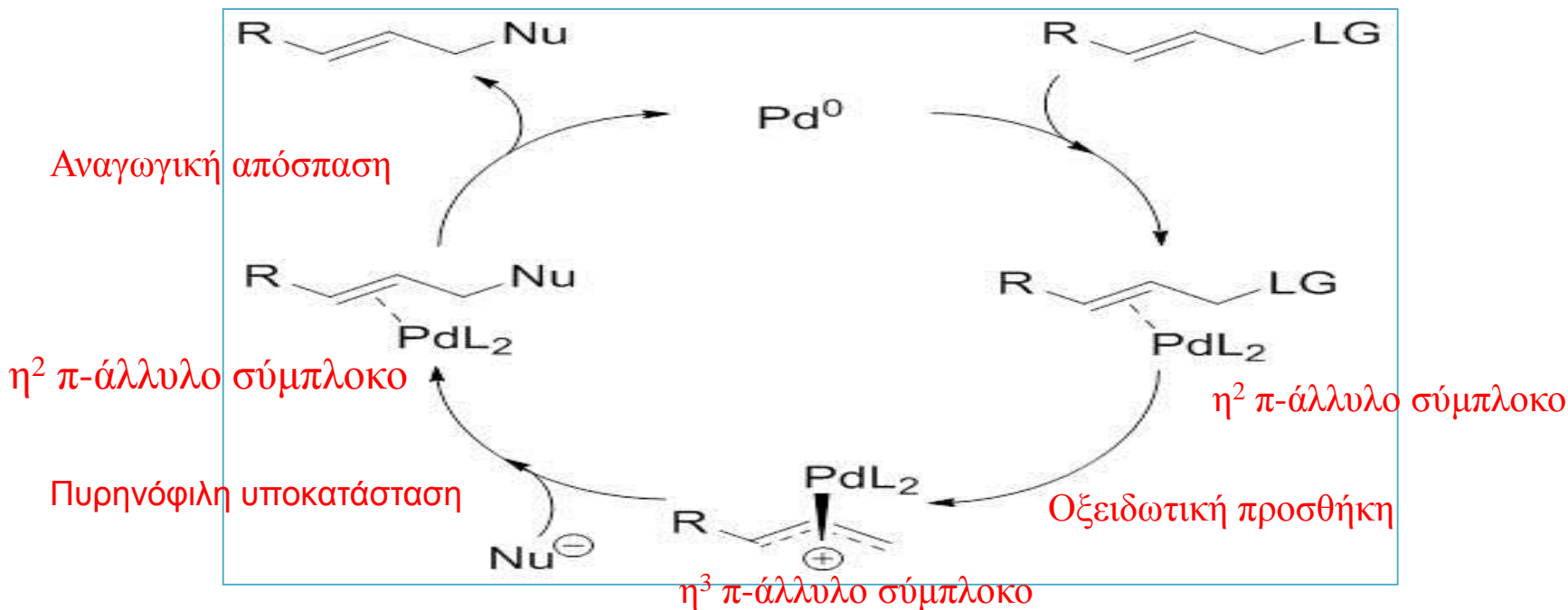
## Αντίδραση Tsuji-Trost (Αλλυλική Υποκατάσταση) (**Tetrahedron Prize 2014**)

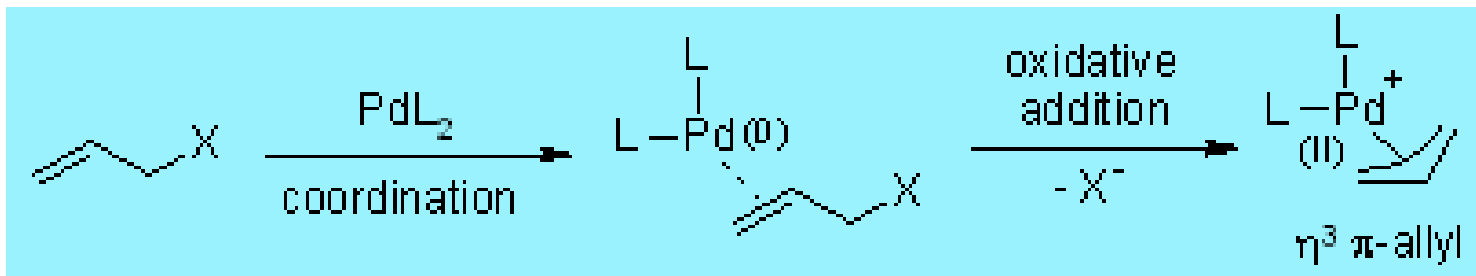


X = OAc, OCO<sub>2</sub>R, OH, OP(O)(OR)<sub>2</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R, NR<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>

NuH = ROH, RNH<sub>2</sub>, RSH κ.άλ. (ή Nu<sup>-</sup> = RO<sup>-</sup>, RNH<sup>-</sup>, Ενολικά ανιόντα, κ. άλ).

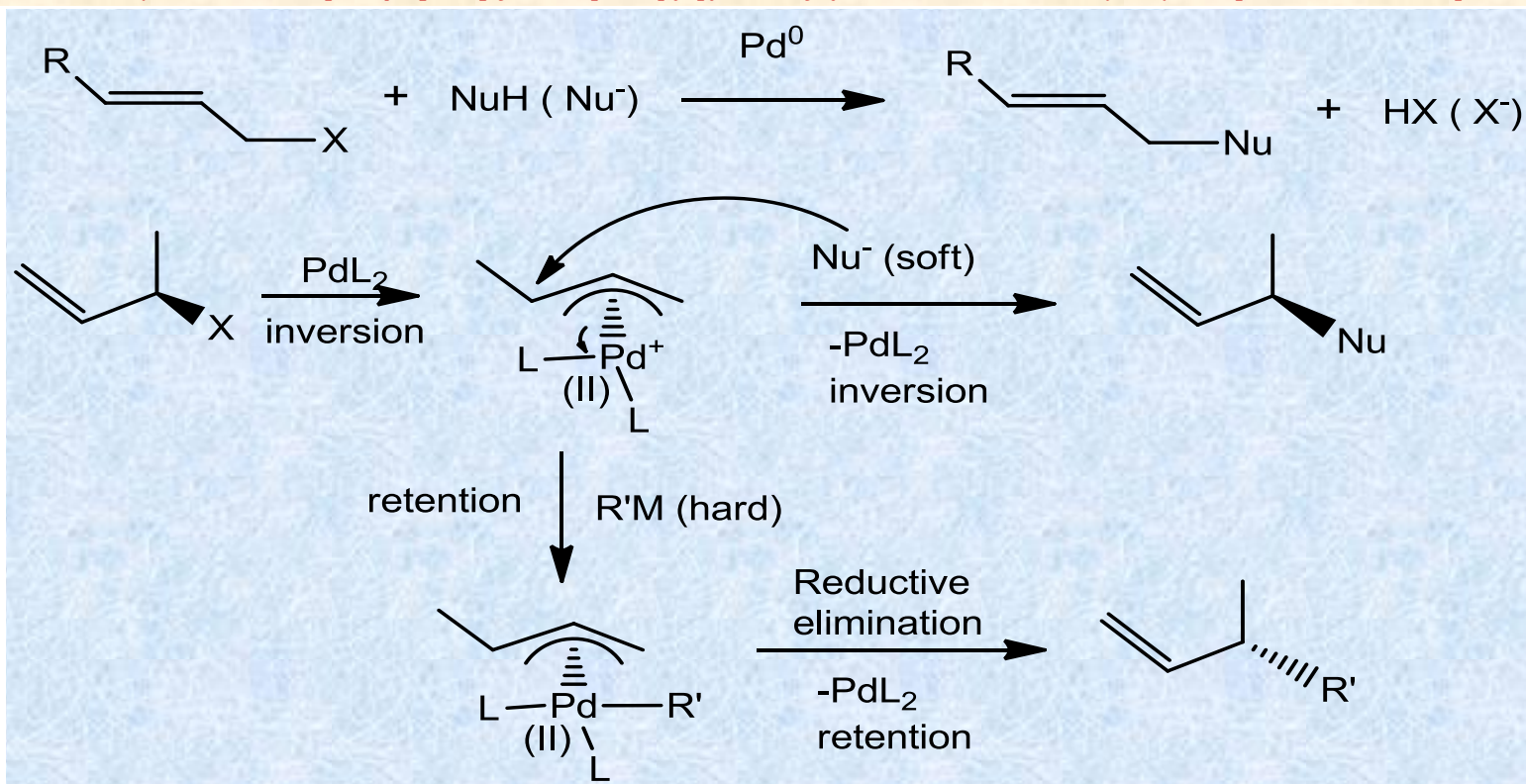
Καταλύτης: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, κ. άλ.

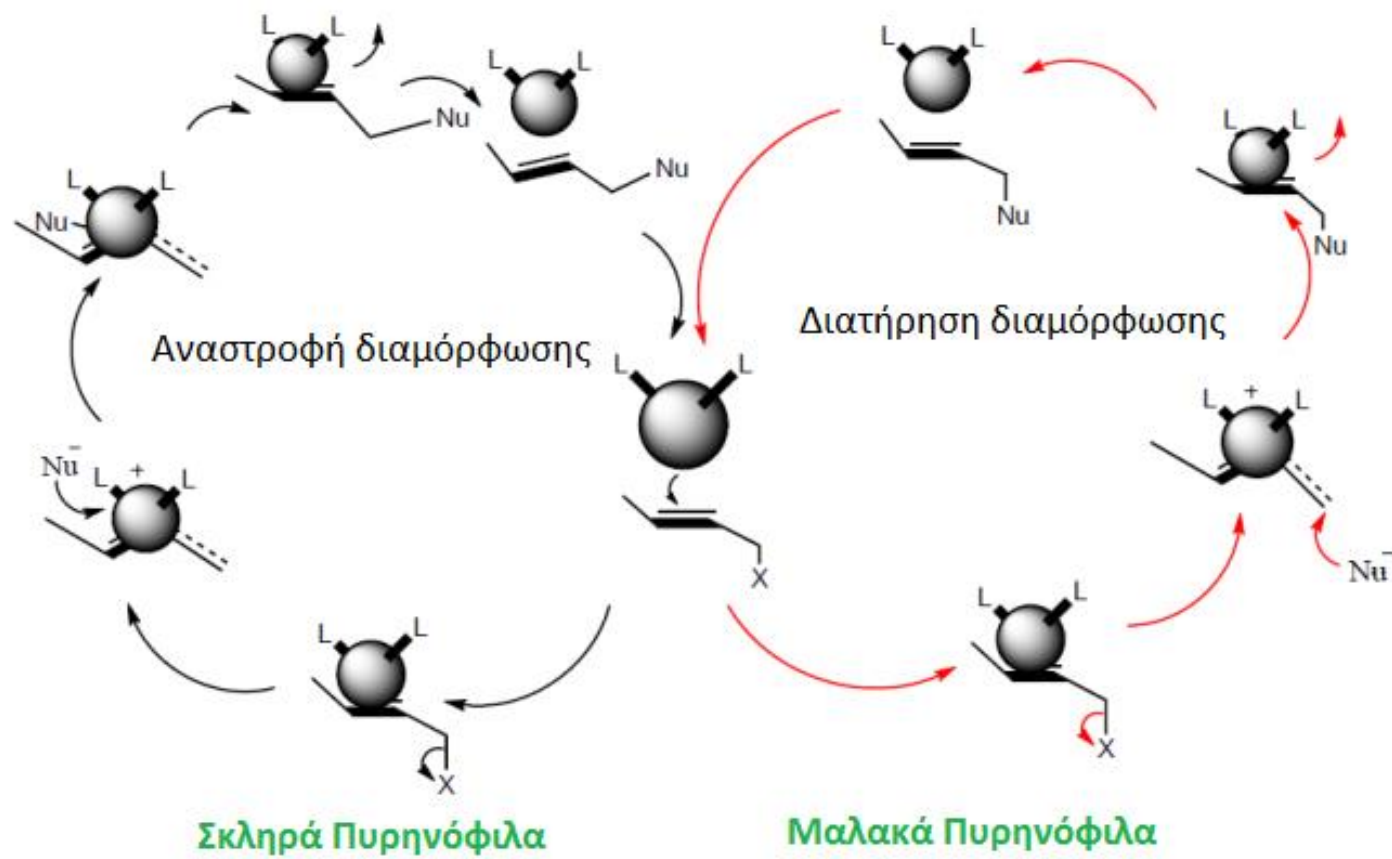


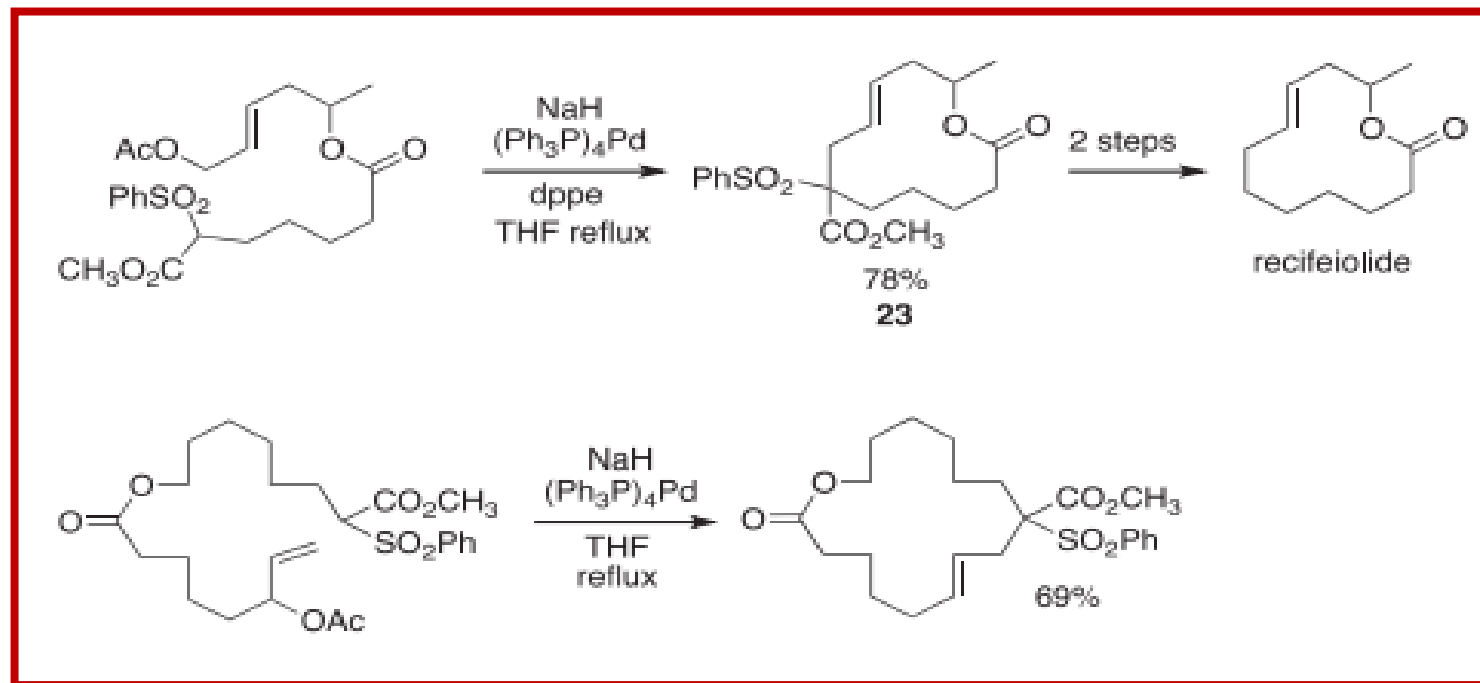
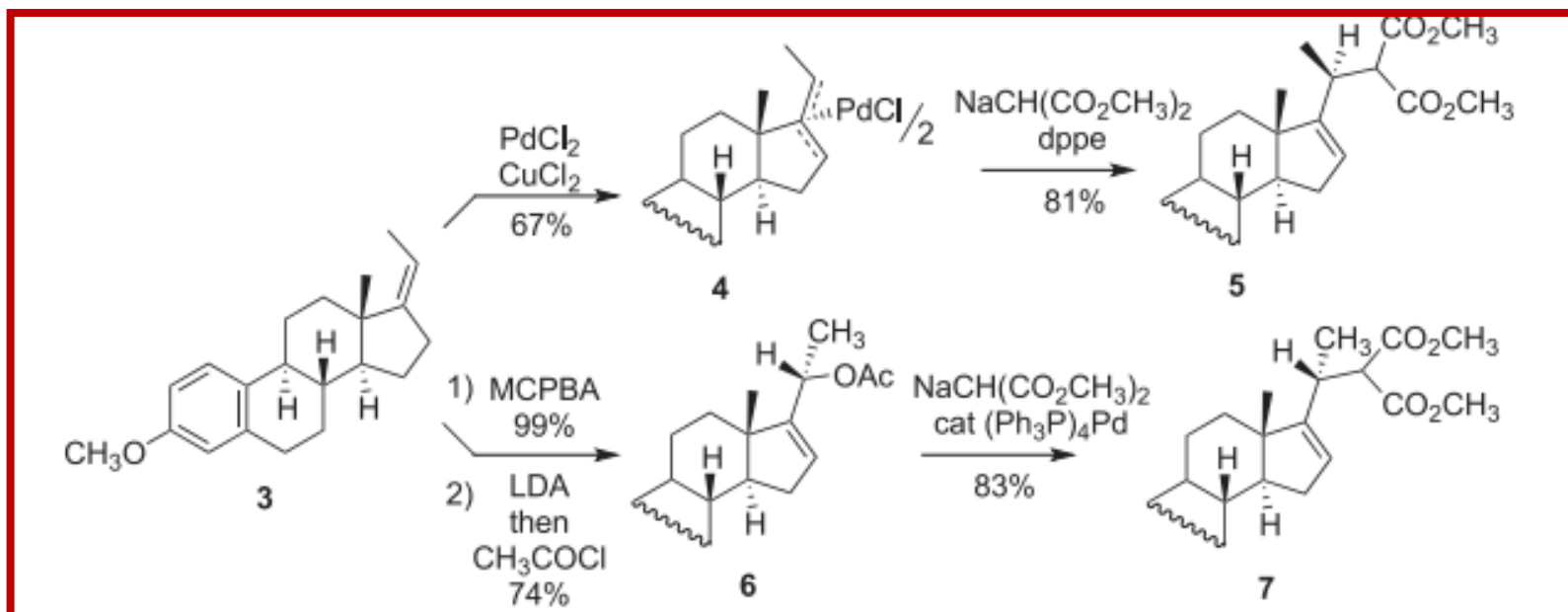


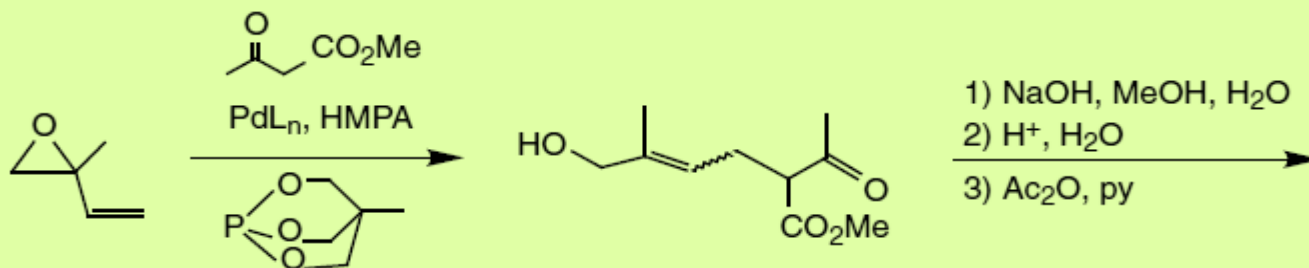
**Μαλακά πυρηνόφιλα (προέρχονται από συζυγή οξέα με  $pK_a < 25$ , π.χ. μηλονικοί εστέρες, β-κετοεστέρες, αλκοόλες, αμίνες) προσβάλλουν το αλλυλικό υπόστρωμα **υπό διατήρηση της στεreoχημείας του**.**

**Σκληρά πυρηνόφιλα (π.χ. οργανομεταλλικές ενώσεις) προσβάλλουν το μέταλλο με αποτέλεσμα **αναστροφή της στεreoχημείας μετά από αναγωγική απόσπαση**.**

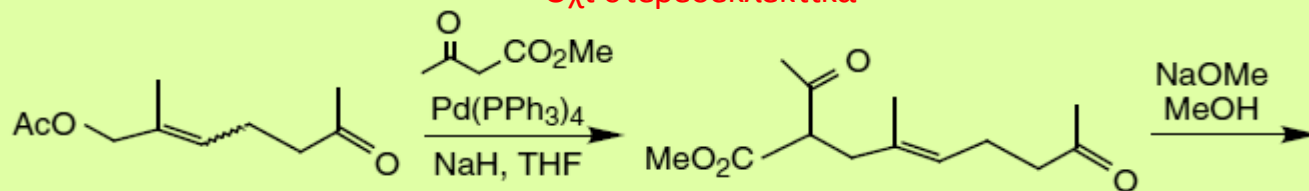




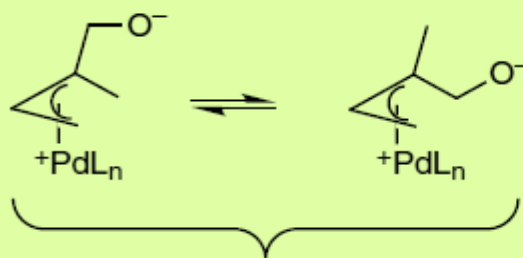
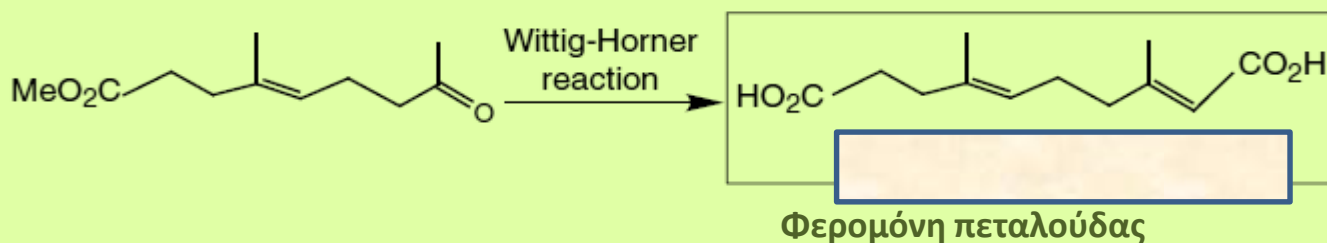




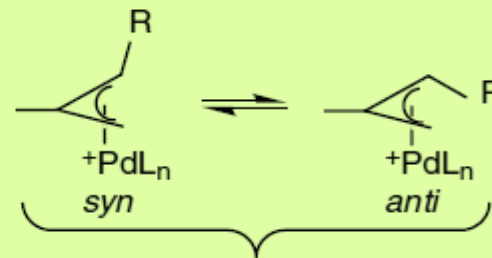
“Όχι στερεοεκλεκτικά



Στερεοεκλεκτικά



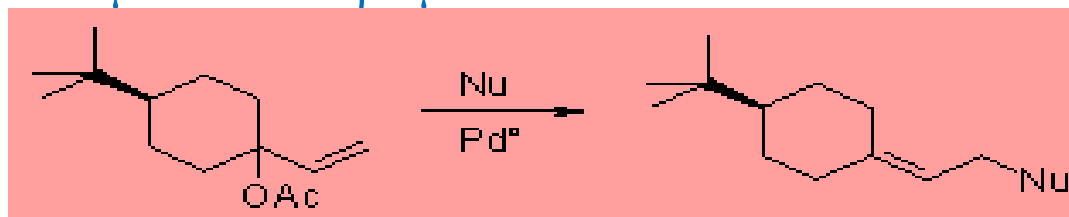
Pd-allyl intermediates formed  
in the 1<sup>st</sup> reaction with Pd<sup>0</sup>



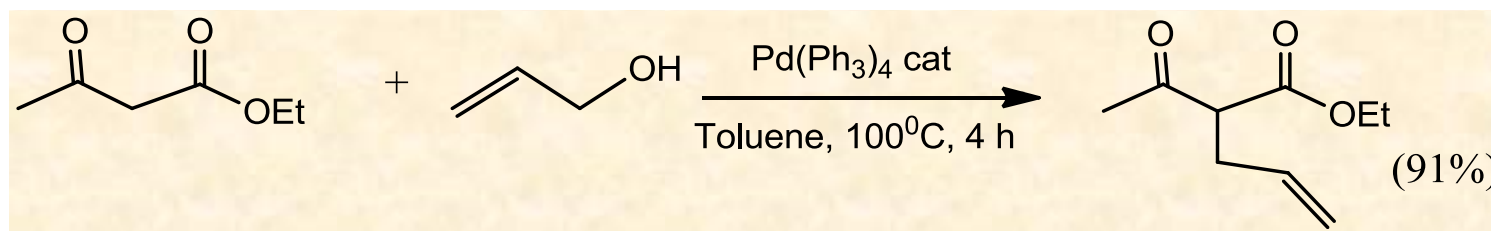
Pd-allyl intermediates formed  
in the 2<sup>nd</sup> reaction with Pd<sup>0</sup>

Ισομερίωση, το συν- οδηγεί στο E-ισομερές

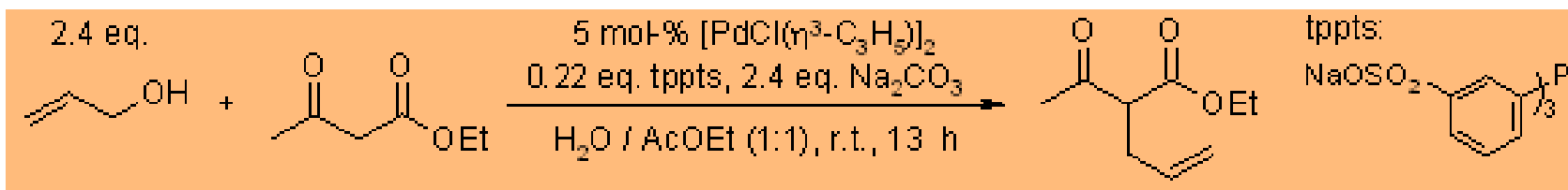
Για παρεμποδισμένα υποστρώματα:



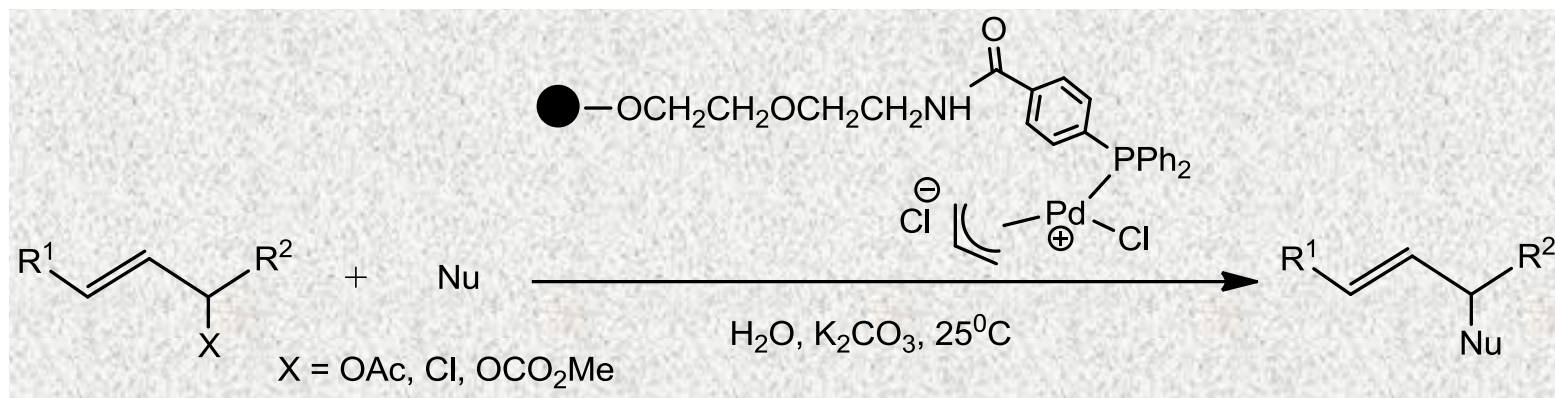
Δυνατότητα υποκατάστασης HO- απ'ευθείας, χωρίς τη μετατροπή του σε αποχωρούσα ομάδα. (W. Zarges, et al. *Chem. Ber.* **1989**, 2303).



Αντίδραση υποκατάστασης σε νερό. (H. Kinoshita, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4085).

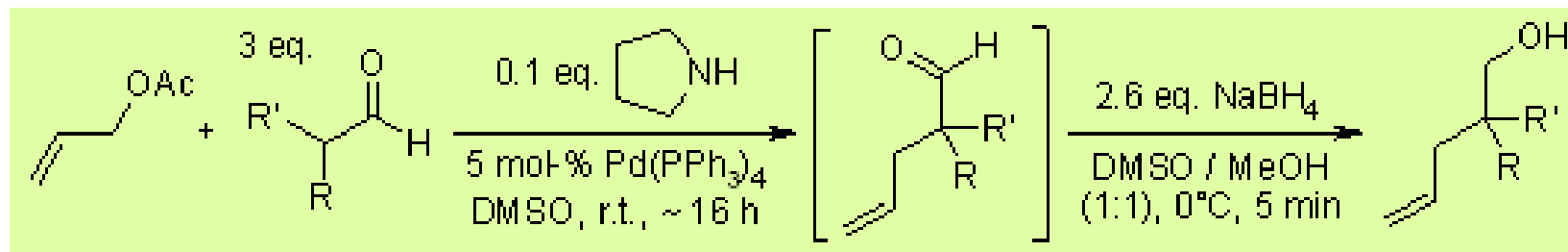


Αντιδράσεις υποκατάστασης σε νερό γίνονται και με τη βοήθεια **καταλυτών συνδεδεμένων πάνω σε πολυμερές υπόστρωμα**. (Y. Uozomi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3557).

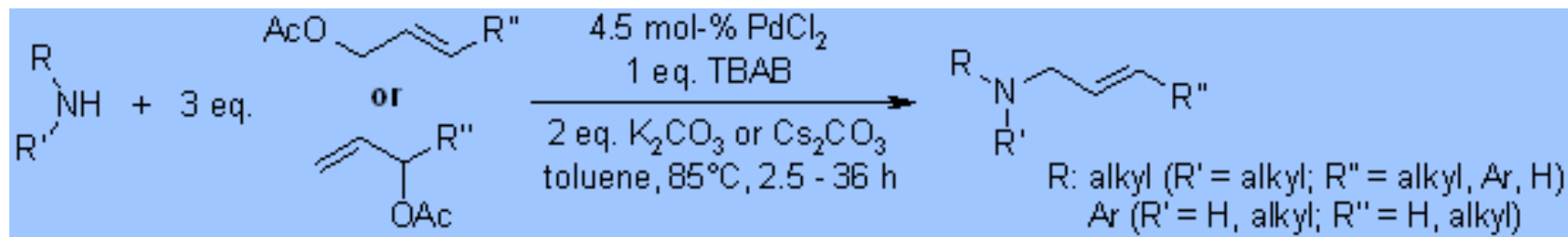


Nu = Μηλονικοί εστέρες, β-κετοεστέρες, α-αμινοεστέρες κ. άλ.

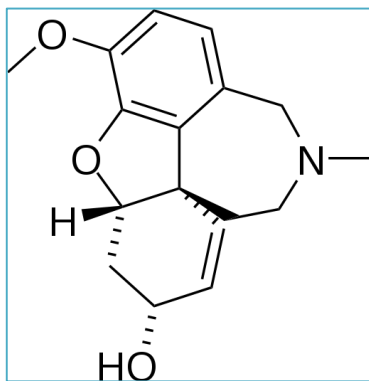
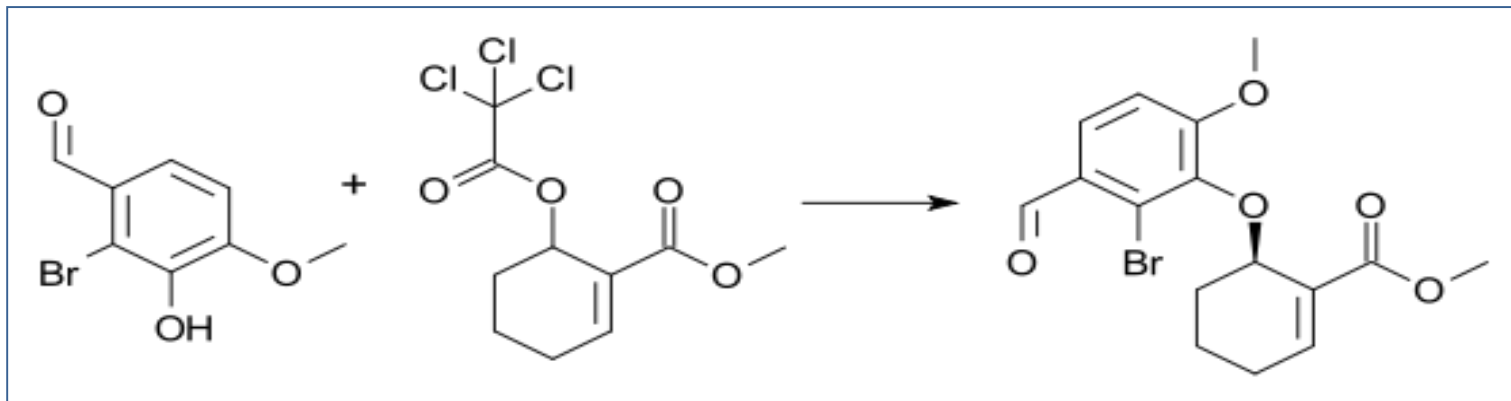
**Αλλυλική υποκατάσταση από αλδεύδες**. (I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1952)



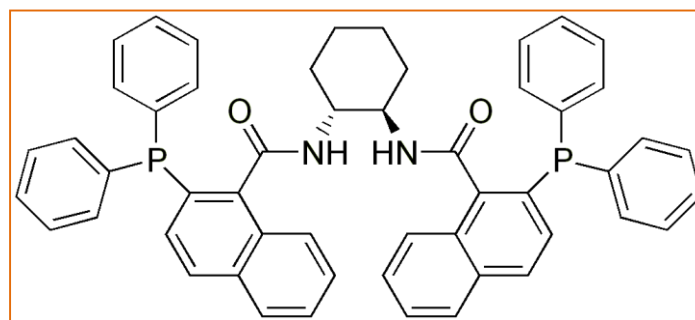
Σχηματισμός αλλυλαμινών μετά από **κατάλυση με νανοσωματίδια Pd**. (L. Adak, K. Chattopadhyay, B. C. Ranu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3982)



Εναντιοεκλεκτική σύνθεση (-) γαλανθαμίνης. (Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785). Το παρακάτω ενδιάμεσο σχηματίζεται παρουσία 1 mole %  $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Trost ligand σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  και θερμοκρασία δωματίου με 72% απόδοση σε ee 88%.

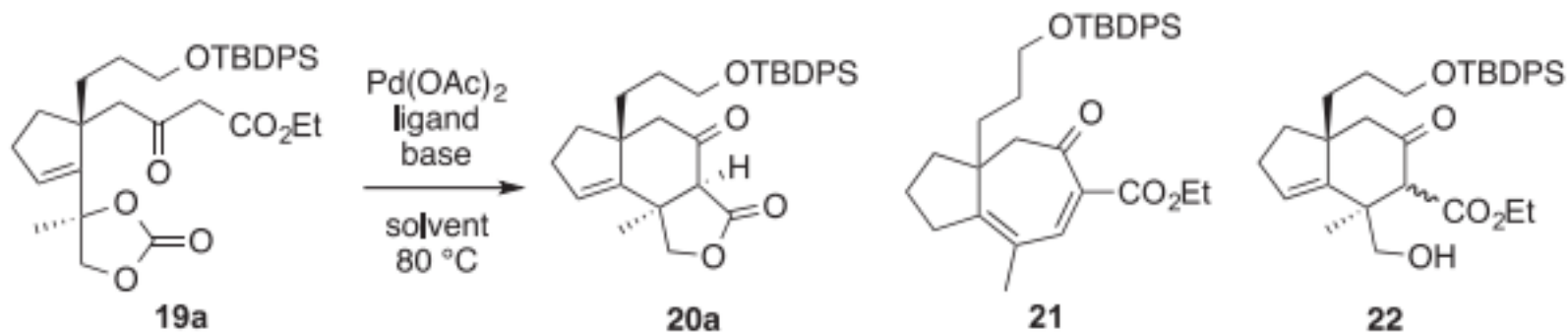


Γαλανθαμίνη



Trost ligand





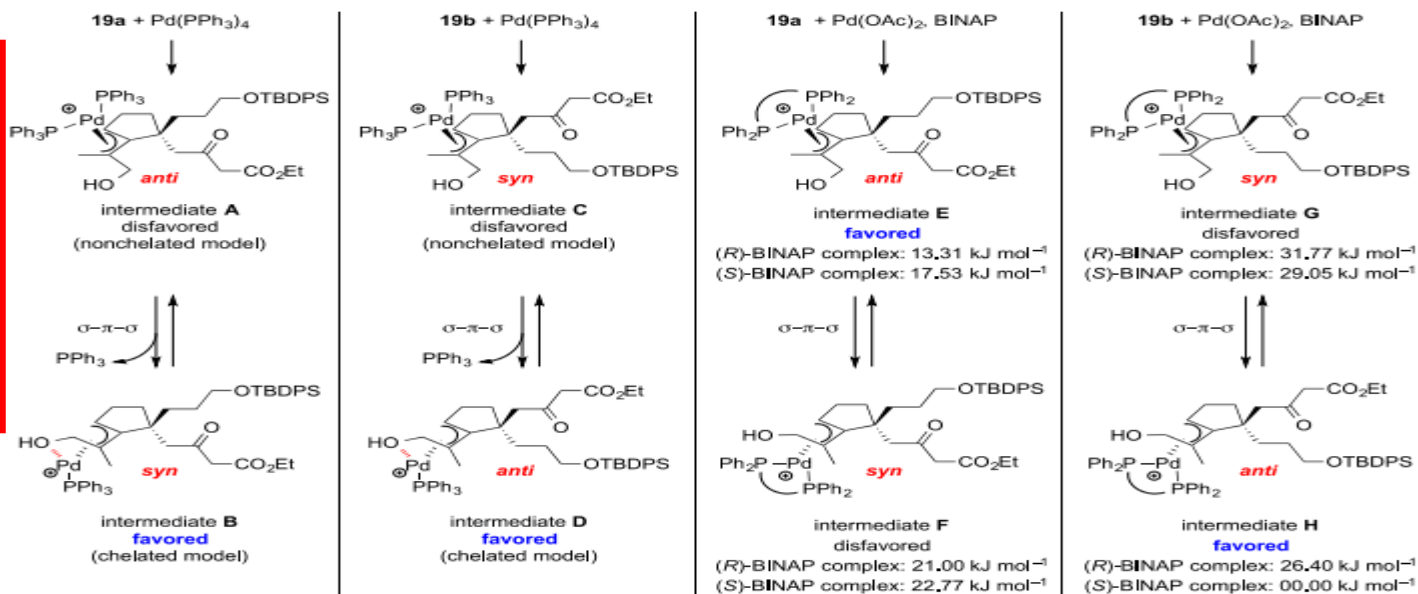
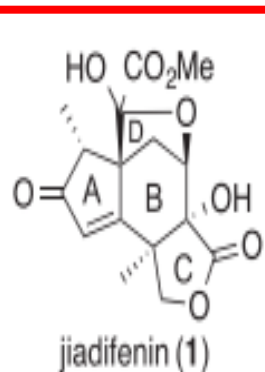
Entry	Ligand	LiOAc (equiv)	Solvent	Yield of <b>20a</b> (%)	Yield of <b>21</b> (%)	Yield of <b>22</b> (%)
1	<i>n</i> Bu <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
2	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
3	Cy <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
4	DPPB	—	EtOH	22	28	—
5	( <i>R</i> )-BINAP	—	EtOH	27	—	23
6	( <i>R</i> )-BINAP	—	<i>t</i> -BuOH	38	—	13
7	( <i>R</i> )-BINAP	0.5	<i>t</i> -BuOH	45	—	13
8	( <i>R</i> )-BINAP	1.2	<i>t</i> -BuOH	48	—	20
9	( <i>R</i> )-BINAP	2.4	<i>t</i> -BuOH	57	—	9
10	(±)-BINAP	2.4	<i>t</i> -BuOH	65	—	Trace
11 <sup>a</sup>	(±)-BINAP	2.4	<i>t</i> -BuOH	77 <sup>a</sup>	—	—

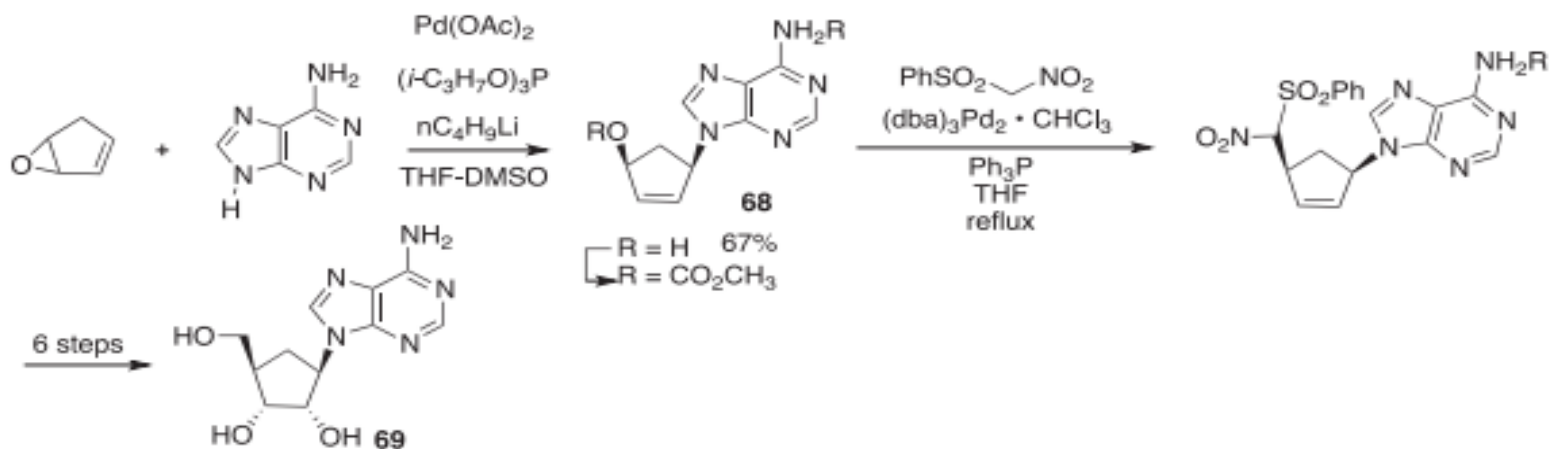
<sup>a</sup> Substrate: **19b**, product: **20b**.

<sup>b</sup> mp=main product.

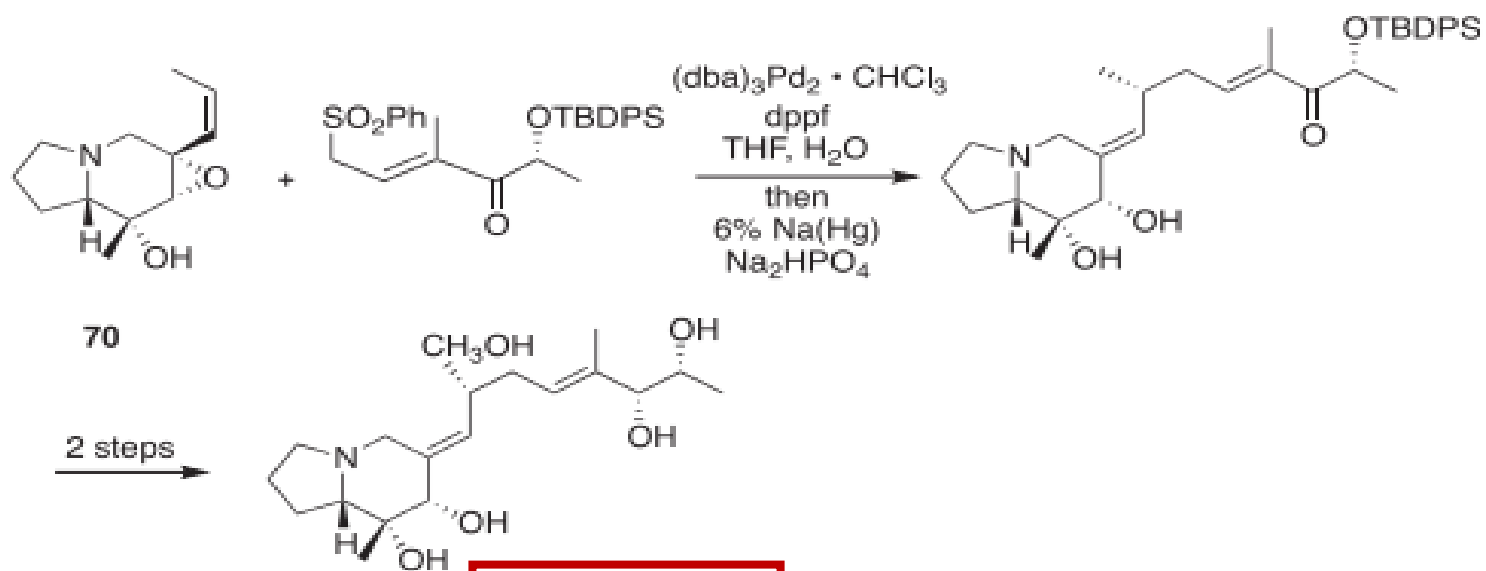
Tetrahedron 71 (2015) 2199

Synthesis of jiadifenin





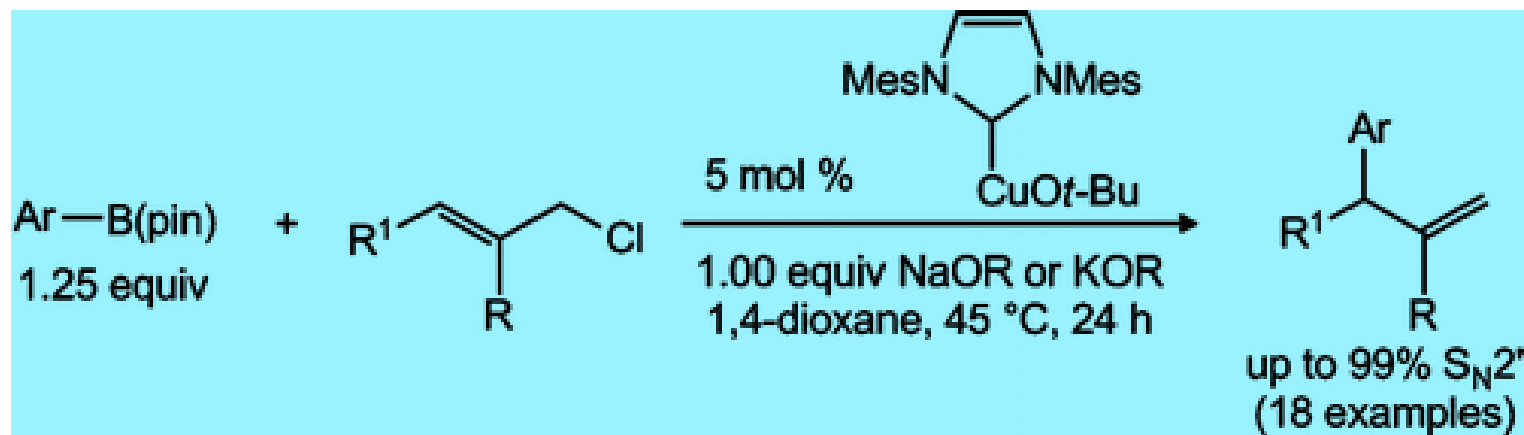
aristeromycin



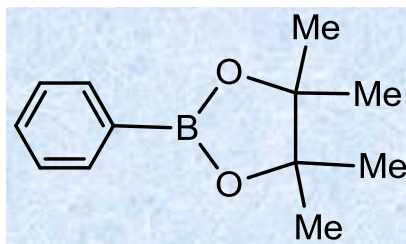
pumiliotoxin

## S<sub>N</sub><sup>2</sup>' Αλλυλική Υποκατάσταση καταλυόμενη από Cu.

Σχηματίζεται σε αναλογία ~99/1 προϊόν S<sub>N</sub><sup>2</sup>' αλλυλικής υποκατάστασης με τη χρήση αρυλοβορονικών εστέρων σαν πυρηνοφίλων. [[A. M. Whittaker](#), [R. P. Rucker](#), [G. Lalic](#) (*Org. Lett.*, **2010**, *12* (14), 3216)].



B(pin) = pinacol boron

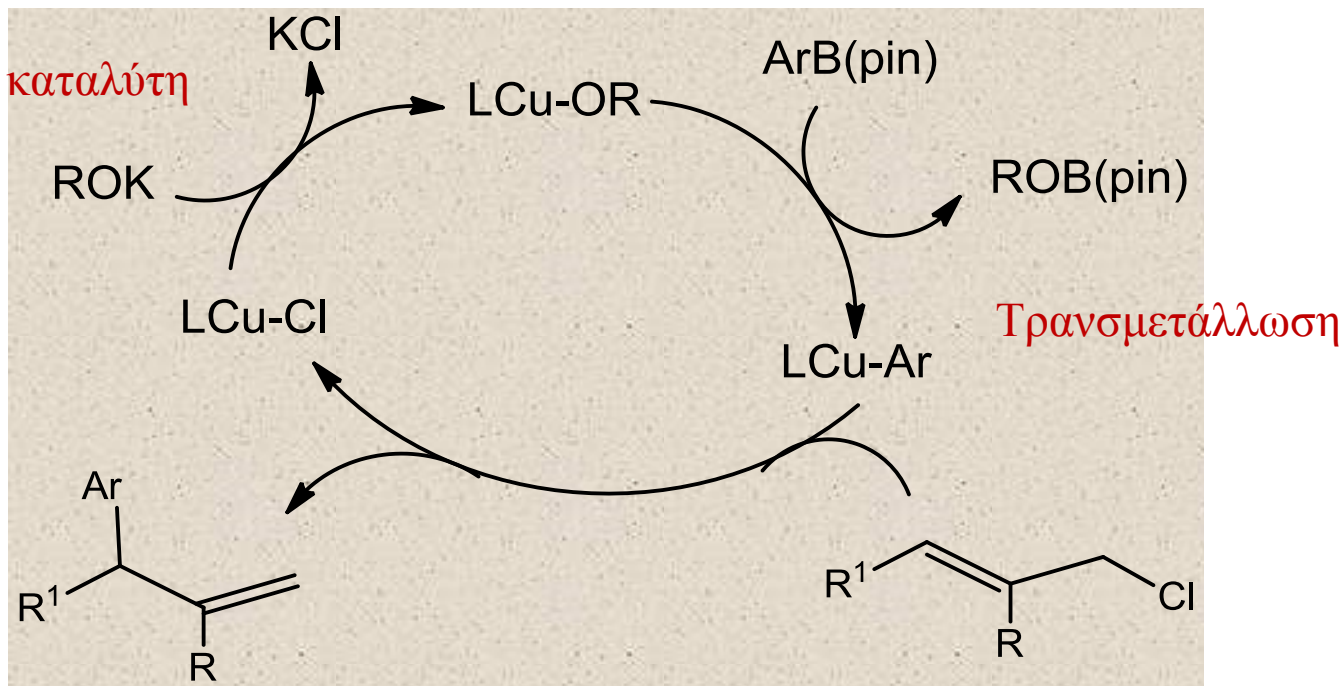


Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CHO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, κ.άλ.

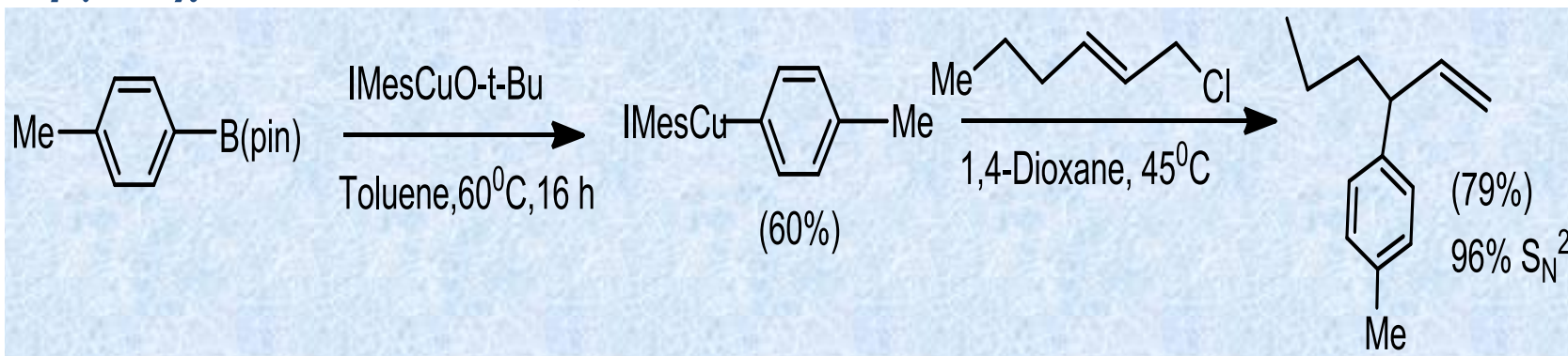
KO-t-Bu, NaO-t-Bu, NaO-t-Pent.

## Μηχανισμός αντίδρασης:

Αναγέννηση καταλύτη

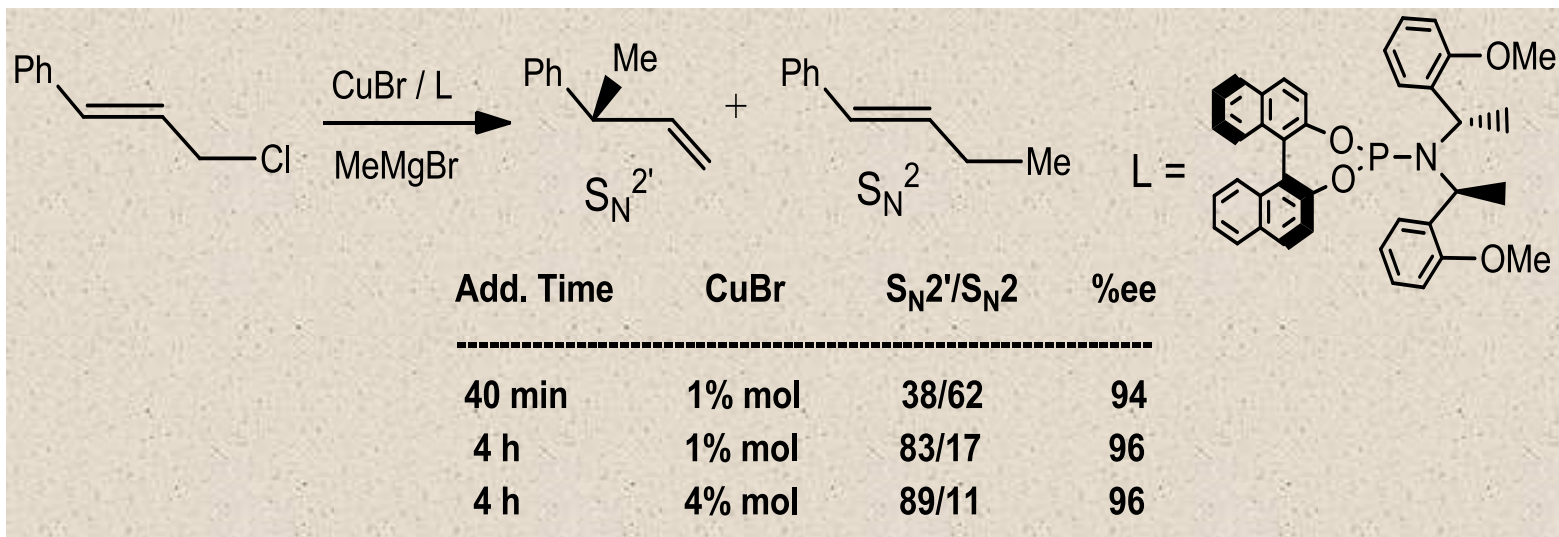


Ενίσχυση προτεινόμενου μηχανισμού (σχηματισμός οργανοχαλκικών ενώσεων):



## Εναντιοεκλεκτική $S_N^{2'}$ Αλλυλική Υποκατάσταση καταλυόμενη από Cu.

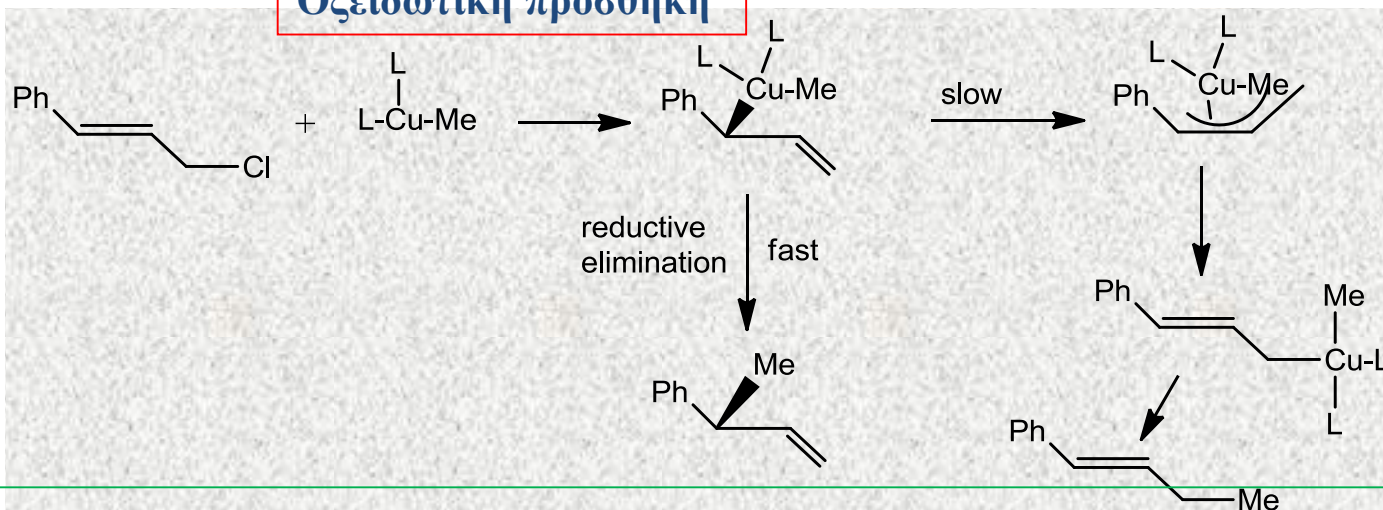
C-Πυρηνόφιλα χρησιμοποιούνται με τη βοήθεια ενώσεων του Cu και οδηγούν κυρίως σε  $S_N^{2'}$  αλλυλική υποκατάσταση.



[A. Alexakis et al. *Chem. Rev.*, 2008, 108 (8), 2796].

Μηχανισμός αντίδρασης:

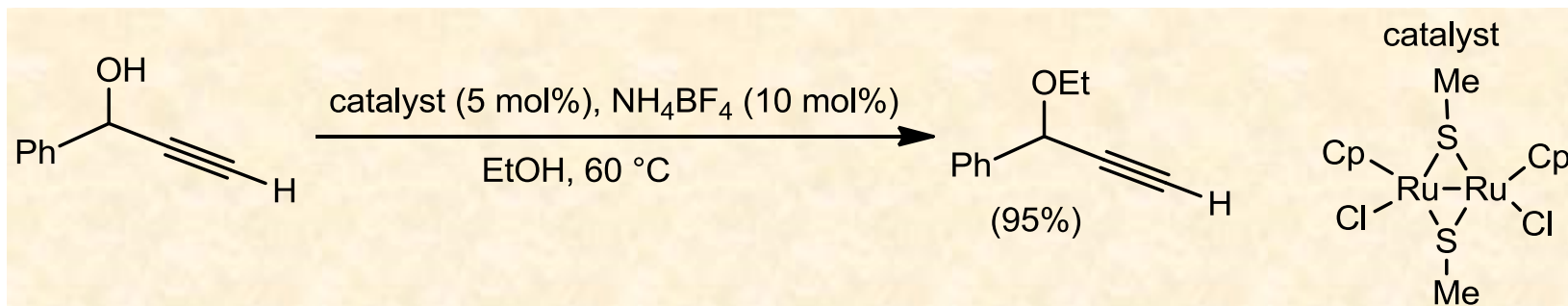
### Οξειδωτική προσθήκη



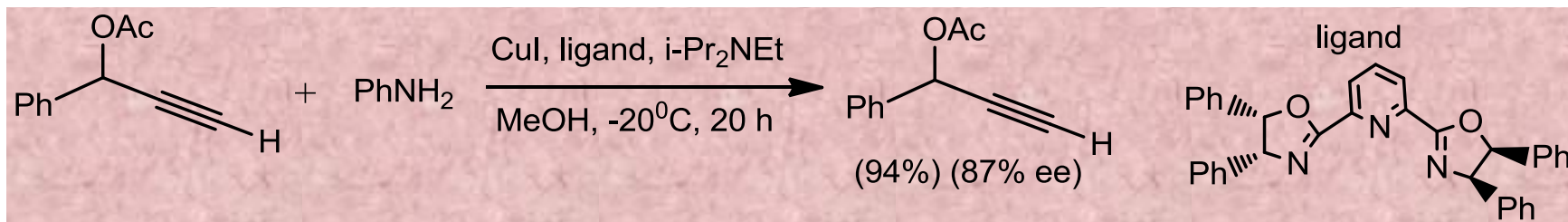
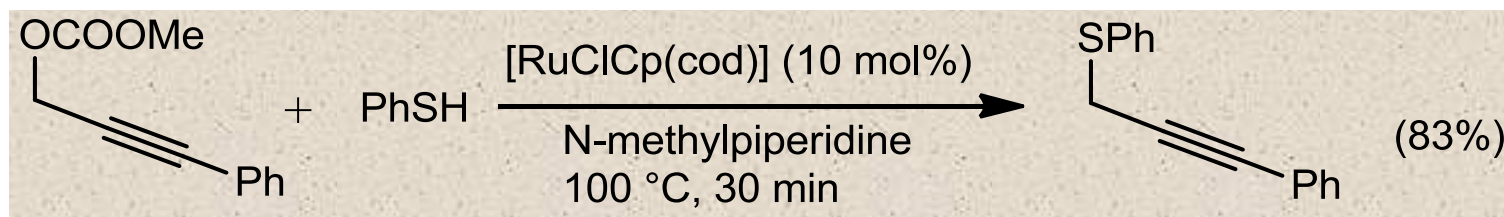
Όταν σχηματίζονται διακυλοχαλκικά ενδιάμεσα επιβραδύνεται η αναγωγική απόσπαση και ευνοείται το πρωτοταγές σ-αλλυλοχαλκικό ενδιάμεσο.

## Πυρηνόφιλη υποκατάσταση προπαργυλικών αλκοολών και προπαργυλο-εστέρων καταλυόμενες από μέταλλα. (E. B. Bauer, *Synthesis* 2012, 44, 1131).

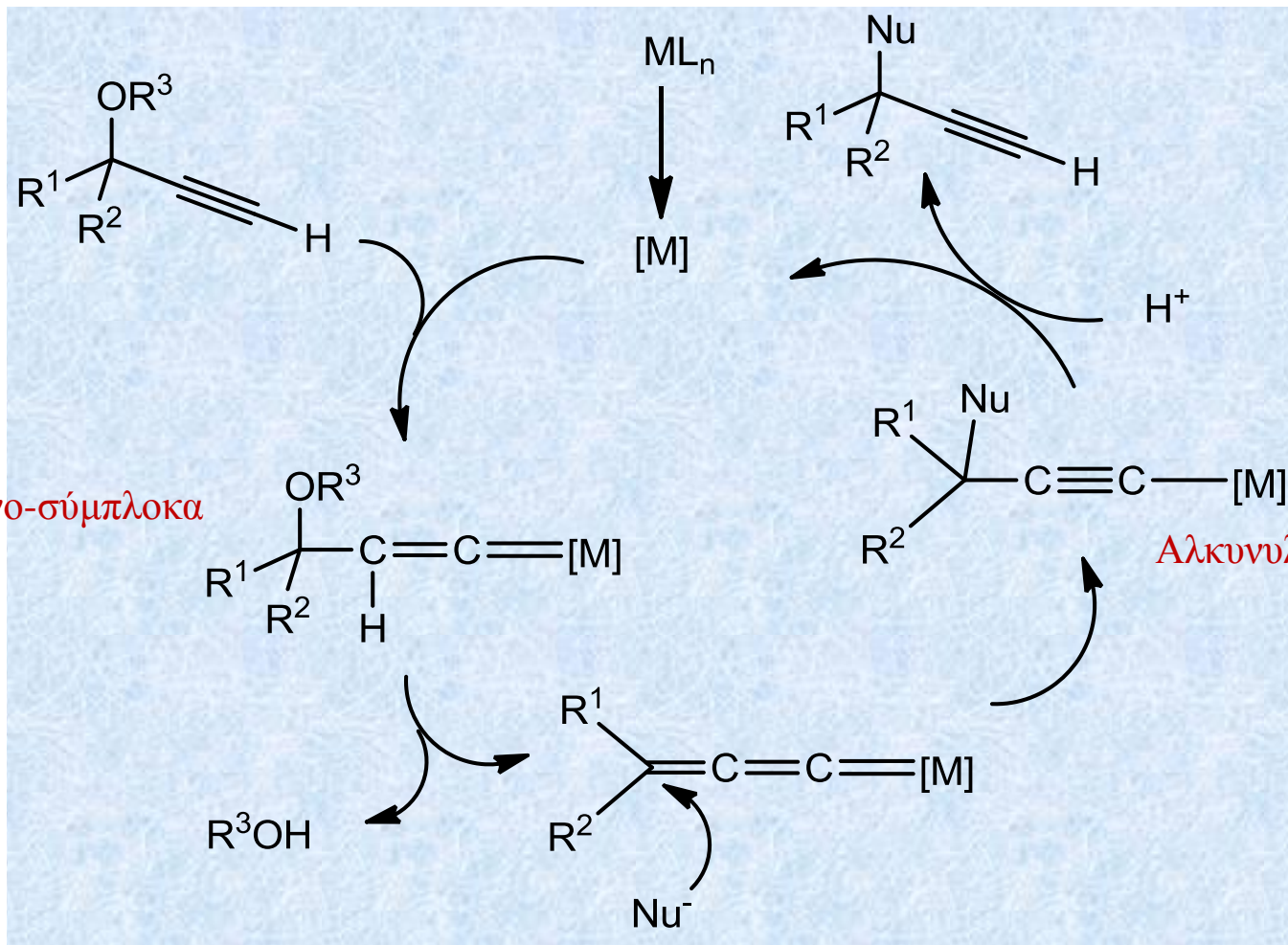
Απ'ευθείας υποκατάσταση του HO-. Σχηματίζονται αιθερικά, αζωτούχα και θειούχα παράγωγα.



Η HO-ομάδα μετατρέπεται πολλές φορές σε καλή αποχωρούσα ομάδα για την διευκόλυνση της υποκατάστασης.



# Μηχανισμός αντιδράσεων.



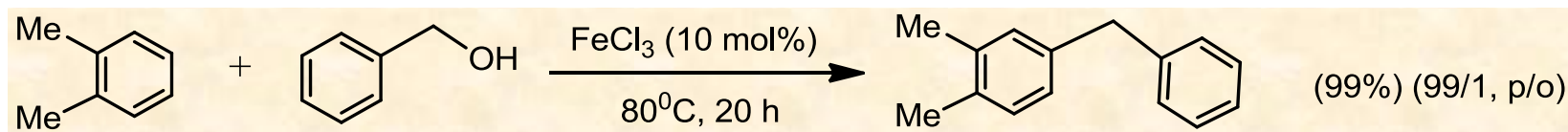
Αλλενυλιδενο-σύμπλοκο

Αλκυνυλο-σύμπλοκο

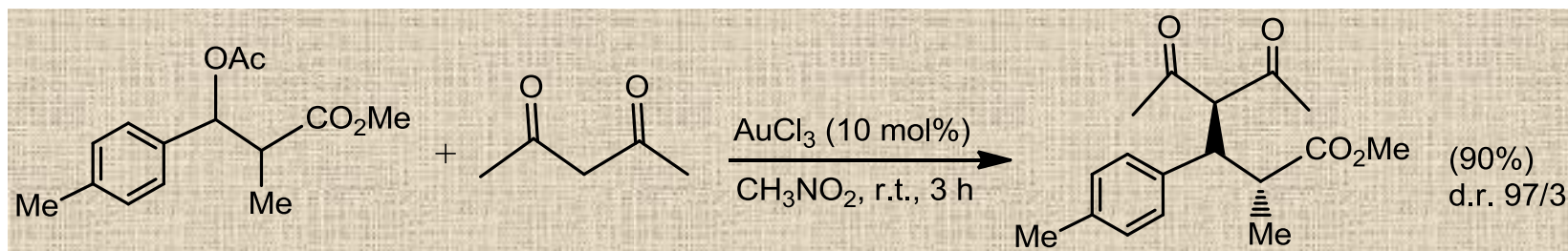
## Αλκυλίωση Friedel-Crafts καταλυόμενη από μέταλλα.

**Πράσινη Χημεία** με χρησιμοποίηση σαν υποστρωμάτων αλκοολών ή αλκενίων και όχι των τοξικών αλογονιδίων [M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beil. J. Org. Chem.* **2010**, 6, 6 (doi:10.3762/bjoc.6.6)]. Ειδικά χρησιμοποιούνται βενζυλικές αλκοόλες ή στυρόλια αντί των βενζυλοαλογονιδίων.

Χρήση  $\text{FeCl}_3$  . Παραπροϊόν νερό. (M. Beller et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3913)



Χρήση  $\text{AuCl}_3$  (P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1125).





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

Κατάλυση κυρίως από  $\text{Pd}^0$

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

Δεύτερο στάδιο

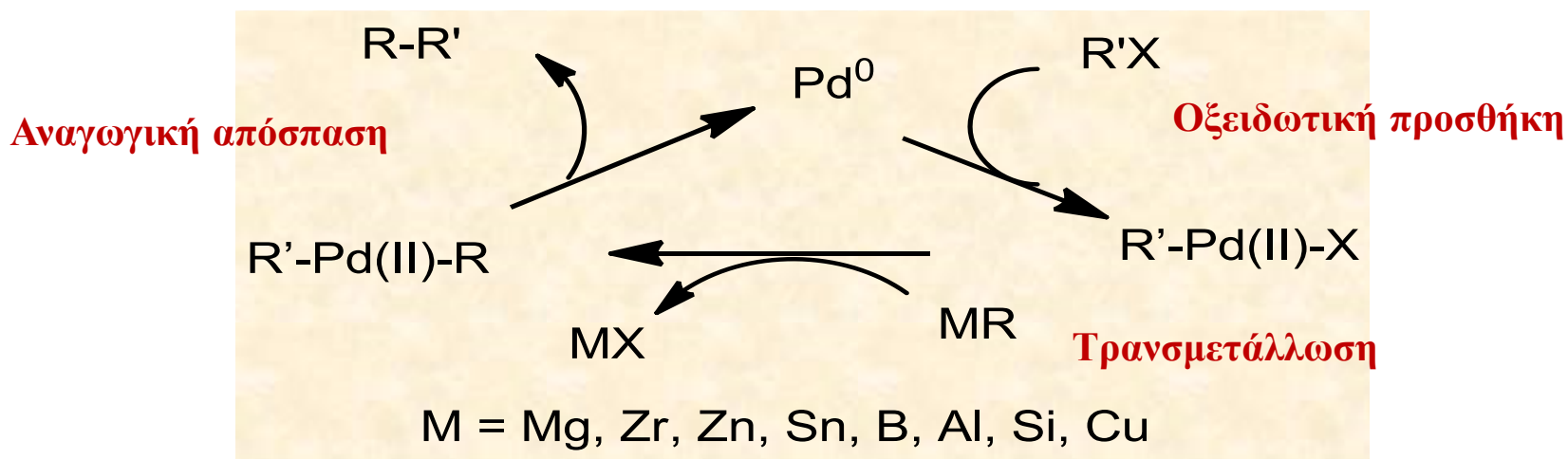
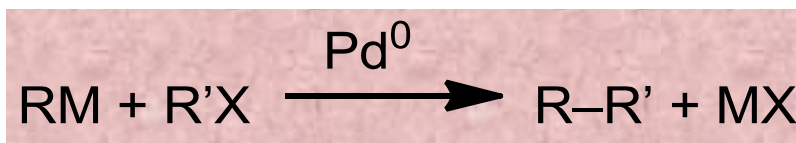
Τρανσμετάλλωση με  $\text{RM}$  ( $\text{M} = \text{Zn}, \text{Mg}, \text{Li}, \text{Si}, \text{Sn}, \text{B}, \text{Cu}$ )

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

Εισαγωγή (insertion) Αλκενίου (Heck)

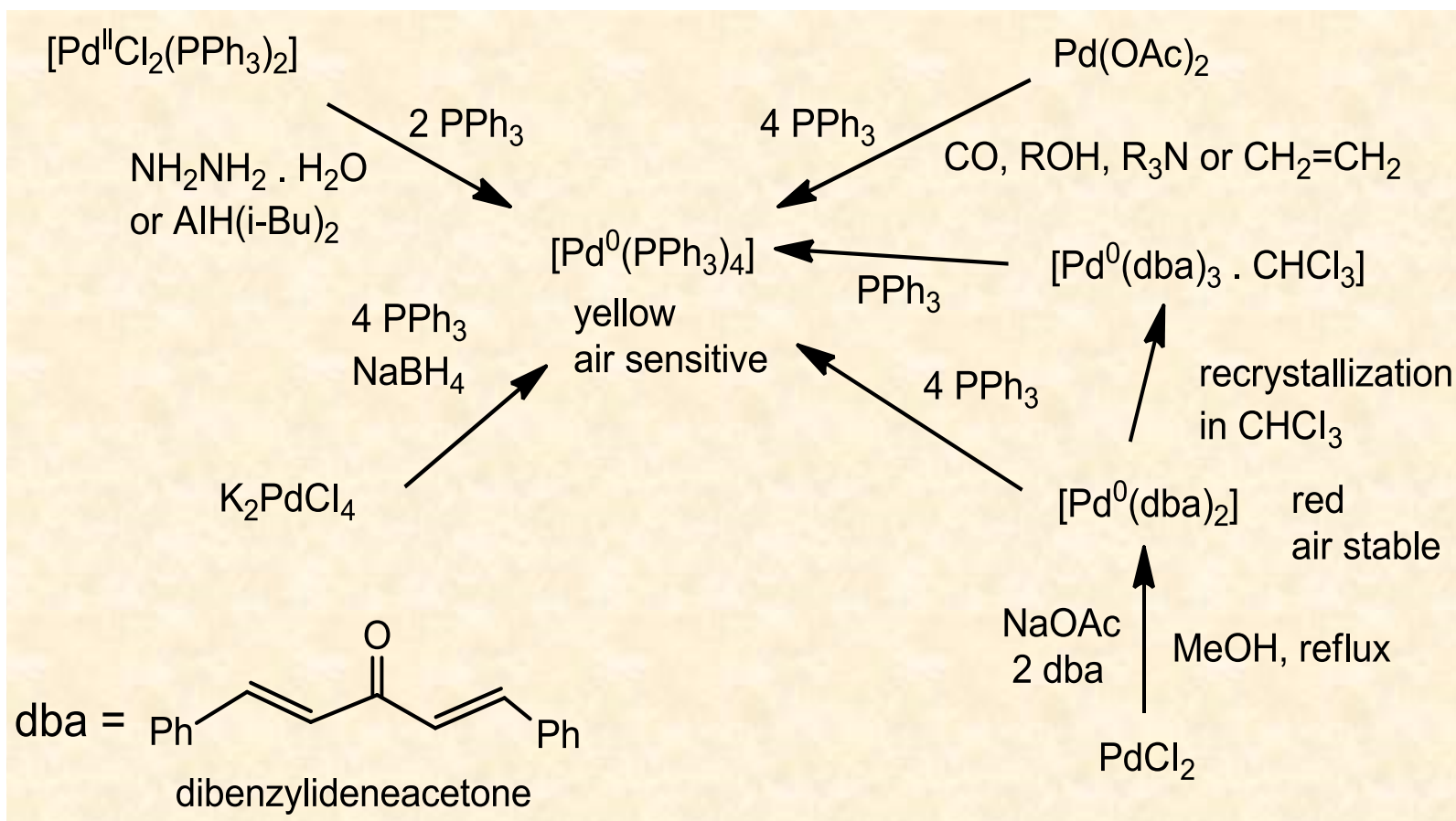
Τελευταίο στάδιο (Αναγωγική Απόσπαση) (Σχηματισμός προϊόντος-αναγέννηση καταλύτη)

Γενικά για τις αντιδράσεις σύζευξης C-C μέσω τρανσμετάλλωσης.

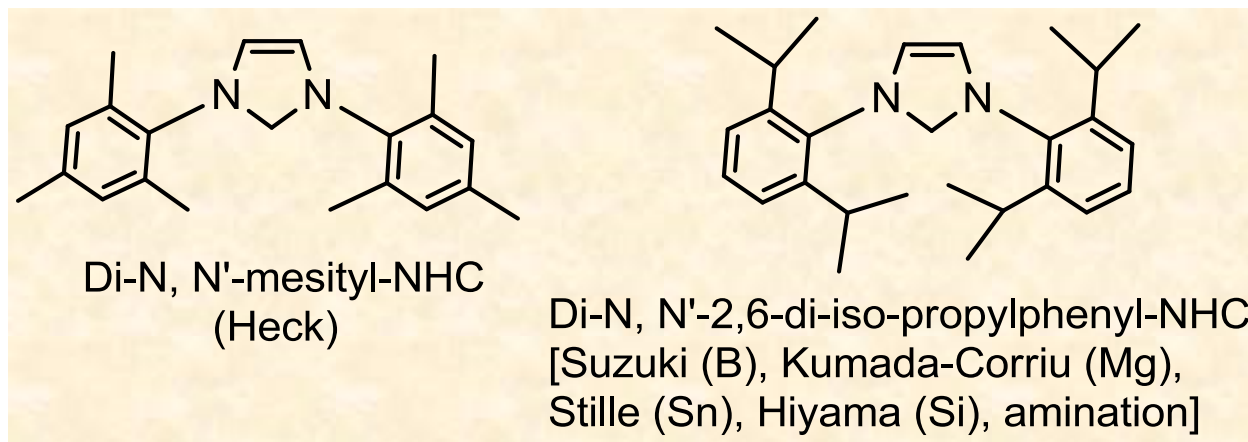


## Σύνθεση καταλυτών Pd<sup>0</sup> για τις αντιδράσεις σύζευξης C-C.

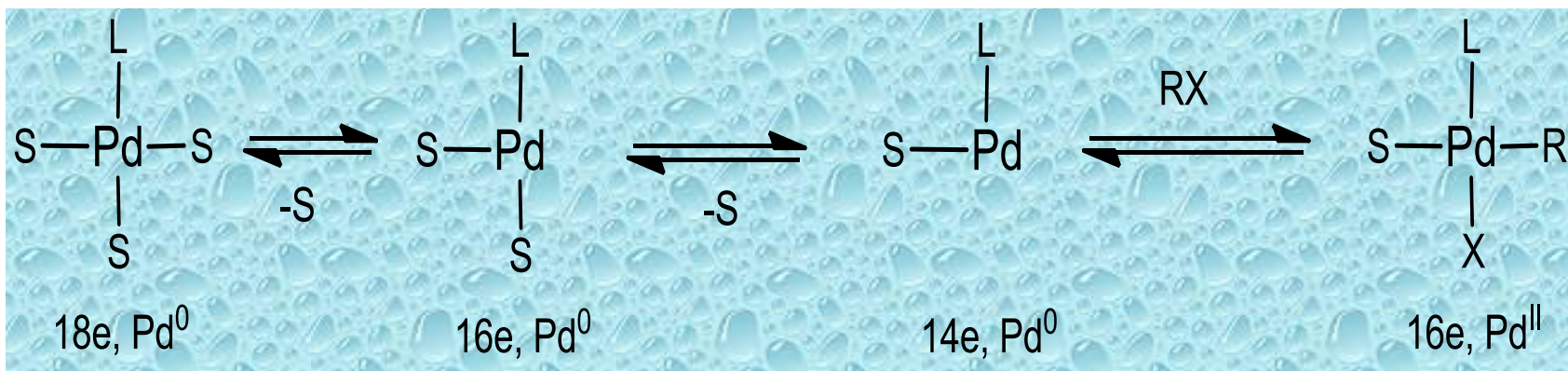
Πολλές φορές σχηματίζονται *in situ* από άλατα του Pd<sup>II</sup>. χρησιμοποιώντας ένα αναγωγικό αντιδραστήριο (αμίνη, φωσφίνη, ROH, ολεφίνη ή CO).



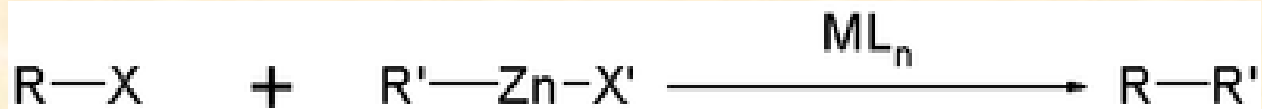
Εναλλακτικά προς τις τοξικές φωσφίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν νανοσωματίδια Pd ή N-ετεροκυκλικά καρβένια (NHC). Τα NHC εισάγονται in situ από τα σταθερά μιδαζολικά υδροχλωρικά άλατα παρουσία σαν βάσης Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> για απόσπαση H<sup>+</sup> στους 80°C.



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



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



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

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

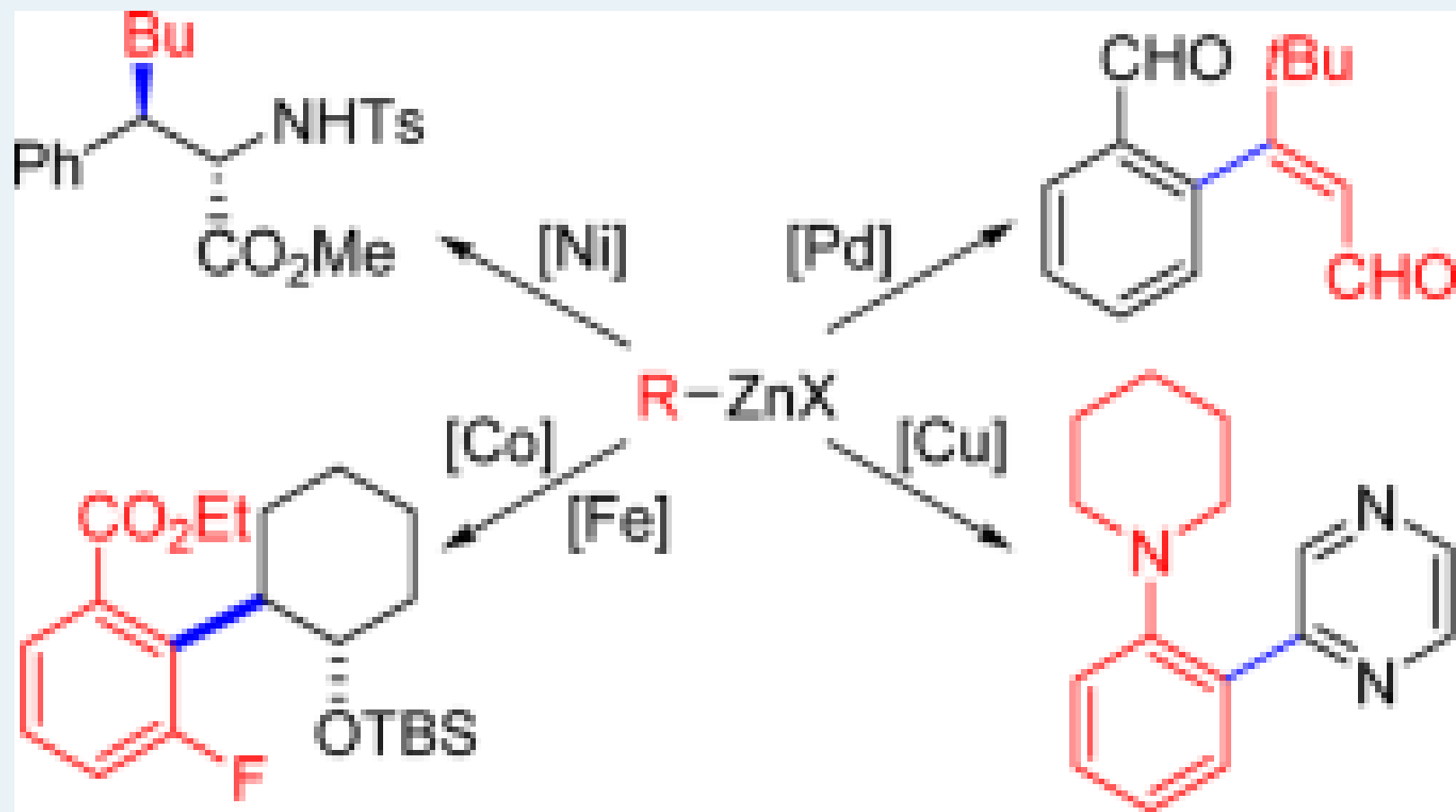
R': alkenyl, aryl, allyl, alkyl

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

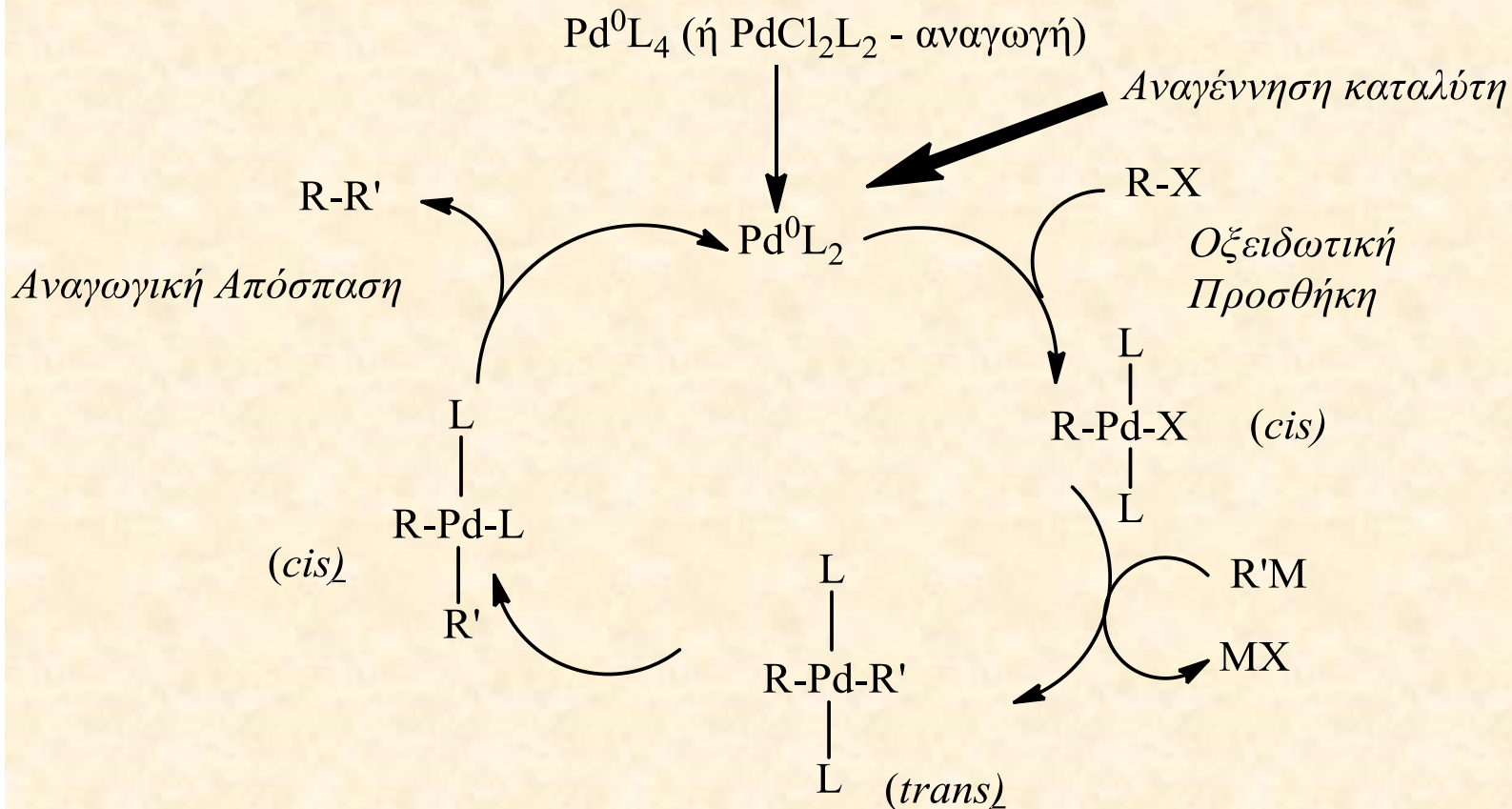
M in the catalyst: nickel or palladium

L in the catalyst: triphenylphosphine, dppe, BINAP

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

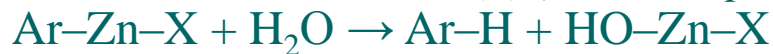


## Μηχανιστικό σχήμα σύζευξης



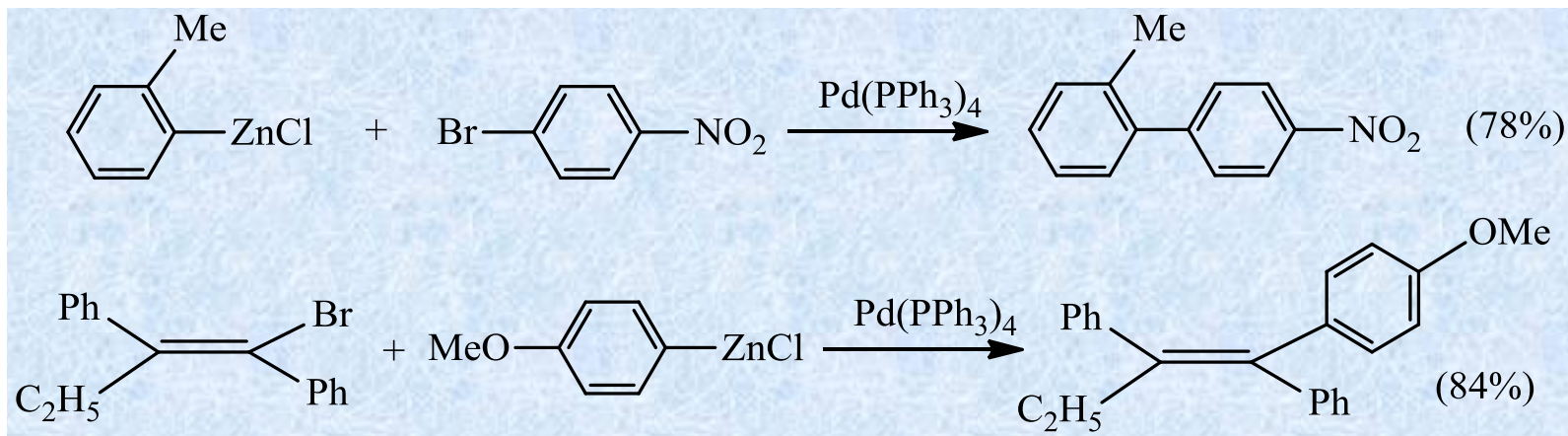
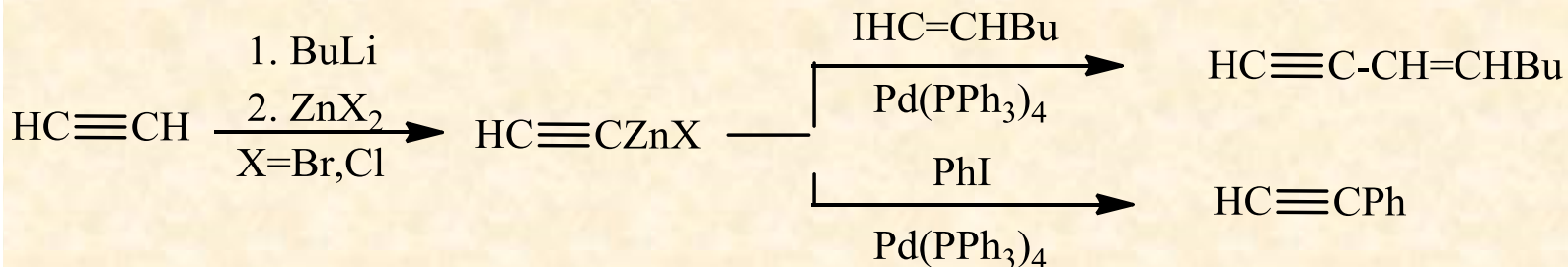
Όταν χρησιμοποιείται  $RZnX$ , σχηματίζεται το *cis*- ενδιάμεσο, ενώ όταν χρησιμοποιούνται  $ZnR_2$ , σχηματίζεται το *trans*- ενδιάμεσο που μετατρέπεται στο *cis*- (J. Casarez et al.. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508).

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

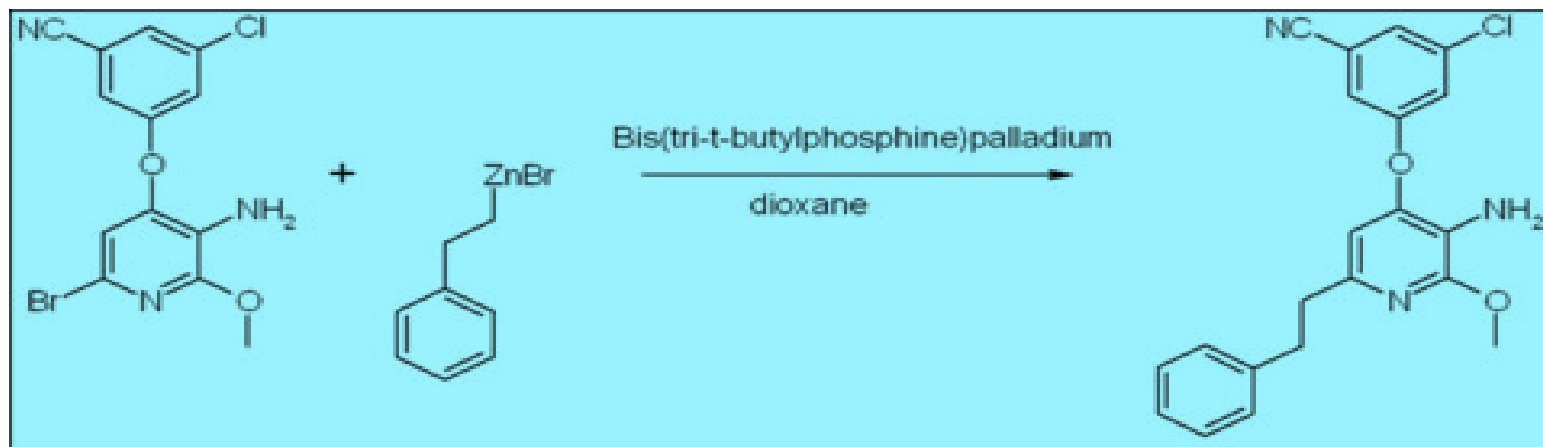


Με τις αντιδράσεις σύζευξης Negishi συντίθενται **διαρύλια, συζυγιακά 1,3-διενικά παράγωγα και συζυγιακά ενόνια** (E. Negishi, *Org. Synth. Coll. Vol. 8, 1993, σελ. 295, 430*)

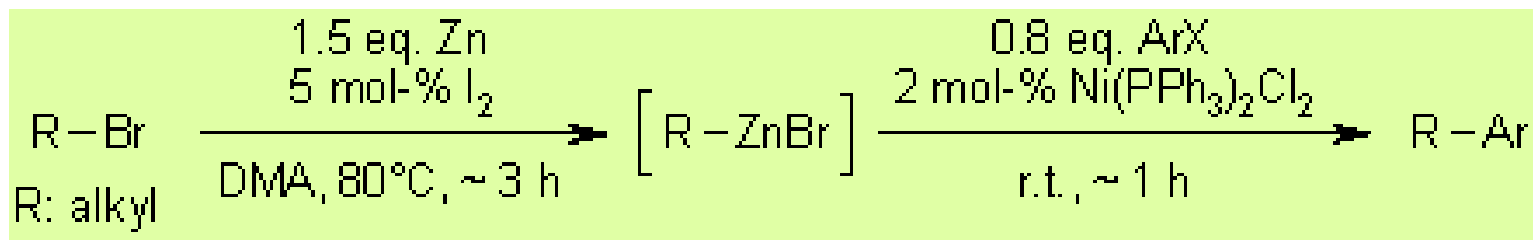
Συζεύξεις Csp-Csp<sup>2</sup>, Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup>



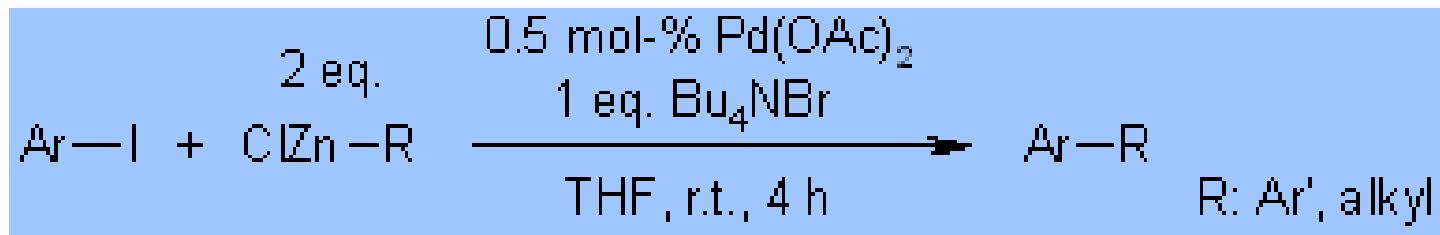
Πατέντα, WO2010026075:



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

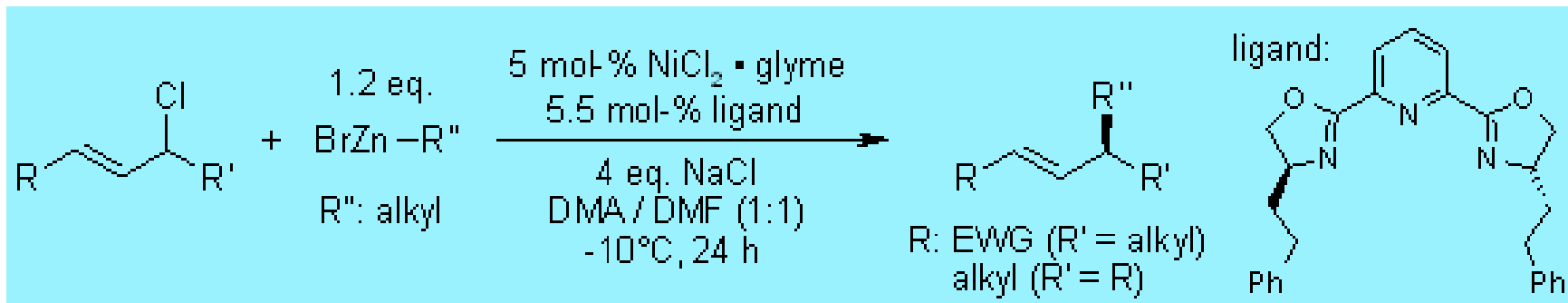


Χρήση **νανοσωματιδίων Pd** για το σχηματισμό αρωματικών παραγώγων (J. Liu et al. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2661).

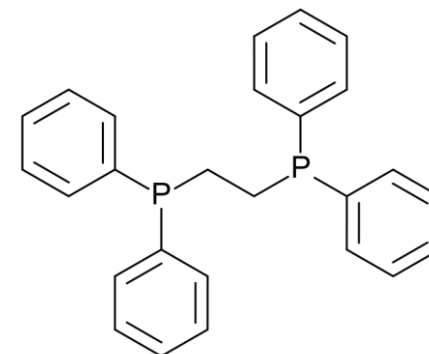
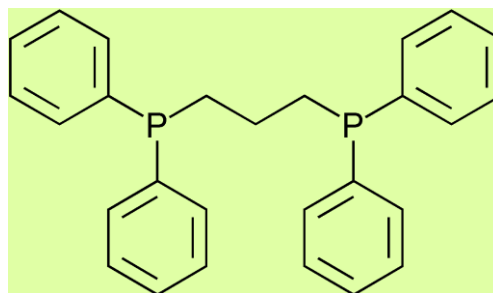
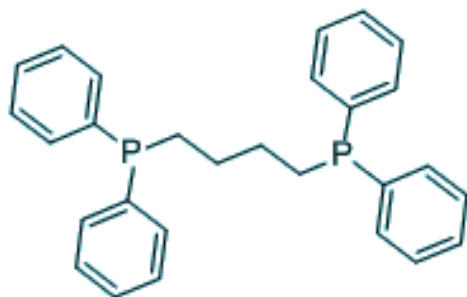
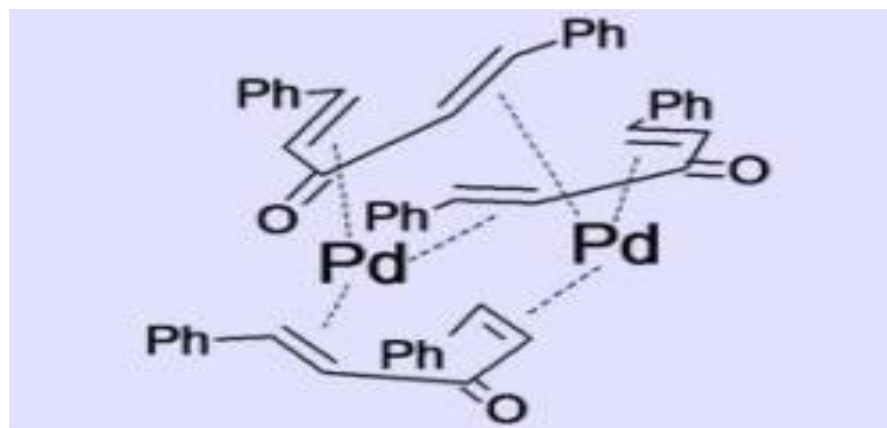


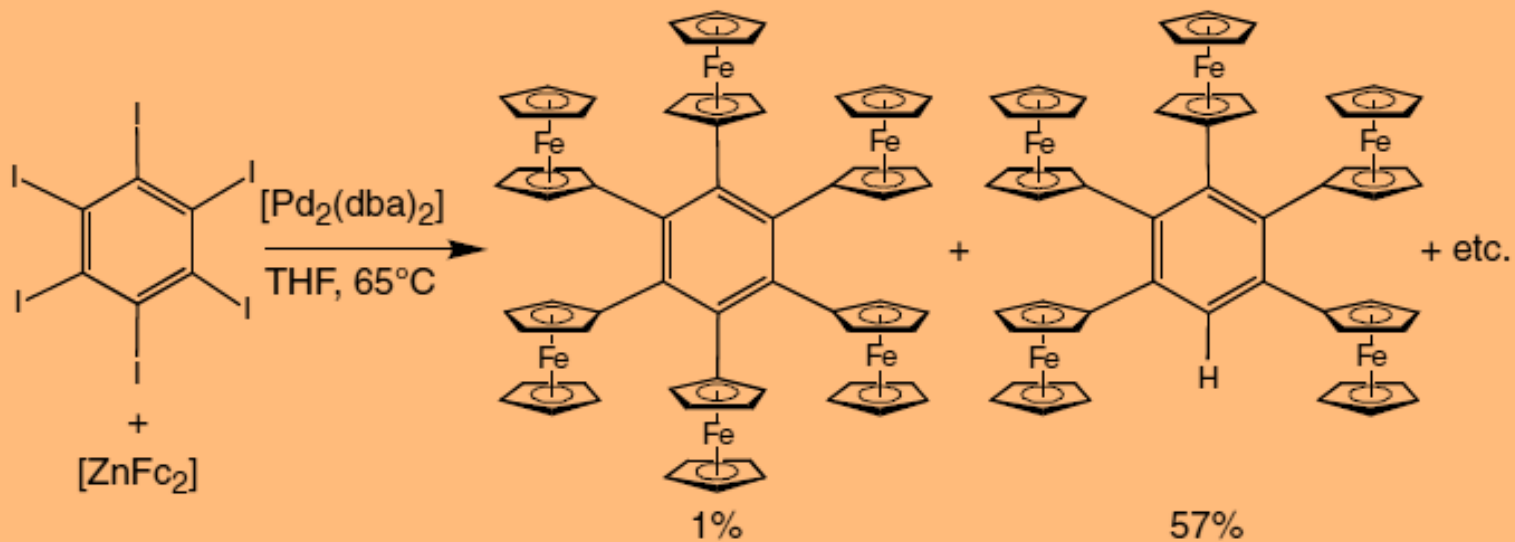
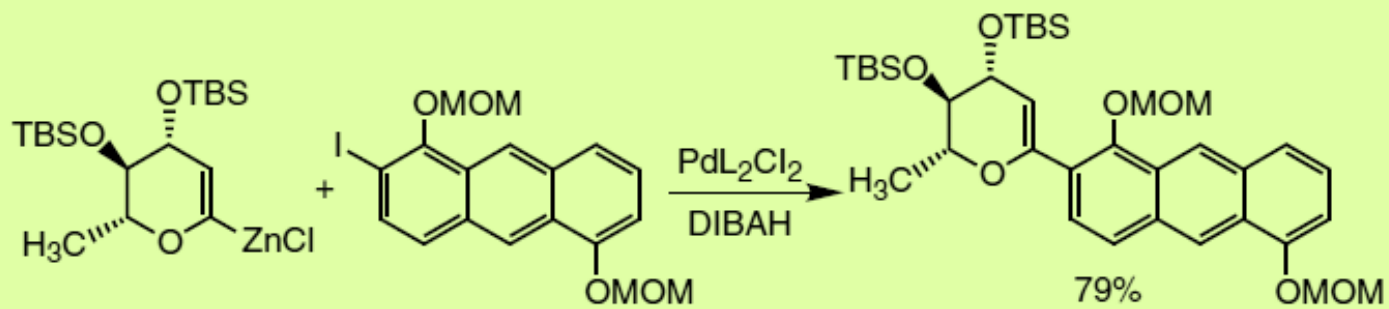


## Εναντιοεκλεκτική σύζευξη Negishi (S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 2756).

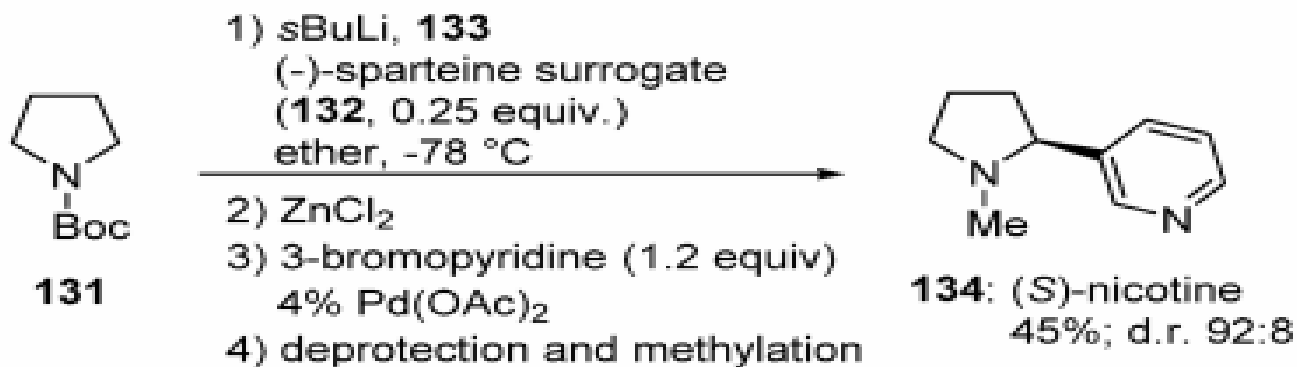
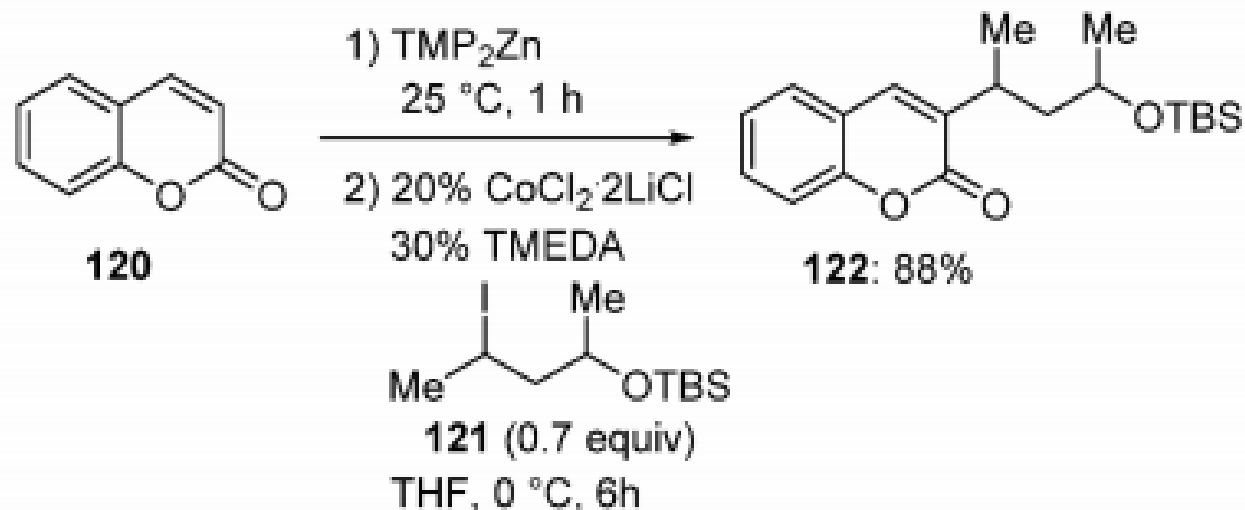


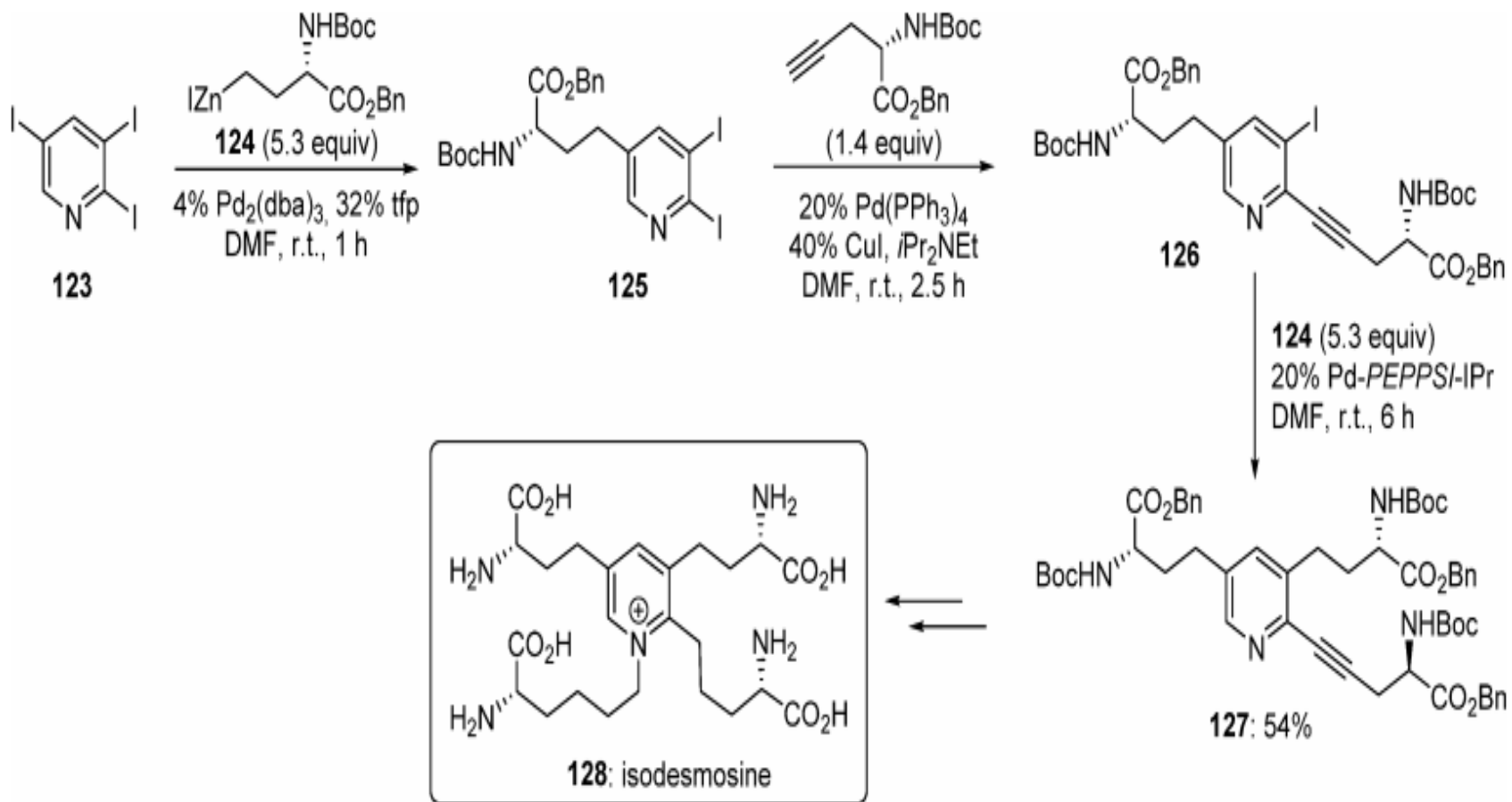
### Ligands:

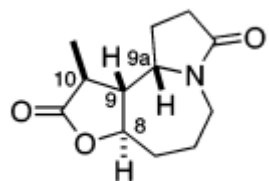




Στεreoχημική παρεμπόδιση

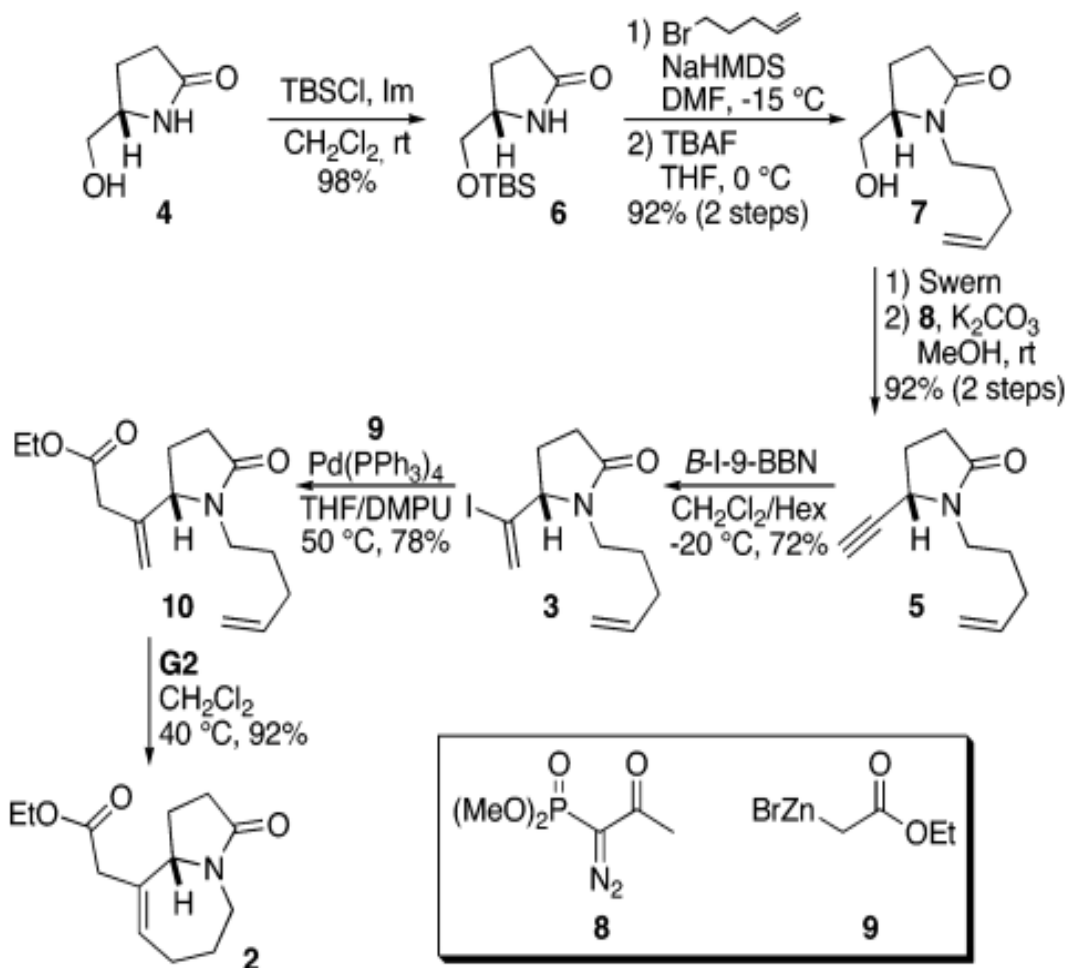




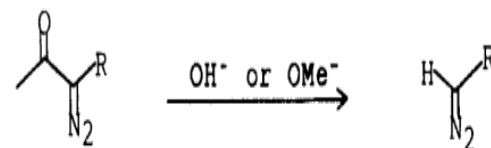


(-)-Stemoamide (1)

J. Org. Chem. 2007, 72, 4246



Synth. Commun. 1989, 19, 561



(1) R=COR' (R'=OEt, NEt<sub>2</sub>, etc)

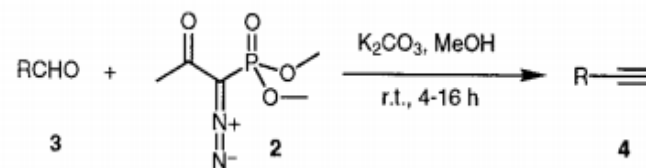
(2) R=COR'

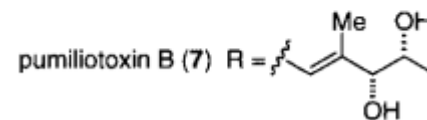
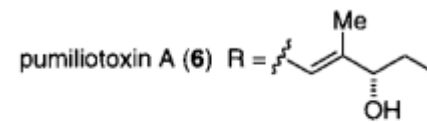
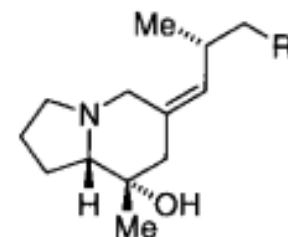
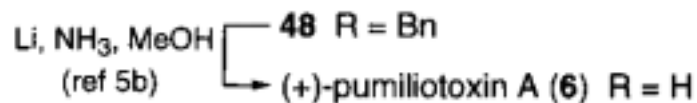
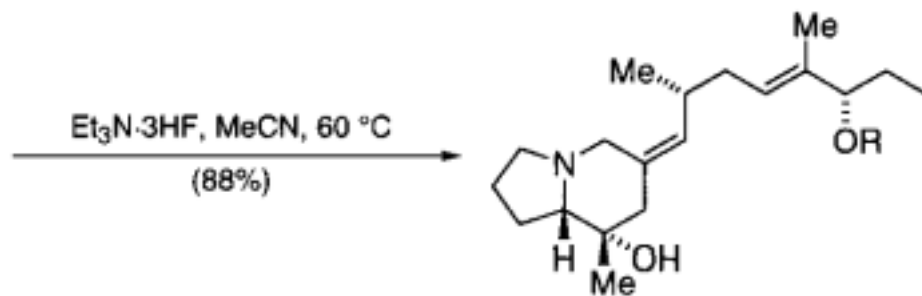
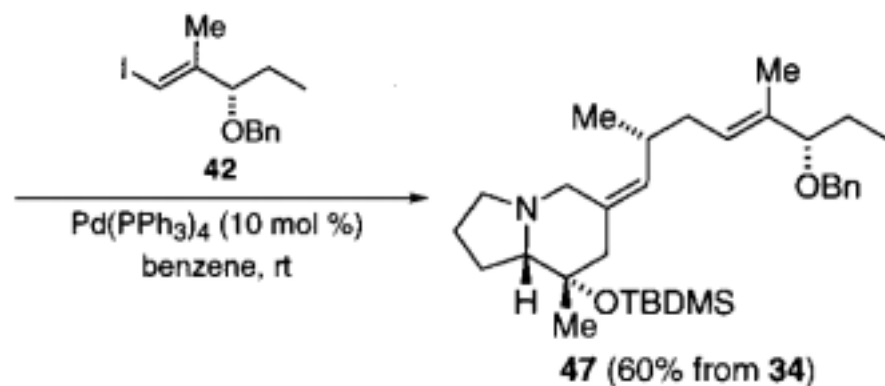
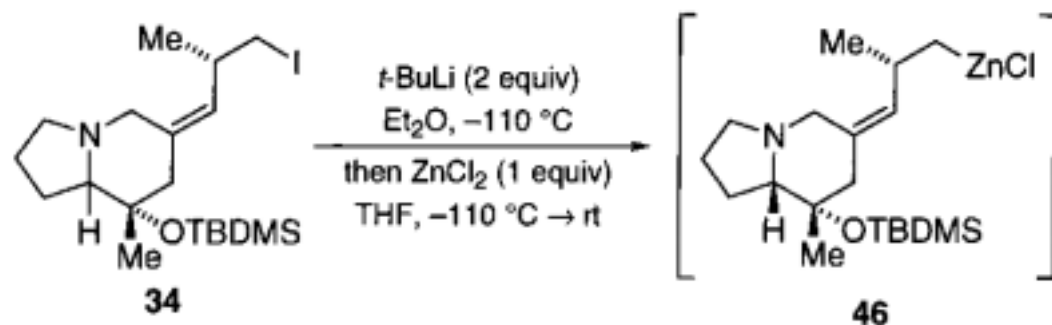
(3) R=PO(OMe)<sub>2</sub>

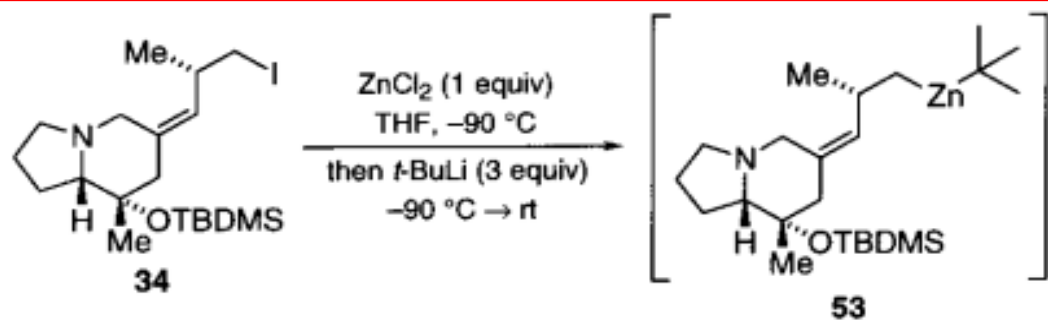
(4) R=PO(OMe)<sub>2</sub>



Bestmann, H. J. Synlett 1996, 521-

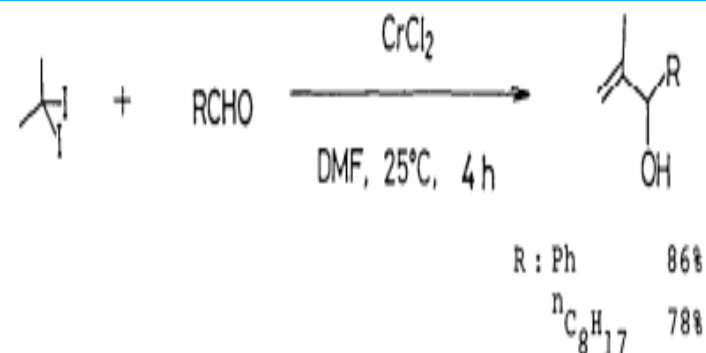
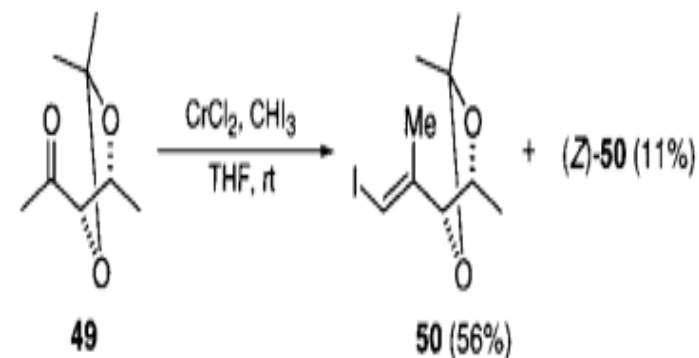
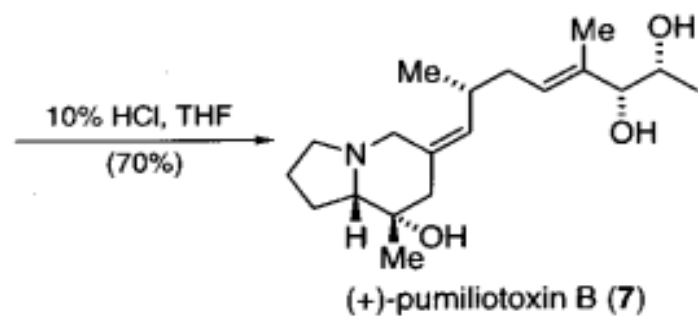
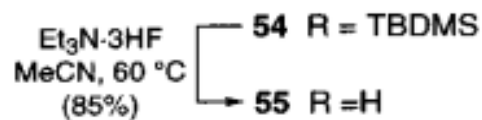
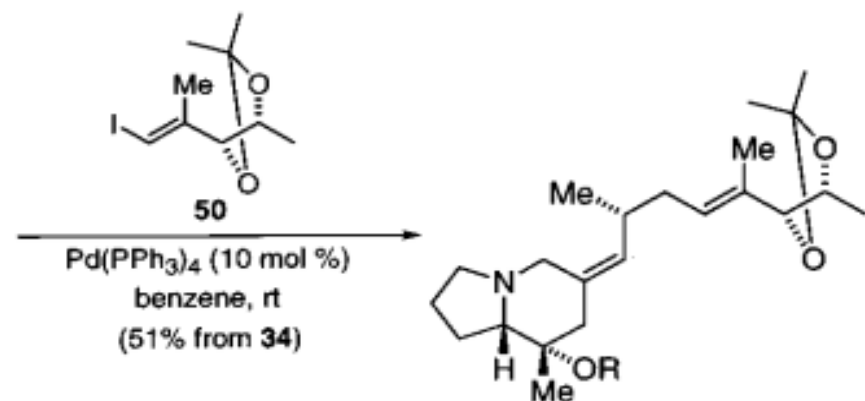


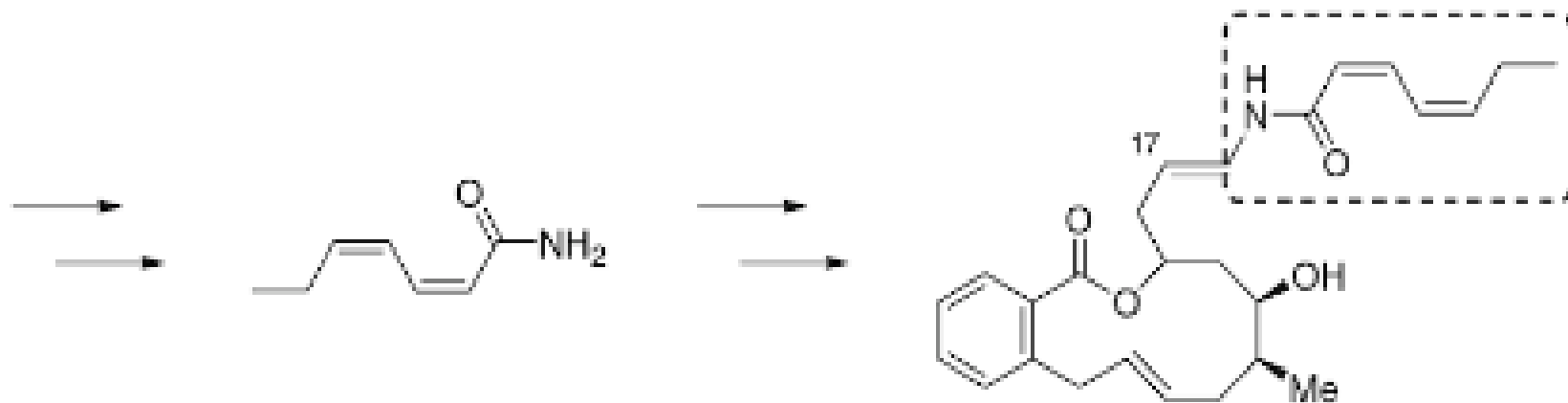
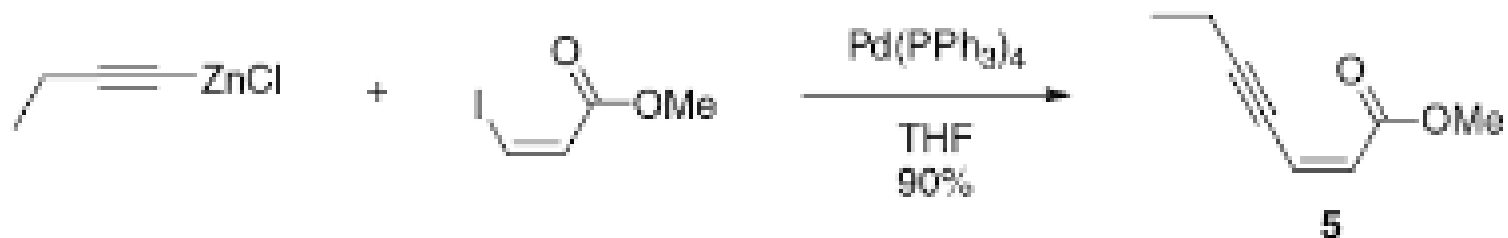




Takai, K. et al.

Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5281





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