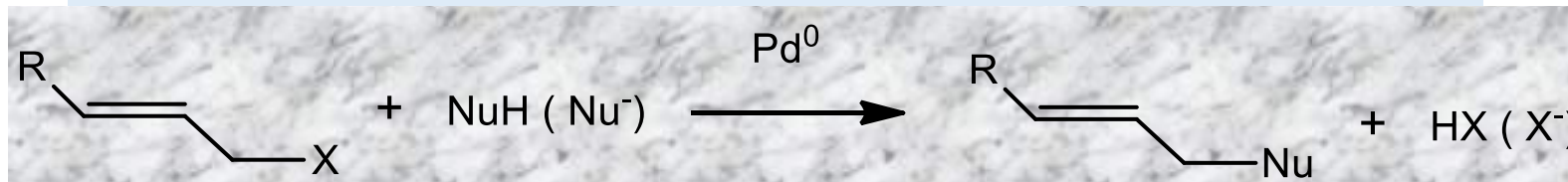
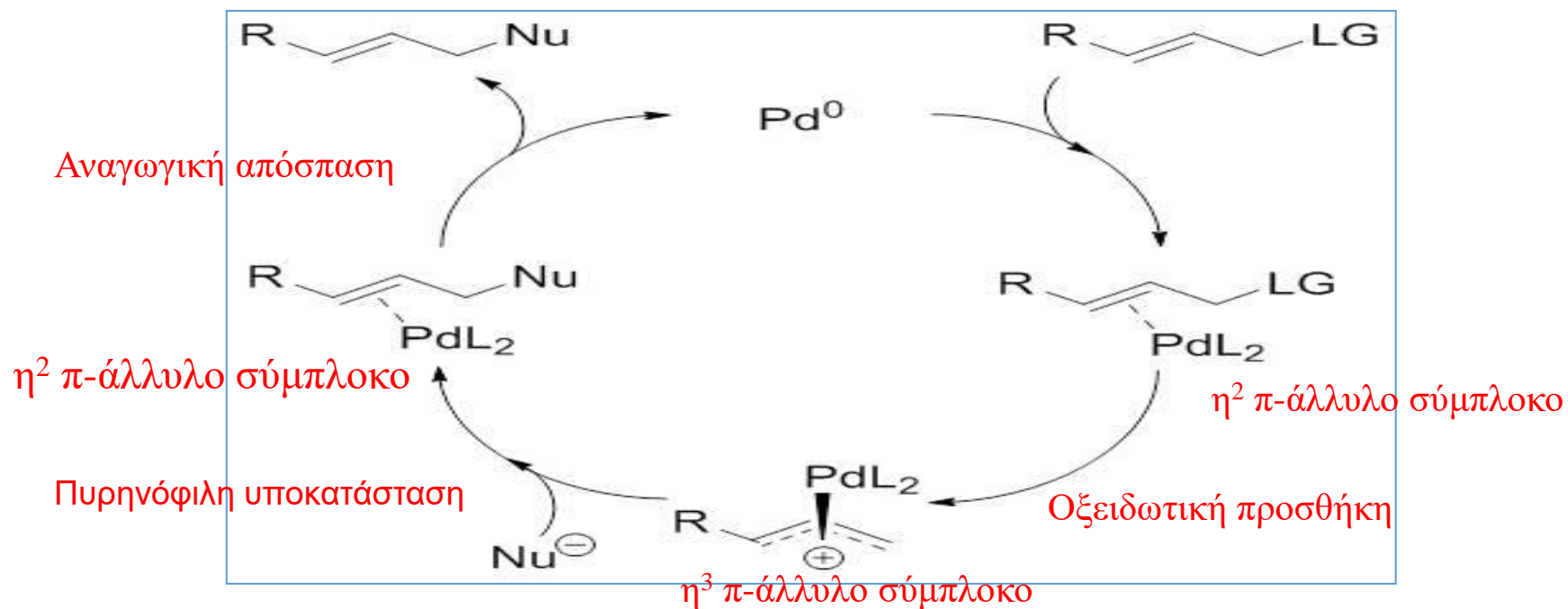


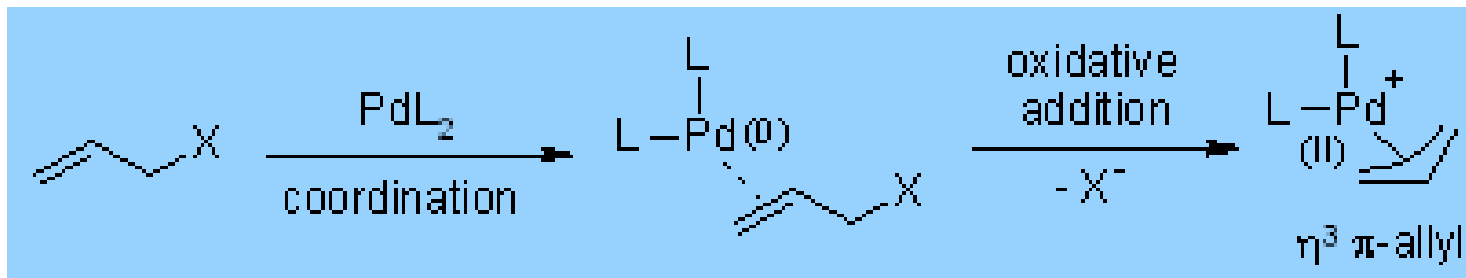
# ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΟΡΓΑΝΟΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

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



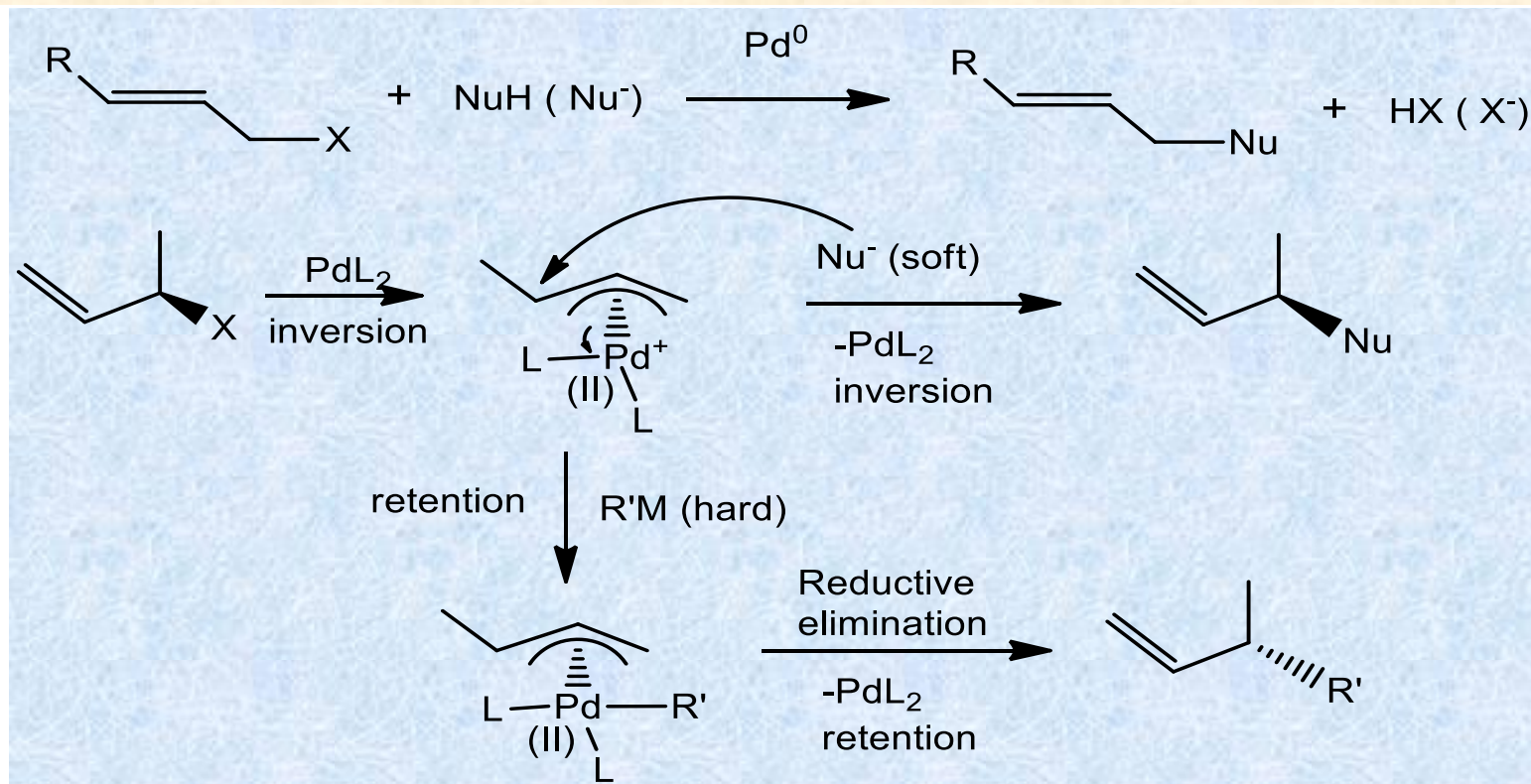
X = OAc, OCO<sub>2</sub>R, OH, OP(O)(OR)<sub>2</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R, NR<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>  
NuH = ROH, RNH<sub>2</sub>, RSH κ.άλ. (ή Nu<sup>-</sup> = RO<sup>-</sup>, RNH<sup>-</sup>, Ενολικά ανιόντα, κ. άλ).  
Καταλύτης: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, κ. άλ.

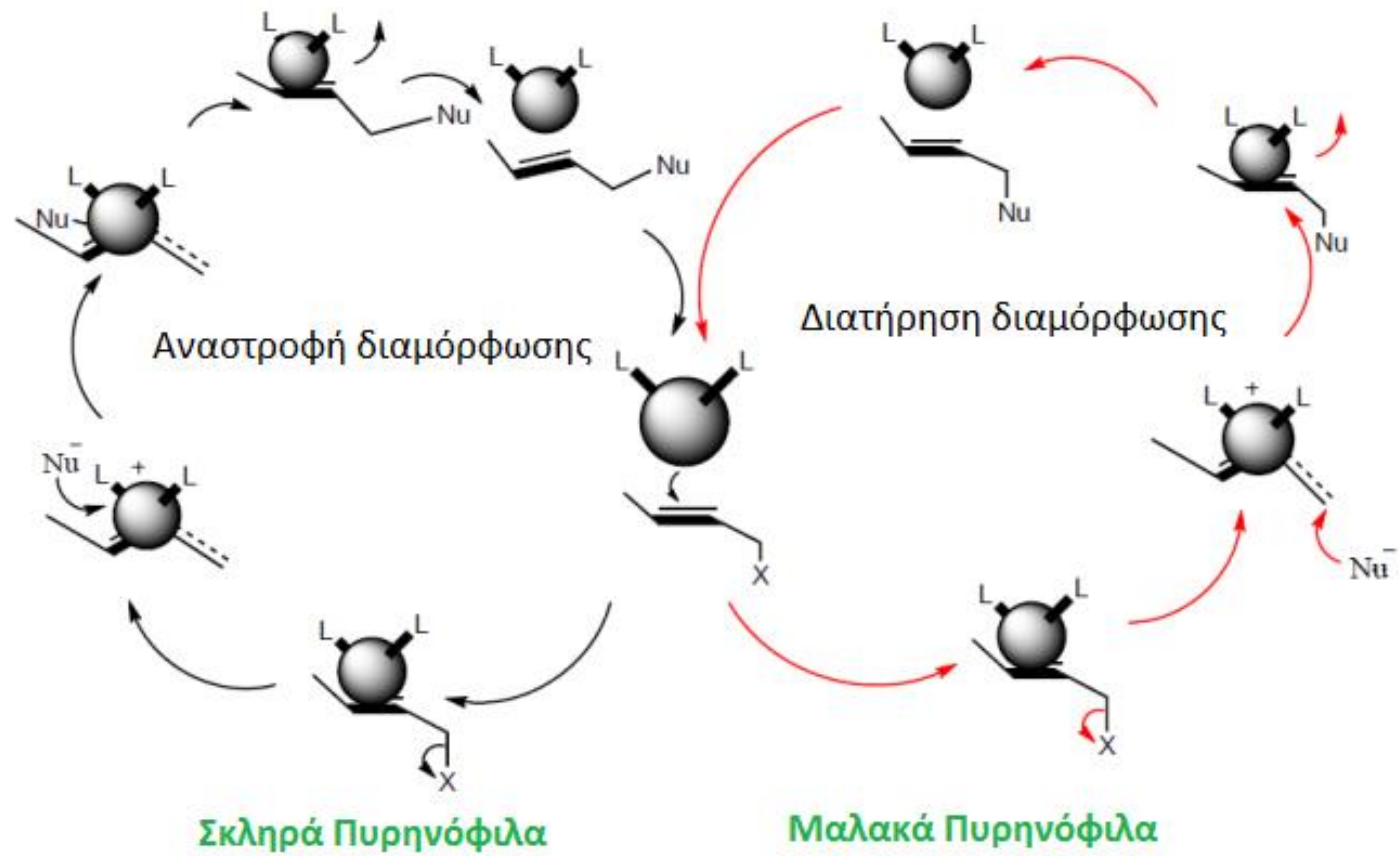


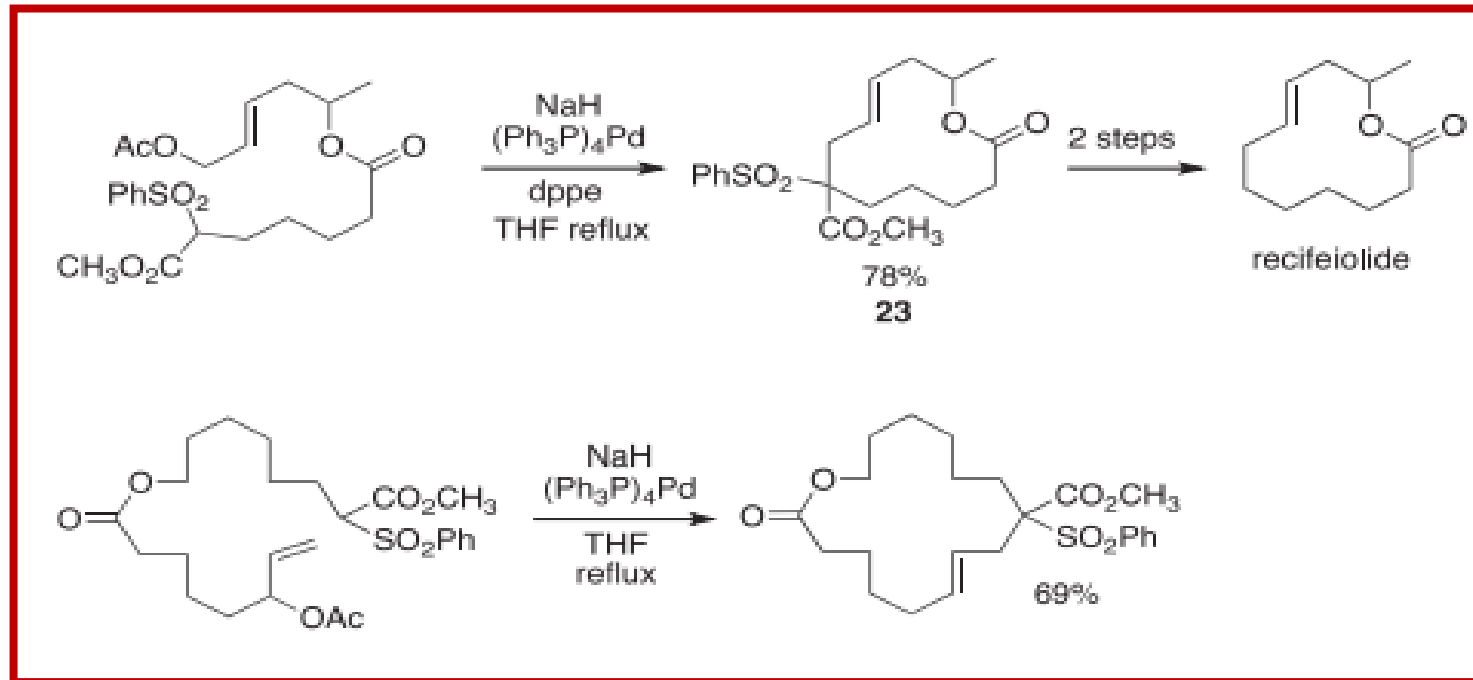
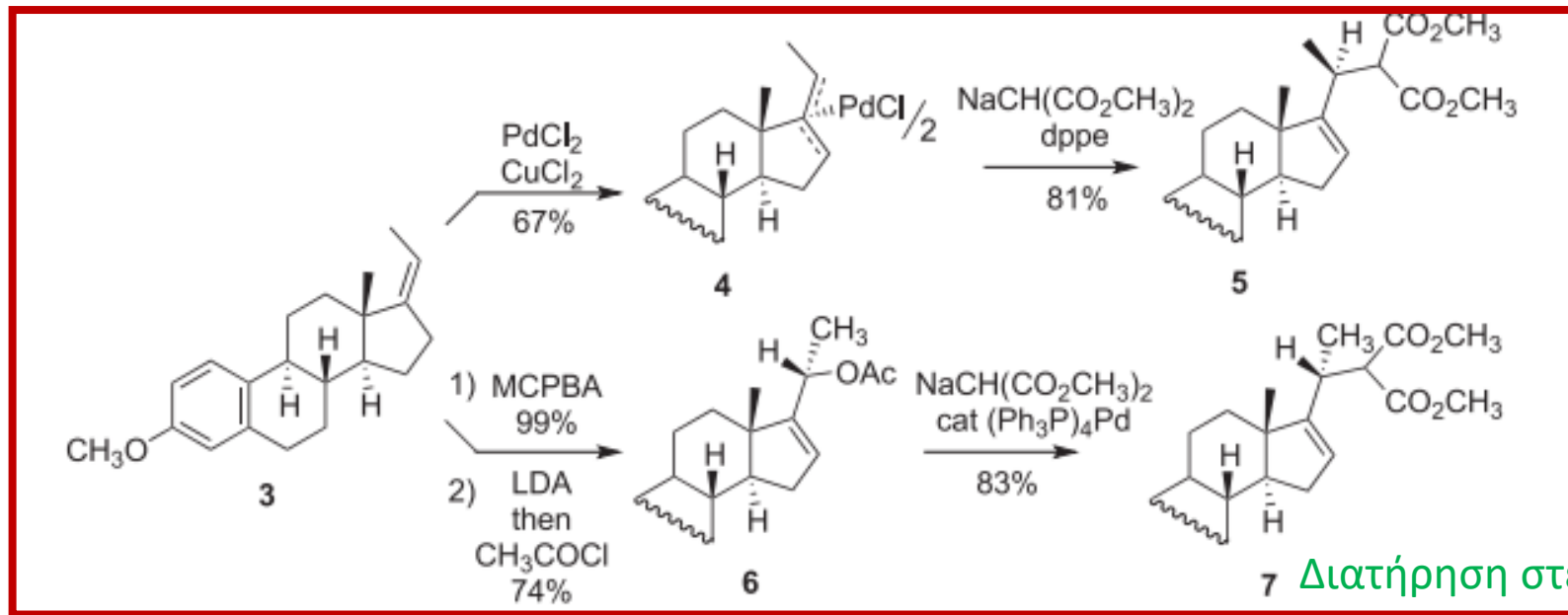


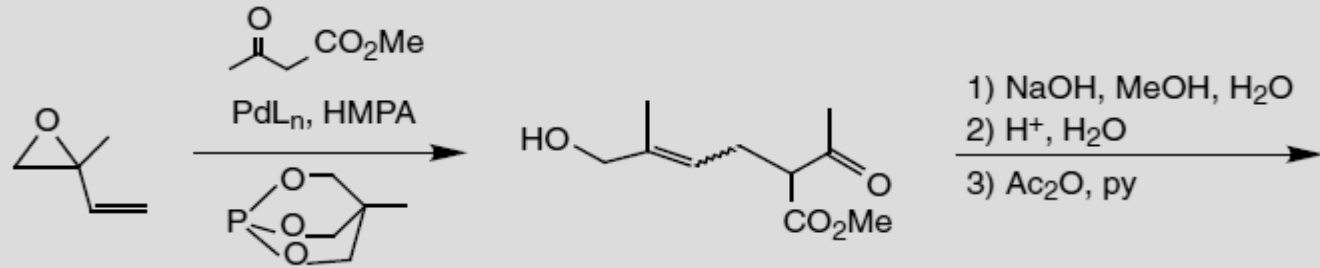
**Μαλακά** πυρηνόφιλα (προέρχονται από συζυγή οξέα με  $\text{pK}_a < 25$ , π.χ. μηλονικοί εστέρες, β-κετοεστέρες, αλκοόλες, αμίνες) προσβάλλουν το αλλυλικό υπόστρωμα **υπό διατήρηση της στεreoχημείας του**.

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

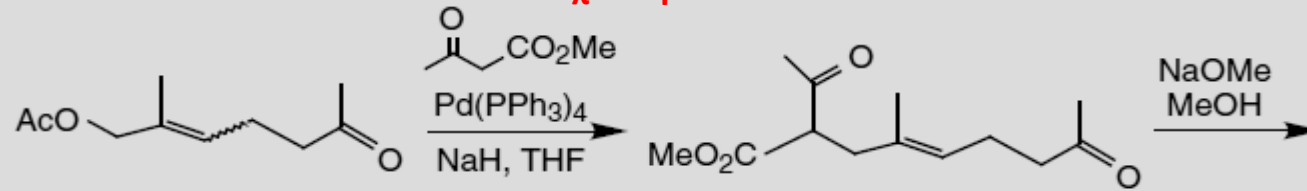




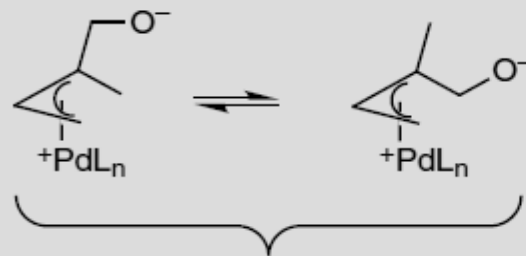
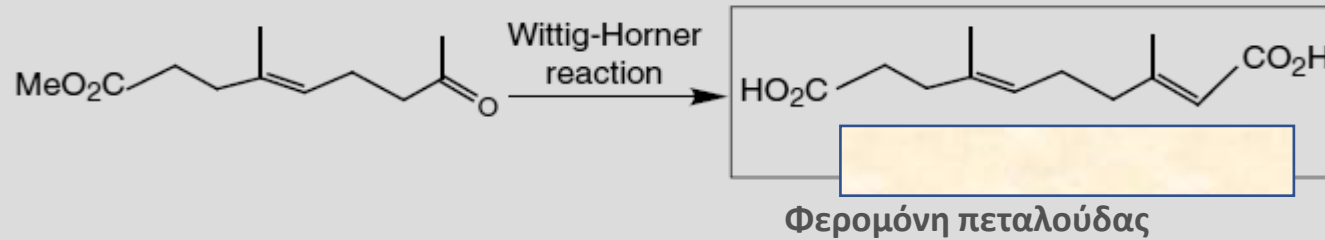




Όχι στερεοεκλεκτικά



Στερεοεκλεκτικά



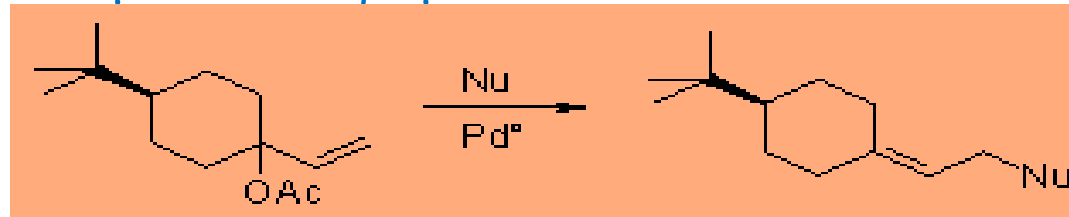
Pd-allyl intermediates formed in the 1<sup>st</sup> reaction with Pd<sup>0</sup>



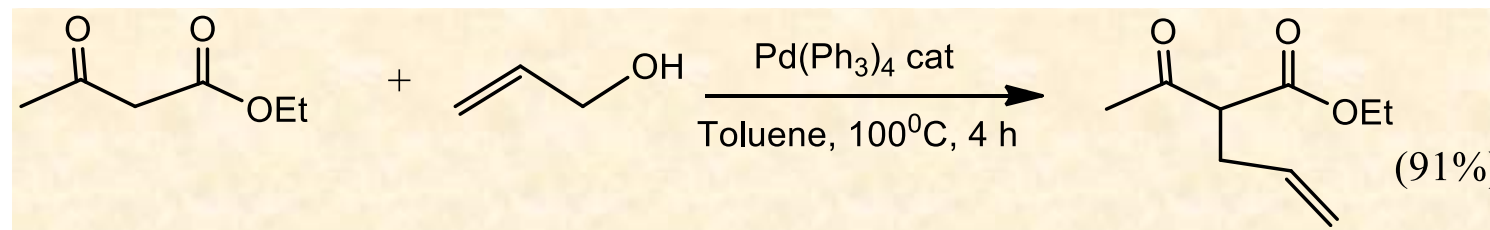
Pd-allyl intermediates formed in the 2<sup>nd</sup> reaction with Pd<sup>0</sup>

Ισομερίωση, το συν- οδηγεί στο E-ισομερές

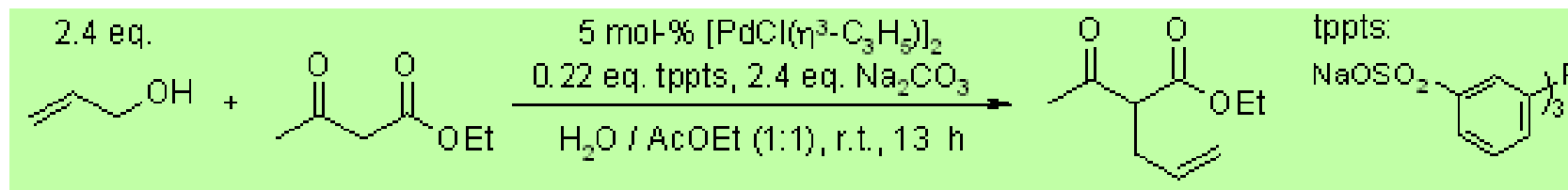
Για παρεμποδισμένα υποστρώματα:



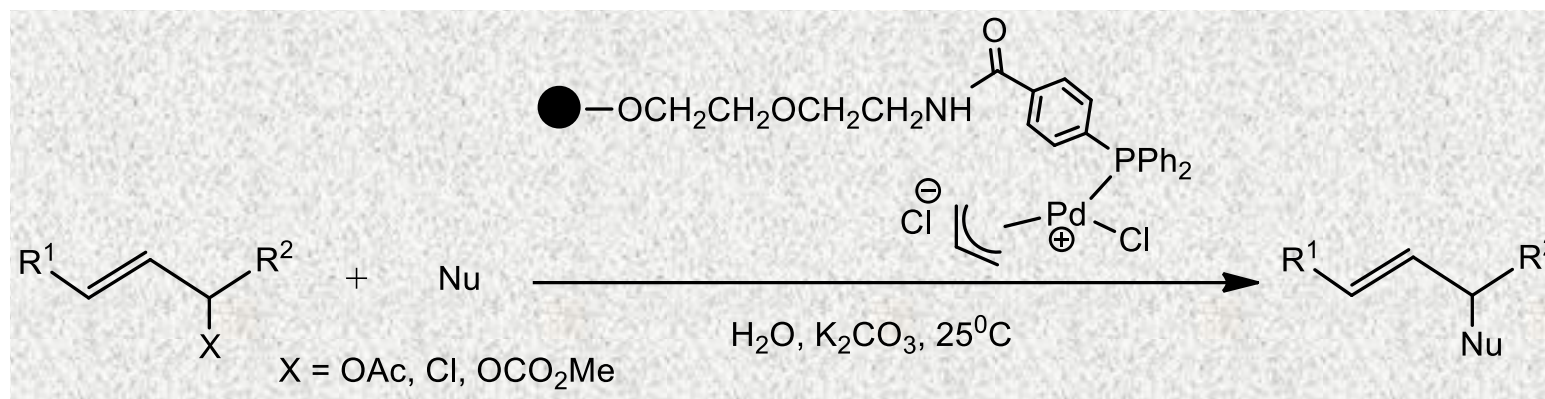
Δυνατότητα υποκατάστασης HO- απ'ευθείας, χωρίς τη μετατροπή του σε αποχωρούσα ομάδα. (W. Zarges, et al. *Chem. Ber.* **1989**, 2303).



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

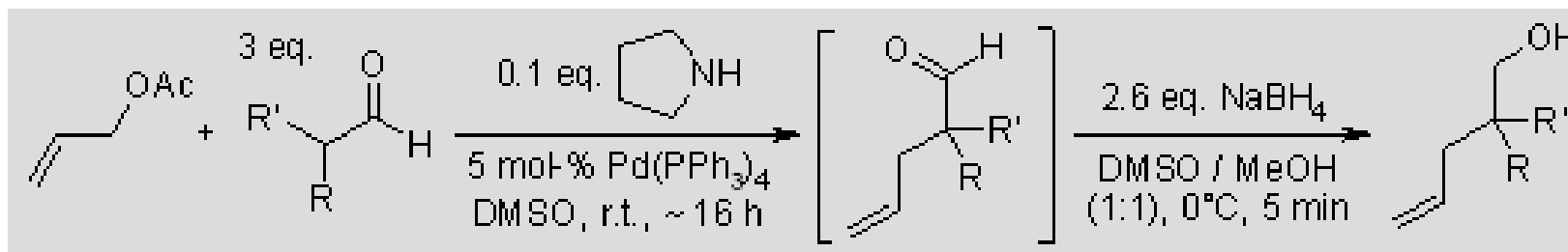


Αντιδράσεις υποκατάστασης σε νερό γίνονται και με τη βοήθεια **καταλυτών συνδεδεμένων πάνω σε πολυμερές υπόστρωμα**. (Y. Uozomi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3557).

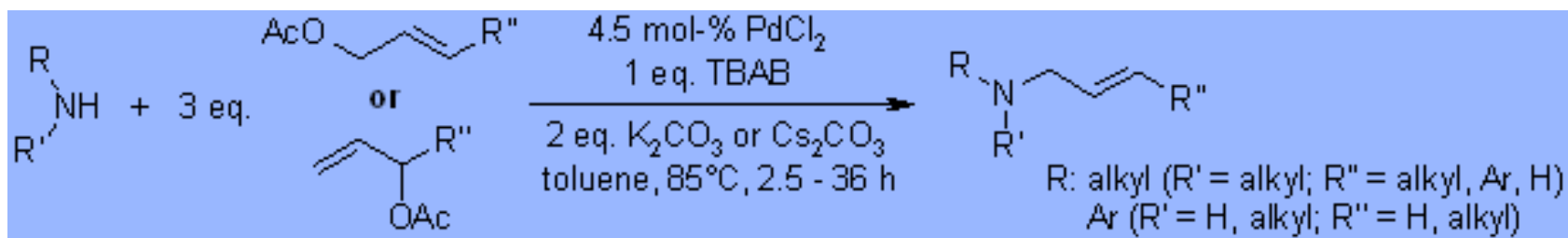


Nu = Μηλονικοί εστέρες, β-κετοεστέρες, α-αμινοεστέρες κ. άλ.

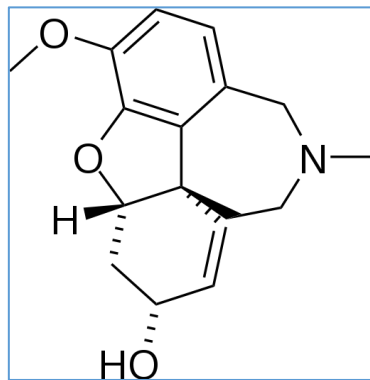
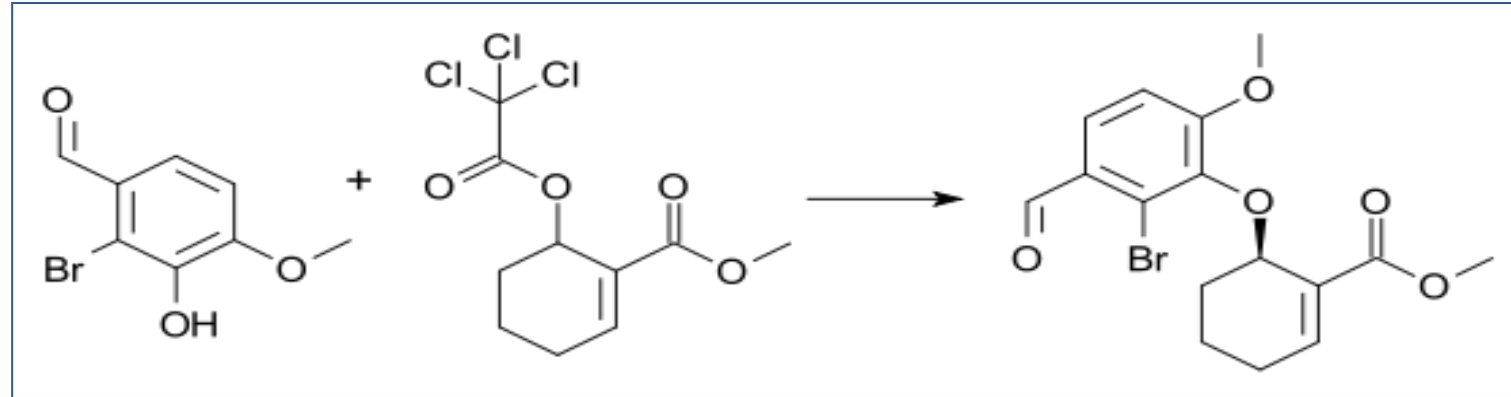
**Αλλυλική υποκατάσταση από αλδεύδες**. (I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1952)



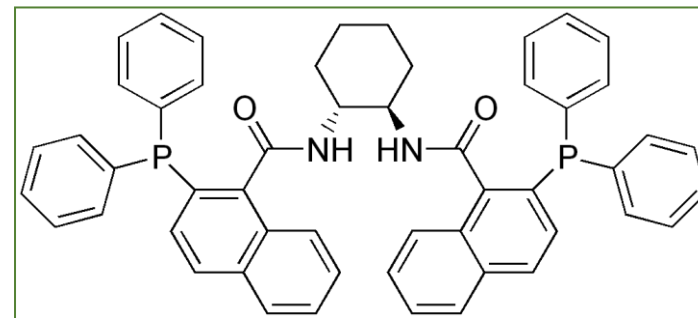
Σχηματισμός αλλυλαμινών μετά από **κατάλυση με νανοσωματίδια Pd**. (L. Adak, K. Chattopadhyay, B. C. Ranu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3982)



Εναντιοεκλεκτική σύνθεση (-) γαλανθαμίνης. (Troost, 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%.



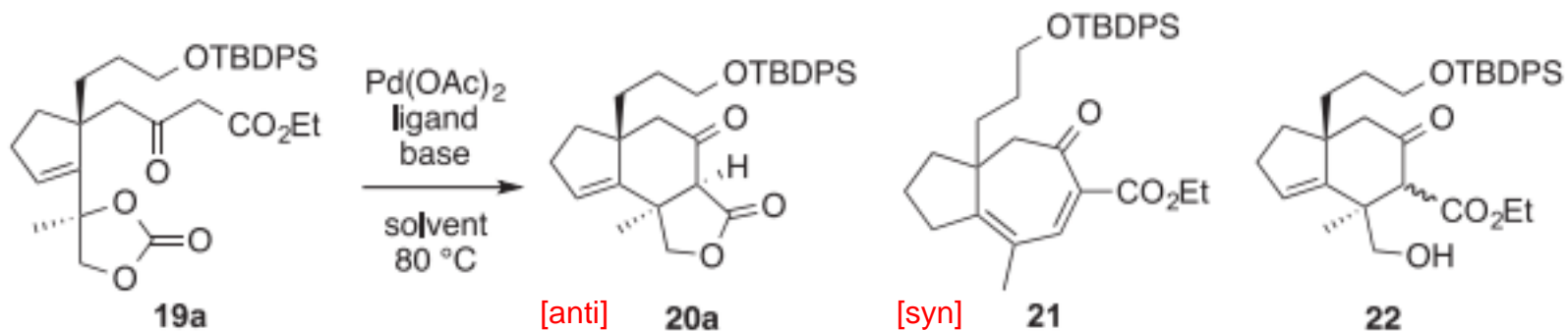
Γαλανθαμίνη  
Αναστολέας AChE  
(Ακετυλοχολινεστεράσης)



Trost ligand

Μόλυ (ΟΔΥΣΣΕΙΑ) *Galanthus nivalis*





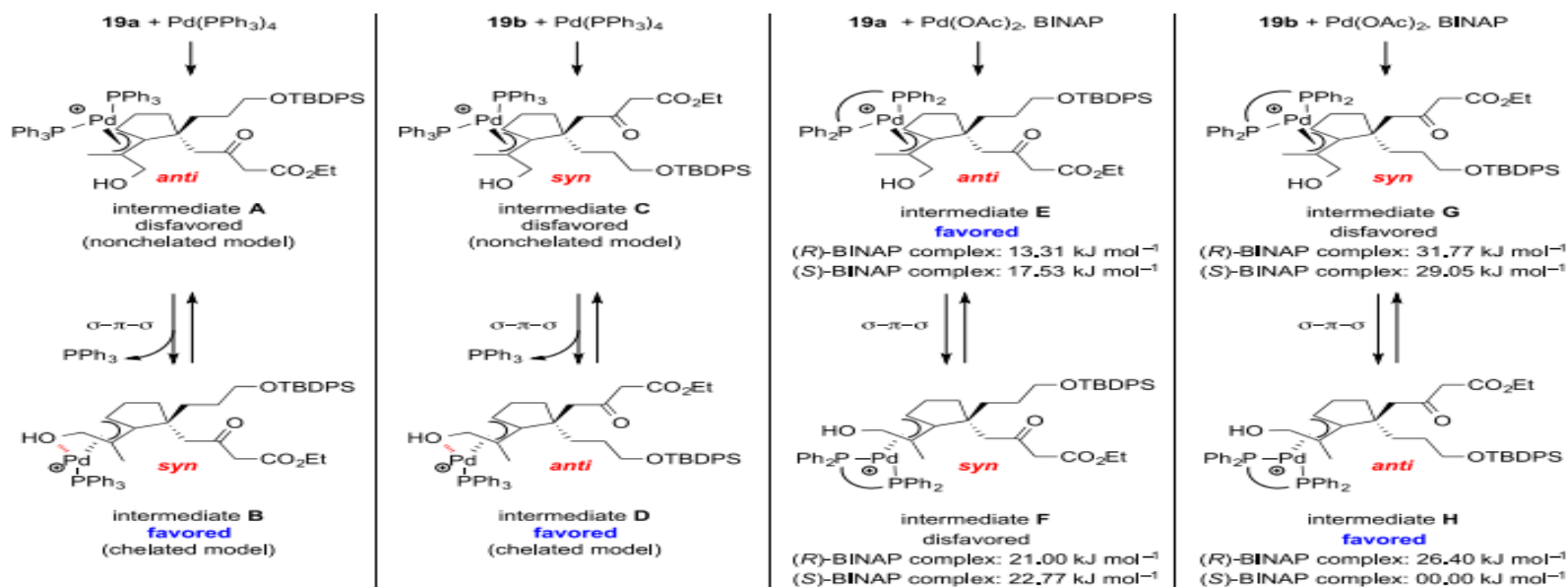
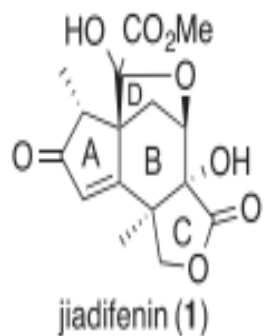
Entry	Ligand	LiOAc (equiv)	Solvent	Yield of <b>20a</b> (%)	Yield of <b>21</b> (%)	Yield of <b>22</b> (%)
1	<i>n</i> Bu <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
2	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
3	Cy <sub>3</sub> P	—	EtOH	—	mp <sup>b</sup>	—
4	DPPB	—	EtOH	22	28	—
5	( <i>R</i> )-BINAP	—	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>	—	—

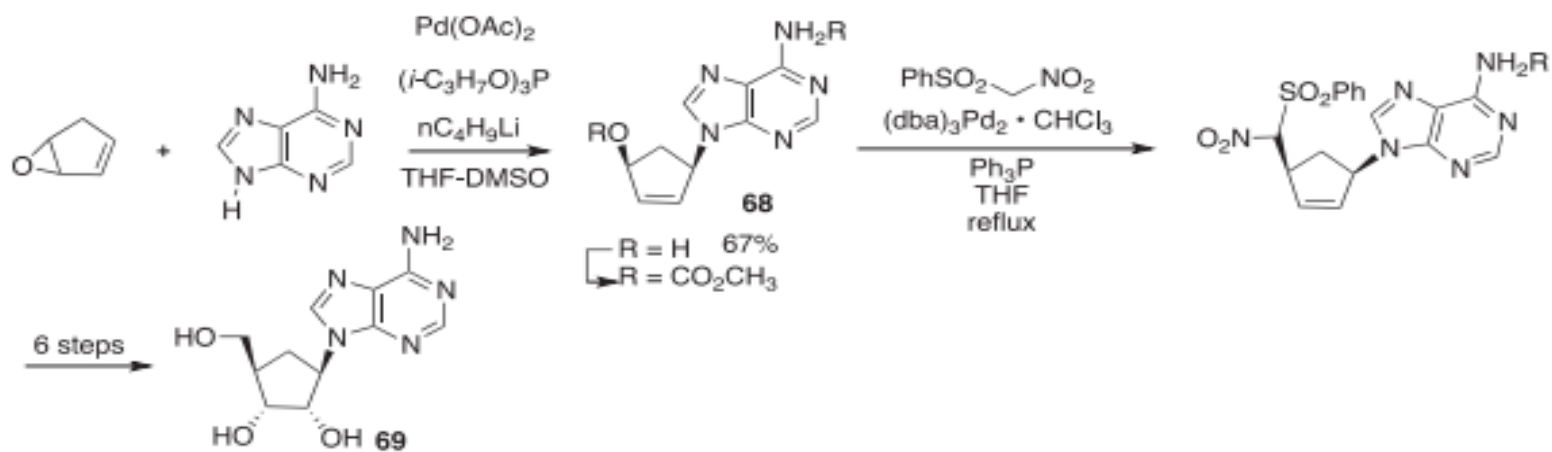
<sup>a</sup> Substrate: **19b**, product: **20b**.

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

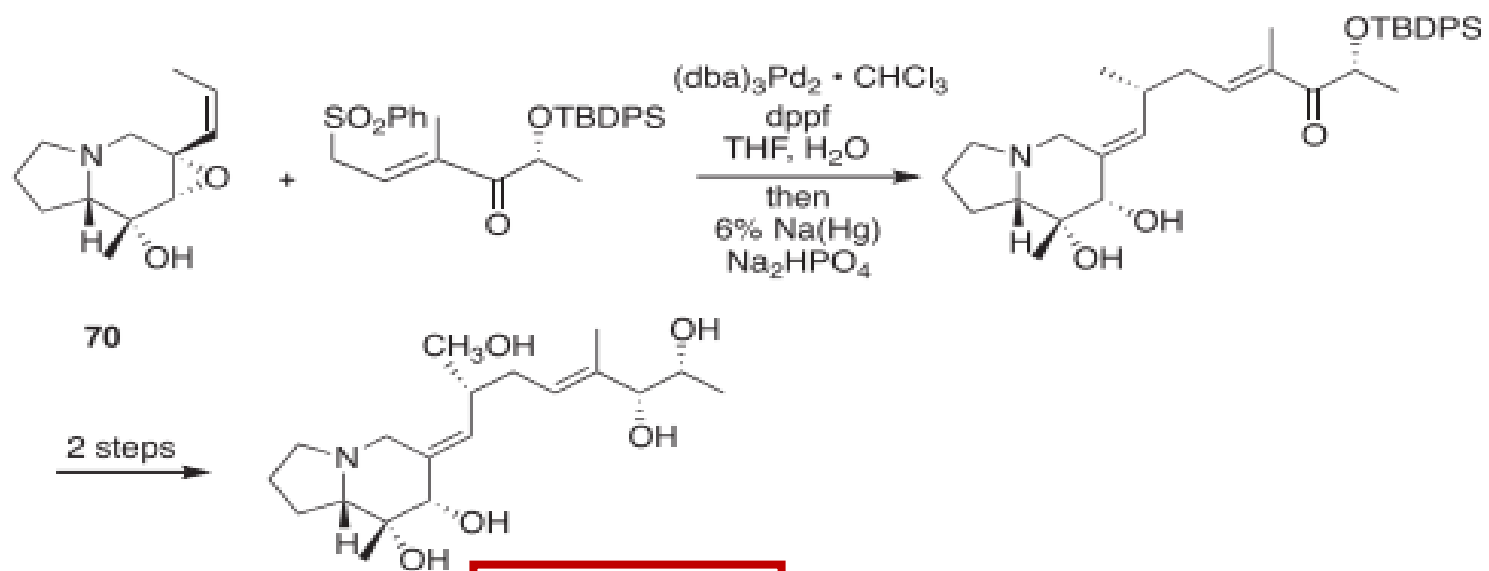
Tetrahedron 71 (2015) 2199

Synthesis of jiadifenin





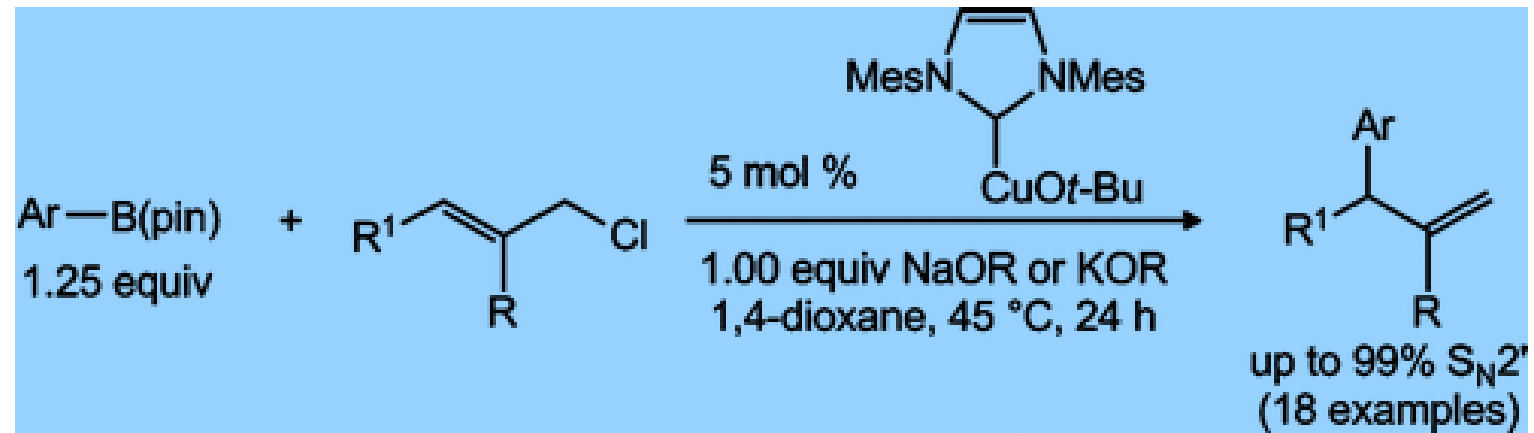
aristeromycin



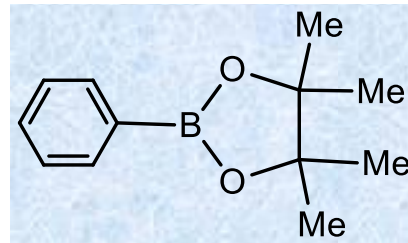
pumiliotoxin

## 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

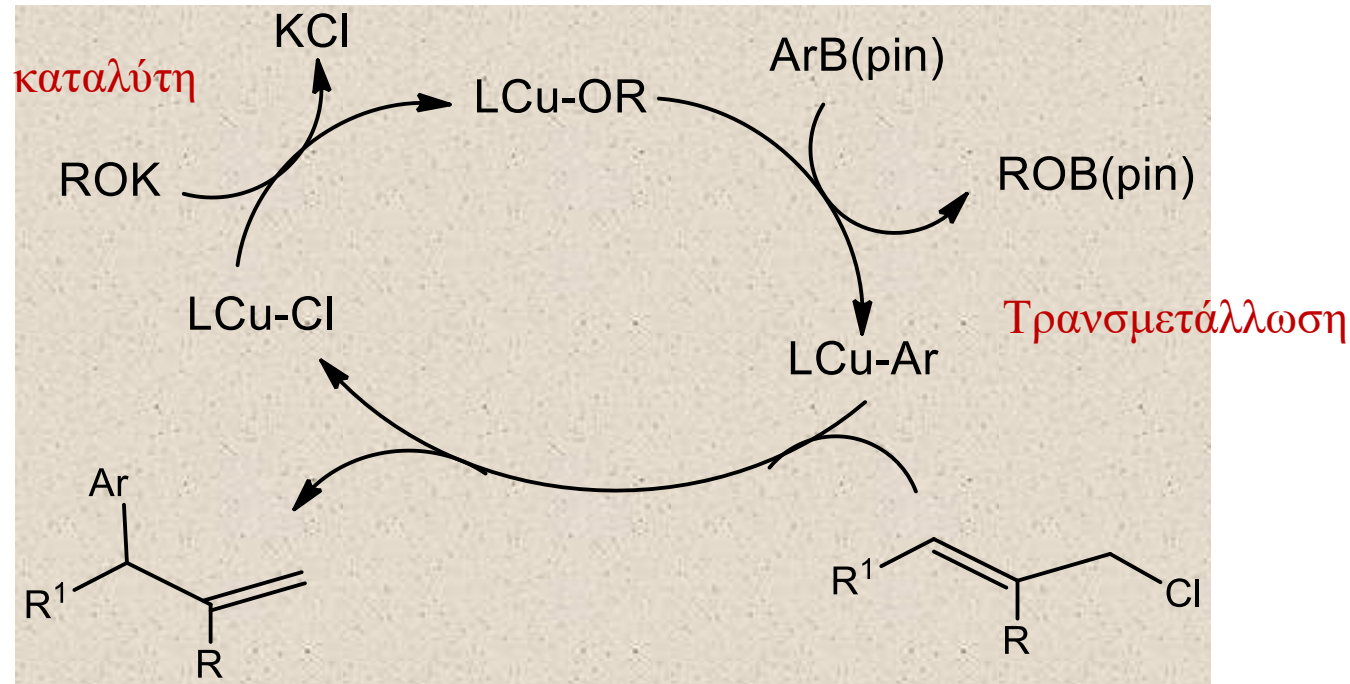


Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CHO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, κ.άλ.

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

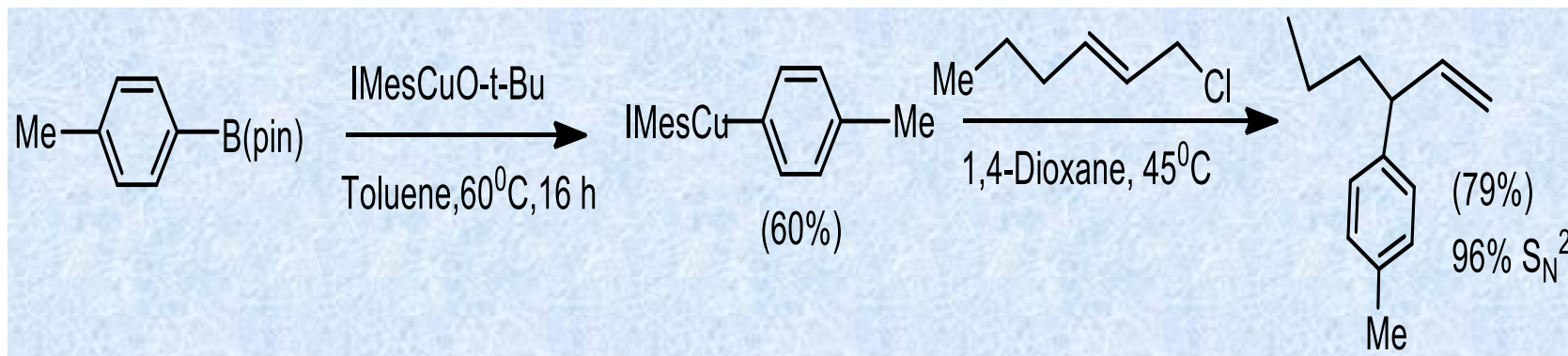
## Μηχανισμός αντίδρασης:

Αναγέννηση καταλύτη



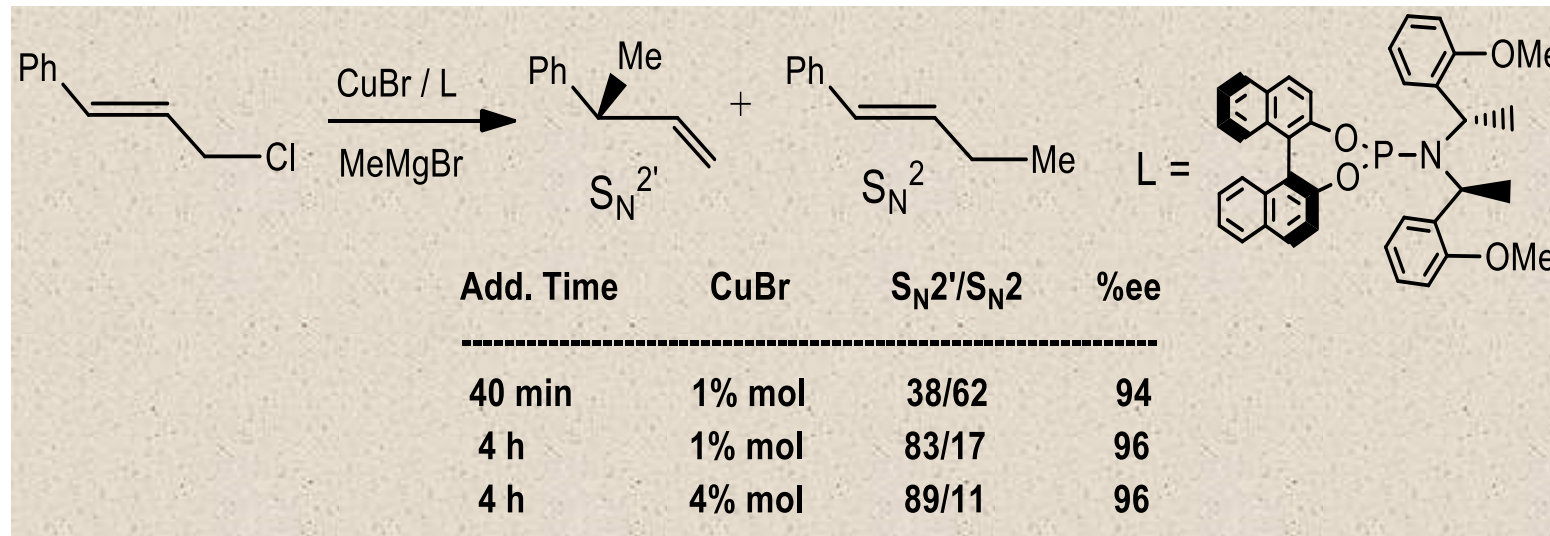
$S_N2'$  Πυρηνόφιλη Υποκατάσταση

Ενίσχυση προτεινόμενου μηχανισμού (σχηματισμός οργανοχαλκικών ενώσεων):



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

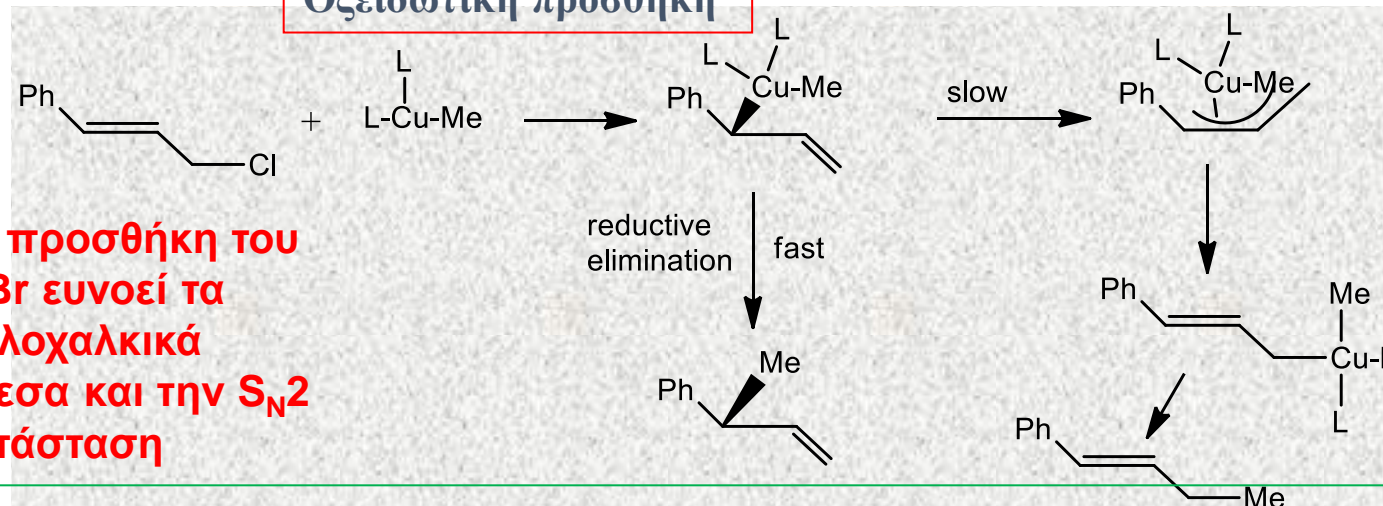
C-Πυρηνόφιλα χρησιμοποιούνται με τη βοήθεια ενώσεων του Cu και οδηγούν κυρίως σε  $S_N^{2'}$  αλλυλική υποκατάσταση.



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

Μηχανισμός αντίδρασης:

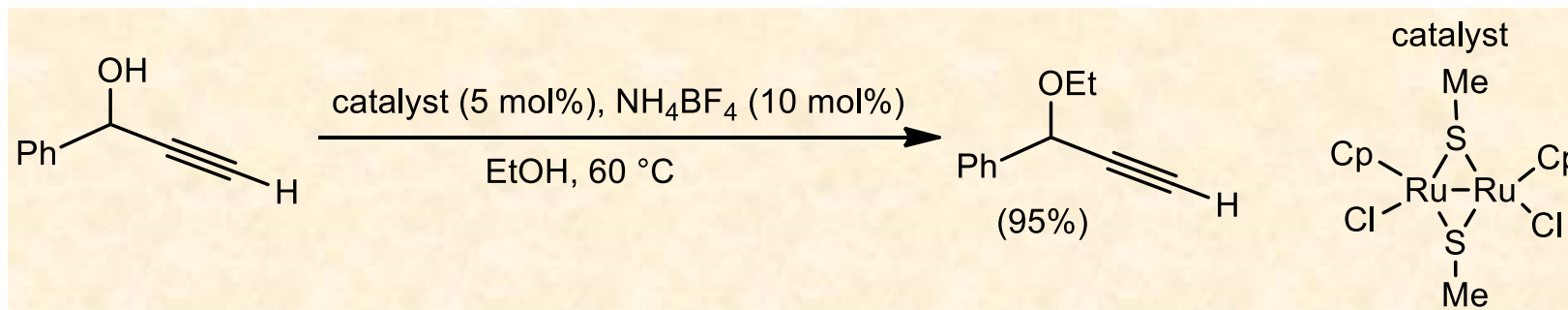
Οξειδωτική προσθήκη



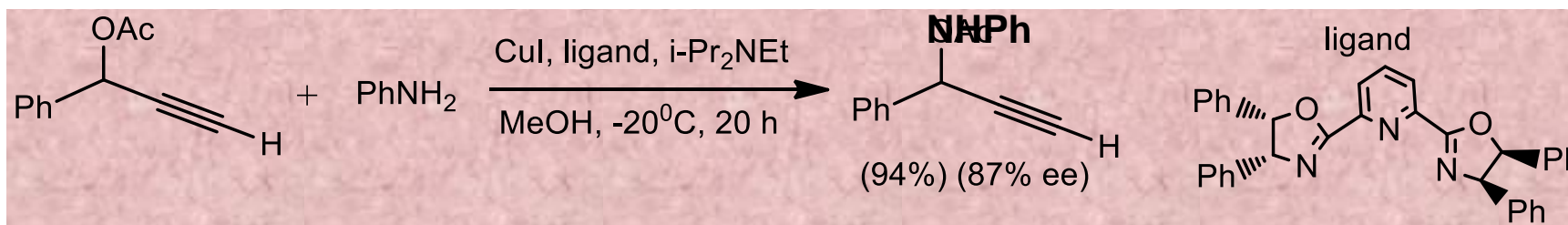
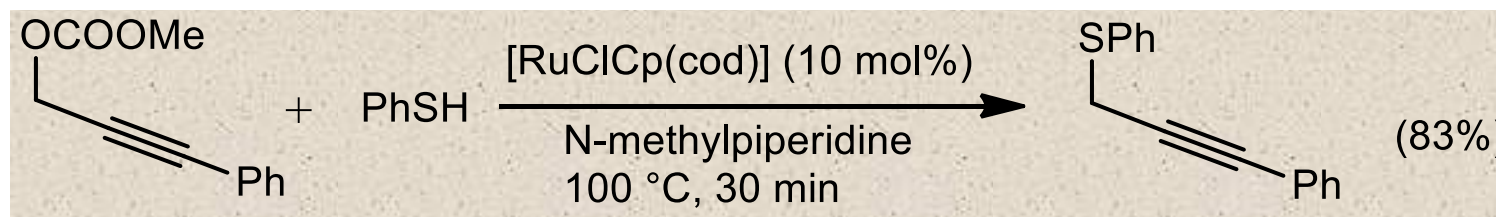
Ταχεία προσθήκη του MeMgBr ευνοεί τα διακυλοχαλκικά ενδιάμεσα και την  $S_N^2$  υποκατάσταση

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

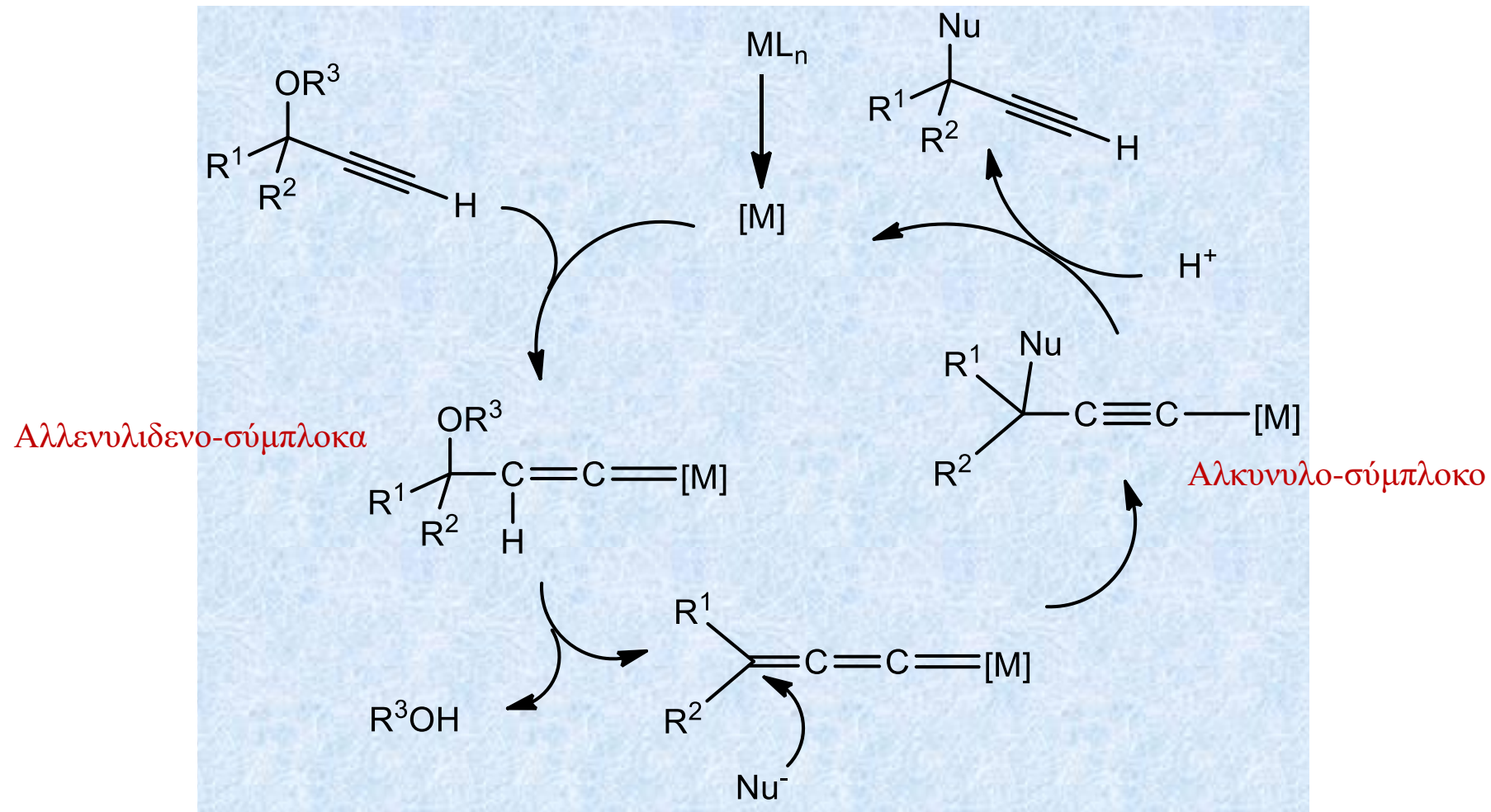
Πυρηνόφιλη υποκατάσταση προπαργυλικών αλκοολών και προπαργυλο-εστέρων καταλυόμενες από μέταλλα. (E. B. Bauer, *Synthesis* 2012, 44, 1131).  
 Απ'ευθείας υποκατάσταση του HO- . Σχηματίζονται αιθερικά, αζωτούχα και θειούχα παράγωγα.



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



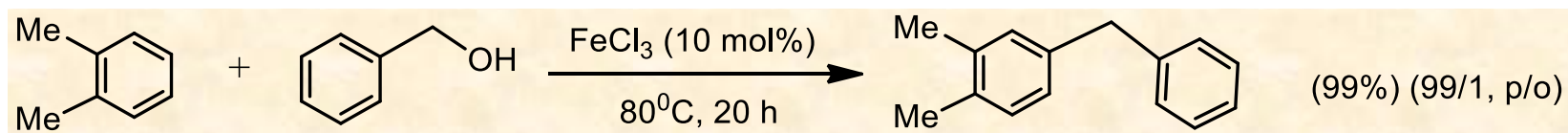
# Μηχανισμός αντιδράσεων.



## 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).

