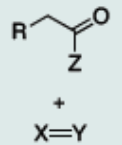
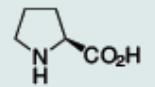
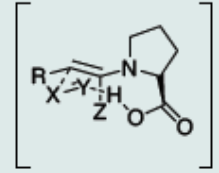
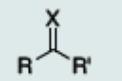
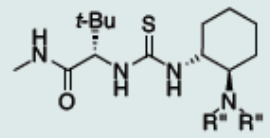
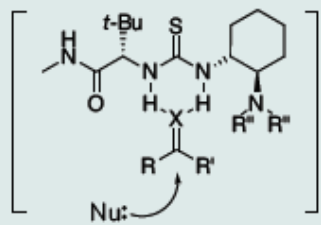
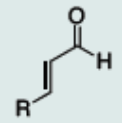
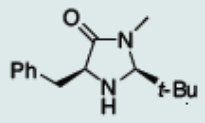
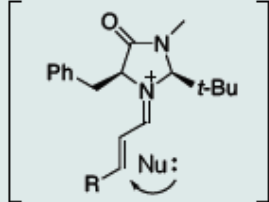


# ΣΤΕΡΕΟΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΣΩ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ

Γενικά πεδία  
εφαρμογής  
Οργανοκατάλυσης

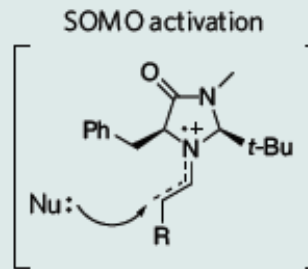
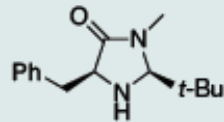
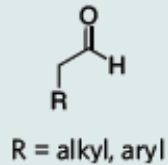
Table 1   Generic modes of activation commonly used in organocatalysis						
Substrate	Catalyst	Activation mode	Number of new reactions	Examples of new reaction variants	References	
<b>Enamine catalysis</b>						
 <p>R = any organic chain or ring system X = C, N, O, S Y = generic organic atom Z = alkyl, H</p>		<p>HOMO activation</p> 	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aldehyde-aldehyde cross aldol coupling</li> <li>Intramolecular <math>\alpha</math>-alkylation</li> <li>Mannich reaction</li> <li>Michael reaction</li> <li><math>\alpha</math>-Amination</li> <li><math>\alpha</math>-Oxygenation</li> <li><math>\alpha</math>-Halogenation</li> <li><math>\alpha</math>-Sulphenylation</li> </ul>	<p>First application: 1971, ref. 3</p> <p>First use as a generic mode of activation: 2000, ref. 13</p>	
<b>Hydrogen-bonding catalysis</b>						
 <p>X = O, NR R, R', R'' = alkyl, aryl</p>		<p>LUMO activation</p> 	30	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strecker reaction</li> <li>Mannich reaction</li> <li>Ketone cyanosilylation</li> <li>Biginelli reaction</li> <li>Pictet-Spengler reaction</li> <li>Reductive amination</li> </ul>	<p>First application: 1996-1999, refs 9-11</p> <p>First use as a generic mode of activation: 2002, ref. 17</p>	
<b>Iminium catalysis</b>						
 <p>R = alkyl, aryl</p>		<p>LUMO activation</p> 	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conjugate Friedel-Crafts reaction</li> <li>Ketone Diels-Alder reaction</li> <li>exo-Selective Diels-Alder reaction</li> <li>Mukaiyama-Michael reaction</li> <li>Conjugate hydride reduction</li> </ul>	<p>First application and first use as a generic mode of activation: 2000, ref. 14</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conjugate amination</li> <li>Conjugate oxygenation</li> <li>Conjugate sulphenylation</li> <li>Cyclopropanation</li> <li>Epoxidation, aziridination</li> </ul>	

*Insight Commentary, MacMillan, Nature, 2008, 455, 304*

# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- Γενικά πεδία εφαρμογής **Οργανοκατάλυσης**

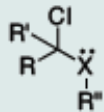
## SOMO catalysis



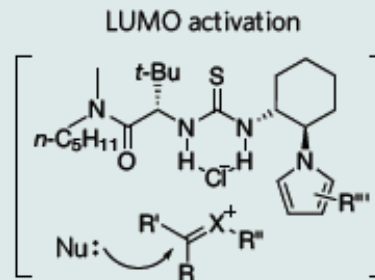
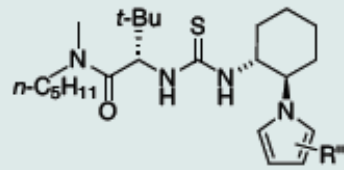
- $\alpha$ -Allylation
- $\alpha$ -Enolation
- $\alpha$ -Vinylolation
- $\alpha$ -Heteroarylation

First application and first use as a generic mode of activation: 2007, ref. 25

## Counterion catalysis



X = O, NR  
R, R', R'', R''' = alkyl, aryl



- Acyl-Pictet-Spengler reaction
- Oxocarbenium addition reaction

First application and first use as a generic mode of activation: 2007, ref. 28

In HOMO activation, the energy of the highest-occupied molecular orbital (HOMO) is increased. In LUMO activation, the energy of the lowest-unoccupied molecular orbital (LUMO) is decreased. In SOMO activation, an electron is located in a singly occupied molecular orbital (SOMO) to generate a highly reactive species that can participate in many reaction types. Nu, nucleophile; Ph, phenyl.

*Insight Commentary, MacMillan, Nature, 2008, 455, 304; J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 7004.*

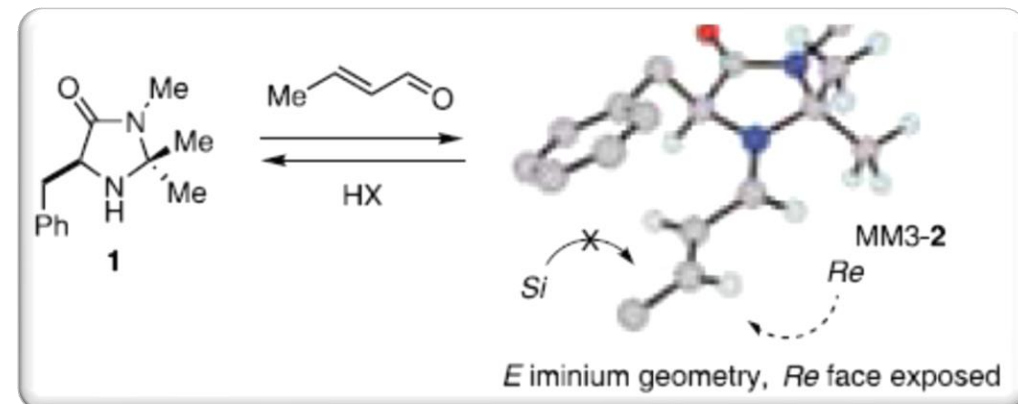
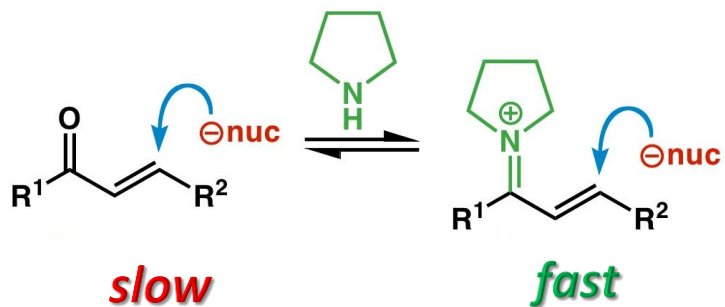
# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- Κατάλυση ιμινιακού άλατος:**

Η αρχή στην οποία βασίζεται η οργανοκατάλυση, και δη η κατάλυση ιμινιακού άλατος, έχει να κάνει με το γεγονός ότι η σχετικά αργή συζυγής προσθήκη σε μια α,β-ακόρεστη καρβονυλική ένωση επιταχύνεται σημαντικά με την μετατροπή της στο αντίστοιχο (χειρόμορφο) ιμινιακό αλάτι (LUMO activation, ανάλογη της χρήσης Lewis Acids).

Σε αντίθετη περίπτωση η αντίδραση θα προχωρούσε κυρίως μέσω της μη χειρόμορφης οδού οδηγώντας σε χαμηλές τιμές εναντιοεκλεκτικότητας

## Iminium salt catalysis



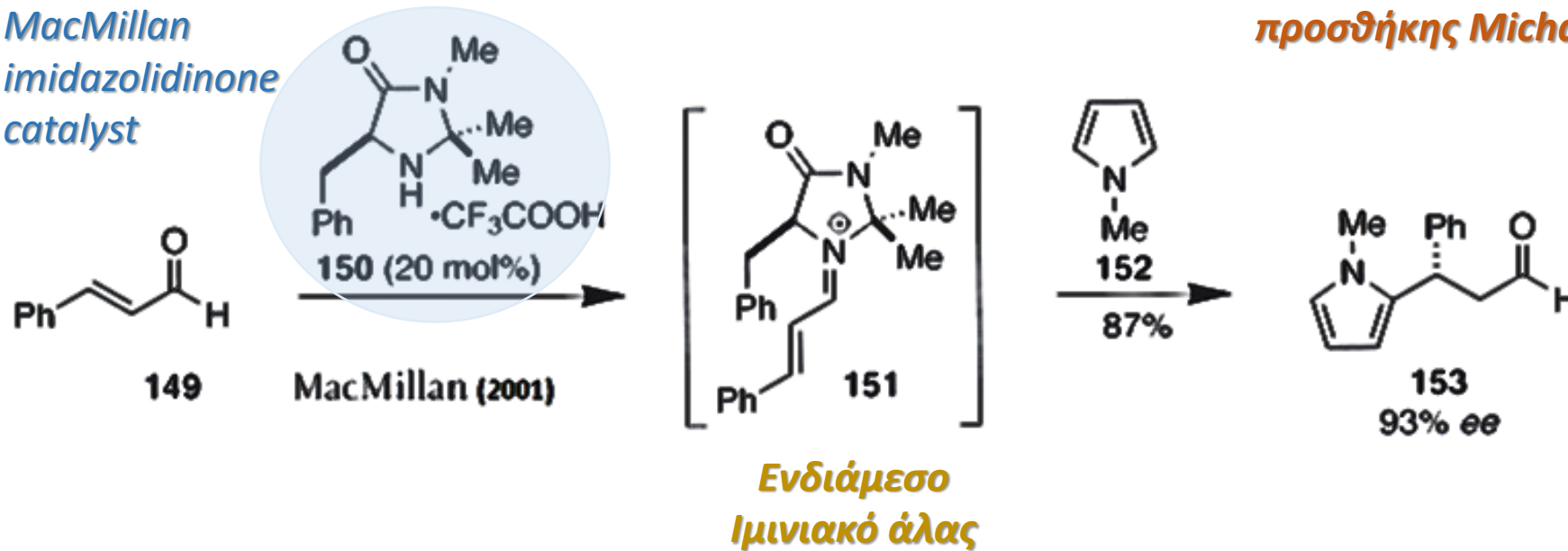
## 2.1. First-Generation Imidazolidinone Catalyst

Preliminary experimental findings and computational studies demonstrated the importance of four objectives in the design of a broadly useful iminium-activation catalyst: (i) The chiral amine should undergo efficient and reversible iminium ion formation. (ii) High levels of control of the iminium geometry and (iii) of the selective discrimination of the olefin  $\pi$  face should be achieved in order to control the enantioselectivity of the reaction. (iv) In addition, the ease of catalyst preparation and implementation would be crucial for the widespread adoption of this organocatalytic technology. The first catalyst to fulfill all four criteria was imidazolidinone **1** (Figure 1, Part A). As

# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** μέσω ενεργοποίησης του δέκτη Michael

MacMillan  
imidazolidinone  
catalyst

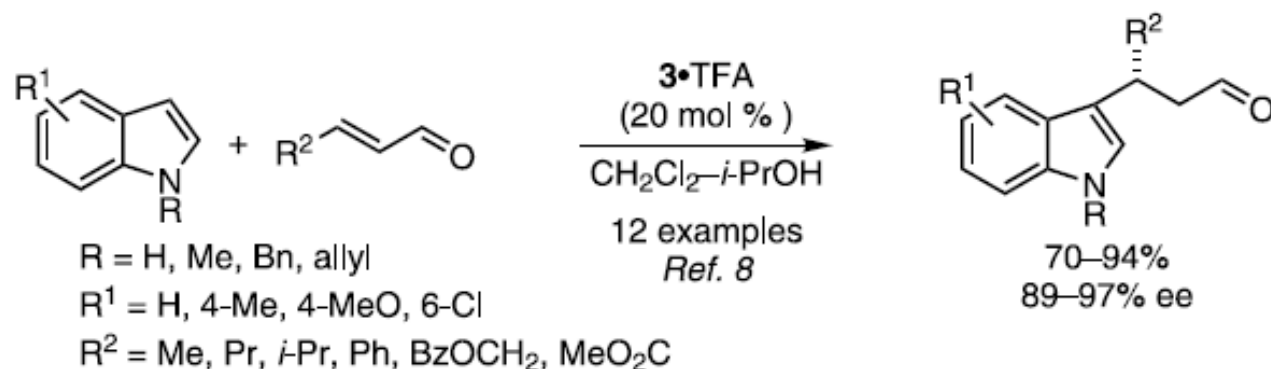


Πλούσια ηλεκτρονικά αρωματικά συστήματα μπορούν να δράσουν ως πυρηνόφιλα σε αντιδράσεις προσθήκης Michael

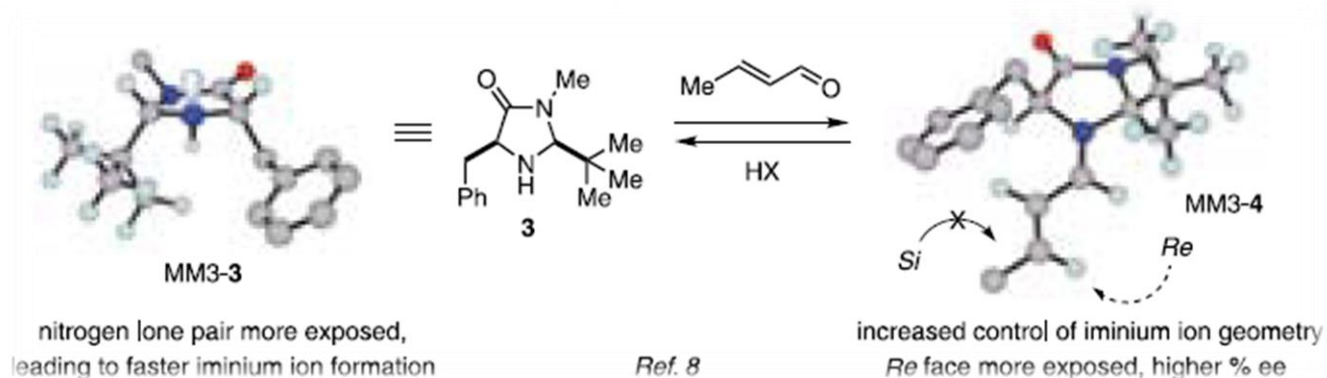
# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** μέσω ενεργοποίησης του δέκτη Michael

Ινδόλια και φουράνια δεν αντιδρούσαν ικανοποιητικά με τον παραπάνω καταλύτη, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη του δεύτερης γενιάς καταλυτικού συστήματος:



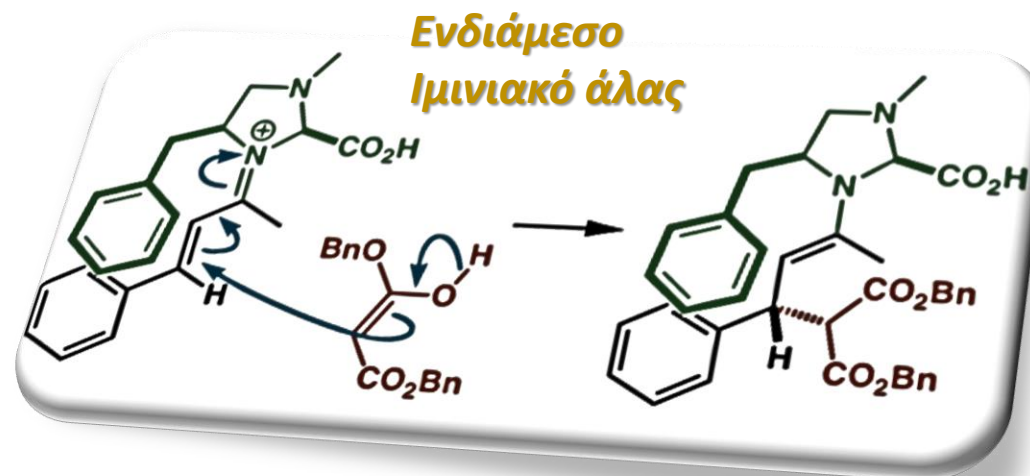
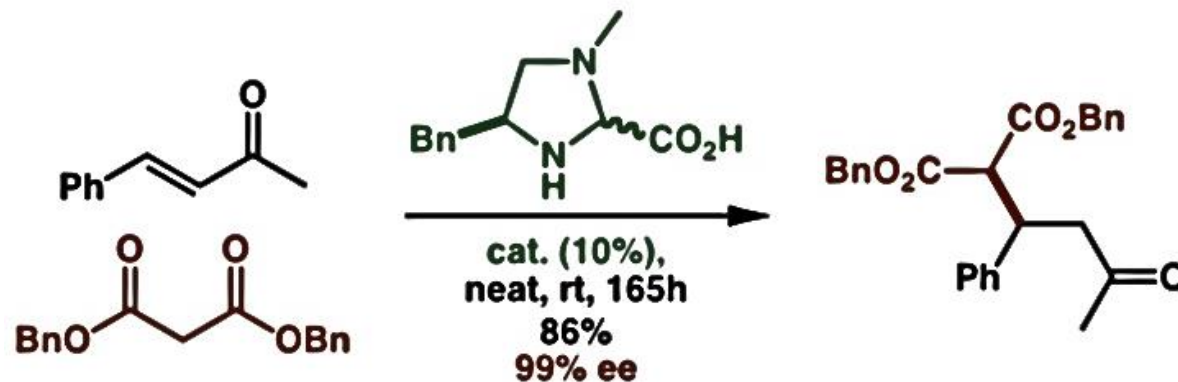
Ο νέος καταλύτης εμφάνιζε καλύτερη δραστηριότητα (**πιο εύκολα προσβάσιμο το ζεύγος e του αζώτου**), καλύτερη εκλεκτικότητα στη γεωμετρία του ενδιαμέσου ιμινιακού άλατος, και καλύτερο στερεοχημικό διαχωρισμό των δυο διαστερεοτοπικών πλευρών του π-συστήματος.



# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** μέσω ενεργοποίησης του δέκτη Michael

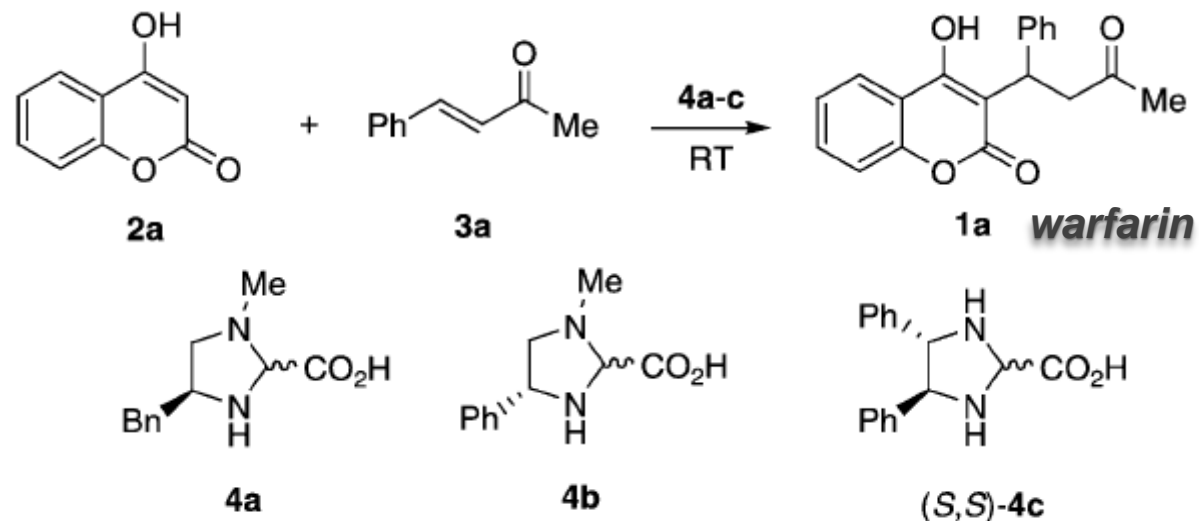
Η οργανοκατάλυση **ιμινιακού άλατος** είναι από τις λιγότες μεθοδολογίες που μπορεί να εφαρμοστούν σε **εναντιοεκλεκτικές συζυγείς προσθήκες** σε **άκυκλες α,β-ακόρεστες κετόνες** (η χρήση χειρόμορφων Lewis Acids δε δίνει καλά αποτελέσματα σε αυτού του είδους τα υποστρώματα).



# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- Οργανοκατάλυση μέσω ενεργοποίησης του δέκτη Michael

Μια παραλλαγή του προηγούμενου καταλύτη χρησιμοποιήθηκε για την ασύμμετρη σύνθεση του αντιπηκτικού παράγοντα (*R*)-warfarin, μέσω οργανοκατάλυσης. Η σύνθεση αυτή από τον Jorgensen αποτελεί την πιο άμεση πρόσβαση στη δραστική ουσία, με δυνατότητα σχηματισμού και των δύο εναντιομερών κατά βούληση.

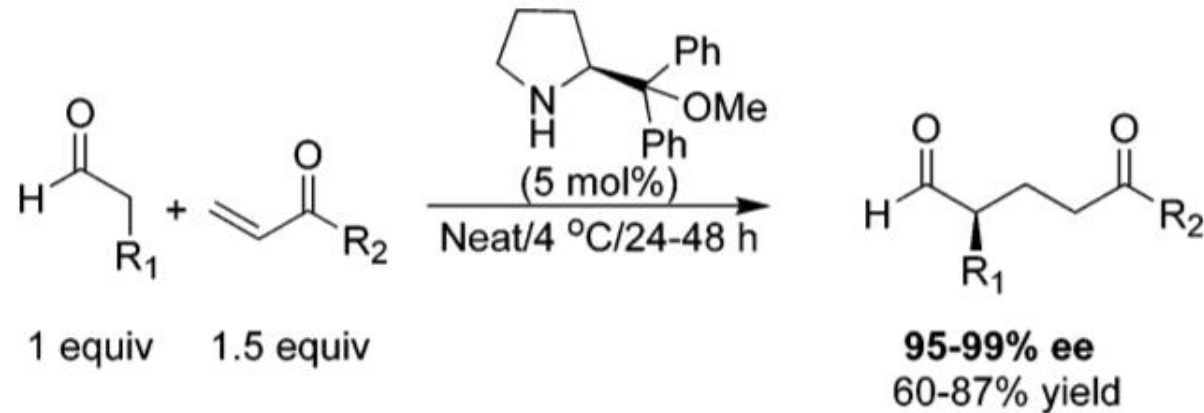


Entry	Catalyst	[mol %]	Solvent	t [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
1	(S)-proline	50	DMSO	15	85	0
2	4a	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70	77	62 (S)
3	4a	5	THF	70	85	70 (S)
4	4a	10	EtOH	70	69	47 (S)
5	4a	10	H <sub>2</sub> O	90	22	49 (S)
6	4b	10	THF	130	83	56 (R)
7	(R,R)-4c	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150	96	82 (R) <sup>[d]</sup>
8	(S,S)-4c	10	THF	130	90	80 (S) <sup>[d]</sup>

# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** με ενεργοποίηση του πυρηνόφιλου δότη Michael

Enamine catalysis



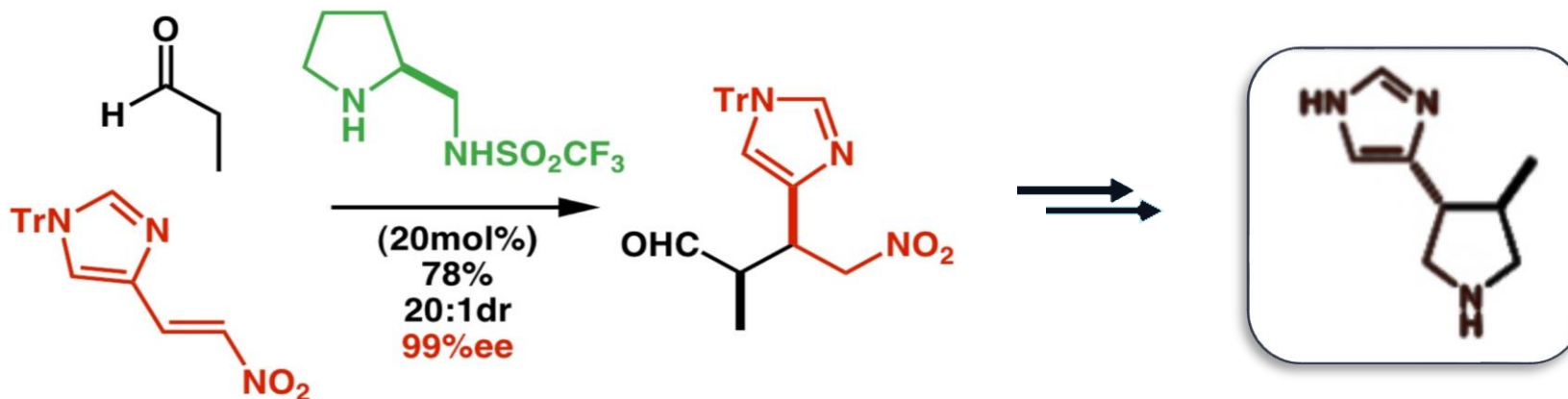
Εύκολα προσβάσιμα παράγωγα προλίνης είναι πολύ αποτελεσματικοί καταλύτες σε αντιδράσεις συζυγούς προσθήκης αλδεϋδών σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες μέσω κατάλυσης εναμίνης (η μέθοδος δεν προσφέρεται για προχειρόμορφους δέκτες Michael, αφού δεν υπάρχει δυνατότητα αλληλεπίδρασης του καταλύτη με το δέκτη, π.χ. μέσω δεσμών υδρογόνου).

Chi Y. G., Gellman S. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4253



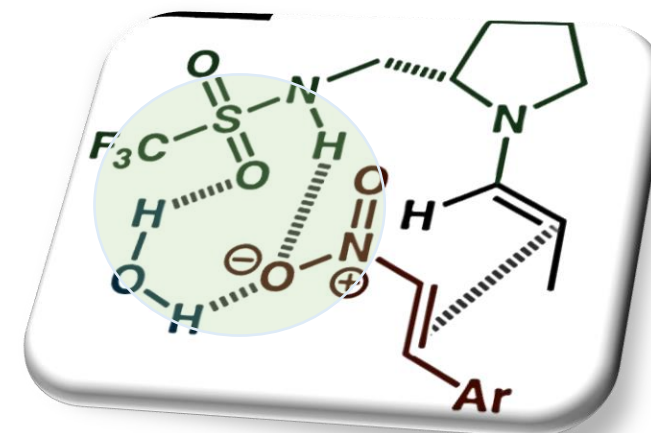
# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** με ενεργοποίηση του πυρηνόφιλου δότη Michael



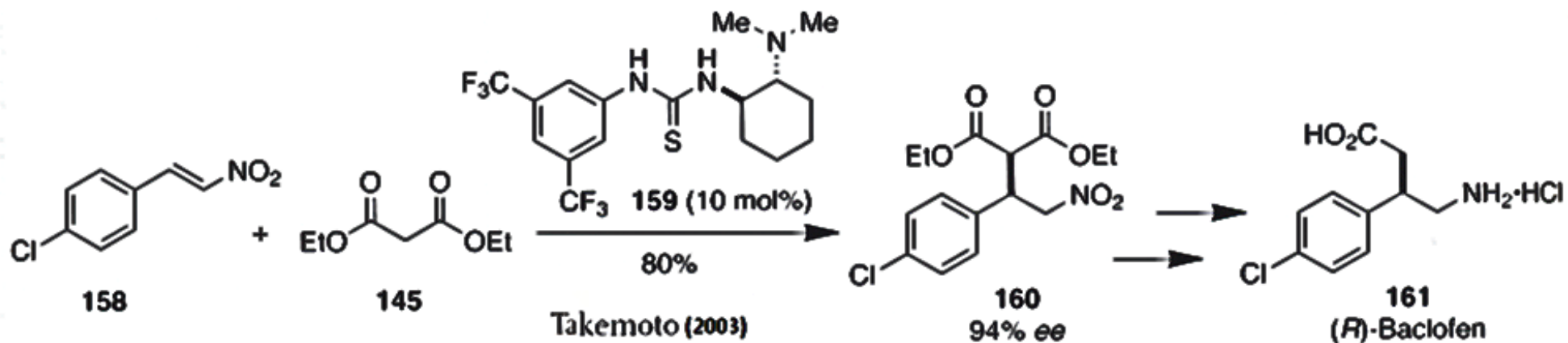
Οι **α,β-ακόρεστες νιτροενώσεις** είναι από τα πιο πρόσφορα υποστρώματα για αντιδράσεις **οργανοκατάλυσης**, εξαιτίας της δυνατότητας σχηματισμού **πολλαπλών δεσμών υδρογόνου** (είτε άμεσα είτε με ενδιάμεση παρεμβολή ενός μορίου νερού), με κατάλληλα τροποποιημένο πυρηνόφιλο (συνήθως χειρόμορφη εναμίνη που φέρει ομάδες που συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου, π.χ. σουλφοναμίδια, ουρίες, θειουρίες, γουανιδίνες κ.ά.)

## Μεταβατική κατάσταση

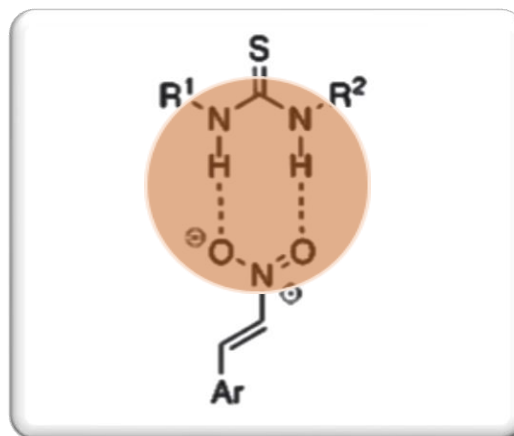


# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

- **Οργανοκατάλυση** μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου με το δέκτη

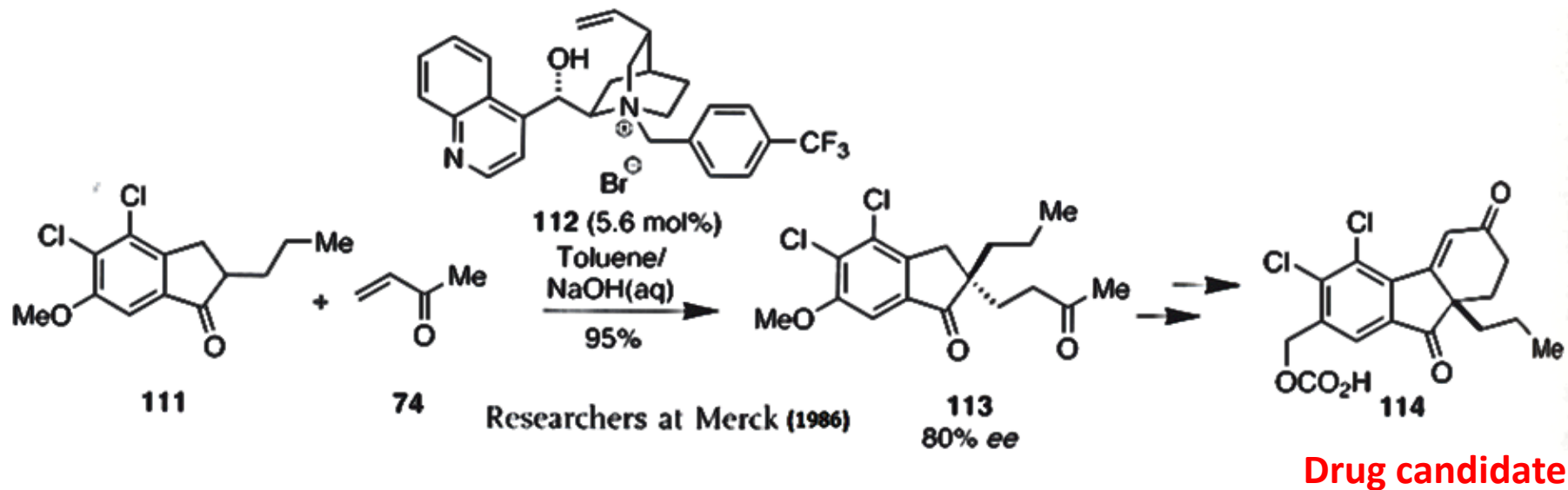


Ο καταλύτης θειουρίας συναρμόζεται ισχυρά με την  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη νιτροένωση με σχηματισμό δύο δεσμών υδρογόνου καθιστώντας τον δέκτη κατά Michael ασύμμετρο και οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα εναντιοεκλεκτικότητας.



# Στερεοεκλεκτικότητα Μέσω Οργανοκατάλυσης

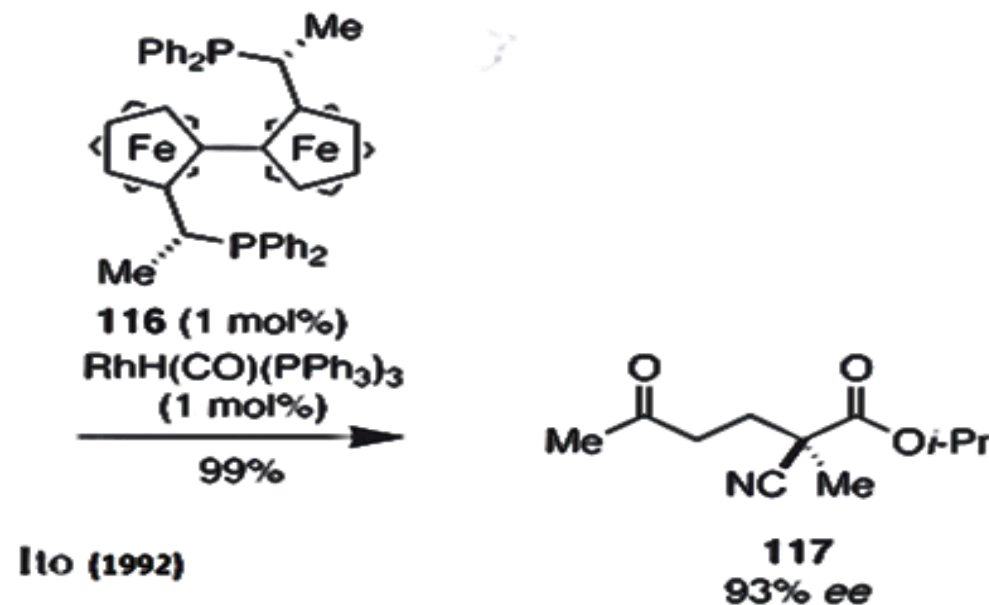
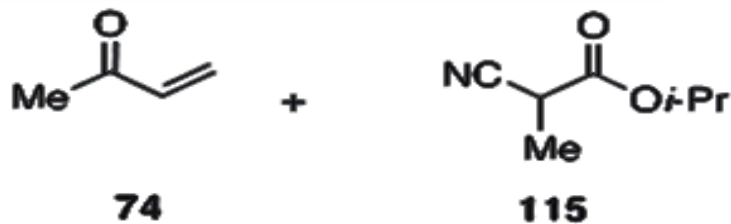
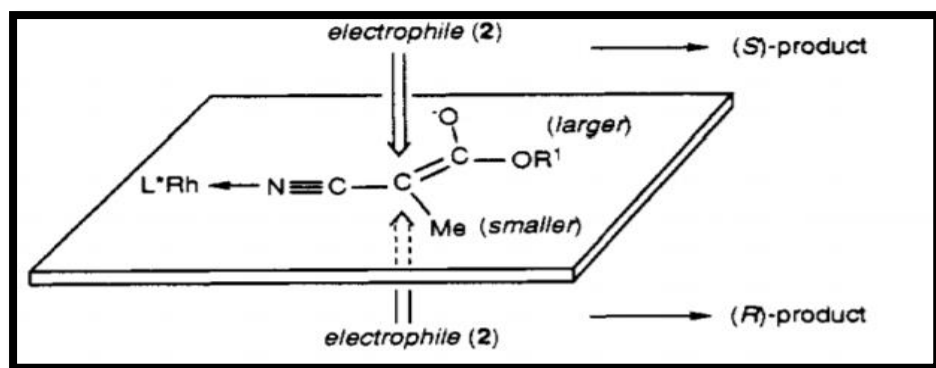
- **Οργανοκατάλυση** μέσω καταλύτη μεταφοράς φάσης σε διφασικά συστήματα



Ο καταλύτης είναι ένα *N*-βενζυλιωμένο αμμωνιακό άλας, ανάλογο της βάσης κινchonίνης, το οποίο **μεταφέρει ανιόντα υδροξυλίου από την υδατική φάση στην οργανική**. Ακολουθεί εναντιοεκλεκτική αποπρωτονίωση της κετόνης και δημιουργία ενός χειρόμορφου ζεύγους ιόντων (*ion pair*) που προσβάλλει το  $\alpha, \beta$ -ακόρεστο σύστημα

# Καταλυτική Ασύμμετρη προσθήκη Σταθεροποιημένων Καρβανιόντων

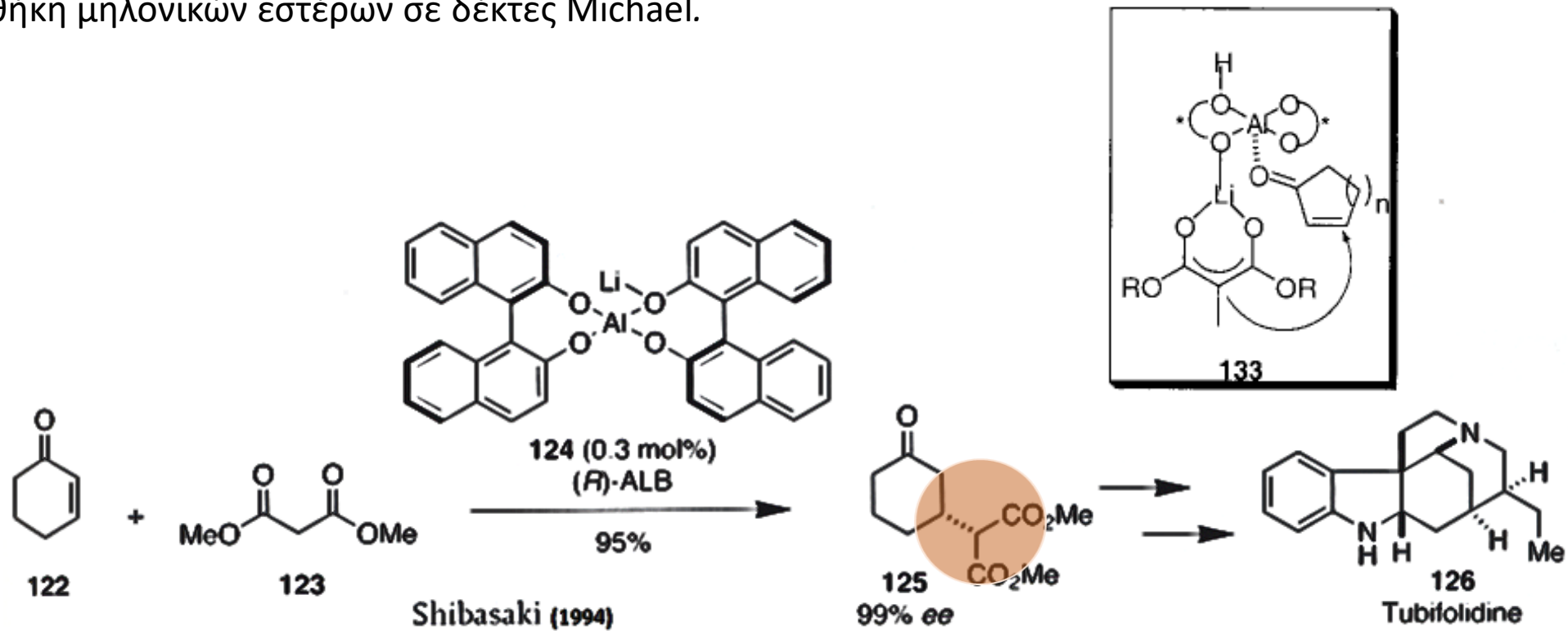
- Η εναντιοεκλεκτική συζυγής προσθήκη σταθεροποιημένων καρβανιόντων μπορεί να επιτευχθεί και παρουσία καταλυτικής ποσότητας ενός **μετάλλου** που φέρει κατάλληλα τροποποιημένα **χειρόμορφα ligands**. Τα ligands αυτά, πέρα από το ότι δημιουργούν το απαιτούμενο ασύμμετρο περιβάλλον, ρυθμίζουν επίσης και τη δραστικότητα του καταλύτη, ώστε να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της συγκεκριμένης αντίδρασης.



Ο Ito ανέφερε ότι η χρήση μεταβατικών μετάλλων με κατάλληλα *trans*-συναρμοζόμενα ligands διφωσφίνης καταλύει την ασύμμετρη προσθήκη  $\alpha$ -κυανοεστέρων σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες.

# Καταλυτική Ασύμμετρη προσθήκη Σταθεροποιημένων Καρβανιόντων

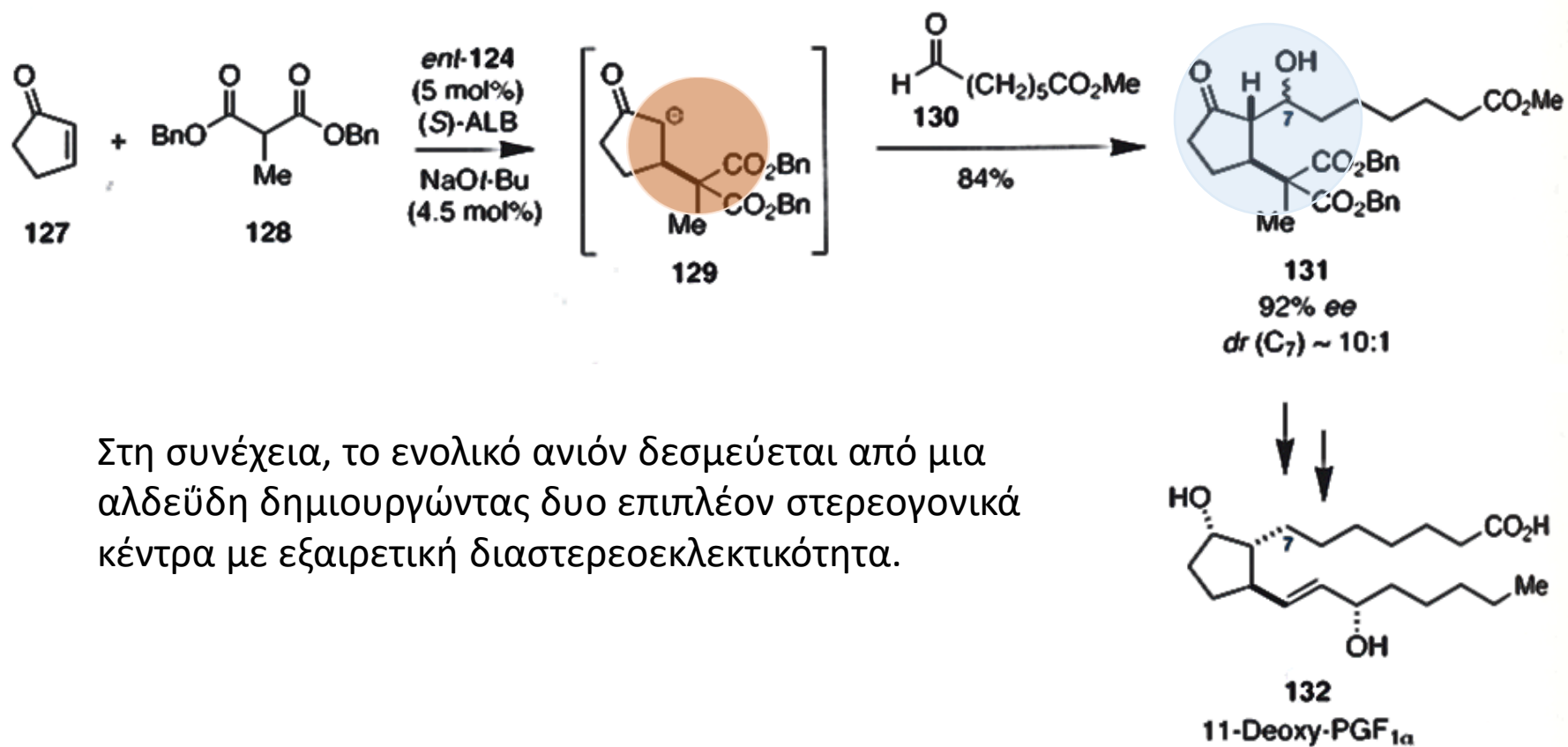
- Η *in situ* παρασκευή **ετεροδιμεταλλικών συμπλόκων** (συνήθως μετάλλων της ομάδας 3 ή 13 του περιοδικού πίνακα με κάποιο αλκαλιμέταλλο) έχει αναφερθεί από το Shibasaki να καταλύει την εναντιοεκλεκτική προσθήκη μηλονικών εστέρων σε δέκτες Michael.



Το παραπάνω σύμπλοκο παρασκευάζεται από την ανάμιξη 2 ισοδυνάμων BINOL με  $\text{LiAlH}_4$ , και χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή ενός χειρόμορφου κυκλοεξονικού ενδιαμέσου στην ολική σύνθεση του αλκαλοειδούς *Tubifolidine*.

# Καταλυτική Ασύμμετρη προσθήκη Σταθεροποιημένων Καρβανιόντων

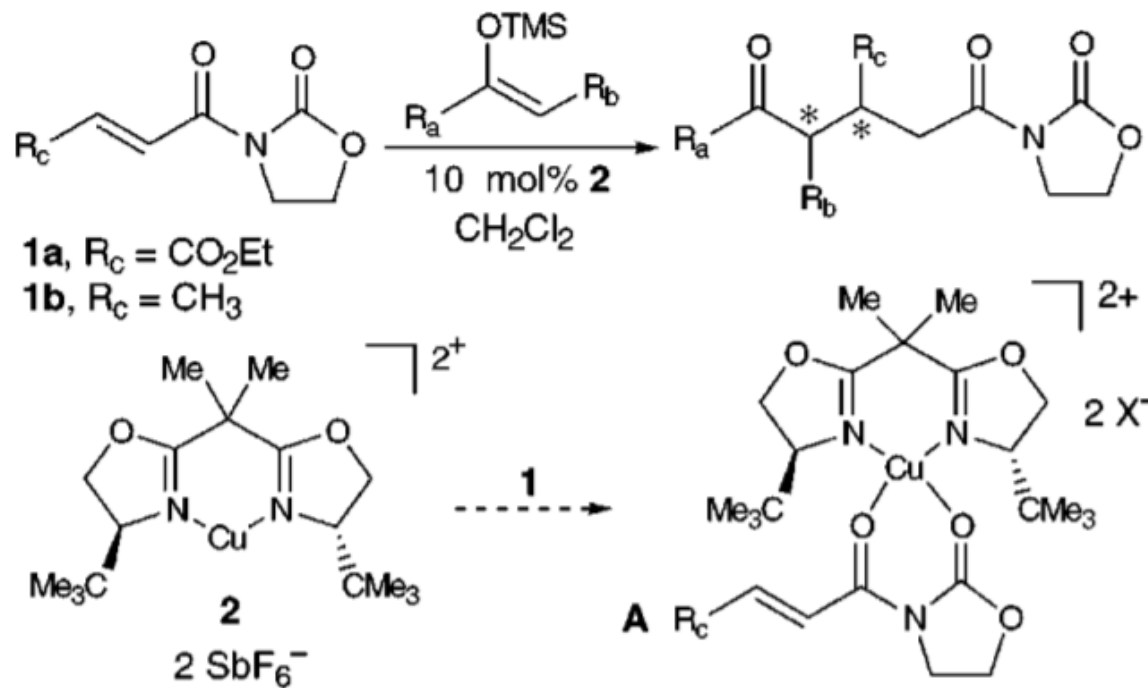
- Σε ένα ανάλογο παράδειγμα από την ίδια ερευνητική ομάδα, με χρήση της εναντιομερούς διναφθόλης πραγματοποιείται παρόμοια συζυγής προσθήκη στην κυκλοπεντενόνη, οδηγώντας στο προϊόν προσθήκης με αντίθετη εναντιοεκλεκτικότητα.



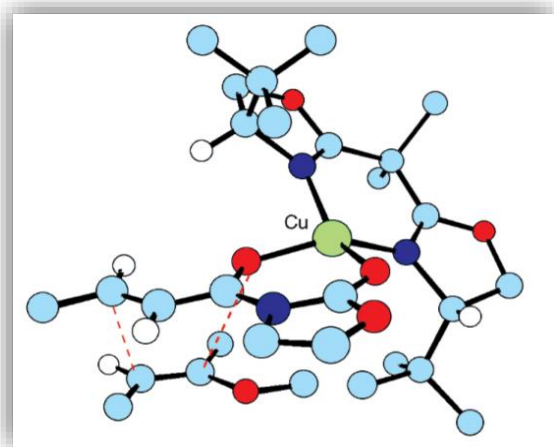
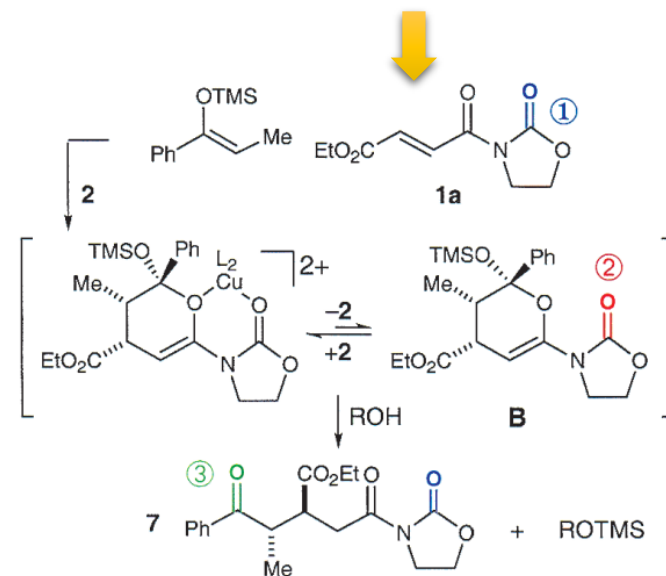
Στη συνέχεια, το ενολικό ανιόν δεσμεύεται από μια αλδεΐδη δημιουργώντας δυο επιπλέον στερεογονικά κέντρα με εξαιρετική διαστερεοεκλεκτικότητα.

# Καταλυτική Ασύμμετρη προσθήκη Σταθεροποιημένων Καρβανιόντων

- Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ασύμμετρο σύμπλοκο που προκύπτει από άλας του **χαλκού** και τη γνωστή κατηγορία **ligands BOX** (**BisOXazoline**). Το σύμπλοκο αυτό λειτουργεί με επιτυχία σε προσθήκες τύπου *Mukaiyama/Michael*.

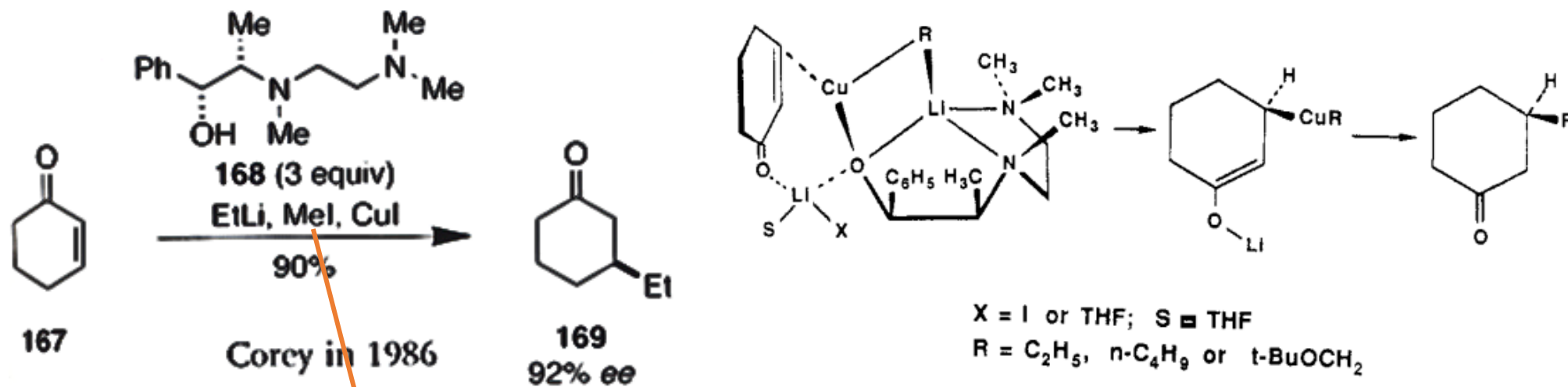


Εδώ η διαστεreoεκλεκτικότητα ελέγχεται, γιατί με βάση τον ακριβή μηχανισμό προκύπτει μια κυκλική **μεταβατική κατάσταση** τύπου **hetero-Diels-Alder**



# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Η εναντιοεκλεκτική συζυγής προσθήκη **μη σταθεροποιημένων καρβανιόντων** σε διάφορους τύπους δεκτών Michael αποτέλεσε τις τελευταίες δεκαετίες αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη πρωτοκόλλων για την επιτυχή προσθήκη οργανομεταλλικών ενώσεων του χαλκού, του ψευδαργύρου, του μαγνησίου, ακόμα και του βορίου.

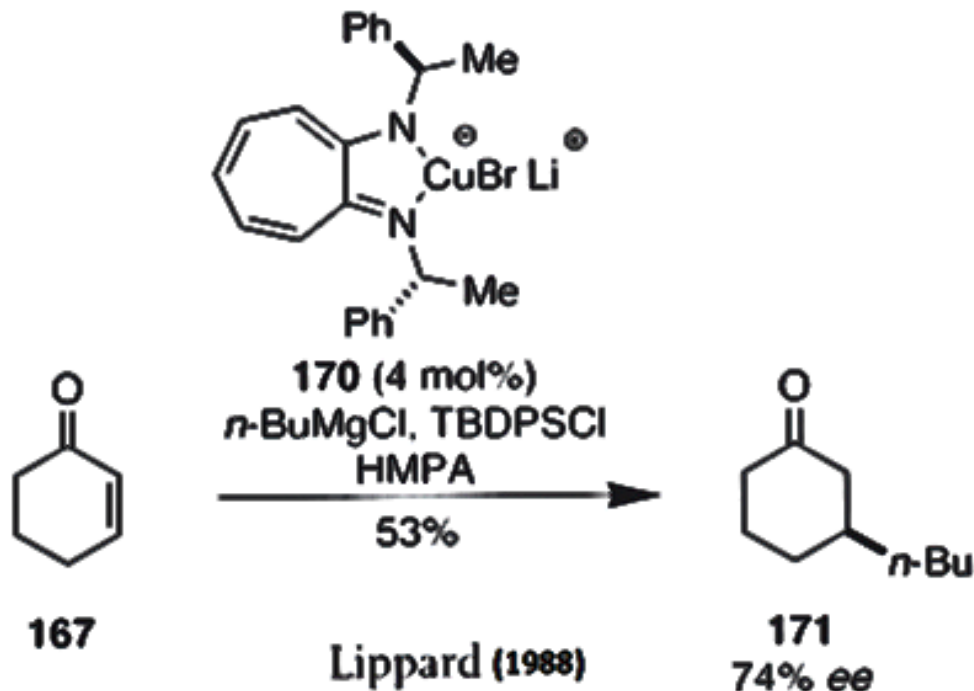


Η αρχή έγινε από τον Corey το 1986, με την ασύμμετρη προσθήκη του EtLi/CuI στην κυκλοεξανόνη, παρουσία ενός παραγώγου ψευδοεφεδρίνης. Αλκοξείδια (που υπάρχουν σε μικρό ποσοστό στο EtLi) ελαττώνουν την εναντιοεκλεκτικότητα. Το MeI αντιδρά με τα αλκοξείδια.



# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Στη συνέχεια παρουσιάστηκαν τα **χειρόμορφα αμιδοχάλκικά σύμπλοκα** για την ασύμμετρη προσθήκη **οργανομαγνησιακών** αντιδραστηρίων στην κυκλοεξανόνη.

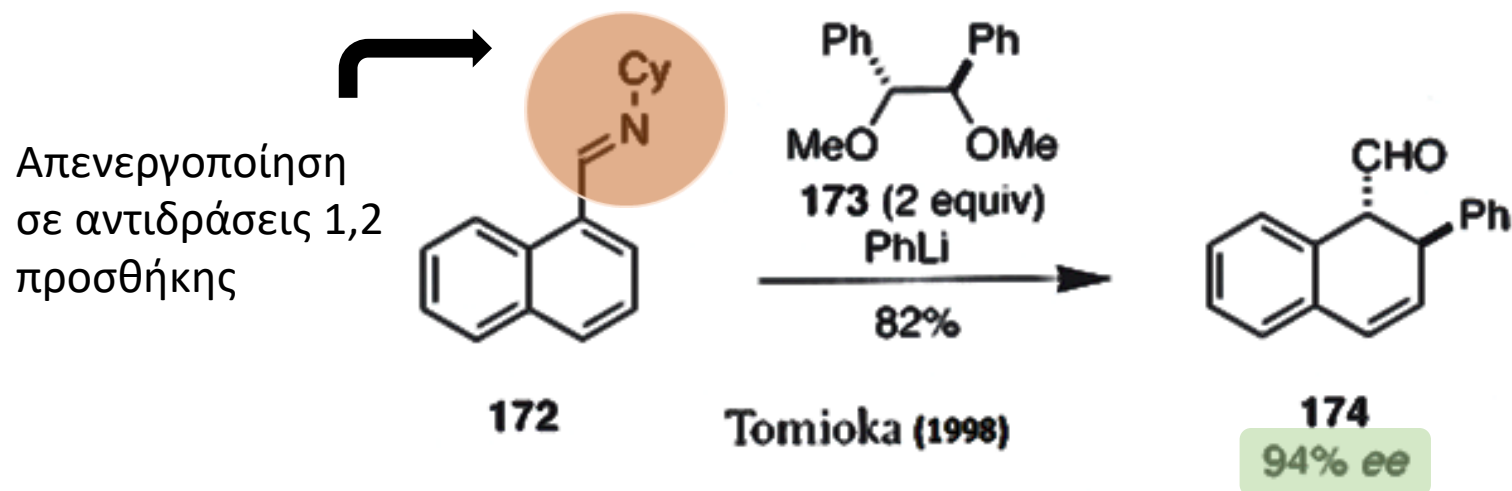


Η πρώτη καταλυτική χρήση ασύμμετρων συστημάτων των χαλκού: Βέλτιστες τιμές εναντιοεκλεκτικότητας στην περιοχή του **70 % ee**.

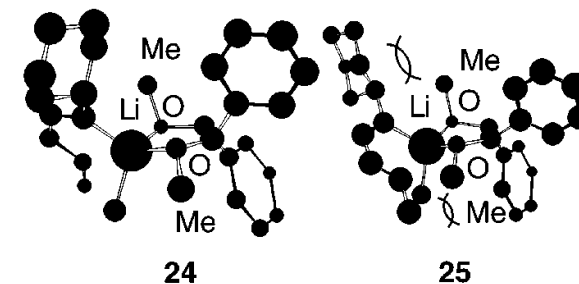
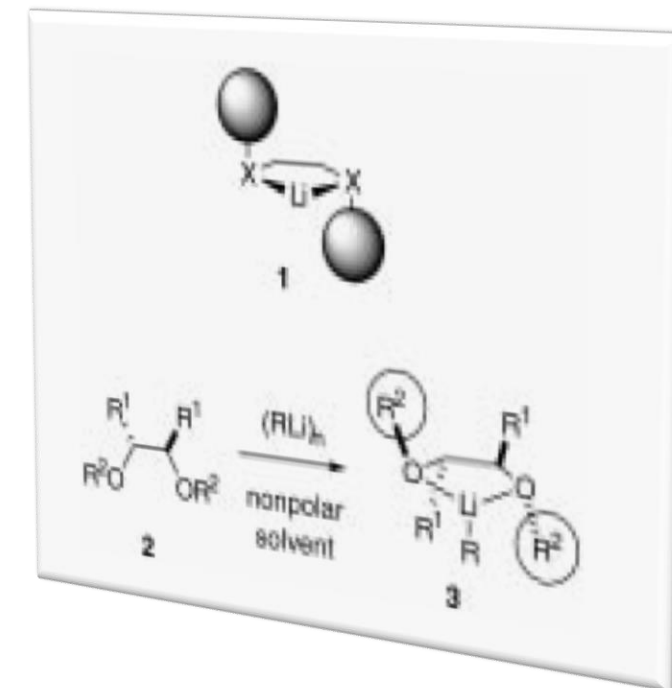
Η χρήση προσθέτων TBDPSCl και HMPA ήταν απαραίτητη για την επίτευξη ικανοποιητικού ρυθμού αντίδρασης.

# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Η χρήση χειρόμορφων C<sub>2</sub>-συμμετρικών διαιθερικών ligands, εφαρμόστηκε από τον Tamioka στην ασύμμετρη συζυγή προσθήκη οργανολιθιακών αντιδραστηρίων σε α,β-ακόρεστες αλδιμίνες.



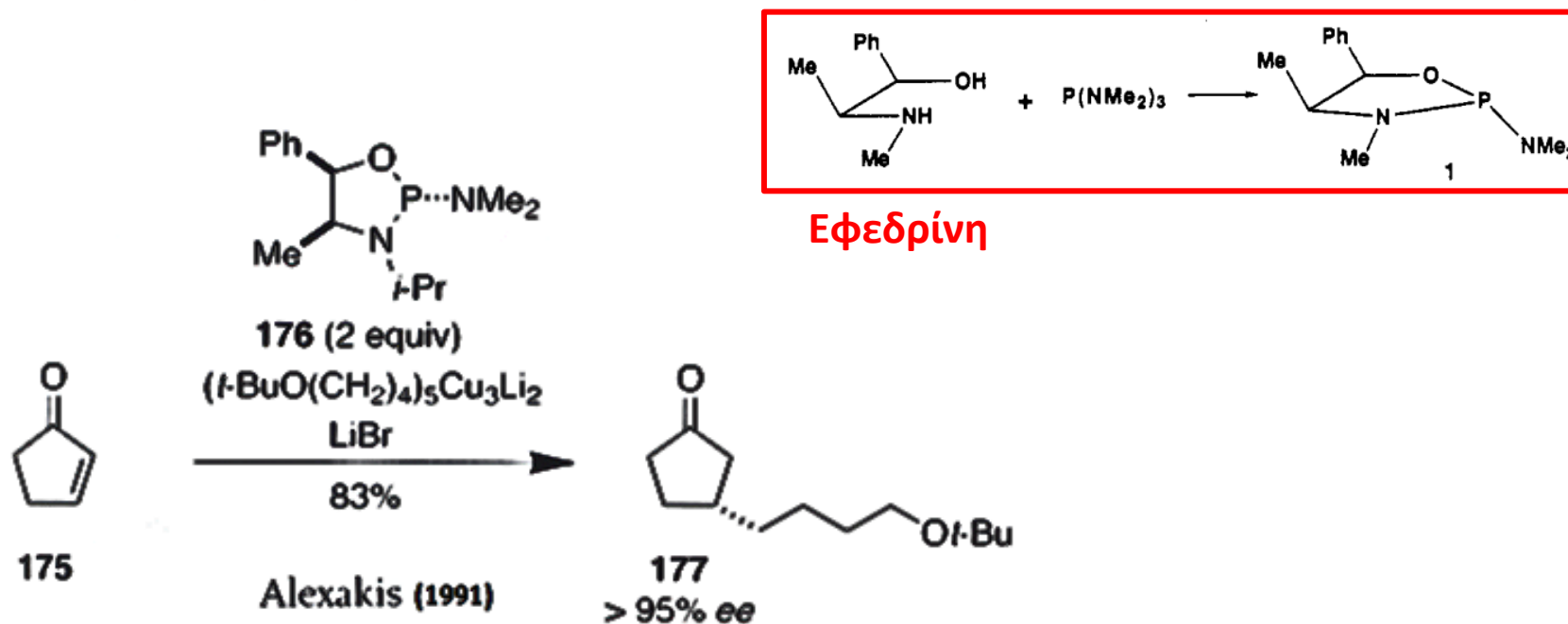
Σε μια ιδιαίτερα έξυπνη εφαρμογή των αιθερικών ligands, με το σχηματισμό του χηλικού ενδιαμέσου, οι μέθυλο ομάδες αναγκάζονται να πάρουν συγκεκριμένη **διαμόρφωση**, αντι- ως προς τα διπλανά φαινύλια.



The reactive complexes involving **8**, MeLi, and **21a**.

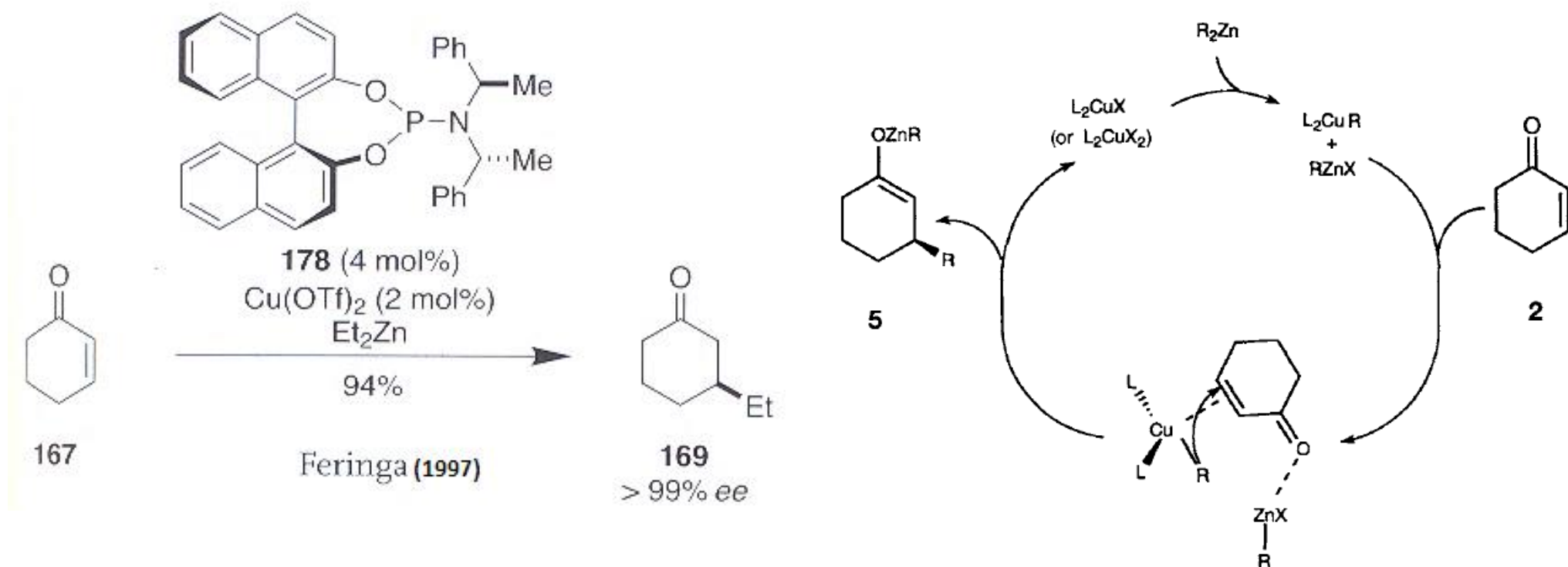
# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Σημαντική πρόοδος στο χώρο επιτεύχθηκε με την εισαγωγή από τον Αλεξάκη (Πανεπιστήμιο Γενεύης) των **χειρόμορφων φωσφοραμιδικών ligands (phosphoramidates)**...



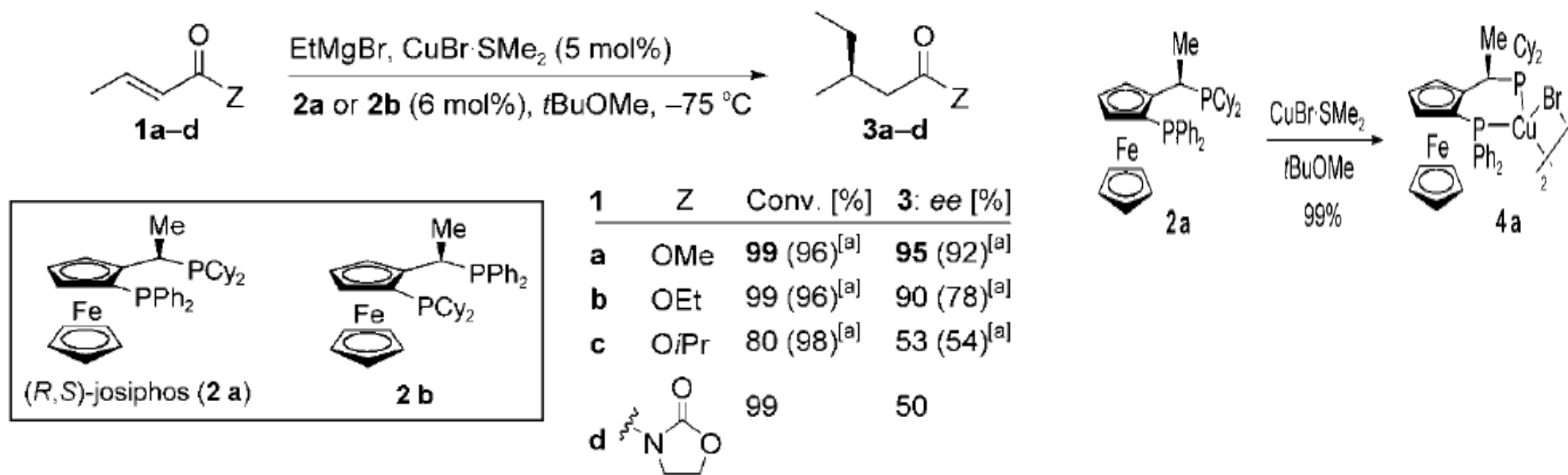
# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- ... Περαιτέρω βελτίωση από τον Feringa με την εισαγωγή νέων **φωσφοραμιδικών ligands** που έχουν ως βάση τους χειρόμορφες διναφθόλες (BINOL). Εξαιρετικά επίπεδα εναντιοεκλεκτικότητας επιτεύχθηκαν στην συζυγή **προσθήκη οργανοψευδαργυρικών ενώσεων** με χαμηλή στοιχειομετρική αναλογία του καταλύτη.



# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

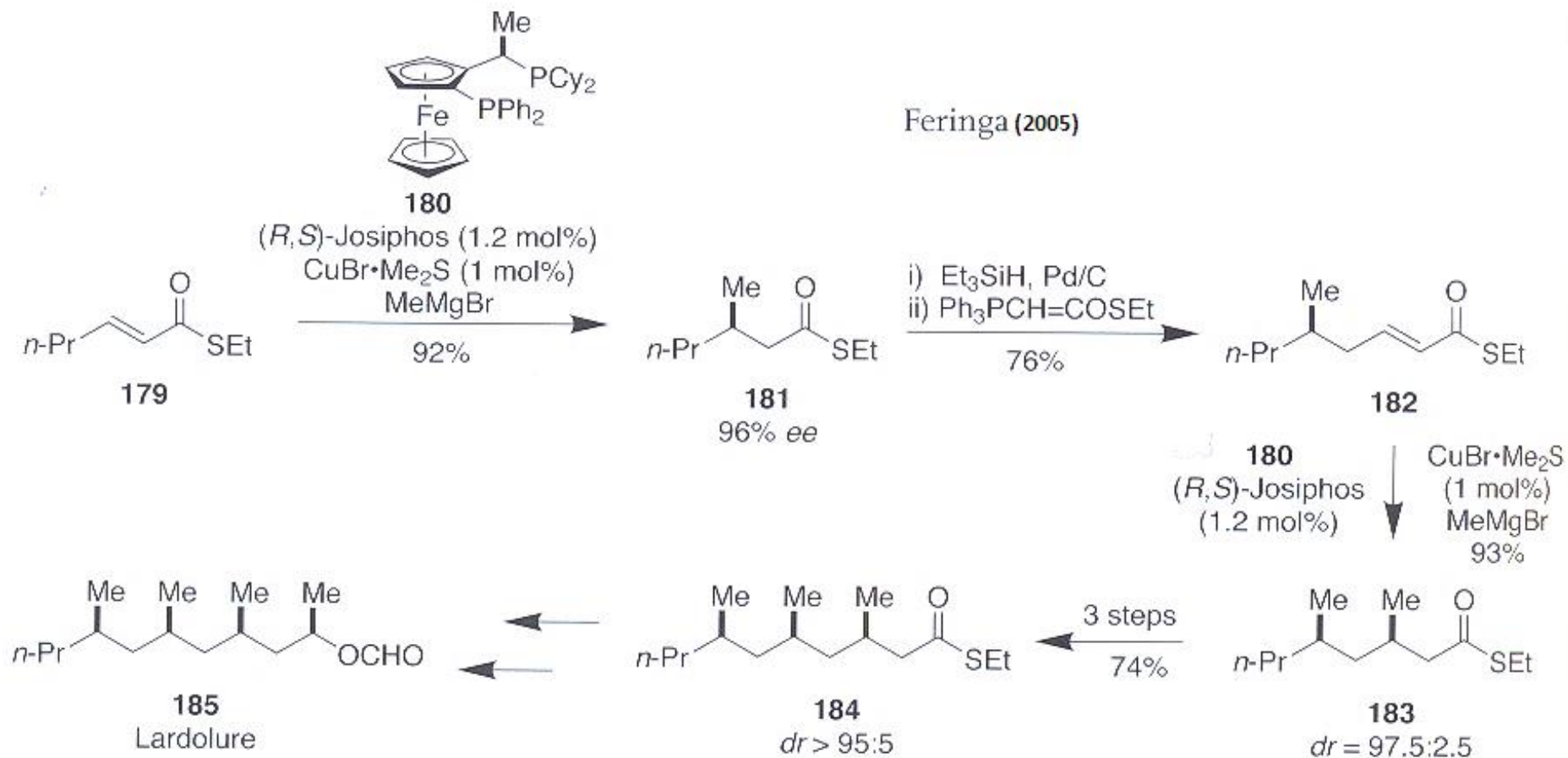
- Ο ίδιος ερευνητής, το 2005 ανέφερε ότι η γνωστή τάξη *ligands* **Joshiphos** μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα εναντιοεκλεκτικότητας κατά την ασύμμετρη συζυγή προσθήκη οργανομαγνησιακών αντιδραστηρίων σε άκυκλους  $\alpha,\beta$ -ακόρεστους εστέρες, κάτι που μέχρι εκείνη τη στιγμή ήταν ανέφικτο.



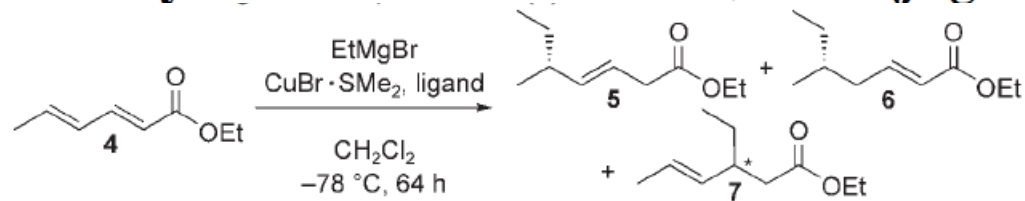
# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Η προηγούμενη μεθοδολογία, αν και είχε μεγάλο πεδίο εφαρμογής, δε λειτουργούσε καλά με το λιγότερο δραστικό MeMgBr, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια σειρά από ενδιαφέροντα φυσικά προϊόντα με το χαρακτηριστικό επαναλαμβανόμενο 1,3-διμεθυλο-μοτίβο. Η περίπτωση αυτή αντιμετωπίστηκε με εφαρμογή των **πιο δραστικών  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων θειεστέρων** ως δέκτες κατά Michael:

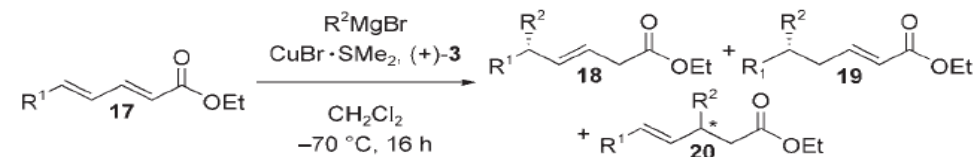
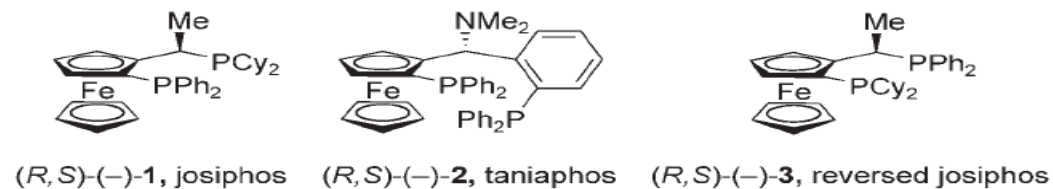
Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εφαρμογή στη σύνθεση της φερομόνης των ακάρεων Lardolure.



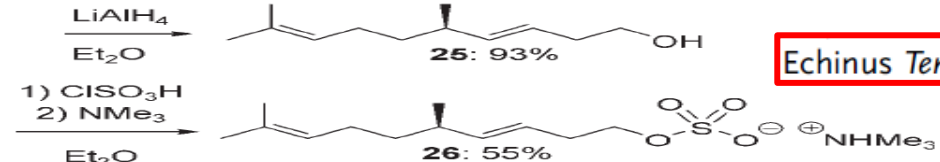
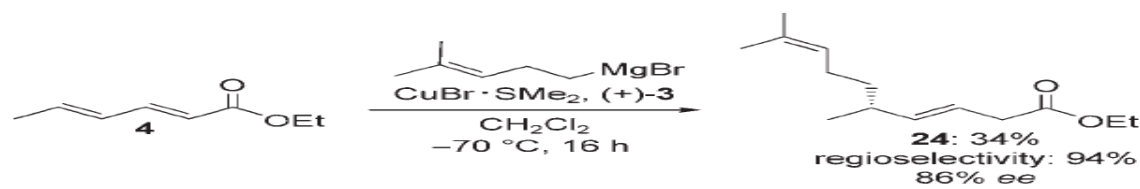
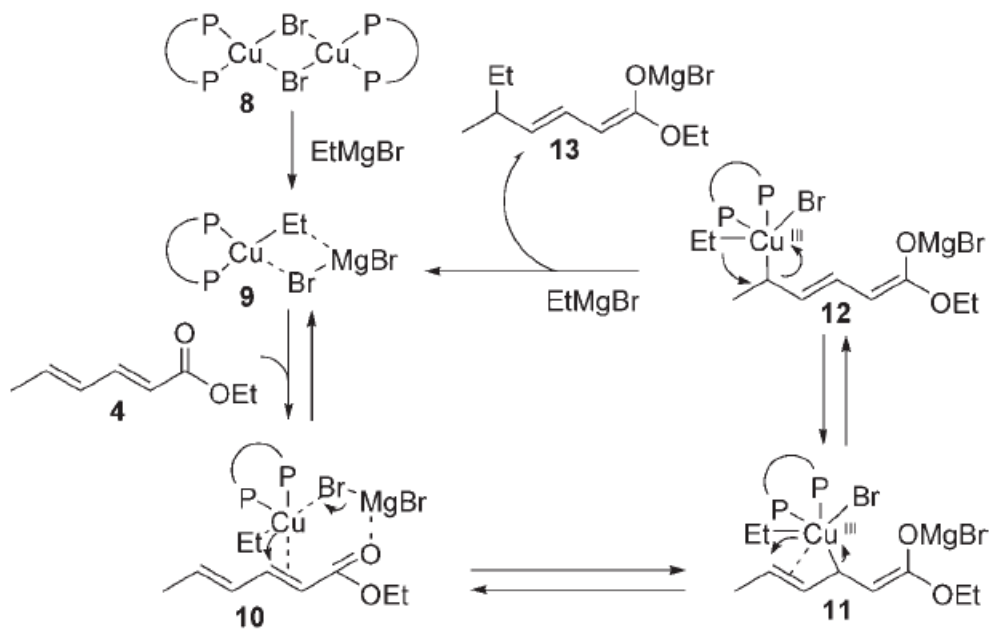
# Catalytic Enantioselective 1,6-Conjugate Addition of Grignard Reagents to Linear Dienoates



Entry	Ligand	Conv. [%]	5/7 <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[b,c]</sup>
1	–	> 99	34:66	0
2	(–)- <b>1</b>	≈ 80	–	–
3	(–)- <b>2</b>	≈ 35	–	–
4	(+)- <b>3</b>	> 99	98:2	95 ( <i>R</i> )
5 <sup>[d]</sup>	(–)- <b>3</b>	> 99	99:1	95 ( <i>S</i> )



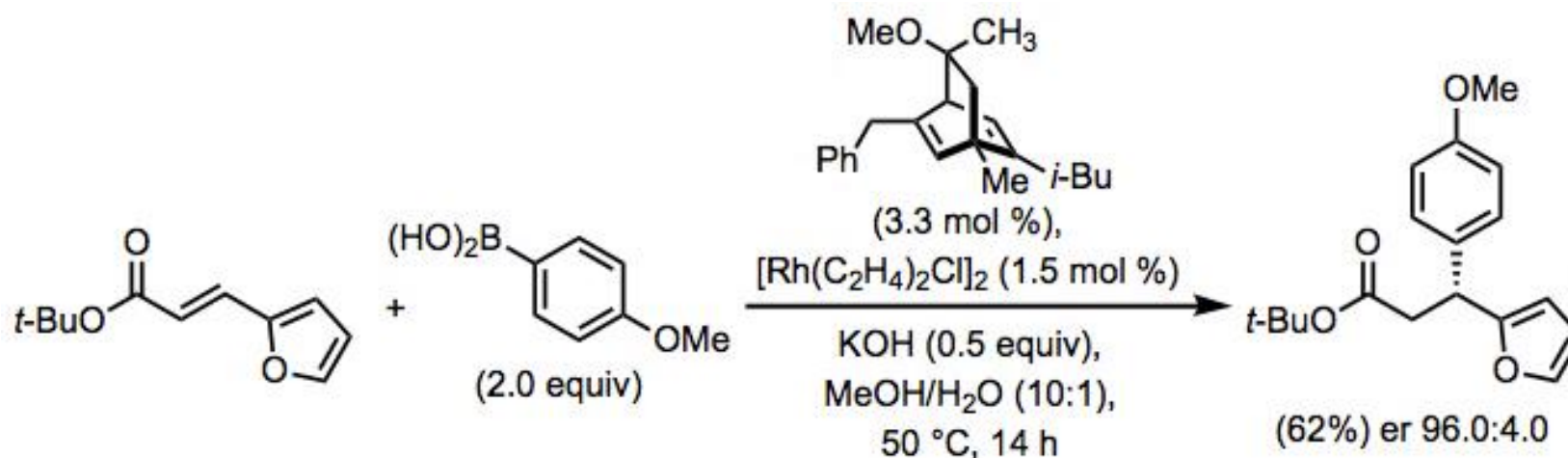
Entry	Substrate	R <sup>2</sup>	Product	Yield [%]	18/20 <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>17a</b>	Bu	<b>18a</b>	88	99:1	96 (–)
2	<b>17b</b>	Et	<b>18a</b>	80	99:1	93 (+)
3	<b>17c</b>	Et	<b>18c</b> + <b>19c</b>	82	96:4	79 (–)
4	<b>17d</b>	Et	<b>18d</b>	77	98:2	93 (+)
5	<b>17e</b>	Et	<b>18e</b>	73	98:2	90 (+)
6	<b>17f</b>	Et	<b>18f</b>	82	96:4	73 (–)
7	<b>17g</b>	Et	<b>18g</b>	69	> 95:5 <sup>[d]</sup>	90 (–)



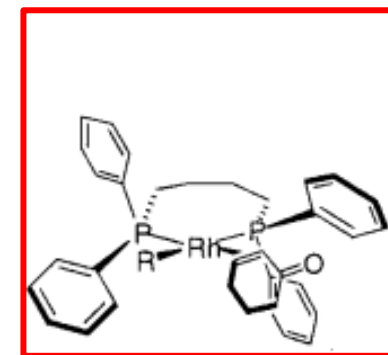
**Echinus Temnopleurus hardwickii**

# Στερεοεκλεκτική Προσθήκη Οργανομεταλλικών Αντιδραστηρίων

- Συζυγή προσθήκη, με εξαιρετικά επίπεδα στερεοεκλεκτικότητας μπορούν να δώσουν και οι **οργανοβορανικές ενώσεις**. Εκτενείς μελέτες από το Hayashi, έδειξαν ότι χειρόμορφα σύμπλοκα του ρουθηνίου και του ροδίου είναι κατάλληλα για τέτοιου είδους μετασχηματισμούς.



Carreira et al. *Organic Letters*, 2005, 7, 3821



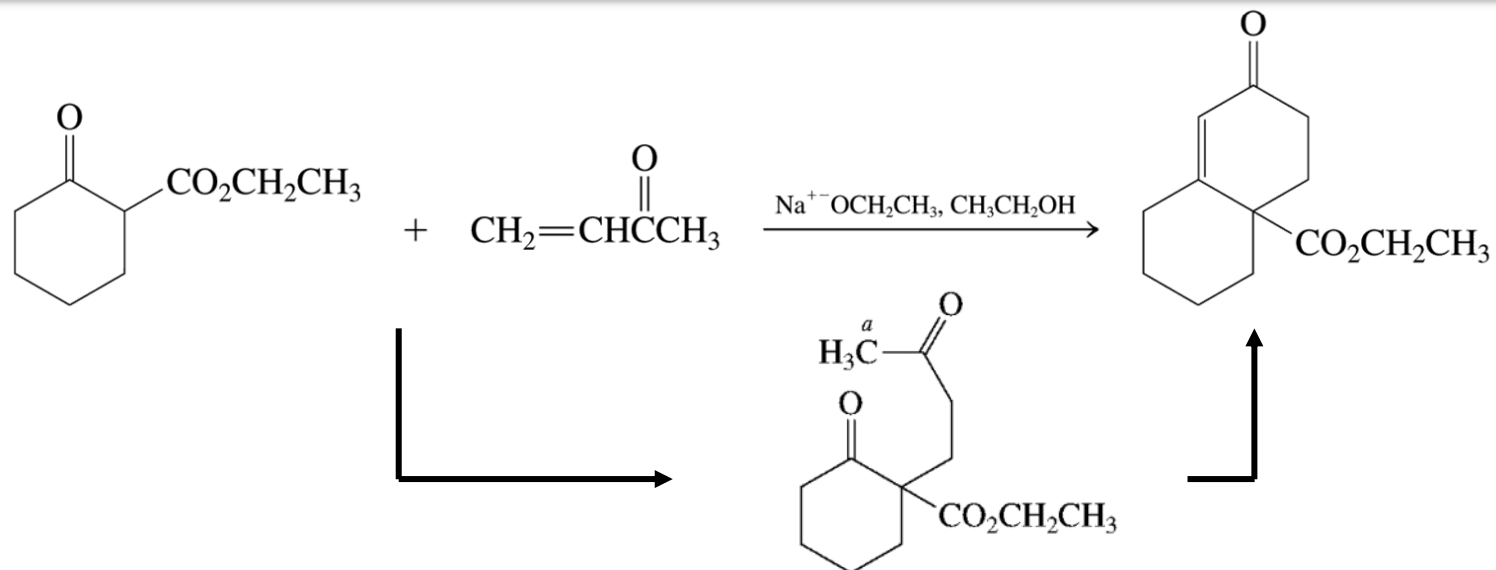


---

**Η 1,4-προσθήκη ως στάδιο  
κλειδί επώνυμων αντιδράσεων**

---

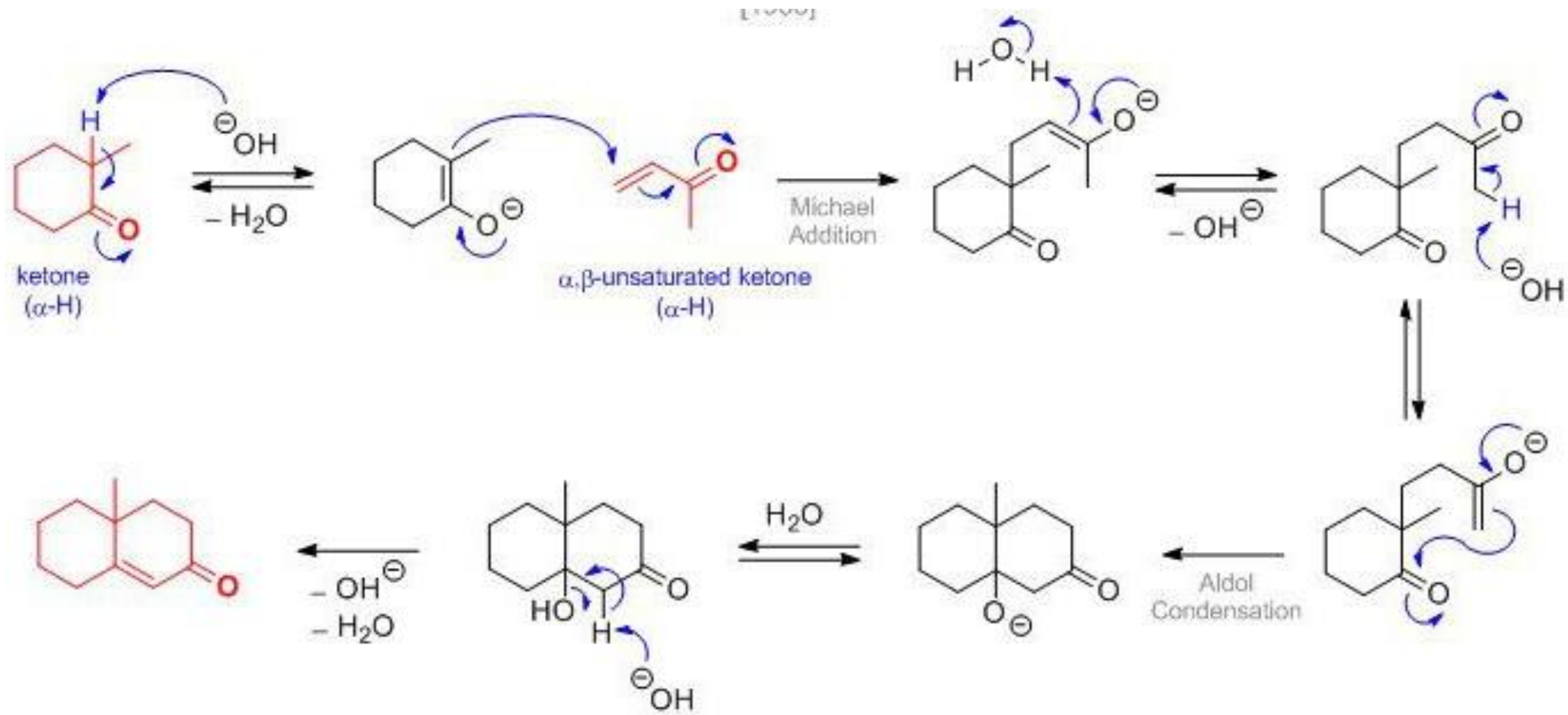
# Κυκλοποίηση Robinson (Robinson Annulation, 1935)



## Γενικά χαρακτηριστικά:

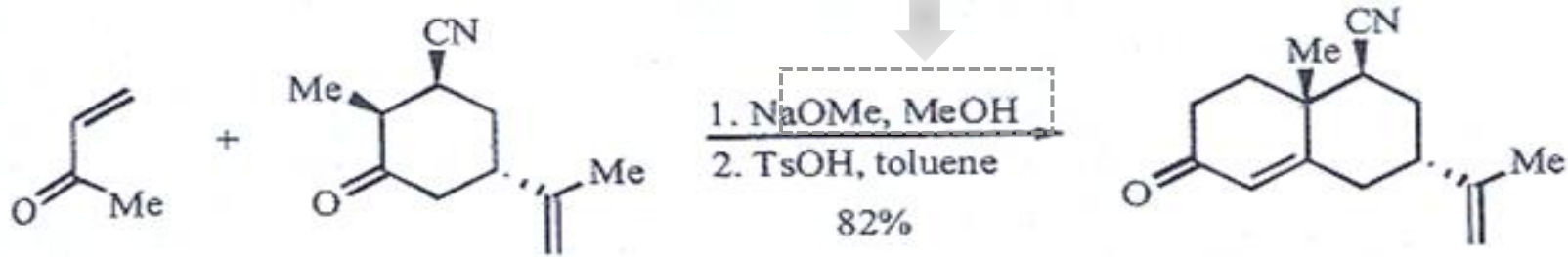
- ✓ Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η σύνθεση **δακτυλίου κυκλοεξενόνης**, από μια κετόνη και μια ενόνη.
- ✓ Πρόκειται για μια **ακολουθία τριών αντιδράσεων**: **μιας προσθήκης Michael**, **μιας ενδομορικής αλδολικής προσθήκης** και μιας **αφυδάτωσης**.
- ✓ Καταλύεται τόσο από οξέα όσο και από βάσεις, αλλά κατά κύριο λόγο προτιμάται η βασική κατάλυση.
- ✓ Οι αποδόσεις γενικά αυξάνονται όσο αυξάνεται η εκλεκτικότητα σχηματισμού του αρχικού ενολικού ιόντος, γι' αυτό συχνά προτιμάται η εφαρμογή προσηματισμένων ενολικών ιόντων.
- ✓ Μπορεί να διεξαχθεί και σε ένα στάδιο, αλλά η απομόνωση του ενδιάμεσου προϊόντος προσθήκης, οδηγεί σε μεγαλύτερες αποδόσεις

# Κυκλοποίηση Robinson (Robinson Annulation)

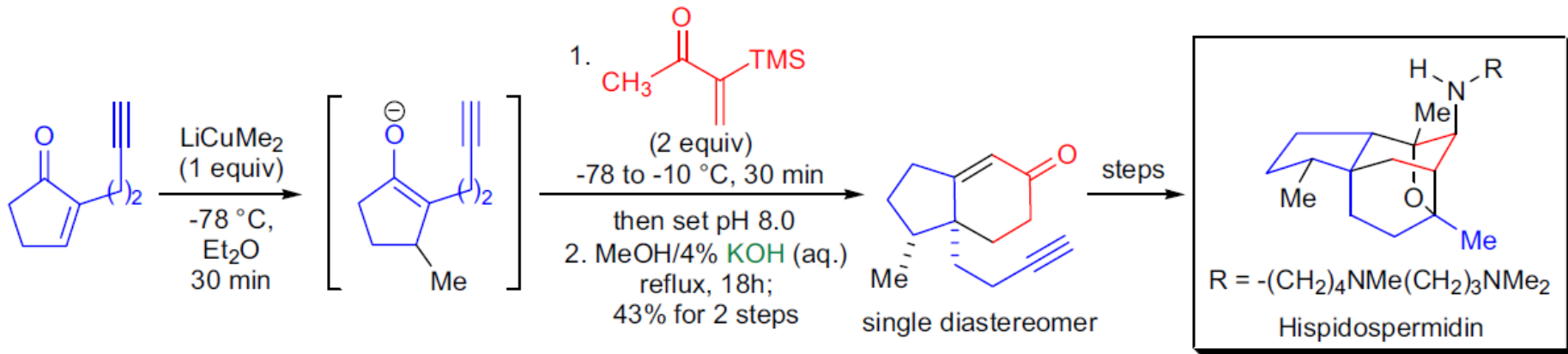


# Κυκλοποίηση Robinson (Robinson Annulation)

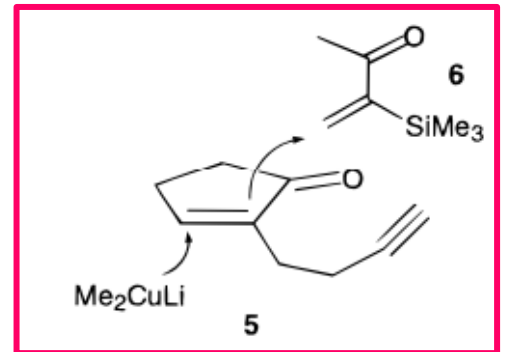
Θερμοδυναμικός έλεγχος



A. A. Verstegen-Haaksma, H. J. Swarts, J. M. B. Jansen, A. deGroot, *Tetrahedron* 1994, 50, 10073

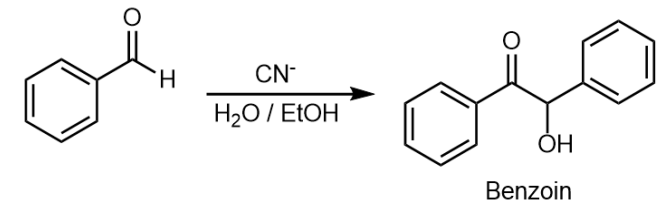
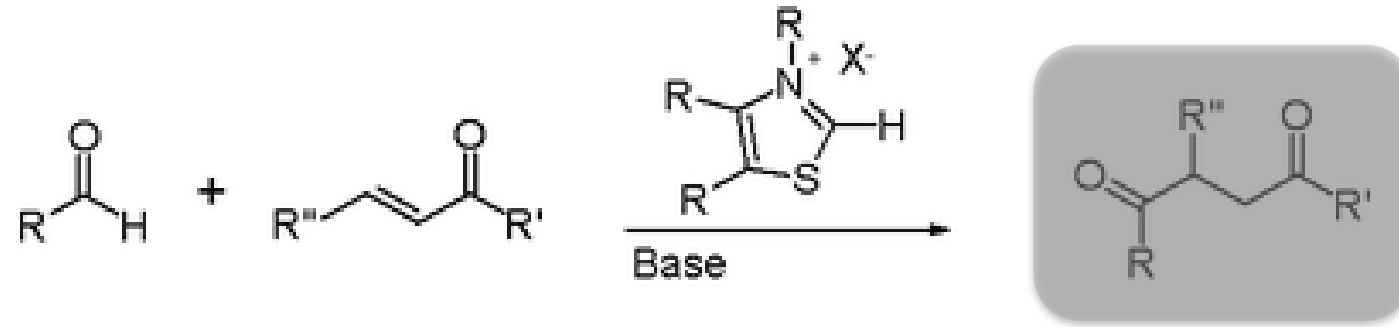


*J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6151-6159



# Stetter Reaction, 1973

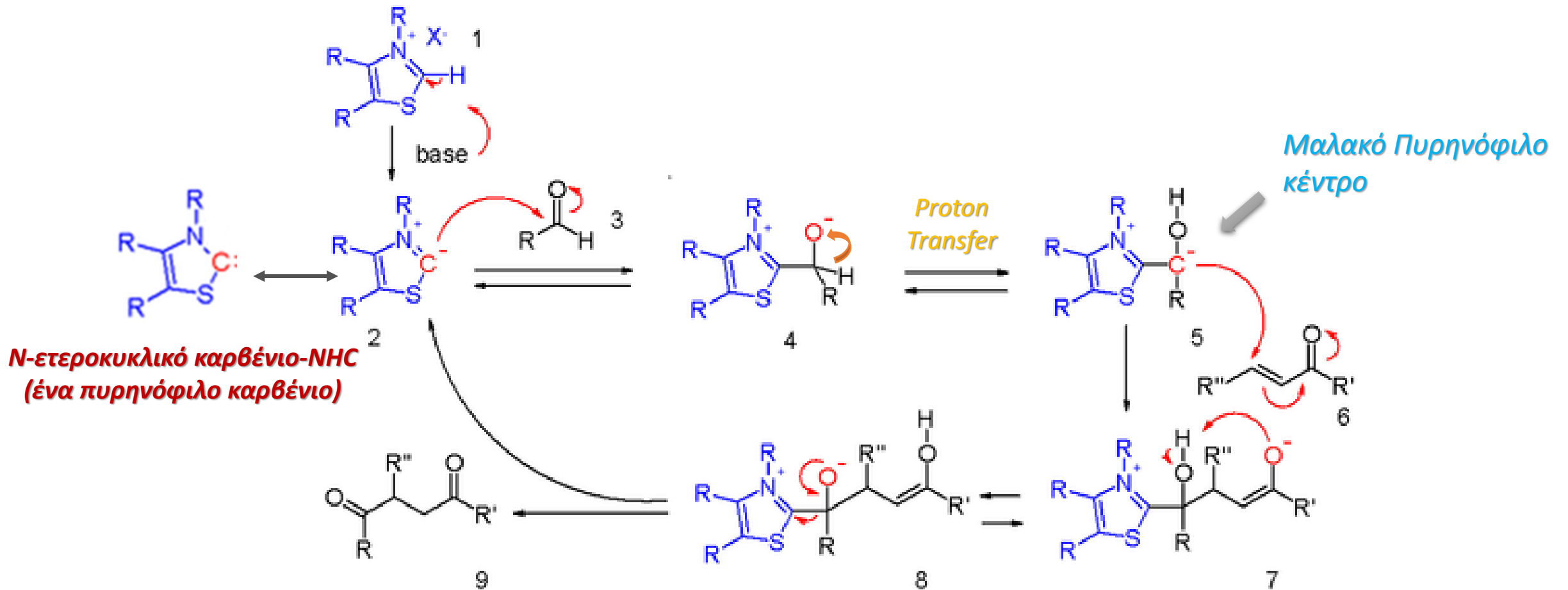
Γενικό σχήμα:



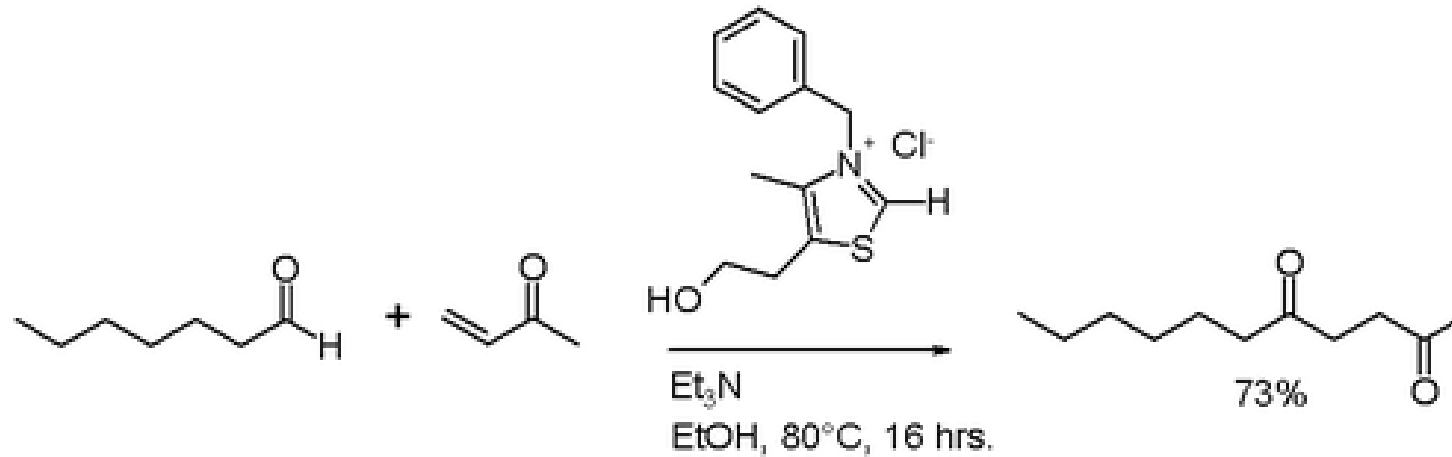
- Αποτελεί το βινυλικό ομόλογο της αντίδρασης βενζοΐνης (1,2 προσθήκη).
- Μια αλδεΐδη προστίθεται συζυγιακά σε μια  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη καρβονυλική ένωση παρουσία καταλύτη θειαζολικού άλατος και βάσης.
- Η αρχική περιγραφή της αντίδρασης περιλάμβανε κατάλυση από κυανιούχα άλατα, αλλά είχε εφαρμογή μόνο σε αρωματικές αλδεΐδες λόγω της παράπλευρης αλδολικής συμπύκνωσης που έδιναν οι αλειφατικές.
- Πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα «**umpolung**» (αναστροφής πόλωσης) του καρβονυλίου. Από κλασικό ηλεκτρονιόφιλο κέντρο **μετατρέπεται σε πυρηνόφιλο!**

# Stetter Reaction

Μηχανισμός:



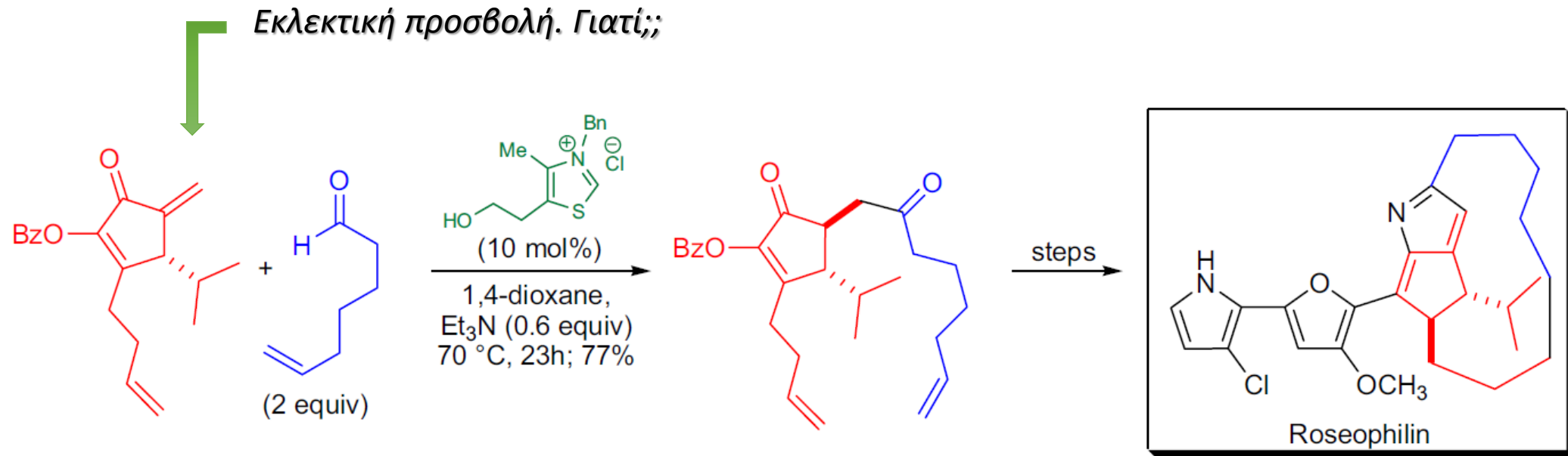
# Stetter Reaction



Οδηγεί σε 1,4-δικαρβονυλικές ενώσεις. Ένας από τους λίγους διαθέσιμους τρόπους σύνθεσης τέτοιων μορίων

H. Stetter, H. Kuhlmann, and W. Haese *Organic Syntheses, Coll. Vol. 8, p.620; Vol. 65, p.26*

# Stetter Reaction

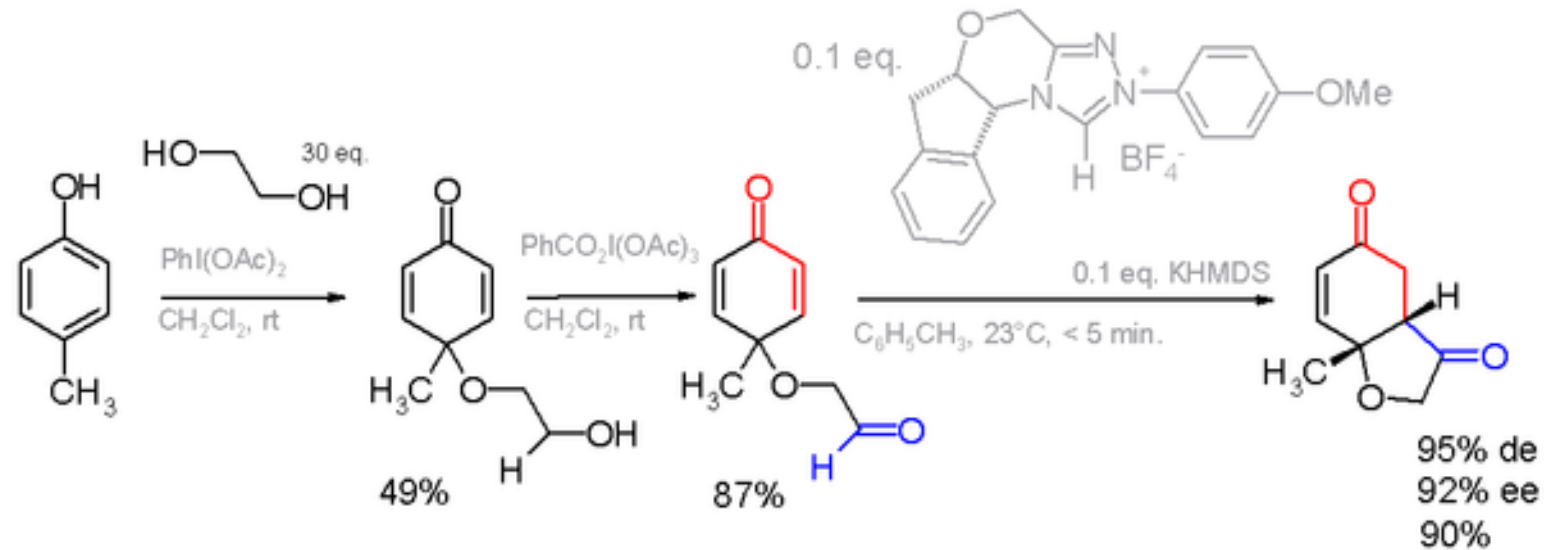


Harrington, P. E., Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509.



# Stetter Reaction

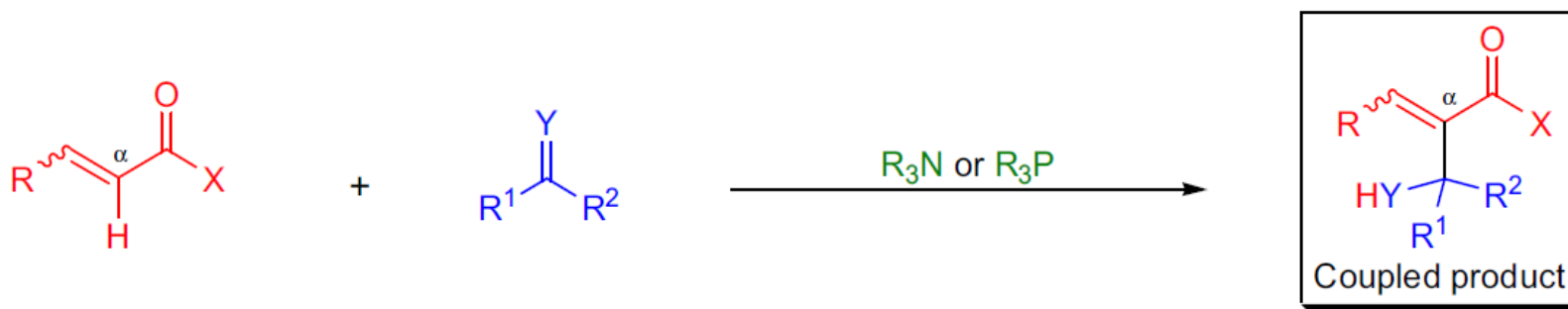
Η αντίδραση βρίσκει εφαρμογή στην ασύμμετρη σύνθεση, με χρήση χειρόμορφων ετεροκυκλικών καταλυτών, π.χ.:



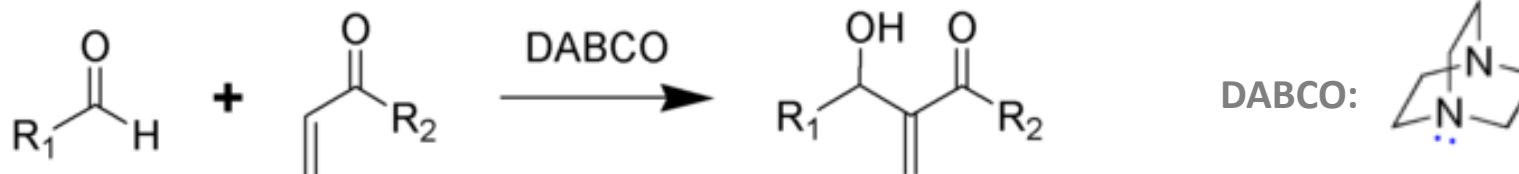
Liu Q., Rovis T., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2552

# Baylis-Hillman Reaction

- ❖ Περιλαμβάνει σχηματισμό δεσμού C-C στην  $\alpha$ -θέση ενός  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου συστήματος (συνήθως εστέρας ή αμίδιο), κατά την αντίδραση με ένα ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα (αλδεΐδη, ενεργοποιημένη κετόνη) παρουσία ενός πυρηνόφιλου καταλύτη, κυρίως τριτοταγή αμίνη ή φωσφίνη:

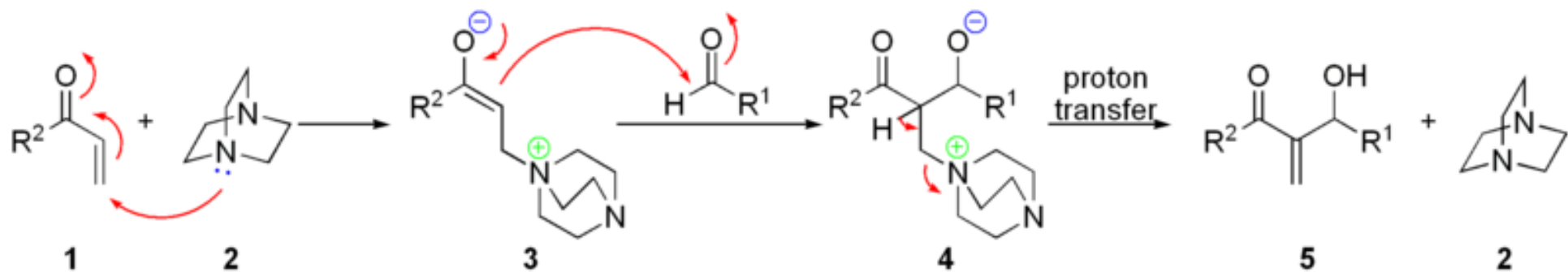


$\text{X} = \text{NH}_2, \text{NR}_2, \text{OR}$ ;  $\text{Y} = \text{O}, \text{NTs}, \text{NCO}_2\text{R}, \text{NSO}_2\text{Ar}$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alkyl}, \text{aryl}, \text{H}$



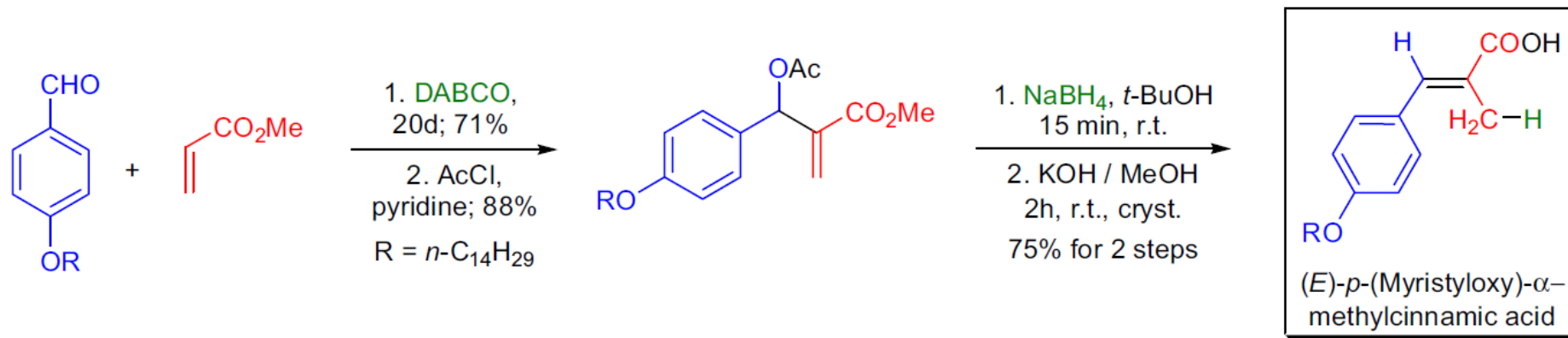
# Baylis-Hillman Reaction

Μηχανισμός:

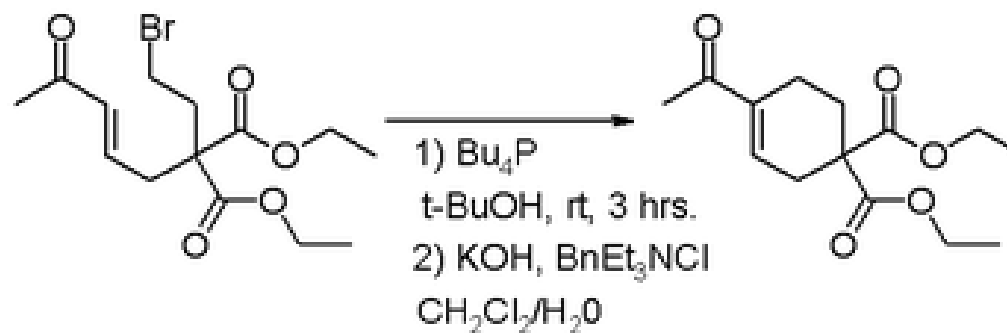


Το στάδιο μεταφοράς πρωτονίου, φαίνεται να είναι το καθορίζον την ταχύτητα της αντίδρασης, η οποία είναι συνήθως αρκετά μικρή. Για το λόγο αυτό η χρήση πρωτικών προσθέτων (π.χ. βουτανόλης) φαίνεται να επιταχύνουν την αντίδραση, διευκολύνοντας τη μεταφορά πρωτονίου.

# Baylis-Hillman Reaction

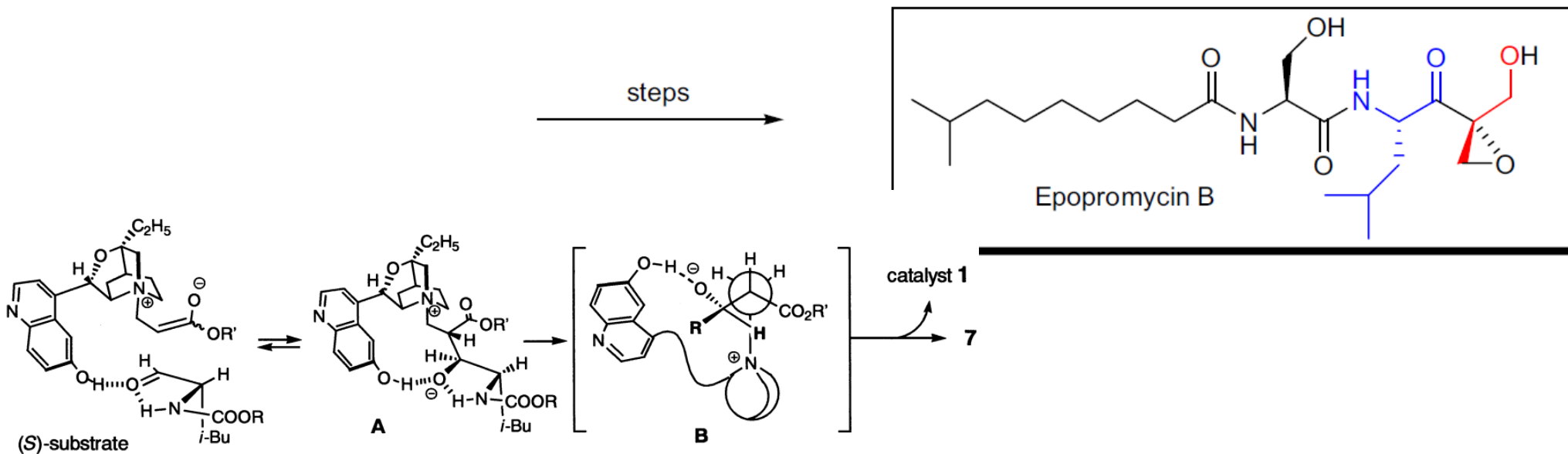
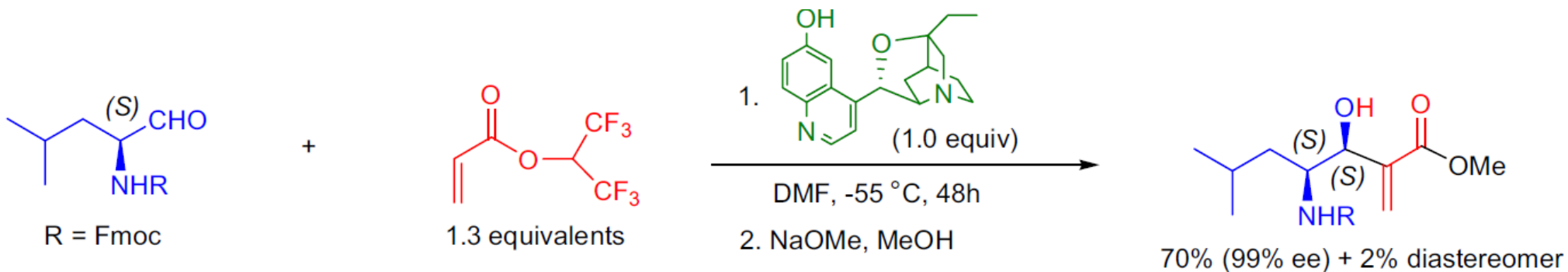


- Σε ειδικές περιπτώσεις, ως ηλεκτρονιόφιλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και αλκυλαλογονίδια, αλλά μόνο με ογκώδεις τριαλκυλοφωσφίνες ως πυρηνόφιλους καταλύτες.



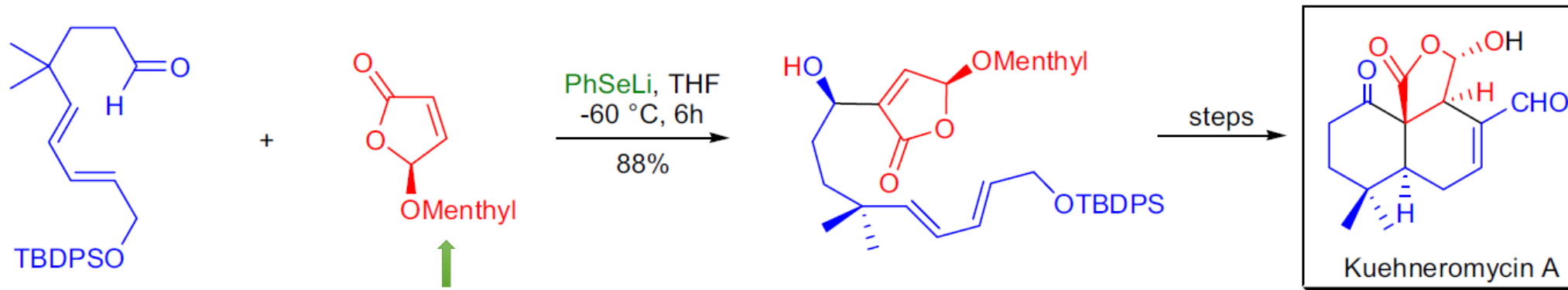
# Baylis-Hillman Reaction

- Με χρήση χειρόμορφου πυρηνόφιλου καταλύτη, όπως τα αλκαλοειδή κινίνη, κινιδίνη και παράγωγά τους, είναι δυνατό να επιτευχθεί ασύμμετρη προσθήκη στο ηλεκτρονιόφιλο.



# Baylis-Hillman Reaction

- Για την εφαρμογή της αντίδρασης σε υποστρώματα που είναι ευαίσθητα σε βασικό περιβάλλον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το αντιδραστήριο PhSeLi, καθώς είναι ένα πολύ καλό πυρηνόφιλο αλλά με ασθενή βασικό χαρακτήρα.



Asύμμετρη σύνθεση με χρήση *chiral auxiliary*

Jauch, *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2764