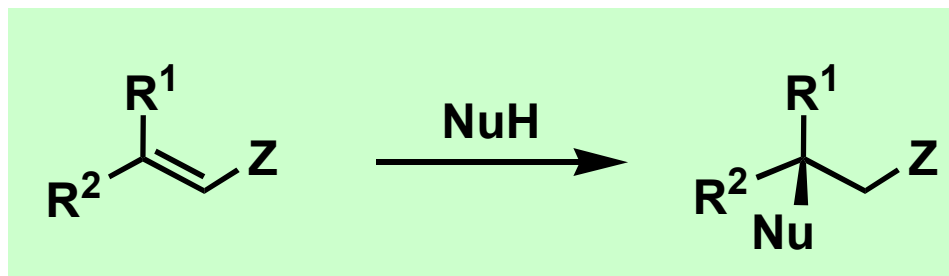
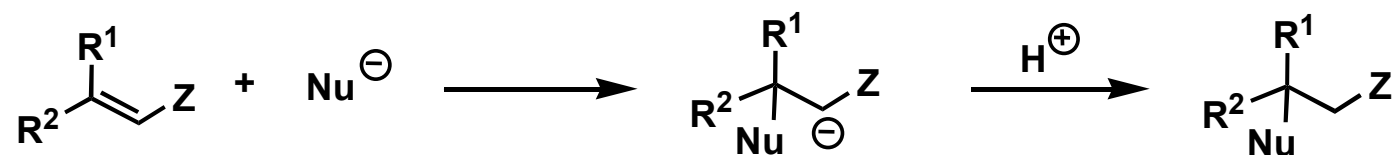


Addicions a compostos carbonílics α,β -insaturats



Anna M Costa Arnau
Departament de Química Orgànica
Universitat de Barcelona



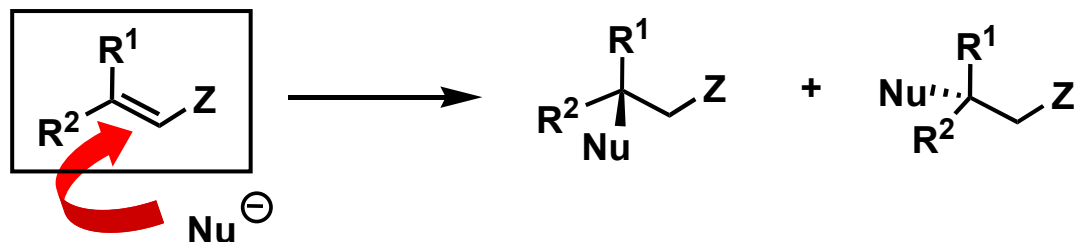
Z = COR, CHO, COOR, CONR₂, CN, SOR, SO₂R, NO₂...

Nu[⊖] = reactius organometàl·lics (RMgBr, RLi, R₂Zn, etc...)

Nu[⊖] = enolats, enamines o carbanions “estabilitzats” relacionats (malonats, acetoacetats...)

→ reaccions de Michael

Regioselectivitat: addició 1,2 vs addició 1,4



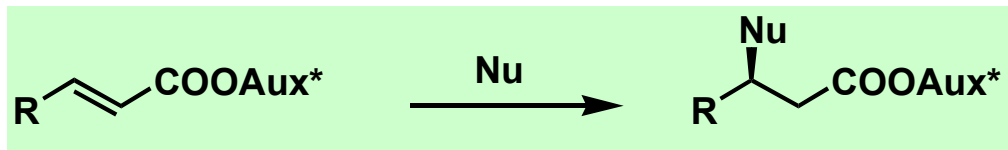
Com es pot controlar l'estereoquímica del nou centre format?

• Substrats quirals

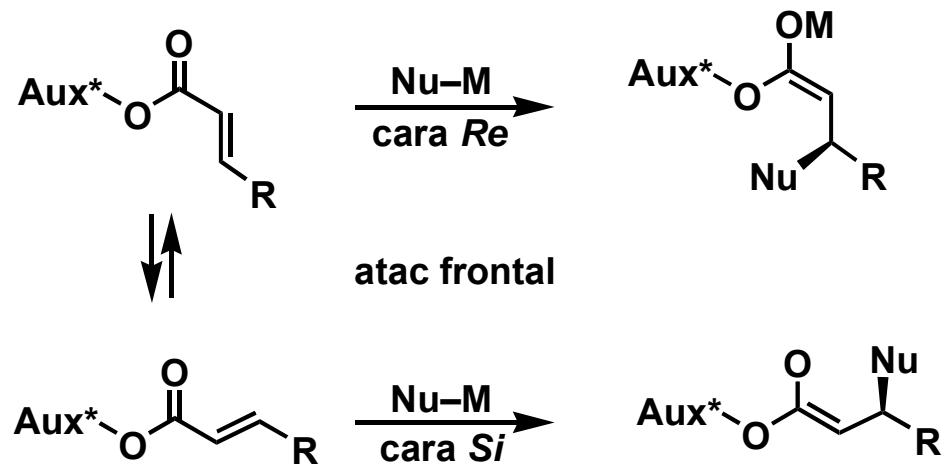
• Amb auxiliars quirals

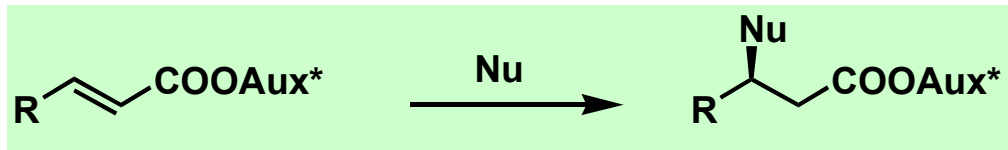
• Reaccions enantioselectives (catalitzadors o lligands quirals)

Reviews: Krause, *Synthesis* **2001**, 171
Sibi, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033
Rossiter, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771

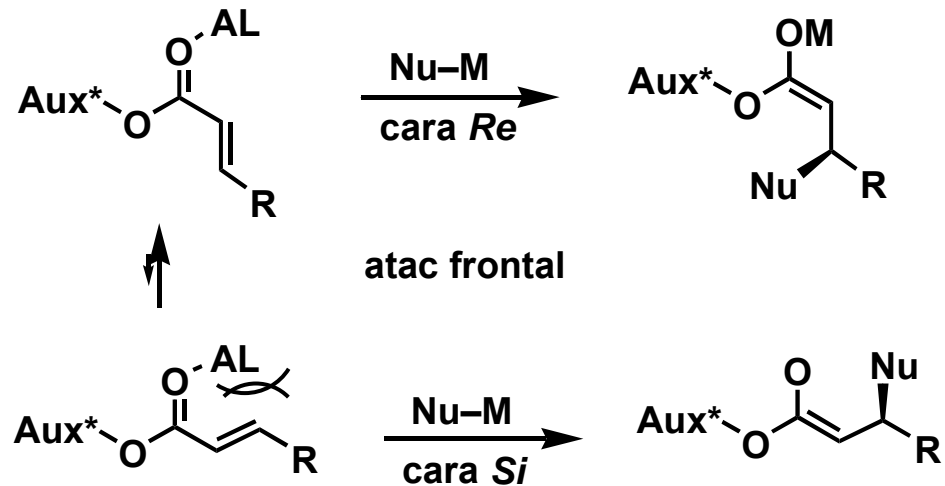
Esters α,β -insaturats

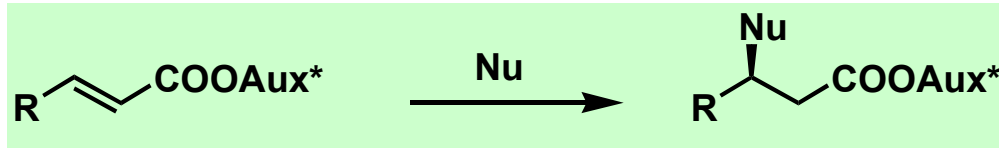
La geometria de l'enona és important:



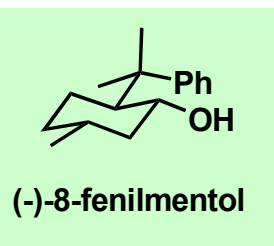
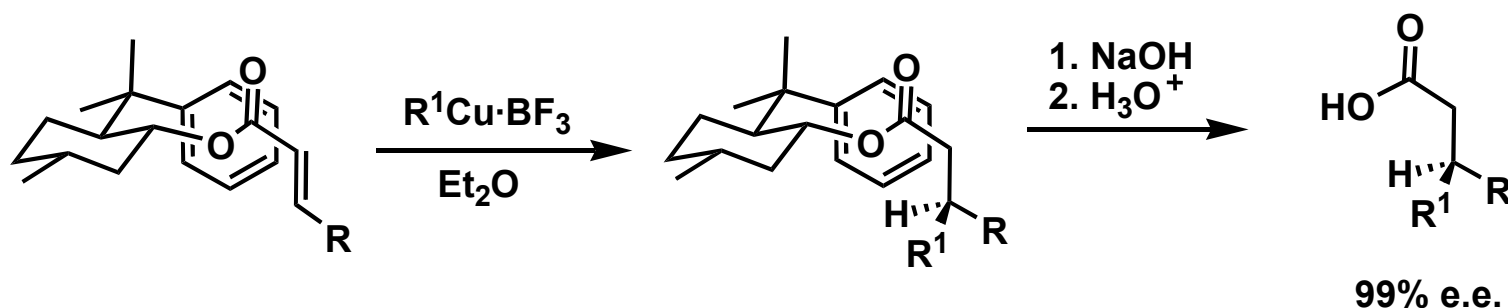
Esters α,β -insaturats

Per obtenir bones selectivitats cal que hi hagi un àcid de Lewis que es coordini en *anti* a l'enllaç C-O:



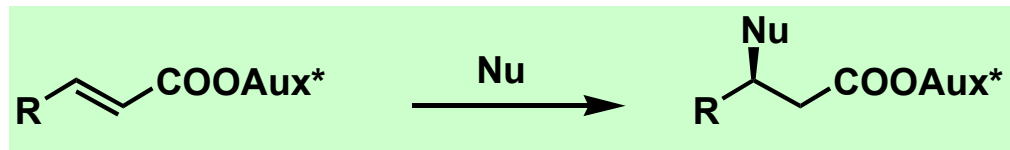
Esters α,β -insaturats

Esters del (-)-8-fenilmentol:

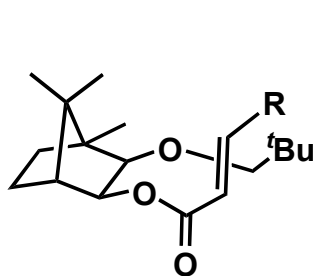


- S'obtenen baixos ee's per als isòmers Z o per a enoats tri o tetrasubstituïts
- La diastereoselectivats que s'obtenen amb $MeCu \cdot BF_3$ són baixes
- Sembla que l'elevada diastereoselectivitat és deguda a què l'ester adopta una conformació en la que el grup carbonil, l'oxigen i el C-H de l'alcoxi són coplanars i on el grup carbonil i el doble enllaç són antiplanars. En aquesta conformació el grup fenil bloqueja de manera molt efectiva una de les cares del doble enllaç

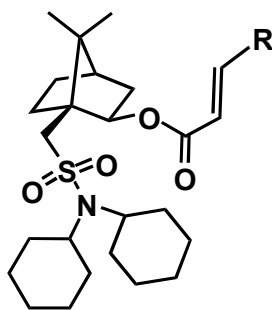
Esters α,β -insaturats



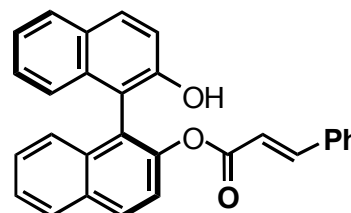
Altres esters:



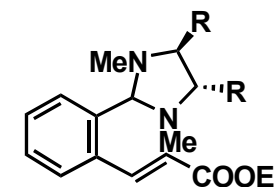
Oppolzer, 92-98% de
TL, 1983, 4971
T, 1986, 1139
(MeCu·BF₃·Bu₃P)



Helmchen, 97-99% de
TL, 1985, 6051
HCA, 1985, 212
(RCu·BF₃)



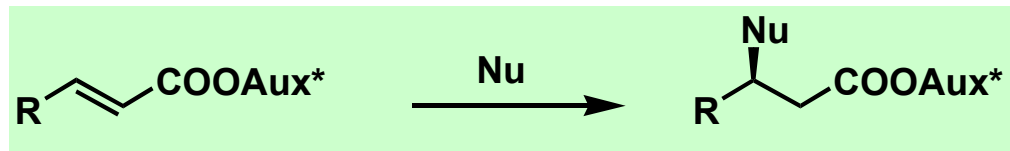
Fuji, <87% de
TL, 1991, 7277
(R₂CuLi)



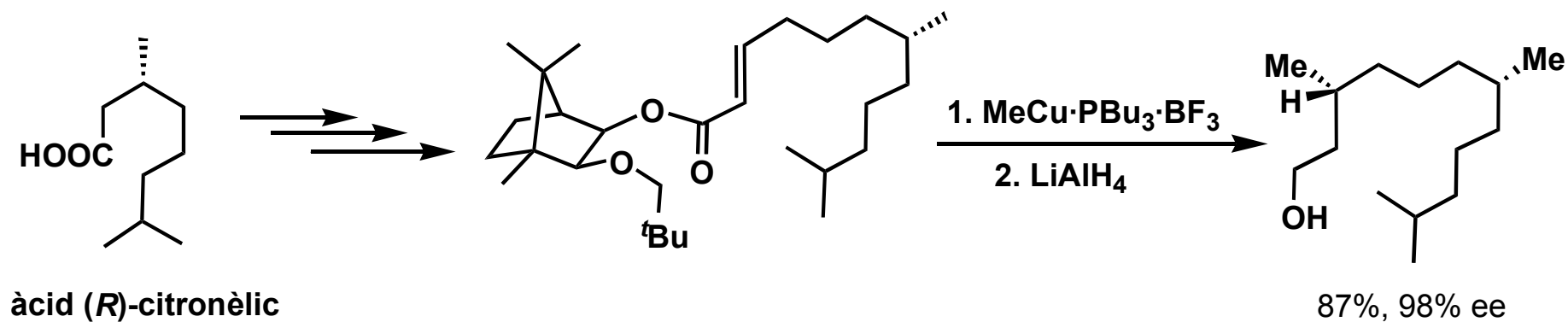
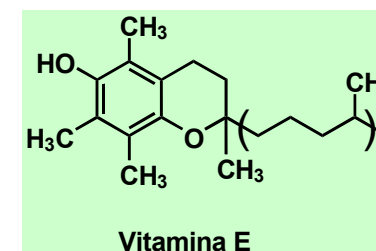
Alexakis, 90-95% de
TL, 1988, 4411
(R₂CuLi)

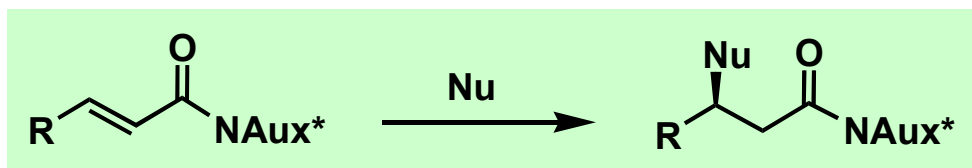
Review: Rossiter, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771

Esters α,β -insaturats

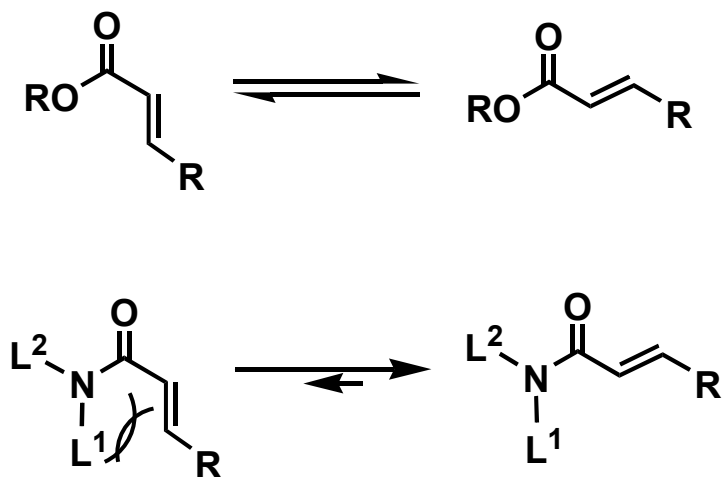


Aplicació a la síntesi de la cadena lateral de la vitamina E:

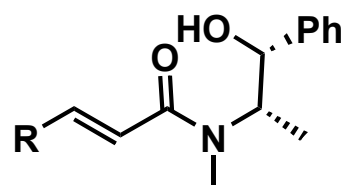
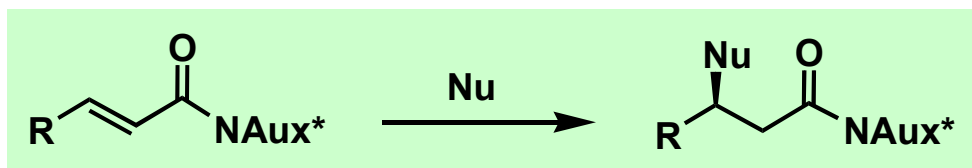


Amides α,β -insaturades

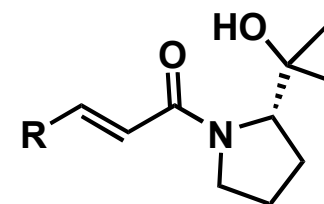
La conformació de l'amida és important:



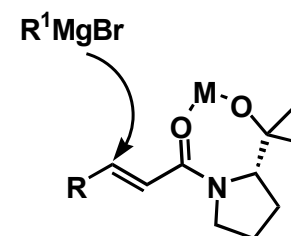
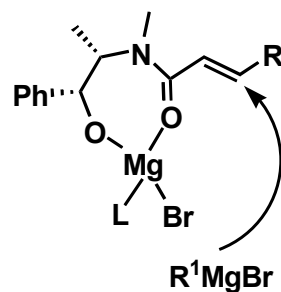
Amides α,β -insaturades



Mukaiyama, 79-99% ee*
CL, 1981, 913
(RMgBr)

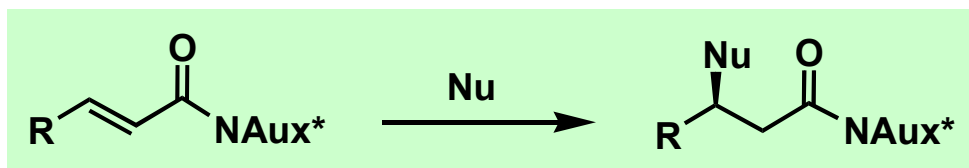


Soai, 85-100% ee*
JCS PT1, 1987, 1909
(RLi i RMgBr)

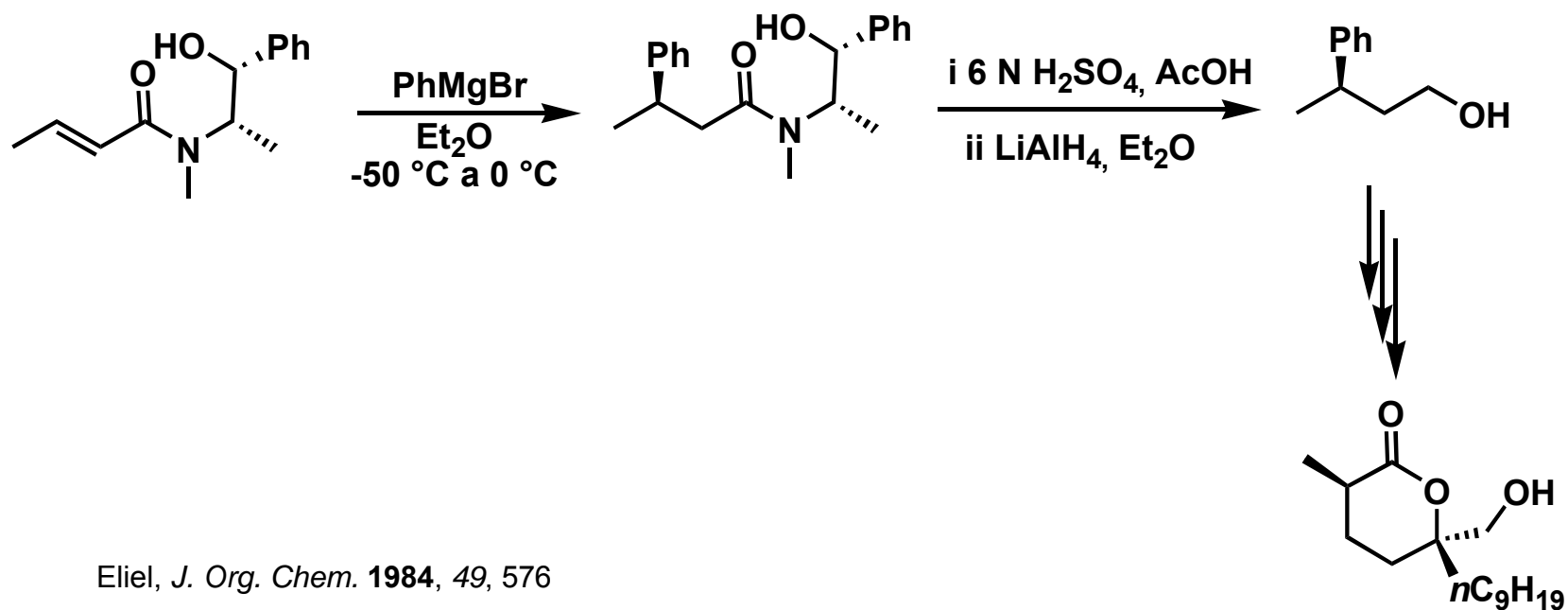


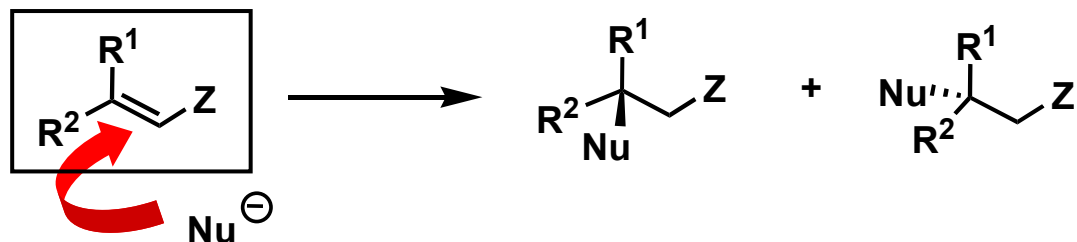
(*) després de l'eliminació de l'auxiliar

Review: Rossiter, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771

Amides α,β -insaturades

Aplicació a la síntesi de la (-)-malingolida:



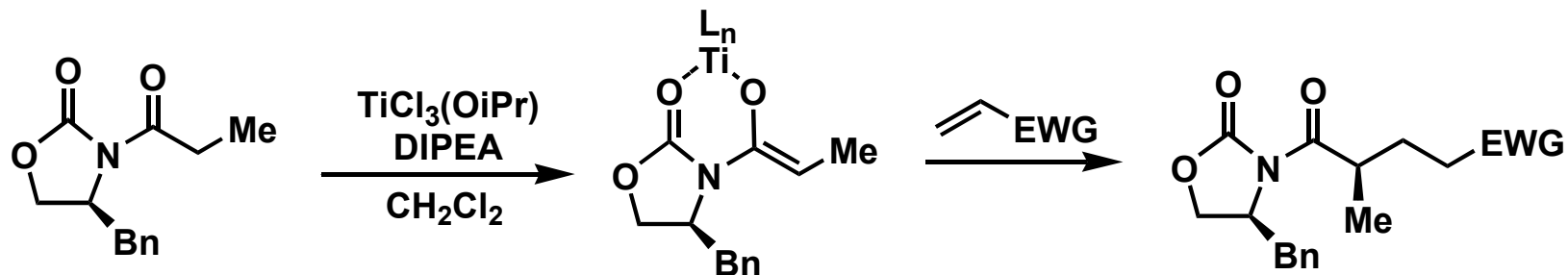


Com es pot controlar l'estereoquímica del nou centre format?

- Substrats quirals
- Amb auxiliars quirals
 - units al compost α,β -insaturat
 - units al nucleòfil
- Reaccions enantioselectives (catalitzadors o lligands quirals)

Review: Rossiter, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771

Oxazolidinones d'Evans

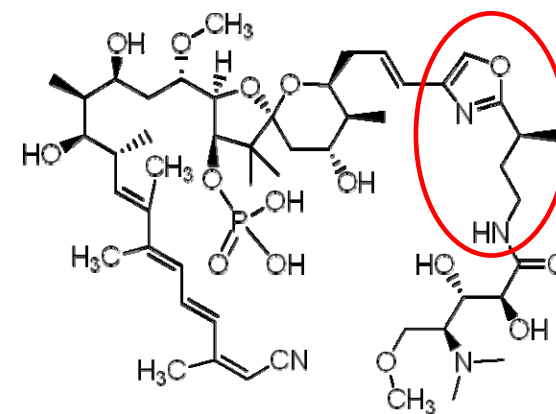
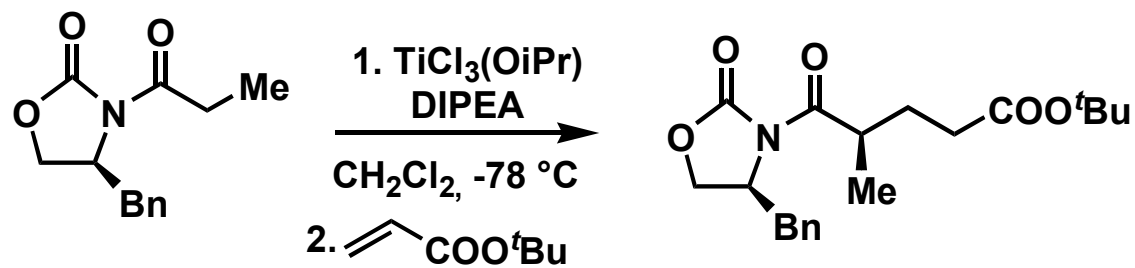


Per a cetones α,β -insaturades, l'àcid de Lewis que millor funciona és el TiCl_4 . Cal precomplexar l'electròfil amb un segon equivalent d'aquest àcid de Lewis

$\text{X} = \text{CN}$, 93% rdt., 98:2 de
 $\text{R} = \text{COOMe}$, 78% rdt., 99:1 de
 $\text{R} = \text{COEt}$, 88% rdt., >99:1 de

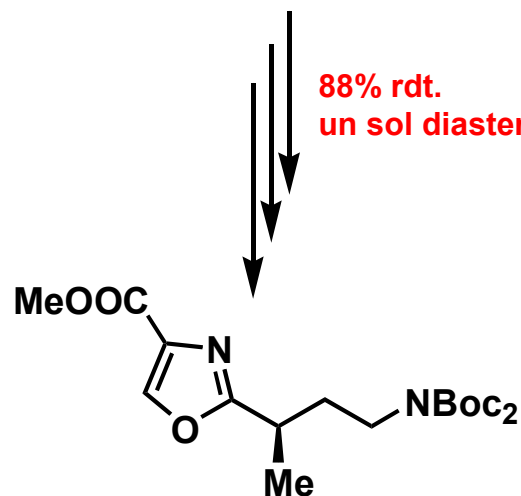
- Els esters i nitrils β -substituïts no reaccionen
- Amb cetones β -substituïdes no hi ha control en el centre en β

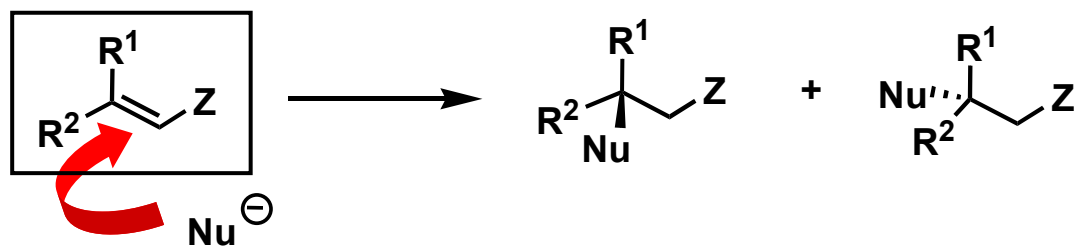
Oxazolidinones d'Evans



Caliculina A

88% rdt.
un sol diasteròmer (>95:5)





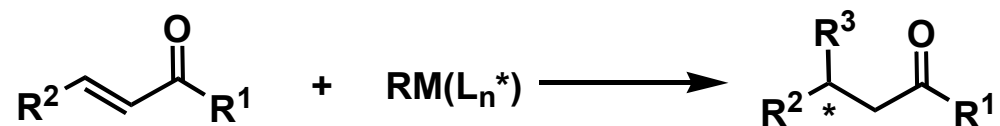
Com es pot controlar l'estereoquímica del nou centre format?

- Substrats quirals
- Amb auxiliars quirals
- Reaccions enantioselectives (catalitzadors o lligands quirals)

Reviews: Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796
 Christoffers, *Synthesis* **2007**, 1279
 Krause, *Synthesis* **2001**, 171
 Sibi, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033

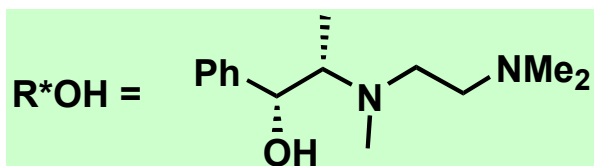
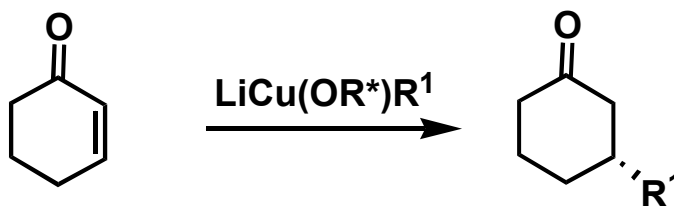
**Addicions conjugades enantioselectives
de reactius organometàl·lics**

Una manera de dur a terme addicions conjugades enantioselectives consisteix en modificar el compost organometàl·lic amb un lligand quiral:



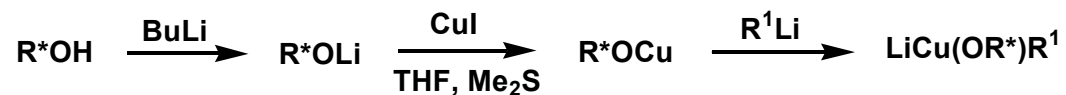
- Els compostos organometàl·lics que funcionen millor en addicions conjugades són els organocuprats
- S'han modificat amb una gran varietat de lligands quirals: alcohols, amines, tiols, fosfines, ...

Cuprats quirals. Un exemple:



R	ee
Et	92
<i>n</i> -Bu	89
Me ₃ COCH ₂	85

Preparació del alcoxocuprat quiral:



Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7144

Review: Rossiter, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771

Cal tenir en compte però, que:

- En solució els organocuprats estan en equilibri dinàmic amb diferents espècies. Si es forma alguna espècie aquiral i reactiva, hi haurà una pèrdua d'enantioselectivitat en el procés.

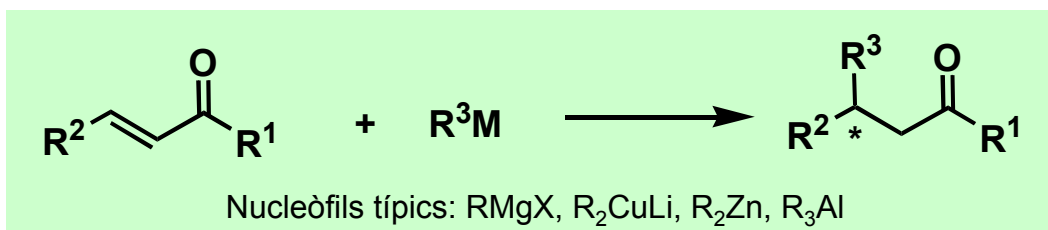
→ És necessari desenvolupar lligands o reactius quirals que reaccionin molt ràpidament amb el substrat per evitar reaccions no desitjades

→ ***ligand-accelerated catalysis***

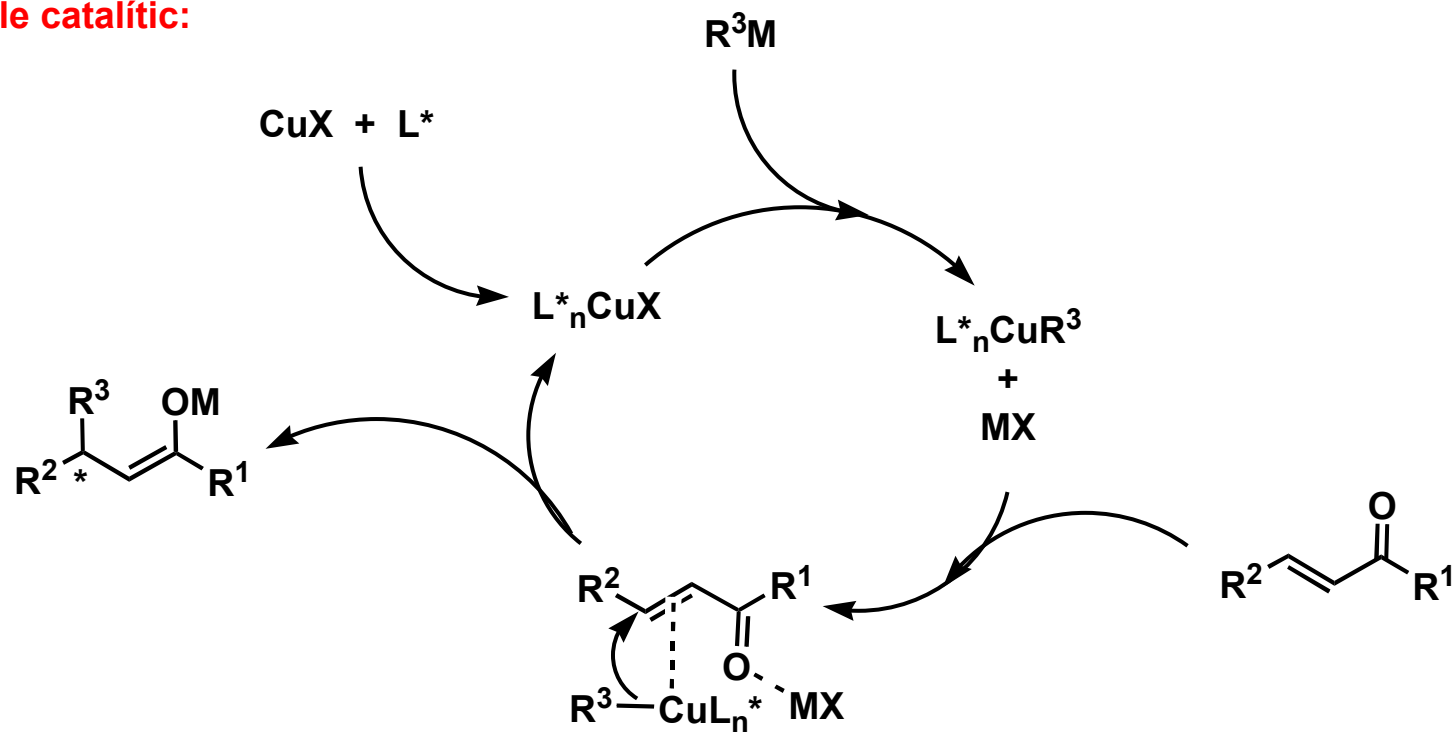
Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1050

- Els organocuprats quirals desenvolupats funcionaven bé per a uns substrats determinats però la seva generalitat era baixa

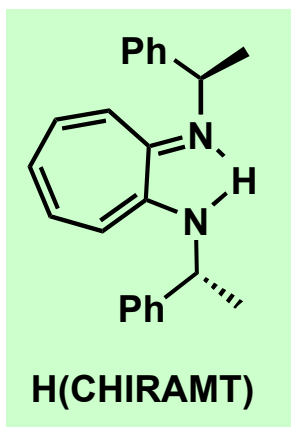
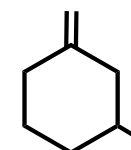
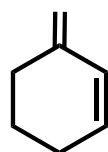
→ **Reaccions enantioselectives catalítiques**



Cicle catalític:



Primers exemples:



R	%ee
Ph	4
<i>n</i> -Bu	14

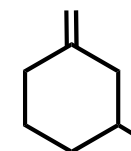
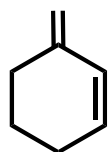
O

Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3175

+

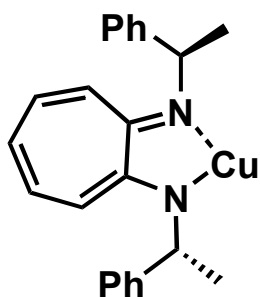
RMg

1.2 e

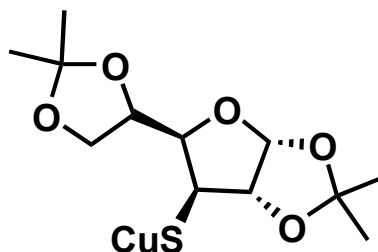


Lippard, *Organometallics* **1990**, 9, 3178

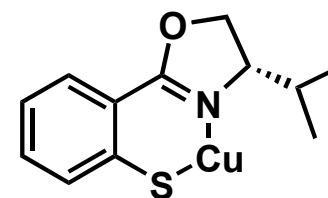
Sistemes catalítics desenvolupats per a l'addició de RMgX a enones:



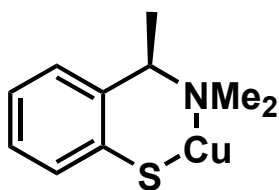
Lippard, <75% ee
JACS, 1988, 3175



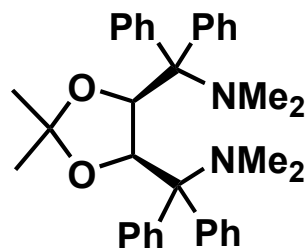
Spescha, <61% ee
HCA, 1993, 1219



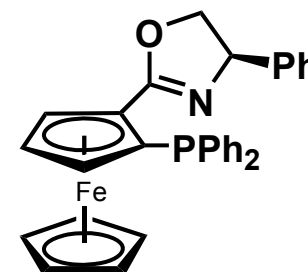
Pfaltz, <88% ee
T, 1994, 4467



van Koten, <77% ee
TL, 1994, 6135

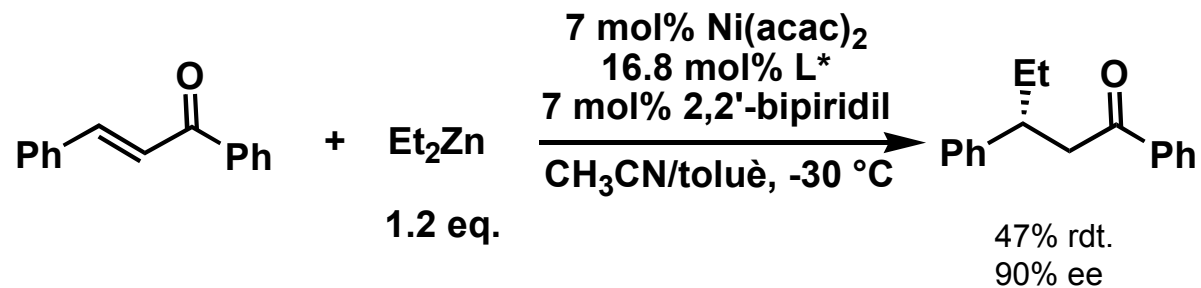
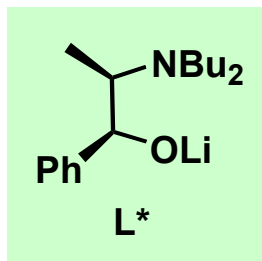


Seebach, <85% ee
HCA, 1997, 2515



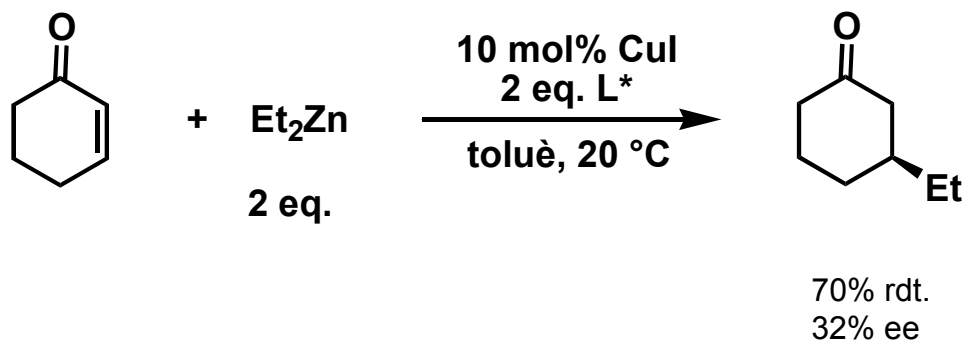
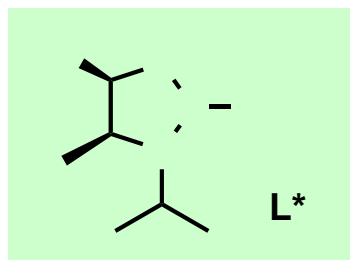
Sammakia, <93% ee
T, 1997, 16503

R₂Zn+Ni:



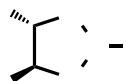
Soai, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4148
Soai, *Chem. Commun.* **1989**, 516

R₂Zn+Cu:

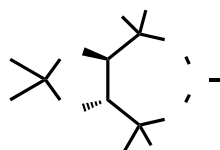


Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427

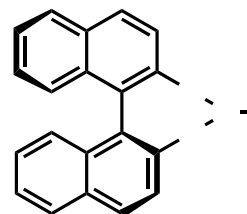
Fosfits



22-65% ee

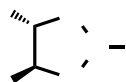


0-96% ee

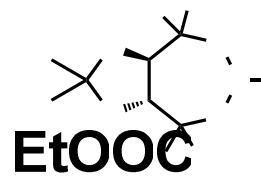


8-87% ee

Fosforoamidits



baixos ee



15-49% ee

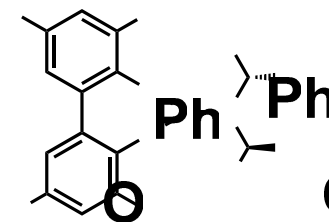
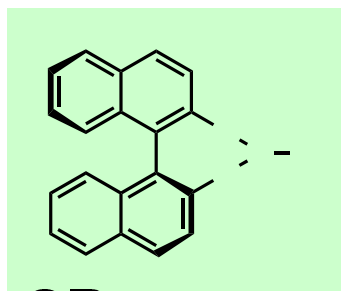
EtOOC

O

P

O

OR



O

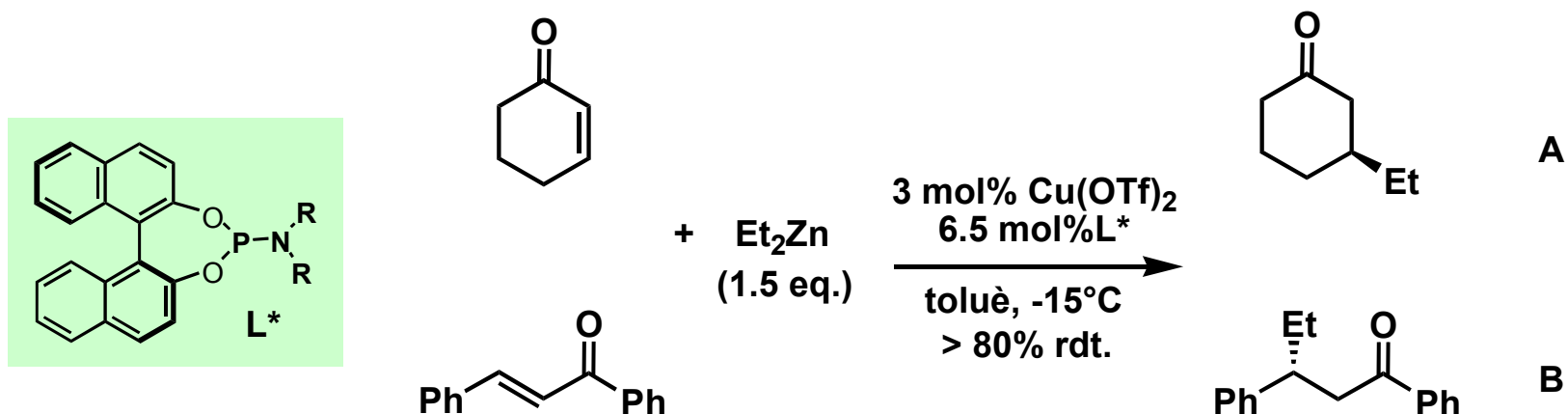
P

O

OR

Ph Ph

R₂Zn+Cu: fosforoamidits de Feringa

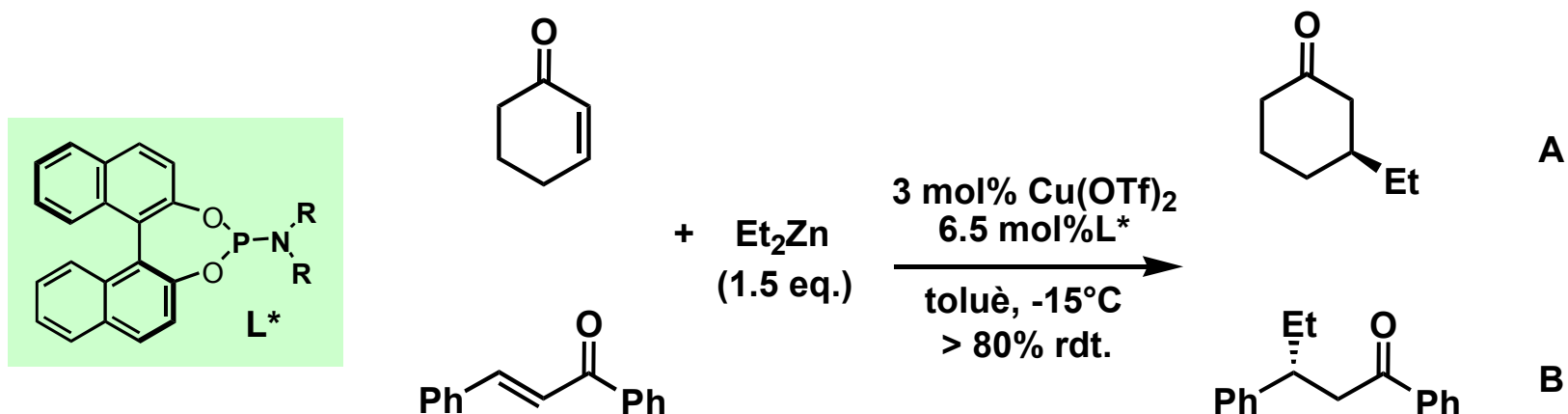


R	ee(A) (%)	ee(B) (%)
Me	---	49%*
<i>i</i> Pr	60%	90%

*S'emprà CuOTf en comptes de Cu(OTf)_2

Amb CuI no s'obtenien bons resultats (probablement per qüestions de solubilitat)

R₂Zn+Cu: fosforoamidits de Feringa

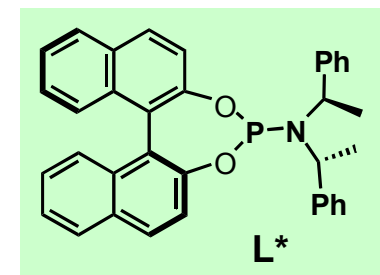
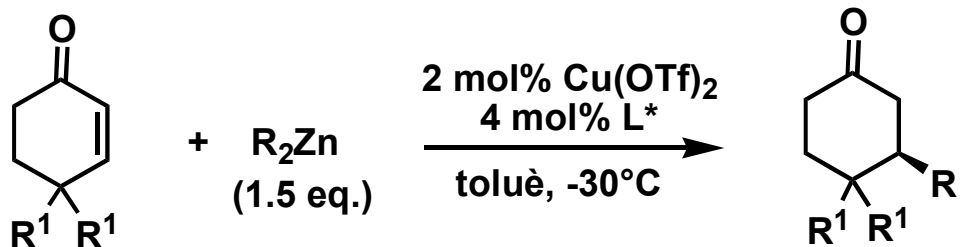


- Excel·lent selectivitat a favor dels adductes 1,4
- Temps de reacció curts (menys de 3 h fins i tot a -35°C)
- Enantioselectivitats significatives per enones tant cícliques com acícliques, fent servir el mateix catalitzador



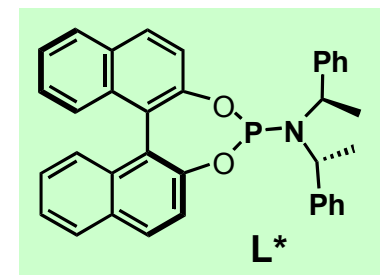
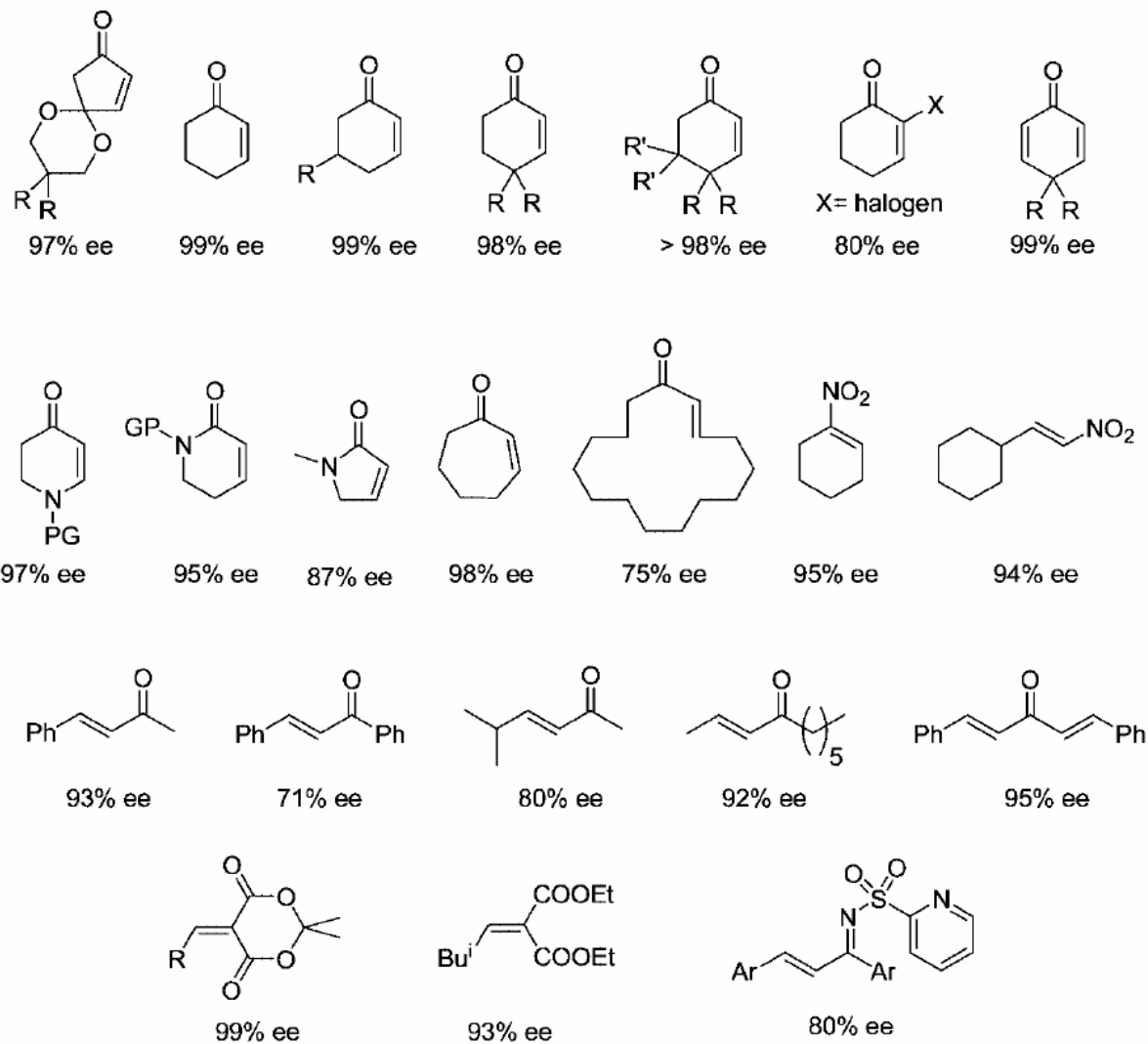
Cal optimitzar el catalitzador per obtenir enantioselectivitats excel·lents

R₂Zn+Cu: fosforoamidits de Feringa



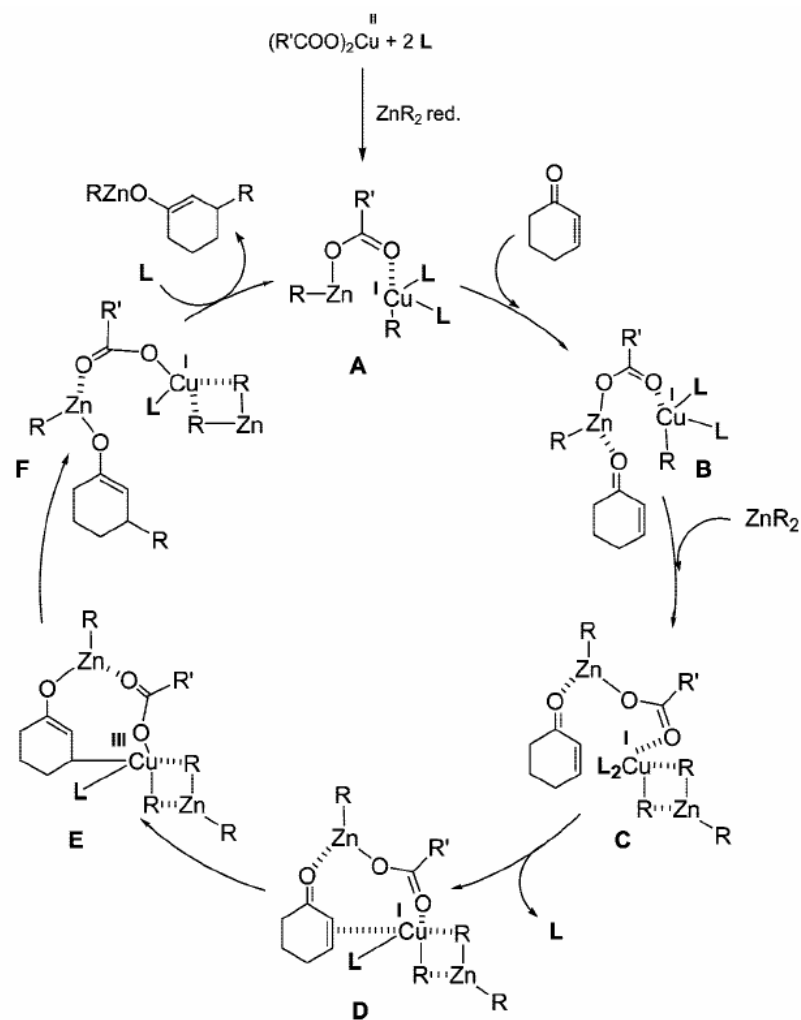
R¹ = H, R = Me, Et, 98% ee
 R¹ = Me, R = Me, Et, 98% ee
 R¹ = H, R = ⁱPr, 94% ee
 R¹ = Ph, R = Et, 98% ee
 R¹ = H, R = (CH₂)₅OAc, 95% ee

- S'obtenen enantioselectivitats excel·lents (≥94%) i rendiments alts (72-95%)
- La reacció amb ciclopentenona és molt menys enantioselectiva (10% ee)
- És possible emprar R₂Zn funcionalitzats (93-97% ee)
- No funciona tant bé per a enones acícliques (88% rdt. i 89% ee per a la calcona)

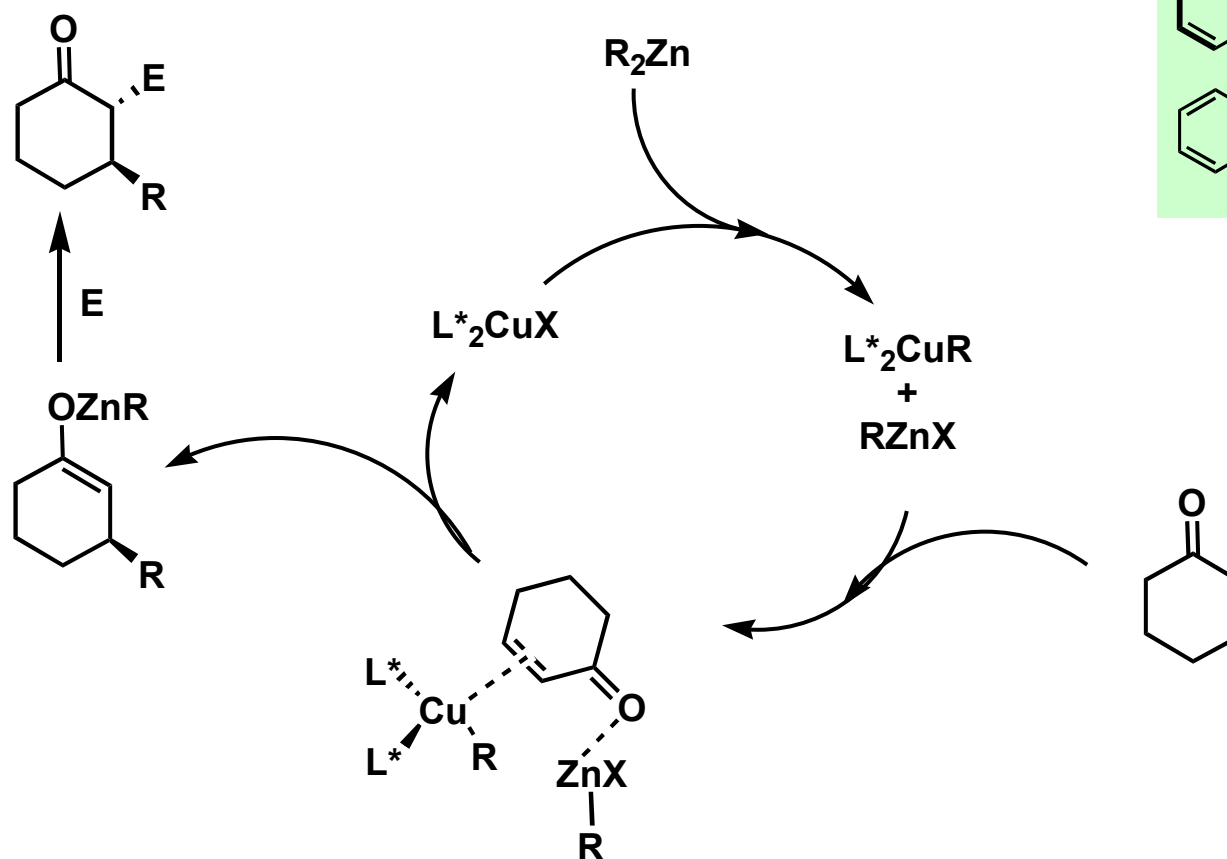


Resultats representatius obtinguts en l'addició a diferents enones emprant L* i Et₂Zn com a nucleòfil

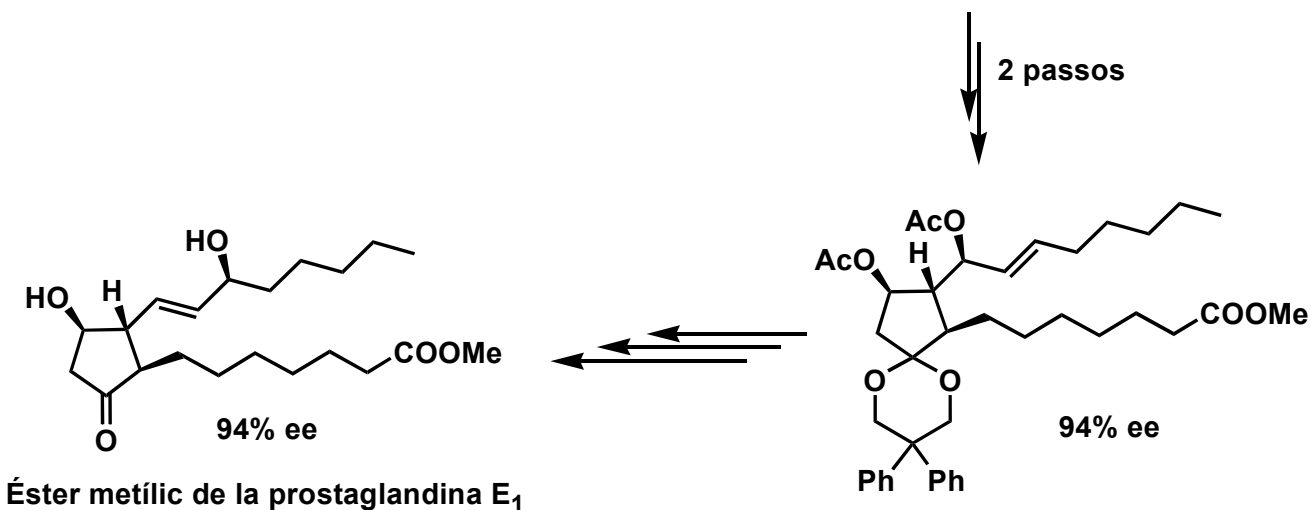
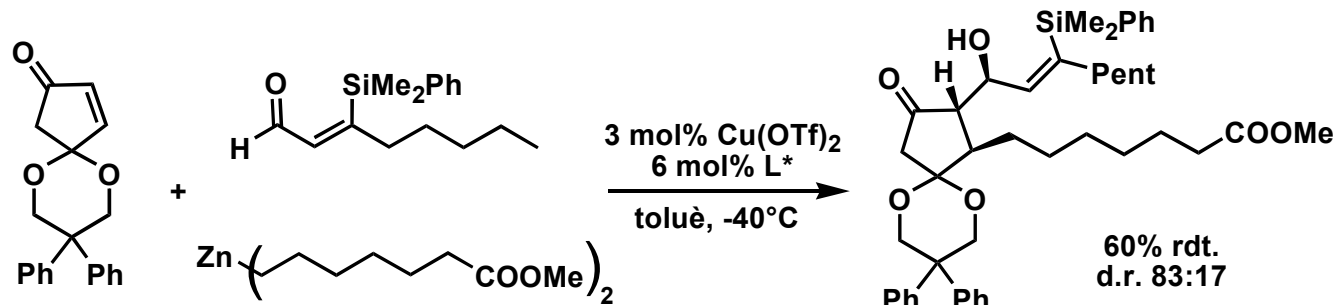
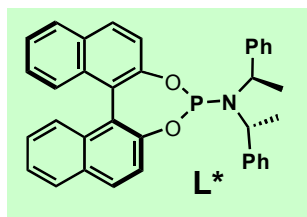
R₂Zn+Cu: cicle catalític proposat



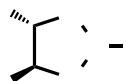
R₂Zn+Cu: fosforoamidits de Feringa. Cicle catalític proposat



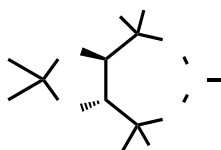
R₂Zn+Cu: fosforoamidits de Feringa. Addició conjugada+aldòlica



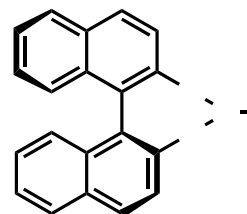
Fosfits



22-65% ee

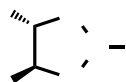


0-96% ee

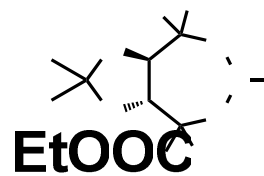


8-87% ee

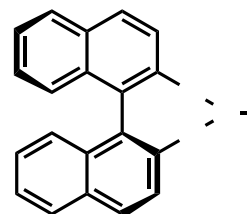
Fosforoamidits



baixos ee



15-49% ee

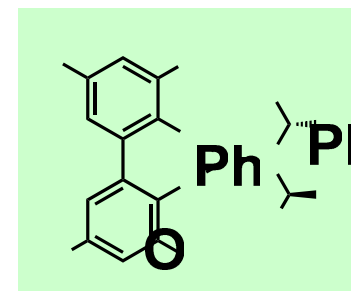


O

P

O

OR



Ph

Ph

O

P

O

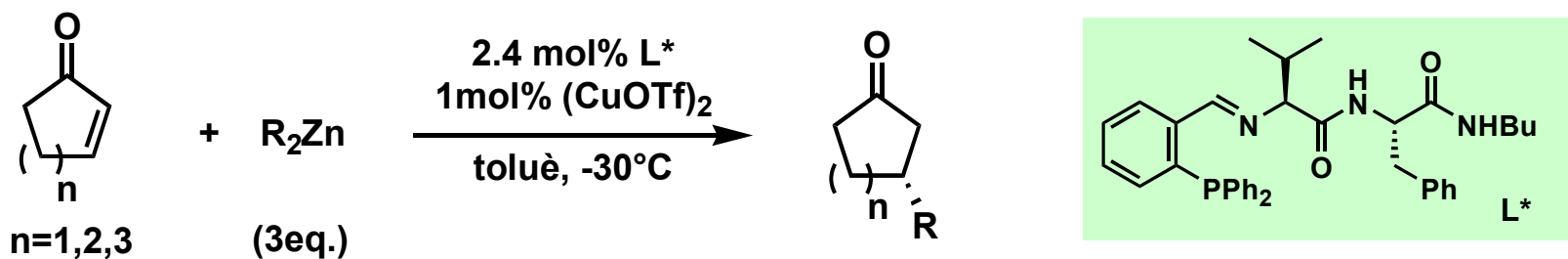
OR

O

Ph

Ph

R₂Zn+Cu: lligands peptídics de Hoveyda. Enones cíclics



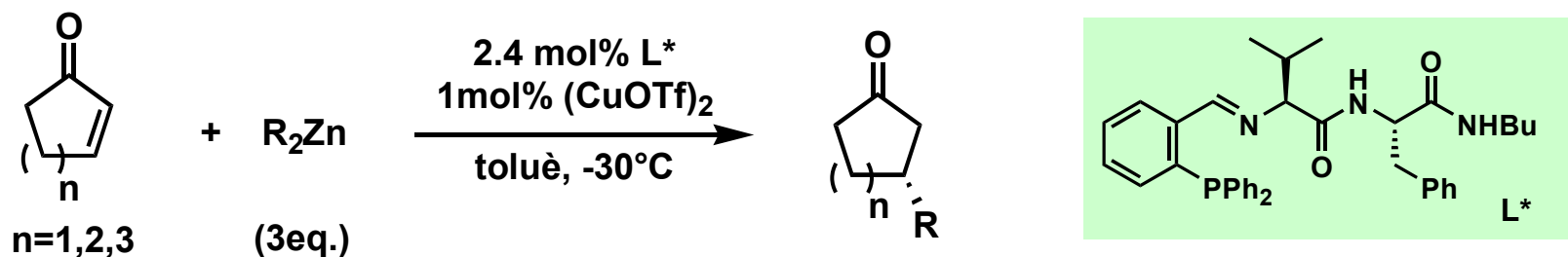
R ₂ Zn	%ee (n = 1)	%ee (n = 2)	%ee (n = 3)
Me ₂ Zn	---	>98	>98
Et ₂ Zn	97	96	98
Bu ₂ Zn	98	95	95
ⁱ Pr ₂ Zn	79	72	62
[AcO(CH ₂) ₃] ₂ Zn	>98	95	---

Review: Krause, *Synthesis* **2001**, 171

Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 755

Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13362

R₂Zn+Cu: lligands peptídics de Hoveyda. Enones cíclics



- Aquest mètode permet obtenir bons ee's en l'addició a ciclopentenones no funcionalitzades, per a les que no hi havia encara cap mètode altament enantioselectiu
- Permet efectuar amb molt bons resultats addicions de dialquilzincs funcionalitzats
- S'ha optimitzat el catalitzador per obtenir millors enantioselectivitats en l'addició de iPr_2Zn
- Amb un catalitzador modificat s'obtenen bons resultats per a l'addició a cetones cíclics trisubstituïdes
- Es pot funcionalitzar *in situ* l'enolat de Zn intermedi

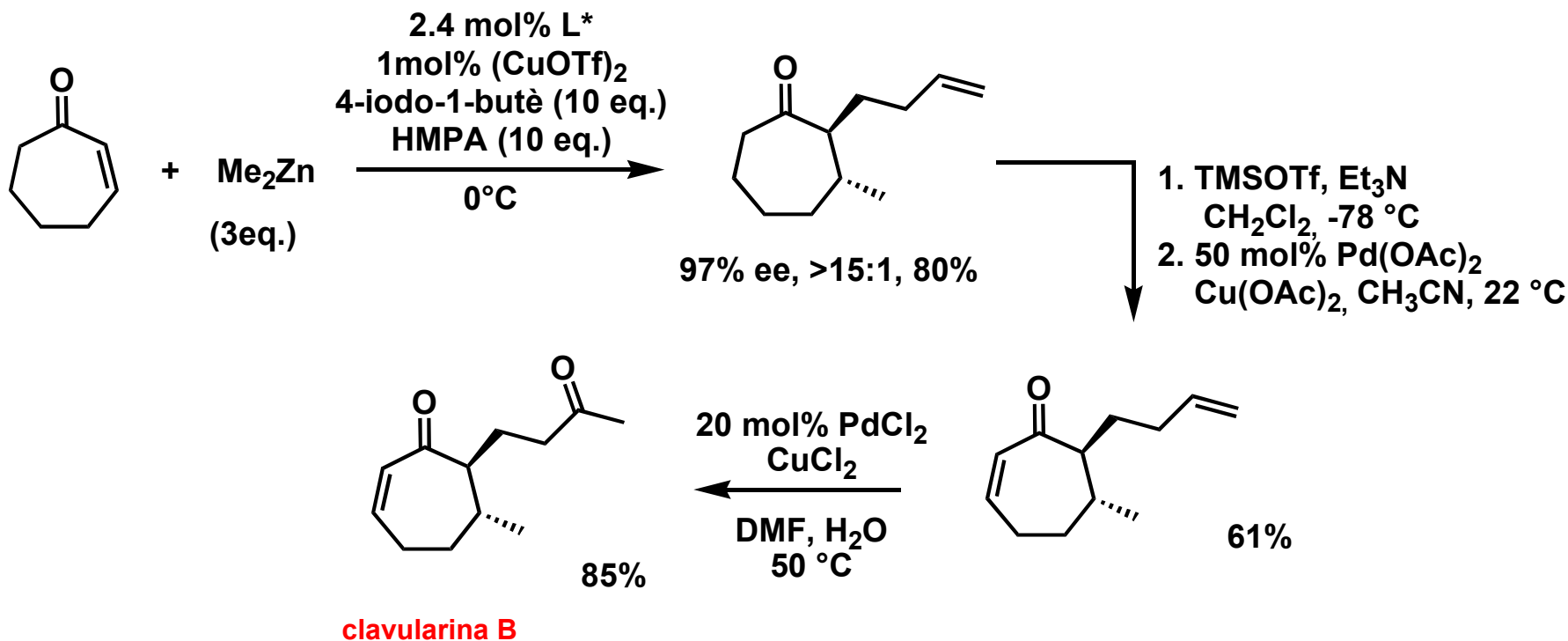
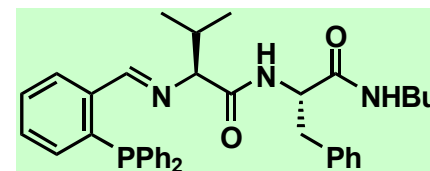
Review: Krause, *Synthesis* **2001**, 171

Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 755

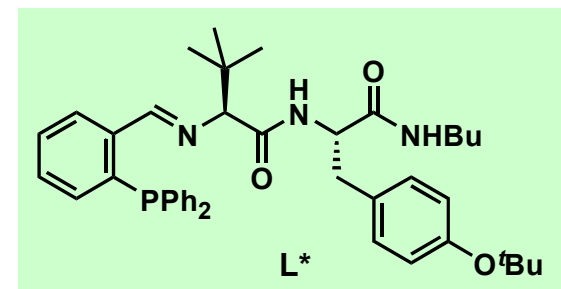
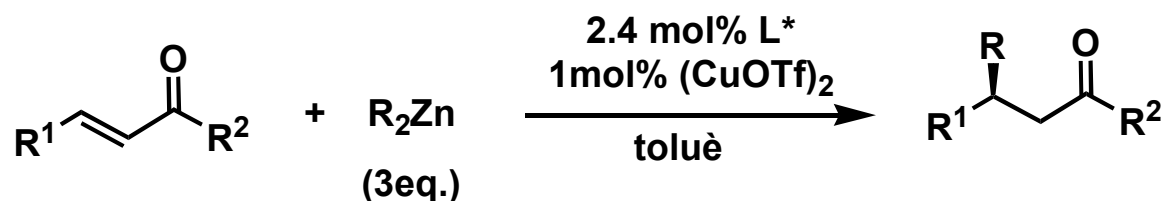
Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13362

R₂Zn+Cu: lligands peptídics de Hoveyda. Enones cíclics

Aplicació a la síntesi de la clavularina B:



R₂Zn+Cu: lligands peptídics de Hoveyda. Enones acíclics



R ₂ Zn	R ¹	R ²	%ee
Me ₂ Zn	pentil	Me	94
Et ₂ Zn	Ph	Me	93
Et ₂ Zn	Me	hexil	90
Et ₂ Zn	AcO(CH ₂) ₃	Me	94

“To the best of our knowledge, this study outlines the most general, efficient and enantioselective catalytic protocol for effecting catalytic asymmetric conjugate additions of alkylmetals to acyclic aliphatic enones. The ease of preparation of the chiral catalyst and substrates, the functional group compatibility of the requisite alkylmetals, the possibility of using alkylzincs other than Et₂Zn, together with the efficiency and high levels of asymmetric induction, should render the present approach of notable utility in asymmetric organic synthesis”

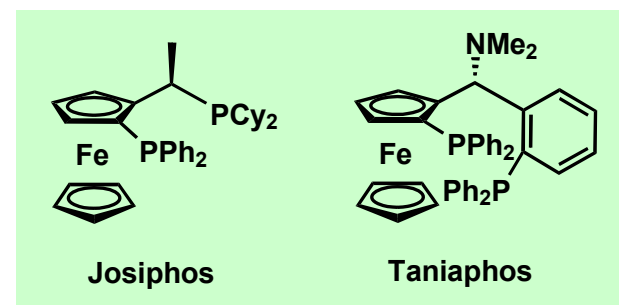
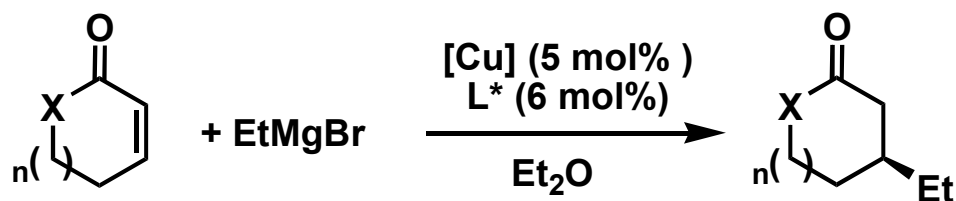
Review: Krause, *Synthesis* **2001**, 171

Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 779

Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1276

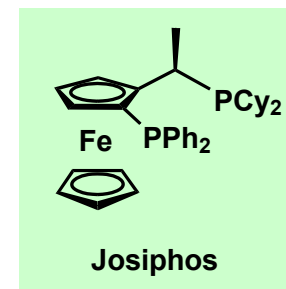
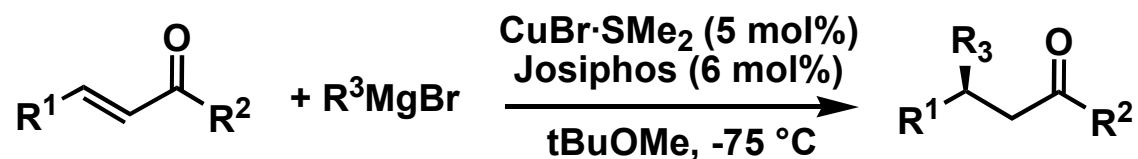
RMgBr+Cu: Josiphos i Taniaphos

It is no longer necessary to use dialkylzinc reagents to obtain enantioselectivities >95% in the copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of organometallic compounds to cyclic enones...



X	n	[Cu*]/L*	Regio, %	%ee
CH ₂	0	CuCl/Taniaphos	95:5	96
CH ₂	1	CuBr·SMe ₂ /Josiphos	99:1	92
CH ₂	2	CuCl/Taniaphos	80:20	87
O	1	CuBr·SMe ₂ /Josiphos	99:1	82

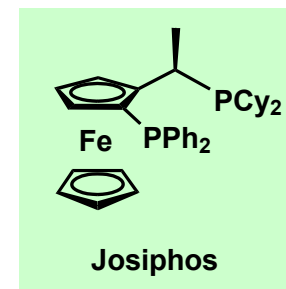
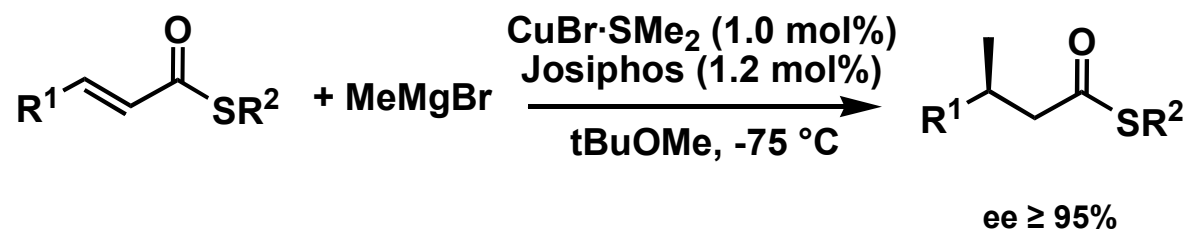
RMgBr+Cu: Josiphos i Taniaphos



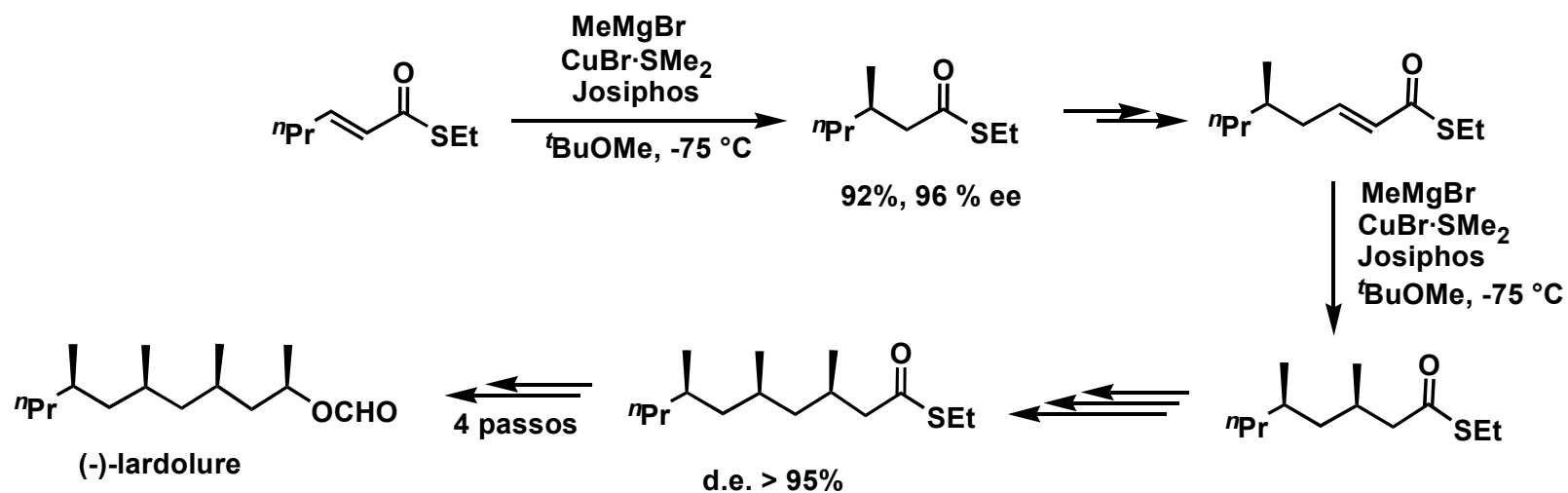
R ¹	R ²	R ³	Regio, %	%ee
ⁿ Bu	Me	Et	96:4	90
ⁿ Bu	Me	Me	99:1	98
Me	Me	ⁿ Bu	95:5	93
Ph	Me	Me	85:15	97
Me ^a	OMe	ⁿ Bu	100:0	95
ⁿ Pr ^a	OMe	Et	100:0	93
Me ₂ CHCH ₂ ^a	OMe	ⁿ Bu	100:0	99

a. Only 1 mol% of catalyst is required for α,β-unsaturated esters

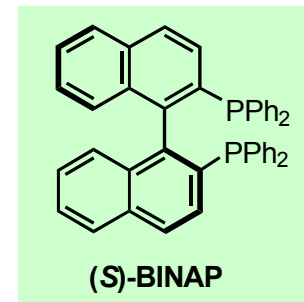
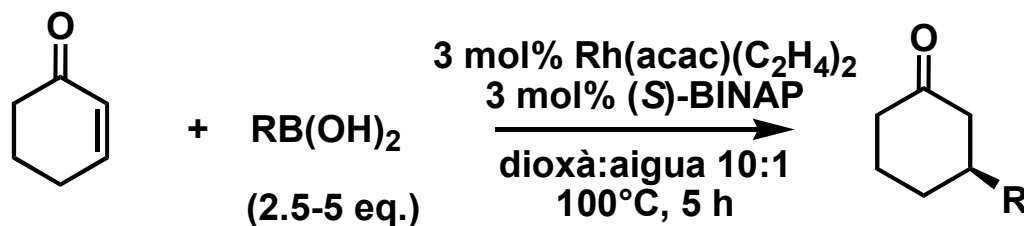
RMgBr+Cu: Josiphos i Taniaphos



Aplicació a la síntesi de la (-)-Lardolure



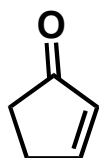
RB(OH)₂+Rh: Addicions conjugades de grups aril i vinil de Hayashi-Miyaura



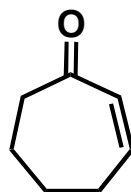
Cal un excés d'àcid borònic ja que part s'hidrolitza en el medi de reacció

R = Ph, 99% rdt., 97% ee
 R = (*E*)-heptenil, 88% rdt., 94% ee
 R = (*E*)-*t*-BuCH=CH, 76% rdt., 91% ee

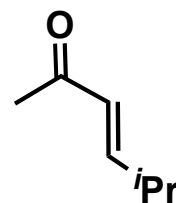
La reacció també funciona bé per a altres enones:



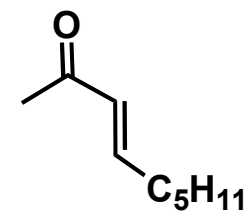
93% rdt., 97% ee



51% rdt., 93% ee

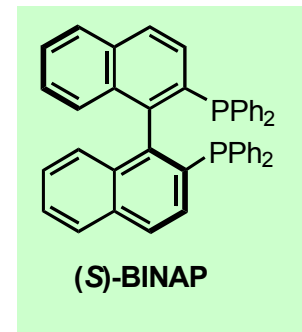
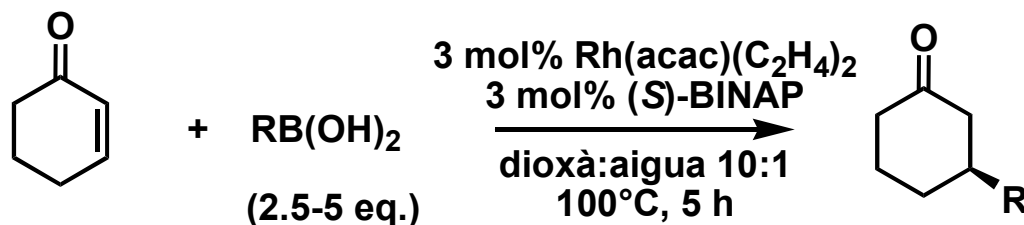


82% rdt., 97% ee



88% rdt., 92% ee

RB(OH)₂+Rh: Addicions conjugades de grups aril i vinil de Hayashi-Miyaura



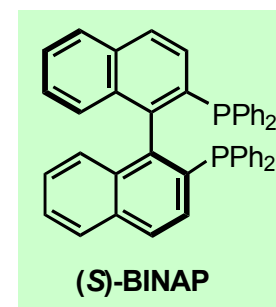
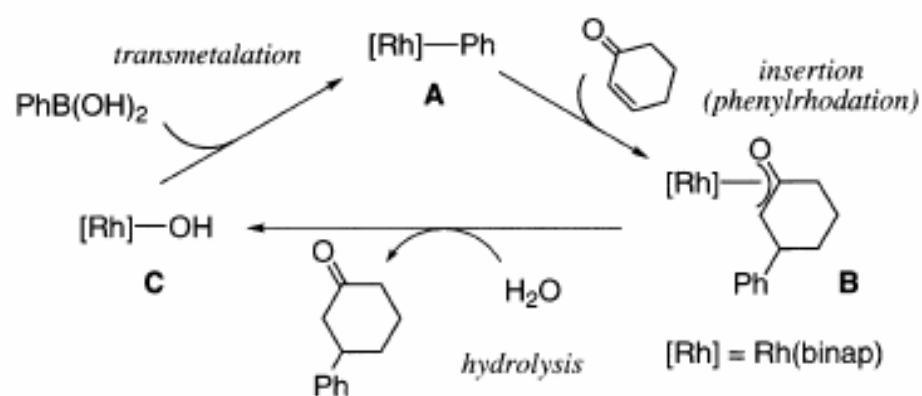
Cal un excés d'àcid borònic ja que part s'hidrolitza en el medi de reacció

R = Ph, 99% rdt., 97% ee
 R = (*E*)-heptenil, 88% rdt., 94% ee
 R = (*E*)-*t*-BuCH=CH, 76% rdt., 91% ee

Avantatges d'aquest mètode:

- Els àcids borònics són estables a l'oxigen i la humitat atmosfèrics
- Els àcids borònics no reaccionen amb enones en absència d'un catalitzador de Rh
- L'(S)-BINAP és comercial

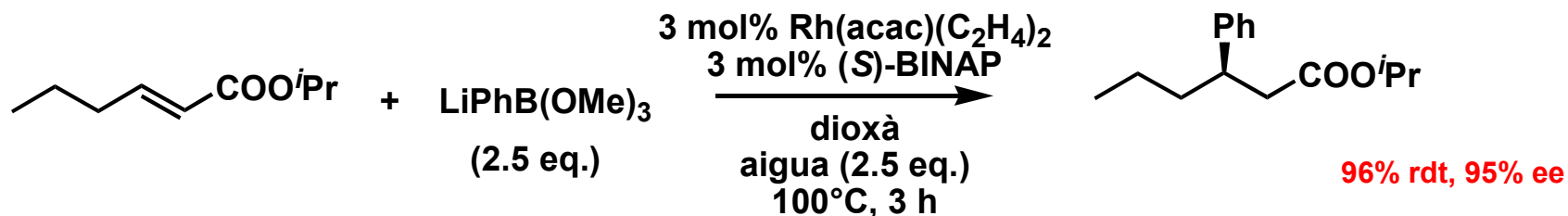
RB(OH)₂+Rh: Addicions conjugades de grups aril i vinil de Hayashi-Miyaura. Cicle catalític



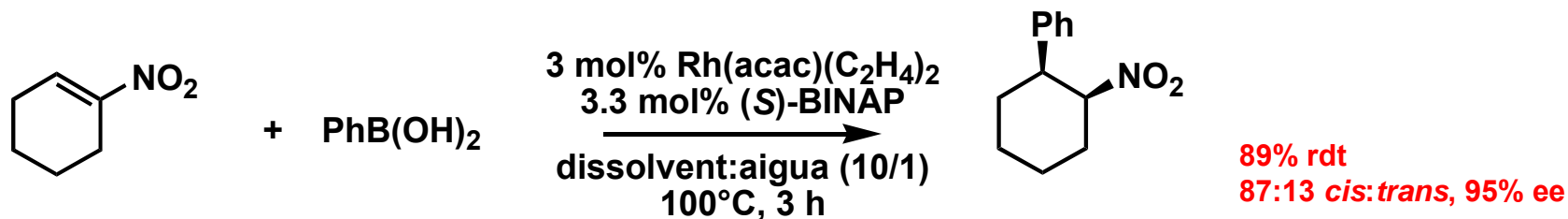
Tots els intermedis i les transformacions entre **A**, **B** i **C** s'han observat per RMN

RB(OH)₂+Rh: Addicions conjugades de grups aril i vinil de Hayashi-Miyaura

A més de a cetones α,β -insaturades, la reacció s'ha aplicat a esters, amides, fosfonats, nitroalquens, etc.

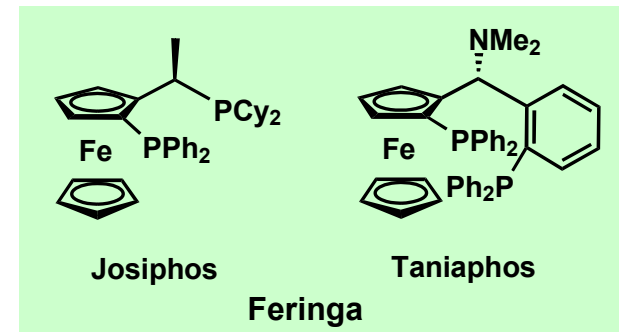
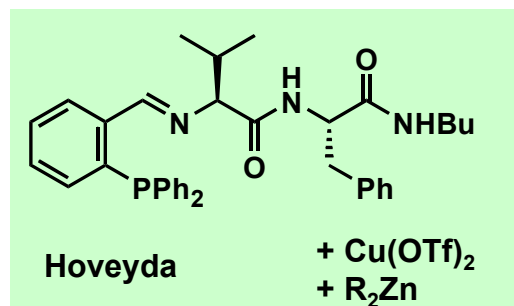
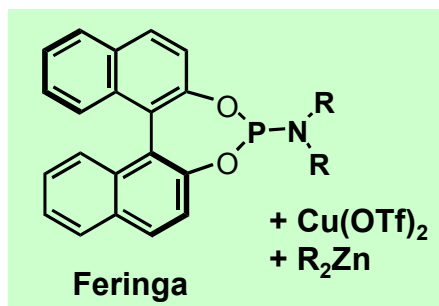


As observed for the α,β -unsaturated ketones, the lithium arylborates generally give better results than the corresponding boronic acids



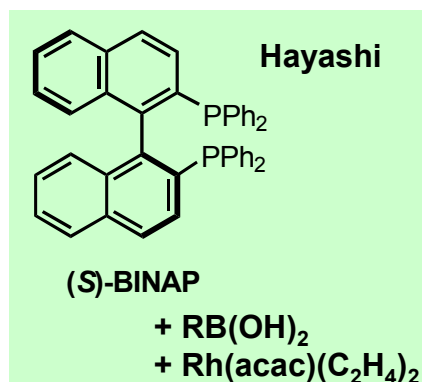
This reaction provides the best method for enantioselective introduction of aryl and alkenyl groups to the β position of these electron deficient olefins

Addicions catalítiques enantioselectives de reactius organometàl·lics. Resum



- Molt bones metodologies per a l'addició de grups alquil a enones cíclicues
- És possible emprar dialquilzincs funcionalitzats
- L'adducte 1,4 inicial pot ser capturat per altres electròfils
- La metodologia de Feringa s'ha aplicat a nitroolefines i altres alquens activats
- El catalitzador de Feringa no funciona massa bé per a sistemes acíclics (89% ee), mentre que amb el de Hoveyda s'obtenen ee's de 90-94%

- Es poden emprar reactius de Grignard per a l'addició conjugada a enones cíclicues i acíclicues amb bones enantioselectivitats
- És possible l'addició enantioselectiva a esters i tioesters α,β -insaturats

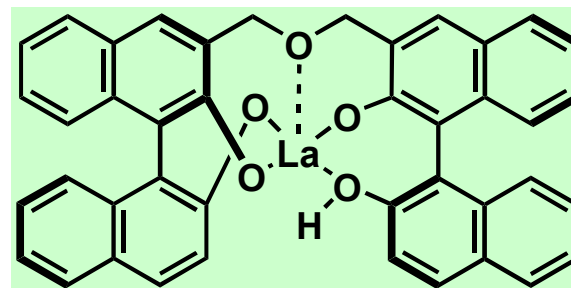
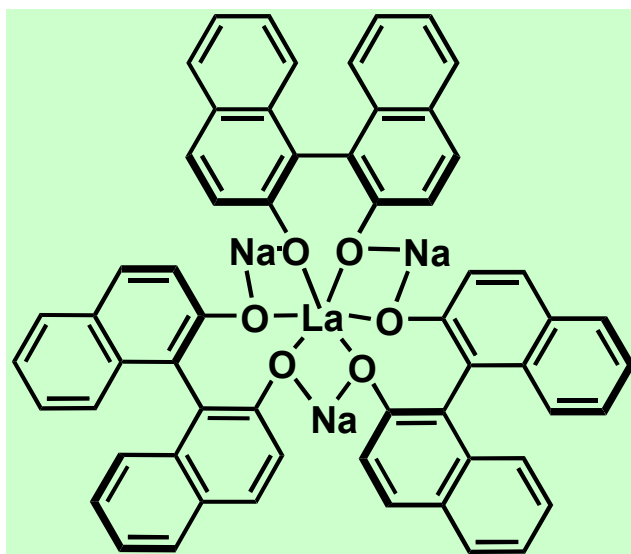


- El millor sistema per a l'addició de grups aril o alquenil
- Compatible amb diferents electròfils: enones cíclicues i acíclicues, esters cíclics, esters (*E*) α,β -insaturats, alquenilfosfonats,
- Les enantioselectivitats són consistentment altes (>95% ee)
- Per obtenir bons rendiments cal un excés del reactiu de bor

Addicions conjugades catalítiques i asimètriques de nucleòfils “estabilitzats”

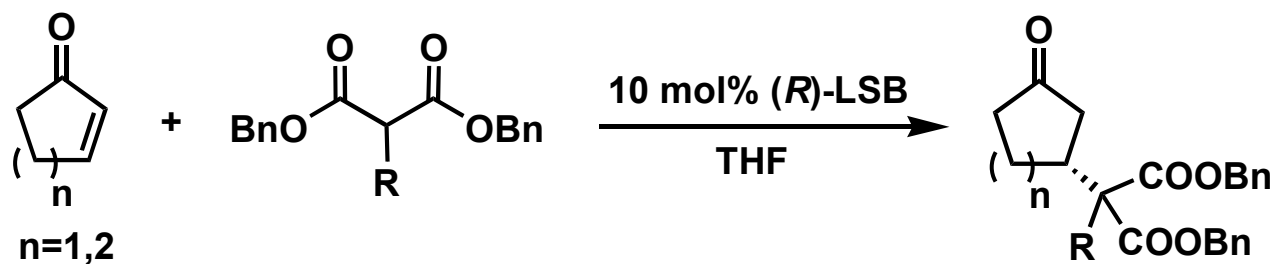
- Catalitzadors heterobimetàl·lics de Shibasaki
- Bis(oxazolines) d'Evans
- Sistemes organocatalítics
- Altres sistemes

Catalitzadors heterobimetàl·lics de Shibasaki

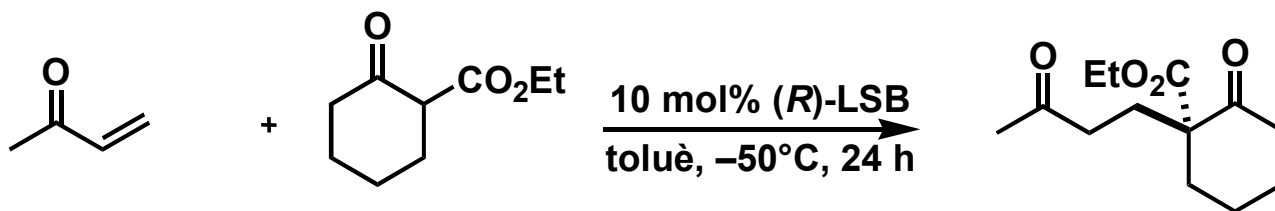
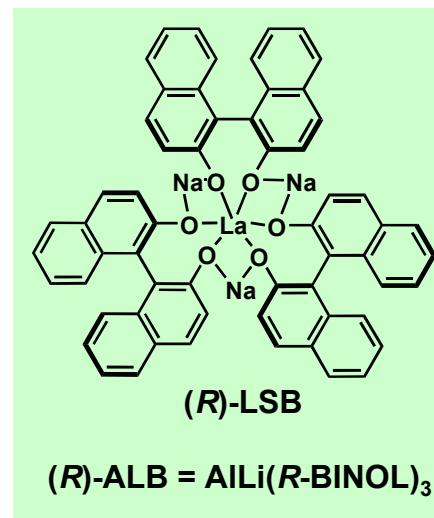


- El catalitzador pot actuar a la vegada com a àcid de Lewis i base de Brønsted
- L'àcid de Lewis control·la la posició dels electròfils i els activa
- El caràcter bàsic del catalitzador promou la reacció

Catalitzadors heterobimetàl·lics de Shibasaki

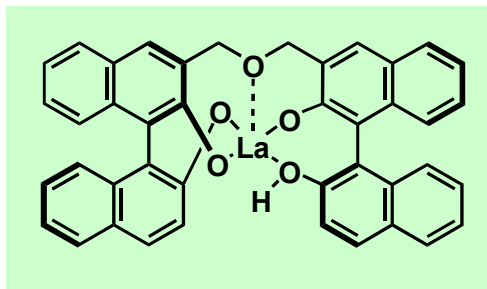


$n = 2, R = H, 85\% \text{ ee}$ (99% ee amb (R) -ALB)
 $R = Me, 92\% \text{ ee}$
 $n = 1, R = Me, 72\% \text{ ee}$

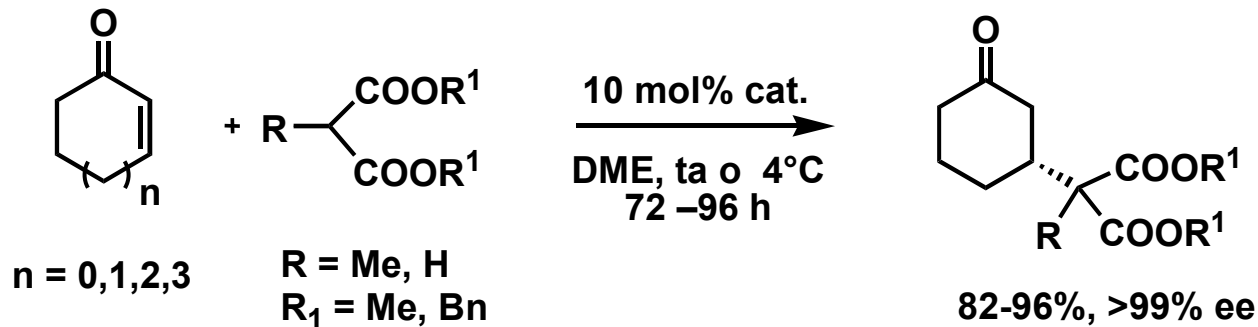


89% rdt., 91% ee

Catalitzadors heterobimetàl·lics de Shibasaki



Molt estable. Es pot preparar i guardar durant setmanes a temperatura ambient. A més, es pot reutilitzar durant varis cicles sense pèrdua d'estereoselectivitat

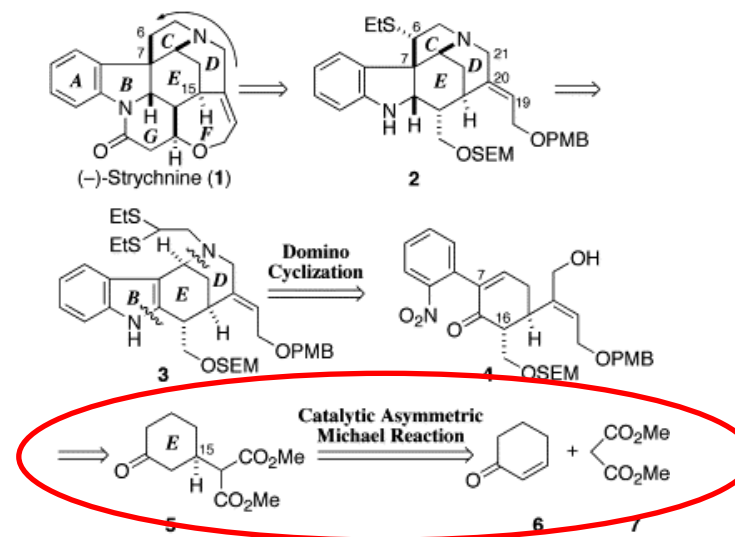


Els resultats no són tan bons amb enones acícliques (74-78% ee)

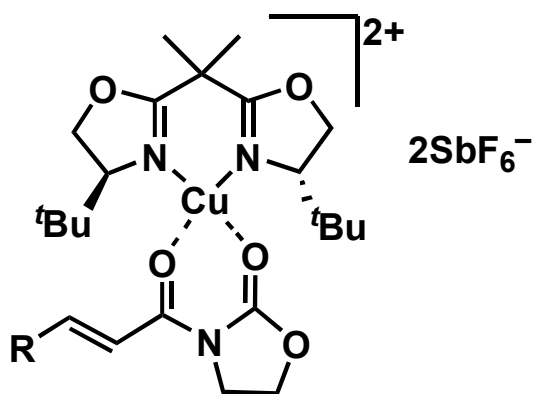
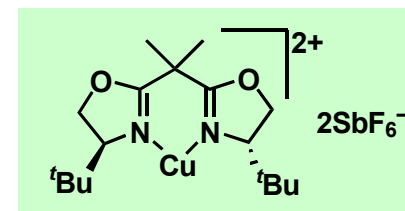
Catalitzadors heterobimetàl·lics de Shibasaki. Aplicació a la síntesi de l'estricnina



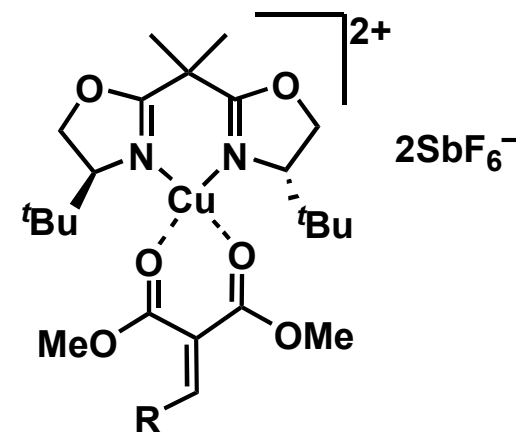
91% rdt., >99% ee (escala de 1 kg)



Bis(oxazolines) d'Evans [Cu(II)-(box) complexes]



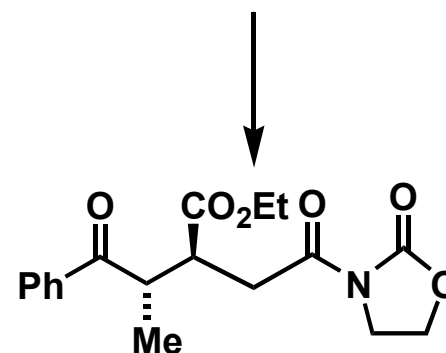
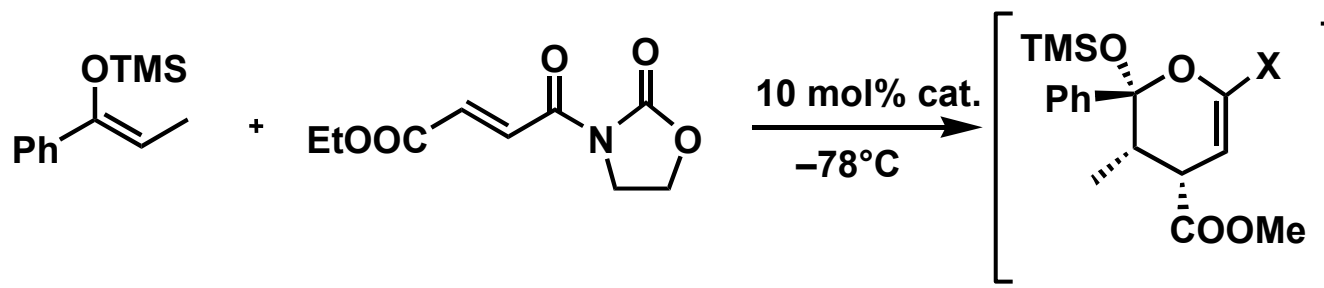
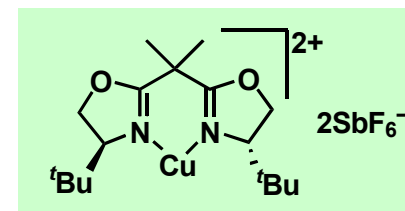
imides



malonats

El catalitzador activa el substrat, que es coordina amb el complex metàl·lic, formant un complex quiral rígid

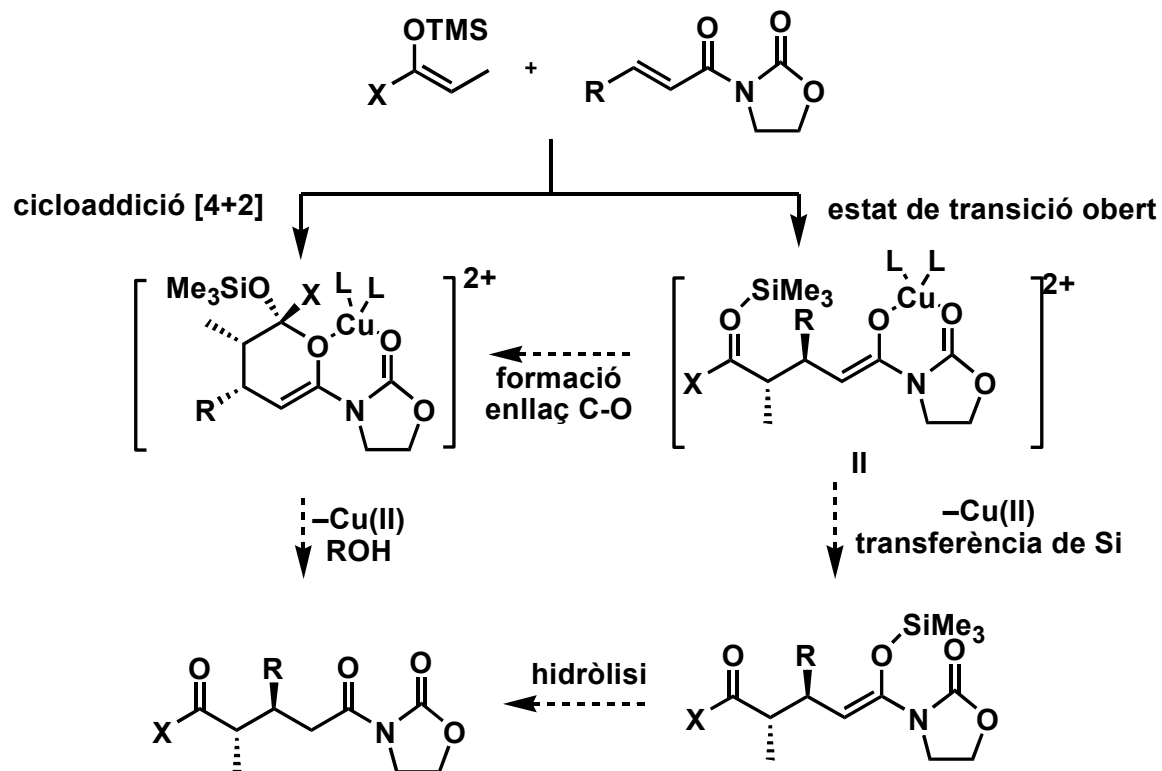
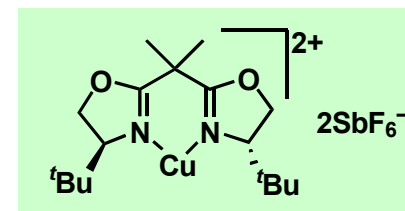
Bis(oxazolines) d'Evans [Cu(II)-(box) complexes]. Imides



d.e. >100:1
ee = 96%

95% rdt, 4 dies
amb $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, 94% rdt., 3 h

Bis(oxazolines) d'Evans [Cu(II)-(box) complexes]. Imides



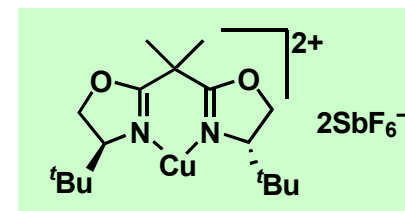
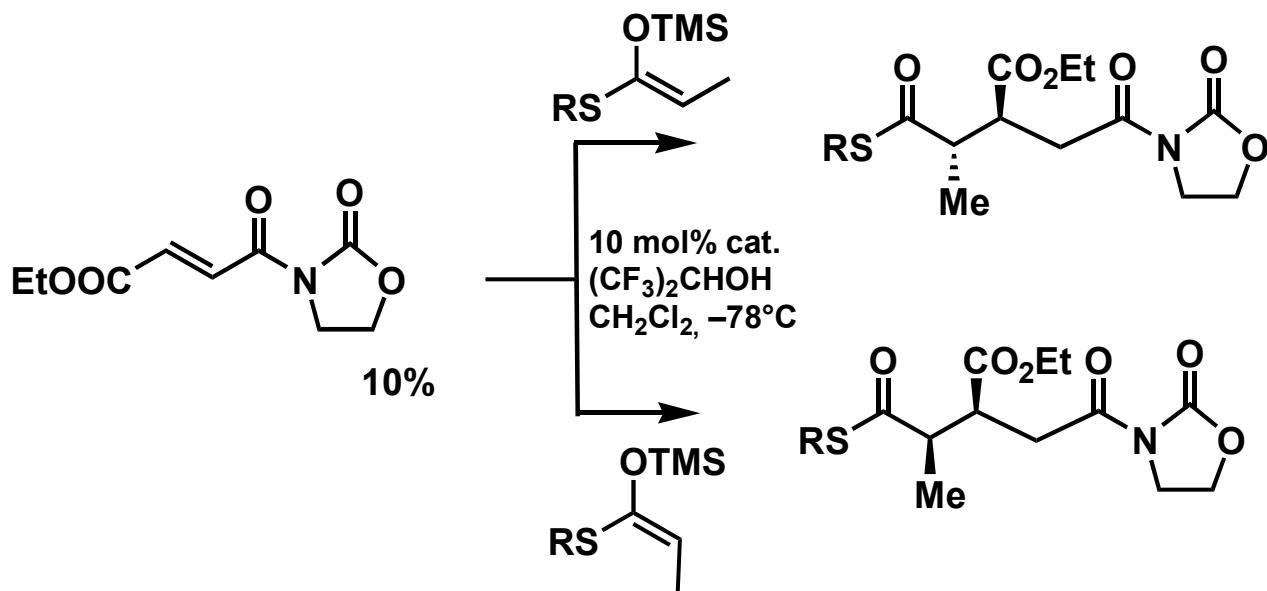
“There are two plausible mechanistic pathways for this reaction. The first is the classical Mukaiyama-Michael mechanism, in which the approach of the nucleophile occurs via an open TS, either in a synclinal or antiperiplanar fashion. Subsequent silicon transfer from the transient oxocarbenium ion in intermediate II to the copper enolate followed by hydrolysis would provide the product.

...either (a) intermediate II collapses at a rate unobservable or (b) the reaction proceeds directly to dihydropyran I by a hetero Diels-Alder cycloaddition, followed by breakdown to product. Consistent with the [4+2] mechanism is the fact that in no instance do we observe the Michael adduct enolsilane in unpurified mixtures.”

Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4480

Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325

Bis(oxazolines) d'Evans [Cu(II)-(box) complexes]. Imides

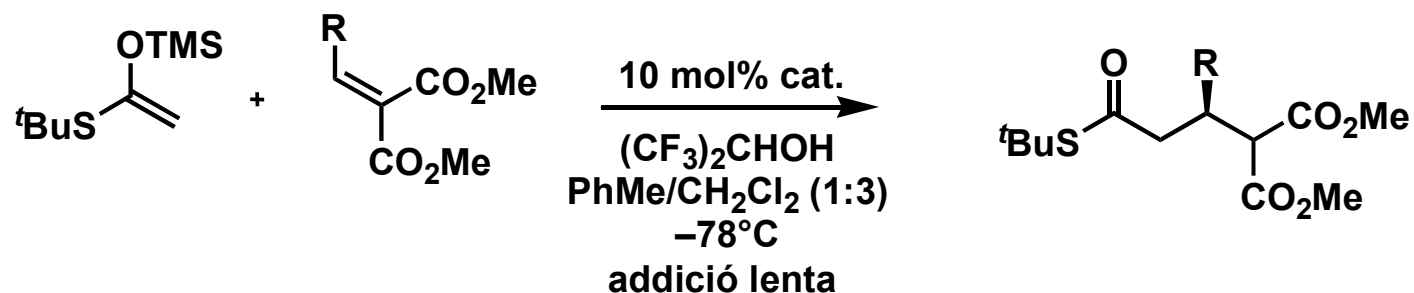
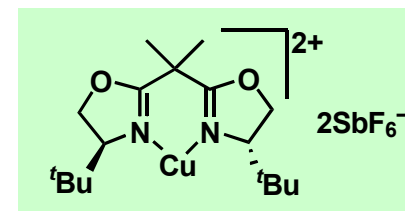


R = $t\text{Bu}$, 96% ee, *anti:sin* 78:22
 R = Me, 90% ee, *anti:sin* 95:5

R = $t\text{Bu}$, 99% ee, *anti:sin* 7:93
 R = Me, 90% ee, *anti:sin* 34:66

- Els (*E*)-tioacetals de sililcetenes forneixen adductes anti mentre que els (*Z*) condueixen a adductes sin
- La diastereoselectivitat es pot modular escollint adequadament el grup R

Bis(oxazolines) d'Evans [Cu(II)-(box) complexes]. Malonats



R = Ar	86–99% ee (88–99%)
R = alquil sec i terc	90–95% ee (89–99%)
R = alquil primaris	22–43% ee (82–91%)

- La reacció és molt més enantioselectiva en presència d'un alcohol
- L'addició lenta és necessària per evitar la descomposició de l'enolsilà



Organocatàlisi

REVIEW

2065

Organocatalytic Enantioselective Michael and Hetero-Michael Reactions

Jose L. Vicario,* Dolores Badía, Luisa Carrillo

Departamento de Química Orgánica II, Facultad de Ciencia y Tecnología, University of the Basque Country,

P.O. Box 644, 48080 Bilbao, Spain

Fax +34(94)6015454; E-mail: joseluis.vicario@ehu.es

Received 12 April 2007; revised 14 May 2007

5416

Chem. Rev. **2007**, *107*, 5416–5470

Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions

Svetlana B. Tsogoeva*^[a]

Eur. J. Org. Chem. **2007**, 1701–1716

Iminium Catalysis

Anniina Erkkilä, Inkeri Majander, and Petri M. Pihko*

Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemical Technology, Helsinki University of Technology, P.O. Box 6100, FI-02015 TKK, Finland

Tetrahedron: *Asymmetry* report number 92

Organocatalytic asymmetric conjugate additions

Diana Almaşi, Diego A. Alonso* and Carmen Nájera*

Departamento de Química Orgánica and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Apartado 99, E-03080 Alicante, Spain

Received 4 December 2006; accepted 13 January 2007

Chem. Rev. **2007**, *107*, 5471–5569

Asymmetric Enamine Catalysis

Santanu Mukherjee, Jung Woon Yang, Sebastian Hoffmann, and Benjamin List*

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, D-45470 Mülheim an der Ruhr, Germany

Organocatàlisi

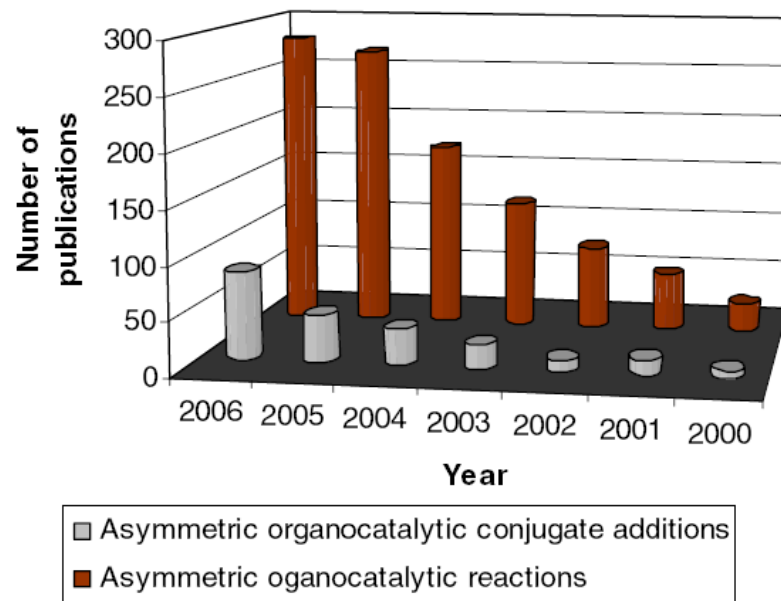


Figure 1. Publications for asymmetric organocatalytic conjugate additions and organocatalytic reactions during 2000–2006. Source: Scifinder.

Figura extreta de: Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

- Reviews:** Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416
List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471
Vicario, *Synthesis* **2007**, 2065
Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701
Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

Tipus d'activacions possibles en addicions conjugades organocatalítiques

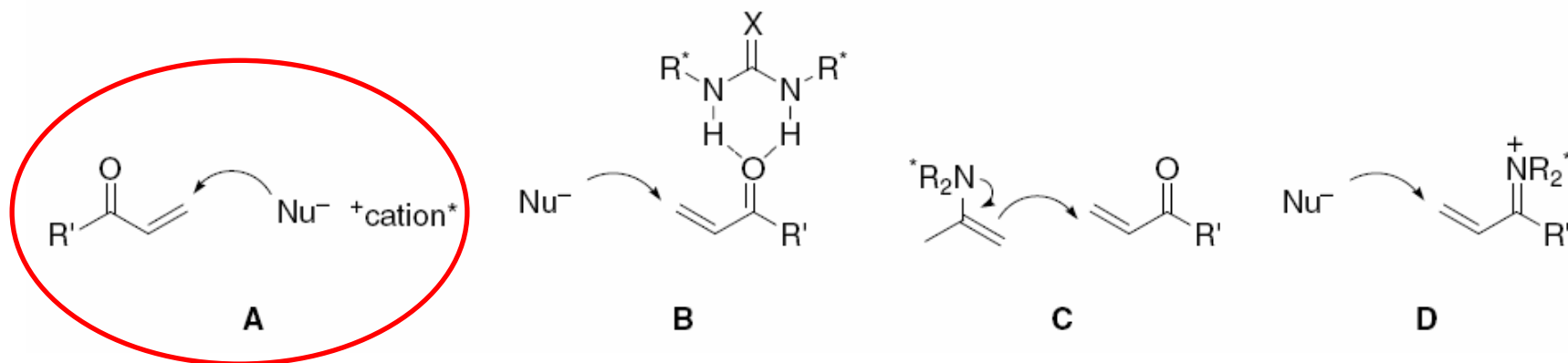
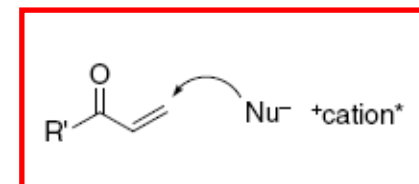
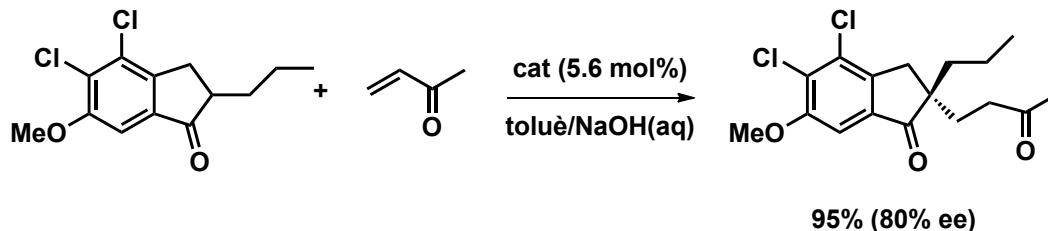
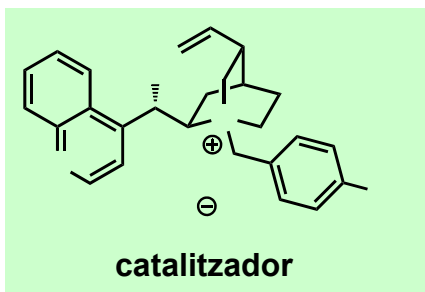


Figura extreta de: Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

- Reviews:** Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416
List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471
Vicario, *Synthesis* **2007**, 2065
Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701
Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

Sistemes organocatalítics. Catàlisi per transferència de fase



Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446

OH

N

Br

CF₃

Reviews: Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656
Lygo, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 518

Tipus d'activacions possibles en addicions conjugades organocatalítiques

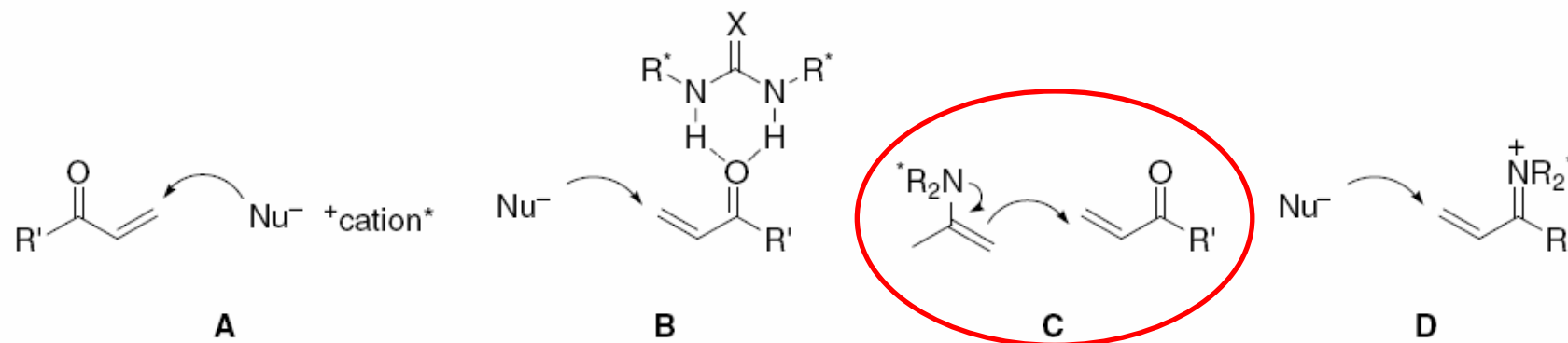
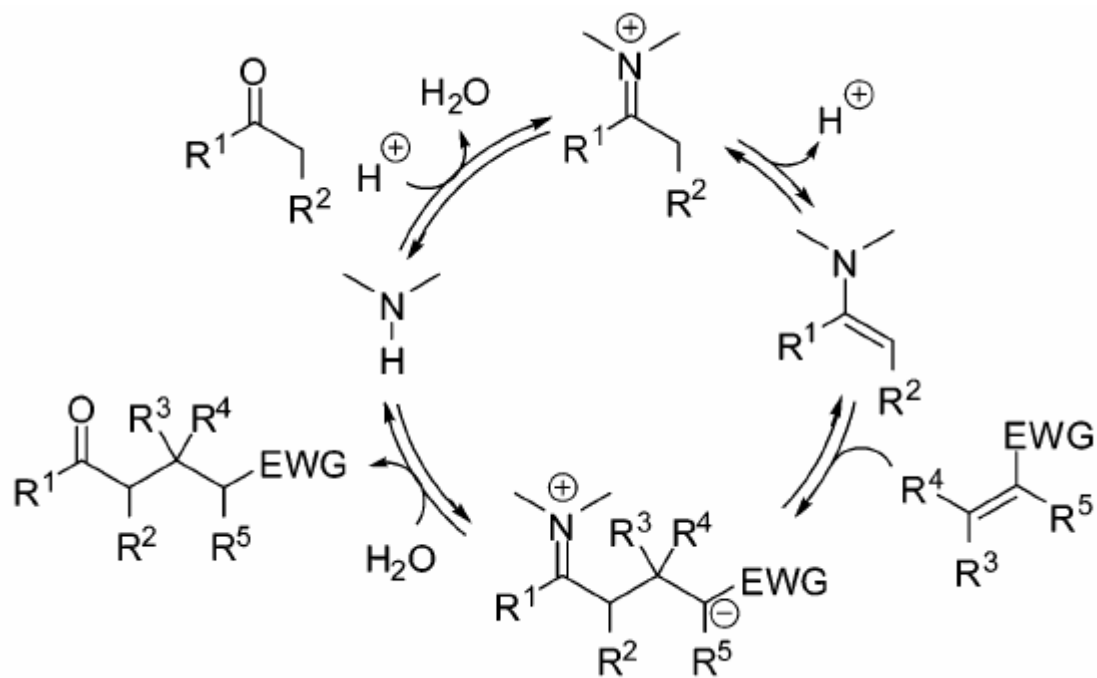
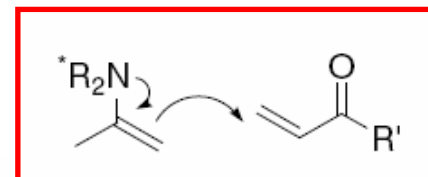


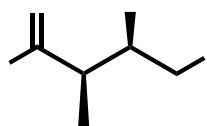
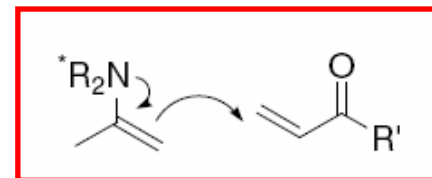
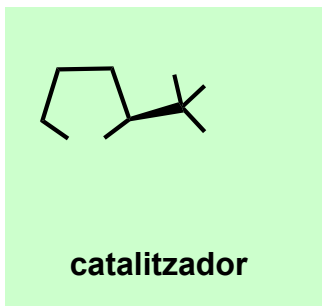
Figura extreta de: Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

- Reviews:** Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416
List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471
Vicario, *Synthesis* **2007**, 2065
Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701
Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

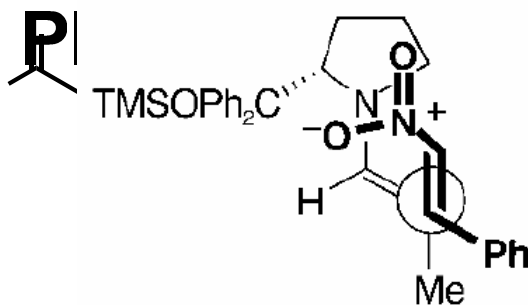
Catàlisi per enamines



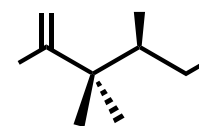
Catàlisi per enamines



NH



O



Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4212

H

R²

R¹

+

R³

Tipus d'activacions possibles en addicions conjugades organocatalítiques

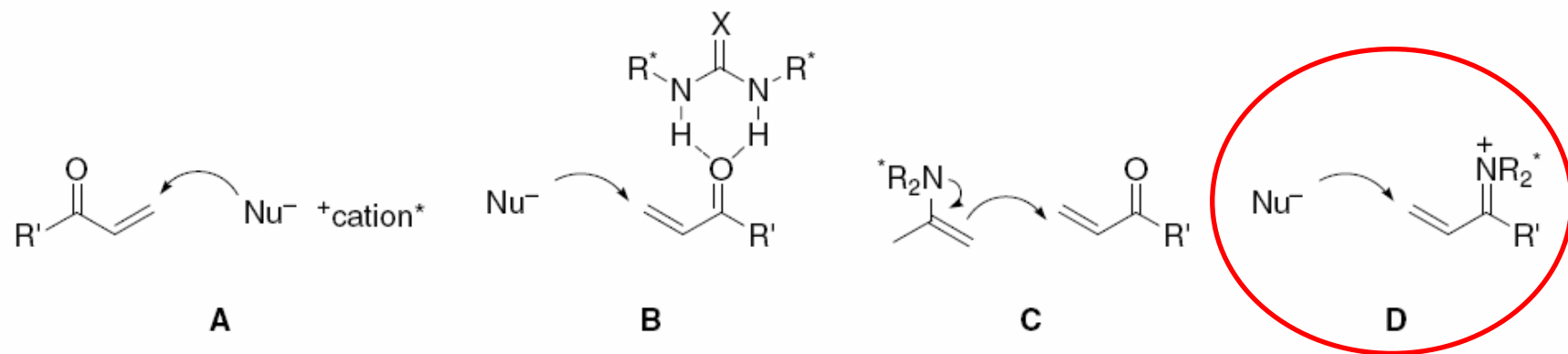
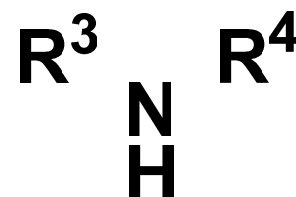
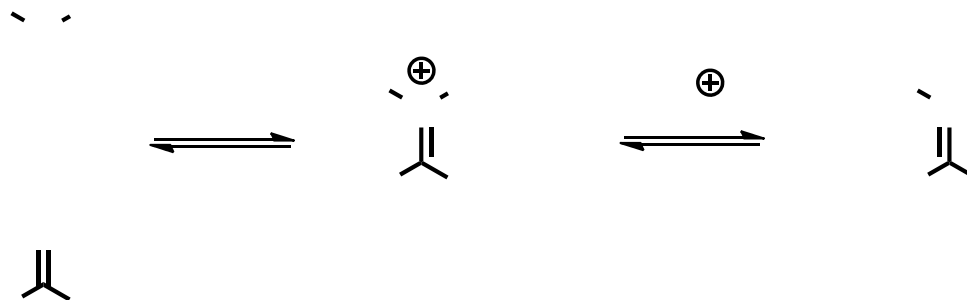
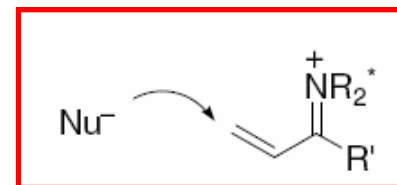


Figura extreta de: Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

- Reviews:** Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416
List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471
Vicario, *Synthesis* **2007**, 2065
Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701
Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

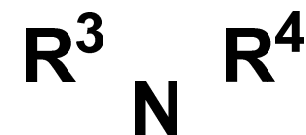


Catàlisi per ions imini

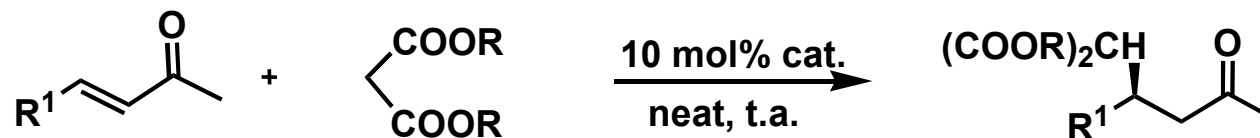
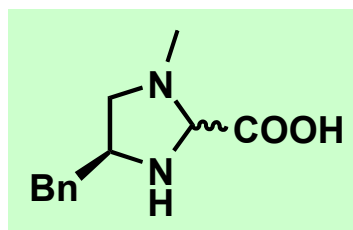


Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416

+

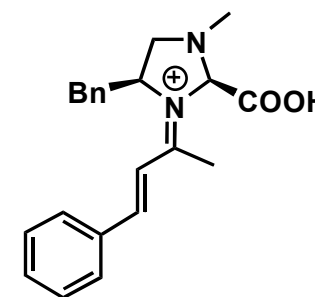


Catalitzadors de tipus imidazolina de Jorgensen



R¹ = aromàtic, alifàtic R = Bn, Me, Et

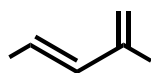
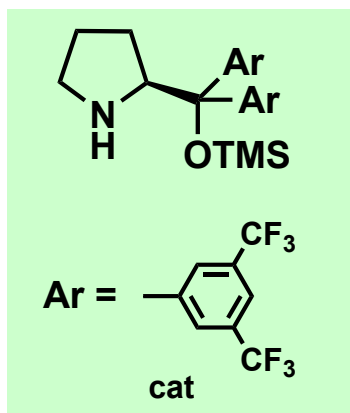
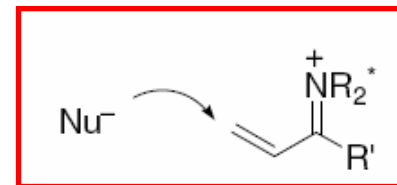
- El malonat de dibenzil és el que dona millors resultats: els ee's solen estar entre el 77-99% i els rendiments són generalment alts
- Cal emprar excés de malonat
- Els temps de reacció són llargs (de 6 a 12 dies)



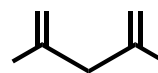
Intermedi proposat

we report the first enantioselective Michael addition of malonates to acyclic enones in excellent yields and enantioselectivities using an imidazoline catalyst easily prepared from phenylalanine

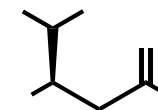
Derivats de prolina



R¹ = aromàtic

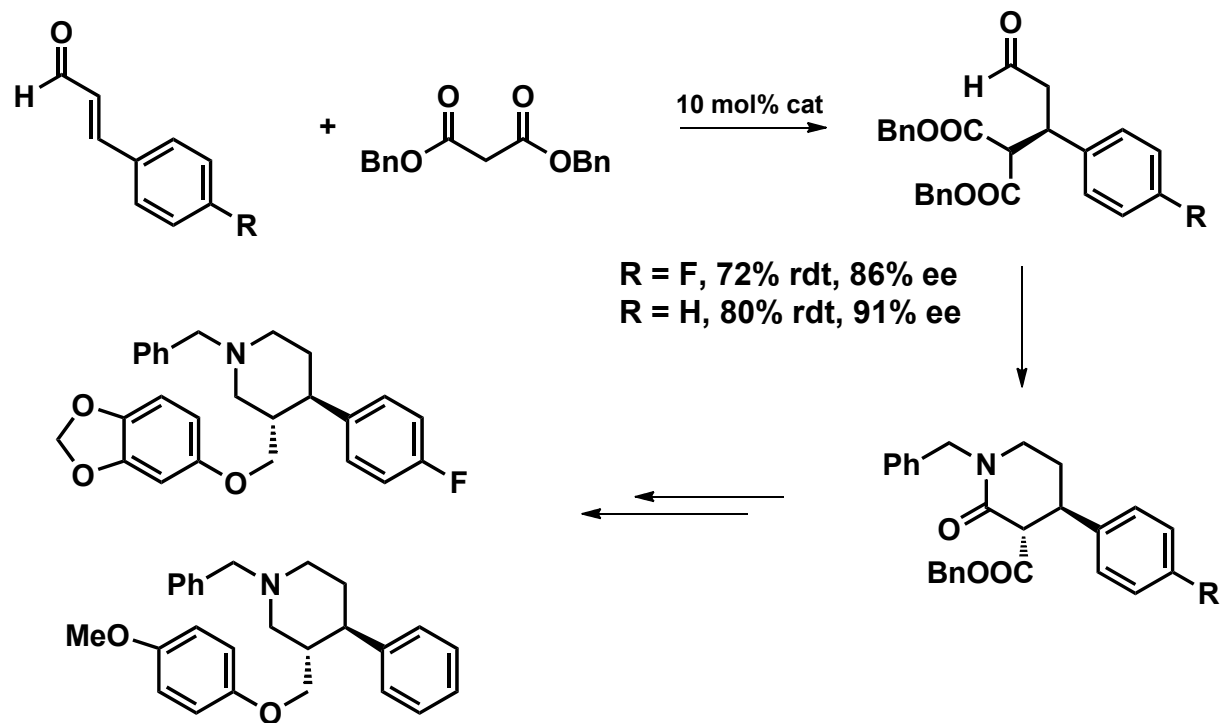
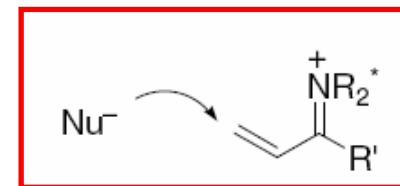
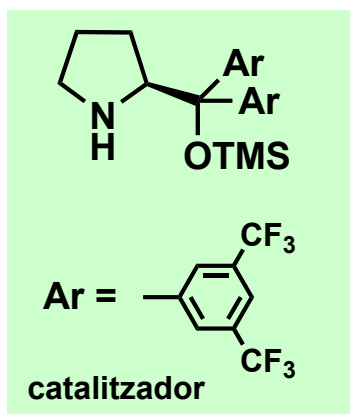


R = Bn, Me



31-95 % rdt.
86-92% ee
15 exemples

Derivats de prolina. Aplicació a la síntesi de la (-)-paroxetina i la (-)-femoxetina



Tipus d'activacions possibles en addicions conjugades organocatalítiques

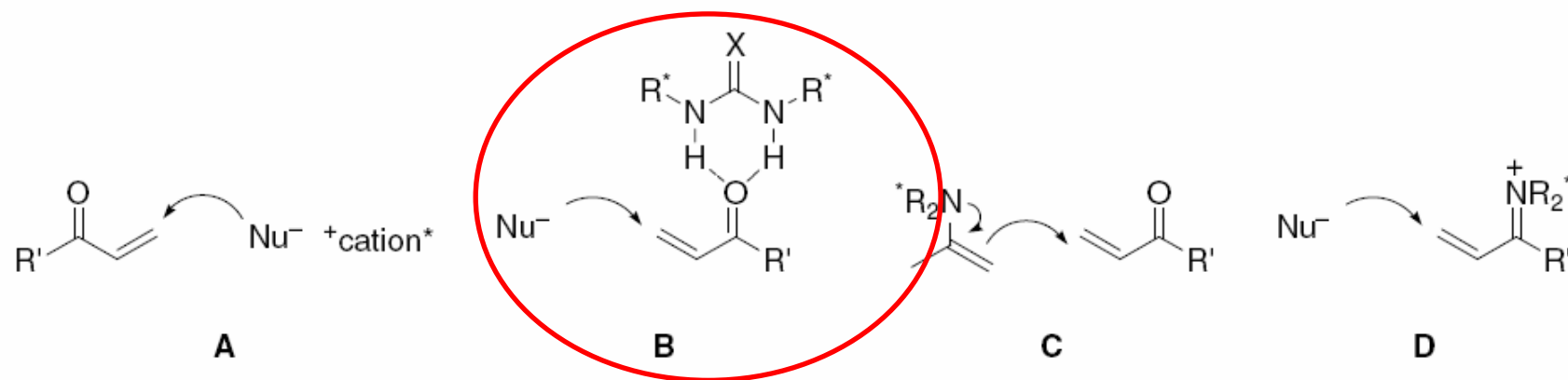
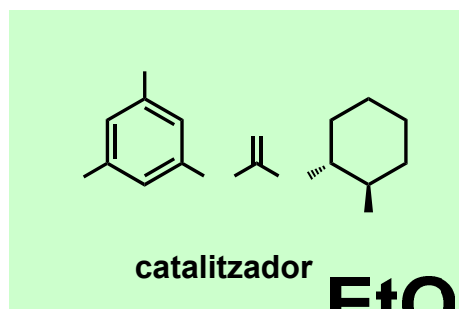
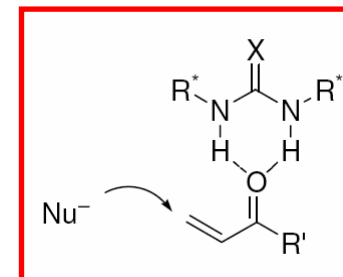
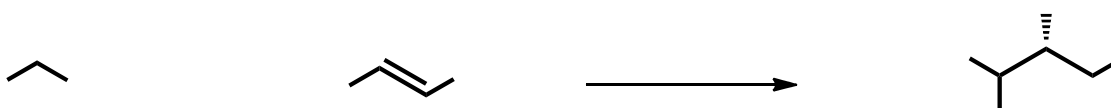


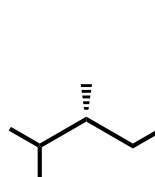
Figura extreta de: Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

- Reviews:**
- Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416
 - List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471
 - Vicario, *Synthesis* **2007**, 2065
 - Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701
 - Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 299

Activació per ponts d'hidrogen

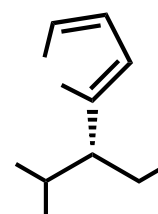


EtOOC

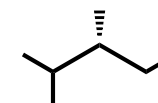


COOEt

+



R



NO₂

cat (10 mol)

**toluè
23 °C**

Review: Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713

Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672
Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119