

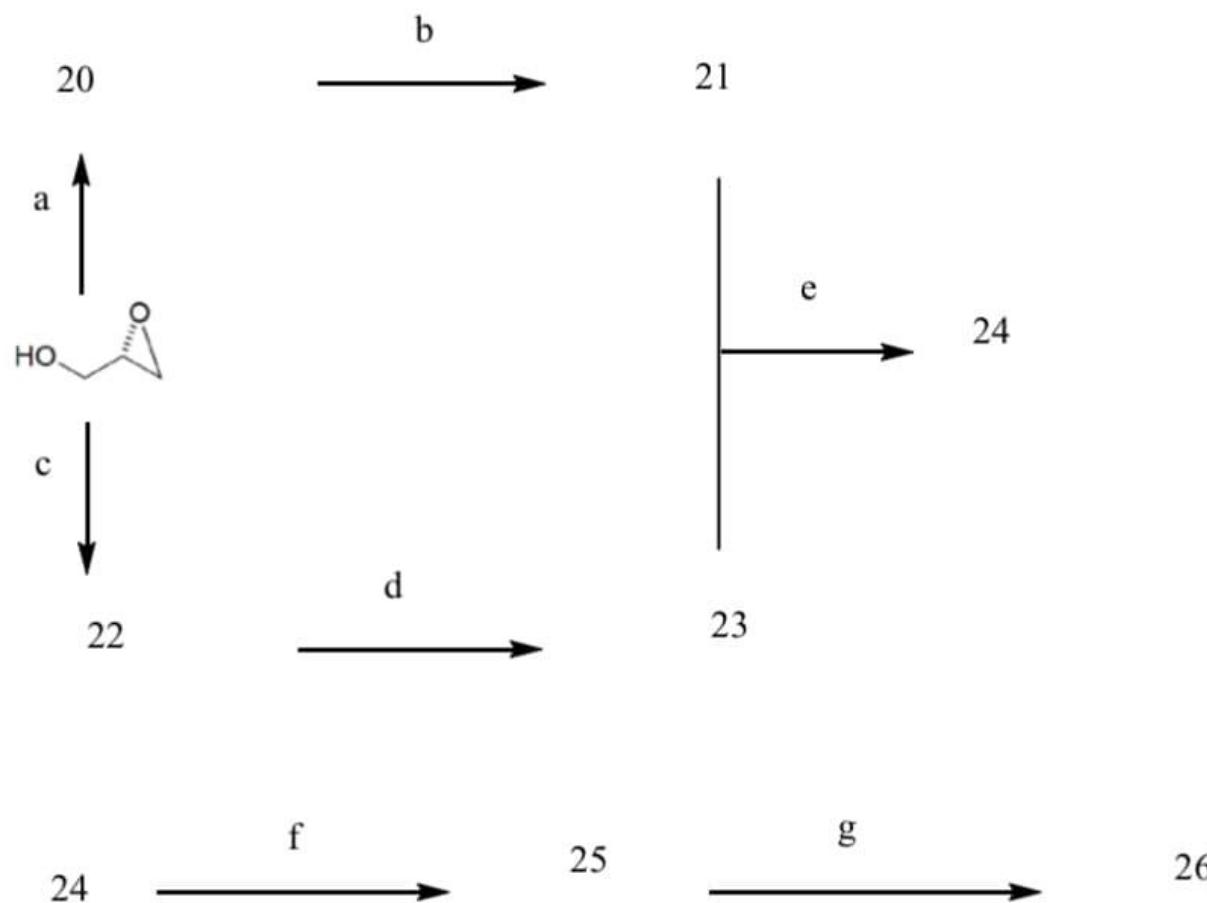
ORGANOCATALISIS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Provide the structures in the following synthesis. Please note that the reaction conditions are given below the scheme. Include the correct stereochemistry where asymmetric reactions are used. 20 pts



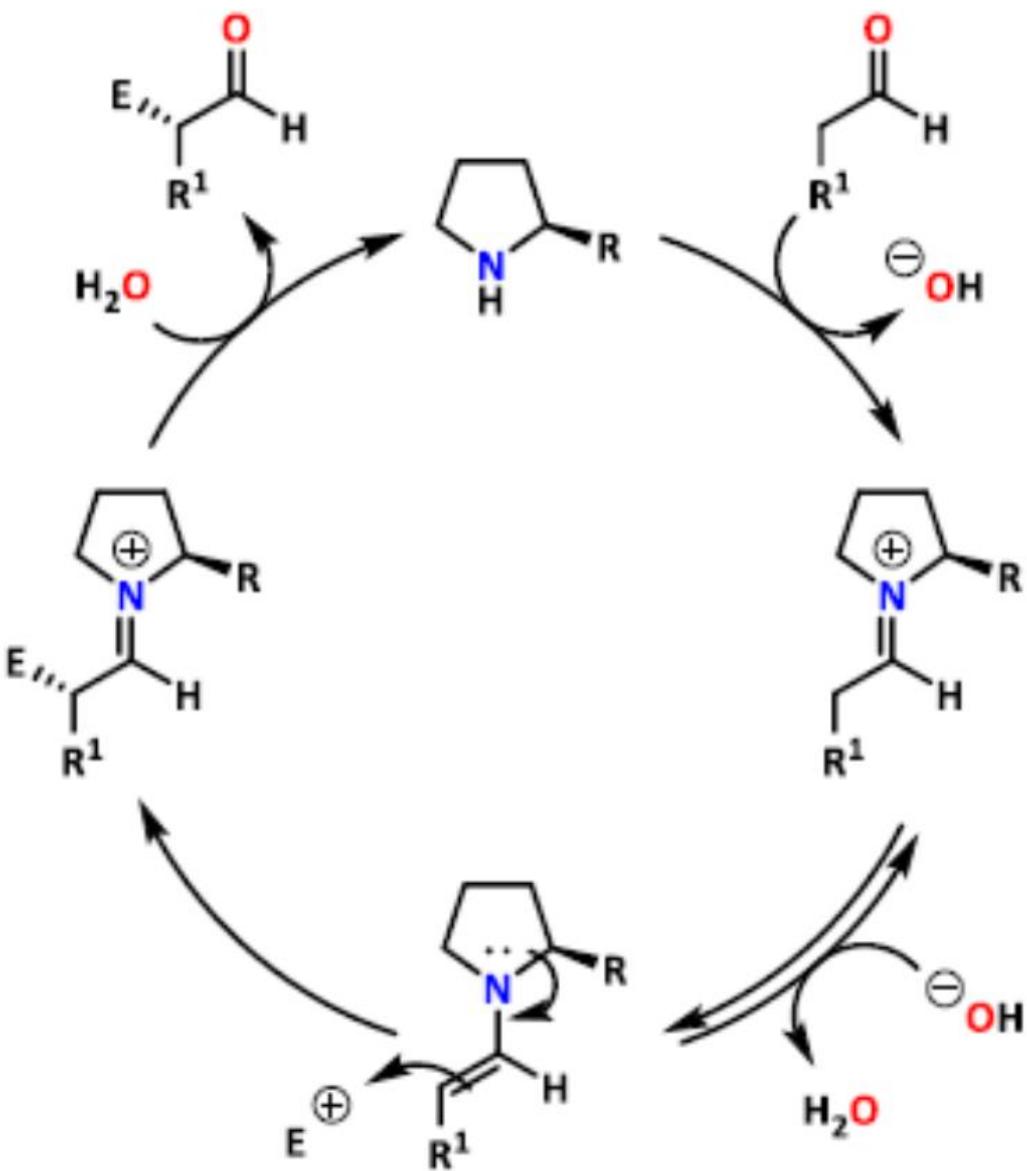
- a)** Et₃N, TBSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 90 %; 1,3-dithiane, *n*BuLi, THF, -20°C, then DMPU, then epoxide, THF, -78 to - 20°C, 83 %; TBAF, THF, quant.; NaH, THF, 0°C, Ts-im, 0°C, 79 %.
- b)** CuCN, vinyl lithium, - 78°C, then compound **20**, THF, -20 to 0°C, 85 %; NaH, MeI, THF, 0°C, 90 %.
- c)** Et₃N, TBDPSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 90 %; CuCN, vinyl lithium, - 78°C, then epoxide, Et₂O, -30 to 0°C, 92 %; *n*BuLi, Et₂O, BOC-ON, THF, -78 to 20°C, 96 %; IBr, PhMe, -78 to 0°C, 78 %.
- d)** K₂CO₃, MeOH, 78 %; imidazole, TBDPSCl, CH₂Cl₂, 91 %.
- e)** *t*BuONa, *n*BuLi, pentane, 0 to 20°C, then -78°C, compound **21**, THF, - 78°C, then compound **23**, THF, - 78 to - 20°C, 54 % and 44 % recovered **23**.
- f)** TBAF, THF, 0°C, 92 %; Et₃N, TBDPSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 72 %; NIS, CaCO₃, MeOH, 0°C, 78 %; imidazole, TBDPSCl, CH₂Cl₂, 86 %; NMO, OsO₄, acetone/H₂O; NaIO₄, MeOH/(pH 7 phosphate buffer), 0 to 20°C; DAMP, *t*BuOK, THF, -78°C, then aldehyde, THF, -78°C, 79 % over 3 steps;
- g)** *n*Bu₃SnH, AIBN, toluene, 105°C, 67 %; CaCO₃, NIS, THF, quant.; TBAF, THF, 92 %; iPr₂NEt, MPMOCH₂C, CH₂Cl₂, 98 %; TBAF, THF, quant.; imidazole, TBSCl, CH₂Cl₂, 99 %.



ORGANOCATALISIS

En química orgánica, el término Organocatálisis (una concatenación de los términos "orgánico" y "catalizador") se refiere a una forma de catálisis, por lo que la rapidez de una reacción química se incrementa por un catalizador orgánico, lo que se conoce como un "organocatalizador", el cual consiste en carbono, hidrógeno, azufre y otros elementos no metálicos que se encuentran normalmente en los compuestos orgánicos.



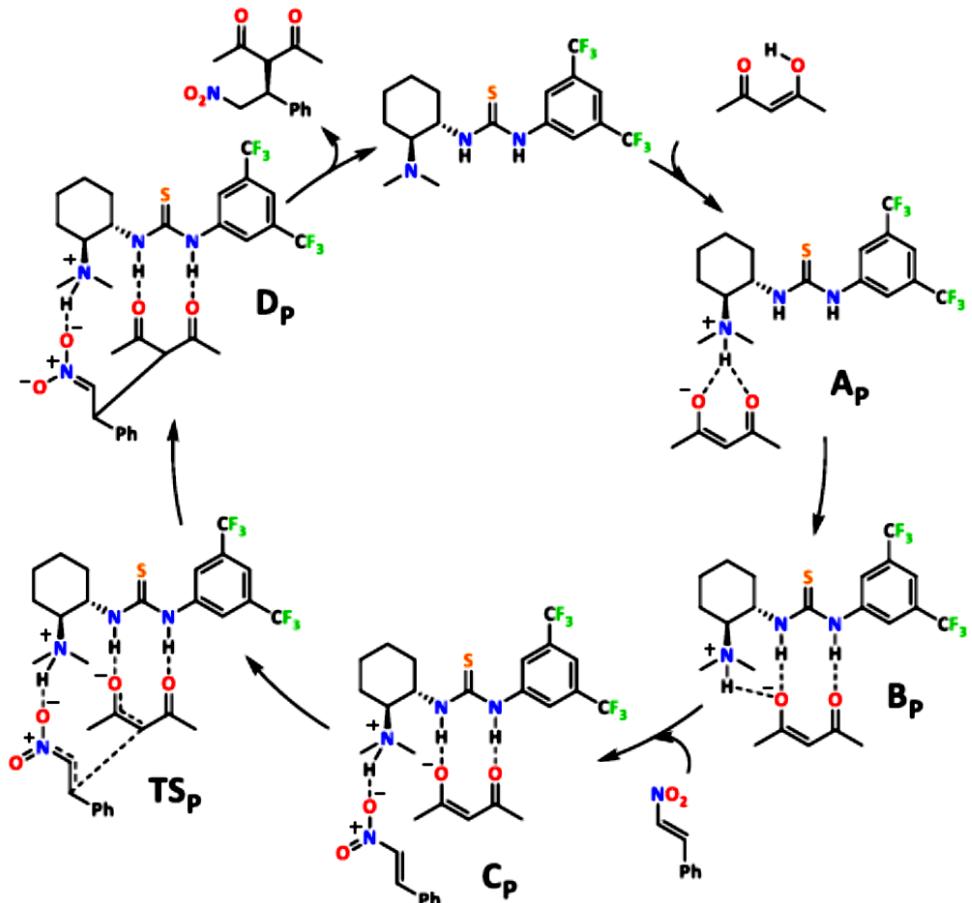


Debido a su similitud en composición y descripción, que se confunden a menudo como un nombre poco apropiado para las enzimas debido a su efectos comparables sobre la rapidez de reacción y las formas de la catálisis involucradas.

Los organocatalizadores que presentan la funcionalidad de amina secundaria, pueden ser descritos al realizar su catálisis como una enamina (al formar cantidades catalíticas de una enamina activa como nucleófilo) o la catálisis de una sal de iminio (por la formación de cantidades catalíticas de una sal de iminio que funciona como un electrófilo activado).



Este mecanismo es típico para una organocatálisis covalente. La unión covalente del sustrato normalmente requiere emplear altas cantidades del catalizador (para la catálisis de la prolina es usual usar 20-30 en % mol). Interacciones no covalentes tales como puentes de hidrógeno facilita el emplear bajas cantidades del catalizador (hasta 0.001 % en moles). La organocatálisis ofrece varias ventajas:



- 1) No hay necesidad para la catálisis empleando metales, por lo que esto representa una contribución a la química verde. En este contexto, se han utilizado ácidos orgánicos simples como catalizadores para la modificación de celulosa en agua, es escala de varias toneladas.
- 2) Cuando el organocatalizador es quiral se abre la posibilidad a la catálisis asimétrica, por ejemplo el uso de prolina en las reacciones aldólicas

¹ Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13151–13160.



1. Berkessel, A., Groeger, H. (2005). *Asymmetric Organocatalysis*. Weinheim: Wiley-VCH. List, B. (2007).
2. "Organocatalysis". *Chem. Rev.* **107** (12): 5413–5883.
3. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726 -3748 and *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138–5175.
4. M.J. Gaunt, C. C.C. Johansson, A. McNally, N.T. Vo, "Enantioselective organocatalysis" *Drug Discovery Today*, **2007**, 12(1/2), 8-27.
5. D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, review: "Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570–1581.



The elements of a green catalyst

Making homogeneous catalysis greener is about more than just swapping out precious metals for earth-abundant ones

Los químicos coinciden en que un futuro sostenible requiere reducir la dependencia de metales preciosos como el paladio y el rodio. Muchos de ellos consideran que los metales de transición de primera fila, abundantes en la Tierra, son alternativas ecológicas a los metales preciosos utilizados para catalizar acoplamientos cruzados y otras reacciones orgánicas importantes necesarias para sintetizar moléculas de fármacos. Los metales de primera fila son menos costosos y requieren menos carbono para refinarse, y pueden producir mucha química útil. Pero hacer que las reacciones catalíticas sean más sostenibles requiere pensar en algo más que simplemente cambiar los catalizadores de metales preciosos por otros que abundan en la Tierra.

<https://cen.acs.org/synthesis/catalysis/elements-green-catalyst/102/i5>

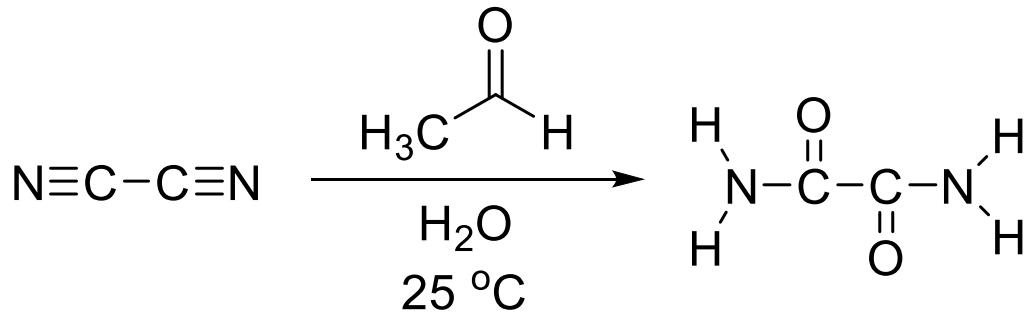


Justus von Liebig

La síntesis de oxamida a partir de diciano y agua, representa la primera reacción organocatalítica, empleando acetaldehído como el primer "organocatalizador" puro descubierto, el cual actúa de manera similar a los entonces llamados "fermentos", los cuales ahora se conocen como enzimas.

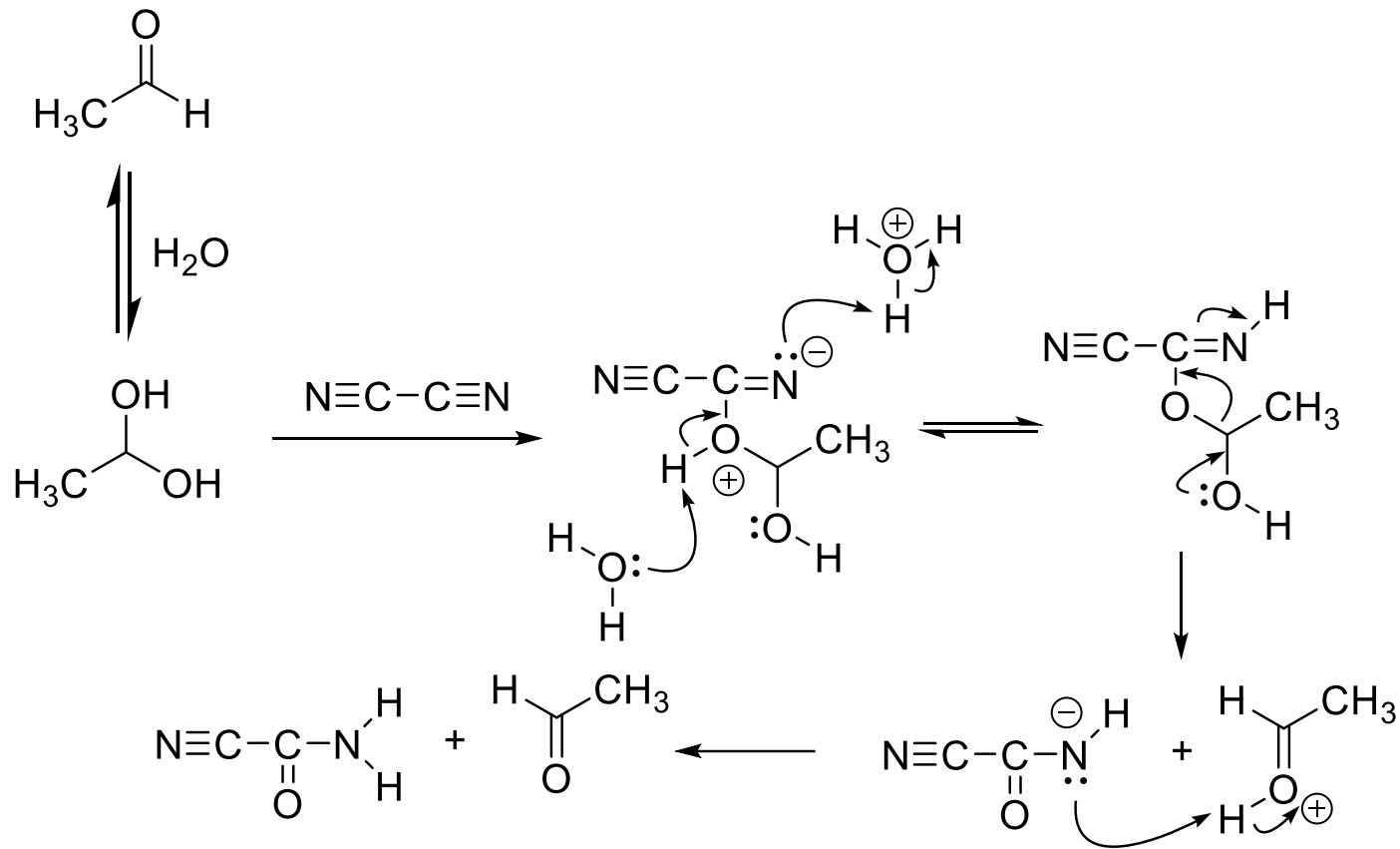


Barón Justus von Liebig
(1803 - 1873)



Justus von Liebig
Annalen der Chemie und Pharmacie, 1860, 113, 246-247





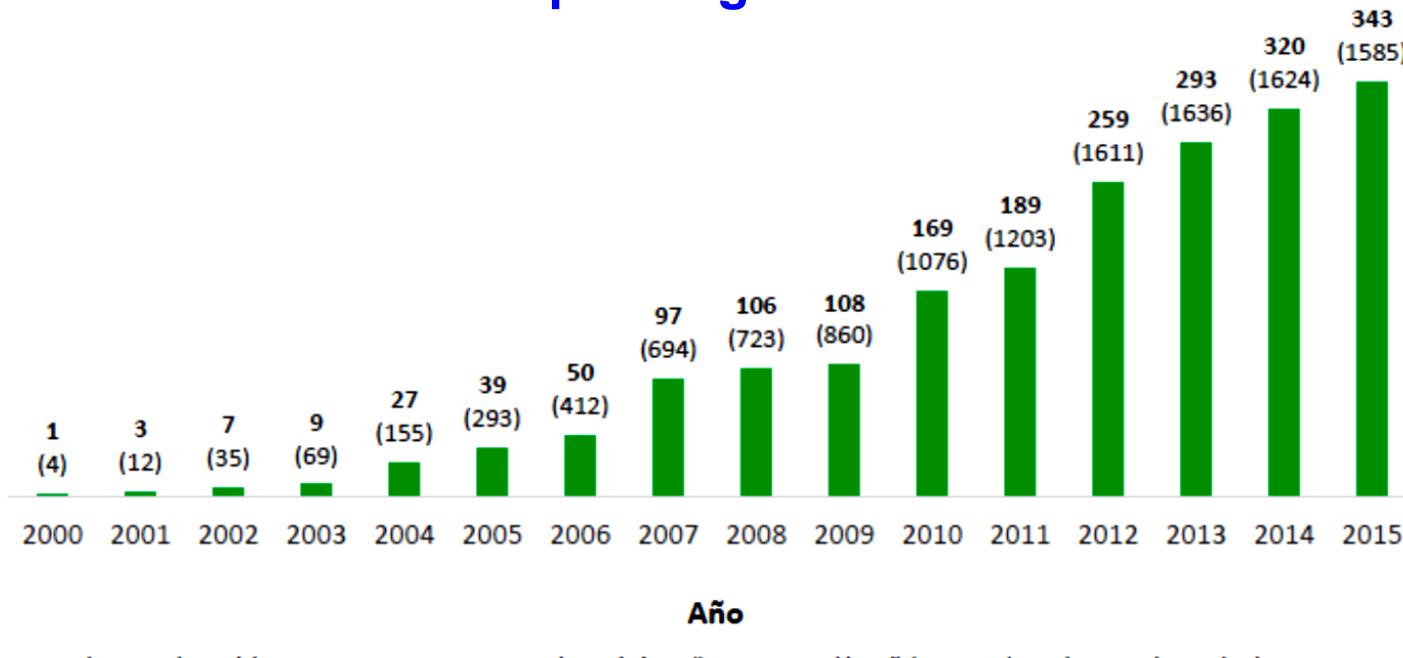


En 1847, Justus von Liebig desarrolló un extracto concentrado de carne con la esperanza de proporcionar un sustituto de carne barato y nutritivo, *Extractum carnis Liebig*, para aquellos que no podían pagar por el producto real. Su método consistía en cortar la grasa de la carne, partir la carne en pequeñas partículas, hervirla con agua para formar un líquido con un 6-8% de sólidos y luego revolverla a fuego lento, hasta que se reduzca a una pasta con 80 % de sólidos. Sin embargo, en Europa la carne era demasiado cara para suministrar económicamente las materias primas necesarias para crear el extracto.



Organocatálisis

Concepto: organocatálisis



Gráfica 1. Número de publicaciones que contienen la palabra “organocatálisis” (negrita) y número de artículos que contienen el “concepto de organocatálisis” (paréntesis). Fuente: Sci-Finder®

Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



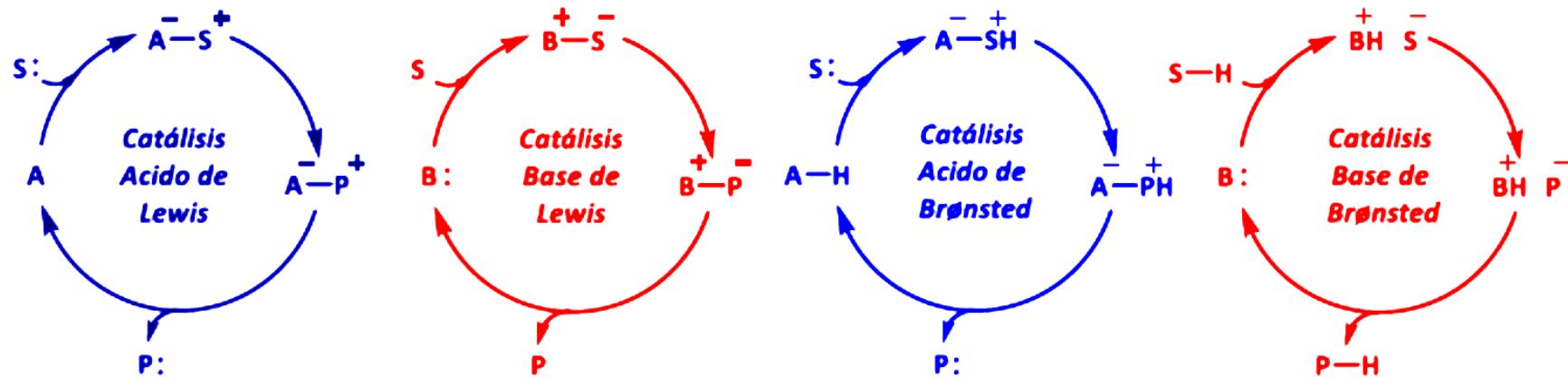


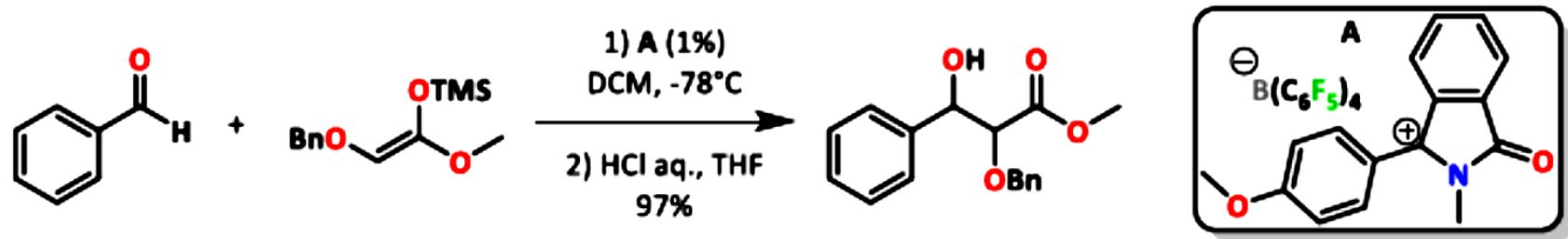
Figura 1. Ciclos organocatalíticos.

Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 719–724.

Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



El carbocatión A incrementa la electrofilia del aldehído en una condensación aldólica



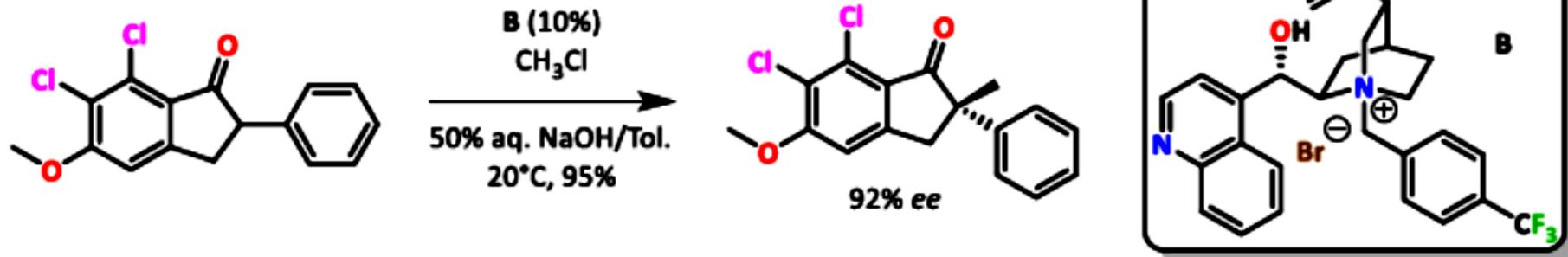
Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Shoda, S.-I. *Chem. Lett.* 1984, 13, 907–910.

Mukaiyama, T.; Yanagisawa, M.; Iida, D.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* 2000, 31, 606–607.

Jiménez-Gutiérrez, E.I.; Tesis de doctorado, UNAM



Dooling desarrolló el 1er. Organocatalizador de transferencia de fase a partir de la sal de sal del *N*-bencil cinconio **B** que funciona en forma eficiente en la α -metilación del derivado de la indanona, el cual se asocia al enolato de la indanona, logrando rendimientos y selectividades elevadas



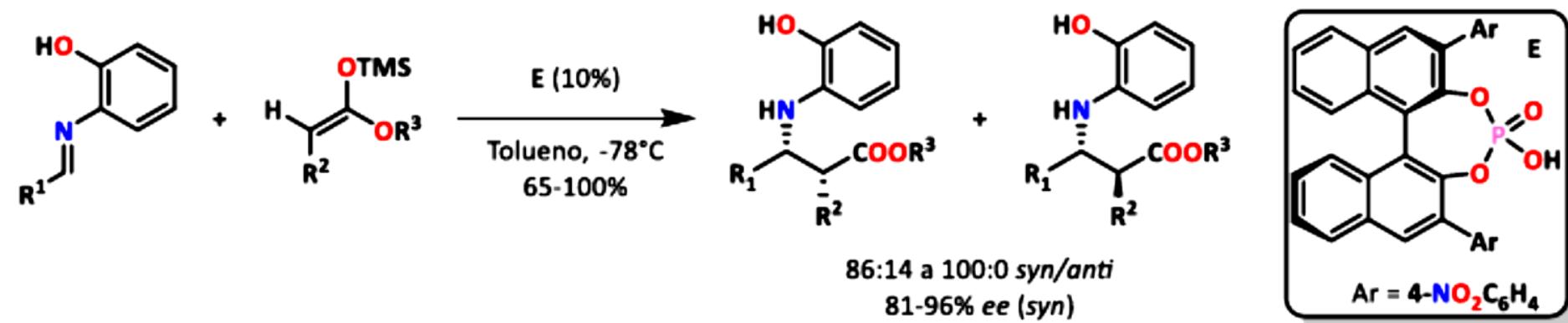
Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447

Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



Catálisis con ácidos de Brønsted:

Ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL. Trabajos iniciales corresponden a los publicados por Akiyama y Terada, en reacciones de Mannich



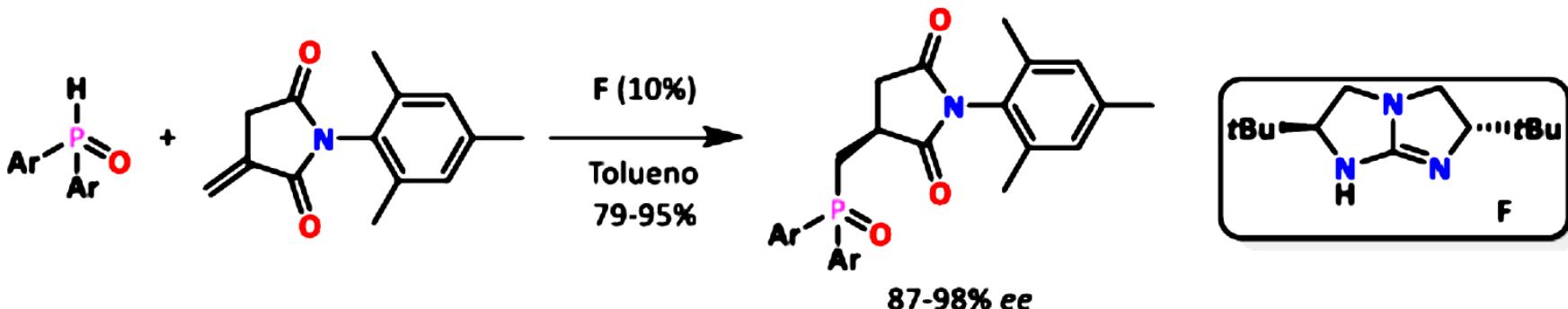
Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1566–1568.
Uraguchi, D.; Terada, M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5356–5357.

Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



Catálisis con bases de Brønsted:

La transferencia de un protón dentro de un ciclo catalítico de una manera enantioselectiva es una tarea que ha atraído la atención de muchos químicos sintéticos. La protonación enantioselectiva es un método de alta economía atómica para generar centros quirales y aunque varios tipos de reacciones se han estudiado con catalizadores con metales de transición la contraparte con organocatalizadores ha sido relativamente menos explorada.



Un ejemplo es el uso de la guanidina **F** en la reacción entre la *N*-(2,4,6-trimetilfenil)itaconimida y el óxido de fosfina secundaria

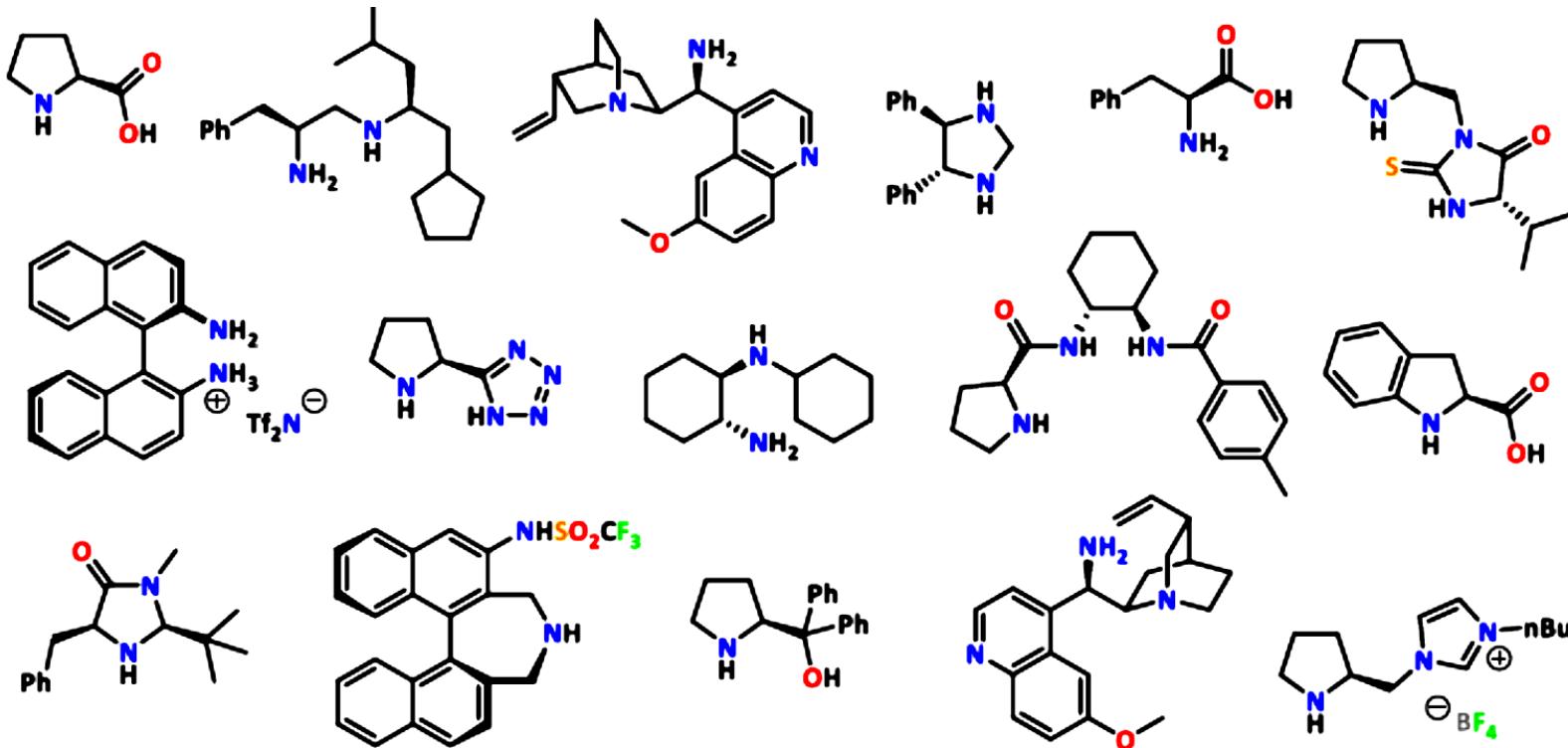
Wang, C.; Goh, C. M. T.; Xiao, S.; Ye, W.; Tan, C.-H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 2013, **71**, 1145–1151.

Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



Organocatálisis covalente

En este tipo de organocatálisis también denominada aminocatálisis, así como la organocatálisis con carbenos *N*-heterocíclicos quirales (NHC), se utilizan los siguientes *Aminocatalizadores representativos*

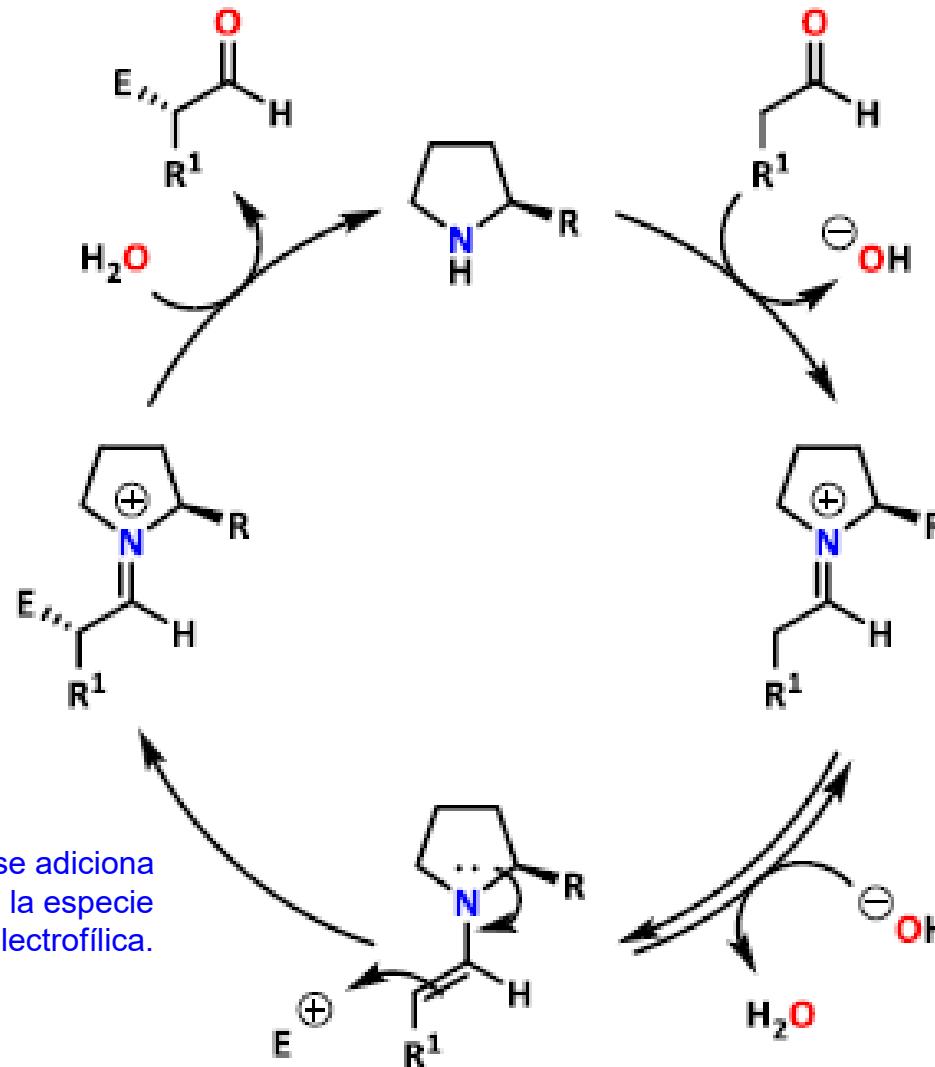


Jiménez-Gutiérrez, El.; Tesis de doctorado, UNAM



En el caso de la aminocatálisis existen dos mecanismos generales para activar compuestos carbonílicos.

Finalmente, se produce la hidrólisis del ion iminio intermedio y la recuperación del organocatalizador.



La **enamina** se adiciona selectivamente a la especie electrofílica.

La primera es la activación a través de la formación de una **enamina** para la funcionalización en α al grupo carbonilo de un aldehido o cetona. La activación ocurre cuando el organocatalizador y el compuesto carbonílico forman un ion iminio que está en equilibrio tautomérico con la especie reactiva que es la **enamina**

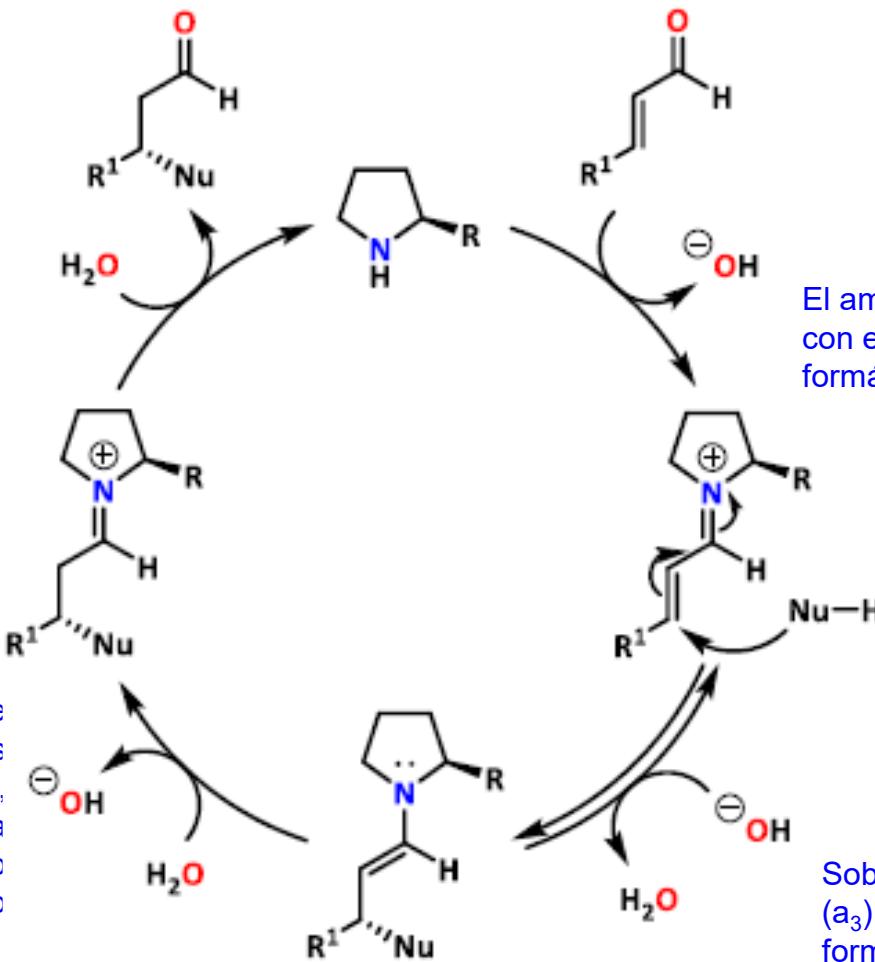
Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011



La segunda activación es la activación a través de la formación de una sal de iminio para la funcionalización en β de un aldehído o cetona α,β -insaturada

Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065–2092

A través de la hidrólisis se obtiene el producto final enantioméricamente enriquecido.



En muchas ocasiones, en este tipo de organocatálisis se adicionan aditivos en cantidad subestequiométrica, como ácidos débiles para promover la condensación entre el compuesto carbonílico y la amina, favoreciendo así el ciclo catalítico.

El aminocatalizador se condensa con el compuesto α,β -insaturado formándose así el **ion iminio**.

Sobre esta especie electrofílica (a_3) ocurre una adición-1,4 formándose una **enamina** que está en equilibrio con su correspondiente imina



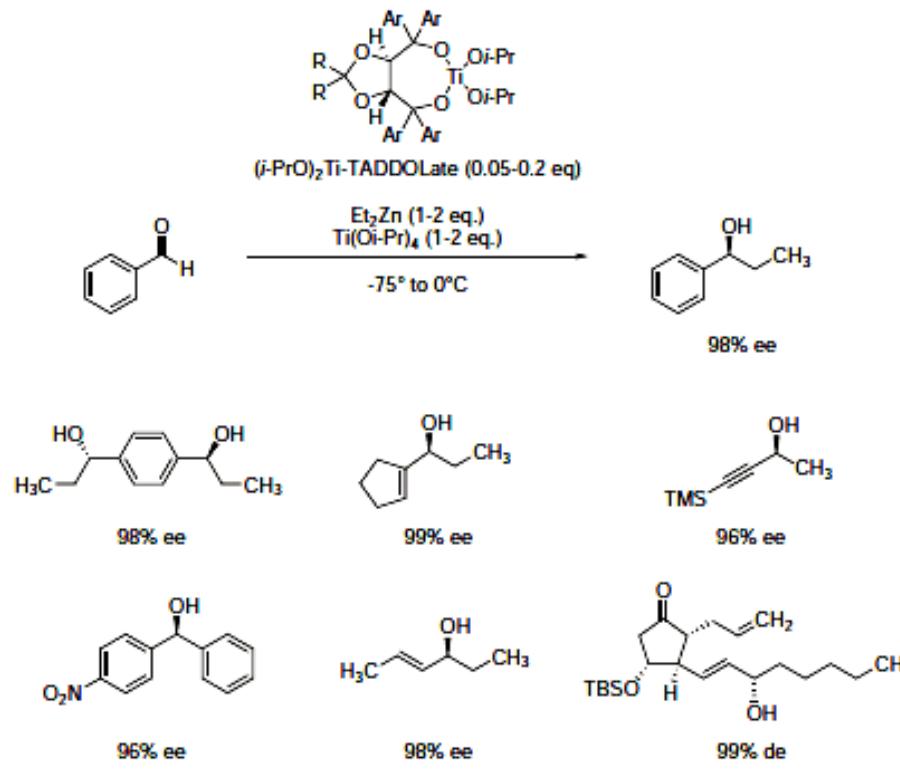
Organocatalizadores para la síntesis asimétrica

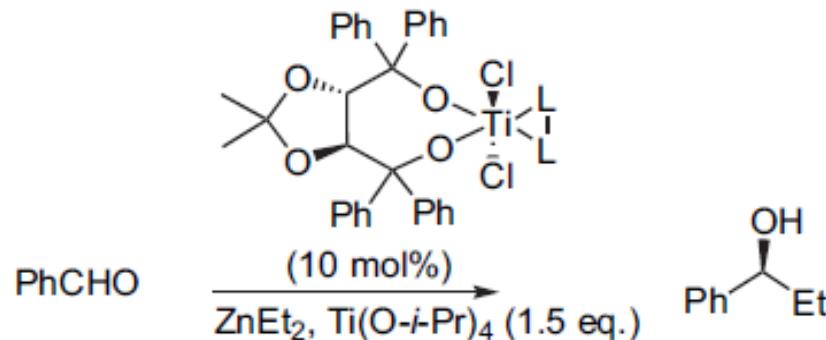
Se pueden agrupar en varios tipos:

a) **Biomoléculas:** en particular, prolina, fenilalanina. Las aminas secundarias en general. Los alcaloides cincona, y ciertos oligopéptidos.

b) **Catalizadores sintéticos derivados de biomoléculas.**

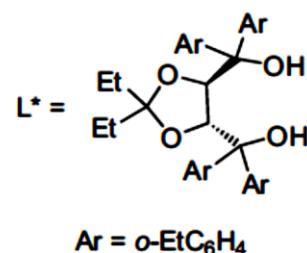
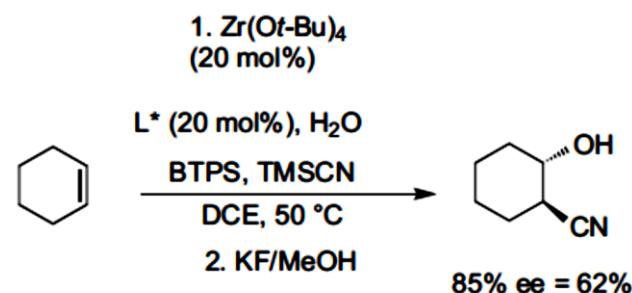
c) **Catalizadores de enlace de hidrógeno:** incluyendo TADDOLs, derivados de BINOL como Nobin y organocatalizadores basados en tioureas (S. Bertelsen , K. A. Jørgensen, Chem.Soc. Rev.,**2009**,38,2178-2189). TADDOLS ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimethanol)





with $L_2 = 2,2'$ -bipyridine: 100% ee = 85%

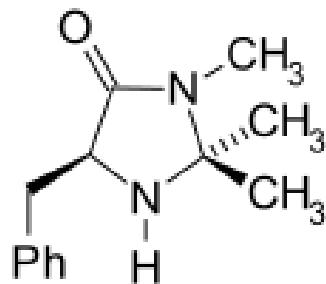
with $L_2 = 1,10$ -phenanthroline: 96% ee = 88%



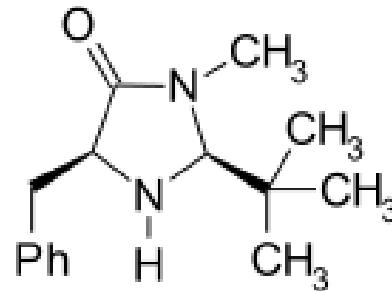
Derivados de imidazolidinona (organocatalizadores MacMillan)

Son catalizadores adecuados para muchas reacciones asimétricas, tales como reacciones asimétricas DA.

Catalizadores de imidazolidinona



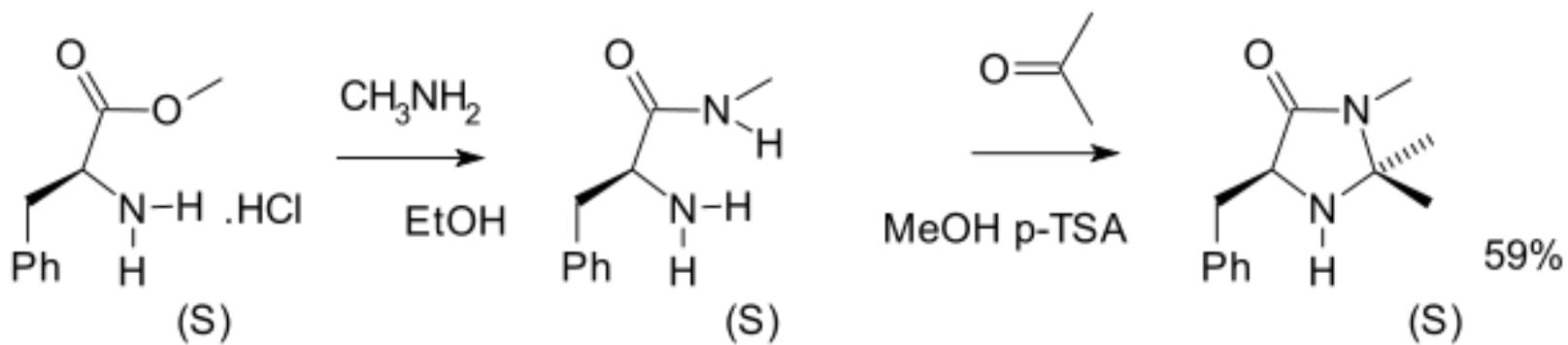
1^a. generación



2^a. generación



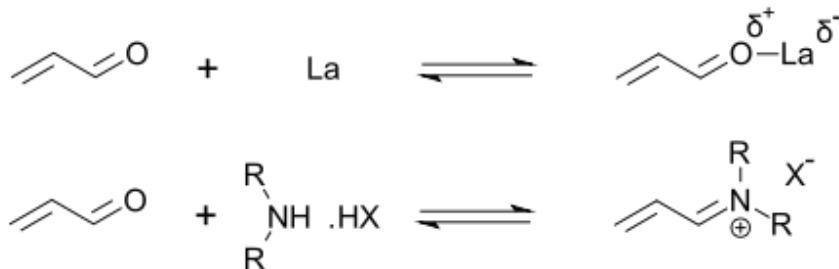
El primero de estos compuestos fue un derivado de la biomolécula fenilalanina la cual se obtuvo en dos pasos químicos (amidación con metilamina seguido de una reacción de condensación con acetona), lo cual deja intacta la quiralidad



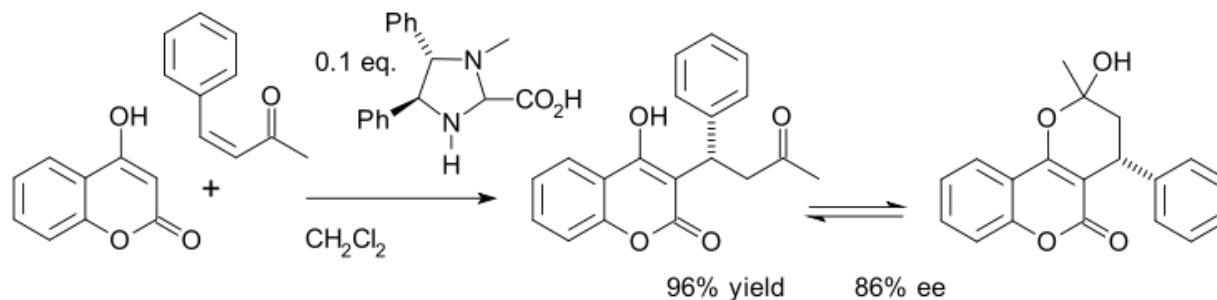
J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 4243-4244



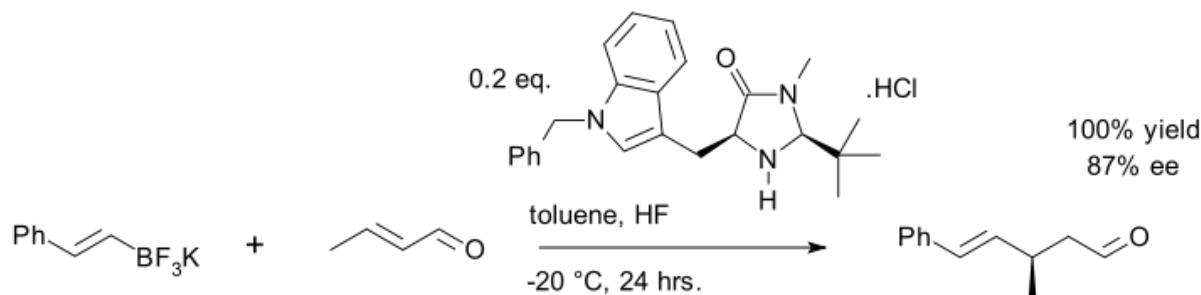
Este catalizador funciona por formación de una sal de iminio con los grupos carbonilos de aldehídos (enales) (α,β -insaturados), en un equilibrio rápido. La activación de este ion iminio es similar a la activación de grupos carbonilo por un ácido de Lewis y ambos catalizadores disminuyen la energía del LUMO del sustrato



Aldrichimica Acta **39** (3), 79



Angew. Chem. Int. Ed. **42** (40): 4955–4957



J. Am. Chem. Soc. **129** (50): 15438–15439.

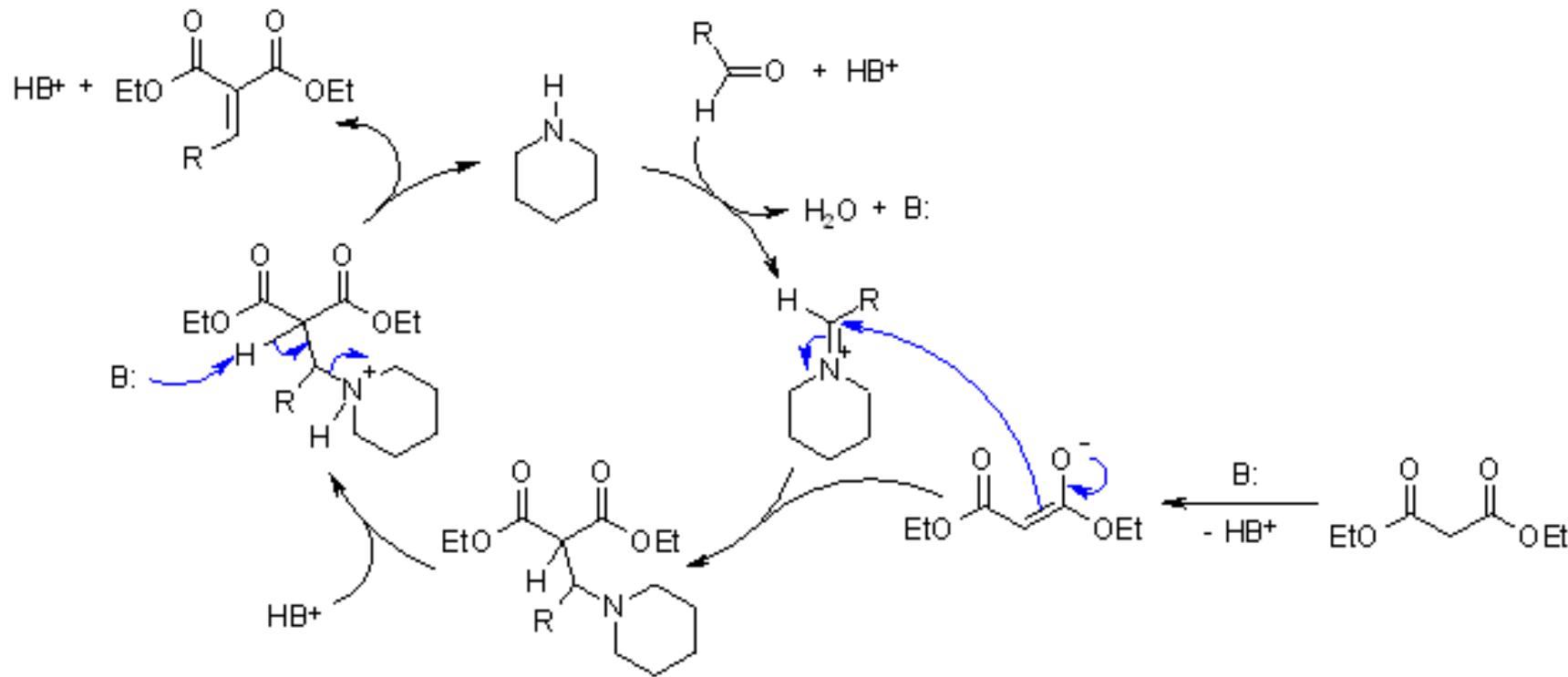


Organocatalizadores quirales

Organocatalizadores quirales regulares se basan en compuestos conteniendo nitrógeno:

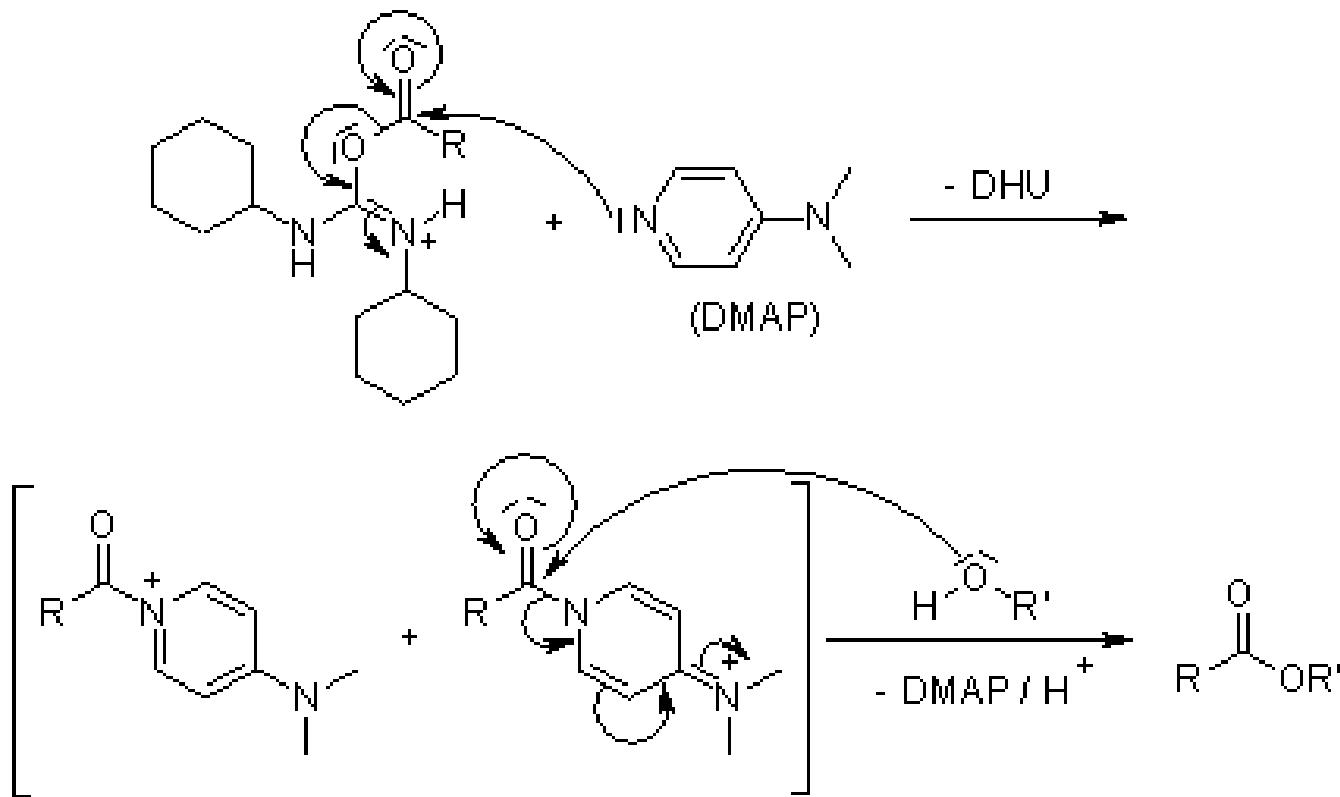
- 1) Como la piperidina, la cual es utilizada en la Condensación de Knoevenagel.
- 2) DMAP empleada en esterificaciones.
- 3) DABCO utilizada en la reacción de Baylis-Hillman.
- 4) Sales de tiazolio, se emplean en la reacción de Stetter.

1) Condensación de Knoevenagel

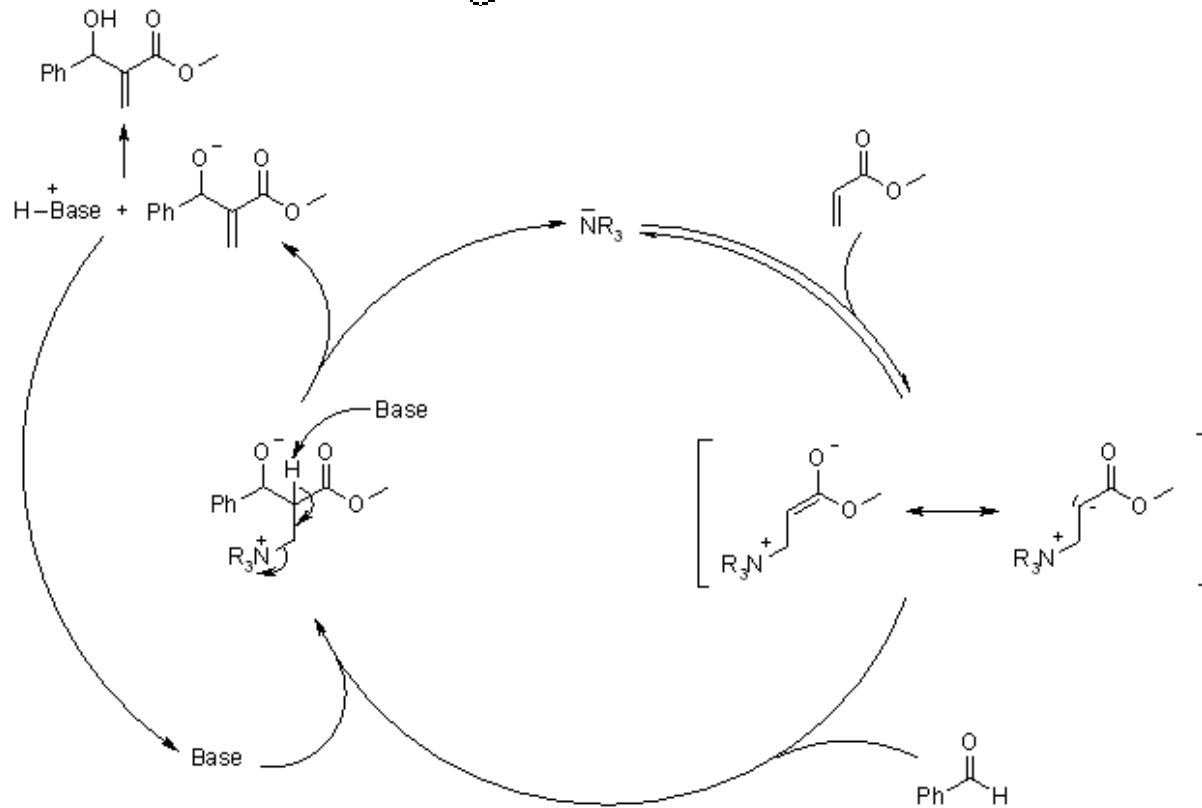
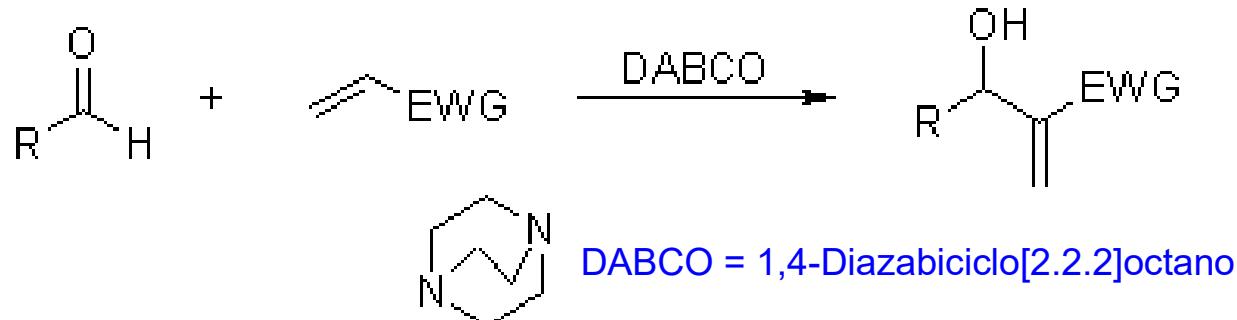


2) DMAP empleada en esterificaciones actúa como un agente de transferencia de grupo acilo

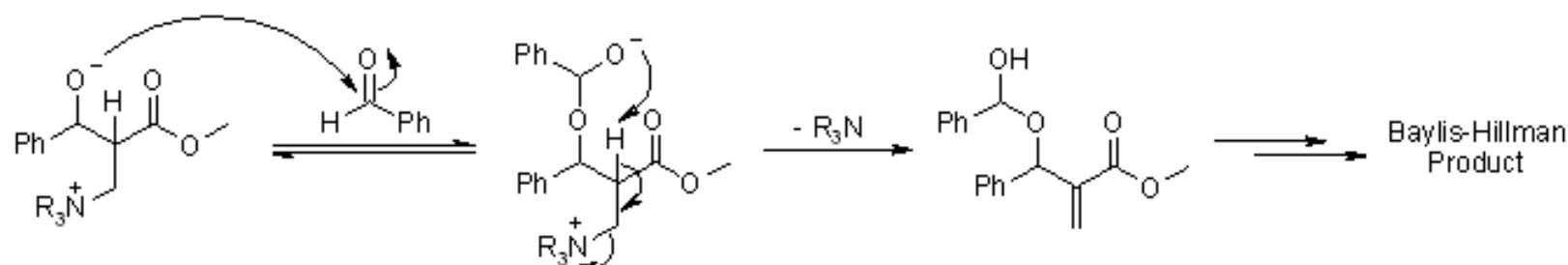
Esterificación de Steglich



3) DABCO utilizada en la reacción de Bayliss-Hillman.



Para arilaldehídos bajo condiciones polares, no polares, y próticas, se ha determinado que el paso determinante de la rapidez es de segundo orden en el aldehído y de primer orden en DABCO y acrilato. Con base en estos datos de la rapidez, se ha propuesto el siguiente mecanismo, que involucra la formación de un hemiacetal como intermediario:

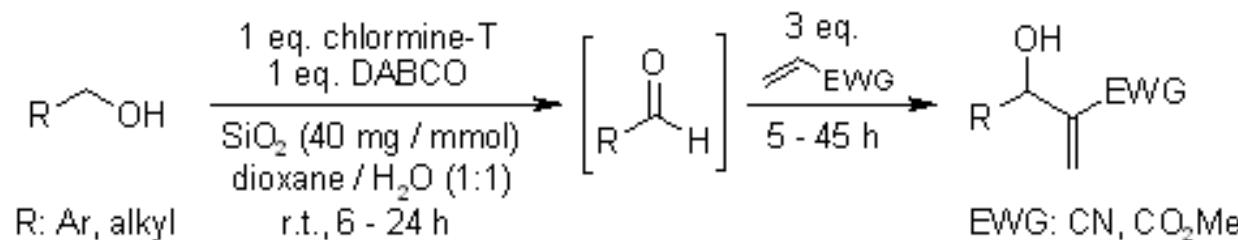


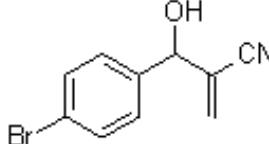
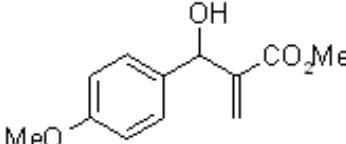
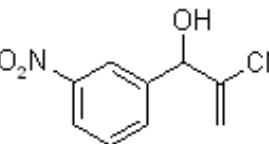
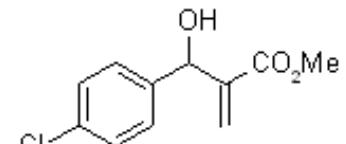
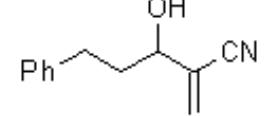
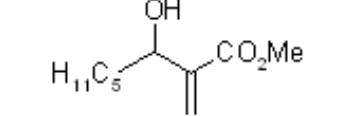
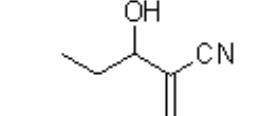
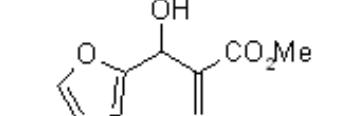
J. Org. Chem. **2005**, *70*, 3980.



The First One-Pot Synthesis of Morita-Baylis-Hillman Adducts Starting Directly from Alcohols

L. D. S. Yadav, V. P. Srivasta, R. Patel. *Synlett*, 2010, 1047-1050

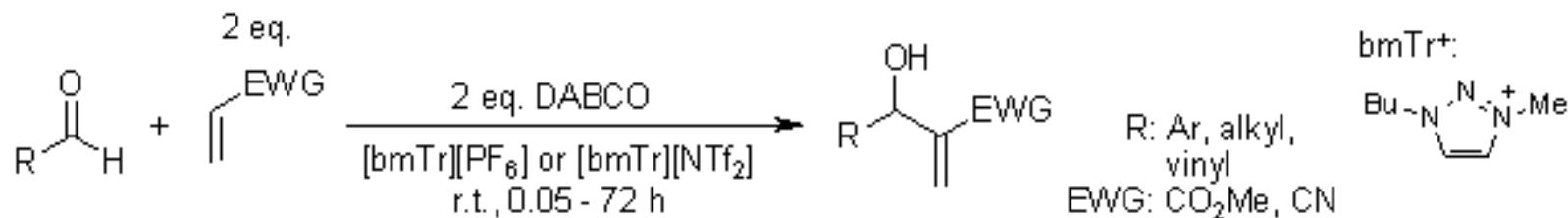


product	t (h) (overall)	yield (%, isol.)	product	t (h) (overall)	yield (%, isol.)
	60	77		33	73
	49	78		49	78
	32	85		27	80
	31	83		30	76



Synthesis of 1,3-Dialkyl-1,2,3-triazolium Ionic Liquids and Their Applications to the Baylis-Hillman Reaction

Y. Jeong, J.-S. Ryu. *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 4183-4191.

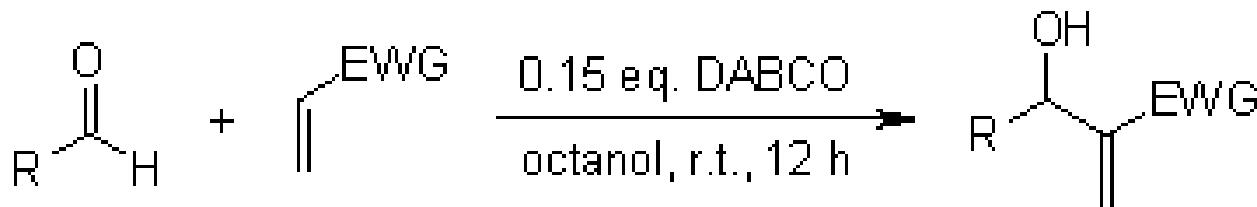


product	solvent	t (h)	yield (%, isol.)	product	solvent	t (h)	yield (%, isol.)
	[bmTr][PF ₆]	0.3	85		[bmTr][PF ₆]	24	99
	[bmTr][NTf ₂]	0.3	79		[bmTr][NTf ₂]	24	99
	[bmTr][PF ₆]	66	81		[bmTr][PF ₆]	1.5	96
	[bmTr][NTf ₂]	66	81		[bmTr][NTf ₂]	1.5	51
	[bmTr][PF ₆]	72	33		[bmTr][PF ₆]	9	80
	[bmTr][NTf ₂]	47	47		[bmTr][NTf ₂]	9	87



Octanol-Accelerated Baylis-Hillman Reaction

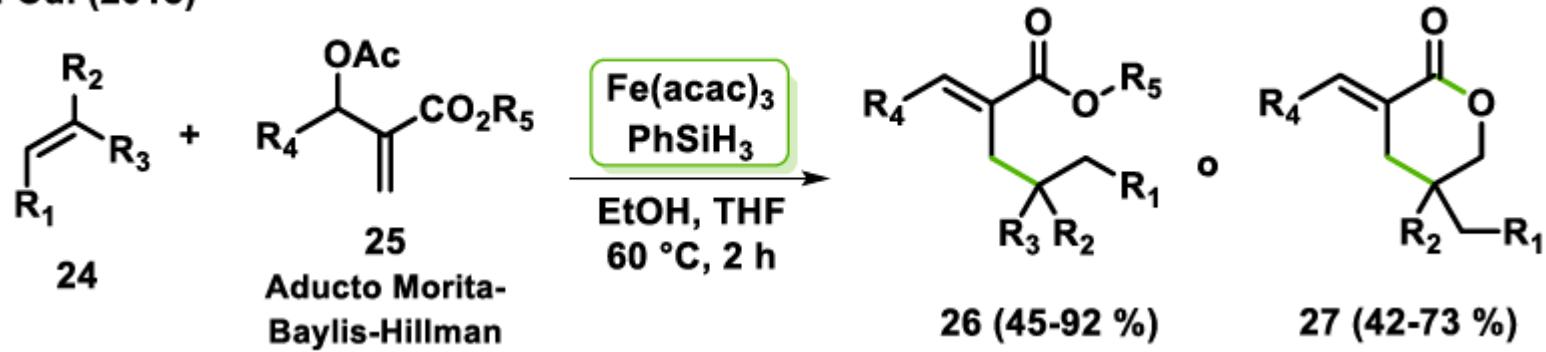
K.-S. Park, J. Kim, H. Choo, Y. Chong. *Synlett*, 2007, 395-398



Product	Solvent	Yield (%), isol.)	Product	Solvent	Yield (%), isol.)
	MeOH	7		MeOH	47
	octanol	91		octanol	100
	MeOH	0		MeOH	16
	octanol	70		octanol	100
	MeOH	0		MeOH	12
	octanol	18		octanol	90

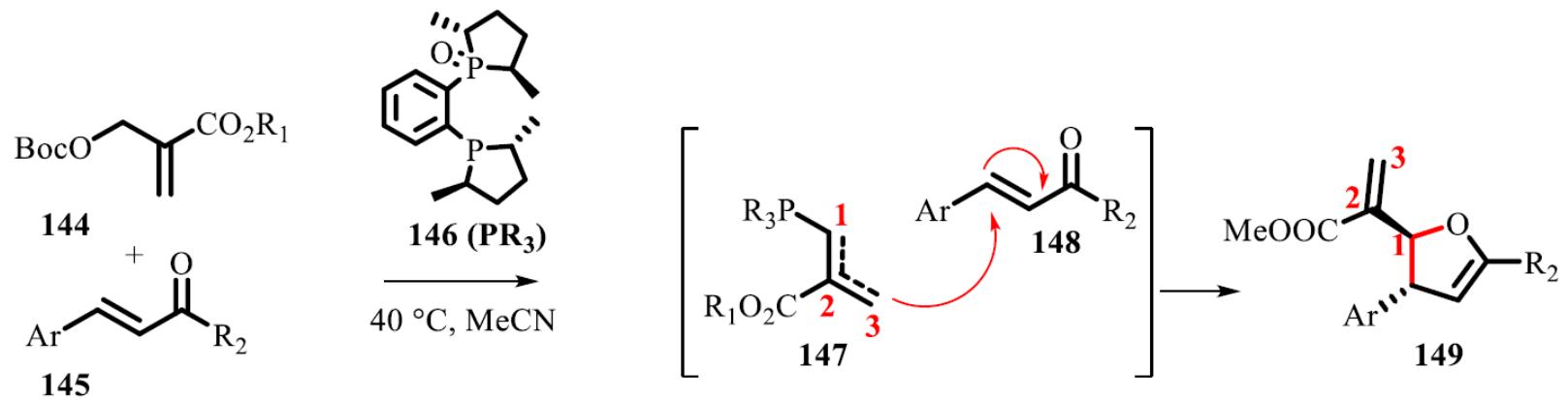


B: Cui (2018)



Qi, J.; Zheng, J.; Cui, S. *Org. Lett.* 2018, 20 (5), 1355-1358.

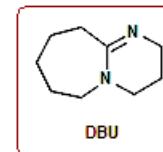
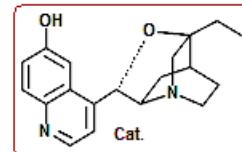
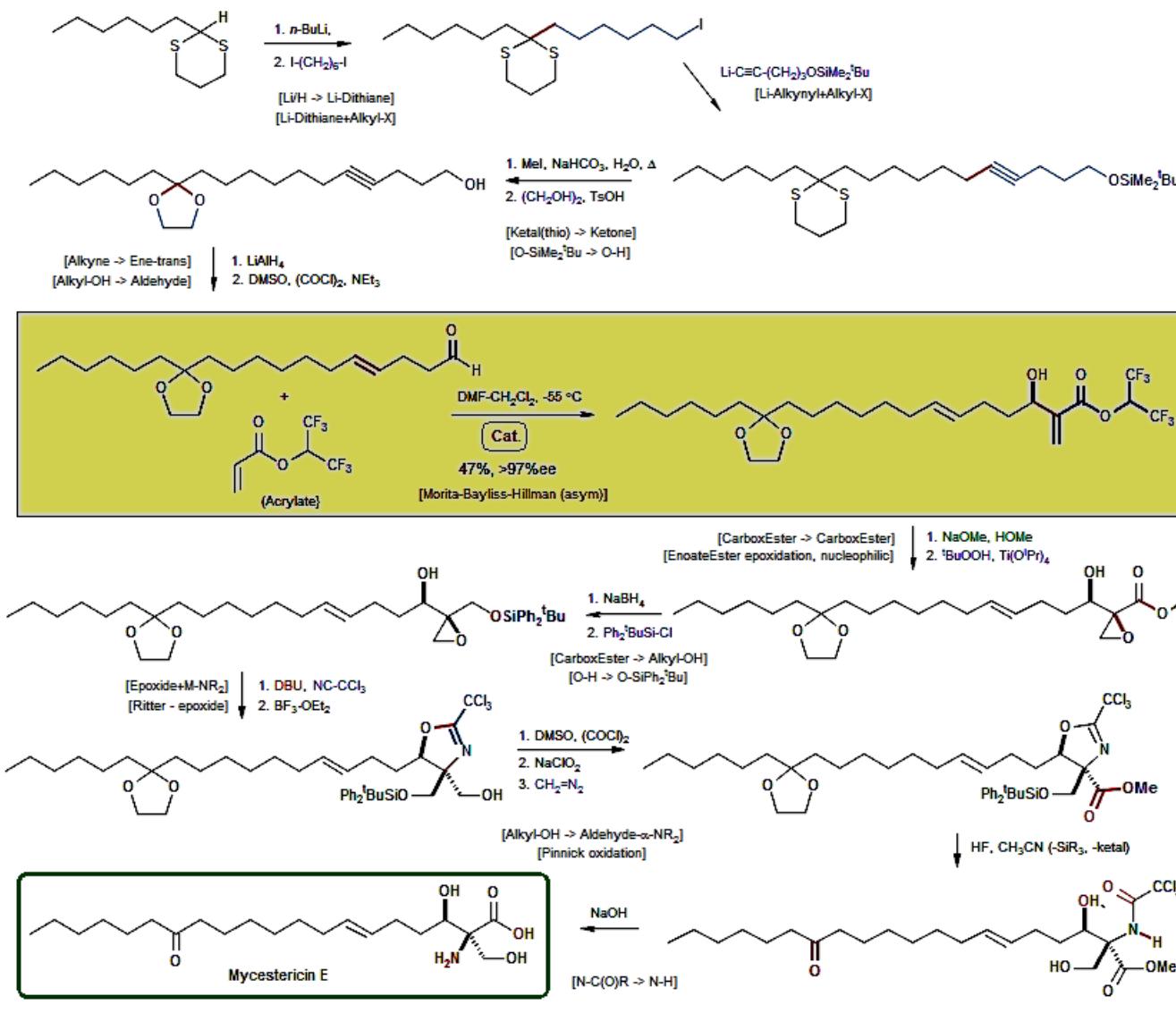




Cheng, Y.; Han, Y.; Li, P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4774-4777

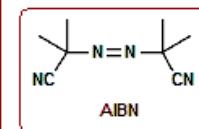
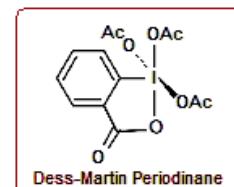
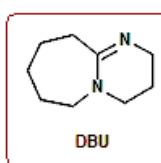
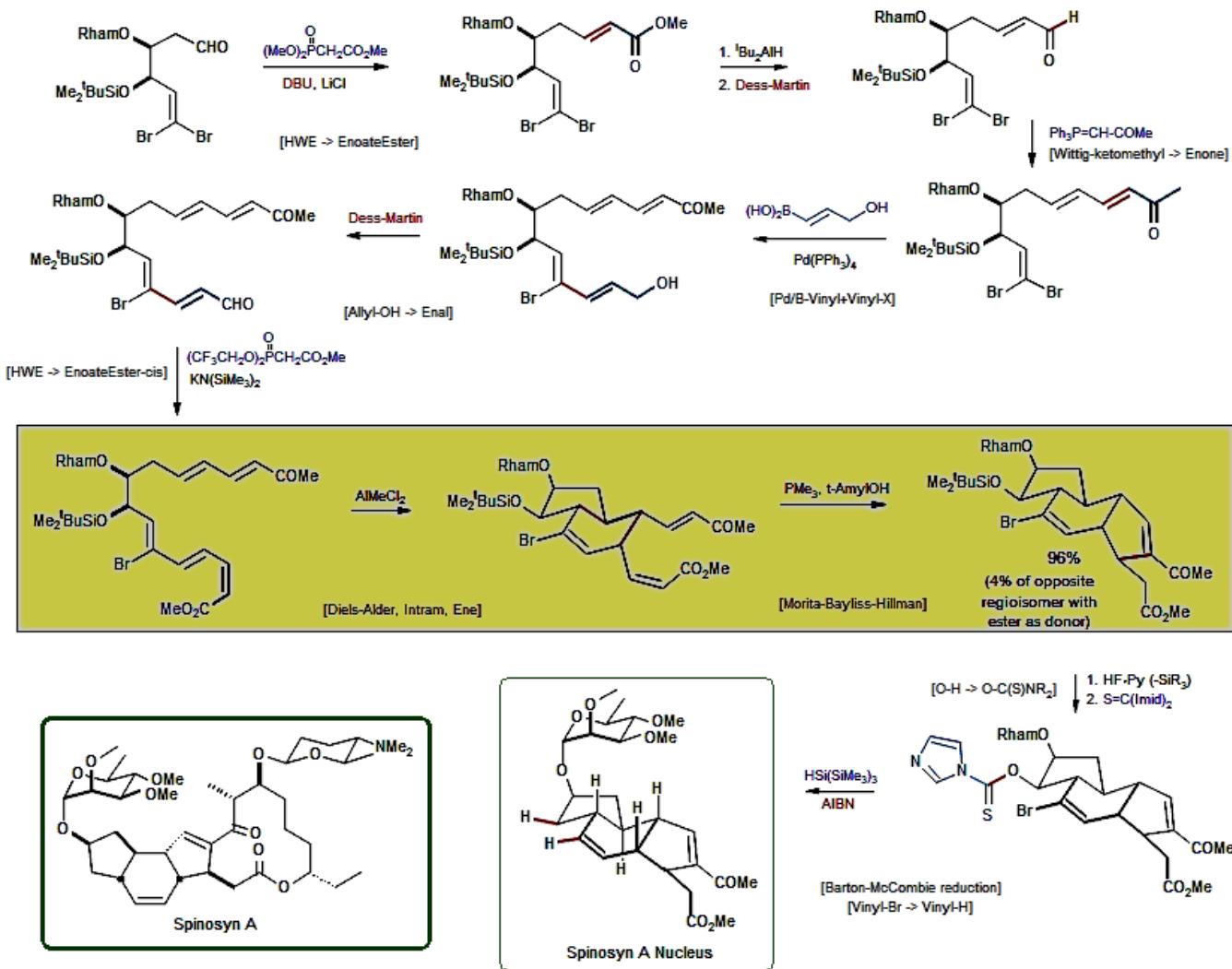


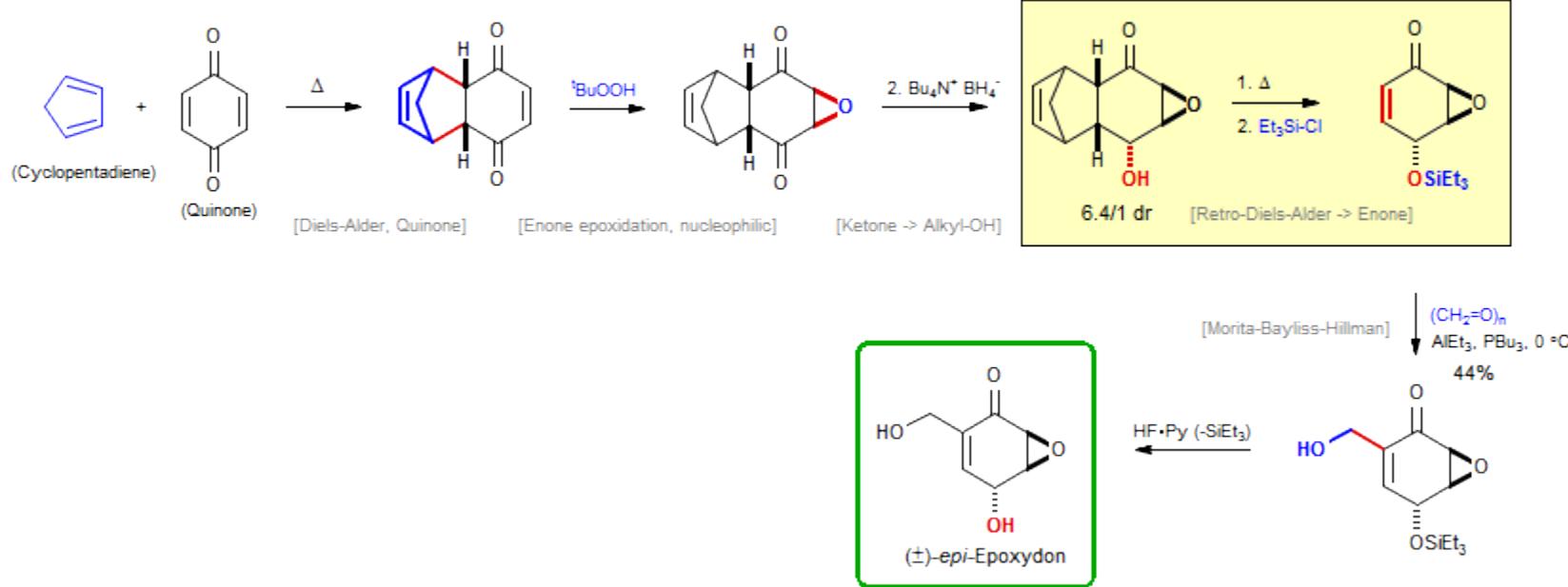
Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* 2001, 2030.

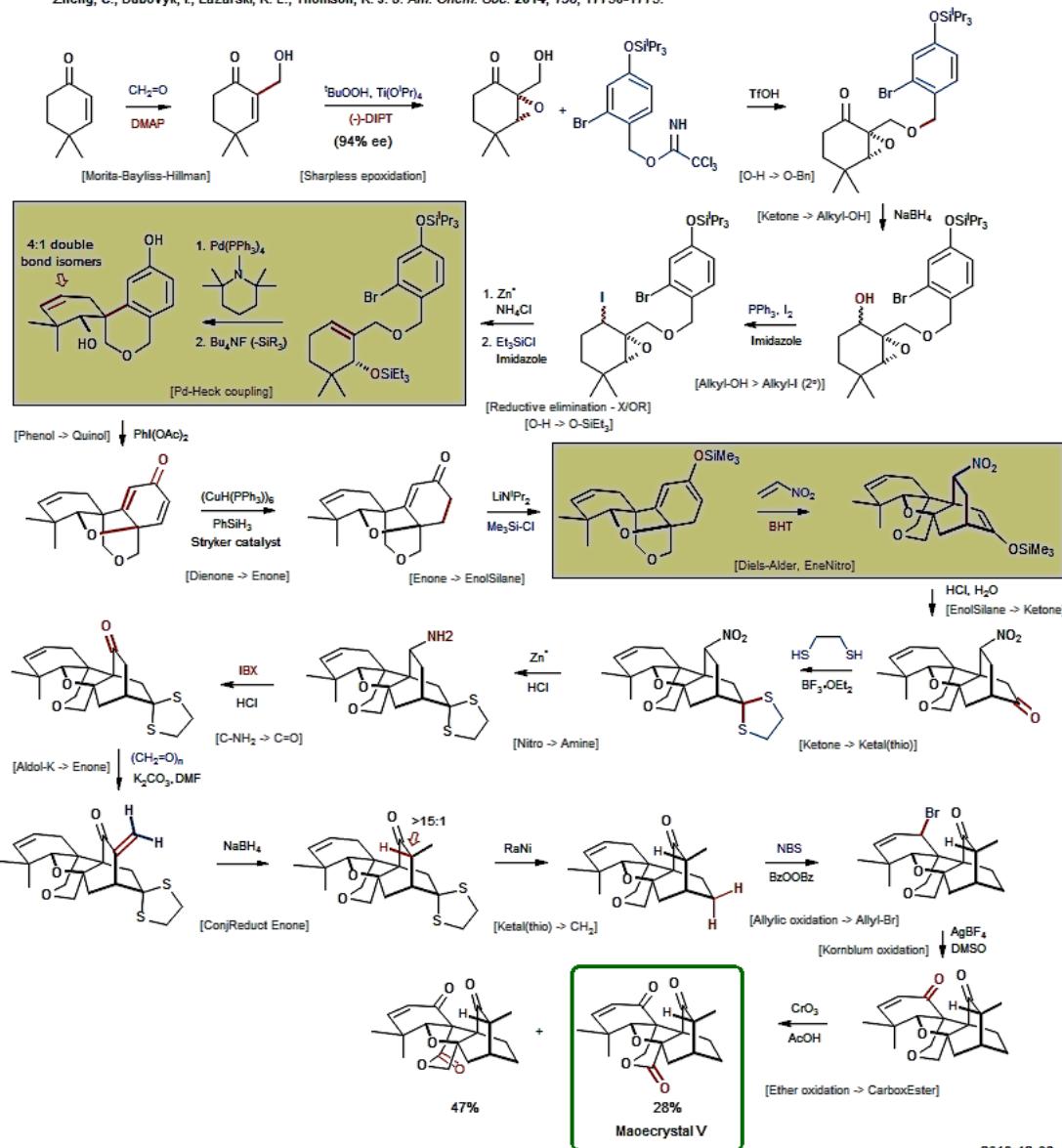


Spinosyn A Nucleus

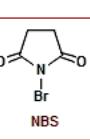
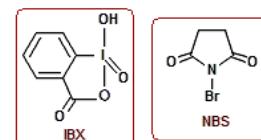
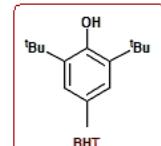
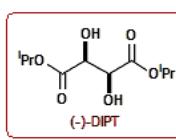
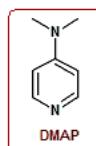
Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. Org. Lett. 2002, 4, 3157.



Epoxydon, Epi-Genski, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3573.

Maoecrystal V (Thompson)Zheng, C.; Dubovsky, I.; Lazaraki, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 17750-1775.

2019-12-08

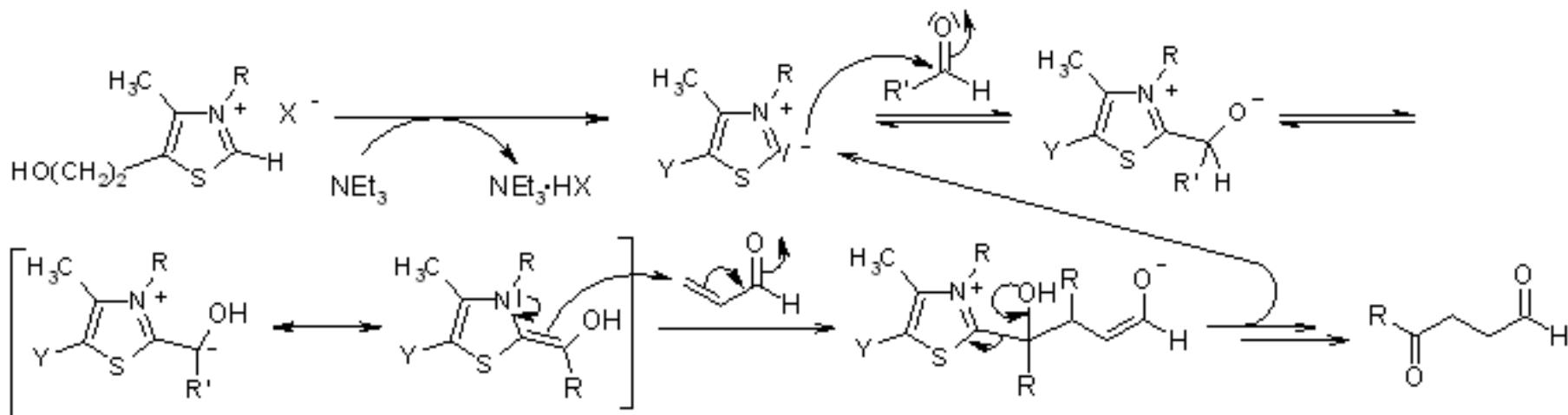


4) Sales de tiazolio

Reactivos umpolong muy versátiles
(equivalentes del anión acilio). Por ejemplo,
se han aplicado en la reacción de Stetter

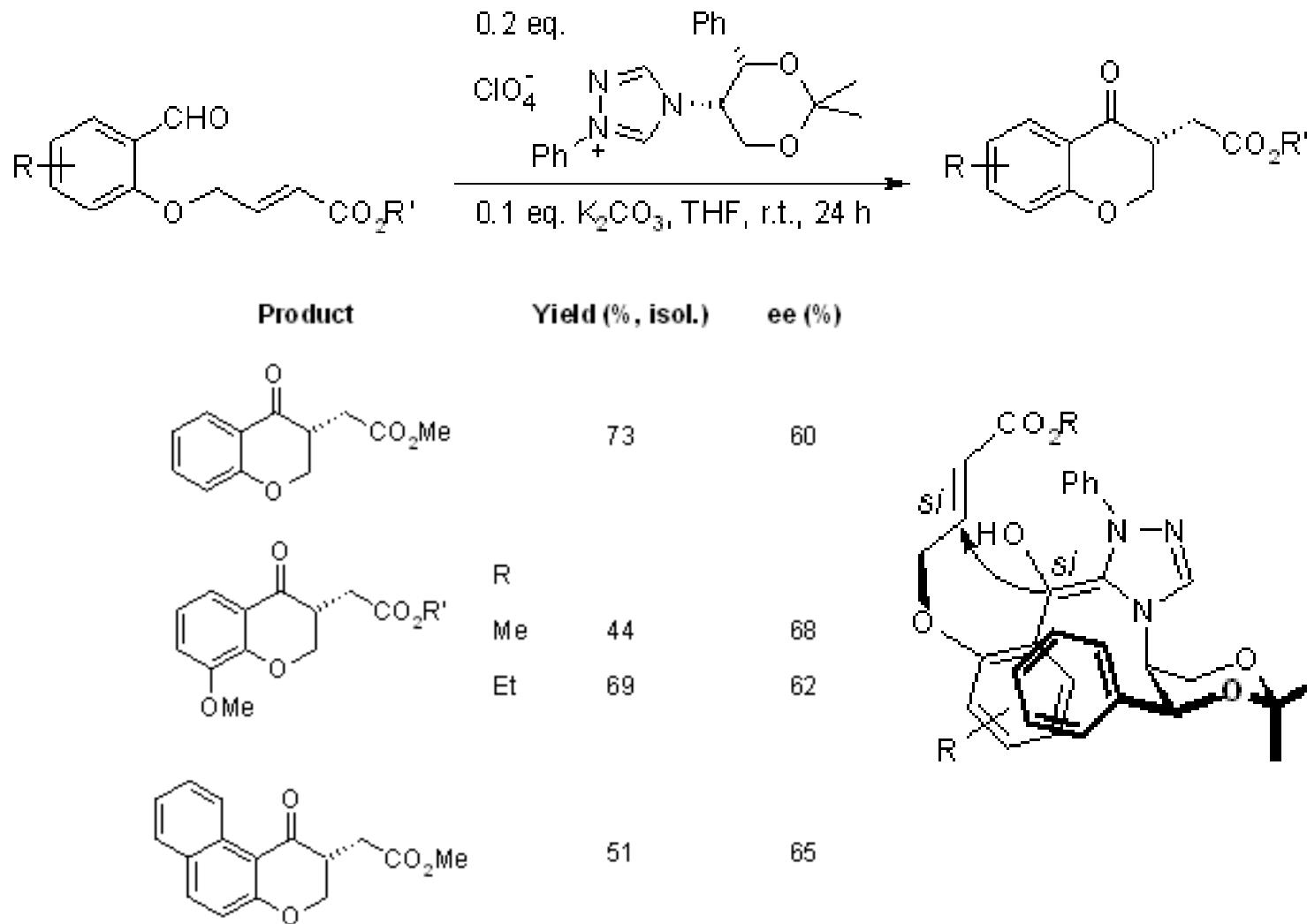


Hermann Stetter
(1917–1993)
Químico alemán

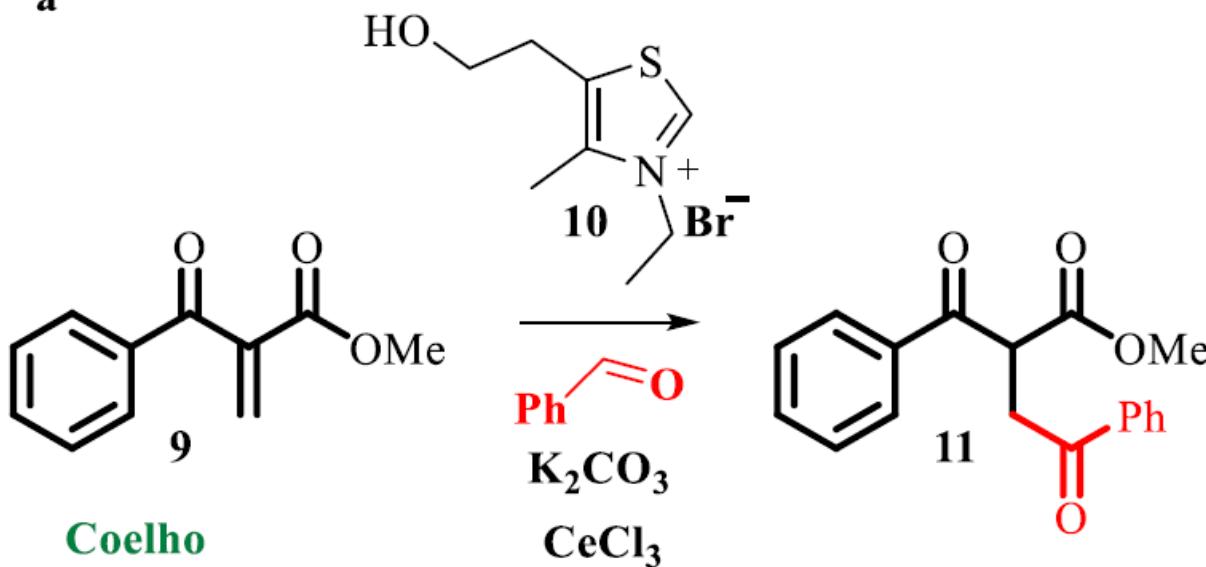


The First Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction

D. Enders, K. Breuer, J. Rumsink, *Helv. Chim. Acta*, 1996, 79, 1899-1902.



a

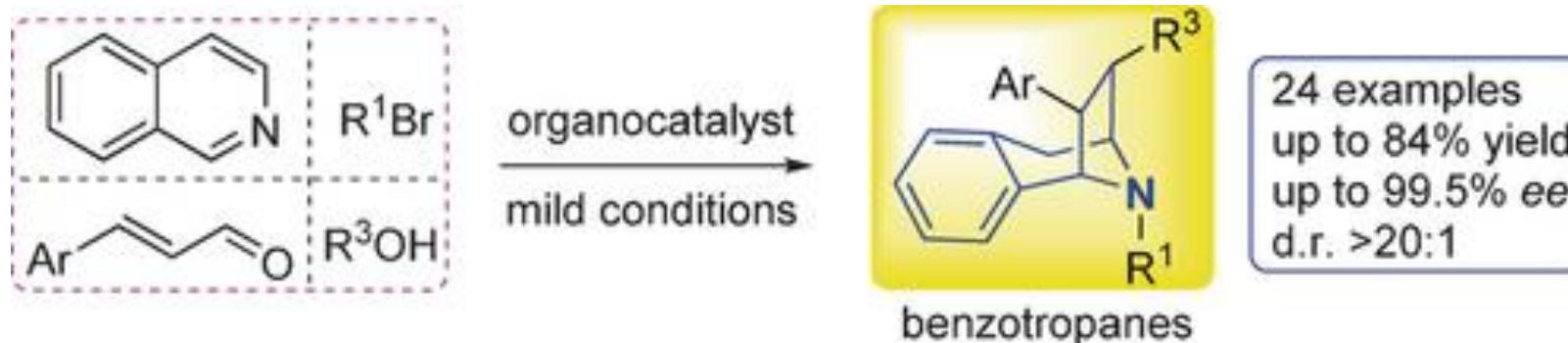


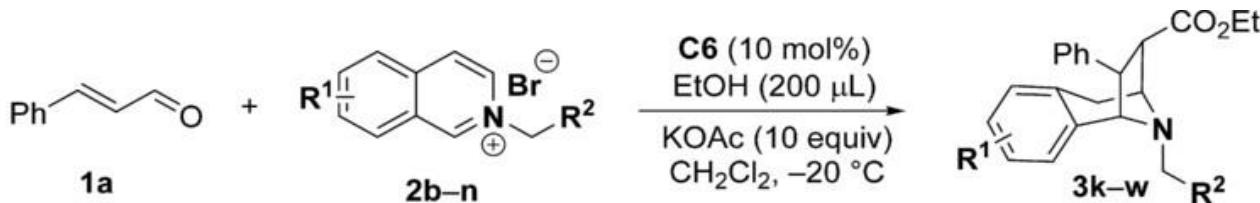
Gomes, R. C.; Barcelos, R. C.; Rodrigues, M. T.; Santos, H.; Coelho, F. *ChemistrySelect* **2018**, *2*, 926-930



Construction of Tropane Derivatives by the Organocatalytic Asymmetric Dearomatization of Isoquinolines

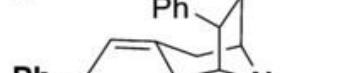
J.-H. Xu, S.-C. Zheng, J.-W. Zhang, X.-Y. Liu, B. Tan,
Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 11834.





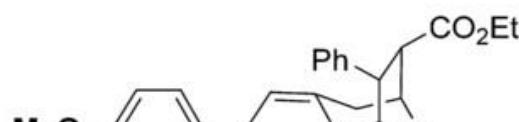
R² = PMP (4-OMeC₆H₄)

R¹ =



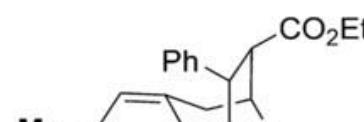
3k

59% yield
93% ee



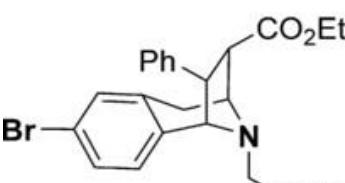
3l

57% yield
95% ee

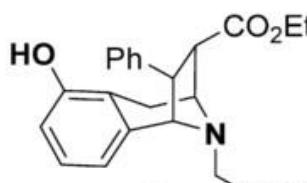


3m

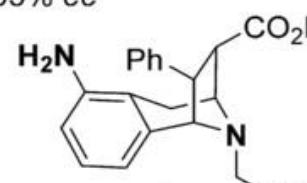
56% yield
94% ee



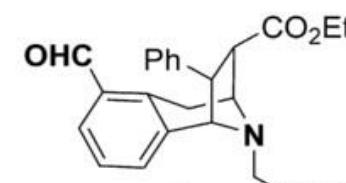
50% yield
92% ee



40% yield
90% ee

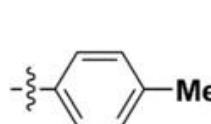


36% yield
83% ee

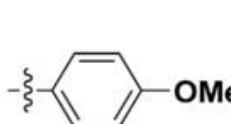


38% yield
90% ee

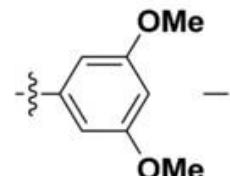
R¹ = H R² =



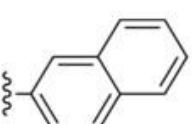
3r
62% yield
94% ee



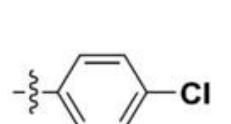
3s
77% yield
94% ee



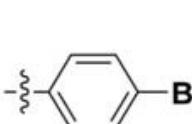
3t
84% yield
95% ee



3u
75% yield
94% ee

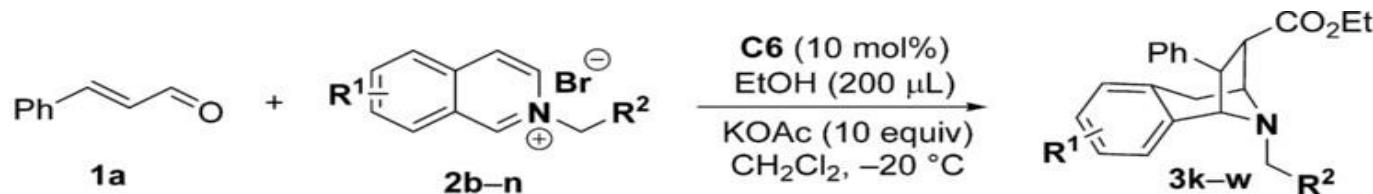


3v
58% yield
92% ee



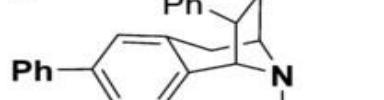
3w
54% yield
92% ee



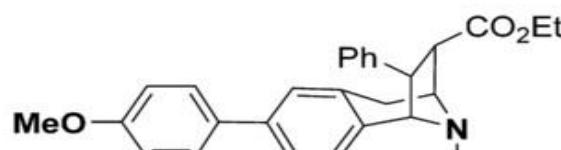


$R^2 = \text{PMP}$ ($4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$)

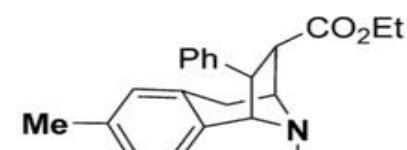
$R^1 =$



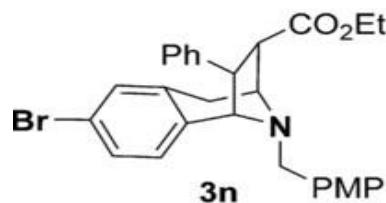
59% yield
93% ee



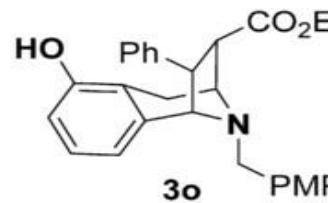
57% yield
95% ee



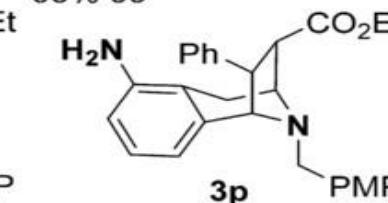
56% yield
94% ee



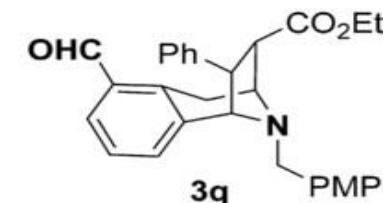
50% yield
92% ee



40% yield
90% ee

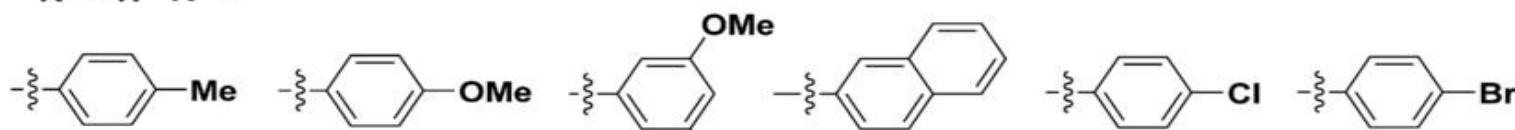


36% yield
83% ee



38% yield
90% ee

$R^1 = \text{H} \quad R^2 =$



3r
62% yield
94% ee

3s
77% yield
94% ee

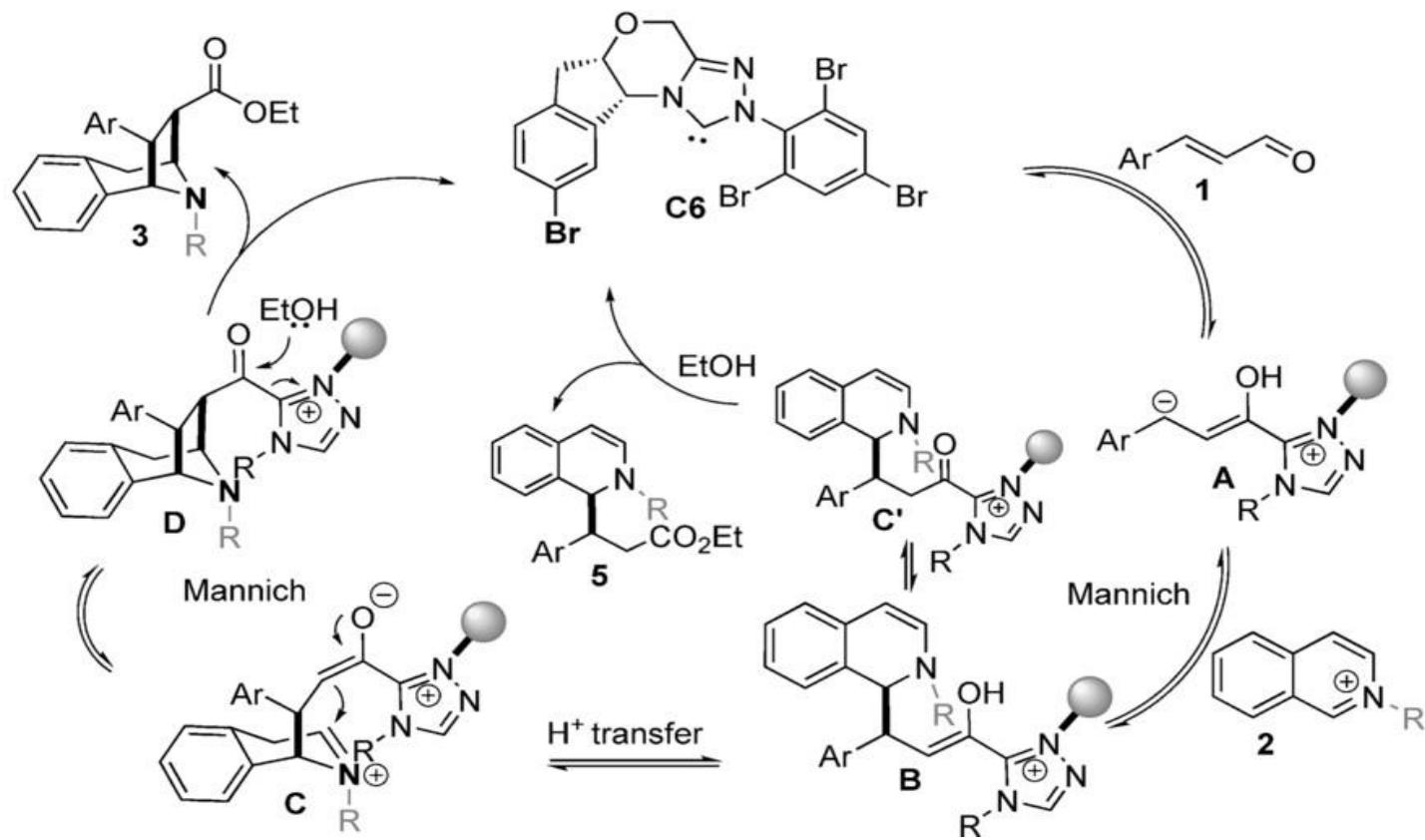
3t
84% yield
95% ee

3u
75% yield
94% ee

3v
58% yield
92% ee

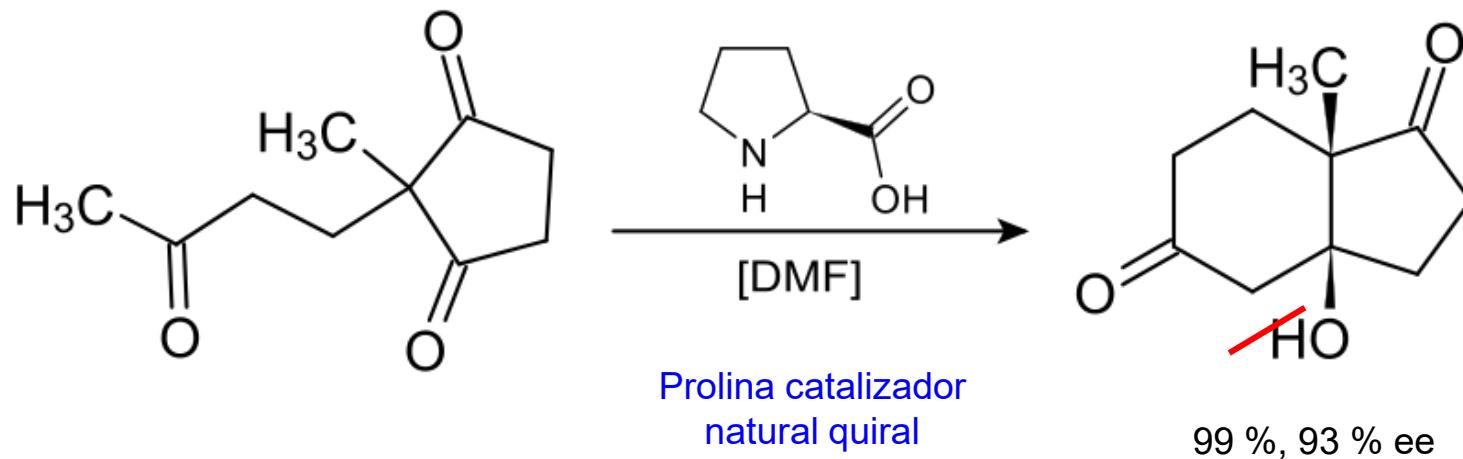
3w
54% yield
92% ee





Reacción de Hajos-Parrish:

Fue una reacción pionera desarrollada en la década de 1970



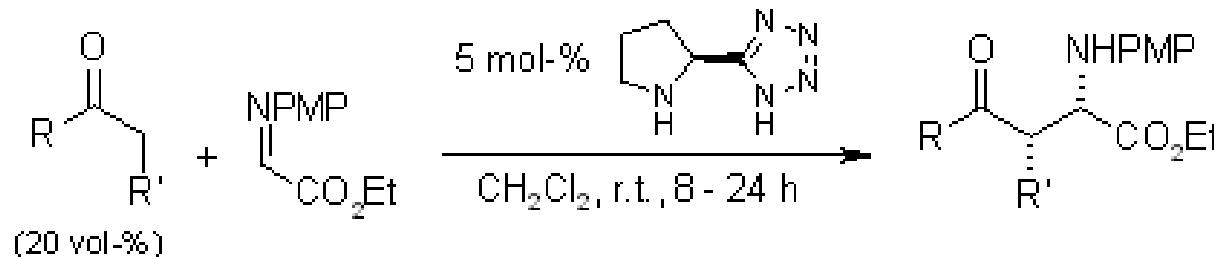
Reacción Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert

J. Org. Chem.; **1974**, 39, 1615-1621

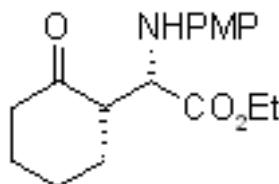


Organocatalysis with proline derivatives: improved catalysts for the asymmetric Mannich, nitro-Michael and aldol reactions

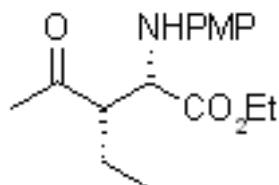
A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 84-96



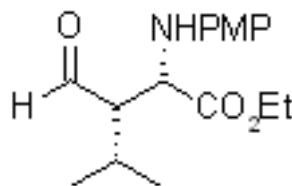
Product	t (h)	Yield (% , isol.)	dr	ee (%)
---------	-------	-------------------	----	--------



2 65 > 19:1 > 99



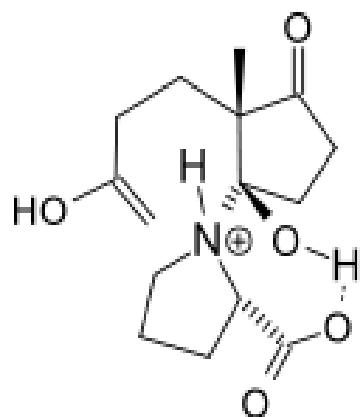
8 66 > 19:1 > 99



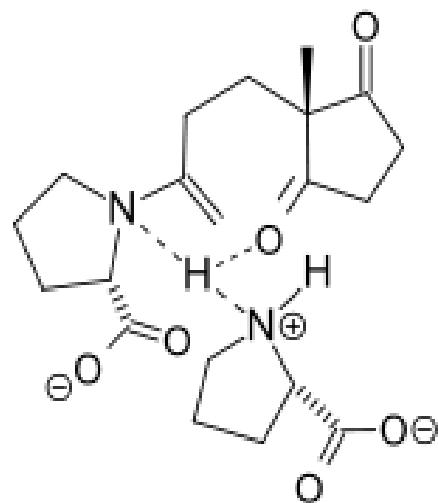
24 75 7:1 95



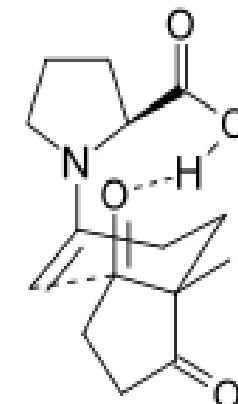
Mecanismos de reacción propuestos



Hajos 1974



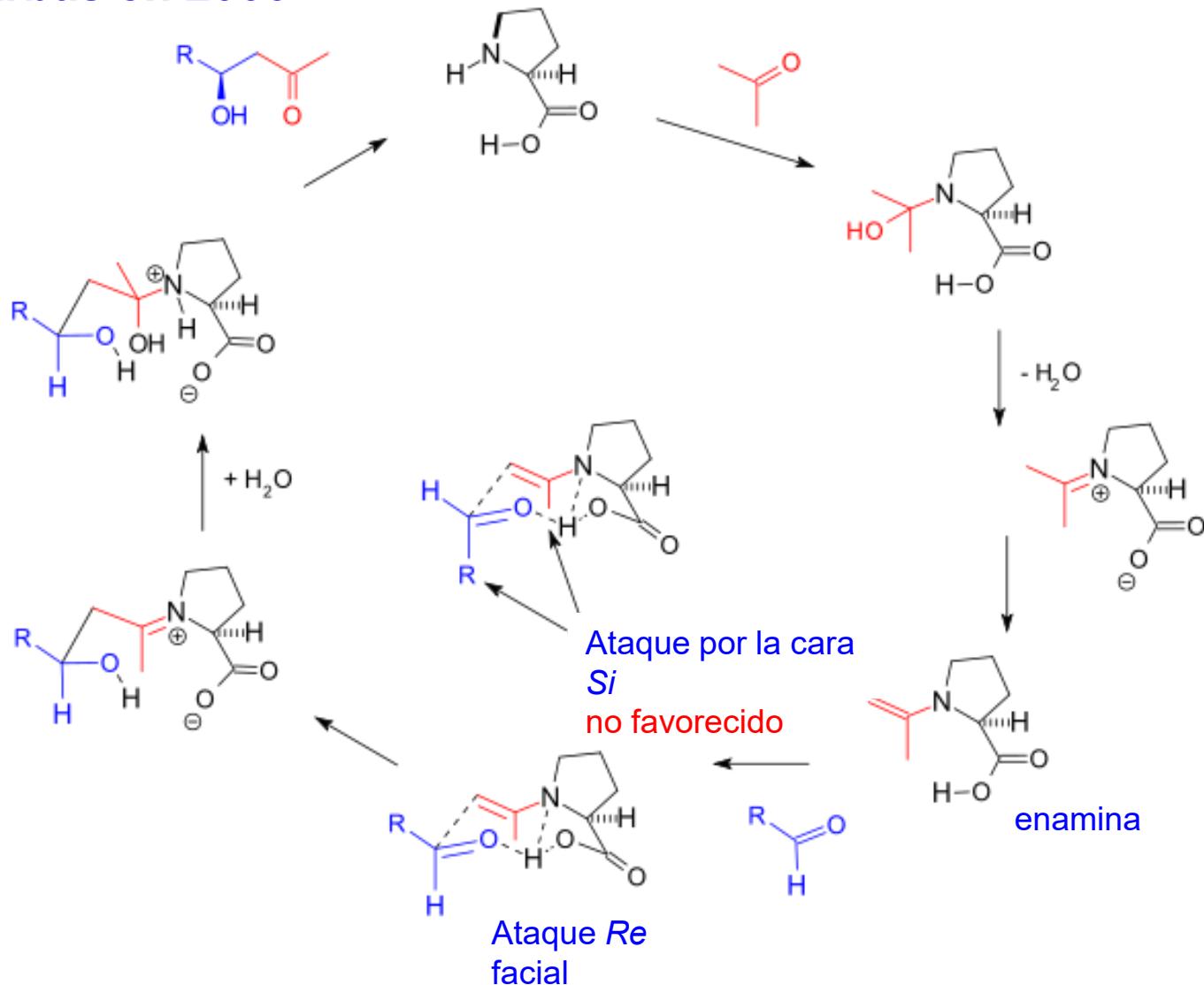
Agami 1984



Houk 2001



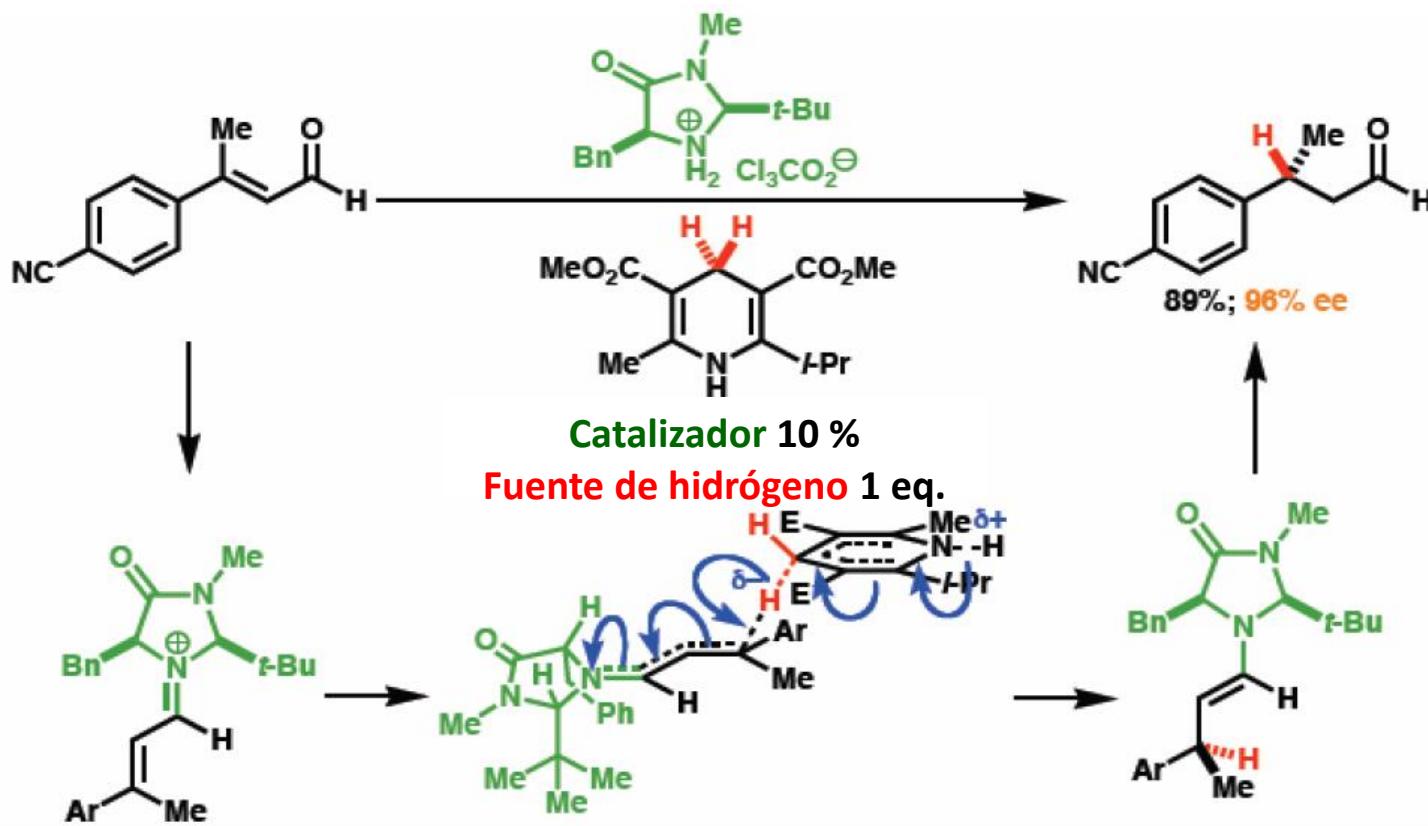
Mecanismo de reacción propuesto por el grupo de Barbas en 2000



Hidrogenación organocatalítica

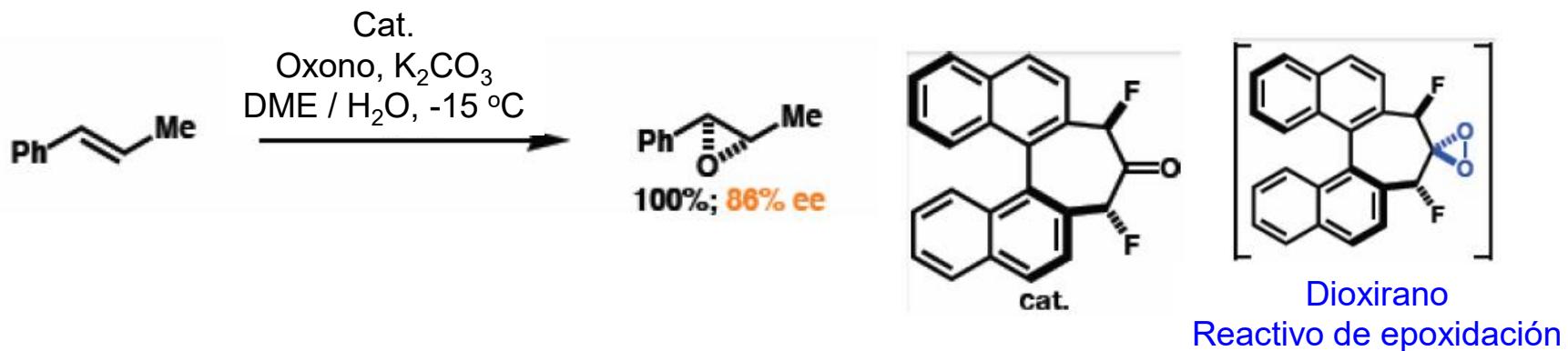
Un desarrollo reciente es hacer uso de pequeñas moléculas orgánicas para lograr hidrogenación

- Inspirado en la naturaleza
- Basado en la formación de un ion de iminio altamente reactivo (esta es la base de muchas reacciones organocatalíticas)



Epoxidaciones organocatalíticas

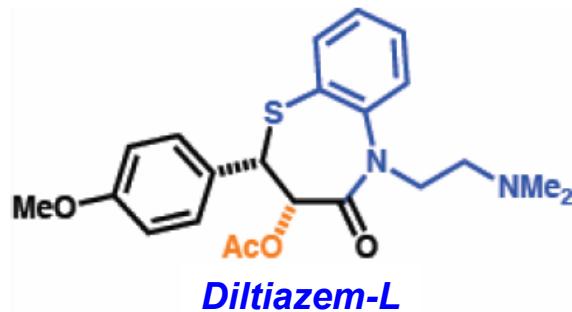
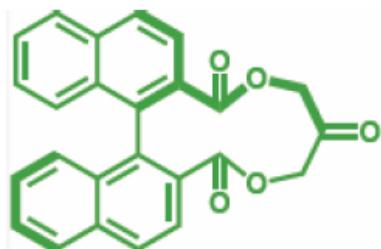
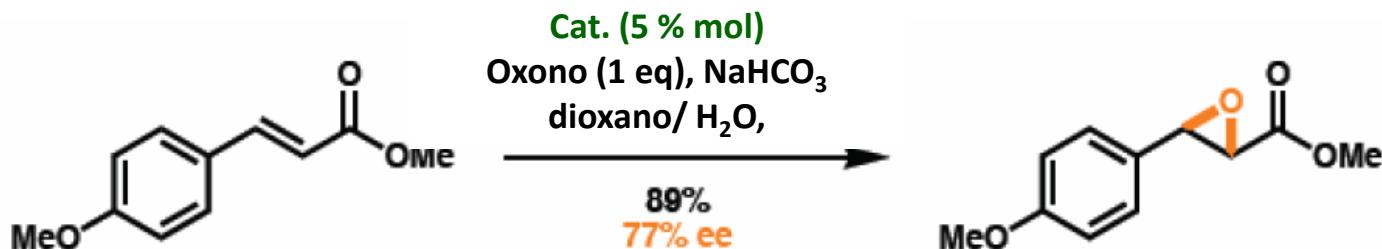
Al igual que con la mayoría de las reacciones químicas, la epoxidación se ha movido hacia la química "verde" y el uso de sistemas catalíticos que no implican metales de transición. Hay diversos sistemas, y en particular los catalizadores de Shi y Armstrong se basan en la conversión *in situ* de cetonas a especies activas: derivados de dioxirano, quienes son las que en realidad llevan a cabo la reacción de epoxidación



Epoxidaciones organocatalíticas

La Compañía Japonesa Tanabe Seiyaku Co., utiliza organocatalisis en la síntesis de *Diltiazem-L^{MR}*, un agente usado para la reducción de la presión

J. Org. Chem., 2002, 67, 4599

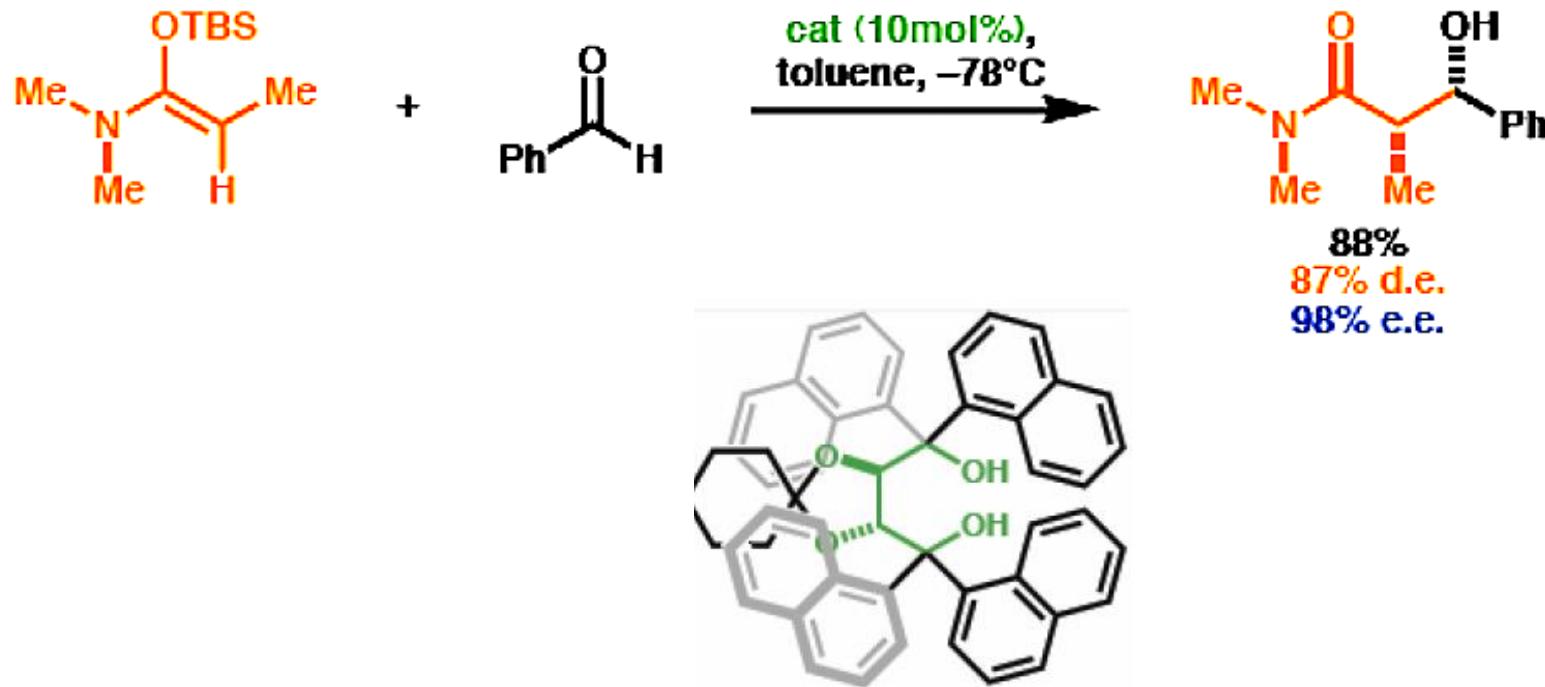


Cat.

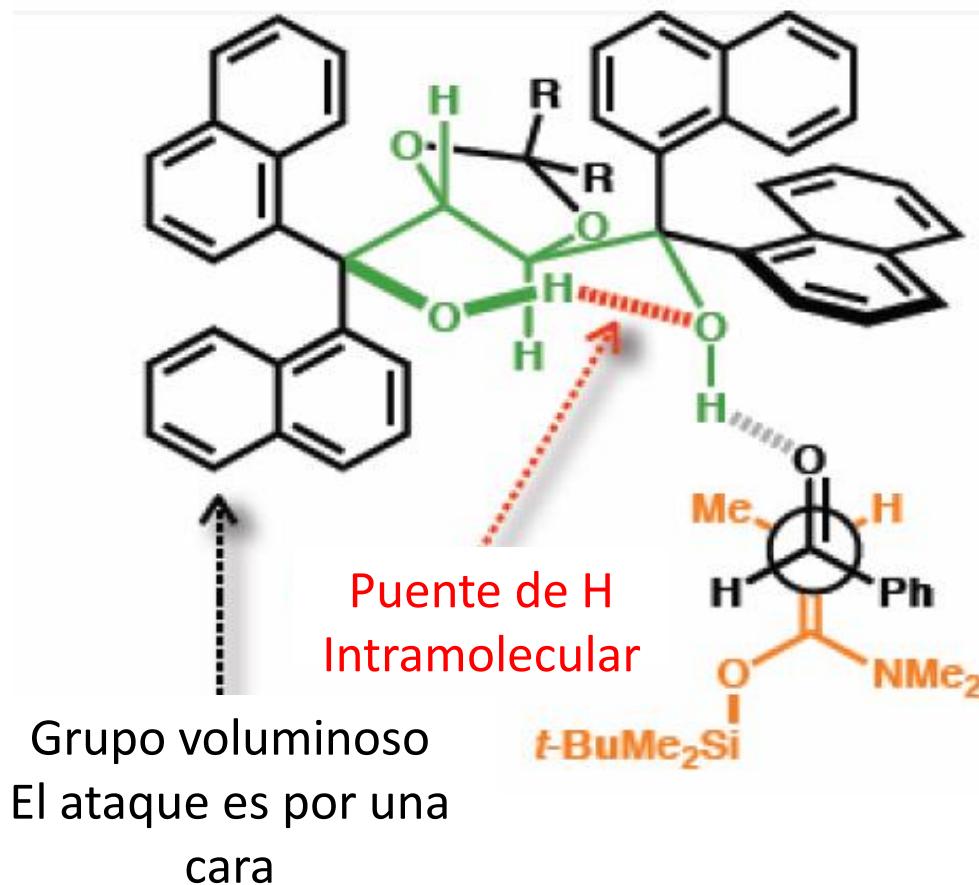


Organocatálisis con ácidos de Lewis

El puente de hidrógeno intermolecular actúa como un ácido de Lewis y activa al grupo carbonilo

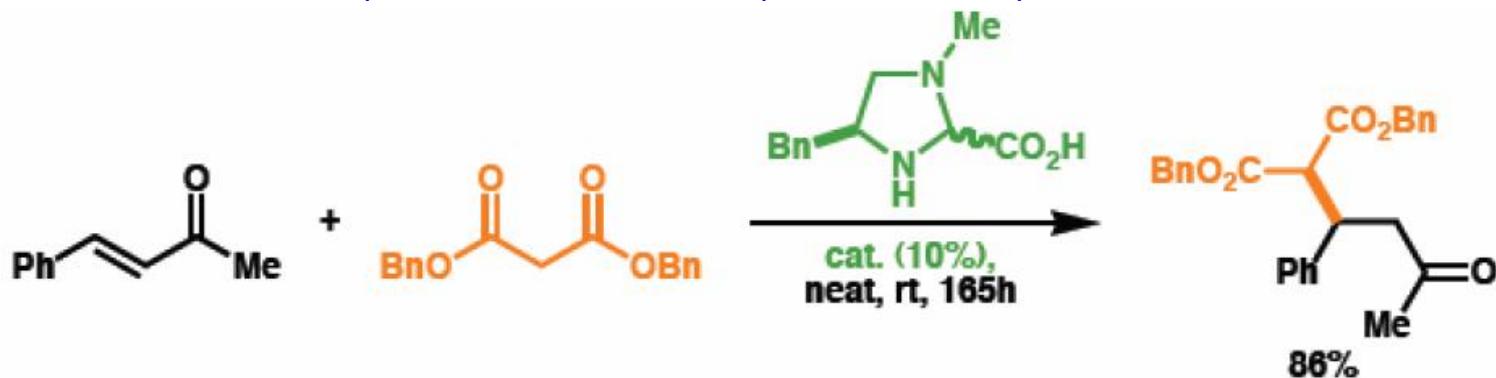


El puente de hidrógeno intramolecular actúa como catalizador, derivado de un producto natural simple: ácido tartárico. Limpio, verde y eficaz



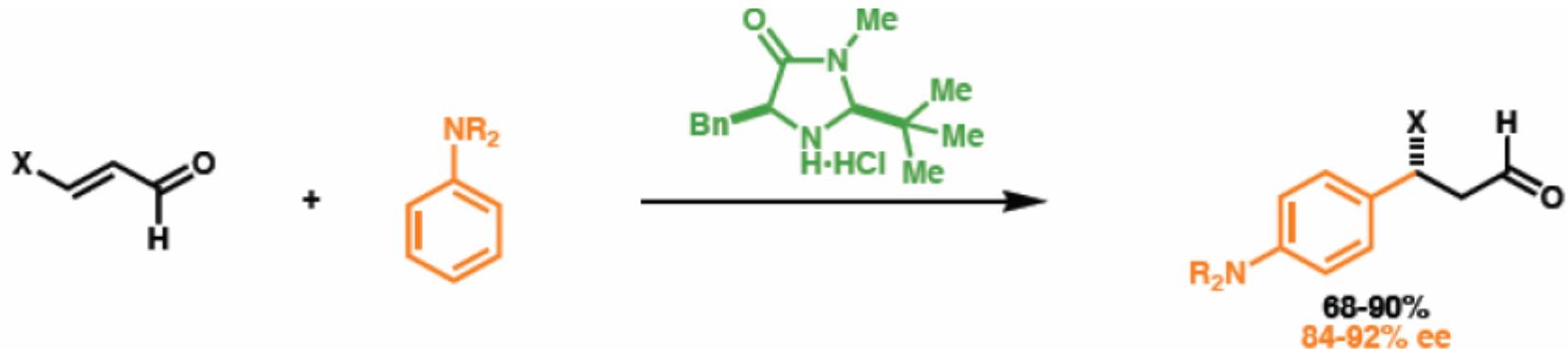
Organocatálisis en la adición de Michael

Ahora nuevos catalizadores orgánicos formados por moléculas pequeñas están logrando resultados notables. La enona es activada por la formación de las especies de sales de iminio cargadas. El catalizador también bloquea una cara de la enona permitiendo ataque selectivo

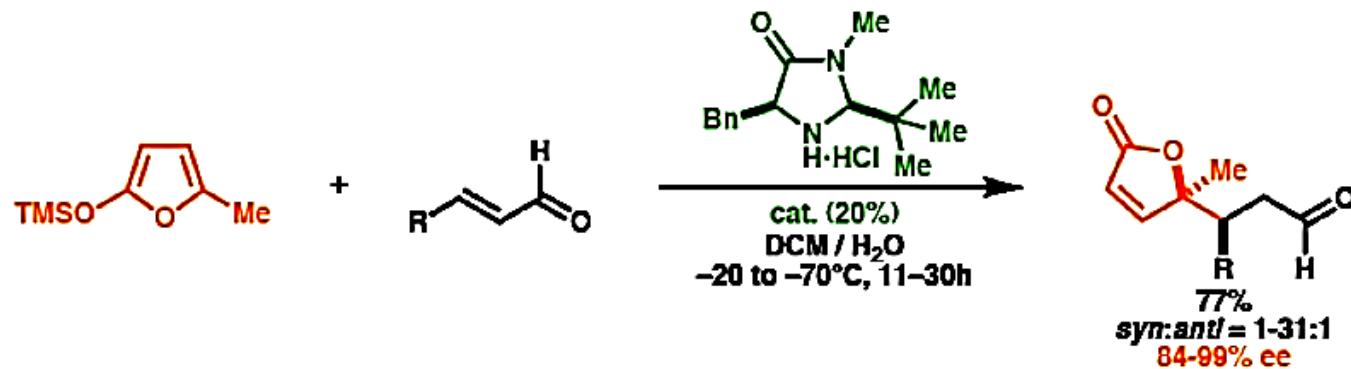


Organocatalysis en la adición de Michael

Los anillos aromáticos, ricos en electrones, se pueden emplear en la adición Michael



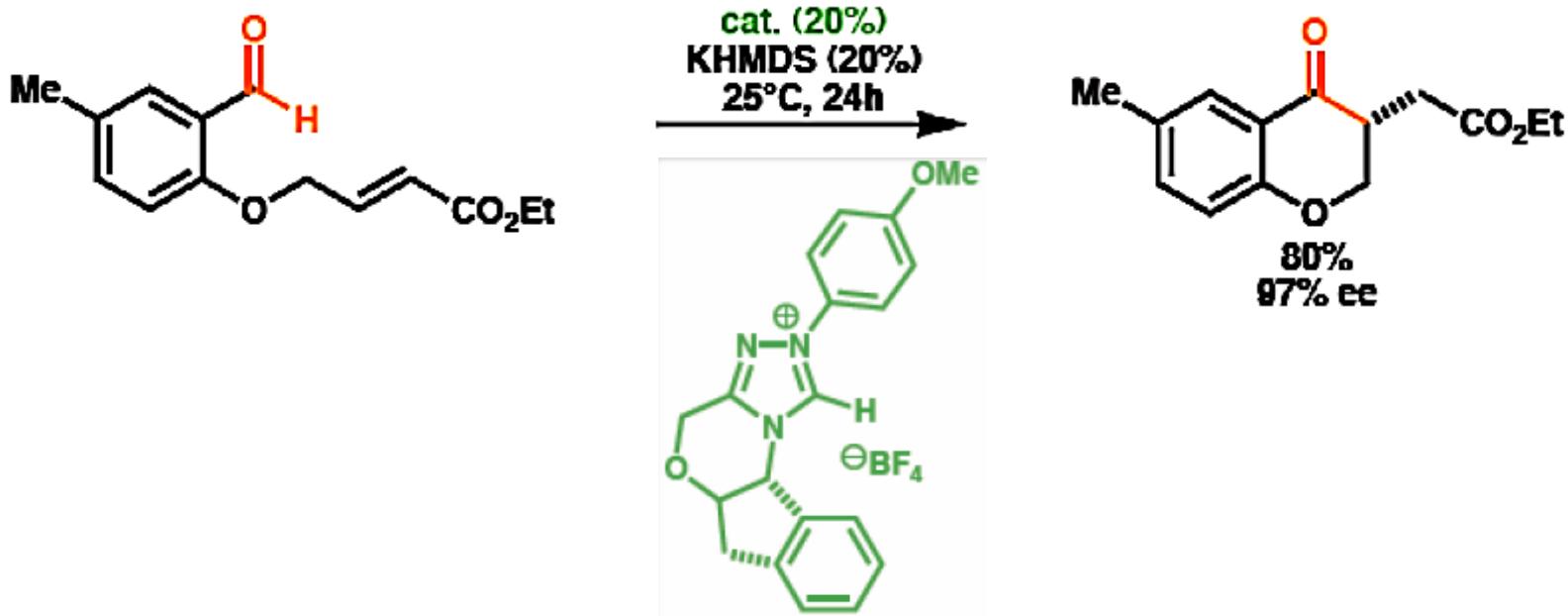
Organocatalysis en la adición de Michael



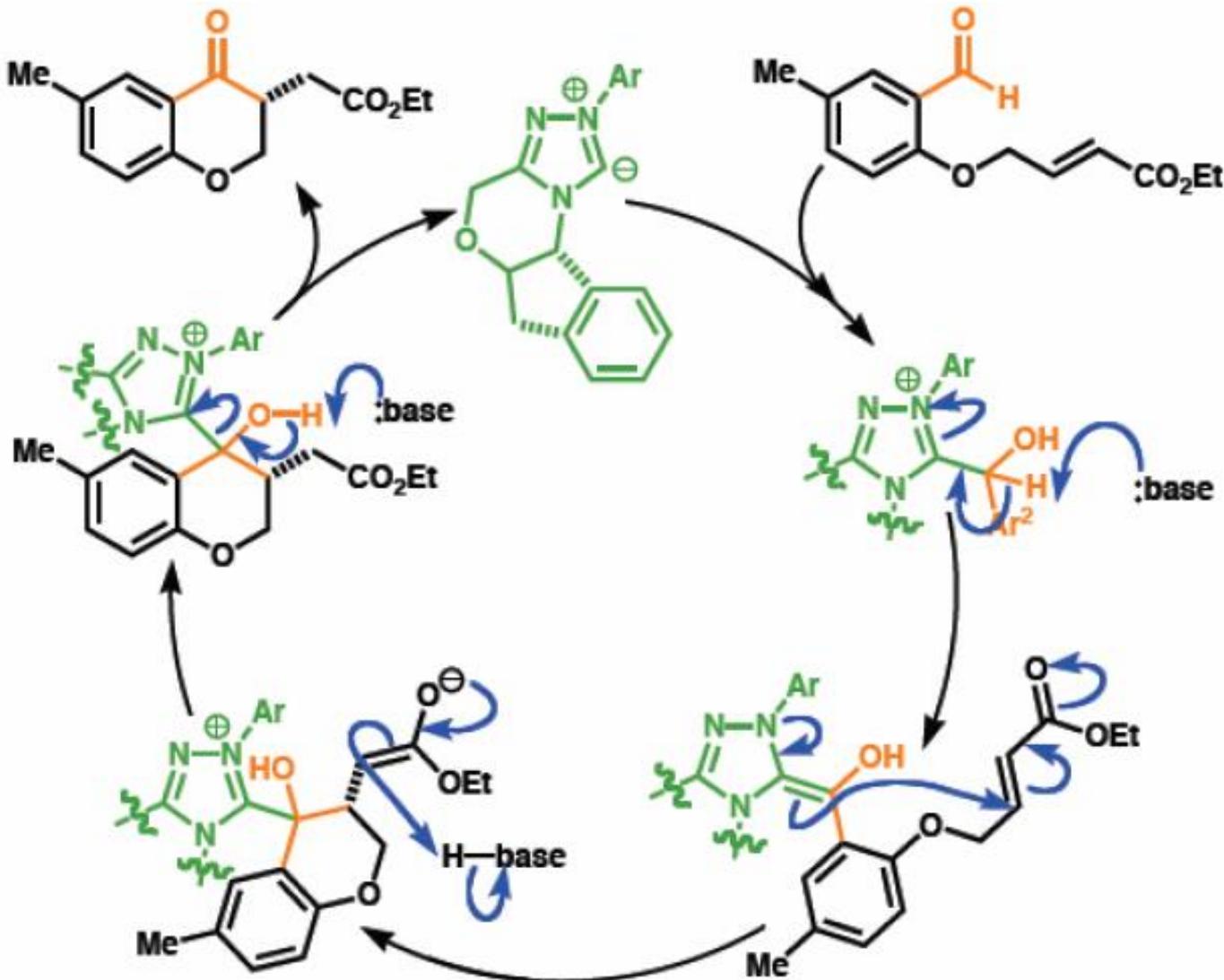
Organocatalysis en la adición de Michael

Reacción de Stetter

Adición conjugada de un grupo acilo sobre un alqueno activado. Procede a través de la química umpolong (la polaridad inversa del grupo carbonilo)

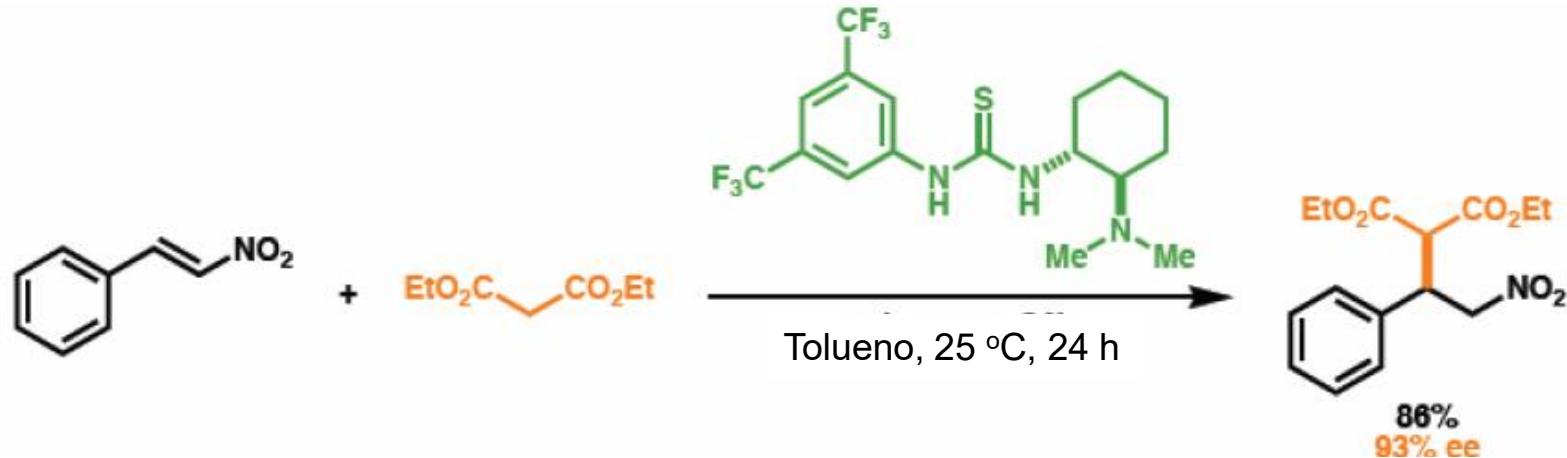


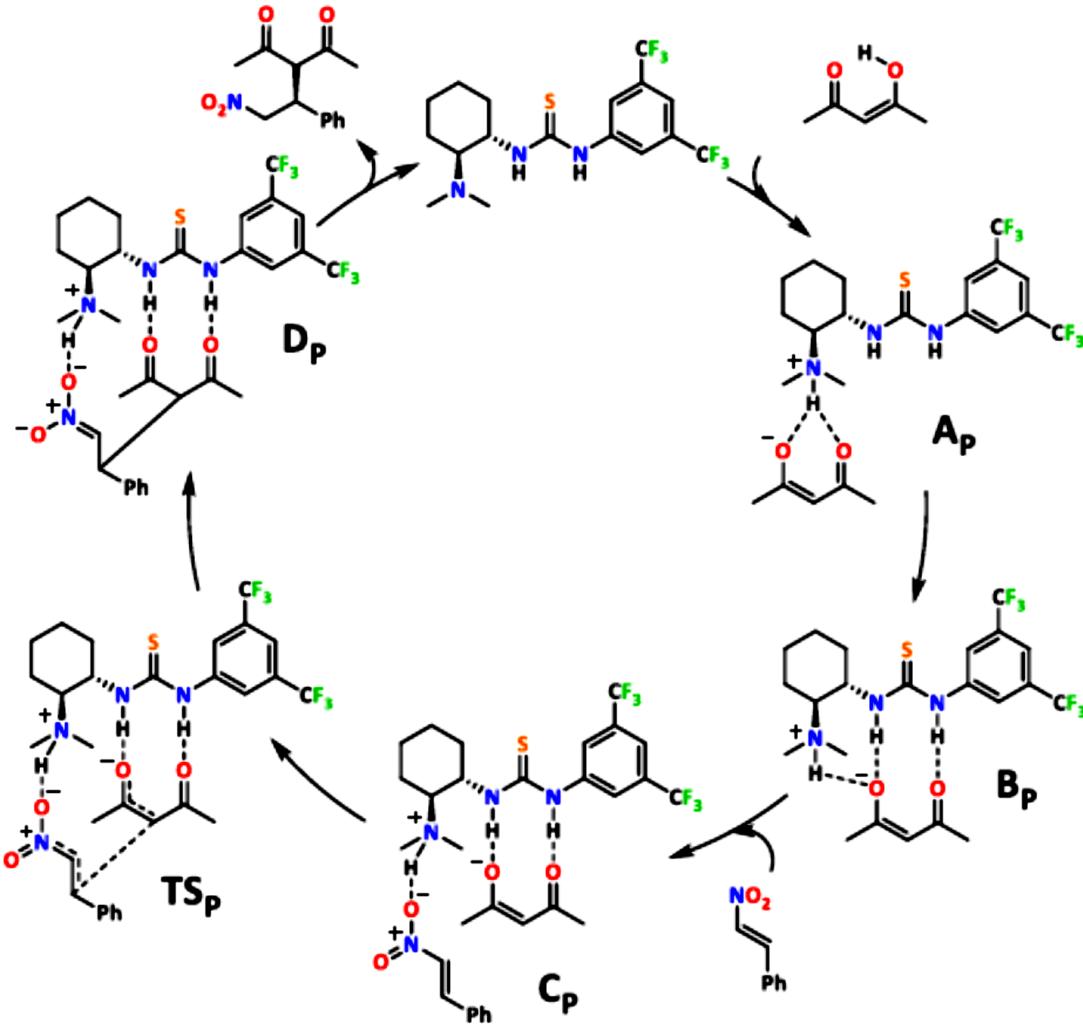
Organocatalysis en la adición de Michael



Organocatalysis en la adición de Michael

La funcionalidad tiourea actúa como un ácido de Lewis a través de dos puentes de hidrógeno La amina activa al nucleófilo y lo posiciona para permitir una buena selectividad





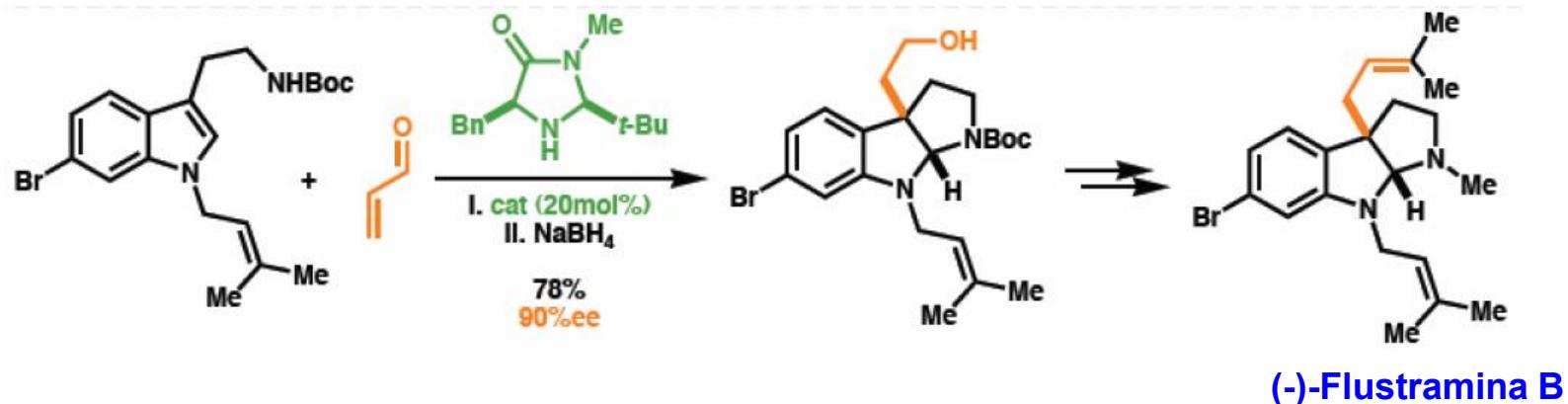
¹Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13151–13160.



Organocatalysis en la adición de Michael

Ejemplo de una adición conjugada enantioselectiva en una síntesis total

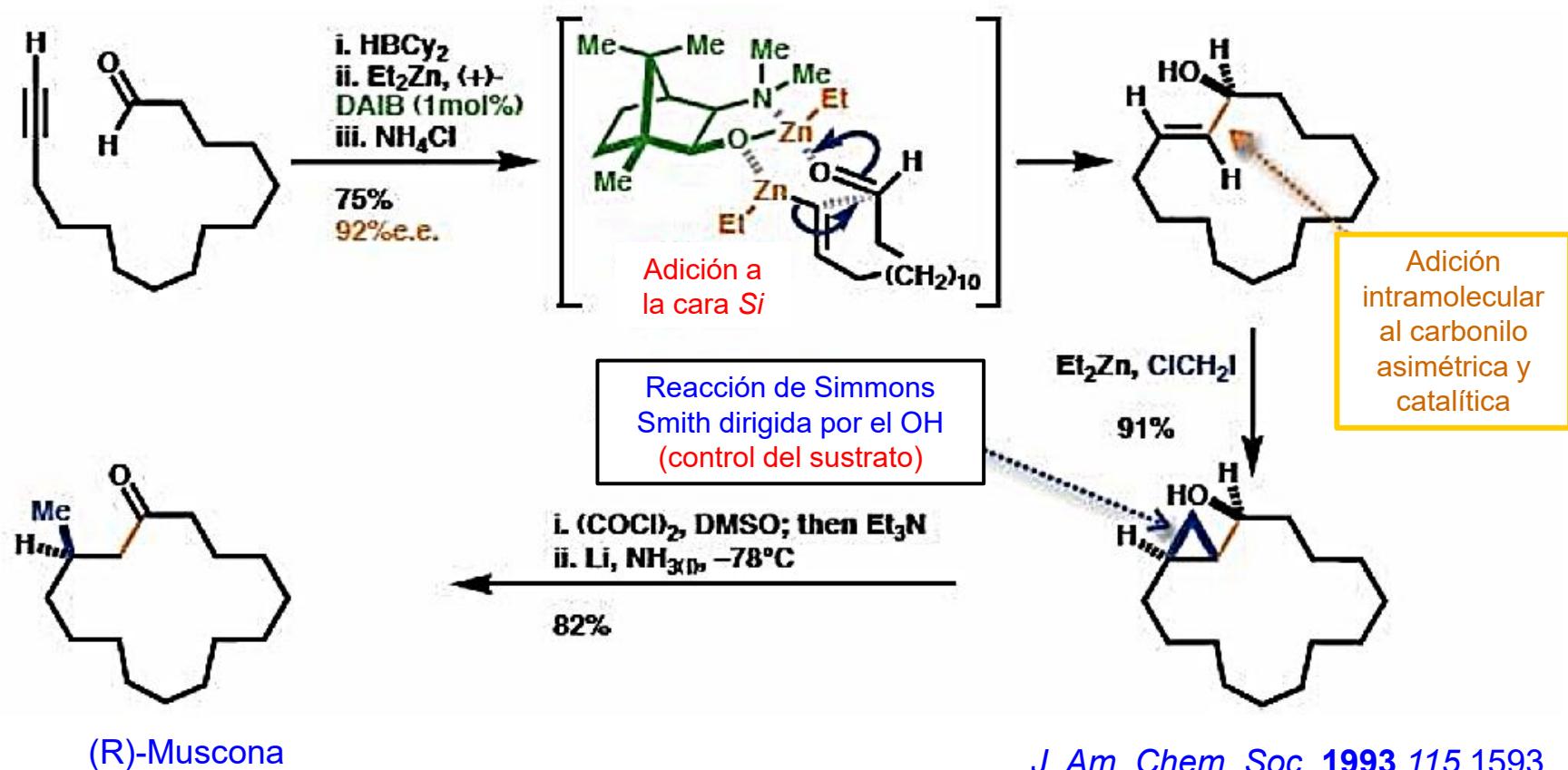
Síntesis del alcaloide marino del *foliacea Bryozoa*, **Flustramina**



Catalisis en síntesis totales

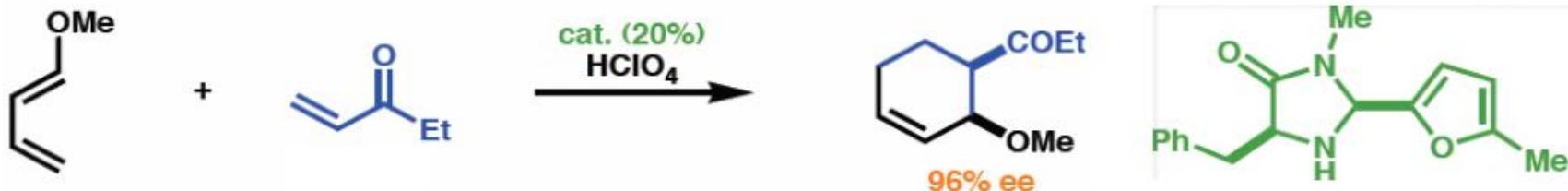
La **(R)-Muscona** es el principal contribuyente al olor del almizcle, una secreción glandular del almizcle de ciervos.

Una versión racémica, sintética, se utiliza en perfumes.



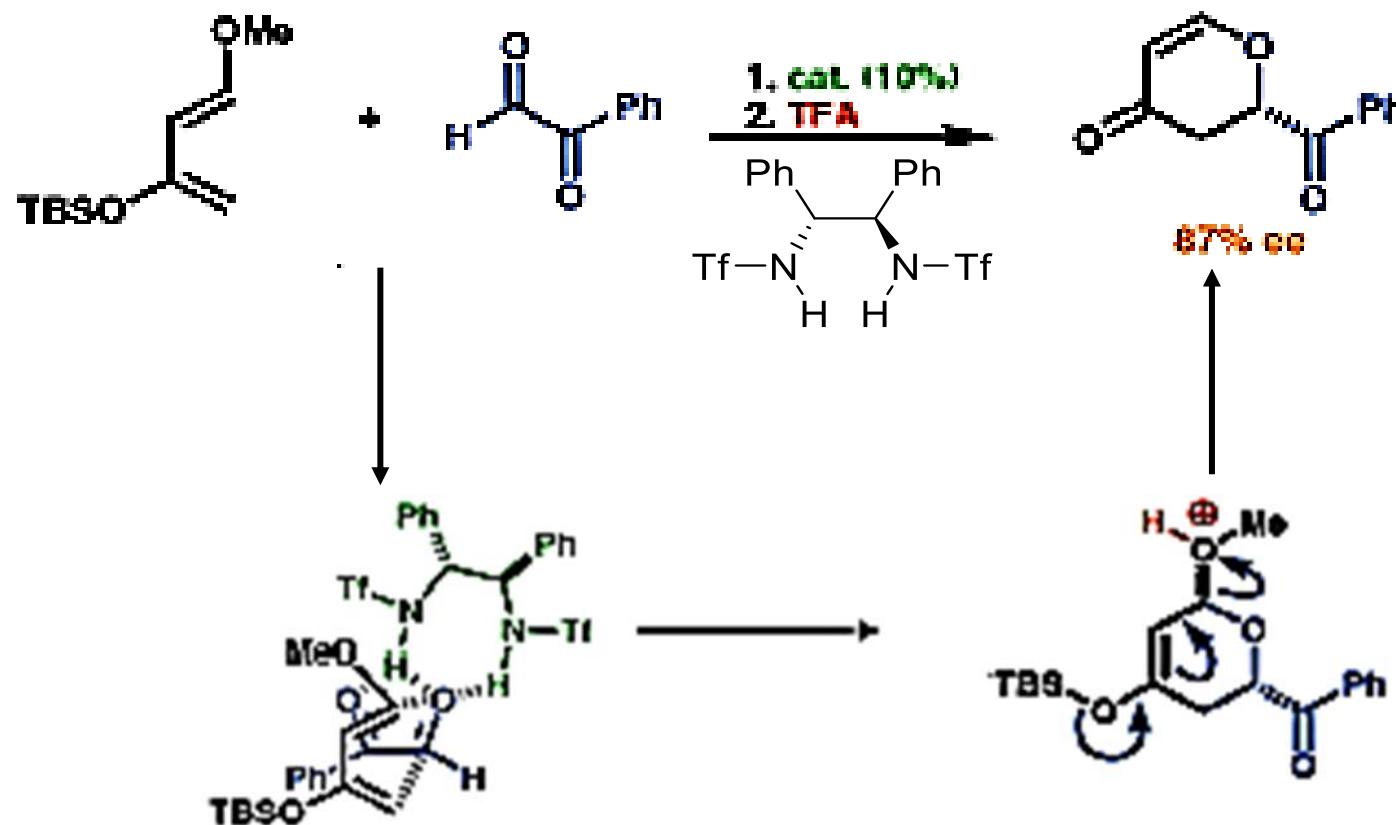
Organocatálisis y la reacción de Diels-Alder

Aminas secundarias pueden catalizar ciertas reacciones de Diels-Alder. La reacción transcurre a través de la formación de una sal de iminio. Esta especie cargada disminuye la energía del LUMO, con lo que se cataliza la reacción. La adición se lleva sobre la cara del dienófilo que está bloqueada, lo cual permite una alta selectividad



Reacción de hetero-Diels-Alder

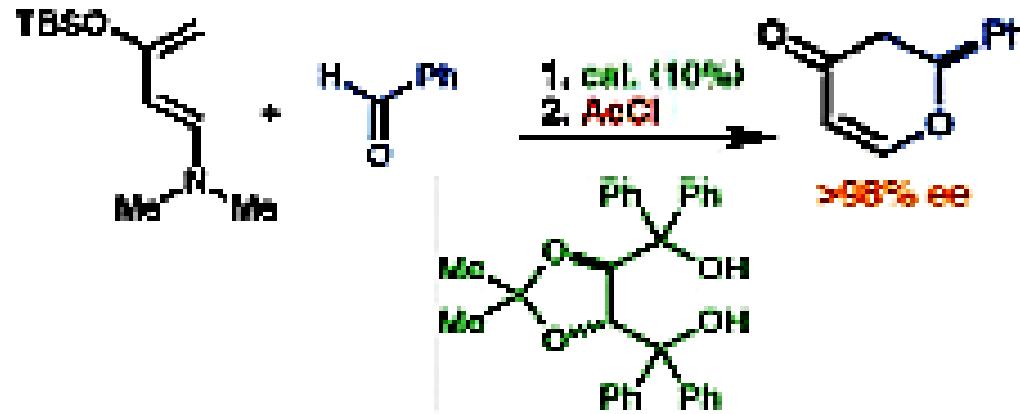
El aldehído es el dienófilo y la contraparte es un dieno rico en electrones. El catalizador es una amina, la cual actúa como un ácido de Lewis a través de dos enlaces de hidrógeno



Otra reacción hetero-Diels-Alder

Este ejemplo es muy similar a la reacción anterior, pero ...

Se cree que sólo un enlace de hidrógeno se coordina con el aldehído y el otro se utiliza para formar un ambiente rígido quiral para la reacción



En la búsqueda de agentes terapéuticos para el tratamiento de Trastornos cardiovasculares, Quinn, Carroll, et al., aislaron el Ácido (-)-actinofílico de las hojas del árbol *Alstonia Actinophylla*, el cual crece en la Península de Cape York, Extremo Norte Queensland, Australia



Árbol *Alstonia Actinophylla*



Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (-)-Actinophylllic Acid

Lingchao Cai, Kui Zhang, and Ohyun Kwon: J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 10, 3298–3301

El ácido (-)-actinofílico es un potente inhibidor de la concentración de la zinc Carboxipeptidasa U (CPU), con una IC₅₀ = 0,84 \ μM. La CPU es un inhibidor endógeno de fibrinolisis, la ruptura de fibrina en coágulos. En consecuencia, los inhibidores de la CPU pueden facilitar la fibrinólisis e inhiben la formación de coágulos en la sangre, que es causa de varios trastornos cardiovasculares.

