

Johnson-Corey-Chaykovskyjeva reakcija

List, Luka

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:807170>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Luka List

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Johnson–Corey–Chaykovskyjeva reakcija

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2023.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

01. srpnja 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

08. rujna 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:

Sadržaj

| | |
|--|------------|
| § SAŽETAK..... | VII |
| § 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Ilidi u organskoj sintezi | 1 |
| 1.2. Povijesni pregled | 2 |
| § 2. PRIKAZ TEME | 3 |
| 2.1. Supstrati reakcije | 3 |
| 2.1.1. Sumporovi ilidi..... | 3 |
| 2.1.2. Ketoni i aldehidi..... | 5 |
| 2.1.3. Michaelovi akceptori..... | 6 |
| 2.1.4. Schiffove baze..... | 6 |
| 2.2. Katalitički pristupi..... | 7 |
| 2.2.1. Heterogena kataliza bazom..... | 8 |
| 2.2.2. Kataliza prijelaznim metalima | 9 |
| 2.2.3. Kataliza organocinkovim spojevima | 11 |
| 2.2.4. Intramolekulske reakcije | 12 |
| 2.2.5. Organokataliza..... | 14 |
| 2.3. Stereoselektivnost..... | 15 |
| 2.3.1. Mehanistička istraživanja | 15 |
| 2.3.2. Utjecaj zastupljenosti konformacija supstrata..... | 17 |
| 2.3.3. Utjecaj stabilnosti betaina | 19 |
| 2.3.4. Utjecaj bazičnosti reakcijske smjese..... | 20 |
| 2.3.5. Utjecaj kiralskih supstituenta i koordinacije ilida | 21 |
| 2.4. Neke od primjena u sintezi..... | 22 |
| 2.5. Zaključak..... | 25 |
| 2.6. Popis kratica | 27 |
| § 3. LITERATURNI IZVORI..... | 28 |

§ Sažetak

U ovom radu dan je pregled Johnson-Corey-Chaykovskyjeve (JCC) reakcije koja omogućuje sintezu derivata ciklopropana iz Michaelovih akceptora, epoksida iz aldehida i ketona te aziridina iz imina koristeći sumporove ilide. Različiti katalitički pristupi, uključujući upotrebu kompleksa prijelaznih metala, organocinkovih reagensa i organokatalize, istraženi su kako bi se poboljšala selektivnost i iskorištenje reakcije. Demonstrirana je različitost u reaktivnosti i selektivnosti između ilida i elektrofilnih supstrata. Mehanističke studije pomogle su razumijevanju stereoselektivnosti reakcije, koja je velika prednost ove reakcije nad drugim epoksidacijama i sličnim ciklizacijama. Ova reakcija nalazi široku primjenu u organskoj sintezi zbog svoje sposobnosti da asimetrično stvara tročlane, pa i veće prstenove.

§ 1. UVOD

1.1. Ilidi u organskoj sintezi

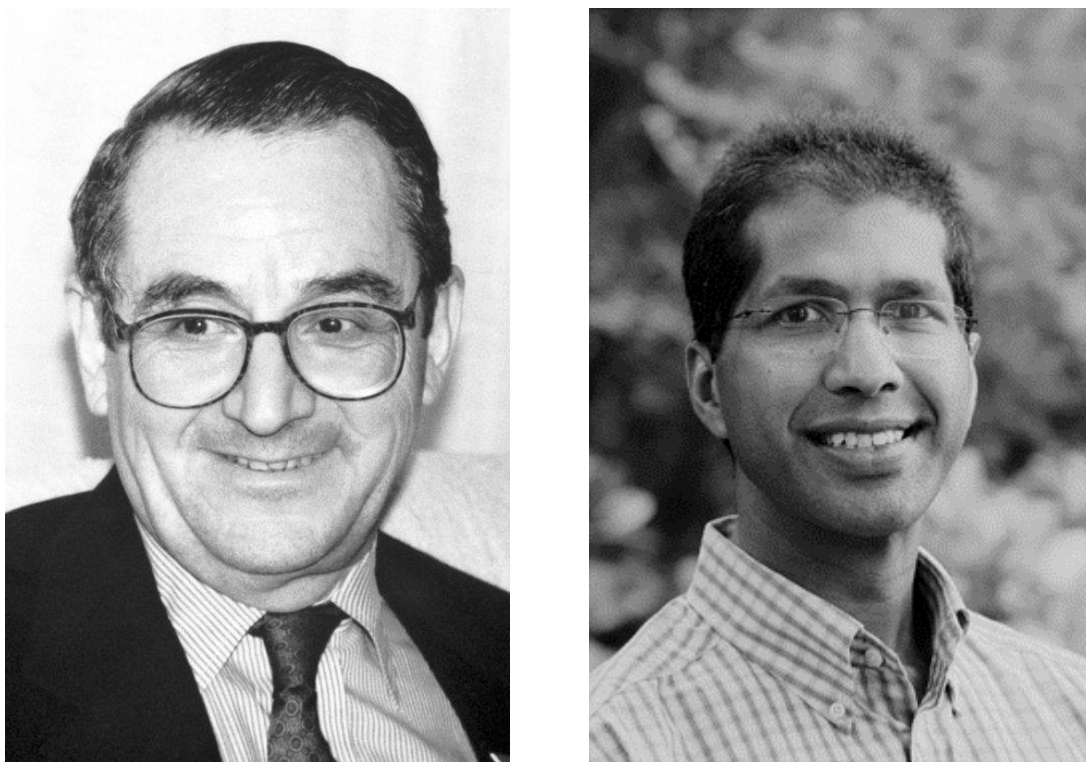
Ilidi su kemijske vrste u kojima nalazimo negativno nabijeni atom direktno vezan na heteroatom koji nosi pozitivan formalni naboj, a nastaju deprotonacijom odgovarajućih kationa. Ono što ih čini kemijski interesantnima je stabilizacija π -delokalizacijom elektrona, što omogućava posebnu reaktivnost u odnosu na izolirane karbanione.¹ Osim strukture u kojoj su suprotni naboji prisutni na susjednim atomima, ilidi imaju i rezonantnu strukturu u kojoj ključni atomi nisu nabijeni uslijed spomenute stabilizacije tvorbom kovalentnih veza. Jedan od najpoznatijih primjera je trisfenilfosfonijev ilid koji se još naziva i Wittigovim reagensom. Georg Wittig i suradnik Ulrich Schöllkopf objavili su 1954. do tad nepoznatu supstituciju karbonilnog kisika metilenskom (CH_2) skupinom.² Daljnjim razvojem Wittigova reakcija postala je važan alat za sintezu (*Z*)-alkena. Sličnom, Horner–Wadsworth–Emmonsovom reakcijom iz stabiliziranih fosfonatnih estera nastaju (*E*)-alkeni po uobičajenom protokolu, dok su danas razvijene brojne modifikacije supstrata i reagensa kako bi se postigle drugačije selektivnosti.³

Kako bi se omogućila stabilizacija stvaranjem više kovalentnih veza, ponekad dolazi do pojave hipervalencije kod nekih elemenata. To podrazumijeva da jedan atom u molekuli efektivno ima više od 8 valentnih elektrona. Budući da je bilo poznato da sumpor kao i fosfor tvori hipervalentne spojeve koristeći svoje prazne 3d orbitale,⁴ bilo je opravdano pretpostaviti da i sumporovi ilidi reagiraju slično Wittigovima. Kako bi testirao tu hipotezu, A. William Johnson je 1960. godine pokušao provesti reakciju analognu Wittigovoj. Ipak, slabo nukleofilni sumporov ilid nije reagirao s benzaldehidom, dok je s *p*-nitrobezaldehidom umjesto alkena dao neočekivane epoksidne produkte.⁵ Time je ustanovljena osnova za Johnson–Corey–Chaykovskyjevu reakciju u kojoj se koriste sumporovi ilidi kako bi se adirale metilenske i supstituirane metilenske skupine na razne dvostruke veze.

Danas su pored sumporovih i fosforovih ilida poznati i drugi ilidi kao što su amonijevi, piridinijevi, nitrilni, karbonilni, kao i ilidi arsena, antimona, bizmuta, selenija, telurija, germanija, kositra te joda.⁶

1.2. Povijesni pregled

Nakon objave Johnsonovog otkrića, mnogi znanstvenici počeli su s istraživanjem interesantnih svojstava sumporovih ilida, no jedan od važnijih radova bio je onaj Eliasa Jamesa Coreya i Michaela Chaykovskog⁷ iz 1964. u kojem detaljno opisuju reaktivnost dimetilokso-sulfonijevog metilida ((CH₃)₂SOCH₂, DMSY) i dimetilsulfonijevog metilida ((CH₃)₂SCH₂, DMSM) prema C=C, C=O, C=N i C=S vezama. Osim toga, opisali su svojstva tih ilida, usporedili su njihove reaktivnosti i istražili mehanizam i stereoselektivnost njihovih reakcija. Corey (slika 1) je kasnije dobio i Nobelovu nagradu za razvoj teorije i metodologije u organskoj sintezi jer je ova reakcija samo jedna u nizu onih koje je proučio i danas nose njegovo ime.⁸ Vrijednost njihovog rada je i u tome što su pokazali potencijal reakcije za visokim iskorištenjima i efikasnim asimetričnim sintezama epoksida, ciklopropana i aziridina, u kontrastu s postojećim metodama. Npr. asimetrična sinteza epoksida nije bila moguća Darzensovom reakcijom, dok su oksidativni putevi poput Sharplesove epoksidacije ograničeni na specifične supstrate.⁶



Slika 1. Elias James Corey (lijevo) i Varinder Kumar Aggarwal (desno). Preuzeto iz referenci 8, odnosno 51.

Osim njih trojice, veliki doprinos razvoju ove reakcije dao je i Varinder Kumar Aggarwal (slika 1) koji je osmislio i optimizirao katalitički pristup reakciji, te je postigao izvrsnu diastereo- i enantioselektivnost kod raznih supstrata.⁹

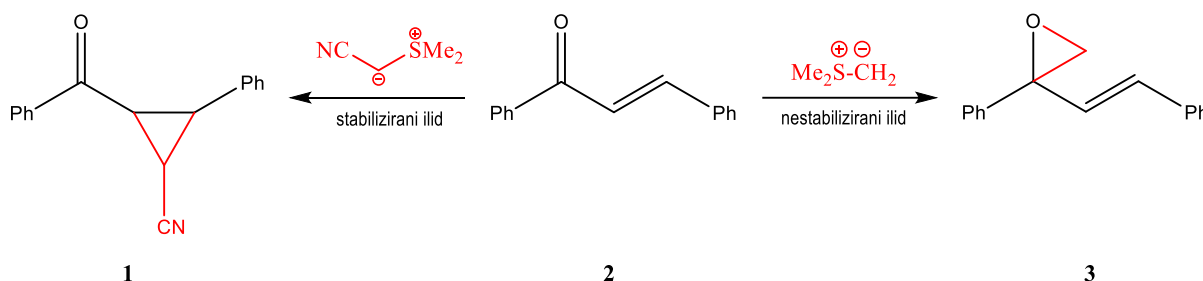
§ 2. PRIKAZ TEME

2.1. Supstrati reakcije

2.1.1. Sumporovi ilidi

Sulfonijevi ioni (SR_3^+) i sulfoksonijevi ioni (SOR_3^+) glavni su prekursori sumporovih ilida. Njihovom deprotonacijom nastaju odgovarajući ilidi pogodni za Johnson–Corey–Chaykovskyjevu reakciju. Sulfoksonijeve ione i ilide praktičnije je zvati oksosulfonijevima zbog lakšeg razlikovanja od značajno drugačijih sulfonijevih. U reakciji s oksosulfonijevim i sulfonijevim halogenidima najčešće se koriste jake baze poput natrijeva hidrida koji je posebno praktičan jer iz reakcijske smjese kao konjugirana kiselina izlazi plinoviti vodik. Uz njega nastaju natrijevi halogenidi koji nisu topljivi u organskim otapalima, stoga se iz reakcijske smjese lako izdvajaju filtracijom.⁷ Također, lako se može zaključiti kada je deprotonacija oksosulfonijeve soli ili otapala gotova s obzirom na očigledno razvijanje plina.¹⁰

Sulfonijevi ilidi su mnogo reaktivniji od oksosulfonijevih, stoga zahtijevaju i delikatnije uvjete sinteze. Brže se raspadaju, no stabilni su i do nekoliko mjeseci pri sobnoj temperaturi u zatvorenom spremniku, u inertnoj atmosferi koju najčešće osigurava dušik.⁷

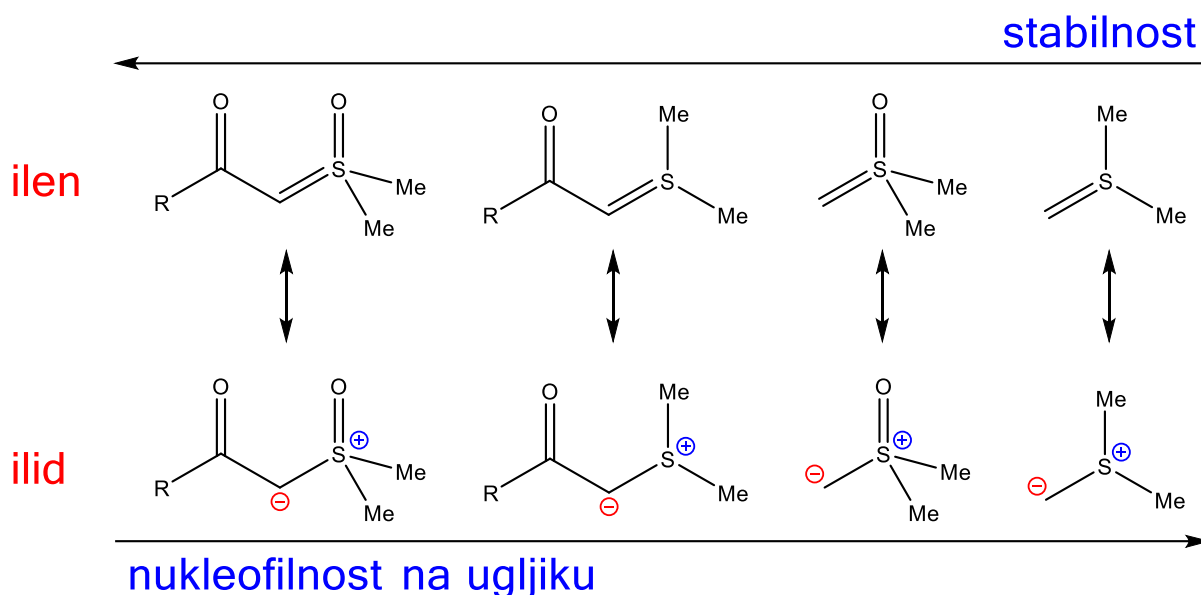


Slika 2. Razlika u reaktivnosti tipičnih sumporovih ilida. Preuzeto i prilagođeno iz reference 11.

Sumporovi ilidi ponašaju se kao nukleofili uglavnom preko ugljikova atoma, stoga u reakciji s alkilirajućim reagensima daju alkilirane (okso)sulfonijeve soli pokazujući različitu regioselektivnost ovisno o izboru elektrofila.^{12–14} Osim toga, stabilizirani i nestabilizirani sulfonijevi ilidi pokazuju značajnu razliku u regioselektivnosti reakcija adicije metilenske skupine, kao što je demonstrirano na slici 2. Stabilizirani sulfonijevi ilidi napadaju mekši, C-kraj Michaelovog akceptora, dok nestabilizirani sulfonijev ilid adira metilensku skupinu na tvrdi karbonil istog supstrata. Prema HSAB teoriji, to bi sugeriralo da su stabilizirani ilidi

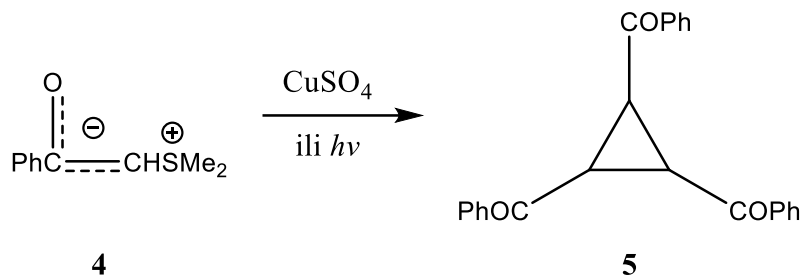
mekši, s obzirom na činjenicu da preferiraju reagirati s mekšim krajem. Budući da stabilizacija okso skupinom podrazumijeva delokalizaciju negativnog naboja, neizbježno je omekšanje nukleofila u odnosu na njegovu nestabiliziranu inačicu. Primjeri sumporovih ilida poredani su po padajućoj stabilnosti, odnosno rastućoj nukleofilnosti na slici 3.

Drugi dio objašnjenja regioselektivnosti uključuje kinetički i termodinamički efekt stabilizacije. Ukoliko se reaktant spusti u energiji u odnosu na prijelazno stanje reakcije, ali i produkte, omogućuje se reverzibilnost adicije ilida na čvrstu karbonilnu C=O vezu. S druge strane, adicija ilida na konjugiranu C=C vezu ostaje podjednako ireverzibilna zbog znatno niže energije π C—C veze. Budući da se adicijski međuprodukt reakcije s C=O vezom može, a s C=C vezom ne može vratiti do ishodnih reaktanata, preferirani produkti sa stabiliziranim ilidima su u pravilu derivati ciklopropana uslijed ireverzibilne reakcije na C=C vezi.¹¹



Slika 3. Trend u stabilnosti i reaktivnosti različitih S-ilida. Preuzeto i prilagođeno iz reference 15.

Stabilizirani ilidi osjetljivi su na bakrove(II) soli, pri čemu nastaju razni kondenzacijski produkti koji sugeriraju reaktivnost sličnu karbenima, odnosno njihovim diazo prekursorima. Tako se dimetilsulfonijev fenacetilid **4** raspada u fotolitičkim uvjetima ili uz suvišak bakra(II) dajući tribenzoilciklopropan **5** (slika 4). Pretpostavlja se da su reaktivni međuprodukti takve reakcije stilben i benzoilkarben.¹⁶

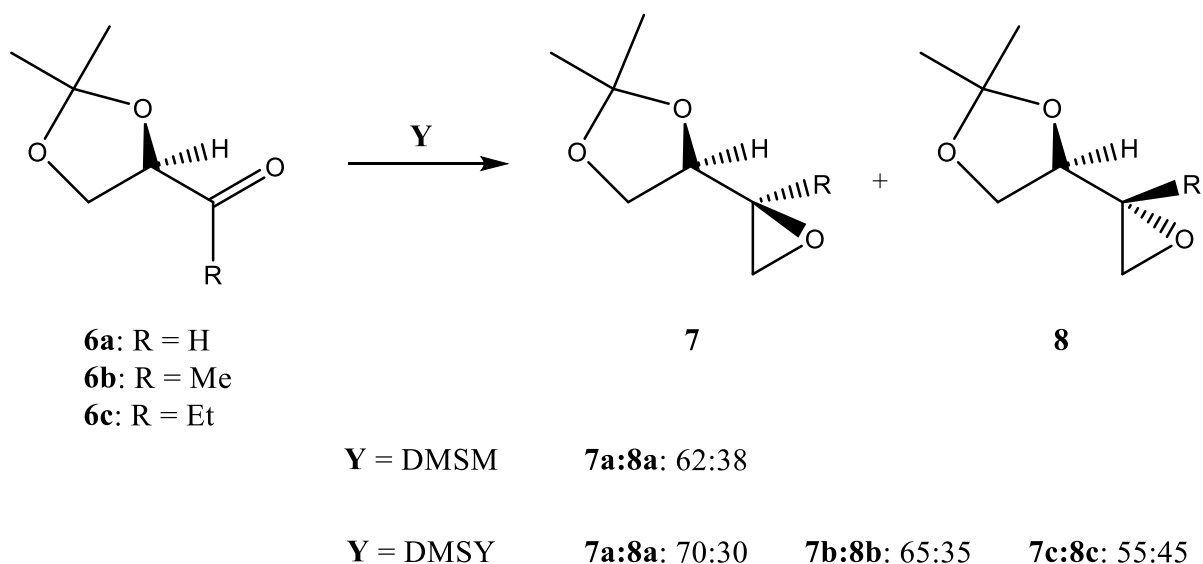


Slika 4. Raspad stabiliziranog sulfonijevog ilida pod utjecajem svjetlosti ili bakrovih(II) soli. Preuzeto iz reference 16.

Slično, okso- i amino-supstituirana varijanta istog ilida ciklizira uz bakrove(II) ione dajući supstituirani 3-okso-1,3-oksatian, koji se može hidrolizirati u kiselini.¹⁴

2.1.2. Ketoni i aldehidi

Karbonilni spojevi su izvrsni elektrofilni za reakciju sa sumporovim ilidima s kojima daju odgovarajuće epoksidge.^{5-7,9} Iste epoksidge može se dobiti i oksidacijom alkena. Ipak, Johnson–Corey–Chaykovskyjeva reakcija nudi alternativan, neoksidativan sintetski put prema kiralnim epoksidima. Dan je primjer na slici 5. Stereoselektivnost postiže se korištenjem kiralnih supstrata ili kiralnih ilida.⁶ Na isti se način prokiralni biološki spojevi pretvaraju u kiralne koristeći enzime. S obzirom na činjenicu da su enzimi primarno građeni od L-aminokiselina, njihova su aktivna mjesta kiralna, što omogućuje reakciju selektivno na jednoj strani prokiralnog supstrata. To je jedan od temelja asimetrične sinteze, odnosno katalize.



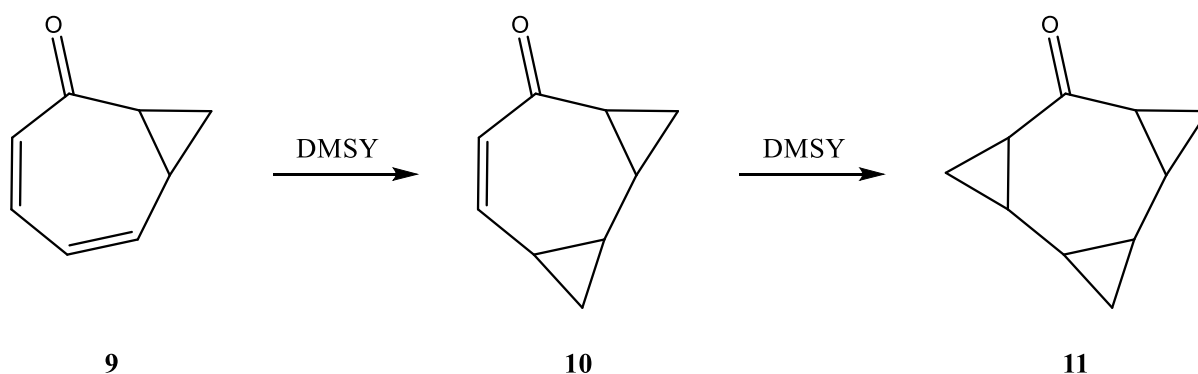
Slika 5. Kiralni aldehidi u reakciji s DMSY-jem (dimetilsulfoksonijevim metilidom) i DMSM-om (dimetilsulfonijevim metilidom) pokazuju dijastereoselektivnost izraženu dijastereomernim suviškom (dr). Preuzeto iz reference 6.

Karbonilni spojevi koji imaju dovoljno kisele α -vodikove atome ne reagiraju sa sumporovim ilidima. Primjer takvog spoja je deoksibenzoin. Protoniranjem sulfonijevog ilida ne samo da inaktivira ilid, već i smanjuje vlastitu elektrofilnost prešavši u negativno nabijeni enolat.⁷

2.1.3. Michaelovi akceptori

α,β -Nezasićeni ketoni i aldehidi reagiraju s nukleofilima dajući produkte adicije na karbonilnu skupinu, ali i produkte konjugirane adicije. Sa sulfonijevim ilidima kao nukleofilima mogu dati epokside kao što reagiraju i aldehidi i ketoni sa zasićenim ograncima. S druge strane, s oksosulfonijevim ilidima preferiran je napad na mekši β -ugljikov atom, što rezultira zatvaranjem ciklopropanskog prstena analogno reakciji stabiliziranog sulfonijevog ilida s Michaelovim akceptorom na slici 2. Kako su karbonilne skupine aldehida ipak sterički otvorenije nukleofilnom napadu, takva je regioselektivnost najizraženija kod α,β -nezasićenih ketona.⁷

Ako Michaelov akceptor ima više od jedne C=C veze konjugirane s karbonilom, oksosulfonijev ilid napast će posljednji konjugirano vezan ugljikov atom, što omogućava i daljnju reakciju s ostalim konjugiranim vezama, kao što je demonstrirano na slici 6.¹⁷ Ipak, u nekim slučajevima takva regioselektivnost nije idealna, pa je za potpunu reakciju svih konjugiranih veza potreban suvišak ilida.¹⁸

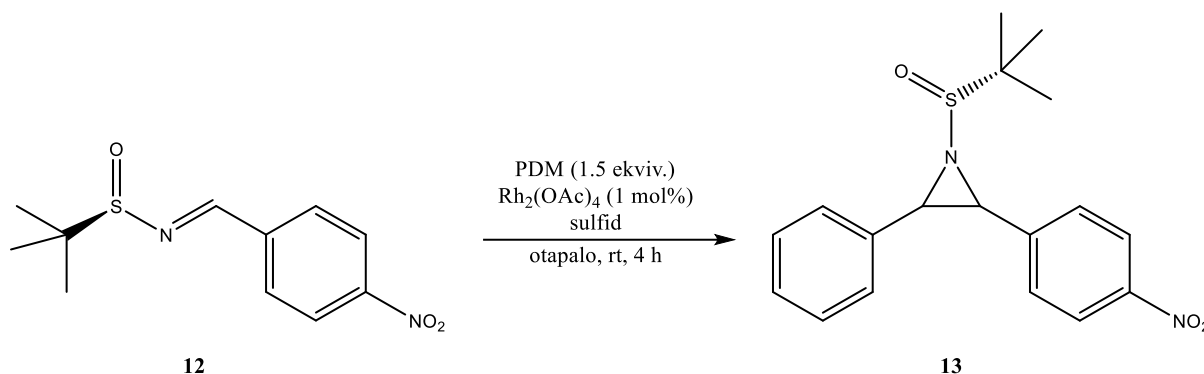


Slika 6. Regioselektivnost adicije ilida na višestruko konjugirane Michaelove akceptore. Preuzeto iz reference 18.

2.1.4. Schiffove baze

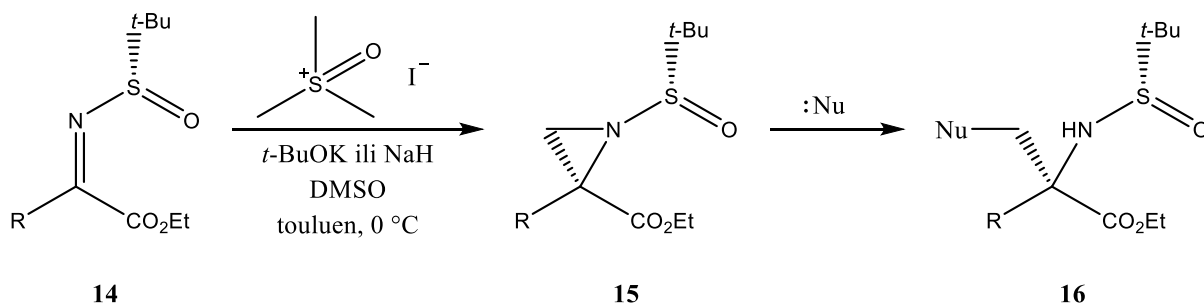
(Okso)sulfonijevi ilidi mogu adirati metilenske skupine i na C=N vezu. Pri tome nastaju aziridini. Reakcija je povoljna i stereoselektivna uz optički aktivan ilid sa sterički pristupačnim aldiminima.¹⁹ Koristeći dimetil-sulfid (DMS) kao izvor sulfonijevih ilida, u toluenu se uz metalni katalizator u reakciji prikazanoj na slici 7 postiže gotovo kvantitativna konverzija s

visokom dijastereoselektivnošću pri čemu nastaje 3 puta više *trans* izomera spoja **13** nego *cis* (dr 75:25).²⁰



Slika 7. Johnson–Corey–Chaykovskyjeva reakcija na N-tert-butilsulfinil-aldiminu uz rodijev katalizator i fenildiazometan (PDM). Preuzeto iz reference 20.

S druge strane, neki *tert*-butilsulfinilketimini su nestabilni u žustrim uvjetima reakcije, stoga je s jako bazičnim ilidima teško uvesti metilensku skupinu na njihovu iminsku vezu. Kako bi se tome doskočilo, korišten je kiseliji *S*-aliltetrahidrotiofenijev bromid uz litijev *tert*-butoksid kao bazu, čime su se značajno povisila iskorištenja u reakciji s ketiminima koji imaju kiseli vodik na α -ugljikovom atomu.²¹ Nadalje, α -ketiminoestri također dobro reagiraju s DMSY-jem kao što je prikazano na slici 8, dajući odgovarajuće aziridine koji služe kao biološki relevantni α -kvarterni aminoestri u iskorištenjima do 90 %.²²



Slika 8. Sintaza α -kvarternih amino estera uz DMSY stvoren in situ. Prilagođeno iz reference 22.

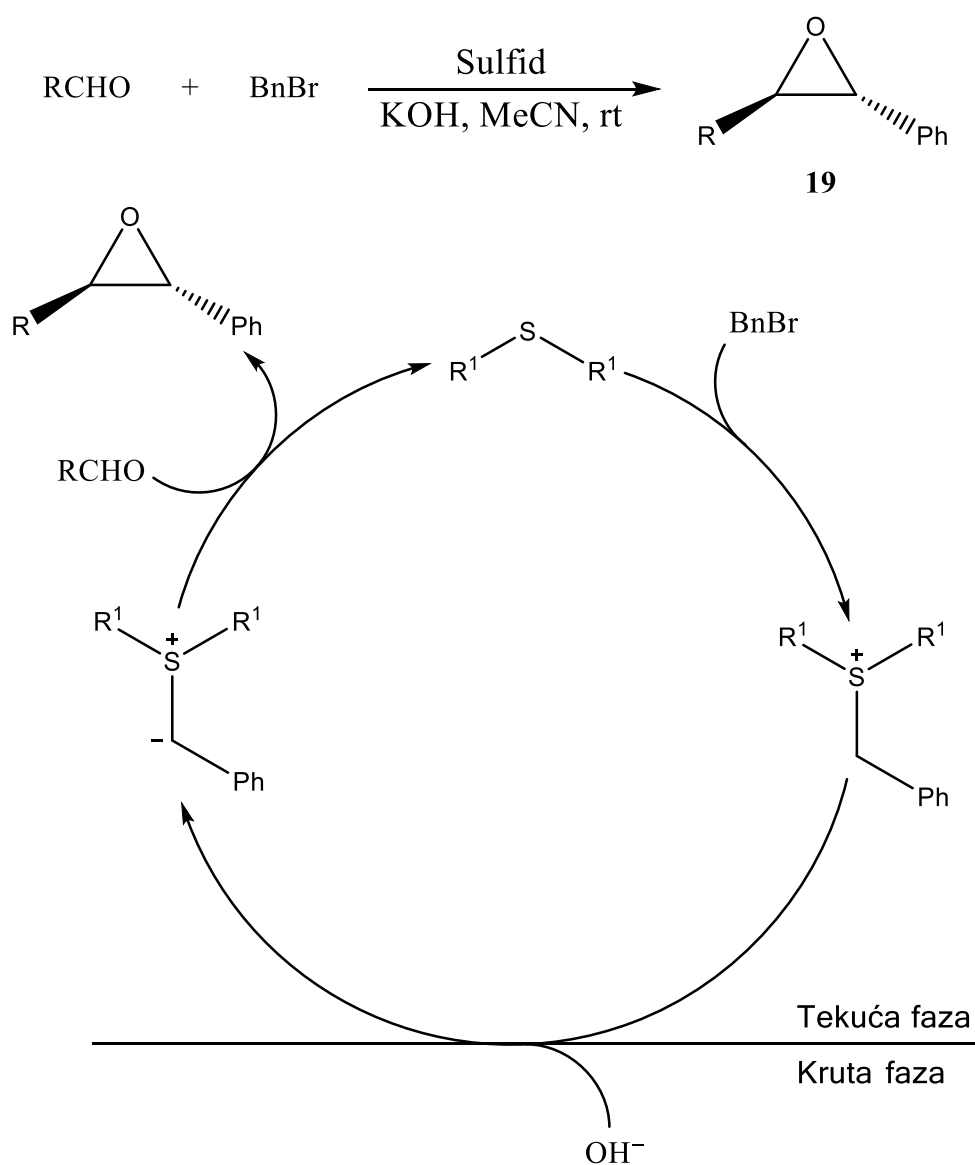
2.2. Katalitički pristupi

Kataliza je opravdan smjer istraživanja s obzirom na činjenicu da nije potrebno koristiti stehiometrijske ekvivalente svih reagensa. Time se maksimizira iskorištenje atoma ugljika u reakciji, kao i stereoselektivnost uslijed malih koncentracija reaktivnih ilida u reakcijskoj smjesi. Osnovna je ideja da se koristi katalitička količina sulfida te izvor alkilnih skupina uz

druge katalizatore koji tada tvore reaktivni ilid.⁹ Osim toga, upotrebom asimetričnih katalizatora može se postići i stereoselektivnost reakcije.

2.2.1. Heterogena kataliza bazom

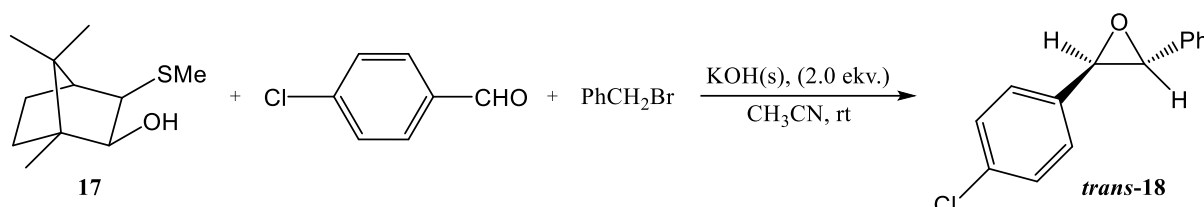
U reakciji čiji je mehanizam prikazan na slici 9 korišten je praškasti kalijev hidroksid u acetonitrilu za deprotonaciju sulfonijevih soli nastalih reakcijom supstehiometrijske količine sulfida s alkil-halogenidima. Pritom nastaju sulfonijevi ilidi spremni za reakciju s aldehidima. Dobivena su vrlo visoka kemijska iskorištenja, dok su optička iskorištenja (enantiomerni suvišak) nešto niža – do 47 %.²³



Slika 9. Shematski prikaz mehanizma heterogene katalize JCC reakcije benzil-bromida sa sulfidom na kalijevom hidroksidu. Preuzeto iz reference 23.

Nešto efikasniju katalizu postigao je Dai koristeći katalitičku i stehiometrijsku količinu sulfida izvedenih iz D-(+)-kamfora, čiji su rezultati prikazani u tablici 1. Izvor enantioselektivnosti je hidroksilna skupina na ilidu koja koordinira karbonilni kisik uz visoku diastereoselektivnost prema *trans*-produktu karakterističnu za JCC reakciju.²⁴

Tablica 1. Utjecaj količine dodanog sulfida na iskorištenja i enantiomerni suvišak u heterogeno-kataliziranoj reakciji s para-klorbenzaldehydom i benzil-kloridom. Preuzeto iz reference 24.

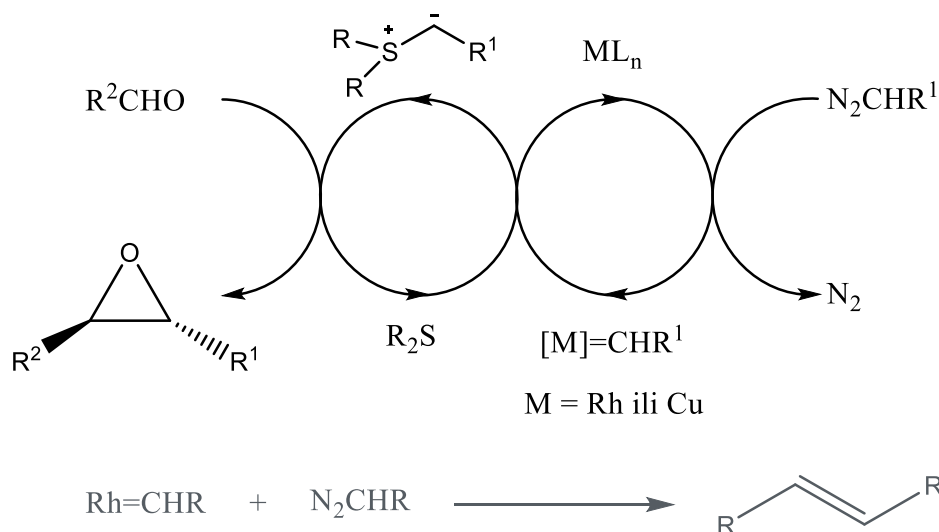


| ekv. 17 /% | trajanje/h | isk. 18 /% | ee 18 /% |
|-------------------|------------|-------------------|-----------------|
| 5 | 24 | 24 | 52 |
| 10 | 24 | 61 | 58 |
| 20 | 15 | 93 | 60 |
| 50 | 12 | 95 | 53 |
| 100 | 12 | 97 | 56 |

Ipak, ovakva kataliza moguća je samo s aldehydima koji ne enoliziraju, kao što je spomenuto na kraju §2.1.2.²⁵

2.2.2. Kataliza prijelaznim metalima

Budući da je najzahtjevniji korak u Johnson–Corey–Chaykovskyjevoj reakciji upravo sinteza sumporovih ilida bez oštih uvjeta, počeo je razvoj drugih metoda alkiliranja sulfida. Uz katalitičku količinu kiralnih sulfida, moguća je i asimetrična sinteza epoksida dodatkom alkilnih diazo spojeva i odgovarajućih metalnih katalizatora, na način opisan na slici 10.²⁶ Sulfid se regenerira u reakciji s aldehydom te se može, ali ne mora ponovno alikilirati. Glavna sporedna reakcija je asocijacija metalnih karbenoida u alkene u reakciji koja podsjeća na Grubbsovu metatezu. Osim epoksidacije, poznati su mnogi primjeri katalitičke ciklopropanacije²⁷ i aziridinacije^{19,20} prijelaznim metalima.

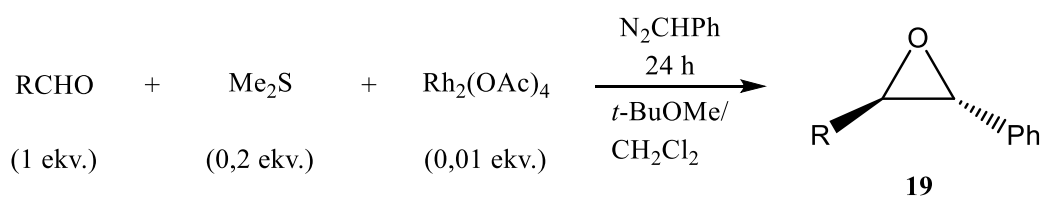


Slika 10. Shematski prikaz mehanizma JCC reakcije i glavne sporedne reakcije koristeći sulfid i diazoalkane uz metalni katalizator. Preuzeto iz reference 26.

Diazo spojevi ili stabilniji tosil-hidrazoni koriste se kao izvor alkenilnih skupina za tvorbu metalnog karbenoida *in situ*, koji zatim daje ilid u reakciji sa sulfidom. Kako bi se osigurala efikasnost katalize, reakciju je potrebno zagrijati iznad sobne temperature, što ima negativan utjecaj na njezinu stereoselektivnost.²⁸ Mana ovog pristupa je sporedna reakcija sa slike 10 koja troši diazo spojeve na neželjenu olefinaciju.

Za primjer, dimerni rodijev(II) acetat s diazo spojevima tvori karbenoide²⁹, koji reagiraju s DMS-om i tvore DMSM za reakciju s aldehydima.²⁶

Tablica 2. Rezultati reakcije aromatskih i alifatskih aldehyda s DMS-om i rodijevim katalizatorom. Opažena je visoka diastereoselektivnost, pogotovo s aromatskim aldehydima koji sadrže elektron-odvlačeće skupine. Preuzeto i prilagođeno iz reference 26.

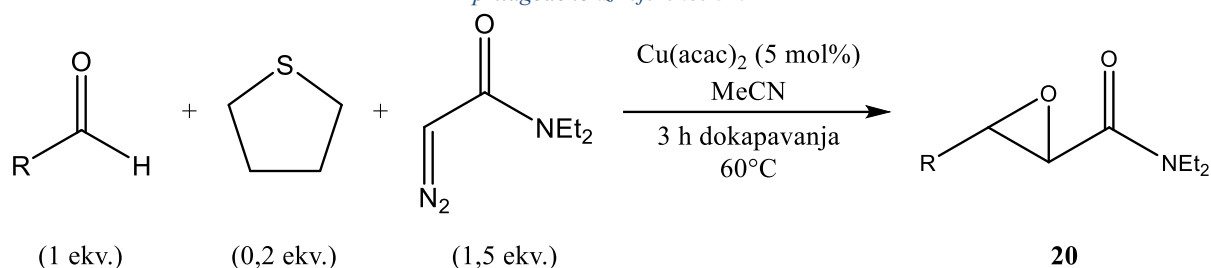


| aldehyd | isk. 19 /% | produkt |
|--|-------------------|------------|
| PhCHO | 74 | 19a |
| <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ CHO | 76 | 19b |
| <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ CHO | 89 | 19c |
| C ₆ H ₁₁ CHO | 51 | 19d |
| C ₅ H ₁₁ CHO | 45 | 19e |

Rodijevi karbenoidi (Rh=CHR) sporo reagiraju s glomaznim sulfidima, pa se raspadaju dajući alkene (RCH=CHR) umjesto tvorbe sulfonijevih ilida. Ipak, s DMS-om uz rodijev katalizator dobivena su dobra iskorištenja, kao što je prikazano u tablici 2. S druge strane, bakrov(II) acetat je monomer, stoga nadilazi steričku prepreku pri stvaranju karbenoida i uspješnije tvori ilid između kiralnih sulfida i diazo spojeva.³⁰

Bakrovi(II) kompleksi omogućavaju korištenje znatno manje količine sulfida u reakciji epoksidacije, pritom zadržavajući visoka iskorištenja i dijastereoselektivnost s raznim aldehydima.³¹ Iako su iskorištenja reakcije prikazane u tablici 3 slična onima iz Tablice 2, vrijedno je uočiti da reakcija s bakrovim katalizatorom traje znatno kraće.

Tablica 3. Rezultati reakcije aromatskih i alifatskih aldehyda s tetrahidrotiofenom i bakrovim(II) katalizatorom. Preuzeto i prilagođeno iz reference 31.

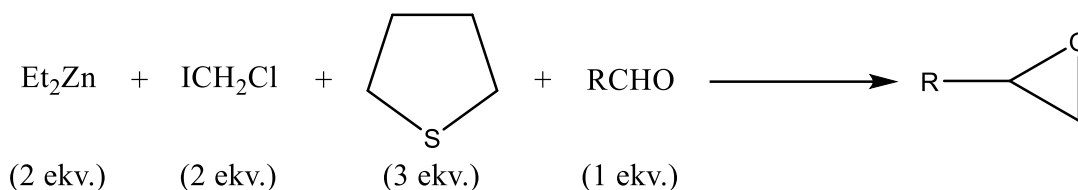


| aldehyd | isk. 20 /% | dr | produkt |
|--|-------------------|--------|------------|
| <i>p</i> -1-C ₆ H ₄ CHO | 79 | >95:5 | 20a |
| PhCHO | 79 | >95:5 | 20b |
| <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ CHO | 71 | >95:5 | 20c |
| <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ CHO | 63 | >95:5 | 20d |
| <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ CHO | 44 | >95:5 | 20e |
| Valeraldehyd | 64 | >90:10 | 20f |
| <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ -CHO | 64 | >90:10 | 20g |

Bakrovi(II) karbenski kompleksi su Fischerovog tipa, što znači da je karbenski ugljikov atom pretežito elektrofilan uslijed slabe povratne donacije metalnog iona.³² Time se pospješuje nukleofilni napad sulfida i izbjegava se neželjena asocijacija karbenoida.

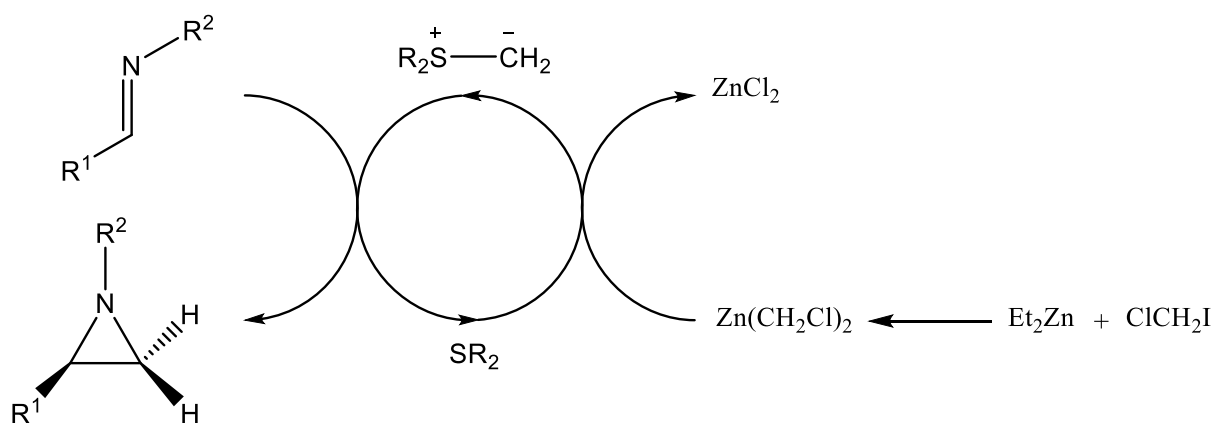
2.2.3. Kataliza organocinkovim spojevima

Alternativan izvor karbena predstavljaju i klasa Simmons–Smithovih reagensa³³. Aggarwal je 1997. objavio uspješnu epoksidaciju aldehyda koristeći tetrahidrotiofen (THT) i organocinkov izvor karbena u vrlo dobrim iskorištenjima, vodeći se pristupom danim na slici 11. Taj se pristup pokazao korisnim za sintezu terminalnih epoksida koristeći aromatske, alifatske, nezasićene, kao i α -alkoksi te α -amino aldehyde.³⁴



Slika 11. Reakcijski uvjeti u katalizi epoksidacije aldehida *in situ* priređenim Simmons-Smithovim reagensom. Dobivena su iskorištenja u rasponu 58-95 % te slična diastereoselektivnost direktnoj reakciji sa sulfonijevim ilidima. Preuzeto iz reference 34.

Tri godine kasnije optimizirao je i protokol za aziridaciju sličnim pristupom, čiji je mehanizam dan na slici 12. Ipak, bez elektron-odvlačeće skupine na iminskom dušiku nije mogao postići dobra iskorištenja, stoga je istražio reaktivnost prema *N*-tosiliminima te iminima zaštićenim 2-(trimetilsilil)etansulfonilnom (SES) skupinom koja se lako uklanja fluoridnim ionima. Priredio je Simmons-Smithov reagens u reakciji izmjene s dietilcinkom i jodklormetanom. Zatim je tako pripremljen bis(klormetil)cink dodao u reakcijsku smjesu, gdje bi s THT-om *in situ* generirao sulfonijev ilid.³⁵



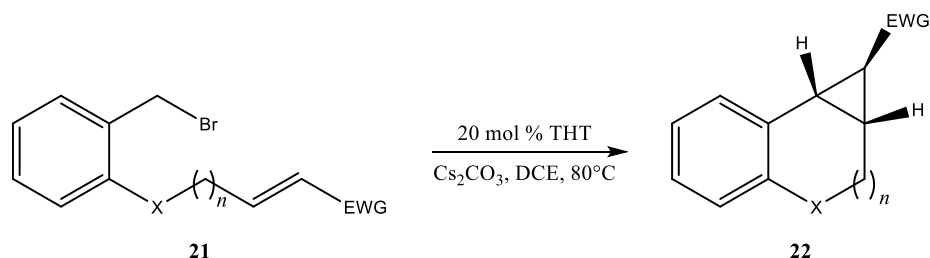
Slika 12. Katalitički ciklus aziridacije koristeći Simmons-Smithov reagens za *in situ* pripremu ilida. Preuzeto iz reference 35.

2.2.4. Intramolekulske reakcije

Za intramolekulsku Johnson-Corey-Chaykovskyjevu reakciju potrebna je dvostruka veza u blizini funkcijske skupine koja se može pretvoriti u sumporov ilid alkilacijom pa deprotonacijom, no to bi značilo da supstrat mora sadržavati reaktivan sulfid. Alternativa su druge funkcijske skupine koje se mogu supstituirati sulfidom i onda deprotonirati. Primjer potonjeg demonstrirali su Tang i suradnici. Koristeći aromatske spojeve koji sadrže brom kao izlazeću skupinu u blizini esterskog Michaelovog akceptora, priredili su niz bicikličkih spojeva koristeći THT i cezijev karbonat kao bazu.³⁶ Rezultati sinteze prikazani su u tablici 3.

Zanimljivo je primijetiti da iako su neki od reaktanata u diastereomernom odnosu, daju isti diastereomer odgovarajućeg produkta, što je diktirano efektima raspravljenim u §2.3.

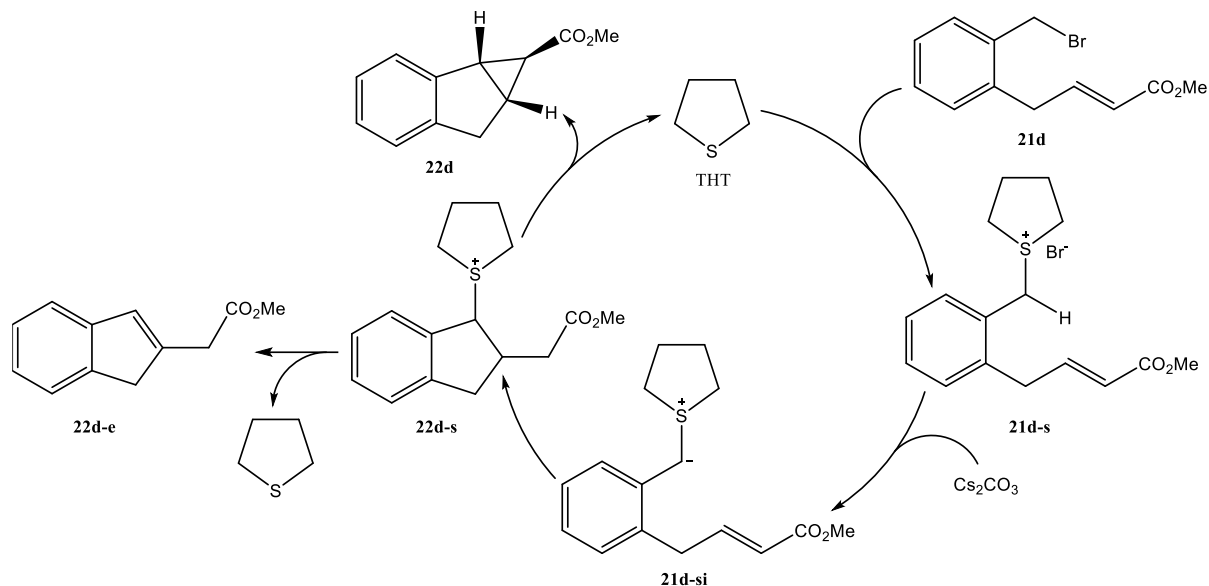
Tablica 4. Rezultati intramolekulske JCC reakcije s Michaelovim akceptorom. Preuzeto i prilagođeno iz reference 36.



| supstrat | produkt | isk. (%) |
|----------|---------|----------|
| | | 76 |
| | | 61 |
| | | 48 |
| | | 53 |
| | | 63 |
| | | 77 |
| | | 64 |
| | | 64 |
| | | 66 |

Predložili su mehanizam shematski prikazan na slici 13. On uključuje supstituciju broma tetrahidrotiofenom i deprotonaciju cezijevim karbonatom čime se tvori ilid. On tada

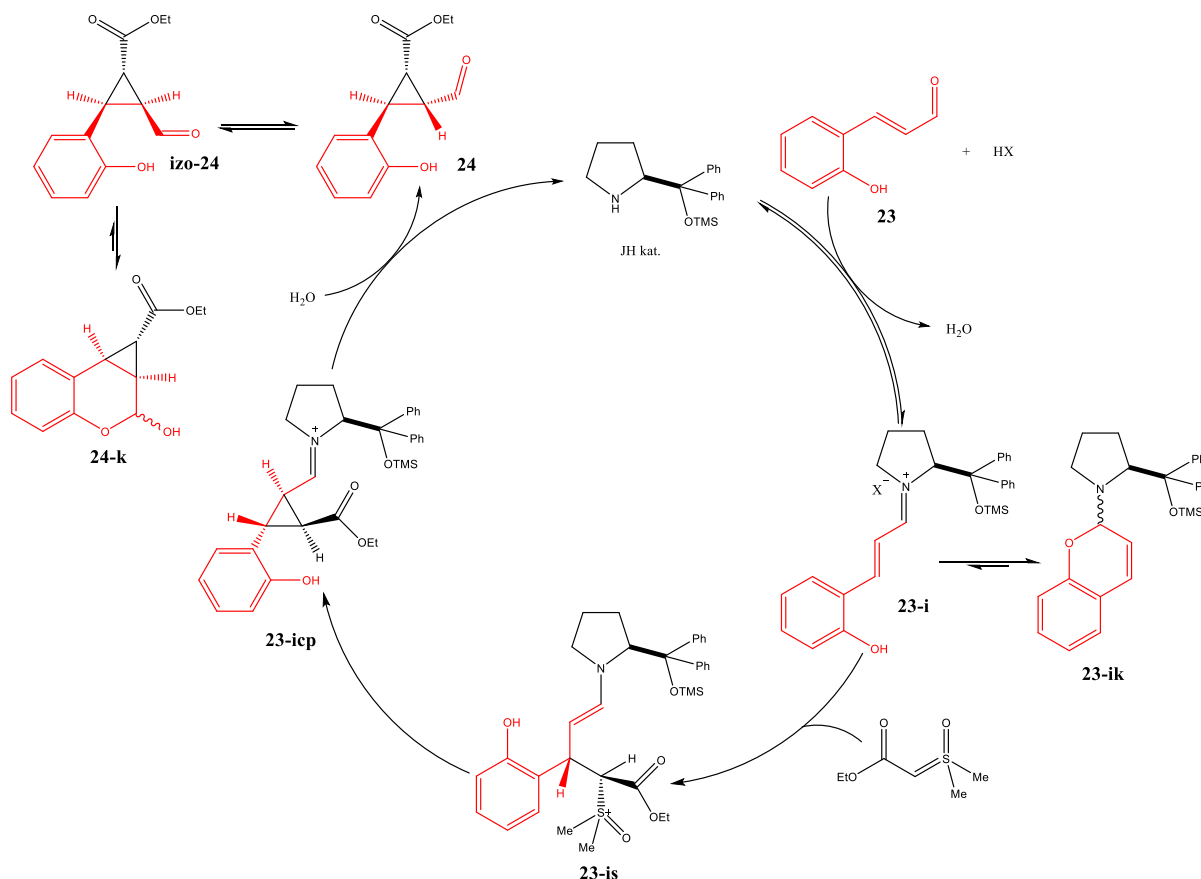
intramolekulski napada C=C vezu konjugiranu s esterskim karbonilom, dok nastali enolat ciklizira još jednom intramolekulskom reakcijom koja mehanistički podsjeća na S_N2. Kao sporedna reakcija, odvija se eliminacija sulfonijeve soli iz **22d-s** u minimalnoj mjeri.³⁶



Slika 13. Mehanizam intramolekulske Michaelove adicije-JCC reakcije s THT-om. Preuzeto iz reference 36.

2.2.5. Organokataliza

Kataliza malim organskim molekulama³⁷ interesantan je pristup prema postizanju enantioselektivnosti reakcija za koji su Benjamin List i David W. C. MacMillan primili Nobelovu nagradu 2021. godine.³⁸ I JCC reakcija može se usmjeriti derivatom L-prolina, Jørgensen–Hayashijevim katalizatorom u tandemu sa stabiliziranim oksosulfonijevim ilidom na Michaelovom akceptoru dajući ciklopropanski prsten **23-icp**, kao što je dano na slici 14. U nastavku reakcije, hidrolizom iminijeve soli izdvaja se katalizator, pritom dajući aldehid **24**. On epimerizira, što omogućuje ciklizaciju u poluacetalni derivat kumarina **24-k**. Time, Fochi, Bernardi i suradnici objavili su konverziju *o*-hidroksicimetnog aldehida u supstituirani ciklopropanokroman koristeći JCC ciklopropanaciju praćenu Wittigovom reakcijom. Dvama reakcijama s ilidima dobili su produkte u dobrim iskorištenjima (do 75 %) praćenim izvrsnim vrijednostima ee (do 97 %), čiji derivati imaju ljekovita svojstva protiv niza bolesti jetre, HIV-a i dijabetesa drugog tipa.³⁹

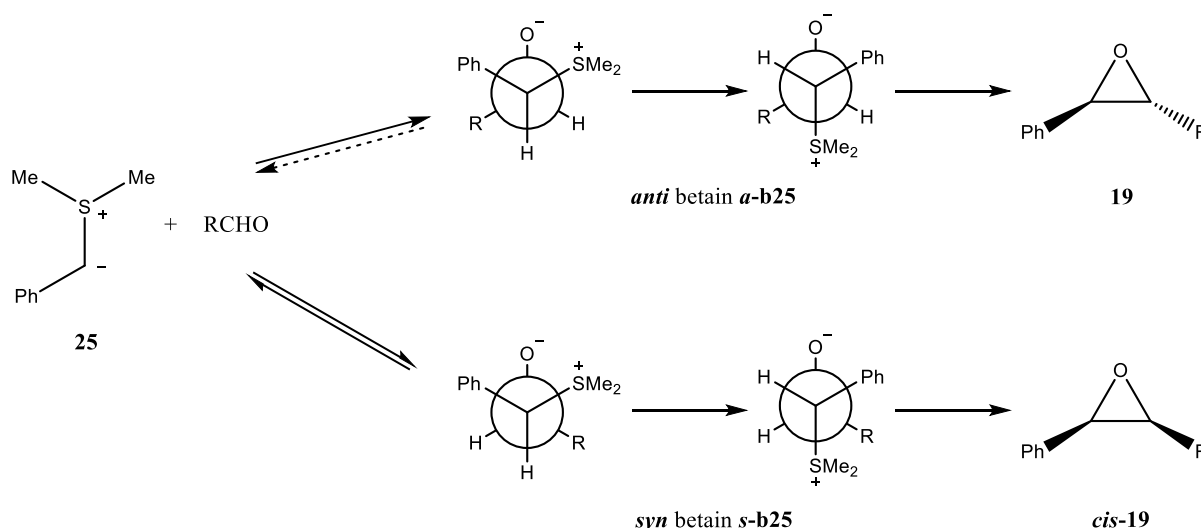


Slika 14. Shematski prikaz JCC reakcije uz Jørgensen–Hayashijev katalizator. Preuzeto i prilagođeno iz reference 39.

2.3. Stereoselektivnost

2.3.1. Mehanistička istraživanja

Iako je opažena visoka razina diastereo- i enantioselektivnosti u reakciji ilida s velikim brojem supstrata, ponekad je selektivnost bila niža od očekivane. Iz tog je razloga trebalo odrediti koji to faktori najviše utječu na selektivnost i kako upravljati njima na problematičnim supstratima.⁴⁰ Kako bi se ispitala diastereoselektivnost Johnson–Corey–Chaykovskyjevih reakcija, provedena su mehanistička istraživanja na hidroksisulfonijevim solima koje deprotonacijom daju betaine za koje se smatralo da su međuprodukti reakcije. U prisutnosti reaktivnijeg *para*-nitrobenzaldehida, reagirajući izomer hidroksisulfonijeve soli koji daje *anti*-betain **a-b25** zaciklizirao je bez sporednih reakcija. Suprotno, drugi izomer soli je umjesto neposredne ciklizacije dao produkt s drugim alhidom. Takav je eksperiment implicirao reverzibilnost nastajanja *syn*-betaina iz ilida i aldehida te kinetički povoljniji reakcijski put iz *anti*-betaina k *trans*-produktu (slika 15).²⁸



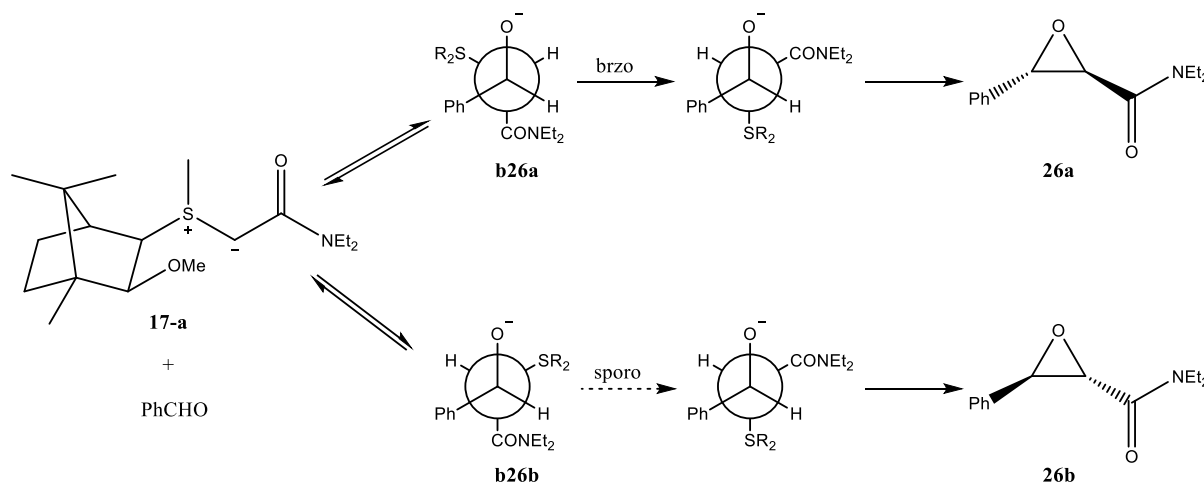
Slika 15. Shematski prikaz mehanizma JCC epoksidacije s polustabiliziranim ilidom. Preuzeto i prilagođeno iz reference 28.

Isto je potvrđeno i izračunom DFT-om, uz vrijedan uvid da je brži raspad *syn*-betaina na produkte nego što je rotacija C-C veze prema *anti*-periplanarnoj konformaciji nužnoj za eliminaciju sulfida. Suprotno, kod *anti*-betaina je znatno niža energijska barijera prema rotaciji u konformaciju iz koje slijedi *trans*-produkt.⁴¹

Može se zaključiti da se dijastereoselektivnost gubi ako se na neki način stabilizira *syn*-betain u odnosu na reaktante, tj. ako se uspori reakcija njegovog raspada na reaktante. To se opaža kod nestabilnijih karbonilnih spojeva (npr. alifatskih aldehida), kod nestabilnijih ilida (dobar su primjer aromatski ilidi s elektron-donirajućim skupinama), sa sterički zasjenjenim reaktantima te u prisustvu litijevih soli i protičnih otapala koje stabiliziraju betaine te olakšavaju promjenu konformacije.²⁸ Ipak, time reakcija dobiva na enantioselektivnosti koja je posljedica različito frekventnog nukleofilnog napada ilida na supstrat sa *si* odnosno *re* strane. U tom kontekstu stabilnost betaina ne igra ulogu, osim što onemogućava racemizaciju.⁴⁰

U skladu s time, stabilizirani ilidi nude gotovo potpunu dijastereoselektivnost te visoku razinu enantioselektivnosti. Izvrstan je primjer rad Aggarwala i sur. u kojem se koristi sulfid stabiliziran amidnom skupinom za epoksidaciju s ee od čak 99 %. Visoka se selektivnost objašnjava razlikom u brzinama rotacije oko C-C veza kod dvaju enantiomera međuprodukta ilustriranim na slici 16. Betainski međuprodutki nastaju napadom ilida **17-a** s njegove manje zasjenjene strane na benzaldehid s njegove *re* ili *si* strane. Zbog elektrostatskih interakcija oba betaina nastaju u zvjezdastoj konformaciji u kojoj su sulfonijeva i oksidna skupina najbliže jedna drugoj.

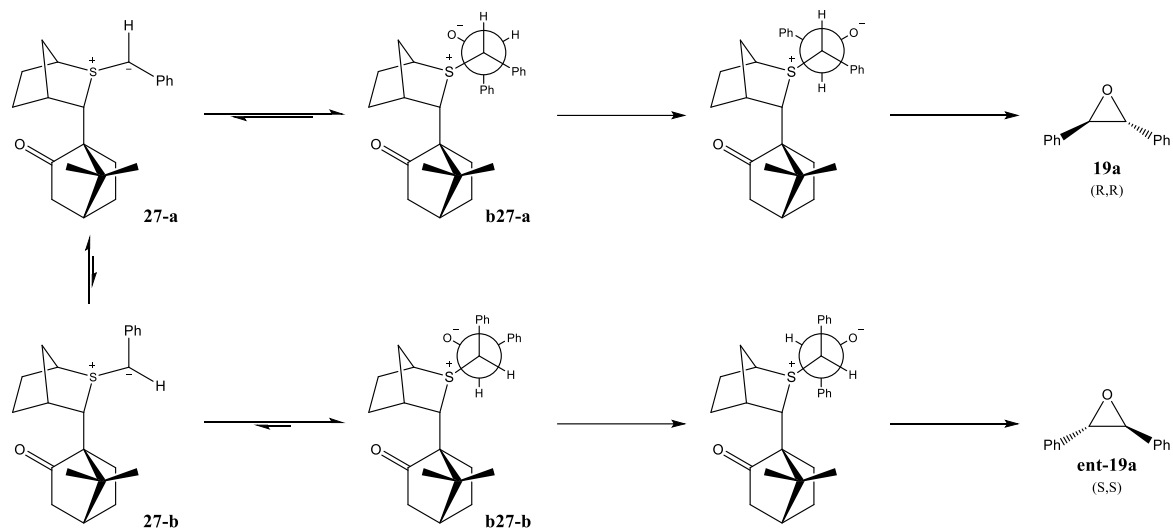
Ipak, jedan od njih (**b26b**) treba prijeći duži i sterički zahtjevniji put kako bi prešao u *anti*-periplanarnu konformaciju, pa teže formira produkt. Posljedično, enantiomer **b26b** polako racemizira bez nastanka produkta **26b**, uslijed čega raste ee produkta **26a**. Osim kinetički, nastajanje produkta **26a** jednom kada nastane betain **b26a** poduprto je i otežanom epimerizacijom oba betaina zbog slabo kiselog amidnog supstituenta.^{40,42} Epimerizacija drugih supstrata komentirana je detaljnije u §2.3.4.



Slika 16. Shematski prikaz kinetike različitih konformacija betaina dobivenog iz kiralnog stabiliziranog ilida koji objašnjava enantioselektivnost. Reakcija s benzaldehidom teče u etanolu uz dodatak kalijevog hidroksida pri $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preuzeto iz reference 40.

2.3.2. Utjecaj zastupljenosti konformacija supstrata

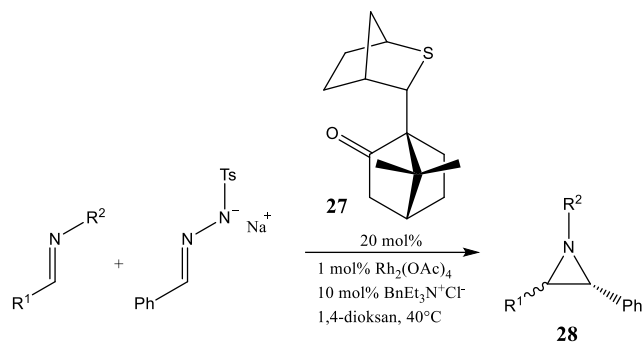
Polu-stabilizirani ilidi su oni s benzilnim i sličnim glomaznim skupinama koje delokaliziraju naboj. Takvi ilidi pokazuju još bolju selektivnost od stabiliziranih, što se može objasniti na primjeru prikazanom na slici 17 reakcijskom shemom. Uslijed steričkih smetnji kiralnog izvornog sulfida pretežito se tvori (*R,R*)-izomer produkta povrh njegova enantiomera zbog preferencije koformera ilida **27-a**. Očekivano, manje glomazni polu-stabilizirani ilidi poput alilnih ne pokazuju visoku diastereoselektivnost, pogotovo ako nisu α -supstituirani.^{40,43}



Slika 17. Konformeri ilida **27-a** i **27-b** su u ravnoteži, u kojoj je preferiran konformer **27-a**. Adicija ilida na aldehid je reverzibilna, što je izraženije kod betaina **b27-a** zbog steričkih odbijanja fenilnih skupina s glomaznim supstituentom na sulfidu. Preuzeto i prilagođeno iz reference 40.

Isti sulfid **27** reagira i u rodijem kataliziranoj reakciji s *N*-tosilhidrazonom soli i Schiffovim bazama dajući aziridine pokazujući izvrsnu enantioselektivnost prikazanu u tablici 5.¹⁹

Tablica 5. Rezultati JCC aziridacije *N*-tosilhidrazona sa Schiffovim bazama uz katalitičku količinu kiralnog sulfida i rodijeve(II) soli. Uz dobru dijastereoselektivnost, metoda nudi i iznimnu enantioselektivnost. Enantiomerni suvišak izražen je za *trans* aziridin. Preuzeto i prilagođeno iz reference 19.

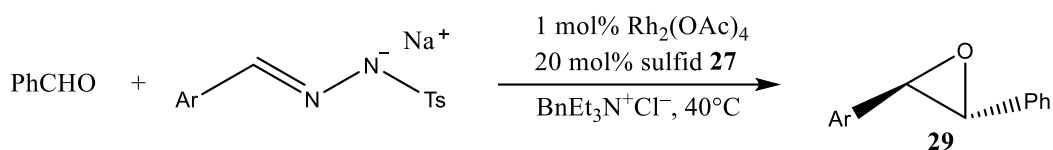


| R ¹ | R ² | isk. 28 /% | dr | ee <i>trans</i> - 28 /% |
|--|---|-------------------|-------|--------------------------------|
| <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | SES | 60 | 2,5:1 | 92 |
| Ph | SES | 75 | 2,5:1 | 94 |
| Ph | SES | 66 | 2,5:1 | 95 |
| <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | SES | 82 | 2:1 | 98 |
| C ₆ H ₁₁ | SES | 50 | 2,5:1 | 98 |
| (<i>E</i>)-PhCH=CH | SES | 59 | 8:1 | 94 |
| 3-furfuril | Ts | 72 | 8:1 | 95 |
| <i>t</i> -Bu | Ts | 53 | 2:1 | 73 |
| Ph | Ts | 68 | 2,5:1 | 98 |
| Ph | SO ₂ -β-C ₁₀ H ₇ | 70 | 3:1 | 97 |
| Ph | Cl ₃ COCO | 71 | 6:1 | 90 |

2.3.3. Utjecaj stabilnosti betaina

Reverzibilnost stvaranja betaina se potiskuje dodatkom vode u otapalo te se temeljem stabilizacije naboja na betainima pospješuje enantioselektivnost sprečavanjem njihovog raspada. Kod slabije selektivnih reakcija prisutnost protičnih otapala može inducirati osjetnu promjenu u ee.⁴⁰ Učinak otapala na stereoselektivnost JCC aziridacije demonstriran je u tablici 5.

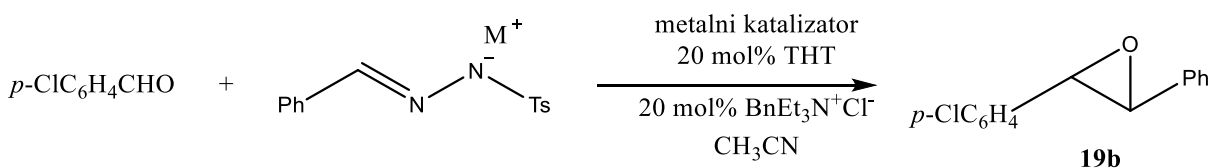
Tablica 6. Usporedba stereoselektivnosti u reakcijskim smjesama koje su aprotične odnosno u onima koje sadrže vodu. Voda u pravilu pospješuje ee i/ili dr. Preuzeto i prilagođeno iz reference 43.



| Ar | otapalo | ee 29 /% | dr |
|---|---|-----------------|-------|
| <i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄ | CH ₃ CN | 73 | 100:0 |
| <i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄ | CH ₃ CN/H ₂ O (9:1) | 86 | 100:0 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | CH ₃ CN | 83 | 100:0 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | CH ₃ CN/H ₂ O (9:1) | 89 | 100:0 |
| 2-furil | CH ₃ CN | 61 | 91:9 |
| 2-furil | CH ₃ CN/H ₂ O (9:1) | 61 | 95:5 |

Litijeve soli značajno smanjuju dr, na što ukazuje i Tablica 6, zbog već opisanog olakšanja izmjene rotamera betaina. Time se potiče nastajanje produkata, što efektivno smanjuje reverzibilnost nastajanja betainskih međuprodukata. Posljedično, litij može uzrokovati blago poboljšanje reakcijskog ee.⁴⁰

Tablica 7. Utjecaj odabira metalnog katalizatora i kationa koji solvatiraju betaine pri 40 °C. Efekt na dr je u skladu s navedenim budući da litij ima najvišu gustoću naboja od navedenih kationa. Najbolje vrijednosti dr opažene su s kvarternim amonijevim ionima koji teško stabiliziraju negativan naboj. Preuzeto i prilagođeno iz reference 43.



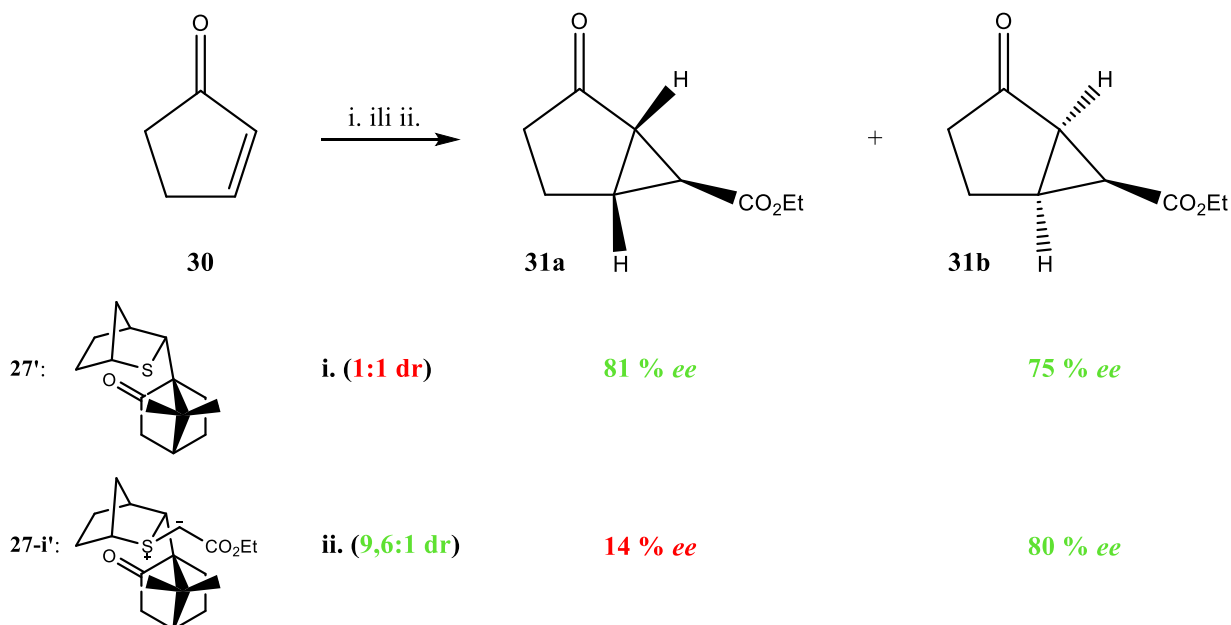
| metalni katalizator | M ⁺ | isk. (%) | dr |
|------------------------------------|------------------|----------|-------|
| Cu(acac) ₂ | Na | 73 | >98:2 |
| Cu(acac) ₂ | Li | 54 | 74:26 |
| Cu(acac) ₂ | K | 62 | >98:2 |
| Cu(acac) ₂ | NBu ₄ | 57 | >98:2 |
| Rh ₂ (OAc) ₄ | Na | 86 | >98:2 |
| Rh ₂ (OAc) ₄ | NBu ₄ | 55 | >98:2 |

2.3.4. Utjecaj bazičnosti reakcijske smjese

Još jedna prednost katalize prijelaznim metalima su neutralni uvjeti reakcije. Izbjegavanjem korištenja baze ne samo da se ne događaju neželjene reakcije vezane uz deprotonaciju karbonilnih spojeva, već se izbjegava i epimerizacija betaina koji nastaje u reakciji. Do epimerizacije betaina dolazi uslijed deprotonacije i ponovne protonacije koja uzrokuje inverziju stereogenog centra. Takvu izomerizaciju pokazuju samo međuprodukti JCC reakcije sa stabiliziranim ilidima.

U reakciji ciklopropanacije ciklopentenona uz bakrov(II) acetilacetonat i biciklički kiralni sulfid **27'** priređena su dva diastereomerna produkta (*egzo* i *endo*) bez selektivnosti između njih, no uz visoki ee. To se objašnjava činjenicom da u neutralnim uvjetima oba stereoizomerna betaina nastaju ireverzibilno u omjeru 1:1, dok je enantioselektivnost diktirana kiralnošću sulfida.

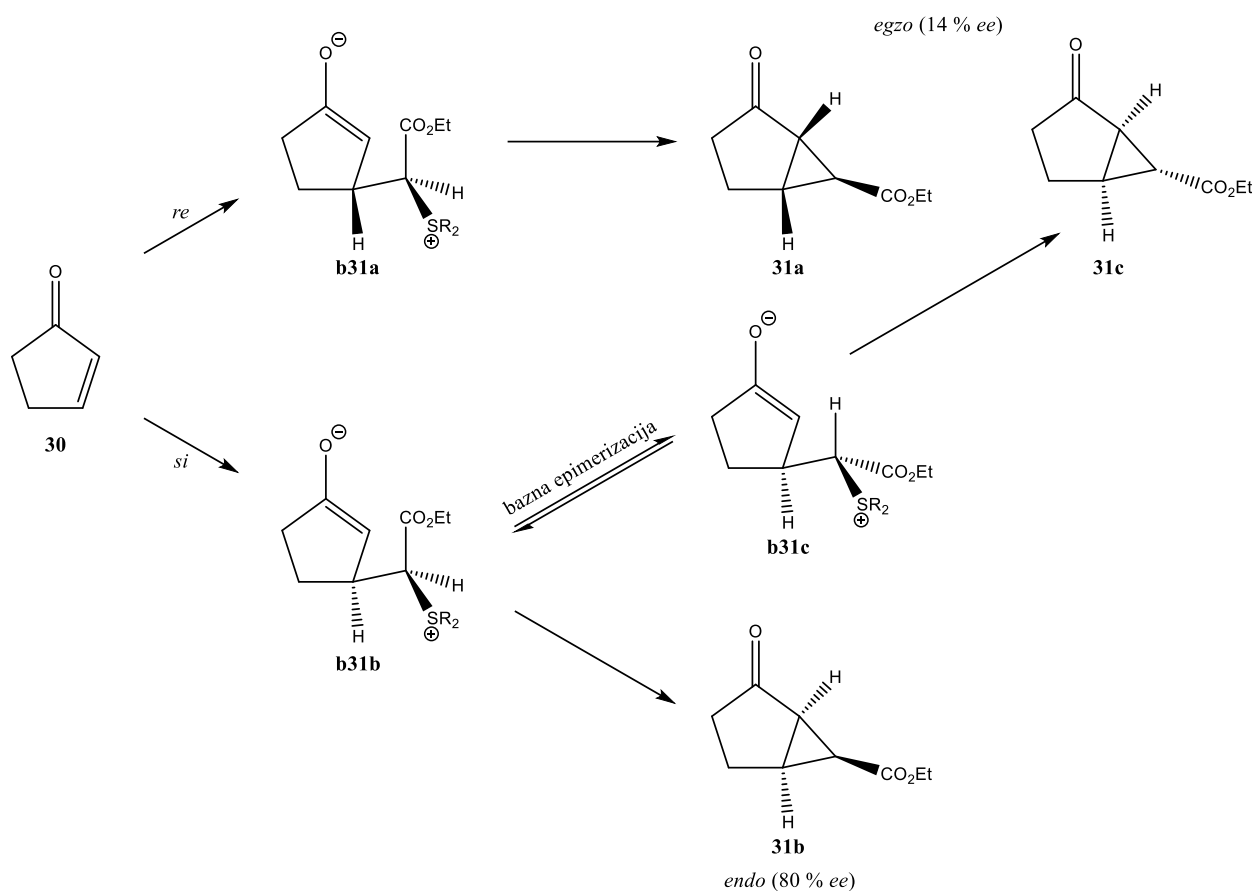
Suprotno, uz ilid **27-i'** koji potječe od istog sulfida u bazno kataliziranoj reakciji nastaje smjesa s izraženom preferencijom *egzo* produkta uz nizak ee. Kontrast između različitih reakcijskih uvjeta i posljedične selektivnosti naglašen je na slici 18.



Slika 18. Shematski prikaz reaktivnosti Michaelovog akceptora prema JCC reakciji koristeći bazične uvjete u kontrastu s neutralnim uvjetima svojstvenim za metalnu katalizu. i. Cu(acac)₂, sulfid **27'**, EDA, 1,2-DCE, 60 °C, 24 h; ii. ilid **27-i'**, DBU, toluen, 18 h, rt. Prilagođeno iz reference 27.

Osim što betain **b31b** čijom ciklizacijom nastaje *endo* produkt **31b** sporije ciklizira zbog steričkih smetnji, postoji još jedan doprinos visokoj diastereoselektivnosti. To je spomenuta epimerizacija betaina **b31b** u **b31c**, koji pak vodi k *egzo* produktu (Slika 19). Kompromisno, i

niska enantioselektivnost je posljedica te epimerizacije, budući da betain **b31c** ne vodi k istom enantiomeru *egzo* produkta kao betain **b31a**.²⁷

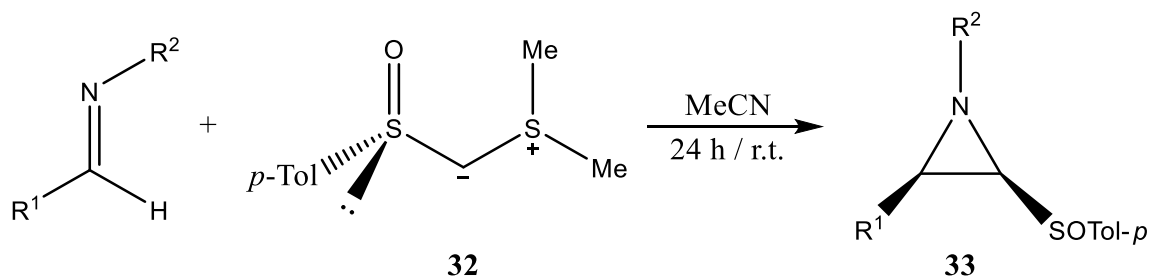


Slika 19. Mehanizam bazno katalizirane reakcije s ilidom 27-*i*'. Dobiveno je iskorištenje od 87 % s dijastereomernim omjerom od 9,6:1 u korist *egzo* produkta. Prilagođeno iz reference 27.

2.3.5. Utjecaj kiralnih supstituenta i koordinacije ilida

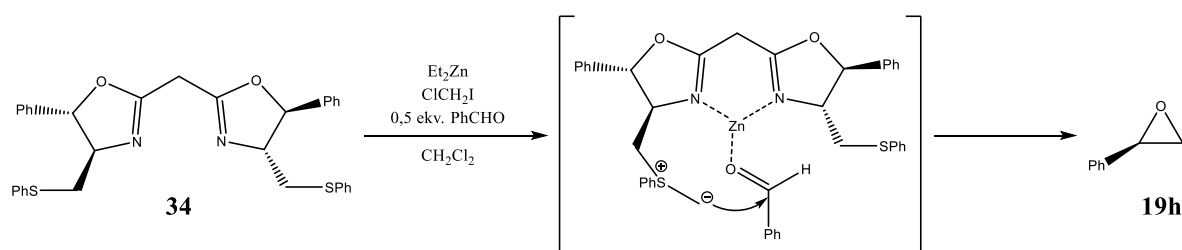
Kasniji rad Midurine grupe (Tablica 7) predlaže enantio- i dijastereočistu aziridiniciju imina koristeći ilide s kiralnim sulfinskim supstutentom koji se potom može ukoniti koristeći metaloorganske baze.⁴⁴

Tablica 8. Rezultati JCC aziridinicije stehiometrijskim ekvivalentom sumporovog ilida koji kiralnim supstutentom diktira tijek reakcije. Preuzeto i prilagođeno iz reference 44.



| R ¹ | R ² | produkt | isk. 33 /% | dr | ee 33 /% |
|---|----------------|------------|-------------------|-------|-----------------|
| Ph | Ph | 33a | n. r. | - | - |
| Ph | Ts | 33b | 88 | 100:0 | 100 |
| <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | Ts | 33c | 92 | 100:0 | 100 |
| <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | Ts | 33d | 93 | 100:0 | 100 |
| <i>n</i> -Bu | Ts | 33e | 72 | 100:0 | 100 |
| <i>i</i> -Pr | Ts | 33f | 81 | 100:0 | 100 |
| Ph | TolS(O) | 33g | 76 | 90:10 | 100 |

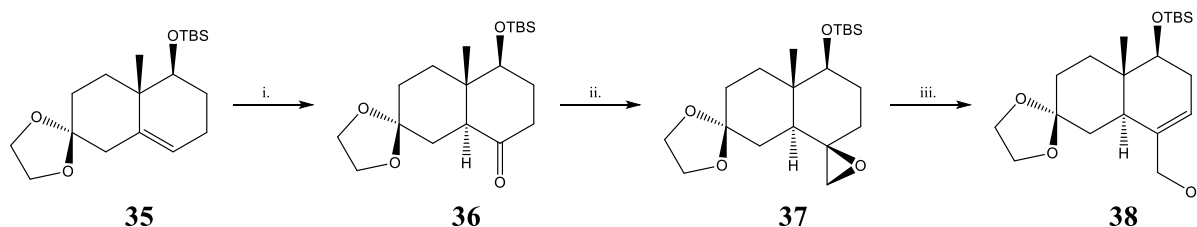
Nestabilizirani ilidi su slabije istraženi jer ireverzibilno tvore betaine, što onemogućuje stereoselektivnost, a pogotovo enantioselektivnost. Jedan od rijetkih slučajeva asimetrične adicije metilenske skupine na aldehid je prikazan na slici 20.⁴⁵



Slika 20. Kiralni sulfid ujedno je i didentatni ligand **34** za cinkov ion koji koordinira karbonski kisikov atom, dok ilidni supstituent povezan sa stereogenim centrom reagira s karbonskom skupinom i inducira umjerenu enantioselektivnost. Preuzeto i prilagođeno iz reference 40.

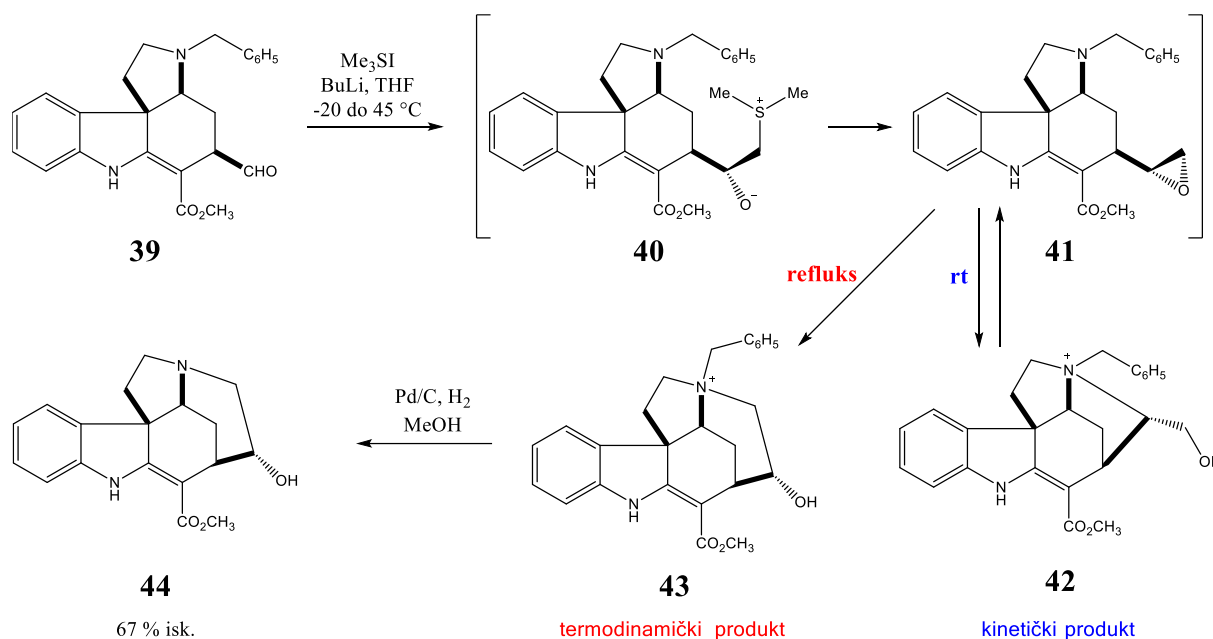
2.4. Neke od primjena u sintezi

U Danishefskyjevoj sintezi (slika 21) kemoterapeutski ljekovitog alkaloida taksola korišten je sumporov ilid u svrhu stvaranja epoksida na manje supstituiranom kraju dvostruke C=C veze. Hidroboriranjem spoja **35** nastaje alkohol na manje supstituiranom sp² ugljiku, koji se zatim oksidira piridinijevim dikromatom te se obradi bazičnom metanolnom otopinom. DMSM u reakciji s karbonilom međuprodukta **36** daje gotovo kvantitativno epoksid **37**, koji se zatim deciklizira zagrijavanjem u prisutnosti aluminijevog alkoksida uz povrat.⁴⁶



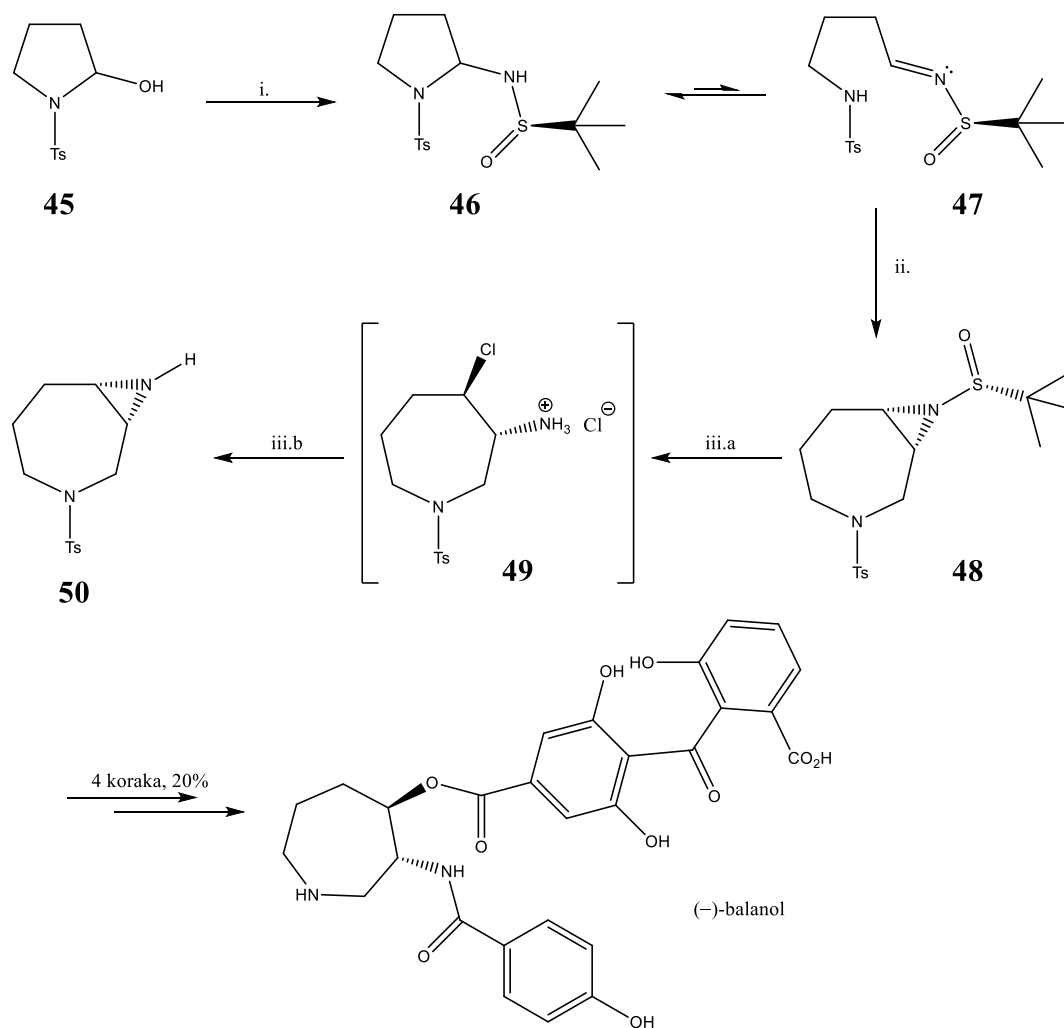
Slika 21. Segment sinteze taksola. Reagensi: i.1) BH₃, THF, 0 °C do rt, 2) H₂O₂, NaOH, H₂O, 3) PDC, CH₂Cl₂, 0 °C do rt, 4) NaOMe, MeOH, 62 %; ii. Me₃S⁺I, KHMDS, THF, 0 °C, 99 %; iii. Al(O*i*Pr)₃, PhMe, povratno hlađenje, 99 %. Preuzeto i prilagođeno iz reference 46.

Strihnin je složena biomolekula koju je prvi sintetizirao Woodward 1954. u 27 koraka i danas se ta sinteza smatra klasikom u poučavanju organske sinteze.⁴⁷ Gotovo 40 godina kasnije u Kuehneovoj sintezi strihnina DMSM pojavljuje se kao sredstvo za epoksidaciju karbonilne skupine spoja **39** koju odmah intramolekulski napada terciijarna amino skupina, što predstavlja jedan od ključnih reakcija u sintezi od 13 koraka (slika 22). Reakcija otvaranja epoksida je termodinamički kontrolirana zbog steričkih smetnji i kinetičkih ograničenja kod stvaranja većih prstena. Stoga zagrijavanjem uz povrat nastaje produkt **43** s većim prstenom, dok uklanjanjem zaštitne skupine nastaje **44** u dobrom ukupnom iskorištenju.⁴⁸



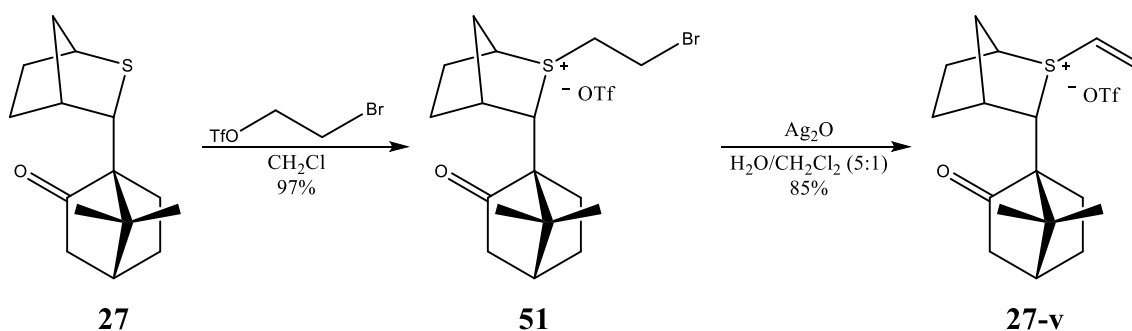
Slika 22. Segment sinteze D-prstena strihnina. JCC epoksidacijom nastaje elektrofilni međuprodukt koji bez izolacije ciklizira uz refluks. Preuzeto i prilagođeno iz reference 48.

(–)-Balanol je inhibitor protein kinaze C koji se može prirediti nizom reakcija od kojih je isječak prikazan na slici 23. Ciklizacijom γ -aminoimina **47** s vinilnim sulfonijevom soli **27-v** nastaje biciklički međuprodukt **48** proširen za dva vinilna C-atoma. To se događa uslijed napada amino skupine na vinilnu, praćenim intramolekulskom Johnson–Corey–Chaykovskyjevom reakcijom na iminskoj dvostrukoj vezi. U dodatnih 4 koraka, nukleofilnim napadom na asimetrično priređen aziridinski prsten uvode se supstituenti koji čine farmakoaktivnu tvar.⁴⁹



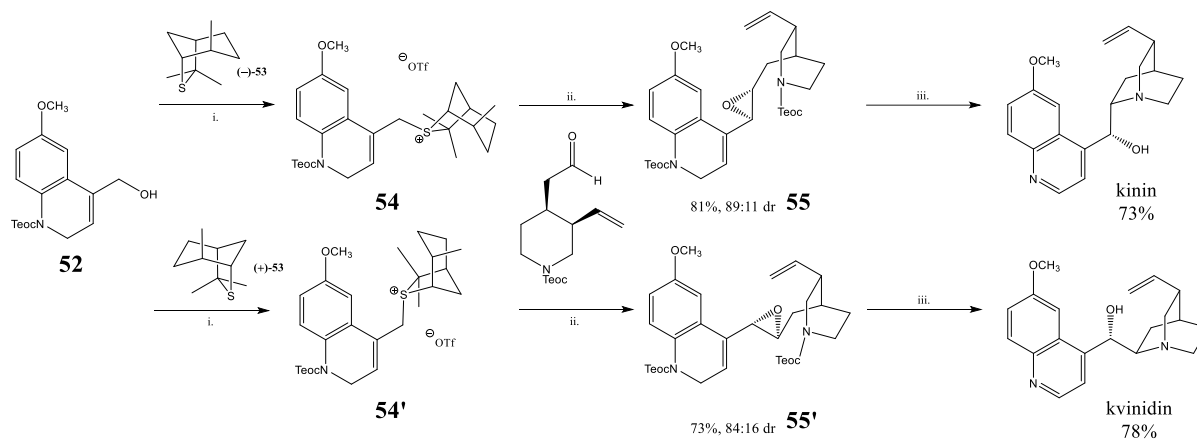
Slika 23. Početni dio sinteze (-)-balanola intramolekulskom JCC reakcijom koja privede aziridinski prsten koji vodi k trans-supstituiranom 7-članom prstenu. Reakcijski uvjeti: *i.* Ti(OEt)₄, (R)-tert-butilsulfinamid, CH₂Cl₂, 7 dana, refluks, 95%; *ii.* 27-v, NaH (1,2 ekv.), DMF, 4 h, 0 °C, 68%; *iii.a.* HCl (3 ekv.) u dioksanu, 20 min, *b.* NH₃(aq), 42 h, 80%. Preuzeto i prilagođeno iz reference 49.

Sama vinilna sulfonijeva sol **27-v** dobiva se jednostavnom S_N2 reakcijom na već poznatom sulfidu **27**, praćenim eliminacijom uz srebrovu sol, kao što stoji na slici 24.



Slika 24. Priprava sulfonijevog ilida korištenog u sintezi (-)-balanola. Preuzeto i prilagođeno iz reference 49.

U sintezi ljekovitog alkaloida kinina i njegovog diastereomera kinidina (slika 25), anhidridom jake trifluoroctene kiseline hidroksilna se skupina polaznog alkohola **52** priprema za supstituciju sulfidom. Slijedi JCC epoksidacija na kalijevom hidroksidu te elegantna ciklizacija potaknuta uklanjanjem zaštitne skupine na aminu **55** koristeći fluoridne ione.⁵⁰



Slika 25. Sinteza kinina i njegovog epimera kinidina u sprezi s JCC epoksidacijom. Reakcijski uvjeti: i. 2,6-di-tert-butilpiridin, Tj₂O, sulfid **53**, CH₂Cl₂, -45 °C do rt 16 h; ii. aldehid, KOH, CH₃CN/*t*-BuOH 15:1, 0 °C, 24 h; iii. CsF, DMF, mikrovalno zračenje, 180 °C, 15 min, zatim miješati pod O₂, rt, 24 h. Preuzeto iz reference 50.

2.5. Zaključak

Johnson-Corey-Chaykovskyjeva (JCC) reakcija predstavlja moćan i izuzetno koristan alat u području organske sinteze za dobivanje derivata ciklopropana, epoksida i aziridina iz alkena, karbonilnih spojeva, odnosno imina. Istražene su različite katalitičke metode, uključujući upotrebu prijelaznih metala, organocinkovih reagensa, kao i bazne katalize te organokatalize. Zbog niza utjecaja, za neke pristupe karakteristične su visoke diastereoselektivnosti, a niske enantioselektivnosti, dok je kod drugih obrnuto. Ipak, od 1960., kad je reakciju otkrio Johnson, znanstvena je zajednica razvila metodologiju reakcije kako bi se sa širokim rasponom susprata postigla izvrsna iskorištenja i željene stereoselektivnosti. Isprobani su različiti tipovi sumporovih ilida, uključujući stabilizirane i nestabilizirane. Postignuto je dobro razumijevanje mehanizma reakcije, a posljedično i viša iskorištenja te stereoselektivnosti. Poznati su brojni primjeri sinteza u kojima su JCC reakcije nezamjenjiv korak prema produktima s tročlanim prstenovima, s *trans*-vicinalnim supstuentima i drugim strukturnim motivima. Buduće istraživanje trebalo bi se usmjeriti na razvoj novih kiralnih katalizatora i optimizaciju uvjeta reakcije kako bi se proširila njezina primjenjivost na različite funkcionalne skupine u različitim

stereo-elektronskim okruženjima. U svakom slučaju, zbog svoje visoke i predvidljive stereoselektivnosti, ova reakcija od iznimne važnosti za asimetričnu sintezu.

2.6. Popis kratica

| | |
|--------------|---|
| Ac | acetil |
| acac | acetilacetonat |
| Bn | benzil |
| DBU | 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en |
| DCE | 1,2-dikloretn |
| dr | dijastereomerni omjer (engl. <i>diastereomeric ratio</i>), uobičajeno <i>trans:cis</i> |
| DFT | engl. <i>density functional theory</i> |
| DMF | dimetilformamid |
| DMS | dimetil-sulfid |
| DMSM | dimetilsulfonijev metilid |
| DMSY | dimetilsulfoksonijev metilid |
| EDA | etil diazoacetat |
| ee | enantiomerni suvišak (engl. <i>enantiomeric excess</i>) |
| EWG | skupina koja odvlači elektrone (engl. <i>electron-withdrawing group</i>) |
| JCC | Johnson–Corey–Chaykovskyjeva |
| JH | Jørgensen–Hayashi |
| Me | metil |
| PDM | fenildiazometan |
| Ph | fenil |
| rt | sobna temperatura (engl. <i>room temperature</i>) |
| SES | 2-(trimetilsilil)etansulfonil |
| TBS | <i>tert</i> -butildimetilsilil |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butil |
| Teoc | 2-(trimetilsilil)etoksikarbonil |
| Tf | triftil |
| THT | tetrahidrotiofen |
| Tol | tolil |
| Ts | tosil |
| TMS | trimetilsilil |

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. V. Gold, ed., The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book, 4th ed., International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, 2019.
2. G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **87** (1954) 1318–1330.
3. J. A. Bisceglia, L. R. Orelli, *COC* **19** (2015) 744–775.
4. D.P. Craig, E.A. Magnusson, *J. Chem. Soc.* (1956) 4895.
5. A.W. Johnson, J. Son, R. Lacount, **83** (1961). 417–423.
6. A.-H. Li, L.-X. Dai, V.K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **97** (1997) 2341–2372.
7. E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 1353–1364.
8. The Nobel Prize in Chemistry 1990., Nobel Prize Outreach AB 2023., <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/summary/>, pristupljeno 10.7.2023.
9. E.M. McGarrigle, E.L. Myers, O. Illa, M.A. Shaw, S.L. Riches, V.K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **107** (2007) 5841–5883.
10. E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 1345–1353.
11. J. Clayden, ed., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford ; New York, 2001.
12. X.-Z. Zhou, K.J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 11515–11516.
13. H. Yoshida, T. Yao, T. Ogata, S. Inokawa, *BCSJ* **49** (1976) 3128–3131.
14. C.R. Johnson, P.E. Rogers, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 1798–1803.
15. M. Hayashi, A.C.B. Burtoloso, *Catalysts* **13** (2023) 689.
16. B.M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 138–142.
17. Yu.G. Gololobov, A.N. Nesmeyanov, V.P. Lysenko, I.E. Boldeskul, *Tetrahedron* **43** (1987) 4057.
18. S.R. Landor, N. Punja, *J. Chem. Soc. C* **0** (1967) 2495–2500.
19. V.K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 1433–1436.
20. Z. Xue, V.M. Dee, L.J. Hope-Weeks, B.R. Whittlesey, M.F. Mayer, *Arkivoc* **2010** (2010) 65–80.
21. D. Morton, D. Pearson, R.A. Field, R.A. Stockman, *Chem. Commun.* (2006) 1833.
22. M.A. Marsini, J.T. Reeves, J.-N. Desrosiers, M.A. Herbage, J. Savoie, Z. Li, K.R. Fandrick, C.A. Sader, B. McKibben, D.A. Gao, J. Cui, N.C. Gonnella, H. Lee, X. Wei, F. Roschangar, B.Z. Lu, C.H. Senanayake, *Org. Lett.* **17** (2015) 5614–5617.
23. N. Furukawa, Y. Sugihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 4222–4224.
24. A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, Y.-Z. Huang, F.-W. Li, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 489–493.
25. V.K. Aggarwal, J.G. Ford, S. Fonquerna, H. Adams, R.V.H. Jones, R. Fieldhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 8328–8339.
26. V.K. Aggarwal, H. Abdel-Rahman, R.V.H. Jones, H.Y. Lee, B.D. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 5973–5974.
27. V.K. Aggarwal, E. Grange, *Chem. Eur. J.* **12** (2006) 568–575.
28. V.K. Aggarwal, C.L. Winn, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 611–620.
29. B.K.R. Shankar, H. Shechter, *Tetrahedron Letters* **23** (1982) 2277–2280.
30. V.K. Aggarwal, J.G. Ford, A. Thompson, R.V.H. Jones, M.C.H. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 7004–7005.

31. V.K. Aggarwal, P. Blackburn, R. Fieldhouse, R.V.H. Jones, *Tetrahedron Letters* **39** (1998) 8517–8520.
32. M. Álvarez, M. Besora, F. Molina, F. Maseras, T.R. Belderrain, P.J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 4837–4843.
33. H.E. Simmons, R.D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 4256–4264.
34. V.K. Aggarwal, A. Ali, M.P. Coogan, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 8628–8629.
35. V.K. Aggarwal, R.A. Stenson, R.V.H. Jones, R. Fieldhouse, J. Blacker, *Tetrahedron Letters* **42** (2001) 1587–1589.
36. L.-W. Ye, X.-L. Sun, C.-Y. Li, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 1335–1340.
37. B. List, *Chem. Rev.* **107** (2007) 5413–5415.
38. The Nobel Prize in Chemistry 2021., Nobel Prize Outreach AB 2023., <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>, pristupljeno 12.7.2023.
39. G.D. Bisag, P. Pecchini, M. Mancinelli, M. Fochi, L. Bernardi, *Org. Lett.* **24** (2022) 5468–5473.
40. V.K. Aggarwal, J. Richardson, *Chem. Commun.* (2003) 2644.
41. V.K. Aggarwal, J.N. Harvey, J. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 5747–5756.
42. S.L. Riches, C. Saha, N.F. Filgueira, E. Grange, E.M. McGarrigle, V.K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 7626–7630.
43. V.K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K.M. Lydon, M.J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R.A. Stenson, J.R. Studley, J.-L. Vasse, C.L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 10926–10940.
44. W.H. Midura, *Tetrahedron Letters* **48** (2007) 3907–3910.
45. V.K. Aggarwal, L. Bell, M.P. Coogan, P. Jubault, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1998) 2037–2042.
46. S.J. Danishefsky, J.J. Masters, W.B. Young, J.T. Link, L.B. Snyder, T.V. Magee, D.K. Jung, R.C.A. Isaacs, W.G. Bornmann, C.A. Alaimo, C.A. Coburn, M.J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 2843–2859.
47. K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim ; New York, 1996.
48. M.E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 7490–7497.
49. M.G. Unthank, N. Hussain, V.K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 7066–7069.
50. O. Illa, M. Arshad, A. Ros, E.M. McGarrigle, V.K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 1828–1830.
51. <https://www.chm.bris.ac.uk/org/aggarwal/vka.php>, pristupljeno 10.7.2023.