

Sve mogućnosti Baylis-Hillman reakcije

Pavić, Jelena

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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:217:207896>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Jelena Pavić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Sve mogućnosti Baylis-Hillman reakcije

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2024. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

31. srpnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Stvaranje ugljik-ugljik veza	1
1.2. Povijest Baylis-Hillmanove reakcije.....	1
§ 2. PRIKAZ TEME	4
2.1. Reaktanti u Baylis-Hillmanovoj reakciji	4
2.1.1. Aktivirani alkeni kao nukleofili	4
2.1.2. Elektrofili u BH reakciji.....	7
2.2. Mehanizam i kataliza.....	10
2.2.1. Kataliza tercijarnim aminima	10
2.2.2. Kataliza tercijarnim fosfinima	13
2.2.3. Mehanizam aza-BH reakcije.....	14
2.2.4. Druge metode katalize BH reakcije	16
2.3. Transformacija BH-adukata i primjena.....	18
2.4. Asimetrična kataliza i selektivnost	22
2.5. Zaključak.....	24
2.6. Popis kratica	26
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVIII

§ Sažetak

U ovom radu dan je pregled mogućnosti Baylis-Hillman reakcije (Morita-Baylis-Hillman reakcije) kojom nastaje nova ugljik-ugljik veza između aktiviranog alkena i aldehida uz tercijarni amin ili fosfin kao katalizator. Istražene su različite vrste nukleofila i elektrofila, kao i katalizatora koji sudjeluju u reakciji, te su opisana njihova svojstva koja doprinose iskorištenju reakcije. Produkti spomenute reakcije mogu se dalje transformirati u kompleksne molekulske sustave koji nalaze primjenu u medicini. Baylis-Hillman reakcija ima visok potencijal za učestalu primjenu u organskoj sintezi zbog ekonomičnosti, ekološke prihvatljivosti, komercijalno lako dostupnih reaktanata i jednostavnosti provođenja, te je se zbog ovih razloga nastoji što više istražiti i popularizirati.

§ 1. UVOD

1.1. Stvaranje ugljik-ugljik veza

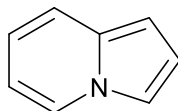
Reakcije stvaranja ugljik-ugljik (C-C) veza su u organskoj sintezi od iznimne važnosti jer omogućuju sintezu kompleksnih organskih molekula koje nalaze primjenu u medicini, industriji i mnogim drugim područjima. Osobitu važnost imaju i reakcije čiji produkti sadrže mnogo različitih funkcijskih skupina koje se daljnjim reakcijama mogu transformirati u ciljne spojeve. Neke od najpoznatijih reakcija koje stvaraju ugljik-ugljik veze su Grignardova i Diels-Alderova reakcija, Michaelova adicija, Wittigova reakcija i mnoge druge.^{1,2} Čest problem u spomenutim sintezama su zahtjevni reakcijski uvjeti, nedostupnost reakcijskih komponenti te ograničena selektivnost. Sve je češća potražnja za ekološki prihvatljivijim opcijama od tipičnih materijala (reagensa, otapala) korištenih u organskoj sintezi. Primjerice, Grignardovi reagensi, kao i organolitijevi vrlo su osjetljivi na reakcijske uvjete te iznimno reaktivni i stoga ne smiju doći u kontakt s vodom i zrakom. Zbog njihove reaktivnosti reakcije se moraju provoditi u inertnoj atmosferi, u inertnim otapalima poput dietil-etera ili tetrahidrofurana (THF), što zahtijeva dodatne troškove i nije ekološki prihvatljivo. Zbog ovakvih prepreka, danas je u organskoj sintezi cilj otkriti učinkovitu sintezu C-C veza koja zahtijeva blage uvjete, visokog je stupnja selektivnosti i ekonomičnosti, ekološki je prihvatljiva i daje produkte koji se mogu iskoristiti kao prekursori za daljnje sinteze.²⁻⁴

1.2. Povijest Baylis-Hillmanove reakcije

Baylis-Hillman tj. Morita-Baylis-Hillman (MBH) reakcija ističe se upravo zbog gore spomenutih uvjeta i karakteristika. Morita i suradnici objavili su 1968. godine otkriće reakcije akrilonitrila i metil-akrilata sa aldehidima uz korištenje tercijarnog fosfina (tricikloheksilfosfin) kao nukleofilnog katalizatora.⁵ Četiri godine kasnije, 1972. Baylis i Hillman objavili su patent u kojem opisuju istu reakciju, ali umjesto tercijarnog fosfina kao katalizator su koristili cikličke tercijarne amine poput pirokolina (indolizin), diamina 1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktana (DABCO) i kinuklidina (slika 1) Razlog korištenja tercijarnih amina je taj što su iskorištenja reakcija s tercijarnim fosfinima vrlo niska, te su navedeni amini izabrani jer su relativno jake baze.



DABCO



pirokolin

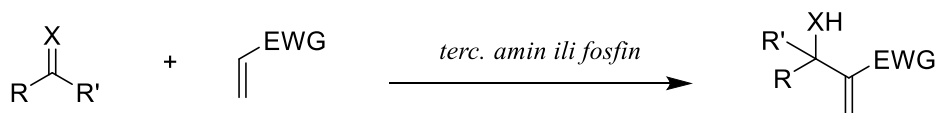


kinuklidin

Slika 1. Katalizatori korišteni u Baylis-Hillman patentu.⁶

Baylis i Hillman proveli su niz reakcija, i u nekima od njih koristili su otapala 1,4-dioksan, etanol, metil-etil-keton (MEK) i THF, ali u mnogima korištenje otapala nije bilo potrebno.⁷ Očito je da je ovo prednost, naime organska otapala su često skupa i ekološki neprihvatljiva, pa se eliminacijom otapala iz sinteze ona znatno olakšava. Nadalje, Baylis i Hillman su proveli reakcije u temperaturnom rasponu od 10-155 °C, s većinom reakcija provedenih pri sobnoj temperaturi, u atmosferi zraka i pri atmosferskom tlaku. Tlak reakcije može biti atmosferski, ali je moguće reakciju provesti i pri povišenom tlaku ili u vakuumu⁷. Svi ovi faktori značajno pridonose važnosti Baylis-Hillmanove reakcije i njenom potencijalu u organskoj sintezi. Reakcija ne zahtijeva inertnu atmosferu, otapala, niti korištenje metalnih katalizatora te su početni materijali lako komercijalno dostupni, no postoje i neki nedostaci. Reakcija vrlo često zahtijeva dugo vremena da bi se postiglo dobro iskorištenje i teško je kontrolirati selektivnost.^{8,9}

Baylis-Hillmanova reakcija je trokomponentna reakcija. Uključuje sintezu C-C veze između α -pozicije aktiviranog alkena i elektrofila koji sadrži sp^2 hibridizirani ugljikov atom i katalizirana je tercijarnim aminom ili fosfinom.¹⁰ Produkti reakcije su organske molekule s više funkcijskih skupina, najčešće hidroksilne, dvostruke veze te skupina koje odvlače elektrone. Ovi produkti nazivaju se Baylis-Hillman aduktima (BH adukti, slika 2).



R = aril, alkil, heteroaril, itd.; R' = H, CO₂R'', alkil, itd.

X = O, NCO₂R'', NSO₂Ar, itd.

EWG = COR'', CHO, CN, CO₂R'', PO(OEt)₂, SO₂Ph, SO₃Ph, SPh, itd.

Slika 2. Shematski prikaz Baylis-Hillmanove reakcije.¹¹

Reakcija je vrlo ekonomična, što znači da je vrlo visok udio atoma koji sudjeluje u reakciji prenesen u strukturu konačnog produkta.⁴ Produkti sadrže i novo kiralno središte, što otvara niz mogućnosti za stereoselektivnu sintezu. BH adukti osobito su korisni kao prekursori za sintezu cikličkih i heterocikličkih sustava, prirodnih spojeva i mnogih drugih farmaceutski i medicinski važnih spojeva.¹² Unatoč mnogim prednostima, Baylis-Hillmanova reakcija u početku nije zadobila mnogo pažnje u organskoj sintezi. Značajan doprinos istraživanju ove reakcije dao je D. Basavaiah i njegovi suradnici^{6,13-18} te su njihovi radovi pokrenuli veći interes za istraživanje mehanizma, katalize, transformacije adukata i mnoge druge aspekte ove reakcije.

Cilj ovog rada jest prikazati Baylis-Hillmanovu reakciju i njezin mehanizam, mogućnosti sinteze korištenjem različitih reaktanata, selektivnost reakcije (kemo-, regio-, enantio- i diastereoselektivnost) te prikazati primjenu reakcije u organskoj sintezi i drugim područjima.

§ 2. PRIKAZ TEME

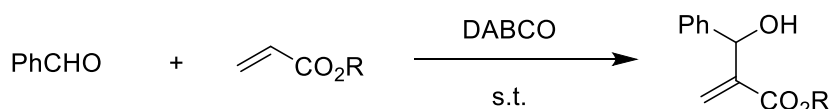
2.1. Reaktanti u Baylis-Hillmanovoj reakciji

2.1.1. Aktivirani alkeni kao nukleofili

U Baylis-Hillmanovoj reakciji koriste se razne vrste aktiviranih alkena, poput akrilnih estera, akrilnitrila, akroleina, α,β -nezasićenih ketona i mnogih drugih. Reaktivnost alkena povećava se s elektronegativnošću heteroatoma u skupini koja odvlači elektrone, pri čemu je najreaktivniji akrolein, dok su akrilamidi najmanje reaktivni.¹⁹

Akrilati, tj. esteri akrilne kiseline su najzastupljeniji u Baylis-Hillmanovoj reakciji. Različiti esteri utječu drugačije na brzinu reakcije, ovisno o njihovim steričkim svojstvima i svojstvima odvlačenja ili doniranja elektrona. Akrilati koji sadrže dodatne funkcijske skupine reagiraju brže od alkilnih akrilata, dok arilni akrilati reagiraju još brže.^{6,19,20} U reakciji akrilata s benzaldehidom,²⁰ vrijeme reakcije se produljuje s duljinom lanca i veličinom funkcijske skupine estera (tablica 1).

Tablica 1. Utjecaj supstituenta esterske skupine akrilata na iskorištenje reakcije s benzaldehidom uz DABCO kao katalizator pri sobnoj temperaturi.¹⁹



R	vrijeme (dani)	iskorištenje (%)
Me	6	89
Et	7	79
<i>n</i> -Bu	4	85
<i>i</i> -Bu	16	85
<i>t</i> -Bu	28	65
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	9	82
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	12	78
<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	14	75
2-adamantil ^a	62	4

^aReakcija je provedena u dioksanu.

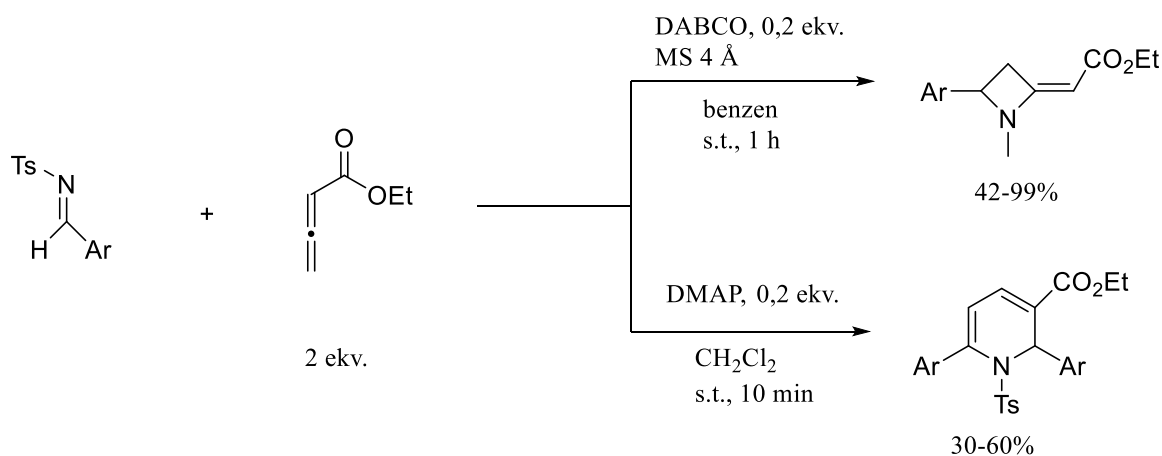
Također, esteri s elektronegativnim atomima u strukturi akrilnog dijela brže reagiraju, no (2-bromoetil)akrilat, (3-kloropropil)akrilat i (6-bromoheksil)akrilat uopće ne reagiraju.²⁰

Akrilonitril se rjeđe koristi u Baylis-Hillmanovoj reakciji, no Basavaiah i Gowriswari¹³ su proveli reakcije akrilonitrila s raznim aldehydima koristeći nekoliko katalizatora poput DABCO, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-ena (DBU) i diizopropiletilamina, od kojih se DABCO pokazao najboljim izborom. Dobiveni su derivati 2-(1-hidroksialkil)akrilonitrila (slika 3) u vrlo dobrim iskorištenjima (66-87%).¹³



Slika 3. Reakcija akrilonitrila s aldehydima uz DABCO kao katalizator.¹³

Aleni, acetileni i aktivirani dieni su korisni za sintezu kompleksnijih sustava, no podložni ciklizaciji.¹¹ U Baylis-Hillmanovoj reakciji u kojoj je aldehyd zamijenjen iminom, tzv. *aza*-Baylis-Hillmanova reakcija (*aza*-BH), aktivirani konjugirani dieni mogu reagirati sa sulfoniliminima gdje su produkti mješavina *E*- i *Z*-izomera β -amino spojeva. Konjugirani dieni mogu biti aktivirani sulfonilnom, esterskom, cijano- i keto-skupinom, pri čemu je glavni produkt *E*-izomer, osim u slučaju cijano-skupine koja je selektivna prema *Z*-izomeru.²¹ Aktivirani aleni i alkini također su korišteni u *aza*-BH reakciji pri čemu su nastali neočekivani produkti. Reakcija tosylimina sa etil-buta-2,3-dienoatom uz DABCO daje azetidine, dok uz 4-dimetilaminopiridin (DMAP) daje 1,2-dihidropiridine (slika 4).²¹

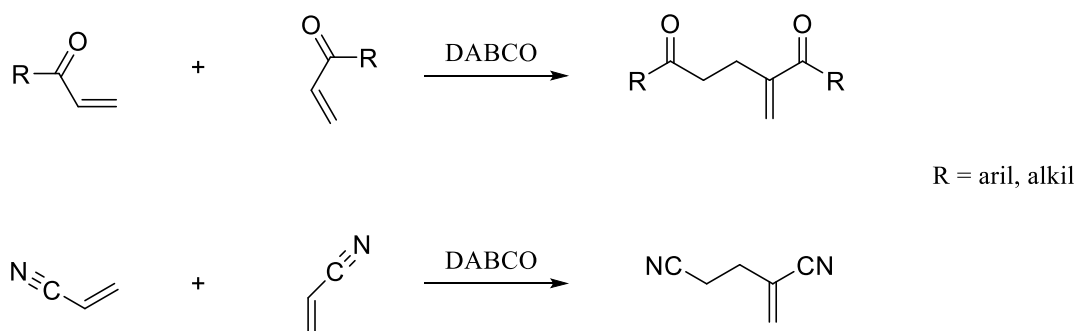


Slika 4. *Aza*-BH reakcija tosylimina s etil-buta-2,3-dienoatom uz DABCO i DMAP. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 21.

Metil-vinil keton (MVK) korišten je u reakcijama s dekanalom, propionaldehidom i 2-furaldehidom uz DABCO u pokušaju dobivanja α -metilen- β -hidroksialkanona. Reakcije nisu dale čiste produkte. U skladu s očekivanjima, vrijeme reakcije je produljeno porastom duljine alkilnog lanca aldehida.¹⁴ MVK reagira sa *N*-benziliden-4-metilbenzensulfonamidima i sa *N*-arilidendifenilfosfinamidima u prisutnosti različitih Lewisovih baza (DABCO, DMAP, PPh₃, DBU, NEt₃, SMe₂) koje znatno utječu na brzinu reakcije.^{22,23}

Akrolein nije čest izbor kao nukleofil u BH reakciji zbog iznimno visoke, nekontrolirane reaktivnosti i tendencije stvaranja oligomera ili polimera pri tipičnim BH reakcijskim uvjetima. Pokazalo se da akrolein dobro reagira s *N*-tosiliminima u THF-u uz DABCO pri sobnoj temperaturi. Elektrofili reagensi sa supstituentima koji jako odvlače elektrone znatno smanjuju iskorištenje reakcije i stvaraju druge neželjene produkte.^{11,24}

Jedna od zanimljivosti BH reakcije je i dimerizacija aktiviranih alkena. U odsutnosti elektrofila, nukleofili se mogu i sami ponašati kao elektrofil i proizvesti dimere uz DABCO kao katalizator (slika 5).⁶



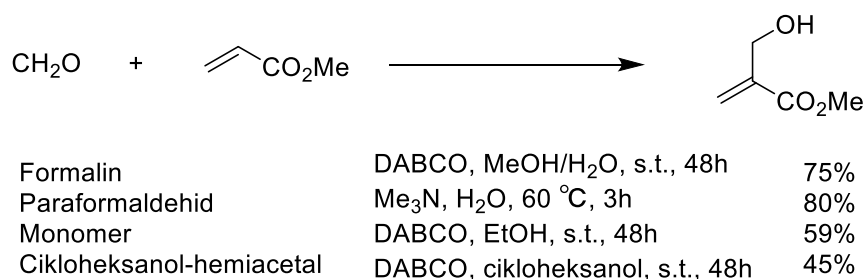
Slika 5. Dimerizacija vinil-ketona (gore) i akrilonitrila (dolje) uz DABCO.⁶

Mnogi drugi supstrati imaju primjenu kao nukleofili u BH reakciji, poput β -supstituiranih olefina, nitroalkana, vinil-sulfona, -sulfoksida i -sulfonata, vinilfosfonata i drugih aktiviranih alkena. Kako interes za reakciju raste, pronalaze se novi načini za provedbu reakcije sa raznim vrstama nukleofila i optimizaciju reakcijskih uvjeta te bi daljnja istraživanja mogla otvoriti širok raspon mogućnosti za sintezu novih BH adukata.^{11,19,22-24}

2.1.2. Elektrofili u BH reakciji

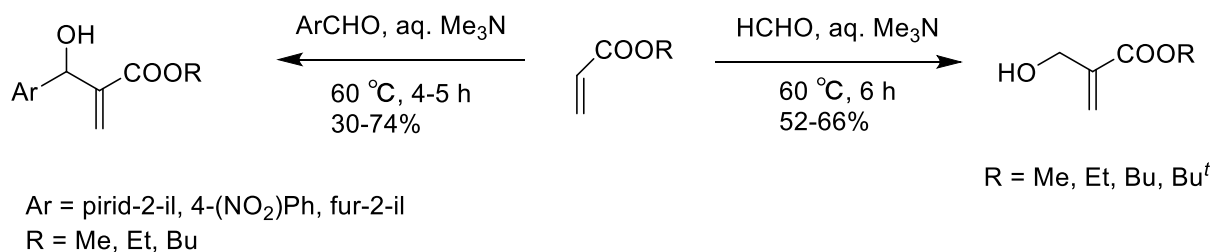
Kao elektrofilu u BH reakciji ponajviše se koriste razne vrste aldehida, od najjednostavnijeg formaldehida pa sve do aromatskih, supstituiranih i α,β -nezasićenih aldehida. Aldehidi su pogodni elektrofilu zbog svoje steričke neometenosti, te su zato reaktivniji od ketona koji pri tipičnim BH reakcijskim uvjetima ne reagiraju.

Formaldehid može reagirati u obliku vodene otopine (formalin), kao polimer (paraformaldehid) te kao monomer u organskom otapalu ili u obliku poluacetalu (slika 6). Dobro reagira sa svim vrstama aktiviranih alkena, no vodena otopina formaldehida ne reagira sa dietil-vinil-fosfonatom.¹⁹ U reakcijama s formaldehidom često se uz glavni BH produkt stvaraju i eteri.¹⁸



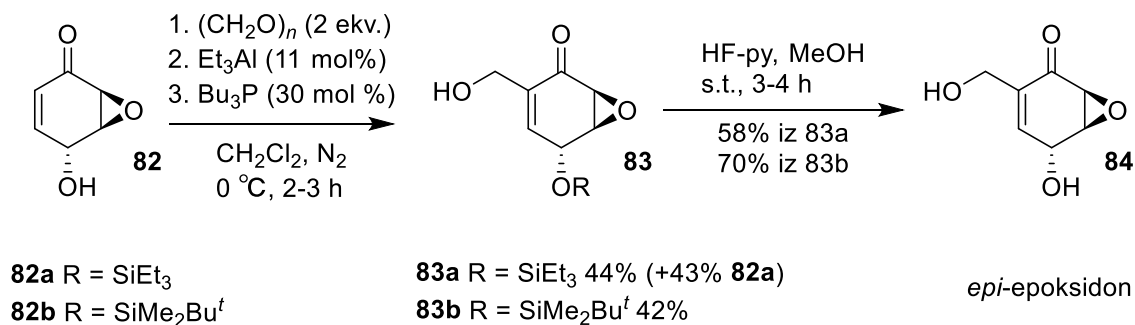
Slika 6. Reakcija formaldehida s metil-akrilatom uz različite katalizatore. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 19.

U reakciji paraformaldehida s alkilnim akrilatima, korištenje vodene otopine trimetilamina kao katalizatora umjesto uobičajenog katalizatora DABCO daje relativno dobro iskorištenje. Reaktivni arilni aldehidi također dobro reagiraju (slika 7).¹⁶



Slika 7. Reakcija paraformaldehida i arilnih aldehida s alkilnim akrilatima uz vodenu otopinu trimetilamina. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 16.

Reakcija paraformaldehida i alkena aktiviranih epoksidnom skupinom uspješna je u prisutstvu Et_3Al i Bu_3P , čiji se dobiveni BH-adukt može transformirati u bioaktivni prirodni spoj *epi*-epoksidon (spoj **84**, slika 8).¹⁸



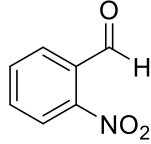
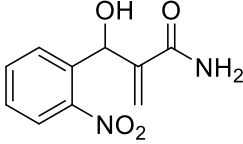
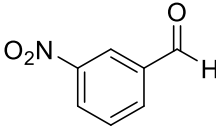
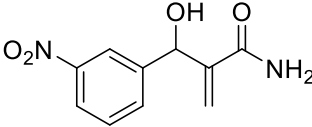
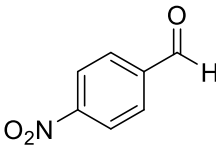
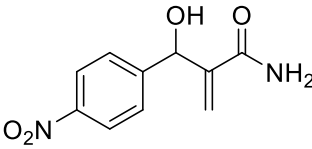
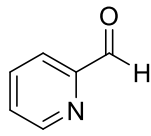
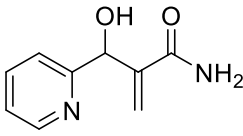
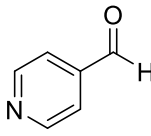
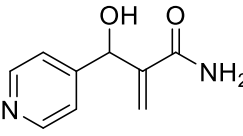
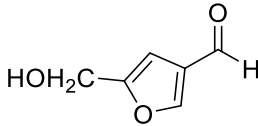
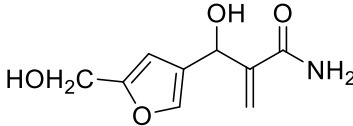
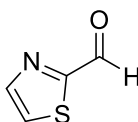
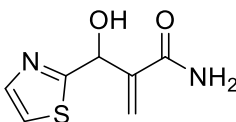
Slika 8. Reakcija dobivanja *epi*-epoksidona.¹⁸

Kao i kod aktiviranih alkena, očekivano, produljenje alkilnog lanca aldehida usporava BH reakciju. Skupine koje odvlače elektrone na α -poziciji povećavaju reaktivnost aldehida. Kraći lanci (do 6 C atoma) pokazuju sličnu reaktivnost kao formaldehid, dok duži lanci i razgranati aldehidi znatno usporavaju reakciju. Primjerice, 2,2-dimetilpropanal uopće ne reagira s metilakrilatom u prisutnosti DABCO.

Ciklizacija je također moguća s određenim aldehydima. Ako aldehid sadrži estersku skupinu na povoljnoj udaljenosti u lancu, reakcija je podložna laktonizaciji, tj. stvaranju cikličkog estera. Ako aldehid sadrži keto-skupinu, moguće je stvaranje cikličkog poluacetal (hemiacetala).

Među reaktivnijim aldehydima su aromatski aldehidi, i daju BH-adukte uz visoko iskorištenje. Prisutnost skupina koje odvlače elektrone dodatno povećava reaktivnost aromatskih aldehida.¹⁹ Heteroaromatski aldehidi su iznimno dobri elektrofilni zbog toga što heteroatomi pomažu kod prijenosa protona koji se događaju u reakciji.²⁵ Aromatski aldehidi uspješno reagiraju i sa akrilamidima, koji inače teško reagiraju s drugim elektrofilima pri atmosferskom tlaku (tablica 2).²⁶

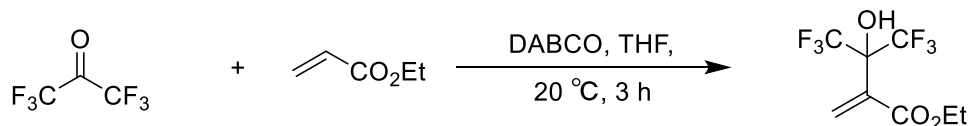
Tablica 2. Baylis-Hillman reakcija aromatskih aldehida s akrilamidom^{a, 26}

reakcija	elektrofil	produkt	vrijeme (h)	iskorištenje (%) ^b
1			24	85
2			24	73
3			24	95
4			24	89
5			24	93
6			48	61
7			12	99

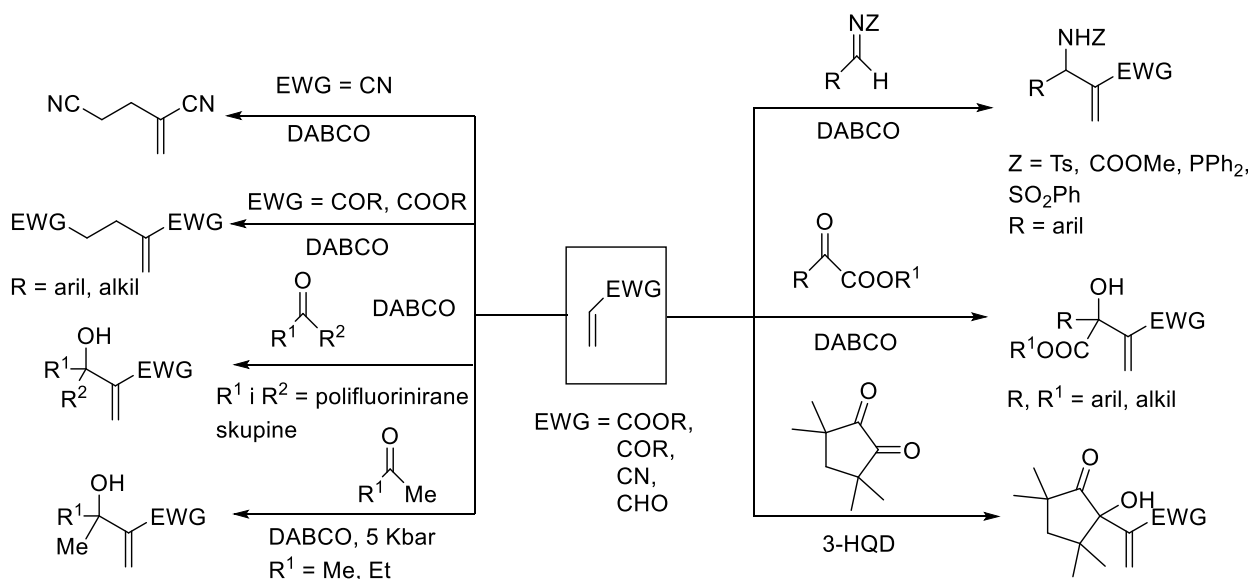
^aOpćeniti uvjeti: aldehyd (2 mmol), akrilamid (2 mmol), DABCO (100 mol%), 1,4-dioksan-voda (1:1, 10 mL), s.t.

^bIskorištenja izoliranih produkata.

Ketoni ne reagiraju s aktiviranim alkenima u BH reakciji pri uobičajenim uvjetima. Za reakciju s ketonima potreban je povišen tlak. Sterički ometeni ketoni, poput arilnih ketona ne reagiraju čak ni pod povišenim tlakom. Halogenirani ketoni, bez obzira na duljinu lanca ili steričke smetnje, reagiraju s akroleinom, akrilonitrilom, i etil-akrilatom (slika 9).¹⁹

Slika 9. Reakcija heksafluoroacetona s etil-akrilatom uz DABCO.¹⁹

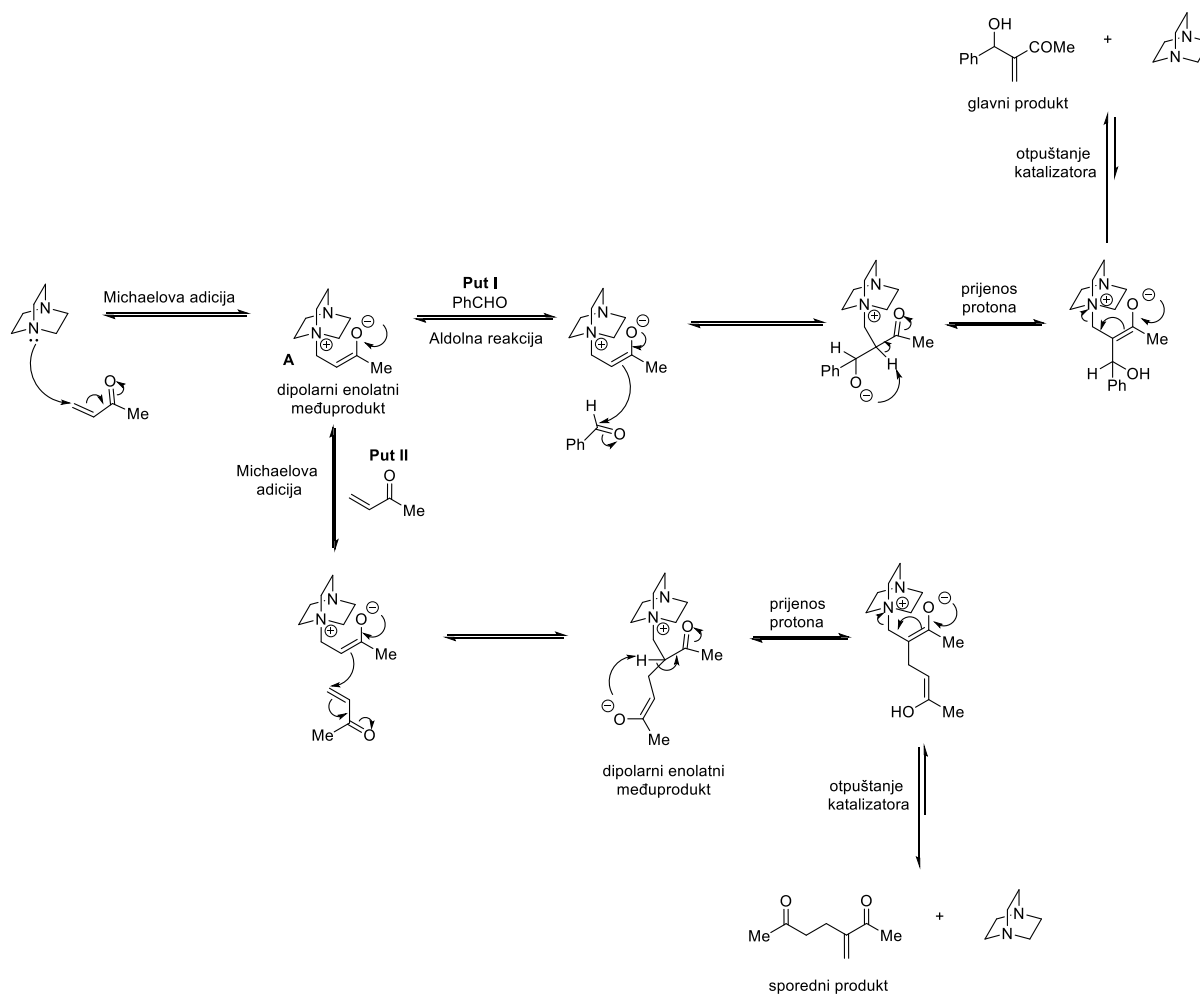
Drugi elektrofilni, uključujući α -keto-estere, neenolizabilne 1,2-diketone i aldimine također su korišteni u Baylis-Hillmanovoj reakciji (slika 10).¹⁸

Slika 10. Elektrofilni korišteni u Baylis-Hillman reakciji.¹⁸

2.2. Mehanizam i kataliza

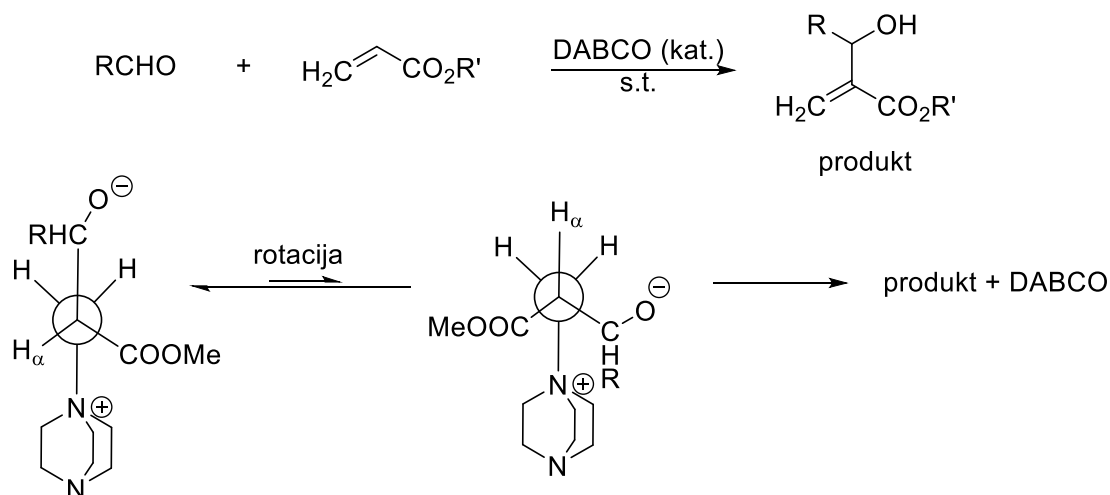
2.2.1. Kataliza tercijskim aminima

Mehanizam Baylis-Hillman reakcije kataliziran tercijskim aminom započinje nukleofilnom Michaelovom adicijom amina (najčešće DABCO) na aktivirani alken čime nastaje dipolarni enoladni međuprodukt (slika 11). Slijedi aldolna reakcija enolata sa elektrofilom (najčešće aldehid) pri čemu se događa prijenos protona i otpuštanje tercijskog amina (Put I). U slučaju reaktivnih nukleofila poput MVK, može se dogoditi dimerizacija gdje dipolarni enolat nukleofilno napada MVK koji se onda ponaša kao elektrofil (Put II). Ovaj mehanizam proučavan je na reakciji MVK i benzaldehida uz katalizator DABCO.¹⁷



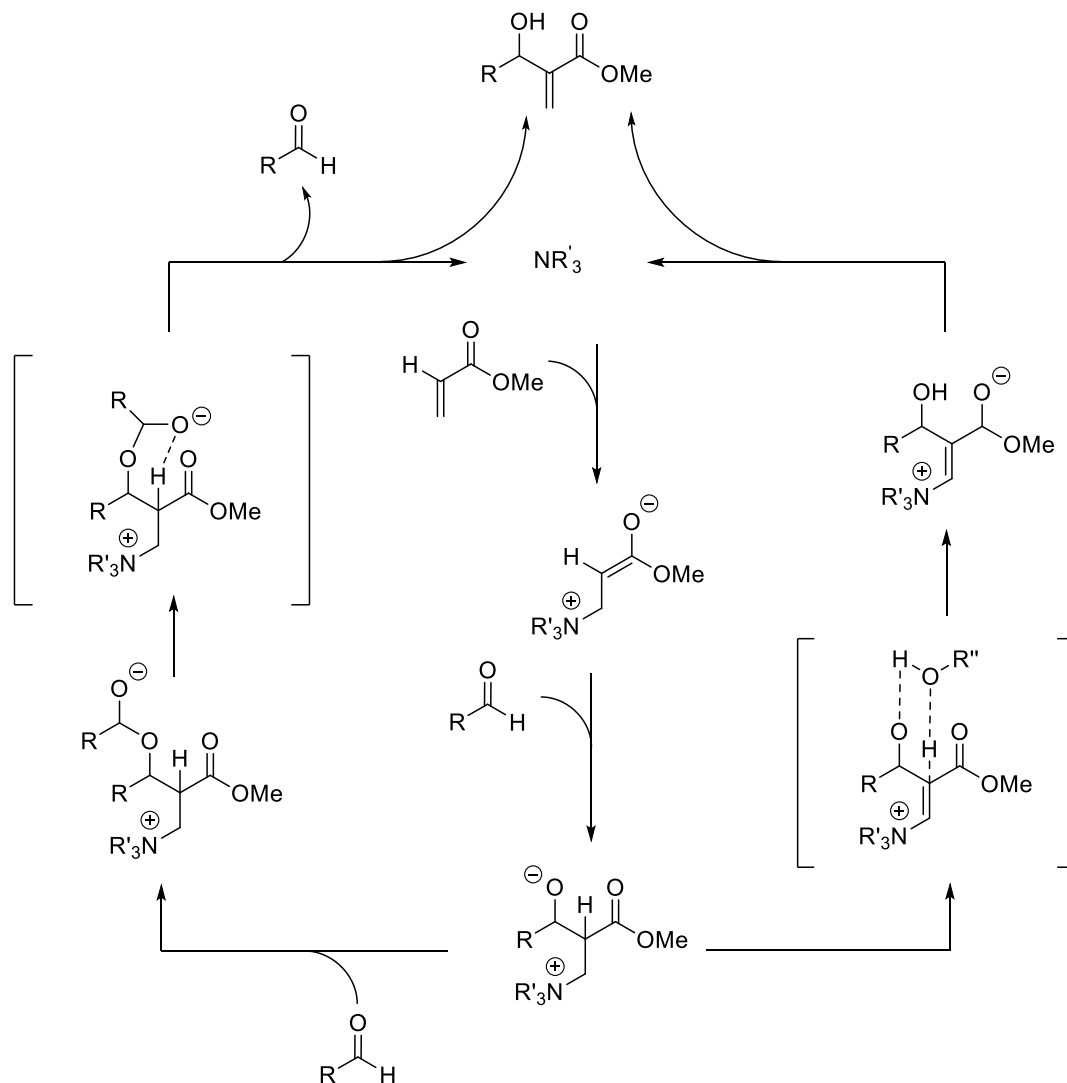
Slika 11. Mehanizam Baylis-Hillmanove reakcije katalizirane tercijarnim aminom (DABCO).
Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 17.

Hoffman i Rabe²⁵ su proučavali reakcije akrilnih estera s aldehidima te su već 1983. godine predložili stvaranje dipolarnog enolatnog međuprodukta u BH reakciji. On je u ravnoteži sa svojim manje stabilnim konformerom, u kojem su prisutne dvije *gauche* interakcije (slika 12). Samo u tom konformeru moguće je postići prijenos α -H protona koji je ključan za otpuštanje katalizatora i završetak reakcije. Kisikov atom na aldehidu je u enolatnom međuproduktu bazičan i stoga je ključan u prijenosu protona.²⁵



Slika 12. Hoffmanova hipoteza o konformerima dipolarnog enolnog međuprodukta. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 25.

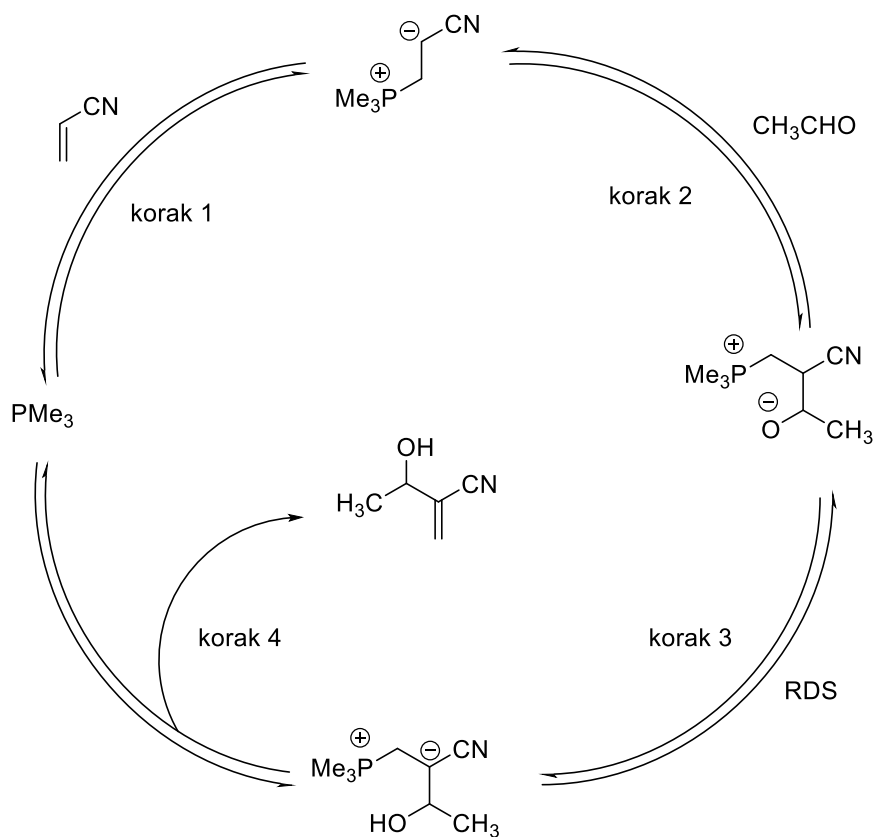
Prijenos protona je korak koji određuje brzinu reakcije (engl. *rate-determining step*, RDS). Reakcija je drugog reda s obzirom na aldehyd, a prvog reda s obzirom na DABCO i akrilat. Reakcija je također autokatalitička nakon pretvorbe otprilike 20% reaktanata u produkt. U početku su *ab initio* i DFT metode proučavanja mehanizma pokazale da RDS uključuje unutarmolekulski prijenos protona u dipolarnom međuproduktu nakon adicije dipolarnog enolata na aldehyd.¹⁸ Predložena su dva mehanizma za prijenos protona (slika 13). Kasnije su Cantillo i Kappe korištenjem boljih *ab initio* i DFT metoda objasnili postojanje oba mehanizma ovisno o udjelu protičnih vrsta u reakcijskoj smjesi. Također su pokazali da reakcija pri povišenim temperaturama postaje endergona i ravnoteža reakcije se pomiče prema reaktantima.²⁷



Slika 13. Dva moguća mehanizma prijenosa protona u Baylis-Hillmanovoj reakciji. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 27.

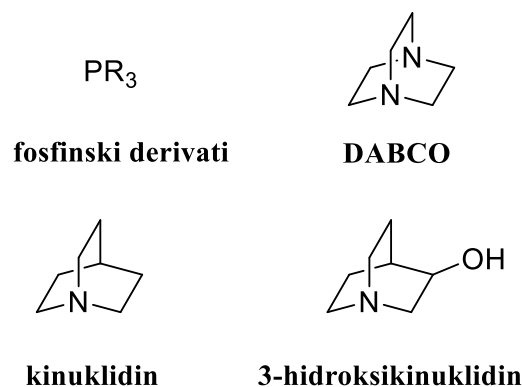
2.2.2. Kataliza tercijskim fosfinima

Prema izračunima DFT metode, predložen je mehanizam BH reakcije katalizirane tercijskim fosfinom na primjeru reakcije akrilonitrila i acetaldehida uz tricikloheksilfosfin kao katalizator (slika 14). Mehanizam je analogan mehanizmu s tercijskim aminom, prvo nastaje dipolarni enoladni međuprodukt koji zatim nukleofilno napada aldehid, i reakcija završava prijenosom protona i otpuštanje fosfina.²⁷

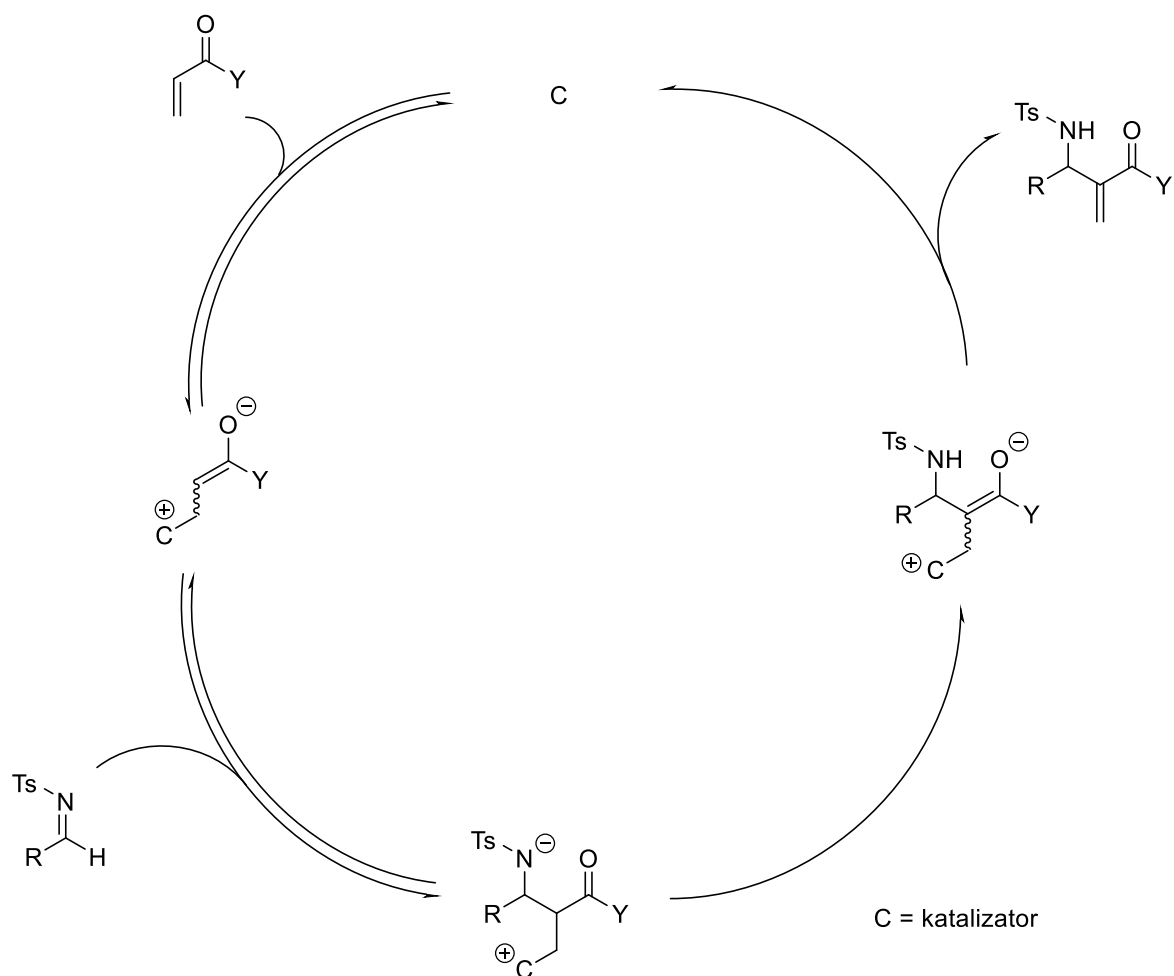
Slika 14. Mehanizam BH reakcije katalizirane tercijskim fosfinom.²⁷

2.2.3. Mehanizam aza-BH reakcije

Aza-Baylis-Hillman (*aza*-BH) reakcija kao elektrophil umjesto aldehida koristi imin, pri čemu nastaju α -metilen- β -amino derivati. Mehanizam *aza*-BH reakcije nije toliko dobro proučavan kao mehanizam BH reakcije, no općeprihvaćeni mehanizam izgleda vrlo slično uobičajenom BH mehanizmu. Mehanizam se također sastoji od slijeda reakcija adicije i eliminacije. U primjeru reakcije tosylimina s aktiviranim alkenom, prvi korak uključuje nukleofilnu adiciju katalizatora (tercijarni amin ili fosfin, slika 15) na aktiviranu dvostruku vezu alkena.

Slika 15. Katalizatori korišteni za aza-BH reakciju.²¹

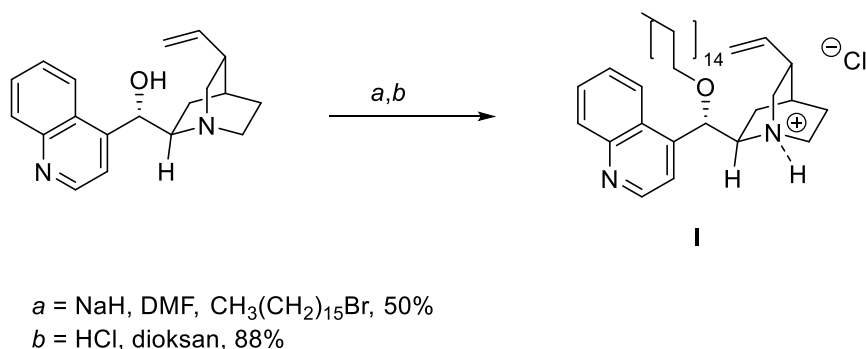
Nastali enolat vrši nukleofilni napad na tosilimin, zatim se događa prijenos protona i otpuštanje katalizatora (slika 16). Dobiveni produkt se naziva *aza*-Baylis-Hillmanovim aduktom. Prva dva koraka reakcije su reverzibilna, a prijenos protona je korak koji određuje brzinu reakcije, no reakcija ne pokazuje autokatalizu kao u mehanizmu obične BH reakcije. Eliminacijski korak može se ubrzati dodatkom Brønstedove kiseline, što ubrzava i cjelokupnu reakciju. *Aza*-BH reakcija općenito je vrlo spora i daje loša iskorištenja, stoga su razna otapala korištena u pokušaju njezinog ubrzavanja. Polarna i/ili protična otapala (alkoholi, acetonitril, DMSO, DMF, voda) pokazala su se kao najbolje rješenje jer potiču nastanak dipolarnog enolata. Zagrijavanje reakcije može ju ubrzati ali nije poželjno jer se često događa polimerizacija alkena.²¹

Slika 16. Mehanizam *aza*-Baylis-Hillmanove reakcije.²¹

2.2.4. Druge metode katalize BH reakcije

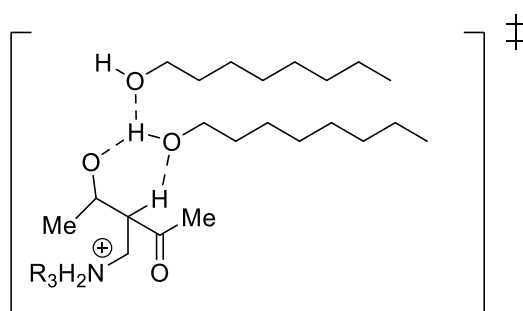
Najveća prepreka Baylis-Hillmanove reakcije je dugo vrijeme potrebno za završetak reakcije. Sve više se razmatra primjena različitih sustava otapala i katalizatora koji nisu uobičajeni za BH reakciju. Yu i suradnici su proveli niz reakcija između metil-akrilata i raznih aldehida koristeći sustav otapala 1,4-dioksan-voda u omjeru 1:1 (*v/v*) i DABCO (100 mol%) te su dobili izvrsna iskorištenja čak i do 100%. Voda i 1,4-dioksan u omjeru 1:1 pokazao se kao najbolji sustav otapala, a voda igra ključnu ulogu u katalizi iako još nije poznato kojim točno mehanizmom.²⁸

Caumul i Hailes su proveli reakciju 2-nitrobenzaldehyda i metil-akrilata uz razne katalizatore u kiselom vodenom mediju (pH = 1). Najbolja iskorištenja dobili su koristeći DBU i ciklički alkaloid **I** (slika 17). Kiseli vodeni medij pokazao se kao dobra alternativa korištenju organskih otapala u BH reakciji.²⁹



Slika 17. Ciklički alkaloid **I** korišten kao katalizator u BH reakciji u kiselom vodenom mediju. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 29.

Park i suradnici su koristili oktanol u katalizi BH reakcije. Proveli su reakcije MVK i acetaldehida u raznim protičnim otapalima i uz DABCO kao katalizator. Pokazalo se da se iskorištenje reakcije povećava s duljinom lanca alifatskih alkohola. Iskorištenje se povećava s porastom broja ugljikovih atoma na alkoholu, točnije do osam ugljikovih atoma, a zatim opada s duljim lancima. Također su reakciju proveli u THF-u, metanolu i bez otapala uz dodatak oktanola, te koristeći sam oktanol kao otapalo. Zanimljivo je da u THF-u i metanolu oktanol nije uopće uspio katalizirati reakciju i dobivena su jako loša iskorištenja, a najbolje iskorištenje dobiveno je u reakciji bez otapala s dodanih dva ekvivalenta oktanola. Mogući mehanizam ove katalize je stabilizacija prijelaznog stanja u koraku prijenosa protona pomoću oktanolskog dimera koji ga stabilizira preko van der Waalsovih interakcija (slika 18).³⁰



Slika 18. Mogući mehanizam katalize BH reakcije oktanolom.³⁰

Camilo i suradnici su proširili istraživanje Brønstedovih kiselina u reakciji piperonala, koji je bogat elektronima i stoga loš izbor za elektrofil u BH reakciji, sa metil-akrilatom te katalitičkim sustavom octena kiselina/DABCO. Unatoč slaboj reaktivnosti piperonala pri

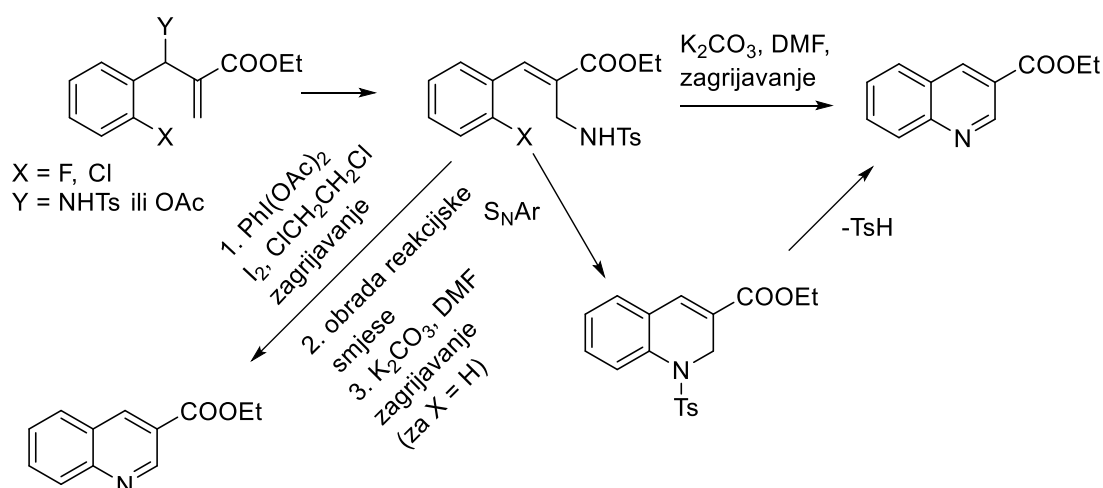
uobičajenim uvjetima, dobiven je BH-adukt nakon 144 h uz iskorištenje od 87%, što pokazuje vrlo dobru katalitičku primjenu octene kiseline za nereaktivne elektrofile.⁹

Yadav i suradnici uspješno su osmislili *one-pot* sintezu BH-adukata. Proces započinje iz alkohola, koji se oksidira u aldehide pomoću kloramina-T, a zatim reagira s akrilonitrilmetilakrilatom u BH reakciji, uz silikagel-DABCO kao sustav katalizatora.³¹ Basavaiah i Rao su proveli *one-pot* reakciju piridin-2-karbaldehida s aktiviranim alkenima uz trimetilsililtrifluorometansulfonat (TMSOTf) koja daje derivate indolizina i također je primjer reakcije koju inducira elektrofil, a ne nukleofil kao što je uobičajeno.¹⁵

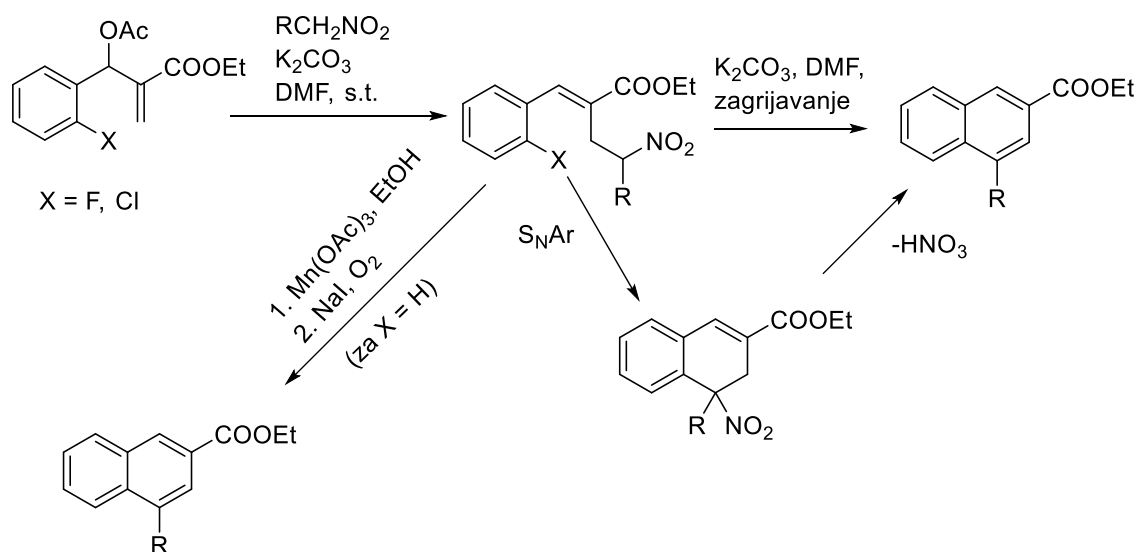
2.3. Transformacija BH-adukata i primjena

S obzirom da BH-adukti općenito posjeduju razne reaktivne funkcijske skupine (hidroksilne skupine, dvostruke veze, skupine koje odvlače elektrone, itd.), pogodne su za daljnju transformaciju u kompleksnije molekulske sustave. BH-adukti mogu se transformirati u razne acikličke i cikličke spojeve, poput kinolina, indola, pirazola i drugih.³²

Nukleofilna aromatska supstitucija (S_NAr) korisna je za sintezu supstituiranih kinolina (slika 19) i naftalena (slika 20). Za ove reakcije nužna je skupina konjugiranog estera u BH-aduktu koja olakšava reakciju zbog svojeg svojstva odvlačenja elektrona. Adukti najčešće imaju i halogeni element na *ortho*-poziciji arilnog prstena, što povećava reaktivnost.

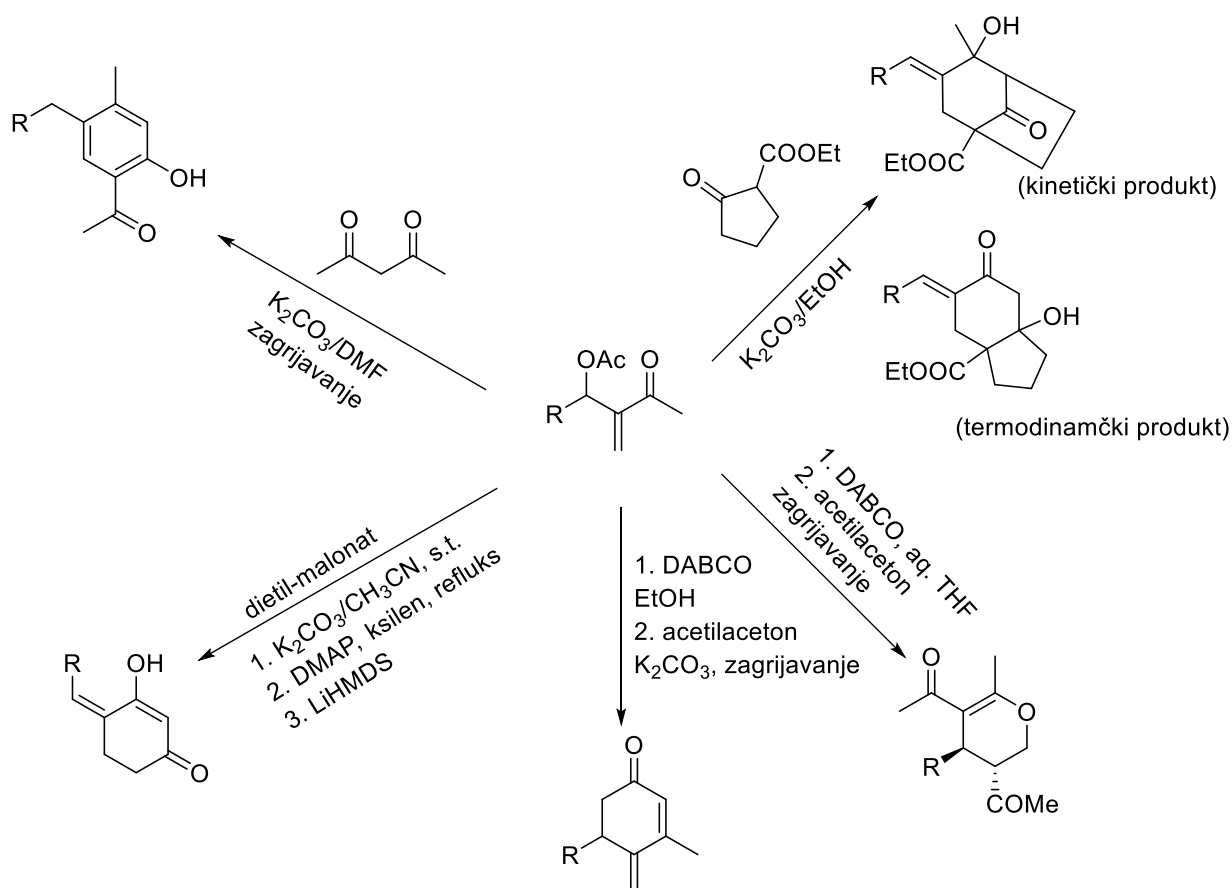


Slika 19. Sinteza derivata kinolina iz BH-adukata. Preuzeto i prilagođeno iz literaturnog izvora 32.



Slika 20. Sinteza derivata naftalena iz BH-adukata. Preuzeto i prilagođeno iz literaturnog izvora 32.

Acetati BH-adukata mogu se transformirati uvođenjem karbonilnih spojeva na adukt nakon čega slijedi aldolna kondenzacija između skupine koja odvlači elektrone i uvedene karbonilne skupine što je korisno za ciklizaciju (slika 21). Za uvođenje karbonilne skupine često se koristi acetilaceton, s tim da promjena reakcijskog medija mijenja produkt koji nastaje.

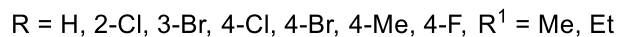
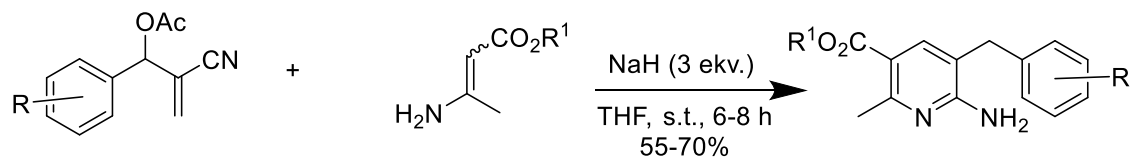


Slika 21. Primjena aldolne kondenzacije u BH reakciji. Preuzeto i prilagođeno iz literaturnog izvora 32.

Mnoge su reakcije primjenjive u transformaciji BH-adukata, poput Friedel-Craftsove reakcije, Claisenove pregradnje, radikalске i reduktivne ciklizacije te mnoge druge.³²

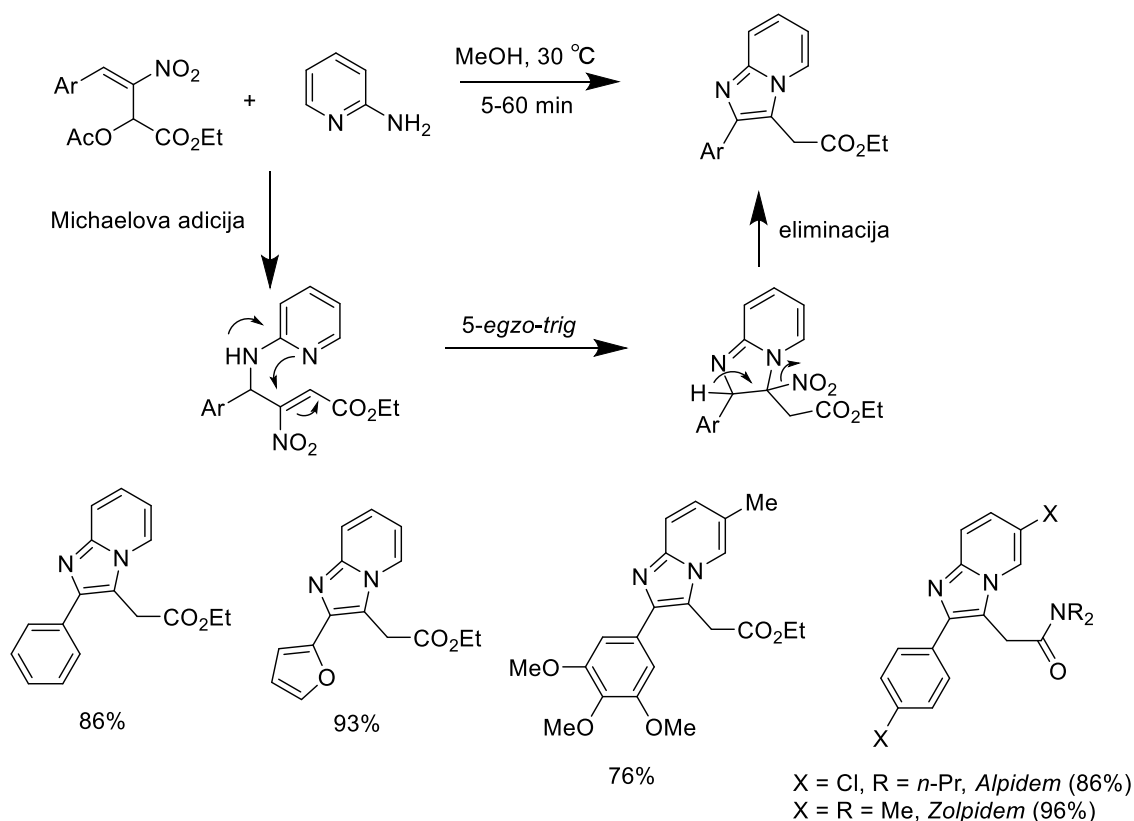
Baylis-Hillmanova reakcija iznimno je korisna u okviru medicine upravo zbog toga što ne zahtijeva inertne uvjete, korištenje otapala, vrlo je ekonomična, dostupni su razni katalizatori i velik broj dobivenih funkcijskih skupina omogućava sintezu prirodnih spojeva i farmakološki aktivnih tvari. Reddy i Rao prikazali su neke od sinteza koje imaju potencijalnu primjenu u otkriću novih lijekova koristeći upravo BH-adukte.¹²

Iz Baylis-Hillmanovih acetata akrilonitrila i enamina provedena je sinteza aminonikotinata, koji su korisni u daljnoj sintezi piridinskih molekulskih sustava. Reakcija se sastoji od tri koraka, adicije, ciklizacije i zatim izomerizacije (slika 22).¹²



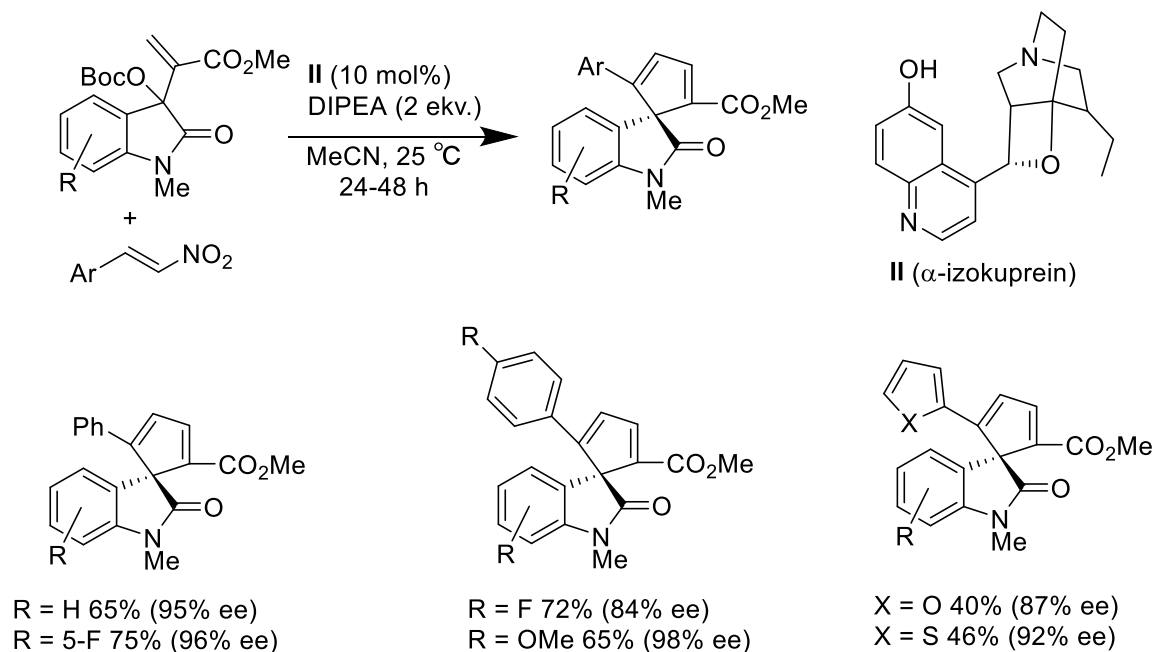
Slika 22. Sinteza aminonikotinata iz BH-acetata. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 12.

Iz BH acetata moguće je sintetizirati biološki aktivne imidazo[1,2-a] piridinske molekulske sustave. Događa se inter- i intra- dvostruka *aza*-Michaelova adicija BH-acetata nitroalkana, koji služe kao elektrofilni, i 2-aminopiridina kao nukleofila. Reakcija se provodi u metanolu pri sobnoj temperaturi bez korištenja metala. Nakon Michaelove adicije slijedi 5-egzo-trig ciklizacija međuprodukta i eliminacija nitro-skupine što daje konačni produkt (slika 23). Ovi molekularni sustavi mogu se koristiti za sintezu lijekova poput *Alpidema* i *Zolpidema*.



Slika 23. Sinteza imidazo[1,2-a] piridina iz BH-acetata. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 12.

Iz BH-karbonata se mogu sintetizirati spirooksindolski sustavi koji sačinjavaju mnoge prirodne spojeve i potencijalne lijekove. Sinteza spirocikličkih oksindola uključuje asimetričnu [3+2] anulaciju BH-karbonata izatina i nitroolefina. Reakcija je katalizirana tercijarnim aminom (DIPEA) uz α -izokuprein **II** koji omogućava enantioselektivnost. Dobiveni su različiti spirociklički oksindoli s dobrim iskorištenjem i izvrsnom enantioselektivnošću (slika 24).



Slika 24. Sinteza spirocikličkih oksindola iz BH-karbonata. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 12.

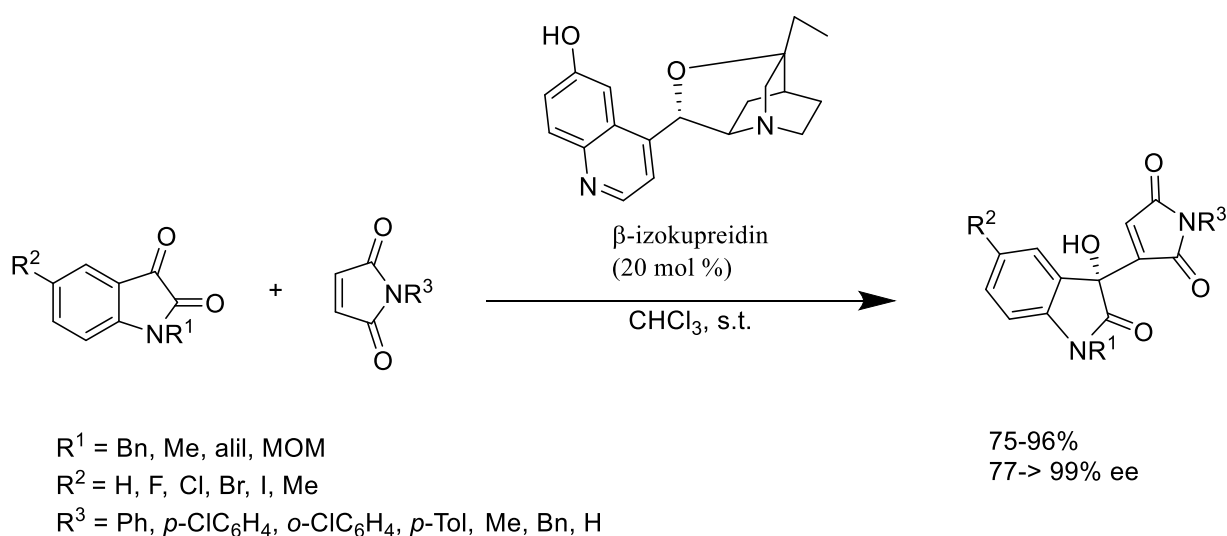
2.4. Asimetrična kataliza i selektivnost

Baylis-Hillmanovi adukti su spojevi koji sadrže novo kiralno središte, te se, uzimajući to u obzir, može osmisлити procedura za enantioselektivnu sintezu tih adukata. Ovo opažanje također vrijedi i za *aza*-BH reakciju. Baylis-Hillmanova reakcija ne daje dobre rezultate u ovom pogledu. Dodatno, reakcija može trajati iznimno dugo i iskorištenja mogu biti vrlo niska. Problem nastaje jer je vrlo teško jednoznačno odrediti što vodi do nastanka određenih izomera i kako kontrolirati reakciju u određenom smjeru. Iako su mehanizmi BH i *aza*-BH reakcija slični, postoje neke ključne razlike koje nam donose informacije o selektivnosti tih reakcija. Pokazalo se da je u *aza*-BH reakciji dodatno kataliziranoj Brønstedovom kiselinom, red reakcije nezavisan o kiselini. S obzirom da kiselina djeluje u eliminacijskom koraku gdje se otpušta nukleofil, taj korak ne može biti onaj koji određuje brzinu reakcije i nije korak koji određuje

selektivnost reakcije. Korak koji onda određuje brzinu i selektivnost reakcije je korak u kojem se događa adicija dipolarnog međuprodukta na imin. Ova informacija daje prednost *aza*-BH reakciji u otkrivanju mehanizma selektivnosti.

S obzirom da su koraci prije koraka koji određuje brzinu reakcije reverzibilni, očekivano je da su produkti tih koraka mješavine enolata. Pri tome je termodinamički stabiliziran (*Z*)-dipolarni amonijev enolat zbog elektrostatskih interakcija nabijenih vrsta koje su međusobno u *cis* odnosu. Prema ustaljenom Zimmerman-Traxler mehanizmu, u tipičnim aldolnim kondenzacijama koristeći metalne enolate (*Z*)-enolati daju *syn* produkt, dok (*E*)-enolati daju *anti* produkt, no velik broj aldolnih reakcija ne slijedi ovaj mehanizam, pa tako ni BH reakcija. Mehanistička istraživanja su pokazala da BH reakcija daje *syn* produkte bez obzira je li enolat *E* ili *Z* konfiguracije. Ovo se događa zbog elektrostatskog odbijanja negativno nabijenih kisikovih atoma. Kako bi se to izbjeglo prijelazno stanje se stabilizira da može nastati *syn* produkt.³³

Prva visoko enantioselektivna BH reakcija provedena je između alifatskih aldehida i reaktivnog 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropil-akrilata (HFIPA) gdje je kao katalizator korišten β -izokupreidin. Od tada je β -izokupreidin korišten u mnogobrojnim primjerima enantioselektivne BH reakcije, poput reakcija maleimida sa izatinima. Produkti su dobiveni u do 99% enantiomernom višku (slika 25). U reakciji nastaje onaj produkt čiji je međuprodukt manje sterički ometen, što vodi do enantioselektivnosti. Kao kiralni katalizator u tradicionalnoj BH reakciji također se može koristiti i α -izokuprein.³⁴



Slika 25. BH reakcija maleimida sa izatinima katalizirana β -izokupreidinom. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 34.

Što se tiče fosfinskih kiralnih katalizatora, ferocenski fosfini i fosfinski derivati skvaramida dobro reagiraju i daju visoku enantioselektivnost. Svi ovi kiralni katalizatori također se koriste i u *aza*-BH reakciji s dobrim rezultatima.³⁴

Brzezinski i suradnici su primijenili derivat kamfora, kamforsultam („*Oppolzerov sultam*“) u BH reakciji koristeći razne aldehide i DABCO kao katalizator te su ostvarili dobra iskorištenja reakcije i enantiomerni višak veći od 99%, dobivajući gotovo potpuno optički čiste produkte.³⁵

Teng i suradnici su ispitali stereokemiju Michaelovih akceptora korištenih u BH reakciji. Aktivirani alkeni s aldehidnom skupinom na β -poziciji ciklizirali su se u reakciji kataliziranoj trifenilfosfinom, te su rezultati pokazali da su (*Z*)-izomeri puno reaktivniji od (*E*)-izomera i daju puno veće iskorištenje, moguće zbog steričkih utjecaja.³⁶

Trost i suradnici su proveli reakciju koristeći BH-karbonat i *p*-metoksifenol, a kao kiralni katalizatori korišteni su kompleksi Pd(0) i različitih organskih liganada. Utjecaj otapala na regioselektivnost pokazao se značajnim, naime polarna otapala pokazala su bolju regioselektivnost. Najbolju regioselektivnost i enantiomerni višak dobili su korištenjem klorbenzena. Ligandi koji su manje konformacijski rigidni daju općenito bolju regioselektivnost i enantiomerni višak, dok je uvođenje CN kao skupine koja odvlači elektrone znatno povećalo oboje.³⁷

2.5. Zaključak

Baylis-Hillmanova reakcija ima iznimno velik potencijal za primjenu u organskoj sintezi za stvaranje C-C veze te stvara supstituirane produkte koji su primjenjivi u sintezi farmakološki aktivnih spojeva. Reakcija je odličan izbor zbog svoje visoke ekonomičnosti, većinom joj nisu potrebna otapala niti agresivni reakcijski uvjeti, te je ekološki prihvatljiva alternativa mnogim drugim organskim reakcijama. Od svog začetka 1968. godine s Moritinim otkrićem i kasnije sa Baylisovim patentom reakcija nije zadobila mnogo pažnje no s godinama je interes za reakciju značajno porastao. Istražene su mnoge kombinacije prikladnih aktiviranih alkena i elektrofila koji se mogu upotrijebiti u reakciji, te su osmišljeni novi sustavi katalizatora koji su znatno ubrzali inače sporo vrijeme ove reakcije, što je bila jedna od prepreka u njenoj primjeni. Istražen je utjecaj protičnih i polarnih aprotičnih otapala, kao i ovisnost reakcije o kiselosti medija što je poboljšalo iskorištenja i razumijevanje mehanizma reakcije. Mehanistička istraživanja došla su do dobrog razumijevanja mehanizma Baylis-Hillmanove reakcije i razumijevanja važnosti

koraka prijenosa protona u ubrzavanju reakcije. Baylis-Hillmanova reakcija još uvijek ima mnogo aspekata koji su neistraženi, ali kako interes raste, tako bi u budućnosti ova iznimna reakcija mogla postati jedna od najvažnijih alata u organskoj sintezi.

2.6. Popis kratica

3-HQD	3-hidroksikinuklidin
Ac	acetil
Ar	aril
BH	Baylis-Hillman
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil
DABCO	1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktan
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DFT	teorija funkcionala gustoće (engl. <i>density functional theory</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
ee	enantiomerni višak (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
Et	etil
EWG	skupina koja odvlači elektrone (engl. <i>electron-withdrawing group</i>)
HFIPA	1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropil-akrilat
i-Bu	izobutil
K ₂ CO ₃	kalijev karbonat
LiHMDS	litijev <i>bis</i> (trimetilsilil)amid
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	metil
MEK	metil-etil keton
MOM	metoksimetil-eter
MS	molekulska sito (engl. <i>molecular sieve</i>)
MVK	metil-vinil keton
Ph	fenil
RDS	korak koji određuje brzinu reakcije (engl. <i>rate-determining step</i>)
s.t.	sobna temperatura
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
TFAA	anhidrid trifluoroctene kiseline

THF	tetrahidrofur
TMSOTf	trimetilsililtrifluorometansulfonat
Tol	tolil
Ts	tosil

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, ed., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford; New York, 2001.
2. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis, Vol. 3.*, Springer, New York, 2007.
3. B. Trost, *Science* **219** (1983) 245-250.
4. B. Trost, *Science* **254** (1991) 1471-1477.
5. K. I. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 2815.
6. D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **52** (1996) 8001-8062.
7. A. Baylis, M. E. D. Hillman, *Reaction of Acrylic Type Compounds with Aldehydes and Certain Ketones*, U. S. Patent 3743669, 1972.
8. S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **44** (1988) 4653-4670.
9. N. S. Camilo, H. Santos, L. A. Zeoly, F. S. Fernandes, M. T. Rodrigues Jr., T. S. Silva, S. R. Lima, J. C. Serafim, A. S. B. de Oliveira, A. G. Carpanez, G. W. Amarante, F. Coelho, *Eur. J. Org. Chem.* **2022** (2022) e202101448.
10. G. N. Ma, J. J. Jiang, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **37** (2009) 5496-5514.
11. M. Shi *et al.*, *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Catalysis Series, Cambridge, 2011.
12. T. N. Reddy, V. J. Rao, *Tetrahedron Lett.* **59** (2018) 2859-2875.
13. D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, *Synth. Commun.* **17** (1987) 587-591.
14. D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 2031-2032.
15. D. Basavaiah, A. J. Rao, *Chem. Commun.* (2003) 604-605.
16. D. Basavaiah, M. Krishnamacharyulu, A. J. Rao, *Synth. Commun.* **30** (2000) 2061-2069.
17. D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **110** (2010) 5447-5674.
18. D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **103** (2003) 811-891.
19. E. Ciganek, *Org. React.* **51** (2004) 201-350.
20. P. Perlmutter, E. Puniani, G. Westman, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 1715-1718.
21. V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **109** (2009) 1-48.
22. M. Shi, Y. M. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2002** (2002) 696-701.
23. M. Shi, G. L. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 4499-4502.
24. Y. M. Xu, M. Shi, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 417-425.

25. H. M. R. Hoffman, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 795-796.
26. C. Yu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 219-223.
27. D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 8615-8626.
28. C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 5413-5418
29. P. Caumul, H. C. Hailes, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 8125-8127.
30. K. S. Park, J. Kim, H. Choo, Y. Chong, *Synlett* **3** (2007) 395-398.
31. L. D. S. Yadav, V. P. Srivastava, R. Patel, *Synlett* **7** (2010) 1047-1050.
32. K. Y. Lee, S. Gowrisankar, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **26** (2005) 1481-1490.
33. J. Mansilla, J. M. Saá, *Molecules* **15** (2010) 709-734.
34. H. Pellissier, *Tetrahedron* **73** (2017) 2831-2861.
35. L. J. Brzezinski, S. Rafel, J. W Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 4317-4318.
36. W. D. Teng, R. Huang, C. K. W. Kwong, M. Shi, P. H. Toy, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 368-371.
37. B. M. Trost, H. C. Tsui, F. D. Toste, *J. A. Chem. Soc.* **122** (2000) 3534-3535.