

**Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk**

# **ROZPRAWA DOKTORSKA**

**NOWE ZASTOSOWANIA POCHODNYCH ALKALOIDÓW CHINOWCA (CINCHONA)  
JAKO KATALIZATORÓW W REAKCJACH ENANCJOSELEKTYWNYCH.**

**mgr Piotr Jarosław Grodek**

**Promotor: Prof. dr hab. Janusz Jurczak**

*Rozprawa została wykonana w ramach  
Warszawskiej Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych  
i Biomedycznych [Warsaw-4-PhD]  
w Instytucie Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk*

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.450/24**



10000000116197

Warszawa 2023

*k-c-130  
k-φ-172  
θ-21-6*



Badania do pracy doktorskiej zostały wykonane  
w ramach projektu:



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

„Kataliza Przeniesienia Fazowego w Trybie Przepływowym  
pod Wysokim Ciśnieniem”

OPUS 15 - 2018/29/B/ST5/01366

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

**Profesorowi Januszowi Jurczakowi,**  
za kierowanie moimi badaniami,  
oraz troskliwą opiekę  
nad całością mojej aktywności  
w Szkole Doktorskiej,

**dr Patrykowi Niedbale, dr Maciejowi Majdeckiemu**  
**dr Mehmetowi Mart** oraz **P. Wiktorowi Ignacakowi**  
za bezcenną pomoc w moich badaniach,  
atmosferę w laboratorium  
oraz wsparcie, gdy było najciężej,

a także wszystkim tym,  
którzy w ciągu mojego życia inspirowali mnie  
do zgłębiania tajników chemii.

## STRESZCZENIE

Stereokontrolowana Synteza Organiczna jest jednym z działów Chemii Organicznej szczególnie istotnym z punktu widzenia przemysłu chemicznego oraz farmaceutycznego. Reakcje enancjoselektywne w znacznej mierze opierają się na zastosowaniu chiralnych katalizatorów, wśród których szczególny potencjał wykazują związki organiczne, zwane organokatalizatorami. Należące do tej grupy pochodne związków naturalnych, w szczególności alkaloidów chinowca, cieszą się nieustającą popularnością w badaniach, umożliwiając uzyskanie wysokich enancjoselektywności w szerokiej gamie reakcji.

Celem badań było otrzymanie rozszerzonej biblioteki czwartorzędowych soli amoniowych będących pochodnymi odpowiednich alkaloidów, a następnie poddanie tak uzyskanych katalizatorów badaniom pod względem ich enancjoselektywności w reakcjach alkilowania zasady Schiffa oraz  $\beta$ -ketoestrów, oraz halogenowania wspomnianych  $\beta$ -ketoestrów.

W wyniku prowadzonych badań, dokonałem wyboru grup bocznych katalizatora, mających największy potencjał do uzyskania wysokich enancjoselektywności w szerokiej gamie reakcji. Sporządziłem plan syntezy odpowiednich katalizatorów, należących do sześciu grup, opartych na sześciu różnych alkaloidach, a następnie otrzymałem zaproponowane katalizatory z zadowalającymi wydajnościami. Katalizatory te poddałem badaniom w reakcjach benzylowania estru iminoglicyny, benzylowania estrowych pochodnych indan-1-onu oraz chlorowania i bromowania estrowych pochodnych indanonu oraz tetralonu.

Uzyskane przeze mnie wyniki badań nad reakcjami chlorowania oraz alkilowania  $\beta$ -ketoestrów stanowiły istotny wkład w nowoczesną syntezę asymetryczną katalizowaną pochodnymi związków naturalnych, czego potwierdzeniem są dwie publikacje w czasopismach o zasięgu światowym. Jednocześnie, obserwacje jakie poczyniłem w trakcie badań pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów reakcji enancjoselektywnych z udziałem pochodnych alkaloidów chinowca.



## ABSTRACT

Stereocontrolled Organic Synthesis is one of the areas within Organic Chemistry, important especially from the chemical and pharmaceutical industries point of view. Enantioselective reactions are widely based on use of chiral catalysts, among which organic compounds, called organocatalysts, exhibit particular potential. To this group belong derivatives of natural compounds, especially of *Cinchona* alkaloids, which attract constant interest in the research, providing high enantioselectivities in a wide variety of reactions.

The aim of my research was: to obtain broadened library of quaternary ammonium salt derivatives of chosen alkaloids, then testing enantioselectivity of these catalysts in alkylations of Schiff base and  $\beta$ -ketoesters, and halogenations of said  $\beta$ -ketoesters.

As a result of my work, I have made a choice of catalyst side groups which had the greatest potential of providing me with high enantioselectivities in a wide variety of reactions. I have developed a plan of synthesis for designed catalysts, belonging to six groups based on six different alkaloids. Then, I have obtained proposed catalysts with satisfactory yields. Those catalysts underwent tests in the reactions of glycine imine ester benzylation, benzylations of ester derivatives of indan-1-one, as well as chlorinations and brominations of indanone and tetralone derivatives.

The results of my research on chlorinations and alkylations of  $\beta$ -ketoesters had brought a significant advancement into novel asymmetric synthesis catalyzed by natural compounds derivatives, confirmation of which are two scientific articles, published in a worldwide reach journals. At the same time, observations that I have made, enable better understanding of mechanisms of enantioselective reactions, catalyzed by *Cinchona* alkaloid derivatives.

## WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

Ar	grupa arylowa
[B]	zasada
Ac	grupa acetylowa
aq	roztwór wodny
Bn	grupa benzylowa
Boc	grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
BPO	nadtlenek benzoilu
BTTP	ligand <i>bis</i> ( <i>tert</i> -butylo)triazoilometylo)aminowy
Bz	grupa benzoilowa
CPME	eter cyklopentylo-metylowy
dba	dibenzylidenoaceton
DCM	dichlorometan
de	nadmiar diasteromeryczny
DIPEA	diizopropylodetyloamina
DMA	N,N-dimetyloanilina
DMC	węglan dimetylu
DPM	difenylometan
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny
ekw.	ekwiwalent
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
kat.	katalizator
kDa	kilodalton
MOP	2-diarylofosfino-1,1'-binaftyl
MS	sita molekularne
MTBE	eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
NBS	N-bromosukcynimid
NCS	N-chlorosukcynimid
NFSI	N-fluorobenzenosulfonimid
Pd/C	pallad na węglu aktywnym
Ph	grupa fenylowa
PMB	grupa <i>para</i> -metoksybenzylowa
PTC	kataliza przeniesienia fazowego
rt	temperatura pokojowa
sol.	rozpuszczalnik
TBS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TCCA	kwask trichloroizocyjanurowy
TES	grupa trietylosililowa
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	grupa trimetylosililowa
Tol/PhMe	Toluen
TPP	tetrafenyloporfiryna
Ts	grupa tosylova
Xy	ksylen/ksylil

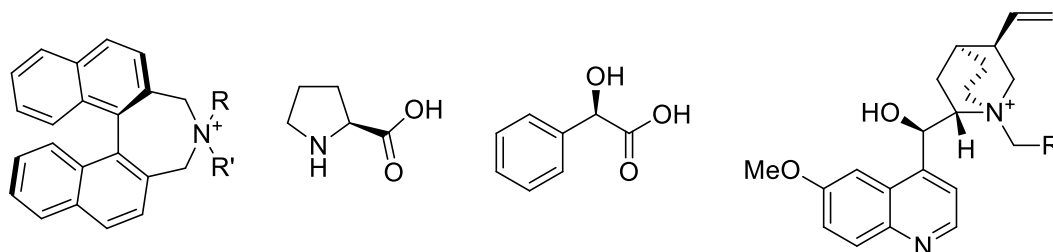
## SPIS TREŚCI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	8
2. PRZEGLĄD LITERATUROWY	10
2.1. WPROWADZENIE	11
2.2. PIERWSZE DANE DOTYCZĄCE ALKALOIDÓW CHINOWCA JAKO KATALIZATORÓW ASYMETRYCZNYCH	12
2.3. GŁÓWNE GRUPY POPULARNYCH REAKCJI ENANCJOSELEKTYWNYCH Z ZASTOSOWANIEM POCHODNYCH ALKALOIDÓW CHINOWCA	13
2.3.1. REAKCJE WOBEC ZASAD SCHIFFA	14
2.3.2. REAKCJE Z KETONAMI I KETOESTRAMI	42
2.3.3. REAKCJE Z MALONIANAMI I ZWIĄZKAMI POKREWNymi	57
2.3.4. REAKCJE WOBEC INNYCH SUBSTRATÓW	61
2.4. PODSUMOWANIE	81
3. BADANIA WŁASNE	82
3.1. WPROWADZENIE	82
3.2. OTRZYMYWANIE NOWYCH KATALIZATORÓW	83
3.3. OTRZYMYWANIE SUBSTRATÓW DO BADAŃ	88
3.4. BADANIA REAKCJI ALKILOWANIA ZASADY SCHIFFA	92
3.5. BADANIA REAKCJI ALKILOWANIA $\beta$ -KETOESTRÓW	97
3.6. BADANIA REAKCJI HALOGENOWANIA $\beta$ -KETOESTRÓW	102
3.6.1. REAKCJE FLUOROWANIA	103
3.6.2. REAKCJE CHLOROWANIA	109
3.6.3. REAKCJE BROMOWANIA	120
4. PODSUMOWANIE	123
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	125
6. ODNIESIENIA LITERATUROWE	142

# 1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Rozwój metod otrzymywania związków organicznych, ważnych z punktu widzenia stereokontrolowanej syntezy organicznej, wiąże się przede wszystkim z poszukiwaniem nowych efektywnych chiralnych katalizatorów, pozwalających na prowadzenie reakcji w sposób wysoce stereoselektywny. Wymagania te dotyczą przede wszystkim asymetrycznej organokatalizy, polegającej na wykorzystaniu cząsteczek organicznych zdolnych do tworzenia z prochiralnymi substratami stanów przejściowych, dających szansę na wystąpienie zjawiska indukcji asymetrycznej. W porównaniu z klasyczną katalizą za pomocą kompleksów metali, ten sposób realizacji procesów katalitycznych charakteryzuje się ważnymi zaletami, takimi jak względnie niska cena katalizatorów, większa ich trwałość czy wzrost bezpieczeństwa pracy z ich udziałem. Ponadto, organokatalizatory pozwalają na wyeliminowanie z produktów syntezy zanieczyszczeń metalami ciężkimi, co z oczywistych powodów ma duże znaczenie dla przemysłu farmaceutycznego. Jednocześnie, rosnącym trendem w syntezie organicznej jest wykorzystanie katalizy przeniesienia fazowego jako środka umożliwiającego prowadzenie reakcji w sposób mniej obciążający środowisko naturalne. Postanowiłem więc, z powyższych powodów włączyć się w przedstawiony tu perspektywiczny nurt syntezy organicznej.

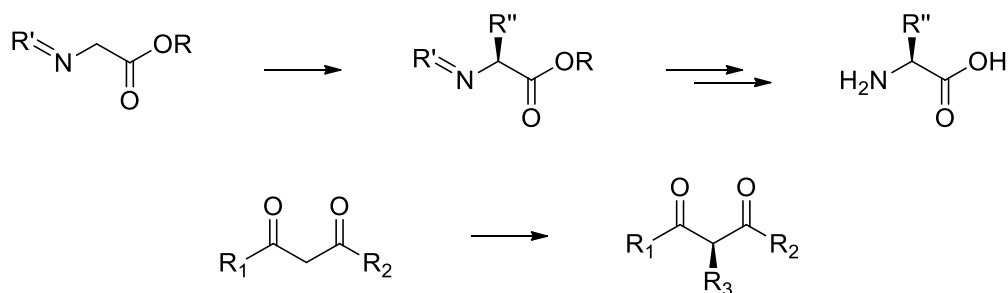
Chiralne organokatalizatory uwzględniają na ogół jeden typ elementów stereogenicznych. Są to w przeważającej mierze związki o chiralności centrowej, rzadziej stosuje się katalizatory o chiralności osiowej lub planarnej. Przykładem tych pierwszych związków są pochodne związków naturalnych, wśród których główną rolę odgrywają aminokwasy lub alkaloidy, natomiast katalizatory o chiralności osiowej w znacznej mierze opierają się na wykorzystaniu syntetycznych pochodnych binaftyli.



Rysunek 1.1. Przykładowe struktury chiralnych związków wykorzystywanych jako organokatalizatory.

Fakt wciąż rozwijającego się pola badawczego, dotyczącego zastosowania katalizatorów będących pochodnymi związków naturalnych, skierował moją uwagę na syntezę i wykorzystanie układów katalitycznych wywodzących się z tanich i łatwo dostępnych związków naturalnych.

Do związków tych należą alkaloidy, w tym przypadku możliwe do wyizolowania z rośliny Chinowca Lekarskiego (*Cinchona Officinalis*): są to chinina, chinidyna, cynchonina i cynchonidyna. Oczekiwałem, że pochodne tych związków będą dobrymi organokatalizatorami dla ważnych, z punktu widzenia przemysłu chemicznego i farmaceutycznego, reakcji otrzymywania prekursorów aminokwasów oraz wielofunkcyjnych związków karbonylowych. Reakcje, które planowałem w związku z tym zbadać, należały do dwóch grup. Pierwszą z nich były funkcjonalizacje pochodnych glicyny, natomiast drugą grupę stanowiły funkcjonalizacje związków dikarbonylowych.



Schemat 1.1. Reakcje zaproponowane do zbadania w pracy.

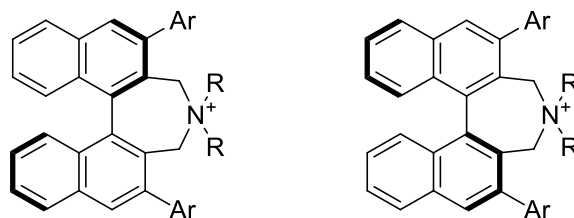
Wobec powyższego, postanowiłem przegląd literaturowy poświęcić Asymetrycznym reakcjom Katalizy Przeniesienia Fazowego z udziałem katalizatorów opartych na Alkaloidach Chinowca, przy czym dużo uwagi poświęciłem porównaniu aktywności tych związków z syntetycznymi katalizatorami Maruoki.



## 2. ASYMETRYCZNE REAKCJE KATALIZY PRZENIESIENIA FAZOWEGO Z UDZIAŁEM KATALIZATORÓW OPARTYCH NA ALKALOIDACH CHINOWCA (*CINCHONA*). PRZEGLĄD LITERATUROWY.

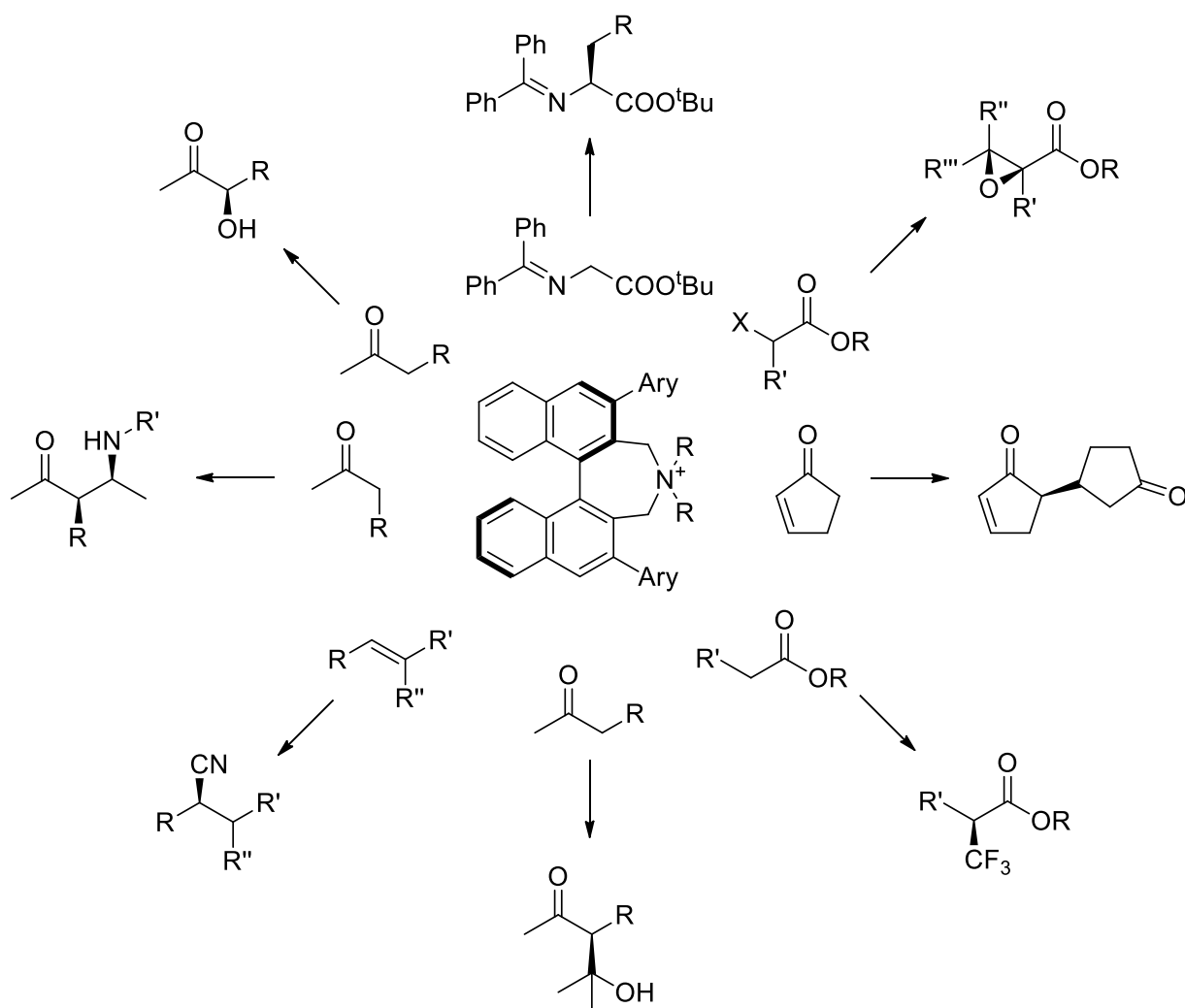
### 2.1. Wprowadzenie

Badania nad reakcjami prowadzonymi w warunkach katalizy przeniesienia fazowego (ang. *Phase-Transfer Catalysis*, PTC) stanowią od czasu ich odkrycia w latach 70' przez Mąkoszę, istotną część nowoczesnej syntezy organicznej, jak również są one jednym z ważnych elementów w rozwoju tzw. zielonej chemii (ang. *Green Chemistry*). Jednym z obszarów badań reakcji PTC, stanowiącym centrum zainteresowania niniejszego przeglądu, są reakcje prowadzone w wariacie enancjoselektywnym, gdzie stosowane katalizatory pełnią podwójną funkcję, odpowiadając za przeniesienie fazowe i indukcję asymetryczną. Za pioniera badań na tym polu uważa się japońskiego uczonego Maruokę, wynalazcę katalizatorów, opartych na czwartorzędowych solach amoniowych pochodnych binaftyli (**Rys. 2.1**).



Rysunek 2.1. Ogólne struktury katalizatorów Maruoki.

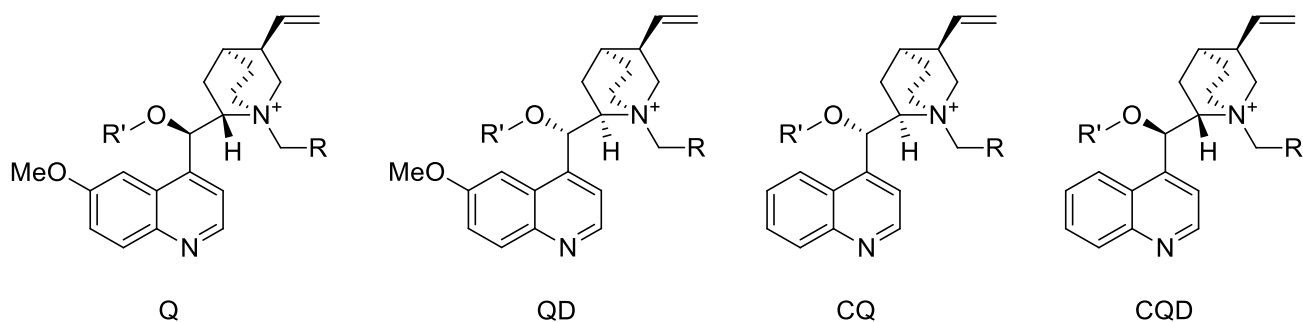
Katalizatory opracowane przez Maruokę były testowane m.in. w reakcjach alkilowania, sprzężonych addycji, kondensacji aldolowych oraz w reakcjach Mannicha, Darzens, cyjanowania, hydroksylowania, trifluorometylowania, czy też istotnego dla niniejszej pracy fluorowania (**Rys. 2.2**).



Rysunek 2.2. Wybrane reakcje możliwe do przeprowadzenia przy użyciu katalizatorów Maruoki.

Wiele z katalizatorów Maruoki pozwala na osiągnięcie doskonałych nadmiarów enancjomerycznych i wydajności w szerokiej gamie reakcji PTC. Są one obecnie dostępne komercyjnie i używane przez wiele grup badawczych na świecie, jednak poważnym czynnikiem ograniczającym lub całkowicie wykluczającym ich zastosowanie w przemyśle, tj. w skali ćwierćtechnicznej i większej, jest ich wyjątkowo wysoka cena (w roku 2023 wynosiła około 1800zł za 50mg gotowego do użycia związku, z Sigmy-Aldrich).

Wśród asymetrycznych katalizatorów PTC drugą z głównych grup, obok katalizatorów Maruoki, są związki oparte na alkaloidach izolowanych z kory Chinowca Lekarskiego (łac. *Cinchona Officinalis*), a więc na znanej już od XIX wieku jako lek przeciwmalaryczny chininie oraz pokrewnych jej chinidynie, cynchoninie i cynchonidynie (**Rys. 2.3**). Główną przewagą tych związków jest ich niższa o kilka rzędów wielkości cena (około 400zł za 5g gotowej do użycia czwartorzędowej soli amoniowej opartej na Cynchonidynie, z Sigmy-Aldrich).



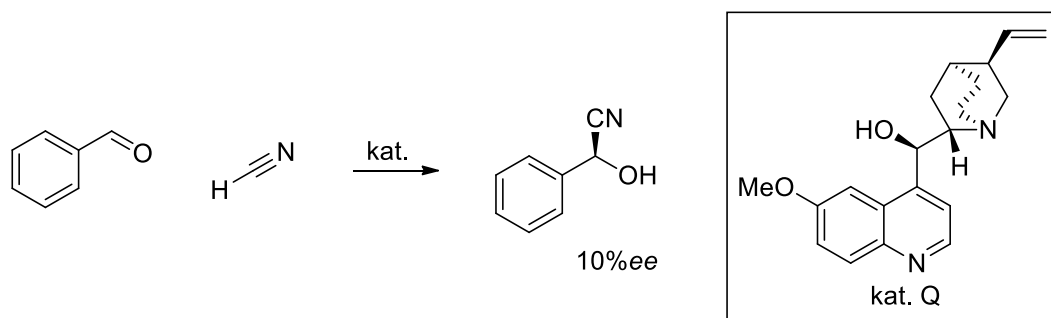
Rysunek 2.3. Typowe struktury katalizatorów opartych na chininie (Q), chinidynie (QD), cynchoninie (CQ) i cynchonidynie (CQD).

Posiadają więc one znacznie większy potencjał do stosowania w przemyśle, gdzie opisywane katalizatory są używane na skalę kilogramów lub większą. Również wartym zanotowania jest naturalne pochodzenie tych alkaloidów i prosta (często zaledwie jedno- lub dwuetapowa) synteza. Pochodne te, w porównaniu do katalizatorów Maruoki, w części reakcji osiągają gorsze, w części porównywalne, a w niektórych reakcjach nawet lepsze enancjoselektywności, bądź też charakteryzują się krótszymi czasami reakcji lub mniej radykalnymi warunkami koniecznymi do zajścia takiej reakcji (m.in. temperatura, ciśnienie, rodzaj użytego reagenta).

Niniejsze opracowanie ma na celu przybliżyć główne grupy tzw. katalizatorów chinowcowych oraz ich zastosowanie w szeregu przytoczonych na Rysunku 2.2 reakcji, jak również zaznaczyć, w jakich przypadkach wyniki uzyskiwane przy ich użyciu są lepsze od tych obserwowanych dla katalizatorów Maruoki.

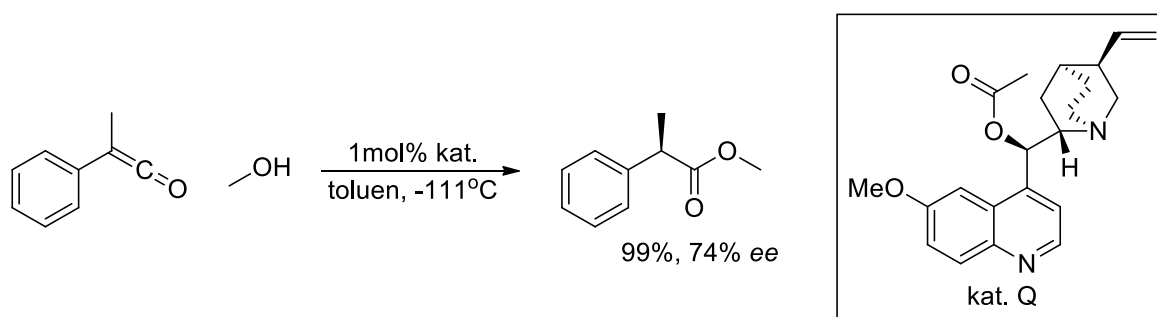
## 2.2. Pierwsze dane dotyczące alkaloidów chinowca jako katalizatorów asymetrycznych

Pierwszym znanym w literaturze zastosowaniem alkaloidów chinowca w katalizie asymetrycznej jest praca Brediga i Fiske z 1912 roku [1], gdzie zastosowanie niemodyfikowanej chininy lub chinidyny pozwoliło na uzyskanie w reakcji otrzymywania cyjanohydryny benzaldehydu, nadmiaru enancjomerycznego ok. 10% *ee* (Sch. 2.1). Mimo że ów wynik nie wpisuje się w dzisiejsze standardy enancjoselektywności, w chwili publikacji praca ta stanowiła przełom w dziedzinie syntezy asymetrycznej.



Schemat 2.1. Reakcja enancjoselektywna przeprowadzona w pracy Brediga i Fiske.

Pierwszą modyfikowaną chemicznie pochodną alkaloidu chinowca otrzymał natomiast i wykorzystał w roku 1960 Pracejus [2], kiedy w reakcji addycji metanolu do fenylometyloketenu zastosował on O-acetylochinyń w ilości 1mol%, i uzyskał nadmiar enancjomeryczny 74% ee, co już jest wynikiem zdecydowanie bliższym obecnym oczekiwaniom w stosunku do katalizatorów asymetrycznych (Sch. 2.2).



Schemat 2.2. Reakcja fenylometyloketenu z metanolem wobec O-acetylochinyń

Pracą, która znacznie poszerzyła zarówno znane zastosowania jak i zainteresowanie badaczy alkaloidami chinowca, była publikacja z 1986 roku autorstwa Wynberga [3], w której opisał on użyteczność pochodnych wspomnianych alkaloidów w różnych reakcjach addycji. Potencjał tych alkaloidów zauważył również Sharpless, wykorzystując je w reakcjach asymetrycznej dihydroksylacji dzięki którym, między innymi, został on wyróżniony Nagrodą Nobla w 2001 roku.

### 2.3. Główne grupy popularnych reakcji enancjoselektywnych z zastosowaniem pochodnych alkaloidów chinowca

Pierwsze prace, w których zastosowanym katalizatorem wspomnianych reakcji były N-alkilowane pochodne alkaloidów chinowca, pojawiły się w literaturze w latach 1984 i 1989 [4,5]. W pierwszej ze wspomnianych publikacji, prosta N-benzylowana pochodna cynchoniny posłużyła do otrzymania leku moczopędnego indakrynonu w reakcji asymetrycznego  $\alpha$ -metylowania ketonu

z wydajnością 95% i nadmiarem enancjomerycznym 92% *ee*, co nawet pomimo konieczności zastosowania minimum 10mol% (0.1ekw) katalizatora było w roku 1984 wynikiem przełomowym. Praca z roku 1989 pokazuje natomiast znacznie szersze zastosowania nowych, N-modyfikowanych katalizatorów chinowcowych w reakcjach alkilowania pochodnych iminoglicyny, otwierając pole badań nad jedną z bardzo popularnych reakcji, badanych przez wiele zespołów naukowych na całym świecie.

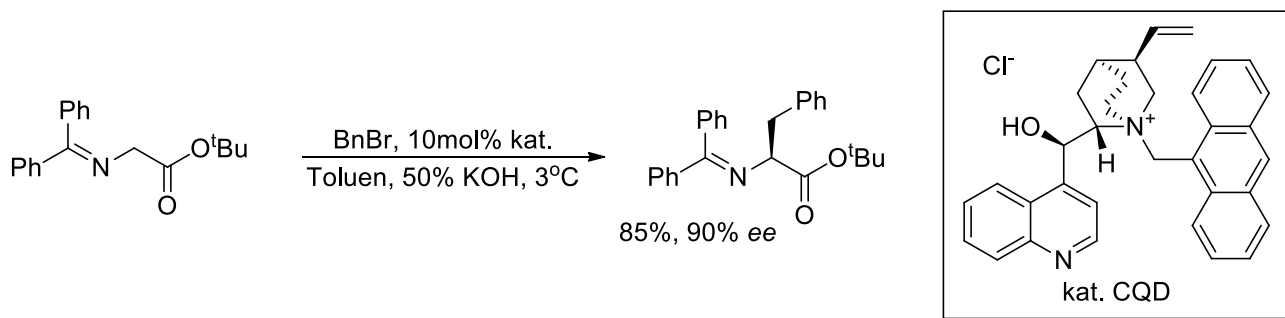
### 2.3.1. Reakcje wobec Zasad Schiffa

Alkilowanie (najczęściej benzylowanie) zasady Schiffa, pochodnej estru glicyny, przeważnie prowadzi się wobec czwartorzędowych N-alkilowanych, czasami również O-podstawionych soli amoniowych otrzymywanych z odpowiednich alkaloidów. W reakcjach tych stosowane są warunki katalizy przeniesienia fazowego między fazą organiczną, zawierającą ester iminoglicyny oraz halogenek alkilowy, a wodną, stanowiącą roztwór silnej, nieorganicznej zasady (najczęściej wodorotlenku metalu alkalicznego) wymaganej do wygenerowania karboanionu. Autorzy wspomnianej publikacji z 1989 [5] roku zwrócili uwagę na kilka istotnych szczegółów. Po pierwsze, chemoselektywność reakcji pozwoliła na monoalkilowanie estru iminoglicyny bez powstawania obserwowalnych ilości dialkilowanego, achiralnego produktu ubocznego. Po drugie, w optymalizacji grupy estrowej substratu, grupa *tert*-butylowa pozwoliła na uzyskanie najlepszego wyniku. Autorzy zoptymalizowali również stężenie wodorotlenku sodu w fazie wodnej i stwierdzili, że wraz ze wzrostem stężenia wodorotlenku wzrastał również nadmiar enancjomeryczny. Ponadto, zwiększenie stężenia niepolarnych reagentów poprzez obniżenie ilości rozpuszczalnika organicznego pozwoliło na skrócenie czasu reakcji z 24 godzin do jednej godziny. Sprawdzone również wpływ grupy odchodzącej halogenku alkilowego, gdzie najlepszy wynik osiągnięto dla odpowiedniego bromku. Warto zauważyć, że autorzy używając diastereomer stosowanego katalizatora (tj. opartego na cynchonidynie zamiast na cynchoninie) otrzymali drugi enancjomer benzylowanej iminoglicyny z identycznym nadmiarem enancjomerycznym (tj. 56% *ee*).

Biblioteka katalizatorów opartych na alkaloidach chinowca została rozszerzona przez Lygo i Coreya już w 1997 roku, o znacznie bardziej skuteczne pochodne, tzn. pozwalające na osiągnięcie bliższych dzisiejszym standardom nadmiarów enancjomerycznych dla szerokiej gamy reakcji. Lygo, stosując N-(antracenylo)metylo pochodną cynchoniny lub cynchonidyny [6], w reakcjach benzylowania wspomnianego estru iminoglicyny (**Sch. 2.3**) osiągnął nadmiary enancjomeryczne, niezależnie od użytego rozpuszczalnika lub zasady przekraczające 80% *ee*,



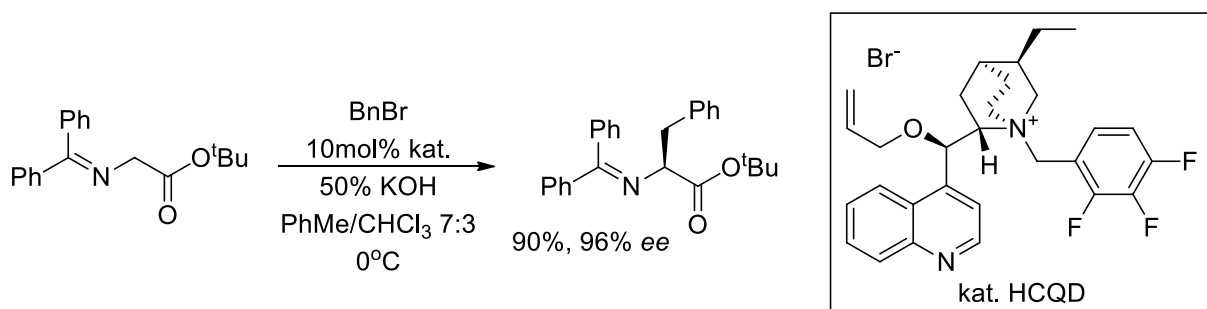
sygnalizując możliwość dalszych ulepszeń mogących skutkować jeszcze lepszymi enancjoselektywnościami.



Schemat 2.3. Reakcja benzylowania estru iminoglicyny, badana przez Lygo.

Katalizatory opracowane przez Coreya [7] charakteryzowały się O-allilowym zabezpieczeniem, i były testowane w warunkach obniżonej do  $-78^{\circ}\text{C}$  temperatury, do czego konieczne było zastosowanie wodorotlenku cezu, aby faza wodna nie zamarzła, a jako rozpuszczalnik organiczny zastosowano dichlorometan, aby zminimalizować ilość wody w fazie organicznej. Prowadzone w ten sposób reakcje alkilowania dawały wyniki każdorazowo przekraczające 92% *ee*. Maksymalnie udało się uzyskać 99.5% *ee*, czyli wynik na granicy zdolności aparatury do wykrywania niepożądanego enancjomeru, co stanowi potwierdzenie tezy postawionej przez Lygo.

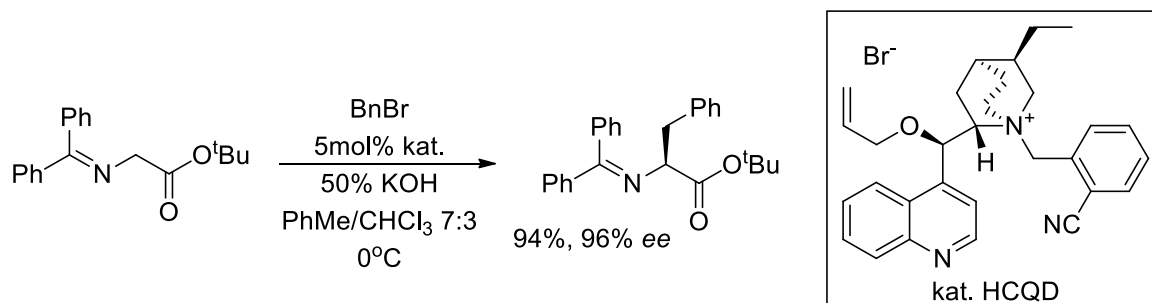
Zastosowania katalizatorów chinowcowych były obszernie badane między innymi przez Parka i współpracowników, a wyniki ich studiów są regularnie publikowane od 2002 roku. W jednej z pierwszych prac [8] zastosowane katalizatory otrzymywano poprzez prostą reakcję czwartorzędowania za pomocą odpowiedniej, fluorowanej w pierścieniu aromatycznym pochodnej bromku benzyłu. Wyjściowa reakcja prowadzona była w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$  i opierała się na dwufazowym systemie ciecz-ciecz złożonym z fazy wodnej będącej 50% roztworem wodorotlenku potasu oraz fazą organiczną, będącą mieszaniną toluenu i chloroformu w proporcji objętościowej 7:3, zawierającej ester iminoglicyny oraz bromek benzylowy (Sch. 2.4).



Schemat 2.4. Reakcja benzylowania, badana przez Parka przy użyciu fluorobenzylowanych katalizatorów.

Warunki te do dziś stanowią punkt odniesienia w badaniach tej reakcji. Otrzymane N-(fluoro)benzylowane pochodne alkaloidów, użyte w ilości 10mol% umożliwiły szybkie (trwające średnio pięć do ośmiu godzin) alkilowanie estrów iminoglicyny z bardzo dobrymi wydajnościami (>90%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi, które ustaliły dzisiejsze standardy katalizy asymetrycznej (do 98% *ee*). Jak zauważyli autorzy, szczególnie istotną dla indukcji asymetrycznej była obecność w katalizatorze atomu fluoru w pozycji *orto*, co zostało przypisane prawdopodobnemu tworzeniu wiązań wodorowych z cząsteczką wody, a to z kolei powodowało nadanie odpowiedniego kształtu aktywnemu kompleksowi katalizator-substrat. Natomiast dodatkowe podstawienie fluorem w pozycji *meta* lub *para* powodowało dalsze podwyższenie, choć już nie tak znaczne, uzyskanej enancjoselektywności. Opisano również szereg innych czynników alkilujących, m.in. bromek allilu lub propargilu, dla których również zanotowano doskonałe nadmiary enancjomeryczne. Ostatnią, wartą przytoczenia obserwacją było pogorszenie enancjoselektywności wobec katalizatorów, które oprócz standardowego N-benzylowania były również O-alkilowane.

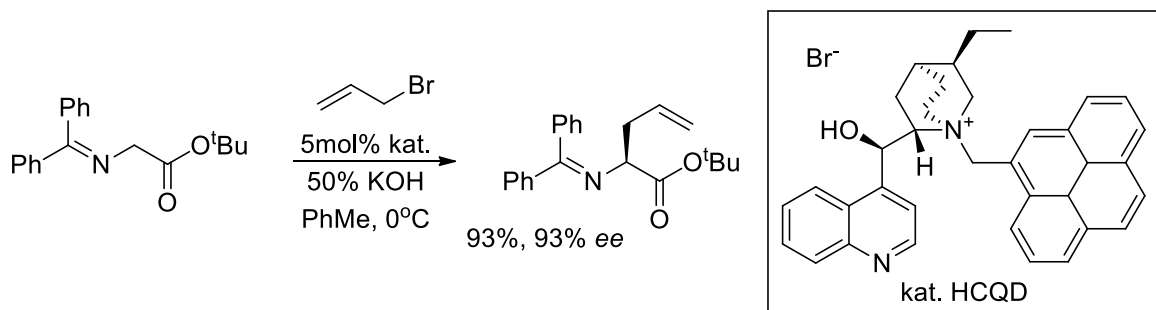
Ci sami autorzy, w wyniku dalszych badań tej reakcji, rozwinęli bibliotekę używanych katalizatorów [9] o pochodne benzonitrylu, pirydyny i N-tlenku pirydyny (Sch. 2.5), wobec których przewidywano jeszcze lepszą zdolność do tworzenia wspomnianego w poprzedniej pracy wiązania wodorowego katalizatora z cząsteczką wody, co według autorów miało powodować przyjęcie przez kompleks aktywny katalizator-substrat korzystniejszej dla indukcji asymetrycznej, konformacji. W przytaczanej publikacji zmiana grupy aromatycznej z 2-fluorobenzenu na pirydynę w wyjściowych warunkach (5mol% katalizatora, pozostałe warunki jak wyżej), spowodowała obniżenie uzyskiwanego nadmiaru enancjomerycznego, natomiast N-tlenek pirydyny spowodował znaczące podwyższenie enancjoselektywności (z 70 do 90% *ee*).



Schemat 2.5. Reakcja estru iminoglicyny z bromkiem benzylu wobec katalizatorów o-cyjanobenzylowych badana przez grupę Parka.

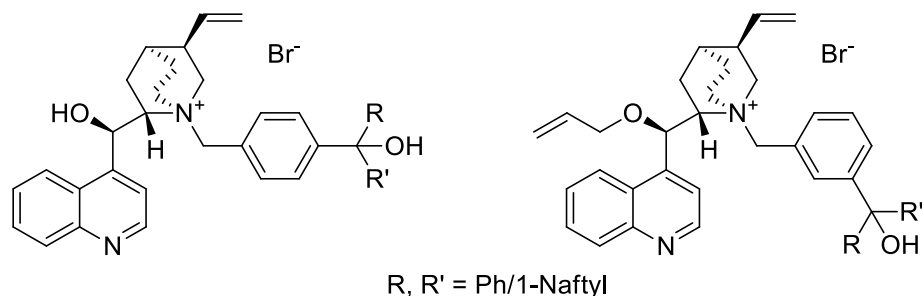
Również obecność grupy *o*-cyjanofenyłowej pozwoliła na uzyskanie dobrego wyniku (94% *ee*), czego nie udało się powtórzyć wobec grupy *o*-etynylofenyłowej, co świadczyć może o nieodzowności tworzenia wiązań wodorowych przez podstawnik w pozycji *orto* dla uzyskania zadowalającego wyniku. Najlepsze katalizatory (pochodna N-tlenku pirydyny i *o*-cyjanofenyłowa) przetestowano wobec szeregu bromków alkilowych, obserwując nadmiary enancjomeryczne przekraczające 99% *ee*.

Podobne katalizatory zostały zsyntezowane przez wiele innych grup badawczych na świecie, między innymi przez Elango i współpracowników [10], którzy w oparciu o katalizatory opracowane przez Coreya i Lygo, dokonali podobnych N-alkilowań alkaloidów chininy przez halogenki metylo-aromatyczne, jednak używając znacznie bardziej rozbudowanych arenów policyklicznych, między innymi pirenu i picenu, w celu sprawdzenia wpływu zawady sterycznej N-podstawnika katalizatora na nadmiar enancjomeryczny. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej i w 0°C, obserwując w przypadku pochodnych picenu nadmiary rzędu 10% *ee* i długie, sięgające doby czasy reakcji. Wynik ten tłumaczono niekorzystną strukturą kompleksu aktywnego katalizator-karboanion, kiedy dochodzi do jednoczesnego usztywnienia struktury kompleksu przez wiązania wodorowe i  $\pi$ -stacking, w wyniku czego prawdopodobnie dochodziło do silnego obustronnego zastąpienia atomu, na którym wygenerowano karboanion i w konsekwencji małej jego dostępności dla halogenków alkilu. Hipotezę tę zdawał się potwierdzać eksperyment, w którym porównano reakcję z bromkiem benzylu i allilu, gdzie sterycznie większy bromek benzylu reagował znacznie wolniej. Natomiast w przypadku pochodnych pirenowych (Sch. 2.6) otrzymano znacznie lepsze enancjoselektywności, w zakresie 70-90% *ee*. Autorzy wysnuli z tych obserwacji wnioski, że zwiększenie zawady sterycznej N-funkcjonalizowanego katalizatora pozwala na polepszenie wyników tylko do pewnych granic.



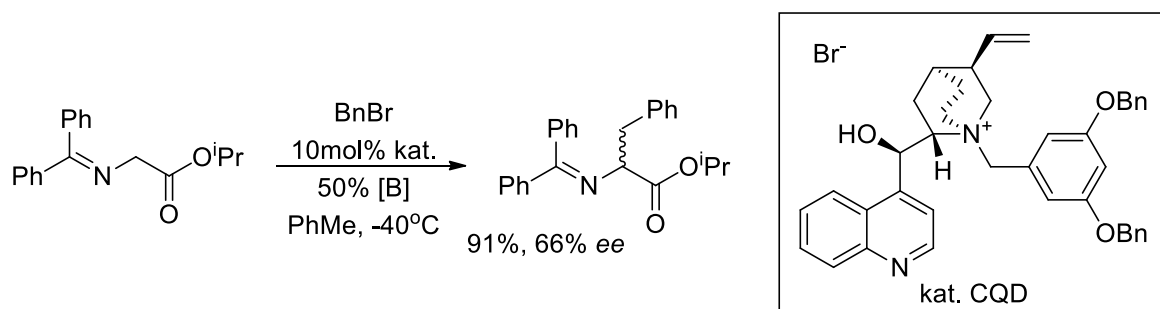
Schemat 2.6. Zastosowanie pirenowej pochodnej alkaloidu chinowca w reakcji alkilowania zasady Shiffa.

Badania relacji między aktywnością a strukturą katalizatorów zostały podjęte również przez Ramachandran i współpracowników [11]. Opierając się na wiedzy o wpływie większej grupy arylovej czwartorzędowego podstawnika atomu azotu cynchonidyny na wzrost sztywności cząsteczki, którą to sztywność wiązano ze wzrostem enancjoselektywności reakcji alkilowania estru iminoglicyny, opracowali oni grupy boczne zawierające w swojej strukturze motyw triarylometanolu (**Rys. 2.4**). W przypadku gdy dodatkowe grupy arylove były niepodstawionymi pierścieniami fenyłowymi, enancjoselektywność wzrastała nieznacznie, jednakże gdy zamiast nich zastosowano grupy 1-naftylove, notowane nadmiary enancjomeryczne wzrosły do 80% *ee*, co w porównaniu do wyjściowego katalizatora funkcjonalizowanego grupą benzyłową było wynikiem znacznie wyższym, przy zachowaniu zbliżonych czasów reakcji. Dodatkowe polepszenie wyników obserwowano, gdy pierścień arylovej usytuowany bliżej rdzenia alkaloidu był podstawiony grupą diarylometanolową w pozycji *meta* zamiast *para*. Kolejnym krokiem było O-allylowanie grupy hydroksylowej alkaloidu, co pozwoliło na zwiększenie uzyskiwanych nadmiarów enancjomerycznych do 92% *ee* w temperaturze -20°C. Podobne enancjoselektywności w badanej reakcji były osiągnięte w przypadku użycia innych czynników alkilujących, również wówczas czasy potrzebne do osiągnięcia pełnej konwersji nie odbiegały od tych opisywanych we wcześniejszej literaturze.



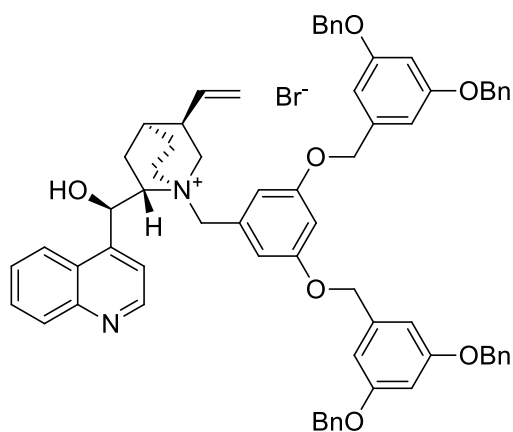
Rysunek 2.4. Katalizatory opracowane przez Ramachandran.

Inne modyfikacje struktury katalizatorów, ze szczególnym naciskiem na grupę N-alkilową, zostały opisane przez Mazon i współpracowników [12], gdzie wyjściową grupę benzyłową zamieniono na 3,5-dibenzyloksybenzyłową (**Sch. 2.7**). W tym przypadku nadmiary enancjomeryczne okazały się gorsze, natomiast uwagę zwraca krótszy czas reakcji, nawet gdy były one prowadzone w znacznie niższej (-40°C) temperaturze. Drugą wartą wspomnienia obserwacją była chiralna inwersja produktu wobec zamiany zasady z 50% roztworu wodorotlenku sodu na roztwór wodorotlenku potasu o tym samym stężeniu.



Schemat 2.7. Reakcja alkilowania zasady Schiffa,  
badana wobec katalizatorów opracowanych przez Mazon.

Ci sami autorzy rok później opublikowali wyniki badań [13] nad jeszcze bardziej rozbudowanymi przestrzennie grupami bocznymi katalizatorów chinowcowych (Rys. 2.5). Jednak w tym przypadku głównym tematem pracy było badanie zależności skręcalności optycznej od długości „dendrytów” złożonych z powtarzających się jednostek benzyloksylowych, a sama zdolność katalizatorów do indukcji asymetrycznej została potraktowana drugorzędnie. W istocie, opisane w tej publikacji katalizatory niezależnie od obniżania temperatury, zwykle pozwalające na uzyskanie lepszych enancjoselektywności, obserwowane wyniki prawie w żadnym przypadku nie przekraczały 60% *ee*, co na obecne standardy syntezy asymetrycznej jest wynikiem niezadowalającym.

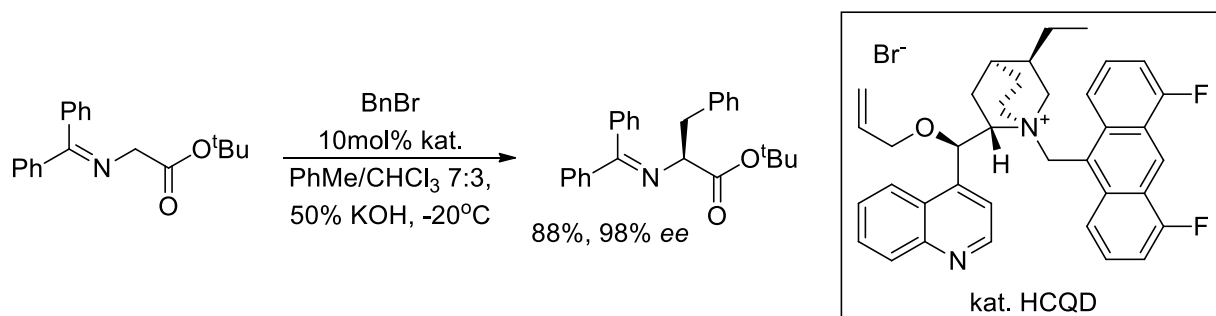


Rysunek 2.5. Przykładowy katalizator „dendrytyczny” opracowany przez Mazon.

Użyteczność grup bocznych opartych na fluorowanych arenach była badana również przez grupę Andrusa [14]. W wyniku kilkietapowej syntezy opracowali oni czynniki czwartorzędowe, które poddali reakcji z odpowiednimi alkaloidami, a następnie dodatkowo O-allilowali otrzymane związki. Katalizatory te pozwalały na uzyskiwanie nadmiarów enancjomerycznych bardzo zbliżonych do znanych wcześniej N-(antracenylo)metylowanych katalizatorów Coreya i Lygo (Sch. 2.8). Natomiast w obniżonych temperaturach, w jakich obydwie te grupy katalizatorów pozwalały



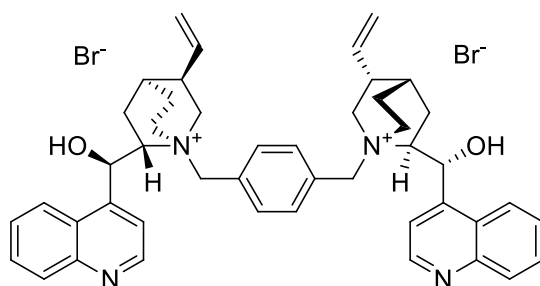
na osiągnięcie 98% ee, reakcje wobec związków otrzymanych przez grupę Andrusa przebiegały znacznie wolniej (3,5 dnia). Znacznie istotniejszym natomiast jest fakt, że katalizatory te pozwalały na uzyskiwanie niemal tak samo dobrych wyników w wyższych temperaturach. W temperaturze pokojowej reakcja trwała tylko osiem godzin, w dalszym ciągu umożliwiając uzyskanie zarówno wydajności, jak i nadmiaru enancjomerycznego powyżej 90%.



Schemat 2.8. Reakcja benzylowania estru iminoglicyny przy użyciu fluorowanego katalizatora opracowanego przez Andrusa.

Autorzy przytoczonej publikacji przetestowali również inną mieszaninę rozpuszczalników stanowiących fazę organiczną – zamiast typowo używanych mieszanin toluen/chloroform lub samego toluenu, zastosowano mieszaniny toluen/tetrahydrofuran. Pomimo iż konieczne było stosowanie niskiej temperatury ( $-40^{\circ}\text{C}$ ), a w związku z tym czasy trwania tych reakcji znów uległy wydłużeniu w porównaniu do literaturowych wartości, uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny udawało się utrzymać nawet po zmniejszeniu ilości katalizatora o połowę, a więc do 5mol%. W tych warunkach reakcje estru iminoglicyny z innymi czynnikami alkilującymi również charakteryzowały się zadowalającą indukcją asymetryczną. Należy mieć jednak na uwadze poważną wadę tych katalizatorów, mianowicie długą (a więc związaną z dodatkowymi kosztami) syntezę czynników N-alkilujących, a zysk w postaci lepszej enancjoselektywności obniżają wydłużone czasy reakcji.

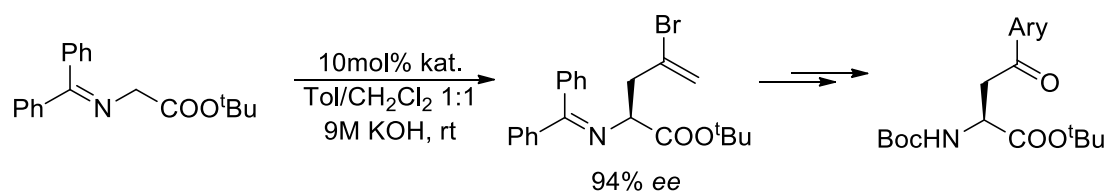
Często powtarzającym się motywem dotyczącym katalizatorów chinowcowych, są ich odmiany dimeryczne (**Rys. 2.6**), oparte na dwóch rdzeniach alkaloidowych, połączonych odpowiednim czynnikiem N,N'-dialkującym (np. dibromkiem ksylilenu). Tego typu związki były opracowywane, a wyniki publikowane przez niektórych z wcześniej wspomnianych badaczy (Park [15-18], Mazon [19,20]), jak i przez inne grupy [21-23], które włączyły się w pole badań katalizatorów chinowcowych.



Rysunek 2.6. Przykładowa struktura dimerycznego katalizatora chinowcowego.

Uzyskiwane przez badaczy nadmiary enancjomeryczne wahały się od 30 do nawet 98% *ee*. Badania obejmowały dodatkowo różne działy, jak na przykład badanie wpływu przeciwjonu katalizatora (typowo Br<sup>-</sup>) na enancjoselektywność – jednakże wpływ zmiany przeciwjonu na BF<sub>4</sub><sup>-</sup> lub PF<sub>6</sub><sup>-</sup> był nieznaczny, notowano jedynie drobne skrócenie czasu reakcji.

Badania reakcji alkilowania estru iminoglicyny posłużyły jako fundament nowej chiralnej syntezy aminokwasów. Jedną z prac, w której za enancjoselektywność odpowiedzialny był katalizator chinowcowy, jest ta opublikowana przez Lygo i Andrews [24]. We wspomnianej pracy autorzy wykorzystali opisany powyżej substrat do otrzymania różnych pochodnych aryloalaniny, w szczególności pochodnych kynureniny, mającej wpływ na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Problem wcześniej spotykany w syntezie tych pochodnych z zasad Schiffa polegał na podwójnym ich alkilowaniu  $\alpha$ -halo ketonem i następczej cyklizacji do pochodnych cyklopropanu. Autorzy postanowili otrzymać pochodną aryloalaniny w inny sposób, mianowicie zmieniając czynnik alkilujący z  $\alpha$ -halo ketonu na 2,3-dibromopropen (Sch. 2.9), który następnie poddano reakcji Suzuki i ozonolizie wiązania podwójnego.

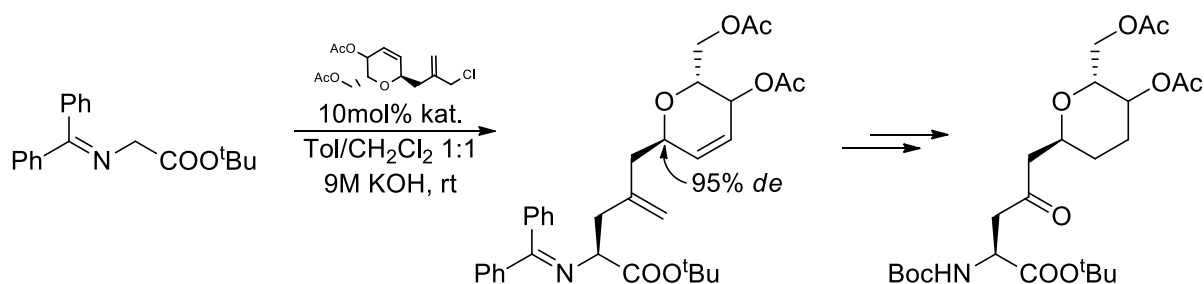


Schemat 2.9. Synteza pochodnych kynureniny przy użyciu katalizatorów chinowcowych.

Enancjoselektywna reakcja z użyciem N-antracenylo-metylowej pochodnej cynchonidyny dała odpowiednią pochodną bromoallilową z nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 94% *ee*. Pochodną tę sprzęgano z różnymi halogenkami aryłowymi z bardzo dobrymi wydajnościami, a sumaryczna wydajność całej syntezy kynureniny wyniosła 52%.

Podobną metodykę można znaleźć w kolejnej publikacji tego samego autora [25], gdzie obiektem zainteresowania były glikopeptydy, dokładniej: C-glikozyloasparaginy (Sch. 2.10).

W tym przypadku jednak oprócz wygenerowania nowego centrum stereogenicznego, sam czynnik alkilujący był związkiem chiralnym, który musiał być otrzymany z chiralnej pochodnej odpowiedniego cukru.



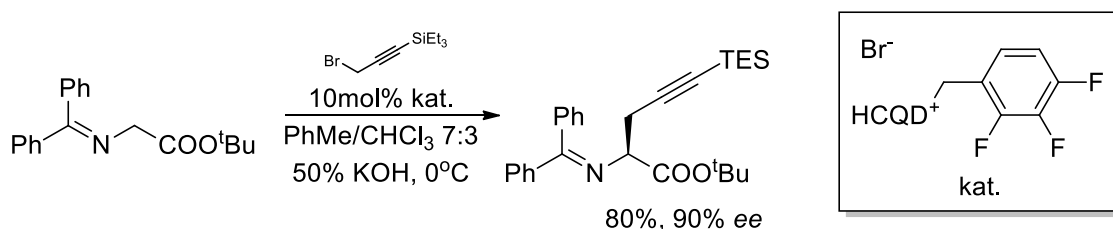
Schemat 2.10. Synteza C-glikozyloasparagin w pracy Lygo.

Zadowalającą diastereoselektywność (13:1) reakcji otrzymywania związku alkilującego uzyskano bez stosowania dodatkowej indukcji asymetrycznej, w reakcji sprzęgania z odpowiednim związkiem allilosililowym wobec tryfluoranionu iterbu ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), następnie otrzymany związek poddano reakcji z estrem iminoglicyny, otrzymując związek pośredni z diastereoselektywnością 20:1 i wykonano ozonolizę otrzymując pożądaną glikozyd z zadowalającą czystością enancjomeryczną.

Kolejnym istotnym, zwłaszcza z punktu widzenia przemysłu radiofarmaceutycznego, związkiem otrzymanym za pomocą alkilowania iminoglicyny wobec katalizatora chinowcowego, była [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-DOPA. Autorzy pod kierownictwem Lemaire'a [26] posłużyli się w tym celu znaną już w literaturze O-allilo-N-antracenylo-metylową pochodną cynchonidyny. Ponieważ w syntezie radiofarmaceutyków krótki czas reakcji jest konieczny do utrzymania odpowiedniej aktywności związku, autorzy przyjęli ów parametr jako priorytet, osiągając finalnie pełną konwersję substratu w ciągu 10 minut, jednakże kosztem użycia niespotykanej wcześniej ilości katalizatora (4.2ekw = 420mol%). Dzięki temu czystość radiochemiczna otrzymanej fluorolewodopy wynosiła na koniec syntezy 98% [ $^{18}\text{F}$ ], jak również utrzymano wysoką enancjoselektywność (98% ee po optymalizacji). Warto wspomnieć że zasadą użytą w tej reakcji nie był typowo używany 50% roztwór wodorotlenku sodu czy potasu, lecz stały monohydrat wodorotlenku cezu, a więc w reakcji kataliza przeniesienia fazowego zachodziła między cieczą a ciałem stałym.

Niewątpliwie, polem syntezy organicznej do której opisywana tu reakcja alkilowania ma niepomijalny wkład, jest chemia peptydów – i zostało to wykorzystane między innymi przez badaczy z grupy Castle [27] w syntezie cyklicznego oktapeptydu Celogentyny C. W oparciu o innowacyjną syntezę Cooka pochodnych tryptofanu, autorzy otrzymali kluczowy półprodukt

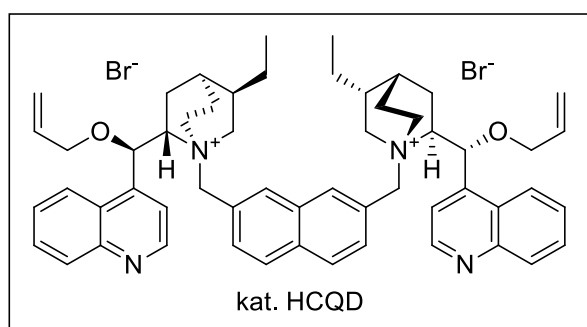
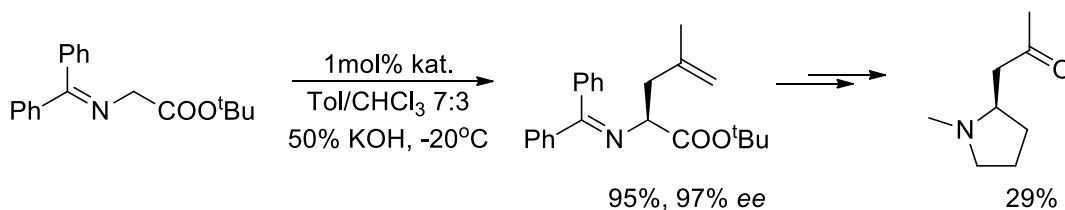
w enancjoselektywnej reakcji alkilowania estru iminoglicyny (**Sch. 2.11**). Co ciekawe, autorzy porównali w tej samej reakcji, w podobnych warunkach katalizatory chinowcowe do jednego z katalizatorów Maruoki. W tym porównaniu zdecydowanie lepiej, mimo konieczności użycia 10mol%, wypadł katalizator oparty na hydrocynchonidynie, pozwalając na uzyskanie enancjoselektywności 90% *ee*.



Schemat 2.11. Synteza kluczowego substratu do syntezy Celogentyny C.

Użyteczność katalizatorów chinowcowych w otrzymywaniu produktów naturalnych potwierdza również praca Boeckmanna z 2002 roku na temat syntezy bengamidów [28].

Park i współpracownicy również zademonstrowali zastosowanie opracowanych przez nich katalizatorów w syntezie istotnych biologicznie cząsteczek – w tym przypadku higryny [29], która z kolei jest substratem do otrzymania istotnego elementu syntezy tropanów – tropinonu, w reakcji metatezy pierścienia. Zadanie, którego podjęli się badacze było o tyle trudne, że higryna jest zdolna do spontanicznej racemizacji w warunkach zasadowych lub nawet obojętnych. Reakcja, w której wytworzono centrum stereogeniczne, to dobrze już znane alkilowanie estru iminoglicyny, za pomocą 3-bromo-2-metyloprop-1-enu (**Sch. 2.12**), w wyniku czego uzyskano odpowiednią chiralną pochodną z enancjoselektywnością 97% *ee*.

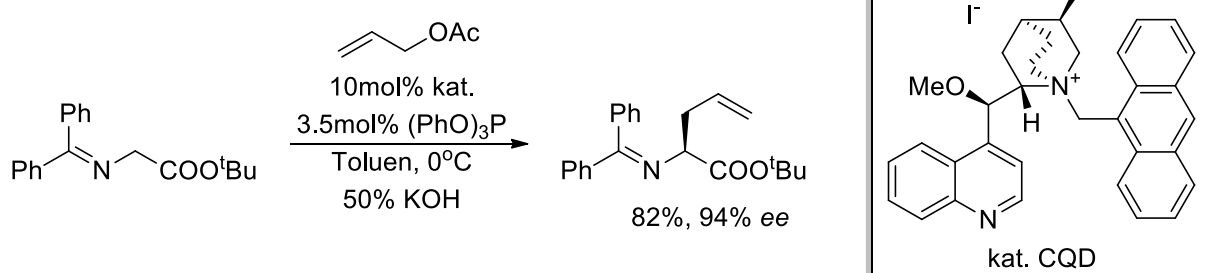


Schemat 2.12. Synteza higryny przy użyciu dimerycznej pochodnej hydrocynchonidyn.

Otrzymana pochodna została poddana szeregowi reakcji, które doprowadziły finalnie do otrzymania czystej optycznie higryny w dziewięciu etapach z sumaryczną wydajnością 29%.

Wszystkie dotychczas opisane syntezy prowadzone były w skali laboratoryjnej, natomiast Patterson wraz z zespołem zademonstrowali skalowalność opisywanych reakcji alkilowania wobec katalizatorów chinowcowych [30]. Przeprowadzili oni optymalizację reakcji w skali 2 kilogramów, między innymi obniżając ilość potrzebnego czynnika alkilującego do 1.2ekw (typowo w powyższych reakcjach stosowano 3-5ekw), a ilość katalizatora można było obniżyć do 5mol%. Uzyskany nadmiar enancjomeryczny przekraczał 99% ee, a w celu uzyskania najlepszej wydajności zdecydowano o stopniowym dodawaniu fazy wodnej, zawierającej wodorotlenek potasu, do obecnej w reaktorze fazy organicznej. W opisywanej publikacji zastosowano katalizator opracowany przez Lygo [6] w ilości ponad 100g, co w przypadku katalizatora Maruoki byłoby nie do przyjęcia z perspektywy ekonomicznej.

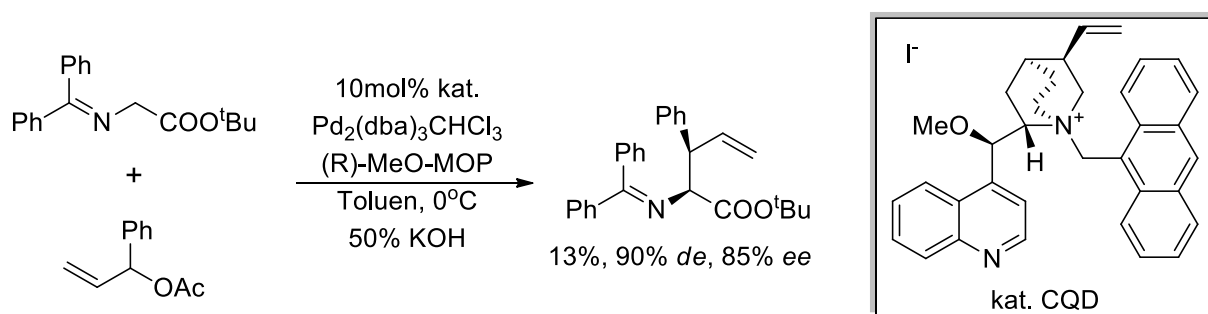
Wśród reakcji z estrem iminoglicyny można zauważyć również enancjoselektywne sprzęgania przy jednoczesnym użyciu związków palladu i katalizatorów chinowcowych. W opublikowanej w 2001 pracy [31] Nakoji i współpracownicy badali reakcję asymetrycznego allilowania za pomocą pochodnych octanu allilu (Sch. 2.13). Typowo w enancjoselektywnych reakcjach sprzęgania wobec palladu wysoką indukcję asymetryczną uzyskuje się za pomocą chiralnej fosfiny, natomiast w tym przypadku do uzyskania zadowalającej enancjoselektywności wystarczył dodatek odpowiedniej pochodnej cynchonidyny.



Schemat 2.13. Asymetryczne allilowanie przy użyciu katalizatora chinowcowego i palladu.

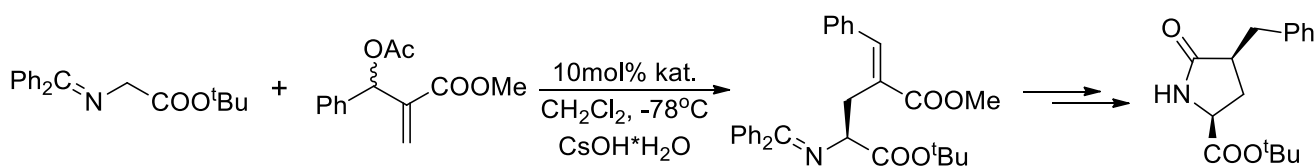
Jej użycie wobec różnych (achiralnych) ligandów dla palladu, powodowało powstawanie mieszaniny enancjomerów od racematu do 94% ee. Wynik ten uzyskano używając jako ligandu trifenoksyfosfiny ((PhO)<sub>3</sub>P), wydajność reakcji wynosiła wówczas 82%. Opracowaną metodę przetestowano wobec różnych podstawionych w pierścieniu octanów cynamylu, uzyskując w większości przypadków zadowalające wyniki.

Ci sami autorzy posunęli się krok dalej [32] i przebadali diastereoselektywność reakcji, w których sprzęgany octan allilu byłby związkiem rozgałęzionym (Sch. 2.14). Jednak w tym przypadku do uzyskania odpowiedniego nadmiaru diastereomerycznego, oprócz zastosowania katalizatora chinowcowego, autorzy byli zmuszeni użyć również chiralnej fosfiny. Pozwoliło to na uzyskanie nadmiaru na poziomie 90% de, jednak wydajność była zdecydowanie poniżej dzisiejszych standardów (13%).



Schemat 2.14. Reakcja asymetrycznego allilowania za pomocą rozgałęzionych octanów allilowych.

Reakcje sprzęgania ze związkami opartymi na motywie octanu allilu są możliwe do przeprowadzenia również bez stosowania metali szlachetnych. Jako przykład można tu przytoczyć pracę Ramachandran [33], w której posłużono się sprzężoną reakcją addycji-eliminacji do otrzymywania pochodnych kwasu glutaminowego. Przede wszystkim okazało się, że dzięki stosowaniu warunków PTC reakcja zachodziła wobec znacznie słabszej zasady (wodorotlenek ceszu zamiast *n*-butylolitu). Autorzy byli w stanie otrzymać pochodną glutaminianową (Sch. 2.15) z dobrymi wydajnościami i enancjoselektywnościami (w obu przypadkach 92%), stosując 10mol% katalizatora chinowcowego.

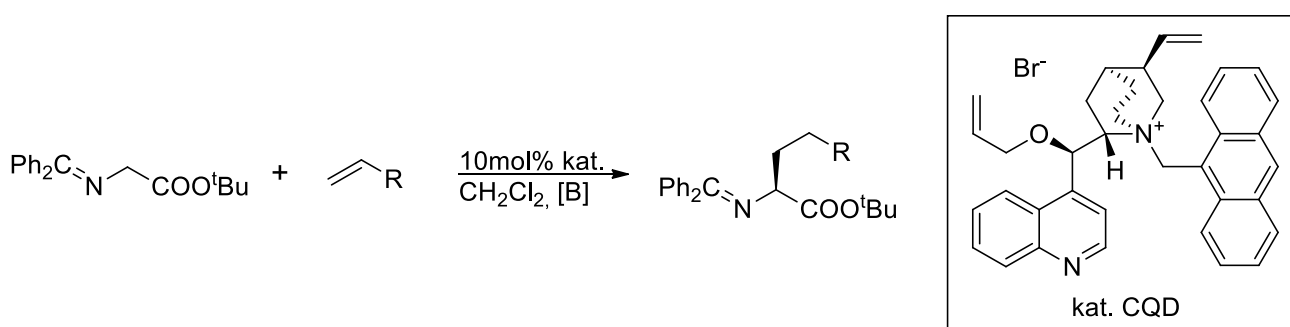


Schemat 2.15. Synteza pochodnych kwasu glutaminowego wobec katalizatora chinowcowego

Autorzy zauważyli, że octany allilowe zawierające dodatkowe grupy wyciągające elektrony przyczyniały się do podwyższenia czystości enancjomerycznej do 97% ee, natomiast ich analogi o większej gęstości elektronowej na enancjoselektywność reakcji wpływały negatywnie. Zoptymalizowana reakcja charakteryzowała się dobrą tolerancją grup funkcyjnych, a jej produkty w prostych reakcjach zostały następnie przekształcone w pochodne cyklicznego kwasu piroglutaminowego.

Wspominani już wcześniej Park i Jew w obliczu sukcesów ich dotychczasowych badań na temat reakcji alkilowania estrów iminoglicyny, postanowili dokonać systematycznego przeglądu wpływu różnych czynników na enancjoselektywność tej reakcji [34]. Najważniejszym sprawdzonym czynnikiem był związek karbonylowy, z którego otrzymywano odpowiednią zasadę Schiffa. Jak się okazało, stosowanie pochodnych aldehydu 2-naftylowego pozwoliło na znaczne skrócenie czasu reakcji (do zaledwie dwóch godzin w 0°C), jak również na najwyższy spośród sprawdzanych nadmiar enancjomeryczny (88% *ee*). Kolejnym czynnikiem była zasada – najlepszy wynik osiągnięto stosując wodorotlenek rubidu, jednak konieczne było stosowanie niższej temperatury (-35°C), jednocześnie czas reakcji uległ wydłużeniu do dziesięciu godzin. Co ciekawe, dalsze obniżanie temperatury zamiast oczekiwanego polepszenia enancjoselektywności spowodowało jej nieznaczne obniżenie. W zoptymalizowanych warunkach autorzy sprawdzili szereg różnych czynników alkilujących, w większości uzyskując zadowalające nadmiary enancjomeryczne.

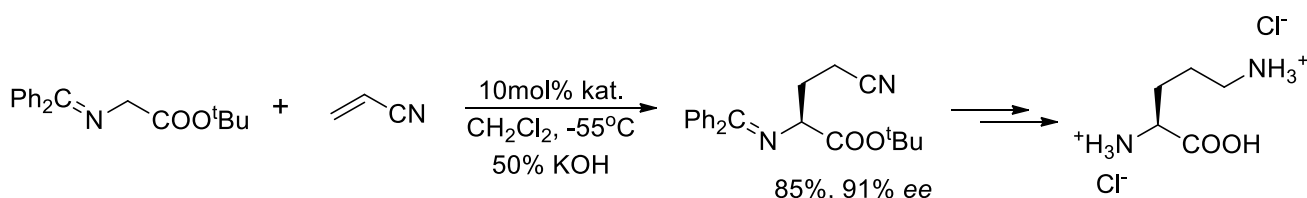
Istotną reakcją asymetryczną, w której możliwe jest wykorzystanie estrów iminoglicyny jako substratów, jest 1,4-addycja sprzężona, czyli reakcja Michaela. Wspomniane zasady Schiffa były wykorzystywane jako donory Michaela na przykład w reakcjach otrzymywania pochodnych kwasu glutaminowego [35], gdzie jako akceptory Michaela stosowano różne  $\alpha,\beta$ -nienasycone związki, między innymi akrylany czy ketony winylowe (Sch. 2.16). Do indukcji asymetrycznej stosowano wielokrotnie przytaczany katalizator Lygo, a enancjoselektywności w większości przekraczały 80% *ee*. Natomiast warto wspomnieć, że jako zasady w przytaczanej publikacji, stosowane były fosfazenowe związki Schwesingera.



Schemat 2.16. Zastosowanie katalizatorów chinowcowych w reakcjach Michaela

Autorzy podjęli się również syntezy na podłożu stałym, gdzie stosowana iminoglicyna była połączona wiązaniem estrowym z odpowiednim polimerycznym podłożem, pozostałe parametry reakcji nie uległy zmianie. Zaobserwowane w analogicznych warunkach enancjoselektywności uległy wówczas obniżeniu o około 10-20% *ee*.

Jednym z zastosowań enancjoselektywnych reakcji Michaela jest otrzymywanie aminokwasów. Na przykład otrzymywaniem (S)-ornityny zajęli się Zhang i Corey [36]. W oparciu o wcześniej znane dane literaturowe, w reakcji estru *tert*-butylowego iminoglicyny z akrylonitrylem (Sch. 2.17) pożądany enancjomer uzyskano z nadmiarem enancjomerycznym 91% *ee*, natomiast wydajność reakcji wynosiła 85%. Sumaryczna wydajność całej syntezy ornityny wynosiła natomiast 53%.

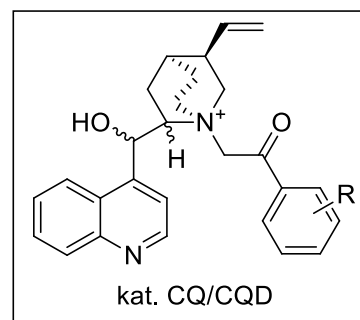
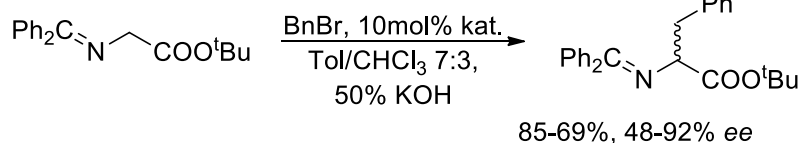


Schemat 2.17. Synteza (S)-ornityny z zasady Schiffa przy użyciu katalizatorów chinowcowych

W tej samej publikacji, autorzy podjęli się również przeprowadzenia innej asymetrycznej syntezy, opartej na annulacji Robinsona. Reakcji z *trans*-chalkonem poddano acetofenon, uzyskując addukt Michaela z nadmiarem 80% *ee* i wydajnością 72%, następnie poddano addukt szeregowi reakcji, których finalnym produktem był homochiralny enon. Warto wspomnieć, że Corey i Zhang wykorzystywali pochodne alkaloidów w katalizie reakcji Michaela również, gdy ta opierała się na dimeryzacji enonów [37], otrzymując związki 1,5-dikarbonylowe oraz  $\alpha$ -alkilo- $\gamma$ -ketokwasy z enancjoselektywnościami sięgającymi 98% *ee*.

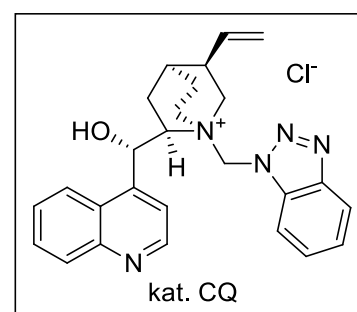
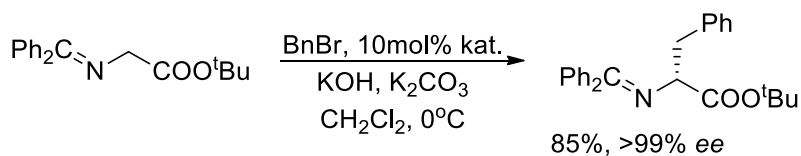
Wobec wcześniejszych danych literaturowych, które wskazywały na tworzenie wiązań wodorowych między katalizatorem chinowcowym a substratem jako jeden z głównych mechanizmów indukcji asymetrycznej, dobrą propozycją zwiększenia aktywności katalizatora było wbudowanie w jego strukturę dodatkowych heteroatomów. Jednym z przykładów jest keton [38]. Katalizatory zawierające ten motyw w swojej strukturze były otrzymywane poprzez prostą reakcję alkaloidu chinowca z odpowiednim bromkiem fenacylu. Po przetestowaniu w reakcji alkilowania (Sch. 2.18) estru iminoglicyny okazało się, że sam motyw ketonu nie powoduje zauważalnego podniesienia enancjoselektywności ponad znane już w literaturze wartości. Natomiast czas reakcji uległ znacznemu skróceniu – dla najlepszego katalizatora reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej w zaledwie 3 minuty (!) z nadmiarem enancjomerycznym 85% *ee*, natomiast po obniżeniu temperatury do  $-20^\circ\text{C}$  enancjoselektywność wzrosła do 92% *ee*, a czas reakcji w dalszym ciągu wynosił jedynie godzinę.





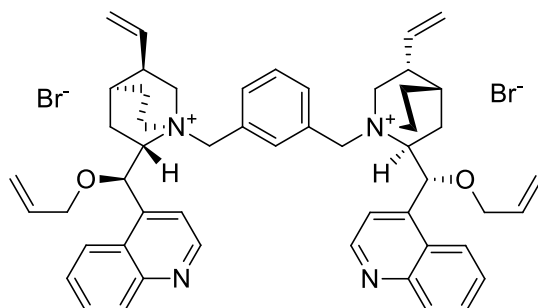
Schemat 2.18. Alkilowanie zasady Schiffa przy użyciu katalizatorów zawierających grupę ketonową. Co więcej, wobec innych czynników alkilujących nadmiary enancjomeryczne niekiedy przekraczały 99% ee, nawet gdy ilość katalizatora obniżono z 10 do 5mol%, utrzymując jednocześnie czas reakcji na poziomie dwóch godzin w obniżonej temperaturze. Autorzy wysunęli wnioski, że ważniejsze od efektów sterycznych katalizatora, a więc wielkości grupy czwartorzędowej, są efekty elektronowe – w tym wiązania wodorowe kompleksu aktywnego katalizator-substrat. Ci sami autorzy wykorzystali opracowane katalizatory do reakcji w „zielonym” wariacie – bez rozpuszczalnika organicznego [39], gdzie faza wodna stanowiła jednomolowy roztwór wodorotlenku potasu – a więc znacznie niższe niż w większości reakcji stężenie. W tych warunkach najwyższa enancjoselektywność wynosiła 86% ee.

Jeszcze innym motywem, na którym oparto grupę boczną katalizatora, był 1,2,3-benzotriazol [40]. Wobec takiego katalizatora, wyjściowa reakcja alkilowania zasady Schiffa trwała 12 godzin i dawała nadmiar enancjomeryczny 99% ee w temperaturze pokojowej, a po jej obniżeniu powstawania niepożądanego enancjomeru nie obserwowano w ogóle (Sch. 2.19). Doskonałe nadmiary enancjomeryczne notowano również wobec innych czynników alkilujących, których każdorazowo wystarczyło użyć 1.2 ekwiwalenta. Dodatkowymi zaletami tych katalizatorów była łatwość ich otrzymania oraz proste odzyskiwanie katalizatora po reakcji.



Schemat 2.19. Zastosowanie 1,2,3-benzotriazolowej pochodnej cynchoniny w reakcji alkilowania zasady Schiffa

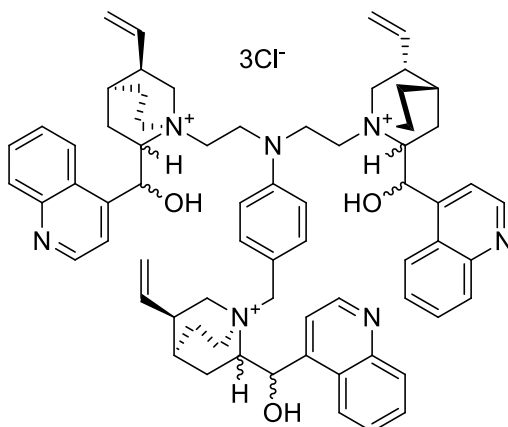
Rozwój był również obserwowany na polu badań katalizatorów dimerycznych, które rozwijał między innymi Lee [41], notując wobec najlepszego katalizatora opartego na mostku ksylilowym (**Rys. 2.7**) 90% *ee*, prowadząc reakcję w dwufazowym układzie toluen/chloroform 7:3 – 50% roztwór wodorotlenku potasu, przez dwie godziny w temperaturze 0°C.



Rysunek 2.7. Dimeryczny katalizator opracowany przez Lee

Następnie testom poddano katalizatory oparte na mostkach naftyłowych i bifenyłowych, wobec których enancjoselektywności wynosiły od 10 do nawet 94% *ee*, a po optymalizacji temperatury do ponad 99% *ee*. Podobne nadmiary enancjomeryczne notowano również dla obszernej biblioteki innych czynników alkilujących, często uzyskując pełną konwersję już po jednej godzinie. Lepszą aktywność otrzymanych katalizatorów opartych na mostku naftyłowym, autorzy tłumaczyli większym odstępem między rdzeniami alkaloidowymi, a więc mniejszą zawadą steryczną między nimi, co miało prowadzić do możliwości utworzenia korzystniejszej struktury kompleksu aktywnego.

Siva i współpracownicy zdecydowali się przebadać we wspomnianej reakcji benzylowania jeszcze bardziej rozbudowane katalizatory trimeryczne [23], w których grupa stanowiąca mostek nie była jednakowo połączona ze wszystkimi trzema rdzeniami alkaloidu (**Rys. 2.8**).

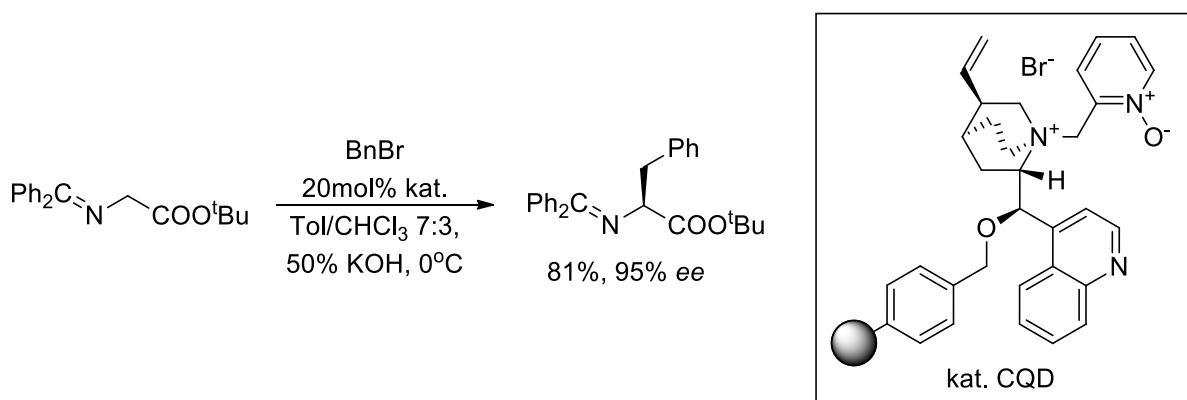


Rysunek 2.8. Trimeryczny katalizator oparty na cynchoninie lub cynchonidynie

Używając różnych podstawionych w pierścieniu bromków benzylu, autorzy uzyskiwali nadmiary enancjomeryczne od 65 do 98% *ee*, stosując 5mol% katalizatora. Istotne obserwacje, które zgłosili autorzy, to pozytywny wpływ kationu sodowej zasady na enancjoselektywność, w wyniku jego oddziaływania z substratem, oraz konieczność stosowania maksymalnie 20% roztworu wodorotlenku sodu, aby zapobiec rozkładowi katalizatora.

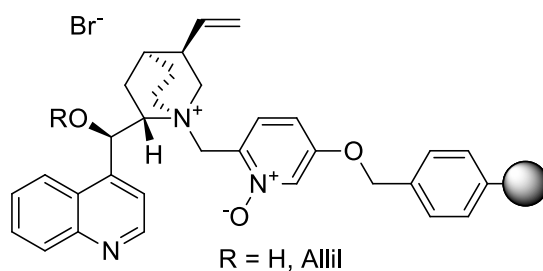
Polimeryczne katalizatory opierane były nawet na strukturach supramolekularnych, jak kaliskareny [42] i mimo iż sama struktura katalizatora była nowatorska, obserwowane wyniki nie spełniały obecnych standardów katalizy asymetrycznej.

Innym typem polimerycznych katalizatorów chinowcowych znajdujących zastosowanie w reakcjach alkilowania zasad Schiffa, są pochodne oparte na powiązaniu rdzenia alkaloidowego z podłożem stałym. Takie badania przeprowadzone zostały przez chińsko-koreański zespół badawczy, w którego skład wchodził m.in. Jew i Park [43]. Katalizatory przez nich opracowane, oparte były na czwartorzędowaniu atomu azotu za pomocą bromków arylowych oraz połączeniu mostkiem O-benzylowym z żywicą Merryfielda. Otrzymany w ten sposób katalizator testowano w reakcji benzylowania estru iminoglicyny (Sch. 2.20), uzyskując nadmiary enancjomeryczne do 95% *ee*. Czasy reakcji natomiast nie należały do najkrótszych (15 godzin), jak również wymagana do uzyskania dobrego wyniku ilość katalizatora (20mol%) była dwukrotnie wyższa od tych znanych z literatury.



Schemat 2.20. Zastosowanie katalizatorów O-połączonych z podłożem stałym.

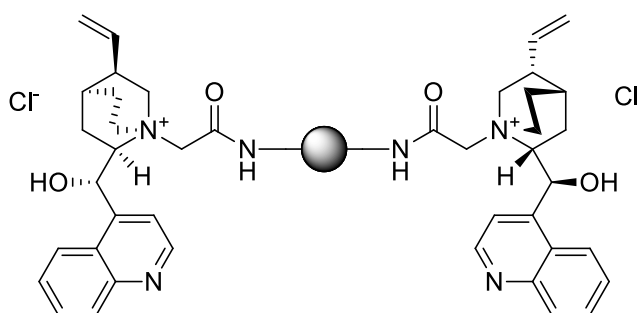
W innej publikacji wspomniani autorzy [44] zmienili miejsce połączenia alkaloidu z podłożem, przyłączając mostek do grupy bocznej azotu hydrocynchonidyny (Rys. 2.9) i tak otrzymane katalizatory przetestowali w reakcji alkilowania.



Rysunek 2.9. Opracowane przez Parka katalizatory N-połączone z podłożem stałym.

Ponownie konieczne było zastosowanie 20mol% katalizatora, również czasy reakcji należały do dłuższych, a nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały 91% *ee*. Dodatkowo sama synteza tych katalizatorów była długa i wieloetapowa, co podaje w wątpliwość sensowność stosowania katalizatorów chinowcowych na podłożu stałym.

Katalizatory dimeryczne również były sprawdzone w reakcji benzylowania estru iminoglicyny w warunkach bez rozpuszczalnika organicznego przez badaczy chińskich [45]. Co istotne, jest to pierwszy przypadek, kiedy w literaturze opisano katalizatory chinowcowe oparte na pochodnych acetamidu. Pochodne te zostały poprzez azot amidowy połączone (Rys. 2.10) z końcami łańcucha glikolu polietylenowego (PEG).

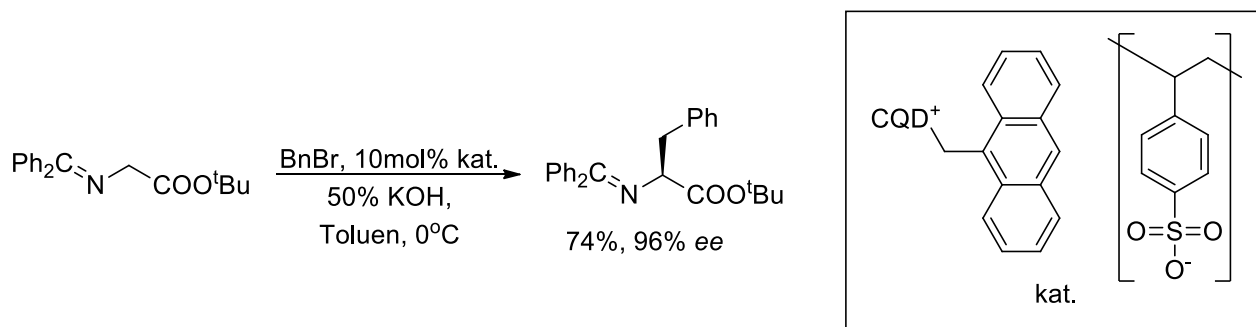


Rysunek 2.10. Powiązany z podłożem stałym katalizator chinowcowy zawierający motyw amidu.

W wyjściowej reakcji benzylowania najwyższy nadmiar enancjomeryczny wynosił 82% *ee*, i pomimo optymalizacji nie udało się uzyskać lepszego wyniku, co więcej obniżanie temperatury było niemożliwe ze względu na wytrącanie katalizatora z roztworu. Wobec innych czynników alkilujących obserwowano podobne enancjoselektywności.

Jeszcze innym sposobem na otrzymanie katalizatora na podłożu stałym, okazało się utworzenie soli praktycznie dowolnej czwartorzędowej pochodnej alkaloidu chinowca z odpowiednim polimeryzowalnym anionem. Arakawa i współpracownicy [46] uzyskane w ten sposób sole poddali polimeryzacji rodnikowej, uzyskując w wyniku związki, które nazwali „katalizatorami jonowo unieruchomionymi”. Katalizatory te w reakcji alkilowania estru iminoglicyny

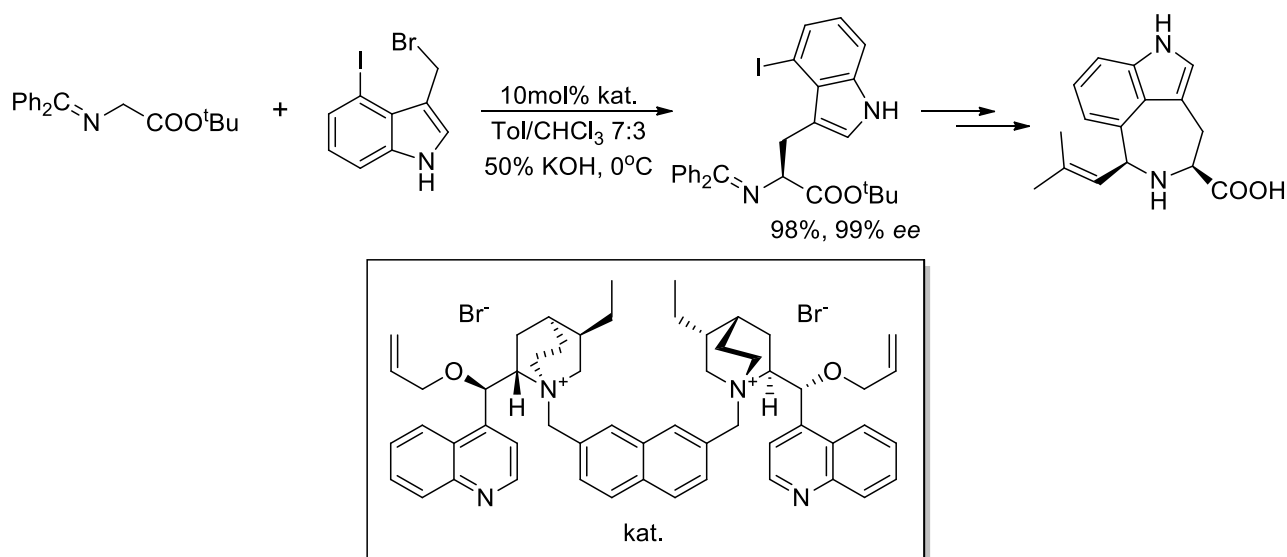
(Sch. 2.21) pozwoliły na uzyskanie nadmiarów enancjomerycznych dochodzących do 96% *ee*, jednak czas reakcji wynoszący 24 godziny okazał się być istotną ich wadą.



Schemat 2.21. Katalizatory jonowo unieruchomione opracowane przez Arakawę.

Podobnie grupa Itsuno [47], opracowała katalizatory posiadające strukturę dimeryczną z odpowiednim mostkiem. Autorzy, poprzez wymianę jonu bromkowego na sole kwasów aryldisulfonowych, otrzymali polimeryczny katalizator. Katalizator ten w testowej reakcji benzylowania pozwolił na osiągnięcie zbliżonych wyników.

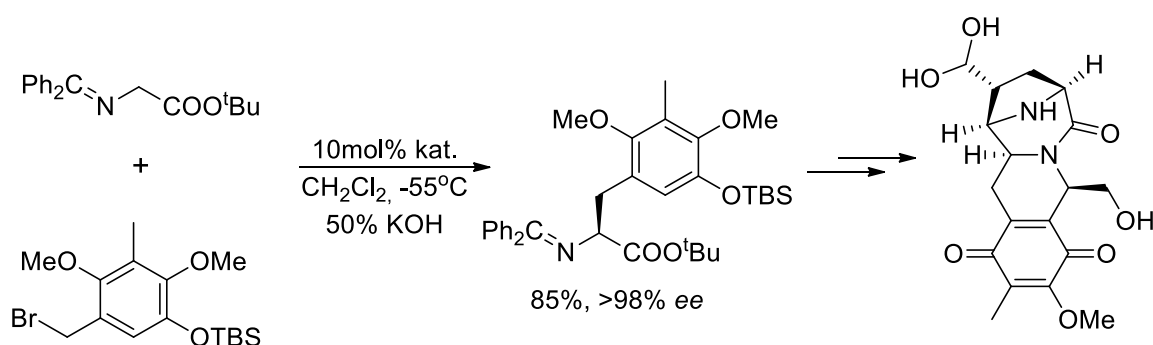
Synteza jednego z chiralnych alkaloidów sporyszu, kwasu klawicypitowego [48], stała się dla grupy badawczej Parka okazją by porównać aktywność katalizatorów Maruoki z chinowcowymi. Reakcją stanowiącą fundament tej syntezy było alkilowanie zasady Schiffa za pomocą pochodnej indolu (Sch. 2.22). Każda reakcja trwała 12 godzin wobec 10mol% katalizatora i w przypadku związków Maruoki nadmiar enancjomeryczny wynosił 65% *ee*, a wydajność 69%. Natomiast katalizatory chinowcowe wykazały się indukcją asymetryczną na poziomie 99% *ee*, przy czym katalizator dimeryczny pozwolił na osiągnięcie o 12% lepszej wydajności.



Schemat 2.22. Synteza kwasu klawicypitowego przy użyciu pochodnych alkaloidów chinowca.

Jest to kolejny wyraźny przykład przewagi katalizatorów chinowcowych nad związkami opracowanymi przez Maruokę.

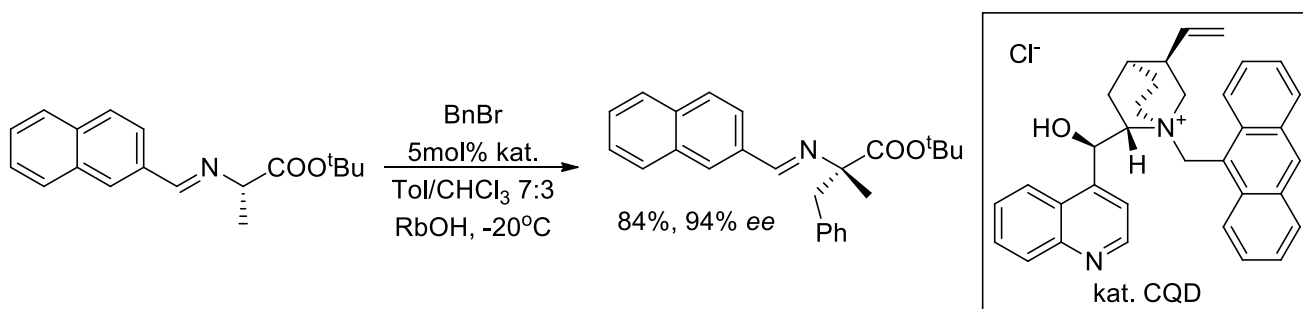
Innym przykładem związku, którego synteza oparta jest na reakcji alkilowania iminoglicyny, jest amid lemomycynonu [49]. Produkt alkilowania za pomocą bogatego w grupy elektronodonorowe bromku benzylu, został bez przerobu poddany hydrolizie, w wyniku czego uzyskano odpowiednią pochodną fenylalaniny z czystością enancjomeryczną powyżej 98% *ee*. Związek ten następnie poddano desililowaniu i zamknięciu pierścienia w reakcji Picteta-Spenglera, otrzymując homochiralny diastereoizomer (Sch. 2.23), który w kolejnych reakcjach doprowadził do amidu lemomycynonu z wydajnością 12% w 13 etapach, licząc od wyjściowej iminoglicyny.



Schemat 2.23. Synteza lemomycynonu przy użyciu chinowcowego katalizatora Lygo

Jeszcze innym przykładem związku biologicznie czynnego otrzymywanego tą metodą jest 4-fluoro-β-(4-fluorofenyl)fenylalanina, którą Patterson [50] otrzymywał z użyciem 5 mol% katalizatora Lygo (tzn. (N-antracenylo)metylocynchonidyny) w skali kilogramowej.

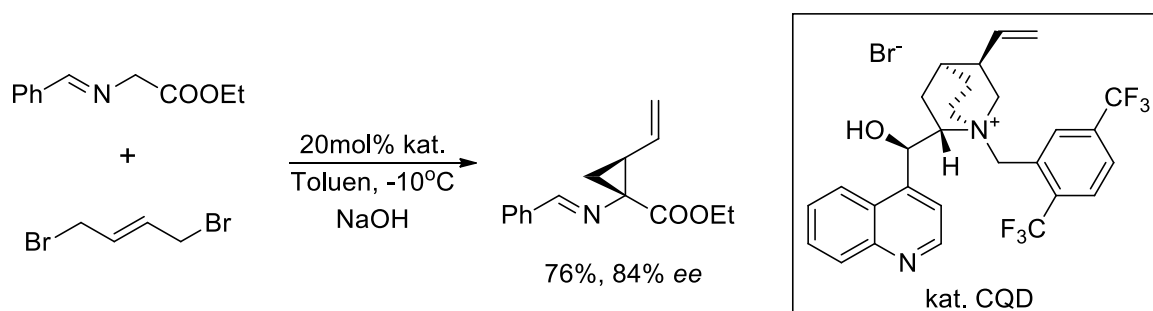
Reakcje halogenków alkilowych z estrem iminoglicyny nie ograniczają się do monoalkilowań, i w podobnych warunkach możliwe jest otrzymywanie α-aminokwasów α,α-dialkylowanych. Najera i współpracownicy [51] sprawdzili jak w tego typu reakcji sprawować się będą proste katalizatory N-benzylowane oraz N-(antracenylo)metylowane (Sch. 2.24).



Schemat 2.24. Enancjoselektywna reakcja alkilowania α-metylowanej pochodnej estru iminoglicyny.

Przede wszystkim należy mieć na uwadze, że monoalkilowana pochodna zasady Schiffa charakteryzuje się znacznie mniejszą kwasowością pozostałego  $\alpha$ -protonu, niemniej jednak wobec 50% roztworu wodorotlenku potasu reakcja przebiegała w 24 godziny dając wydajność 57% i enancjoselektywność 87% *ee*, co jest wynikiem poniżej oczekiwań, lecz wciąż akceptowalnym. Natomiast po użyciu stałego wodorotlenku rubidu jako zasady, wydajność wzrosła do 84%, a nadmiar enancjomeryczny do 94% *ee*, jednocześnie czas reakcji nie uległ wydłużeniu. Inne przetestowane wobec tej zasady czynniki alkilujące również dawały chiralny produkt z enancjoselektywnością przekraczającą 90% *ee*. Warto zauważyć, że w takiej reakcji benzylowania zastosowanie katalizatora Maruoki [52] powodowało konieczność użycia znacznie silniejszej zasady (*tert*-butanolanu potasu), większej ilości katalizatora (10mol% zamiast 5mol%), jak również uzyskany nadmiar enancjomeryczny i wydajność nie należały do imponujących (odpowiednio 64% i 84% *ee*).

Możliwe jest również  $\alpha,\alpha$ -dialkilowanie wspomnianej zasady Schiffa w reakcji cyklopropanowania, co zostało opracowane przez grupę badawczą z USA [53] przy użyciu katalizatorów chinowcowych zawierających podstawione grupami trifluorometylowymi podstawniki benzylove (Sch. 2.25). Wobec wyjściowego katalizatora, zawierającego niepodstawioną grupę benzylową, rejestrowany nadmiar enancjomeryczny był skrajnie niski (2% *ee*). Wobec N-antracenylo-metylowanego katalizatora Lygo uzyskano już zadowalający wynik (82% *ee*), natomiast docelowo do reakcji w większej skali 10 gramów użyto katalizatora podanego na Schemacie 25. Optymalizacji poddano również zasadę, najlepszy wynik uzyskano wobec stałego wodorotlenku sodu, sprawdzono również inne związki karbonylowe z których zasady Schiffa były otrzymywane oraz grupy estrowe iminoglicyny.

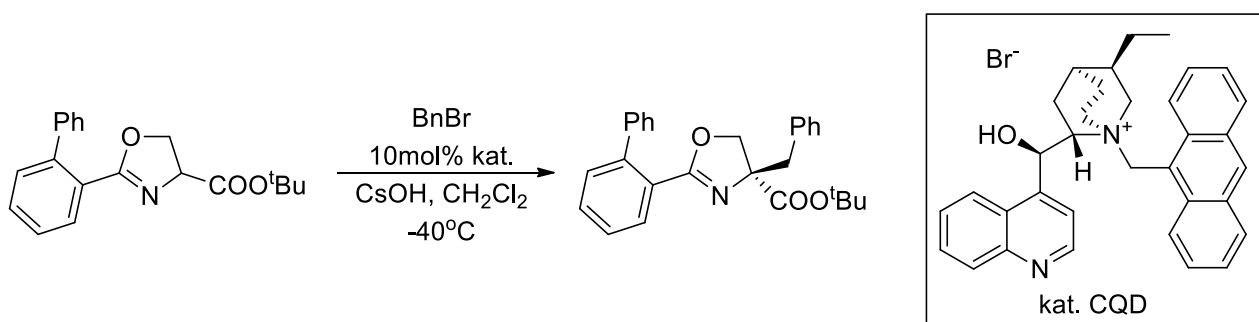


Schemat 2.25. Reakcja enancjoselektywnego cyklopropanowania zasady Schiffa wobec pochodnej cynchonidyny

Warto wspomnieć, że typowo używane związki karbonylowe jak benzofenon czy 2-naftaldehyd nie sprawdziły się w tej reakcji, natomiast substratem najlepszym okazała się pochodna benzaldehydu.

Otrzymaną pochodną cyklopropanowaną wykorzystano później do syntezy inhibitora proteaz wirusa opryszczki (HPV).

Alkilowania zasad Schiffa przy użyciu katalizatorów chinowcowych nie ograniczają się, co oczywiste, jedynie do estrów iminoglicyny. Badacze koreańscy z grupy Lee [54] postanowili przebadać reakcje alkilowania imin cyklicznych. Otrzymywali oni w dwuetapowej syntezie odpowiednie arylowane oksazoliny, które następnie poddawali reakcji alkilowania (Sch. 2.26) otrzymując w ten sposób związki z grupy  $\alpha$ -alkiloseryn. W reakcji tej porównano ze sobą aktywność katalizatorów Maruoki z chinowcowymi i okazało się, że katalizatory chinowcowe pozwalają na uzyskanie znacznie lepszej enancjoselektywności. Optymalizacji poddano również zasadę, przy użyciu wodorotlenku cezu uzyskując nadmiar enancjomeryczny na poziomie 96% *ee*.

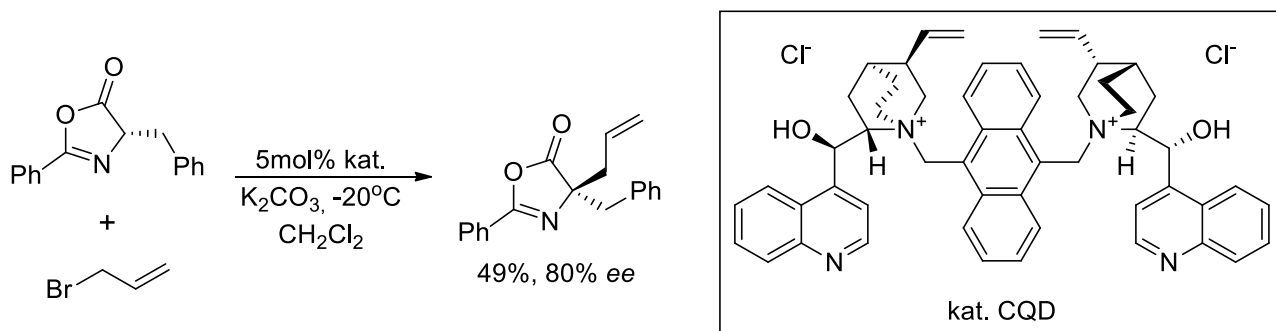


Schemat 2.26. Alkilowanie zasady Schiffa – pochodnej oksazoliny

Gdy w tych warunkach używano do reakcji innych bromków alkilowych, enancjoselektywności utrzymywały się powyżej 90% *ee*. Prosta kwasowa hydroliza uzyskanej w ten sposób pochodnej prowadziła do odpowiedniej pochodnej seryny. Ta metoda syntez została dodatkowo przebadana przez Kima [55]. Po obniżeniu ilości katalizatora do 1mol%, sprawdzano czy obydwa enancjomery odpowiednich  $\alpha$ -alkiloseryn można otrzymać z podobnymi enancjoselektywnościami. W celu uzyskania enancjomery (*R*) stosowano katalizator Maruoki, natomiast dla (*S*) odpowiedni katalizator chinowcowy. W tym przypadku katalizatory Maruoki w większości charakteryzowały się lepszymi enancjoselektywnościami. Uwagę zwraca również stosowanie w tej pracy różnych warunków wobec grup katalizatorów (tj. rozpuszczalnik – toluen dla katalizatorów Maruoki, dichlorometan dla pochodnych chinowcowych, zasada – wodorotlenek potasu dla Maruoki, wodorotlenek cezu dla chinowcowych), również czasy reakcji dla tych samych czynników alkilujących znacznie różnią się między grupami, na korzyść związków Maruoki. Zestawienie ze sobą tych dwóch artykułów wskazuje na niejednoznaczność wyników badań tej reakcji i konieczność dalszych szczegółowych studiów porównujących te dwie grupy katalizatorów.

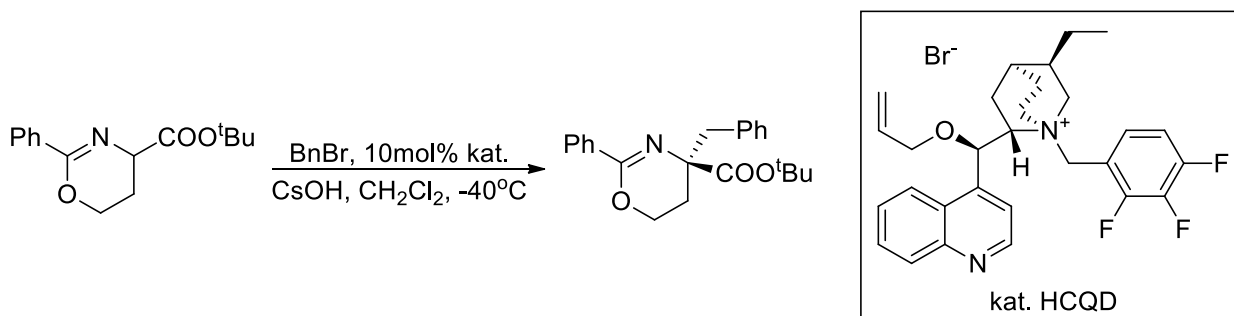


Karbonylowe pochodne cyklicznych oksazolin, czyli okazolony, nazywane inaczej azlaktonami, również wobec odpowiednich zasad są w stanie utworzyć karboanion i wchodzić w reakcje alkilowania. Reakcje allilowania tych azlaktonów wobec katalizatorów chinowcowych badali między innymi Najera i współpracownicy [56]. Odpowiedni azlakton uzyskano z N-benzoilo-L-fenylalaniny i poddano reakcji z bromkiem allilu (**Sch. 2.27**) przy użyciu dimerycznego katalizatora chinowcowego. Po optymalizacji najlepszą enancjoselektywność (80% ee) uzyskano wobec stałego węgla potasu w dichlorometanie, w temperaturze -20°C. Dalsze obniżanie temperatury nie powodowało podwyższenia nadmiaru enancjomerycznego. Niestety, uzyskana w takich warunkach wydajność nie spełniała dzisiejszych standardów w katalizie asymetrycznej, również czas reakcji wynoszący dwa dni jest istotną niedogodnością. Natomiast pewną wartością dodaną stanowi fakt możliwości łatwego odzyskania katalizatora po reakcji poprzez jego strącanie.



Schemat 2.27. Reakcja allilowania azlaktonu przy użyciu dimerycznego pochodnej cynchonidyny

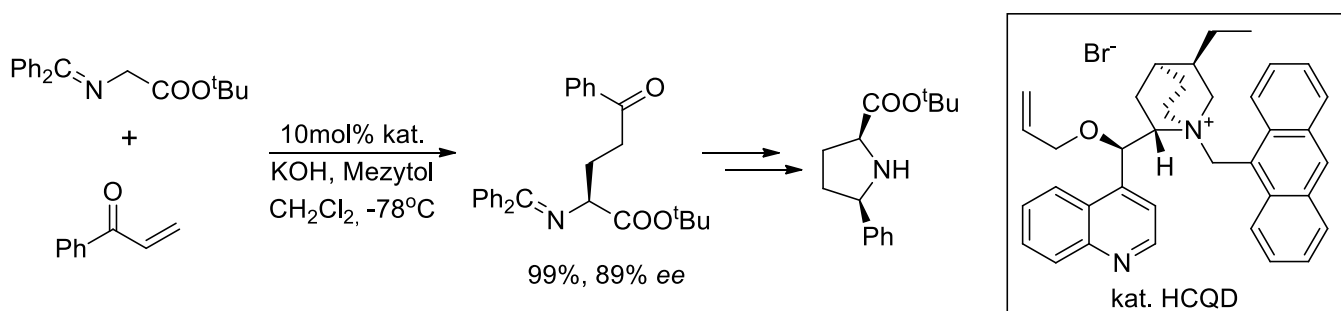
Jeszcze inną cykliczną zasadę Schiffa przetestowali w reakcji alkilowania Park i współpracownicy [57]. Wykorzystując katalizatory chinowcowe, zarówno monomeryczne i dimeryczne, prowadzili reakcje benzylowania pochodnej oksazyny (**Sch. 2.29**), osiągając najwyższe wyniki (97% ee, wydajność 70%) wobec 10mol% monomerycznej N-(2,3,4-trifluoro)benzylhydrocynchonidyny i stałego wodorotlenku potasu.



Schemat 2.29. Reakcja enancjoselektywnego benzylowania pochodnej oksazyny.

W takich warunkach badano także inne alkirowania wspomnianej oksazyny, jak również tiazyny, wobec której rejestrowane nadmiary enancjomeryczne były średnio o około 5-10% *ee* gorsze, ale w dalszym ciągu mieszczące się w ówczesnych standardach. Istotną zaletą tej reakcji jest fakt jej szybkiego przebiegu – prócz kilku wyjątków pełną konwersję osiągnano w czasie pół godziny.

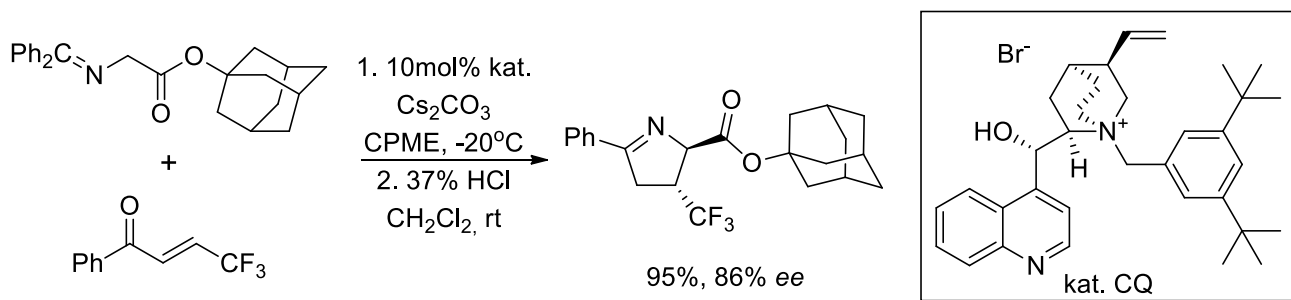
Zasady Schiffa były badane również jako substraty do 1,4-sprzężonych addycji, a więc reakcji Michaela. Lygo, wynalazca wielokrotnie przytaczanego w niniejszym przeglądzie katalizatora, opracowany przez siebie katalizator wykorzystał do reakcji estru iminoglicyny z odpowiednim akceptorem Michaela [58], w tym przypadku ketonem fenylo-winylowym, który posłużył potem do otrzymywania *cis*-5-fenyloproliny (**Sch. 2.30**). Autorzy zauważyli, że w reakcji tej 10mol% katalizatora wystarczy do uzyskania zadowalającego nadmiaru enancjomerycznego (91% *ee*) w ciągu niecałych dwóch godzin, natomiast wydajność wynosiła tylko 63%. Powolne dodawanie enonu spowodowało nieznaczne wydłużenie czasu reakcji i osiągnięcie ilościowej wydajności, kosztem pomijalnie małej utraty enancjoselektywności.



Schemat 2.30. Reakcja 1,4-sprzężonej addycji do fenylo-winyloketonu katalizowana pochodną cynchonidyny

Uwagę zwraca również nietypowy rozpuszczalnik tej reakcji – mieszanina mezytolu i dichlorometanu. Odpowiednie pochodne proliny otrzymywano przez uwolnienie z iminy wolnego aminokwasu, prostą reakcją cyklizacji, a następnie uwodrovanie, w wyniku którego otrzymywano pożądany diastereomer z selektywnością 20:1.

Podobną reakcją o wyższym stopniu złożoności, ze względu na użycie β-podstawionego winyloketonu, prowadziła grupa badawcza Shibaty [59]. W reakcji sprzęgania z estrem iminoglicyny (**Sch. 2.31**) otrzymywano chiralny produkt, który bez przerobu poddawano cyklizacji. W celu otrzymania zadowalającej enancjoselektywności konieczna była szeroko zakrojona optymalizacja, w wyniku której zdecydowano o stosowaniu węgla cezu jako zasady, a jako rozpuszczalnik użyto nietypowy eter cyklopentylowo-metylowy.

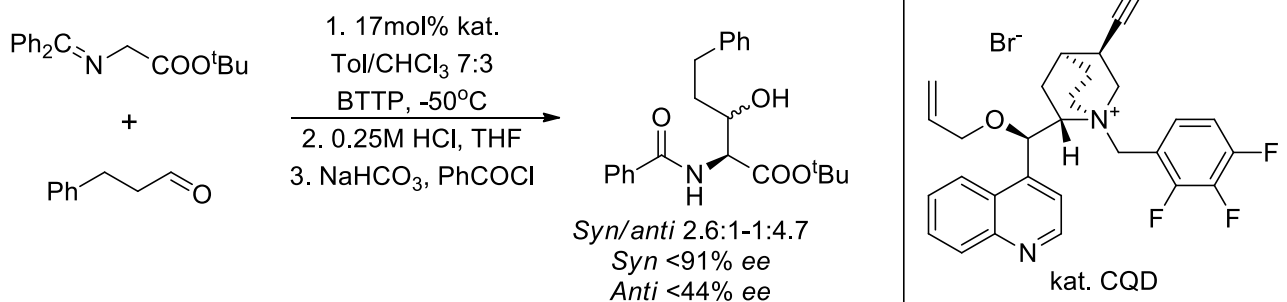


Schemat 2.31. Reakcja 1,4-sprężonej addycji z  $\beta$ -podstawionym winyloketonem

Testowano w tej reakcji również katalizator Maruoki, wobec którego uzyskany nadmiar enancjomeryczny był zdecydowanie poniżej oczekiwań (35% *ee*). Co istotne, wobec innych aryloenonów również rejestrowano nadmiary enancjomeryczne w większości powyżej 80% *ee*, co więcej każdorazowo diastereoselektywność przekraczała 96% *de*.

Za pomocą reakcji Michaela w wariacie enancjoselektywnym można otrzymywać również związki zawierające rzadziej spotykane heteroatomy, jak choćby selen – odpowiedni związek  $\alpha,\beta$ -nienasycony, Park i współpracownicy [60] przyłączyli do estru iminoglicyny z doskonałą enancjoselektywnością (96% *ee*), a otrzymany związek posłużył do syntezy chiralnego kwasu polioksamowego.

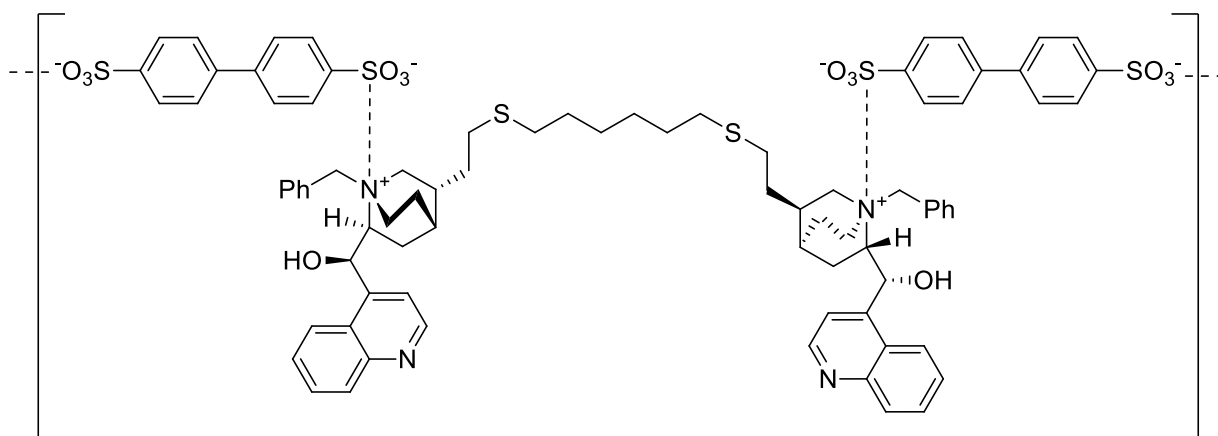
Nukleofil wygenerowany z estru iminoglicyny może wchodzić również w reakcje 1,2-addycji, a więc w reakcje aldolowe z odpowiednimi karbonyłowymi akceptorami. Badacze na czele z Castle [61] wobec odpowiednich katalizatorów chinowcowych otrzymywali tą metodą cenne z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego,  $\beta$ -hydroksy- $\alpha$ -aminokwasy (Sch. 2.32). Zastosowane katalizatory stanowiły ciekawe modyfikacje struktury odpowiednich alkaloidów, gdzie grupę winylową przekształcono w etynylową, i poddano sprzężaniu Sonogashiry z różnymi halogenkami aryłowymi. Enancjoselektywność dla produktu *syn* wynosiła maksymalnie 81% *ee*, natomiast dla produktu *anti* tylko 44% *ee*. Produkty te otrzymywano typowo w proporcji zbliżonej do 1:1, a wraz z podwyższeniem obserwowalnej diastereoselektywności, enancjoselektywność z jaką otrzymywano poszczególne diastereoizomery spadała do nieakceptowalnych wartości. Autorzy wysunęli wniosek, że konieczne jest opracowanie nowego katalizatora, który wykazywałby skuteczność jednocześnie w trzech obszarach – enancjoselektywności, diastereoselektywności i wydajności.



Schemat 2.32. Otrzymywanie β-hydroksy-α-aminokwasów w diastereo-selektywnej reakcji z estrem iminoglicyny

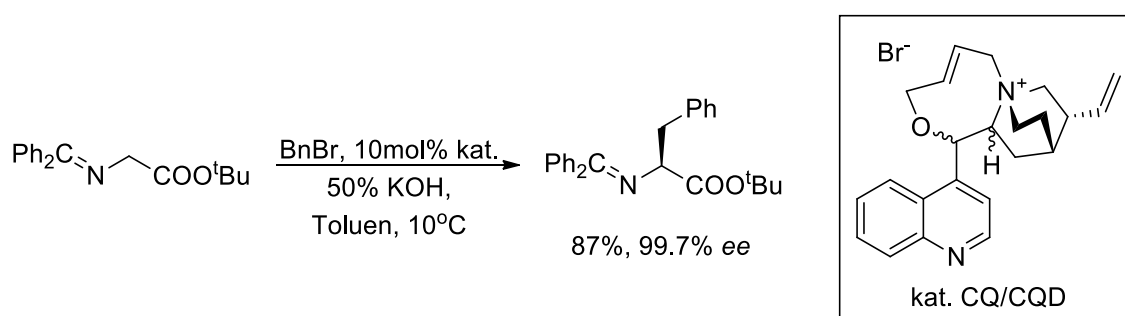
Rozwój badań reakcji estrów iminoglicyny od roku 2012 opiera się w głównej mierze na testowaniu nowych katalizatorów chinowcowych posiadających dodatkowe modyfikacje, na przykład grupy funkcyjne. Przykładem rozwoju tych katalizatorów jest artykuł z 2014 roku autorstwa Itsuno i współpracowników [62]. Zastosowane przez nich katalizatory zawierały motyw sulfonamidu, dzięki czemu po pierwsze faworyzowane byłoby tworzenie wiązań wodorowych katalizator-substrat zamiast wewnętrznych wiązań wodorowych w obrębie cząsteczki katalizatora, po drugie, korzystne dla indukcji chiralnej efekty steryczne. Zawierające wspomniany motyw katalizatory otrzymano z wydajnościami wahającymi się od 70% do 97% i w przypadku większości otrzymanych katalizatorów osiągnęte enancjoselektywności przekraczały 90% ee.

Pod kierownictwem Itsuno opracowane zostały również katalizatory polimeryczne [63], oparte o dwa rodzaje polimeryzacji – po pierwsze obecne w alkaloidzie wiązanie podwójne łączono w reakcji rodnikowej z alifatycznymi ditiolami tworząc odpowiednie disiarczki dialkaloidów, po drugie czwartorzędowe atomy azotu wiązano jonowo z dianionem otrzymanym z kwasu aryldisulfonowego (Rys. 2.11). Masa cząsteczkowa otrzymanych katalizatorów wynosiła od 4,6kDa do 14kDa. Tak otrzymane katalizatory w reakcji benzylowania zasady Schiffa charakteryzowały się krótkimi jak na tę reakcję czasami potrzebnymi do jej zajęcia, w niektórych przypadkach pełną konwersję obserwowano już po jednej godzinie. Obserwowane enancjoselektywności należały do dobrych (do 90% ee), jednak dla tej reakcji znane są wyniki znacznie lepsze. W przytoczonej publikacji otrzymano również inne katalizatory, które opierały się na kowalencyjnych połączeniach poprzez mostki aryłowe. Wówczas obserwowane enancjoselektywności dochodziły do 95% ee, choć uzyskanie takiego wyniku wymagało obniżenia temperatury reakcji do  $-40^\circ\text{C}$ , a reakcja trwała 24 godziny.



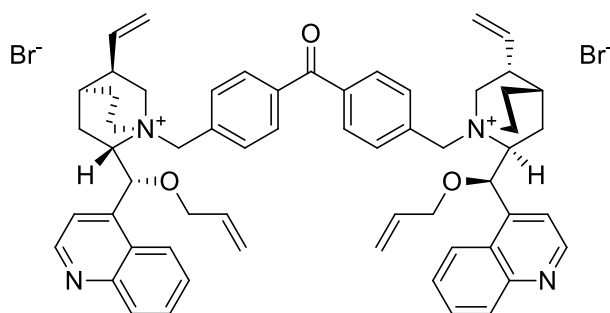
Rysunek 2.11. Przykładowy katalizator polimeryczny otrzymany przez Itsuno

Ciekawą modyfikację alkaloidów chinowca przetestowała grupa Dai [64], łącząc mostkiem obecny w alkaloidzie atom azotu z atomem tlenu, tworząc katalizator zawierający dodatkowy, ośmioczłonowy pierścień (Sch. 2.33). Autorzy zwrócili uwagę, że utworzenie w pełni nasyconego pierścienia przy użyciu dihalogenków alkilowych było niemożliwe, i z nieokreślonego powodu konieczna jest obecność wiązania podwójnego w czynniku alkilującym do powstania pożądanego związku zamiast katalizatora dimerycznego. Otrzymane katalizatory pozwoliły na uzyskanie wyników od dobrych do doskonałych – najwyższy nadmiar enancjomeryczny zaobserwowany przez autorów w reakcji benzylowania iminoglicyny wynosił 99,7% *ee*. Niestety, wobec innych, podstawionych w pierścieniu czynników benzylicyjnych, nie udawało się osiągnąć tak dobrych enancjoselektywności – oscylowały one w zakresie 50-80% *ee*.



Schemat 2.33. Reakcja benzylowania iminoglicyny przy użyciu katalizatorów zawierających dodatkowy pierścień

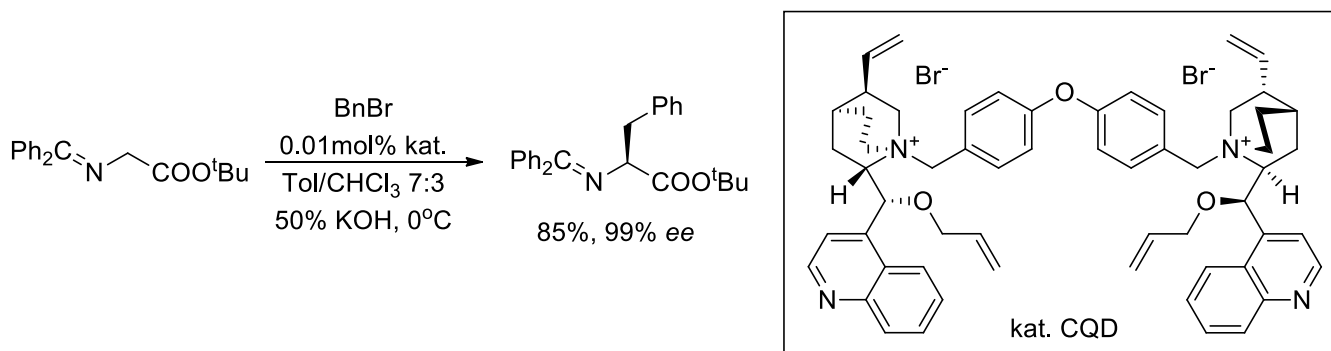
W 2018 roku Nahm i współpracownicy opublikowali wyniki badań [65] nad dimerycznymi katalizatorami chinowcowymi, w których strukturą łączącą rdzenie alkaloidów był benzofenon (Rys. 2.12). Otrzymane w ten sposób katalizatory charakteryzowały się wyższą niż znane w literaturze aktywnością – uzyskiwane w reakcji benzylowania zasady Schiffa nadmiary enancjomeryczne w większości przekraczały 90% *ee*.



Rysunek 2.12. Dimeryczny katalizator oparty na mostku benzofenonowym

Co więcej, niektóre z tych katalizatorów zapewniały doskonałą enancjoselektywność (98% *ee*) już w ilości 0.5mol%, co jak na tę reakcję było świetnym wynikiem. Podobnie wysokie nadmiary enancjomeryczne notowano również wobec innych czynników alkilujących.

Ostatnim i zarazem najnowszym przykładem zastosowania pochodnych alkaloidów chinowca wobec zasady Schiffa w niniejszym przeglądzie jest praca z roku 2021 [66], w której zastosowane dimeryczne katalizatory połączone były mostkiem eteru difenyloвого i dodatkowo były O-allilowane (**Sch. 2.34**) Dzięki takiej kombinacji modyfikacji alkaloidów, uzyskany katalizator był aktywny w znacznie mniejszych ilościach niż inne dotąd badane. Testowa reakcja benzylowania estru *tert*-butylowego iminoglicyny przebiegała w czasie 13 godzin z wydajnością 85% i enancjoselektywnością 99% *ee* wobec zaledwie 0,01mol% katalizatora (typowo w tej reakcji używano 5-10mol% katalizatorów chinowcowych).



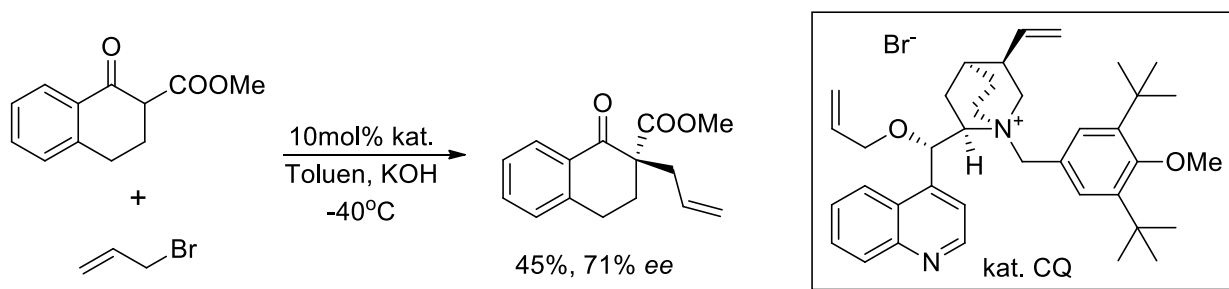
Schemat 2.34. Reakcja alkilowania przy użyciu dimerycznego katalizatora opartego na eterze bifenylowym

Tak mała ilość katalizatora pozwoliła na sprawdzenie czy wobec mniej sterycznie wymagających estrów uda się utrzymać tak doskonałą enancjoselektywność reakcji – wobec estru etylowego, przy zwiększeniu ilości katalizatora do 0,05mol% (a więc w dalszym ciągu o wiele mniej niż w typowych warunkach) enancjoselektywność w dalszym ciągu wynosiła 99% *ee*, natomiast wydajność podniosła się do 90%. Podobne nadmiary enancjomeryczne notowano

również wobec innych czynników alkilujących. Autorzy przetestowali również otrzymane pochodne alkaloidów w reakcji prowadzonej wobec  $\alpha$ -metylowanej pochodnej zasady Schiffa, stosując 0,1mol% katalizatora. Ponownie, enancjoselektywności każdorazowo przekraczały 90% *ee*.

### 2.3.2. Reakcje z ketonami i ketoestrami

Enancjoselektywne  $\alpha$ -alkilowanie  $\beta$ -ketoestrów, będące jednym z głównych punktów niniejszej pracy, było badane przy użyciu katalizatorów chinowcowych już w 2004 roku [67]. W przytaczanym artykule autorzy w pierwszej kolejności poddali odpowiednie  $\beta$ -estrowe pochodne tetralonu (**Sch. 2.35**) reakcjom z bromkiem allilu w różnych temperaturach i wobec różnych zasad.

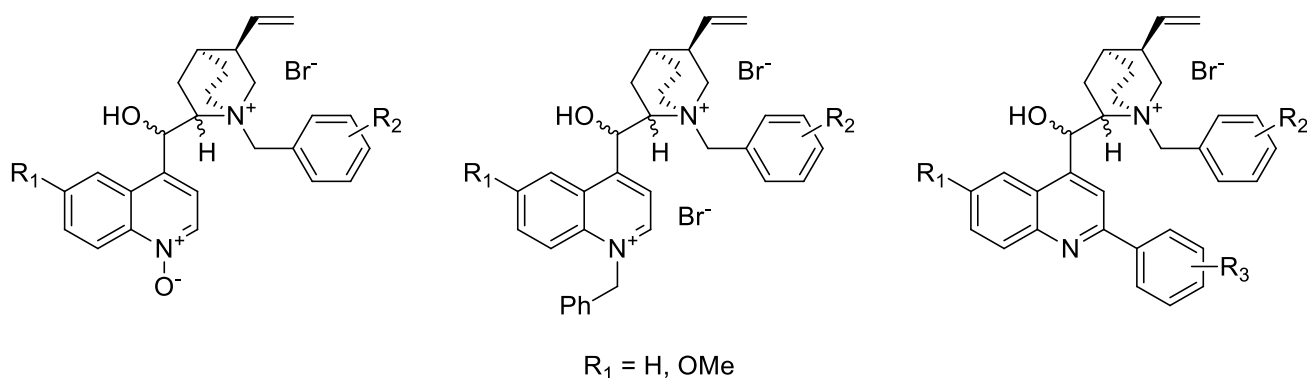


Schemat 2.35. Alkilowanie estrowej pochodnej tetralonu przy użyciu pochodnych alkaloidów chinowca

Wydajności w większości przypadków były zadowalające (ok. 90%), natomiast najwyższa zanotowana enancjoselektywność wynosiła 71% *ee*, i osiągnięto ją dopiero w temperaturze  $-40^{\circ}\text{C}$ . Następnie, w wyjściowych nieoptymalizowanych warunkach, autorzy przeprowadzili przegląd reakcji różnych  $\beta$ -ketoestrów (tj. tetralonów i indanonów) z szeregiem czynników alkilujących wobec różnych zasad. Co ciekawe, w niektórych przypadkach wobec odpowiednich czynników alkilujących, już w temperaturze pokojowej wobec niezatłoczonego sterycznie estru udawało się uzyskać czystość enancjomeryczną na poziomie 99% *ee*. Uwagę zwraca również fakt, że ta sama reakcja wobec estru *tert*-butyloвого przebiega w dwukrotnie krótszym czasie. Autorzy poddali reakcjom alkilowania również monocykliczne  $\beta$ -ketoestry niearomatyczne. W reakcjach tych, w porównaniu do reakcji z odpowiadającymi im tetralonami, notowane nadmiary enancjomeryczne, jak również wydajności, były wyraźnie niższe. Na dodatek, autorzy poddali  $\beta$ -estrową pochodną indanonu próbnej reakcji Michaela z ketonem metylo-winylowym, otrzymując wysoką wydajność, jednak nadmiar enancjomeryczny zdecydowanie nie był zadowalający (43% *ee*).

W reakcjach alkilowania  $\beta$ -ketoestrów za pomocą halogenków alkilowych, po uzyskaniu wyżej wspomnianej enancjoselektywności, głównym polem badawczym były ulepszenia

katalizatorów w celu na przykład skrócenia czasu reakcji bądź obniżenia potrzebnej ilości katalizatora. Autorzy na czele z Mengiem [68] przetestowali szereg katalizatorów chinowcowych, opartych między innymi na podstawieniu w pierścieniu chinolinowym, utlenieniu azotu chinolinowego do N-tlenku, N-benzylowaniu azotu chinolinowego obok azotu chinuklidynowego, jak również użyto katalizatorów opartych na bardziej powszechnych modyfikacjach, takich jak podstawienie pierścienia benzyłowego czy estryfikacja/eteryfikacja grupy hydroksylowej alkaloidu (Rys. 2.13).

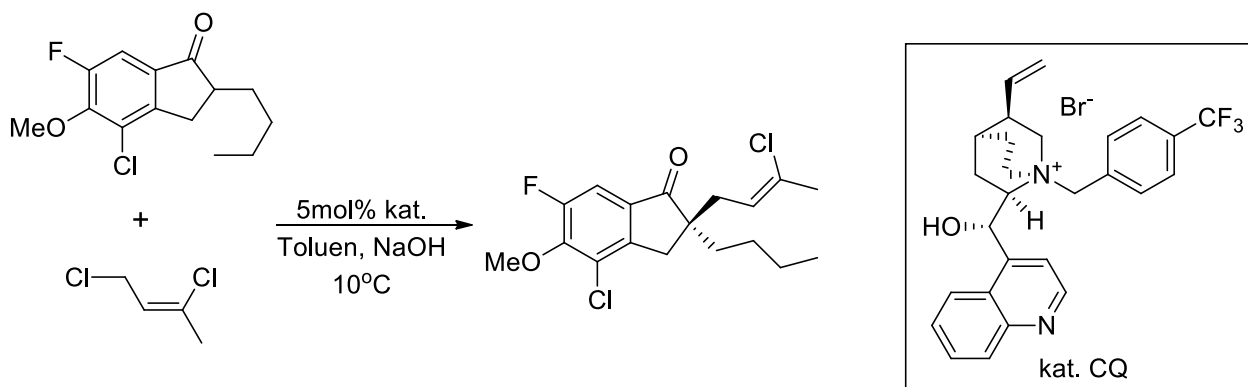


Rysunek 2.13. Wybrane modyfikacje katalizatorów chinowcowych opracowanych przez grupę Menga

łącznie autorzy przetestowali w wyjściowej reakcji 21 katalizatorów chinowcowych, uzyskując wydajności do 96% oraz nadmiary enancjomeryczne do 93% *ee*. Przeprowadzono również obszerną optymalizację warunków reakcji, co pozwoliło na osiągnięcie enancjoselektywności w wysokości 97% *ee* w toluenie, wobec 30% roztworu węglańu potasu, w temperaturze 0°C. Zwiększenie stężenia reagentów spowodowało dodatkowe podwyższenie enancjoselektywności do 98% *ee*, nawet gdy ilość katalizatora obniżono z 5mol% do 2,5mol%. Autorzy poddali β-ketoestrowy substrat obszernemu badaniu alkilowań wobec różnych bromków alkilowych, w większości notując nadmiary enancjomeryczne oscylujące wokół 95% *ee*. Warto zauważyć, że wobec substratu niearomatycznego (β-ketoestru będącego pochodną cyklopentanonu) uzyskany nadmiar enancjomeryczny był znacznie niższy – wynosił 54% *ee*. Również w przypadku, gdy pochodną indanonu był nie ester a amid, notowane enancjoselektywności nie przekraczały 85% *ee*. Według autorów, za enancjoselektywność reakcji odpowiada kilka elementów kompleksu aktywnego katalizator-substrat. Po pierwsze, oddziaływania typu  $\pi$ - $\pi$  *stacking* pomiędzy grupą antracenyłową katalizatora a pierścieniem fenyłowym indanonu, po drugie efekt steryczny wywoływany przez grupę adamantylokarboksylową katalizatora, przestaniającą jedną ze stron dostępu elektrofila do wygenerowanego na α-atomie węgla nukleofila.



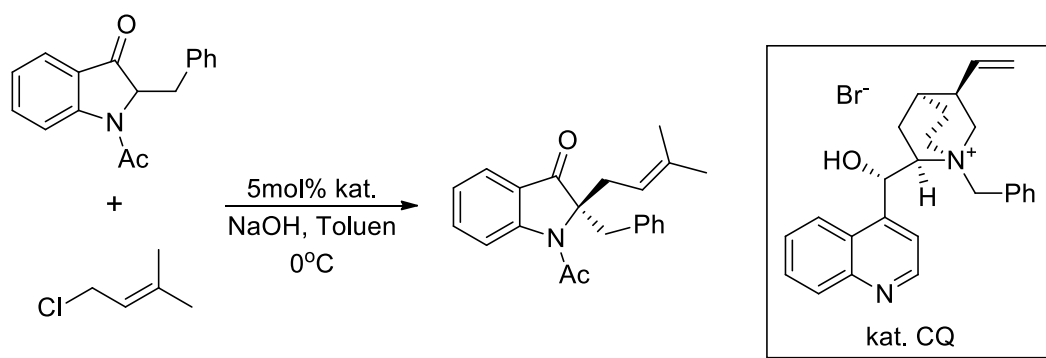
Podobne substraty które były wykorzystywane w reakcjach asymetrycznego alkilowania, to między innymi alkilowe pochodne cyklicznych ketonów, w szczególności indanonu. W tym przypadku [69] reakcja enancjoselektywna polegała na allilowaniu pochodnej 2-butyloindanonu (**Sch. 2.36**) wobec wodorotlenku sodu, w której uzyskano enancjoselektywności na poziomie 76% *ee*.



Schemat 2.36. Asymetryczna reakcja allilowania pochodnej indanonu przy użyciu pochodnej cynchoniny

Autorzy zwrócili uwagę, że większe rozcieńczenie próbki może dodatkowo podwyższyć nadmiar enancjomeryczny o kilka procent. Reakcja enancjoselektywna w przytoczonej publikacji stanowiła jeden z etapów syntezy modulatora receptora estrogenowego, który otrzymano z finalną wydajnością 34%. Innym przykładem substratu w tego typu reakcji jest izoflawanon, którego allilowanie [70] wobec katalizatora chinowcowego pozwoliło na uzyskanie dobrej enancjoselektywności (83% *ee*).

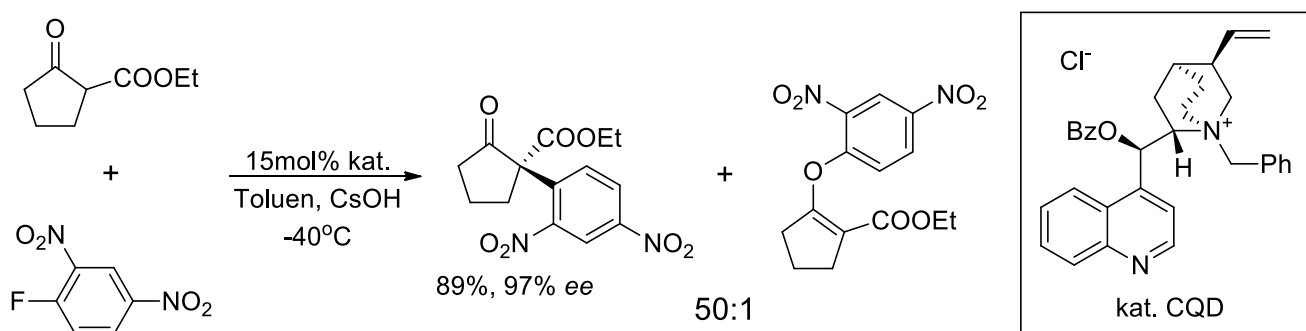
Kolejnym przykładem związku opartego na motywie indanu i możliwego do poddania reakcji alkilowania w wariacie enancjoselektywnym jest indolin-3-on. W traktującej o tym publikacji [71]  $\alpha$ -alkilowane pochodne indolinonu zostały użyte jako substraty do reakcji alkilowania, w tym przypadku prenylowania (**Sch. 2.37**). W ten sposób otrzymywano 2,2-dialkilowe pochodne ze średnimi enancjoselektywnościami (do 65% *ee*). Katalizator, który umożliwił osiągnięcie najlepszego nadmiaru enancjomerycznego w reakcji wobec 2-benzylindolin-3-onu, był prostą N-benzylowaną pochodną cynchoniny, a testowane *para*-podstawione pochodne dawały wyniki gorsze.



Schemat 2.37. Reakcja prenylowania indolinonu wobec prostej pochodnej cynchoniny

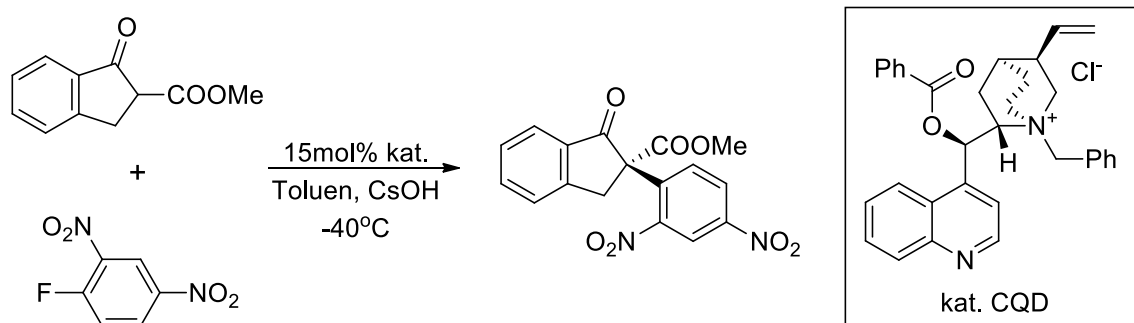
Co warto wspomnieć, w reakcji wobec diastereomeru katalizatora, a więc N-benzylowanej pochodnej cynchonidyny, zarejestrowany nadmiar enancjomeryczny wynosił 39% *ee*. W reakcji wobec innych 2-alkilowanych indolin-3-onów rejestrowane nadmiary enancjomeryczne były bez wyjątku gorsze, nie przekraczając 50% *ee*.

Pokrewną reakcję arylowania  $\beta$ -ketoestrów poddali badaniom Bella i współpracownicy [72], sprawdzając regio- i stereoselektywności reakcji substytucji nukleofilowej w pierścieniu aromatycznym ( $S_NAr$ ) pomiędzy estrem kwasu  $\beta$ -cyklopentanonokarboksylowego, a 2,4-dinitrofluorobenzenem (Sch. 2.38). Pierwszym czynnikiem, którego optymalizacja była dla badaczy istotna, to regioselektywność O- i C-podstawienia  $\beta$ -ketoestru przez związek aromatyczny. Wobec początkowo używanego, achiralnego katalizatora PTC, czyli jodku tetrabutylamoniowego, regioselektywność C:O wynosiła 1,5:1, której nie udawało się poprawić stosowaniem wcześniej znanych katalizatorów chinowcowych. Poprawa w zakresie regioselektywności została uzyskana wobec nowego, opracowanego przez autorów katalizatora N-benzylowanego, na atomie tlenu zestryfikowanego kwasem benzoesowym, zamiast często przytaczanego w poprzednich publikacjach eteru allilowego. Wobec takiego katalizatora, już w temperaturze pokojowej regioselektywność wynosiła 4:1, a po znacznym obniżeniu temperatury przekroczyła 50:1.



Schemat 2.38. Reakcja  $S_NAr$   $\beta$ -ketoestru z fluorkiem arylowym wobec katalizatora chinowcowego

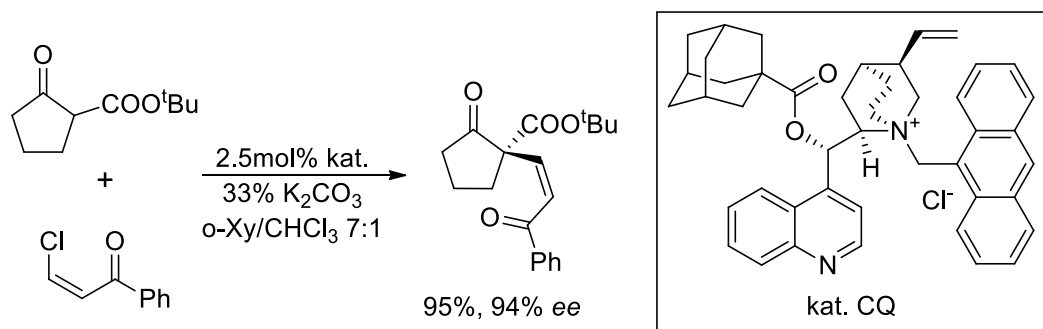
Również w kwestii enancjoselektywności, katalizator ten pozwolił na uzyskanie znacznie lepszego wyniku, po optymalizacji temperatury pozwalając na uzyskanie nadmiaru enancjomerycznego w wysokości 87% *ee*, co w przypadku na tyle złożonej reakcji było wynikiem więcej niż zadowalającym. Reakcję arylowania sprawdzono wobec innych  $\beta$ -ketoestrów, w większości obserwując dobre enancjoselektywności, choć czasy reakcji niekiedy wynosiły nawet 72 godziny. Opracowanie tych reakcji posłużyło autorom jako podstawa do kilku interesujących syntez [73], między innymi utworzenia z odpowiedniej arylowanej pochodnej ketoestru, pochodnej *spiro*, otwarcia pierścienia ketoestru czy asymetrycznej redukcji ketonu. Autorzy zwrócili uwagę na zależność struktury/aktywności katalizatora twierdząc, że N-podstawnik odpowiada za enancjoselektywność, natomiast odpowiedni O-podstawnik ma również znaczenie w kwestii regioselektywności reakcji. W artykule tym autorzy przeprowadzili również optymalizację rozpuszczalnika (w większości przypadków mieszanina toluen/dichlorometan 4:1 pozwalała na uzyskanie lepszych wyników niż sam toluen) i zasady (wobec wodorotlenku potasu uzyskiwano nadmiary wyższe niż wobec wodorotlenku cezu). Co warto podkreślić, autorzy przeprowadzili wspomnianą reakcję  $S_NAr$  również wobec pochodnej indan-1-onu (Sch. 2.39), jednak w tym przypadku nie dość, że reakcja trwała 21 godzin, w porównaniu do 2 godzin dla pochodnej cyklopentanonu, to uzyskany nadmiar enancjomeryczny wynosił zaledwie 35% *ee*.



Schemat 2.39. Enancjoselektywna reakcja estrowej pochodnej indanonu z fluorkiem aryłu.

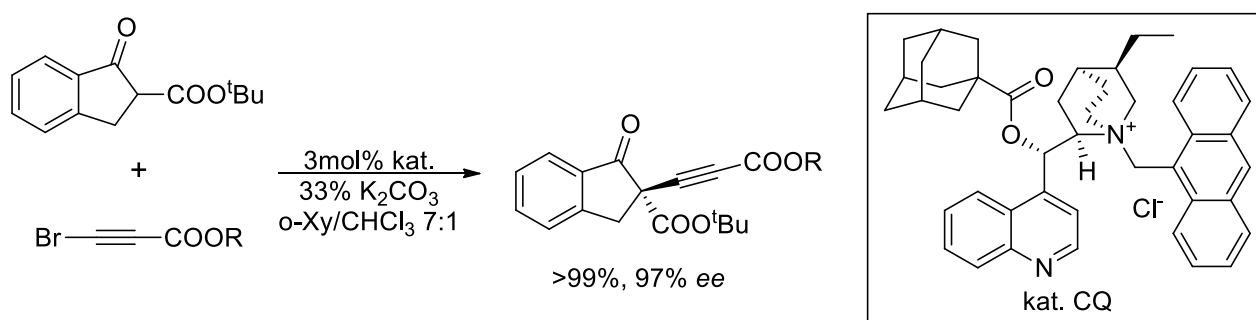
Zastosowanie  $\beta$ -ketoestrów jako nukleofili w reakcjach asymetrycznych było badane wobec innych nietypowych substratów, jak na przykład halogenków winylowych (Sch. 2.40) sprzężonych z grupami karbonyłowymi. Badacze z grupy Poulsen [74], stosując w zoptymalizowanych warunkach różne O-podstawione N-(antracenylo)metylo-cynchonidyny, byli w stanie osiągnąć konwersję przekraczającą 95% i enancjoselektywność na poziomie 94% *ee*. Co istotne, otrzymane w ten sposób enonowe pochodne posiadały konfigurację (Z) tak samo jak odpowiedni halogenek winylowy (selektywność E/Z tej reakcji przekraczała wartość 5:95). Możliwa była również izomeryzacja otrzymanego produktu do konfiguracji (E) w prostej reakcji z katalityczną ilością tributylfosfiny,

bez utraty enancjoselektywności. Badaniom poddano również inne  $\beta$ -halopochodne enonów, uzyskując w większości przypadków nadmiary enancjomeryczne przekraczające 90% *ee*.



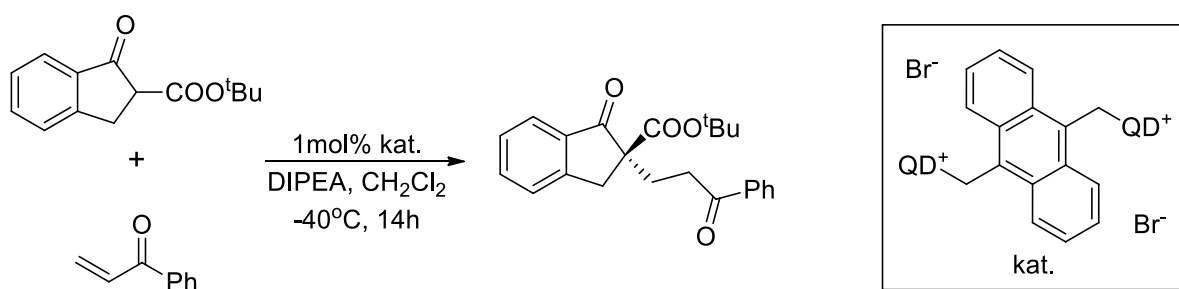
Schemat 2.40. Enancjoselektywna reakcja halogenu winylowego z  $\beta$ -ketoestrem, badana przez Poulsena

Inną ciekawą reakcją było alkynylowanie ketoestrów będących pochodnymi indan-1-onu [75] za pomocą odpowiednich sprzężonych z grupami wyciągającymi elektrony alkinów (Sch. 2.41), otrzymywanych z estrów kwasu propiolowego. Stosując niemal identyczne warunki reakcji (ilość katalizatora, zasada, rozpuszczalnik) osiągnięto ilościowe konwersje i nadmiary enancjomeryczne dochodzące do 97% *ee*.



Schemat 2.41. Alkynylowanie pochodnej indanonu za pomocą propiolanów

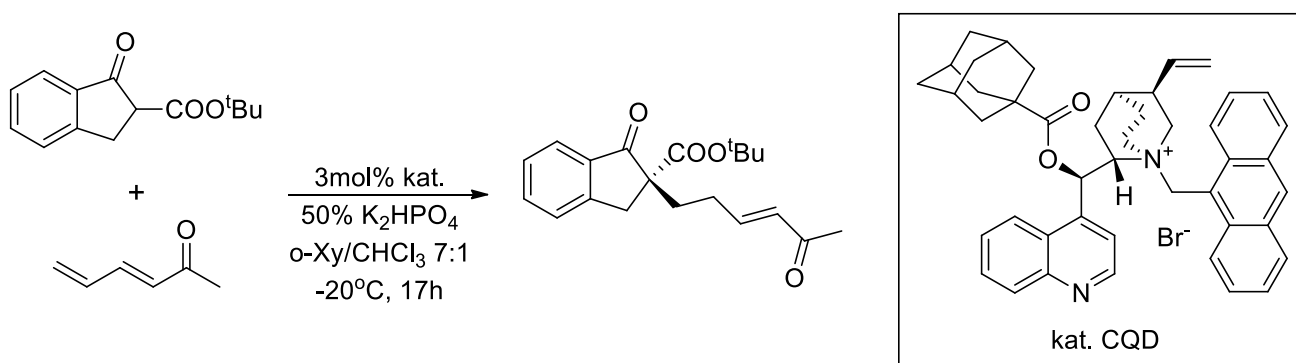
Zastosowanie  $\beta$ -ketoestrów w 1,4-sprzężonych addycjach pokazuje dodatkowo jak szerokie zastosowanie mają te związki. Szczególnie istotne dla niniejszej pracy pochodne indanonu, w roku 2009 były badane w reakcjach z metylowinyloketonem (Sch. 2.42) przez Najerę i innych [76]. Uwagę zwraca w cytowanym artykule kilka szczegółów. Po pierwsze, jako zasadę wykorzystano diizopropyletyloaminę, rezygnując z warunków PTC, używając odpowiedniego katalizatora chinowcowego tylko do uzyskania indukcji asymetrycznej. Po drugie, stosowano wyłącznie katalizatory dimeryczne. Po trzecie, próby zastosowania innego przeciwjonu katalizatora ( $\text{BF}_4^-$  lub  $\text{PF}_6^-$  zamiast wyjściowego  $\text{Cl}^-$ ) powodowały obniżenie enancjoselektywności.



Schemat 2.42. Enancjoselektywna reakcja Michaela między pochodną indanonu a ketonem fenylo-winylowym

Po czwarte, istotnymi częściami katalizatora potrzebnymi do uzyskania zadowalających wyników były wolne grupy hydroksylowe oraz obecność podstawników metoksyowych w pierścieniu chinolinowym. Niestety, autorzy nie wyjaśnili mechanizmu w jaki te elementy wpływały na enancjoselektywność. Ostatecznie wybrany katalizator, zastosowany w ilości 1mol% pozwolił na uzyskanie nadmiaru enancjomerycznego 73% *ee* w czasie 14 godzin. Przetestowano również inne akceptory Michaela, osiągając w większości przypadków enancjoselektywności podobne lub lepsze.

Cykliczne  $\beta$ -ketoestry będące pochodnymi indanonu w reakcjach Michaela badał między innymi Jorgensen, dokonując addycji do sprzężonych związków nienasyconych takich jak dieny [77] czy alleny [78]. W przytaczanych artykułach N-(antracenylo)metylowane i O-estryfikowane kwasem 1-adamantylokarboksylowym pochodne dihydrocynchoniny lub dihydrocynchonidyny były używane w ilości 3mol% do przeprowadzenia enancjoselektywnych reakcji 1,6-addycji do dienonów (Sch. 2.43) lub 1,4-addycji do allenonów z enancjoselektywnościami do 96% *ee* oraz równie wysokimi wydajnościami.

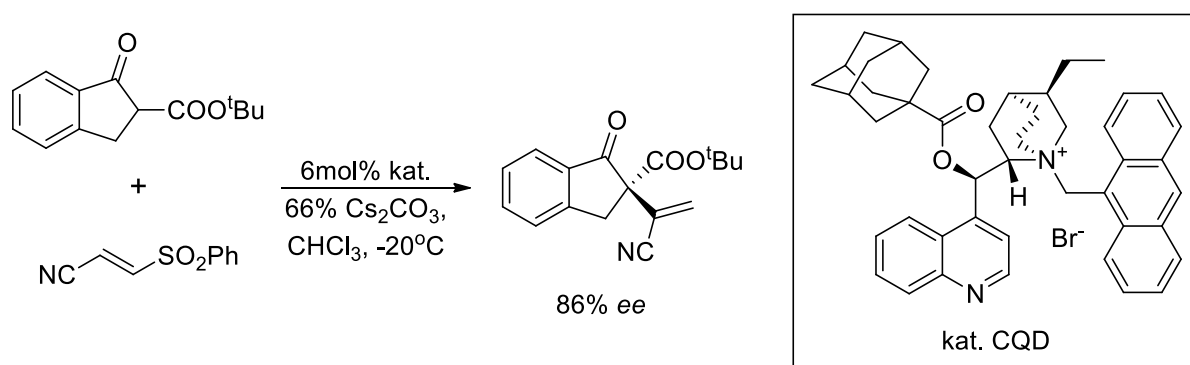


Schemat 2.43. Enancjoselektywna addycja Michaela do dienonu katalizowana pochodną cynchonidyny

Co ciekawe, w przypadku gdy donorem Michaela był  $\beta$ -ketoester niearomatyczny, rejestrowano wysokie enancjoselektywności, a addukty z allenami mogły być w prosty sposób przekształcone

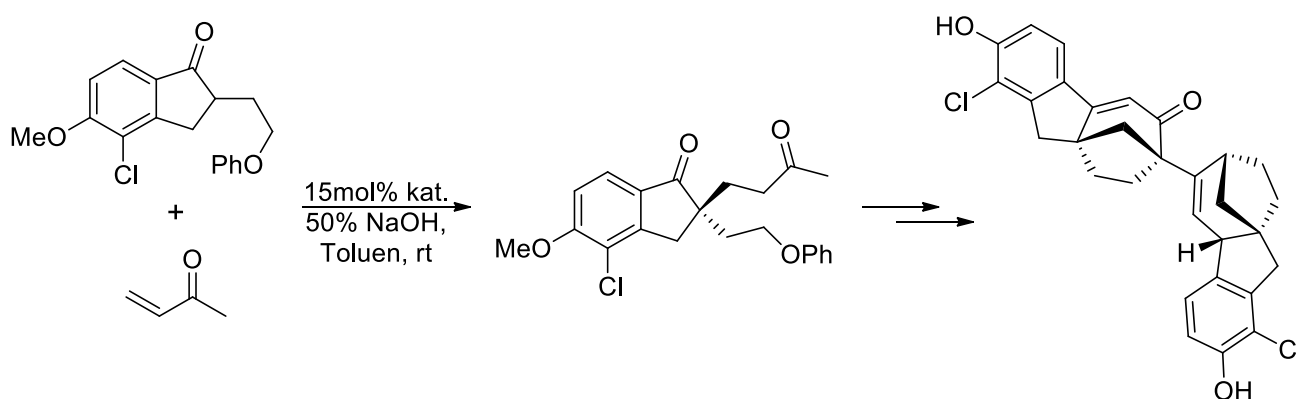
do związków opartych na motywie benzopiranonu. W przytoczonej publikacji, dotyczącej addycji do dienonów, jako donor przetestowano również ester iminoglicyny, stosując katalizator w ilości 10mol%, i również w tym przypadku enancjoselektywności były więcej niż zadowalające (do 98% *ee*).

Współpracujący z Jorgensenem badacze opracowali również reakcję sprzężonej addycji-eliminacji prowadzącej do produktów, których struktura pozwala sądzić, że addycja zaszła w pozycji  $\alpha$ , co autorzy ujęli jako „reakcję *anti*-Michaela” [79]. Pomędzy otrzymanym z indanonu  $\beta$ -ketoestrem *tert*-butylowym a pochodną akrylonitrylu, wobec katalizatora chinowcowego w ilości 6mol%, przeprowadzono reakcję zmierzającą do wielofunkcyjnego związku nienasyconego (Sch. 2.44) z nadmiarem enancjomerycznym 86% *ee*.



Schemat 2.44. Reakcja *anti*-Michaela opisana przez Jorgensena

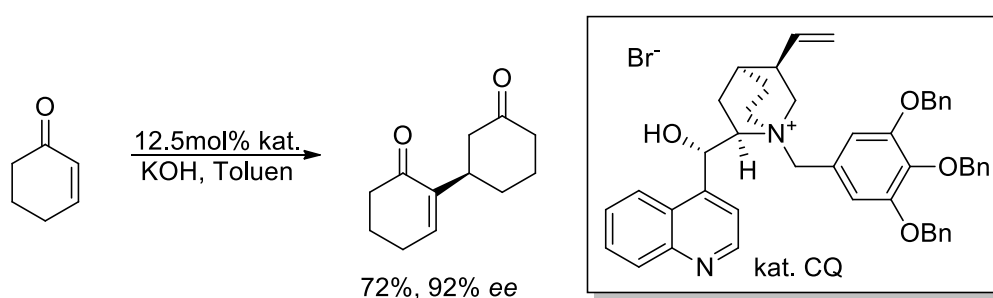
Użycie pochodnych indanonu jako prekursorów donorów Michaela w skali ćwierć/półtechnicznej było badane przez grupę Scotta [80]. Katalizatora, będącego pochodną cynchoniny użyto w tych badaniach w ilości ponad trzech kilogramów (co stanowiło 15mol%) i w reakcji z ketonem metylowinyloylowym (Sch. 2.45) uzyskano nadmiar enancjomeryczny 54% *ee*.



Schemat 2.45. Synteza modulatora receptora estrogenowego oparta na enancjoselektywnej reakcji Michaela

Wobec takiej enancjoselektywności opracowano metodę izolacji będącego w przewodzie enancjomeru przez krystalizację z octanu izopropylu, uzyskując produkt z finalną czystością enancjomeryczną powyżej 95% *ee*. Autorzy sprawdzili możliwość odzyskania katalizatora, co osiągnęli poprzez prostą ekstrakcję toluenem. Enancjoselektywna reakcja stanowiła jeden z etapów syntezy modulatora receptora estrogenowego  $\beta$ .

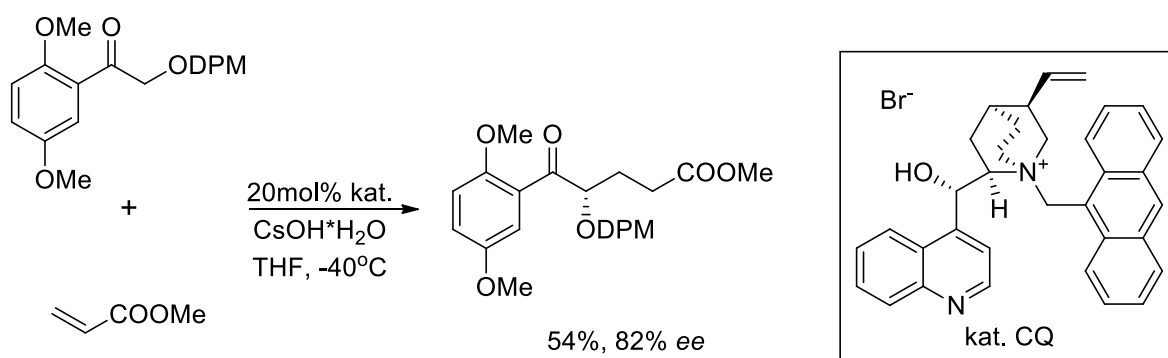
Ciekawym przypadkiem addycji Michaela jest reakcja, w której ten sam związek może pełnić funkcję elektrofila i nukleofila, a więc dimeryzacja. Taką reakcją wobec cykloheksenonu (**Sch. 2.46**) badali Bella i współpracownicy [81]. Używając odpowiednich pochodnych cynchoniny i cynchonidyny uzyskiwali oni nadmiary enancjomeryczne do 92% *ee* i wysokie wydajności.



Schemat 2.46. Dimeryzacja cykloheksenonu w enancjoselektywnej reakcji Michaela

Również inne sprawdzone dla tej reakcji  $\alpha,\beta$ -nienasycone cykliczne ketony, pozwalały w większości na uzyskanie zadowalających enancjoselektywności. Warto wspomnieć, że związki te próbowano poddawać reakcji z innymi, acyklicznymi enonami w charakterze akceptorów Michaela, jednak wówczas nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały 65% *ee*.

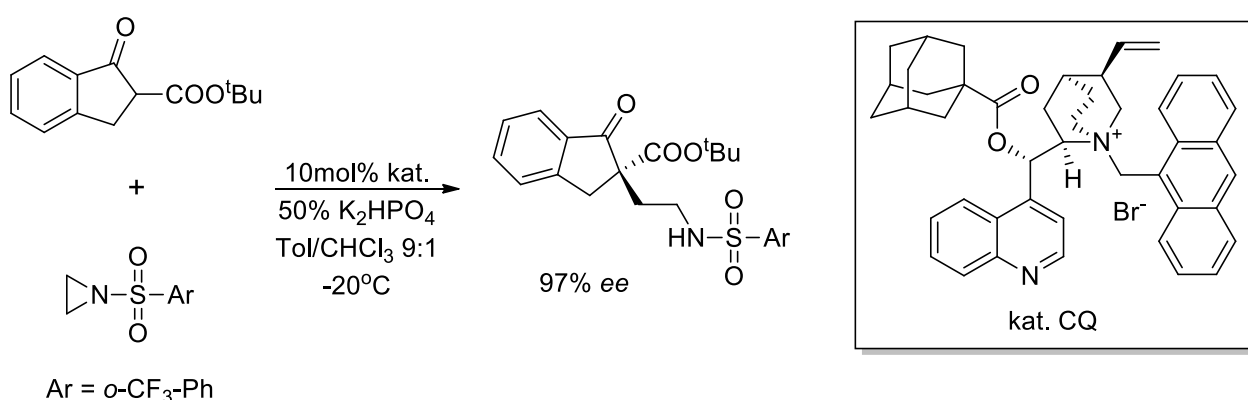
Badania nad addycją Michaela pochodnych acetofenonu do akrylanów badali Andrus i Ye [82], stosując wielokrotnie przytaczaną N-(antracenylo)metylo-O-allilocynchonidynę, czyli katalizator Lygo. W tym przypadku (**Sch. 2.47**) do uzyskania zadowalającej enancjoselektywności konieczne było użycie 20mol% katalizatora i obniżenie temperatury do  $-40^{\circ}\text{C}$ . Uzyskano wówczas nadmiar enancjomeryczny w wysokości 82% *ee*, jednak wydajność w wysokości 54% zdecydowanie nie należała do zadowalających. Co więcej, wobec innych substratów mających służyć za donory Michaela, nie udało się uzyskać lepszych enancjoselektywności, a wyższe wydajności w większości przypadków były powiązane z niższymi nadmiarami enancjomerycznymi.



Schemat 2.47. Reakcja Michaela pochodnej acetofenonu z akrylanem

Ta zależność potwierdziła się szczególnie wyraźnie w przypadku jednego z testowanych elektrofilów – dla akrylonitrylu zarejestrowany nadmiar enancjomeryczny wynosił 90% *ee*, a wydajność spadła do 25%.

Przytaczane już kilkakrotnie  $\beta$ -ketoestry były używane również w innych enancjoselektywnych reakcjach, na przykład otwarcia pierścienia, gdzie produktem był związek  $\alpha$ -podstawiony przez liniową grupę. Badania takie prowadził między innymi Dixon [83], poddając  $\beta$ -ketoestry reakcjom z N-sulfonyloazyrydynami, otrzymując użyteczne syntetycznie pochodne  $\alpha$ -etyloamino- $\beta$ -ketoestrów (Sch. 2.48). Wobec odpowiedniego katalizatora, zawierającego grupy: N-(antracenylo)metylową oraz O-adamantoilową, znaleziono odpowiednią kombinację grupy arylovej sulfonu, temperatury ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) oraz zasady (50% roztwór dwuzasadowego fosforanu potasu), wobec których obserwowano pełną konwersję oraz doskonałą enancjoselektywność (97% *ee*), jednak czas reakcji wynosił wówczas aż 72 godziny.



Schemat 2.48. Reakcja otwarcia pierścienia pochodnej azyrydyny

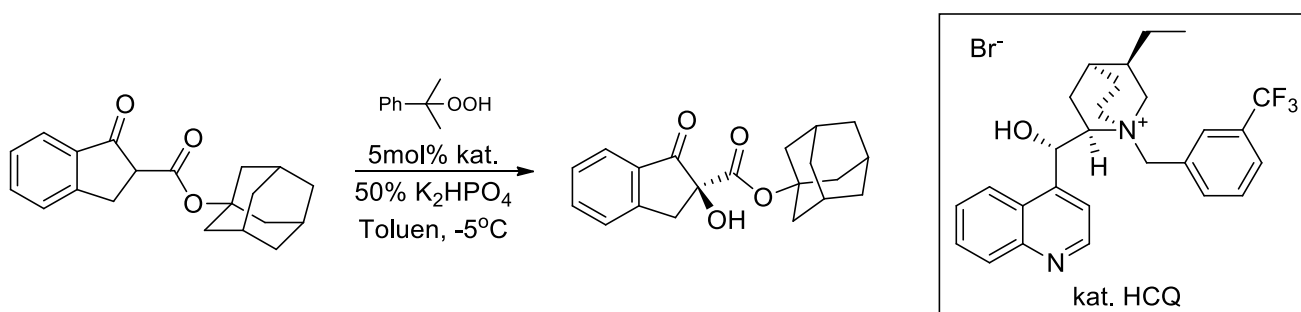
Warto dodać, że wobec  $\beta$ -ketoestru niearomatycznego wyniki były nieznacznie gorsze (wydajność 78%, 82% *ee*). Co więcej, wobec chiralnych  $\alpha$ -alkilowanych azyrydyn, obserwowano powstawanie produktu z diastereoselektywnością do 30:1 (czyli ponad 96% *de*).



Podobnie wysokie wyniki w swojej publikacji ogłosiła grupa Jorgensena, korzystając z identycznego katalizatora [84].

Kolejną grupą związków poddawanych reakcjom z  $\beta$ -ketoestrami były cykliczne sulfamidoniany, które w reakcji otwarcia pierścienia pozwalały otrzymać  $\alpha$ -alkilowane pochodne  $\beta$ -ketoestrów. Zagadnienie to badał Dixon i współpracownicy [85], wobec *tert*-butylowej pochodnej  $\beta$ -karboksyloindanonu i pochodnych sulfamidonianów o różnych grupach zabezpieczających amid oraz różnych wielkościach pierścienia. W reakcji tej, 10mol% odpowiedniej pochodnej alkaloidu chinowca pozwoliło na uzyskanie nadmiarów enancjomerycznych przekraczających w większości przypadków 90% *ee*, przy wydajnościach 50-80%.

Również hydroksylowanie  $\beta$ -ketoestrów w pozycji  $\alpha$  prowadzi do użytecznych syntetycznie związków wielofunkcyjnych, co badała grupa Gao [86]. W tym przypadku, jako utleniacz zastosowany został nadtlenek kumenu, katalizatora chinowcowego zastosowano 5mol%, a jako zasady użyto dwuzasadowego fosforanu potasu (Sch. 2.49).

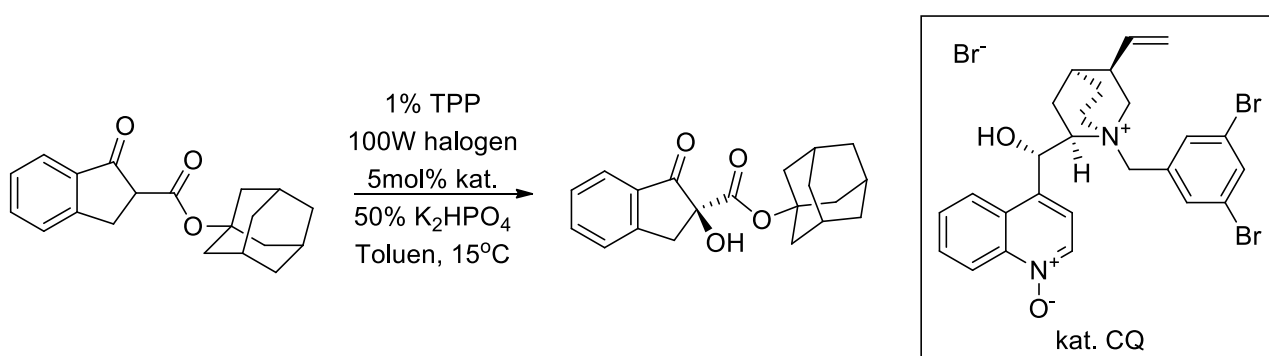


Schemat 2.49. Enancjoselektywne  $\alpha$ -utlenienie  $\beta$ -ketoestru wobec pochodnej hydrocynchoniny

Najlepszą enancjoselektywność (62% *ee*) uzyskano wobec katalizatora opartego na N-podstawniku 3-(trifluorometylo)benzylowym, przy wydajności 71%. Autorzy sprawdzili również wpływ grupy estrowej substratu na wyniki, i w dwóch przypadkach uzyskano lepsze enancjoselektywności, jak również wydajności: były to estry 1- i 2-adamantylowe (odpowiednio 72% *ee* i 66% *ee*). Wobec tego, do kolejnego badania wykorzystano ester 1-adamantylowy i przebadano pochodne indanonu podstawione w pierścieniu.

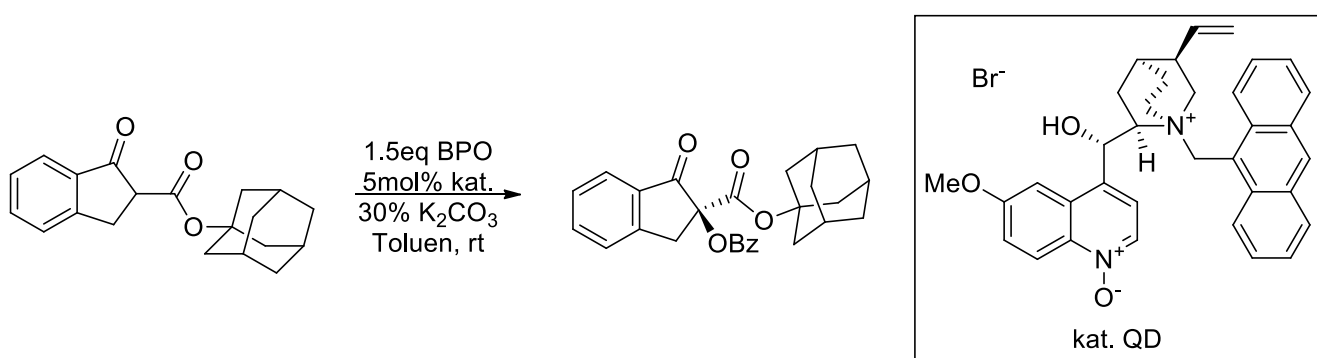
Reakcji  $\alpha$ -hydroksylowania tych substratów, oraz reakcji pokrewnych, dotyczy znaczna część literatury opisującej enancjoselektywne modyfikacje  $\beta$ -ketoestrów po 2012 roku. Jednym z przykładów takich opracowań jest artykuł autorstwa Menga i współpracowników [87], w którym autorzy poddawali  $\beta$ -estrowe oraz  $\beta$ -amidowe pochodne indanonu reakcjom utlenienia przy użyciu tlenu z powietrza, światła LED lub halogenowego oraz tetrafenylporfiryny (TPP),

stosując jednocześnie wybrane katalizatory chinowcowe. Reakcja przebiegała szybko (w większości przypadków w czasie jednej godziny) i produkt otrzymywano ilościowo, jednak enancjoselektywności nie spełniały oczekiwań. Opracowano wobec tego katalizatory, w których dokonano utlenienia azotu chinolinowego do N-tlenku, i wówczas najwyższa zaobserwowana enancjoselektywność wynosiła 81% *ee* (**Sch. 2.50**). Reakcję tę przetestowano również wobec podstawionych w pierścieniu pochodnych substratu, i enancjoselektywności wahały się w granicach 50-80% *ee*, natomiast gdy substratami zamiast estrów były amidy, nadmiary enancjomeryczne były niższe: 37-70% *ee*.



Schemat 2.50. Reakcja utlenienia pochodnej indanonu przy użyciu tlenu atmosferycznego.

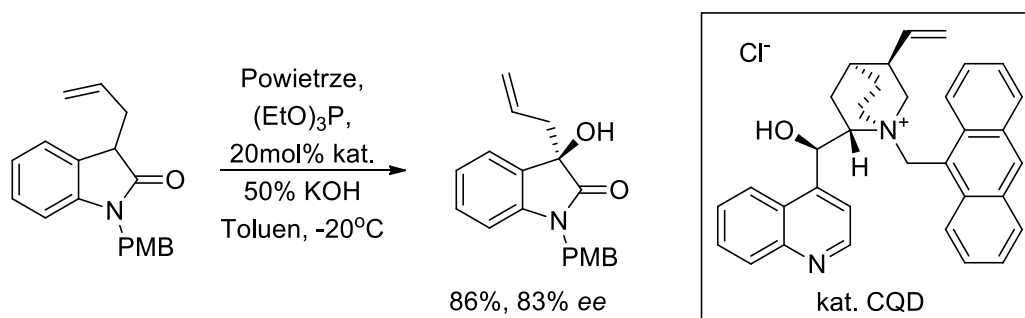
Ci sami autorzy testowali również w tej reakcji katalizatory chinowcowe oparte na podstawieniu w pierścieniu chinolinowym **[88]**, uzyskując nadmiary enancjomeryczne do 90% *ee*, jak również poddali badaniu modyfikację tej reakcji, gdzie czynnikiem utleniającym był nadtlenek benzoilu (BPO) **[89]**, w wyniku czego w jednej reakcji otrzymywano ester benzoesowy  $\alpha$ -hydroksylowej pochodnej indanonu (**Sch. 2.51**).



Schemat 2.51. Enancjoselektywna reakcja  $\alpha$ -utlenienia pochodnej indanonu z jednoczesną estryfikacją

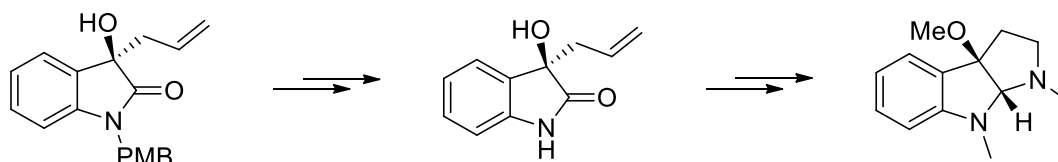
Pożądaną syntetycznie metodą hydroksylacji, ze względu na prostotę, jest utlenienie za pomocą molekularnego tlenu z powietrza, co eliminuje konieczność stosowania kosztownych

i często niestabilnych utleniaczy typu nadtlenków. Itoh i współpracownicy wykorzystali jako substraty do wspomnianego utlenienia pochodne 2-oksoindolu (**Sch. 2.52**). Do przeprowadzenia tej reakcji koniecznym okazało się użycie roztworu wodorotlenku potasu, jak również trietoksyfosfiny. W wyjściowych warunkach najwyższy zanotowany nadmiar enancjomeryczny wyniósł 83% *ee*, a wydajność 86%.



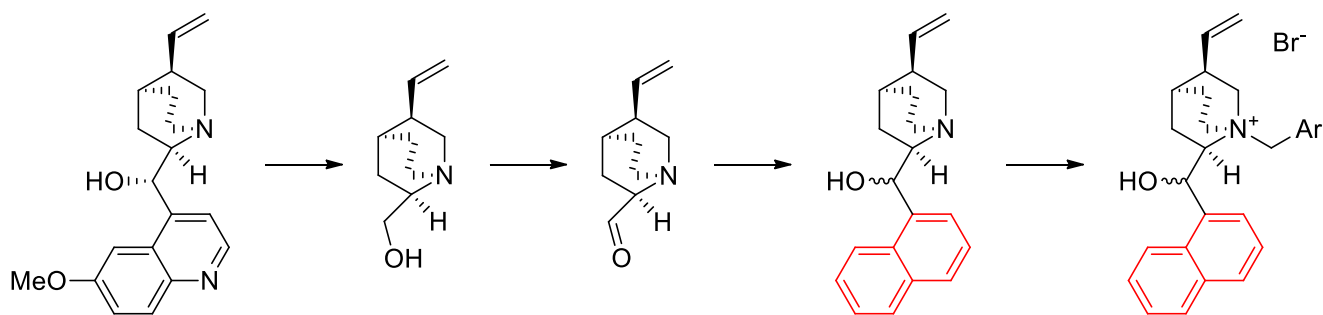
Schemat 2.52. Hydroksylacja pochodnej oksoindolu za pomocą tlenu z powietrza

Wydajność udało się autorom zwiększyć do ilościowej stosując katalizator *O*-alilowany, jednak wówczas enancjoselektywność spadała do zaledwie 20% *ee*. Ilość zastosowanej fosfiny, katalizatora, jak i rodzaj rozpuszczalnika podlegały optymalizacji – poprzez zastosowanie czterech ekwiwalentów fosfiny uzyskano nadmiar enancjomeryczny w wysokości 85% *ee*, a wydajność podniosła się do 98%. Zmiana innych czynników miała wyłącznie negatywny wpływ na wyniki. Otrzymane hydroksylowane pochodne mogły być poddawane cyklizacji, co zaprezentowali autorzy (**Sch. 2.53**).



Schemat 2.53. Deprotekcja otrzymanej enancjoselektywnie hydroksylowej pochodnej indolu z następczą cyklizacją

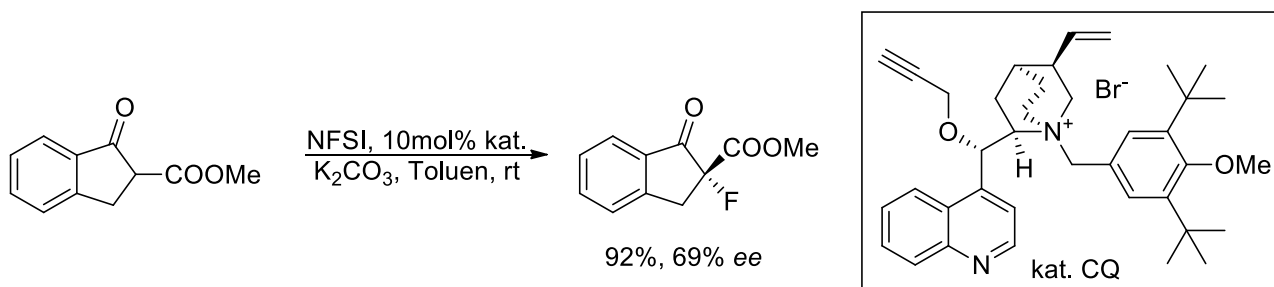
Na podstawie struktury alkaloidów chinowca, niektórzy badacze próbowali zbudować zmodyfikowane katalizatory [90], na przykład posiadające pierścień naftyłowy zamiast chinolinowego (**Sch. 2.54**). Odpowiednie katalizatory budowano poprzez chemiczne usunięcie części aromatycznej z chininy lub chinidyny, a następnie dobudowanie pierścienia naftyłowego.



Schemat 2.54. Synteza katalizatorów opartych na pierścieniu naftylowym zamiast chinolinowego

Autorzy postanowili przebadать tak uzyskane katalizatory w kilku reakcjach  $\alpha$ -modyfikacji cyklicznych związków karbonylowych. Trzy reakcje jakie postanowiono zbadać, to  $\alpha$ -hydroksylowanie,  $\alpha,\beta$ -epoksydowanie nienasyconych ketonów oraz najistotniejsze  $\alpha$ -alkilowanie. W przeprowadzonych badaniach uwagę zwraca kilka obserwacji. Przede wszystkim, reakcje z użyciem katalizatorów chinowcowych charakteryzowały się stałą przewagą pod względem wydajności, w niektórych przypadkach różnica wynosiła ponad 70%. W większości przypadków osiągnęte enancjoselektywności obu grup katalizatorów były zbliżone, w przypadku tej samej grupy bocznej wahania wynosiły około 10% *ee*. W przypadku szczególnie istotnego benzylowania  $\beta$ -ketoestrów, niezależnie od użytego katalizatora enancjoselektywności nie przekraczały 50% *ee*. Autorzy obserwowali również odwrócenie konfiguracji otrzymanego związku przy użyciu diastereoizomeru katalizatora (np. pochodnej chinidyny zamiast chininy).

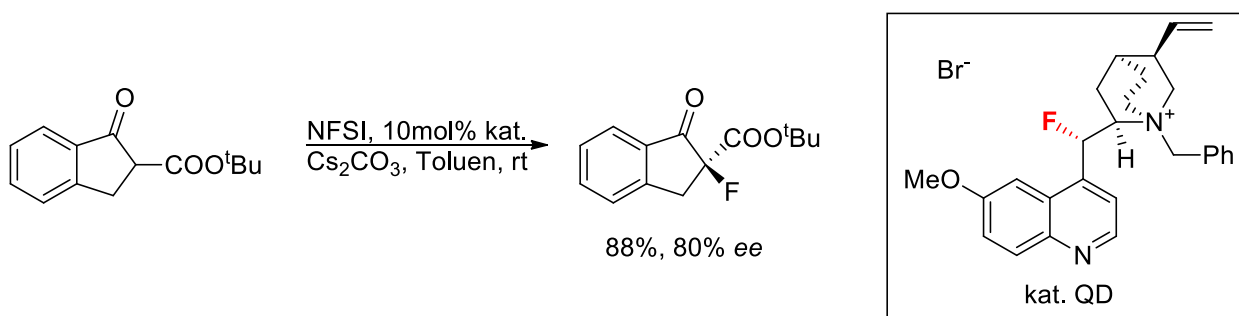
Zamknięciem podrozdziału dotyczącego ketonów i ketoestrów, są niezmiernie istotne dla niniejszej pracy reakcje halogenowania, w tym przypadku fluorowania  $\beta$ -ketoestrów, opisane przez Kima i Parka [91]. W wyjściowych warunkach, źródłem elektrofilowego fluoru było NFSI, a fluorowanym związkiem – indan-1-ono-2-karboksylan metylu. Reakcję tę katalizowano zarówno związkami znanymi z prac Lygo, jak i opracowanymi dla tej reakcji (Sch. 2.55), w obu przypadkach stosując ich 10mol%.



Schemat 2.55. Asymetryczne  $\alpha$ -fluorowanie pochodnej indanonu

Jak zanotowali autorzy, podwyższenie tej ilości do 30mol% nie spowodowało polepszenia enancjoselektywności. W temperaturze pokojowej przeprowadzono przegląd możliwych do zastosowania stałych zasad, jak również katalizatorów, najwyższy wynik osiągając wobec węgla potasu, katalizator natomiast wyróżniał się podstawnikiem propargilowym na atomie tlenu, zamiast typowo używanego eteru allilowego. Zoptymalizowane warunki reakcji przetestowano wobec innych estrów kwasu indanonokarboksylowego, jak również wobec ich tetralonowych analogów. Jednak co ciekawe, zarówno w przypadku powiększenia pierścienia fluorowanego związku, jak i gdy ester zmieniono z metylowego na etylowy (co w wyniku zwiększenia zawady sterycznej, teoretycznie powinno wpłynąć na podwyższenie enancjoselektywności), obserwowano nie tylko obniżenie nadmiaru enancjomerycznego (o około 10% *ee* w obu przypadkach), ale również spadek wydajności (5-10%). Autorzy sprawdzili również enancjoselektywność reakcji  $\beta$ -ketoestrów acyklicznych, wobec których zgodnie z przewidywaniem indukcja asymetryczna była znacznie słabsza.

Reakcje fluorowania były dalej rozwijane, o czym świadczy między innymi artykuł autorstwa Gilmoura i współpracowników [92], w którym szczególną uwagę skierowano na uzyskanie odpowiedniej konformacji katalizatora dla właściwej indukcji asymetrycznej, i na podstawie danych teoretycznych opracowano katalizator posiadający grupę fluorkową w miejsce hydroksylowej. Katalizator ten zastosowano w reakcji  $\alpha$ -fluorowania pochodnej indanonu za pomocą NFSI (Sch. 56).

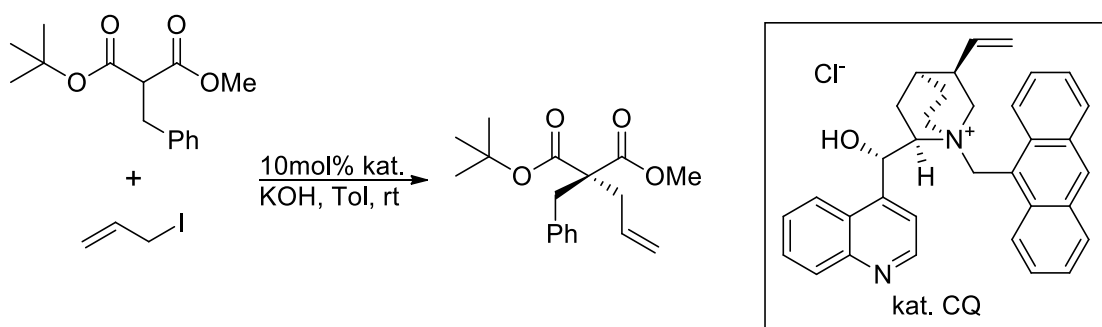


Schemat 2.56. Reakcja fluorowania pochodnej indanonu  
wobec pochodnej fluorowej pochodnej chinidyny

Reakcja okazała się być stosunkowo wrażliwa na zmianę warunków – zmiana zasady bądź rozpuszczalnika powodowała otrzymywanie racematu. Maksymalna enancjoselektywność dla tej reakcji wobec fluorowanego katalizatora wynosiła 80% *ee*, a krystalizacja produktu reakcji pozwalała na jego otrzymanie z nadmiarem enancjomerycznym do 91% *ee*. Zastosowanie  $\beta$ -ketoestru adamantyloвого spowodowało nieznaczne podwyższenie enancjoselektywności, w zależności od przeciwjonu katalizatora było to 81-82% *ee*.

### 2.3.3. Reakcje z malonianami i związkami pokrewnymi

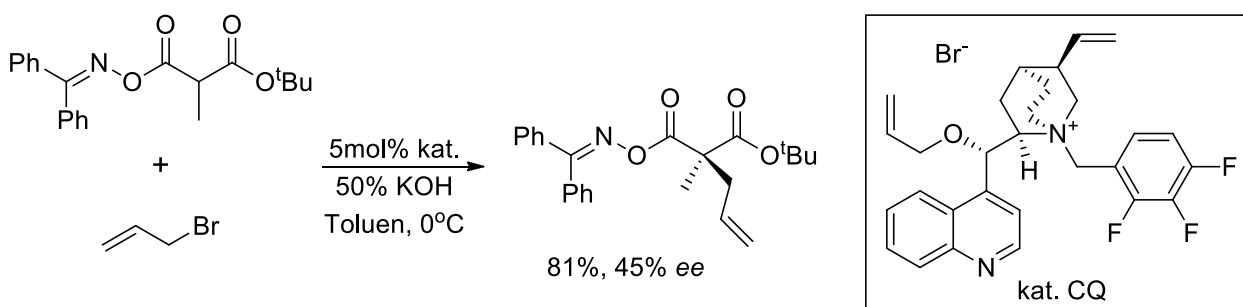
Maloniany oraz podobne im diamidy, cyjanoestry itp., stanowią substraty w obszernym dziale badań reakcji enancjoselektywnych, zarówno jako związki na których zostaje wygenerowane centrum stereogeniczne, jak również jako sąsiadujące z nim. Jednakże w tym przypadku reakcje enancjoselektywnego alkirowania za pomocą halogenków alkirowych wobec pochodnych alkaloidów chinowca, nie cieszą się wśród badaczy szczególnym zainteresowaniem. W znacznej części znalezionych publikacji autorzy stosowali katalizatory Maruoki. Jednym z przypadków, gdzie w takich reakcjach porównano katalizatory z obu grup, jest praca autorstwa Itoh i współpracowników [93]. Zastosowanym przez nich substratem był niesymetryczny ester kwasu 2-benzylmalonowego, który alkirowano za pomocą jodku allilu w warunkach PTC (**Sch. 2.57**). Najlepszy nadmiar enancjomeryczny (60% *ee*) zarejestrowano wobec katalizatora Lygo, a więc N-(antracenylo)metylowej pochodnej alkaloidu chinowca. Natomiast wobec katalizatorów Maruoki zarejestrowane enancjoselektywności nie przekraczały 45% *ee*. Wobec wybranego katalizatora autorzy przeprowadzili szeroką optymalizację warunków reakcji, uzyskując maksymalnie 94% *ee*.



Schemat 2.57. Reakcja enancjoselektywnego alkirowania niesymetrycznego estru kwasu malonowego

W zoptymalizowanych warunkach sprawdzono reakcje wobec innych czynników alkirowujących, uzyskując podobnie dobre wyniki. Z otrzymanych malonianów w dwóch etapach możliwe było uzyskanie  $\alpha,\alpha$ -dialkirowanych aminokwasów. Pozwala to wysnuć wniosek, że katalizatory chinowcowe charakteryzują się wysoką aktywnością nie tylko wobec sztywnych struktur karbonylowych, ale również wobec związków o znacznie większej swobodzie przestrzennej. Potwierdza to praca, w której grupa Andrusa [94] poddała reakcji alkirowania 2-acylowaną pochodną 1-metyloimidazolu, otrzymując produkt reakcji z czystością enancjomeryczną w wysokości 99% *ee* i równie doskonałą wydajnością.

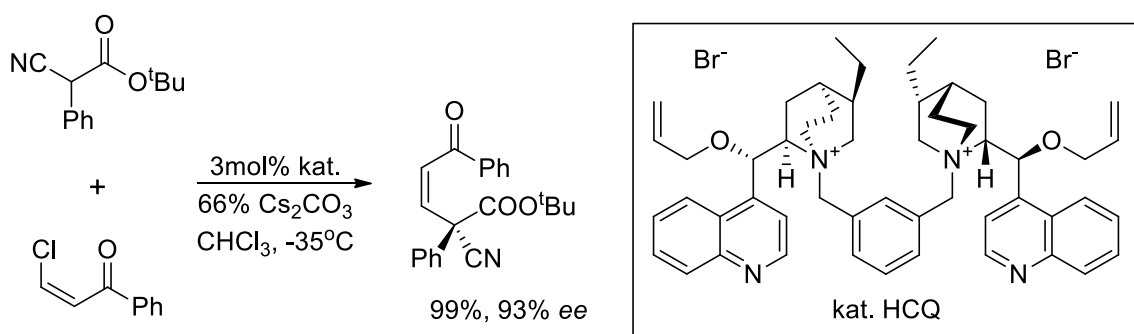
Park i współpracownicy ogłosili w roku 2015 wyniki swoich badań nad kolejną reakcją alkilowania [95], gdzie substratami tych reakcji były połączone z oksymem benzofenonu maloniany (Sch. 2.58). Autorzy porównując substrat ten do typowo używanego estru iminoglicyny stwierdzili, że proponowane pochodne malonianów charakteryzują się lepszą chemoselektywnością hydrolizy – możliwe było, zależnie od użycia kwasu/zasady, usunięcie grupy estrowej bądź oksymu bez naruszania drugiej grupy.



Schemat 2.58. Reakcja allilowania niesymetrycznego malonianu przy użyciu pochodnej cynchoniny

W wyjściowej reakcji wobec bromku allilu porównano aktywność katalizatorów Maruoki i chinowcowych, i w tym przypadku katalizatory chinowcowe sprawdziły się o wiele gorzej – maksymalny nadmiar enancjomeryczny wobec katalizatora chinowcowego wynosił 45% ee, natomiast wobec katalizatorów Maruoki enancjoselektywności sięgały 80% ee, i dalsze optymalizacje były prowadzone z ich udziałem. Wspomniani autorzy notowali podobne różnice w enancjoselektywnościach w innych artykułach dotyczących enancjoselektywnych reakcji malonianów [96,97] czy ich pochodnych – karboksylaktamów [98]

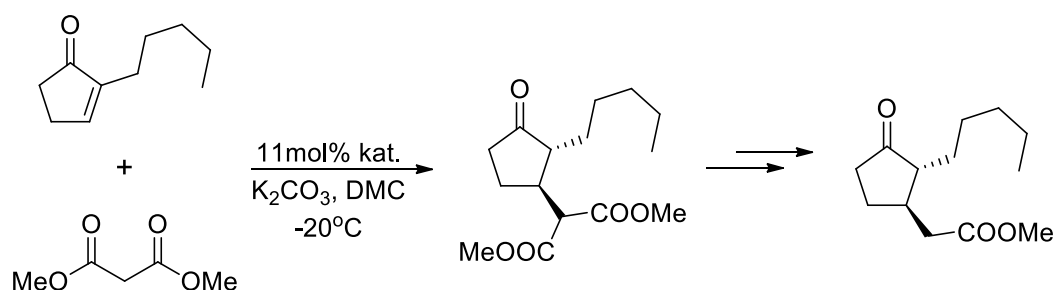
Karboaniony można wygenerować w pozycji  $\alpha$  innych acyklicznych związków karbonylowych, na przykład 2-cyanoestrów. Reakcje tych związków ze zubożonymi elektronowo chlorkami winylowymi w warunkach katalizy asymetrycznej badał między innymi Jorgensen [99], stosując monomeryczne i dimeryczne pochodne cynchoniny (Sch. 2.59). Istotny jest tutaj fakt, że reakcja przebiega przez pośredni enolan, przez co konieczna jest kontrola stereochemii reakcji nie tylko na etapie tworzenia centrum stereogenicznego, ale również na etapie eliminacji halogenku. Katalizatory chinowcowe sprawdziły się w przytaczanej publikacji w obu wspomnianych rolach, nie tylko pozwalając na uzyskanie (po optymalizacji warunków reakcji) nadmiaru enancjomerycznego w wysokości 93% ee, ale również prowadząc z wysoką selektywnością do produktu o konfiguracji (Z).



Schemat 2.59. Reakcja cyjanoestru z chlorkiem winylowym, sprzężonym z ketonem, wobec dimerycznego katalizatora

Autorzy stwierdzili, że produkt o konfiguracji przeciwnej, a więc (E), można uzyskać w prostej reakcji izomeryzacji produktu (Z). Co więcej, reakcja w tych warunkach wykazywała dobrą tolerancję zarówno wobec  $\alpha$ -podstawionych innymi arenami cyjanooctanów, jak również wobec różnych ketonów.

Enancjoselektywne addycje Michaela malonianów są badane niezmiernie często, między innymi ze względu na ekonomię tych reakcji – w addycjach tych w założeniu nie powstają inne produkty w porównaniu do na przykład soli halogenków powstających w reakcjach alkilowania. W pracy z 2000 roku [100] wspomniane reakcje Michaela służyły do utworzenia adduktów między pochodną cyklopentenonu a malonianami w celu otrzymania pochodnych kwasu jaśminowego (Sch. 2.60). Nie było to zadanie łatwe ze względu na epimeryzację opisywanych pochodnych zarówno w warunkach łagodnie kwaśnych jak i zasadowych. Stosując 11 mol% katalizatora, 30 ekwiwaleatów malonianu dimetylu (służącego jako reagent i rozpuszczalnik, ponieważ nawet niewielki dodatek innego rozpuszczalnika powodował zahamowanie reakcji) i stały węgiel potasu jako zasadę (a więc reakcja zachodziła w warunkach PTC ciec-z-ciało stałe) w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$ .

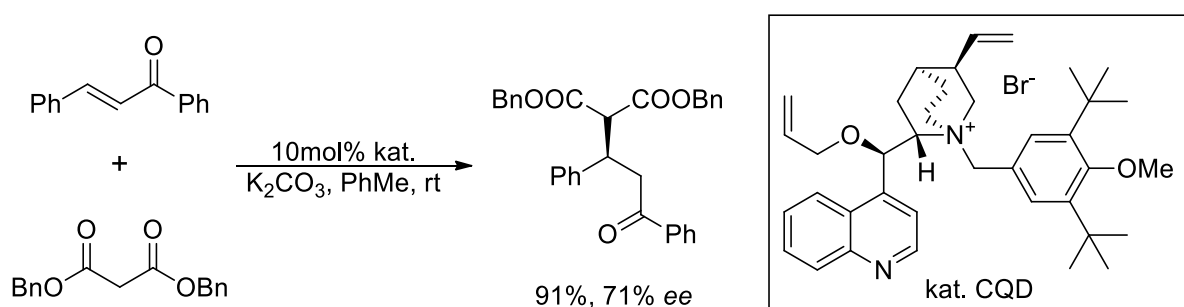


Schemat 2.60. Enancjoselektywna addycja Michaela jako etap syntezy pochodnych kwasu jaśminowego



Autorom udało się uzyskać enancjoselektywność 90% *ee*, natomiast stosując diastereoizomer katalizatora uzyskano przeciwny enancjomer produktu reakcji Michaela z wynikiem 80% *ee*. Istotne wnioski autorów na temat zastosowania katalizatorów chinowcowych w tej reakcji, to między innymi: konieczność utworzenia wiązania wodorowego pomiędzy tlenem grupy karbonylowej enonu a wolną grupą hydroksylową katalizatora, czego potwierdzeniem było obniżenie enancjoselektywności wobec katalizatorów O-allilowanych. Drugim istotnym czynnikiem było zaistnienie oddziaływań van der Waalsa między karbonylowym atomem węgla enonu a grupą metoksyową katalizatora, o czym świadczyła różnica w sile indukcji asymetrycznej między pochodną chininy a cynchonidyny na korzyść chininy. Wniosek trzeci natomiast potwierdzał wcześniejsze obserwacje na temat wielu innych reakcji, że znacznie większa steryczna grupa boczna N-(antracenylo)metylowa generuje lepsze nadmiary enancjomeryczne niż prosty podstawnik N-benzylowy.

Temat reakcji Michaela malonianów badali również naukowcy koreańscy pod kierownictwem Kima [55], którzy reakcjom tym poddali *trans*-chalkony. Zoptymalizowali oni szereg czynników, od rozpuszczalnika, przez zasadę i temperaturę, na grupach estrowych malonianu kończąc. Te ostatnie okazały się mieć zasadniczy wpływ na nadmiar enancjomeryczny, wahający się od 27% *ee* dla malonianu dimetylu, aż po 70% *ee* dla malonianu dibenzylu. Jednakże reakcja ta wymagała zastosowania bardziej zaawansowanego strukturalnie katalizatora chinowcowego (Sch. 2.61), ponieważ zastosowanie pochodnych N-benzylu lub N-(antracenylo)metylowych wpływało negatywnie nie tylko na enancjoselektywność, ale również na wydajność.



Schemat 2.61. Reakcja addycji Michaela do *trans*-chalkonów badana przez Kima

Zoptymalizowane warunki autorzy zastosowali wobec szeregu innych chalkonów, jednak w każdym przypadku uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne były niższe.

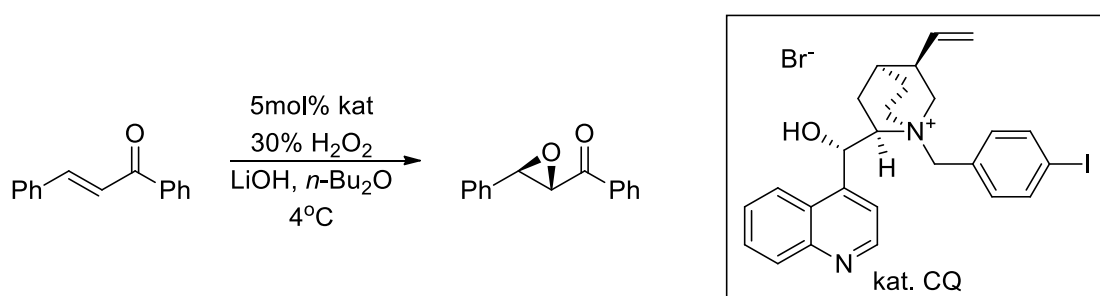
Jeszcze innym czynnikiem jaki był w przeszłości badany w enancjoselektywnych addycjach, był wpływ cieczy jonowych w charakterze rozpuszczalników, na wydajność i enancjoselektywność

reakcji [101]. W przytaczanym artykule porównano trzy cieczy jonowe wobec standardowych rozpuszczalników, jednakże w żadnym z przypadków nie udało się uzyskać wyższej enancjoselektywności. Autorzy nie podjęli się wyjaśnienia przyczyn takiego wyniku, przekonując natomiast o użyteczności cieczy jonowych jako rozpuszczalników ze względu na krótsze czasy trwania reakcji oraz możliwość ponownego zastosowania.

Wspomniany wcześniej malonian połączony z oksysem benzofenonu, był testowany wobec katalizatorów *Cinchona* w reakcji  $\alpha$ -sulfenylowania [102], a więc tworzenia siarczkowych pochodnych malonianów za pomocą związków posiadających elektrofilowy atom siarki, w tym przypadku pochodnych ftalimidu. W tej reakcji jednak, katalizatory chinowcowe wykazały się bardzo niską zdolnością do indukcji asymetrycznej – w porównaniu do katalizatorów Mauroki, testowanych w tych samych warunkach, wyniki były nawet trzykrotnie niższe.

#### 2.3.4. Reakcje wobec innych substratów

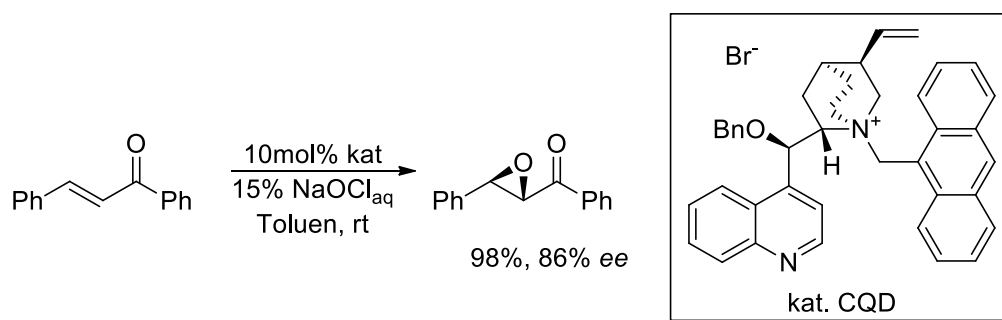
Reakcją wartą przytoczenia, między innymi ze względu na to, że była badana również przez Zespół VIII IChO PAN, w ramach którego prowadziłem badania do niniejszej pracy, jest epoksydacja. Pierwsze prace, w których reakcję prowadzono wobec organokatalizatorów, były publikowane już w roku 2002. W przytaczanej publikacji [103] opisano mechanizm reakcji, zgodnie z którym jon  $\text{OOH}^-$  był przenoszony z warstwy wodnej, zawierającej 30% roztwór nadtlenku wodoru, do warstwy organicznej przez czwartorzędową sól amoniową otrzymaną z odpowiedniego alkaloidu chinowca. Substratem do przeprowadzonej następnie optymalizacji był *trans*-chalkon, natomiast najlepsze wyniki uzyskano stosując jako rozpuszczalnik eter *di-n*-butylowy, a jako zasadę wodorotlenek litu, w temperaturze  $4^\circ\text{C}$  – nadmiar enancjomeryczny wyniósł wówczas 73% *ee* (Sch. 2.62). Silny wpływ na enancjoselektywność reakcji miało również podstawienie w pozycji *para* bocznej grupy benzylovej katalizatora, gdzie wobec grupy *p*-jodobenzylovej uzyskano wynik 84% *ee* wobec 5mol% katalizatora.



Schemat 2.62. Asymetryczna epoksydacja *trans*-chalkonu za pomocą perhydroflu  
wobec katalizatora chinowcowego

Próbowano również sprawdzić, czy reakcja zajdzie wobec katalizatora pozbawionego pierścienia chinolinowego lub z grupą hydroksylową zabezpieczoną estrem – w obu przypadkach notowano powstanie mieszaniny racemicznej. Reakcji poddano następnie różne  $\alpha,\beta$ -nienasycone ketony, uzyskując w większości zadowalające nadmiary enancjomeryczne. Reakcji epoksydacji poddano również związki usztywnione – pochodne naftochinonu, jednak w większości przypadków nie udało się uzyskać zadowalającej indukcji asymetrycznej.

Reakcję tę badał również Lygo [104], stosując opisane już wcześniej N-(antracenylo)metylowe pochodne alkaloidów (Sch. 2.63). Wychodząc z 10mol% katalizatora, autor był w stanie bez utraty enancjoselektywności obniżyć jego ilość do 1mol%, kosztem znacznego wydłużenia czasu reakcji (z czterech do 24 godzin). Jako czynnik utleniający zamiast perhydrofluoridu zastosowano 15% roztwór podchlorynu sodu, tłumacząc to możliwością prowadzenia reakcji w niższej temperaturze, co potencjalnie miało podwyższyć enancjoselektywność.

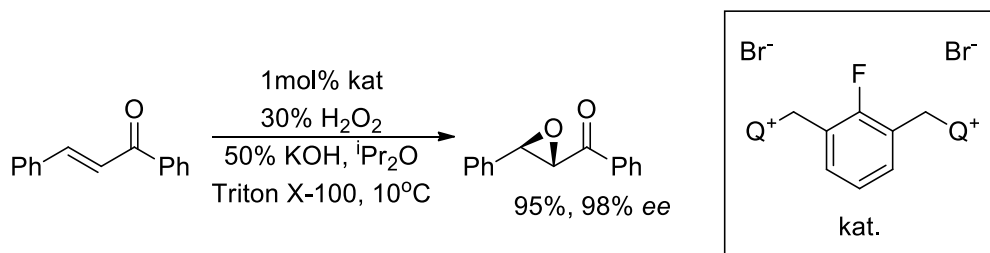


Schemat 2.63. Epoksydowanie *trans*-chalkonu przy użyciu pochodnej cynchonidyny i roztworu podchlorynu sodu

Zoptymalizowane warunki opierały jednak się na prowadzeniu reakcji w temperaturze pokojowej. W tych warunkach epoksydacji poddano kilka różnych enonów, uzyskując z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi odpowiednie  $\alpha,\beta$ -epoksyketony. Lygo poddawał utlenieniu również alkohole allilowe będące analogami opisywanych wyżej enonów [105], uzyskując epoksyketony z zadowalającymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi.

Jew i Park do przeprowadzenia reakcji epoksydacji w wariantcie asymetrycznym [106], wykorzystali opracowane przez siebie dimeryczne pochodne alkaloidów chinowca. Pomimo iż wyjściowe nadmiary enancjomeryczne (48% ee) jak i czasy reakcji (48 godzin) nie stanowiły na tym polu badań przełomu, autorom udało się osiągnąć znaczne polepszenie obu parametrów poprzez zastosowanie 5mol% środka powierzchniowo czynnego Triton X-100, dzięki czemu czas reakcji uległ czterokrotnemu skróceniu (np. z 48 do 10 godzin),

a nadmiary enancjomeryczne zaczęły wobec odpowiednich katalizatorów przekraczać 90% *ee* (**Sch. 64**). Co istotne, wobec katalizatorów monomerycznych otrzymywano mieszaninę racemiczną.



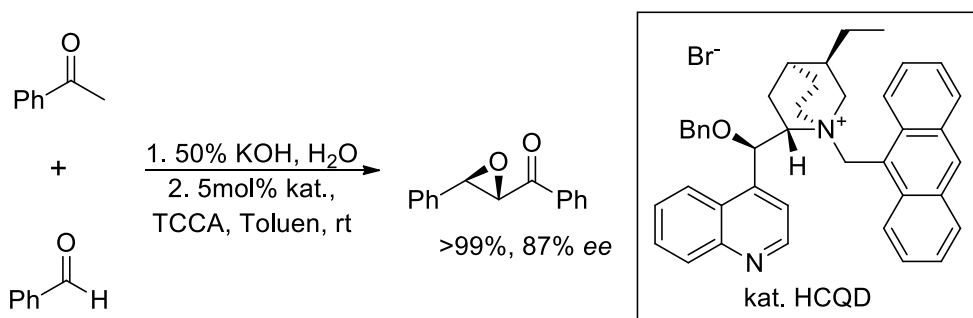
Schemat 2.64. Epoksydowanie *trans*-chalkonu wobec dimerycznej pochodnej chininy.

Autorzy poddali więc badaniu różne surfaktanty, w wyniku czego w temperaturze pokojowej praktycznie nie obserwowano powstawania niepożądanego enancjomeru. Doskonałą enancjoselektywność udawało się utrzymać również wobec innych enonów niż chalkon. Dobre nadmiary enancjomeryczne uzyskiwali również badacze poddający epoksydacji inne związki  $\alpha,\beta$ -nienasycone, między innymi sulfony **[107]**, które utleniało przy użyciu podchlorynu potasu, czy związki 1,4-ketoamidowe **[108]**, które można było wykorzystać jako bloki budulcowe przy syntezie naturalnych peptydów.

Tworzenie epoksydów na drodze prostego utlenienia, przy użyciu katalizatorów chinowcowych było badane również przez Lygo **[109]**, który używając 1 mol% *N*-(antracenylo)metylowanej i *O*-benzylowanej pochodnej hydrocynchonidyny, poddawał *trans*-chalkon reakcjom utlenienia wobec różnych czynników utleniających, najlepszy wynik (konwersja >95% i enancjoselektywność 89% *ee*) rejestrując dla użycia 15% roztworu podchlorynu sodu w temperaturze 0°C. Uwagę zwraca w tej reakcji kilka szczegółów: przede wszystkim bardzo niewielka ilość katalizatora konieczna do uzyskania zadowalającego nadmiaru enancjomerycznego. Po drugie, większość reagentów, wobec których uzyskano zadowalające enancjoselektywności, to utleniacze na bazie chloru (m.in. symklozen, *N*-chlorosukcynimid). W zoptymalizowanych warunkach reakcji epoksydacji poddano inne karbonylowe związki  $\alpha,\beta$ -nienasycone, uzyskując w większości dobre nadmiary enancjomeryczne. Co więcej, oczyszczanie niektórych produktów przez krystalizację pozwoliło na podniesienie enancjoselektywności do granic wykrywalności niepożądanego enancjomeru.

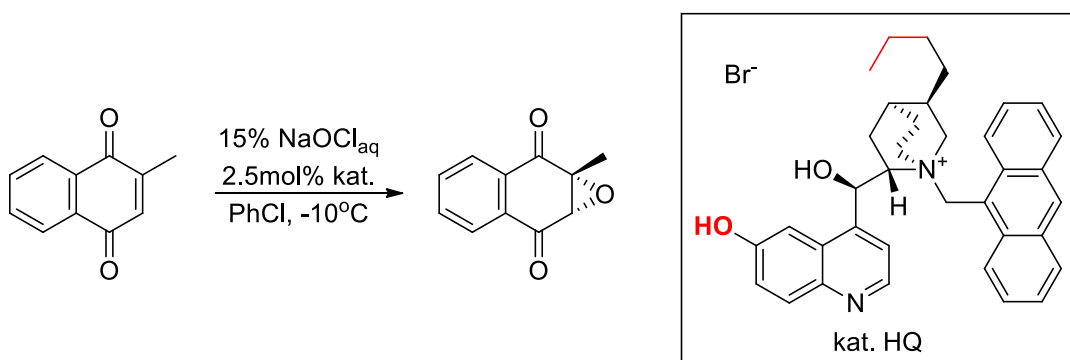
Wang i współpracownicy **[110]** stosowne olefiny stanowiące substraty do epoksydacji, otrzymywali w reakcji kondensacji Claisena bez przerobu, całą sekwencję przeprowadzając w jednym naczyniu (ang. *one-pot*). Jako utleniacza używano kwasu trichloroizocyjanurowego

(TCCA, symklozenu), jako katalizatora N-(antracenylo)metylowej i O-benzylowanej pochodnej cynchonidyny. W reakcji, której substratami były benzaldehyd i acetofenon (**Sch. 2.65**), najwyższą konwersję (>99%) i enancjoselektywność (87% *ee*) uzyskano, używając sześciu ekwiwalentów 50% roztworu wodorotlenku potasu, jednego ekwiwalentu TCCA i 5mol% katalizatora. Reakcja trwała wówczas osiem godzin. W tych warunkach testowano inne aromatyczne aldehydy i pochodne acetofenonu, uzyskując nadmiary enancjomeryczne od 75% *ee* do 96% *ee*.



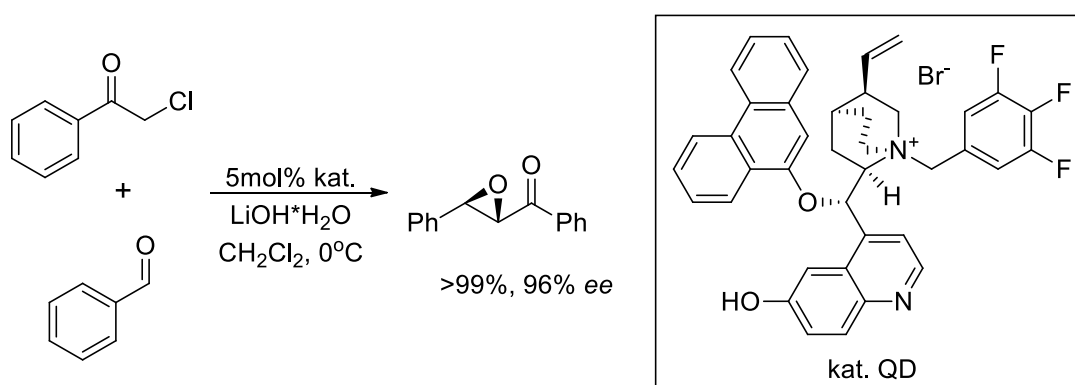
Schemat 2.65. Reakcja kondensacji Claisena i enancjoselektywna epoksydacja, przeprowadzone w wariantcie *one-pot*

W przypadku związków, których podwójne wiązanie ma konfigurację (Z), uzyskanie epitlenków z zadowalającą enancjoselektywnością jest zdecydowanie trudniejsze, co zostało wspomniane we wcześniejszej literaturze. Jednakże grupa Berkessela [111] w reakcji epoksydacji witaminy K<sub>3</sub>, stanowiącej pochodną naftochinonu była w stanie, wobec 2,5mol% katalizatora, uzyskać nadmiar enancjomeryczny w wysokości 85% *ee* (**Sch. 2.66**). Autorzy zwrócili uwagę, że do uzyskania zadowalającej indukcji asymetrycznej konieczne jest utworzenie dwóch wiązań wodorowych substratu z katalizatorem. W tym celu zastosowano O-demetylowaną pochodną hydrochininy. Co więcej, zastosowanie innych utleniaczy (nadtlenek wodoru, nadtlenek *tert*-butylu) powodowało znaczne obniżenie enancjoselektywności reakcji.



Schemat 2.66. Epoksydacja pochodnej naftochinonu przy użyciu O-demetylowanej pochodnej hydrochininy

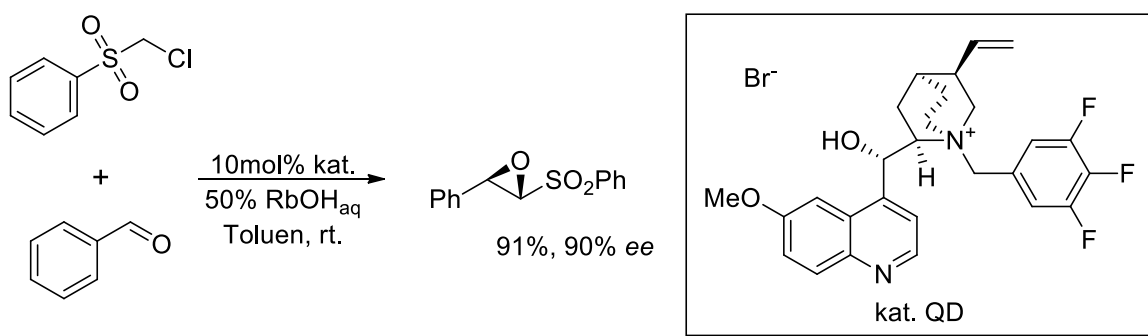
Inną reakcją prowadzącą do epoksydów, i możliwą do przeprowadzenia w wariacie enancjoselektywnym, jest reakcja Darzens. Między innymi grupa Denga [112] używała jako substratów tej reakcji  $\alpha$ -chloroketonów, uzyskując enancjoselektywnie  $\alpha,\beta$ -epoksyketony (Sch. 2.67). Użyty katalizator chinowcowy został zabezpieczony na atomie tlenu grupą fenantrenylową. W testowej reakcji między chloroacetofenonem a benzaldehydem, wobec 5mol% katalizatora uzyskiwano nadmiary enancjomeryczne do 96% ee, choć do uzyskania takiego wyniku było konieczne obniżenie temperatury z pokojowej do 0°C, a czas reakcji uległ wydłużeniu z pięciu godzin do jednej doby.



Schemat 2.67. Reakcja Darzens między chloroacetofenonem a benzaldehydem wobec katalizatora chinowcowego

Wobec pochodnych chloroacetofenonu podstawionych w pierścieniu, nadmiary enancjomeryczne były podobnie wysokie. Natomiast ciekawym wariantem tej reakcji jaki autorzy zbadali, były reakcje aldehydów aromatycznych z  $\alpha$ -chlorotetralonem, a więc ketonem cyklicznym. W celu uzyskania zadowalających enancjoselektywności ilość katalizatora zwiększono do 10mol%. Wobec większości aldehydów uzyskiwano nadmiary enancjomeryczne przekraczające 90% ee. Uwagę zwraca jednak bardzo długi czas tych reakcji, wynoszący trzy doby.

Inną grupę substratów dla reakcji Darzens,  $\alpha$ -chlorosulfony, badał Park i współpracownicy [113]. W przytaczanej publikacji substraty te wobec wybranych katalizatorów chinowcowych prowadziły do  $\alpha,\beta$ -epoksylsulfonów (Sch. 2.68). Wobec 50% roztworu wodorotlenku rubidu, reakcja chlorosulfonu z benzaldehydem przebiegła w ciągu ośmiu godzin z wydajnością 91% i enancjoselektywnością 90% ee.

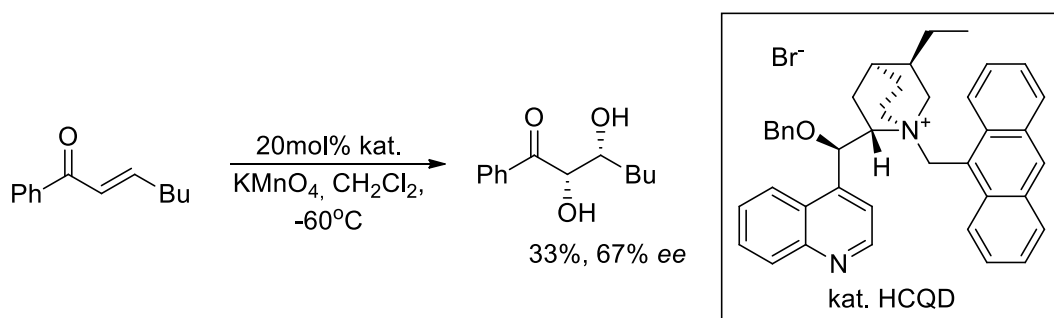


Schemat 2.68. Reakcja Darzens benzaldehydu z  $\alpha$ -chlorosulfonem wobec pochodnej chinidyny

Czas reakcji można było skrócić do dwóch godzin wobec stałego wodorotlenku potasu, jednak wówczas nadmiar enancjomeryczny ulegał znacznemu pogorszeniu (60% *ee*). Reakcja dawała oscylujące wokół 90% *ee* enancjoselektywności również wobec innych aromatycznych aldehydów.

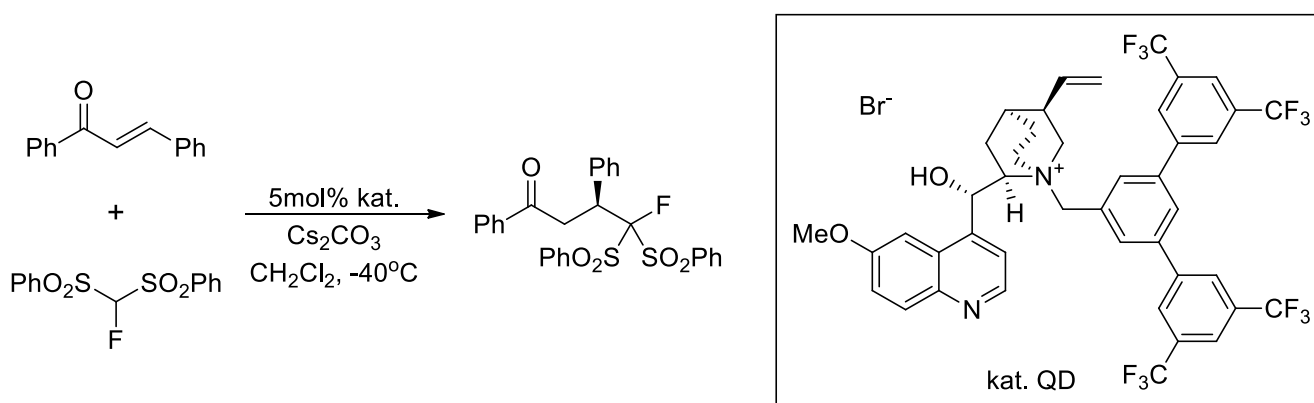
Przy użyciu pochodnych alkaloidów chinowca możliwe są również inne reakcje tworzenia trójczłonowych heterocyklicznych pierścieni, między innymi azyrydyn, otrzymywanych w reakcji związanych z grupami wyciągającymi elektrony olefin z N-chlorokarbaminianami [114]. Najlepszy wynik (87% *ee*) otrzymywano, gdy olefiny połączone były z pochodną pirazolu.

Obok epoksydowania, pokrewną reakcją utlenienia jest chiralne 1,2-dihydroksylowanie. Zbadania tej reakcji wobec  $\alpha,\beta$ -enonów podjęli się Bhunnoo ze współpracownikami [115]. W celu uzyskania akceptowalnej enancjoselektywności (63% *ee*) w utlenieniu fenyloheptenonu za pomocą nadmanganianu potasu (Sch. 2.69) konieczne było użycie 100mol% katalizatora chinowcowego, jednak reakcja nawet w temperaturze  $-60^{\circ}\text{C}$  przebiegała w ciągu 30 minut. Po obniżeniu ilości katalizatora do 20mol%, udało się utrzymać enancjoselektywność, jednocześnie czas reakcji uległ wydłużeniu do siedmiu godzin. Natomiast spowodowało to obniżenie wydajności do 33%. Autorzy tłumaczyli niskie wyniki prawdopodobieństwem rozkładu katalizatora w silnie utleniających warunkach reakcji.



Schemat 2.69. Asymetryczna dihydroksylacja fenyloheptenonu

Chalkony stanowią również ciekawe i wartościowe akceptory w enancjoselektywnych reakcjach Michaela. W przytaczanej publikacji [116] związki te początkowo poddawano reakcji z nietypowymi donorami Michaela,  $\beta$ -disulfonami. Wobec 10mol% katalizatorów chinowcowych, osiągnęto nadmiary enancjomeryczne do 97% ee, najlepszy wynik uzyskując wobec rozbudowanej pochodnej chinidyny (**Sch. 2.70**). Nadmiar ten utrzymał się, gdy katalizatora użyto o połowę mniej – a więc 5mol%.



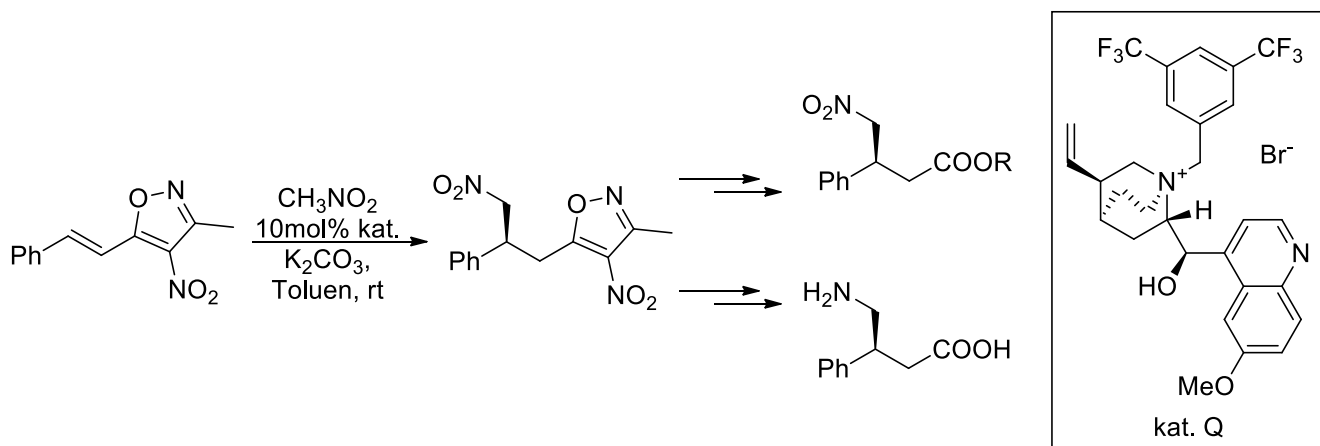
Schemat 2.70. Enancjoselektywna reakcja Michaela między *trans*-chalkonem a  $\beta$ -disulfonem

Podobnie wysokie enancjoselektywności notowano w przypadku użycia innych chalkonów oraz enonów aromatyczno-alifatycznych. Pewnymi niedogodnościami tej reakcji są konieczność prowadzenia jej w temperaturze -40°C oraz trwające do dwóch dni czasy reakcji. Natomiast zaletą jest łatwa przekształcalność produktów takiej reakcji w związki karbonylowe zawierające grupę monofluorometylową. Autorzy za pomocą metod obliczeniowych jak i rentgenowskich badań strukturalnych, doszli do wniosku, że szczególnie pozytywny wpływ na enancjoselektywność tych reakcji miała obecność wolnej grupy hydroksylowej katalizatora, która tworzyła kluczowe wiązanie wodorowe z atomem tlenu enonu.

Związkami które również doskonale sprawdzają się jako donory Michaela, są nitroalkany. W wyjściowej reakcji Baschieri i współpracownicy [117] poddawali reakcji z nitrometanem odpowiednie pochodne styrylo-izoksazolin (**Sch. 2.71**), z których w prosty sposób możliwe było uzyskanie  $\gamma$ -aminokwasów lub  $\gamma$ -nitroestrów. Użycie 10mol% katalizatora chinowcowego pozwalało na uzyskanie nadmiarów enancjomerycznych w granicach 70-90% ee. Jednak w znacznej części przypadków po upływie 48 godzin nie rejestrowano pełnej konwersji. Ostatecznie wybrano katalizator, który gwarantował konwersję ponad 95% przy enancjoselektywności 97% ee, która nie uległa pogorszeniu nawet po obniżeniu ilości katalizatora do 5mol%. Stosowanie innych arenów

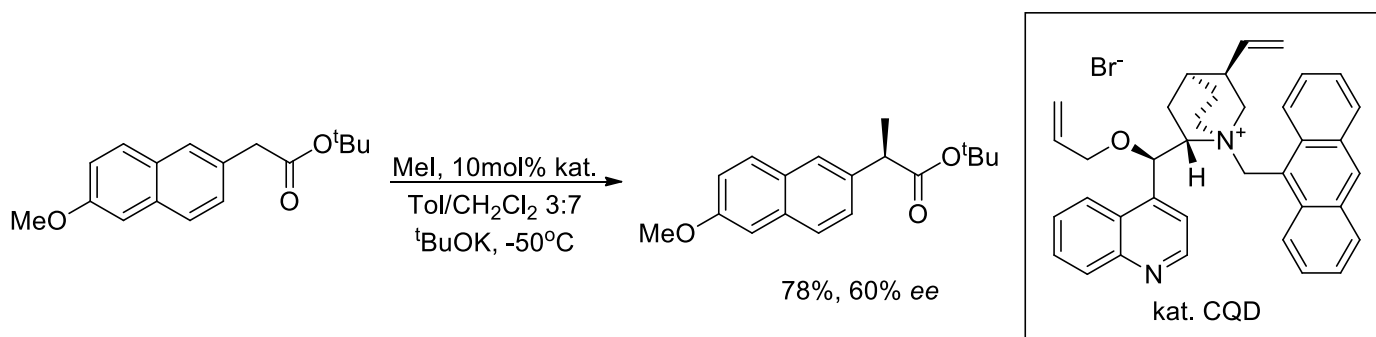


w akceptorze Michaela w większości nie miało zauważalnie negatywnego wpływu na enancjoselektywność, jednak w niektórych przypadkach czasy reakcji przekraczały 10 dni.



Schemat 2.71. Reakcja Michaela nitrometanu z pochodnymi izoksazolu wobec katalizatora opartego na chininie.

Jedną z syntez istotnych z punktu widzenia farmacji, w których poddano porównaniu katalizatory Maruoki z chinowcowymi, było chiralne otrzymywanie (*S*)-naproksenu [118]. Odpowiedni ester (Sch. 2.72) poddano deprotonowaniu wobec *tert*-butanolanu potasu, stwierdzając że wszelkie słabsze nieorganiczne zasady typu wodotlenek sodu lub potasu nie pozwalają nawet na osiągnięcie zadowalającej wydajności, o nadmiarze enancjomerycznym nie wspominając. Wygenerowany karboanion metylowano wobec odpowiedniej chiralnej czwartorzędowej soli jodkiem metylu. Optymalizacji poddano po pierwsze grupę estrową prekursora naproksenu, gdzie najwyższy nadmiar enancjomeryczny uzyskano wobec estru *tert*-butylowego. Następnie sprawdzono wpływ rozpuszczalnika (najlepszy nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla mieszaniny toluen/dichlorometan 3:7).

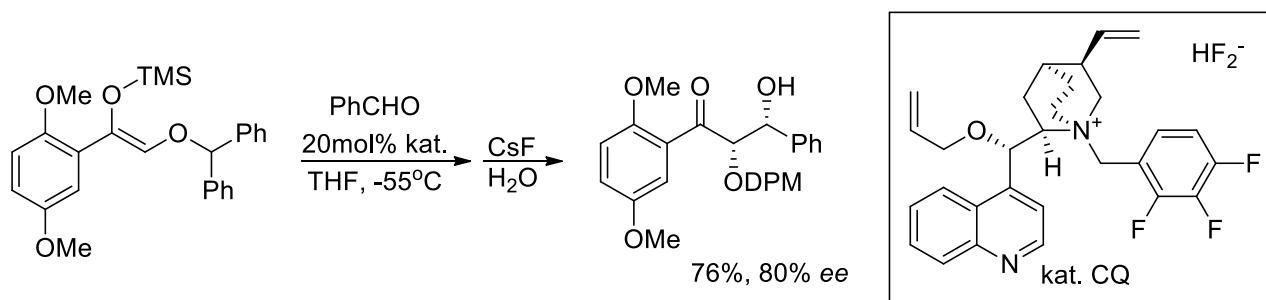


Schemat 2.72. Chiralna synteza (*S*)-naproksenu wobec katalizatora Lygo.

Na zakończenie porównano katalizatory Maruoki z chinowcowymi, uzyskując podobne wydajności i indukcje asymetryczne. Pozwala to na wysnucie wniosku, że wobec zbliżonej aktywności,

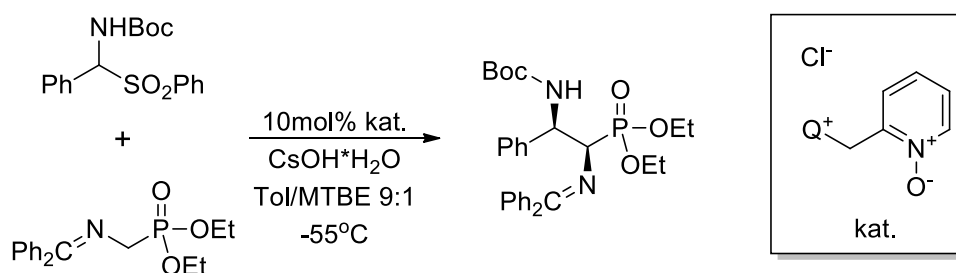
katalizatory oparte na alkaloidach chinowca uzyskują znaczną przewagę dzięki cenie i łatwości otrzymywania.

Następną grupą reakcji, w których testowane były pochodne alkaloidów chinowca, są kondensacje aldolowe. Jednym z przykładów jest praca Andrusa z 2005 roku [119], gdzie odpowiednie pochodne enolizowanych ketonów arylowych poddawano reakcji ze sobą, otrzymując *syn*-wicynalne diole (**Sch. 2.73**). Początkowo zarówno selektywność *syn/anti*, jak również enancjoselektywność były znacznie poniżej oczekiwań, jednak problem ten rozwiązano poprzez otrzymanie w osobnej reakcji eteru silylowego enolu, który miałby stanowić nukleofil w reakcji aldolowej. Wówczas selektywność *syn/anti* wzrosła do 99:1, natomiast enancjoselektywność w wyjściowej reakcji wobec benzaldehydu wyniosła 80% *ee*. Autorzy w tej samej pracy przetestowali również o reakcję benzylowania w pozycji  $\alpha$  wobec odpowiedniego arylo-alkilowego ketonu, osiągając nadmiar enancjomeryczny w wysokości 86% *ee*.



Schemat 2.73. Asymetryczna reakcja aldolowa aldehydu z eterem silylowym enolu.

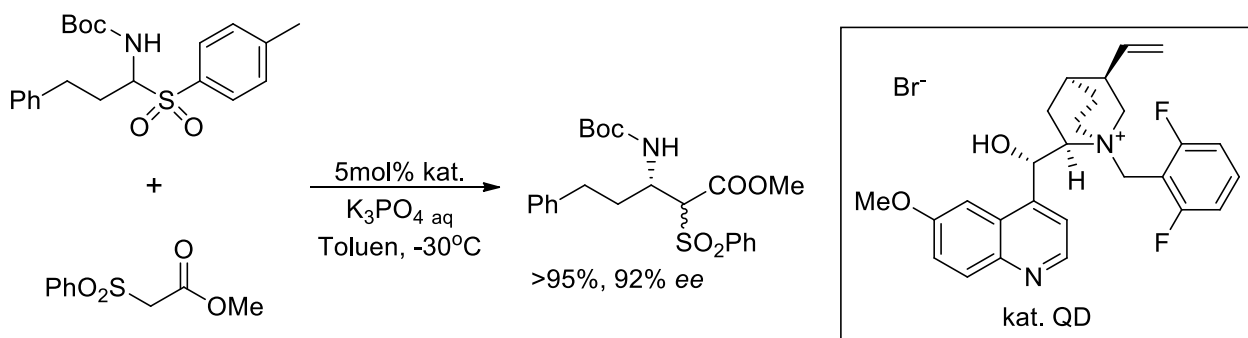
Reakcjami pokrewnymi do kondensacji aldolowych, są reakcje Mannicha, które przy użyciu katalizatorów chinowcowych badał między innymi Bernardi i współpracownicy [120], używając jako substratów reakcji *N*-Boc-imin, generowanych z  $\alpha$ -amidosulfonowych prekursorów. Używając katalizatorów zawierających w strukturze motyw *N*-tlenku pirydyny w pilotowej reakcji wobec iminy fosfoglicyny otrzymywali oni chiralną  $\alpha,\beta$ -diaminę (**Sch. 2.74**) z enancjoselektywnością do 80% *ee*.



Schemat 2. 74. Reakcja Mannicha katalizowana pochodną chininy z grupą boczną zawierającą motyw *N*-tlenku pirydyny.

Niestety, do uzyskania takiego wyniku konieczne było stosowanie obniżonej do  $-55^{\circ}\text{C}$  temperatury, a czas reakcji wynosił 48 godzin. Wobec  $\alpha$ -amidosulfonów posiadających inne grupy aromatyczne, rejestrowane nadmiary enancjomeryczne były częściowo niższe, a częściowo lepsze, najlepszy wynik wobec pochodnej *o*-bromobenzenu wynosił 94% *ee*.

Bernardi i współpracownicy poddawali N-Boc-iminy, otrzymywane z kwasów  $\alpha$ -amidosulfonowych, reakcji Mannicha w wariacie enancjoselektywnym również z estrami kwasu sulfonylooctowego [121], otrzymując  $\alpha$ -sulfonylo- $\beta$ -aminoestry, z których potem w prostej redukcji za pomocą metalicznego magnezu usuwano grupę sulfonową, w wyniku czego powstawały  $\beta$ -aminoestry (Sch. 2.75). Wobec 2,6-difluorobenzylowej pochodnej chinidyny w testowej reakcji uzyskano nadmiar enancjomeryczny w wysokości 92% *ee*, który utrzymał się nawet po obniżeniu ilości katalizatora z 10 do 5mol%.

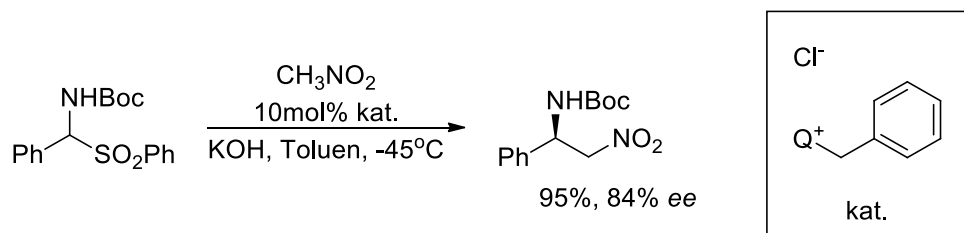


Schemat 2.75. Reakcja Mannicha z estrem kwasu sulfonylooctowego

Co prawda, w reakcji tej otrzymywano mieszaninę diastereoizomerów, jednak łatwość usunięcia grupy sulfonowej w prostej reakcji redukcji sprawiała, że fakt ten tracił znaczenie. Co ważne, autorzy zaznaczyli, że z pierwotnych produktów reakcji ( $\alpha$ -sulfonów) można otrzymywać jednoetapowo nie tylko aminoestry, ale również  $\alpha$ -keto- $\beta$ -aminoestry i  $\alpha$ -hydroksy- $\beta$ -aminoestry poprzez utlenienie lub związki winylowe w reakcji olefinacji typu Julia – wszystkie te związki w wyniku odpowiednich przekształceń otrzymywano z sulfonowego produktu reakcji z zachowaniem enancjoselektywności powyżej 90% *ee*.

Wiązania C-C można wytworzyć również w podobnej reakcji nitro-Mannicha znanej również jako reakcja aza-Henry'ego, w wyniku czego uzyskuje się 1,2-nitroaminy. Pod kierunkiem tego samego autora [122], badacze korzystając z tych samych generowanych *in situ* N-Boc-imin, sprzęgali je z nitrometanem, uzyskując  $\alpha$ -aminoarylo- $\beta$ -nitroetany (Sch. 2.76). Stosując prostą N-benzylowaną pochodną chininy, wobec stałego wodorotlenku potasu w temperaturze  $-45^{\circ}\text{C}$  w ciągu 40 godzin uzyskano produkt z doskonałą wydajnością (95%) i zadowalającą

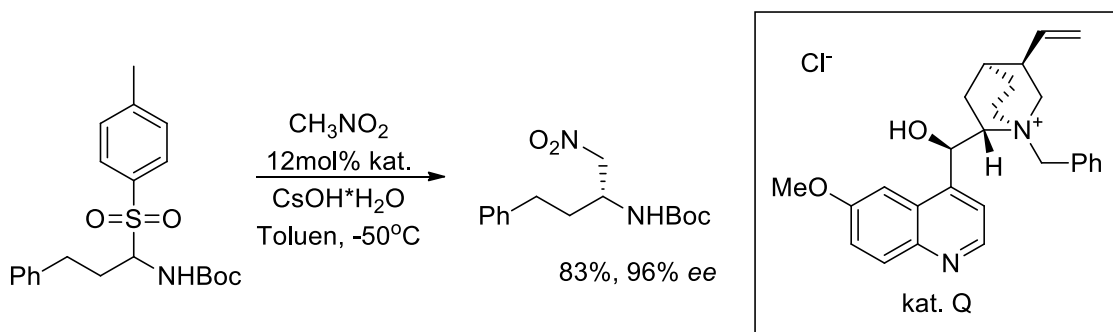
enantjoselektywnością (84% *ee*). Testowano również jako zasadę fluorek potasu w temperaturze pokojowej, jednak wówczas enantjoselektywność była znacznie niższa (68% *ee*).



Schemat 2.76. Reakcja nitro-Mannicha badana przez Bernardiego

W wyjściowych warunkach sprawdzono inne  $\alpha$ -amidosulfony, i ponownie zarówno czasy wymagane do osiągnięcia pełnej konwersji, jak i enantjoselektywności oscylowały wokół tych, jakie uzyskano w wyjściowej reakcji. Co istotne, jednokrotna krystalizacja uzyskanego enantjoselektywnie produktu pozwalała na dodatkowe podwyższenie nadmiaru enancjomerycznego do ponad 99% *ee*. Dobre wyniki w tego typu reakcjach uzyskiwano również stosując katalizatory zawierające motyw benzotriazolu [123], w wyjściowej reakcji obserwując enantjoselektywność do 87% *ee*, a wobec analogicznych kwasów  $\alpha$ -amidosulfonowych zawierających inne grupy aryłowe (lub cykloalkilowe), nadmiary sięgały 99% *ee*.

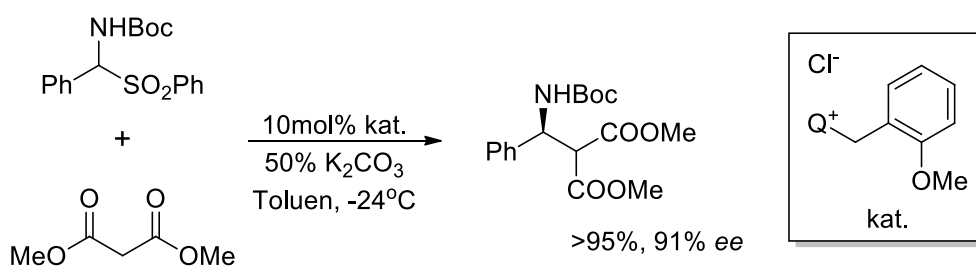
Reakcje nitro-Mannicha w organokatalitycznym wariacie asymetrycznym testowali również badacze włoscy [124], jako substrat stosując  $\alpha$ -amidosulfony, z których *in situ* generowane były związki azometinowe, poddawane reakcji z nitrometanem (Sch. 2.77). W pierwszej kolejności autorzy musieli rozwiązać problem polegający na zachodzeniu wobec roztworu zasady, reakcji chiralnie nieselektywnej. Rozwiązaniem okazało się zastosowanie zasady stałej, nierozpuszczalnej w stanowiącym rozpuszczalnik reakcji toluenie w tandemie z katalizatorem przeniesienia fazowego, którym były pochodne alkaloidów chinowca – ponownie więc przeniesienie fazowe zachodziło między fazą ciekłą a stałą. Autorzy wykonali przegląd możliwych do zastosowania zasad, uzyskując wysokie konwersje tylko w przypadku monohydratu wodorotlenku cezu. Również enantjoselektywności były wówczas najwyższe (96% *ee*). Jedną z ważnych obserwacji, był zauważalnie pozytywny wpływ katalizatora posiadającego wolną grupę hydroksylową na enantjoselektywność, co tłumaczono korzystnym wpływem wiązania wodorowego na strukturę aktywnego kompleksu substrat-katalizator.



Schemat 2.77. Asymetryczna reakcja aza-Henry'ego

W zoptymalizowanych warunkach sprawdzono szereg różnych  $\alpha$ -amidosulfonów, uzyskując enancjoselektywności sięgające 98% *ee*. Wspomniane kwasy poddawano również reakcjom z nitroetanem, uzyskując wówczas diastereoselektywności *syn:anti* 95:5 (czyli 90% *de*).

Podobne wyniki uzyskiwali również inni badacze, między innymi Fini [125], który porównując wyniki zastosowania fluorku potasu zamiast wodorotlenku potasu zauważył, że reakcja jest w stanie zajść w znacznie krótszym czasie w temperaturze pokojowej, niestety kosztem obniżenia enancjoselektywności. Natomiast rok później ci sami autorzy [126] opublikowali wyniki badań nad reakcją Mannicha między wspomnianymi już amidosulfonami a estrami kwasu malonowego (Sch. 2.78). Wobec odpowiedniego katalizatora w ilości 10mol%, jako zasada najlepiej sprawdził się wodny roztwór węglanu potasu. W temperaturze  $-24^{\circ}\text{C}$ , w reakcji z malonianem dimetylu osiągnięto nadmiar enancjomeryczny w wysokości 91% *ee*.

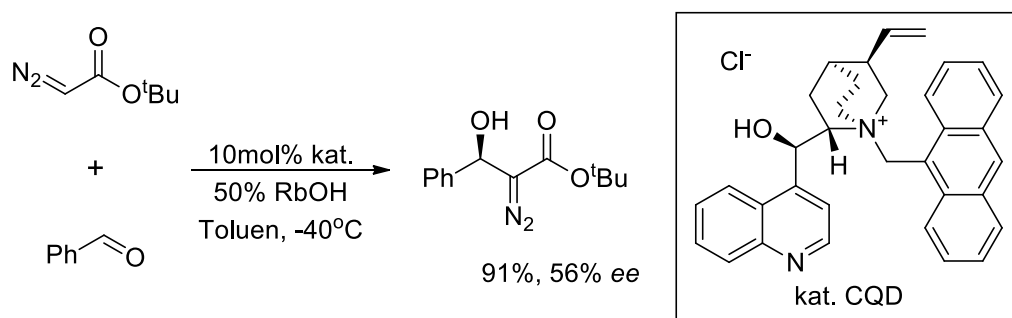


Schemat 2.78. Enancjoselektywna reakcja nitro-Mannicha z malonianami

Dalsze badania tej reakcji [127] wobec rozbudowanych malonianów di(*p*-metoksy)fenylu zaowocowały osiągnięciem enancjoselektywności na poziomie 93% *ee* w temperaturze pokojowej, natomiast po obniżeniu temperatury do  $-20^{\circ}\text{C}$  doskonały nadmiar enancjomeryczny (98% *ee*) osiągnięto już przy użyciu 1mol% katalizatora, a jedyną wadą tego wariantu reakcji był długi czas potrzebny do jej zajścia (48 godzin).

Inną niecodzienną grupą związków możliwych do otrzymania w reakcji asymetrycznej, są  $\alpha$ -diazoo- $\beta$ -hydroksyestry, mające zastosowanie jako prekursorzy aminoalkoholi lub aminokwasów.

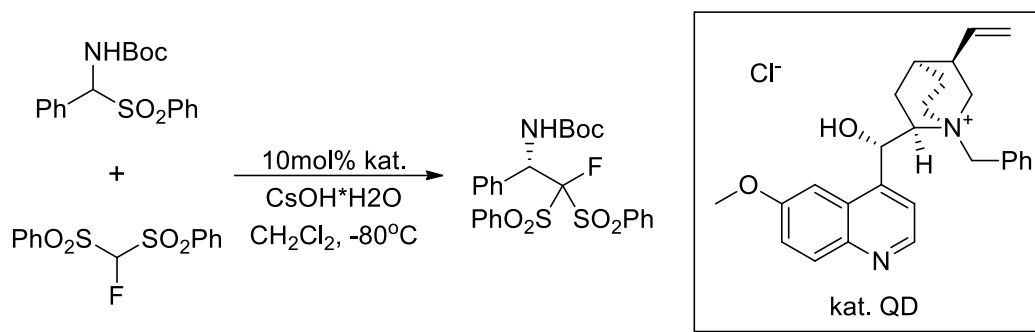
W dwóch artykułach autorstwa Arai i współpracowników [128,129], początkowo reakcji z azydkiem tosyłu poddawano estry kwasu acetylooctowego, a wygenerowany *in situ* diazoester reagował z dodanym aldehydem tworząc diazohydroksyester z zadowalającą wydajnością (Sch. 2.79). W kolejnym etapie reakcję przeprowadzono w wariacie *one-pot* zaczynając od azydku sodu i chlorku tosyłu, utrzymując wydajności na poziomie 75-85%. Po opracowaniu tej reakcji w wariacie racemicznym, diazoester *tert*-butylowy poddano reakcji z benzaldehydem wobec 10mol% różnych katalizatorów chinowcowych, notując po szerokiej optymalizacji nadmiary enancjomeryczne do 56% *ee* przy wydajności 91%.



Schemat 2.79. Enancjoselektywne otrzymywanie  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -hydroksyestrów

Reakcję przebadano również wobec różnych aldehydów, wobec *tert*-butylowego osiągając 81% *ee*, jednakże w tym przypadku reakcja trwała trzy doby. Uzyskane  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -hydroksyestry poddawano następnie modyfikacjom chemicznym, uzyskując między innymi  $\beta$ -hydroksyestry lub aminokwasy.

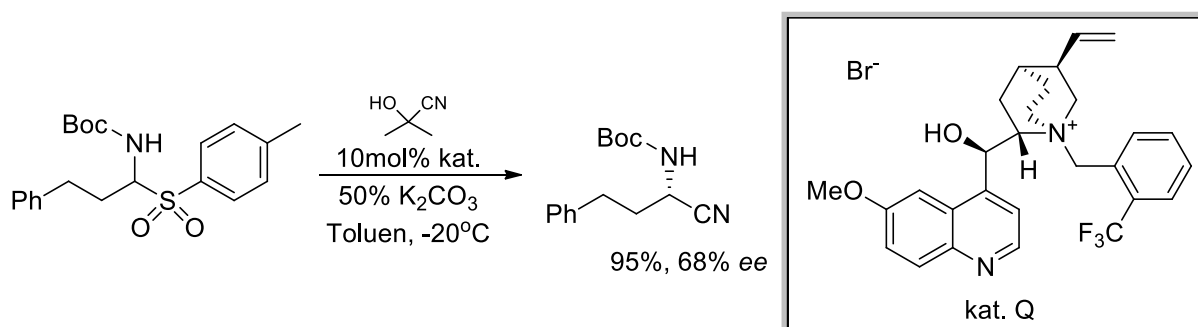
Jeszcze innymi związkami które poddawano reakcji z *N*-Boc-iminami były  $\alpha$ -sulfonowe pochodne acetonitrylu, co badała grupa Palomo [130], jednak w tym przypadku nadmiary enancjomeryczne były zauważalnie niższe (<76% *ee*) nawet w niskiej temperaturze (-70°C) i mimo stosowania 20mol% katalizatora. Zastosowanie rozbudowanych dimerycznych katalizatorów nie miało pozytywnego wpływu na wyniki. Dobre wyniki natomiast notowano [131] gdy nukleofilem w reakcji Mannicha był fluorobis(fenylosulfonyl)metan (Sch. 2.80). Wobec *N*-benzylowanych katalizatorów notowano nadmiary enancjomeryczne sięgające 97% *ee*, choć udawało się to dopiero w temperaturze -80°C. Wobec innych  $\alpha$ -sulfonyloamidów enancjoselektywności w większości były o kilka procent gorsze, choć na przykład wobec amidu  $\alpha$ -podstawionego grupą izopropylową, nadmiar enancjomeryczny wyniósł aż 99% *ee*. Otrzymane addukty w prostej reakcji redukcji przekształcano do  $\beta$ -aminofluorków alkilowych.



Schemat 2.80. Reakcja Mannicha wobec pochodnej chinidyny

Innymi substratami które testowano w charakterze elektrofilu w reakcji Mannicha wobec katalizatorów chinowcowych, to na przykład fosfonyloiminy **[132]** lub chlorki imidoilu **[133]**, a nukleofilami mogą być na przykład związki β-karbonylofosfonowe **[134]** bądź β-ketosulfony **[135]**.

Kolejną wartą opisaną reakcją możliwą do zrealizowania w wariacie enancjoselektywnym, jest cyjanowanie metodą Streckera. W przytoczonej publikacji autorstwa Riccio i współpracowników **[136]** związkiem pełniącym funkcję donora jonu cyjankowego była cyjanohydryna acetonu, a zastępowaną grupą odchodzącą – arylosulfon (**Sch. 2.81**).

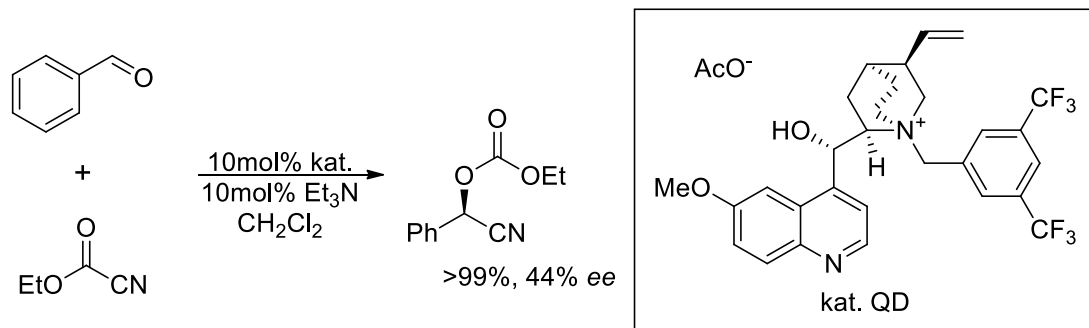


Schemat 2.81. Cyjanowanie w enancjoselektywnej reakcji Streckera wobec pochodnej chininy

Wobec odpowiedniego katalizatora uzyskano początkowo nadmiar enancjomeryczny w wysokości 68% ee, następnie dokonano przeglądu innych grup alkilowych i aryłowych, oraz grup zabezpieczających aminę. Inne źródła cyjanku powodowały obniżenie nadmiaru enancjomerycznego, a sama praca wskazuje na konieczność identyfikacji struktury kompleksu aktywnego katalizator-substraty, a więc również znalezienia właściwego katalizatora do tych reakcji.

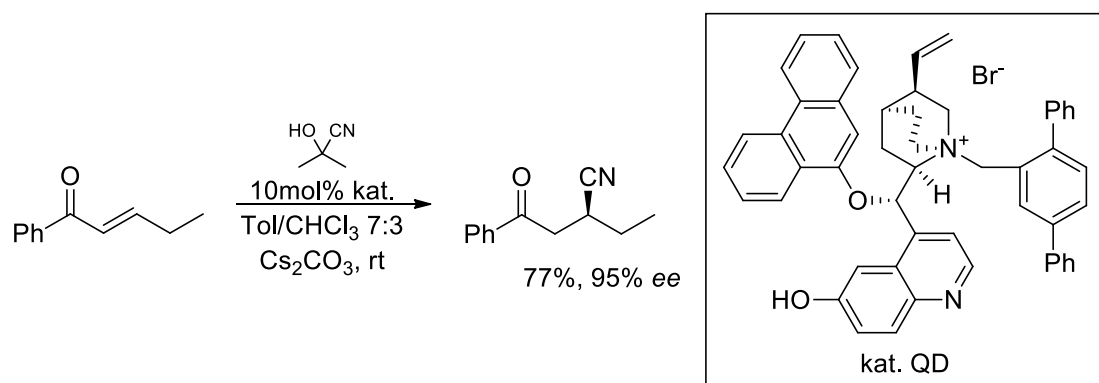
Cyjanowanie w reakcji addycji do aldehydu badała z kolei grupa Fenga **[137]**, jako czynnika cyjanującego używając cyjanomrówczanu etylu. W testowej reakcji wobec benzaldehydu (**Sch. 2.82**), rejestrowane nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały 44% ee. Pewną poprawę uzyskano obniżając temperaturę reakcji z -15°C do -78°C, wówczas enancjoselektywność wzrosła do 67% ee, kosztem wydłużenia czasu reakcji z jednej godziny do 17 godzin.

Najwyższy nadmiar enancjomeryczny (72% *ee*) uzyskano natomiast gdy akceptorem cyjanku był 2-naftaldehyd, jednak reakcja trwała wówczas 48 godzin. Warto również wspomnieć, że pojedyncza krystalizacja powodowała podwyższenie czystości enancjomerycznej uzyskanego produktu do 95% *ee*.



Schemat 2.82. Cyjanowanie benzaldehydu w reakcji addycji cyjanomrówczanu

Pokrewnymi reakcjami cyjanowania są 1,4-addycje sprzężone do związków nienasyconych (**Sch. 2.83**). Reakcje te badał między innymi Deng [138], uzyskując wobec odpowiedniego katalizatora w temperaturze pokojowej enancjoselektywność na poziomie 95% *ee*.



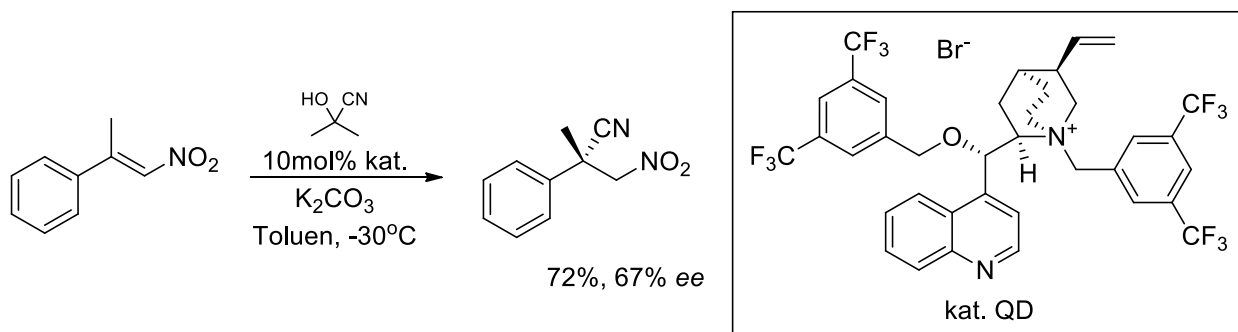
Schemat 2.83. Asymetryczna 1,4-addycja sprzężona cyjanku do enonu

Najskuteczniejsze katalizatory charakteryzowały się O-podstawieniem przez rozbudowany heteroareen. Podobnie wysokie nadmiary uzyskiwano wobec innych enonów, a cyjanokowe pochodne w dwóch prostych reakcjach można było przekształcić do dihydropirydazyn.

Oparty na grupach trifluorometylowych katalizator we wspomnianych 1,4-addycjach testował Ricci i współpracownicy [139]. Nienasyconym substratem w tym przypadku były nitroolefiny (nitrostyreny) (**Sch. 2.84**). Pierwszą trudnością jaką badacze napotkali była chemoselektywność tej reakcji, ponieważ obok 1,4-addycji dochodziło też do przegrupowania wiązania podwójnego. Najwyższą wydajność (75%) uzyskano wobec katalizatora posiadającego grupy 3,5-bis(trifluoro)benzylowe, jednak enancjoselektywność wynosiła wówczas zaledwie 53% *ee*.



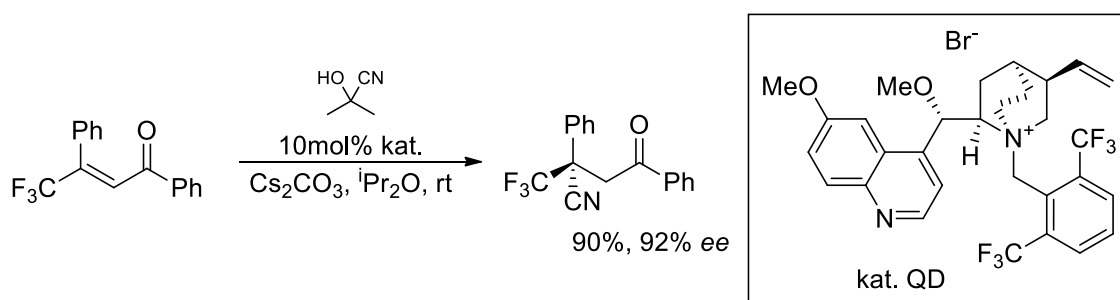
Wynik ten udało się poprawić obniżając temperaturę z pokojowej do  $-30^{\circ}\text{C}$  – wydajność spadła do 72%, natomiast nadmiar enancjomeryczny podniósł się do 67% *ee*.



Schemat 2.84. Addycja 1,4-sprężona cyjanku do nitroolefin

Dodatkowo wadą takiego rozwiązania było wydłużenie czasu reakcji z 18 do 72 godzin. Podobne wydajności i nadmiary enancjomeryczne rejestrowano wobec wspomnianego katalizatora dla innych  $\alpha$ -alkilo- $\beta$ -nitrostyrenów. Natomiast w przypadku innych czynników cyjanujących (np. cyjanohydryny benzofenonu) uzyskiwane enancjoselektywności były znacznie niższe.

Grupa Shibaty [140] testowała natomiast reakcje cyjanowania wobec zawierającego grupę trifluorometylową substratu (Sch. 2.85). Funkcję donoru cyjanku pełniła cyjanohydryna acetonu. Autorzy dokonali przeglądu warunków reakcji i wobec węgłanu cezu w eterze diizopropylowym, prowadząc reakcję w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$  uzyskali enancjoselektywność 92% *ee* przy wydajności 90%. Reakcja charakteryzowała się doskonałą tolerancją innych grup arylowych substratu, w żadnym przypadku nadmiar enancjomeryczny nie spadł poniżej 90% *ee*.

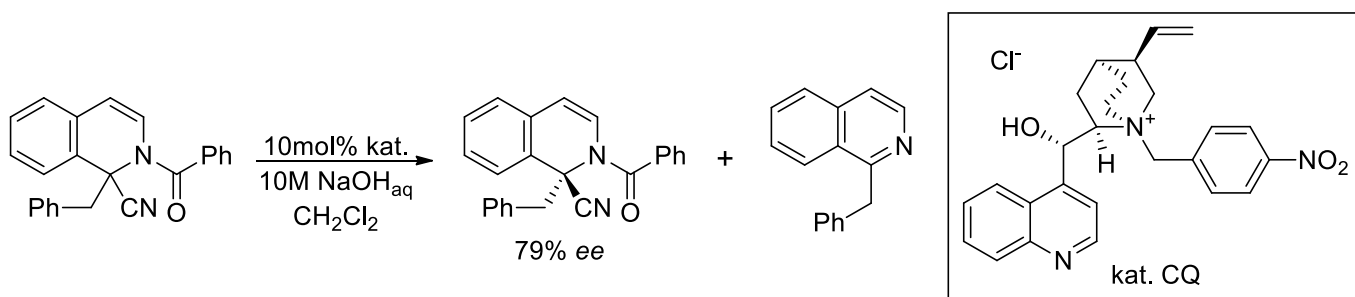


Schemat 2.85. Reakcja 1,4-addycji cyjanku do  $\beta$ -(trifluorometylo)enonu

Otrzymane addukty autorzy poddawali reakcjom cyklizacji wobec niklu Raneya, w odpowiednich warunkach otrzymując cykliczne iminy lub aminy zawierające grupę trifluorometylową przyłączoną do centrum stereogenicznego, zachowując uzyskaną w reakcji cyjanowania enancjoselektywność.

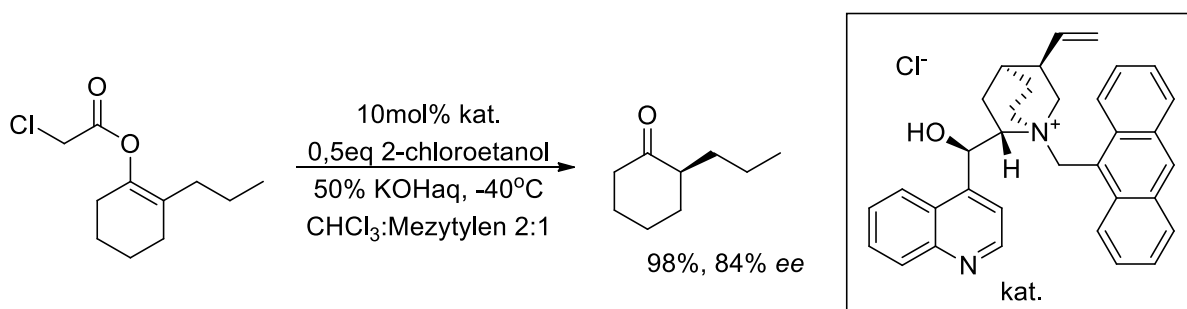
Kolejną grupą reakcji w których wobec katalizatorów chinowcowych ogłoszono wyniki warte przytoczenia, jest enancjoselektywna hydroliza, którą opisał między innymi Jorgensen [141].

Substratami tej reakcji były racemiczne benzylowane pochodne związków Reisserta, które poddawano reakcji z 10M roztworem wodorotlenku sodu wobec katalizatorów asymetrycznych (**Sch. 2.86**). W ten sposób dochodziło do usunięcia grup amidowej i cyjanowej z substratu, przy czym jeden z enancjomerów ulegał tej reakcji szybciej, dzięki czemu udawało się uzyskać związek Reisserta z pewnym nadmiarem enancjomerycznym, jak również produkt hydrolizy. Najlepszą enancjoselektywność (79% *ee*) uzyskano dla *p*-(nitro)benzylowanej pochodnej cynchoniny, i warto zauważyć że testowany w tej reakcji katalizator Maruoki pozwolił na uzyskanie enancjoselektywności zaledwie 10% *ee*.



Schemat 2.86. Stereoselektywna hydroliza związków Reisserta

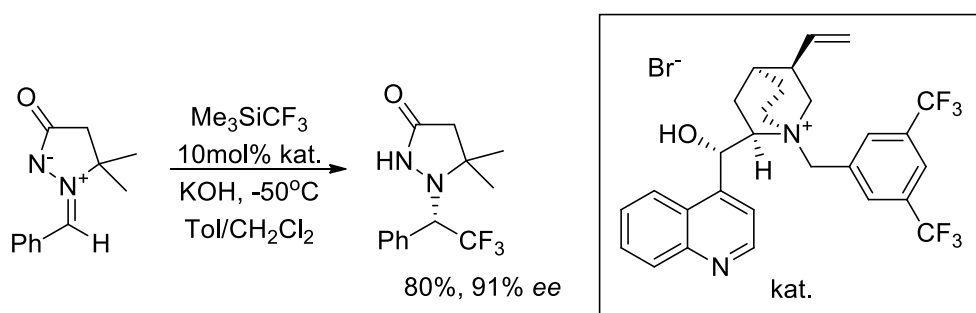
Ważną grupą reakcji hydrolizy, które mogą być przeprowadzone enancjoselektywnie, są deestryfikacje enoli z następczą tautomeryzacją. W wyniku tych reakcji, jeśli podwójne wiązanie nie było połączone z atomami wodoru, możliwe jest enancjoselektywne otrzymanie na przykład  $\alpha$ -alkilowanych ketonów. Takie reakcje zostały przetestowane między innymi przez Tokunagę [**142**]. W wyjściowej reakcji hydrolizy estru chlorooctowego pochodnej cykloheksenolu (**Sch. 2.87**), testowano różne pochodne N-(antracenylo)metylocynchoniny, osiągając najlepsze wyniki (84% *ee*) wobec pochodnej, która nie była dodatkowo O-alkilowana, natomiast za rozpuszczalnik służyła mieszanina chloroformu z mezytylenem w proporcji 2:1. Reakcja trwała wówczas jedną godzinę, a wydajność wynosiła 64%.



Schemat 2.87. Enancjoselektywna hydroliza chlorooctanu enolu wobec pochodnej cynchonidyny

Autorom udało się tę wydajność podwyższyć do 98% bez utraty enancjoselektywności, stosując pół ekwiwalenta chloroetanolu, kosztem wydłużenia czasu reakcji do 12 godzin. W zoptymalizowanych warunkach zbadano enancjoselektywności pokrewnych reakcji dla innych pochodnych cykloheksenolu i cykloheptenolu, osiągając w większości dobre wyniki.

Synteza wielu związków organicznych o znacznej wartości dla przemysłu farmaceutycznego, zawiera w sobie na pewnym etapie reakcję trifluorometylowania. Tego typu reakcję wobec imin badała między innymi grupa Shibaty [143]. użytym czynnikiem trifluorometylującym był trimetylo(trifluorometylo)silan, a więc grupa  $\text{CF}_3$  była w tej reakcji nukleofilem. Użyty substrat natomiast był związkiem cyklicznym (Sch. 2.88).

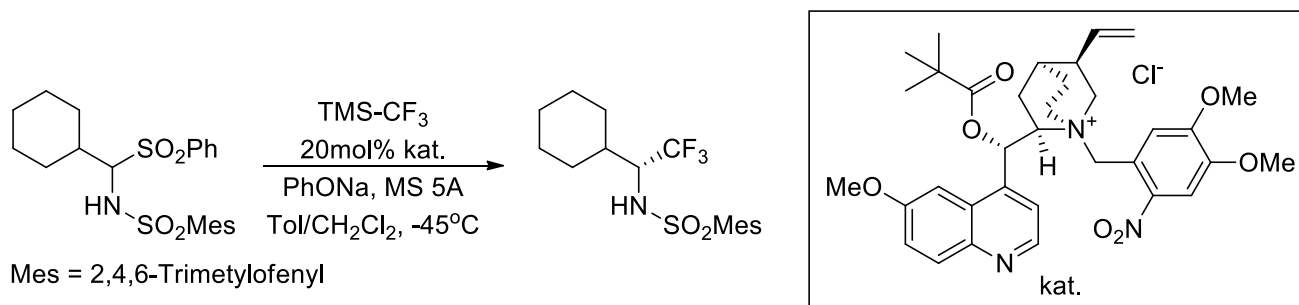


Schemat 2.88. Reakcja trifluorometylowania imin wobec pochodnej cynchoniny

Wobec 10mol% katalizatora, który również zawierał grupy trifluorometylowe, początkowo badano wpływ zasady oraz rozpuszczalnika na enancjoselektywność – zadowalające nadmiary enancjomeryczne notowano wobec większości użytych zasad, natomiast zmiana rozpuszczalnika z dichlorometanu na jego mieszaninę z toluenem przyczyniła się do dodatkowego podwyższenia enancjoselektywności – ostatecznie najwyższym wynikiem po optymalizacji była wydajność na poziomie 95% i nadmiar enancjomeryczny w wysokości 90% *ee*. Reakcja charakteryzowała się dobrą tolerancją grup funkcyjnych, enancjoselektywności w większości przypadków oscylowały wokół 90% *ee*.

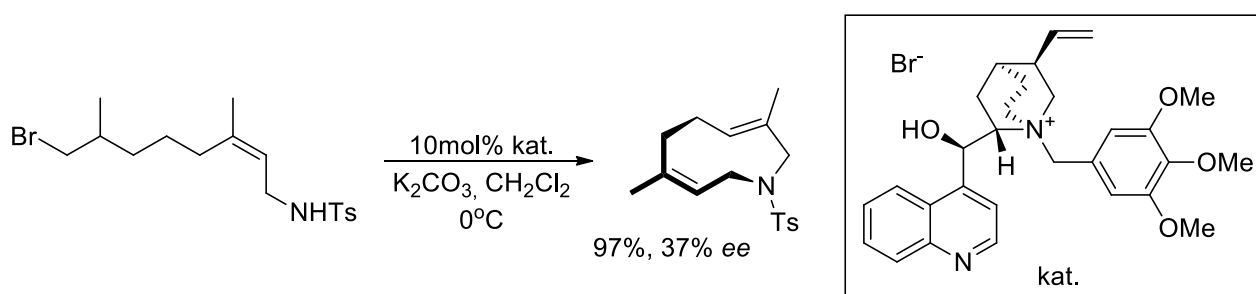
Podobną nukleofilową reakcję trifluorometylowania badali Bernardi, Ricci i współpracownicy, generując elektrofil (iminę) *in situ* z odpowiedniego związku sulfonowego [144]. Opisali oni szczegółowo mechanizm takiej reakcji, przekonując o istotności zastosowania stałych fenolanów jako zasad ze względu na ich kluczową rolę w mechanizmie reakcji. Utworzona sól amoniowa zawierająca przeciwjon fenolanowy miała według autorów tworzyć z trimetylo(trifluorometylo)silanem rodzaj kompleksu, który wchodził w reakcję z iminą. Jednakże reakcja ta wymagała optymalizacji zanim badano ją w wariacie enancjoselektywnym –

ze wszystkich testowanych w tej reakcji zasad jedynie fenolan sodu, przy jednoczesnym użyciu sit molekularnych 5Å, gwarantował zadowalającą konwersję substratu. Natomiast wobec katalizatora chinowcowego (**Sch. 2.89**) wydajność wynosiła 59%, a nadmiar enancjomeryczny 61% *ee*, co nie jest wynikiem spełniającym dzisiejsze standardy katalizy asymetrycznej.



Schemat 2.89. Enancjoselektywna reakcja trifluorometylowania imin generowanych *in situ* ze związków sulfonowych

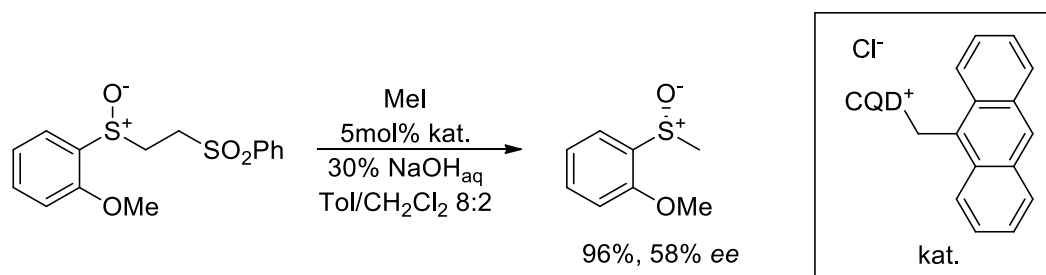
Katalizatory chinowcowe sprawdzają się nie tylko w reakcjach tworzenia wiązań C-C, ale również C-N. Kontrola stereochemii wówczas nie dotyczy, co oczywiste, atomu azotu, a przyległych struktur. Na przykład Tomooka [145] wykorzystał te katalizatory w enancjoselektywnej reakcji tworzenia dziewięciocłonowego pierścienia (**Sch. 2.90**). Reakcja charakteryzowała się niską enancjoselektywnością (do 37% *ee*). Wartości te próbowano poprawić poprzez użycie alkoholanu litu uzyskanego z odpowiedniego katalizatora, co faktycznie spowodowało podwyższenie nadmiaru enancjomerycznego do 45% *ee*, jednak kosztem nieakceptowalnego obniżenia wydajności i wydłużenia czasu reakcji.



Schemat 2.90. Otrzymywanie cyklicznego związku o planarnej chiralności wobec pochodnej cynchonidyny

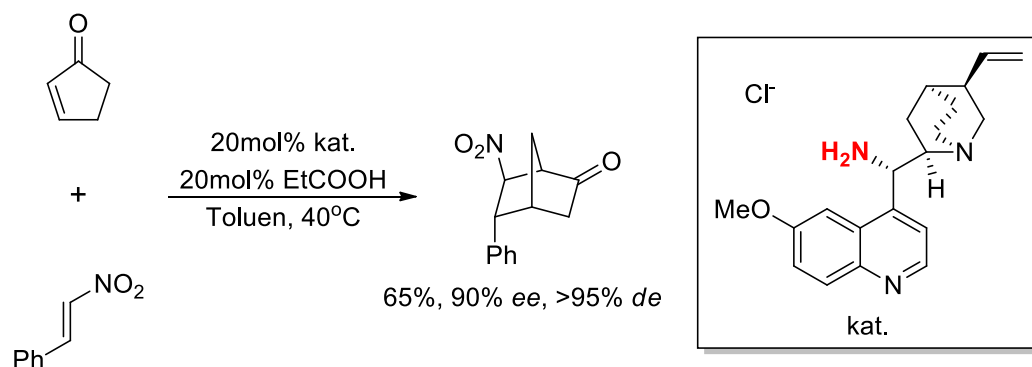
Co więcej, zastosowanie analogicznego alkoholanu sodu lub potasu nie pozwalało na uzyskanie zauważalnej indukcji asymetrycznej. Jednak wobec faktu, że uzyskanie enancjoselektywności planarnej jest zadaniem znacznie trudniejszym, praca ta i tak miała wysoką wartość.

Również tworzenie wiązań C-S można prowadzić w wariancie asymetrycznym – na przykład w syntezie chiralnych sulfotlenków. Perrio i współpracownicy [146] syntezę tę prowadzili poprzez alkilowanie sulfenianów, a ponieważ związki te są niestabilne, generowano je *in situ* (Sch. 2.91). Optymalizacja warunków reakcji pozwoliła otrzymywać pożądany sulfotlenek z enancjoselektywnością 58% *ee*, a w warunkach tych autorzy przetestowali również katalizator Maruoki, wobec którego nie dość, że reakcja trwała ponad dziesięciokrotnie dłużej, to produkt reakcji stanowił racemat. Natomiast reakcja wobec katalizatora chinowcowego charakteryzowała się dobrą tolerancją grup arylowych substratu, dając w większości przypadków zbliżone nadmiary enancjomeryczne.



Schemat 2.91. Enancjoselektywne otrzymywanie sulfotlenków przez Perrio i współpracowników

Ostatni przytaczany artykuł, autorstwa Jorgensena i współpracowników [147], opisuje prace nad nową pochodną chininy posiadającą grupę aminową zamiast hydroksylowej, służącą jako katalizator do enancjoselektywnych reakcji Dielsa-Aldera, gdzie funkcją takiego katalizatora była nie tylko indukcja asymetryczna ale również wygenerowanie z enonu odpowiedniego dienu, który można było poddać reakcji z wybranymi dienofilami. Co warto wspomnieć, opisywany katalizator nie był typową czwartorzędową solą amoniową. Do optymalizacji warunków reakcji jako dienofila użyto  $\beta$ -nitrostyrenu (Sch. 2.92).



Schemat 2.92. Enancjoselektywna reakcja Dielsa-Aldera przy użyciu pochodnej chinidyny zawierającej grupę aminową.

Nadmiar diastereomeryczny w każdym przypadku, również dla innych typów katalizatorów, wynosił powyżej 95% *de*, jednak najwyższą enancjoselektywność (91% *ee*) osiągnięto stosując kombinację toluenu jako rozpuszczalnika oraz dodatku 20mol% kwasu propionowego. W tych warunkach również analogi  $\beta$ -nitrostyrenu charakteryzowały się zbliżonymi nadmiarami enancjomerycznymi, jednakże wydajności zdecydowanie nie należały do wybitnych.

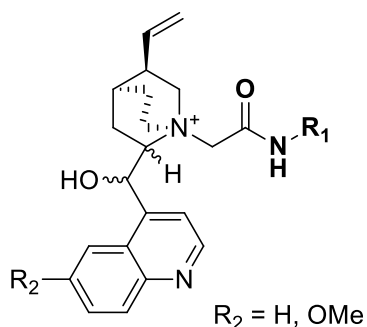
## 2.4. Podsumowanie

Historia katalizy asymetrycznej przy użyciu alkaloidów chinowca, jak również wszelkich ich pochodnych, sięga ponad stu lat. Modyfikacje chemiczne odpowiednich alkaloidów opierają się głównie na czwartorzędowaniu atomu azotu pierścienia chinuklidynowego – a więc otrzymywaniu soli amoniowej, ale również na estryfikacji lub eteryfikacji grupy hydroksylowej, czy redukcji grupy winylowej do etylowej. W wielu przypadkach użyte katalizatory posiadały więcej niż jedną z wymienionych modyfikacji. W szeregu reakcji katalizatory te porównywane były do katalizatorów Maruoki, często pozwalając na osiągnięcie lepszych rezultatów – szczególnie enancjoselektywności, ale również wydajności czy czasu reakcji. Natomiast wciąż istnieją reakcje, w których katalizatory Maruoki sprawują się znacznie lepiej, co wobec faktu, że możliwe jest znacznie więcej innych, jeszcze nie przetestowanych modyfikacji alkaloidów chinowca, wskazuje na obszerne pole badań, które mogą być kontynuowane w najbliższych latach, lub nawet dziesięcioleciach. Dwa substraty tych reakcji cieszące się największą popularnością, to zasady Schiffa, szczególnie estry iminoglicyny, oraz  $\beta$ -ketoestry i pokrewne związki karbonylowe. Reakcje, w których testowane były wspomniane pochodne alkaloidów, obejmują zakres od prostych alkilowań, przez sprzężone 1,4-addycje, po złożone cyklizacje. W prostych reakcjach, jak na przykład benzylowanie wspomnianych zasad Schiffa bądź ketoestrów, opisane w literaturze enancjoselektywności wykraczają poza możliwości pomiarowe nowoczesnej aparatury służącej do ilościowej oceny nadmiaru enancjomerycznego. Jednakże w kwestii pozostałych parametrów reakcji, takich jak temperatura, czas reakcji czy ilość użytego katalizatora, jak również w mniej przebadanych reakcjach, takich jak na przykład  $\alpha$ -halogenowania, nowe amidowe i mocznikowe pochodne alkaloidów opracowane przez Zespół VIII IChO PAN, w którym wykonywałem badania do niniejszej pracy, wykazują wielki potencjał.

### 3. BADANIA WŁASNE

#### 3.1. Wprowadzenie

Jednym z najistotniejszych osiągnięć badawczych wprowadzonych do literatury przez Zespół VIII IChO PAN są katalizatory chinowcowe, zawierające w swojej strukturze grupę amidową (**Rys. 3.1**). Wyróżniający je motyw w założeniu miał odpowiadać za tworzenie nowych wiązań wodorowych z substratami/lub reagentami – co, jak przewidywano, mogło mieć znaczny wpływ na stabilność tworzonego w trakcie reakcji kompleksu aktywnego, a dzięki temu na wzrost enancjoselektywności reakcji, w których katalizatory te zamierzano testować.



Rysunek 3.1. Typowa struktura katalizatora chinowcowego zawierającego amidową grupę boczną

W publikacji z 2019 roku [148] uzyskano i opisano dwadzieścia jeden, różniących się grupami bocznymi pochodnych cynchonidyny, z wydajnościami w większości oscylującymi wokół 90%, a reakcją, w której przetestowano nowe katalizatory, było benzylowanie estru iminoglicyny, w opracowanych przez nas warunkach. Obszernie opisany został wpływ zarówno struktury, jak i efektów elektronowych podstawników amidu, na obserwowane wydajności i enancjoselektywności. Uzyskiwane przy użyciu nowych katalizatorów enancjoselektywności w badanej reakcji na ogół przekraczały 90% *ee*.

Na podstawie tych badań oraz wstępnych, nieopublikowanych wyników studiów nad reakcjami epoksydowania *trans*-chalkonów oraz fluorowania  $\beta$ -ketoestrów, postanowiliśmy wybrać sześć amidów, dla których spodziewaliśmy się największej aktywności w szerokiej gamie reakcji. Amidy te zdecydowaliśmy połączyć z rdzeniami alkaloidów, które nie były testowane wcześniej w naszym zespole – mianowicie cynchoniny, chininy i chinidyny oraz ich uwodorowanych analogów.

Badania zastosowań zaprojektowanej w powyższy sposób, rozszerzonej biblioteki nowych katalizatorów, stanowiły sedno pracy badawczej, której wyniki opisują w niniejszej pracy. Znane w literaturze reakcje alkilowania estrów iminoglicyny oraz alkilowania i halogenowania  $\beta$ -ketoestrów

badane były wobec katalizatorów chinowcowych tzw. „pierwszej generacji”, a więc na przykład prostych N-benzylowanych pochodnych odpowiednich alkaloidów. W reakcjach tych konieczne było stosowanie typowo 5-10mol% katalizatora, a zadowalające enancjoselektywności osiągnano dopiero po znacznym obniżeniu temperatury reakcji (na przykład do -78°C). Istniało więc dosyć szerokie pole do udoskonaleń, a opracowane przeze mnie w ramach Pracy Doktorskiej nowe katalizatory wykazywały potencjał do uzyskania wyników znacznie lepszych od tych znanych z literatury

### 3.2. Otrzymywanie nowych katalizatorów

Po ustaleniu jakie katalizatory zamierzaliśmy przetestować w zaplanowanych reakcjach, zaproponowałem skuteczną metodę ich otrzymywania i rozpocząłem syntezę. Pierwszy etap stanowiła prosta reakcja otrzymywania opartych na amidach czynników czwartorzędowych (**Sch. 3.1**). Reakcje te prowadziłem w układzie dwufazowym, gdzie fazę organiczną stanowił roztwór odpowiedniej aminy w dichlorometanie, natomiast w fazie wodnej rozpuszczona była potrzebna do zajścia reakcji zasada – węgiel potasu.



Schemat 3.1. Reakcja otrzymywania amidowych czynników czwartorzędowych

Po dodaniu bromku bromoacetylu i prostym przerobie otrzymałem z zadowalającymi wydajnościami sześć amidowych czynników czwartorzędowych (**Tab. 3.1**). Analiza widm NMR otrzymanych związków wskazywała na pełną konwersję substratów oraz wysoką czystość uzyskanych produktów.

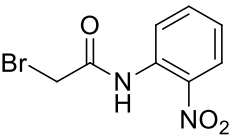
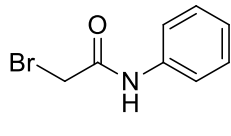
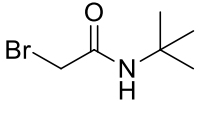
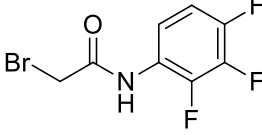
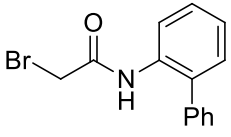
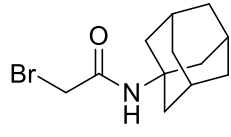
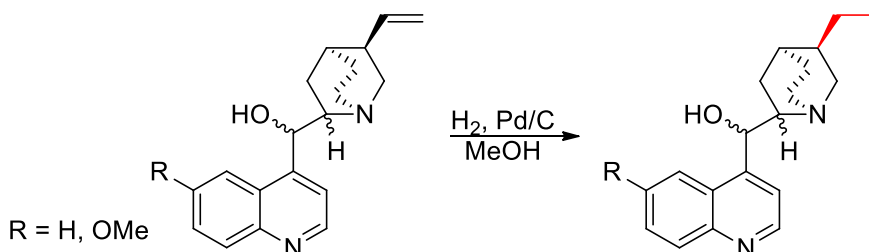
Produkt	Wydajność	Produkt	Wydajność
	92%		53%
	82%		86%
	97%		92%

Tabela 3.1. Wydajności reakcji otrzymywania czynników czwartorzędowych



Część alkaloidów, z którymi planowaliśmy reakcje wspomnianych czynników czwartorzędowych, była dostępna komercyjnie – a mianowicie chinina, chinidyna, cynchonina i cynchonidyna, odpowiednio oznaczone jako Q, QD, CQ i CQD. Natomiast ich zredukowane analogi musiały być otrzymane przeze mnie. Zadanie to zrealizowałem za pomocą reakcji uwodorowania gazowym wodorem wobec palladu na węglu aktywnym (10% Pd/C) (**Sch. 3.2**).



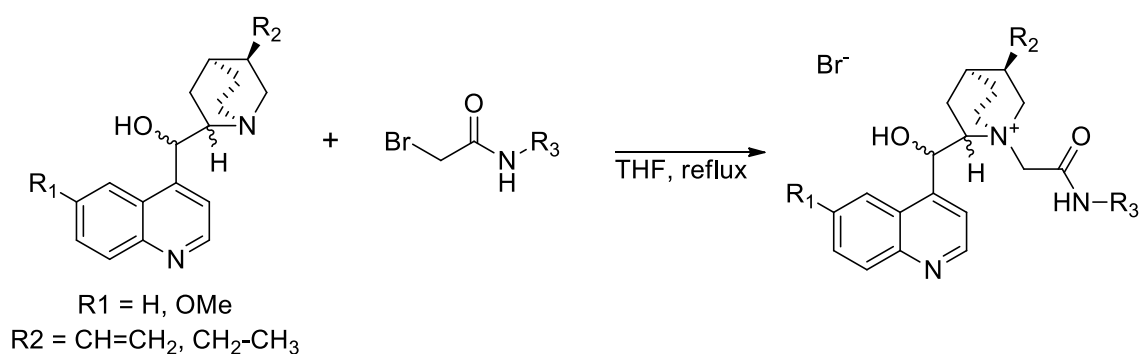
Schemat 3.2. Reakcja redukcji wiązania podwójnego alkaloidu za pomocą gazowego wodoru

Pewną trudność na tym etapie stanowił brak możliwości szybkiego (np. za pomocą TLC) sprawdzenia czy reakcja przebiegła do końca – substrat i produkt, niezależnie od zastosowanych podłoży czy eluentów posiadały identyczne współczynniki retencji. Wobec tego, przy założeniu, że użyty przeze mnie zestaw do wodorowania jest szczelny, cyklicznie uzupełniałem wodór w przeznaczonym do niego naczyniu, aż do momentu gdy przestał być pochłaniany. Średnio następowało to po upływie około 48 godzin. Wówczas przeprowadziłem prosty przerób zakończony strąceniem otrzymanego alkaloidu. Notowałem wydajności od 36% do 90% (**Tab. 3.2**), a w widmach NMR nie obserwowałem charakterystycznych sygnałów wiązania podwójnego, co świadczyło o tym, że reakcja zaszła ze stuprocentową konwersją. Wyraźnie niższa wydajność uzyskana wobec hydrochininy była spowodowana znacznie lepszą rozpuszczalnością uzyskanego alkaloidu w eterze dietylowym, a więc strąceniem tylko części produktu. Co więcej, próby strącenia otrzymanego alkaloidu za pomocą wkraplania roztworu w dichlorometanie do innych rozpuszczalników, jak na przykład heksanu, nie powiodły się – alkaloid pozostawał w roztworze.

Produkt			
Wydajność	36%	81%	90%

Tabela 3.2. Wydajności otrzymywania zredukowanych alkaloidów

Będąc w posiadaniu odpowiednich reagentów niezbędnych do uzyskania pełnej biblioteki katalizatorów, rozpocząłem ich syntezę. Reakcje przeprowadzałem zgodnie z ogólną procedurą, z której korzystano w naszym zespole badawczym (**Sch. 3.3**). Zaczynałem od sporządzenia zawiesiny wybranego alkaloidu w tetrahydrofuranie, a następnie dodawałem jeden z sześciu czynników alkilujących i taką mieszaninę utrzymywałem we wrzeniu przez noc – reakcje były zakończone, według TLC, każdorazowo w czasie poniżej 12 godzin.



Schemat 3.3. Otrzymywanie katalizatorów w reakcji czwartorzędowania

Nieco bardziej wymagający pod względem precyzji był przerób mieszaniny poreakcyjnej. Mieszaninę tę po usunięciu rozpuszczalników i osuszeniu pod próżnią, rozpuszczałem w dichlorometanie, a następnie strącałem poprzez wkraplanie tego roztworu do eteru dietylowego. W większości przypadków uzyskany w ten sposób osad katalizatora udawało się bez trudności oddzielić na lejku Schotta, uzyskując łatwy do odważenia proszek. Natomiast niektóre katalizatory w tych samych warunkach, po początkowym strąceniu „serowatego” osadu, agregowały do postaci półpłynnej, beżowej masy. Oddzielenie produktu w takiej postaci za pomocą filtracji trwało kilkakrotnie dłużej i wymagało zastosowania lejków Schotta o najmniejszych porach (G5). Ponieważ oczyszczenie produktu za pomocą chromatografii kolumnowej nie było typowo stosowaną procedurą ze względu na bardzo wysoką polarność uzyskiwanych czwartorzędowych soli, w celu uzyskania zadowalającej czystości produktu, oddzieloną masę suszyłem pod głęboką próżnią (tj. poniżej 0.2mbar) przez co najmniej osiem godzin, następnie powtórzyłem cykl rozpuszczania i wkraplania do eteru – uzyskując osad o zadowalającej sypkości. Katalizatory otrzymywałem z zadowalającymi wydajnościami (**Tab. 3.3 i 3.4**), a ich czystość potwierdzały widma NMR.

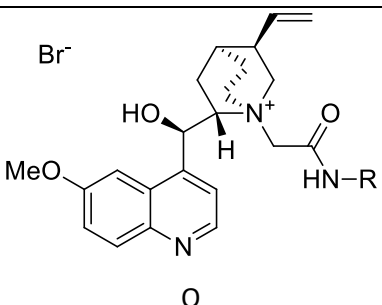
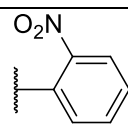
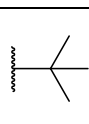
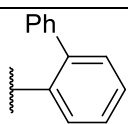
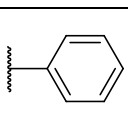
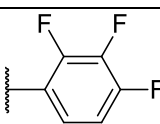
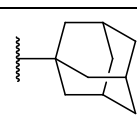
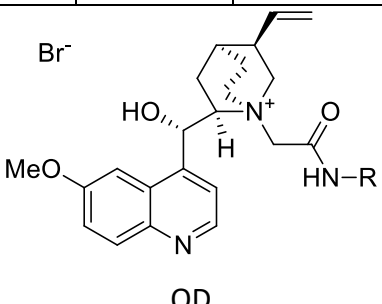
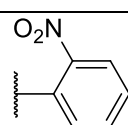
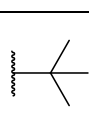
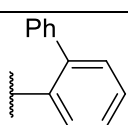
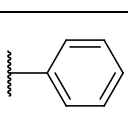
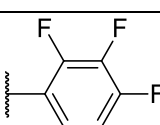
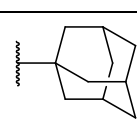
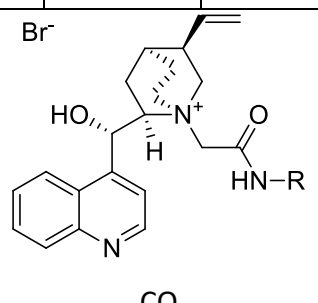
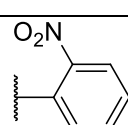
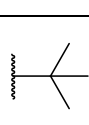
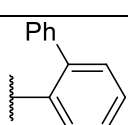
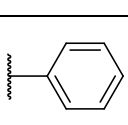
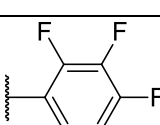
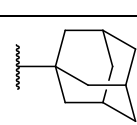
 <p style="text-align: center;">Q</p>						
R=						
Wydajność	71%	79%	73%	82%	74%	90%
 <p style="text-align: center;">QD</p>						
R=						
Wydajność	79%	86%	87%	90%	79%	70%
 <p style="text-align: center;">CQ</p>						
R=						
Wydajność	67%	82%	97%	93%	44%	83%

Tabela 3.3. Wydajności otrzymywania katalizatorów opartych na alkaloidach niezredukowanych

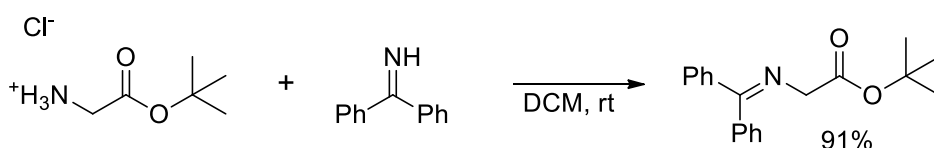
<p style="text-align: center;">HQ</p>						
R=						
Wydajność	61%	61%	69%	69%	70%	76%
<p style="text-align: center;">HQD</p>						
R=						
Wydajność	78%	77%	75%	94%	30%	81%
<p style="text-align: center;">HCQ</p>						
R=						
Wydajność	71%	65%	82%	83%	75%	90%

Tabela 3.4. Wydajności otrzymywania katalizatorów opartych na zredukowanych alkaloidach

W opisany powyżej sposób otrzymałem więc 36 nowych katalizatorów, które następnie wykorzystałem w moich badaniach.

### 3.3. Otrzymywanie substratów do badań.

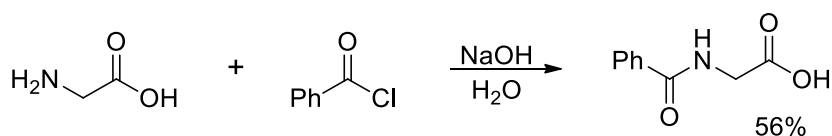
Przygotowane w poprzednim podrozdziale katalizatory, jak i katalizatory wcześniej używane w naszym zespole, zamierzałem przetestować wobec substratów, które można podzielić na dwie grupy – zasady Schiffa oraz  $\beta$ -ketoestry. Wśród tych pierwszych, główną rolę odgrywała benzofenonowa imina estru *tert*-butylowego glicyny. Wyjściowym związkiem w tym przypadku był chlorowoderek estru glicyny, który rozpuściłem w dichlorometanie a następnie dodałem iminę benzofenonu. Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej w ciągu jednej doby (**Sch. 3.4**).



Schemat 3.4. Otrzymywanie zasady Schiffa z chlorowodoru estru glicyny

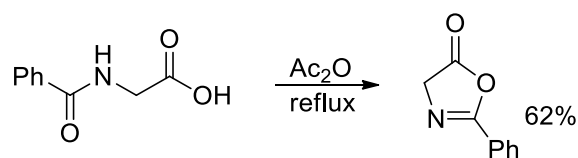
Po upływie tego czasu wykonałem prosty przerób, i otrzymałem z wydajnością 91% iminę estru glicyny w postaci bezbarwnych kryształów które osuszyłem pod głęboką próżnią. Zgodność widma  $^1\text{H}$  NMR z literaturą potwierdzało powodzenie reakcji.

Pokrewnym związkiem, będącym cykliczną zasadą Schiffa, był 2-fenylazlaktan, charakteryzujący się obecnością kwasowych protonów na atomie węgla pomiędzy grupą karbonylową a atomem azotu. Syntezę tego związku rozpocząłem od sporządzenia roztworu komercyjnie dostępnej glicyny oraz wodorotlenku sodu w wodzie destylowanej, następnie wkropliłem chlorek benzoilu. Przerób opierał się na usunięciu nieprzereagowanej glicyny za pomocą kwasu solnego, natomiast otrzymany amid strącił się w postaci białych kryształów. Kryształy odsączyłem, otrzymując kwas hipurowy z wydajnością 56% (**Sch. 3.5**).



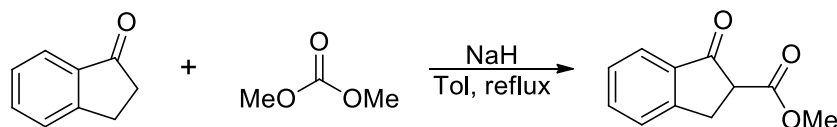
Schemat 3.5. Otrzymywanie kwasu hipurowego z glicyny i chlorku benzoilu

Następnie przeprowadziłem cyklizację otrzymanego amidu, za pomocą bezwodnika octowego, który pełnił również funkcję rozpuszczalnika. Reakcja zachodziła w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie pół godziny. Nieprzereagowany kwas hipurowy usunąłem w przerobie za pomocą roztworu wodorowęglanu sodu. 2-Fenylazlaktan otrzymałem z wydajnością 62% (**Sch. 3.6**), a więc wydajność całej syntezy wynosiła 35%.



Schemat 3.6. Cyklizacja kwasu hipurowego do azlaktonu

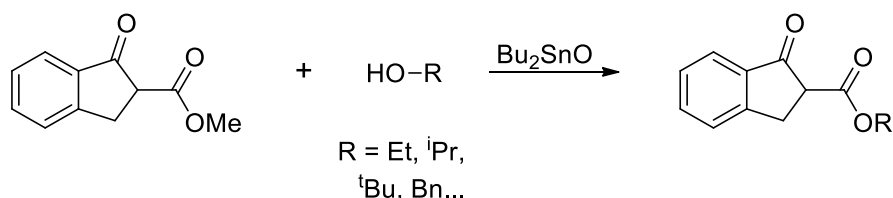
Drugą grupą substratów wybranych do testów, były  $\beta$ -ketoestry. W głównej mierze były to pochodne komercyjnie dostępnego indan-1-onu, który stanowił wyjściowy związek do otrzymywania tych substratów. Związek ten rozpuszczałem w mieszaninie toluenu i węgla dimetylu w stosunku objętościowym 8:2, następnie dodawałem zawiesinę 60% wodoru sodu w oleju mineralnym. Reakcja (**Sch. 3.7**) wymagała ogrzewania we wrzeniu przez około 12-18 godzin, zależnie od skali, i typowo w tym czasie mieszanina reakcyjna częściowo się zestalała, co z pewnością miało negatywny wpływ na wydajność reakcji, jednak próby wyeliminowania tego zjawiska (np. za pomocą intensyfikacji mieszania) nie powiodły się.



Schemat 3.7. Reakcja karboksymetylowania indan-1-onu za pomocą węgla dimetylu

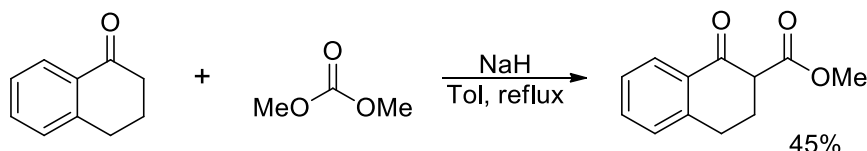
Po upływie czasu reakcji dodałem najpierw wodę destylowaną w celu rozłożenia wodoru sodu, następnie roztwór kwasu solnego w celu zubożenia powstałego wodorotlenku sodu. Dalszy przerób opierał się na ekstrakcji, zatężeniu i odparowaniu ekstraktu organicznego. Do uzyskania zadowalającej czystości konieczne było przeprowadzenie chromatografii kolumnowej układami heksan-octan etylu. W ten sposób otrzymywałem ester metylowy kwasu 2-karboksyloindan-1-onowego.

Z opisanego wyżej estru metylowego otrzymywałem inne poddane testom estry na drodze transestryfikacji za pomocą odpowiedniego alkoholu wobec tlenku dibutylocyny w toluenie. Typową procedurą (**Sch. 3.8**) było ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej we wrzeniu przez 24-48 godzin z monitorowaniem postępu reakcji za pomocą TLC. W ten sposób otrzymałem estry: etylowy, izopropylowy, *tert*-butylowy i benzylowy. Każdorazowo otrzymane związki oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej.



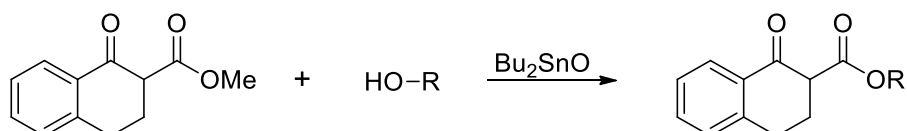
Schemat 3.8. Reakcja transestryfikacji katalizowana tlenkiem dibutylocynny

W reakcjach karboksymetylowania otrzymywałem nie tylko karboksylowe pochodne indan-1-onu, ale również tetral-1-onu, który w identycznych warunkach poddawałem reakcji (**Sch. 3.9**) z węglanem dimetylu w toluenie, otrzymując ester metylowy kwasu 2-karboksylotetralon-1-onowego. Również w tym przypadku doszło do niekorzystnego zestalenia mieszaniny reakcyjnej w trakcie jej wrzenia. Przeprowadzony przerób również nie odbiegał od procedury, którą zastosowałem dla pochodnych indanonu, a związek wymagał oczyszczenia na drodze chromatografii kolumnowej. Wspomniany ester otrzymałem z wydajnością 45%.



Schemat 3.9. Reakcja karboksymetylowania tetral-1-onu za pomocą węglanu dimetylu

Z uzyskanej w powyższy sposób pochodnej tetralonu otrzymałem również na drodze transestryfikacji ester *tert*-butylowy (**Sch. 3.10**), ponieważ większa zawada steryczna tego estru w założeniu miała mieć znacząco pozytywny wpływ na enancjoselektywność.

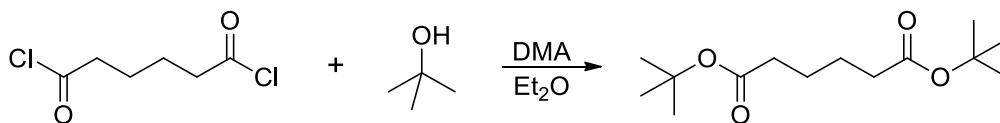


Schemat 3.10. Reakcja transestryfikacji estrów kwasu tetral-1-ono-2-karboksylowego

Warunki reakcji i przerobu były analogiczne do tych zastosowanych wobec pochodnych indanonu, jednak w chromatografii kolumnowej stosowano układy heksan-octan etylu o mniejszej polarności.

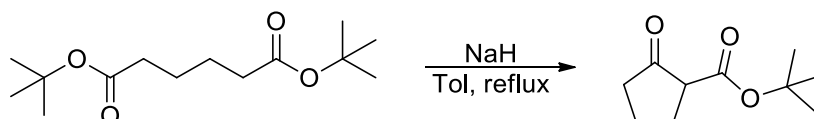
Jeszcze jedną testowaną podgrupą substratów były  $\beta$ -ketoestry alifatyczne, pochodne cyklopentanonu. Pochodna karboksymetylowa była komercyjnie dostępna, jednak w tym przypadku reakcja transestryfikacji nie zachodziła z zadowalającą konwersją nawet przy użyciu większego nadmiaru *tert*-butanolu. Wobec tego pochodną karboksyt*tert*butylową musiałem otrzymać w inny sposób. Syntezę przeprowadziłem w dwóch etapach, z których pierwszy opierał się na reakcji

chlorku adypoiłu z *tert*-butanolem (**Sch. 3.11**) w eterze dietylowym, natomiast funkcję zasady pełniła dimetyloanilina.



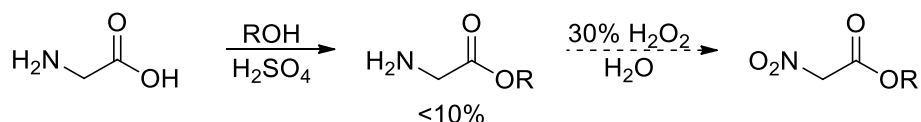
Schemat 3.11. Otrzymywanie adypinianu di-*tert*-butylu z chlorku adypoiłu

Po przerobieniu otrzymany diester użyłem bez oczyszczania w drugim etapie, przeprowadzając reakcję kondensacji Dieckmanna (**Sch. 3.12**) za pomocą wodoru sodu w toluenie (mieszanina była ogrzewana we wrzeniu przez 12 godzin). Niestety oczyszczenie związku za pomocą chromatografii kolumnowej było trudne ze względu na brak chromoforu w otrzymanej cząsteczce, wobec czego zrezygnowałem z dalszego oczyszczania uzyskanego estru *tert*-butylowego.



Schemat 3.12. Reakcja kondensacji Dieckmanna adypinianu di-*tert*-butylu

Kolejnym eksperymentem w poszukiwaniu dogodniejszych w porównaniu do estrów iminoglicyny, substratów do reakcji alkilowania, była próba otrzymania związków które posiadając kwasowe  $\alpha$ -protony, mogłyby reagować wobec słabszych zasad. Ogólnym założeniem było zbudowanie cząsteczki będącej estrem posiadającym w pozycji *beta* grupę wyciągającą elektrony, którą łatwo można przekształcić w grupę aminową, otrzymując w ten sposób odpowiedni aminokwas. Związki takie mogłyby umożliwić prostą enancjoselektywną syntezę wielu nienaturalnych aminokwasów. Najlepiej spełniającą te założenia grupą związków były estry kwasu 2-nitrooctowego. Postanowiłem otrzymać je w dwuetapowej syntezie, opartej na estryfikacji glicyny i następczym utlenieniu grupy aminowej do nitrowej (**Sch. 3.13**).



Schemat 3.13. Próba otrzymania estrów kwasu nitrooctowego

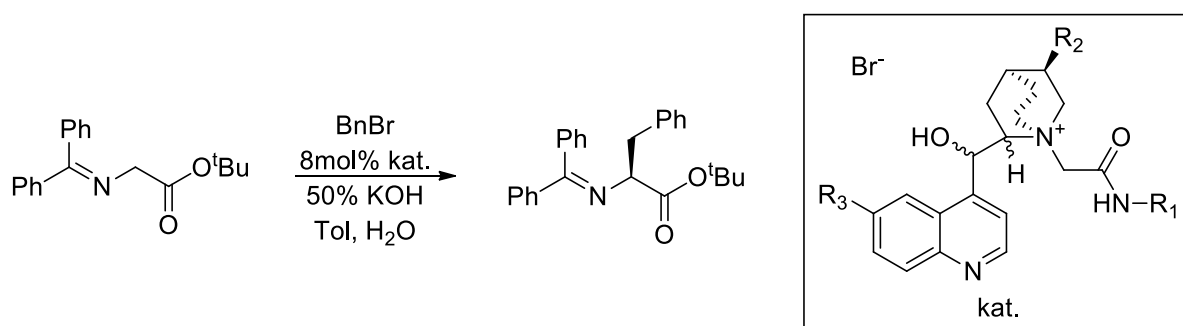
Już pierwszy etap sprawiał znaczne trudności, ponieważ żaden testowany przeze mnie alkohol nie pozwolił na otrzymanie w reakcji estryfikacji pożądanego estru z wydajnością większą niż 10%. Otrzymane estry (metylowy i benzylowy) poddałem reakcji utlenienia za pomocą 30% roztworu



nadtlenku wodoru według naszej własnej procedury, niestety reakcja ta w szeroko testowanych warunkach nie zachodziła, co spowodowało decyzję o porzuceniu tego kierunku badań.

### 3.4. Badania reakcji alkilowania zasady Schiffa

Opublikowana w 2019 roku praca naszego zespołu [148] opierała się głównie na użyciu pochodnych cychonidyny w reakcji benzylowania estru iminoglicyny. Wobec tego, pierwszym zadaniem jakie postanowiłem zrealizować, był przegląd wszystkich otrzymanych przeze mnie katalizatorów w tej reakcji, w warunkach opisanych w naszej publikacji. Następnie, plan badań nad tą reakcją zakładał optymalizację jej warunków. Reakcje (Sch. 3.14) przygotowywałem w grupach po sześć, każdorazowo, badając katalizatory oparte na jednym rdzeniu alkaloidowym.



Schemat 3.14. Reakcja benzylowania estru iminoglicyny wobec amidowych katalizatorów chinowcowych

Dzięki przygotowaniu zbiorczego roztworu w toluenie zawierającego ester iminoglicyny i bromek benzyłu, zapewniłem jednakową ilość reagentów w każdej próbce, co w założeniu miało eliminować wszelkie odchylenia w enancjoselektywności, które mogły wynikać z wahań stężenia osobno przygotowanych próbek. Dodatkowo, katalizatory do każdej z reakcji odważałem na precyzyjnej wadze o dokładności 0,01mg.

W pierwszej kolejności badaniu poddałem katalizatory otrzymane z chininy (**Tab. 3.5**).

R=						
ee	37% <i>S</i>	rac.	4% <i>S</i>	41% <i>R</i>	19% <i>S</i>	rac.

Tabela 3.5. Enancjoselektywności uzyskane w reakcji benzylowania wobec pochodnych chininy

W niektórych przypadkach, takich jak reakcja wobec katalizatora posiadającego grupę *tert*-butylową, otrzymanie mieszaniny racemicznej było spodziewanym efektem, notowanym również we wcześniejszych badaniach w zespole. Wynik ten był prawdopodobnie spowodowany zbyt małą zawadą steryczną grupy bocznej katalizatora, przez co kompleks aktywny katalizator-karboanion mógł przybierać bardziej swobodną konformację i wchodzić w reakcję z bromkiem benzylu z obu stron. Co warto również zauważyć, w przypadku katalizatora posiadającego grupę boczną fenylową, otrzymaliśmy w przewadze enancjomer przeciwny do oczekiwanego (*S*).

Kolejnym szeregiem badanych przeze mnie katalizatorów były pochodne diastereoizomeru chininy – chinidyny (**Tab. 3.6**).

R=						
ee	45% <i>R</i>	rac.	12% <i>R</i>	40% <i>S</i>	36% <i>R</i>	rac.

Tabela 3.6. Enancjoselektywności uzyskane w reakcji benzylowania wobec pochodnych chinidyny

Jak widać, wielkości nadmiarów enancjomerycznych były zbliżone, obserwowaliśmy również odwrócenie kierunku chiralności otrzymanego produktu, co jest typową obserwacją w przypadku zastosowania soli będącej diastereoizomerem wcześniej użytego katalizatora wywodzącego się z chininy. Jednocześnie zaobserwowaliśmy odwrócenie enancjoselektywności reakcji wobec katalizatora posiadającego fenyłową grupę boczną.

Trzecią grupą katalizatorów, które testowałem w reakcji benzylowania, były pochodne cynchoniny, demetoksylowanego analogu chinidyny. Jak wynika z tabeli, obserwowane enancjoselektywności są zauważalnie wyższe (**Tab. 3.7**), nie licząc wyniku dla grupy bocznej fenyłowej, który uległ znacznemu obniżeniu.

R=						
ee	67% R	rac.	42% R	5% S	59% R	rac.

Tabela 3.7. Enancjoselektywności uzyskane w reakcji benzylowania wobec pochodnych cynchoniny

Grupa ta ponownie spowodowała odwrócenie enancjoselektywności reakcji. Pozwala to na wysnucie wniosku, że grupa metoksylowa obecna w chinidynie ze względów sterycznych lub poprzez tworzenie niekorzystnego dla chiralności wiązania wodorowego w kompleksie aktywnym, negatywnie wpływa na enancjoselektywność.

Kolejnym krokiem badań reakcji benzylowania zasady Schiffa było sprawdzenie wpływu redukcji podwójnego wiązania alkaloidu na enancjoselektywność. Teoretycznie, potencjał otrzymanych w ten sposób katalizatorów miał opierać się na ich większej stabilności w warunkach szeregu reakcji – wiązanie podwójne obecne w katalizatorze mogło wchodzić w wiele nieprzewidywalnych reakcji, co potencjalnie prowadziłoby do utracenia przez dany katalizator enancjoselektywności. Pierwsza grupa przetestowana w tej reakcji, to pochodne hydrochininy (**Tab. 3.8**).

		<p>kat. HQ</p>				
R=						
ee	43% S	rac.	31% S	35% R	33% S	rac.

Tabela 3.8. Enancjoselektywności uzyskane wobec pochodnych hydrochininy

Prawie wszystkie zaobserwowane nadmiary enancjomeryczne, w porównaniu do tych przytoczonych w przypadku pochodnych chininy, uległy zwiększeniu o kilka procent. Uwagę zwraca zmiana obserwowana dla katalizatora posiadającego grupę boczną opartą na bifenylu – w tym przypadku wynik uległ istotnej poprawie, jednakże w dalszym ciągu wyniki te nie spełniają dzisiejszych wymagań syntezy enancjoselektywnej. Obserwowany czas reakcji nie uległ zauważalnemu skróceniu.

Następnie testom poddałem szereg katalizatorów pochodnych hydrochinidyny (**Tab. 3.9**).

		<p>kat. HQD</p>				
R=						
ee	37% R	rac.	16% R	37% S	32% R	rac.

Tabela 3.9. Enancjoselektywności uzyskane wobec pochodnych hydrochinidyny

Opisane w tabeli wyniki, w przeciwieństwie do tych uzyskanych wobec pochodnych hydrochininy, są w większości nieznacznie niższe od tych uzyskanych wobec „niezredukowanego” katalizatora.

Test katalizatorów pochodnych hydrocynchony mógł dać odpowiedź na istotne pytanie, które postawiłem w trakcie badań katalizatorów „zredukowanych”. Mianowicie: czy wpływ przekształcenia grupy winylowej katalizatora w etylową jest możliwy do przewidzenia? W identycznych warunkach reakcji wykonałem test sześciu pochodnych hydrocynchony (Tab. 3.10).

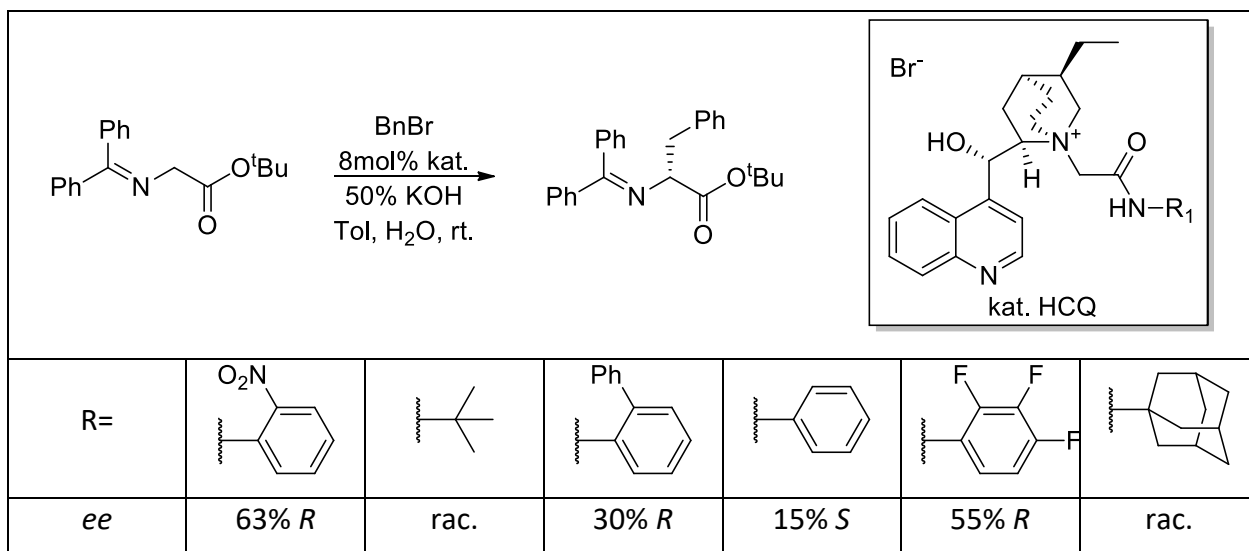


Tabela 3.10. Enancjoselektywności uzyskane wobec pochodnych hydrocynchony

Uzyskane enancjoselektywności były w większości o kilka procent niższe niż w przypadku katalizatora niezredukowanego, a więc w przypadku katalizatorów opartych na chinidynie i cynchoninie, przekształcenie grupy winylowej w etylową wpływa na obniżenie aktywności katalizatora. Natomiast w przypadku zredukowanych katalizatorów będących pochodnymi cynchonidyny, w publikacji z *Organic Letters* z 2019 roku [148] obserwowano wyraźne podwyższenie enancjoselektywności przy zastosowaniu pochodnej hydrocynchonidyny posiadającej grupę boczną 2-nitrofenylową, jednak wobec pochodnej posiadającej grupę 2-bifenyłową, nadmiar enancjomeryczny obniżył się. W świetle tych wyników, należy stwierdzić, iż wpływ redukcji grupy winylowej dowolnego katalizatora na enancjoselektywność, jest trudny do przewidzenia. Jednocześnie, wpływ obecności grupy metoksyowej w cząsteczce katalizatora ma jednoznacznie negatywny wpływ na enancjoselektywność tej reakcji.

Na zakończenie badań reakcji benzylowania zasady Schiffa, postanowiłem sprawdzić czy ilości używanego roztworu wodorotlenku potasu oraz bromku benzylu można zmniejszyć bez utraty wydajności i enancjoselektywności. Rozpoczynając od typowo stosowanej w literaturze ilości 0.5 mL roztworu zasady, ilość tę udało mi się obniżyć do 0.1 mL, utrzymując zarówno wydajność, jak i enancjoselektywność na wyjściowym poziomie. W przypadku bromku benzylu, obniżenie ilości

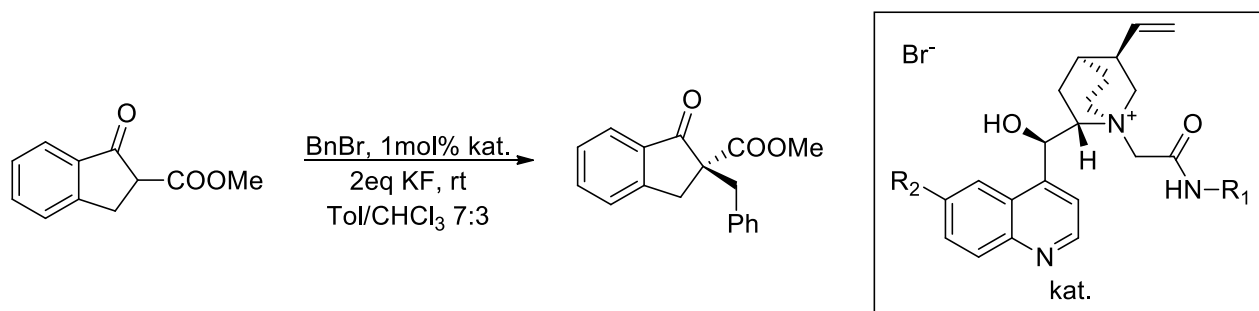
tego reagenta z literaturowych pięciu ekwiwalentów do dwóch nie miało negatywnego wpływu na wyniki.

Reakcję alkilowania estru iminoglicyny próbowałem przeprowadzić przy użyciu katalizatora zawierającego grupę 2-nitrofenylową, wobec innych czynników alkilujących, między innymi jodku etylu oraz jodku *tert*-butylu, jednakże TLC nie wskazywało na powstawanie pożądanego produktu. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem tej obserwacji jest rozkład czynnika alkilującego na drodze eliminacji.

Dalsze badania tej reakcji oraz ustalenie kształtu kompleksu aktywnego z nowymi „zredukowanymi” katalizatorami, zarówno metodami obliczeniowymi jak i na drodze bezpośredniej obserwacji (np. przy użyciu rentgenowskiej analizy strukturalnej) mogą pozwolić na ustalenie nie tylko wpływu przekształcenia grupy winylowej w etylową na kompleks aktywny, ale również prawdopodobnie umożliwią zaprojektowanie innych grup mających potencjalnie korzystny wpływ na enancjoselektywność.

### 3.5. Badania reakcji alkilowania $\beta$ -ketoestrów

Zamieszczony w poprzednim rozdziale przegląd literatury wskazywał na szerokie możliwości stosowania pochodnych alkaloidów chinowca w reakcjach  $\alpha$ -modyfikowania związków karbonylowych, ze szczególnym uwzględnieniem  $\beta$ -ketoestrów. Badania tych reakcji były prowadzone również przez nasz zespół, w tym przede mną. Punktem wyjścia było ustalenie reagentów oraz warunków reakcji. Warunki te częściowo ustalone zostały w oparciu o badania nad reakcjami fluorowania i chlorowania wspomnianych  $\beta$ -ketoestrów. Jako substrat ketoestrowy wybraliśmy indan-1-ono-2-karboksylan metylu, a jako czynnik alkilujący – bromek benzylu. Wybór ten był podyktowany przede wszystkim jego popularnością w badaniach enancjoselektywnych reakcji alkilowania opisanych w literaturze. Substrat ten również nie był podatny na często obserwowane przy innych czynnikach alkilujących niepożądane reakcje, jak na przykład eliminacje. Jako zasadę zastosowaliśmy fluorek potasu, jako rozpuszczalnik mieszaninę toluen/chloroform w proporcji objętościowej 7:3 (**Sch. 3.15**).



Schemat 3.15. Reakcja benzylowania pochodnej indanonu przy użyciu pochodnych cynchonidyny i chininy

Reakcja zachodziła z pełną konwersją dając niemal ilościowe wydajności. Początkowo w reakcji tej zastosowaliśmy 5 mol% katalizatora, co w kolejnych próbach bez obniżenia enancjoselektywności mogliśmy zmniejszyć do 1 mol%. Reakcje prowadziliśmy w temperaturze pokojowej. Badaniu poddane zostały między innymi rozpuszczalniki i zasada, jednak w porównaniu do wyjściowych warunków żadna inna kombinacja nie pozwalała na uzyskanie wyższych nadmiarów enancjomerycznych (**Tab. 3.11**).

Optymalizacja zasady, sol. = Toluen/CHCl <sub>3</sub> 7:3						
[B]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50% aq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	KF	50% aq KF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50% aq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<i>ee</i>	64%	62%	67%	64%	65%	61%
Optymalizacja rozpuszczalnika, [B] = KF						
Sol.	Toluen	<i>m</i> -Ksylen	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	Tol/CHCl <sub>3</sub> 7:3 <sup>1</sup>	Tol/CHCl <sub>3</sub> 7:3 <sup>2</sup>
<i>ee</i>	67%	66%	66%	65%	71%	72%
<sup>1</sup> T = 10°C						
<sup>2</sup> T = 5°C						

Tabela 3.11. Optymalizacja warunków reakcji benzylowania karboksymetylowej pochodnej indanonu

Co więcej, obniżenie temperatury, które w literaturze często korelowało z podwyższeniem enancjoselektywności, w przypadku tej reakcji powodowało jedynie nieznaczne polepszenie wyników.

W zoptymalizowanych warunkach przeprowadziliśmy wyłącznie testy katalizatorów opartych na cynchonidynie i chininie (**Tab. 3.12**).

	1	2	3	4	5
R <sub>1</sub> =	-H				
R <sub>2</sub> =					
ee	60%	55%	60%	61%	64%
	6	7	8	9	10
R <sub>1</sub> =	-H				
R <sub>2</sub> =					
ee	31%	49%	42%	56%	57%
	11	12	13	14	
R <sub>1</sub> =	-OMe				
R <sub>2</sub> =					
ee	68%	70%	73%	80%	

Tabela 3.12. Test aktywności asymetrycznej katalizatorów w reakcji benzylowania ketoestru



W tym przypadku zaobserwowaliśmy, że obecność grupy metoksyowej katalizatora miała pozytywny wpływ na nadmiar enancjomeryczny, który wzrósł o kilka procent. Zgodnie z oczekiwaniami, katalizatory posiadające grupy boczne oparte na motywie bifenyłu charakteryzowały się wyższą niż pozostałe enancjoselektywnością. Natomiast wynik, który otrzymaliśmy przy użyciu katalizatora opartego na chininie (68% ee), nie miał szczególnej wartości. Wobec tego zaprojektowaliśmy i wypróbowaliśmy katalizatory, w których podstawnik fenyłowy grupy bocznej został zamieniony na grupę naftyłową lub chinolinową. (Tabela 3.12, pozycje 12-14). Osiągane nadmiary enancjomeryczne wzrosły odpowiednio do 80% ee i 84% ee dla poszczególnych enancjomerów. Zgodnie z oczekiwaniami zamiana rdzenia alkaloidowego chininy na chinidynę powodowała inwersję indukcji asymetrycznej otrzymywanego w reakcji alkilowania produktu.

Kolejnym badaniem, które przeprowadziliśmy w ramach zagadnienia alkilowania  $\beta$ -ketoestrów, było sprawdzenie wpływu zawady sterycznej grupy estrowej substratu na indukcję asymetryczną reakcji (**Tab. 3.13**). Zgodnie z teorią, większa zawada steryczna wpływa na kształt kompleksu aktywnego substrat-katalizator, przede wszystkim wymuszając przesunięcie katalizatora bardziej na jedną stronę płaskiej cząsteczki utworzonego w wyniku deprotonowania, nukleofila. To zjawisko, w połączeniu z tworzeniem wiązań wodorowych między atomami tlenu substratu a protonami grupy hydroksylowej i amidowej katalizatora, powinno doprowadzić do znacznego przesłonięcia jednej strony cząsteczki substratu przez katalizator, a więc z możliwością zajścia reakcji w znacznej mierze tylko z jednej strony – czyli z wysoką enancjoselektywnością.

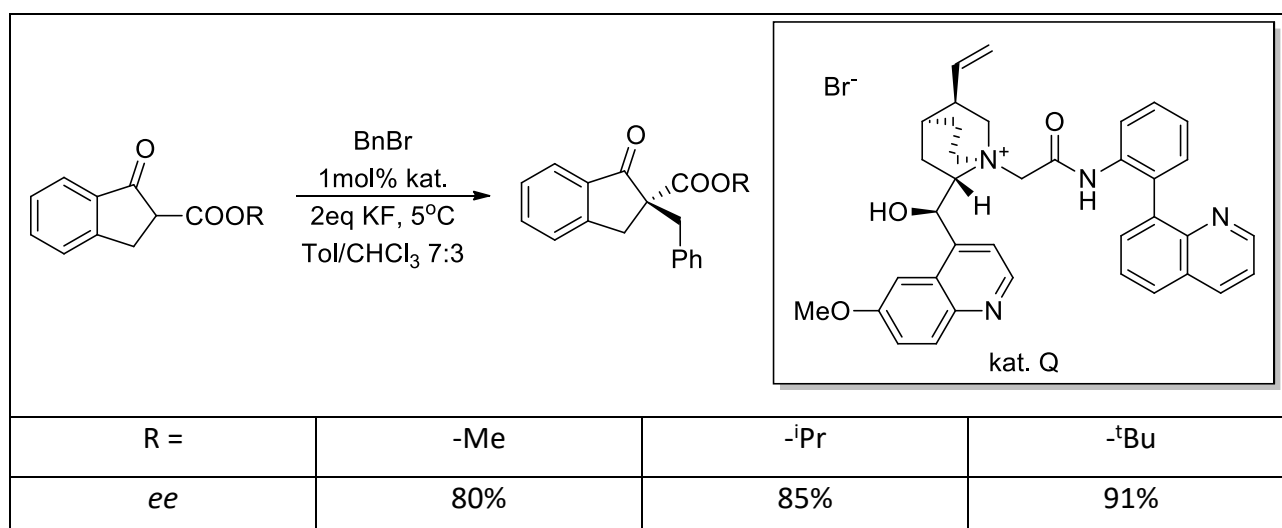


Tabela 3.13. Badania wpływu zawady sterycznej estru na enancjoselektywność reakcji

Jak pokazują wyniki przedstawione w tabeli, opisane wyżej przewidywania sprawdzają się – nadmiar enancjomeryczny wzrasta proporcjonalnie do rosnącego zatłoczenia sterycznego grupy estrowej. W kolejnym kroku sprawdziliśmy jak obecność usztywniającej cząsteczkę substratu pierścienia

aromatycznego wpływa na indukcję asymetryczną. W przypadku estru metylowego, wobec substratu alicyklicznego nadmiar enancjomeryczny uległ znacznemu obniżeniu – o prawie 20% ee. Również porównując estry *tert*-butylowe, różnica między substratem aromatycznym a niearomatycznym wynosiła ponad 15% ee na korzyść substratu zawierającego pierścień arylowy. Zjawisko to można wyjaśnić po pierwsze poprzez brak w przypadku substratu alicyklicznego, oddziaływań typu  $\pi$ - $\pi$  stacking z grupami arylowymi katalizatora. Drugim znaczącym wpływem pierścienia fenylogo w strukturze substratu jest usztywnienie całej cząsteczki, a więc również usztywnienie kompleksu aktywnego substrat-katalizator, co stabilizowało przesłaniającą jedną stronę substratu położenie katalizatora.

Wybierając do kolejnego testu substrat będący pochodną *tert*-butylową indanonu, sprawdziliśmy czy obecność podstawników w pierścieniu dla testowanych czynników benzylujących ma znaczący wpływ na enancjoselektywność (**Tab. 3.14**).

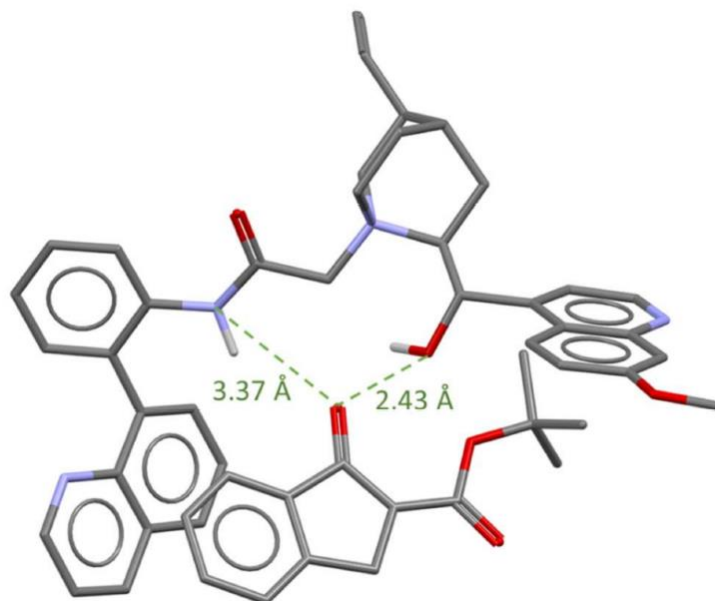
R =					
ee	91%	90%	91%	89%	88%

Tabela 3.14. Badania enancjoselektywności reakcji przy użyciu podstawionych bromków benzylu

W przypadku podstawnika metylowego, niezależnie od jego położenia, zmiana nadmiaru enancjomerycznego w stosunku do niepodstawionego bromku benzylu, znajdowała się na granicy błędów pomiarowych. Sprawdziliśmy również bromek *p*-chlorobenzylu, wobec którego zarejestrowany nadmiar enancjomeryczny był nieznacznie niższy. W celu postawienia istotnych wniosków z tego testu, wymagane jest sprawdzenie znacznie szerszej gamy czynników benzylujących oraz alkilujących.

Po ukończeniu działań laboratoryjnych dotyczących reakcji alkilowania, wykonaliśmy studium struktury kompleksu aktywnego substrat-katalizator, za pomocą programu komputerowego Spartan. W przypadku substratu indan-1-ono-2-karboksylanu *tert*-butylu, użycie katalizatora posiadającego grupę boczną 2-chinolino-fenyłową pozwalało na uzyskanie najlepszych nadmiarów enancjomerycznych, co zgodnie z symulacją komputerową spowodowane

było poprzez przesłonięcie strony *re* wygenerowanego pod wpływem zasady (fluorku potasu) enolanu, przez pierścień chinolinowy grupy bocznej katalizatora (**Rys. 3.2**).



Rysunek 3.2. Obliczona struktura kompleksu aktywnego substrat-katalizator

Główne oddziaływania pomiędzy katalizatorem a enolanem, zgodnie z naszymi przewidywaniami, stanowiły wiązania wodorowe amidu i grupy hydroksylowej katalizatora, z naładowanym ujemnie atomem tlenu enolanu. Natomiast pierścień chinolinowy rdzenia alkaloidowego nie brał, według symulacji, znaczącego udziału w nadawaniu kształtu kompleksowi aktywnemu.

Reasumując, katalizatory amidowe, będące wkładem naszej grupy badawczej, sprawdzają się dobrze w reakcjach benzylowania cyklicznych  $\beta$ -ketoestrów [149], jednakże pole do badań tej reakcji w dalszym ciągu pozostaje obszerne i godne kontynuacji. Warto zbadania w pierwszej kolejności są inne czynniki alkilujące, przede wszystkim alifatyczne halogenki alkilu typu jodku metylu bądź bromku etylu, jak również związki posiadające inne grupy funkcyjne, jak na przykład 2-chloroacetonitryl. Prawdopodobną trudnością w badaniach tych reakcji może być jednakże znalezienie odpowiednich warunków podziału enancjomerów za pomocą HPLC.

### 3.6. Badania reakcji halogenowania $\beta$ -ketoestrów

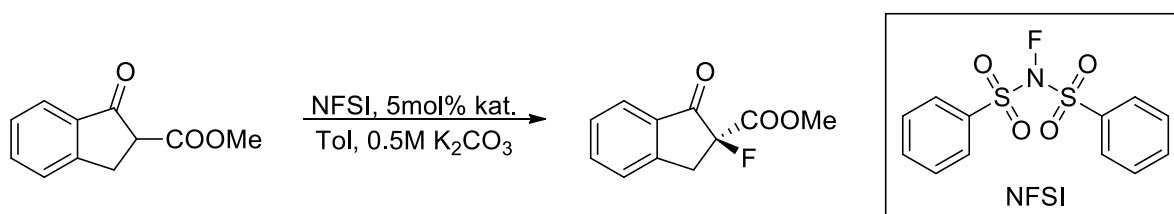
Badania te prowadziłem chronologicznie wcześniej niż badania reakcji alkilowania wspomnianych ketoestrów. Jak wykazałem w eseju literaturowym, możliwość enancjoselektywnego wprowadzenia grup funkcyjnych w położeniu  $\alpha$  w związkach karbonylowych stanowi popularne i użyteczne narzędzie w syntezie między innymi związków biologicznie czynnych. Do badań wybraliśmy reakcje

elektrofilowego halogenowania, ze względu na przede wszystkim szeroką gamę możliwych dalszych modyfikacji otrzymanych w ten sposób  $\alpha$ -halo- $\beta$ -ketoestrów.

### 3.6.1. Reakcje fluorowania

Z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego, bardzo istotnym podstawnikiem jest w ostatnich czasach fluor. Atom ten jest obecny w szerokiej grupie związków biologicznie czynnych, a jego umieszczenie w cząsteczce na sposób enancjoselektywny umożliwiłoby znaczne zmniejszenie kosztów związanych z separacją mieszaniny racemicznej oraz użyciem niepożądanego enancjomeru.

Ponieważ reakcja enancjoselektywnego  $\alpha$ -fluorowania indan-1-ono-2-karboksylationu metylu (**Sch. 3.16**) nie była obszernie opisywana we wcześniejszej literaturze, konieczne było ustalenie przez nas wyjściowych warunków reakcji.



Schemat 3.16. Reakcja enancjoselektywnego fluorowania katalizowana pochodnymi cynchonidyny

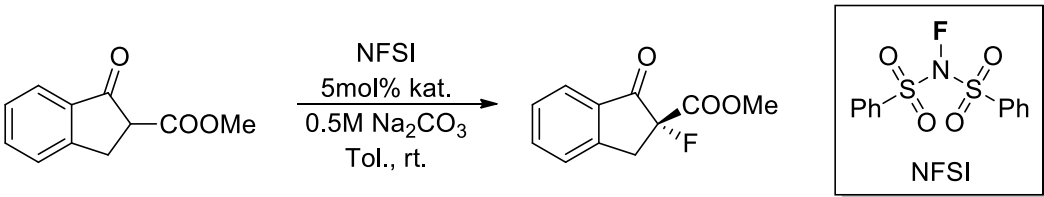
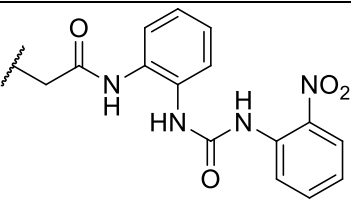
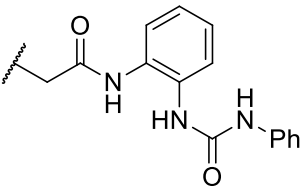
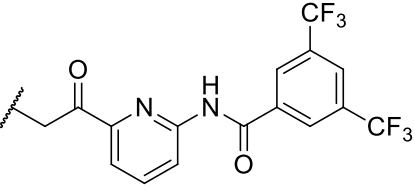
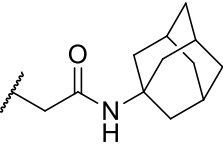
Początkowo zdecydowaliśmy o użyciu 5mol% katalizatora, zastosowaniu toluenu jako rozpuszczalnika i 0.5M roztworu węglanu potasu jako zasady, natomiast jako donor elektrofilowego fluoru wybraliśmy N-fluorobenzenosulfonimid (NFSI). Początkowo wykonaliśmy studia reakcji wobec kilku wybranych katalizatorów używanych przez nas w innych, wcześniejszych badaniach (**Tab. 3.15**). Wśród katalizatorów tych niektóre zaliczyć można do „pierwszej generacji”, a więc nie posiadających motywu amidowego w swojej strukturze.

Rdzeń	QD	CQD	CQD	HCQ		
Gr. boczna						
ee	19% S	33% R	16% R	31% S	34% <sup>1</sup> S	19% <sup>2</sup> S
<sup>1</sup> Dodatek 2eq Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>2</sup> Dodatek 2eq Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>						

Tabela 3.15. Wstępne badanie reakcji fluorowania wobec wybranych pochodnych alkaloidów

Obserwowane enancjoselektywności były zdecydowanie poniżej naszych oczekiwań. Wybraliśmy wobec tego pochodną dihydrocynchoniny, i sprawdziliśmy czy dodanie do mieszaniny reakcyjnej drugiego stałego węgla metalu alkalicznego, będzie mieć korzystny wpływ na enancjoselektywność. Wzrost enancjoselektywności z 31% ee do 34% ee zaobserwowaliśmy dodając stały węgiel sodu. Przeprowadzając reakcję wobec tego samego katalizatora, wobec 0.5M roztworu węgla sodu, udało się utrzymać nadmiar enancjomeryczny w wysokości 34% ee, wobec czego zdecydowaliśmy o stosowaniu tej zasady w kolejnych testach.

Jako kolejny krok badawczy, wykonaliśmy obszerniejszy przegląd dostępnych w zespole katalizatorów (**Tab. 3.16**), w tym pochodnych zawierających motyw mocznikowy (**pozycje 1-2 w Tabeli 3.16**), które w teorii dzięki większej liczbie miejsc w których, możliwe jest utworzenie wiązania wodorowego z substratami, powinny mieć korzystny wpływ na enancjoselektywność. Testom poddaliśmy również pochodne dimeryczne (**pozycja 6 w Tabeli 3.16**) oraz ketoamidowe.

			
	Rdzeń	Grupa boczna	ee
1	CQD		32% S
2	CQD		28% R
3	CQD		2% S
4	CQD		40% R

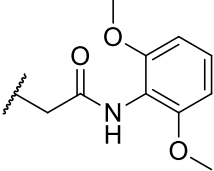
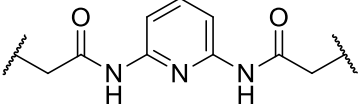
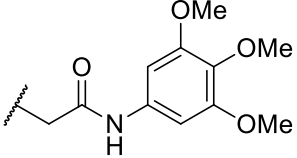
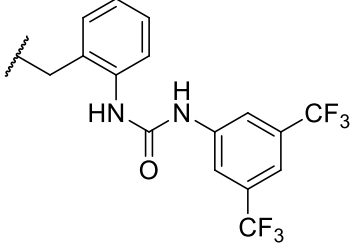
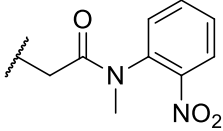
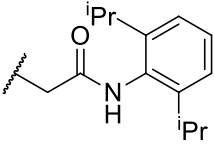
	Rdzeń	Grupa boczna	ee
5	CQD		20% <i>R</i>
6	HCQD		18% <i>R</i>
7	CQD		29% <i>R</i>
8	CQD		12% <i>S</i>
9	CQD		25% <i>R</i>
10	CQD		51% <i>R</i>

Tabela 3.16. Przegląd aktywności asymetrycznej katalizatorów w reakcji elektrofilowego fluorowania

Z tabeli wynika, że żaden z opisywanych rozbudowanych katalizatorów nie umożliwił uzyskania wyższego nadmiaru enancjomerycznego, natomiast wzrost tego nadmiaru do 51% ee zaobserwowaliśmy wobec amidowej pochodnej 2,6-diizopropylilaniliny.

Następnie przeprowadziliśmy przegląd możliwych do zastosowania w tej reakcji rozpuszczalników (**Tab. 3.17**), jednakże katalizatorem jaki zastosowaliśmy do tych testów, była pochodna *tert*-butyloamidowa ze względu na znacznie niższą cenę dostępnej komercyjnie *tert*-butyloaminy.

Rozp.	DCM	Et <sub>2</sub> O	MTBE	Mezitylen	PhOMe	<b><i>m</i>-Ksilen</b>
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	36%	30%	rac.	34%	35%	<b>48%</b>
Rozp.	2-Me-THF	PhCl	PhCF <sub>3</sub>	Tol/DCM 1:1	<b>Tol/DCM</b> <b>7:3</b>	Toluen
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	8%	46%	40%	40%	<b>45%</b>	36%

Tabela 3.17. Badanie wpływu rozpuszczalnika na enancjoselektywność reakcji fluorowania

W badaniu tym najlepszy wynik (48% *ee*) osiągnęliśmy wobec *m*-ksylenu, co w porównaniu do enancjoselektywności notowanej gdy reakcja była prowadzona w toluenie pozwala na oczekiwanie, że w dalszej optymalizacji możliwe będzie osiągnięcie wyników naukowo istotnych. Natomiast wobec faktu, że dla mieszaniny toluen/dichlorometan 7:3 [v/v] uzyskany nadmiar enancjomeryczny jest nieznacznie niższy (45% *ee*), a rozpuszczalniki te są zdecydowanie powszechniej używane, łatwiej dostępne oraz tańsze, zdecydowaliśmy o zastosowaniu wspomnianej mieszaniny do dalszych badań.

W mieszaninie tej przygotowałem roztwór substratu, który podzieliłem na fiołki z odważonymi katalizatorami które zdecydowaliśmy poddać badaniu (**Tab. 3.18**). Następnie do próbki dodawałem roztwór węgla sodu i stały NFSI. Wyraźnie najlepszy wynik uzyskiwaliśmy wobec katalizatorów, których grupa boczna była oparta na motywie bifenylu. Co warto zauważyć, katalizator taki, w którym grupa winylowa została przekształcona w etylową, charakteryzował się nieznacznie mniejszą aktywnością niż wyjściowy katalizator „niezredukowany”.

Rdzeń	CQD	HCQD	CQD	CQD	CQ	QD
R <sub>1</sub>						
<i>ee</i>	56% ( <i>R</i> )	54% ( <i>R</i> )	34% ( <i>R</i> )	48% ( <i>R</i> )	23% ( <i>S</i> )	rac.
Rdzeń	CQ	CQD	CQ	CQD	CQD	
R <sub>1</sub>						
<i>ee</i>	11% ( <i>S</i> )	48% ( <i>R</i> )	30% ( <i>S</i> )	40% ( <i>R</i> )	27% ( <i>R</i> )	

Tabela 3.18. Przegląd enancjoselektywności katalizatorów w reakcji elektrofilowego fluorowania

Wobec wybranego katalizatora, zawierającego motyw bifenylu, przeprowadziliśmy jeszcze raz przegląd roztworów zasad (**Tab. 3.19**).

[B]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> sat	50% aq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50% aq Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50% aq Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	50%	35%	40%	88%

Tabela 3.19. Badanie wpływu zastosowanej zasady na enancjoselektywność reakcji

Wyraźnie wysokiego wyniku uzyskanego wobec 50% roztworu węgla niestety nie udało się powtórzyć w kolejnych eksperymentach, uwagę zwraca również niższa enancjoselektywność



w przypadku, gdy roztwór węglańu sodu był nasycony. Zdecydowaliśmy o używaniu w kolejnych badaniach 0.5M roztworu węglańu sodu.

Podczas badań, naszą uwagę zwróciły pewne wahania enancjoselektywności gdy NFSI był przez mnie dodawany z pewnym opóźnieniem w stosunku do roztworu węglańu sodu. Zdecydowaliśmy się sprawdzić to zjawisko, dodając NFSI kolejno po 5, 10 i 15 minutach od dodania zasady, jak również dodając NFSI przed dodaniem zasady. Jak pokazuje tabela (**Tab. 3.20**), pozostawienie próbki po dodaniu zasady na pewien czas powoduje znaczną poprawę wyników.

$T_{\text{NFSI}}-T_{\text{[B]}}$	5min	10min	<b>15min</b>	-15min
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	35%	46%	<b>56%</b>	39%

Tabela 3.20. Badanie wpływu czasu mieszania próbki po dodaniu zasady przed dodaniem NFSI

Prawdopodobnym wyjaśnieniem tego zjawiska jest możliwość enolizacji substratu w warunkach neutralnego pH, w związku z tym należy uznać, że użyta zasada pełni bardziej funkcję stabilizującą powstały enolan w trakcie tworzenia kompleksu aktywnego katalizator-substrat.

Używając tej metodologii wykonaliśmy jeszcze jeden przegląd dwumolowych roztworów zasad, każdorazowo mieszając po dodaniu zasady próbkę przez 15 minut, przed dodaniem NFSI (**Tab. 3.21**).

[B]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	KBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	AcOCs	NaNO <sub>2</sub>
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	21%	28%	46%	<b>65%</b>	42%	25%	32%	38%	14%

Tabela 3.21. Badanie wpływu roztworów różnych zasad na enancjoselektywność reakcji fluorowania

Wynik zanotowany wobec węglanu cezu tym razem był powtarzalny, w odróżnieniu od poprzedniego eksperymentu.

Wobec 2M roztworu węglanu cezu przeprowadziliśmy kolejny przegląd dostępnych katalizatorów (**Tab. 3.22**).

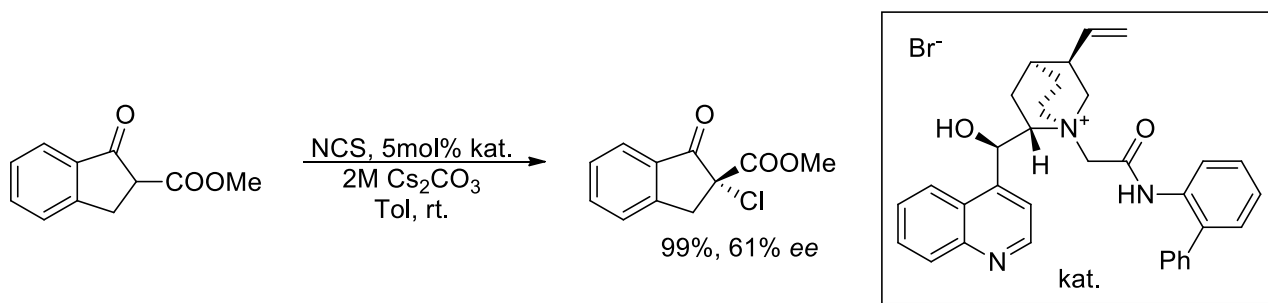
		<p>kat. CQD</p>			
R =					
ee (R)	56%	54%	53%	34%	6%

Tabela 3.22. Przegląd enancjoselektywności pochodnych cynchonidyny w reakcji fluorowania

Badania tej reakcji, po wielu optymalizacjach i innych udoskonaleniach metodologii, w dalszym ciągu nie pozwalały na uzyskanie enancjoselektywności o praktycznej wartości. Zbadaliśmy wiele różnych katalizatorów, dokonaliśmy optymalizacji zarówno zasady jak i rozpuszczalnika – mimo to najwyższym uzyskanym wynikiem było 65% ee, co zdecydowanie nie spełnia wymagań nowoczesnej syntezy enancjoselektywnej. W świetle tych faktów zdecydowaliśmy o zaprzestaniu dalszych badań reakcji  $\alpha$ -fluorowania  $\beta$ -ketoestrów. Pewien potencjał do zastosowania w przemyśle może mieć opracowanie metody selektywnej krystalizacji pożądanego enancjomery.

### 3.6.2. Reakcje chlorowania

W trakcie badań nad reakcją elektrofilowego fluorowania  $\beta$ -ketoestrów, doszliśmy do wniosku, aby rozszerzyć badania na reakcję chlorowania przy użyciu N-chlorosukcynimidu (**Sch. 3.17**).



Schemat 3.17. Próbną reakcją elektrofilowego chlorowania przy użyciu pochodnej cynchonidyny

Uzyskana wówczas enancjoselektywność w wysokości 61% ee sygnalizowała znaczny potencjał reakcji asymetrycznego chlorowania wobec naszych katalizatorów. Badania te podzielić można na dwie fazy – w fazie pierwszej badania prowadzone były pod kątem optymalizacji wyników, następnie reakcje te były badane głównie wobec pochodnych cynchonidyny. Druga faza badań opierała się na przeglądzie nowych katalizatorów, opisanych w punkcie 3.2.

Reakcje elektrofilowego chlorowania  $\beta$ -ketoestrowych pochodnych indanonu przy użyciu katalizatorów chinowcowych były już znane we wcześniejszej literaturze, na podstawie której opracowaliśmy wyjściowe warunki reakcji. Jako rozpuszczalnik zastosowaliśmy toluen, jako zasadę 25% roztwór dwuzasadowego fosforanu potasu ( $K_2HPO_4$ ). Używając tego roztworu, sprawdziłem do jakich wartości mogę obniżyć ilość stosowanego katalizatora bez utraty enancjoselektywności (Tab. 3.23).

Kat. [mol%]	5	3	1	<b>0,5</b>
<i>ee</i> ( <i>R</i> )	61%	62%	63%	<b>64%</b>

Tabela 3.23. Optymalizacja ilości katalizatora w reakcji elektrofilowego chlorowania

Jak pokazuje tabela, nawet stosując 0,5mol% katalizatora, nadmiar enancjomeryczny nie uległ obniżeniu, co więcej – nieznacznie wzrósł. Ponadto dalsze obniżanie ilości katalizatora do 0,1mol%, powodujące już obserwowalny spadek enancjoselektywności, nie miało wpływu tak silnie negatywnego jak przewidywaliśmy – nadmiar enancjomeryczny spadł jedynie o 7% ee.

Kolejny test miał na celu sprawdzenie wpływu rozcieńczenia próbki na enancjoselektywność. Jak się okazuje, wpływ ten nie jest znaczący, jednakże zastosowanie trzykrotnie większej ilości rozpuszczalnika organicznego pozwala na podwyższenie nadmiaru enancjomerycznego o 2% ee. Ponieważ jednak zysk ten uznaliśmy za marginalny, zrezygnowaliśmy ze stosowania większych rozcieńczeń do kolejnych testów.

Stosując w kolejnym teście 0,5mol% katalizatora, przeprowadziliśmy dla tej reakcji przegląd różnych stałych zasad (**Tab. 3.24**).

[B]	<b>1,5eq KF</b> <b>+ 1,5eq K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	2,5eq + 0,5eq K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2eq K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2eq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>3eq KF</b>	2eq KHCO <sub>3</sub>
ee (R)	<b>70%</b>	69%	62%	22%	<b>70%</b>	68%

Tabela 3.24. Badanie wpływu stałych zasad na enancjoselektywność

Dwoma wynikami, najbardziej wartymi uwagi, są nadmiary enancjomeryczne w wysokości 70% ee, uzyskane wobec równomolowej mieszaniny dwuzasadowego fosforanu potasu i fluorku potasu, oraz wobec wyłącznie fluorku potasu. Ponieważ zastosowanie jednej zasady było rozwiązaniem wygodniejszym, zdecydowaliśmy o stosowaniu w kolejnych testach trzech ekwiwalentów stałego fluorku potasu.

Kolejnym istotnym krokiem optymalizacyjnym w badaniach tej reakcji było ustalenie, jaki rozpuszczalnik ma najbardziej korzystny wpływ na obserwowany nadmiar enancjomeryczny (**Tab. 3.25**).

Rozp.	DCM	Et <sub>2</sub> O	AcOEt	THF	<b>m-Xy</b>	PhCl	MeOH	Aceton
ee (R)	45%	59%	rac.	rac.	<b>70%</b>	62%	rac.	rac.

Tabela 3.25. Badanie wpływu rozpuszczalnika na enancjoselektywność

Jak się okazało, zastosowanie rozpuszczalników zawierających w swojej strukturze atom tlenu powodowało całkowitą utratę enancjoselektywności badanej reakcji, natomiast związki o niskiej polarności, takie jak *m*-ksylen czy chlorobenzen są w tej reakcji najskuteczniejsze. Ponieważ wynik dla *m*-ksylenu był identyczny z wynikiem dla toluenu, zdecydowaliśmy się dalsze badania prowadzić przy jego użyciu ze względu na niższą cenę oraz szerszą dostępność. Dwie interesujące obserwacje

jakie pragnę tu przytoczyć, to pienie się reakcji prowadzonej w dichlorometanie po dodaniu NCS, oraz fakt, że reakcja prowadzona w toluenie całkowicie traciła enancjoselektywność po dodaniu metanolu w ilości zaledwie 0,5% objętościowo. Powodem takiego zachowania reakcji jest prawdopodobnie tworzenie wiązań wodorowych między polarnym rozpuszczalnikiem a katalizatorem, co całkowicie uniemożliwia jego wiązanie się z substratem i utworzenie kompleksu aktywnego odpowiedzialnego za indukację asymetryczną.

W zoptymalizowanych warunkach przeprowadziliśmy obszerny test katalizatorów, będących w większości pochodnymi cynchonidyny (**Tab. 3.26**).

R <sub>1</sub>	-H				-OMe	
R <sub>2</sub>						
<i>ee</i> (R)	56%	45%	50%	71%	<b>76%</b>	-75% <sup>1</sup>
R <sub>1</sub>	-H					
R <sub>2</sub>						
<i>ee</i> (R)	62%	48%	51%	30%	44%	47%
<sup>1</sup> Wynik uzyskany wobec pochodnej chinidyny						

Tabela 3.26. Badanie enancjoselektywności katalizatorów w zoptymalizowanych warunkach

Katalizatory, posiadające grupę boczną opartą na motywie bifenyłu, okazały się po raz kolejny najskuteczniejsze. Co warto zauważyć, wobec katalizatora opartego na rdzeniu chininy uzyskaliśmy nadmiar enancjomeryczny o 5% ee większy niż wobec jego analogu będącego pochodną cynchonidyny. Katalizator ten wykorzystaliśmy do kolejnego kroku badawczego, którym była optymalizacja temperatury (**Tab. 3.27**).

t [°C]	25	0	-20	-40	<b>-50</b>	-79
ee (R)	78%	82%	87%	91%	<b>93%</b>	92%

Tabela 3.27. Badanie wpływu obniżenia temperatury na enancjoselektywność reakcji.

Podwyższenie obserwowanego nadmiaru enancjomerycznego wraz z obniżaniem temperatury jest typowym zjawiskiem w syntezie enancjoselektywnej – tak też było w naszym przypadku. Jednakże najlepszy wynik zanotowaliśmy prowadząc reakcję w temperaturze -50°C, a dalsze obniżanie temperatury nie miało korzystnego wpływu na enancjoselektywność.

Jak wspomniałem w podrozdziale dotyczącym badania reakcji  $\alpha$ -benzylowania ketoestrów, na osiągnięty w reakcjach modyfikacji  $\beta$ -ketoestrów nadmiar enancjomeryczny, wpływ ma również zawada steryczna grupy estrowej. Wobec tego poddaliśmy reakcji enancjoselektywnego chlorowania inne estry kwasu indan-1-ono-2-karboksylowego (**Tab. 3.28**).

R =						
ee (R)	93%	91%	92%	96%	<b>97%</b>	79%
R =						
ee (R)	79%	<b>86%</b>	83%			

Tabela 3.28. Badanie wpływu grupy estrowej

i wielkości pierścienia ketoestru na enancjoselektywność reakcji

Podobnie jak w przypadku reakcji alkilowania, zmiana estru z metylowego na *tert*-butylovą spowodowała podwyższenie enancjoselektywności. Najlepszy wynik natomiast uzyskaliśmy wobec jeszcze bardziej rozbudowanego estru adamant-2-ylovą. Co warto również zauważyć, gdy substratem była pochodna tetralonu – uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny był wyraźnie

nizszy, zarówno porównując estry metylowe, jak i *tert*-butylowe obu związków. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tej różnicy jest wielkość pierścienia do którego przyłączona jest grupa karboksylowa. Większy pierścień charakteryzuje się znacznie mniejszym naprężeniem, co mogło wpływać na przybranie mniej sztywnej konformacji przez cały kompleks aktywny, a więc mniejszą skutecznością przesłaniania jednej ze stron, z której mógł reagować enolan.

Ostatnim krokiem badań przed ich publikacją w *Journal of Organic Chemistry* [150] było sprawdzenie jaką tolerancją grup funkcyjnych substratu cechuje się ta reakcja. Badaniu poddaliśmy reakcje różnych podstawionych w pierścieniu aromatycznym pochodnych indanonu (**Tab. 3.29**).

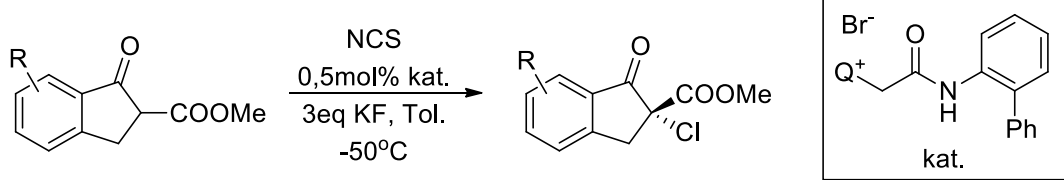
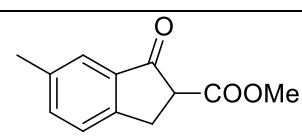
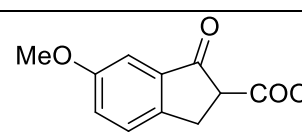
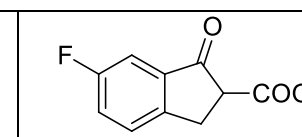
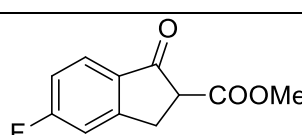
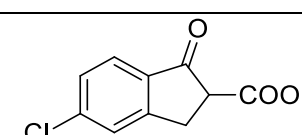
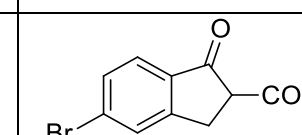
			
Substrat			
<i>ee</i>	89%	85%	91%
Substrat			
<i>ee</i>	87%	87%	90%

Tabela 3.29. Badania chlorowania pochodnych indanonu podstawionych w pierścieniu.

Obserwowane przez nas różnice w enancjoselektywności reakcji wobec różnych pochodnych indanonu w większości znajdowały się na granicy błęd pomiarowego. Jedynym wyjątkiem jest tu pochodna metoksykowa, w przypadku której spadek enancjoselektywności był już ewidentny. Powodem takiej obserwacji jest prawdopodobny udział wspomnianej grupy metoksykowej w tworzeniu wiązań wodorowych, które wpływały niekorzystnie na kształt kompleksu aktywnego.

Po opublikowaniu opisanych badań na temat reakcji chlorowania, była ona badana przeze mnie dalej przy użyciu katalizatorów opisanych w punkcie 3.2. Reakcje ponownie podzieliłem na grupy po sześć, w każdej grupie testując katalizatory będące pochodnymi innego alkaloidu (**Tab. 3.30 i 3.31**).

		 kat. Q				
R=						
<i>ee</i> (R)	19%	23%	30%	21%	25%	-16%
		 kat. QD				
R=						
<i>ee</i> (S)	18%	17%	31%	18%	23%	-20%
		 kat. CQ				
R=						
<i>ee</i> (S)	14%	24%	27%	18%	22%	21%

Tabela 3.30. Przegląd pochodnych chininy, chinidyny i cynchoniny w temperaturze pokojowej.



		 kat. HQ				
R=						
<i>ee</i> (R)	21%	23%	14%	20%	21%	-15%
		 kat. HQD				
R=						
<i>ee</i> (S)	18%	18%	34%	20%	23%	-18%
		 kat. HCQ				
R=						
<i>ee</i> (S)	12%	22%	31%	21%	26%	26%

Tabela 3.31. Przegląd pochodnych alkaloidów uwodornionych w temperaturze pokojowej.

Uwagę zwraca wyjątkowo duża rozbieżność pomiędzy wynikami notowanymi w pierwszej fazie badań, a obserwowanymi wobec nowych katalizatorów. Szczególnie wyraźnie jest to widoczne w przypadku pochodnej chinidyny posiadającej grupę boczną opartą na motywie bifenylu, ponieważ we wcześniejszych badaniach w identycznych warunkach notowaliśmy

enancjoselektywności na poziomie 75% ee. Wobec tego, rozpocząłem weryfikację warunków reakcji.

Pierwszym elementem, który sprawdziłem był używany fluorek potasu, ponieważ we wcześniejszych procedurach używaliśmy soli bezwodnej. Jednakże niezależnie od tego czy stosowany przez mnie fluorek potasu pochodził ze świeżo zamówionej partii, czy też jego wygląd świadczył o zawodnieniu – enancjoselektywność nie uległa zmianie. Podobnie sprawdzeniu poddałem N-chlorosukcynimid. Ponownie, zastosowanie NCS pochodzącego ze świeżej partii nie pozwoliło na podniesienie enancjoselektywności do opisanych w publikacji poziomów. Co istotne, przetestowałem również reakcję wobec N-chlorosukcynimidu który dodatkowo oczyściłem poprzez krystalizację z lodowatego kwasu octowego. Obserwowany wówczas nadmiar enancjomeryczny obniżył się z 31% ee do 28% ee. Może to wskazywać, iż w użytej do wcześniejszych badań partii NCSu doszło do nieustalonych przemian chemicznych, w wyniku których mógł powstać związek działający w tej reakcji jako kokatalizator, co w rezultacie spowodowało podwyższenie enancjoselektywności. Hipotezę o zmianach we wcześniej używanej partii NCS zdaje się uwiarygodniać wcześniejsza obserwacja pienienia się mieszaniny reakcyjnej w dichlorometanie po dodaniu NCS w pierwszej fazie badań – zjawiska tego **nie** obserwowałem używając NCS pochodzącego ze świeżej partii.

Dwie kolejne obserwacje, które dla niniejszych badań są istotne, to przede wszystkim nieznaczne obniżenie enancjoselektywności wobec katalizatorów, w których grupa winylowa została poddana uwodorowaniu, co zostało przez nas zanotowane również w przypadku reakcji benzylowania. Po drugie, w przypadku gdy stosowany katalizator jednocześnie posiadał podstawnik metoksylowy w pierścieniu chinolinowym oraz grupę boczną będącą pochodną adamantyloaminy, dochodziło do otrzymania w przewadze enancjomeru przeciwnego do tego uzyskiwanego w przypadku pozostałych katalizatorów opartych na tym samym rdzeniu alkaloidowym.

Badania katalizatorów przytoczonych w **Tabeli 3.31** powtórzyłem, tym razem prowadząc wszystkie reakcje w temperaturze -50°C, która we wcześniejszych badaniach pozwalała nam na uzyskanie nadmiarów enancjomerycznych przekraczających 90% ee (**Tab. 3.32 i 3.33**).

		 kat. Q				
R=						
<i>ee</i> (R)	50%	62%	76%	70%	70%	-48%
		 kat. QD				
R=						
<i>ee</i> (S)	56%	39%	77%	66%	58%	-63%
		 kat. CQ				
R=						
<i>ee</i> (S)	38%	69%	66%	56%	56%	66%

Tabela 3.32. Przegląd pochodnych chininy, chinidyny i cynchoniny w obniżonej temperaturze.

		 kat. HQ				
R=						
<i>ee</i> (R)	59%	67%	43%	72%	66%	-49%
		 kat. HQD				
R=						
<i>ee</i> (S)	47%	57%	76%	69%	55%	-68%
		 kat. HCQ				
R=						
<i>ee</i> (S)	31%	73%	70%	65%	57%	68%

Tabela 3.33. Przegląd pochodnych alkaloidów uwodornionych w obniżonej temperaturze.

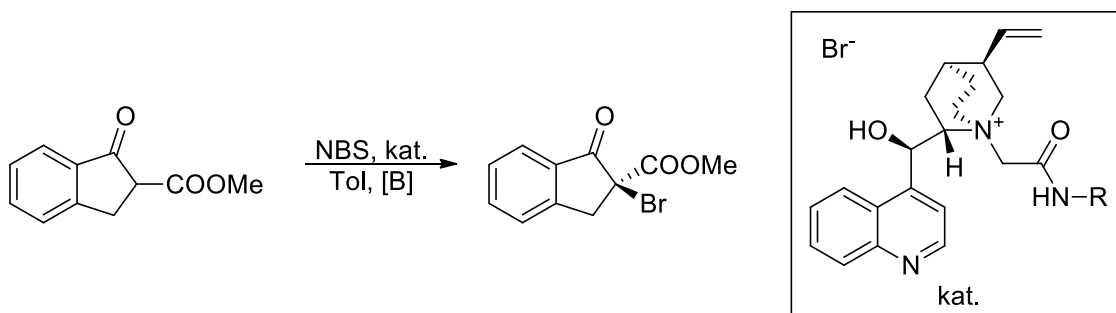
Również i tym razem zaobserwowałem prawidłowości, które opisałem powyżej, a więc nieznacznie niższy nadmiar enancjomeryczny wobec pochodnych uwodornionych, odwrócenie enancjoselektywności wobec katalizatorów posiadających jednocześnie grupy metoksyową

i adamantylamidową oraz znacznie niższą enancjoselektywność wobec katalizatora opartego na bifenylu, w stosunku do wyniku opisanego w naszych wcześniejszych badaniach.

Badania reakcji elektrofilowego chlorowania  $\beta$ -ketoestrów przy użyciu pochodnych alkaloidów chinowca wykazały zdecydowaną wartość naukową, czego potwierdzeniem jest artykuł opublikowany w *Journal of Organic Chemistry*, w którym opisaliśmy możliwość uzyskania enancjoselektywności przekraczającej 90% *ee*, szczególnie z użyciem rozbudowanych sterycznie estrów. Jednakże w toku dalszych badań okazało się, że opublikowane przez nas wyniki były rezultatem nieznanych korzystnych czynników, których później nie udało się jednoznacznie zidentyfikować. Głównym polem do badań tej reakcji na chwilę obecną, jest odtworzenie warunków, w których enancjoselektywności będą przedstawiać wartość praktyczną, a następnie szersze badanie tolerancji grup funkcyjnych substratu oraz, podobnie jak w przypadku badań  $\alpha$ -alkilowania, poddanie tej reakcji alicyklicznych ketoestrów – nie tylko pochodnych cyklopentanonu.

### 3.6.3. Reakcje bromowania

Plan moich badań nad reakcjami  $\alpha$ -halogenowania  $\beta$ -ketoestrów zakładał użycie innych N-halosukcynimidów niż tylko NCS. Kolejnym reagentem, który planowałem przetestować, był N-bromosukcynimid (NBS) (**Sch. 3.18**).



Schemat 3.18. Reakcja elektrofilowego bromowania wobec katalizatorów chinowcowych

Pierwszym zadaniem, które musiałem w związku z badaniami tej reakcji zrealizować, było ustalenie warunków podziału enancjomerów na HPLC w celu precyzyjnego określenia enancjoselektywności. Pierwszą reakcję przeprowadziłem w skali 100mg wobec achiralnego bromku tetrabutylamoniowego, monitorując jej postępek za pomocą TLC. Reakcja w temperaturze pokojowej przebiegała w czasie poniżej pięciu minut. Następnie mieszaninę reakcyjną bez przerobu oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej, uzyskując pożądany związek jako mieszaninę racemiczną z wydajnością 85%. Następnie niewielką próbkę otrzymanego racematu próbowałem

rozdzielić za pomocą HPLC na dwa nienakładające się sygnały. Jak się okazało, chiralne kolumny Chiralcel® AD-H i OD-H, typowo używane we wcześniejszych badaniach reakcji  $\beta$ -ketoestrów, nie pozwoliły na uzyskanie jakiegokolwiek separacji enancjomerów. Natomiast kolumna OJ, pomimo iż charakteryzowała się czterokrotnie większymi ziarnami (20 $\mu$ m zamiast typowych dla AD/OD-H 5 $\mu$ m), a więc teoretycznie mniejszą zdolnością rozdzielczą, pozwalała na zaobserwowanie dwóch, co prawda silnie nałożonych, sygnałów. Wobec tej obserwacji zdecydowałem o wykorzystaniu kolumny OJ-H, dzięki której uzyskałem zadowalającą separację pików enancjomerów.

Opracowawszy odpowiednią procedurę detekcji enancjomerów, przeszedłem do badań reakcji na sposób enancjoselektywny wobec naszych katalizatorów. Niestety, jak się okazało, reakcje wobec całego szeregu pochodnych chininy, prowadziły do mieszanin racemicznych. Wobec takiego wyniku zdecydowałem o zastosowaniu wyjściowych warunków z badań reakcji chlorowania, w szczególności ilości zastosowanego katalizatora (5mol%) oraz zasady. Rozpocząłem od przeglądu dostępnych zasad (**Tab. 3.34**).

kat. CQD

[B]	KF	NaHCO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Ca(OH) <sub>2</sub>	LiOH	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	NaOH
ee	rac.	rac.	rac.	rac.	rac.	rac.	rac.	rac.
[B]	KOH	CsOH *H <sub>2</sub> O	Ba(OH) <sub>2</sub> *8H <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	PhCOONa
ee	rac.	rac.	rac.	rac.	<b>10%</b>	rac.	<b>12%</b>	rac.

Tabela 3.34. Badanie stałych zasad w reakcji enancjoselektywnego bromowania.

Reakcje wobec niemal wszystkich testowanych zasad prowadziły do mieszanin racemicznych. Jedynymi wyjątkami były: stały dwuwodny dwuzasadowy fosforan potasu oraz, co ciekawe, stały bezwodny jednozasadowy fosforan potasu. Próby zastosowania roztworu wodnego któregośkolwiek z tych fosforanów powodowały ponownie całkowitą utratę enancjoselektywności reakcji. Jednocześnie uzyskane wyniki, w których nastąpiła zauważalna indukcja asymetryczna,

były bardzo niskie, a więc ich potencjał do optymalizacji, w wyniku której osiągnięte zostałyby istotne nadmiary enancjomeryczne, był praktycznie zerowy.

W świetle tych wyników zdecydowaliśmy o przerwaniu badań nad tą reakcją. Jednocześnie postawiliśmy hipotezę dotyczącą reakcji bromowania, mianowicie: Ponieważ długość wiązania N-Br jest większa niż N-Cl, odpowiednio dla N-bromosukcynimidu i jego N-chlorowego analogu, jednocześnie atom bromu jest znacznie większy od atomu chloru, a względy steryczne odgrywają istotną rolę w kształcie kompleksu aktywnego katalizatora i reagentów (zarówno wygenerowanego z  $\beta$ -ketoestru enolanu, jak i odpowiedniego N-halosukcynimidu), jest możliwe iż w przypadku NBS kompleks aktywny przybrał znacznie mniej korzystną dla enancjoselektywności strukturę. Hipoteza ta jednak wymaga weryfikacji za pomocą metod empirycznych i/lub obliczeniowych.

## 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem mojej pracy była synteza nowych organokatalizatorów oraz ich zastosowanie w reakcjach alkirowania zasady Schiffa oraz  $\alpha$ -funkcjonalizacji (alkilowania oraz halogenowania)  $\beta$ -ketoestrów, z nastawieniem na praktyczne wykorzystanie produktów tej reakcji. Na początku badań opracowałem metodę syntezy pochodnych chininy, chinidyny, cynchoniny i cynchonidyny, pozwalających na dostęp do wielu potencjalnie interesujących związków, szczególnie pod kątem ich zastosowania w asymetrycznej organokatalizie. W trakcie wstępnych prób, wykazałem dobrą aktywność katalityczną otrzymanych przeze mnie pochodnych w reakcjach benzylowania estru iminoglicyny oraz chlorowania 2-karboksymetylowej pochodnej indanonu.

Podczas realizacji pierwszej części badań, szczególną uwagę poświęciłem optymalizacji warunków reakcji halogenowania  $\beta$ -ketoestrów, jak również ich alkirowania. W wyniku tych badań, dokonałem wyboru najlepszego rozpuszczalnika dla tych reakcji, którym był toluen, a w charakterze zasady zdecydowałem się zastosować bezwodny fluorek potasu. Opracowałem schemat dodawania reagentów w tych reakcjach, uzyskując najlepsze wyniki poprzez dodawanie czynnika halogenującego lub alkirowującego z opóźnieniem w stosunku do zasady, co sugerowało konieczność ustalenia się pewnego rodzaju dynamicznej równowagi między substratem, katalizatorem i zasadą. Opracowane warunki umożliwiły obniżenie ilości zastosowanego katalizatora do zaledwie 0.5mol%, co było wartością w tej reakcji dotychczas niespotykaną. W reakcji chlorowania pochodnych indan-1-onu, uzyskiwane enancjoselektywności przekraczały 90% ee, a czas reakcji nie przekraczał 30 minut. Wyniki te posiadały znaczną wartość naukową, czego potwierdzeniem jest opisujący je artykuł opublikowany w *Journal of Organic Chemistry*. Również w przypadku reakcji benzylowania  $\beta$ -ketoestrów, udało mi się uzyskać ilościowe wydajności i wysokie nadmiary enancjomeryczne przy krótszych, niż znane z literatury, czasach reakcji. Stanowiło to istotny wkład w stereokontrolowaną syntezę organiczną, czego potwierdzeniem jest opisująca te badania publikacja, zamieszczona w czasopiśmie *Molecules*.

W dalszej części, opracowaną rozszerzoną bibliotekę katalizatorów poddałem badaniom w reakcji benzylowania estru iminoglicyny, uzyskując w przypadku wielu katalizatorów zadowalające wyniki, jednakże obserwowane enancjoselektywności i czasy reakcji nie były lepsze od tych znanych z wcześniejszej literatury. Wyniki te natomiast umożliwiają lepsze zrozumienie mechanizmu katalizy asymetrycznej tych reakcji przy użyciu amidowych pochodnych alkaloidów chinowca. Dwie najważniejsze obserwacje, to negatywny wpływ grupy metoksylovej, oraz niejednoznaczny wpływ redukcji grupy winylowej katalizatora, na enancjoselektywność tej reakcji. Dalsze badania



reakcji benzylowania zasady Schiffa przy użyciu amidowych katalizatorów chinowcowych mogą umożliwić lepsze zrozumienie mechanizmu tej reakcji.

Rozszerzoną bibliotekę katalizatorów poddałem również badaniom w reakcjach elektrofilowego  $\alpha$ -chlorowania  $\beta$ -ketoestrów. Obserwacje, jakie towarzyszyły tym badaniom w drugim ich etapie, wskazują na prawdopodobieństwo istnienia nieznanymi kokatalizacyjnych czynników, mających istotny wpływ na zwiększenie obserwowanej enancjoselektywności. Jednocześnie potwierdziłem przypuszczany pozytywny wpływ na enancjoselektywność, obecności grupy metoksyłowej w cząsteczce katalizatora. Reakcja ta wymaga dalszych badań, między innymi w celu potwierdzenia przewidywanego metodami obliczeniowymi, mechanizmu indukcji asymetrycznej. Istotnych informacji może dostarczyć rentgenowska analiza strukturalna.

Reasumując, czwartorzędowe sole będące pochodnymi alkaloidów chinowca, których grupy boczne oparte są na motywie acetamidu, posiadają znakomite właściwości katalityczne w różnych reakcjach, pozwalając na istotne skrócenie czasu trwania tych reakcji, oraz uzyskanie wysokich nadmiarów enancjomerycznych. Potwierdza to potencjał tych katalizatorów do zastosowania w przemyśle oraz w dalszych badaniach enancjoselektywnej syntezy aminokwasów. Wykonane przeze mnie badania poszerzyły zrozumienie zależności struktury i aktywności katalizatorów chinowcowych, jak również stanowią istotny wkład w dziedzinę enancjoselektywnej organokatalizy.

## 5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 5.1. Uwagi ogólne

- Wszystkie procedury laboratoryjne prowadzono pod sprawnym wyciągiem.
- Jeśli procedura literaturowa została podana dla dokładnego produktu, procedurę cytowano „Za lit [x]”, jeśli została zaadaptowana do innego związku niż literaturowy lub zmodyfikowana, procedurę cytowano „W oparciu o lit. [x]”.
- Odczynniki do reakcji zostały dostarczone przez firmy Sigma-Aldrich, Merck, TCI, Fluorochem oraz Chempur, za wyjątkiem związków otrzymanych w wyniku badań własnych.
- Widma NMR zostały wykonane na maszynie Bruker AVANCE 400MHz, widma  $^1\text{H}$  były rejestrowane przy częstotliwości 400MHz, widma  $^{13}\text{C}$  były rejestrowane przy częstotliwości 100MHz, jeśli nie podano inaczej.
- Do rejestracji widm stosowano DMSO- $d_6$ , jeśli nie podano inaczej.
- Przesunięcia chemiczne zostały podane w ppm względem przesunięcia chemicznego tetrametylosilanu (TMS,  $\delta=0.00$ ).
- Zastosowano następujące oznaczenia w opisie widm  $^1\text{H}$ : „s-singlet, d-dublet, t-tryplet, q-kwartet m-multiplet”.
- Chromatografię kolumnową wykonywano używając żelu krzemionkowego dostarczonego przez firmę Sigma-Aldrich: *High Purity Grade*, o rozmiarze porów 60A i wielkości cząstek 230-400mesh (40-63 $\mu\text{m}$ ) jeśli w procedurze nie podano inaczej.
- Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonywano używając płytek aluminiowych pokrytych żelem krzemionkowym, dostarczonych przez firmę Merck (Kieselgel 60, 240-400 mesh), jeśli w procedurze nie podano inaczej.

### 5.2. Procedury ogólne

#### 5.2.1. Otrzymywanie amidowych czynników czwartorzędowych

Za lit. [148]



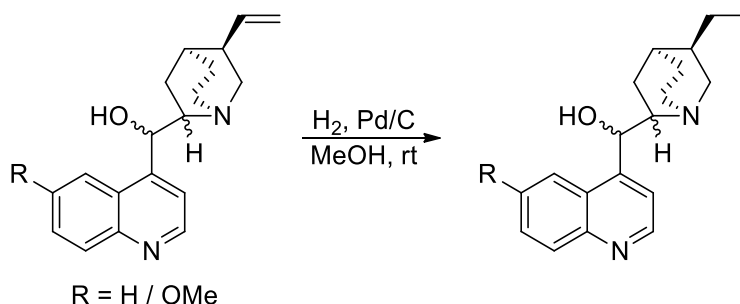
W kolbie okrągłodennej 50mL sporządzono roztwór 10mmol odpowiedniej aminy w 15mL dichlorometanu. Odważono 2.1g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15mmol) i rozpuszczono w 20mL wody destylowanej. Roztwór zasady dodano do kolby, następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury  $0^\circ\text{C}$ .

Do zlewki odmierzone 3mL dichlorometanu i dodano 1.1mL bromku bromoacetylu (15mmol). Roztwór bromku bromoacetylu wkroplono do mieszaniny reakcyjnej w kolbie okrągłodennej. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po około godzinie mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej, następnie przeniesiono do rozdzielacza. Fazę organiczną oddzielono, fazę wodną ekstrahowano dichlorometanem (3x15mL). Połączone fazy organiczne przemyto nasyconym roztworem NaCl, następnie suszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Środek suszący oddzielono poprzez filtrację, filtrat odparowano na wyparce próżniowej, następnie suszono przez minimum osiem godzin pod zmniejszonym ciśnieniem (poniżej 0.2mbar).

Widma <sup>1</sup>H NMR zgodne z literaturowymi.

### 5.2.2. Otrzymywanie uwodorzonych pochodnych alkaloidów

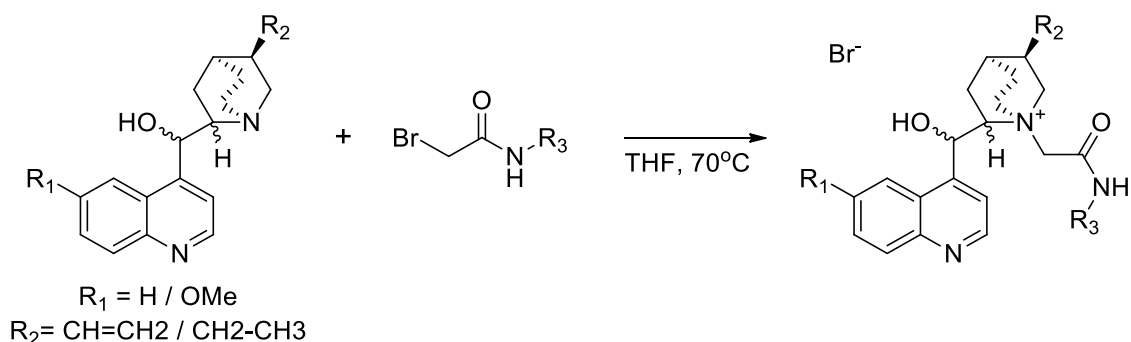
W oparciu o lit. [148]



Do kolby okrągłodennej 250mL odważono 10mmol odpowiedniego alkaloidu i odmierzone 100mL metanolu. Odważono 600mg 10% palladu na węglu aktywnym i sporządzono zawiesinę w niewielkiej ilości metanolu. Zawiesinę przeniesiono do kolby reakcyjnej. Odpowiedni balon napełniono gazowym wodorem. Kolbę przepłukano gazowym wodorem, następnie zamknięto ją septum, podając jednocześnie wodór z balonu przez septum za pomocą igły 22G. Po upływie 48 godzin mieszaninę reakcyjną poddano filtracji przez Celit, filtrat odparowano do sucha. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczono w minimalnej ilości dichlorometanu, następnie roztwór wkraplano do 100mL intensywnie mieszanego eteru dietylowego. Uzyskany osad oddzielono za pomocą filtracji na lejku Schotta, następnie suszono pod głęboką próżnią.

### 5.2.3. Otrzymywanie katalizatorów

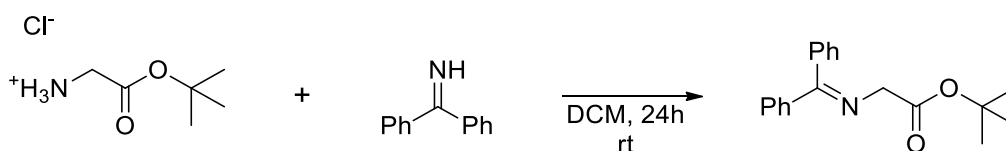
W oparciu o lit. [148]



Do kolby okrągłodennej 50mL odważono 2.5mmol odpowiedniego alkaloidu i odmierzono 25mL THF. Odważono i dodano do kolby 2.6mmol wybranego czynnika czwartorzędowego. Uzyskaną w ten sposób zawiesinę homogenizowano przez 3-5min za pomocą ultradźwięków, następnie zawartość kolby ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez dwie godziny, sprawdzając postęp reakcji za pomocą TLC. W przypadku gdy w mieszaninie znajdował się nieprzereagowany alkaloid, powtarzano cykl ogrzewania do wrzenia przez dwie godziny. Następnie mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i odparowano do sucha na wyparce. Pozostałość suszono pod głęboką próżnią przez minimum osiem godzin. Produkt rozpuszczano w minimalnej ilości dichlorometanu i powoli wkraplano do 50-100mL intensywnie mieszanego eteru dietylowego. Uzyskany w ten sposób osad oddzielono za pomocą filtracji na lejku Schotta i suszono pod głęboką próżnią.

### 5.2.4. Otrzymywanie zasady Schiffa

Za lit. [148]

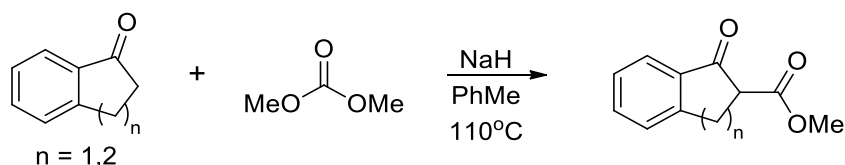


Do kolby okrągłodennej 500mL odważono 10.00g chlorowodoru estru tert-butyłowego glicyny. Odważono 10.81g iminy benzofenonu i dodano do kolby. Odmierzono 238mL dichlorometanu i dodano do kolby. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i przemyto wodą destylowaną (3x50mL). Fazę organiczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , następnie odparowano do sucha na

wyparce. Pozostałość suszono pod głęboką próżnią. Uzyskano **15.97g (91%)** estru iminoglicyny. Widmo  $^1\text{H}$  NMR zgodne z literaturowym.

### 5.2.5. Otrzymywanie $\beta$ -ketoestrów metylowych

W oparciu o lit. [151]

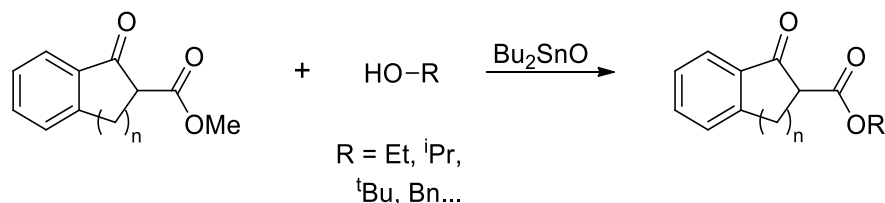


Do kolby okrągłodennej o pojemności 1000mL odważono 36mmol odpowiedniego ketoestru. Odmierzono i dodano do kolby 400mL toluenu i 100mL węgla dimetylu. Odważono 13g zawiesiny 60% NaH w oleju mineralnym (325mmol) i dodawano porcjami do intensywnie mieszanego roztworu. Uzyskaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 20 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną ostudzono do temperatury pokojowej. Do ostudzonej mieszaniny wkroplono 50mL wody destylowanej, następnie dodawano powoli 2M roztwór kwasu solnego aż do uzyskania pH w zakresie 1-4. Uzyskaną dwufazową mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i oddzielono fazę organiczną, fazę wodną ekstrahowano octanem etylu (3x100-200mL). Połączone ekstrakty organiczne przemyto jednokrotnie 1M roztworem kwasu solnego (100mL), następnie solanką (200mL), po czym suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i odparowano rozpuszczalniki na wyparce, a pozostałość po odparowaniu suszono pod głęboką próżnią. Uzyskaną w ten sposób masę rozpuszczono w minimalnej ilości toluenu i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, jako elenty używając układów heksan:octan etylu 95:5->8:2 [v/v]. Frakcje zawierające produkt połączono i usunięto rozpuszczalniki na wyparce, a pozostałość suszono pod głęboką próżnią. Uzyskany produkt rozpuszczono w minimalnej ilości eteru dietylowego, następnie dodawano *n*-heptan aż zaobserwowano mętnienie mieszaniny. Mieszaninę ogrzewano w celu odparowania eteru dietylowego, po czym ostudzono do temperatury pokojowej, a następnie do temperatury  $-20^\circ\text{C}$ . Krystalizację z mieszaniny eter-heptan powtarzano aż do uzyskania sypkiego osadu, który oddzielono na lejku Schotta, przeniesiono do kolby sercowej i suszono pod głęboką próżnią.

Widma  $^1\text{H}$  NMR zgodne z literaturowymi.

### 5.2.6. *trans*-Estryfikacja $\beta$ -ketoestrów metylowych

Za lit. [151]

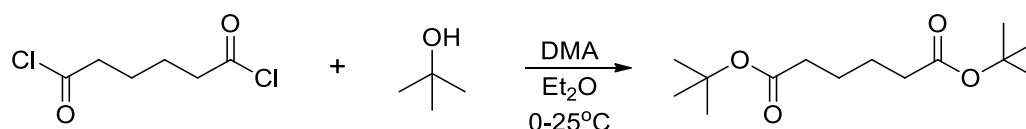


Do kolby okrągłodennej o pojemności 50mL odważono 2.6mmol odpowiedniego  $\beta$ -ketoestru. Odważono 26mmol wybranego alkoholu ciekłego lub 3.5mmol alkoholu stałego i dodano do kolby. Odważono 0.26mmol (65mg) tlenku dibutylocyny, który dodano do kolby. Odmierzono 13mL toluenu i dodano do kolby, następnie tak uzyskaną mieszaninę homogenizowano za pomocą ultradźwięków przez 3-5 minut. Zawartość kolby ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, monitorując postęp reakcji za pomocą TLC. Po uzyskaniu pełnej konwersji (TLC) mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej, następnie usunięto rozpuszczalnik na wyparce i suszono pod głęboką próżnią. Uzyskaną pozostałość rozpuszczono w minimalnej ilości toluenu i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluenty używając układów heksan:octan etylu 98:2->9:1 [v/v]. Frakcje zawierające produkt połączono i usunięto rozpuszczalniki na wyparce, a pozostałość suszono pod głęboką próżnią.

Widma  $^1\text{H}$  NMR zgodne z literaturowymi.

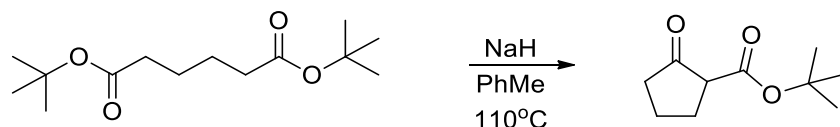
### 5.2.7. Otrzymywanie cyklopentan-1-ono-2-karboksylanu *tert*-butylu

Za lit. [152]



Do kolby okrągłodennej o pojemności 25mL odmierzono 3.4mL *tert*-butanolu (36mmol), odmierzono i dodano 4.4mL N,N-dimetyloaniliny (35mmol). Odmierzono 8.3mL eteru dietylowego i dodano do kolby, następnie zawartość kolby schłodzono do temperatury 0°C. Odmierzono 1.6mL chlorku adypoiilu (2.0g, 11mmol) i sporządzono roztwór w 4.3mL eteru dietylowego, uzyskany roztwór schłodzono do temperatury 0°C. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej w kolbie, powoli wkraplano roztwór chlorku adypoiilu, utrzymując temperaturę mieszaniny poniżej 5°C. Po dodaniu całości chlorku kwasowego mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej

i mieszano przez 12 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną przeniesiono do rozdzielacza i płukano wodą destylowaną (2x25mL), następnie jednokrotnie 1M roztworem kwasu solnego (10mL) i solanką (25mL). Fazę organiczną suszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i odparowano na wyparce, następnie suszono pod głęboką próżnią.

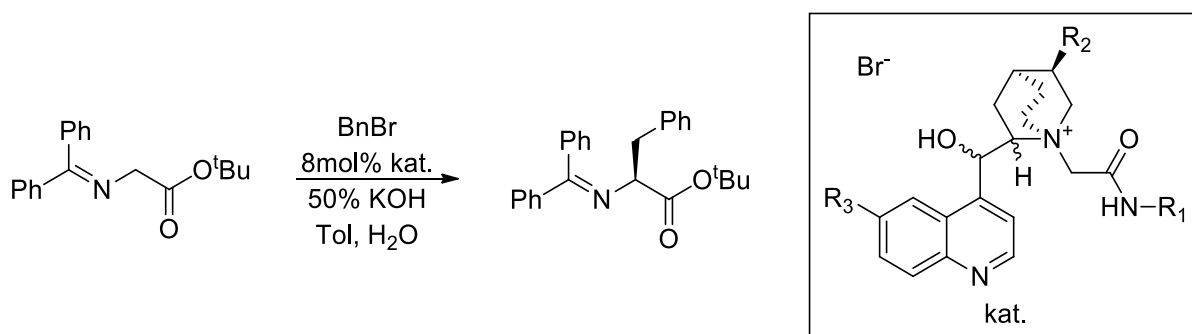


Uzyskany w poprzednim etapie diester użyto w całości do kolejnej reakcji. Pozostałość po suszeniu rozpuszczono w 22mL toluenu. Odważono 441mg 60% zawiesiny NaH w oleju mineralnym (11mmol) i dodano porcjami do mieszaniny. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 12 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej, po czym dodano 14mL metanolu, a następnie 14mL wody destylowanej. Dodano 71mL nasyconego roztworu NH<sub>4</sub>Cl. Warstwę organiczną oddzielono, warstwę wodną ekstrahowano toluenem (3x70mL). Połączone warstwy organiczne suszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, następnie odparowano na wyparce, a pozostałość suszono pod głęboką próżnią. Uzyskano 1.91g estru (95%).

Widmo <sup>1</sup>H NMR zgodne z literaturowym.

### 5.2.8. Asymetryczne benzylowanie estru iminoglicyny

Za lit. [148]

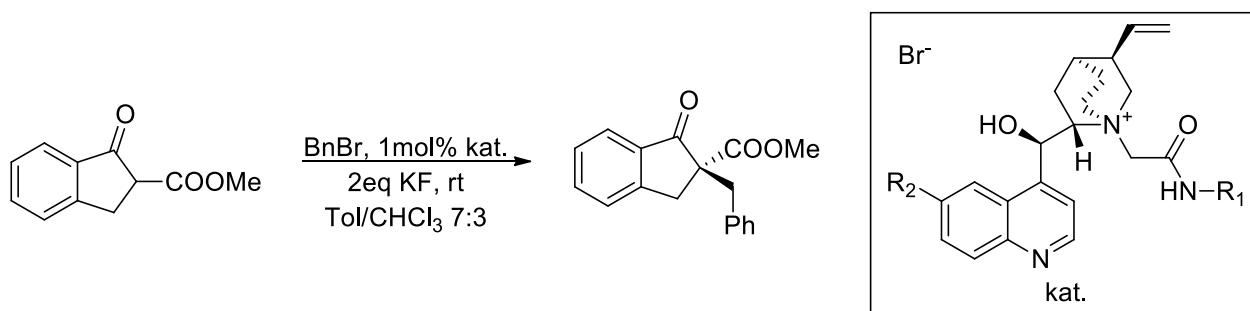


Odważono 354mg estru iminoglicyny (1.2mmol) i rozpuszczono w 6mL toluenu. Do uzyskanego roztworu dodano 855μL bromku benzylu (7.2mmol). Do fiołki 4mL odważono 16μmol wybranego katalizatora, następnie dodano 1mL roztworu substratów. Odmierzono i dodano do mieszaniny reakcyjnej 0.5mL 50% roztworu KOH. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, następnie mieszaninę reakcyjną filtrowano przez żel krzemionkowy. Żel przepłukano

mieszaniną rozpuszczalników heksan:octan etylu 8:2 [v/v] aż do momentu gdy filtrat był bezbarwny. Uzyskany filtrat odparowano na wyparce.

### 5.2.9. Asymetryczne benzylowanie $\beta$ -ketoestrów

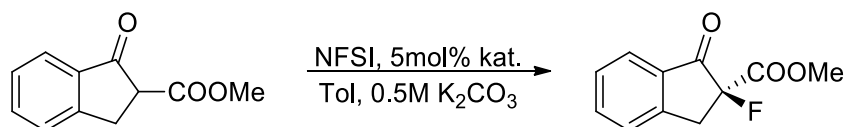
Za lit. [149]



Odważono 0.2mmol wybranego  $\beta$ -ketoestru, 2 $\mu$ mol katalizatora i 0.4mmol bezwodnego KF i umieszczono w fiolce. Odmierzono 0.7mL toluenu, 0.3mL chloroformu i dodano do fiolki 4mL. Zawartość fiolki mieszano przez 30min w temperaturze pokojowej, następnie dodano czynnik benzylujący (0.24mmol). Po zaniknięciu plamki odpowiadającej w TLC za substrat, mieszaninę filtrowano przez żel krzemionkowy, przepłukując następnie żel mieszaniną heksan:octan etylu 8:2 [v/v]. Filtrat odparowano do sucha na wyparce. Uzyskany produkt poddano analizie za pomocą HPLC.

### 5.2.10. Asymetryczne fluorowanie $\beta$ -ketoestrów

W oparciu o lit. [91]

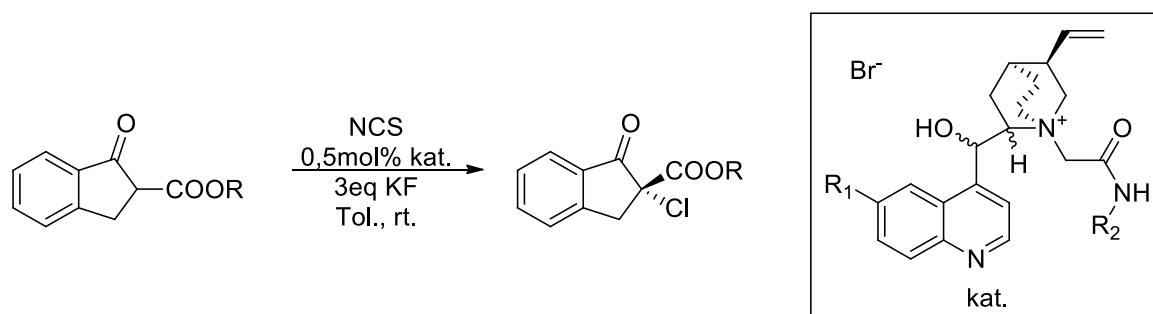


Odważono 30mg estru metylowego kwasu indan-1-ono-2-karboksyłowego (0.157mmol), 8 $\mu$ mol katalizatora i umieszczono w fiolce 4mL. Do fiolki dodano 1mL toluenu. Odmierzono 0.5mL 0.5M roztworu K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i dodano do fiolki. Odważono 54.7mg NFSI (0.173mmol) i dodano do mieszaniny. Zawartość fiolki mieszano przez 30 minut, następnie filtrowano przez żel krzemionkowy, przepłukując następnie żel mieszaniną heksan:octan etylu 8:2 [v/v]. Filtrat odparowano do sucha na wyparce. Uzyskany produkt poddano analizie za pomocą HPLC.



## 5.2.11. Asymetryczne chlorowanie $\beta$ -ketoestrów

Za lit. [150]



Odważono 0.2mmol wybranego ketoestru, 1 $\mu$ mol katalizatora i umieszczono w fiolce 4mL. Do fiolki dodano 1mL toluenu. Następnie odważono 23.2mg bezwodnego fluorku potasu (0.4mmol) i dodano do fiolki, po czym zawartość fiolki mieszano przez 30 minut i doprowadzono do założonej temperatury. Odważono 28.2mg NCS (0.21mmol) i dodano do fiolki. Zawartość fiolki mieszano przez 30 minut, następnie filtrowano przez żel krzemionkowy, przepłukując następnie żel mieszaniną heksan:octan etylu 8:2 [v/v]. Filtrat odparowano do sucha na wyparce. Uzyskany produkt poddano analizie za pomocą HPLC.

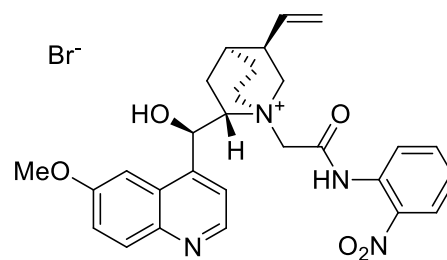
## 5.3. Identyfikacja katalizatorów

### 5.3.1. Pochodne chininy

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidychininiowy:

Wydajność 61%

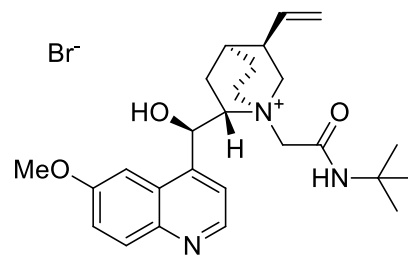
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.77 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.94 (t, 1H), 5.69 (ddd, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.97 (dd, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 1.97 (m, 6H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidyllochininowy:

Wydajność 79%

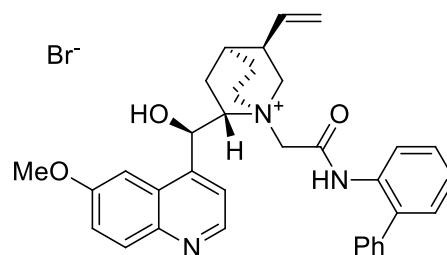
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.90 (t, 1H), 5.68 (ddd, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.81 (dd, 1H), 3.44 (t, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48 (dt, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.93 (m, 1H)



Bromek N-([1,1'-bifeny]-2-ilo)acetamidyllochininowy:

Wydajność 73%

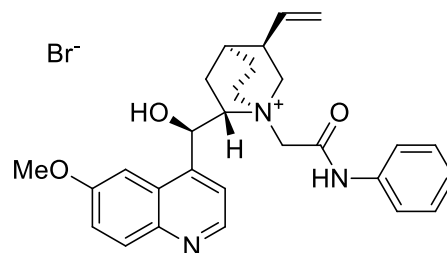
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 10.57 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.43 (dd, 6H), 7.33 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.95 (dd, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.74 (d, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.86 (dd, 2H), 0.91 (t, 1H)



Bromek N-(fenylo)acetamidyllochininowy:

Wydajność 82%

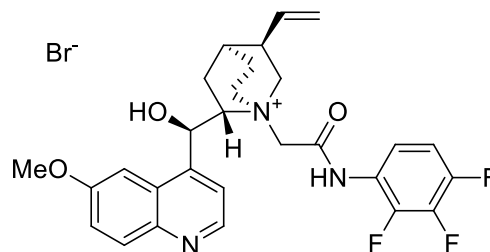
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 10.93 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.63 (1H), 4.50 (dd, 2H), 4.33 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.59 (t, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.02 (t, 1H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidyllochininowy:

Wydajność 74%

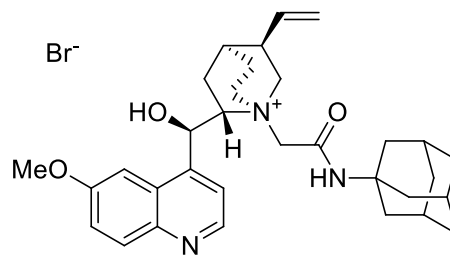
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (tdd, 1H), 7.41 (ddd, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.69 (ddd, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.29 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (t, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.95 (m, 2H), 0.99 (t, 1H)



Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidychinidyny:

Wydajność 90%

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.44 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.94 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (t, 1H), 3.54 (t, 1H), 2.80 (dd, 1H), 1.94 (m, 15H), 1.63 (q, 7H), 0.80 (m, 1H)

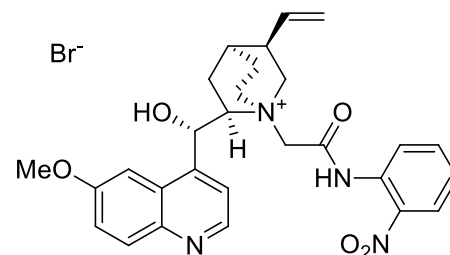


### 5.3.2. Pochodne chinidyny

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidychinidyny:

Wydajność 79%

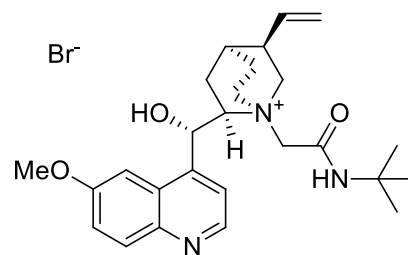
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.77 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (td, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.98 (m, 2H), 5.26 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.43 (dd, 2H), 4.16 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 0.92 (m, 1H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidychinidyny:

Wydajność 86%

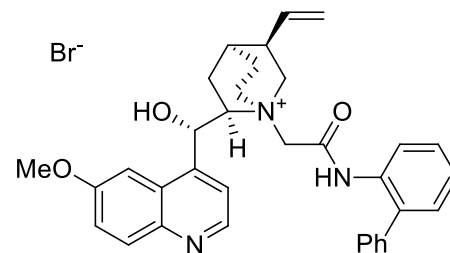
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.80 (dd, 1H), 2.48 (dt, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 0.84 (dd, 1H)



Bromek N-([1,1'-bifeny]-2-ilo)acetamidychinidyny:

Wydajność 87%

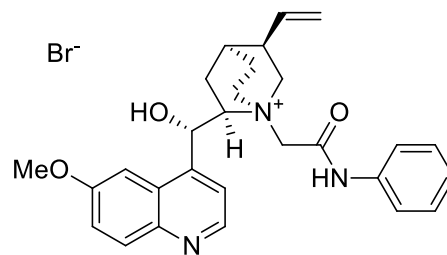
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 10.47 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.39 (m, 9H), 7.26 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.95 (ddd, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.25 (dd, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.12 (ddd, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.85 (m, 4H), 0.86 (m, 2H)



Bromek N-(fenylo)acetamidyllochinydiniowy:

Wydajność 90%

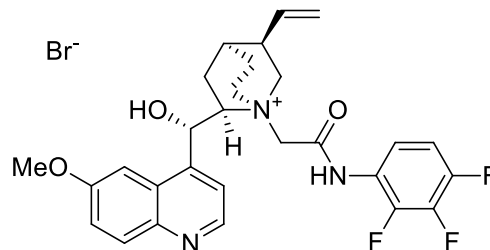
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 10.89 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.01 (dd, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.47 (m, 3H), 4.27 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dt, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.02 (m, 4H), 0.81 (m, 1H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidyllochinydiniowy:

Wydajność 79%

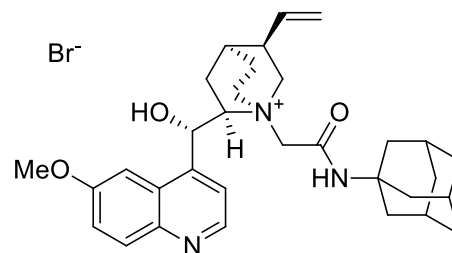
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (m, 3H), 5.97 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.47 (dt, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.92 (t, 3H), 1.07 (t, 1H), 0.88 (m, 2H)



Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidyllochinydiniowy:

Wydajność 70%

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.68 (ddd, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.41 (dd, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.95 (m, 12H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 6H), 0.91 (t, 1H)

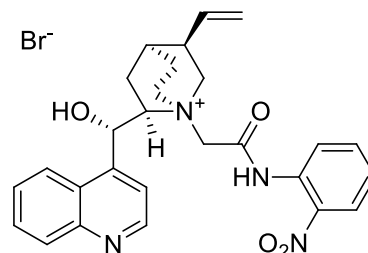


### 5.3.3. Pochodne cynchoniny

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidyllocynchoniniowy:

Wydajność 67%

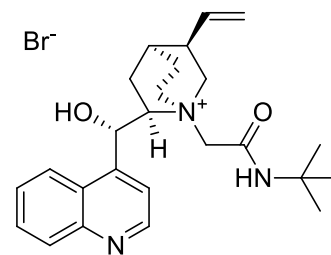
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 11.40 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (ddd, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (td, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.26 (dd, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.69 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 0.96 (m, 1H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidylcynchoniniowy:

Wydajność 82%

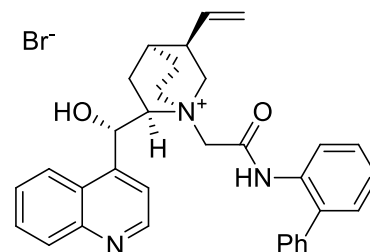
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.95 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.97 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.27 (dd, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.56 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (ddd, 1H)



Bromek N-([1,1'-bifenylo]-2-ilo)acetamidylcynchoniniowy:

Wydajność 97%

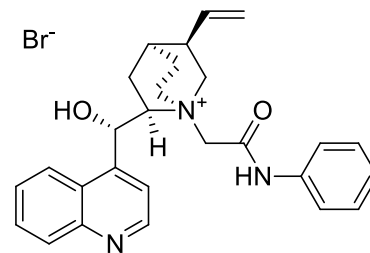
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 10.44 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.11 (dd, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.37 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.83 (dd, 3H), 0.92 (m, 1H)



Bromek N-(fenylo)acetamidylcynchoniniowy:

Wydajność 93%

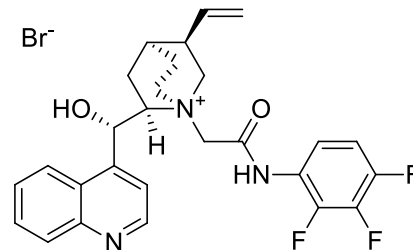
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 11.10 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (ddd, 1H), 5.26 (dd, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.04 (m, 1H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidylcynchoniniowy:

Wydajność 44%

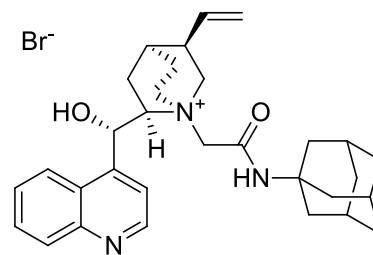
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.26 (dd, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.89 (t, 1H), 3.71 (d, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (d, 3H), 0.99 (m, 2H)



Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidylcynchoniniowy:

Wydajność 83%

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.95 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.97 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.77 (t, 1H), 3.55 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.09 (m, 11H), 1.87 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 0.97 (ddd, 1H)

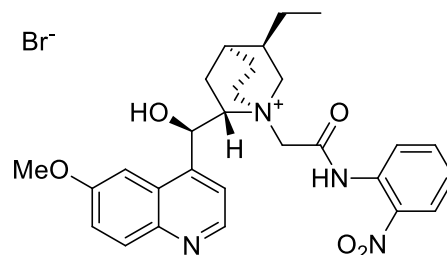


#### 5.3.4. Pochodne hydrochininy

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 61%

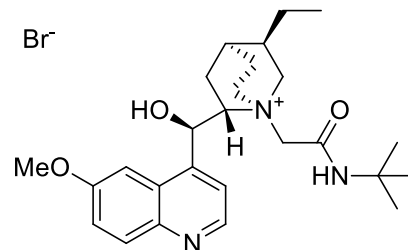
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 11.32 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 5H), 1.16 (m, 3H), 0.72 (t, 3H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 61%

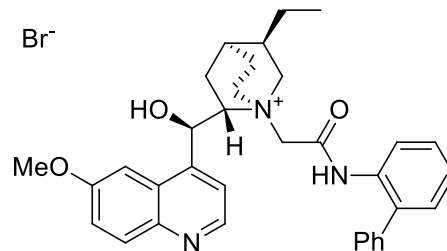
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.40 (ddd, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (t, 1H), 3.46 (dd, 2H), 1.94 (m, 5H), 1.32 (s, 9H), 0.71 (t, 3H)



Bromek N-([1,1'-bifeny]-2-ilo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 69%

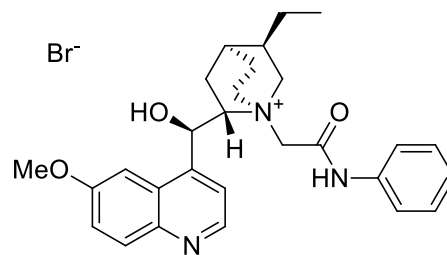
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.74 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 8H), 7.21 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 1.84 (m, 6H), 1.23 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.69 (dt, 3H)



Bromek N-(fenylo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 69%

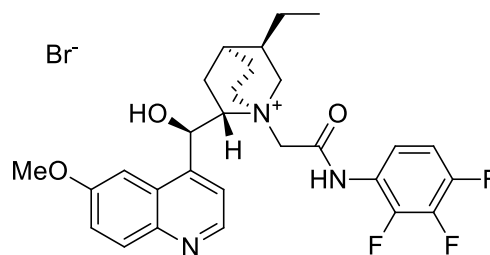
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 10.90 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (dd, 4H), 7.17 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (dd, 4H), 1.22 (m, 3H), 0.72 (t, 3H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 70%

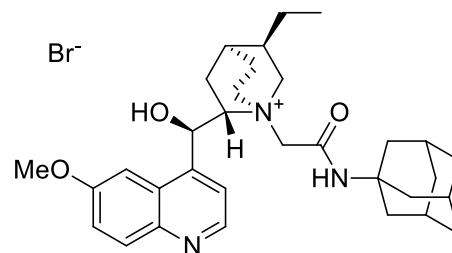
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 1.96 (m, 6H), 1.20 (m, 3H), 0.70 (t, 3H)



Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidylhydrochininiowy:

Wydajność 76%

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 3.49 (t, 2H), 2.04 (m, 9H), 1.88 (m, 6H), 1.63 (m, 6H), 1.45 (td, 2H), 1.22 (dd, 1H), 0.82 (dt, 5H)

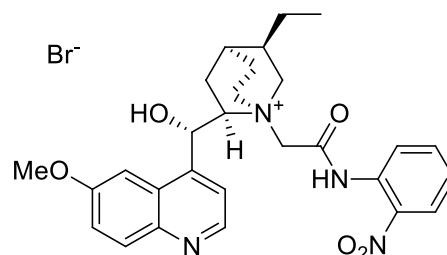


### 5.3.5. Pochodne hydrochinidyny

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 78%

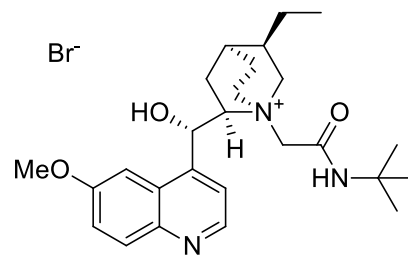
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.73 (dd, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.94 (dd, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.49 (td, 2H), 0.87 (t, 4H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 77%

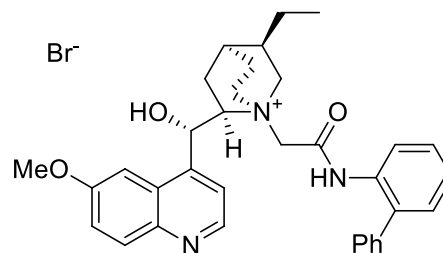
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.92 (m, 5H), 1.46 (s, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.24 (s, 1H), 0.86 (s, 3H)



Bromek N-([1,1'-bifeny]-2-ilo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 75%

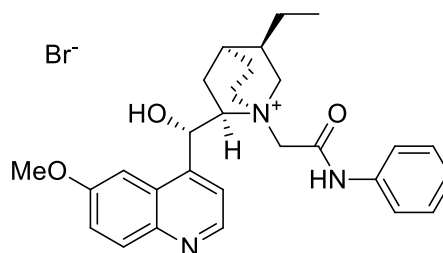
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 10.55 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.92 (dm 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (m, 9H), 7.25 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (dd, 2H), 2.00 (t, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.46 (td, 2H), 0.85 (t, 3H)



Bromek N-(fenylo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 94%

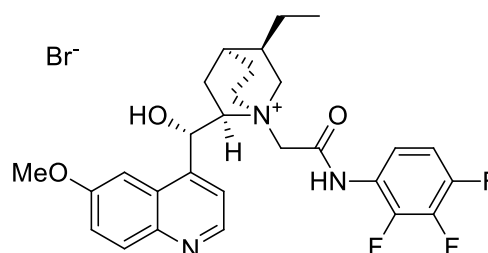
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (t, 3H), 7.17 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (dt, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.83 (dd, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.88 (t, 4H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 30%

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.73 (dd, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.94 (dd, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.49 (td, 2H), 0.87 (t, 4H)

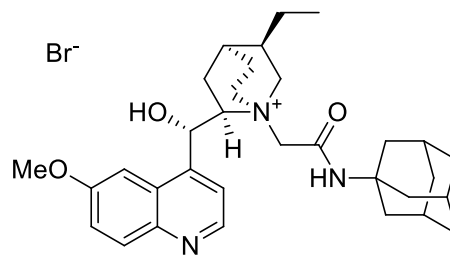




Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidylhydrochinidyniowy:

Wydajność 81%

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.78 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.37 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.41 (t, 1H), 1.99 (t, 12H), 1.81 (dd, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.70 (t, 3H)

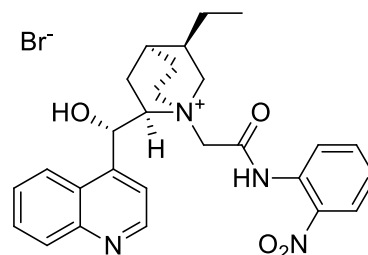


### 5.3.6. Pochodne hydrocynchony

Bromek N-(2-nitrofenylo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 71%

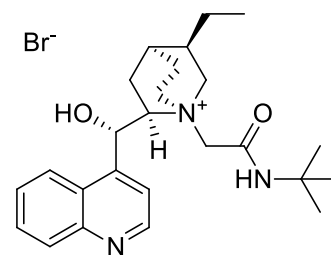
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.93 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.77 (dd, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.86 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)



Bromek N-(*t*-butylo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 65%

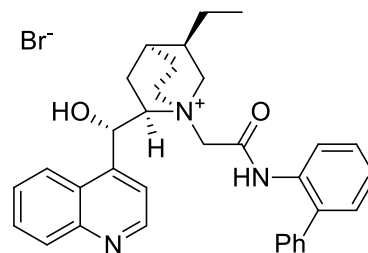
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.95 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (m, 3H), 4.01 (t, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.51 (dd, 1H), 2.07 (t, 1H), 1.86 (ddd, 4H), 1.48 (dq, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.91 (m, 1H), 0.86 (t, 3H)



Bromek N-([1,1'-bifenylo]-2-ilo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 82%

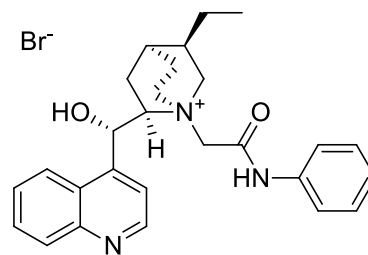
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 10.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (td, 5H), 7.37 (t, 3H), 7.26 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.05 (dt, 2H), 3.77 (dt, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.07 (t, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.85 (t, 4H)



Bromek N-(fenylo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 83%

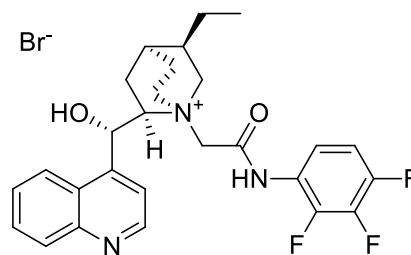
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.71 (m, 3H), 4.23 (m, 4H), 3.75 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.89 (m, 6H), 1.51 (qd, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.88 (t, 3H)



Bromek N-(2,3,4-trifluorofenylo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 75%

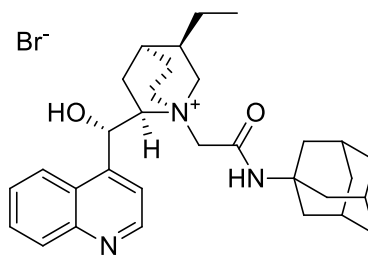
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.95 (d, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.15 (d, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.50 (dd, 2H), 0.99 (t, 1H), 0.85 (m, 4H)



Bromek N-(adamant-1-ylo)acetamidylhydrocynchoniniowy:

Wydajność 90%

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  = 8.94 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (dd, 2H), 7.61 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.26 (m, 3H), 4.01 (t, 1H), 3.73 (t, 1H), 3.49 (dd, 1H), 2.06 (m, 10H), 1.85 (m, 5H), 1.65 (s, 5H), 1.47 (td, 2H), 0.92 (m, 1H), 0.86 (t, 3H)



## 6. ODNIESIENIA LITERATUROWE

- [1] Bredig G., Fiske P.S.; *Biochemische Zeitschrift* **1912**, *46*, 7
- [2] Pracejus H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22
- [3] Wynberg H.; *Topics in Stereochemistry* **1986**, *16*, 87-129
- [4] Dolling U., Davis P., Grabowski J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447
- [5] O'Donell M., Bennett W., Wu S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353
- [6] Lygo B., Wainwright P.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 49, 8595-8598
- [7] Corey E., Xu F., Noe M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414
- [8] Park H.-g. *et al*; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 24, 4245-4248
- [9] Park H.-g. *et al*; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 6, 1129-1131
- [10] Elango S., Venugopal M., Suresh P.S.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6, 1443-1447
- [11] Ramachandran U., Kumar S.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 29, 7022-7028
- [12] Mazón P. *et al*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2181-2185
- [13] Nájera C. *et al*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705-3712
- [14] Andrus M., Ye Z., Zhang J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3839-3842
- [15] Park H.-g. *et al*; *Chem. Comm.* **2001**, *14*, 1244-1245
- [16] Park H.-g. *et al*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497-3500
- [17] Park H.-g. *et al*; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645-4648
- [18] Park H.-g. *et al*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 16, 3036-3038
- [19] Nájera C., Mazón P., Chinchilla R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927-931
- [20] Nájera C. *et al*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603-2607
- [21] Siva A., Murugan E.; *Synthesis* **2005**, *17*, 2927-2933
- [22] Siva A., Murugan E.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, *241*, 111-117
- [23] Siva A., Murugan E.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *248*, 1-9
- [24] Lygo B., Andrews B.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4499-4502
- [25] Lygo B., Andrews B., Slack D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9039-9041
- [26] Lemaire C. *et al*; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *13*, 2899-2904
- [27] Park H.-g. *et al*; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 20, 3611-3614
- [28] Boeckmann R., Clark T., Shook B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 12, 2109-2112
- [29] Park H.-g. *et al*; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 17, 6690-6692
- [30] Patterson D. *et al*; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 624-627
- [31] Nakoji M., Kanayama T., Okino T., Takemoto Y.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 21, 3329-3331
- [32] Nakoji M., Kanayama T., Okino T., Takemoto Y.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418-7423
- [33] Ramachandran P. *et al*; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450-13451
- [34] Park H.-g. *et al*; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514-4516
- [35] O'Donell M. *et al*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 821-828
- [36] Corey E., Zhang F.-y.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 8, 1097-1100
- [37] Corey E., Zhang F.-y.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19, 3397-3399
- [38] Lv J., Zhang L., Liu L., Wang Y.; *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 11, 1354-1355
- [39] Lv J., Zhang L., Liu L., Wang Y.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *276*, 102-109
- [40] Zhang S. *et al*; *Synlett* **2009**, *8*, 1311-1314
- [41] Park H.-g. *et al*; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7906-7915
- [42] Bozkurt S., Durmaz M., Yilmaz M., Sirit A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 618-623
- [43] Park H.-g. *et al*; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1380-1383

- [44] Park H.-g. *et al*; *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 4, 436-437
- [45] Wang Y., Yang T., Yin L., Wang X.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 108-114
- [46] Itsuno S., Haraguchi N., Arakawa Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232-8235
- [47] Itsuno S., Paul D., Salam P., Haraguchi N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2864-2865
- [48] Park H.-g. *et al*; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8115-8118
- [49] Zhu J. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2046-2052
- [50] Patterson D. *et al.*; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 624-627
- [51] Chinchilla R., Nájera C., Ortega F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6034-6038
- [52] Okauchi T., Kitahara D., Kitamura M.; *Synlett* **2010**, *14*, 2097-2100
- [53] Belyk K. *et al.*; *Org Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 692-700
- [54] Park H.-g. *et al*; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 8, 1557-1560
- [55] Kim S., Huh S., Kim D.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6299-6301
- [56] Chinchilla R., Nájera C., Avila A., Tarí S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 176-180
- [57] Park H.-g. *et al*; *Synlett* **2009**, *4*, 671-674
- [58] Lygo B. *et al.*; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8832-8836
- [59] Shibata N. *et al.*; *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 3632-3634
- [60] Park H.-g. *et al*; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 740-743
- [61] Castle S., Parkinson J., Ma B.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2083-2086
- [62] Itsuno S., Yamamoto S., Takata S.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6117-6120
- [63] Itsuno S. *et al.*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1309-1315
- [64] Wang Z. *et al.*; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1067-1071
- [65] Nahm K. *et al.*; *RSC Adv.* **2018**, *8*, 2157-2160
- [66] Nahm K., Park J., Oh J.; *Chem Comm.* **2021**, *57*, 6816
- [67] Park E., Kim M., Kim K.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6897-6899
- [68] Meng Q. *et al.*; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 573-584
- [69] Huffman M., Rosen J., Farr R., Lynch J.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4459-4463
- [70] Scheidt K., Herter R., Baize A., Nibbs A.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 17, 4010-4013
- [71] Kawasaki T. *et al.*; *Heterocycles* **2007**, *73*, 641-650
- [72] Bella M., Jørgensen K., Kobbelaar S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11, 3670-3671
- [73] Bella M., Jørgensen K., Kobbelaar S.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4980-4987
- [74] Poulsen T., Bernardi L., Bell M., Jørgensen K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6551–6554
- [75] Poulsen T. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441-449
- [76] Chinchilla R., Tarí S., Nájera C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651-2654
- [77] Bernardi L. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772-5778
- [78] Bernardi L. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4897-4905
- [79] Jørgensen K. *et al.*; *Chem. Comm.* **2007**, 3921–3923
- [80] Scott J. *et al.*; *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 723–730
- [81] Bella M., Insogna S., Ceccarelli R.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4281–4284
- [82] Andrus M., Ye Z.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 534-537
- [83] Dixon D., Fenwick D., Moss T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076–10077
- [84] Nielsen M., Paixão M, Jacobsen C., Jørgensen K.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3467–3470
- [85] Dixon D., Fenwick D., Moss T., Alonso B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 568–571
- [86] Meng Q., Gao Z., Du J., Li Z., Lian M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6525–6530
- [87] Wu Y. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7042–7050
- [88] Meng Q. *et al.*; *Green Chem.* **2016**, *18*, 5493-5499

- [89] Meng Q. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2263–2273
- [90] Dehmlow E., Düttmann S., Neumann B., Stammler H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087–2093
- [91] Park E., Kim D.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4, 545–547
- [92] Gilmour R., Ebert M., Schweizer W., Tanzer E.; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2006–2013
- [93] Itoh T. *et al.*; *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331–1335
- [94] Christiansen M., Butler A., Hill A., Andrus M.; *Synlett.* **2009**, *4*, 653–657
- [95] Park H.-g. *et al.*; *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2841–2848
- [96] Park H.-g. *et al.*; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77427–77430
- [97] Park H.-g. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1011–1018
- [98] Park H.-g. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4375–4390
- [99] Poulsen T., Bell M., Jørgensen K.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3053–3056
- [100] Perrard T. *et al.*; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 19, 2959–2962
- [101] Salunkhe M., Patil P., Pal R., Dere R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5351–5353
- [102] Park H.-g. *et al.*; *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1732–1739
- [103] Arai S., Tsuge H., Oku M., Miura M., Shioiri T.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623–1630
- [104] Lygo B., To D.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1343–1346
- [105] Lygo B., To D.; *Chem. Comm.* **2002**, 2360–2361
- [106] Park H.-g. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1383–1385
- [107] Dorow R., Tymonko S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2493–2495
- [108] Lygo B., Gardiner S., To D.; *Synlett* **2006**, *13*, 2063–2066
- [109] Lygo B., Gardiner S., To D., McLeod M.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2283–2290
- [110] Wang Y., Ye J., Liang X.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1033–1036
- [111] Berkessel A. *et al.*; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4483–4498
- [112] Deng L., Bartelson K., Provencher B., Liu Y.; *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1301–1304
- [113] Park H.-g. *et al.*; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8099–8103
- [114] Minakata S. *et al.*; *Chem. Commun.* **2008**, 6363–6365
- [115] Bhunnoo R., Hu Y., Lainé D., Brown R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 18, 3479–3480
- [116] Shibata N. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051–8054
- [117] Bernardi L. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342–9345
- [118] Ramachandran U., Kumar S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 647–649
- [119] Liu J., Andrus M., Ye Z., Cannon J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 18, 3861–3864
- [120] Fini F., Bernardi L., Ricci A., Momo R.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283–2287
- [121] Fini F., Bernardi L., Ricci A., Cassani C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694–5697
- [122] Bernardi L. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975–7978
- [123] Zhang S. *et al.*; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3, 704–707
- [124] Palomo C. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623
- [125] Bernardi L. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975–7978
- [126] Bernardi L. *et al.*; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351
- [127] Bernardi L. *et al.*; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043–2046
- [128] Arai S., Hasegawa K., Nishida A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023–1026
- [129] Arai S., Hasegawa K., Nishida A.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1390–1401
- [130] Palomo C., Lopez R., Gonzalez P.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920–3922
- [131] Shibata N. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394–6395
- [132] Kobayashi S. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3244–3245
- [133] Jørgensen K. *et al.*; *Chem. Commun.* **2007**, 5155–5157

- [134] Bernardi L. *et al.*; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 3, 687–691
- [135] Nielsen M *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7398–7404
- [136] Bernardi L. *et al.*; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869-9872
- [137] Feng X. *et al.*; *Synlett* **2007**, *15*, 2448-2450
- [138] Deng L. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10565-10569
- [139] Bernardi L., Fini F., Fochi M., Ricci A.; *Synlett* **2008**, *12*, 1857-1861
- [140] Shibata N. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959-4962
- [141] Jørgensen K., Frisch K.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2966–2974
- [142] Tokunaga M., Hamasaki A., Nagai A., Yamamoto E.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7178-7182
- [143] Shibata N. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324-6327
- [144] Bernardi L. *et al.*; *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 1428–1430
- [145] Tomooka K. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232–9233
- [146] Perrio S. *et al.*; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 12, 3170-3173
- [147] Jørgensen K. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13630-13634
- [148] Majdecki M., Niedbała P., Jurczak J.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 19, 8085–8090
- [149] Niedbała P., Majdecki M., **Grodek P.**, Jurczak J.; *Molecules* **2022**, *27*, 2508
- [150] Majdecki M., **Grodek P.**, Jurczak J.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 995-1001
- [151] Quideau S. *et al.*; *Chem. Eur. J.* **2017**, *54*, 23, 13309-13313
- [152] Davies S. *et al.*; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3337-3354