

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKA AKADEMIA NAUK

ROZPRAWA DOKTORSKA

LIGANDY DIAMINOWE : PROJEKTOWANIE,
SYNTEZA I ZASTOSOWANIE W KATALIZIE
ASYMETRYCZNEJ

A-21-6
K-C-130
K-g-172
K-C-125
K-C-119

mgr Piotr Niedziejko

Praca przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej
Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor : dr hab. Zbigniew Kałuża, prof. nadzw.

Warszawa, 2017



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOLECZNY



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.398/18



30000000132016

<http://rcin.org.pl>



B. Org. 398/18

*Serdecznie dziękuję Panu prof. Zbigniewowi Kałuży
za wskazanie tematu prac i pomoc w trakcie jej realizacji.*

*Serdeczne podziękowania składam również
Pani dr Danucie Mostowicz za udzieloną pomoc
i opiekę w trakcie realizacji badań.*

*Koleżankom i kolegom z zespołów II, XII i XIV
dziękuję za wszelką pomoc i życzliwą atmosferę w pracy.*

*Niniejszą pracę dedykuję
Karolinie*

Wyniki badań opublikowano w czasopismach :

1. Ówiek, R.; Niedziejko, P.; Kałuza, Z. "Synthesis of Tuneable Diamine Ligands with Spiro Indane-2,2'-pyrrolidine Backbone and Their Applications in Enantioselective Henry Reaction" *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1222.
2. Niedziejko, P.; Szewczyk, M.; Kalicki, P.; Kałuza, Z. „L-Proline derived arylmethanamine ligands and their application in the copper-catalyzed asymmetric Henry reaction: a rare example of a Cu-complex with a dicopper tetraacetate core” *Tetrahedron : Asymmetry* **2015**, *18*, 1083.

Wyniki badań były prezentowane na następujących konferencjach naukowych :

1. 57 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 14-18 września 2014, Częstochowa, prezentacja posteru.
2. „Postępy w syntezie związków nieracemicznych” 15-18 października 2014, Świeradów-Zdrój, komunikat ustny.

Niniejsze badania były współfinansowane z następujących źródeł :

Stypendium w ramach projektu systemowego Samorządu Województwa Mazowieckiego realizowanego w ramach Poddziałania 8.2.2 PO KL pn. Rozwój nauki – rozwojem regionu - stypendia i wsparcie towarzyszące dla mazowieckich doktorantów (2013-2014).

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

Ac	acetyl	LMCT	Przejście z
BAR ^F	tetrakis[3,5-bis(trifluorometylo) fenylo]boran		przeniesieniem ładunku ligand-metal
Bn	benzyl	Me	metyl
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl	min.	minuta
Bu	butyl	MS	spektrometria mas
Bz	benzoil	MTBE	eter metylowo- <i>tert</i> - butylowy
Cbz	benzyloksykarbonyl		
CT	przejście z przeniesieniem ładunku	NOE	jądrowy efekt Overhausera
Cy	cykloheksyl	NLE	efekt nieliniowy
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]oktan	Ph	fenyl
DBU	1,8-Diazabicyklo[5,4,0]- undek-7-en	Pr	propyl
DCM	dichlorometan	PTC	kataliza przejścia fazowego
DEAD	dietyloazodikarboksylan	Py	pirydyna
DIBAL	woderek diizobutyloglinowy	TBDMS	<i>tert</i> -butylodimetylosilil
DIPEA	diizopropylloetyloamina	TC	tiofen-2-karboksylan
DMAP	N,N-Dimetyloaminopirydyna	TBDPS	<i>tert</i> -butylodifenylosilil
DMF	dimetyloformamid	Tf	trifluorometanosulfonyl
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy	TFA	kwask trifluorooctowy
DPPA	azydek estru difenyłowego kwasu fosforowego	THF	tetrahydrofuran
		TLC	chromatografia
ee	nadmiar enancjomeryczny		cienkowarstwowa
EI	jonizacja elektronowa	TMS	trimetylosilil
ES	jonizacja techniką elektrosprej	t.p.	temperatura pokojowa
Et	etyl	t.t.	temperatura topnienia
F-SPE	ekstrakcja fluorowaną fazą	t.w.	temperatura wrzenia
h	stałą	Ts	p-toluenosulfonyl
HMDS	godzina	QSAR	Ilościowa zależność między strukturą i aktywnością
LDA	heksametylodisilazan		
Lig.	diizopropylamidek litu ligand		

Spis treści

1.	Wprowadzenie i cel pracy.....	11
2.	Część literaturowa.....	15
	Enancjoselektywna reakcja nitroaldolowa pomiędzy nitroalkanami i aldehydami katalizowana kompleksami metali przejściowych.	15
2.1.	Wstęp.....	15
2.2.	Bimetaliczne kompleksy lantanu i litu - katalizatory Shibasaki'ego.	16
2.3.	Kompleksy cynku jako katalizatory reakcji Henry'ego.....	18
2.4.	Kompleksy miedzi jako katalizatory reakcji Henry'ego.....	23
2.4.1.	Kompleksy miedzi z ligandami typu BOX i ich pochodnymi.	23
2.4.2.	Kompleksy miedzi z ligandami diaminowymi i ich pochodnymi.	33
2.4.3.	Kompleksy miedzi z ligandami innego typu.	41
2.5.	Kompleksy innych metali w reakcji nitroaldolowej.....	47
3.	Badania własne.....	51
3.1.	Synteza i optymalizacja struktury ligandów spiro-diaminowych. Zastosowanie w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.	51
3.2.	Synteza ligandów arylometanaminowych pochodnych L-proliny i ich zastosowanie w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.....	55
3.3.	Synteza <i>spiro</i> -analogów difenylprolinolu i ich zastosowanie w asymetrycznej organokatalizie.	72
4.	Podsumowanie.....	77
5.	Część eksperymentalna.....	79
5.1.	Informacje ogólne.....	79
5.2.	Ogólne procedury.....	80
5.3.	Synteza <i>spiro</i> -diamin.....	82
5.4.	Synteza arylometanamin.....	90
5.5.	Synteza spiro-aminoalkoholi.....	118
6.	Literatura.....	126

1. Wprowadzenie i cel pracy.

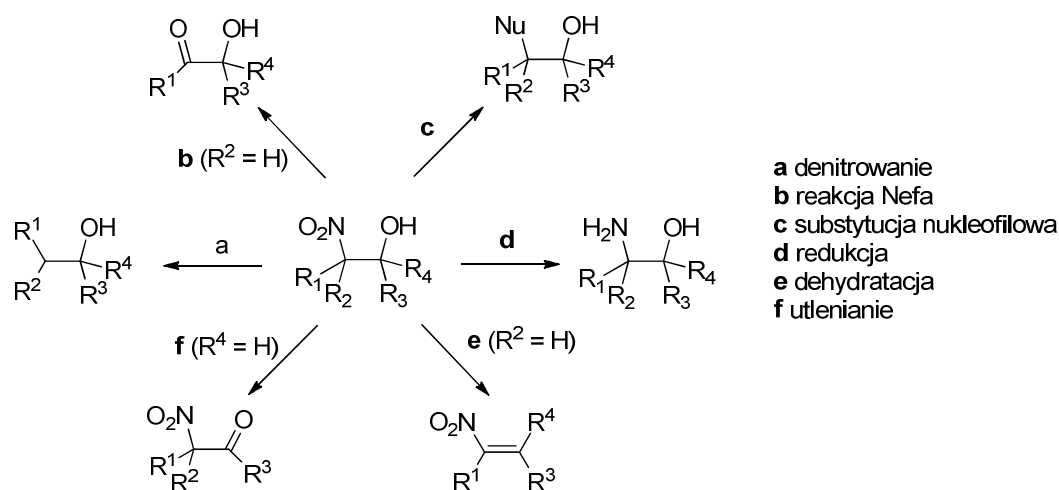
Odkrycie zjawiska izomerii optycznej przez Ludwika Pasteura pod koniec XIX w. miało fundamentalne znaczenie naukowe jak również i praktyczne. Dzięki temu odkryciu zaobserwowano, że enancjomery tego samego związku, często posiadają diametralnie różne własności jeśli chodzi o aktywność biologiczną. Na przykład *L*-asparagina ma gorzki smak, natomiast jej enancjomer słodki. Reprezentatywnym przykładem różnych własności enancjomerów, często groźnych dla zdrowia jest Talidomid, lek sprzedawany bez recepty w latach 1957–1961. Enancjomer o konfiguracji absolutnej *R* ma działanie lecznicze (lek usypiający ogólnego stosowania, w większych dawkach polecany jako bezpieczny preparat przeciwbólowy dla kobiet w ciąży), a drugi (*S*)-enancjomer jest silnym teratogenem działającym na DNA płodu, hamując tworzenie się nowych naczyń krwionośnych w kończynach oraz rozwój już istniejących.¹ Ze względu na odmienne, często groźne dla zdrowia człowieka własności poszczególnych enancjomerów nastąpił gwałtowny rozwój metod syntezy asymetrycznej mający na celu otrzymywanie związków o wysokiej czystości optycznej, najlepiej w postaci pojedynczych enancjomerów.

Homogeniczna kataliza asymetryczna jest nowoczesną metodą syntezy chiralnych, nieracemicznych związków. Rolę katalizatora pełnią optycznie aktywne, naturalne lub syntetyczne związki i ich kompleksy z metalami. Metoda ta jest w pełni akceptowana przez przemysł, ze względu na używanie niewielkich ilości aktywnych katalizatorów, nieraz poniżej jednego procenta molowego, a otrzymane produkty mają często bardzo wysoką czystość enancjomeryczną.

Za pionierską pracę w tej dziedzinie uznaje się pracę Williama Knowlesa dotyczącą redukcji prochiralnych olefin katalizowaną kompleksami palladu z chiralnymi fosfinami.² Od tego czasu notuje się intensywny rozwój katalizy asymetrycznej, co w istotny sposób przyczynia się do rozwoju innych dziedzin nauki oraz przemysłu. W 2001 r. za prace w dziedzinie katalizy asymetrycznej Barry Sharpless, William Knowles oraz Ryoji Noyori zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii.

Reakcja nitroaldolowa została odkryta przez francuskiego chemika Louisa Henry'ego w końcu XIX wieku (1895 r.).³ Produktami tej katalizowanej zasadami reakcji nitroalkanów ze związkami karbonyłowymi, są β -nitroalkohole. Najłatwiej reakcji Henry'iego ulegają aldehydy, natomiast ketony muszą posiadać w sąsiedztwie elektroujemne grupy takie jak takie jak trifluorometylowa lub ketonowa w przypadku 1,2-diketo związków. Obecnie reakcja Henry'ego, z uwagi na użyteczność produktów

reakcji, jest jedną z najbardziej użytecznych metod tworzenia wiązania węgiel-węgiel.⁴ Wśród reakcji jakim ulegają β -nitroalkohole, można wyróżnić reakcje typowe dla alkoholi takie jak eliminacja czy też utlenienie, oraz mniej popularne przekształcenia samej grupy nitrowej, takie jak denitrowanie, reakcja Nefa,⁵ substytucja nukleofilowa⁶ czy też redukcja prowadząca do odpowiednich aminoalkoholi⁷ (Schemat 1). Pochodne nitroalkoholi okazały się cennymi prekursorami związków biologicznie czynnych.⁸ Przykłady stanowią np. synteza (S)-propranololu⁹ (β -blokeru stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego) i analogu Amprenawiru, inhibitora proteazy HIV.¹⁰ Ze względu na wymagania przemysłu farmaceutycznego niezwykle istotne jest opracowanie metod otrzymywania szerokiej gamy produktów reakcji nitroaldolowej o wysokich czystościach optycznych.



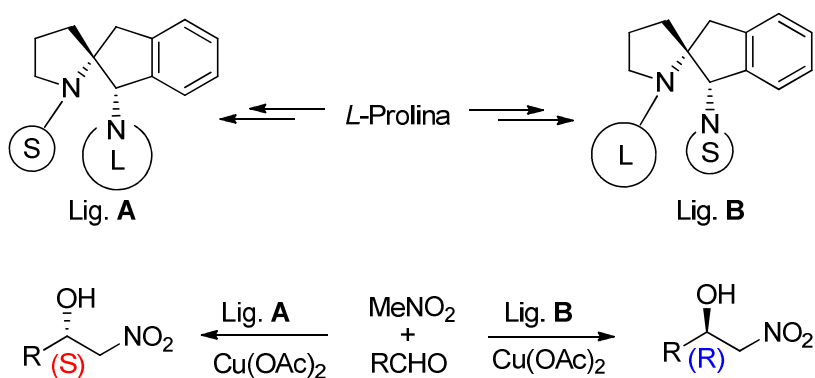
Schemat 1

Bardzo ważną grupę związków używaną w asymetrycznej katalizie stanowią chiralne, zarówno te w pełni naturalne (np. sparteina) jak też syntetyczne diaminy. Stało się tak przede wszystkim ze względu na ich zdolność tworzenia stabilnych kompleksów z wieloma metalami przejściowymi takimi jak miedź, pallad, kobalt czy cynk. Z kolei możliwość aktywacji substratów reakcji czy to poprzez tworzenie wiązań wodorowych czy też poprzez tworzenie imin lub enamin (w przypadku związków karbonylowych) pozwoliła im znaleźć szerokie zastosowanie w organokatalizie.¹¹

W zespole XII Instytutu Chemii Organicznej PAN od kilku lat prowadzone są prace nad projektowaniem, syntezą i zastosowaniem ligandów diaminowych w katalizie asymetrycznej. Jednym z wiodących kierunków badań jest synteza nowych ligandów opartych na sztywnym konformacyjnie szkielecie. W trakcie prowadzonych badań, opracowano syntezę ligandów o szkielecie *spiro*-indano-2,2'-pirolidyny (Schemat 2).¹²

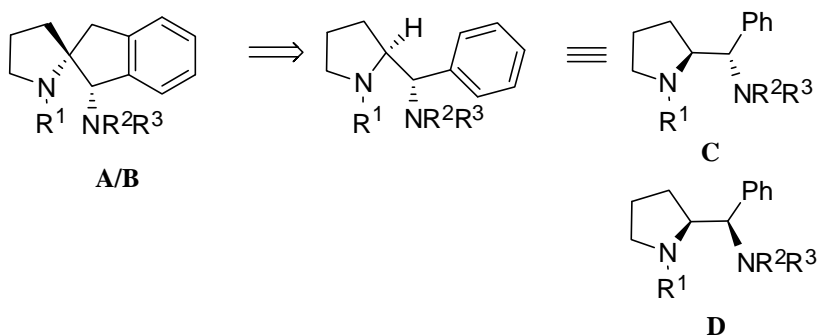
Ligandy typu **A** i **B** testowane w katalizowanej kompleksami miedzi reakcji Henry'ego, okazały się efektywne, dając odpowiednie β -nitroalkohole z wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Zaobserwowano że, w zależności od zawady sterycznej podstawników na obu atomach azotu, otrzymywano *S* (lig. **A**) lub *R* (lig. **B**) β -nitroalkohole.

Pierwszym celem mojej pracy, była dalsza optymalizacja struktury spiro-ligandów (**A**, **B**) i zbadanie ich własności w reakcji nitrometanu z aldehydami aromatycznymi, heteroaromatycznymi i alifatycznymi.



Schemat 2

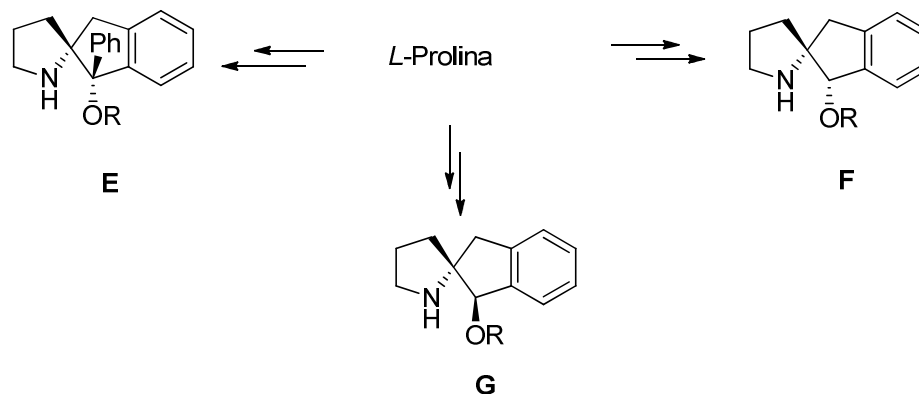
Analizując budowę spiro-ligandów **A** i **B**, postanowiłem sprawdzić, jakie własności będą miały ligandy o zbliżonej strukturze pozbawione spiro-złącza (typu **C** oraz **D**, Schemat 3). Jak do tej pory piperidynowe arylometanaminy o takiej budowie znalazły dość ograniczone zastosowanie w asymetrycznej katalizie.^{13,14}



Schemat 3

Difenyloprolinol i jego pochodne znajdują szerokie zastosowanie w asymetrycznej syntezie organicznej zarówno jako organokatalizatory, jak i ligandy w katalizie opartej na kompleksach metali.¹⁵

Wychodząc z *L*-proliny zaplanowałem syntezę *spiro*-analogów difenyloprolinolu typu **E**, **F** i **G** (Schemat 4). Oczekiwałem, że nowe sztywne *spiro*-pochodne testowane w typowych asymetrycznych reakcjach, będą miały równie dobre lub lepsze właściwości w porównaniu z difenyloprolinolem.



Schemat 4

Eksperymenty opisane w niniejszej dysertacji, zakończyły się sukcesem. Zoptymalizowałem strukturę *spiro*-ligandów, uzyskując znaczące zwiększenie enancjoselektywności testowych reakcji do 96% ee w temperaturze 0°C. Opracowałem nową metodę syntezy ligandów arylometanaminowych z *L*-proliny, które w testowych reakcjach oferowały wysokie nadmiary enancjomeryczne. Wykonałem syntezę nowych spiro-analogów difenyloprolinolu i wstępnie przetestowałem ich organokatalityczne właściwości.

Wymienione powyżej syntezy diaminowych ligandów i *spiro*-analogów difenyloprolinolu oraz ich zastosowanie w katalizie asymetrycznej stanowią treść niniejszej pracy doktorskiej.

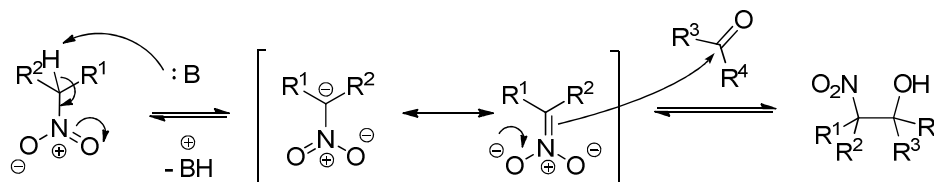
2. Część literaturowa.

Enancjoselektywna reakcja nitroaldolowa pomiędzy nitroalkanami i aldehydami katalizowana kompleksami metali przejściowych.

2.1. Wstęp.

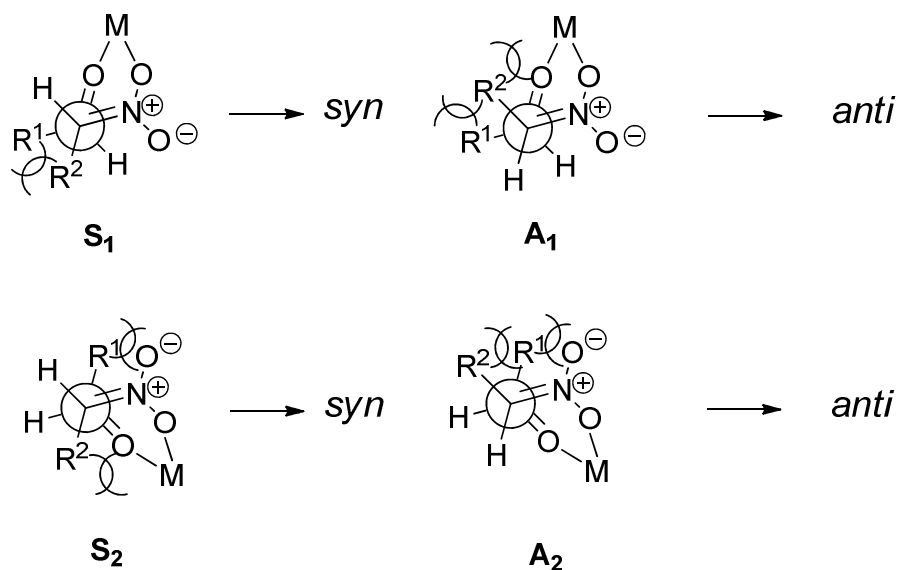
Rozwój asymetrycznych wariantów reakcji nitroaldolowej przeprowadzanych na drodze katalizy nabrał rozpędu dopiero na początku lat 90 XX w. Od tego czasu opracowano wiele układów katalitycznych prowadzących do otrzymania nieracemicznych β -nitroalkoholi na drodze katalizy kompleksami metali przejściowych,¹⁶ organokatalizy¹⁷ czy też biokatalizy.¹⁸ Niniejszy przegląd literaturowy opisuje rozwój i najnowsze osiągnięcia w dziedzinie asymetrycznej reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksami metali przejściowych.

Reakcja nitroaldolowa związku karbonylowego z wytworzonym pod wpływem zasady nitroenolanem przebiega według ogólnie przyjętego mechanizmu przedstawionego na Schemacie 5. Kompleksowanie jednego lub obu reagentów przez chiralny, nieracemiczny katalizator umożliwia przeprowadzenie jej w sposób enancjoselektywny.



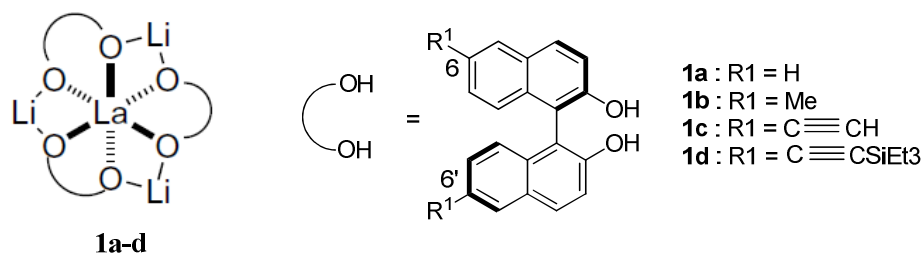
Schemat 5

Istotnym aspektem tej reakcji, który pojawia się przy zastosowaniu prochiralnych, wyższych nitroalkanów, takich jak nitroetan lub fenylonitrometan, jest diastereoselektywność procesu. W przypadku reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych, w których atom metalu wiąże oba substraty, preferowany jest izomer *syn* ze względu na najmniejsze zatłoczenie steryczne w stanie przejściowym **S**₁ w porównaniu do pozostałych możliwych stanów przejściowych **S**₂, **A**₁ i **A**₂ (Schemat 6).



2.2. Bimetaliczne kompleksy lantanu i litu - katalizatory Shibasaki'ego.

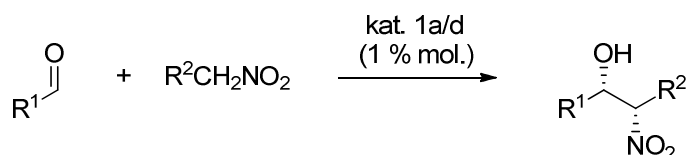
Shibasaki jako pierwszy w 1992 r opracował efektywny, chiralny katalizator asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.¹⁹ W pionierskiej pracy autorzy wykorzystali bimetaliczne kompleksy lantanu i litu z 1,1'-bi-2-naftolem **1a**, których struktura jest przedstawiona na Rysunku 1. Testowe reakcje nitrometanu z szeregiem aldehydów katalizowane kompleksem **1a** dały odpowiednie β -nitroalkohole z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 95 %. W kolejnej pracy autorzy zaproponowali mechanizm katalizy w którym metal lantanu pełni rolę kwasu Lewisa aktywując grupę karbonylową aldehydu, natomiast sole litowe binaftolu stanowią zasadę Bronsteda, która deprotonuje nitroalkan, co prowadzi do utworzenia nitroenolanu litu.²⁰ W przypadku zastosowania innych lantanowców obserwowano niższe nadmiary enancjomeryczne - 70, 68 oraz 73 % ee odpowiednio dla europu, neodymu i prazeodymu. Zamiana kationu litu na kation sodu w bimetalicznych kompleksach, spowodowała gwałtowny spadek stereoselektywności katalizatora. W tym przypadku, w zależności od użytego lantanowca, wartości ee wyniosły zaledwie 3-9 %, co autorzy tłumaczą różnicami w elektroujemności atomów litu i sodu.



Rysunek 1

W 1995 r. Shibasaki i współpracownicy zaproponowali modyfikację struktury liganda binaftolowego w pozycjach 6, 6' (Rysunek 1).²¹ W reakcji prowadzonej w -20°C pomiędzy nitroetanem a aldehydem hydrocynamonowym autorzy zaobserwowali, że zwiększenie zatłoczenia sterycznego w pozycjach 6, 6' powoduje znaczący wzrost zarówno enancjo- jak i diastereoselektywności. W przypadku zastosowania katalizatora **1d** stosunek *syn* : *anti* wynosił 89 : 11 przy nadmiarze enancjomerycznym 93 % podczas gdy dla katalizatora **1a** wartości te wynosiły odpowiednio 74 : 26 oraz 66 % ee (podane wartości ee dotyczą izomeru *syn*).

Dalszą optymalizację układu katalitycznego autorzy opisali w publikacji z 1996 r.²² Przedstawione katalizatory drugiej generacji stanowią kompleksy katalizatorów **1a-d** z wodorotlenkiem litu. Nowe kompleksy można łatwo utworzyć dodając do katalizatora pierwszej generacji jeden ekwiwalent wody oraz 0.9 ekwiwalenta *n*-BuLi. Wyniki porównujące efektywność obu typów katalizatorów uzyskane w testowej reakcji nitroaldolowej przedstawia Tabela 1.



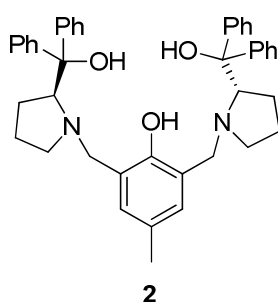
Lp.	R ¹	R ²	Katalizator	t [h]	T [°C]	Wyd. [%]	Syn/anti	ee [%]
1	C ₆ H ₁₁	H	1a	24	-50	6	-	88
2	C ₆ H ₁₁	H	1a +H ₂ O+ <i>n</i> -BuLi	24	-50	73	-	89
3	PhCH ₂ CH ₂	Me	1d	113	-30	25	70/30	62
4	PhCH ₂ CH ₂	Me	1d +H ₂ O+ <i>n</i> -BuLi	113	-30	83	89/11	94
5	PhCH ₂ CH ₂	Et	1d	166	-40	-	-	-
6	PhCH ₂ CH ₂	Et	1d +H ₂ O+ <i>n</i> -BuLi	166	-40	84	95/5	95
7	PhCH ₂ CH ₂	CH ₂ OH	1d	154	-50	-	-	-
8	PhCH ₂ CH ₂	CH ₂ OH	1d +H ₂ O+ <i>n</i> -BuLi	154	-50	76	94/6	96

Tabela 1

We wszystkich reakcjach kompleksy drugiej generacji oferują zdecydowanie wyższą wydajność produktów oraz znacząco lepszą selektywność *syn/anti* (Tabela 1). Nie licząc przykładów 3 vs 4, gdzie w reakcji katalizowanej kompleksem drugiej generacji obserwowano znaczny wzrost enancjoselektywności, nowe kompleksy nie wpływają istotnie na nadmiar enancjomeryczny produktów. Według autorów znaczny wzrost szybkości reakcji jest związany z szybszym tworzeniem nitroenolanu litu w przypadku kompleksów drugiej generacji (etap ten uważa się za etap determinujący szybkość całego procesu).

2.3. Kompleksy cynku jako katalizatory reakcji Henry'ego.

Kolejną istotną grupą katalizatorów reakcji Henry'ego są katalizatory oparte na kationach Zn(II). W 2002 r. Trost i współpracownicy przedstawili zastosowanie dwurdzeniowego kompleksu cynku otrzymanego na drodze reakcji liganda **2** z dwoma ekwiwalentami dietylocynku (Rysunek 2).²³ Oparty na *L*-prolinie kompleks okazał się skutecznym katalizatorem reakcji nitroaldolowej dla szeregu alifatycznych i aromatycznych aldehydów oferując wysokie nadmiary enancjomeryczne (ee w zakresie 78-93 %) już przy zastosowaniu 5 % mol. katalizatora. Dalsze modyfikacje struktury liganda przeprowadzone przez grupę Trosta nie dały oczekiwanych rezultatów.²⁴

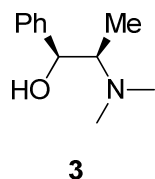


Trost (**2002**)^{23,24}
2 (5 % mol.), ZnEt₂ (10 % mol.), MS 4A,
-35 °C, THF, 24h
ee do 93 %

Rysunek 2

Zmiany podstawników we fragmencie fenolowym liganda, nie miały dużego wpływu na otrzymane wyniki z wyjątkiem pochodnej *p*-metoksyfenolu dla której zanotowano znaczny spadek enancjoselektywności (do 22 % ee). Również wymiana grup fenylovych na bardziej rozbudowane sterycznie takie jak bifenyłowe czy też 2-naftyłowe we fragmencie diarylokarbinolowym liganda nie spowodowała większych zmian w otrzymanych wynikach reakcji nitroaldolowej. W opisywanej pracy, Trost i współpracownicy zastosowali otrzymane katalizatory do enancjoselektywnej syntezy agonistów receptorów adrenergicznych takich jak (-)-denopamina oraz (-)-arbutamina.

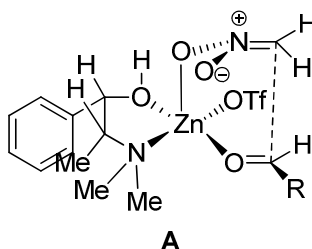
W 2005 r. Palomo przedstawił układ katalityczny składający się z trifluorometanosulfonianu cynku(II), chiralnego aminoalkoholu, oraz aminowej zasady.²⁵ W przeciwieństwie do opisanych powyżej wyników prac zespołów Trost'a i Shibasakiiego, centra kwasowe (atom cynku) i zasadowe (DIPEA) aktywujące odpowiednio aldehyd i nitroalkan, nie są częścią liganda. W rezultacie przeprowadzonej optymalizacji warunków reakcji Henry'ego stwierdzono, że najlepsze rezultaty można osiągnąć używając soli cynku, liganda i diizopropylotetyloaminy w proporcji odpowiednio 1 : 1.5 : 1. Najbardziej efektywnym ligandem w optymalnych warunkach reakcji była (+)-*N*-metylofedryna (**3**) oferująca zarówno wysokie wydajności jak i nadmiary enancjomeryczne (Rysunek 3).



Palomo (2005)²⁵
3 (45 % mol.), Zn(OTf)₂ (30 % mol.), DIPEA
 (30 % mol.), -20°C, MeNO₂, 16h
 ee do 97 %

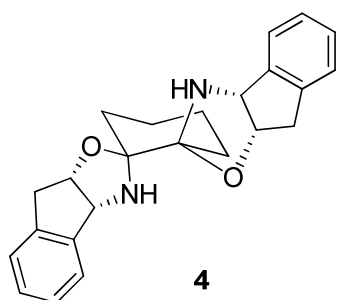
Rysunek 3

Najlepszą enancjoselektywność otrzymano dla rozgałęzionych aldehydów alifatycznych (do 98 % ee, temp. -20°C), nieco gorszą dla nierozgałęzionych aldehydów alifatycznych (do 92 % ee, temp. -20°C), natomiast najniższą dla aldehydów aromatycznych (do 92 % ee, temp. -60°C, stechiometryczne ilości katalizatora). Niewątpliwą wadą metody jest konieczność stosowania dużych ilości chiralnego aminoalkoholu (standardowo 45 % mol.), jednak jak wskazują autorzy, możliwa jest jego regeneracja z prawie ilościową wydajnością poprzez ekstrakcję kwasowo-zasadową. Autorzy postulują, że badana reakcja zachodzi poprzez przedstawiony na Rysunku 4 stan przejściowy **A**. Jednocześnie podkreślają, że w związku z zaobserwowanym dodatnim efektem nieliniowym ((+)-NLE)) reakcja może przebiegać poprzez struktury o bardziej złożonej budowie. Wyznaczona krzywa zależności nadmiaru enancjomerycznego produktu reakcji nitroaldolowej od nadmiaru enancjomerycznego stosowanego liganda **3** jest zgodna z zaproponowanym przez Kagana modelem dwuligandowym (ML₂).²⁶



Rysunek 4

W 2008 r. Wolf i współpracownicy zastosowali łatwą do otrzymania z prostych substratów C₂-symetryczną bisoksazolidynę **4** (Rysunek 5).²⁷ W optymalnych warunkach (8 % mol. liganda oraz 3 ekw. dimetylocynku), testowe reakcje zachodziły wydajnie w toluenie w -15°C dając odpowiednie β-nitroalkohole z wyższą enancjoselektywnością dla aldehydów aromatycznych (ee w zakresie 88-95 %). Bardziej reaktywne były aldehydy aromatyczne z grupami elektronoakceptorowymi, a wydajności w ich przypadku wynosiły ok. 90% po 8 h prowadzenia reakcji.

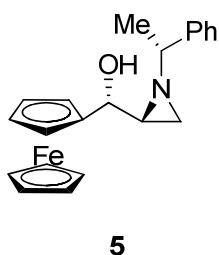


Wolf (2008)²⁷
4 (8 % mol.), ZnMe₂ (3 ekw.),
 -15°C, Toluene, 8-24h
 ee do 95 %

Rysunek 5

Aldehydy o większej gęstości elektronowej w pierścieniu aromatycznym były mniej reaktywne, co powodowało wydłużenie czasów reakcji do 24 h. Nieco niższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano dla rozgałęzionych i nierozgałęzionych aldehydów alifatycznych (ee w zakresie 75-86 %). Badany układ katalityczny autorzy przetestowali także w reakcji pomiędzy benzaldehydem i nitroetanem otrzymując produkty reakcji nitroaldolowej z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (92 % dla diastereoizomeru *syn* oraz 91 % dla *anti*) i stosunkiem *syn* : *anti* wynoszącym 87 : 13 przy wydajności całkowitej wynoszącej 87 %.

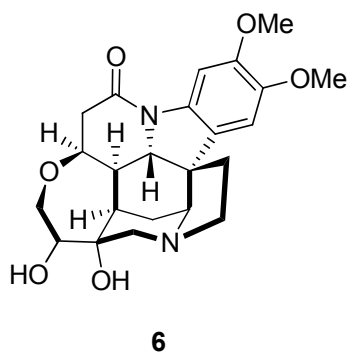
W tym samym roku Dogan i Bulut opisali syntezę i zastosowanie ferrocenyowego liganda **5** z funkcją azyrydynometanolową (Rysunek 6).²⁸ Układ katalityczny w którym testowano nowe ligandy był zbliżony do opracowanego przez Trosta.^{23,24} Ligand **5** był efektywny w -50°C w tetrahydrofuranie oferując produkty reakcji nitroaldolowej o nadmiarach enancjomerycznych w zakresie 71-91 %. Z reguły wyższą stereoselektywność obserwowano dla aldehydów aromatycznych, w większości przypadków powyżej 85 %, niższą natomiast w przypadku nierozgałęzionych aldehydów alifatycznych (ee w zakresie 71-74 %).



Dogan (2008)²⁸
5 (20 % mol.), ZnEt₂ (54 % mol.),
 -50°C, THF, 24h
 ee do 91 %

Rysunek 6

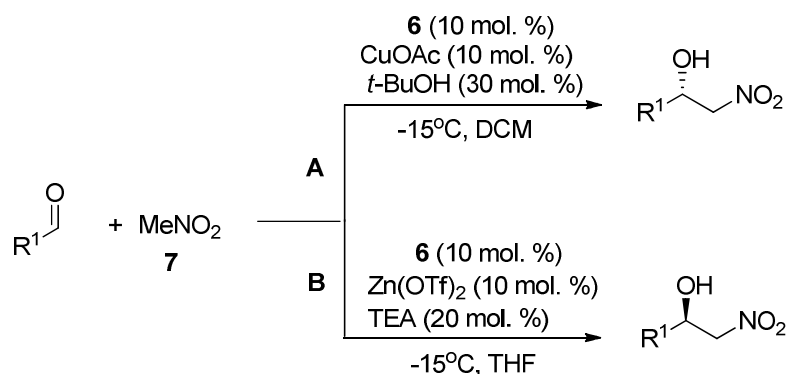
Pochodna brucyny, aminoalkohol **6**, został zaproponowany przez Oh i współpracowników w 2009 r. jako ligand umożliwiający tzw. ortogonalną enancjoselektywność (Rysunek 7).²⁹ Zastosowanie kompleksów tego liganda z różnymi metalami (w tym przypadku octanu miedzi(I) oraz trifluorometanosulfonianu cynku(II))



Oh (2009)²⁹
6 (10 % mol., Zn(OTf)₂ (10 % mol.),
 TEA (20 % mol.), -15°C, THF,
 ee do 90 %

Rysunek 7

umożliwiło otrzymanie obu enancjomerycznych produktów reakcji nitroaldolowej o wysokiej czystości optycznej, sięgającej powyżej 90 %. Warunki prowadzenia reakcji oraz wyniki uzyskane dla obu typów kompleksów przedstawia Tabela 2.

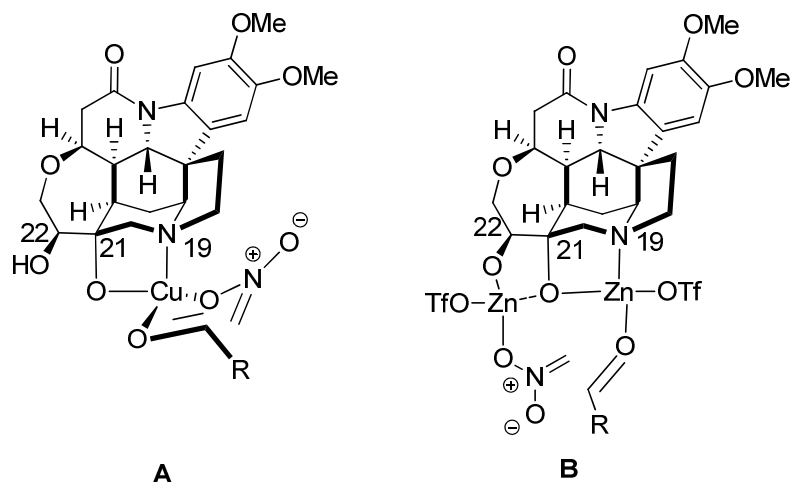


L.p.	Układ kat.	R ¹	Wyd. [%]	ee [%]
1	A	Ph	72	95
2	A	2-furyl	80	97
3	A	<i>i</i> -Pr	70	96
4	B	Ph	85	80
5	B	2-furyl	88	90
6	B	<i>i</i> -Pr	30	42

Tabela 2

Jak można zauważyć, w reakcjach z ligandem **6** w zależności od użytej soli metalu przejściowego (octan miedzi(I) lub tryflan cynku) i rozpuszczalnika otrzymywano przeciwne enancjomery. Katalizator cynkowy wykazywał spore ograniczenia jeśli chodzi o zakres substratów. W przypadku zatłoczonych aldehydów aromatycznych takich jak *o*- i *m*-toluilowy prowadził do otrzymania produktów o niższych nadmiarach enancjomerycznych (ee w zakresie 67-76 %). Całkowicie nie sprawdzał się też dla aldehydów alifatycznych – zarówno wydajności jak i nadmiary enancjomeryczne produktów były na bardzo niskim poziomie.

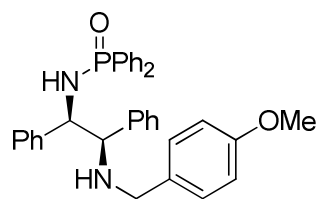
Autorzy na podstawie stereochemii produktów oraz doniesień literaturowych spekulują, że wytłumaczeniem zachodzenia zjawiska ortogonalnej enancjoselektywności mogą być modele stereochemiczne **A** i **B** przedstawione na Rysunku 8. W przypadku modelu **A** atom azotu N₁₉ oraz atom tlenu przy atomie węgla C₂₁ biorą udział w tworzeniu monometalicznego kompleksu miedzi, co miałyby powodować atak nitroenolanu od strony



Rysunek 8

Re aldehydu poprzez krzesłowy stan przejściowy. Model **B** zakłada utworzenie dwurdzeniowego kompleksu cynku, w którym atomu tlenu przy węglu C₂₂ bierze udział w tworzeniu wiązania z atomem Zn(II), który wiążąc nitroenolan powoduje jego atak od strony *Si* aldehydu związanego z drugim centrum koordynacji. Zaproponowany dwurdzeniowy model jest zgodny z obserwacją występowania silnej zależności między nadmiarem enancjomerycznym a stosunkiem ligand : metal użytych podczas przeprowadzania reakcji.

W roku 2014 Song i współpracownicy³⁰ zainspirowani pracami Sigmana³¹ wykorzystali model QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) wiążący parametry steryczne podstawników w chiralnych ligandach z nadmiarami enancjomerycznymi otrzymywanych produktów. Dzięki opracowaniu predykcyjnego modelu dobrano optymalne podstawniki alkilowe na atomie azotu w szkielecie 1,2-diaminofosfinoamidowym, co pozwoliło uzyskać wysokie nadmiary enancjomeryczne (do 92 %) w reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksami liganda **8** z jonami Zn(II) (Rysunek 9).



8

Song (2014)³⁰
8 (10 % mol.), ZnMe₂ (3 ekw.),
 -20°C, toluen, 48h
 ee do 92 %

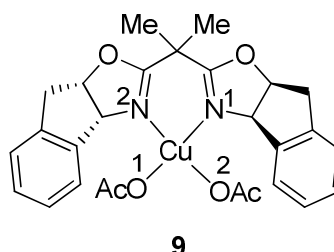
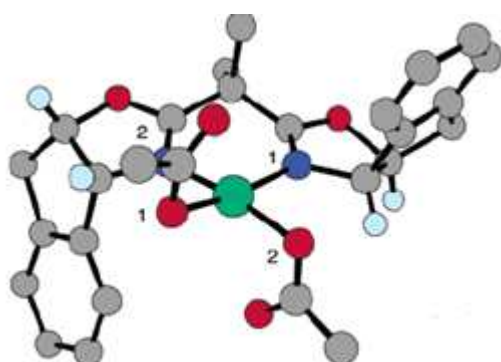
Rysunek 9

Efekty elektronowe podstawników miały znikomy wpływ na enancjoselektywność procesu, zauważono jednak silny wzrost aktywności katalizatora dla podstawników elektronodonorowych.

2.4. Kompleksy miedzi jako katalizatory reakcji Henry'ego.

2.4.1. Kompleksy miedzi z ligandami typu BOX i ich pochodnymi.

Synteza nowych ligandów o szkielecie bis-dihydrooksazolu i zastosowanie ich kompleksów z miedzią w reakcji nitroaldolowej została po raz pierwszy przez opisana w roku 2003 przez Evans'a i współpracowników.³² Wybrane długości wiązań ze struktury rentgenograficznej opracowanego przez grupę Evansa kompleksu **9** przedstawia Rysunek 10. Kompleks **9**, posiada płasko-kwadratową geometrię, dlatego grupy octanowe są skierowane w kierunku wolnych pozycji apikalnych.

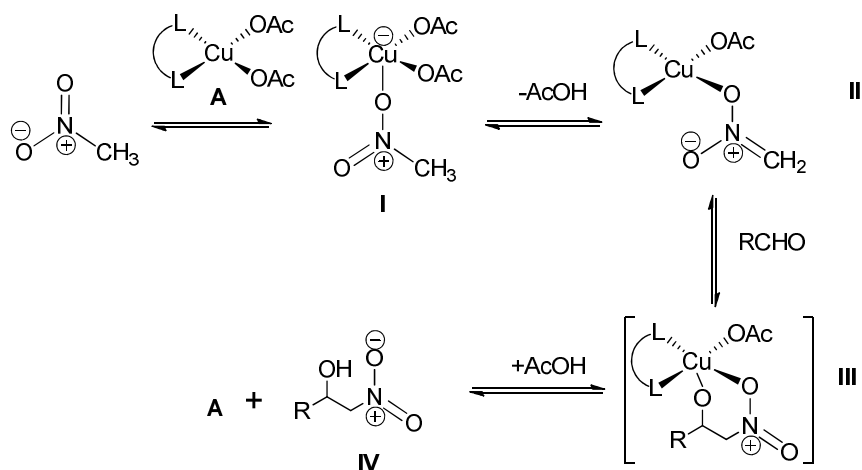


dl. [Å]
 Cu-N¹ : 1.979
 Cu-N² : 1.996
 Cu-O¹ : 1.938
 Cu-O² : 1.980

9

Rysunek 10

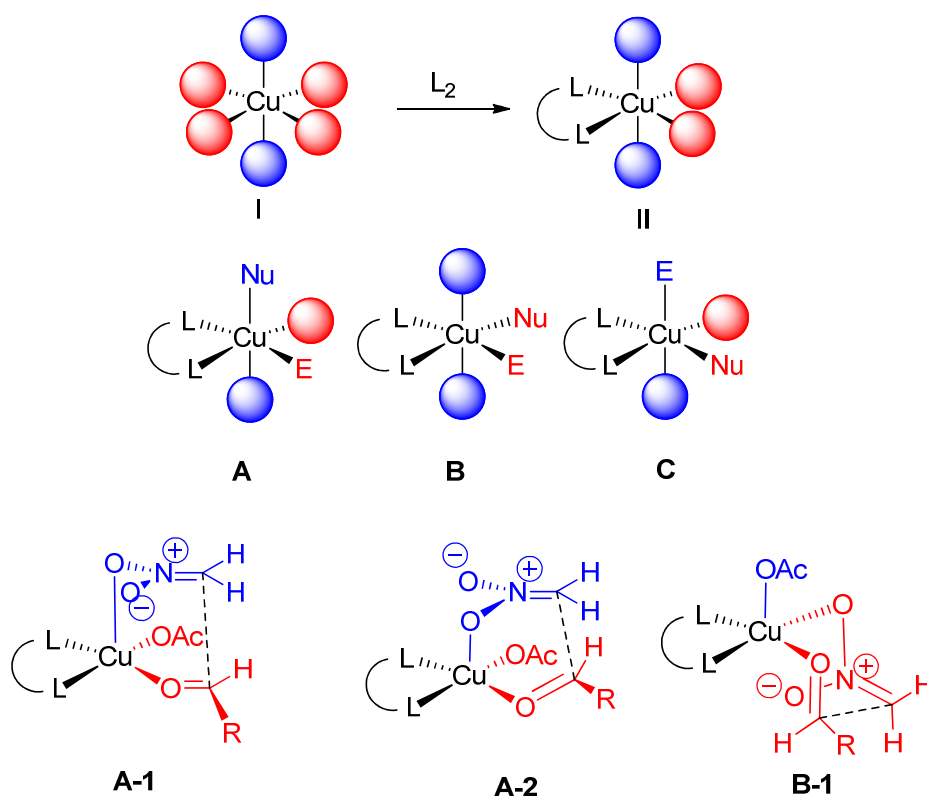
Zaproponowany przez autorów model działania katalizatora przedstawia Schemat 7. W pierwszym etapie cząsteczka nitrometanu tworzy kompleks **I** z centrum kwasowym katalizatora **A**. Później następuje wewnątrzkompleksowe deprotonowanie nitroalkenu z eliminacją kwasu octowego, które prowadzi do otrzymania kompleksu **II**. Następnie dokoordynowanie cząsteczki aldehydu prowadzi do utworzenia aktywnego kompleksu **III**. Pod wpływem kwasu octowego kompleks **III** rozpada się z odtworzeniem katalizatora **A** oraz wydzieleniem produktu **IV**.



Schemat 7

Z przebadanych przez autorów kompleksów octanu miedzi(II) z ligandami bisokszolinowymi, najlepsze rezultaty otrzymano dla kompleksu **9**, który oferował nadmiary enancjomeryczne w zakresie 87-94 % (dla reakcji prowadzonych w temperaturze pokojowej w etanolu przy użyciu 5 % mol. katalizatora). Reakcja przebiegała najszybciej z aldehydami aromatycznymi, w zależności od podstawników, od 4 do 45 h. Wyraźnie wolniej zaś ze sterycznie zatłoczonymi aldehydami alifatycznymi, dla których czas reakcji dochodził do 96 h.

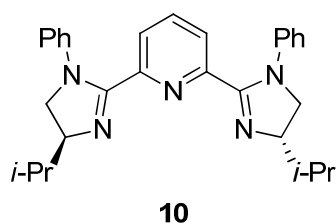
Autorzy wyjaśniają stereochemię otrzymywanych produktów rozpatrując możliwe kompleksy aktywne z uwzględnieniem wpływu efektu Jahn-Tellera na zdolności koordynacyjne jonów miedzi(II).³³ Przedstawiony na Schemacie 8 oktaedryczny kompleks miedzi **I** posiada cztery silnie i dwa słabo koordynujące miejsca zaznaczone odpowiednio kolorami czerwonym i niebieskim. Dodatek dwukleszczowego liganda L₂ powoduje powstanie kompleksu **II** w którym pozostały dwa położone w płaszczyźnie liganda miejsca silnie koordynujące (znajdujące się w relacji *cis* względem siebie) oraz dwa prostopadłe do nich słabo koordynujące miejsca (położone w relacji *trans* względem siebie).



Schemat 8

Dla kompleksów tego typu, które równocześnie wiążą cząsteczki elektrofila i nukleofila, aby maksymalnie je zaktywować, nukleofil powinien znajdować się w pozycji aksjalnej podczas gdy elektrofil w pozycji ekwatorialnej (kompleks **A**). Używając tego samego toku rozumowania, kompleks **B** wykazywałby umiarkowaną reaktywność, natomiast kompleks **C** najniższą z przedstawionych przypadków. Spośród możliwych stanów przejściowych reakcji : **A-1** (łódkowy), **A-2** (krzesłowy) oraz **B-1** (krzesłowy) prowadzących do otrzymania produktów o właściwej stereochemii, autorzy wskazują stan przejściowy **B-1** jako najbardziej prawdopodobny zarówno na bazie czynników elektronowych jak i sterycznych.

Od czasu pracy Evansa wykorzystano wiele kompleksów ligandów typu BOX z jonami miedzi(I) i (II). W 2007 roku You i współpracownicy przedstawili zastosowanie bisimidazolinowego liganda **10** w kompleksie z trifluorometanosulfonianem miedzi(II) (Rysunek 11).³⁴ Kluczowy dla wysokiej wydajności reakcji w tym przypadku okazał się dodatek zewnętrznej zasady, trietyloaminy w ilościach równych ilości katalizatora. Zwiększenie ilości zasady, powodowało zarówno spowolnienie reakcji jak i obniżenie enancjoselektywności procesu. Równie istotny był dobór odpowiedniego przeciwjonu w



You (2007)³⁴
10 (10 % mol.), Cu(OTf)₂,
 TEA (10 % mol.), EtOH, rt
 ee do 98 %

Rysunek 11

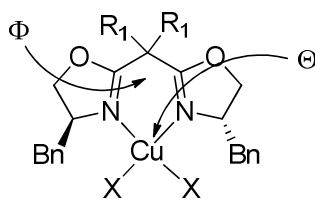
kompleksach miedzi. Wyniki uzyskane dla różnych kompleksów miedzi z ligandem **10** dla reakcji pomiędzy nitrometanem i benzaldehydem przedstawia Tabela 3. Podobnie jak dla tryflanu, równie dobre wyniki pod względem nadmiarów enancjomerycznych uzyskano także stosując uwodniony nadchloranu miedzi(II) oraz azotan miedzi(II), uzyskując przy tym znacząco niższe wydajności (l.p. 4 i 5).

L.p.	Cu	Wyd. [%]	ee [%]
1	Cu(OTf) ₂	94	96
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	98	11
3	Cu(ClO ₄) ₂	95	2
4	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	50	94
5	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	51	94
6	CuCl ₂ ·2H ₂ O	94	43

Tabela 3

Co ciekawe, bezwodny nadchloran oferował wysokie wydajności, ale produktem reakcji był praktycznie związek racemiczny (l.p. 3). Znacząco niższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano także dla kompleksów octanu i chlorku miedzi (II). W optymalnych warunkach reakcji opisywany układ katalityczny oferował dla aldehydów aromatycznych, w zależności od podstawników, wydajności w zakresie 45-94 % oraz nadmiary enancjomeryczne w wąskim zakresie 94-98 %. Na szczególną uwagę zasługują bardzo dobre wyniki dla aldehydów alifatycznych o różnym stopniu zatłoczenia sterycznego – wydajności oraz ee w zakresie odpowiednio 88-98 % oraz 93-96 %. Wyniki te odnoszą się do reakcji prowadzonej przez 24 h w temperaturze pokojowej. Opisywany układ okazał się także być skuteczny przy zastosowaniu 2 % mol. nawet gdy reakcję prowadzono w atmosferze powietrza.

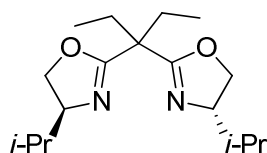
Dogłębną analizę wpływu struktury ligandów o szkielecie zaproponowanym przez Evansa przedstawił Singh.³⁵ Modyfikacje podstawników R¹ powodujących zmianę kąta Φ (wartości wyliczono metodami obliczeniowymi), a co za tym idzie zmianę kąta rozwarcia Θ nie pozwoliły na ustalenie jasnej zależności między kątem rozwarcia θ a nadmiarem enancjomerycznym produktów (Tabela 4).



L.p.	R ¹	Φ [°]	ee [%]
1	Me	108.1	81
2	Et	107.0	83
3	-CH ₂ CH ₂ -	115.6	77
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	112.0	76
5	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	107.5	77
6	Bn	111.3	66

Tabela 4

Niemniej jednak zastosowanie 5 % mol. kompleksu liganda **11** z uwodnionym octanem miedzi(II) pozwoliło zespołowi Singh w niektórych przypadkach, poprawić wyniki uzyskane przez Evansa (Rysunek 12). Nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji nitroaldolowych prowadzonych w temperaturze pokojowej, znajdowały się w zakresie 85-97 % ee dla szerokiej gamy aldehydów aromatycznych i alifatycznych.

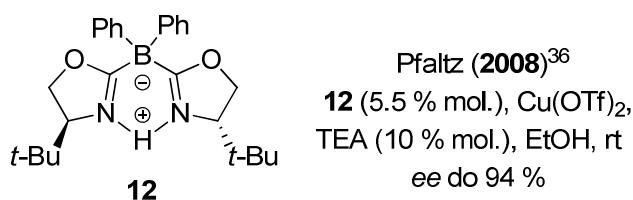


11

Singh (2007)³⁵
11 (5 % mol.), Cu(OAc)₂ · H₂O
 i-PrOH, rt
 ee do 97 %

Rysunek 12

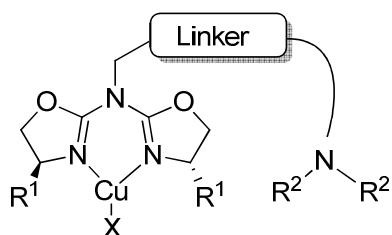
W 2008 roku grupa Pfaltz'a zaproponowała aplikację ligandów typu box mostkowanych atomem boru (tzw. ligandów borabox) w asymetrycznej reakcji Henry'ego.³⁶ Z wielu przebadanych ligandów tego typu, najlepsze własności wykazywał związek **12** (Rysunek 13). W reakcji pomiędzy nitrometanem a aldehydami aromatycznymi z grupami elektronodonorowymi uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne były w zakresie 46-70 %. Jeszcze niższe wartości otrzymano dla takich aldehydów jak 2- oraz 4-nitrobenzaldehyd – wynosiły one odpowiednio 10 oraz 2% ee. Zdecydowanie lepsze wyniki uzyskano w reakcji nitrometanu z aldehydami alifatycznymi. Szczególnie dobre nadmiary enancjomeryczne otrzymano dla bardziej zatłoczonych sterycznie elektrofili takich jak aldehyd piwaloilowy (79 % ee) czy też cykloheksanokarboksaldehyd (81 % ee).



Rysunek 13

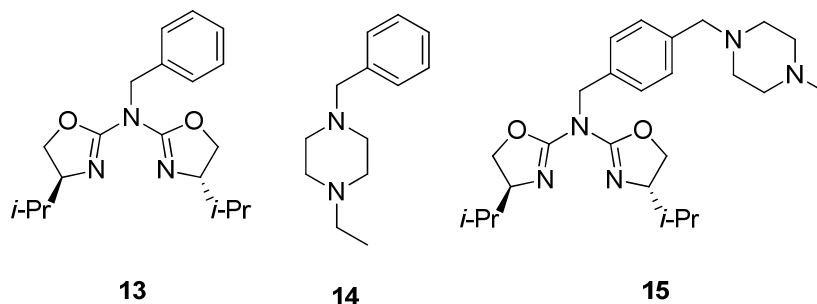
Ligand ten oferował wyraźnie niższe nadmiary enancjomeryczne niż stosowane dotąd ligandy typu box. Relatywnie dobre wyniki uzyskane dla aldehydów alifatycznych skłoniły autorów omawianej pracy do przebadania liganda **12** w reakcji tychże z nitropropanem. Najlepsze wyniki otrzymano dla priopionaldehydu oraz cykloheksanokarboksaldehydu - stosunki *syn* : *anti* wynosiły odpowiednio 82 : 18 oraz 93 : 7 przy nadmiarach enancjomerycznych rzędu 89 oraz 94 % (dla izomerów *syn*). Wyniki te jak wykazali autorzy są lepsze jeżeli chodzi o stereo- i enancjoselektywność od uzyskiwanych przy użyciu przebadanych do tej pory ligandów typu box, pybox i innych. Z reguły jednak ligandy borabox charakteryzuje niższa aktywność.

Koncepcję zastosowania w reakcji nitroaldolowej bifunkcyjnego katalizatora opartego o ligandy typu aza-box łączącego funkcje kwasu Lewisa (atom miedzi) oraz zasady aminowej przedstawił w 2010 r. Hong (Rysunek 14).³⁷ Jak wykazały badania przeprowadzone przez autorów, kinetyka reakcji nitroaldolowej prowadzonej w zoptymalizowanych warunkach jest pierwszego rzędu względem stężenia samego katalizatora co sugeruje, że mamy do czynienia z monomerycznym katalizatorem. Kinetyka



Rysunek 14

reakcji jest pierwszego rzędu także względem stężenia aminy (amina zatem bierze udział w etapie determinującym szybkość reakcji) co wskazuje, że dołączenie aminy poprzez łącznik do liganda aza-oksazolinowego może przynieść oczekiwany skutek w postaci zwiększenia wydajności katalizatora. Aby sprawdzić tę hipotezę, autorzy przebadali w reakcji nitroaldolowej układy katalityczne będące kombinacją trzech składowych : monofunkcjonalnego liganda **13**, zasady **14** oraz hybrydy tychże dwóch w postaci bifunkcjonalnego liganda **15** (Rysunek 15). Wyniki reakcji nitroaldolowej katalizowanej



Rysunek 15

kompleksami Cu(TC) ze wspomnianymi ligandami przedstawia Tabela 5. W toku badań okazało się, że zastosowanie bifunkcyjnego kompleksu z ligandem **15** w każdym z badanych przypadków prowadziło do otrzymania produktów reakcji nitroaldolowej z wyższymi wydajnościami w porównaniu z zastosowaniem kombinacji **13** i **14** przy zachowaniu podobnego poziomu enancjoselektywności (2 vs 3, 4 vs 5, 6 vs 7). Badania kinetyczne wykazały, że w pierwszym z opisywanych przypadków stała szybkości reakcji jest

$$\text{Ar}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH, 4 A MS, -20}^\circ\text{C}]{\text{Cu(TC) (5 \% mol.)}, \text{ligand (5 \% mol.)}, \text{zasada (5 \% mol.)}} \text{Ar}-\text{CH(OH)}-\text{CH}_2-\text{NO}_2$$

L.p.	Ar	ligand	zasada	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]
1		13	-	24	-	-
2	2-MeO-Ph	13	14	24	78	95
3		15	-	16	99	92
4	4-F-Ph	13	14	36	61	90
5		15	-	36	81	93
6	1-naftyl	13	14	24	48	91
7		15	-	24	83	90

Tabela 5

około 2.5 razy wyższa niż w drugim. Wzrost szybkości reakcji w tym przypadku jest przypisywany wyższemu lokalnemu stężeniu aminy w otoczeniu metalicznego centrum. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku zastosowania wyłącznie liganda **13** (bez dodatku aminy) w ciągu 24 godzin prowadzenia reakcji nie zaobserwowano jakiegokolwiek aktywności katalitycznej układu (pozycja 1). Bardziej spektakularne różnice w efektywności obu opisywanych układów katalitycznych można dostrzec w przypadku reakcji pomiędzy nitroetanem a 2-metoksybenzaldehydem. Gdy zastosowano kombinację **13** i **14** otrzymano produkty reakcji z wydajnością 54 % i nadmiarem enancjomerycznym 72 % dla głównego

diastereoizomeru (*syn*) oraz 96 % ee dla adduktu *anti*. W przypadku użycia katalizatora bifunkcyjnego z ligandem **15** uzyskana wydajność reakcji wzrosła do 81 %. Zanotowano także wzrost wartości nadmiarów enancjomerycznych dla izomerów *syn* i *anti* odpowiednio do 92 oraz 97 %. Jeśli chodzi o stosunek otrzymywanych diastereoizomerów *syn* : *anti* był on w obu przypadkach taki sam i wynosił 1.3 : 1.

W ostatnich latach oprócz dalszych prób modyfikacji układu bisoksazolinowego³⁸ wiele wysiłku poświęcono na opracowanie efektywnych metod regeneracji chiralnych katalizatorów. W 2009 r. Reiser i współpracownicy zaproponowali zastosowanie liganda typu aza-box **16** zawierającego fragment perfluoroalkilowy, jako element struktury ułatwiający regenerację katalizatora.³⁹ Wyniki uzyskane w czterech kolejnych cyklach katalitycznych reakcji nitroaldolowej pomiędzy nitrometanem a benzaldehydem przedstawia Tabela 6. Autorzy prowadzili reakcje przez 24 godziny w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej stosując 5.5 % mol. liganda oraz 5 % mol. monohydratu octanu miedzi (II). Po każdym z cykli katalitycznych rozpuszczalnik odparowywano, pozostały kompleks krystalizowano z mieszaniny heksan : dichlorometan 5 : 1 po czym suszono i używano do kolejnych reakcji. Zastosowany układ katalityczny był efektywny w trzech kolejnych cyklach katalitycznych po czym nastąpił dość znaczny spadek enancjoselektywności badanego procesu.

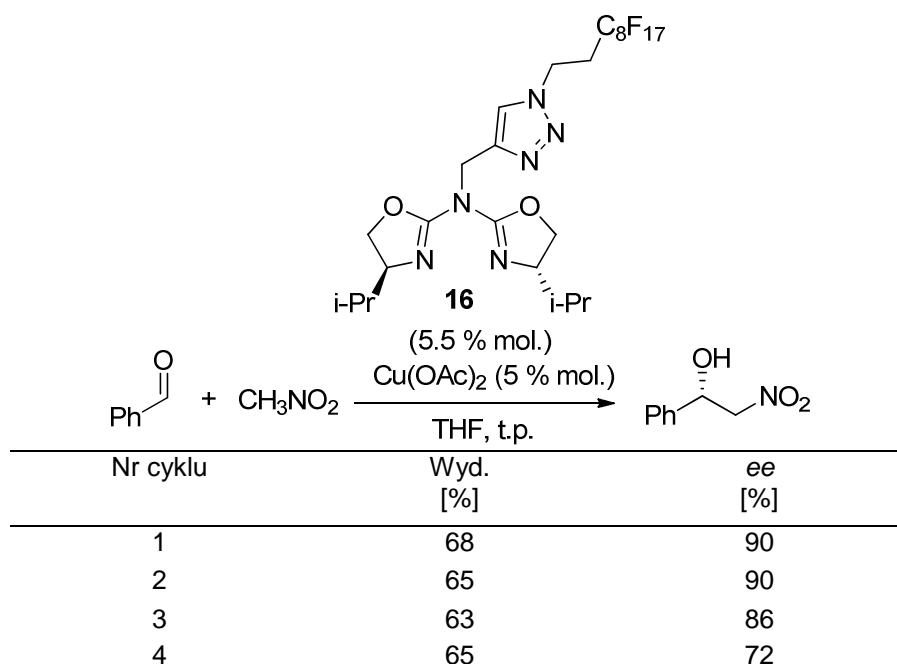
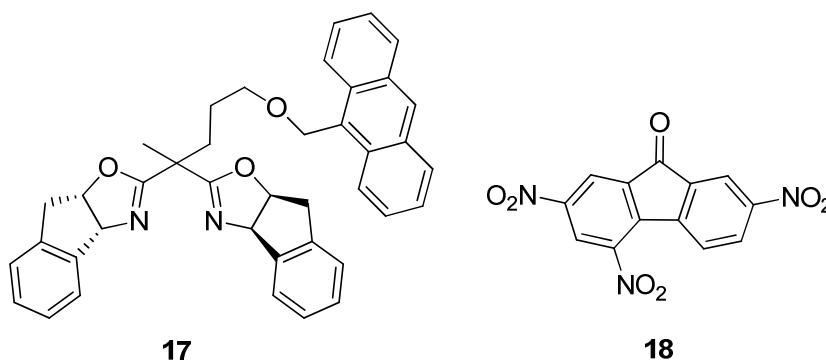


Tabela 6

Unikatowe właściwości związków fluoroorganicznych, które słabo rozpuszczają się w typowych rozpuszczalnikach organicznych, a bardzo dobrze w perfluorowanych,

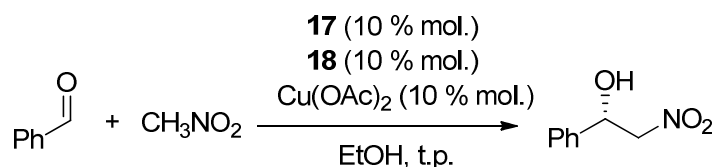
wykorzystali Deng i Cai do opracowania prostej metody regeneracji katalizatora bisoksazolinowego.⁴⁰ Nie była to jednak prosta ekstrakcja katalizatora perfluorowanym rozpuszczalnikiem z mieszaniny reakcyjnej, lecz posłużono się techniką F-SPE (fluorous-solid phase extraction), w której fazę stałą stanowi żel krzemionkowy modyfikowany grupami perfluorowanymi. Opracowany układ katalityczny pozwolił na regenerację liganda w trzech kolejnych cyklach reakcyjnych praktycznie bez strat, a uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne wynosiły 98-99 %.

Z kolei Schulz i współpracownicy w celu odzyskiwania katalizatora używanego w reakcji nitroaldolowej przedstawili koncepcję wykorzystania łatwo tworzącego się kompleksu charge transfer (CTC) pomiędzy ugrupowaniem antracenenowym bisoksazoliny **17** a 2,4,7-trinitrofluorenonem **18** (Rysunek 16).⁴¹ Wyniki reakcji testowych nitrometanu z benzaldehydem wobec 10 % mol. katalizatora w etanolu w temperaturze pokojowej przedstawia Tabela 7.



Rysunek 16

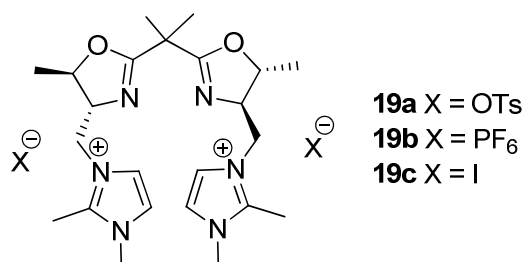
Po zakończeniu pierwszego cyklu reakcyjnego, dodano 10 % mol. trinitrofluorenonu, a powstały ciemnoczerwony kompleks CT, wydzielono przez krystalizację. Jak wynika z danych zamieszczonych w Tabeli 7 tworzenie kompleksu CT nie wpłynęło na indukcję asymetryczną. Nadmiar enancjomeryczny w pierwszym i drugim cyklu wyniósł 90 %. W kolejnych pięciu cyklach zanotowano postępujący spadek enancjoselektywności do 82 % ee po siódmym cyklu. W kolejnych cyklach aby otrzymać wyższe wydajności, konieczne okazało się stopniowe wydłużanie czasu reakcji – aż do 120 godzin w ostatnim cyklu. Jak wykazali autorzy, było to spowodowane stratami katalizatora na etapie krystalizacji. W celu zminimalizowania strat katalizatora podczas regeneracji, pochodną 2,4,7-trinitrofluorenonu osadzono na stałym nośniku (żel krzemionkowy). Jednak i w tym przypadku obserwowano powolny spadek szybkości reakcji.



Nr cyklu	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]
1	24	89	90
2	36	84	90
3	48	83	90
4	72	80	88
5	72	72	87
6	96	63	84
7	120	59	82

Tabela 7

W 2015 r. Dong i współpracownicy zastosowali chiralne cieczy jonowe **19a-c** jako ligandy w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej (Rysunek 17).⁴² Ciecze jonowe ze względu na wysoką polarność są słabo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych, co czyni je łatwymi do regeneracji i powtórnego użycia w kolejnych cyklach katalitycznych.



Rysunek 17

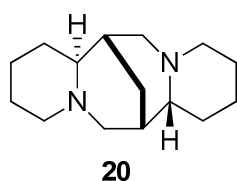
Zaobserwowano, że duży wpływ na wydajność i nadmiar enancjomeyczny produktów ma rodzaj przeciwjonu w katalizatorze. W przypadku ligandów **19a-c** okazało się, że najlepsze rezultaty w testowej reakcji nitroaldolowej 4-nitrobenzaldehydu z nitrometanem, uzyskano dla kompleksu octanu miedzi(II) z ligandem **19b**, z anionem heksafluorofosforanowym (84 % wydajności, 75 % ee). Nieco gorsze wyniki uzyskano gdy przeciwjonem był tosylan (79 % wydajności, 65 % ee), zdecydowanie najgorsze zaś dla jodku (82 % wydajności, 25 % ee). Reakcje prowadzono przez 48 godzin stosując 10 % mol. katalizatora w temperaturze 0°C w metanolu. Ligand **19b** przebadano pod kątem regeneracji katalizatora i jego ponownego użycia. W wyniku tych badań, opracowano prostą i wydajną metodę regeneracji chiralnej cieczy jonowej. Po reakcji metanol był odparowywany, reagenty i produkty wymywane eterem dietylowym, a pozostały katalizator używany do następnego cyklu katalitycznego. Szybkość i enancjoselektywność procesu w kolejnych cyklach, zmniejszały

się tylko w niewielkim stopniu. Po sześciu cyklach katalitycznych – wydajność spadła z 71% do 61 %, podczas gdy nadmiar enancjomeryczny zmniejszył się z 94 % do 90 % (wartości dla pierwszego i szóstego cyklu katalitycznego).

Spośród licznych prób uzyskania łatwych do regeneracji katalizatorów zawierających szkielet bisoksazolinowy warto wspomnieć pracę Kima z 2010 roku.⁴³ Wiążąc kowalencyjnie bisoksazolinę Evansa z nośnikiem krzemionkowym, uzyskano heterogeniczny katalizator zdolny do katalizowania reakcji nitroaldolowej przez pięć cykli bez straty enancjoselektywności na poziomie 82 % ee. Ten sam ligand związany z żelazem krzemionkowym, tym razem za pomocą sił jonowych wykorzystał w 2012 roku Zhou⁴⁴ uzyskując powtarzalne wyniki, jeśli chodzi o wydajność (około 55 %) i nadmiar enancjomeryczny (około 92 %) przez siedem kolejnych cykli katalitycznych.

2.4.2. Kompleksy miedzi z ligandami diaminowymi i ich pochodnymi.

Pracę przedstawiającą badania nad kompleksami (-)-sparteiny **20** z solami miedzi opublikowali w 2006 r. Maheswaran i współpracownicy (Rysunek 18).⁴⁵ Kompleksy z octanem miedzi (II) prowadziły do otrzymania produktów reakcji z dobrymi wydajnościami bez konieczności stosowania dodatkowej zasady. Okazały się one jednak nioselektywne gdyż otrzymywane produkty były niemalże racemiczne. Zdecydowanie lepsze rezultaty otrzymano dla analogicznych kompleksów z chlorkiem miedzi(II). W ich przypadku dla przyspieszenia reakcji okazał się konieczny dodatek zewnętrznej zasady, trietyloaminy w niewielkich ilościach (3 % mol.). Dalszy wzrost ilości TEA prowadził do obniżenia nadmiarów enancjomerycznych. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano dla aldehydów



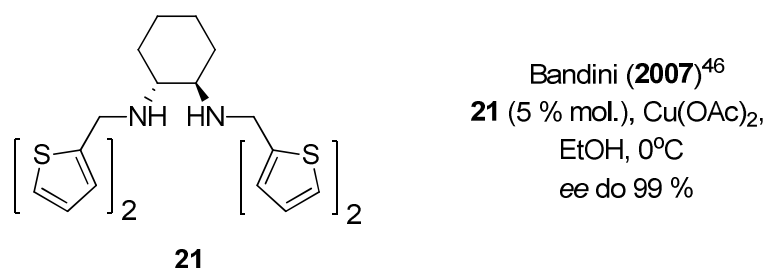
Maheswaran (2006)⁴⁵
20 (20 % mol.), CuCl₂,
TEA (3 % mol.), MeOH, 0°C
ee do 97 %

Rysunek 18

aromatycznych podstawionych w pozycji 2 (89-97 %), nieco niższe zaś dla aldehydów alifatycznych (ee w zakresie 78-90 %). Badania rentgenograficzne sparteiny z octanem i chlorkiem miedzi(II) wykazały, że sparteina w obu tych kompleksach przyjmuje taką samą konformację, występują jednak duże różnice jeśli chodzi o względną orientację przeciwjonów co powoduje znaczne rozbieżności kątów między wiązaniami i kątów torsyjnych (od 15 do

20°). Różnice te mogą wyjaśniać rozbieżności w otrzymanyach nadmiarach enancjomerycznych dla tych dwóch kompleksów.

Rok później Bandini i współpracownicy jako pierwsi opisali zastosowanie diamin opartych o szkielet *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.⁴⁶ Sterycznie zabudowany kompleks octanu miedzi(II) z C₂-symetryczną aminą pochodną tiofenu **21** oferował wysokie nadmiary enancjomeryczne dla reakcji nitroaldolowej prowadzonych w etanolu (Rysunek 19). Dla aldehydów aromatycznych enancjoselektywność oscylowała w zakresie 81-94 % ee, natomiast w przypadku aldehydów alifatycznych była z reguły jeszcze wyższa i wynosiła 84-99 % ee. Opracowany układ katalityczny dobrze funkcjonował także dla stężeń katalizatora wynoszących zaledwie 0.1 % mol. (w reakcji prowadzonej przez 72 h w temperaturze pokojowej otrzymano 2-nitro-1-fenyletanol o nadmiarze enancjomerycznym 84 % z wydajnością 72 %). W kolejnej pracy Bandini



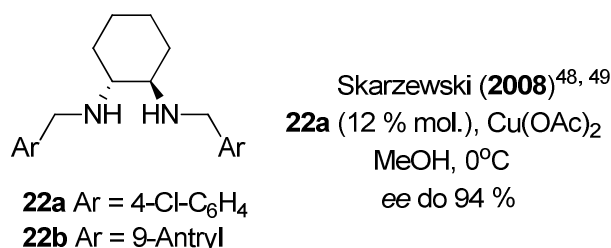
Rysunek 19

wykorzystał opracowany przez siebie katalizator do stworzenia układu, który można poddać regeneracji w łatwy sposób.⁴⁷ W tym celu związał kowalencyjnie pochodną liganda **21** z glikolem polietylenowym (PEG). Ze względu na niską rozpuszczalność w etanolu otrzymanego katalizatora, konieczne okazało się zwiększenie ilości nitrometanu (40 : 1 w stosunku do aldehydu) w mieszaninie reakcyjnej. Badany katalizator używany zaledwie w 5 % mol był efektywny w pięciu kolejnych cyklach. Po każdym z cykli katalitycznych mieszaninę reakcyjną odparowywano a nietlotne składniki kilkakrotnie wymywano eterem dietylowym. Pozostałość odparowywano i używano do kolejnego cyklu. Nadmiar enancjomeryczny produktów otrzymanych w kolejnych cyklach zawierał się w zakresie 84-87 %, konwersja zaś spadła z 97 % dla pierwszego cyklu do 75 % dla ostatniego.

Również w grupie Skarżewskiego wykorzystano szkielet *trans*-1,2-diaminocykloheksanonu do konstrukcji efektywnych katalizatorów reakcji nitroaldolowej.^{48,49} Ligand **22a** oferował nadmiary enancjomeryczne w zakresie 79-94% dla reakcji nitroaldolowej pomiędzy nitrometanem a aldehydami aromatycznymi i alifatycznymi przeprowadzonej w warunkach przedstawionych na Rysunku 20. Dalsze badania grupy Skarżewskiego⁵⁰ skupiały się na opracowaniu układu katalitycznego efektywnego dla reakcji nitroaldolowej z wyższymi nitroalkanami i aldehydami prowadzącej do otrzymania

diastereomerycznych β -nitroalkoholi. Z uwagi na to, że nitroetan jest mniej reaktywny niż metylowy analog istotnym zagadnieniem stał się czas reakcji. Problem ten rozwiązano dodając do mieszaniny reakcyjnej trietyloaminę (7.7 % mol.) co istotnie zwiększyło szybkość reakcji przy zachowaniu wysokiego poziomu stereoselektywności.

Wstępne eksperymenty wykazały, że w reakcji nitroetanu z benzaldehydem (metanol, temp. -30°C) powstaje w przewadze diastereoizomer *anti* (proporcja *syn* : *anti* 42 : 58). Natomiast podniesienie temperatury reakcji do 0°C powoduje odwrócenie proporcji diastereomerów do 59 : 41. Zmiana rozpuszczalnika na izopropanol spowodowała wzrost zarówno diastereo- jak i enancjoselektywności reakcji.



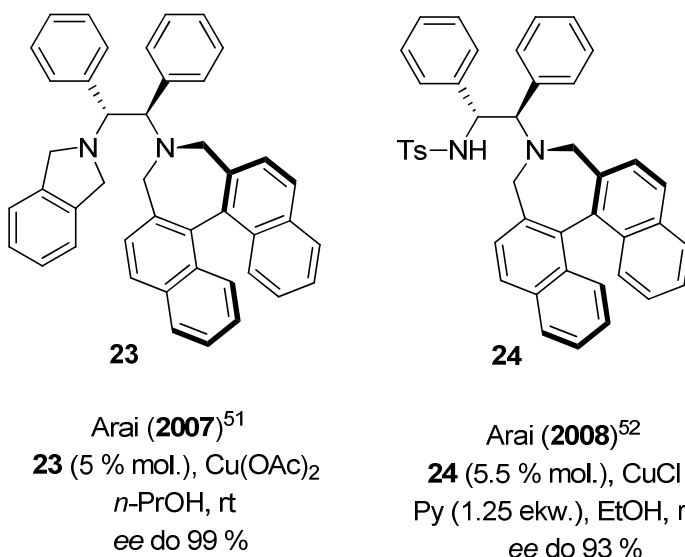
Rysunek 20

W niektórych przypadkach lepsze rezultaty oferował ligand **22b** o większym załoczeniu sterycznym wokół centrum kwasowego. Przy użyciu liganda **22b** otrzymano odpowiednie produkty reakcji nitroetanu z aldehydami aromatycznymi i alifatycznymi o nadmiarach enancjomerycznych dochodzących odpowiednio do 95 i 99 %. W przypadku aldehydów aromatycznych otrzymywano w przewadze produkty *anti* (proporcja *syn* : *anti* nawet do 25 : 75). Natomiast dla aldehydów alifatycznych dominującym produktem był diastereoizomerem *syn*, proporcja *syn* : *anti* wynosiła w skrajnym przypadku 98 : 2.

W grupie Arai otrzymano ligandy o szkielecie 1,2-difenylo-diaminoetanu **23**⁵¹, **24**⁵², które następnie przetestowano w asymetrycznej reakcji Henry'ego (Rysunek 21). Kompleks liganda **23** z octanem miedzi(II) (5 % mol.) w reakcjach prowadzonych w temperaturze pokojowej pozwalał autorom uzyskać odpowiednie produkty reakcji nitroaldolowej z prawie ilościowymi wydajnościami (92-99 %) o nadmiarach enancjomerycznych w zakresie 91-99 %. Aby zwiększyć kwasowość atomu miedzi autorzy postanowili przetestować ligandy posiadające grupy elektronoakceptorowe. Najbardziej efektywną spośród otrzymanych ligandów tego typu, okazała się monotosylowana pochodna **24**. Optymalizacja warunków reakcji dla tego liganda wykazała, że optymalnym źródłem atomów miedzi jest chlorek miedzi (I), a do efektywnego przebiegu reakcji niezbędny jest dodatek słabej zasady, 1.25 ekwiwalenta pirydyny.

W przeciwieństwie do liganda **23**, *N*-tosylowa pochodna **24** nie wykazywała tak dużej tolerancji jeśli chodzi o budowę aldehydów testowanych w reakcji nitroaldolowej. Rozrzut

wartości nadmiarów enancjomerycznych był dość istotny i wynosił od 59 do 93 %. Szczególnie niską stereoselektywność obserwowano dla *orto*-podstawionych aldehydów aromatycznych. Natomiast najlepsze wyniki otrzymano dla rozgałęzionych aldehydów alifatycznych. Ligand **24** wykazywał wyższą aktywność, gdyż wydajności reakcji sięgały około 90 % już po kilkunastu godzinach. Dobre rezultaty otrzymane dla aldehydów

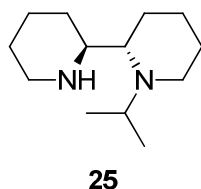


Rysunek 21

alifatycznych skłoniły autorów do przebadania opracowanego układu katalitycznego w reakcji prowadzących do otrzymania produktów diastereomerycznych. We wszystkich z przeprowadzonych reakcji katalizator dawał w przewadze produkty *syn* z dość dużym stosunkiem *syn* : *anti* sięgającym 92 : 8. Otrzymywane nadmiary enancjomeryczne produktów *syn* wynosiły od 64 do 84 % podczas gdy te otrzymywane dla produktów *anti* były znacząco niższe – w zakresie 22-55 %. Przeprowadzone reakcje z nitroetanem i nitropropanem były też wyraźnie wolniejsze – nierzadko aby uzyskać wysokie wydajności, reakcja musiała być prowadzona ponad 40 godzin.

W 2010 r. Kanger przedstawił ligand **25** o niespotykanym dotychczas bipiperidynowym szkielecie (Rysunek 22).⁵³ Enancjoselektywność reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksem liganda **25** z octanem miedzi(II) wykazywała silną zależność od temperatury reakcji – obniżenie temperatury z 25°C do – 25°C spowodowało wzrost *ee* z 41 do 85 %. Obniżenie temperatury wiązało się ze znacznym spadkiem szybkości reakcji. Problem ten rozwiązano dodając do mieszaniny reakcyjnej 5 % mol. trietyloaminy. Dodatek ten spowodował wzrost wydajności z 17 do 68 % odpowiednio po 70 i 19 h prowadzenia reakcji. Otrzymane nadmiary enancjomeryczne mieściły się w granicach 71-96 %. W

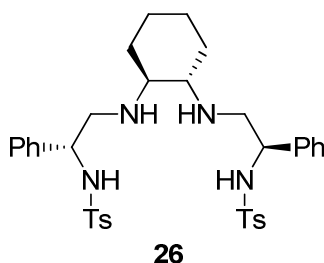
reakcjach nitroetanu z aldehydami otrzymywano diastereoizomery w proporcji *syn* : *anti* około 1 : 4. Otrzymywane nadmiary enancjomeryczne były we wszystkich przypadkach nieco wyższe w przypadku izomerów *anti* (82-96 %) w porównaniu do odpowiednich izomerów *syn* (71-89 %).



Kanger (2010)⁵³
25 (10 % mol.), Cu(OAc)₂
 TEA (5 % mol.), EtOH, -25°C
 ee do 96 %

Rysunek 22

Wykorzystanie bisulfonamidowego liganda **26** opartego na szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu przedstawił w 2011 r. zespół Wana (Rysunek 23).⁵⁴ Ligand ten był najbardziej efektywny w kompleksie z bromkiem miedzi(I) w roztworze metanolu. W reakcji zróżnicowanych aromatycznych i alifatycznych aldehydów z nitrometanem w temperaturze pokojowej otrzymano produkty w imponująco wysokim i wąskim zakresie nadmiarów enancjomerycznych – od 92 do 99 % przy czasach reakcji mieszczących się w granicach 24-60 godzin. Następnie autorzy przebadali opracowany układ katalityczny w reakcjach benzaldehydu z nitroetanem. Aby reakcja przebiegała w akceptowalnym tempie, niezbędna była obecność słabej zasady w środowisku reakcji.



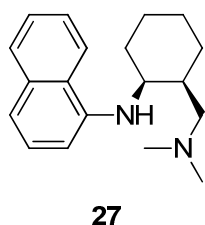
Wan (2011)⁵⁴
26 (10 % mol.), CuBr
 MeOH, rt
 ee do 99 %

Rysunek 23

Dodanie jednego ekwiwalentu pirydyny nie tylko zwiększyło wydajność reakcji (wzrost wydajności z 55 do 95 %), ale także korzystnie wpłynęło na enancjoselektywność procesu. W reakcji prowadzonej bez aminy, nadmiar enancjomeryczny wynosił 80 %, a gdy dodano pirydyny, stereoselektywność wzrosła do 87 %. Nie zaobserwowano znaczącego wpływu dodatku zasady na proporcję otrzymywanych diastereoizomerów *syn* : *anti*, który wynosił około 2 : 1. Bardzo dobre rezultaty osiągnięto używając kompleksu liganda **26** z bromkiem miedzi(I) w reakcjach prochiralnych nitroalkanów (nitroetan, nitropropan, fenylonitrometan) z alifatycznymi i aromatycznymi aldehydami. Reakcja cykloheksanokarboksaldehydu z nitropropanem, w której otrzymano addukt *syn* z

nadmiarem enancjomerycznym 97 % i proporcji *syn* : *anti* 32 : 1 jest imponującym przykładem potencjału tego liganda.

W 2011 r. Hirose i współpracownicy przedstawili pracę opisującą właściwości ligandów 1,3-diaminowych otrzymanych z kwasu *cis*-2-benzamidocykloheksanokarboksylowego.⁵⁵ Jak wykazały testowe reakcje nitrometanu z aldehydami, najbardziej efektywnym ligandem z tej grupy związków była diamina **27** (Rysunek 24). W trakcie optymalizacji warunków reakcji, autorzy zaobserwowali znaczny spadek enancjoselektywności w czasie. Stwierdzili oni, że prawdopodobnie jest to związane z odwracalnością procesu (reakcja retro-Henry'ego). Spadek ten był szczególnie widoczny w podwyższonej temperaturze – nadmiar enancjomeryczny zmniejszył się z 71 % po 1 h prowadzenia reakcji do 23 % po 48 h (temperatura reakcji wynosiła 50°C).



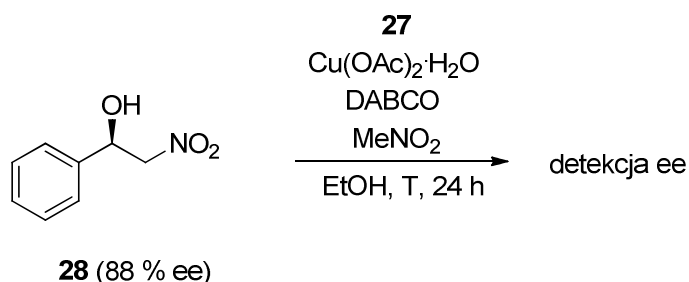
Hirose (2011)⁵⁵
27 (10 % mol.), Cu(OAc)₂·H₂O
DABCO (2 % mol.), EtOH, 0°C
ee do 91 %

Rysunek 24

Co więcej, wydłużanie czasu reakcji w tej temperaturze powodowało stopniowy spadek wydajności na skutek zachodzenia reakcji następczej: eliminacji cząsteczki wody z β-nitroalkoholu. Eliminacja była obserwowana jeszcze w temperaturze pokojowej, obniżenie temperatury do 0°C całkowicie zahamowało tę niepożądaną reakcję. Autorzy, aby w pełni zoptymalizować warunki reakcji postanowili przebadać czynniki wpływające na zachodzenie reakcji retro-Henry'ego i co za tym idzie zmniejszyć jej niekorzystny wpływ na nadmiary enancjomeryczne otrzymywanych produktów. W tym celu produkt reakcji nitroaldolowej o znanym nadmiarze enancjomerycznym (88 %) poddano wpływowi różnych warunków reakcji przez 24 h. Uzyskane wyniki podsumowuje Tabela 8. Nie zaobserwowano zmiany wartości ee dla eksperymentów w których używano osobno octanu miedzi(II) (l.p. 2) lub ligandu (l.p. 3), a jedynie wtedy gdy użyto je razem (l.p. 4) wyniki te sugerują, że reakcja retro-Henry'ego zachodzi poprzez interakcję nitroalkoholu **28** z kompleksem liganda **27** z octanem miedzi(II).

Autorzy zaobserwowali, że reakcję można do pewnego stopnia stłumić poprzez dodatek 9 ekwiwaleńców nitrometanu (l.p. 5). Prawdopodobnie większa ilość nitrometanu w mieszaninie reakcyjnej koordynuje w pewnym stopniu kompleks liganda **27** z octanem miedzi, co zapobiega oddziaływaniu kompleks-produkt, które prowadzi do reakcji retro-Henry'ego. Obniżenie temperatury do 0°C oraz dodatek 2 % mol. DABCO, co odpowiada

optymalnym warunkom reakcji, pozwoliło na całkowite zahamowanie racemizacji z zachowaniem odpowiedniego tempa reakcji.



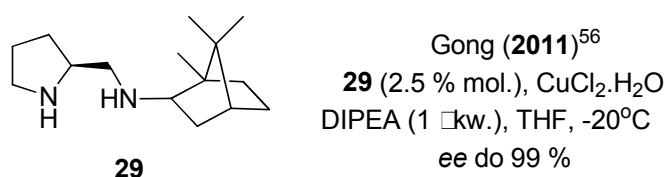
L.p.	Cu [% mol.]	27 [% mol.]	DABCO [% mol.]	MeNO ₂ [ekw.]	T [°C]	ee [%]
1	-	-	-	-	rt	87
2	10	-	-	-	rt	88
3	-	10	-	-	rt	85
4	10	10	-	-	rt	73
5	10	10	-	9	rt	80
6	10	10	-	9	0	87
7	10	10	2	9	0	87

Tabela 8

Opracowany układ katalityczny oferował wyższe wydajności dla reakcji nitrometanu z aldehydami aromatycznymi zawierającymi grupy elektrodonorowe. Właściwości elektronowe nie miały natomiast wpływu na uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne produktów, które zawierały się w granicach od 83 do 91 % ee. Także czynniki steryczne miały większy wpływ na wydajność procesu niż enancjoselektywność. Dla tolualdehydu wydajność procesu spadała w szeregu *orto* (85 %), *meta* (76 %), *para* (67 %). Jeszcze mniej aktywne okazały się aldehydy alifatyczne dla których w ciągu 24 h otrzymywano wydajności rzędu 12-36 %. Nadmiary enancjomeryczne dla aldehydów alifatycznych wynosiły od 71 do 86 %.

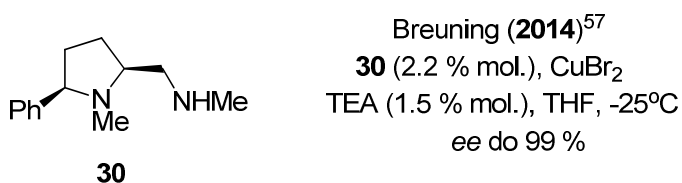
W 2011 r. Gong i współpracownicy otrzymali z *L*-proliny i *D*-kamfory diaminowy ligand **29** o symetrii C₁ (Rysunek 25).⁵⁶ Ligand ten, zastosowany w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksami z chlorkiem miedzi(II) wykazał ponadprzeciętną efektywność. Już przy zastosowaniu zaledwie 2.5 % mol. katalizatora w reakcji nitrometanu z aldehydami o zróżnicowanej budowie, otrzymano szereg β-nitroalkoholi z nadmiarem enancjomerycznym do 99% ee. Dodatek zasady w tym przypadku podyktowany był jedynie zwiększeniem szybkości reakcji i nie miał wpływu na enancjoselektywność procesu mimo zastosowania jej w ilościach znacznie przekraczających ilość katalizatora. Zarówno dodatek wody (20 μl) jak i kwasu benzoowego (produktu utleniania benzaldehydu) w ilości 2.5 % mol. nie miał wpływu na szybkość i enancjoselektywność reakcji. Dopiero 5 % mol. kwasu znacznie zwolniło reakcję nie wpływając jednak na ee produktów. Badany katalizator w

przypadku aldehydów alifatycznych, niezależnie od stopnia ich rozgałęzienia, oferował produkty reakcji o nadmiarach enancjomerycznych w zakresie 94-99 % z wydajnościami 91-98 %. Równie dobre rezultaty otrzymano dla zróżnicowanej serii aldehydów aromatycznych w temp. -20°C (ee 93-98 %). Ligand **29** wykazał również wysoką skuteczność w reakcji aldehydów z wyższymi nitroalkanami : proporcja *syn* : *anti* w odpowiednich produktach oscylowała pomiędzy 55 : 45, a 90 : 10, natomiast nadmiary enancjomeryczne wynosiły dla izomeru *syn* do 98 % ee, a dla *anti* do 96% ee.



Rysunek 25

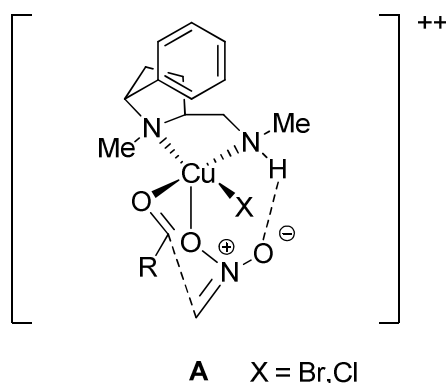
W 2014 r Breuning i współpracownicy zaprezentowali wysoce efektywny ligand **30** pochodną kwasu *L*-piroglutaminowego (Rysunek 26).⁵⁷ Kompleksy liganda **30** z halogenkami miedzi(II) oferowały nadmiary enancjomeryczne w wyjątkowo wąskim zakresie wynoszącym 98-99 % dla alifatycznych i aromatycznych aldehydów o zróżnicowanej budowie. W przypadku aldehydów aromatycznych zastosowano bromek miedzi(II) w ilości 2 % mol w temperaturze -25°C . Warunki te nie sprawdzały się dla aldehydów alifatycznych. Zwiększenie ilości kompleksu liganda **30** z chlorkiem miedzi(II) do 8 % mol. oraz dodanie trietyloaminy (6 % mol.) pozwoliło uzyskać wyniki porównywalne z tymi otrzymanymi dla aldehydów aromatycznych (98-99 % ee).



Rysunek 26

Doskonałą enancjoselektywność autorzy tłumaczą proponując stan przejściowy **A** (Rysunek 27). W przedstawionym modelu grupa fenylova blokuje górną pozycję apikalną pozostawiając dostępne jedynie trzy pozycje – dwie ekwatorialne i jedna apikalną. Zgodnie z przytaczanymi rozważaniami Evansa, nitroenolan w celu maksymalnej aktywacji przyjmuje pozycję apikalną zaś aldehyd jedną z dwóch pozycji ekwatorialnych.³² W tym przypadku aldehyd zajmuje pozycję bliższą pierścienia pirolidyny z dwóch powodów. Po pierwsze

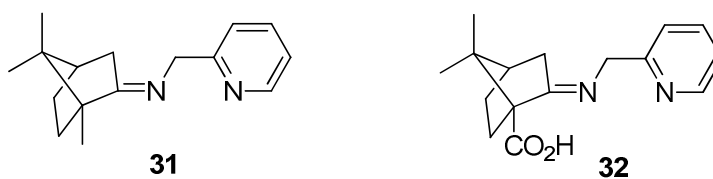
wówczas sterycznie bardziej wymagający halogenek zajmuje pozycję mniej zatłoczoną przy grupie aminometylowej. Drugim powodem są względy elektronowe – elektrofilowość aldehydu wzrasta gdy naprzeciw siebie ma drugorzędową aminę będącą w mniejszym stopniu grupą elektrodonorową niż amina trzeciorzędowa. Tworzenie wiązania C-C zachodzi poprzez sześcioczłonowy krzesłowy stan przejściowy dodatkowo stabilizowany wiązaniem wodorowym pomiędzy atomem tlenu nitroenolanu i atomem wodoru grupy aminometylowej.



Rysunek 27

2.4.3. Kompleksy miedzi z ligandami innego typu.

Prace dotyczące zastosowania ligandów iminopirydynowych opublikowali w roku 1997 naukowcy z grupy Pedro.⁵⁸ Najefektywniejsze z tej grupy ligandów były pochodne **31** i **32** (Rysunek 28).



Rysunek 28

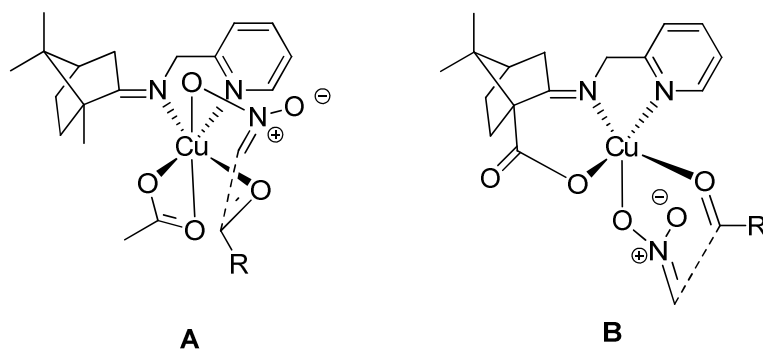
Ligandy te, różniące się jedynie obecnością grupy karboksylowej, w reakcji nitrometanu z aldehydami prowadziły do otrzymania przeciwnych enancjomerów (Tabela 9). Najlepsze rezultaty dla obu ligandów uzyskano dla aldehydów posiadających grupy elektrodonorowe w szczególności *orto*-podstawionych (l.p. 2 oraz 10). Zdecydowanie gorsze nadmiary enancjomeryczne natomiast otrzymano dla aldehydów zawierających ugrupowania elektroakceptorowe niezależnie od miejsca podstawienia. Istotną wadą przedstawianego

układu jest mała szybkość katalizowanej reakcji szczególnie widoczna dla aldehydów alifatycznych (l.p. 7 oraz 15). Z reguły reakcje z użyciem liganda **32** zachodziły wyraźnie szybciej. Różnice w aktywności katalizatorów z ligandami **31** oraz **32** są szczególnie widoczne w reakcjach z udziałem aldehydów alifatycznych (l.p. 7 vs 15 oraz 8 vs 16).

		31 (11 % mol.) Cu(OAc) ₂ · H ₂ O DIPEA (1 ekw.) EtOH				32 (11 % mol.) Cu(OAc) ₂ · H ₂ O DIPEA (1 ekw.) CHCl ₃				
		← RCHO + MeNO ₂				→				
		R-CH(OH)-CH ₂ -NO ₂				R-CH(OH)-CH ₂ -NO ₂				
		Reakcja z ligandem 37a				Reakcja z ligandem 37b				
L.p.	R	T [°C]	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]	L.p.	T [°C]	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]
1	Ph	-40	90	81	72	9	-65	140	84	80
2	2-MeOC ₆ H ₄	-65	50	90	85	10	-65	46	98	84
3	3-MeOC ₆ H ₄	-40	90	81	76	11	-50	70	83	75
4	4-MeOC ₆ H ₄	-40	120	75	78	12	-50	120	80	78
5	2-NO ₂ C ₆ H ₄	-40	70	70	27	13	-50	20	89	31
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-25	93	85	17	14	-50	67	99	27
7	PhCH ₂ CH ₂	-20	200	44	43	15	-50	120	83	74
8	<i>i</i> -Bu	-20	-	-	-	16	-50	120	94	79

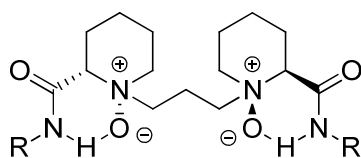
Tabela 9

Na podstawie konfiguracji nowo zgenerowanego centrum asymetrii w otrzymanych produktach, autorzy zaproponowali stany przejściowe dla testowanych katalizatorów (Rysunek 29). W obu przypadkach nukleofil wiązany jest z atomem miedzi prostopadle do płaszczyzny wyznaczonej przez atomy azotu liganda oraz atom miedzi, natomiast elektrofil zajmuje jedną z pozycji ekwatorialnych. W przypadku **A** drugą pozycję ekwatorialną zajmuje atom tlenu grupy octanowej, która dodatkowo wraz z grupą metylową liganda osłania jedną z dwóch pozycji apikalnych. Natomiast w stanie przejściowym **B** drugą pozycję ekwatorialną zajmuje grupa karboksylowa liganda, a atak nukleofilowy zachodzi od mniej zatłoczonej strony powodując powstawanie produktów addycji od strony *Si*.



Rysunek 29

W 2007 r. Feng i współpracownicy przedstawili wykorzystanie kompleksów miedzi(I) z C₂-symetrycznymi N-tlenkami piperydyny **33a-b** (Rysunek 30).⁵⁹ Niezwykle istotny w przypadku zastosowania ligandów tego typu był stosunek ligand : miedź użyty do generowania kompleksu. Najlepsze rezultaty pod względem wydajności (80 %) i enancjoselektywności (90 % ee) reakcji otrzymano gdy wynosił on 1 : 1. W przypadku zastosowania dwukrotnego nadmiaru liganda wydajności i enancjoselektywności spadły do odpowiednio 60 i 85 %. Natomiast zastosowanie dwukrotnego nadmiaru jonów miedzi (I) spowodowało całkowity brak reakcji co sugeruje koordynację cząsteczki liganda z dwoma jonami miedzi i utworzenie nieaktywnych katalitycznie kompleksów. Korzystny wpływ na szybkość reakcji miała obecność sit molekularnych oraz diizopropylaminy w mieszaninie reakcyjnej.



33a R = cyklopentyl
33b R = cykloheksyl

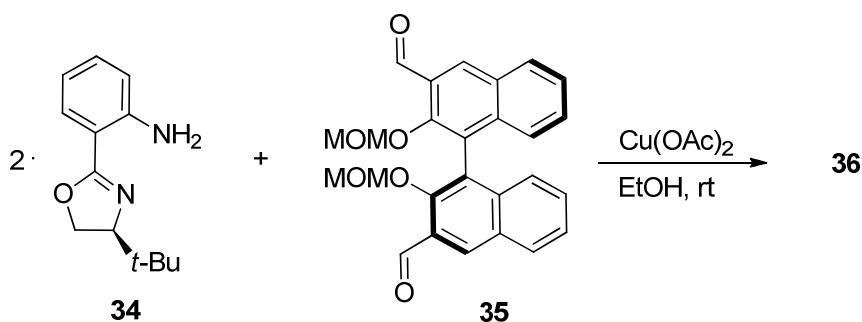
Feng (2007)⁵⁹
33a (10 % mol.), (CuOTf)₂·C₇H₈
 DIPEA (5 % mol.), 4A MS, THF, -45°C
 ee do 98 %

Rysunek 30

Opracowany układ katalityczny pozwala na uzyskanie produktów reakcji nitroaldolowej nitrometanu z aldehydami z wysokimi wydajnościami (44-99 %) i nadmiarami enancjomerycznymi (73-98 %). W pracy z 2015 r. grupa Fenga przedstawiła wyniki reakcji diastereoselektywnych katalizowanych kompleksami N-tlenku **33b**.⁶⁰ Układ katalityczny okazał się promować addukty *anti* z maksymalnym stosunkiem *anti* : *syn* wynoszącym 17 : 1. Najwyższe nadmiary diastereomeryczne spośród izomerów benzaldehydu uzyskiwano dla izomerów *orto*. Nadmiary enancjomeryczne produktów *anti* mieściły się w granicach 81-97 %. Według autorów pracy, na podstawie danych eksperymentalnych, w stanie przejściowym reakcji do atomu miedzi(I) koordynują zarówno oba atomy tlenu jak i oba amidowe atomy azotu. Zgodnie z pracą Evansa aldehyd zajmuje pozycję ekwatorialną. Natomiast nitroenolan, dodatkowo stabilizowany przez tworzenie wiązania wodorowego z amidową grupą NH, zajmuje pozycję aksjalną co skutkuje atakiem nukleofilowym od strony *Si*.

W 2011 r Du przedstawił pracę dotyczącą syntezy biblioteki ligandów poprzez tworzenie *in situ* zasad Schiffa z dwóch chiralnych elementów – pochodnej 2-aminofenylooksazoliny oraz dialdehydu opartego na strukturze binolu.⁶¹ Spośród przebadanych katalizatorów najefektywniejszy okazał się **36** składający się z aminy **34**, aldehydu **35** oraz octanu miedzi(II) (Schemat 9). Badany układ katalityczny oferował w temperaturze pokojowej produkty reakcji nitroaldolowej o nadmiarach enancjomerycznych mieszczących się w zakresie 72-93 % dla aldehydów aromatycznych oraz 96-98 % dla

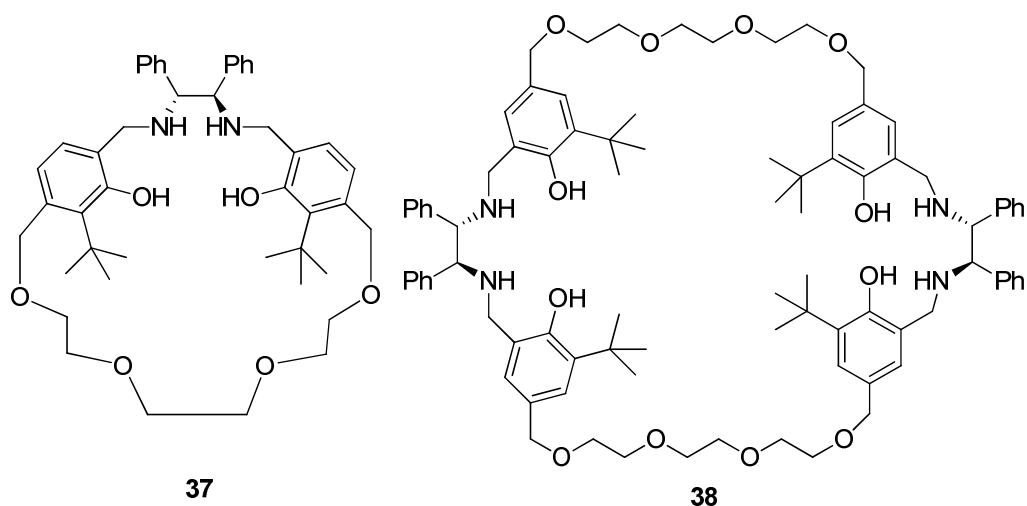
aldehydów alifatycznych. Autorom nie udało się uzyskać struktury rentgenograficznej kompleksu i choć nie jest znana dokładna struktura katalizatora dowiedziono, że układ C₂-symetryczny daje lepsze rezultaty (88 % vs 80 % ee) od analogu C₁-symetrycznego (uzyskanego z odpowiedniego monoaldehydu).



Schemat 9

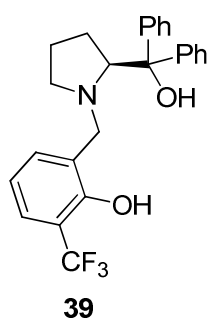
Zastosowanie makrocyklicznych mono- i dimerycznych ligandów **37** i **38** w asymetrycznej syntezie agonisty receptora adrenergicznego (*R*)-fenylefryny na drodze reakcji nitroaldolowej przedstawili Kureshy i współpracownicy (Rysunek 31).⁶² Monomeryczny ligand **37** użyty w ilości 10 % mol. oferował z reguły wyższe nadmiary enancjomeryczne (w zakresie 90-99 %) w porównaniu do dimerycznego liganda **38** (2.5 % mol.) (ee w zakresie 78-95 %). Z kolei ligand dimeryczny był prawie dwa razy bardziej aktywny niż monomeryczny odpowiednik, nie można zatem wykluczyć pewnego efektu kooperacji dwóch jednostek [H₄]-salenowych. Dla obu katalizatorów możliwa okazała się ich regeneracja po zakończeniu reakcji poprzez krystalizację kompleksów za pomocą dodatku heksanu do mieszaniny poreakcyjnej. Oba katalizatory wykazały nieznaczny spadek aktywności i enancjoselektywności w ciągu ośmiu kolejnych cykli katalitycznych.

Autorzy postulują, że w stanie przejściowym reakcji prowadzącym do otrzymania produktów o odpowiedniej stereochemii, występują oddziaływania typu π-π-stacking pomiędzy grupą fenylową aldehydu a jedną z grup fenylowych liganda. Jako dowód podają przesunięcie maksimum absorpcji (blue shift) o wartości 24.4 nm dla przejścia LMCT (ligand-metal charge transfer) obserwowane dla roztworu kompleksu liganda **37** po dodaniu do niego benzaldehydu.



Rysunek 31

Układ katalityczny zdolny do przeprowadzania reakcji Henry'ego w środowisku wodnym opracowali w 2011 r. Wang i współpracownicy.⁶³ Autorzy zaprojektowali nowy ligand, pochodną difenyloprolinolu **39** (Rysunek 32). Aby reakcja zachodziła efektywnie w środowisku wodnym, do mieszaniny reakcyjnej dodano katalizatora przeniesienia fazowego (PTC) bromku tetrabutylamoniowego (10 % mol.) oraz węglanu cezu (10% mol.). Korzystny okazał się także dodatek 4-*tert*-butylofenolu jako achiralnego liganda, który spowodował wzrost ee otrzymanego produktu o 2 %. W zoptymalizowanych warunkach reakcji autorzy przetestowali badany układ katalityczny w reakcji nitrometanu z różnorodnymi aldehydami.



Wang (2011)⁶³
39 (10 % mol.), CuBr₂·Cs₂CO₃
 4-*t*-Bu-fenol, Bu₄NBr, H₂O, 0°C
 ee do 99 %

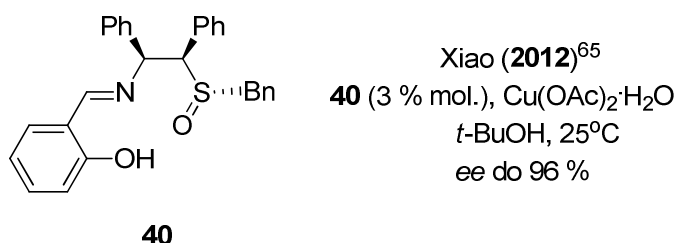
Rysunek 32

Otrzymane nadmiary enancjomeryczne w większości przypadków przekraczały 95 %. Z przeprowadzonych badań wynika, że w przypadku aldehydów aromatycznych efekty steryczne i elektronowe nie mają dużego wpływu na enancjoselektywność procesu. Dla rozgałęzionych i nierozgałęzionych aldehydów alifatycznych nadmiary enancjomeryczne zawierały się w zakresie 92-97 %.

W kolejnej pracy naukowcy przebadali ligand **39** pod kątem zastosowania w diastereoselektywnej reakcji nitroaldolowej.⁶⁴ W zmodyfikowanych warunkach reakcji

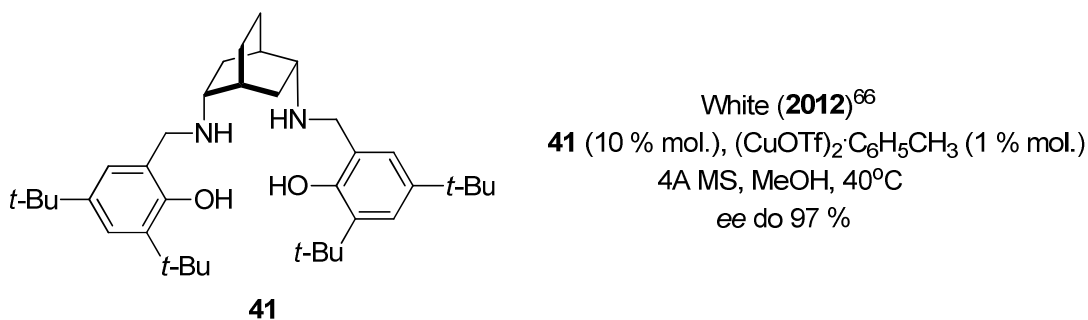
(reakcję prowadzono w -15°C w tetrahydrofuranie bez dodatku fenolu i katalizatora PTC) kompleks liganda **39** wykazywał wysoką *anti* selektywność. Dla serii aldehydów alifatycznych i aromatycznych stosunek produktów *anti* : *syn* z reguły przekraczał 15 : 1 przy nadmiarach enancjomerycznych dla izomeru *anti* w zakresie 88-99 %.

W roku 2012 grupa Xiao opracowała nowy, wydajny ligand **40** zawierający funkcje iminową oraz sulfotlenkową (Rysunek 33).⁶⁵ Naukowcy przeprowadzając reakcje z odpowiednimi pochodnymi takimi jak sulfidy czy też sulfony dowiedli, że obecność grupy sulfotlenkowej jest kluczowa dla efektywności i enancjoselektywności badanego procesu. Także redukcja ugrupowania iminowego oraz zabezpieczenie grupy hydroksylowej skutkowały znacznym obniżeniem wydajności katalizowanego procesu i otrzymywanych nadmiarów enancjomerycznych produktów. W zoptymalizowanych warunkach reakcji opracowany układ katalityczny oferował nadmiary enancjomeryczne w zakresie 91-96 % dla szerokiej gamy alifatycznych i aromatycznych aldehydów z wydajnościami od 61 do 91 %.



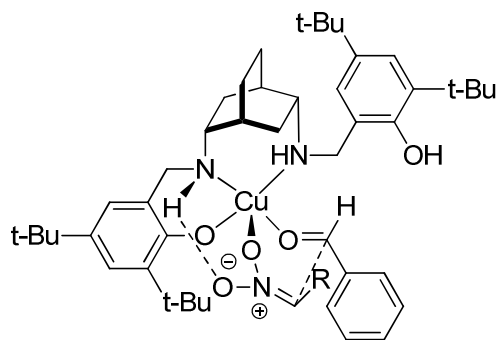
Rysunek 33

White i współpracownicy wykorzystali zbudowany na szkielecie *cis*-2,5-diaminobicyklo[2.2.2]oktanu ligand **41** wykorzystali do syntezy szeregu leków β -adrenolitycznych (Rysunek 34).⁶⁶ Podczas prac nad optymalizacją warunków reakcji okazało się, że dopiero zastosowanie dziesięciokrotnego nadmiaru liganda **41** w stosunku do użytego źródła jonów miedzi(I) pozwala uzyskać produkty reakcji nitroaldolowej z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.



Rysunek 34

W zoptymalizowanych warunkach reakcji kompleks liganda **41** oferował β -nitroalkohole o nadmiarach enancjomerycznych w granicach 93-98 % z wydajnościami 81-99 %. Kompleks liganda w reakcjach z użyciem nitropropanu okazał się być wysoce *syn* selektywny (*dr* nawet 50 : 1). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zaproponowali model stereochemiczny **A** (Rysunek 35).



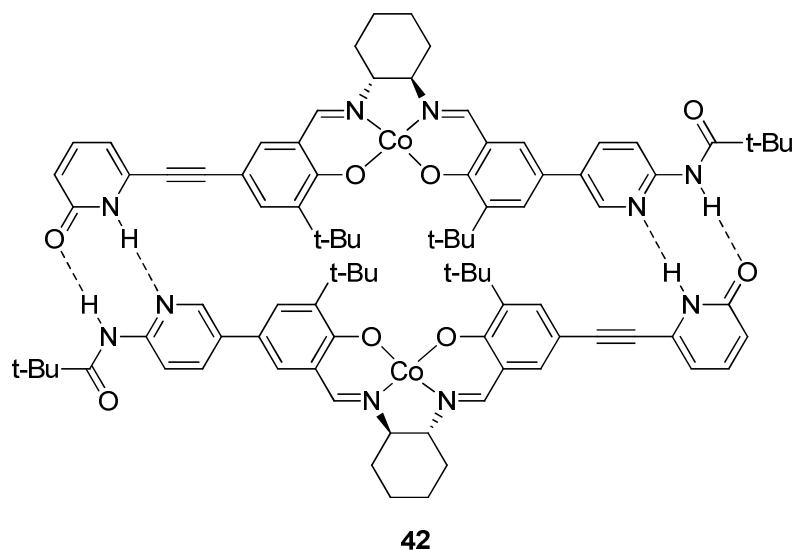
A

Rysunek 35

Na przedstawionym modelu reagenty koordynują do kompleksu miedzi(I) w przestrzeni poniżej układu bicyklicznego. Najprawdopodobniej w stanie przejściowym **A** istotną rolę odgrywa wiązanie wodorowe pomiędzy protonem jednej z grup aminowych a atomem tlenu nitroenolanu. Tworzenie wiązania C-C zachodzi od mniej zatłoczonej strony *Si* aldehydu. W przypadku wyższych nitroalkanów tworzony nitroenolan posiada konfigurację *Z*.

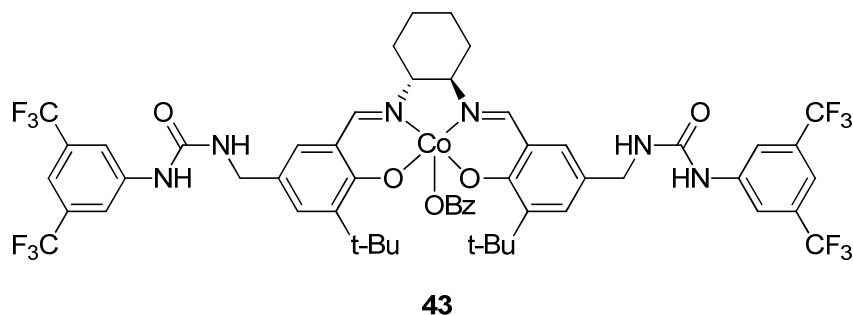
2.5. Kompleksy innych metali w reakcji nitroaldolowej.

W 2004 r. Yamada i współpracownicy opublikowali pierwsze prace nad wykorzystaniem kompleksów kobaltu w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.⁶⁷ Cztery lata później r. Hong i współpracownicy przedstawili dwurdzeniowy kompleks kobaltu(II) składający się z dwóch monomerycznych salenowych kompleksów połączonych komplementarnymi wiązaniami wodorowymi pomiędzy jednostkami 2-pirydonu i aminopirydyny **42** (Rysunek 36). Katalizowana za pomocą tego kompleksu reakcja nitroaldolowa była reakcją drugiego rzędu względem stężenia jonów kobaltu. Zaobserwowano także znaczny spadek enancjoselektywności reakcji przy zmianie rozpuszczalnika z dichlorometanu na metanol (z 96 do 25 % ee). Samoagregacja jednostek salenowych skutkowałą zwiększeniem tempa reakcji (stała szybkości reakcji 48 razy większa) oraz enancjoselektywności reakcji nitroaldolowej (96 % w porównaniu do 55-64 % ee dla analogicznego monomerycznego kompleksu). Otrzymany układ katalityczny (2 % mol. katalizatora, 2 % mol. DIPEA w -30 °C w dichlorometanie) oferował wysokie nadmiary enancjomeryczne w granicach 81-96 % oraz wydajności w zakresie 65-99 % dla zróżnicowanych aldehydów aromatycznych.



Rysunek 36

W kolejnej pracy Hong i współpracownicy opisali działanie salenowego kompleksu kobaltu(III) **43** (Rysunek 37).⁶⁸ Wstępne badania przeprowadzone przez autorów jako mechanizm katalizy wskazują kooperację między aktywacją aldehydu przez metal przejściowy oraz aktywacją nitroenolanu wiązaniami wodorowymi przez układ mocznikowy. Alternatywny model mechanizmu postulowany dla kompleksów kobaltu (II) z ligandem **42** czyli podwójnej aktywacji atomami metalu przejściowego w przypadku jonów kobaltu (III) został odrzucony. Jako przesłanki podano odpowiednie badania kinetyczne dla kompleksów kobaltu na drugim i trzecim stopniu utlenienia oraz fakt nie wykazywania efektu nieliniowego (obecnego dla jonów kobaltu na drugim stopniu utlenienia). W reakcji nitrometanu z aldehydami przeprowadzanej w -70°C w dichlorometanie w obecności 50 % mol. *N*-etylopiperydyny katalizator **43** oferował odpowiednie produkty z wydajnościami w zakresie 82-99 % i nadmiarach enancjomerycznych w granicach 91-97 %. W reakcjach z użyciem

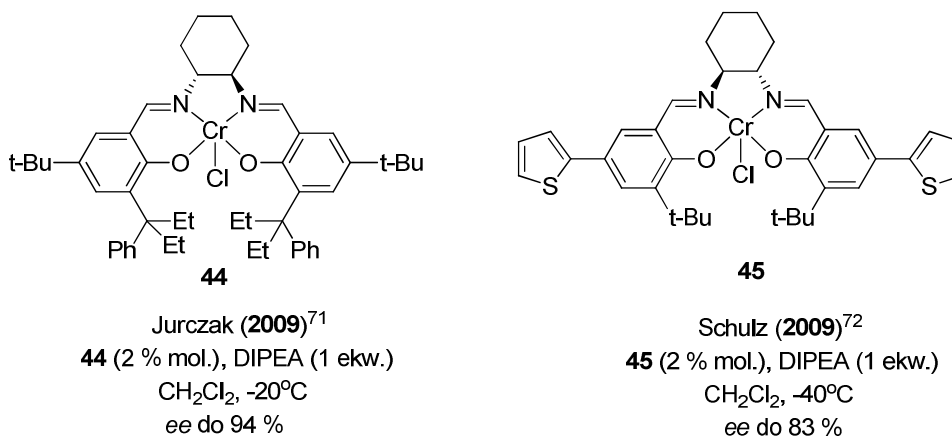


Rysunek 37

wyższych nitroalkanów badany układ katalityczny okazał się być *anti* selektywny w szczególności dla aldehydów posiadających podstawniki w pozycji *orto* (*dr* nawet do 48 : 1) przy jednoczesnym zachowaniu wysokiego poziomu enancjoselektywności.

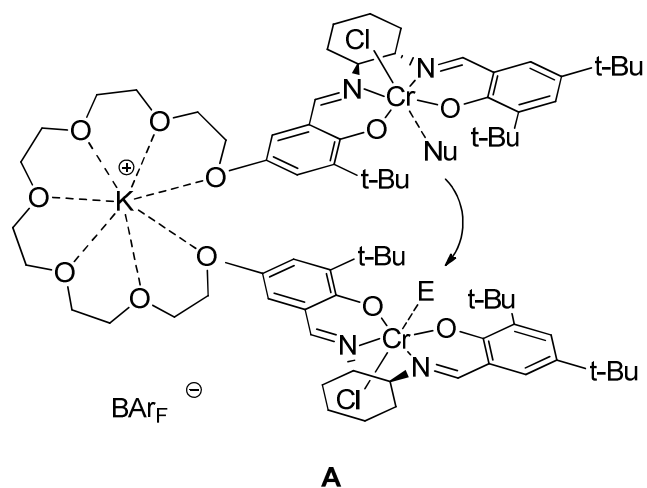
W kolejnych latach ciekawe prace na temat wykorzystania salenowych i salanowych kompleksów pochodnych 1,2-*trans*-diaminocykloheksanu prowadzących do otrzymania obydwu enancjomerów (tzw. ortogonalna enancjoselektywność) zaprezentowali grupy Xui⁶⁹ oraz Wecka.⁷⁰

Także dla kompleksów chromu(III) z ligandami salenowymi opartymi o szkielet 1,2-*trans*-diaminocykloheksanu uzyskano bardzo dobre rezultaty w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej (Rysunek 38). W 2009 r. Jurczak i współpracownicy udowodnili, że ligand **44** oferuje zwykle nadmiary enancjomeryczne powyżej 80 %.⁷¹ Najwyższą wartość uzyskano dla *p*-bifenylokarbaldehydu (94%). Z reguły niższe nadmiary enancjomeryczne uzyskiwano dla aldehydów aromatycznych podstawionych w pozycji *orto*. Równie dobre wartości *ee* aczkolwiek ze znacznie gorszymi wydajnościami reakcji otrzymywano dla aldehydów alifatycznych. W tym samym roku tiofenowy ligand **45** o bardzo zbliżonej budowie przedstawili Schulz i współpracownicy.⁷²



Rysunek 38

Użycie analogicznych jednostek salenowych jako fragmentów struktury podanda zaprezentował w 2014 r. Fan i współpracownicy.⁷³ Dodatek soli potasowej (KBAr_F) do odpowiedniego polieteru zawierającego na dwóch końcach jednostki salenowe skompleksowane z kationami chromu(III) powoduje zbliżenie tychże jednostek i umożliwia efektywne zachodzenie pożądanej reakcji według modelu **A** (Rysunek 39). Porównanie reakcji przeprowadzonych z dodatkiem soli potasowej oraz bez jej obecności ujawniło, że efekt kompleksowania wpływa zarówno na znaczny wzrost wydajności reakcji nitroaldolowej (nawet z 40 do 90 %) jak i jej enancjoselektywności (wzrost *ee* nawet o 31 %).



Rysunek 39

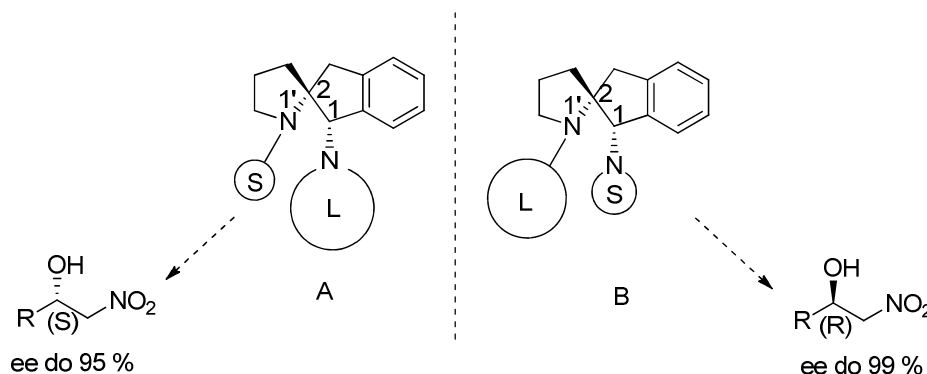
Poza kompleksami wymienionych metali dość ograniczone zastosowanie w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej znalazły takie metale jak magnez⁷⁴ czy też nikiel.⁷⁵

3. Badania własne.

3.1. Synteza i optymalizacja struktury ligandów spiro-diaminowych. Zastosowanie w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

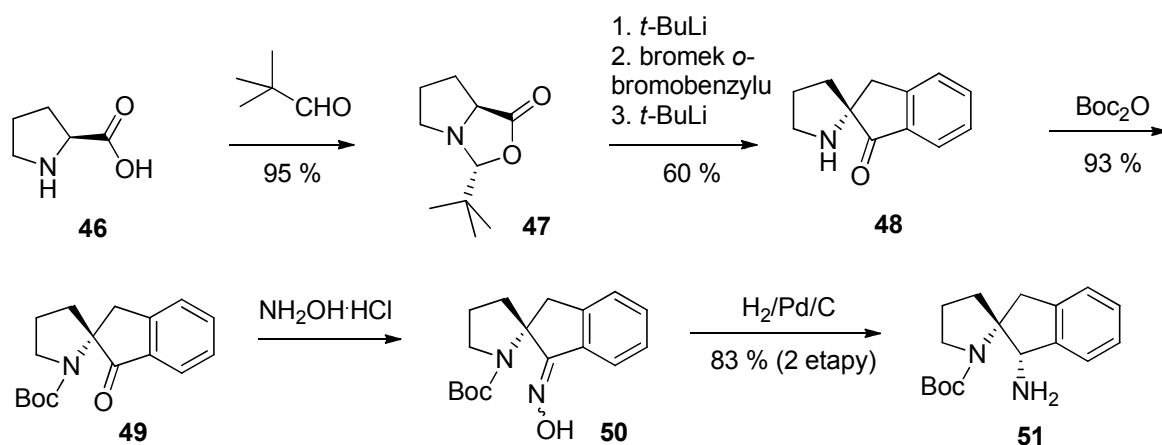
Prowadzone w zespole XII Instytutu Chemii Organicznej PAN prace potwierdziły, że spiro-diaminy należą do efektywnych ligandów katalizowanej kompleksami miedzi(II) reakcji nitroaldolowej.¹² Poszukiwania optymalnej struktury ligandów zaowocowały znalezieniem prostej zależności pomiędzy względną zawadą steryczną na obu atomach azotu liganda i stereochemicznym wynikiem reakcji nitroaldolowej (Rysunek 40). Obecność dużego objętościowo podstawnika na benzylovym atomie azotu (przy węglu C-1) oraz mniejszego przy atomie pirolidynowym N-1' (typ **A**) sprawia, że głównym produktem reakcji nitrometanu z aldehydami są nitroalkohole o konfiguracji (*S*). Odwrócenie tych proporcji (typ **B**) powoduje zmianę kierunku indukcji asymetrycznej i faworyzuje powstawanie enancjomeru (*R*).

Pierwszym celem mojej pracy doktorskiej była dalsza optymalizacja struktur *spiro*-ligandów, zawierających różne podstawniki przy obu atomach azotu.



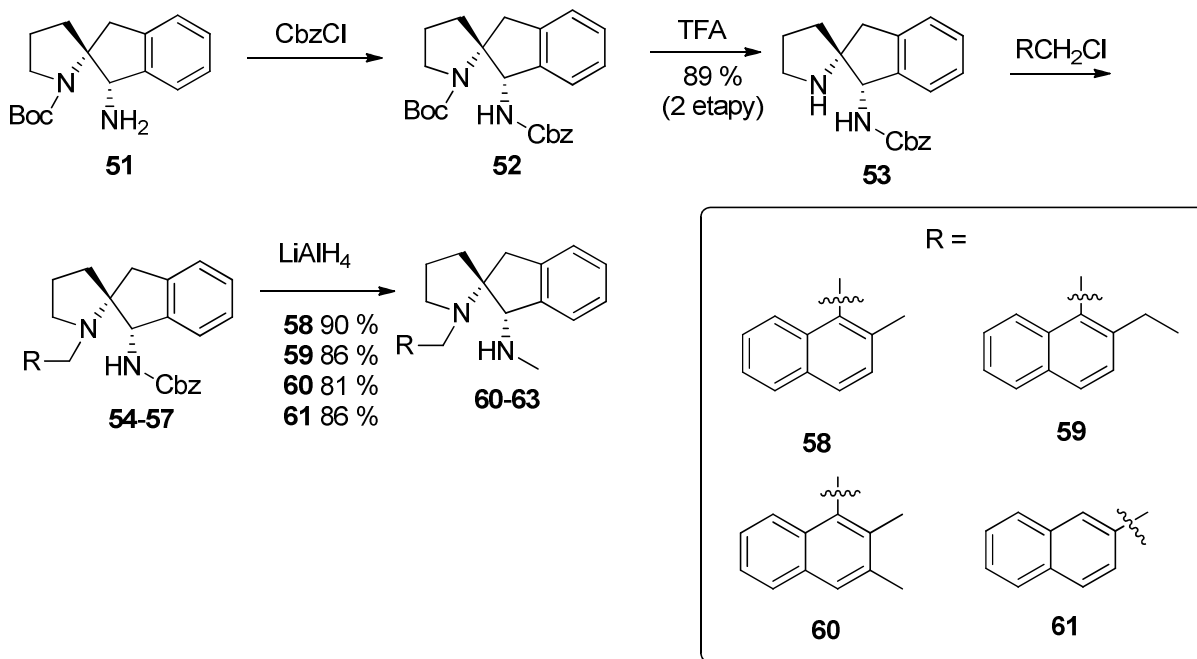
Rysunek 40

Syntezę monozabezpieczonej diaminy **51**, dogodnego prekursora spiro-ligandów, przeprowadziłem według metody opracowanej w zespole XII IChO (Schemat 10). Oksazyliдынon Seebacha **47**⁷⁶ zalkilowałem bromkiem o-bromobenzylowym, a otrzymany produkt poddałem *in situ* cyklizacji Parhama⁷⁷ w wyniku czego otrzymałem spiro-aminoketon **50** z wydajnością 60 %. Grupę aminową w związku **48** zabezpieczyłem grupą *tert*-butoksykarbonylową otrzymując związek **49** z wydajnością 93%. Keton **49** przekształciłem w odpowiedni oksym **50**, który bez wydzielania poddałem redukcji wodorem w obecności katalizatora palladowego otrzymując diaminę **51** z łączną wydajnością 83 %.



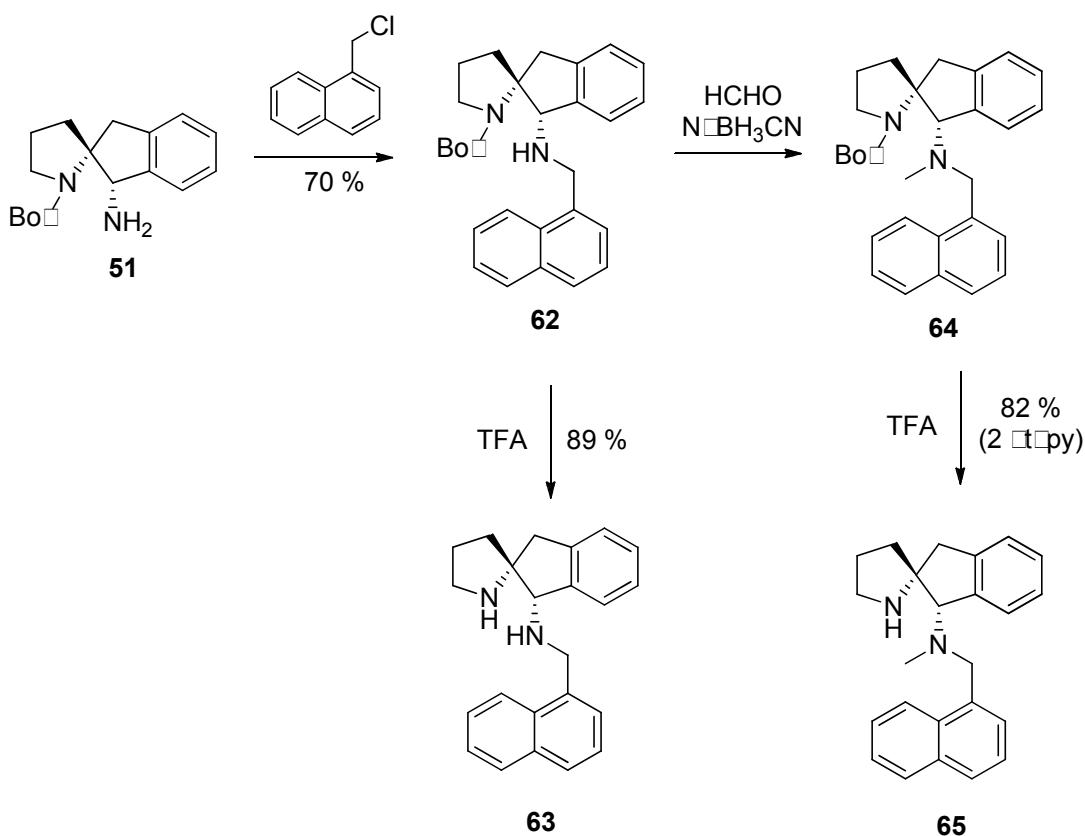
Schemat 10

Związek **51** posłużył mi do syntezy ligandów diaminowych **58-61** posiadających na piroolidynowym atomie azotu podstawione grupy naftyłowe o dużej zawadzie sterycznej (Schemat 11). W pierwszym etapie syntezy, w pochodnej **51** zabezpieczyłem grupę aminową w postaci kabaminianu benzylu, a następnie usunąłem grupę *tert*-butoksykarbonylową z sąsiedniego atomu azotu. Otrzymany z łączną wydajnością 89 % związek **53**, poddałem alkilowaniu przy użyciu chlorków naftyłometylowych, w wyniku czego uzyskałem odpowiednie pochodne **54-57**. Karbaminiany te zredukowałem glinowodorkiem litu otrzymując pochodne metyle **58-61** z wysokimi wydajnościami (81-90 %).



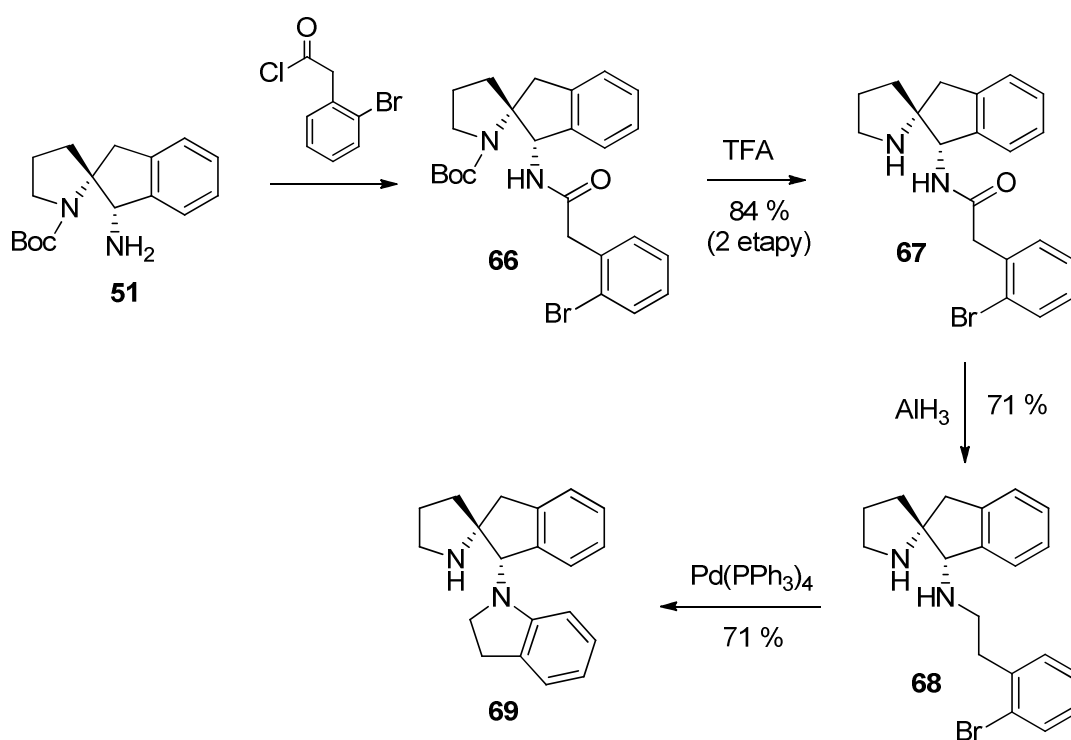
Schemat 11

Syntezę pochodnych **63** i **65** zawierających grupy naftyłowe na atomie azotu przy węglu C-1 przeprowadziłem według Schematu 12. W pierwszym etapie związek **51** poddałem alkilowaniu chlorkiem 1-naftyłometylowym, otrzymując pochodną **62** z wydajnością 70 %. Związek **65** otrzymałem z wydajnością 89 % w wyniku odbezpieczenia grupy *tert*-butoksykarbonylowej ze związku **62**. Natomiast syntezę liganda **65** przeprowadziłem poddając związek **62** dwuetapowej sekwencji reakcji, składającej się z reduktywnego aminowania formaldehydem w obecności reduktora - cyjanoborowodoru sodu oraz następczego usunięcia grupy Boc. Wydajność omawianego dwuetapowego procesu wyniosła 82 %.



Schemat 12

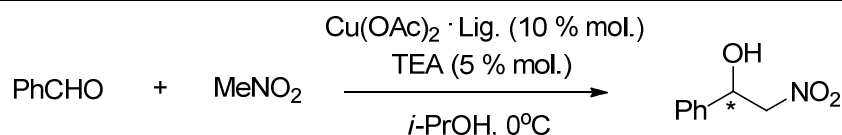
Mając na celu znalezienie liganda o optymalnych właściwościach, zaplanowałem i wykonałem syntezę diaminy **69** (Schemat 13). W pierwszym etapie, związek **51** poddałem acylowaniu odpowiednim chlorkiem kwasowym, a następnie z surowego amidu **66**, usunąłem grupę zabezpieczającą z pirolidynowego atomu azotu. Łączna wydajność dwuetapowej syntezy związku **67** wyniosła 84 %. Następnie amid **67** poddałem redukcji wodorkiem glinu otrzymując diaminę **68** (71%). Ostatnim etapem syntezy było wewnątrzcząsteczkowe aryłowanie aminy Buchwalda-Hartwiga katalizowane kompleksem palladu (0) z trifenylfosfiną. Produkt aryłowania, diaminę **69** wydzieliłem z wydajnością 71 %.



Schemat 13

Zsyntezowane diaminy przetestowałem jako ligandy w katalizowanej kompleksami octanu miedzi (II) reakcji nitroaldolowej pomiędzy nitrometanem a benzaldehydem. Otrzymane wyniki reakcji testowych przedstawia Tabela 10.

W przypadku zastosowania podstawników naftyłowych w pozycji N-1' (l.p. 1-5) wyraźnie lepsze rezultaty daje zastosowanie pochodnych 1-naftyłowych w porównaniu do pochodnych 2-naftyłowych (l.p. 1-4 vs. l.p. 5). Wprowadzenie grupy metylowej w pozycji 2 pierścienia naftalenowego (wzrost zawady sterycznej ale także niewielki wzrost zasadowości Lewisa odpowiedniego atomu azotu) spowodowało dalszy wzrost enancjoselektywności reakcji nitroaldolowej (z 87 % ee do 96 % ee dla l.p.1). Zwiększenie zawady sterycznej w tej pozycji nie przyczyniło się do poprawy enancjoselektywności (l.p. 3). Z kolei dodanie kolejnej grupy metylowej w pozycji 3 pierścienia naftalenowego spowodowało wyraźny spadek enancjoselektywności badanej reakcji do poziomu 91 % ee (l.p. 4). Nadmiar enancjomeryczny otrzymany przy zastosowaniu liganda **58** był najwyższy - w całej serii badanych ligandów diaminowych. Obniżenie temperatury reakcji do -40°C spowodowało jedynie niewielki wzrost stereoselektywności (do 98 % ee) oraz wydłużenie czasu reakcji z 24 do 48 h.



L.p.	Lig.	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]	Konf.
1	58	24	82	96	<i>R</i>
2*	58	48	81	98	<i>R</i>
3	59	24	85	96	<i>R</i>
4	60	24	74	91	<i>R</i>
5	61	24	73	81	<i>R</i>
6	63	48	81	13	<i>R</i>
7	65	48	75	45	<i>S</i>
8	69	24	70	82	<i>S</i>

Warunki reakcji : Kompleks $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{ligand}$ (0.05 mmol, 10 % mol.) generowano w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), benzaldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), i-PrOH (2 ml), 0°C; ee oraz konfigurację absolutną oznaczono za pomocą analizy HPLC z użyciem kolumny OD-H.

* temperatura reakcji – 40°C.

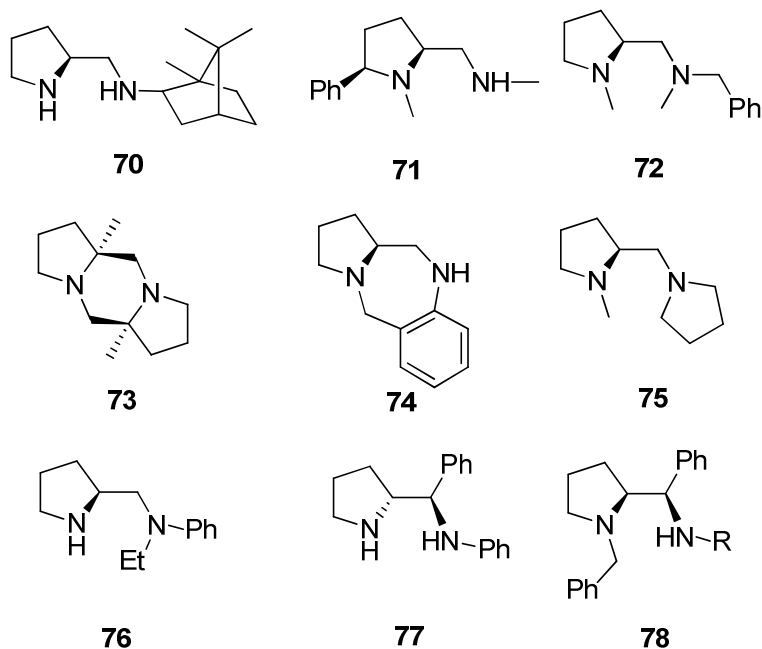
Tabela 10

Modyfikacje podstawników na atomie azotu znajdującym się przy węglu C-1 wskazują, że korzystniej jest gdy atom azotu jest trzeciorzędowy (l.p. 7 i 8). Wpływ na taki stan rzeczy mogą mieć nie tylko czynniki steryczne, ale także możliwość uczestniczenia grupy aminowej w roli donora wiązań wodorowych w odpowiednim stanie przejściowym. Prawdopodobnie duży wpływ na enancjoselektywność procesu mają także czynniki elektronowe, które bezpośrednio zależą od podstawników (wpływ na zasadowość Lewisa obu atomów azotu).

3.2. Synteza ligandów arylometanaminowych pochodnych *L*-proliny i ich zastosowanie w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

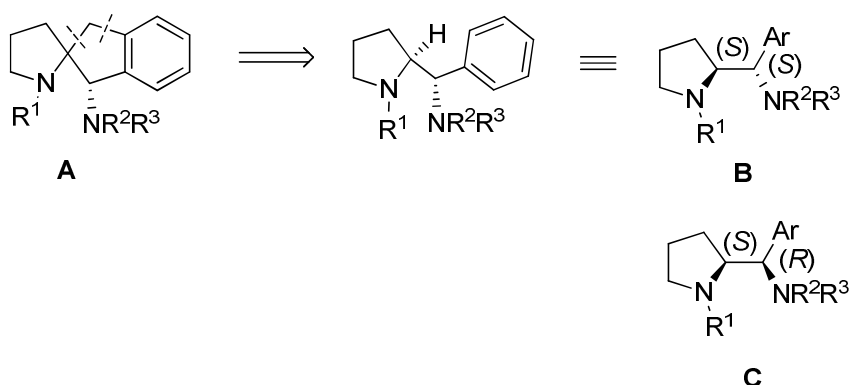
Chiralne diaminy zawierające w swej strukturze pierścień pirolidynowy znalazły szerokie zastosowanie w asymetrycznej katalizie zarówno jako organokatalizatory jak i w roli ligandów w reakcjach katalizowanych kompleksami metali przejściowych.⁷⁸ Popularność ligandów o takiej budowie, wynika zarówno z dostępności proliny w obu formach enancjomerycznych, z której najczęściej są otrzymywane, łatwej modyfikacji ich struktury, jak również wysokiej efektywności w wielu procesach asymetrycznych. Reprezentatywne przykłady diaminy otrzymanych z *L*-proliny, które zostały użyte w wielu enancjoselektywnych reakcjach takich jak Henry'ego (związki **70**, **71**),⁷⁹ desymetryzacja mezo-dioli (związki **72**,

73),⁸⁰ Baylisa-Hillmana (związki **74**, **75**)⁸¹ czy też oksydatywnego sprzężenia (związek **76**)⁸² przedstawione są na Rysunku 41. Do tej pory tylko dwa typy pirolidynowych arylometanamin **77**⁸³ oraz **78**⁸⁴ zostały w ostatnim czasie otrzymane pod kątem i zastosowania w asymetrycznej katalizie.



Rysunek 41

Analizując budowę spiro-ligandów o ogólnym wzorze **A**, postanowiłem sprawdzić, czy analogiczne ligandy typu **B** i **C**, pozbawione spiro-złącza, będą równie efektywne w badanej reakcji (Rysunek 42).

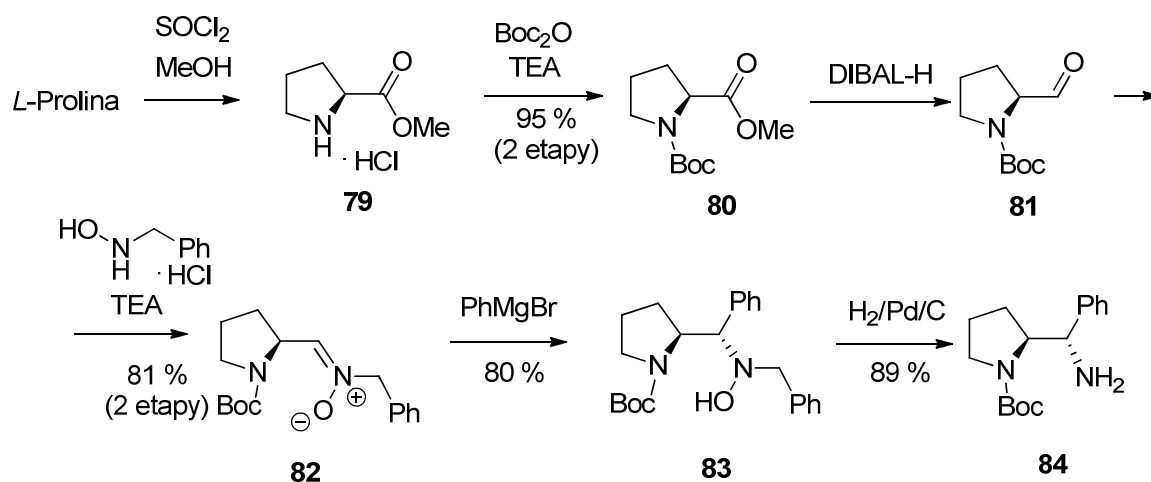


Rysunek 42

W tym celu zaplanowałem i wykonałem syntezę nowych ligandów diaminowych z *L*-proliny, różniących się podstawnikami i konfiguracją na nowoutworzonym centrum asymetrii. Przegląd bogatej literatury na temat planowanej syntezy ligandów typu **B** i **C**

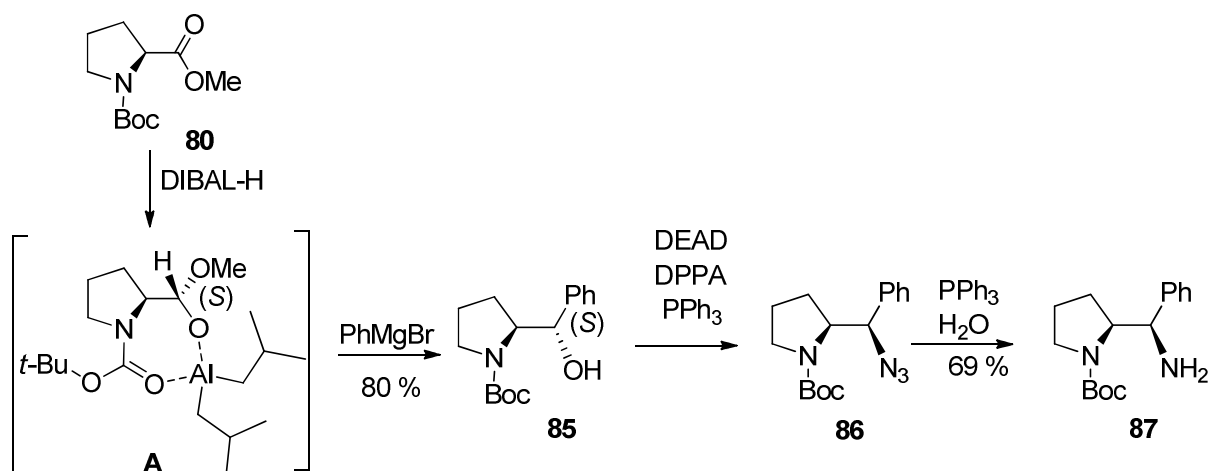
wykazał, że można je uzyskać poprzez addycję związku magnezoorganicznego do nitronu, pochonej N-zabezpieczonego prolinalu **81**. Alternatywnie, addycja związku Grignarda do prolinalu i reakcja Mitsunobu otrzymanego alkoholu powinna dać odpowiedni azydek.⁸⁵

Zgodnie z procedurą Joullie⁸⁶, w pierwszym etapie otrzymałem chlorowoderek esteru metylowego *L*-proliny **79** (Schemat 14). Następnie drugorzędową aminę **79** zabezpieczyłem grupą *tert*-butoksykarbonylową otrzymując pochodną **80** z wydajnością 95 %. Tak otrzymany ester zredukowałem wodorkiem diizobutyloglinowym (DIBAL) do odpowiedniego aldehydu **81**.⁸⁷ Następnie surowy aldehyd **81** poddałem reakcji z chlorowodorkiem benzylohydroksyloaminy, w wyniku czego otrzymałem nitron **82**⁸⁸ z wydajnością 81 %. Związek **82** poddałem dwuetapowej procedurze Merino⁸⁹: addycja bromku fenylmagnezowego do nitronu **82** i następnie uwodornienie powstałej hydroksyloaminy **83**⁹⁰ doprowadziły do otrzymania odpowiedniej aminy **84** z łączną wydajnością 89 %.



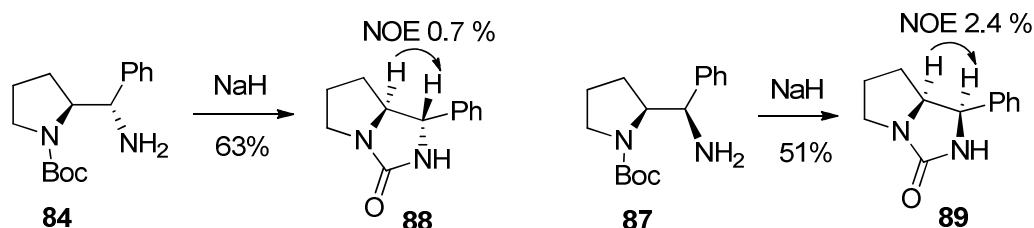
Schemat 14

Diastereomeryczną aminę **87** otrzymałem używając innej strategii syntezy. Posługując się opracowaną w zespole Cossy procedurą, metylowy ester *L*-proliny **80** poddałem redukcji DIBAL-em a następnie addycji bromku fenylmagnezowego.⁸⁵ W wyniku tej sekwencji reakcji, otrzymałem jako jedyny produkt alkohol **85** o konfiguracji *S* na nowo utworzonym centrum stereogenicznym. Wysoką diastereoselektywność addycji związku Grignarda do produktu redukcji estru, autorzy tłumaczą tworzeniem się *in situ* bardziej stabilnego diastereoizomeru aluminoksyacetalu **A**. Addycja związku Grignarda do kompleksu **A** zachodzi według mechanizmu S_Ni , z retencją konfiguracji i daje wyłącznie diastereoizomer **85** (Schemat 15). W kolejnym etapie alkohol **85** poddałem reakcji Mitsunobu z użyciem azydku difenylofosforylowego (DPPA). W wyniku reakcji zachodzącej z inwersją konfiguracji na centrum stereogenicznym, otrzymałem azydek **86**, który po oczyszczeniu poddałem redukcji Staudingera, otrzymując pożądaną aminę **87** z wydajnością 69 % liczoną na dwa etapy.



Schemat 15

Konfiguracja względna nowopowstałych centrów stereogenicznych obu diastereoizomerów **84** i **87** została ustalona na podstawie pomiarów NOE przeprowadzonych dla odpowiednich bicyklicznych pochodnych **88** oraz **89**. Synteza mocznikowych pochodnych jest przedstawiona na Schemacie 16. Zmierzone wartości NOE nie były zbyt duże. Dla

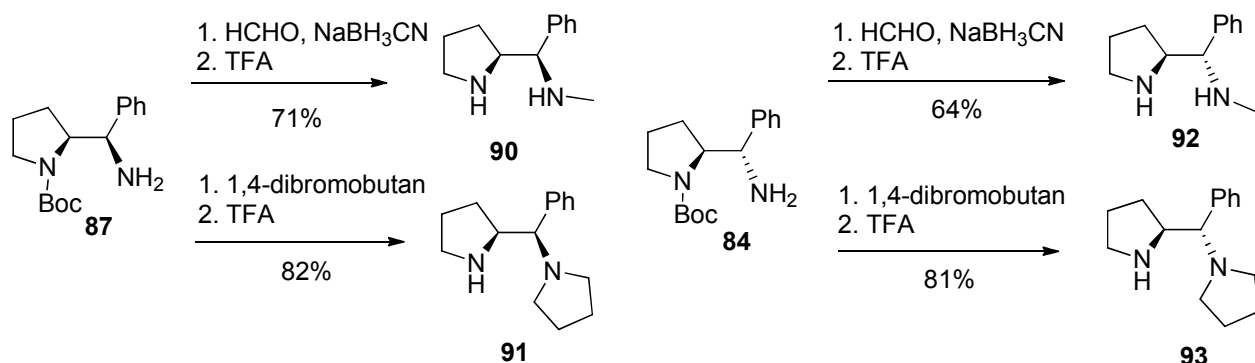


Schemat 16

związku **88** (protony w ułożeniu *trans*) efekt Overhausera wyniósł zaledwie 0.7%, natomiast dla pochodnej **89** (*cis*) był istotnie większy – wynosił bowiem 2.4 %, co pozwoliło na pewne oznaczenie konfiguracji otrzymanych diamin.

Łatwe do dalszej modyfikacji monozabezpieczone diaminy **84** i **87** posłużyły mi do syntezy kilku nowych pochodnych **90-93** (Schemat 17). Związki te otrzymałem na drodze prostych przekształceń takich jak reduktywne aminowanie formaldehydem (aminy **90** i **92**) lub też alkilowanie pierwszorzędowej aminy terminalnym dibromkiem (aminy **91** i **93**) i usunięcie grupy *tert*-butoksykarbonylowej.

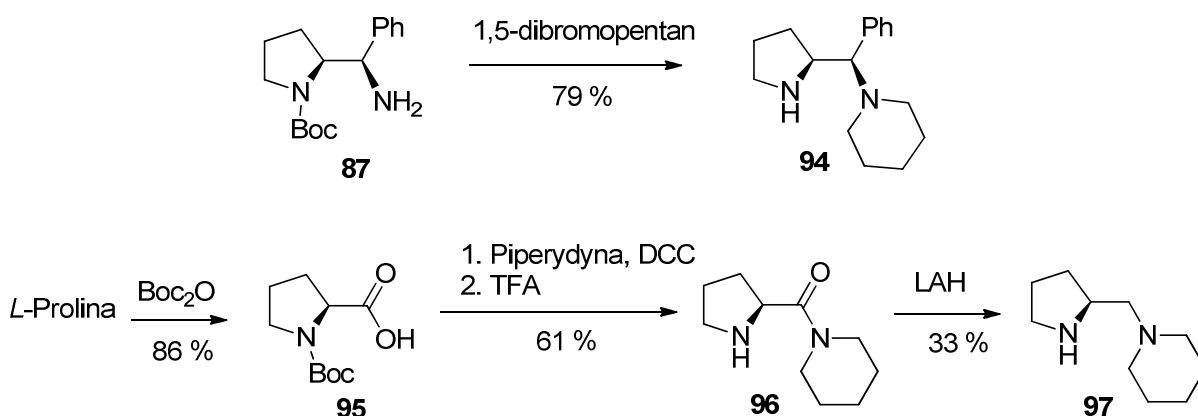
Testowe reakcje prowadziłem w standardowych warunkach, w roztworze 2-propanolu, w temperaturze 0°C, stosując 10 % mol. kompleksu liganda z octanem miedzi (II) i 5 % mol. trietyloaminy. Ligandy o konfiguracji względnej *S*, *R* (**90** oraz **91**) prowadziły do otrzymania nitroalkoholi o konfiguracji *S* z nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi odpowiednio 75 oraz 68 %. Diastereomeryczne (*S,S*)-ligandy **92** i **93** nie były tak efektywne.



Schemat 17

Testowe reakcje wykazały, że katalizowana kompleksem miedzi z ligandem **92** dała produkt o konfiguracji *R* z bardzo niską stereoselektywnością (5% ee), natomiast w przypadku aminy **93** uzyskano nitroalkohol o konfiguracji absolutnej *S* z nadmiarem enancjomerycznym 31 %. Uzyskane wyniki jasno pokazują, że preferowanym układem centrów stereogenicznych jest *S*, *R*.

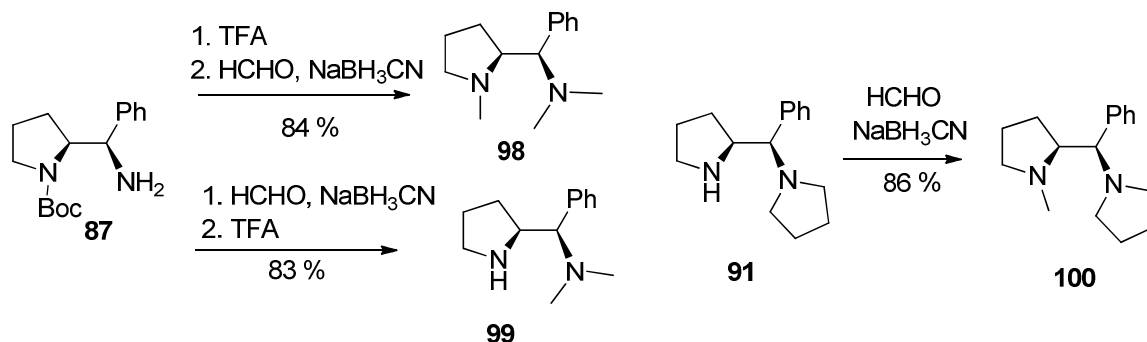
W celach porównawczych zsyntezowałem także aminę **94** oraz jej analog **97**⁹¹ nie posiadający podstawnika fenylowego w pozycji metanaminowej, a więc tym samym nie posiadający drugiego centrum stereogenicznego (Schemat 18). Otrzymane wyniki reakcji nitroaldolowej (ee produktów o konf. *S* odpowiednio 65 oraz 19 %) wskazują na korzystny wpływ obecności drugiego centrum stereogenicznego o konfiguracji *R* na stereochemiczny wynik reakcji.



Schemat 18

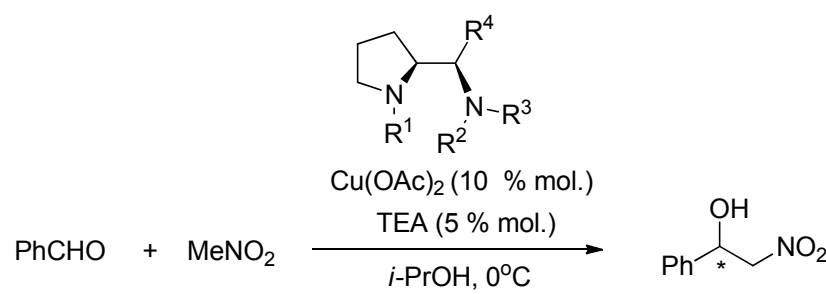
Następnie postanowiłem zbadać wpływ rzędowości atomu azotu na nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji testowej. Na drodze prostych przemian chemicznych otrzymałem diaminy **98-100** w celu porównania z rezultatami otrzymanymi dla amin **90** oraz

91 (Schemat 19). Diaminy zawierające oba trzeciorzędowe atomy azotu tj. diaminy **98** oraz **100** oferowały nadmiary enancjomeryczne produktów o konfiguracji absolutnej *S* na wyraźnie niższym poziomie (odpowiednio 42 oraz 37 %). W przypadku diaminy **99** uzyskany nadmiar enancjomeryczny wyniósł 72 % (*S*) co jest wynikiem tylko nieznacznie gorszym od uzyskanego dla diaminy **90** zawierającej oba drugorzędowe atomy azotu (*ee* 75 %).



Porównując rezultaty otrzymane dla ligandów o konfiguracji względnej *S*, *R* nie zawierających podstawnika alkilowego na piperolidynowym atomie azotu (**90**, **91**, **94** oraz **99**) najwyższy nadmiar enancjomeryczny (75 %) otrzymałem dla liganda **90**, który na atomie azotu w łańcuchu bocznym posiada najmniejszą zawadę steryczną. Zwiększenie zawady sterycznej na atomie azotu w łańcuchu bocznym spowodowało spadek wartości *ee* otrzymywanych produktów (spadek w szeregu **90**, **99**, **91**, **94**). Podobnie metylowanie piperolidynowego atomu azotu zaowocowało obniżeniem enancjoselektywności (**91** vs **100** oraz **99** vs **98**). Wyniki reakcji nitroaldolowej uzyskane dla opisanych ligandów podsumowuje Tabela 11.

W przypadku diaminowych *spiro*-ligandów pochodne zawierające podstawnik pentametylobenzylowy na piperolidynowym atomie węgla oferowały bardzo dobre właściwości jeśli chodzi o wydajności i enancjoselektywności w reakcji Henry'ego. W związku z tym postanowiłem zsyntetyzować *N*-pentametylobenzylowe pochodne arylometanamin zarówno o konfiguracji (*S,S*) jak i (*S,R*). W 2009 roku Cossy przedstawiła procedurę addycji bromku fenylomagnezowego do estru etylowego *N*-benzylo-*L*-proliny prowadzącą do otrzymania łatwej do rozdzielania prawie równomolowej mieszaniny epimerycznych alkoholi.



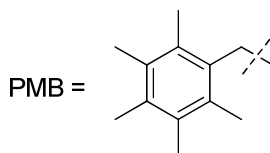
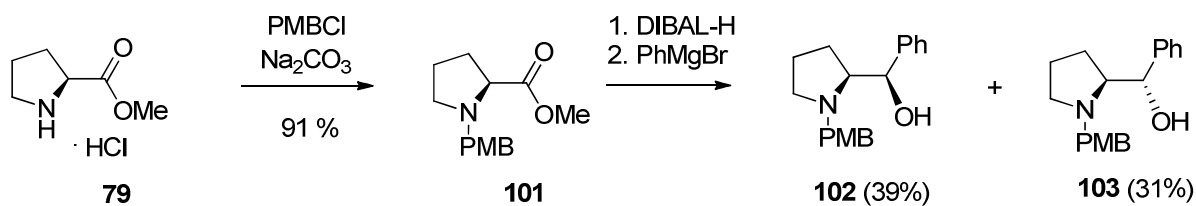
L.p.	Lig.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Wyd. [%]	ee [%]	Konf.
1	90	H	Me	H	Ph	87	75	S
2*	92	H	Me	H	Ph	80	5	R
3	99	H	Me	Me	Ph	83	72	S
4	91	H	-(CH ₂) ₄ -		Ph	84	68	S
5*	93	H	-(CH ₂) ₄ -		Ph	76	31	S
6	94	H	-(CH ₂) ₅ -		Ph	40	65	S
7	97	H	-(CH ₂) ₅ -		H	41	19	S
8	100	Me	-(CH ₂) ₄ -		Ph	86	37	S
9	98	Me	Me	Me	Ph	82	42	S

^aWarunki reakcji : kompleks Cu(OAc)₂ · ligand generowany w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), benzaldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), *i*-PrOH (2 ml), 0°C.

*użyto diastereoizomeru diaminy o konf. S, S.

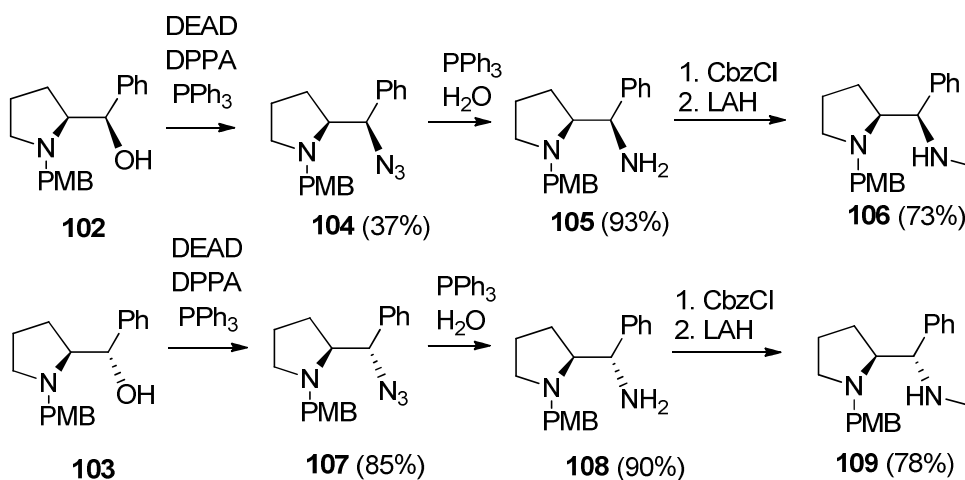
Tabela 11

Aby uprościć syntezę planowanych związków, postanowiłem zastosować procedurę Cossy, która umożliwia otrzymanie w jednym etapie obu diastereoizomerycznych aminoalkoholi w prawie równych proporcjach jeśli atom azotu w estrze proliny jest zabezpieczony grupą benzylową. Założyłem, że redukcja wodorkiem diizobutyloglinowym estru metylowego *N*-pentametylobenzyloproliny **101** i następnie addycja związku Grignarda będzie przebiegała w ten sam sposób. Zgodnie z oczekiwaniem, wychodząc z *N*-pentametylobenzylowego analogu **101** otrzymałem z dobrą wydajnością mieszaninę alkoholi **102** i **103** w prawie równej proporcji (Schemat 20).



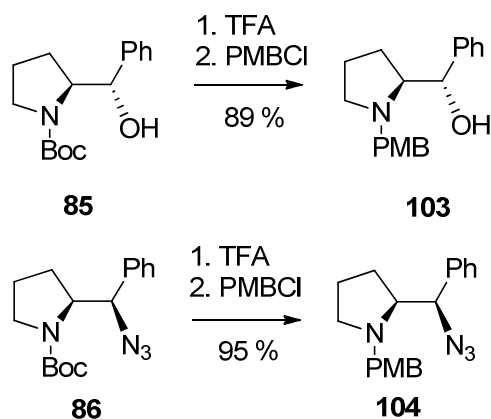
Schemat 20

Po rozdzieleniu aminoalkoholu **102** i **103** za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, oba diastereoizomery poddałem reakcji Mitsunobu z użyciem DPPA otrzymując odpowiednio azydki **104** i **107** (Schemat 21). Przeprowadzenie syntezy do końca – redukcja Staudingera i metylowanie aminy pozwoliło otrzymać diastereomeryczne diaminy **106** i **109**.



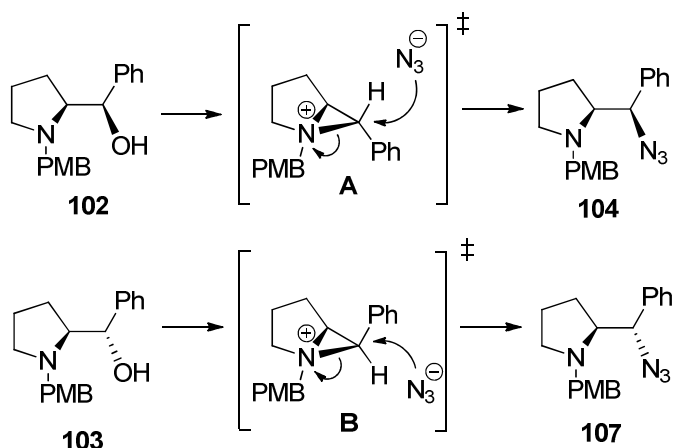
Schemat 21

Ustalenie względnej konfiguracji na nowopowstałym centrum stereogenicznym dokonałem porównując widma NMR pochodnych pentametylobenzylowych z widmami odpowiedniego alkoholu **103** i azydku **104** otrzymanego ze związków **85** i **86** o znanych konfiguracjach (Schemat 22). Analiza danych NMR wykazała, że reakcja Mitsunobu przebiegła w obu przypadkach z retencją konfiguracji.



Schemat 22

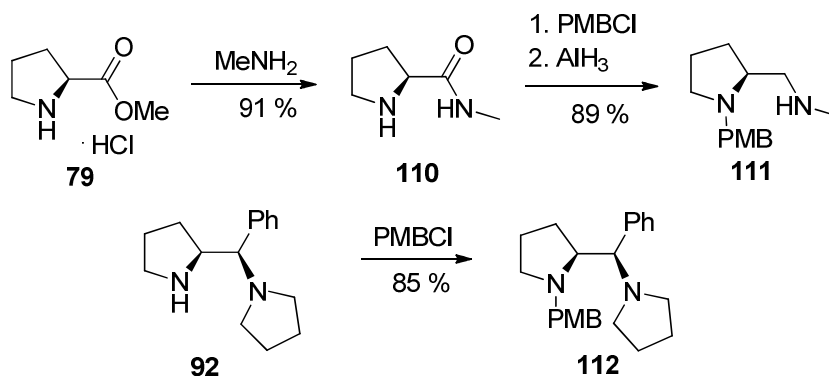
Reakcja Mitsunobu z reguły prowadzi do produktów z inwersją konfiguracji jednak z uwagę na specyficzną budowę substratu otrzymywane są niekiedy produkty reakcji z retencją konfiguracji.⁹² W przypadku aminoalkoholi **102** i **103** retencja konfiguracji najprawdopodobniej związana jest z mechanizmem reakcji przebiegającym poprzez odpowiednie diastereomeryczne jony azyrydyniowe **A** oraz **B** (Schemat 23). Analiza literatury wykazała, że produkty pośrednie tego typu były już wcześniej proponowane przez grupy Juaristi (na niemalże identycznym przykładzie)⁸⁴ i Cossy⁸⁵ dla reakcji przebiegających w bardziej drastycznych warunkach. Wpływ sąsiedniego heteroatomu na stereochemiczny wynik reakcji Mitsunobu był już notowany w literaturze w przypadku sąsiadującego atomu siarki⁹³ lub azotu.⁹⁴



Schemat 23

Dla porównania otrzymałem również *N*-pentametylobenzylową diaminę **111** nie posiadającą podstawnika arylowego w łańcuchu bocznym z wynikami uzyskanymi dla związków **106** i **109** (Schemat 24). Substratem w trzyetapowej syntezie był otrzymany wcześniej chlorowodorek

estru metylowego proliny **79**, który z wydajnością 91 % przekształciłem w opisany w literaturze prolinamid **110**.⁹⁵ Ze związku **92** otrzymałem również bipirolidynową pochodną **112** z dwiema trzeciorzędowymi grupami aminowymi.



Schemat 24

Rezultaty testowych reakcji Henry'ego katalizowanych kompleksami miedzi ligandów z grupą pentametylobenzylową na pirolidynowym atomie azotu podsumowuje Tabela 12. Zmiana względnej zawady sterycznej na obu atomach azotu: duży podstawnik pentametylobenzylowy na pirolidynowym atomie azotu, mały podstawnik metylowy w łańcuchu bocznym, nie prowadziła do znaczącej zmiany stereochemicznego wyniku badanej reakcji, co miało miejsce w przypadku *spiro* ligandów o znacznie bardziej usztywnionej budowie. Uzyskany dla liganda **106** nadmiar enancjomeryczny (73 % ee), jest jedynie nieznacznie niższy od tego uzyskanego dla liganda **90** (75 % ee). W obu przypadkach otrzymałem w przewadze enancjomery o konfiguracji absolutnej *S*. Zastosowanie liganda **112** z obiema trzeciorzędowymi grupami aminowymi zgodnie z oczekiwaniami zmniejsza zdolność stosowanego układu do enancjoróżnicowania.

Tak jak w przypadku wcześniej opisanych ligandów diastereoizomery o konfiguracji *S*, *R* promowały powstawanie produktów reakcji nitroaldolowej o konfiguracji *S* (**106** vs **109**). Natomiast wynik uzyskany dla związku **111** nie posiadającego podstawnika arylowego w pozycji metanaminowej przyjmował wartość pośrednią. Ligandy z pierwszorzędową grupą aminową (**105** i **108**), dawały niemalże racemiczne nitroalkohole.

$$\text{PhCHO} + \text{MeNO}_2 \xrightarrow[\textit{i}\text{-PrOH, } 0^\circ\text{C}]{\text{Cu(OAc)}_2 \text{ (10 \% mol.)}, \text{TEA (5 \% mol.)}}$$

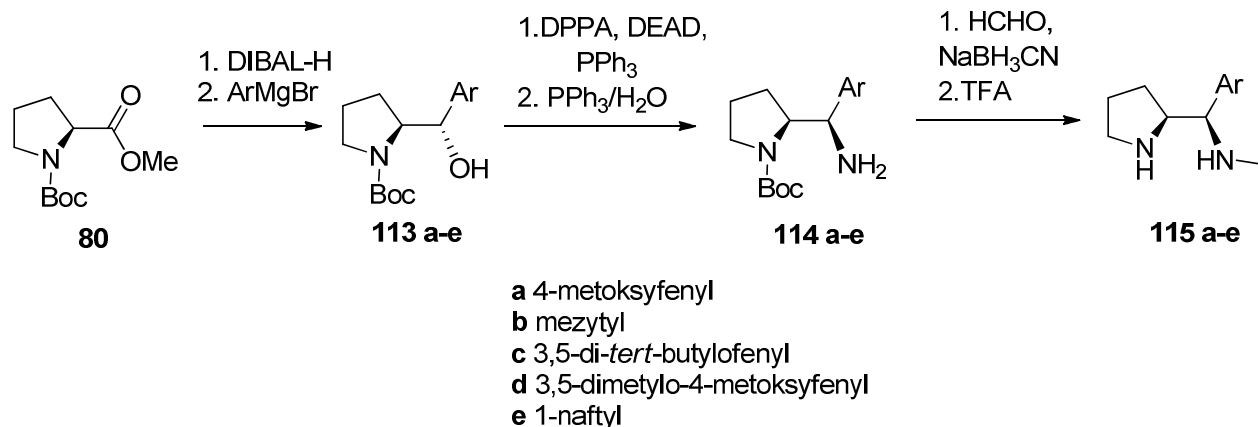
L.p.	Lig.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Wyd. [%]	ee [%]	Konf.
1	105	PMB	H	H	Ph	81	8	<i>R</i>
2*	108	PMB	H	H	Ph	31	3	<i>S</i>
3	112	PMB	-(CH ₂) ₄ -		Ph	83	43	<i>S</i>
4	106	PMB	Me	H	Ph	85	73	<i>S</i>
5*	109	PMB	Me	H	Ph	21	26	<i>R</i>
6	111	PMB	Me	H	H	81	45	<i>S</i>

Warunki reakcji : kompleks Cu(OAc)₂ · ligand generowany w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), aldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), *i*-PrOH (2 ml), 0°C.

*użyto diastereoizomeru diaminy o konf. *S, S*

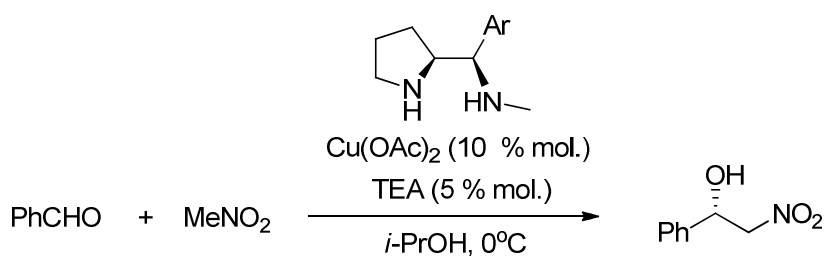
Tabela 12

Kolejnym etapem optymalizacji struktury liganda pod względem enancjoselektywności i wydajności reakcji nitroaldolowej, było zbadanie wpływu podstawnika arylowego znajdującego się w pozycji metanaminowej. W tym celu, przeprowadziłem syntezę diamin **115a-f**, używając tej samej co poprzednio procedury, którą szczegółowo omówiłem na Schemacie 15 (Schemat 25). Rezultaty testowych reakcji nitroaldolowych uzyskane przy użyciu nowo otrzymanych ligandów przedstawia Tabela 13.



Schemat 25

Zmiana podstawnika aryłowego nie wykazała silnego wpływu na enancjoselektywność badanego procesu. Jednakże niewielki wzrost stereoselektywności (ee do 83 %) zanotowałem dla bogatej w elektrony pochodnej 4-metoksyfenylowej **115a**. Co więcej, w tym przypadku zaobserwowałem także znaczący wzrost szybkości reakcji prawdopodobnie ze względu na elektronodonorowy charakter tego podstawnika. Tylko w przypadku pochodnej 3,5-di-*tert*-butylofenylowej **115c** obserwowałem znaczący spadek enancjoselektywności - ee wyniosło 45 %. We wszystkich pozostałych przypadkach wartości ee mieściły się w dość wąskim zakresie od 73 do 81 %.



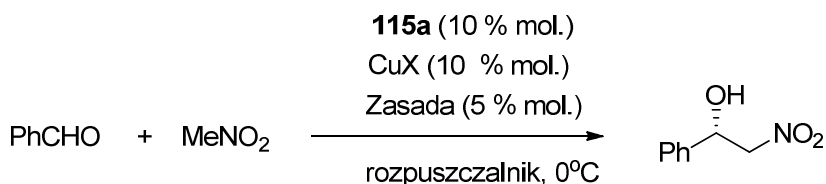
L.p.	Lig.	Ar	Time [h]	Yield [%]	ee [%]
1	90	fenyl	24	87	75
2	115a	4-metoksyfenyl	3	95	83
3	115b	mezytyl	3	90	73
4	115c	3,5-di- <i>tert</i> -butylofenyl	24	75	45
5	115d	3,5-dimetylo-4-metoksyfenyl	3	90	81
6	115e	1-naftyl	24	81	80

Warunki reakcji : kompleks $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \mathbf{115a}$ generowany w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), benzaldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), *i*-PrOH (2 ml), 0°C.

Tabela 13

Dla najlepszego z przebadanych ligandów – liganda **115a** postanowiłem zoptymalizować warunki reakcji nitroaldolowej. Rezultaty tych poszukiwań przedstawia Tabela 14. W pierwszej kolejności zbadałem wpływ przeciwjonów w soli miedzi na przebieg testowej reakcji. W reakcji prowadzonej w 2-propanolu, katalizowanej kompleksem bezwodnego octanu miedzi (II) otrzymałem najlepszy rezultat (95% wyd., 83% ee), zbliżone nadmiary enancjomeryczne i wydajności dały również benzoesan i 2-etyloheksanian miedzi (l.p. 3, 4). Niewielki spadek stereoselektywności (77% ee) odnotowałem dla hydratu octanu miedzi (l.p. 2). Z kolei kompleksy z halogenkami miedzi (I) i (II) oferowały produkty reakcji nitroaldolowej o jeszcze niższej czystości optycznej (l.p. 5-9). Następnie przebadłem wpływ

rozpuszczalnika na enancjoselektywność badanego procesu (l.p. 1, 10-13). Najlepsze rezultaty spośród badanych rozpuszczalników otrzymano dla 2-propanolu. Tetrahydrofuran oraz dichlorometan były nieznacznie gorsze pod kątem enancjoselektywności, natomiast w przypadku aprotycznych rozpuszczalników, szybkość reakcji była znacznie niższa (czas reakcji 3 h vs 24 h). Dla octanu miedzi (II) sprawdziłem również wpływ zasady na wynik



L.p.	Sól miedzi	Rozpuszczalnik	Zasada	Czas [h]	Wyd. [%]	ee [%]
1	Cu(OAc) ₂	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	3	95	83
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	3	90	77
3	Cu(2-etyloheksanian) ₂	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	3	94	82
4	Cu(OBz) ₂	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	5	95	82
5	CuBr ₂	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	4	81	56
6	CuCl ₂ ·2H ₂ O	<i>i</i> -PrOH	Et ₃ N	4	92	69
7	CuCl ₂ ·2H ₂ O	THF	Et ₃ N	24	80	77
8	CuCl	THF	Et ₃ N	4	85	58
9	CuBr	THF/ <i>i</i> -PrOH 8/2	Et ₃ N	3	76	62
10	Cu(OAc) ₂	THF	Et ₃ N	24	91	80
11	Cu(OAc) ₂	MeOH	Et ₃ N	5	85	67
12	Cu(OAc) ₂	2-metoksyetanol	Et ₃ N	5	75	76
13	Cu(OAc) ₂	DCM	Et ₃ N	24	76	81
14	Cu(OAc) ₂	<i>i</i> -PrOH	-	24	63	<1
15	Cu(OAc) ₂	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	4	94	80
16	Cu(OAc) ₂	<i>i</i> -PrOH	<i>n</i> -Bu ₃ N	24	86	76

Warunki reakcji : kompleks CuX · **115a** generowany w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), aldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), zasada (0.025 mmol, 5 % mol.), rozpuszczalnik (2 ml), 0°C.

Tabela 14

reakcji Henry'ego (l.p. 1, 14-16). Obecność zasady w tym katalitycznym układzie była kluczowa, gdyż w reakcji prowadzonej bez zasady powstawał z niską wydajnością racemiczny produkt (l.p. 14). Użycie innych, bardziej sterycznie zatłoczonych zasad organicznych, takich jak DIPEA czy też *n*-tributyloamina, spowodowało nieznaczny spadek stereoselektywności w porównaniu z trietyloaminą.

Po ustaleniu optymalnych warunków reakcji nitroaldolowej dla liganda **115a**, postanowiłem zbadać zakres stosowalności badanego układu katalitycznego. W tym celu nitrometan poddałem reakcji z szeregiem aldehydów. Uzyskane wyniki zestawilem w Tabeli 15. Reakcję przeprowadziłem w temperaturze -40°C w celu osiągnięcia maksymalnych nadmiarów enancjomerycznych. Obniżenie temperatury spowodowało wzrost stereoselektywności z 83 do 86% ee (l.p. 1). Wiązało się to jednak z równoczesnym wydłużeniem czasu reakcji z 3 h do dwóch dni. Najlepsze rezultaty pod kątem enancjoselektywności otrzymałem dla *o*-podstawionych benzaldehydów (ee od 89 do 92 % dla 2-bromobenzaldehydu). Dla innych arylowych aldehydów ee mieściło się w granicach od 81 do 86 %. Dla aldehydów alifatycznych enancjoselektywność była na podobnym poziomie jednak reakcje z ich użyciem przebiegały znacznie wolniej (l.p. 8 i 9).

$$\text{RCHO} + \text{MeNO}_2 \xrightarrow[\textit{i}\text{-PrOH, } -40^{\circ}\text{C}]{\begin{array}{c} \mathbf{115a} \text{ (10 \% mol.)} \\ \text{Cu(OAc)}_2 \text{ (10 \% mol.)} \\ \text{TEA (5 \% mol.)} \end{array}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NO}_2$$

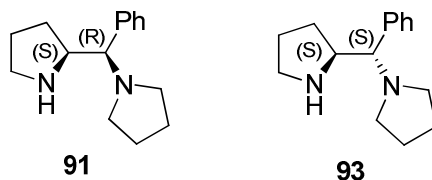
L.p.	aldehyd	Czas [d]	Wyd. [%]	ee [%]
1	benzaldehyd	2	76	86
2	2-nitrobenzaldehyd	2	69	90
3	2-bromobenzaldehyd	3	52	92
4	2-metoksybenzaldehyd	1	94	89
5	3,4-dimetoksybenzaldehyd	1	85	81
6	2-furaldehyd	1	72	82
7	1-naftaldehyd	1	92	86
8	3-fenylopropionaldehyd	4	33	88
9	cycloheksanokarboksaldehyd	4	47	79

Warunki reakcji : kompleks $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \mathbf{115a}$ generowany w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), aldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), *i*-PrOH (2 ml), -40°C .

Tabela 15

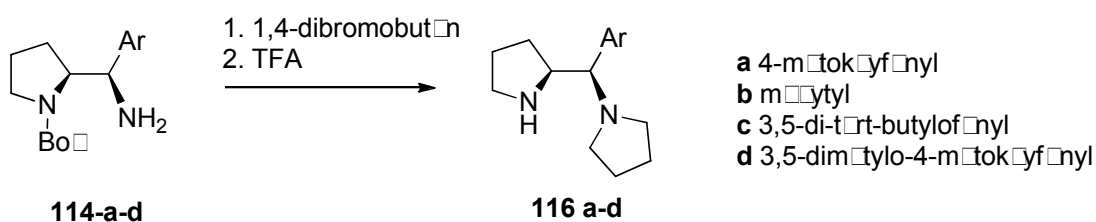
Podczas optymalizacji warunków procesu spostrzegłem, że dla ligandów **91** i **93** trudno jest otrzymać powtarzalne wyniki. Zauważyłem również, że generując kompleksy z tymi ligandami wobec nadmiaru octanu miedzi (10%) który jest nierozpuszczalny całość użytej soli uległa rozpuszczeniu w dość krótkim czasie (Rysunek 43). Pogłębiona analiza otrzymanych wyników doprowadziła do wniosku, że wartość ee produktu zależy od stosunku

ligand : octan miedzi (II) użytych do generacji kompleksu. Nawet niewielkie zmiany proporcji ligand : octan miedzi (II) powodowały znaczne wahania ee produktu reakcji w przybliżeniu 5 – 10 %.



Rysunek 43

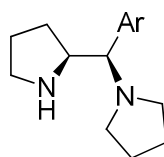
W celu głębszego zbadania tego zjawiska, postanowiłem zsyntezować serię ligandów tego typu **116 a-d** (Schemat 26). Otrzymane rezultaty reakcji nitroaldolowej pomiędzy benzaldehydem i nitrometanem dla tego typu ligandów podsumowuje Tabela 16. Wstępne eksperymenty z ligandem **91** przeprowadzone w 2-propanolu wykazały, że użycie 1.2 ekwiwalentu liganda względem soli miedzi spowodowało spadek ee produktu z 68 do 60 % (l.p. 1 vs 2). Podczas użycia 2 ekwiwalentów soli miedzi do zgenerowania kompleksu w dichlorometanie większość soli miedzi rozpuściła się. Stałą pozostałość odfiltrowałem, przemyłem dichlorometanem, zatężyłem i użyłem w reakcji nitroaldolowej uzyskując wysoką wydajność (90 %) oraz dobry nadmiar enancjomeryczny (ee 83 %; l.p. 3). Użycie 2.5 ekwiwalentów soli miedzi nie zmieniło stereoselektywności reakcji. Jeszcze większy wzrost enancjoselektywności reakcji (z 33 do 61 %) zanotowałem przeprowadzając reakcję w dichlorometanie podczas gdy w tetrahydrofuranie tego zjawiska nie obserwowałem (76 % ee w obu przypadkach).



Schemat 26

Dalsze eksperymenty przeprowadzone z ligandami **91**, **93** oraz **116 a-d** wykazały, że opisywane zjawisko można zaobserwować tylko w przypadku ligandów **91** i **93** co sugeruje, że natura podstawnika arylowego liganda jest kluczowa dla występowania nietypowego zwiększenia enancjoselektywności badanego procesu. Podejrzewając, że prawdopodobnie mam do czynienia z różnymi typami kompleksów miedzi w zależności od

sposobu ich generowania, podjąłem próbę krystalizacji kompleksów generowanych z liganda **91** oraz octanu miedzi (II) użytych w proporcjach 1 : 1 oraz 1 : 2.

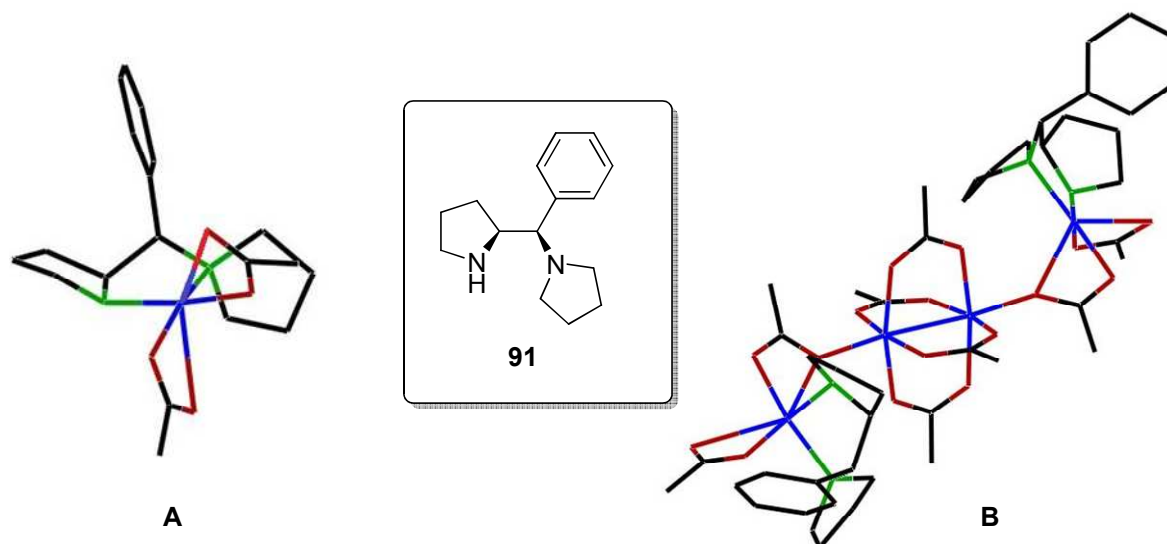


L.p. ^a	Lig.	Ar	Lig. : Cu	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	ee [%]
1			1 : 1	<i>i</i> -PrOH	84	68
2			1.2 : 1	<i>i</i> -PrOH	85	60
3			1 : 2	<i>i</i> -PrOH	90	82
4			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	90	82
5 ^b	91	fenyl	1 : 1	DCM	51	33
6 ^b			1 : 2.5	DCM	52	61
7 ^b			1 : 1	THF	91	76
8 ^b			1 : 2.5	THF	89	76
9 ^c	93	fenyl	1 : 1	<i>i</i> -PrOH	76	31
10 ^c			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	80	58
11	116a	4-metoksyfenyl	1 : 1	<i>i</i> -PrOH	85	71
12			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	87	71
13	116b	mezytyl	1 : 1	<i>i</i> -PrOH	83	72
14			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	79	72
15	116c	3,5-di- <i>tert</i> -butylofenyl	1 : 1	<i>i</i> -PrOH	74	62
16			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	71	63
17	116d	3,5-dimetylo-4-metoksyfenyl	1 : 1	<i>i</i> -PrOH	80	78
18			1 : 2.5	<i>i</i> -PrOH	78	78

^a Warunki reakcji : Kompleks Cu(OAc)₂·ligand generowano w DCM (0.05 mmol, 10 % mol.), benzaldehyd (0.5 mmol), nitrometan (5 mmol), TEA (0.025 mmol, 5 % mol.), *i*-PrOH (2 ml), 0°C, 24h; ^b czas reakcji wynosił 72h. ^c użyto diastereizomeru (*S,S*).

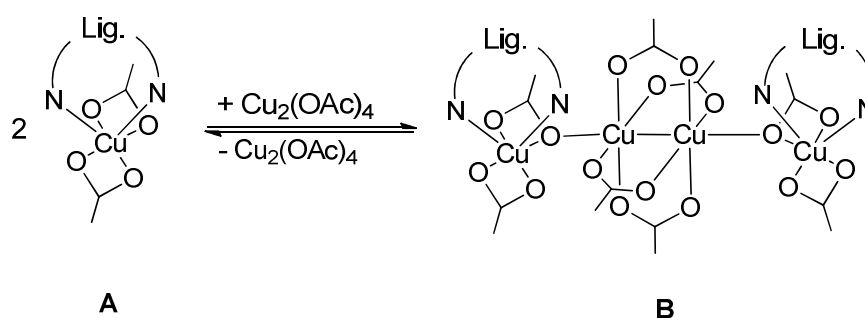
Tabela 16

Krystalizacja powiodła się i otrzymałem kryształy obu typów kompleksów o właściwościach pozwalających wykonać analizę rentgenostrukturalną. Struktury rentgenograficzne obu typów kompleksów przedstawia Rysunek 44. Struktura **A** to typowy oktaedryczny kompleks diaminy z octanem miedzi (II) w stosunku 1 : 1. Budowa kompleksu **B** jest bardziej złożona: dwie oktaedryczne struktury **A** połączone są centralną jednostką tetractoanu dimiedzi(II). Kompleksy tego typu z trifenylofosfiną są opisywane w literaturze.⁹⁶



Rysunek 44

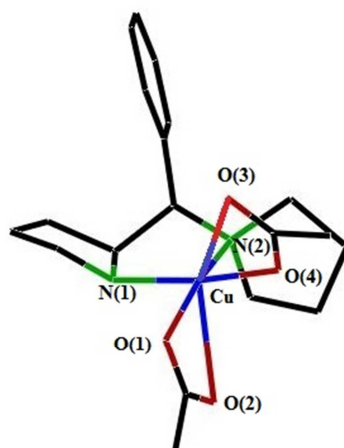
Prawdopodobnie w roztworze katalizatora używanym do przeprowadzenia reakcji nitroaldolowej obie formy katalizatora znajdują się w stanie równowagi i w zależności od ilości użytego octanu miedzi (II) równowaga ta jest przesunięta w jedną ze stron co bezpośrednio wpływa na otrzymany wynik katalizowanej reakcji nitroaldolowej (Schemat 27).



Schemat 27

Wybrane długości wiązań obu kompleksów oraz ich różnicę przedstawia Tabela 17. Największe różnice obserwowane są przy długościach wiązań pomiędzy atomem miedzi a aksjalnymi atomami tlenu O(2) i O(3) grup octanowych. W przypadku obu grup octanowych

następuje skrócenie wiązania (zwiększenie jego siły) w kompleksie **B** względem kompleksu **A**. Wzrost siły wiązania zdecydowanie bardziej dotyczy grupy octanowej z atomami tlenu O(3) i O(4) – na rysunku pokazanej z prawej strony. Może to sugerować, że wzrost siły wiązania jednej z grup octanowych jest jedną z przyczyn wzrostu enancjoselektywności całego procesu.

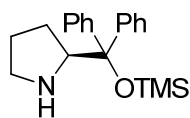


Rodzaj wiązania	Kompleks A dł. [Å]	Kompleks B dł. [Å]	Δ [Å]
Cu – N(1)	1.981	2.002	- 0.021
Cu – N(2)	2.073	2.073	0
Cu – O(1)	2.000	2.008	- 0.008
Cu – O(2)	2.550	2.494	0.056
Cu – O(3)	2.841	2.733	0.108
Cu – O(4)	1.920	1.933	- 0.013

Tabela 17

3.3 Synteza *spiro*-analogów difenyloprolinolu i ich zastosowanie w asymetrycznej organokatalizie.

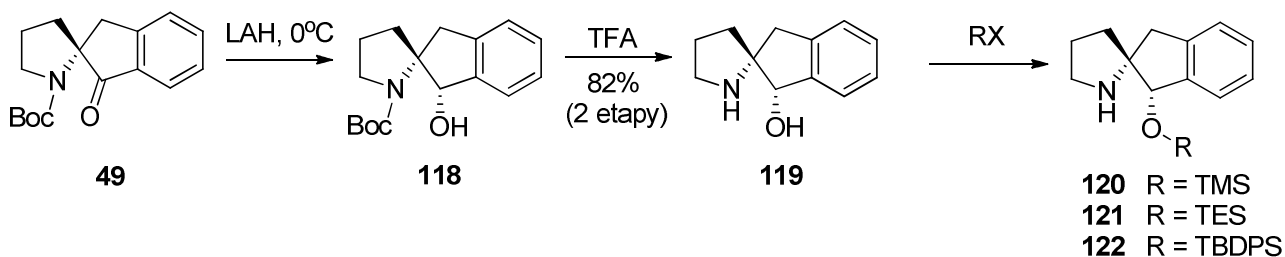
Szkielet *spiro*, który wykazał wysoką efektywność w reakcji nitroaldolowej katalizowanej jonami miedzi(II) postanowiłem wykorzystać do budowy organokatalizatorów. W tym celu otrzymałem kilka *spiro*-analogów szeroko stosowanego w organokatalizie katalizatora Hayashiego-Jorgensena **117** (Rysunek 45).



117

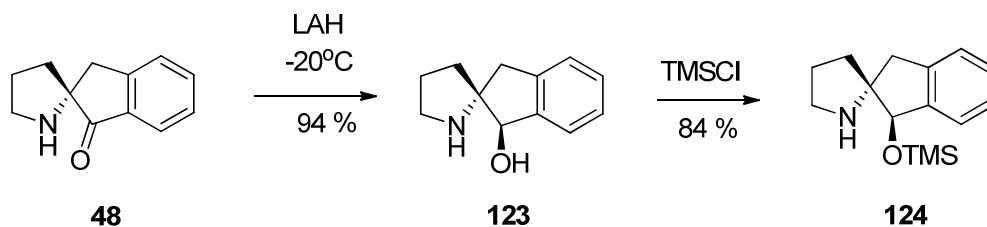
Rysunek 45

Związkem wyjściowym do syntezy pochodnych **120-122** był *N*-Boc zabezpieczony aminoketon **49** (Schemat 28). W wyniku redukcji glinowodorkiem litu otrzymałem aminoalkohol **118**. Addycja wodoru przebiegała w tym przypadku od mniej zatłoczonej strony tj. od strony przeciwnej do objętościowo dużej grupy *tert*-butoksykarbonylowej. Po usunięciu grupy zabezpieczającej otrzymałem aminoalkohol **119** z wydajnością 82 %. Aminoalkohol **119** poddałem reakcji z kilkoma odczynnikami sililującymi otrzymując odpowiednie pochodne **120-122**.



Schemat 28

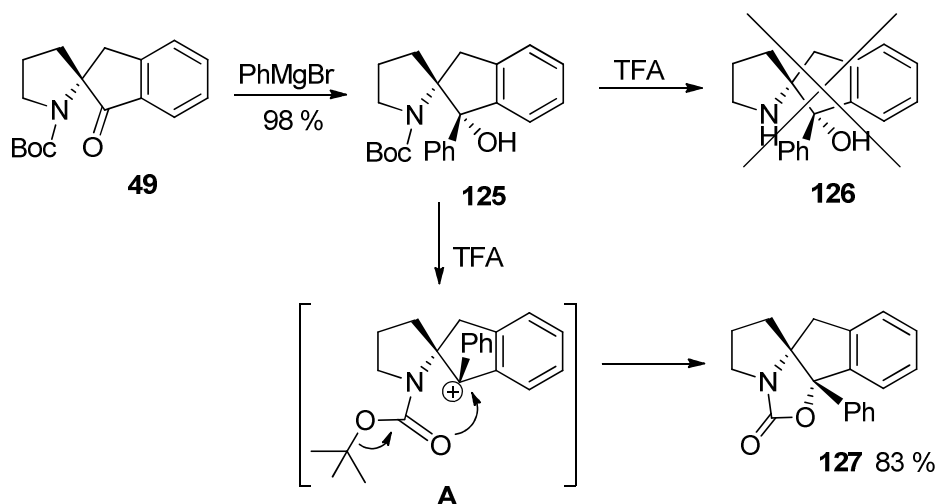
Diastereomeryczny aminoalkohol **123** otrzymałem redukując niezabezpieczony aminoketon **48** glinowodorkiem litu (Schemat 29). W związku z obecnością wolnej grupy aminowej i jej prawdopodobnej koordynacji do cząsteczki glinowodorku litu addycja wodoru zachodzi od strony grupy aminowej dając wyłącznie produkt o podanej stereochemii z wydajnością 94 %. W kolejnym etapie z aminoalkoholu **123** w wyniku reakcji z chlorkiem trimetylosililowym otrzymałem pochodną **124** z wydajnością 84 %.



Schemat 29

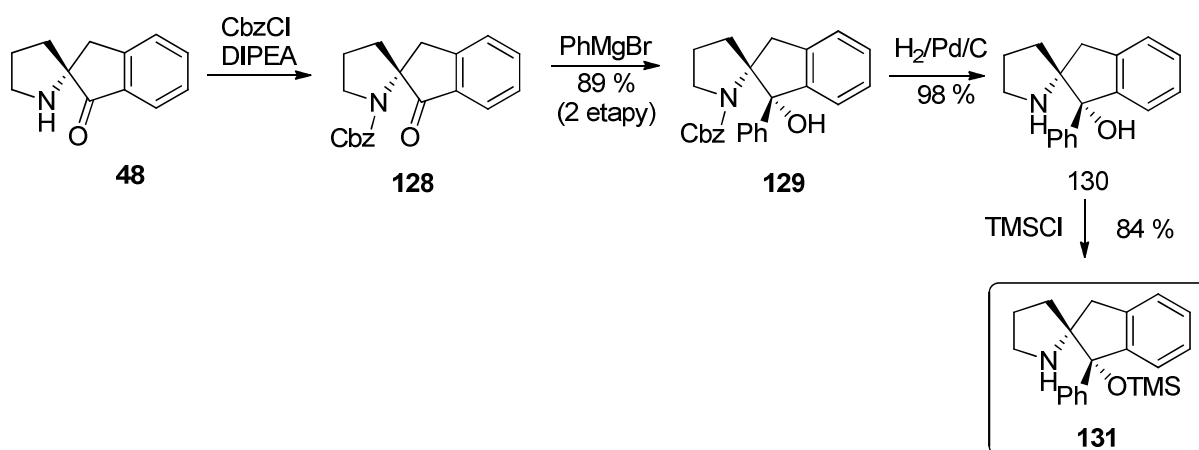
Przeprowadziłem również syntezę bliskiego analogu katalizatora Hayashiego-Jorgensena. który zawiera dwa pierścienie fenyłowe - pochodną **131**. Addycja związku Grignarda do

N-Boc zabezpieczonego aminoketonu **49** dała fenylowa pochodną **125** (Schemat 30). Podczas prób usunięcia grupy *tert*-butoksykarbonylowej ze związku **125**, natrafiłem na nieoczekiwane trudności: zamiast oczekiwanego aminoalkoholu **126**, otrzymałem kabaminian **127** jako jedyny produkt reakcji.



Schemat 30

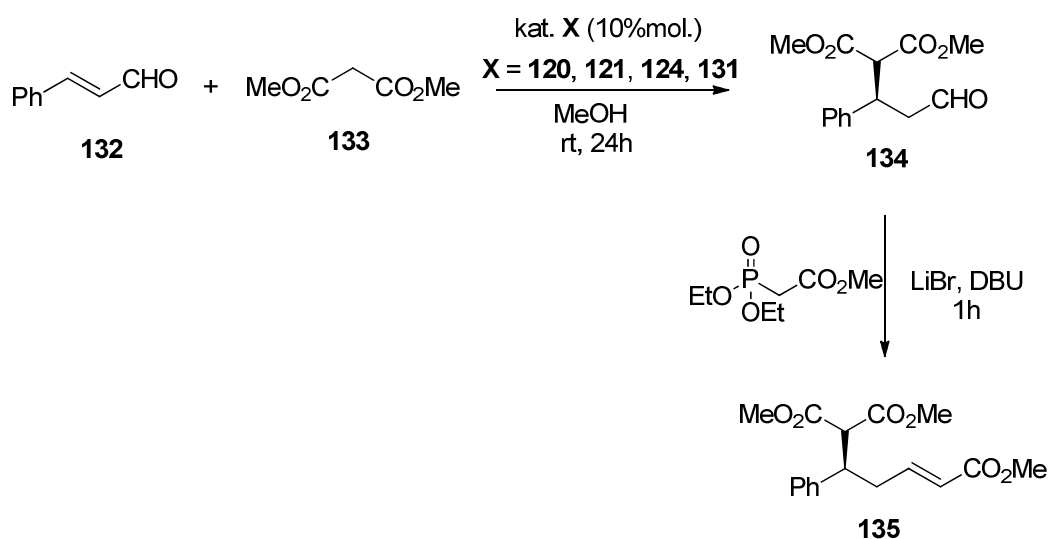
Synteza związku **127** przebiega prawdopodobnie poprzez karbokation **A**, zgodnie z zaproponowanym mechanizmem. Niepowodzenie to skłoniło mnie do zmiany grupy zabezpieczającej atom azotu w ketonie **49**, który zabezpieczyłem w postaci karbaminianu benzylu (Schemat 31). Otrzymaną pochodną **128** poddałem reakcji z bromkiem fenylomagnezowym. Tak jak w przypadku redukcji grupy ketonowej, addycja nukleofila przebiegała od strony przeciwnej do grupy zabezpieczającej atom azotu. Otrzymany z łączną



Schemat 31

wydajnością 87 % związek **129** poddałem wodorolizie wobec katalizatora palladowego, otrzymując aminoalkohol **130**, z prawie ilościową wydajnością (98 %). W ostatnim etapie syntezy związek **130** przekształciłem w trimetylosililową pochodną **131**.

Zsyntezowane organokatalizatory postanowiłem przetestować w opisanej przez Jorgensena addycji Michaela malonianów do α,β -nienasyconych aldehydów.⁹⁷ Jako reakcję testową wybrałem addycję malonianu dimetylu **133** do aldehydu cynamonowego **132** w warunkach opisanych dla tych reakcji. W celu oznaczenia wartości nadmiarów enancjomerycznych produktów testowych reakcji, otrzymane aldehydy **134** przekształciłem zgodnie z literaturą w odpowiednie α,β -nienasycone estry **135** na drodze reakcji Hornera-Wadswortha-Emmons (Schemat 32).⁹⁸ Uzyskane wyniki przedstawiłem w Tabeli 18.



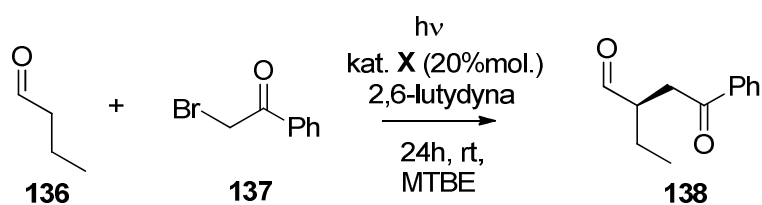
Schemat 32

Katalizator **120** oferował produkt o nadmiarze enancjomerycznym 91 % ee co jest wynikiem zbliżonym do wyników otrzymanych dla katalizatorów Hayashiego-Jorgensena. Dalszy wzrost zatłoczenia sterycznego grupy siliowej w katalizatorze **121** nie spowodował wzrostu enancjoselektywności, natomiast wpłynął korzystnie na wydajność reakcji, powodując jej wzrost z 52 do 79 %. Zmiana konfiguracji centrum stereogenicznego w katalizatorze **124** spowodowała spadek enancjoselektywności do poziomu 66% ee. Jest to prawdopodobnie spowodowane mniejszą zawadą steryczną związaną z obecnością grupy siliowej w porównaniu do diastereoizomerycznych katalizatorów co zmniejsza efektywność enancjoróżnicowania. Trudno natomiast znaleźć racjonalne wytłumaczenie spadku stereoselektywności do poziomu 72 % ee w przypadku zastosowania katalizatora **131**.

L.p.	Katalizator	Wyd. 135 [%]	Wyd. 137 [%]	ee 137 [%]	Konf.
1	120	52	65	91	S
2	121	79	68	91	S
3	124	86	62	66	S
4	131	84	52	72	S

Tabela 18

Zainspirowany pracą zespołu Melchiorre z 2013 r. postanowiłem przetestować wybrane katalizatory w reakcji fotochemicznego α -alkilowania aldehydów.⁹⁹ Wyniki reakcji butanal z bromkiem fenacylowym przedstawiłem na Schemacie 33. Nowe katalizatory dawały nieznacznie niższe nadmiary enancjomeryczne i wydajności niż te otrzymane przez grupę Melchiorre dla katalizatora typu Hayashiego-Jorgensena.

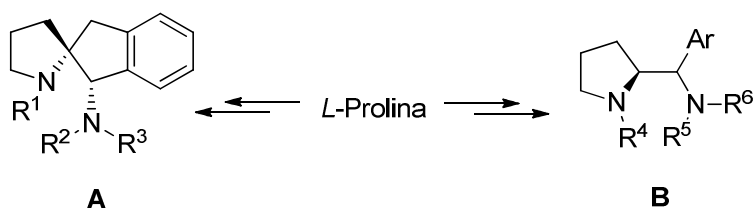


X = 120, 80 %, 60 % ee
121, 73 %, 65 % ee

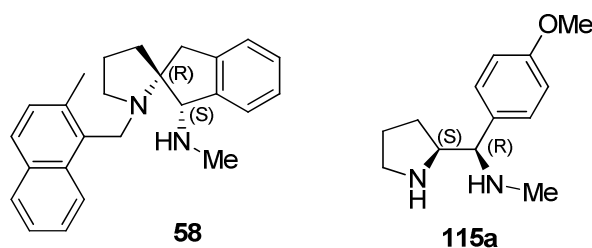
Schemat 33

4. Podsumowanie.

W niniejszej dysertacji przedstawiłem wyniki badań nad syntezą chiralnych ligandów diaminowych, jak również amino alkoholi oraz ich zastosowaniem w katalizie asymetrycznej. W ramach tej tematyki otrzymałem z *L*-Proliny szereg *spiro*-diamin, których ogólna struktura **A** jest przedstawiona przedstawionych na Schemacie 34.

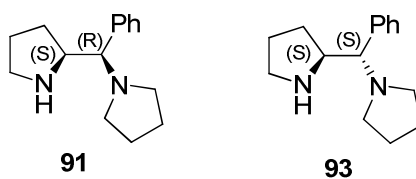


W rezultacie przeprowadzonej optymalizacji struktury *spiro*-ligandów otrzymałem diaminę **58**, która oferowała w temperaturze 0°C produkty reakcji nitroaldolowej o konfiguracji *R* z najwyższymi nadmiarami enancjomerycznymi do 96 % ee (Rysunek 46).



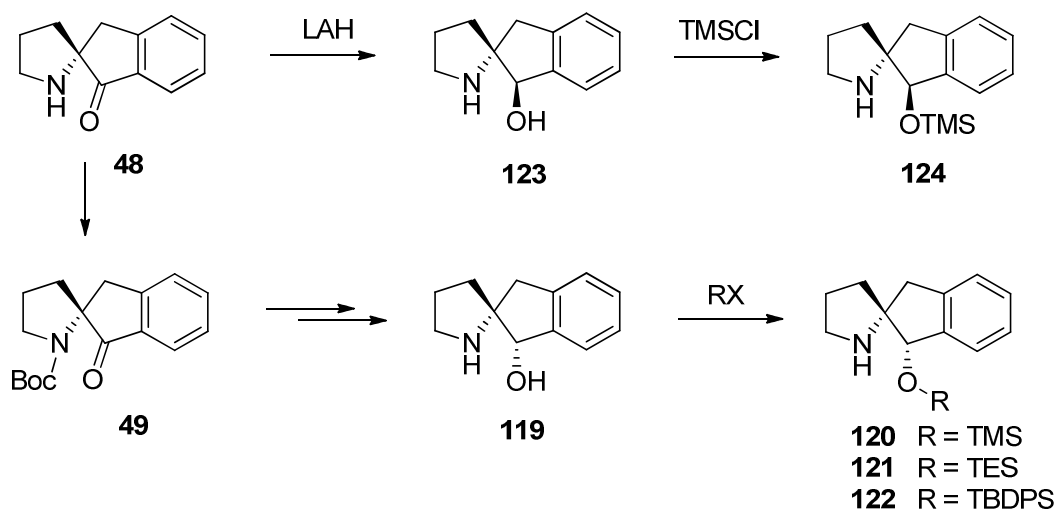
Zaplanowałem i wykonałem syntezę otwarto-łańcuchowych analogów *spiro*-ligandów, diamin typu **B**. Zbadałem wpływ centrum stereogenicznego w pozycji metanaminowej w diaminach **B**, na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej. Zdecydowanie lepszą enancjoselektywność oferowały diaminy o konfiguracji *S*, *R*. W wyniku optymalizacji struktury liganda otrzymałem diaminową pochodną **115a**, której struktura jest przedstawiona na Rysunku 46. Ligand ten pozwala na otrzymanie produktów reakcji nitroaldolowej z nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 92 % ee.

W trakcie prowadzonych badań, zauważyłem zależność wielkości indukcji asymetrycznej od proporcji octanu miedzi do liganda w generowanych kompleksach. Udowodniłem, że zjawisko to jest powodowane równowagą pomiędzy dwoma rodzajami kompleksów miedzi różniącymi się budową, co zostało potwierdzone analizą rentgenostrukturalną wykonaną dla dwóch różnych kompleksów miedzi. Zjawisko to występowało wyłącznie dla ligandów **91** i **93** (Rysunek 47).



Rysunek 47

Diaminy zbudowane na szkielecie 1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-]pirolidyny wykazały wysoką efektywność w reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksami miedzi(II). W celu sprawdzenia, czy na bazie tego szkieletu można uzyskać równie wydajne organokatalizatory, otrzymałem szereg aminoalkoholi, które są *spiro*-analogami szeroko stosowanego w organokatalizie katalizatora Hayashiego-Jorgensena (Schemat 35).



Schemat 35

Organokatalizatory **120-122** oraz **124** przetestowałem w reakcji addycji Michaela malonianu dimetylu do aldehydu cynamonowego. Uzyskane rezultaty (ee i wydajności produktów) były nieznacznie niższe od opisanych w literaturze.

5. Część eksperymentalna.

5.1 Informacje ogólne.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego NMR zarejestrowano przy użyciu aparatów *Varian Gemini AC-400*, *Bruker AVANCE 500*, *Varian VNMR500* oraz *Varian VNMR600*. Przesunięcia chemiczne wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (Me_4Si) użytego jako wzorzec wewnętrzny. Do opisu krotności sygnałów widm $^1\text{H-NMR}$ użyto następujących skrótów: s-singlet, d-dublet, t-triplet, kw-kwartet, sep-septet, dd-dublet dubletów, dt-dublet tripletów, m-multiplet, br-poszerzenie sygnału. Pomiary absorpcji w zakresie IR wykonano na spektrometrach: *FTIR Jasco 6200* i *FTIR Spectrum 2000 Perkin Elmer*. Przy ich opisie podano jedynie przesunięcia charakterystyczne dla wybranych grup funkcyjnych. Widma spektrometrii masowej wysokiej rozdzielczości (HR MS) wykonano za pomocą aparatu *AMD-604 Intectra GmbH*, wykorzystującego technikę jonizacji elektronowej (EI) lub aparatu *Mariner Perseptive Biosystem*, wykorzystującego technikę elektrorozpylania (ESI) lub cieczową spektrometrię mas jonów wtórnych (LSIMS). Rentgenowską analizę strukturalną monokryształów wykonano przy użyciu dyfraktometru *Bruker AXS-APEX*. Skręcalności optyczne mierzono za pomocą aparatu *JASCO P 2000* w temperaturze pokojowej. Temperatury topnienia mierzono stosując aparat *Kriometr Boëtiusa Franz Küstner (Dresden)* z mikroskopem i nie były korygowane. Do destylacji typu „bulb to bulb” stosowano aparat Buchi B 585.

Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowano płytki chromatograficzne *Kiesegel 60/F254* firmy *Merck (No. 60738)* na podłożu aluminiowym. Ich wizualizację prowadzono w świetle UV (254 nm) lub wywoływano stosując roztwory: molibdenowo-cerowy (15% H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{MoO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) lub ninhydrynowy (250-300 mg/100 ml MeOH). Preparatywną chromatografię wykonano na kolumnach otwartych metodą grawitacyjną lub metodą „flash” według Stilla¹⁰⁰, wypełnionych żelem krzemionkowym *Kiesegel 60*, 230-400 mesh (Merck No. 60738). Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonano przy użyciu chromatografu firmy Knauer wyposażonego w chiralne kolumny: *CHIRACEL OD-H*, *AS-H*, *AD-H*, *OJ-H*. Rozpuszczalniki stosowane w procedurach oczyszczano i suszono według ogólnie przyjętych metod opisanych w literaturze.¹⁰¹ Reagenty dostępne handlowo stosowano bez oczyszczania. Do suszenia fazy organicznej po przerobieniu wodnym stosowano siarczan (VI) magnezu.

5.2. Ogólne procedury.

Ogólna procedura A - alkirowanie amin.

Na_2CO_3 (7.0 mmol), NaI (2.5 mmol) oraz halogenek alkilowy dodano do roztworu aminy (1.0 mmol) w acetonitrylu (10 ml). Reakcję prowadzono we wskazanej temperaturze do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej, wylano do wody (20 mL) i ekstrahowano octanem etylu (2 x 10 mL). Połączone ekstrakty przemyto solanką (20 ml), osuszono za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 oraz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt bezpośrednio użyto w kolejnym etapie lub oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna procedura B – redukcja glinowodorkiem litu.

Karbaminian (1.0 mmol) rozpuszczono w bezwodnym tetrahydrofuranie (5 ml) po czym wkroplono do zawiesiny glinowodorku litu (3.0 mmol) w tetrahydrofuranie (20 ml) w 0°C . Mieszano w temperaturze wrzenia do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano ostrożnie wodnego roztworu NaOH (20%, 10 ml). Po 10 minutach mieszania ekstrahowano za pomocą dichlorometanu (3 x 20 ml), połączone ekstrakty suszono bezwodnym Na_2SO_4 , przesączono po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna Procedura C - usunięcie grupy Boc.

Do roztworu *N*-Boc zabezpieczonej aminy (1 mmol) w dichlorometanie (4 mL) w temperaturze pokojowej wkroplono kwas trifluorooctowy (4 ml). Reakcję prowadzono do zaniku substratu, zwykle 0.5-3 h (kontrola TLC). Lotne składniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (20 ml). Mieszaninę przemyto wodnym roztworem NaOH (10%, 2 x 5 ml), osuszono przy użyciu bezwodnego Na_2SO_4 i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt bezpośrednio użyto w kolejnym etapie lub oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna procedura D – reduktywne aminowanie.

Do mieszaniny aminy (1 mmol), NaBH_3CN (3 mmol) i kwasu octowego (parę kropel do pH 6.0) w metanolu (10 mL) w temperaturze -10°C wkroplono wodny roztwór formaldehydu (37 % wag.). Roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym

ciśnieniem po czym pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (20 ml). Warstwę organiczną przemyto wodnym roztworem NaOH (10%, 2x 10 ml), osuszono przy użyciu bezwodnego Na₂SO₄ i zatężono. Surowy produkt użyto bezpośrednio w następnym etapie lub oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna procedura E – redukcja przy użyciu DIBAL-u i addycja związku Grignarda.

Do roztworu estru (1 mmol) w dichlorometanie (5 ml) w temperaturze -78°C wkroplono roztwór DIBAL-u (1.0 M w heksanie, 1.2 mmol). Otrzymany roztwór mieszano w tej temperaturze przez 0.5 h po czym wkroplono do niej roztwór związku Grignarda (1.0 M w THF, 1.0 mmol). Roztwór powoli ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do zaniku substratu (kontrola TLC). Reakcję zakończono dodając kolejno nasycony wodny roztwór NH₄Cl (5 ml) oraz nasycony wodny roztwór winianu sodu (5 ml). Dwufazowy roztwór intensywnie mieszano przez 0.5 h po czym warstwę wodną ekstrahowano dichlorometanem (3 x 10 ml). Połączone warstwy organiczne osuszono za pomocą bezwodnego MgSO₄, przesączono oraz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna procedura F – reakcja Mitsunobu.

Do roztworu trifenylofosfiny (262 mg, 1 mmol) w tetrahydrofuranie (15 ml) w -20°C wkroplono dietyloazodikarboksylan (192 mg, 1.1 mmol). Roztwór mieszano przez 15 min po czym wkroplono kolejno roztwór alkoholu (0.5 mmol) w tetrahydrofuranie (2.5 ml) oraz azydek difenylofosforylowy (216 µl, 1 mmol). Mieszaninę doprowadzono do temperatury pokojowej i pozostawiono na 24 h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem po czym surowy produkt użyto bezpośrednio do kolejnego etapu lub oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Ogólna procedura G – redukcja Staudingera.

Do roztworu azydku (1 mmol) w mieszaninie tetrahydrofuran/woda (8 ml / 2 ml) dodano trifenylofosfinę (393 mg, 1.5 mmol). Mieszano w temperaturze wrzenia do zaniku substratu (kontrola TLC). Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (20 ml). Mieszaninę przemyto wodnym roztworem NaOH, a warstwę organiczną ekstrahowano dichlorometanem (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty osuszono bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt uboczny reakcji - tlenek trifenylofosfiny może być częściowo usunięty poprzez krystalizację z mieszaniny heksan/MTBE w stosunku 50/50 v/v. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

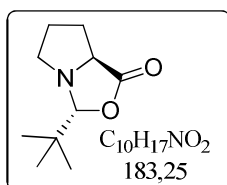
Ogólna procedura H – redukcja alanem.

Do zawiesiny glinowodoru litu (17 mg, 0.45 mmol) w bezwodnym eterze dietylowym (1ml) w 0°C dodano chlorek glinu (20 mg, 0.15 mmol). Mieszano przez 0.5 h po czym wkroplono roztwór amidu (0.3 mmol) w bezwodnym eterze dietylowym (2.5 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze 0°C przez wskazany czas i następnie dodano wodnego roztworu NaOH (10 5, 10 ml). Mieszaninę ekstrahowano dichlorometanem (3 x 10 ml), połączone ekstrakty osuszono bezw. Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

5.3. Synteza *spiro*-diamin.

Synteza (2*R*,5*S*)-2-*tert*-butylo-1-aza-3-oksabicyklo[3.3.0]oktan-4-onu [47].

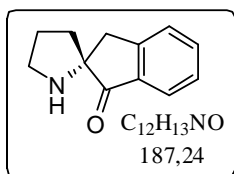
Do zawiesiny (*L*)-proliny (6.82 g, 59.25 mmol) w pentanie (200 ml) dodano 25.5 g (296 mmol) aldehydu piwaloilowego. Mieszaninę reakcyjną azeotropowano przez 72 h odprowadzając wydzielającą się wodę za pomocą nasadki Deana-Starka. Powstały klarowny roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze gazu obojętnego. Surowy produkt oczyszczano poprzez destylację „bulb to bulb”(temperatura piecyka 80-90 °C, ciśnienie 0.1 Torr). Wszystkie operacje wykonywano w atmosferze gazu obojętnego.



47. Wydajność: 10.26 g, 95%; olej; Dane spektralne zgodne z literaturowymi.⁷⁷

Synteza (*R*)-spiro[indeno-2,2'-pirolidyn]-1(3*H*)-onu [48].

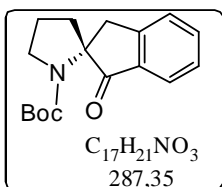
Do roztworu związku **47** (4.42 g, 24.1 mmol) w THF-ie (115 ml) w temperaturze -78 °C dodano 26.5 mmol *t*-BuLi (1.56 M roztwór w heksanie). Po upływie 30 min. wkroplono roztwór bromku 2-bromobenzylu (6.625 g, 26.5 mmol) w 20 ml THF. Następnie mieszaninę reakcyjną doprowadzono do -30 °C i w tej temperaturze prowadzono reakcję przez kolejne 3h. Ponownie schłodzono do -78 °C i dodano 28.9 mmol *t*-BuLi (1.56 M roztwór w heksanie). Reakcję prowadzono w tej temperaturze przez 2h, mieszaninę reakcyjną wylano do 100 ml nasyconego wodnego roztworu NH₄Cl i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Połączone ekstrakty osuszono bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt/MeOH, 90/10 v/v).



48. Wydajność : 2.7 g, 60.4 %; olej; $[\alpha]_D$ 18.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2968, 2877, 1713 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.7, 151.8, 135.2, 135.0, 127.6, 126.5, 124.3, 72.1, 47.8, 43.5, 38.7, 26.3; MS (EI, HR) m/z: (M⁺) obliczono dla C₁₂H₁₃NO: 187.0997; zmierzono: 187.1002.

Synteza (R)-1-okso-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1'-karbo-ksylanu tert-butylu [49]

Mieszaninę aminoketonu **48** (1.33 g, 7.2 mmol) i bezwodnika *tert*-butoksykarbonylowego (1.73 g, 7.92 mmol) ogrzewano przez 30 min w temperaturze 50 °C. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan, 30/70 v/v) a następnie rekrystalizowano z heksanu.



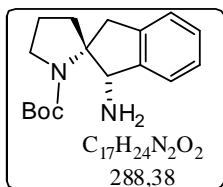
49. Wydajność: 1.90 g, 93 %; bezbarwne kryształy; t.t. 127-128 °C (heksan); $[\alpha]_D$ -8.8 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3675, 2980, 1722, 1688 cm⁻¹; W widmach NMR obserwowano mieszaninę rotamerów w proporcjach 1:1.8. Wybrane dane spektralne: ¹H-NMR (Tol-d₈, 500 MHz): 3.45 (m, 0.55 H), 3.35 (m, 0.55 H), 3.21 (d, 1H, J=17.0 Hz), 2.60 (d, 1H, J=17.0 Hz), 2.59 (d, 0.55H, J=16.1 Hz), 1.85 (m, 1H), 1.83 (m, 0.55 H), 1.64 (m, 0.55 H), 1.55 (m, 1H), 1.37 (s, 5H), 1.11 (s, 9H); ¹³C-NMR (Tol-d₈, 125 MHz, główny rotamer): 204.9, 204.1, 152.8, 150.7, 134.6, 127.7, 126.3, 124.2, 79.5, 69.6, 48.3, 41.7, 39.9, 28.0, 23.6; MS (EI, HR) m/z: (M⁺) obliczono dla C₁₇H₂₁NO₃: 287.1521; zmierzono: 287.1526. Analiza elementarna; obliczono: C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87; zmierzono: C, 71.22; H, 7.34; N, 4.88.

Synteza (1S,2R)-1-amino-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1'-karboksylanu tert-butylu [51].

Mieszaninę *N*-zabezpieczonego aminoketonu **49** (1.89 g, 6.56 mmol), chlorowodoru hydroksyloaminy (1.36 g, 19.7 mmol) i pirydyny (20 ml) w bezwodnym etanolu (20 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 3 doby. Następnie mieszaninę ochłodzono, wylano do 50 ml nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 x 80 ml). Połączone ekstrakty osuszono, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 98.5/1.5/0.5 v/v/v).

Wydzielono 1.89 g oksymu **50** w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Otrzymany produkt rozpuszczono w 45 ml metanolu, dodano 100 mg Pd(OH)₂/C (20%) i 15 ml kwasu octowego. Redukcję wodorem prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej przez 24h. Mieszaninę przesączono przez celit, a uzyskany roztwór zatężono pod

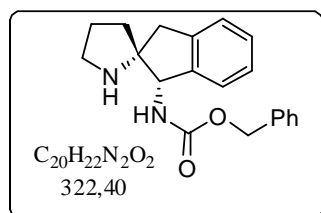
zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszczono w 100 ml CH₂Cl₂ i przemyto 25 ml 10% roztworu NaOH. Po osuszeniu i zatężeniu produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (MTBE/MeOH/NH₃-98.5/1.5/0.5 v/v/v), a następnie rekrytalizowano z MTBE.



51. Wydajność: 1.51 g, 80 %; bezbarwne kryształy; t.t. 104-105 °C (MTBE); $[\alpha]_D$ -4.3 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3387, 2978, 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR (Tol-d₈, 70°C, 600 MHz): 7.30 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.64 (d, 1H, *J*=16.6 Hz), 1.66 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); ¹³C-NMR (Tol-d₈, 70°C, 150 MHz): 155.0, 146.5, 141.3, 127.7, 126.7, 124.2, 78.9, 71.9, 68.0, 49.4, 43.9, 28.6, 28.4, 22.3; MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺) obliczono dla C₁₇H₂₄N₂O₂: 288.1838; zmierzono: 288.1830. Analiza elementarna; obliczono: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71; zmierzono: C, 70.88; H, 8.37; N, 9.64.

Synteza ((1*S*,2*R*)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyn]-1-yl)karbaminianu benzylu [53].

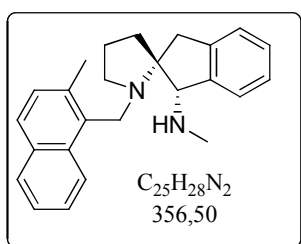
Do roztworu *N*-zabezpieczonej diaminy **51** (100 mg, 0.345 mmol) w chlorku metylenu (2 ml) dodano diizopropylloetyloaminę (136 μl, 0.79 mmol) a następnie powoli wkropiono chloromrówczan benzylu (74 μl, 0.52 mmol). Reakcję prowadzono 1.5 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewo do 15 ml nasyconego roztworu NaHCO₃ i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Połączone ekstrakty osuszono, przesączono i zatężono. Surową mieszaninę reakcyjną zawierającą związek **52** rozpuszczono w 1.5 ml dichlorometanu i dodano 1.5 ml kwasu trifluorooctowego po czym mieszano przez 30 min. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany produkt rozpuszczono w 20 ml CH₂Cl₂ i przemyto dwukrotnie po 10 ml 10% roztworu NaOH. Po osuszeniu i zatężeniu surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (MTBE/MeOH/NH₃, 98/2/0.5 v/v/v).



53. Wydajność: 99 mg, 89 %; olej; $[\alpha]_D^{25}$ 76.7 (c 0.801, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3376, 2964, 1714 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.38 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.03 (br d, 1H, *J*=8.0 Hz), 5.21 (d, 1H, *J*=12.2 Hz), 5.16 (d, 1H, *J*=12.2 Hz), 4.95 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.48 (br s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 157.1, 143.4, 140.2, 136.8, 128.5, 128.0, 127.5, 126.9, 124.7, 124.7, 72.5, 66.7, 61.5, 45.8, 44.6, 34.6, 25.5; MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺) obliczono dla C₂₀H₂₂N₂O₂: 322.1681; zmierzono: 322.1671.

Synteza (1*S*,2*R*)-*N*-metylo-1'-((2-metylnaftalen-1-ylo)metylo)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [58].

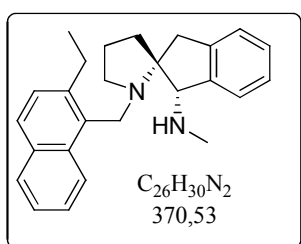
Alkilowanie przeprowadzono według ogólnej procedury A wychodząc ze związku **53** (64 mg, 0.2 mmol) w temperaturze pokojowej przez 1 h jako odczynnika alkilującego używając 1-chlorometylo-2-metylnaftalenu (42 mg, 0.22 mmol). Surowy produkt poddano redukcji według ogólnej procedury B prowadząc reakcję przez 1.5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE/NH₃ 80/20/0.5 v/v/v).



58. Wydajność : 64 mg, 90 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 14.0 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3307, 3046, 2927, 2786, 1470, 1064 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.45 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.87 (d, 1H, *J*=14.9 Hz), 3.46 (s, 1H), 2.93 (d, 1H, *J*=15.0 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.26 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 144.6, 141.8, 140.9, 135.0, 133.4, 132.6, 129.1, 128.6, 128.2, 127.4, 127.0, 126.2, 125.9, 125.1, 124.8, 124.6, 70.8, 65.3, 49.2, 46.9, 39.5, 35.5, 35.4, 22.2, 20.8; MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺) obliczono dla C₂₅H₂₈N₂: 356.22525; zmierzono: 356.22607.

Synteza (1*S*,2*R*)-1'-((2-etylnaftalen-1-ylo)metylo)-*N*-metylo-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [59].

Alkilowanie przeprowadzono według ogólnej procedury A wychodząc ze związku **53** (48 mg, 0.15 mmol) w temperaturze pokojowej przez 2 h jako odczynnika alkilującego używając 1-chlorometylo-2-etylnaftalenu¹⁰² (34 mg, 0.165 mmol). Surowy produkt poddano redukcji według ogólnej procedury B prowadząc reakcję przez 1.5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE/NH₃ 70/30/0.5 v/v/v).

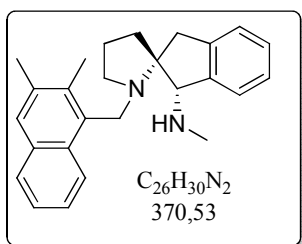


59. Wydajność : 48 mg, 86 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 14.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3307, 3046, 2960, 2788, 1460, 819 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.48 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.87 (d, 1H, *J*=14.5 Hz), 3.47 (bs, 1H), 2.94 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.25 (m,

4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 141.8, 141.4, 140.9, 133.5, 132.5, 131.4, 128.6, 128.2, 127.8, 127.6, 127.0, 126.2, 125.9, 125.4, 124.9, 124.7, 71.0, 65.3, 49.0, 46.2, 39.5, 35.3, 29.7, 26.8, 22.2, 16.2; MS (ESI, HR) m/z : ($\text{M}+\text{H}^+$) obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2$: 371.24818; zmierzono : 371.24941.

Synteza (1*S*,2*R*)-1'-((2,3-dimetylnaftalenen-1-ylo)metylo)-*N*-metylo-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [60].

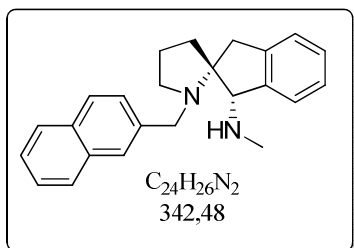
Alkilowanie przeprowadzono według ogólnej procedury A wychodząc ze związku **53** (64 mg, 0.2 mmol) w temperaturze pokojowej przez 2 h jako odczynnika alkilującego używając 1-chlorometylo-2,3-dimetylnaftalenu¹⁰³ (45 mg, 0.22 mmol). Surowy produkt poddano redukcji według ogólnej procedury B prowadząc reakcję przez 1.5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE/ NH_3 70/30/0.5 v/v/v).



60. Wydajność : 60 mg, 81%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 6.3 (c 1.1, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3306, 3046, 2926, 2789, 1461, 1063 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 8.35 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.88 (d, 1H, $J=15.0$), 3.45 (bs, 1H), 2.94 (d, 1H, $J=15.0$), 2.73 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.44 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.26 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 144.4, 141.9, 140.9, 135.4, 135.3, 132.3, 132.1, 128.5, 127.7, 127.6, 126.9, 126.2, 125.1, 124.9, 124.8, 124.6, 79.5, 73.0, 65.3, 51.4, 49.2, 41.8, 37.7, 24.6, 24.0, 18.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2$: 370.2409; zmierzono : 370.2413.

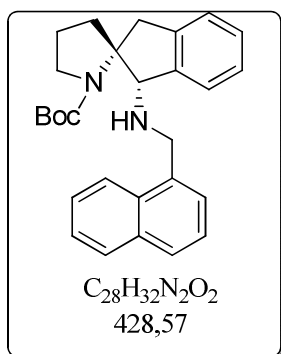
Synteza (1*S*,2*R*)-*N*-metylo-1'-((naftalen-2-ylometylo)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [61].

Alkilowanie przeprowadzono według ogólnej procedury A wychodząc ze związku **53** (64 mg, 0.2 mmol) w temperaturze pokojowej przez 2 h jako odczynnika alkilującego używając 2-bromometylnaftalenu (49 mg, 0.22 mmol). Surowy produkt poddano redukcji według ogólnej procedury B prowadząc reakcję przez 1.5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE/ NH_3 70/30/0.5 v/v/v).



61. Wydajność : 59 mg, 86 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ -9.3 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3304, 3049, 2926, 1475, 1125 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.78 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.91 (d, 1H, $J=13.0$ Hz), 3.75 (s, 1H), 3.49 (d, 1H, $J=16$ Hz), 3.29 (d, 1H, $J=13$ Hz), 2.91(m,1H), 2.72 (m, 4H), 2.51 (m,1H), 2.09 (m,1H), 2.25 (bs,1H), 1.89 (m,1H), 1.77 (m,2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 145.4, 141.2, 138.0, 133.4, 128.5, 127.8, 127.6, 127.22, 127.0, 126.6, 126.3, 125.8, 125.3, 124.3, 74.7, 71.4, 55.7, 52.0, 38.6, 38.2, 37.0, 21.82 ; MS (EI, HR) m/z: (M^+) obliczono dla $C_{24}H_{26}N_2$: 342.20960; zmierzono : 342.20911.

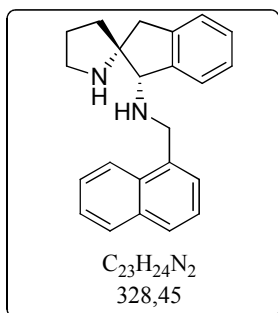
Synteza (1S,2R)-tert-butyl-1-((naftaleno-1-ylmetylo)amino)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1'-karboksylanu [62].



Alkilowanie przeprowadzono według ogólnej procedury A wychodząc ze związku **51** (128 mg, 0.4 mmol) w temperaturze pokojowej przez 2 h jako odczynnika alkilującego używając 1-chlorometylonaftalenu (78 mg, 0.44 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE/ NH_3 80/20/0.5 v/v/v) otrzymując związek **62** (120 mg, 70 %).

Synteza (1S,2R)-N-(naftalen-1-ylometylo)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [63].

Usunięcie grupy Boc przeprowadzono według ogólnej procedury C wychodząc ze związku **62** (43 mg, 0.1 mmol) przez 1 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/ NH_3 80/20/0.5 v/v/v).

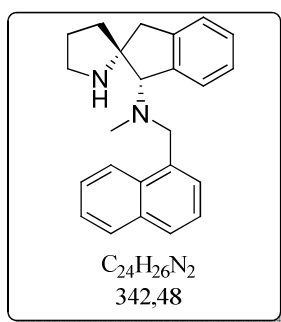


63. Wydajność : 29 mg, 89 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 59.2 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3291, 2954, 1459, 1128, 778 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : 8.14-8.10 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.47 (d, $J= 12.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J= 12.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.12 (d, $J= 15.4$ Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.78 (d, $J= 15.4$ Hz, 1H), 2.39 (bs, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) : 144.8, 141.9, 136.1, 133.9, 131.9, 128.6, 127.9,

127.5, 126.4, 126.3, 126.0, 125.6, 125.3, 125.1, 124.7, 124.0, 72.4, 68.1, 50.2, 46.0, 44.5, 37.6, 25.3; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₂₃H₂₅N₂ : 329.20123; zmierzono : 329.20117.

Synteza (1*S*,2*R*)-*N*-methyl-*N*-(nafalen-1-ylometylo)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [65].

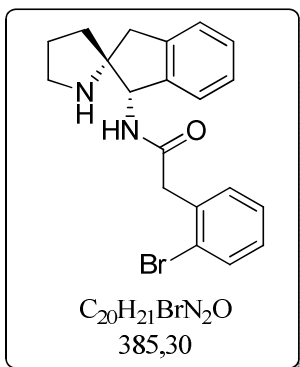
Reduktywne alkirowanie przeprowadzono według ogólnej procedury D wychodząc ze związku **62** (43 mg, 0.1 mmol) stosując wodny roztwór formaldehydu (23 μl, 0.3 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h otrzymując **64**. Surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C prowadząc reakcję przez 1h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH₃ 80/20/0.5 v/v/v).



65. Wydajność : 28 mg, 82 %; olej; [α]_D²³ 142.95 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3283, 2950, 1458, 1017, 777 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 8.31-8.26 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.20 (d, J= 16.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J= 16.3 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 143.1, 139.7, 134.9, 134.1, 132.4, 128.7, 128.3, 128.0, 127.9, 126.2, 126.1, 125.9, 125.8, 125.1, 125.1, 124.5, 72.7, 69.6, 59.8, 47.7, 47.0, 41.6, 37.7, 25.6; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₂₄H₂₇N₂ : 343.21688; zmierzono : 343.21831.

Synteza 2-(2-bromofenylo)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-yl)acetamidu [67].

Roztwór chlorku (2-bromofenylo)acetylu¹⁰⁴ (117 mg, 0.5 mmol) w DCM (1 ml) wkropiono w ciągu 10 min do roztworu zawierającego **51** (144 mg, 0.5 mmol) oraz TEA (279 μl, 2 mmol) w DCM (10 ml) znajdującego się w temperaturze -30°C. W tej temperaturze mieszanie kontynuowano przez 0.5 h po czym wylano do wodnego roztworu NaOH (5 %, 10 ml) po czym ekstrahowano przy pomocy DCM (3x 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono przy pomocy bezwodnego MgSO₄, przesączono i następnie odparowano otrzymując **66**. Grupę Boc usunięto według ogólnej procedury C. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH₃ 95/5/0.5 v/v/v).

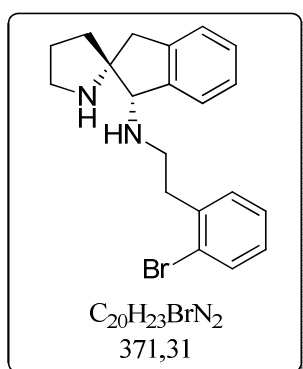


67. Wydajność : 161 mg, 84 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 32.3 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3314, 2956, 1662, 1497 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.57 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.91 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.84 (dd, 2H, $J=16$), 2.97 (d, 1H, $J=16$ Hz), 2.87 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (bs, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 143.2, 140.2, 135.2, 133.0, 131.7, 128.9, 127.8, 127.4, 126.9, 125.1, 124.7, 124.6, 72.4, 60.0, 45.8, 45.0, 44.3, 34.5, 25.7; MS (ES, HR) m/z:

($M+H^+$) obliczono dla $C_{20}H_{22}N_2OBr$: 385.09100; zmierzono: 385.09292.

Synteza (1*S*,2*R*)-*N*-(2-bromofenyletylo)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-aminy [68].

Przeprowadzono w analogii do procedury literaturowej.¹⁰⁵ Do zawiesiny LAH-u (45.5 mg, 1.2 mmol,) w bezwodnym eterze dietylowym (10ml) w 0°C wkroplono w ciągu 10 min roztwór $AlCl_3$ (240 mg, 1.8 mmol) w eterze dietylowym (5ml). Roztwór mieszano przez 0.5 h po czym w ciągu 10 min wkroplono do niego roztwór **67** (115 mg, 0.3 mmol) w eterze dietylowym (5ml). Mieszanie kontynuowano przez 0.5 h po czym zdjęto łąźnię i mieszano kolejne 3 h. Reakcję zakończono powoli dodając wodnego roztworu NaOH (20 %, 20 ml). Mieszaninę ekstrahowano za pomocą DCM (3 x 20 ml). Połączone ekstrakty przemyto solanką (30 ml), osuszono przy pomocy bezwodnego $MgSO_4$, przesączono i następnie odparowano. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/ NH_3 85/15/0.5 v/v/v).



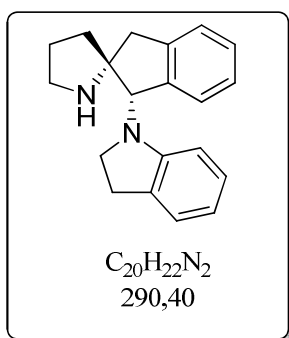
68. Wydajność : 79 mg, 71 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 19.6 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3290, 2926, 1470 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.54 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 3.18 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.83 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 2.51 (bs, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 144.11, 141.4, 139.3, 132.9, 130.9, 127.9, 127.7, 127.4, 126.5, 125.1, 124.7, 124.6, 72.5, 68.7, 48.4, 46.0, 44.0, 37.5, 37.3, 25.2; MS (ESI, HR) m/z: ($M+H^+$) obliczono dla $C_{20}H_{24}N_2Br$:

371.11174; zmierzono: 371.11239.

Synteza 1-((1*S*,2*R*)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-yl)indoliny [69].

Reakcję przeprowadzono w analogii do procedury literaturowej.¹⁰⁶ Do zaargonowanej kolby Schlenka zawierającej K_2CO_3 (44 mg, 3.2 mmol), NaOtBu (31 mg, 3.2 mmol),

Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol,) oraz toluen (2ml) dodano aminę **68** (74 mg, 0.2 mmol) w toluenie (0.5 ml). Roztwór mieszano w temperaturze 100°C przez 4 h. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i wylano do wodnego roztworu NaOH (5 %, 5 ml) po czym ekstrahowano przy użyciu DCM (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty przemyto solanką (15 ml), osuszono przy pomocy bezwodnego MgSO₄, przesączono i następnie odparowano. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/ NH₃ 85/15/0.5 v/v/v).

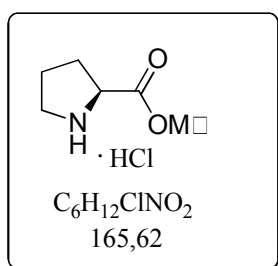


69. Wydajność : 41 mg, 71 %; olej; [α]_D²³ 214.0 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2952, 2928, 1605, 1487 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (d, 1H, J=16 Hz), 3.05 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.82 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 142.7, 139.4, 133.7, 129.5, 128.5, 128.3, 127.3, 126.7, 126.0, 124.8, 117.4, 106.2, 70.5, 67.6, 47.0, 46.8, 40.6, 29.7, 28.3, 25.6; MS (ESI, HR) m/z: (M+H⁺) obliczono dla C₂₀H₂₃N₂: 291.18557; zmierzono : 291.18527.

5.4. Synteza arylometanamin.

Synteza chlorowodorku (S)-pirolidyno-2-karboksylanu metylu [79].

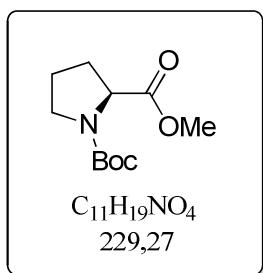
Reakcję przeprowadzono według procedury literaturowej.⁸⁷ Do roztworu L-Proliny (2.31 g, 20 mmol) w metanolu (20 ml) znajdującego się w atmosferze argonu wkroplono chlorek tionylu (2 ml, 27.5 mmol) w temperaturze -20°C. Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej, po czym ogrzewano we wrzeniu przez 24 h. Produkt trzykrotnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem z metanolem (3 x 20 ml), a następnie z eterem metylo-*tert*-butylowym (3 x 20 ml).



79. Wydajność: 3.30 g, 99%; ciało stałe; Dane spektralne produktu zgodne z literaturowymi.⁸⁷

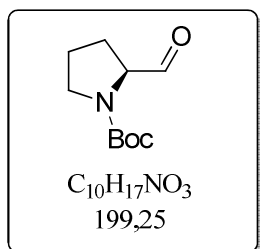
Synteza (S)-1-*tert*-butylo-2-metylopirolidyno-1,2-dikarboksylanu [80].

Do roztworu **78** (1g, 6 mmol) w acetonitrylu (20 ml) dodano diwęglan di-*tert*-butylu (1.6 g, 7.25 mmol) po czym wkroplono trietyloaminę (2 ml, 14.6 mmol). Mieszano przez 18 h w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i przemyto solanką (10 ml). Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 80/20 v/v).



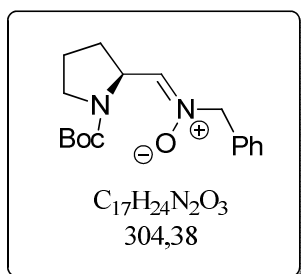
Synteza (S)-*tert*-butylo-2-formylopirolidyno-1-karboksylanu [81].

Do roztworu **80** (1 g, 4.4 mmol) w toluenie (12 ml) znajdującego się w atmosferze argonu wkroplono 1 M roztwór wodorku diizobutyloglinowego (8.72 ml, 8.72 mmol) w -78°C. Mieszano przez 1 h w tej temperaturze po czym reakcję przerwano dodając 2.5 ml metanolu. Dodano MTBE (15 ml) oraz sól Rochelle'a (15 ml), doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano 0.5 h. Fazy rozdzielono, fazę wodną ekstrahowano DCM (2 x 15 ml). Połączone warstwy organiczne suszono bezwodnym MgSO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt użyto w kolejnym etapie bez oczyszczania.



Synteza tlenku (S,Z)-N-((1-(tert-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylo)metyleno)-1-fenylometanaminy [82].

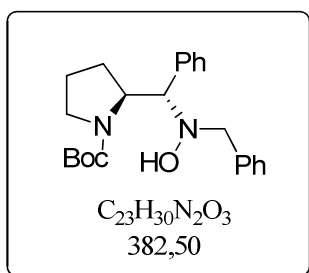
Do roztworu zawierającego chlorowodorek benzylohydroksyloaminy (0.84 g, 5.2 mmol) w DCM (10 ml) dodano trietyloaminę (0.88 ml, 6.3 mmol). Mieszano 15 min w temperaturze pokojowej. Tak przygotowany roztwór dodano do mieszaniny składającej się z aldehydu **81** (1.07 g, 4.4 mmol), bezwodnego siarczanu magnezu (0.52 g, 4.4 mmol) oraz dichlorometanu (30 ml). Mieszano przez 24 h, przesączono przez sącdek i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 95/5 v/v).



82. Wydajność: 1.07 g, 81 %; Dane spektralne produktu zgodne z literaturowymi.⁸⁹

Synteza (S)-tert-butylo-2-((S)-(benzylo(hydroksy)amino)(fenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [83].

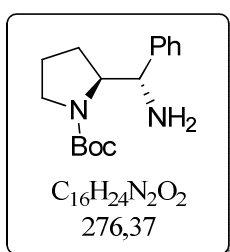
Do roztworu nitronu **82** (1.06 g, 3.5 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (45 ml) wkroplono 1 M roztwór bromku fenylomagnezowego w THF (5.2 ml, 5.2 mmol) w temperaturze $-78^{\circ}C$. Mieszano przez 3 h, dodano nasycony roztwór chlorku amonu (15 ml). Doprowadzono do temperatury pokojowej, fazy rozdzielono. Fazę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 15 ml). Połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 95/5 v/v).



83. Wydajność: 1.06 g, 80 %; Dane spektralne produktu zgodne z literaturowymi.^{91,92}

Synteza (S)-tert-butylu 2-((S)-amino(fenyl)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [84].

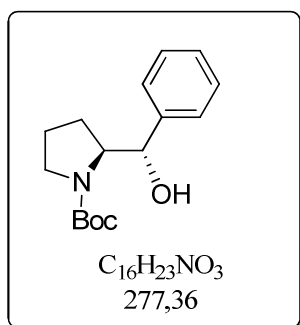
Do roztworu hydroksyloaminy **83** (382 mg, 1 mmol) w metanolu (20 ml) dodano katalizator Pearlmana ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 20 % wag., 100 mg) oraz kwas octowy (1 ml). Redukcję wodorem prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym przez 5 h w temperaturze pokojowej. Roztwór przesączono przez Celite®, przemyto metanolem oraz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml), przemyto wodnym roztworem NaOH (10%, 10 ml) oraz osuszono bezwodnym Na_2SO_4 . Zawiesinę przesączono po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/ NH_3/aq , 98/2/1 v/v/v).



84. Wydajność : 246 mg, 89%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 78.0 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3375, 2974, 1690, 1392, 1170, 1116, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz): 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 3H), 0.97-0.87 (m, 1H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 154.6, 143.6, 127.7, 127.3, 126.6, 78.3, 63.2, 57.3, 46.6, 28.2, 26.0, 23.0; MS (ESI, HR) m/z. ($\text{M}+\text{Na}^+$) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 299.1735; zmierzono : 299.1731.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((S)-hydroksy(fenyl)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [85].

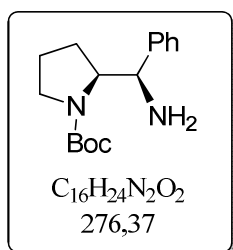
Ester **80** (1 g, 4.4 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 4-fenylomagnezowego : 24 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 70/30 v/v).



85. Wydajność: 0.97 g, 80 %; Dane spektralne produktu zgodne z literaturowymi.⁹³

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(fenyl)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [87].

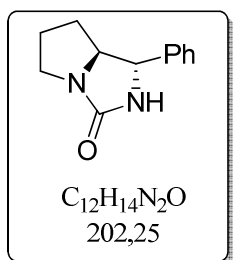
Alkohol **85** (1.69 g, 6.09 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek **86** został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/MTBE 90/10 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 2 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/heksan/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).



87. Wydajność : 1.17 g, 69%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ 8.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3375, 2974, 1692, 1392, 1170, 1109, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 500 MHz): 7.36-7.31 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.68-4.61 (bs, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.34-1.18 (m, 2H), 1.00 (bs, 2H); ¹³C NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 125 MHz) : 155.0, 144.4, 128.4, 127.2, 127.0, 78.9, 64.3, 56.8, 48.4, 28.8, 25.6, 24.6; MS (ESI, HR) m/z (M+Na⁺) obliczono dla C₁₆H₂₄N₂O₂Na: 299.1735, zmierzono : 299.1734.

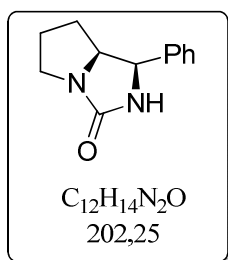
Synteza (1S,7aS)-1-fenylotetrahydro-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-3(2H)-onu [88] oraz (1R,7aS)-1-fenylotetrahydro-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-3(2H)-onu [89].

Do roztworu aminy **84** lub **87** (28 mg, 1 mmol) w bezwodnym dimetyloformamidzie (2ml) w atmosferze argonu dodano NaH (60 % w oleju mineralnym, 10 mg). Roztwór mieszało w temperaturze wrzenia przez noc. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml). Warstwę organiczną przemyto solanką (10 ml) po czym warstwę wodną ekstrahowano dichlorometanem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono bezwodnym MgSO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH, 98/2 v/v) otrzymując odpowiedni imidazolidyn-2-on.



88. Wydajność : 23.3 mg, 63%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 71.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3230, 2920, 1698, 1660, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.39-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 164.9, 142.6, 129.0, 128.1, 125.9,

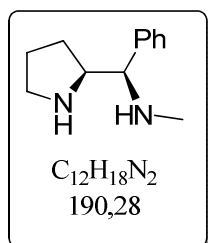
68.3, 59.8, 44.9, 31.0, 25.1; MS (ES, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₁₂H₁₄N₂O: 202.1106; zmierzono: 202.1100.



89. Wydajność : 24.1 mg, 51%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 153.3 (c 0.5, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3234, 2925, 1698, 1455, 1402, 1258, 700, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.57-7.44 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 5.09 (d, 1H, J = 8.6Hz), 5.02 (bs, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 165.0, 138.0, 128.6, 127.9, 126.1, 64.5, 55.3, 45.7, 26.3, 24.9; MS (EI, HR) m/z (M⁺) obliczono dla C₁₂H₁₄N₂O: 202.1106; zmierzono : 202.1102.

Synteza (R)-N-metylo-1-fenyl-1-((S)-pirolidyn-2-ylo)metanaminy [90].

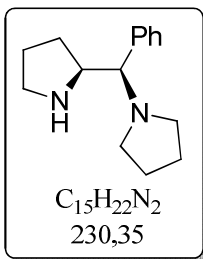
Aminę **87** (106.6 mg, 0.39 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (32 μl, 0.43 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MeOH/MTBE/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).



90. Wydajność : 51 mg, 71%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 53.1 (c 0.7, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃) : 3319, 2924, 1557, 1401, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.36-7.31 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.43 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.84-1.55 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 142.0, 128.3, 127.8, 127.1, 69.6, 64.1, 46.3, 34.6, 27.8, 25.1; MS (ESI, HR) m/z : (M-NHCH₃) obliczono dla C₁₁H₁₄N : 160.1126, zmierzono : 160.1127.

Synteza 1-((R)-fenyl((S)-pirolidyn-2-ylo)metylo)pirolidyny [91].

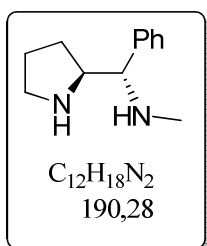
Aminę **87** (101.1 mg, 0.36 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (64 μl, 0.54 mmol) w temperaturze wrzenia przez 6 h. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).



91. Wydajność : 69 mg, 82%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 35.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2963, 1452, 1134, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.33-7.30 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.24 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 139.4, 129.2, 128.0, 127.2, 72.9, 60.7, 51.8, 46.1, 29.4, 24.8, 23.1; MS (ESI, HR) *m/z* (M+H⁺) obliczono dla C₁₅H₂₃N₂ : 231.1861; zmierzono : 231.1860.

Synteza (S)-N-metylo-1-fenyl-1-((S)-pirolidyn-2-ylo)metanaminę [92].

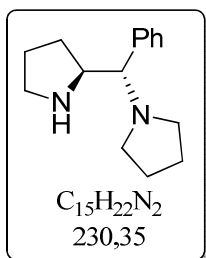
Aminę **84** (82 mg, 0.30 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (25 μl, 0.33 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MeOH/MTBE/NH_{3(aq)} 50/50/0.5 v/v/v).



92. Wydajność : 37 mg, 64%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{22}$ 64.0 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3305, 2962, 1549, 1395, 760, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.34-7.27 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.17 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.29 (bs, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 142.0, 128.3, 128.1, 127.2, 70.7, 64.2, 46.8, 34.3, 29.2, 26.1; MS (ESI, HR) *m/z* : (M+H⁺) obliczono dla C₁₂H₁₉N₂ : 191.1548; zmierzono : 191.1550.

Synteza 1-((S)-fenyl((S)-pirolidyn-2-ylo)metylo)pirolidyny [93].

Aminę **84** (119.4 mg, 0.43 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (77 μl, 0.64 mmol) w temperaturze wrzenia przez 3 h. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).

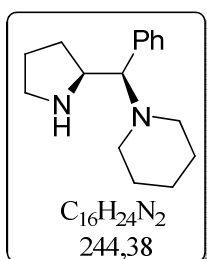


93. Wydajność : 81 mg, 81%; olej; $[\alpha]_D^{22}$ - 18.8 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 2964, 2873, 1401, 1379, 1130, 705 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.35-7.30 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.44 (d, 1H, $J = 9.2Hz$), 3.02-2.82 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 8H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 137.0, 129.6, 127.8, 127.2, 70.3, 59.8, 49.5, 46.0, 28.8, 25.1, 22.8; MS (ESI, HR) m/z: ($M+H^+$)

obliczono dla $C_{15}H_{23}N_2$: 231.1861; zmierzono : 231.1864.

Synteza 1-((*R*)-fenylo((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metylo)piperydyny [94].

Aminę **87** (105 mg, 0.38 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,5-dibromopentanu (78 μ l, 0.57 mmol) w temperaturze wrzenia przez 5 h. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/ $NH_3(aq)$ 80/20/0.5 v/v/v).

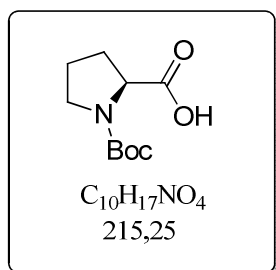


94. Wydajność : 74 mg, 79%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 2.1 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3435, 2933, 1451, 1380, 704 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.43-7.37 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 5.65-5.15 (bs, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.03-3.93 (bs, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 5H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) : 132.0, 130.2, 128.8, 128.7, 70.1, 59.7, 51.2, 46.1, 29.5, 25.7,

23.9, 23.6; MS (ESI, HR) m/z: ($M+H^+$) obliczono dla $C_{16}H_{25}N_2$: 245.2018; zmierzono : 245.2016.

Synteza (*S*)-1-*tert*-butoksykarbonylo-*L*-Proliny [95].

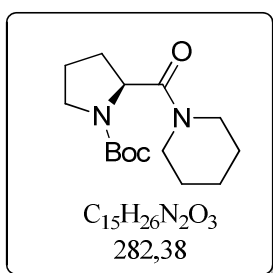
Syntezę związku **95** przeprowadzono zgodnie z procedurą literaturową.¹⁰⁸



95. Wydajność: 7.19 g, 86%; Dane spektralne zgodne z literaturowymi.¹¹²

Synteza (2S)-1-piperydynylo-(2-pirolidynylo)metanonu [96].

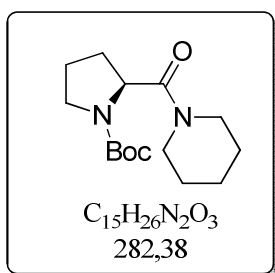
Do roztworu **95** (215.1 mg, 1 mmol) w DCM (250 μ l) w temperaturze 0 °C w atmosferze argonu, powoli wkroplono *N,N*-dicykloheksylokarbodiimid (206.3 mg, 1 mmol) rozpuszczony w DCM (500 μ l). Po 30 minutach do mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór piperydyny (118 μ l, 1.2 mmol) w DCM (320 μ l). Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu osadu, przesącz przemywano kolejno: 2M roztworem kwasu solnego, 2M wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą oraz nasyconym roztworem NaCl. Połączone ekstrakty organiczne osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie (EtOAc/heksan/ NH_3 , 90/10/0.5 v/v/v). Z otrzymanego półproduktu (162 mg) usunięto grupę zabezpieczającą według ogólnej procedury C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MeOH/DCM/ NH_3 50/50/1 v/v/v).



96. Wydajność: 96 mg, 61%; białe kryształy; Dane spektralne zgodne z literaturowymi.¹⁰⁹

Synteza (2S)-1-piperydynylo-(2-pirolidynylo)metanu [97].

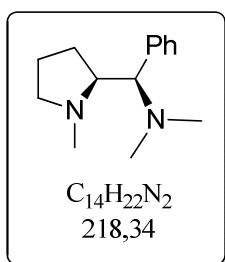
Do zawiesiny glinowodorek litu (672 mg, 17.7 mmol) w tetrahydrofuranie (50 ml) w atmosferze argonu w temperaturze 0 °C dodano amid **96** (1.078 g, 5.9 mmol) rozpuszczony w THF (10 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia. Po 3h mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej i pozostawiono na 24h. Reakcję zakończono wkroplając 10% roztworu NaOH (50 ml). Następnie przeprowadzono ekstrakcję MTBE (3x50 ml). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono bezw. MgSO_4 , przesączono, odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt główny reakcji wydzielono z mieszaniny reagentów przez destylację „bulb to bulb” w aparacie KugelRohr’a (80-90 °C, 6 mbar).



97. Wydajność: 362 mg, 36%; olej; Dane spektralne zgodne z literaturowymi.⁹⁴

Synteza (*R*)-*N,N*-dimetylo-1-((*S*)-1-metylopirolidyn-2-ylo)-1-fenylometanaminy [98].

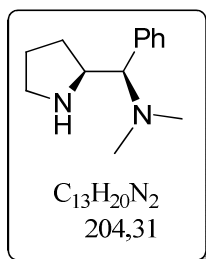
Aminę **87** (98.7 mg, 0.36 mmol) poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (121 μ l, 1.62 mmol). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/ $NH_3(aq)$ 100/0.5 v/v).



98. Wydajność : 66 mg, 84%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 33.5 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 2943, 2772, 1452, 1202, 703, 542 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : 7.70-7.64 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) : 132.1, 129.5, 127.6, 126.8, 73.3, 67.9, 58.4, 42.84, 29.7, 28.2, 22.4; MS (ESI, HR) m/z. (M+H⁺) obliczono dla $C_{14}H_{23}N_2$: 219.1861; zmierzono : 219.1854.

Synteza (*R*)-*N,N*-dimetylo-1-fenilo-1-((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metanaminy [99].

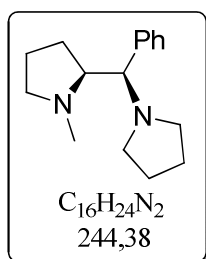
Aminę **87** (63.3 mg, 0.23 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (38 μ l, 0.51 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano usunięciu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/ $NH_3(aq)$ 90/10/0.5 v/v/v).



99. Wydajność : 39 mg, 83%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ 0.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2959, 1452, 1035, 752, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.37-7.34 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.20 (d, 1H, *J* = 8.8Hz), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 136.9, 129.7, 128.1, 127.4, 74.7, 59.1, 46.5, 42.3, 30.0, 25.1; MS (ESI, HR) m/z (M+H⁺) caobliczono dla C₁₃H₂₁N₂ : 205.1705; zmierzono : 205.1706.

Synteza (S)-1-metylo-2-((R)-fenylo(pirolidyn-1-ylo)metylo)pirolidyny [100].

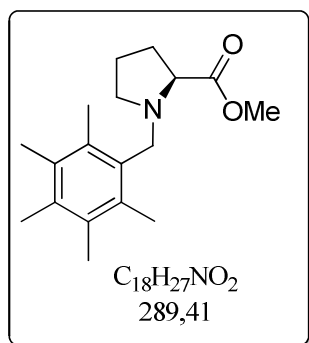
Aminę **91** (50.9 mg, 0.22 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (18 μl, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).



100. Wydajność : 46 mg, 86%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 79.23 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2964, 2776, 1451, 1133, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 3.32-3.23 (bs, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.64-2.53 (bs, 2H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 5H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.60-1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 129.1, 127.6, 126.6, 71.6, 69.9, 58.1, 52.9, 42.1, 26.4, 23.0, 22.5; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₁₆H₂₅N₂ : 245.2018; zmierzono : 245.2012.

Synteza (S)-metylo 1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyno-2-karboksylanu [101].

(S)-metylo pirolidyno-2-karboksylan **79** (1.11 g, 8.6 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając chlorku pentametylobenzylowego (1.86 g, 9.5 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).

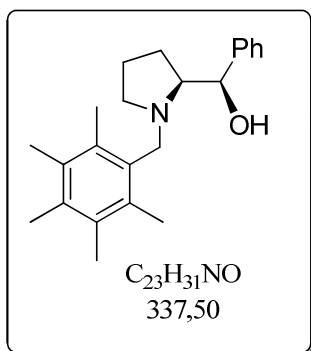


101. Wydajność : 2.27g, 91%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 44.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2949, 1750, 1734, 1435, 1196, 1169, 1039 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 3.94-3.89 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.76-

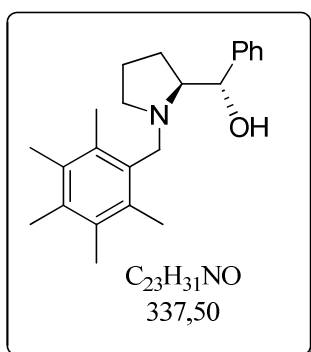
1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 174.9, 133.7, 133.6, 132.3, 132.3, 65.4, 52.1, 51.9, 51.3, 29.5, 23.2, 17.0, 16.8, 16.6; MS (ESI, HR) m/z : ($\text{M}+\text{H}^+$) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_2$: 290.2120; zmierzono: 290.2119.

Synteza (R)-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylbenzyl)pirolidyn-2-ylo)(fenylo)metanolu [102] oraz (S)-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyn-2-ylo)(fenylo)metanolu [103].

Ester **101** (2.07 g, 7.14 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku fenylomagnezowego: 24 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/ $\text{NH}_3(\text{aq})$ 90/10/0.5 v/v/v) otrzymując **102** (mniej polarny) oraz **103** (bardziej polarny).



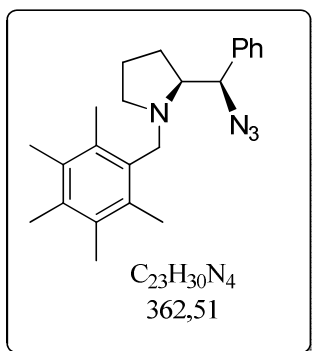
102. Wydajność: 950 mg, 39%; bezbarwne ciało stałe; t.t. 103-105 °C (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ - 3.8 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3462, 2934, 2868, 1451, 1198, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 7.34-7.28 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.69 (d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 4.14 (d, 1H, $J = 13.0\text{Hz}$), 3.86 (d, 1H, $J = 13.0\text{Hz}$), 3.54-3.41 (bs, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.24 (s, 9H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 141.6, 134.1, 133.0, 132.7, 132.3, 128.1, 126.6, 125.4, 70.8, 69.8, 54.7, 52.7, 24.4, 23.8, 17.1, 17.0, 16.9; Analiza elementarna, obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}$: C, 81.85; H, 9.26; N, 4.15; zmierzono: C, 81.89; H, 9.15; N, 4.10.



103. Wydajność: 755 mg, 31%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 120.1 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3407, 2944, 2874, 1451, 1057, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 7.28-7.25 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.50-4.20 (bs, 1H), 4.12 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.73 (s, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 143.3, 134.1, 133.1, 132.8, 132.5, 128.1, 127.1, 126.6, 74.8, 70.6, 54.4, 52.2, 27.8, 24.1, 17.3, 17.0, 16.9; MS (ESI, HR) m/z : ($\text{M}+\text{H}^+$) obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}$: 338.2484; zmierzono: 338.2487.

Synteza (S)-2-((R)-azydo(fenilo)metylo)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzylo)pirolidyny [104].

Alkohol **102** (200.7 mg, 0.59 mmol) został poddany reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 97/3/0.5 v/v/v).

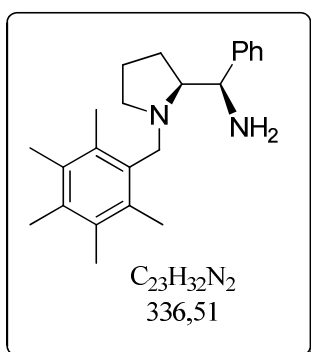


104. Wydajność : 82 mg, 37%; bezbarwne ciało stałe; t.t. 99-100 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{23}$ - 58.9 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 2948, 2100, 1284, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.27-7.18 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 4.04 (d, 1H, *J* = 2.7Hz), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 139.2, 134.0, 133.3, 132.8, 132.7, 128.3, 127.2, 126.5, 69.2, 68.7, 55.2, 53.9,

25.9, 24.2, 17.1, 17.0, 16.8; Analiza elementarna, obliczono dla C₂₃H₃₀N₄ : C, 76.20; H, 8.34; N, 15.46; zmierzono : C, 76.16; H, 8.23; N, 15.36.

Synteza (R)-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzylo)pirolidyn-2-ylo)(fenylo)metanaminy [105].

Azydek **104** (54.6 mg, 0.15 mmol) został poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 3 h. Aminę oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).

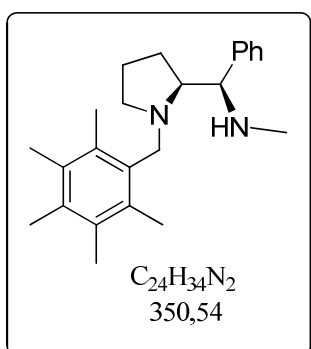


105. Wydajność : 50 mg, 93%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 2.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3379, 2925, 1602, 1450, 1117, 873, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.08 (d, 1H, *J* = 3.0Hz), 4.06 (d, 1H, *J* = 12.8Hz), 3.79 (d, 1H, *J* = 12.8Hz), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.73 (bs, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 143.6, 133.8133.1, 132.9, 132.6, 128.1, 126.6,

126.4, 70.4, 54.8, 54.7, 53.2, 24.1, 24.0, 17.0, 16.9; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₂₃H₃₃N₂ : 337.2644; zmierzono : 337.2642.

Synteza (R)-N-metylo-1-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzylo)pirolidyn-2-yl)-1-fenylometanaminy [106].

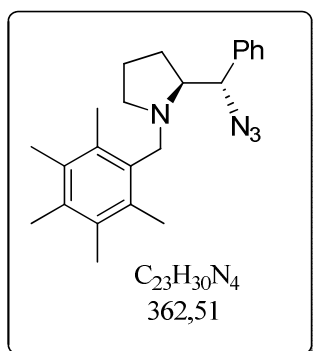
Chloromrówczan benzylu (20 μ l, 0.14 mmol) wkropiono do roztworu aminy **105** (34 mg, 0.10 mmol) oraz zasady Hüniga (35 μ l, 0.2 mmol) w dichlorometanie (2 ml) w 0°C. Roztwór ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 2 h. Mieszaninę wylano na nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (10 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą (10 ml) oraz solanką (10 ml), suszono bezw. MgSO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszczono w bezw. tetrahydrofuranie (1 ml) i wkropiono do zawiesiny glinowodoru litu (11.4 mg, 0.3 mmol) w tetrahydrofuranie (5 ml) znajdującej się w temperaturze 0°C. Zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 h. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej po czym wkropiono wodny roztwór NaOH (20 %, 10 ml). Mieszaninę ekstrahowano dichlorometanem (3 x 20 ml), połączone ekstrakty osuszono bezw. Na₂SO₄, przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).



106. Wydajność : 26 mg, 73%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{26}$ -12.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3322, 2941, 1451, 1136, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): 7.32-7.27 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.03 (d, 1H, J = 12.9Hz), 3.78 (d, 1H, J = 12.9Hz), 3.41 (s, 1H), 2.92 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.42-2.37 (m, 7H), 2.28-2.22 (m, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): 133.8, 133.0, 132.6, 128.1, 127.4, 126.5, 70.2, 65.3, 55.1, 53.2, 34.4, 24.9, 23.4, 17.0, 16.9, 16.8; MS (ESI, HR) m/z: (M+H⁺) obliczono dla C₂₄H₃₅N₂: 351.2800, zmierzono : 351.2802.

Synteza (S)-2-((S)-azydo(fenyl)metylo)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzylo)pirolidyny [107].

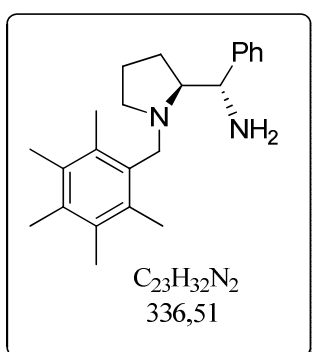
Alkohol **103** (91.3 mg, 0.27 mmol) został poddany reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 98/2/0.5 v/v/v).



107. Wydajność : 82 mg, 85%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 57.5 (c 0.5, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2927, 2104, 1263, 1128, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.61-7.56 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.57 (d, 1H, *J* = 12.7Hz), 3.40 (d, 1H, *J* = 2.5Hz), 3.13 (d, 1H, *J* = 12.7Hz), 2.84-2.78 (m 1H), 2.29 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 140.1, 134.0, 133.6, 132.2, 131.9, 129.3, 128.1, 127.7, 73.4, 62.8, 54.9, 50.7, 29.7, 21.4, 17.1, 17.0, 16.8; MS (ESI, HR) *m/z* (M+H⁺) obliczono dla C₂₃H₃₁N₄: 363.2549; zmierzono : 363.2552.

Synteza (S)-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyn-2-ylo)(fenylo)metanaminy [108].

Azydek **107** (52.4 mg, 0.14 mmol) został poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 3 h. Aminę oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/heksan/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).

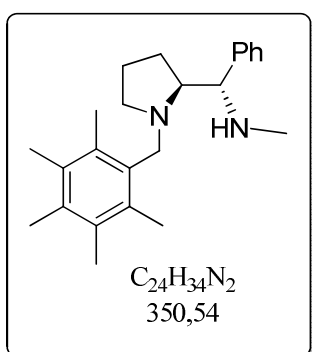


108. Wydajność : 43 mg, 90%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 15.1 (c 0.5, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3381, 2926, 1450, 1131, 750, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.65 (d, 1H, *J* = 12.8Hz), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.17 (d, 1H, *J* = 12.8Hz), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.60 (bs, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 141.6, 133.9, 133.5, 132.3, 132.2, 128.8, 128.1, 127.2, 75.9, 55.0, 52.1, 51.4, 32.6, 20.9, 17.2, 17.0, 16.8; MS (ESI, HR) *m/z* : (M+H⁺) obliczono dla C₂₃H₃₃N₂: 337.2644; zmierzono : 337.2646.

Synteza (S)-N-metylo-1-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyn-2-ylo)-1-fenylometanaminy [109].

Chloromrówczan benzylu (20 μl, 0.14 mmol) wkroplono do roztworu aminy **108** (34 mg, 0.10 mmol) oraz zasady Hüniga (35 μl, 0.2 mmol) w dichlorometanie (2 ml) w 0°C. Roztwór ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 2 h. Mieszaninę wylano na nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (10 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą (10 ml) oraz solanką (10 ml), suszono bezw. MgSO₄,

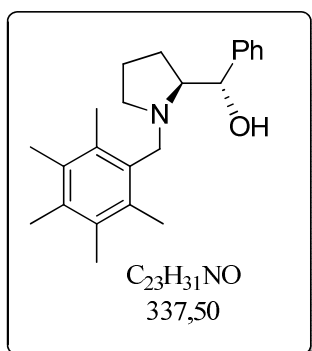
przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszczono w bezw. tetrahydrofuranie (1 ml) i wkroplono do zawiesiny glinowodoru litu (11.4 mg, 0.3 mmol) w tetrahydrofuranie (5 ml) znajdującej się w temperaturze 0°C. Zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 h. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej po czym wkroplono wodny roztwór NaOH (20 %, 10 ml). Mieszaninę ekstrahowano dichlorometanem (3 x 20 ml), połączone ekstrakty osuszono bezw. Na₂SO₄, przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/heksan/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).



109. Wydajność : 27 mg, 78%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{25}$ - 16.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3350, 2928, 1451, 1127, 761, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) : 7.55-7.53 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 13.2Hz), 3.21 (d, 1H, J = 13.2Hz), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.83-1.59 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) : 140.2, 133.9, 133.4, 132.5, 132.1, 129.9, 127.9, 127.1, 72.0, 59.8, 54.7, 48.4, 34.0, 27.2, 22.3, 17.0, 17.0, 16.8; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₂₄H₃₅N₂ : 351.2800; zmierzono : 351.2801.

Synteza (S)-((S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyn-2-ylo)(fenylo)metanolu [103] z (S)-tert-butyl-2-((S)-hydroksy(fenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [85].

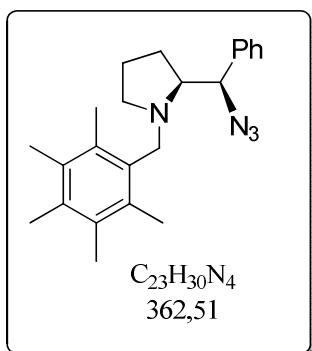
Syntezę przeprowadzono wychodząc ze związku **85** (140 mg, 0.5 mmol) używając ogólnej procedury C usunięcia grupy Boc. Surowy produkt poddano alkirowaniu według ogólnej procedury A używając chlorku pentametylobenzylowego (108 mg, 0.55 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 h. Produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).



Wydajność : 150 mg, 89%; Dane spektralne zgodne ze związkiem **103**.

Synteza (S)-2-((R)-azydo(fenilo)metylo)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzylo)pirolidyny [104] z (S)-tert-butylu-2-((R)-azydo(fenilo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [86].

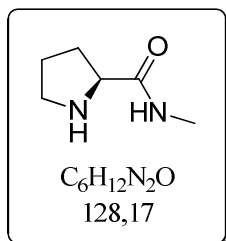
Syntezę przeprowadzono wychodząc ze związku **86** (75 mg, 0.25 mmol) używając ogólnej procedury C usunięcia grupy Boc. Surowy produkt poddano alkirowaniu według ogólnej procedury A używając chlorku pentametylobenzylowego (54 mg, 0.27 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 h. Produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 97/3/0.5 v/v/v).



Wydajność : 86 mg, 95 %; Dane spektralne zgodne ze związkiem **104**.

Synteza (S)-N-metylopirolidyno-2-karboksamidu [110].

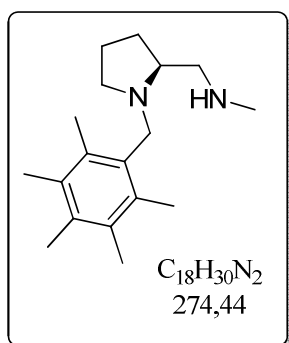
Do roztworu estru **79** (828 mg, 5 mmol) w etanolu (5 ml) dodano 8 M roztwór metyloaminy w etanolu (6 ml, 32.5 mmol). Mieszano przez 20 h w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowano, dodano dichlorometan (10 ml) i przesączono przez Celite®. Produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).



110. Wydajność : 587 mg, 91%; Dane spektralne zgodne z literaturowymi.⁹⁹

Synteza (S)-N-metylo-1-(1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)pirolidyn-2-ylo)metanaminy [111].

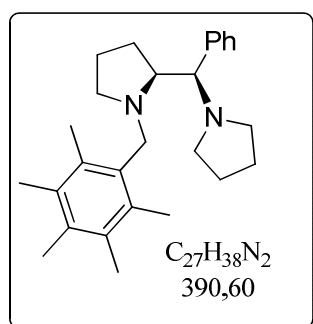
Aminę **110** (49 mg, 0.38 mmol) poddano alkirowaniu według ogólnej procedury A używając chlorku pentametylobenzylowego (82 mg, 0.42 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 h. Surowy produkt poddano redukcji zgodnie z ogólną procedurą H. Reakcję prowadzono przez 1.5 h w temperaturze 0°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).



111. Wydajność : 93 mg, 89%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ - 26.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3329, 2938, 1465, 1380, 1150, 1110, 762 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 3.87 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 2.82-2.77 (m, 1 H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 133.6, 133.1, 133.1, 132.5, 63.6, 54.8, 54.0, 53.0, 36.5, 29.4, 23.4, 17.0, 16.8, 16.8; MS (ESI, HR) m/z. (M+H⁺) obliczono dla C₁₈H₃₁N₂ : 275.2482; zmierzono : 275.2466.

Synteza (S)-1-(2,3,4,5,6-pentametylobenzyl)-2-((R)-fenylo(pirolidyno-1-ylo)metylo)pirolidyny [112].

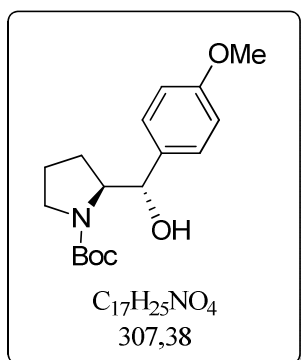
Aminę **92** (24.4 mg, 0.1 mmol) poddano alkirowaniu według ogólnej procedury A używając chlorku pentametylobenzylowego (22 mg, 0.11 mmol) w temperaturze pokojowej przez 1 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/MTBE/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).



112. Wydajność : 36 mg, 85%; piana; $[\alpha]_D^{23}$ - 55.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2961, 1451, 1382, 1132, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.27-7.18 (m, 5H), 3.94 (d, 1H, J = 12.5Hz), 3.56 (d, 1H, J = 12.5Hz), 3.31 (d, 1H, J = 4.0Hz), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 142.4, 133.6, 133.4, 132.2, 129.0, 127.6, 126.4, 71.2, 69.8, 54.8, 52.9, 52.1, 26.5, 23.5, 23.1, 17.3, 17.0, 16.8; MS (ESI, HR) m/z. (M+H⁺) obliczono dla C₂₇H₃₉N₂ : 391.3113; zmierzono : 391.3115.

Synteza (S)-tert-butyl-2-((S)-hydroksy(4-metoksyfenyl)metylo)pirolidyno-1-karboksyliku [113a].

Ester **80** (4.47 g, 19.5 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 4-metoksyfenylomagnezowego : 2 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 70/30 v/v).

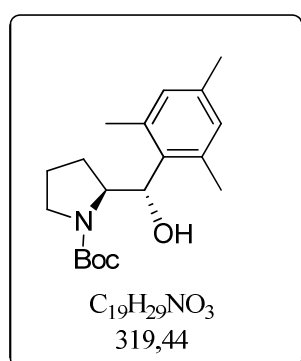


113a. Wydajność : 4.16 g, 69%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 17.9 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3409, 2975, 1691, 1666, 1402, 1248, 1170 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 7.24-7.18 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42-1.17 (m, 5H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 160.0, 135.9, 128.6, 114.2, 80.0, 77.6, 64.8, 55.0, 47.8, 28.7, 28.5, 23.9; MS (ESI, HR) m/z : (M+Na⁺) obliczono dla $C_{17}H_{25}NO_4Na$: 330.1681; zmierzono :

330.1678.

Synteza (S)-tert-butyl 2-((S)-hydroksy(metylo)metylo)pirolidyno-1-karboksyliku [113b].

Ester **80** (1.48 g, 6.4 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 2-metylomagnezowego : 24 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 80/20 v/v).

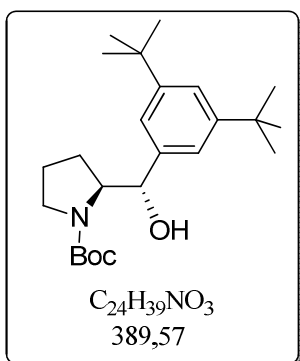


113b. Wydajność : 934 mg, 45%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 13.1 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3364, 2975, 1663, 1404, 1168, 850 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 6.79-6.62, (m, 2H), 5.95 (bs, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 1H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 157.9, 135.8, 131.3, 128.8, 127.8, 79.8, 75.9, 62.8, 47.5, 28.5, 28.0, 24.1, 21.0, 20.4; MS (ESI, HR) m/z: (M+Na⁺) obliczono dla

$C_{19}H_{29}NO_3Na$: 342.2045; zmierzono : 342.2038.

Synteza (S)-tert-butylo 2-((S)-(3,5-di-tert-butylofenylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [113c].

Ester **80** (1.03 g, 4.5 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 3,5-di-tert-butylofenylomagnezowego: 2.5 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 70/30 v/v).

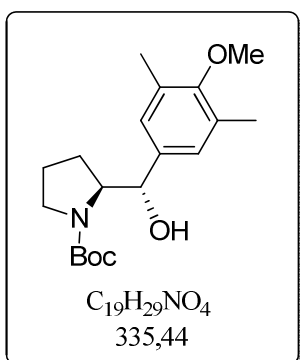


113c. Wydajność : 1.05 g, 60%); olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 17.9 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3421, 2964, 1673, 1404, 1171, 1120 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 7.41-7.38 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 18H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 150.8, 142.6, 121.8, 121.3, 79.8, 64.5, 47.7, 35.1, 31.8, 28.8, 27.8, 23.7; MS (ESI, HR) m/z : (M+Na⁺) obliczono dla

$C_{24}H_{39}NO_3Na$: 412.2828; zmierzono : 412.2822.

Synteza (S)-tert-butylo 2-((S)-hydroksy(4-metoksy-3,5-dimetylofenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [113d].

Ester **80** (1.51 g, 6.57 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 4-metoksy-3,5-dimetylofenylomagnezowego : 4 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 70/30 v/v).

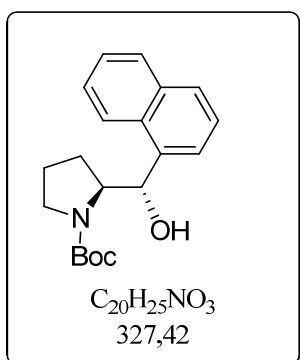


113d. Wydajność : 1.6 g; 73%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 13.2 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3409, 2975, 1692, 1666, 1402, 1167 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 7.03-6.96 (m, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.45 (m, 9H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 157.3, 138.9, 130.7, 130.5, 128.2, 80.1, 78.0, 64.8, 59.3, 47.8, 28.8, 28.7 23.9, 16.3; MS (ESI, HR) m/z: (M+Na⁺)

obliczono dla $C_{19}H_{29}NO_4Na$: 358.1994; zmierzono : 358.1997.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((S)-hydroksy(naftalen-1-ylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [113e].

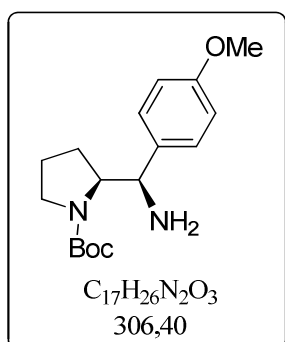
Ester **80** (2.58 g, 11.2 mmol) poddano redukcji oraz następczej addycji związku Grignarda zgodnie z ogólną procedurą E. Czas reakcji addycji bromku 1-naftylomagnezowego : 24 h. Oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Heksan/MTBE 60/40 v/v).



113e. Wydajność : 2.25 g, 56%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 32.4 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3401, 2975, 1684, 1664, 1404, 1169, 778 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 8.39-8.34 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.34-5.29 (m 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35-1.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz): 139.7, 134.8, 132.6, 129.3, 128.4, 125.9, 125.6, 125.0, 80.2, 76.1, 64.9, 53.3, 47.7, 28.7, 24.1; MS (ESI, HR) m/z (M+Na⁺) obliczono dla $C_{20}H_{25}NO_3Na$: 350.1732; zmierzono : 350.1734.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(4-metoksyfenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [114a].

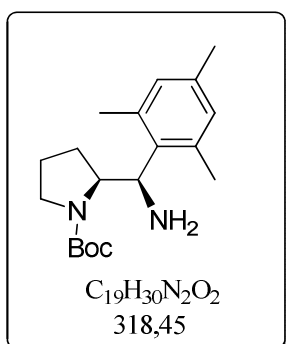
Alkohol **113a** (2.05 g, 6.67 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (DCM/heksan 80/20 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/ $NH_3(aq)$ 95/5/0.5 v/v/v).



114a. Wydajność : 1.6 g, 78%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 7.2 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3375, 2973, 1691, 1611, 1512, 1392, 1249, 1171, 1111, 1035, 836 cm^{-1} ; 1H NMR (toluen- d_8 , 80°C, 500 MHz) : 7.28-7.24 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 2H), 4.62 (bs, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (bs, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (toluen- d_8 , 80°C, 125 MHz) : 159.5, 155.0, 136.3, 128.2, 114.3, 78.9, 64.3, 56.4, 55.0, 48.4, 28.9, 25.7, 24.6; MS (ESI, HR) m/z (M+Na⁺) obliczono dla $C_{17}H_{26}N_2O_3Na$: 329.1841, zmierzono : 329.1841.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [114b].

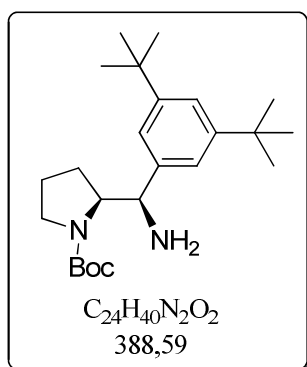
Alkohol **113b** (2.31 g, 7.23 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/MTBE 90/10 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).



114b. Wydajność : 1.1 g, 47%; olej; $[\alpha]_D^{23}$ 32.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3376, 2971, 1687, 1392, 1169, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 500 MHz): 6.73-6.67 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); ¹³C NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 125 MHz) : 154.1, 135.0, 130.0, 127.7, 115.3, 78.1, 60.5, 53.8, 46.9, 29.6, 27.8, 27.7, 23.2, 21.1; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₁₉H₃₁N₂O₂: 319.2386, zmierzono : 319.2381.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(3,5-di-tert-butylfenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [114c].

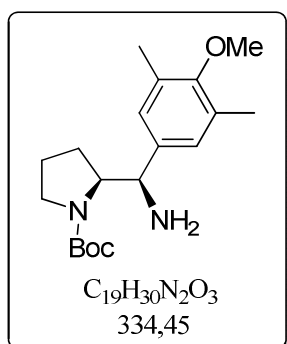
Alkohol **113c** (1.18 g, 3.04 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/MTBE 90/10 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 5 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 98/2/0.5 v/v/v).



114c. Wydajność : 0.9 g, 79%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ -26.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3375, 2964, 1694, 1392, 1170 cm⁻¹; ¹H NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 500 MHz) : 7.40-7.36 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.42 (bs, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.87 (bs, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 18H), 1.31-1.25 (m, 1H); ¹³C NMR (toluen-*d*₈, 80°C, 125 MHz): 150.3, 127.7, 121.3, 120.5, 115.4, 78.5, 63.4, 57.4, 47.7, 34.6, 31.2, 28.3, 25.6, 23.8; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₂₄H₄₁N₂O₂: 389.3168; zmierzono : 389.3166.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(4-metoksy-3,5-dimetylofenylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [114d].

Alkohol **113c** (0.86 g, 2.57 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/MTBE 90/10 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 4 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).

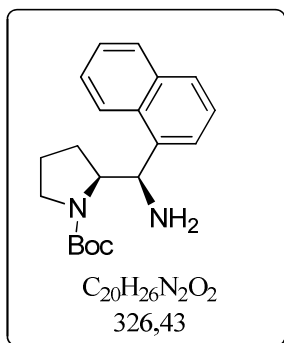


114d. Wydajność : 0.6 g, 70%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ 15.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3375, 2973, 1692, 1392, 1170 cm⁻¹; ¹H NMR (toluen-*d*₆, 80°C, 500 MHz): 7.08-7.05 (m, 2H), 4.61 (bs, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 4H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.37-1.24 (m, 2H), 0.95 (bs, 2H); ¹³C NMR (toluen-*d*₆, 80°C, 125 MHz) : 156.1, 154.3, 138.8, 129.8, 127.0, 78.2, 63.8, 58.7, 55.7, 47.7, 28.2, 25.1, 24.1, 15.7; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono

dla C₁₉H₃₁N₂O₃: 335.2335, zmierzono : 335.2334.

Synteza (S)-tert-butylu 2-((R)-amino(naftalen-1-ylo)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu [114e].

Alkohol **113e** (0.82 g, 2.51 mmol) poddano reakcji Mitsunobu zgodnie z ogólną procedurą F. Azydek został wstępnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/MTBE 90/10 v/v), a następnie poddany redukcji Staudingera zgodnie z ogólną procedurą G. Czas ogrzewania w temperaturze wrzenia wynosił 4 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/1 v/v/v).



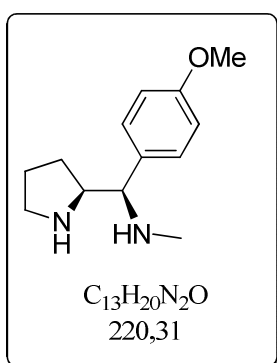
114e. Wydajność : 0.54 g, 66%; bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23}$ 95.3 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3374, 2975, 1687, 1391, 1170, 1111, 782 cm⁻¹; ¹H NMR (toluen-*d*₆, 80°C, 500 MHz): 8.86-8.65 (bs, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 5.65 (bs, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.91 (bs, 2H); ¹³C NMR (toluen-*d*₆, 80°C, 125 MHz): 155.2, 139.9, 134.7,

132.3, 129.1, 127.7, 126.3, 125.7, 125.6, 124.8, 123.6, 79.3, 62.2, 51.8, 48.9, 29.0, 25.2,

24.9; MS (ES, HR) m/z : (M+Na⁺) obliczono dla C₂₀H₂₆N₂O₂Na: 349.1892, zmierzono : 349.1890.

Synteza (*R*)-1-(4-metoksyfenylo)-*N*-metylo-1-((*S*)-pirolidyn-2-yl)metanaminy [115a].

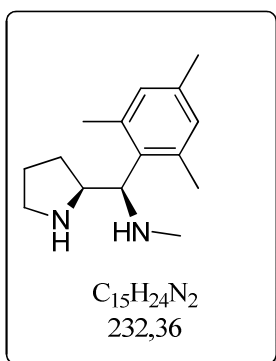
Aminę **114a** (316 mg, 1.03 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (85 µl, 1.13 mmol). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).



115a. Wydajność : 150 mg, 66%; bezpostaciowe ciało stałe; [α]_D²² - 63.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3316, 2954, 1610, 1511, 1246, 1036, 835 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) : 7.28-7.23 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.94 (bs, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) : 158.7, 133.7, 128.7, 113.7, 68.8, 64.2, 55.2, 46.2, 34.5, 27.8, 25.0; MS (ESI, HR) m/z (M-NHCH₃) obliczono dla C₁₂H₁₆NO: 190.1232; zmierzono : 190.1230.

Synteza (*R*)-1-metylo-1-((*S*)-pirolidyn-2-yl)metanaminy [115b].

Aminę **114b** (109.6 mg, 0.34 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (28 µl, 37 mmol). Reakcję prowadzono przez 1.5 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 0.5 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).

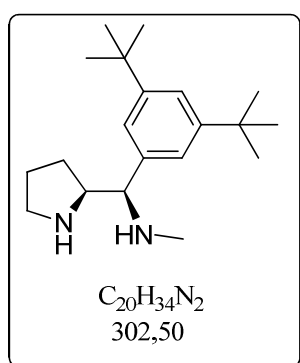


115b. Wydajność : 48 mg, 61%; bezpostaciowe ciało stałe; [α]_D¹⁷ - 35.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3326, 2924, 1610, 1443, 1134, 1115, 850 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 6.81-6.79 (m, 2H), 3.89 (d, 1H, J = 9.2Hz), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.33 (bs, 2H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 138.2, 136.4, 135.9, 134.3, 131.3, 129.2, 66.2, 61.7, 46.2, 34.8, 30.6, 25.0, 22.0, 20.9, 20.7; MS (ESI, HR) m/z (M-

NHCH₃) obliczono dla C₁₄H₂₀N : 202.1596; zmierzono : 202.1600.

Synteza (*R*)-1-(3,5-di-*tert*-butylofenylo)-*N*-metylo-1-((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metanaminy [115c].

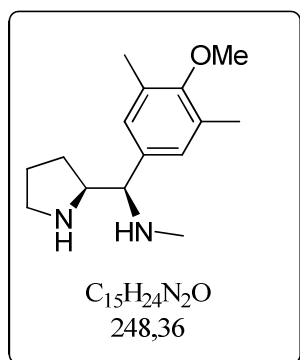
Aminę **114c** (84.2 mg, 0.22 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (18 µl, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono przez 3 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).



115c. Wydajność : 38 mg, 60%; olej; [α]_D²³ - 55.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3319, 2963, 1598, 1477, 1362, 1247, 878, 718 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.32-7.28 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.49 (d, 1H, *J* = 6.6Hz), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.30 (bs, 5H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.32 (s, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 150.6, 140.5, 121.7, 120.9, 69.4, 64.2, 46.2, 34.8, 34.6, 31.5, 29.7, 27.3, 24.9; MS (ESI, HR) *m/z*: (M+H⁺) obliczono dla C₂₀H₃₅N₂ : 303.2800; zmierzono : 303.2805.

Synteza (*R*)-1-(4-metoksy-3,5-dimetylfenylo)-*N*-metylo-1-((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metanaminy [115d].

Aminę **114d** (82.3 mg, 0.25 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (21 µl, 0.28 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 80/20/0.5 v/v/v).

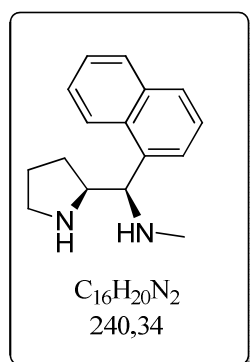


115d. Wydajność : 40 mg, 65%; olej; [α]_D²² - 60.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3315, 2944, 2975, 1482, 1221, 1136, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.9 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.10 (bs, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 156.0, 136.8, 130.6, 127.9, 69.0, 64.1, 59.6, 46.2, 34.6, 27.9, 25.0, 16.2; MS

(ESI, HR) m/z. (M+H⁺) obliczono dla C₁₅H₂₅N₂O : 249.1967, zmierzono : 249.1962.

Synteza (*R*)-*N*-metylo-1-(naftalen-1-ylo)-1-((*S*)-pirolidn-2-ylo)metanaminy [115e].

Aminę **114e** (104.9 mg, 0.32 mmol) poddano reduktywnemu aminowaniu zgodnie z ogólną procedurą D używając 37% wodnego roztworu formaldehydu (26 µl, 0.35 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 0.5 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH_{3(aq)} 70/30/0.5 v/v/v).

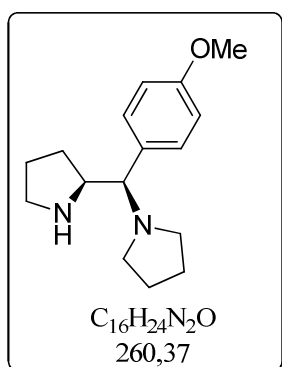


115e. Wydajność : 44 mg, 56%; olej; [α]_D²³ - 115.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3313, 2928, 1687, 1397, 1200, 798, 779 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 8.30-8.20 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.75 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 136.6, 134.0, 132.1, 128.9, 127.6, 126.0, 125.5, 125.4, 123.7, 123.1, 62.9, 46.5, 34.6, 30.3, 29.7, 25.3; MS (ESI, HR) m/z :

(M-NHCH₃) obliczono dla C₁₅H₁₆N : 210.1283; zmierzono : 210.1291.

Synteza 1-((*R*)-(4-metoksyfenylo)((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metylo)pirolidyny [116a].

Aminę **114a** (281.5 mg, 0.92 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (165 µl, 1.4 mmol) w temperaturze wrzenia przez 24 h. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).

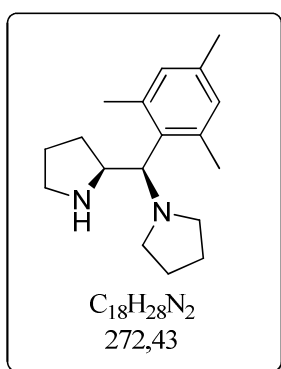


116a. Wydajność : 206 mg, 86%; bezpostaciowe ciało stałe; [α]_D²¹ - 30.2 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3401, 2962, 1609, 1510, 1247, 1036, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.25-7.21 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 158.6, 131.9, 130.2, 113.2, 72.6, 60.9, 55.1, 51.8, 46.2, 29.5,

24.9, 23.1; MS (ESI, HR) m/z: (M+H⁺) obliczono dla C₁₆H₂₅N₂O : 261.1967; zmierzono : 261.1965.

Synteza 1-((*R*)-mezytylo((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metylo)pirolidyny [116b].

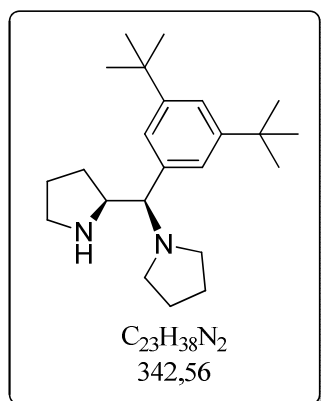
Aminę **114b** (83.8 mg, 0.26 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (47 μl, 0.39 mmol) w temperaturze wrzenia przez 6 h. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).



116b. Wydajność : 56 mg, 76%; olej; [α]_D²² - 45.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3362, 2965, 2779, 1610, 1459, 1264, 1111, 849, 604 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 5H), 1.63-1.56 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 137.4, 137.0, 135.7, 135.6, 130.8, 128.9, 70.9, 61.3, 53.5, 45.7, 33.0, 25.3, 23.4, 22.4, 20.9, 20.7; MS (ESI, HR) m/z: (M-N(CH₂)₄) obliczono dla C₁₄H₂₀N : 202.1596; zmierzono : 202.1601.

Synteza 1-((*R*)-(3,5-di-*tert*-butylofenylo)((*S*)-pirolidyn-2-ylo)metylo)pirolidyny [116c].

Aminę **114c** (194.3 mg, 0.5 mmol) poddano alkilowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (90 μl, 0.75 mmol) w temperaturze wrzenia przez 24 h. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (MTBE/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/0.5 v/v/v).

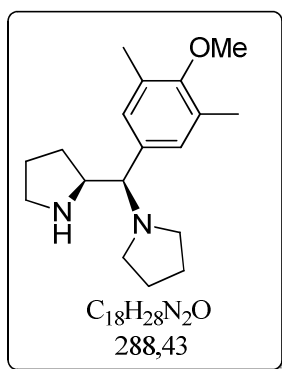


116c. Wydajność : 78 mg, 46%; olej; [α]_D²³ - 27.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2963, 1598, 1459, 1362, 1247, 1111, 879, 718 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.29-7.27 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.21 (d, 1H, J = 5.9Hz), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.39-2.12 (bs, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.32 (s, 18H), 1.27-1.18 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 150.0, 138.2, 123.4, 120.6, 73.5, 60.7, 51.8, 46.1, 34.7,

31.5, 29.2, 24.7, 23.2; MS (ESI, HR) m/z: (M+H⁺) obliczono dla C₂₃H₃₉N₂ : 343.3113; zmierzono : 343.3120.

Synteza 1-((R)-(4-metoksy-3,5-dimetylofenylo)((S)-pirolidyn-2-yl)metylo)pirolidyny [116d].

Aminę **114d** (167 mg, 0.5 mmol) poddano alkirowaniu według ogólnej procedury A używając 1,4-dibromobutanu (90 µl, 0.75 mmol) w temperaturze wrzenia przez 24 h. Następnie surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 92/8/1 v/v/v).



116d. Wydajność 110 mg, 76 % : bezpostaciowe ciało stałe; [α]_D²³ - 34.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3426, 2959, 1485, 1226, 1146, 1011, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.02 (s, 2H), 5.30 (bs, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 156.8, 131.3, 131.0, 129.5, 70.3, 60.8, 59.7, 51.9, 46.1, 28.8, 24.4, 23.2, 16.2; MS (ESI, HR) m/z : (M+H⁺) obliczono dla C₁₈H₂₉N₂O : 289.2280; zmierzono : 289.2275.

Ogólna procedura reakcji nitroaldolowej.

Ligand (0.05 mmol) oraz Cu(OAc)₂ (10 mg, 0.055 mmol) mieszano w dichlorometanie do rozpuszczenia soli miedzi (2 h). Otrzymany roztwór przesączono przez Celite®. Warstwę celitu przemyto dichlorometanem (2 x 1 ml), a połączone przesącze odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 2-propanolu (2 ml) ochłodzono do odpowiedniej temperatury po czym dodano kolejno nitrometanu (271 ml, 5 mmol), aldehydu (0.5 mmol) oraz trietyloaminy (0.025 mmol, 25 ml 1M TEA w 2-propanolu). Reakcję prowadzono przez wskazany czas po czym zakończono dodając nasycony wodny roztwór chlorku amonu (2 ml). Całość wylano do wody (5 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty przemyto solanką (10 ml), osuszono bezw. MgSO₄, przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej doprowadziło do otrzymania znanych β-nitroalkoholi. Wartości ee oraz absolutną konfigurację wyznaczono na podstawie chromatogramów HPLC uzyskanych przy użyciu

kolumn chiralnym wypełnieniem takich jak OD-H, OJ-H oraz AD-H Chiralpack według danych dostępnych w literaturze (Tabela 19).¹¹⁰

Substrat	Kolumna	Eluent Heksan/2- propanol	Przepływ [ml/min]	Dł. fali [nm]	Czas retencji [min]	
					(R)	(S)
benzaldehyd	OD-H	85 : 15	1.0	215	10.2	12.3
2-nitrobenzaldehyd	OD-H	90 : 10	1.0	215	16.0	18.5
2-bromobenzaldehyd	OD-H	95 : 5	0.5	215	29.7	33.3
2-metoksybenzaldehyd	OD-H	90 : 10	0.8	215	14.3	16.6
3,4-dimetoksybenzaldehyd	OD-H	85 : 15	0.8	215	23.5	31.9
2-furaldehyd	OJ-H	90 : 10	1.0	215	23.6	29.3
1-naftyloaldehyd	OD-H	90 : 10	0.8	215	16.6	24.4
3-fenylopropionaldehyd	AD-H	95 : 5	0.7	215	11.4	14.3
cykloheksano- karboksaldehyd	AD-H	95 : 5	0.7	215	19.8	21.4

Tabela 19

Krystalizacja kompleksów miedzi **A** i **B**.

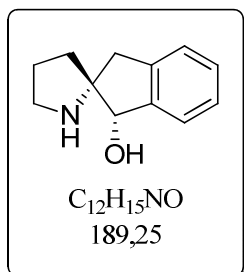
Do roztworu liganda **91** (23 mg, 0.1 mmol) w dichlorometanie (2 ml) dodano odpowiednią ilość (0.1 lub 0.25 mmol) octanu miedzi (II). Roztwór mieszano 2h po czym przesączono przez Celite® i przemyto dichlorometanem (2 x 2ml). Przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość umieszczono w niewielkiej fiolce (5ml) rozpuszczono w dichlorometanie (3 ml) po czym powoli po ściankach dodano heksan (3 ml). Pozostawiono do krystalizacji. Dane krystalograficzne dla struktur **A** oraz **B** zostały złożone w Cambridge Crystallographic Data Center jako odpowiednio CCDC 1411548 oraz CCDC 1411547.

5.5. Synteza spiro-aminoalkoholi.

Synteza (1*S*,2*R*)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyn]-1-olu [119].

Do roztworu ketonu **49** (287 mg, 1.0 mmol) w tetrahydrofuranie (10 ml) ochłodzonego do 0°C dodano powoli porcjami glinowodorek litu (76 mg, 2.0 mmol). Reakcję prowadzono w tej temperaturze przez 1 h po czym dodano wodny roztwór NaOH (20 %, 10 ml). Dodano MTBE (10 ml) i ekstrahowano. Warstwę wodną ekstrahowano kolejnymi porcjami MTBE (2 x

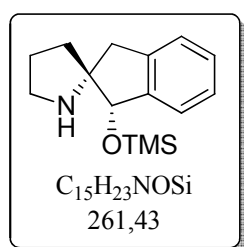
10 ml). Połączone warstwy organiczne suszono bezw. MgSO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt poddano odbezpieczeniu grupy Boc według ogólnej procedury C. Reakcję prowadzono przez 1 h. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/1 v/v/v).



119. Wydajność : 155 mg, 82 %; bezbarwne ciało stałe; t.t. 112-114°C (heksan); [α]_D²³ - 37.53 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 2964, 2876, 1424, 1072, 745 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.49-7.43 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.23 (bs, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 144.4, 140.7, 128.0, 127.0, 125.5, 124.6, 78.6, 72.4, 46.2, 44.0, 36.0, 26.2; MS (EI, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₁₂H₁₅NO : 189.1154; zmierzono : 189.1161; Analiza elementarna, obliczono dla C₁₂H₁₅NO : C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40; zmierzono : C, 75.82; H, 8.05; N, 7.35.

Synteza (1S,2R)-1-((trimetylosilil)oksy)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyny] [120].

Do roztworu aminoalkoholu **119** (95 mg, 0.5 mmol) i imidazolu (102 mg, 1.5 mmol) w dichlorometanie (5 ml) w temperaturze 0°C wkroplono TMSCl (159 μl, 1.25 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 12 h. Dodano MTBE (10 ml) i przesączono. Warstwę organiczną przemyto wodą (5 ml) i solanką (5 ml) po czym osuszono bezw. MgSO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Używano bez dalszego oczyszczania (produkt łatwo hydrolizuje w kontakcie z żelem krzemionkowym).

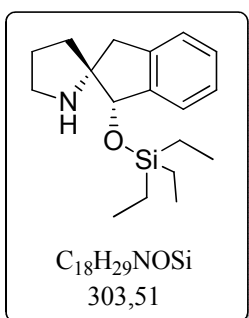


120. Wydajność : 81 mg, 62 %, olej; [α]_D²³ 19.0 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3304, 2954, 1460, 1251, 1068, 842, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.28-7.16 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 3.14 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.75 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 2.32 (bs, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 0.22 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 143.5, 141.9, 128.0, 126.3, 125.1, 124.6, 79.6, 73.2, 45.8, 43.6, 35.1, 25.6, 0.6; MS (EI, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₁₅H₂₃NOSi : 261.1549, zmierzono : 261.1554.

Synteza (1S,2R)-1-((trietylosilil)oksy)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyny] [121].

Do roztworu aminoalkoholu **119** (95 mg, 0.5 mmol) w dichlorometanie (5 ml) ochłodzonego do temperatury 0°C dodano kolejno 2,6-lutydynę (291 μl, 2.5 mmol) oraz TESOTf (324 μl, 1.5 mmol). Reakcję prowadzono przez 8 h w temperaturze pokojowej.

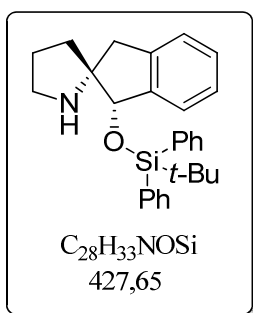
Dodano nasycony roztwór NH_4Cl (10 ml). Ekstrahowano octanem etylu (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono przy użyciu bezw. Na_2SO_4 i przesączono. Dodano MeOH (2 ml) oraz nasyconego roztworu NaHCO_3 (10 ml) i mieszano przez 15 min. Warstwy rozdzielono i ekstrahowano octanem etylu (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty suszono bezw. Na_2SO_4 , przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3(\text{aq})$ 95/5/0.5 v/v/v).



121. Wydajność : 131 mg, 86 %; olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 19.07 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 2954, 2876, 1460, 1412, 1068, 1007, 846, 742 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 7.32-7.28 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), , 2.72 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.64 (bs, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 0.69 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : 143.7, 142.3, 128.0, 126.2, 125.0, 124.8, 79.2, 73.4, 45.8, 43.6, 35.0, 25.5, 6.9, 5.4; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NOSi}$: 303.2018; zmierzono : 303.2028.

Synteza (1S,2R)-1-((*tert*-butylodifenylosilil)oksy)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyny] [122].

Do roztworu zawierającego aminoalkohol **119** (47 mg, 0.25mmol), imidazol (20 mg, 0.3 mmol) oraz DMAP (1.5 mg, 0.0125 mmol) w dichlorometanie (2.5 ml) ochłodzonego do 0°C wkroplono TBDPSCI (78 μl , 0.3 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 12 h. Roztwór rozcieńczono dichlorometanem (10 ml) oraz dodano wody (10 ml). Warstwy rozdzielono, a warstwę wodną ekstrahowano dichlorometanem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty przemyto solanką (10 ml), osuszono bezw. Na_2SO_4 , przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3(\text{aq})$ 97/3/0.5 v/v/v).

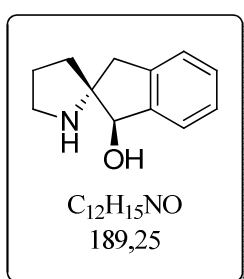


122. Wydajność : 95 mg, 89 %; olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 73.74 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) : 3070, 2958, 1472, 1427, 1112, 1058, 703, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 7.82-7.76 (m, 2H), 7.53-7.35 (m, 6H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.68 (bs, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.07 (s, (H)); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : 142.8, 142.7, 136.0, 133.6, 129.9, 129.4, 128.1, 127.8, 127.2, 126.2, 125.8, 124.6,

79.8, 73.2, 45.6, 43.8, 35.3, 27.1, 24.8, 19.7; MS (EI, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₂₈H₃₃NOSi : 427.2331, zmierzono : 427.2325.

Synteza (1*R*,2*R*)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyn]-1-olu [123].

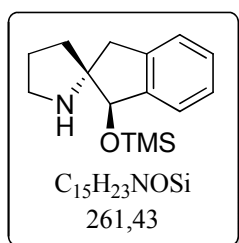
Do roztworu ketonu **48** (187 mg, 1.0 mmol) w tetrahydrofuranie (10 ml) ochłodzonego do -20°C dodano powoli porcjami glinowodorek litu (76 mg, 2.0 mmol). Reakcję prowadzono w tej temperaturze przez 1 h po czym dodano wodny roztwór NaOH (20 %, 10 ml). Dodano MTBE (10 ml) i ekstrahowano. Warstwę wodną ekstrahowano następnie DCM (2 x 10 ml). Połączone warstwy organiczne suszono bezw. Na₂SO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 90/10/1 v/v/v).



123. Wydajność : 178 mg, 94 %. bezbarwne ciało stałe; t.t. 144-146°C (heksan); [α]_D²³ - 12.24 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3287, 2953, 1459, 1067, 752, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.41-7.35 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.80 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 2.63 (bs, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 144.0, 140.0, 127.9, 126.8, 124.7, 124.0, 80.1, 75.5, 46.2, 43.7, 30.1, 25.0; MS (EI, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₁₂H₁₅NO : 189.1154; zmierzono : 189.1158; Analiza elementarna, obliczono dla C₁₂H₁₅NO : C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40; zmierzono : C, 75.31; H, 7.85; N, 7.42.

Synteza (1*R*,2*R*)-1-((trimetylosilil)oksy)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyn] [124].

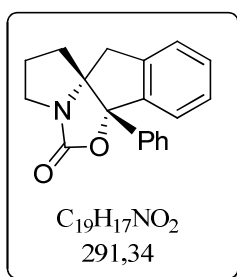
Syntezę przeprowadzono tak jak dla związku **120** wychodząc z aminoalkoholu **123** (142 mg, 0.75 mmol). Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).



124. Wydajność : 165 mg, 84 %; olej; [α]_D²³ - 56.5 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 2955, 1404, 1251, 1130, 1085, 894, 841, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.27-7.13 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.78 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.76 (bs, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.25 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 144.4, 140.7, 127.6, 126.5, 124.7, 124.0, 81.4, 75.5, 46.8, 44.0, 30.5, 25.7, 0.5; MS (EI, HR) m/z : (M⁺) obliczono dla C₁₅H₂₃NOSi : 261.1549; zmierzono : 261.1540.

Synteza (6a*S*,11a*R*)-6a-fenyl-2,3,6a,11-tetrahydroindeno[2,1-d]pirolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-onu [127]

Do roztworu ketonu **49** (100 mg, 0.35 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (4 ml) wkroplono 1 M roztwór bromku fenylomagnezowego w tetrahydrofuranie (0.525 ml, 0.525 mmol) w temperaturze – 78°C. Mieszano 1 h po czym ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano 20 h. Reakcję zakończono dodając nasycony roztwór chlorku amonu (10 ml). Warstwę wodną ekstrahowano eterem metylo-*tert*-butylowym (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy alkohol **125** poddano ogólnej procedurze usunięcia grupy Boc. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 70/30 v/v).

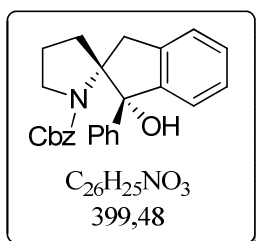


127. Wydajność : 85 mg, 83 %; olej; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.45-7.15 (m, 9H), 3.80 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 159.8, 143.7, 139.8, 139.3, 129.9, 128.4, 128.2, 128.0, 125.9, 125.3, 124.9, 93.6, 80.2, 45.3, 42.8, 33.0, 24.9; MS (ESI) m/z : (M+H)⁺ : 292.

Synteza (1*S*,2*R*)-benzylo 1-hydroksy-1-fenyl-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1'-karboksylanu [129].

Do roztworu zawierającego aminoketon **48** (936 mg, 5 mmol) oraz diizopropylloetyloaminę (2.18 ml, 12.5 mmol) w dichlorometanie (25 ml) wkroplono w temperaturze 0°C chloromrówczan benzylo (785 µl, 5.5 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodano nasycony roztwór NaHCO₃ (20 ml). Warstwę wodną ekstrahowano dichlorometanem (3 x 20 ml). Połączone ekstrakty osuszono bezw. MgSO₄, przesączono oraz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt użyto w kolejnym etapie. Zabezpieczony keton **128** zaargonowano i rozpuszczono w bezwodnym tetrahydrofuranie (40 ml). Po ochłodzeniu mieszaniny do – 20°C powoli wkroplono 1 M roztwór bromku fenylomagnezowego w THF (7.5 ml, 7.5 mmol). Roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano przez 3 h. Reakcję zakończono wkraplając nasycony roztwór NH₄Cl (20 ml) po czym intensywnie mieszano przez 0.5 h. Ekstrahowano przy użyciu MTBE (3 x 20 ml). Połączone warstwy organiczne osuszono przy użyciu bezw. MgSO₄, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt

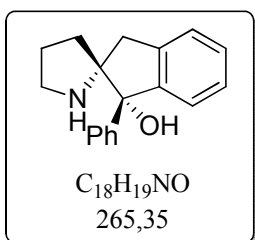
oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/AcOEt 70/30 v/v).



129. Wydajność : 1.78 g, 89 %, biała piana; $[\alpha]_D^{23}$ - 113.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3419, 3031, 2957, 2890, 1685, 1660, 1448, 1408, 1356, 750, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 7.31-7.23 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 10H), 6.82-6.78 (m, 1H), 4.78 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : 153.2, 147.2, 143.9, 143.1, 137.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 127.2, 126.9, 126.8, 126.1, 123.9, 123.7, 87.9, 78.1, 65.7, 48.6, 42.0, 36.8, 21.6; MS (ESI, HR) *m/z* : (M+Na⁺) obliczono dla C₂₆H₂₅NO₃Na : 422.1732, zmierzono : 422.1731.

Synteza (1*S*,2*R*)-1-fenyl-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyno]-1-olu [130].

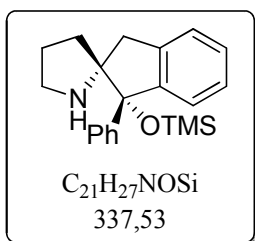
Do roztworu **129** (1 g, 2.5 mmol) w metanolu (35 ml) dodano 10 % Pd/C (100 mg). Roztwór odgazowano i wypełniono wodorem. Reakcję wodorolizy prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej przez 3 h. Roztwór przesączono przez Celite®, przemyto metanolem (2 x 15 ml) po czym przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 95/5/0.5 v/v/v).



130. Wydajność : 650 mg, 98 %; bezbarwne ciało stałe; t.t. 145-146°C (heksan); $[\alpha]_D^{23}$ - 88.86 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 3046, 2764, 1443, 1046, 755, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.50-7.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.15 (d, *J*= 15.4Hz, 1H), 2.95 (d, *J*=15.4Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.41-1.96 (m, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 147.4, 142.9, 140.8, 128.6, 127.8, 127.6, 127.5, 126.9, 125.3, 124.1, 87.3, 77.8, 45.8, 44.2, 31.8, 24.9; MS (EI, HR) *m/z* : (M⁺) obliczono dla C₁₈H₁₉NO : 265.1467, zmierzono : 265.1465; analiza elementarna, obliczono dla C₁₈H₁₉NO : C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28; zmierzono : C, 81.58; H, 7.29; N, 5.33.

Synteza (1*S*,2*R*)-1-fenyl-1-((trimetylosilil)oksy)-1,3-dihydrospiro[indeno-2,2'-pirolidyny] [131].

Syntezę przeprowadzono tak jak dla związku **X** wychodząc z aminoalkoholu **Y** (133 mg, 0.5 mmol). Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH/NH_{3(aq)} 97/3/0.5 v/v/v).



131. Wydajność : 142 mg, 84 %; olej; $[\alpha]_D^{23}$ - 170.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) : 2955, 1445, 1064, 900, 840, 761, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H) 3.22 (d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*= 14.9Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.54-1.38 (bs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 145.5, 145.5, 140.1, 128.7, 128.5, 127.4, 127.3, 126.1, 125.8, 125.5, 89.5, 79.6, 46.2, 44.3, 31.0, 25.1, 1.0; MS (EI, HR) *m/z* : (*M*⁺) obliczono dla C₂₁H₂₇NOSi : 337.1862; zmierzono : 337.1878.

Addycja Michaela malonianu dimetylu do aldehydu cynamonowego.

Malonian dimetylu (34 μl, 0.3 mmol) dodano do roztworu katalizatora (0.03 mmol) i aldehydu cynamonowego (57 μl, 0.45 mmol) w metanolu (0.3 ml). Reakcje prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu toluenem produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/AcOEt 70/30 v/v). Otrzymany aldehyd (0.3 mmol) rozpuszczono w dimetyloformamidzie (1 ml) i dodano kolejno bromek litu (65 mg, 0.75 mmol), 2-(dietoksyfosforylo)octanu metylu (158 mg, 0.75 mmol) oraz DBU (112 μl, 0.75 mmol). Reakcję mieszało przez 2 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodano solanki (10 ml) i ekstrahowano MTBE (3 x 10 ml). Ekstrakty połączone, osuszono za pomocą bezw. Na₂SO₄, przesączono oraz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan/AcOEt 75/25/ v/v). Nadmiary enancjomeryczne oznaczono przy użyciu HPLC na chiralnej kolumnie AD-H (eluent : heksan/2-propanol 90/10; przepływ : 0.5 ml/min; dł. fali : 215 nm).¹¹¹ Czasy retencji wyniosły odpowiednio 20 min (główny enancjomer) oraz 29 min.

Fotochemiczne α -alkilowanie butanal przy użyciu bromku fenacylu.

W kolbie Schlenka umieszczono kolejno katalizator (0.1 mmol), MTBE (1 ml), butanal (135 μ l, 1.5 mmol), 2,6-lutydynę (58 μ l, 0.5 mmol) oraz bromek fenacylu (100 mg, 0.5 mmol). Mieszaninę reakcyjną odgazowano przeprowadzając procedurę zamrażania, próżni oraz rozmrażania (3x) po czym napełniono argonem. Kolbę umieszczono ok. 5 cm od źródła światła (23 W żarówka CFL). Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę przesączono przez krótką warstwę żelu krzemionkowego (2-3 cm), osad przemyto mieszaniną DCM/MTBE 1/1 (5 ml) i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heks/AcOEt 95/5 v/v). Nadmiary enancjomeryczne oznaczono przy użyciu HPLC na chiralnej kolumnie OD-H (eluent : heksan/2-propanol 98/2; przepływ : 1 ml/min; dł. fali : 254 nm). Czasy retencji wyniosły odpowiednio 14.7 min (główny enancjomer) oraz 15.9 min.¹⁰³

6. Literatura.

-
- ¹ Annas G. J.; Sherman, E. *Am. J. Public Health* **1999**, 89, 98.
- ² Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. C. S. Chemm. Comm.* **1972**, 10.
- ³ Henry, L. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.
- ⁴ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis*. (Elsevier Academic Press., Burlington, MA), str. 202–203, **2005**.
- ⁵ Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.
- ⁶ Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423.
- ⁷ Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.
- ⁸ Ono, N.; *The Nitro Group in Organic Synthesis*, (Wiley-VCH, New York), **2001**.
- ⁹ (a) Luzzio, F. A.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 915; (b) Sasai, H., Suzuki, T., Itoh, N., Arai, S., Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 855.
- ¹⁰ Corey, E.J.; Zhang, F.Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931.
- ¹¹ Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis* (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey), **2010**.
- ¹² Ćwiek, R.; Niedziejko, P.; Kałuża, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1222.
- ¹³ Hosoda, N.; Kamito, H.; Takano, M.; Takebe, Y.; Yamaguchi, Y.; Asami, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1739.
- ¹⁴ Vargas-Caporali, J.; Cruz-Hernandez, C; Juaristi, E. *Heterocycles* **2012**, 86, 1275.
- ¹⁵ Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis : Reactions and Experimental Procedures* (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey), **2007**.
- ¹⁶ (a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 3315; (b) Palomo, C. Oiarbide, M. Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561; (c) Blay, G.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Synlett* **2011**, 9, 1195.
- ¹⁷ Casao-Alvarez, Y., Lopez-Marques, L., Herrera, R. P. *Symmetry* **2011**, 3, 220.
- ¹⁸ Milner, S. E., Moody, T. S., Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3059.
- ¹⁹ Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418.
- ²⁰ Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tanaka, K.; Date, T.; Okamura, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10372.
- ²¹ Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7388.
- ²² Arai, T.; Sasai, H.; Yamada, M. A.; Yamamoto, M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, 11, 1368.
- ²³ Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861.
- ²⁴ Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, 16, 2621.

-
- ²⁵ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881.
- ²⁶ (a) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922; (b) Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227.
- ²⁷ Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, *9*, 1831.
- ²⁸ Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373.
- ²⁹ Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, *24*, 5682.
- ³⁰ Huang, H.; Zong, H.; Bian, G.; Yue, H.; Song, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9455.
- ³¹ Milo, A.; Bess, E. N.; Sigman, M. S. *Nature* **2014**, *507*, 210.
- ³² Evans, D.A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.
- ³³ Hathaway, B.J.; Billing, D. E. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, *5*, 143.
- ³⁴ Ma, K.; You, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863.
- ³⁵ Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932.
- ³⁶ Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4591.
- ³⁷ Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424.
- ³⁸ (a) Balaraman, K.; Vasanthan, R.; Kesavan V. *Synthesis* **2012**, *44*, 2455; (b) Mao, J.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q.; Zhong, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2012**, *23*, 965.
- ³⁹ Rasappan, R.; Olbrich, T.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1961.
- ⁴⁰ Deng, T.; Cai, C. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *156*, 183.
- ⁴¹ Didier, D.; Magnier-Bouvier, C.; Schulz, E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1087.
- ⁴² Tang, L.; Dong, X.; Zhou, Z.; Liu, Y.; Dai, L.; Zhang, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 4758.
- ⁴³ Lee, J.; Kim, J.; Shin, Y.; Yeom, C.; Lee, J. E.; Hyeon, T.; Kim, B. *Tetrahedron : Asymmetry* **2010**, *21*, 285.
- ⁴⁴ Li, Z.; Zhou, Z.; Hao, X.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y. *Chirality* **2012**, *24*, 1092.
- ⁴⁵ Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066.
- ⁴⁶ Bandini, M.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A.; Ventrici, C. *Chem. Commun.* **2007**, 616.
- ⁴⁷ Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, *11*, 2151.
- ⁴⁸ Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 2310.
- ⁴⁹ Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 2310.
- ⁵⁰ Kowalczyk, R.; Skarżewski, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2009**, *20*, 2467.
- ⁵¹ Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *18*, 3595.

- ⁵² Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903.
- ⁵³ Noole, A.; Lippur, K.; Metsala, A.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313.
- ⁵⁴ Jin, W.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 484.
- ⁵⁵ Kodama, K.; Sugawara, K.; Hirose, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13584.
- ⁵⁶ Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588.
- ⁵⁷ Scharnagel, D.; Prause, F.; Kaldun, J.; Haase, R. G.; Breuning, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6623.
- ⁵⁸ Blay, G.; Climent, E.; Fernandez, I.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. L. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 1603.
- ⁵⁹ Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323.
- ⁶⁰ Mei, H.; Xiao, X.; Zhao, X.; Fang, B.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2272.
- ⁶¹ Yang, W.; Du, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1552.
- ⁶² Kureshy, R.; Das, A.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1529.
- ⁶³ Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1114.
- ⁶⁴ Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12357.
- ⁶⁵ Cheng, H.; Lu, L.; Wang, T.; Chen, J.; Xiao, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5596.
- ⁶⁶ Shaw, S.; White, J. D. *Org. Lett.* **2012**, *24*, 6270.
- ⁶⁷ (a) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, *5*, 614; (b) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, *12*, 1947.
- ⁶⁸ Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1620.
- ⁶⁹ Wei, Y.; Yang, K.; Li, F.; Zheng, Z.; Xu, Z.; Xu, L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37859.
- ⁷⁰ Dimroth, J.; Weck, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29108.
- ⁷¹ Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753.
- ⁷² Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242.
- ⁷³ Ouyang, G.; He, Y.; Fan, Q. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16454.
- ⁷⁴(a) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807; (b) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167.
- ⁷⁵ Liu, Y.; Deng, P.; Li, X.; Xiong, Y.; Zhou, H. *Synlett* **2014**, *25*, 1735.
- ⁷⁶ Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *16*, 5390.
- ⁷⁷ Parham, E. W.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.
- ⁷⁸ Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140.
- ⁷⁹ Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156.

-
- ⁸⁰ (a) Kündig, E. P.; Lomberget, T.; Bragg, R.; Poulard, C.; Bernardinelli, G. *Chem. Commun.* **2004**, 1548; (b) Nakamura, D.; Kakiuchi, K.; Koga, K.; Shirai, R. *Org. Lett.* **2006**, 26, 6139.
- ⁸¹ (a) Shoji, M.; Tamura, T.; Hayashi, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1106; (b) Tang, H.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5717; (c) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; De Paolis, M.; Rema Devi, B.; Rouden, J.; Lasne, M.C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1510.
- ⁸² Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264.
- ⁸³ Hosoda, N.; Kamito, H.; Takano, M.; Takebe, Y.; Yamaguchi, Y.; Asami, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1739.
- ⁸⁴ Vargas-Caporali, J.; Cruz-Hernandez, C.; Juaristi, E. *Heterocycles* **2012**, 86, 1275.
- ⁸⁵ Cochi, A.; Burger, B.; Navarro, C.; Zhao, Y.; Cohen, T.; Pardo, G. D.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, 13, 2157.
- ⁸⁶ Harris, B. D.; Bhat, K. L.; Joullie, M. *Heterocycles* **1986**, 4, 1045.
- ⁸⁷ McNulty, J.; Still, I. W. J. *Synthetic Communications* **1992**, 7, 979.
- ⁸⁸ De Risi, C.; Perrone, D.; Dondoni, A.; Pollini, G. P.; Bertolasi, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1904.
- ⁸⁹ Franco, S.; Gascon, J. M.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1867.
- ⁹⁰ Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381.
- ⁹¹ Asam, M. *Bull. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 721.
- ⁹² (a) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1751. (b) Dinsmore, C. J.; Mercer, S. P. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2885. (c) Hughes, A. B.; Sleebs, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3079. (d) Yang, W.; Cui, Y.-M.; Zou, J.-F.; Wang, C.-Y.; Huang, W.-S.; Zhang, J.; Xu, L.-W. *Synth. Comm.*, **2014**, 44, 3173.
- ⁹³ Jeong, L. S.; Yoo, S. J.; Moon, H.R.; Kim, Y. H.; Chun, M. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3325.
- ⁹⁴ Richichi, B.; Marra, A.; Perrone, D.; Dondoni, A. *Synlett* **2004**, 10, 1711.
- ⁹⁵ Diakos, C.I.; Zhang, M.; Beale, P.J.; Fenton R.R.; Hambley, T.W. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2807.
- ⁹⁶ (a) Koman, M.; Valigura, D.; Durcanska, E.; Ondrejovic, G. *Chem. Commun.* **1984**, 381. (b) Zubkowski, J. D.; Washington, D.; Njorge, N.; Valente, E. J.; Cannon, T.; Parks, C. D.; Berdahl, P.; Perry, D. L. *Polyhedron* **1997**, 16, 2341.
- ⁹⁷ Brandau, S.; Landa, A.; Franzen, J.; Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305.
- ⁹⁸ Wang, Y.; Li, P.; Liang, X.; Ye, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1383.

-
- ⁹⁹ Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Alvarez-Fernandez, A.; Melchiorre, P. *Nature Chemistry* **2013**, *5*, 750.
- ¹⁰⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹⁰¹ Armarego, W.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals* wyd. V; Butterworth-Heinemann 2003.
- ¹⁰² Bachmann, W.E.; Sheehan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2598.
- ¹⁰³ Hewett, C. L. *J. Chem. Soc.* **1940**, 293.
- ¹⁰⁴ Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 163.
- ¹⁰⁵ Raghavan, S.; Reddy, S. R.; Tony, K. A.; Kumar, C. N.; Varma, A. K.; Nangia, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5838.
- ¹⁰⁶ Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *21*, 7525.
- ¹⁰⁷ Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *J. Org. Chem.* **2014**, *9*, 4008.
- ¹⁰⁸ Kaname, M.; Mashige, H.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 531.
- ¹⁰⁹ McNulty, J.; Vemula, R.; Krishnamoorthy, V.; Robertson, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5415.
- ¹¹⁰ Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. –Eur. J.* **2011**, *17*, 1114.
- ¹¹¹ Ho, X.; Oh, H.; Jang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5655.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.398/18



30000000132016