

Jakub Majer

**Asymetryczna reakcja Friedela-Craftsa
pięciorzędowych związków
heteroaromatycznych z glioksalanami**

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

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

Promotor:
prof. dr hab. Janusz Jurczak

fn k

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.322/11



90000000100420

Warszawa 2010



B. Org. 322/11

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi za nieocenioną pomoc w trakcie realizacji badań i pisanie niniejszej pracy. Dziękuję też za poświęcony czas oraz życzliwość i wsparcie, okazane mi podczas kilkuletniej opieki.

Dziękuję również Koleżankom i Kolegom z Zespołu VIII za współpracę, wszelką pomoc oraz stworzenie przyjaznej i twórczej atmosfery. W szczególności zaś dziękuję Piotrowi Kwiatkowskiemu za wiele cennych rad i wskazówek.

Mojej kochanej żonie Bogusi dziękuję za wsparcie, cierpliwość i pokładaną we mnie wiarę.



Bogusi i Bartkowi

Niniejsza praca została wykonana w latach 2006-2010 w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

Piotr Kwiatkowski, Jakub Majer, Wojciech Chaładaj, Janusz Jurczak „Highly Diastereoselective Friedel–Crafts Reaction of Furans with 8-Phenylmenthyl Glyoxylate”

Org. Lett., **2006**, *8*, 5045–5048.

Synfacts **2007**, 71.

Jakub Majer, Piotr Kwiatkowski, Janusz Jurczak „Highly Enantioselective Synthesis of 2-Furanyl-hydroxyacetates from Furans via the Friedel–Crafts Reaction”

Org. Lett., **2008**, *10*, 2955–2958.

Jakub Majer, Piotr Kwiatkowski, Janusz Jurczak „Highly Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Thiophenes with Glyoxylates: Formal Synthesis of Duloxetine”

Org. Lett., **2009**, *11*, 4636–4639.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach:

8th Tetrahedron Symposium, Berlin, Niemcy, 26 - 29 VI 2007 „Highly Diastereoselective Friedel-Crafts Reaction of Furans with 8-Phenylmenthyl Glyoxylate” (poster)

5th Balticum Organicum Syntheticum, Wilno, Litwa, 29 VI - 2 VII 2008 „Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of Furans with Butyl Glyoxylate”(poster)

XXII Conference on Advances in Organic Synthesis Karpacz, Polska, 8 - 12 VII 2009 „Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of Furans and Thiophenes with Butyl Glyoxylate” (komunikat ustny)

10th Tetrahedron Symposium, Paryż, Francja, 23 - 26 VI 2009 „Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of Furans and Thiophenes with Butyl Glyoxylate” (poster)

6th Balticum Organicum Syntheticum, Ryga, Łotwa, 27 - 30 VI 2010 „Asymmetric Friedel-Crafts reaction of pyrroles with butyl glyoxylate” (poster)

17th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Poznań, 4 - 9 VII 2010 „Asymmetric Friedel-Crafts reaction of pyrroles with butyl glyoxylate” (poster)

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

Ac	-	acetyl
Alk	-	podstawnik alkilowy
Ar	-	podstawnik arylowy
B	-	zasada
BINAM	-	1,1'-binaftylo-2,2'-diamina
BINAP	-	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftalen
BINOL	-	1,1'-binaftylo-2,2'-diol
Bn	-	benzyl
Boc	-	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
BOX	-	bisoksazolina
Bs	-	fenylosulfonyl
Bu	-	butyl, jeśli nie zaznaczono inaczej to <i>n</i> -butyl
<i>n</i>-Bu	-	<i>n</i> -butyl
Cbz	-	benzyloksykarbonyl
C-2	-	drugi atom węgla
de	-	nadmiar diastereomeryczny
DMAP	-	N,N-dimetylo-4-aminopirydyna
DMF	-	dimetyloformamid
DMSO	-	dimetylosulfotlenek
E	-	elektrofil
<i>ee</i>	-	nadmiar enancjomeryczny
Et	-	etyl
F-C	-	reakcja Friedela-Craftsa
GC	-	chromatografia gazowa
godz.	-	godzina
HPLC	-	wysokosprawna chromatografia cieczowa
<i>i</i>-Pr	-	izopropyl
LDA	-	diizopropylamidek litu
M	-	metal

Me	-	metyl
MS	-	sita molekularne
NMR	-	magnetyczny rezonans jądrowy
NOE	-	jądrowy efekt Overhausera
Nu	-	nukleofil
Ph	-	fenyl
RAS	-	rentgenowska analiza strukturalna
t	-	czas
t_R	-	czas retencji
T	-	temperatura
TBME	-	eter metylowo <i>tert</i> -butylowy
TBS	-	<i>tert</i> -butylodimetylosilil
<i>t</i>-Bu	-	<i>tert</i> -butyl
Tf	-	trifluorometanosulfonyl
TFA	-	kwask trifluorooctowy
THF	-	tetrahydrofuran
TMS	-	trimetylosilil
TLC	-	chromatografia cienkowarstwowa
Tol	-	<i>para</i> -tolil
Ts	-	<i>para</i> -toluenosulfonyl

Spis treści

1	ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
2	CZĘŚĆ LITERATUROWA – ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA ZWIĄZKÓW HETEROAROMATYCZNYCH	5
2.1	WPROWADZENIE.....	5
2.2	REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA KATALIZOWANA CHIRALNYMI KOMPLEKSAMI METALI	5
2.2.1	<i>Katalizatory oparte na ligandach oksazolinowych</i>	5
2.2.2	<i>Katalizatory oparte na ligandach salenowych</i>	15
2.2.3	<i>Katalizatory oparte na ligandach BINAPowych</i>	20
2.2.4	<i>Katalizatory oparte na ligandach BINOLowych</i>	23
2.3	ORGANOKATALIZA	30
2.3.1	<i>Pochodne kwasu fosforowego oparte na szkielecie BINOLowym</i>	30
2.3.2	<i>Pochodne imidazolidonu</i>	40
2.3.3	<i>Pochodne aminokwasów</i>	46
2.3.4	<i>Pochodne mocznika i tiomocznika</i>	49
2.3.5	<i>Pochodne chininy</i>	55
2.4	KONKLUZJE.....	60
3	BADANIA WŁASNE	61
3.1	WPROWADZENIE	61
3.2	DIASTEREOSELEKTYWA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH FURANU Z GLIOKSALANEM	62
	8-FENYLOMENTYLU	62
3.2.1	<i>Otrzymywanie substratów: glioksalanu 8-fenylomentylu i pochodnych furanu</i>	63
3.2.2	<i>Wybór katalizatora dla diastereoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa</i>	66
3.2.3	<i>Reakcja prowadzona wobec bromku cynku</i>	67
3.2.4	<i>Reakcje z solami magnezu</i>	68
3.2.5	<i>Reakcje z czterochlorkiem cyny</i>	71
3.2.6	<i>Określenie konfiguracji absolutnej produktów typu 8B</i>	72
3.2.7	<i>Model stereochemiczny reakcji Friedela-Craftsa glioksalanu 8-fenylomentylu z pochodnymi furanu</i>	74
3.3	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH FURANU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI.....	75
3.3.1	<i>Otrzymanie chiralnych katalizatorów</i>	75
3.3.2	<i>Otrzymywanie glioksalanów alkilowych</i>	78
3.3.3	<i>Optymalizacja reakcji modelowej 2-metylofuranu z glioksalanem n-butylu</i>	79
3.3.4	<i>Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem n-butylu</i>	81
3.3.5	<i>Określenie konfiguracji absolutnej produktów</i>	84

3.4	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH TIOFENU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI.....	86
3.4.1	<i>Otrzymywanie pochodnych tiofenu.....</i>	86
3.4.2	<i>Optymalizacja reakcji Friedela-Craftsa 2-metylotiofenu z glioksalanami alkiłowymi.....</i>	87
3.4.3	<i>Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z glioksalanem n-butylu.....</i>	90
3.4.4	<i>Synteza Duloksetyny.....</i>	92
3.4.5	<i>Porównanie reaktywności analogicznych pochodnych tiofenu i furanu.....</i>	94
3.4.6	<i>Określenie konfiguracji absolutnej produktów.....</i>	95
3.5	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH PIROLU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI	96
3.5.1	<i>Otrzymywanie pochodnych pirolu.....</i>	96
3.5.2	<i>Optymalizacja reakcji Friedela-Craftsa 2-acetylo-1-metylopirolu z glioksalanami alkiłowymi</i>	98
3.5.3	<i>Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanem n-butylu.....</i>	100
3.6	POWIĘKSZENIE SKALI ENANCJOSELEKTYWNEJ REAKCJI FRIEDELA-CRAFTSA.....	104
3.7	MODEL STEREOCHEMICZNY ENANCJOSELEKTYWNEJ REAKCJI FRIEDELA-CRAFTSA	106
4	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	109
5	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	111
5.1	UWAGI OGÓLNE	111
5.2	DIAStereoSELEKTYWA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH FURANU Z GLIOKSALANEM	
	8-FENYLOMENTYLU	112
5.2.1	<i>Otrzymywanie 2-(1-fenyl-1-metyloetylo)-furanu</i>	112
5.2.2	<i>Reakcje prowadzone w obecności bromku cynku</i>	113
5.2.3	<i>Reakcje prowadzone w obecności soli magnezu</i>	113
5.2.4	<i>Reakcje prowadzone w obecności czterochlorku cyny</i>	113
5.2.5	<i>Dane analityczne produktów typu 88.....</i>	114
5.3	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH FURANU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI	120
5.3.1	<i>Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem</i>	
	<i>n-butylu</i>	120
5.3.2	<i>Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa.....</i>	122
5.3.3	<i>Warunki redukcji produktów typu 7.....</i>	123
5.3.4	<i>Dane analityczne produktów typu 7.....</i>	124
5.4	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH TIOFENU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI.....	130
5.4.1	<i>Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z glioksalanem</i>	
	<i>n-butylu</i>	130
5.4.2	<i>Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa.....</i>	131
5.4.3	<i>Synteza Duloksetyny (110)</i>	132
5.4.4	<i>Dane analityczne produktów typu 102.....</i>	134

5.5	ENANCJOSELEKTYWNA REAKCJA FRIEDELA-CRAFTSA POCHODNYCH PIROLU Z GLIOKSALANAMI ALKILOWYMI	139
5.5.1	<i>Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanem</i>	
	<i>n-butylu</i>	139
5.5.2	<i>Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa</i>	141
5.5.3	<i>Dane analityczne produktów typu 115</i>	141
5.6	DANE KRYSALOGRAFICZNE	150
6	BIBLIOGRAFIA	151

1 Założenia i cel pracy

Historycznie rzecz biorąc, rozwój syntezy organicznej jest funkcją wielu zmiennych, co skutkowało występowaniem przełomów w tym złożonym procesie. Taki właśnie przełom miał miejsce w drugiej połowie XX wieku, kiedy do otrzymywania związków optycznie czynnych wprzęgnięto na szerszą skalę metodologię diastereoselektywnej syntezy, co skutecznie wyparło dotychczasową technologię, polegającą na rozdzieleniu racematu na enancjomery. W tym okresie realizowane były dwa podejścia: pierwsze – oparte na koncepcji chironów, czyli związków optycznie czynnych, często pochodzenia naturalnego, które po wyindukowaniu nowych elementów stereogenicznych, pozostają na trwałe w produkcie, oraz drugie – wykorzystujące pomocniki chiralne, które po spełnieniu swej roli w indukcji asymetrycznej, mogą być usunięte z produktu. Skuteczne wprowadzenie obu tych metod było konsekwencją, z jednej strony rozwoju stereochemii, z drugiej zaś potrzeby ekonomicznie akceptowalnej metodologii, oczekiwanej przez przemysł, głównie farmaceutyczny.

Pozytywne wyniki realizacji przedstawionych powyżej zamierzeń stworzyły warunki do kolejnego przełomu, a mianowicie praktycznego zastosowania asymetrycznej katalizy. Umiejętność konstruowania optycznie czynnych katalizatorów otworzyła bardzo atrakcyjną drogę do otrzymywania ważnych substancji o wysokiej czystości enancjomerycznej, wykorzystującą szereg popularnych reakcji, takich jak kondensacja aldolowa, epoksydacja i *syn*-dihydroksylacja olefin, wodorowanie związków nienasyconych, addycje do połączeń karbonylowych, cykloaddycje i im podobne.

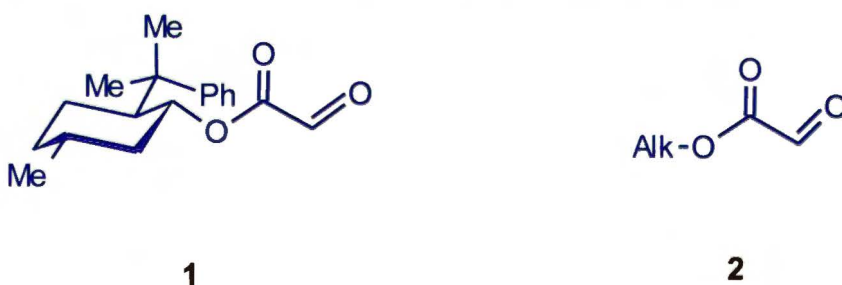
Zespół VIII Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, w którym wykonałem moją pracę doktorską, od początku swego istnienia był i jest nadal silnie zaangażowany w zarysowane powyżej nurty stereokontrolowanej syntezy organicznej. W badaniach diastereoselektywnej syntezy moi poprzednicy byli aktywni w obu jej wariantach, wykorzystując chirony w postaci α -aminoaldehydów oraz aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego, a także pochodne kwasu glioksalowego z użyciem głównie (2*R*)-bornano-10,2-sultamu i 8-fenylomentolu jako pomocników chiralnych.

Wśród badanych w naszym Zespole diastereoselektywnych reakcji z użyciem chiralnych aldehydów, na szczególnie podkreślenie zasługują: addycje odczynników metaloorganicznych,¹⁻¹² [4+2]¹³⁻¹⁶ i 1,3-dipolarna cykloaddycja,¹⁷⁻¹⁹ kondensacja nitroaldolowa²⁰⁻²³ oraz reakcja Friedela-Craftsa (F-C).²⁴

Nasz Zespół przyczynił się również, w znaczący sposób, do rozwoju enancjoselektywnej syntezy, głównie badając przekształcenia katalizowane kompleksami Jacobsena. Najczęstszymi obiektami badań były przemiany achiralnych aldehydów, wśród których warto wymienić reakcje allilowania,²⁵⁻²⁸ hetero-Diels-Aldera,²⁹⁻³⁶ Henry'ego,³⁷ enową³⁸ oraz Friedela-Craftsa.^{24,39}

Ta ostatnia przemiana jest, najogólniej rzecz biorąc, reakcją związków aromatycznych z różnego typu odczynnikami elektrofilowymi, takimi jak aldehydy, iminy, epoksydy, itp. Jej produkty, szczególnie te powstające w reakcji aldehydów ze związkami heteroaromatycznymi, są potencjalnie cennymi, z punktu widzenia syntezy docelowej, blokami budulcowymi. Z tego względu postanowiłem zająć się bliżej tą reakcją, zarówno w wariacie diastereoselektywnym, jak i enancjoselektywnym.

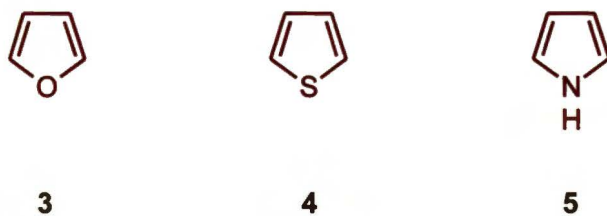
Jest rzeczą dobrze znaną, że oba komponenty substratowe tej reakcji muszą być dostatecznie aktywne, wobec czego zdecydowałem się użyć do moich badań estrów kwasu glioksalowego jako komponenta karbonylowego – glioksalanu 8-fenylometrylowego (**1**) do studiów procesu diastereoselektywnego oraz glioksalanów alkilowych typu **2** do badań przemian enancjoselektywnych (Rysunek 1).



Rysunek 1

Jako komponenty aromatyczne wybrałem pochodne furanu (**3**), tiofenu (**4**) i pirolu (**5**) (Rysunek 2), ze względu, po pierwsze – na potencjalne możliwości zastosowania produktów reakcji Friedela-Craftsa jako chiralnych bloków budulcowych w syntezie,

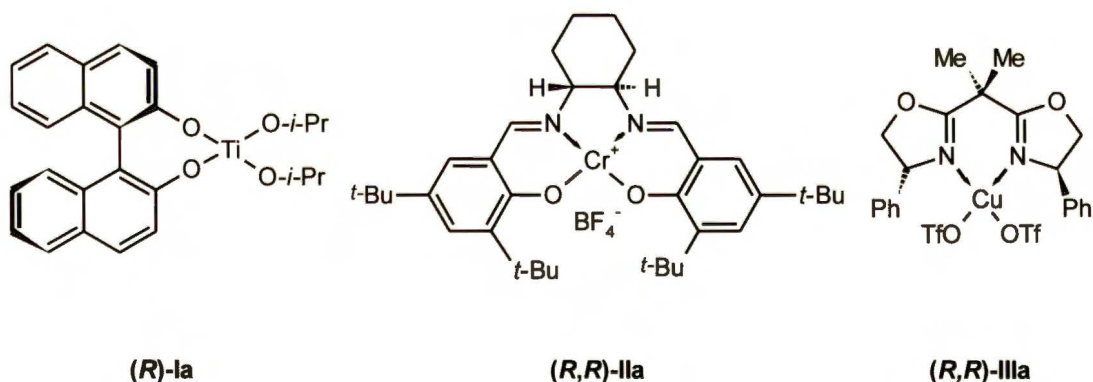
a po drugie – na fakt skromnej, jak dotąd, liczby prac poświęconych tej ważnej dziedzinie; prace te szczegółowo omówię w części literaturowej.



Rysunek 2

Pochodne furanu (3) były użyte w obu typach badanych procesów – diastereo- i enancjoselektywnym, natomiast pozostałe dwa rodzaje pochodnych, tiofenu (4) i pirolu (5), stosowałem tylko w badaniach katalitycznych. W pierwszym etapie postanowiłem zająć się diastereoselektywną wersją reakcji Friedela-Craftsa.

Kolejnym zadaniem było wyselekcjonowanie najkorzystniejszego katalizatora do badań enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa. Pod uwagę brałem trzy rodzaje kompleksów metali (Cr, Cu, Ti) z ligandami pochodnymi (*R*)-BINOLu typu I, (*R,R*)-salenu typu II oraz (*R*)-Ph-BOXu typu III (Rysunek 3), z których, po wszechstronnych badaniach sprawdzających, najlepsza okazała się pochodna (*R*)-BINOLu typu I.



Rysunek 3

Wyniki swoich badań postanowiłem podsumować poprzez skonstruowanie modelu, który pozwoliłby na opis stereochemicznego przebiegu badanych reakcji, zarówno w wariacie diastereoselektywnym, jak i enancjoselektywnym.

Przed przystąpieniem do opisu badań własnych postanowiłem, ze wspomnianego powyżej powodu, opracować przegląd literaturowy, przedstawiający aktualny stan wiedzy w dziedzinie enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa związków heteroaromatycznych.

2 Część literaturowa:

Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa związków heteroaromatycznych

2.1 Wprowadzenie

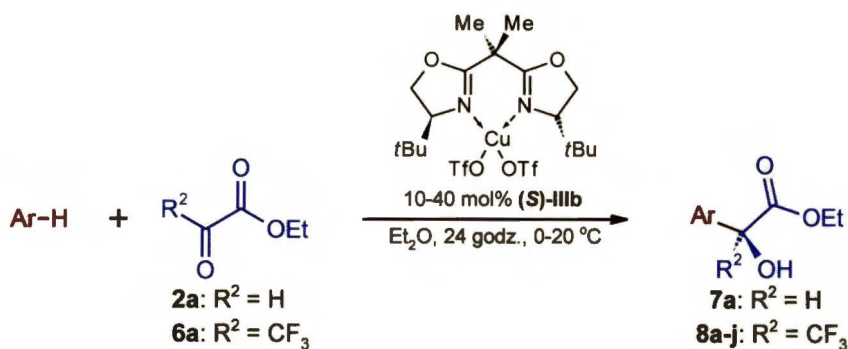
Jak wspomniałem wcześniej, reakcja Friedela-Craftsa (F-C) jest reakcją związków aromatycznych z różnego typu odczynnikami elektrofilowymi. Może być ona przeprowadzona jako proces asymetryczny w obu wariantach, zarówno diastereo- jak i enancjoselektywnym. Szczególnie interesująca jest druga z tych metod, zapewniająca najbardziej ekonomiczne prowadzenie reakcji. Ponadto, enancjoselektywna reakcja F-C jest dziedziną młodą, o czym świadczy fakt, że pierwsze publikacje dotyczące tego zagadnienia pochodzą z końca ubiegłego wieku.

Niniejsze opracowanie postanowiłem podzielić na dwie części, w pierwszej omawiam reakcje F-C katalizowane chiralnymi kompleksami metali, drugą natomiast poświęciłem zastosowaniu organokatalizatorów.⁴⁰⁻⁴³

2.2 Reakcja Friedela-Craftsa katalizowana chiralnymi kompleksami metali

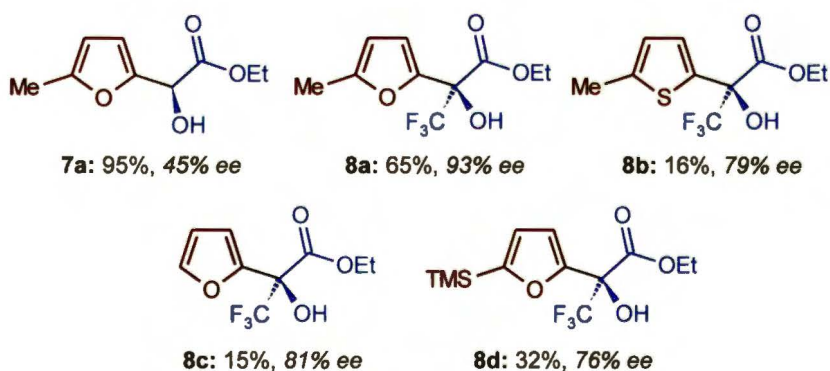
2.2.1 Katalizatory oparte na ligandach oksazolinowych

Pierwszą enancjoselektywną reakcją F-C związków heteroaromatycznych, katalizowaną kompleksem kationu metalu (Cu^{2+}) z bisoksazoliną (BOX), przeprowadzono na przełomie tysiącleci w grupie badawczej Jørgensena.^{44,45} Zaprezentowano wówczas reakcje F-C pochodnych furanu, tiofenu, pirolu oraz indolu z wysoce elektrofilowymi związkami α -dikarbonyłowymi: glioksalanem etylu (**2a**) i trifluoropirogronianem etylu (**6a**). Jako katalizatora użyto chiralny kompleks Cu^{2+} z bisoksazoliną (**S**)-**IIIb** (Schemat 1).



Schemat 1

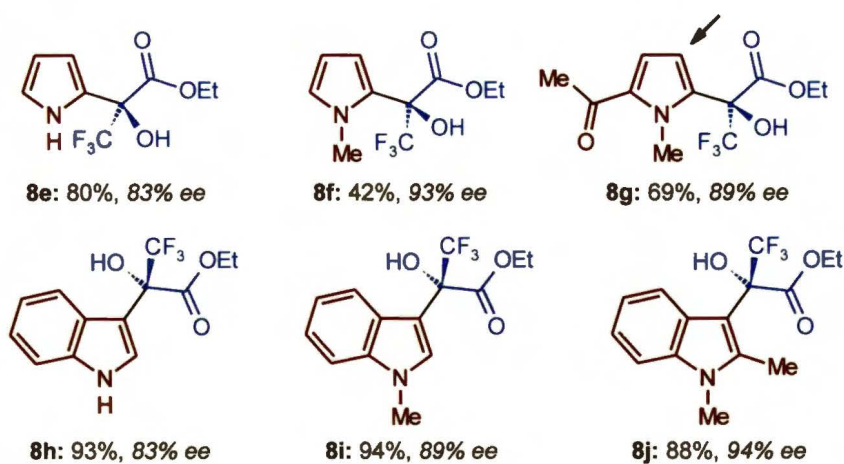
Zastosowany wówczas katalizator (**(S)-IIIb**) okazał się w wielu przypadkach zbyt mało aktywny. W celu uzyskania wysokiej wydajności (~ 95%) w reakcji 2-metylofuranu (**3a**) z gliksalanem etylu (**2a**) konieczne było użycie 40% molowych kwasu Lewisa (**(S)-IIIb**), ale niestety nie zapewniło to równie wysokiego nadmiaru enancjomerycznego (45% *ee*) produktu **7a** (Rysunek 4). Zmiana elektrofila na trifluoropirogronian etylu (**6a**), przy zmniejszeniu ilości katalizatora do 10% molowych, spowodowało wprawdzie wzrost nadmiaru enancjomerycznego do 93% *ee*, lecz przy spadku wydajności produktu **8a** do 65%. W porównaniu do 2-metylofuranu (**3a**), jego analog siarkowy 2-metylotiofen (**4a**) okazał się w analogicznych warunkach substratem mniej reaktywnym (16% wydajności), niższa była też enancjoselektywność (79% *ee*) reakcji z jego udziałem.



Rysunek 4

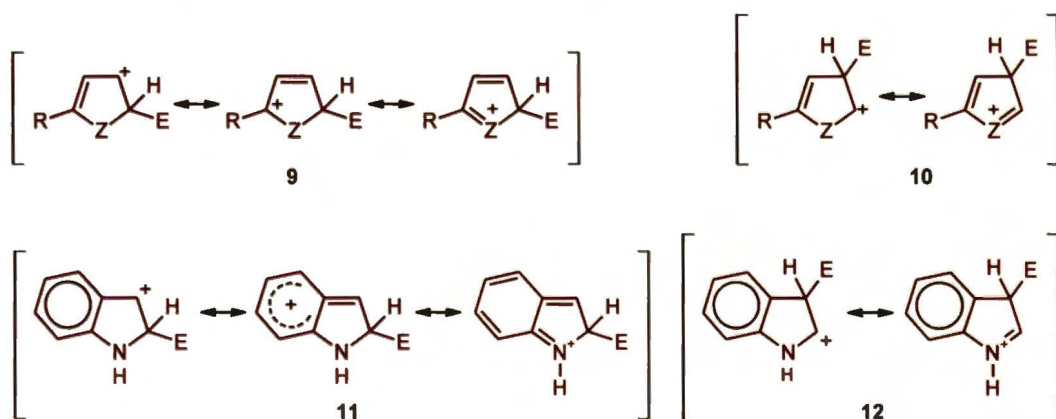
Prezentowaną metodę rozszerzono również na azotowe związki heteroaromatyczne, takie jak pochodne pirolu i indolu (Rysunek 5).⁴⁵ Substraty te, ze względu na większą reaktywność niż pochodne furanu i tiofenu, w porównywalnych warunkach

dały produkty z wyższymi wydajnościami, przy zachowaniu wysokich enancjoselektywności.



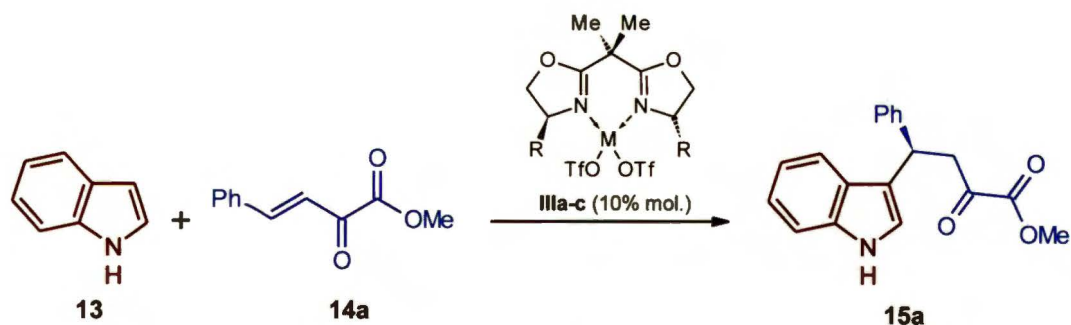
Rysunek 5

Pochodne pirolu, podobnie jak furany i tiofeny, uległy podstawieniu elektrofilowemu przy C-2, natomiast indole przy C-3. Taki kierunek podstawienia dobrze uzasadnia analiza struktur mezomerycznych produktów pośrednich, które zostały przedstawione na Rysunku 6. Lepsza delokalizacja ładunku dodatniego występuje w strukturach **9** i **12** niż **10** i **11**. Pewną wątpliwość budzi jednak regioselektywność zaobserwowana w reakcji prowadzącej do produktu **8g**. W tym przypadku podstawienie powinno teoretycznie zajść przy C-4, a nie jak sugerują autorzy⁴⁵ przy C-5 (strzałka na Rysunku 5), co potwierdza analiza widm ¹H NMR, z których wynika, że w produktach **8e** oraz **8f** protony aromatyczne sprzęgają się, natomiast w produkcie **8g** sygnały protonów aromatycznych są singletami.



E = elektrofil; Z = O, S, NH, NMe

Rysunek 6



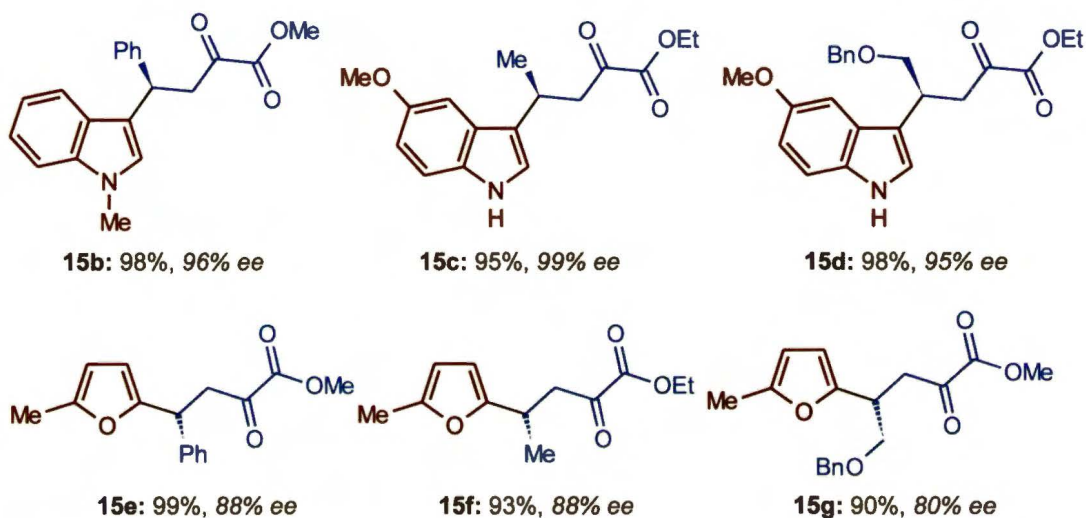
W kolejnej pracy zespół Jørgensena⁴⁶ rozszerzył zastosowanie opracowanej metody na reakcję F-C związków heteroaromatycznych z β,γ -nienasyconymi- α -ketoestrami (Schemat 2, Tabela 1). Okazało się, że modelowa reakcja indolu (**13**) z elektrofilem **14a**, prowadzona bez katalizatora w temperaturze pokojowej przez 24 godz., zapewnia 27% konwersji do produktu **15a** (Tabela 1, lp. 1). W celu zminimalizowania udziału procesu niekatalitycznego, reakcję prowadzono w obniżonej temperaturze (od -78 do 0 °C). W trakcie optymalizacji zaobserwowano, że zmiana rozpuszczalnika (z chlorku metylenu na eter dietylowy) spowodowała wydłużenie czasu reakcji (ponad pięciokrotnie), co znakomicie polepszyło enancjoselektywność (Tabela 1, lp. 2 i 3, wzrost z 88% do 97% *ee*). Natomiast zmiana kationu metalu centralnego z Cu²⁺ na Zn²⁺ nie miała znaczącego wpływu na enancjoselektywność, ale znacząco wydłużyła czas prowadzenia reakcji (Tabela 1, lp. 5).

Tabela 1. Optymalizacja reakcji F-C indolu (**13**) z β,γ -nienasyconym- α -ketoestrem **14a**, katalizowana kompleksami **IIIa-c**

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	T [°C]	t [godz.]	Konwersja [%]	<i>Ee</i> [%]
1	-	CH ₂ Cl ₂	20	24	27	0
2	(<i>S</i>)- IIIb (M = Cu; R = <i>t</i> -Bu)	CH ₂ Cl ₂	-78	3	100	88
3	(<i>S</i>)- IIIb (M = Cu; R = <i>t</i> -Bu)	Et ₂ O	-78	16	100	97
4	(<i>S</i>)- IIIb (M = Cu; R = <i>t</i> -Bu)	Et ₂ O	0	0,5	100	88
5	(<i>S</i>)- IIIc (M = Zn; R = <i>t</i> -Bu)	Et ₂ O	0→20	18	100	87
6	(<i>S</i>)- IIIa (M = Cu; R = Ph)	Et ₂ O	-78	16	100	-42 ^a

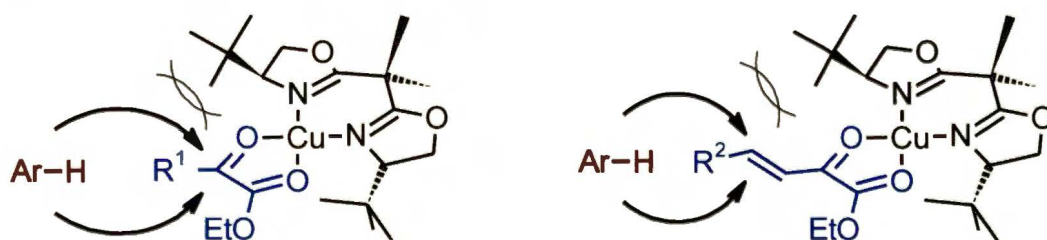
^a Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje, że w przewodzie powstał przeciwny enancjomer produktu. Tę formę zapisu stosuję w całej pracy.

W optymalnych warunkach (katalizator **(S)-IIIb**, rozpuszczalnik Et₂O, T ≤ 0 °C) przeprowadzono reakcje pochodnych indolu (**13**) i 2-metylofuranu (**3a**) z β,γ-nienasyconymi-α-ketoestrami typu **14**. W obu przypadkach otrzymano znakomite wydajności, natomiast uzyskane nadmiary enancjomeryczne były nieco wyższe w reakcjach z pochodnymi indolu (Rysunek 7). Pewien niedosyt budzi brak danych dotyczących analogicznych reakcji z Z-olefinami typu **14**.



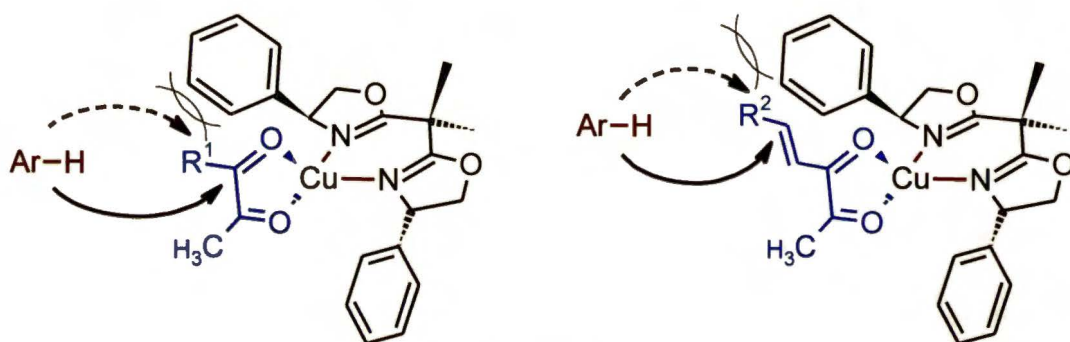
Rysunek 7

Zaproponowany został również spójny model stereochemiczny dla omawianych reakcji, który zakłada, że substraty α-dikarbonylowe (**2**, **6** lub **14**) koordynują do kationu miedzi katalizatora **(S)-IIIb**, tworząc kompleks kwadratowy płaski (Rysunek 8). W rezultacie, centrum elektrofilowe substratu jest selektywnie osłaniane z jednej strony przez grupę *tert*-butylową katalizatora. Rozpatrywany model stereochemiczny sprawdził się również dla innych reakcji katalizowanych kompleksem **(S)-IIIb**, np.: enowej,⁴⁷ aldolowej Mukaiyamy⁴⁸ i Dielsa-Aldera.⁴⁹



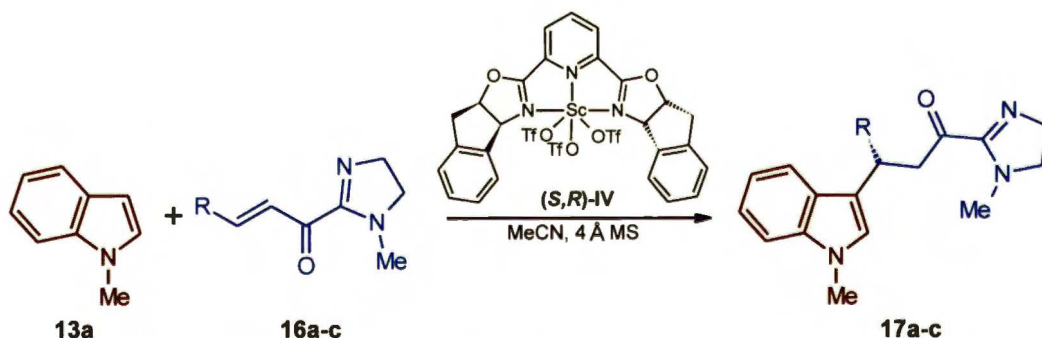
Rysunek 8

Katalizator **(S)-IIIa**, w porównaniu z **(S)-IIIb**, prowadzi zazwyczaj do produktów o przeciwnej konfiguracji na tworzącym się centrum stereogenicznym. Substrat α -dikarbonylowy najczęściej koordynuje do kationu miedzi w **(S)-IIIa**, tworząc z atomami azotu katalizatora tetraedr, co powoduje osłanianie przeciwnej strony elektrofila niż w przypadku reakcji katalizowanej przez **(S)-IIIb** (Rysunek 9).



Rysunek 9

Kilka lat później, w grupie badawczej Evansa,⁵⁰ opracowano reakcję F-C 1-metyloindolu (**13a**) z β,γ -nienasyconymi- α -ketoimidazolami typu **16**, katalizowaną kompleksem Sc^{3+} z chiralną pirydylbisoksazoliną **(S,R)-IV**, a prowadzącą do produktów typu **17** (Schemat 3).



Schemat 3

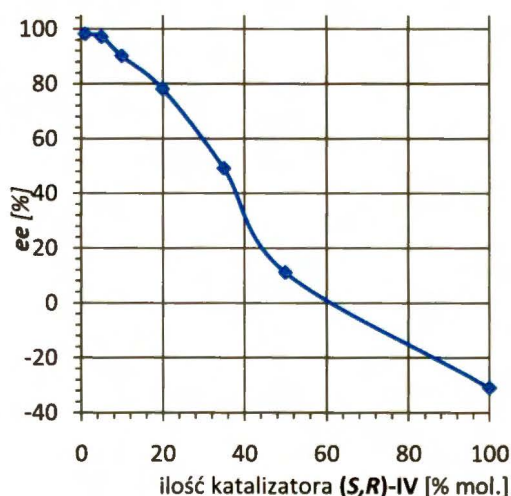
W reakcji modelowej zaobserwowano nieco zaskakujący wpływ ilości katalizatora na uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne (Tabela 2, lp. 1-3). Użycie 1% lub 5% molowych katalizatora **(S,R)-IV** prowadziło do porównywalnych enancjoselektywności (ok. 98% ee), natomiast zwiększenie ilości katalizatora do 10% molowych wywołało spadek nadmiaru enancjomerycznego z 98% ee do 90% ee.

Tabela 2. Optymalizacja reakcji F-C 1-metyloindolu (**13a**) z β,γ -nienasyconymi- α -ketoimidazolami **16a-c**, katalizowana kompleksem (*S,R*)-IV

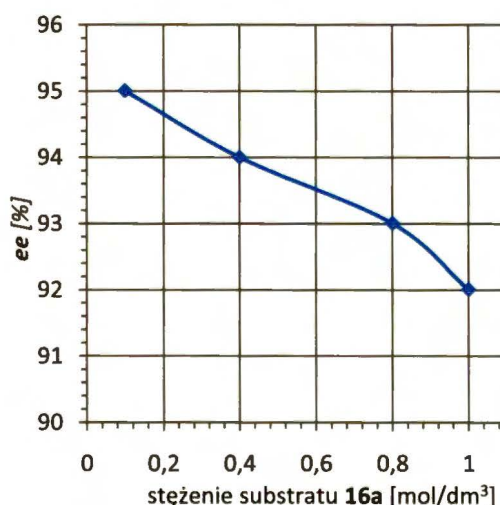
Lp.	Substrat		<i>(S,R)</i> -IV [% mol.]	T [°C]	t [godz.]	W [%]	Ee [%]
	R ^a	nr					
1	Me	16a	1	-40	16	97	98
2	Me	16a	5	-40	24	99	97
3	Me	16a	10	-40	24	99	90
4	Me	16a	1	20	5	99	96
5	CO ₂ Et	16b	2,5	0	12	95	96
6	Ph	16c	2,5	0	8	94	91

^astężenie substratu wynosiło 0,26 mol/dm³

Dalszy wzrost ilości katalizatora powodował jeszcze większy spadek nadmiaru enancjomerycznego, aż do uzyskania produktu o przeciwnej konfiguracji (-31% ee) przy stechiometrycznej ilości katalizatora (Rysunek 10). Trzeba jednak podkreślić, że reakcje te były prowadzone przy identycznym stężeniu substratu użytego w niedomiarze (0,26 mol/dm³), co oznacza, że przy wzroście ilości katalizatora z 1% do 10% molowych jego stężenie wzrosło dziesięciokrotnie. Autorzy przeprowadzili również eksperyment polegający na stopniowym zwiększaniu stężenia substratu użytego w niedomiarze z 0,1 do 1,0 mol/dm³, przy stałej zawartości katalizatora (*S,R*)-IV (5% mol.), i zaobserwowali spadek enancjoselektywności z 95% ee do 92% ee (Rysunek 11).



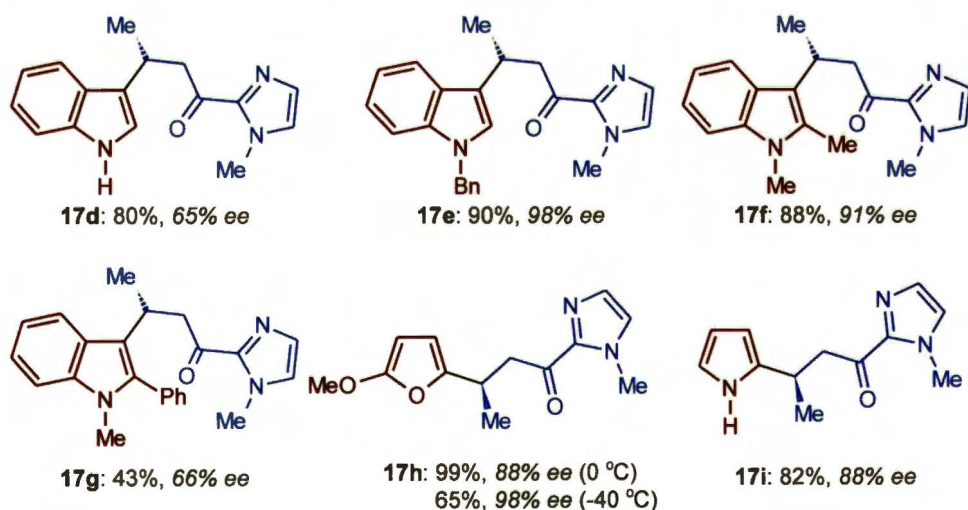
Rysunek 10



Rysunek 11

Wy tłumaczenia nietypowego zachowania reakcji upatruje się w siedmiokoordynacyjnym otoczeniu kationu metalu centralnego – ligandy układają się wówczas w bipiramidę pentagonalną.^{51,52} Autorzy przypuszczają, że mała zawartość katalizatora powoduje powstawanie pośrednio kompleksu trójskładnikowego substrat:produkt:katalizator w stosunku 1:1:1, który wykazuje przeciwną enancjoselektywność niż kompleks dwuskładnikowy substrat:katalizator (1:1), powstający przy dużej zawartości katalizatora. Temperatura prowadzenia reakcji nie miała znaczącego wpływu na wydajność i enancjoselektywność, jednak jej wzrost (od -40 do 20 °C) znacząco skrócił czas trwania reakcji z 24 do 5 godz. (Tabela 2, lp. 1,4).

Omawiana metoda skutecznie funkcjonuje dla szerokiej gamy substratów, np. jako elektrofilów można użyć β,γ -nienasycone- α -ketoimidazole z metylowym (**16a**), fenylowym (**16c**) lub karboksylowym (**16b**) podstawnikiem w pozycji γ (Tabela 2, lp. 1,5,6). Niestety, jak wspomniałem wcześniej, autorzy⁵⁰ nie przeprowadzili porównawczych reakcji z Z-olefinami. Z kolei, indol niezabezpieczony na atomie azotu prowadził do produktu **17d** z niższym nadmiarem enancjomerycznym niż indol zabezpieczony grupą benzylową (**17e**, Rysunek 12).

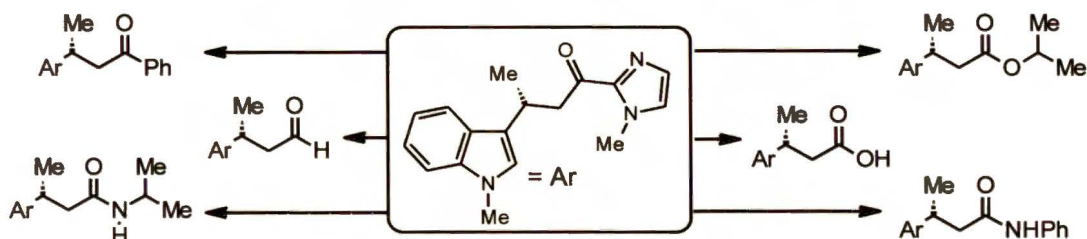


Rysunek 12

Do obniżenia nadmiaru enancjomerycznego przyczynia się również tzw. efekt *orto*, tj. obecność wymagającego przestrzennie podstawnika w pozycji *orto*, w tym przypadku grupy fenylowej przy C-2 w 1-metylo-2-fenylindolu (**17g**, Rysunek 12). Poza pochodnymi indolu, dobrymi nukleofilami w omawianej reakcji F-C są bogate w elektrony 2-metoksyfuran (**3b**) oraz pirol (**4**) (odpowiednio produkty **17h** i **17i**, Rysunek 12). W omawianej pracy⁵⁰ brakuje komentarza na temat reakcji z mniej

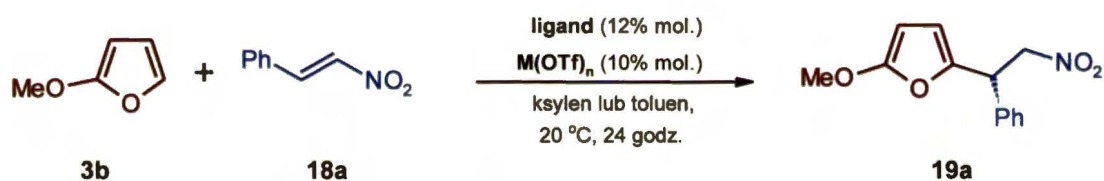
nukleofilowymi związkami heteroaromatycznymi, z którymi prawdopodobnie konwersja była znikoma.

Grupa imidazolowa w produktach **17a-i**, po wstępnym metylowaniu atomu azotu, może zostać zastąpiona przez różne nukleofile (Schemat 4).



Schemat 4

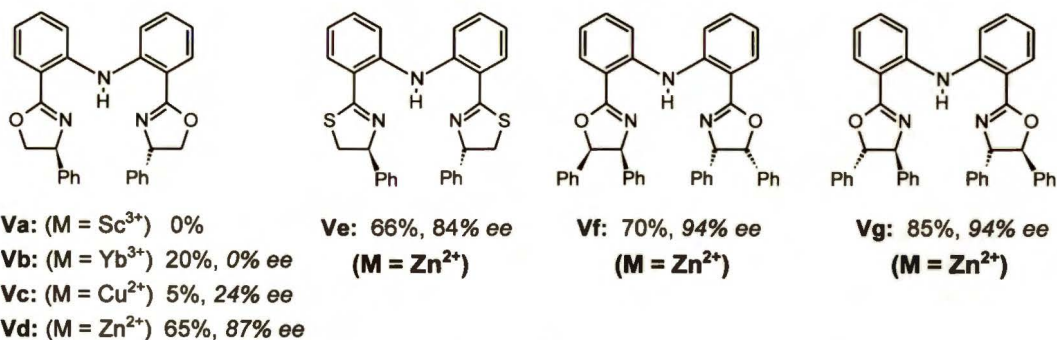
Nieco inny rodzaj ligandów,^{53,54} ale również oparty na dwóch fragmentach oksazolinowych, zastosowała grupa badawcza z Chin kierowana przez Du (Schemat 5).⁵⁵



Schemat 5

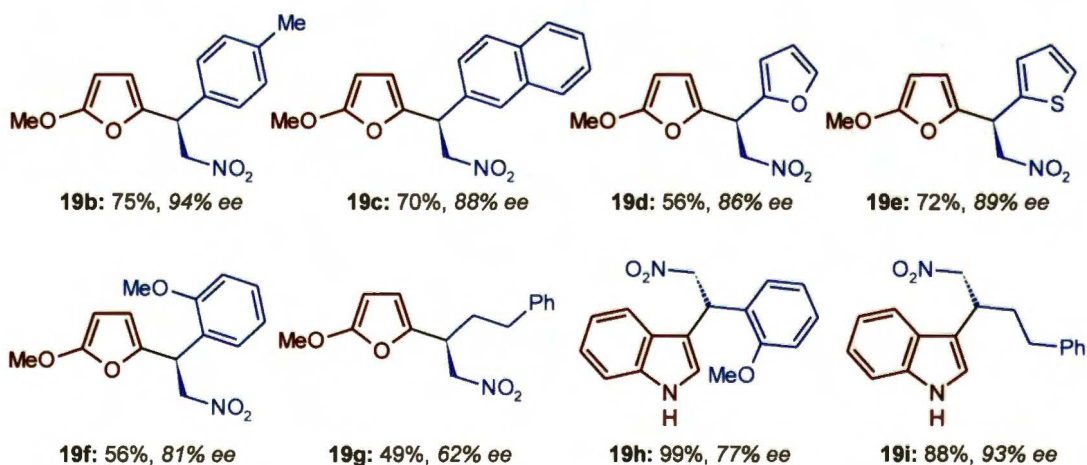
W reakcji modelowej 2-metoksyfuranu (**3b**) z β -nitrostyrenem (**18a**) zmieniono kation metalu centralnego katalizatora oraz optymalizowano strukturę liganda. Najlepsze nadmiary enancjomeryczne i wydajności otrzymano dla katalizatorów zawierających Zn^{2+} ; użycie Cu^{2+} pozwoliło otrzymać zaledwie 5% wydajności oraz 24% *ee*, natomiast katalizator z Sc^{3+} był zupełnie nieaktywny (Rysunek 13). Zastąpienie atomów tlenu przez atomy siarki w pierścieniach oksazolinowych liganda nieznacznie pogorszyło enancjoselektywność reakcji. W rezultacie przeprowadzonej optymalizacji stwierdzono, że do najlepszych wyników prowadzi katalizator **Vg**, w którym do pierścieni oksazolinowych przyłączone są dwa wicynalne podstawniki fenylowe w relacji *trans*. Spośród wielu rozpuszczalników wybrano toluen oraz ksylen, inne (THF, MeCN, CH_2Cl_2 , $ClCH_2CH_2Cl$, heksan) nie pozwalały przekroczyć 35% wydajności i 40% enancjoselektywności. Prezentowanej reakcji nie katalizowały wcześniej omawiane kompleksy, oparte na ligandach pirydylobisoksazolinowych typu **IV**.





Rysunek 13

Poważnym ograniczeniem omawianej reakcji F-C jest konieczność użycia wysoce nukleofilowego substratu jakim jest 2-metoksyfuran (**3b**)⁵⁵ lub indol (**13**).⁵⁶ Z mniej reaktywnymi substratami, np.: z 2-metylofuranem (**3a**) czy 2-fenylofuranem (**3c**), oczekiwany produkt nie powstaje. Elektrofilami w tych reakcjach były nitroolefiny typu **18** z różnymi podstawnikami w pozycji β (Rysunek 14). Jeśli podstawnikiem była grupa fenylowa lub jej modyfikacje, otrzymano bardzo wysokie czystości enancjomeryczne produktów (**19a**, **19b**). Wyjątek od tej reguły stanowi nitroolefina z podstawnikiem *o*-metoksyfenylowym (efekt *orto*), która prowadzi do produktu o niższej czystości enancjomerycznej, zarówno z 2-metoksyfuranem (**3b**) (**19f**, 81% ee), jak i indolem (**13**) (**19h**, 77% ee).



Rysunek 14

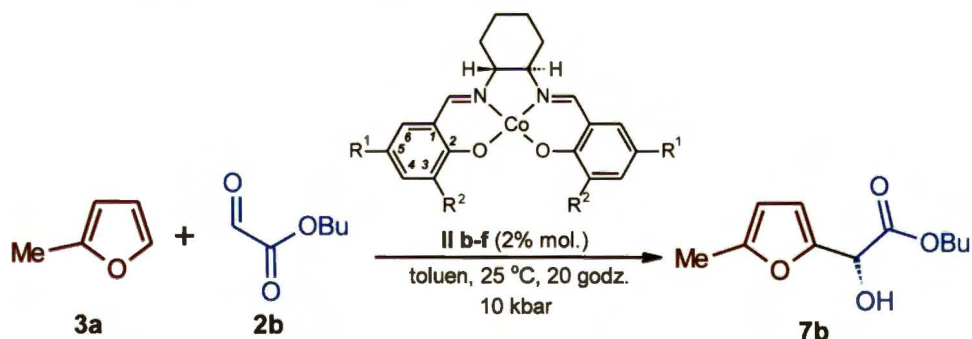
Autorzy sugerują, że spadek enancjoselektywności został wywołany oddziaływaniem fragmentu metoksyowego elektrofila z ligandem katalizatora. Nieco niższe czystości enancjomeryczne produktów otrzymano stosując nitroolefiny podstawione w pozycji β przez inne grupy aromatyczne: 2-naftyl (**19c**, 88% ee), 2-furyl (**19d**, 86% ee) i 2-tiofenyl (**19e**, 89% ee). Jeśli w pozycji β nitroolefiny znajduje się grupa alkilowa, wówczas w reakcji z 2-metoksyfuranem (**3b**) obserwuje się jeszcze

większy spadek enancjoselektywności (**19g**, 62% *ee*), co dziwi w świetle tego, że w reakcji z indolem (**13**) czystość enancjomeryczna produktu pozostaje na wysokim poziomie (**19i**, 93% *ee*).

Autorzy chińscy^{55,56} zaproponowali również model stereochemiczny, który zakłada dwufunkcyjny charakter rozpatrywanych katalizatorów typu V. Mianowicie, kation metalu centralnego pełni funkcję kwasu *Lewisa*, do którego w trakcie reakcji następuje koordynacja obu atomów tlenu grupy nitrowej nitroolefiny. Natomiast wodór z grupy NH liganda oddziałuje z elektronami π związku heteroaromatycznego (NH $\cdots\pi$).^{57,58} Te dwa efekty zapewniają zbliżenie substratów oraz ich jednoznaczne usytuowanie w przestrzeni. W celu potwierdzenia tej hipotezy wykazano, że brak ugrupowania NH w ligandzie wywołuje znaczny spadek enancjoselektywności.⁵⁶

2.2.2 Katalizatory oparte na ligandach salenowych

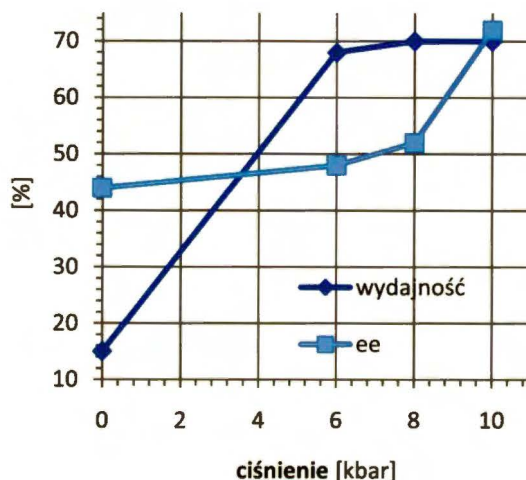
Badania nad wykorzystaniem katalizatorów salenowych w enancjoselektywnej reakcji F-C były prowadzone między innymi w naszym Zespole, a wyniki szczegółowo opisał w pracy doktorskiej Piotr Kwiatkowski.⁵⁹ Ze względu na duże znaczenie praktyczne chiralnych pochodnych alkoholi furylowych,⁶⁰ moi poprzednicy rozpoczęli badania nad reakcją F-C pochodnych furanu (**3**) z glioksalanami typu **2**.^{24,39} W reakcji modelowej użyto 2-metylofuran (**3a**) i glioksalan *n*-butylu (**2b**) (Schemat 6).



Schemat 6

Wstępnie sprawdzono szereg katalizatorów z różnymi kationami metalu centralnego: Ti^{4+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} i Al^{3+} . Produkty otrzymano z dobrymi wydajnościami (60-80%), jednak ich czystości enancjomeryczne nie przekraczały wartości 20% *ee*. Obiecującą enancjoselektywność wykazała reakcja katalizowana kompleksem klasycznego liganda Jacobsena z Co^{2+} (**IIb**, 44% *ee*), jednak ze względu

na niższą kwasowość tego katalizatora, wydajność produktu wyniosła zaledwie 15%. Pomocne okazało się przeprowadzenie reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, którego wzrost do 10 kbar poprawił zarówno wydajność (15 → 70%), jak i enancjoselektywność (44 → 64% *ee*, Rysunek 15).



Rysunek 15

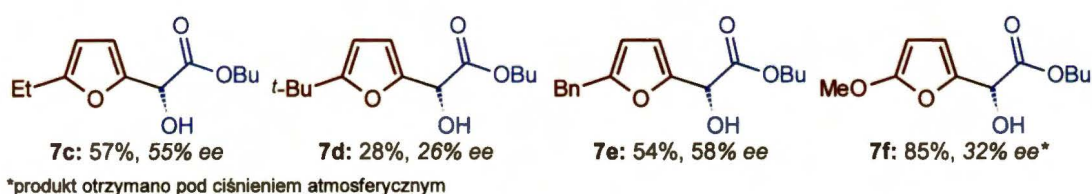
Przeprowadzono również optymalizację struktury liganda - uzyskano poprawę enancjoselektywności do 72% *ee* przez zastąpienie grupy *tert*-butylowej, w pozycji 5 części salicylidenowej (R^1), grupą metylową (Tabela 3; lp. 1,2). Usunięcie przynajmniej jednej grupy *tert*-butylowej w części salicylidenowej liganda (R^1 lub R^2) doprowadziło do otrzymania w przewodzie produktu o przeciwnej konfiguracji (lp. 3-5). Warto podkreślić, że stosowane katalizatory kobaltowe (**IIb-f**) nie wymagają osuszania rozpuszczalnika.

Tabela 3. Wpływ budowy katalizatora na wyniki reakcji glioksalanu *n*-butylu (**2b**) z 2-metylofuranem (**3a**)

Lp.	Katalizator	Katalizator		W [%]	<i>Ee</i> [%]
		R^1	R^2		
1	IIb	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	70	64
2	IIc	Me	<i>t</i> -Bu	60	72
3	II d	H	H	23	-2
4	II e	H	Ph	38	-62
5	II f	<i>t</i> -Bu	H	15	-46

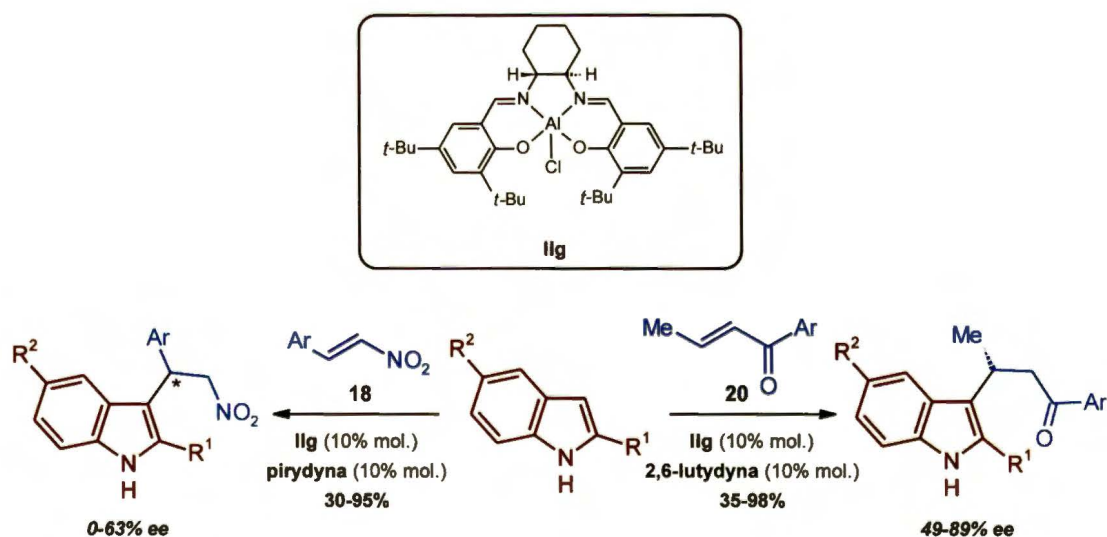
Stosując katalizator z klasycznym ligandem Jacobsena (**IIb**) przeprowadzono reakcje glioksalanu *n*-butylu (**2b**) z różnie 2-podstawionymi furanami typu **3** (Rysunek 16). Furany z podstawnikiem etylowym (**3d**) lub benzylovym (**3e**)

prowadziły do produktów, odpowiednio **7c** i **7e**, z przeciętnymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi, podczas gdy obecność bardziej wymagającego przestrzennie podstawnika *tert*-butylowego (furan **3f**) wywołała wyraźny spadek zarówno wydajności, jak i enancjoselektywności. Wyjątkowo reaktywny 2-metoksyfuran (**3b**) nie wymagał stosowania wysokiego ciśnienia ani katalizatora. Dodanie 2% molowych katalizatora **IIb** pozwoliło otrzymać produkt **7f** z bardzo dobrą wydajnością (85%), ale niestety z niską enancjoselektywnością (32% *ee*). Z kolei, niepodstawiony furan (**3**) okazał się zbyt mało reaktywny, co prowadziło do śladowych ilości produktu, nawet pod ciśnieniem 10 kbar, w obecności katalizatora **IIb**.



Rysunek 16

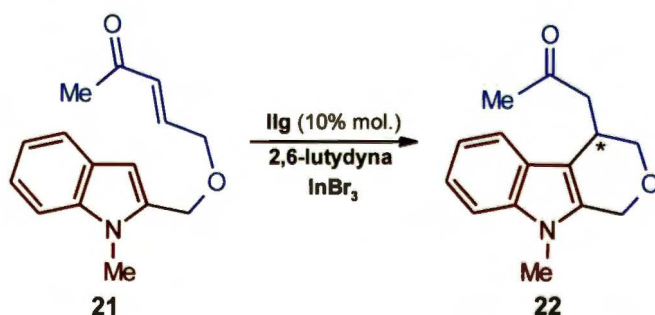
Równoległe do badań prowadzonych w naszym zespole, enancjoselektywną reakcją F-C, katalizowaną kompleksami metalosalenowymi, zajmował się włoski zespół badawczy kierowany przez Umani-Ronchi'ego.⁶¹⁻⁶⁵ Badacze ci skupili się na reakcji alkilowania indolu (**13**) przez aktywowane grupą elektronoakceptorową (*E*)-olefiny (Schemat 7).



Schemat 7

Dobrymi elektrofilami w tej reakcji okazały się α,β -nienasycone ketony typu **20**,^{61,62} z wymagającym przestrzennie podstawnikiem arylowym przy grupie karbonylowej i małym podstawnikiem alkilowym w pozycji β , a także nitroolefiny typu **18**⁶³ z podstawnikiem arylowym w pozycji β . Spośród wielu ligandów salenowych, najlepsze wyniki uzyskano dla klasycznego liganda Jacobsena, z rdzeniem Al^{3+} jako kationem metalu centralnego (**IIg**). Znaczną poprawę nadmiaru enancjomerycznego przyniósł dodatek trzeciorzędowej aminy jako kokatalizatora (wzrost nawet o 25% *ee*); amina koordynuje ilościowo kation metalu centralnego katalizatora **IIg**. W przypadku reakcji z α,β -nienasyconymi ketonami **20**, najwłaściwsza okazała się 2,6-lutydyna, natomiast w reakcji z nitroolefinami **18** – pirydyna. Niższe nadmiary enancjomeryczne w reakcji z nitroolefinami wynikają z dużego udziału reakcji niekatalitycznej, która prowadzi do racemicznych produktów. Wyraźnie jest to widoczne w reakcji 2-fenyloindolu (**13b**) z nitroolefinami **18** o różnej reaktywności. Użycie nitroolefiny z podstawnikiem *p*-metoksyfenylowym prowadziło do niskiej wydajności (40%) i słabego nadmiaru enancjomerycznego (40% *ee*). Natomiast bardziej reaktywna nitroolefina z podstawnikiem elektronoakceptorowym (4- CF_3Ph) pozwalała otrzymać racemiczny produkt z wysoką wydajnością (95%). Warto też nadmienić, że omawiana reakcja indoli z nitroolefinami ma szczególne znaczenie, ponieważ jej produkty są świetnymi prekursorami pochodnych tryptaminy.

Zespół Umani-Ronchi'ego⁶⁴ badał również wewnątrzcząsteczkową wersję reakcji F-C reprezentowaną przekształceniem **21** \rightarrow **22**, pokazaną na Schemacie 8.



Schemat 8

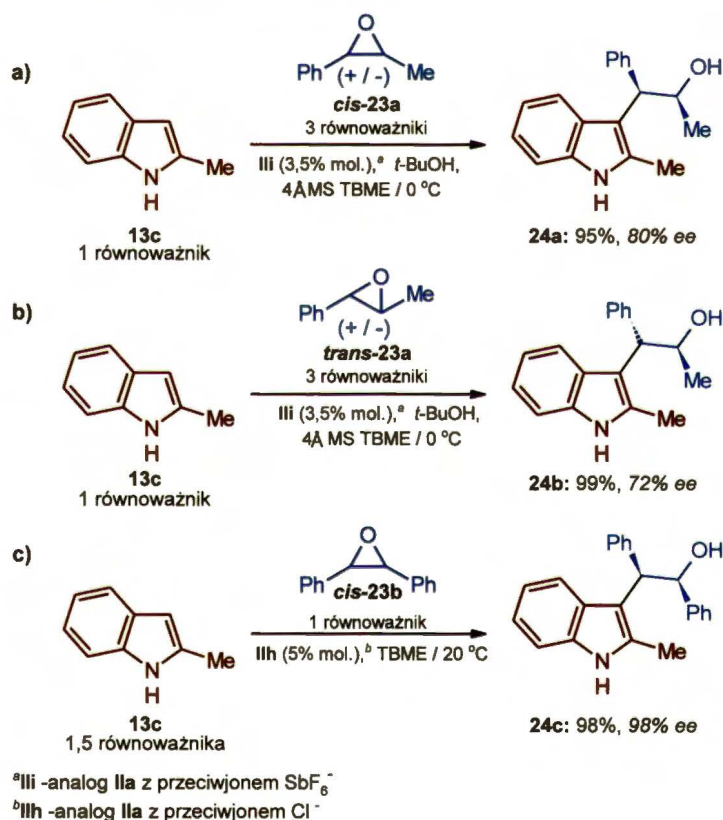
Niestety, poprzednio używany katalizator **IIg** z dodatkiem 2,6-lutydyny okazał się tym razem nieskuteczny – produkt **22** nie powstał, nawet po pięciu dniach prowadzenia reakcji (Tabela 4, lp. 1). Dopiero dodatek katalitycznej ilości achiralnego kwasu *Lewis*a

(InBr₃) pozwolił otrzymać produkt **22**. Optymalny stosunek **IIg**:lutydyna:InBr₃, dla którego otrzymano 80% wydajności i 60% *ee*, wynosił 2:2:1 (Tabela 4, lp. 2-5).

Tabela 4. Wpływ 2,6-lutydyny i InBr₃ na wewnątrzcząsteczkową reakcję F-C, reprezentowaną przekształceniem **21** → **22**, a katalizowaną kompleksem **IIg**

Lp.	IIg :lutydyna:InBr ₃	W [%]	<i>Ee</i> [%]
1	1 : 1 : 0	-	-
2	1 : 1 : 1	80	54
3	2 : 2 : 1	80	60
4	4 : 4 : 1	63	25
5	2 : 0 : 1	70	5

Kolejnym zagadnieniem, którym zajął się Umani-Ronchi⁶⁵ była reakcja F-C pochodnych indolu z epoksydami (Schemat 9).



Schemat 9

Rozdział kinetyczny racemicznych epoksydów **trans-23a** i **cis-23a** (Schemat 9a,b) przeprowadzono w obecności stosunkowo aktywnego katalizatora chromowego **III**, otrzymując z bardzo wysokimi wydajnościami (95-99%) i dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi produkty typu **24** (72-80% *ee*). Tak dobre wyniki rozdziału

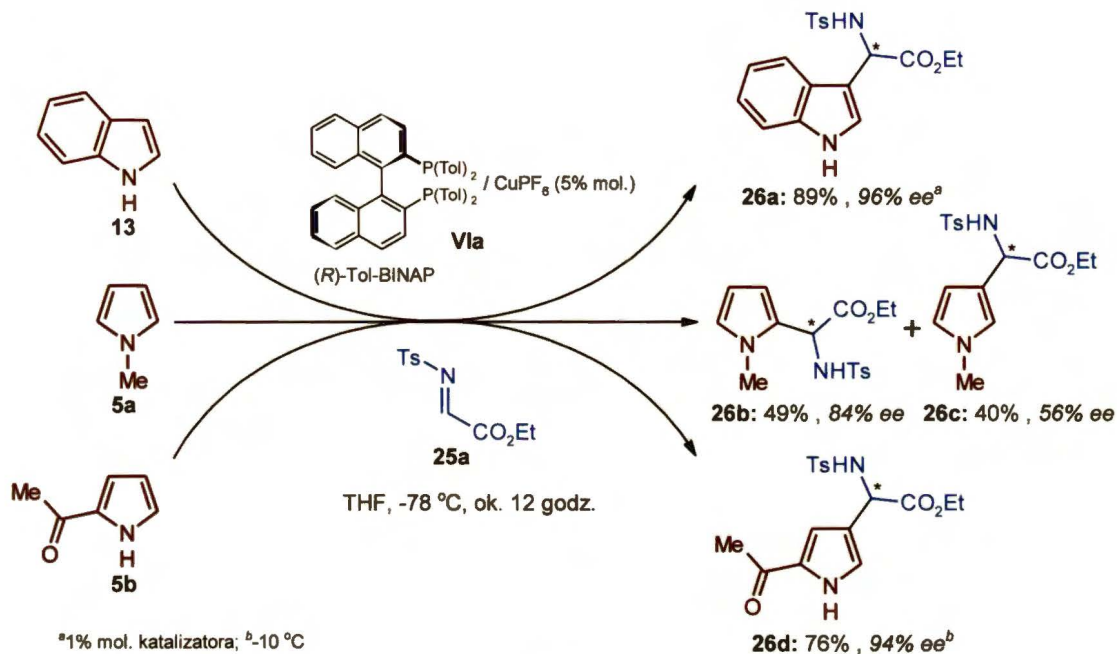
kinetycznego umożliwiło użycie trzech równoważników molowych tych epoksydów. Z kolei, w celu otrzymania wzbogaconych enancjomerycznie epoksydów (> 90% *ee*), przeprowadzono analogiczne reakcje używając niedomiar pochodnej indolu (ok. 0,6 równoważnika).

Desymetryzacja *mezo*-epoksydu **cis-23b** (Schemat 9c), katalizowana przez mniej aktywny katalizator chromowy **IIIh**, zaszła ilościowo ze znakomitą enancjoselektywnością (98% *ee*). Wszystkie stosowane w zespole Umani-Ronchi'ego katalizatory salenowe, zarówno te oparte na Al³⁺, jak i na Cr³⁺ (**IIg-i**), wymagały bezwodnych warunków reakcji.

2.2.3 Katalizatory oparte na ligandach BINAPowych

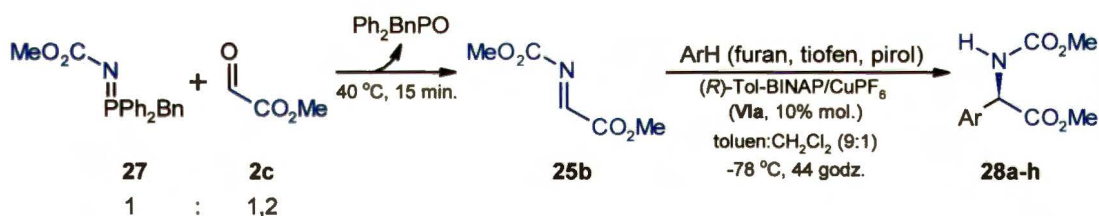
Ważną klasą chiralnych ligandów, znaną już od ponad 40 lat, są pochodne 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftylu (BINAPu), które w połączeniu z kationami metali przejściowych są szeroko stosowane w asymetrycznej katalizie.⁶⁶ W enancjoselektywnej reakcji F-C związków heteroaromatycznych BINAP został po raz pierwszy użyty pod koniec ubiegłego stulecia przez Johannsena.⁶⁷ Przeprowadził on reakcje pochodnych pirolu z *N*-tosylo- α -iminoestrami **25**, stosując jako katalizator kompleks (*R*)-Tol-BINAP z CuPF₆ (**VIa**) generowany *in situ* (Schemat 10). 1-Metylopirol (**5a**) ulegał elektrofilowemu podstawieniu zarówno w pozycję 2 i 3, prowadząc do produktów (**26b** i **26c**) o czystości enancjomerycznej odpowiednio 84 i 56% *ee*. W sposób nietypowy zachował się niepodstawiony pirol (**5**), który przyłączał się do α -iminoestru **25a** poprzez atom azotu, tworząc pochodną 1,1-diaminy; autor jednak nie podaje czystości enancjomerycznej otrzymanego produktu. Natomiast 2-acetylopirol (**5b**), zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami (Rysunek 6, strona 7), ulegał podstawieniu wyłącznie w pozycję 4, z dobrą wydajnością (76%) i bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym (94% *ee*). Rozszerzono również gamę nukleofili na indole, które okazały się świetnymi substratami, pozwalającymi osiągnąć oczekiwane produkty z dobrymi wydajnościami (67-89%) i bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (78-97% *ee*). W celu osiągnięcia wyższych enancjoselektywności, większość reakcji prowadzono w niskiej temperaturze (-78 °C), podwyższano temperaturę reakcji jedynie w przypadku mniej reaktywnych substratów (np. do -10 °C dla 2-acetylopirolu). Podjęto również próbę przeprowadzenia reakcji

z furanem (**3**), w której otrzymano niską wydajność (15%) i niski nadmiar enancjomeryczny (38% *ee*).



Schemat 10

Niemal identyczną procedurę wykorzystał kilka lat później Jørgensen.⁶⁸ W reakcji F-C pochodnych furanu, tiofenu i pirolu z α -iminoestrem **25b** użył jako katalizatora kompleks (*R*)-**VIa** (Schemat 11).



Schemat 11

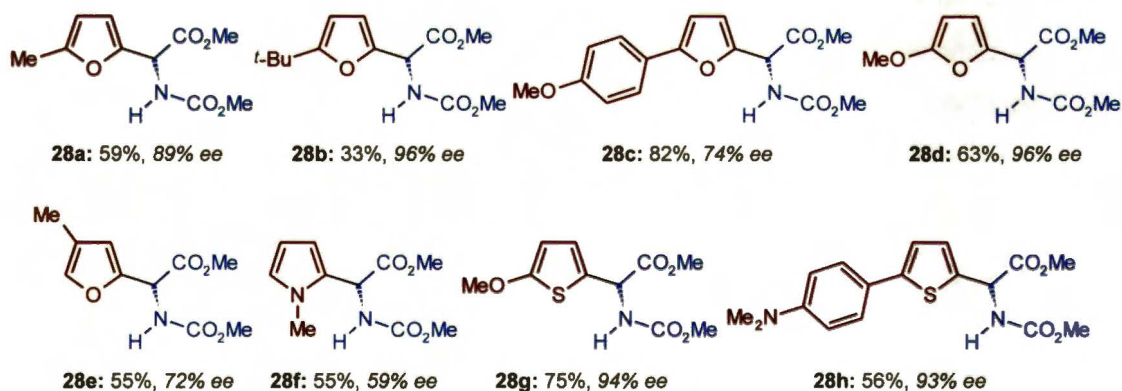
W tym przypadku główne różnice, w porównaniu do pracy Johannsena,⁶⁷ polegały na:

- zmianie grupy przyłączonej do atomu azotu w α -iminoestrze;
- zastąpieniu koordynującego rozpuszczalnika (THF) przez prawie niekoordynujące toluen i CH_2Cl_2 (9:1);
- syntezie α -iminoestru bezpośrednio przed użyciem go w reakcji F-C, bez usuwania ubocznie powstającego tlenku fosfiny ($\text{Ph}_2\text{BnP}=\text{O}$).

Istotna okazała się całkowita konwersja aza-ylidu **27**, w przeciwnym razie znacznie spadała wydajność i enancjoselektywność reakcji F-C. Z kolei, użycie aza-ylidu z trzema podstawnikami butylowymi przy atomie fosforu (zamiast dwóch fenylowych i jednego benzylowego) prowadziło do bardziej zasadowego tlenku fosforyny ($n\text{-Bu}_3\text{P}=\text{O}$), który wiążąc się z katalizatorem hamował reakcję F-C. Podobnie negatywny wpływ odczynników koordynujących do kationu metalu centralnego, na wydajność i enancjoselektywność reakcji, obserwowano przy:

- zamianie słabiej koordynującego przeciwjonu PF_6^- na lepiej koordynujące ClO_4^- lub TfO^- ;
- zastąpieniu toluenu bardziej polarnymi rozpuszczalnikami (Et_2O , THF, dioksan, TBME, MeNO_2);
- użyciu znacznego nadmiaru 2-metylofuranu (4 równoważniki).

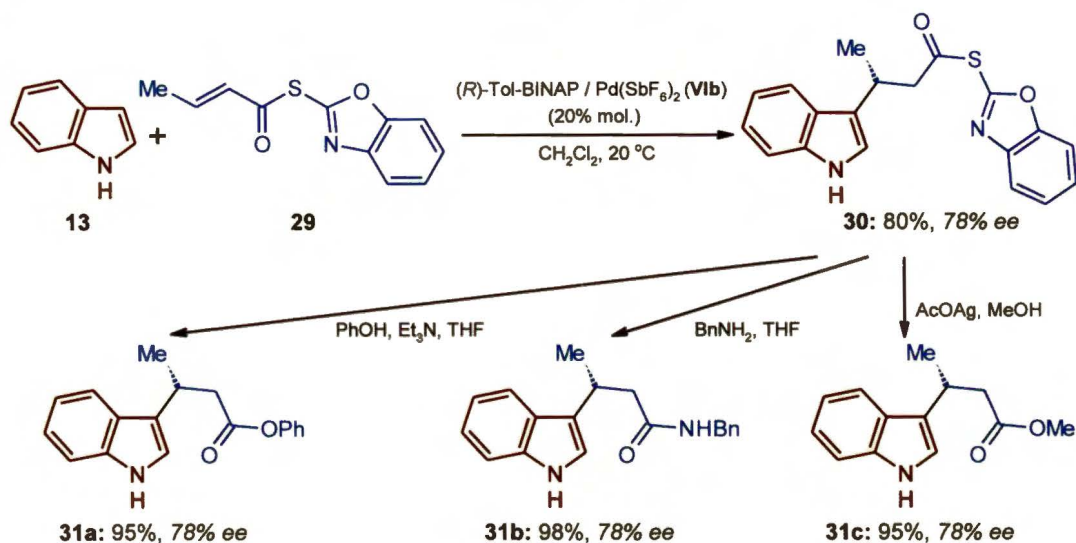
Opracowane w zespole Jørgensena warunki reakcji F-C umożliwiły przyłączenie α -iminoestru **25b** do 2-podstawionych furanów i tiofenów w pozycję 5 z zadowalającymi wydajnościami i bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (Rysunek 17).



Rysunek 17

Względnie niską enancjoselektywność zaobserwowano jedynie w reakcji z 2-(*p*-metoksyfenilo)furanem (**3g**) i 3-metylofuranem (**3h**), która wynosiła odpowiednio 74 i 72% ee (produkty **28c** i **28e**). Nieco zaskakującym przykładem jest reakcja z 1-metylopirolem (**5a**), w której powstaje z niską enancjoselektywnością wyłącznie produkt przyłączenia α -iminoestru w pozycję 2 (produkt **28f**), nie obserwowano natomiast izomerycznego produktu podstawionego w pozycji 3, który powstawał u Johannsena.⁶⁷

W zespole wspomnianego już wcześniej Umani-Ronchi'ego⁶⁹ podjęto również prace nad użyciem kompleksu (*R*)-**VIa**, tym razem w reakcji F-C pochodnych indolu (**13**) z α,β -nienasyconym związkiem karbonylowym **29** (Schemat 12).



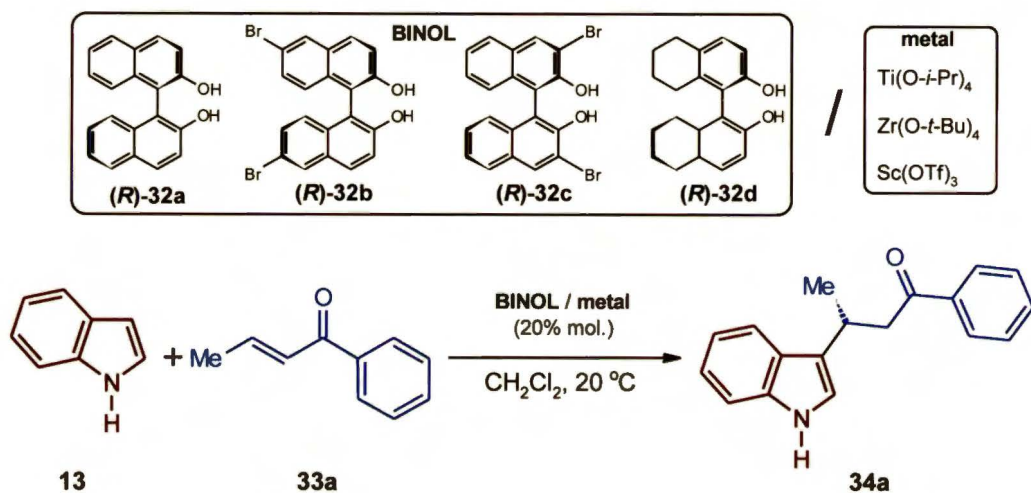
Schemat 12

Zbadano szereg różnych katalizatorów i okazało się, że (*R*)-Tol-BINAP/ $\text{Pd}(\text{SbF}_6)_2$ (**VIb**) skrócił dziesięciokrotnie czas prowadzenia reakcji, w porównaniu do **VIa**. W optymalnych warunkach, z pochodnymi indolu (**13**) uzyskano wydajności produktów typu **30** w dość szerokim zakresie (od 20 do 80%) oraz dobre nadmiary enancjomeryczne (70-86% *ee*). Autorzy podkreślają szczególną użyteczność fragmentu 2-merkaptobenzoksazolowego, przyłączonego do grupy karbonylowej w związku **30**, który w łatwy sposób można zastąpić fenolem, alkoholem bądź aminą (Schemat 12). Poza tym, obecność tego fragmentu w substracie **29**, w porównaniu do grupy alkoksylowej, zwiększa elektrofilowość wiązania podwójnego w pozycji β oraz umożliwia dwukleszczową koordynację substratu do kationu metalu centralnego.

2.2.4 Katalizatory oparte na ligandach BINOLowych

Innymi ligandami, których struktura opiera się na szkielecie 1,1'-binaftyłowym, są pochodne 1,1'-binaftylo-2,2'-diolu (BINOLu). Na początku lat 90-tych ubiegłego wieku Mikami⁷⁰ i Keck⁷¹ wprowadzili do syntezy asymetrycznej kompleks BINOL-Ti(IV), oparty na optycznie czystym ligandzie, i z powodzeniem używali go jako katalizatora w reakcji enowej, hetero-Dielsa-Aldera, aldolowej-Mukaiyamy i allilowania. W 1999 roku Mikami jako pierwszy użył układu BINOL-Ti(IV)

w asymetrycznej reakcji F-C trifluoroacetyloaldehydu z pochodnymi fenolu.⁷² Do tej pory ukazało się zaledwie kilka prac na temat asymetrycznej reakcji F-C związków heteroaromatycznych, w których jako katalizatorów użyto chiralne kompleksy BINOLu z kationami metali przejściowych. W jednej z pierwszych prac na ten temat Pedro⁷³ opisuje reakcje indolu (**13**) i pirolu (**5**) z α,β -nienasyconymi ketonami typu **33** (Schemat 13).



Schemat 13

Spośród trzech kationów metali centralnych: Sc^{3+} , Ti^{4+} i Zr^{4+} , najwyższe czystości enancjomeryczne uzyskano dla Zr^{4+} , natomiast najkorzystniejszym ligandem okazał się **(R)**-**32c**, podstawiony w pozycjach 3 i 3' atomami bromu (Tabela 5).

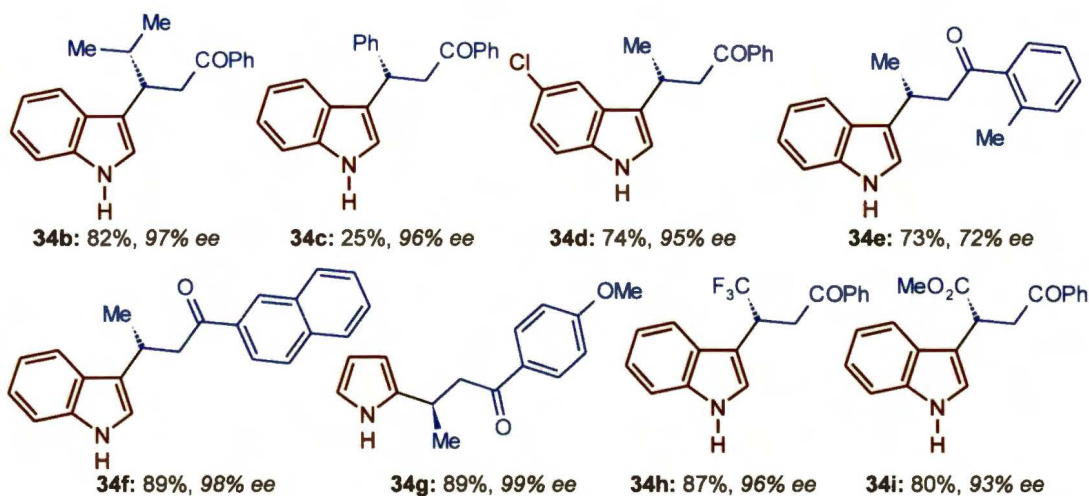
Tabela 5. Wpływ budowy katalizatora na wyniki reakcji F-C indolu (**13**) z α,β -nienasyconym ketonem (**33a**)

Lp.	Katalizator	t [godz.]	Wydajność [%]	Ee [%]
1	(R) - 32a / $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1:1) ^a	6	71	2
2	(R) - 32a / $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (1:1)	21	60	25
3	(R) - 32a / $\text{Zr}(\text{O-}t\text{-Bu})_4$ (1:1)	1	85	74
4	(R) - 32b / $\text{Zr}(\text{O-}t\text{-Bu})_4$ (1:1)	1	84	74
5	(R) - 32c / $\text{Zr}(\text{O-}t\text{-Bu})_4$ (1:1)	3	87	97
6	(R) - 32d / $\text{Zr}(\text{O-}t\text{-Bu})_4$ (1:1)	96	ślady produktu	

^areakcja prowadzona w MeCN

W warunkach optymalnych (20% mol. **(R)**-**32c**/ $\text{Zr}(\text{O-}t\text{-Bu})_4$; $20\text{ }^\circ\text{C}$; CH_2Cl_2) przeprowadzono reakcje F-C indolu (**13**) i pirolu (**5**) z α,β -nienasyconymi ketonami

typu **33**, uzyskując produkty (**34a-i**) zazwyczaj z dobrą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym często powyżej 95% *ee* (Rysunek 18).

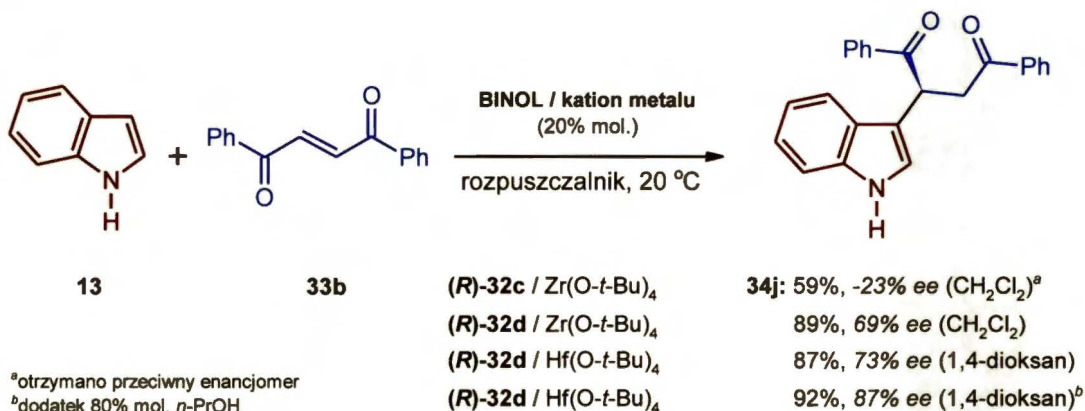


Rysunek 18

Istotny wpływ na obserwowany spadek wydajności ma obecność dużej objętościowo grupy fenylovej przy wiązaniu C=C elektrofila typu **33** (przykładowy produkt **34c**, Rysunek 18). Z kolei, zupełny zanik reaktywności zaobserwowano dla α,β -nienasyconych ketonów z podstawnikiem alkilowym przy grupie karbonylowej. Negatywny wpływ na enancjoselektywność reakcji miała również obecność podstawnika w pozycji *ortho* fragmentu fenylovego, przyłączonego do grupy karbonylowej α,β -nienasyconego ketonu (produkt **34e**). Niedawno Pedro^{74,75} rozszerzył gamę elektrofilów na α,β -nienasycone ketony, zawierające w pozycji β podstawniki elektronoakceptorowe, takie jak grupa trifluorometylowa (przykładowy produkt **34h**)⁷⁴ lub estrowa (przykładowy produkt **34i**),⁷⁵ zachowując wcześniej opracowane warunki reakcji (20% mol. (**R**)-**32c**/Zr(O-*t*-Bu)₄; 20 °C; CH₂Cl₂). Warto zaznaczyć, że w celu zminimalizowania produktów polialkylowania reakcje F-C z pirolem (**5**) wymagały 10 równoważników tego substratu, w przypadku indolu (**13**) problemu tego nie obserwowano (używano tylko 1,2 równoważnika molowego).

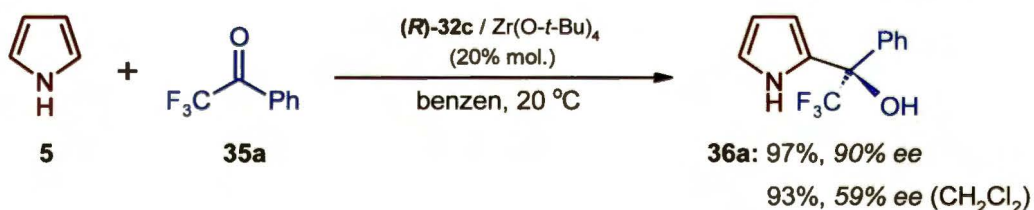
Pedro⁷⁵ próbował również użyć jako elektrofilów α,β -nienasycone ketony podstawione w pozycji β następną grupą ketonową (np. **33b**) (Schemat 14). Prowadząc reakcję modelową z indolem (**13**), w obecności (**R**)-**32c**/Zr(O-*t*-Bu)₄, otrzymał produkt **34j** z niskim nadmiarem enancjomerycznym (23% *ee*). Zmiana liganda na (**R**)-**32d** polepszyła wydajność i enancjoselektywność reakcji, przy jednoczesnym odwróceniu

konfiguracji absolutnej na nowo utworzonym centrum stereogenicznym. Dalszy wzrost enancjoselektywności (do 87% *ee*) wywołała zamiana kationu metalu centralnego z Zr⁴⁺ na Hf⁴⁺ oraz zastąpienie chlorku metylenu 1,4-dioksanem, z dodatkiem 80% molowych *n*-PrOH.



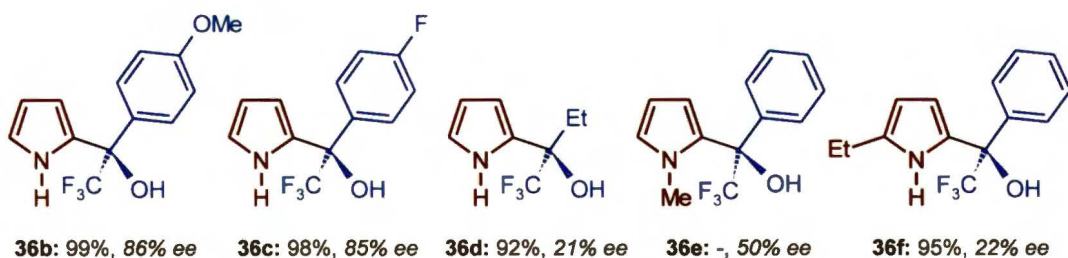
Schemat 14

W podobnych warunkach (20% mol. **(R)-32c**/Zr(O-*t*-Bu)₄; 20 °C; benzen), Pedro⁷⁶ przeprowadził reakcję F-C pirolu (**5**) z 2,2,2-trifluoroacetofenonem (**35a**), otrzymując produkt **36a** z ilościową wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 90% *ee* (Schemat 15). Zmianie, w porównaniu z większością reakcji prowadzonych z akceptorami Michaela typu **33**, uległ jedynie rozpuszczalnik z CH₂Cl₂ na benzen, co w rozpatrywanej reakcji poprawiło enancjoselektywność aż o 31% *ee* (Schemat 15).



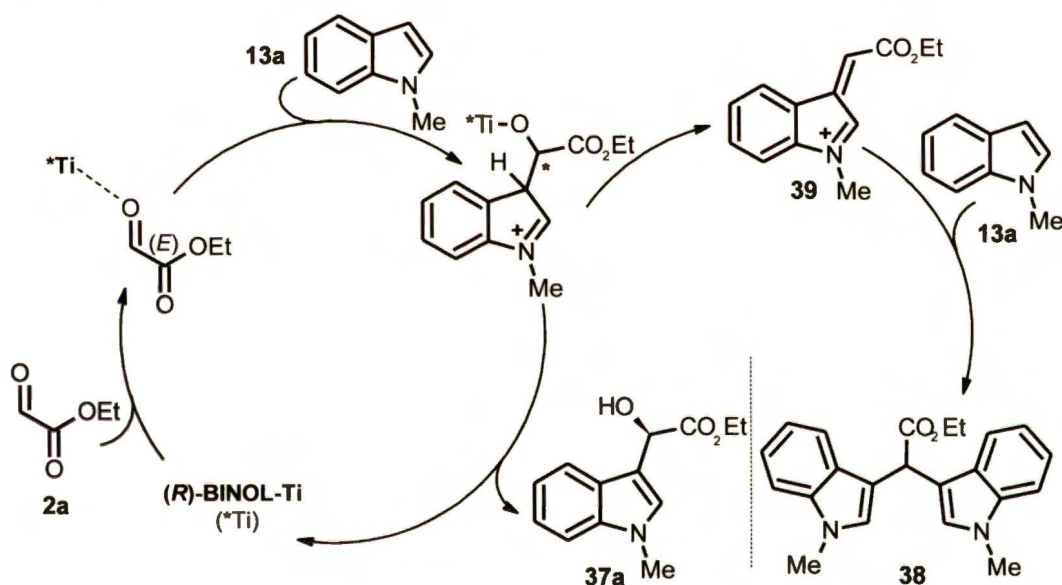
Schemat 15

Opracowana metoda pozwala uzyskać bardzo dobre wyniki jedynie w reakcji F-C pirolu (**5**) z ketonami arylo-trifluorometylowymi (produkty **36a-c**, Rysunek 19). Z kolei, z ketonem etylowo-trifluorometylowym otrzymano produkt **36d** z zaledwie 21% *ee*, przy bardzo dobrej wydajności (92%). Negatywny wpływ na enancjoselektywność miało również podstawienie pirolu grupą alkilową (produkty **36e** i **36f**).



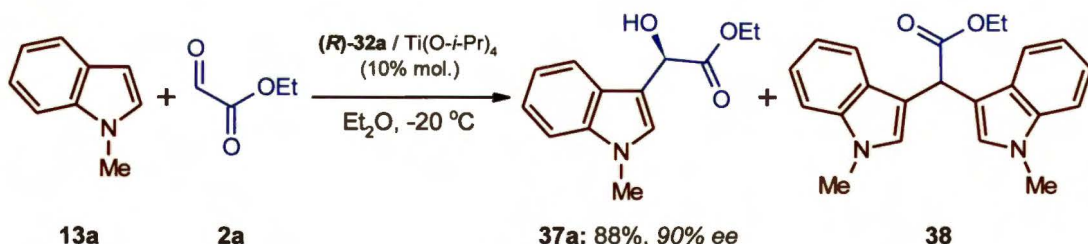
Rysunek 19

W 2007 roku ukazała się praca Xiao,⁷⁷ w której opisano reakcję F-C pochodnych indolu z glioksalem etylu (**2a**), katalizowaną klasycznym układem (*R*)-BINOL-Ti(IV). Oprócz oczekiwanego produktu **37a**, autorzy obserwowali również bis-produkt **38**, zawierający dwa fragmenty indolowe (Schemat 16).



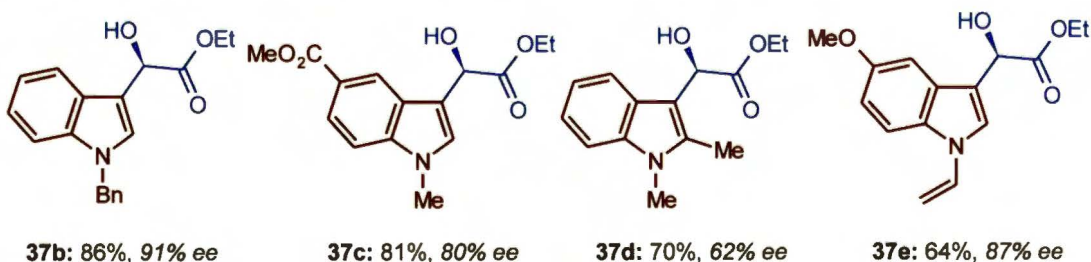
Schemat 16

Zaproponowany mechanizm powstawania bis-produktu zakłada przejściowe tworzenie się kationu **39**, który ulega podstawieniu elektrofilowemu do następnej cząsteczki 1-metyloindolu (**13a**). Czynnikiem stabilizującym kation **39** okazał się THF, w którym otrzymano bis-produkt z wydajnością 95%, natomiast użycie Et₂O jako rozpuszczalnika, prowadziło wyłącznie do produktu **37a** z 88% wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 90% ee (Schemat 17). Analogiczne bis-produkty, z ilościową wydajnością, otrzymano również w reakcji 1-metyloindolu z pirogronianem metylu oraz z 4-chlorofenylogliksalem, stosując 10% molowych (*R*)-**32a**/Ti(O-*i*-Pr)₄ i Et₂O jako rozpuszczalnik.



Schemat 17

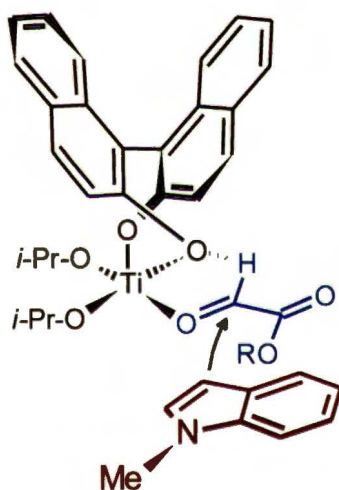
Wyniki uzyskane w reakcji modelowej 1-metyloindolu (**13a**) z glioksalanem etylu (**2a**) pozwoliły określić optymalne warunki prowadzenia reakcji: 10% mol. **(R)-32a**/ $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ w stosunku 2:1, temperatura reakcji $-20\text{ }^\circ\text{C}$, Et_2O jako rozpuszczalnik. Zastąpienie BINOLu (**(R)-32a**) jego bromowaną pochodną **(R)-32b** spowodowało nieznaczny spadek enancjoselektywności reakcji ($90 \rightarrow 87\%$ ee) oraz wzrost wydajności ($88 \rightarrow 92\%$), natomiast użycie częściowo zredukowanego **(R)-32d** dramatycznie pogorszyło enancjoselektywność ($90 \rightarrow 19\%$ ee), nie wpływając na wydajność produktu **37a**. Autorzy niestety nie komentują wyboru proporcji 2:1 chiralnego liganda w stosunku do kationu metalu. Drugim istotnym czynnikiem okazała się temperatura prowadzenia reakcji, której wzrost do $20\text{ }^\circ\text{C}$ nie tylko pogorszył enancjoselektywność ($90 \rightarrow 84\%$ ee), ale również zwiększył wydajność bis-produktu **38**, kosztem wydajności pożądanego produktu **37a** ($88 \rightarrow 38\%$). W następnym etapie badań poszukiwano grupy zabezpieczającej atom azotu w indolu, ze względu na niższy nadmiar enancjomeryczny w reakcji z niepodstawionym indolem (84% ee). Dobrą wydajność i wysoki nadmiar enancjomeryczny otrzymano dla 1-benzyloindolu (produkt **37b**, 86% , 91% ee, Rysunek 20).



Rysunek 20

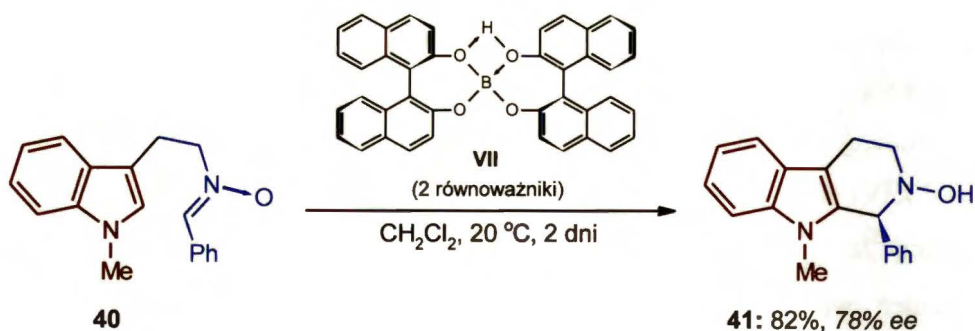
Ogólnie rzecz biorąc, w większości przypadków nadmiary enancjomeryczne wynosiły ok. 90% ee, istotny spadek zaobserwowano tylko w reakcji z 1,2-dimetyloindolem (produkt **37d**, 62% ee), którego grupa metylowa przy C-2 najprawdopodobniej zaburza korzystne usytuowanie przestrzenne reagentów w stanie przejściowym.

Konfiguracja absolutna na utworzonym centrum stereogenicznym produktów typu **37** zgadza się z modelem stereochemicznym zaproponowanym przez Corey'a^{78,79} dla reakcji enowej glioksalanu metylu (**2c**) z olefinami, katalizowanej kompleksem BINOL-Ti(IV) (Rysunek 21). Model ten zakłada wiązanie grupy aldehydowej glioksalanu **2c** z katalizatorem, nie tylko za pomocą atomu tlenu ($\text{H-C=O} \rightarrow \text{Ti}$), ale również wodoru ($\text{O=C-H} \cdots \text{O-BINOL}$). Pewnym potwierdzeniem słuszności proponowanego stereochemicznego modelu jest niski nadmiar enancjomeryczny (10% *ee*) produktu reakcji 1-metyloindolu (**13a**) z trifluoropirogronianem metylu (**6b**). Tak niską enancjoselektywność można tłumaczyć tym, że cząsteczka trifluoropirogronianu **6b** wiąże się z katalizatorem wyłącznie przez atom tlenu grupy ketonowej ($\text{CF}_3\text{-C=O} \rightarrow \text{Ti}$), co ułatwia proces rotacji w tej cząsteczce i obie enancjotopowe strony grupy karbonylowej ketonu **6b** są dostępne w porównywalnym stopniu.



Rysunek 21

W tym miejscu warto wspomnieć o reakcji Picteta-Spenglera. Polega ona na wewnątrzcząsteczkowym, elektrofilowym przyłączeniu iminy bądź nitronu do pierścienia aromatycznego, czyli jest szczególnym przypadkiem reakcji Friedela-Craftsa. W wersji asymetrycznej reakcję Picteta-Spenglera badał między innymi zespół Nakagawy,⁸⁰ który jako substratu używał nitron **40**, natomiast promotorami reakcji były chiralne związki boru (Schemat 18). Jednym z lepszych promotorów okazał się związek **VII**; niestety, użyto go w ilości dwóch równoważników, autorzy podkreślają jednak, że większość BINOLu wchodzącego w skład **VII** można po reakcji odzyskać.



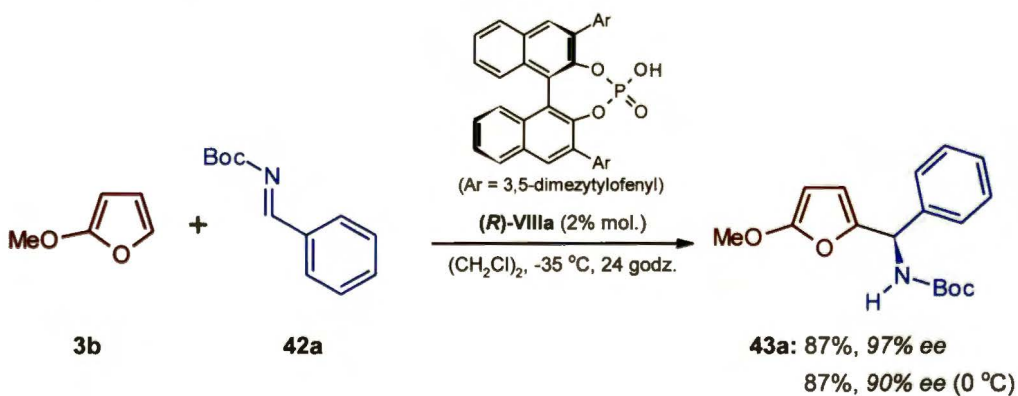
Schemat 18

Związek VII w reakcji Picteta-Spenglera pełni rolę kwasu *Lewisa* (atom boru wiąże nitron przez tlen), wspomaganego kwasem *Brønsteda* (wolna grupa hydroksylowa BINOLu poprzez wiązanie wodorowe zwiększa elektrofilowość boru).

2.3 Organokataliza

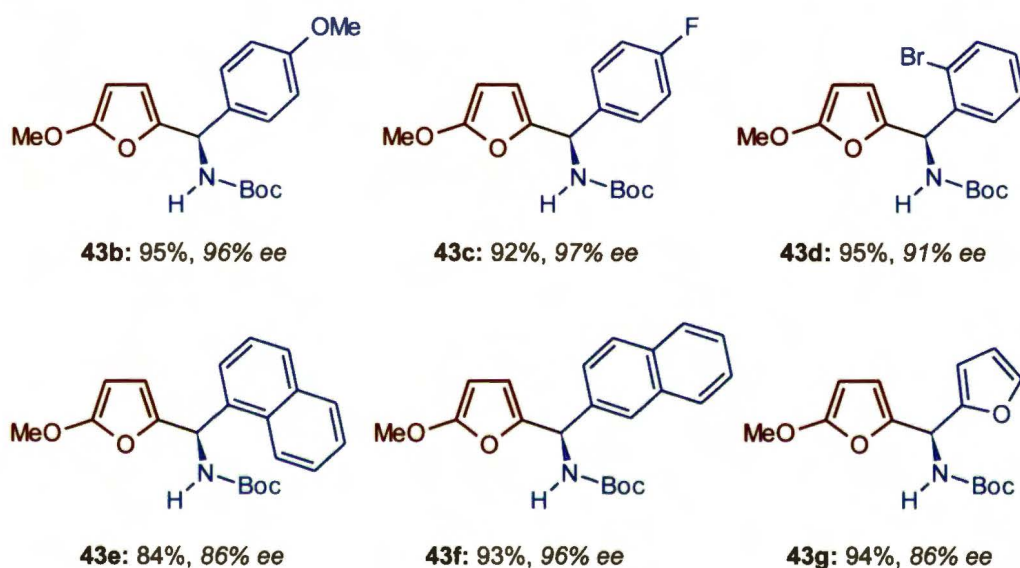
2.3.1 Pochodne kwasu fosforowego oparte na szkielecie BINOLowym

W 2004 roku Akiyama⁸¹ i Terada⁸² niezależnie wprowadzili do asymetrycznej katalizy chiralne pochodne kwasu fosforowego typu VIII. W obu przypadkach autorzy użyli pochodne kwasu fosforowego, które zawierały chiralny fragment BINOLowy z dużymi podstawnikami w pozycjach 3 i 3'. Akiyama z powodzeniem zastosował ten typ katalizatora w reakcji Mannicha, natomiast Terada przeprowadził reakcję F-C 2-metoksyfuranu (**3b**) z iminami aldehydów aromatycznych typu **42**, otrzymując produkty (**43a-g**) z bardzo dobrą wydajnością i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 19, Rysunek 22).



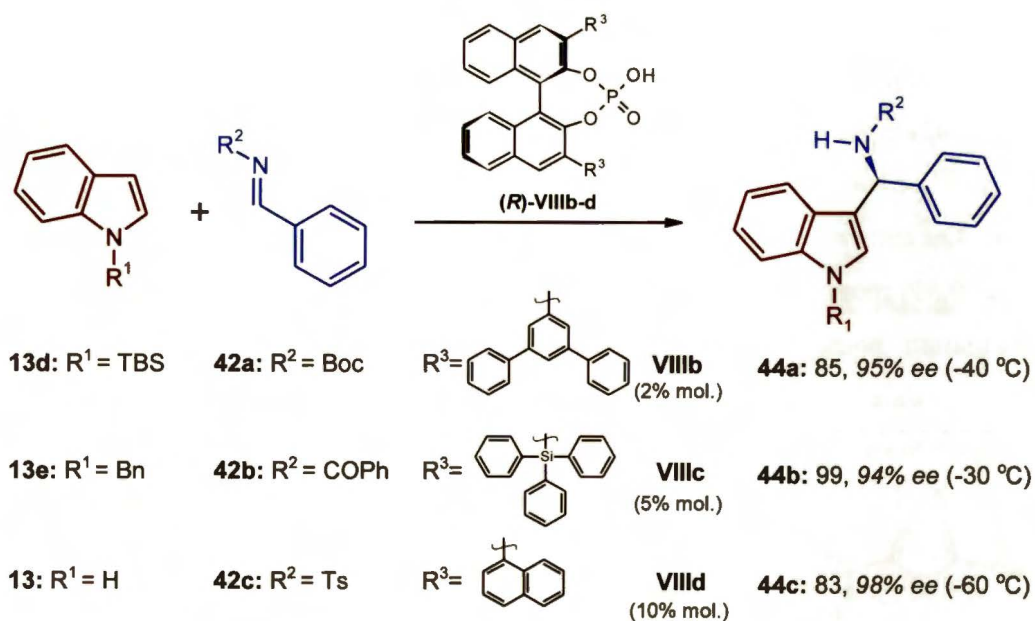
Schemat 19

Nieznaczny spadek enancjoselektywności zaobserwowano jedynie w reakcjach F-C imin wywodzących się z 2-bromobenzaldehydu (produkt **43d**) i 1-naftaldehydu (produkt **43e**), na co prawdopodobnie znaczący wpływ ma obecność podstawnika w pozycji *orto* względem grupy iminowej. Modelową reakcję 2-metoksyfuranu (**3b**) z iminą **42a** autorzy japońscy⁸² przeprowadzili w skali 1g, używając katalizatora **VIIIa** w ilości 0,5% molowego, co pozwoliło na uzyskanie produktu **43a** z wydajnością 95% i nadmiarem enancjomerycznym 97% *ee*. Warto podkreślić, że tak mała ilość katalizatora dająca tak doskonałe wyniki, to prawdziwa rzadkość w organokatalizie.



Rysunek 22

W roku 2007, w krótkim odstępie czasu, ukazały się trzy podobne prace dotyczące reakcji F-C pochodnych indolu z iminami aldehydów aromatycznych typu **42**, katalizowane chiralnymi pochodnymi kwasu fosforowego **VIII**.⁸³ Różnice i podobieństwa tych reakcji zostały przedstawione na Schemacie 20. Zastosowane katalizatory (**R**)-**VIIIb-d** różnią się jedynie podstawnikami w pozycjach 3 i 3', jednak wszystkie trzy prowadzą do produktów typu **44** o tej samej konfiguracji absolutnej (*S*) na powstającym centrum stereogenicznym. Porównywalną enancjoselektywność, ale przeciwną konfigurację absolutną (*R*) produktów **44** zaobserwował jedynie Terada,^{83a} stosując katalizator (**R**)-**VIIIa**. Wydaje się, że obecność dużych podstawników w pozycjach 3 i 3' BINOLu jest kluczowa dla uzyskania wysokiej enancjoselektywności reakcji; warto podkreślić, że użycie niepodstawionych BINOLowych pochodnych kwasu fosforowego prowadzi do racemicznego produktu.^{83c}

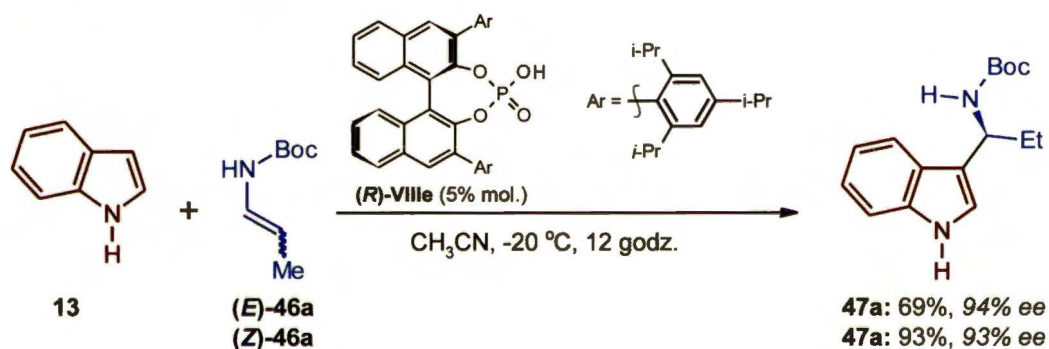


Schemat 20

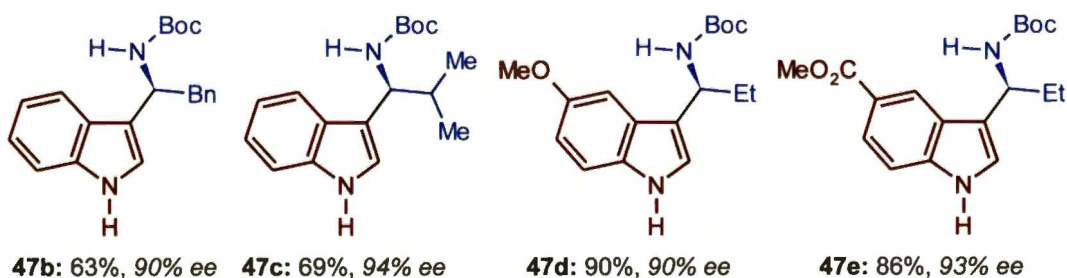
Nie bez znaczenia jest również dobór grup zabezpieczających atomy azotu w indolu i iminie. Terada^{83a} stwierdził, że w temperaturze pokojowej reakcja z niezabezpieczonym indolem (**13**) biegnie bez udziału katalizatora. W celu zminimalizowania procesu niekatalitycznego, zabezpieczono atom azotu w indolu grupą TBS (substrat **13d**). Antilla,^{83b} stosując inne warunki reakcji (5% mol. organokatalizatora **VIIIc**, 2 równoważniki iminy **42b**, 4Å MS, CH₂Cl₂, 16 godzin), napotkał również podobne trudności. Mianowicie używając jako substratów indolu (**13**) lub 1-metyloindolu (**13a**) otrzymał odpowiednie produkty z enancjoselektywnością zaledwie 30% ee, nawet przy niskiej temperaturze (-30 °C) prowadzenia reakcji. Rozwiązaniem problemu niskiej enancjoselektywności reakcji okazało się zabezpieczenie funkcji aminowej indolu grupą benzyłową (substrat **13e**). Z kolei You,^{83c} prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej wobec 10% molowych katalizatora **VIId** i pięciu równoważników niezabezpieczonego indolu (**13**), już po 10 minutach otrzymał oczekiwany produkt **44c** z wydajnością 73% i nadmiarem enancjomerycznym 93% ee. Obniżenie temperatury do -60 °C i wydłużenie czasu reakcji do 30 minut przyniosło wzrost wydajności do 83% i enancjoselektywności do 98% ee. Tak wysoka enancjoselektywność w reakcji z indolem (**13**) wynika prawdopodobnie z dużej aktywności katalizatora **VIId** (w porównaniu do jego analogów **VIIIb** i **VIIIc**), co znacząco ogranicza reakcję niekatalityczną.

Z kolei, You⁸⁶ przeprowadził reakcję stosunkowo reaktywnego 4,7-dihydroindolu (**5c**) z iminami aldehydów aromatycznych typu **42**, używając 10% molowych katalizatora **VIIc** i stwierdził, że mimo dość wysokiej nukleofilowości użytego pirolu **5c**, otrzymuje oczekiwany produkt **45i** z bardzo dobrą wydajnością (93%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (99% *ee*).

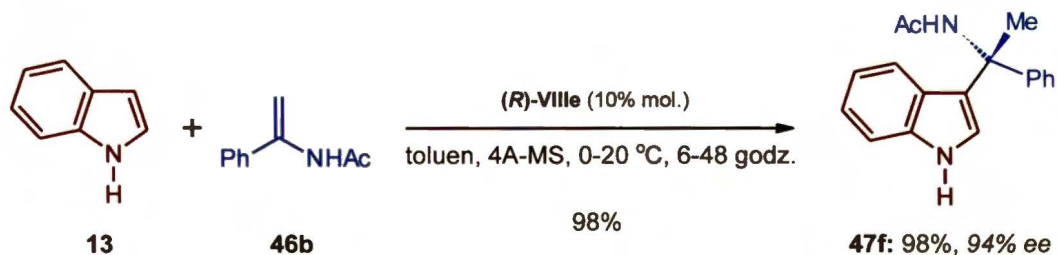
Następnym krokiem było uogólnienie rozpatrywanej reakcji F-C na iminy aldehydów alkilowych. Wstępną próbę wykonał You,^{83c} który przeprowadził reakcję indolu z iminą (pochodną cykloheksanokarboaldehydu) w obecności katalizatora **VIII d**, otrzymując oczekiwany produkt z wydajnością 56% i nadmiarem enancjomerycznym 58% *ee*. Znacznie wyższe wydajności i nadmiary enancjomeryczne otrzymał Terada,⁸⁷ jednak zamiast imin aldehydów alkilowych użył on ich tautomery – enaminy **46** (Schemat 22, Rysunek 24).



Okazało się, że izomeria geometryczna enamin **46** nie ma wpływu na enancjoselektywność reakcji; zarówno izomery *E*, jak i *Z* prowadziły do tego samego produktu typu **47** z prawie identycznym nadmiarem enancjomerycznym. Taki rezultat sugeruje, że oba izomery, pod wpływem katalizatora **VIII e**, tautomeryzują do tej samej iminy. Jednak proces ten zachodzi szybciej dla izomeru *Z*, co objawia się wyższą wydajnością. Terada⁸⁷ w większości reakcji stosował enaminy **46** w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*, otrzymując jeden produkt typu **47**.

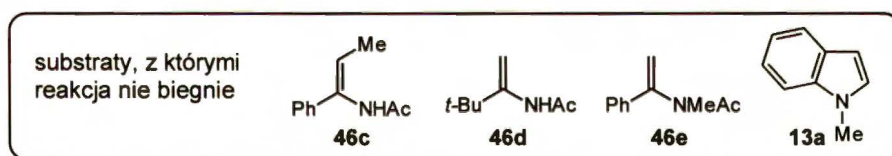
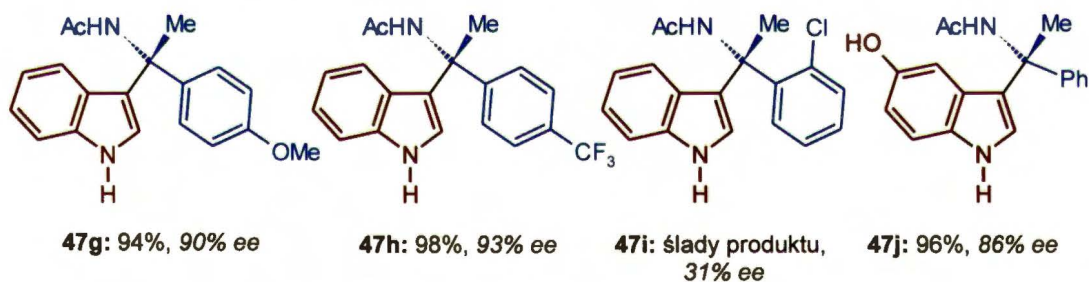


Dalszego postępu dokonał Zhou,⁸⁸ który badał reakcję F-C indolu (**13**) z bardziej podstawionymi enaminami typu **46** (Schemat 23, Rysunek 25).



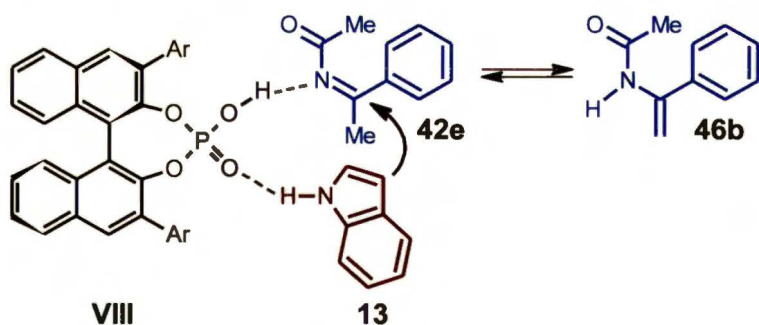
Schemat 23

Wynikiem powyższej reakcji są produkty **47f-j** posiadające czwartorzędowe centrum stereogeniczne, często trudne do wygenerowania. Prawdopodobnie ze względu na duże zatłoczenie przestrzenne w stanie przejściowym, reakcja jest czuła na obecność dodatkowych zawań w substratach. Zapewne z tego powodu autor stwierdził zaledwie śladowe ilości produktu **47i** (efekt *orto*) oraz nie obserwował w ogóle produktów reakcji indolu (**13**) z bardziej podstawionymi substratami **46c** i **46d**.



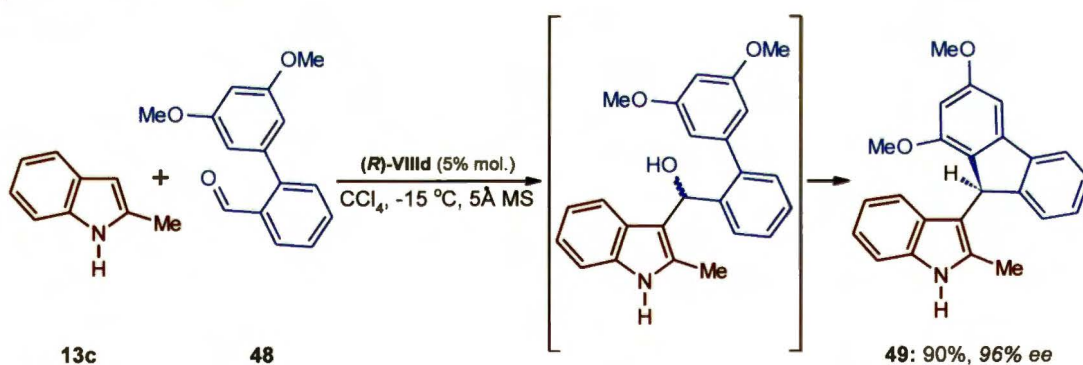
Rysunek 25

Zhou⁸⁸ zaobserwował również, że atomy wodoru połączone z atomami azotu w obydwu substratach **13** i **46** są niezbędne do przeprowadzenia reakcji (reakcja nie biegnie z **46e** oraz z **13a**). Autor tłumaczy to koniecznością silnego oddziaływania obydwu substratów z katalizatorem, np. za pomocą wiązań wodorowych, przy czym substrat **46b** w pierw musi ulec tautomerzacji do formy iminowej **42e** (Schemat 24). Zaproponowany model stereochemiczny został uprawdopodobniony obliczeniami kwantowomechanicznymi.⁸⁹



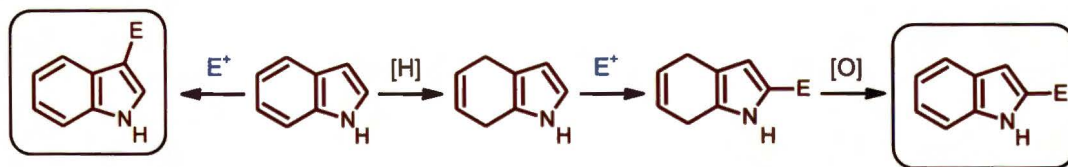
Schemat 24

Pochodne kwasu fosforowego typu VIII zostały również użyte w reakcjach F-C, w których imina jest generowana *in situ* z aldehydu⁹⁰ bądź acetalu⁹¹ i aminy aromatycznej w obecności pochodnej indolu. Podobnie, w enancjoselektywnej reakcji Picteta-Spenglera zaprezentowanej przez Lista⁹² i Hiemstrę,⁹³ iminę otrzymuje się *in situ* z pochodnej tryptaminy i aldehydu aromatycznego bądź alkilowego. Reakcja F-C aldehydu ze związkiem heteroaromatycznym katalizowana przez pochodne kwasu fosforowego typu VIII, należy do rzadkości. Jednym z nielicznych przykładów jest addycja 2-metyloindolu (13c) do pochodnej 2-fenylobenzaldehydu 48 (Schemat 25).⁹⁴ Reakcja nie kończy się jednak na elektrofilowym przyłączeniu grupy aldehydowej do indolu, ale biegnie dalej i w rezultacie powstaje wzbogacona enancjomerycznie pochodna fluorenu 49.



Schemat 25

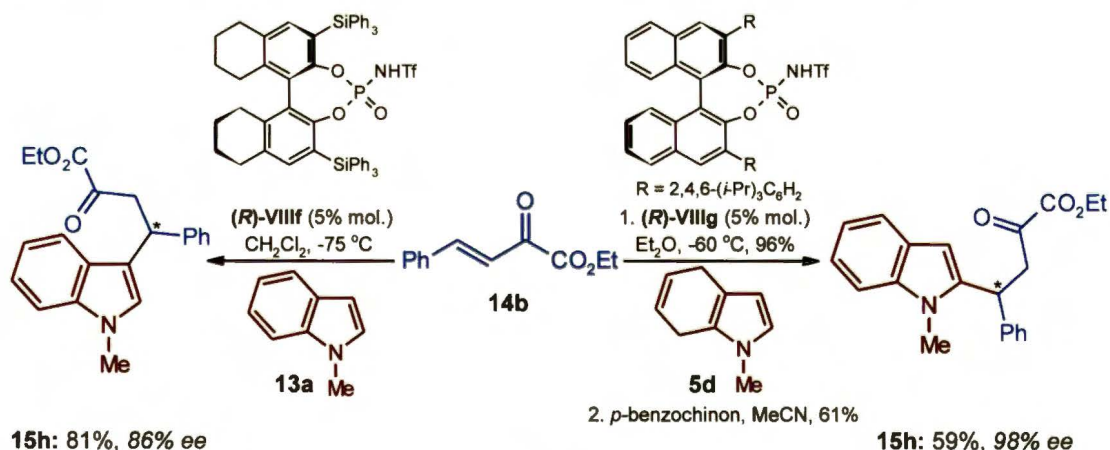
Duże zainteresowanie pochodnymi indolu, wynikające z jego obecności w wielu związkach naturalnych i lekach,⁹⁵ skłoniło Saraçoğlu⁹⁶ do opracowania metody umożliwiającej przeprowadzenie substytucji elektrofilowej na atomie C-2 indolu, a nie jak w większości prezentowanych przykładów, na C-3. Wygodnym rozwiązaniem okazało się użycie pochodnych 4,7-dihydroindolu, które ulegają podstawieniu elektrofilowemu na atomie C-2. Następnie utlenienie otrzymanego produktu prowadzi do oczekiwanej pochodnej indolu (Schemat 26).



Schemat 26

Pomysł Saraçoğlu w wersji enancjoselektywnej zastosował Evans.^{97a,b} Przeprowadził on reakcję F-C 4,7-dihydroindolu (**5c**) z β,γ -nienasyconymi- α -ketoimidazolami **16**, katalizowaną 5% molowymi kompleksu Sc^{3+} z chiralną pirydylobisoksazoliną (**S,R**)-**IV** (reakcja analogiczna do zaprezentowanej na Schemacie 3, strona 10). Otrzymane produkty poddano w tym samym naczyniu utlenieniu za pomocą *p*-benzochinonu do indoli podstawionych na C-2. W większości przykładów otrzymano dobre wydajności (62-99%) i wysokie nadmiary enancjomeryczne (72-97% *ee*) końcowych produktów. Nieco gorsze wyniki (40-78% *ee*) otrzymał Pedro^{97c} w podobnej reakcji 4,7-dihydroindolu (**5c**) z α,β -nienasyconymi ketonami typu **33**, katalizowanej 20% molowymi kompleksu (**R**)-**32d**/ $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ (reakcja analogiczna do zaprezentowanej na Schemacie 13, strona 24).

Kilka lat później You⁹⁸ pokazał, że reakcję F-C 1-metylo-4,7-dihydroindolu (**5d**) z β,γ -nienasyconym- α -ketoestrem **14b** można przeprowadzić z wyśmienitą enancjoselektywnością (98% *ee*) w obecności 5% molowych organokatalizatora (**R**)-**VIIIg** (Schemat 27).

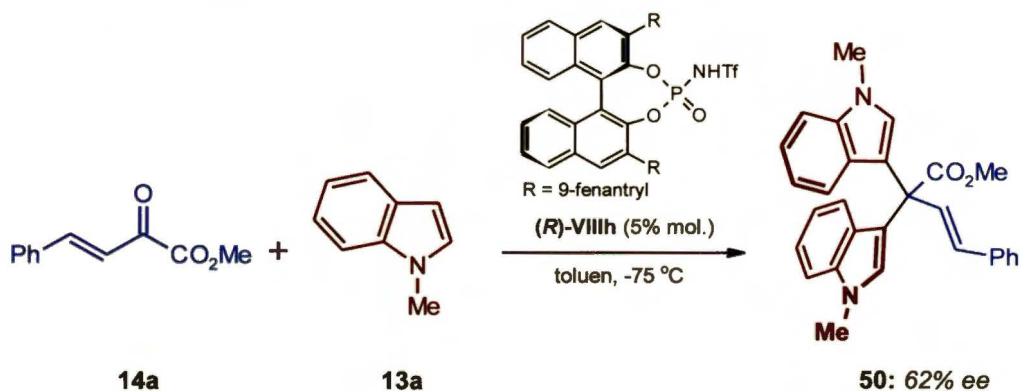


Schemat 27

Pierwszy etap okazał się bardzo wydajny (96%), niestety aromatyzacja do indolu zachodziła ze znacznie niższą wydajnością (61%). W celu otrzymania izomerycznego

produktu Rueping⁹⁹ przeprowadził reakcję F-C 1-metyloindolu (**13a**) z β,γ -nienasyconym- α -ketoestrem **14b**, w obecności katalizatora (**R**)-**VIIIh** (Schemat 27).

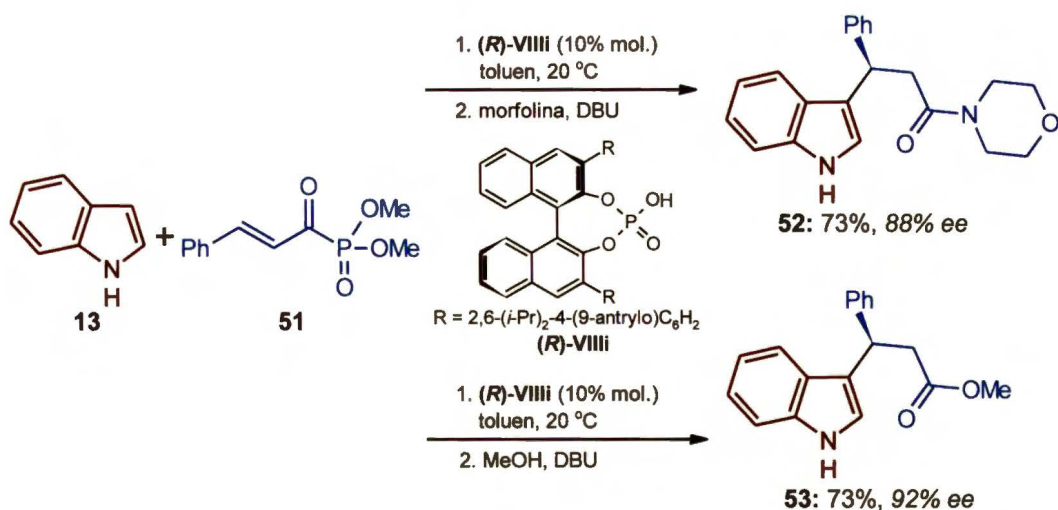
Co ciekawe, niewielka zmiana struktury katalizatora (**R**)-**VIIIh** na (**R**)-**VIIIi** wywołała przyłączenie dwóch cząsteczek 1-metyloindolu (**13a**) do grupy ketonowej elektrofila **14a** (Schemat 28).



Schemat 28

Zaproponowany przez Ruepinga⁹⁹ mechanizm zakłada protonowanie grupy ketonowej związku **14a(b)** przez katalizator, a następnie przyłączenie 1-metyloindolu (**13a**) do grupy ketonowej (dla (**R**)-**VIIIh**) bądź wiązania podwójnego (dla (**R**)-**VIIIi**). W przypadku preferowanego kinetycznie przyłączenia do grupy ketonowej mechanizm jest zgodny z wcześniej zaprezentowanym na Schemacie 16 (strona 27). Odmianą regioselektywność autor tłumaczy różnicą rozmiarów podstawników w pozycjach 3 i 3' obydwu katalizatorów. Grupy SiPh₃, znajdujące się w (**R**)-**VIIIi**, są znacznie większe niż grupy 9-fenantrylowe w (**R**)-**VIIIh**, co w efekcie powoduje lepsze osłanianie fragmentu ketonowego w **14b** i ograniczenie zdolności przyłączenia 1-metyloindolu (**13a**). Otrzymany produkt **50**, ze względu na utrudnioną rotacją fragmentów indolowych, występuje w postaci dwóch atropoizomerów w stosunku 81:19 (62% ee).

Ważną grupą akceptorów Michaela, które ulegają reakcji F-C z pochodnymi indolu, są α,β -nienasycone związki karbonylowe typu **51** (Schemat 29).¹⁰⁰ Otrzymane produkty pod wpływem aminy lub alkoholu, w obecności DBU, przekształcić można odpowiednio w amidy **52**, bądź estry **53**. Alternatywnym katalizatorem w stosunku do zastosowanej uprzednio pochodnej kwasu fosforowego (**R**)-**VIIIi** jest wcześniej prezentowany kompleks Sc³⁺ z chiralną pirydylobisoksazoliną (**S,R**)-**IV**.¹⁰¹

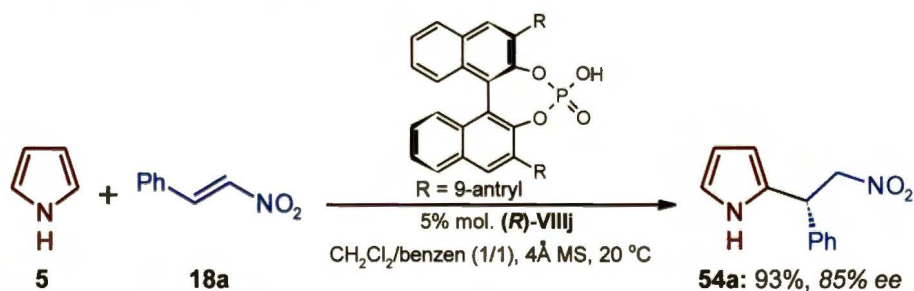


Schemat 29

Omawiana reakcja F-C pochodnych indolu z α,β -nienasyconymi związkami karbonylowymi, katalizowana związkami typu VIII, znana jest również w wersji wewnątrzcząsteczkowej.¹⁰² Co ciekawe, wiązanie podwójne C=C fragmentu α,β -nienasyconego związku karbonylowego powstało w jednocześnie prowadzonej krzyżowej metatezie odpowiednich olefin.

W przypadku substratów, dla których aktywność kwasu fosforowego typu VIII jest niewystarczająca, stosuje się dodatek katalitycznej ilości kwasu Lewisa (np. FeCl₃, MgF₂).¹⁰³ Odpowiednie połączenie obydwu kwasów podnosi znacząco wydajność i zapewnia bardzo dobrą enancjoselektywność.

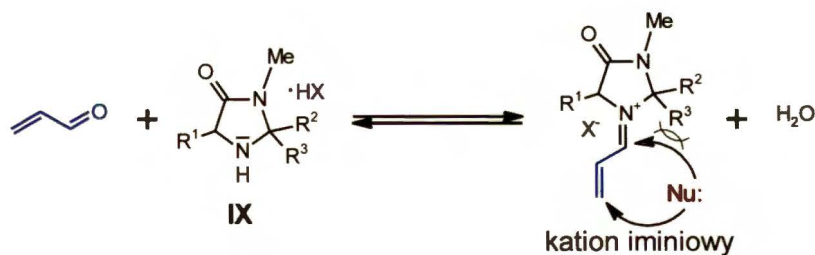
Następnym rodzajem elektrofilu, które z powodzeniem użyto w asymetrycznej reakcji F-C, katalizowanej pochodnymi kwasu fosforowego typu VIII, są nitroolefiny typu 18 (Schemat 30, Rysunek 26).¹⁰⁴



Schemat 30

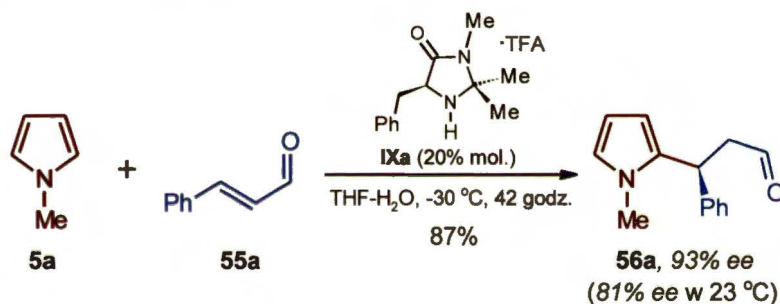
Bardzo dobry wynik uzyskano w reakcji β -nitrostyrenu (18a) z pirolem (5), prowadzonej w obecności 5% molowych kwasu (*R*)-VIIIj. Wysoki nadmiar enancjomeryczny zapewniał dodatek sit molekularnych 4Å (85% ee). Pula skutecznych

- α,β -nienasycone aldehydy, zwiększając ich elektrofilowość w pozycji β , przez utworzenia kationu iminiowego (Schemat 32).



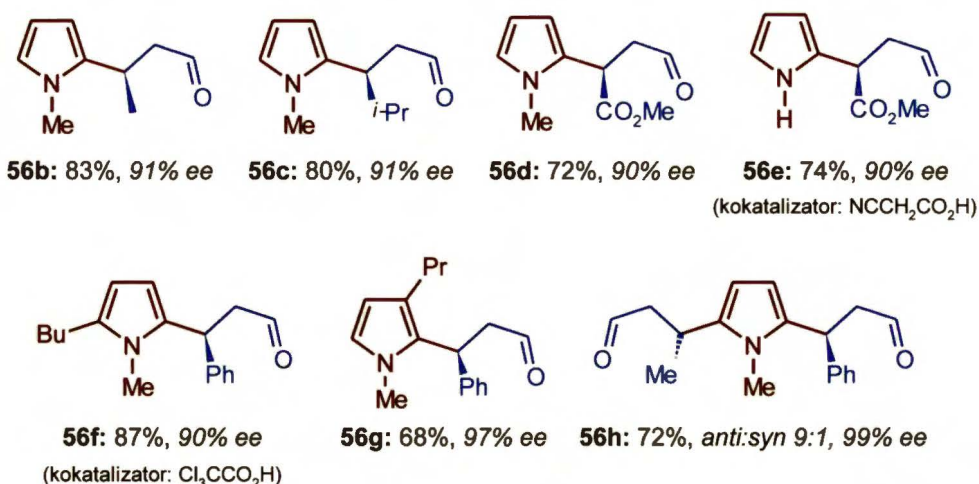
Schemat 32

Rok później, MacMillan¹⁰⁷ przeprowadził reakcję F-C pochodnych pirolu z α,β -nienasyconymi aldehydami **55**, katalizowaną imidazolidonem **IXa**, z dodatkiem TFA jako kokatalizatora (Schemat 33).



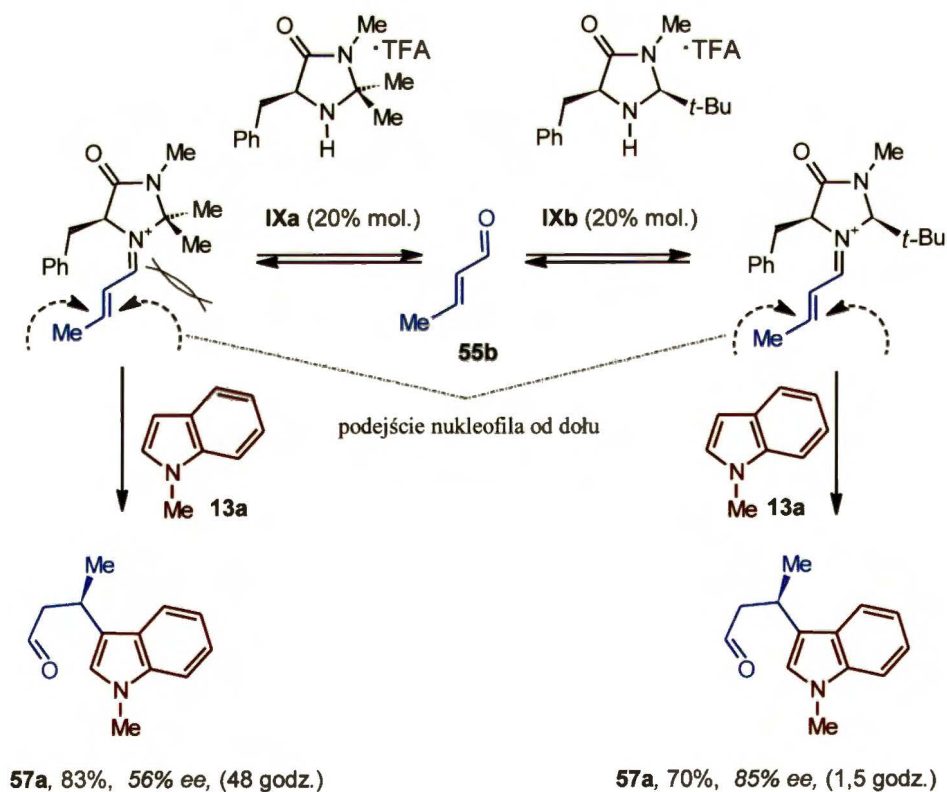
Schemat 33

W wyniku tej reakcji obserwowano powstawanie z dobrą wydajnością (68-87%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (90-99% ee) wyłącznie produktów przyłączenia [1,4] (**56a-h**, Rysunek 27). Opracowana metoda okazała się skuteczna dla szerokiej gamy substratów: jako nukleofili używano 1-metylopirolu (produkty **56a-d** i **56h**), pirolu (produkt **56e**) oraz bardziej reaktywne dialkylpirole (produkty **56f** i **56g**). Natomiast α,β -nienasycone aldehydy typu **55** były podstawione w pozycji β grupą alkilową (produkty **56b**, **56c**), aryłową (**56a**, **56f**, **56g**), bądź estrową (**56d**, **56e**). Monopodstawione produkty **56a-g**, ze względu na większą reaktywność niż wyjściowe pochodne pirolu, ulegały łatwo następnej reakcji z kolejną cząsteczką α,β -nienasyconego aldehydu **55**. W rezultacie otrzymano dipodstawione produkty z wysoką diastereoselektywnością jak i enancjoselektywnością (np. produkt **56h**). Warto podkreślić, że reakcje były prowadzone w obecności wody oraz w atmosferze powietrza, niestety konieczne było użycie aż 20% molowych katalizatora **IXa**.



Rysunek 27

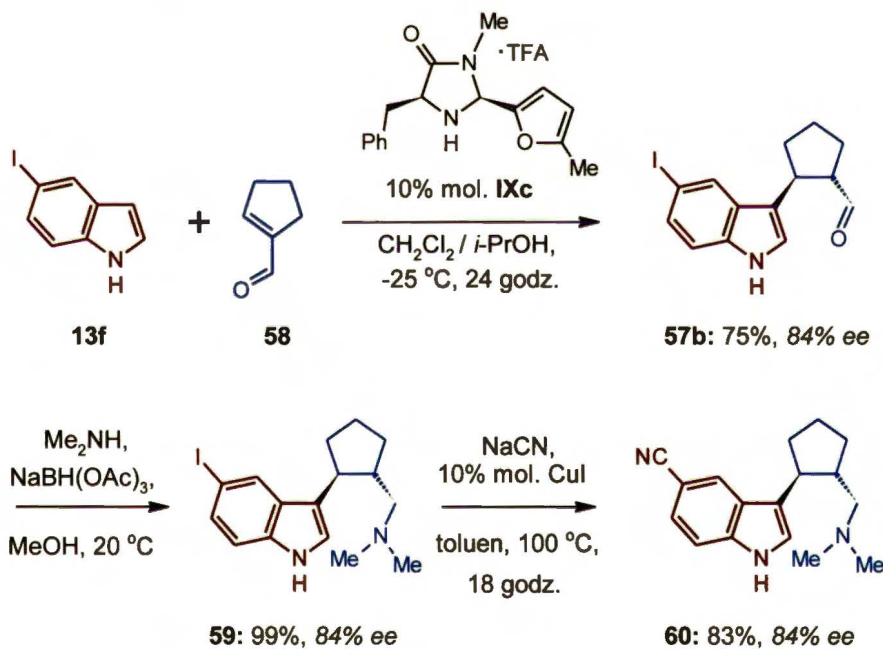
W reakcji F-C 1-metyloindolu (**13a**) z aldehydem krotonowym (**55b**), katalizator **IXa** okazał się zarówno mniej aktywny (wydajność 83% po 48 godz.), jak i mniej enancjoselektywny (56% ee).¹⁰⁸ Poprawę wyników uzyskano, stosując bardziej aktywny katalizator drugiej generacji **IXb**, który w swojej cząsteczce zawiera dwa centra stereogeniczne (Schemat 34).¹⁰⁹



Schemat 34

Dwa duże podstawniki w **IXb** (benzylowy i *t*-butylowy), znajdujące się w pobliżu aminowego atomu azotu, są usytuowane w relacji *cis* i osłaniają jedną stronę płaszczyzny pierścienia pięciocłonowego, podczas gdy w katalizatorze **IXa** nie występuje równie skuteczne osłanianie jednej ze stron. Różnice w budowie obu katalizatorów są odpowiedzialne za łatwiejszy dostęp elektrofila do wolnej pary elektronowej aminowego atomu azotu w katalizatorze **IXb**, co ułatwia tworzenie się kationu iminiowego. Rozpatrując etap przyłączenia 1-metyloindolu (**13a**) do kationu iminiowego można dojść do wniosku, że użycie katalizatora **IXb** lepiej różnicuje strony enancjotopowe wiązania podwójnego C=C w kationie iminiowym (poprawa reaktywności i enancjoselektywności w stosunku do **IXa**).

King i Meng¹¹⁰ przeprowadzili syntezę selektywnego inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny **60**, który zaliczany jest do leków antydepresyjnych (Schemat 35).

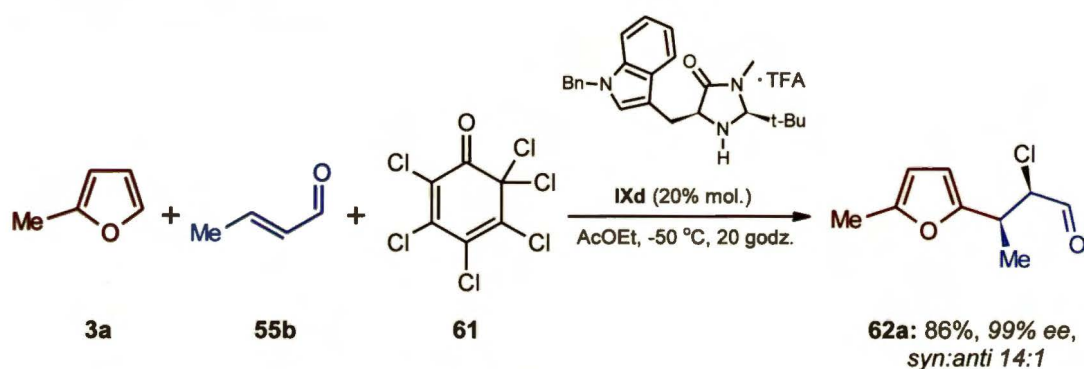


Schemat 35

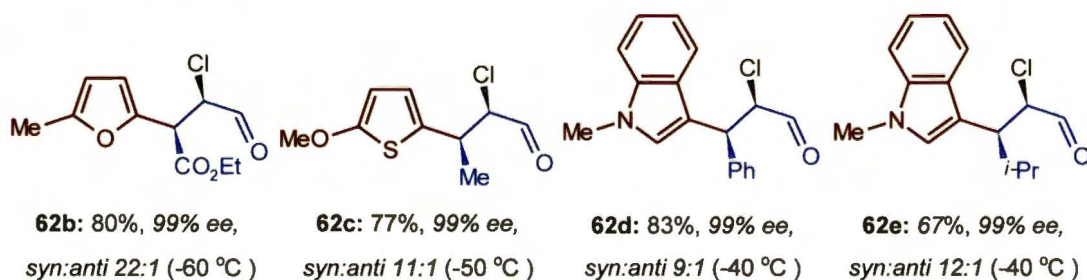
Kluczowym etapem syntezy była reakcja F-C 5-jodoindolu (**13f**) z α,β -nienasyconym aldehydem **58**, katalizowana imidazolidonem **IXc**, w wyniku której powstał jeden diastereoizomer produktu **57b**, z wysoką enancjoselektywnością (84% ee). Następnie, używając dimetyloaminę i NaBH(OAc)₃, przeprowadzono redukcyjne aminowanie grupy aldehydowej, otrzymując produkt pośredni **59**. W ostatnim etapie syntezy, w obecności CuI, podstawiono atom jodu grupą cyjanową.

Autorzy¹¹⁰ wykonali również obliczenia dotyczące trwałości konformerów przejściowo tworzącego się kationu iminiowego (**58+IXc**). Wyniki obliczeń dobrze tłumaczą stereochemię otrzymanego produktu **57b**. Warto zaznaczyć, że prezentowany wcześniej katalizator **IXb**, w syntezie związku **60** okazał się nieaktywny.

Ciekawe zastosowanie katalizatorów typu **IX** przedstawił MacMillan,¹¹¹ przeprowadzając reakcję F-C związków heteroaromatycznych z α,β -nienasyconymi aldehydami **55**, z następczym podstawieniem atomu wodoru przez chlor w pozycji α (Schemat 36, Rysunek 28).

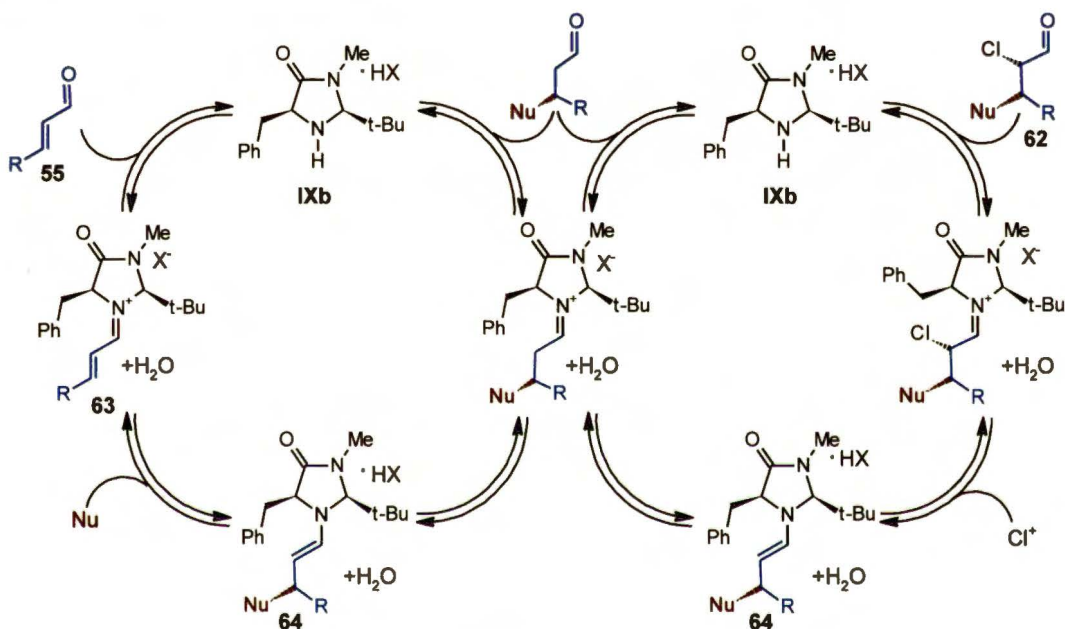


W optymalnych warunkach, w obecności 20% molowych katalizatora **IXd**, powstały oczekiwane produkty (**62a-e**) z dobrymi wydajnościami (68-86%), z przewagą czystych enancjomerycznie izomerów *syn*. W analogicznych warunkach prowadzenia reakcji zupełnie nieaktywny okazał się katalizator **IXa** (3% konwersji), natomiast **IXb** prowadził w przewadze do produktu *syn-62a* (*syn:anti* 9:1) z wydajnością 79% i enancjoselektywnością 97% *ee*. Reakcję z powodzeniem przeprowadzono z pochodnymi furanu, tiofenu i indolu, używając jako elektrofilu α,β -nienasycone aldehydy typu **55** z różnymi podstawnikami w pozycji β . Dogodnym źródłem chloru okazał się związek **61**.



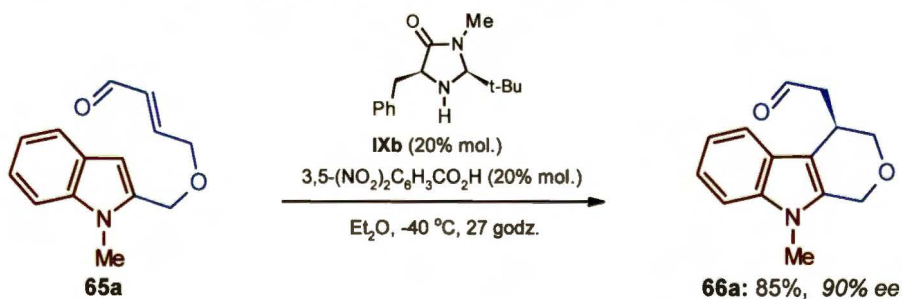
Rysunek 28

Stereochemiczny przebieg tej reakcji wyjaśnia mechanizm zaproponowany przez MacMillana (Schemat 37).¹¹¹ W pierwszym cyklu katalitycznym katalizator (np. **IXb**) i α,β -nienasycony aldehyd **55** tworzą kation iminiowy **63**, do którego przyłącza się związek heteroaromatyczny (Nu). W drugim cyklu powstaje enamina **64**, która reaguje z elektrofilowym źródłem kationu chloru (Cl^+). Zarówno podejście związku heteroaromatycznego do kationu **63**, jak i odczynnika chlorującego do enaminy **64**, przebiegają od strony przeciwnej w stosunku do dużych podstawników w katalizatorze (grup *t*-butylowej i benzylovej).



Schemat 37

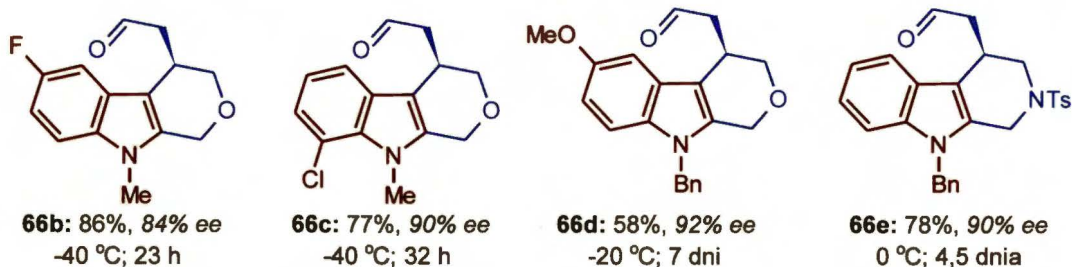
W wersji wewnątrzcząsteczkowej reakcję F-C pochodnych indolu z α,β -nienasyconymi aldehydami badał Xiao¹¹² (Schemat 38, Rysunek 29).



Schemat 38

Użycie katalizatora **IXa**, z dodatkiem HCl jako kokatalizatora, pozwoliło otrzymać racemiczny produkt **66a** z wydajnością 50%. Z kolei zastosowanie **IXb** z dodatkiem TFA spowodowało wzrost wydajności do 71%, a nadmiaru enancjomerycznego

do 50% ee. Najlepsze wyniki (85%, 90% ee) otrzymano w obecności 20% molowych **IXb**, z dodatkiem kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego.

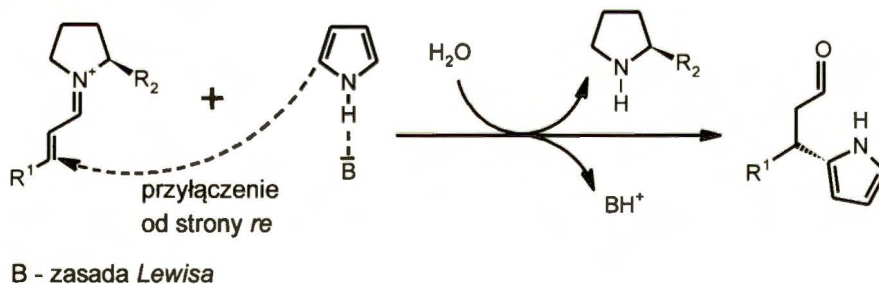


Rysunek 29

2.3.3 Pochodne aminokwasów

Jednym z najczęściej stosowanych organokatalizatorów są L-prolina i jej pochodne. Jednak w asymetrycznej reakcji F-C ze związkami heteroaromatycznymi ten popularny typ katalizatorów został słabo zbadany. Pierwsze prace na ten temat ukazały się dopiero w 2009 roku i dotyczyły reakcji pochodnych pirolu i indolu z α,β -nienasyconymi aldehydami typu **55**.

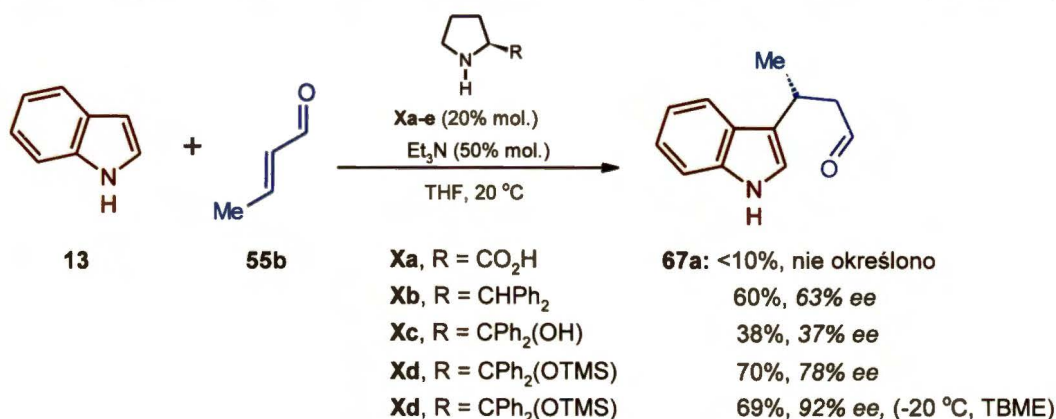
Pochodne L-proliny **X**, podobnie jak imidazolidony **IX**, aktywują α,β -nienasycone aldehydy **55** przez utworzenie kationu iminiowego, w którym wiązanie podwójne C=C jest skutecznie osłaniane przez fragment prolinowy od strony *si*, co wymusza przyłączenie nukleofila z przeciwnej strony (Schemat 39). Jako kokatalizatorów używa się zasad Lewisa (B), które tworząc wiązanie wodorowe z pirolem (**5**) lub indolem (**13**), zwiększają ich nukleofilowość.



Schemat 39

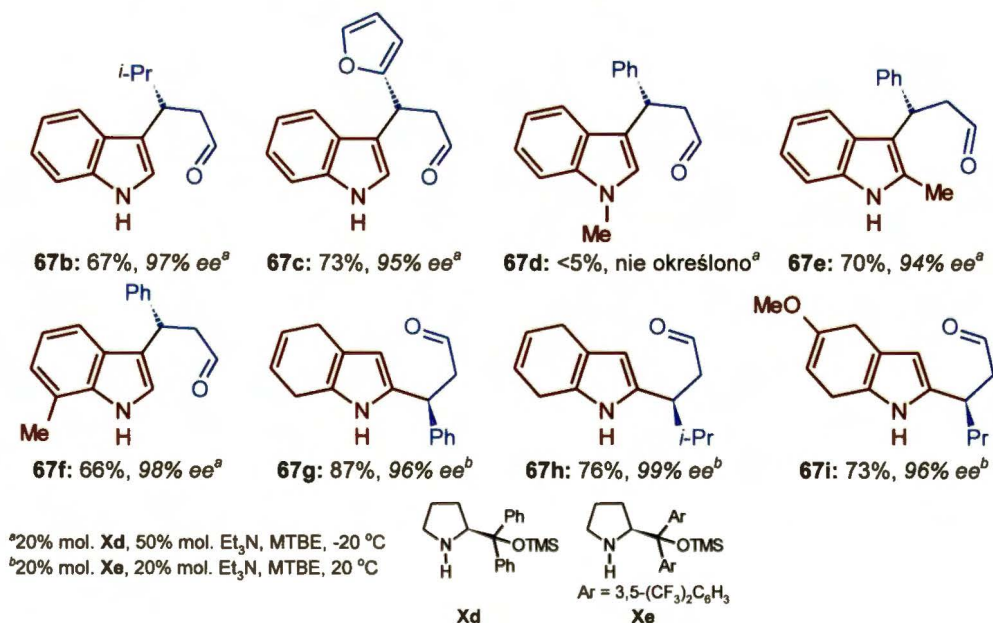
Szczegółowiej zagadnienie te zbadał Wang, przeprowadzając reakcję F-C pochodnych indolu¹¹³ i 4,7-dihydroindolu¹¹⁴ z α,β -nienasyconymi aldehydami **55**. Optymalizacja reakcji modelowej indolu (**13**) z aldehydem **55b** (Schemat 40) pozwoliła

wyselekcjonować najlepszy katalizator (**Xd**) i kokatalizator (Et_3N). Wszelkie próby modyfikacji katalizatora **Xd** prowadziły do gorszych wyników. Poprawę wyników osiągnięto przez zmianę rozpuszczalnika z THF na TBME oraz obniżenie temperatury do $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (69%, 92% *ee*). Optymalizacja reakcji F-C pochodnych 4,7-dihydroindolu z α,β -nienasyconymi aldehydami **55** doprowadziła do podobnych warunków, różnica polegała na podwyższeniu temperatury do $20\text{ }^\circ\text{C}$ i użyciu katalizatora **Xe** (Rysunek 30).



Schemat 40

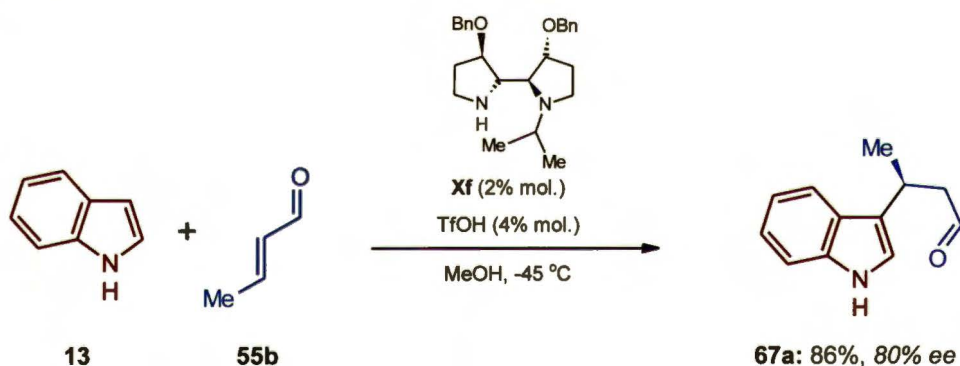
Opracowana procedura nie funkcjonuje dla pochodnych indolu i 4,7-dihydroindolu, podstawionych na atomie azotu grupą metylową (produkt **67d**, Rysunek 30). Poza tym nie ma ograniczeń co do położenia podstawnika przy pierścieniu aromatycznym nukleofila. Jako elektrofile użyto wyłącznie α,β -nienasycone aldehydy **55** z podstawnikiem alkilowym lub arylowym w pozycji β .



Rysunek 30

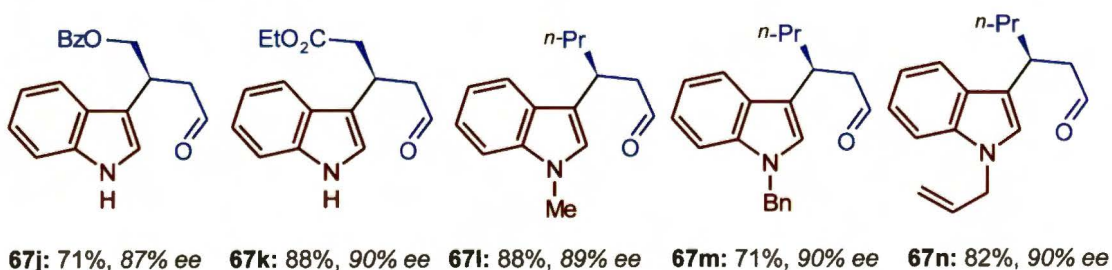
Prolina umieszczona na końcu łańcucha peptydowego, związanego ze stałym nośnikiem polimerowym, pełni również funkcję skutecznego katalizatora reakcji F-C pochodnych indolu (**13**) z α,β -nienasyconymi aldehydami **55**.¹¹⁵ Oprócz rozpuszczalnika (THF/H₂O 1:2) i kokatalizatora (TFA), także sekwencja aminokwasów łańcucha peptydowego wpływa na wyniki badanej reakcji.

Podobieństwo strukturalne do pochodnych proliny wykazuje katalizator **Xf** (Schemat 41, Rysunek 31).¹¹⁶ Użyto go również w reakcji F-C pochodnych indolu z α,β -nienasyconymi aldehydami **55**, jednak tym razem kwas *Brønsteda* (TfOH) okazał się właściwym kokatalizatorem, bez którego reakcja nie biegnie. Katalizator **Xf**, podobnie jak pochodne proliny, aktywuje elektrofile przez utworzenie odpowiedniego kationu iminiowego. Opracowana metoda umożliwia przeprowadzenie reakcji nawet z pochodnymi indolu, zabezpieczonymi na atomie azotu grupą metylową (produkt **67l**), benzylową (**67m**) lub allilową (**67n**), przy niewielkiej ilości użytego katalizatora **Xf** (2% mol.).



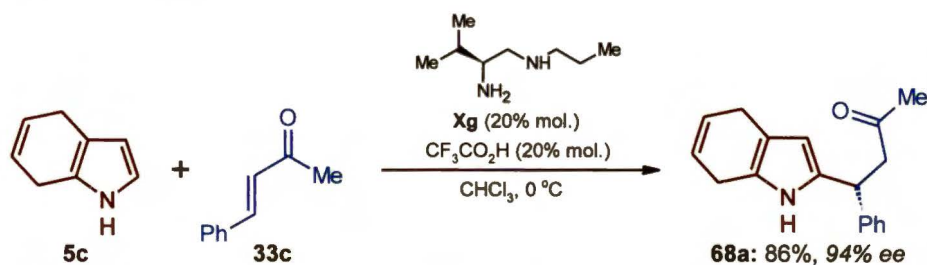
Schemat 41

Pochodne proliny (**Xa-f**), jak również imidazolidonu (**IXa-d**), nie katalizują skutecznie reakcji F-C związków heteroaromatycznych z α,β -nienasyconymi ketonami typu **33**. Wiąże się to prawdopodobnie z utrudnionym tworzeniem kationów iminiowych z ketonów i amin drugorzędowych.

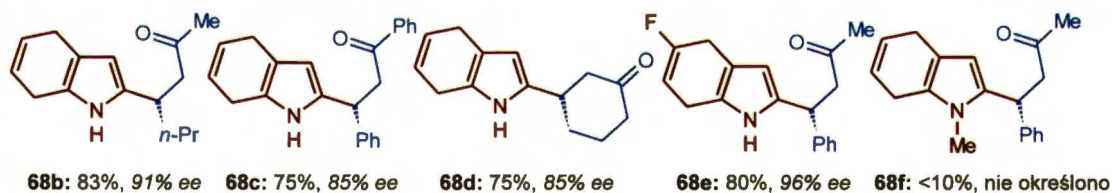


Rysunek 31

Rozwiązanie tej kwestii przedstawił Wang,¹¹⁷ wprowadzając do reakcji chiralną aminę pierwszorzędową, łatwą do otrzymania z aminokwasów. Spośród wielu sprawdzonych związków najlepsze wyniki w reakcji F-C 4,7-dihydroindolu (**5c**) z α,β -nienasyconymi ketonami **33** otrzymano z aminą **Xg**, pochodzącą z L-leucyny (Schemat 42, Rysunek 32).



Niezbędnym fragmentem katalizatora **Xg** okazała się druga, tym razem drugorzędowa, grupa aminowa, prawdopodobnie odpowiedzialna za zwiększenie reaktywności związku heteroaromatycznego (dwufunkcyjny charakter katalizatora). Jako kokatalizator użyto kwasu *Brønsteda* ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), w ilości stechiometrycznej w stosunku do katalizatora **Xg**.



Rysunek 32

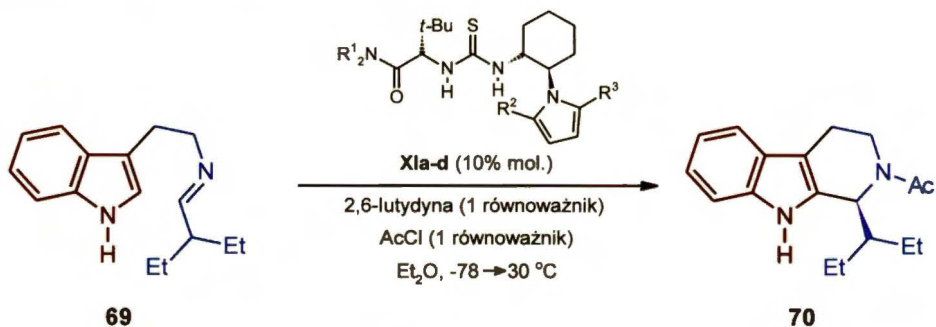
Dwufunkcyjny charakter katalizatora **Xg** potwierdza niska wydajność otrzymana w reakcji z 1-metylo-4,7-dihydroindolem (produkt **68f**). Obecność grupy metylowej na atomie azotu tego substratu uniemożliwia tworzenie wiązania wodorowego z azotem aminowym (z drugorzędowej funkcji aminowej katalizatora), a tym samym nie zwiększa reaktywności substratu.

2.3.4 Pochodne mocznika i tiomocznika

Katalizatory mocznikowe i tiomocznikowe aktywują elektrofile przez utworzenie kleszczowych wiązań wodorowych. Przykładem może być zwiększenie elektrofilowości

atomu węgla grupy karbonylowej przez utworzenie kleszczowych wiązań wodorowych z karbonylowym atomem tlenu.

Jedną z pierwszych reakcji, w których użyto chiralne pochodne mocznika i tiomocznika, było przyłączenie anionu cyjankowego do imin.¹¹⁸ W reakcji substytucji elektrofilowej do związków heteroaromatycznych katalizatory tiomocznikowe jako pierwszy zastosował Jacobsen,¹¹⁹ przeprowadzając reakcję Picteta-Spenglera z udziałem pochodnych indolu **69** (Schemat 43).



Schemat 43

Wstępne próby nie powiodły się ze względu na zbyt niską elektrofilowość fragmentu iminowego, dopiero podwyższenie temperatury prowadziło do racemicznego produktu **70**. Kolejnym krokiem optymalizacji było zwiększenie reaktywności fragmentu iminowego, w tym celu związek **69** poddano reakcji acylowania (AcCl, 2,6-lutydyna), w wyniku czego utworzył się bardziej elektrofilowy kation *N*-acetyloiminiowy. Związki typu **69** otrzymano *in situ* przez zmieszanie tryptaminy z odpowiednim aldehydem w obecności środka suszącego (3Å MS lub Na₂SO₄). Spośród wielu zbadanych katalizatorów, najlepsze wyniki otrzymano z dwoma: **XIc** i **XId** (70%, 93% *ee*) (Tabela 6).

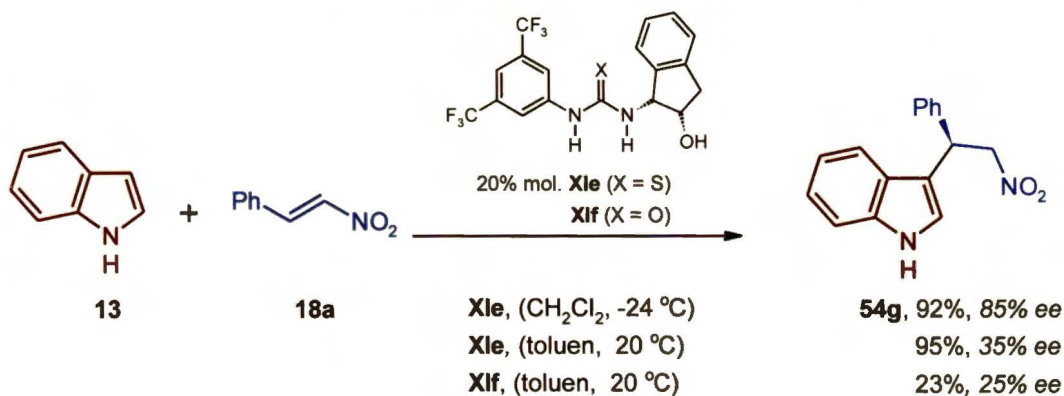
Tabela 6. Wpływ budowy katalizatora na wyniki reakcji Picteta-Spenglera

Lp.	Katalizator	Katalizator			Wydajność [%]	<i>Ee</i> [%]
		R ¹	R ²	R ³		
1	IXa	CH ₃	CH ₃	CH ₃	65	77
2	IXb	CH ₃	Ph	Ph	55	71
3	IXc	CH ₃	CH ₃	Ph	70	93
4	IXd	<i>i</i> -Bu	CH ₃	Ph	70	93

Autor¹¹⁹ zwraca uwagę na możliwość ponownego użycia katalizatorów typu **XI** bez znaczącego spadku wydajności i enancjoselektywności. Omawianą reakcję Picteta-

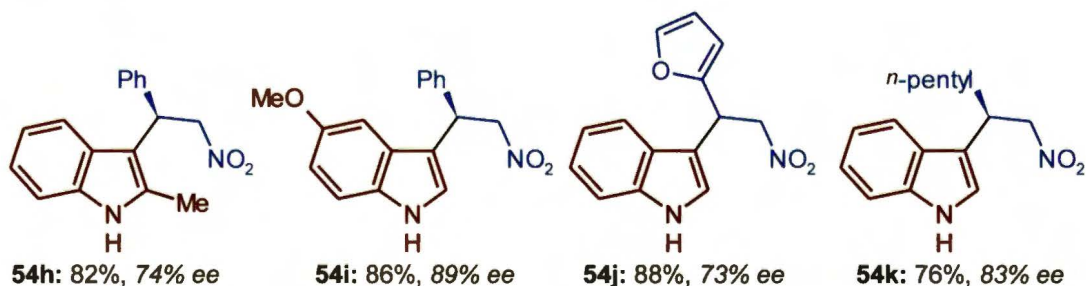
Spenglera można przeprowadzić jedynie dla aldehydów alkilowych. Ze zbyt wymagającym przestrzennie trimetyloacetaldehydem lub aldehydami aromatycznymi reakcja nie zachodzi.

Ricci¹²⁰ z powodzeniem użył katalizatory tiomocznikowe w reakcji F-C pochodnych indolu (**13**) z nitroolefinami typu **18** (Schemat 44, Rysunek 33).



Schemat 44

Optymalizacja reakcji modelowej wykazała, że pochodna tiomocznika **XIe** jest dużo bardziej aktywna i prowadzi do lepszych rezultatów (95%, 35% ee) niż analogiczna pochodna mocznika **XI f** (23%, 25% ee). Znaczący wzrost nadmiaru enancjomerycznego produktu **54g** (z 35 do 85% ee) wywołała zmiana rozpuszczalnika (z toluenu na CH_2Cl_2) oraz obniżenie temperatury reakcji (z 20 do $-24\text{ }^\circ\text{C}$). Stosując optymalne warunki, poddano reakcji podstawione w pozycji 2 lub 5 pochodne indolu z nitroolefinami podstawionymi w pozycji β grupą aryłową bądź alkilową. Produkty typu **54** otrzymano z dobrą wydajnością (76-88%) i dobrym nadmiarem enancjomerycznym (73-89% ee).

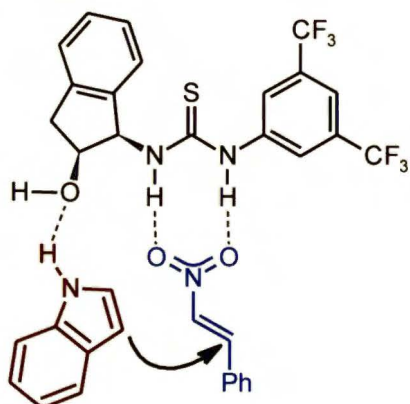


Rysunek 33

Model stereochemiczny reakcji, który zaproponowali autorzy,¹²⁰ zakłada zbliżenie substratów poprzez utworzenie trzech wiązań wodorowych (Rysunek 34):

- dwóch między atomami tlenu grupy nitrowej a wodorami części tiomocznikowej katalizatora **XIe**;

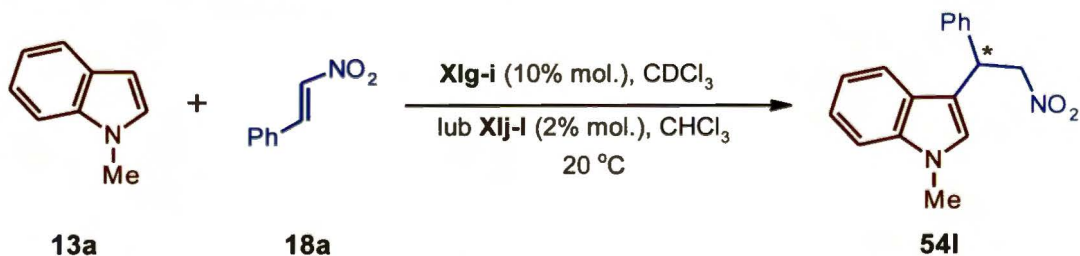
- jednego między kwaśnym wodorem indolu (H-N) a atomem tlenu grupy hydroksylowej katalizatora **XIe**.



Rysunek 34

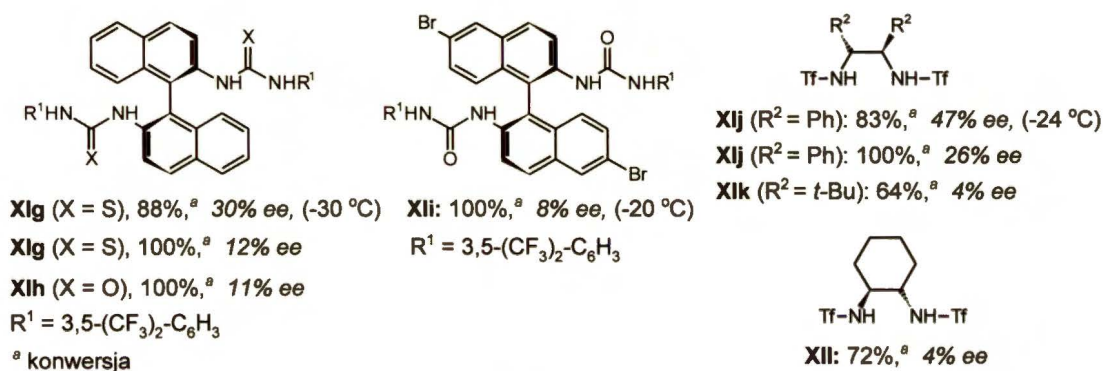
Przykłady tworzenia wiązań wodorowych między pochodnymi mocznika **XI** a związkami nitrowymi **18** (lub związkami karbonylowymi) zostały już wcześniej opisane w literaturze.¹²¹ Zaobserwowano je zarówno w roztworach, jak i kokryształach tych związków, co stanowi dobry argument potwierdzający słuszność przyjętego modelu stereochemicznego. W celu potwierdzenia wiązania indolu (**13**) z katalizatorem **XIe**, przeprowadzono eksperyment polegający na zabezpieczeniu grupy hydroksylowej katalizatora podstawnikiem trimetylosilylowym.¹²⁰ W ten sposób utrudniono utworzenie wiązania wodorowego z indolem, co wpłynęło negatywnie na wydajność i enancjoselektywność badanej reakcji (18%, 39% *ee*). Usunięcie grupy hydroksylowej doprowadziło z bardzo niską wydajnością (15%) do racemicznego produktu **54g**. Dodatkowym argumentem, potwierdzającym powyższą interpretację, jest otrzymanie z dobrą wydajnością (75%) niemal racemicznego produktu (6% *ee*) w reakcji z 1-metyloindolem (**13a**).

Reakcję F-C pochodnych indolu z β -podstawionymi nitroolefinami badali również Jørgensen¹²² i Connon.¹²³ Obaj autorzy użyli w reakcji modelowej 1-metyloindol (**13a**) i β -nitrostyren (**18a**) (Schemat 45, Rysunek 35).



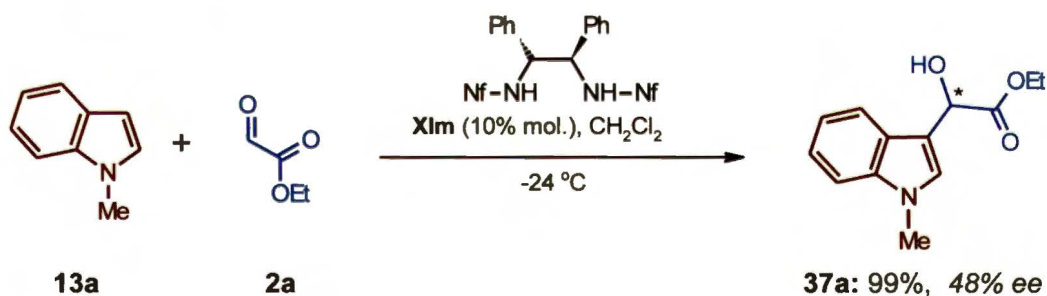
Schemat 45

Jørgensen¹²² użył jako katalizatory bis-sulfonamidy (**IXj-I**), które aktywują elektrofile w analogiczny sposób jak pochodne mocznika i tiomocznika, natomiast Connon¹²³ w swoich katalizatorach połączył BINAM z dwoma fragmentami tiomocznika (**IXg-i**). Niestety, katalizatory te nie zapewniły wysokich enancjoselektywności. W optymalnych warunkach (CDCl₃, -30 °C), w obecności 10% molowych katalizatora **IXg**, Connon obserwował dobrą konwersję (88%), lecz niski nadmiar enancjomeryczny (30% ee). W analogicznych warunkach, stosując 2% **IXj**, Jørgensen stwierdził podobną konwersję (83%) i nieco wyższy nadmiar enancjomeryczny (47% ee).



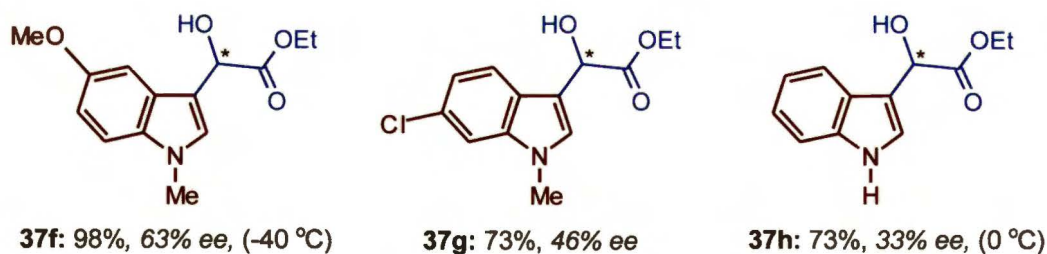
Rysunek 35

Jørgensen¹²⁴ użył także w tych badaniach glioksalan etylu (**2a**) jako elektrofila (Schemat 46, Rysunek 36).



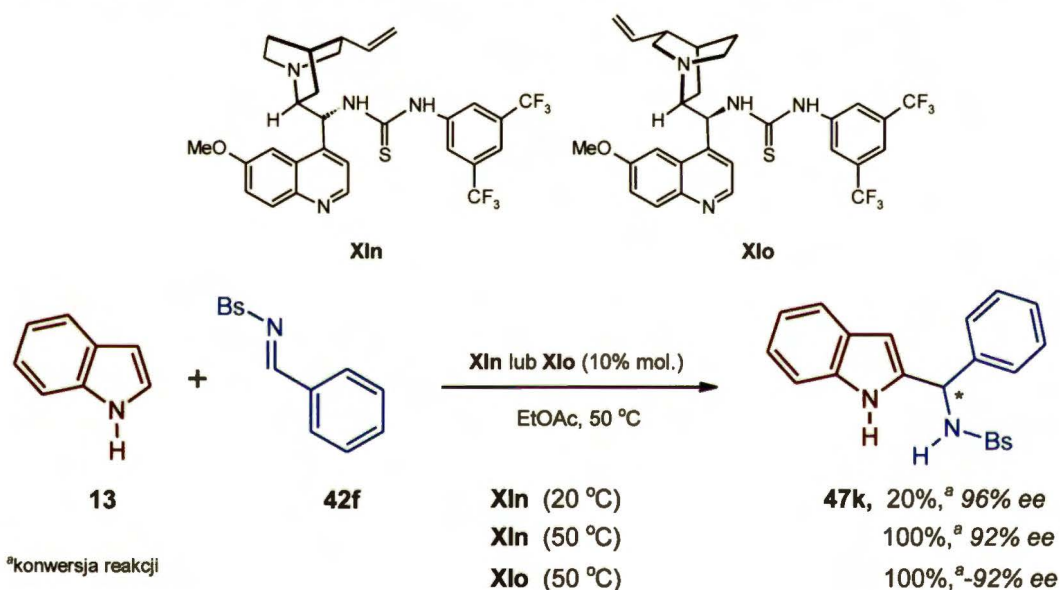
Schemat 46

W obecności katalizatora **XIIm** powstały oczekiwane produkty typu **37** z zazwyczaj bardzo dobrymi wydajnościami i przeciętnymi nadmiarami enancjomerycznymi (23-63% ee). Autor podkreśla, że reakcja 1-metyloindolu (**13a**) z glioksalanem etylu (**2a**), prowadzona w CH₂Cl₂, biegnie bez udziału katalizatora nawet w obniżonej temperaturze (-24 °C).



Rysunek 36

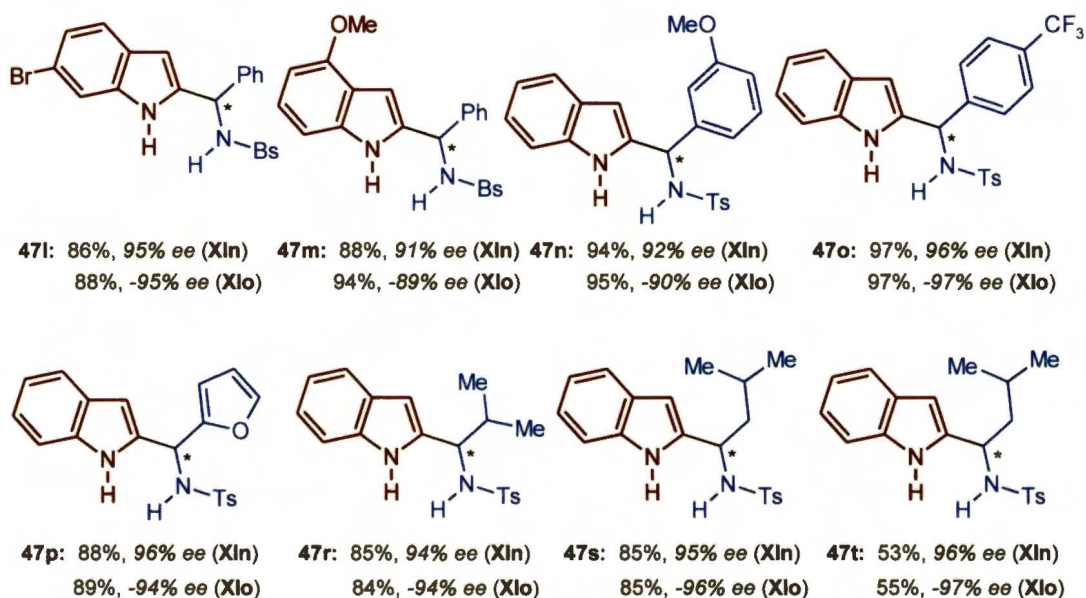
Ciekawą modyfikację katalizatorów tiomocznikowych zaprezentował Deng,¹²⁵ łącząc je z pochodnymi cynchoniny (**XIn,o**). Tak zmodyfikowane katalizatory mają podobnie dwufunkcyjny charakter jak wcześniej prezentowany **XIe** (Schemat 47).



Schemat 47

Zakłada się, że w przypadku katalizatorów **XIn** i **XIo** za wiązanie pochodnych indolu odpowiedzialny jest bardziej zasadowy atom azotu cynchoniny, natomiast imina typu **42** łączy się przez utworzenie wiązań wodorowych między atomem azotu iminy a wodorami części tiomocznikowej katalizatora. Deng¹²⁵ użył tego typu katalizatory (**XIn,o**) w reakcji F-C pochodnych indolu z iminami **42**. Niestety, prowadząc reakcję modelową w temperaturze pokojowej, po 48 godzinach, zaobserwował jedynie 20% konwersji (Schemat 47). Wzrost temperatury do 50 °C pozwolił doprowadzić reakcję do końca, bez znacznego spadku nadmiaru enancjomerycznego dla produktu **47k** (od 96 do 92% ee). Pseudoenancjomeryczne katalizatory **XIn** i **XIo** prowadzą do enancjomerów produktu **47k** z podobną konwersją i nadmiarem enancjomerycznym.

W optymalnych warunkach (EtOAc, 50 °C), stosując 10% molowych katalizatora (**XIn** lub **XIo**), przeprowadzono reakcję F-C pochodnych indolu z iminami aldehydów alkilowych i aromatycznych, otrzymując oczekiwane produkty (**47k-t**) z bardzo dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Rysunek 37). Warto dodać, że reakcja nie przebiegła z 1-metyloindolem, co potwierdza dwufunkcyjny charakter użytych katalizatorów (**XIn,o**).



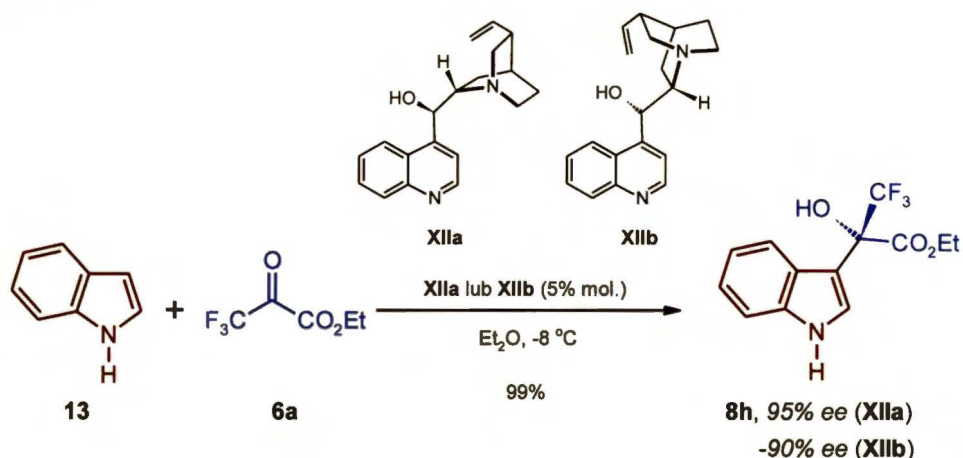
Rysunek 37

Użycie katalizatorów **XIn** i **XIo**, immobilizowanych na stałym nośniku, tylko nieznacznie zmniejsza wydajność i enancjoselektywność rozpatrywanych reakcji F-C.¹²⁶ Katalizatory te stanowią ciekawą alternatywę dla chiralnych kompleksów miedzi, których użyteczność ograniczona jest do α -iminoestrów (**Vla**: BINAP – Cu⁺)^{67,68} i imin aldehydów aromatycznych (BOX – Cu²⁺).¹²⁷ Ponadto mogą one konkurować z pochodnymi chiralnych kwasów fosforowych (**VIIIa-e**).⁸³⁻⁸⁸

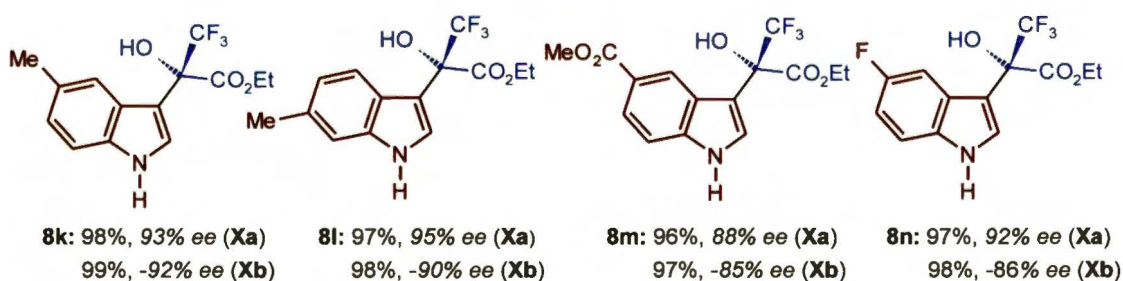
2.3.5 Pochodne chininy

Ważną klasą organokatalizatorów są pochodne alkaloidów kory chinowej. Związki te z powodzeniem zostały użyte w asymetrycznej dihydroksylacji alkenów¹²⁸ i asymetrycznej katalizie przeniesienia międzyfazowego.¹²⁹ Po raz pierwszy w reakcji F-C pochodne alkaloidów kory chinowej użył Török,¹³⁰ przeprowadzając addycję

elektrofilową trifluoropirogronianu etylu (**6a**) do pochodnych indolu (Schemat 48, Rysunek 38).

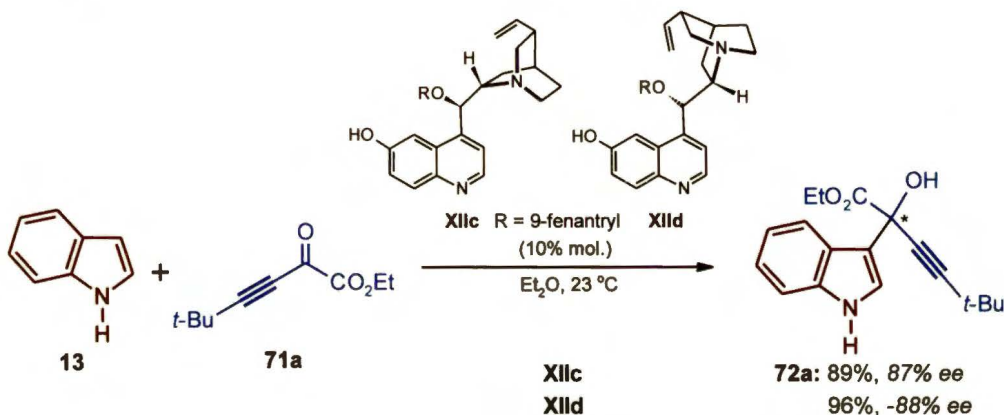


Wybrane enancjomery produktów tej reakcji (**8h** i **8k-n**) można otrzymać z bardzo dobrą wydajnością i enancjoselektywnością, stosując jeden z pseudoenancjomerycznych katalizatorów (cynchonidynę **XIIa** lub cynchoninę **XIIb**). Autor¹³⁰ przypuszcza, że katalizatory typu **XII** w stanie przejściowym wiążą jednocześnie oba substraty. Uważa się, że indol (**13**) tworzy z trzeciorzędowym atomem azotu katalizatora wiązanie wodorowe, natomiast grupa ketonowa trifluoropirogronianu (**6a**) oddziałuje z grupą hydroksylową katalizatora. Zabezpieczenie grupy aminowej lub hydroksylowej powoduje spadek szybkości reakcji oraz niemal całkowity zanik enancjoselektywności (3-7% *ee*). Przyjęty model katalityczny potwierdza również reakcja z 1-metyloindolem, w której powstaje racemiczny produkt. Utrudnione oddziaływanie indolu z katalizatorem występuje, gdy w pozycji 2 indolu znajduje się duży podstawnik fenyłowy (*racemat*).



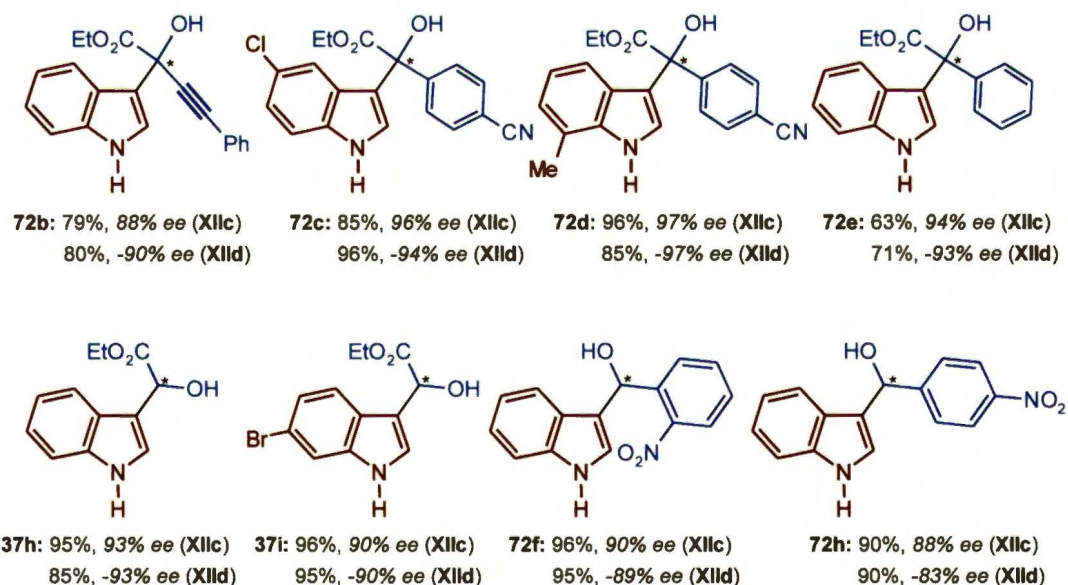
Rysunek 38

Deng^{131,132} rozszerzył gamę elektrofili na aldehydy arylowe, glioksalany i α -ketoestry (Schemat 49, Rysunek 39), używając jako katalizatory pochodne chininy **XIc** i chinidyny **XId**, co pozwoliło otrzymać oczekiwane produkty (**37h**, **37i**, **72a-h**) z dobrymi wydajnościami (63-96%) i wysokimi enancjoselektywnościami (83-97% *ee*).



Schemat 49

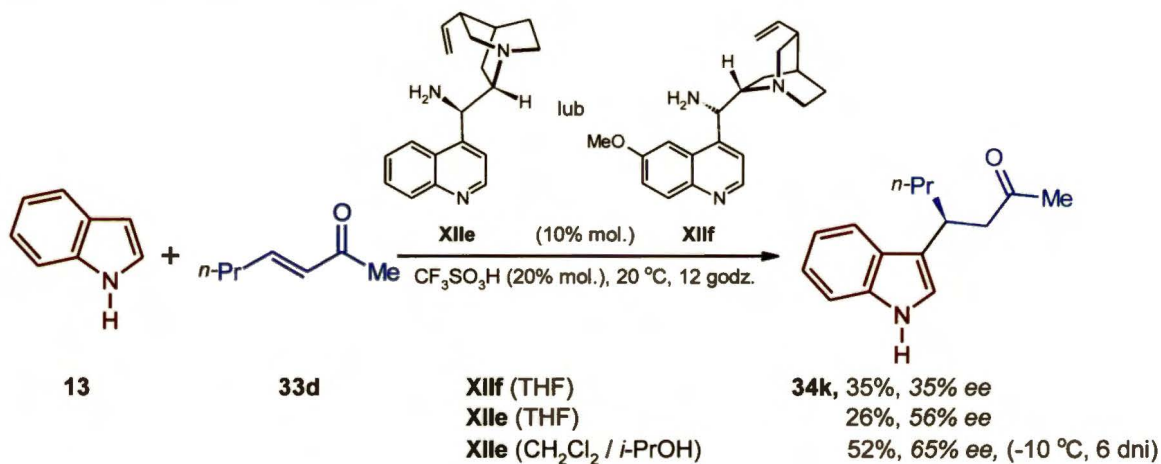
Katalizatory z fragmentem mocznikowym (**XIn,o**), które Deng z powodzeniem użył w reakcji F-C indoli z iminami, tym razem były mało aktywne (konwersja < 5%) i prowadziły do niskich nadmiarów enancjomerycznych (11% *ee*).



Rysunek 39

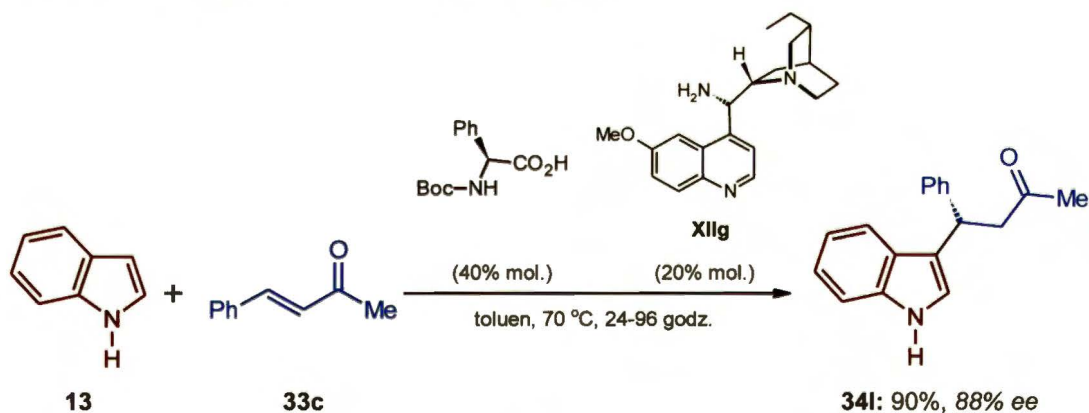
Pochodne alkaloidów kory chinowej katalizują również reakcje F-C indoli (**13**) z α,β -nienasyconymi ketonami **33**. Reakcje tego typu przeprowadził Chen,¹³³ posługując się katalizatorami **XIe** i **XIIf** (Schemat 50), otrzymanymi odpowiednio z cynchoniny

(**XIIb**) i chininy. Aktywacja α,β -nienasyconych ketonów **33**, w tym przypadku, polega prawdopodobnie na utworzeniu bardziej elektrofilowego kationu iminiowego z pierwszorzędowym podstawnikiem aminowym katalizatorów **XIIe** lub **XIIIf**. Z kolei, fragment trzeciorzędowej aminy katalizatorów **XIIe** i **XIIIf**, tworząc wiązanie wodorowe z indolem (**13**), zwiększa jego nukleofilowość.



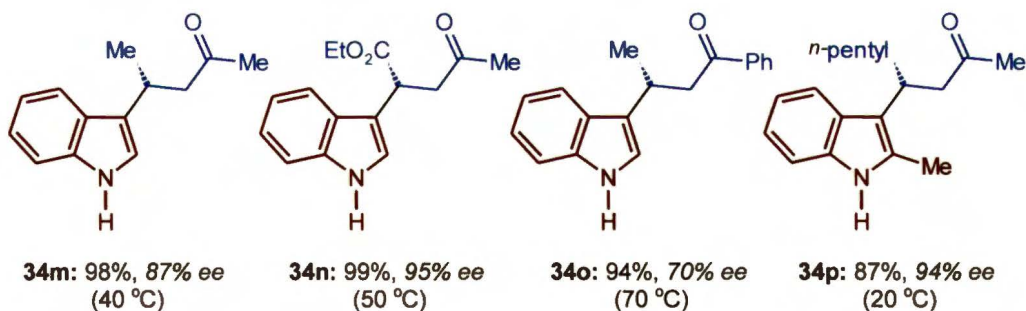
Schemat 50

Poprawę wydajności (87-99%) i enancjoselektywności (87-95% *ee*) w tego typu reakcji zanotował Melchiorre¹³⁴ zastępując achiralny kokatalizator CF₃SO₃H przez *D*-*N*-Boc-fenyloglicynę (Schemat 51, Rysunek 40).



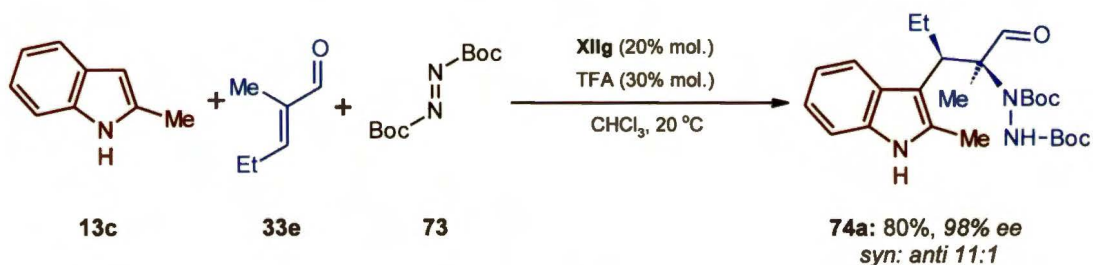
Schemat 51

Niższy nadmiar enancjomeryczny (70% *ee*) zaobserwowano jedynie w reakcji F-C z α,β -nienasyconym ketonem, w którym przy grupie karbonylowej znajduje się podstawnik fenyłowy zamiast metylowego.



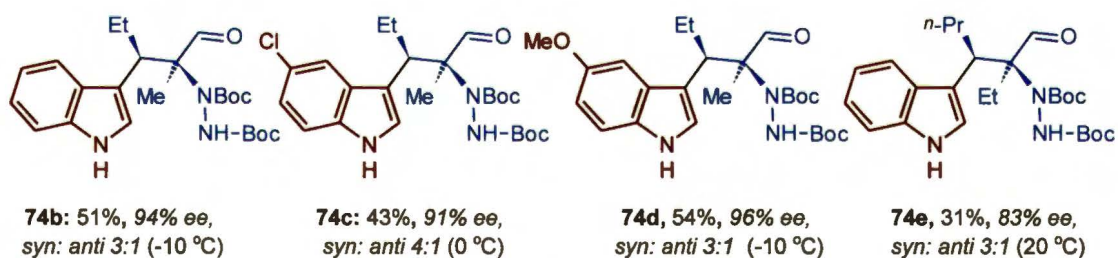
Rysunek 40

Melchiorre¹³⁵ opracował również reakcję multikomponentową, w której po połączeniu pochodnej indolu z α,β -nienasyconym aldehydem typu **33** następuje aminowanie w pozycji α grupy aldehydowej (Schemat 52, Rysunek 41).



Schemat 52

Autor sugeruje mechanizm iminowo-enaminowy, analogiczny do przedstawionego na Schemacie 37 (strona 45).



Rysunek 41

2.4 Konkluzje

Duże zainteresowanie reakcją F-C wynika z wysokiej ekonomii atomowej tworzenia wiązania węgiel-węgiel oraz z łatwości funkcjonalizacji pierścieni furanowych, tiofenowych, pirolowych i indolowych, powszechnie występujących w związkach o znaczeniu biologicznym. Świetnymi czynnikami alkilującymi okazały się aldehydy, ketony, iminy, enaminy, epoksydy, nitroolefiny oraz α,β -nienasycone związki karbonylowe. Rozmaitość substratów wymusza z kolei różnorodność stosowanych katalizatorów, które wzajemnie się uzupełniają. Mimo intensywnych badań, zaprezentowany w niniejszym przeglądzie literaturowym enancjoselektywny wariant reakcji Friedela-Craftsa wymaga dalszych udoskonaleń. Poważne wyzwanie stanowi zmniejszenie ilości katalizatora użytego do reakcji, jak również skrócenie czasu jej trwania. Również rodzaj użytych związków heteroaromatycznych, w większości omówionych przykładów, dotyczy pochodnych indolu i reaktywnych pochodnych pirolu, natomiast pochodne furanu, tiofenu, a także pirole o niższej nukleofilowości są znacznie rzadziej stosowane.

3 Badania własne

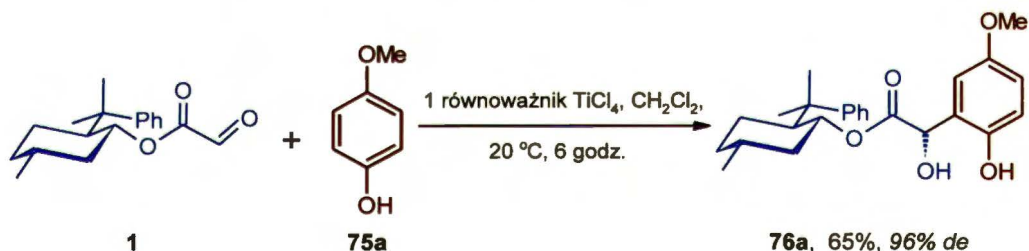
3.1 Wprowadzenie

Nadrzędnym celem mojej pracy doktorskiej było pogłębienie naszej wiedzy o asymetrycznej reakcji Friedela-Craftsa, w szczególności zaś takiego jej wariantu, w którym używa się związków heteroaromatycznych oraz glioksalany alkilowe, będące aldehydami o wyjątkowych właściwościach elektrofilowych. Jednym z głównych celów częściowych było zoptymalizowanie tej reakcji w ten sposób, aby prowadziła do pożądaných produktów z wysoką wydajnością i równie wysoką stereoselektywnością. Dodatkowy nacisk położyłem na prostotę opracowywanej metody, czyli np. łatwą dostępność używanych substratów i katalizatora, łagodne warunki prowadzenia reakcji oraz zminimalizowane ilości użytego rozpuszczalnika i katalizatora. Przeprowadzona w ten sposób optymalizacja miała ułatwić ewentualne zastosowanie tej metody w przemyśle. Mam nadzieję, że przedstawione w dalszej części rozprawy wyniki badań spełniły w jakiejś mierze powyższe oczekiwania.

Rozdział „Badania własne” składa się z sześciu podrozdziałów. W pierwszym opisałem diastereoselektywną reakcję Friedela-Craftsa glioksalanu (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenylmentylu (1) z pochodnymi furanu (3), którą prowadziłem w obecności achiralnych kwasów *Lewis*a ($MgBr_2$, $SnCl_4$). Trzy następne podrozdziały dotyczą enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa glioksalanów alkilowych z pochodnymi furanu (3), tiofenu (4) i pirolu (5). Przemiany te przeprowadziłem w obecności katalitycznej ilości chiralnych kwasów *Lewis*a (między innymi wobec kompleksu (*R*)-BINOLu z kationem Ti^{4+}). W szóstym podrozdziale przedstawiłem badania nad powiększaniem skali reakcji F-C w wariacie enancjoselektywnym, koncentrując się nad zmniejszeniem względnej ilości użytego katalizatora i rozpuszczalnika. W ostatnim podrozdziale przedstawiłem model stereochemiczny badanej reakcji F-C katalizowanej chiralnym kompleksem (*R*)-BINOLu z kationem Ti^{4+} .

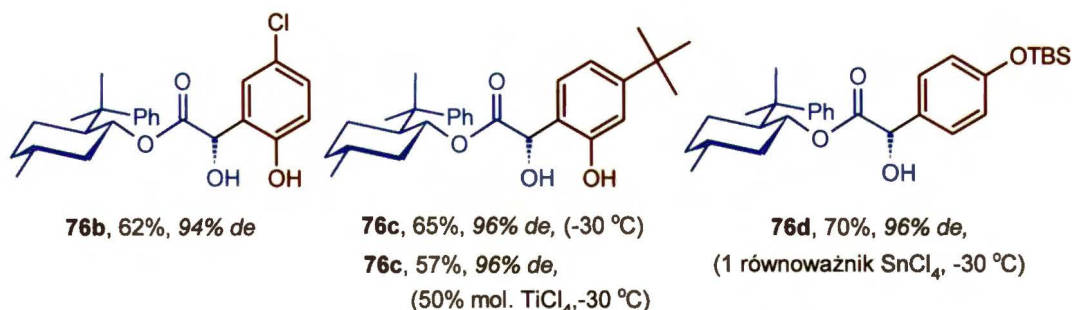
3.2 Diastereoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem 8-fenylomentylu

Glioksalan 8-fenylomentylu (**1**) po raz pierwszy został otrzymany w 1982 roku przez Whitesella.¹³⁶ Autor przeprowadził wówczas reakcje Grignarda i enową ze związkiem **1**, otrzymując niemal czyste diastereomerycznie produkty z bardzo dobrymi wydajnościami. W późniejszym okresie zbadano bardziej szczegółowo reakcję enową, rozszerzając gamę olefin,¹³⁷ jednak we wszystkich przypadkach konieczne było użycie silnych kwasów *Lewisa* (SnCl_4 , TiCl_4) jako katalizatorów, co związane było z koniecznością prowadzenia reakcji w niskiej temperaturze ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) i bezwodnych warunkach. Warunki pozwalające na ominięcie tych utrudnień opracowaliśmy w naszym Zespole, zastępując silne kwasy *Lewisa* słabszym ZnBr_2 , co umożliwiło znaczące złagodzenie warunków reakcji enowej, bez pogorszenia jej wydajności i diastereoselektywności.¹³⁸ Glioksalan 8-fenylomentylu (**1**) został również z powodzeniem użyty w reakcjach Dielsa-Aldera,¹³⁹ aldolowej,¹⁴⁰ Henry'ego,^{21,22,141} Mority–Baylisa–Hillmana,¹⁴² addycji odczynników metaloorganicznych do grupy karbonylowej^{11,143} oraz w reduktywnym sprzęganiu.¹⁴⁴



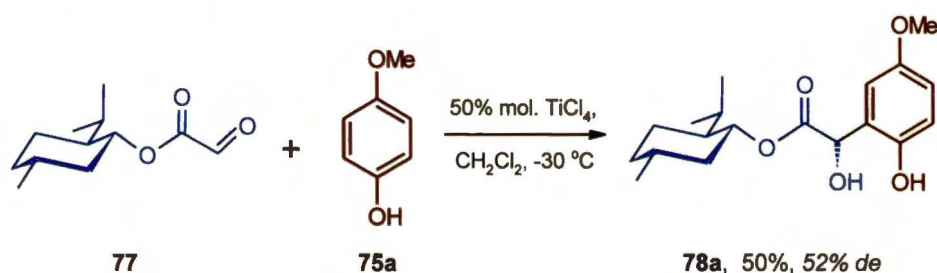
Schemat 53

Reakcję Friedela-Craftsa z glioksalanem 8-fenylomentylu (**1**) po raz pierwszy opisała Bigi (Schemat 53, Rysunek 42),¹⁴⁵ używając niezabezpieczone na atomie tlenu pochodne fenolu (np. **75a**) jako nukleofile, co prowadziło z wysoką selektywnością do monopodstawionych w pozycji *orto* pochodnych **76a-c**. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej dużą grupą *tert*-butylodimetylosililową (TBS) spowodowało, zgodnie z oczekiwaniem, powstanie w reakcji głównie produktu *para* **76d**.^{145c} Spośród różnych kwasów *Lewisa* (EtAlCl_2 , BCl_3 , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$, SnCl_4 , TiCl_4) najlepsze okazały się TiCl_4 i SnCl_4 . Zazwyczaj używano jeden równoważnik molowy kwasu *Lewisa*, jednak zmniejszenie jego ilości do 0,5 równoważnika nie wpływało negatywnie na diastereoselektywność, jedynie nieznacznie pogarszało wydajność (**76c**).



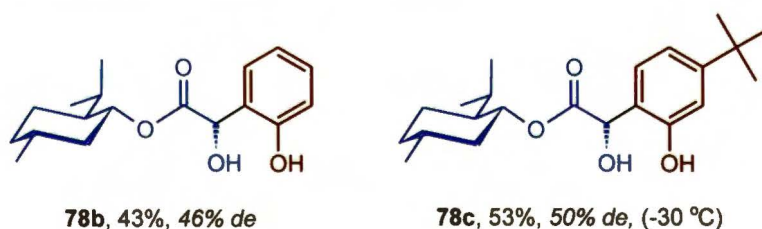
Rysunek 42

Użycie glioksalanu mentylu (**77**) zamiast glioksalanu 8-fenylomentylu (**1**), spowodowało znaczny spadek diastereoselektywności w reakcji z fenolem **75a** (Schemat 54).^{145a} Wyjaśnienie tej obserwacji zostanie omówione przy okazji analizy modelu stereochemicznego (Podrozdział 3.2.7).



Schemat 54

Użycie w reakcji z glioksalanem mentylu (**77**) fenolu i jego *m*-*tert*-butylowej pochodnej również prowadziło do produktów **78b** i **78c** monopodstawionych w pozycji *orto* w stosunku do grupy hydroksylowej (Rysunek 43).

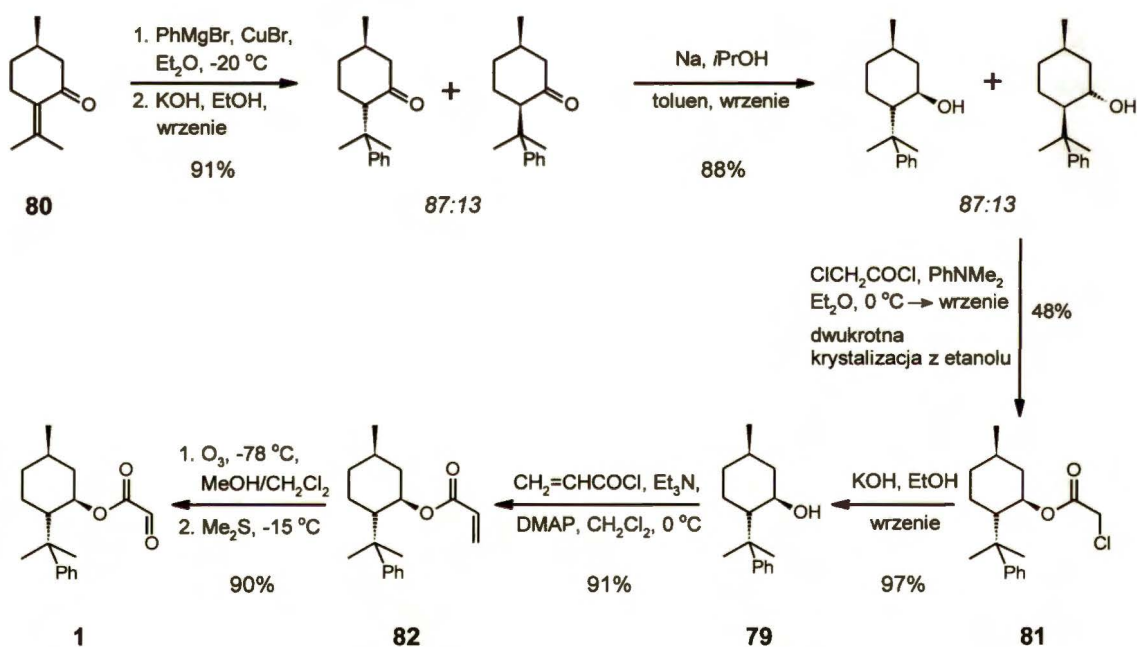


Rysunek 43

3.2.1 Otrzymywanie substratów: glioksalanu 8-fenylomentylu i pochodnych furanu

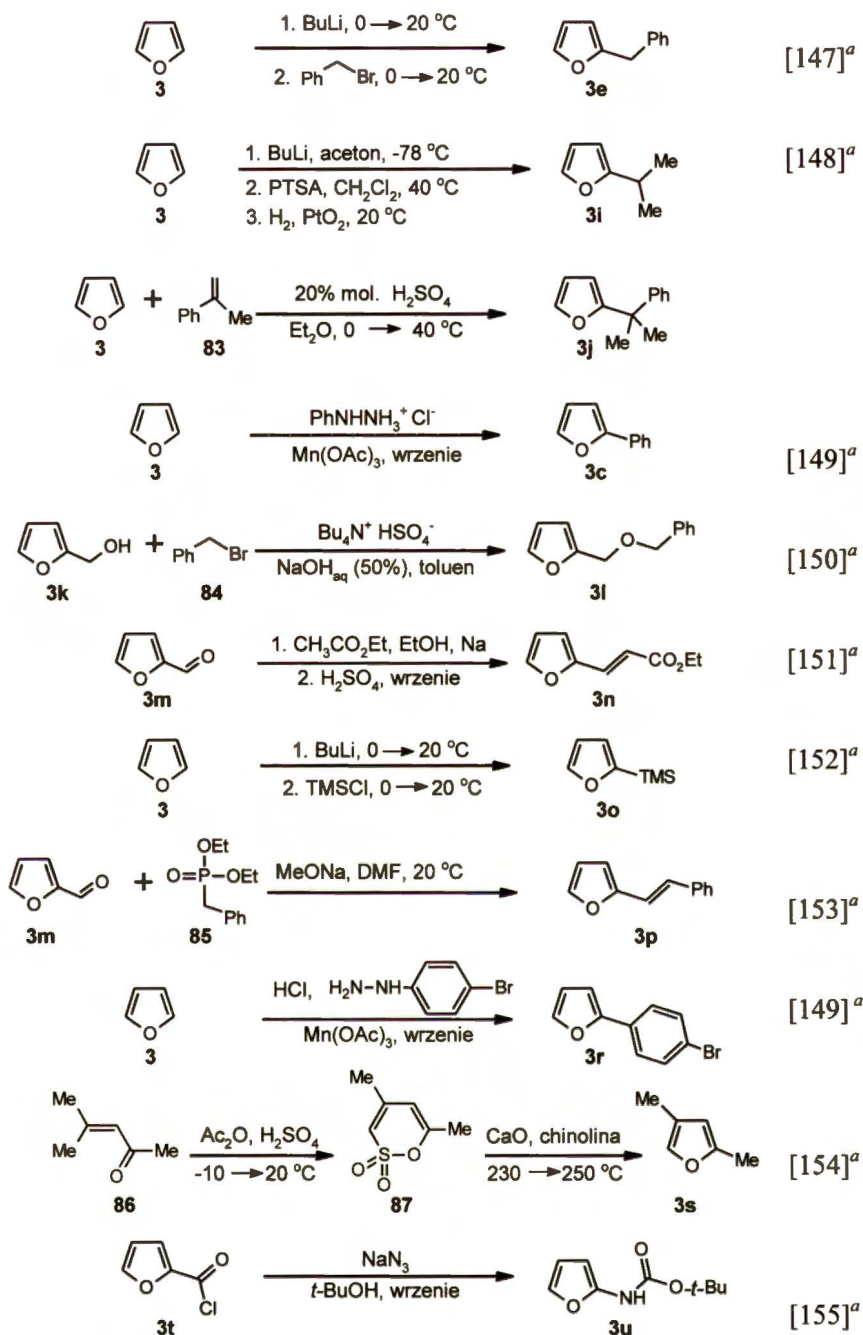
Syntezę czystego optycznie (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenylomentolu (**79**) wykonałem w oparciu o metodę opracowaną przez Coreya i Ensleya.¹⁴⁶ Jako substrat posłużył mi

(*R*)-pulegon (**80**), który w pięcioetapowej syntezie przekształciłem w 8-fenylomentol (**79**) z sumaryczną wydajnością 37% (Schemat 55). W pierwszym etapie, w obniżonej temperaturze (-20 °C), (*R*)-pulegon (**80**) poddałem reakcji addycji typu Michaela z generowanym *in situ* związkiem miedziorganicznym. Następnie, po izomeryzacji w środowisku zasadowym (KOH/EtOH) i redukcji (Na/*i*PrOH), otrzymałem mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 87:13, z przewagą (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenylomentolu (**79**). Główny diastereoizomer wyodrębniłem przez dwukrotną krystalizację chlorooctanu 8-fenylomentylu (**81**) z etanolu. W celu otrzymania gliksalanu **1**, czysty optycznie alkohol **79** przekształciłem w akrylan **82**, który ostatecznie poddałem ozonolizie. (*R*)-Pulegon (**80**) jest handlowo dostępny, natomiast (*S*)-pulegon można otrzymać z dostępnego handlowo (*S*)-cytronellolu,^{146a} co stwarza możliwość wykorzystania w badaniach obu enancjomerów gliksalanu **1**.



Schemat 55

Większość pochodnych furanu (**3c**, **3e**, **3i**, **3l**, **3n-s**, **3u**) otrzymałem na drodze prostych syntez opisanych w literaturze (Schemat 56).¹⁴⁷⁻¹⁵⁵ Do tej pory nie znany w literaturze furan **3j**, otrzymałem w reakcji F-C furanu (**3**) z α -metylostyrenem (**83**), w obecności katalitycznej ilości H₂SO₄. Pozostałe substraty były dostępne handlowo.



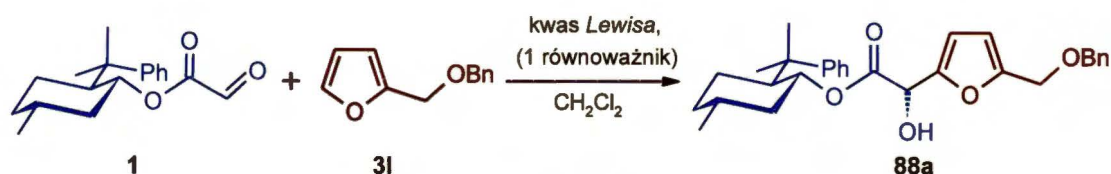
Schemat 56

Ze względu na nietrwałość stosowanych furanów, należy je chronić przed promieniowaniem słonecznym i najlepiej przechowywać w obniżonej temperaturze (~4°C).

^aodnośnik do artykułu źródłowego

3.2.2 Wybór katalizatora dla diastereoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

Wyboru katalizatora dokonałem w oparciu o modelową reakcję F-C 2-benzylksymetylofuranu (**3I**) z gliksalanem 8-fenylomentylu (**1**) (Schemat 57). Warto podkreślić, że racemiczny analog otrzymanego produktu **88a** został użyty przez Achmatowicza¹⁵⁶ w totalnej syntezie racemicznej ułozy.



Spośród najmocniejszych kwasów *Lewisa* (SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), wymagających prowadzenia reakcji w obniżonej temperaturze ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) i osuszonym rozpuszczalniku (CH_2Cl_2 suszony znad CaH_2), najlepszą wydajność (87%) i wysoki nadmiar diastereomeryczny ($>99\%$ ee) otrzymałem dla SnCl_4 (Tabela 7).

Tabela 7. Wpływ katalizatora na wyniki reakcji F-C gliksalanu **1** z furanem **3I**

Lp.	Kwas <i>Lewisa</i> ^a	T [°C]	t [godz.]	W [%]	De [%]
1	SnCl_4	-78	5	87	>99
2	TiCl_4	-78	5	32	>99
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	-78	5	40	~90
4	$(\text{F}_3\text{CSO}_3)_2\text{Cu}$	od -78 do 20	5	48	51
5	$(\text{F}_3\text{CSO}_3)_2\text{Sn}$	od -78 do 20	5	63	64
6	3% mol. $(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3\text{Yb}$	20	48	87	54
7	MgBr_2	20	2	96	89
8	MgCl_2	20	24	61	85
9	ZnBr_2	od -78 do 20	4	60	65
10	LiClO_4	20	72	ślady produktu	
11	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	20	72	ślady produktu	

^atam gdzie nie podano stosowano jeden równoważnik kwasu *Lewisa*

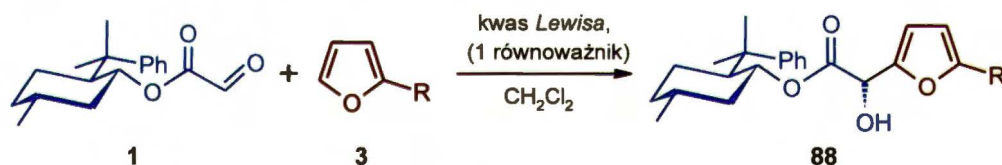
Użycie TiCl_4 pozwoliło otrzymać produkt **88a** z równie wysoką diastereoselektywnością, jednak wydajność była niezadowalająca (32%). Słabsze kwasy *Lewisa*, jakimi są tryflany metali przejściowych ($(\text{F}_3\text{CSO}_3)_2\text{Sn}$, $(\text{F}_3\text{CSO}_3)_2\text{Cu}$, $(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3\text{Yb}$), wymagały podwyższenia temperatury prowadzenia reakcji do $20\text{ }^\circ\text{C}$,

co zapewniło dobrą wydajność, jednak przy niskiej diastereoselektywności. Dostępne i tanie sole magnezu ($MgBr_2$, $MgCl_2$) oraz cynku ($ZnBr_2$) promowały reakcję modelową w łagodnych warunkach, zapewniając bardzo dobrą diastereoselektywność w przypadku soli magnezu i trochę gorszą w przypadku soli cynku. Najmniej wydajnymi katalizatorami okazały się $ClCH_2CO_2H$ i $LiClO_4$, przy użyciu których obserwowałem powstawanie zaledwie śladowych ilości produktu **88a**.

W rezultacie, do dalszych badań wybrałem łatwo dostępne katalizatory, które w reakcji modelowej dają dobre ($ZnBr_2$) lub bardzo dobre wyniki ($MgBr_2$, $MgCl_2$), jak również mniej wygodny w użyciu $SnCl_4$, który umożliwił syntezę czystego optycznie produktu **88a**.

3.2.3 Reakcja prowadzona wobec bromku cynku

Bromek cynku był z powodzeniem używany w naszym Zespole w reakcjach hetero-*Dielsa-Aldera*,^{125a} allilowania¹¹ oraz enowej.¹³⁸ Zachęcony dobrymi wynikami poprzedników, postanowiłem szczegółowiej zbadać reakcję F-C glioksalanu 8-fenylomentylu (**1**) z wybranymi pochodnymi furanu (**3**), prowadząc ją w obecności jednego równoważnika $ZnBr_2$ (Schemat 58).



Schemat 58

Pochodne furanu (**3**) z podstawnikiem alkilowym przy C-2, takie jak 2-metylofuran (**3a**) czy 2-benzylofuran (**3e**) prowadziły do oczekiwanych produktów (**88b** i **88c**) z nadmiarem diastereomerycznym 80% *ee*, przy wydajnościach odpowiednio 62 i 90% (Tabela 8). Wydajność i diastereoselektywność reakcji z mniej reaktywnymi substratami – furanem (**3**) i 2-benzyloksymetylofuranem (**3l**) wahały się w granicach 60-65% (produkty **88a**, **88d**). Natomiast deaktywowany grupą elektronoakceptorową 2-acetylofuran (**3w**), w obecności $ZnBr_2$, w ogóle nie ulegał reakcji z glioksalanem 8-fenylomentylowym (**1**). Stosując $ZnBr_2$ konieczne jest schłodzenie mieszaniny reakcyjnej w momencie dodawania furanu (**3**) do ok. $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po upływie 5 min można usunąć łaźnię chłodzącą i pozwolić mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury

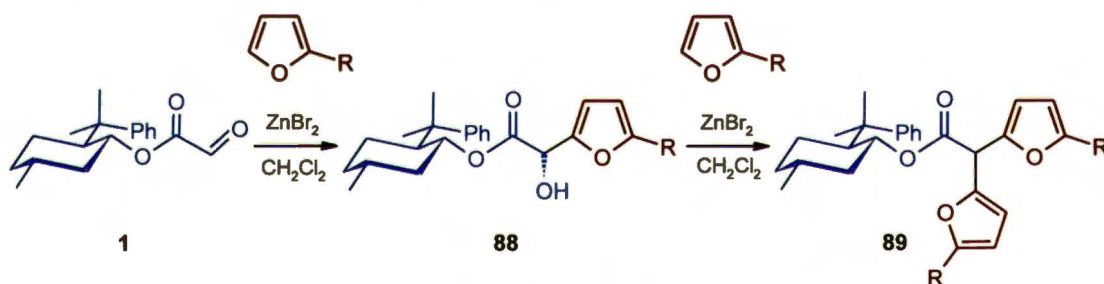
20 °C. Jeżeli furan dodawałem w temperaturze pokojowej, wówczas reakcja biegła w wielu kierunkach i powstawała mieszanina produktów ubocznych.

Tabela 8. Reakcja F-C glioksalanu **1** z pochodnymi furanu typu **3** prowadzona w obecności $ZnBr_2$ ^a

Lp.	R	Produkt	t [godz.]	W [%]	De [%]
1	Me	88b	2	62	80
2	Bn	88c	2	90	80
3	H	88d	4	65	61
4	CH ₂ OBn	88a	4	60	65
5	COMe	88e	72	ślady produktu	

^areakcję prowadzono w CH₂Cl₂ (5 ml) używając 1 mmola $ZnBr_2$, 1 mmola glioksalanu **1** i 1,5 mmola pochodnej furanu; przed dodaniem pochodnej furanu reakcję schłodzono do -78 °C, a następnie ogrzano do 20 °C.

W reakcjach promowanych przez $ZnBr_2$, oprócz produktów typu **88**, obserwowałem również bis-produkty typu **89**, powstające w wyniku przyłączenia dwóch cząsteczek pochodnej furanu (**3**) do jednej cząsteczki glioksalanu (Schemat 59).



Schemat 59

Powstawanie bis-produktów jest zjawiskiem znanym i zostało zaobserwowane chociażby przez Xiao (Schemat 16, strona 27).⁷⁷

3.2.4 Reakcje z solami magnezu

Przeprowadzone próby z $MgBr_2$ i $MgCl_2$ zachęciły mnie do dalszych badań nad solami magnezu (Tabela 9). W reakcji modelowej (Schemat 58) z udziałem 2-benzylotymetylfuranu (**31**), $MgCl_2$ wykazywał niższą aktywność niż $MgBr_2$, dlatego jego użycie wymagało dłuższych czasów reakcji. Ponadto, $MgBr_2$ pozwalał na otrzymanie wyższej indukcji asymetrycznej niż $MgCl_2$.

Tabela 9. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **1** z 2-benzylksymetylofuranem (**3I**) prowadzonych w obecności soli magnezu^a

Lp.	Kwas Lewisa ^a	t [godz.]	W [%]	De [%]
1	MgCl ₂	24	61	85
2	MgBr ₂	2	96	89
3	MgSO ₄	72	ślady produktu	
4	MgBr ₂ ·Et ₂ O	5	93	86
5	MgBr ₂ ·0,5H ₂ O	5	97	89
6	MgBr ₂ ·1,5H ₂ O	24	58	91
7	MgBr ₂ ·6H ₂ O	72	ślady produktu	
8	10% mol. MgBr ₂ ·Et ₂ O	432	71	66
9	10% mol. MgBr ₂ ·Et ₂ O	96	20	63
10	10% mol. MgCl ₂	168	48	44
11 ^b	20% mol. MgCl ₂	60	82	34

^areakcję prowadzono w temperaturze 20 °C w CH₂Cl₂ (5 ml), używając 1 mmola kwasu Lewisa, 1 mmola glioksalanu **1** i 1,5 mmola furanu **3I**; ^breakcja z 2-metylofuranem (**3a**).

Bardzo dobre wyniki reakcji modelowej (**1** + **3I**) otrzymałem stosując jeden równoważnik MgBr₂·Et₂O. Niestety, użycie eteratu w reakcji z bardziej reaktywnym 2-metylofuranem (**3b**), generuje produkty uboczne i tym samym zmniejsza wydajność, w przeciwieństwie do wolnego MgBr₂, z którym obserwowałem jedynie ślady niepożądanych produktów. Przeprowadziłem również reakcję z hydratem MgBr₂ zawierającym ok. 50% molowych H₂O, który można łatwo otrzymać, pozostawiając na 12 godzin suchy MgBr₂ na powietrzu. Okazało się, że niewielka ilość wody nie wpłynęła na otrzymaną wartość nadmiaru diastereomerycznego i wydajność. Zastosowanie katalizatorów magnezowych staje się w ten sposób wygodne, ponieważ nie ma konieczności stosowania suchego rozpuszczalnika. Dodatkową zaletą prowadzenia reakcji w obecności MgBr₂·0,5H₂O jest brak jakichkolwiek produktów ubocznych w mieszaninie poreakcyjnej. Zwiększenie ilości wody do 1,5 równoważnika (MgBr₂·1,5H₂O) powoduje znaczny spadek wydajności (z 97 do 58%), lecz nie wpływa na diastereoselektywność reakcji. Dalsze zwiększenie zawartości wody do 6 równoważników (MgBr₂·6H₂O) doprowadziło do zahamowania reakcji. Z kolei użycie katalitycznej ilości soli magnezowej (MgBr₂, MgBr₂·0,5H₂O, MgBr₂·Et₂O, MgCl₂) spowodowało znaczne wydłużenie czasu prowadzenia reakcji oraz spadek wydajności i nadmiaru diastereomerycznego produktu.

Dalsze badania reakcji modelowej, prowadzonej w obecności jednego równoważnika $\text{MgBr}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, wykazały, że nadmiar diastereomeryczny produktu **88a** nie ulega zmianie w czasie prowadzenia reakcji. Natomiast poddanie produktu **88a** (65% *de*) działaniu jednego równoważnika $\text{MgBr}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ przez 24 godziny nie spowodowało zmiany wartości *de*, co sugeruje, że indukcja asymetryczna w tych reakcjach jest wynikiem wysoce stereoselektywnej addycji, a nie procesu równowagowania.

Tabela 10. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **1** z pochodnymi furanu typu **3**, prowadzonych w obecności soli magnezu

Lp.	Kwas Lewisa ^a	R	Substrat	Produkt	t [godz.]	W [%]	De [%]
1	MgBr ₂ MgCl ₂	H	3	88d	3	99	90
					18	72	88
2	MgBr ₂ MgCl ₂	Me	3a	88b	2	94	94
					24	99	86
3	MgBr ₂ MgCl ₂	Et	3d	88f	3	99	95
					24	96	86
4	MgBr ₂ MgCl ₂	Bn	3e	88c	2	99	96
					24	99	96
5	MgBr ₂ MgCl ₂	<i>i</i> -Pr	3i	88g	24	69	95
					24	52	80
6	MgBr ₂ MgCl ₂	<i>t</i> -Bu	3f	88h	3	99	97
					17	90	54
7	MgBr ₂ MgCl ₂	CMe ₂ Ph	3j	88i	2	96	97
					17	96	87
8	MgBr ₂ MgCl ₂	Ph	3c	88j	3	99	99
					45	98	98
9	MgBr ₂ MgCl ₂	CH ₂ OH	3k	88k	5	85	79
					72	83	76
10	MgBr ₂ MgCl ₂	<i>E</i> -CH=CHCO ₂ Et	3n	88l	24	70	83
					500	85	54
11	MgBr ₂ MgCl ₂	Si Me ₃	3o	88m	3	99	98
					24	72	92
12 ^b	MgBr ₂	OMe	3b	88n	3	95	84

^areakcje prowadzono w temperaturze 20 °C w CH₂Cl₂ (5 ml) używając 1 mmola kwasu Lewisa, 1 mmola gliksalanu **1** i 1,5 mmola pochodnej furanu; ^breakcję prowadzono w temperaturze -5 °C.

Spośród różnych soli magnezowych, główną uwagę skupiłem na dwóch: $MgBr_2$ i tańszym $MgCl_2$. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **1** z pochodnymi furanu typu **3**, przeprowadzone w obecności tych soli (jeden równoważnik), zostały przedstawione w Tabeli 10. Świetnymi substratami okazały się 2-alkilo i 2-arylofurany (**3a**, **3c-f**, **3i**, **3j**), podobnie jak mniej reaktywny furan (**3**), czy częściowo zdeaktywowany furyloakrylan **3n**. Bardzo dobry rezultat otrzymałem również z pochodną furanu podstawioną grupą trimetylosililową w pozycji 2 (**3o**) oraz z furanem **3k**, który zawiera niezabezpieczoną grupę hydroksylową. Natomiast nie obserwowałem powstawania produktu w reakcji z 2-acetylofuranem (**3w**), podobnie jak miało to miejsce w przypadku analogicznej reakcji promowanej przez $ZnBr_2$.

Katalizator $MgBr_2$ umożliwia syntezę większości produktów typu **88** z wydajnościami i nadmiarami diastereomerycznymi większymi niż 95%. Jest on bardziej aktywny niż $MgCl_2$, co uwidacznia się w różnicy czasów prowadzenia reakcji. W obecności $MgBr_2$ reakcja kończy się po upływie 2 do 5 godzin, natomiast w obecności $MgCl_2$ po upływie 24 do 72 h (podane czasy ulegają niewielkim zmianom w zależności od reaktywności użytego furanu). Znacznie dłuższego czasu prowadzenia reakcji wymaga częściowo deaktywowany furyloakrylan **3n** (z $MgBr_2$ 24 godziny, podczas gdy z $MgCl_2$ prawie trzy tygodnie). W większości przypadków również nadmiar diastereomeryczny jest nieco wyższy, gdy zastosuje się $MgBr_2$. W przypadku użycia $MgBr_2$ rodzaj podstawnika w furanie (**3**) ma niewielki wpływ na diastereoselektywność, przy czym nieznacznie lepsze indukcje uzyskałem dla furanów z podstawnikami o dużej zawadzie przestrzennej. Syntezę takich związków jak **88d**, **88c**, **88j**, **88k** lub **88m** można równie dobrze przeprowadzić w obecności chlorku jak i bromku magnezu, otrzymując takie same (lub porównywalne) wartości nadmiaru diastereomerycznego i wydajności. Główną zaletą $MgCl_2$ jest jego niska cena.

3.2.5 Reakcje z czterochlorkiem cyny

$SnCl_4$ jest znacznie mocniejszym kwasem *Lewisa* niż wcześniej omówione sole magnezu i cynku. Z powodu jego wysokiej aktywności, reakcje należy prowadzić w obniżonej temperaturze ($-78^\circ C$). Zastosowanie $SnCl_4$ wymaga bezwodnych warunków, co związane jest z użyciem suchego rozpuszczalnika i prowadzeniem reakcji w atmosferze gazu obojętnego (argon). W porównaniu do soli magnezowych,

SnCl₄ jest dużo mniej dogodny z praktycznego punktu widzenia. W Tabeli 11 zostały przedstawione wyniki reakcji glioksalanu **1** z różnymi pochodnymi furanu (**3**), przeprowadzone w obecności SnCl₄.

Tabela 11. Reakcja F-C glioksalanu **1** z pochodnymi furanu typu **3**, prowadzona w obecności SnCl₄^a

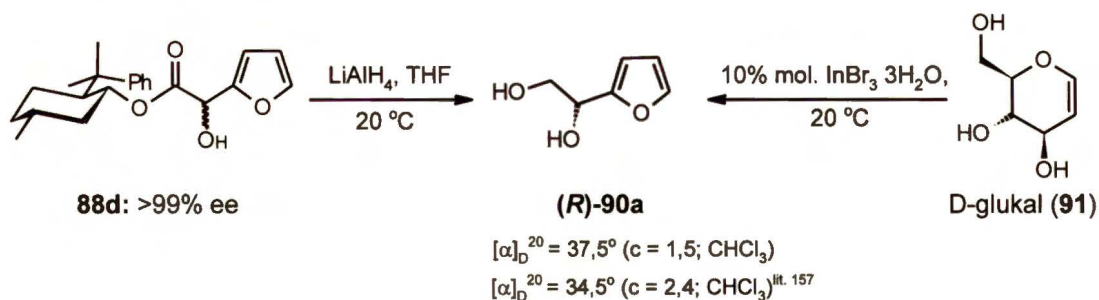
Lp.	R	Substrat	Produkt	t [godz.]	W [%]	De [%]
1	H	3	88d	2	56	>99
2	Me	3a	88b	2	41	>99
3	Bn	3e	88c	2	79	>99
4	CMe ₂ Ph	3j	88i	2	50	>99
5	Ph	3c	88j	4	87	>99
6	CH ₂ OH	3k	88k	2	60	>99
7	CH ₂ OBn	3l	88a	5	87	>99
8	Si Me ₃	3o	88m	2	45	>99
9	<i>E</i> -CH=CHCO ₂ Et	3n	88l	5	63	98

^areakcję prowadzono w temperaturze -78 °C w osuszonym CH₂Cl₂ (5 ml), używając 1 mmola SnCl₄, 1 mmola glioksalanu **1** i 1,5 mmola pochodnej furanu.

Chlorek cyny (IV) katalizuje reakcje z tymi samymi furanami, z którymi „radzi” sobie MgBr₂. Niestety, w trakcie reakcji prowadzonej w obecności SnCl₄, dochodzi do częściowego rozkładu pochodnych furanu, co wpływa na obniżenie wydajności w porównaniu do reakcji z MgBr₂. Główną zaletą zastosowania SnCl₄ jest powstawanie czystych optycznie produktów (>98% *de*). Ma to szczególne znaczenie, ponieważ zdecydowana większość produktów to substancje oleiste i nie można ich oczyścić przez krystalizację.

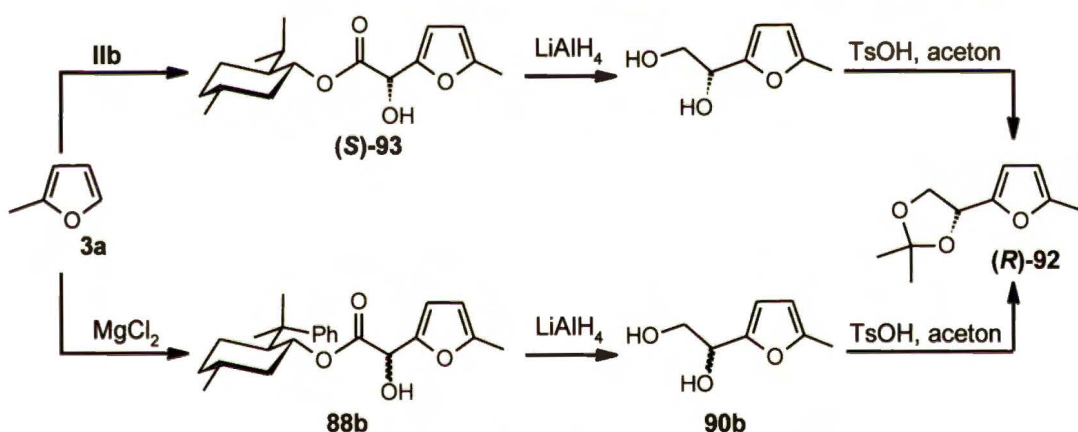
3.2.6 Określenie konfiguracji absolutnej produktów typu **88**

Konfiguracja absolutna na nowym centrum stereogenicznym została jednoznacznie określona w przypadku trzech produktów. Dla związków **88d** i **88b** przeprowadziłem odpowiednie korelacje chemiczne. Substancję **88d** zredukowałem do diolu **90a** i porównałem skręcalność właściwą z diolem otrzymanym z D-glukalu (Schemat 60).¹⁵⁷ Wynik tego porównania świadczy, że ester **88d** ma konfigurację absolutną (*S*) na centrum C-2.



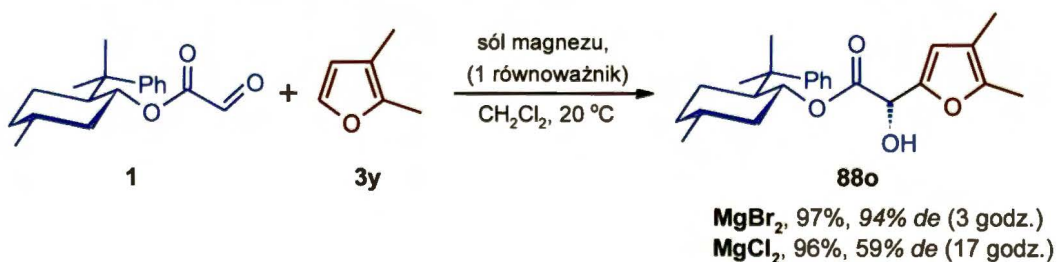
Schemat 60

Konfigurację absolutną związku **88b** określiłem przekształcając go w diol **90b**, a następnie w pochodną izopropylidenową **92** (Schemat 61). W pracy doktorskiej Piotra Kwiatkowskiego związek **92** został otrzymany ze związku **93**, którego konfigurację ustalono na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej (RAS).⁵⁹ Porównanie chromatogramów próbek związku **92**, pochodzących z obu źródeł, wykonanych z użyciem chiralnej kolumny, wykazało, że nowo utworzone centrum stereogeniczne w produkcie **88b** ma konfigurację absolutną (*S*).



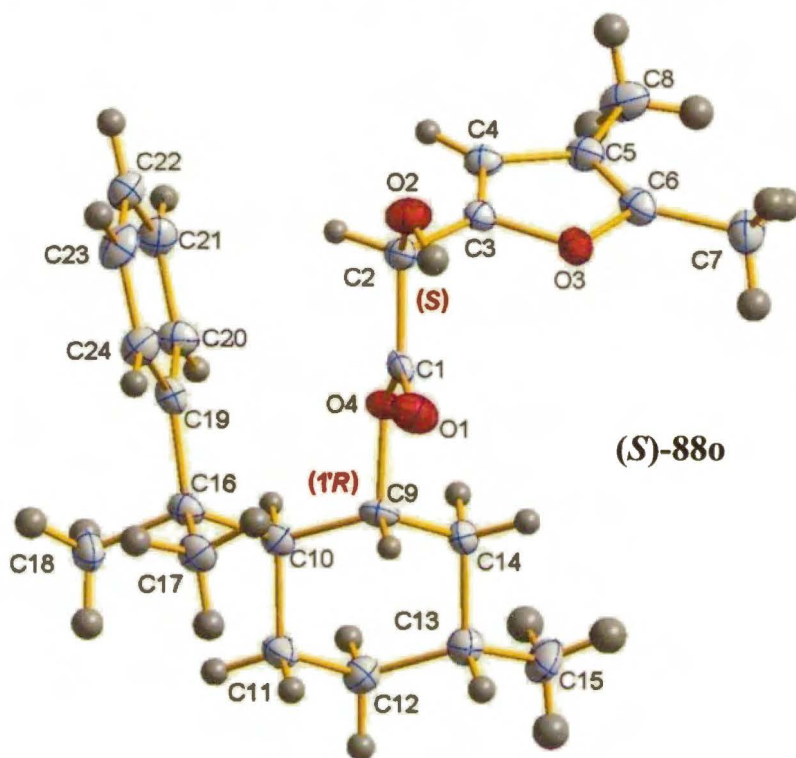
Schemat 61

Przeprowadzając reakcję glioksalu 8-fenylometylu (**1**) z 2,3-dimetylofuranem (**3y**) w obecności soli magnezu, otrzymałem krystaliczny addukt **88o** (Schemat 62). W obecności SnCl₄ powstają produkty uboczne, które uniemożliwiają krystalizację **88o**.



Schemat 62

Rentgenowska analiza strukturalna (RAS) produktu **88o** pozwoliła na określenie konfiguracji absolutnej (*S*) na nowo utworzonym centrum stereogenicznym (Rysunek 44), podobnie jak ma to miejsce w przypadku produktów **88d** i **88b**.



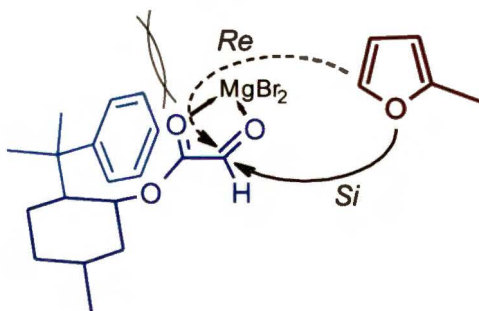
Rysunek 44

Na podstawie wyników własnych i przeglądu literatury z dużym prawdopodobieństwem zakładam, że wszystkie produkty typu **88** posiadają konfigurację absolutną (*S*) na centrum stereogenicznym C-2.

3.2.7 Model stereochemiczny reakcji Friedela-Craftsa glioksalanu 8-fenylomentylu z pochodnymi furanu

Kierunek indukcji asymetrycznej badanej reakcji F-C jest taki sam jak innych opisanych w literaturze reakcji z glioksalanem (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenylomentylu (**1**), prowadzonych w obecności chelatujących kwasów Lewisa (np. reakcji enowej, hetero-*Dielsa-Aldera*, *Friedela-Craftsa*). Większość kwasów Lewisa (SnCl_4 , TiCl_4 , ZnBr_2 , MgBr_2) nie tylko zwiększa elektrofilowość glioksalanu **1**, ale również, przez koordynację do dwóch atomów tlenu grup karbonylowych, wymusza ich

s-cis ustawienie (Rysunek 45). Za wysoką indukcję asymetryczną odpowiedzialna jest grupa fenylowa, efektywnie osłaniająca stronę *re* grupy aldehydowej glioksalanu 1.



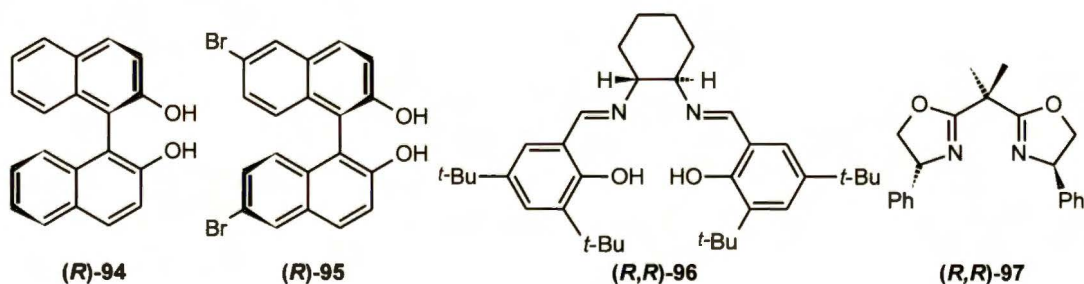
Rysunek 45

Występowanie oddziaływania między pierścieniem aromatycznym a grupą karbonylową glioksalanu 1 potwierdza analiza widm ^1H NMR. Proton grupy aldehydowej jest ekranowany polem magnetycznym wytwarzanym przez pierścień aromatyczny. Powoduje to przesunięcie sygnału z typowej dla grupy aldehydowej wartości 10 ppm do niższej wartości 8,2 ppm.¹³⁶ Brak grupy fenylowej w mentolu znacznie zmniejsza osiągnięte wartości nadmiaru diastereomerycznego (Schematy 53, 54). Podsumowując, przesłanianie strony *re* grupy aldehydowej przez grupę fenylową oraz *s-cis* ustawienie grup karbonylowych, są odpowiedzialne za wysoką diastereoselektywność w reakcjach z glioksalanem 8-fenylomentylu (1).

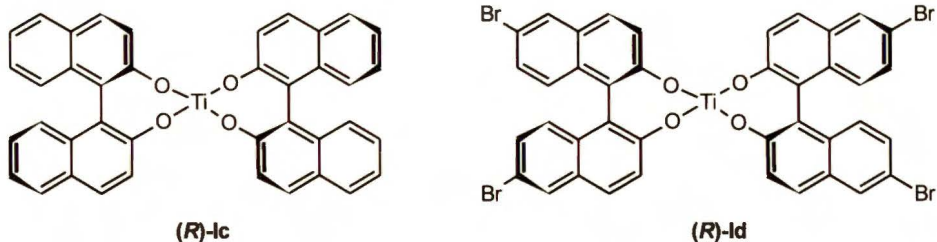
3.3 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanami alkilowymi

3.3.1 Otrzymanie chiralnych katalizatorów

Używane w pracy enancjomerycznie czyste ligandy (**94-97**) były dostępne handlowo (Rysunek 46).

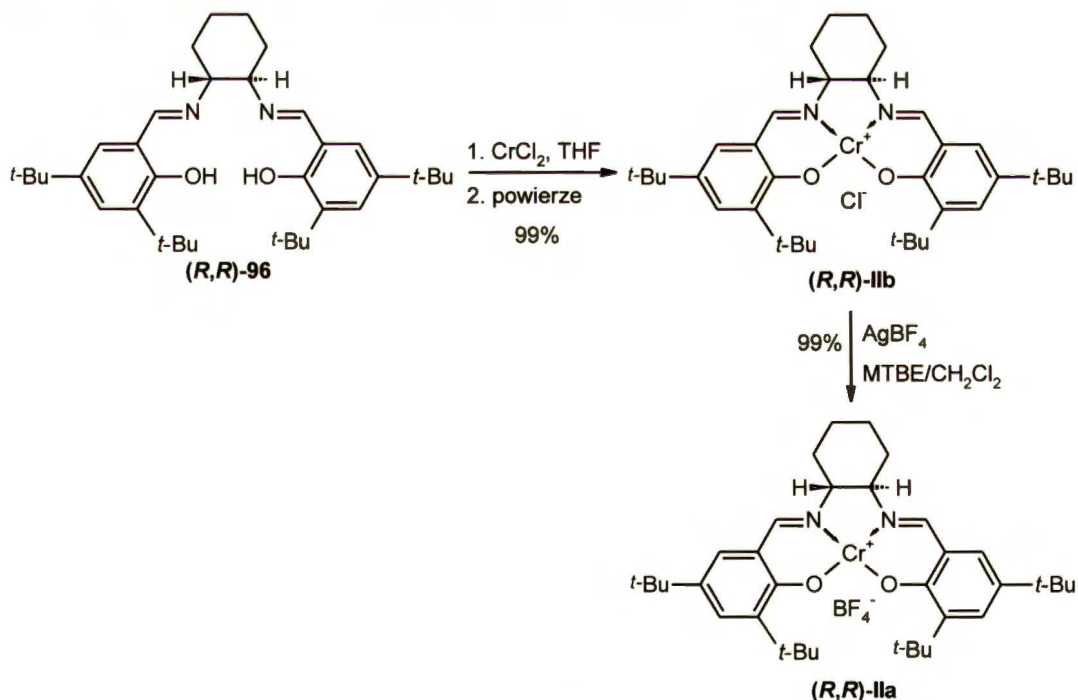


Rysunek 46



Rysunek 47

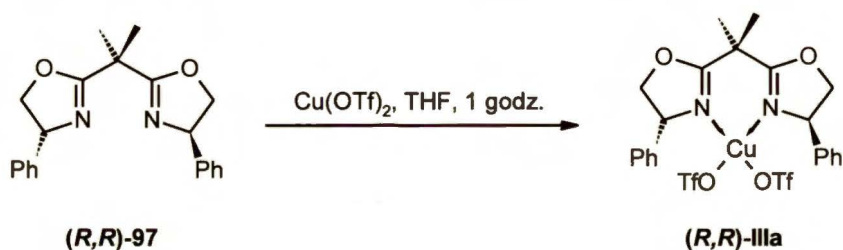
Katalizator salenowy **(R,R)-IIa** otrzymałem w trzech etapach, według procedury opisanej przez Jacobsena (Schemat 65).¹⁵⁹ W pierwszym etapie ligand **(R,R)-96**, rozpuszczony w bezwodnym THF w atmosferze gazu obojętnego, poddałem działaniu CrCl_2 , otrzymując kompleks z chromem na drugim stopniu utlenienia. Następnie, pod wpływem tlenu z powietrza atom chromu uległ utlenieniu do trzeciego stopnia (**(R,R)-IIb**). W trzecim etapie zwiększyłem aktywność kompleksu **(R,R)-IIb** wymieniając anion chlorkowy na słabiej koordynujący BF_4^- . Zaletą otrzymanego katalizatora **(R,R)-IIa** jest możliwość przechowywania w temperaturze pokojowej i atmosferze osuszonego powietrza (związek higroskopijny) przez dłuższy czas, bez negatywnego wpływu na wydajność i enancjoselektywność reakcji F-C.



Schemat 65

Katalizator bisoksazolinowy **(R,R)-IIIa** otrzymałem według metody opisanej przez Jørgensena (Schemat 66).⁴⁴ Polega ona na połączeniu liganda **(R,R)-97** z $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ i suszeniu powstałej mieszaniny pod zmniejszonym ciśnieniem (ok. 2 mmHg)

przez dwie godziny. Następnie, po dodaniu osuszonego THF, katalizator generuje się w czasie jednej godziny, bezpośrednio przed rozpoczęciem reakcji F-C. Podobnie jak w przypadku katalizatorów BINOLowych, aby uniknąć pogorszenia wyników reakcji F-C, konieczne jest użycie katalizatora (*R,R*)-IIIa tuż po wygenerowaniu.

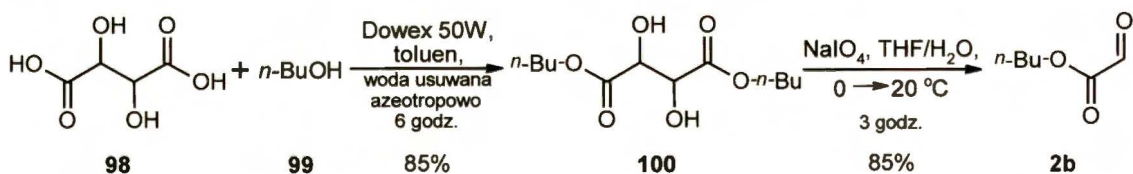


Schemat 66

3.3.2 Otrzymywanie gliksalanów alkilowych

Gliksalan etylu (**2a**) jest dostępny handlowo (Aldrich) w postaci 50% roztworu w toluenie. W celu użycia go w reakcji F-C należy odparować na wyparce większość toluenu, a następnie przedestylować pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem (ok. 20 mmHg) w obecności P₂O₅. Użycie bezpośrednio toluenowego roztworu gliksalanu etylu wpływa niekorzystnie na wydajność i enancjoselektywność reakcji F-C.

Gliksalan *n*-butylu (**2b**) otrzymałem w dwuetapowej syntezie (Schemat 67).^{59,160} Pierwszym krokiem była reakcja estryfikacji kwasu winowego (**98**) z alkoholem *n*-butylowym (**99**), katalizowana kwaśną żywicą Dowex 50W. W celu zapewnienia wysokiej wydajności, powstająca w trakcie reakcji woda była usuwana w postaci azeotropu z toluenem. Następnie, otrzymany winian di-*n*-butylu (**100**) utleniłem za pomocą NaIO₄, uzyskując gliksalan **2b** z łączną wydajnością 72%.



Schemat 67

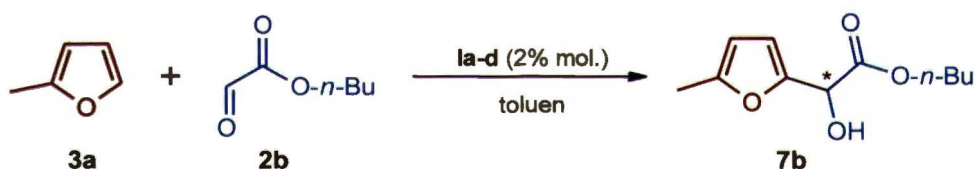
W analogiczny sposób otrzymałem gliksalany heksylu (**2d**), izobutylu (**2e**) i izopropylu (**2f**). Niestety, użycie alkoholu *t*-butylowego jako substratu nie prowadzi do oczekiwanego produktu. Gliksalany **2a**, **2b**, **2d-f**, w celu spowolnienia ich polimeryzacji, należy przechowywać w temperaturze -20 °C, najlepiej w atmosferze

gazu obojętnego (argon). Do reakcji F-C konieczne jest użycie glioksalanu świeżo przedestylowanego z nad P_2O_5 (destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem ~ 20 mmHg). Właściwie przygotowany glioksalan to klarowna ciecz o jasnosłomkowej barwie.

3.3.3 Optymalizacja reakcji modelowej 2-metylofuranu z glioksalanem *n*-butylu

Enancjoselektywna reakcja F-C 2-metylofuranu (**3a**) z glioksalanami alkilowymi typu **2** była wcześniej badana przez Jørgensena⁴⁴ i Kwiatkowskiego.⁵⁹ Duński chemik użył jako katalizatora 40% molowych kompleksu Cu^{2+} z bisoksazoliną ((*S*)-**IIIb**), otrzymując oczekiwany produkt z bardzo dobrą wydajnością ($\sim 95\%$) i niskim nadmiarem enancjomerycznym (45% ee, Rysunek 4, strona 6). Enancjoselektywność reakcji w znaczący sposób poprawił Kwiatkowski (72% ee), używając 2% molowych kompleksu Co^{2+} z liganden salenowym (**IIc**), konieczne było jednak zastosowanie ciśnienia 10 kbar (Tabela 3, strona 16).

Wobec powyższego, postanowiłem przeprowadzić próby analogicznej reakcji w obecności kompleksów Ti^{4+} z pochodnymi BINOLu (Schemat 68).



Schemat 68

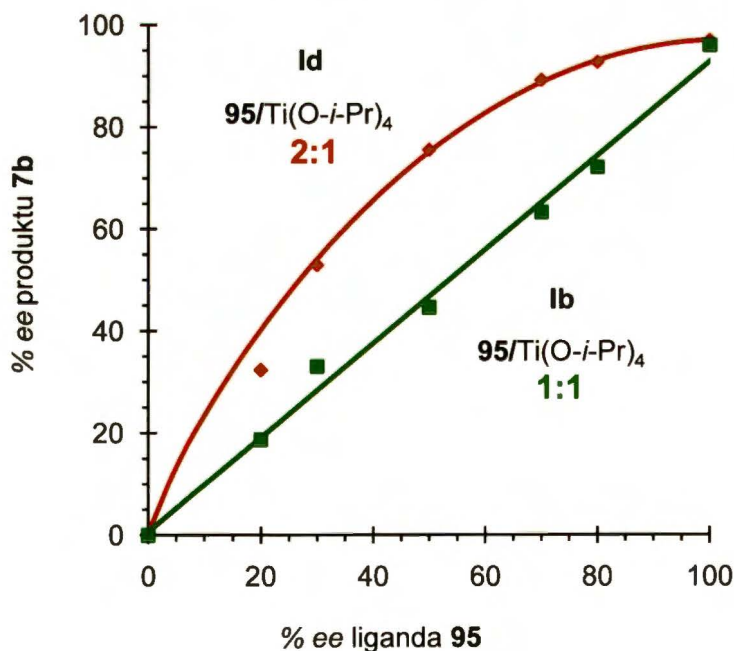
Wstępnie skupiłem się na optymalizacji struktury liganda BINOLowego oraz na wyborze proporcji liganda do kationu tytanowego (Tabela 12). W reakcji modelowej, prowadzonej w toluenie, w temperaturze $0\text{ }^{\circ}C$, użyłem 1,5 równoważnika glioksalanu *n*-butylu (**2b**) w stosunku do jednego równoważnika 2-metylofuranu (**3a**). Wszystkie katalizatory BINOLowe **Ia-d**, użyte w ilości 2% molowych, zapewniły bardzo wysoką wydajność (92-94%). Równie wysoki nadmiar enancjomeryczny (95-96% ee) zaobserwowałem tylko w reakcjach katalizowanych kompleksami z bromowaną pochodną BINOLu (**Ib**, **Id**). Użycie katalizatorów z niepodstawionym BINOLEM (**Ia**, **Ic**) wpłynęło nieznacznie na obniżenie enancjoselektywności (89-90% ee). Proporcja liganda do kationu tytanowego miała niewielki wpływ na wyniki reakcji. Dwa ekwiwalenty liganda w stosunku do Ti^{4+} (**Ic**, **Id**) prowadziły do minimalnie wyższych wydajności i enancjoselektywności niż katalizatory z równomolową ilością liganda i Ti^{4+} (**Ia**, **Ib**).

Tabela 12. Wpływ budowy katalizatora typu I na reakcję F-C glioksalanu **2b** z furanem **3a**^a

Lp.	Katalizator	Ligand/Ti ⁴⁺	W [%]	Ee [%]
1	Ia	(<i>R</i>)- 94 /Ti ⁴⁺ (1:1)	93	89
2	Ic	(<i>R</i>)- 94 /Ti ⁴⁺ (2:1)	94	90
3	Ib	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (1:1)	92	95
4	Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	94	96

^areakcję prowadzono przez 2 godz. w temperaturze 0 °C w toluenie (2 ml), używając 2% mol. katalizatora typu I, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola 2-metylofuranu (**3a**).

Do dalszych badań wybrałem katalizator **Id**. Decydującym argumentem, poza najlepszym wynikiem osiągniętym w reakcji modelowej, okazał się dodatni efekt nieliniowy (Rysunek 48), którego nie obserwowałem stosując katalizator **Ib**. Efekt ten jest szczególnie przydatny w przypadku, gdy nie dysponujemy czystym enancjomerycznie ligandem. Wówczas katalizator z dwoma ekwiwalentami liganda w stosunku do Ti⁴⁺ spowoduje wyższy nadmiar enancjomeryczny niż katalizator z równomolową ilością liganda i Ti⁴⁺. Przykładowo, ligand **95** o czystości enancjomerycznej 80% ee, wchodzący w skład katalizatora **Ib**, zapewnił nadmiar enancjomeryczny 72% ee produktu **7b**, natomiast w przypadku katalizatora **Id** o podobnej czystości enancjomerycznej, osiągnąłem 93% ee.

**Rysunek 48**

Prowadząc reakcję F-C 2-metylofuranu (**3a**) z glioksalanem etylu (**2a**), w obecności 2% molowych **Id**, otrzymałem nieco niższą enancjoselektywność (85% ee), jednak

główny problem wynikał z trudności rozdzielania za pomocą chromatografii kolumnowej produktu **7a** od liganda **95** (porównywalne czasy retencji). Bardziej wymagające przestrzennie glioksalan *i*-propylu (**2f**) prowadził do znacznie gorszej enancjoselektywności (43% *ee*).

Toluen okazał się najwłaściwszym rozpuszczalnikiem badanej reakcji (eter dietylowy oraz chlorek metylenu prowadziły do gorszych wyników) i co ważne, toluenu nie trzeba osuszać. Dalsza optymalizacja reakcji modelowej nie przyniosła poprawy enancjoselektywności (Tabela 13). Zmniejszenie ilości katalizatora (do 0,5% molowego) wpłynęło jedynie na obniżenie wydajności do 89%. Podwyższenie temperatury z 0 do 20 °C spowodowało obniżenie nadmiaru enancjomerycznego produktu **7b** z 96 do 93% *ee*, z kolei, obniżenie temperatury do -20 °C pogorszyło wydajność (81%), bez znacznego wpływu na enancjoselektywność (97% *ee*). Spadek wydajności do 71% zaobserwowałem w reakcji prowadzonej z nadmiarem 2-metylofuranu (1,5 równoważnika) w stosunku do glioksalanu *n*-butylu. Prawdopodobnie jest to wywołane częściową polimeryzacją glioksalanu.

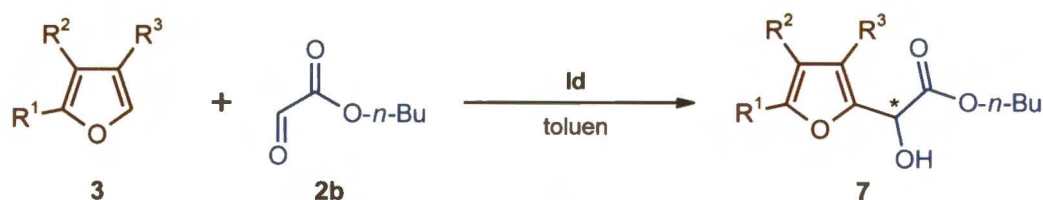
Tabela 13. Optymalizacja warunków reakcji F-C glioksalanu **2b** z furanem **3a**, katalizowanej kompleksem **Id**^a

Lp.	Katalizator Id [% mol.]	Temperatura [°C]	W [%]	<i>Ee</i> [%]
1	2	0	94	96
2	5	0	96	97
3	0,5	0	89	96
4	2	-20	81	97
5	2	20	95	93
6 ^b	2	0	90	97
7 ^c	2	0	71	96

^areakcję prowadzono w 2 ml toluenu, używając katalizatora **Id**, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola 2-metylofuranu (**3a**); ^breakcję prowadzono w 4 ml toluenu; ^cw reakcji użyto 1,0 mmola glioksalanu **2b** i 1,5 mmola 2-metylofuranu (**3a**).

3.3.4 Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem *n*-butylu

Następnym etapem badań było rozszerzenie opracowanej metody na inne pochodne furanu (Schemat 69). W większości prezentowanych przykładów użyłem jeden milimol pochodnej furanu typu **3** i półtora milimola glioksalanu *n*-butylu (**2b**).



Schemat 69

Ze względu na zróżnicowaną reaktywność pochodnych furanu podzieliłem je na cztery grupy. W pierwszej grupie umieściłem pochodne aktywowane elektronodonorowymi podstawnikami alkilowymi. Reakcje z ich udziałem prowadziłem w obecności 2% molowych katalizatora **Id**, w czasie 2-3 godzin, w temperaturze 0 °C (Tabela 14). Dobrymi substratami rozpatrywanej reakcji F-C, oprócz 2-alkilofuranów (**3a**, **3d-f**, **3j**), okazały się pochodne furanu z dwoma podstawnikami alkilowymi: 2,3-dimetylofuran (**3y**) i 2,4-dimetylofuran (**3s**). W większości przypadków otrzymałem bardzo wysokie nadmiary enancjomeryczne (94-97% *ee*), jedynie dla 2-*t*-butylofuranu (**3f**) wynik był nieco gorszy (90% *ee*). Również wydajności przekraczały zazwyczaj 90%, wyjątek stanowiły produkty **7d** i **7h**, otrzymane w reakcjach z udziałem 2-*t*-butylofuranu (80%) oraz 2,3-dimetylofuranu (77%). Produkt **7h** okazał się wyjątkowo wrażliwy na tlen zawarty w powietrzu (w celu uniknięcia rozkładu, związek ten należy przechowywać w obniżonej temperaturze i atmosferze gazu obojętnego).

Tabela 14. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi furanu **3** aktywowanymi podstawnikami alkilowymi^a

Lp.	Substrat			Produkt nr	Temperatura [°C]	W [%]	<i>Ee</i> [%]
	R ¹	R ²	R ³				
1	Me	H	H	3a	0	90	97
2	Et	H	H	3d	0	98	94
3	Bn	H	H	3e	0	90	95
4	<i>t</i> -Bu	H	H	3f	0	80	90
5	Ph(Me) ₂ C	H	H	3j	0	89	94
6	Me	Me	H	3y	0	77	96
7	Me	H	Me	3s	0	95	96

^areakcję prowadzono przez 2-3 godz. w 4 ml toluenu, używając 2% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej furanu **3**.

Drugą grupę substratów stanowiły mniej reaktywne pochodne furanu. Zaliczyłem do niej niepodstawiony furan (**3**), 2-benzylksymetylofuran (**3l**) i 2-trimetylosililofuran

(3o). W celu poprawienia wydajności reakcji F-C, prowadzonych z ich udziałem, zwiększyłem ilość katalizatora **Id** do 5% molowych i wydłużyłem czas do 20 godzin. Dodatkowo, po rozpoczęciu reakcji w temperaturze 0 °C, pozwoliłem mieszaninie reagentów ogrzać się do 20 °C (Tabela 15).

Tabela 15. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi furanu **3**, **3l** i **3o**^a

Lp.	Substrat			Produkt	Temperatura [°C]	W [%]	Ee [%]	
	R ¹	R ²	R ³	nr				
1	H	H	H	3	7j	0→20	45	91
2	BnOCH ₂	H	H	3l	7k	0→20	85	95
3	TMS	H	H	3o	7l	0→20	76	89

^areakcję prowadzono przez 20 godz. w 2 ml toluenu, używając 5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola gliksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej furanu typu **3**.

Przyjęte warunki prowadzenia reakcji gliksalanu **2b** z 2-benzyloksymetylofuranem (**3l**) zapewniły dobrą wydajność (85%) i wysoką enancjoselektywność (95% ee). Co ważne, otrzymany niemal czysty enancjomerycznie produkt **7k** można przekształcić, stosując procedurę Achmatowicza,¹⁵⁶ w odpowiednią ułożę. Z kolei, w reakcji z niepodstawionym furanem (**3**) stwierdziłem niską wydajność (45%), mimo licznych prób optymalizacyjnych.

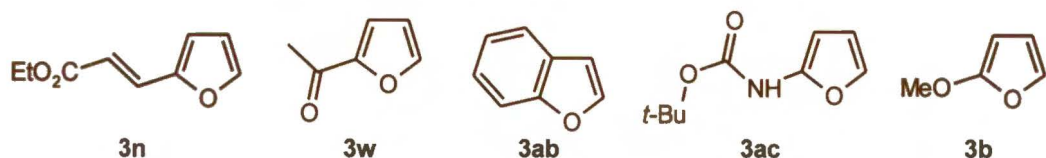
Do trzeciej grupy substratów zaliczyłem pochodne furanu podstawione w pozycji 2 grupą aryłową (**3c**, **3z**) bądź 2-fenyłowinyłową (**3aa**) (Tabela 16). Związki te są mniej reaktywne niż alkilowe pochodne furanu, ale bardziej reaktywne niż niepodstawiony furan (**3**). Reakcje z ich udziałem prowadziłem w obecności 5% molowych katalizatora **Id** przez 4 godziny w temperaturze 0 °C. Produkty (**7m-o**) otrzymałem z bardzo dobrą wydajnością (90-98%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (88-94% ee).

Tabela 16. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi furanu **3c**, **3z** i **3aa**^a

Lp.	Substrat			Produkt	Temperatura [°C]	W [%]	Ee [%]	
	R ¹	R ²	R ³	nr				
1	Ph	H	H	3c	7m	0	90	90
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	H	3z	7n	0	96	88
3	(<i>E</i>)-PhCH=CH	H	H	3aa	7o	0	98	94

^areakcję prowadzono przez 4 godz. w 2 ml toluenu, używając 5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola gliksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej furanu typu **3**.

Ostatnią grupą substratów były pochodne furanu, z którymi rozpatrywana enancjoselektywna reakcja F-C zakończyła się niepowodzeniem (Rysunek 49).

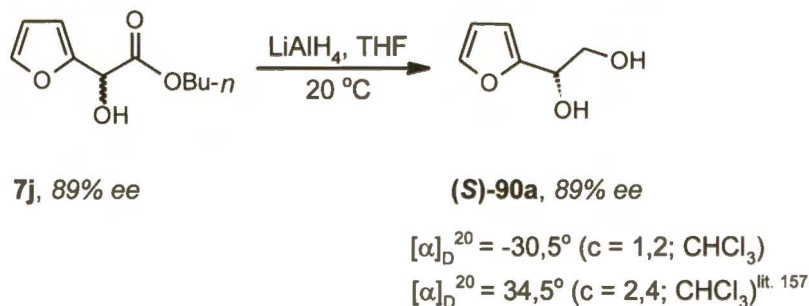


Rysunek 49

Próba przeprowadzenia reakcji glioksalanu **2b** z furanami **3n**, **3w** i **3ab** nie powiodła się, ze względu na ich zbyt niską reaktywność. Z kolei, furan **3ac** był tak reaktywny, że nawet w obniżonej temperaturze ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) i w obecności 5% molowych **Id**, otrzymałem racemiczny produkt. Natomiast z powodu reakcji ubocznych nie wydzieliłem oczekiwanego produktu z substratem **3b**. W tym miejscu warto podkreślić przewagę reakcji furanów z chiralnym glioksalanem 8-fenylomentylu (**1**), które przebiegały wydajnie i wysoce diastereoselektywnie zarówno z deaktywowanym furanem **3n**, jak i z bardzo reaktywnym **3b** (podrozdział 3.2).

3.3.5 Określenie konfiguracji absolutnej produktów

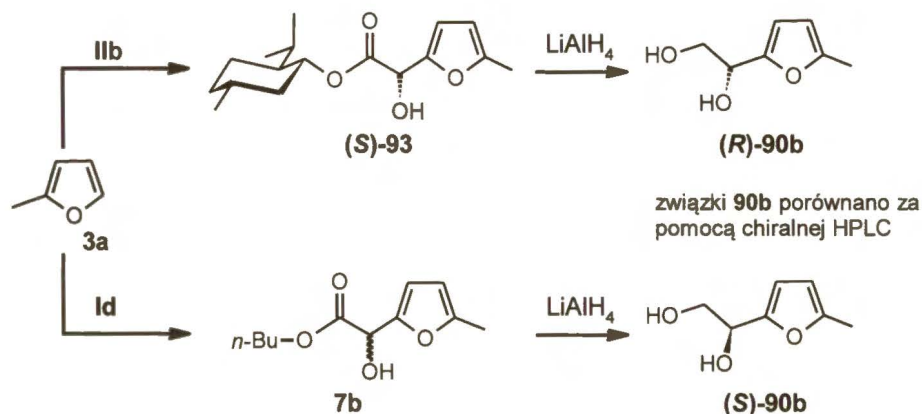
Dla trzech produktów (**7j**, **7b**, **7h**), określiłem konfigurację absolutną na nowo powstałym centrum stereogenicznym, przeprowadzając odpowiednie korelacje chemiczne, analogiczne do tych przedstawionych w podrozdziale 3.2.6. Produkt **7j** zredukowałem do diolu **90a**, a następnie porównałem skręcalność właściwą z diolem otrzymanym z D-glukalu (Schemat 70).¹⁵⁷ Ujemny znak skręcalności właściwej otrzymanego diolu **90a** świadczy, że główny enancjomer produktu **7j** ma konfigurację (*R*).



Schemat 70

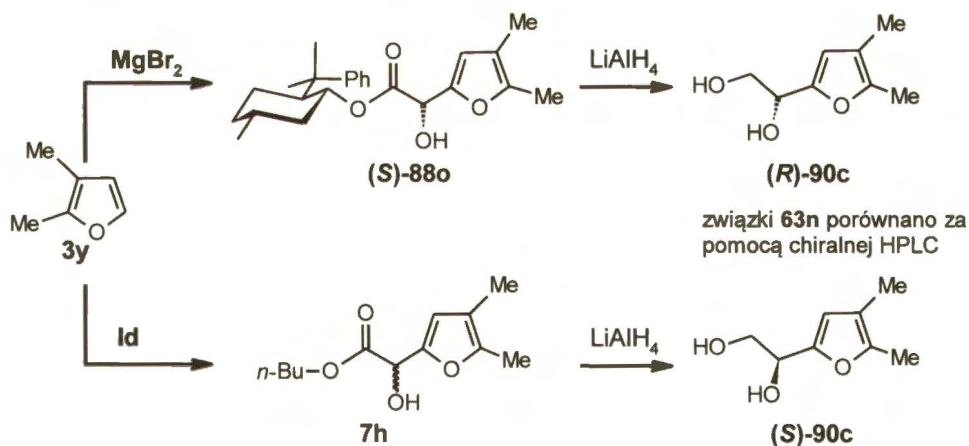
Szczegółowy opis korelacji chemicznej związku **7b** przedstawiłem na Schemacie 71. Wykorzystując wyniki RAS, Kwiatkowski⁵⁹ określił konfigurację absolutną krystalicznego adduktu **(S)-93**, którego redukcja doprowadziła do diolu **(R)-90b**.

Analogiczna redukcja estru **7b** również dała diol **90b**, ale o przeciwnej konfiguracji absolutnej (*S*). Oznacza to, że ester **7b** ma konfigurację absolutną (*R*). Do porównania enancjomerów związku **90b** użyłem techniki HPLC z chiralną kolumną AS-H.



Schemat 71

Konfigurację absolutną związku **7h** ustaliłem w analogiczny sposób, przekształcając go w diol **90c**, którego konfigurację zdefiniowałem, redukując wcześniej otrzymany krystaliczny ester (*S*)-**88o** (Schemat 72). Porównanie chromatogramów HPLC (kolumna AS-H) związku **90c** wykazało, że otrzymany przeze mnie związek **7h** ma konfigurację (*R*).



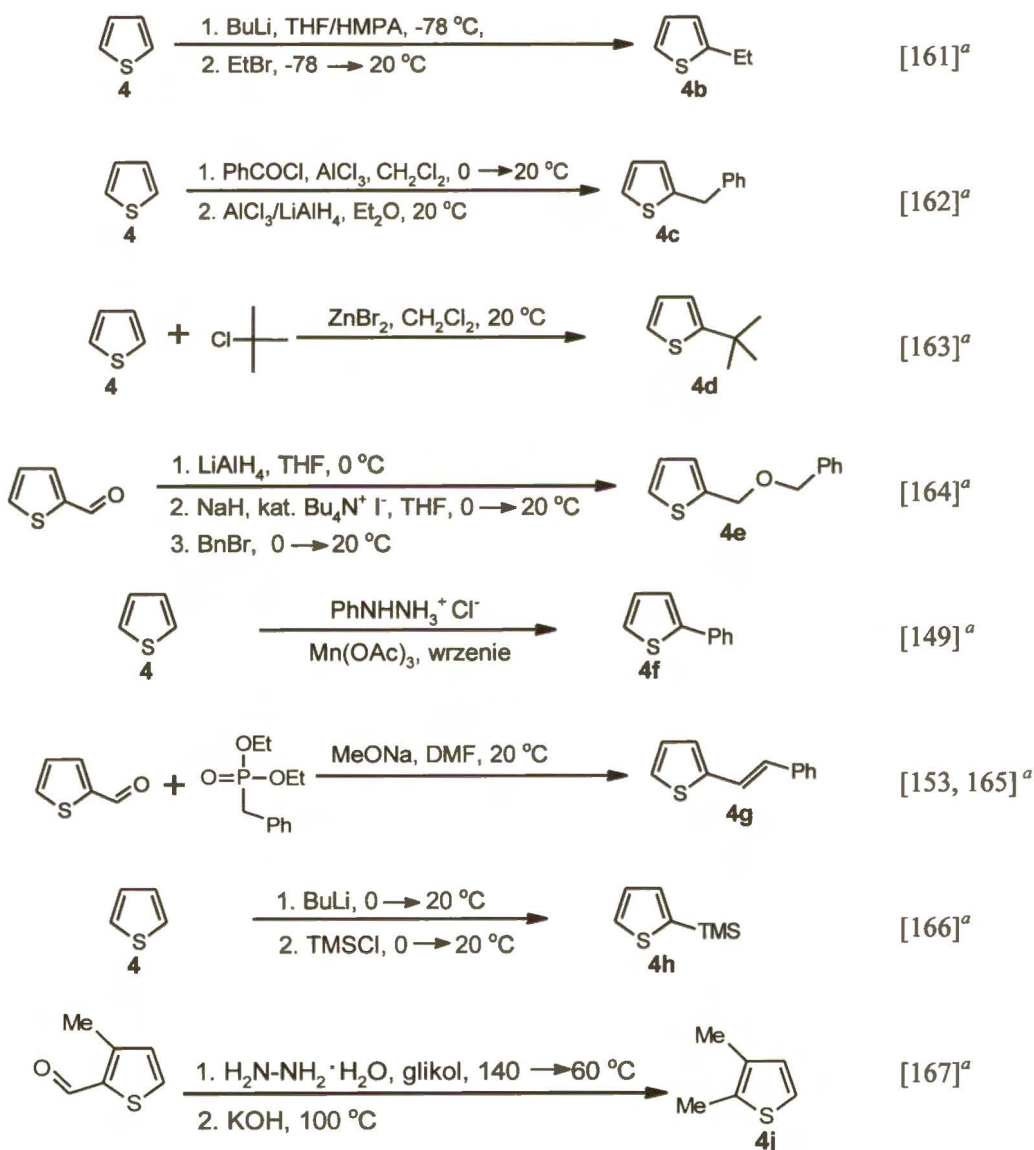
Schemat 72

Na podstawie otrzymanych wyników oraz w oparciu o przykłady opisane w literaturze, z dużym prawdopodobieństwem zakładam, że produkty typu **7**, otrzymane w reakcji F-C pochodnych furanu (**3**) z glioksalanem *n*-butylu (**2b**), katalizowanej kompleksami (*R*)-**Ia-d**, posiadają konfigurację absolutną (*R*) na centrum stereogenicznym C-2.

3.4 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z gliksalanami alkilowymi

3.4.1 Otrzymywanie pochodnych tiofenu

Spośród użytych pochodnych tiofenu **4a-j**, niemal połowa była dostępna handlowo (**4**, **4a**, **4b**, **4f**, **4h**, **4i**). Pozostałe pochodne (**4c**, **4d**, **4e**, **4g**, **4j**), jak również niektóre handlowe (**4b**, **4f**, **4h**), otrzymałem na drodze prostych przekształceń chemicznych opisanych w literaturze (Schemat 73).^{153, 161-167}

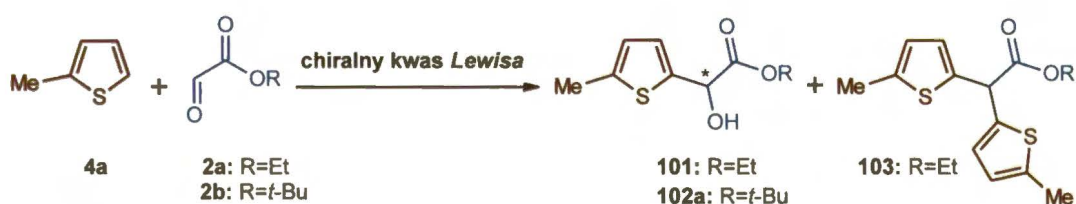


Schemat 73

Obecność w substratach śladowych ilości zanieczyszczeń wpływa negatywnie na wyniki reakcji F-C. Wobec tego, w celu ich oczyszczenia, pochodne tiofenu **4b**, **4d** i **4h** poddałem destylacji, związek **4g** krystalizowałem z mieszaniny heksan/Et₂O, natomiast pochodne **4c**, **4e**, **4f** i **4j** poddałem chromatografii kolumnowej a następnie destylacji. Wszystkie oczyszczone substraty przechowywałem w obniżonej temperaturze (~ 4°C).

3.4.2 Optymalizacja reakcji Friedela-Craftsa 2-metylotiofenu z glioksalanami alkilowymi

Związki zawierające w swojej strukturze pierścień tiofenowy wykazują często istotne działanie biologiczne, co przyczyniło się do użycia ich w medycynie¹⁶⁸ i agrochemii.¹⁶⁹ Pochodne tiofenu znalazły również zastosowanie w chemii materiałowej¹⁷⁰ oraz w katalizie.¹⁷¹ Tak duże zainteresowanie tymi związkami skłania do poszukiwań nowych metod funkcjonalizacji pierścienia tiofenowego, zwłaszcza takich, które prowadzą do produktów chiralnych, o wysokiej czystości enancjomerycznej. Dogodnym sposobem realizacji tego celu jest enancjoselektywna reakcja F-C, prowadzona z elektrofilowymi odczynnikami alkilującymi. Szczególnym przypadkiem jest enancjoselektywna reakcja F-C pochodnych tiofenu z aldehydami, którą zbadaliśmy w naszym Zespole jako pierwsi.



Schemat 74

W pierwszym etapie badań przeprowadziłem reakcje 2-metylotiofenu (**4a**) z glioksalanem etylu (**2a**) (Schemat 74) w obecności katalitycznej ilości różnych kompleksów: (*R*)-BINOL/Ti⁴⁺ (**Ia**), (*R,R*)-salen/Cr³⁺ (**IIa**) i (*R*)-Ph-BOX/Cu²⁺ (**IIIa**) (Tabela 17). Dobrą wydajność (68%) i obiecujący nadmiar enancjomeryczny (81% *ee*) produktu **101** uzyskałem, prowadząc reakcję przez trzy godziny, w temperaturze 0 °C, z 2% molowymi kompleksu (*R*)-**Ia**. Pozostałe dwa katalizatory ((*R,R*)-**IIa** oraz (*R,R*)-**IIIa**) okazały się mniej skuteczne. Użycie ich, nawet w ilości 5% molowych, wymagało wydłużenia czasu prowadzenia reakcji do pięciu dni oraz podwyższenia

temperatury (0→20 °C). Mimo tego, w obu przypadkach, produkt 101 otrzymałem z niską wydajnością (odpowiednio 54 oraz 44%) i z niskim nadmiarem enancjomerycznym (odpowiednio 26 oraz 28% *ee*). Głównym powodem tak niskich wydajności była reakcja uboczna, w której powstawał achiralny związek 103 - produkt przyłączenia dwóch cząsteczek 2-metylotiofenu (4a) do jednej cząsteczki glioksalanu etylu (2a). Przypuszczam, że mechanizm reakcji ubocznej jest analogiczny do mechanizmu zaproponowanego na Schemacie 16 (strona 27).

Tabela 17. Wybór katalizatora modelowej reakcji F-C glioksalanu 2a z tiofenem 4a^a

Lp.	Katalizator	Temperatura [°C]	Czas [godz.]	Produkt 101		Produkt 103
				W [%]	<i>Ee</i> [%]	W [%]
1	2% mol. Ia ^b	0	3	68	81	0
2	5% mol. IIa ^c	0→20	120	54	26	12
3	5% mol. IIIa ^d	0→20	120	44	28	14

^aw reakcji użyto 1,5 mmola glioksalanu 2a i 1,0 mmola tiofenu 4a; ^breakcję prowadzono przez 3 godz. w 2 ml toluenu, używając 2% molowych katalizatora Ia; ^creakcję prowadzono przez 5 dni w 2 ml toluenu, używając 5% molowych katalizatora IIa; ^dreakcję prowadzono przez 5 dni w 2 ml suchego THF, używając 5% molowych katalizatora IIIa.

W dalszej części badań przeprowadziłem optymalizację katalizatora Ia, modyfikując strukturę liganda BINOLowego oraz zmieniając proporcje liganda do kationu tytanowego (Tabela 18). Podobnie jak w przypadku wcześniej prezentowanej reakcji F-C glioksalanu 2a z furanem 3a, nie zaobserwowałem znaczącego wpływu proporcji liganda do kationu metalu na uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny. Jedyną różnicą była większa aktywność katalizatora z dwoma cząsteczkami liganda w stosunku do jednego kationu metalu (Ia), w porównaniu z katalizatorem Ic. Do wyższych wydajności i enancjoselektywności doprowadziło dopiero użycie kompleksów z bromowaną pochodną BINOLu (Ib i Id). W konsekwencji przeprowadzonej optymalizacji do dalszych badań wybrałem kompleks Id.

Tabela 18. Wpływ budowy katalizatora typu I na reakcję F-C glioksalanu 2a z tiofenem 4a^a

Lp.	Katalizator	Ligand/Ti ⁴⁺	t [godz.]	Produkt 101	
				W [%]	<i>Ee</i> [%]
1	Ia	(R)-94/Ti ⁴⁺ (1:1)	3	68	81
2	Ic	(R)-94/Ti ⁴⁺ (2:1)	3	83	82
3	Ib	(R)-95/Ti ⁴⁺ (1:1)	3	89	84
4	Id	(R)-95/Ti ⁴⁺ (2:1)	3	90	84
5 ^b	Id ^b	(R)-95/Ti ⁴⁺ (2:1)	3	90	90

^areakcję prowadzono w temperaturze 0 °C w toluenie (2 ml), używając 2% mol. katalizatora typu I, 1,5 mmola glioksalanu etylu (2a) i 1,0 mmola 2-metylotiofenu; ^bużyto 1,5 mmola glioksalanu *n*-butylu (2b).

Poprawę enancjoselektywności (84→90% *ee*) przyniosła również zamiana gliksalanu etylu (**2a**) na gliksalan *n*-butylu (**2b**), co zdecydowało, że ten drugi wybrałem do dalszych badań (Tabela 18). Bardzo dobrym rozpuszczalnikiem dla omawianej reakcji F-C okazał się ponownie toluen; użycie zarówno Et₂O, jak i CH₂Cl₂ prowadziło do gorszych enancjoselektywności (odpowiednio 85% i 83% *ee*). W osuszonym CH₃CN reakcja biegła znacznie wolniej (17 godz.) i mimo podwyższenia temperatury (20 °C) produkt **102a** powstał z niską wydajnością (46%) i równie niskim nadmiarem enancjomerycznym (51% *ee*). Porównywalne wyniki do tych uzyskanych w toluenie przyniosło użycie benzenu, jednak ze względu na jego toksyczne działanie do dalszych badań wybrałem toluen. Zastąpienie gliksalanu *n*-butylu (**2b**) gliksalanem *n*-heksylu (**2d**) bądź *i*-butylu (**2e**) nie wpłynęło w znaczący sposób na wydajność i enancjoselektywność reakcji, w przeciwieństwie do gliksalanu *i*-propylu (**2f**), którego użycie spowodowało pogorszenie enancjoselektywności (76% *ee*). Szczegóły optymalizacji warunków reakcji F-C gliksalanu **2b** z tiofenem **4a**, przeprowadzonej w obecności katalitycznej ilości kompleksu (**R**)-**Id**, zostały przedstawione w Tabeli 19.

Tabela 19. Optymalizacja warunków reakcji F-C gliksalanu **2b** z tiofenem **4a**, katalizowanej kompleksem **Id**^a

Lp.	Katalizator Id [% mol.]	Temperatura [°C]	Toluen [ml]	W [%]	<i>Ee</i> [%]
1	2	0	2	90	90
2	5	0	5	91	91
3	0,5	0	0.5	81	88
4	2	0	1	97	90
5 ^b	2	0	2	70	90
6	2	20	2	87	85
7	2	-20	2	75	92
8 ^c	2	-50	1	78	94
9 ^c	2	-60	1	37	93

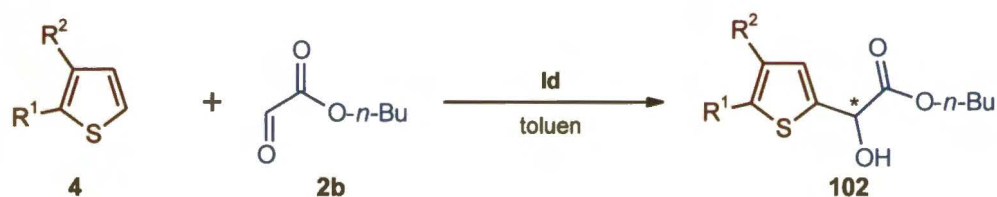
^areakcję prowadzono przez 3 godz., używając 1,5 mmola gliksalanu **2b** i 1,0 mmola 2-metylotiofenu (**4a**) oraz katalityczną ilość **Id**; ^bużyto 1,5 mmola 2-metylotiofenu (**4a**) i 1,0 mmol gliksalanu **2b**; ^creakcję zakończono po 7 godz.

Zmniejszenie ilości katalizatora z 5% do 0,5% molowego w niewielkim stopniu wpłynęło zarówno na spadek wydajności (91→81%), jak i enancjoselektywności (91→88% *ee*). Poprawę wydajności do niemal ilościowej (90→97%), bez wpływu na enancjoselektywność, zapewniło dwukrotne zwiększenie stężenia substratów. Z kolei, na wydajność negatywnie wpłynęło (90→70%) odwrócenie proporcji substratów, czyli

użycie w nadmiarze 2-metylotiofenu (1,5 mmola **4a**), w stosunku do glioksalanu *n*-butylu (1,0 mmola **2a**). Istotnym czynnikiem okazała się temperatura prowadzenia reakcji. Jej wzrost od 0 do 20 °C pogorszył przede wszystkim nadmiar enancjomeryczny (90→85% *ee*), natomiast obniżenie od 0 do -50 °C poprawiło enancjoselektywność (90→94% *ee*), nieznacznie zmniejszając wydajność (90→78%). Dalsze schładzanie mieszaniny reakcyjnej (do -60 °C) znacząco pogarszało wydajność (90→37%).

3.4.3 Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z glioksalanem *n*-butylu

W kolejnej części badań rozszerzyłem gamę nukleofili na różne pochodne tiofenu (Schemat 75).



Schemat 75

W większości przeprowadzonych reakcji użyłem 1 mmol pochodnej tiofenu typu **4**, 1,5 mmola glioksalanu *n*-butylu (**2b**) oraz katalityczną ilość kompleksu **Id**, stosując jako rozpuszczalnik nieosuszony toluen. Temperatura reakcji, czas jej trwania oraz ilość katalizatora **Id**, były uzależnione od reaktywności użytego nukleofila. Z tego powodu pochodne tiofenu (**4**) podzieliłem na cztery grupy, różniące się warunkami prowadzenia reakcji F-C. W pierwszej grupie znalazły się substraty najaktywniejsze (Tabela 20).

Tabela 20. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi tiofenu (**4**) aktywowanymi podstawnikami alkilowymi^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator Id	Temperatura	W	Ee	
	R ¹	R ²	nr	nr	[% mol.]	[°C]	[%]	[%]
1	Me	H	4a	102a	2	-50	78	94
2	Et	H	4b	102b	2	-50	80	95
3	Bn	H	4c	102c	2	-50	76	96
4	<i>t</i> -Bu	H	4d	102d	2	-50	80	98
5	MeO	H	4i	102i	2	-50	92	94
6	Me	Me	4j	102j	2	-50	83	93

^areakcję prowadzono przez 7 godz. w 1 ml toluenu, używając 2% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej tiofenu typu **4**.

Zaliczyć do nich można pochodne tiofenu (**4**) podstawione elektronodonorowymi grupami alkilowymi (**4a-d**, **4j**) oraz 2-metoksytiofen (**4i**). Reakcje prowadzone z ich udziałem trwały stosunkowo krótko (7 godz.) i nie wymagały dużej ilości katalizatora **Id** (2% mol.). Względnie wysoka reaktywność tych nukleofili pozwoliła na znaczne obniżenie temperatury reakcji (-50 °C), co korzystnie wpłynęło na enancjoselektywność (93-98% *ee*). Przyjęte warunki reakcji zapewniły również bardzo dobrą wydajność produktów typu **102** (76-92%).

Następną grupą substratów były mniej reaktywne pochodne tiofenu (**4**), podstawione w pozycji 2 grupą fenyłową (**4f**) bądź 2-fenyłowinyłową (**4g**). Reakcje z ich udziałem prowadziłem przez cztery godziny w obecności 5% molowych katalizatora **Id**, obniżając temperaturę do 0 °C. W obu przypadkach otrzymałem bardzo wysoki nadmiar enancjomeryczny (94% *ee*) i bardzo dobrą wydajność (85% produktu **102f** i 97% produktu **102g**), co przedstawiłem w Tabeli 21.

Tabela 21. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi tiofenu **4f** i **4g**^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator	Temperatura	W	<i>Ee</i>	
	R ¹	R ²	nr	Id [% mol.]	[°C]	[%]	[%]	
1	Ph	H	4f	102f	5	0	85	94
2	(<i>E</i>)-PhCH=CH	H	4g	102g	5	0	97	94

^areakcję prowadzono przez 4 godz. w 2 ml toluenu, używając 5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola gliksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej tiofenu.

W następnej grupie substratów znalazły się pochodne tiofenu najmniej reaktywne spośród tych, które reagowały z gliksalanem *n*-butylu (**2b**) w obecności katalizatorów typu **I** (Tabela 22). Zaliczyć do nich można niepodstawiony tiofen (**4**), 2-benzyloksymetylotiofen (**4e**) oraz trimetylosililotiofen (**4h**). W reakcji z każdym z tych trzech substratów otrzymałem odpowiedni produkt (**102**, **102e** lub **102h**) z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (92-94% *ee*). Niestety, mimo względnie wysokiej temperatury reakcji (0→20 °C) i długiego czasu jej trwania (24 godz.), uzyskałem niskie wydajności produktów **102** i **102h** (odpowiednio 40 i 65%). Jeszcze większy wzrost temperatury lub wydłużenie czasu trwania reakcji nie przyniosły poprawy wydajności produktu **102**. Wzrostu wydajności nie przyniosło również użycie 10 równoważników tiofenu (**4**) w stosunku do jednego równoważnika gliksalanu *n*-butylu (**2b**) lub odwrócenie tych proporcji.

Tabela 22. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi tiofenu **4**, **4e** i **4g**^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator Id	Temperatura	W	Ee	
	R ¹	R ²	nr	nr	[% mol.]	[°C]	[%]	[%]
1	H	H	4	102	5	0→20	40	92
2	BnOCH ₂	H	4e	102e	5	0→20	85	94
3	TMS	H	4h	102h	5	0→20	65	92

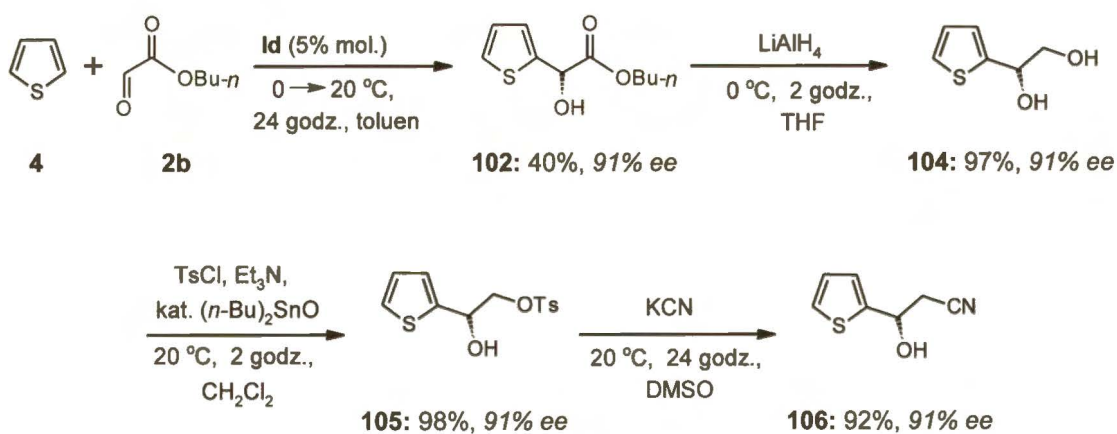
^areakcję prowadzono przez 24 godz. w 2 ml toluenu, używając 5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej tiofenu.

Rozpatrywana reakcja F-C nie przebiegła w ogóle z mniej reaktywnymi benzotiofenem (**4k**) i 2-benzotiofenem (**4l**), które zakwalifikowałem do czwartej grupy substratów.

3.4.4 Synteza Duloksetyny

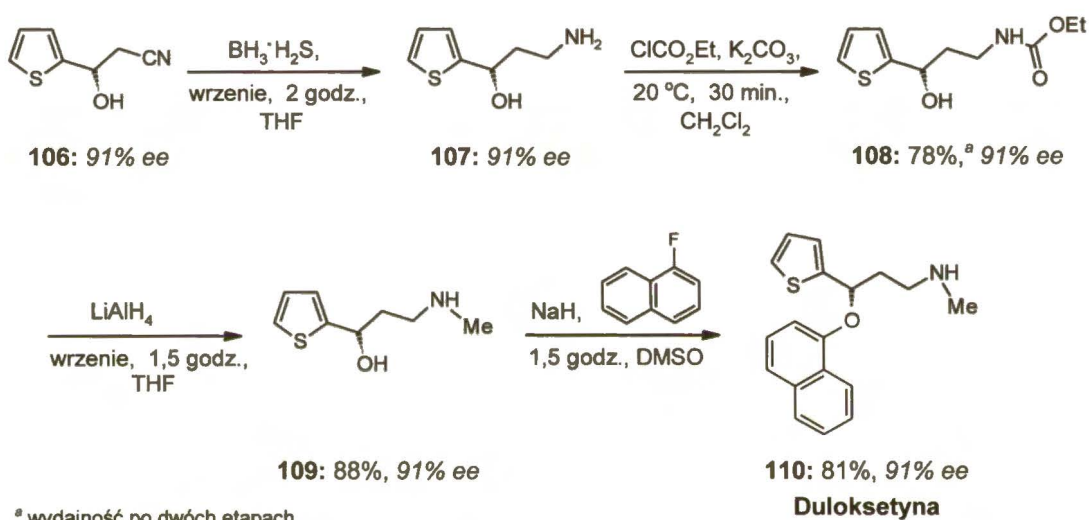
Uzyskanie wysokiej wydajności produktu **102** ma szczególne znaczenie, ponieważ jest on świetnym prekursorem Duloksetyny (**110**), związku zaliczanego do leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny. W postaci czystej enancjomerycznie Duloksetyna jest stosowana w leczeniu zespołu lęku uogólnionego, bólu w neuropatii cukrzycowej oraz w terapii wysiłkowego nietrzymania moczu.¹⁷²

Wysoce enancjoselektywna reakcja F-C tiofenu (**4**) z glioksalanem *n*-butylu (**2b**), prowadząca do produktu **102**, jest pierwszym etapem syntezy tego leku, którą zaproponowaliśmy w naszym Zespole (Schemat 76).



Schemat 76

Kolejne etapy polegały na redukcji związku **102** do diolu **104**, a następnie selektywnej reakcji tosylowania terminalnej grupy hydroksylowej. Otrzymany w ten sposób produkt **105** poddałem reakcji substytucji nukleofilowej, wprowadzając grupę nitrylową (produkt **106**). Wydajności poszczególnych etapów przedstawionego fragmentu syntezy Duloksetyny, oprócz pierwszego, były bardzo wysokie. Z kolei nadmiar enancjomeryczny nowo utworzonego centrum stereogenicznego nie ulegał zmianie w kolejnych etapach. Warto podkreślić, że wszystkie etapy tej syntezy były prowadzone w łagodnych warunkach przy użyciu stosunkowo tanich reagentów. Dalsza część syntezy Duloksetyny została opisana przez Kamala (Schemat 77).¹⁷³



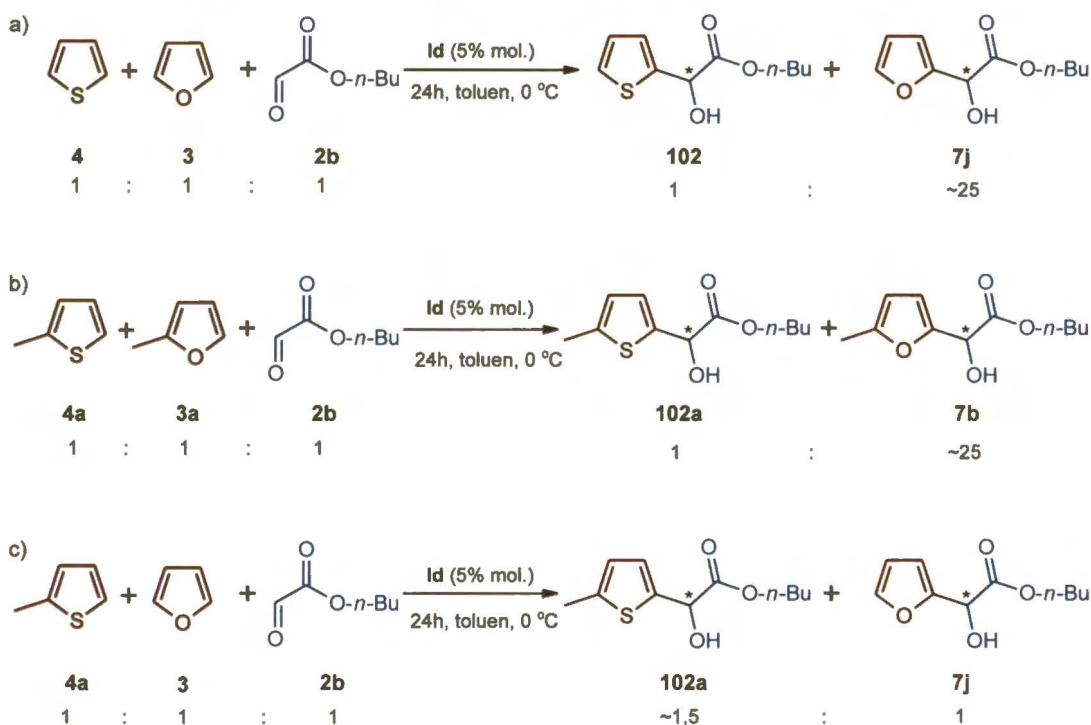
Schemat 77

Grupę nitrylową związku **106** poddałem redukcji za pomocą $\text{BH}_3\cdot\text{H}_2\text{S}$, otrzymując terminalną aminę **107**. W dalszej kolejności przeprowadziłem reakcję z chloromrówczanem etylu i następczą redukcją (LiAlH_4), co w konsekwencji doprowadziło do monometylowanej aminy **109**. W ostatnim etapie, w reakcji podstawienia nukleofilowego przy pierścieniu aromatycznym, do grupy hydroksylowej związku **109** przyłączyłem podstawnik 1-naftyłowy. Podobnie jak poprzednio, nie obserwowałem spadku czystości enancjomerycznej w trakcie syntezy.

Podsumowując, Duloksetynę (**110**) otrzymałem na drodze ośmioetapowej syntezy z całkowitą wydajnością 20% i nadmiarem enancjomerycznym 91% ee. Przypuszczam, że opracowaną metodę można rozszerzyć na inne pochodne tiofenu (**4a-j**), a uzyskane analogi Duloksetyny mogą wykazywać ciekawą aktywność biologiczną.

3.4.5 Porównanie reaktywności analogicznych pochodnych tiofenu i furanu

W celu potwierdzenia mniejszej reaktywności pochodnych tiofenu (**4**), w porównaniu do analogicznych pochodnych furanu (**3**), wykonałem reakcję F-C, w której użyłem po jednym równoważniku pochodnej tiofenu, furanu i gliksalanu *n*-butylu (Schemat 78). Reakcje prowadziłem przez 24 godziny w obniżonej temperaturze (0 °C), w obecności 5% molowych katalizatora **Id**. Mieszanina reakcyjna, początkowo złożona z gliksalanu *n*-butylu (**2b**), tiofenu (**4**) i furanu (**3**), pod koniec reakcji zawierała produkty **102** i **7j** w stosunku 1:25 (Schemat 78a). Identyczną proporcję produktów (**102a** i **7b**) zaobserwowałem w reakcji 2-metylotiofenu (**4a**) i 2-metylofuranu (**3a**) (Schemat 78b). Z kolei, zmieszanie 2-metylotiofenu (**4a**) i furanu (**3**) zaowocowało nieco większą ilością produktu **102a** niż **7j** (Schemat 78c). Każdorazowo skład mieszaniny produktów określałem na podstawie widm ¹H NMR.

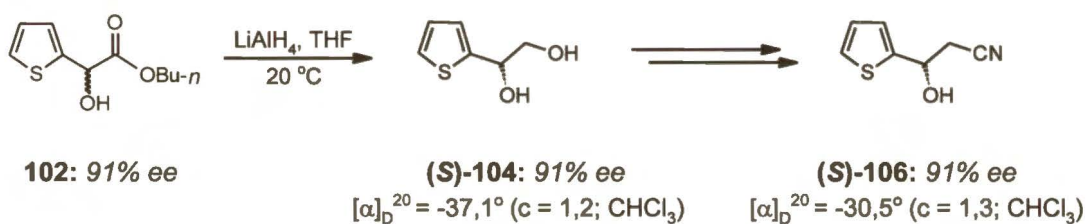


Schemat 78

Przeprowadzony eksperyment dowodzi, że 2-metylofuran (**3a**) wykazuje większą reaktywność (ok. 25 razy) niż 2-metylotiofen (**4a**). Natomiast, 2-metylotiofen jest bardziej reaktywny (ok. 1,5 raza) niż niepodstawiony furan (**3**).

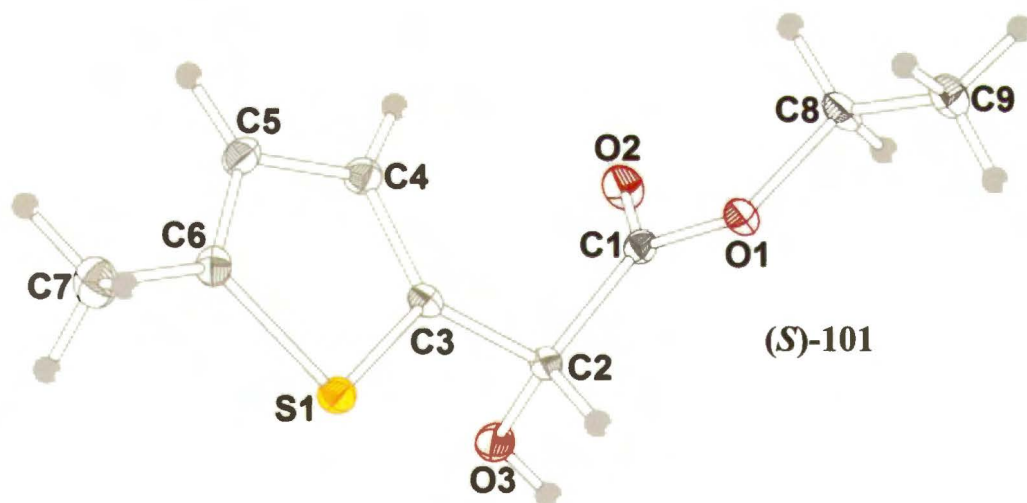
3.4.6 Określenie konfiguracji absolutnej produktów

Konfigurację absolutną na nowo utworzonym centrum stereogenicznym określiłem dla trzech produktów **102**, **101** i **102a**. Produkt **102** zredukowałem do diolu **104**, a następnie przekształciłem w związek **106** (Schemat 79). Obie pochodne zostały niezależnie opisane w literaturze (**104**,¹⁷⁴ **106**¹⁷³), proste porównanie wartości skręcalności właściwych pozwoliło stwierdzić, że nowo utworzone centrum stereogeniczne w związku **102** ma konfigurację (*S*).



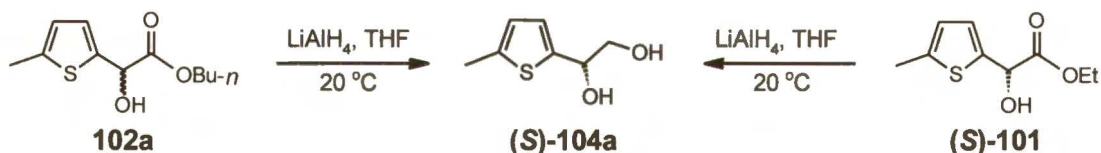
Schemat 79

Produkt **101** jest krystaliczny, a co więcej udało się „wyhodować” kryształy umożliwiające wykonanie RAS (Rysunek 50). Na podstawie tej analizy określiłem absolutną konfigurację badanego związku **101** jako (*S*).



Rysunek 50

Redukcja za pomocą LiAlH_4 związków (*S*)-**101** i **102a** doprowadziła do tego samego enancjomeru diolu **104a** (Schemat 80). Wskazuje to jednoznacznie, że produkt **102a** na nowo utworzonym centrum stereogenicznym ma również konfigurację absolutną (*S*).



Schemat 80

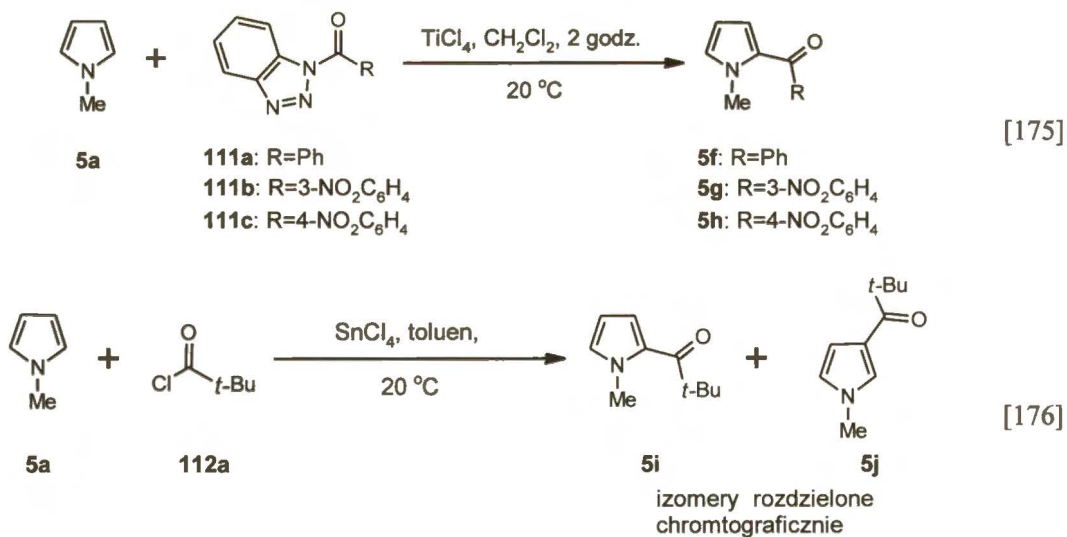
Na podstawie powyższych analiz oraz w oparciu o podobieństwo do analogów furanowych, z dużym prawdopodobieństwem zakładam, że produkty typu **102** otrzymane w reakcji F-C pochodnych tiofenu z glioksalanem *n*-butylu, katalizowane kompleksami **Ia-d**, posiadają konfigurację absolutną (*S*) na centrum stereogenicznym C-2.

3.5 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanami alkilowymi

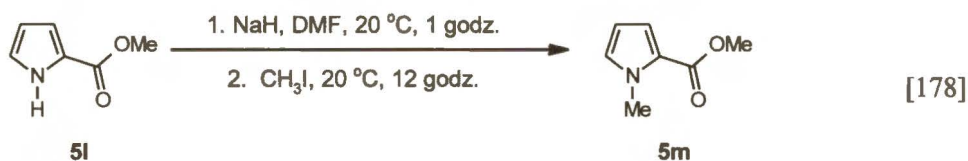
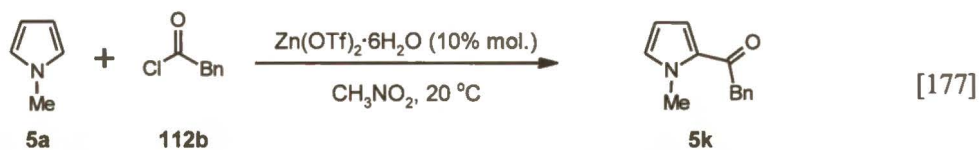
3.5.1 Otrzymywanie pochodnych pirolu

Większość pochodnych pirolu otrzymałem według procedur opisanych w literaturze.¹⁷⁵⁻¹⁸⁵ Niektóre proste substraty były dostępne handlowo (**5-5b**, **5l**, **5ab**).

Pochodne zabezpieczone grupą metylową na atomie azotu (**5f-k**) otrzymałem z handlowego 1-metylopirolu (**5a**), natomiast pochodną **5m** zsyntezowałem na drodze metylowania również handlowego **5l** (Schemat 81, Schemat 82).

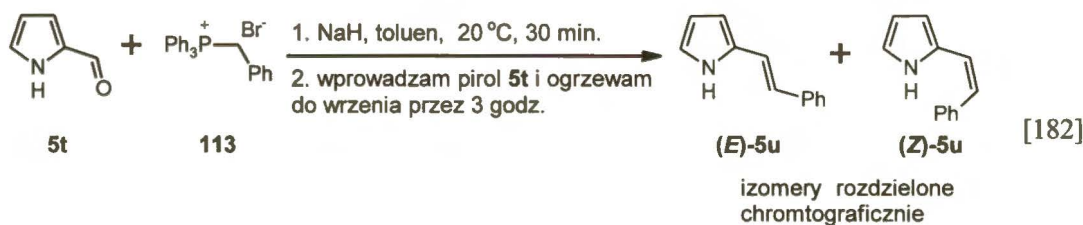
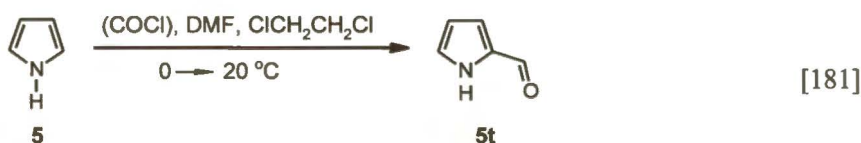
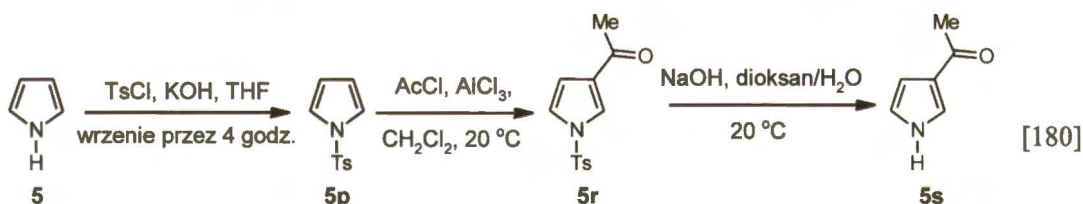
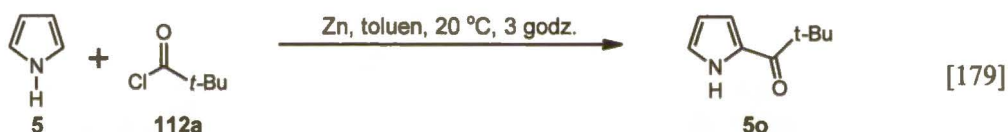
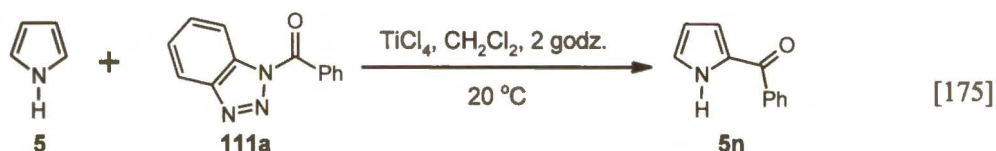


Schemat 81



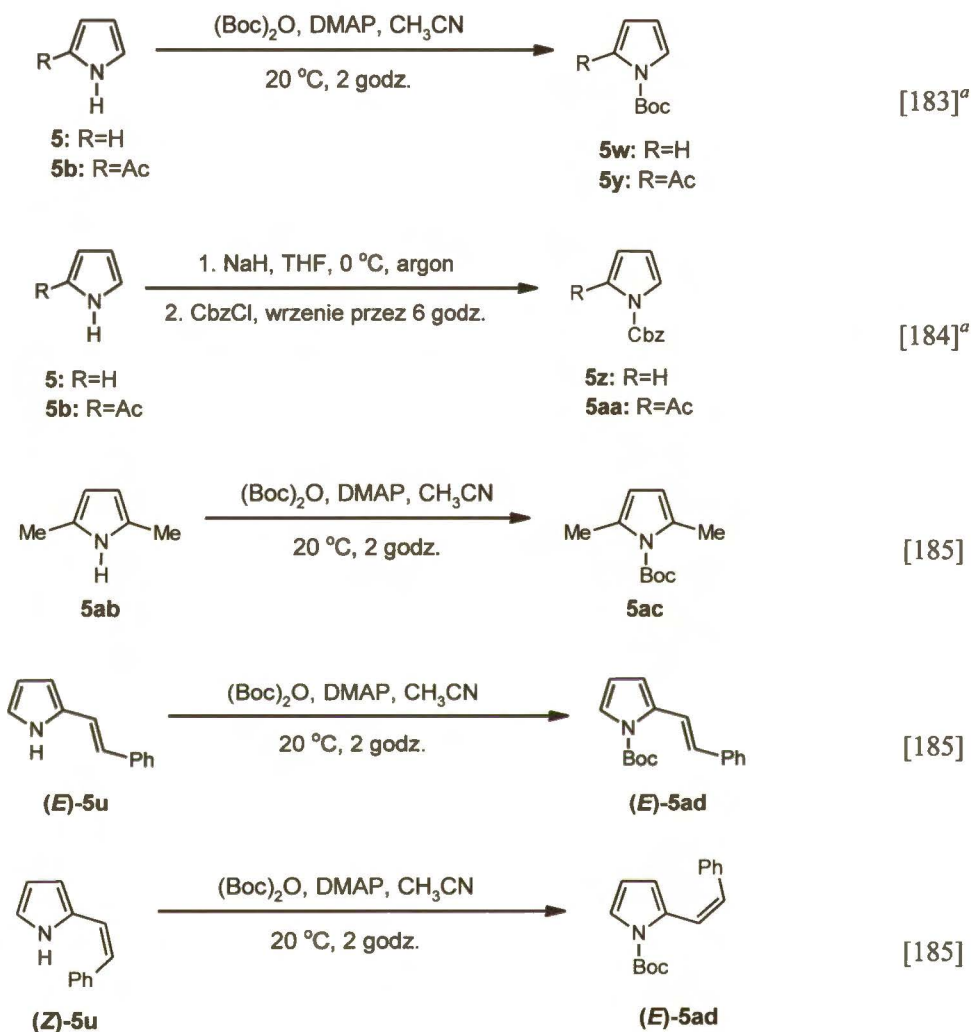
Schemat 82

Pochodne niezabezpieczone na atomie azotu otrzymałem wychodząc z handlowego pirolu (5) (Schemat 83).



Schemat 83

Pochodne pirolu przedstawione na Schemacie 83 przeprowadziłem w mniej aktywne pochodne, zabezpieczając te pierwsze grupami elektroakceptorowymi (Boc, Cbz) na atomie azotu (Schemat 84).



Schemat 84

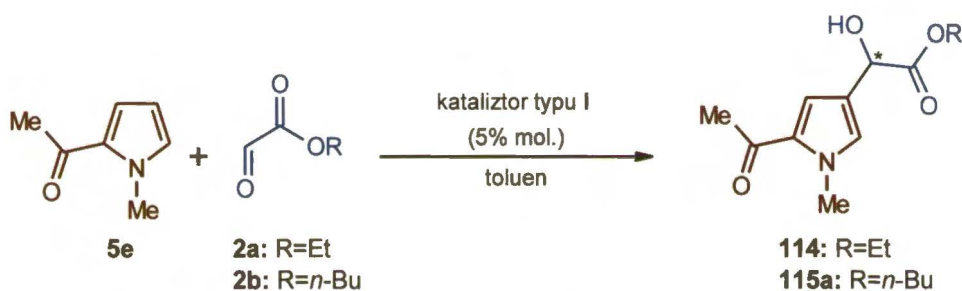
3.5.2 Optymalizacja reakcji Friedela-Craftsa 2-acetylo-1-metylopirolu

z glioksalanami alkilowymi

Podobnie jak wcześniej omawiane pochodne furanu i tiofenu, również związki zawierające w swojej strukturze pierścień pirolowy wzbudzają duże zainteresowanie w przemyśle farmaceutycznym. W trakcie badań skupiłem się na pochodnych pirolu,

w których pierścien aromatyczny jest deaktywowany elektronoakceptorową grupą karbonylową. Tego typu ugrupowania pirolowe można znaleźć w czynnych składnikach leków np. Tolmetyny,¹⁸⁶ Atorwastatyny,¹⁸⁷ Indanomycyny¹⁸⁸ lub Calcimycyny.¹⁸⁹ W przyrodzie pochodne pirolu powszechnie występują w organizmach morskich, takich jak algi lub gąbki,¹⁹⁰ ale również w roślinach wyższych.¹⁹¹

Wyboru najlepszych warunków reakcji F-C pochodnych pirolu z gliksalanami alkilowymi dokonałem w oparciu o reakcję modelową (Schemat 85, Tabela 23), w której użyłem 2-acetylo-1-metylopirol (**5e**) oraz gliksalan etylu (**2a**) lub gliksalan *n*-butylu (**2b**). Większość reakcji prowadziłem w skali 1 mmola, używając 1,5 równoważnika gliksalanu **2** w stosunku do pochodnej pirolu **5** oraz 5% molowych katalizatora **I**.



Schemat 85

Użycie katalizatora **Ia** (5% mol.) zapewniło zadowalającą wydajność (65%) i dobrą enancjoselektywność reakcji (79% *ee*). Poprawę nadmiaru enancjomerycznego produktu reakcji modelowej **114** (91% *ee*) przyniosło użycie katalizatora z bromowaną pochodną BINOLu (**Ib**). Natomiast zwiększenie proporcji liganda w stosunku do kationu Ti⁴⁺ (z 1:1 na 2:1), podobnie jak w przypadku analogicznych reakcji F-C z pochodnymi furanu i tiofenu, nie wpłynęło na enancjoselektywność, a jedynie polepszyło wydajność (64→77%). Zastąpienie gliksalanu etylu (**2a**) przez gliksalan *n*-butylu (**2b**), jak można było przypuszczać, wywarło pozytywny wpływ zarówno na wydajność (85%), jak i na enancjoselektywność reakcji (93% *ee*). Niestety, zmniejszenie ilości katalizatora **Id** (z 5% do 2% molowych) wpłynęło negatywnie na uzyskany wynik reakcji (82%, 89% *ee*). Podobnie negatywnie na wynik reakcji modelowej (80%, 89% *ee*) wpłynęło podwyższenie temperatury (0→20 °C). Z kolei, znaczne ochłodzenie mieszaniny reagentów (-78 °C) niemal całkowicie zahamowało konwersję substratów.

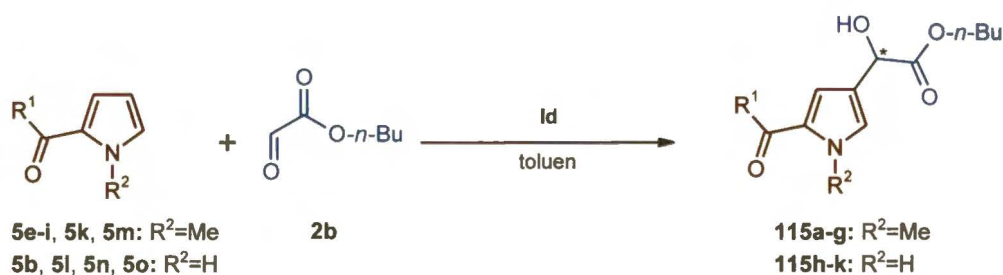
Tabela 23. Optymalizacja warunków reakcji F-C glioksalanu typu **2** z 2-acetylo-1-metylopirolem (**5e**), katalizowanej kompleksem typu I^a

Lp.	Katalizator		Glioksalan	Temperatura [°C]	t [godz.]	W [%]	Ee [%]
	Ilość	Ligand/Ti ⁴⁺					
1	5% mol. Ia	(<i>R</i>)- 94 /Ti ⁴⁺ (1:1)	2a	0	3	65	79
2	5% mol. Ib	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (1:1)	2a	0	3	64	91
3	5% mol. Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	2a	0	3	77	91
4	5% mol. Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	2b	0	3	85	93
5	2% mol. Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	2b	0	3	82	89
6	5% mol. Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	2b	20	3	80	89
7	5% mol. Id	(<i>R</i>)- 95 /Ti ⁴⁺ (2:1)	2b	-40 → 0	3	90	93

^areakcję prowadzono przez 3 godz., używając 1,5 mmola glioksalanu typu **2** i 1,0 mmola 2-acetylo-1-metylopirolu (**5e**) oraz katalityczną ilość kompleksu **I**.

3.5.3 Reakcja Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanem *n*-butylu

Pochodne pirolu typu **5**, użyte w tej części rozprawy, można podzielić, z punktu widzenia ich użycia w reakcji F-C, na kilka grup. Do pierwszej zaliczyłem względnie reaktywne pochodne pirolu, metylowane na atomie azotu, z podstawnikiem karbonylowym w pozycji 2 (**5e-k**, **5m**) (Schemat 86). Zgodnie z wcześniej przeprowadzonymi rozważaniami (Schemat 16, strona 27), obecność grupy elektronoakceptorowej przy atomie C-2 wymusza przyłączenie odczynnika elektrofilowego przy atomie C-4. W rozpatrywanej grupie substratów obserwowałem wyłącznie tego typu addukty (**115a-g**), których budowę potwierdziłem odpowiednio zaplanowanymi eksperymentami NOE (przedstawione w podrozdziale 5.5.3, strona 141).



Schemat 86

W większości reakcji używałem 1 mmol pochodnej pirolu typu **5**, 1,5 mmola glioksalanu *n*-butylu (**2b**) oraz katalityczną ilość kompleksu **Id** (2-5% mol.). W celu podwyższenia uzyskiwanych enancjoselektywności, wszystkie reakcje prowadziłem w obniżonej temperaturze (zazwyczaj 0 °C). Ponownie najlepszym rozpuszczalnikiem okazał się nieosuszony toluen.

Reakcje prowadzone z udziałem względnie reaktywnych pochodnych 1-metylopirolu (**5e-i**, **5k**, **5m**) trwały stosunkowo krótko (3 godz.). Substraty te różniły się jedynie podstawnikiem R¹ przy grupie karbonylowej (Schemat 86), którym były mniej lub bardziej rozgałęzione podstawniki alkilowe (**5e**, **5i**, **5k**), podstawniki aromatyczne (**5f-h**) jak i zwiększający reaktywność pochodnej pirolu podstawnik metoksyłowy (**5m**). W tej grupie substratów otrzymane produkty (**115a-g**) charakteryzowały się bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (89-97% *ee*) oraz bardzo dobrymi wydajnościami (75-96%) (Tabela 24).

Tabela 24. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi 1-metylopirolu (**5e-i**, **5k**, **5m**)^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator Id	t	W	<i>Ee</i>	
	R ¹	R ²	nr	nr	[% mol.]	[godz.]	[%]	[%]
1	Me	Me	5e	115a	5	3	90	93
2	<i>t</i> -Bu	Me	5i	115b	5	3	89	97
3	Bn	Me	5k	115c	5	3	85	93
4	Ph	Me	5f	115d	5	3	75	96
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	5g	115e	2	3	94	96
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	5h	115f	2	3	96	96
7	MeO	Me	5m	115g	5	3	90	89

^areakcję prowadzono przez 3 godz., w obniżonej temperaturze (-40→0 °C), w 2 ml toluenu, używając 2-5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola glioksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej 1-metylopirolu (**5e-i**, **5k**, **5m**).

Następną grupą substratów były pochodne 1H-pirolu (**5b**, **5l**, **5n**, **5o**) z podstawnikiem karbonylowym przy atomie C-2. Podobnie jak poprzednio, glioksalan *n*-butylu (**2b**) ulegał selektywnej addycji do atomu C-4 substratu typu **5**, co potwierdziły eksperymenty NOE produktów **115h-k** (przedstawione w podrozdziale 5.5.3, strona 145). Reakcje z pochodnymi 1H-pirolu, ze względu na mniejszą reaktywność niż analogiczne pochodne 1-metylopirolu, w porównywalnych warunkach trwały dłużej (5-10 godz.). Użyte pochodne 1H-pirolu różniły się podstawnikiem R¹ przy grupie karbonylowej (Tabela 25). Bardzo dobre wydajności (ok. 80%) oraz wysokie nadmiary

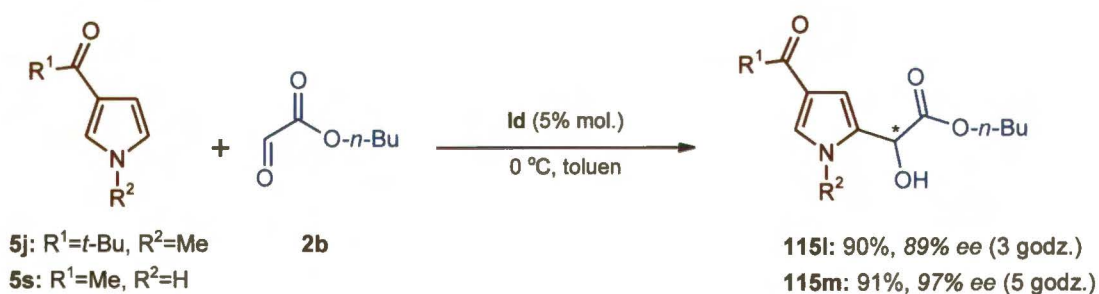
enancjomeryczne (ok. 95% *ee*) uzyskałem dla produktów **115i** ($R^1=t\text{-Bu}$) i **115k** ($R^1=\text{OMe}$). Niższe wydajności (ok. 70%) i gorsze nadmiary enancjomeryczne (ok. 80% *ee*) zaobserwowałem dla produktów **115h** ($R^1=\text{Me}$) i **115j** ($R^1=\text{Ph}$).

Tabela 25. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi pirolu (**5b**, **5l**, **5n**, **5o**)^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator Id [% mol.]	t [godz.]	W [%]	<i>Ee</i> [%]	
	R ¹	R ²	nr					
1	Me	H	5b	115h	5	10	71	81
2	<i>t</i> -Bu	H	5o	115i	5	5	80	95
3	Ph	H	5n	115j	5	10	70	77
4	MeO	H	5l	115k	2	5	82	94

^areakcję prowadzono przez 5-10 godz. w 2 ml toluenu, w temperaturze 0 °C, używając 2-5% molowych katalizatora **Id**, 1,5 mmola gliksalanu **2b** i 1,0 mmola pochodnej pirolu (**5b**, **5l**, **5n**, **5o**).

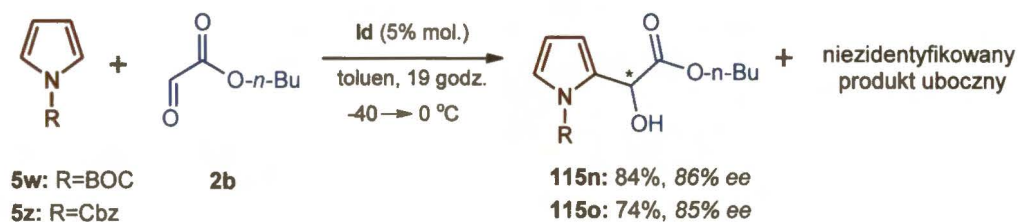
Kolejną grupą substratów były pochodne pirolu (**5j**, **5s**) z podstawnikiem karbonylowym przy atomie C-3 (Schemat 87), co wymusiło selektywne przyłączenie elektrofila **2b** przy atomie C-5. W reakcji F-C gliksalanu *n*-butylu (**2b**) z pochodną 1-metylopirolu **5j** ($R^1=t\text{-Bu}$) otrzymałem produkt **115l** z bardzo dobrą wydajnością (90%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (89% *ee*). Z kolei użycie 1H-pirolu **5s** ($R^1=\text{Me}$) doprowadziło do niemal czystego enancjomerycznie produktu **115m** (97% *ee*) z równie wysoką wydajnością (91%).



Schemat 87

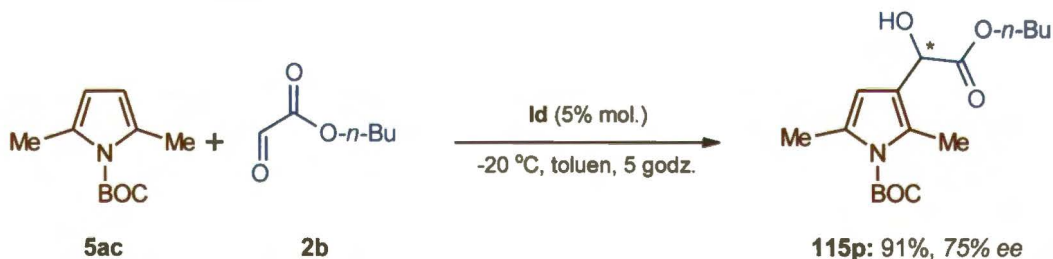
W trakcie badań poszukiwałem również grupy zabezpieczającej atom azotu pochodnej pirolu, którą można w łatwy sposób wprowadzić do substratu typu **5** oraz w łagodnych warunkach usunąć z produktu typu **115**. Dodatkowym zadaniem grupy zabezpieczającej miało być złagodzenie zbyt nukleofilowego charakteru pochodnych pirolu, co stworzyłoby możliwość umieszczania elektronodonorowych podstawników przy pierścieniu pirolowym, bez negatywnego wpływu na enancjoselektywność reakcji. Spośród różnych elektronoakceptorowych grup zabezpieczających (Ts, CO₂Me, CO₂Et,

Cbz, Boc) najlepsze wyniki uzyskałem z Cbz i Boc (Schemat 88). Przeprowadzając reakcję F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi pirolu **5w** i **5z**, zabezpieczonymi na atomie azotu grupami Boc i Cbz, oprócz głównych produktów **115n** i **115o**, otrzymałem produkty uboczne, trudne do oddzielenia metodą chromatografii kolumnowej. Z powodu ich małej ilości oraz trudności w wydzieleniu nie określiłem ich budowy chemicznej.



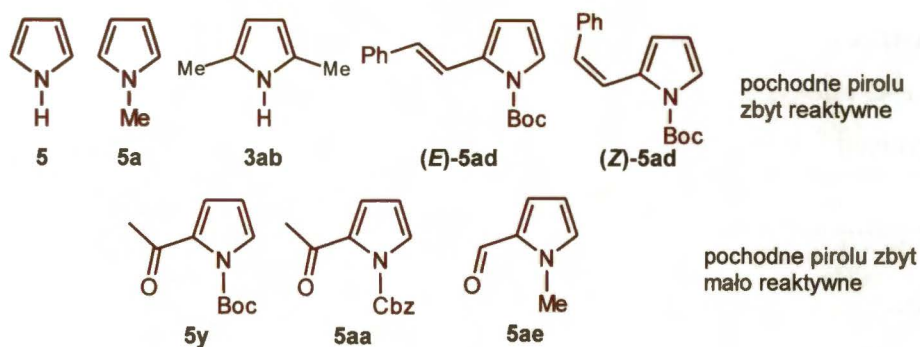
Schemat 88

Pirol (**5**) łatwiej ulega podstawieniu elektrofilowemu w pozycji α niż w pozycji β . Najbardziej przekonująco można to uzasadnić porównując delokalizację ładunku dodatniego w przejściowo tworzących się kationach (Rysunek 6, strona 7). Natomiast obecność podstawników w pozycjach α pochodnej pirolu powoduje przyłączenie elektrofila w pozycję β . Jako przykład może posłużyć reakcja F-C gliksalanu **2b** z pochodną pirolu **5ac** (Schemat 89).



Schemat 89

Użyte zabezpieczenie na atomie azotu pirolu **5ac** (Boc) okazało się niezbędne. W reakcji z niezabezpieczonym pirolem **5ab** (Rysunek 51) otrzymywałem trudną do zanalizowania mieszaninę produktów. Podobnie w reakcji z niepodstawionym pirolem (**5**) obserwowałem jedynie produkty rozkładu mieszaniny reagentów. Z kolei użycie reaktywnego 1-metylopirolu (**5a**) wprawdzie doprowadziło do oczekiwanego produktu, ale w postaci racematu. Pochodne pirolu (*E*)-**5ad** i (*Z*)-**5ad** okazały się zbyt nukleofilowe, co wpłynęło na niską enancjoselektywność reakcji (odpowiednio 32% i 58% ee).



Rysunek 51

Zbyt mało reaktywnymi substratami okazały się pochodne pirolu z dwoma podstawnikami elektroakceptorowymi przy pierścieniu aromatycznym (**5y** i **5aa**). W omawianej reakcji F-C, prowadzonej z ich udziałem, nie obserwowałem konwersji substratów. Co ciekawe, równie mało reaktywny był pirol **5ae**.

3.6 Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

Bardzo dobre wyniki reakcji F-C gliksalanu *n*-butylu z pochodnymi furanu, tiofenu i pirolu zachęciły mnie do przeprowadzenia ich w większej skali. Reakcje z pochodnymi furanu **3a**, **3j** i **3l** (Schemat 69, strona 82) wykonałem w skali dziesięciokrotnie większej (10 mmol), stosując mniejszy nadmiar gliksalanu **2b** (12 mmol) oraz minimalną ilość rozpuszczalnika (2 ml toluenu). W przypadku pochodnych furanu **3j** i **3l** zmniejszyłem ilość katalizatora **Id** do 0,5% molowego, natomiast w przypadku **3a** nawet do 0,1% molowego. W porównaniu z reakcjami prowadzonymi w mniejszej skali nie zaobserwowałem wyraźnego spadku wydajności i nadmiaru enancjomerycznego produktów (Tabela 26).

Tabela 26. Wyniki reakcji F-C gliksalanu **2b** z pochodnymi furanu (**3a**, **3j**, **3l**)^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator	Temperatura	t	W	Ee
	R ¹	nr	nr	Id	[°C]	[godz.]	[%]	[%]
1	Me	3a	7b	0,5	0	5	95	95
2	Me	3a	7b	0,1	0→20	24	92	92
3	PhMe ₂ C	3j	7g	0,5	0	5	95	93
4	BnOCH ₂	3l	7k	0,5	0→20	24	90	91

^areakcję prowadzono w 2 ml toluenu, używając 0,5-0,1% molowych katalizatora **Id**, 12 mmola gliksalanu **2b** i 10 mmola pochodnej furanu (**3a**, **3j**, **3l**).

Powiększenie skali reakcji F-C glioksalanu *n*-butylu (12,5 mmol) z pochodnymi tiofenu (10 mmol) wymagało użycia większej ilości katalizatora **Id** (1-2% mol.) niż w analogicznych reakcjach z pochodnymi furanu (Schemat 75, strona 90). Mniejsza ilość katalizatora znacząco wydłużała czas reakcji i nie pozwalała osiągnąć dobrych wydajności. Natomiast przyjęte warunki (Tabela 27) zapewniły wysokie wydajności (73-98%) i enancjoselektywności (93-97% *ee*) reakcji – zbliżone do otrzymanych w mniejszej skali.

Tabela 27. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi tiofenu (**4d-f**)^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator	T	t	W	<i>Ee</i>
	R ¹	nr	nr	Id [% mol.]	[°C]	[godz.]	[%]	[%]
1	<i>t</i> -Bu	4d	102d	1	-50	12	73	97
2	BnOCH ₂	4e	102e	2	0	24	78	93
3	(<i>E</i>)-PhCH=CH	4f	102f	2	0→20	24	98	93

^areakcję prowadzono w 4-8 ml toluenu, używając 1-2% molowych katalizatora **Id**, 12,5 mmola glioksalanu **2b** i 10 mmola pochodnej tiofenu (**4d-f**).

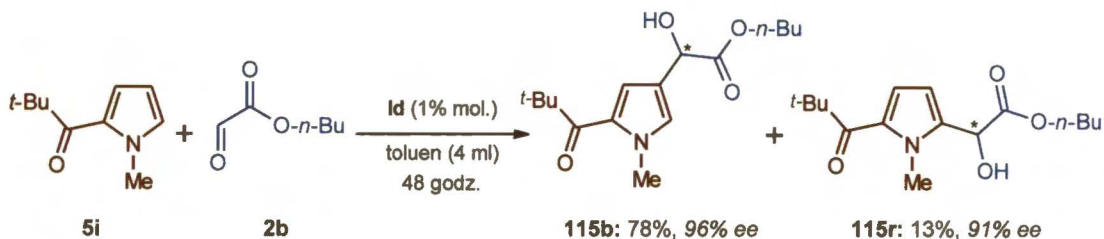
Analogiczne powiększanie skali przeprowadziłem dla wybranych pochodnych pirolu **5b**, **5h**, **5i** (Schemat 86, strona 100). We wszystkich przypadkach użyłem 1% molowy katalizatora **Id** oraz nadmiar glioksalanu **2b** (6 mmol) w stosunku do pochodnych pirolu (5 mmol). Uzyskane wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów (**115f**, **115h**) były porównywalne do otrzymanych w mniejszej skali.

Tabela 28. Wyniki reakcji F-C glioksalanu **2b** z pochodnymi pirolu (**5b**, **5h**)^a

Lp.	Substrat		Produkt	Katalizator	Temperatura	t	W	<i>Ee</i>	
	R ¹	R ²	nr	nr	Id [% mol.]	[°C]	[godz.]	[%]	[%]
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	5h	115f	1	0	48	90	96
2	Me	H	5b	115h	1	0	48	72	79

^areakcję prowadzono w 4 ml toluenu, używając 1% molowy katalizatora **Id**, 6 mmola glioksalanu **2b** i 5 mmola pochodnej pirolu (**5b**, **5h**).

W reakcji F-C glioksalanu **2b** z pirolem **5i**, oprócz produktu głównego **115b**, wydzieliłem niewielką ilość izomerycznego związku **115r** (Schemat 90). Co ważne, izomery te można rozdzielić metodą chromatografii kolumnowej i stwierdzić, że oba charakteryzują się wysokim nadmiarem enancjomerycznym.



Schemat 90

Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji F-C glioksalanu *n*-butylu ze związkami heteroaromatycznymi nie wpłynęło negatywnie na uzyskiwane wyniki, za to przyczyniło się do zmniejszenia ilości użytego rozpuszczalnika i katalizatora. Mam nadzieję, że opracowaną metodę w łatwy sposób można będzie, w razie potrzeby, przenieść do skali przemysłowej.

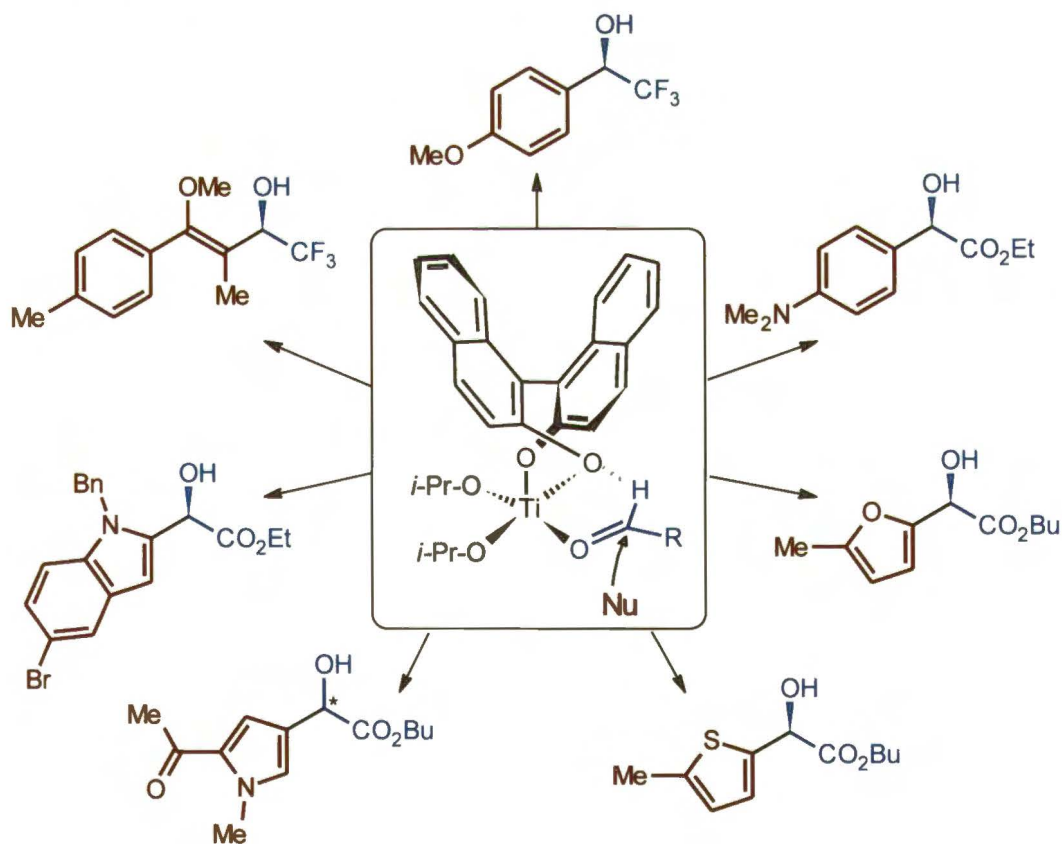
3.7 Model stereochemiczny enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

W tym podrozdziale, zajmę się analizą modelu stereochemicznego przeprowadzonej przeze mnie reakcji F-C glioksalanów alkilowych (**2**) ze związkami heteroaromatycznymi (**3**, **4** i **5**). Wszystkie przykłady omówione w tej części będą dotyczyć reakcji katalizowanych przez kompleksy kationu Ti^{4+} z (*R*)-BINOLEm lub (*R*)-6,6'- Br_2 BINOLEm (**1a-d**).

Ogólnie wiadomo, że ze związkami typu I glioksalan dokoordynowuje do kationu Ti^{4+} , zwiększając w ten sposób swoją elektrofilowość. Jednakże sposób połączenia glioksalanu z kationem Ti^{4+} jest w naszym przypadku zupełnie inny niż dla kationów metali centralnych takich kwasów *Lewis*a jak $SnCl_4$ czy $MgBr_2$ (podrozdział 3.2.7, strona 74). W przypadku katalizatorów **I** nie następuje chelatowanie kationu Ti^{4+} przez dwa atomy tlenu grup karbonylowych glioksalanu, a jedynie przez atom tlenu grupy aldehydowej glioksalanu (Schemat 91, rysunek w ramce). Dodatkowo występuje wiązanie wodorowe utworzone między atomem wodoru grupy aldehydowej glioksalanu, a atomem tlenu liganda BINOLowego. Warto zaznaczyć, że atomy tlenu liganda nie są równocenne i tylko jeden z nich tworzy trwałe wiązanie wodorowe. Te dwa oddziaływania utrudniają proces rotacji cząsteczki glioksalanu względem katalizatora. W konsekwencji fragment naftylowy katalizatora zbudowanego z liganda

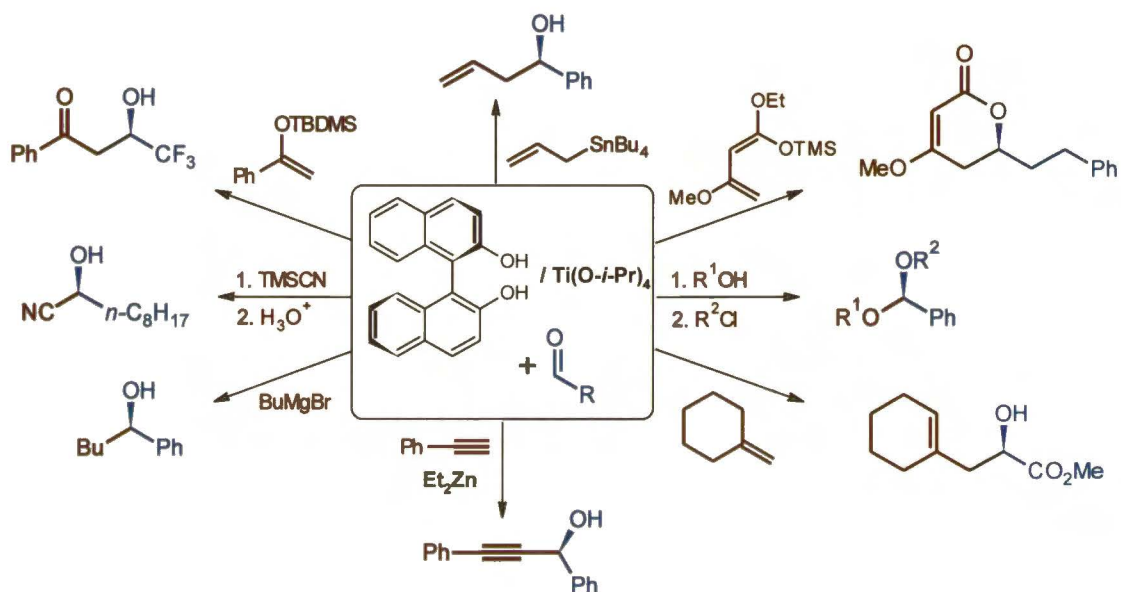
(*R*)-BINOLu skutecznie osłania stronę *si* grupy aldehydowej glioksalanu. Taką koncepcję powiązania aldehydów z katalizatorami typu I zaproponował Corey.⁷⁸

Na Schemacie 91 przedstawiłem reakcje F-C różnych aldehydów z pochodnymi fenolu,^{72b} aniliny,⁷⁹ indolu⁷⁷ i olefin.^{72a} Dodatkowo umieściłem na nim reakcje F-C z pochodnymi furanu (3), tiofenu (4) i pirolu (5), które zaprezentowałem w niniejszej rozprawie. W przypadku reakcji F-C z pochodnymi pirolu nie określiłem w sposób niezależny konfiguracji absolutnej na nowo tworzącym się centrum. Pomimo licznych prób otrzymania krystalicznego produktu typu 115, zawierającego w cząsteczce ciężki atom, nie udało się wyhodować monokryształów odpowiednich do wykonania RAS. Jednak z dużym prawdopodobieństwem przypuszczam, że produkty 115 mają konfigurację (*R*). Swoje przypuszczenia opieram na wynikach własnych oraz doniesieniach literaturowych, które są zgodne z modelem stereochemicznym zaproponowanym przez Corey'a⁷⁸ (Schemat 91). We wszystkich przypadkach, w których użyto kompleksu Ti^{4+} z pochodną (*R*)-BINOLu, atak nukleofila zachodzi od strony *re* aldehydu.



Schemat 91

W literaturze opisane są również inne reakcje, w których jako katalizatora użyto kompleksy Ti^{4+} z pochodnymi (*R*)-BINOLu. Zaliczyć do nich można reakcje allilowania,¹⁹² hetero Dielsa-Aldera,¹⁹³ enową,⁷⁸ Grignarda,¹⁹⁴ aldolową Mukaiyamy,^{72a} oraz addycje odczynników cynkoorganicznych,¹⁹⁵ anionów cyjankowych¹⁹⁶ i alkoholi¹⁹⁷ (Schemat 92).



Schemat 92

Pomimo znaczącej różnicy w przyjętych mechanizmach tych reakcji, we wszystkich przypadkach przyłączenie odczynnika nukleofilowego zachodzi od strony *re* aldehydu. Można przypuszczać, że w każdym przypadku spełniony jest model stereochemiczny zaproponowany przez Corey'a.⁷⁸

4 Podsumowanie i wnioski

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki badań stanowią znaczący wkład do wiedzy o asymetrycznej reakcji F-C związków aromatycznych z glioksalanami. Są to pierwsze przykłady tak wysoce stereoselektywnej reakcji z pochodnymi furanu (**3**), tiofenu (**4**) i pirolu (**5**). Otrzymane, niemal czyste optycznie, produkty typu **7**, **88**, **102**, **115** stanowią dogodne źródło chiralnych bloków budulcowych w syntezie.

W trakcie badań zająłem się dwoma wariantami, zarówno diastereo- jak i enancjoselektywnym reakcji F-C związków heteroaromatycznych z glioksalanami. W wariacie diastereoselektywnym użyłem 2-podstawione pochodne furanu typu **3** oraz glioksalan (*1R,2S,5R*)-8-fenylometrylu (**1**). Przeprowadzone badania pozwoliły opracować prostą, wydajną i wysoce diastereoselektywną metodę syntezy chiralnych produktów typu **88**, które mają duże znaczenie praktyczne – można z nich otrzymać prekursorzy substancji biologicznie czynnych, takich jak np. pochodne cukrów czy azacukrów. Zastosowanie jako promotora reakcji $MgBr_2$ pozwala otrzymać produkty typu **88** z wydajnością i nadmiarem diastereomerycznym zazwyczaj powyżej 95%. Dodatkowo, stosując sole magnezowe, reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej, bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnego i suchego rozpuszczalnika. Sole te są mało toksyczne w porównaniu z większością achiralnych kwasów *Lewisa* (np. $SnCl_4$), którymi zajmowałem się w trakcie badań. Wprawdzie $SnCl_4$ pozwala na otrzymanie praktycznie czystych diastereomerycznie produktów typu **88** z wydajnością ok. 60%, jednak jego użycie wymaga przede wszystkim obniżonej temperatury ($-78^\circ C$) i suchego rozpuszczalnika.

W celu otrzymania produktów typu **88** o przeciwnej konfiguracji absolutnej można użyć glioksalan (*1S,2R,5S*)-8-fenylometrylu, który otrzymuje się z dostępnego handlowo (*S*)-cytronellolu,^{146a} w analogiczny sposób jak jego enancjomer.

W wariacie enancjoselektywnym użyłem trzy rodzaje związków heteroaromatycznych, a mianowicie pochodne furanu (**3**), tiofenu (**4**) i pirolu (**5**). Spośród różnych glioksalanów alkilowych najlepsze wyniki otrzymałem z glioksalanem *n*-butylu (**2b**), do nieco gorszych wydajności i enancjoselektywności prowadził handlowo dostępny glioksalan etylu (**2a**). W trakcie badań wykazałem, że związek heteroaromatyczny musi wykazywać odpowiednią reaktywność względem glioksalanów alkilowych typu **2**; przy zbyt wysokiej reaktywności nukleofila

otrzymałem niskie enancjoselektywności, z kolei zbyt mało reaktywne prowadziły do niskich wydajności. W enancjoselektywnej reakcji F-C glioksalanów alkilowych ze związkami heteroaromatycznymi najlepsze wyniki uzyskałem z katalizatorami typu (*R*)-BINOL-Ti⁴⁺ (**I**), szczególnie z (*R*)-Br₂BINOL-Ti⁴⁺ (**Id**). Katalizator **Id** charakteryzuje prosta budowa, co jest dużym walorem w świetle współczesnej tendencji do komplikowania struktur opracowywanych katalizatorów. Zaletami katalizatora **Id** są:

- wydajna (95%) metoda syntezy liganda (*R*)-Br₂BINOLu z (*R*)-BINOLu,
- możliwość użycia nieosuszonego toluenu jako rozpuszczalnika oraz brak konieczności prowadzenia reakcji F-C w atmosferze gazu obojętnego,
- wyraźnie zarysowany, dodatni efekt nieliniowy w reakcji F-C,
- możliwość odzyskania czystego enancjoselektywnie liganda (*R*)-Br₂BINOLu,
- przewidywalność konfiguracji absolutnej produktu reakcji F-C,
- niewielka ilość (0,1 - 5% molowych) potrzebna do katalizy reakcji F-C,
- niska toksyczność,

Główną wadą katalizatora **Id** są trudności w jego przechowywaniu, co powoduje konieczność jego generowania tuż przed reakcją.

Przykładem wykorzystania produktów asymetrycznej reakcji F-C związków heteroaromatycznych z glioksalanami była synteza Duloksetyny (**110**), leku z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; otrzymałem ją z łatwo dostępnych tiofenu (**4**) i glioksalanu *n*-butylu (**2b**) na drodze ośmioetapowej syntezy, z całkowitą wydajnością 20% i z 91% *ee*.

Reakcje F-C w wariacie enancjoselektywnym udało mi się przeprowadzić w większej skali (ok 10 mmola), bez utraty wysokich wydajności i enancjoselektywności. Mam nadzieję, że opracowaną metodę w łatwy sposób można będzie, w razie potrzeby, przenieść do skali przemysłowej.

Zaproponowałem również modele stereochemiczne, zarówno dla reakcji F-C w wariacie diastereo- jak i enancjoselektywnym, dobrze tłumaczące obserwowany kierunek indukcji asymetrycznej na nowo utworzonym centrum stereogenicznym produktów typu **7**, **88**, **102** i **115**. Potwierdzenie konfiguracji absolutnej dla wybranych produktów uzyskałem przez wykonanie odpowiednich korelacji chemicznych lub RAS.

Przedstawione przez mnie wyniki badań stanowią dobry punkt wyjścia do dalszego rozwoju tej tematyki. W szczególności warto zająć się zastosowaniami opracowanej metody.

5 Część eksperymentalna

5.1 Uwagi ogólne

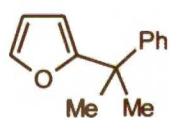
- Dostępne handlowo odczynniki i rozpuszczalniki (cz. d. a.) używane były bez oczyszczania, chyba że zazaczyłem inaczej. W przypadku konieczności użycia suchych rozpuszczalników stosowałem standardowe metody oczyszczania.¹⁹⁸
- Analityczna chromatografia cienkowarstwowa (TLC) prowadzona była na aluminiowych płytkach pokrytych żelazem krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) firmy Merck i wizualizowana w świetle ultrafioletowym (UV) lub wywoływana termicznie przy użyciu wywoływacza molibdenowo-cerowego (15% H₂SO₄, MoO₃, Ce₂(SO₄)₃).
- Reakcje z udziałem związków wrażliwych na wilgoć prowadzono w atmosferze argonu, w aparaturze osuszonej strumieniem gorącego powietrza i studzonej w strumieniu argonu.
- Preparatywna chromatografia kolumnowa prowadzona była na żelu krzemionkowym Kieselgel 60 (230-400 mesh) firmy Merck.
- Analizy z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykonano na aparacie ChromElite firmy Shimadzu, wyposażonym w kolumny z chiralnym wypełnieniem firmy Chiralpak OD-H, AD-H, AS-H, OJ-H, używając mieszaniny heksanu i izopropanolu jako eluentów.
- Temperatury topnienia zmierzono na aparacie typu Kofler-Boetius M firmy HMK lub na automatycznym aparacie MPA-120 (EZ-Melt) firmy Stanford Research Systems, Inc.
- Pomiary skręcalności właściwej wykonano z użyciem polarymetru Jasco P-2000 w temperaturze pokojowej w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D sodu.
- Wysokorozdzielcze widma masowe wykonano techniką ES TOF na aparacie Mariner PE Biosystems.
- Widma w podczerwieni (IR) wykonano w filmie na aparacie Perkin-Elmer Spectrum 2000.
- Widma NMR zrealizowano na jednym z pięciu aparatów: Varian (200 MHz), Varian (400 MHz), Bruker (500 MHz), Varian (600 MHz). Przesunięcia

chemiczne zostały podane w ppm względem tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Widma ^{13}C NMR w CHCl_3 kalibrowane były na przesunięcie chemiczne rozpuszczalnika (77.0 ppm). Stałe sprzężenia podane zostały w hercach (Hz). W opisie układów spinowych stosowane były następujące skróty: s – singlet, d – dublet, dd – dublet dubletów, ddd – dublet dublet dubletów, t – tryplet, q – kwartet, sept – septet, m – multiplet. Efekty Overhausera (NOE) zaznaczyłem na rysunkach związków za pomocą strzałek.

- Rentgenowskie analizy strukturalne wykonane były na dyfraktometrze Kuma KM4CCD.

5.2 Diastereoselektywa reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem 8-fenylomentylu

5.2.1 Otrzymywanie 2-(1-fenylo-1-metyloetylo)-furanu



2-(1-fenylo-1-metyloetylo)-furan (3j). W kolbie o pojemności 50 ml umieściłem α -metylostyren (**83**) (4.0 g, 33.8 mmol), furan (**3**) (4.6 g, 67.6 mmol), następnie schłodziłem układ do 0 °C i wkropliłem roztwór H_2SO_4 (0.66 g 6.67 mmol) w Et_2O (2.5 ml). Po 10 min mieszania pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej samorzutnie ogrzać się do temperatury maksymalnie 40 °C (reakcja egzotermiczna). Reakcję przerwałem po upływie ok. jednej godziny, przez dodanie nasyconego roztworu $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (20 ml) i wody (5 ml). Następnie mieszaninę ekstrahowałem Et_2O (3×15 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO_4 . Po odsączeniu środka suszącego, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość przedestylowałem (106-112 °C / 10 mmHg), otrzymując 3,8 g związku **3j** z wydajnością 60%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.31-7.17 (m, 6H), 6,30 (dd, $J=3.2$, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=3.2$, 1.0 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.3, 147.8, 141.2, 128.1, 126.0, 125.9, 109.7, 104.4, 40.2, 28.3; IR (film z CHCl_3): 3059, 3024, 2973, 2933, 2873, 1599, 1505, 1495, 1447, 1362, 1160, 1017, 1007, 732, 699 cm^{-1} .

5.2.2 *Reakcje prowadzone w obecności bromku cynku*

W kolbie o pojemności 10 ml umieściłem glioksalan 8-fenylomentylu (**1**) (290 mg, 1 mmol), ZnBr₂ (226 mg, 1 mmol) i rozpuszczalnik CH₂Cl₂ (5 ml). Mieszając schłodziłem układ do -78°C, po 10 min dodałem pochodną furanu typu **3** (1.5 mmol) i pozwoliłem samorzutnie ogrzać się do 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po odpowiednim czasie (2-4 godz., Tabela 8, strona 68) mieszaninę reakcyjną zmieszałem z wodą destylowaną (50 ml). Ekstrahowałem CH₂Cl₂ (2×25 ml), a następnie fazę organiczną suszyłem nad MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego, odparowałem rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 9:1 → 4:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów typu **88** umieściłem w Tabeli 8 na stronie 68.

5.2.3 *Reakcje prowadzone w obecności soli magnezu*

W kolbie o pojemności 10 ml umieściłem glioksalan 8-fenylomentylu (**1**) (290 mg, 1 mmol), MgBr₂ (194 mg, 1 mmol; zawiera ok. 50% molowych wody) lub MgCl₂ (100 mg, 1 mmol) i rozpuszczalnik CH₂Cl₂ (5 ml). Mieszałem w temperaturze 20 °C przez 10 min, po czym dodałem pochodną furanu typu **3** (1.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po odpowiednim czasie (Tabela 10, strona 70) mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelom krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1 → 4:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów typu **88** umieściłem w Tabeli 10 na stronie 70.

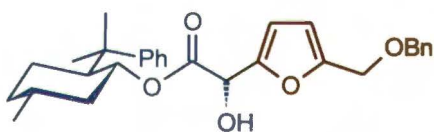
5.2.4 *Reakcje prowadzone w obecności czterochlorku cyny*

Reakcję wykonałem w atmosferze argonu. W kolbie o pojemności 10 ml umieściłem glioksalan 8-fenylomentylu (**1**) (290 mg, 1 mmol) i bezwodny rozpuszczalnik CH₂Cl₂ (4.0 ml), a następnie schłodziłem do -78 °C i dodałem roztwór SnCl₄ (260 mg w 1 ml CH₂Cl₂, 1 mmol). Po 10 min wkropiłem pochodną furanu typu **3** (1.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po odpowiednim czasie (2-5 godz., Tabela 11, strona 72)

mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem Et₂O (25 ml) i wytrząsałem z nasyconym wodnym roztworem NH₄Cl (25 ml). Fazę wodną ekstrahowałem Et₂O (2×25 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO₄. Następnie odsączyłem środek suszący, odparowałem rozpuszczalnik, a produkt typu **88** oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 9:1 → 4:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów typu **88** umieściłem w Tabeli 11 na stronie 72.

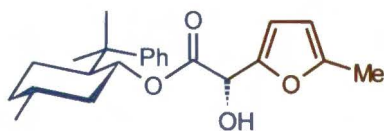
5.2.5 Dane analityczne produktów typu **88**

Wartość nadmiaru diastereomerycznego produktów typu **88** określiłem niezależnie na podstawie analiz z wykorzystaniem HPLC oraz ¹H NMR. Obie metody są obarczone pewnym błędem (w przypadku analiz HPLC diastereoizomery produktu typu **88** teoretycznie mogą mieć różne wartości absorpcji). W celu potwierdzenia uzyskanych wyników wybrane produkty (**88a**, **88b**, **88d**, **88f**) zredukowałem (LiAlH₄) do odpowiednich dioli. Nadmiary enancjomeryczne uzyskanych dioli nieznacznie odbiegały od nadmiarów diastereomerycznych wyjściowych związków typu **88** (± 1%).



(S)-(5-Benzyloksymetylofuran-2-yl)-hydroksyoctan (1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88a): olej, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.35-

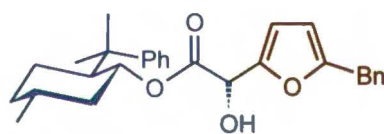
7.24 (m, 9H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.21 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.92 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18-1.12 (m, 1H), 0.91-0.80 (m, 2H), 0.78 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.7, 152.1, 151.6, 151.2, 137.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 125.3, 125.2, 110.0, 109.1, 76.4, 71.8, 66.3, 63.7, 50.1, 40.9, 39.4, 34.3, 31.2, 29.5, 26.2, 23.0, 21.6 ppm; IR (film z CH₂Cl₂): 3500, 2956, 2924, 2868, 1732, 1455, 1271, 1223, 1072, 700 cm⁻¹; HPLC: 99% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, *t_R* = 9.3 min - główny, *t_R* = 15.8 min); HRMS obliczona dla (M+Na)⁺ C₃₀H₃₆O₅Na: 499.2455, wyznaczona: 499.2478.



(S)-(5-Metylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenyloctan-3-yl (88b): olej, ¹H NMR
(500 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.25 (m, 4H), 7.19-7.15

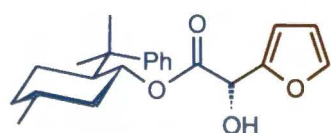
(m, 1H), 5.96 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=3.1, 0.8 Hz, 1H), 4.92 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.21 (d, *J*=0.8 Hz, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 170.9, 152.4, 151.5, 149.2, 128.0, 125.3, 125.2, 109.3, 106.2, 76.2, 66.3, 50.1, 40.9, 39.4, 34.3, 31.2, 29.2, 26.2, 23.2, 21.7, 13.4 ppm; IR (film z CH₂Cl₂): 3508, 2955, 2923, 2870, 1732, 1456, 1269, 1222, 1072, 766, 701 cm⁻¹; HPLC: 99% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 7.4 min - główny, t_R = 9.3 min); HRMS obliczona dla (M+Na)⁺ C₂₃H₃₀O₄Na: 393.2036, wyznaczona: 393.2035.



(S)-(5-Benzylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenyloctan-3-yl (88c): olej, ¹H NMR
(500 MHz, CDCl₃) δ = 7.31-7.24 (m, 6H), 7.22-7.14

(m, 4H), 5.99 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.98 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.90-0.71 (m, 2H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.8, 154.8, 151.6, 149.8, 137.9, 128.6, 128.4, 128.0, 126.5, 125.3, 125.2, 109.3, 107.0, 76.3, 66.3, 50.1, 40.8, 39.4, 34.4, 34.3, 31.2, 29.4, 26.2, 23.1, 21.7 ppm; IR (film z CH₂Cl₂): 3511, 2956, 2924, 2869, 1730, 1454, 1269, 1227, 1073, 766, 701 cm⁻¹; HPLC: 99% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 11.4 min - główny, t_R = 14.7 min); HRMS obliczona dla (M+Na)⁺ C₂₉H₃₄O₄Na: 469.2349, wyznaczona: 469.2372.



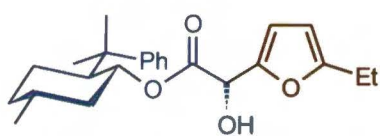
(S)-Furan-2-ylo-hydroksyoctan

(1'R,2'S,5'R)-8'-

fenyloctan-3-yl (88d): olej, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)
δ = 7.34-7.25 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.26 (dd, *J*=3.3,

1.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.92 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=6.5 Hz,

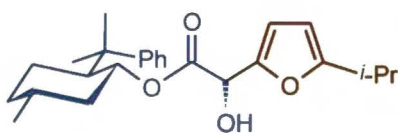
1H), 3.01 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.92-0.78 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.8, 151.6, 151.0, 142.6, 128.0, 125.3, 125.2, 110.2, 108.3, 76.4, 66.2, 50.1, 40.9, 39.4, 34.4, 31.2, 29.5, 26.2, 22.9, 21.7$ ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3505, 2956, 2924, 2870, 1732, 1457, 1273, 1222, 1069, 766, 749, 701 cm^{-1} ; HPLC: 99% *ee* (AS-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 8.9$ min - główny, $t_R = 10.2$ min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+ \text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 379.1880, wyznaczona: 379.1898.



(S)-(5-Etylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88f): olej, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.31-7.25$ (m, 4H), 7.19-7.15

(m, 1H), 5.98 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.84 (dt, $J=3.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J=10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.55 (dq, $J=7.6, 0.8$ Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 171.0, 158.1, 151.5, 149.1, 128.0, 125.3, 125.2, 109.1, 104.6, 76.2, 66.3, 50.2, 41.0, 39.4, 34.3, 31.2, 29.2, 26.2, 23.2, 21.7, 21.3, 12.1$ ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3510, 2957, 2924, 2871, 1730, 1457, 1271, 1224, 1074, 766, 701 cm^{-1} ; HPLC: 95% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 7.0$ min - główny, $t_R = 9.0$ min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+ \text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$: 407.2193, wyznaczona: 407.2213.

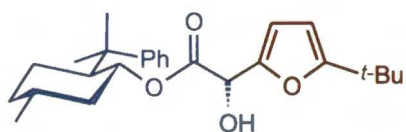


(S)-Hydroksy-(5-izopropylofuran-2-ylo)-octan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88g): olej, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34-7.26$ (m, 4H),

7.20-7.16 (m, 1H), 5.99 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J=3.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J=10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.86 (septet, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.93-0.77 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 171.0, 162.0, 151.6, 149.0, 128.0, 125.3, 125.2, 109.0, 103.3, 76.1,$

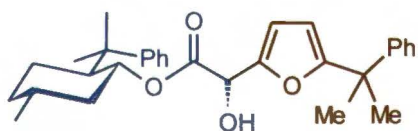
66.3, 50.2, 41.1, 39.4, 34.3, 31.2, 29.2, 27.8, 26.2, 23.2, 21.6, 21.2, 20.8 ppm; **IR** (film z CH₂Cl₂): 3513, 2964, 2925, 2872, 1731, 1458, 1268, 1225, 1071, 766, 701 cm⁻¹; **HPLC**: 95% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 6.5 min - główny, t_R = 8.7 min); **HRMS** obliczona dla (M+Na)⁺ C₂₅H₃₄O₄Na: 421.2349, wyznaczona: 421.2364.



(S)-(5-*tert*-Butylfuran-2-yl)-hydroksyoctan

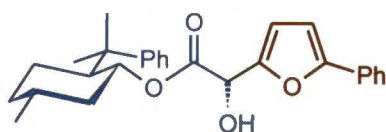
(1'*R*,2'*S*,5'*R*)-8'-fenylomentylu (88h): olej,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.25 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.96 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.82 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.91 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.04 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.21 (s, 12H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.89-0.74 (m, 2H), 0.82 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 164.4, 151.5, 149.0, 128.0, 125.3, 125.2, 108.9, 102.5, 76.1, 66.3, 50.1, 41.2, 39.4, 34.3, 32.6, 31.1, 29.1, 28.9, 26.2, 23.2, 21.6 ppm; **IR** (film z CH₂Cl₂): 3529, 2968, 2929, 2872, 1729, 1459, 1228, 1066, 794 cm⁻¹; **HPLC**: 97% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 5.7 min - główny, t_R = 8.9 min); **HRMS** obliczona dla (M+Na)⁺ C₂₆H₃₆O₄Na: 435.2506, wyznaczona: 435.2523.



(S)-Hydroksy-[5-(1-metylo-1-fenyletylo)-furan-2-yl]-octan (1'*R*,2'*S*,5'*R*)-8'-fenylomentylu (88i): olej,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.28-7.21 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.03 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.84 (dt, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.88-0.67 (m, 2H), 0.81 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.8, 162.3, 151.6, 149.7, 147.7, 128.1, 128.0, 126.0, 125.9, 125.3, 125.1, 108.8, 105.3, 76.3, 66.4, 50.0, 40.9, 40.3, 39.4, 34.3, 31.2, 29.2, 28.5, 28.4, 26.2, 23.2, 21.7 ppm; **IR** (film z CH₂Cl₂): 3508, 2968, 2925, 2870, 1729, 1495, 1268, 1224, 1074, 765, 699 cm⁻¹; **HPLC**: 99% *ee* (OD-H, 2% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 10.9 min - główny, t_R = 13.9 min); **HRMS** obliczona dla (M+Na)⁺ C₃₁H₃₈O₄Na: 497.2662, wyznaczona: 497.2658.



(S)-Hydroksy-(5-fenylofuran-2-ylo)-octan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88j): olej, ^1H NMR

(500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.60\text{-}7.58$ (m, 2H), 7.36-7.27

(m, 6H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.52 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.94

(dt, $J=10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.07-2.01

(m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.21

(s, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.80 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR

(125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.8, 153.9, 151.6, 150.6, 130.5, 128.5, 128.0, 127.5, 125.3,$

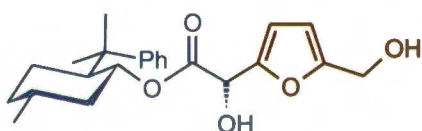
125.2, 123.8, 110.5, 105.6, 76.5, 66.3, 50.1, 41.0, 39.4, 34.3, 31.2, 29.4, 26.2, 23.0, 21.6

ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3493, 2957, 2924, 2870, 1730, 1448, 1265, 1222, 1073, 762,

700 cm^{-1} ; HPLC: 99% *ee* (AS-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm,

$t_R = 11.1$ min - główny, $t_R = 12.5$ min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$:

455.2193, wyznaczona: 455.2171.



(S)-Hydroksy-(5-hydroksymetylofuran-2-ylo)-

octan (1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88k): olej,

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.31\text{-}7.25$ (m, 4H),

7.18-7.14 (m, 1H), 6.15 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.91 (dt, $J=10.8, 4.5$

Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.06-2.00

(m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H),

1.31 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.78 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)

ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.6, 154.2, 151.6, 151.0, 128.0, 125.3, 125.2,$

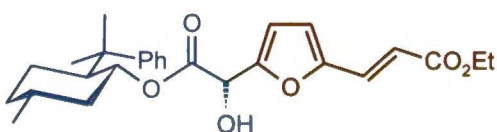
109.2, 108.3, 76.4, 66.3, 63.7, 57.4, 50.2, 41.0, 39.4, 34.3, 31.2, 29.5, 26.2, 22.9,

21.7 ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3601, 3528, 2961, 2928, 2872, 1730, 1276, 1229, 1069,

799 cm^{-1} ; HPLC: 99% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm,

$t_R = 10.0$ min - główny, $t_R = 13.2$ min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$:

409.1986, wyznaczona: 409.1987.

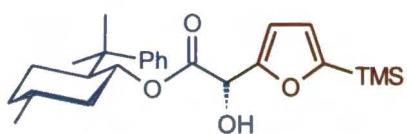


(S)-[5-(2-ethoksykarbonylowinylo)-furan-2-ylo]-hydroksyoctan
(1'R,2'S,5'R)-8'-

fenylomentylu (88l): olej, ^1H NMR (500

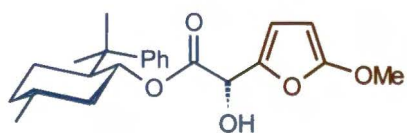
MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33$ (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.47

(d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J=10.8$, 4.5 Hz, 1H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.85 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 170.2, 166.9, 153.4, 151.7, 150.8, 130.6, 128.0, 125.3, 125.2, 116.3, 115.1, 110.7, 76.6, 66.2, 60.4, 50.1, 40.9, 39.3, 34.3, 31.2, 29.7, 26.1, 22.6, 21.6, 14.2 ppm, IR (film z CH_2Cl_2): 3464, 2957, 2926, 2871, 1735, 1712, 1636, 1260, 1183, 973, 702 cm^{-1} ; HPLC: 98% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 13.1 min - główny, t_R = 14.9 min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$: 477.2248, wyznaczona: 477.2268.



(S)-Hydroksy-(5-trimetylosilanylofuran-2-ylo)-octan (1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88m): olej,
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.25 (m, 4H),

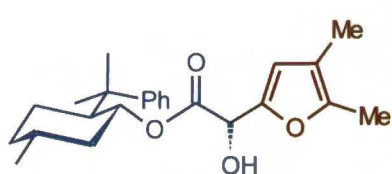
7.19-7.16 (m, 1H), 6.47 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J=10.8$, 4.5 Hz, 1H), 4.13 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.90-0.75 (m, 2H), 0.83 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.20 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 170.9, 160.8, 155.1, 151.6, 128.0, 125.3, 125.2, 120.1, 108.4, 76.1, 66.2, 50.1, 41.1, 39.4, 34.3, 31.2, 29.2, 26.2, 23.1, 21.7, -1.7 ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3514, 2957, 2924, 2871, 1732, 1457, 1250, 1222, 1073, 843, 701 cm^{-1} ; HPLC: 99% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 5.3 min - główny, t_R = 6.9 min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$: 451.2275, wyznaczona: 451.2259.



(S)-Hydroksy-(5-metoksyfuran-2-ylo)-octan (1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88n): olej,
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.26 (m, 4H),

7.19-7.15 (m, 1H), 5.96 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.91 (dt, $J=10.8$, 4.5 Hz, 1H), 3.95 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.20

(s, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.8, 161.4, 151.6, 141.0, 128.0, 125.3, 125.2, 110.2, 80.5, 76.3, 66.3, 57.8, 50.1, 41.0, 39.4, 34.4, 31.2, 29.4, 26.2, 23.1, 21.7$; IR (film CH_2Cl_2): 3686, 3528, 2958, 2927, 2855, 1729, 1583, 1422, 1225, 1058, 896 cm^{-1} ; HPLC: 84% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 12.1$ min - główny, $t_R = 16.0$ min); HRMS obliczona dla $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 409.1986, wyznaczona: 409.1992.



(S)-Hydroksy-(4,5-dimetylofuran-2-ylo)-octan

(1'R,2'S,5'R)-8'-fenylomentylu (88o): ciało stałe,

t.t. 101.0-102.5 °C (krystalizowane z Et_2O /heksan,

kryształy poddano Rentgenowskiej Analizie

Strukturalnej), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32-7.25$ (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.92 (dt, $J=10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.86 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.0, 151.5, 147.9, 147.7, 128.0, 125.3, 125.2, 114.6, 111.7, 76.2, 66.3, 50.1, 40.9, 39.5, 34.4, 31.2, 29.1, 26.3, 23.4, 21.7, 11.2, 9.8$ ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3516, 2953, 2924, 2869, 1728, 1443, 1252, 1222, 1067, 767, 700 cm^{-1} ; HPLC: 94% *ee* (OD-H, 4% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 6.9$ min - główny, $t_R = 8.1$ min); HRMS obliczona dla $(\text{M}+\text{Na})^+ \text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$: 407.2193, wyznaczona: 407.2179.

5.3 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanami alkilowymi

5.3.1 Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych furanu z glioksalanem *n*-butylu

Otrzymywanie produktów **7b-e**, **7g-i**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)**-**95**) (18.7 mg, 0.042 mmol) w toluenie (0.8 ml), a następnie dodałem $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5.9 μL , 5.7 mg, 0.020 mmol, 2.0 mol%). Ważne jest, aby $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2

godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodałem toluen (3.2 ml) i schłodziłem do 0 °C. Następnie wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i po 5-10 min. wkropiłem pochodną furanu typu **3** (1.0 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 2-3 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **7b-e** i **7g-i** umieściłem w Tabeli 14 na stronie 82.

Otrzymywanie produktów **7j-l**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym schłodziłem do 0 °C. Następnie wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i po 5-10 min. wkropiłem pochodną furanu typu **3** (1.0 mmol), po czym pozwoliłem mieszaninie samorzutnie ogrzać się do temperatury 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 20 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **7j-l** umieściłem w Tabeli 15 na stronie 83.

Otrzymywanie produktów **7m-o**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym schłodziłem do 0 °C. Następnie wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i po 5-10 min. wkropiłem pochodną furanu typu **3** (1.0 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 4 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan

etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **7m-o** umieściłem w Tabeli 16 na stronie 83.

5.3.2 Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

Otrzymywanie produktów **7b** i **7g**, (przy zastosowaniu 0.5 % molowego katalizatora **Id**):

W kolbie o pojemności 10 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 0.5 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym schłodziłem do 0 °C. Następnie wprowadziłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (1.562 g, 12 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną furanu typu **3a** lub **3j** (10 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 5 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelam krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **7b** i **7g** umieściłem w Tabeli 26 na stronie 104.

Otrzymywanie produktów **7k**, (przy zastosowaniu 0.5 % molowego katalizatora **Id**):

W kolbie o pojemności 10 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 0.5 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po schłodzeniu do 0 °C wprowadziłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (1.562 g, 12 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną furanu **3l** (10 mmol), a następnie pozwoliłem mieszaninie samorzutnie ogrzać się do temperatury 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelam krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktu **7k** umieściłem w Tabeli 26 na stronie 104.

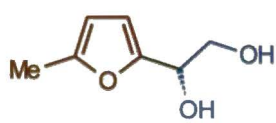
Otrzymywanie produktów **7b**, (przy zastosowaniu 0.1 % molowego katalizatora **Id**):

W kolbie o pojemności 10 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)**-**95**) (9.3 mg, 0.021 mmol) w toluenie (0.4 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (2.95 μL, 2.85 mg, 0.010 mmol, 0.1 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po schłodzeniu do 0 °C wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (1.562 g, 12 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną furanu **3a** (10 mmol), a następnie pozwoliłem mieszaninie samorzutnie ogrzać się do temperatury 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktu **7b** umieściłem w Tabeli 26 na stronie 104.

5.3.3 Warunki redukcji produktów typu **7**

Redukcja związków **7b**, **7h**, **7j**:

Pochodną typu **7** (1 mmol) rozpuściłem w bezwodnym THF (5 ml) i ochłodziłem do 0 °C. Następnie ostrożnie wkropliłem zawiesinę LiAlH₄ (45.6 mg, 1.2 mmol) w THF (1.5 ml). Po dwóch godzinach przerwałem reakcję dodając NH₄Cl (5 mL, 15%). Fazę wodną ekstrahowałem AcOEt (3×10 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO₄. Następnie odsączyłem środek suszący, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 1:1). Redukując związki (*R*)-**7b**, (*R*)-**7h** i (*R*)-**7j** otrzymałem odpowiednio produkty (*S*)-**90b**, (*S*)-**90c**, (*S*)-**90a** z wydajnością ok. 95%. Warto zaznaczyć, że przy przejściu typu **7** → **90** nie obserwowałem zmiany nadmiaru enancjomerycznego produktu typu **90** w stosunku do substratu **7**.



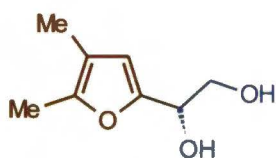
(S)-1-(5-Metylofuran-2-ylo)etano-1,2-diol (**(S)**-**90b**): białe

ciało stałe, t.t 48.0-49.5°C (krystalizowane z AcOEt/heksan);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),

5.92-5.91 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.27-2.26 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 152.1 (C), 151.6 (C), 107.9 (CH), 106.2

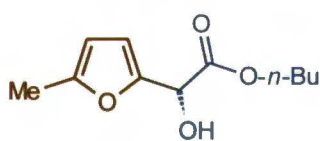
(CH), 68.3 (CH), 65.0 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm; IR (CHCl₃) 3351, 2923, 2883, 1564, 1219, 1078, 1021, 876, 778 cm⁻¹; HPLC: 94% *ee* (AS-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 25.6 min, t_R = 27.3 min - główny); [α]_D²⁰ = -28.2 (c = 1.9, CHCl₃ dla 94% *ee*).



(S)-1-(4,5-Dimetylofuran-2-ylo)etano-1,2-diol ((S)-90c): białe ciało stałe, t.t. 65.0-68.0°C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 6.07 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90

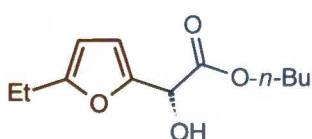
(s, 3H) ppm; ¹³C NMR (50 MHz, CHCl₃) δ = 110.3, 68.3, 65.1, 11.3, 9.8 ppm; IR (CHCl₃) 3271, 3208, 2922, 2872, 1569, 1219, 1095, 1036, 880, 796, 772 cm⁻¹; HPLC: 94% *ee* (AS-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 23.2 min, t_R = 24.4 min - główny); [α]_D²⁰ = -23.7 (c = 1.3, CHCl₃ dla 94% *ee*).

5.3.4 Dane analityczne produktów typu 7



(2R)-(5-Metylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan n-butylu

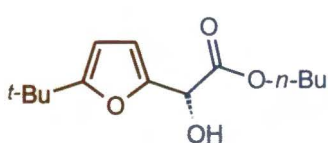
(7b): olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.25-6.24 (m, 1H), 5.94-5.93 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 171.8 (C), 152.8 (C), 149.0 (C), 109.6 (CH), 106.4 (CH), 66.9 (CH), 66.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.51 (CH₃), 13.49 (CH₃) ppm; IR (film z CHCl₃) 3483, 3132, 3109, 2935, 2875, 1741, 1562, 1384, 1273, 1219, 1074, 1021, 788 cm⁻¹; HPLC: 97% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 7.5 min, t_R = 9.4 min - główny); [α]_D²⁰ = -47.7 (c = 1.2, CHCl₃, dla 97% *ee*); HRMS (obliczona dla C₁₁H₁₆O₄Na [(M+Na)⁺]: 235.09408; wyznaczona: 235.09519.



(2R)-(5-Etylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan n-butylu (7c):

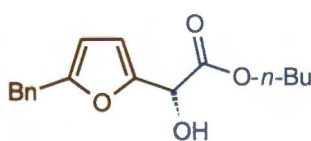
olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.26-6.25 (m, 1H), 5.95-5.94 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.65-2.59 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz,

3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.8$ (C), 158.5 (C), 148.9 (C), 109.3 (CH), 104.8 (CH), 66.9 (CH), 66.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 21.3 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.5 (CH_3), 12.0 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3485, 3130, 3107, 2963, 2937, 2876, 1740, 1559, 1381, 1273, 1210, 1076, 1014, 797 cm^{-1} ; HPLC: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 6.9$ min, $t_R = 8.8$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -47.3$ ($c = 1.7$, CHCl_3 , dla 94% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 249.10973; wyznaczona: 249.10908.



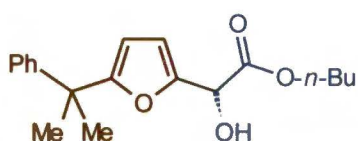
(2R)-(5-*tert*-Butylofuran-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

(7d): olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.23$ (dd, $J = 2.8$ Hz, 0.5 Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.9$ (C), 164.8 (C), 148.8 (C), 108.9 (CH), 102.8 (CH), 67.0 (CH), 66.1 (CH_2), 32.7 (C), 30.5 (CH_2), 28.9 (CH_3), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3489, 3131, 2964, 2935, 2873, 1741, 1552, 1362, 1276, 1205, 1075, 1016, 788 cm^{-1} ; HPLC: 90% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 5.6$ min, $t_R = 6.9$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ ($c = 1.4$, CHCl_3 , dla 90% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 277.14103; wyznaczona: 277.1421.

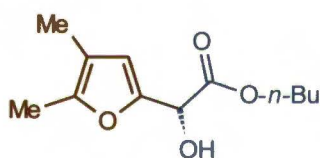


(2R)-(5-Benzylfuran-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

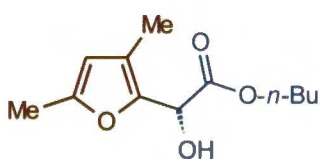
(7e): olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.31$ -7.19 (m, 5H), 6.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.93-5.92 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.7$ (C), 155.3 (C), 149.8 (C), 137.7 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.5 (CH), 109.4 (CH), 107.2 (CH), 66.9 (CH), 66.2 (CH_2), 34.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3463, 3064, 3030, 2961, 2934, 2874, 1740, 1603, 1555, 1496, 1454, 1383, 1273, 1219, 1073, 1016, 772, 704 cm^{-1} ; HPLC: 95% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 10.8$ min, $t_R = 14.5$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -47.2$ ($c = 2.5$, CHCl_3 , dla 95% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 311.12538; wyznaczona: 311.12687.



(2R)-Hydroksy-[5-(1-metylo-1-fenylethyl)-furan-2-ylo]-octan *n*-butylu (7g): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.29\text{--}7.15$ (m, 5H), 6,29 (dd, $J = 3.2$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.20–4.10 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 1.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.31–1.22 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.7$ (C), 162.8 (C), 149.6 (C), 147.6 (C), 128.1 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 108.8 (CH), 105.5 (CH), 66.9 (CH), 66.1 (CH_2), 40.3 (C), 30.4 (CH_2), 28.5 (CH_3), 28.4 (CH_3), 18.8 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3475, 3059, 3025, 2964, 2935, 2874, 1740, 1600, 1546, 1495, 1465, 1447, 1385, 1272, 1212, 1075, 1021, 791, 700 cm^{-1} ; **HPLC**: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 7.6$ min, $t_R = 8.7$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -50.6$ ($c = 1.7$, CHCl_3 , dla 94% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 339.15668; wyznaczona: 339.15814.

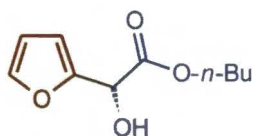


(2R)-Hydroksy-(4,5-dimetylofuran-2-ylo)-octan *n*-butylu (7h): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.13$ (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.28–4.18 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.912–1.909 (m, 3H), 1.66–1.56 (m, 2H), 1.37–1.27 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.8$ (C), 148.1 (C), 147.8 (C), 114.8 (C), 111.9 (CH), 66.9 (CH), 66.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.3 (CH_3), 9.7 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3485, 2929, 2874, 1740, 1569, 1459, 1387, 1222, 1072, 942, 805 cm^{-1} ; **HPLC**: 96% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 7.0$ min, $t_R = 8.8$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -46.6$ ($c = 2.2$, CHCl_3 , dla 96% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 249.10973; wyznaczona: 249.11085.

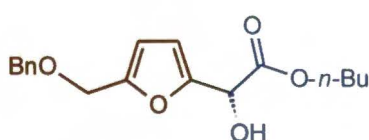


(2R)-Hydroksy-(3,5-dimetylofuran-2-ylo)-octan *n*-butylu (7i): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.811\text{--}5.808$ (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.28–4.16 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3)

$\delta = 172.1$ (C), 151.5 (C), 144.0 (C), 119.8 (C), 109.4 (CH), 66.0 (CH₂), 65.0 (CH), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.5 (CH₃), 13.4 (CH₃), 9.6 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3474, 2933, 2875, 1742, 1574, 1457, 1381, 1274, 1205, 1102, 1068 cm⁻¹; **HPLC**: 96% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 6.9$ min, $t_R = 8.8$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -69.4$ (c = 2.4, CHCl₃, dla 96% *ee*); **HRMS** obliczona dla C₁₂H₁₈O₄Na [(M+Na)⁺]: 249.10973; wyznaczona: 249.10929.

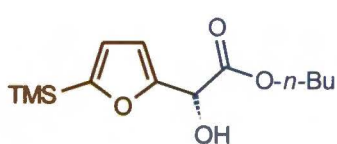


(2R)-Furan-2-yl-hydroxyoctan *n*-butylu (7j): olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.39$ (dd, $J = 1.9$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 3.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) $\delta = 171.6$ (C), 150.9 (C), 142.9 (CH), 110.5 (CH), 108.6 (CH), 66.8 (CH), 66.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3474, 3150, 3124, 2935, 2875, 1740, 1502, 1382, 1148, 1071, 1013, 745 cm⁻¹; **HPLC**: 91% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 9.0$ min, $t_R = 10.1$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ (c = 1.0, CHCl₃, dla 91% *ee*); **HRMS** obliczona dla C₁₀H₁₄O₄Na [(M+Na)⁺]: 221.07843; wyznaczona: 221.07749.



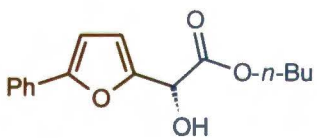
(2R)-(5-Benzylksymetylofuran-2-yl)-hydroxyoctan *n*-butylu (7k): ciało stałe, t.t. 42.0-45.0 °C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37$ -7.26 (m, 5H), 6.33-6.32 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) $\delta = 171.5$ (C), 152.3 (C), 151.1 (C), 137.7 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 110.2 (CH), 109.2 (CH), 71.9 (CH₂), 66.9 (CH), 66.3 (CH₂), 63.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3454, 3128, 3064, 3031, 2933, 2872, 1739, 1454, 1356, 1208, 1071, 737, 698 cm⁻¹; **HPLC**: 95% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 15.4$ min, $t_R = 18.4$ min - główny);

$[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c = 1.9$, CHCl_3 , dla 95% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 341.13594; wyznaczona: 341.13698.



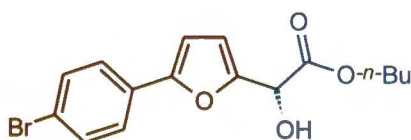
(2R)-Hydroksy-(5-trimetylosilanylofuran-2-ylo)-octan

***n*-butylu (7l):** olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.56$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 3.4$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.24 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.8$ (C), 161.2 (C), 154.9 (C), 120.3 (CH), 108.3 (CH), 67.0 (CH), 66.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.6 (CH_3), -1.7 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3485, 3113, 2937, 2902, 2875, 1741, 1251, 1212, 1078, 1015, 933, 843 cm^{-1} ; HPLC: 89% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 5.3$ min, $t_R = 6.0$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -44.6$ ($c = 2.5$, CHCl_3 , dla 89% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 293.11796; wyznaczona: 293.1171.



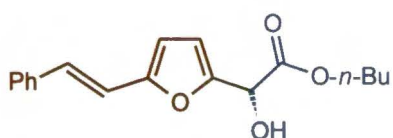
(2R)-Hydroksy-(5-fenylofuran-2-ylo)-octan *n*-butylu

(7m): olej, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66$ -7.63 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.2$ Hz, 0.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.6$ (C), 154.3 (C), 150.4 (C), 130.4 (C), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 123.9 (CH), 110.7 (CH), 105.7 (CH), 67.0 (CH), 66.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3464, 3126, 3061, 2934, 2874, 1739, 1611, 1545, 1486, 1450, 1382, 1280, 1210, 1074, 1022, 793, 692 cm^{-1} ; HPLC: 90% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 205$ nm, $t_R = 12.2$ min, $t_R = 15.9$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -30.5$ ($c = 1.3$, CHCl_3 , dla 90% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 297.10973; wyznaczona: 297.10999.



(2R)-Hydroksy-[5-(4-bromofenylo)furan-2-ylo]-octan *n*-butylu (7n): ciało stałe, t.t 58.5-59.5°C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.52-7.47 (m, 4H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 3.5 Hz, 0.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 171.5 (C), 153.3 (C), 150.8 (C), 131.8 (CH), 129.3 (C), 125.3 (CH), 121.4 (C), 110.8 (CH), 106.3 (CH), 66.9 (CH), 66.4 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm; IR (film z CHCl₃) 3457, 3126, 2933, 2874, 1741, 1541, 1478, 1406, 1277, 1210, 1074, 1021, 1008, 827, 790 cm⁻¹; HPLC: 88% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 11.3 min, t_R = 15.7 min - główny); $[\alpha]_D^{20}$ = -22.4 (c = 2.0, CHCl₃, dla 88% *ee*); HRMS obliczona dla C₁₆H₁₇O₄NaBr [(M+Na)⁺]: 375.02024; wyznaczona 375.02171.



(2R)-Hydroksy-{5-[(E)-2-fenylotenylo]furan-2-

ylo}-octan *n*-butylu (7o): ciało stałe, t.t 65.0-67.0°C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 6.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 171.5 (C), 153.7 (C), 150.4 (C), 136.8 (C), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 116.0 (CH), 110.7 (CH), 109.2 (CH), 67.0 (CH), 66.4 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; IR (film z CHCl₃) 3452, 3122, 3025, 2934, 2873, 1738, 1526, 1447, 1382, 1074, 1018, 959, 788, 771, 751, 693 cm⁻¹; HPLC: 94% *ee* (AS-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 205 nm, t_R = 19.0 min, t_R = 22.4 min - główny); $[\alpha]_D^{20}$ = -12.6 (c = 1.8, CHCl₃, dla 94% *ee*); HRMS obliczona dla C₁₈H₂₀O₄Na [(M+Na)⁺]: 323.12538; wyznaczona: 323.12579.

5.4 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z glioksalanami alkilowymi

5.4.1 Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych tiofenu z glioksalanem *n*-butylu

Otrzymywanie produktów **102a-d**, **102i**, **102j**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (18.7 mg, 0.042 mmol) w toluenie (0.8 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (5.9 μL, 5.7 mg, 0.020 mmol, 2.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodałem toluen (0.2 ml) i schłodziłem do -50 °C. Następnie wprowadziłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i po 10 min. wkropiłem pochodną tiofenu typu **4** (1.0 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 7 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **102a-d**, **102i**, **102j** umieściłem w Tabeli 20 na stronie 90.

Otrzymywanie produktów **102f** i **102g**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej (w przypadku użycia substratu **4g**, po wygenerowaniu katalizatora konieczne jest dodanie 1.0 ml toluenu). Następnie dodałem pochodną tiofenu **4f** lub **4g** (1.0 mmol), i po 10 min. intensywnego mieszania schłodziłem do 0 °C, po czym wkropiłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 4 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **102f** i **102g** umieściłem w Tabeli 21 na stronie 91.

Otrzymywanie produktów **102**, **102e** i **102f**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL ((*R*)-**95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po schłodzeniu do 0 °C wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną tiofenu typu **4** (1.0 mmol), a następnie pozwoliłem mieszaninie samorzutnie ogrzać się do temperatury 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **102**, **102e** i **102f** umieściłem w Tabeli 22 na stronie 92.

5.4.2 Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

Otrzymywanie produktu **102d** (przy zastosowaniu 1.0 % molowego katalizatora **Id**):

Do rozpuszczonego w toluenie (4.0 ml) (*R*)-6,6'-Br₂BINOLu ((*R*)-**95**) (89 mg, 0.2 mmol) dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (29.4 μL, 28.4 mg, 0.1 mmol, 1.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym schłodziłem do -50 °C. Następnie wprowadziłem gliksalan *n*-butylu (**2b**) (1.627 g, 12.5 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną furanu **4d** (10 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 12 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajność i nadmiar enancjomeryczny produktu **102d** umieściłem w Tabeli 27 na stronie 105.

Otrzymywanie produktu **102e** (przy zastosowaniu 2.0 % molowego katalizatora **Id**):

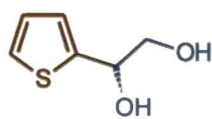
Do rozpuszczonego w toluenie (8.0 ml) (*R*)-6,6'-Br₂BINOLu ((*R*)-**95**) (178 mg, 0.4 mmol) dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (58.8 μL, 56.8 mg, 0.2 mmol, 2.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany

ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po schłodzeniu do 0 °C wprowadziłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (1.627 g, 12.5 mmol) i po 10 min. wkropliłem pochodną furanu **4e** (10 mmol), a następnie pozwoliłem mieszaninie samorzutnie ogrzać się do temperatury 20 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej. Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajność i nadmiar enancjomeryczny produktu **102e** umieściłem w Tabeli 27 na stronie 105.

Otrzymywanie produktu **102f** (przy zastosowaniu 2.0 % molowego katalizatora **Id**):

Do rozpuszczonego w toluenie (8.0 ml) (*R*)-6,6'-Br₂BINOLu (**(R)-95**) (178 mg, 0.4 mmol) dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (58.8 μL, 56.8 mg, 0.2 mmol, 2.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną tiofenu **4f** (10 mmol) i toluen (4.0 ml). Po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do 0 °C, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (1.627 g, 12.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej. Po 23 godzinach w 0 °C i jednej godzinie w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajność i nadmiar enancjomeryczny produktu **102f** umieściłem w Tabeli 27 na stronie 105.

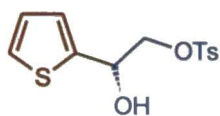
5.4.3 Synteza Duloksetyny (**110**)



(S)-1-(Tiofen-2-ylo)etano-1,2-diol (104): Pochodną **102** (2.50 g, 11.7 mmol, 92% *ee*) rozpuściłem w bezwodnym THF (60 ml) i ochłodziłem do 0 °C. Następnie ostrożnie wkropliłem zawiesinę

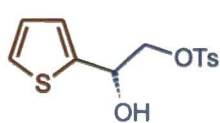
LiAlH₄ (0.532 g, 14.4 mmol) w THF (20 ml). Po dwóch godzinach przerwałem reakcję dodając NH₄Cl (60 mL, 15%). Fazę wodną ekstrahowałem AcOEt (3×30 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO₄. Następnie odsączyłem środek suszący, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 1:1), otrzymując produkt **104** w postaci białego ciała

stałego (1.65 g, 98% wydajności, 91% ee). t.t. 47.0-49.5 °C (krystalizowane z AcOEt/heksan); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.26-7.25 (m, 1H), 6.98-6.97 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 7.6 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.5 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.5 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 143.8 (C), 126.8 (CH), 125.0 (CH), 124.4 (CH), 70.6 (CH), 67.6 (CH_2) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3235, 2935, 2869, 1461, 1429, 1351, 1270, 1231, 1096, 1055, 1025, 854, 711, 691 cm^{-1} ; **HPLC**: 91% ee (AS-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_{R} = 24.7 min, t_{R} = 27.1 min – główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -37.1 (c = 1.2, CHCl_3 , dla 91% ee); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ [M]: 144.0245; wyznaczona: 144.0238.



(S)-4-Toluenosulfonian 2-hydroxy-2-(tiofen-2-ylo)ethylu (105):

Do roztworu diolu **104** (0.50 g, 3.47 mmol, 91% ee) w bezwodnym CH_2Cl_2 (8.0 ml) dodałem Bu_2SnO (0.17 mg, 0.007 mmol), chlorek tosyłu (0,662 g, 3.47 mmol) i Et_3N (0.351g, 3.47 mmol). Po dwóch godzinach w temperaturze pokojowej zakończyłem reakcję dodając wodę (8.0 ml). Fazę wodną ekstrahowałem CH_2Cl_2 (3×8 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO_4 . Następnie odsączyłem środek suszący, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 7:3), otrzymując produkt **105** w postaci ciała stałego (0.98 g, 95% wydajności, 91% ee). t.t. 78.0-79.5 °C (krystalizowane z AcOEt/heksan); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.80-7.78 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.22 (dd, J = 8.0 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 10.3 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.3 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 145.2 (C), 141.4 (C), 132.4 (C), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 73.6 (CH_2), 68.2 (CH), 21.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3514, 3108, 2951, 1598, 1495, 1447, 1358, 1190, 1176, 1096, 972, 838, 814, 706, 664, 554 cm^{-1} ; **HPLC**: 91% ee (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_{R} = 26.7 min, t_{R} = 36.8 min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -31.5 (c = 0.6, CHCl_3 , dla 91% ee).

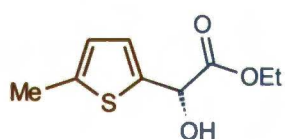


(S)-3-Hydroksy-3-(tiofen-2-ylo)propanonitryl (106): Reakcję

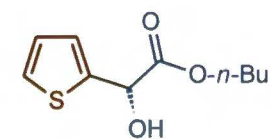
wykonałem w atmosferze argonu. Do roztworu związku **105** (87 mg, 0.30 mmol, 91% ee) w bezwodnym DMSO (8.0 ml) dodałem KCN (39 mg, 0.60 mmol). Po 24 godzinach w temperaturze pokojowej

zakończyłem reakcję dodając wodny roztwór NaHCO₃ (3 mL, 10%). Fazę wodną ekstrahowałem CH₂Cl₂ (3×5 ml), a połączone ekstrakty suszyłem nad MgSO₄. Następnie odsączyłem środek suszący, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 8:2), otrzymując produkt **105** w postaci oleju (41 mg, 92% wydajności, 91% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 144.4 (C), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 124.7 (CH), 116.9 (C), 66.2 (CH), 28.1 (CH₂) ppm; IR (film z CHCl₃) 3430, 3108, 2965, 2932, 2254, 1740, 1535, 1438, 1413, 1310, 1235, 1221, 1060, 1040, 850, 708 cm⁻¹; HPLC: 91% *ee* (OJ-H, 20% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_R = 13.8 min, t_R = 15.7 min - główny); [α]_D²⁰ = -30.5 (c = 1.3, CHCl₃, dla 91% *ee*); HRMS obliczona dla C₇H₇NONaS [(M+Na)⁺]: 176.01406; wyznaczona: 176.01451.

5.4.4 Dane analityczne produktów typu **102**

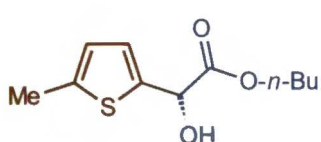


(2S)-(5-Metylotiofen-2-ylo)-hydroksyoctan etylu (101): ciało stałe, t.t. 39.5-40.5°C (dla 99% *ee* – po krystalizacji z heksan/AcOEt); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.87-6.86 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.46-2.45 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 172.6 (C), 140.5 (C), 138.8 (C), 125.4 (CH), 124.9 (CH), 69.1 (CH), 62.4 (CH₂), 15.3 (CH₃), 14.0 (CH₃) ppm; IR (film z CHCl₃) 3466, 2982, 2921, 2870, 1738, 1446, 1369, 1265, 1219, 1075, 799 cm⁻¹; HPLC: 84% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 256 nm, t_R = 8.1 min, t_R = 14.0 min - główny); [α]_D²⁰ = -71.5 (c = 1.03, CHCl₃, dla 99% *ee* – po krystalizacji z heksan /AcOEt); HRMS obliczona dla C₉H₁₂O₃NaS [(M+Na)⁺]: 223.03994; wyznaczona: 223.03889.



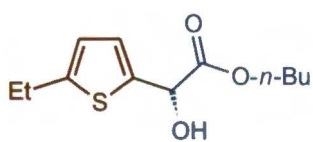
(2S)-Tiofen-2-ylo-hydroksyoctan *n*-butylu (102): olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.1 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H),

0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 172.6$ (C), 141.5 (C), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 69.1 (CH), 66.4 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3473, 3108, 2961, 2934, 2874, 1738, 1464, 1382, 1273, 1219, 1086, 1071, 702 cm^{-1} ; HPLC: 92% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 9.0$ min, $t_R = 12.6$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -54.1$ ($c = 2.1$, CHCl_3 , dla 92% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 237.05559; wyznaczona: 237.05454.



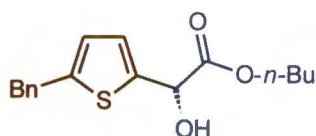
(2S)-(5-Metylotiofen-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

(102a): olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.87$ -6.86 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.46-2.45 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 172.7$ (C), 140.4 (C), 138.8 (C), 125.4 (CH), 124.9 (CH), 69.1 (CH), 66.2 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 15.3 (CH_3), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3474, 2960, 2933, 2874, 1738, 1464, 1382, 1272, 1217, 1201, 1077, 797 cm^{-1} ; HPLC: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256$ nm, $t_R = 7.1$ min, $t_R = 12.7$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -47.5$ ($c = 1.7$, CHCl_3 , dla 94% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 251.07124; wyznaczona: 251.06999.



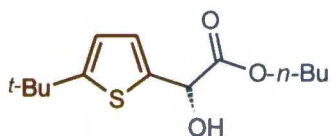
(2S)-(5-Etylotiofen-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

(102b): olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.89$ -6.88 (m, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.81 (qm, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 172.7$ (C), 148.1 (C), 138.4 (C), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 69.2 (CH), 66.2 (CH_2), 30.4 (CH_2), 23.5 (CH_2), 18.9 (CH_2), 15.8 (CH_3), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3483, 2963, 2933, 2874, 1738, 1458, 1380, 1273, 1212, 1068, 1021, 804 cm^{-1} ; HPLC: 94.5% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 7.0$ min, $t_R = 11.4$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -44.6$ ($c = 1.9$, CHCl_3 , dla 94.5 % *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 265.08689; wyznaczona: 265.08759.



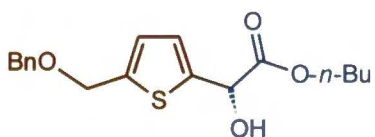
(2S)-(5-Benzyltiofen-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

(102c): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.20 (m, 5H), 6.89 (dm, J = 3.5 Hz, 1H), 6.66 (dm, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 172.6 (C), 144.7 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 126.5 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 69.1 (CH), 66.2 (CH_2), 36.2 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3475, 3063, 3028, 2960, 2933, 2873, 1736, 1603, 1494, 1454, 1381, 1272, 1202, 1074, 794, 739, 700 cm^{-1} ; **HPLC**: 95.5% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 206 nm, t_R = 12.5 min, t_R = 28.8 min - główny); $[\alpha]_D^{20}$ = -27.2 (c = 1.9, CHCl_3 , dla 95.5% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 327.10254; wyznaczona: 327.10321.



(2S)-(5-*tert*-Butyltiofen-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

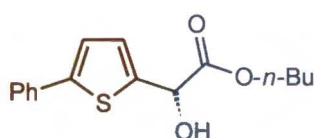
(102d): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.87 (dd, J = 3.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 172.7 (C), 158.1 (C), 138.0 (C), 124.9 (CH), 121.0 (CH), 69.2 (CH), 66.2 (CH_2), 34.6 (C), 32.4 (CH_3), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3476, 2962, 2935, 2873, 1738, 1463, 1365, 1256, 1203, 1068, 800 cm^{-1} ; **HPLC**: 98% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 256 nm, t_R = 5.8 min, t_R = 7.1 min - główny); $[\alpha]_D^{20}$ = -38.9 (c = 1.8, CHCl_3 , dla 98% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 293.11819; wyznaczona: 293.11939.



(2S)-(5-Benzylksymetylotiofen-2-ylo)-

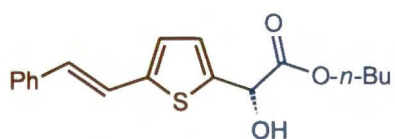
hydroksyoctan *n*-butylu (102e): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.27 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 172.5 (C), 141.9 (C), 141.4 (C), 137.8 (C),

128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 71.7 (CH₂), 69.1 (CH), 66.5 (CH₂), 66.4 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3456, 3064, 3031, 2960, 2933, 2872, 1737, 1454, 1360, 1272, 1212, 1071, 802, 771, 738, 698 cm⁻¹; **HPLC**: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_R = 17.0 min, t_R = 26.1 min - główny); [α]_D²⁰ = -28.8 (c = 2.5, CHCl₃, dla 94% *ee*); **HRMS** obliczona dla C₁₈H₂₂O₄NaS [(M+Na)⁺]: 357.1131; wyznaczona: 357.11278.



(2S)-Hydroksy-(5-fenyltiofen-2-ylo)-octan n-butylu

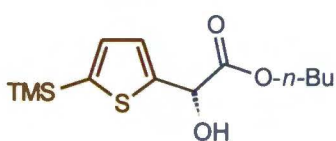
(102f): ciało stałe, t.t. 65.5-68.5°C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58-7.55 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 3.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 172.5 (C), 144.6 (C), 140.7 (C), 134.1 (C), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 122.8 (CH), 69.2 (CH), 66.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3450, 3062, 3025, 2960, 2933, 2873, 1737, 1599, 1499, 1464, 1381, 1273, 1210, 1074, 802, 756, 691 cm⁻¹; **HPLC**: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 300 nm, t_R = 11.9 min, t_R = 14.1 min - główny); [α]_D²⁰ = -12.2 (c = 2.1, CHCl₃, dla 94% *ee*); **HRMS** obliczona dla C₁₆H₁₈O₃NaS [(M+Na)⁺]: 313.08689; wyznaczona: 313.08712.



(2S)-Hydroksy-{5-[(E)-2-fenylotenylo]tiofen-2-

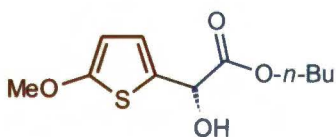
ylo}-octan n-butylu (102g): ciało stałe, t.t. 77.0-78.5°C (krystalizowane z AcOEt/heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (dm, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ = 172.4 (C), 143.2 (C), 140.1 (C), 136.8 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 121.6 (CH), 69.2 (CH), 66.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; **IR** (film z CHCl₃) 3437, 3023, 2958, 2931, 2871, 1728, 1625, 1596,

1495, 1446, 1205, 1086, 953, 797, 772, 754, 691 cm^{-1} ; **HPLC**: 94% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225 \text{ nm}$, $t_R = 14.1 \text{ min}$, $t_R = 19.5 \text{ min}$ - główny); $[\alpha]_D^{20} = +27.0$ ($c = 2.2$, CHCl_3 , dla 94% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 339.10254; wyznaczona: 339.10229.



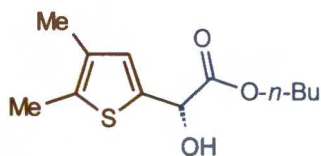
(2S)-Hydroksy-(5-trimetylosilanylotiofen-2-ylo)-octan

***n*-butylu (102h)**: olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.14$ (dd, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H), 7.11 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.30 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 172.6$ (C), 146.6 (C), 140.9 (C), 133.8 (CH), 126.6 (CH), 69.1 (CH), 66.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3), -0.2 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3476 , 2959 , 2936 , 2900 , 2875 , 1738 , 1464 , 1405 , 1250 , 1210 , 1064 , 990 , 841 , 757 cm^{-1} ; **HPLC**: 92% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256 \text{ nm}$, $t_R = 5.6 \text{ min}$, $t_R = 6.5 \text{ min}$ - główny); $[\alpha]_D^{20} = -31.4$ ($c = 2.7$, CHCl_3 , dla 92% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaSiS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 309.09512; wyznaczona: 309.09449.



(2S)-(5-Metoksytiofen-2-ylo)-hydroksyoctan *n*-butylu

(102i): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.71$ (dd, $J = 3.9 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) $\delta = 172.6$ (C), 166.7 (C), 127.0 (C), 123.4 (CH), 103.3 (CH), 69.4 (CH), 66.2 (CH_2), 60.2 (CH_3), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CHCl_3) 3473 , 2961 , 2938 , 2874 , 1736 , 1560 , 1502 , 1458 , 1431 , 1208 , 1070 , 1044 , 996 , 774 cm^{-1} ; **HPLC**: 94% *ee* (AD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256 \text{ nm}$, $t_R = 17.5 \text{ min}$, $t_R = 19.6 \text{ min}$ - główny); $[\alpha]_D^{20} = -46.9$ ($c = 1.8$, CHCl_3 , dla 94% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NaS}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 267.06615; wyznaczona: 267.06561.



(2S)-Hydroksy-(4,5-dimetylotiofen-2-yl)-octan *n*-butylu

(102j): olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.76 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CHCl_3) δ = 172.7 (C), 136.1 (C), 133.4 (C), 132.9 (C), 128.4 (CH), 69.0 (CH), 66.2 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3), 13.5 (CH_3), 13.1 (CH_3) ppm; IR (film z CHCl_3) 3476, 2960, 2933, 2873, 1738, 1464, 1384, 1272, 1210, 1096, 1065 cm^{-1} ; HPLC: 93% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_R = 7.2 min, t_R = 10.5 min - główny); $[\alpha]_D^{20}$ = -57.0 (c = 1.7, CHCl_3 , dla 93% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NaS}$ [(M+Na) $^+$]: 265.08792; wyznaczona: 265.08689.

5.5 Enancjoselektywna reakcja Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanami alkilowymi

5.5.1 Ogólna procedura dla reakcji Friedela-Craftsa pochodnych pirolu z glioksalanem *n*-butylu

Otrzymywanie produktów **115a-g** i **115l**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL , 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną pirolu typu **5** (1.0 mmol) i po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do -40 °C, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i pozwoliłem ogrzać się do 0 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 3 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelą krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 8:2). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **115a-g** umieściłem w Tabeli 24 na stronie 101, a produktu **115l** na Schemacie 87 na stronie 102. Produkty **115e** i **115f** otrzymałem w analogiczny sposób używając 2% molowych katalizatora **Id**.

Otrzymywanie produktów **115h-k** i **115m**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną pirolu typu **5** (1.0 mmol) i po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do 0 °C, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej. Po 5-10 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelom krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 7:3). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **115h-k** umieściłem w Tabeli 25 na stronie 102, a produktu **115m** na Schemacie 87 na stronie 102. Produkt **115k** otrzymałem w analogiczny sposób używając 2% molowych katalizatora **Id**.

Otrzymywanie produktów **115n** i **115o**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby Ti(O-*i*-Pr)₄ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną pirolu **5w** lub **5z** (1.0 mmol) i po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do -40 °C, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol) i pozwoliłem ogrzać się do 0 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej. Po 19 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniosłem na kolumnę z żelom krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **115n** i **115o** umieściłem na Schemacie 88 na stronie 103.

Otrzymywanie produktu **115p**:

W kolbie o pojemności 5 ml rozpuściłem (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (**(R)-95**) (46.75 mg, 0.105 mmol) w toluenie (2.0 ml), a następnie dodałem Ti(O-*i*-Pr)₄ (14.75 μL, 14.25 mg,

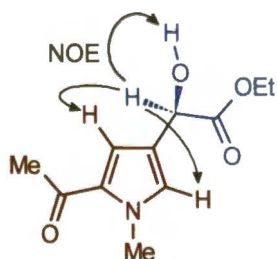
0.050 mmol, 5.0 mol%). Ważne jest, aby $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną pirolu **5ac** (1.0 mmol) i po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do $-20\text{ }^\circ\text{C}$, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (0.195 g, 1.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 5 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelom krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 9:1). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktu **115p** umieściłem na Schemacie 89 na stronie 103.

5.5.2 Powiększenie skali enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa

Otrzymywanie produktów **115b**, **115f**, **115h** i **115r** (przy zastosowaniu 1.0 % molowego katalizatora **Id**):

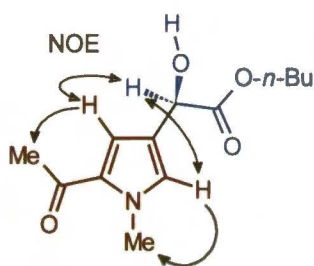
Do rozpuszczonego w toluenie (4.0 ml) (*R*)-6,6'-Br₂BINOLu (**(R)-95**) (89 mg, 0.2 mmol) dodałem $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (29.4 μL , 28.4 mg, 0.1 mmol, 1.0 mol%). Ważne jest, aby $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ wstrzyknąć bezpośrednio pod powierzchnię roztworu. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszałem przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem pochodną pirolu **5** (10 mmol) i po 15 min. intensywnego mieszania schłodziłem do $0\text{ }^\circ\text{C}$, po czym wkropliłem glioksalan *n*-butylu (**2b**) (1.627 g, 12.5 mmol). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 48 godzinach mieszaninę reakcyjną bezpośrednio naniósłem na kolumnę z żelom krzemionkowym i chromatografowałem (heksan/octan etylu, 8:2 dla produktów **115b**, **115f**, **115r**; 7:3 dla produktu **115h**). Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **115b**, **115f**, **115h** i **115r** umieściłem w Tabeli 28 na stronie 105.

5.5.3 Dane analityczne produktów typu **115**



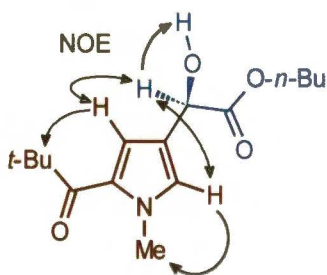
(2R)-(5-Acetylo-1-metylopirol-3-ylo)hydroksyoctan etylu (114): białe ciało stałe, t.t. $64\text{-}66\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (qq, J = 42.9, 10.8, 7.0 Hz, 2H),

3.87 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 188.7$ (C), 173.5 (C), 131.0 (C), 128.7 (CH), 120.9 (C), 117.3 (CH), 67.3 (CH), 62.1 (CH_2), 37.7 (CH_3), 27.0 (CH_3), 14.1 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3446, 2983, 2942, 1740, 1653, 1405, 1251, 1194, 1146, 1064, 952 cm^{-1} ; HPLC: 91% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{R}} = 12.8$ min, $t_{\text{R}} = 14.8$ min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.8$ ($c = 1.31$, CHCl_3 , dla 91% *ee* – po krystalizacji z mieszaniny heksan/AcOEt); HRMS obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 248.08933; wyznaczona: 248.08915.



(2R)-(5-Acetylo-1-metylopirol-3-ylo)hydroksyoctan

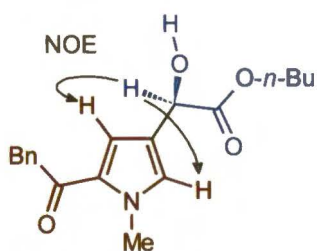
n-butylu (115a): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.93$ (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.64 (pentet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.35 (sektet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 188.7$ (C), 173.7 (C), 131.0 (C), 128.7 (CH), 121.0 (C), 117.3 (CH), 67.3 (CH), 66.0 (CH_2), 37.7 (CH_3), 30.5 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3449, 2960, 2874, 1741, 1654, 1405, 1251, 1192, 1146, 1065, 951 cm^{-1} ; HPLC: 93% *ee* (OD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256$ nm, $t_{\text{R}} = 18.9$ min, $t_{\text{R}} = 20.7$ min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.6$ ($c = 1.32$, CHCl_3 , dla 93% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 276.12063; wyznaczona: 276.12139.



(2R)-[5-(2,2-dimetylopropanoilo)-1-metylopirol-3-

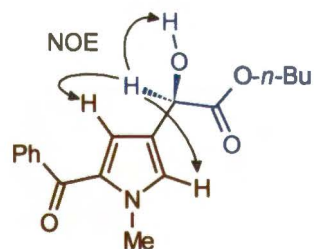
ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115b): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.99$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 197.9$ (C), 173.7 (C), 130.5 (C), 127.6 (CH), 120.1 (C), 116.2 (CH), 67.4 (CH), 65.9 (CH_2), 43.7 (C), 38.6 (CH_3), 30.5 (CH_2), 28.7 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3453, 2960, 2874, 1738, 1642, 1461, 1402, 1364, 1270, 1178, 1145, 1066, 945 cm^{-1} ; HPLC: 97% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{R}} = 9.6$ min, $t_{\text{R}} = 10.4$ min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.8$

($c = 1.605$, CHCl_3 , dla 97% ee); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 318.16758; wyznaczona: 318.16877.



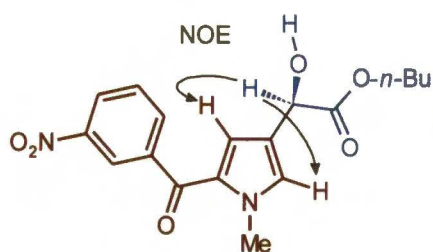
(2R)-(5-fenylacetylo-1-metylopirol-3-ylo)hydroksyoctan

***n*-butylu (115c):** olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33-7.22$ (m, 5H), 7.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 188.5$ (C), 173.6 (C), 135.2 (C), 130.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 121.2 (C), 117.4 (CH), 67.3 (CH), 66.0 (CH_2), 45.9 (CH_2), 37.8 (CH_3), 30.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3456, 3029, 2960, 2873, 1738, 1649, 1455, 1431, 1403, 1194, 1144, 1075 cm^{-1} ; **HPLC**: 93% ee (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_R = 17.5$ min, $t_R = 19.3$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -37.5$ ($c = 1.20$, CHCl_3 , dla 91% ee); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 352.15193; wyznaczona: 352.15185.

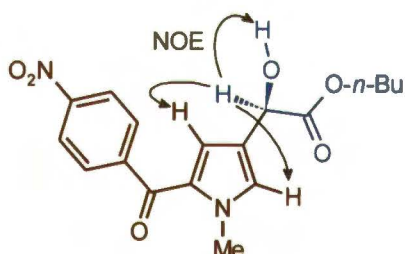


(2R)-(5-benzoilo-1-metylopirol-3-ylo)hydroksyoctan

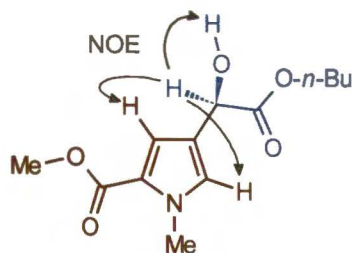
***n*-butylu (115d):** olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.79-7.77$ (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 186.3$ (C), 173.6 (C), 139.6 (C), 131.6 (CH), 130.6 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 121.2 (C), 120.3 (CH), 67.3 (CH), 66.0 (CH_2), 37.4 (CH_3), 30.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3453, 3060, 2960, 2873, 1741, 1629, 1463, 1447, 1428, 1403, 1271, 1197, 1140, 1074, 1064, 911 cm^{-1} ; **HPLC**: 96% ee (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_R = 26.0$ min, $t_R = 31.0$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -37.0$ ($c = 1.24$, CHCl_3 , dla 96% ee); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 338.13628; wyznaczona: 338.13623.



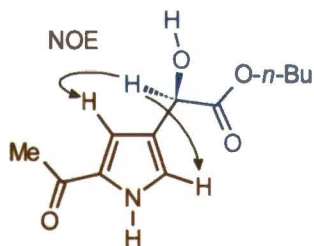
(2R)-[5-(3-nitrobenzoilo)-1-metylopirol-3-ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115e): ciało stałe, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 8.61-8.60 (m, 1H), 8.40 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.1, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) δ = 183.2 (C), 173.4 (C), 147.9 (C), 141.0 (C), 134.6 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (C), 129.4 (CH), 125.9 (CH), 123.8 (CH), 122.0 (C), 120.7 (CH), 67.2 (CH), 66.1 (CH_2), 37.6 (CH_3), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3463, 3087, 2960, 2874, 1740, 1633, 1532, 1463, 1438, 1402, 1349, 1262, 1198, 1143, 1091, 1064, 964, 945 cm^{-1} ; HPLC: 96% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 225 nm, t_{R} = 23.1 min, t_{R} = 25.5 min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -35.8 (c = 1.18, CHCl_3 , dla 96% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 383.12136; wyznaczona: 383.11947.



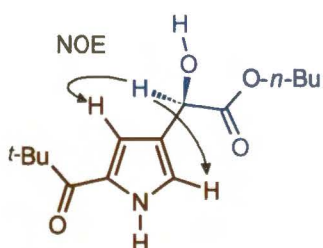
(2R)-[5-(4-nitrobenzoilo)-1-metylopirol-3-ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115f): białe ciało stałe, t.t. 64-65 °C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 8.29-8.27 (m, 2H), 7.88-7.87 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) δ = 183.8 (C), 173.4 (C), 149.3 (C), 145.0 (C), 130.5 (CH), 129.8 (C), 129.7 (CH), 123.4 (CH), 122.0 (C), 121.0 (CH), 67.2 (CH), 66.1 (CH_2), 37.6 (CH_3), 30.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3463, 3106, 2960, 2874, 1740, 1632, 1599, 1523, 1465, 1431, 1408, 1350, 1268, 1198, 1142, 1064, 919, 849 cm^{-1} ; HPLC: 96% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, λ = 256 nm, t_{R} = 27.2 min, t_{R} = 31.1 min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -41.0 (c = 1.07, CHCl_3 , dla 96% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 383.12136; wyznaczona: 383.11962.



(2R)-[5-Metoksykarbonylo-1-metylopirol-3-ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115g): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.93$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 173.7$ (C), 161.5 (C), 127.4 (CH), 122.6 (C), 121.1 (C), 115.6 (CH), 67.4 (CH), 65.9 (CH₂), 51.1 (CH₃), 36.9 (CH₃), 30.5 (CH₂), 19.0 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3475, 2959, 2875, 1740, 1710, 1561, 1447, 1407, 1258, 1195, 1140, 1103, 1065, 959 cm^{-1} ; HPLC: 89% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256$ nm, $t_{\text{R}} = 16.3$ min, $t_{\text{R}} = 19.4$ min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , dla 89% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 292.11554; wyznaczona: 292.1154.

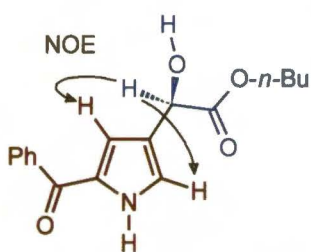


(2R)-(5-Acetylopirol-3-ylo)hydroksyoctan *n*-butylu (115h): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.83$ (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 188.3$ (C), 173.7 (C), 132.3 (C), 123.9 (C), 122.8 (CH), 114.7 (CH), 67.4 (CH), 65.9 (CH₂), 30.5 (CH₂), 25.4 (CH₃), 18.9 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3287, 2961, 2874, 1736, 1642, 1569, 1399, 1196, 1099, 1073, 943 cm^{-1} ; HPLC: 81% *ee* (AS-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{R}} = 33.2$ min, $t_{\text{R}} = 41.6$ min - główny); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.7$ ($c = 1.20$, CHCl_3 , dla 81% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 262.10498; wyznaczona: 262.10608.



(2R)-[5-(2,2-Dimetylopropanoilo)pirol-3-ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115i): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.65$ (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.88

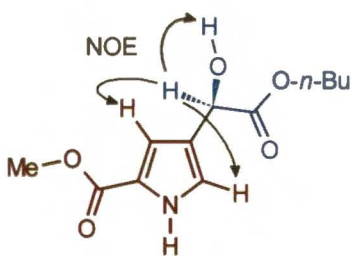
(t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 196.9$ (C), 173.8 (C), 129.3 (C), 123.7 (C), 120.9 (CH), 113.7 (CH), 67.5 (CH), 65.9 (CH_2), 42.7 (C), 30.5 (CH_2), 28.3 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3308, 2961, 2874, 1737, 1627, 1563, 1478, 1398, 1364, 1197, 1158, 1077, 918 cm^{-1} ; HPLC: 95% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{R}} = 28.7$ min - główny, $t_{\text{R}} = 35.9$ min); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.5$ ($c = 1.12$, CHCl_3 , dla 95% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 304.15193; wyznaczona: 304.15115.



(2R)-(5-Benzoilopirrol-3-yl)hydroksyoctan *n*-butylu

(115j): olej, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.15$ (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 0.88

(t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CHCl_3) $\delta = 185.0$ (C), 173.7 (C), 138.0 (C), 132.0 (CH), 131.2 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 124.3 (C), 123.4 (CH), 117.3 (CH), 67.5 (CH), 66.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3286, 2960, 2873, 1738, 1613, 1573, 1429, 1393, 1210, 1139, 1075, 893 cm^{-1} ; HPLC: 77% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_{\text{R}} = 46.1$ min - główny, $t_{\text{R}} = 50.4$ min); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.0$ ($c = 1.08$, CHCl_3 , dla 73% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 324.12063; wyznaczona: 324.12109.

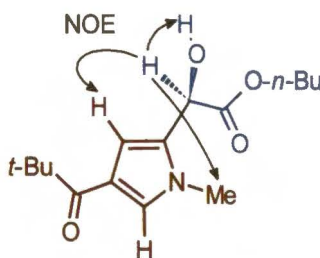


(2R)-[5-Metoksykarbonylopirrol-3-yl]hydroksyoctan

***n*-butylu (115k):** ciało stałe, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.44$ (s, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 173.7$ (C), 161.5 (C), 123.8 (C), 122.9 (C), 121.1 (CH), 113.3 (CH), 67.5 (CH), 65.9 (CH_2), 51.6 (CH_3), 30.5 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3317, 2960, 2875, 1734, 1701, 1573, 1442, 1398, 1207, 1112, 1075, 999, 979 cm^{-1} ; HPLC: 94% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256$ nm, $t_{\text{R}} = 33.2$ min- główny, $t_{\text{R}} = 37.2$ min);

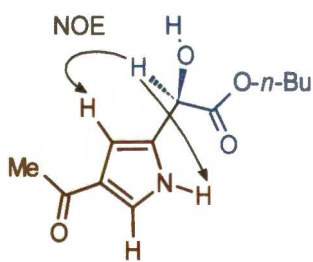
$[\alpha]_D^{20} = -51.4$ ($c = 1.25$, CHCl_3 , dla 93% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 278.09989; wyznaczona: 278.09983.



(2R)-[4-(2,2-dimetylopropanoilo)-1-metylopirol-2-

ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115l): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (s, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H),

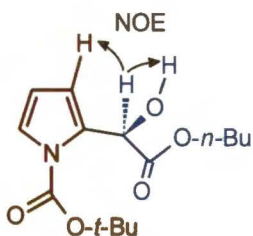
1.35-1.30 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 201.3$ (C), 172.4 (C), 129.7 (C), 129.4 (CH), 121.3 (C), 110.6 (CH), 66.31 (CH), 66.28 (CH_2), 43.5 (C), 34.7 (CH_3), 30.4 (CH_2), 28.1 (CH_3), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3426, 3131, 2961, 2873, 1744, 1642, 1517, 1477, 1461, 1359, 1264, 1204, 1157, 1076, 909 cm^{-1} ; **HPLC**: 89% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 10.4$ min, $t_R = 14.7$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -36.5$ ($c = 1.04$, CHCl_3 , dla 84% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 318.16758; wyznaczona: 318.16736.



(2R)-(4-Acetylopirol-2-ylo)hydroksyoctan *n*-butylu

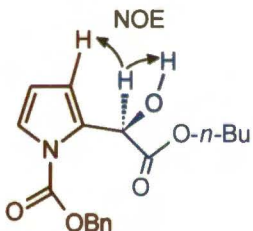
(115m): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.59$ (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 194.1$ (C), 172.2 (C), 129.7 (C), 126.4 (C), 124.0

(CH), 106.9 (CH), 67.1 (CH), 66.4 (CH_2), 30.4 (CH_2), 27.0 (CH_3), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3287, 2961, 2875, 1738, 1644, 1574, 1512, 1434, 1191, 1093, 1069, 933 cm^{-1} ; **HPLC**: 97% *ee* (OD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 256$ nm, $t_R = 17.1$ min, $t_R = 19.5$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -90.5$ ($c = 1.04$, CHCl_3 , dla 95% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 262.10498; wyznaczona: 262.10378.



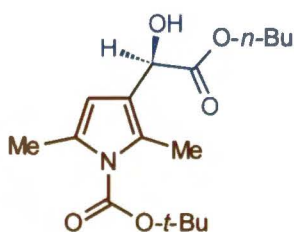
(2R)-[1-(*tert*-Butoksykarbonylo)pirol-3-ylo]hydroksyoctan

n-butylu (**115n**): olej, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.17 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.7$ (C), 149.8 (C), 131.7 (C), 122.4 (CH), 115.5 (CH), 110.4 (CH), 84.8 (C), 67.8 (CH), 65.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 27.9 (CH_3), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3506, 2962, 2875, 1742, 1415, 1371, 1347, 1327, 1254, 1141, 1063, 972 cm^{-1} ; **HPLC**: 86% *ee* (AD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 10.9$ min - główny, $t_R = 13.5$ min); $[\alpha]_D^{20} = +34.5$ ($c = 1.01$, CHCl_3 , dla 86% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 320.14684; wyznaczona: 320.14837.



(2R)-[1-(Benzyloksykarbonylo)pirol-3-ylo]hydroksyoctan

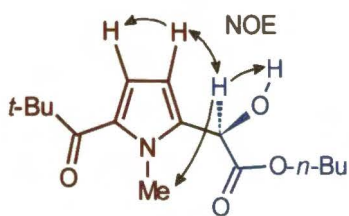
n-butylu (**115o**): olej, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.43-7.36 (m, 5H), 7.28 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 171.7$ (C), 150.8 (C), 134.5 (C), 131.8 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 122.4 (CH), 116.1 (CH), 111.2 (CH), 69.3 (CH_2), 67.6 (CH), 65.6 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm; **IR** (film z CH_2Cl_2): 3507, 2961, 2874, 1746, 1419, 1385, 1338, 1318, 1223, 1143, 1061 cm^{-1} ; **HPLC**: 85% *ee* (AD-H, 5% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 32.2$ min, $t_R = 36.4$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = +36.8$ ($c = 1.07$, CHCl_3 , dla 85% *ee*); **HRMS** obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 354.13119; wyznaczona: 354.13185.



(2R)-[1-(*tert*-Butoksykarbonylo)-2,5-dimetylopirol-3-ylo]hydroksyoctan

n-butylu (**115p**): olej, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.79$ (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.62-1.57

(m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.36-1.28 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CHCl_3) $\delta = 174.1$ (C), 150.3 (C), 130.9 (C), 129.1 (C), 120.1 (C), 108.6 (CH), 83.6 (C), 66.3 (CH), 65.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.0 (CH_3), 18.9 (CH_2), 16.3 (CH_3), 13.6 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3500, 2962, 2875, 1741, 1554, 1458, 1331, 1256, 1171, 1129, 1060 cm^{-1} ; HPLC: 75% *ee* (AS-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 225$ nm, $t_R = 8.3$ min, $t_R = 12.2$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -77.1$ ($c = 1.43$, CHCl_3 , dla 75% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 348.17814; wyznaczona: 348.17673.



(2R)-[5-(2,2-dimetylopropanoilo)-1-metylopirol-2-

ylo]hydroksyoctan *n*-butylu (115r): olej, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.94$ (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (s, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.66-1.59

(m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CHCl_3) $\delta = 198.4$ (C), 172.4 (C), 135.8 (C), 130.2 (C), 117.4 (CH), 107.6 (CH), 66.4 (CH), 66.2 (CH_2), 44.0 (C), 34.2 (CH_3), 30.4 (CH_2), 28.8 (CH_3), 18.9 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm; IR (film z CH_2Cl_2): 3456, 2961, 2874, 1742, 1642, 1479, 1459, 1395, 1355, 1264, 1204, 1131, 1075, 987, 905 cm^{-1} ; HPLC: 91% *ee* (AD-H, 10% *i*-PrOH w heksanie, 1.0 ml/min, $\lambda = 300$ nm, $t_R = 9.6$ min, $t_R = 10.2$ min - główny); $[\alpha]_D^{20} = -57.2$ ($c = 1.165$, CHCl_3 , dla 91% *ee*); HRMS obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 318.16758; wyznaczona: 318.16637.

5.6 Dane krystalograficzne

Monokryształy związków (**S**)-88o i (**S**)-101 o jakości wystarczającej do przeprowadzenia RAS uzyskałem w wyniku krystalizacji z mieszaniny heksan/Et₂O dla (**S**)-88o i heksan/octan etylu dla (**S**)-101.

	(S)-88o	(S)-101
Wzór sumaryczny	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	C ₉ H ₁₂ O ₃ S
Masa cząsteczkowa	384.50	200.25
Temperatura pomiaru	100(2) K	100(2) K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	jednoskośny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2(1)	P21
	a = 6.0231(12) Å	a = 7.6288(10) Å
	b = 18.810(4) Å	b = 5.4450(8) Å
Parametry komórki elementarnej	c = 19.088(4) Å	c = 11.5547(14) Å
	α = 90°	α = 90°
	β = 91.44(3)°	β = 91.844(10)°
	γ = 90°.	γ = 90°.
Objętość komórki	2161.9(8) Å ³	479.72(11) Å ³
Z, gęstość kryształu	4, 1.181 Mg/m ³	2, 1.386 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji	0.079 mm ⁻¹	0.309 mm ⁻¹
F(000)	832	212
Wymiary kryształu	0.40 x 0.16 x 0.12 mm	0.55 x 0.20 x 0.18 mm
Zakres kątowy θ[°]	3.04 - 26.00	3.15 - 28.48
Zakres indeksów	-7 ≤ h ≤ 7, -23 ≤ k ≤ 23, -23 ≤ l ≤ 23	-10 ≤ h ≤ 10, -7 ≤ k ≤ 7, -15 ≤ l ≤ 15
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne)	22672 / 22672 [R(int) = 0.0000]	12872 / 2325 [R(int) = 0.0099]
Dane/więzy/parametry	22672 / 1 / 523	2325 / 1 / 164
GooF	0.993	1.083
Czynnik rozbieżności [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0811, wR2 = 0.2129	R1 = 0.0173, wR2 = 0.0480
Wszystkie dane	R1 = 0.0968, wR2 = 0.2279	R1 = 0.0175, wR2 = 0.0481
Współczynnik ekstynkcji	0.052(4)	0.034(5)
Resztkowe p _{max} i p _{min}	0.347 and -0.319 e. Å ⁻³	0.267 and -0.152 e. Å ⁻³

6 Bibliografia

- ¹ Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514.
- ² Krasieński, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 2019.
- ³ Gryko, D.; Jurczak, J. *Pol. J. Chem.*, **2002**, *76*, 959.
- ⁴ Kobrzycka, E.; Gryko, D.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.*, **2002**, *13*, 2133.
- ⁵ Gruza, H.; Gryko, D.; Jurczak, J. *Archivoc*, **2004**, *3*, 112.
- ⁶ Gryko, D.; Prokopowicz, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.*, **2002**, *13*, 1103.
- ⁷ Gryko, D.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 2705.
- ⁸ Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051.
- ⁹ Gryko, D.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 4059.
- ¹⁰ Gryko, D.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13373.
- ¹¹ Kiegiel, K.; Bałakier, T.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 3869.
- ¹² Raszplewicz, K.; Sikorska, L.; Kiegiel, K.; Jurczak, J. *Polish. J. Chem.* **2002**, *76*, 1595.
- ¹³ Kosior, M.; Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 2897.
- ¹⁴ Kosior, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Synthesis* **2004**, 87.
- ¹⁵ Kosior, M.; Malinowska, M.; Jóźwik, J.; Caille, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 239.
- ¹⁶ Malinowska, M.; Sałański, P.; Caille, J.; Jurczak, J. *Synthesis* **2002**, 2707.
- ¹⁷ Romański, J.; Chapuis, C.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1525.
- ¹⁸ Romański, J.; Jóźwik, J.; Chapuis, C.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *16*, 865.
- ¹⁹ Romański, J.; Jóźwik, J.; Chapuis, C.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2116.
- ²⁰ Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- ²¹ Kudyba, I.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4807.
- ²² Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 8681.
- ²³ Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 8685.
- ²⁴ Kwiatkowski, P.; Wojaczyńska, E.; Jurczak, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *257*, 124.
- ²⁵ Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5343.
- ²⁶ Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, *2*, 227.
- ²⁷ Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, *15*, 2301.
- ²⁸ Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5116.
- ²⁹ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Caille, J. C.; Jurczak, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *4*, 506.
- ³⁰ Malinowska, M.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7693.
- ³¹ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3189.
- ³² Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Malinowska, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 2959.
- ³³ Kosior, M.; Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 2897.
- ³⁴ Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Synlett* **2006**, *19*, 3263.
- ³⁵ Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6810.
- ³⁶ Miesowicz, S.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Synlett* **2010**, *9*, 1421.

- ³⁷ Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarzewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753.
- ³⁸ Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Majer, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2405.
- ³⁹ Kwiatkowski, P.; Wojaczyńska, E.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3643.
- ⁴⁰ Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- ⁴¹ Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
- ⁴² You, S.-L.; Cai Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190.
- ⁴³ Terrasson, V.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635.
- ⁴⁴ Gathergood, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517.
- ⁴⁵ Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- ⁴⁶ Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.
- ⁴⁷ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.
- ⁴⁸ Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
- ⁴⁹ Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.
- ⁵⁰ Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.
- ⁵¹ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780
- ⁵² Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095.
- ⁵³ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8566.
- ⁵⁴ Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433.
- ⁵⁵ Liu, H.; Xu, J.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4725.
- ⁵⁶ Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115.
- ⁵⁷ Arata, S.; Torigoe, H.; Iihoshi, T.; Matsumoto, N.; Dahan, F.; Tuchagues, J.-P. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9288.
- ⁵⁸ Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimar, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11450.
- ⁵⁹ Kwiatkowski, P. Praca Doktorska, Warszawa 2004.
- ⁶⁰ a) Pikul, S.; Raczko, J.; Ankner, K.; Jurczak, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3981. b) Jurczak, J.; Kobjrzycka, E.; Raczko, J. *Polish. J. Chem.* **1999**, *73*, 29. c) Raczko, J. *Polish. J. Chem.* **1999**, *73*, 77. d) Harris, J. M.; Keranen, M. D.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2982. e) Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhang, H.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649. f) Balachari, D.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 863. g) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401.
- ⁶¹ Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843
- ⁶² Bandini, M.; Fagioli, M.; Garavelli, M.; Melloni, A.; Trigare, V.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511
- ⁶³ Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality* **2005**, *17*, 522.
- ⁶⁴ Angeli, M.; Bandini, M.; Garelli, A.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3291
- ⁶⁵ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84.

- ⁶⁶ Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
- ⁶⁷ Johannsen, M. *Chem Commun.* **1999**, 2233.
- ⁶⁸ Saaby, S.; Bayón, P.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352.
- ⁶⁹ Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *Helv. Chem. Acta.* **2003**, *86*, 3753.
- ⁷⁰ a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940. b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949. c) Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- ⁷¹ a) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467. b) Keck, G. E.; Li, X.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998. c) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
- ⁷² a) Ishii, A.; Kojima, J.; Mikami, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2013. b) Ishii, A.; Soloshonok, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597.
- ⁷³ Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601.
- ⁷⁴ Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9117.
- ⁷⁵ Blay, G.; Fernández, I.; Monleón, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2433.
- ⁷⁶ Blay, G.; Fernández, I.; Monleón, A.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 441.
- ⁷⁷ Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C.-B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597.
- ⁷⁸ E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, S. N. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513.
- ⁷⁹ Yuan, Y.; Wang, X.; Li, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 146.
- ⁸⁰ a) Kawate, T.; Yamada, H.; Soe, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1249. b) Yamada, H.; Kawate, T.; Matsumizu, M.; Nishida, A.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6348.
- ⁸¹ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
- ⁸² Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.
- ⁸³ a) Terada, M.; Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863. b) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609. c) Kang, Q.; Zhao, Z. A.; You, S. -L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484.
- ⁸⁴ Sun, F.-L.; Zheng, X.-J.; Gu, Q.; He, Q.-L.; You, S.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 47.
- ⁸⁵ Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065.
- ⁸⁶ Kang, Q.; Zheng, X.-J.; You, S.-L.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539.
- ⁸⁷ Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.
- ⁸⁸ Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565.
- ⁸⁹ Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 589.
- ⁹⁰ Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603.
- ⁹¹ Zhang, G.-W.; Wang, L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457.
- ⁹² Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.
- ⁹³ Wanner, M. J.; van der Hass, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485.
- ⁹⁴ Sun, F.-L.; Zeng, M.; Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709.

- ⁹⁵ a) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278. b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. c) S. E. O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.
- ⁹⁶ a) Çavdar, H.; Saraçoğlu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401. b) Çavdar, H.; Saraçoğlu, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7793.
- ⁹⁷ a) Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249. b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029. c) Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6731.
- ⁹⁸ Zeng, M.; Kang, Q.; He, Q.-L.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2169.
- ⁹⁹ Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Moreth, S. A.; Bolte, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- ¹⁰⁰ Bachu, P.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4112.
- ¹⁰¹ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.
- ¹⁰² Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428.
- ¹⁰³ a) Yang, L.; Zhu, Q.; Guo, S.; Qian, B.; Xia, C.; Huang, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1638. b) Lv, J.; Li, X.; Zhong, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096.
- ¹⁰⁴ a) Sheng, Y.-F.; Gu, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6899. b) Sheng, Y.-F.; Li, G.-Q.; Kang, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3351. c) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016.
- ¹⁰⁵ Zheng, C.; Sheng, Y.-S.; Li, Y.-X.; You, S.-L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2875.
- ¹⁰⁶ a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. b) Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- ¹⁰⁷ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- ¹⁰⁸ Cipiciani, A.; Clementi, S.; Linda, P.; Marino, G.; Savelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1284.
- ¹⁰⁹ Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- ¹¹⁰ King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.
- ¹¹¹ Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- ¹¹² Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847.
- ¹¹³ Hong, L.; Wang, L.; Chen, C.; Zhang, B.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 772.
- ¹¹⁴ Hong, L.; Liu, C.; Sun, W.; Wang, L.; Wong K.; Wang, R. *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2177.
- ¹¹⁵ Akagawa, K.; Yamashita, T.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5602.
- ¹¹⁶ Jin, S.; Li, C.; Ma, Y.; Kan, Y.; Zhang, Y. J.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4011.
- ¹¹⁷ Hong, L.; Sun, W.; Liu, C.; Wang, L.; Wong, K.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11105.
- ¹¹⁸ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- ¹¹⁹ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
- ¹²⁰ Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.
- ¹²¹ a) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415; b) Kelly, T. R.; Kim, M. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.
- ¹²² Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566.

- ¹²³ Flemming, E. E.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037
- ¹²⁴ Zhuang, W.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284.
- ¹²⁵ Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156.
- ¹²⁶ Yu, P.; He, J.; Guo, C. *Chem. Commun.* **2008**, 2355.
- ¹²⁷ Jia, Y.-X.; Xie, J.-H.; Duan, H.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1621.
- ¹²⁸ a) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Muncall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968. b) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. c) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis*, **2001**, 961.
- ¹²⁹ a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595. b) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- ¹³⁰ Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakesh, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.
- ¹³¹ Li, H.; Wang, Y.-Q.; Deng, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063.
- ¹³² a) Deng, J.; Zhang, S.; Ding, P.; Jiang, H.; Wang, W.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 833. b) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7709.
- ¹³³ Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816.
- ¹³⁴ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- ¹³⁵ Galzerano, P.; Pesciaoli, F.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892.
- ¹³⁶ a) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *17*, 988. b) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D. A.; Henke, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *17*, 989.
- ¹³⁷ a) Polla, M.; Frejd, T.; *Tetrahedron* **1993**, *13*, 2701.
- ¹³⁸ Kwiatkowski, P.; Kwiatkowski, J.; Majer, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 215.
- ¹³⁹ a) Kosior, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Synthesis* **2004**, *1*, 87. b) Mulzer, J.; Meyer, F.; Buschmann, J.; Luger, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *20*, 3503. c) Jurczak, J.; Bauer, T.; *Pure Appl. Chem.* **2000**, *9*, 1589.
- ¹⁴⁰ Loh, T.-P.; Feng, L.-C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2001**, *19*, 4231.
- ¹⁴¹ a) Solladie-Cavallo, A.; Khair, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *18*, 2189. b) Solladie-Cavallo, A.; Khair, N.; Fischer, J.; DeCian, A. *Tetrahedron* **1991**, *2*, 249. c) Solladie-Cavallo, A.; Khair, N. *J. Org. Chem.* **1990**, *15*, 4750. f) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2844.
- ¹⁴² Bauer, T.; Tarasiuk, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1741.
- ¹⁴³ a) Grossen, P.; Herold, P.; Mohr, P.; Tamm, Ch. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1625. b) Yamamoto, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *13*, 774. c) Mikami, K.; Wakabayashi, H.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4337. d) Loh, T.-P.; Xu, J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *12*, 2431. e) Macritchie, J. A.; Silcock, A.; Willis, Christine L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *23*, 3895. f) Ding, R.; Ge, Ch.-S.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Li, Ch.-J.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7789.
- ¹⁴⁴ Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Shiue, J.-S.; Lu, L.; Hsu, J.-L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *23*, 4633.

- ¹⁴⁵ a) Bigi, F.; Casnati, G.; Sartori, G.; Dalprato, C.; Bortolini, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *12*, 861.
b) Bigi, F.; Bocelli, G.; Maggi, R.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *14*, 5004. c) Bigi, F.; Sartori, G.; Maggi, R.; Cantarelli, E.; Galaverna, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *12*, 2411.
- ¹⁴⁶ a) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908. b) Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *64*, 203.
- ¹⁴⁷ Wu, H.-J.; Lin, C.-C. *J. Org. Chem.* **1996**; *61*, 3820.
- ¹⁴⁸ Gribble, G. W.; Keavy, D. J.; Branz, S. E.; Kelly, W. J.; Pals, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6227.
- ¹⁴⁹ Demir, A. S.; Reis, Ö.; Emrullahoglu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8055.
- ¹⁵⁰ Silva, N. R.; Magalhaes, G. C. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1477.
- ¹⁵¹ Claisen *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 144.
- ¹⁵² Wu, H.-J.; Lin, Ch.-Ch. *J. Org. Chem.* **1998**; *63*, 5064.
- ¹⁵³ a) Ward, W. J.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 493. b) Egbe, D. A. M.; Cornelia, B.; Nowotny, J.; Günther, W.; Klemm, E. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5459. (otrzymywanie benzylofosfonianu dietylu)
- ¹⁵⁴ Ancerewicz, J.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1393.
- ¹⁵⁵ Dandapani, S.; Curran, D. P. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 202.
- ¹⁵⁶ Achmatowicz, O., Jr.; Burzynska, M. H. *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 67.
- ¹⁵⁷ Sobhana Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4198.
- ¹⁵⁸ Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3035.
- ¹⁵⁹ a) Martínez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.
b) Schaus, S. E.; Bránalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403.
- ¹⁶⁰ a) Atkinson, C. M.; Brown, C. W.; Simpson, J. C. E. *J. Chem. Soc.* **1956**, *26*. b) Brimble, M. A.; Edmonds, M. K. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 243.
- ¹⁶¹ Trahanovsky, W. S.; Miller, D. L.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8980.
- ¹⁶² a) Martino, G.; Regina, G.; Pasquali, A.; Ragno, R.; Bergamini, A.; Ciaprini, C.; Sinistro, A.; Maga, G.; Crespan, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4378. (synteza 2-benzotiofenu); b) Nystrom, R. F.; Rainer, C.; Berger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2896. (synteza tiofenu **4c**); c) Burns, M. J.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehnal, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5397. (charakterystyka tiofenu **4c**)
- ¹⁶³ Belen'Kii, L. I.; Yakubov A. P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2471.
- ¹⁶⁴ a) Chen, P. S.; Chou, C. H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13615. (synteza 2-tienylometanolu); b) Arjona, O.; Iradier, F.; Mafias, R. M.; Plumet, J.; Grabuleda, X.; Jaime, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9095. (synteza tiofenu **4e**); c) Abele, E.; Abele, R.; Gaukhman, A.; Lukevics, E. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1998**, *34*, 40. (charakterystyka tiofenu **4e**).
- ¹⁶⁵ Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577.
- ¹⁶⁶ Albertin, L.; Bertarelli, Ch.; Gallazzi, M. C.; Meille, S. V.; Capelli S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1752.
- ¹⁶⁷ Tranberg, C. E.; Zickgraf, A.; Giunta, B. N.; Luetjens, H.; Figler, H.; Murphree, L. J.; Falke, R.; Fleischer, H.; Linden, J.; Scammells, P. J.; Olsson, R. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 382.

- ¹⁶⁸ a) Wu, C.; Decker, E. R.; Blok, N.; Bui, H.; You, T. J.; Wang, J.; Bourgoyne, A. R.; Knowles, V.; Berens, K. L.; Holland, G. W.; Brock, T. A.; Dixon, R. A. F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1969; b) Oberdorf, C.; Schepmann, D.; Vela, J. M.; Diaz, J. L.; Holenz, J.; Wu'nsch, B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6531; c) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Cruz-Lopez, O.; Iaconinoto, M. A.; Preti, D.; Shryock, J. C.; Moorman, A. R.; Vincenzi, F.; Varani, K.; Borea, P. A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5875; d) Wang, W. L.; Chai, S. C.; Huang, M.; He, H. Z.; Hurley, T. D.; Ye, Q. Z. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6110.
- ¹⁶⁹ a) Hwang, I. T.; Kim, H. R.; Jeon, D. J.; Hong, K. S.; Song, J. H.; Cho, K. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 8639; b) Fokialakis, N.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; Skaltsounis, A. L.; Wedge, D. E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1651.
- ¹⁷⁰ a) Yu, J.; Holdcroft, S. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 3705; b) Narasimhaswamy, T.; Somanathan, N.; Lee, D. K.; Ramamoorthy, A. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2013; c) Querner, C.; Benedetto, A.; Demadrille, A.; Rannou, P.; Reiss, P. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 4817.
- ¹⁷¹ a) Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801; b) Gao, M. Z.; Kong, D.; Clearfield, A.; Zingaro, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5649; c) Bandini, M.; Benaglia, M.; Quinto, T.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1521; d) Zhang, X. Q.; Li, Y. Y.; Zhang, H.; Gao, J. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2049.
- ¹⁷² Kornstein, S. G.; Russell, J. M.; Spann, M. E.; Crits-Christoph, P.; Ball, S. G. *Expert Rev. Neurother.* **2009**, *9*, 155.
- ¹⁷³ Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Ramu, R.; Krishnaji, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4783.
- ¹⁷⁴ Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Watanabe, M.; Tsutsumi, K.; Arai, N.; Murata, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2565.
- ¹⁷⁵ a) Katritzky, A. R.; Suzuki, K. S.; He, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5720. b) Katritzky, A. R.; Pastor, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3679.
- ¹⁷⁶ Harsanyi, M. C.; Norris, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2209.
- ¹⁷⁷ He, F.; Wu, H.; Chen, J.; Su, W. *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 255.
- ¹⁷⁸ Teng, X.; Keys, H.; Yuan, J.; Degterev, A.; Cuny, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3219.
- ¹⁷⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kondaji, G.; Srinivasa Rao R.; Praveen Kumar S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8133.
- ¹⁸⁰ a) Foitzik, R. C.; Kaynak, A.; Pfeffer, F. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4237. b) Cadamuro, S.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R.; Gatti, A.; Piscopo, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 273.
- ¹⁸¹ Mai, A.; Massa, S.; Ragno, R.; Cerbara, I.; Jesacher, F.; Loidl, P.; Brosch, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 512.
- ¹⁸² Werner, H.; Alan, J. R.; Trevor, A. *Synthesis* **1986**, 620.
- ¹⁸³ Salman, H.; Abraham, Y.; Tal, S.; Meltzman, S.; Kapon, M.; Tessler, N.; Speiser, S.; Eichen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2207.
- ¹⁸⁴ Drew, M. G. B.; George, A. V.; Isaacs, N. S.; Rzepa, H. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1277.
- ¹⁸⁵ Hsu, H.-C.; Hou, D.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7169.
- ¹⁸⁶ Reddy, L. A.; Chakraborty, S.; Swapna, R.; Bhalerao, D.; Malakondaiah, G. C.; Ravikumar, M.; Kumar, A.; Reddy, G. S.; Naram, J.; Dwivedi, N.; Roy, A.; Himabindu, V.; Babu, B.; Bhattacharya, A.; Bandichhor, R. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 362.
- ¹⁸⁷ Roth, B. D. *Prog. Med. Chem.* **2002**, *40*, 1.

-
- ¹⁸⁸ Roege, K. E.; Kelly, W. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 297.
- ¹⁸⁹ Chaney, M. O.; Demarco, P. V.; Jones, N. D.; Occolowitz, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1932.
- ¹⁹⁰ a) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113. b) Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931. c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31. d) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264. e) Wang, Y.-G.; Morinaka, B. I.; Reyes, J. C. P.; Wolff, J. J.; Romo, D.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 428.
- ¹⁹¹ Zennie, T. M.; Cassidy, J. M. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 695.
- ¹⁹² Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217.
- ¹⁹³ Lin, L.; Chen, Z.; Yang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1311.
- ¹⁹⁴ Liu, Y.; Da, C.-S.; Yu, S.-L.; Yin, X.-G.; Wang, J.-R.; Fan, X.-Y.; Li, W.-P.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6869.
- ¹⁹⁵ Yang, F.; Xi, P.; Yang, L.; Lan, J.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5457.
- ¹⁹⁶ Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229.
- ¹⁹⁷ Poras, H.; Matsutani, H.; Yaruva, J.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 665.
- ¹⁹⁸ Armarego, W. L.F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals (6th Edition)*, Elsevier 2009.

B. Org, 322/11

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.322/11



90000000100420