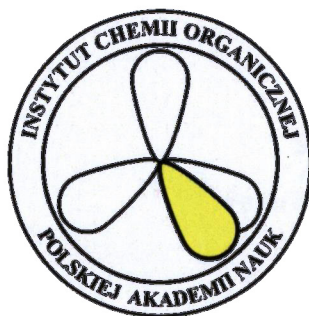


**PRACA
DOKTORSKA**

Agata Tyszka-Gumkowska

Projektowanie, otrzymywanie i zastosowanie
modyfikowanych niedomkniętych kryptandów -
katalizatorów reakcji biegnących w warunkach PTC



Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.424/20



80000000341826

Warszawa 2020

A-21-6

K-g-152

L-g-172

L-c-130

Agata Tyżka-Gumkowska

Projektowanie, otrzymywanie i zastosowanie

modyfikowanych nielokalnych kryształów

katalizatorów reakcji biogęty w warunkach PTC



B. Org. 424/20

Serdeczne podziękowania składam
Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi,
za zaproponowanie tematu pracy,
opiekę w czasie jej wykonywania
oraz cenne dyskusje

Wyrazy wdzięczności składam również
Koleżankom i Kolegom
z Instytutu Chemii Organicznej PAN,
za dzielenie się tajnikami warsztatu badawczego
oraz przyjacielską pomoc

*Pracę dedykuję moim Najbliższym,
w szczególności Kochanemu Mężowi
za nieustające wsparcie*

Część eksperymentalna niniejszej pracy powstała w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach **2016-2020**. Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane i zaprezentowane na konferencjach:

Publikacje:

- A.Tyszka-Gumkowska, J. Jurczak; A General Method for High Pressure Promote Post-functionalization of Unclosed Cryptands and Their Application in Phase-Transfer Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 1308.

Konferencje:

- 14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry; 2-6.06.2019 Lecce, Włochy, prezentacja posteru
- 5th Symposium on Asymmetric Synthesis; 12-14.09.2019 Warszawa, Polska, prezentacja posteru
- 15th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry; 24.09.2020, Sydney, Australia, prezentacja posteru (online)

Zaprezentowane badania były współfinansowane ze środków projektów:

- OPUS 11 – 2016/21/B/ST5/03352 – *Nowe katalizatory asymetrycznych reakcji przeniesienia fazowego – od prostych soli amoniowych do katalizy supramolekularnej*, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki

(kierownik projektu prof. dr hab. J. Jurczak)

- OPUS 15 – 2018/29/B/ST5/01366 – *Kataliza przeniesienia fazowego w trybie przepływowym pod wysokim ciśnieniem*, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki

(kierownik projektu prof. dr hab. J. Jurczak)

- Projekt Badawczy – *Pochodne niedomkniętych kryptandów, jako receptory anionów efektywne i selektywne w polarnych rozpuszczalnikach*, finansowanego w ramach Funduszu Badań własnych IChO PAN 2020

(kierownik projektu mgr Agata Tyszka-Gumkowska)

Wykaz pozostałych publikacji i komunikatów konferencyjnych, ogłoszonych w trakcie studiów doktoranckich:

Publikacje:

- A. Tyszka, G. Pikus, K. Dąbrowa, J. Jurczak; Late-Stage Functionalization of (R)-BINOL-Based Diazacoronands and Their Chiral Recognition of α -Phenylethylamine Hydrochlorides. *The Journal of Organic Chemistry* **2019** *84*, 6502.
- A.Tyszka-Gumkowska, G. Pikus, J. Jurczak; Chiral Recognition of Carboxylate Anions by (R)-BINOL-Based Macrocyclic Receptors. *Molecules* **2019**, *24*, 2635.
- G. Pikus, A.Tyszka-Gumkowska, J. Jurczak; Static Combinatorial Chemistry: High-Pressure Approach to the Synthesis of Macrocyclic Benzoamide Libraries. *ACS Combinatorial Science* **2020**, *22*, 213.
- G. Pikus, A.Tyszka-Gumkowska, J. Jurczak; The Influence of High Pressure on Static Combinatorial Libraries of Chiral BINOL-based Macrocyclic Amides. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131438. (Front cover)
- A.Tyszka-Gumkowska[‡], M. Majdecki[‡], J. Jurczak; Highly Enantioselective Epoxidation of *E*-Chalcones Using Amide-Based Cinchona Alkaloids as Hybrid Phase-Transfer Catalysts. *Organic Letters* **2020** (praca odesłana po recenzjach do redakcji; [‡]jednakowy wkład)

Konferencje:

- International Conference on Organic Synthesis BOS 2018; 1-4.07.2018 Tallinn, Estonia, prezentacja posteru
- International Conference Chemistry Beyond Nature; 21-22.06.2018 Poznań, Polska, prezentacja posteru i wystąpienie ustne
- VI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii; 10-11.05.2018 Łódź, Polska, prezentacja posteru

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Kataliza przeniesienia międzyfazowego (PTC) jest jednym z podstawowych narzędzi syntetycznych wykorzystywanych w chemii akademickiej i przemysłowej. Obecny rozwój tej dziedziny chemii związany jest przede wszystkim z poszukiwaniem nowych wariantów reakcji biegnących w warunkach PTC oraz coraz doskonalszych katalizatorów. Większość z opracowanych w ostatnich latach chiralnych katalizatorów PTC, oprócz czwartorzędowej soli oniowej lub makrocyklicznego fragmentu wiążącego kationy, w swojej strukturze posiada dodatkowo donory wiązań wodorowych, umożliwiających preorganizację substratów. Alternatywą dla tego typu katalizatorów, mogą być związki makrocykliczne posiadające zdolność wiązania anionów, co jak dotąd nie zostało w pełni sprawdzone.

Celem niniejszej pracy było zaprojektowanie i ewaluacja właściwości katalitycznych, nowej klasy makrocyklicznych katalizatorów PTC, bazujących na szkielecie niedomkniętych kryptandów.

Podczas realizacja zaplanowanych badań:

- o opracowałam wydajną, wysokociśnieniową metodę postfunkcjonalizacji ramienia lariatowego niedomkniętych kryptandów;
- o przeprowadziłam badania strukturalne i kompleksotwórcze otrzymanych związków, które wykazały użyteczność pochodnych niedomkniętych kryptandów jako katalizatorów PTC;
- o przeprowadziłam ewaluację właściwości katalitycznych achiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów, w szczególności wykazałam ich odmienny sposób działania oraz efektywność w reakcji alkilowania, oraz wysokociśnieniowej diastereoselektywnej reakcji Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddycji;
- o zastosowałam chiralne pochodne niedomkniętych kryptandów w asymetrycznej reakcji benzylowania estru *tert*-butylowego N-(difenylometyleno)glicyny.

W szerszym kontekście uzyskana wiedza ułatwi racjonalne projektowanie katalizatorów PTC, wykorzystujących zalety strukturalne niedomkniętych kryptandów oraz pozwoli na eksplorację nowych wariantów reakcji biegnących w warunkach PTC.

WYKAZ SKRÓTÓW I OZNACZEŃ

Ac – grupa acetylowa

ACN – acetonitryl

Adm – grupa adamantylowa

aq – roztwór wodny

Ar – grupa aryłowa

BINOL – 1,1'-bi-2-naftol

Bn – grupa benzylowa

Boc – grupa *tert*-butoksykarbonylowa

CPME – eter cyklopentylometylowy

Cy – grupa cykloheksylowa

DBU – 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en

DCM – dichlorometan

DFT – teoria funkcyjonałów gęstości (ang. *density functional theory*)

DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna

DMF – N, N'-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

ESI – jonizacja typu elektrosprej (ang. *ElectroSpray Ionisation*)

Et – grupa etylowa

EWG – grupa wyciągająca elektrony

HBTU – heksafluorofosforan 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy

HPLC – Wysokosprawna chromatografia cieczowa

HRMS – Spektrometria mas o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution mass spectrometry*)

Me – grupa metylowa

mp – temperatura topnienia

MS – sita molekularne



MTBE – eter tert-butylo-metylowy

NFSI – N-fluorobenzenosulfonimid

NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *nuclear magnetic resonance*)

NSC – N-chlorosukcynoimid

Tf – grupa triflowa

Ph – grupa fenylova

PMB – *para*-metoksy benzyl

Pr – grupa propylowa

PTC – kataliza przeniesienia międzyfazowego (ang. *Phase Transfer Catalysis*)

RAS – rentgenowska analiza strukturalna

t.p. – temperatura pokojowa

TAA – sól tetraalikoamoniowa

TBA – kation tetrabutylamoniowy

TBDPS – grupa *tert*-butylodifenylosililowa

t-Bu – grupa *tert*-butylowa

TEBA – chlorek benzylotrietylamoniowy

TFA – kwas trifluorooctowy

THF – tetrahydrofuran

TMS – grupa trimetylosililowa

Ts – grupa tosylowa

X – atom halogenu

SPIS TREŚCI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	19
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA - HYBRYDOWE KATALIZATORY PTC W STEREOSELEKTYWNEJ SYNTEZIE ORGANICZNEJ	21
2.1. Znaczenie, cechy szczególne i mechanizm katalizy w warunkach PTC	21
2.2. Koncepcja hybrydowych katalizatorów PTC: pojęcia i definicje	23
2.3. Pochodne alkaloidów <i>Cinchona</i> wykorzystywane jako hybrydowe katalizatory PTC	26
2.4. Hybrydowe katalizatory PTC wykorzystujące pochodne aminokwasów jako bloki budulcowe	39
2.4.1. Czwartorzędowe sole amoniowe	41
2.4.2. Czwartorzędowe sole fosfoniowe	44
2.5. Katalizatory zawierające w swojej strukturze syntetyczne platformy chiralne	51
2.5.1. Pochodne BINOL-u	51
2.5.2. Pochodne <i>trans</i> -1,2-diaminocykloheksanu	54
2.6. Konkluzja	56
3. BADANIA WŁASNE	59
3.1. Wprowadzenie - Zastosowanie związków makrocyklicznych w PTC	59
3.2. Poszukiwanie nowych typów makrocyklicznych katalizatorów PTC	62
3.2.1. Synteza niedomkniętych kryptandów zawierających terminalne halogenki w ramieniu lariatowym	63
3.2.2. Opracowanie wysokociśnieniowej metody otrzymywania achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów zawierających IV-rzędowe sole amoniowe w ramieniu lariatowym	64
3.2.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających III-rzędowe aminy w ramieniu lariatowym	67
3.2.4. Wysokociśnieniowa synteza chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów	68

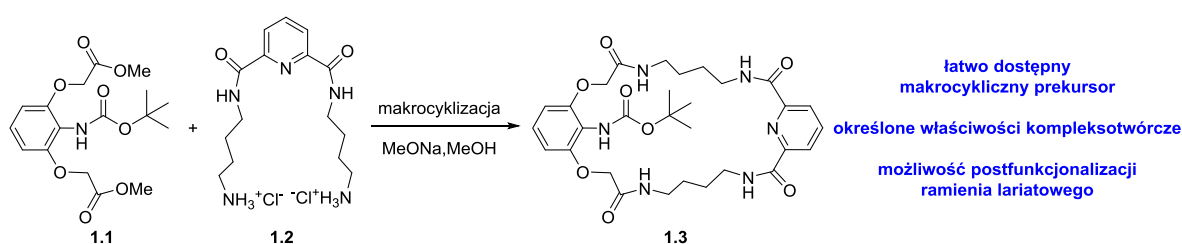
3.2.5. Badania kompleksotwórcze achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów	70
3.2.6. Badania strukturalne achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów	76
3.2.7. Konkluzje	80
3.3. Ewaluacja aktywności katalitycznej achiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów	80
3.3.1. Reakcja benzylowania <i>tert</i> -butylowego β -ketoestru	82
3.3.2. Wysokociśnieniowa reakcja Michaela α,β -nienasyconych ketonów z pochodną glicyny	84
3.3.3. Wysokociśnieniowa reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji α,β -nienasyconych ketonów z pochodną glicyny	88
3.3.4. Konkluzje	94
3.4. Ewaluacja aktywności katalitycznej chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów	95
3.4.1. Nieskuteczne próby asymetrycznych wariantów reakcji Michaela	95
3.4.2. Skuteczne enancjoselektywne benzylowanie estru <i>tert</i> -butylowego N-(difenylometyleno)glicyny	100
3.4.3. Konkluzje	102
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	109
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	113
5.1. Uwagi ogólne	113
5.2. Synteza związków wyjściowych	114
5.2.1. Synteza terminalnych halogenków, pochodnych niedomkniętych kryptandów	114
5.2.2. Synteza chiralnych bloków budulcowych, pochodnych alkaloidów <i>Cinchona</i>	117
5.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających IV-rzędowe sole amoniowe w ramieniu lariatowym	121
5.4.1. Achiralne pochodne	123

5.4.2. Chiralne pochodne	127
5.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających III-rzędowe aminy w ramieniu lariatowym	134
5.5. Reakcja bezylowania <i>tert</i> -butylowego β -ketoestru katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów	135
5.6. Diastereoselektywna reakcja Michaela katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów pod wysokim ciśnieniem	136
5.6.1. Synteza α,β -nienasyconych ketonów	136
5.6.2. Diastereoselektywna reakcja Michaela katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów pod wysokim ciśnieniem	142
5.7. Diastereoselektywna reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji pod wysokim ciśnieniem	150
5.8. Enancjoselektywne alkiłowanie pochodnej glicyny katalizowane IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów	158
5.9. Badania kompleksotwórcze	158
5.9.1. Uwagi ogólne	158
5.9.2. Procedura wymiany przeciwjony w makrocyclicznych IV-rzędowych solach amoniowych	159
5.9.3. Procedura przeprowadzania eksperymentów miareczkowania	159
5.9.4. Dane eksperymentalne	161
5.10. Dane krystalograficzne	170
6. BIBLIOGRAFIA	195

1. Założenia i cel pracy

Jednym z największych osiągnięć chemii organicznej w XX wieku było twórcze rozwinięcie przez Mąkoszę problematyki katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC), zaobserwowanej przypadkowo przez Jarrouse'a¹ w 1951 roku. Metodologia ta do dziś stanowi jedno z podstawowych i najczęściej używanych narzędzi syntezy organicznej.^{2,3} Charakterystyczne dla tej techniki są łagodne warunki reakcji, nisko odpadowe procedury, brak reagentów wrażliwych na wodę i tlen oraz stosowanie przyjaznych środowisku odczynników.⁴ W metodzie tej, jako katalizatory reakcji wykorzystywane są głównie nietoksyczne i trwałe sole oniowe (amoniowe i fosfoniowe) lub związki makrocykliczne, których rola polega na polepszeniu transportu nukleofila (najczęściej anionu) z fazy wodnej do organicznej. Powoduje to znaczne przyśpieszenie przebiegu reakcji prowadzonych w warunkach PTC. Powyższe zalety sprawiają, że technika ta znalazła szerokie zastosowanie nie tylko w laboratoriach akademickich, ale także w przemyśle,⁵ szczególnie w syntezie związków farmaceutycznych, w tym optycznie czynnych.⁶

W toku wcześniejszych badań nad syntezą i zastosowaniem receptorów molekularnych, prowadzonych w naszym Zespole, scharakteryzowaliśmy dotychczas kilka układów będących potencjalnymi katalizatorami supramolekularnymi. Moją szczególną uwagę, makrocykliczne związki typu lariatowego nazwane przez nas „niedomkniętymi kryptandami” (Schemat 1.1), przede wszystkim ze względu na ich unikatową strukturę i właściwości selektywnego kompleksowania anionów.^{7,8,9,10}



Schemat 1.1. Synteza 26-członowego niedomkniętego kryptandu

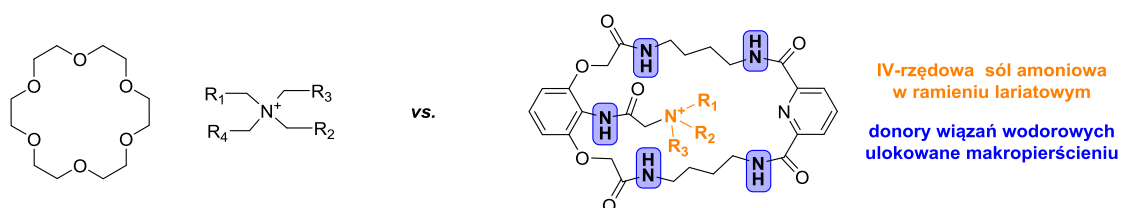
Niedomknięty kryptand **1.3** pokazany na Schemacie 1.1. jest stosunkowo łatwo dostępnym prekursorem, posiada korzystne właściwości kompleksotwórcze i ma możliwość funkcjonalizacji ramienia lariatowego. Rodzina związków tego typu może łączyć w sobie zalety organokatalizatorów (posiadających zdolności do tworzenia wiązań wodorowych z substratami) oraz klasycznych katalizatorów PTC (dzięki wprowadzeniu do ramienia lariatowego terminalnej IV-rzędowej grupy amoniowej). Ponadto, donory wiązań

wodorowych typu amidowego ulokowane w makropierścieniu, zorientowane są w tych związkach w specyficzny sposób, zapewniający koordynację partnerów reakcyjnych. Z powyższych powodów, potencjalne katalizatory PTC o strukturze niedomkniętych kryptandów, były dla mnie oczywistym wyborem do planowanych badań potwierdzających przyjęte przeze mnie założenia. Postanowiłam więc dokonać syntezy szeregu pochodnych niedomkniętych kryptandów, modyfikowanych w ramieniu lariatowym. Dodatkowo tak pomyślany plan badań pozwalał liczyć na znaczne powiększenie naszej biblioteki o nieznane dotąd katalizatory PTC, zarówno achiralne jak i chiralne. Następnie należało sprawdzić ich efektywność w wybranych reakcjach modelowych.

Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej aspekty, cele zaplanowanych przeze mnie badań to:

- o zaprojektowanie i opracowanie wydajnej metody syntezy pochodnych niedomkniętych kryptandów, modyfikowanych w terminalnej pozycji ramienia lariatowego;
- o dokładne przeanalizowanie właściwości strukturalnych i kompleksotwórczych otrzymanych zmodyfikowanych niedomkniętych kryptandów;
- o ewaluacja otrzymanych związków jako katalizatorów PTC;
- o poszukiwanie nowych typów reakcji chemicznych biegnących w warunkach PTC z użyciem pochodnych niedomkniętych kryptandów jako katalizatorów.

Nadrzędnym celem mojej pracy jest więc pogłębienie wiedzy dotyczącej procesów zachodzących podczas reakcji prowadzonych w warunkach PTC, z użyciem katalizatorów zdolnych do wytworzenia kompleksów typu gość-gospodarz, w miejsce używanych dotąd układów sól amoniowa z dodatkiem eteru koronowego (Rysunek 1.1.).



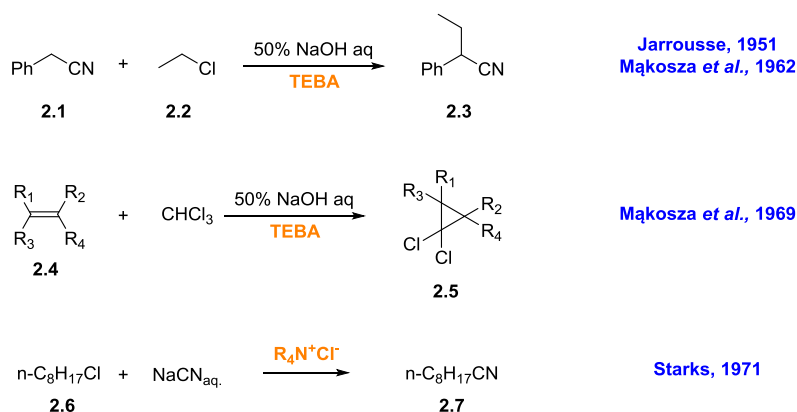
Rysunek 1.1. Koncepcja nowych katalizatorów PTC opartych o strukturę niedomkniętych kryptandów

Oczekuję również, że wnikliwie przeprowadzone badania strukturalne i kompleksotwórcze pozwolą na zaproponowanie przesłanek określających zasady projektowania nowych potencjalnych katalizatorów PTC. Powinno to pozwolić na racjonalne projektowanie ich nowych generacji z ulepszonymi właściwościami katalitycznymi oraz eksplorację nowych wariantów reakcji prowadzonych w warunkach PTC.

2. Część literaturowa - Hybrydowe katalizatory PTC w stereoselektywnej syntezie organicznej

2.1. Znaczenie, cechy szczególne i mechanizm katalizy w warunkach PTC

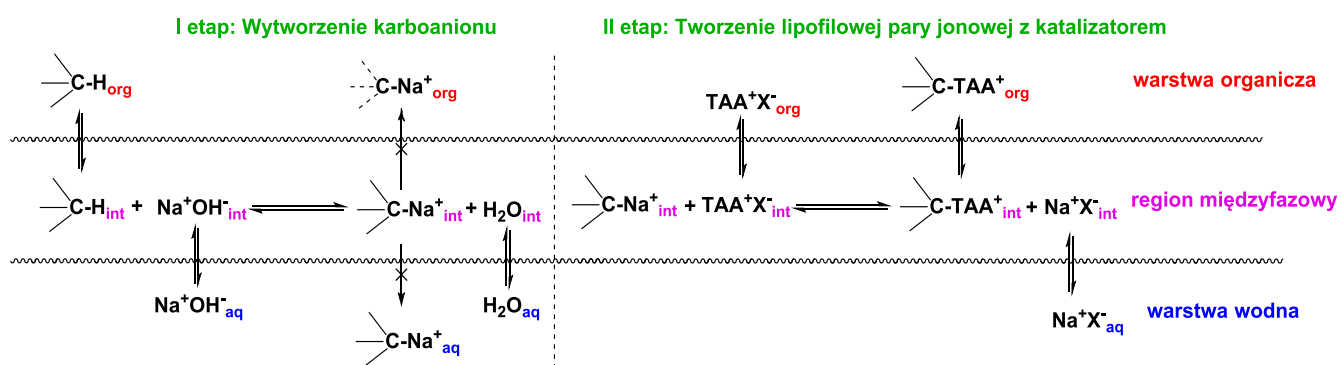
Termin kataliza przeniesienia międzyfazowego ma swoje korzenie w obserwacji opisanej przez Jarrouse'a w 1951 roku.¹ Francuski chemik zauważył, że fenyloacetonitryl **2.1** może być alkilowany z wysoką wydajnością działaniem chlorku etylu **2.2**, w środowisku 50% wodnego NaOH wobec 20 mol% chlorku benzylotrietyloamoniowego (Schemat 2.1). Zaobserwował on również, że reakcja ta jest mniej wydajna kiedy zamiast chlorku, używa się bromku etylu, a w ogóle nie przebiega z jodkiem etylu, co w tamtych czasach nie było zgodne z powszechnym stanem wiedzy i ówczesnymi regułami chemii organicznej. Kilka lat później Mąkosza¹¹ ze współpracownikami opisali wysoce ekonomiczny proces przemysłowy wytwarzania 2-fenylobutyronitrylu, wykorzystując zoptymalizowane warunki opisane przez Jarrouse (50% wodnego NaOH i 1 mol% TEBA). W latach 1965-1969 Mąkosza¹² z powodzeniem kontynuował badania nad reakcjami alkilowania karboanionów w układzie dwufazowym z dodatkiem soli tetraalkiloamoniowych (TAA). Największe zainteresowanie środowiska naukowego wzbudziło efektywne generowanie dichlorokarbenów w warunkach PTC,¹³ co powszechnie nazywane jest reakcją Mąkoszy, która umożliwia syntezę *gem*-dichlorocyklopropanów **2.5** w nadzwyczaj łagodnych warunkach. Kilka lat później Starks¹⁴ opisał zastosowanie podobnego układu katalitycznego w reakcjach anionów nieorganicznych z halogenkami alkilowymi i wprowadził do użycia termin: kataliza przeniesienia międzyfazowego (ang. *Phase Transfer Catalysis*, PTC). Przykłady opisanych powyżej pionierskich badań PTC przedstawiłam zbiorczo na Schemacie 2.1.



Schemat 2.1 Pionierskie przykłady reakcji biegnących w warunkach PTC

PTC jest do dzisiaj jedną z najważniejszych metod syntezy, w których aniony nieorganiczne i organiczne lub karbeny wchodzi w reakcję ze związkami organicznymi. W przypadku powyższych przekształceń, zapewnienie jak najlepszej homogeniczności reakcji, tak aby uzyskać wysoką reaktywności powierzchni kontaktu substratów, jest często bardzo trudne. W takich i wielu innych podobnych przypadkach strategia PTC jest prostym i efektywnym rozwiązaniem. Zgodnie z koncepcją PTC, reakcje te przebiegają znacznie wydajniej w niejednorodnych układach dwufazowych. Faza wodna jest rezerwuarem reagujących anionów lub bazą do ich wytwarzania (dotyczy to głównie anionów organicznych), podczas gdy reagenty organiczne i katalizator - źródło lipofilowych kationów, znajdują się w drugiej, organicznej fazie. Dzięki temu reagujące aniony wprowadzane są w sposób ciągły do fazy organicznej w postaci lipofilowych par jonowych. Jako katalizatory reakcji PTC najczęściej wykorzystywane są sole oniowe, etery koronowe, kryptandy, a nawet rozpuszczalniki dipolarne takie jak glikol etylenowy czy DMF.

Istnieją dwa ogólnie przyjmowane mechanizmy reakcji biegnących w warunkach PTC. Mechanizm ekstrakcyjny zaproponowany przez Starksa,¹⁴ dotyczy głównie reakcji anionów nieorganicznych. Natomiast międzyfazowy mechanizm, szczegółowo opisany przez Mąkoszę,¹⁵ dotyczy reaktywności karboanionów i został przedstawiony na Schemacie 2.2.



Schemat 2.2 Międzyfazowy mechanizm reakcji biegnących w warunkach PTC

Według postulowanego przez Mąkoszę¹⁵ mechanizmu, w pierwszym etapie reakcji dochodzi do deprotonowania prekursora karboanionu pod wpływem zasady, najczęściej wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Powstała sól sodowa karboanionu nie może łatwo migrować do żadnej z faz, dzięki czemu pozostaje w regionie międzyfazowym. Tam, w obecności lipofilowej soli TAA dochodzi do wymiany przeciwnionowej. Tak powstały karboanion z lipofilowym przeciwnionem może przemieścić się do fazy organicznej, gdzie

ulega następczej reakcji z elektrofilem. Alternatywnym sposobem generowania lipofilowej soli karboanionu jest wymiana jonowa zachodząca na granicy faz pomiędzy solą TAA oraz NaOH. Powstały TAA^+OH^- jest zbyt mało lipofilowy aby móc migrować do fazy organicznej, przez co pełni funkcję zasady w obszarze międzyfazowym i może bezpośrednio reagować z prekursorem, tworząc karboanion z lipofilowym przeciwjonem, który jest gotowy do kolejnej reakcji w warstwie organicznej. Przeprowadzone badania wskazują jednak, że proces ten jest obserwowany dużo rzadziej niż deprotonowanie pod wpływem NaOH. Szczegółowe opisy koncepcji mechanistycznych i szeroki zakres zastosowań metody PTC można znaleźć w licznych monografiach^{16,17} i artykułach przeglądowych.^{18,19}

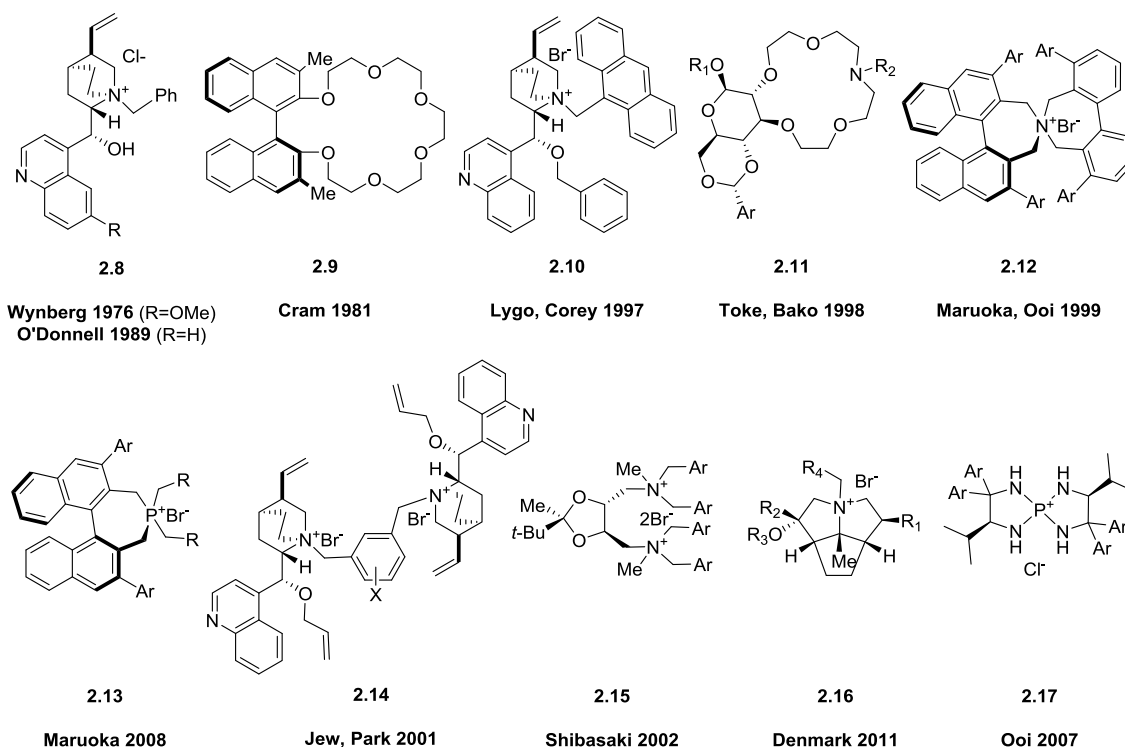
Po tym krótkim, acz istotnym wprowadzeniu w historię reakcji prowadzonych w warunkach PTC, warto podkreślić praktyczne aspekty tej metodologii. Po pierwsze, dzięki zastosowaniu układu dwufazowego w przypadku ciekłych reagentów można zrezygnować z używania rozpuszczalnika (lub stosować jego małe ilości w przypadku ciał stałych), co wpisuje się w nowoczesną ideologię „zielonej chemii” (ang. *green chemistry*). Łączy się to również z brakiem konieczności używania niebezpiecznych i toksycznych reagentów, gdyż generowanie anionu następuje pod wpływem wodorotlenków lub węglanów (także ich wodnych roztworów), bez konieczności używania m.in. wodorków, amidków, nadtlenu czy alkoksylanów metali, które zwykle wymagają bezwodnych i/lub beztlenowych warunków. Dodatkowo, dzięki łagodnym warunkom reakcji, przekształcenia prowadzone w wariacie PTC nie wymagają skomplikowanej aparatury. Powstające produkty zwykle charakteryzują się wysoką czystością i można je wyizolować poprzez proste rozdzielanie faz, co wyróżnia PTC spośród tradycyjnych metod syntezy, chociażby ze względu na zmniejszenie ilości generowanych odpadów chemicznych. Dzięki temu metodologia PTC znalazła szerokie zastosowanie nie tylko w chemii laboratoryjnej, ale jest też chętnie adaptowana w przemyśle, gdyż automatyzacja i kontrola tego typu procesów nie stanowi większego problemu.²⁰ Te niewątpliwe zalety sprawiły, że dziedzina PTC do dziś stanowi atrakcyjny przedmiot badań prowadzących w kierunku odkrywania nowych możliwości funkcjonalizacji związków w łagodnych warunkach, jak również rozwijania syntezy asymetrycznej.

2.2. Koncepcja hybrydowych katalizatorów PTC: pojęcia i definicje

Pionierska praca dotycząca asymetrycznego wariantu reakcji prowadzonych w warunkach PTC, została opublikowana przez Wynberga w 1976 roku.²¹ W modelowej reakcji epoksydacji holenderscy autorzy zastosowali czwartorzędowe sole amoniowe, pochodne alkaloidów *Cinchona*, a podstawę mechanistyczną procesu stanowił fakt uczestnictwa katalizatora w tworzeniu związku pośredniego z nukleofilem. Bazując na tych wynikach, O'Donnell i współpracownicy²² opracowali pierwszą generację chiralnych katalizatorów PTC, stosowanych m.in. w reakcji alkilowania pochodnych glicyny. Kilka lat później, niezależnie w zespołach Coreya²³ oraz Lygo,²⁴ katalizatory wykorzystujące alkaloidy *Cinchona* zostały udoskonalone i wprowadzone do powszechnego użycia w różnorodnych reakcjach biegnących w warunkach PTC. W późniejszych latach wykorzystywano również dimeryczne²⁵ i trimeryczne²⁶ sole, pochodne omawianych alkaloidów, jak również katalizatory tego typu osadzone na podłożu stałym.^{27,28,29} Wiele chiralnych katalizatorów PTC opracowano poprzez modyfikacje innych tanich i łatwo dostępnych związków naturalnych takich jak cukry,³⁰ hydroksykwas^{31,32} czy aminokwas^{33,34}. Niemniej jednak, z powodu wymaganego znacznego dodatku katalizatorów (zwykle 10-25 mol%), niezbędnego do wydajnego i enancjoselektywnego prowadzenia reakcji, tego typu układy zostały wyparte przez katalizatory Maruoki³⁵ w postaci czwartorzędowych soli spiroamoniowych i spirofosfoniowych, zawierających w swojej strukturze szkielet BINOL-u. Przy użyciu tych katalizatorów uzyskiwano pożądaną efektywność reakcji stosując znacznie mniejszą ilość katalizatora zwykle 1-5 mol%, a w obecności niewielkiego dodatku 18-korony-6 można było tę wartość obniżyć nawet do 0.05 mol%. Jednak katalizatory Maruoki i im podobne posiadają podstawową wadę, którą jest ich wysoka cena, spowodowana m.in. stosowaniem metali przejściowych do ich wieloetapowej syntezy. Na Rysunku 2.1 przedstawione są przykłady najczęściej używanych chiralnych katalizatorów PTC.

W roli katalizatorów PTC wykorzystywano również makrocycliczne związki wiążące kationy, m.in. koronandy, kaliksareny czy cyklopeptoidy.³⁶ Pomimo mechanistycznych podobieństw między reakcjami katalizowanymi solami oniowymi i eterami koronowymi, często obserwowano znaczne różnice w reaktywności substratów i selektywnościach reakcji prowadzonych w obu typach warunków. Było to efektem unikalnych zdolności związków

makrocyklicznych do tworzenia supramolekularnych kompleksów, dzięki generowaniu dodatkowych niekwalencyjnych oddziaływań z substratami.



Rysunek 2.1 Zarys historyczny najczęściej stosowanych chiralnych katalizatorów PTC

Wykorzystanie niekwalencyjnych oddziaływań między substratami i katalizatorem stanowi obecnie podstawę szeroko rozumianej katalizy supramolekularnej.³⁷ Za najważniejsze oddziaływania w dziedzinie organokatalizy uważa się wiązania wodorowe, ponieważ dają one możliwość kontrolowanego podejścia reagentów. Na początku lat dwutysięcznych podobną strategię zaczęto stosować również w dziedzinie PTC³⁸ (Rysunek 2.2.).

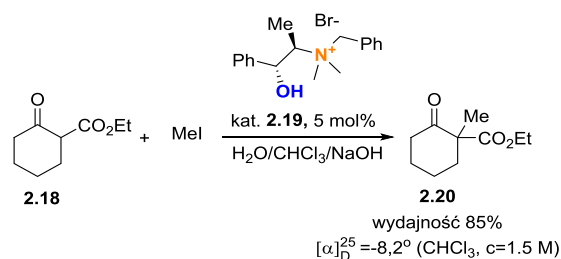


Rysunek 2.2 Proponowane modele działania bifunkcyjnych katalizatorów PTC

Bifunkcyjne katalizatory PTC, zawierały w swojej strukturze, oprócz czwartorzędowej soli oniowej, również donory wiązań wodorowych, takie jak ugrupowania amidowe,

(tio)mocznikowe czy hydroksylowe.³⁹ Katalizatory te, dzięki swojej zdolności do wytworzenia wiązań wodorowych z substratem, umożliwiały jeszcze efektywniejsze wspomaganie wydajności i enancjoselektywności reakcji. Dzięki wytworzeniu dodatkowego oddziaływania, w postaci wiązania wodorowego, możliwa jest lepsza kontrola orientacji nukleofila względem elektrofila, w porównaniu do klasycznych katalizatorów PTC, wykorzystujących głównie oddziaływania jonowe. Dlatego, możliwa jest koordynacja elektrofila przez wiązanie wodorowe i jednoczesne ukierunkowanie nukleofila przez czwartorzędowe centrum. Skoordynowanie w ten sposób dwóch partnerów reakcyjnych przez chiralny katalizator bifunkcyjny pozwala na wytworzenie wysoce uporządkowanego stanu przejściowego, co jest niezbędnym warunkiem uzyskania wysokiej selektywności reakcji. Zastosowanie powyższej metodologii pozwala na jednoczesną aktywację i odpowiednią preorganizację substratów, co moim zdaniem stanowi kluczowy element dalszego rozwoju technik PTC, szczególnie w wariacie asymetrycznym.

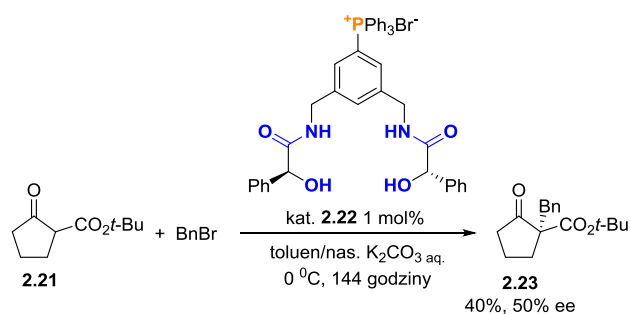
Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące zastosowania czwartorzędowych soli oniovych, wspomaganých przez obecność w strukturze donorów wiązania wodorowego, pochodzą z 1975 roku,⁴⁰ i dotyczą zastosowania bifunkcyjnej pochodnej efedryny w reakcji alkilowania β -ketoestru **2.18** (Schemat 2.3). Pomimo tego, że nadmiar enancjomeryczny powstałego produktu reakcji alkilowania nie został określony przez autorów, pomiary skręcalności optycznej jednoznacznie wskazują na otrzymywanie produktów wzbogaconych enancjomerycznie. Praca stanowi ważny przykład zastosowania omawianej koncepcji, a sole efedryny były w późniejszych latach stosowane m.in. w enancjoselektywnej reakcji Michaela.⁴¹



Schemat 2.3 Wykorzystanie bifunkcyjnej pochodnej efedryny jako katalizatora PTC

Do tematu powrócono dopiero 23 lata później, wykorzystując czwartorzędową sól fosfoniową, zawierającą w strukturze grupy amidowe i hydroksylowe (Schemat 2.4).⁴² Co istotne, w tym samym laboratorium prowadzono badania nad tworzeniem zorganizowanych układów pomiędzy anionami i związkami zawierającymi donory wiązań

wodorowych, co było inspiracją wymienionego projektu katalitycznego. Autorzy jasno określili podwójną naturę katalizatora i jego zdolności kompleksotwórcze, jako kluczowy aspekt w uzyskaniu produktu wzbogaconego enancjomerycznie.



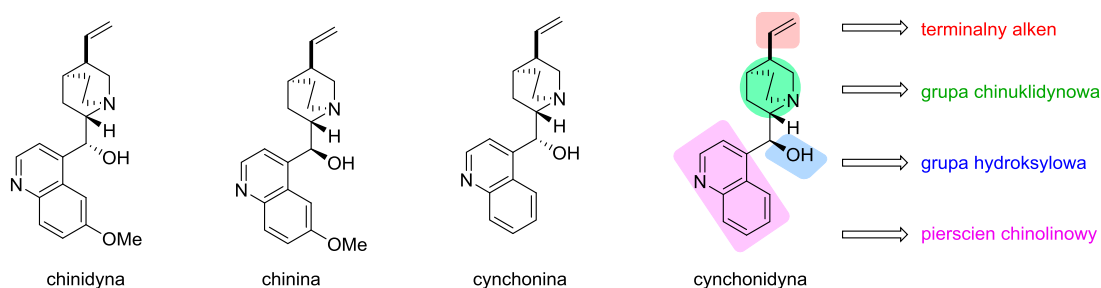
Schemat 2.4 Zastosowanie bifunkcyjnych soli fosfoniowych w PTC

W tym miejscu chciałabym zaznaczyć, że stosowany do dziś termin *katalizatory bifunkcyjne*, jest moim zdaniem nieprecyzyjny i niejednoznacznie określa charakter zmodyfikowanego katalizatora PTC. Określenie związku chemicznego lub katalizatora mianem bifunkcyjnego, sugeruje obecność w jego strukturze dwóch dowolnych grup funkcyjnych. Nazwa została wywiedziona od bifunkcyjnych organokatalizatorów, odpowiedzialnych z jednej strony za utworzenie związku pośredniego (najczęściej iminy), z drugiej zaś za koordynację nukleofila przez wiązania wodorowe, co w konsekwencji oznacza pełnienie przez związek podwójnej roli: katalizatora i ligandu. W przypadku PTC, struktura *bifunkcyjnego katalizatora* jest ściśle określona. Katalizator PTC zawierający w swojej strukturze czwartorzędową sól oniovą obok donorów wiązań wodorowych, w swoisty sposób łączy ze sobą zalety klasycznego katalizatora PTC oraz organokatalizatora, ale nie pełni podwójnej roli. Dlatego w moim odczuciu trafniejszym określeniem jest proponowany przez nasz Zespół termin *katalizator hybrydowy*, co jednoznacznie wskazuje na jego podwójny charakter, czyli fuzję (hybrydę) dwóch typów katalizatorów o różnych zastosowaniach. W związku z powyższym, w niniejszej pracy doktorskiej „bifunkcyjne” katalizatory PTC, zawierające w swojej strukturze grupy donujące wiązania wodorowe, takie jak grupy amidowe, (tio)mocznikowe, triazolowe, etc. będę określała mianem katalizatorów hybrydowych. Warto w tym miejscu podkreślić, że staramy się wprowadzić ten termin do powszechnego użytku poprzez aktualne publikacje naszego Zespołu dotyczące syntezy i zastosowania hybrydowych katalizatorów PTC.^{43,44}

Lawinowy rozwój koncepcji hybrydowych katalizatorów PTC, nastąpił po 2010 roku i był dodatkowo stymulowany przez szybki rozwój w dziedzinie organokatalizy, jako użytecznego narzędzia w syntezie farmaceutyków. Hybrydowe katalizatory PTC stały się nie tylko alternatywą dla klasycznych katalizatorów PTC, ale również otworzyły możliwość kontroli nowych wariantów reakcji. Dlatego w niniejszym opracowaniu literaturowym postanowiłam przedstawić aktualny stan wiedzy na temat hybrydowych katalizatorów PTC oraz reprezentatywne przykłady ich zastosowań. Jednocześnie chciałabym uwypuklić ważny moim zdaniem aspekt, związany z rozwojem tej dziedziny katalizy, wynikający z zastosowania strategii dualnej koordynacji substratów umożliwiającą lepsze wydajności i selektywności reakcji.

2.3. Pochodne alkaloidów *Cinchona* wykorzystywane jako hybrydowe katalizatory PTC

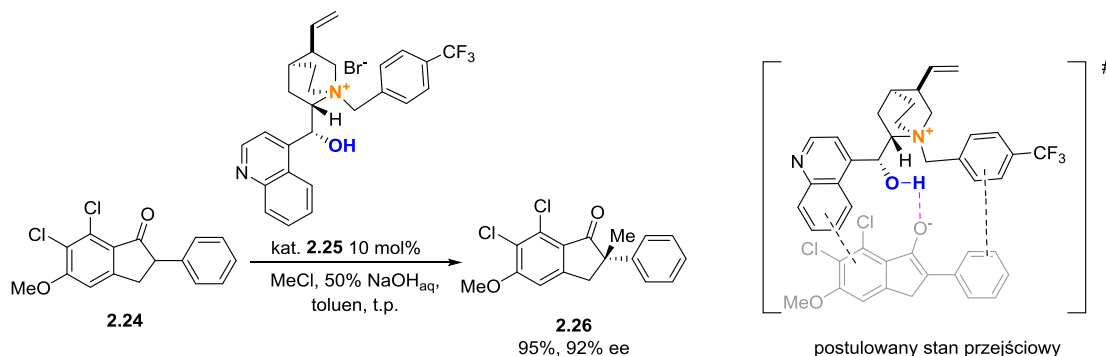
Alkaloidy kory chinowca (Rysunek 2.3), to grupa naturalnych składników występujących w ekstraktach z drzewa chinowego (łac. *Cinchona* L.), mające długą historię nie tylko jako środki lecznicze, ale także jako katalizatory w różnych reakcjach organicznych. Zastosowanie tych związków jako katalizatorów w reakcjach asymetrycznych wynika z ich charakterystycznych cech strukturalnych i unikalnej chiralności. Zatłoczona sterycznie trzeciorzędowa grupa aminowa, obecność drugorzędowej grupy hydroksylowej, pierścienia chinolinowego i terminalnego alkeny pozwalają na ich funkcjonalizację. W szczególności, trzeciorzędowa grupa aminowa alkaloidów *Cinchona* może ulegać alkilowaniu z utworzeniem różnorodnych czwartorzędowych soli amoniowych, które są jak dotąd najpowszechniej stosowanymi chiralnymi katalizatorami PTC.^{45,46}



Rysunek 2.3 Alkaloidy kory chinowca

Wzoruując się na pionierskiej pracy Wynberga,²¹ chemicy z firmy Merck⁴⁷ wykorzystali analogiczny katalizator PTC, posiadający wolną grupę hydroksylową, w wysoce enancjoselektywnej reakcji α -metylowania pochodnej fenyloindanonu **2.24**.

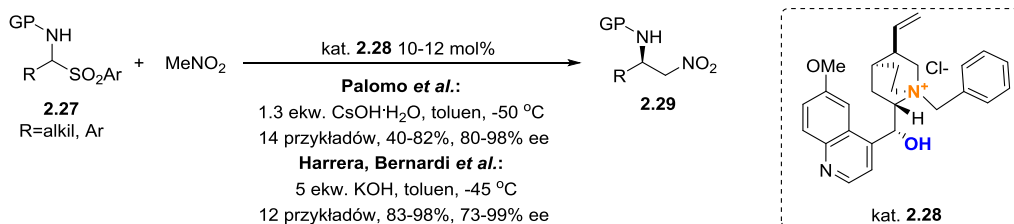
W postulowanym stanie przejściowym oprócz oddziaływań π - π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi substratu i katalizatora **2.25**, równie istotne było utworzenie wiązania wodorowego między grupą –OH katalizatora i grupą karbonylową substratu (Schemat 2.5).



Schemat 2.5 Enancjoselektywne α -metylowanie pochodnej fenyloindanonu **2.24**

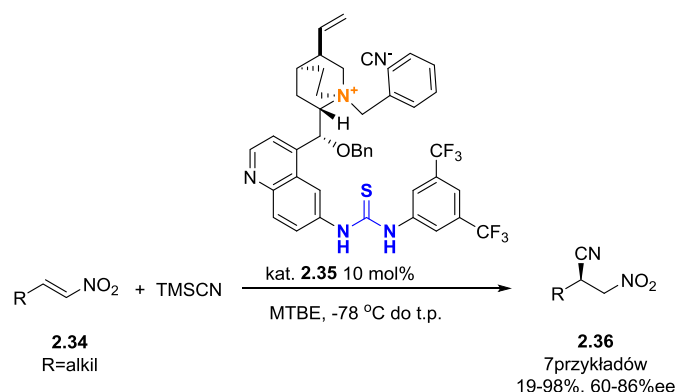
Termin określający katalizatory bifunkcyjne nie był w tej pracy stosowany. Prawdopodobnie dlatego, że grupa hydroksylowa w pozycji C-9 stanowi integralną część struktury alkaloidów kory chinowca i nie jest efektem ich celowej modyfikacji, tak jak miało to miejsce w późniejszych badaniach. Jednak z powodu kluczowego wkładu wiązania wodorowego w aktywność katalityczną, postanowiłam przytoczyć kilka innych przykładów efektywnych katalizatorów PTC z wolną grupą hydroksylową, chociaż nie do końca spełniają one definicję katalizatorów hybrydowych.

Kolejne prace, dotyczące omawianej klasy katalizatorów, pojawiły się dopiero w 2005 roku, gdy Palomo⁴⁸ oraz duet Herrera-Bernardi⁴⁹ praktycznie jednocześnie opublikowali asymetryczny wariant reakcji aza-Henry'ego, inaczej nazywanej też reakcją nitro-Mannicha (Schemat 2.6.). Badania mechanistyczne przeprowadzone w grupie Palomo⁵⁰ wykazały, że grupa hydroksylowa katalizatora **2.28** najprawdopodobniej jest odpowiedzialna za koordynację grupy nitrowej elektrofila, co zostało udowodnione poprzez uzyskanie niższych nadmiarów enancjomerycznych w reakcjach z użyciem katalizatorów O-alkilowanych.



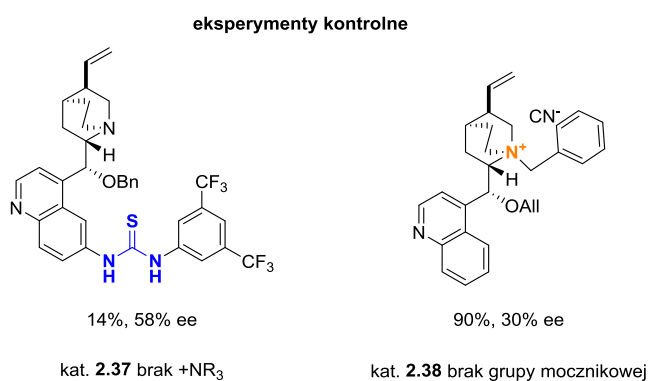
Schemat 2.6 Reakcja aza-Henry'ego katalizowana pochodnymi alkalkaoidów *Cinchona* z wolną grupą hydroksylową

W 2010 roku, Fernandez i Lassaletta⁵⁹ opublikowali pierwszą syntezę hybrydowych soli alkaloidów *Cinchona* **2.35** zawierających ugrupowanie tiomocznikowe i ich zastosowanie w reakcji enancjoselektywnego cyjanosililowania nitroalkenów (Schemat 2.8).



Schemat 2.8 Enancjoselektywne cyjanosililowanie z wykorzystaniem tiomocznikowych pochodnych soli alkaloidów *Cinchona*

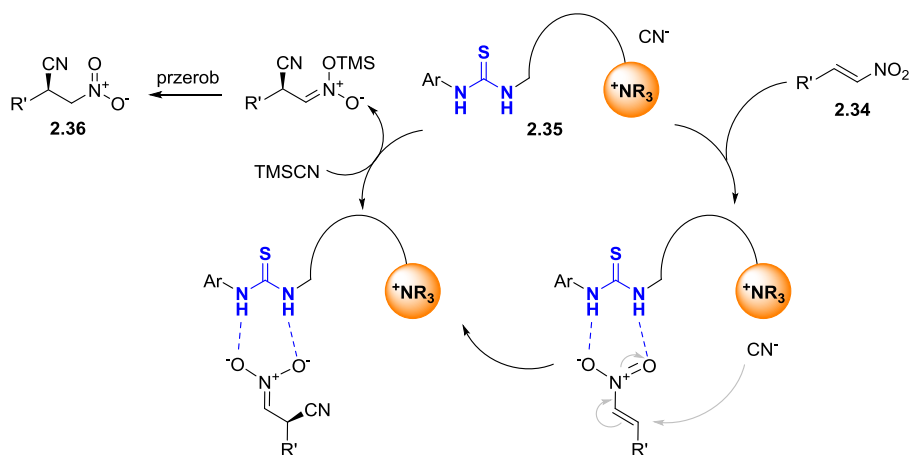
Podczas testów znanych organokatalizatorów, autorzy poczynili bardzo ważne obserwacje: organokatalizatory typu **2.37** zapewniały średnie nadmiary enancjomeryczne przy niskich wydajnościach reakcji, natomiast czwartorzędowe sole amoniowe **2.38** zwiększały wydajność reakcji obniżając jednocześnie jej enancjoselektywność (Rysunek 2.4).



Rysunek 2.4 Skuteczność innych katalizatorów w reakcji enancjoselektywnego cyjanosililowania nitroalkenów

Na tej podstawie postanowiono opracować zupełnie nowy typ katalizatorów, który łączyłby w sobie cechy katalizatora PTC i donory wiązań wodorowych charakterystycznych dla organokatalizatorów, co okazało się strzałem w dziesiątkę. Dzięki zastosowaniu nowego hybrydowego katalizatora **2.35**, możliwe było wydajne i stereo selektywne przeprowadzenie reakcji. W zaproponowanym mechanizmie (Schemat 2.9.), grupa tiomocznikowa była odpowiedzialna za efektywną koordynację nitroalkenu, umożliwiając

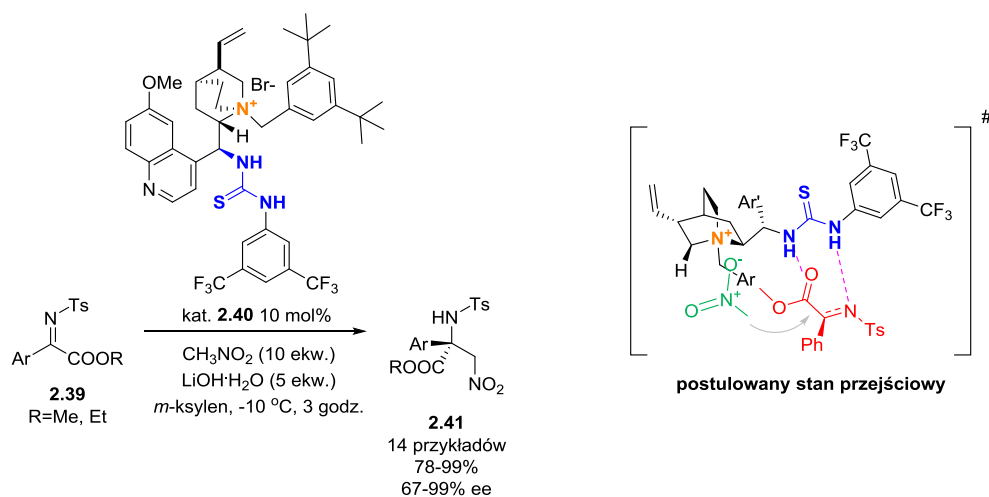
podjęcie nukleofila (związanego jonowo z czwartorzędowym centrum) wyłącznie od mniej zatłoczonej sterycznie strony.



Schemat 2.9 Postulowany mechanizm enancjoselektywnego cyjanosililowania nitroalkenów

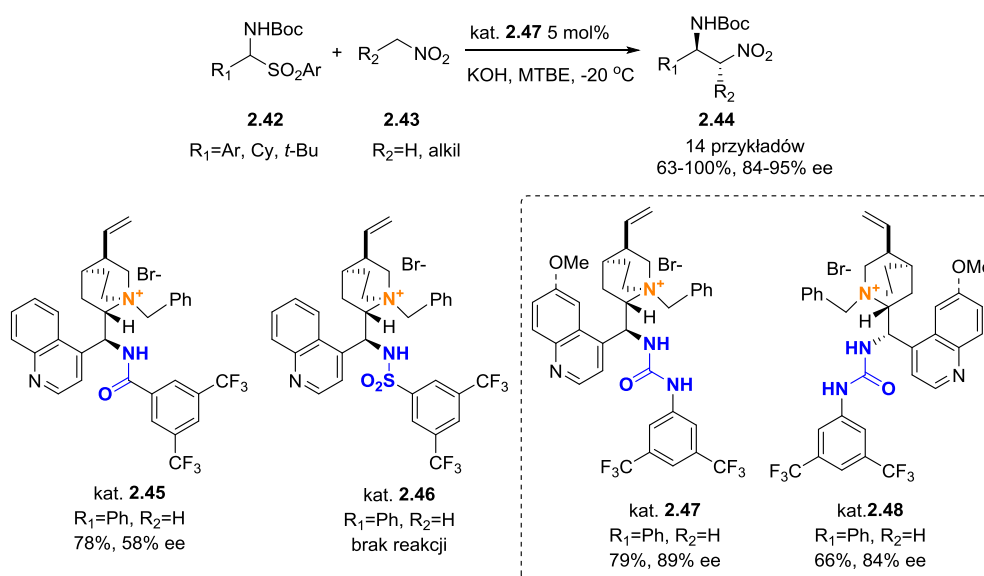
Stanowiło to punkt wyjścia do sterowania bardziej skomplikowanymi procesami. Zaskakujący jest fakt porzucenia przez autorów tej tematyki badawczej, szczególnie biorąc pod uwagę późniejsze doniesienia literaturowe, jako że lata później, głównie chińscy i angielscy uczeni, rozpoczęli intensywną eksplorację możliwości hybrydowych katalizatorów PTC.

Istotnym przykładem użyteczności mocznikowych hybrydowych katalizatorów PTC jest ich zastosowanie w reakcji aza-Henry'go mało reaktywnych imin **2.39**. Stosując pochodną chininy **2.40**, w której grupa hydroksylowa została zastąpiona ugrupowaniem mocznikowym,⁶⁰ uzyskiwano produkty ze znakomitymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 2.10.). W tym przypadku, autorzy w postulowanym stanie przejściowym zakładali elektrostatyczne oddziaływania katalizatora **2.40** z grupą nitrową nitrometanu oraz dodatkowo utworzenie wiązania wodorowego z iminą **2.39**, co pozwoliło na preferowany atak nukleofila od strony *re*.



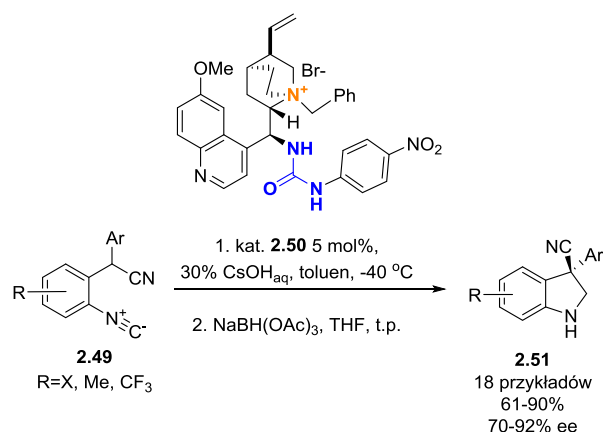
Schemat 2.10 Reakcja aza-Henry’ego katalizowana mocznikowymi pochodnymi chininy **2.40**

Z kolei, w 2012 roku zespół Dixona⁶¹ testował enancjoselektywny wariant reakcji nitro-Mannicha, wykorzystując katalizatory PTC z grupą amidową **2.45**, sulfonamidową **2.46** i mocznikową **2.47**, **2.48** (Schemat 2.11). Tak jak poprzednio, podstawą funkcjonalności katalizatora, miała być jego zdolność do wytworzenia wiązania wodorowego z grupą nitrową substratu **2.43**. W modelowej reakcji najbardziej efektywnymi katalizatorami były mocznikowe pochodne **2.47** i **2.48**, katalizator amidowy **2.45** dawał niższe nadmiary enancjomeryczne, a sulfonamidowy **2.46** nie katalizował reakcji wcale. Warto wspomnieć, że zarówno pochodna chininy jak i chinidyny, wykazywały podobną efektywność, dzięki czemu można było otrzymać oba enancjomery produktu ze zbliżoną wydajnością i czystością optyczną.



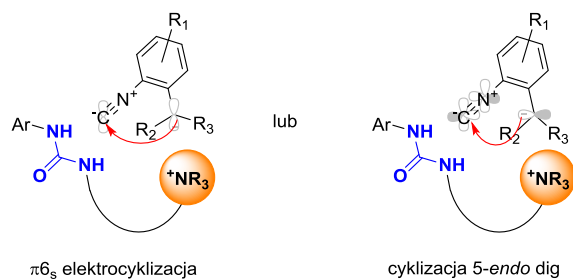
Schemat 2.11 Enancjoselektywna reakcja nitro-Mannicha katalizowana hybrydowymi solami **2.45-2.48**

Rok później mocznikowe pochodne chininy **2.50** były również wykorzystane w enancjoselektywnej 5-endo-dig cyklizacji indolin typu **2.49** w laboratorium Smitha⁶² (Schemat 2.12). Otrzymano szereg sfunkcjonalizowanych pochodnych indolu o wysokim znaczeniu aplikacyjnym, w szczególności w dziedzinie chemii medycznej. Dodatkowym atutem pracy, było zaprezentowanie szeregu możliwości postfunkcjonalizacji otrzymanych związków.



Schemat 2.12 Enancjoselektywna cyklizacja z użyciem hybrydowych katalizatorów PTC

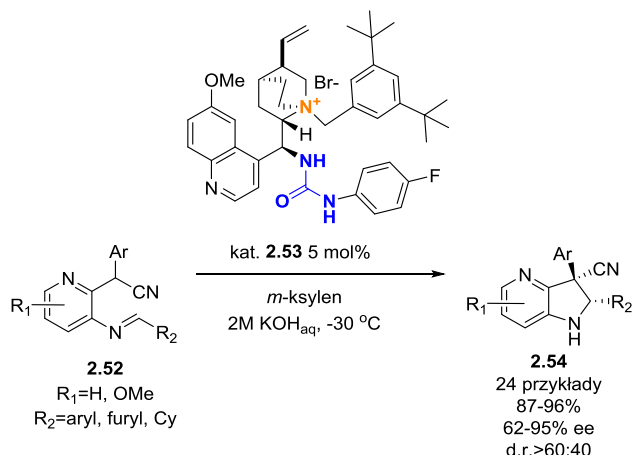
Autorzy postulowali dwa mechanizmy reakcji, oba zapoczątkowane deprotonacją związku **2.49** według mechanizmu międzyfazowego Mąkoszy (Rysunek 2.5).



Rysunek 2.5 Postulowany mechanizm cyklizacji indolin **2.49**

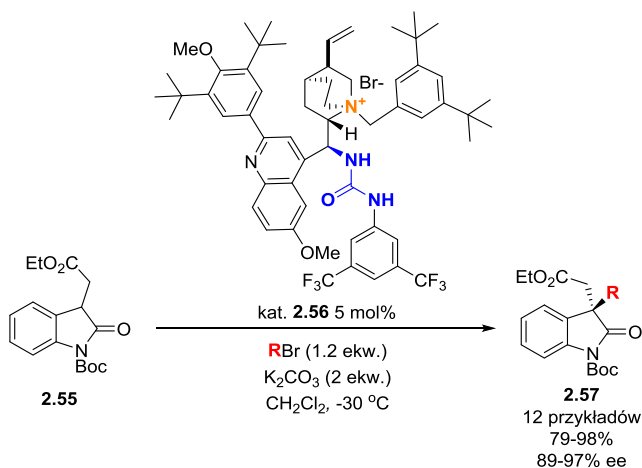
W obu wersjach kluczowym etapem jest wytworzenie pary jonowej pomiędzy katalizatorem i substratem oraz dodatkowo wiązania wodorowego, które aktywuje składnik elektrofilowy i wstępnie organizuje kompleks. Tak „przygotowany” karboanion może ulegać cyklizacji poprzez mechanizm elektrocyklizacji⁶³ lub cyklizacji 5-endo dig⁶⁴ w sposób enancjoselektywny.

W jednym z ostatnio opublikowanych prac, Lin i Duan⁶⁵ zastosowali podobne hybrydowe katalizatory PTC **2.53** do otrzymywania 4-azaindolin **2.54** w enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Mannicha (Schemat 2.13).



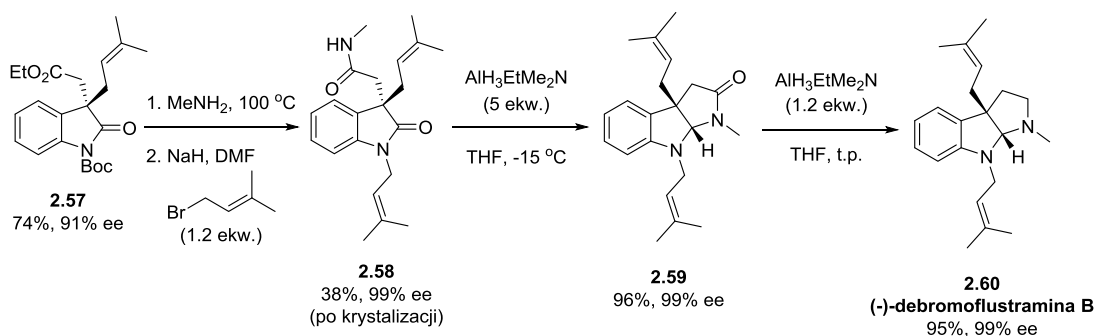
Schemat 2.13 Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Mannicha

Grupa Connona⁶⁶ w 2018 roku opracowała dość rozbudowane strukturalnie mocznikowe pochodne alkaloidów *Cinchona* dodatkowo modyfikowane w obrębie pierścienia chinolinowego **2.56**. Katalizatory te zostały wykorzystane w wysoce enancjoselektywnej reakcji alkilowania pochodnych oksindolu **2.55** (Schemat 2.14). W literaturze opisanych jest niewiele metod syntetycznych, pozwalających o otrzymanie tej istotnej klasy związków, które służą jako prekursorzy do syntezy pochodnych wykazujących aktywność biologiczną.



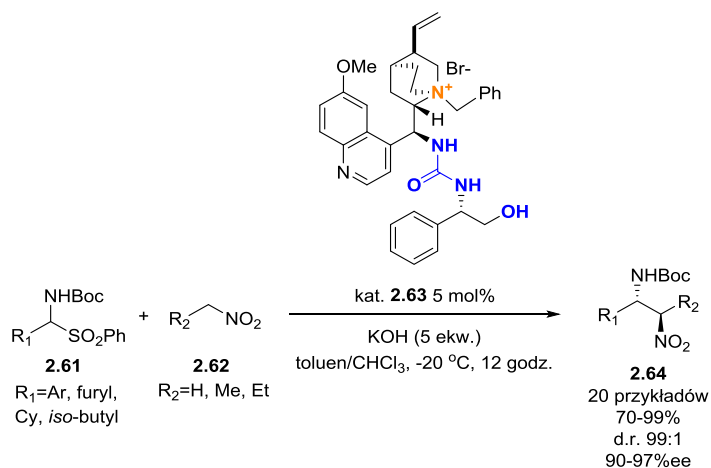
Schemat 2.14 Zastosowanie wysoko zmodyfikowanych hybrydowych pochodnych alkaloidów *Cinchona*

Autorzy zaproponowali również metodologię syntezy totalnej (-)-debromoflustraminy B wykorzystując jako wyjściowy produkt opracowanej enancjoselektywnej reakcji alkilowania **2.57** (Schemat 2.15).



Schemat 2.15 Synteza totalna (-)-de bromoflustraminy B

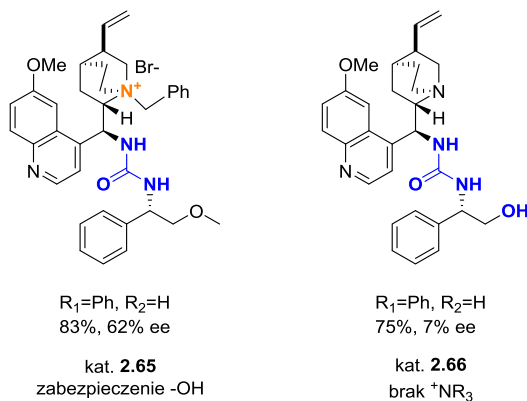
W 2014 roku Duan⁶⁷ ze współpracownikami opublikował inny rodzaj hybrydowych katalizatorów PTC **2.63** zawierających grupę mocznikową oraz grupę hydroksylową dodatkowo wspomagającą wiązanie substratu. Autorzy zastosowali te katalizatory w reakcji nitro-Mannicha, prezentując szeroki zakres stosowalności metody (Schemat 2.16). Ponadto, wykorzystując pochodną chininy jako katalizator, otrzymywali przeciwny enancjomer produktu z równie zadowalającą efektywnością.



Schemat 2.16 Katalizatory PTC zawierające grupę hydroksylową jako dodatkowy donor wiązania wodorowego zastosowane w reakcji nitro-Mannicha

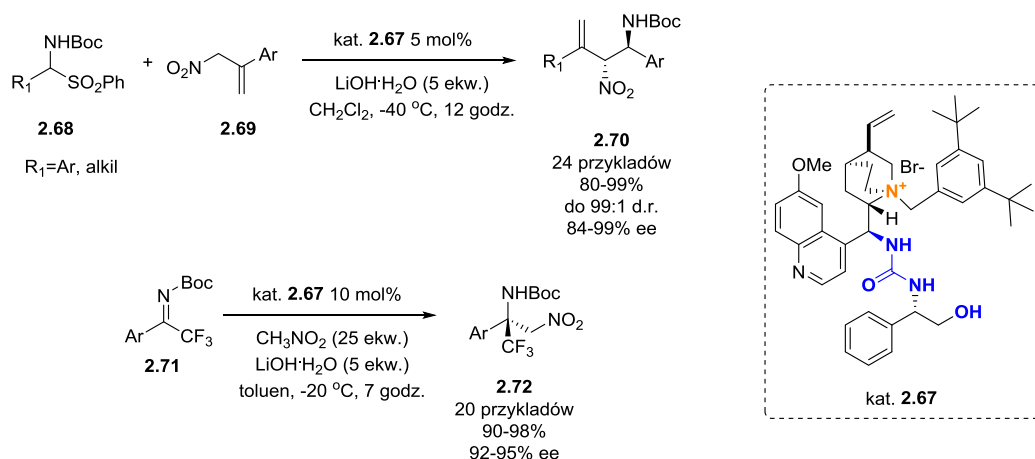
W analogicznych warunkach przeprowadzono także eksperymenty kontrolne dla modelowej reakcji z użyciem katalizatora O-alkilowanego **2.65** oraz pozbawionego czwartorzędowej soli amoniowej katalizatora **2.66** (Rysunek 2.6). Eksperymenty ujawniły kluczową rolę obu grup funkcyjnych w uzyskaniu satysfakcjonujących wydajności i enancjoselektywności reakcji.

eksperymenty kontrolne



Rysunek 2.6 Eksperymenty kontrolne

Ponadto, ta sama klasa związków została wykorzystana jako efektywne katalizatory reakcji sulfonamidów **2.68** z nitro alkenami **2.69**⁶⁸ oraz trifluorometylowych imin **2.71** z nitro metanem⁶⁹ (Schemat 2.17.). Zaprezentowane w obu pracach analogiczne eksperymenty kontrolne oraz obliczenia kwantowo mechaniczne, wykazały kooperatywny charakter grup funkcyjnych umieszczonych w strukturze katalizatora.

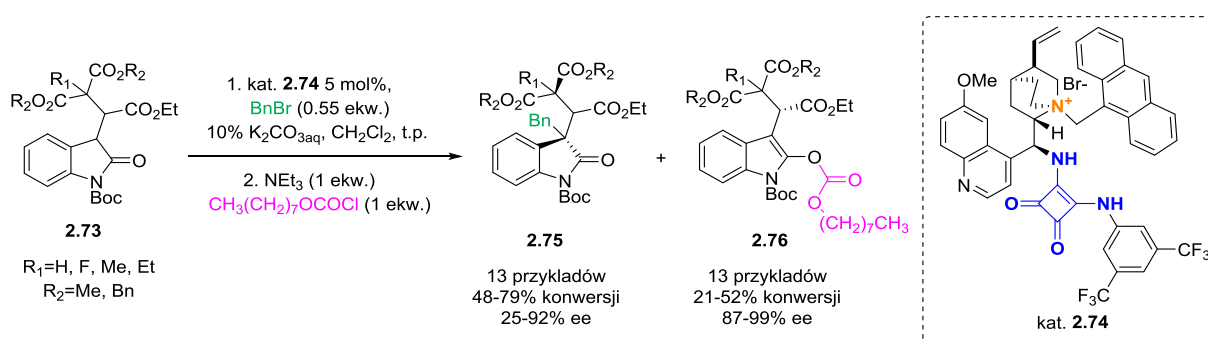


Schemat 2.17 Inne reakcje wykorzystujące hybrydowe katalizatory PTC z wolną grupą hydroksylową

Analizując struktury wyżej wymienionych katalizatorów można odnieść wrażenie, że są one wręcz „skrojone” po to aby koordynować pochodne nitrowe lub aniony cyjankowe. Niewątpliwie są to indywidualia o ściśle określonej geometrii, dzięki czemu stosunkowo łatwo tworzą oddziaływania z katalizatorem zawierającym grupy amidowe i (tio)mocznikowe. Nie umniejsza to jednak faktu, że taka strategia katalityczna w wielu przypadkach po raz pierwszy pozwoliła na otrzymanie czystych enancjomerycznie produktów o dużym znaczeniu aplikacyjnym. Jednak istnieje niewiele przykładów hybrydowych katalizatorów

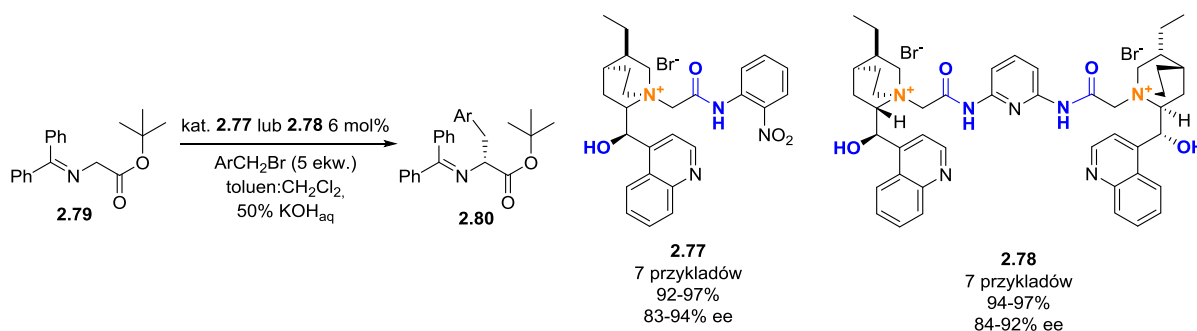
opartych na alkaloidach *Cinchona*, dotyczących przekształceń karboanionów, charakteryzujących się dużo bardziej złożoną strukturą niż pochodne nitrowe.

Jednym z nich są katalizatory typu **2.74** opracowane przez zespół Connona,⁷⁰ które zawierają w swojej strukturze motyw amidu kwasu kwadratowego. Praca stanowi również pierwszy przykład prowadzenia wysoce enancjoselektywnego rozdziału kinetycznego enolanów, poprzez alkilowanie bromkami benzyłowymi (Schemat 2.18). Pomimo braku badań mechanistycznych, obszerny zakres testowanych katalizatorów PTC, ujawnił niezwykle dopasowanie do geometrii substratu, zastosowanego amidu kwasu kwadratowego, jako donora wiązań wodorowych.



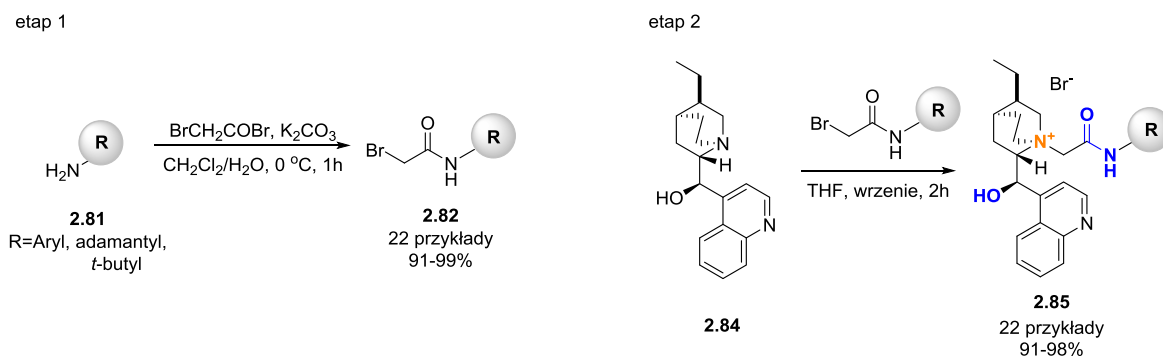
Schemat 2.18 Rozdział kinetyczny enolanów z użyciem hybrydowych katalizatorów PTC

Ostatnio, również w naszym Zespole opracowano nowe, hybrydowe katalizatory PTC - proste amidowe pochodne cynchonidyny z wolną grupą hydroksylową typu **2.77** i **2.78**. Mono- oraz diamidowe katalizatory zostały z powodzeniem zastosowane w enancjoselektywnej reakcji benzylowania pochodnych glicyny **2.79**, co pozwoliło na uzyskanie produktów z wydajnościami 92-97%, oraz stereoselektywnościami 83-94% ee (Schemat 2.19).



Schemat 2.19 Enancjoselektywne benzylowanie pochodnych glicyny

Warto zaznaczyć, że czynnikiem poprawiającym aktywność katalizatorów, okazała się redukcja podwójnego wiązania winylowego we fragmencie chinuklidynowym. Kluczowy wpływ miał również podstawnik grupy amidowej, który modulował kwasowość protonu, odpowiedzialnego za wytworzenie wiązania wodorowego z substratem, co zostało potwierdzone za pomocą obliczeń DFT. Analizując budowę poprzednio wymienionych hybrydowych katalizatorów PTC, podstawowym atutem amidowych pochodnych opracowanych w naszym Zespole jest ich prosta, dwuetapowa synteza (Schemat 2.20).



Schemat 2.20 Synteza hybrydowych katalizatorów PTC

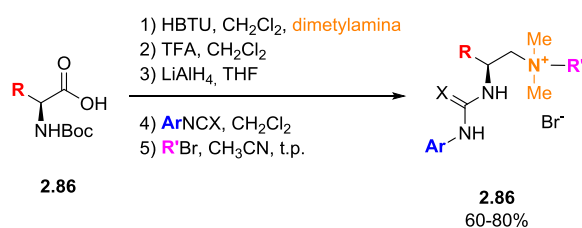
Odpowiedni bromek amidowy **2.82** można otrzymać w łagodnych warunkach wychodząc z dostępnych komercyjnie amin (zwykle pochodnych aniliny), a poddając go reakcji z pochodnymi alkaloidów *Cinchona* np.: **2.84** otrzymujemy finalny katalizator typu **2.85** z praktycznie ilościową wydajnością.

2.4. Hybrydowe katalizatory PTC wykorzystujące pochodne aminokwasów jako bloki budulcowe

Aminokwasy stanowią dogodne bloki budulcowe w syntezie nowych chiralnych organokatalizatorów czy ligandów, ze względu na ich niską cenę i łatwość modyfikacji. Potwierdza to szeroka gama pochodnych łączących w sobie pierwszo-⁷¹ i drugorzędowe funkcje aminowe,^{72,73} grupa aminofosfin⁷⁴ czy bifunkcyjnych związków aminowo-(tio)mocznikowych,⁷⁵ które znalazły zastosowanie w syntezie asymetrycznej.⁷⁶ Koncepcja kooperatywnej katalizy z użyciem pochodnych aminokwasów posiada duży wkład również w rozwój asymetrycznej katalizy PTC. W niniejszym rozdziale przybliżę historię projektowania i zastosowania tego typu hybrydowych katalizatorów PTC, z podziałem na czwartorzędowe sole amoniowe i fosfoniowe.

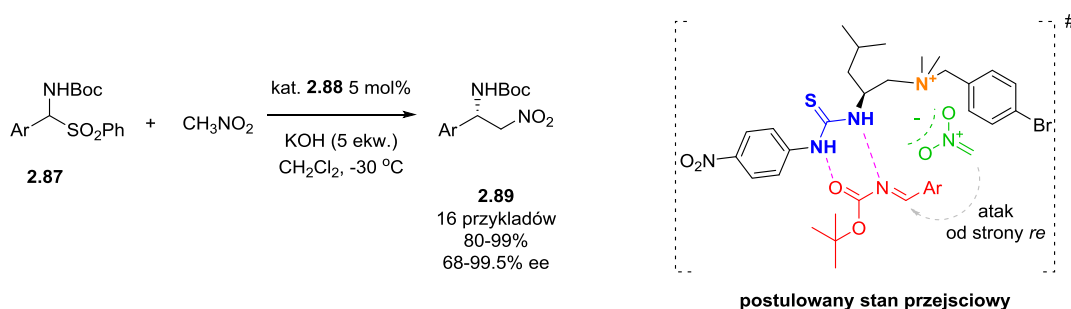
2.4.1. Czwartorzędowe sole amoniowe

W 2013 roku zespół Zhao⁷⁷ opracował dogodną metodę otrzymywania hybrydowych katalizatorów PTC typu **2.86**, modyfikując znane wcześniej bifunkcyjne organokatalizatory - pochodne aminokwasów. Prosta ścieżka syntetyczna umożliwiała modulowanie struktury tych katalizatorów PTC poprzez zmianę podstawników przy wiązaniu (tio)mocznikowym oraz czwartorzędowym atomie azotu (Schemat 2.21). Miało to kluczowy wpływ na możliwość otrzymania serii nowych katalizatorów i sprawdzenia jak poszczególne elementy strukturalne wpływają na ich aktywność.



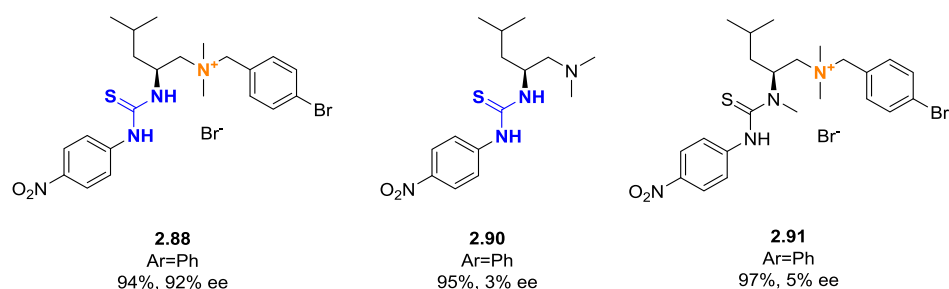
Schemat 2.21 Synteza hybrydowych katalizatorów PTC – pochodnych aminokwasów

Potencjał nowych katalizatorów zbadano m.in. na modelowej reakcji aza-Henry'ego. Najlepszym katalizatorem okazała się pochodna *izo*-butylo leucyny **2.88**. (Schemat 2.22). W stanie przejściowym postulowany był preferowany atak nukleofila od jego strony *re*, dzięki wytworzeniu wiązań wodorowych z substratem **2.87** i elektrostatycznym oddziaływaniom z nitrometanem.



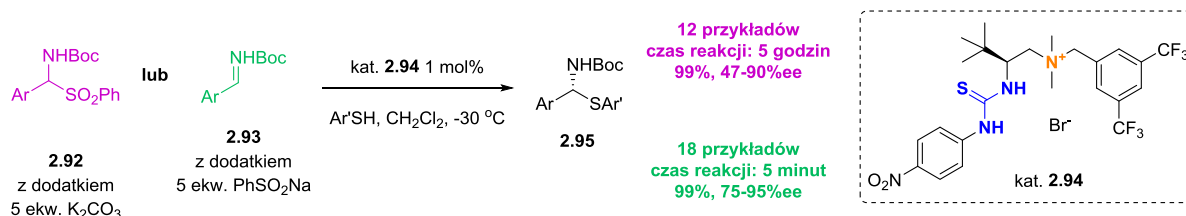
Schemat 2.22 Enancjoselektywna reakcja aza-Henry'ego katalizowana pochodnymi aminokwasów

Autorzy chińscy przeprowadzili także, eksperymenty kontrolne z pochodnymi pozbawionymi czwartorzędowej soli amoniowej **2.90** lub mono metylovanym ugrupowaniem tiomocznikowym **2.91** (Rysunek 2.7). Wykazały one kluczowy wpływ obecności tych grup funkcyjnych w strukturze katalizatora na enancjoselektywny przebieg reakcji.



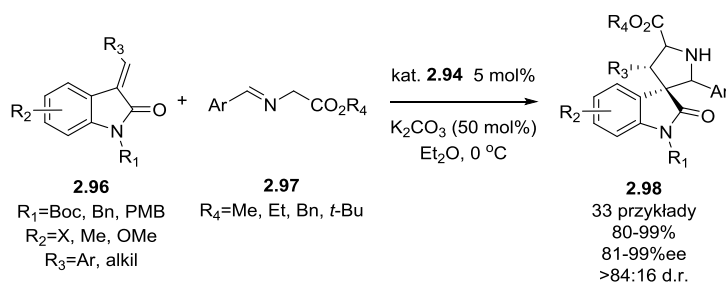
Rysunek 2.7 Eksperymenty kontrolne

W 2013 roku Zhao⁷⁸ ponownie wykorzystał hybrydowe katalizatory PTC, tym razem w asymetrycznej addycji tioli do imin **2.92** lub sulfonamidów **2.93**, prowadzącej do interesujących z biologicznego punktu widzenia N,S-acetali. Warto zaznaczyć, że czwartorzędowe sole amoniowe typu **2.94** wykazywały dużo wyższą aktywność katalityczną niż stosowane poprzednio, chiralne kwasy fosforowe⁷⁹ lub bifunkcyjne organokatalizatory,⁸⁰ a dodatek katalizatora PTC wynosił zaledwie 1 mol% (Schemat 2.23.).



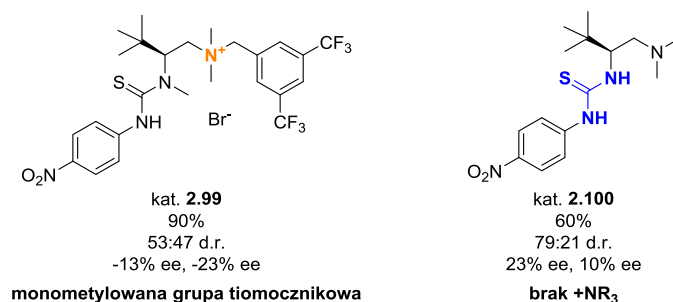
Schemat 2.23 Otrzymywanie N,S-acetali z użyciem katalizatorów PTC

Wykorzystując ten sam katalizator **2.94** opracowano również warunki reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji,⁸¹ prowadzącej do pochodnych spiro[pirolino-3,3'-oksindolu] **2.98** z wysoką wydajnością i doskonałymi nadmiarami enancjo- i diastereomerycznymi (Schemat 2.24).



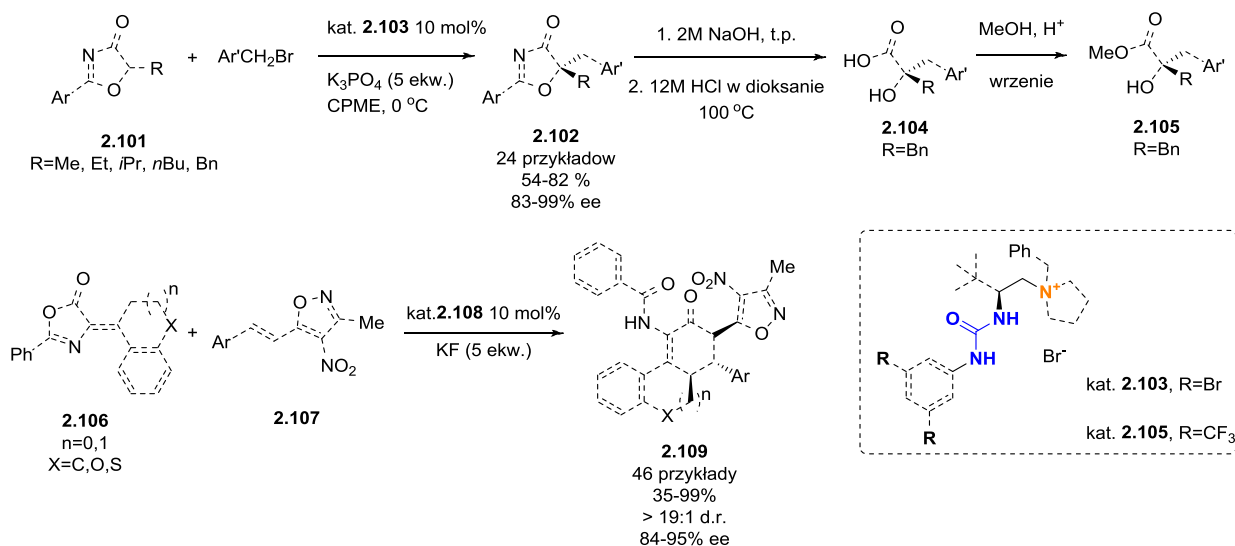
Schemat 2.24 Enancjoselektywna 1,3-dipolarna cykloaddycji katalizowana solami aminokwasów

Eksperymenty kontrolne przeprowadzone z katalizatorami **2.99** i **2.100** w reakcji modelowych substratów, wykazały kluczową rolę grupy tiomocznikowej i czwartorzędowej aminy na efektywność i stereoselektywność reakcji (Rysunek 2.8).



Rysunek 2.8 Eksperymenty kontrolne

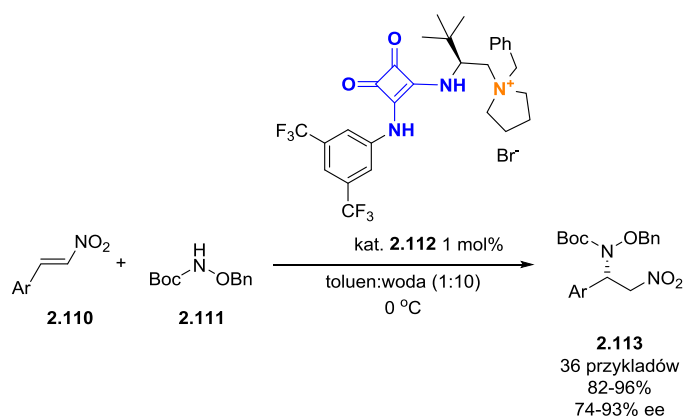
W Zespole Jianga⁸² dzięki wykorzystaniu katalizatora PTC zbudowanego na szkielecie *tert*-butylo-L-leucyny z wiązaniem mocznikowym **2.103**, opracowane zostało wysoce enancjoselektywne benzylowanie pochodnych oksazolu **2.101**. W wyniku następných reakcji, związki mogły być przekształcone w dialkylowane α -hydroksykwasy **2.105** stosowane jako prekursorsy do syntezy wielu związków farmaceutycznych (Schemat 2.25, góra). Ponadto, stosując analogiczny katalizator **2.108**, autorzy chińscy⁸³ w 2019 roku przedstawili pierwszą enancjoselektywną syntezę istotnych biologicznie pochodnych cykloheksanolu **2.109** z trzema centrami stereogenicznymi (Schemat 2.25, dół). Autorzy zastosowali wtedy nową strategię syntetyczną polegającą na kaskadowej reakcji sprzężonej winylogowej addycji – winylogowej cyklizacji.



Schemat 2.25 Wykorzystanie katalizatorów z wiązaniem mocznikowym, pochodnych *tert*-butylo-L-leucyny

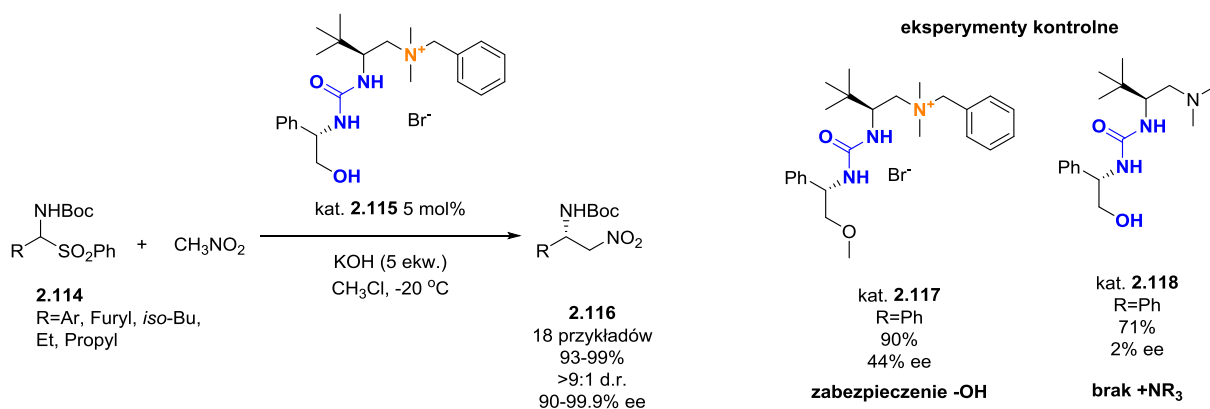
W 2018 roku Chen i Wang⁸⁴ zajmowali się enancjoselektywnym aminowaniem nitroolefin, a ich celem było ograniczenie użycia rozpuszczalników organicznych oraz zasad, czyli opracowanie warunków reakcji jak najbardziej przyjaznych środowisku (Schemat 2.26). Testując różnorodne katalizatory PTC takie jak: sole alkaloidów *Cinchona*, pochodne kwasu

winowego i aminokwasów oraz aminy Ugi’ego, zauważyli że hybrydowe katalizatory z motywem strukturalnym kwasu kwadratowego typu **2.112** wykazują najlepszą aktywność katalityczną. Nie jest to zaskoczeniem, biorąc po uwagę wcześniejsze prace dotyczące reakcji nitro alkenów. Do efektywnego prowadzenia reakcji wystarczył tylko 1 mol% katalizatora **2.112**, bez dodatku zasady, w mieszaninie woda:toluen (10:1). Autorzy podkreślali również istotną rolę czwartorzędowej cyklicznej aminy w strukturze katalizatora, odpowiedzialnej za koordynację drugiego partnera reakcyjnego **2.111**. Wymiana toluenu na bardziej polarny rozpuszczalnik (etanol, acetonitryl czy THF) skutkowałą spadkiem wydajności i enancjoselektywności reakcji, co jak postulowano, było wynikiem osłabienia wiązań wodorowych powstających pomiędzy nitroalkenem **2.110** i katalizatorem na granicy faz, przez konkurencyjne oddziaływanie z rozpuszczalnikiem.



Schemat 2.26 Enancjoselektywne aminowanie nitro olefin z użyciem hybrydowych katalizatorów PTC

Zainspirowani znakomitymi efektywnościami i stereoselektywnościami pochodnych alkaloidów *Cinchona* z donorami wiązań wodorowych, wspomaganymi dodatkowo przez grupę hydroksylową, Lin i Duan⁸⁵ zaproponowali nowe hybrydowe katalizatory PTC tego typu, tym razem bazujące na aminokwasach (Schemat 2.27). Ich dodatkowym atutem była stosunkowo prosta synteza. Dzięki zastosowaniu tej nowej klasy katalizatorów w modelowej reakcji aza-Henry’ego, możliwe było uzyskanie wysokich nadmiarów enancjomerycznych również dla alifatycznych pochodnych sulfonamidów **2.114**, co było dość rzadko spotykane.



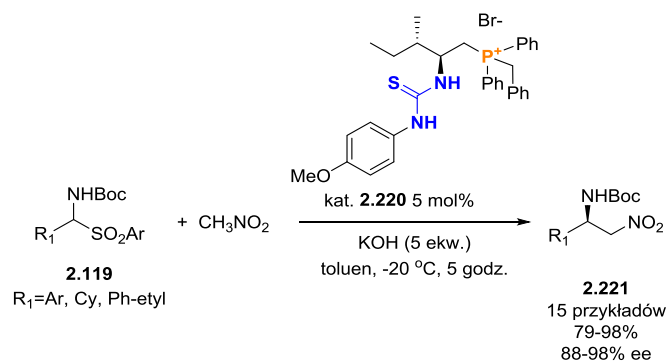
Schemat 2.27 Mocznikowe pochodne aminokwasów jako katalizatory PTC

Reakcje kontrolne przeprowadzone z katalizatorami **2.117** i **2.118**, ujawniły pozytywny wpływ wolnej grupy hydroksylowej i czwartorzędowej grupy amoniowej na enancjoselektywność badanej reakcji.

2.4.2. Czwartorzędowe sole fosfoniowe

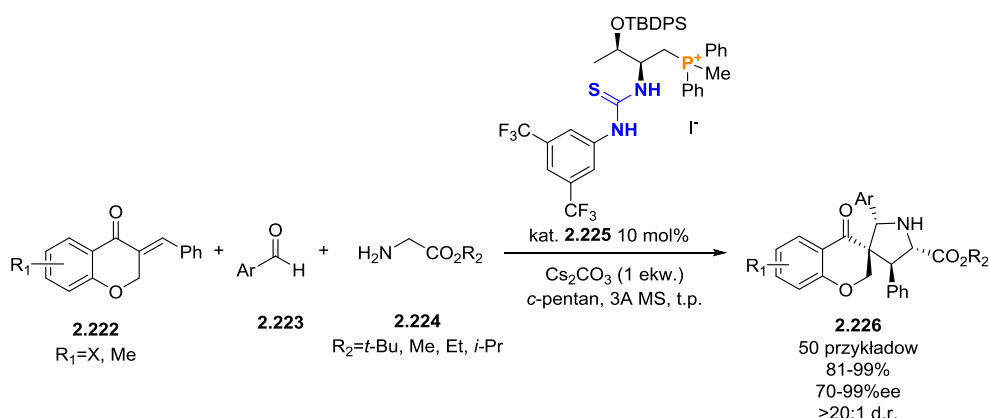
Czwartorzędowe sole fosfoniowe, ze względu na ich niższą odporność na alkalia, zostały wprowadzone do użytku w PTC znacznie później niż czwartorzędowe sole amoniowe. W 2008 roku, czyli na chwilę przed powstaniem hybrydowych katalizatorów PTC, zespół Maruoki⁸⁶ przedstawił pierwsze skuteczne zastosowanie soli fosfoniowych w reakcji asymetrycznego aminowania β -ketoestrów. W późniejszych latach zainteresowanie wokół tego typu soli, w kontekście katalizatorów PTC, znacznie wzrosło i spowodowało znaczny rozwój tej gałęzi katalizy.

Natomiast prace dotyczące hybrydowych soli fosfoniowych, po raz pierwszy zostały opublikowane przez Zhao⁸⁷ i dotyczyły tiomocznikowych pochodnych aminokwasów typu **2.220** stosowanych w modelowej reakcji aza-Henry'ego (Schemat 2.28). Zastosowanie soli fosfoniowej pozwoliło na skrócenie czasu reakcji w porównaniu z katalizatorami amoniowymi.



Schemat 2.28 Zastosowanie hybrydowych soli fosfoniowych w enancjoselektywnej reakcji aza-Henry’ego

Od tamtej pory również inne grupy badawcze, głównie chińskie, skupiły swoją uwagę na tego typu układach katalitycznych, wykorzystując sole fosfoniowe w reakcjach asymetrycznej addycji, substytucji, etc. W 2019 roku Wang⁸⁸ opublikował pierwszy przykład asymetrycznej trój-komponentowej reakcji prowadzonej w warunkach PTC z wykorzystaniem katalizatorów **2.225** zbliżonych strukturalnie do tych proponowanych przez Zhao (Schemat 2.29).⁸⁷

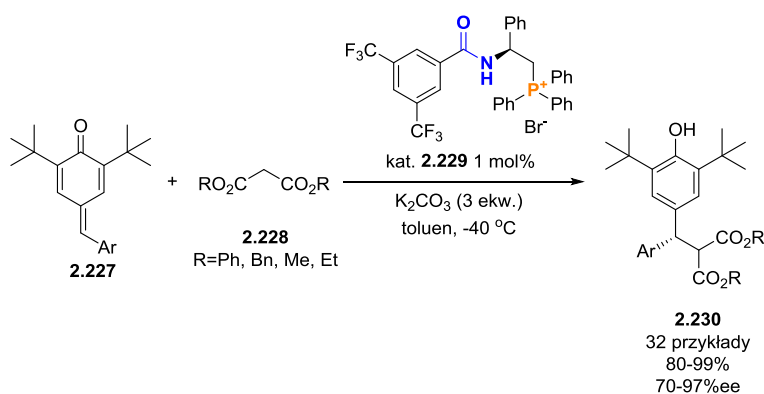


Schemat 2.29 Otrzymywanie enancjomerycznie wzbogaconych pochodnych spiroindolidyn typu **2.226**

Pokazany powyżej katalizator **2.225**, umożliwił łatwy dostęp do szerokiej gamy wysoko sfunkcjonalizowanych spiroindolidyn typu **2.226**, o wysokiej czystości enancjomerycznej. W postulowanym przez Wang mechanizmie reakcji, w pierwszym etapie tworzy się wiązanie wodorowe pomiędzy katalizatorem i grupą karbonylową aktywowanej olefiny **2.222**. Umożliwia to iminie (powstałej z aldehydu **2.223** i aminy **2.224**), nukleofilowy atak na wiązanie podwójne substratu **2.222** wyłącznie z jednej strony. Dzięki chiralnemu otoczeniu katalizatora **2.225**, następcza cyklizacja również zachodzi w sposób wysoce enancjoselektywny. Kluczowy udział wiązania wodorowego potwierdziło doświadczenie przeprowadzone z katalizatorem o monometylowanej grupie tiomocznikowej dające

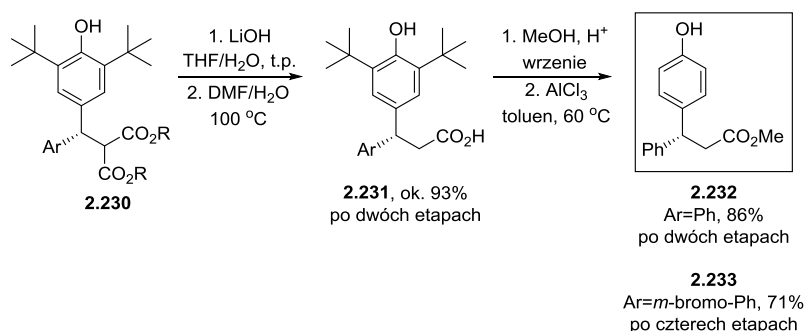
produkt **2.226** w postaci racematu. Podobnie eksperymenty realizowane w polarnych rozpuszczalnikach prowadziły do racemicznej formy związku **2.226**, tym razem ze względu na konkurencję w tworzeniu wiązań wodorowych z katalizatorem.

Z kolei, Cao i Wu⁸⁹ zastosowali amidowe sole fosfoniowe w enancjoselektywnej reakcji 1,6-addycji malonianów **2.228** do para-chinonów **2.227**, otrzymując serię diarylowych pochodnych typu **2.230** (Schemat 2.30). Warto zauważyć, że niewielki dodatek katalizatora **2.229** (1 mol%) wystarczył aby otrzymać pożądane produkty z wysoką wydajnością i nadmiarami enancjomerycznymi, co potwierdza wysoką aktywność katalityczną soli fosfoniowych.



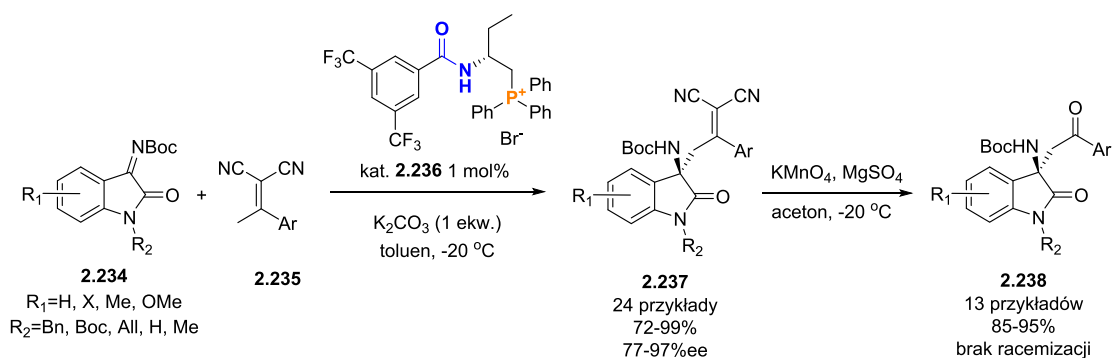
Schemat 2.30 Enancjoselektywna reakcja 1,6-addycji malonianów do para-chinonów katalizowana solami fosfoniowymi

Ponadto autorzy zaproponowali wydajną metodę postfunkcjonalizacji otrzymanych związków w kierunku syntezy głównego prekursora antagonisty receptora białkowego GPR40, o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu cukrzycy typu II (Schemat 2.31).⁹⁰



Schemat 2.31 Synteza prekursora antagonisty receptora białkowego GPR40

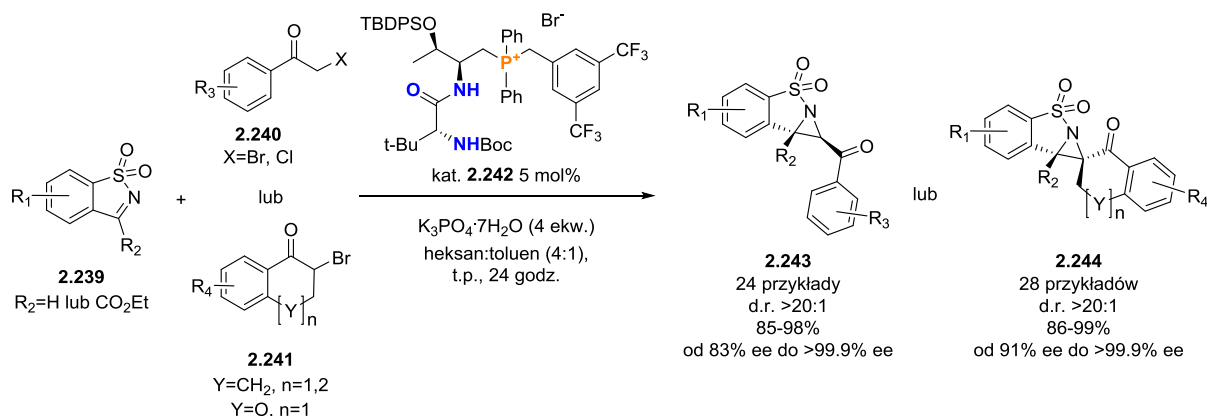
Zbliżone strukturalnie katalizatory **2.236** zostały zastosowane przez Cao i Wu⁹¹ również w asymetrycznej winylogowej reakcji typu Mannicha, pomiędzy pochodnymi izatyny **2.234** oraz α,α -dicyjanoolefinami **2.235** (Schemat 2.32).



Schemat 2.32 Asymetryczna winylogowa reakcja typu Mannicha katalizowana pochodnym aminokwasów i postfunkcjonalizacja otrzymanych produktów

Szereg podstawników donujących i wyciągających elektrony w pierścieniu arylovym α,α -dicyanoolefin **2.235** było dobrze tolerowanych w trakcie reakcji, więc produkty otrzymywano z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością, nawet przy tak niskim dodatku katalizatora PTC jak 1 mol%. Dodatkowo autorzy chińscy opracowali procedurę usunięcia podstawników nitrylowych, otrzymując pochodne ketonowe **2.238** w łagodnych warunkach, zapobiegających tym samym racemizacji.

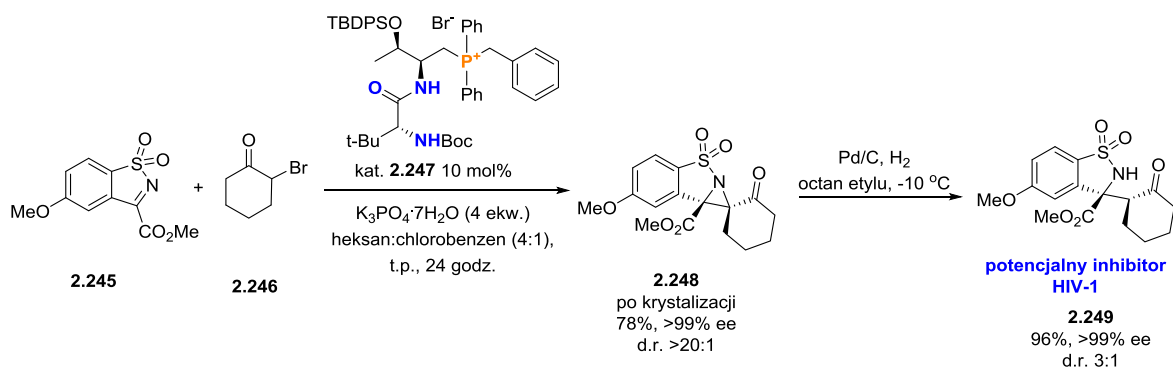
W 2019 roku grupa Wanga⁹² wykorzystwała sole fosfoniowe **2.242** bazujące na szkielecie aminokwasu w reakcji aza-Darzensa cyklicznych imin **2.239** i α -halo ketonów **2.240** i **2.241** (Schemat 2.33).



Schemat 2.33 Reakcja aza-Darzensa katalizowana solami fosfoniowymi

Wysoka efektywność przedstawionego układu katalitycznego wynikała z koordynacji grupy sulfonowej związku **2.239** przez dwa wiązania amidowe katalizatora **2.242** oraz oddziaływanie elektrostatyczne pomiędzy cząsteczką α -halo ketonu **2.240** lub **2.241** i solą fosfoniową. Tak wygenerowana trójwymiarowa przestrzeń reakcyjna skutkowała nie tylko

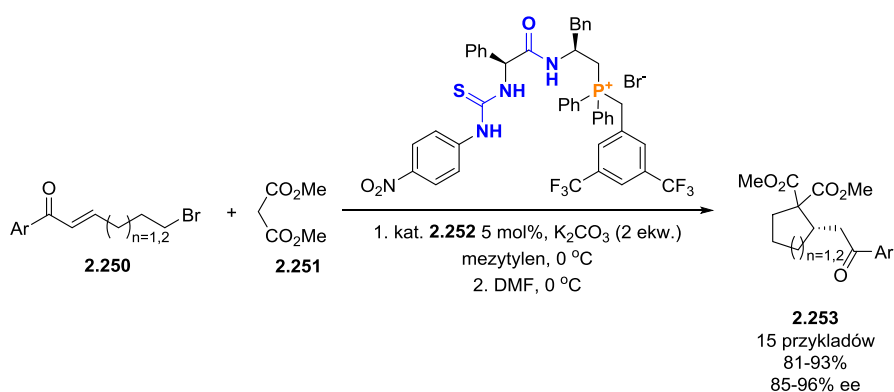
wysoce streoselektywnym, ale także wydajnym przebiegiem reakcji. Co więcej metodologia znalazła zastosowanie w syntezie potencjalnego leku na wirus HIV-1⁹³ (Schemat 2.34).



Schemat 2.34 Synteza potencjalnego inhibitora HIV-1

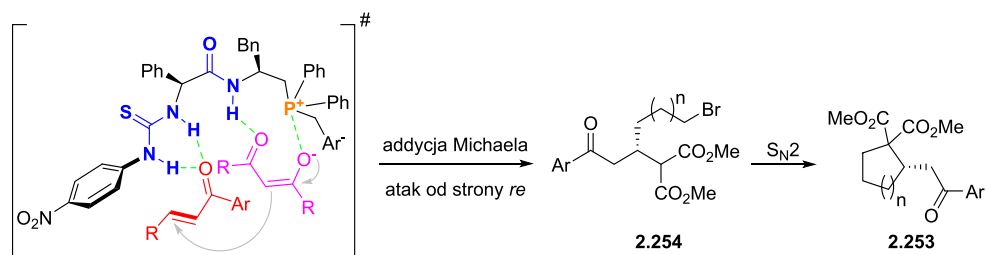
Do przeprowadzenia reakcji aza-Darzensa użyto co prawda innego katalizatora, ale otrzymany związek pośredni **2.248** wystarczyło poddać redukcji wodorem aby otrzymać finalny inhibitor **2.249**.

Możliwość projektowania struktury krótkich łańcuchów peptydowych jest jedną z przyczyn intensywnych badań dotyczących zastosowania tych związków w katalizie asymetrycznej prowadzonych przez ostatnie kilka lat.⁹⁴ Szczególnie w tej dziedzinie dostosowanie struktury katalizatorów jest istotnym elementem optymalizacji warunków reakcji. Biorąc pod uwagę łagodne warunki metody PTC, użycie peptydowych katalizatorów jest jak najbardziej pożądane. Zhao i współpracownicy,⁹⁵ jako pierwsi wykorzystali fosfoniowe sole dipeptydowe typu **2.252**, jako hybrydowe katalizatory PTC, w enancjoselektywnej tandemowej reakcji addycji Michaela/alkilowania α,β -nienasyconych ketonów **2.250** z malonianem dimetylu, prowadzącej do pięcioczłonowych produktów **2.253** (Schemat 2.35).



Schemat 2.35 Zastosowanie dipeptydu w kaskadowej reakcji biegnącej w warunkach PTC

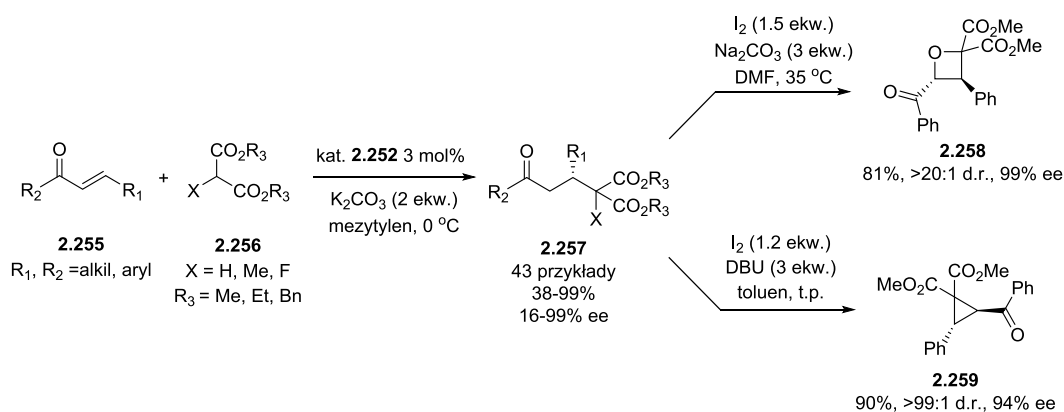
W reakcji tej testowane były również proste sole pojedynczych aminokwasów, lecz nie dawały satysfakcjonujących rezultatów. Dipeptydowe katalizatory PTC, zawierające większą liczbę donorów wiązań wodorowych oraz różnorodnych podstawników w swojej strukturze, powodują lepszą organizację stanu przejściowego w omawianej reakcji (Schemat 2.36).



Schemat 2.36 Postulowany mechanizm reakcji katalizowanej przez dipeptydowy katalizator PTC

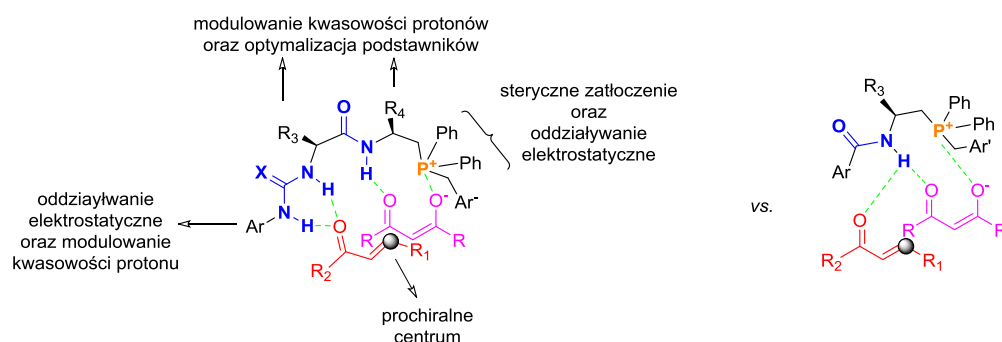
Postulowano, że grupa mocznikowa katalizatora **2.252** tworzy wiązania wodorowe z grupą karbonylową α,β -nienasyconego ketonu **2.250**, a podstawnik arylowy katalizatora przysłania jedną ze stron substratu. Jednocześnie enolowa forma estru malonowego **2.251** podlega elektrostatycznemu oddziaływaniu z zatłoczonym czwartorzędowym centrum fosfonowym, jak również jest koordynowana przez wiązanie wodorowe z grupą amidową katalizatora. Dzięki takiej organizacji substratów w stanie przejściowym, uporządkowanym przez dopasowaną „kieszka” dipeptydowego katalizatora **2.252**, możliwy jest uprzywilejowany atak na wiązanie podwójne od strony *re* i selektywne otrzymanie bromku **2.254**, który łatwo ulega reakcji S_N2 dając finalny produkt **2.253**.

Taki sam dipeptydowy, hybrydowy katalizator PTC **2.252**, umożliwił efektywne przeprowadzenie reakcji Michaela, nawet przy jego niewielkim dodatku 3 mol% (Schemat 2.37.). Szeroki zakres testowanych substratów obejmuje wymagające substraty takie jak alkilowe α,β -nienasycone ketony **2.255** oraz podstawione fluorem estry kwasu malonowego **2.256**. Dodatkowo autorzy zaproponowali dwie możliwości postfunkcjonalizacji otrzymanych produktów do użytecznych syntetycznie pochodnych cyklopropanu **2.259** i oksetanu **2.258**.



Schemat 2.37 Reakcja Michaela katalizowana fosfonowymi solami dipeptydowymi

Podsumowując, ulepszone właściwości katalityczne dipeptydowych katalizatorów są wynikiem przede wszystkim ich racjonalnego projektowania. Porównując ich strukturę do soli fosfoniowych pojedynczych aminokwasów można zauważyć elementy wspólne, takie jak zatłoczenie steryczne w okolicy odpowiedzialnej za oddziaływanie elektrostatyczne i możliwość modulowania siły wiązania wodorowego, poprzez podstawniki w pierścieniu aromatycznym (Rysunek 2.9).



Rysunek 2.9 Porównanie katalizatorów PTC bazujących na aminokwasach i dipeptydach

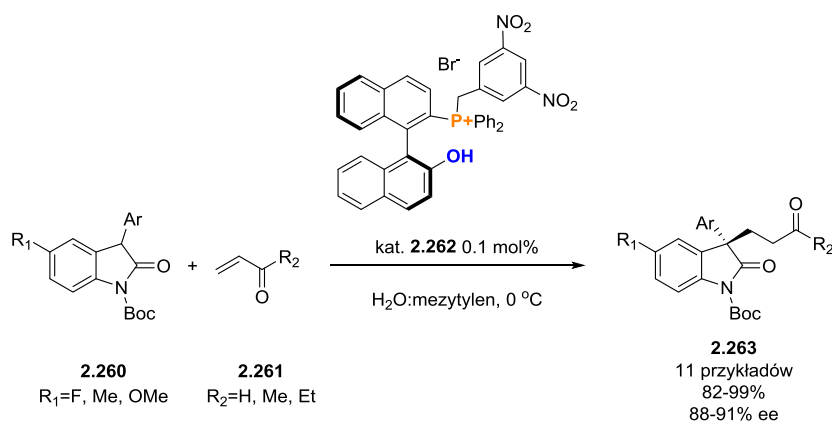
Katalizatory dipeptydowe posiadające dwa centra mogące wytworzyć mocniejsze wiązania wodorowe, wywierają pozytywny wpływ na organizację stanu przejściowego, szczególnie w przypadku gdy oba substraty mogą być akceptorami takich oddziaływań. Wynikająca z takiej budowy katalizatorów obecność dodatkowych podstawników w łańcuchu peptydowym, stwarza możliwość allosterycznej kontroli konformacji katalizatora oraz regulację kwasowości donorów wiązań wodorowych. Rzutuje to na lepsze właściwości katalityczne dipeptydowych katalizatorów PTC. Należy jednak pamiętać, że z oczywistych względów są to związki trudniejsze w syntezie niż proste pochodne aminokwasów, a dodatkowo posiadające dość duże masy molowe.

2.5. Katalizatory zawierające w swojej strukturze syntetyczne platformy chiralne

Oprócz łatwo dostępnych chiralnych bloków budulcowych, jakimi są związki naturalne, do konstrukcji różnorodnych katalizatorów wykorzystywano również platformy syntetyczne. W obszarze badań PTC najczęściej spotykane i najbardziej efektywne są katalizatory oparte na strukturze BINOL-u oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksanu. Są to stosunkowo tanie związki, stosunkowo łatwe w funkcjonalizacji, a ich dodatkowym atutem jest dostępność obu enancjomerów. W związku z tym, postanowiłam przybliżyć czytelnikom dane literaturowe, dotyczące powyżej wzmiankowanych hybrydowych katalizatorów PTC.

2.5.1. Pochodne BINOL-u

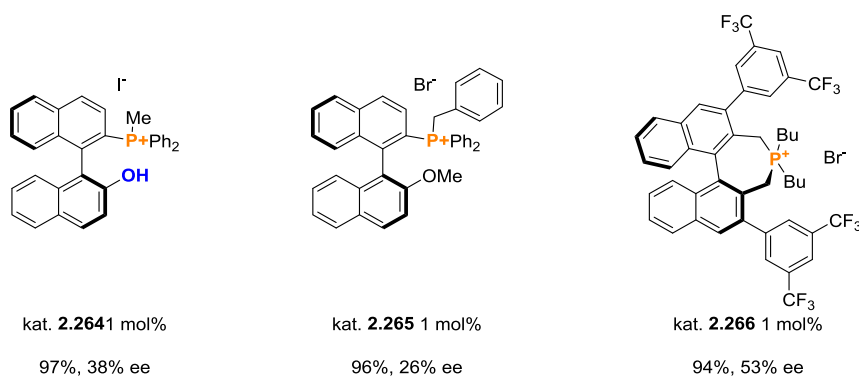
Jak wspominałam wcześniej, znaczny postęp w dziedzinie katalizy PTC został poczyniony dzięki katalizatorom opracowanym w zespole Maruoki, opartych na szkielecie BINOL-u. Oprócz soli amoniowych istnieje szereg fosfoniowych pochodnych tych katalizatorów, w tym również hybrydowych. Początkowo, podobnie jak w przypadku alkaloidów *Cinchona*, zauważono pozytywny wpływ wolnej grupy hydroksylowej w tych układach na enancjoselektywność reakcji. Warto zwrócić uwagę na niewielki dodatek hybrydowego katalizatora PTC **2.262**, zapewniający wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów typu **2.263** enancjoselektywnej addycji Michaela⁹⁶ (Schemat 2.38).



Schemat 2.38 Enancjoselektywna reakcja addycji Michaela katalizowana hybrydowymi solami fosfoniowymi bazującymi na szkielecie BINOL-u

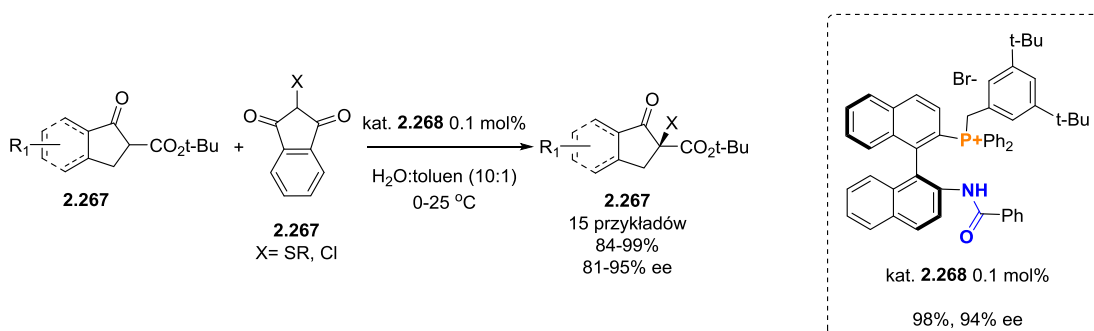
Udział wolnej grupy hydroksylowej katalizatora **2.262** w kontroli stanu przejściowego został potwierdzony poprzez doświadczenia kontrolne z udziałem m.in. O-metylowanego katalizatora **2.265**, prowadzące do znacznego spadku nadmiaru enancjomerycznego otrzymanego produktu **2.263** (Rysunek 2.10). Podobny efekt zaobserwowano przy użyciu

katalizatora **2.264**. Dzięki tym eksperymentom potwierdzono, że zwiększona zawada steryczna soli fosfoniowej oraz obecność grupy hydroksylowej, w przypadku katalizatora **2.262** powoduje znaczny wzrost enancjoselektywności. Ponadto hybrydowy, nowy typ katalizatorów jest bardziej efektywny w tej reakcji niż dotychczas stosowane klasyczne spiropochodne BINOL-u np. **2.266**.



Rysunek 2.10 Eksperymenty kontrolne

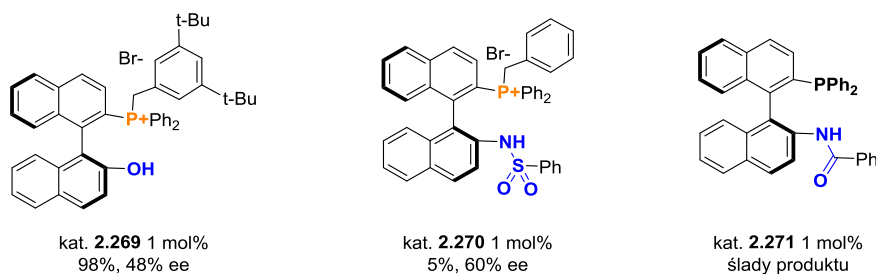
Pierwsze amidowe katalizatory **2.268** bazujące na BINOL-u,⁹⁷ zastosowano w reakcji enancjoselektywnego sulfenylowania i chlorowania β -ketoestru **2.267** (Schemat 2.39). W porównaniu do pochodnych z wolną grupą hydroksylową **2.269** (Rysunek 2.10) posiadały one lepiej zdefiniowany donor wiązania wodorowego, na którego siłę można było wpływać poprzez wprowadzenie odpowiedniego podstawnika aromatycznego. Zabieg ten znacząco poprawiał efektywność reakcji do tego stopnia, że stosując tylko 0.1 mol% amidowego katalizatora PTC **2.268**, otrzymywano wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne (98%, 94% ee w modelowej reakcji sulfenylowania).



Schemat 2.39 Reakcje enancjoselektywnego sulfenylowania i chlorowania β -keto estrów

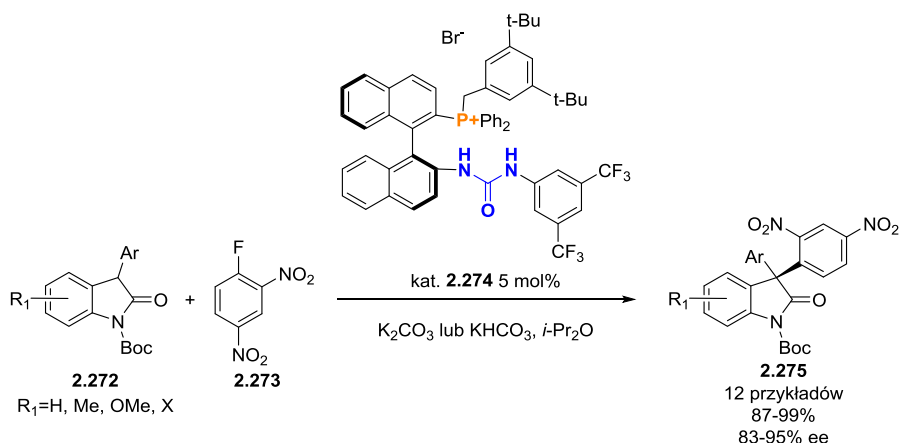
Ponadto w modelowej reakcji sulfenylowania katalizowanej pochodną sylfanoamidową **2.270** obserwowaną niższe wartości ee, ale przede wszystkim uzyskiwano zaledwie 5% wydajności. Jeszcze gorsze rezultaty obserwowano przy zamianie fragmentu soli

fosfoniowej na fragment fosfoniowy **2.271**, w tym przypadku obserwowano jedynie ślady produktu.



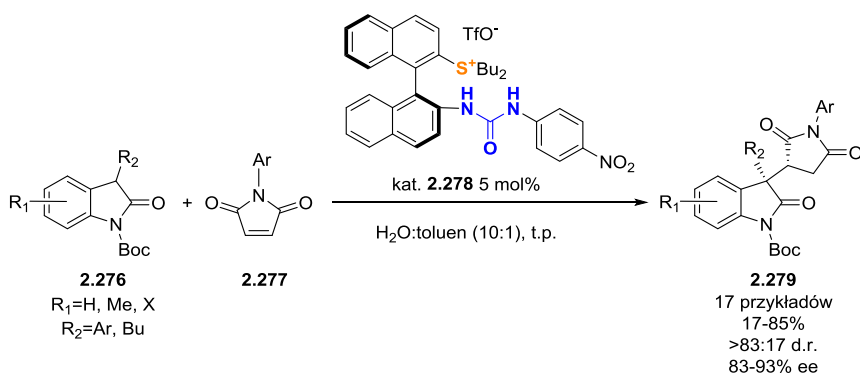
Rysunek 2.11 Eksperymenty kontrolne w reakcji sulfenylowania pochodnej **2.267**

Zespół Maruoki⁹⁸ testował także mocznikowe pochodne soli fosfoniowych **2.274**, jako skuteczne katalizatory reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej S_NAr prowadzącej do pochodnych 3,3'-diaryloksyindolu **2.275** z wysoką wydajnością i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 2.40). Warto zaznaczyć, że w tamtym czasie jedyną metodą syntezy tych pochodnych o wysokim znaczeniu biologicznym, były układy katalityczne bazujące na kompleksach rodu.⁹⁹



Schemat 2.40 Enancjoselektywna reakcja S_NAr z użyciem katalizatorów Maruoki

W przeciwieństwie do czwartorzędowych soli amoniowych i fosfoniowych, najczęściej używanych jako katalizatory PTC, zastosowanie soli sulfoniowych jest dość rzadko spotykane, szczególnie w wariacie asymetrycznym. Głównie jest to spowodowane niską odpornością tych soli na środowisko zasadowe. Grupa Shirakawy¹⁰⁰ zastosowała tego typu sole do konstrukcji hybrydowych katalizatorów PTC **2.278** stosowanych w enancjoselektywnej reakcji addycji Michaela w neutralnym środowisku (Schemat 2.40).

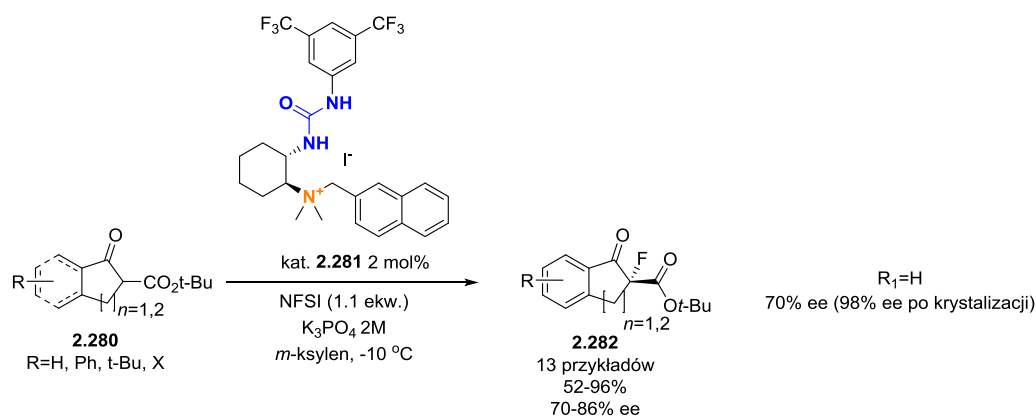


Schemat 2.40 Sole sulfoniowe jako katalizatory PTC enancjoselektywnej reakcji addycji Michaela

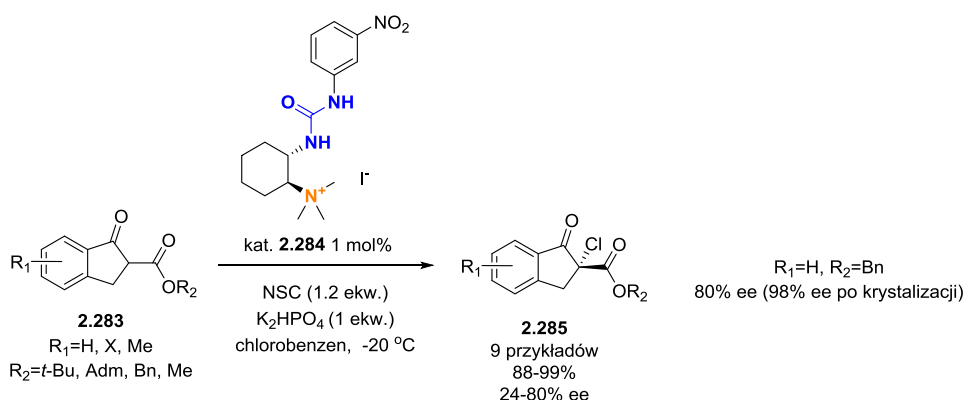
W przedstawionej powyżej reakcji najlepiej tolerowane są substraty z podstawnikiem R_1 wyciągającym elektrony przy czym, niezbędna jest obecność aromatycznego podstawnika w związku **2.277**. Dowodzi to również, że zastosowanie katalizatorów zawierających sole sulfoniowe, wymaga użycia substratów o zwiększonej reaktywności. Ponadto reakcja zachodziła tylko w układzie heterogenicznym z odpowiednią ilością wody, aby umożliwić efektywne generowanie TfOH, co było jednym z kluczowych elementów mechanizmu reakcji.

2.5.2. Pochodne *trans*-1,2-diaminocykloheksanu

trans-1,2-Diaminocykloheksan stanowi istotny blok budulcowy do konstrukcji chiralnych katalizatorów i ligandów, z powodzeniem wykorzystywanych w syntezie asymetrycznej. Jednak w dziedzinie PTC jest to rzadko wykorzystywane źródło chiralności. Przykłady opisujące efektywnie działające hybrydowe katalizatory PTC tego typu ograniczają się do prac grupy Wasera. W 2014 roku autorzy austriaccy opublikowali pierwsze prace z tego zakresu, dotyczące syntezy obszernej serii katalizatorów i ich zastosowania w enancjoselektywnym fluorowaniu¹⁰¹ (Schemat 2.41) i chlorowaniu¹⁰² (Schemat 2.42) β -ketoestrów **2.280** i **2.283**. W obu przypadkach produkty otrzymywano z wysokimi wydajnościami, a nadmiary enancjomeryczne wynoszące ok. 80% mogły zostać podwyższone po krystalizacji produktu. Warto, zwrócić uwagę na to jak niewielki dodatek katalizatorów typu **2.281** i **2.284** dawał satysfakcjonujące rezultaty. Mimo, że tego typu katalizatory nie dają wyróżniających się wyników, stanowią kolejny ciekawy przykład urozmaicenia struktury katalizatorów PTC, co korzystnie wpływa na rozwój dziedziny.

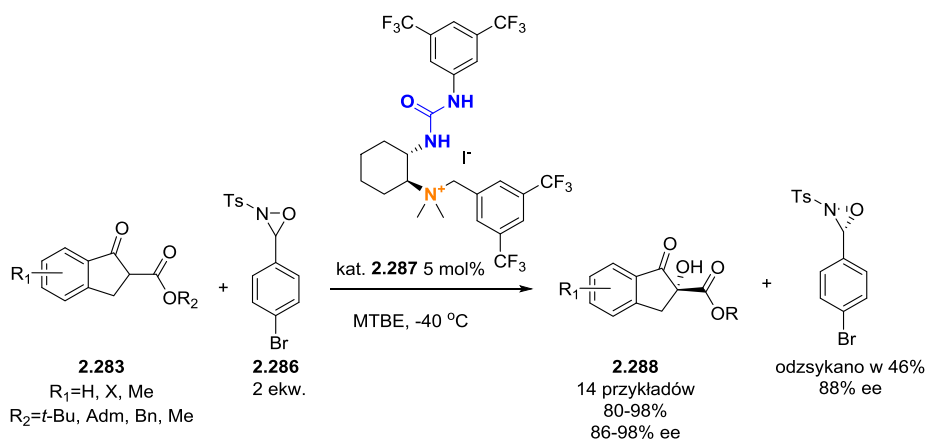


Schemat 2.41 Reakcja enancjoselektywnego fluorowania



Schemat 2.42 Reakcja enancjoselektywnego chlorowania

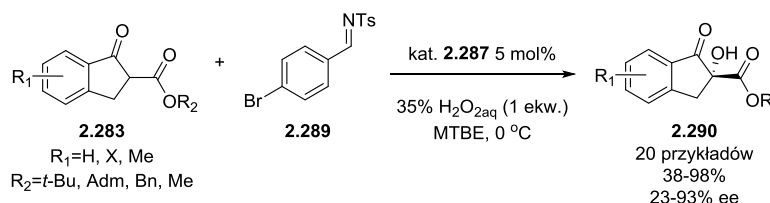
Stosując pochodne oksazyrydyny jak czynnik elektrofilowy, opracowano także enancjoselektywne hydroksylowanie β -ketoestrów typu **2.283** bez dodatku zasady, z utworzeniem produktu z IV-rzędowym centrum stereogenicznym **2.288** (Schemat 2.43).¹⁰³



Schemat 2.43 Enancjoselektywne hydroksylowanie β -ketoestrów i rozdział kinetyczny oksazyrydyny

Ciekawym było, że dodawana w dwukrotnym nadmiarze pochodna oksazyrydyny ulegała kinetycznemu rozdziałowi racematu w trakcie reakcji. Dodatkowo wzrost nadmiarów enancjomerycznych obserwowano wraz ze wzrostem rozcieńczenia substratów.

Ostatnio ukazało się rozwinięcie tej tematyki polegające na opracowaniu nowego wariantu reakcji asymetrycznego hydroksylovanie β -ketoestrów typu **2.283**, pokazanego na Schemacie 2.44.¹⁰⁴ Reakcja z nadtlenkiem wodoru w obecności pochodnej tosyloiminy **2.289** prowadzona wobec katalizatora **2.287** dawała bardzo dobre wydajności i enancjoselektywności.



Schemat 2.44 Enancjoselektywne hydroksylovanie β -ketoestrów w obecności tosyloiminy

Postulowany mechanizm wyjaśnia uzyskanie takich rezultatów, powstawaniem *in situ* pod wpływem nadtlenu wodoru, hiperwalencyjnego kompleksu jodu. W tym wypadku źródłem jodu jest przeciwjon katalizatora **2.287**. Kompleks ten, po przereagowaniu z iminą stanowi właściwy czynnik utleniający. Struktura takiego kompleksu nie została precyzyjnie określona przez autorów, również jego obecność nie została wprost potwierdzona eksperymentalnie, a tego typu układ katalityczny należy uznać za hipotetyczny.

Oprócz powyżej przytoczonych przykładów, grupa Wasera prowadziła badania z użyciem katalizatorów tego typu również w kaskadowej reakcji 2-cyjanobenzaldehydu z dimetylomalonianem, którą autorzy wykorzystali w syntezie biologicznie aktywnych izoindolinonów¹⁰⁵ oraz w reakcji addycji aktywowanych olefin do pochodnych glicyny.¹⁰⁶

2.6. Konkluzja

Mimo, że historia badań w dziedzinie PTC zapoczątkowanych przez Jarrouse'a, a rozwiniętych w Polsce przez Mąkoszę, przekroczyła już 60 lat, tematyka ta jest ciągle aktualna i szeroko wykorzystywana w badaniach akademickich jak i przemysłowych. O tym, jak ważna jest ta tematyka może świadczyć także ostatni raport dotyczący prognoz rynku katalizatorów PTC. Przygotowując się do pisania niniejszego eseju postanowiłam skupić się na zastosowaniu katalizatorów PTC w syntezie asymetrycznej, gdzie kluczową rolę ogrywają subtelne oddziaływania decydujące o strukturze stanu przejściowego. Dlatego dokonałam wszechstronnego i pogłębionego przeglądu literatury związanej

z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów PTC zawierających donory wiązań wodorowych w swojej strukturze. Bez wątpienia złożoność i różnorodność strukturalna takich układów, świadczy o zaawansowaniu prac związanych z tym problemem badawczym. Przedstawioną analizę literaturowych przykładów chiralnych hybrydowych katalizatorów PTC, można podsumować w postaci kilku ogólnych stwierdzeń, pełniących jednocześnie rolę wskazówek dotyczących projektowania katalizatorów PTC:

- skuteczny hybrydowy katalizator PTC, powinien zapewniać kooperatywne działanie donorów wiązań wodorowych i czwartorzędowej soli oniowej;
- rodzaj i liczba donorów wiązania wodorowego powinna być odpasowana do geometrii substratów;
- kwasowość protonów tworzących oddziaływania wodorowe powinna być modulowana przez podstawniki, które dodatkowo generują pewną zawadę steryczną w okolicy miejsca wiązania substratów;
- korzystne jest wprowadzenie aromatycznych podstawników do struktury hybrydowego katalizatora PTC, które umożliwiają oddziaływania π - π z odpowiednim substratem;
- wybór soli oniowej musi być dostosowany do warunków reakcji, uwzględniając ewentualny rozpad lub metatezę soli;
- należy pamiętać, że rodzaj przeciwjonu katalizatora również ma wpływ na jego aktywność;
- rodzaj chiralnej platformy użytej do konstrukcji katalizatora powinien być prosty w funkcjonalizacji i umożliwiać otrzymanie obu enancjomerów produktu;
- katalizator powinien być tani w syntezie i otrzymywany w sposób korespondujący do zasad *green chemistry*.

Poszukiwanie korelacji struktury hybrydowych katalizatorów PTC z ich aktywnością i mechanizmem działania, ma kluczowe znaczenie dla rozwoju tej dziedziny chemii. W powyżej zaprezentowanych badaniach literaturowych większość przykładów hybrydowych katalizatorów PTC wykazywała lepszą skuteczność od zbliżonych strukturalnie organokatalizatorów lub klasycznych katalizatorów PTC. Wskazuje to jednoznacznie na istotną rolę dodatkowych grup funkcyjnych, w postaci donorów wiązań wodorowych, na selektywny przebieg katalizowanej reakcji. Z wybranych do dyskusji katalizatorów tylko nieliczne spełniały większość ze sformuowanych przeze mnie zasad, jakimi należy się

kierować podczas konstruowania nowych katalizatorów. Należy jednak pamiętać, że jest to zadanie trudne, wymagające wielu prób i analizy popełnionych błędów, a otrzymanie idealnego katalizatora PTC jest praktycznie niemożliwe. Jednakże analiza zróżnicowanych strukturalnie klas katalizatorów wraz z przykładami katalizowanych typów reakcji, umożliwiają racjonalne projektowanie takich układów, wykazujących cechy katalizatorów supramolekularnych. Supramolekularne podejście, bazujące na analizie procesów kompleksowania elektrofila i/lub nukleofila przez stosowny hybrydowy katalizator wydaje się być kluczem do lepszego zrozumienia procesów zachodzących podczas reakcji. Niewatpliwie owocuje to powstawaniem także nowych przekształceń biegnących w warunkach PTC.

Konstatacja ta pozwoliła mi na podjęcie decyzji o drobnym chociaż wypełnieniu istniejących luk w badaniach PTC. Dlatego też bardzo ważnym zagadnieniem już na początku mojej pracy doktorskiej było poszukiwanie nowych hybrydowych katalizatorów PTC, które z jednej strony wzbogacają naszą zespołową bibliotekę, z drugiej zaś stanowią materiał do dalszych badań w kierunku rozwoju dziedziny PTC.

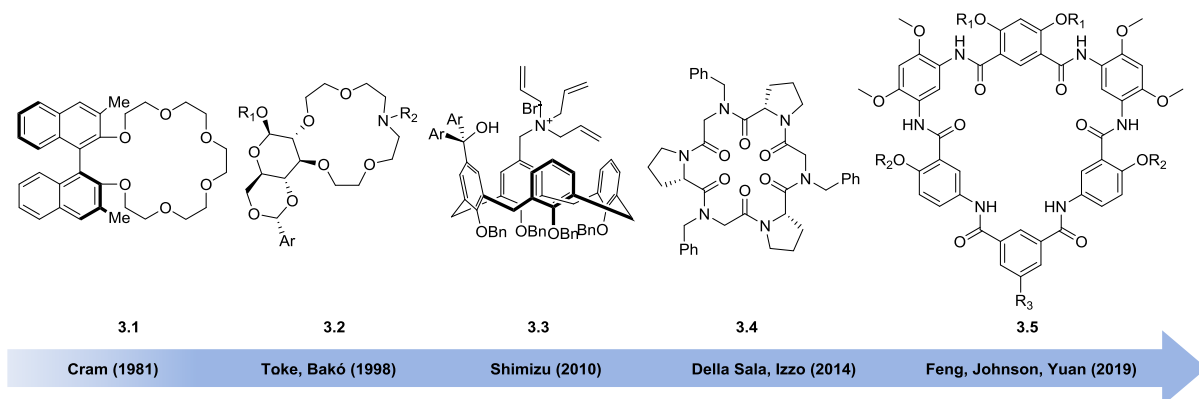
3. Badania własne

3.1. Wprowadzenie - Zastosowanie związków makrocyklicznych w PTC

Etery koronowe i im podobne związki makrocykliczne stanowią odrębną klasę katalizatorów PTC, ze względu na ich szczególne właściwości kompleksotwórcze. Dzięki wytworzeniu wyjątkowo silnego, lipofilowego kompleksu z kationem w luce makrocyklicznej, umożliwiają efektywny transport zasady do fazy organicznej, nie tylko z fazy wodnej, ale także z fazy stałej. Zjawisko to odpowiada, za bardziej wydajne prowadzenie reakcji w układzie ciecz/ciało stałe w porównaniu do tradycyjnie stosowanych soli oniowych. Ponadto, etery koronowe wykazują na ogół zwiększoną odporność na silne zasady, co powoduje, że związki tego typu są często dodawane do reakcji katalizowanych przez inne katalizatory PTC, w tym również chiralne. Jako swoiste katalizatory wspomagające, etery koronowe wpływają korzystnie na wydajność reakcji, skracają jej czas, jak również dają możliwość zmniejszenia ilości stosowanego podstawowego katalizatora PTC. Mimo mechanistycznych podobieństw między reakcjami katalizowanymi solami oniowymi i związkami makrocyklicznymi, obserwuje się często znaczne różnice w reaktywności substratów i selektywnościach reakcji prowadzonych wobec obu typów katalizatorów. Jest to efektem wspomnianych unikalnych zdolności związków makrocyklicznych do tworzenia silnych kompleksów, co jest właściwością szczególnie atrakcyjną z punktu widzenia ich zastosowania w syntezie asymetrycznej. Łatwość przyjmowania przez układy makrocykliczne konformacji umożliwiających tworzenie kompleksów, pozwala na stwierdzenie, że do pewnego stopnia naśladują one działanie enzymów, przy czym posiadają znacznie mniej złożoną strukturę, co ułatwia analizę fizykochemiczną.

W swojej pionierskiej pracy z 1981 roku, Cram¹⁰⁷ zaprezentował zastosowanie chiralnych eterów koronowych typu **3.1** (Rysunek 3.1) w enancjoselektywnej reakcji Michaela, jako obiecującą alternatywę dla soli oniowych. W ślad za nim, wiele grup badawczych opracowało nowe katalizatory PTC, oparte o szkielet eterów koronowych. Modyfikacje te polegały głównie na włączeniu w ich strukturę różnorodnych chiralnych platform, a następnie rozwinięciu ich nawet w warianty C₂- i C₃-symetryczne.^{108,109} Lariatowe azakoronandy typu **3.2** badane w grupie Töke i Bakó, okazały się być skutecznymi katalizatorami w enancjoselektywnych reakcjach m.in. reakcji Micheala,¹¹⁰ Darzensa,¹¹¹ epoksydowania,¹¹² czy cyklopropanowania¹¹³. Sterowanie właściwościami katalitycznymi

tych makrocyklicznych układów lariatowych możliwe było poprzez odpowiedni dobór pochodnej cukrowej pełniącej rolę nośnika chiralności oraz modyfikacje podstawnika R_2 w ramieniu lariatowym,¹¹⁴ odpowiedzialnego za preorganizację stanu przejściowego. Jednak mimo wysokiej enancjoselektywności reakcji prowadzonych z użyciem tych katalizatorów, obserwowano często niską konwersję substratów.

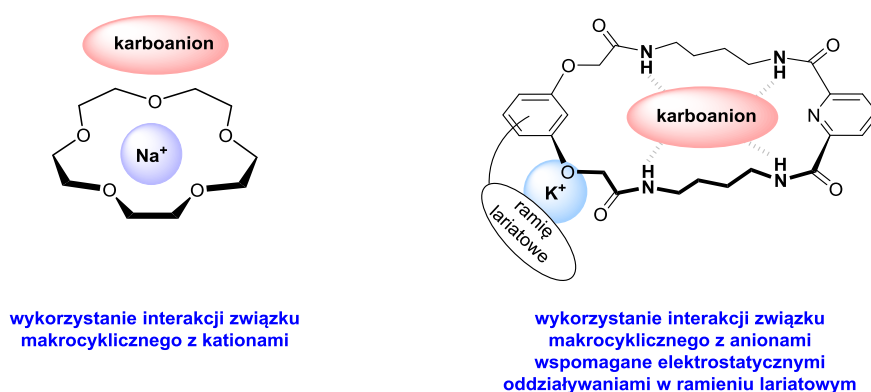


Rysunek 3.1 Związki makrocykliczne wykorzystywane jako katalizatory PTC

W literaturze istnieje niewiele przykładów zastosowania innych klas związków makrocyklicznych, jako katalizatorów PTC. Jednym z nich są kaliksareny **3.3** – związki o unikalnej strukturze przestrzennej z chiralną luką makrocykliczną, charakteryzujące się również szerokim zastosowaniem w chemii supramolekularnej jako receptory i organokatalizatory. Kaliksareny wykazują podobny do eterów koronowych mechanizm przyspieszania reakcji biegnących w warunkach PTC. W obszarze tych badań, stosowane były w formie obojętnych¹¹⁵ lub dodatnio naładowanych molekuł,^{116,117} modyfikowanych w obrębie łańcuchów alifatycznych, bądź podstawników aromatycznych w makropierścieniu. Katalizatory kaliksarenowe znalazły zastosowanie głównie w reakcji alkilowania pochodnych glicyny. Kolejnym przykładem makrocyklicznych katalizatorów PTC, są cykliczne peptydy^{118,119} typu **3.4**. Podstawowymi zaletami tych układów, w porównaniu do wcześniej opisywanych, jest proste odzyskiwanie z mieszaniny poreakcyjnej, możliwość zautomatyzowania procesu syntezy na podłożu stałym, ale przede wszystkim ich zwiększona aktywność (dodatek katalizatora na poziomie 1-2.5 mol%). Jako katalizatory PTC, stosowane były również makrocykliczne poliamidy **3.5**, charakteryzujące się zdolnością do kompleksowania par jonowych. Ostatnio tego typu katalizator został z powodzeniem użyty w kationozależnej reakcji Rittera.¹²⁰

Zastosowanie makrocyklicznych receptorów anionów, jako katalizatorów PTC jest wciąż bardzo słabo poznane. Dlatego ewaluacja makrocyklicznych pochodnych wyposażonych w donory wiązań wodorowych oraz elementy strukturalne umożliwiające transport międzyfazowy jest nadal bardzo aktualna. Odpowiednio zaprojektowane katalizatory PTC tego typu, umożliwiają obiecujące możliwości rozwijania nowych strategii katalitycznych. Ponadto, odpowiednio użyte dają możliwość jednoczesnej aktywacji nukleofila oraz ukierunkowania atakowanego w reakcji elektrofila. Stanowi to istotny element dalszego rozwoju PTC, w kierunku lepszych selektywności oraz otwiera możliwości kontroli nowych wariantów reakcji. Rosnące zapotrzebowanie ze strony przemysłu, na katalizatory PTC o ulepszonych właściwościach katalitycznych, dodatkowo motywuje prowadzenie badań w tym zakresie.

Jak wspominałam w Rozdziale 1: *Założenia i cel pracy*, w toku badań prowadzonych w naszym Zespole nad syntezą i zastosowaniem receptorów molekularnych, scharakteryzowaliśmy dotychczas kilka układów, mogących służyć jako potencjalne katalizatory supramolekularne. Szczególną uwagę, wzbudzają niedomknięte kryptandy – makrocykliczne związki typu lariatowego.^{121,122} Te wysoce selektywne receptory fosforanów,^{121,10} karboksylanów¹²³ czy jonów chlorkowych,¹²⁴ dzięki unikatowej strukturze, mogą łączyć w sobie zalety organokatalizatorów, zdolnych do wytworzenia wiązania wodorowego z substratami, oraz klasycznych katalizatorów PTC, ułatwiających transport międzyfazowy. Podstawnik w ramieniu lariatowym niedomkniętych kryptandów, może być przekształcony w IV-rzędową sól amoniową, a donory wiązań wodorowych zorientowane są w taki sposób, aby zapewnić równoczesną koordynację partnerów reakcyjnych w obrębie zdefiniowanej przestrzeni katalizatora (Rysunek 3.2).

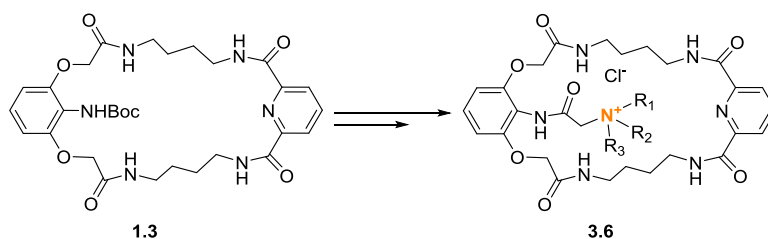


Rysunek 3.2 Koncepcja zastosowania niedomkniętych kryptandów jako nowych katalizatorów PTC

W efekcie powinno doprowadzić to do utworzenie uporządkowanego stanu przejściowego na granicy faz, co sprzyja wysokiej efektywności i selektywności reakcji. Dodatkowo, istnieje możliwość sterowania właściwościami niedomkniętych kryptandów, poprzez ich postfunkcjonalizację, co wyróżnia te związki na tle dotychczas stosowanych katalizatorów PTC.^{125,122} Z powyższych powodów, opracowanie potencjalnych katalizatorów PTC opartych o szkielety niedomkniętych kryptandów było dla mnie oczywistym wyborem. Postanowiłam więc dokonać syntezy szeregu ich pochodnych modyfikowanych w ramieniu lariatowym. Dodatkowo tak pomyślany plan badań pozwalał liczyć na efektowne powiększenie naszej biblioteki, o nieznane dotąd katalizatory PTC, tak achiralne jak i chiralne. Nieodłączną częścią tak zaplanowanych badań jest sprawdzenie efektywności katalitycznej nowo otrzymanych pochodnych, w kilku ważnych z syntetycznego punktu widzenia reakcji.

3.2. Poszukiwanie nowych typów makrocyclicznych katalizatorów PTC

Pierwszym etapem moich badań było zaprojektowanie ścieżki syntetycznej umożliwiającej efektywne uzyskanie wielu pochodnych niedomkniętych kryptandów, jako potencjalnych katalizatorów PTC o ogólnym wzorze **3.6**. Istotnym było, aby zaplanowane pochodne otrzymywać bez konieczności każdorazowego prowadzenia reakcji makrocyklizacji, utrudnionej entropowo oraz uciążliwej pod kątem wydzielenia pożądanego produktu. (Schemat 3.1)



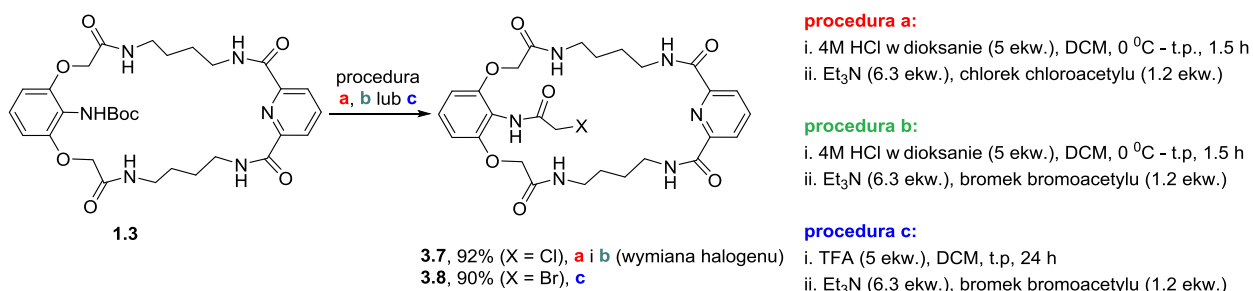
Schemat 3.1 Ogólny plan modyfikacji niedomkniętych kryptandów

Z tego względu, jako związek wyjściowy wybrałam 26-członową makrocycliczną pochodną **1.3**, dogodną do otrzymania na drodze kilkietapowej syntezy, opracowanej poprzednio w naszym Zespole.¹²² Związek **1.3** zawiera w swojej strukturze zabezpieczoną grupę aminową, która po odblokowaniu może uczestniczyć w dalszych przekształceniach. Taka strategia syntetyczna, opierająca się na postfunkcjonalizacji jednego makrocyclicznego

prekursora, w znaczący sposób usprawni otrzymywanie pochodnych niedomkniętych kryptandów oraz może ułatwić proces optymalizacji struktury potencjalnych katalizatorów PTC.

3.2.1. Synteza niedomkniętych kryptandów zawierających terminalne halogenki w ramieniu lariatowym

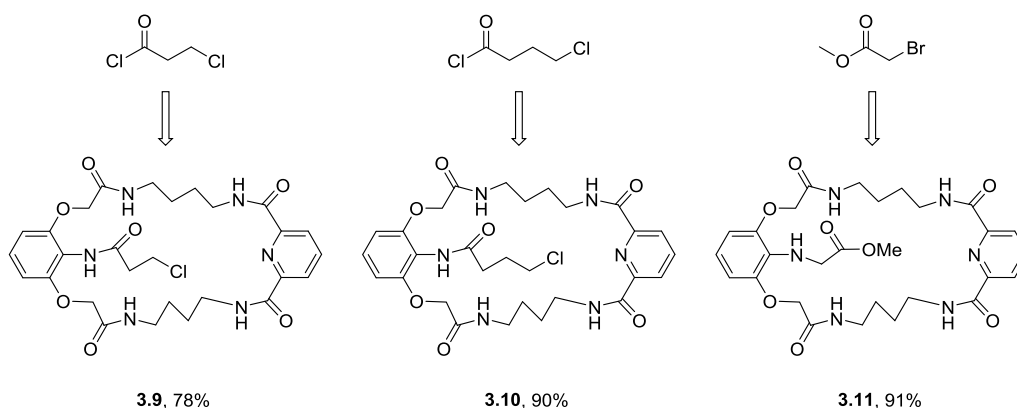
W pierwszym etapie badań, odtworzyłam syntezę wyjściowego 26-członowego związku makrocyklicznego **1.3** oraz skupiłam się na opracowaniu metodologii jego dalszych modyfikacji. Z punktu widzenia zastosowania pochodnych niedomkniętych kryptandów w PTC, zależało mi na otrzymaniu terminalnych IV-rzędowych soli amoniowych, dlatego w pierwszej kolejności postanowiłam opracować metodę syntezy prekursorów zawierających terminalny atom halogenu w ramieniu lariatowym, gotowych do bezpośredniej reakcji z aminami. W tym celu opracowałam warunki reakcji amidowania związku **1.3** w warunkach „one-pot”, wykorzystując α -halo ketony z dodatkowym atomem halogenu w łańcuchu bocznym (Schemat 3.2).



Schemat 3.2 Synteza niedomkniętych kryptandów zawierających halogenki w ramieniu lariatowym

W przypadku reakcji z chlorkiem chloroacetylu, do szybkiego usunięcia grupy zabezpieczającej, używałam 4M HCl w dioksanie (Schemat 3.2, **procedura a**). Po zakończeniu reakcji surowy produkt uzyskiwałam w formie kompleksu z chlorowodorkiem trietyloaminy. Aby otrzymać czysty produkt do roztworu mieszaniny poreakcyjnej w 5% MeOH w DCM, należało stopniowo dodawać zimny aceton, aby w pierwszej kolejności wykrystalizowała sól trietyloaminy. Opracowana metoda syntezy okazała się na tyle skuteczna, że mogła być zastosowana również do otrzymywania pochodnych **3.9** i **3.10** z dłuższymi łańcuchami bocznymi, jak również **3.11** z grupą estrową w terminalnej pozycji lariatowej (Rysunek 3.2).

inne prekursory otrzymane według **procedury a** z użyciem substratów:

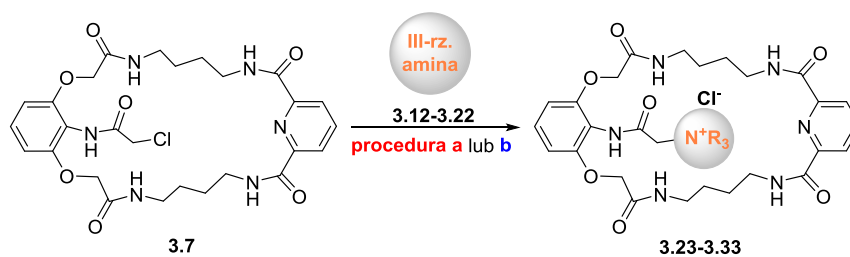


Rysunek 3.3 Wydajności otrzymywania pochodnych **3.9-3.11**

Co ciekawe, w reakcji z użyciem bromku bromoacetylu w opracowanych warunkach odbezpieczenia grupy aminowej, dochodziło do reakcji wymiany halogenu (bromu na chlor), prawdopodobnie dodatkowo katalizowanego przez makrocykl wiążący te aniony (Schemat 3.2, **procedura b**). Z tego powodu, jako alternatywną metodę usunięcia grupy zabezpieczającej zastosowałam kwas trifluoroctowy, który podczas reakcji generuje niekoordynujący anion (Schemat 3.2, **procedura c**). Tak zmodyfikowana procedura wymagała co prawda dłuższego czasu prowadzenia reakcji odbezpieczenia grupy aminowej, ale umożliwiła otrzymanie pochodnych z atomem bromu w ramieniu lariatowym **3.8**, ze względu na brak możliwości wymiany halogenu.

3.2.2. Opracowanie wysokociśnieniowej metody otrzymywania achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów zawierających IV-rzędowe sole amoniowe w ramieniu lariatowym

Następnym etapem było opracowanie metody syntezy IV-rzędowych soli amoniowych typu **3.6** opartych o strukturę niedomkniętych kryptandów. W pierwszej kolejności zastosowałam literaturowe warunki reakcji, polegające na ogrzewaniu halogenopochodnych z III-rzędowymi aminami. Tak więc, reakcje czwartorzędowania prowadziłam we wrzącym DMF, w atmosferze argonu z nadmiarem III-rzędowej aminy, używając chlorkowej pochodnej **3.7** ze względu na jej najlepszą rozpuszczalność spośród otrzymanych halogenopochodnych niedomkniętych kryptandów (Schemat 3.3, **procedura a**).

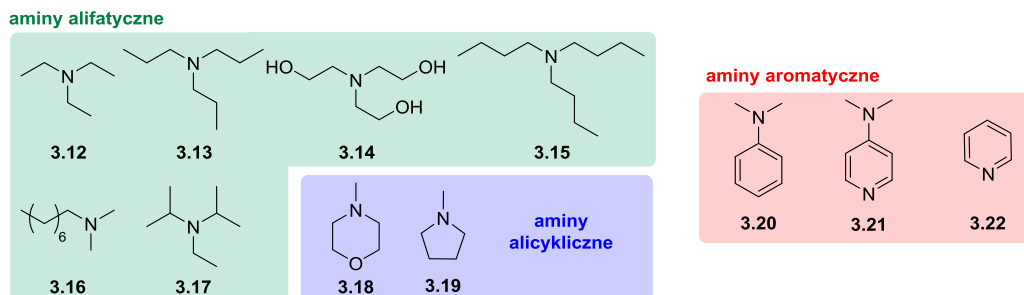


procedura a: 4 eq. aminy **3.12-3.22**, DMF, wrzenie, 48 h

procedura b: 1.1 eq. aminy **3.12-3.22**, DMF, rt, 10 kbar, 48 h

Schemat 3.3 Synteza niedomkniętych kryptandów zawierających IV-rzędowe sole amoniowe w ramieniu lariatowym

Jako substraty, przetestowałam zbiór III-rzędowych amin **3.12-3.22** (Rysunek 3.4) zróżnicowanych pod względem sterycznym i elektronowym, aby określić zakres stosowalności metody oraz otrzymać możliwie bogatą bibliotekę nowych potencjalnych katalizatorów PTC.



Rysunek 3.4 Aminy wykorzystywane w syntezie IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów

Wykorzystując metodę termiczną (Schemat 3.3, **procedura a**) otrzymywałam produkty ze słabymi, bądź średnimi wydajnościami, lecz w przypadku amin bardziej wymagających ze względów sterycznych (**3.17**) lub elektronowych (**3.20**), ta metoda całkowicie zawiodła (Tabela 3.1). We wszystkich przypadkach ślady nieprzereagowanego substratu **3.7** lub produktów jego termicznego rozkładu, znacznie utrudniały oczyszczanie mieszanin poreakcyjnych. Warto nadmienić, że tego typu IV-rzędowe sole amoniowe są praktycznie niemożliwe do oczyszczenia na drodze tradycyjnej chromatografii kolumnowej, ze względu na ich wysoką polarność. Nie udało mi się również dobrać warunków ich oczyszczania z użyciem preparatywnego HPLC, gdyż oddziaływały zbyt mocno z większością dostępnych faz stacjonarnych i często ulegały rozpadowi w trakcie rozdzielania. Dlatego, sole te należało wydzielać na drodze wielokrotnej i żmudnej krystalizacji, często nie do końca skutecznej, gdyż otrzymane produkty charakteryzowały się około 90% czystością. W reakcji przetestowałam również inny układ rozpuszczalnikowy, a mianowicie mieszaninę

DMF:EtOH:CHCl₃ (6:3:1), jednak nie przyniosło to lepszych rezultatów syntetycznych. Pomimo wydłużania czasu reakcji i zwiększania dodatku amin, metoda termiczna była zbyt kłopotliwa, aby móc ją dalej stosować do syntezy bardziej zaawansowanych struktur.

Wykorzystując długotrwałe doświadczenie Zespołu w syntezie organicznej pod wysokim ciśnieniem, zdecydowałam się wypróbować tę technikę do syntezy IV-rzędowych soli niedomkniętych kryptandów. W przypadku reakcji zachodzących wolno, wymagających ogrzewania reagentów w wysokich temperaturach oraz utrudnionych ze względów sterycznych i elektronowych, technika prowadzenia reakcji pod wysokim ciśnieniem często okazują się najlepszym rozwiązaniem. Wiedząc, że reakcja czwartorzędowania charakteryzuje się ujemną objętością aktywacji, co jest warunkiem koniecznym do przyśpieszenia jej przebiegu w warunkach wysokociśnieniowych, liczyłam na wzrost wydajności reakcji. Syntezę IV-rzędowych soli niedomkniętych kryptandów prowadziłam w teflonowych naczynkach reakcyjnych o pojemności 5mL oraz w aparacie wysokociśnieniowym U101 wyprodukowanym przez Unipress (szczegółowy opis w Części Eksperymentalnej).

Tabela 3.1 Wydajności reakcji czwartorzędowania

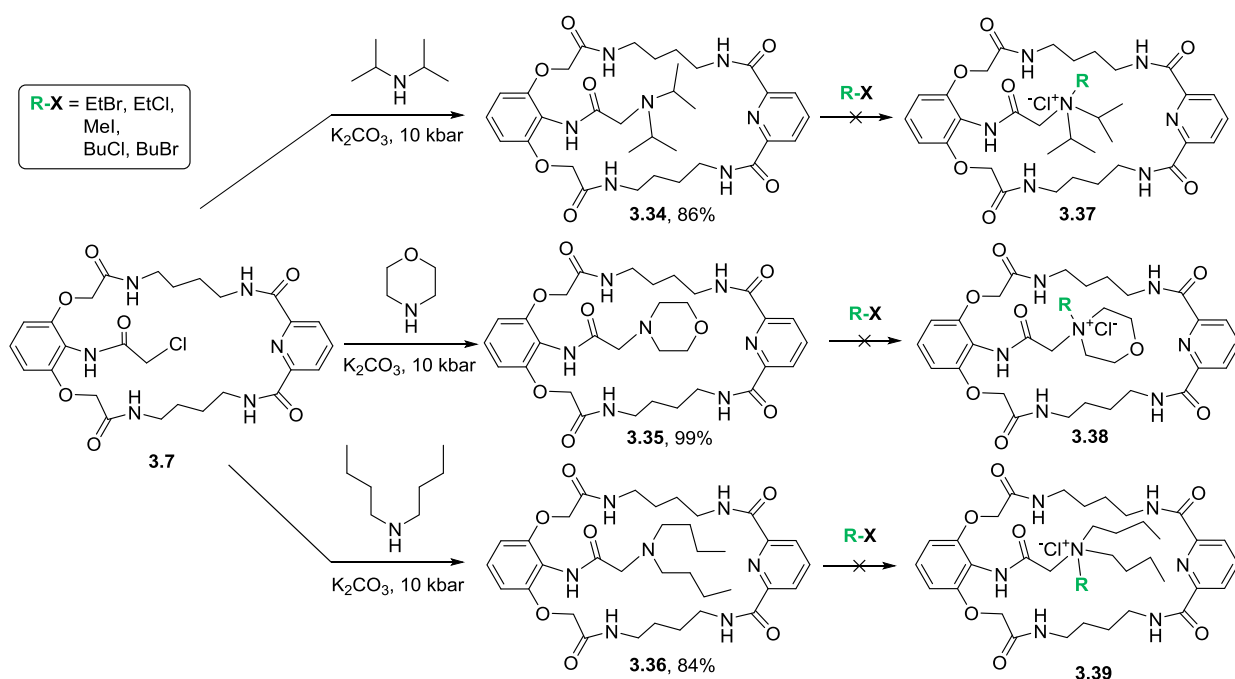
Substart: III-rzędowa amina	Produkt reakcji: IV-rzędowa sól amoniowa	Wydajność reakcji [%]	
		procedura a	procedura b
3.12	3.23	76	85
3.13	3.24	28	85
3.14	3.25	52	85
3.15	3.26	65	85
3.16	3.27	65	93
3.17	3.28	0	38(52)*
3.18	3.29	76	90
3.19	3.30	79	99
3.20	3.31	0	30(69)*
3.21	3.32	69	91
3.22	3.33	80	90

* 6 dni, 10 kbar w 40°C, 5 ekw. III-rzędowej aminy

Syntezę prowadziłam w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 10 kbar (Schemat 3.3, [procedura b](#)), a produkty reakcji otrzymywałam ze znacznie wyższymi wydajnościami sięgającymi nawet 99% (Tabela 3.1). Dzięki użyciu metody wysokociśnieniowej, w większości przypadków, byłam w stanie wyizolować makrocycliczne sole amoniowe z oczekiwaną czystością, poprzez proste wytrącanie produktów z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą Et₂O. Warto zaznaczyć, że w przypadku użycia aminy **3.21** (DMAP) posiadającej dwa centra reaktywne: na aromatycznym i alkiowym atomie azotu, powstawała wyłącznie sól pirydyniowa, co zostało potwierdzone za pomocą Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej (RAS). Potwierdzają to również eksperymenty przeprowadzone z pirydyną, w których produkt otrzymywałam z bardzo wysoką wydajnością oraz z N,N-dimetyloaniliną gdzie uzyskiwałam niską wydajność. Dodatkowo, ścieżka wysokociśnieniowa po modyfikacji polegającej na zwiększeniu dodatku aminy, wydłużeniu czasu reakcji i podniesieniu jej temperatury do 40 °C, pozwoliła na otrzymanie niedostępnych w warunkach termicznych pochodnych **3.28** i **3.31** z wydajnością odpowiednio 52% i 69%. Jednak proces ich oczyszczania był dość uciążliwy i wymagał wielokrotnie powtarzanego wytrącania z różnych mieszanin rozpuszczalnikowych, aby otrzymać związki o zadowalającej czystości.

3.2.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających III-rzędowe aminy w ramieniu lariatowym

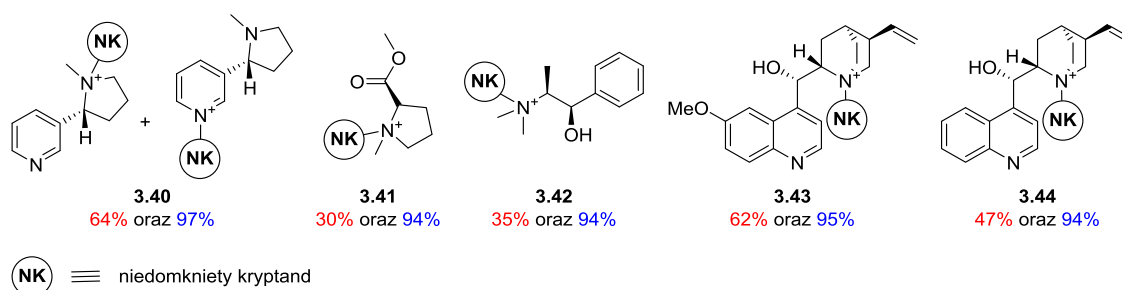
Kolejną próbą otrzymania trudno dostępnej IV-rzędowej soli amoniowej **3.28** było następcze alkilowanie trzeciorzędowej aminy **3.34**, którą łatwo można było otrzymać w warunkach wysokociśnieniowych (Schemat 3.4). Niestety, pomimo zastosowania kilku różnych odczynników alkilujących, powiązanego z modyfikacją warunków reakcji, nie udawało się otrzymać zaplanowanych związków **3.37-3.39**. Podobne próby przeprowadziłam także dla alicyklicznej pochodnej **3.35** oraz alifatycznej pochodnej **3.36**. Przyczyną braku reaktywności tego typu III-rzędowych amin prawdopodobnie są względy steryczne, a mianowicie słaba dostępność terminalnej funkcji aminowej. Ponadto, pod wpływem wytworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy wolną parą elektronową azotu III-rzędowej grupy aminowej z grupami amidowymi, makropierścien może ulegać niekorzystnym zmianom konformacyjnym, co może radykalnie utrudnić badaną reakcję. Pozytywnym aspektem podjętych działań było otrzymanie nowych pochodnych niedomkniętych kryptandów w postaci III-rzędowych amin **3.34**, **3.35** i **3.36** (Schemat 3.4).



Schemat 3.4 Synteza III-rzędowych amin **3.34-3.36** oraz nieudane próby otrzymania IV-rzędowych soli amoniowych **3.37-3.39**

3.2.4. Wysokociśnieniowa synteza chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów

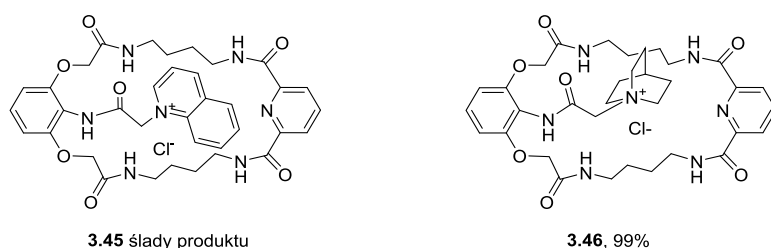
W kolejnym etapie badań, postanowiłam otrzymać chiralne sole niedomkniętych kryptandów, stosując zoptymalizowaną metodologię wysokociśnieniowej syntezy IV-rzędowych soli amoniowych bezpośrednio z III-rzędowych amin. Do zaplanowanych reakcji wykorzystywałam łatwo dostępne chiralne III-rzędowe aminy takie jak pochodna nikotyny, proliny, efedryny i alkaloidów kory *Cinchona*. W celach porównawczych docelowe sole amoniowe **3.40-3.44** przedstawione na Schemacie 3.5, otrzymałam zarówno w warunkach **termicznych** (DMF, wrzenie) jak i **wysokociśnieniowych** (10kbar, DMF, t.p.).



Schemat 3.5 Chiralne IV-rzędowe sole amoniowe niedomkniętych kryptandów

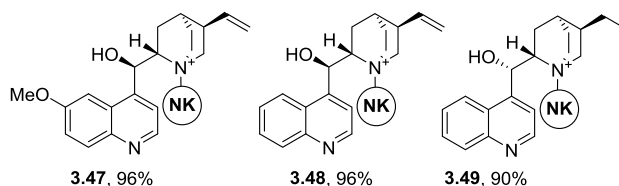
Zgodnie z przewidywaniami, znacznie lepsze wydajności reakcji otrzymywałam prowadząc reakcję pod wysokim ciśnieniem. Warto zaznaczyć, że w przypadku pochodnej **3.40**,

otrzymywałam mieszaninę dwóch produktów, co wynikało z podobnej reaktywności pierścienia pirydynowego i pirolidynowego podczas reakcji czwartorzędowania, co wykazałam w poprzednio (Tabela 3.1). Postanowiłam przeprowadzić dodatkowy eksperyment porównawczy, aby określić również reaktywność grup funkcyjnych obecnych w strukturze alkaloidów *Cinchona*. Przeprowadzając reakcję w warunkach wysokociśnieniowych z chinoliną i chinuklidyną jednoznacznie wykluczyłam możliwość powstawania mieszaniny produktów, gdyż reakcje z chinoliną praktycznie nie zachodziły (Rysunek 3.5).



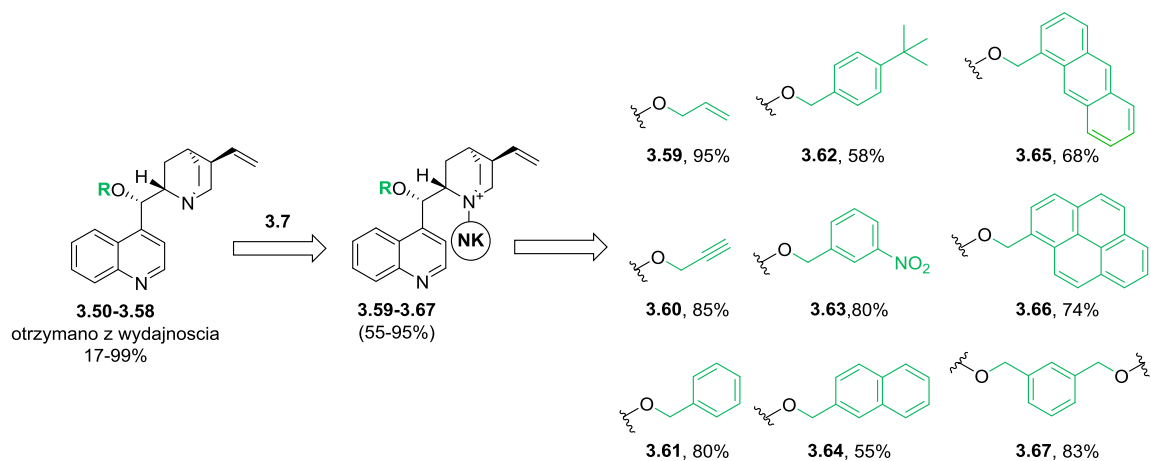
Rysunek 3.5 Wydajności wysokociśnieniowych reakcji czwartorzędowania **3.7** z użyciem chinoliny i chinuklidyny

Syntezę niedomkniętych kryptandów zawierających w ramieniu lariatowym chininę **3.47**, cynchonidynę **3.48** oraz hydrocynchoninę **3.49**, przeprowadziłam tylko w warunkach wysokociśnieniowych (Rysunek 3.6).



Rysunek 3.6 Wydajności otrzymywania chiralnych pochodnych **3.47-3.49**

Otrzymałam również szereg O-alkilowanych pochodnych cynchoniny **3.50-3.58**, które zastosowałam do syntezy chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych **3.59-3.67** (Rysunek 3.7). Produkty otrzymywałam z bardzo dobrymi wydajnościami, jedynie w przypadku reakcji O-alkilowanych pochodnych cynchoniny z wymagającym sterycznie podstawnikiem grupy hydroksylowej **3.62** i **3.64-3.66**, obserwowałam spadek wydajności reakcji. Z dobrą wydajnością 83% otrzymałam także dimeryczną pochodną **3.59**.



Rysunek 3.7 IV-rzędowe sole niedomkniętych kryptandów bazujące na O-alkilowanych pochodnych cynchoniny

3.2.5. Badania kompleksotwórcze achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów

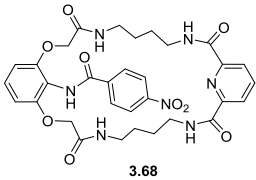
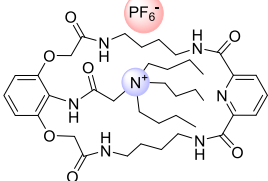
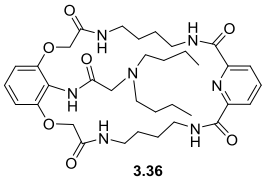
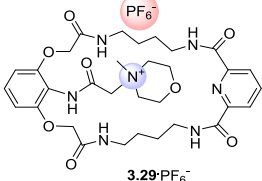
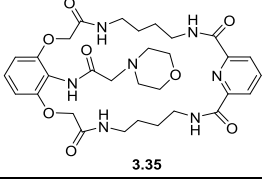
Wykorzystując doświadczenie naszego Zespołu w projektowaniu receptorów molekularnych, postanowiłam zbadać zdolności kompleksotwórcze achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów: terminalnych III-rzędowych amin oraz IV-rzędowych soli amoniowych. Poprzednio prowadzone badania wskazują, że zbliżone strukturalnie 26-członowe pochodne niedomkniętych kryptandów np.: **3.68**, wykazują preferencję do wiązania fosforanów, w układzie rozpuszczalnikowym DMSO- d_6 + 0,5% H₂O. Jednak w bardziej konkurencyjnych układach zawierających większy dodatek wody, wiązanie fosforanów nie było możliwe, ze względu na zbyt słabe oddziaływanie receptorów z anionami. Uważałam, że problem ten może zostać rozwiązany poprzez zastosowanie otrzymanych przeze mnie związków zawierających dodatnio naładowany atomu azotu w terminalnej pozycji lariatowej, co powinno znacząco wzmocnić siłę oddziaływania z anionami. Aminy III-rzędowe o analogicznej budowie, stanowią punkt odniesienia dla zaplanowanych badań i pozwolą na bezpośrednie porównanie wyników. Projektowanie nowych receptorów, selektywnie wiążących aniony w środowisku lepiej odzwierciedlającym warunki biologiczne, jest obecnie obszarem intensywnych badań w dziedzinie chemii supramolekularnej, a w szczególności duży nacisk położony jest na uzyskanie selektywności w stosunku do fosforanów, które są kluczowymi anionami z punktu widzenia medycyny, biologii czy ochrony środowiska. Miałam nadzieję, że otrzymane przeze mnie pochodne niedomkniętych kryptandów pozwolą na wypełnienie tej luki w badaniach nad selektywnymi receptorami anionów fosforanowych i dostarczą ciekawych wyników eksperymentalnych. Wgląd we właściwości kompleksotwórcze związków makrocyclicznych tego typu jest również bardzo istotnym elementem badań

dotyczących ich potencjalnego zastosowania w PTC. Wyznaczenie stałych trwałości kompleksów techniką miareczkowania pod kontrolą spektroskopii ^1H NMR, ma na celu wskazanie najistotniejszych elementów strukturalnych tych związków, odpowiadające za oddziaływanie z substratami oraz powinno pozwolić na określenie ich preferowanych geometrii. Badania kompleksotwórcze, poszerzone o wyniki RAS, mogą też pomóc w określeniu roli ramienia lariatowego w przyjęciu odpowiedniej konformacji związku makrocyklicznego w obecności cząsteczki gościa, co pozwoliłoby na bardziej racjonalne projektowanie potencjalnych katalizatorów PTC, bazujących na szkielecie niedomkniętych kryptandów.

Technika miareczkowania pod kontrolą spektroskopii ^1H NMR polega na stopniowym dodawaniu odpowiednio przygotowanego roztworu anionu, do roztworu receptora i każdorazowej rejestracji widma otrzymywanej mieszaniny. Podczas eksperymentu zmianie ulegają przesunięcia chemiczne protonów biorących udział w procesie kompleksowania, a największe zmiany obserwowane są dla tych oddziaływujących z anionem poprzez wiązania wodorowe. Dodatkowo zmiany konformacyjne cząsteczki receptora oraz oddziaływania dalekiego zasięgu z anionem, mogą modyfikować przesunięcia chemiczne pozostałych sygnałów. Zmiany przesunięć chemicznych poszczególnych protonów, w zależności od liczby dodanych ekwiwalentów anionu, opisuje się matematycznie z wykorzystaniem oprogramowania komputerowego, co pozwala na obliczenie stałych trwałości powstających kompleksów (K_a).^{126,127,128} W swoich badaniach wykorzystywałam program HypNMR2008, który wyznacza tak zwane krzywe dopasowania przesunięć chemicznych. Program daje możliwość obliczenia również krzywych teoretycznych wszystkich protonów biorących udział w procesie kompleksowania (model globalny), co powoduje zmniejszenie błędu wyznaczania K_a . Dzięki temu, technika miareczkowania pod kontrolą spektroskopii ^1H NMR, daje bardziej precyzyjne informacje o procesie kompleksowania w odróżnieniu od innych metod, takich jak mikrokalorymetria, czy metody spektrofotometryczne. Jednak należy zaznaczyć, że wartości K_a przekraczające $10\ 000\ \text{M}^{-1}$ obarczone są zbyt dużym błędem, aby można było je precyzyjnie wyznaczyć tą metodą. W przypadku stosowania IV-rzędowych soli amoniowych **3.26** i **3.29**, jako receptorów molekularnych, przed przystąpieniem do badań kompleksotwórczych, dokonałam wymiany przeciwjonu Cl^- na niekoordynujący anion PF_6^- . Wymiana anionu następowała poprzez zmieszanie makrocykla oraz soli AgPF_6 w metanolu, a po odsączeniu

osadu AgCl otrzymywałam czysty receptor z odpowiednim przeciwjonem. Następnie, przeprowadziłam szereg eksperymentów mających na celu wyznaczenie stałych trwałości kompleksów z modelowymi anionami o różnej geometrii. Do badań wybrałam tetraedyczny diwodorofosforan (H_2PO_4^-), trygonalny octan (CH_3CO_2^-), sferyczny chlorek (Cl^-) oraz benzoesan o bardziej złożonej strukturze (PhCO_2^-). Jako przeciwjon zawsze stosowałam kation tetrabutylamoniowy (TBA), o rozmytym ładunku dodatnim, co powoduje zmniejszenie jego gęstości, a w konsekwencji mniejsze przyciągające oddziaływanie z badanym anionem. Stężenie receptora w trakcie całego eksperymentu kompleksowania utrzymywałam na stałym poziomie, dzięki czemu wykluczyłam jego ewentualną autoasocjację.

Tabela 3.2 Stałe trwałości kompleksów $K_{1:1}$ i $K_{1:2}$ [M^{-1}], wyznaczone w $\text{DMSO}-d_6+0,5\% \text{H}_2\text{O}$ ^a

Makrocycliczny receptor	Badane aniony w postaci soli TBA			
	Cl^-	AcO^-	PhCO_2^-	H_2PO_4^-
 3.68	11 ^b	191 ^b	128 ^b	7 119 ^b 28 ^b
 3.26·PF ₆ ⁻	252	1 439	3 090	>10 ⁴
 3.36	- ^c	3 948 40	1 859 41	>10 ⁴
 3.29·PF ₆ ⁻	398 6	8 888 11	4 278	>10 ⁴
 3.35	1 009 11	1 082 41	3 343 52	>10 ⁴

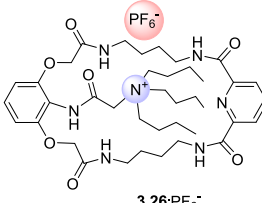
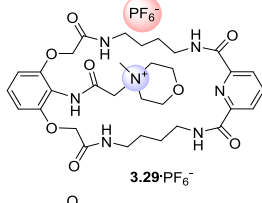
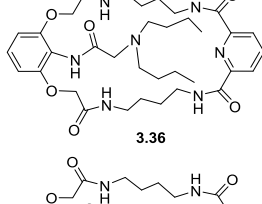
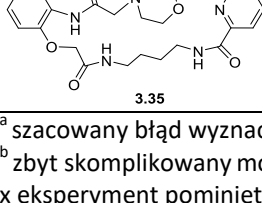
^a szacowany błąd wyznaczenia stałej trwałości wynosi <10%
^b dane opublikowane w *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6298.
^c zbyt skomplikowany model wiązania, aby móc wyznaczyć stałą trwałości

Miareczkowania prowadziłam wykorzystując modelowy rozpuszczalnik DMSO- d_6 z dodatkiem 0,5% wody, aby móc porównać wyniki moich badań z tymi poprzednio otrzymanymi w naszym Zespole dla pochodnej **3.68** (Tabela 3.2). Przeprowadzone badania wykazały, że otrzymane przeze mnie III-rzędowe makrocykliczne aminy **3.36** i **3.35** oraz analogiczne IV-rzędowe sole amoniowe **3.26**·PF $_6^-$ i **3.29**·PF $_6^-$ są bardzo dobrymi receptorami anionów. Stałe trwałości kompleksów z anionami karboksylanowymi zawierały się między 1082 a 8888 M $^{-1}$ przy czym receptory **3.36** i **3.29**·PF $_6^-$ mocniej kompleksowa anion AcO $^-$ a receptory **3.26**·PF $_6^-$ i **3.35** benzoesan. We wszystkich przypadkach aniony Cl $^-$ były najslabiej wiązane przez cząsteczkę makrocyklicznego gospodarza, przy czym stałe trwałości kompleksów plasowały się poniżej wartości 1 009 M $^{-1}$. Podobnie jak poprzednio badane pochodne typu **3.68**, nowe receptory również posiadają zdolność selektywnego wiązania anionów H $_2$ PO $_4^-$, co najprawdopodobniej jest związane z dopasowaną do tych anionów wielkością luki makrocyklicznej receptora oraz odpowiednią topologią donorów wiązań wodorowych. Jednak zmodyfikowane ramię lariatowe, ma niebagatelny wpływ na dodatkowe zwiększenie siły oddziaływania gospodarza i anionu diwodorofosforanowego. W przypadku III-rzędowych amin **3.36** i **3.35** może mieć to związek ze zwiększoną labilnością konformacyjną lariatowego wiązania amidowego, co umożliwia skierowanie donora wiązania wodorowego do wnętrza luki makrocyklicznej i wytworzenie silnego wiązania wodorowego z cząsteczką anionu. W przypadku IV-rzędowych soli amoniowych **3.26**·PF $_6^-$ i **3.29**·PF $_6^-$ efekt jest spotęgowany poprzez dodatkowe oddziaływanie elektrostatyczne z dodatnio naładowanym atomem azotu. Warto zaznaczyć, że ten ładunek dodatni jest najprawdopodobniej rozmyty na sąsiadujące atomy. Skutki opisanych modyfikacji objawią się to tym, że stałe trwałości zmierzone dla kompleksów z H $_2$ PO $_4^-$ z otrzymanymi przeze mnie receptorami plasowały się powyżej limitu detekcji techniki miareczkowania 1 H NMR ($K_a > 10^4$ M $^{-1}$).

W związku z powyższym prowadziłam dodatkowe eksperymenty w bardziej konkurencyjnym układzie rozpuszczalników, a mianowicie DMSO- d_6 ze zwiększonym dodatkiem metanolu- d_3 oraz wody (Tabela 3.3). Miareczkowania rozpocząłam od układów rozpuszczalnikowych zawierających dodatek metanolu. Eksperymenty z dodatkiem 10% CD $_3$ OH wykazały, że w takim medium stałe trwałości kompleksów z anionem H $_2$ PO $_4^-$ dla III-rzędowych amin **3.36** i **3.35** są znacznie niższe, a oddziaływania praktycznie zanikają

przy dodatku na poziomie 15%. Jest to spowodowane silnym oddziaływaniem cząsteczek metanolu z receptorem oraz zwiększoną solwatacją anionu.

Tabela 3.3 Stałe trwałości kompleksów $K_{1:1}$ oraz $K_{1:2}$ [M^{-1}] z anionem $H_2PO_4^-$ w postaci soli TBA, wyznaczone w różnych układach rozpuszczalników^a

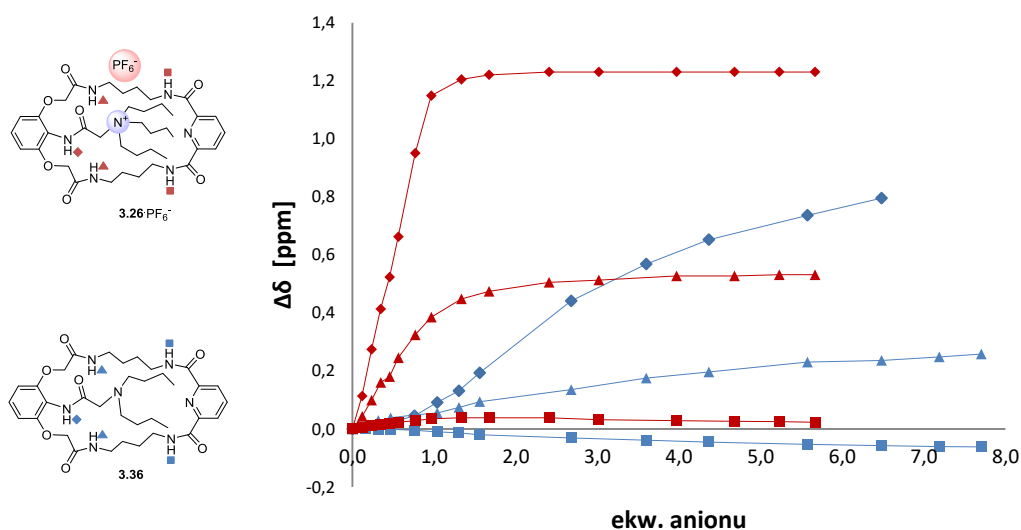
Makrocycliczny receptor	DMSO- d_6 +10% CD $_3$ OH	DMSO- d_6 +15% CD $_3$ OH	DMSO- d_6 +25% CD $_3$ OH	DMSO- d_6 +5% H $_2$ O	DMSO- d_6 +10% H $_2$ O
 3.26·PF $_6^-$	3 200 35	2 393 11	556 17	>10 4	1 180
 3.29·PF $_6^-$	8 731 820	5 176 92	1 632 79	>10 4	5 445 70
 3.36	2 754 32	21	x	1 630 55	_b
 3.35	_b	x	x	686 107	x

^a szacowany błąd wyznaczenia stałej trwałości wynosi <10%
^b zbyt skomplikowany model wiązania, aby móc wyznaczyć stałą trwałości
x eksperyment pominięto ze względu na zbyt niską wartość prognozowanej stałej trwałości

Natomiast w przypadku IV-rzędowych soli **3.26**·PF $_6^-$ i **3.29**·PF $_6^-$, konkurencja rozpuszczalnika z anionem jest znacznie słabsza. W przypadku tych receptorów nawet w układzie rozpuszczalnikowym zawierającym ¼ metanolu, stałe trwałości kompleksów z H $_2$ PO $_4^-$ są znaczące, i wynoszą odpowiednio 556 i 1632 M $^{-1}$. Naturalną kolejną rzeczą było sprawdzenie dodatku jeszcze bardziej konkurencyjnego rozpuszczalnika, jakim jest woda. Częstym problemem w tego typu badaniach jest wytrącanie się receptora z DMSO zawierającym więcej niż 1% wody, co obserwowano w przypadku związku **3.68**. Jak się jednak okazało stosując pochodne otrzymane przeze mnie, taki problem możemy wyeliminować. W przypadku eksperymentów przeprowadzonym w DMSO- d_6 + 5% H $_2$ O dla receptorów w postaci III-rzędowych amin **3.36** i **3.35** zaobserwowałam znacznie obniżenie wartości

stałych trwałości kompleksów z anionem H_2PO_4^- , odpowiednio 1630 i 686 M^{-1} . Natomiast IV-rzędowe sole amoniowe $\mathbf{3.26}\cdot\text{PF}_6^-$ i $\mathbf{3.29}\cdot\text{PF}_6^-$ w tych warunkach nadal wiązały anion H_2PO_4^- tak silnie, że wartości stałych trwałości kompleksów wynosiły powyżej 10^4 M^{-1} . W tym przypadku nawet dodatek 10% wody nie powodował zaniku oddziaływań z anionem, a stałe trwałości wynosiły 1180 oraz 5445 M^{-1} . Biorąc pod uwagę konkurencyjność środowiska, są to wartości bardzo wysokie. Te wyniki wstępne otwierają możliwość selektywnego wiązania anionów H_2PO_4^- w jeszcze bardziej polarnym układzie rozpuszczalników co jest wysoce pożądane z punktu widzenia późniejszych zastosowań tych związków, jako receptorów molekularnych. Dlatego dokładniejsze badania będą dalej kontynuowane. Co więcej, w literaturze opisanych jest bardzo niewiele receptorów zdolnych do wiązania anionów za pomocą wiązań wodorowych w wysoce zawodnionym DMSO i metanolu.

Niestety nie udało się otrzymać monokryształów kompleksów stosownych do badań RAS, więc aby uzyskać wgląd w sposób wiązania anionów H_2PO_4^- w luce makrocyklicznej, przeanalizowałam wykresy zmian przesunięć chemicznych protonów amidowych w trakcie eksperymentu prowadzonego w $\text{DMSO-}d_6 + 5\% \text{ H}_2\text{O}$ z receptorem $\mathbf{3.26}\cdot\text{PF}_6^-$ i $\mathbf{3.36}$ (Rysunek 3.8).



Rysunek 3.8 Porównanie zmian przesunięć chemicznych protonów amidowych receptorów $\mathbf{3.26}\cdot\text{PF}_6^-$ i $\mathbf{3.36}$

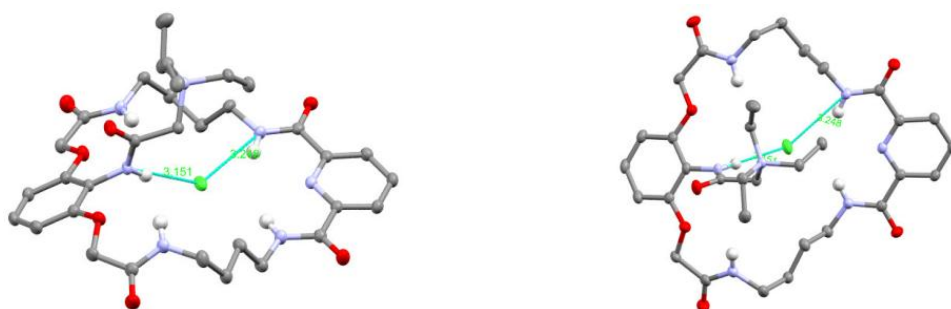
Dzięki temu, można jednoznacznie stwierdzić, że największy wkład w wytworzenie oddziaływania z cząsteczką gościa mają donory wiązań wodorowych ulokowane w ramieniu lariatowym oraz te przy pierścieniu fenylovym. Oznacza to, że wiązanie anionu odbywa się głównie „po lewej stronie” makropierścienia, a ugrupowania amidowe jednostki kwasu dipikolinowego mają charakter jedynie wspomagający. Prawdopodobnie

jest to spowodowane obecnością wolnej pary elektronowej na pirydyniowym atomie azotu, która „odpycha” wiązany anion. Dzięki takiemu modelowi wiązania cząsteczki gościa, możliwe jest osłonięcie jego jednej strony przez podstawnik ramienia lariatowego, co może mieć niebagatelny wpływ w przypadku oddziaływań ze związkami chiralnych w procesach katalitycznych czy też w rozpoznaniu chiralnym. Wyniki pokazują również kluczową rolę dodatniego ładunku na lariatowym atomie azotu, jako czynnika zwiększającego efektywność kompleksowania anionów H_2PO_4^- , co demonstrują wyższe wartości stałych trwałości z receptorami posiadającymi IV-rzędowe sole amoniowe w swojej strukturze.

3.2.6. Badania strukturalne achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów

Otrzymane przeze mnie makrocykliczne III-rzędowe aminy oraz IV-rzędowe sole amoniowe niedomkniętych kryptandów, postanowiłam szczegółowo zbadać również pod kątem poznania i porównania ich właściwości strukturalnych w ciele stałym. W tym celu stosowne monokryształy, uzyskane poprzez powolne odparowanie roztworu związków z acetonitrylu z niewielkim dodatkiem wody, poddałam badaniom konformacyjnych z wykorzystaniem RAS. Udało mi się uzyskać monokryształy o dyfrakcyjnej czystości dla czterech zróżnicowanych strukturalnie związków makrocyklicznych, a otrzymane wyniki analizy konformacyjnej pozwoliły na pozyskanie informacji istotnych w dalszych badaniach.

Makrocykl **3.23** krystalizuje w opisanych warunkach w formie ko-kryształu z jedną cząsteczką rozpuszczalnika $3.23 \subset \text{ACN}$, w konformacji przedstawionej na Rysunku 3.9.

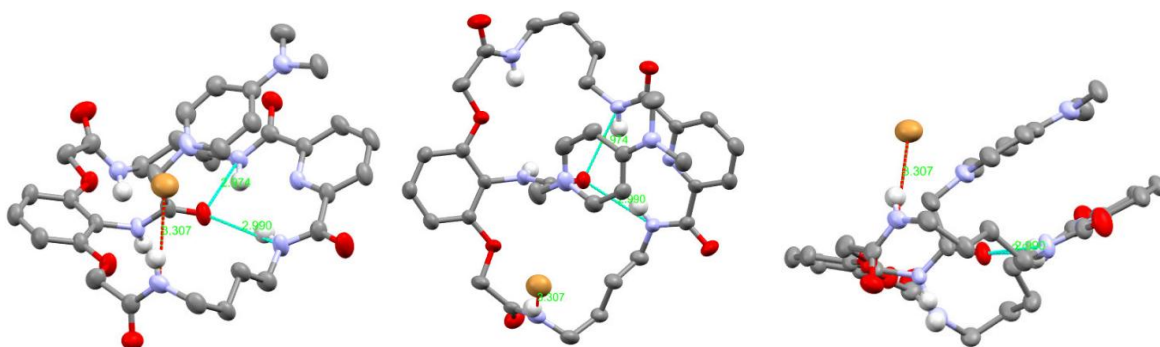


Rysunek 3.9 Struktura krystalograficzna związku **3.23** (termiczne elipsoidy na poziomie prawdopodobieństwa 50%)

Grupy amidowe w układzie dipikolinowym przyjmują ułożenie w relacji *syn-syn*, podobnie jak grupy amidowe przy pierścieniu fenylowym. W połączeniu z konformacją ugrupowania lariatowego, prowadzi to do zbieżnego ułożenia pięciu dostępnych donorów wiązań wodorowych skierowanych do wnętrza luki makrocyklicznej, w której znajduje się

Można więc sądzić, że pomimo braku ujemnego ładunku cząsteczka wody jest bardziej preferowanym gościem w luce makrocyklicznej. Dodatkowo, obecność wody powoduje powstanie charakterystycznych sieci wiązań wodorowych między dwoma cząsteczkami gospodarza i anionem, tworząc klaster przedstawiony na Rysunku 3.11.

Monokryształ pochodnej **3.32** z aromatycznym podstawnikiem w ramieniu lariatowym, uzyskałam dla soli bromkowej **3.32**·Br. W tym przypadku RAS wykazała, że makrocykl przyjmuje wygiętą, U-kształtną konformację, co jest efektem oddziaływania π - π między pierścieniem pirydynowym makrocykla i lariatowym podstawnikiem aromatycznym (Rysunek 3.12). Dodatkowo można zaobserwować, że grupa amidowa w ramieniu lariatowym znajduje się w konformacji *cis*, uważaną za mniej preferowaną energetycznie. Jednak takie ułożenie jest stabilizowane przez wytworzenie przez tę grupę amidową, dwóch wiązań wodorowych z grupami CONH jednostki dipikolinowej ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}}=2.97$ Å oraz $d_{\text{N-H}\cdots\text{O}}=2.99$ Å).

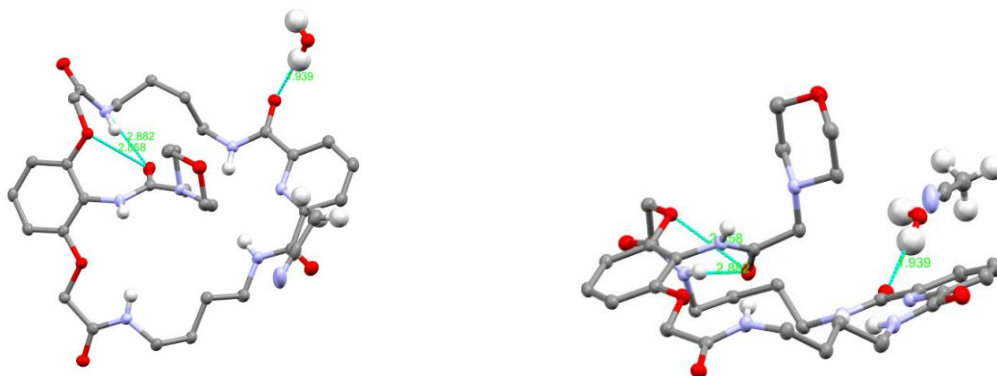


Rysunek 3.12 Struktura krystalograficzna związku **3.22**·Br (termiczne elipsoidy na poziome prawdopodobieństwa 50%)

Przyjęcie takiej konformacji przez makropierścień, prawdopodobnie powoduje „wypchnięcie” anionu Br^- poza lukę makrocykliczną, przez co oddziałuje on tylko z jednym donorem wiązania wodorowego ($d_{\text{N-H}\cdots\text{Br}}=3.97$ Å), tym skierowanym poza lukę makrocykliczną. Analiza tej struktury krystalograficznej ujawniła jak istotny jest wpływ podstawnika lariatowego na globalną konformację związku makrocyklicznego, co może determinować jego potencjalne zdolności kompleksotwórcze oraz katalityczne.

Z kolei, w otrzymanym monokryształe III-rzędowej aminy **3.35** znajduje się dodatkowo cząsteczka acetonitrylu i wody (Rysunek 3.13). W strukturze krystalograficznej widoczne są dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}}=2.88$ Å, $d_{\text{C-O}\cdots\text{O}}=2.86$ Å), które powodują rotację lariatowej grupy amidowej, przez co jest ona prawie równoległa do

makropierścienia. Luka makrocykliczna pozostaje pusta, prawdopodobnie ze względu na zbyt silne i konkurencyjne oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Podstawnik aminowy, podobnie jak w przypadku IV-rzędowej soli amoniowej **3.35**, znajduje się ponad płaszczyzną makropierścienia.



Rysunek 3.13 Struktura krystalograficzna związku **3.35** (termiczne elipsoidy na poziomie prawdopodobieństwa 50%)

Podsumowując, usytuowanie ramienia lariatowego IV-rzędowych soli amoniowych pozwala sądzić, że w trakcie reakcji w warunkach PTC, możliwy będzie transport zasady niezahamowany przez oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Ponadto, rodzaj użytego podstawnika będzie miał wpływ na kwasowość amidowego protonu lariatowego, kluczowego dla wiązania cząsteczki gościa. Umożliwi to regulację siły tworzącego się wiązania wodorowego. Dodatkowo rodzaj aminy umieszczonej na końcu ramienia lariatowego, może wpływać na globalną konformację makrocykla, określając tym samym jego właściwości. Analiza strukturalna związku **3.23** pozwala sądzić, że w trakcie procesu katalicznego odpowiedni substrat będzie musiał zająć miejsce anionu chlorkowego w pobliżu luki makrocyklicznej. Biorąc to pod uwagę, korzystne jest niewielkie powinowactwo badanej grupy związków do anionów chlorkowych, wykazane podczas wcześniejszych badań kompleksotwórczych. Na podstawie wyników RAS przedstawiciela III-rzędowych amin **3.35**, można osądzić że dostępność luki makrocyklicznej tej grupy związków makrocyklicznych jest obniżona ze względu na istnienie wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań, co znacznie utrudnia wytworzenie kompleksu z cząsteczką gościa. Ma to wpływ na mniejszą użyteczność III-rzędowych amin w procesach rozpoznania molekularnego, jak również w procesach katalitycznych w warunkach PTC.

3.2.7. Konkluzje

W tej części *Badań Własnych* przedstawiłam proces projektowania i otrzymywania pochodnych niedomkniętych kryptandów, jako potencjalnych katalizatorów PTC. Opracowana ścieżka syntetyczna, była na tyle uniwersalna, że umożliwiała efektywne uzyskanie szeregu pochodnych modyfikowanych w ramieniu lariatowym, na drodze wysokociśnieniowej postfunkcjonalizacji makrocyklicznych prekursorów. Pozwoliło to na otrzymanie achiralnych III-rzędowych amin, jak również achiralnych i chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych z wysokimi wydajnościami. Właściwości kompleksotwórcze otrzymanych związków zademonstrowałam na arbitralnie wybranych przykładach, prowadząc badania z wykorzystaniem modelowych anionów. Zaprezentowane wyniki badań kompleksotwórczych ujawniły wysokie powinowactwo makrocyklicznych soli niedomkniętych kryptandów do anionu H_2PO_4^- nawet w bardzo konkurencyjnym układzie rozpuszczalników. Przeprowadzone w ten sposób systematyczne badania, pozwalają na racjonalizację i uogólnienie podejścia do projektowania nowych, efektywnych i selektywnych receptorów oraz katalizatorów. Z drugiej zaś strony, analiza wyników RAS ujawniła preferencje konformacyjne zaprojektowanych związków, jednocześnie demonstrując jak podstawnik ramienia lariatowego wpływa na organizację struktury makrocykli. Uzyskane rezultaty umożliwiają bezpośrednie powiązanie struktury modyfikowanych niedomkniętych kryptandów z ich właściwościami. Ta wiedza niewątpliwie, pomoże w zrozumieniu sposobu działania tych makrocyklicznych związków, jako potencjalnych katalizatorów PTC i pomoże w precyzyjniejszym planowaniu ich dalszego zastosowania.

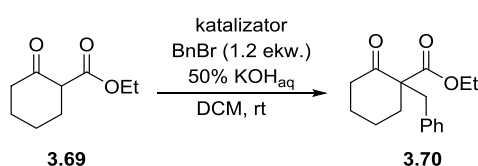
3.3. Ewaluacja aktywności katalitycznej achiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów

Jak wspomniałam we wprowadzeniu, zastosowanie makrocyklicznych receptorów anionów w roli katalizatorów PTC jest tematem do tej pory praktycznie nieeksploatowanym. Z tego względu, tak istotne było wstępne zbadanie achiralnych katalizatorów w modelowych reakcjach. Pozwoliło to porównać właściwości nowych katalizatorów PTC z tymi stosowanymi do tej pory. Dodatkowo przeprowadzone wcześniej badania kompleksotwórcze i RAS, ułatwiły określenie ich potencjalnego sposobu działania. W tym rozdziale przedstawię wyniki ewaluacji aktywności katalitycznej IV-rzędowych soli

niedomkniętych kryptandów na przykładzie istotnych według mnie przekształceń: reakcji benzylowania β -ketoestru, addycji Michaela oraz reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

3.3.1. Reakcja benzylowania *tert*-butylowego β -ketoestru

Rozpoczynając badania, przetestowałam właściwości katalityczne achiralnych IV-rzędowych soli niedomkniętych kryptandów w reakcji benzylowania β -ketoestru **3.69** w klasycznych warunkach PTC z wykorzystaniem 50% wodnego roztworu wodorotlenku potasu (Schemat 3.6).



Schemat 3.6 Reakcja benzylowania β -ketoestru **3.69** w warunkach PTC

W warunkach przedstawionych na powyższym Schemacie, bez dodatku katalizatora reakcja przebiegała wolno (wydajność 50% po 24 godzinach) a dodatkowo obserwowałam tworzenie się produktu ubocznego. W tych samych warunkach przeprowadziłam reakcje z powszechnie stosowanymi katalizatorami PTC, czyli solami tetrabutylamoniowymi i eterami koronowymi, aby móc ocenić efektywność opracowanych przeze mnie hybrydowych, makrocyclicznych katalizatorów PTC **3.23-3.33**. Reakcje z użyciem klasycznych katalizatorów zachodziły w stosunkowo krótkim czasie (1-4 godziny), ale wydajność reakcji wynosiła zwykle około 80% (Tabela 3.4).

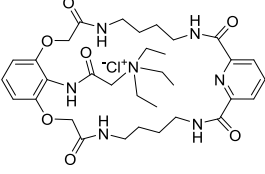
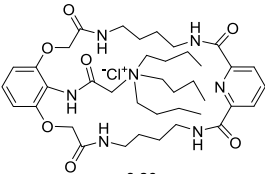
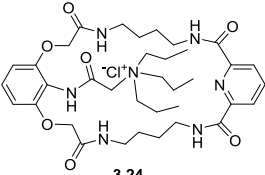
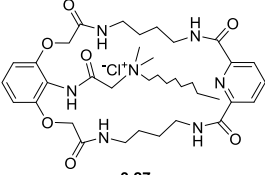
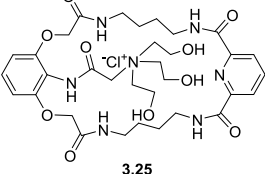
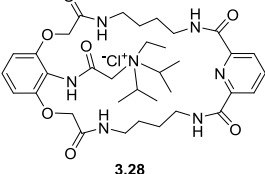
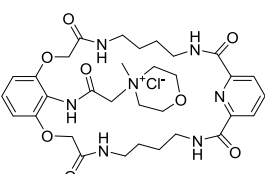
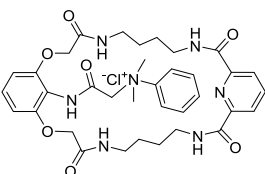
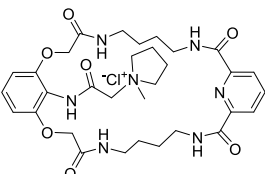
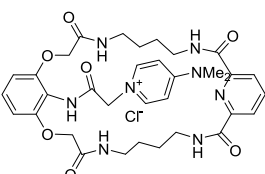
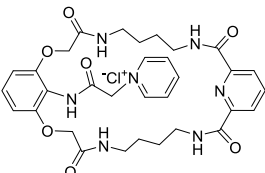
Tabela 3.1 Reakcja benzylowania β -ketoestru **3.69** z użyciem klasycznych katalizatorów PTC

Katalizator (2.5 mol%)	Czas reakcji	Wydajność reakcji
bez katalizatora	24 godz.	50%
TBACl	4 godz.	79%
TBAI	2 godz.	83%
TBABr	1.5 godz.	82%
18-korona-6	1 godz.	80%
kryptofix	2 godz.	70%

Używając soli niedomkniętych kryptandów **3.23-3.33** zaobserwowałam lepsze wydajności badanej reakcji (83-95%), a pożądany produkt, zależnie od użytej pochodnej, powstawał

w ciągu 2-15 godzin (Tabela 3.3). W przypadku katalizatorów **3.25** i **3.28**, znaczna zawada steryczna w ramieniu lariatowym powodowała spadek ich efektywności. Podobnie znacznie dłuższy czas reakcji obserwowałam dla katalizatorów **3.31** i **3.33** z podstawnikami aromatycznymi. Z drugiej strony, pochodne charakteryzujące się względną labilnością terminalnej funkcji aminowej, tak jak pochodne **3.24**, **3.26**, **3.27**, **3.29** i **3.30** wykazywały lepsze właściwości katalityczne. Najlepszy wynik zanotowałam dla katalizatora **3.23**, gdy reakcja zachodziła w ciągu 2 godzin z wydajnością 90%.

Tabela 3.2 Efektywność reakcji benzylowania β -ketoestru **3.69** z użyciem soli niedomkniętych kryptandów

Katalizator (2.5 mol%)	Czas reakcji	Wydajność	Katalizator (2.5 mol%)	Czas reakcji	Wydajność
 3.23	2 godz.	90%	 3.26	3.5 godz.	89%
 3.24	3 godz.	90%	 3.27	5 godz.	93%
 3.25	15 godz.	95%	 3.28	14 godz.	88%
 3.29	4 godz.	83%	 3.31	12 godz.	85%
 3.30	3.5 godz.	90%	 3.32	3 godz.	80%
			 3.33	12 godz.	95%

Większy dodatek katalizatora **3.23** (5 mol%) nie powodował wzrostu wydajności reakcji, jedynie skrócił jej czas o około 25%. Z kolei zastosowanie 1 mol% katalizatora **3.23** nie powodowało spadku wydajności reakcji, a jedynie jej wydłużenie (Tabela 3.4). Wysokie selektywności reakcji katalizowanych solami niedomkniętych kryptandów, potwierdzają hipotezę preorganizacji substartów, dzięki wytworzeniu przez katalizator wiązań wodorowych z grupami karbonyłowymi β -ketoestru **3.69**. Niemniej jednak, transport zasady z warstwy wodnej do rozpuszczalnika organicznego, przez IV-grupę amoniową w ramieniu lariatowym, nie jest wystarczająco wydajny, co powoduje nieco wolniejszy przebieg reakcji w porównaniu z klasycznymi katalizatorami PTC. Prawdopodobnie jest to również związane z innym mechanizmem reakcji. Dlatego, aby zwiększyć dostępność zasady, jako dodatek do reakcji postanowiłam zastosować eter koronowy 18-korona-6. Miałam nadzieję, że pozwoli to potwierdzić kooperatywny sposób działania obu katalizatorów. Dzięki użyciu 2.5 mol% katalizatora **3.23** w obecności takiej samej ilości 18-korony-6, możliwe było otrzymanie produktu z wydajnością 98% już po 15 minutach. Oddziaływanie eteru koronowego z kationem potasowym, polepszyło transport zasady z fazy wodnej do fazy organicznej, co przyspieszyło przebieg reakcji, a makrocykliczne rusztowanie katalizatora **3.23** zapewniło odpowiednią orientację substratu, poprzez wytworzenie wiązań wodorowych, co z kolei powodowało selektywne powstawanie pożądanego produktu **3.70** z wysokimi wydajnościami.

Tabela 3.3 Efektywność reakcji z dodatkiem 5 mol% i 1 mol% katalizatora, oraz z zastosowaniem 18-korony-6

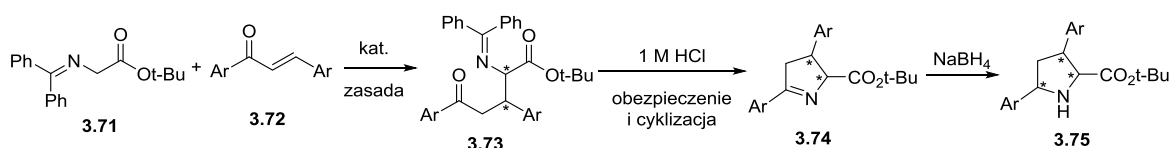
Katalizator	Czas reakcji	Wydajność reakcji
3.23 (5 mol%)	1.5 godz.	92%
3.23 (1 mol%)	4 godz.	90%
3.23 (2.5 mol%) + 18-C-6(2.5 mol%)	0.25 godz.	98%

Przedstawione wcześniej wyniki badań RAS katalizatora **3.23** (Rysunek 3.9), wyjaśniają rolę grup amidowych w organizacji anionowych indywiduów, ale także uwydatniają wpływ podstawników znajdujących się w ramieniu lariatowym na aktywność katalityczną. Odpowiednio dobrane podstawniki mogą wpływać na konformację makropierścienia, generując zawadę steryczną w okolicy luki makrocyklicznej, ale mogą też wpływać na kwasowość protonu amidowego, co przekłada się na siłę wiązania wodorowego wytworzonego w ramieniu lariatowym. Dodatkowo zmieniająca się lipofilowość

IV-rzędowego centrum ma znaczący wpływ na efektywność transportu zasady. Znajduje to odzwierciedlenie w zwiększonej aktywności katalitycznej alifatycznych pochodnych i zmniejszoną aktywność dla tych z aromatycznym podstawnikiem aminowym w ramieniu lariatowym. Niniejsze wyniki, wraz z opisem syntezy achiralnych katalizatorów PTC zostały opublikowane na łamach czasopisma *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 1308–1314.

3.3.2. Wysokociśnieniowa reakcja Michaela α,β -nienasyconych ketonów z pochodną glicyny

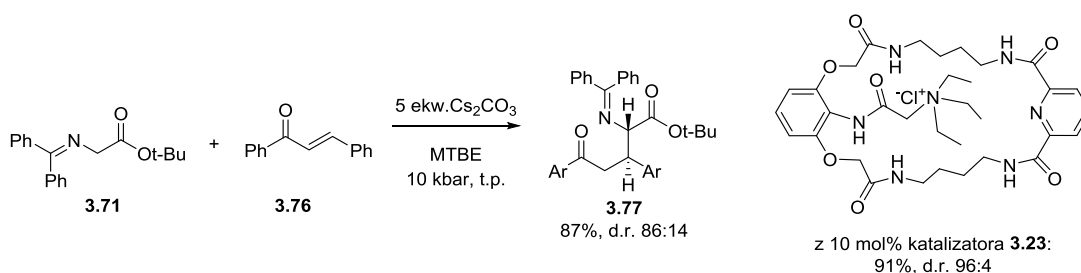
Następnym tematem związanym z ewaluacją IV-rzędowych soli niedomkniętych kryptandów, który przykuł moją uwagę, było sprawdzenie ich aktywności w reakcji addycji Michaela pomiędzy estrem *tert*-butylowym N-(difenylometyleno)glicyny **3.71** i *E*-chalkonami. Otrzymywane w ten sposób pochodne aminokwasów, posiadające dwa centra stereogeniczne, stanowią ważne bloki budulcowe w syntezie związków wykazujących aktywność biologiczną (Schemat 3.7). Opracowano również wiele asymetrycznych wariantów tego typu reakcji.^{129,130,131}



Schemat 3.7 Reakcja Michaela i postfunkcjonalizacja otrzymanego adduktu

Objętość aktywacji reakcji addycji na ogół plasuje się w zakresie -7 do -50 cm^3/mol , dlatego przewidywałam, że warunki wysokociśnieniowe mogą mieć znaczący wpływ na jej przebieg. Dodatkowo w warunkach wysokiego ciśnienia często obserwowano zmiany regio- i stereoselektywności różnych reakcji. Jednak przebieg reakcji Michaela zachodzącej pomiędzy pochodnymi glicyny i *E*-chalkonami nie był dotąd badany w warunkach wysokiego ciśnienia, dlatego postanowiłam zająć się tym zagadnieniem.

W pierwszej kolejności, sprawdziłam przebieg modelowej reakcji pod ciśnieniem 10kbar i w temperaturze pokojowej, bez dodatku katalizatora, z użyciem Cs_2CO_3 jako zasady oraz MTBE jako rozpuszczalnika. Po 48 godzinach reakcji produkt otrzymałam z wydajnością 87% i z przewagą diastereoizomeru *trans* (d.r. 86:14). Stosując dodatek 10 mol% katalizatora **3.23** w analogicznych warunkach otrzymywałam produkt z porównywalną wydajnością 91%, ale znacznie lepszą diastereoselektywnością (d.r. 96:4) (Schemat 3.8).



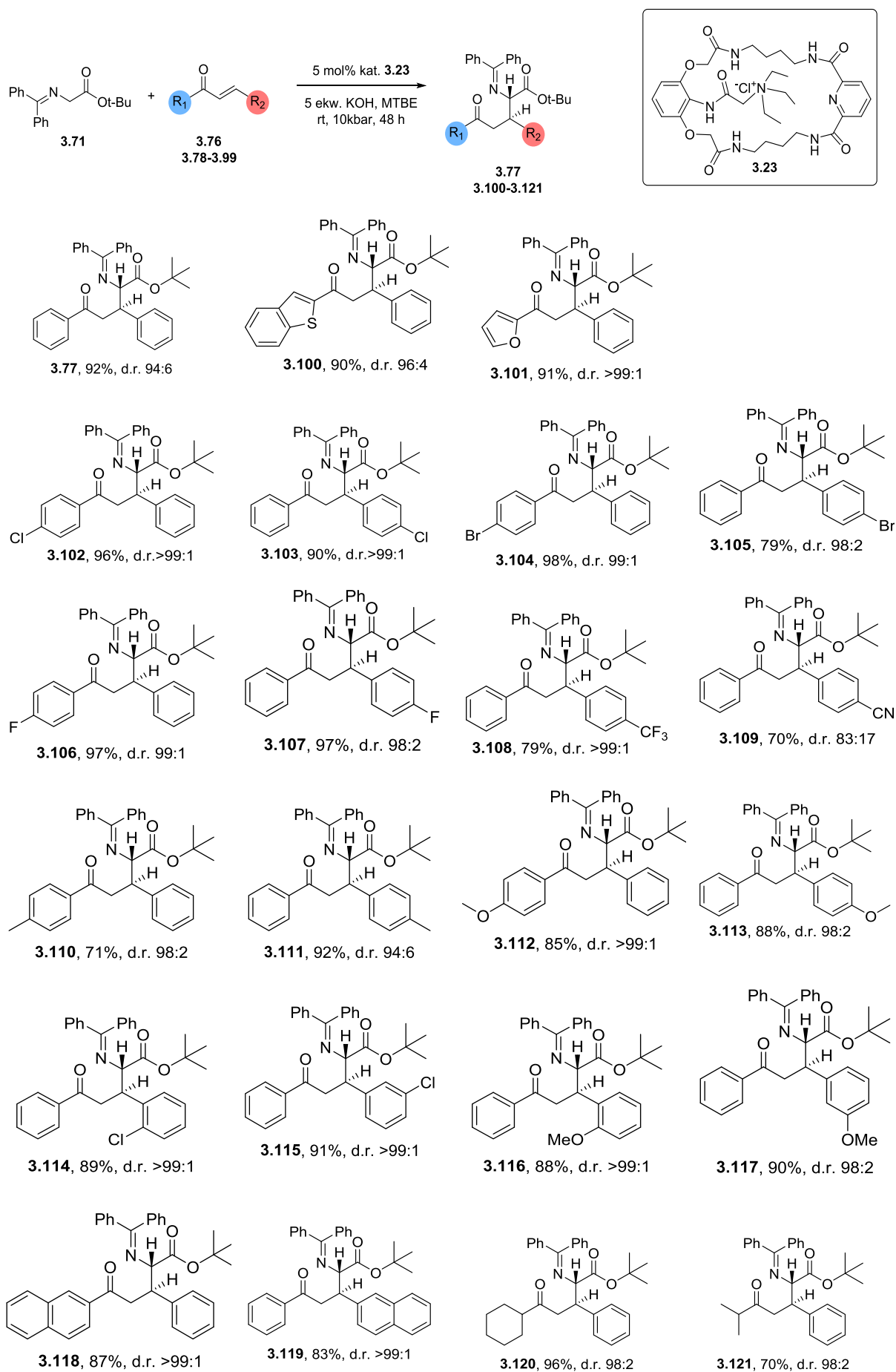
Schemat 3.8 Reakcja Michaela w warunkach wysokiego ciśnienia

Biorąc pod uwagę ten pozytywny wynik, rozpoczęłam optymalizację warunków reakcji, od przetestowania szeregu rozpuszczalników organicznych. W warunkach wysokociśnieniowych zmieniają one swoje właściwości, dlatego w planowaniu eksperymentów należy zwrócić uwagę głównie na znaczny wzrost ich lepkości i na temperatury krzepnięcia. Spośród grupy najczęściej stosowanych rozpuszczalników w warunkach wysokociśnieniowych takich jak: toluen, DCM, THF, cykloheksan, Et₂O oraz MTBE, reakcja z użyciem tego ostatniego miała szybki i czysty przebieg. Z tego względu w dalszych krokach optymalizacji, stosowałam MTBE jako optymalny rozpuszczalnik dla badanej reakcji. Ponadto, sprawdziłam szereg zasad między innymi węgla: potasu i baru oraz wodorotlenki: potasu i cezu. Stosując węgiel potasu lub baru w ogóle nie obserwowałam konwersji substratów, a najlepsze rezultaty otrzymywałam stosując KOH (95%, d.r. 99:1). W następnej kolejności zmniejszyłam ilość katalizatora dodawanego do reakcji o połowę. Niestety dodatek katalizatora niższy niż 5 mol% powodował spadek diastereoselektywności reakcji. Czas reakcji był stosunkowo długi, więc postanowiłam nie testować już innych warunków ciśnieniowych. W zoptymalizowanych warunkach reakcji (5 mol% kat. **3.23**, 5 ekw. KOH, MTBE) sprawdziłam szereg achiralnych katalizatorów PTC **3.23-3.33**. Wykazywały one bardzo zbliżone właściwości katalityczne, dlatego postanowiłam dalej wykorzystywać katalizator **3.23**, który jest najłatwiej dostępny i tani w syntezie.

Podsumowanie opisanych pokrótce rezultatów przeprowadzonej optymalizacji warunków reakcji, znajduje się w Tabeli 3.8, w zestawieniu z analogicznymi danymi dotyczącymi reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, które będę omawiała w kolejnym rozdziale. Ma to na celu ułatwienie Czytelnikowi analizę konkurencyjności obu reakcji.

Wracając do meritum, sprawdziłam również zakres stosowalności metody wykorzystując α,β -nienasycone ketony **3.78-3.99** zróżnicowane pod kątem podstawników R₁ i R₂, przy

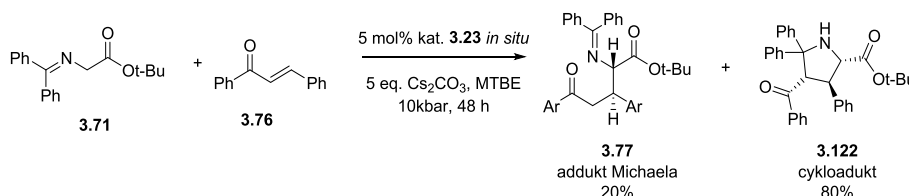
czym zawsze jednym z nich była grupa fenylowa (Schemat 3.9). W większości przypadków, porównałam wpływ tego samego podstawnika umieszczonego w cząsteczce substratu po stronie grupy karbonylowej (jako podstawnik R_1) lub po stronie wiązania podwójnego (jako podstawnik R_2). Produkt był otrzymywany z przewagą diastereoizomeru *trans*, co zostało potwierdzone poprzez porównanie danym analitycznych z tymi opisanymi w literaturze. Znakomite wydajności i diastereoselektywności otrzymywałam w reakcjach z α,β -nienasyconymi ketonami posiadającymi grupy wyciągające elektrony w pozycji *para* pierścienia fenylowego, takie jak -Cl, -Br, -F i -CF₃ (**3.102-3.108**, 80-97%, d.r. od 98:2 do >99:1). Natomiast spadek selektywności obserwowałam w reakcji z pochodną *para*-nitrylową **3.109** (70%, d.r. 83:17). Wykorzystując substraty *para*-podstawione grupami donującymi elektrony, obserwowałam również bardzo wysokie wydajności i selektywności reakcji (**3.110-3.113**, 71-92%, d.r. od 94:6 do >99:1). Podobnie rozbudowanie podstawnika aromatycznego o dodatkowy pierścień fenylowy lub obecność heteroatomów nie miało negatywnego wpływu na wydajność i diastereoselektywność badanej reakcji (**3.100**, **3.101**, **3.118** i **3.119**, 83-92%, d.r. od 96:4 do >99:1). Bardzo dobre rezultaty zanotowałam również w reakcjach *orto*-podstawionych pochodnych **3.114-3.116** (odpowiednio 88%, d.r. >99:1 oraz 89% d.r. >99:1) oraz *meta*-podstawionych pochodnych **3.115-3.117** (odpowiednio 90%, d.r. 98:2 i 91%, >99:1). Ponadto, wysokie selektywności otrzymałam dla wymagających pochodnych **3.120** i **3.121** z podstawnikiem alifatycznym przy grupie karbonylowej (odpowiednio 96%, d.r. 98:2 oraz 70%, d.r. 98:2). Konkludując, produkty otrzymywałam z bardzo dobrymi wydajnościami w zakresie 70-99%, oraz stosunkami diastereoizomerów od 83:17 do >99:1.



Schemat 3.9: Zakres stosowalności metody

3.3.3. Wysokociśnieniowa reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji α,β -nienasyconych ketonów z pochodną glicyny

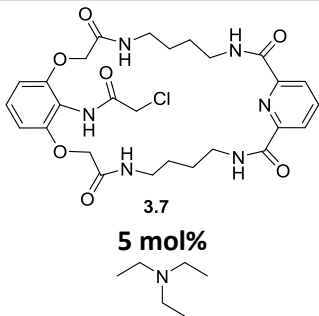
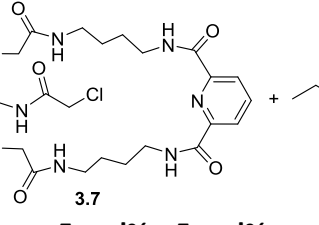
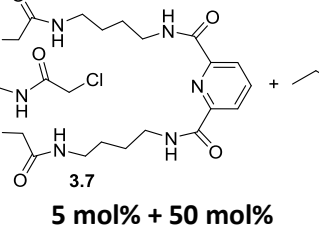
Biorąc pod uwagę fakt, że synteza katalizatora stosowanego w reakcji Michaela była bardzo wydajnym procesem w warunkach wysokociśnieniowych, postanowiłam sprawdzić możliwość generowania go *in situ*, dodając do reakcji 5 mol% makrocyklicznego prekursora **3.7** i odpowiedni ekwiwalent trietyloaminy w obecności Cs_2CO_3 (Schemat 3.10).



Schemat 3.10 Reaktywność substratów pod wysokim ciśnieniem podczas generowania katalizatora *in situ*

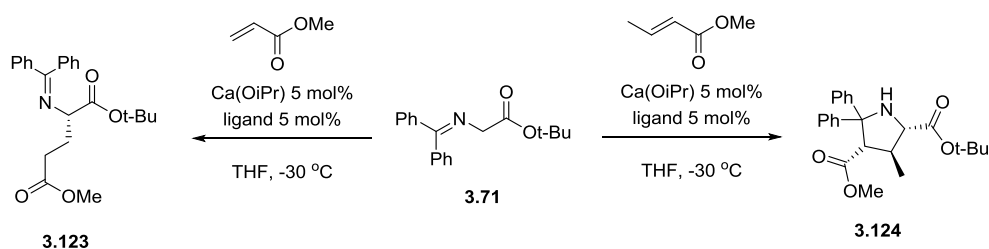
Nieoczekiwanie, otrzymywałam dodatkowy produkt reakcji, a mianowicie podstawioną pochodną proliny powstającą w przewadze, na drodze konkurencyjnej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Przeprowadziłam eksperymenty kontrolne, przedstawione w Tabeli 3.7, aby zrozumieć zależności rządzące takim przebiegiem tej reakcji. Prowadząc reakcję wobec 5 mol% makrocyklicznego chlorku **3.7**, obserwowałam powstawanie obu produktów w praktycznie jednakowych ilościach, co oznacza iż makrocykl w niewielkim stopniu promuje tworzenie się cykloadduktu. Silniejszy efekt konkurencyjny obserwowałam w przypadku reakcji z dodatkiem 50 mol% trietyloaminy, która dawała produkt w postaci mieszaniny obu diastereoizomerów. Dużo lepszą kontrolę nad reakcją dawało połączenie obu tych czynników, czyli wspomniane wcześniej generowanie katalizatora *in situ*, kiedy to produkt 1,3-dipolarnej cykloaddycji otrzymywałam z wydajnością 80% i d.r. 73:27. Przeprowadziłam dodatkowy eksperyment zwiększając dodatek trietyloaminy 10-krotnie, gdyż liczyłam na szybsze formowanie się finalnego katalizatora **3.23**. Zaobserwowałam wzrost diastereoselektywności reakcji do d.r. 85:15.

Tabela 3.7 Efektywność reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji

Katalizator	Warunki reakcji	Główny produkt (wydajność, d.r.)
 <p>3.7 5 mol%</p>	5 ekw. Cs ₂ CO ₃ , t.p.	Cykloaddukt 3.122 (54%, d.r. 87:13)
 <p>3.7 5 mol% + 5 mol%</p>	5 ekw. Cs ₂ CO ₃ , t.p.	Cykloaddukt 3.122 (60%, d.r. 1:1)
 <p>3.7 5 mol% + 50 mol%</p>	5 ekw. Cs ₂ CO ₃ , t.p.	Cykloaddukt 3.122 (80%, d.r. 85:15)

Sprawdzając literaturę dotyczącą tego tematu zauważyłam, że w reakcji pochodnych glicyny z *E*-chalkonami obserwowano tylko produkty reakcji Michaela, nie natknęłam się na wzmianki o żadnych znaczących produktach ubocznych, lecz należy zaznaczyć że wszystkie te badania dotyczyły reakcji pod ciśnieniem atmosferycznym. W warunkach wysokociśnieniowych, które jak dotąd nie były sprawdzane dla tej reakcji, reaktywność substratów ulega drastycznej zmianie, gdyż zarówno reakcja Michaela jak i 1,3-dipolarnej cykloaddycji są faworyzowane przez wzrost ciśnienia. Czytając na temat otrzymywania podobnych pochodnych proliny w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, zauważyłam, że zwykle zachodzą one w obecności metalicznego katalizatora. Ponadto, częstym dodatkiem do tych reakcji jest tri etyloamina, co wyjaśniałoby w pewnym sposób otrzymane przeze mnie wyniki. Jedynym literaturowym przykładem podobnej konkurencji obu reakcji, są badania z zastosowaniem kompleksów wapnia przeprowadzone w grupie Kobayashi.¹³² W serii prac opisywał zależność powstawania preferowanego produktu od użytego α,β -nienasyconego związku karbonylowego. Gdy do reakcji z pochodną glicyny **3.71** używano akrylanu metylu, obserwowano powstawanie adduktu Michaela **3.123**, jako

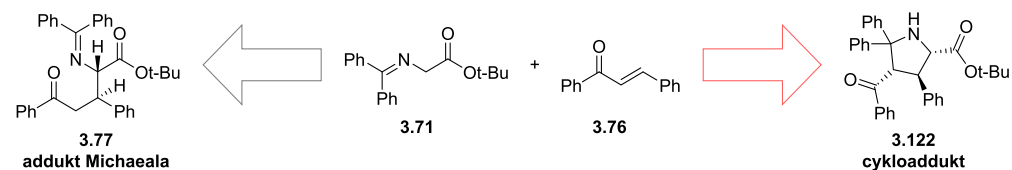
głównego produktu, natomiast reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji zachodziła wydajniej z krotonianem metylu **3.124** (Schemat 3.11).

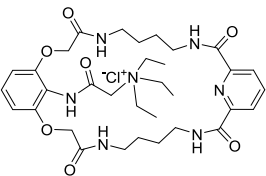
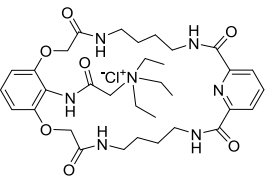
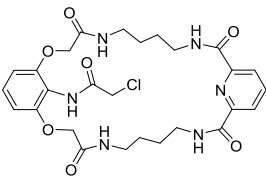
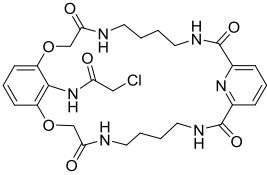


Schemat 3.11 Reaktywność iminy **3.71** w reakcji Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddycji

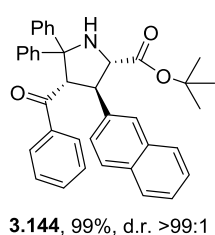
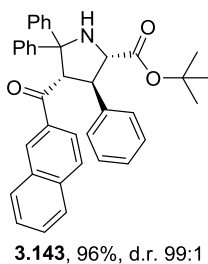
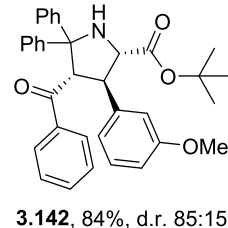
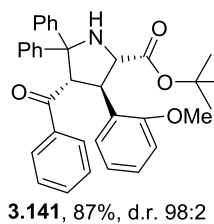
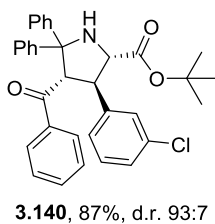
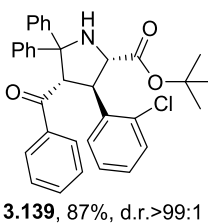
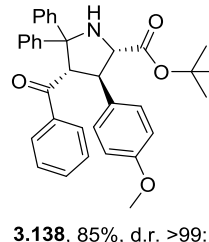
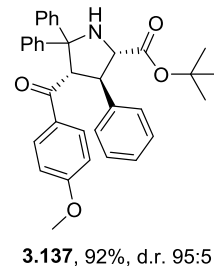
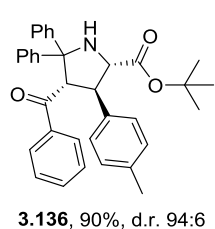
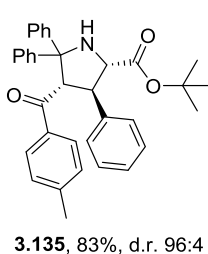
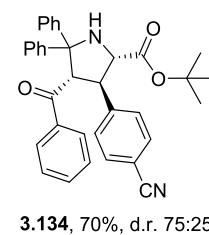
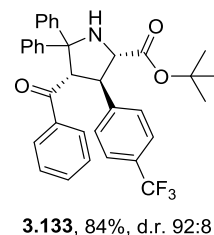
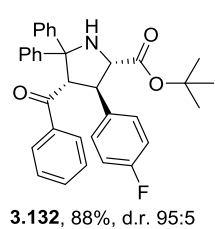
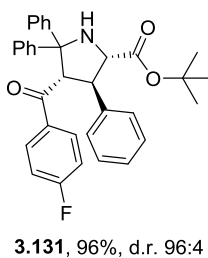
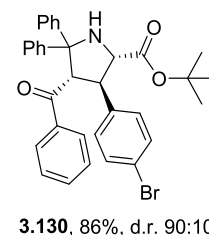
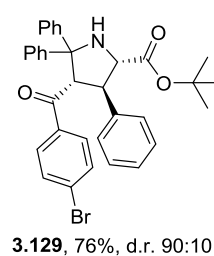
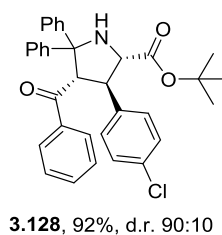
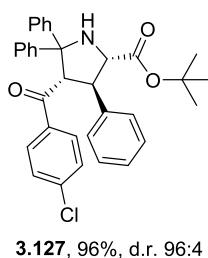
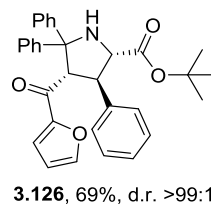
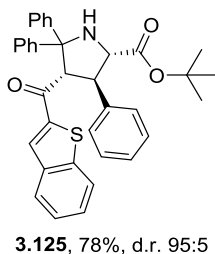
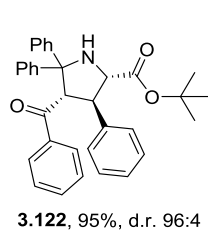
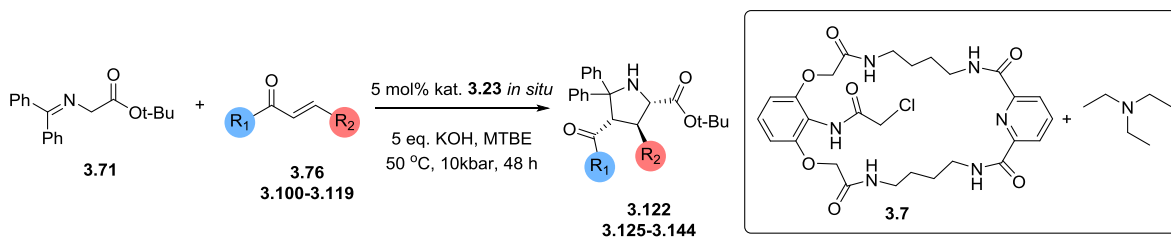
Dodatkową motywacją dla dalszych badań, było duże znaczenie pochodnych piperolidyny z wieloma podstawnikami aromatycznymi, jako związków o działaniu antybakteryjnym, przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym, a także jako potencjalnych organokatalizatorów bądź ligandów.¹³³ Zajął się więc analizą konkurencji obu reakcji, stawiając sobie za cel optymalizację warunków reakcji wysokociśnieniowych tak, aby móc selektywnie otrzymywać produkt 1,3-dipolarnej cykloaddycji lub addycji Michaela w sposób diastereoselektywny. Przetestowałam więc szereg zasad stosowanych uprzednio w optymalizacji reakcji Michaela, sprawdziłam jaki wpływ ma dodatek trietyloaminy oraz temperatura prowadzenia reakcji na selektywność i wydajność otrzymywania obu produktów: adduktu Michaela oraz cykloadduktu. Wyniki zestawiałam w poniższej Tabeli 3.8, której pola są pokolorowane odpowiednio na jasno czerwono (cykloaddukt) lub jasno szaro (addukt Michaela) w zależności od głównego produktu reakcji.

Tabela 3.8 Optymalizacja warunków reakcji Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddycji pod wysokim ciśnieniem



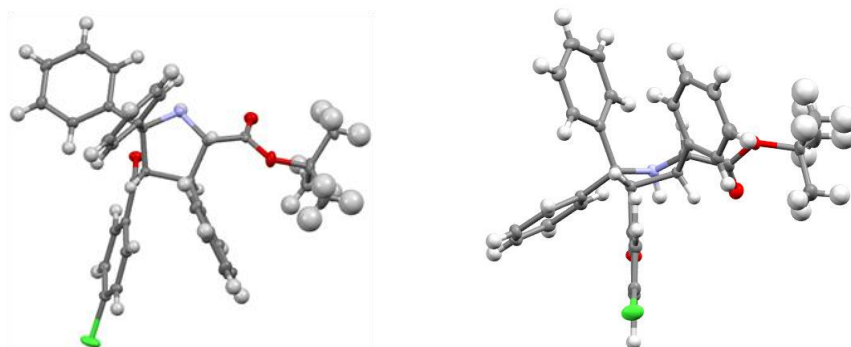
Zasada (5 ekw.)	Bez katalizatora	 5 mol%	Brak katalizatora w 50 °C	 5 mol% w 50 °C	 5 mol% + 50 mol% NEt ₃	 5 mol% + 50 mol% NEt ₃ w 50 °C
CsOH·H ₂ O	W=82% d.r. 91:9	W=96% d.r. 96:4	W=90% d.r. 57:43	W=98% d.r. 92:8	W=81% d.r. 1:1	W=88% d.r. 87:13
KOH	W=85 % d.r. 88:12	W=95% d.r. 96:4	W=88% d.r. 7:3	W=95% d.r. 8:2	W=80% d.r. 8:2	W=95% d.r. 96:4
50% KOH _{aq}	W=87% d.r. 8:2	W=95% d.r. 83:17	W=61 % d.r. 96:4	W=80% d.r. 99:1	W=99% d.r. 65:35	W=94% d.r. 96:4
Cs ₂ CO ₃	W=87% d.r. 86:14	W=91% d.r. 96:4	W=72% d.r. 54:46	W=78% d.r. 82:18	W=80 % d.r. 85:15	W=99 % d.r. 99:1
K ₂ CO ₃	Brak reakcji	Brak reakcji	W=65% d.r. 98:2	W=54% d.r. <99:1	W=76% d.r. 97:3	W=98% d.r. 96:4
BaCO ₃	Brak reakcji	Brak reakcji	W=64% d.r. <99:1	W=66% d.r. <99:1	W=72% d.r. <99:1	W=93% d.r. 96:4

W reakcjach prowadzonych bez katalizatora pod ciśnieniem 10 kbar w temperaturze pokojowej, gdy jako zasadę stosowałam CsOH·H₂O, KOH, 50% KOH_{aq} lub Cs₂CO₃ głównym produktem był oczekiwany liniowy addukt Michaela **3.77**, który otrzymywałam z dobrymi wydajnościami (82-87%) i diastereoselektywnościami (d.r. od 8:2 do 91:9). Znaczący wzrost selektywności reakcji następował dopiero po dodaniu makrocyclicznego katalizatora **3.23** (91-96%, d.r. 83:17 do 96:4). Ponadto, stosując w tych warunkach K₂CO₃ lub BaCO₃, jako zasadę reakcja w ogólnie nie przebiegała. Zupełnie inny obraz reaktywności substratów pod wysokim ciśnieniem, kreuje się w temperaturze 50 °C. W tym przypadku, bez dodatku katalizatora liniowy produkt **3.77** otrzymywałam tylko w obecności CsOH·H₂O i KOH (odpowiednio 90%, d.r. 57:43 oraz 88%, d.r. 7:3). Pozostałe zasady promowały powstawanie cyklicznego produktu 1,3-dipolarnej cykloaddycji **3.122** ze średnimi wydajnościami (64-72%, od d.r. 54:46 do 99:1). Zbliżone wyniki zaobserwowałam w reakcjach z dodatkiem katalizatora **3.23** w 50 °C, lecz diastereoselektywność otrzymanych produktów była wyższa (54-98%, od d.r. 82:18 do >99:1). Co ciekawe, gdy do mieszaniny reakcyjnej dodawałam 5 mol% makrocyclicznego prekursora katalizatora **3.7** i 50 mol% trietyloaminy, tak aby katalizator wygenerować *in situ*, nawet w temperaturze pokojowej obserwowałam powstawanie wyłącznie produktu 1,3-dipolarnej cykloaddycji **3.122** z dobrymi wydajnościami (72-99%) i diastereoselektywnościami silnie zależnymi od zastosowanej zasady (od d.r. od 1:1 do 99:1). Znacznie lepsze wydajności i diastereoselektywności reakcji, otrzymałam podwyższając temperaturę reakcji do 50 °C (88-99%, d.r. od 87:13 do 99:1). Podsumowując, kluczowym elementem optymalizacji, okazało się podwyższenie temperatury prowadzenia reakcji do 50 °C oraz generowanie katalizatora *in situ* w obecności nadmiaru trietyloaminy. Pomimo tego, że najlepsze rezultaty w przypadku otrzymywania cykloadduktu **3.122** odnotowałam przy zastosowaniu Cs₂CO₃, postanowiłam stosować jako zasadę wodorotlenku potasu, który dawał tylko nieznacznie gorsze wyniki, a jest dużo tańszą zasadą. Ponadto, taki zabieg pozwala na bezpośrednie porównanie obu reakcji: Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Ponownie, w optymalnych warunkach, przeprowadziłam reakcję z serią α,β-nienasyconych ketonów (Schemat 3.12).



Schemat 3.12 Zakres stosowalności metody

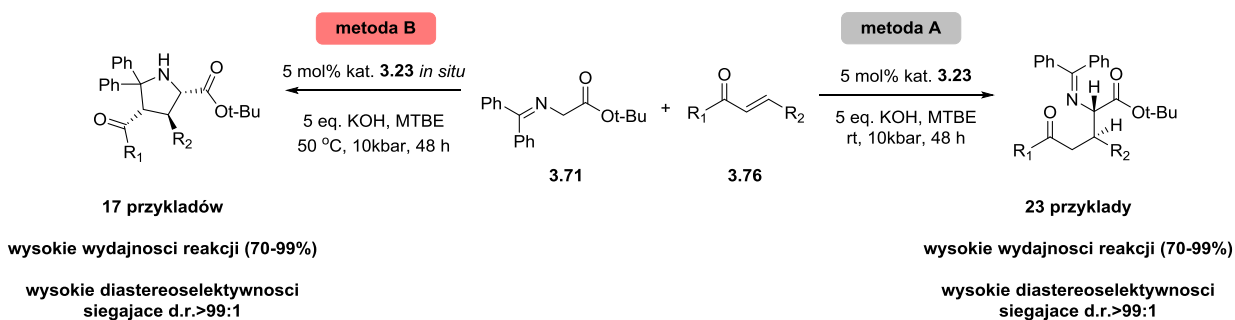
W przypadku substratów posiadających podstawniki wyciągające elektrony w pozycji *para*, takie jak -Cl (**3.127** i **3.128**) lub -F (**3.131** i **3.132**), produkty otrzymywałam z wysokimi wydajnościami i znakomitą diastereoselektywnością (88-96%, d.r. od 9:1 do 96:4). Nieco słabsze wydajności obserwowałam dla pochodnych z grupą -CN **3.133**, -CF₃ **3.134** i -Br **3.129** i **3.130** (70-86%, d.r. od 75:25 do 92:8). W reakcjach z substratami *para*-podstawionymi grupami o charakterze donorowoelektronowym **3.135-3.138**, również otrzymywałam bardzo dobre rezultaty reakcji (83-92%, d.r. od 94:6 do >99:1). Używając pochodnych z podstawnikami w pozycji *orto* (**3.139** i **3.141**) lub *meta* (**3.140** i **3.142**), zauważyłam tylko niewielki spadek parametrów reakcji (84-87%, d.r. od 85:15 do >99:1). Podobny efekt występował przy substratach heteroaromatycznych **3.125** i **3.126** (odpowiednio 78%, dr.r. 95:5 oraz 69%, d.r. >99:1). Dla substartów z podstawnikiem naftyłowym produkty **3.143** i **3.144** otrzymywałam z wysokimi wydajnościami i znakomitą diastereoselektywnością (odpowiednio 96%, dr.r. 99:1 oraz 99%, d.r. >99:1). Ponadto, dla pochodnej **3.127** otrzymałam monokryształ stosowny do badań RAS. Uzyskane wyniki potwierdziły względne położenie podstawników w pierścieniu pirolidynowym (Rysunek 3.14).



Rysunek 3.14 Struktura krystalograficzna związku **3.127** (termiczne elipsoidy na poziomie prawdopodobieństwa 50%)

3.3.4. Konkluzje

Systematyczne badania nad reaktywnością pochodnej glicyny **3.71** i α,β -nienasyconych ketonów w obecności nowych hybrydowych katalizatorów PTC pod wysokim ciśnieniem, doprowadziły do interesujących wyników. Kontrola przebiegu reakcji uzyskana poprzez odpowiedni dobór warunków, pozwala na otrzymanie liniowego lub cyklicznego produktu z wysoką wydajnością i stereo selektywnością (Schemat 3.13).



Schemat 3.13 Porównanie przebiegu reakcji Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddykcji

Oba typy produktów stanowią istotne obiekty badawcze z punktu widzenia ich późniejszych transformacji. Co istotne otrzymane pochodne piperolidyny, były do tej pory nieznanne w literaturze. Opisana metodologia prowadząca do kontroli nad rodzajem powstającego produktu stanowi materiał badawczy manuskryptu przygotowanego w ramach zaproszenia z czasopisma *Organic Chemistry Frontiers* (kolekcja tematyczna: Macrocycle-based Supramolecular Elements).

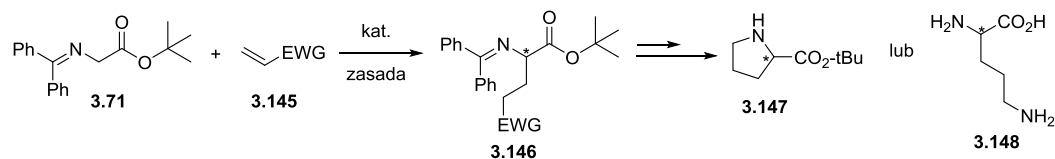
3.4. Ewaluacja aktywności katalitycznej chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów

Ostatnim etapem badań założonych w ramach mojej rozprawy doktorskiej było sprawdzenie właściwości katalitycznych chiralnych IV-rzędowych soli niedomkniętych kryptandów. W tym celu wyselekcjonowałam kilka modelowych reakcji, które prowadziłam wobec nowych makrocyclicznych katalizatorów. Wstępne próby przypominały bardziej badania przesiewowe, aby móc w możliwie najkrótszym czasie znaleźć odpowiedni obiekt badań. W niniejszym rozdziale podsumuję moje działania w zakresie ewaluacji aktywności katalitycznej chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów, omawiając najciekawsze rezultaty otrzymane w trakcie pracy eksperymentalnej.

3.4.1. Nieskuteczne próby asymetrycznych wariantów reakcji Michaela

W pierwszej kolejności moją uwagę skupiałam na reakcji Michaela estru *tert*-butyloвого N-(difenylometyleno)glicyny **3.71** z akrylanem metylu **3.149**. Tego typu reakcje prowadzą do produktów, które dość łatwo można dalej funkcjonalizować otrzymując enancjomerycznie czyste pochodne proliny i kwasu glutaminowego (Schemat 3.14). Co prawda, opracowano

już kilka wariantów takich reakcji biegnących warunkach PTC, ale stanowi ona dobry punkt wyjścia do sprawdzenia właściwości moich nowych katalizatorów.



Schemat 3.14 Reakcja Michaela i podstfunktjonalizacja otrzymanych produktów

W początkowym etapie badań, wybrałam Et₂O jako rozpuszczalnik oraz temperaturę w zakresie 0-10 °C dla reakcji prowadzonej wobec 10 mol% katalizatora **3.42** oraz zasady z trzykrotnym nadmiarem akrylanu metylu. Wybór takich parametrów reakcji, był podyktowany wcześniejszymi studiami literaturowymi. W pierwszej kolejności sprawdziłam wpływ zmiany zasady na przebieg reakcji, a wyniki zamieściłam w poniższej Tabeli 3.9.

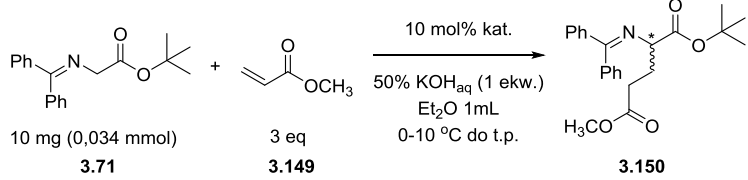
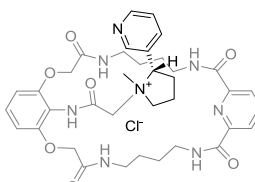
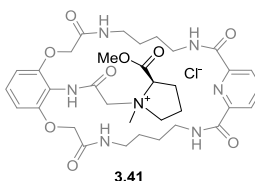
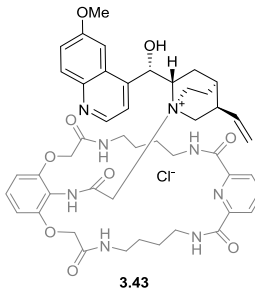
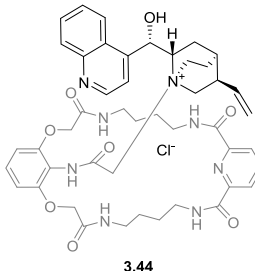
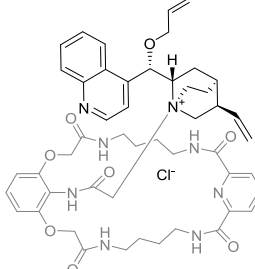
Tabela 3.9 Wpływ zasady na przebieg reakcji Michaela

Zasada (1 ekw.)	Czas reakcji	Konwersja	Nadmiar enancjomeryczny
Cs ₂ CO ₃	24 godziny	100%	racemat
K ₂ CO ₃	7 dni	0%	-
Rb ₂ CO ₃	72 godziny	100%	racemat
BaCO ₃	7 dni	0%	-
KOH	72 godziny	100%	racemat
50% KOH _{aq} (50 μL)	3 godziny	100%	racemat

Prowadząc reakcje w obecności K₂CO₃ i BaCO₃ nie stwierdziłam żadnej konwersji substratów, w przeciwieństwie do silniejszych zasad takich jak Cs₂CO₃ i Rb₂CO₃, gdzie reakcje zachodziły praktycznie ilościowo dając racemiczny produkt. Jednak najszybszy przebieg reakcji zanotowałam w przypadku klasycznej procedury z dodatkiem 50% KOH_{aq}, ale tak jak w poprzednich przypadkach produkt otrzymywałam w postaci racematu.

Stosując tę zasadę sprawdziłam inne chiralne katalizatory PTC jakimi dysponowałam w swoim zbiorze (Tabela 3.10).

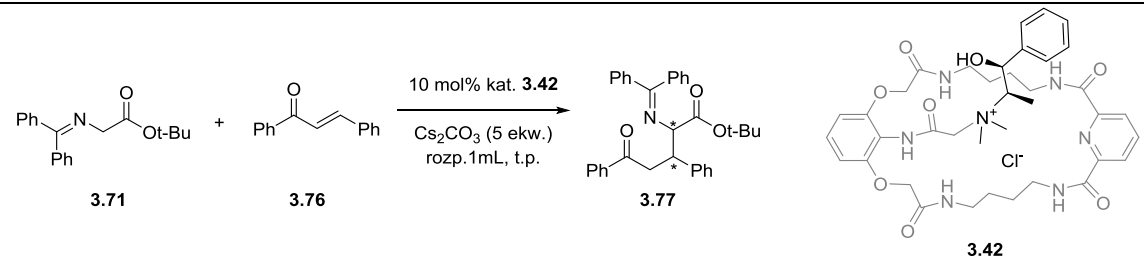
Tabela 3.10 Testy katalizatorów

			
Katalizator (10 mol%)	Czas reakcji	Konwersja	Nadmiar enancjomeryczny
 + drugi regioizomer 3.40	2,5 godziny		
 3.41	4 godziny		
 3.43	6 godzin	100%	racemat
 3.44	5 godzin		
 3.59	3 godziny		

We wszystkich przypadkach, mimo praktycznie ilościowych wydajności reakcji, otrzymywałam racemiczny produkt **3.150**. Podobne badania przeprowadziłam dla tych samych katalizatorów stosując jako zasadę Rb_2CO_3 , ale prowadziło to do zbliżonych rezultatów z tą różnicą, że katalizatory **3.43**, **3.44** i **3.59** nie dawały oczekiwanego produktu. Ponadto, w reakcji z katalizatorem **3.40** otrzymywałam mieszaninę diastereoizomerów. Te negatywne wyniki skłoniły mnie do poszukiwań innej reakcji, w której mogłabym z powodzeniem zastosować nowo otrzymane przeze mnie katalizatory PTC.

Dlatego, zajęłam się badaniami nad asymetrycznym wariantem reakcji Michaela, tym razem stosując jako akceptor α,β -nienasycony keton **3.76**. Na początku postanowiłam przeprowadzić eksperymenty w serii różnych rozpuszczalnikach stosując jako zasadę Cs_2CO_3 (Tabela 3.11).

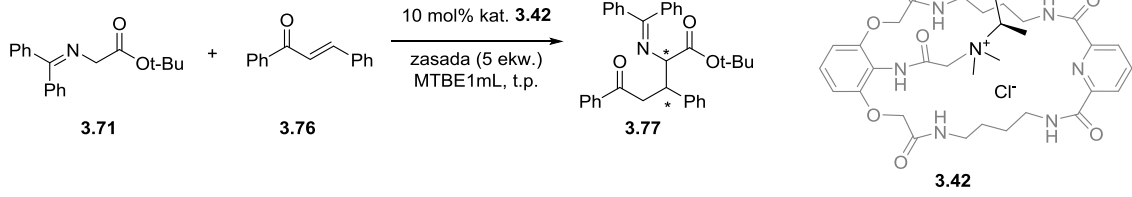
Tabela 3.11 Wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji Michaela

			
Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Konwersja	Nadmiar enancjomeryczny i diastereomeryczny
Toluen	24 godziny	90%	racemat, d.r. 85:15
Ksilen	24 godziny	87%	racemat, d.r. 7:3
DCM	4 dni	95%	racemat, d.r. 65:35
Et_2O	24 godziny	92%	racemat, d.r. 9:1
THF	24 godziny	83%	racemat, d.r. 8:2
Heksan	24 godziny	88%	racemat, d.r. 9:1
Cykloheksan	24 godziny	84%	racemat, d.r. 9:1
MTBE	10 godzin	100%	racemat, d.r. 9:1

Mimo zadowalających konwersji reakcji, otrzymywałam produkt w postaci racematu. Podobnie jak w badaniach wysokociśnieniowych, najlepszym rozpuszczalnikiem dla tej

reakcji okazał się MTBE. W kolejnym kroku optymalizacji, sprawdziłam więc szereg zasad, a wyniki tych eksperymentów przedstawiłam w poniższej Tabeli 3.12.

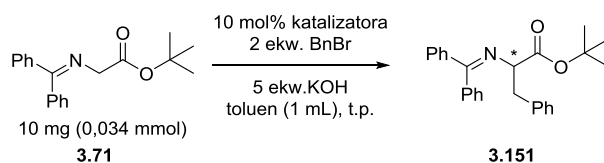
Tabela 3.12 Wpływ zasad na przebieg reakcji Michaela

			
Zasada (5 ekw.)	Czas reakcji	Konwersja	Nadmiar enancjomeryczny i diastereomeryczny
Cs ₂ CO ₃	10 godzin	100%	racemat, d.r. 9:1
K ₂ CO ₃ *	11 dni*	40%*	racemat, d.r. 85:15*
Rb ₂ CO ₃	10 dni	80%	racemat, d.r. 1:1
BaCO ₃ *	11 dni*	20%*	racemat, d.r. 9:1*
KOH	10 godzin	83%	racemat, d.r. 8:2
50% KOH _{aq} (50 μL)	4 godziny	100%	racemat, d.r. 85:15
* po 10 dniach w temperaturze pokojowej reakcję podgrzano do 50 °C			

Najgorsze rezultaty otrzymałam stosując Rb₂CO₃, K₂CO₃ i BaCO₃, które nie powodowały zadowalającej konwersji substratów. Najszybszy przebieg zaobserwowałam dla reakcji z dodatkiem 50% KOH_{aq} oraz ze stałymi zasadami: KOH i Cs₂CO₃, jednak wciąż otrzymywałam produkt racemiczny. Najkorzystniejszy nadmiar diastereomeryczny otrzymywałam stosując jako zasadę Cs₂CO₃, dlatego w tych warunkach przetestowałam szereg innych chiralnych katalizatorów, analogicznie jak w poprzednich badaniach. Bez zadowalających rezultatów. Postanowiłam więc sprawdzić chiralne katalizatory PTC w tej reakcji, ale pod wysokim ciśnieniem, wykorzystując wcześniej opracowane parametry, niestety również bezowocnie. Nie zrażając się opisaną wyżej serią niepowodzeń, rozpocząłam badania nad sprawdzeniem otrzymanych przeze mnie chiralnych katalizatorów w kolejnej reakcji.

3.4.2. Skuteczne enancjoselektywne benzylowanie estru *tert*-butylowego N-(difenylometyleno)glicyny

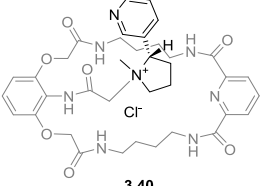
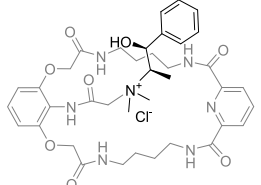
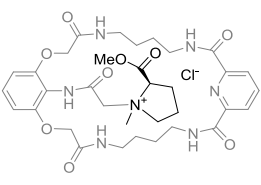
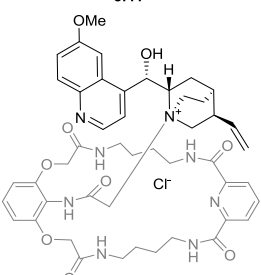
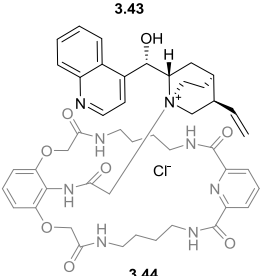
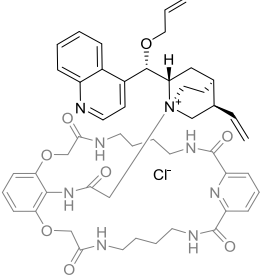
Makrocycliczne chiralne IV-rzędowe sole amoniowe niedomkniętych kryptandów przetestowałam również w reakcji enancjoselektywnego benzylowania pochodnej **3.71**. Ze względu na wysoki potencjał aplikacyjny w syntezie pochodnych aminokwasów,¹³⁴ jest to reakcja często wykorzystywana do ewaluacji właściwości katalitycznych nowych związków. W pierwszym kroku optymalizacji, przetestowałam reprezentatywne chiralne katalizatory PTC prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej, w toluenie jako rozpuszczalniku, wykorzystując stały KOH jako zasadę (Schemat 3.15). Wyniki tych badań przedstawiłam w Tabeli 3.13.



Schemat 3.15 Reakcja enancjoselektywnego benzylowania pochodnej glicyny **3.71**

W przypadku katalizatorów zawierających w ramieniu lariatowym nikotynę **3.40**, pochodną proliny **3.41** lub efedryny **3.42**, wydajności reakcji były znikome lub otrzymywałam praktycznie racemiczny produkt **3.151**. Niska wydajność reakcji była spowodowana rozpadem wiązania iminowego w substracie **3.71**. Produkt enancjomerycznie wzbogacony otrzymywałam stosując katalizatory zawierające w swojej strukturze cynchoninę **3.44** i jej O-allilowaną pochodną **3.59**. Dlatego przeprowadziłam analogiczne reakcje obniżając początkową temperaturę do 0-4 °C tylko na 4 godziny, by potem reakcja biegła w temperaturze pokojowej. Zaobserwowałam, że w tych warunkach reakcje z pochodnymi alkaloidów *Cinchona* przebiegają o dziwo szybciej niż w 25 °C, ale co ważniejsze wzrastają nadmiary enanjomeryczne i wydajności reakcji. Dalsze obniżanie temperatury reakcji niestety powodowało jej zahamowanie.

Tabela 3.13 Testy katalizatorów w enancjoselektywnej reakcji benzylowania

Katalizator (10% mol)	Czas reakcji	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
 <p>3.40</p>	2 dni	hydroliza substratu	-
 <p>3.42</p>	2 dni	hydroliza substratu	-
 <p>3.41</p>	2 dni	20%	9% ee
 <p>3.43</p>	5 dni 4 dni*	57% 65%*	racemat 15% ee*
 <p>3.44</p>	5 dni 4 dni*	65% 68%*	63% ee 70% ee*
 <p>3.59</p>	5 dni 2 dni*	60% 65%*	57% ee 71% ee*

* reakcja utrzymywana w temperaturze 0-4 °C przez 4 godziny potem t.p.

Do dalszego etapu optymalizacji warunków reakcji wybrałam katalizator **3.59**, ze względu na jego najlepszą efektywność. Najpierw sprawdziłam wpływ rozpuszczalników na przebieg

reakcji wykorzystując wyjściowe warunki benzylowania (1 mL rozpuszczalnika, 5 ekw. BnBr, 5 ekw. KOH, t.p.) co przedstawiłam w Tabeli 3.14.

Tabela 3.14 Wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji benzylowania

Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
Eter naftowy	2 dni	64%	racemat
Eter dietylowy	4 dni	63%	racemat
Heksan	10 dni	50%	8% ee
Cykloheksan	10 dni	55%	72% ee
Ksylen*	21 dni*	50%*	85%*
MTBE, octan etylu, DCM lub THF		hydroliza substratu	
* po 20 dniach w temperaturze pokojowej reakcję podgrzano do 50 °C			

Niestety, wszystkie testowane rozpuszczalniki dawały słabsze rezultaty niż toluen. Dla reakcji prowadzonych w rozpuszczalnikach takich jak: MTBE, octan etylu, DCM czy THF, zauważyłam przyspieszony proces hydrolizy iminy. Z drugiej strony, zastosowanie eteru dietylowego i naftowego, pomimo zadowalających wydajności spowodowało otrzymanie produktu w formie racematu. Natomiast reakcja prowadzona w ksylenie biegła bardzo wolno, dlatego po 20 dniach monitorowania reakcji postanowiłam podnieść temperaturę do 50 °C, co po kolejnych kilkunastu godzinach doprowadziło do 100% konwersji reakcji. Niestety produkty rozpadu iminy stanowiły około połowę mieszaniny reakcyjnej, przez co produkt otrzymałam z wydajnością 50%, zaskakująco z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 85% ee. Naturalną kolejną rzeczą, podczas prowadzonej optymalizacji reakcji, było sprawdzenie innych zasad co przedstawiłam w Tabeli 3.15. Sądziłam, iż zastosowanie słabych zasad niż KOH, może spowolnić proces hydrolizy substratu. Z drugiej strony, należało sprawdzić czy zastosowanie mocniejszej zasady nie przyspieszy generowania anionu. Jednak żadne z tych przypuszczeń nie doprowadziło do polepszenia efektywności badanej reakcji. Gdy obserwowałam wzrost nadmiaru enancjomerycznego w przypadku użycia Cs₂CO₃, wydajność spadała i wydłużał się czas reakcji. W przypadku zastosowaniu CsOH·H₂O, hydroliza iminy było tylko szybsza. Zadowalające rezultaty odnotowałam w przypadku klasycznej procedury z 50% KOH_{aq}.

Tabela 3.15 Wpływ zasad na przebieg reakcji benzylowania

Zasada	Czas reakcji	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
5 ekw. Cs ₂ CO ₃	10 dni	40%	80% ee
5 ekw. Rb ₂ CO ₃	20 dni	10%	65% ee
5 ekw. CsOH·H ₂ O	24 godziny	30%	55% ee
5 ekw. 50% KOH _{aq}	4 dni	60%	69% ee
1 ekw. KOH	7 dni	50%	69% ee
5 ekw. K ₂ CO ₃ , 5 ekw. BaCO ₃ , 5 ekw. MeONa, 5 ekw. NaHPO ₄ , lub 5 ekw. LiOH·H ₂ O			hydroliza substratu

Postanowiłam ponownie sprawdzić efekt podwyższenia temperatury i sprowadziłam kilka wariantów reakcji dających najbardziej obiecujące rezultaty w temperaturze 50 °C (Tabela 3.16). Tak jak przewidywałam spowodowało to znaczne obniżenie nadmiarów enancjomerycznych, jednak wydajność reakcji była znacznie lepsza.

Tabela 3.16 Wyniki eksperymentów prowadzonych w temperaturze 50 °C

Zasada/rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
5 ekw. Cs ₂ CO ₃ / toluen	24 godziny	80%	40% ee
5 ekw. 50% KOH _{aq} /toluen	24 godziny	85%	15% ee
5 ekw. KOH/toluen	24 godziny	85%	52% ee
5 ekw. KOH/cykloheksan	24 godziny	90%	10% ee
5 ekw. KOH/ksylen	24 godziny	87%	36% ee

Dodatkowo sprawdziłam czy dodatek wody i obecność tlenu ma wpływ na prowadzoną reakcję, więc przetestowałam wyjściowe warunki (1 mL rozpuszczalnika, 5 ekw. BnBr, 5 ekw. KOH, t.p.) zmodyfikowane dodatkiem 25 mg sit molekularnych 4Å, a reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Wykonałam też analogiczne próby z innymi zasadami, otrzymując za każdym razem niższe wartości nadmiarów enancjomerycznych. Z kolei zastosowanie dodatku achiralnych wspomagających katalizatorów PTC, takich jak

18-korona-6, kryptofix czy TBAB, które polepszają transport zasady, przyspieszając tym samym reakcję, powodowało otrzymywanie wyłącznie racematu.

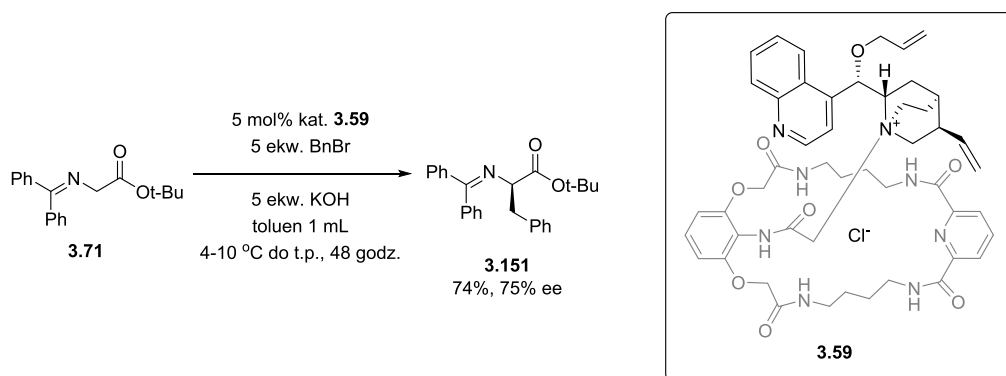
Dlatego zdecydowałam wrócić do początku optymalizacji i sprawdzić jak na zmiany rozpuszczalnika reaguje układ z 50% KOH_{aq}, jako zasadą. Fazę wodną i organiczną mieszałam w stosunku 1:4, tak aby otrzymać 1mL mieszaniny reakcyjnej zawierającej 2 ekwiwalenty BnBr. Wyniki tych eksperymentów przedstawiłam w Tabeli 3.17.

Tabela 3.17 Wpływ rozpuszczalników na przebieg reakcji benzylowania

Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
Toluen	2 dni	65%	63% ee
Toluen:chloroform 9:1	2 dni	60%	60% ee
Toluen:chloroform 8:2	2 dni	43%	50% ee
Toluen:chloroform 7:3	2 dni	12%	61% ee
Toluen:chloroform 3:7		hydroliza substratu	
Chloroform		hydroliza substratu	
Ksilen	3 dni	55%	63% ee
Cykloheksan	10 dni	65%	racemat
Eter naftowy	4 dni	57%	racemat
Benzen	5 dni	63%	66% ee
Dichlorobenzen	5 dni	60%	64% ee
Trifluorotoluen	1 dzień	66%	60% ee

Zestaw wyników jaki otrzymałam dzięki tym eksperymentom, utwierdzał mnie coraz bardziej w przekonaniu, że toluen jest najlepszym rozpuszczalnikiem w tej reakcji, ale przeprowadziłam jeszcze analogiczny zestaw eksperymentów dla stałego KOH – wyniki


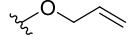
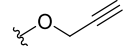
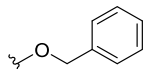
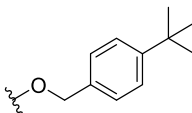
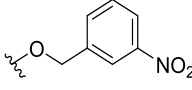
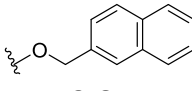
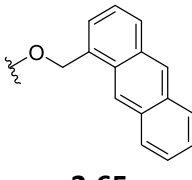
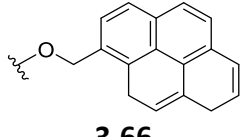
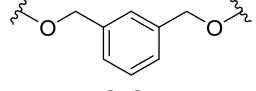
dawały taki sam przekaz. Na koniec postanowiłam sprawdzić wpływ ilości bromku benzylu dodawanego do reakcji. Przeprowadziłam reakcję z dodatkiem 1, 2, 2.5, 5 oraz 10 ekwiwaleńtów odczynnika alkilującego w wyjściowych warunkach reakcji (10 mol% katalizatora, 1 mL rozpuszczalnika, 5 ekw. KOH, t.p.). Przy użyciu 5 oraz 10 ekwiwaleńtów bromku benzylu wydajność reakcji wzrosła o kilka procent. Dlatego sprawdziłam wariant reakcji z dodatkiem 5 ekwiwaleńtów BnBr w niższych temperaturach. Najbardziej optymalne było utrzymywanie reakcji w temperaturze 4-10 °C przez początkowe 4 godziny i pozostawienie mieszaniny na 48 godzin w temperaturze pokojowej. W tych warunkach udało mi się również zredukować dodatek katalizatora do 5 mol%, a produkt otrzymałam z wydajnością 74% i nadmiarem enancjomerycznym 75% ee, używając w reakcji modelowego katalizatora **3.59** (Schemat 3.16).



Schemat 3.16 Optymalne warunki prowadzenia reakcji enancjoselektywnego benzylowania

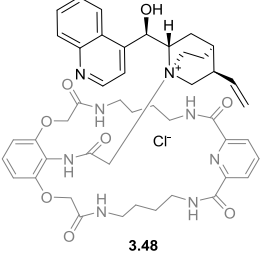
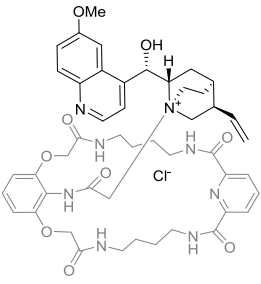
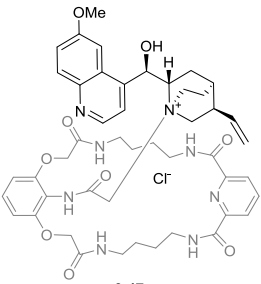
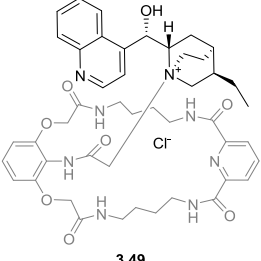
Sprawdziłam więc, jak podstawnik grupy hydroksylowej cynchoniny wpływa na enancjoselektywność reakcji prowadzonej w tych warunkach (Tabela 3.18). Pomimo sprawdzenia szeregu pochodnych, okazało się że najlepszym katalizatorem była pochodna cynchoniny z wolną grupą hydroksylową, dzięki której otrzymam produkt z wydajnością 80% i nadmiarem enancjomerycznym 77%. Z obserwowałam, że nadmiar enancjomeryczny spada wraz ze wzrostem zawady sterycznej podstawnika grupy hydroksylowej. Wyjątek stanowił katalizator **3.64** z podstawnikiem naftyłowym, który dawał produkt z wydajnością 79% i nadmiarem enancjomerycznym 77%. Podobne rezultaty zanotowałam dla katalizatora **3.63**, z grupą nitrową w pozycji *meta* pierścienia fenylowego (80%, 75% ee). Dimeryczny katalizator **3.67**, również nie wykazywał oczekiwanych właściwości, gdyż produkt otrzymywałam z wydajnością 67% i nadmiarem enancjomerycznym 16% ee.

Tabela 3.18 Testy katalizatorów w optymalnych warunkach

Katalizator na bazie cynchoniny z podstawnikiem grupy OH (5 mol%)	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
 3.44	80%	77% ee
 3.59	74%	75% ee
 3.60	45%	26% ee
 3.61	80%	63% ee
 3.62	75%	26% ee
 3.63	80%	75% ee
 3.64	79%	77% ee
 3.65	70%	26% ee
 3.66	65%	40% ee
 3.67	67%	16% ee

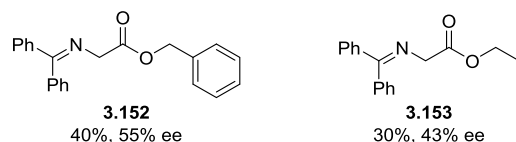
Reakcję prowadziłam również z niedomkniętymi kryptandami modyfikowanymi innymi alkaloidami *Cinchona*: cynchonidyną **3.48**, chininą **3.47** i chinidyną **3.43**, oraz cynchoniną ze zredukowanym wiązaniem winylowym **3.49** (Tabela 3.19).

Tabela 3.19 Testy katalizatorów w optymalnych warunkach

Katalizator (5 mol%)	Wydajność	Nadmiar enancjomeryczny
 3.48	77%	-55% ee
 3.43	70%	racemat
 3.47	65%	racemat
 3.49	75%	73% ee

W tym przypadku zastosowanie katalizatora **3.48** zawierającego szkielet cynchonidyny, otrzymywałam przeciwny enancjomer produktu z podobną wydajnością 77%, ale niższym nadmiarem enancjomerycznym (-55% ee). Katalizatory z chinidyną **3.43** i chininą **3.47** dawały produkt racemiczny, a wprowadzenie zredukowanego wiązania podwójnego przy

pierścieniu chinuklidynowym, w katalizatorze **3.49** spowodowało jedynie niewielki spadek wydajności i czystości optycznej produktu. W optymalnych warunkach reakcji testowałam również ester benzylowy **3.152** i etylowy **3.153** iminopochodnej glicyny, jednak wydajności tych reakcji były dość niskie (Rysunek 3.15).



Rysunek 3.15 Inne substraty testowane w enancjoselektywnej reakcji benzylowania

3.4.3. Konkluzje

W ramach ewaluacji otrzymanych przeze mnie chiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów, przetestowałam szereg reakcji, w którym wspomniane związki mogłyby spełniać rolę katalizatorów PTC. W reakcjach typu Michaela, chociaż zaobserwowałam przyspieszenie przebiegu reakcji oraz pewne selektywności powstających produktów, nie udało mi się uzyskać wyraźniej kontroli enancjoselektywności. Jednak w reakcji benzylowania estru *tert*-butylowego N-(difenylometyleno)glicyny produkt otrzymywałam z zadowalającymi, jak na ten etap badań, wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Niestety pomimo szeroko zakrojonej optymalizacji warunków tej reakcji, nie udało mi się polepszyć wyniku: 80% wydajności, 77% ee.

Gama reakcji, które można prowadzić w wariacie asymetrycznym z wykorzystaniem oddziaływań wodorowych, jest praktycznie nieograniczona. Kluczem do rozwiązania napotkanych przeze mnie problemów może być racjonalne podejście do katalizowanych procesów, wykorzystując wiedzę dotyczącą właściwości supramolekularnych badanych układów, wspomaganą obliczeniami DFT. Jednak jak pokazuje praktyka laboratoryjna, w reakcjach asymetrycznych ciężko jest przewidzieć wpływ zmian pewnych warunków reakcji i struktury reagentów na stereochemiczny przebieg reakcji. W tym momencie na wartości zyskują badania polegające na systematycznym wprowadzeniu pojedynczej zmiennej lub te o charakterze przesiewowym. Następnie, tak uzyskane wyniki muszą zostać drobiazgowo zanalizowane. Wstępne rezultaty otrzymane przeze mnie w ramach niniejszej pracy doktorskiej, wskazują na potencjał pochodnych niedomkniętych kryptandów, jako chiralnych katalizatorów PTC i stanowią motywację do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie, których ze względu na ograniczony czas, nie zdołałam przeprowadzić.

4. Podsumowanie i wnioski

Badania prowadzone w prezentowanej pracy doktorskiej rozpoczęłam od zaprojektowania syntezy pochodnych niedomkniętych kryptandów, modyfikowanych w ramieniu lariatowym. Wiązało się to z pierwszym celem moich badań, polegającym na wykorzystaniu zalet strukturalnych niedomkniętych kryptandów, do racjonalnie zaplanowanej konstrukcji nowych makrocyclicznych i hybrydowych katalizatorów PTC.

Przed przystąpieniem do realizacji tych zadań, postanowiłam zająć się uporządkowaniem pojęć i definicji związanych z tego rodzaju katalizatorami PTC, nieprecyzyjnie określanymi mianem katalizatorów bifunkcyjnych. Ich charakterystyczną cechą jest obecność dodatkowego elementu strukturalnego wspomagającego katalityczne właściwości IV-rzędowej soli oniowej, na przykład poprzez ukierunkowanie podejścia reagentów. Na podstawie studiów literaturowych oraz w wyniku pogłębionej analizy tego zagadnienia, doszłam do wniosku, że takie związki zawierające funkcje donorów wiązań wodorowych należałoby traktować jako katalizatory hybrydowe. Tego typu pochodne stanowią więc odrębną grupę katalizatorów PTC, gdyż oprócz czwartorzędowego centrum oniowego, pozostałe podstawniki zawarte w ich strukturze, wchodzi w dodatkowe oddziaływania z substratem tworząc supramolekularny kompleks o zdefiniowanym, pożądanym kształcie. Dzięki takim właściwościom, hybrydowe katalizatory PTC biorą bezpośredni udział w procesach katalitycznych, wpływając na geometrię związków pośrednich w wyżej określony dwójaki sposób, co znacząco odróżnia je od tych klasycznie stosowanych. Ponadto, przedstawiłam uporządkowany przegląd literatury dotyczącej hybrydowych oraz makrocyclicznych katalizatorów PTC, wykorzystujących zróżnicowane platformy chiralne, co mam nadzieję, pozwala na pośrednie porównywanie ich właściwości katalitycznych. Podsumowanie aktualnych doniesień literaturowych, pozwala sądzić, iż metodologia PTC stanowi w dalszym ciągu istotne narzędzie w nowoczesnej syntezie asymetrycznej, co więcej nadal istnieje wiele możliwości jej twórczego rozwinięcia.

Wracając do podsumowania głównego nurtu moich badań, na początku otrzymałam kluczowy dla moich prac niedomknięty kryptand **1.3** z NBoc-blokową grupą aminową w ramieniu lariatowym, którą po odbezpieczeniu można łatwo przekształcić w odpowiednie pochodne z atomem chloru lub bromu w terminalnym położeniu lariatowym. Następnie, tak otrzymane halogenowe związki pośrednie przekształcałam w terminalne achiralne

III-rzędowe aminy oraz IV-rzędowe sole amoniowe. Z kolei, zajęłam się badaniami ich właściwości kompleksotwórczych, których znajomość ułatwiała projektowanie potencjalnych katalizatorów. Wykonałam więc miareczkowania pod kontrolą spektroskopii ^1H NMR, wykorzystując, jako obiekty badań wybrałam aniony o zróżnicowanej geometrii: chlorkowe, karboksylanowe i diwodorofosforanowe. Wykazałam, że wszystkie badane przeze mnie zmodyfikowane niedomknięte kryptandy, najlepiej wiązały aniony diwodorofosforanowe, nieco gorzej aniony karboksylanowe, a nieporównywalnie słabiej chlorkowe. Przyjmując, że omawiane związki będą dobrymi katalizatorami PTC i będzie należało opisać możliwie precyzyjnie ich sposób działania, zdecydowałam się przeprowadzić poszukiwania warunków ich krystalizacji, w celu otrzymania monokryształów stosownych do badań przy użyciu RAS. Tego typu kryształy uzyskałam dla czterech pochodnych, co pozwoliło mi dokładniej zorientować się w ich właściwościach katalitycznych, mających odzwierciedlenie w konformacji makropierścienia i usytuowaniu podstawnika lariatowego.

Właściwości katalityczne otrzymanych przez mnie achiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów sprawdziłam na modelowej reakcji benzylowania *tert*-butylowego β -ketoestru. Dzięki zastosowaniu nowego typu makrocyclicznych katalizatorów PTC, produkt uzyskałam z bardzo wysokimi wydajnościami. Badania porównawcze wykazały, że opracowane przeze mnie nowe katalizatory PTC, są bardziej efektywne w tej reakcji modelowej w porównaniu z prostymi solami amoniowymi i eterami koronowymi. Wykazałam również, że najlepsze rezultaty uzyskuje się stosując układ katalityczny złożony z hybrydowej IV-rzędowej soli amoniowej niedomkniętego kryptandu z zewnętrznym dodatkiem 18-korony-6, co wynika z ich kooperatywnego działania. Dowodzi to również, że oba typy związków makrocyclicznych wykazują odmienny sposób działania w trakcie procesu katalitycznego. Bardzo ciekawe rezultaty otrzymałam również badając wysokociśnieniową reakcję Michaela α,β -nienasyconych ketonów z pochodną glicyny **3.71**. Stosując wyselekcjonowany wcześniej hybrydowy katalizator **3.23** PTC typu niedomkniętego kryptandu, w warunkach wysokociśnieniowych (10kbar) otrzymywałam diastereomeryczne produkty addycji Michaela z wysoką wydajnością i diastereoselektywnością. Ku mojemu zaskoczeniu, ten sam zestaw substratów, przy niewielkiej tylko zmianie warunków (generowanie katalizatora PTC *in situ* oraz podwyższenie temperatury do 50 °C) spowodował całkowitą

zmianę przebiegu badanej reakcji, co w konsekwencji pozwoliło na otrzymanie produktów 1,3-dipolarnej cykloaddycji, z równie dobrymi rezultatami. Tak zmieniony przebieg reakcji umożliwił otrzymanie kolekcji interesujących pochodnych proliny z trzema nowymi centrami stereogenicznymi.

Następnie zajęłam się ewaluacją właściwości katalitycznych chiralnych IV-rzędowych soli amoniowych niedomkniętych kryptandów. Pomimo szeregu trudności z ich skutecznym użyciem w kilku reakcjach, sukcesem okazało się w końcu ich zastosowanie w asymetrycznej reakcji benzylowania estru *tert*-butylowego N-(difenylometyleno)glicyny **3.71**. W tym przypadku najlepszym katalizatorem okazała się pochodna niedomkniętego kryptandu **3.44** z cynchoniną w ramieniu lariatowym. Po optymalizacji warunków, reakcja ta przebiegła z dobrą wydajnością 80% i zadowalającą enancjoselektywnością 77% ee, jak na początek badań.

Przystępując do wyciągnięcia wniosków z uzyskanych przeze mnie wyników w ramach niniejszej pracy doktorskiej, mogę z satysfakcją stwierdzić, że udało mi się powiększyć bibliotekę naszych hybrydowych katalizatorów PTC, o takie zawierające motyw strukturalny niedomkniętych kryptandów. W obszarze syntezy nowych hybrydowych katalizatorów PTC na szczególne pokreślenie zasługuje opracowanie nowej, wydajnej, wysokociśnieniowej metody otrzymywania achiralnych i chiralnych pochodnych niedomkniętych kryptandów w postaci terminalnych III-rzędowych amin i IV-rzędowych soli amoniowych. Ponadto, badania kompleksotwórcze otrzymanych przez mnie pochodnych pokazały, że są one także mocnymi i wysoce selektywnymi receptorami anionów. Dalsze badania tych związków w tym aspekcie, szczególnie w silnie konkurencyjnym środowisku, powinny być również kontynuowane. Jednak dużo istotniejsze z punktu widzenia rozwoju metodologii PTC, są dalsze badania właściwości katalitycznych otrzymanych przeze mnie związków. Takie stwierdzenie jest uzasadnione wynikami badań prowadzonych w ramach mojej pracy doktorskiej, które bezwzględnie wymagają kontynuacji. Przede wszystkim, badane przeze mnie achiralne pochodne niedomkniętych kryptandów, okazały się doskonałymi katalizatorami PTC reakcji alkilowania, oraz wysokociśnieniowej reakcji Michaela i 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Szczególnie ważnym wydaje się być problem badawczy związany z dalszymi skutecznymi próbami przeprowadzenia tych ważnych reakcji z użyciem chiralnym katalizatorów.

Podobna sytuacja występuje w przypadku opracowanego przeze mnie enancjoselektywnego benzylowania estru *tert*-butylowego N-(difenylometyleno)glicyny **3.71**, dla którego otrzymane enancjoselektywności były na tym etapie badań umiarkowane. Przekonana jednak jestem, że dodatkowe wnikliwe badania powinny doprowadzić do zwiększenia enancjoselektywności tych reakcji, co miałyby duże znaczenie w syntezie enancjomerycznie czystych α -aminokwasów o nietypowej budowie.

Utwierdziło mnie to w przekonaniu, że poszukiwanie nowych wariantów katalitycznych z użyciem tej grupy związków makrocyclicznych dostarczy kolejnych interesujących wyników, zarówno w warstwie poznawczej, jak również w aspekcie potencjalnych możliwości aplikacyjnych. Najistotniejszym rozwinięciem tej tematyki, byłoby opracowanie nowych wariantów reakcji, w których współdziałanie chiralnego podstawnika lariatowego z donorami wiązań wodorowych, ulokowanymi w makropierścieniu, pozwoliłoby na uzyskanie znacznie lepszych wydajności i streoselektywności reakcji. Z przekonaniem mogę więc stwierdzić, że założone na wstępie cele mojej pracy doktorskiej zostały zrealizowane.

5. Część eksperymentalna

5.1. Uwagi ogólne

Substraty do syntezy pozyskiwałam z handlowych źródeł (firmy Sigma-Aldrich, Fluka, TCI, ABCR lub POCH) i używałam bez oczyszczania. Rozpuszczalniki o czystości cz.d.a. lub HPLC stosowałam bez dodatkowego oczyszczania z wyjątkiem chlorku metylenu i heksanu, które były destylowane przed użyciem. W przypadku reakcji prowadzonych w środowisku bezwodnym, zarówno rozpuszczalniki jak i aparaturę suszyłam przy zastosowaniu ogólnie przyjętych metod.¹³⁵ Reakcje wysokociśnieniowe były prowadzone w aparacie wysokociśnieniowym High Pressure Set-up U101 firmy Unipressequipment, w którym możliwe jest przeprowadzanie reakcji maksymalnie pod ciśnieniem 13 kbar. Mieszaniny reakcyjne umieszczane były w naczyniach teflonowych, które wprowadzane były do komory wraz z medium transmisyjnym jakim był na ogół heksan lub eter naftowy (ciecze o niskiej temperaturze krzepnięcia). Do chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (230 – 400 mesh) używając zazwyczaj, jeśli nie podałem inaczej, wagowo 30-krotny nadmiar żelu w stosunku do masy rozdzielanej mieszaniny. Do oczyszczania związków stosowałam również preparatywne HPLC, złożone z wysokosprawnej pompy K-501 i detektora UV K-2501 z firmy Kanuer, wykorzystując dwie szeregowo połączone kolumny (2x25 cm) wypełnione silikażelem (LiChrosorb Si 60, 10 µm). Do kontroli przebiegu reakcji stosowałam chromatografię cienkowarstwową, używając płytek Kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck. Substancje niewidoczne w świetle lampy UV (długości fali 254 lub 365 nm) wizualizowałam przy użyciu wywoływacza cerowo-molibdenowego, ninhydrynowego lub nadmanganianowego. Do ochładzania i utrzymywania stałej temperatury mieszanin reakcyjnych stosowałam aparat TC100E marki Huber.

Wszystkie eksperymenty z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej przeprowadzałam na chromatografie Elite LaChrom firmy Hitachi wyposażonym w detektor VWR Hitachi Diode Array L-2455, autosampler VWR Hitachi L-2200, pompę VWR Hitachi L-2130 oraz piec VWR Hitachi L-2350, z użyciem programu EZChrom Elite lub na chromatografie Primaide firmy Hitachi wyposażonym w detektor Primaide 1410 UV, Autosampler Primaide 1210, pompę Primaide 1110 oraz termostat Primaide 1310, z użyciem programu Primaide System Menager. We analizach stosowałam kolumny z chiralnym wypełnieniem Diacel Chiralpak AD, IC oraz Kromasil OD-H.

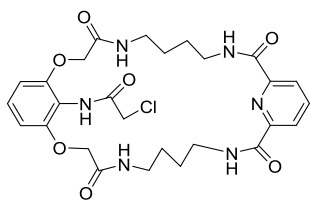
Widma NMR zostały wykonane na aparacie Varian Mercury 400BB (400 MHz), Varian S 600 (600 MHz) oraz Bruker DRX 500, stosując sygnał resztkowy rozpuszczalnika jako wzorzec. Przy opisywaniu widm ^1H NMR używałam następujących skrótów: s-singlet, d-dublet, t-tryplet, q-kwartet, p-pentet, drab-dublet dubletów typu AB, m-multiplat, b-sygnał poszerzony, c-sygnał pokrywający się z innym sygnałem. Przesunięcia chemiczne sygnałów δ podawałam w ppm, a stałe sprzężenia J wyrażałam w hercach (Hz). Temperatury topnienia wyznaczyłam za pomocą aparatu EZ-Melt i nie były korygowane. Analizy techniką spektrometrii mas zostały wykonane na aparacie Micromass LCT (ESI TOF). Analizy elementarne prowadzono w skali mikro w Pracowni Analizy Elementarnej w IChO PAN na automatycznym analizatorze firmy Perkin-Elmer typ 240.

5.2. Synteza związków wyjściowych

5.2.1. Synteza terminalnych halogenków, pochodnych niedomkniętych kryptandów

Procedura A

Do roztworu związku makrocyklicznego **1.3** (3.50 g, 5.71 mmol) w 50 mL bezwodnego DCM, kroplami dodawałam 4 M HCl w dioksanie (7.25 mL, 28.75 mmol, 5 ekw.), utrzymując temperaturę około 0 °C (łaznia chłodząca: woda–suchy lód). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze pokojowej przez 1.5 godziny. Po tym czasie mieszaninę ponownie schłodziłam do temperatury 0 °C, po czym wkropliłam trietyloaminę (5.00 mL, 36.00 mmol, 6.3 ekw.), a następnie odpowiednią halogenową pochodną (np.: chlorek chloroacetyl: 0.55 mL, 6.88 mmol, 1.2 ekw.). Po 15 minutach mieszania, zakończyłam reakcję, a rozpuszczalniki odparowałam. Pozostały osad surowej mieszaniny poreakcyjnej rozpuściłam w niewielkiej ilości 5% MeOH w DCM i dodałam tyle samo zimnego acetonu, następnie odstawiłam całość do lodówki na ok. 18 godzin. Powstałe po tym czasie igły chlorowodoru trietyloaminy, odsączyłam, a przesącz zatężyłam otrzymując produkt **3.7** w postaci białego proszku. Alternatywną, lecz mniej wydajną metodą oddzielenia chlorowodoru trietyloaminy jest dodawanie lodowatej wody do metanolowego roztworu mieszaniny poreakcyjnej. Tworzący się biały osad produktu należy odsączyć i przekrystalizować z MeOH. Według tej samej procedury, lecz w mniejszej skali, używając odpowiednich halogenopochodnych otrzymałam również związki **3.9**, **3.10** i **3.11**.



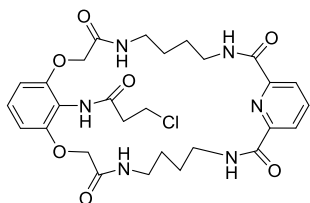
Związek **3.7** otrzymałam jako biały proszek 3.10 g, 92%. mp 275 °C (z rozkładem), według **Procedury A** używają chlorku chloroacetylu (0.55 mL, 6.84 mmol) oraz związku **1.3** (3.50 g, 5.71 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.27–7.88 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.64–2.84 (c with H₂O, m, 8H), 1.89–1.25 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.6, 165.8, 163.5, 152.9, 149.4, 139.6, 128.3, 124.5, 114.2, 105.9, 67.5, 42.7, 39.5, 38.6, 27.5, 26.8.

Anal (%) obliczono: C₃₇H₅₆N₇O₇Br·0,5 MeOH: C 50.85, H 5.43, N 12.94, Br 12.30; zmierzono: C 50.97, H 5.69, N 12.61, Br 12.49.

HRMS (m/z) obliczono: C₂₇H₃₃ClN₆O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 611.1997, zmierzono: 611.1988.

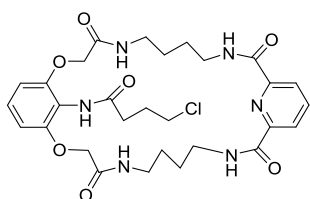


Związek **3.9** otrzymałam jako biały proszek 378 mg, 78%. mp 267 °C (z rozkładem), według **Procedury A** używają chlorku 3-chloropropionylu (92 μ L, 0.964 mmol) oraz związku **1.3** (490 mg, 0.80 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 9.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 8.27 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.04 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.01 – 5.74 (m, 2H), 5.16 – 4.86 (m, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.35 – 3.08 (m, 8H), 1.77 – 1.39 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 163.4, 139.7, 124.5, 105.8, 67.3, 40.5 (c), 39.4 (c), 38.5, 38.3, 26.9, 26.7.

HRMS (m/z) obliczono: C₂₈H₃₅ClN₆O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 625.2153, zmierzono: 625.2137.

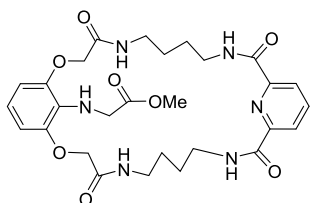


Związek **3.10** otrzymałam jako biały proszek 452 mg, 90%. mp 252 °C (z rozkładem), według **Procedury A** używają chlorku 4-chlorobutyrylu (110 μ L, 0.964 mmol) oraz związku **1.3** (490 mg, 0.80 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 9.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.17 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.42 – 3.17 (m, 8H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 2H, c), 1.79 – 1.59 (m, 6H), 1.77 – 1.60 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 171.1, 167.7, 163.3, 152.7, 149.4, 139.7, 127.7, 124.5, 114.8, 105.4, 67.1, 44.7, 38.3, 32.7, 31.9, 28.3, 27.0, 26.7.

HRMS (m/z) obliczono: C₂₉H₃₇ClN₆O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 639.2310, zmierzono: 639.2306.

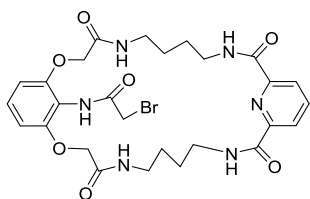


Związek **3.11** otrzymałam jako biały proszek 452 mg, 90%. mp 252 °C (z rozkładem), według **Procedury A** używają chloro octanu metyłu (85 µL, 0.964 mmol) oraz związku **1.3** (490 mg, 0.80 mmol).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.26 – 8.07 (m, 5H), 7.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.39 – 3.28 (m, 7H), 3.23 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 4H), 1.78 – 1.61 (m, 4H), 1.61 – 1.44 (m, *J* = 4.3 Hz, 4H).

Procedura B

Do roztworu związku makrocyklicznego **1.3** (0.3 g, 0.49 mmol) w 10 mL bezwodnego DCM, kroplami dodawałam kwas trifluoroctowy (0.19 mL, 2.45 mmol, 5 ekw.), a następnie mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie mieszaninę ponownie schłodziłam do temperatury 0 °C, po czym wkropliłam trietyloaminę (0.4 mL, 3.1 mmol, 6.3 ekw.), a następnie bromek bromoacetylu (51µL, 0.59 mmol, 1.2 ekw.). Po 15 minutach mieszania, zakończyłam reakcję, a rozpuszczalniki odparowałam. Pozostały osad surowej mieszaniny poreakcyjnej rozpuściłam w niewielkiej ilości 5% MeOH w DCM i naniostałam na kolumnę chromatograficzną wypełnioną silikazalem. Chromatografię kolumnową prowadziłam w układzie 5% MeOH w DCM. Finalny produkt otrzymałam z wydajnością 90% (0.28 g, 0.44mmol) w postaci białego proszku.



Związek **3.8** otrzymałam jako biały proszek 0.28 g, 90%, mp 283 °C (z rozkładem), według **Procedury B** używają chlorku chloroacetylu (0.55 mL, 6.88 mmol).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.33 – 7.88 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.58 – 3.01 (c with H₂O, m, 8H), 1.74-1.38 (m, 8H).

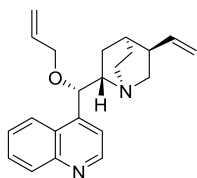
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.5, 166.2, 163.5, 152.8, 149.4, 139.7, 128.2, 124.5, 114.1, 105.90, 67.5, 38.6, 28.7, 27.6, 26.8.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₃H₃₃BrN₆O₇Na⁺ [M+Na]⁺: 655.1492, zmierzono: 655.1470.

5.2.2. Synteza chiralnych bloków budulcowych, pochodnych alkaloidów *Cinchona*

Procedura C

Do zawiesiny cynchoniny (500 mg, 1.7 mmola) w 30mL DMF, w atmosferze argonu oraz w temperaturze 0 °C (łaznia woda-suchy lód) dodawałam porcjami 100 mg NaH (60% w oleju mineralnym). Po zaprzestaniu wydzielania się gazu, mieszaninę pozostawiłam na 3 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszanina przyjmowała żółtawy kolor i stawała się prawie klarowna. Ponownie ochłodziłam mieszaninę do temperatury 0 °C (łaznia woda-suchy lód) i dodawałam stopniowo odczynnik alkilujący (1.1 ekw., w przypadku stałych bromków alkilujących, jako roztwór w niewielkiej ilości DMF), po czym pozostawiłam na kilkanaście godzin, ciągle mieszając. Po tym czasie do mieszaniny poreakcyjnej dodawałam stopniowo wody, aby rozłożyć pozostałość NaH, po czym całość ekstrahowałam stosując octan etylu (5x25mL). Zebraną warstwę organiczną przemyłam solanką, po czym wysuszyłam siarczanem magnezu. Następnie rozpuszczalnik odparowałam z dodatkiem około 1g Celitu. Powstały proszek naniostałam na kolumnę chromatograficzną wypełnioną silikazelem. Chromatografię kolumnową prowadziłam w układzie 2.5% MeOH, 2% NEt₃ w DCM.

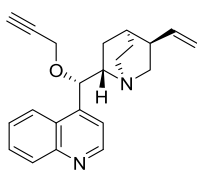


Związek **3.50** otrzymałam jako lekko żółtawy olej (300 mg, 53%) według **Procedury C** używając bromku allilu (225 mg, 1.87 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 17.4, 8.5 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.15 – 6.02 (m, 1H), 5.93 (ddd, *J* = 22.3, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.33 – 5.02 (m, 5H), 3.91 (qd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 3.02 (td, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 17.0, 8.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 12.2, 10.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 1.29 – 1.15 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 148.5, 146.5, 140.8, 134.4, 130.5, 128.9, 126.6, 126.51, 123.1, 118.5, 117.1, 114.43, 80.6, 70.3, 60.3, 50.2, 49.6, 40.2, 28.3, 26.6, 21.8.

HRMS (m/z) obliczono: C₂₂H₂₇N₂O [M+H]⁺: 335.2123, zmierzono: 335.2123.



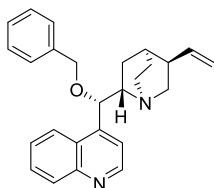
Związek **3.51** otrzymałam jako żółty olej (100 mg, 17%) według **Procedury C** używając bromku propargilu (180 μL, 1.87 mmol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.15

(dd, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 15.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.96 – 2.67 (m, 3H), 2.27 – 1.99 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 148.5, 145.7, 140.8, 130.4, 129.1, 126.7, 126.6, 123.2, 114.5, 79.3, 75.0, 60.3, 56.4, 50.0, 49.3, 40.2, 29.7, 28.2, 26.6.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.1967, zmierzono: 333.1969.

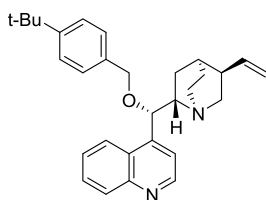


Związek **3.52** otrzymałam jako bezbarwny olej (370 mg, 57%) według **Procedury C** używając bromku benzylu (200 μL , 1.87 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.02 – 5.88 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.00 (dd, $J = 8.9, 8.0$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J = 32.3, 11.4$ Hz, 2H), 3.15 (ddd, $J = 21.9, 12.8, 7.8$ Hz, 2H), 2.94 – 2.63 (m, 3H), 2.28 – 1.95 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.56 – 1.17 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 148.6, 146.5, 140.7, 137.7, 130.5, 129.0, 128.4, 127.9, 127.7, 126.7, 126.6, 123.3, 118.8, 114.4, 80.8, 71.4, 60.5, 50.0, 49.5, 40.2, 28.2, 26.6.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385.2280, zmierzono: 385.2279

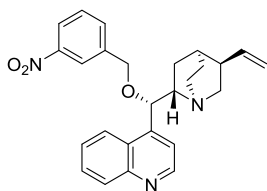


Związek **3.53** otrzymałam jako lekko żółtawy olej (570 mg, 77%) według **Procedury C** używając bromku 4-*tert*-butylobenzylowego (310 μL , 1.87 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 5.96 (ddd, $J = 17.6, 10.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 33.6, 11.3$ Hz, 2H), 3.26 – 2.98 (m, 2H), 2.94 – 2.64 (m, 3H), 2.24 – 2.00 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.46 (dd, $J = 18.9, 10.7$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.8, 150.1, 148.6, 146.7, 140.8, 134.7, 130.5, 129.0, 128.8, 127.8, 126.7, 126.6, 125.3, 123.4, 118.9, 114.3, 71.2, 60.6, 50.0, 49.4, 40.2, 34.6, 31.4, 28.2, 26.6.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.2906, zmierzono: 441.2908.

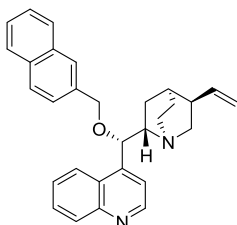


Związek **3.54** otrzymałam jako beżowy olej (338 mg, 46%) według **Procedury C** używając 1-bromometylo-3-nitrobenzenu (404 mg, 1.87 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 13.9, 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 2H), 6.06 – 5.93 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 2H), 3.00 – 2.67 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 148.6, 148.4, 145.8, 140.5, 140.0, 133.3, 130.6, 129.3, 129.2, 126.8, 126.4, 123.0, 122.7, 122.3, 118.6, 114.5, 70.2, 60.4, 50.1, 49.6, 39.9, 29.7, 27.9, 26.5, 22.5.

HRMS (m/z) obliczono: C₂₆H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺: 430.2131, zmierzono: 430.2129.

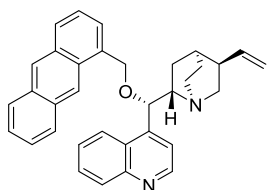


Związek **3.55** otrzymałam jako żółtawy olej (620 mg, 85%) według **Procedury C** używając bromku 2-naftyłu (375.5 mg, 1.87 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.88 – 7.68 (m, 6H), 7.63 – 7.38 (m, 6H), 5.97 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 7.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.06 – 4.89 (m, 2H), 4.58 (dd, *J* = 37.6, 11.6 Hz, 2H), 3.31 – 3.01 (m, 2H), 2.94 – 2.62 (m, 3H), 2.26 – 2.00 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.57 – 1.22 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 148.6, 146.5, 140.7, 135.2, 133.3, 133.0, 130.6, 129.1, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 126.7, 126.6, 126.2, 125.9, 125.9, 123.3, 118.9, 114.4, 80.7, 71.5, 60.6, 50.1, 49.5, 40.2, 28.1, 26.6.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₀H₃₁N₂O [M+H]⁺: 435.2436, zmierzono: 435.2429.



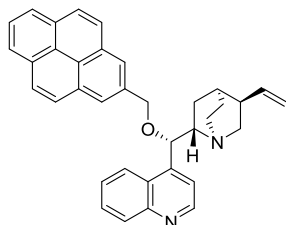
Związek **3.56** otrzymałam jako beżowy olej (71 mg, 99%) według **Procedury C** używając 1-(bromometylo)antracenu (35 mg, 0.13 mmol) oraz cynchoninę (38 mg, 0.13 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 3H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.08 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.87 – 2.64 (m, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.0, 148.6, 133.1, 131.8, 131.7, 131.5, 131.1, 130.5, 129.7, 129.3, 129.2, 128.6,

127.9, 127.0, 126.9, 126.5, 126.4, 125.6, 124.6, 123.5, 122.8, 121.9, 121.7, 114.7, 99.9, 77.2, 69.9, 60.4, 49.7, 45.9, 39.3, 29.7, 27.9, 22.7.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₄H₃₃N₂O [M+H]⁺: 485.2593, zmierzono: 485.2593.

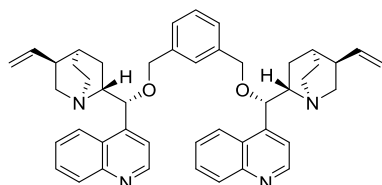


Związek **3.57** otrzymałam jako żółty proszek (200 mg, 50%) według **Procedury C** używając bromku metylopirenowy (200 mg, 1.87 mmol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.28 – 8.14 (m, 5H), 8.14 – 8.04 (m, 4H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 5.75 – 5.60 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.76 (dd, *J* = 13.1, 10.1 Hz, 2H), 2.64 (dt, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 148.6, 146.7, 140.4, 131.4, 131.2, 130.7, 130.5, 129.3, 129.1, 127.7, 127.5, 127.3, 126.7, 126.6, 125.9, 125.3, 125.2, 124.9, 124.7, 124.4, 123.4, 114.1, 69.6, 60.6, 49.9, 49.2, 46.2, 39.8, 29.6, 27.9, 26.4.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₆H₃₃N₂O [M+H]⁺: 509.2593, zmierzono: 509.2598.



Związek **3.58** otrzymałam w postaci białej piany (940 mg, 80%) według **Procedury C** używając 1,3-bis- (bromometylo) benzen (224,1 mg, 0.85 mmol, 0.5 ekw).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 8.14 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 5.94 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 7.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.94 (dd, *J* = 20.6, 13.8 Hz, 4H), 4.41 (q, *J* = 11.5 Hz, 4H), 3.26 – 3.00 (m, 4H), 2.91 – 2.64 (m, 6H), 2.23 – 2.00 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.42 (ddd, *J* = 48.5, 18.1, 7.1 Hz, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).

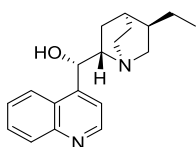
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 148.6, 146.4, 140.6, 137.9, 130.5, 129.1, 128.5, 127.2, 126.6, 123.2, 118.8, 114.4, 71.3, 60.5, 50.0, 49.5, 46.2, 45.4, 40.1, 29.7, 28.1, 26.5.

HRMS (m/z) obliczono: C₄₆H₅₁N₄O₂ [M+H]⁺: 691.4012, zmierzono: 691.4014.

Procedura D

Według literaturowej procedury,¹³⁶ do roztworu cynchoniny (5,0 g, 16,98 mmola) w metanolu (130 ml) w atmosferze argonu dodałam i 10% Pd/C (1,0 g). Następnie

zamieniając balon na taki wypełniony wodorem prowadziłam reakcję redukcji przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez warstwę Celity i przesącz zatężyłam. Do otrzymanego osadu mieszaniny poreakcyjnej należy dodać heksan (200 ml) i tak powstałą zawiesinę mieszać w temperaturze pokojowej przez około 1 godzinę, a następnie odsączyć osad. Biały osad finalnego produktu otrzymałam z wydajnością 90% (4.5 g).



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.19 (m, 1H), 3.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.57 – 1.24 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 150.5, 148.3, 130.1, 129.2, 126.6, 126.5, 124.7, 123.9, 119.5, 71.2, 65.4, 61., 57.6, 50.3, 49.7, 37.5, 26.3, 25.4, 12.4.

5.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających IV-rzędowe sole amoniowe w ramieniu lariatowym

Urządzenie wysokociśnieniowe (Rysunek 5.1) składa się z dwóch lub więcej ciasno dopasowanych stalowych cylindrów (1 i 2) tworzących komorę wysokociśnieniową. Cylindryczna przestrzeń w środku komory jest od spodu zamknięta stalowym korkiem (3). Wszystkie połączenia elektryczne (opcjonalnie: manometr manganinowy, termopara, itp.) można wprowadzić za pomocą elektrody stożkowej (6) umieszczonej w korku. Wnętrze komory jest zamykane od góry ruchomym tłokiem (4) poruszonym przez niezależną prasę hydrauliczną. Tłok i korek są uszczelnione o-ringami i mosiężnymi pierścieniami (5). Jako pojemniki reakcyjne stosuje się ampułki z elastycznego Teflonu® (7).



Rysunek 5.1 Teflonowe naczynka reakcyjne, komercyjnie dostępny aparat wysokociśnieniowy U101 wyprodukowany przez Unipress oraz schemat budowy komory wysokociśnieniowej

Procedura E

Do roztworu makrocyclicznego halogenku **3.7** (0.1 g, 0.170 mmol) w DMF (4 mL) dodałam odpowiednią III-rzędową aminę (0.680 mmol, 4 ekw.), a mieszanina reakcyjna utrzymywałam w atmosferze argonu we wrzeniu przez 24 godziny. Po tym czasie DMF odparowałam. Pozostałość rozpuściłam w niewielkiej ilości metanolu, po czym dodawałam zimny aceton, a powstały osad produktów ubocznych odsączyłam. Przesącz zatężyłam, rozpuściłam w niewielkiej ilości 5% MeOH w DCM i taki roztwór wkraplałam do Et₂O. Białawy osad finalnego produktu został odsączony i wysuszony. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.23-3.33** oraz **3.40-3.44**.

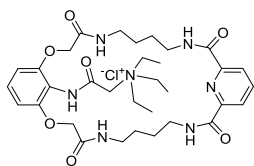
Procedura F

Do teflonowego naczynka reakcyjnego o pojemności 5mL wprowadziłam roztwór makrocyclicznego chlorku **3.7** (0.1 g, 0.170mmol) w gorącym DMF (4 mL) oraz odpowiednią III-rzędową aminę (0.187 mmol, 1.1 ekw). Naczynko reakcyjne dopełniłam rozpuszczalnikiem i szczelnie zakręciłam tak, aby uniknąć pęcherzyków powietrza wewnątrz. Reakcję prowadziłam w aparacie wysokociśnieniowym przez 48 godzin, stosując ciśnienie 10kbar. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną wkropiłam do zimnego Et₂O. Biały osad finalnego produktu odsączyłam i wysuszyłam. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.23-3.33**, **3.40-3.49** oraz **3.59-3.67**.

Procedura G

Do teflonowego naczynka reakcyjnego o pojemności 5mL wprowadziłam roztwór makrocyclicznego chlorku **3.7** (0.1 g, 0.170mmol) w gorącym DMF (4 mL) oraz odpowiednią III-rzędową aminę (0.85 mmol, 5 ekw.). Naczynko reakcyjne dopełniłam rozpuszczalnikiem i szczelnie zakręciłam tak, aby uniknąć pęcherzyków powietrza wewnątrz. Reakcję prowadziłam w aparacie wysokociśnieniowym przez 6dni, stosując ciśnienie 10kbar w temperaturze 40 °C. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną wkropiłam do zimnego MTBE, a powstały biały osad odsączyłam. Następnie biały osad rozpuściłam w niewielkiej ilości MeOH i wkropiłam do Et₂O. Biały osad finalnego produktu odsączyłam i wysuszyłam. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.28** i **3.31**

5.4.1. Achiralne pochodne

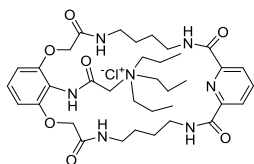


Stosując **Procedurę E** i trietyloaminę (95 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.23** otrzymałam w postaci białego proszku (89 mg, 76%). Stosując **Procedurę F** i trietyloaminę (26 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.23** otrzymałam w postaci białego proszku (98 mg, 85%, mp 277°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (c (CHCl_3), t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.75–3.15 (m, 14H), 2.02–1.53 (m, 8H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 163.9, 162.2, 153.5, 149.4, 138.6, 129.5, 124.78, 113.4, 106.3, 67.8, 56.7, 54.7, 39.3, 38.2, 27.0, 26.1, 7.9.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 654.3615, zmierzono: 654.3630.

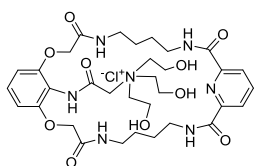


Stosując **Procedurę E** i tripropylaminę (129 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.24** otrzymałam w postaci białego proszku (35 mg, 28%). Stosując **Procedurę F** i tripropylaminę (36 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.24** otrzymałam w postaci białego proszku (106 mg, 85%, mp 148–150°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.18 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.24 (c (CHCl_3), t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.87–3.07 (m, 14H), 1.91–1.49 (m, 14H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 164.0, 162.2, 153.5, 149.4, 138.6, 129.6, 124.9, 113.1, 106.2, 67.7, 62.0, 58.0, 39.2, 38.2, 27.1, 26.1, 15.9, 10.5.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_7\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 696.4085, zmierzono: 696.4070.

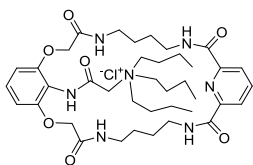


Stosując **Procedurę E** i trietanolaminę (90 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.25** otrzymałam w postaci białego proszku (65 mg, 52%). Stosując **Procedurę F** i trietanolaminę (25 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.25** otrzymałam w postaci białego proszku (107 mg, 85%, mp 160°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.33 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.24 – 8.06 (m, 3H), 7.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.93–3.58 (m, 8H), 3.43 – 3.03 (c, m, 12H), 1.53 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMF}-d_7$) δ 167.4, 163.4, 162.3, 153.9, 149.6, 139.2, 128.6, 124.3, 113.9, 105.9, 67.8, 65.3, 63.6, 55.7, 39.1, 38.0, 27.0, 26.5.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_{10}^+$ $[\text{M}]^+$: 702.3463, zmierzono: 702.3452.

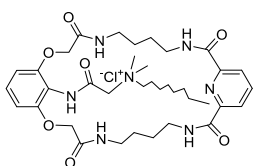


Stosując **Procedurę E** i tributylloaminę (162 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.26** otrzymałam w postaci białego proszku (86 mg, 65%). Stosując **Procedurę F** i tributylloaminę (44.5 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.26** otrzymałam w postaci białego proszku (112 mg, 85%, mp 103 $^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.50 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.27 (c (CHCl_3), t, $J = 8.8$ Hz 1H), 6.63 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.78–3.08 (m, 14H), 1.96–1.43 (c, m, 14H), 1.35–1.10 (m, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 6H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 164.0, 162.2, 153.4, 149.4, 138.5, 129.4, 124.9, 106.2, 67.7, 60.2, 39.3, 38.3, 27.2, 26.0, 24.0, 19.5, 13.4.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 738.4554, zmierzono: 738.4533.

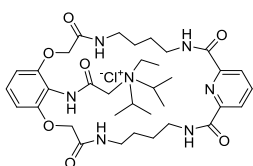


Stosując **Procedurę E** i *N,N*-dimetyloktylaminę (140 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.27** otrzymałam w postaci białego proszku (82.5 mg, 65%) Stosując **Procedurę F** i *N,N*-dimetyloktylaminę (32 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.27** otrzymałam w postaci białego proszku (118 mg, 93%, mp 251 $^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.27 (s, 1H), 9.36 (t, 2H), 8.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.27 (c (CHCl_3), t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.48 (qd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, 10H), 3.17 (s, 6H), 1.91–1.54 (m, 10H), 1.38–1.06 (m, 10H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 163.9, 161.8, 153.3, 149.4, 138.7, 129.6, 124.9, 113.3, 106.1, 67.7, 66.9, 63.3, 51.8, 39.3, 38.2, 31.5, 28.9, 28.9, 27.0, 26.0, 25.9, 22.8, 22.5, 14.0.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 710.4241, zmierzono: 710.4222.

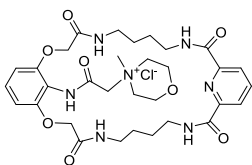


Stosując **Procedurę G** i diizopropylloaminę (148 μL , 0.85 mmol) jako substrat, związek **3.28** otrzymałam w postaci białego proszku (63.8 mg, 52%, mp 205 $^{\circ}\text{C}$). Stosując **Procedurę F** i diizopropylloaminę (30 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.28** otrzymałam w postaci białego proszku (46.4 mg, 38%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.40 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.27 (c (CHCl_3), 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.57 (m, 6H), 4.13 (q, 2H), 3.76 – 3.23 (m, 10H), 2.01 – 1.21 (m, 23H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.60, 164.0, 163.2, 153.5, 149.33, 138.5, 129.4, 124.7, 113.7, 106.2, 67.6, 65.1, 55.4, 54.3, 49.4, 39.3, 38.3, 26.9, 26.1, 19.0, 18.9, 10.4.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_7\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 682.3928, zmierzono: 682.3912.

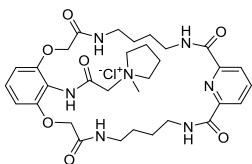


Stosując **Procedurę E** i *N*-metylomorfolinę (75 μ L, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.29** otrzymałam w postaci białego proszku (89 mg, 76%). Stosując **Procedurę F** i *N*-metylomorfolinę (21 μ L, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.29** otrzymałam w postaci białego proszku (206 mg, 90%, mp 247 °C (rozkład)).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂:DMSO-d₆ 3:1) δ 10.83 (s, 1H), 9.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.89–3.64 (m, J = 26.4 Hz, 4H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 3.30 (c (multiplet 3.38–3.15), s, 3H) 3.38–3.15 (m, 8H), 1.72–1.40 (m, 8H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂:DMSO-d₆ 3:1) δ 167.0, 162.8, 148.9, 124.2, 105.6, 67.4, 60.2, 59.6, 39.9, 39.8, 39.6, 39.4, 37.6, 26.7, 26.3.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₂H₄₄N₇O₈⁺ [M]⁺: 654.3251, zmierzono: 654.3271.

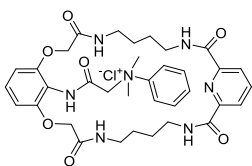


Stosując **Procedurę E** i *N*-metylopirolidynę (71 μ L, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.30** otrzymałam w postaci białego proszku (90.5 mg, 79%). Stosując **Procedurę F** i *N*-metylopirolidynę (19 μ L, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.30** otrzymałam w postaci białego proszku (113 mg, 99%, mp 278 °C (rozkład)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1H), 9.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.25 (c (CHCl₃), t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.76 – 3.28 (m, 12H), 3.24 (s, 3H), 2.29 – 1.93 (m, 4H), 1.93 – 1.44 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 163.9, 162.4, 153.3, 149.3, 138.8, 129.5, 124.9, 113.3, 106.2, 67.7, 65.8, 65.7, 63.4, 50.1, 39.3, 38.2, 26.9, 26.1, 21.5, 15.2.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₂H₄₄N₇O₇⁺ [M]⁺: 638.3301, zmierzono: 638.3302.



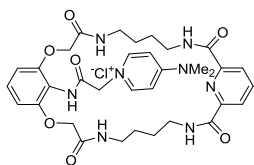
Stosując **Procedurę F** i *N,N*-dimetyloanilinę (22 μ L, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.31** otrzymałam w postaci białego proszku (36 mg, 30%).

Stosując **Procedurę G** i *N,N*-dimetyloanilinę (148 μ L, 0.85 mmol) jako substrat, związek **3.31** otrzymałam w postaci białego proszku (82.8 mg, 69%, mp 126 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.41 (s, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.60 – 3.25 (m, 8H), 1.91 – 1.50 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 164.0, 161.5, 153.1, 149.4, 145.6, 138.6, 131.1, 130.8, 129.3, 124.9, 119.6, 113.3, 105.9, 67.6, 65.8, 56.1, 39.4, 38.3, 26.9, 26.0.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₅H₄₄N₇O₇⁺ [M]⁺: 674.3302, zmierzono: 674.3321.



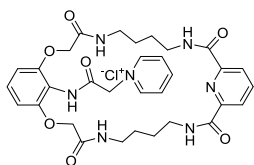
Stosując **Procedurę E** i DMAP (83 mg, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.32** otrzymałam w postaci białego proszku (83 mg, 69%).

Stosując **Procedurę F** i DMAP (22.8 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.32** otrzymałam w postaci białego proszku (110 mg, 91%, mp 163 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.53 (d, *J* = 6.8, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.71 – 3.33 (m, 8H), 3.20 (s, 6H), 2.11 – 1.43 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 164.6, 164.0, 153.5, 149.4, 142.4, 138.4, 129.1, 124.6, 114.1, 107.2, 106.5, 100.0, 67.9, 58.5, 40.4, 39.3, 38.1, 27.0, 26.1.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₄H₄₃N₈O₇⁺ [M]⁺: 675.3255, zmierzono: 675.3242.



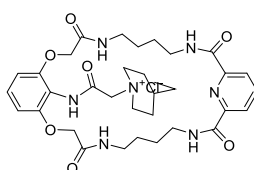
Stosując **Procedurę E** i pirydynę (55 μL, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.33** otrzymałam w postaci białego proszku (91 mg, 80 %).

Stosując **Procedurę F** i pirydynę (15 μmL, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.33** otrzymałam w postaci białego proszku (102 mg, 90%, mp 269 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.15 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.54 (m, 8H), 1.83 (m, 8H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.2, 163.4, 162.8, 153.1, 148.8, 146.1, 145.7, 139.3, 128.1, 127.4, 124.2, 113.7, 105.8, 67.5, 61.7, 38.8, 37.6, 26.5, 26.3.

HRMS (m/z) obliczono C₃₂H₃₈N₇O₇⁺ [M]⁺: 632.2833, zmierzono: 632.2834.



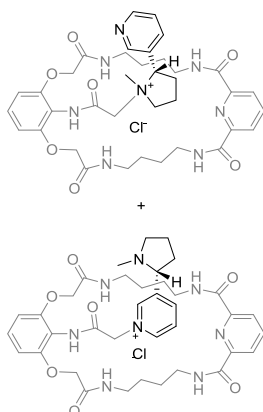
Stosując **Procedurę F** i chinuklidynę (20.8 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.33** otrzymałam w postaci białego proszku (118 mg, 99%).

¹H NMR (500 MHz, dmso) δ 10.74 (s, 1H), 9.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.09 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 5H), 3.30 (m, 6H), 3.23 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.58 (m, 13H).

¹³C NMR (126 MHz, dmso) δ 166.9, 162.8, 161.9, 153.3, 148.9, 139.5, 128.6, 124.4, 113.3, 105.8, 67.6, 62.6, 55.0, 39.8, 38.9, 37.5, 26.7, 26.4, 23.1, 18.6.

HRMS (m/z) obliczono C₃₄H₄₆N₇O₇⁺ [M]⁺: 664.3459, zmierzono: 664.3461.

5.4.2. Chiralne pochodne



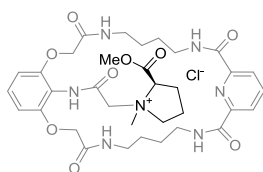
Stosując **Procedurę E** i nikotynę (109 μL , 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.40** (mieszanina regioizomerów) otrzymałam w postaci białego proszku (82 mg, 64%).

Stosując **Procedurę F** nikotynę (30 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.40** (mieszanina regioizomerów) otrzymałam w postaci białego proszku (124 mg, 97 %, mp 186.5°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 8.78 – 8.63 (m, 1H), 8.25 – 8.07 (m, 4H), 8.02 (s, 2H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.02 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.00 – 4.77 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.97 – 3.74 (m, 1H), 3.29 – 2.99 (m, J = 31.3 Hz, 8H), 2.74 (s, 3H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 1H), 1.67 – 1.28 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}^*$ (101 MHz, DMSO) δ 167.6, 165.5, 163.4, 153.2, 149.4, 149.3, 139.9, 139.8, 127.7, 124.7, 124.6, 113.5, 112.5, 106.3, 105.8, 67.9, 67.6, 56.6, 43.31, 40.7, 38.2, 31.8, 27.0, 26.8, 24.8.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_7^+$ $[\text{M}]^+$: 715.3568, zmierzono: 715.3541.



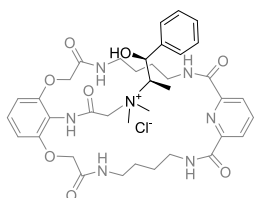
Stosując **Procedurę E** i ester metylowy N-metylo-D-proliny (97 mg, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.41** otrzymałam w postaci białego proszku (37 mg, 30%).

Stosując **Procedurę F** i ester metylowy N-metylo-D-proliny (27 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.41** otrzymałam w postaci białego proszku (117 mg, 94%, mp 184.2°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 9.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 8.25 – 8.08 (m, 3H), 8.02 (s, 2H), 7.21 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.42 – 3.10 (m, 10H), 3.03 (s, 3H), 2.27 – 1.67 (m, 5H), 1.67 – 1.36 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 167.7, 167.6, 165.9, 163.3, 162.5, 153.3, 149.4, 139.9, 128.9, 124.7, 113.6, 105.9, 99.9, 74.3, 67.7, 66.4, 63.7, 53.9, 45.5, 38.2, 27.2, 26.7, 23.7, 19.3.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_9^+$ $[\text{M}]^+$: 696.3357, zmierzono: 696.3328.



Stosując **Procedurę E** i (1R,2S)-metyloefedrynę (122 mg, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.42** otrzymałam w postaci białego proszku (46 mg, 35%).

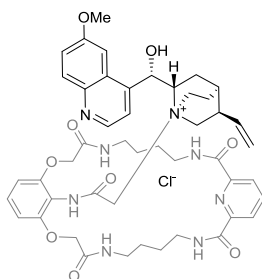
Stosując **Procedurę F** i (1R,2S)-metyloefedrynę (37 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.42** otrzymałam w postaci białego proszku (123 mg, 94%, mp 194°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.02 (m, 8H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.52 – 4.23 (m, 1H, c), 4.41 (s, 4H, c), 3.57 – 3.22 (m,

8H), 3.16 (s, 6H), 1.93 – 1.45 (m, 8H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 164.1, 163.2, 153.6, 149.2, 139.4, 138.6, 129.7, 128.8, 128.4, 125.2, 124.7, 113.1, 106.4, 74.5, 69.3, 67.8, 62.1, 52.6, 50.8, 39.3, 38.2, 26.8, 26.0, 7.4.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 732.3721, zmierzono: 732.3699.



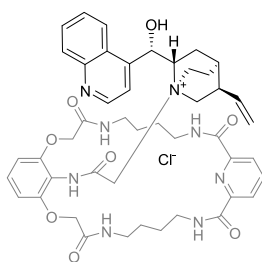
Stosując **Procedurę E** i chinidynę (220 mg, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.43** otrzymałam w postaci białego proszku (96 mg, 62%).

Stosując **Procedurę F** i chininę (61 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.43** otrzymałam w postaci białego proszku (147 mg, 95%, mp 209.5 °C).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.25 – 8.08 (m, 3H), 7.96 – 7.88 (m, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.1$, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (s, $J = 23.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.71 – 5.51 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.44 – 4.12 (m, 6H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 – 3.24 (m, 6H), 3.19 – 2.90 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 14.4$, 7.1 Hz, 1H), 1.49 (dd, $J = 50.7$, 7.0 Hz, 8H), 0.93 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.3, 164.3, 163.4, 158.1, 154.3, 149.3, 147.6, 144.1, 143.9, 139.8, 138.5, 131.8, 129.1, 125.8, 124.7, 122.6, 120.5, 115.8, 113.6, 106.2, 101.4, 67.9, 65.8, 63.8, 56.6, 56.2, 38.1, 37.2, 27.2, 26.8, 25.6, 25.1, 21.7.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 877.4249, zmierzono: 877.4257.



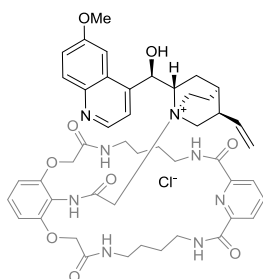
Stosując **Procedurę E** i cynchoninę (201 mg, 0.68 mmol) jako substrat, związek **3.44** otrzymałam w postaci białego proszku (71 mg, 47%).

Stosując **Procedurę F** i cynchoninę (55 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.44** otrzymałam w postaci białego proszku (141 mg, 94%, mp 124.6 °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.92 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 16.7$, 6.9 Hz, 3H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 – 6.60 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.84 – 5.66 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 26.4$, 13.9 Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 37.5$, 14.1 Hz, 5H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 20.9$, 10.9 Hz, 1H), 3.38 – 2.99 (m, 8H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H), 1.67 – 1.32 (m, 8H), 0.94 (s, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 164.1, 162.5, 153.7, 149.9, 149.1, 148.0, 143.5, 138.6, 134.3, 130.7, 129.7, 127.1, 124.8, 124.0, 122.3, 119.4, 118.8, 113.3, 106.5, 67.8, 65.9, 65.8, 65.0, 60.9, 58.9, 39.5, 38.2, 36.5, 31.4, 26.9, 25.9, 23.9, 20.9, 15.2.

HRMS (m/z) obliczono $C_{46}H_{55}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 847.4143, zmierzono: 847.4160.

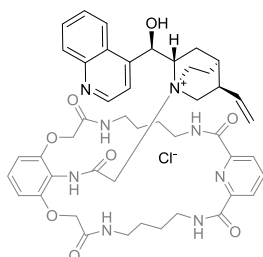


Stosując **Procedurę F** i chininę (61 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.47** otrzymałam w postaci białego proszku (148 mg, 96%, mp 202.2°C).

1H NMR (500 MHz, dms o) δ 10.24 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.68 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.46 – 5.31 (m, 1H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 33.1, 12.5 Hz, 4H), 3.23 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.96 – 2.55 (m, 8H), 1.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.17 (d, J = 64.9 Hz, 8H), 0.47 (s, 2H), 0.32 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, dms o) δ 167.4, 163.8, 163.4, 158.2, 154.5, 149.3, 147.6, 144.2, 143.8, 139.9, 136.5, 131.7, 129.1, 126.1, 124.8, 122.5, 120.6, 117.5, 113.9, 106.4, 102.1, 68.2, 66.4, 64.5, 60.6, 59.4, 57.9, 56.1, 38.0, 37.7, 27.3, 26.9, 26.6, 23.5, 20.9, 11.5.

HRMS (m/z) obliczono $C_{47}H_{57}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 877.4249, zmierzono: 877.4270.

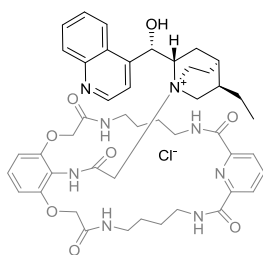


Stosując **Procedurę F** i cynchonidynę (55 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.48** otrzymałam w postaci białego proszku (143 mg, 96%, mp 199.6°C).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.49 (m, 3H), 7.38 – 7.15 (m, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.05 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.31 (m, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 1H), 4.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.30 (m, 6H), 3.14 (t, J = 16.7 Hz, 4H), 2.74 – 2.53 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 6H), 1.72 (dd, J = 13.5, 9.7 Hz, 6H), 1.62 – 1.39 (m, 4H), 0.99 (t, J = 12.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 153.8, 149.9, 149.3, 148.0, 143.5, 138.5, 135.9, 130.7, 129.9, 129.6, 126.9, 124.6, 123.9, 121.9, 119.4, 117.4, 113.3, 106.7, 67.8, 65.7, 64.1, 62.5, 59.3, 57.2, 39.3, 38.1, 37.7, 30.8, 26.8, 25.9, 25.7, 25.5, 21.7, 15.2.

HRMS (m/z) obliczono $C_{46}H_{55}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 847.4143, zmierzono: 847.4139.



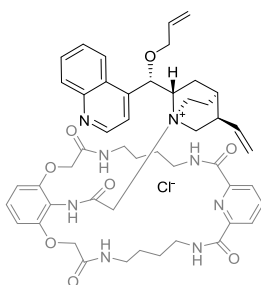
Stosując **Procedurę F** i hydrocynchoninę (55 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.49** otrzymałam w postaci białego proszku (149 mg, 90%, mp 204.8°C z rozkładem).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.50 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 8.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9

Hz, 1H), 6.83 – 6.60 (d, 2H), 5.73 – 5.58 (m, 1H), 5.38 – 5.22 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 26.4, 13.9$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 37.5, 14.1$ Hz, 4H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.19 – 3.89 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 20.9, 10.9$ Hz, 1H), 3.38 – 2.99 (m, 8H), 2.65 (dd, $J = 15.0, 8.3$ Hz, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 3H), 1.65 – 1.35 (m, 8H), 0.94 (t, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 164.1, 162.5, 153.7, 149.9, 149.1, 148.0, 143.5, 138.6, 134.3, 130.7, 129.7, 127.1, 124.8, 124.0, 122.3, 119.4, 118.8, 113.3, 106.5, 67.8, 65.9, 65.8, 65.0, 60.9, 58.9, 39.5, 38.2, 36.5, 31.4, 26.9, 25.9, 23.9, 20.9, 15.2.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 849.4299, zmierzono: 849.4283.

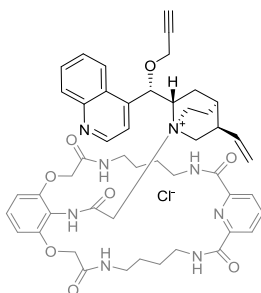


Stosując **Procedurę F** i O-allilowaną cynchoninę **3.50** (62,5 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.59** otrzymałam w postaci białego proszku (149 mg, 95%, mp 198.7°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.96 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H), 5.66 – 5.50 (m, 1H), 5.35 (dd, $J = 17.8, 14.1$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.85 – 3.62 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 19.7$ Hz, 5H), 3.42 – 3.22 (m, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 2H), 1.98 (dd, $J = 15.7, 13.4$ Hz, 4H), 1.82 – 1.45 (m, 8H), 1.25 (s, 2H), 1.08 – 0.89 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 164.0, 163.1, 153.9, 149.5, 149.2, 148.5, 139.6, 138.6, 133.9, 131.9, 130.4, 130.2, 129.7, 128.2, 124.9, 123.0, 120.0, 118.5, 113.7, 106.7, 70.4, 67.9, 65.8, 60.9, 59.5, 57.7, 39.3, 38.2, 37.6, 26.9, 26.7, 26.2, 23.6, 21.5.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 887.4447, zmierzono: 887.4456.



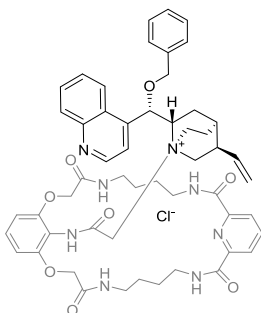
Stosując **Procedurę F** i O-propargilowaną cynchoninę **3.51** (62 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.60** otrzymałam w postaci białego proszku (133 mg, 85%, mp 210°C(rozkład)).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 4H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 26.5, 11.1$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 21.2, 12.1$ Hz, 1H), 3.39 – 3.03 (m, 8H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 20.2, 9.4$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.71 – 1.39 (m, 8H), 1.22 (s, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 167.1, 162.9, 162.6, 153.8, 150.0, 148.8,

147.9, 139.3, 135.9, 129.7, 129.6, 128.6, 127.2, 125.1, 124.3, 123.9, 123.7, 119.7, 116.9, 113.4, 105.9, 105.4, 78.9, 78.7, 67.8, 59.2, 57.4, 56.3, 42.2, 37.6, 36.9, 35.7, 26.7, 26.5, 25.9, 22.7, 20.4, 11.2

HRMS (m/z) obliczono $C_{49}H_{57}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 885.4299, zmierzono: 885.4261.

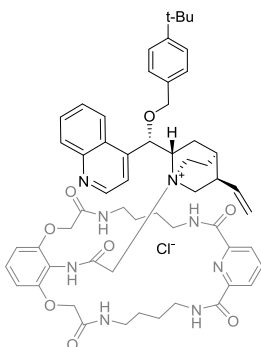


Stosując **Procedurę F** i O-benzylowaną cynchoninę **3.52** (72 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.61** otrzymałam w postaci białego proszku (145 mg, 80%, mp 183 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.66 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.33 – 7.89 (m, 5H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.39 (ddd, $J = 22.1, 13.8, 7.2$ Hz, 3H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (ddd, $J = 17.0, 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 21.9, 12.0$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 14.3$ Hz, 3H), 4.37 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 2H), 3.33 – 3.21 (m, 8H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.70 – 1.30 (m, 8H), 1.14 – 1.00 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.5, 163.5, 163.3, 154.5, 150.7, 149.2, 148.5, 140.6, 139.8, 137.1, 136.1, 130.2, 130.0, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.5, 125.8, 124.8, 124.3, 120.2, 116.7, 113.8, 106.6, 74.1, 70.7, 68.3, 65.9, 59.8, 59.1, 58.1, 37.9, 37.2, 27.2, 27.0, 26.4, 23.3, 20.8, 11.1.

HRMS (m/z) obliczono $C_{53}H_{61}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 937.4612, zmierzono: 937.4620.

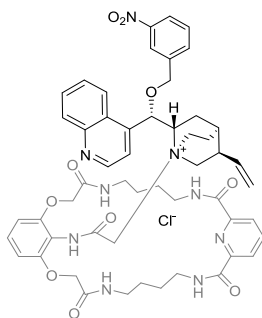


Stosując **Procedurę F** i pochodną cynchoniny **3.53** (82 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.62** otrzymałam w postaci białego proszku (112 mg, 58%, mp 188 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.26 – 8.12 (m, 3H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 18.8, 8.1$ Hz, 3H), 7.26 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.61 – 5.42 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 20.1, 11.7$ Hz, 2H), 4.49 (dt, $J = 20.7, 11.3$ Hz, 6H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.21 – 3.97 (m, 3H), 3.80 – 3.50 (m, 2H), 3.33 – 3.02 (m, 8H), 2.18 – 1.98 (m, 1H), 1.88 (t, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.54 (ddd, $J = 26.0, 17.0, 12.1$ Hz, 8H), 1.28 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO) δ 167.5, 163.5, 163.3, 154.5, 150.7, 149.2, 148.5, 140.6, 139.8, 137.1, 136.1, 130.2, 130.1, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.5, 125.8, 124.8, 124.3, 120.2, 116.7, 113.8, 106.6, 74.1, 70.7, 68.3, 65.9, 59.8, 59.1, 58.1, 37.9, 37.2, 27.2, 27.0, 26.4, 23.3, 20.8, 11.1.

HRMS (m/z) obliczono $C_{57}H_{69}N_8O_8^+$ $[M]^+$: 993.5238, zmierzono: 993.5238.



Stosując **Procedurę F** i *O*-*meta*-nitro-benzylowaną cynchoninę **3.54** (80 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.63** otrzymałam w postaci białego proszku (138 mg, 80%, mp 204°C(rozkład)).

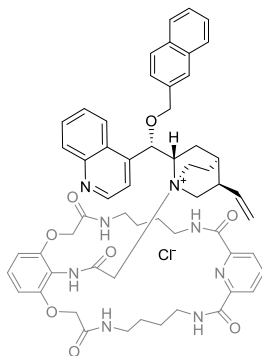
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, *J* = 66.3 Hz, 1H), 9.53 (s, *J* = 63.2 Hz, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 23.0 Hz, 3H), 8.28 – 7.91 (m, 8H), 7.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 24.1 Hz, 3H), 7.50 (s, *J* = 41.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 81.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 107.9 Hz, 1H), 5.24 – 4.93 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.61 (d, *J* = 44.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 8H), 2.24 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.51 (d, *J* = 32.7 Hz, 8H), 1.17 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.6, 163.4, 163.3, 154.4, 149.4, 149.2, 148.5, 148.3, 140.2, 139.8, 139.7, 139.6, 136.4, 134.7, 130.4, 130.2, 130.1, 129.2, 127.6, 124.8, 123.4, 122.6, 117.1, 113.8, 112.4, 106.5, 105.9, 69.4, 68.3, 66.2, 59.4, 38.0, 37.4, 29.8, 27.2, 27.2, 26.9, 26.8, 26.4, 23.3, 20.9, 20.8.

HRMS (m/z) obliczono C₅₃H₆₀N₉O₁₀⁺ [M]⁺: 982.4463, zmierzono: 982.4454.

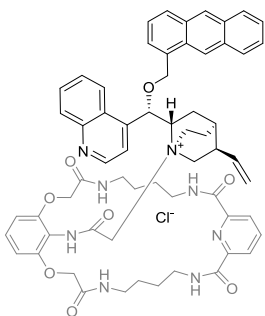
Stosując **Procedurę F** i pochodną cynchoniny **3.55** (81 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.64** otrzymałam w postaci białego proszku (105 mg, 55%, mp 198°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.30 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 23.6, 7.7 Hz, 2H), 8.13 – 7.88 (m, 4H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.70 – 5.42 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.91 – 4.71 (m, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.18 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.66 – 3.21 (m, 8H), 2.49 (dd, *J* = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.38 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.71 (m, 8H), 1.27 (dd, *J* = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 1.11 – 0.94 (m, 1H), 0.94 – 0.77 (t, 1H).



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 167.4, 162.8, 154.3, 150.9, 149.5, 145.2, 148.4, 141.9, 139.4, 136.2, 131.5, 131.0, 130.9, 130.2, 130.0, 129.6, 128.2, 128.0, 127.4, 127.1, 126.8, 126.0, 125.0, 124.4, 123.7, 123.0, 122.0, 121.3, 121.7, 114.9, 106.4, 75.4, 69.2, 59.6, 54.4, 39.1, 37.0, 36.5, 31.8, 27.2, 26.8, 26.5, 26.3, 23.2, 21.8, 8.8.

HRMS (m/z) obliczono C₅₇H₆₃N₈O₈⁺ [M]⁺: 987.4769, zmierzono: 987.5749.

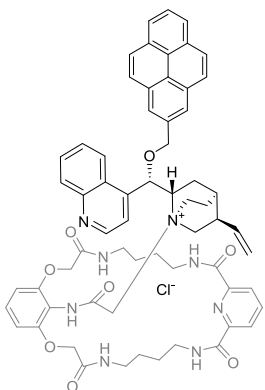


Stosując **Procedurę F** i pochodną cynchoniny **3.56** (91 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.65** otrzymałam w postaci białego proszku (511 mg, 68%, mp 200°C (rozkład)).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 1H), 9.42 – 9.30 (m, 1H), 8.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 30.4$ Hz, 2H), 8.10 (ddd, $J = 42.2, 27.4, 15.0$ Hz, 8H), 7.85 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.08 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.51 (dd, $J = 20.0, 8.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.20 – 4.93 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 23.8, 9.8$ Hz, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 2H), 3.29 – 3.03 (m, 8H), 2.35 (dd, $J = 21.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.29 (m, $J = 31.6, 24.5, 13.7$ Hz, 8H), 1.10 – 0.96 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 167.6, 163.4, 154.3, 152.9, 150.6, 149.4, 149.2, 139.6, 133.3, 131.8, 131.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 127.7, 127.3, 126.9, 126.3, 126.2, 125.9, 124.7, 124.5, 121.4, 119.8, 119.7, 117.5, 115.9, 113.7, 107.4, 106.3, 105.9, 99.9, 67.5, 52.5, 42.7, 38.5, 38.1, 37.1, 32.1, 30.9, 27.4, 27.1, 26.9, 26.8, 26.7, 18.3, 7.6.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{61}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 1037.4925, zmierzono: 1037.4934.

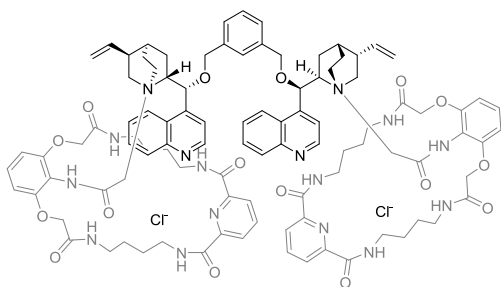


Stosując **Procedurę F** i pochodną cynchoniny **3.57** (96 mg, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.66** otrzymałam w postaci białego proszku (152 mg, 74%, mp 198°C, (rozkład)).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.46 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 2H), 8.20 (td, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 3H), 8.13 – 8.04 (m, 4H), 8.01 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.44 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.44 (ddd, $J = 16.8, 10.7, 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 22.2, 15.1$ Hz, 4H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 24.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 20.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.25 – 3.02 (m, 8H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 1.86 (dd, $J = 20.0, 10.8$ Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.50 (dd, $J = 22.9, 16.9$ Hz, 8H), 1.20 (dd, $J = 16.8, 9.8$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 167.6, 163.3, 154.1, 150.7, 149.4, 149.2, 148.6, 140.9, 139.6, 136.2, 131.4, 131.2, 131.0, 130.7, 130.2, 130.1, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 126.8, 126.0, 125.9, 125.4, 124.7, 124.7, 124.4, 124.3, 123.7, 113.9, 106.4, 74.4, 68.2, 59.9, 54.8, 38.1, 37.0, 36.2, 31.2, 27.2, 26.7, 26.6, 26.3, 23.2, 20.8, 7.8.

HRMS (m/z) obliczono $\text{C}_{63}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{O}_8^+$ $[\text{M}]^+$: 1061.4925, zmierzono: 1061.4939.



Stosując **Procedurę F** i dimeryczną pochodną cynchoniny **3.58** (301 mg, 0.435 mmol) jako substrat, związek **3.67** otrzymałam w postaci białego proszku (650 mg, 83%, mp 202 °C).

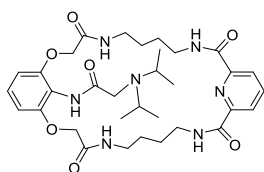
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 2H), 9.60 (s, 4H), 8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.21 – 7.99 (m, 13H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 6H), 7.35 (s, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.84 – 6.70 (m, 2H), 5.54 (ddd, *J* = 8.7, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J* = 26.4, 12.7 Hz, 4H), 4.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 19.1 Hz, 2H), 4.59 – 4.38 (m, 8H), 4.38 – 4.29 (m, 2H), 4.26 – 3.99 (m, 4H), 3.95 – 3.57 (m, 4H), 3.33 – 3.04 (m, 16H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.52 (ddd, *J* = 11.9, 8.4, 5.1 Hz, 16H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.5, 163.4, 162.8, 154.4, 153.5, 150.6, 149.4, 149.3, 148.5, 140.7, 139.7, 137.5, 136.2, 130.2, 130.1, 129.2, 128.2, 127.6, 125.8, 124.8, 124.4, 120.2, 116.9, 113.9, 106.6, 70.6, 68.3, 59.9, 54.8, 37.9, 37.3, 36.2, 31.2, 27.2, 26.9, 26.6, 26.4, 23.4, 20.8, 7.9.

5.3. Wysokociśnieniowa synteza niedomkniętych kryptandów zawierających III-rzędowe aminy w ramieniu lariatowym

Procedura H

Do teflonowego naczynka reakcyjnego o pojemności 5mL wprowadziłam roztwór makrocyklicznego chlorku **3.7** (0.1 g, 0.170mmol) w gorącym DMF (4 mL) odpowiednią II-rzędową aminę (0.187 mmol, 1.1 ekw) oraz węgiel potasu (117mg, 0.85 mmol, 5 ekw.). Naczynko reakcyjne dopełniłam rozpuszczalnikiem i szczelnie zakręciłam tak, aby uniknąć pęcherzyków powietrza wewnątrz. Reakcję prowadziłam w aparacie wysokociśnieniowym przez 48 godzin, stosując ciśnienie 10kbar. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną wkropliłam do zimnego Et₂O. Biały osad finalnego produktu odsączyłam i wysuszyłam. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.34-3.36**



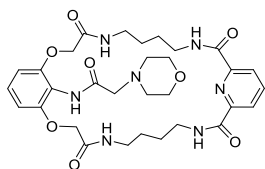
Stosując **Procedurę H** i diizopropylaminę (23 μL, 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.34** otrzymałam w postaci białego proszku (95.5 mg, 86%, mp 120 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.56 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d,

$J = 7.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.43 (d, $J = 37.9$ Hz, 8H), 1.89 (t, $J = 79.1$ Hz, 12H), 1.32 – 0.74 (m, 8H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 163.9, 153.4, 149.2, 138.7, 129.2, 124.7, 113.6, 105.7, 67.4, 49.6, 47.4, 39.3, 38.5, 27.1, 26.2, 19.1.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 676.3435, zmierzono: 676.3427.

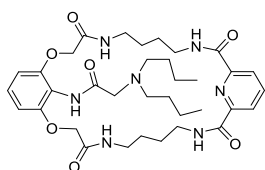


Stosując **Procedurę H** i morfolinę (23 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.35** otrzymałam w postaci białego proszku (108 mg, 99%, mp 138 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (600 MHz, dms o) δ 9.52 (s, 1H), 9.40 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.18 – 9.04 (m, 2H), 8.25 – 8.07 (m, 5H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.78 – 3.68 (m, 3H), 3.37 – 3.21 (m, 4H), 3.16 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 4H), 3.04 (dd, $J = 5.8, 4.2$ Hz, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.68 – 1.37 (m, 8H).

^{13}C NMR (151 MHz, dms o) δ 169.2, 167.7, 163.4, 153.2, 149.4, 139.7, 127.8, 124.5., 114.9, 105.7, 67.4, 66.2, 63.7, 53.3, 43.2, 38.4, 27.2, 26.7.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 640.3095, zmierzono: 640.3113.



Stosując **Procedurę H** i dibutuloaminę (15 μL , 0.187 mmol) jako substrat, związek **3.36** otrzymałam w postaci białego proszku (97 mg, 84%, mp 100 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, Aceton) δ 9.29 (s, 3H), 8.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.19 – 8.02 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.37 (ddd, $J = 17.7, 12.7, 6.3$ Hz, 8H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 1.84 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 2H), 1.78 – 1.54 (m, 8H), 1.42 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Aceton) δ 166.9, 163.2, 153.5, 149.7, 138.8, 128.2, 124.2, 105.6, 67.4, 54.5, 47.2, 38.9, 37.9, 27.7, 27.1, 26.5, 19.9, 19.7, 13.1, 12.9.

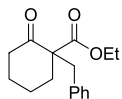
HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 704.3748, zmierzono: 704.3745.

5.5. Reakcja bezylowania *tert*-butylowego β -ketoestru katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów

Procedura I

Do roztworu *tert*-butylowego β -ketoestru **3.36** (60 μL , 0.375 mmol) i katalizatora (5 mol%, 0.0094 mmol) w DCM (3 mL) dodałam bromek benzylu (53 μL , 0.45 mmol, 1.2 ekw.). Następnie dodałam 150 μL 50% KOH_{aq} i tak powstała heterogeniczna mieszaninę

intensywnie mieszałam (1500 rpm) za pomocą mieszadła magnetycznego w temperaturze pokojowej, aż do zakończenia reakcji. Mieszaninę poreakcyjną przesączyłam przez warstwę silikażelu i siarczanu magnezu, wyłukując produkt za pomocą DCM. Przesącz (po zatężeniu) poddawałam chromatografii kolumnowej stosując 5% octanu etylu w heksanie jako eluent.



Zgodnie z **Procedurą I**, używając β -ketoestru **3.36** (60 μ L, 0.375mmol) i 2.5% mol. katalizatora **3.23** oraz 2.5% mol. 18-korony-6, związek **3.70** otrzymałam jako bezbarwny olej (98%, 96 mg).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 18.0, 6.7$ Hz, 3H), 7.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 13.4, 6.9$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 3H), 1.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.76 – 1.51 (m, 3H), 1.43 (dd, $J = 17.2, 7.5$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 171.0, 136.7, 130.4, 128.0, 126.7, 62.3, 61.3, 41.4, 40.5, 36.0, 27.7, 22.6, 14.1.

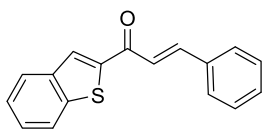
5.6. Diastereoselektywna reakcja Michaela katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów pod wysokim ciśnieniem

5.6.1. Synteza α,β -nienasyconych ketonów

Procedura J

Do roztworu odpowiedniego ketonu (1.0 ekw, 5.0 mmol) i odpowiedniego aldehydu (1.0 ekw, 5.0 mmol) w MeOH (10 ml) w temperaturze 0°C (łaźnia woda-suchy lód) wkraplałam 10% KOH_{aq} (30 ml). Po kilku minutach w kolbie reakcyjnej pojawiał się osad pożądanego produktu, ale reakcję prowadziłam jeszcze przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Po zaobserwowaniu pełnej konwersji substratów, mieszaninę ochładzałam do temperatury 0°C (łaźnia woda-suchy lód), po czym dodawałam około 150 ml zimnej wody. Powodowało to całkowite wytrącenie pożądanego produktu, który odsączyłam i przemyłam najpierw 5% HCl_{aq} a następnie lodowatą wodą. Tak otrzymany osad rekrystalizowałam z etanolu otrzymując finalny produkt. W przypadku gdy pożądaný produkt nie tworzył osadu, mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałam DCM (3x50 mL). Połączone warstwy organiczne przemywałam solanką, a następnie suszyłam za pomocą siarczanu sodu. Po zatężeniu pozostałość nanosiłam na kolumnę chromatograficzną

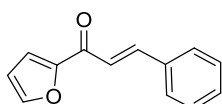
wypełnioną silikazalem, a chromatografię prowadziłam w układzie gradientowym heksan:octan etylu (95:5→9:1), otrzymując finalny produkt.



Stosując **Procedurę J** oraz 2-acetylobenzotiofen (882 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.78** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (950 mg, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 3H), 7.69 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 5H).

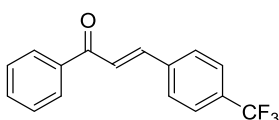
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 183.4, 145.2, 144.4, 142.7, 139.3, 134.7, 130.7, 129.0, 128.8, 128.6, 127.4, 125.9, 125.0, 123.0, 121.2.



Stosując **Procedurę J** oraz 2-acetylofuran (550 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.79** otrzymałam w postaci beżowego proszku (922 mg, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 4.1, 2.7$ Hz, 3H), 7.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H).

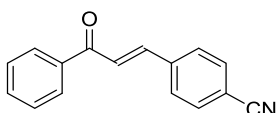
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 154.4, 146.5, 143.9, 134.8, 130.6, 128.9, 128.5, 121.2, 117.5, 112.5.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-(trifluorometylo)benzaldehyd (871 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.86** otrzymałam w postaci żółtawych płatków (870 mg, 63%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.90 – 7.40 (m, 9H).

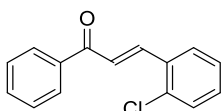
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 142.7, 138.3, 137.8, 133.1, 128.7, 128.5, 128.5, 126.4, 125.4, 125.2, 124.3.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-cyjanobenzaldehyd (606 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.109** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (851 mh, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.65 (m, 9H).

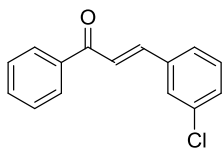
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 142.0, 139.2, 137.7, 133.3, 132.7, 125.1, 118.3, 113.5, 29.7.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 2-chlorobenzaldehyd (703 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.92** otrzymałam w postaci żółtawy proszek (364 mg, 30%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 2H).

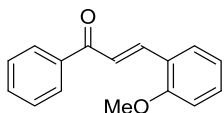
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 140.6, 137.9, 135.5, 133.3, 132.9, 131.1, 130.3, 128.6, 128.6, 127.8, 127.1, 124.9.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 3-chlorobenzaldehyd (703 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.93** otrzymałam w postaci żółtawych proszek (813 mg, 67%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, cdCl_3) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 2H).

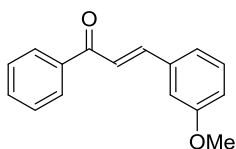
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, cdCl_3) δ 190.1, 143.0, 137.9, 136.7, 134.9, 133.0, 130.3, 130.2, 128.7, 128.5, 127.9, 126.8, 123.2.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 2-metoksybenzaldehyd (681 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.94** otrzymałam w postaci żółtawego wosku (870 mg, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (ddd, $J = 8.3$, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.5$, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.3$, 1.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

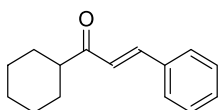
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 191.1, 158.8, 140.4, 138.6, 132.5, 131.7, 129.2, 128.5, 123.9, 122.9, 120.8, 111.3, 55.6.



Stosując **Procedurę J** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 2-metoksybenzaldehyd (681 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.95** otrzymałam w postaci żółtawego wosku (727 mg, 61%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, $J = 8.4$, 1.4 Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.6$, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 8.2$, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

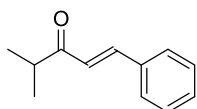
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 159.9, 144.7, 138.2, 136.3, 132.8, 129.9, 128.6, 128.5, 122.5, 121.1, 116.3, 113.5, 55.4.



Stosując **Procedurę J** oraz 1-cykloheksyloetanon (631 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.98** otrzymałam w postaci białych płatków (997 mg, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.65 (tt, $J = 11.3$, 3.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.62 (m, 5H), 1.51 – 1.16 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 142.2, 134.8, 130.3, 128.9, 128.2, 124.7, 49.4, 28.7, 25.9, 25.8.



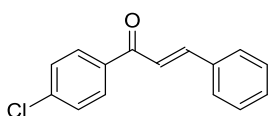
Stosując **Procedurę J** oraz 3-metylo-2-butanon (430 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.99** otrzymałam w postaci żółtego oleju (261mg, 30%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 4.2$, 2.4 Hz, 3H), 6.82 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.93 (dt, $J = 13.8$, 6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 7H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.8, 142.4, 134.7, 130.3, 128.9, 128.3, 124.5, 39.3, 18.5.

Procedura K

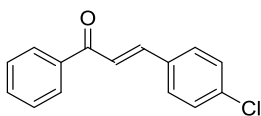
Do wodnego roztworu KOH (8g KOH w 8mL of wody) ochłodzonego do temperatury 0 °C (łaznia woda-suchy lód), wkraplałam roztwór odpowiedniego ketonu (1.0 ekw, 5.0 mmol) i odpowiedniego aldehydu (1.0 eq, 5.0 mmol) w MeOH (10 ml). Po kilku sekundach w kolbie reakcyjnej pojawiał się osad pożądanego produktu, ale reakcję prowadziłam jeszcze na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Po zaobserwowaniu pełnej konwersji substratów, mieszaninę ochładzałam do temperatury 0 °C (łaznia woda-suchy lód), po czym dodawałam około 150 ml wody. Powodowało to całkowite wytrącenie pożądanego produktu, który odsączyłam i przemyłam najpierw 5% HCl_{aq} a następnie lodowatą wodą. Tak otrzymany osad rekrytalizowałam z etanolu otrzymując finalny produkt. W przypadku gdy pożądaný produkt nie tworzył osadu, mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałam DCM (3x50 ml). Połączone warstwy organiczne przemywałam solanką, a następnie suszyłam za pomocą siarczanu sodu. Po zateżeniu pozostałość nanosiłam na kolumnę chromatograficzną wypełnioną silikazelem, a chromatografię prowadziłam w układzie gradientowym heksan:octan etylu (95:5→9:1), otrzymując finalny produkt.



Stosując **Procedurę K** oraz 4-chloroacetofenon (776 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.80** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1068 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 6H).

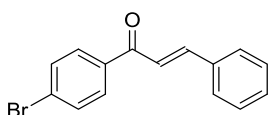
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 189.1, 145.3, 139.2, 136.5, 134.7, 130.7, 129.9, 129.0, 128.9, 128.5, 121.6.



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-chlorobenzaldehyd (703 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.81** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1043 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

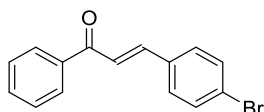
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.2, 143.3, 138.1, 136.4, 133.4, 132.9, 129.6, 129.2, 128.7, 128.5, 122.5.



Stosując **Procedurę K** oraz 4-bromoacetofenon (995 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.82** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1307 mg, 92%).

¹H NMR (500 MHz, cdcl₃) δ 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 3H).

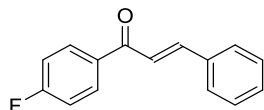
^{13}C NMR (126 MHz, cdCl_3) δ 189.3, 145.4, 136.9, 134.7, 131.9, 130.7, 130.0, 128.9, 128.5, 127.9, 121.5.



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-bromobenzaldehyd (925 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.83** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1278 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 5.3, 3.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 4H).

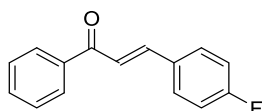
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 143.3, 138.0, 133.8, 132.9, 132.2, 129.8, 128.7, 128.5, 124.8, 122.6.



Stosując **Procedurę K** oraz 4-fluoroacetofenon (776 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.84** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1018 mg, 90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 7.59 – 7.34 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 24.6, 16.8$ Hz, 2H).

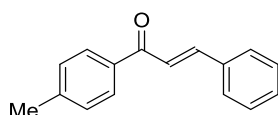
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 188.80, 165.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 252.9$ Hz), 145.0, 134.8, 134.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 131.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz), 130.6, 128.9, 128.5, 121.6, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz).



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-fluorobenzaldehyd (620mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.85** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1052 mg, 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H).

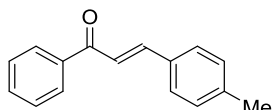
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 164.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 251.9$ Hz), 143.5, 138.2, 132.8, 131.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 130.4, 130.3, 128.6, 128.5, 121.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz).



Stosując **Procedurę K** oraz 4-metyloacetofenon (671 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.88** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (856 mg, 77%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 3H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

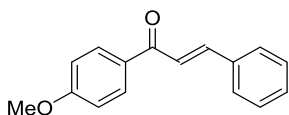
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 144.4, 143.6, 135.7, 135.0, 130.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.4, 122.2, 21.7.



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-metylobenzaldehyd (606 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.89** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (889 mg, 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 6H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

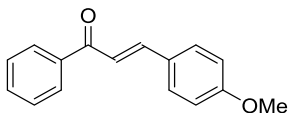
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 144.9, 141.1, 138.4, 132.6, 132.2, 129.7, 128.6, 128.5, 128.5, 121.2, 21.5.



Stosując **Procedurę K** oraz 4-metoksyacetofenon (751 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.90** otrzymałam w postaci biało-żółtawych kryształów (990 mg, 83%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.89 (s, $J = 11.0$ Hz, 3H).

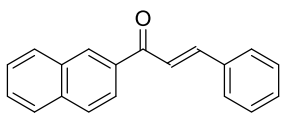
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 188.7, 163.5, 143.9, 135.1, 131.1, 130.8, 130.3, 128.9, 128.4, 121.9, 113.9, 55.5.



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i 4-metoksybenzaldehyd (681 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.91** otrzymałam w postaci żółtawych kryształów (1132 mg, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 16.2, 8.0$ Hz, 3H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

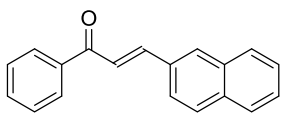
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 161.7, 144.7, 138.5, 132.5, 130.2, 128.6, 128.4, 127.7, 119.9, 114.4, 55.4.



Stosując **Procedurę K** oraz 2-acetonafton (851 mg, 5 mmoli) i benzaldehyd (530 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.96** otrzymałam w postaci żółtego proszku (1175mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 3H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 144.8, 135.6, 135.5, 135.0, 132.6, 130.5, 129.9, 129.5, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 126.8, 124.5, 122.2.



Stosując **Procedurę K** oraz acetofenon (601 mg, 5 mmoli) i aldehyd 2-naftyłowy (776 mg, 5mmoli) jako substraty, związek **3.97** otrzymałam w postaci żółtego proszku (1150 mg, 89%).

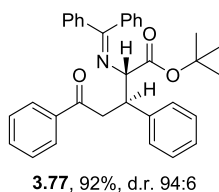
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 6.8, 5.3$ Hz, 3H), 7.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J = 14.8, 5.2$ Hz, 3H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 21.1, 11.6$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 144.9, 143.6, 138.3, 134.4, 133.4, 132.8, 132.4, 130.6, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.4, 126.8, 123.7, 122.3.

5.6.2. Diastereoselektywna reakcja Michaela katalizowana IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów pod wysokim ciśnieniem

Procedura L

Do teflonowego naczynka reakcyjnego o pojemności 2mL odważyłam pochodną glicyny **3.71** (30 mg, 0.102 mmol), odpowiedni α,β -nienasycony keton (1 ekw., 0.102 mmol), katalizator PTC **3.23** (3.5 mg, 5 mol%, 0.0051 mmol) oraz KOH (5 ekw., 28.5 mg, 0.510 mmol). Naczynko reakcyjne dopełniłam MTBE i szczelnie zakręciłam tak, aby uniknąć pęcherzyków powietrza wewnątrz. Reakcję prowadziłam w aparacie wysokociśnieniowym przez 48 godzin, stosując ciśnienie 10kbar. Mieszaninę poreakcyjną przesączyłam przez warstwę silikażelu i siarczany magnezu, wytlukując produkt za pomocą DCM. Po zatężeniu surowy produkt oczyszczałam za pomocą preparatywnego HPLC, nanosząc go na preparatywną kolumnę wypełnioną silikażelem jako roztwór w DCM, stosując jako eluent układ rozpuszczalników 5% AcOEt + 1% NEt_3 w heksanie. Odpowiednie frakcje połączyłam, zatężyłam i wysuszyłam. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.77** oraz **3.100-3.121**.

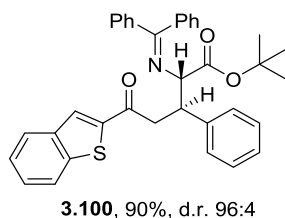


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.76** (21 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.77** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (47 mg, 92%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.97 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 8H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.88 (dd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 2H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.79 – 3.58 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 198.9, 171.9, 170.5, 142.9, 140.6, 138.5, 137.5, 133.8, 131.5, 129.8, 129.7, 129.6, 129.6, 129.4, 129.2, 129.06, 129.05, 128.7, 127.5, 81.6, 72.2, 46.1, 41.2, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 11.48 min, 15.08 min.



Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.78** (21.4 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.100** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (46 mg, 90%).

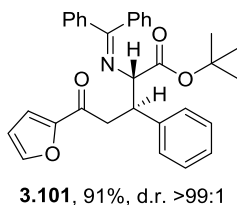
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 8.30 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.52 – 7.31 (m, 8H), 7.25 – 7.10 (m, 5H), 6.88 (dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 192.6, 170.9, 169.3, 144.1, 142.2, 141.6, 139.5, 136.3, 130.4, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.6, 127.4, 126.6, 126.1, 124.9, 122.8, 80.6, 70.9, 45.2,

40.6, 27.1.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₆H₃₄NO₃S [M+H]⁺: 560.2259, zmierzono: 560.2275

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 18.81 min, 22.75 min.

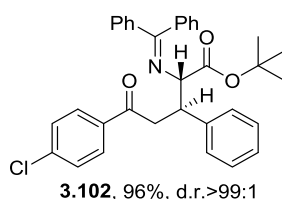


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.79** (19.82 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.101** otrzymałam w postaci białego proszku (45 mg, 91%, mp 89.9°C).

¹H NMR (500 MHz, acetone) δ 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 5H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 16.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 186.6, 170.8, 169.3, 153.0, 146.6, 141.6, 139.5, 136.3, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.34, 128.0, 127.9, 127.6, 126.5, 116.9, 112.1, 80.5, 71.0, 44.8, 39.9, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 19.63 min, 26.06 min.

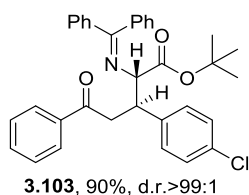


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.80** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.102** otrzymałam w postaci białej piany (52 mg, 96%, mp 129.6°C).

¹H NMR (500 MHz, acetone) δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 6H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 17.1, 2.9$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 197.6, 171.0, 169.2, 140.8, 139.4, 137.2, 136.2, 132.8, 132.4, 131.8, 130.5, 129.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.9, 127.5, 80.7, 70.8, 44.4, 40.0, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 18.87 min, 22.01 min.

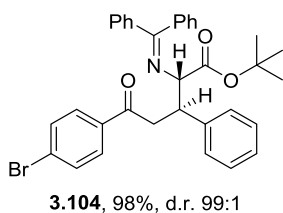


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.81** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.103** otrzymałam w postaci białego proszku (49 mg, 96%, mp 144.2°C).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.58 (tt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 4H), 6.95 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.81 – 3.58 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 17.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 198.7, 172.1, 170.3, 141.9, 140.5, 138.4, 137.3, 133.9, 132.8, 131.5, 131.5, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 129.02, 129.0, 128.6, 81.8, 71.8, 45.5, 41.1, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.84 min, 14.07 min.

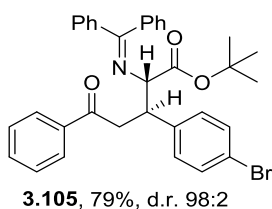


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.82** (29 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.104** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (58 mg, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 – 7.25 (m, 10H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.81 – 3.57 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 171.0, 169.2, 141.3, 139.4, 137.3, 136.2, 132.8, 130.9, 130.8, 130.4, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.5, 119.8, 80.7, 70.7, 44.4, 39.9, 27.1

HPLC: Diacel IC (5 μ m), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 70.82 min, 89.60 min.

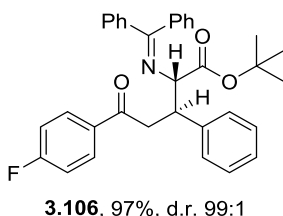


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.81** (29 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.105** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (46 mg, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 6H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 198.7, 172.1, 170.3, 142.4, 140.5, 138.3, 137.3, 133.9, 132.0, 131.9, 131.5, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 120.9, 81.8, 71.8, 45.5, 41.0.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.95 min, 14.41 min.

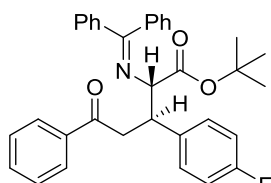


Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.84** (22.6 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.106** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (51 mg, 97%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26 – 7.11 (m, 7H), 6.88 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 196.4, 170.8, 169.4, 165.4 (d, $J = 251.8$ Hz), 141.8, 139.5, 136.3, 134.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.9 (d, $J = 9.4$ Hz), 130.4, 128.7, 128.61, 128.5, 128.3, 128.0, 127.97, 127.6, 126.5, 115.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 80.5, 71.0, 45.0, 40.1, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 12.58 min, 14.56 min.



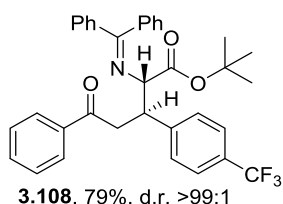
3.107, 97%, d.r. 98:2

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.85** (22.6 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.107** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (51 mg, 97%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 6H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 4H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.78 – 3.58 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 198.9, 172.1, 170.4, 140.6, 138.9, 138.5, 137.4, 133.9, 131.6, 131.6, 131.5, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 128.7, 115.6 (d, $J = 22.0$ Hz), 81.7, 72.1, 45.4, 41.4, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 11.21 min, 15.38 min.



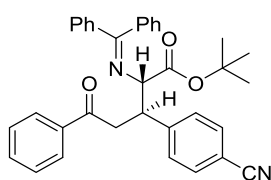
3.108, 79%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.86** (28 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.108** otrzymałam w postaci białej piany (45 mg, 79%, 96.2°C).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 9H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 17.5, 9.9$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 17.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 197.5, 171.2, 169.1, 146.7, 139.4, 137.2, 136.1, 132.9, 130.5, 129.5, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.5, 124.8 (q, $J = 3.8$ Hz), 80.9, 70.6, 44.7, 39.7, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.98 min, 12.51 min.



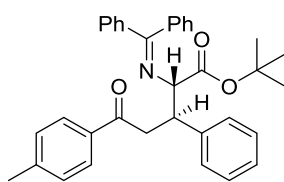
3.109, 70%, d.r. 83:17

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.87** (23.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.109** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (37 mg, 70%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 8H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 17.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 17.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 197.5, 169.0, 147.8, 139.3, 137.2, 136.1, 132.9, 131.7, 130.5, 129.9, 129.7, 129.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.5, 110.3, 80.9, 70.3, 44.9, 39.7, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 22.04 min, 30.87 min.



3.110, 71%, d.r. 98:2

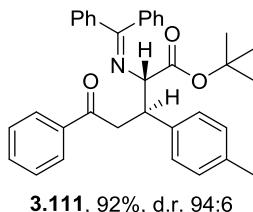
Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.88** (22.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.110** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (37.5 mg, 71%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 6H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 –

7.09 (m, 5H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 198.4, 171.8, 170.5, 144.5, 142.9, 140.6, 137.4, 136.0, 131.4, 130.2, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 127.5, 81.5, 72.2, 46.1, 41.0, 28.2, 21.7.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 12.48 min, 17.20 min.

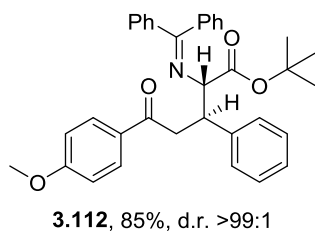


Stosując **Procedurę L** oraz α,β-nienasycony keton **3.89** (22.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.111** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, 92%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 8H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 16.4, 3.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 198.9, 171.7, 170.5, 140.6, 139.8, 138.5, 137.4, 136.9, 133.7, 131.4, 129.63, 129.61, 129.6, 129.5, 129.5, 129.4, 129.1, 129.9, 128.6, 81.5, 72.2, 45.6, 41.2, 28.2, 21.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.62 min, 14.11 min.

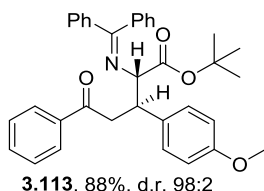


Stosując **Procedurę L** oraz α,β-nienasycony keton **3.90** (24 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.112** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (45 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 6H), 7.20 – 7.08 (m, 5H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 196.2, 170.7, 169.4, 163.4, 141.9, 139.6, 136.4, 130.4, 130.3, 130.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 126.4, 113.6, 80.4, 71.1, 54.9, 45.1, 39.7, 27.1

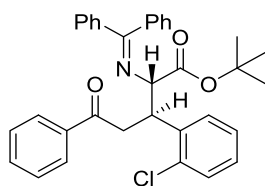
HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 20.67 min, 33.78 min.



Stosując **Procedurę L** oraz α,β-nienasycony keton **3.91** (24 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.113** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (47 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 8H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.27 – 4.09 (m, 2H), 3.80 – 3.48 (m, 1H, c), 3.70 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 199.0, 171.7, 170.6, 159.6, 140.7, 138.6, 137.5, 134.7, 133.8, 131.4, 130.8, 130.7, 129.7, 129.6,



3.114, 89%, d.r. >99:1

129.4, 129.2, 129.0, 128.71, 114.4, 81.5, 72.4, 55.6, 45.4, 41.5, 28.3.

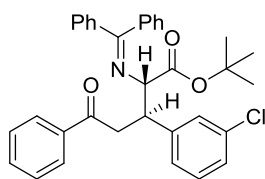
HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 15.67 min, 25.88 min.

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.92** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.114** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (48 mg, 89%).

¹H NMR (500 MHz, acetone) δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 2H), 7.47 – 7.29 (m, 8H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.77 (dt, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 17.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 13.5$ Hz, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 198.6, 172.1, 170.4, 140.4, 140.2, 138.3, 137.3, 135.3, 133.9, 131.4, 130.6, 130.5, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.3, 127.5, 81.9, 69.2, 41.6, 39.6, 28.3.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 11.95 min, 12.11 min.



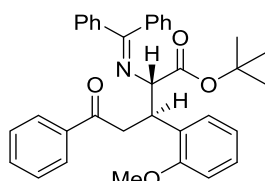
3.115, 91%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.93** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.115** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (49 mg, 91%).

¹H NMR (500 MHz, acetone) δ 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 6H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (dd, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 197.6, 171.1, 169.2, 144.4, 139.4, 137.2, 136.2, 133.3, 132.9, 130.4, 129.6, 128.9, 128.62, 128.58, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 127.1, 126.5, 80.73, 70.6, 44.7, 39.8, 27.1.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.96 min, 12.71 min.



3.116, 88%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.94** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.116** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, 88%).

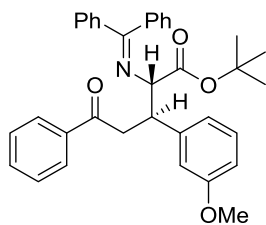
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 8H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.87 – 6.76 (m, 3H), 6.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 198.2, 170.5, 169.9, 157.6, 139.6, 137.6, 136.6, 132.6, 130.2, 129.5, 129.3, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 119.8, 110.9, 80.1, 68.3, 54.6,

39.7, 38.5, 27.1.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₅H₃₆NO₄ [M+H]⁺: 534.2644, zmierzono: 534.2636.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 17.31 min, 20.64 min.



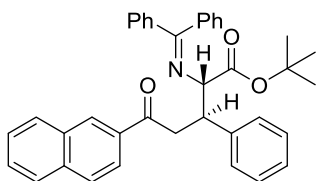
3.117, 90%, d.r. 98:2

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.95** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.117** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, 90%).

¹H NMR (500 MHz, acetone) δ 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 4H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 198.9, 171.7, 170.5, 160.6, 144.5, 140.6, 138.5, 137.4, 133.8, 131.4, 129.9, 129.7, 129.6, 129.6, 129.4, 129.1, 129.0, 128.6, 121.9, 115.5, 113.0, 81.6, 72.0, 55.5, 45.9, 40.9, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 13.15 min, 16.18 min.



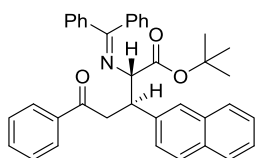
3.118, 87%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.96** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.118** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 3H), 7.73 – 7.53 (m, 5H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 7.27 – 7.11 (m, 5H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 16.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 16.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.29 (s, 11H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 198.9, 171.9, 170.5, 143.0, 140.7, 137.5, 136.6, 135.9, 133.8, 131.4, 130.8, 130.8, 130.7, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 129.1, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 124.9, 81.6, 72.2, 46.3, 41.3, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 16.09 min, 17.96 min.



3.119, 83%, d.r. >99:1

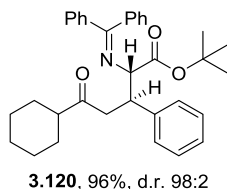
Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.97** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.119** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (46 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 9H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.30 – 5.14 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 17.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 17.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 198.9, 171.8, 170.8, 140.5, 138.8,

138.5, 137.0, 135.2, 133.8, 133.0, 131.3, 129.7, 129.6, 129.6, 129.2, 129.0, 129.0, 128.9, 128.0, 128.0, 126.9, 126.4, 125.9, 124.2, 81.7, 70.6, 40.4, 28.2.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 13.28 min, 14.93 min.



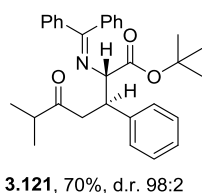
Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.98** (21.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.120** otrzymałam w postaci bezbawnego oleju (49 mg, 96%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 11.1, 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.63 – 1.39 (m, 6H), 1.15 (s, 9H), 1.12 – 1.03 (m, 2H), 1.02 – 0.87 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 210.5, 170.5, 169.4, 142.0, 139.5, 136.3, 130.3, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.4, 80.4, 70.9, 50.3, 44.3, 42.1, 28.1, 28.1, 27.2, 25.7, 25.4, 25.3.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 510.3008, zmierzono: 510.3003

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.26 min, 13.36 min.



Stosując **Procedurę L** oraz α,β -nienasycony keton **3.99** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.121** otrzymałam w postaci bezbawnego oleju (34 mg, 70%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 6H), 7.26 – 7.08 (m, 5H), 6.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 10.1, 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 17.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.59 (dq, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 211.3, 170.6, 169.3, 141.9, 139.5, 136.3, 130.4, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.4, 80.4, 70.9, 44.4, 41.9, 40.5, 27.1, 17.37, 17.35.

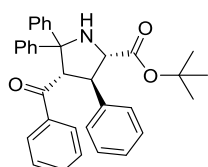
HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.2695, zmierzono: 470.2699

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 8.99 min, 12.06 min.

5.7. Diastereoselektywna reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji pod wysokim ciśnieniem

Procedura Ł

Do teflonowego naczynka reakcyjnego o pojemności 2mL odważyłam pochodną glicyny **3.71** (30 mg, 0.102 mmol), odpowiedni α,β -nienasycony keton (1 ekw., 0.102 mmol), makrocycliczny prekursor **3.7** (3 mg, 5 mol%, 0.0051 mmol), NEt_3 (50 μL , 5 ekw.) oraz KOH (5 ekw., 28.5 mg, 0.510 mmol). Naczynko reakcyjne dopełniłam MTBE i szczelnie zakręciłam tak, aby uniknąć pęcherzyków powietrza wewnątrz. Reakcję prowadziłam w aparacie wysokociśnieniowym przez 48 godzin, stosując ciśnienie 10kbar i temperaturę 50 °C. Mieszaninę poreakcyjną przesączyłam przez warstwę silikażelu i siarczanu magnezu, wyfukując produkt za pomocą DCM. Po zatężeniu surowy produkt oczyszczałam za pomocą preparatywnego HPLC, nanosząc go na preparatywną kolumnę wypełnioną silikażelem jako roztwór w DCM, stosując jako eluent układ rozpuszczalników 5% AcOEt + 1% NEt_3 w heksanie. Odpowiednie frakcje połączyłam, zatężyłam i wysuszyłam. Odpowiednie frakcje połączyłam, zatężyłam i wysuszyłam. Według powyższej procedury otrzymałam związki **3.122** oraz **3.125-3.144**.



3.122, 95%, d.r. 96:4

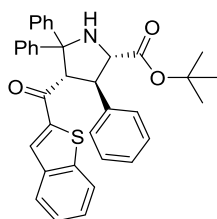
Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.76** (21 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.122** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (49 mg, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 203.4, 172.3, 147.6, 146.6, 142.3, 139.7, 134.0, 130.8, 129.8, 129.75, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 127.94, 127.91, 127.5, 127.2, 81.9, 78.4, 68.9, 64.5, 60.3, 28.3.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 526.2358, zmierzono: 526.2339.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.21 min, 13.86 min.



3.125, 78%, d.r. 95:5

Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.78** (21.4 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.125** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (40 mg, 78%, mp 171.2 °C).

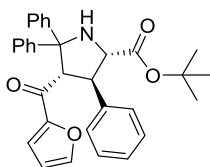
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, acetone) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 16.4, 7.6 Hz, 3H), 7.42 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 3H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz,

2H), 5.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, acetone) δ 196.3, 171.0, 146.3, 145.4, 145.3, 142.8, 141.2, 139.4, 130.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 126.9, 126.8, 126.8, 126.4, 126.2, 125.1, 122.9, 80.9, 77.3, 67.6, 64.6, 59.4, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.2259, zmierzono: 560.2272

Diacel IC ($5\mu\text{m}$), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 24.57 min, 31.53 min.



3.126, 69%, d.r. >99:1

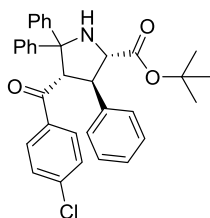
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.79** (19.82 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.126** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (34 mg, 69%, mp 121.5°C).

^1H NMR (500 MHz, acetone) δ 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 192.5, 173.8, 156.2, 149.9, 149.0, 147.3, 144.00, 131.4, 130.9, 130.7, 130.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.88, 128.86, 120.2, 115.4, 83.5, 79.6, 69.9, 66.6, 60.7, 29.9.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.2331, zmierzono: 494.2321.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 14.52 min, 16.13 min.



3.127, 96%, d.r. 96:4

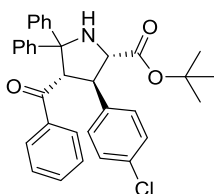
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.80** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.127** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (52 mg, 96%).

^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 7H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 6.86 (dd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 201.2, 171.1, 146.3, 145.2, 141.1, 138.8, 137.1, 129.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.0, 126.9, 126.9, 126.5, 126.2, 80.8, 77.3, 67.7, 63.4, 58.9, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 560.1968, zmierzono: 560.1959.

HPLC: Diacel IC ($5\mu\text{m}$), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 17.86 min, 20.46 min.



3.128, 92%, d.r. 90:10

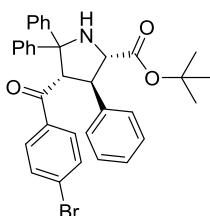
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.81** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.128** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (50 mg, 92%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 203.1, 172.0, 147.4, 146.3, 141.4, 139.6, 134.1, 133.2, 131.0, 130.8, 129.9, 129.8, 129.4, 129.2, 128.9, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 82.1, 78.4, 68.7, 64.2, 59.0, 28.3.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 560.1968, zmierzono: 560.1956.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.37 min, 15.74 min.



3.129, 76%, d.r. 90:10

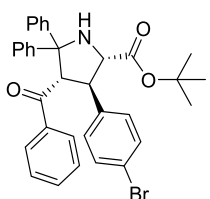
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.82** (29 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.129** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (44 mg, 76%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 8H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.9, 8.6$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 202.0, 170.9, 146.3, 145.2, 140.8, 138.5, 133.0, 131.3, 130.2, 128.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 126.4, 126.2, 120.2, 81.0, 77.3, 67.6, 63.0, 57.9, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 604.1463, zmierzono: 604.1452.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.62 min, 16.37 min.



3.130, 86%, d.r. 90:10

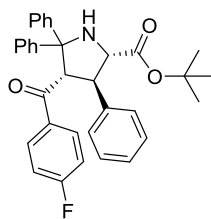
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.83** (29 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.130** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (50 mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.23 (m, 9H), 7.10 – 6.94 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 202.0, 170.9, 146.3, 145.2, 140.8, 138.5, 133.0, 131.3, 130.2, 128.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 126.4, 126.2, 120.2, 81.0, 77.3, 67.6, 63.0, 58.0, 27.3.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 604.1463, zmierzono: 604.1456.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.68 min, 16.54 min.



3.131, 96%, d.r. 96:4

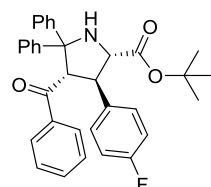
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.84** (22.6 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.131** otrzymałam w postaci białego woskowatego ciała stałego (50 mg, 96%, mp 138.2 °C).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 5H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 5.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 200.8, 171.2, 165.6 (d, J = 252.6 Hz), 146.4, 145.3, 141.2, 135.2, 131.0 (d, J = 9.4 Hz), 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 126.8, 126.4, 126.1, 115.54 (d, J = 22.1 Hz), 80.8, 77.3, 67.7, 63.3, 58.9, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₄H₃₂FNO₃Na [M+Na]⁺: 544.2264, zmierzono: 544.2260.

HPLC: Diacel IC (5 μ m), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 17.70 min, 20.61 min.



3.132, 88%, d.r. 95:5

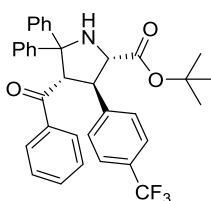
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.85** (22.6 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.132** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (46 mg, 88%, mp 126.2 °C).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (dddd, J = 8.2, 6.1, 5.1, 1.4 Hz, 6H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.82 (m, 4H), 5.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 203.2, 172.1, 147.5, 146.5, 139.7, 138.5, 134.1, 131.1, 131.0, 129.9, 129.8, 129.5, 129.1, 128.9, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 116.06 (d, J = 21.3 Hz), 101.1, 82.0, 78.3, 68.9, 64.4, 59.2, 28.3.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₄H₃₂FNO₃Na [M+Na]⁺: 544.2264, zmierzono: 544.2252.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.59 min, 15.63 min.



3.133, 84%, d.r. 92:8

Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.86** (28 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.133** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (48 mg, 84%).

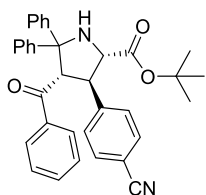
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.96 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 6H), 7.29 (dt, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.13 – 6.97 (m, 5H), 5.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 201.9, 170.8, 146.1, 146.0, 145.0, 138.5, 133.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.83, 127.1, 126.9, 126.5, 126.2, 125.2 (q, J = 3.9 Hz), 81.1, 77.3, 67.4, 62.8, 57.9, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: C₃₅H₃₂F₃NO₃Na [M+Na]⁺: 594.2232, zmierzono:

594.2218.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.71 min, 16.29 min.



3.134, 70%, d.r. 75:25

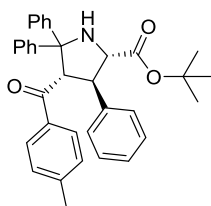
Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.87** (23.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.134** otrzymałam w postaci bezbarwnej piany (38 mg, 70%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.39 (ddd, $J = 27.1, 13.1, 8.5$ Hz, 6H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 201.7, 170.7, 146.9, 144.8, 133.1, 132.1, 131.7, 131.5, 130.7, 129.9, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 126.9, 126.5, 126.3, 110.6, 81.2, 77.4, 67.3, 62.7, 57.9, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 551.2311, zmierzono: 551.2295.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 18.32 min, 29.84 min.



3.135, 83%, d.r. 96:4

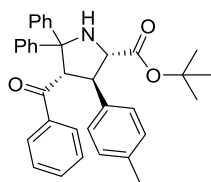
Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.88** (22.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.135** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (44 mg, 83%, mp 150.4°C).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone) δ 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, acetone) δ 202.9, 172.3, 147.7, 146.8, 144.9, 142.4, 137.2, 130.4, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 127.9, 127.8, 127.4, 127.1, 81.8, 78.4, 68.9, 64.2, 60.6, 28.3, 21.7.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.2695, zmierzono: 518.2692

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 10.56 min, 11.42 min.

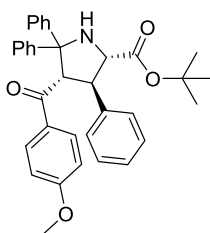


3.136, 90%, d.r. 94:6

Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.89** (22.3 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.136** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (47 mg, 90%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 3H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Acetone) δ 203.4, 172.2, 147.5, 146.6, 139.6, 139.2, 137.2, 133.9, 129.9, 129.65, 129.6, 128.95, 128.9, 128.8, 127.8, 127.8, 127.3, 127.0, 81.7, 78.2, 68.8, 64.4, 59.8, 28.2, 21.0.



3.137, 92%, d.r. 95:5

HRMS (m/z) obliczono: $C_{35}H_{35}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 540.2515, zmierzono: 540.2507.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.77 min, 13.64 min.

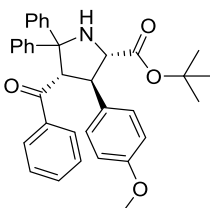
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.90** (24 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.137** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (50 mg, 92%, 147.9 °C).

1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 3H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H, covered), 3.87 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 201.6, 172.3, 164.8, 147.8, 146.9, 142.5, 132.5, 131.5, 129.8, 129.4, 129.1, 128.83, 127.87, 127.85, 127.8, 127.3, 127.0, 114.9, 81.8, 78.3, 68.9, 63.9, 60.6, 56.1, 28.3.

HRMS (m/z) obliczono: $C_{35}H_{35}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 556.2464, zmierzono: 556.2462.

HPLC: Diacel IC (5 μ m), heksan:izopropanol (95:5), 1 mL/min, 254 nm; czas retencji: 22.09 min, 27.45 min.



3.138, 85%, d.r. >99:1

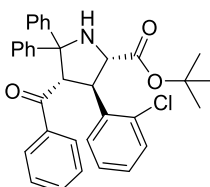
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.91** (24 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.138** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, 85%).

1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 – 6.95 (m, 3H), 6.73 (q, $J = 9.0$ Hz, 4H), 5.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 202.4, 171.3, 158.7, 146.6, 145.7, 138.6, 133.2, 132.9, 129.1, 128.7, 128.7, 128.0, 127.8, 126.9, 126.8, 126.3, 126.0, 113.7, 80.7, 77.2, 67.9, 63.6, 58.7, 54.5, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $C_{35}H_{35}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 556.2464, zmierzono: 556.2454.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 12.62 min, 20.11 min.



3.139, 87%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.92** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.139** otrzymałam w postaci białej piany (47 mg, 87%, mp 84.2 °C).

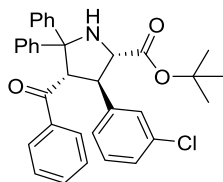
1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 8H), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 – 6.92 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.2, 8.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 203.7, 171.8, 147.2, 145.4, 140.0, 139.7, 135.1, 133.9, 130.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8,

128.2, 128.1, 128.0, 127.3, 127.2, 81.9, 78.6, 67.4, 63.3, 55.0, 28.1.

HRMS (m/z) obliczono: $C_{34}H_{33}ClNO_3$ $[M+H]^+$: 538.2149, zmierzono: 538.2143.

HPLC: Diacel IC (5 μ m), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.93 min, 10.99 min.



3.140, 87%, d.r. 93:7

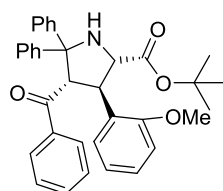
Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.93** (24.5 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.140** otrzymałam w postaci białej piany (47 mg, 87%, mp 112.9 °C).

1H NMR (500 MHz, acetone) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 202.8, 171.7, 147.0, 146.1, 144.7, 139.2, 134.6, 133.9, 130.7, 129.6, 129.5, 128.9, 128.9, 128.7, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.2, 126.9, 81.8, 78.3, 68.7, 63.7, 59.0, 28.0.

HRMS (m/z) obliczono: $C_{34}H_{33}ClNO_3$ $[M+H]^+$: 538.2149, zmierzono: 538.2137.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 9.98 min, 13.17 min.



3.141, 87%, d.r. 98:2

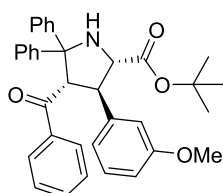
Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.94** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.141** otrzymałam w postaci bezbrownej piany (46 mg, 87%).

1H NMR (500 MHz, acetone) δ 7.78 (dd, J = 19.2, 7.3 Hz, 4H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (ddd, J = 17.2, 11.4, 4.5 Hz, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 202.9, 171.4, 157.1, 146.5, 144.9, 138.9, 132.5, 129.0, 128.39, 128.38, 128.0, 127.7, 127.6, 127.3, 126.8, 126.7, 126.4, 125.9, 120.0, 110.1, 80.5, 76.7, 63.8, 61.5, 54.3, 51.7, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $C_{35}H_{36}NO_4$ $[M+H]^+$: 534.2644, zmierzono: 534.2644.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 12.00 min, 17.33 min.



3.142, 84%, d.r. 85:15

Stosując **Procedurę Ł** oraz α,β -nienasycony keton **3.95** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.142** otrzymałam w postaci białego ciała stałego (44.5 mg, 84%, mp 107.8 °C).

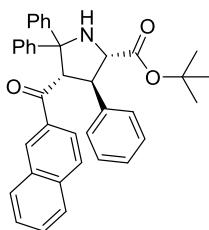
1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 6H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 15.4, 7.9 Hz, 3H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J =

8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.43 – 6.33 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 202.5, 171.1, 160.0, 146.6, 145.7, 142.9, 138.6, 132.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.1, 127.9, 126.9, 126.8, 126.3, 126.0, 120.8, 113.2, 112.4, 80.8, 77.4, 68.0, 63.3, 59.6, 54.5, 27.2.

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534.2644, zmierzono: 534.2637.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 11.83 min, 16.85 min.



3.143, 96%, d.r. 99:1

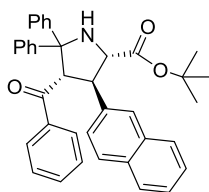
Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.96** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.143** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju (53 mg, 96%).

^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 16.4, 8.5$ Hz, 3H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 3H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 202.0, 171.2, 146.6, 145.6, 141.3, 135.9, 135.5, 132.6, 129.8, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 126.9, 126.9, 126.9, 126.8, 126.5, 126.1, 123.9, 80.8, 77.3, 67.8, 63.6, 59.2, 27.3

HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 576.2515, zmierzono: 576.2512.

HPLC: Diacel IC (5 μm), heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 34.07 min, 36.73 min.



3.144, 99%, d.r. >99:1

Stosując **Procedurę 1** oraz α,β -nienasycony keton **3.97** (23.8 mg, 0.102 mmol) jako substrat, związek **3.144** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju/wosku (55 mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 7.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.13 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ 204.0, 172.3, 147.4, 145.4, 139.9, 138.5, 134.9, 133.8, 133.2, 129.9, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 127.0, 126.5, 126.4, 125.5, 124.0, 81.7, 78.6, 68.4, 64.8, 53.2, 28.0.

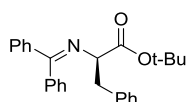
HRMS (m/z) obliczono: $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 576.2515, zmierzono: 576.2494.

HPLC: Kromasil OD-H, heksan:izopropanol (98:2), 0.5 mL/min, 254 nm; czas retencji: 11.06 min, 11.58 min.

5.8. Enancjoselektywne alkiłowanie pochodnej glicyny katalizowane IV-rzędowymi solami niedomkniętych kryptandów

Procedura M

Do roztworu pochodnej glicyny **3.71** (30 mg, 0.102 mmol) i katalizatora (5%mol. 0.0051 mmol) w toluenie (1 mL) dodawałam KOH (28.5 mg, 5 ekw.) oraz bromek benzylu (60 μ L, 0.51 mmol, 5 ekw.). Tak powstała heterogeniczna mieszaninę intensywnie mieszałam (1500 rpm) za pomocą mieszadła magnetycznego w temperaturze 4-10 °C przez 4 godziny po czym reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej, aż do zakończenia reakcji (w sumie 48 godzin). Mieszaninę poreakcyjną przesączyłam przez warstwę silikażelu i siarczanu magnezu, wypłukując produkt za pomocą DCM. Po zatężeniu surowy produkt oczyszczałam za pomocą preparatywnego HPLC, nanosząc go na preparatywną kolumnę wypełnioną silikażelem jako roztwór w DCM, stosując jako eluent układ rozpuszczalników 5% AcOEt w heksanie. Odpowiednie frakcje połączyłam, zatężyłam i wysuszyłam.



Stosując **Procedurę M** i katalizator **3.59** (5 mol%, 0.0051 mmol, 2.16 mg), związek **3.151** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 74% (29 mg, 75% ee).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 –7.47 (m, 2H), 7.31 –7.17 (m, 6H), 7.13 –7.06 (m, 3H), 7.00 –6.95 (m, 2H), 6.54 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 4.03 (dd, J= 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.20 –3.04 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.4, 139.8, 138.5, 137.6, 136.6, 132.6, 130.2, 130.0, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2 (x2) 128.1, 127.8, 126.9 126.3, 81.2, 68.1, 39.8, 28.2.

HPLC: Daicel Chiralpak OD-H, 99.5:0.5 n-hexane/i-PrOH, 254 nm, 1.0mL/min, t_{minor} = 13.9 min (R), t_{major} = 20.0 min (S) (75% ee).
74%

5.9. Badania kompleksotwórcze

5.9.1. Uwagi ogólne

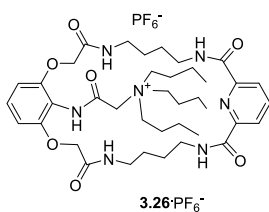
Jako źródła anionów używałam handlowo dostępnych soli tetraalkiloamoniowych (Sigma Aldrich), które przed użyciem suszyłam pod wysoką próżnią, w eksykatorze zawierającym P₄O₁₀ jako środek suszący. Jako rozpuszczalnik stosowałam DMSO-d₆ o czystości izotopowej 99.8 % (Euriso-Top, PN D010ES) do którego dodawałam odpowiednie ilości CD₃OH o czystości izotopowej 99.8 % (Euriso-Top, PN D047) lub wodę destylowaną (HPLC Grade,

Carl Roth GmbH). Miareczkowania wykonywałam w probówkach NMR (Wilmad® screw-cap NMR tube 500 MHz), a wszystkie eksperymenty przeprowadziłam w temperaturze 298 K. W celu lepszej przejrzystości z wykresów zmian przesunięć sygnałów ^1H NMR usunęłam sygnały protonów, które przesunęły się tylko nieznacznie podczas miareczkowania.

5.9.2 Procedura wymiany przeciwjony w makrocyklicznych IV-rzędowych solach amoniowych

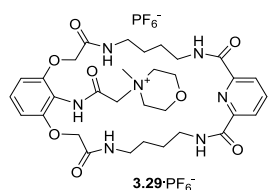
Procedura N

Do metanolewego roztworu IV-rzędowej soli amoniowej (100 mg w 2 mL) wkraplałam 1 ekw. AgPF_6 rozpuszczony w 1 mL metanolu. Biały osad AgCl , który wytrącał się podczas wkraplania odsączyłam na lejku Schotta ze spiekim zabezpieczonym bibułą filtracyjną. Otrzymany roztwór zatężyłam i wysuszyłam. Według tej procedury otrzymałam sole $\mathbf{3.26} \cdot \text{PF}_6^-$ oraz $\mathbf{3.29} \cdot \text{PF}_6^-$.



Stosując **Procedurę N** i 32.64 mg AgPF_6 związek $\mathbf{3.26} \cdot \text{PF}_6^-$ otrzymałam w postaci białego proszku z wydajnością 92% (104 mg, mp 150°C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.59 – 3.24 (m, 14H), 1.88 – 1.51 (m, 14H), 1.39 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 6H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H).



Stosując **Procedurę N** i 36.63 mg AgPF_6 związek $\mathbf{3.29} \cdot \text{PF}_6^-$ otrzymałam w postaci białego proszku z wydajnością 95% (110 mg, mp 155°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.94 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.61 – 3.39 (m, 4H), 3.38 – 3.16 (m, 4H), 3.14 – 2.93 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 1.46 – 1.19 (m, 8H).

5.9.3. Procedura przeprowadzania eksperymentów miareczkowania

Naważkę receptora (~4-5 mg) rozpuszczałam w 1.2 mL rozpuszczalnika aby otrzymać stężenie ok. 0.01-0.005 M. Następnie 0.6 mL tak przygotowanego roztworu receptora stosowałam do rozpuszczenia naważki anionu w postaci soli tetrabutylamoniowej (~15-25mg), co sprawiało że pomiary przeprowadzone były bez rozcieńczania receptora. Roztwór receptora (0.4 mL) umieszczałam w próbówce NMR, do której dodawałam

roztwór anionu porcjami (4-150 μL , 0.1-1.5 ekw. anionu), za każdym razem rejestrując i zapisując widmo do dalszej obróbki. W trakcie jednego eksperymentu zbierałam około 15-20 punktów pomiarowych, w zależności od kształtu krzywej eksperymentalnej, przy czym tak dobierałam ekwiwalenty dodawanego anionu aby liczba punktów pomiarowych na przegięciach krzywej była jak największa. Wartości globalnych stałych kompleksowania obliczyłam ze zmian przesunięć chemicznych najsilniej przesuwających się protonów. Nieliniowe dopasowanie krzywych teoretycznych do otrzymanych danych eksperymentalnych przeprowadziłam za pomocą programu HypNMR2008 wersja 4.0.71, testując różne modele wiązania i uwzględniając przesunięcia wszystkich protonów partycypujących w kompleksowaniu (szczegóły, zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych zawarłam w Tabelach **5.1 – 5.26**)

5.9.4. Dane eksperymentalne

Tabela 5.1: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺Cl⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

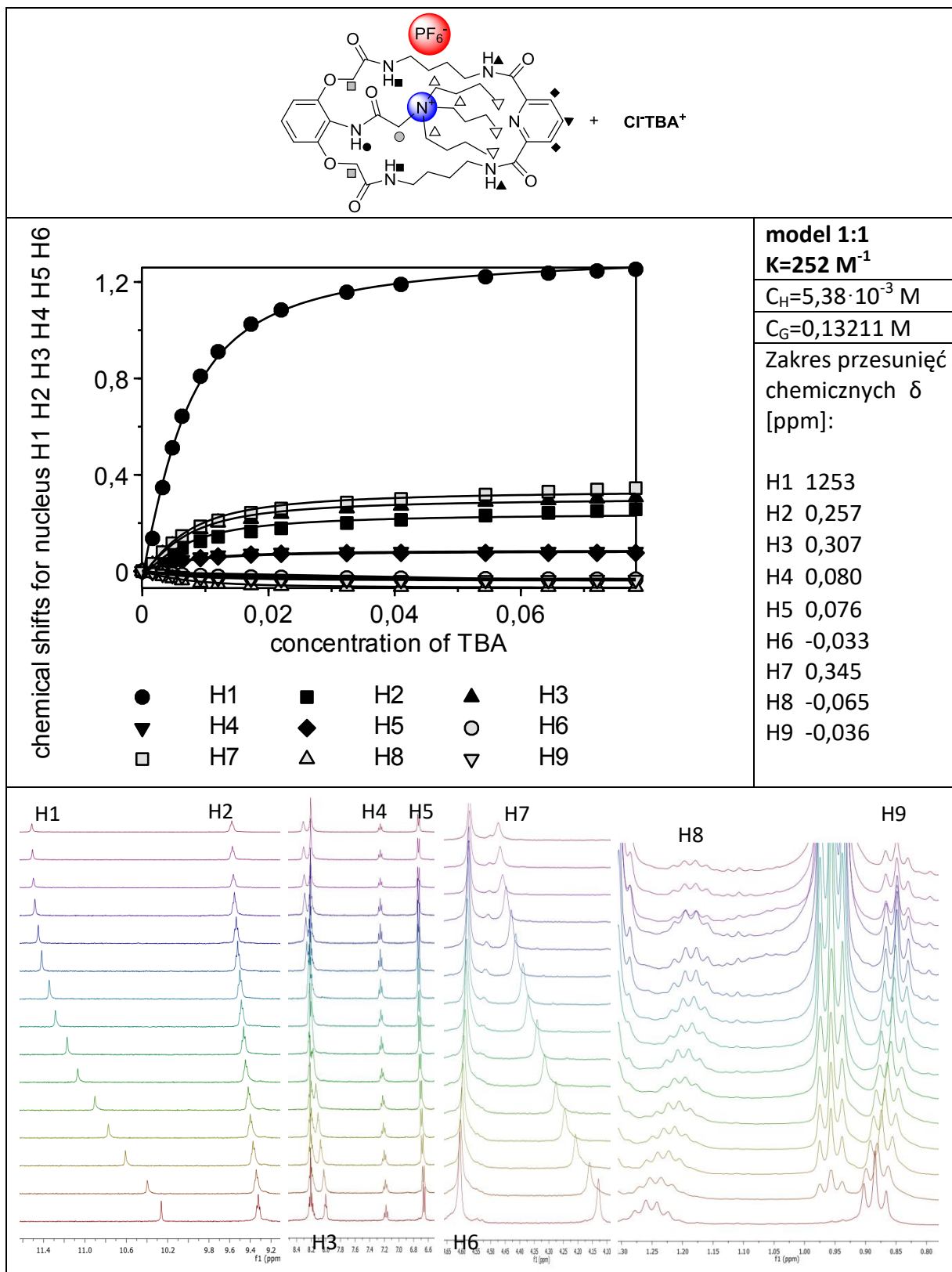


Tabela 5.2: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺PhCO₂⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

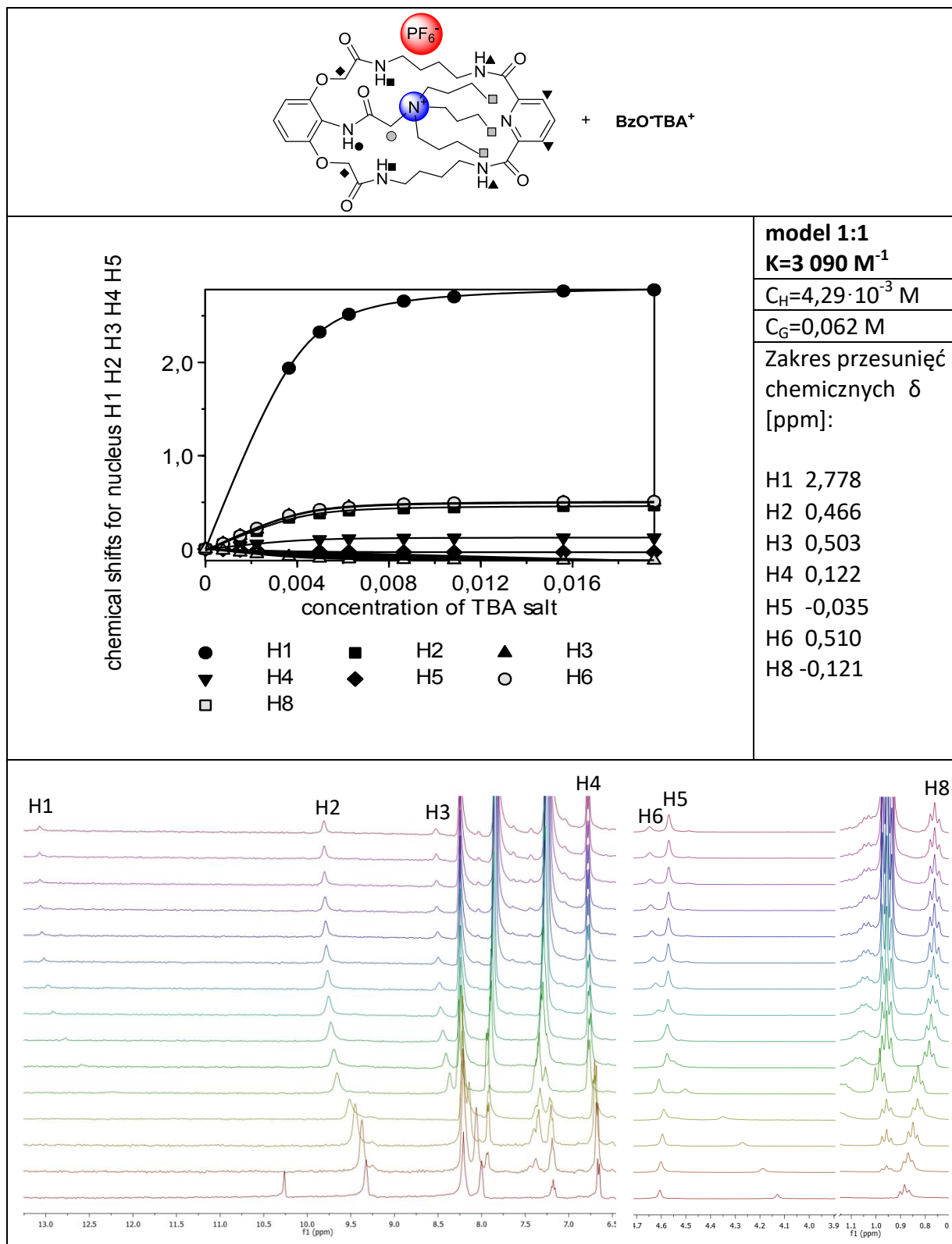


Tabela 5.3: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺AcO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

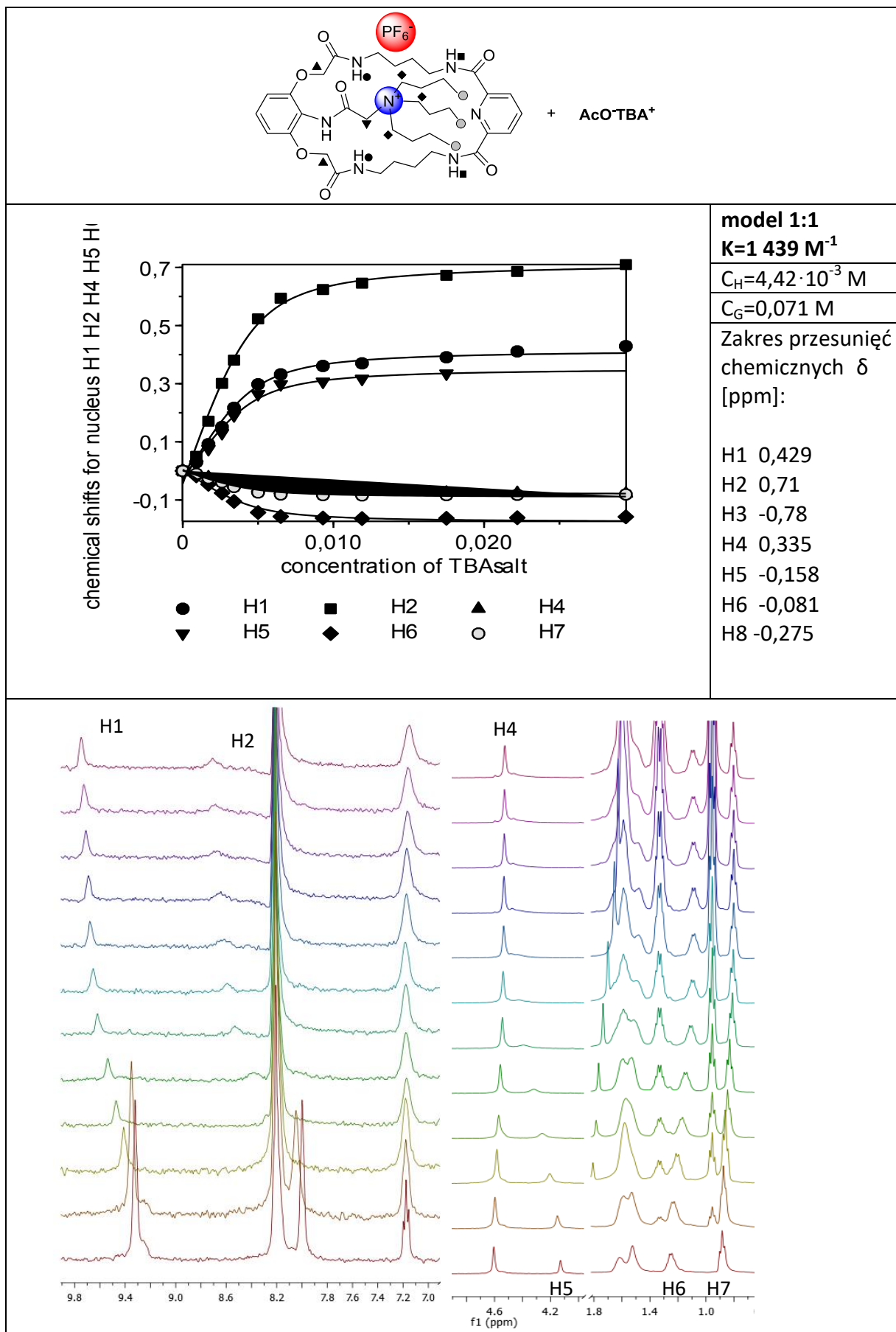


Tabela 5.4: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

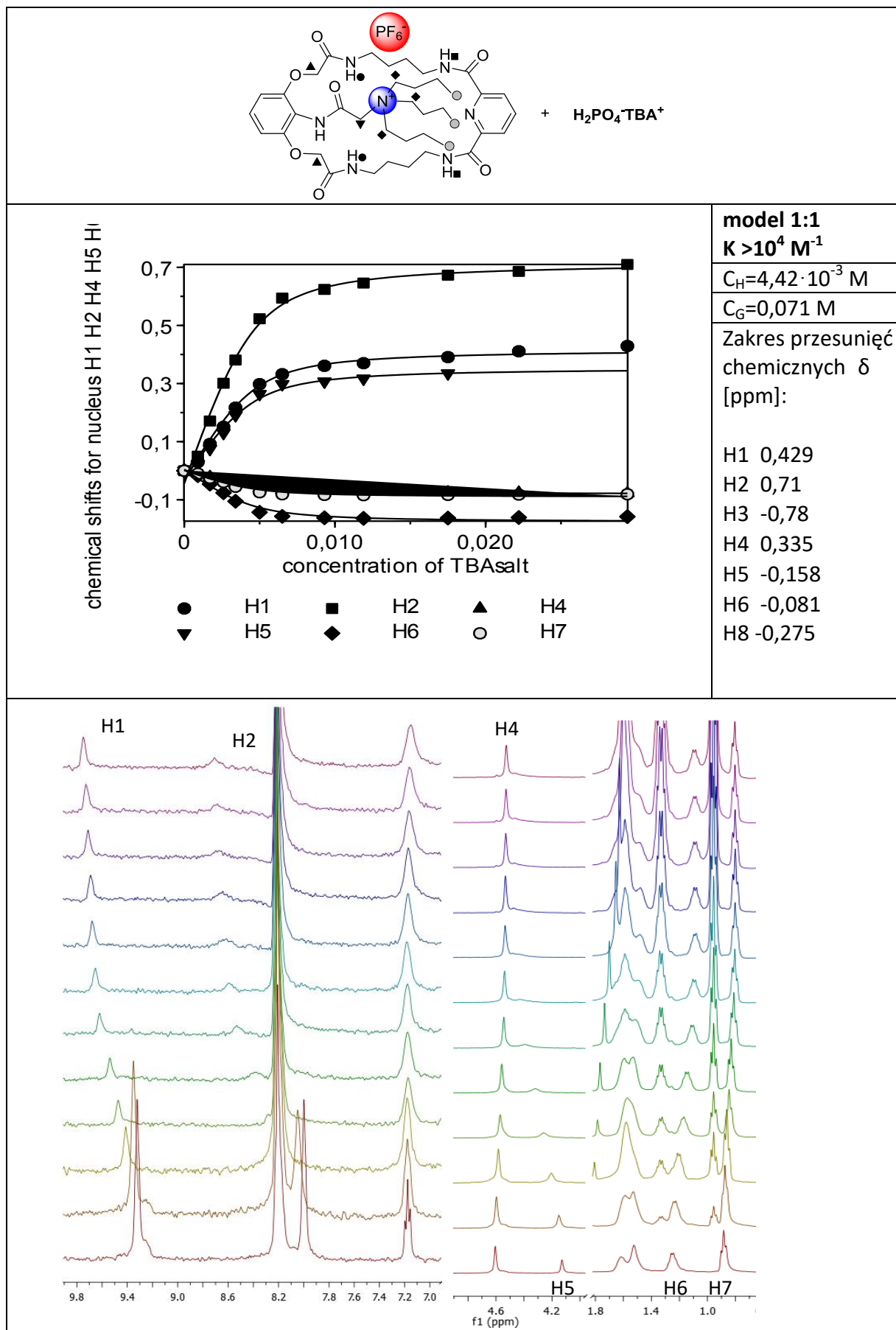


Tabela 5.5: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 10% CD₃OH

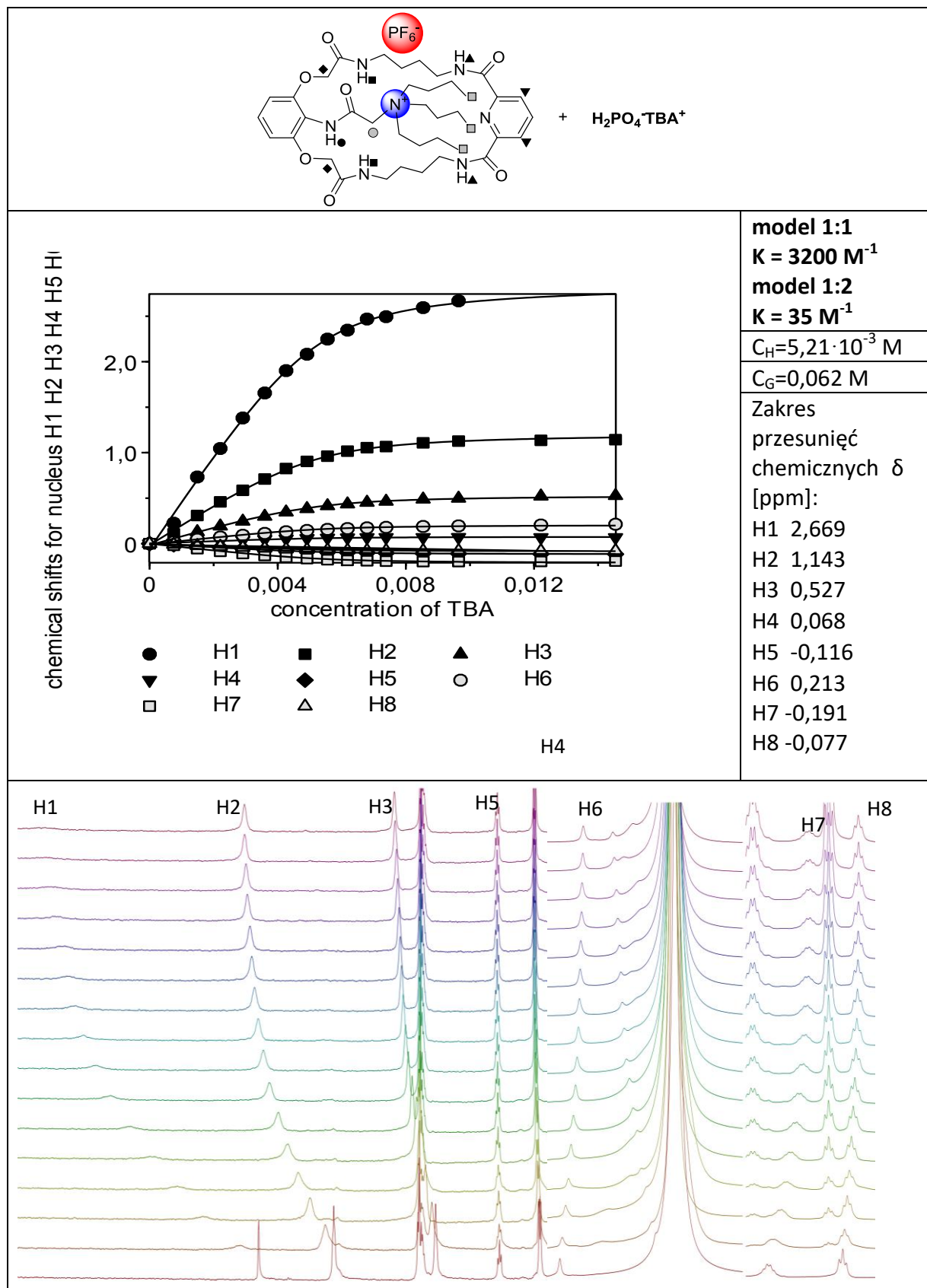


Tabela 5.6: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 15% CD₃OH

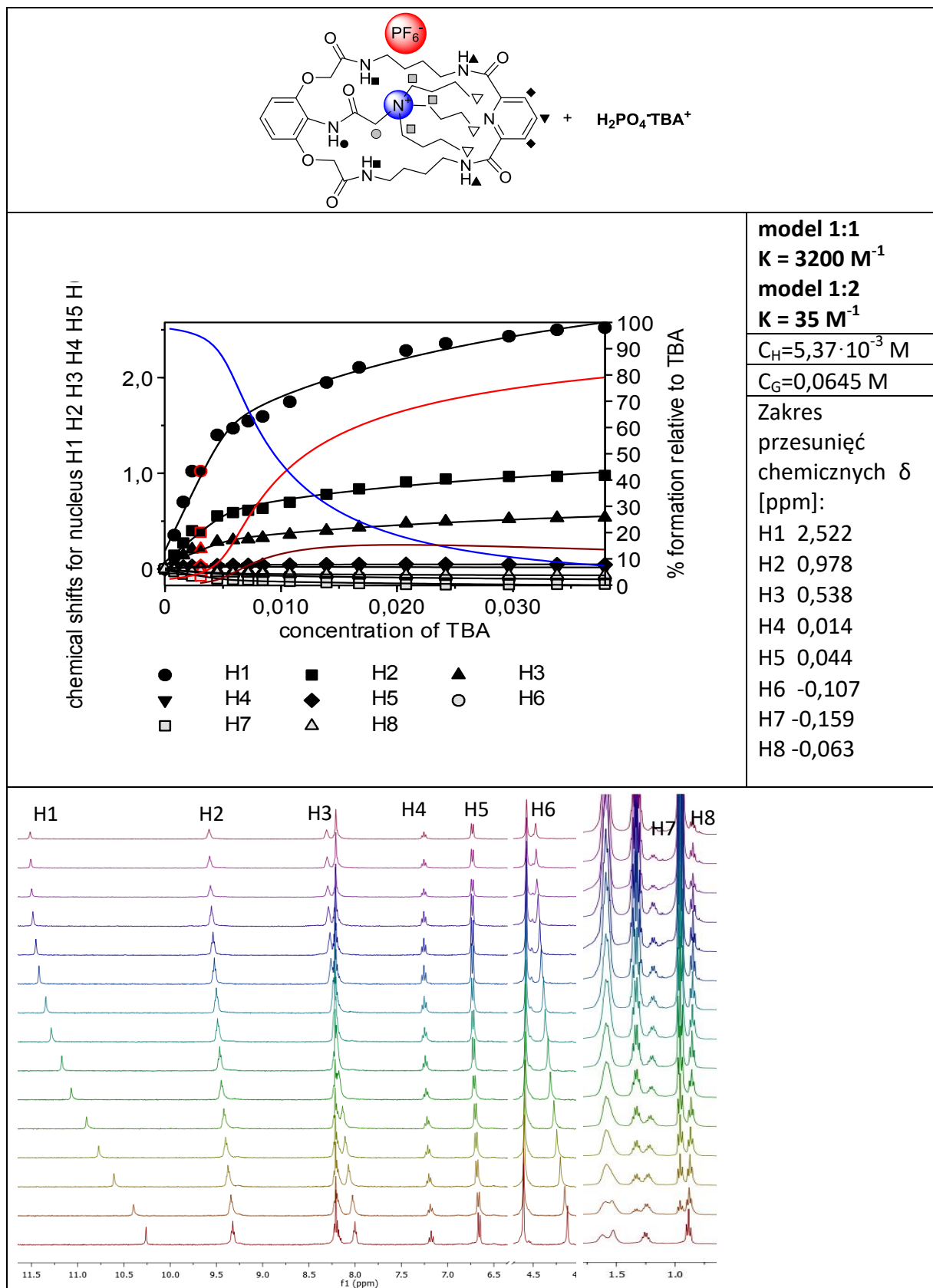


Tabela 5.7: Dane miareczkowania receptora $3.26 \cdot \text{PF}_6^-$ z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO} + 25\% \text{CD}_3\text{OH}$

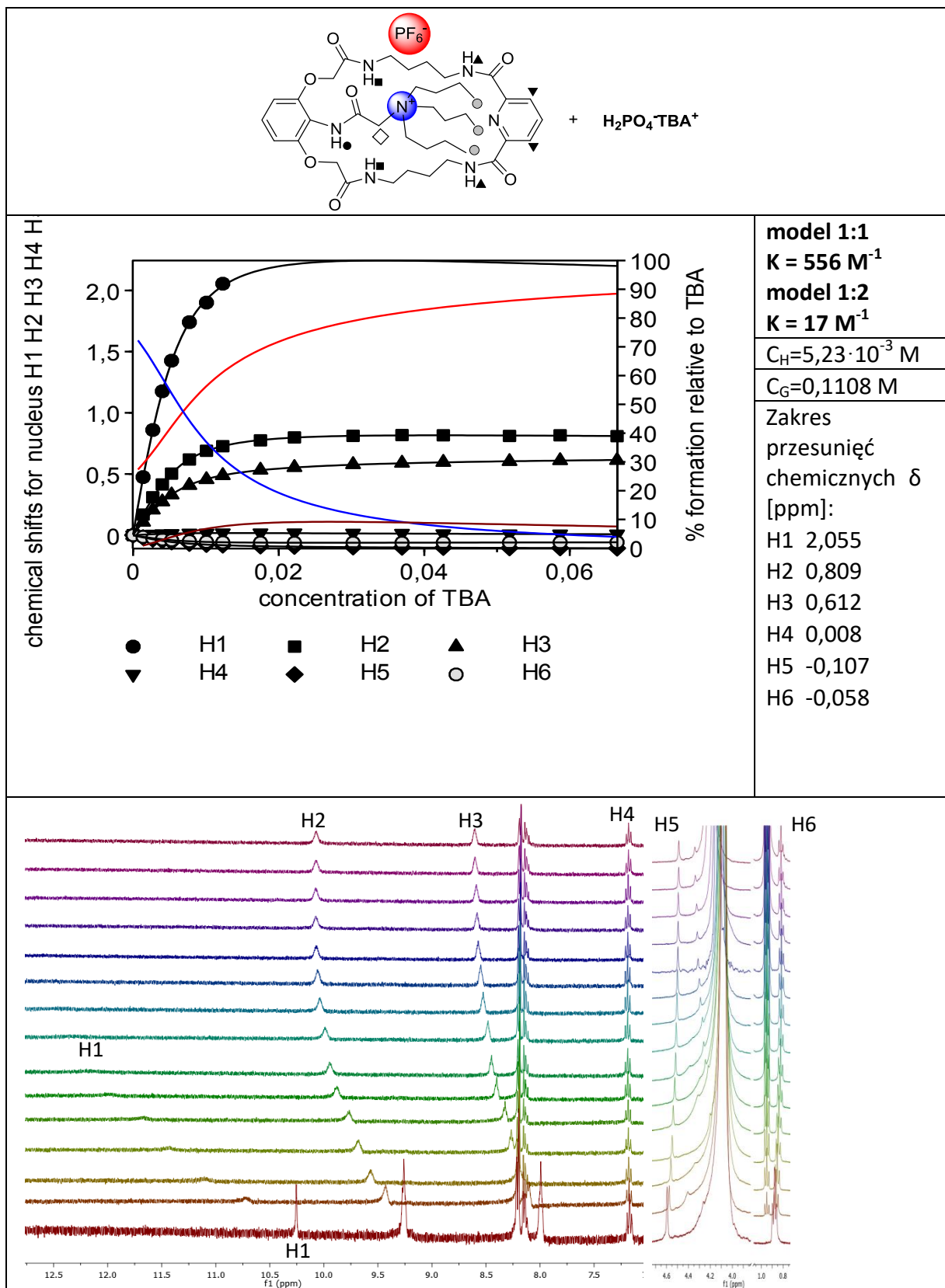


Tabela 5.8: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 5% H₂O

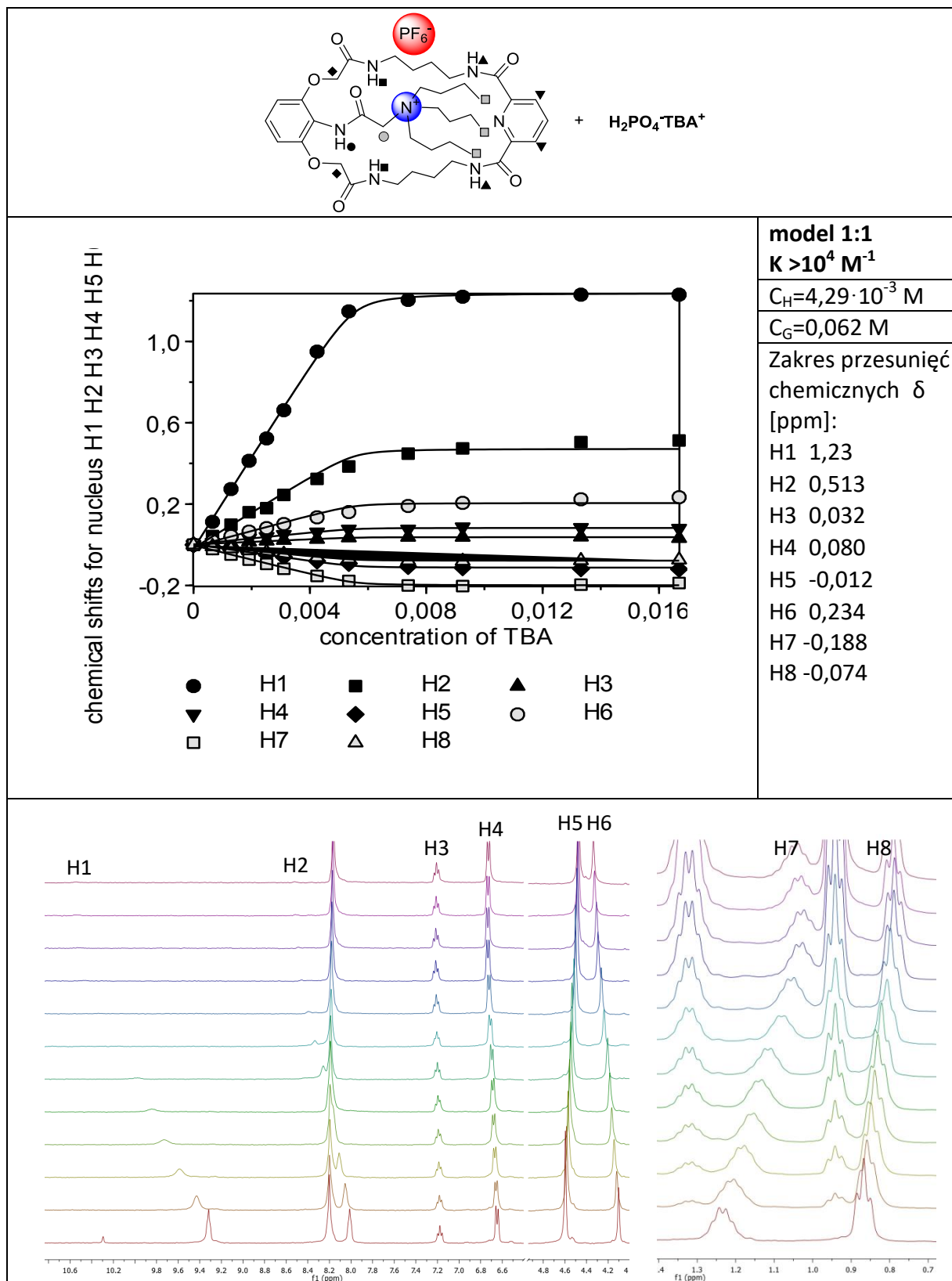


Tabela 5.9: Dane miareczkowania receptora 3.26·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 10% H₂O

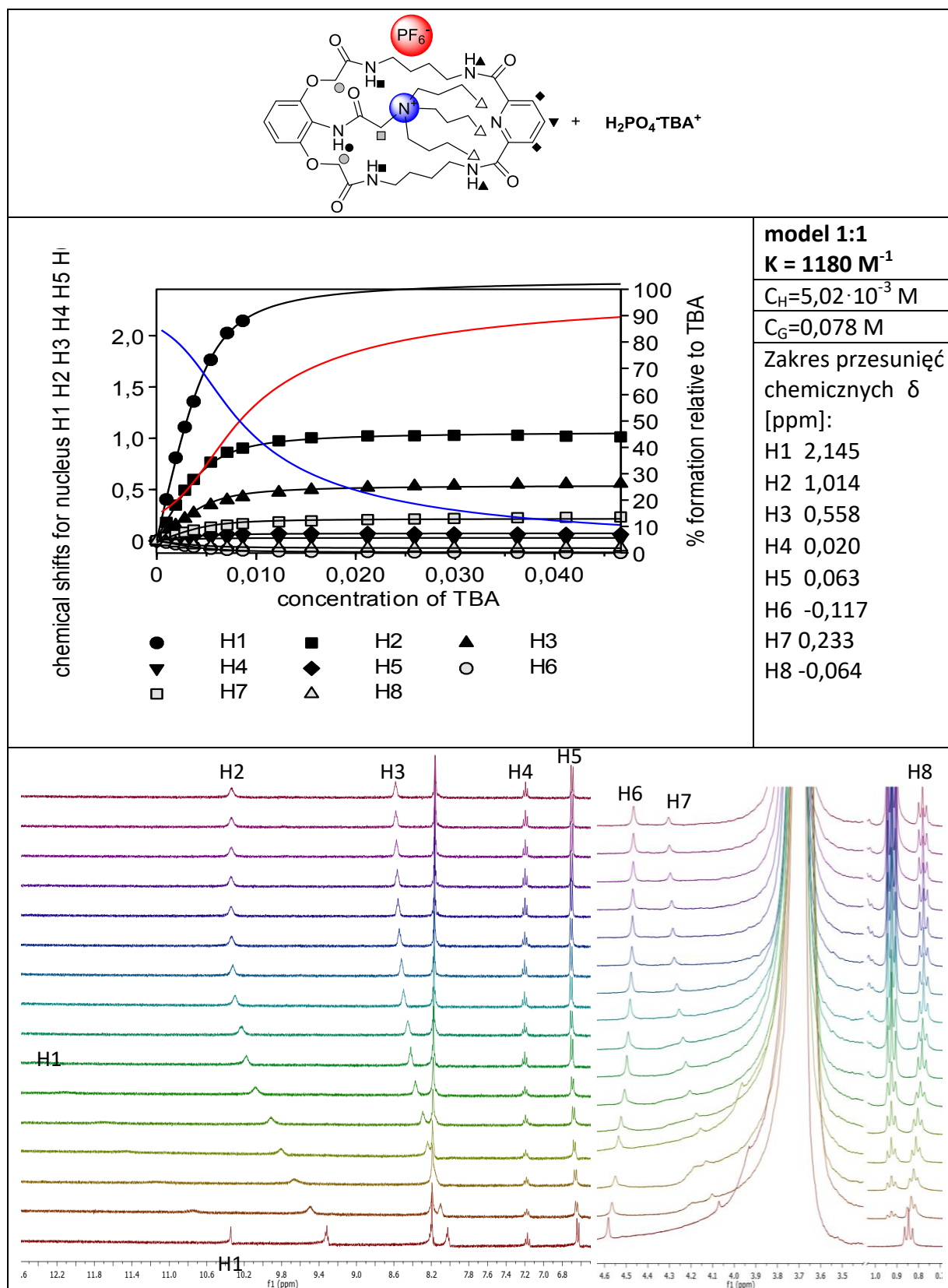


Tabela 5.10: Dane miareczkowania receptora 3.36 z TBA⁺AcO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

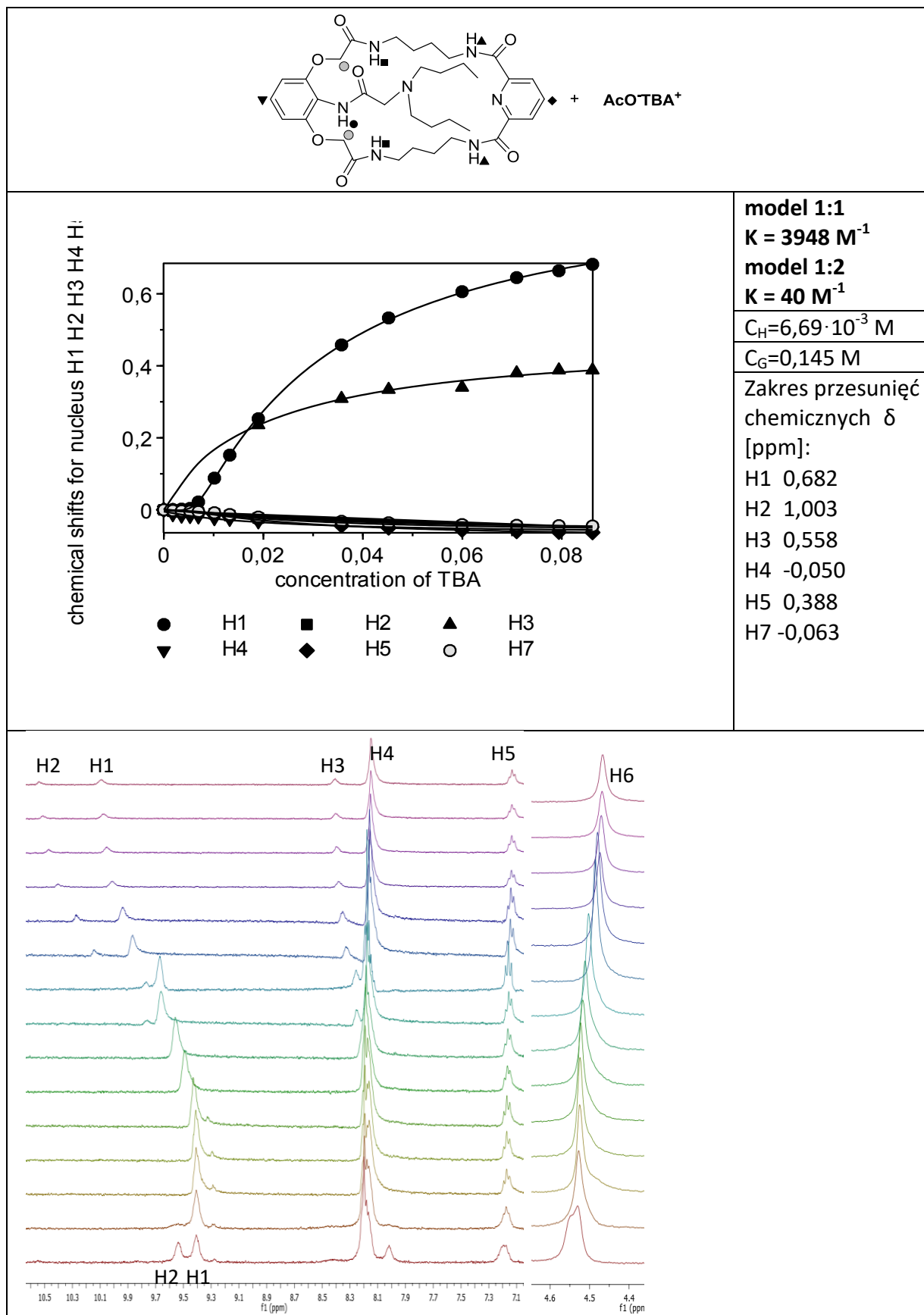


Tabela 5.11: Dane miareczkowania receptora 3.36 z TBA⁺PhCOO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

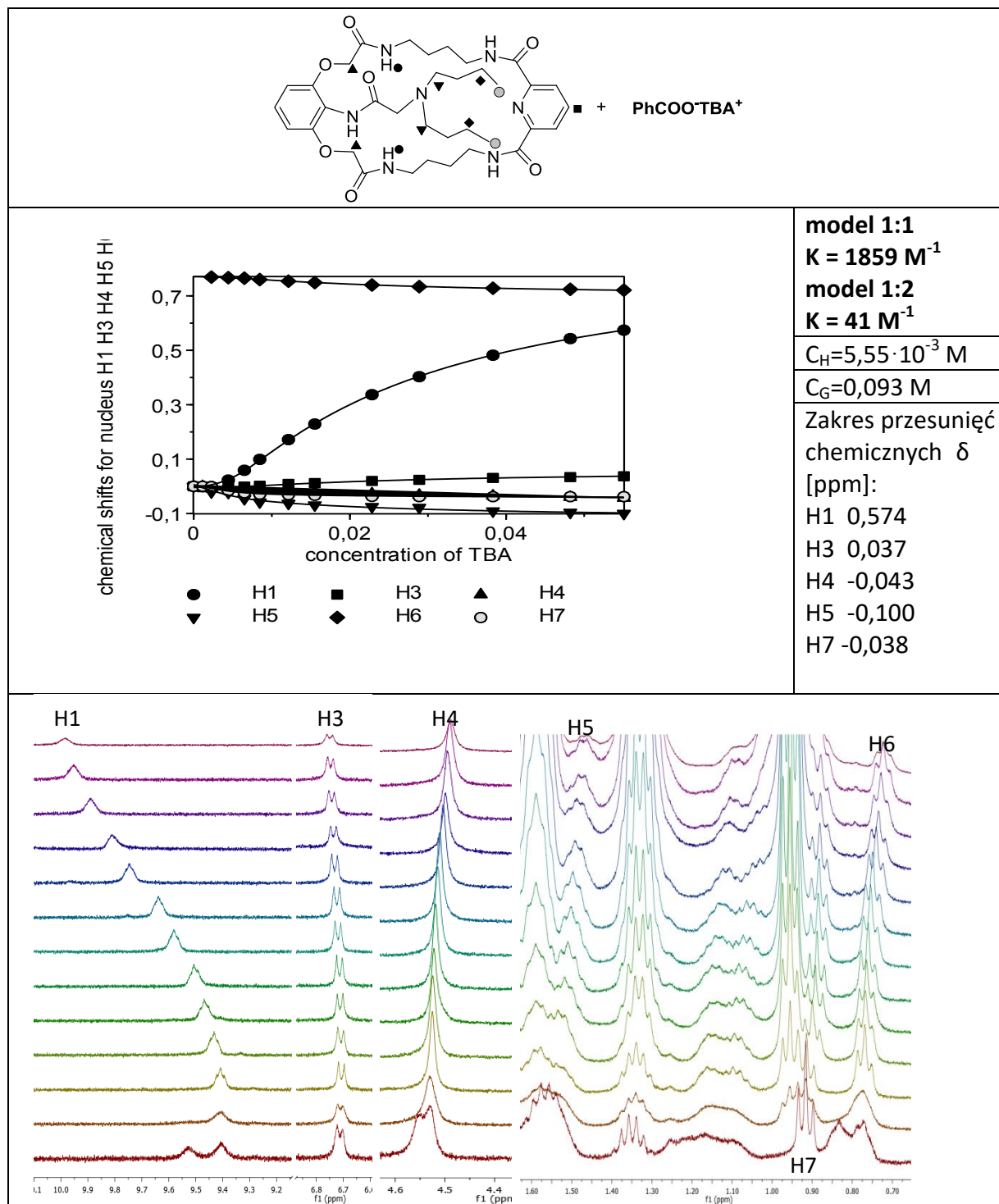


Tabela 5.12: Dane miareczkowania receptora 3.36 z $\text{TBA}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO} + 5\% \text{H}_2\text{O}$

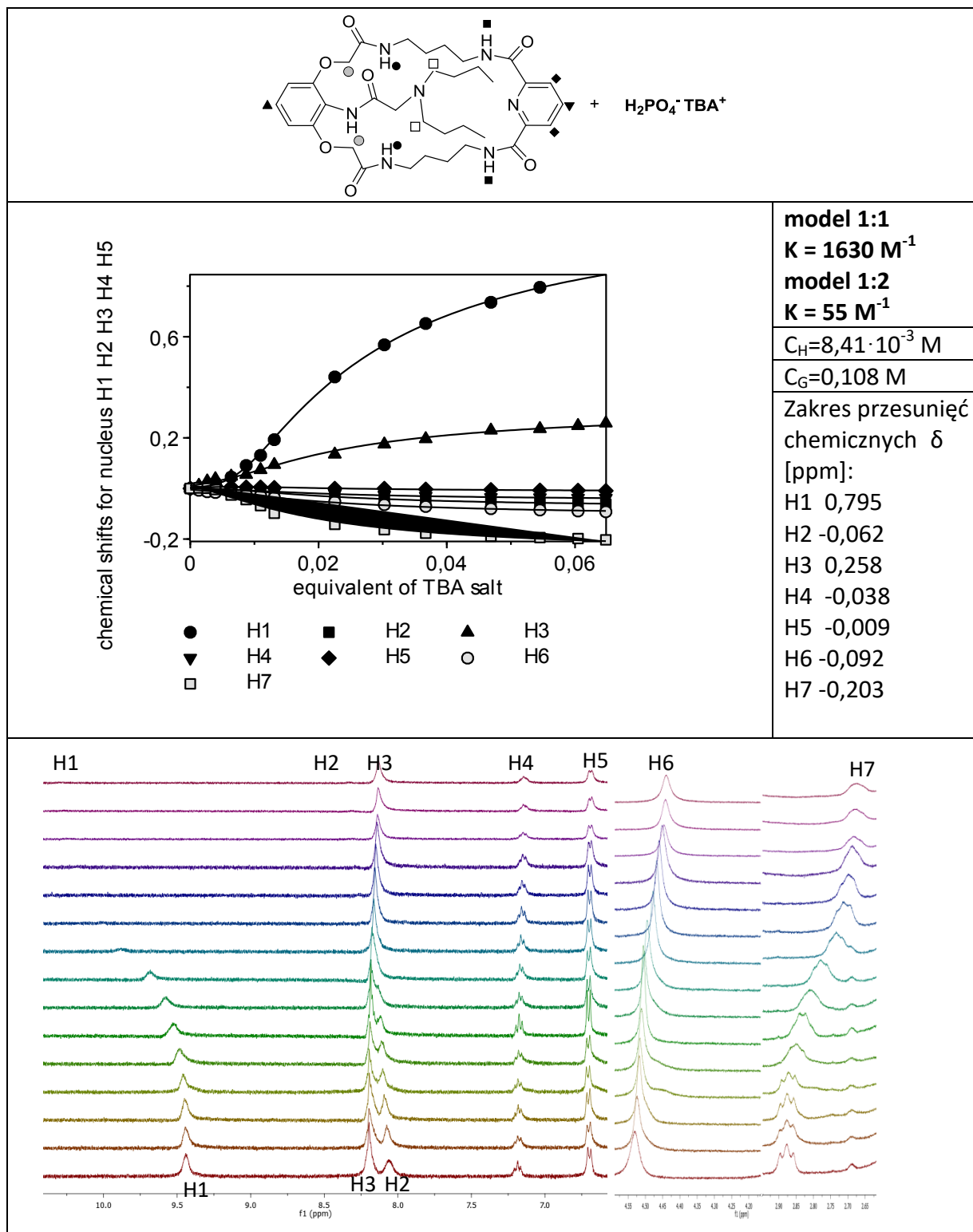


Tabela 5.13: Dane miareczkowania receptora 3.36 z $\text{TBA}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO} + 10\% \text{CD}_3\text{OH}$

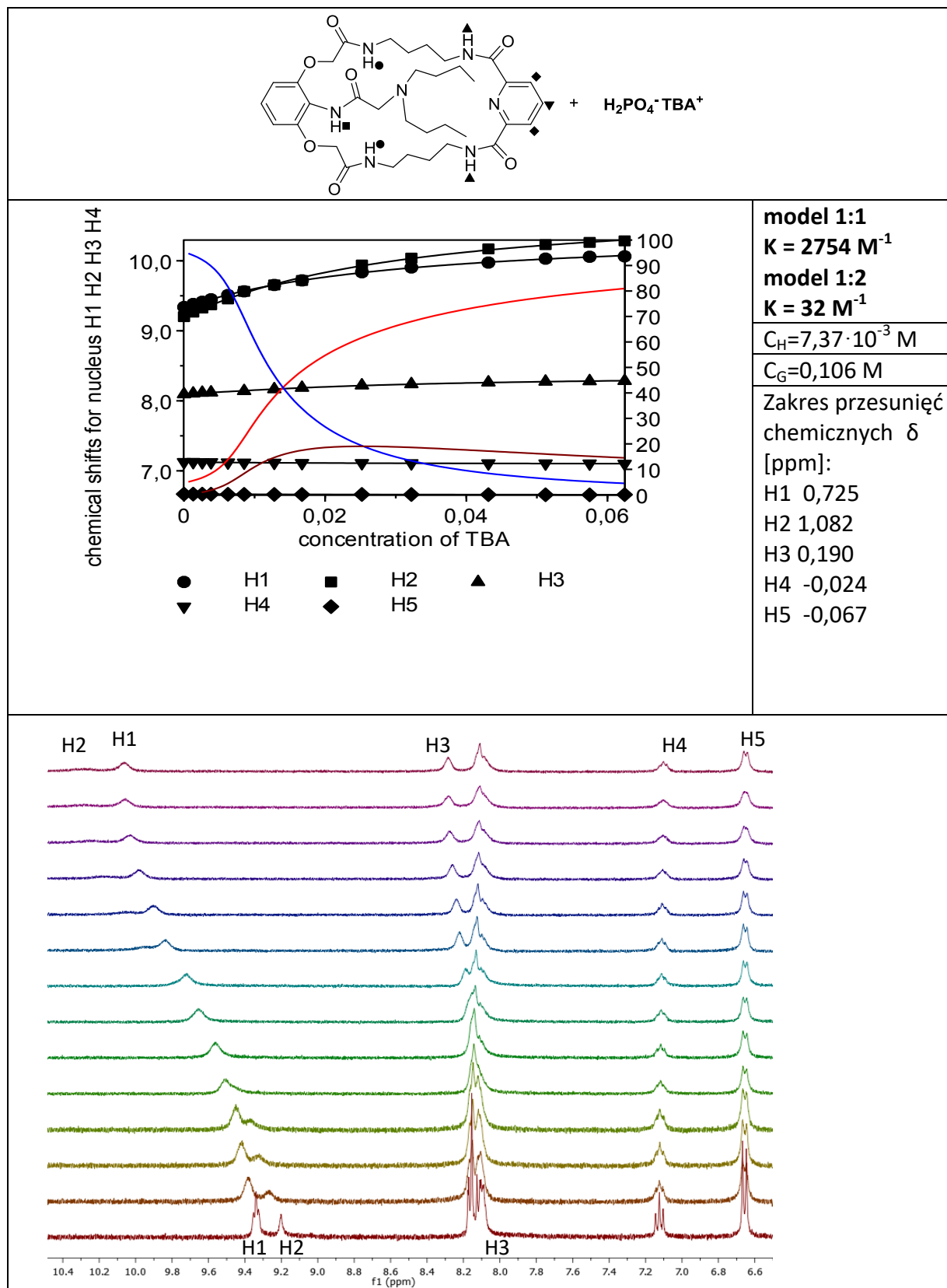


Tabela 5.14: Dane miareczkowania receptora 3.36 z $\text{TBA}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO} + 15\% \text{CD}_3\text{OH}$

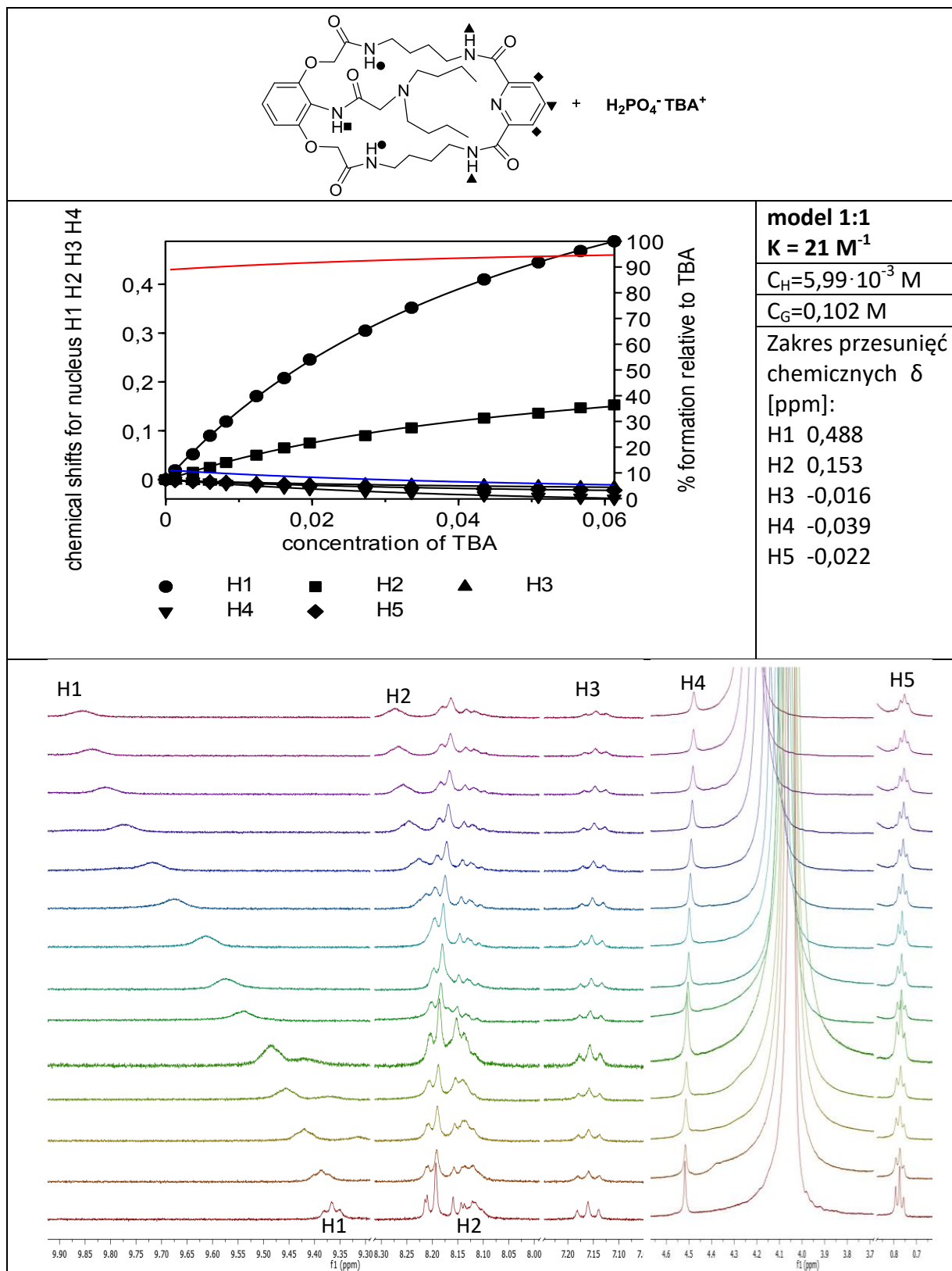


Tabela 4: Dane miareczkowania receptora **3.29·PF₆⁻** z **TBA⁺Cl⁻** w **DMSO + 0,5% H₂O**

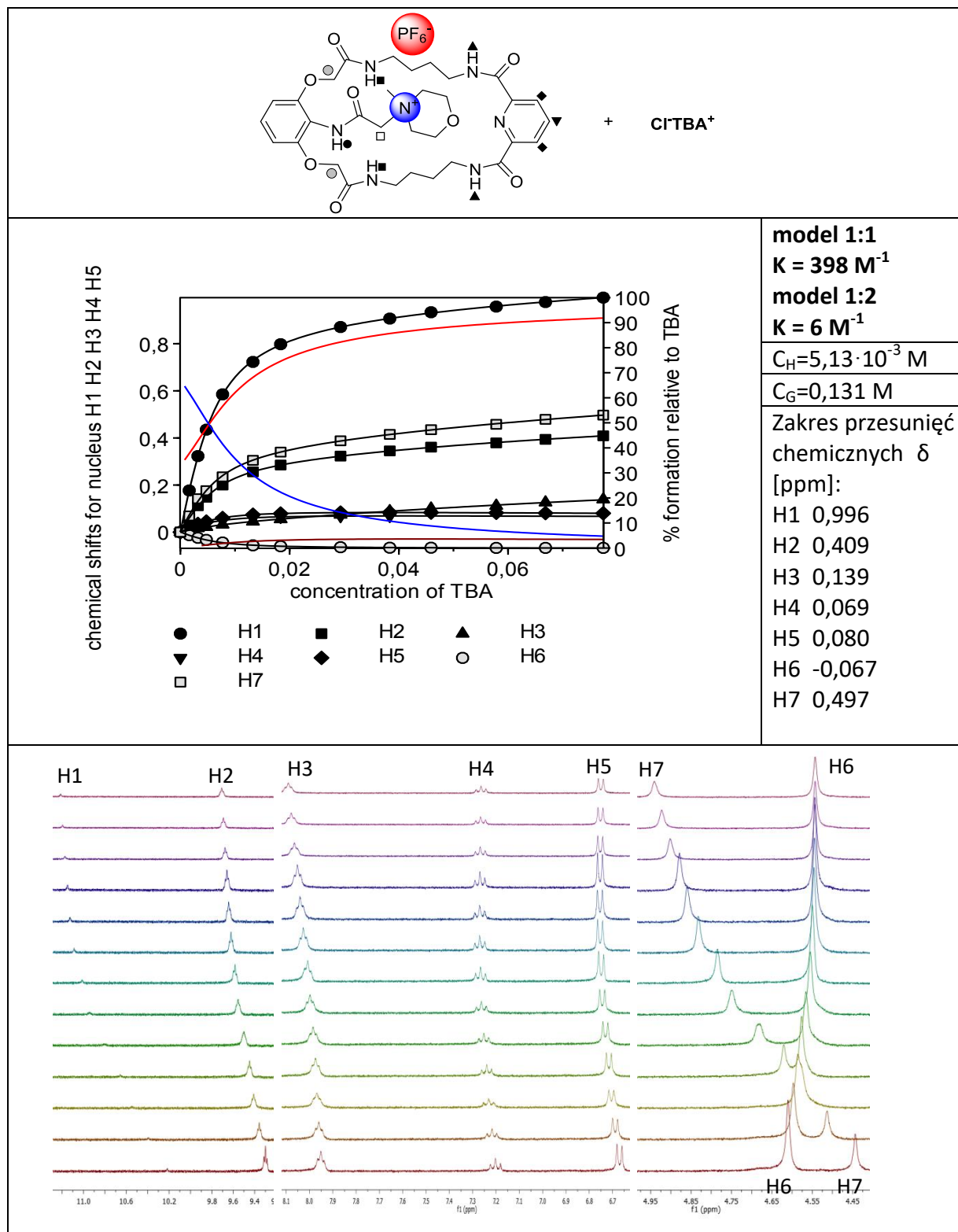


Tabela 5.16: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF₆⁻ z TBA⁺AcO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

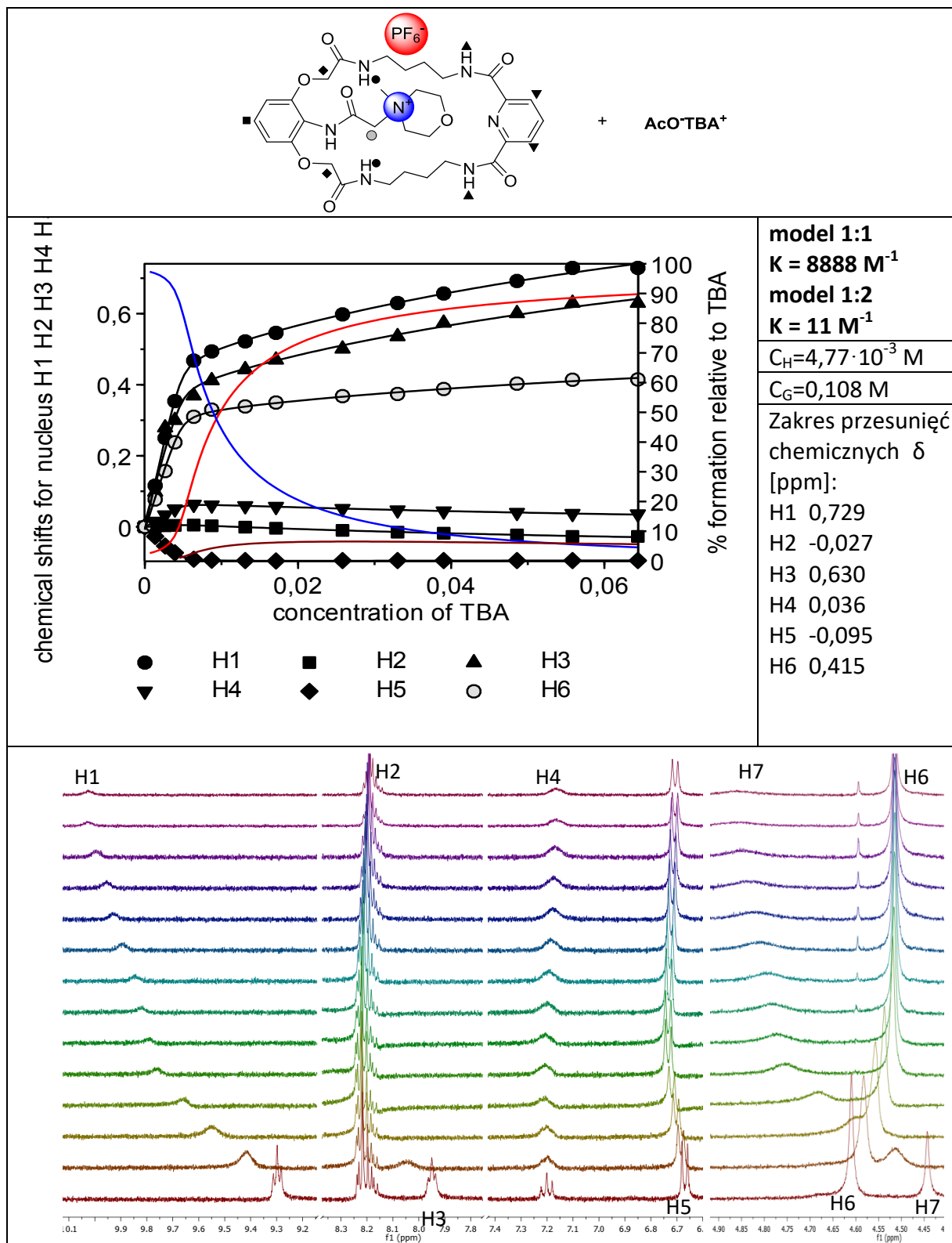


Tabela 5.17: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF₆⁻ z TBA⁺PhCOO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

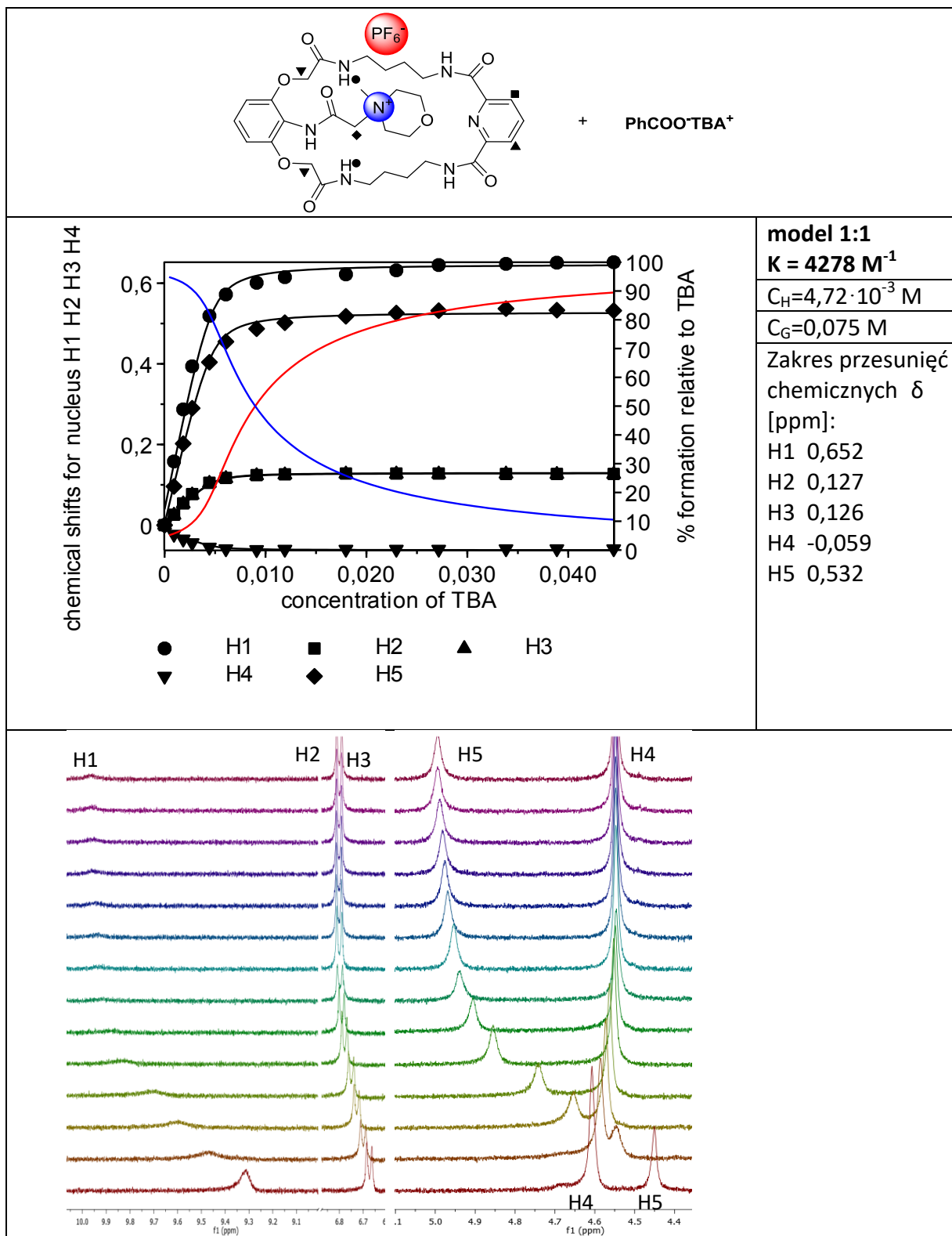


Tabela 5.18: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 5% H₂O

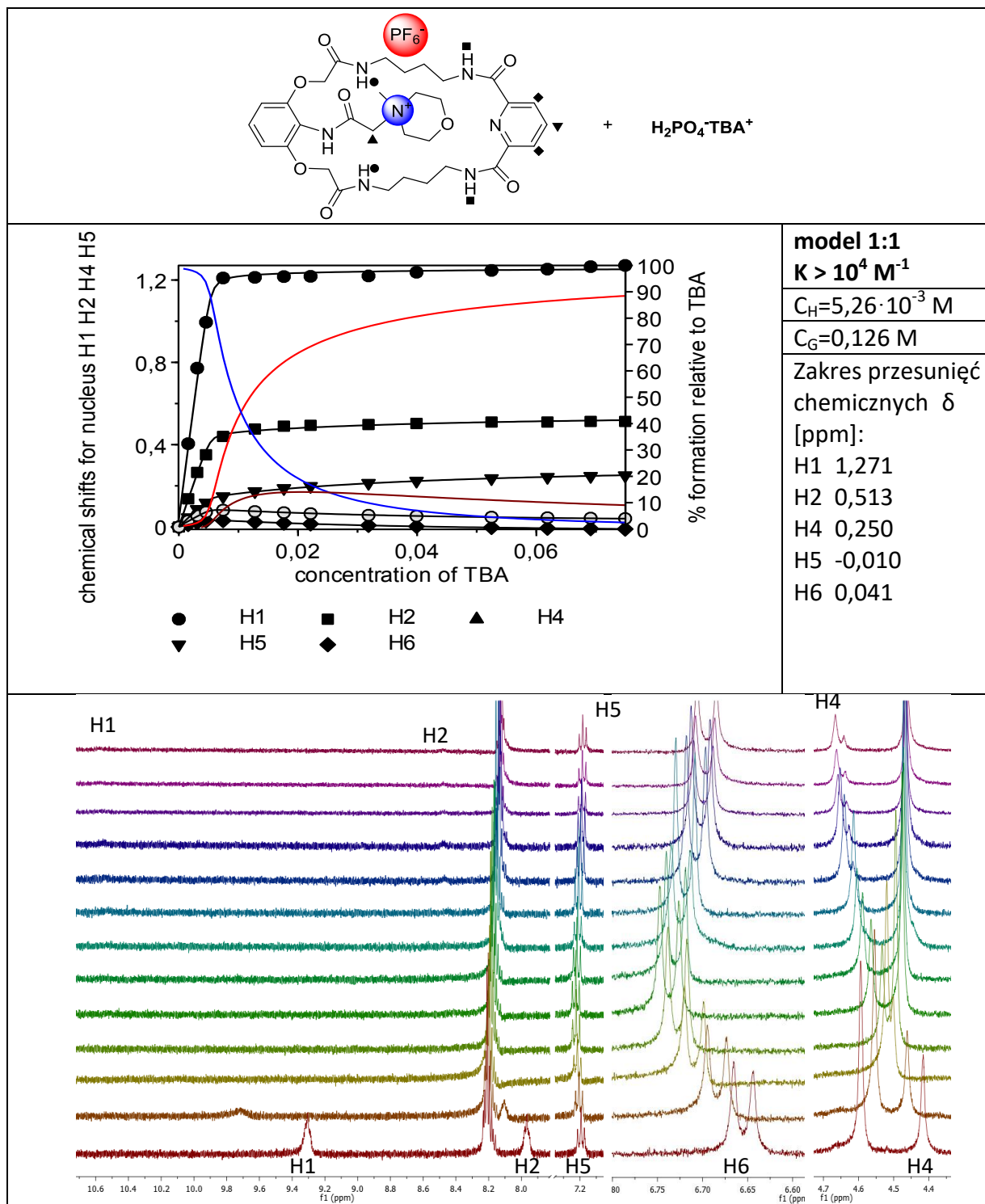


Tabela 5.20: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF6⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 10% CD₃OH

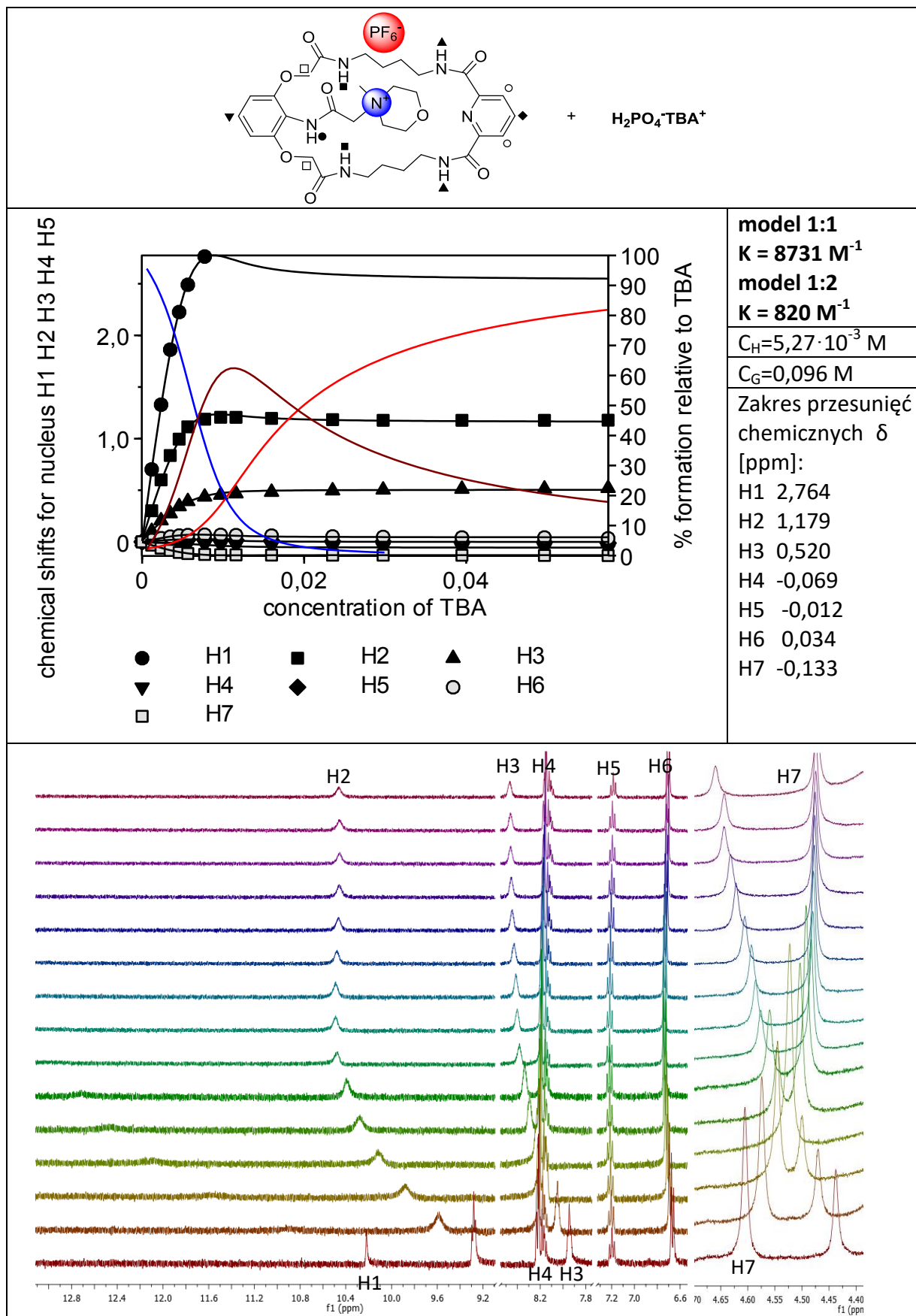


Tabela 5.21: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 15% CD₃OH

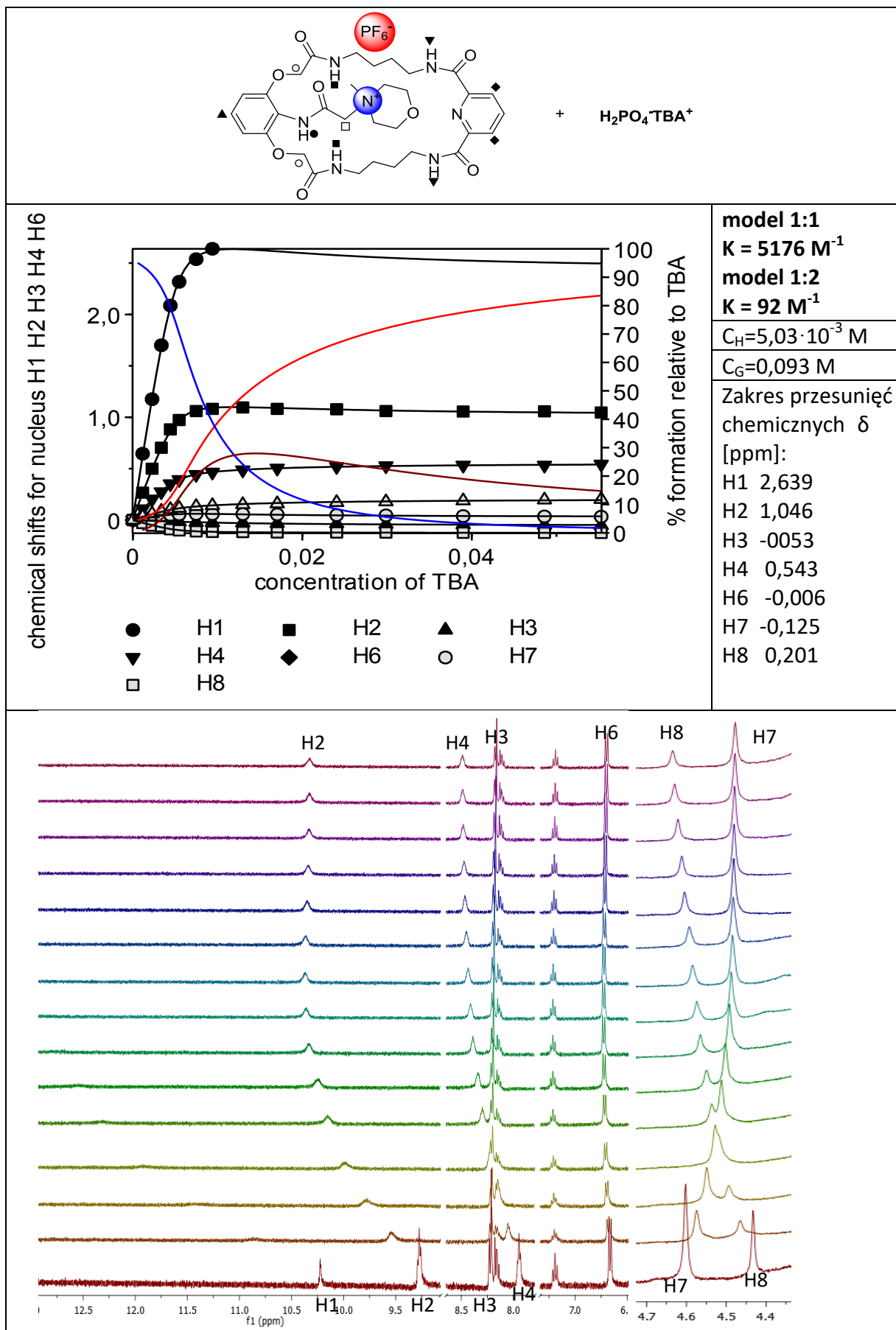


Tabela 5.22: Dane miareczkowania receptora 3.29·PF₆⁻ z TBA⁺H₂PO₄⁻ w DMSO + 25% CD₃OH

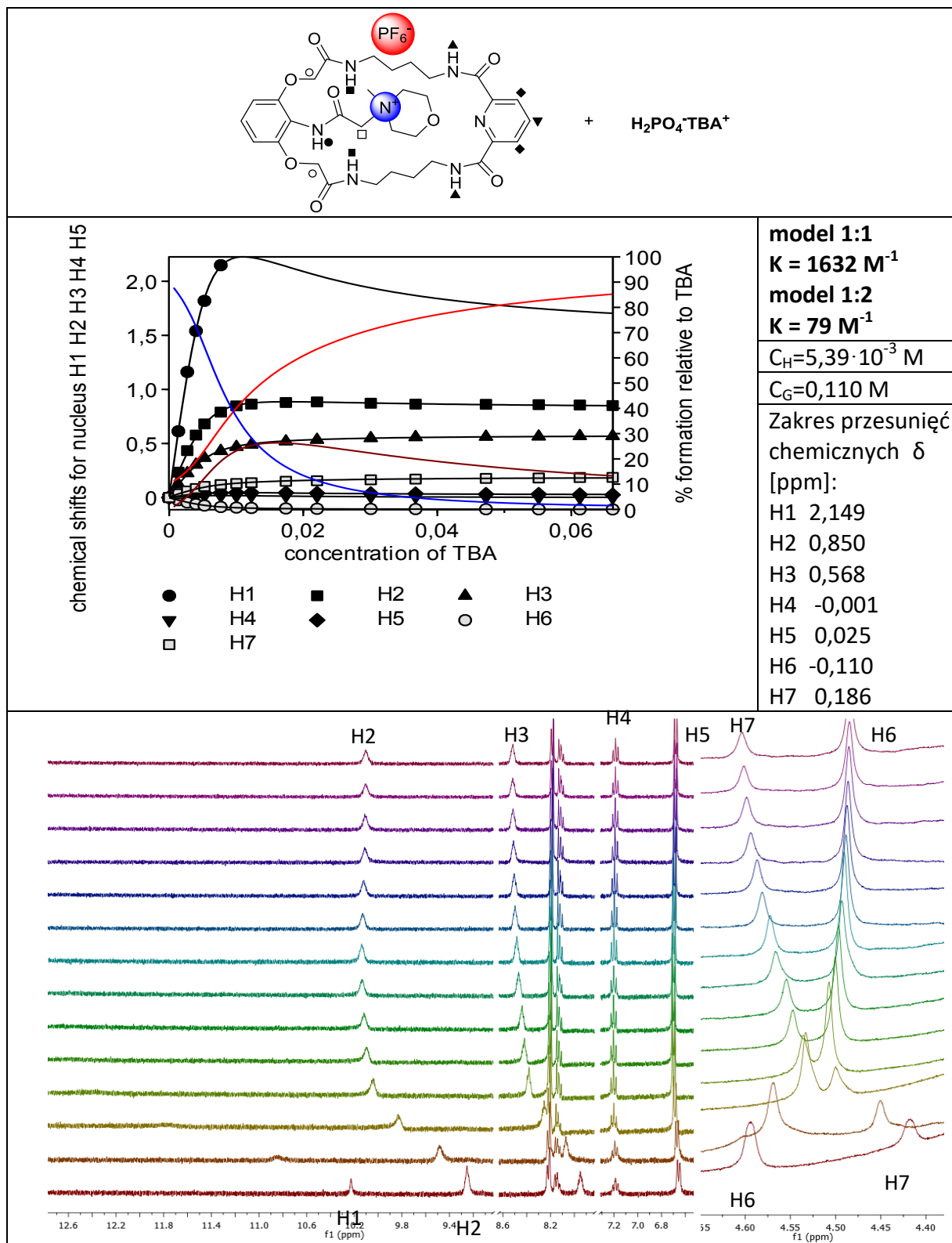


Tabela 5.23: Dane miareczkowania receptora 3.35 z TBA⁺Cl⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

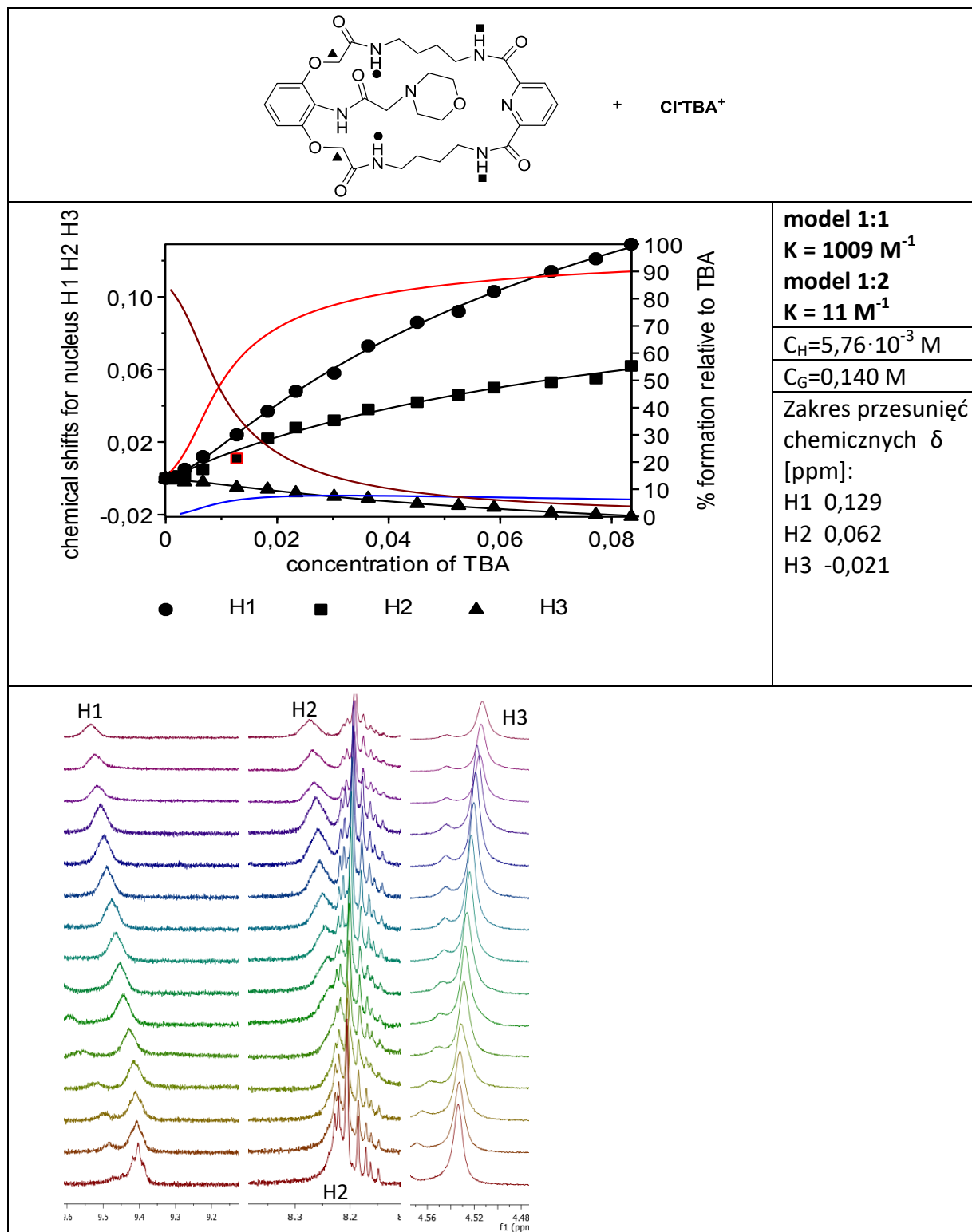


Tabela 5.24: Dane miareczkowania receptora 3.35 z TBA⁺AcO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O

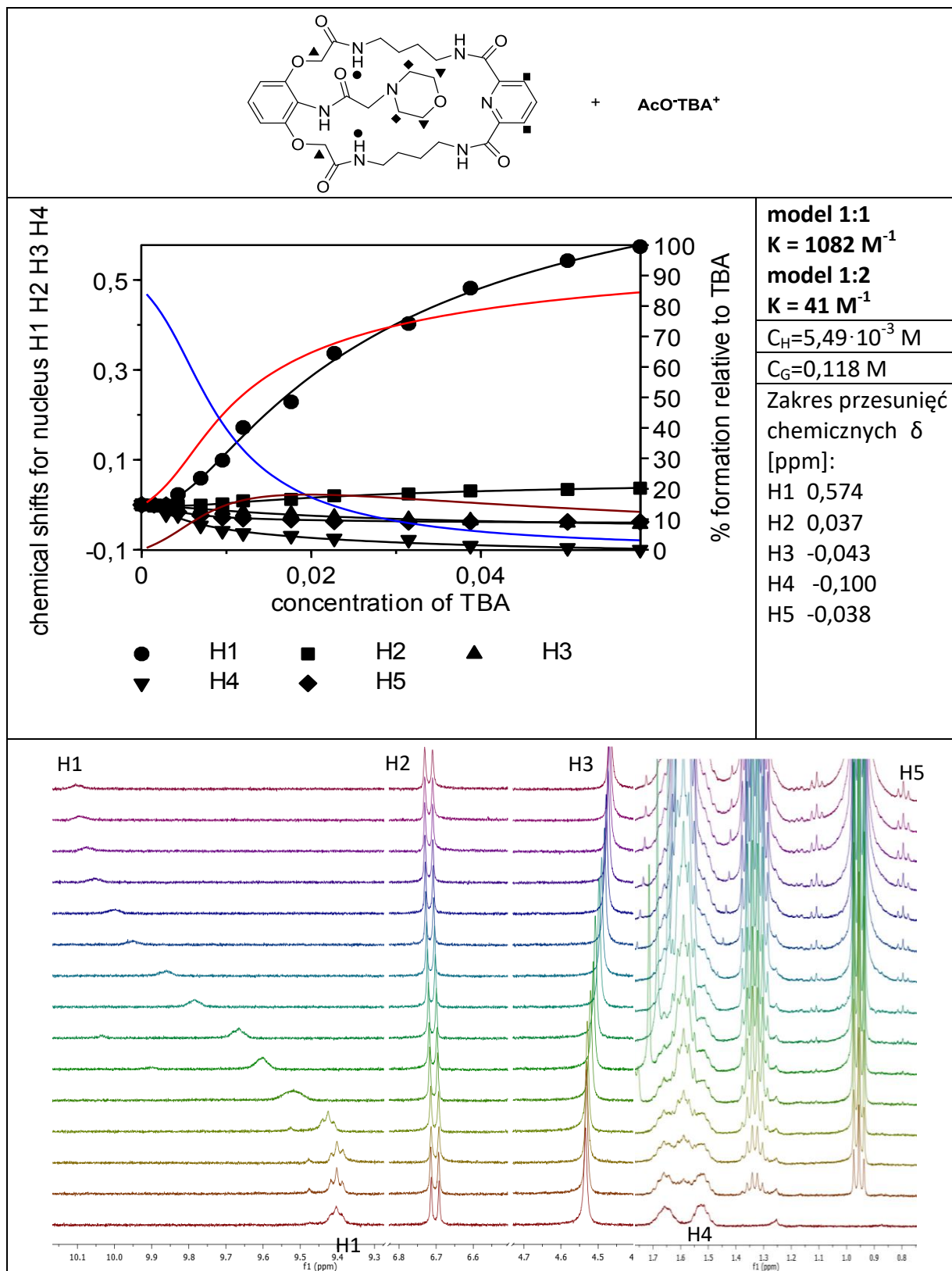
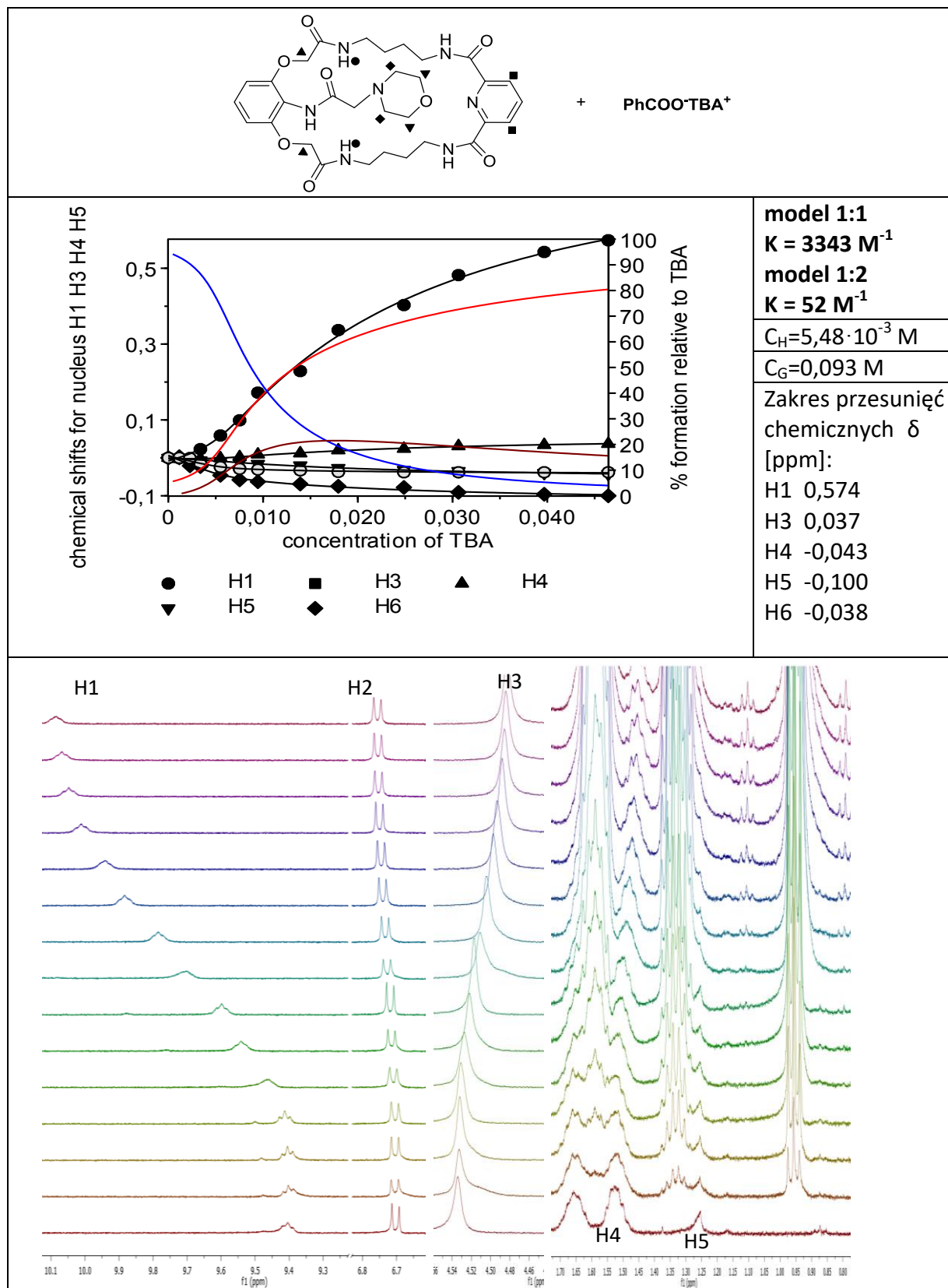


Tabela 5.25: Dane miareczkowania receptora 3.35 z TBA⁺PhCOO⁻ w DMSO + 0,5% H₂O



5.10. Dane krystalograficzne

Rentgenowska analiza strukturalna (RAS) receptorów została wykonana w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk za pomocą dyfraktometru Agilent Supernova z wykorzystaniem promieniowania $\text{Cu K}\alpha$ i $\text{MO K}\alpha$ i monochromatora grafitowego. Analiza i redukcja danych została przeprowadzona przy użyciu programu CrysAlisPRO.¹³⁷ Struktury zostały rozwiązane metodami bezpośrednimi i udokładnione za pomocą programów SHELXS-2013 oraz SHELXL-2013.¹³⁸ Udokładnienia bazowały na kwadratach czynników struktury (F^2) z pominięciem tych o wyjątkowo ujemnych wartościach. Wszystkie atomy inne niż atomy wodoru udokładniono jako anizotropowe, podczas gdy pozycje atomów wodoru zostały wyznaczone z map gęstości elektronowej w odpowiednich pozycjach i udokładnione izotropowo. Dane krystalograficzne dla struktur przedstawionych w niniejszej pracy zdeponowałam w Centrum Danych Krystalograficznych Cambridge (numery CCDC oraz inne istotne dane zamieściłam w Tabelach 5.27 – 5.29). Graficzne reprezentacje struktur przygotowałam za pomocą programów Mercury CSD oraz POV-Ray. Parametry elipsoidalne na wszystkich projekcjach ORTEP ustawiłam na poziomie prawdopodobieństwa 50%.

Tabela 5.27 Dane krystalograficzne dla monokryształów związku 3.23 i 3.29

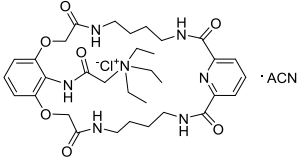
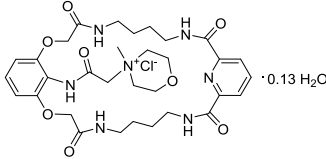
Związek	3.23		3.29	
Struktura				
Wzór empiryczny	C35 H51 O7 N8 Cl		C32 H44.26 Cl N7 O8.13	
Wzór sumaryczny	C33 H48 N7 O7 1+, C2 H3 N, Cl 1-		C32 H44 N7 O8 1+, Cl 1-, 0.13(H2O)	
Masa cząsteczkowa	731.28		692.53	
Numer CCDC	1949710		1958729	
Temperatura pomiaru	100 K		100 K	
Długość fali	1.54184 Å (Cu K α)		1.54184 Å (Cu K α)	
Układ krystalograficzny	jednoskośny		trójskośny	
Grupa przestrzenna	$P2_1/c$		$P-1$	
Parametry komórki elementarnej	$a=15.9831(1)$	$\alpha=90$	$a=9.5128(3)$	$\alpha=100.298(2)$
	$b=8.1753(1)$	$\beta=92.563(1)$	$b=11.4465(3)$	$\beta=103.162(2)$
	$c=28.5930(2)$	$\gamma=90$	$c=16.0517(4)$	$\gamma=93.773(2)$
Objętość	3732.41(6) Å ³		1664.13(8) Å ³	
Z	4		2	
Gęstość	1.301 g/cm ³		1.382 g/cm ³	
Współczynnik absorpcji	1.386		1.542	
F(000)	1560.0		735	
Wygląd kryształu	bezbarwny blok		bezbarwny blok	
Wielkość kryształu	0.4 x 0.2 x 0.1		0.1 x 0.03 x 0.03	
zakres kątowy Θ	2.8 – 70.1		2.89 – 70.68	
Zakres indeksów	H min, max -19, 18. K min, max -9, 9. L min, max -34, 34		H min, max -11, 11. K min, max -13, 13. L min, max -19, 19.	
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne)	47921 / 7047		29398 / 6343	
Poprawki na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmoniczných			
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2			
Dane/węzły/parametry	7047 / 0 / 493		6343 / 3 / 450	
Parametr Goodness-of-fit on F^2	1.034		1.032	
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1=0.0307$ $wR_2=0.0798$		$R_1=0.0512$ $wR_2=0.1402$	
R dla wszystkie danych	$R_1=0.0316$ $wR_2=0.0805$		$R_1=0.0514$ $wR_2=0.1405$	
Resztkowe p_{\max} i p_{\min}	0.275 and -0.307		1.415 and -0.336	

Tabela 5.28 Dane krystalograficzne dla monokryształów związku 3.32·Br i 3.35

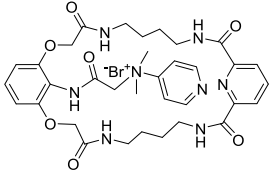
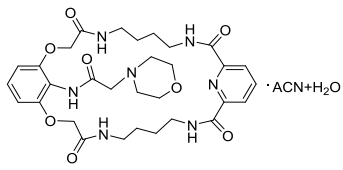
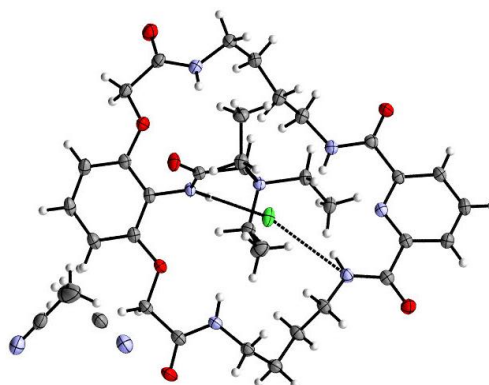
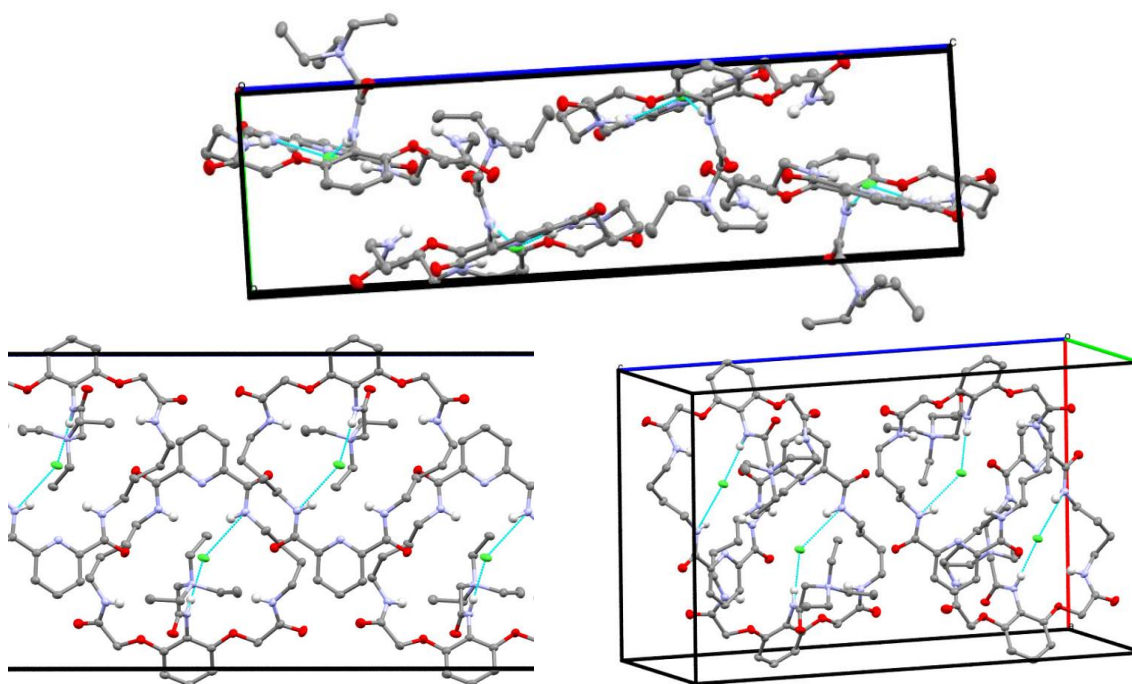
Związek	3.32·Br	3.35		
Struktura				
Wzór empiryczny	C34 H43 Br N8 O7	C33 H41 N7 O8		
Wzór sumaryczny	C34 H43 Br N8 O8	C31 H41 N7 O8, C2 H3 N, H2 O		
Masa cząsteczkowa	771.67	698.78		
Numer CCDC	-	1949711		
Temperatura pomiaru	293 K	100 K		
Długość fali	0.71073 Å (Mo K α)	1.54184 Å (Cu K α)		
Układ krystalograficzny	trójskośny	jednoskośny		
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>		
Parametry komórki elementarnej	$a=11.8348(5)$	$\alpha=111.142(4)$	$a=22.5252(3)$	$\alpha=90$
	$b=12.8065(4)$	$\beta=104.363(4)$	$b=17.6984(3)$	$\beta=98.6620(10)$
	$c=13.7993(6)$	$\gamma=96.181(3)$	$c=8.67160(10)$	$\gamma=90$
Objętość	1844.18(14) Å ³	3417.59(8) Å ³		
Z	2	4		
Gęstość	1.390 g/cm ³	1.358 g/cm ³		
Współczynnik absorpcji	1.175	0.833		
F(000)	804.0	1488		
Wygląd kryształu	bezbarwny blok	bezbarwny blok		
Wielkość kryształu	-	0.4x 0.4 x 0.1		
zakres kątowy Θ	3.6 – 69.4	3.2 – 70.1		
Zakres indeksów	H min, max -14, 14 K min, max -15, 14. L min, max -16, 16	H min, max -24, 27. K min, max -21, 21. L min, max -10, 9.		
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne)	12319/6863	26923/6457		
Poprawki na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych			
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F^2			
Dane/węzły/parametry	6863 / 0 / 462	6457/ 0 / 458		
Parametr Goodness-of-fit on F^2	1.077	1.035		
Czynnik rozbieżności [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1=0.0957$ w $R_2=0.2755$	$R_1=0.0460$ w $R_2=0.0960$		
R dla wszystkie danych	$R_1=0.0824$ w $R_2=0.2608$	$R_1=0.0362$ w $R_2=0.0906$		
Resztkowe ρ_{\max} i ρ_{\min}	0.569 and -1.384	0.242 and -0.226		

Tabela 5.29 Dane krystalograficzne dla monokryształów związku 3.127

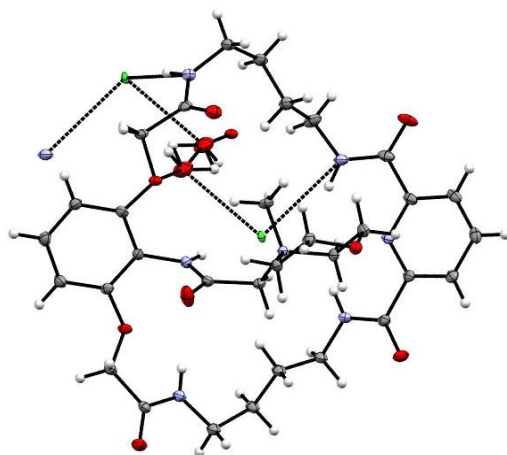
Związek	3.127	
Struktura		
Wzór empiryczny	C ₃₄ H ₃₂ Cl N O ₃	
Wzór sumaryczny	C ₃₄ H ₃₂ Cl N O ₃	
Masa cząsteczkowa	538.09	
Numer CCDC	-	
Temperatura pomiaru	100 K	
Długość fali	1.54184 Å (Cu K _α)	
Układ krystalograficzny	trójskośny	
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1	
Parametry komórki elementarnej	$a=9.9043(6)$	$a=73.272(4)$
	$b=11.6621(6)$	$\beta=77.100(4)$
	$c=14.0011(6)$	$\gamma=68.468(5)$
Objętość	1428.06(14) Å ³	
Z	2	
Gęstość	1.390 g/cm ³	
Współczynnik absorpcji	1.457	
F(000)	570.3560	
Wygląd kryształu	bezbarwny blok	
Wielkość kryształu	-	
zakres kątowy Θ	4.2 – 70.0	
Zakres indeksów	H min, max -11, 11 K min, max -14, 13. L min, max -16, 11	
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne)	5322/4857	
Poprawki na absorpcję	Metoda empiryczna przy wykorzystaniu funkcji sferycznych harmonicznych	
Metoda udokładnienia	Pełno macierzowa metoda najmniejszych kwadratów oparta na F ²	
Dane/węzły/parametry	4857 / 0 / 359	
Parametr Goodness-of-fit on F ²	1.0528	
Czynnik rozbieżności [F ² > 2σ(F ²)]	$R_1=0.0343$ $wR_2=0.0909$	
R dla wszystkie danych	$R_1=0.0373$ $wR_2=0.09036$	
Resztkowe p_{\max} i p_{\min}	0.2466 and -0.377	



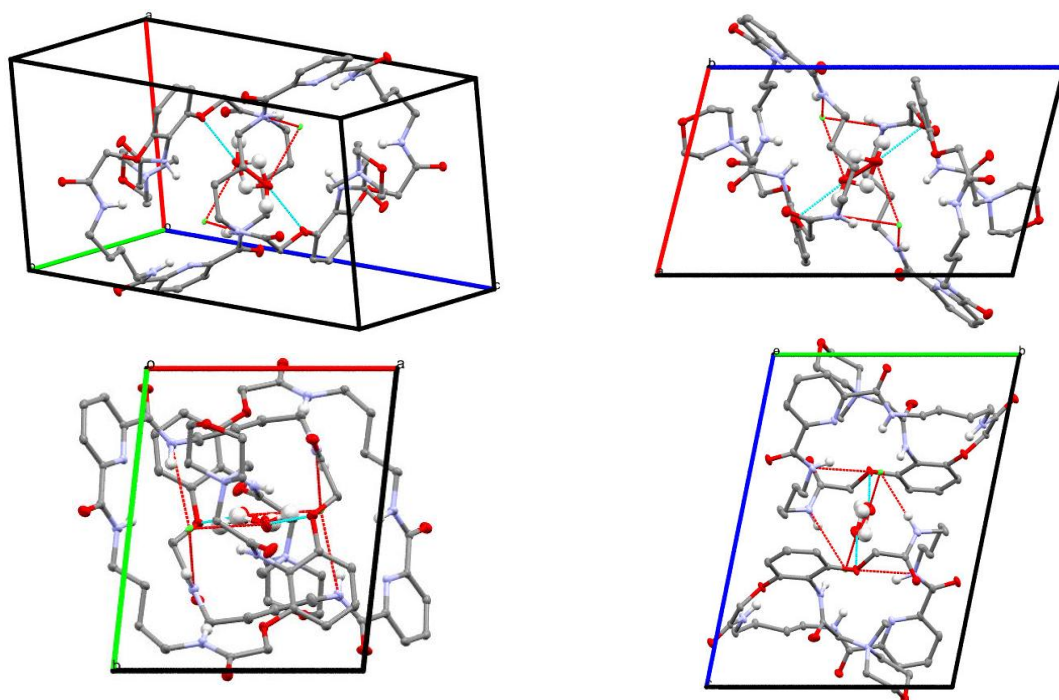
Rysunek 5.2 Struktura krystalograficzna **3.23** przedstawiona w reprezentacji ORTEP z elipsoidami termicznymi na poziomie prawdopodobieństwa 50%



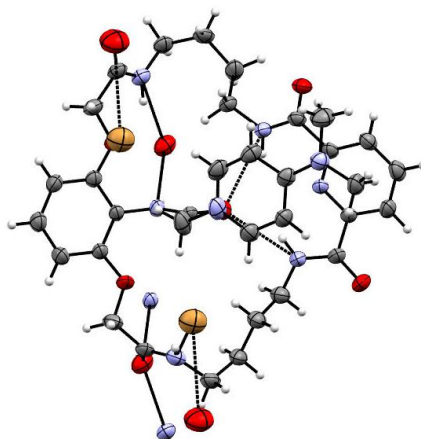
Rysunek 5.3 Upakowanie związku **3.23** w sieci krystalicznej: wiązania wodorowe, zaznaczono niebieskimi liniami przerywanymi, protony niebędące donorami wiązań wodorowych i cząsteczki acetonitrylu zostały pominięte dla przejrzystości; elipsoidy termiczne na poziomie prawdopodobieństwa 50%



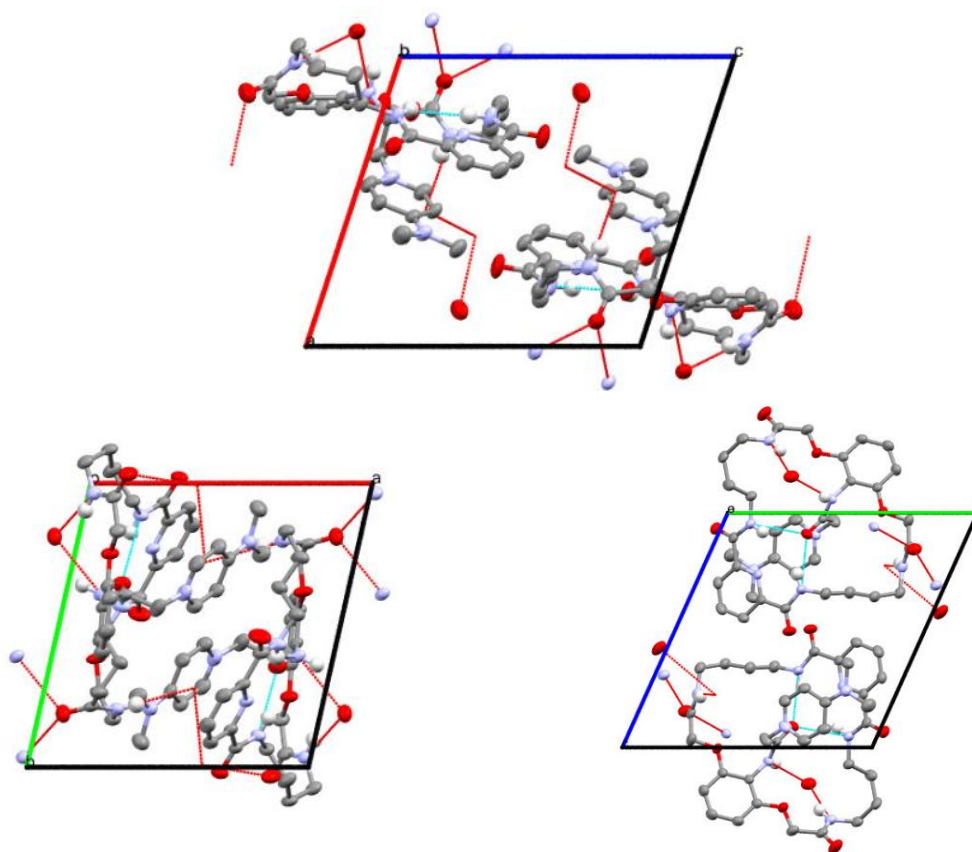
Rysunek 5.4 Struktura krystalograficzna **3.29** przedstawiona w reprezentacji ORTEP z elipsoidami termicznymi na poziomie prawdopodobieństwa 50%



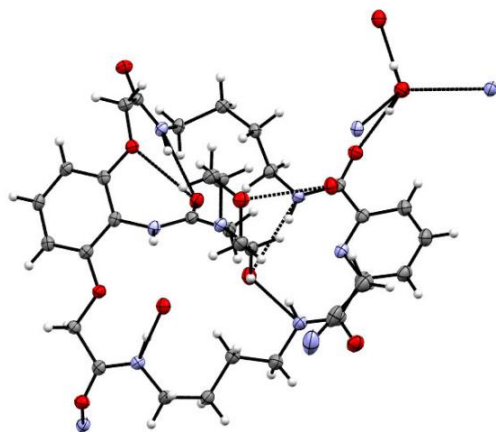
Rysunek 5.4 Upakowanie związku **3.29** w sieci krystalicznej; wiązania wodorowe, zaznaczono czerwonymi liniami przerywanymi, protony niebędące donorami wiązań wodorowych i cząsteczki acetonitrylu zostały pominięte dla przejrzystości; elipsoidy termiczne na poziomie prawdopodobieństwa 50%



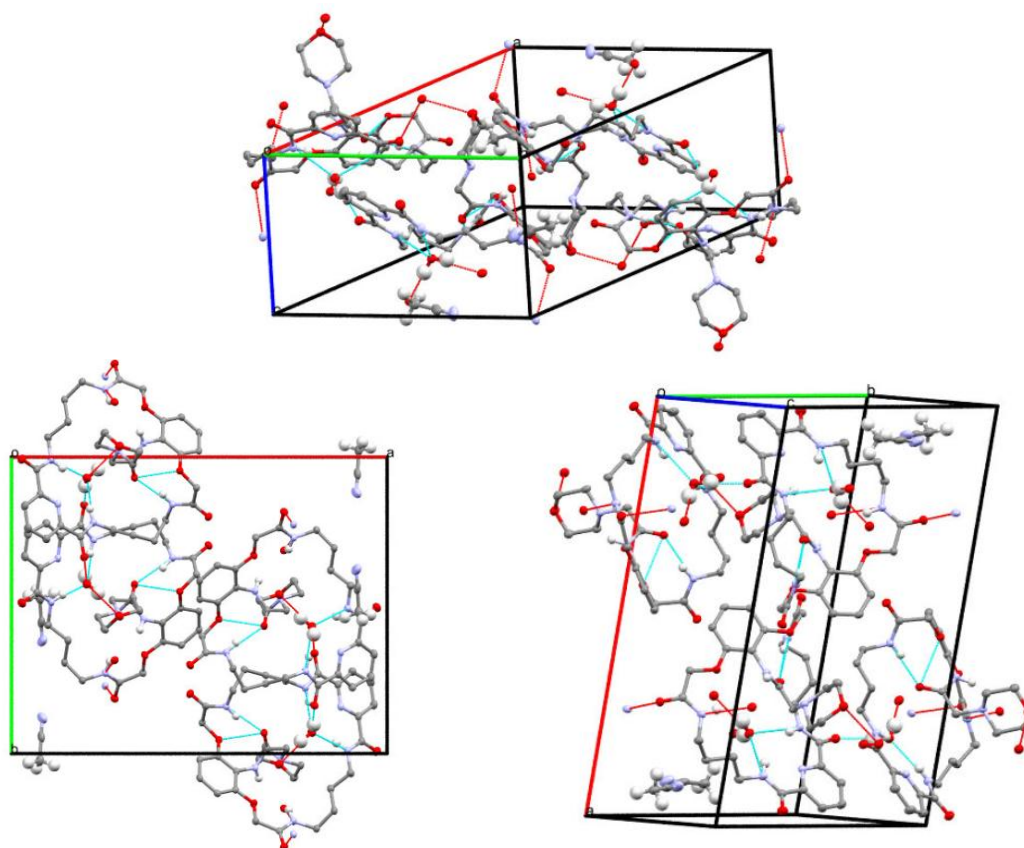
Rysunek 5.6 Struktura krystalograficzna **3.32·Br** przedstawiona w reprezentacji ORTEP z elipsoidami termicznymi na poziomie prawdopodobieństwa 50%



Rysunek 5.7 Upakowanie związku **3.32·Br** w sieci krystalicznej: wiązania wodorowe, zaznaczono czerwonymi liniami przerywanymi, protony niebędące donorami wiązań wodorowych i cząsteczki acetonitrylu zostały pominięte dla przejrzystości; elipsoidy termiczne na poziomie prawdopodobieństwa 50%



Rysunek 5.8 Struktura krystalograficzna **3.35** przedstawiona w reprezentacji ORTEP z elipsoidami termicznymi na poziomie prawdopodobieństwa 50%



Rysunek 5.9 Upakowanie związku **3.35** w sieci krystalicznej: wiązania wodorowe, zaznaczono zielonymi liniami przerywanymi, protony niebędące donorami wiązań wodorowych i cząsteczki acetonitrylu zostały pominięte dla przejrzystości; elipsoidy termiczne na poziomie prawdopodobieństwa 50%

6. Bibliografia

- [1] Jarrouse, J.; Hebd Seances, C. R. *Acad. Sci. Ser. C* **1951**, 232, 1424.
- [2] Qian, D.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 3740.
- [3] Ikunaka, M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 698.
- [4] Mąkosza, M. Phase-Transfer Catalysis. A General Green Methodology in Organic Synthesis. In *Pure Appl. Chem.*; Walter de Gruyter GmbH, 2000; Vol. 72, pp 1399–1403.
- [5] Tan, J.; Yasuda, N. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1731.
- [6] Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312.
- [7] Pawlak, M. Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, **2007**.
- [8] Sobczuk, A. Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, **2008**.
- [9] Dąbrowa, K. Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, **2013**.
- [10] Niedbała, P. Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, **2017**.
- [11] Urbański, T.; Belżecki, C.; Lange, J.; Mąkosza, M.; Piotrowski, A.; Serafinowa, B.; Wojnowska, H. Polish Patent: 46030, 1962.
- [12] Mąkosza, M.; Fedoryński, M. *Adv. Catal.* **1987**, 35, 375.
- [13] Mąkosza, M.; Wawrzyniewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659.
- [14] Starks, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
- [15] Mąkosza, M.; Fedoryński, M. *Arkivoc* **2006**, iv, 7.
- [16] Sasson, Y.; Neumann, R. *Handbook of Phase Transfer Catalysis*; Blackie Academic & Professional: London, 1997.
- [17] Jones, R.A. *Quaternary Ammonium Salts: Their Use in Phase-Transfer Catalysis*; Academic Press, 2001.
- [18] Mąkosza, M.; Fedoryński, M. *Curr. Catal.* **2012**, 1, 79.
- [19] Mąkosza, M.; Fedoryński, M. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **2013**, 45, 321-367.
- [20] Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*; Chapman & Hall: New York, 1994.
- [21] Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R.W.P.M.; Wiering, J. S.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 21, 1831.
- [22] O'Donnell, M. J.; Benett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
- [23] Corey, E. J., Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1287.
- [24] Lygo, B., Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599.

-
- [25] Jew, S. S.; Lee, J. H.; Jeong, B. S.; Yoo, M. S.; Kim, M. J.; Lee, Y. J.; Lee, J.; Choi, S. H.; Lee, K.; Lah, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1383.
- [26] Park, H. G.; Jeong, B. S.; Yoo, M. S.; Park, M. K.; Huh, H.; Jew, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.
- [27] Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Synthesis* **2001**, 1742.
- [28] Tu, H.; Takigawa, S.; Koshima, H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8405.
- [29] Chinchilla, R.; Mazón, P.; Najera, C.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
- [30] Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pal, K.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589
- [31] Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539.
- [32] Allingham, M. T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A.; Caulkett, P. W. R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677.
- [33] Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *41*, 12392.
- [34] Aggarwal, V. K.; Lopin, C.; Sandrinelli, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596.
- [35] Kano, T.; Maruoka, K. Chapter 17: Binaphthyl-derived Cyclic Amines and Their Salts as Asymmetric Organocatalysts, w *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 2*, 2015, pp. 135.
- [36] Schettini, R.; Sicignano, M.; De Riccardis, F.; Izzo, I.; Della Sala, G. *Synthesis* **2018**, *50*, 4777.
- [37] Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; W. N. M. van Leeuwen, P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660.
- [38] Nakamura, T.; Okuno, K.; Nishiyori, R.; Shirakawa, S. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 463.
- [39] Wang, H. *Catalysts* **2019**, *9*, 244.
- [40] Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3495.
- [41] Loupy, A.; Zaparucha, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 473.
- [42] Monabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807.
- [43] Majdecki, M.; Niedbała, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8085.
- [44] Majdecki, M.; Niedbała, P.; Jurczak, J. *Chemistry Select* **2020**, *5*, 6424.
- [45] Ha, M. W.; Park, H. Chapter 16: Cinchona Alkaloid Derivatives as Asymmetric Phase-Transfer Catalysts, in *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 2*, 2015, pp. 82-134
- [46] Jew, S. S.; Park, H. G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090.

-
- [47] Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- [48] Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622.
- [49] Fini, F.; Sgarzani, V.; Petterson, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8189.
- [50] Gomez-Bengoia, E.; Linden, A.; Lopez, R.; Mugica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955.
- [51] Julia, S.; Ginebreda, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2171.
- [52] Liu, Y.; Provecher, B. A.; Bartelson, K.J.; Deng, L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1301.
- [53] Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodriguez, A.; Sanchez-Verdu, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835.
- [54] Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Peterson, J. A.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403.
- [55] Kawai, H.; Okusu, S.; Yuan, Z.; Tokunaga, E.; Yamano, A.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2221.
- [56] Herchl, R.; Waser, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2472.
- [57] Fiandra, C. D.; Piras, L.; Fini, F.; Disetti, P.; Moccia, M.; Adamo, M. F. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 386.
- [58] Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637.
- [59] Bernal, P.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714.
- [60] Lu, N.; Fang, Y.; Gao, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1486.
- [61] Johnson, K.M.; Rattley, M.S.; Sladojevich, F.; Barber, D.M.; Nuñez, M.G.; Goldys, A.M.; Dixon, D.J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2492.
- [62] Li, M.; Woods, P. A.; Smith, M. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2907.
- [63] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- [64] Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.
- [65] Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4047.
- [66] Craig, R.; Sorrentina, E.; Connon, S.J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5428.
- [67] Wang, B.; Liu, Y.; Sun, C.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6432.
- [68] Lu, N.; Bai, F.; Fang, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4111.

-
- [69] Wang, X.; Gao, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3269.
- [70] Sorrentino, E.; Connon, S.J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5204.
- [71] Li-Wen, X.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807.
- [72] Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- [73] Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- [74] Xu, L. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2775.
- [75] Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- [76] Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [77] Wang, H.-Y.; Chai, Z.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104.
- [78] Wang, H.-Y.; Zhang, J.-X.; Cao, D.-D.; Zhao, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2218.
- [79] Ingle, G. K.; Mormino, M. G.; Wojtas, L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4822.
- [80] Fang, X.; Li, Q.-H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 327.
- [81] Zhang, J.-X.; Wang, H.-Y.; Jin, Q.-W.; Zheng, C.-W.; Zhao, G.; Shang, Y.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4774.
- [82] Duan, S.; Li, S.; Ye, X.; Du, N.-N.; Tan Ch.-H.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7770.
- [83] Zhu, B.; Lu, B.; Zhang, H.; Xu, X.; Jiang, Z.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3271.
- [84] Zhu, J.; Cui, D.; Li, Y.; He, J.; Chen, W.; Wang, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3012.
- [85] Liu, Y.; Wei, Z.; Liu, Y.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9234.
- [86] He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9466.
- [87] Cao, D.; Chai, Z.; Zhang, J.; Ye, Z.; Xiao, H.; Wang, H.; Chen, J.; Wu, X.; Zhao, G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5972.
- [88] Zhu, L.; Ren, X.; Liao, Z.; Pan, J.; Jiang, C.; Wang, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8667.
- [89] Ge, L.; Lu, X.; Cheng, C.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9315.
- [90] Song, F. B.; Lu, S. F.; Gunnet, J.; Xu, J. Z.; Wines, P.; Proost, J.; Liang, Y.; Baumann, C.; Lenhard, J.; Murray, W. V.; Demarest, K. T.; Kuo, G. H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2807.
- [91] Cheng, C.; Lu, X.; Ge, L.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X.; Zhao, G. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 101.
- [92] Pan, J.; Wu, J.-H.; Zhang, H.; Ren, X.; Tan, J.-P.; Zhu, L.; Zhang, H.-S.; Jiang, C.; Wang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7425.
- [93] Zhang, S.; Li, I.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1050.

-
- [94] Lewandowski, B.; Wennemers, H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *22*, 40.
- [95] Cao, D.; Zhang, J.; Wang, H.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9998.
- [96] Shirakawa, S.; Atsuyuki, K.; Tokuda, T.; Maruoka, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2248.
- [97] Shirakawa, S.; Tokashi, T.; Kasai, A.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350.
- [98] Shirakawa, S.; Koga, K.; Tokuda, T.; Yamamoto, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6220.
- [99] Nishimura, T.; Noishiki, A.; Tsui, G. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056.
- [100] Liu, S.; Maruoka, K.; Shirakawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4819.
- [101] Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 802.
- [102] Novacek, J.; Monkowius, U.; Himmelsbach, M.; Waser, M. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 533.
- [103] Novacek, J.; Izzo, J.A.; Vetticatt, M.J.; Waser, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17339.
- [104] Mairhofer, Ch.; Novacek, J.; Mario Waser, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6138.
- [105] Mola, A.D.; Tiffner, M.; Scorzelli, F.; Palombi, L.; Filosa, R.; Caprariis, P.D.; Waser, M.; Massa, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2591.
- [106] Tiffner, M.; Novacek, J.; Busillo, A.; Gratzer, K.; Massa, A.; Waser, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78941.
- [107] Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *13*, 625.
- [108] Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 1734.
- [109] Homberg, A.; Hrdina, R.; Vishe, M.; Guénée, L.; Lacour, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6905.
- [110] Bakó, P.; Vizvárdi, K.; Bajor, Z.; Tőke, L. *Chem. Commun.* **1998**, 1193.
- [111] Bakó, P.; Keglevich, G.; Rapi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 645.
- [112] Bakó, P.; Bakó, T.; Mészáros, A.; Keglevich, G.; Szöllősy, Á.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Synlett* **2004**, 643.
- [113] Rapi, Z.; Nemcsok, T.; Grün, A.; Pálvölgyi, Á.; Samu, G.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Kállay, M.; Keglevich, G.; Bakó, P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3512.
- [114] Rapi, Z.; Bakó, P.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2015**, *26*, 63.
- [115] De Simone, N. A.; Schettini, R.; Talotta, C.; Gaeta, C.; Izzo, I.; Della Sala, G.; Neri, P. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5649.
- [116] Shirakawa, S.; Shimizu, S. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1217.
- [117] Huang, L.; Jin, C.; Su, W. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 532.
- [118] Della Sala, G.; Nardone, B.; De Riccardis, F.; Izzo, I. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 726.

-
- [119] Schettini, R.; De Riccardis, F.; Della Sala, G.; Izzo, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2494.
- [120] Kang, K.; Lohrman, J. A.; Nagarajan, S.; Chen, L.; Deng, P.; Shen, X.; Fu, K.; Feng, W.; Johnson, D. W.; Yuan, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 652.
- [121] Dąbrowa, K.; Pawlak, M.; Duszewski, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6298.
- [122] Dąbrowa, K.; Niedbała, P.; Majdecki, M.; Duszewski, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2015**, *19*, 4774.
- [123] Niedbała, P.; Majdecki, M.; Dąbrowa, K.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5058.
- [124] Dąbrowa, K.; Lindner, M.; Wasilek, S.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4528.
- [125] Jurczak, J.; Sobczuk, A.; Dąbrowa, K.; Lindner, M.; Niedbała, P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13560.
- [126] Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- [127] Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.
- [128] Ulatowski, F.; Dąbrowa, K.; Bałakier, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1746.
- [129] Saito, X.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364.
- [130] Hua, M.Q.; Wang, L.; Cu, H.F.; Nie, J.; Zhang, X.L.; Ma, J.A. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1631.
- [131] Ma, T.; Fu, X.; Wee Kee, C.; Zong, L.; Pan, Y.; Huang, K.W.; Tan, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 282.
- [132] Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364.
- [133] O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 435.
- [134] O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506.
- [135] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals* (5th Edition) Elsevier **2003**.
- [136] Lian, M.; Li, Z.; Du, J.; Meng, Q.; Gao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6525.
- [137] Agilent (2019). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies, Yarnton, England.
- [138] Sheldrick, G. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112.

