



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia
wiązań węgiel–węgiel katalizowane kompleksami
cynku**

A-21-G
K-c-130
K-g-172

mgr Izabela Węglarz

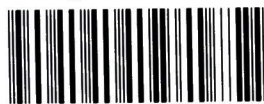
Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych



B. Org. 428/21

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.428/21



80000000343103

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. Jacka Młynarskiego

Warszawa 2021

Badania zostały zrealizowane w ramach projektu OPUS sfinansowanego
przez Narodowe Centrum Nauki

*Cynk zamiast metali szlachetnych: enancjoselektywne reakcje redukcji i tworzenia wiązań
węgiel–węgiel z zastosowaniem kompleksów cynku*

Nr grantu: UMO-2017/27/B/ST5/01111



NARODOWE CENTRUM NAUKI

W tym miejscu pragnę serdecznie podziękować wszystkim osobom, które bezpośrednio lub pośrednio przyczyniły się do powstania niniejszej rozprawy doktorskiej, w szczególności:

***prof. Jackowi Młynarskiemu** za wskazanie interesującej tematyki, cierpliwość, motywację oraz wykazanie dużej wyrozumiałości i zaufania w prowadzonych przeze mnie badaniach*

***dr Annie Adamkiewicz-Ostrowskiej** za wprowadzenie w świat syntezy asymetrycznej, nieocenioną pomoc w trakcie realizacji pracy i wiarę w moje możliwości, które pozwoliły ukształtować na przestrzeni lat mój warsztat badawczy*

***dr Szymonowi Budzie** za udzielone wskazówki, wszelką pomoc oraz korektę pracy doktorskiej*

***Zespołowi Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej Wydziału Chemii UJ** za wspólnie spędzone chwile w przyjaznej atmosferze oraz okazaną pomoc w trudach syntez*

***Dariuszowi** za bycie najlepszym przyjacielem, którego nieustanne wsparcie w chwilach zwątpienia i wiara we mnie sprawiły, że ukończyłam tę przygodę zwaną doktoratem*

***Paulinie, Aleksandrze oraz Dominikowi** za przyjaźń, która dodaje ogrom otuchy i zawsze wywołuje uśmiech na twarzy*

***Annie K.** za miłe towarzystwo do wielogodzinnych rozmów oraz odwiedziny w laboratorium, które stanowiły przyjemną odskocznię od codzienności pełnej wyzwań chemicznych*

***Rodzicom i Siostrze,** którym dedykuję niniejszą rozprawę doktorską*

STRESZCZENIE

Kataliza asymetryczna z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali stanowi najważniejszy sposób stereoselektywnego tworzenia nowych wiązań typu węgiel–węgiel oraz węgiel–heteroatom. Istotną zaletą katalizy kompleksami metali jest jej uniwersalność, która sprawia, że powszechnie wykorzystuje się tę metodę do otrzymywania szerokiej gamy złożonych związków organicznych w optycznie czystej postaci. Dotychczas najczęściej stosowanym podejściem w syntezie asymetrycznej było wykorzystanie kompleksów metali szlachetnych, w szczególności palladu, rodu, bądź rutenu. Chociaż wymienione katalizatory cechuje duża skuteczność, to związane z nimi wysokie koszty, a także niekorzystny wpływ na organizmy żywe oraz środowisko naturalne sprawia, że wciąż poszukuje się tańszych i mniej toksycznych rozwiązań.

W ostatnich latach nastąpił intensywny rozwój zastosowania przyjaznych środowisku i łatwo dostępnych kompleksów cynku w katalizie asymetrycznej, stanowiąc tym samym punkt wyjścia w niniejszej rozprawie doktorskiej. Jako cel moich badań postawiłam sobie opracowanie efektywnych katalizatorów opartych na soli cynku w enancjoselektywnych reakcjach hydrosililowania, skupiając swoją uwagę na reduktywnej reakcji aldolowej ketonów oraz redukcji cyklicznych imin.

W pierwszej części pracy wykazałam, że układy katalityczne oparte na soli octanu cynku z prostymi ligandami diaminowymi oraz bis(serynamidowymi) efektywnie katalizują reduktywną reakcję aldolową ketonów arylowych z akrylanami, umożliwiając uzyskanie β -hydroksyestrów w sposób wysoce stereoselektywny. Opracowana nowatorska metoda potwierdziła, że generowany *in situ* kompleks wodoru cynku z powodzeniem może promować reakcję otrzymywania optycznie czystych trzeciorzędowych alkoholi zarówno z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością. Przeprowadzone badania stanowią jednocześnie pierwszy przykład reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej chiralnym kompleksem cynku bez konieczności stosowania drogich i szkodliwych metali z grupy platynowców.

W drugiej części badań skoncentrowałam się na opracowaniu enancjoselektywnej metody hydrosililowania 5-członowych cyklicznych imin katalizowanej kompleksami cynku. Wykorzystanie generowanego *in situ* katalizatora profenolowego kompleksowanego jonami cynku doprowadziło do otrzymania pożądaných arylowych pochodnych piperolidyn z doskonałą czystością optyczną sięgającą 99% *ee*. Wysoką użyteczność opracowanej metodologii zaprezentowałam na wybranych przykładach syntez cennych prekursorów leków oraz związków biologicznie aktywnych, uzyskując znakomite rezultaty badań przy zastosowaniu opracowanych łagodnych warunków reakcyjnych.

ABSTRACT

Asymmetric catalysis using chiral metal complexes is one of the most important method for the stereoselective formation of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds. The major advantage of the metal catalysis is its universality, which makes this method widely used to afford a diverse range of optically pure complex organic compounds. To date, application of the precious-metal complexes, in particular palladium, rhodium or ruthenium metals, was one of the most common approach used in asymmetric synthesis. Although these catalysts are efficient, high prices, adverse impacts on living organisms and the natural environment indicate the need for development of cheaper and less toxic solutions.

In recent years, there has been growing interest in employment of environmentally friendly and readily available zinc complexes in asymmetric catalysis, which provides the starting point for this doctoral dissertation. As a main aim of my research, I have chosen the development of efficient zinc-based catalysts in enantioselective hydrosilylation reactions, focusing on reductive aldol reaction of ketones and reduction of cyclic imines.

In the first part of the work, I showed that the catalytic systems based on zinc acetate with the readily available diamine and bis(serinamide) ligands could effectively catalyze the reductive aldol reaction of aryl ketones with acrylates, allowing the synthesis of useful β -hydroxy esters in a highly stereoselective manner. The developed methodology confirmed that *in situ* generated the zinc hydride complex successfully promote the reaction of afforded optically pure tertiary alcohols in both high yields and enantioselectivities. The described studies simultaneously represents the first example of zinc-catalyzed reductive aldol reaction without the use of high-priced and toxic platinum group-metals.

In the second part of the research, I focused on the development of enantioselective method of hydrosilylation of five-membered cyclic imines catalyzed by zinc complexes. The use of *in situ* generated zinc–ProPhenol catalyst led to obtain the desired aryl-pyrrolidine derivatives with excellent optical purities up to 99% *ee*. The versatile utility of presented methodology was demonstrated in the synthesis of selected valuable precursors for drugs and biologically active compounds, obtaining the outstanding results by using the mild reaction conditions.

Wykaz publikacji i wystąpień konferencyjnych

Wyniki badań przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opisane w publikacjach:

- **I. Węglarz**, M. Szewczyk, J. Młynarski, *Zinc Acetate-Catalyzed Enantioselective Reductive Aldol Reaction of Ketones*, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1532–1536 (publikacja wyróżniona okładką czasopisma *Advanced Synthesis & Catalysis*)
- **I. Węglarz**, K. Michalak, J. Młynarski, *Zinc-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of Cyclic Imines: Synthesis of Chiral 2-Aryl-Substituted Pyrrolidines as Pharmaceutical Building Blocks*, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1317–1321 (publikacja wyróżniona statusem „VIP” – ang. *Very Important Publication* oraz okładką czasopisma *Advanced Synthesis & Catalysis*)

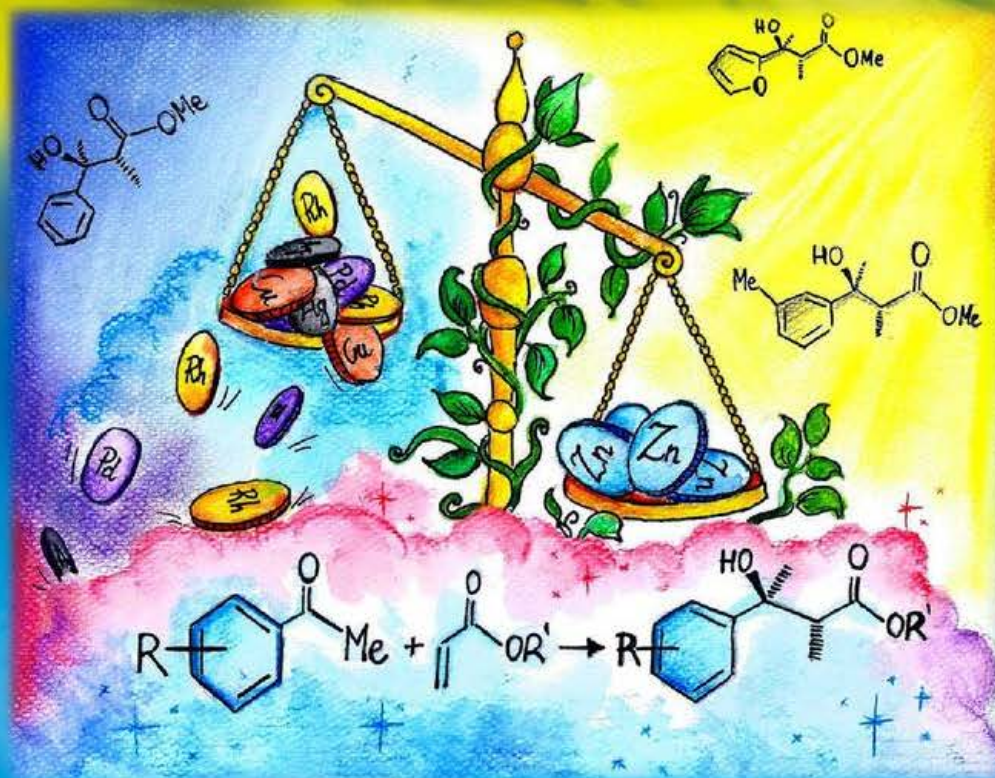
Wykaz publikacji niebędących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

- A. Adamkiewicz, **I. Węglarz**, A. Butkiewicz, M. Woyciechowska, J. Młynarski, *Lewis Acid-Catalyzed Stereoselective α -Addition of Chiral Aldehydes to Cyclic Dienol Silanes: Aqueous Synthesis of Chiral Butenolides*, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 667–678

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały zaprezentowane na konferencji międzynarodowej:

- **5th Symposium on Asymmetric Synthesis, 2019, Warszawa**
Zinc-catalyzed enantioselective reductive aldol reaction – poster

Advanced Synthesis & Catalysis



Reviews

C–H Functionalization of Aromatic Amides

Q. Zheng, C.-F. Liu, J. Chen, G.-W. Rao

Donor–Acceptor Cyclopropanes as an Expedient Building Block Towards the Construction of Nitrogen-Containing Molecules: An Update

P. Singh, R. K. Varshnaya, R. Dey, P. Banerjee

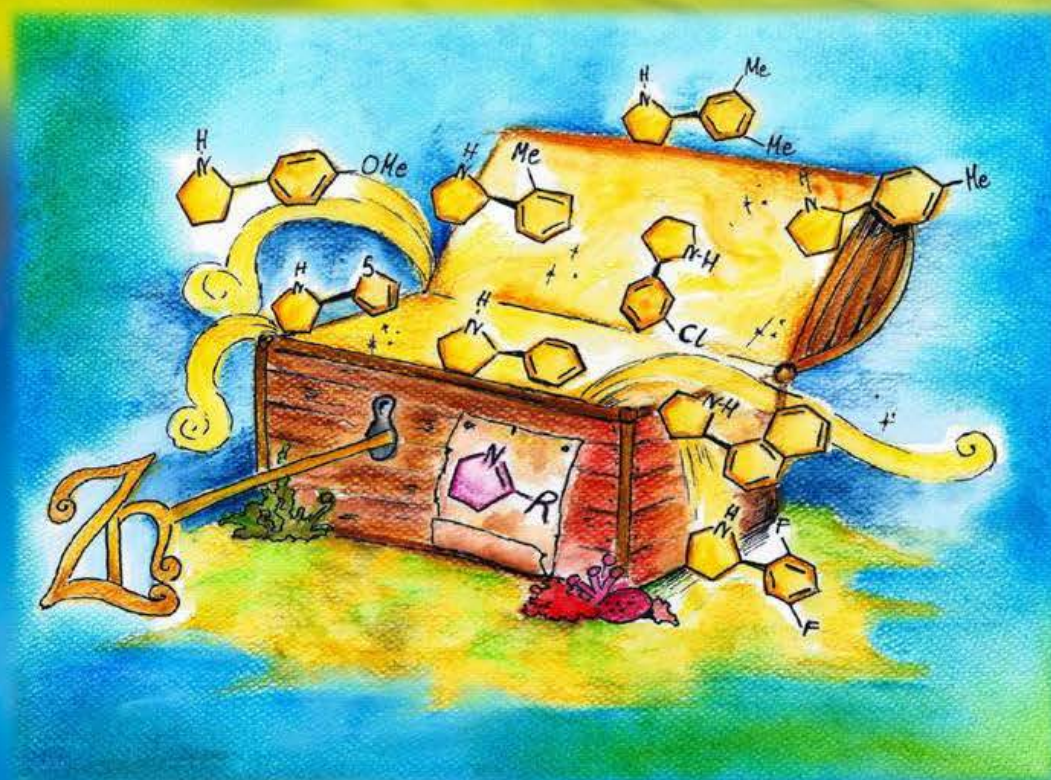
Cover Picture

Zinc Acetate Catalyzed Enantioselective Reductive Aldol Reaction of Ketones

I. Węglarz, M. Szewczyk, J. Młynarski

WILEY-VCH

Advanced 
**Synthesis &
Catalysis**



Cover Picture

Zinc-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of Cyclic Imines

I. Węglarz, K. Michalak, J. Młynarski

WILEY-VCH

Wykaz skrótów

Skróty opisowe

<i>dr</i>	stosunek diastereoizomerów (ang. <i>diastereoisomeric ratio</i>)
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny (ang. <i>enantiomeric excess</i>)
ent	enancjomer
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
IR	spektroskopia w podczerwieni
L_n	ligand
LB	zasada Lewisa (ang. <i>Lewis base</i>)
rac	mieszanina racemiczna
rt	temperatura pokojowa

Grupy funkcyjne

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl
Bu	butyl
Cbz	benzyloksykarbonyl
cod	cyklooktadien
Cy	cykloheksyl
Et	etyl
ⁱ Pr	izopropyl
Me	metyl
MOM	metoksymetyl
Ms	metylosulfonyl
Ph	fenyl
Piv	piwaloil
PMB	<i>p</i> -metoksybenzyl
Pr	propyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylosilil
TPS	<i>tert</i> -butylodifenylosilil
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
TES	trietylosilil



TIPS	triizopropylsilil
Tol	<i>p</i> -toluil
Ts	tosyl
Xyl	3,5-dimetylofenyl

Związki chemiczne

AcOH	kwasy octowe
AcOEt	octan etylu
BINAP	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
BINAPO	2,2'-bis(difenylofosforylo)-1,1'-binaftyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
BIPHEP	2,2'-bis(difenylofosfino)bifenyl
[BMIM]PF ₆	heksafluorofosforan 1-butylo-3-metyloimidazoliowy
BPE	1,2-bis(fosfolano)etan
CTAB	bromek heksadecylotrimetyloamoniowy
DCE	dichloroetan
DCM	dichlorometan
DME	dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DPEDA	1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina
HBpin	pinakolboran
Hx	heksan
ⁱ PrOH	izopropanol
NaBArF	tetrakis[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]boran sodu
MeOH	metanol
PMHS	polimetylohydrosiloksan
Py	pirydyna
Pybox	pirydynobis(oksazolina)
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraarylo-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol
TEA	trietyloamina
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
TMDS	1,1,3,3-tetrametylodisiloksan

Spis treści

Cel pracy.....	18
Część pierwsza – wstęp literaturowy	
1. Wprowadzenie do asymetrycznych reakcji redukcji w obecności silanów.....	22
2. <i>Asymetryczna reduktywna reakcja aldolowa ketonów – synteza trzeciorzędowych alkoholi.....</i>	<i>23</i>
2.1. Charakterystyka i znaczenie optycznie czystych β -hydroksyestrów.....	23
2.2. Wprowadzenie do reduktywnej reakcji aldolowej.....	27
2.3. Reduktywna reakcja aldolowa w obecności silanów.....	29
2.3.1. Reduktywna reakcja aldolowa aldehydów.....	30
2.3.2. Reduktywna reakcja aldolowa ketonów.....	35
2.4. Reduktywna reakcja aldolowa w obecności innych czynników redukujących.....	40
2.4.1. Cząsteczkowy wodór.....	41
2.4.2. Borany	43
2.4.3. Związki cynoorganiczne.....	45
2.4.4. Dietylocynk	45
3. <i>Asymetryczna redukcja cyklicznych imin – synteza drugorzędowych amin.....</i>	<i>49</i>
3.1. Znaczenie i zastosowanie optycznie czystych cyklicznych amin.....	49
3.2. Reakcje hydrosililowania cyklicznych imin.....	50
3.3. Reakcje uwodornienia wiązania C=N cyklicznych imin.....	54
3.4. Reakcje przeniesienia wodoru	61
Część druga – badania własne	
4. Wprowadzenie i cel badań.....	70
5. <i>Asymetryczna reduktywna reakcja aldolowa ketonów katalizowana kompleksami cynku.....</i>	<i>71</i>
5.1. <i>Anti</i> -selektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów.....	71
5.1.1. Dobór chiralnych ligandów oraz kwasów Lewisa na bazie cynku.....	72
5.1.2. Optymalizacja parametrów <i>anti</i> -selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej.....	74
5.1.3. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia.....	80
5.1.4. Ustalenie konfiguracji absolutnej otrzymanych β -hydroksyestrów.....	84
5.2. <i>Syn</i> -selektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów.....	85
5.2.1. Dobór chiralnych ligandów serynamidowych oraz kwasów Lewisa na bazie cynku.....	86
5.2.2. Optymalizacja parametrów <i>syn</i> -selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej.....	90
5.2.3. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia.....	92

6. <i>Asymetryczna redukcja cyklicznych imin katalizowana kompleksami cynku</i>	95
6.1. Określenie warunków reakcji hydrosililowania katalizowanej kompleksem diaminowym.....	95
6.2. Wybór optymalnej struktury binuklearnego katalizatora cynkowego.....	98
6.3. Optymalizacja parametrów reakcji hydrosililowania cyklicznych imin.....	100
6.4. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia.....	103
6.5. Zastosowanie reakcji hydrosililowania w syntezie wybranych prekursorów leków.....	107
7. Podsumowanie.....	109

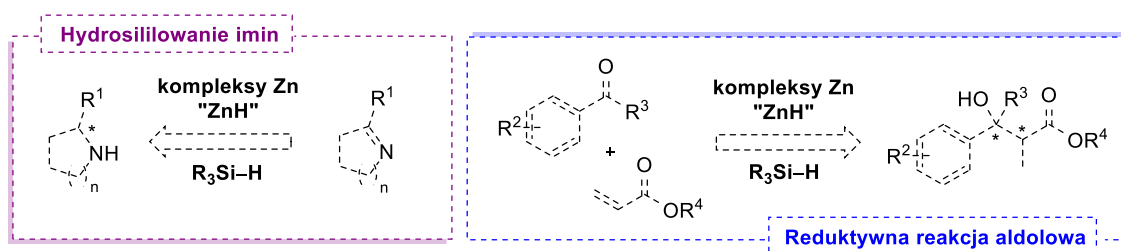
Część trzecia – dane eksperymentalne

8. Uwagi ogólne	114
8.1. Synteza chiralnych ligandów	114
8.2. Synteza cyklicznych imin	121
9. Ogólne procedury reakcji asymetrycznych.....	122
9.1. <i>Anti</i> -selektywna reduktywna reakcja aldolowa.....	122
9.2. <i>Syn</i> -selektywna reduktywna reakcja aldolowa.....	122
9.3. Hydrosililowanie cyklicznych imin	122
10. Charakterystyka otrzymanych produktów.....	123
10.1. β -Hydroksyestry	123
10.2. Cykliczne aminy.....	130
11. Redukcja β -hydroksyestru – określenie konfiguracji absolutnej.....	136
12. Ogólne procedury przygotowania wzorców racemicznych.....	138
12.1. β -Hydroksyestry	138
12.2. Cykliczne aminy.....	138
13. Suplement.....	139
14. Bibliografia	141

Cel pracy

Chiralne cykliczne aminy oraz β -hydroksyestry zawierające w swojej strukturze motyw alkoholu trzeciorzędowego przy centrum stereogenicznym cząsteczki, to dwie bardzo ważne klasy związków organicznych szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie. W optycznie czystej postaci stanowią one istotne fragmenty leków, produktów naturalnych, bądź odgrywają kluczowe role w syntezach złożonych struktur organicznych. Coraz większe znaczenie cyklicznych amin oraz β -hydroksyestrów we współczesnej chemii organicznej sprawia, że wciąż poszukuje się efektywnych i enancjoselektywnych metod ich otrzymania. Chociaż w przeciągu ostatnich lat powstało wiele sposobów pozyskiwania tego typu związków, to większość proponowanych dotychczas strategii wymaga zastosowania drogich i często również szkodliwych kompleksów metali szlachetnych, dodatkowo charakteryzujących się ograniczoną dostępnością.

Mając na uwadze przytoczone powyżej argumenty oraz uwzględniając rosnące zainteresowanie katalizą asymetryczną z wykorzystaniem kompleksów cynku, jako cel prowadzonych badań postawiłam sobie opracowanie efektywnych układów katalitycznych opartych na soli cynku w wybranych reakcjach organicznych z udziałem silanów: reduktywnej reakcji aldolowej i redukcji cyklicznych imin (Schemat 1). Odnosząc się do dotychczasowych osiągnięć naszego zespołu w reakcjach katalitycznych angażujących katalizatory cynkowe, w niniejszej pracy planowałam wykazać, że generowany *in situ* kompleks wodoru cynku może skutecznie katalizować wspomniane przekształcenia w sposób stereokontrolowany, tym samym zapewniając bezpośredni dostęp do β -hydroksyestrów oraz amin cyklicznych w optycznie czystej postaci.



Schemat 1. Schematyczne ujęcie głównych celów prowadzonych badań.

Doniesienia z ostatnich lat świadczą o tym, że zastosowanie cynku w katalizie kompleksami metali wciąż zyskuje coraz większą popularność z uwagi na przyjęte zasady zielonej chemii istotne dla nowoczesnej syntezy organicznej. Z tego względu szczególnie interesującym podejściem syntetycznym wydaje się być zastąpienie obecnie stosowanych w tym obszarze badań katalizatorów na bazie metali szlachetnych o wiele tańszymi, bardziej dostępnymi i przyjaznymi dla środowiska kompleksami octanu cynku w połączeniu z prostymi chiralnymi ligandami *N*-donorowymi.

Pierwsza część rozprawy doktorskiej obejmowała opracowanie reduktywnej reakcji aldolowej ketonów katalizowanej kompleksami cynku, która zapewniałaby dostęp do optycznie czystych β -hydroksyestrów z wysoką chemo-, diastereo- i enancjoselektywnością. Ta część badań zakładała zbadanie zarówno *anti*- i *syn*-selektywnego wariantu omawianej przemiany, co w konsekwencji wiązało się z szerokim poszukiwaniem chiralnych katalizatorów cynkowych mogących efektywnie promować opisaną strategię. Zaprezentowana nowatorska metoda pozyskiwania enancjomerycznie wzbogaconych trzeciorzędowych alkoholi bez konieczności stosowania drogich i szkodliwych dla środowiska katalizatorów może stanowić użyteczne narzędzie w syntezie leków, produktów naturalnych oraz złożonych związków organicznych. Ponadto, wyniki otrzymane w tej części pracy poszerzyły zakres stosowalności generowanego *in situ* kompleksu wodoru cynku o nowy typ przemiany – reduktywną reakcję aldolową, otwierając tym samym drogę do dalszych badań i jego przyszłych zastosowań.

W drugiej części pracy zajęłam się opracowaniem metody asymetrycznego hydrosililowania prochiralnych cyklicznych imin z wykorzystaniem kompleksów cynku, która umożliwiłaby uzyskanie optycznie czystych cyklicznych amin w łagodnych warunkach reakcyjnych. W planowanych badaniach oprócz zdefiniowania optymalnych parametrów procesu, podjęłam się próby otrzymania prekursorów wybranych leków z wykorzystaniem opisanego nowatorskiej metodologii podkreślając tym jej wysoką użyteczność. Proponowana procedura może stanowić dogodne rozwiązanie dla obecnie stosowanych układów katalitycznych opartych na kompleksach metali szlachetnych, co odgrywa kluczową rolę w syntezie związków biologicznie aktywnych, pozwalając wprowadzić nowe podejście w ich syntezie asymetrycznej.

Część I – wstęp literaturowy

1. Wprowadzenie do asymetrycznych reakcji redukcji w obecności silanów

Asymetryczne reakcje redukcji związków karbonylowych są jednymi z bardzo dogodnych i najczęściej stosowanych w syntezie organicznej metod tworzenia nowych centrów stereogenicznych.¹ Niesłabnące zainteresowanie redukcją asymetryczną sprawiło, że w ostatnich latach opracowano szereg jej wariantów, które można sklasyfikować w zależności od wykorzystywanych w reakcji czynników redukujących. Najszerzej poznaną przemianą jest asymetryczne uwodornienie z wykorzystaniem cząsteczkowego wodoru. Choć jest to wysoce efektywna metodologia, to niejednokrotnie wymaga zastosowania drogich katalizatorów, bądź prowadzenia eksperymentów w warunkach wysokich ciśnień gazowego wodoru.² Drugi wariant asymetrycznej redukcji stanowią reakcje przeniesienia wodoru o dużym potencjale syntetycznym, jednak często skutkujące otrzymaniem spodziewanych produktów z niską czystością optyczną.³ Z czasem zaczęły pojawiać się alternatywne podejścia, z których redukcja związków nienasyconych z użyciem silanów jest obecnie najczęściej wykorzystywaną strategią, czego potwierdzeniem jest ogromna liczba prac poświęcona temu zagadnieniu.⁴

Asymetryczna redukcja w obecności silanów, zwana inaczej reakcją hydrosililowania, jest jedną z najważniejszych metod we współczesnej chemii organicznej. Zastosowanie silanów jako źródła wodoru w połączeniu z chiralnymi katalizatorami umożliwia przeprowadzenie syntez optycznie czystych produktów w łagodnych warunkach z jednoczesnym wykorzystaniem niedrogich oraz stabilnych silanów. Dodatkową ich zaletą jest duża dostępność, a proponowane układy wykazują szeroką tolerancję wobec większości grup funkcyjnych, co sprawia, że opisana metoda stanowić uniwersalne i wygodne narzędzie w przypadku redukcji bardziej złożonych związków organicznych.

Początki asymetrycznej reakcji hydrosililowania sięgają 1973 roku, w którym po raz pierwszy zastosowano chiralny kompleks rodu(I) w redukcji ketonów.⁵ Uzyskane na tym etapie pozytywne rezultaty badań stanowiły inspirację do intensywnego rozwoju tematyki, czego efektem było opracowanie biblioteki katalizatorów metali szlachetnych w redukcji szerokiej gamy związków karbonylowych oraz nienasyconych wiązań węgiel–węgiel.⁶ Coraz większą popularność w reakcjach hydrosililowania zyskują obecnie przyjazne dla środowiska chiralne kompleksy cynku i żelaza, które również cechują się wysoką skutecznością oraz zapewniają często porównywalną enancjoselektywność procesów redukcji.^{7,8}

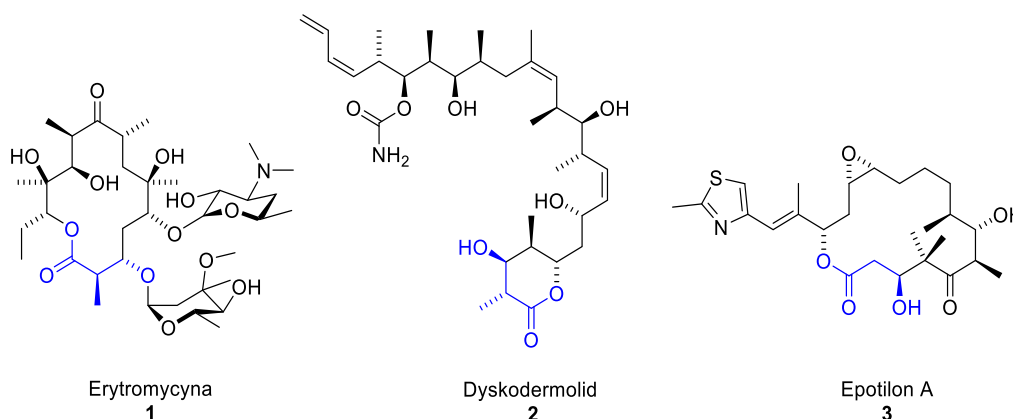
Wzrost zainteresowania reakcjami redukcji z użyciem silanów doprowadził w ostatnim czasie do rozwinięcia omawianej przemiany i zastosowania jej w złożonych układach reakcyjnych.⁹ Niezwykle ciekawymi tego przykładami są katalizowane kompleksami metali asymetryczne reduktywne reakcje aldolowe i Mannicha opierające się na sekwencji sprzężonej redukcji odpowiednich α,β -nienasyconych związków karbonylowych połączonej z następczą reakcją aldolową. Proponowana tutaj strategia syntezy β -podstawionych związków karbonylowych wpisuje się w trend nowoczesnej chemii organicznej, a opracowana metodologia wciąż zasługuje na szczególną uwagę.

2. *Asymetryczna redukcyjna reakcja aldolowa ketonów – synteza trzeciorzędowych alkoholi*

2.1. Charakterystyka i znaczenie optycznie czystych β -hydroksyestrów

β -Hydroksyestry są jednymi z ważniejszych związków organicznych stanowiących istotne bloki budulcowe w syntezie leków oraz produktów naturalnych, bądź kluczowe produkty przejściowe w otrzymywaniu skomplikowanych molekuł, takich jak np. feromony lub karotenoidy.^{10,11} Ze względu na ich wysoką użyteczność syntetyczną, β -hydroksyestry znajdują liczne zastosowania zarówno w przemyśle farmaceutycznym, chemicznym oraz produkcji materiałów polimerowych.¹² Przykładowo, poli(β -hydroksyalkanolany) należą do obiecujących polimerów biodegradowalnych oraz biokompatybilnych o ogromnym potencjale zastosowawczym. Ich główną zaletą jest nietoksyczność w stosunku do organizmów żywych, stąd też mogą zostać użyte w wytwarzaniu materiałów medycznych i tworzyw sztucznych.¹³

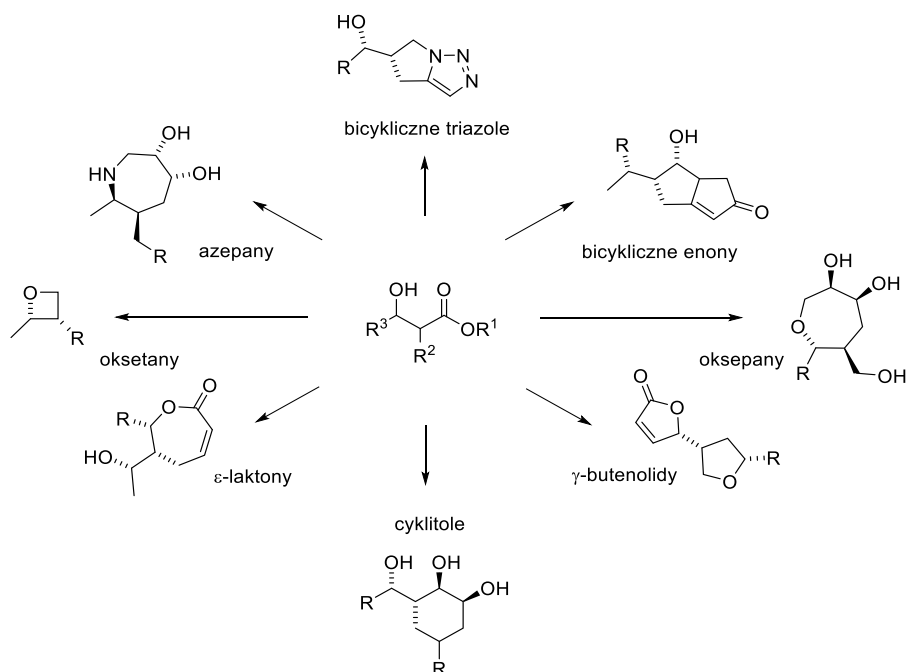
W optycznie czystej postaci β -hydroksyestry są szczególnie interesującymi cząsteczkami z uwagi na szeroki zakres biologicznego działania i związane z tym występowanie w strukturze wielu farmaceutyków (Rysunek 1). Erytromycyna **1** jest jednym ze starszych antybiotyków makrolidowych, stosowana przede wszystkim w leczeniu zakażeń dróg oddechowych, pokarmowych oraz skórnych ze względu na wykazywane właściwości bakteriostatyczne.¹⁴ Odpowiednia modyfikacja chiralnych β -hydroksyestrów pozwala również na ich angażowanie jako prekursorów w syntezie produktów naturalnych (np. dyskodermolid **2**) oraz potencjalnych leków przeciwnowotworowych (np. epotilon A **3**).^{15,16}



Rysunek 1. Struktury chemiczne wybranych pochodnych β -hydroksyestrów wykazujących aktywność biologiczną.

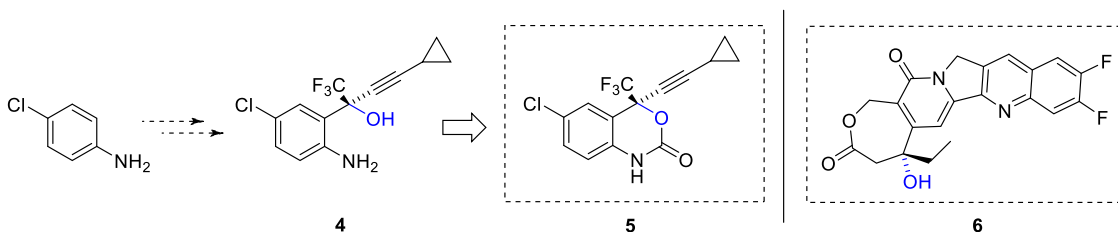
Formalnie β -hydroksyestry można rozpatrywać jako analogi drugo-, bądź trzeciorzędowych alkoholi, w których grupa hydroksylowa umieszczona jest przy centrum stereogenicznym w pozycji β względem grupy karbonylowej estru. Obecność w strukturze dwóch różnych ugrupowań cechujących

się wszechstronną użytecznością w syntezie organicznej sprawia, że β -hydroksyestry mogą zostać z powodzeniem poddane dalszym przekształceniom z zachowaniem chemoselektywności procesu (Rysunek 2).¹⁷ Modyfikacje strukturalne otwierają szereg możliwości związanych z funkcjonalizacją układu oraz pozyskiwaniem różnorodnych związków cennych biologicznie (przykładowo: azepanów, γ -butenolidów, cyklitolii itp.), zwiększając znaczenie β -hydroksyestrów w tym obszarze badań.¹⁸



Rysunek 2. Przykładowe propozycje przekształceń chemicznych β -hydroksyestrów.

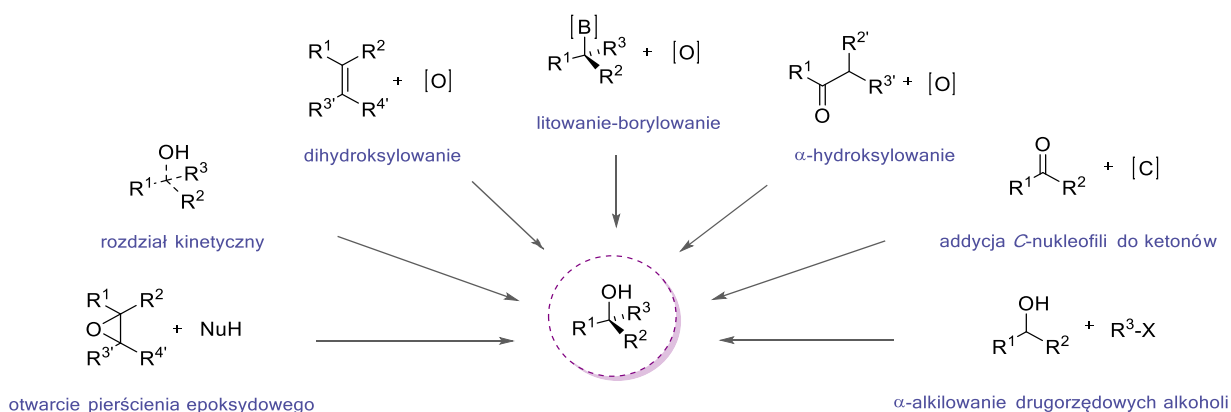
Pochodne estrowe posiadające w swojej budowie charakterystyczną jednostkę trzeciorzędowego alkoholu przy centrum stereogenicznym cząsteczki stanowią wyjątkowo atrakcyjną klasę związków organicznych. W dużej mierze wynika to z obecności w strukturze wspomnianego fragmentu alkoholu trzeciorzędowego, który należy do często występujących motywów w farmaceutykach, produktach naturalnych oraz blokach budulcowych zaangażowanych w dalszych przemianach syntetycznych (Schemat 2).¹⁹ Przykładowo, efawirenz **5** jest lekiem stosowanym w leczeniu ludzi zakażonych wirusem HIV-1. Jednym z kluczowych etapów syntezy tego specyfiku farmaceutycznego jest przekształcenie trzeciorzędowego alkoholu **4** w odpowiedni produkt pośredni będący *N*-arylokarbaminianem, a następnie poddanie procesowi cyklizacji do finalnego produktu **5**.²⁰ Z kolei diflomotekan **6** aktualnie znajduje się w II fazie badań klinicznych w kierunku leczenia zaawansowanych nowotworów przerzutowych piersi, jelita grubego oraz prostaty.²¹



Schemat 2. Motyw chiralnych alkoholi trzeciorzędowych w strukturze związków biologicznie aktywnych.

Rozpatrując β -hydroksyestry głównie z uwagi na obecność grupy hydroksylowej w budowie cząsteczki przy jej centrum stereogenicznym, można wyróżnić różnorodne sposoby podejść syntetycznych. W przeciwieństwie jednak do dobrze poznanych i obszernie opisanych w literaturze enancjoselektywnych metod syntezy alkoholi drugorzędowych, które obejmują przykładowo: redukcję ketonów,²² addycję C-nukleofili do aldehydów²³ oraz kinetyczny rozdział mieszaniny racemicznej,²⁴ otrzymywanie optycznie czystych alkoholi trzeciorzędowych ciągle stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej syntezy organicznej.

Dotychczas opracowane nieliczne strategie tworzenia enancjomerycznie wzbogaconych alkoholi trzeciorzędowych dotyczą najczęściej reakcji addycji C-nukleofili (np. związków metaloorganicznych, olefin) do ketonów²⁵ lub regioselektywnego otwarcia pierścienia epoksydowego z udziałem czynników nukleofilowych.²⁶ Spośród przedstawionych na Schemacie 3 propozycji, szczególnie ważną przemianą (głównie ze względów ekonomicznych) jest asymetryczna reakcja addycji odpowiednich nukleofili do ketonów, stosowana zarówno na skalę laboratoryjną i przemysłową. Z kolei zaangażowanie estrów boronowych lub boranów w reakcji litowania-borylowania chiralnych karbaminianów należy do stosunkowo nowych i wciąż rozwijanych metod otrzymywania alkoholi trzeciorzędowych w optycznie czystej postaci.²⁷ Dużą zaletą zaproponowanego rozwiązania jest możliwość kontrolowanego tworzenia się obu enancjomerów produktu w zależności od zastosowanych związków boroorganicznych zapewniających odpowiednio retencję, bądź inwersję konfiguracji.²⁸

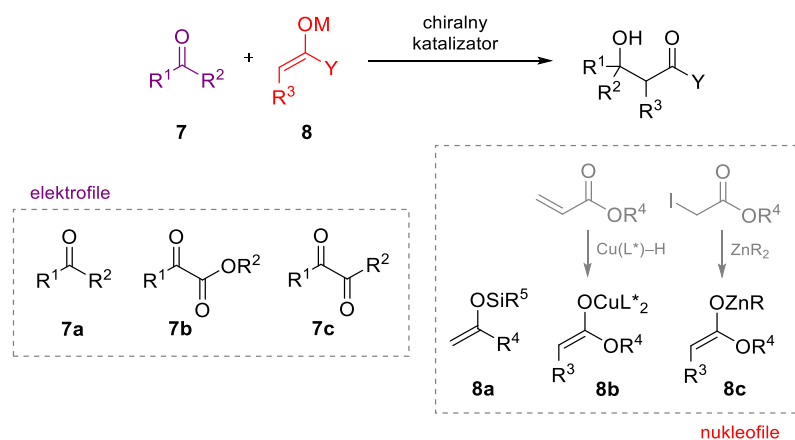


Schemat 3. Wybrane strategie syntezy chiralnych trzeciorzędowych alkoholi.

Wspomniane ogromne znaczenie optycznie czystych β -hydroksyestrów posiadających w strukturze jednostkę alkoholu trzeciorzędowego spowodowało intensywne poszukiwania metod pozwalających zastosować w ich syntezie bezpośrednie podejście, które uprościłyby dotychczas zaproponowane procedury literaturowe. Dwie różne grupy funkcyjne obecne w budowie cząsteczki stwarzają nieograniczone możliwości dalszych transformacji syntetycznych, stąd zasadnicze jest podejmowanie przez naukowców ciągłych prób w celu opracowania efektywnych sposobów ich otrzymywania na drodze syntezy asymetrycznej.

W ostatnich latach dokonano znaczących postępów w asymetrycznych reakcjach aldolowych angażujących związki karbonylowe, które stanowią obecnie najprostszy i najskuteczniejszy sposób bezpośredniego tworzenia β -hydroksyestrów w obecności chiralnego katalizatora (Schemat 4).²⁹ Jednak w odróżnieniu od addycji aldolowej do aldehydów, która pozwala na wysoce enancjoselektywną syntezę odpowiednich pochodnych estrowych alkoholi drugorzędowych, możliwość efektywnego zastosowania ketonów w tym wariantcie reakcji jest mocno ograniczona. Trudność w wykorzystaniu ketonów najczęściej wynika z ich niższej reaktywności w stosunku do nukleofila oraz mniejszego zróżnicowania enancjotopowego podstawników w otoczeniu grupy karbonylowej względem katalizatora z uwagi na ich podobne właściwości steryczne i elektronowe.³⁰

Na przestrzeni lat udało się wprowadzić pewne rozwiązania związane z wąskim zakresem stosowalności ketonów w omawianych przemianach chemicznych, które polegają na odpowiedniej aktywacji stosowanych elektrofilu (ketonów **7a**) lub nukleofili (enolanów **8**) (Schemat 4). W przypadku aktywacji elektrofilu, reakcja katalizowana chiralnymi kwasami Lewisa opiera się na zastosowaniu α -ketoestrów **7b** lub α -diketonów **7c** (wykazujących zbliżoną do aldehydów reaktywność) w połączeniu z wybranymi enolosilanami **8a**.³¹ Istotnym ograniczeniem powyższego przekształcenia jest jednak konieczność przeprowadzenia wstępnych syntez wspomnianych enoloeterów sililowych, które często cechuje nietrwałość oraz utrudniona przechowywalność ze względu na ich podatność na hydrolizę.³²



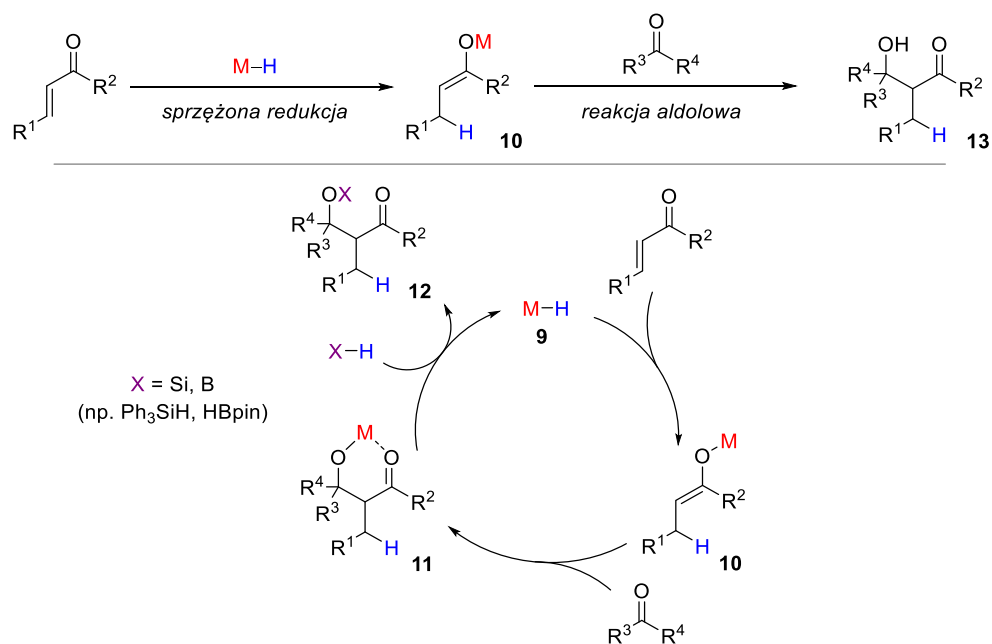
Schemat 4. Możliwe sposoby realizacji reakcji aldolowej z udziałem ketonów.

Coraz większą popularność zyskuje w ostatnim czasie drugi wariant asymetrycznej reakcji aldolowej polegający na wykorzystaniu odpowiednio aktywowanych jonów enolanowych, np. miedzi **8b** lub cynku **8c** bez konieczności stosowania dodatkowej aktywacji ketonów.³³ Na szczególną uwagę zasługuje reakcja sprzężonej redukcji α,β -nienasyconych związków karbonylowych za pomocą wybranych wodorków metali prowadząca do wygenerowania *in situ* enolanów metali. Tak utworzone jony enolanowe reagują następnie z ketonami umożliwiając otrzymanie spodziewanych β -hydroksyestrów będących pochodnymi trzeciorzędowych alkoholi. Opisana tutaj po krótkce przemiana nosi nazwę reduktywnej reakcji aldolowej.

2.2. Wprowadzenie do reduktywnej reakcji aldolowej

Tworzenie wiązań typu węgiel–węgiel za pośrednictwem enolów, bądź jonów enolanowych należy do najbardziej fundamentalnych i szeroko stosowanych przemian w syntezie organicznej. Enolany są niezaprzeczalnie jednymi z ważniejszych klas nukleofilów wykorzystywanych w wielu podstawowych reakcjach chemicznych, również w klasycznej addycji aldolowej.³⁴ Początkowe próby generowania jonów enolanowych pochodzące sprzed ponad 150 lat wywarły znaczący wpływ w chemii organicznej i odegrały kluczową rolę w jej zdefiniowaniu, jako odrębnej dziedziny badań.^{35,36} Przeprowadzone przez Hausera w 1951 roku deprotonowanie estrów przy użyciu stechiometrycznej ilości amidku litu było pierwszym przykładem generowania jonów enolanowych, co zapoczątkowało gwałtowny rozwój metod ich tworzenia oraz późniejszego stosowania w wielu przemianach chemicznych.³⁷

Wśród licznych sposobów tworzenia nowego wiązania C–C, w których generowane enolany pełnią fundamentalną funkcję, jednym z ważniejszych przykładów jest reduktywna reakcja aldolowa.³⁶ Najprościej można ją opisać jako sekwencję dwóch procesów: sprzężonej redukcji α,β -nienasyconych związków karbonylowych połączonej z reakcją aldolową (Schemat 5). Według przyjętego w literaturze mechanizmu reduktywnej reakcji aldolowej,³⁸ pierwszy etap zakłada wspomnianą sprzężoną redukcję α,β -nienasyconego związku karbonylowego za pomocą wodorku metalu przejściowego **9** (uzyskanego z odpowiedniego katalizatora w obecności donora wodoru, np. silanu). Wygenerowany w ten sposób *in situ* odpowiedni enolan metalu **10** ulega następnie addycji aldolowej do związku karbonylowego (aldehydu lub ketonu) prowadząc do utworzenia nowego wiązania C–C w addukcie **11**. Ostatni etap obejmuje reakcję związku **11** z cząsteczką donora wodoru, co skutkuje uwolnieniem zabezpieczonej pochodnej związku β -hydroksykarbonylowego **12**, a cykl katalityczny ulega zamknięciu.

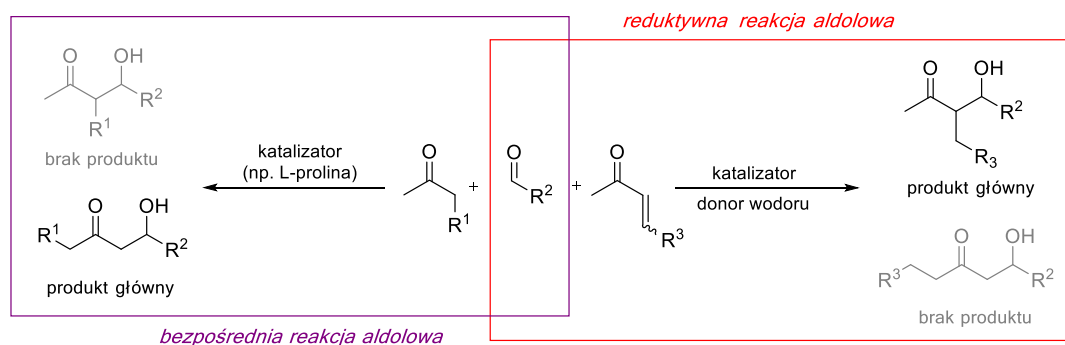


Schemat 5. Schematyczne ujęcie reduktywnej reakcji aldolowej oraz postulowany jej mechanizm.

Najczęściej stosowanymi czynnikami redukującymi w omawianym przekształceniu są silany, cząsteczkowy wodór oraz borany. Przykładowo, jeżeli w reduktywnej reakcji aldolowej jako donor wodoru wykorzystuje się silan, to w rezultacie tworzą się odpowiednie produkty pośrednie – etery sililowe związków β -hydroksykarbonylowych **12**. Z tego względu konieczne jest przeprowadzenie w końcowym etapie eksperymentu hydrolizy kwasowej lub zasadowej, co prowadzi do uwolnienia β -hydroksylowego związku karbonylowego **13** w łagodnych warunkach reakcyjnych (Schemat 5).

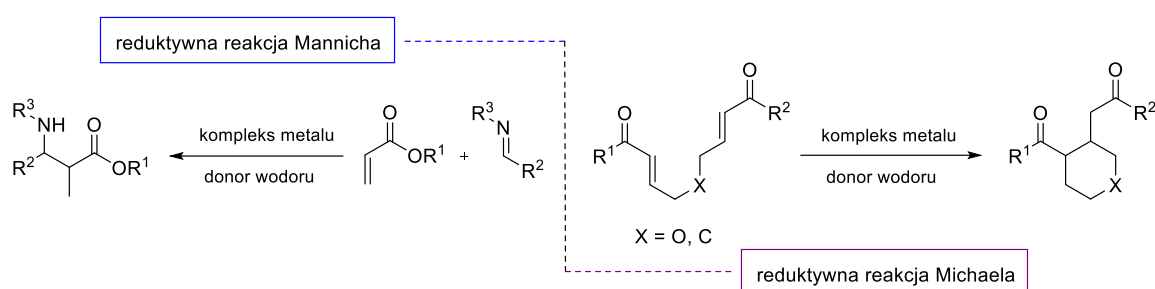
Reduktywna reakcja aldolowa stanowi w literaturze dogodne uzupełnienie dla dotychczas proponowanych metod addycji aldolowej.²⁹ Chociaż klasyczne reakcje aldolowe należą do użytecznych narzędzi syntezy nowych wiązań C–C, to niewątpliwie sporym utrudnieniem syntetycznym jest towarzyszące im powstawanie produktów ubocznych (np. w wyniku zajścia konkurencyjnej reakcji samokondensacji), co w konsekwencji przekłada się bezpośrednio na wydajność procesu.³⁹ Jednym z proponowanych rozwiązań obserwowanych przeszkód jest zaangażowanie reaktywnych jonów enolanowych, najczęściej otrzymanych w wyniku przeprowadzenia dodatkowego etapu przekształcenia związków karbonylowych z użyciem silnych zasad. Dużo ciekawszym oraz nowatorskim podejściem byłoby zastąpienie powyższych procesów reduktywną reakcją aldolową, w której stosowane wodorki metali do utworzenia enolanów zapewniają prostą syntezę związków β -hydroksykarbonylowych.

Wśród licznych zalet reduktywnej reakcji aldolowej, na szczególne wyróżnienie zasługuje generowanie *in situ* reaktywnych enolanów w łagodnych warunkach bez konieczności udziału mocnych zasad. Możliwość pozyskania w ten sposób enolanów metali znacznie upraszcza procedurę oraz obniża koszty procesu, pozwalając jednocześnie uniknąć tworzenia się niepożądanych adduktów. Kolejnym czynnikiem przemawiającym na korzyść opisanego przekształcenia jest zdolność wytworzenia jonów enolanowych również ze związków posiadających w strukturze mniej „kwaśne” protony w pozycji α względem grupy karbonylowej (np. estry), co poszerza zakres stosowalności oraz bibliotekę substratów ulegających temu procesowi. W celu otrzymania wspomnianych enolanów wykorzystuje się odpowiednie α,β -nienasycone związki karbonylowe pełniące funkcję pronukleofili, z których spora część jest dostępna handlowo (np. akrylany). Dodatkowo warto podkreślić, że prezentowana metoda zapewnia szybki dostęp do rozgałęzionych izomerów aldoli z zachowaniem regiokontroli reakcji, które trudno często uzyskać w równie prosty i wydajny sposób w oparciu o inne strategie (Schemat 6).^{40,41}



Schemat 6. Porównanie tworzenia się liniowych i rozgałęzionych izomerów w dwóch wariantach reakcji.

Rosnące zainteresowanie reduktywną reakcją aldolową w syntezie organicznej wynikające z jej wszechstronności oraz dużej tolerancji substratowej sprawiło, że podjęto liczne próby opracowania układów charakteryzujących się wysoką aktywnością katalityczną w opisanym przekształceniu oraz w późniejszych latach równocześnie rozwinęto metodologię o inne warianty – reduktywną Mannicha i Michaela (Schemat 7).⁴² Zaangażowanie substratów iminowych z udziałem α,β -nienasyconych estrów w opracowanych warunkach omawianej wersji reakcji Mannicha prowadzi do kolejnej ważnej klasy związków: β -aminoestrów.⁴³ Z tego względu reduktywna reakcja aldolowa oraz jej różne odmiany mogą stanowić uniwersalne narzędzia w syntezie zróżnicowanych produktów karbonylowych posiadających w pozycji β użyteczne grupy funkcyjne, których obecność umożliwia ich dalsze funkcjonalizacje oraz zwiększa znaczenie wspomnianej metody we współczesnej syntezie asymetrycznej.



Schemat 7. Zestawienie rozszerzonych wariantów reduktywnej reakcji aldolowej – reakcje Mannicha i Michaela.

2.3. Reduktywna reakcja aldolowa w obecności silanów

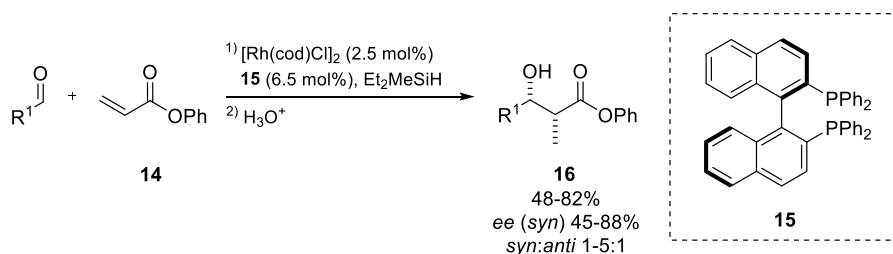
Wspomniana skrótowo w poprzednich rozdziałach możliwość wykorzystania α,β -nienasyconych estrów pełniących funkcję pronukleofili w reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów lub ketonów, otwiera dogodną drogę syntezy β -hydroksyestrów zawierających w strukturze motyw odpowiednio drugo-, bądź trzeciorzędowych alkoholi. Mając na uwadze aspekty nowoczesnej syntezy stereoselektywnej i nieustanne poszukiwania innowacyjnych narzędzi projektowania związków w optycznie czystej postaci, jedną z ciekawszych oraz ważniejszych metod wprowadzenia chiralności do uzyskanych produktów stanowi użycie chiralnych katalizatorów. Układy katalityczne zaangażowane w prowadzonych przemianach chemicznych przeważnie oparte są na połączeniach kwasów Lewisa z odpowiednimi chiralnymi ligandami, których obecność zapewnia pożądaną pełną kontrolę stereochemiczną tworzących się β -hydroksyestrów.

Rozwój reduktywnej reakcji aldolowej zapoczątkowały przełomowe badania Revisa z 1987 roku, w których po raz pierwszy zaprezentowano bezpośrednią syntezę β -hydroksyestrów w reakcji pomiędzy α,β -nienasyconymi estrami a prostymi substratami karbonylowymi w obecności silanu i katalizatora.⁴⁴ W rezultacie stała się ona w następnych latach przedmiotem intensywnych badań w kierunku poszukiwania chiralnych kompleksów metali mogących katalizować jej wersję asymetryczną w sposób wydajny i enancjoselektywny.

2.3.1 Reduktywna reakcja aldolowa aldehydów

Zaproponowane przez Revisa nowatorskie podejście w syntezie β -hydroksyestrów wywarło znaczący wpływ na rozwój reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów, czego potwierdzeniem są opracowane w kolejnych latach zróżnicowane strukturalnie katalizatory oparte na kompleksach metali, takich jak: rod,⁴⁵ kobalt,⁴⁶ iryd,⁴⁷ ruten,⁴⁸ pallad,⁴⁹ miedź,⁵⁰ nikiel⁵¹ oraz ind.⁵² Jednak większość z proponowanych przez naukowców układów katalitycznych zapewnia tylko wysoką diastereo-selektywność procesu, natomiast wciąż dużym wyzwaniem dla współczesnej syntezy organicznej jest otrzymanie spodziewanych produktów estrowych w postaci nieracemicznej. Spośród wymienionych metali przejściowych, jak dotąd tylko wybrane kompleksy rodu, irydu oraz miedzi w połączeniu z chiralnymi ligandami należą do najbardziej znaczących przykładów efektywnych katalizatorów promujących zarówno diastereo- i enancjoselektywny przebieg omawianej przemiany chemicznej.

W 2000 roku grupa Morkena przedstawiła pierwszy przykład asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów z akrylanem fenylu **14** (Schemat 8).⁵³ Proponowany kompleks rodu z ligandem (*R*)-BINAP **15** umożliwił w obecności Et₂MeSiH jako donora wodoru uzyskanie w przewadze β -hydroksyestrów **16** o konfiguracji *syn* z dobrą wydajnością i czystością optyczną sięgającą 88% *ee*. Przeprowadzone wstępne badania mechanistyczne mające na celu dokładniejsze poznanie przebiegu reduktywnej reakcji aldolowej pozwoliły naukowcom wykluczyć udział siliłowanych acetalu ketenów w cyklu katalitycznym, jako możliwych produktów pośrednich powyższego przekształcenia.⁵³

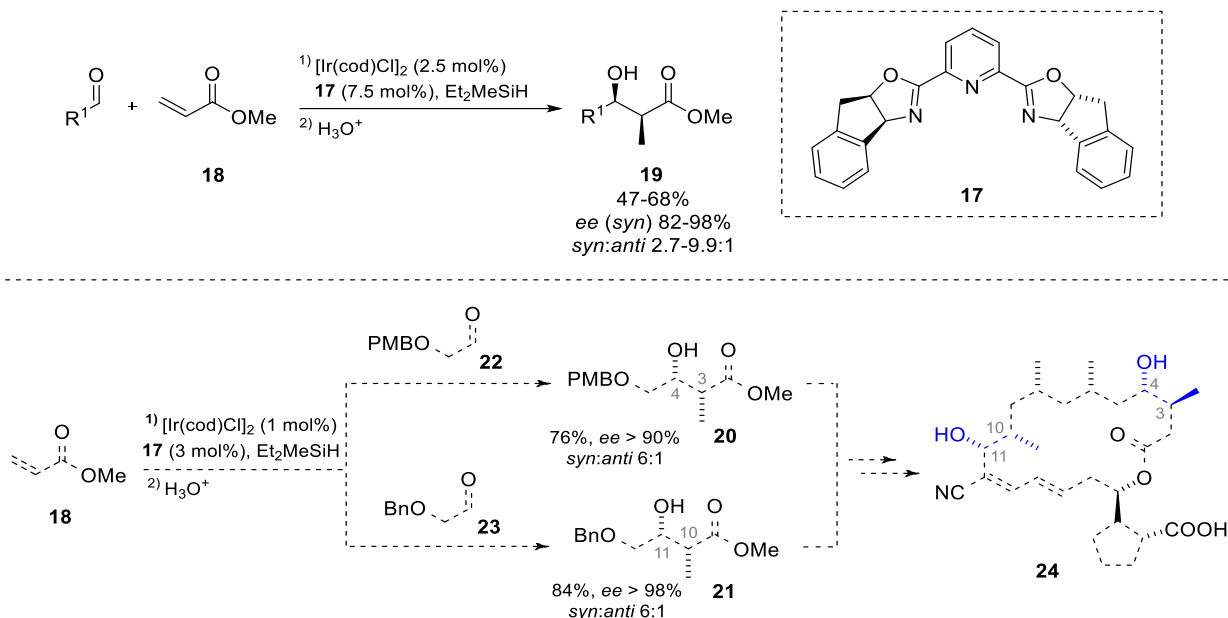


Schemat 8. Pierwszy przykład *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów.

Opracowana metodologia wykazywała jednak spore ograniczenia w zakresie stosowalności, dlatego autorzy wprowadzili modyfikację warunków reakcyjnych dotyczącą zmiany donora wodoru na ^tPrMe₂SiH, która pozwoliła kilka lat później poszerzyć bazę substratów aldehydowych.⁵⁴ Wysoka użyteczność opisanej strategii została przez autorów dodatkowo potwierdzona w syntezie kluczowego syntonu związku wykazującego aktywność przeciwnowotworową – inostamycyny.⁵⁵

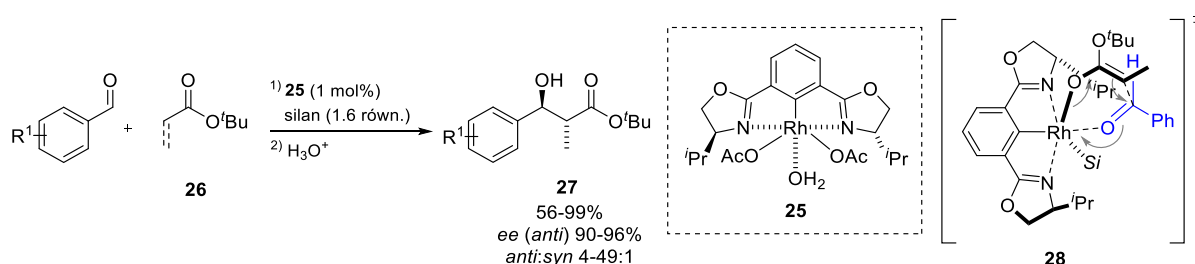
W 2001 roku sama grupa naukowców zaproponowała zastosowanie kompleksu irydu opartego na strukturze ligandu typu *pybox* **17** w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów z akrylanem metylu **18** (Schemat 9).⁴⁷ Zaprezentowany przez Morkena nowy układ katalityczny umożliwił poprawę zarówno diastereo- i enancjoselektywności reakcji, prowadząc w obecności Et₂MeSiH do uzyskania optycznie czystych produktów *syn* **19** z nadmiarem enancjomerycznym

sięgającym 98%. Otrzymane w reakcjach β -hydroksyestry **20** i **21** zostały następnie wykorzystane przez autorów w zaplanowanej syntezie totalnej borrelidyny **24**, potwierdzając jednocześnie praktyczny aspekt opracowanej metodologii (Schemat 9).⁵⁶ Przytoczony powyżej bioaktywny związek **24** należy do istotnych makrolidów wykazujących działanie przeciwingiennie i przeciwbakteryjne.⁵⁷



Schemat 9. Katalizowana kompleksem irydu reduktywna reakcja aldolowa aldehydów oraz jej zastosowanie w syntezie totalnej borrelidyny (**24**).

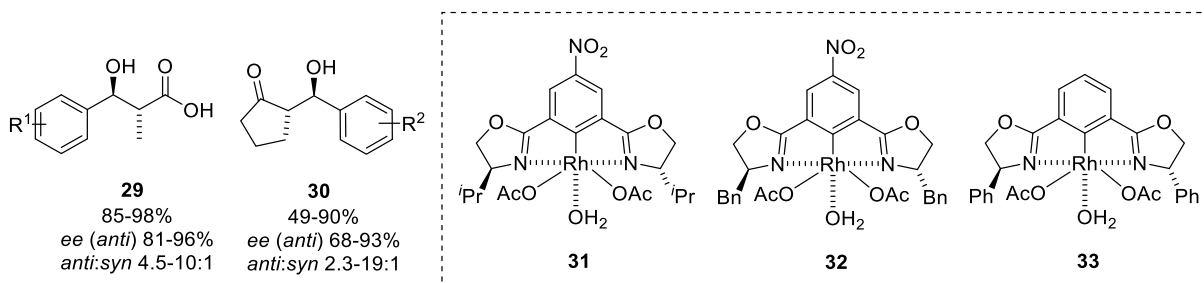
Zupełnie inne, ale równie ciekawie podejście w asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów katalizowanej metalami przejściowymi zaproponował Nishiyama w 2005 roku.⁵⁸ Zastosowanie katalitycznych ilości kompleksu rodu(III) **25** z użyciem odpowiedniego silanu pozwoliło przeprowadzić pierwszą *anti*-selektywną reduktywną reakcję aldolową aldehydów arylowych z akrylanem *tert*-butylu **26** (Schemat 10). Wysoka efektywność katalizatora **25** doprowadziła do otrzymania szeregu produktów **27** o konfiguracji *anti* z wysokimi wydajnościami oraz doskonałą kontrolą stereochemii (90-96% *ee*). W opisaney pracy wykazano, że wybór donora wodoru istotnie wpływa w prowadzonych badaniach na stopień indukcji asymetrycznej, dlatego wykorzystano odpowiednio $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ lub Me_2PhSiH w zależności od zaangażowanego aldehydu.



Schemat 10. Pierwszy przykład *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem rodu(III) (**25**) oraz postulowany model stanu przejściowego (**28**).

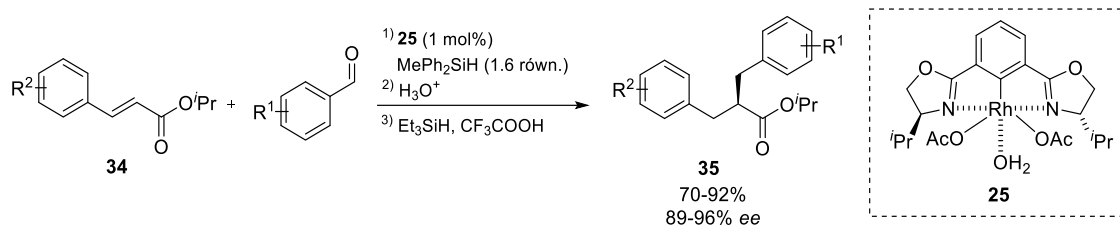
Grupa Nishiyamy podjęła się również próby wyjaśnienia stereochemicznego przebiegu wyżej opisanej przemiany w oparciu o postulowany model stanu przejściowego **28** (Schemat 10). Zgodnie z założeniami autorów, w chwili koordynacji aldehydu do kompleksu rodu(III), atak utworzonego *in situ* (*E*)-enolanu rodu następuje od jego mniej zatłoczonej strony *Si*, co w konsekwencji doprowadza do powstania *anti* aldoli (*2R,3S*)-**27**.

Uzyskane pozytywne rezultaty dla zastosowanego kompleksu rodu(III) zachęciły naukowców do kontynuacji badań związanych z możliwością poszerzenia zakresu stosowanych substratów o inne układy α,β -nienasyconych estrów i cyklicznych enonów oraz modyfikacją struktur katalizatora w kierunku dalszej poprawy aktywności katalitycznej.^{59,60} Wykorzystanie akrylanu trimetylosililu jako pronukleofila reakcji prowadzonej z aryłowymi aldehydami oraz w obecności (EtO)₂MeSiH (wraz z następującą po niej hydrolizą kwasową) doprowadziło w łatwy i bezpośredni sposób do otrzymania różnorodnych chiralnych β -hydroksylowych kwasów karboksylowych **29** (Rysunek 3).⁵⁹ W obu przypadkach oczekiwane produkty **29**, **30** (w przewadze stereoizomery *anti*) uzyskano z wysoką wydajnością, diastereoselektywnością (do 19:1 *dr*) i czystością optyczną dochodzącą do 96% *ee*, dzięki wykorzystaniu zmodyfikowanych katalizatorów. Wspomniane transformacje w obrębie struktury kompleksu rodu(III) związane były głównie z wprowadzeniem grupy nitrowej do cząsteczki ligandu **31** oraz zamianą podstawnika izopropylowego na odpowiednio benzylowy **32** lub fenylowy **33** we fragmencie oksazolinowym wyjściowego katalizatora (Rysunek 3).⁶¹



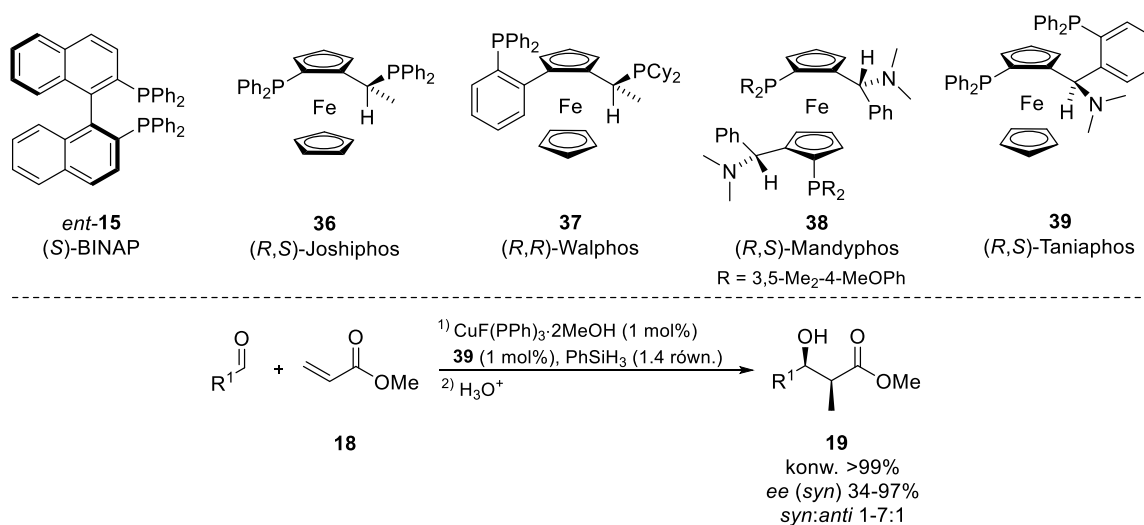
Rysunek 3. Kwasy β -hydroksykarbonylowe (**29**) oraz β -hydroksyketony (**30**) uzyskane przy zastosowaniu kompleksów rodu (**31–33**).

Dalsze prace nad udziałem chiralnych katalizatorów rodu w reduktywnych reakcjach aldolowych do aldehydów były skupione na wykorzystaniu cynamonianów. W dużej mierze wynika to z faktu, że optycznie czyste dihydrocynamoniany uznawane są za jedne z ważniejszych syntonów w produkcji związków bioaktywnych i leków, np. aliskirenu (inhibitor reniny), stąd też opracowanie metod ich stereoselektywnej syntezy należy do istotnych zadań stawianych chemii organicznej.⁶² Zastosowanie przez grupę Nishiyamy katalitycznych ilości kompleksu rodu(III) **25** umożliwiło przeprowadzenie wydajnego procesu *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej w obecności MePh₂SiH (Schemat 11).⁶³ Spodziewane β -hydroksyestry powstałe w reakcji pochodnych cynamonianu izopropylu **34** z aryłowymi aldehydami poddano *in situ* bezpośredniej redukcji, która doprowadziła w rezultacie do bardzo cennych produktów **35** z wysokimi enancjoselektywnościami na poziomie 89-96% *ee*.



Schemat 11. Zastosowanie kompleksu rodu(III) (**25**) w syntezie chiralnych dihydrocynamonianów (**35**).

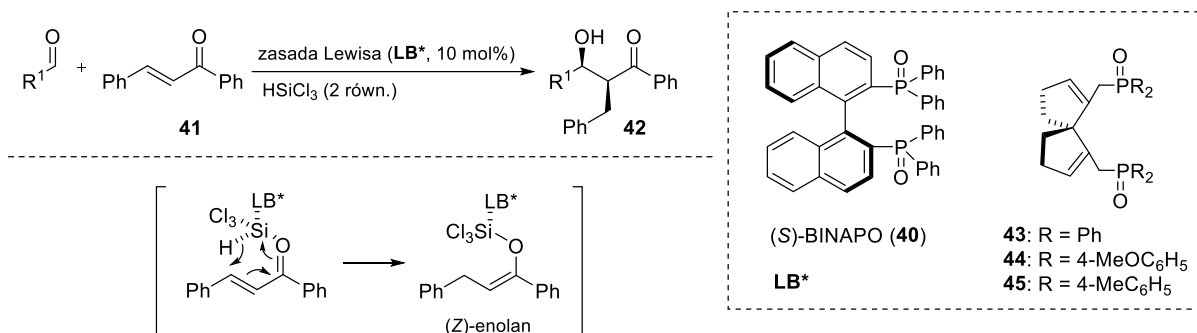
Dotychczas przytoczone publikacje pokazują, że reduktywna reakcja aldehydów zdominowana jest głównie przez chiralne katalizatory rodu. Jedyny przykład obejmujący wykorzystanie metali bardziej przyjaznych środowisku w omawianym przekształceniu opisała w 2006 roku grupa Rianta.⁶⁴ W prezentowanych badaniach naukowcy zaproponowali użycie kompleksów miedzi(I) opartych na ligandach zawierających w swoich strukturach koordynujące atomy fosforu (Schemat 12). Spośród testowanych połączeń z jonami miedzi(I), największą selektywnością charakteryzował się ligand diferrocenowy typu Taniaphos **39** zapewniający obiecującą chemo- i enancjoselektywność procesu w obecności PhSiH₃. Zastosowanie opracowanego układu katalitycznego w reakcji akrylanu metylu **18** z szeregiem aldehydów doprowadziło do otrzymania różnorodnych optycznie czystych β-hydroksyestrów **19** o konfiguracji *syn* z wysoką wydajnością i czystością optyczną (do 96% *ee*), ale jednocześnie niską diastereoselekcją dla poszczególnych produktów (na korzyść izomerów *syn*).



Schemat 12. Wybrane struktury ligandów P-donorowych testowanych w reduktywnej reakcji aldolowej.

Pomimo nielicznych doniesień na temat asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej, dla której najczęściej obserwowanym podejściem jest kataliza z wykorzystaniem chiralnych kwasów Lewisa, omawiany proces może również przebiegać przy udziale organokatalizatorów. Przykładem tego jest publikacja Nakajima i Sugiura z 2010 roku, w której autorzy opisali zaangażowanie (S)-BINAPO **40** wraz z HSiCl₃ w syntezie β-hydroksyketonów **42** (Schemat 13).⁶⁵ W rezultacie uzyskano pożądane β-hydroksyketonony **42** z dobrą wydajnością (58-92%), wysoką diastereoselektywnością (19-99:1 *dr*)

i enancjoselektywnością w zakresie 51-98% *ee*. Badacze zakładają, że katalizowana chiralną zasadą Lewisa sprzężona redukcja enonu **41** w obecności trichlorosilanu przebiega poprzez sześciocłonowy stan przejściowy prowadzący do wygenerowania w reakcji *in situ* wyłącznie (Z)-enolanu, który następnie ulega procesowi addycji aldolowej do aldehydów z utworzeniem końcowych produktów *syn*.



Schemat 13. *Syn*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa aldehydów z udziałem organokatalizatorów: BINAPO (**40**) oraz opartych na szkielecie spiro (SpinPO) (**43–45**).

Zainspirowani pozytywnymi rezultatami uzyskanymi dla zasady Lewisa (S)-BINAPO, kilka lat później Ding i współpracownicy postanowili rozszerzyć bibliotekę stosowanych organokatalizatorów w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów o układy oparte na szkielecie spiro-bisfosfinitlenków (Schemat 13).⁶⁶ Zaprezentowane badania wykazały, że użycie już 10 mol% chiralnej zasady Lewisa typu spinPO **44** w połączeniu z HSiCl₃ efektywnie katalizuje syntezę *syn*-β-hydroksyketonów **42** z wysoką wydajnością, diastereo- oraz enancjoselektywnością (1:99 *dr*, do 95% *ee*).

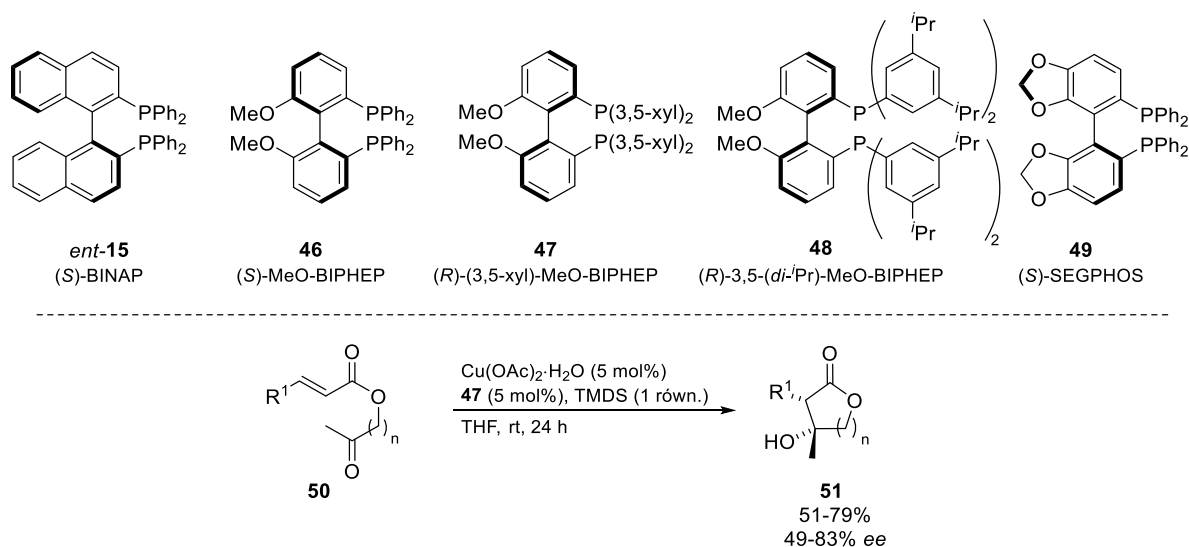
Najnowsze strategie reduktywnej reakcji aldolowej pochodzą z 2018 i 2019 roku.^{67,68} Proponowane przez zespół Schindlera metody obejmujące wykorzystanie związków fosforoorganicznych zapewniły jednak wyłącznie diastereoselektywny przebieg omawianego przekształcenia z wykorzystaniem zróżnicowanych strukturalnie substratów (*dr* sięgające 50:1 dla szerokiej grupy laktonów, laktamów oraz amidowych pochodnych morfolin).

Mała liczba prac poświęcona zastosowaniu asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów w syntezie optycznie czystych β-hydroksyestrów wskazuje, że prezentowana metodologia wciąż zajmuje jedynie niewielką część obszaru badań naukowców zainteresowanych tą tematyką. Z tego powodu podejmowanie dalszych prób rozwoju tego wariantu związanych z poszukiwaniem alternatywnych propozycji chiralnych kompleksów opartych na tanich oraz bezpiecznych metalach wydaje się stanowić ważny aspekt współczesnej syntezy stereoselektywnej, pozwalając zwiększyć znaczenie reduktywnej reakcji aldolowej w chemii organicznej jako nowatorskiej strategii pozyskiwania enancjomerycznie wzbogaconych β-hydroksyestrów.

2.3.2 Reduktywna reakcja aldolowa ketonów

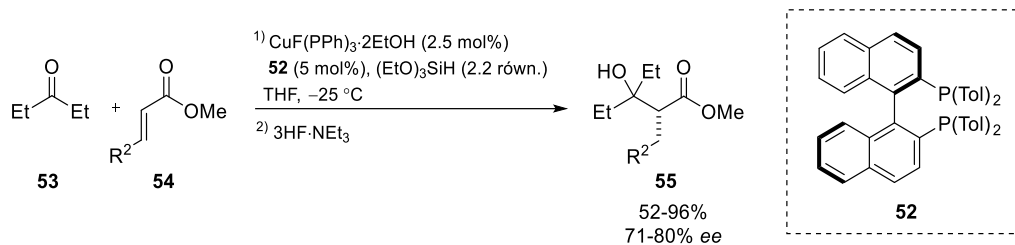
W odróżnieniu od asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej aldehydów, dla której opracowano przykłady efektywnych układów katalitycznych zapewniających wysoką enancjoselektywność syntezy chiralnych β -hydroksyestrów, możliwość zaangażowania ketonów w proponowanych warunkach jest mocno ograniczona. Przede wszystkim wynika to z faktu, że ketony cechuje mniejsza reaktywność, co bezpośrednio przekłada się na sam proces addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej i nierzadko wymusza stosowanie ostrzejszych warunków reakcji.⁶⁹ Dodatkowo obecność dwóch podstawników w otoczeniu grupy karbonylowej ketonu o zbliżonych efektach sterycznych oraz elektronowych może wpływać niekorzystnie na selektywność procesu z uwagi na niewielkie zróżnicowanie prochiralnych stron *Re* i *Si* względem katalizatora.³⁰ Biorąc jednak pod uwagę wspomniane w podrozdziale 2.1. szerokie zastosowanie i ogromne znaczenie optycznie czystych β -hydroksyestrów posiadających w strukturze motyw trzeciorzędowych alkoholi, można zauważyć, że opracowanie stereoselektywnych metod ich tworzenia wciąż zajmuje kluczowe miejsce w asymetrycznej syntezie organicznej.

Po raz pierwszy enancjoselektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów została opisana przez grupę Lama w 2005 roku.⁷⁰ W prowadzonych badaniach nad wewnątrzcząsteczkowym wariantem tego przekształcenia autorzy zaproponowali wykorzystanie katalizatora miedziowego(I) opartego na chiralnych ligandach posiadających w strukturach koordynujące atomy fosforu (Schemat 14). Proces optymalizacji wykazał, że spośród testowanych ligandów *P*-donorowych (*ent*-**15** i **46–49**), wewnątrzcząsteczkowy proces cyklizacji pochodnych **50** najefektywniej katalizuje kompleks miedzi(I) z udziałem (*R*)-BIPHEP **47** oraz w obecności TMDS jako donora wodoru. Spodziewane produkty w postaci β -hydroksy- δ -walerolaktonów **51** otrzymano z dobrą wydajnością, ale umiarkowaną kontrolą stereochemii (*ee* przekraczające wartość 80% tylko w pojedynczych przypadkach).



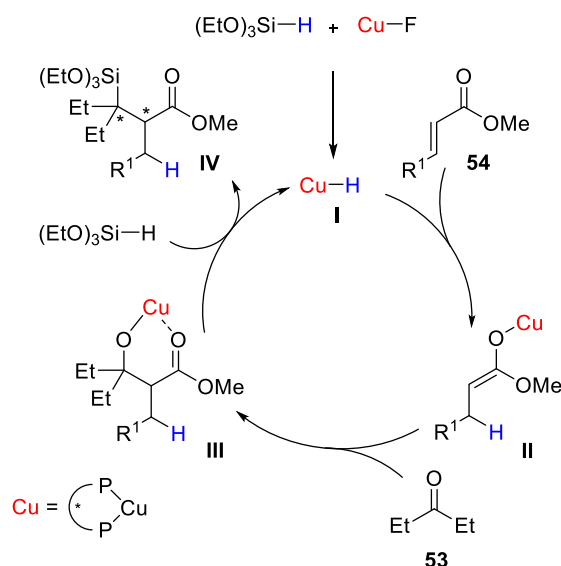
Schemat 14. Struktury ligandów przetestowanych w wewnątrzcząsteczkowym wariantcie reduktywnej reakcji aldolowej ketonów katalizowanej kompleksem miedzi(I).

Rezultaty zaprezentowane przez grupę Lama stały się inspiracją do rozpoczęcia intensywnych poszukiwań innych kompleksów bazujących na połączeniach jonów miedzi(I) z ligandami *P*-donorowymi promującymi reduktywną reakcję aldolową ketonów. Przykładem tego jest praca Kanai i Shibasaki z tego samego roku, w której autorzy przedstawili zastosowanie układu katalitycznego opartego na strukturze chiralnego (*R*)-BINAP **52** z wykorzystaniem (EtO)₃SiH jako donora wodoru.³⁸ Przeprowadzone reakcje β-podstawionych akrylanów metylu **54** z symetrycznym ketonem alifatycznym **53** umożliwiły wydajną syntezę zamierzonych β-hydroksyestrów **55** posiadających w cząsteczce jedno centrum stereogeniczne, jednak produkty charakteryzowały się tylko zadowalającą czystością optyczną na poziomie 71-80% *ee* (Schemat 15). Co więcej, opracowana metodologia wykazywała wąski zakres stosowalności substratów ograniczony wyłącznie do prostych pochodnych krotonianów, a próby jej rozszerzenia o układy wiązań skumulowanych (alleny estrowe) prowadziły do oczekiwanych związków z bardzo niską wydajnością.



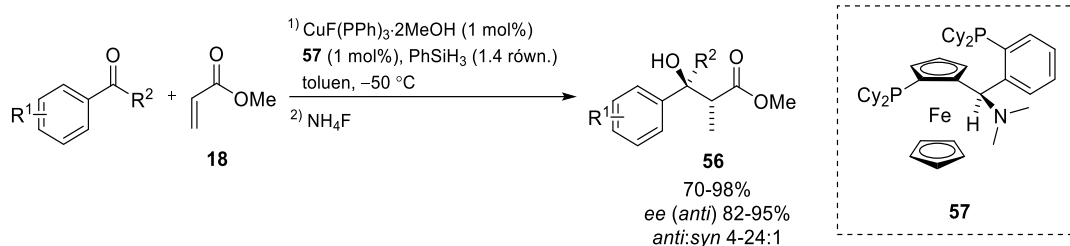
Schemat 15. Reduktywna reakcja aldolowa ketonów z udziałem prostych krotonianów (**54**) katalizowana kompleksem miedzi(I).

Autorzy powyższej publikacji zaproponowali także prawdopodobny mechanizm reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem miedzi(I), opierając się przy tym głównie na doniesieniach literaturowych dwóch niezależnych badaczy Mori⁷¹ oraz Hosomi⁷² na temat sprzężonej redukcji α,β-nienasyconych związków karbonylowych zachodzącej z udziałem odpowiedniej soli Cu(I) i silanu. Przedstawiony mechanizm obejmował w pierwszym etapie reakcji wygenerowanie *in situ* chiralnego kompleksu wodorku miedzi **I** w obecności (EtO)₃SiH oraz katalizatora CuF-**52** (Schemat 16). Tak otrzymany kompleks wodorku miedzi **I** ulegał następnie sprzężonej addycji do α,β-nienasyconego estru **54** prowadzącej do utworzenia kluczowego związku – enolanu miedzi **II**. W kolejnym kroku addycja aldolowa enolanu miedzi **II** do ketonu skutkowała utworzeniem alkoksylanu miedzi **III**, który ulegając reakcji z cząsteczką silanu prowadził do uwolnienia silylowanego produktu **IV** z równoczesnym odtworzeniem kompleksu wodorku miedzi **I**.



Schemat 16. Prawdopodobny mechanizm reduktywnej reakcji aldolowej ketonów katalizowanej kompleksem miedzi(I).

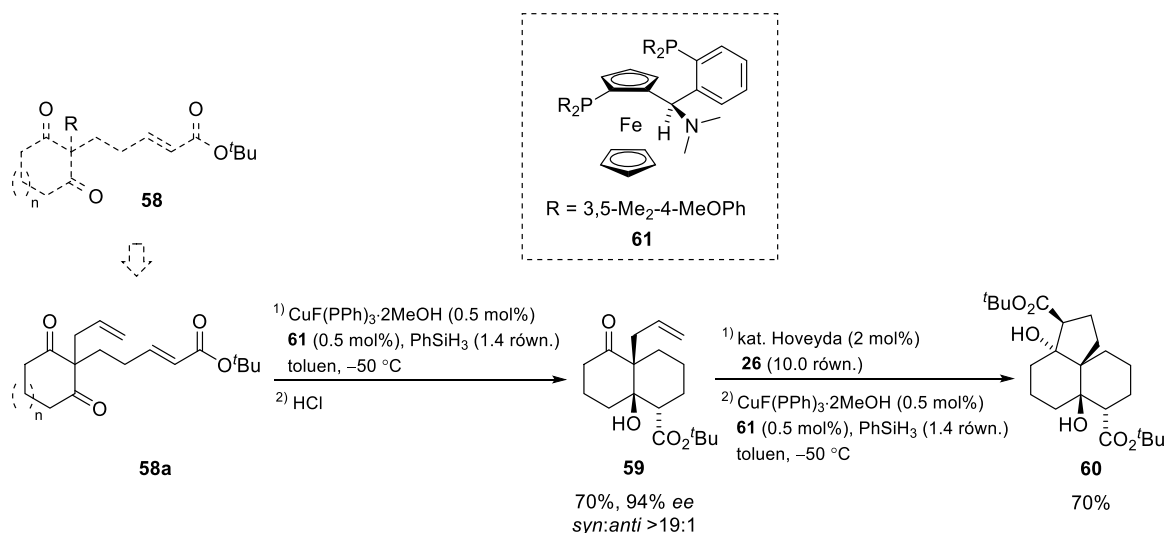
Największy przełom w tematyce asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej do ketonów nastąpił w 2006 roku.⁷³ W zaprezentowanych badaniach grupa Rianta wykazała, że wygenerowany *in situ* kompleks wodorku miedzi(I) z ligandem typu Taniaphos **57** efektywnie promuje w obecności PhSiH₃ reakcję akrylanu metylu **18** z aryłowymi oraz heteroaromatycznymi ketonami, a także zapewnia wysoką chemo-, diastereo- i enancjoselektywność procesu (Schemat 17). Zaproponowana nowatorska strategia umożliwiła syntezę oczekiwanych β-hydroksyestrów **56** jako pochodnych trzeciorzędowych alkoholi z doskonałą kontrolą stereochemii (do 95% *ee* i 24:1 *dr* na korzyść stereoizomerów *anti*). Rezultaty opisane przez naukowców stanowiły jednocześnie pierwszy przykład *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów z udziałem katalitycznych ilości kompleksu miedzi(I).



Schemat 17. Pierwsza *anti*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów przy zastosowaniu kompleksu miedzi(I) z ligandem Taniaphos (**57**).

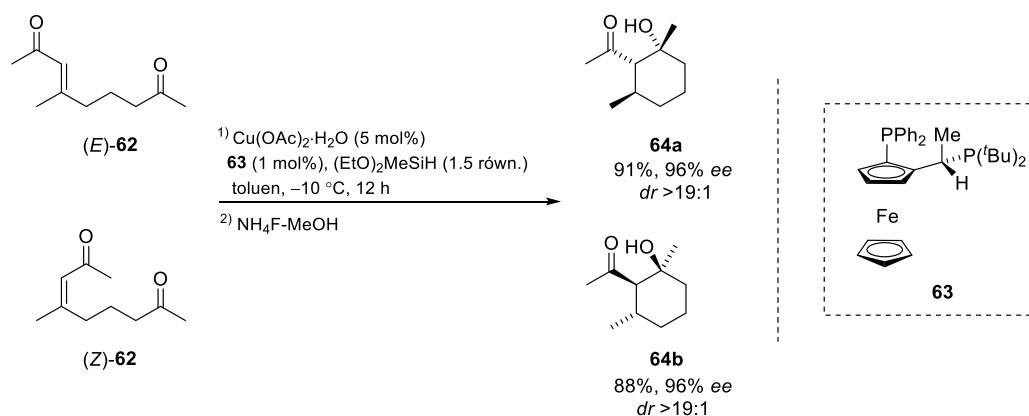
W kolejnych latach zespół Rianta rozwinął aplikacyjność zaprezentowanej metodologii o wariant reduktywnej cyklizacji aldolowej potwierdzający uniwersalność opracowanego systemu katalitycznego bazującego na kompleksach miedzi(I).⁷⁴ Zaprezentowana wszechstronna metoda cyklizacji układów diono-enonowych **58** zapewniła w obecności PhSiH₃ dostęp do szerokiej gamy 5- i 6-członowych bicyklicznych produktów aldolowych **59** z wysoką kontrolą diastereo- oraz enancjoselektywności (Schemat 18). Użyteczność opisanej przemiany została następnie potwierdzona na przykładzie wydajnej

syntezy wybranego związku policyklicznego **60**. Otrzymany przez autorów produkt *cis*-**59** poddano przekształceniom obejmującym metatezę krzyżową z użyciem katalizatora Hoveydy wraz z następującą po niej właściwą reduktywną cyklizacją aldolową, które doprowadziły do utworzenia finalnego adduktu trójpięścieniowego **60** z 70% wydajnością (Schemat 18). Potencjał strategii opisanej przez Rianta i współpracowników pozwalający na stosunkowo prostą syntezę rozbudowanych układów cyklicznych może znaleźć szczególne zastosowanie w syntezie bloków budulcowych występujących w bardziej skomplikowanych strukturach leków lub związków aktywnych biologicznie.



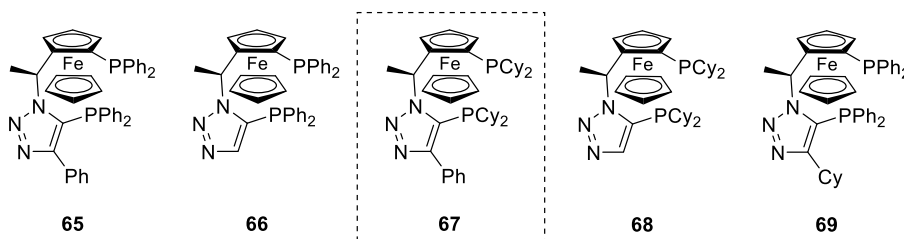
Schemat 18. Reduktywna cyklizacja aldolowa katalizowana kompleksem miedzi(I) z ligandem (**61**).

Dalsze prace nad wykorzystaniem kompleksów miedzi(I) w reduktywnej reakcji aldolowej związane były z poszukiwaniem nowych układów katalitycznych zapewniających szeroką tolerancję substratową ketonów przy jednoczesnej wysokiej enancjoselektywności procesu. W 2008 roku grupa Lipshutza zaproponowała wewnątrzcząsteczkową wersję reduktywnej reakcji aldolowej β,β -dwupodstawionych enonów **62** o konfiguracjach odpowiednio *Z* lub *E* (Schemat 19).⁷⁵ Zaangażowanie katalizatora miedziowego na bazie ligandu typu Josiphos **63** w połączeniu z $(EtO)_2MeSiH$ jako donorem wodoru pozwoliło uzyskać w badanej przemianie zamierzone β -hydroksyketony **64** posiadające w budowie trzy sąsiadujące centra stereogeniczne. Wspomniane chiralne produkty otrzymano z dobrą wydajnością oraz doskonałą diastereo- (do 19:1 *dr*) i enancjoselektywnością (do 96% *ee*). Zaprezentowana innowacyjna metoda syntezy enancjomerycznie wzbogaconych analogów alkoholi trzeciorzędowych przebiegająca w sposób stereospecyficzny umożliwiła otrzymać z porównywalną czystością optyczną addukty **64a** lub **64b** w zależności od konfiguracji użytego substratu enonowego **62**.



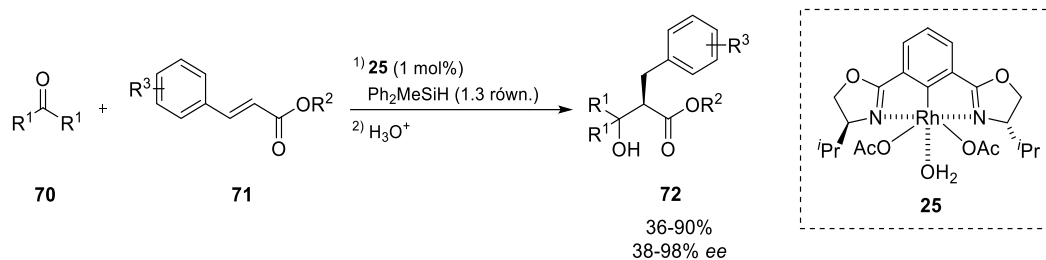
Schemat 19. Reduktywna cyklizacja aldolowa różnorodnych β,β-dwupodstawionych enonów (**62**).

Niezależnie w tym samym roku grupa Fukuzawy przeprowadziła wnikliwe badania w kierunku wykorzystania katalizatorów miedziowych opartych na ligandach typu ClickFerrophos w reduktywnej reakcji aldolowej ketonów.⁷⁶ Proces optymalizacji *anti*-selektywnego wariantu reakcji arylowych oraz heteroaromatycznych ketonów z akrylanem metylu wykazał, że najlepsze rezultaty umożliwia ligand **67** w połączeniu z Ph₃SiH jako donorem wodoru (Rysunek 4). Chociaż zaproponowany układ katalityczny zapewniał wysoką wydajność i diastereo-selektywność reakcji (9-99:1 *dr* na korzyść stereoisomeru *anti*), to oczekiwane β-hydroksyestry uzyskano tylko z umiarkowaną czystością optyczną na poziomie 73-85% *ee*. Autorzy sprawdzili dodatkowo możliwość zastosowania aldehydów w opracowanej metodologii, jednak oczekiwane chiralne analogi alkoholi drugorzędowych otrzymano z niską kontrolą stereochemii powstających produktów.



Rysunek 4. Wybrane struktury ligandów typu ClickFerrophos testowanych w badanym przekształceniu.

Interesujące alternatywne podejście dla dotychczas przytoczonych układów katalitycznych na bazie kompleksów miedzi(I) zaproponował w 2007 roku Nishiyama wraz ze współpracownikami.⁷⁷ Autorzy zachęteni pozytywnymi rezultatami badań poświęconych kompleksom rodu(III) **25** w reakcjach z udziałem aldehydów,⁵⁸ podjęli próbę rozszerzenia opracowanej metody o inne akceptory – tym razem oparte na ketonach. Zaangażowanie prostych, symetrycznych ketonów alifatycznych **70** z różnorodnymi cynamonianami **71** pozwoliło w obecności Ph₂MeSiH uzyskać w opisanej przemianie pożądane β-hydroksyestry **72** z dobrymi wydajnościami i wysoką czystością optyczną (dla większości przykładów w zakresie 86-98% *ee*) (Schemat 20). Co więcej, opracowany innowacyjny system katalityczny wykazywał szeroką specyficzność substratową i wysoką skuteczność również w przypadku ketonów niesymetrycznych zapewniając zadowalającą wydajność, diastereo- i enancjoselektywność procesu.



Schemat 20. Zastosowanie kompleksu rodu (25) w reduktywnej reakcji aldolowej ketonów z cynamionami (71).

Kilka lat później zespół Li rozszerzył bazę substratów ulegających reduktywnej reakcji aldolowej o szereg arylo-alfatycznych ketonów oraz α,β -nienasyconych estrów.⁷⁸ Zaproponowane kompleksy miedzi(I) oparte na ligandach *P*-donorowych doprowadziły w obecności PMHS jako donora wodoru do zamierzonych β -hydroksyestrów z wysokimi wydajnościami (81-97%), ale jednocześnie niską kontrolą stereochemii powstających produktów. Z kolei w 2014 roku ta sama grupa naukowców opisała pierwszy przykład zastosowania maleinianu dietylu w badanym przekształceniu, jednak oczekiwane pochodne laktonów uzyskano wyłącznie w postaci mieszaniny racemicznej.⁷⁹

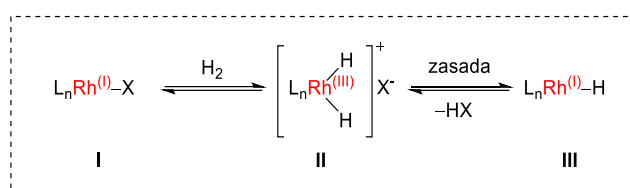
Nieliczne prace poświęcone katalizie asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów w obecności silanów jako donorów wodoru, będącej przykładem użytecznego narzędzia bezpośredniej syntezy β -hydroksyestrów zawierających w strukturze jednostkę alkoholu trzeciorzędowego, wskazują na potrzebę ciągłego rozwinięcia metodologii. Możliwość zastąpienia dotychczas zaproponowanych układów katalitycznych opartych na kompleksach wodoru miedzi(I) i rodu, tańszymi oraz bardziej przyjaznymi środowisku katalizatorami cynku stanowiłoby tutaj nowatorskie podejście w syntezie asymetrycznej wzbogaconych enancjomerycznie produktów β -hydroksyestrowych, zapoczątkowując wzrost jej zainteresowania w chemii organicznej.

2.4. Reduktywna reakcja aldolowa w obecności innych czynników redukujących

Spośród dostępnych donorów wodoru, jakie oferuje w dzisiejszych czasach synteza organiczna, największą popularnością w reduktywnej reakcji aldolowej cieszą się silany, będące przykładem ekonomicznego i ekologicznego rozwiązania. W ciągu kilku lat naukowcy opracowali również inne strategie wykorzystujące alternatywne czynniki redukujące w badanym przekształceniu, do których zalicza się cząsteczkowy wodór, borany lub rzadziej już stosowane związki cynoorganiczne. Coraz więcej uwagi poświęca się także metodom pośrednim angażującym przede wszystkim połączenia dietylocynku z katalizatorem Wilkinsona (znane jako warunki Hondy-Reformatskiego), które pełnią kluczową rolę w wytworzeniu *in situ* odpowiedniego enolanu metalu.

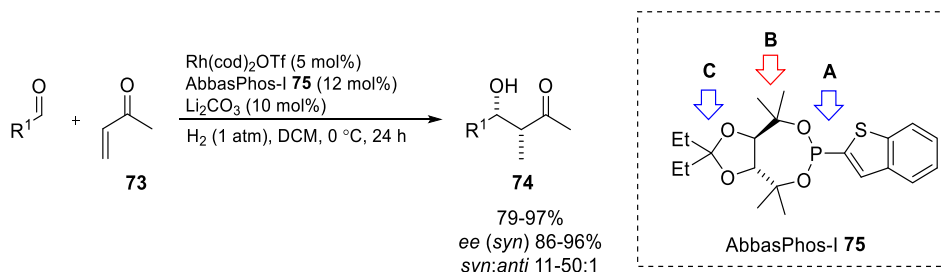
2.4.1 Cząsteczkowy wodór

Początki wykorzystywania gazowego wodoru w reduktywnej reakcji aldolowej sięgają 2002 roku, w którym grupa Krischa zaproponowała nową strategię generowania *in situ* enolanów rodu z odpowiednich enonów, zarówno w wewnątrz- i międzycząsteczkowym jej wariancie.⁸⁰ Opisana procedura polegała na zastosowaniu kationowego kompleksu rodu(I) **I** w połączeniu z dodatkami (np. KOAc, K₂CO₃) w celu utworzenia monowodoru rodu **III** poprzez odpowiednią aktywację cząsteczki wodoru (Schemat 21). Zakładana przez autorów heterolityczna dysocjacja cząsteczki wodoru zachodziła w procesie dwuetapowym obejmującym oksydacyjną addycję H₂, po którym następowała indukowana zasadą reduktywna eliminacja, co w konsekwencji prowadziło do wygenerowania końcowego kompleksu wodoru rodu(I) **III**.^{81,82}



Schemat 21. Schematyczne ujęcie wytworzenia *in situ* kompleksu Rh(I)–H.

Rezultaty badań zespołu Krische rozpoczęły intensywne poszukiwania chiralnych kompleksów rodu promujących reduktywną reakcję aldolową w obecności H₂, o czym świadczą liczne prace poświęcone temu zagadnieniu.^{83,84} Jednak dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują, że większość opracowanych układów katalitycznych zapewnia przede wszystkim diastereoselektywny przebieg procesu, natomiast jej wariant enancjoselektywny wciąż stanowi wyzwanie w syntezie organicznej. Największy przełom w tym obszarze badań z udziałem wodoru jako czynnika redukującego nastąpił w 2008 roku.⁸⁵ W opisanej pracy Krische i współpracownicy przedstawili pierwszą wysoce diastereo- i enancjoselektywną reduktywną reakcję aldolową ketonu zachodzącą pomiędzy ketonem metylo-winylowym **73** a różnorodnymi aldehydami aryłowymi oraz heteroaromatycznymi (Schemat 22).



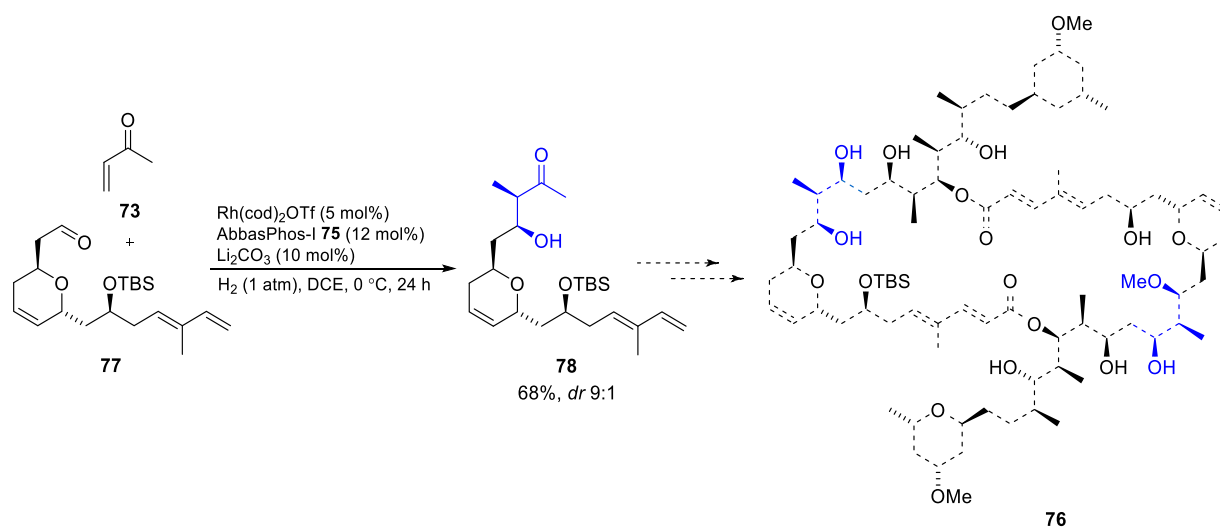
Schemat 22. *Syn*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa katalizowana kompleksem Rh(I)–AbbasPhos-I (**75**).

Opierając się na swoich wcześniejszych wynikach,⁸⁶ autorzy wykazali, że achiralny kompleks rodu(I) przygotowany z monokleszczowych i π -kwasowych ligandów jest skuteczny w badanym przekształceniu z wykorzystaniem ketonów winylowych. W celu osiągnięcia indukcji asymetrycznej,

w prowadzonych badaniach zaproponowano zastosowanie ligandu strukturalnie zbliżonego do TADDOL-u, który zmodyfikowano poprzez wprowadzenie dodatkowego fragmentu fosfoninowego (Schemat 22). Poddane niezależnej optymalizacji trzy kluczowe elementy budowy ligandu, tj. ugrupowanie P-arylowe **A**, fragment ketalowy **C** oraz podstawniki przyłączone do trzeciorzędowego centrum karbinolu **B** doprowadziły w rezultacie do otrzymania nowatorskiego ligandu AbbasPhos-I **75**. Tak opracowany katalizator oparty na chiralnym kompleksie rodu(I) umożliwił wydajną syntezę zamierzonych β -hydroksyketonów o konfiguracji *syn* **74** z wysoką diastereoselekcją (do 50:1 *dr*) i doskonałą czystością optyczną sięgającą 96% *ee*.

Rozwinięciem badań opisanych przez grupę Krische było zastosowanie metodologii w syntezie totalnej makrolidu swinholid A **76** (Schemat 23).⁸⁷ W przedstawionej propozycji 15-etapowej ścieżki syntetycznej, opracowana strategia reduktywnej reakcji aldolowej posłużyła kilkakrotnie zarówno w przygotowaniu niezbędnego substratu aldehydowego **78** oraz późniejszym jego użyciu w dalszych krokach syntetycznych pozwalających wprowadzić do układu rozbudowany fragment β -hydroksylowy wyjściowego akceptora. Kluczowy synton w postaci pochodnej β -hydroksyketonu **78** uzyskano z dobrą wydajnością oraz stereoselekcją (9:1 *dr*), a wykorzystany system katalityczny zapewniał wysoką chemoselektywność procesu, mimo obecnych w szkielecie aldehydu **77** dodatkowych układów wiązań podwójnych.

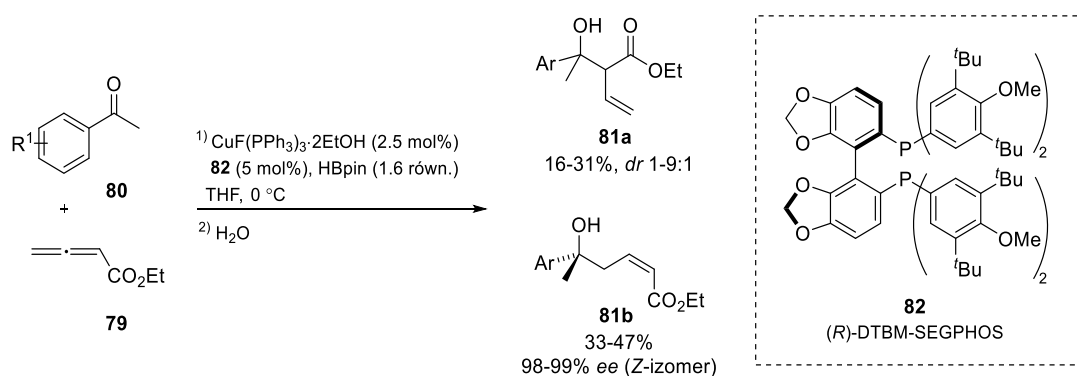
Chociaż z syntetycznego punktu widzenia swinholid A **76** jest dimerycznym laktonek posiadającym złożoną budowę (z uwagi na obecność aż 30 centrów stereogenicznych), to zaproponowana przez autorów strategia pozwala otrzymać go w stosunkowo prosty i ekonomiczny sposób. Szczególnie odgrywa to kluczową rolę pod kątem przyszłych zastosowań, ponieważ wspomniany makrolid **76** posiada naukowo udowodniony potencjał,^{88,89} a jego analogi mogą posłużyć jako sondy molekularne lub być wykorzystane w dalszym projektowaniu leków w formie materiału wyjściowego.^{90,91}



Schemat 23. Zastosowanie reduktywnej reakcji aldolowej w syntezie totalnej swinholidu A (**76**).

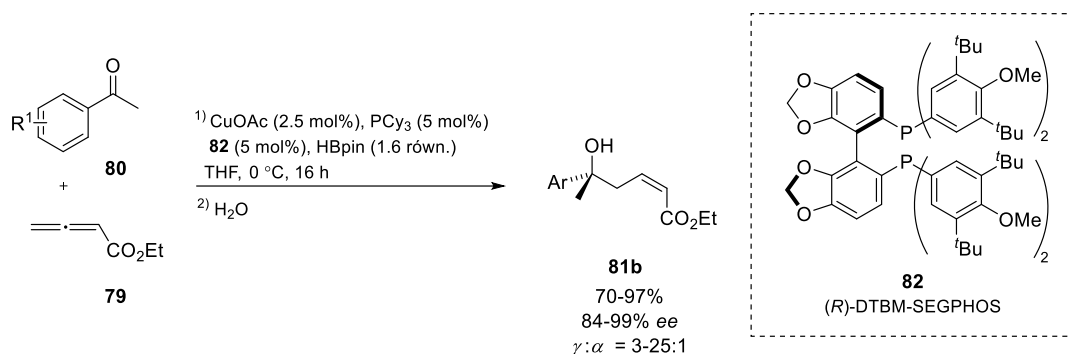
2.4.2 Borany

Reduktywne reakcje aldolowe z zastosowaniem boranów jako donorów wodoru należą do stosunkowo nowych i jeszcze mało poznanych metod syntezy optycznie czystych β -hydroksyestrów. Po raz pierwszy Kanai oraz Shibasaki opisali w 2006 roku wykorzystanie HBpin jako czynnika redukującego w omawianym przekształceniu zachodzącym pomiędzy allenowym estrem **79** a pochodnymi acetofenonu **80** katalizowanym kompleksem miedzi(I) na bazie ligandu (*R*)-DTBM-SEGPHOS **82** (Schemat 24).³⁸ Zaangażowanie w przemianie α,β -nienasyconego estru o sprzężonym układzie wiązań podwójnych sprawia, że możliwe jest utworzenie dwóch możliwych regioizomerów: α -adduktów **81a** (jako mieszaniny diastereoizomerów) lub γ -adduktów **81b** (o konfiguracji *E/Z*). Z tego względu kontrola regioselektywności procesu staje się tutaj kolejnym czynnikiem wymagającym dodatkowej optymalizacji. Przeprowadzone przez autorów reakcje doprowadziły do mieszaniny produktów z niską wydajnością, ale jednocześnie wysoką γ -regioselektywnością (3-30:1 dla $\gamma:\alpha$) i czystością optyczną na poziomie 98-99% *ee* dla γ -adduktów **81b**.



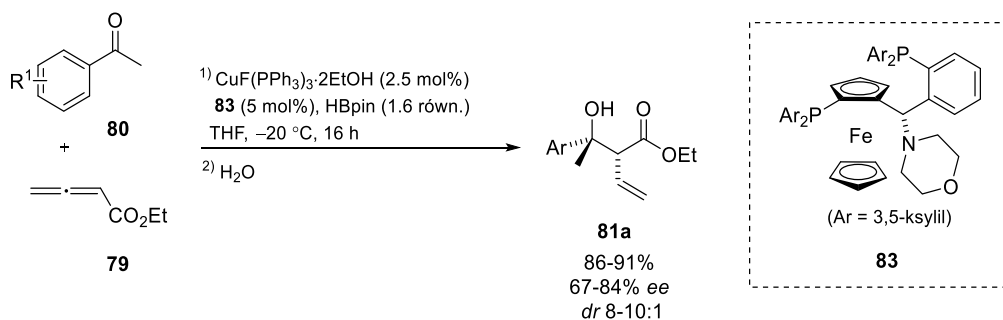
Schemat 24. Pierwszy przykład reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem miedzi(I) z użyciem boranu jako źródła wodoru.

Rok później ta sama grupa badawcza na podstawie dalszych eksperymentów zaproponowała ulepszony układ katalityczny, w którym dokonano zmiany kwasu Lewisa na CuOAc oraz zaproponowano dodatek PCy_3 , co pozwoliło na znaczną poprawę wydajności procesu i rozszerzenie zakresu stosowalności metodologii (Schemat 25).⁹² W rezultacie autorzy otrzymali szereg zamierzonych γ -regioizomerów **81b** z bardzo dobrą wydajnością w zakresie 70-97% oraz wysoką regio- i enancjoselektywnością (84-99% *ee*). Opracowany kompleks miedzi(I) na bazie ligandu (*R*)-DTBM-SEGPHOS **82** wykazywał w obecności HBpin jako czynnika redukującego szeroką tolerancję substratową umożliwiając rozszerzenie badań zarówno o ketony alifatyczne oraz aryłowe. W przypadku pochodnych acetofenonu posiadających w pierścieniu aromatycznym grupy elektronodonorowe lub elektronoakceptorowe, pożądane γ -produkty uzyskano z porównywalną, wysoką kontrolą enancjoselektywności (97-99% *ee*).



Schemat 25. γ -Regioselektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów katalizowana kompleksem miedzi(I) z zastosowaniem ligandu (**82**).

Co ciekawe, zastąpienie przez autorów stosowanego (*R*)-DTBM-SEGPHOS **82** w opracowanym kompleksie miedzi(I) na ligand typu Taniaphos **83** spowodowało odwrócenie regioselektywności reakcji i w konsekwencji obserwowano tworzenie się w przewadze α -adduktów **81a** (Schemat 26).⁹² Przeprowadzone przekształcenia z użyciem estru allenowego **79** oraz arylo-alfatycznych ketonów umożliwiły uzyskać przy użyciu HBpin jako donora wodoru wspomniane α -produkty **81a** z dobrą wydajnością i wysoką diastereoselekcją (8-10:1 *dr*), ale tylko umiarkowaną czystością optyczną (67-84% *ee*).



Schemat 26. α -Regioselektywna reduktywna reakcja aldolowa ketonów katalizowana kompleksem miedzi(I) z zastosowaniem ligandu (**83**).

W 2008 roku pionierska grupa Shibasakiego i Kanai zaprezentowała odmienne, ale równie interesujące podejście w opisanym przemianie wykorzystującej borany jako źródło wodoru.⁹³ Zaangażowanie *N*-arylowych pochodnych imin w reakcjach z udziałem α,β -nienasyconych estrów katalizowanych kompleksami miedzi(I) umożliwiło syntezę optycznie czystych β -aminoestrów z dobrą wydajnością i wysoką kontrolą stereochemii produktów (do 99:1 *dr* oraz do 93% *ee*). Autorzy uzyskanymi rezultatami potwierdzili skuteczność opracowanego układu katalitycznego również na przykładzie reduktywnej reakcji Mannicha zapewniającej dostęp do chiralnych amin, które często biorą udział w dalszej funkcjonalizacji produktów o znaczeniu biologicznym.

2.4.3 Związki cynoorganiczne

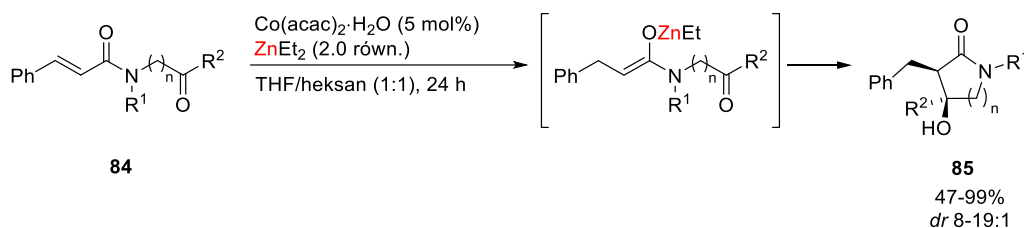
Zastosowanie wodorków cynoorganicznych jako źródła wodoru w reduktywnej reakcji aldolowej jest dotychczas najmniej poznaną metodą. Choć te związki są bardzo cenne i mają różnorodne zastosowania,^{94,95} to jednocześnie charakteryzują się toksycznością i długotrwałe ich stosowanie może szkodliwie wpływać na środowisko naturalne.^{96,97} Wymienione negatywne aspekty sprawiają, że wykorzystanie związków cynoorganicznych w syntezie farmaceutyków lub innych związków przeznaczonych do biologicznych zastosowań jest mocno ograniczone i wymusza poszukiwanie alternatywnych podejść syntetycznych.

Do chwili obecnej odnotowano wyłącznie dwa precedensy dotyczące użycia wodorku tributylcyny jako czynnika redukującego w reduktywnej reakcji aldolowej. W 1999 roku Maruoka opisał jego wykorzystanie w reakcji ketonu metylo-winylowego z aryłowymi, alifatycznymi oraz α,β -nienasyconymi aldehydami, które pozwoliły uzyskać zamierzone β -hydroksyketony w postaci racemicznej z dobrą wydajnością, ale umiarkowaną diastereoselekcją (*dr* do 3:1 na korzyść stereoizomeru *syn*).⁹⁸ Kilka lat później Baba i współpracownicy również zastosowali Bu_3SnH w omawianej przemianie, co umożliwiło tym razem przeprowadzenie *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej pomiędzy α,β -nienasyconymi ketonami a aldehydami aryłowymi.⁹⁹ Spodziewane produkty z przewagą izomerów *anti* (*dr* do 16:1) otrzymano jednak w postaci mieszaniny racemicznej.

2.4.4 Dietylocynk

W literaturze znajdują się liczne przykłady wykorzystania połączenia dietylocynku z $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (znanego również pod nazwą katalizatora Wilkinsona) w reakcjach Reformatskiego-Hondy.¹⁰⁰ Jednakże w ostatnim czasie opracowane warunki reakcyjne zyskały na znaczeniu także w diastereoselektywnej reduktywnej reakcji aldolowej i stały się jednocześnie inspiracją do poszukiwania innych efektywnych układów katalitycznych z ich udziałem zapewniających dodatkowo enancjoselektywność procesu.¹⁰¹

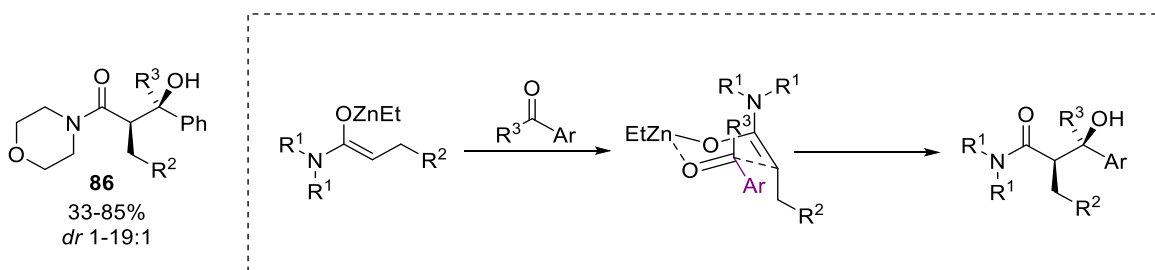
Początki stosowania dietylocynku jako czynnika redukującego sięgają 2006 roku i obejmują jego zastosowanie w diastereoselektywnej cyklizacji pochodnej amidu cynamonowego zawierającej w strukturze fragment ketonowy **84**, którą przeprowadzono w obecności katalizatora kobaltowego (Schemat 27).¹⁰² W rezultacie zsyntetyzowano pożądane 5- oraz 6-członowe β -hydroksylaktamy **85** z dobrą wydajnością (47-99%) oraz wysoką diastereoselekcją (*dr* do 19:1). Zaproponowana przez grupę Lama metodologia stanowiła równocześnie pierwszy przykład wewnątrzcząsteczkowej reduktywnej reakcji aldolowej z udziałem ZnEt_2 , którego obecność umożliwiała nowy sposób generowania *in situ* enolanu cynku, kluczowego w dalszym procesie cyklizacji.



Schemat 27. Pierwsza wysoce diastereoselektywna reduktywna cyklizacja aldolowa z użyciem ZnEt_2 jako czynnika redukującego.

Pozytywne rezultaty badań zainspirowały naukowców do kontynuacji tematyki angażowania ZnEt_2 w reduktywnej reakcji aldolowej, czego efektem było rozszerzenie zakresu stosowalności opracowanej metodologii oraz zaproponowanie jej międzycząsteczkowego wariantu.^{103,104} W 2007 roku Lam i współpracownicy potwierdzili uniwersalność prezentowanej strategii na przykładzie zróżnicowanych strukturalnie substratów zapewniających dostęp do szerokiej gamy β -hydroksylowych związków karbonylowych **86** (pochodnych morfoliny) w sposób wydajny i wysoce diastereoselektywny (*dr* do 19:1 na korzyść izomeru *syn*) (Schemat 28).¹⁰³ Opracowane warunki reakcyjne z udziałem ZnEt_2 okazały się równie skuteczne w przypadku zastosowania pochodnych *N*-akrylomorfoliny w połączeniu z aryłowymi *N*-tosyloiminami, których użycie doprowadziło z dobrą wydajnością oraz *anti*-diastereoselekcją do otrzymania zamierzonych produktów reduktywnej reakcji Mannicha.¹⁰⁵

Istotnym elementem prowadzonych badań była próba wyjaśnienia stereochemicznego przebiegu opisaney reduktywnej reakcji aldolowej (Schemat 28).¹⁰³ W oparciu o zaproponowany model stanu przejściowego Zimmermana-Traxlera, zespół Lama wytłumaczył na jego podstawie preferencyjne tworzenie się w przewodzie produktów o konfiguracji *syn*, zakładając, że większy podstawnik ketonu Ar zajmuje uprzywilejowaną pozycję pseudoekwatorialną (ze względów sterycznych).



Schemat 28. Produkt reduktywnej reakcji aldolowej przy zastosowaniu ZnEt_2 oraz proponowany model stanu przejściowego badanej przemiany.

Dalsze prace tej samej grupy badawczej miały na celu sprawdzenie możliwości wykorzystania katalizatora niklowego w połączeniu z ZnEt_2 jako czynnikiem redukującym w omawianej przemianie. Zaproponowany przez pionierską grupę Lama układ katalityczny oparty na $\text{Ni}(\text{acac})_2$ umożliwił rozszerzenie zakresu stosowalności metody o różne przykłady syntezy cyklicznych analogów związków β -hydroksykarbonylowych z wysoką diastereoselektywnością (*dr* sięgające do 19:1), jednak wciąż w postaci racemicznej.¹⁰⁶ Użyteczność opracowanych warunków reakcyjnych badanego przekształcenia

potwierdzono na przykładzie syntezy biologicznie aktywnego salinosporamidu A znajdującego się obecnie w trakcie badań klinicznych w kierunku leczenia szpiczaka mnogiego.^{107,108}

W kolejnych latach Ando i współpracownicy przedstawili alternatywne podejście do reduktywnej reakcji aldolowej oraz reakcji Mannicha w obecności $ZnEt_2$ jako czynnika redukującego.^{109,110} Wykorzystanie katalizatora Wilkinsona w omawianym przekształceniu angażującym α,β -nienasycone estry z szeregiem prostych aldehydów, ketonów oraz imin, pozwoliło uzyskać zróżnicowane strukturalnie β -laktamy i β -hydroksyestry w postaci mieszanin racemicznych. W 2016 roku grupa Ando pomyślnie zastosowała opracowaną metodologię w syntezie ezetymibu – cząsteczki należącej do grupy leków hamujących wchłanianie cholesterolu oraz steroli roślinnych w jelitach.¹¹¹

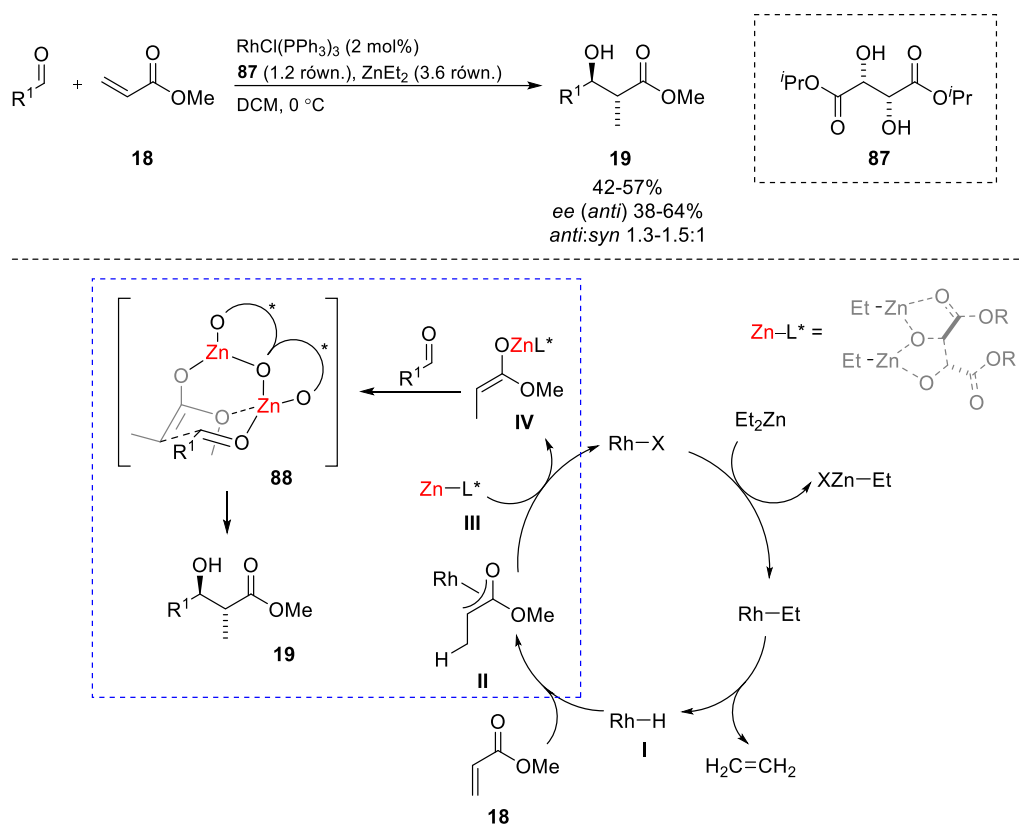
Reduktywna reakcja aldolowa z użyciem chiralnych kompleksów cynku

Cynk jest metalem należącym do 12 grupy układu okresowego, który stanowi jednocześnie dwudziesty czwarty pierwiastek najbardziej rozpowszechniony na Ziemi. Z tego względu znajduje on szerokie zastosowanie w przemyśle, jako kluczowy element niektórych ogniw galwanicznych¹¹² oraz środek antykorozyjny stali,¹¹³ a także wykazuje istotny wpływ na organizmy żywe uczestnicząc w przemianach biochemicznych.¹¹⁴ W związkach chemicznych cynk może występować na +1, bądź +2 stopniach utlenienia, z czego najczęściej spotykane połączenia chemiczne dotyczą układów $Zn(II)$.¹¹⁵

Przez wiele lat kataliza asymetryczna zdominowała była głównie przez metale z grupy platynowców, jednak w ostatnim czasie obserwuje się wzrastające zainteresowanie zaangażowaniem bardziej przyjaznych środowisku oraz tańszych zamienników – kompleksów soli cynku.^{7a} W literaturze można znaleźć liczne prace opisujące różne przemiany z powodzeniem katalizowane chiralnymi kompleksami cynku, do których zalicza się asymetryczne reakcje: Mukaiyamy,¹¹⁶ Mannicha,¹¹⁷ Henry'ego,¹¹⁸ Dielsa-Aldera,¹¹⁹ Simmonsa-Smitha,¹²⁰ Friedla-Craftsa,¹²¹ bądź też redukcje układów nienasyconych, np. wiązań $C=C$, $C=O$ lub $C=N$.¹²²

Jedyny przykład dotyczący wykorzystania związków cynku w asymetrycznej reduktywnej reakcji aldolowej pochodzi z 2014 roku.¹²³ Grupa Ando opracowała pierwszą enancjoselektywną syntezę β -hydroksyestrów przy udziale katalizatora Wilkinsona, chiralnego ligandu **87** oraz $ZnEt_2$ jako czynnika redukującego (Schemat 29). Wprowadzenie L-(+)-winianu diizopropylu **87** do układu katalitycznego odegrało kluczową rolę w wygenerowaniu *in situ* połączenia Zn -L-(+)-winian diizopropylu, którego obecność zapewniła indukcyjną asymetryczną reakcji oraz stanowiła niezbędny czynnik umożliwiający utworzenie chiralnego produktu pośredniego – enolanu cynku. Spodziewane optycznie czyste analogi alkoholi drugorzędowych **19** otrzymano jednak tylko z umiarkowaną wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym w zakresie 38-64% (dla diastereoizomerów *anti*). Próby dalszego rozszerzenia zakresu stosowalności opracowanej metodologii o aryłowe substraty ketonowe okazały się całkowicie

nieskuteczne doprowadzając do zamierzonych produktów β -hydroksyestrowych z bardzo niską enancjoselektywnością (7-14% *ee*).



Schemat 29. Asymetryczna redukcyjna reakcja aldolowa przy zastosowaniu kompleksu rodu(I) i ZnEt_2 oraz postulowany jej mechanizm połączony z modelem stereochemicznym (**88**).

Dla omówionej powyżej redukcyjnej reakcji aldolowej autorzy zasugerowali także prawdopodobny jej mechanizm,¹²³ który obejmował w pierwszej kolejności wygenerowanie *in situ* kompleksu wodorku rodu **I** w wyniku reakcji $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ z ZnEt_2 połączonej z równoczesną eliminacją etylenu (Schemat 29). Następny etap zakładał 1,4-redukcję α,β -nienasyconego estru prowadzącą do utworzenia enolanu rodu **II**, który ulegał w kolejnym kroku transmetalacji z chiralnym kompleksem Zn-L-(+)-winianu diizopropylu **III**. Powstały w rezultacie kluczowy produkt przejściowy – enolan cynku **IV** uczestniczył w addycji aldolowej do związku karbonylowego, co prowadziło w dalszej kolejności do powstania końcowego produktu w postaci β -hydroksyestru **19**.

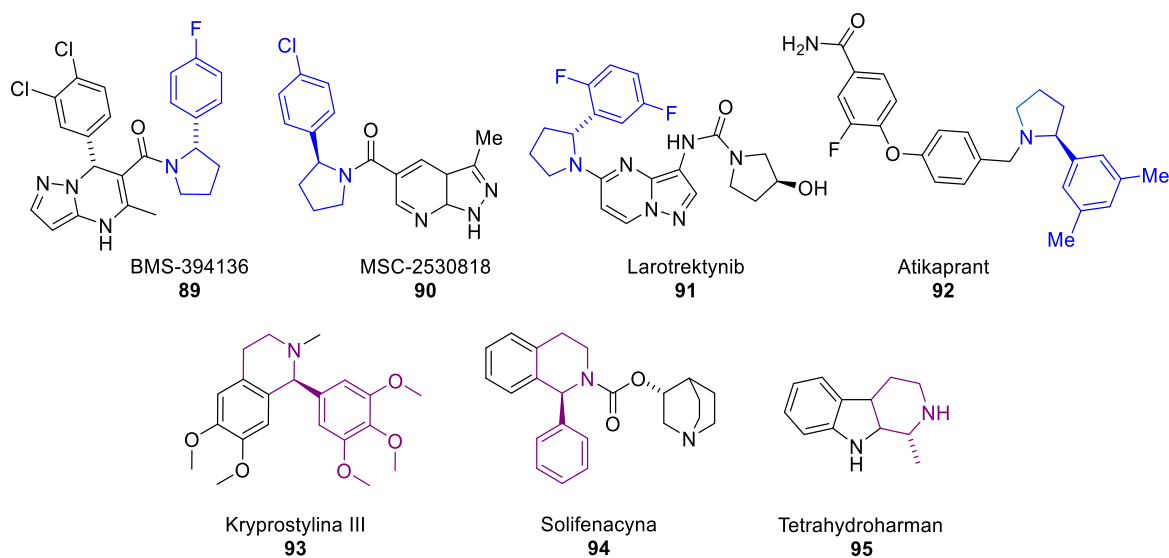
Co więcej, zespół Ando podjął się próby wyjaśnienia obserwowanej *anti*-selektywności redukcyjnej reakcji aldolowej w oparciu o proponowany model stereochemiczny **88** (Schemat 29). Podobną zależność dotyczącą generowania *in situ* kompleksu biscynkowego **III** z odpowiedniego odczynnika cyanoorganicznego i ligandu L-(+)-winianu diizopropylu **87** opisał w swoich badaniach Inomata, co dodatkowo potwierdza słuszność przedstawionego przez autorów stereochemicznego przebiegu reakcji.¹²⁴

3. Asymetryczna redukcja cyklicznych imin – synteza drugorzędowych amin

3.1. Znaczenie i zastosowanie optycznie czystych cyklicznych amin

Czyste optycznie aminy tworzą cenną klasę związków organicznych o szerokim zakresie zastosowań. W syntezie asymetrycznej najczęściej stosowane są jako chiralne ligandy lub istotne bloki budulcowe, a ponadto odgrywają ważną rolę w procesach zachodzących w organizmach żywych.¹²⁵ Powszechnie wiadomo, że aminy są również podstawowym składnikiem wielu farmaceutyków oraz kandydatów na leki, dlatego dużo uwagi poświęca się opracowywaniu efektywnych metod ich otrzymywania i wciąż jest to jedno z kluczowych zadań stawianych współczesnej chemii organicznej.

Interesującą grupę związków aminowych stanowią cykliczne aminy z uwagi na ich wysoki potencjał leczniczy oraz wszechstronność właściwości biologicznych (Rysunek 5).¹²⁶ Na szczególne wyróżnienie zasługują tutaj 2-arylowe pochodne pirolidyn, będące często spotykanym motywem w budowie różnorodnych produktów naturalnych¹²⁷ lub leków.¹²⁸ Przykładowo, larotrekty nib **91** jest nowo zatwierdzonym, innowacyjnym lekiem wskazanym w leczeniu guzów litych wykazujących fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*).¹²⁹ Obecnie przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły jego skuteczność u 75% pacjentów z różnymi typami nowotworów, m.in.: płuc, tarczycy oraz mięsaków tkanki miękkiej.^{129a} Z kolei atikaprant **92** (znany również pod nazwą CERC-501) należy do selektywnych antagonistów receptorów κ -opiodowych i znajduje się aktualnie w II fazie badań klinicznych w kierunku leczenia zaburzeń depresyjno-lękowych.¹³⁰ Wiele potencjalnych farmaceutyków posiada w swojej strukturze szkielet arylowych pochodnych pirolidyn, bądź piperidyn, dlatego tworzą one w optycznie czystej postaci kluczowe syntony w syntezie złożonych molekuł i nieustannie znajdują się w centrum zainteresowania licznych ośrodków badawczych na całym świecie.



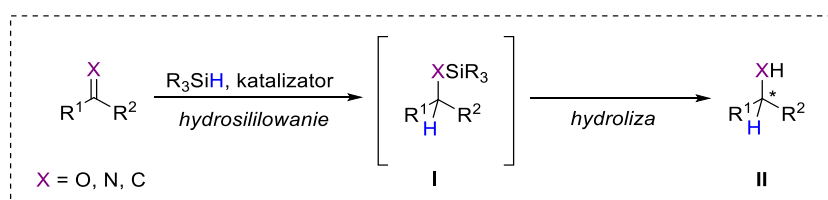
Rysunek 5. Struktury wybranych związków biologicznie aktywnych zawierających fragment cyklicznych amin.

Do najczęściej stosowanych podejść w syntezie enancjomerycznie wzbogaconych cyklicznych amin zalicza się redukcje wiązań C=N na drodze reakcji hydrosililowania, bezpośredniego uwodornienia, transferu wodoru, bądź z udziałem enzymów zyskujących obecnie coraz większą popularność w tej tematyce.¹³¹ Oprócz wspomnianych katalitycznych strategii redukcji cyklicznych imin, opracowano również metodę pośrednią, tj. wewnątrzcząsteczkowe reduktywne aminowanie *N*-zabezpieczonych aminoketonów, której niewątpliwą zaletą jest możliwość uniknięcia wykorzystania nietrwałych cyklicznych imin.¹³²

3.2. Reakcje hydrosililowania cyklicznych imin

Jednym z ważniejszych sposobów redukcji wiązań wielokrotnych (C=C, C=N lub C=O) jest reakcja hydrosililowania. Metoda ta przebiega w oparciu o sekwencję dwóch reakcji: hydrosililowania wraz z następującą po niej hydrolizą w łagodnych warunkach prowadzenia procesu. W pierwszej kolejności anion wodorkowy z cząsteczki silanu ulega przeniesieniu do odpowiedniego atomu węgla znajdującego się przy wiązaniu podwójnym, doprowadzając do utworzenia sililowanego produktu pośredniego **I** (eteru sililowego, sililoaminy, alkilosilanu). Następnie, utworzony związek zostaje poddany hydrolizie kwasowej lub zasadowej do odpowiedniego alkoholu, aminy lub alkanu **II** (Schemat 30).

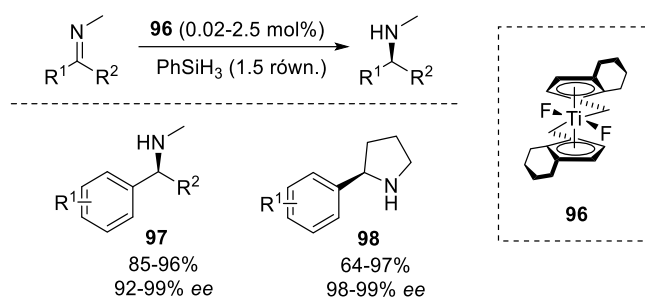
Główną zaletą reakcji hydrosililowania jest jej prostota połączona z możliwością prowadzenia syntez w łagodnych warunkach wykorzystując tanie, handlowo dostępne i stabilne silany jako donory wodoru. Z tego względu omawiana przemiana stanowi niezwykle atrakcyjne narzędzie w syntezie cyklicznych amin i wpisuje się aktualne trendy chemii organicznej. Co więcej, jeżeli w procesie zaangażowane zostaną połączenia np. chiralnych ligandów z kwasami Lewisa, to metodologia pozwala bezpośrednio uzyskać spodziewane produkty w ich optycznie czystej postaci.



Schemat 30. Schematyczne ujęcie reakcji hydrosililowania wiązań wielokrotnych C=X.

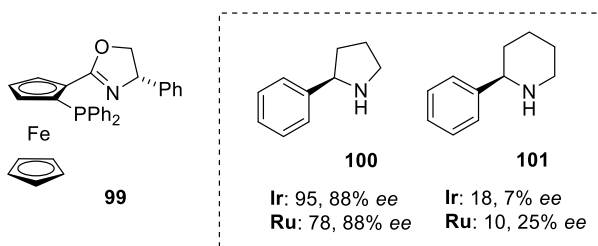
Iminy, w odróżnieniu od ich odpowiedników karbonylowych, są substratami mniej elektrofilowymi i w dodatku podatnymi na izomeryzację *cis/trans* oraz tautomeryzację do enamin w przypadku posiadania jednego (lub więcej) wodoru α . Obserwowaną niską enancjoselektywność procesu addycji wodoru do wiązania C=N z powodu wymienionych czynników udało się częściowo rozwiązać proponując wprowadzenie odpowiednich grup elektroakceptorowych na atomie azotu iminy acyklicznej, co pozwoliło zwiększyć jej elektrofilowy charakter.¹³³ Nierozwiązaną kwestią wciąż jednak pozostaje wykorzystanie w opisanym wariantcie reakcji różnorodnych cyklicznych imin, których redukcja przebiegałaby w opracowanych warunkach również w sposób wysocze stereokontrolowany.

Po raz pierwszy reakcję hydrosililowania cyklicznych imin opisał Buchwald w 1996 roku.¹³⁴ Zastosowanie chiralnego kompleksu tytanocenu **96** umożliwiło w obecności PhSiH₃ jako źródła wodoru przeprowadzenie wysoce enancjoselektywnej redukcji szeregu *N*-metylowych pochodnych ketimin **97** oraz tylko dwóch przykładów 2-arylowych pochodnych piperolidyn **98** (Schemat 31). W rezultacie proponowany katalizator doprowadził do uzyskania oczekiwanych drugorzędowych amin z wysoką wydajnością i doskonałą czystością optyczną w zakresie 92-99% *ee*. Opracowany system katalityczny charakteryzował się jednak bardzo wąskim zakresem stosowalności ograniczonym wyłącznie do prostych cyklicznych imin. Użyteczność zaprezentowanej metodologii została potwierdzona przez autorów na przykładzie syntezy koniiny i solenopsyny – alkaloidów o znaczeniu toksykologicznym.¹³⁵



Schemat 31. Pierwsza reakcja hydrosililowania cyklicznych imin przy użyciu kompleksu tytanocenu (**96**).

Kilka lat później, Uemura i Hidai w swoich badaniach nad asymetrycznym hydrosililowaniem ketonów katalizowanym kompleksem rutenu opartym na ligandzie ferrocenowym **99**, przedstawili również jeden przykład redukcji cyklicznej iminy (Rysunek 6).¹³⁶ Spodziewaną 2-fenylopirolidynę **100** autorzy otrzymali w obecności Ph₂SiH₂ z wysokim nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 88%, ale jednocześnie tylko umiarkowaną konwersją substratu.



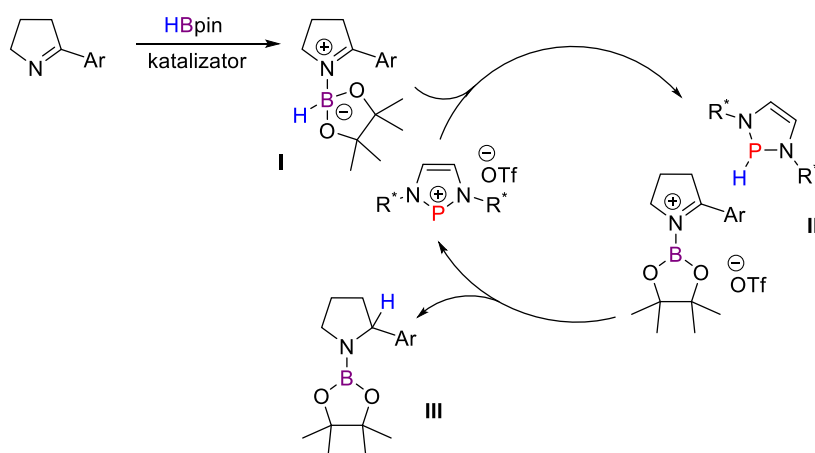
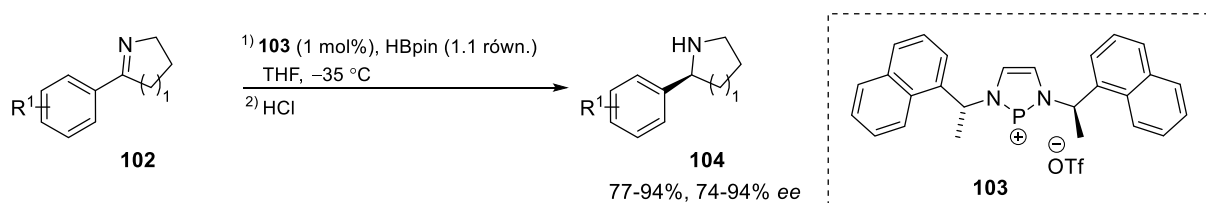
Rysunek 6. Produkty hydrosililowania cyklicznych imin przy zastosowaniu kompleksów rutenu oraz irydu.

Obiecujące rezultaty skłoniły naukowców do kontynuacji tematyki hydrosililowania cyklicznych imin, co doprowadziło w 1999 roku do opracowania nowych układów katalitycznych dla innych metali przejściowych.¹³⁷ Spośród proponowanych katalizatorów bazujących na połączeniach z chiralnym ligandem ferrocenowym **99**, największą efektywnością charakteryzował się kompleks irydu (1 mol%) z użyciem Ph₂SiH₂ jako donora wodoru (Rysunek 6). Zamierzoną optycznie czystą 2-fenylopirolidynę **100** autorzy zsyntetyzowali z wysoką wydajnością i kontrolą stereochemiczną na poziomie 88% *ee*. Proces optymalizacji wykazał, że zastosowanie katalizatora rutenowego również zapewniało

porównywalną stereoselektywność procesu redukcji wiązania C=N, ale prowadziło do niższej konwersji iminy. Z kolei próby rozszerzenia bazy substratów ulegających omawianej metodologii o aryłowe układy 6-członowe okazały się całkowicie nieskuteczne skutkując otrzymaniem pochodnej piperydyny **101** z bardzo niską wydajnością (10-18%) oraz enancjoselektywnością w zakresie 7-25%.

Problematyka reakcji hydrosililowania cyklicznych imin wciąż zajmuje wąską część obszaru zainteresowań w odróżnieniu od szeroko zbadanej redukcji ketonów i acyklicznych imin, dla których zaproponowano szereg skutecznych katalizatorów opartych zarówno na metalach szlachetnych¹³⁸ oraz bezpieczniejszych, tańszych w użyciu kompleksach cynku, a także żelaza.⁷ Pomimo dużego potencjału enancjomerycznie wzbogaconych cyklicznych produktów aminowych tworzących wysoce użyteczne prekursorzy związków bioaktywnych, wciąż ich ekonomiczna i ekologiczna synteza za pośrednictwem metody hydrosililowania stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej chemii organicznej.

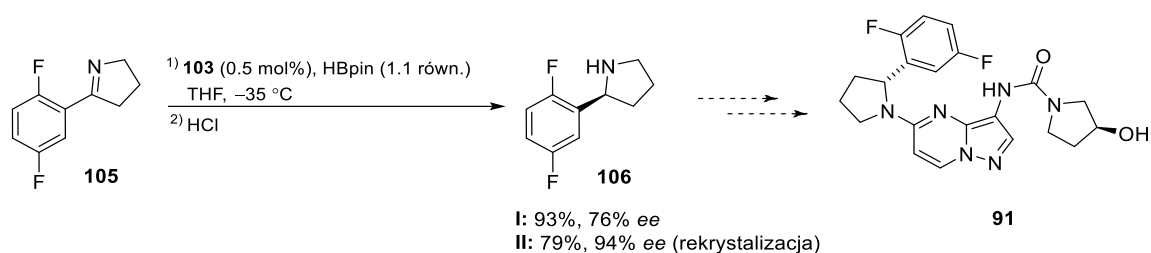
Najnowsze doniesienia dotyczące redukcji cyklicznych imin z udziałem silanów, jako źródła wodoru pochodzą z 2019 roku.¹³⁹ Speed oraz współpracownicy opisali innowacyjną strategię redukcji wiązań C=N w 5- i 6-członowych aryłowych iminach cyklicznych **102** angażującą chiralny kation fosfeniowy **103** (Schemat 32). Chociaż autorzy przetestowali różne silany, to ostatecznie największą selektywność przemiany zapewnił boran – HBpin. Zastosowany układ katalityczny wykazywał dużą tolerancję substratową umożliwiając otrzymanie szerokiej gamy optycznie czystych produktów **104** z wysoką wydajnością i kontrolą stereochemii powstających amin (74-94% *ee*).



Schemat 32. Asymetryczna redukcja cyklicznych imin przy użyciu jonu fosfeniowego (**103**) i HBpinu jako źródła wodoru oraz postulowany mechanizm reakcji.

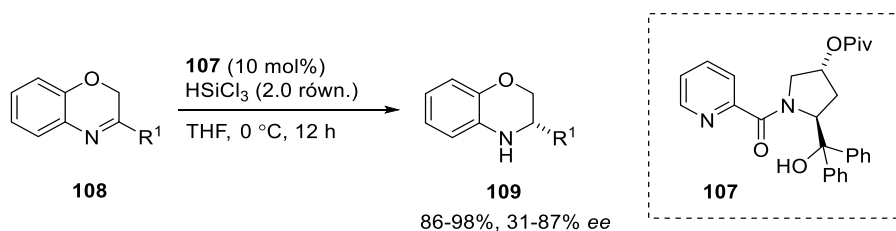
Co więcej, grupa Speeda podjęła się zaproponowania prawdopodobnego mechanizmu reakcji hydroborowania, w której pierwszy etap obejmował przeniesienie wodoru z wygenerowanego *in situ* kompleksu substrat-pinakolboran **I** do jonu fosfeniowego (Schemat 32). Kolejny krok zakładał dostarczenie wodoru przez utworzony chiralny związek pośredni **II** do cyklicznego układu grupy iminowej od strony *Re*, prowadząc następnie do utworzenia produktu **III**, a cykl katalityczny ulegał zamknięciu. Autorzy potwierdzają słuszność postulowanego wyżej przebiegu reakcji zbliżonymi obserwacjami w prowadzonych badaniach związanych z hydroborowaniem analogów pirydyny.¹⁴⁰

Istotnym elementem opisanej procedury była możliwość jej wykorzystania w syntezie chiralnego prekursora nowatorskiego leku – larotrektylibu **91** (Schemat 33).¹³⁹ Zastosowanie dobranych warunków reakcyjnych w asymetrycznej redukcji 2,5-difluoropochodnej 1-piroliny **105** doprowadziło do zamierzonej cyklicznej aminy **106** z wysoką wydajnością, ale jednocześnie tylko umiarkowaną enancjoselektywnością dochodzącą do 76% *ee*. Znaczącą poprawę czystości produktu **106** (94% *ee*) uzyskano dopiero w momencie przeprowadzenia dwukrotnej rekrytalizacji z kwasem D-jabłkowym.



Schemat 33. Zastosowanie asymetrycznego hydroborowania w syntezie prekursora larotrektylibu (**91**).

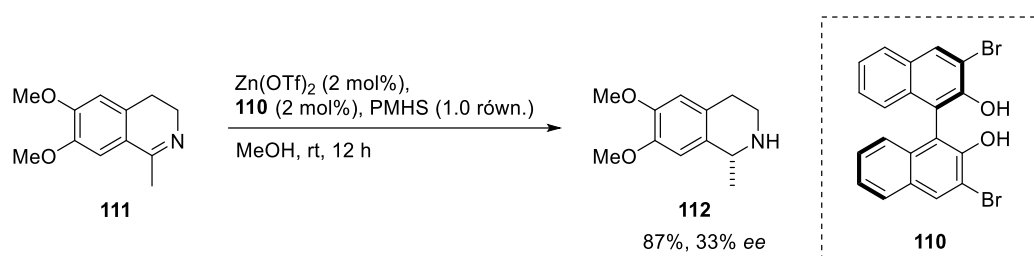
Pomimo angażowania w asymetrycznej reakcji hydrosililowania przede wszystkim chiralnych kompleksów metali, omawiana przemiana dla układów cyklicznych może przebiegać również w obecności organokatalizatorów. Dotychczas w literaturze odnotowano tylko jeden przykład redukcji cyklicznych imin z wykorzystaniem chiralnych zasad Lewisa, który pochodzi z 2012 roku.¹⁴¹ Grupa Zhanga opisała użycie 10 mol% pochodnej kwasu pikolinowego **107** w reakcji hydrosililowania 1,4-benzoksazyn **108** w obecności donora wodoru – HSiCl₃ (Schemat 34). Oczekiwane 2,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oksazyny **109** zsyntetyzowano z wysoką wydajnością, ale tylko umiarkowaną kontrolą stereochemiczną (*ee* przekraczające 70% wyłącznie w pojedynczych przypadkach).



Schemat 34. Reakcja hydrosililowania 1,4-benzoksazyn (**108**) przy użyciu organokatalizatora (**107**).

Hydrosililowanie cyklicznych imin z użyciem chiralnych kompleksów cynku

Jedyną pracą opisującą zastosowanie soli cynku w redukcji wiązania C=N dla układów cyklicznych jest publikacja zespołu Irelanda z 2004 roku.¹⁴² W przedstawionych badaniach autorzy zaproponowali wykorzystanie chiralnego kompleksu tryfluoranu cynku opartego na handlowo dostępnym ligandzie typu BINOL **110** w połączeniu z PMHS jako źródłem wodoru (Schemat 35). Chociaż najwięcej uwagi poświęcono redukcji acyklicznych *N*-benzylowych imin arylo-alfatycznych, to zaprezentowano również jeden przykład zastosowania 6-członowej cyklicznej iminy **111** w omawianym procesie. Spodziewaną pochodną 2-metylopiperydyny **112** otrzymano jednak z niską enancjoselektywnością równą 33% *ee*, co jednoznacznie wskazuje na konieczność opracowania efektywniejszych kompleksów cynku mogących promować reakcję hydrosililowania cyklicznych imin w sposób stereokontrolowany.



Schemat 35. Hydrosililowanie cyklicznych imin z użyciem chiralnego katalizatora cynkowego.

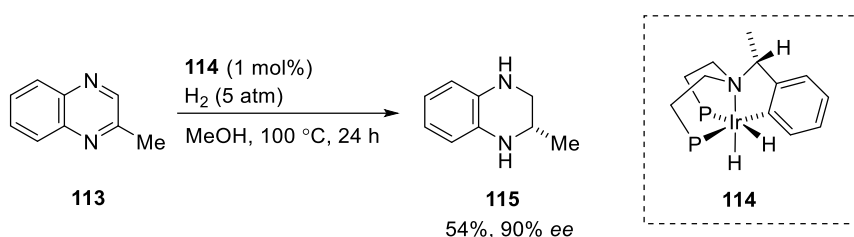
3.3. Reakcje uwodornienia wiązania C=N cyklicznych imin

Reakcje uwodornienia są przemianami chemicznymi, w których gazowy wodór jest czynnikiem redukującym wiązań wielokrotnych. Istotną zaletą bezpośredniego uwodornienia jest możliwość wyeliminowania produktów ubocznych reakcji, które wpływają znacząco na wydajność całego procesu redukcji. Chociaż metoda ta zapewnia dostęp do produktów z wysoką czystością optyczną, to niejednokrotnie wymaga zastosowania wysokich ciśnień gazowego H₂, często połączonych dodatkowo z użyciem drogich katalizatorów. Bezpośredniemu uwodornieniu cyklicznych imin oraz poszczególnym analogom układów heteroaromatycznych poświęcono w literaturze dużo mniej uwagi, niż redukcji ketonów i alkenów. Częściowo wynika to z faktu, że związki heteroaromatyczne zazwyczaj wymagają zastosowania ostrzejszych warunków prowadzenia procesu redukcji (ze względu na ich większą stabilność),¹⁴³ a wykorzystywane katalizatory mogą ulegać łatwej dezaktywacji na skutek zatrucia np. produktami aminowymi.¹⁴⁴

Początki enancjoselektywnej reakcji uwodornienia cyklicznych imin sięgają 1987 roku.¹⁴⁵ Grupa Muraty opisała zaangażowanie chiralnych kompleksów rodu w redukcji pochodnych chinoksalin, których użycie doprowadziło do uzyskania spodziewanych amin cyklicznych z dobrą wydajnością, ale w postaci racemicznej. Pomimo tego, praca Muraty i współpracowników stała się inspiracją

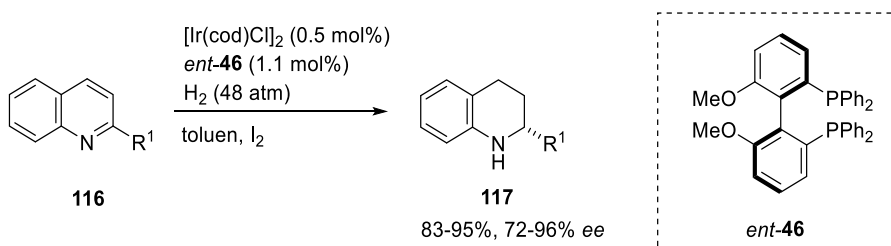
do poszukiwania i opracowywania nowych katalizatorów mogących promować redukcję wiązania C=N w układach cyklicznych, z których najważniejsze prace obejmują użycie kompleksów irydu, rutenu, rodu i palladu.

Pierwszy przykład efektywnej redukcji cyklicznych imin na przykładzie 2-metylochinoksaliny **113** opisała w 1998 roku grupa Bianchini (Schemat 36).¹⁴⁶ Zaproponowany ortometalowany kompleks irydu **114** umożliwił w obecności H₂ jako źródła wodoru uzyskanie optycznie czystej diaminy **115** z wysokim nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 90%, ale jednocześnie tylko umiarkowaną konwersją substratu.



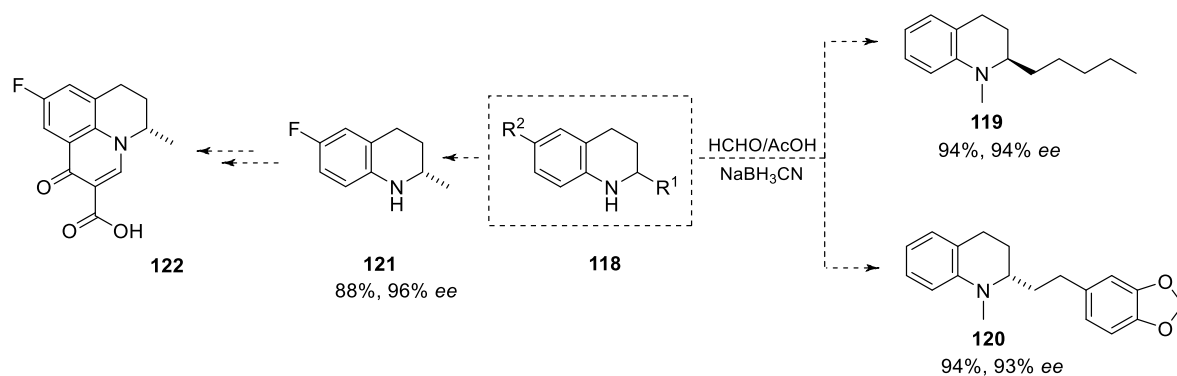
Schemat 36. Bezpośrednie uwodornienie 2-metylochinoksaliny (**113**) przy użyciu kompleksu irydu (**114**).

W 2003 roku Zhou wraz ze współpracownikami przedstawił wysoce enancjoselektywne uwodornienie alifatycznych pochodnych chinolin **116** przy użyciu katalizatora irydowego tworzącego chiralny kompleks z ligandem *P*-donorowym MeO-BIPHEP *ent*-**46** (Schemat 37).¹⁴⁷ Zastosowanie proponowanego układu katalitycznego z dodatkiem I₂ doprowadziło do spodziewanych alifatycznych 1,2,3,4-tetrahydrochinolin **117** z bardzo dobrymi wydajnościami oraz wysoką kontrolą stereochemiczną (72-96% *ee*). W kolejnych latach grupa Zhou z powodzeniem rozszerzyła bibliotekę substratów ulegających asymetrycznej reakcji uwodornienia o arylowe i 2,3-dipodstawione pochodne chinolin z udziałem zaprezentowanego kompleksu irydu z H₂.¹⁴⁸



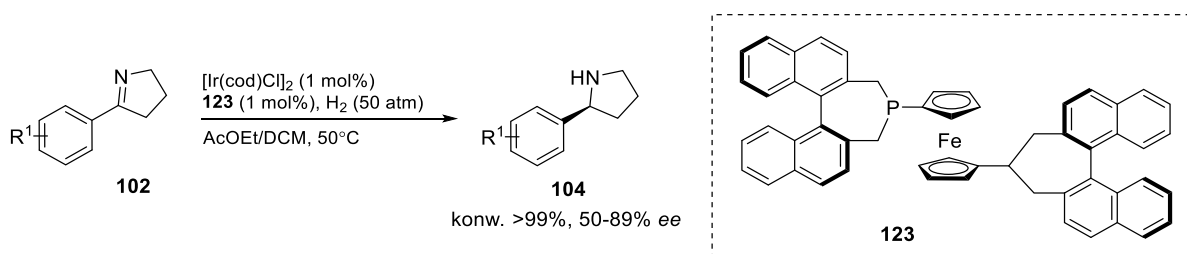
Schemat 37. Reakcja uwodornienia alifatycznych pochodnych chinolin (**116**) katalizowanej kompleksem irydu z ligandem typu BIPHEP (*ent*-**46**).

Ciekawym aspektem prowadzonych przez autorów badań było wykorzystanie wybranych cyklicznych amin w syntezie alkaloidów tetrahydrochinolinowych wykazujących działanie cytotoksyczne, takich jak (-)-angustureina **119** oraz (-)-galipinina **120** (Schemat 38).¹⁴⁷ Ponadto, użyteczność opracowanej metodologii została potwierdzona również na przykładzie syntezy flumechiny **122** stosowanej w leczeniu zakażeń bakteryjnych zwierząt.



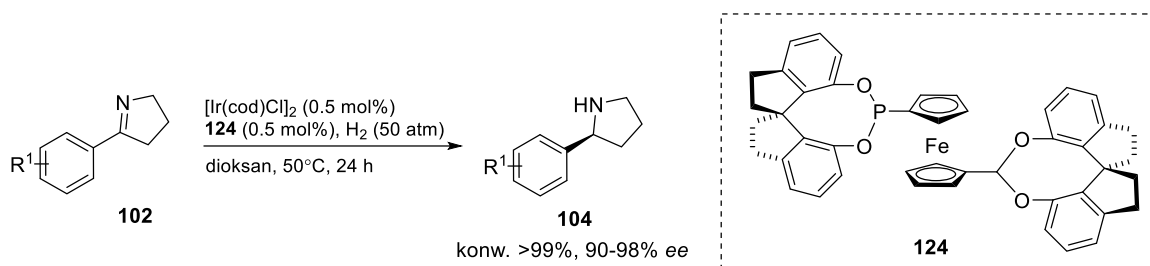
Schemat 38. Praktyczne zastosowanie opracowanej przez Zhou metody asymetrycznego uwodornienia w syntezie alkaloidów tetrahydrochinolinowych.

Kilka lat później ta sama grupa badawcza wprowadziła modyfikacje w strukturze opracowanego kompleksu irydu, które umożliwiły uproszczenie procedury bezpośredniego uwodornienia ze względu na odzyskiwalność katalizatora i jego stabilność na powietrzu, ale nie wpłynęły znacząco na sam proces redukcji wiązania C=N (w efekcie uzyskano zbliżone nadmiary enancjomeryczne).¹⁴⁹ W 2010 roku zespół Zhanga zaproponował zastosowanie rozbudowanego sterycznie ligandu *P*-donorowego **123** w redukcji 2-arylowych pochodnych 1-pirolin **102** (Schemat 39).¹⁵⁰ Wykorzystanie katalitycznych ilości opracowanego katalizatora irydowego umożliwiło w obecności H₂ jako źródła wodoru otrzymanie oczekiwanych arylowych pochodnych pirolidyn **104** z wysoką konwersją substratu i umiarkowaną czystością optyczną (*ee* w zakresie 50-89%).



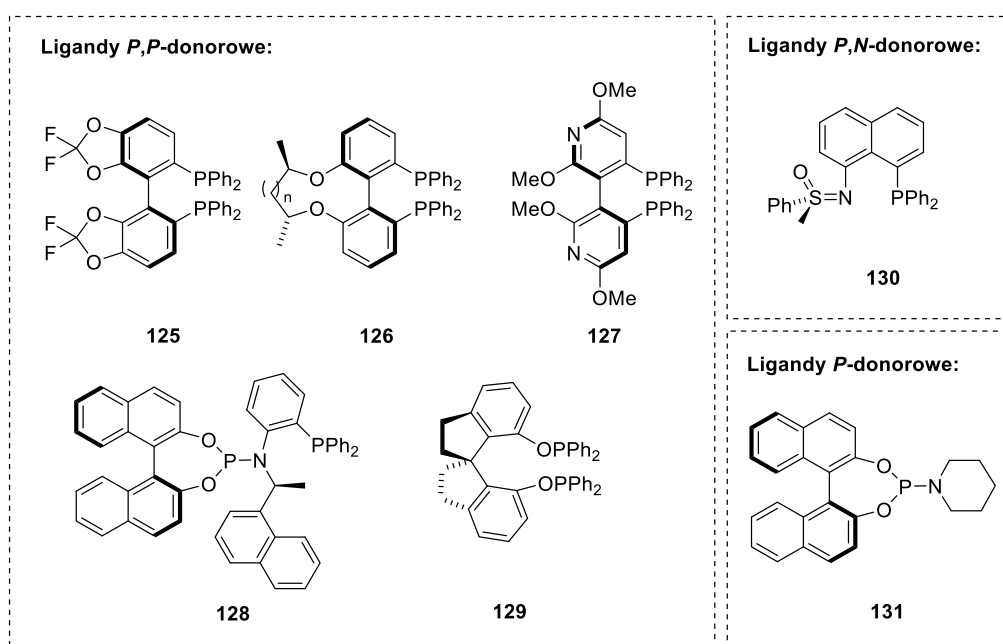
Schemat 39. Reakcja uwodornienia cyklicznych imin z użyciem rozbudowanego sterycznie kompleksu irydu.

Pozytywne rezultaty badań opublikowane przez Zhanga zainspirowały zespół Hou do kontynuacji tematyki asymetrycznego uwodornienia cyklicznych imin i związanego z tym dalszego poszukiwania wysoce skutecznych kompleksów na bazie irydu. W 2017 roku zaproponowano użycie ligandu opartego na szkielecie spiro **124** w procesie redukcji analogów 1-pirolin **102** (Schemat 40).¹⁵¹ Zamierzone optycznie czyste cykliczne aminy **104** uzyskano z wysoką konwersją substratu oraz doskonałą enancjoselektywnością sięgającą 98% *ee*, a opisana strategia okazała się być użytecznym narzędziem w syntezie (+)-(6*S*,10*bR*)-McN-4612-Z, będącego potencjalnym inhibitorem wychwytu zwrotnego m.in. norepinefryny, dopaminy i serotoniny.



Schemat 40. Uwodornienie pochodnych 1-pirolin (**102**) katalizowanej kompleksem irydu.

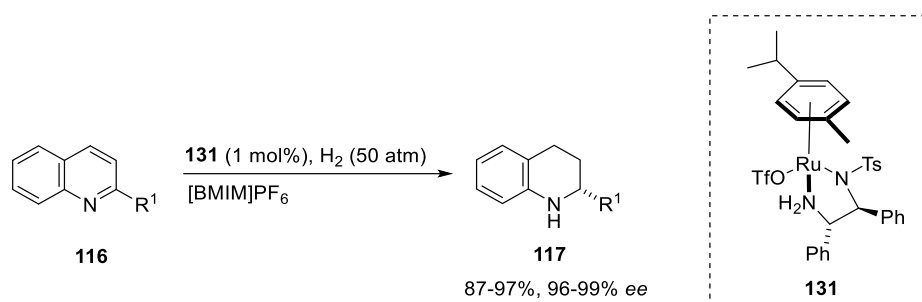
W toku dalszych badań prowadzonych w kierunku opracowania efektywnych metod redukcji cyklicznych imin katalizowanych kompleksami irydu z udziałem H_2 , naukowcy opracowali różnorodne układy katalityczne oparte na ligandach bidentnych **125–130** (*P,P*- i *P,N*-donorowe)^{152,153} lub monodentnych **131** (*P*-donorowe) (Rysunek 7).¹⁵⁴ Tak duże zróżnicowanie strukturalne kompleksów irydu zapewniło zarówno wysoką enancjoselektywność reakcji uwodornienia 5- i 6-członowych cyklicznych imin (*ee* sięgające do 99%) oraz dużą tolerancję substratową, prowadząc do szerokiej gamy pożądaných produktów aminowych z wysokimi wydajnościami nawet w przypadku niskiego załadunku katalizatora.



Rysunek 7. Wybrane przykłady ligandów mono- oraz bidentnych wykorzystanych w reakcji uwodornienia cyklicznych imin katalizowanej kompleksami irydu.

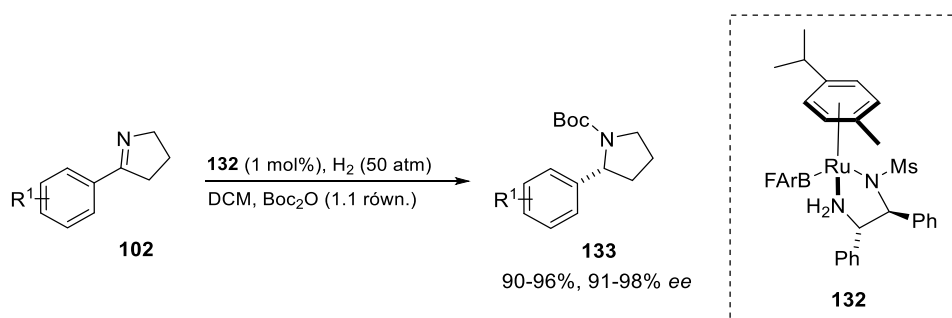
Oprócz najczęściej spotykanego podejścia katalizy kompleksami irydu, w asymetrycznym uwodornieniu cyklicznych imin przetestowano również inne połączenia, spośród których ruten jest drugim najszerszej przebadanym metalem w tym obszarze badań. W odróżnieniu jednak od katalizatorów opartych na irydzie, kompleksy rutenu wykazują znacznie węższy zakres stosowalności metody ograniczony głównie do redukcji pierścieni heterocyklicznych, takich jak pirole¹⁵⁵ lub indole.¹⁵⁶

Przełomowe badania w uwodornieniu cyklicznych imin z udziałem kompleksów opartych na rutenie zaprezentowała grupa Chana w 2008 roku.¹⁵⁷ Naukowcy opracowali innowacyjną metodę redukcji alifatycznych pochodnych chinolin **116** z użyciem wygenerowanego *in situ* katalizatora Noyoriego **131**, którą z sukcesem przeprowadzono stosując odpowiednią ciecz jonową (Schemat 41). Opracowany układ katalityczny w obecności H₂ charakteryzował się wysoką stereoselektywnością zapewniając otrzymanie spodziewanych 1,2,3,4-tetrahydrochinolin **117** z bardzo dobrą wydajnością (87-97%) i doskonałą czystością optyczną w zakresie 96-99% *ee*.



Schemat 41. Asymetryczne uwodornienie analogów chinolin (**116**) przy użyciu kompleksu rutenu (**131**).

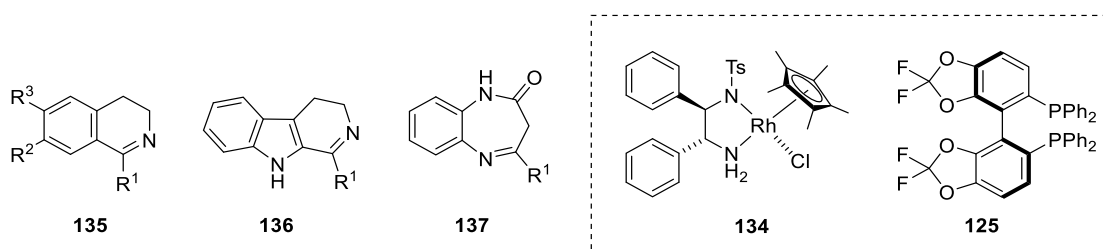
W kolejnych latach naukowcy potwierdzili wysoką skuteczność opracowanych kompleksów rutenu na przykładzie zróżnicowanych układów cyklicznych, w szczególności 2-arylo- i 2,3-dipodstawionych pochodnych chinolin,¹⁵⁸ analogów harmaliny¹⁵⁹ oraz benzodiazepin.¹⁶⁰ Ciekawym przykładem jest praca Chana i współpracowników z 2011 roku angażująca katalizator rutenu **132** w redukcji szeregu arylowych analogów 1-pirolin **102**, których produkty aminowe stanowią cenne syntony w syntezie potencjalnych kandydatów na leki (Schemat 42).¹⁶¹ Zamierzone cykliczne aminy zostały przekształcone *in situ* w odpowiednio *N*-zabezpieczone grupą Boc pochodne aminowe **133**, dla których uzyskano wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne sięgające 98%.



Schemat 42. Reakcja uwodornienia 5-członowych cyklicznych imin katalizowana kompleksem rutenu (**132**).

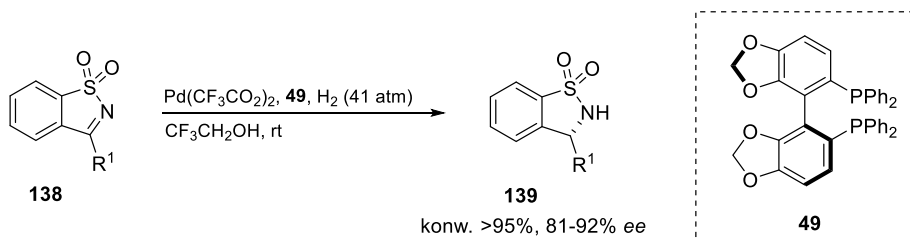
Kontynuując poszukiwania alternatywnych katalizatorów mogących promować asymetryczne uwodornienie cyklicznych imin zaproponowano inne rozwiązanie związane z udziałem kompleksów rodu. Dotychczas opracowano kilka przykładów efektywnych metod redukcji imin acyklicznych z wykorzystaniem układów katalitycznych opartych na rodzie,¹⁶² natomiast niewiele uwagi poświęcono zastosowaniu substratów cyklicznych w dobranych warunkach reakcyjnych. W 2008 roku zespół Xiao

zaprezentował użycie efektywnego kationowego kompleksu rodu(III) **134** oraz dodatku AgSbF_6 w redukcji analogów 3,4-dihydroizochinolin **135** oraz 3,4-dihydro- β -karbolin **136** (Rysunek 8).¹⁶³ W rezultacie zsyntetyzowano oczekiwane cykliczne aminy z bardzo dobrą wydajnością oraz wysoką kontrolą stereochemiczną (do 99% *ee*). Najnowsza publikacja opisująca zastosowanie chiralnych kompleksów rodu w uwodornieniu układów cyklicznych pochodzi z 2017 roku.¹⁶⁴ Rueping wraz ze współpracownikami zaproponował użycie systemu katalitycznego opartego o kompleks rodu z ligandem typu Difluorophos **125** w redukcji 7-członowych cyklicznych imin **137** w obecności H_2 jako źródła wodoru (Rysunek 8). Odpowiednie wprowadzenie jonów BArF^- do katalizatora doprowadziło do znacznej poprawy enancjoselektywności procesu i uzyskania oczekiwanych dihydro-1,5-benzodiazepin z zadowalającą stereokontrolą procesu redukcji (65-92% *ee*).



Rysunek 8. Cykliczne substraty iminowe (**135–137**) wykorzystane w bezpośrednim uwodornieniu katalizowanym kompleksami rodu (**125, 134**).

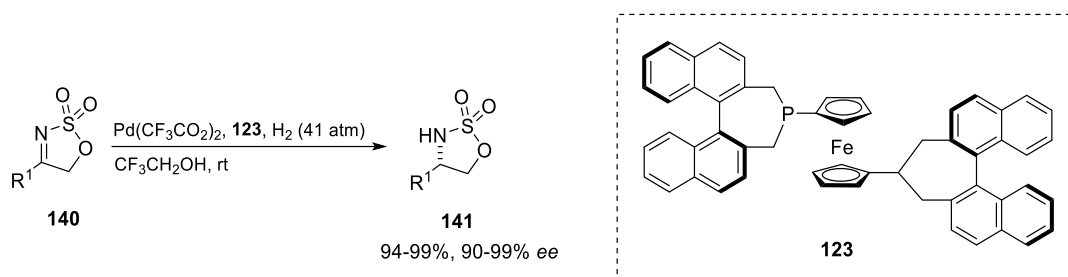
Odmienne, ale równie interesujące podejście do redukcji wiązania $\text{C}=\text{N}$ w układach cyklicznych katalizowanej metalami szlachetnymi w obecności H_2 jako czynnika redukującego opisała grupa Zhou.¹⁶⁵ Wykorzystanie kompleksu palladu opartego na ligandzie typu SEGPHOS **49** posiadającego w strukturze koordynujące atomy fosforu zapewniło wydajny proces uwodornienia benzosultamów **138** prowadzący do szeregu pochodnych sultamów **139** z wysoką czystością optyczną w zakresie 81-92% *ee* (Schemat 43). Przeprowadzone w kolejnych latach modyfikacje struktury katalizatora palladowego polegające na zaangażowaniu bardziej rozbudowanych sterycznie ligandów *P*-donorowych pozwoliły osiągnąć enancjoselektywność redukcji cyklicznych imin **138** na poziomie nawet 99% *ee*.¹⁶⁶



Schemat 43. Asymetryczna redukcja benzosultamów (**138**) katalizowana kompleksem palladowym.

Dalsze badania zespołu Zhou związane z tematyką asymetrycznej redukcji układów cyklicznych umożliwiły poprawę stereokontroli reakcji przy udziale rozbudowanego sterycznie kompleksu palladu

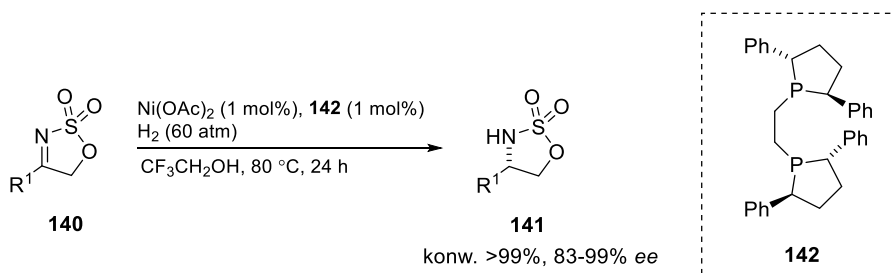
na bazie ligandu typu binafan **123** (Schemat 44).¹⁶⁷ Zastosowanie opracowanego układu katalitycznego w procesie uwodornienia cyklicznych *N*-sulfonyloimin **140** skutkowało utworzeniem produktów aminowych z wysoką wydajnością i doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi (90-99% *ee*). Syntetyczną użyteczność opisanej metodologii zaprezentowano następnie na przykładzie odpowiednich przekształceń cyklicznych amin **141** w enancjomerycznie wzbogacone aminoalkohole z zachowaniem czystości optycznej na tym samym poziomie.



Schemat 44. Reakcja uwodornienia analogów cyklicznych imin (**140**) przy użyciu kompleksu palladowego.

Chiralne kompleksy tytanu, będące pierwszym przykładem katalizatorów opartych na metalach nieszlachetnych, również znalazły zastosowanie w bezpośrednim uwodornieniu układów cyklicznych. Jednak w odróżnieniu od wcześniejszych prac, opracowane przez Buchwalda i Brintzingera katalizatory tytanowe wymagały wysokich ciśnień gazowego H₂ dla stereoselektywnego przebiegu procesu redukcji, a zakres ich stosowalności ograniczony był wyłącznie do kilku prostych cyklicznych imin.^{168,169}

Pomimo tego, że asymetryczne uwodornienie cyklicznych imin zdominowane jest głównie przez kompleksy metali szlachetnych, w literaturze coraz więcej uwagi poświęca się bardziej ekonomicznym i mniej toksycznym rozwiązaniom, szczególnie w odniesieniu do koncepcji zielonej chemii. Potwierdzeniem tego jest najnowsza praca Zhanga z 2019 roku, w której zaproponowano użycie chiralnego katalizatora opartego na taniej soli niklu Ni(OAc)₂ oraz ligandzie typu BPE **142** w redukcji szeregu cyklicznych *N*-sulfonyloimin **140** (Schemat 45).¹⁷⁰ W rezultacie opracowany katalizator niklowy w obecności H₂ jako źródła wodoru okazał się wysoce skuteczny prowadząc do uzyskania zamierzonych cyklicznych amin **141** z całkowitą konwersją substratu oraz doskonałą kontrolą stereochemiczną do 99% *ee*.



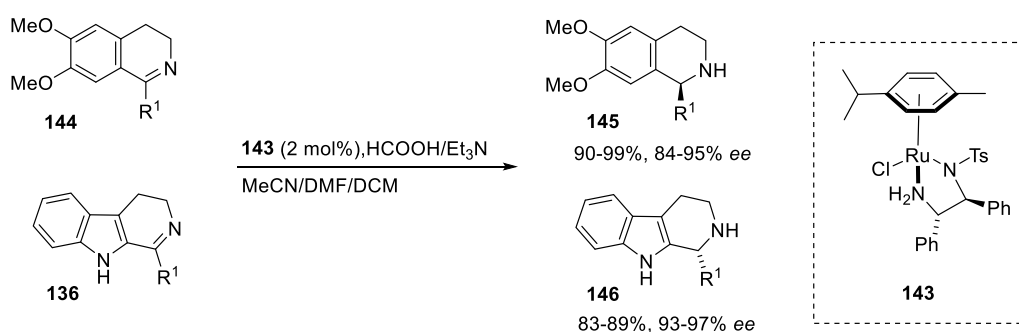
Schemat 45. Reakcja uwodornienia cyklicznych imin (**140**) przy użyciu chiralnego katalizatora niklowego.

3.4. Reakcje przeniesienia wodoru

Reakcja asymetrycznego transferu wodoru (ATH) należy do skutecznych strategii stosowanych w redukcji prochiralnych grup C=O i C=N z wykorzystaniem alternatywnych źródeł wodoru w porównaniu do powszechnie używanych układów wysokich ciśnień gazowego H₂. W ogólnym ujęciu metoda ta polega na selektywnym przeniesieniu (przy udziale chiralnego katalizatora) zarówno anionu wodorkowego i protonu (sumarycznie odpowiada to cząsteczce wodoru) z obecnego w reakcji donora wodoru do jego akceptora, będącego iminą lub ketonem. Największą zaletą reakcji ATH jest przede wszystkim prostota procesu połączona z możliwością użycia tanich i bezpiecznych dla środowiska rozpuszczalników. Chociaż otrzymane związki uboczne (często w lotnej postaci) mogą zostać w łatwy sposób usunięte z układu reakcyjnego, to wykorzystanie proponowanej strategii w syntezie asymetrycznej często skutkuje uzyskaniem pożądaných produktów z niską czystością optyczną.

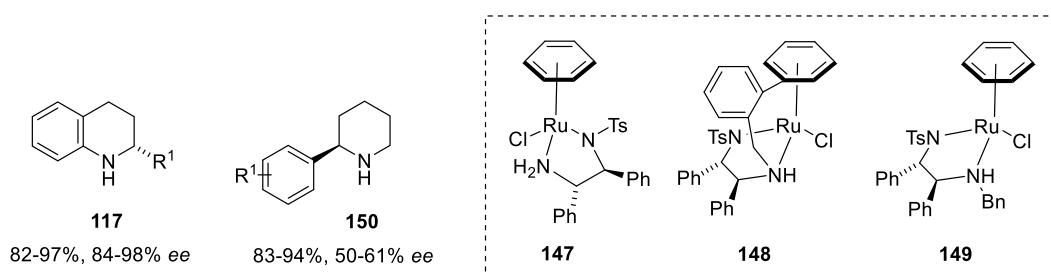
Najszerzej zbadane podejście w reakcjach transferu wodoru obejmuje katalizę chiralnymi kompleksami metali prowadzoną w obecności izopropanolu (znacznie rzadziej innych alkoholi) oraz mieszaniny azeotropowej trietyloaminy i kwasu mrówkowego lub jego soli, jako czynników redukujących. Dotychczas kataliza kompleksami metali uwzględniała zastosowanie katalizatorów opartych głównie na rutenie, rodzie oraz irydzie, natomiast bardziej ekonomiczne rozwiązania wciąż wymagają intensywnych poszukiwań w tym obszarze badań. Z kolei drugi możliwy sposób realizacji metody ATH zakłada reakcje organokatalityczne z wykorzystaniem źródła wodoru w postaci np. estru Hantzscha w ilości stechiometrycznej.¹⁷¹

Znaczący rozwój metody asymetrycznego przeniesienia wodoru do cyklicznych imin nastąpił na przełomie lat 1995–1996 wraz z odkryciem przez zespół Noyoriego wysoce aktywnego katalizatora rutenowego w syntezie optycznie czystych alkoholi drugorzędowych.¹⁷² W tym samym roku autorzy opisali pierwszy przykład zastosowania proponowanego dwufunkcyjnego kompleksu rutenu(II) **143** w redukcji analogów 3,4-dihydroizochinolin **144** oraz 3,4-dihydro-β-karbolin **136** w łagodnych warunkach reakcyjnych (Schemat 46).¹⁷³ Użycie mieszaniny azeotropowej HCOOH/Et₃N pozwoliło otrzymać pożądanę cykliczne aminy **145**, **146** z wysoką kontrolą stereochemiczną (84-97% *ee*).



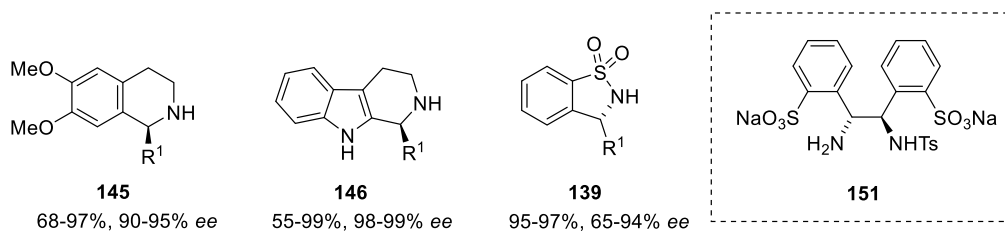
Schemat 46. Asymetryczny transfer wodoru przy użyciu dwufunkcyjnego kompleksu rutenu (**143**).

Rezultaty opublikowane przez Noyorigo z wykorzystaniem kompleksu rutenu(II) zainspirowały naukowców do kontynuacji badań i modyfikacji struktury katalizatora, co umożliwiło rozszerzenie w kolejnych latach zakresu stosowalności metodologii o inne układy cykliczne. Wprowadzone transformacje w kompleksach rutenu(II) odnosiły się głównie do zmiany koordynującego do Ru²⁺ pierścienia *p*-cymenu na benzenowy (**147**),¹⁷⁴ połączenia fragmentu aminowego za pomocą podstawnika benzyłowego z arenem (**148**)¹⁷⁵ lub dołączenia grupy benzyłowej w strukturze diaminy (**149**) (Rysunek 9).¹⁷⁶ Zaprezentowane katalizatory rutenowe charakteryzowały się wysoką aktywnością prowadząc do uzyskania pochodnych piperydyn **150** oraz 1,2,3,4-tetrahydrochinolin **117** z dobrymi wydajnościami oraz czystością optyczną dochodzącą do 98% *ee*.



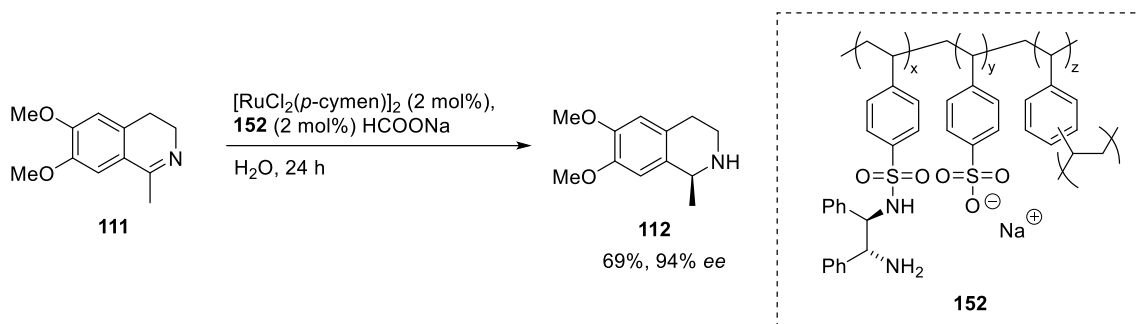
Rysunek 9. Produkty asymetrycznego przeniesienia wodoru przy zastosowaniu zmodyfikowanych kompleksów rutenu(II) (**147–149**).

Dotychczas przytoczone prace wskazują, że reakcje transferu wodoru w początkowych etapach prowadzone były głównie w rozpuszczalnikach organicznych, natomiast całkowicie nie uwzględniano wprowadzenia wody, jako możliwego medium badanej reakcji. W dużej mierze wynikało to z faktu, że rozpuszczalność większości stosowanych chiralnych katalizatorów oraz substratów iminowych jest znacznie słabsza w środowisku wodnym, tym samym utrudniając przeprowadzenie eksperymentu. Jednak stale rozszerzające się obszary zainteresowań zielonej chemii związane z opracowaniem bardziej ekologicznych i ekonomicznych rozwiązań sprawiły, że w 2006 roku grupa Denga z sukcesem opisała metodę przeniesienia wodoru dla cyklicznych imin skuteczną w warunkach wodnych.¹⁷⁷ Aby osiągnąć zamierzony cel, wprowadzono grupy *o*-toluenosulfonowe do struktury chiralnej diaminy **151** oraz zastosowano surfaktant CTAB w układzie reakcyjnym, którego obecność znacznie poprawiła enancjoselektywność procesu redukcji.¹⁷⁸ W rezultacie zastosowany system katalityczny w połączeniu z HCOONa doprowadził do zamierzonych produktów, tj. 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin **145**, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin **146** oraz pochodnych sultamów **139** z wysoką czystością optyczną w zakresie 65-99% *ee* (Rysunek 10).



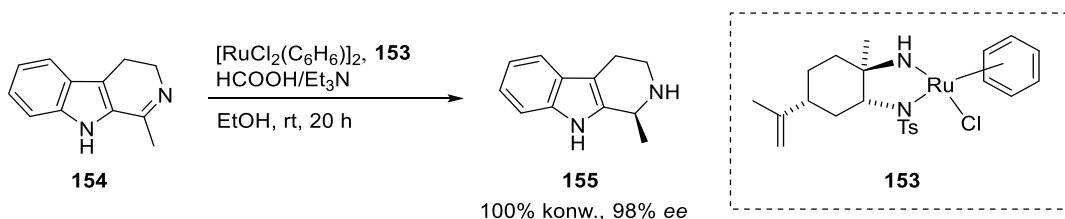
Rysunek 10. Produkty ATH przy użyciu kompleksu rutenu opartego na ligandzie *N*-Ts-DPEDA (**151**).

Zainspirowany pracą Denga, zespół Haraguchi zaproponował w 2009 roku zaangażowanie chiralnego katalizatora rutenowego immobilizowanego na polimerze **152** w redukcji pochodnej 3,4-dihydroizochinoliny **111** w środowisku wodnym (Schemat 47).¹⁷⁹ Stosując opracowany układ katalityczny zsyntetyzowano pożądaną cykliczną aminę **112** z dobrą konwersją substratu i wysoką kontrolą stereochemii produktu równą 94% *ee*. Główną zaletą proponowanej metodologii była możliwość łatwego wyizolowania katalizatora z mieszaniny poreakcyjnej i jego ponownego użycia bez spadku aktywności oraz selektywności w kolejnych cyklach reakcyjnych.



Schemat 47. Asymetryczny transfer wodoru w obecności immobilizowanego na sulfonopolistyrenie (**152**) katalizatora rutenowego w środowisku wodnym.

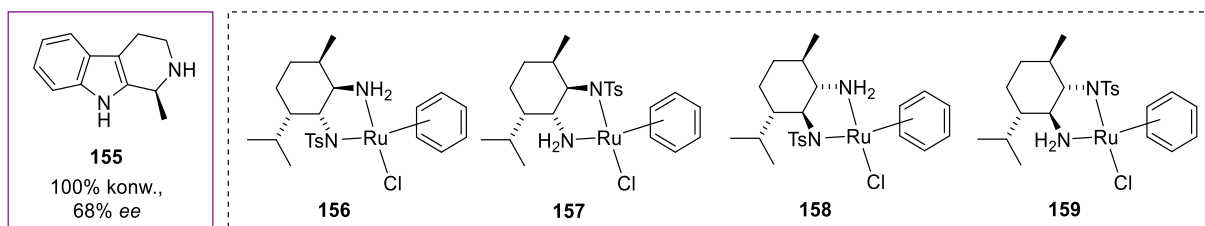
Dalsze badania nad zastosowaniem katalizatorów rutenowych w reakcji ATH cyklicznych imin były skupione głównie na wykorzystaniu monotosylowanych ligandów diaminowych otrzymanych w wyniku odpowiednich przekształceń produktów naturalnych. W 2013 roku grupa Czarnockiego zaprezentowała użycie kompleksu rutenowego z chiralnym ligandem *N*-Ts-diaminowym opartym na strukturze *R*(+)-limonenu **153** w procesie redukcji 1-metylo-3,4-dihydro- β -karboliny **154** (Schemat 48).¹⁸⁰ Zastosowanie zaproponowanych warunków reakcyjnych w obecności mieszaniny azeotropowej HCOOH/Et₃N pozwoliło uzyskać optycznie czysty tetrahydroharman **155** z całkowitą konwersją substratu i nadmiarem enancjomerycznym równym 98%. W swojej pracy naukowej przetestowali również wybrane sole iminiowe, jednak spodziewane produkty aminowe otrzymano w większości przypadków tylko z umiarkowaną enancjoselektywnością.



Schemat 48. Reakcja ATH cyklicznej iminy (**154**) katalizowanej kompleksem rutenu z ligandem *N*-Ts-diaminowym (**153**).

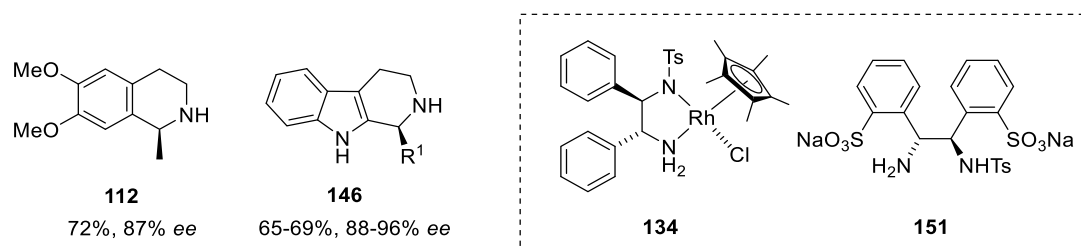
Rozwinięcie tematyki transferu wodoru cyklicznych imin przez zespół Czarnockiego doprowadziło w 2017 roku do opracowania nowych diaminowych kompleksów rutenu opartych na szkielecie terpenu pochodzenia naturalnego: (-)-mentolu **156–159** (Rysunek 11).¹⁸¹ Proces optymalizacji wykazał,

że spośród testowanych katalizatorów rutenowych, największą selektywnością w redukcji imin charakteryzował się chiralny kompleks **158** z udziałem mieszaniny azeotropowej HCOOH/Et₃N. W rezultacie otrzymano spodziewaną 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinę **155** z pełną konwersją substratu i czystością optyczną równą 68%. Przeprowadzone w 2018 roku dalsze modyfikacje struktur proponowanych kompleksów rutenowych pozwoliły autorom znacznie skrócić czas reakcji, natomiast nie zauważono widocznej poprawy stereoselektywności procesu redukcji wiązania C=N cyklicznych imin, która pozostała na poziomie 44-72% *ee*.¹⁸²



Rysunek 11. Struktury opracowanych kompleksów rutenu (**156–159**) przetestowanych w reakcji ATH prowadzącej do otrzymania cyklicznej aminy (**155**).

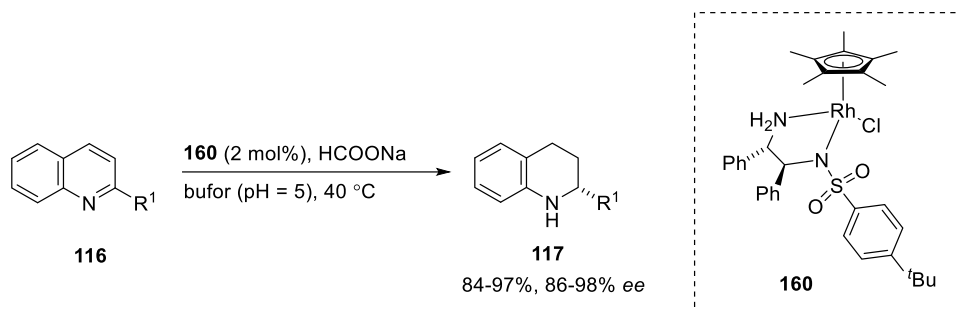
Chociaż w literaturze najczęściej obserwowane podejście w reakcjach przeniesienia wodoru bazuje na katalizie kompleksami rutenu, odmienne strategie angażujące inne metale szlachetne również znalazły zastosowanie w redukcji cyklicznych imin. Wills i współpracownicy zachęteni pozytywnymi wynikami redukcji ketonów z użyciem kompleksu rodu(III) **134**,¹⁸³ w kolejnych latach rozszerzyli jego zakres stosowalności o wybrane układy cykliczne (Rysunek 12).¹⁸⁴ Zamierzone chiralne produkty aminowe **112**, **146** zsyntetyzowano z dobrymi wydajnościami i wysoką kontrolą stereochemiczną (do 96% *ee*). Interesującą alternatywę dla przytoczonej pracy zaproponowała grupa Denga polegająca na wykorzystaniu rozpuszczalnego w wodzie kompleksu rodu(III) połączonego z chiralnym ligandem *N*-Ts-diaminowym **151**, który umożliwił poprawę wydajności oraz czystości optycznej cyklicznej aminy **112** do 93% *ee* (Rysunek 12).¹⁸⁵



Rysunek 12. Produkty (**112**, **146**) otrzymane w reakcjach ATH katalizowanych kompleksami rodu(III).

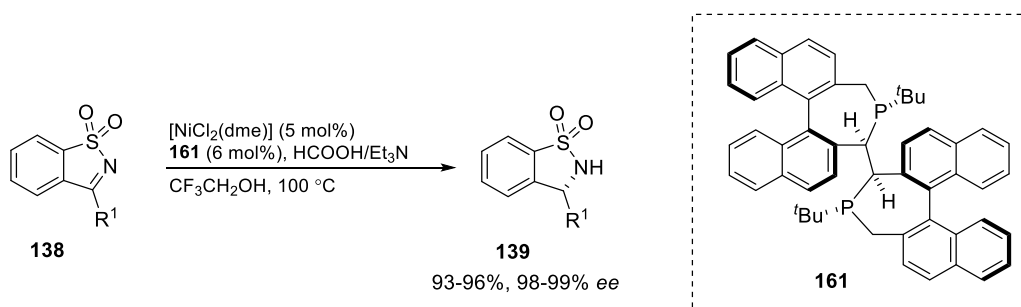
W toku dalszych badań nad metodą ATH katalizowaną kompleksami rodu, szczególną uwagę poświęcono opracowaniu warunków procesu umożliwiających selektywną redukcję wiązania C=N imin w środowisku wodnym, co korzystnie wpłynęłoby zarówno na wartość ekonomiczną i ekologiczną procesu. Przykładem jest publikacja zespołu Xiao z 2009 roku, w której zaprezentowano system

katalityczny oparty o kompleks rodu z ligandem diaminowym **160** zapewniający wysoce enancjoselektywną redukcję szerokiej gamy pochodnych chinolin alkilowo-arylowych **116** w obecności HCOONa (Schemat 49).¹⁸⁶ Zastosowanie wspomnianego katalizatora w roztworze buforowym doprowadziło do pożądaných cyklicznych amin **117** z bardzo dobrą wydajnością i kontrolą stereochemiczną (86-98% *ee*). Z kolei Kelkar zaproponował w 2015 roku ulepszone parametry reakcyjne pozwalające rozszerzyć zakres stosowalności powyższej przemiany transferu wodoru katalizowanej kompleksami rodu o inne układy cykliczne z jednoczesnym zachowaniem wysokiej stereoselektywności procesu redukcji w roztworze wodnym (do 98% *ee*).¹⁸⁷



Schemat 49. Asymetryczny transfer wodoru analogów chinolin (**116**) przy użyciu kompleksu rodu (**160**).

Rosnące zapotrzebowanie w chemii organicznej na bardziej przyjazne środowisku katalizatory zapoczątkowało w kolejnych latach intensywne poszukiwania układów katalitycznych angażujących w reakcjach ATH inne metale przejściowe niż dotychczas przytoczone publikacje opisujące ruten i rod. Przykładem tego jest praca grupy Zhou, w której opisano wykorzystanie wygenerowanych *in situ* kompleksów niklu opartych na (*S*)-binapinie **161** w asymetrycznej reakcji redukcji benzosultamów **138** (Schemat 50).¹⁸⁸ Zastosowanie opracowanego systemu katalitycznego w połączeniu z mieszaniną HCOOH/Et₃N skutkowało otrzymaniem produktów **139** z doskonałą czystością optyczną w zakresie 98-99% *ee*.

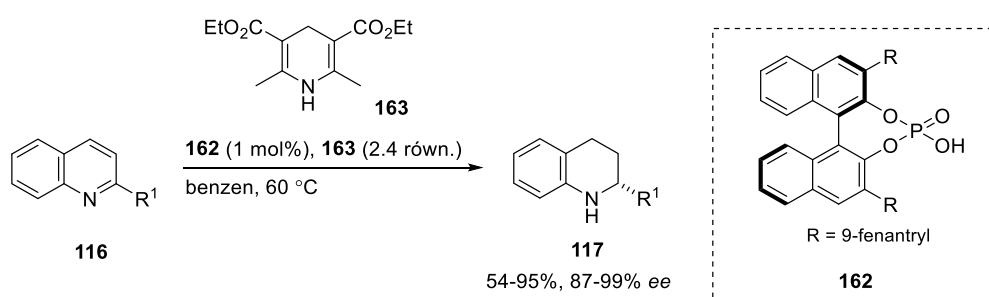


Schemat 50. Asymetryczny transfer wodoru benzosultamów (**138**) katalizowany kompleksem niklu.

Z biegiem czasu zaczęły się pojawiać w literaturze propozycje omawianego przekształcenia przy udziale alternatywnych źródeł wodoru w zestawieniu z szeroko stosowaną w tym obszarze badań mieszaniną azeotropową HCOOH/Et₃N. Jednak zaproponowane wówczas warunki reakcyjne z użyciem

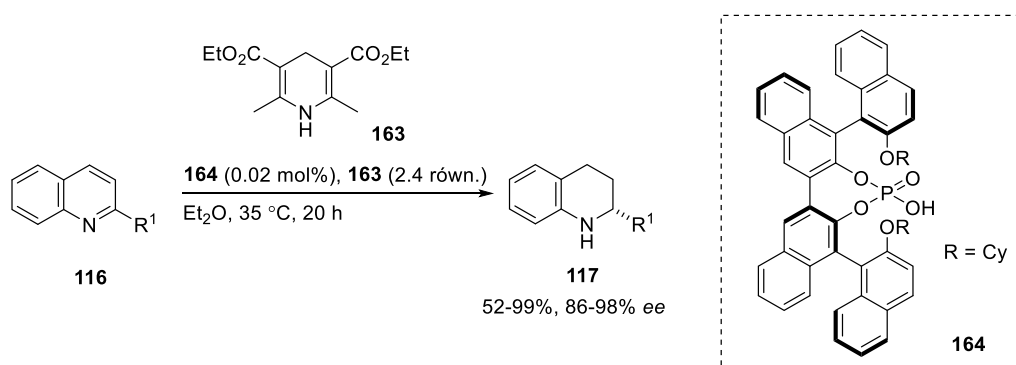
estru Hantzsch oraz w obecności chiralnych kompleksów irydu umożliwiły uzyskanie oczekiwanych pochodnych 1,2,3,4-tetrahydrochinolin tylko z umiarkowaną enancjoselektywnością (10-88% *ee*).¹⁸⁹

Dotychczas asymetrycznym reakjom przeniesienia wodoru do cyklicznych imin przy udziale chiralnych kompleksów metali poświęcono najwięcej uwagi, natomiast w znacznie mniejszym stopniu zbadano jej wariant organokatalityczny. Pierwszą wysoce enancjoselektywną reakcją ATH do układów cyklicznych przebiegającą w obecności organokatalizatora opisał w 2006 roku zespół Ruepinga.¹⁹⁰ Zaproponowany chiralny kwas Brønsteda **162** z udziałem etylowego estru Hantzsch **163** zapewnił wydajną redukcję szeregu pochodnych chinolin **116** do zamierzonych produktów aminowych **117** z doskonałą czystością optyczną (87-99% *ee*) (Schemat 51). Użyteczność opisanej strategii została przez autorów potwierdzona w syntezie wybranych tetrahydrochinolin wykazujących aktywność biologiczną, które otrzymano z wysokim nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 91% *ee*.



Schemat 51. Asymetryczny transfer wodoru analogów chinolin (**116**) przy użyciu organokatalizatora (**162**).

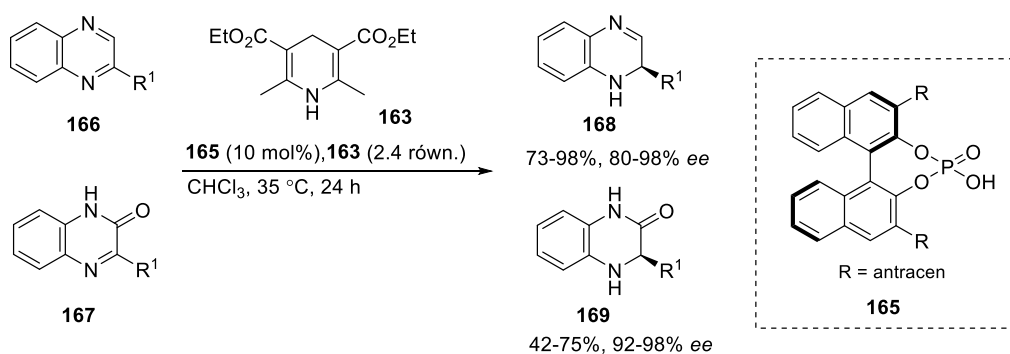
Dwa lata później zespół Du zaprezentował zbliżony układ katalityczny oparty na chiralnej pochodnej kwasu fosforowego **164** w połączeniu z estrem Hantzsch **163** w reakcji redukcji arylowych analogów chinolin **116** (Schemat 52).¹⁹¹ W rezultacie zsyntetyzowano pożądane cykliczne aminy **117** z wysoką kontrolą stereochemiczną (86-98% *ee*), nawet w przypadku bardzo niskiego załadunku katalizatora wynoszącego 0.02 mol%.



Schemat 52. Reakcja ATH pochodnych chinolin (**116**) przy użyciu chiralnego kwasu Brønsteda (**164**).

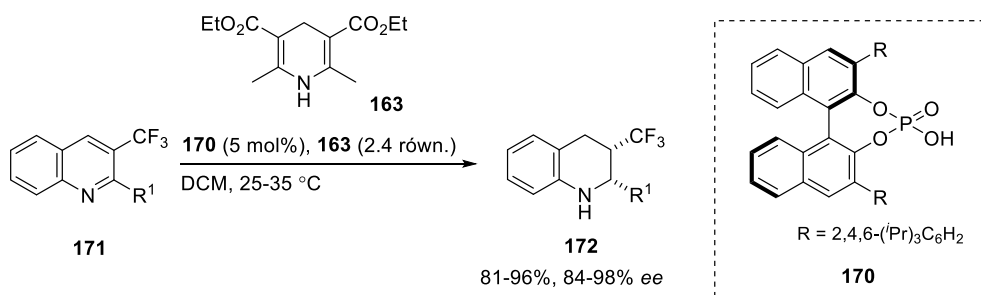
W dalszych badaniach prowadzonych w kierunku opracowania skutecznych organokatalizatorów omawianej przemiany, naukowcy skupili szczególną uwagę na syntezie tetrahydrochinoksalin

i ich pochodnych. Wspomniane związki w optycznie czystej postaci poddawane są ciągłym badaniom w kierunku ich zastosowania w terapii przeciwmalarycznej, bądź stanowią kluczowe składniki syntez potencjalnych produktów leczniczych.¹⁹² W 2010 roku grupa Ruepinga z powodzeniem wykorzystwała 10 mol% chiralnego kwasu Brønsteda **165** w redukcji szeregu chinoksalin **166** oraz chinoksalin-2-onów **167** w obecności estru Hantzsch **163** (Schemat 53).¹⁹³ Spodziewane wzbogacone enancjomerycznie cykliczne aminy **168**, **169** uzyskano z wysoką wydajnością i doskonałą czystością optyczną (80-98% *ee*). Zaangażowanie opisanego systemu katalitycznego w reakcji ATH do odpowiednich 4-podstawionych analogów chinolin umożliwiło dalsze rozszerzenie zakresu substratów ulegających powyższej metodologii z zadowalającą enancjoselektywnością procesu do 90% *ee*.¹⁹⁴



Schemat 53. Reakcja ATH do cyklicznych imin (**166–167**) przy użyciu kwasu Brønsteda (**165**).

Zainspirowana pracami Ruepinga, grupa Zhou zaproponowała w 2014 roku zastosowanie chiralnej pochodnej kwasu fosforowego **170** z udziałem estru Hantzsch **163** w redukcji szeregu 3-(trifluorometylo)chinolin **171** (Schemat 54).¹⁹⁵ Użycie zaledwie 5 mol% kwasu Brønsteda **170** zapewniło wysoką enancjoselektywność reakcji (do 98% *ee*) prowadząc do otrzymania pożądaných amin **172** z prawie całkowitą konwersją substratu. Badania zaprezentowane przez Zhou stanowią przykład wydajnej syntezy optycznie czystych trifluorometylowych pochodnych 1,2,3,4-tetrahydrochinolin cieszących się obecnie ogromnym zainteresowaniem wśród licznych grup badawczych z uwagi na ich wszechstronność oraz liczne zastosowania w przemyśle farmaceutycznym, chemicznym i rolniczym.¹⁹⁶



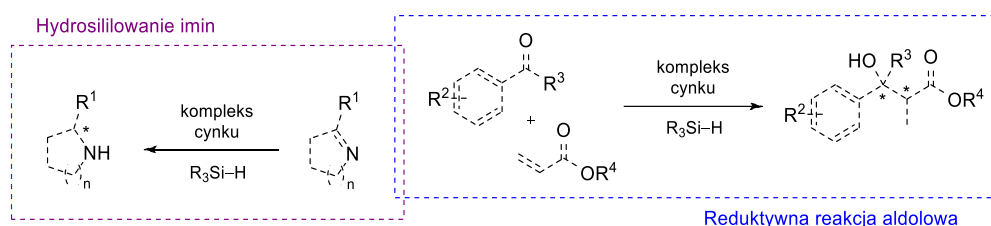
Schemat 54. Asymetryczny transfer wodoru analogów chinolin (**171**) przy użyciu organokatalizatora (**170**).

Część II – badania własne

4. Wprowadzenie i cel badań

Asymetryczna kataliza kompleksami metali wciąż stanowi jeden z ważniejszych obszarów badań chemii organicznej pozwalający tworzyć wiązania typu węgiel–węgiel w sposób stereokontrolowany. Możliwość łatwych transformacji prochiralnych substratów z użyciem katalizatorów w ich odpowiednie produkty w optycznie czystej postaci sprawia, że metoda ta nadal cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem wśród licznych grup badawczych. Chociaż początkowo głównie metale szlachetne zdominowały katalizę asymetryczną, to obecnie działania naukowców mają na celu opracowanie bardziej ekonomicznych i ekologicznych rozwiązań zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami zielonej chemii. Szczególnym przykładem układów katalitycznych spełniających powyższe kryteria są kompleksy cynku, które cechuje niska toksyczność, szeroka dostępność oraz większa trwałość w porównaniu z ich odpowiednikami metali z grupy platynowców, co sprawia, że mogą z powodzeniem zostać wykorzystane jako katalizatory również w syntezie związków biologicznie czynnych.

Optycznie czyste β -hydroksyestry oraz cykliczne aminy należą do dwóch istotnych klas związków organicznych o szerokim zakresie zastosowań i dużym potencjale farmaceutycznym. Dotychczas opracowane strategie pozyskiwania wymienionych chiralnych molekuł wymagają zaangażowania przede wszystkim kompleksów metali szlachetnych, których wysoki koszt i szkodliwy wpływ na organizmy żywe oraz środowisko naturalne stanowią najważniejsze ograniczenia przy wyborze metodologii. Z tego względu celem prowadzonych przeze mnie badań było opracowanie wysoce aktywnych układów katalitycznych opartych na soli cynku, które mogłyby promować dwa typy reakcji z udziałem silanów: reduktywną reakcję aldolową ketonów oraz redukcję prochiralnych cyklicznych imin (Schemat 55). Zastosowanie wybranych reakcji organicznych katalizowanych chiralnymi kompleksami cynku umożliwiłoby bezpośredni dostęp do enancjomerycznie wzbogaconych β -hydroksyestrów i cyklicznych amin w sposób prosty, bezpieczny oraz ekonomiczny.



Schemat 55. Schematyczne ujęcie głównych założeń niniejszej dysertacji.

Inspirację w wyborze tematyki powyższego projektu stanowiły przede wszystkim dotychczasowe osiągnięcia naszego zespołu uzyskane w badaniach skoncentrowanych na asymetrycznych reakcjach hydrosililowania ketonów oraz acyklicznych imin katalizowanych kompleksami cynku.¹⁹⁷ Opracowane systemy katalityczne oparte na połączeniach $Zn(OAc)_2$ z chiralnymi ligandami diaminowymi zapewniły wysoce stereokontrolowany proces redukcji związków karbonylowych (do 97% *ee*) przy jednoczesnym niskim załadunku katalizatora, tym samym będąc punktem wyjścia dla niniejszej rozprawy doktorskiej w poszukiwaniu rozwiązań w przypadku bardziej skomplikowanych układów reakcyjnych.

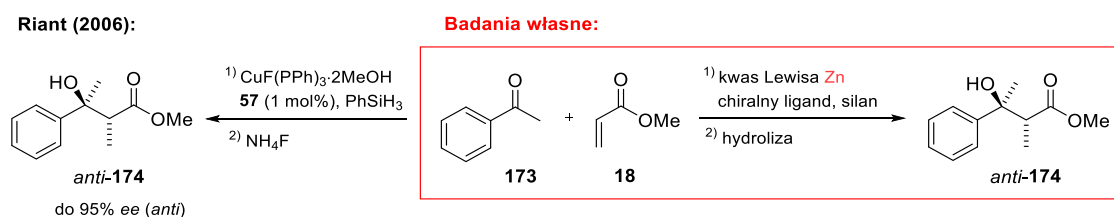
5. Asymetryczna reduktywna reakcja aldolowa ketonów katalizowana kompleksami cynku

Zastosowanie reduktywnej reakcji aldolowej w projektowaniu optycznie czystych β -hydroksyestrów stwarza nieograniczone możliwości dalszych funkcjonalizacji układu, ale również wiąże się z szerokim poszukiwaniem wysoce aktywnych katalizatorów zapewniających enancjoselektywny przebieg procesu. Rosnące zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego chiralnymi β -hydroksyestrami zawierającymi w strukturze motyw trzeciorzędowych alkoholi przy centrum stereogenicznym cząsteczki wymaga opracowania ich stereokontrolowanych syntez ze względu na różną selektywność oraz specyficzność działania takich związków w organizmach żywych, ściśle zależną od konfiguracji absolutnej. Wymienione aspekty stały się głównymi powodami, dla których podjęłam się zbadania zarówno *anti*- i *syn*-selektywnego wariantu reduktywnej reakcji aldolowej z użyciem chiralnych kompleksów cynku umożliwiających dostęp do β -hydroksyestrów o określonej stereochemii w łagodnych warunkach reakcyjnych.

5.1. *Anti*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa

Przełomowe odkrycie przez grupę Revisa reduktywnej reakcji aldolowej w obecności silanów, jako czynników redukujących⁴⁴ zapoczątkowało intensywny rozwój metodologii umożliwiających wydajną syntezę chiralnych β -hydroksyestrów z użyciem odpowiednich ketonów i α,β -nienasyconych estrów. Dotychczas opracowane strategie katalizy chiralnymi kwasami Lewisa wymagają zastosowania kompleksów opartych na połączeniach rodu, bądź rutenu, natomiast wciąż niewiele uwagi poświęcono wykorzystaniu metali bardziej przyjaznych środowisku, ograniczonych głównie do nielicznych przykładów katalizatorów miedziowych.

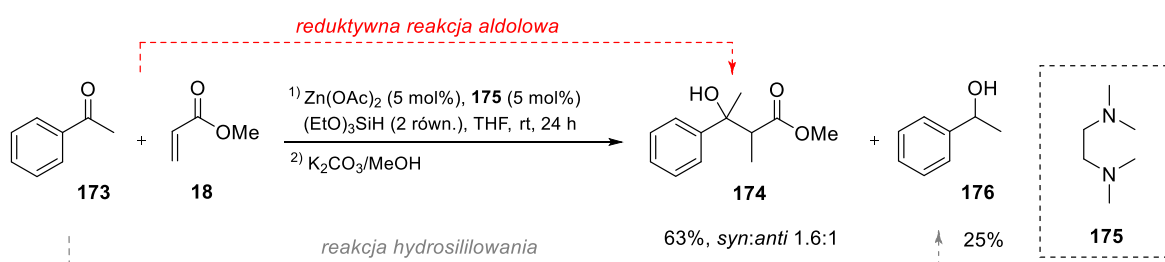
Badania opisane przez zespół Rianta obejmujące *anti*-selektywną reduktywną reakcję aldolową ketonów katalizowaną kompleksami miedzi(I)⁷³ stały się inspiracją dla prowadzonych przeze mnie badań (Schemat 56). Bazując na tym odkryciu, postanowiłam udowodnić, że analogiczna reakcja acetofenonu **173** z akrylanem metylu **18** w obecności silanu oraz układu katalitycznego opartego na połączeniach soli cynku wraz z chiralnymi ligandami również prowadzi do zamierzonych optycznie czystych β -hydroksyestrów **174** w sposób wydajny i wysoce enancjoselektywny.



Schemat 56. Pionierska praca Rianta stanowiąca inspirację do podjęcia badań opisanych w rozprawie doktorskiej.

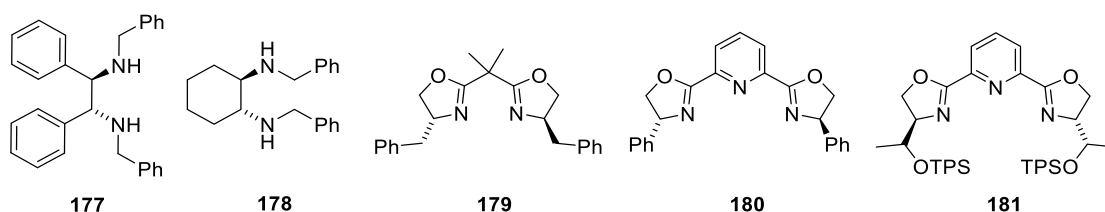
5.1.1. Dobór chiralnych ligandów oraz kwasów Lewisa na bazie cynku

Przystępując do realizacji badań zakładających katalizę reduktywnej reakcji aldolowej ketonów chiralnymi kompleksami cynku, w pierwszej kolejności konieczne było sprawdzenie słuszności założeń niniejszego projektu. Proponowana przeze mnie koncepcja wymagała zbadania możliwości utworzenia enolanów cynku z odpowiednich α,β -nienasyconych estrów wykorzystując do tego wygenerowany *in situ* kompleks wodoru cynku. W celu weryfikacji założeń postanowiłam początkowo przeprowadzić modelową reduktywną reakcję aldolową pomiędzy acetofenonem **173** a akrylanem metylu **18** w wariacie nieasymetrycznym, tak aby w przypadku potwierdzenia możliwości promowania reakcji kompleksem cynku poddać optymalizacji jej wersję enancjoselektywną. Zgodnie z oczekiwaniami, zastosowanie achiralnego ligandu *N*-donorowego TMEDA **175** (5 mol%) w połączeniu z $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) oraz w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako donora wodoru doprowadziło po hydrolizie zasadowej do spodziewanych β -hydroksyestrów **174** w formie mieszaniny diastereoizomerów z 63% wydajnością (Schemat 57). W proponowanych warunkach reakcyjnych obserwowałam również zachodzenie ubocznej reakcji hydrosililowania acetofenonu **173**, jednak utworzony 1-fenyletanol **176** stanowił tylko 25% wydajności całego procesu.



Schemat 57. Modelowa reduktywna reakcja aldolowa katalizowana achiralnym kompleksem cynku.

Uzyskane obiecujące rezultaty badań jednoznacznie potwierdzające możliwość katalizowania reduktywnej reakcji aldolowej kompleksami cynku, zachęciły mnie do zaangażowania w kolejnym kroku najczęściej stosowanych w literaturze połączeń chiralnych ligandów *N*-donorowych z kwasami Lewisa zapewniających wysokie indukcje asymetryczne w wybranych przekształceniach z udziałem silanów.⁷ Dysponując reakcją modelową, zdecydowałam się sprawdzić ligandy oparte na strukturze diamin **177**, **178** oraz typu *box* **179** i *pybox* **180**, **181** w różnych kombinacjach z handlowo dostępnymi solami cynku: $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2 oraz ZnEt_2 (Rysunek 13).

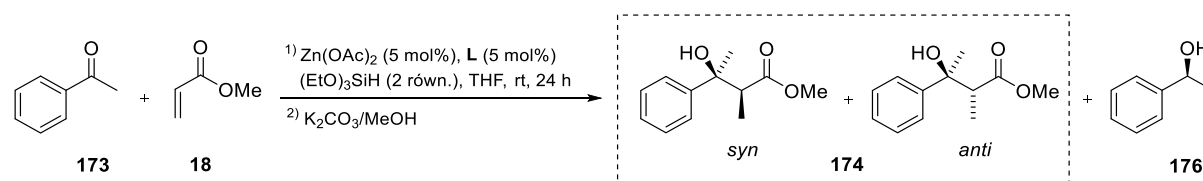


Rysunek 13. Struktury ligandów *N*-donorowych testowanych w modelowej reakcji katalizowanej kompleksami cynku.

Spośród wymienionych optycznie czystych związków, wyłącznie **179**, **180** są komercyjnie dostępne, natomiast pozostałe ligandy diaminowe **177**, **178** oraz zatłoczony sterycznie *pybox* **181** przygotowałam w oparciu o dostępne procedury literaturowe.^{198,199} Czystość otrzymanych ligandów potwierdziłam odpowiednio widmami ¹H i ¹³C NMR, pomiarami skręcalności właściwej, a w przypadku związku **178** dodatkowo przeprowadzonym pomiarem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z chiralną fazą stacjonarną.

Przetestowane w modelowej reakcji układy katalityczne bazujące na kompleksach Zn(OAc)₂ z wybranymi ligandami *N*-donorowymi oraz w obecności (EtO)₃SiH jako źródła wodoru doprowadziły we wszystkich przypadkach do otrzymania spodziewanych β-hydroksyestrów **174** w postaci mieszaniny diastereoizomerów (Tabela 1). Przeprowadzone na tym etapie wstępne badania wykazały, że najwyższą wydajność i chemoselektywność omawianego procesu gwarantuje kompleks Zn(OAc)₂-diamina **177** (Tabela 1, pozycja 1). Wspomniany ligand diaminowy **177**, mimo że zapewnił niską czystość optyczną pożądanego izomeru *anti*, to gwarantował zadowalającą wydajność opisanego przekształcenia równą 70%. W przypadku pozostałych kompleksów Zn(OAc)₂ opartych na strukturze *trans*-cykloheksylo-1,2-diaminy **178**, typu *box* **179** i *pybox* **180**, **181** zaobserwowałam znaczny spadek chemoselektywności reakcji oraz preferencyjne tworzenie się ubocznego alkoholu drugorzędowego **176**.

Tabela 1. Wybór struktury ligandu w reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂.



L.p.	Ligand [L]	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c	
		(174)	(176)		<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	177	70	24	1.3:1	14	16
2	178	36	12	1.4:1	rac	12
3	179	29	74	2.6:1	rac	15
4	180	32	21	2.0:1	18	8
5	181	57	42	2.6:1	12	16

Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (5 mol%), chiralny ligand **L** (5 mol%), (EtO)₃SiH (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), THF bezwodny (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

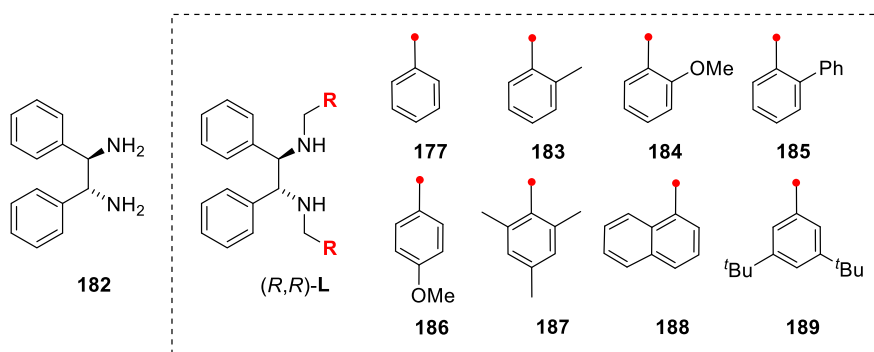
Z kolei zastąpienie stosowanej soli octanu cynku innymi dostępnymi handlowo kwasami Lewisa z udziałem proponowanych chiralnych ligandów *N*-donorowych okazało się całkowicie nieskuteczne. W rezultacie doprowadziło to do znacznego pogorszenia wydajności reduktywnej reakcji aldolowej lub

wręcz zahamowania jej przebiegu (pełne zestawienie wyników zamieściłam w Części III – dane eksperymentalne, rozdział 13, Tabela S1).

Na podstawie otrzymanych wstępnych wyników oraz kierując się w początkowym etapie projektu głównie parametrami, takimi jak wydajność i chemoselektywność reakcji, zdecydowałam się w dalszym procesie optymalizacji wykorzystać chiralny kompleks $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ oparty na strukturze ligandu (*R,R*)-1,2-difenyloetylenodiaminowego **177**, uwzględniając również konieczność sprawdzenia innych jego pochodnych w celu określenia optymalnej struktury zaproponowanego katalizatora cynkowego.

5.1.2. Optymalizacja parametrów *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej

Uzyskane pozytywne rezultaty wstępnie przeprowadzonych badań nad *anti*-selektywną reduktywną reakcją aldolową ketonów pozwoliły mi wyłonić obiecujący katalizator bazujący na połączeniu $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -diaminy, który zapewniał zadowalającą chemoselektywność i wydajność procesu. Z tego względu optymalizację modelowej reakcji postanowiłam rozpocząć od ustalenia optymalnej struktury wybranego kompleksu cynkowego, który promowałby modelową reakcję w sposób wysoce stereokontrolowany. Swoją uwagę skupiłam przede wszystkim na sprawdzeniu wpływu zmiany podstawników w pierścieniu aromatycznym macierzystej (*1R,2R*)-1,2-difenyloetylenodiaminy **182** na enancjoselektywność reakcji, kierując się przy tym zróżnicowaniem elektronowym oraz sterycznym wybranych podstawników arylowych (Rysunek 14).

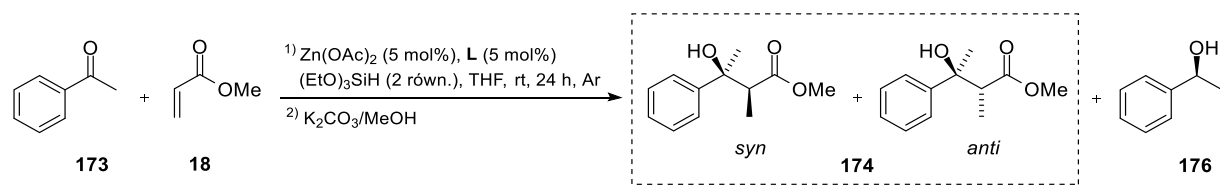


Rysunek 14. Struktury chiralnych ligandów diaminowych testowanych w modelowej reakcji katalizowanej kompleksami $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.

Przedstawiona powyżej seria ligandów **183–189** nie jest dostępna handlowo, dlatego w pierwszej kolejności dokonałam niezbędnych syntez zgodnie z procedurą literaturową polegającą na reakcji substytucji nukleofilowej optycznie czystej (*1R,2R*)-1,2-difenyloetylenodiaminy **182** z halogenkami metyloarylowymi.^{197c} Czystość otrzymanych chiralnych ligandów **183–189** została potwierdzona widmami ^1H i ^{13}C NMR oraz dodatkowo pomiarami skręcalności właściwej.

W kolejnym kroku postanowiłam przetestować odpowiednio wygenerowane *in situ* kompleksy $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ oparte na strukturze zsyntetyzowanych ligandów diaminowych **183–189** w modelowej reakcji prowadzonej w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako źródła wodoru (Tabela 2). Dla porównania aktywności katalitycznej katalizatorów cynkowych bazujących na ligandach *N*-benzylowych (**177**, **183–189**), w badanym przekształceniu wykorzystałam również wyjściową chiralną diaminę **182**.

Tabela 2. Dobór odpowiedniego ligandu diaminowego dla modelowej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów przy zastosowaniu kompleksów $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.



L.p.	Ligand [L]	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c	
		(174)	(176)		<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	177	70	24	1.3:1	14	16
2	182	36	18	1.7:1	rac	rac
3	183	68	31	2.5:1	15	12
4	184	75	15	1.7:1	10	15
5	185	54	33	3.8:1	9	16
6	186	73	ślady	1.8:1	8	10
7	187	54	23	2.7:1	9	16
8	188	41	44	2.4:1	8	16
9	189	55	21	1.6:1	22	48
10 ^d	189	48	18	1.8:1	15	35
11 ^e	189	58	26	1.9:1	13	20

Warunki reakcji: $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), chiralny ligand **L** (5 mol%), $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), THF bezwodny (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ^1H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną. [d] $\text{Zn}(\text{OCOEt})_2$ oraz [e] $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ użyte zamiast $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.

Na podstawie uzyskanych wyników zebranych w Tabeli 2 można zauważyć, że enancjoselektywność modelowej reakcji silnie zależała od struktury użytego w kompleksie chiralnego ligandu diaminowego. Umieszczenie w pozycji *orto* pierścienia fenyłowego podstawników elektronodonorowych i elektroakceptorowych (**183–185**) zapewniało niską stereoselektywność reakcji poniżej 20% *ee* (Tabela 2, pozycje 3–5). Najprawdopodobniej zwiększenie zatłoczenia sterycznego w pobliżu centrum reakcyjnego utrudnia efektywne przeniesienie wodoru z kompleksu cynkowego do α,β -nienasyconego estru powodując spadek enancjoselektywności procesu. Zapewne z tej samej przyczyny zastosowanie ligandu będącego pochodną izodurenu **187** również okazało się

nieskuteczne prowadząc do pożądanej mieszaniny produktów **174** z niską stereokontrolą przemiany (Tabela 2, pozycja 7).

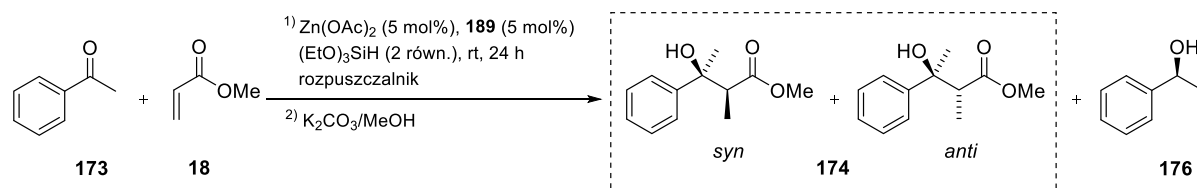
Spśród testowanych *N*-benzylowych pochodnych diamin, wyłącznie ligand posiadający duże objętościowo grupy *tert*-butylowe w pozycjach *meta* **189** umożliwił uzyskanie β -hydroksyestrów z umiarkowaną wydajnością równą 55% i czystością optyczną sięgającą 48% *ee* dla izomeru *anti* **174b** (Tabela 2, pozycja 9). Pomimo obserwowanej niskiej diastereoselekcji (przeważającej we wszystkich przypadkach na korzyść produktu *syn*), akceptowalna chemoselektywność całego procesu z udziałem kompleksu Zn(OAc)₂–diamina **189** i obiecujące nadmiary enancjomeryczne zachęciły mnie do kontynuacji badań nad *anti*-selektywną reduktywną reakcją aldolową.

Mając na uwadze znaczenie wprowadzonego ligandu **189** w układzie katalitycznym na enancjoselektywność badanego przekształcenia, przed przystąpieniem do dalszego procesu optymalizacji postanowiłam sprawdzić, czy zastosowanie innych kwasów Lewisa bazujących na strukturze Zn(OAc)₂ może wpłynąć pozytywnie na kontrolę stereochemiczną powstających β -hydroksyestrów. Próby zaangażowania Zn(CF₃CO₂)₂ i Zn(OCOEt)₂ doprowadziły jednak wyłącznie do pogorszenia wydajności oraz czystości optycznej produktu *anti*-**174** (Tabela 2, pozycje 10–11).

W kolejnym etapie badań przystąpiłam do optymalizacji warunków *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej sprawdzając wpływ parametrów, takich jak: typ rozpuszczalnika, dobór silanu, załadunek katalizatora, czas oraz temperatura prowadzonych reakcji na wydajność i enancjoselektywność procesu. Dotychczasowe prace naszego zespołu opisujące asymetryczne hydrosililowanie prochiralnych ketonów katalizowanych kompleksami cynku wykazały, że stereoselektywny przebieg redukcji w dużym stopniu zależy od czynników związanych z rodzajem rozpuszczalnika i użytym silanem.^{197b,c} Z tego względu przy optymalizacji warunków modelowego procesu szczególną uwagę skupiałam na doborze odpowiedniego medium reakcji, kierując się przy jego wyborze zarówno różną polarnością oraz właściwościami koordynacyjnymi (Tabela 3).

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów zauważyłam poprawę enancjoselektywności oraz wydajności badanego przekształcenia w przypadku użycia analogów ksylenów (Tabela 3, pozycje 2–5). Wykorzystanie *m*-ksylenu pozwoliło otrzymać spodziewaną mieszaninę β -hydroksyestrów z wyższą wydajnością (68%) i umiarkowaną czystością optyczną równą 58% *ee* dla izomeru *anti* (Tabela 3, pozycja 3). Co więcej, zastosowanie wspomnianych warunków umożliwiło w omawianej reakcji prawie całkowicie wyeliminować tworzenie się niepożądanego 1-fenyletanolu **176**. Z kolei przetestowanie rozpuszczalników koordynujących (np. THF, DME) doprowadziło do spadku stereokontroli oraz wydajności procesu, a w przypadku użycia MeCN i MeOH zaobserwowałam nawet całkowite zahamowanie przebiegu reakcji (Tabela 3, pozycje 1 i 6–7 vs. 10–11).

Tabela 3. Badanie wpływu doboru rozpuszczalnika na przebieg modelowej reakcji katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–diamina (**189**).



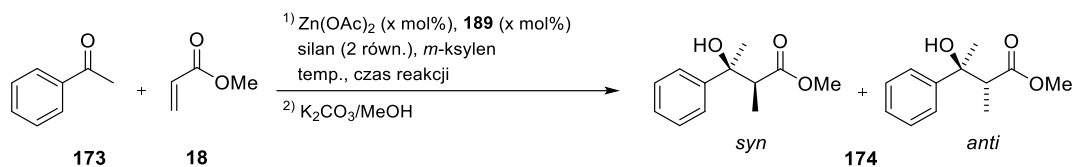
L.p.	Rozpuszczalnik	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c	
		(174)	(176)		<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	THF	55	21	1.6:1	22	48
2	toluen	72	16	1.3:1	22	56
3	<i>m</i> -ksylen	68	ślady	1.4:1	26	58
4	<i>o</i> -ksylen	56	9	1.4:1	27	56
5	<i>p</i> -ksylen	66	11	1.4:1	22	56
6	DME	43	ślady	1.7:1	29	46
7	1,4-dioksan	55	ślady	1.5:1	28	50
8	DCM	67	17	1.7:1	29	46
9	Et ₂ O	65	22	1.3:1	23	47
10	MeCN	b.r.	7	-	-	-
11	MeOH	b.r.	15	-	-	-

Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (5 mol%), chiralny ligand **189** (5 mol%), (EtO)₃SiH (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), rozpuszczalnik (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Następnym zbadanym przeze mnie parametrem w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej był właściwy wybór silanu jako donora wodoru, niezbędny do wygenerowania *in situ* odpowiedniego enolanu cynku (Tabela 4). Spośród przetestowanych czynników redukujących w modelowej reakcji prowadzonej w *m*-ksylenie, wciąż jej najwyższą selektywność zapewniał (EtO)₃SiH (Tabela 4, pozycja 4). Z kolei próby zastąpienia silanu posiadającego w strukturze grupy alkoksylowe na PhSiH₃ lub polimeryczny PMHS skutkowały wyłącznie zahamowaniem konwersji substratów (Tabela 4, pozycje 1–2).

Kolejny etap optymalizacji poświęciłam określeniu wpływu ilości użytego katalizatora oraz zmiany temperatury układu reakcyjnego na kontrolę stereoselektywności badanej przemiany. Zgodnie z oczekiwaniami, obniżenie temperatury prowadzonego procesu początkowo do 4 °C umożliwiło po 48 h poprawę czystości optycznej pożądanego izomeru *anti* do 66% *ee* (Tabela 4, pozycja 6). Jednak próby obniżenia wartości temperatury do –30 °C okazały się nieskuteczne w przypadku użycia 5 mol% katalizatora powodując znaczne spowolnienie szybkości reakcji, która doprowadziła do powstania β-hydroksyestrów tylko w śladowych ilościach (Tabela 4, pozycja 7).

Tabela 4. Dobór warunków reakcyjnych dla *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–diamina (**189**).



L.p.	Silan	T [°C]	Czas [h]	Ilość kat. [mol%]	Wydajność [%] ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c	
							<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	PhSiH ₃	rt	24	5	b.r.	-	-	-
2	PHMS	rt	24	5	b.r.	-	-	-
3	(EtO) ₂ MeSiH	rt	24	5	15	1.4:1	24	56
4	(EtO) ₃ SiH	rt	24	5	68	1.4:1	26	58
5	(EtO) ₃ SiH	4	24	5	68	1.3:1	24	62
6	(EtO) ₃ SiH	4	48	5	76	1.2:1	26	66
7	(EtO) ₃ SiH	-30	48	5	ślady	-	-	-
8	(EtO) ₃ SiH	-30	48	10	21	1.9:1	16	80
9	(EtO) ₃ SiH	-30	72	10	46	1.8:1	23	77
10	(EtO) ₃ SiH	-30	48	15	40	1.4:1	16	78
11	(EtO) ₃ SiH	-30	72	15	73	1.4:1	6	82
12	(EtO) ₃ SiH	-30	48	20	75	1.8:1	22	77

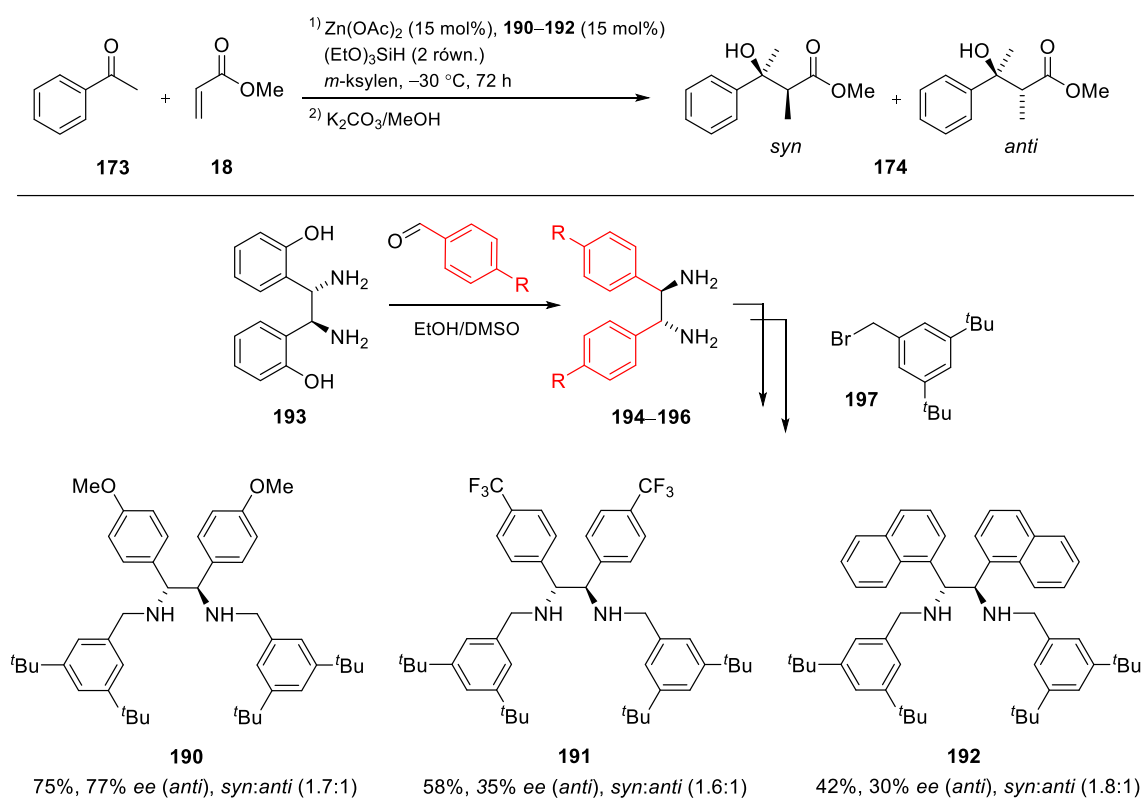
Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (x mol%), chiralny ligand **189** (x mol%), silan (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), *m*-ksylen (1 mL). [a] Ilość produktów **174** w postaci mieszaniny diastereoizomerów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny (*syn:anti*) wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Przeprowadzone dalsze badania wykazały, że kluczowy wpływ na indukcję asymetryczną modelowej reakcji miało zwiększenie ilości katalizatora w układzie reakcyjnym prowadzonym w temperaturze -30 °C. Wykorzystanie 10 mol% kompleksu Zn(OAc)₂–diamina **189** skutkowało utworzeniem zamierzonego produktu o konfiguracji *anti* z wysoką kontrolą enancjoselektywności sięgającą 80% *ee*, ale niskim stopniem przereagowania substratów (Tabela 4, pozycja 8). Dopiero w momencie zwiększenia załadunku katalizatora do 15 mol% z równoczesnym wydłużeniem czasu trwania eksperymentu (72 h) zaobserwowałam widoczną poprawę wydajności reakcji sięgającą 73% z zachowaniem czystości optycznej pożądanego adduktu *anti* na wysokim poziomie 82% *ee* (Tabela 4, pozycja 11). Natomiast kolejne zwiększenie ilości użytego kompleksu cynku (20 mol%) przyczyniło się jedynie do nieznacznego spadku kontroli stereochemicznej izomeru *anti* do 77% *ee* (Tabela 4, pozycja 12).

Mając wybrane najlepsze warunki dla *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów, ostatni etap procesu optymalizacji poświęciłam próbie poddania modyfikacji ligandu **189** w kompleksie

Zn(OAc)₂ poprzez zmianę gęstości elektronicznej wyjściowej diaminy, zrealizowaną dzięki wprowadzeniu grup elektronodonorowych i elektronoakceptorowych w obrębie struktury ligandu **189** mogących umożliwić dalszą poprawę stereokontroli modelowej reakcji. Transformacje wokół rdzenia analogu (*R,R*)-difenyletylenodiaminy **189** związane były głównie ze zmianą właściwości elektronowych wprowadzonych podstawników znajdujących się w pozycji *para* **190–192** (Schemat 58).

Niezbędne chiralne ligandy diaminowe **190–192** przygotowałam w oparciu o zaproponowaną dwuetapową ścieżkę syntetyczną obejmującą wykorzystanie optycznie czystej wyjściowej (1*S*,2*S*)-1,2-bis(2-hydroksyfenylo)etylenodiaminy **193** (Schemat 58). Zastosowanie przegrupowania diaza-Cope'a opracowanego przez zespół China doprowadziło do otrzymania spodziewanych (*R,R*)-difenyletylenodiamin **194–196**,²⁰⁰ które poddałam następnie substytucji nukleofilowej z bromkiem 3,5-di-*tert*-butylobenzylu **197** według opisanego w literaturze protokołu.^{197c} Poprawność uzyskanych struktur chemicznych ligandów **190–192** oraz ich czystość potwierdziłam widmami ¹H i ¹³C NMR, IR, pomiarami skręcalności właściwej oraz pomiarami HRMS.



Schemat 58. Synteza sterycznie zatłoczonych ligandów diaminowych (**190–192**) oraz rezultaty badań z ich udziałem w modelowej reakcji katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂.

Niestety, zastosowanie w modelowej reakcji wygenerowanych *in situ* kompleksów Zn(OAc)₂ na bazie zmodyfikowanych ligandów **190–192** nie wpłynęło znacząco na poprawę wydajności i enancjoselektywności badanego przekształcenia. W wyniku przeprowadzonego procesu z udziałem ligandu posiadającego w obrębie struktury grupy elektronodonorowe **190** otrzymałam izomer *anti*

z 75% wydajnością i niższą czystością optyczną wynoszącą 77% *ee* (Schemat 58). Dla pozostałych przypadków obserwowałam z kolei negatywny wpływ ligandów **191**, **192** na indukcję asymetryczną, co w konsekwencji doprowadziło do znacznego spadku kontroli stereochemii powstających produktów (Schemat 58). Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że obecność w strukturze kompleksu Zn(OAc)₂ podstawników elektronoakceptorowych obniża aktywność i stereoselektywność katalizatora w modelowej reakcji nawet do 30% *ee*.

Wobec braku widocznej poprawy enancjoselektywności omawianej przemiany z użyciem zmodyfikowanych ligandów oraz mając na uwadze wyniki uzyskane w całym procesie optymalizacji, ostatecznie stwierdziłam, że zastosowanie kompleksu Zn(OAc)₂–diamina **189** (15 mol%) w układzie reakcyjnym prowadzonym w *m*-ksylenie oraz temperaturze –30 °C gwarantuje po 72 h w obecności (EtO)₃SiH jako donora wodoru najlepsze rezultaty w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów.

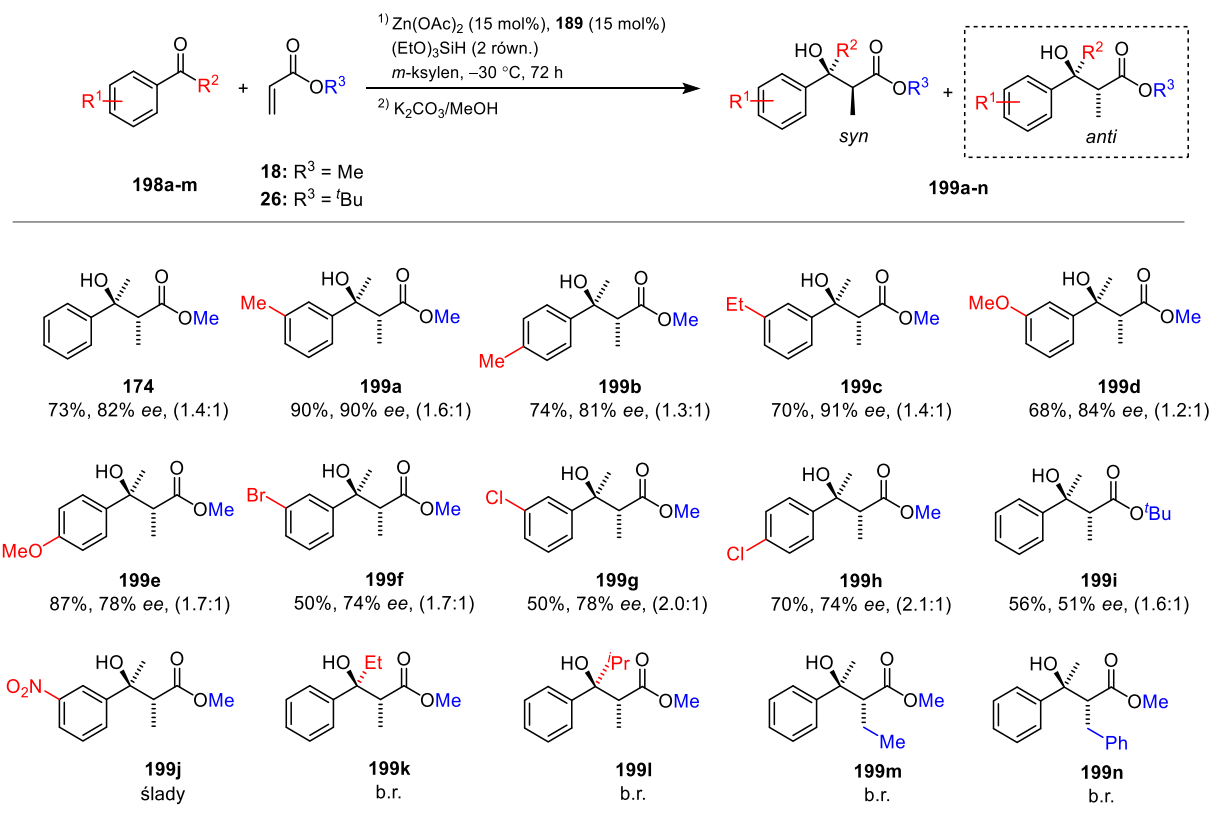
5.1.3. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia

Mając opracowane i zoptymalizowane warunki reakcyjne, w kolejnej części badań postanowiłam sprawdzić uniwersalność zaproponowanej metodologii *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów. W tym celu wykorzystywałam różne pronukleofile oparte na α,β -nienasyconych estrach z udziałem szeregu akceptorów będących alifatyczno-aryłowymi oraz heteroaromatycznymi związkami karbonyłowymi.

Przystępując do realizacji zadania konieczne było przygotowanie wzorców racemicznych niezbędnych do wyznaczenia wartości nadmiarów enancjomerycznych dla otrzymanych β -hydroksyestrów przy pomocy HPLC z chiralną fazą stacjonarną. Odpowiednie związki racemiczne przygotowałam w oparciu o reakcję Reformatskiego angażującą α -bromoester z ketonami według dostępnej procedury literaturowej.²⁰¹ Struktury chemiczne oraz czystość zsyntetyzowanych związków zostały potwierdzone widmami ¹H i ¹³C NMR oraz pomiarami HPLC.

W dalszym etapie przeprowadziłam właściwą część badań nad *anti*-selektywną reduktywną reakcją aldolową katalizowaną kompleksem Zn(OAc)₂ z ligandem diaminowym **189** wykorzystując do tego różnorodne ketony alifatyczno-aromatyczne **198a–m** w połączeniu z α,β -nienasyconymi estrami głównie opartymi na strukturze akrylanu metylu **18** (Schemat 59). W wyniku przeprowadzonych eksperymentów otrzymałam enancjomerycznie wzbogacone β -hydroksyestry **199a–i** z bardzo dobrymi wydajnościami (50-90%) oraz wysoką czystością optyczną izomerów *anti* sięgającą 91% *ee*.

Analiza uzyskanych wyników pokazała, że zarówno rodzaj i położenie wprowadzonego podstawnika do pierścienia aromatycznego ketonu odgrywa znaczącą rolę w selektywności badanej reakcji. W przypadku ketonów posiadających grupy funkcyjne w pozycji *meta* pierścienia fenylowego



[a] Wydajności odnoszą się do mieszaniny diastereoizomerów wyizolowanych po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek *syn:anti* przedstawiony w nawiasach i wyznaczony na podstawie widm ¹H NMR.

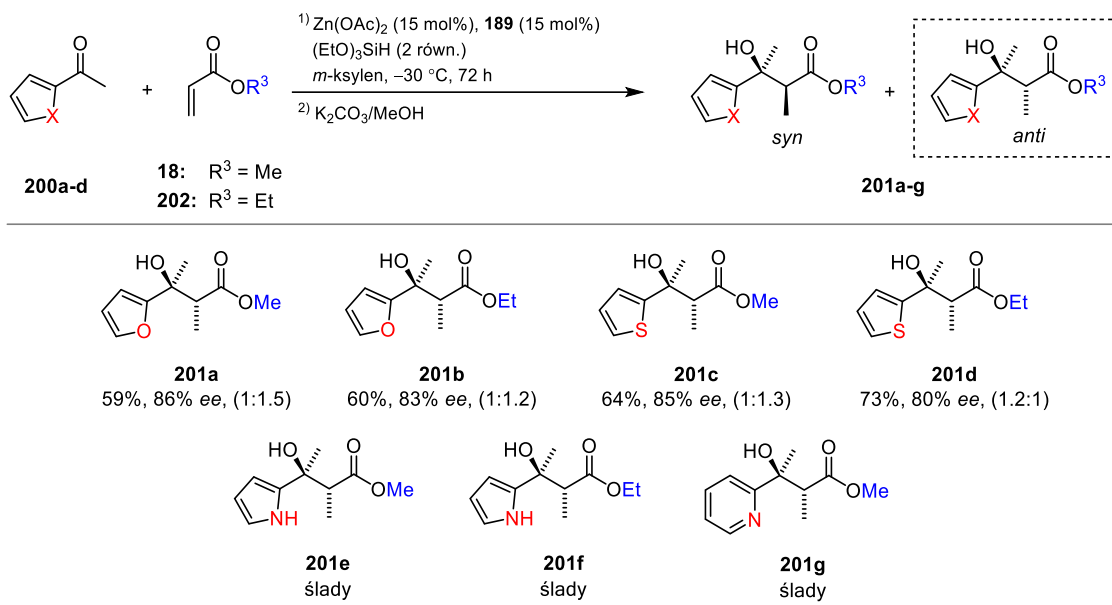
Schemat 59. Badanie zakresu stosowalności opracowanej *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej arylowych ketonów katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–(**189**).^{a-b}

otrzymałam β-hydroksyestry z nadmiarem enancjomerycznym w przedziale 71-91%, natomiast dla *para*-podstawionych produktów zaobserwowałam spadek ich czystości optycznej do 74% *ee* dla **199h**. Zastąpienie podstawników elektronoakceptorowych na elektronodonorowe w pierścieniu aromatycznym ketonów doprowadziło do znaczącej poprawy wydajności i enancjoselektywności reakcji. Dodatkowo, obecność grup alkilowych w pozycji *meta* pierścienia fenyłowego skutkowałą utworzeniem enancjomerycznie wzbogaconych analogów alkoholi **199a** oraz **199c** z wysoką kontrolą selektywności (do 91% *ee*), podczas gdy ich zamiana na grupę silnie donującą elektrony (–OMe) obniżyła zarówno wydajność i czystość optyczną produktu **199d** do 84% *ee*.

Następnie sprawdziłam, jak modyfikacja łańcucha alifatycznego w strukturze α,β-nienasyconego estru, bądź ketonu wpłynie na kontrolę stereochemii powstających β-hydroksyestrów. Zastąpienie podstawnika metylowego na dużo bardziej objętościową grupę *tert*-butylową przyczyniło się jednak wyłącznie do spadku wydajności i enancjoselektywności reakcji do 51% *ee* (**174** vs. **199i**). Natomiast w przypadku wykorzystania ketonów z dłuższymi łańcuchami alkilowymi nie obserwowałam tworzenia się pożądaných produktów **199k–l**. Prawdopodobnie obecność rozbudowanych przestrzennie grup, takich jak np. izopropylowa (**199l**) w otoczeniu grupy karbonyłowej ketonu powoduje zbyt dużą przeszkodę steryczną uniemożliwiającą szybkie zajście reakcji z wygenerowanym *in situ* enolanem

cynku. Niestety, podobna sytuacja wystąpiła w momencie zastosowania w reduktywnej reakcji aldolowej bardziej rozgałęzionych strukturalnie akrylanów (**199m–n**) stanowiących odczynniki pronukleofilowe tej przemiany. Z kolei próba wykorzystania 3-nitroacetofenonu w badanym procesie doprowadziła tylko do śladowych ilości produktu **199j**. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami literaturowymi niezależnych prac Adolfssona i Nikonova,²⁰² w których wykazano, że arylove substraty ketonowe zawierające w strukturze grupy nitrowe są problematyczne w reakcjach z udziałem silanów powodując dezaktywację katalizatora.

W kolejnym kroku zdecydowałam się na sprawdzenie w opracowanych warunkach reakcyjnych układów heteroaromatycznych **200a–d** z udziałem akrylanu odpowiednio metylu **18** oraz etylu **202** (Schemat 60). W rezultacie uzyskałam enancjomerycznie wzbogacone pochodne alkoholi trzeciorzędowych **201a–d** z dobrymi wydajnościami (59-73%) oraz wysoką czystością optyczną izomerów *anti* sięgającą 86% *ee*.



[a] Wydajności odnoszą się do mieszaniny diastereoizomerów wyizolowanych po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek *syn:anti* przedstawiony w nawiasach i wyznaczony na podstawie widm ¹H NMR.

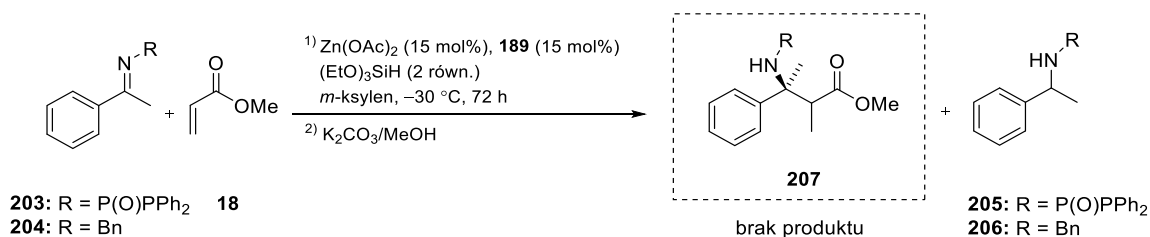
Schemat 60. Badanie zakresu stosowalności opracowanej *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej heteroaromatycznych ketonów katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–(**189**).^{a-b}

W odróżnieniu od reduktywnej reakcji aldolowej arylowych ketonów przebiegającej we wszystkich przykładach z diastereoselekcją na korzyść izomerów *syn*, znaczną poprawę stereokontroli badanego procesu uzyskałam w momencie zastosowania heteroaromatycznych związków karbonylowych. Wykorzystanie opracowanego układu katalitycznego promowało reakcję z 2-acetylofuranem zarówno w sposób diastereo- i enancjoselektywny prowadząc do uzyskania z wysoką czystością optyczną w przewodzie *anti*-β-hydroksyestrów **201a–b** (w zakresie 83-86% *ee*). Chociaż przyczyna obserwowanej zmiany diastereoselektywności reakcji z udziałem ketonów heteroaromatycznych nie jest w pełni zrozumiała, podobną zależność zaobserwowałam w przypadku tworzenia się z akrylanu metylu **18**

izomeru *anti* **201c** opartego na pierścieniu tiofenu. Zastąpienie grupy metylowej odpowiednio podstawnikiem etylowym we fragmencie estrowym pożądanego produktu **201d** skutkowało ponownym odwróceniem diastereoselekcji i jednocześnie niewielkim spadkiem enancjoselektywności do 80% *ee*. Z kolei zastosowanie w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej analogów pirolu oraz pirydyny doprowadziło do oczekiwanych adduktów **201e–g** tylko w śladowych ilościach. Prawdopodobnie obecność w strukturze substratów ketonowych heteroatomów mogących ulec skoordynowaniu do jonów cynku jest przyczyną obserwowanego zjawiska, które w efekcie skutkowało dezaktywacją katalizatora.

W ramach wykonanych badań poddałam testom także inne wybrane odczynniki pronukleofilowe z modelowym acetofenonem pełniącym rolę akceptora w reduktywnej reakcji aldolowej, chcąc tym samym sprawdzić zakres tolerancji substratowej dla proponowanego układu katalitycznego. Jednak reagenty, takie jak keton metylowo-winyłowy oraz metakrylan metylu okazały się być całkowicie niereaktywne w omawianym układzie. Podobne rezultaty uzyskałam w momencie zaangażowania alifatycznych lub benzytowych analogów ketonów (m.in. acetonu, butan-2-onu oraz ketonu metylowo-benzyłowego), których użycie również nie przyczyniło się do zmiany przebiegu badanego przekształcenia.

Inspirując się pracą Kanai i Shibasakiego opisującej wykorzystanie aryłowych imin w połączeniu z α,β -nienasyconymi estrami w reduktywnej reakcji Mannicha,⁹² na koniec tej części badań podjęłam się próby sprawdzenia możliwości użycia odpowiednich *N*-fosfinyloketimin **203** oraz *N*-benzyloketimin **204** z modelowym akrylanem metylu **18** (Schemat 61). Niestety, w opracowanych warunkach reakcyjnych substraty iminowe ulegały w obecności chiralnego kompleksu $Zn(OAc)_2$ szybkiej redukcji do ubocznych produktów aminowych **205–206**, przez co najprawdopodobniej nie zaobserwowałam tworzenia się oczekiwanych β -aminoestrów **207** z ich udziałem.



Schemat 61. Próba rozszerzenia opracowanej metodologii o wariant reduktywnej reakcji Mannicha katalizowanej kompleksem $Zn(OAc)_2$ –(**189**).

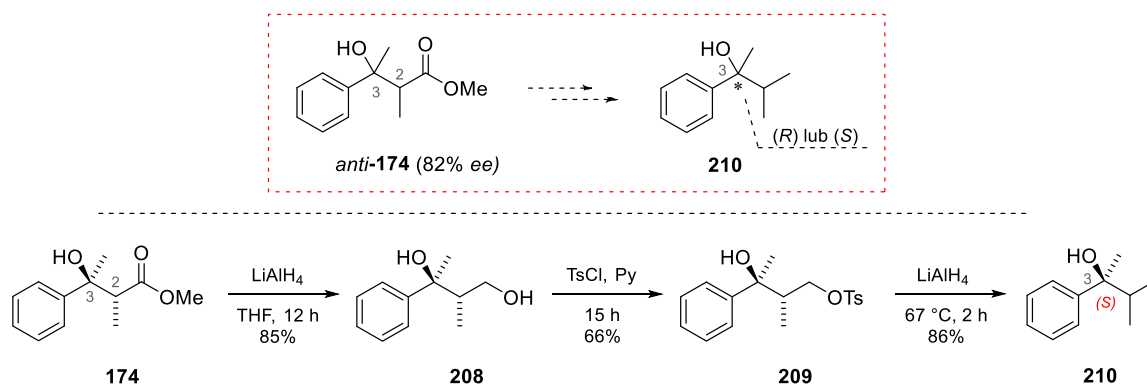
Podsumowując tę część dysertacji, wykazałam, że opracowany układ katalityczny będący chiralnym kompleksem $Zn(OAc)_2$ w połączeniu z $(EtO)_3SiH$ jako czynnikiem redukującym, efektywnie promuje reduktywną reakcję aldolową ketonów aryłowych i heteroaromatycznych z α,β -nienasyconymi estrami. Zaprezentowane rezultaty badań są jednocześnie pierwszym przykładem zastosowania wytworzonego *in situ* kompleksu wodorku cynku w stereoselektywnym procesie reduktywnej reakcji aldolowej prowadzącym do szerokiej gamy wysoce sfunekjonalizowanych produktów β -hydroksy-estrowych. Proponowana wydajna strategia otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych analogów

alkoholi trzeciorzędowych z wysoką czystością optyczną może stanowić użyteczne narzędzie w przemyśle farmaceutycznym do syntezy związków wykazujących aktywność farmakologiczną. Chociaż diastereoselektywność reakcji w dużej mierze zależy od budowy chemicznej stosowanych substratów i wymaga dalszej poprawy, to przedstawiona procedura umożliwi łatwy dostęp do zróżnicowanych strukturalnie chiralnych produktów β -hydroksyestrowych bez konieczności użycia stosowanych dotychczas kosztownych oraz często toksycznych katalizatorów.

5.1.4. Ustalenie konfiguracji absolutnej otrzymanych β -hydroksyestrów

Ostatnim zadaniem w ramach projektu prowadzonego nad *anti*-selektywną reduktywną reakcją aldolową było określenie konfiguracji absolutnej uzyskanego optycznie czystego β -hydroksyestru *anti*-**174** w modelowym przekształceniu. W tym celu postanowiłam wykorzystać znane z literatury struktury związków o określonej stereochemii, które mogłyby być pomocne w potwierdzeniu konfiguracji powstających produktów.

Opierając się na pracy Kanai i Shibasakiego,²⁰³ w której dokładnie scharakteryzowano strukturę alkoholu trzeciorzędowego **210**, postanowiłam przeprowadzić trzyetapową syntezę polegającą na redukcji izomeru *anti*- β -hydroksyestru **174** w znaną pochodną alkoholową **210** zawierającą pojedyncze centrum stereogeniczne na atomie węgla C3 cząsteczki (Schemat 62).



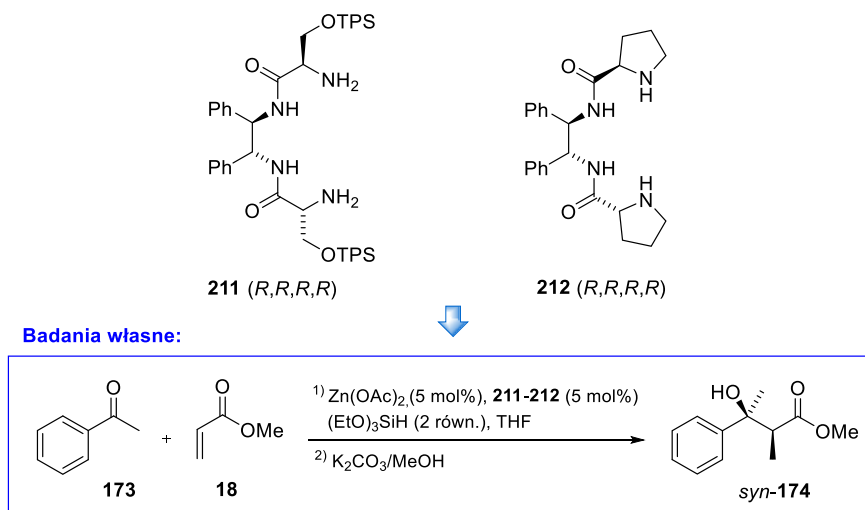
Schemat 62. Ustalenie konfiguracji absolutnej β -hydroksyestru *anti*-(**174**) w oparciu o zdefiniowaną w literaturze strukturę chemiczną.

Przed przystąpieniem do realizacji badań konieczne było przeprowadzenie rozdzielania mieszaniny diastereoizomerów otrzymanej w modelowej reakcji za pomocą chromatografii kolumnowej. Mając do dyspozycji wyizolowany addukt **174** o konfiguracji *anti*, w kolejnym kroku poddałam ten związek redukcji za pomocą LiAlH_4 do spodziewanej pochodnej diolu **208** według procedury literaturowej.⁷³ W następnym kroku odpowiednie selektywne zabezpieczenie grupy hydroksylowej przy użyciu chlorku tosyłu oraz ponowna redukcja²⁰³ doprowadziły mnie w rezultacie do oczekiwanego trzeciorzędowego alkoholu **210** z 86% wydajnością (Schemat 62). Struktury chemiczne oraz czystość uzyskanych związków na każdym etapie syntezy potwierdziłam analizą widm ^1H i ^{13}C NMR oraz pomiarami HRMS.

W celu określenia konfiguracji absolutnej dla otrzymanego optycznie czynnego alkoholu **210** dokonałam pomiaru skręcalności właściwej, a wyznaczoną wartość następnie porównałam z dostępnymi danymi literaturowymi dla jego obu enancjomerów. Mając na uwadze przeprowadzone eksperymenty oraz opierając się na wynikach badań zawartych w publikacjach,²⁰⁴ dowiodłam, że zredukowany 3-metylo-2-fenylbutan-2-ol **210** ma konfigurację *S*. Na tej podstawie mogłam jednoznacznie ustalić konfigurację absolutną dla poszczególnych produktów modelowej reduktywnej reakcji aldolowej przypisując odpowiednio (*2R,3S*)-**174** dla *anti* izomeru, natomiast (*2S,3S*)-**174** dla *syn* izomeru.

5.2. *Syn*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa

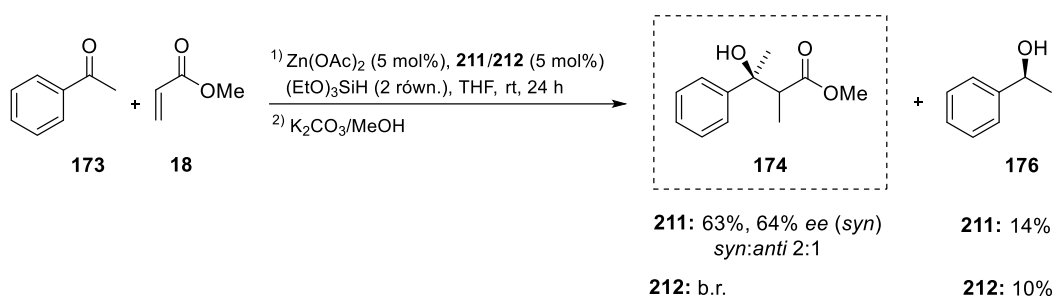
Opracowana w poprzedniej części badań metodologia reduktywnej reakcji aldolowej pozwalająca na tworzenie optycznie czystych β -hydroksyestrów o konfiguracji *anti* stanowiła punkt wyjścia w dalszych poszukiwaniach efektywnych katalizatorów cynkowych mogących promować również *syn*-selektywny wariant tego przekształcenia. Uwzględniając tematykę badań naszego zespołu związaną z użyciem C_2 -symetrycznych organokatalizatorów serynamidowych **211** oraz prolinamidowych **212** w *syn*-selektywnej reakcji aldolowej dihydroksyacetonu²⁰⁵ oraz ich znaczący wpływ na stereokontrolę procesu, postanowiłam sprawdzić zastosowanie wspomnianych związków **211**, **212** jako ligandów *N*-donorowych w katalizie kompleksami cynku modelowej reduktywnej reakcji aldolowej (Schemat 63).



Schemat 63. Założenia *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów z udziałem kompleksów $Zn(OAc)_2$ opartych na ligandach (**211**, **212**).

Pracę rozpocząłam od przygotowania wybranych ligandów **211–212** o konfiguracji (*R,R,R,R*) na wszystkich centrach stereogenicznych, postępując zgodnie z procedurą literaturową.^{205b} W wyniku przeprowadzonych czteroetapowych syntez z udziałem handlowo dostępnej *D*-seryny otrzymałam zamierzone związki **211**, **212**, których struktury chemiczne oraz czystość potwierdziłam widmami 1H i ^{13}C NMR oraz pomiarami skręcalności właściwej.

Następnym krokiem procesu badawczego było zastosowanie wygenerowanych *in situ* kompleksów $Zn(OAc)_2$ na bazie chiralnych ligandów serynamidowych **211** oraz prolinamidowych **212** w modelowej reakcji z udziałem $(EtO)_3SiH$ jako donora wodoru (Schemat 64). Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że wykorzystanie ligandu posiadającego w strukturze pierwszorzędowe grupy aminowe efektywnie promuje reduktywną reakcję aldolową, podczas gdy jego zastąpienie analogiem aminy drugorzędowej skutkowało brakiem konwersji substratów. W rezultacie przetestowany (4*R*)-bis(serynamid) **211** doprowadził do utworzenia spodziewanych β -hydroksyestrów z 63% wydajnością w postaci mieszaniny diastereoizomerów, natomiast produkt uboczny **176** stanowił jedynie 14% całego procesu. Co więcej, w zaproponowanych warunkach reakcyjnych pożądany *syn* izomer otrzymałam z obiecującą enancjoselektywnością sięgającą 64% *ee* oraz *syn*-diastereoselekcją równą 2:1.



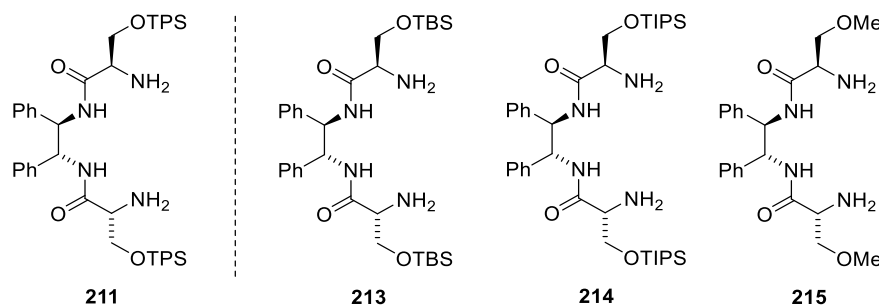
Schemat 64. Sprawdzenie *syn*-selektywności modelowej reakcji katalizowanej kompleksami $Zn(OAc)_2$ w połączeniu z ligandami (**211**, **212**).

Dokonany w tej części pracy wybór struktury chiralnego ligandu o symetrii C_2 opartego na aminokwasach posiadających w swojej budowie odpowiednio pierwszo-, bądź drugorzędowe grupy aminowe wykazał, że najlepszą stereoselektywność omawianej przemiany zapewnia kompleks $Zn(OAc)_2$ -bis(siloksyserynamid) **211**. Uzyskane pozytywne wyniki zachęciły mnie do kontynuacji optymalizacji, koncentrując swoją uwagę głównie na zdefiniowaniu w kolejnym etapie najaktywniejszej formy zaproponowanego katalizatora cynkowego w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej.

5.2.1. Dobór chiralnych ligandów serynamidowych oraz kwasów Lewisa na bazie cynku

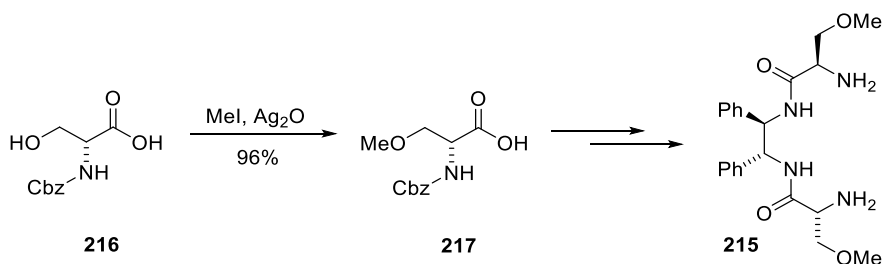
Wstępnie przeprowadzone testy nad *syn*-selektywnym wariantem reakcji dotyczące wyboru chiralnego otoczenia wokół centrum reakcyjnego dowiodły, że obecność pierwszorzędowych grup aminowych w budowie ligandu jest istotnym czynnikiem wpływającym na enancjoselektywność badanego procesu. Z tej przyczyny rozpoczęłam optymalizację struktury katalizatora opartego na (4*R*)-bis(serynamidzie) **211** od zbadania wpływu zmiany różnych parametrów na stereokontrolę omawianej przemiany, takich jak: kwas Lewisa, objętość siliłowej grupy zabezpieczającej na atomie tlenu ligandu oraz modyfikacje jego szkieletu poprzez wprowadzenie do struktury również innych aminokwasów.

W pierwszej kolejności postanowiłam sprawdzić, jak zmienia się enancjoselektywność reduktywnej reakcji aldolowej ketonów w zależności od struktury kwasu Lewisa i zatłoczenia sterycznego podstawników wprowadzonych do ligandów bis(serynamidowych) **213–215** (Rysunek 15). Niezbędną serię ligandów **213–214** przygotowałam w oparciu o procedurę literaturową,^{205b} a otrzymane związki oraz ich czystość potwierdziłam widmami ¹H i ¹³C NMR, a także pomiarami skręcalności optycznej.



Rysunek 15. Struktury ligandów bis(serynamidowych) testowanych w *syn*-selektywnej reakcji modelowej katalizowanej kompleksami cynku.

W przypadku ligandu **215** posiadającego grupy hydroksylowe zabezpieczone w postaci eterów metylowych konieczne było wprowadzenie modyfikacji do literaturowej ścieżki syntetycznej (Schemat 65). Zastosowanie w początkowym etapie syntezy jodku metylu w połączeniu z Ag₂O oraz z użyciem aminokwasu *N*-Cbz-D-seryny **216** doprowadziło w łagodnych warunkach do *O*-metylowanej pochodnej *N*-Cbz-D-seryny **217**.²⁰⁶ Kolejne kroki syntetyczne wykonałam w sposób analogiczny do poprzednich ligandów według opisanej procedury,^{205b} co umożliwiło otrzymanie właściwego chiralnego związku **215**, którego strukturę zdefiniowałam w oparciu o analizę widm ¹H i ¹³C NMR, IR oraz pomiar HRMS.

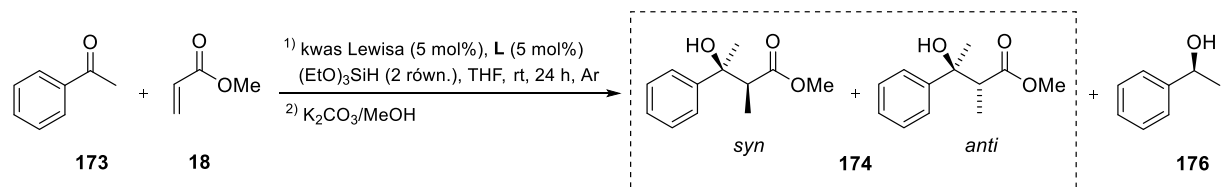


Schemat 65. Synteza C₂-symetrycznego ligandu (**215**) zabezpieczonego w postaci eteru metylowego na grupach hydroksylowych aminokwasu D-seryny (**216**).

Mając do dyspozycji przygotowane związki bis(serynamidowe) **213–215**, w dalszej części pracy przeprowadziłam modelowe reakcje z ich udziałem w obecności 5 mol% Zn(OAc)₂ oraz (EtO)₃SiH (Tabela 5). Analiza wyników pokazała, że struktura kompleksu octanu cynku oparta na chiralnych ligandach **213–215** w znacznym stopniu determinuje enancjoselektywność tworzących się produktów β-hydroksyestrowych. W przypadku zastosowania ligandów posiadających na atomie tlenu duże zatłoczenie steryczne uzyskałam enancjomerycznie wzbogacone analogi alkoholi trzeciorzędowych z umiarkowaną wydajnością i czystością optyczną sięgającą 64% *ee* (Tabela 5, pozycje 1–2). Z kolei

zastąpienie grup *tert*-butylodifenylosililowych podstawnikami o dużo mniejszej zawadzie sterycznej w ligandzie **215** skutkowało spowolnieniem szybkości reakcji, dla której po 24 h otrzymałam pożądane produkty estrowe tylko w śladowych ilościach (Tabela 5, pozycja 4).

Tabela 5. Dobór odpowiedniego kwasu Lewisa i ligandu bis(serynamidowego) dla modelowej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksami cynku.

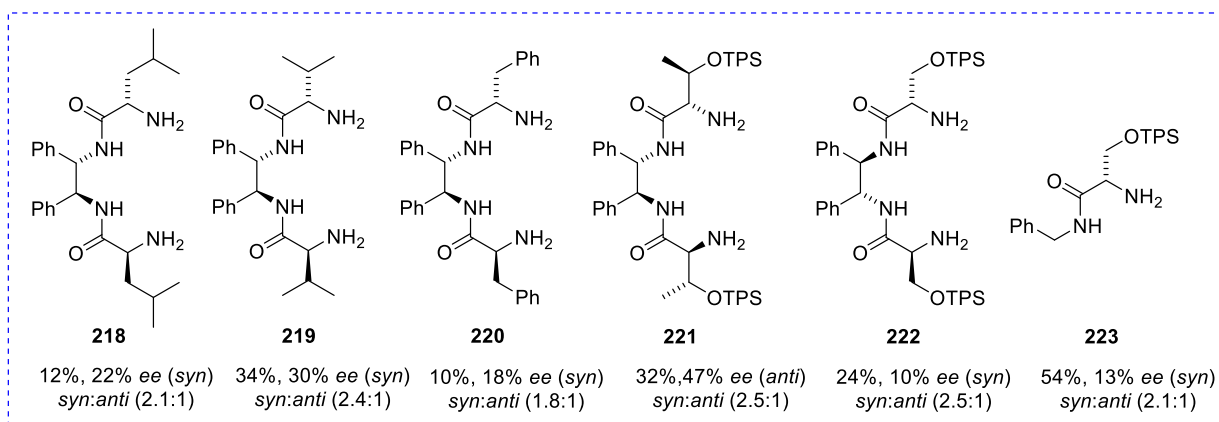
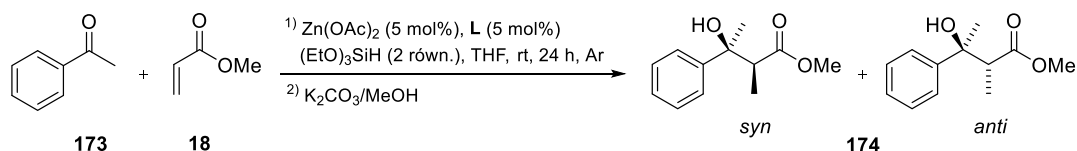


L.p.	Ligand [L]	Kwas Lewisa	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c	
			(174)	(176)	(<i>syn:anti</i>)	<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	211	Zn(OAc) ₂	63	14	2.2:1	64	20
2	213	Zn(OAc) ₂	66	20	1.8:1	60	10
3	214	Zn(OAc) ₂	47	13	2.4:1	42	rac
4	215	Zn(OAc) ₂	ślady	28	-	-	-
5	211	Zn(OCOEt) ₂	54	14	2.3:1	54	rac
6	211	Zn(OTf) ₂	b.r.	17	-	-	-
7	211	ZnEt ₂	ślady	ślady	-	-	-

Warunki reakcji: kwas Lewisa (5 mol%), chiralny ligand **L** (5 mol%), (EtO)₃SiH (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), THF bezwodny (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Następnym parametrem poddanym optymalizacji był dobór stosowanego kwasu Lewisa w omawianym przekształceniu. Spośród testowanych soli cynku, wciąż najwyższą chemię i enancjoselektywność procesu zapewniał Zn(OAc)₂ w połączeniu z chiralnym ligandem **211** (Tabela 5, pozycja 1). W przypadku zastąpienia strukturalnie podobnych soli octanu i propionianu cynku innymi dostępnymi handlowo kwasami Lewisa nie zaobserwowałam poprawy stereokontroli reakcji. Niestety, zaproponowane kompleksy Zn(OTf)₂ oraz ZnEt₂ nie wykazywały aktywności katalitycznej w badanym przekształceniu (Tabela 5, pozycje 6–7).

W ostatnim etapie poszukiwań optymalnej struktury katalizatora cynkowego skupiłam się na modyfikacjach szkieletu ligandu bis(serynamidowego) **211** polegających na użyciu różnych naturalnych aminokwasów: (*S*)-leucyny **218**, (*S*)-waliny **219**, (*S*)-fenyloalaniny **220** lub L-trenoniny **221** (Schemat 66). W prowadzonych badaniach uwzględniłam również izomer o konfiguracji (*S,R,R,S*) **222** względem wzorcowego ligandu **211** oraz jego monoserynamidową pochodną **223**, chcąc dodatkowo zbadać wpływ stereochemii całego katalizatora na wydajność oraz selektywność reduktywnej reakcji aldolowej. Pełne zestawienie wyników zamieściłam w rozdziale 13 znajdującym się w III części pracy – dane eksperymentalne (Tabela S2).



Schemat 66. Struktury ligandów opartych na naturalnych aminokwasach testowanych w *syn*-selektywnej reakcji modelowej katalizowanej kompleksami $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.

Część ligandów wykorzystanych w prowadzonych eksperymentach uzyskałam dzięki współpracy z dr. Oskarem Popikiem należącym do Zespołu XIII Instytutu Chemii Organicznej PAN, natomiast pozostałe związki zsyntetyzowałam zgodnie z procedurą literaturową.^{205b} Struktury chemiczne oraz ich czystość potwierdziłam analizą widm ^1H i ^{13}C NMR oraz pomiarami skręcalności właściwej.

W kolejnym kroku wygenerowane *in situ* kompleksy $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ bazujące na chiralnych ligandach **218–223** zastosowałam w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako czynnika redukującego (Schemat 66). Na podstawie otrzymanych rezultatów można zauważyć, że enancjoselektywność omawianej przemiany w dużej mierze zdeterminowana była strukturą katalizatora cynkowego. W przypadku użycia ligandów opartych na aminokwasach niezawierających w swojej budowie atomów tlenu zabezpieczonych dużą objętościowo grupą *tert*-butylo-difenylosililową zauważyłam preferencyjne tworzenie się w przewodzie ubocznego 1-fenyletanolu, natomiast pożądane β -hydroksyestry otrzymałam z niską stereokontrolą procesu. Obserwowane zjawisko może wynikać z tego, że testowane związki **218–220** nie posiadają w swojej strukturze podstawników o dużej zawadzie sterycznej mogących efektywnie osłaniać aktywne centrum katalizatora. Z kolei ligand **221** na bazie L-treoniny stanowił wyjątek w badanym przekształceniu, ponieważ jego zastosowanie doprowadziło do zmiany selektywności reakcji i uzyskania czystości optycznej równej 47% *ee* dla diastereoizomeru *anti*. Zaangażowanie analogicznego połączenia octanu cynku z ligandem **222** oraz monoserynamidem **223** skutkowało wyłącznie pogorszeniem enancjoselektywności opisanego procesu.

Przeprowadzone wnikliwe badania w kierunku optymalizacji struktury chemicznej katalizatora cynkowego wykazały, że wciąż najlepsze rezultaty w *syn*-selektywnym wariantcie reduktywnej reakcji aldolowej zapewnia kompleks $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ z udziałem chiralnego ligandu (4*R*)-bis(serynamidowego) **211**.

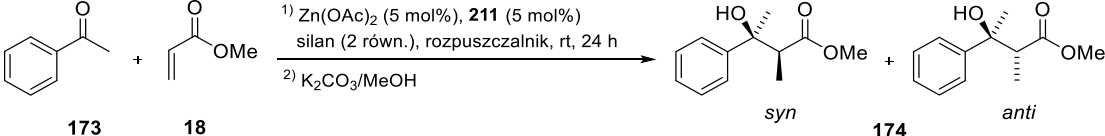
Pomimo licznych starań obejmujących modyfikacje układu katalitycznego, podjęte próby nie przyczyniły się do widocznej poprawy stereokontroli badanej przemiany. Z tego względu postanowiłam w kolejnej części projektu skupić się na określeniu optymalnych parametrów reakcyjnych dla opisanego przekształcenia promowanego wybranym katalizatorem Zn(OAc)₂-**211**.

5.2.2. Optymalizacja parametrów *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej

Mając na uwadze wyniki uzyskane w poprzedniej części badań i dowiedziony istotny wpływ wybranych parametrów na przebieg *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, postanowiłam w sposób analogiczny ustalić optymalne warunki dla *syn*-selektywnego wariantu omawianej przemiany. Dlatego też w procesie optymalizacji uwzględniłam głównie takie parametry, jak: rozpuszczalnik, donor wodoru, ilość katalizatora, temperatura oraz czas prowadzonych reakcji.

Optymalizację modelowej reakcji rozpoczęłam od przetestowania handlowo dostępnych silanów, kierując się przy ich wyborze jak największym zróżnicowaniem pod kątem liczby atomów wodorów w cząsteczce oraz właściwościami stereoelektronowymi (Tabela 6). Spośród wykorzystanych donorów wodoru, zajście powyższego przekształcenia umożliwiały wyłącznie te silany, które zawierały w swojej

Tabela 6. Dobór silanu i rozpuszczalnika w modelowej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂-bis(serynamid) (**211**).



L.p.	Silan	Rozpuszczalnik	Wydajność [%] ^a	<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c
					<i>syn</i> -(174) <i>anti</i> -(174)
1	(EtO) ₂ MeSiH	THF	68	2:1	44 13
2	PMHS	THF	b.r.	-	- -
3	PhSiH ₃	THF	b.r.	-	- -
4	Ph ₃ SiH	THF	b.r.	-	- -
5	(EtO) ₃ SiH	THF	63	2.2:1	64 20
6	(EtO) ₃ SiH	toluen	12	3:1	50 rac
7	(EtO) ₃ SiH	<i>m</i> -ksylen	29	1.8:1	64 rac
8	(EtO) ₃ SiH	1,4-dioksan	47	2.6:1	52 rac
9	(EtO) ₃ SiH	dimetoksyetan	31	2:1	58 rac
10	(EtO) ₃ SiH	DCM	21	3:1	62 7

Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (5 mol%), chiralny ligand **211** (5 mol%), silan (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), rozpuszczalnik (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

budowie grupy alkoksylowe (Tabela 6, pozycje 1 i 5). W dalszym ciągu najreaktywniejszy czynnik redukujący w badanej przemianie stanowił trietoksysilan, natomiast jego zastąpienie odpowiednio dietoksymetylosilanem skutkowało spadkiem czystości optycznej izomeru *syn* do 44% *ee* (Tabela 6, pozycja 1). Niestety, w pozostałych przypadkach nie zaobserwowałam konwersji substratów z udziałem zaproponowanych donorów wodoru (Tabela 6, pozycje 2–4).

Wobec braku zauważalnej poprawy enancjoselektywności reduktywnej reakcji aldolowej, w następnym kroku postanowiłam sprawdzić wpływ zastosowanego rozpuszczalnika na przebieg modelowego procesu (Tabela 6). Próby zmiany medium reakcyjnego z koordynujących rozpuszczalników (np. THF, DME) na toluen lub *m*-ksylen okazały się jednak nieskuteczne prowadząc do gwałtownego obniżenia wydajności zamierzonych produktów (Tabela 6, pozycje 6–7). Z kolei wykorzystanie w omawianej reakcji DCM zapewniło umiarkowaną kontrolę stereochemii, jednak jej bardzo niska wydajność była głównym powodem, dla którego zdecydowałam się na zastosowanie THF w kolejnym etapie optymalizacji (Tabela 6, pozycja 5 vs. 10).

Mając na uwadze rezultaty powyższych transformacji, następny etap badań poświęciłam określeniu niezbędnej ilości katalizatora oraz doborze temperatury środowiska reakcyjnego, które zapewniłyby wydajny oraz selektywny przebieg procesu (Tabela 7). W odróżnieniu od *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, dla której obniżenie wartości temperatury układu reakcyjnego miało kluczowy wpływ na indukcję asymetryczną, w przypadku jej *syn*-selektywnego wariantu nie zaobserwowałam podobnej

Tabela 7. Dobór warunków dla *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂-bis(serynamid) (**211**).



L.p.	T [°C]	Czas [h]	Ilość kat. [mol%]	Wydajność [%] ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c	
						<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	rt	24	5	63	2.2:1	64	20
2	rt	48	5	73	2:1	64	rac
3	4	48	5	ślady	-	-	-
4	4	72	5	35	2.3:1	68	24
5	4	48	10	ślady	-	-	-
6	4	72	10	42	1.9:1	61	rac
7	-30	72	20	b.r.	-	-	-

Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (x mol%), chiralny ligand **211** (x mol%), silan (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), THF (1 mL). [a] Ilość produktów **174** w postaci mieszaniny diastereoizomerów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny (*syn:anti*) wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

zależności. Przeprowadzenie modelowej reakcji w temperaturze 4 °C spowodowało spadek aktywności katalizatora wpływając niekorzystnie na stopień przereagowania substratów, mimo różnej ilości stosowanego katalizatora (Tabela 7, pozycje 3–6). Najkorzystniejsze wyniki pod kątem wydajności i enancjoselektywności opisanego przekształcenia uzyskałam tylko w przypadku wydłużenia czasu trwania eksperymentu do 48 h w temperaturze pokojowej (Tabela 7, pozycja 2). Dla tak dobranych warunków procesu otrzymałam chiralne β -hydroksyestry z 73% wydajnością przy zachowaniu czystości optycznej izomeru *syn* na poziomie 64% *ee* oraz *syn*-diastereo selekcji równej 2:1.

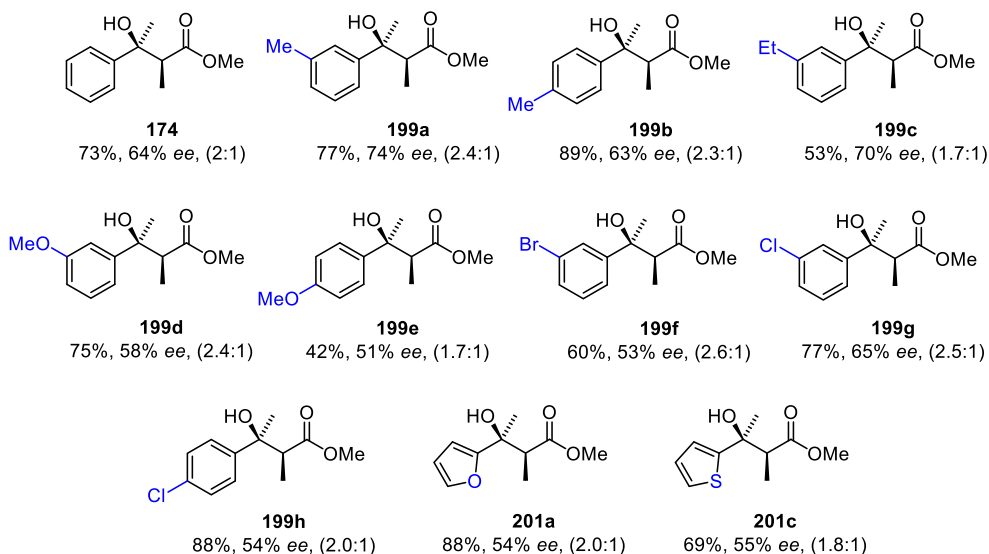
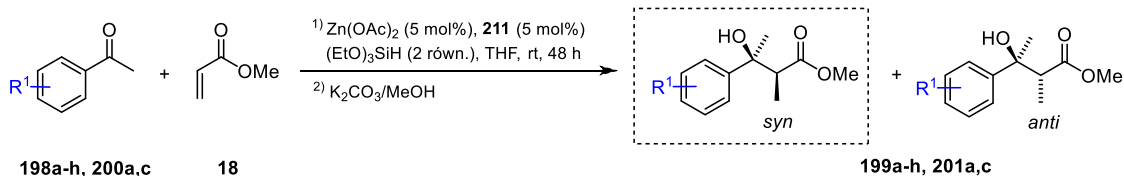
Wykonana szczegółowa optymalizacja parametrów *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów wykazała, że zaangażowanie kompleksu Zn(OAc)₂-bis(serynamid) **211** (5 mol%) w badanej przemianie prowadzonej w THF przez 48 h w temperaturze pokojowej zapewnia najwyższą diastereo- i enancjoselektywność zamierzonych β -hydroksyestrów w obecności (EtO)₃SiH jako donora wodoru. Z tego względu w dalszych etapach projektu mających na celu poszerzenie bazy substratów ulegających prezentowanej metodzie postanowiłam zastosować wyżej wspomniane parametry reakcyjne.

5.2.3. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia

Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcyjnymi, w kolejnym kroku przystąpiłam do sprawdzenia uniwersalności opracowanej metodologii. Uwzględniając rezultaty badań *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów, w tej części pracy wykorzystywałam tylko wybrane ketony alkilowo-arylowe **198a–h** oraz heteroaromatyczne **200a,c** w reakcji z akrylanem metylu **18** katalizowanej chiralnym kompleksem Zn(OAc)₂ (Schemat 67).

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów, enancjomerycznie wzbogacone β -hydroksyestry **199a–h** oraz **200a,c** otrzymałam z dobrymi wydajnościami w zakresie 42-89% i umiarkowaną czystością optyczną sięgającą 74% *ee* dla izomerów *syn*. Co więcej, we wszystkich przypadkach zaobserwowałam diastereo selekcję na korzyść spodziewanego produktu o konfiguracji *syn*, dla którego stosunek diastereoizomerów był w przybliżeniu równy 2:1.

Analiza wyników pokazała, że na kontrolę stereochemii powstających β -hydroksyestrów w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej wpływa głównie położenie wprowadzonych podstawników w pierścieniu aromatycznym ketonów. W przypadku substratów ketonowych posiadających grupy funkcyjne w pozycji *meta* pierścienia fenyłowego uzyskałam oczekiwane produkty z nadmiarem enancjomerycznym sięgającym do 74% *ee*, podczas gdy dla *para*-podstawionych β -hydroksyestrów nastąpił spadek enancjoselektywności do 51% *ee* (dla **199e**). Co więcej, wprowadzenie grup alkilowych w pozycji *meta* pierścienia aromatycznego skutkowało utworzeniem analogów trzeciorzędowych alkoholi **199a** oraz **199c** z umiarkowaną wydajnością i jednocześnie najwyższą czystością optyczną dochodzącą do 74% *ee*, natomiast ich zastąpienie grupą silnie donującą elektrony spowodowało obniżenie kontroli stereochemicznej adduktu **199d** do 58% *ee*.



[a] Wydajności odnoszą się do mieszaniny diastereoizomerów wyizolowanych po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek *syn:anti* przedstawiony w nawiasach i wyznaczony na podstawie widm ¹H NMR.

Schemat 67. Badanie zakresu stosowalności opracowanej *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej arylowych i heteroaromatycznych ketonów katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–(**211**).^{a-b}

W odróżnieniu od *anti*-selektywnego wariantu omawianej transformacji, dla którego zastąpienie podstawników elektronoakceptorowych w pierścieniu fenylowym ketonów na grupy elektrondonorowe doprowadziło do znaczącej poprawy stereokontroli procesu, nie zauważyłam równie silnej zależności w przypadku *syn*-selektywnego odpowiednika tej reakcji. Zaproponowany układ katalityczny oparty na kompleksie Zn(OAc)₂ umożliwił zastosowanie również heterocyklicznych ketonów, dla których produkty **201a**, **201c** otrzymałam z wysoką wydajnością oraz umiarkowaną (i jednocześnie porównywalną) enancjoselektywnością sięgającą 55% *ee*.

Opracowana przeze mnie metodologia pozyskiwania pożądaných β-hydroksyestrów o konfiguracji *syn* posiada jednak swoje ograniczenia. Podobnie jak w przypadku *anti*-selektywnej reakcji, wykorzystanie ketonów zawierających dłuższe łańcuchy alkilowe, bądź użycie bardziej rozgałęzionych strukturalnie akrylanów nie prowadziło do oczekiwanych chiralnych analogów trzeciorzędowych alkoholi prawdopodobnie z tych samych przyczyn, które zostały szerzej omówione w podrozdziale 5.1.3. Niestety, podobną sytuację obserwowałam także w przypadku zaangażowania w badanym procesie karbonylowych pochodnych pirolu oraz pirydyny.

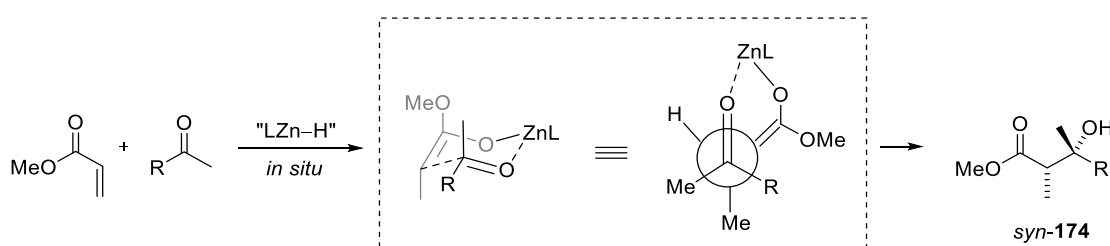
Podsumowując tę część pracy, wykazałam, że opracowany układ katalityczny bazujący na kompleksie Zn(OAc)₂–bis(siloksyserynamid) **211** w połączeniu z (EtO)₃SiH będącym donorem wodoru promuje reduktywną reakcję aldolową ketonów z α,β-nienasyconymi estrami w sposób *syn*-selektywny.

Pomimo że otrzymane β -hydroksyestry charakteryzują się zaledwie dobrą czystością optyczną, to zaprezentowana tutaj metoda stanowi pierwszy przykład wydajnego sposobu ich otrzymywania z pełną kontrolą stereochemiczną przy użyciu taniego i przyjaznego dla środowiska katalizatora cynkowego. Proponowana strategia może jednocześnie stanowić punkt wyjścia do kontynuacji badań mogących zapewnić poprawę enancjoselektywności opisanej reakcji z udziałem kompleksu $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.

Stereochemia reduktywnej reakcji aldolowej

Kluczowym zadaniem w tej części pracy było ustalenie konfiguracji absolutnej dla powstających produktów β -hydroksyestrowych w modelowej reakcji katalizowanej kompleksem octanu cynku na bazie ligandu bis(serynamidowego) **211**. Opierając się na danych literaturowych²⁰³ i rezultatach *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej (rozdział 5.1.4.) oraz porównaniu wartości skręcalności optycznej z wynikami uzyskanymi w omawianym *syn*-selektywnym wariacie tej przemiany, jednoznacznie określiłam, że otrzymany w przewodzie izomer *syn*-**174** ma konfigurację (2*S*,3*S*).

Obserwowane preferencyjne tworzenie się w przewodzie *syn* produktów może być wytłumaczone koncepcją sześcioczłonowego stanu przejściowego – konformacją krzesłową według modelu Zimmermana-Traxlera (Schemat 68). Inspirując się modelem stereochemicznym zaprezentowanym przez grupę Nishiyamy,⁵⁸ w postulowanej poniżej propozycji stanu przejściowego większy podstawnik R przy grupie karbonylowej ketonu umieszczony jest w pozycji pseudoekwatorialnej, natomiast jego mniejsza objętościowo grupa metylowa zajmuje z kolei położenie pseudoaksjalne. Prawdopodobnie nukleofilowy atak wygenerowanego *in situ* (*Z*)-enolanu cynku następuje wtedy od mniej zatłoczonej strony *Si* ketonu, co decyduje o selektywności badanego procesu i w konsekwencji doprowadza do utworzenia w przewodzie aldolu **174** o konfiguracji *syn*.



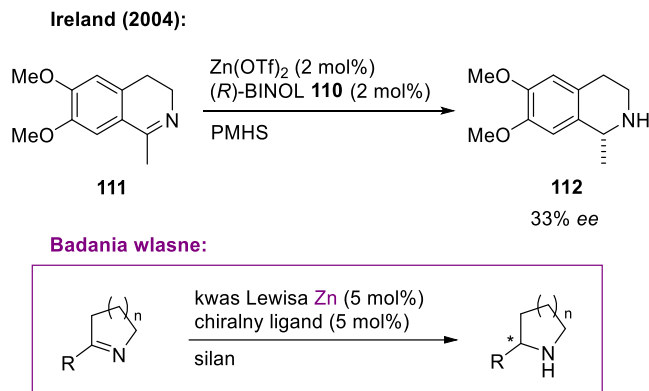
Schemat 68. Postulowany model stanu przejściowego tłumaczący stereochemię otrzymanych β -hydroksyestrów o konfiguracji *syn*.

Diastereoselektywność badanej reakcji oprócz względów sterycznych najprawdopodobniej zależy również od zastosowanego chiralnego ligandu, a więc otoczenia cynku w utworzonym enolanie metalu. Przedmiotem dyskusji wciąż jednak są obserwowane różnice w selektywności reduktywnej reakcji aldolowej dla układów heteroaromatycznych przy udziale ligandu diaminowego i bis(serynamidowego), których jednoznaczna przyczyna pozostaje nieznana.

6. Asymetryczna redukcja cyklicznych imin katalizowana kompleksami cynku

Optycznie czyste cykliczne aminy stanowią kluczowy element strukturalny leków, produktów naturalnych, bądź niejednokrotnie uczestniczą w syntezie złożonych cząsteczek organicznych. Z uwagi na ogromne znaczenie wspomnianych związków we współczesnej syntezie organicznej oraz przemyśle farmaceutycznym, wciąż poszukuje się skutecznych metod ich otrzymywania i są one nieustannym przedmiotem zainteresowań naukowców. Dotychczas najczęściej stosowane podejścia w projektowaniu cyklicznych amin obejmują wykorzystanie gazowego wodoru, jako czynnika redukującego, natomiast zastosowanie bardziej ekonomicznych rozwiązań, m.in. w postaci reakcji hydrosililowania ograniczone jest głównie do katalizy kompleksami metali szlachetnych.

Do chwili obecnej odnotowano w literaturze wyłącznie jeden przykład użycia kompleksów cynku w asymetrycznej reakcji hydrosililowania układów cyklicznych (Schemat 69).¹⁴² Pomimo niskiej enancjoselektywności procesu redukcji z udziałem zaproponowanego katalizatora, praca opisana przez grupę Irelanda stała się inspiracją do prowadzonych przeze mnie badań nad reakcją hydrosililowania katalizowaną chiralnymi kompleksami cynku. Kluczowym zadaniem niniejszego projektu było opracowanie takiego układu katalitycznego opartego na soli cynku, który charakteryzowałby się wysoką aktywnością i enancjoselektywnością przy jego stosunkowo niskim załadunku, efektywnie promując redukcję wiązań C=N cyklicznych imin z udziałem tanich oraz łatwo dostępnych silanów.



Schemat 69. Pionierska praca Irelanda stanowiąca inspirację dla prowadzonych badań nad asymetryczną reakcją hydrosililowania cyklicznych imin katalizowaną kompleksami cynku.

6.1. Określenie warunków reakcji hydrosililowania katalizowanej kompleksem diaminowym

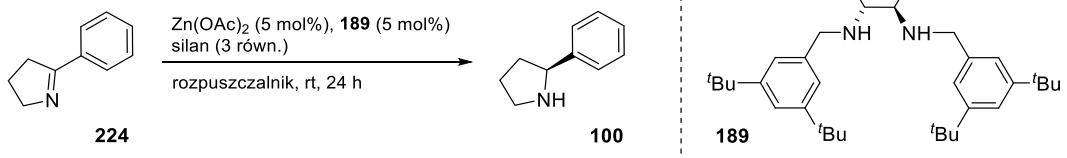
Asymetryczne hydrosililowanie imin należy do istotnych metod otrzymywania optycznie czystych amin, której fundamentalne znaczenie wynika z możliwości zastosowania uzyskanych produktów w syntezie związków bioaktywnych i leków. Jednak w przeciwieństwie do redukcji imin acyklicznych, dla których opracowano szereg efektywnych katalizatorów,¹³⁸ sposoby zaangażowania układów

cyklicznych w tak dobranych warunkach reakcyjnych wciąż są nieliczne i wymagają ciągłego poszukiwania bardziej aktywnych kompleksów metali z udziałem chiralnych ligandów.

Badania nad enancjoselektywną reakcją hydrosililowania cyklicznych imin rozpoczęłam od wyboru odpowiedniego substratu modelowego do procesu optymalizacji. Biorąc pod uwagę ogromne znaczenie chiralnych 2-arylowych pochodnych piperolidyn oraz ich duży potencjał farmaceutyczny, w pierwszej kolejności postanowiłam skupić się głównie na redukcji 5-członowych cyklicznych imin. Synteza wszystkich niezbędnych cyklicznych substratów iminowych została przeprowadzona przez dr. Karola Michałaka należącego do Zespołu XIII Instytutu Chemii Organicznej PAN, z którym podjęłam współpracę nad tą tematyką badawczą, a struktury chemiczne oraz czystość otrzymanych związków potwierdzono analizą widm ^1H i ^{13}C NMR.

Opracowany w poprzedniej części badań układ katalityczny oparty na chiralnym kompleksie $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ z zatłoczonym sterycznie ligandem diaminowym **189** oraz w połączeniu z $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako donorem wodoru stanowił punkt wyjścia w optymalizacji modelowej reakcji prowadzonej na przykładzie redukcji 2-fenyl-1-piroliny **224**. W pierwszej kolejności postanowiłam sprawdzić wpływ parametrów, takich jak silan oraz rozpuszczalnik w omawianym procesie addycji wodoru do wiązania $\text{C}=\text{N}$ w obecności 5 mol% katalizatora cynkowego (Tabela 8).

Tabela 8. Dobór silanu i rozpuszczalnika w modelowej reakcji hydrosililowania cyklicznej iminy katalizowanej kompleksem $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ –diamina (**189**).



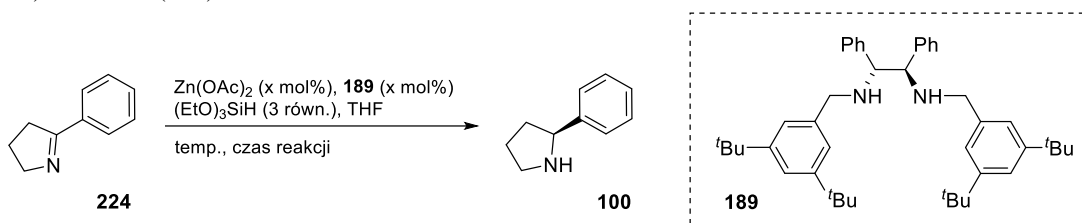
L.p.	Silan	Rozpuszczalnik	Wydajność [%] ^a	ee [%] ^b
1	$(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$	THF	ślady	-
2	PMHS	THF	b.r.	-
3	PhSiH_3	THF	ślady	-
4	Ph_3SiH	THF	ślady	-
5	PhMe_2SiH	THF	b.r.	-
6	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	THF	65	31
7	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	THF/MeOH (4:1)	ślady	-
8	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	<i>m</i> -ksylen	ślady	-
9	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	toluen	ślady	-
10	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	Et_2O	ślady	-
11	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	DCM	ślady	-

Warunki reakcji: $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), chiralny ligand **189** (5 mol%), silan (3 równ., 1.5 mmol), rozpuszczalnik (1 mL), cykliczna imina **224** (0.5 mmol) rozpuszczona w odpowiednim rozpuszczalniku (0.2 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktu wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Spośród przetestowanych silanów, tylko trietoksylan umożliwił otrzymanie oczekiwanego produktu aminowego **100** z 65% wydajnością i obiecującym nadmiarem enancjomerycznym równym 31% (Tabela 8, pozycja 6). Z kolei próby zastąpienia (EtO)₃SiH alternatywnymi źródłami wodoru skutkowały wyłącznie zahamowaniem konwersji substratu (Tabela 8, pozycje 1–5). Niestety, zmiana początkowo stosowanego rozpuszczalnika (THF) na inne medium reakcyjne również zakończyła się niepowodzeniem i w rezultacie zaobserwowałam tworzenie się cyklicznej aminy w śladowych ilościach (Tabela 8, pozycje 7–11).

Wobec braku zauważalnej poprawy stereoselektywności reakcji hydrosililowania w przypadku modyfikacji zarówno donora wodoru i rozpuszczalnika, postanowiłam w kolejnym kroku zbadać wpływ zmiany temperatury oraz ilości użytego kompleksu Zn(OAc)₂ na czystość optyczną zamierzonego produktu **100** w opisanym przekształceniu (Tabela 9).

Tabela 9. Dobór warunków w modelowej reakcji hydrosililowania cyklicznej iminy katalizowanej kompleksem Zn(OAc)₂–diamina (**189**).



L.p.	T [°C]	Czas [h]	Ilość kat. [mol%]	Wydajność [%] ^a	ee [%] ^b
1	rt	24	5	65	31
2	rt	48	5	75	30
3	4	48	5	b.r.	-
4	4	72	5	b.r.	-
5	4	48	10	ślady	-
6	4	72	10	ślady	-

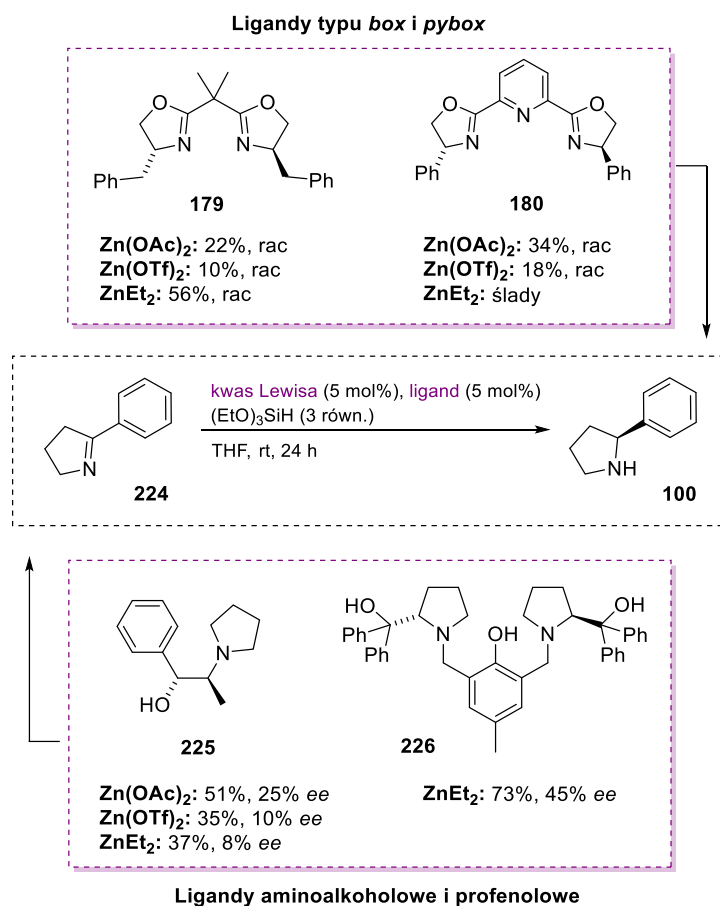
Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (x mol%), chiralny ligand **189** (x mol%), (EtO)₃SiH (3 równ., 1.5 mmol), THF (1 mL), cykliczna imina **224** (0.5 mmol) rozpuszczona w THF (0.2 mL). [a] Ilość produktu wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

W odróżnieniu od *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, dla której obniżenie temperatury układu reakcyjnego z jednoczesnym zwiększeniem załadunku katalizatora cynkowego miało istotny wpływ na indukcję asymetryczną, nie zauważyłam podobnej zależności w przypadku badanego procesu redukcji wiązania C=N. Obniżenie wartości temperatury modelowej reakcji do 4 °C spowodowało spadek aktywności użytego katalizatora, a zwiększenie jego ilości także nie przyczyniło się do poprawy konwersji substratu iminowego (Tabela 9, pozycje 3–6). Wzrost wydajności omawianej transformacji obserwowałam tylko w momencie wydłużenia czasu reakcji do 48 h prowadzonej w temperaturze pokojowej, jednak czystość optyczna aminy wciąż pozostawała na bardzo niskim poziomie równym 30% ee (Tabela 9, pozycja 2).

Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że kompleks $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ oparty na chiralnym ligandzie diaminowym **189**, który z powodzeniem zastosowałam w *anti*-selektywnej reakcji reduktywnej reakcji aldolowej, w przypadku asymetrycznego hydrosililowania cyklicznych imin okazał się nie być wystarczająco efektywny. Z uwagi na brak widocznej poprawy enancjoselektywności procesu redukcji wiązania C=N w układach cyklicznych, następny etap badań poświęciłam poszukiwaniu bardziej aktywnych katalizatorów cynkowych, które promowałyby powyższe przekształcenie w sposób wysoce stereokontrolowany.

6.2. Wybór optymalnej struktury binuklearnego katalizatora cynkowego

Niepowodzenia w wykorzystaniu układu katalitycznego bazującego na kompleksie octanu cynku z chiralnym ligandem diaminowym w enancjoselektywnej reakcji hydrosililowania skłoniły mnie do sprawdzenia innych katalizatorów cynkowych, które zapewniłyby lepszą kontrolę stereochemii powstających produktów piperolidynowych. Mając do dyspozycji modelową reakcję, zdecydowałam się zaangażować komercyjnie dostępne ligandy: aminoalkoholowy **225**, profenolowy **226**, typu *box* **179** oraz *pybox* **180** w połączeniu z wybranymi solami cynku, takimi jak $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ i ZnEt_2 (Schemat 70).



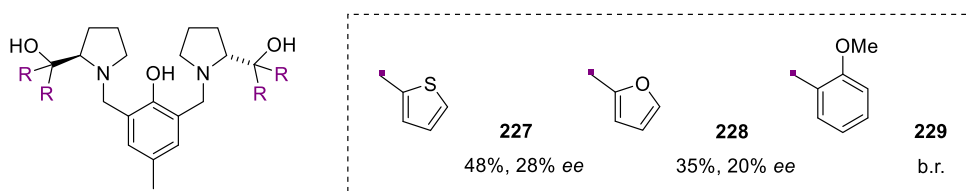
Schemat 70. Struktury chiralnych ligandów testowanych w modelowej reakcji redukcji cyklicznej iminy (**224**) katalizowanej kompleksami cynku.

W następnym kroku przeprowadziłam proces redukcji cyklicznej iminy **224** z udziałem $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako donora wodoru oraz w obecności odpowiednio wygenerowanych *in situ* chiralnych kompleksów cynku (5 mol%). Otrzymane rezultaty dla wybranych układów katalitycznych omawianej przemiany umieszczono na Schemacie 70.

Mając na uwadze badania naszego zespołu związane z wykorzystaniem ligandów typu *pybox* w asymetrycznym hydrosililowaniu ketonów katalizowanym kompleksami $\text{Zn}(\text{OAc})_2$,²⁰⁷ dobór optymalnej struktury katalizatora w opisanej transformacji rozpoczęłam od związków **179** i **180**. Niestety, przetestowane ligandy typu *box* oraz *pybox* okazały się nieskuteczne i zapewniły bardzo niską enancjoselektywność procesu addycji wodoru do wiązania C=N, niezależnie od zastosowanego kwasu Lewisa. Z kolei próba zaangażowania w redukcji cyklicznej iminy ligandu aminoalkoholowego **225** przyczyniła się tylko do poprawy wydajności reakcji, natomiast kontrola stereochemii powstających piroolidyn wciąż pozostawała na niskim poziomie (do 25% *ee*).

Spośród wykorzystanych katalizatorów na bazie cynku, wyłącznie użycie ligandu (*S,S*)-profenolowego **226** w połączeniu z dwukrotnie większą ilością ZnEt_2 umożliwiło otrzymanie pożądanej cyklicznej aminy z bardzo dobrą wydajnością (73%) i obiecującym nadmiarem enancjomerycznym równym 45%. Dotychczasowe doniesienia literaturowe pokazują, że wygenerowany *in situ* binuklearny kompleks Zn–Profenol najczęściej stosowany jest jako katalizator w różnorodnych przekształceniach, np. reakcjach aldolowych i Mannicha²⁰⁸ lub sprzężonych addycjach,²⁰⁹ natomiast przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że równie efektywnie może katalizować redukcję cyklicznych imin z udziałem silanów, zapewniając jednocześnie umiarkowaną stereoselektywność tego procesu.

Przed przystąpieniem do dalszych etapów badań, postanowiłam poddać optymalizacji również strukturę wybranego katalizatora profenolowego kompleksowanego jonami cynku kierując się przy tym zróżnicowaną budową ligandów. Dostępne w laboratorium chiralne związki profenolowe **227**–**229** (5 mol%) wykorzystałam w modelowej reakcji 2-fenilo-1-pirolu **224** z użyciem dwukrotnie większej ilości ZnEt_2 (10 mol%) oraz w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako źródła wodoru (Rysunek 16).



Rysunek 16. Wybrane ligandy profenolowe przetestowane w modelowej reakcji hydrosililowania katalizowanej binuklearnymi kompleksami cynku.

Analiza wyników wykazała, że najlepsze rezultaty w asymetrycznej reakcji hydrosililowania cyklicznych imin wciąż zapewnia początkowo stosowany ligand **226**, podczas gdy zastąpienie w jego strukturze grup fenyłowych odpowiednio podstawnikami heteroaromatycznymi **227** i **228** powoduje wyłącznie spadek wydajności oraz czystości optycznej pożądanych produktów aminowych do 20% *ee*.

Umieszczenie grup elektronodonorowych w pozycji *orto* pierścienia fenylowego **229** doprowadziło z kolei do całkowitej dezaktywacji katalizatora cynkowego. Możliwe, że zbyt duża zawada steryczna w centrum aktywnym kompleksu profenolowego utrudnia efektywne przeniesienie wodoru do wiązania C=N cyklicznej iminy, bądź drugi przypuszczalny powód związany jest z trudnością w utworzeniu aktywnej formy katalizatora w zaproponowanych warunkach reakcyjnych.

Na podstawie uzyskanych rezultatów oraz uwzględniając brak poprawy enancjoselektywności redukcji cyklicznych imin z udziałem zmodyfikowanych ligandów profenolowych, do dalszego procesu optymalizacji zdecydowałam się wykorzystać komercyjnie dostępny (*S,S*)-Profenol **226** w połączeniu z ZnEt₂. W kolejnych etapach badań nad asymetryczną reakcją hydrosililowania skupiłam się na dobraniu kluczowych parametrów umożliwiających przeprowadzenie redukcji cyklicznych substratów iminowych z jej wysoką stereoselektywnością.

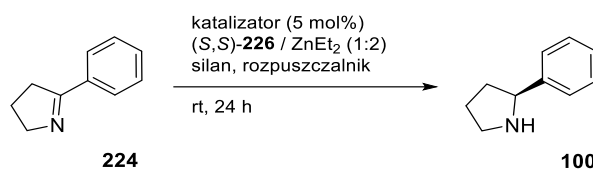
6.3. Optymalizacja parametrów reakcji hydrosililowania cyklicznych imin

Następny etap prowadzonych badań poświęciłam ustaleniu optymalnych warunków reakcyjnych enancjoselektywnego hydrosililowania cyklicznych imin. Wybrany w poprzedniej części pracy chiralny kompleks cynku oparty na ligandzie profenolowym **226** wykorzystywałam w procesie optymalizacji skupiając się na określeniu głównie parametrów, takich jak donor wodoru, rozpuszczalnik, optymalna ilość katalizatora oraz temperatura i czas prowadzonych reakcji.

Poszukiwania najlepszych warunków hydrosililowania układów cyklicznych rozpoczęłam od przetestowania handlowo dostępnych silanów, kierując się przy ich wyborze jak największym zróżnicowaniem pod względem liczby atomów wodoru w cząsteczce, a także właściwościami stereoelektronowymi (Tabela 10). Dotychczas, jako czynnik redukujący stosowałam (EtO)₃SiH, jednak przeprowadzony proces optymalizacji wykazał, że lepszą stereokontrolę redukcji sięgającą 66% *ee* umożliwiają PMHS oraz (EtO)₂MeSiH (Tabela 10, pozycje 4–5). Ostatecznie, do dalszych badań wybrałam (EtO)₂MeSiH zapewniający wyższą wydajność reakcji równą 80% oraz porównywalną czystość optyczną otrzymanych produktów aminowych (Tabela 10, pozycja 5).

W kolejnym kroku postanowiłam skoncentrować się na doborze rozpuszczalnika organicznego dla modelowej reakcji. Chociaż zastąpienie THF odpowiednio niekoordynującymi rozpuszczalnikami, takimi jak toluen lub DCM przyczyniło się do poprawy wydajności opisanego procesu redukcji wiązania C=N, to jednocześnie doprowadziło do spadku jej enancjoselektywności (Tabela 10, pozycje 7–8). Niestety, wykorzystanie acetonitrylu jako medium reakcyjnego również okazało się nieskuteczne skutkując otrzymaniem cyklicznej aminy z najniższą konwersją substratu (Tabela 10, pozycja 6). Z tego względu zdecydowałam się pozostawić THF jako najkorzystniejsze środowisko reakcyjne w dalszym poszukiwaniu optymalnych parametrów omawianej przemiany.

Tabela 10. Dobór silanu i rozpuszczalnika w modelowej reakcji hydrosilowania cyklicznej iminy katalizowanej kompleksem Zn–Profenol (*S,S*)-(226).



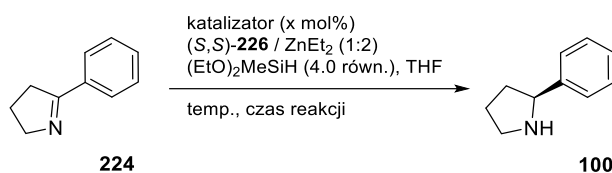
L.p.	Silan	Ilość silanu [równoważniki, X]	Rozpuszczalnik	Wydajność [%] ^a	ee [%] ^b
1	(EtO) ₃ SiH	3.0	THF	73	45
2	PhSiH ₃	3.0	THF	49	10
3	PhMe ₂ SiH	3.0	THF	ślady	-
4	PMHS	3.0	THF	67	64
5	(EtO) ₂ MeSiH	3.0	THF	80	66
6	(EtO) ₂ MeSiH	3.0	MeCN	30	59
7	(EtO) ₂ MeSiH	3.0	toluen	97	54
8	(EtO) ₂ MeSiH	3.0	DCM	92	55
9	(EtO) ₂ MeSiH	3.4	THF	87	74
10	(EtO) ₂ MeSiH	4.0	THF	98	88
11 ^c	(EtO) ₂ MeSiH	4.0	THF	98	88 (<i>S</i>)
12	(EtO) ₂ MeSiH	4.5	THF	98	86

Warunki reakcji: ZnEt₂ (10 mol%, 15% wt. w toluenie), (*S,S*)-Profenol **226** (5 mol%), silan (x równ., 1.5–2.3 mmol), rozpuszczalnik (1 mL), cykliczna imina **224** (0.5 mmol) rozpuszczona w odpowiednim rozpuszczalniku (0.2 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktu wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną. [c] Reakcja przeprowadzona z użyciem ligandu (*R,R*)-226. Konfiguracja absolutna produktu (**100**) określona na podstawie porównania wyznaczonej wartości skręcalności optycznej z danymi literaturowymi.

Mając na uwadze istotny wpływ wybranego donora wodoru na indukcję asymetryczną badanego przekształcenia, następnym sprawdzonym przeze mnie parametrem była ilość stosowanego silanu. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że zwiększenie zawartości (EtO)₂MeSiH w mieszaninie reakcyjnej odegrało kluczową rolę w stereoselektywnym przebiegu procesu redukcji wiązania C=N cyklicznej iminy (Tabela 10). Zastosowanie większej ilości silanu, tj. 4 równ. (z początkowo użytych 3 równ.) przyczyniło się do znacznej poprawy enancjoselektywności reakcji, dla której obserwowałam tworzenie się zamierzonej pirolidyny z czystością optyczną równą 88% *ee* oraz 98% wydajnością (Tabela 10, pozycja 10). Dalsze próby zwiększenia ilości donora wodoru (do 4.5 równ.) skutkowały wyłącznie spadkiem kontroli stereochemicznej powstającej cyklicznej aminy (Tabela 10, pozycja 12).

W ramach prowadzonych badań sprawdziłam także układ katalityczny oparty na (*R,R*)-Profenolu *ent*-226, na bazie którego odpowiednio wygenerowany *in situ* binuklearny kompleks promował opisany proces redukcji bez utraty reaktywności i jej selektywności (Tabela 10, pozycja 11). Spodziewaną (*S*)-fenylopirolidynę uzyskałam z 98% wydajnością oraz porównywalną czystością optyczną sięgającą 88% *ee*.

Tabela 11. Dobór warunków reakcyjnych w badanym asymetrycznym hydrosililowaniu cyklicznej iminy katalizowanym kompleksem Zn–Profenol (*S,S*)-**(226)**.



L.p.	T [°C]	Czas [h]	Ilość katalizatora [mol%]	Wydajność [%] ^a	ee [%] ^b
1	rt	24	5	98	88
2	4	24	5	ślady	-
3	4	60	5	42	94
4	4	72	5	53	95
5	4	24	10	45	95
6	4	36	10	80	95
7	4	48	10	97	95
8 ^c	4	48	10	88	82

Warunki reakcji: ZnEt₂ (2x mol%, 15% wt. w toluenie), (*S,S*)-Profenol **226** (x mol%), (EtO)₂MeSiH (4.0 równ., 2.0 mmol), THF (1 mL), cykliczna imina **224** (0.5 mmol) rozpuszczona w THF (0.2 mL). [a] Ilość produktu wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną. [c] Reakcja przeprowadzona w 0.5 mL THF.

W ostatnim etapie optymalizacji reakcji redukcji cyklicznych imin zauważyłam, że zwiększenie ilości katalizatora wraz ze zmianą temperatury układu reakcyjnego umożliwiło dalszą poprawę stereoselektywności omawianej przemiany. Obniżenie temperatury prowadzonego procesu do 4 °C umożliwiło w obecności 5 mol% kompleksu otrzymanie pożądanej aminy z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym równym 94%, ale jednocześnie niską wydajnością, nawet w przypadku wydłużenia czasu trwania eksperymentu do 72 h (Tabela 11, pozycje 3–4). Wzrost konwersji substratu uzyskałam dopiero w momencie zwiększenia załadunku katalizatora do 10 mol%, dla którego zaobserwowałam po 36 h tworzenie się chiralnej piperolidyny z 80% wydajnością bez utraty czystości optycznej produktu (Tabela 11, pozycja 6). Kolejne wydłużenie czasu trwania reakcji do 48 h w wybranych warunkach zagwarantowało najlepsze rezultaty enancjoselektywnego procesu redukcji wiązania C=N, prowadząc do zamierzonej aminy z bardzo dobrą wydajnością równą 97% oraz doskonałą kontrolą stereochemiczną na poziomie 95% *ee* (Tabela 11, pozycja 7).

Przeprowadzona optymalizacja parametrów asymetrycznego hydrosililowania cyklicznych imin wykazała, że zastosowanie 10 mol% kompleksu Zn–Profenol (*S,S*)-**226** w połączeniu z (EtO)₂MeSiH w reakcji prowadzonej w THF oraz temperaturze 4°C zapewnia po 48 h najwyższą enancjoselektywność i wydajność procesu redukcji. Istotną zaletą opracowanej metodologii jest łatwy dostęp do niezwykle ważnej klasy optycznie czystych cyklicznych amin bez konieczności stosowania drogich i skomplikowanych układów reakcyjnych opartych na metalach szlachetnych.

6.4. Badanie zakresu stosowalności opracowanej metodologii i jej ograniczenia

Dysponując opracowanymi warunkami asymetrycznej reakcji hydrosililowania, w kolejnym kroku przystąpiłam do sprawdzenia uniwersalności zaproponowanej metody otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych cyklicznych amin. W prowadzonych badaniach w pierwszej kolejności skupiałam się na wykorzystaniu szeregu 5-członowych arylowych imin cyklicznych z uwagi na cenne właściwości biologiczne oczekiwanych produktów aminowych, a następnie podjęłam próbę poszerzenia bazy substratów o redukcję układów 6-członowych.

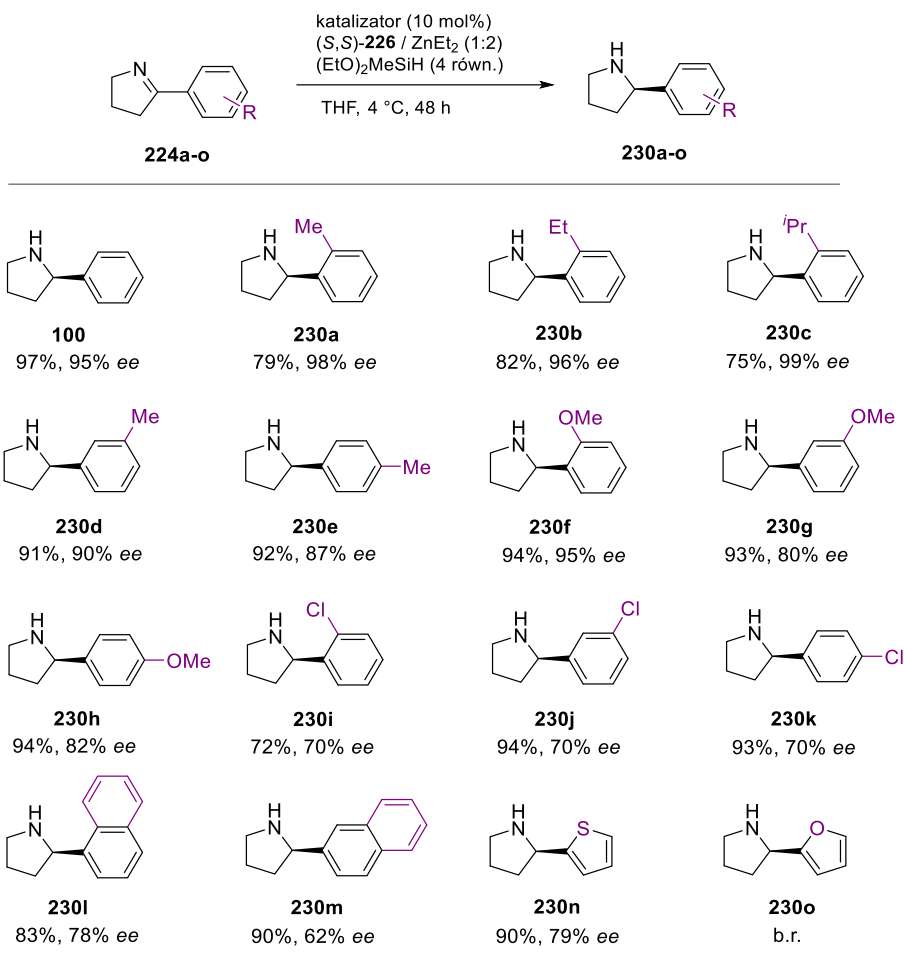
Cykliczne iminy użyte w tej części pracy zostały zsyntetyzowane przez dr. Karola Michalaka zgodnie z dostępnym w literaturze protokołem,¹³⁹ a struktury chemiczne oraz ich czystość potwierdzono analizą widm ^1H i ^{13}C NMR. W przypadku substratów **224b** i **224c** zastosowano zmodyfikowaną procedurę, której szczegółowy opis umieszczono w materiałach uzupełniających do opublikowanej pracy będącej przedmiotem niniejszej rozprawy.²¹⁰

Przed rozpoczęciem realizacji zadania konieczne było przygotowanie wzorców racemicznych niezbędnych do wyznaczenia wartości nadmiarów enancjomerycznych dla otrzymanych cyklicznych amin przy użyciu HPLC z chiralną fazą stacjonarną. Odpowiednie związki racemiczne uzyskałam przeprowadzając reakcję redukcji przy użyciu reduktora w postaci NaBH_4 .²¹¹ Struktury chemiczne oraz czystość zsyntetyzowanych racematów cyklicznych amin jako wzorców potwierdziłam widmami ^1H i ^{13}C NMR oraz pomiarami HPLC.

W następnym kroku zastosowałam binuklearny kompleks Zn –Profenol **226** wraz z $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ w asymetrycznym hydrosililowaniu cyklicznych imin opartych na 2-arylowych pochodnych 1-pirolin **224a–o** (Schemat 71). W rezultacie otrzymałam spodziewane aminy cykliczne **230a–n** z bardzo dobrymi wydajnościami (72-97%) i doskonałą czystością optyczną sięgającą 99% *ee*.

Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że zarówno rodzaj oraz położenie wprowadzonego podstawnika do pierścienia aromatycznego iminy mają znaczący wpływ na selektywność reakcji. Cyklicznie iminy zawierające w swojej strukturze grupy elektronodonowe w pozycji *orto* pierścienia fenylowego łatwiej ulegały omawianej przemianie (74-97%), niż ich analogi posiadające odpowiednio podstawniki elektronoakceptorowe. Obserwowana zależność bezpośrednio przekładała się również na enancjoselektywność badanej reakcji hydrosililowania pozostającej na wysokim poziomie wynoszącym 80-99% *ee* dla cyklicznych produktów aminowych z grupami elektronodonorowymi **230a–h**, podczas gdy dla podstawników elektronoakceptorowych **230i–k** ulegała spadkowi do 70% *ee*.

Opracowany układ katalityczny wykazywał także pewną korelację pomiędzy położeniem wybranego podstawnika elektronodonorowego w pierścieniu fenyłowym iminy a stereoselektywnością procesu redukcji. W badanych przypadkach, obecność grup alkilowych **230a–c** oraz silnie donujących



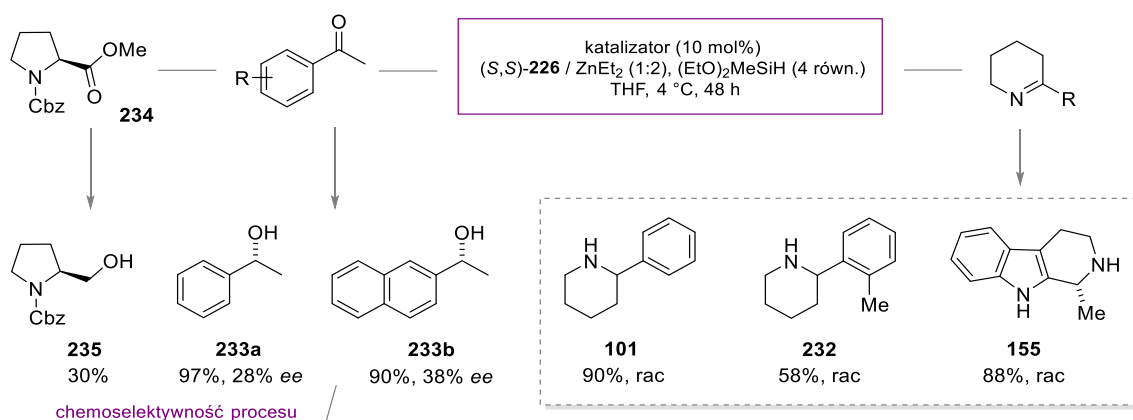
Schemat 71. Badanie zakresu stosowalności opracowanej asymetrycznej reakcji hydrosylilowania cyklicznych imin katalizowanej kompleksem Zn–Profenol (**226**).

elektrony **230f** w pozycji *orto* pierścienia aromatycznego skutkowało utworzeniem chiralnych amin z najwyższą kontrolą selektywności (95-99% ee), natomiast dla analogów zawierających podstawniki w pozycjach *meta* **230d,g** oraz *para* **230e,h** nastąpił spadek czystości optycznej produktów nawet do 80% ee. W przeciwieństwie do wyżej wymienionych substratów, redukcja halogenowych pochodnych 1-pirolin doprowadziła do oczekiwanych cyklicznych amin **230i–k** z dobrymi wydajnościami, ale jednocześnie z zachowaniem enancjoselektywności na poziomie 70% ee niezależnie od umiejscowienia podstawnika w pierścieniu fenyłowym iminy.

Zaproponowane warunki reakcyjne z powodzeniem zastosowałam również dla układów bicyklicznych oraz heteroaromatycznych otrzymując spodziewane addukty **230l–n** z bardzo dobrą wydajnością (83-90%) i nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 79%. Spośród przetestowanych imin, jedynie w przypadku **224o** nie obserwowałam konwersji substratu, co prawdopodobnie spowodowane jest obecnością heteroatomu w pierścieniu analogu furanu mogącego ulec skoordynowaniu do jonów cynku, w konsekwencji doprowadzając do dezaktywacji katalizatora.

Uzyskane pozytywne rezultaty zachęciły mnie w dalszej części pracy do zastosowania w omawianym procesie redukcji 6-członowych cyklicznych imin przy udziale opracowanego układu katalitycznego (Schemat 72). Niestety, podjęte próby rozszerzenia zakresu stosowalności metodologii o arylowe analogi piperydyn **101**, **232** oraz pochodną harmanu **155** zakończyły się niepowodzeniem – zamierzone produkty otrzymałam wyłącznie w postaci racemicznej. W przypadku reakcji hydrosililowania 6-członowych układów cyklicznych wciąż konieczne jest dalsze poszukiwanie chiralnych kompleksów cynku, które zapewniłyby ich stereoselektywny przebieg w łagodnych warunkach w obecności silanów jako donorów wodoru.

Ważnym aspektem prowadzonych badań nad asymetrycznym hydrosililowaniem prochiralnych imin było sprawdzenie tolerancji grup funkcyjnych podatnych na redukcję w dobranych warunkach reakcyjnych, takich jak ketonowa lub estrowa. Ze względu na wieloetapowe i skomplikowane syntezy cyklicznych substratów iminowych zawierających w strukturze ugrupowanie karbonylowe,²¹² zdecydowałam się wykorzystać w pierwszej kolejności handlowo dostępne związki, które również mogłyby dostarczyć użytecznych informacji na temat chemoselektywności procesu (Schemat 72).

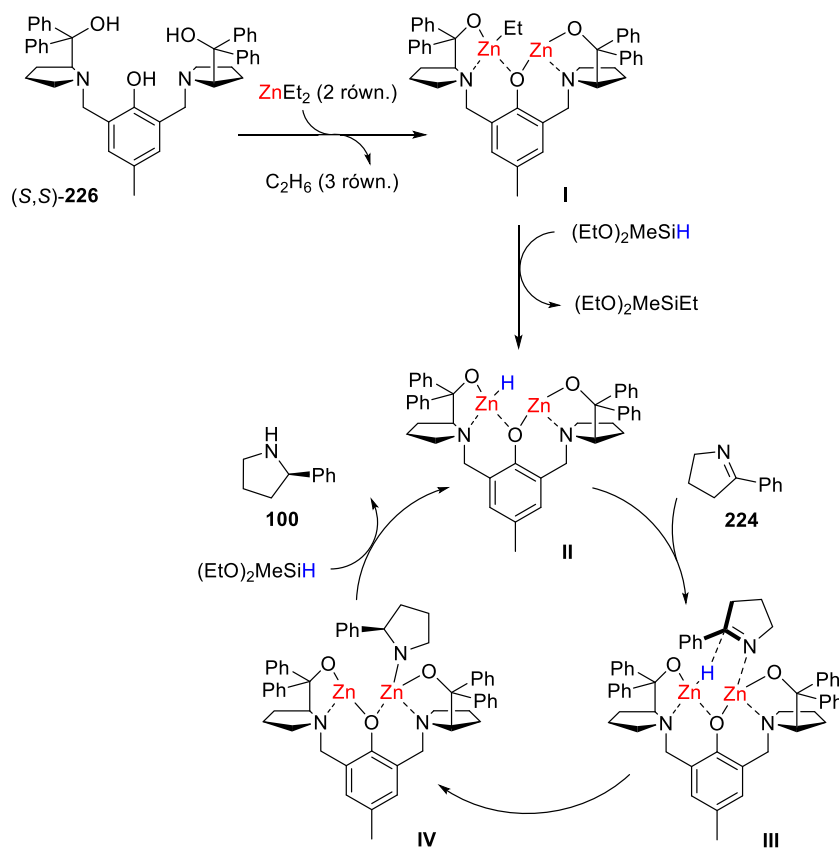


Schemat 72. Badanie tolerancji grup funkcyjnych i ograniczenia w stosowalności opracowanej metodologii hydrosililowania cyklicznych imin.

Niestety, zgodnie z moimi przewidywaniami, redukcja grupy karbonylowej ketonów z udziałem kompleksu Zn–Profenol **226** oraz $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ zachodzi w sposób łatwy, jednak oczekiwane alkohole drugorzędowe **233a,b** powstały z niską czystością optyczną na poziomie 28–38% *ee*. Zbliżone eksperymenty przeprowadzone z użyciem estru metylowego *N*-Cbz-*L*-proliny **234** wykazały, że grupa estrowa również ulega reakcji redukcji do spodziewanego *L*-prolinolu **235**. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że najprawdopodobniej opracowany układ katalityczny cechuje niska chemoselektywność w przypadku zaangażowania w reakcji hydrosililowania cyklicznych imin posiadających w strukturze dodatkowo inne, wrażliwe w opisanych warunkach redukcyjnych grupy funkcyjne, takie jak ketonowa lub estrowa.

Mechanizm reakcji

Znając zakres stosowalności oraz ograniczenia opracowanej metody pozyskiwania wzbogaconych enancjomerycznie cyklicznych amin, w kolejnej części pracy na podstawie zebranych danych podjęłam się próby przedstawienia możliwego mechanizmu badanego przekształcenia. Z uwagi na brak w literaturze prac wyjaśniających przebieg redukcji cyklicznych imin katalizowanej kompleksami cynku w obecności silanów, przy postulowanym przeze mnie mechanizmie reakcji opierałam się w dużej mierze na dotychczasowych rezultatach badań naszego zespołu w asymetrycznym hydrosililowaniu acyklicznych imin^{197a} oraz ketonów^{197b,c} z udziałem katalizatorów cynkowych. Odwołując się do jednej z publikacji naszego zespołu,^{197b} w której eksperymentalnie udowodniono wygenerowany wodorek cynku uczestniczący w przeniesieniu wodoru na karbonyłowy atom węgla, w przypadku badanej reakcji hydrosililowania również zakładam utworzenie *in situ* chiralnego kompleksu wodorku cynku odgrywającego kluczową rolę w redukcji cyklicznych imin (Schemat 73).



Schemat 73. Postulowany mechanizm asymetrycznego hydrosililowania cyklicznych imin katalizowanego chiralnym kompleksem Zn–Profenol (**226**).

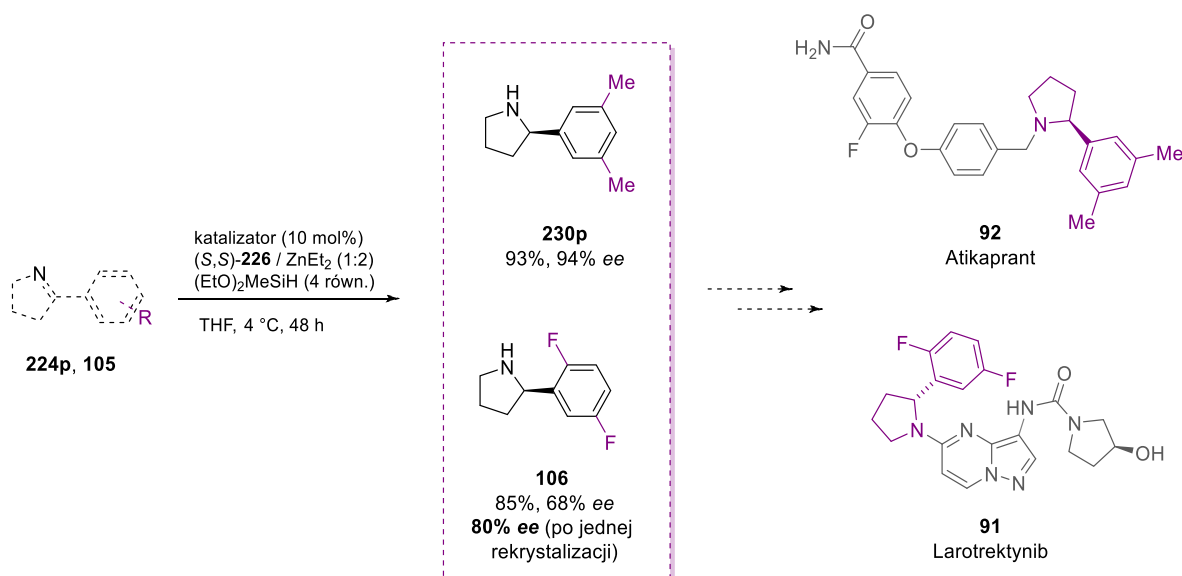
Zaproponowany mechanizm reakcji hydrosililowania imin obejmuje w pierwszej kolejności wygenerowanie *in situ* binuklearnego katalizatora cynkowego **I**, który pod wpływem dietoksymetylosilanu zostaje zaktywowany do odpowiedniego kompleksu wodorku cynku **II**. Następnym etapem jest przyłączenie cyklicznego substratu iminowego **224** i atak anionu wodorkowego od strony *Si* płaskiego

układu grupy iminowej **III** prowadzącego do utworzenia związku pośredniego **IV**. W wyniku reakcji z cząsteczką silanu następuje uwolnienie produktu aminowego **100** z jednoczesnym odtworzeniem aktywnej formy kompleksu Zn–H **II** i cykl katalityczny ulega zamknięciu.

6.5. Zastosowanie reakcji hydrosililowania w syntezie wybranych prekursorów leków

W ostatniej części badań postanowiłam wykorzystać opracowaną strategię pozyskiwania w łagodnych warunkach reakcyjnych optycznie czystych 2-arylowych analogów piperolidyn w syntezie wybranych prekursorów leków w celu zaprezentowania wysokiej użyteczności metody i potencjału uzyskanych chiralnych produktów aminowych w dalszej funkcjonalizacji układu. Szczególną uwagę poświęciłam dwóm interesującym przykładom cyklicznych amin stanowiących kluczowe syntony w dalszej syntezie farmaceutyków: larotrektybinu **91** oraz atikaprantu **92** (Schemat 74). Larotrektybin (Vitrakvi) jest nowo zatwierdzonym preparatem wskazanym w leczeniu różnych typów nowotworów, m.in. raka płuc, ślinianek, tarczycy i mięsaka tkanki miękkiej z określoną cechą genetyczną.¹²⁹ Z kolei drugi wybrany związek o nazwie atikaprant stanowi potencjalny lek znajdujący się obecnie w II fazie badań klinicznych w kierunku leczenia zaburzeń depresyjno-lękowych.¹³⁰

Niezbędne arylowe pochodne 1-pirolin zostały przygotowane przez dr. Karola Michalaka zgodnie z dostępnym w literaturze protokołem,¹³⁹ a struktury chemiczne oraz czystość związków potwierdzono pomiarami ¹H i ¹³C NMR. W następnym kroku przeprowadzono właściwe reakcje asymetrycznego hydrosililowania cyklicznych imin katalizowane binuklearnym kompleksem Zn–Profenol (*S,S*)-**226** w obecności (EtO)₂MeSiH wykorzystując zoptymalizowane warunki badanego procesu (Schemat 74).



Schemat 74. Synteza prekursorów leków (**230p**, **106**) na podstawie opracowanej asymetrycznej reakcji hydrosililowania cyklicznych imin katalizowanej chiralnym kompleksem cynku.

Spodziewane chiralne pirolidyny **230p** i **106** mogące być łatwo przekształcone w kolejnych etapach syntezy w docelowe leki otrzymałam z wysokimi wydajnościami (85-93%) oraz doskonałą czystością optyczną wynoszącą 94% *ee* dla prekursora atikaprantu **230p**, natomiast produkt **106** uzyskałam początkowo tylko z umiarkowaną enancjoselektywnością na poziomie 68% *ee*.

Poprawę czystości optycznej cyklicznej aminy **106** osiągnęłam na drodze rekrytalizacji z użyciem kwasu D-jabłkowego przeprowadzoną w oparciu o procedurę opisaną przez Speeda,¹³⁹ a strukturę chemiczną oczyszczonego związku potwierdziłam analizą widm ¹H i ¹³C NMR oraz pomiarami HPLC. W rezultacie 2,5-difluoropochodną aminy **106** stanowiącą prekursor w syntezie innowacyjnego leku larotrektylibu, otrzymałam już po jednym procesie krystalizacji z zadowalającym nadmiarem enancjomerycznym równym 80% (Schemat 74).

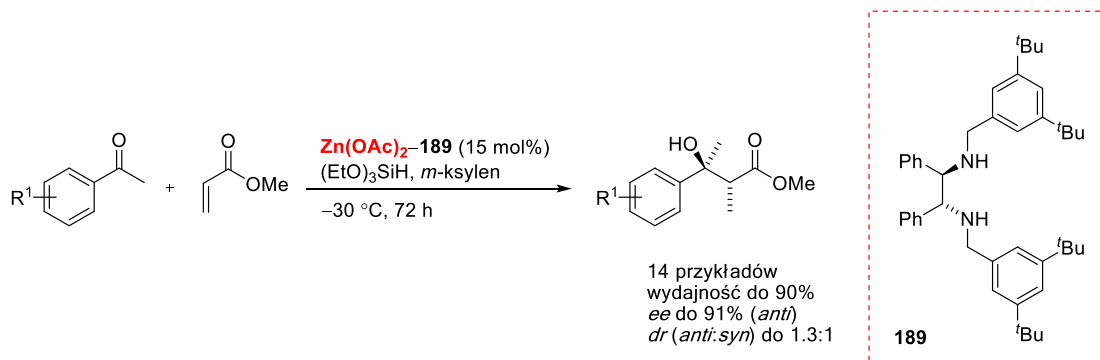
Opracowana strategia asymetrycznego hydrosililowania z wykorzystaniem 10 mol% katalizatora profenolowego kompleksowanego jonami cynku efektywnie promuje proces addycji wodoru do wiązania C=N cyklicznych imin arylowych, heteroaromatycznych oraz układów bicyklicznych. Zaprezentowana metodologia stanowi jednocześnie pierwszy przykład redukcji cyklicznych imin przebiegającej w sposób stereoselektywny z udziałem katalizatora bazującego na tanim i łatwym do przygotowania kompleksie cynku z handlowo dostępnego ligandu profenolowego. Co więcej, przedstawiona strategia zapewnia dostęp do chiralnych 2-arylopodstawionych pirolidyn z bardzo dobrą wydajnością i jednocześnie doskonałą czystością optyczną sięgającą 99% *ee*. Otrzymane wzbogacone enancjomerycznie cykliczne aminy stanowią niezwykle cenne produkty w dalszej ich funkcjonalizacji oraz syntezie leków lub nowych związków mogących wykazywać aktywność farmakologiczną i biologiczną.

7. Podsumowanie

Asymetryczna kataliza z wykorzystaniem chiralnych kompleksów metali wciąż jest jednym z ważniejszych obszarów chemii organicznej umożliwiających tworzenie wiązań typu węgiel–węgiel w sposób stereokontrolowany. Coraz większe wyzwania stawiane katalizie asymetrycznej zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami zielonej chemii oraz związane z tym zapotrzebowanie na bardziej ekonomiczne i ekologiczne rozwiązania sprawiły, że w ostatnich latach nastąpił intensywny rozwój układów katalitycznych opartych na przyjaznych środowisku, łatwo dostępnych kompleksach cynku. Jednak pomimo wielu sukcesów osiągniętych w tej tematyce, ciągłe poszukiwanie skutecznych metod syntezy w łagodnych warunkach reakcyjnych optycznie czystych β -hydroksyestrów i cyklicznych amin, będących kluczowymi fragmentami leków oraz złożonych związków biologicznie czynnych, stały się dla mnie główną inspiracją do podjęcia badań nad tym istotnym zagadnieniem.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie efektywnych układów katalitycznych opartych na chiralnych kompleksach cynku, które promowałyby dwa typy reakcji z udziałem silanów: reduktywną reakcję aldolową ketonów oraz hydrosililowanie cyklicznych imin. Niniejszymi badaniami udowodniłam, że wspomniane reakcje mogą być katalizowane w sposób wysoce enancjoselektywny i wydajny przy udziale wygenerowanych *in situ* kompleksów wodorków cynku, stanowiąc jednocześnie pierwszy przykład takich przemian bez konieczności stosowania drogich oraz szkodliwych metali z grupy platynowców. Co więcej, zastosowane warunki reakcyjne umożliwiły bezpośredni dostęp do enancjomerycznie wzbogaconych cyklicznych amin oraz β -hydroksyestrów jako analogów alkoholi trzeciorzędowych w sposób prosty, bezpieczny oraz ekonomiczny.

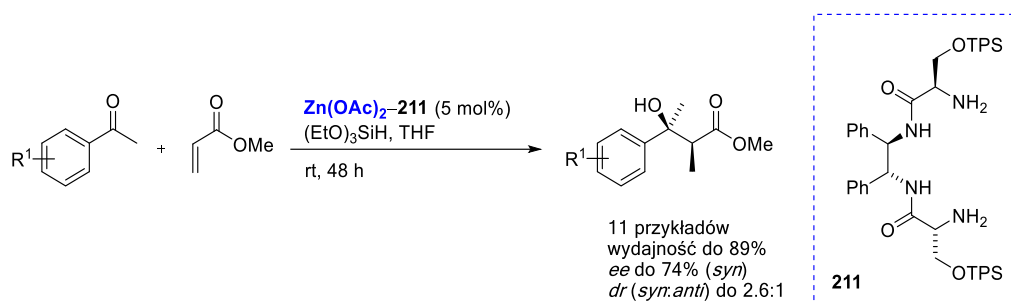
Badania rozpoczęłam od opracowania *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej ketonów z α,β -nienasyconymi estrami. Przeprowadzony wnikliwy proces optymalizacji wykazał, że najlepsze rezultaty zarówno pod kątem wydajności i enancjoselektywności zapewnia 15 mol% chiralnego kompleksu octanu cynku w połączeniu z zatłoczonym sterycznie chiralnym ligandem *N*-donorowym opartym na pochodnej (1*R*,2*R*)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diaminy w obecności $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ jako donora wodoru (Schemat 75).



Schemat 75. *Anti*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa katalizowana kompleksem $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -diamina **189**.

W kolejnym etapie zoptymalizowane parametry wykorzystałam w celu zbadania uniwersalności omawianej metodologii i rozszerzenia jej zakresu stosowalności na przykładzie różnorodnych arylowych oraz heteroaromatycznych ketonów z udziałem handlowo dostępnych akrylanów pełniących rolę pronukleofili. Opracowana procedura pozyskiwania optycznie czystych β -hydroksyestrów posiadających w strukturze motyw trzeciorzędowych alkoholi przy centrum stereogenicznym cząsteczki pozwoliła uzyskać wspomniane produkty z bardzo dobrą wydajnością i wysoką enancjoselektywnością sięgającą 91% *ee*. Chociaż diastereoselektywność opisanej reakcji w dużej mierze zależała od budowy chemicznej stosowanych substratów i wymaga dalszej poprawy, to przedstawiona innowacyjna strategia umożliwia łatwy dostęp do strukturalnie zróżnicowanych związków β -hydroksyestrowych w łagodnych warunkach procesu, a proponowany układ katalityczny wykazuje szeroką specyficzność substratową.

W drugiej części pracy swoją uwagę skupiałam na zbadaniu *syn*-selektywnego wariantu reduktywnej reakcji aldolowej, co w konsekwencji wiązało się z dalszym poszukiwaniem chiralnych katalizatorów cynkowych zapewniających wysoką enancjoselektywność przekształcenia. Na podstawie modelowej reakcji acetofenonu z akrylanem metylu wykazałam, że zaledwie 5 mol% kompleksu $Zn(OAc)_2$ na bazie ligandu (4*R*)-bis(serynamidowego) gwarantuje wysoką wydajność *syn*-selektywnego przebiegu procesu w obecności $(EtO)_3SiH$ jako czynnika redukującego (Schemat 76).

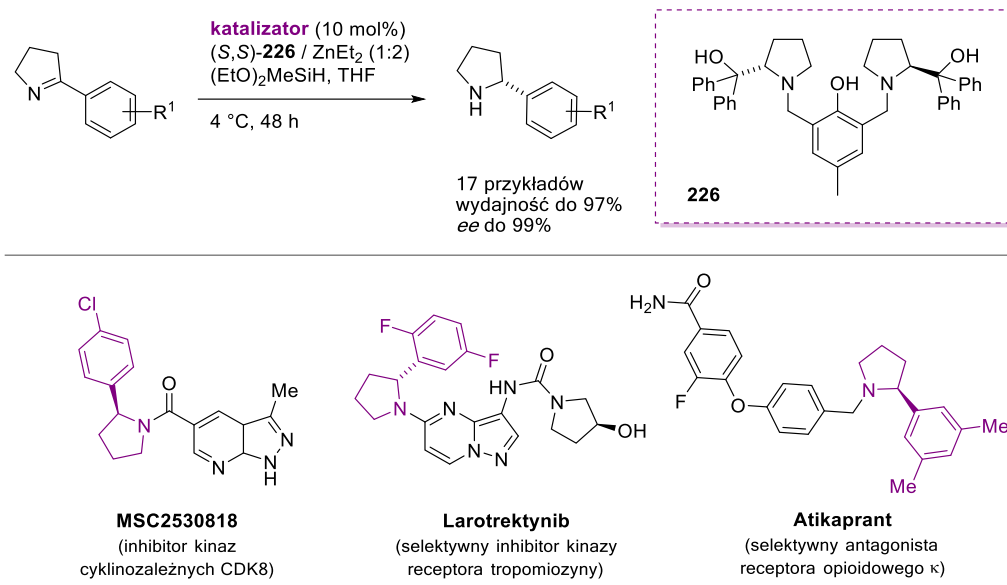


Schemat 76. *Syn*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa z udziałem kompleksu $Zn(OAc)_2$ -bis(serynamid) **211**.

Mimo że uzyskane analogi alkoholi trzeciorzędowych charakteryzowały się tylko umiarkowaną czystością optyczną (do 74% *ee*), to opisana metoda stanowi pierwszy przykład ich otrzymania z pełną kontrolą stereochemiczną przy użyciu taniego oraz przyjaznego dla środowiska katalizatora cynkowego. Dodatkowo, zaprezentowana strategia może stanowić inspirację do kontynuacji tematyki stereoselektywnej syntezy β -hydroksyestrów o konfiguracji *syn* z udziałem kompleksów $Zn(OAc)_2$, otwierając jednocześnie drogę do dalszych badań i jego przyszłych zastosowań.

W ostatniej części badań w ramach rozprawy doktorskiej zajęłam się opracowaniem asymetrycznej reakcji hydrosililowania prochiralnych cyklicznych imin katalizowanej kompleksami cynku, która zapewniałaby dostęp do niezwykle cennej grupy związków aminowych w optycznie czystej postaci. Początkowo nieudane próby zaangażowania układu katalitycznego opartego o kompleks $Zn(OAc)_2$ -diamina użytego z powodzeniem w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej, skłoniły mnie do kontynuacji poszukiwań innych wysoce aktywnych katalizatorów cynkowych. Przeprowadzone kolejne etapy procesu optymalizacji wykazały, że zastosowanie chiralnego kompleksu cynku bazującego na

połączeniu z komercyjnie dostępnym ligandem profenolowym efektywnie promuje redukcję 5-członowych cyklicznych imin arylowych, heteroaromatycznych oraz układów bicyklicznych z wysoką kontrolą stereochemiczną powstałych cyklicznych amin (nawet na poziomie 99% *ee*) przy użyciu $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ jako źródła wodoru (Schemat 77).



Schemat 77. Asymetryczna reakcja hydrosililowania katalizowana kompleksem Zn–Profenol **226** oraz praktyczny aspekt opracowanej metodologii w syntezie optycznie czystych prekursorów leków.

Istotnym aspektem badań nad enancjoselektywnym hydrosililowaniem cyklicznych imin było wykorzystanie omawianej strategii otrzymywania w łagodnych warunkach reakcyjnych chiralnych 2-arylopodstawionych pirolidyn w syntezie wybranych prekursorów leków lub potencjalnych kandydatów na leki – larotrekty nibu oraz atikaprantu. Na wybranych przykładach potwierdziłam wysoki potencjał uzyskanych cyklicznych produktów aminowych wzbogaconych enancjomerycznie w możliwej dalszej funkcjonalizacji układu oraz zaprezentowałam ogromną użyteczność opisanej metodologii pozwalającej wprowadzić nowe podejście w syntezie asymetrycznej związków biologicznie czynnych.

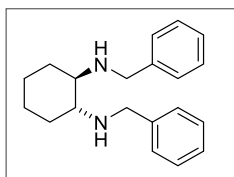
Podsumowując, opracowane strategie pozyskiwania optycznie czystych β -hydroksyestrów oraz cyklicznych amin przy udziale chiralnych kompleksów cynku w ramach reakcji prowadzonych w obecności silanów stanowią niezwykle atrakcyjną alternatywę w tym obszarze badań dla dotychczas stosowanych kompleksów metali szlachetnych. Zaproponowane łagodne warunki eksperymentu oraz wysoce efektywne układy katalityczne oparte na tanich oraz przyjaznych dla środowiska chiralnych kompleksach cynku z użyciem handlowo dostępnych i stabilnych silanów jako donorów wodoru, to kilka z głównych zalet przemawiających na korzyść innowacyjnych podejść syntetycznych. Z tego względu zaprezentowane metodologie obejmujące reduktywną reakcję aldolową oraz hydrosililowanie cyklicznych imin mogą stanowić bardzo użyteczne narzędzia w pozyskiwaniu związków bioaktywnych, a ponadto zwiększać znaczenie wspomnianych reakcji i otrzymanych optycznie czystych produktów we współczesnej syntezie asymetrycznej.

Część III – dane eksperymentalne

8. Uwagi ogólne

Handlowo dostępne odczynniki chemiczne zakupione ze źródeł komercyjnych (Sigma Aldrich, Fluorochem, Alfa Aesar) wykorzystano bez wstępnego oczyszczania. Przebieg reakcji monitorowano przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej (TLC) wykorzystując płytki aluminiowe pokryte warstwą żelu krzemionkowego (60 F254, Merck), które następnie wizualizowano. W celu identyfikacji składników zastosowano roztwory wywoływaczy: anyżowy (mieszanina 4-metoksybenzaldehydu z kwasem siarkowym(VI) i kwasem octowym w etanolu) oraz ninhydrynowy (mieszanina ninhydryny z kwasem octowym w etanolu). W oparciu o widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) otrzymane związki scharakteryzowano oraz porównano z danymi literaturowymi. Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR zarejestrowano za pomocą spektrometru Bruker Avance 300 MHz i 600 MHz, a przesunięcia chemiczne (δ) podano w ppm w odniesieniu do rozpuszczalnika CDCl_3 (dla ^1H NMR: $\delta = 7.26$, dla ^{13}C NMR: $\delta = 77.0$). Widma w podczerwieni zmierzono techniką ATR przy użyciu aparatu Thermo Scientific Nicolet IS5. Widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości (HRMS) zarejestrowano za pomocą aparatu Bruker MicrOTOF-II z jonizacją ESI-MS-TOF. Skręcalności właściwe zostały zmierzone za pomocą aparatu Jasco P-200. Czystość optyczną otrzymanych produktów określono na podstawie pomiarów wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykorzystując aparat firmy Knauer wyposażony w detektor UV 2600 oraz chiralne kolumny CHIRALPACK AD-H oraz CHIRALCEL OD-H, OJ-H i OZ-H.

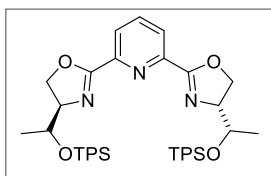
8.1 Synteza chiralnych ligandów



(1R,2R)-N,N'-dibenzylcycloheksano-1,2-diamina (178)¹⁹⁸: przygotowano zgodnie z opisaną w literaturze procedurą i otrzymanow postaci białego ciała stałego (284 mg, 42%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.08 (m, 10H), 3.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H), 2.19–2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.79–1.65 (m, 2H), 1.27–1.16 (m, 2H), 1.11–0.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 128.3, 128.0, 127.0, 60.8, 50.8, 30.9, 24.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -80.1$ (c 1.0, CHCl_3).

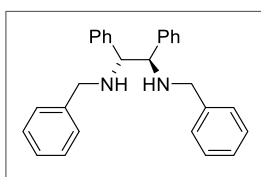
Czystość związku określono za pomocą pomiaru HPLC z chiralną fazą stacjonarną, odpowiednio przekształcając otrzymaną chiralną diaminę **178** w jej pochodną tosyłową (przy użyciu TsCl) według procedury literaturowej.¹⁹⁸

Warunki pomiaru HPLC: AD-H, Hx:*i*PrOH (70:30), przepływ = 0.8 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $T = 21$ °C, $t_R = 16.9$ min (*S*), $t_R = 19.1$ min (*R*); 99% *ee*

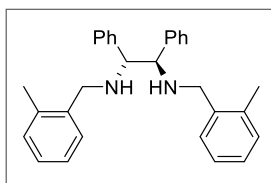


TPS-*he*-pybox (181)¹⁹⁹: przygotowano zgodnie z opisaną w literaturze procedurą wykorzystując chlorek *tert*-butylodifenylosililowy i otrzymano w postaci białego ciała stałego (105 mg, 34%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69–7.67 (m, 8H), 7.44–7.36 (m, 4H), 7.37–7.34 (m, 8H), 4.65–4.61 (m, 2H), 4.49–4.42 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 1.05 (s, 18H), 1.03 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 147.1, 137.0, 135.9, 135.8, 134.2, 134.0, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 125.9, 71.1, 69.9, 69.2, 27.0, 19.1, 17.5; [α]_D²⁵ = –48.0 (c 1.0, CHCl₃).

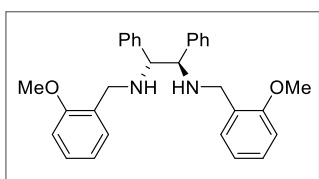
Ligandy **177** oraz **183–189** zostały przygotowane zgodnie z opisaną w literaturze procedurą.^{197c}



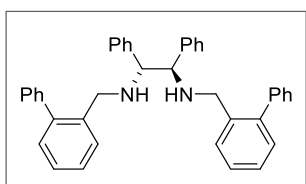
(1R,2R)-*N,N'*-dibenzyl-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (177)^{197c}: otrzymano z bromku benzylu w postaci białego ciała stałego (100 mg, 85%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.27 (m, 4H), 7.21 (m, 6H), 7.16–7.09 (m, 6H), 7.05–7.00 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 140.5, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 126.8, 126.7, 68.4, 51.3; [α]_D²⁵ = –24.2 (c 1.0, CHCl₃).



(1R,2R)-*N,N'*-bis(2-metylobenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (183)^{197c}: otrzymano z bromku 4-metylobenzylu w postaci białego ciała stałego (111 mg, 56%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.01 (m, 18H), 3.71 (s, 2H), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 136.0, 133.8, 132.0, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.0, 126.0, 125.9, 125.5, 125.3, 124.1, 69.0, 49.5; [α]_D²⁵ = –17.9 (c 1.0, CHCl₃).

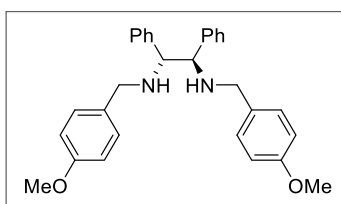


(1R,2R)-*N,N'*-bis(2-metoksybenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (184)^{197c}: otrzymano z chlorku 2-metoksybenzylu w postaci bezbarwnego oleju (130 mg, 61%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.02 (m, 14H), 6.80 (t, *J* = 7.4, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.74–3.64 (m, 4H), 3.60 (s, 6H), 3.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.45–1.97 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 129.5, 128.1, 127.9, 126.7, 120.3, 110.1, 68.3, 55.2, 47.0; [α]_D²⁵ = –36.5 (c 0.95, CHCl₃).

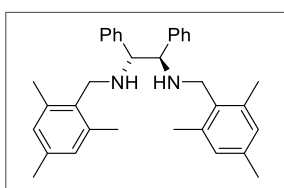


(1R,2R)-*N,N'*-bis(2-fenylobenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (185)^{197c}: otrzymano z 2-(chlorometylo)-1,1'-bifenyłu w postaci bezbarwnego oleju (167 mg, 56%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.24 (m, 6H), 7.22–7.13 (m, 12H), 7.08–7.00 (m, 6H), 6.80 (m, 4H), 3.49 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)

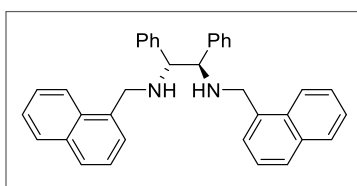
δ 142.1, 141.1, 141.1, 137.8, 130.1, 130.0, 129.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 126.9, 126.8, 126.7, 68.8, 49.3; $[\alpha]_D^{25} = -26.1$ (c 1.0, CHCl₃).



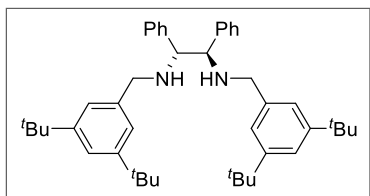
(1R,2R)-N,N'-bis(4-metoksylobenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (186)^{197c}: otrzymano z chlorku 4-metoksybenzylu w postaci bezbarwnego oleju (124 mg, 58%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.09 (m, 10H), 7.06–7.01 (m, 4H), 6.85–6.80 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.12 (s, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 141.3, 132.8, 129.3, 128.0, 127.9, 126.9, 113.7, 68.3, 55.3, 50.7; $[\alpha]_D^{25} = -30.5$ (c 1.0, CHCl₃).



(1R,2R)-N,N'-bis(2,4,6-trimetylobenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (187)^{197c}: otrzymano z chlorku 2,4,6-trimetylobenzylu w postaci białego ciała stałego (112 mg, 50%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.11 (m, 10H), 6.77 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.04 (s, 12H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 137.1, 136.3, 133.8, 128.8, 128.0, 127.9, 126.9, 69.8, 46.0, 20.9, 19.3; $[\alpha]_D^{25} = -22.8$ (c 1.0, CHCl₃).

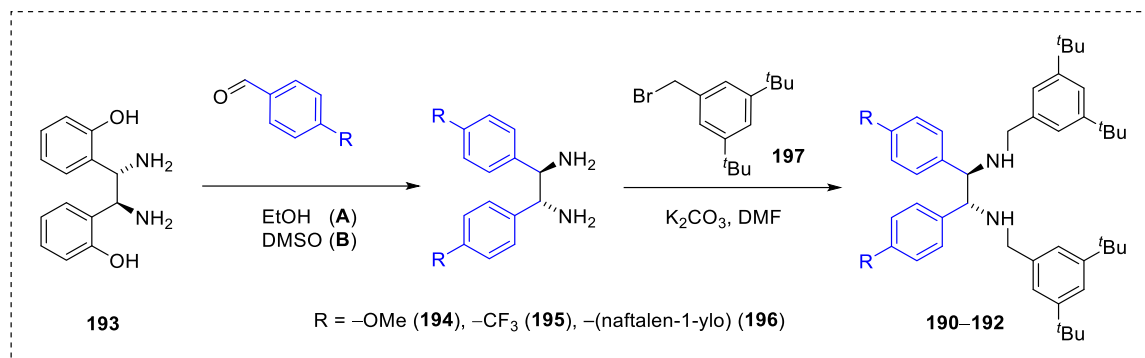


(1R,2R)-N,N'-bis(naftalen-1-ylometylo)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (188)^{197c}: otrzymano z 1-(chlorometylo)naftalenu w postaci bezbarwnego oleju (132 mg, 57%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.0$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 2H), 7.27–7.20 (m, 4H), 7.18–7.10 (m, 6H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 4H), 4.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.35 (s, $J = 17.3$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 136.0, 133.7, 131.8, 128.6, 128.0, 127.8, 126.9, 126.1, 125.8, 125.3, 125.1, 124.0, 69.0, 49.8; $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ (c 1.0, CHCl₃).



(1R,2R)-N,N'-bis(3,5-di-tert-butylobenzyl)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diamina (189)^{197c}: otrzymano z bromku 3,5-di-tert-butylobenzylu w postaci białego ciała stałego (186 mg, 64%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.16 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 6H), 7.08–7.04 (m, 8H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.49 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.29 (s, 36H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 141.2, 139.6, 128.0, 127.8, 126.7, 122.3, 120.7, 68.4, 52.0, 33.9, 31.1; $[\alpha]_D^{25} = -10.8$ (c 1.0, CHCl₃).

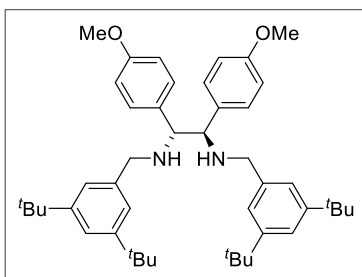
Ligandy **190–192** zostały przygotowane w oparciu o zmodyfikowaną procedurę, w której wykorzystano pracę zespołu China w pierwszym etapie reakcji (Schemat 78).²⁰⁰ Następnie otrzymane produkty poddano reakcji substytucji nukleofilowej z bromkiem 3,5-di-*tert*-butylobenzylu **197** w sposób analogiczny do związku **189**.^{197c}



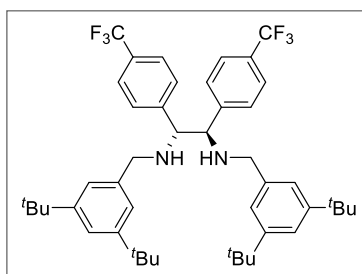
Schemat 78. Synteza sterycznie zatłoczonych ligandów diaminowych (**190–192**).

Procedura A (194): Do roztworu (*S,S*)-1,2-bis(2-hydroksyfenylo)etylenodiaminy **193** (200 mg, 0.8 mmol, 1.0 równ.) w etanolu (3 mL) powoli wkroplono w temperaturze pokojowej 4-metoksybenzaldehyd (0.25 mL, 2.1 mmol, 2.4 równ.). Powstałą mieszaninę mieszano przez 2 h, aż do wytrącenia żółtego osadu, który następnie przesączono, przemyto etanolem (5 mL) i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany związek (200 mg) rozpuszczono w THF (8 mL) oraz dodano 12 M HCl (0.5 mL). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 h, po czym ekstrahowano eterem dietylowym (3 × 5 mL). Do fazy wodnej dodano 6 M NaOH do uzyskania pH = 12 i otrzymany roztwór ekstrahowano DCM (3 × 10 mL). Połączone frakcje organiczne przemyto wodą, solanką i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej uzyskując **194** w postaci żółtego oleju (130 mg, 59%), który bez oczyszczania wykorzystano w kolejnym etapie syntezy.

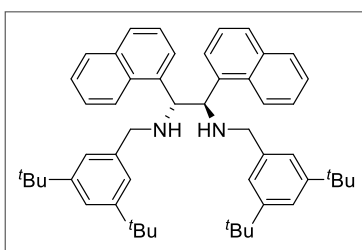
Procedura B (195, 196): Do roztworu (*S,S*)-1,2-bis(2-hydroksyfenylo)etylenodiaminy **193** (100 mg, 0.4 mmol, 1.0 równ.) w DMSO (2 mL) powoli wkroplono w temperaturze pokojowej odpowiedni aldehyd (1.0 mmol, 2.4 równ.). Powstałą mieszaninę mieszano przez 12 h, a następnie dodano wodę (10 mL) i fazę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (3 × 10 mL). Połączone frakcje organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, zatężono na wyparce obrotowej i pozostałość osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany związek (100 mg) rozpuszczono w THF (4 mL) i dodano 12 M HCl (0.3 mL). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 h, po czym ekstrahowano eterem dietylowym (3 × 5 mL). Do fazy wodnej dodano 6 M NaOH do uzyskania pH = 12 i otrzymany roztwór ekstrahowano DCM (3 × 10 mL). Połączone frakcje organiczne przemyto wodą, solanką i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej uzyskując produkt, który bez oczyszczania wykorzystano w kolejnym etapie syntezy. Związek **195** otrzymano w postaci żółtego oleju (104 mg, 74%), natomiast **196** w postaci bezbarwnego oleju (89 mg, 70%).



(1R,2R)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-1,2-bis(4-metoksyfeno)etyleno-1,2-diamina (190): produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/Hx:AcOEt (9:1) + 0.5% Et₃N i otrzymano w postaci białego ciała stałego (130 mg, 53%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.28 (s, 36H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 150.5, 139.7, 133.6, 129.0, 122.4, 120.7, 113.2, 67.7, 55.1, 52.0, 34.7, 31.5; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3330, 3045, 3026, 2988, 2920, 2899, 2830, 1611; *tt* = 86 °C; [α]_D²⁵ = -1.9 (c 0.9, CHCl₃); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₄₆H₆₅N₂O₂ [M+H]⁺: 677.5041, znaleziono: 677.5041.

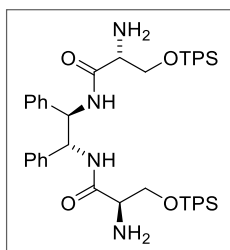


(1R,2R)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-1,2-bis(4-trifluorometylofeno)etyleno-1,2-diamina (191): produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/Hx:AcOEt (9:1) + 0.5% Et₃N i otrzymano w postaci białego ciała stałego (74 mg, 34%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.29 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.27 (s, 36H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 145.3, 138.9, 129.5, 128.3, 125.1, 125.0, 122.3, 121.0, 67.8, 52.1, 34.7, 31.4; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3354, 3012, 2958, 2897, 2875, 2812, 1599; *tt* = 67 °C; [α]_D²⁵ = -3.9 (c 0.9, CHCl₃); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₄₆H₅₉F₆N₂ [M+H]⁺: 753.4577, znaleziono: 753.4576.

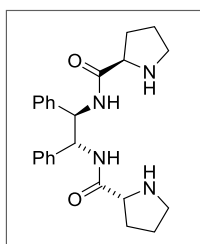


(1R,2R)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-1,2-di(naftalen-1-yl)etyleno-1,2-diamina (192): produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/Hx:AcOEt (9:1) + 0.5% Et₃N i otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (87 mg, 38%); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.41 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.23 (m, 6H), 7.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.33 (s, 36H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 139.5, 134.9, 133.7, 128.5, 127.4, 125.2, 125.0, 124.9, 122.8, 122.5, 122.4, 120.7, 67.1, 52.2, 34.8, 31.4; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3350, 3020, 2968, 2900, 2880, 2820, 1610; [α]_D²⁵ = -28.5 (c 0.92, CHCl₃); **HRMS (ESI-TOF)**: obl. dla C₅₂H₆₅N₂ [M+H]⁺: 717.5142, znaleziono: 717.5140.

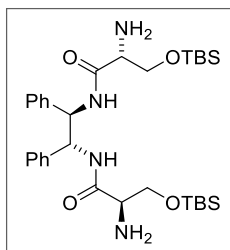
Ligandy oparte na D- lub L-serynie **211–213**, **223** i **225** przygotowano zgodnie z dostępną w literaturze procedurą,^{205b} natomiast pozostałe związki wykorzystane w optymalizacji *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej otrzymano w niewielkich ilościach od dr. Oskara Popika (Zespół XIII, IChO PAN). Struktury ligandów potwierdzono analizą widm ¹H NMR i ¹³C NMR oraz pomiarami skręcalności właściwej.



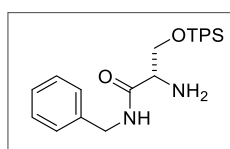
(2R,2'R)-N,N'-((1R,2R)-1,2-difenyloetan-1,2-diyl)bis(2-amino-3-(tert-butylodifenylosililoksy)propanamid) (211)^{205b}: otrzymano z *N*-Cbz-*O*-TPS-D-seryny w postaci białego ciała stałego (1000 mg, 73%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 2H), 7.56 (ddd, *J* = 11.0, 7.9, 1.2 Hz, 8H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 8H), 7.12 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 6H), 7.07 (dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 4H), 5.24 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.43 (dd, *J* = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 1.66 (brs, 4H), 0.94 (s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 172.7 138.6, 135.5, 135.4, 133.2, 132.9, 129.7, 129.7, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 65.9, 58.8, 56.7, 26.7, 19.2; [α]_D²⁵ = -21.5 (c 1.0, MeOH).



(2R,2'R)-N,N'-((1R,2R)-1,2-difenyloetan-1,2-diyl)bis(prolidyno-2-karboksyamid) (212)^{205a}: otrzymano z *N*-Boc-D-proliny w postaci białego ciała stałego (277 mg, 67%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (m, 2H), 7.15 (m, 6H), 7.09 (m, 4H), 5.14 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.12 (brs, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 175.4 139.0, 128.6, 127.6, 127.4, 60.8, 58.8, 47.4, 30.8, 26.3; [α]_D²⁵ = +5.5 (c 1.04, CH₂Cl₂).



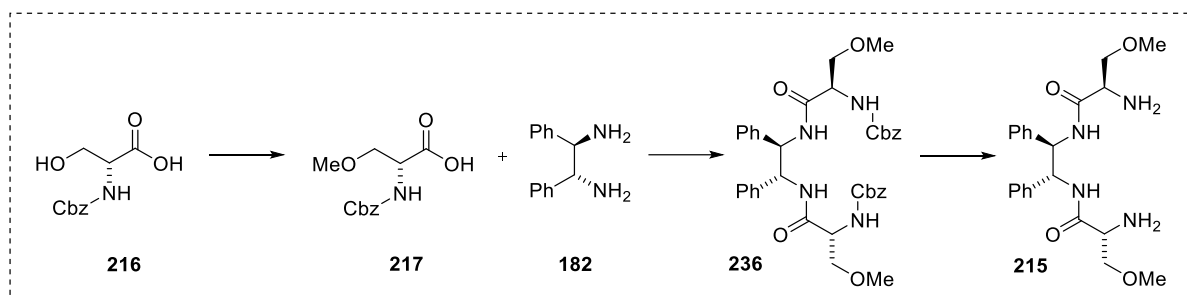
(2R,2'R)-N,N'-((1R,2R)-1,2-difenyloetan-1,2-diyl)bis(2-amino-3-(tert-butylodimetylosililoksy)propanamid) (213): otrzymano z *N*-Cbz-*O*-TBS-D-seryny w postaci jasnożółtego ciała stałego (190 mg, 96%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 4H), 5.31 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 3.85 (dd, *J* = 9.9, 4.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 0.86 (s, 18H), 0.07 (s, 6H), 0.02 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 138.6, 128.3, 127.5, 127.4, 65.0, 58.7, 56.8, 25.7, 18.1, -5.5, -5.6; FT-IR (cm⁻¹): 3359, 3310, 3042, 2905, 2850, 1658, 1490; *t* = 168 °C; [α]_D²⁵ = -17.2 (c 1.0, MeOH); HRMS (ESI-TOF): obliczono dla C₃₂H₅₅N₄O₄Si₂ [M+H]⁺: 615.3756, znaleziono: 615.3755.



(S)-2-amino-*N*-benzyl-3-(tert-butylodifenylosililoksy)propanamid (223)^{205b}: otrzymano z *N*-Cbz-*O*-TPS-L-seryny w postaci jasnożółtego ciała stałego (1002 mg, 74%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.36 (m, 6H), 7.32 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H),

3.53 (m, 1H), 1.67 (brs, 2H), 1.01 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 135.3, 130.1, 128.7, 127.9, 127.8, 127.5, 66.2, 56.5, 43.1, 26.9, 19.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.5$ (c 1.0, CHCl_3).

Związek **215** został otrzymany na podstawie zmodyfikowanej procedury literaturowej wychodząc odpowiednio z *N*-Cbz-D-seryny **216** (Schemat 79).



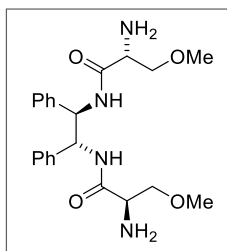
Schemat 79. Synteza chiralnego ligandu MeO-bis(serynamidowego) (**215**).

Przygotowanie 217: Do zawiesiny *N*-Cbz-D-seryny **216** (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 równ.) w bezwodnym MeCN (31 mL) dodano powoli w temperaturze pokojowej jodek metylu (1.9 mL, 30.0 mmol, 10.0 równ.). Mieszaninę mieszano bez dostępu światła przez 30 minut w atmosferze argonu, a następnie dodano w jednej porcji Ag_2O (3.4 g, 15.0 mmol, 5.0 równ.). Mieszanie kontynuowano przez 4 dni jednocześnie chroniąc reakcję przed dostępem światła. Po upływie wyznaczonego czasu Ag_2O odsączono, a nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (6:1) + 1% AcOH otrzymując produkt w postaci bezbarwnego oleju (1.01 g, 96%).

Przygotowanie 236: Zabezpieczoną pochodną D-seryny **217** (0.56 g, 2.2 mmol, 2.1 równ.) rozpuszczono w bezwodnym DCM (3 mL) w atmosferze argonu, a następnie w temperaturze 0 °C powoli dodano trietyloaminę (0.32 mL, 2.3 mmol, 2.2 równ.). Po 2 minutach powoli wdroplono chloromrówczan etylu (0.22 mL, 2.3 mmol, 2.2 równ.) i kontynuowano mieszanie przez 15 minut w obniżonej temperaturze, aż do wytrącenia białego osadu. Po dodaniu roztworu *(R,R)*-1,2-difenyloetyleno-1,2-diaminy **182** (0.23 g, 1.1 mmol, 1.0 równ.) rozpuszczonej w bezwodnym DCM (2 mL), mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 24 h. Po tym czasie dodano MTBE (10 mL) i fazę wodną ekstrahowano (2×10 mL). Połączone fazy organiczne przemyto nasyconym roztworem NaHCO_3 , solanką oraz osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Filtrat zatężono na wyparce obrotowej, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (7:3) otrzymując produkt w postaci białego ciała stałego (0.5 g, 68%).

Przygotowanie 215: Zabezpieczoną pochodną bis(amidową) **236** (0.5 g, 0.7 mmol, 1.0 równ.) rozpuszczono w bezwodnym MeOH (9 mL), a następnie dodano Pd/C (40 mg). Reakcję prowadzono w atmosferze wodoru przez 24 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną przesączono przez warstwę

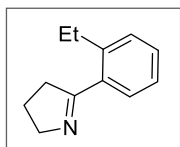
celitu oraz przemyto MeOH. Nadmiar rozpuszczalnika odparowano uzyskując produkt, który osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem.



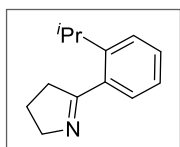
(2R,2'R)-N,N'-((1R,2R)-1,2-difenyloetan-1,2-diyl)bis(2-amino-3-metoksypropanamid) (215): otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego (260 mg, 87%); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 7.28–7.01 (m, 4H), 7.09–7.01 (m, 6H), 4.76 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 3.21 (dt, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 4H), 1.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3OD) δ 173.7, 143.2, 130.6, 130.1, 128.4, 74.9, 68.3, 55.9, 23.5; **FT-IR** (cm^{-1}): 3350, 3308, 3068, 3022, 2992, 2941, 2901, 1632, 1510; $t_f = 142$ °C; $[\alpha]_D^{25} = -11.2$ (c 0.85, MeOH); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2340, znaleziono: 415.2344.

8.2 Synteza cyklicznych imin

Iminy cykliczne wykorzystane w reakcjach asymetrycznego hydrosililowaniu prochiralnych imin w ramach współpracy zostały przygotowane przez dr. Karola Michalaka (Zespół XIII, IChO PAN) zgodnie z dostępną procedurą literaturową.¹³⁹ Związki **224b** oraz **224c** otrzymano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę literaturową, której szczegółowy opis zamieszczony jest w materiałach uzupełniających do opublikowanej pracy będącej przedmiotem niniejszej rozprawy.²¹⁰



5-(*o*-etylofenylo)-3,4-dihydro-2H-pirol (224b): otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (4.17 g, 75%); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (dtd, $J = 11.4, 7.7, 3.8$ Hz, 2H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.01 (dt, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 142.9, 135.0, 129.2, 128.9, 128.5, 125.4, 62.0, 38.9, 26.7, 22.8, 15.5; **FT-IR** (cm^{-1}): 2963, 2865, 1613, 1490, 1323, 1031, 755; **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.1277, znaleziono: 174.1279.



5-(*o*-izopropylfenylo)-3,4-dihydro-2H-pirol (224c): otrzymano w postaci żółtego oleju (2.85 g, 76%); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (ddd, $J = 15.0, 7.9, 4.1$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J = 7.6, 3.8, 1.9$ Hz, 2H), 3.46 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.02 (dt, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 147.0, 135.1, 128.9, 127.9, 125.7, 125.3, 62.0, 39.8, 29.3, 24.1 (2C), 22.9; **FT-IR** (cm^{-1}): 2959, 2861, 1627, 1460, 1326, 1030, 764; **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1434, znaleziono: 188.1434.

9. Ogólne procedury reakcji asymetrycznych

9.1 *Anti*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa

W atmosferze argonu $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (13.8 mg, 0.075 mmol) oraz ligand diaminowy **189** (45.0 mg, 0.075 mmol) rozpuszczono w bezwodnym *m*-ksylenie (1 mL) i zawartość intensywnie mieszano przez 60 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano trietoksylan (0.185 mL, 1.0 mmol, 2.0 równ.) i całość schłodzono do $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Po upływie 5 minut do roztworu dodano odpowiedni keton (0.5 mmol, 1.0 równ.) oraz akrylan metylu (54 μL , 0.6 mmol, 1.2 równ.). Reakcję mieszano przez 72 godziny w temperaturze $-30\text{ }^\circ\text{C}$, po czym zakończono dodając nasycony roztwór K_2CO_3 w MeOH (5 mL). Po 30 minutach produkt wydzielono poprzez ekstrakcję octanem etylu ($3 \times 10\text{ mL}$). Połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono nad bezwodnym MgSO_4 , a nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (6:1). W celu rozdzielenia otrzymanych mieszanin diastereoizomerów, część produktów poddano ponownej chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (9:1).

9.2 *Syn*-selektywna reduktywna reakcja aldolowa

W atmosferze argonu $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (4.6 mg, 0.025 mmol) oraz ligand serynamidowy **211** (22.0 mg, 0.025 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (1 mL) i zawartość mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano trietoksylan (0.185 mL, 1.0 mmol, 2.0 równ.) i powstałą mieszaninę mieszano przez kolejne 5 minut. Po tym czasie do roztworu dodano odpowiedni keton (0.5 mmol, 1.0 równ.) oraz akrylan metylu (54 μL , 0.6 mmol, 1.2 równ.). Reakcję mieszano przez 48 h w temperaturze pokojowej, po czym zakończono dodając nasycony roztwór K_2CO_3 w MeOH (5 mL). Po 30 minutach produkt wydzielono poprzez ekstrakcję octanem etylu ($3 \times 10\text{ mL}$). Połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono nad bezwodnym MgSO_4 , a nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (6:1). W celu rozdzielenia wybranych mieszanin diastereoizomerów, część produktów poddano ponownej chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (9:1).

9.3 Hydrosililowanie cyklicznych imin

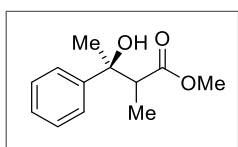
W atmosferze argonu ZnEt_2 (0.1 mL, 0.1 mmol, roztwór 15 wt. % w toluenie) oraz (*S,S*)-Profenol **226** (32.0 mg, 0.05 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (1 mL) i zawartość mieszano przez 60 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano dietoksymetylosilan (0.32 mL, 2.0 mmol, 4.0 równ.) i całość schłodzono do $4\text{ }^\circ\text{C}$. Po upływie 5 minut do mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór odpowiedniej iminy cyklicznej (0.5 mmol, 1.0 równ.) rozpuszczonej w bezwodnym THF (0.2 mL)

i reakcję mieszano przez 48 h w temperaturze 4 °C. Po tym czasie bez wstępnej obróbki mieszaninę poreakcyjną oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/AcOEt:MeOH (10:1) + 1% Et₃N.

10. Charakterystyka otrzymanych produktów

Nadmiary enancjomeryczne dla otrzymanych produktów wyznaczono za pomocą pomiarów HPLC, a uzyskane chromatogramy zostały zamieszczone w materiałach uzupełniających do opublikowanych prac będących przedmiotem niniejszej rozprawy.^{210,214}

10.1 β-Hydroksyestry

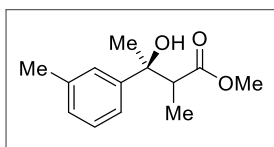


3-hydrokso-2-metylo-3-fenylobutanian metylu (174)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2S,3S)-syn-diastereoizomer: 64% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 3.83 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 145.0, 128.1 (2C), 126.6, 124.8 (2C), 74.3, 51.9, 49.2, 29.9, 12.7; [α]_D²⁵ = +8.4 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₂H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 231.0992, znaleziono: 231.0993.

(2R,3S)-anti-diastereoizomer: 82% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.01 (br, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 147.5, 128.1 (2C), 126.8, 124.6 (2C), 74.6, 51.6, 48.5, 26.6, 12.4; [α]_D²⁵ = -16.6 (c 1.04, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₂H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 231.0992, znaleziono: 231.0992.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OJ-H, Hx:ⁱPrOH (92:8); przepływ = 1.15 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 19.5 min (*syn*, uboczny), t_R = 23.9 min (*anti*, uboczny), t_R = 36.4 min (*anti*, główny), t_R = 44.9 min (*syn*, główny).

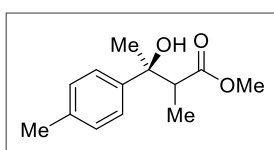


3-hydrokso-2-metylo-3-(m-tolilo)butanian metylu (199a): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako jasnożółte oleje.

(2S,3S)-syn-diastereoizomer: 74% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 144.9, 137.6, 128.0, 127.3, 125.5, 121.8, 74.2, 51.9, 49.2, 30.0, 21.6, 12.8; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3052, 2998, 1710, 1450, 1350, 1201, 1150, 770; [α]_D²⁵ = +13.8 (c 1.03, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₃H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 245.1148, znaleziono: 245.1147.

(2R,3S)-anti-diastereoizomer: 90% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 147.5, 137.6, 127.9, 127.5, 125.4, 121.7, 74.6, 51.6, 48.5, 26.6, 21.6, 12.5; **FT-IR (cm⁻¹):** 3490, 2985, 1708, 1450, 1354, 1200, 1153, 769; **[α]_D²⁵** = -18.9 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₃H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 245.1148, znalezione: 245.1148.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OZ-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.5 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 13.5 min (*syn*, główny), t_R = 15.5 min (*syn*, uboczny), t_R = 18.4 min (*anti*, główny), t_R = 27.3 min (*anti*, uboczny).

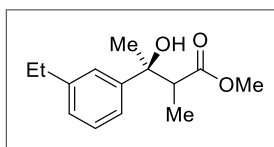


3-hydrokso-2-metylo-3-(p-tolilo)butanian metylu (199b)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako jasnożółte oleje.

(2S,3S)-syn-diastereoizomer: 63% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 142.0, 136.2, 128.4 (2C), 124.7 (2C), 74.2, 51.8, 49.2, 30.0, 21.6, 12.7; **[α]_D²⁵** = +17.7 (c 1.01, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₃H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 245.1148, znalezione: 245.1149.

(2R,3S)-anti-diastereoizomer: 81% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 144.6, 136.3, 128.8 (2C), 124.6 (2C), 74.6, 51.7, 48.6, 26.7, 21.0, 12.6; **[α]_D²⁵** = -23.7 (c 1.03, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₃H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 245.1148, znalezione: 245.1148.

Warunki pomiaru HPLC: *syn*-diastereoizomer: CHIRARCEL OJ-H, Hx:ⁱPrOH (90:10); przepływ = 1.0 mL/min; λ = 212 nm; T = 15 °C; t_R = 12.4 min (*syn*, uboczny), t_R = 14.7 min (*syn*, główny); *anti*-diastereoizomer: CHIRARCEL OJ-H, Hx:ⁱPrOH (96:4); przepływ = 1.0 mL/min; λ = 212 nm; T = 10 °C; t_R = 18.1 min (*anti*, uboczny), t_R = 23.8 min (*anti*, główny).



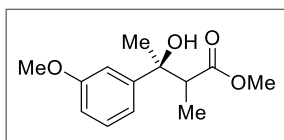
3-(m-etylofenylo)-3-hydrokso-2-metylobutanian metylu (199c): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako jasnożółte oleje.

(2S,3S)-syn-diastereoizomer: 70% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H), 2.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 144.9, 144.0, 128.0, 126.1, 124.4, 122.1, 74.3, 51.8, 49.3, 30.0, 29.0, 15.6, 12.8; **FT-IR (cm⁻¹):** 3503, 2981, 2953, 1703, 1460, 1329, 1150, 1009, 732;

$[\alpha]_D^{25} = +7.5$ (c 1.1, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 259.1305, znaleziono: 259.1303.

(2R,3S)-anti-diastereoizomer: 91% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 3.4, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 147.5, 144.0, 128.0, 126.3, 124.4, 122.0, 74.7, 51.6, 48.5, 29.0, 26.6, 15.7, 12.5; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3488, 2960, 2948, 1700, 1441, 1322, 1151, 1001, 728; $[\alpha]_D^{25} = -9.7$ (c 1.09, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 259.1305, znaleziono: 259.1304.

Warunki pomiaru HPLC: *syn*-diastereoizomer: CHIRARCEL OZ-H, Hx:ⁱPrOH (98:2); przepływ = 0.4 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 15.1 min (*syn*, główny), t_R = 16.8 min (*syn*, uboczny); *anti*-diastereoizomer: CHIRARCEL OZ-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.9 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 10.8 min (*anti*, główny), t_R = 15.4 min (*anti*, uboczny).

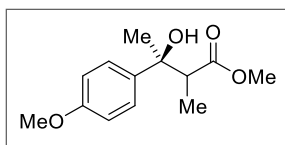


3-(*m*-metoksyfenylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian metylu (199d): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2S,3S)-*syn*-diastereoizomer: 58% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.26–7.23 (m, 1H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 159.5, 146.8, 129.1, 117.1, 111.9, 110.9, 74.2, 55.2, 51.9, 49.2, 30.0, 12.8; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3658, 3037, 2859, 1714, 1480, 1410, 1383, 1179, 1013, 862; $[\alpha]_D^{25} = +6.3$ (c 1.2, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1097, znaleziono: 261.1098.

(2R,3S)-*anti*-diastereoizomer: 84% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03–7.02 (m, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.80 (s, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 159.5, 149.4, 129.1, 117.0, 112.0, 110.7, 74.6, 55.2, 51.7, 48.3, 26.7, 12.5; **FT-IR (cm⁻¹)**: 3641, 3028, 2822, 1713, 1478, 1418, 1377, 1180, 1021, 855; $[\alpha]_D^{25} = -5.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1097, znaleziono: 261.1097.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.9 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 22.2 min (*syn*, uboczny), t_R = 24.1 min (*syn*, główny), t_R = 34.5 min (*anti*, uboczny), t_R = 41.8 min (*anti*, główny).

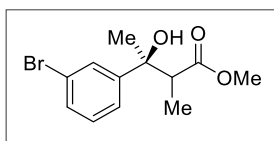


3-(*p*-metoksyfenylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian metylu (199e)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako żółte oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 51% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 158.2, 137.1, 125.9 (2C), 113.3 (2C), 74.0, 55.1, 51.8, 49.4, 29.8, 12.7; **[α]_D²⁵** = +7.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1097, znaleziono: 261.1098.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 78% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 158.2, 139.6, 125.8 (2C), 113.3 (2C), 74.3, 55.1, 51.6, 48.6, 26.5, 12.4; **[α]_D²⁵** = -9.2 (c 1.01, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1097, znaleziono: 261.1097.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALCEL OZ-H, Hx:ⁱPrOH (90:10); przepływ = 0.9 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; *t_R* = 7.8 min (*syn*, uboczny), *t_R* = 8.7 min (*syn*, główny), *t_R* = 10.2 min (*anti*, główny), *t_R* = 13.3 min (*anti*, uboczny).

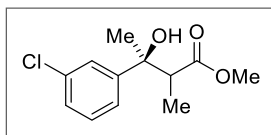


3-(*m*-bromofenylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian metylu (199f): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 53% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 26.9, 7.9 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 147.4, 129.8, 129.7, 128.2, 123.5, 122.5, 74.0, 52.0, 49.0, 29.8, 12.7; **FT-IR (cm⁻¹):** 3522, 3007, 2932, 1714, 1448, 1342, 1226, 1157, 799, 697; **[α]_D²⁵** = +6.2 (c 1.12, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅BrO₃Na [M+Na]⁺: 309.0097, znaleziono: 309.0097.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 74% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dddd, *J* = 17.2, 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 150.1, 129.9, 129.7, 128.1, 123.3, 122.5, 74.4, 51.8, 48.2, 26.7, 12.4; **FT-IR (cm⁻¹):** 3482, 2992, 2954, 1713, 1450, 1343, 1225, 1159, 798, 690; **[α]_D²⁵** = -6.8 (c 1.12, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅BrO₃Na [M+Na]⁺: 309.0097, znaleziono: 309.0098.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.7 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; *t_R* = 18.2 min (*syn*, główny), *t_R* = 20.3 min (*syn*, uboczny), *t_R* = 26.3 min (*anti*, uboczny), *t_R* = 35.7 min (*anti*, główny).

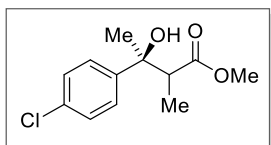


3-(*m*-chlorofenyl)-3-hydrokso-2-metylobutanian metylu (199g)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 65% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.22 (dt, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 147.1, 134.2, 129.4, 126.8, 125.3, 123.0, 74.0, 52.0, 49.0, 29.8, 12.7; [α]_D²⁵ = +4.8 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅ClO₃Na [M+Na]⁺: 265.0602, znaleziono: 265.0602.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 78% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 149.8, 134.2, 129.4, 127.0, 125.2, 122.9, 74.4, 51.8, 48.2, 26.6, 12.4; [α]_D²⁵ = –3.2 (c 1.04, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅ClO₃Na [M+Na]⁺: 265.0602, znaleziono: 265.0603.

Warunki pomiaru HPLC: *syn*-diastereoizomer: CHIRARCEL OD-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.8 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 11.2 min (*syn*, główny), t_R = 11.8 min (*syn*, uboczny); *anti*-diastereoizomer: CHIRARCEL OZ-H, Hx:ⁱPrOH (99:1); przepływ = 0.8 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 12.8 min (*anti*, główny), t_R = 15.4 min (*anti*, uboczny).

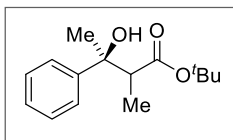


3-(*p*-chlorofenyl)-3-hydrokso-2-metylobutanian metylu (199h)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 54% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 143.5, 132.5, 128.2 (2C), 126.4 (2C), 74.0, 51.9, 49.0, 29.8, 12.7; [α]_D²⁵ = +6.3 (c 0.9, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅ClO₃Na [M+Na]⁺: 265.0602, znaleziono: 265.0601.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 74% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 146.1, 132.6, 128.2 (2C), 126.2 (2C), 74.4, 51.7, 48.2, 26.7, 12.4; [α]_D²⁵ = –8.9 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₂H₁₅ClO₃Na [M+Na]⁺: 265.0602, znaleziono: 265.0602.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (98:2); przepływ = 1.0 mL/min; λ = 212 nm; T = 21 °C; t_R = 14.2 min (*syn*, główny), t_R = 16.1 min (*syn*, uboczny), t_R = 21.0 min (*anti*, uboczny), t_R = 25.1 min (*anti*, główny).

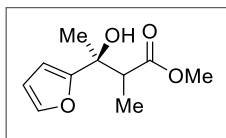


3-hydroksy-2-metylo-3-fenylobutanian *tert*-butylu (199i)²¹³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako jasnożółte oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 17% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.44 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 1H), 4.16 (br, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.14 (s, 9H); 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 145.3, 128.0 (2C), 126.6, 124.8 (2C), 81.7, 74.3, 49.9, 31.5 (3C), 28.0, 12.7; [α]_D²⁵ = +1.2 (c 1.01, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₅H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 273.1461, znaleziono: 273.1462.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 51% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (ddd, *J* = 5.3, 2.7, 1.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 7.4, 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 147.8, 127.2 (2C), 126.6, 124.9 (2C), 81.2, 74.6, 49.0, 27.5 (3C), 27.0, 12.2; [α]_D²⁵ = -0.9 (c 1.02, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₅H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 273.1461, znaleziono: 273.1462.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OJ-H, Hx:PrOH (98:2); przepływ = 0.8 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 8.7 min (*anti*, uboczny), t_R = 11.8 min (*anti*, główny), t_R = 13.3 min (*syn*, główny), t_R = 17.6 min (*syn*, uboczny).

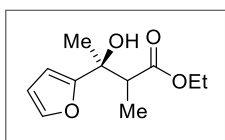


3-(2-furylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian metylu (201a): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-*syn*-diastereoizomer: 54% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 157.3, 141.5, 110.2, 105.6, 72.8, 52.0, 48.1, 26.6, 12.7; **FT-IR (cm⁻¹):** 3506, 2993, 2968, 1713, 1433, 1350, 1181, 1065, 733; [α]_D²⁵ = +5.4 (c 1.1, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₀H₁₄O₄Na [M+Na]⁺: 221.0784, znaleziono: 221.0784.

(2*R*,3*S*)-*anti*-diastereoizomer: 86% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 159.2, 142.1, 110.5, 105.5, 72.5, 52.3, 47.4, 23.7, 12.6; **FT-IR (cm⁻¹):** 3490, 2983, 2959, 1711, 1430, 1355, 1180, 1067, 735; [α]_D²⁵ = -6.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₀H₁₄O₄Na [M+Na]⁺: 221.0784, znaleziono: 221.0785.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OJ-H, Hx:PrOH (92:8); przepływ = 0.9 mL/min; λ = 212 nm; T = 21 °C; t_R = 10.5 min (*anti*, uboczny), t_R = 11.6 min (*syn*, główny), t_R = 13.2 min (*syn*, uboczny), t_R = 14.1 min (*anti*, główny).

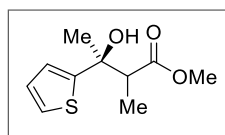


3-(2-furylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian etylu (201b): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-syn-diastereoizomer: 8% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 2H), 2.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 157.2, 141.3, 110.0, 105.4, 72.7, 60.8, 48.0, 26.4, 14.0, 12.5; **FT-IR** (cm⁻¹): 3510, 3015, 2997, 1715, 1421, 1360, 1188, 1029, 751; **[α]_D²⁵** = +2.1 (c 0.5, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₁H₁₆O₄Na [M+Na]⁺: 235.0941, znaleziono: 235.0940.

(2*R*,3*S*)-anti-diastereoizomer: 83% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 2H), 3.95 (brs, 1H), 3.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 159.0, 141.5, 110.0, 105.0, 72.1, 60.7, 46.9, 23.4, 14.0, 12.0; **FT-IR** (cm⁻¹): 3498, 2994, 2987, 1713, 1418, 1350, 1187, 1030, 750; **[α]_D²⁵** = -10.8 (c 0.41, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₁H₁₆O₄Na [M+Na]⁺: 235.0941, znaleziono: 235.0942.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OJ-H, Hx:ⁱPrOH (90:10); przepływ = 1.0 mL/min; λ = 212 nm; T = 10 °C; t_R = 8.9 min (*anti*, uboczny), t_R = 10.1 min (*syn*, główny), t_R = 12.0 min (*anti*, główny), t_R = 14.2 min (*syn*, uboczny).

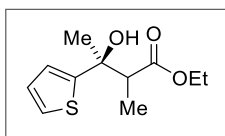


3-(2-tiofenylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian metylu (201c)⁷³: produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako jasnożółte oleje.

(2*S*,3*S*)-syn-diastereoizomer: 55% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 150.0, 126.7, 123.7, 122.2, 74.4, 51.9, 50.3, 30.6, 12.9; **[α]_D²⁵** = +6.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₀H₁₄O₃SNa [M+Na]⁺: 237.0561, znaleziono: 237.0561.

(2*R*,3*S*)-anti-diastereoizomer: 85% *ee*. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 153.2, 126.6, 124.0, 122.3, 74.0, 51.9, 49.4, 27.4, 12.6; **[α]_D²⁵** = -5.9 (c 0.98, CH₂Cl₂); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla C₁₀H₁₄O₃SNa [M+Na]⁺: 237.0561, znaleziono: 237.0561.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OD-H, Hx:ⁱPrOH (90:10); przepływ = 0.9 mL/min; λ = 212 nm; T = 5 °C; t_R = 8.5 min (*syn*, główny), t_R = 9.2 min (*syn*, uboczny), t_R = 9.9 min (*anti*, główny), t_R = 11.3 min (*anti*, uboczny).



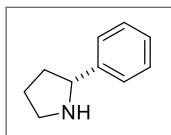
3-(2-tiofenylo)-3-hydroksy-2-metylobutanian etylu (201d): produkty w postaci mieszaniny diastereoizomerów uzyskano jako bezbarwne oleje.

(2*S*,3*S*)-syn-diastereoizomer: 23% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (ddd, $J = 4.8, 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.11 (brs, 1H), 2.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 150.1, 126.7, 123.6, 122.1, 74.4, 60.9, 50.3, 30.5, 14.1, 12.8; **FT-IR** (cm^{-1}): 3101, 2988, 2951, 1724, 1431, 1350, 1188, 1030; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.9$ (c 1.2, CH_2Cl_2); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.0712, znaleziono: 251.0712.

(2*R*,3*S*)-anti-diastereoizomer: 80% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.49 (brs, 1H), 4.04 (ddd, $J = 8.8, 6.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 153.3, 126.5, 123.8, 122.2, 74.0, 60.7, 49.4, 27.6, 13.9, 12.5; **FT-IR** (cm^{-1}): 3101, 2988, 2951, 1724, 1431, 1350, 1188, 1030; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.5$ (c 1.32, CH_2Cl_2); **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.0712, znaleziono: 251.0713.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRARCEL OJ-H, Hx: i PrOH (90:10); przepływ = 1.0 mL/min; $\lambda = 212$ nm; T = 21 °C; $t_{\text{R}} = 8.8$ min (*anti*, uboczny), $t_{\text{R}} = 9.9$ min (*syn*, uboczny), $t_{\text{R}} = 12.0$ min (*anti*, główny), $t_{\text{R}} = 20.3$ min (*syn*, główny).

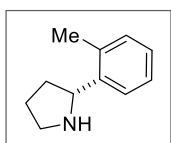
10.2 Cykliczne aminy



(*R*)-2-fenylopirolidyna (100)¹⁵¹: uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (69 mg, 95%), 95% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17 (ddd, $J = 8.5, 2.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 10.4, 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.14 (td, $J = 12.4, 7.6$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J = 17.0, 12.5, 8.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 128.4 (2C), 127.1, 126.7 (2C), 62.4, 46.4, 33.8, 25.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.4$ (c 1.1, CHCl_3); dla enancjomeru (*S*)-**100**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -48.1$ (c 1.0, CHCl_3).

Konfiguracja absolutna produktu (*R*)-**100** została określona na podstawie porównania uzyskanych wartości skręcalności optycznych z danymi literaturowymi.¹⁵¹

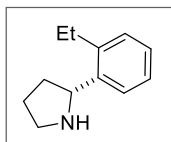
Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; T = 21 °C; $t_{\text{R}} = 9.5$ min (*R*), $t_{\text{R}} = 10.7$ min (*S*).



(*R*)-2-(*o*-tolilo)pirolidyna (230a)¹³⁹: uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (56 mg, 75%), 98% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 6.5, 1.2$ Hz, 2H), 5.18 (brs, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J =$

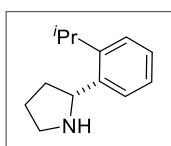
10.4, 7.7, 5.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 10.4, 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.88 (ddt, $J = 8.1, 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J = 16.3, 12.6, 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 135.5, 130.3, 126.8, 126.1, 125.1, 58.5, 46.3, 32.7, 25.2, 19.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.5$ (c 1.0, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 8.4$ min (*R*), $t_{\text{R}} = 11.0$ min (*S*).



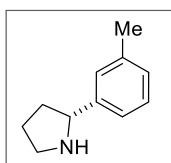
(R)-2-(*o*-etylofenylo)pirolidyna (230b): uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (72 mg, 83%), 96% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 6.3, 1.7$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.25 (ddd, $J = 10.2, 7.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.73 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.88 (ddd, $J = 7.9, 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 16.7, 12.5, 8.1$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 141.5, 141.5, 128.4, 126.7, 126.1, 125.4, 57.9, 46.8, 33.9, 25.5, 25.5, 15.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39.6$ (c 0.59, CHCl_3); **FT-IR (cm^{-1}):** 2962, 2871, 1603, 1449, 1395, 1096, 752; **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1434, znaleziono: 176.1436.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 8.5$ min (*R*), $t_{\text{R}} = 11.7$ min (*S*).



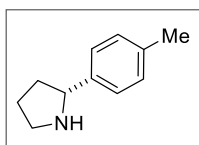
(R)-2-(*o*-izopropylofenylo)pirolidyna (230c): uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (70 mg, 75%), 99% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (dtd, $J = 20.8, 7.3, 1.5$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.32 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.03 (ddd, $J = 10.1, 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (dq, $J = 9.1, 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.88 (tdd, $J = 10.4, 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 16.6, 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.26 (dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 140.6, 126.9, 125.8, 125.3, 125.0, 57.8, 46.8, 34.1, 28.2, 25.5, 24.1, 24.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40.2$ (c 0.99, CHCl_3); **FT-IR (cm^{-1}):** 2961, 2867, 1615, 1447, 1383, 1074, 753; **HRMS (ESI-TOF):** obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.1590, znaleziono: 190.1590.

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 8.8$ min (*R*), $t_{\text{R}} = 10.4$ min (*S*).



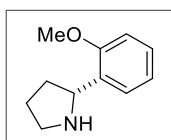
(R)-2-(*m*-tolilo)pirolidyna (230d)¹⁵¹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (73 mg, 91%), 90% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.27 (ddd, $J = 10.3, 7.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 10.4, 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (tdd, $J = 9.5, 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.94 (ddd, $J = 7.2, 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 17.0, 12.5, 8.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 138.0, 128.2, 127.7, 127.3, 123.7, 62.4, 46.5, 33.8, 25.2, 21.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.8$ (c 1.07, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 9.4 min (R), t_R = 10.6 min (S).



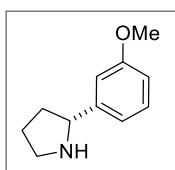
(R)-2-(*p*-tolilo)pirolidyna (230e)¹⁵¹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (69 mg, 92%), 87% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 10.4, 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 10.4, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 12.7, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 17.0, 12.5, 8.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 136.6, 129.0 (2C), 126.5 (2C), 62.3, 46.4, 33.9, 25.2, 21.0; [α]_D²⁵ = +46.5 (c 1.2, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (98:2) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 13.4 min (R), t_R = 17.1 min (S).



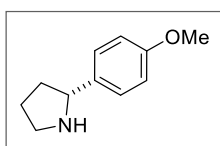
(R)-2-(*o*-metoksyfenylo)pirolidyna (230f)¹³⁹: uzyskano w postaci żółtego oleju (83 mg, 94%), 95% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (ddd, *J* = 10.5, 7.7, 5.7 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 10.3, 8.2, 6.6 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 131.0, 127.8, 126.8, 120.4, 110.2, 57.3, 55.1, 46.3, 31.8, 25.2; [α]_D²⁵ = +43.9 (c 1.01, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 16.1 min (R), t_R = 18.5 min (S).



(R)-2-(*m*-metoksyfenylo)pirolidyna (230g)¹⁵¹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (82 mg, 93%), 80% *ee*. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 10.3, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 10.3, 8.2, 6.6 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 19.7, 7.4, 4.5 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 15.2, 7.7, 3.1 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 145.2, 129.3, 118.8, 112.4, 112.1, 62.4, 55.1, 46.5, 33.8, 25.2; [α]_D²⁵ = +33.8 (c 1.0, CHCl₃).

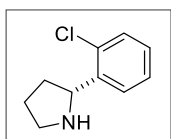
Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 14.3 min (R), t_R = 17.3 min (S).



(R)-2-(*p*-metoksyfenylo)pirolidyna (230h)¹³⁹: uzyskano w postaci żółtego oleju (83 mg, 94%), 82% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.17 (brs, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 3.76

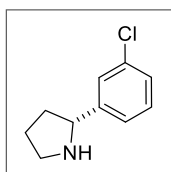
(s, 3H), 3.16 (ddd, $J = 10.5, 7.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 10.4, 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (qdd, $J = 6.2, 4.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.85 (dtd, $J = 10.9, 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 1.72 (ddd, $J = 17.2, 12.4, 9.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 134.5, 127.8 (2C), 113.6 (2C), 61.9, 57.4, 46.1, 33.5, 25.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42.0$ (c 1.26, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 14.2$ min (R), $t_{\text{R}} = 16.9$ min (S).



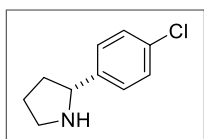
(R)-2-(*o*-chlorofenylo)pirolidyna (230i)²¹⁵: uzyskano w postaci żółtego oleju (62 mg, 72%), 70% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 11.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 10.4, 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 10.5, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 12.4, 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 133.2, 128.1, 127.8, 126.0, 125.1, 62.5, 46.4, 33.7, 25.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.3$ (c 1.17, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALCEL OD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 5$ °C; $t_{\text{R}} = 9.7$ min (S), $t_{\text{R}} = 10.6$ min (R).



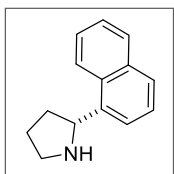
(R)-2-(*m*-chlorofenylo)pirolidyna (230j)¹⁵¹: uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (85 mg, 94%), 70% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J = 10.3, 7.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 10.3, 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 19.9, 7.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.67 (ddd, $J = 16.6, 12.2, 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 134.2, 129.5, 127.0, 126.7, 124.8, 61.8, 46.5, 34.0, 25.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.6$ (c 1.38, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 9.0$ min (R), $t_{\text{R}} = 9.7$ min (S).



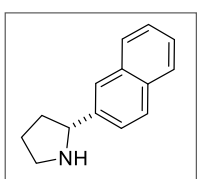
(R)-2-(*p*-chlorofenylo)pirolidyna (230k)¹⁵¹: uzyskano w postaci żółtego oleju (84 mg, 93%), 70% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 3.4$ Hz, 4H), 4.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.18 (ddd, $J = 10.2, 7.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 10.2, 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 19.9, 7.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J = 11.1, 10.2, 5.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 132.4, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 61.7, 46.6, 34.1, 25.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.3$ (c 1.27, CHCl_3).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx: i PrOH (95:5) + 0.1% Et_3N ; przepływ = 0.9 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $T = 21$ °C; $t_{\text{R}} = 10.4$ min (R), $t_{\text{R}} = 11.2$ min (S).



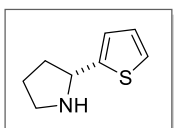
(R)-2-(naftalen-1-ylo)pirolidyna (230l)¹³⁹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (82 mg, 85%), 78% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 23.4, 15.3, 7.3 Hz, 3H), 4.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 10.2, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 3.13 (dt, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 20.3, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 15.9, 7.9, 4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 133.7, 131.2, 128.6, 127.2, 125.7, 125.4, 125.3, 123.5, 122.1, 58.3, 46.5, 33.1, 25.2; [α]_D²⁵ = +65.8 (c 0.98, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 12.3 min (S), t_R = 21.0 min (R).



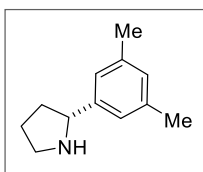
(R)-2-(naftalen-2-ylo)pirolidyna (230m)¹³⁹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (88 mg, 90%), 62% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 7.15 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 10.1, 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 17.1, 7.8 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 12.9, 7.9, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (ddd, *J* = 16.2, 11.8, 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 132.9, 129.3 (2C), 127.9 (2C), 127.1 (2C), 126.8 (2C), 58.7, 46.6, 32.6, 25.1; [α]_D²⁵ = +39.1 (c 1.22, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 17.4 min (R), t_R = 19.6 min (S).



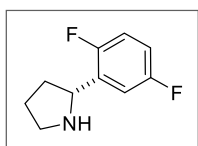
(R)-2-(tiofen-2-ylo)pirolidyna (230n)¹³⁹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (71 mg, 90%), 79% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 2H), 4.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.62 (brs, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 10.2, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 10.4, 7.9, 6.4 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 16.9, 9.9, 5.4 Hz, 1H), 1.96 (dddd, *J* = 11.4, 7.5, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 126.7, 123.8, 123.5, 58.0, 46.2, 34.5, 25.6; [α]_D²⁵ = +25.4 (c 1.0, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALCEL OJ-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 10.2 min (S), t_R = 11.1 min (R).



(R)-2-(3,5-dimetylofenylo)pirolidyna (230p)^{132b}: uzyskano w postaci oleju jasnożółtego (84 mg, 95%), 94% *ee*. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (dddd, *J* = 10.2, 8.4, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (m, 1H), 1.94 (dddd, *J* = 7.9, 6.6, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.86 (qd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 16.9, 12.4, 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 137.8, 128.5 (2C), 124.3 (2C), 62.4, 46.6, 33.9, 25.3, 21.2 (2C); [α]_D²⁵ = +31.9 (c 0.56, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 9.7 min (*R*), t_R = 10.6 min (*S*).



(*R*)-2-(2,5-difluorofenylo)pirolidyna (106)¹³⁹: uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (78 mg, 85%), 68–80% *ee*. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.12 (dddd, *J* = 14.5, 10.1, 7.6, 6.2 Hz, 2H), 2.26 (qd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 8.0, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 1.65 (ddd, *J* = 16.2, 12.3, 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (d, *J* = 184.7 Hz), 156.0 (d, *J* = 182.7 Hz), 133.5 (dd, *J* = 16.4, 7.0 Hz), 116.0 (dd, *J* = 25.0, 8.5 Hz), 114.4 (m), 114.0 (m), 55.5, 46.5, 32.9, 25.3; [α]_D²⁵ = +21.9 (c 1.2, CHCl₃).

Warunki pomiaru HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hx:ⁱPrOH (95:5) + 0.1% Et₃N; przepływ = 0.9 mL/min; λ = 254 nm; T = 21 °C; t_R = 7.0 min (*R*), t_R = 7.7 min (*S*).

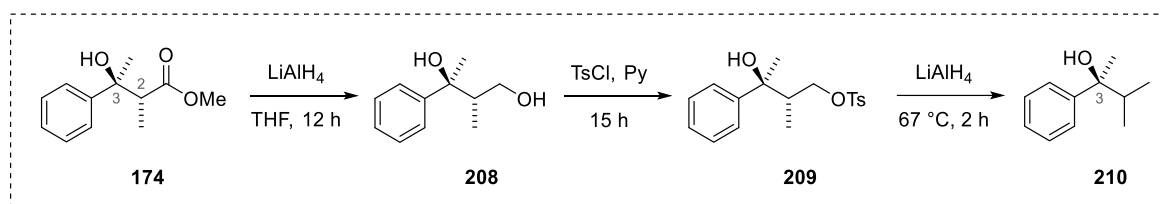
Poprawę czystości optycznej 80% *ee* dla uzyskanego produktu **106** osiągnięto przeprowadzając rekrytalizację z użyciem handlowo dostępnego kwasu D-jabłkowego w oparciu o zmodyfikowaną procedurę literaturową.¹³⁹ Poprawność uzyskanego związku potwierdzono analizą widm ¹H i ¹³C NMR oraz pomiarem HPLC.

Oczyszczenie cyklicznej aminy (**106**) z wykorzystaniem kwasu D-jabłkowego

Wyizolowaną w procesie redukcji cykliczną aminę **106** (47 mg, 0.25 mmol, 68% *ee*) rozpuszczono w etanolu absolutnym (0.7 mL) w atmosferze argonu, a następnie dodano kwas D-jabłkowy (36 mg, 0.27 mmol, 1.05 równ.). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do 68 °C i mieszanie kontynuowano przez 1 h do momentu rozpuszczenia wszystkich składników. Po tym czasie całość schłodzono do 4 °C i pozostawiono na noc w niskiej temperaturze. Wytrącone białe kryształy odsączono na lejku Büchnera, przemyto zimnym etanolem absolutnym, a następnie ponownie rozpuszczono w DCM (8 mL). W kolejnym kroku dodano 2 M NaOH (7 mL) i tak uzyskaną dwufazową mieszaninę intensywnie mieszano przez 10 minut, po czym warstwę wodną ekstrahowano DCM (3 × 10 mL), a połączone fazy organiczne osuszono nad bezwodnym MgSO₄. Nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej otrzymując produkt **106** w postaci bezbarwnego oleju (42 mg, 89%) z nadmiarem enancjomerycznym równym 80% *ee*.

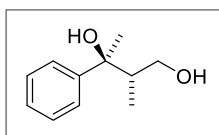
11. Redukcja β -hydroksyestru – określenie konfiguracji absolutnej

Konfigurację absolutną dla *anti*- β -hydroksyestru **174** jako modelowego produktu *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej określono porównując wartości skręcalności optycznej uzyskanego związku **210** z danymi literaturowymi.²⁰⁴ Redukcję *anti*- β -hydroksyestru **174** do trzeciorzędowego alkoholu **210** z jednym centrum stereogenicznym przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowaną procedurę literaturową,²⁰³ wprowadzając dodatkowo opracowaną reduktywną reakcję aldolową (Schemat 80). Poprawność uzyskanych związków oraz ich czystość na każdym etapie reakcji potwierdzono analizami widm ^1H i ^{13}C NMR oraz pomiarami HRMS.



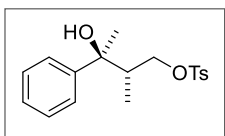
Schemat 80. Określenie konfiguracji absolutnej produktu *anti*-(**174**).

Przygotowanie **208**: Do roztworu *anti*- β -hydroksyestru **174** (39 mg, 0.18 mmol) w bezwodnym THF (0.8 mL) dodano powoli w temp. 0°C roztwór LiAlH_4 (0.3 mL, 1 M roztwór w THF, 1.6 równ.) i całość ogrzano do temp. pokojowej. Otrzymaną klarowną mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc w atmosferze argonu, a po jej zakończeniu schłodzono ponownie do temp. 0°C i powoli dodano 2 mL 20% roztworu KOH . Powstałą zawiesinę przesączono na lejku Büchnera, przesącz zatężono, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (1:1).



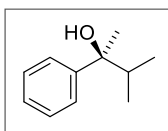
(**2S,3S**)-2-metylo-3-fenyl-1,3-butanodiol (**208**)⁷³: otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (29 mg, 85%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.8, 10.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.37 (brs, 1H), 2.73 (brs, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 128.2 (2C), 126.7, 125.1 (2C), 78.2, 66.2, 43.9, 25.6, 12.2; HRMS (ESI-TOF): obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 203.1043, znaleziono: 203.1042.

Przygotowanie **209**: Diol **208** (29 mg, 0.16 mmol) rozpuszczono w bezwodnej pirydynie (0.54 mL, 6.7 mmol) w atmosferze argonu, a następnie otrzymany roztwór schłodzono do temp. 0°C . W kolejnym kroku dodano w jednej porcji chlorek tosyłu (40.7 mg, 0.21 mmol, 1.3 równ.), a powstałą mieszaninę reakcyjną ogrzano do temp. pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 15 h. Po tym czasie dodano H_2O (3 mL) i ekstrahowano z AcOEt (3×5 mL). Połączone fazy organiczne przemyto 20% roztworem CuSO_4 , wodą, solanką oraz osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Filtrat zatężono na wyparce obrotowej, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie $\text{SiO}_2/\text{Hx}:\text{AcOEt}$ (2:1).



p-toluenosulfonian (2S,3S)-3-hydroksy-2-metylo-3-fenylobutyli (209)²⁰³: otrzymano w postaci żółtego oleju (40 mg, 66%); **H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 3.5, 9.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.1, 9.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.81 (brs, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 144.4, 132.7, 129.8 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 126.8, 124.7 (2C), 75.6, 72.8, 43.2, 27.2, 21.6, 11.8; **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₈H₂₂O₄SNa [M+Na]⁺: 357.1131, znaleziono: 357.1130.

Przygotowanie **210**: Tosylową pochodną alkoholu **209** (30 mg, 0.089 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (1.4 mL), a następnie powoli wkroplono roztwór LiAlH₄ (0.45 mL, 1 M roztwór w THF, 5.4 równ.). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do 67 °C w atmosferze argonu i kontynuowano mieszanie przez 1 h. Po tym czasie roztwór reakcyjny schłodzono do temperatury pokojowej i dodano kolejno H₂O (10 μL), 20% roztwór NaOH (10 μL) oraz ponownie H₂O (45 μL). Wytrącony osad odsączono na lejku Büchnera, a przesącz zatężono na wyparce obrotowej uzyskując końcowy produkt **210**.



(S)-3-metylo-2-fenylobutan-2-ol (210)²⁰⁴: otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (12.6 mg, 86%); **H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24–7.21 (m, 1H), 2.03 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.81 (brs, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 127.8 (2C), 126.4, 125.2 (2C), 76.6, 38.5, 26.7, 17.4, 17.1; **[α]_D²⁵** = -16.4 (c 2.16, CH₂Cl₂); wartość literaturowa: **[α]_D²⁵** = -21.1 (c 0.44, CH₂Cl₂ dla *S*-enancjomeru); **HRMS (ESI-TOF)**: obliczono dla C₁₁H₁₆ONa [M+Na]⁺: 1871.1093, znaleziono: 187.1092.

12. Ogólne procedury przygotowania wzorców racemicznych

12.1 β -Hydroksyestry

Racemiczne wzorce β -hydroksyestrów otrzymano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę literaturową.²⁰¹ Do roztworu sproszkowanego cynku (0.35 g, 5.6 mmol, 1.6 równ.) w bezwodnym octanie etylu (2.1 mL) powoli wkroplono chlorek trimetylosililu (0.1 mL, 0.9 mmol, 0.25 równ.) w atmosferze argonu. Tak powstałą zawiesinę ogrzano do temperatury 65 °C i mieszano przez 30 minut. Po upływie wyznaczonego czasu zawartość schłodzono do 60 °C, dodano odpowiedni keton (3.5 mmol, 1.0 równ.), a następnie w ciągu 2 minut powoli wkroplono α -bromoester metylu (0.46 mL, 4.2 mmol, 1.2 równ.). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną mieszano przez kolejne 2 h w temperaturze 60 °C, po czym całość ponownie schłodzono do temperatury pokojowej i przesączono przez sączonek karbowany. Otrzymany klarowny roztwór zakwaszono 5 M HCl do pH = 1, a następnie ekstrahowano 3-krotnie nasyconym roztworem NaHCO₃, przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym MgSO₄. Filtrat zatężono na wyparce obrotowej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/Hx:AcOEt (9:1).

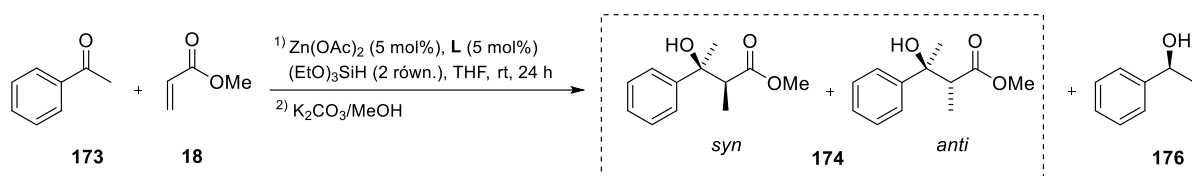
12.2 Cykliczne aminy

Racemiczne wzorce cyklicznych amin otrzymano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę literaturową.²¹¹ Do roztworu cyklicznej iminy (0.68 mmol, 1.0 równ.) rozpuszczonej w mieszaninie MeOH:H₂O (2.5 mL, 4:1) powoli dodano NaBH₄ (35 mg, 1.0 mmol, 1.5 równ.) w temperaturze 0 °C. Całość ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 3 godziny, a następnie mieszaninę zakwaszono 1 M HCl do uzyskania pH = 3. Po upływie 30 minut do roztworu dodano 1 M NaOH do uzyskania pH = 11 i fazę wodną ekstrahowano DCM (3 × 5 mL). Połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono nad bezwodnym MgSO₄, a nadmiar rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej. Powstały surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej w układzie SiO₂/AcOEt:MeOH (10:1) + 1% Et₃N.

13. Supplement

Pełne zestawienie wyników uzupełniających rozdziały: 5.1.1 oraz 5.2.1 znajdujące się w *Części II* – *badania własne*, które dotyczyły badań prowadzonych nad asymetryczną reduktywną reakcją aldolową.

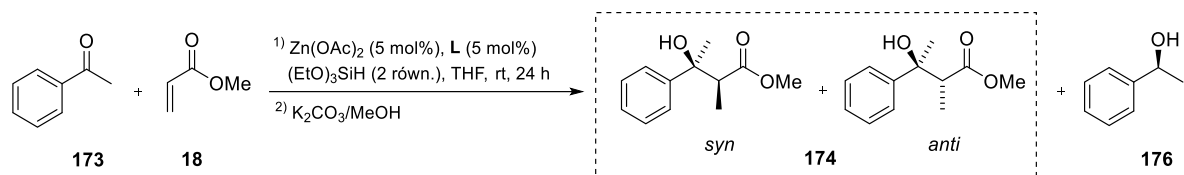
Tabela S1. Wybór kwasu Lewisa i struktury ligandu *N*-donorowego w *anti*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanej kompleksem cynku.



L.p.	Kwas Lewisa	Ligand [L]	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c	
			(174)	(176)		<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1		177	b.r.	39	-	-	-
2		178	b.r.	ślady	-	-	-
3	ZnEt₂	179	18	50	2:1	rac	rac
4		180	15	44	1.2:1	19	16
5		181	15	32	3:1	11	10
6		177	17	11	1.2:1	rac	35
7		178	b.r.	ślady	-	-	-
8	Zn(OTf)₂	179	7	40	2.6:1	6	rac
9		180	b.r.	ślady	-	-	-
10		181	b.r.	ślady	-	-	-
11		177	b.r.	20	-	-	-
12		178	b.r.	ślady	-	-	-
13	ZnCl₂	179	b.r.	b.r.	-	-	-
14		180	b.r.	b.r.	-	-	-
15		181	b.r.	b.r.	-	-	-

Warunki reakcji: Zn(OTf)₂, ZnCl₂, ZnEt₂ (5 mol%, 1 M roztwór ZnEt₂ w heksanie), chiralny ligand L (5 mol%), (EtO)₃SiH (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), THF bezwodny (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Tabela S2. Wybór struktury ligandu opartego na naturalnym aminokwasie w *syn*-selektywnej reduktywnej reakcji aldolowej katalizowanem kompleksem Zn(OAc)₂.



L.p.	Ligand [L]	Wydajność [%] ^a		<i>dr</i> ^b (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> [%] ^c	
		(174)	(176)		<i>syn</i> -(174)	<i>anti</i> -(174)
1	218	12	20	2.1:1	22	rac
2	219	34	13	2.3:1	30	18
3	220	10	12	1.8:1	18	rac
4	221	32	8	2.5:1	24	47
5	222	24	11	2.5:1	10	18
6	223	54	21	2.1:1	13	rac

Warunki reakcji: Zn(OAc)₂ (5 mol%), chiralny ligand (5 mol%), (EtO)₃SiH (2 równ., 1.0 mmol), acetofenon **173** (0.5 mmol), akrylan metylu **18** (1.2 równ., 0.6 mmol), rozpuszczalnik (1 mL), rt, 24 h. [a] Ilość produktów wyizolowana po chromatografii kolumnowej. [b] Stosunek diastereoizomeryczny wyznaczony z mieszaniny produktów **174** na podstawie widm ¹H NMR. [c] Nadmiar enancjomeryczny uzyskany w oparciu o analizę HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

14. Bibliografia

1. V. M. Uvarov, D. A. de Vekki, *J. Organomet. Chem* **2020**, *923*, 121415.
2. H. Nishiyama, *Transition Metals for Organic Chemistry* (ed. M. Beller, C. Bolm), **2004**, rozdział 1, 3–121, Weinheim: Wiley-VCH.
3. T. Okhuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (ed. I. Ojima), **2000**, rozdział 1, 1–110, Weinheim: Wiley-VCH.
4. H. Nishiyama, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (ed. I. Ojima), **2000**, rozdział 2, 111–143, Weinheim: Wiley-VCH.
5. W. Dumont, J. C. Poulin, T. P. Kang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295–8299.
6. C. G. Arena, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 159–167.
7. a) D. Łowicki, S. Baś, J. Mlynarski, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1339–1394; b) A. P. Thankachan, S. Asha, K. S. Sindhu, G. Anikumar, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 62179–62193.
8. A. Fürstner, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778–789.
9. C. C. Meyer, E. Ortiz, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 3721–3748.
10. J. X. Xu, X. F. Wu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9907–9912.
11. a) C. Thomassigny, F. Sineriz, C. Greck, J.-D. Lou, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2004**, *8*, 377–400; b) K. Mori, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233–3298.
12. a) R. Wittenberg, C. Beier, G. Drager, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4457–4460; b) T. U. Gergross, S. C. Slater, *Sci. Am.* **2000**, *283*, 36–41.
13. K. Sudesh, H. Abe, Y. Doi, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1503–1555.
14. M. Isoda, K. Sato, Y. Tokura, A. Tarui, M. Omote, A. Ando, *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 956–961.
15. A. B. Smith, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664.
16. J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407–16414.
17. R. Barik, J. Halder, S. Nanda, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8571–8588.
18. a) J. Halder, D. Das, S. Nanda, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2549–2575; b) D. Das, J. Halder, R. Bhuniya, S. Nanda, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5229–5246.
19. Y.-L. Liu, X.-T. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 876–918.
20. C. A. Correia, K. Gilmore, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4945–4948.
21. F. Li, T. Jiang, Q. Li, X. Ling, *Am J Cancer Res* **2017**, *12*, 2350–2394.
22. a) T. Ohkuma, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* **2010**, *86*, 202–2019; b) J. C. Moore, D. J. Pollard, B. Kosjek, P. N. Devine, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1412–1419; c) K. Nakamura, R. Yamanaka, T. Matsuda, T. Harada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2659–2681; d) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069.
23. a) L. Pu, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9873–9886; b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; c) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856; d) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55.
24. a) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613–1666; b) C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042; c) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595.
25. a) J. F. Collados, R. Solà, S. R. Harutyunyan, B. Macià, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1952–1970; b) J. Rong, T. Pellegrini, S. R. Harutyunyan, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3558–3570; c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853–2873; d) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis* **2008**, 1647–1675.
26. a) D. Li, J. Wang, S. Yu, S. Ye, W. Zou, H. Zhang, J. Chen, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2256–22569; b) C. Wang, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6888–6891.

27. a) C. G. Watson, A. Balanta, T. G. Elford, S. Essafi, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17370–17373; b) A. P. Pulis, D. J. Blair, E. Torres, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16054–16057.
28. J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, *456*, 778–782.
29. S. Adachi, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3661–3671.
30. R. Mestres, *Green Chem.* **2004**, *6*, 583–603.
31. Wybrane przykłady: a) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917–920; b) Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui, A. Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263–1266; c) M. Langner, P. Rémy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6254–6265; d) S. E. Denmark, S. M. Pham, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1846–1853; e) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. Mac-Millan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893–7894.
32. a) Z. A. Fataftah, A.-M. Rawashdeh, C. Sotiriou-Leventis, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2379–2389; b) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462–4464.
33. Wybrane przykłady: a) K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164–7165; b) S. E. Denmark, Y. Fan, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235–5248; c) K. Oisaki, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644–5645; d) H. Lebel, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9624–9425.
34. Wybrane przykłady: a) Y. Gong, J.-S. Yu, Y.-J. Hao, Y. Zhou, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 610–626; b) A. Sanz-Marco, S. Martinez-Erro, M. Pauze, E. Gómez-Bengoa, B. Martín-Matute, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5244; c) S. Mandal, S. Mandal, S. K. Ghosh, A. Ghosh, R. Saha, S. Banerjee, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1327–1342.
35. a) A. Würtz, *Bulletin de la Societe Chimique de Paris* **1872**, *17*, 436–442; b) V. von Richter, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesselschaft* **1869**, *2*, 552–554.
36. L. C. Dias, E. C. de Lucca Jr, M. A. B. Ferreira, E. C. Polo, *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *12*, 2137–2158.
37. C. R. Hauser, W. H. Puterbaugh, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2972.
38. D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibashaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1403–1407.
39. Y. Kobayashi, T. Yasukawa, W.-J. Yoo, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4388–4480.
40. C. Bee, S. B. Han, A. Hassan, H. Iida, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2746–2747.
41. a) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; b) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibashaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871–1873.
42. Wybrane przykłady: a) H. Lee, M. S. Jang, Y.-J. Song, H.-Y. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 327–333; b) J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037.
43. Wybrane przykłady: a) M. Isoda, K. Sato, Y. Kunugi, S. Tokonishi, A. Tarui, M. Omote, H. Minami, A. Ando, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1608–1615; b) O. Prieto, H. W. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 55–57.
44. T. K. Hilty, A. Revis, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4809–4812.
45. a) S. J. Taylor, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12202–12203; b) I. Matsuda, K. Takahashi, S. Sato, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 5331–5334; c) C.-X. Zhao, J. Bass, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2839–2842; d) M. Freiria, A. J. Whitehead, D. A. Tocher, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2673–2692; e) M. C. Willis, R. L. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18012–18013.
46. a) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2005–2008; b) T.-G. Baik, A. L. Luis, L.-C. Wang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5112–5113; c) L.-C. Wang, H.-Y. Jang, Y. Roh, V. Lynch, A. J. Schultz, X. Wang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9448–9453.
47. C.-X. Zhao, M. O. Duffey, S. J. Taylor, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829–1831
48. T. Doi, T. Fukuyama, S. Minamino, I. Ryu, *Synlett* **2006**, *18*, 3013–3016.
49. S.-I. Kiyooka, A. Shimizu, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5237–5238.
50. Wybrane przykłady: a) A. Welle, S. Diez-González, B. Tinant, S. P. Nolan, O. Riant, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6059–6062; b) T. Ooi, K. Doda, D. Sakai, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2133–2136; c) H. W. Lam, J. Murray, J. D. Firth, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5743–5746.

51. C. C. Chrovian, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 537–540.
52. a) I. Shibata, H. Kato, T. Ishida, M. Yasuda, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 711–714; b) K. Inoue, T. Ishida, I. Shibata, A. Baba, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283–287.
53. S. J. Taylor, M. O. Duffey, J. J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528–4529.
54. N. O. Fuller, J. P. Morken, *Synlett* **2005**, *9*, 1459–1461.
55. N. O. Fuller, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4867–4869.
56. M. O. Duffey, A. LeTiran, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458–1459.
57. S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, J. Ma, F. Raepfel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784–13792.
58. H. Nishiyama, T. Shiomi, Y. Tsuchiya, I. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972–6973.
59. T. Shiomi, J.-I. Ito, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5594–5600.
60. T. Shiomi, T. Adachi, J.-I. Ito, H. Nishiyama, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1011–1014.
61. J.-I. Ito, T. Shiomi, H. Nishiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1235–1240.
62. a) T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160–164; b) Y. Lu, T. M.-D. Nguyen, G. Weltrowska, I. Berezowska, C. Lemieux, N. N. Chung, P. W. Schiller, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3048–3053.
63. T. Hashimoto, T. Shiomi, J.-I. Ito, H. Nishiyama, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12883–12887.
64. O. Chuzel, J. Deschamp, C. Chausteur, O. Riant, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5943–5946.
65. M. Sugiura, N. Sato, Y. Sonoda, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 478–481.
66. P. Zhang, J. Liu, Z. Wang, K. Ding, *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 100–105.
67. B. Satpathi, L. Dutta, S. S. V. Ramasastry, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 170–174.
68. Y. C. DePorre, J. R. Annand, S. Bar, C. S. Schindler, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2580–2584.
69. H. Hopgood, J. Mack, *Molecules* **2017**, *22*, 696.
70. H. W. Lam, P. K. Joensuu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225–4228.
71. a) A. Mori, A. Fujita, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4573–4582; b) A. Mori, A. Fujita, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 2159–2160.
72. H. Ito, T. Ishizuka, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8887–8890.
73. J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292–1297.
74. J. Deschamp, O. Riant, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1217–1220.
75. B. H. Lipshutz, B. Amorelli, J. B. Unger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14378–14379.
76. M. Kato, H. Oki, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Synlett* **2009**, *8*, 1299–1302.
77. T. Shiomi, H. Nishiyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1651–1654.
78. Z. Li, L. Jiang, Z. Li, H. Chen, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 539–544.
79. Z. Li, Z. Zhang, L. Yuan, L. Jiang, Z. Li, Z. Li, *Synlett* **2014**, *25*, 0724–0728.
80. H.-Y. Jang, R. R. Huddleston, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156–15157.
81. H.-Y. Jang, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 653–661.
82. H.-Y. Jang, M. J. Krische, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3953–3958.
83. Wybrane przykłady: a) C.-K. Jung, S. A. Garner, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 519–522; b) S. B. Han, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5657–5660; c) C.-K. Jung, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17051–17056.
84. a) P. K. Koech, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 691–694; b) R. R. Huddleston, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1143–1146.
85. C. Bee, S. B. Han, A. Hassan, H. Iida, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2746–2747.

86. S. B. Han, A. Hassan, M. J. Krische, *Synthesis* **2008**, *17*, 2669–2679.
87. I. Shin, S. Hong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14246–14249.
88. a) V.A. Klenchin, R. King, J. Tanaka, G. Marriot, I. Rayment, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 287–291; b) M. Kobayashi, K. Kanzaki, S. Katayama, K. Ohashi, H. Okada, S. Ikegami, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1410–1415.
89. K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4632–4653.
90. M. Kita, H. Kigoshi, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 534–542.
91. I. Shin, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4686–4689.
92. D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14440–14441.
93. Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146–16147.
94. a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574–1585; b) H. G. Kuivila, *Adv. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 47–87.
95. D. S. Hays, M. Scholl, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6751–6752.
96. a) J. J. Cooney, *Helgolander Meeresunters*, **1995**, *49*, 663–677; b) R. D. Kimbrough, *Environ. Health Perspect.* **1976**, *14*, 51–56.
97. A. O. Sunday, B. A. Alafara, O. G. Oladele, *Chem. Spec. Bioavailab.* **2012**, *24*, 216–226;
98. T. Ooi, K. Doda, D. Sakai, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2133–2136.
99. K. Inoue, T. Ishida, I. Shibata, A. Baba, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283–287.
100. Wybrane przykłady: a) H. Pellisier, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 325–344; b) C. O. Fontenelle, M. Conroy, M. Light, T. Poisson, X. Pannecoucke, B. Lincau, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4186–4195; c) K. Sato, M. Isoda, S. Ohata, S. Morita, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 510–514; d) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549–2551.
101. K. Sato, M. Isoda, A. Tarui, M. Omote, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *42*, 6503–6511.
102. H. W. Lam, P. M. Joensuu, G. J. Murray, E. A. F. Fordyce, O. Prieto, T. Luebbers, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3729–3732.
103. R. J. R. Lumby, P. M. Joensuu, H. W. Lam, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4367–4370.
104. R. J. R. Lumby, P. M. Joensuu, H. W. Lam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7729–7740.
105. O. Prieto, H. W. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 55–57.
106. P. M. Joensuu, G. J. Murray, E. A. F. Fordyce, T. Luebbers, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7328–7338.
107. I. V. Margalef, L. Rupnicki, H. W. Lam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7896–7901.
108. a) T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346–9367; b) W. Fenical, P. R. Jensen, M. A. Palladino, K. S. Lam, G. K. Lloyd, B. C. Potts, *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175–2180.
109. K. Sato, M. Isoda, Y. Tokura, K. Omura, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5913–5915.
110. M. Isoda, K. Sato, M. Funakoshi, K. Omura, A. Tarui, M. Omote, A. Ando, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8398–8405.
111. M. Isoda, K. Sato, Y. Kunugi, S. Tokonishi, A. Tarui, M. Omote, H. Minami, A. Ando, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1608–1615.
112. J.-G. Zhang, P. G. Bruce, X. G. Zhang, *Metal-Air Batteries* (ed. C. Daniel, J. O. Besenhard), **2011**, rozdział 22, 757–795, Weinheim: Wiley-VCH.
113. E. Budman, R. R. Szelove, *Met. Finish.* **2000**, *98*, 334–339.
114. R. I. Rudnick, D. M. Fountain, *Rev. Geophys.* **1995**, *33*, 267–309.

115. a) G. V. Buxton, R. M. Sellers, D. R. McCracken, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1976**, 72, 1464–1476; b) G. Navon, D. Meyerstein, *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4067–4070.
116. Wybrane przykłady: a) A. Adamkiewicz, M. Woyciechowska, J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2897–2901; b) M. Woyciechowska, G. Forcher, S. Buda, J. Mlynarski, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11029–11031; c) J. Jankowska, J. Paradowska, B. Rakiel, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2228–2231; d) J. Paradowska, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1317–1321.
117. Wybrane przykłady: a) A. Dudek, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11218–11224; b) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3285–3289.
118. a) B. M. Trost, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2023–2026; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, A. Laso, R. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 117–120.
119. Wybrane przykłady: a) M. Stefaniak, S. Buda, J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 33, 5388–5393; b) M. M. Endeshaw, A. Bayer, L. K. Hansen, O. R. Gautun, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 23, 5249–5259; c) A. Bayer, O. R. Gautun, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2937–2939.
120. Wybrane przykłady: a) R. G. Cornwall, O. A. Wong, H. Du, T. A. Ramirez, Y. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5498–5513; b) A. Maleki, *Synlett* **2009**, 10, 1690–1691.
121. Wybrane przykłady: a) M. S. Islam, A. M. A. Al Majid, Z. A. Al-Othman, A. Barakat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 245–251; b) X.-X. Jia, S.-F. Zhu, Y. Yang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 75–80.
122. Wybrane przykłady: a) S. Pang, J. Peng, J. Li, Y. Bai, G. Lai, *Chirality* **2013**, 25, 275–280; b) S. Liu, J. Peng, H. Yang, Y. Bai, J. Li, G. Lai, *Tetrahedron* **2012**, 68, 1371–1375; c) K. Junge, K. Möller, B. Wendt, D. Gördes, K. Thurow, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 314–320; d) B.-M. Park, S. Mun, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1029–1032.
123. M. Isoda, K. Sato, Y. Tokura, A. Tarui, M. Omote, A. Ando, *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, 62, 956–961.
124. a) A. Konishi, W. Wei, M. Kobayashi, S. Fujinami, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 44–45; b) W. Wei, M. Kobayashi, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 176–177.
125. N. J. Turner, R. Carr, *Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries* (ed. R. N. Patel), **2007**, rozdział 31, 743–755, CRC Press LLC.
126. a) Y. Wang, X. Wen, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4792–4796; b) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557–2590; c) S. Källström, R. Leino, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 601–635.
127. a) C. S. Lood, A. M. P. Koskinen, *Chem Heterocycl Comp.* **2015**, 50, 1367–1387; b) A. R. Pinder, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 17–23.
128. a) L. Wang, K. A. Mason, K. Ang, T. Buchholz, D. Valdecanas, A. Mathur, C. Buser-Doepner, C. Toniatti, L. Milas, *Invest. New Drugs* **2012**, 30, 2113–2120; b) M. C. Bryan, K. Biswas, T. A. N. Peterkin, R. M. Rzasas, L. Arik, S. G. Lehto, H. Sun, F.-Y. Hsieh, C. Xu, R. T. Freneau, J. R. Allen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 619–622.
129. a) D. S. Hong, T. M. Bauer, J. J. Lee, A. Dowlati, M. S. Brose, A. F. Farago, A. T. Shaw, S. Montez, F. Meric-Bernstam, S. Smith, B. B. Tuch, K. Ebata, S. Cruick-Shank, M. C. Cox, H. A. Burris, R. C. Doebele, *Annals of Oncology* **2019**, 30, 325–331; b) T. W. Laetsch, S. G. DuBois, L. Mascarenhas, B. Turpin, N. Federman, C. M. Albert, R. Nagasubramanian, J. L. Davis, E. Rudzinski, A. M. Feraco, B. B. Tuch, K. T. Ebata, M. Reynolds, S. Smith, S. Cruickshank, M. C. Cox, M. A. S. Pappo, D. S. Hawkins, *Lancet Oncol.* **2018**, 19, 705–714.
130. a) L. Custodio-Patsey, R. R. Donahue, W. Fu, J. Lambert, B. N. Smith, B. K. Taylor, *Neuropharmacology* **2020**, 163, 107729; b) E. Domi, E. Barbier, G. Augier, D. Gehlert, R. Barchiesi, A. Thorsell, L. Holm, M. Heilig, *Neuropsychopharmacol.* **2018**, 43, 1805–1812.
131. Wybrane przykłady katalizy enzymatycznej: a) Y. H. Zhang, F. F. Chen, B. B. Li, X. Y. Zhou, Q. Chen, J. H. Xu, G. W. Zheng, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3367–3372; b) M. D. Patil, G. Grogan, A. Bommaris, H. Yun, H. ACS *Catal.* **2018**, 8, 10985–11015; c) G. A. Aleku, H. Man, S. P. France, F. Leipold, S. Hussain, L. Toca-Gonzalez, R. Marchington, S. Hart, J. P. Turkenburg, G. Grogan, N. J. Turner, N. J. ACS *Catal.* **2016**, 6, 3880–3889; d) S. Hussain, F. Leipold, H. Man, E. Wells, S. P. France, K. R. Mulholland, G. Grogan, N. J. Turner, *ChemCatChem* **2015**, 7, 579–583; e) D. Ghislieri, A. P. Green, M. Pontini, S. C. Willies, I. Rowles, G. Grogan, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10863–10869.

132. a) T. Yang, X. Guo, X. Zhang, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2473–2477; b) Y. Zhang, Q. Yan, G. Zi, G. Hou, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4215–4218; c) G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227–4230.
133. O. Riant, *Hydrosilylation of Imines* (ed. P. G. Andersson, I. J. Munslow), **2008**, rozdział 13, 321–337, Weinheim: Wiley-VCH.
134. X. Verdaguier, U. E. W. Lange, M. T. Redings, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785.
135. M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344–6347.
136. Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1998**, *17*, 3420–3422.
137. I. Takei, Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1999**, *18*, 2271–2274.
138. Wybrane przykłady: a) W. Li, Z. Xu, S. Qiu Beilstein, *J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 29; b) A. Frollander, C. Moberg, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1371–1374; c) L. Gade, V. César, S. Bellemin-Lapponnaz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014–1017; d) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
139. T. Lundrigan, E. N. Welsh, T. Hynes, C. H. Tien, M. R. Adams, K. R. Toy, K. N. Robertson, A. W. H. Speed, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14083–14088.
140. T. Hynes, E. N. Welsh, R. McDonald, M. J. Ferguson, A. W. H. Speed, *Organometallics* **2018**, *37*, 841–844.
141. Y. Jiang, L.-X. Liu, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Synlett* **2012**, *23*, 1797–1800.
142. T. Ireland, F. Fontanet, G.-G. Tchao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4383–4387.
143. C. W. Bird, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 335–340.
144. P. Marcazzan, B. O. Patrick, B. R. James, *Organometallics* **2003**, *22*, 1177–1179.
145. S. Murata, T. Sugimoto, S. Matsuura, *Heterocycles* **1987**, *26*, 763–766.
146. C. Bianchini, P. Barbaro, G. Scapacci, E. Farnetti, M. Graziani, *Organometallics* **1998**, *17*, 3308–3310.
147. W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536–10537.
148. D.-W. Wang, X.-B. Wang, D.-S. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, Y.-X. Li, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2780–2787.
149. X.-B. Wang, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5640–5642.
150. M. Chang, W. Li, G. Hou, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3121–3125.
151. Y. Zhang, D. Kong, R. Wang, G. Hou, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3006–3012.
152. Wybrane przykłady z użyciem ligandów *P,P*-donorowych: a) D.-W. Wang, D.-S. Wang, Q.-A. Chen, Y.-G. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1133–1136; b) M. Eggenstein, A. Thomas, J. Theuerkauf, G. Franci, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 725–732; c) H. Tadaoka, D. Cartigny, T. Nagano, T. Gosavi, T. Ayad, J.-P. Genet, T. Ohshima, V. Ratovelomanana-Vidal, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990–9994; d) S. H. Chan, K. H. Lam, Y.-M. Li, L. Xu, W. Tang, F. L. Lam, W. H. Lo, W. Y. Yu, Q. Fan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2625–2631; e) L. Qiu, F. Y. Kwong, J. Wu, W. H. Lam, S. Chan, W.-Y. Yu, Y.-M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955–5965; f) S. M. Lu, Y. Q. Wang, X. W. Han, Y. G. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260–2263; g) T. Yamagata, H. Tadaoka, M. Nagata, T. Hirao, Y. Kataoka, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, K. Mashima, *Organometallics* **2006**, *25*, 2505–2513.
153. Ligandy *P,N*-donorowe: a) J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-Q. Zhang, K.-X. Yuan, Q.-L. Zhou, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 561–564; b) S. Lu, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101–1105.
154. Ligandy *P*-donorowe: N. Mrs'ic', L. Lefort, J. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081–1089.
155. a) R. Kuwano, M. Kashiwabara, M. Ohsumi, H. Kusano, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 808–809; b) R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653–2655.
156. a) R. Kuwano, M. Kashiwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 521–535; b) R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa, Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213–2215.
157. H. Zhou, Z. Wang, T. Wang, L. Xu, Y. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Gu, A. S. C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464–8467.

158. T. Wang, L.-G. Zhou, Z. Li, F. Chen, Z. Ding, Y. He, Q.-H. Fan, J. Xiang, Z.-X. Yu, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9878–9891.
159. B. Vilhanová, J. Václavík, P. Šot, J. Pecháček, J. Zápál, R. Pažout, J. Maixner, M. Kuzma, P. Kačer, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 362–365.
160. Z. Yang, Z. Ding, F. Chen, Y.-M. He, N. Yang, Q.-H. Fan, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *14*, 1973–1977.
161. F. Chen, Z. Ding, J. Qin, T. Wang, Y. He, Q.-H. Fan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4348–4351.
162. a) Q. Zhao, J. Wen, R. Tan, K. Huang, P. Metola, R. Wang, E. V. Anslyn, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8467–8470; b) G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360–6362; c) V. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4009–4015.
163. C. Li, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208–13209.
164. R. Borrmann, R. M. Koelnigs, J. Zoller, M. Rueping, *Synthesis* **2017**, *49*, 310–318.
165. Y.-Q. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729–3734.
166. C.-B. Yu, D.-W. Wang, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5633–5635.
167. W.-Q. Wang, C.-B. Yu, D.-W. Wang, X.-B. Wang, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071–2074.
168. C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703–11714.
169. M. Ringwald, R. Stürmer, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1524–1527.
170. Y. Liu, Z. Yi, X. Tan, X.-Q. Dong, X. Zhang, *iScience* **2019**, *19*, 63–73.
171. a) F. Foubelo, C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 769–884; b) Y.-Y. Li, S.-L. Yu, W.-Y. Shen, J.-X. Gao, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587–2598.
172. S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563.
173. N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
174. Z. Wu, M. Perez, M. Scalone, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4925–4928.
175. V. Parekh, J. A. Ramsden, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1549–1556.
176. J. D. E. Martins, M. A. C. Redondo, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2258–2264.
177. J. Wu, F. Wang, Y. Ma, X. Cui, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, B. Yu, *Chem. Commun.* **2006**, 1766–1768.
178. F. Wang, H. Liu, L. Cun, J. Zhu, J. Deng and Y. Jiang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9424–9429.
179. N. Haraguchi, K. Tsuru, Y. Arakawa, S. Itsumo, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 69–75.
180. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 643–650.
181. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 532–538.
182. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2018**, *59*, 2184–2188.
183. a) D. J. Morris, A. M. Hayes, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7035–7044; b) D. S. Matharu, D. J. Morris, A. M. Kawamoto, G. J. Clarkson, M. Wills, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5489–5491; c) D. J. Cross, I. Houson, A. M. Kawamoto, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 843–846.
184. D. S. Matharu, J. E. D. Martins, M. Wills, *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 1374–1383.
185. L. Li, J. Wu, F. Wang, J. Liao, H. Zhang, C. Lian, J. Zhu, J. Deng, *Green Chem.* **2007**, *9*, 23–25.
186. C. Wang, C. Li, X. Wu, A. Pettman, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6524–6528.
187. V. S. Shende, S. H. Deshpande, S. K. Shingote, A. Joseph, A. A. Kelkar, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2878–2881.
188. H. Xu, P. Yang, P. Chuanpravit, H. Hirao, J. (Steve) Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5112–5116.
189. D.-W. Wang, W. Zhang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1103–1107.
190. M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686.
191. Q.-S. Guo, D.-M. Du, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759–762.

192. a) M. J. Borrok, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12780–12785; b) C. T. Eary, Z. S. Jones, R. D. Groneberg, L. B. Burgess, D. A. Mareska, M. D. Drew, J. F. Blake, E. R. Laird, D. Balachari, M. O'Sullivan, A. Allen, V. Marsh, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 2608–2613.
193. M. Rueping, F. Tato, F. R. Schoepke, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2688–2691.
194. M. Rueping, T. Theissmann, M. Stoeckel, A. P. Antonchick, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6844–6850.
195. R.-N. Guo, Z.-P. Chen, X.-F. Cai, Y.-G. Zhou, *Synthesis* **2014**, *46*, 2751–2756.
196. S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
197. a) A. Bezlada, M. Szewczyk, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 336–342; b) M. Szewczyk, A. Bezlada, J. Mlynarski, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3575–3579; c) M. Szewczyk, F. Stanek, A. Bezlada, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3727–3731.
198. Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153–156.
199. A. Dudek, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11218–11224.
200. H. Kim, Y. Nguyen, C. Pai-Hui Yen, L. Chagal, A. J. Lough, B. M. Kim, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12184–12191.
201. G. Picotin, P. Miginiac, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796–4798.
202. a) E. Buitrago, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 217–222; b) N. A. McLeod, L. G. Kuzmina, I. Korobkov, J. A. K. Howard, G. I. Nikonov, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2554–2561.
203. R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910–8911.
204. a) V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5142–5145; b) J. K. Stymiest, V. Bagutski, M. R. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, *456*, 778–782; c) C. García, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641–3644.
205. a) O. Popik, M. Pasternak-Suder, K. Leśniak, M. Jawiczuk, M. Górecki, J. Frelek, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5728–5739; b) O. Popik, B. Zambroń, J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7484–7487; c) J. Paradowska, M. Pasternak, B. Gut, B. Gryzłó, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173–187.
206. C. Christophe Salomé, E. Salomé-Grosjean, K. D. Park, P. Morieux, R. Swendiman, E. DeMarco, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1288–1305.
207. D. Łowicki, A. Bezlada, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 591–595.
208. Wybrane przykłady: a) B. M. Trost, C.-I. Huang, G. Mata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4240–4261; b) B. M. Trost, C.-I. J. Hung, M. J. Scharf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11408–11412; c) D. Zhao, L. Wang, D. Yang, Y. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7523–7527.
209. Wybrane przykłady: a) M.-M. Liu, X.-C. Yang, Y.-Z. Hua, J.-B. Chang, M.-C. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2111–2115; b) B. M. Trost, E. Gnanamani, C. A. Kalnmals, C.-I. J. Hung, J. S. Tracy, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1489–1493; c) S. Liu, N. Shao, F.-Z. Li, X.-C. Yang, M.-C. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9465–9474; d) B. M. Trost, K. Hirano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6480–6483.
210. I. Węglarz, K. Michalak, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1317–1321.
211. C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2224–2225.
212. O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2523–2530.
213. A. Zheng, L. Jiang, Z. Li, H. Chen, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 539–544.
214. I. Węglarz, M. Szewczyk, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1532–1536.
215. B. E. Maryanoff, J. L. Vaught, R. P. Shank, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, S. O. Nortey, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2793–2797.