

Wojciech Chaładaj

**Modyfikacja Chiralnych Salenowych
Kompleksów Chromowych i Ich
Zastosowanie w Asymetrycznej Katalizie**

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

Promotor:
prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 2008

<http://rcin.org.pl>

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.308/08



80000000263845



B. Org. 308/08

W tym miejscu pragnę podziękować wszystkim, którzy na różnym etapie przyczynili się do powstania niniejszego dzieła. Po pierwsze dziękuję Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi za nieograniczoną wręcz cierpliwość, słowa konstruktywnej krytyki, a nade wszystko za wiarę, którą od początku wydaje się we mnie pokładać, będącą najlepszą motywacją do pracy. Po wtóre, wyrazy wdzięczności, za wszelką okazaną pomoc w realizacji tejże pracy, składam Piotrowi Kwiatkowskiemu, Agnieszce Szumnej, Rafałowi Kowalczykowi oraz Filipowi Ulatowskiemu.

W podziękowaniach nie może zabraknąć miejsca dla Jana Antoniaka, który rozpałił we mnie namiętność do chemii – oby nigdy nie musiał żałować – oraz dla Wędrowniej Trupy Artystów, bez której nic nie byłoby takie samo.

Na koniec zaś dziękuję wszystkim, których w ułomności swej pamięci pominąłem – wybaczenie proszę i przyjmijcie te zbiorowe słowa wdzięczności.

Niniejsza praca została wykonana w latach 2004-2008 w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

Wojciech Chaładaj, Piotr Kwiatkowski, Janusz Jurczak „Sterically Modified Chiral (Salen)Cr(III) Complexes – Efficient Catalysts for the Oxo-Diels–Alder Reaction between Glyoxylates and Cyclohexa-1,3-diene” *Synlett.* **2006**, 3263.

Synfacts **2007**, 296

Wojciech Chaładaj, Piotr Kwiatkowski, Janusz Jurczak „Enantioselective glyoxylate-ene reactions catalysed by (salen)chromium(III) complexes” *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2405.

Wojciech Chaładaj, Piotr Kwiatkowski, Janusz Jurczak „Improvement of the reactivity and selectivity of the oxo-Diels–Alder reaction by steric modification of the salen–chromium catalyst” *Tetrahedron Lett.* **2008**, doi:10.1016/j.tetlet.2008.09.066

Wojciech Chaładaj, Janusz Jurczak „Origin of the Asymmetric Induction in Metallosalen-catalyzed Reactions of Aldehydes” *Org. Lett.*, wysłana do recenzji

Wyniki badań opisanych w pracy zostały zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach:

4th German-Polish Workshop, Modern Aspects in Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry and Natural Products Research, Hamburg, Niemcy, 6-10 czerwca 2006 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – komunikat ustny

Sugars as Renewable Materials for the Synthesis of Compounds of Biological Interest. Klekotki, Polska, 22-27 września 2006 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – komunikat ustny

8th Tetrahedron Symposium. Berlin, Niemcy, 26-29 czerwca 2007 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – poster

14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis. Nara, Japonia, 2-6 sierpnia 2007 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – poster

5th Balticum Organicum Synthesticum, Wilno, Litwa, 29 czerwca – 2 lipca 2008. „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric hetero-Diels-Alder Reaction of Aldehydes” – poster

Wykaz skrótów stosowanych w pracy:

Ac	-	acetyl
Alk	-	podstawnik alkilowy
Ar	-	podstawnik arylowy
Bn	-	benzyl
Boc	-	<i>tert</i> -butylokarboil
Bu	-	buntyl, jeśli nie zaznaczono inaczej <i>n</i> -butyl
<i>n</i> -Bu	-	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	-	<i>tert</i> -butyl
<i>c</i> -	-	cyklo, np. <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ – cykloheksyl
DMAP	-	N,N-dimetylo-4-aminopirydyna
DMF	-	dimetyloformamid
DMSO	-	dimetylosulfotlenek
ee	-	nadmiar enancjomeryczny
Et	-	etyl
G	-	grupa, podstawnik
GC	-	chromatografia gazowa
h	-	godzina
HDA	-	reakcja hetero-Dielsa-Aldera
HPLC	-	Wysokosprawna chromatografia cieczowa
HMPA	-	heksametylofosforamid
Kat.	-	katalizator
L	-	ligand jednokleszczowy
LiHMDS	-	heksametylodisilazan litowy
Lys	-	lizyna
Me	-	metyl
MS	-	sita molekularne np. MS 4Å sita molekularne o wielkości porów 4Å
Ms	-	mesyl, metanosulfonyl
MPM	-	4-metoksyfenylometyl, <i>p</i> -metoksybenzyl
MTBE	-	eter metylowo <i>tert</i> -butylowy
NMR	-	magnetyczny rezonans jądrowy
NCS	-	N-chlorosukcynimid, N-chloroimid kwasu bursztynowego
Orn	-	ornityna
PG	-	grupa zabezpieczająca
Ph	-	fenyl
PPTS	-	<i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
<i>i</i> -Pr	-	<i>izo</i> -propyl

rt	-	temperatura pokojowa
SES	-	2-(trimetylosililo)etanosulfonyl
TBS	-	<i>tert</i> -butyloдимetylosilil
TEMPO	-	rodnik 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperydynyloksylowy
TES	-	trietylosilil
Tf	-	trifluorometanosulfonyl
TFA	-	kwask trifluorooctowy
THF	-	tetrahydrofuran
TIPS	-	tri-(<i>izo</i> -propylo)silil
TMS	-	trimetylosilil
Ts	-	tosyl, p-toluenosulfonyl
t_R	-	czas retencji
X	-	przeciwjon (np. Cl ⁻ , BF ₄ ⁻)

1. Założenia i cel pracy

*„The world is chiral and chiral, enjoy symmetry
wherever you find it”*

Vladimir Prelog

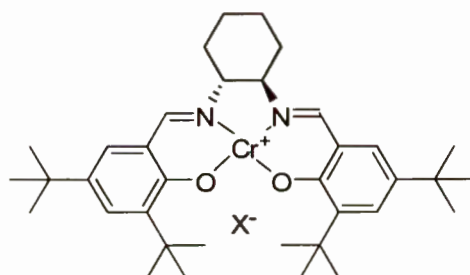
Chiralność w otaczającym nas świecie jest tak powszechna, że często zdajemy się jej nie zauważać. Manifestuje się ona w obiektach zarówno tak wielkich jak galaktyki i tak małych jak cząstki elementarne. Wzajemne oddziaływania chiralnych obiektów, w przeważającej większości chiralnych molekuł, stanowią przedmiot zainteresowania niezwykle szerokiej rzeszy uczonych pracujących w tak burzliwie rozwijających się dziedzinach jak Biologia, Fizyka, Chemia czy Medycyna. Fakt ten generuje wciąż rosnące zapotrzebowanie na związki chemiczne o precyzyjnie określonej budowie w enancjomerycznie czystej postaci, co z kolei stymuluje syntetyków do opracowywania coraz doskonalszych metod ich syntezy. Do koncepcyjnie najbardziej zaawansowanych, niejednokrotnie najbardziej atrakcyjnych z ekonomicznego i ekologicznego punktu widzenia strategii należy niewątpliwie kataliza asymetryczna. Zastosowanie homochiralnych katalizatorów pozwala bowiem na przeniesienie chiralności z cząsteczki katalizatora na wiele cząsteczek produktu.

W ciągu minionych dwóch dekad dokonano niebywałego postępu w dziedzinie syntezy, przede wszystkim z wykorzystaniem asymetrycznej katalizy. Spośród wielu opracowanych typów katalizatorów na szczególną uwagę zasługuje wąska grupa tak zwanych „privileged catalysts”.¹ Pojęcie to, *nota bene* trudne do wiernego przetłumaczenia na język polski, odnosi się do grup związków, które są w stanie w sposób wysoce wydajny i selektywny katalizować wiele reakcji, często różniących się mechanizmem. Do grupy tej obok BINOLu,² BINAPu,³ bis-oksazolin⁴ i alkaloidów cynchoninowych⁵ należą kompleksy salenowe.

Mimo niebywałego postępu w omawianej tu dziedzinie katalizy, w szeregu przypadków uzyskiwane stereoselektywności pozostawiają wiele do życzenia; zdarza się też, że dla wielu potencjalnie użytecznych reakcji nie opracowano w ogóle enancjoselektywnego wariantu. Często również zdarza się, że konieczność użycia znacznych ilości, niejednokrotnie bardzo drogiego katalizatora, stawia atrakcyjność metody pod dużym znakiem zapytania. Obie te przyczyny są głównym powodem wciąż wysokiego zainteresowania tą dziedziną chemii organicznej. W nurt ten wpisują się prowadzone w naszych zespołach w IChO PAN i Uniwersytecie Warszawskim badania nad zastosowaniem kompleksów Jacobsena jako katalizatorów enancjoselektywnych reakcji z udziałem związków karbonylowych, w tym aldehydów. Niezwykle istotne okazało się odkrycie faktu, iż powiększenie zawady sterycznej w pozycji 3 części salicylidenowej klasycznego kompleksu Jacobsena I znacznie poprawia enancjoselektywność wysokociśnieniowej reakcji addycji allilostannanów do aldehydów.⁶

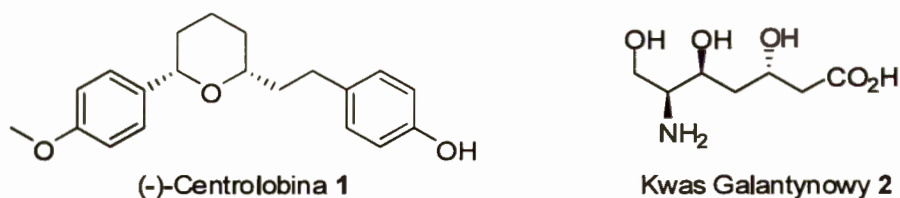
Obserwacja ta stała się zwieńczeniem pracy doktorskiej Piotra Kwiatkowskiego⁷ i jednocześnie inspiracją dla mnie do podjęcia dalszych badań w tej dziedzinie.

W swojej pracy postanowiłem skupić się na modyfikacji klasycznego chromowego kompleksu Jacobsena I (Rysunek 1), celem poprawienia jego właściwości katalitycznych, w szczególności stereoselektywności. Planując modyfikacje katalizatorów, dużą wagę starałem się przykładać do prostoty i ekonomicznej atrakcyjności ich syntezy. Dlatego skupiłem się głównie na prostych modyfikacjach sterycznych salicylidenowych fragmentów kompleksu. Tak otrzymane katalizatory postanowiłem przetestować w wybranych reakcjach aldehydów, w szczególności w reakcjach hetero-Dielsa-Aldera.



Rysunek 1. Klasyczny kompleks Jacobsena I

W przypadku osiągnięcia sukcesu w realizacji zarysowanych powyżej celów, założyłem że w dalszej kolejności pokażę ich użyteczność w syntezie organicznej. Po opracowaniu stosownych metodologii, chciałem je wykorzystać w enancjoselektywnych syntezach docelowych dwóch ważnych związków naturalnych – (-)-Centrolobiny **1** oraz Kwasu Galantynowego **2** (Rysunek 2). W obu przypadkach strategię syntezy planowałem oprzeć o kluczową reakcję hetero-Dielsa-Aldera odpowiedniego aldehydu z dienem Danishefsky'ego i następnie na wykorzystaniu sztywnego pierścienia sześcioczłonowego do wprowadzenia pozostałych centrów stereogenicznych w możliwie wysoczej diastereoselektywności.



Rysunek 2.

Równoległe do prac eksperymentalnych zaplanowałem podjęcie badań obliczeniowych ze uwzględnieniem analizy stanów przejściowych prowadzących do powstawania enancjomerycznych produktów.

Przed przystąpieniem do opisu badań własnych, postanowiłem opracować esej literaturowy, omawiający w skondensowanej formie zastosowanie salenowych kompleksów chromu, będących głównym przedmiotem moich zainteresowań badawczych.

2. Część literaturowa – Zastosowanie salenowych kompleksów chromu w syntezie asymetrycznej

„We don't know one millionth of one percent about anything.”

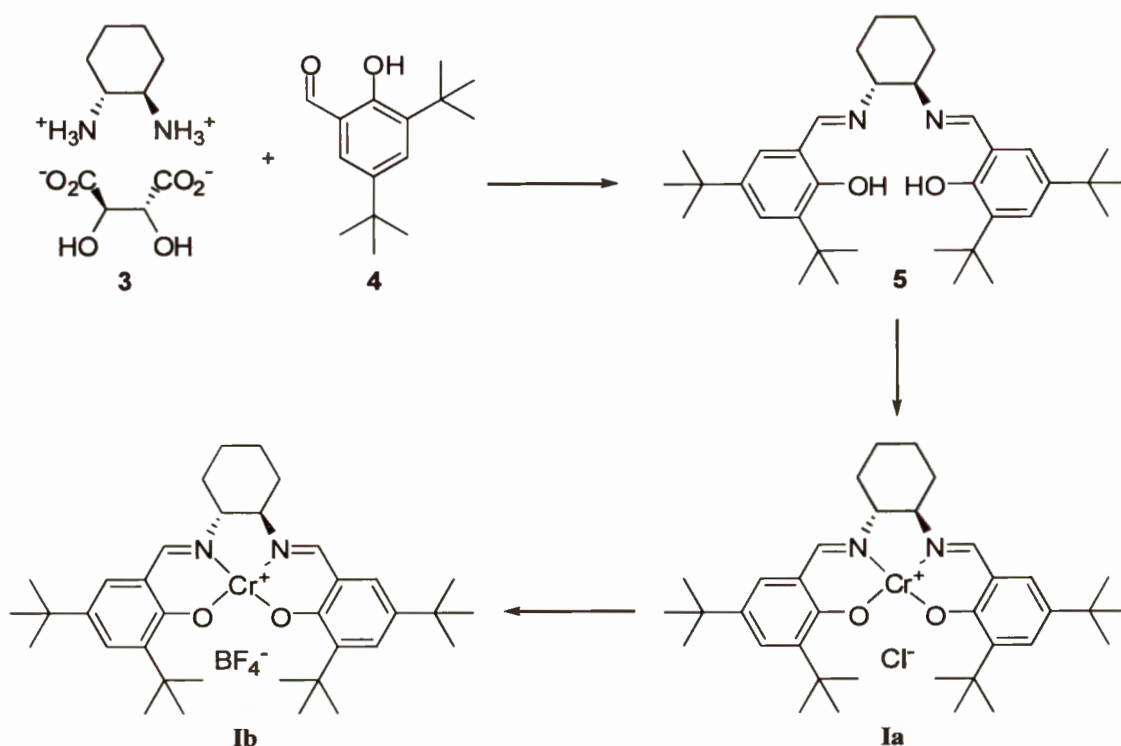
T. A. Edison.

2.1. Wprowadzenie

W ciągu niespełna dwudziestu lat od pierwszych doniesień Jacobsena⁸ i Katsukiego⁹ o zastosowaniu metalosalenów jako efektywnych katalizatorów epoksydacji olefin, związki te stały się jednymi z najbardziej wszechstronnych katalizatorów szeregu enancjoselektywnych reakcji. Oprócz najbardziej intensywnie badanej reakcji epoksydacji, będącej formalnie procesem przeniesienia oksenu z katalizatora na olefinę, kompleksy salenowe zastosowano również w analogicznych reakcjach przeniesienia izoelektronowych do oksenu cząstek - nitrenów i karbenów. Otworzyło to bezpośrednią drogę do otrzymania, często z doskonałymi enancjoselektywnościami, chiralnych azyrydyn i cyklopropanów. Innym szalenie ważnym obszarem zastosowań kompleksów salenowych w katalizie asymetrycznej jest ich wykorzystanie jako chiralnych kwasów Lewisa.^{10,11,12,13,14,15}

Ze względu na ogrom materiału opublikowanego na temat niezwykle wszechstronnych zastosowań kompleksów salenowych w syntezie organicznej, nie wykluczając sporej ilości artykułów przeglądowych,¹⁰⁻¹⁵ skupię się jedynie na omówieniu związanych bezpośrednio z tematem niniejszej pracy kompleksów chromowych.

Podobnie jak większość metalosalenów, salenowe kompleksy chromu są wyjątkowo atrakcyjnymi chiralnymi katalizatorami. Kompleksy te są odporne na działanie wody i powietrza; nawet kilkuletnie ich przechowywanie nie wpływa w zauważalny sposób na ich aktywność i selektywność. Ponadto, łatwość ich syntezy z tanich prekursorów, przedstawionej na przykładzie klasycznego kompleksu Jacobsena I (Schemat 1), otwiera łatwy dostęp do analogów, poprzez modyfikację fragmentów pochodzących od diaminy bądź aldehydu salicylowego.¹⁶ Dalsze możliwości moderowania aktywności katalitycznej omawianych kompleksów daje dobór odpowiedniego przeciwjonu, np. wymiana dość ściśle związanego z kompleksem Ia jonu chlorkowego na znacznie mniej nukleofilowy (np. tetrafluoroboranowy w kompleksie Ib). Warto w tym miejscu jeszcze zwrócić uwagę na fakt, że najczęściej stosowany jako źródło chiralności 1,2-diaminocykloheksan jest produktem odpadowym w produkcji nylonu. Ponadto, enancjomerycznie czystą formę tego związku otrzymuje się na drodze krystalizacji z kwasem winowym i zazwyczaj używa do reakcji w postaci soli 3, co z ekonomicznego punktu widzenia czyni diskutowane katalizatory bezkonkurencyjnymi.



Schemat 1. Synteza salenowych klasycznych chromowych kompleksów Jacobsena **Ia** i **Ib**

Reaktywność salenowych kompleksów chromu związana jest przede wszystkim z dwoma ich właściwościami – łatwą dostępnością różnych stopni utlenienia jonu centralnego i kwasowością Lewisa.¹⁷ Dostępność różnych stopni utlenienia atomu chromu (od II do V) pozwala na skuteczny udział kompleksu jako katalizatora w procesach utleniania-redukcji (redoks). Z kolei kwasowość Lewisa, w oczywisty sposób determinuje zastosowanie omawianych kompleksów jako aktywatorów substratów zawierających centra o charakterze zasady Lewisa, ze szczególnym uwzględnieniem aktywacji związków karbonylowych oraz epoksydów na atak nukleofila.

Przedstawione powyżej kluczowe właściwości salenowych kompleksów chromowych posłużyły do zgrupowania materiału przedstawianego w niniejszym opracowaniu w dwóch zasadniczych rozdziałach 2.2. (procesy redoks) i 2.3. (aktywacje na drodze koordynacji do centrum o charakterze zasady Lewisa). W rozdziale 2.4. zamieszczę inne przykłady zastosowań salenowych kompleksów chromowych, które nie mieszczą się w dwóch głównych rozdziałach.

2.2. Reakcje z udziałem katalizatora w procesach redoks

2.2.1. Epoksydacje olefin

Ze względu na ogromną użyteczność epoksydów w syntezie wysoce sfunkcjonalizowanych związków organicznych, od dawna dużo uwagi poświęcono rozwojowi metod pozwalających na skuteczną ich syntezę w enancjomerycznie czystej formie. Przełomem

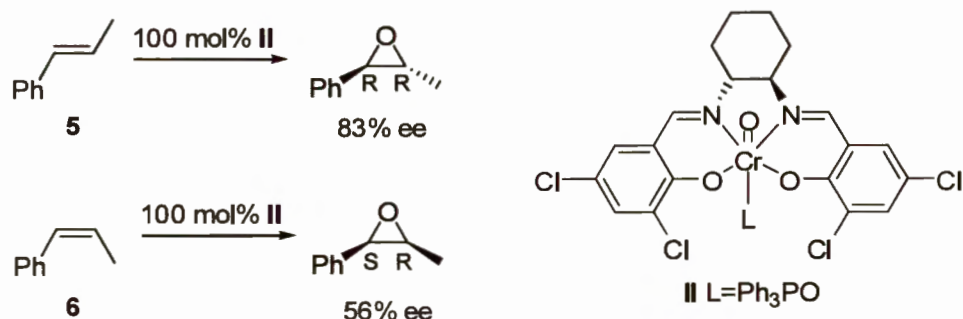
w tej dziedzinie było opracowanie przez Sharplessa, na początku lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku eleganckiej, atrakcyjnej ekonomicznie i wysoce enancjoselektywnej metody epoksydacji alkoholi allilowych.¹⁸ Odkrycie to, dwie dekady później, przyniosło autorowi nagrodę Nobla. Metoda, choć wyjątkowo efektywna, ogranicza się jedynie do substratów posiadających grupy zdolne do koordynacji centrum metalicznego katalizatora.

Kolejnym kamieniem milowym w rozwoju problematyki epoksydacji olefin okazało się zastosowanie przez Jacobsena¹⁹ i Katsukiego²⁰ chiralnych salenowych kompleksów manganu jako katalizatorów. Odkrycie to otworzyło drogę do otrzymywania epoksydów z olefin pozbawionych grup zdolnych do koordynacji. Znaczną niedogodnością pierwotnej formy tej metody było jej ograniczenie do *Z*-olefin, dających w wyniku reakcji *cis*-epoksydy. Rozwiązanie problemu epoksydacji *E*-olefin przyniosło wprowadzenie przez Katsukiego katalizatorów salenowych drugiej generacji, posiadających w części salicylidenowej oś stereogeniczną.²¹ Również zastosowanie kompleksów chromowych pozwoliło na efektywne przeprowadzenie reakcji z udziałem tych „trudnych” substratów.²² Z kolei Jacobsen zaobserwował, iż dodatek soli czwartorzędowych pochodnych alkaloidów cynchoninowych do reakcji katalizowanej salenowymi kompleksami manganu, pozwala na otrzymanie z dobrymi diastereo- i enancjoselektywnościami *trans*-epoksydów z *Z*-olefin.²³ Wysoka skuteczność omawianych tu metod odnosi się jednak wyłącznie do substratów zawierających ugrupowania π -elektronowe (najczęściej aromatyczne) sprzężone z olefiną. Ominięcie tej niedogodności przyniosło zastosowanie tytanowych kompleksów liganda salenowego, co pozwoliło nawet na skuteczną epoksydację terminalnych olefin (jak np. 1-okten) z dobrymi stereoselektywnościami.²⁴

Podwaliny pod przyszłe zastosowanie kompleksów salenowych w enancjoselektywnych epoksydacjach olefin położył Kochi, badając szczegółowo mechanizm ich epoksydacji z użyciem achiralnych kompleksów chromu²⁵ i manganu.²⁶ W wyniku tych badań doszedł on do wniosku, że aktywnym utleniaczem w reakcji jest okso-kompleks metalu na V stopniu utlenienia i udowodnił, że w przeciwieństwie do związków manganu, takie kompleksy chromu są relatywnie trwałe. Dwa z nich udało się nawet wyizolować i scharakteryzować na drodze rentgenowskiej analizy strukturalnej.²⁷ Autorzy doszli też do innego ważnego wniosku, że związki pośrednie w reakcji katalizowanej kompleksami chromu mają charakter kationowy,²⁵ podczas gdy w reakcjach z użyciem kompleksów manganowych – rodnikowy.²⁶

W połowie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, Gilheany²² pokazał, że w stechiometrycznej wersji omawianej reakcji chiralny salenowy kompleks chromu promuje epoksydację *E*- β -metylostyrenu **5** ze znacznie wyższą szybkością i enancjoselektywnością niż w przypadku *E*- β -metylostyrenu **6** (Schemat 2). Ciekawostką jest też, że kierunki indukcji asymetrycznej w reakcjach epoksydacji **5** i **6** są przeciwne. W analogicznej reakcji

katalizowanej kompleksami manganowymi, obserwuje się nie tylko przeciwny profil preferencji substratowej, ale również dla obu izomerów sens indukcji asymetrycznej jest identyczny.



Schemat 2. Promowana salenowymi kompleksami chromu epoksydacja olefin

Autorzy²² zwrócili uwagę na rolę dodatkowego liganda dokoordynowanego do katalizatora oraz na rolę elektroakceptorowych podstawników w strukturze kompleksu. Zarówno zamiana atomów chloru na wodór w części salicylidenowej katalizatora, jak i prowadzenie reakcji bez dodatkowego liganda (lub z innym niż Ph_3PO , np. DMF, DMSO, N-tlenek pirydyny) odbijało się negatywnie zarówno na szybkości, jak i na stereochemicznym wyniku reakcji. Próba przeprowadzenia reakcji w wersji katalitycznej (10 mol% kompleksu II) zaowocowała jedynie nieznacznym spadkiem indukcji asymetrycznej (z 83% do 77% ee), gdy użyto jodozobenzenu jako stechiometrycznego utleniacza.^{28,29,30,31,32}

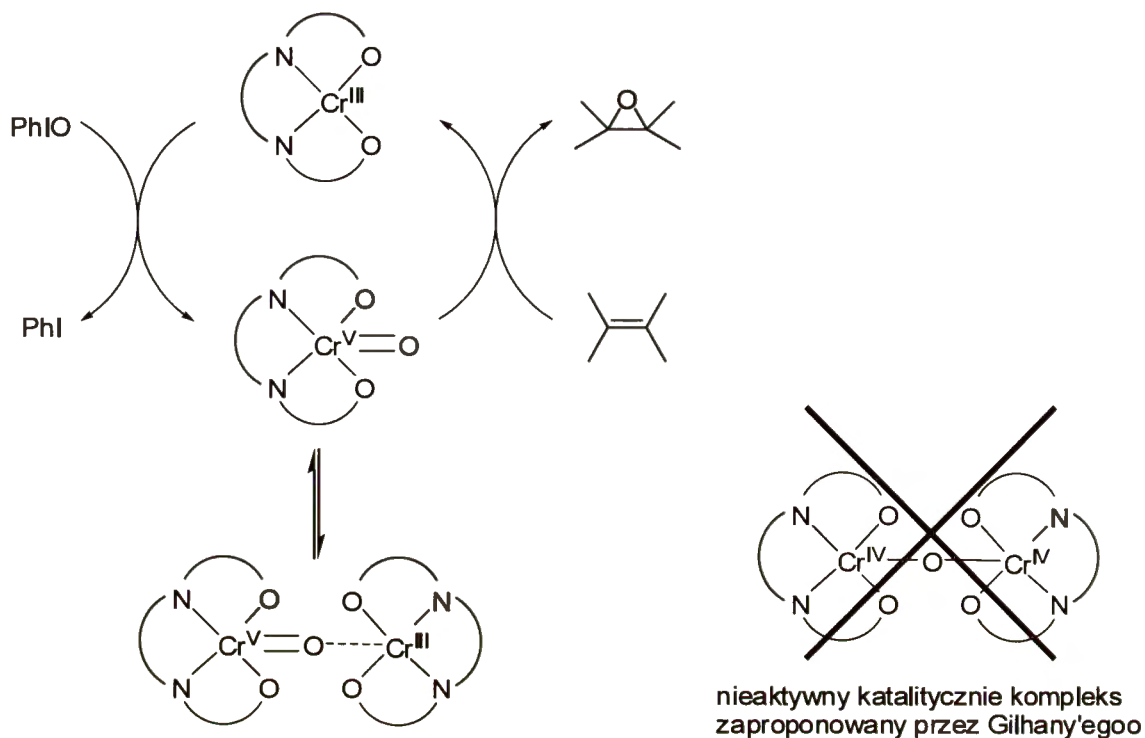
W serii kolejnych prac, badacze z grupy Gilheany'ego²⁸⁻³² skupili się na optymalizacji omawianej reakcji z udziałem olefiny **5**, pod kątem struktury katalizatora, a szczególnie wpływu podstawników w części salicylidenowej kompleksu na stereochemiczny przebieg reakcji. Najefektywniejszymi katalizatorami okazały się kompleksy posiadające podstawniki elektronoakceptorowe w pozycji 3; najlepszy wynik uzyskano dla kompleksów III i IV (Rysunek 3), podstawionych w pozycji 3 grupą trifluorometylową – odpowiednio wydajności 45% i 23% i nadmiary enancjomeryczne 92% i 94% ee.²⁸ W omawianych przypadkach, przeciwnie niż dla reakcji katalizowanych kompleksami manganu, wymagania steryczne podstawnika wydają się nie mieć większego znaczenia. Kompleksy podstawione fluorem i podstawnikiem *t*-butylowym wykazują podobną selektywność. Obecność podstawnika w pozycji 6 pozytywnie wpływa na wyniki reakcji, niestety jednak, efekty te nie są addytywne.³⁰ Podstawnik elektronoakceptorowy w pozycji 5, podnosi aktywność katalizatora, co manifestuje się krótszymi czasami reakcji i wyższymi wydajnościami, nieznacznie przy tym wpływając na stereochemię reakcji. Wprowadzenie jakiegokolwiek grupy w pozycję 4 skutkuje znacznym pogorszeniem uzyskiwanych rezultatów.³⁰

stopniu wpływa na wynik reakcji. Mimo przetestowania pokaźnej liczby ligandów (głównie tlenków fosfin), nie udało się autorom znaleźć dodatku lepszego od tlenku trifenylfosfiny. Pozytywny wpływ liganda nieznacznie spada ze wzrostem jego wymagań sterycznych, podczas gdy jego struktura elektronowa nie ma istotnego wpływu.

Przeprowadzenie dyskutowanej reakcji epoksydacji *E*- β -metylostyrenu **5** w wersji katalitycznej, z użyciem 10% molowych kompleksu **III**, skutkowało spadkiem stereoselektywności reakcji (z 92% do 82% ee) i, o dziwo, wzrostem wydajności z 44% do 77%.²⁹ Zastosowanie roztworu podchlorynu sodowego, zamiast jodozobenzenu, jako zewnętrznego utleniacza, dawało dużo słabsze wyniki – 21% ee przy wydajności 33%. Ciekawym jest jednak fakt, iż uzyskiwany produkt miał w tym przypadku przeciwną konfigurację absolutną niż w reakcji prowadzonej z użyciem jodozobenzenu. Wobec braku typowego dla kompleksu chromu(V) zielonego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej, autorzy skwitowali tę obserwację stwierdzeniem, że wynik sugeruje inną ścieżkę reakcji i nie wrócili do tej zastanawiającej kwestii w licznych późniejszych pracach. Zastosowanie innych utleniaczy, takich jak nadtlenek wodoru lub wodoronadsiarczan tributyloamoniowy, skutkowało powstawaniem jedynie śladów racemicznego produktu.

Wspomniany, na początku poprzedniego akapitu, wzrost wydajności reakcji w wersji katalitycznej, w porównaniu z wariantem stechiometrycznym, skłonił autorów do bardziej szczegółowego przyjrzenia się tej reakcji.²⁹ Zauważyli oni, że użycie w reakcji prowadzonej w wersji stechiometrycznej, nadmiaru jodozobenzenu poprawia wydajność reakcji. Przeciwnie, dodatek odpowiedniego kompleksu chromu(III), który wchodzi w reakcje z katalizatorem **III**, z szybkością porównywalną do szybkości epoksydacji substratu, znacznie obniża wydajność. Na tej podstawie autorzy wysnuli wniosek, że w wersji katalitycznej powstający w reakcji kompleks chromu(III) utleniany jest z powrotem do kompleksu chromu(V) **III**, podczas gdy w wersji stechiometrycznej, reaguje z kompleksem **III** tworząc, analogicznie jak w reakcjach z udziałem kompleksów manganu, dimeryczny mostkowy kompleks chromu(IV) – produkt dysproporcjonowania. Autorzy wykluczyli również degradację kompleksu (np. utlenienie liganda) pokazując, że odzyskany z reakcji i użyty ponownie kompleks **III** nie wykazuje pogorszenia właściwości katalitycznych.

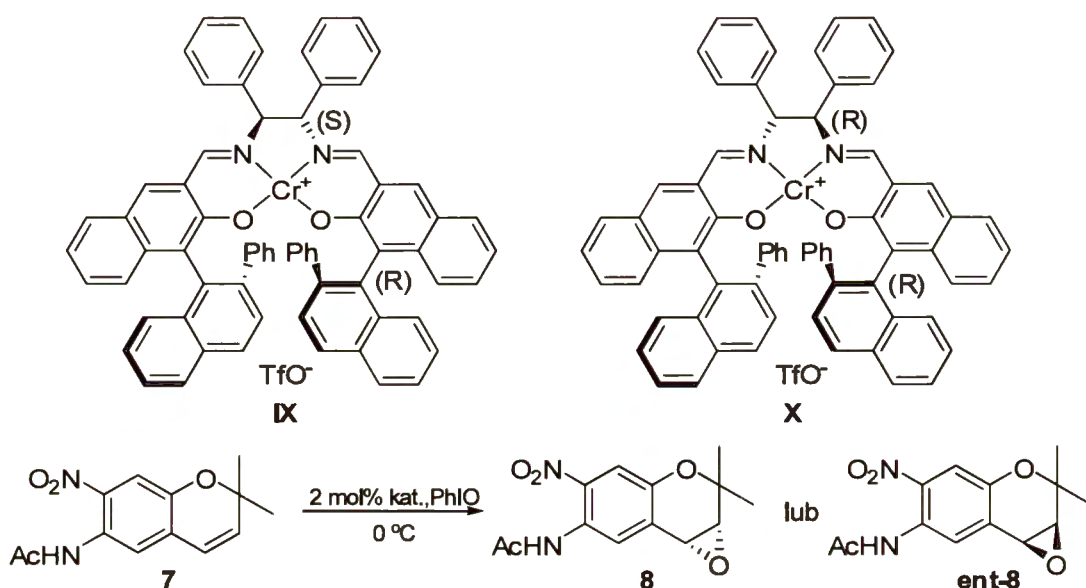
Na podstawie bardzo wnikliwych badań spektroskopowych, Bryliakov i współpracownicy⁴⁰ doszli do wniosku, że produkt reakcji kompleksów chromu(III) i (V) nie jest w istocie symetrycznym indywiduum chromu(IV), lecz dwucentrowym kompleksem zawierającym atomy metalu na różnych stopniach utlenienia. Badacze zasugerowali, że taki dwucentrowy kompleks pozostaje w równowadze z aktywnym w reakcji epoksydacji kompleksem chromu(V), stanowiąc rezerwuar katalizatora pozostającego w nieaktywnej formie (Schemat 3).



Schemat 3. Mechanizm epoksydacji według Bryliakowa⁴⁰

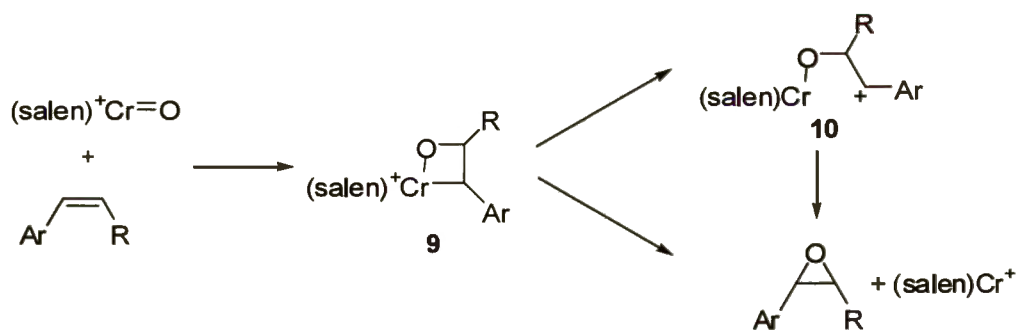
Bardziej wnikliwe, zarówno teoretyczne jak i doświadczalne, badania mechanizmu reakcji pochodzące z grupy Gilhany'ego,⁴¹ doprowadziły do wniosku, że katalizowana kompleksami chromu epoksydacja jest procesem wieloetapowym. Jako najbardziej prawdopodobny związek pośredni autorzy wskazali dokoordynowany do katalizatora rodnik β -alkoksylowy. Biorąc pod uwagę porównywalne trwałości wspomnianego związku pośredniego w stanie dubletowym i kwartetowym, konieczna zmiana stanu spinowego w czasie reakcji wydaje się najbardziej prawdopodobna na tym właśnie etapie reakcji. Autorzy zwrócili również uwagę na dużo niższą barierę aktywacji pierwszego etapu reakcji, przebiegającej z dokoordynowanym dodatkowym ligandem, oraz znaczące różnice w geometrii stanów przejściowych, co dobrze zgadza się z wynikami eksperymentalnymi.

Opracowane w zespole Katsukiego⁴² chromowe katalizatory salenowe drugiej generacji (IX i X) dawały w epoksydacji olefin znacznie gorsze rezultaty niż ich manganowe odpowiedniki. Na przykład, w katalizowanej kompleksem IX epoksydacji pochodnej chromenu 7, prowadzonej w acetonitrylu z dodatkiem tlenku pirydyny, otrzymano pożądany produkt 8 z bardzo niską wydajnością i przeciętnym nadmiarem enancjomerycznym (42% ee), podczas gdy zastosowanie odpowiedniego kompleksu manganowego prowadzi do uzyskania produktu z dobrą wydajnością (73%) i doskonałym nadmiarem enancjomerycznym (98% ee) (Schemat 4).



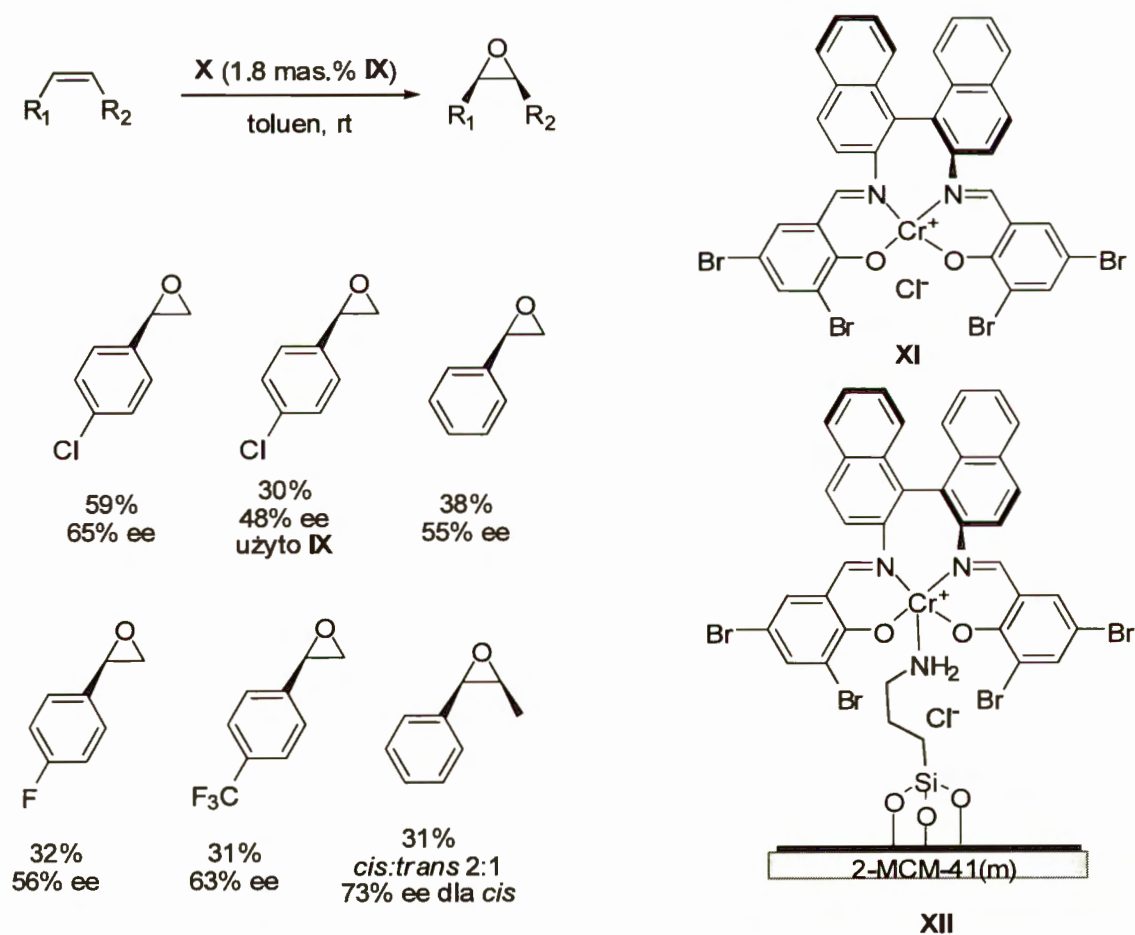
Schemat 4. Katalizowana kompleksami IX i X epoksydacja olefin

Ciekawym jest jednak fakt, że przeprowadzenie katalizowanej kompleksem IX reakcji epoksydacji 7 w toluenie skutkuje otrzymaniem produktu o przeciwnej konfiguracji **ent-8**, ze średnią stereoselektywnością (46% ee), podczas gdy kompleks manganowy daje rezultat praktycznie identyczny, jak dla reakcji prowadzonej w acetonitrylu (główny produkt to 8 a nie **ent-8**). Podobny profil reaktywności, tyle że z nieco wyższymi enancjoselektywnościami, charakteryzuje diastereomeryczny kompleks X. Wyjaśnienia tego dziwnego faktu upatrują autorzy w dwóch konkurencyjnych ścieżkach reakcji, przebiegającej przez stadium metalaoksetanu 9 (Schemat 5).⁴² Według badaczy, w polarnych rozpuszczalnikach reakcja przebiega przez dobrze stabilizowany w takim środowisku kationowy związek pośredni 10, podczas gdy w niepolarnym medium, preferowane jest bezpośrednie przegrupowanie 9, prowadzące do kompleksu epoksydu.



Schemat 5. Mechanizm katalizowanej salenowymi kompleksami chromu epoksydacji olefin według Katsukiego⁴²

Immobilizacja, w modyfikowanym porowatym krzemianie MCM-41, chromowego kompleksu **XI** o strukturze opartej o osiowo chiralną diaminę, prowadziła do kompleksu **XII**, który w reakcjach epoksydacji wykazywał umiarkowane enancjoselektywności (Schemat 6).⁴³ Ciekawy jest jednak fakt, iż immobilizowany kompleks **XII** okazał się aktywniejszym i bardziej selektywnym katalizatorem niż jego homogeniczny odpowiednik **XI**. Ponadto, reakcje katalizowane immobilizowanym kompleksem **XII** okazały się dużo mniej wrażliwe na zmianę temperatury ich prowadzenia, niż katalizowane kompleksem **XI** warianty homogeniczne – obniżenie temperatury z 20°C do 0°C tylko nieznacznie poprawiało rezultat reakcji katalizowanej immobilizowanym kompleksem **XII** (wydajność z 59% do 61% i enancjoselektywność z 56% do 67% ee), podczas gdy znacznie polepszyło wyniki reakcji katalizowanej homogenicznym kompleksem **XI** (wydajność z 30% do 48% i enancjoselektywność z 48% do 63% ee).

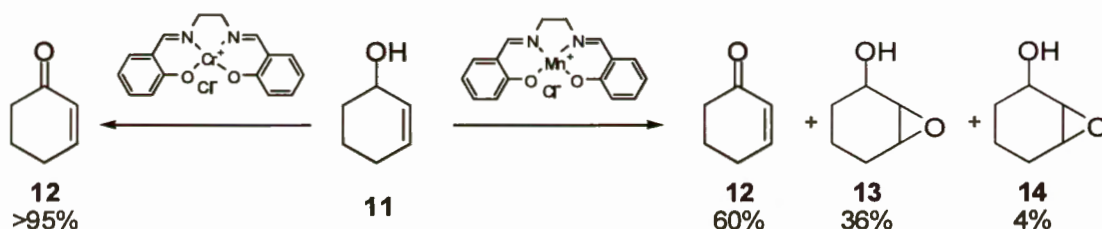


Schemat 6. Wyniki epoksydacji olefin katalizowanej immobilizowanym kompleksem **XII**

2.2.2. Inne katalizowane salenowymi kompleksami chromu reakcje utleniania

Choć problematyka achiralnych katalizatorów nie jest zasadniczym tematem niniejszego opracowania, wydaje się celowym wspomnienie o innych reakcjach utleniania katalizowanych kompleksami chromu. Salenowe kompleksy chromu stosowano między innymi jako

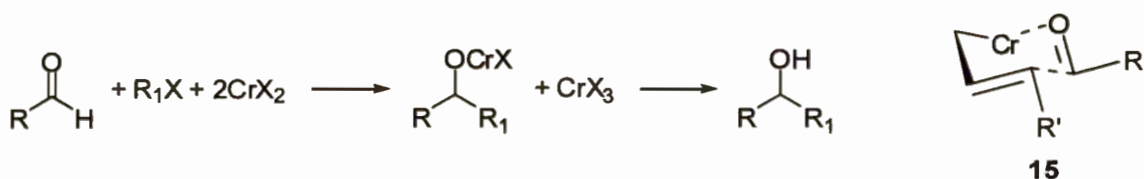
katalizatory utleniania sulfidów do odpowiednich sulfotlenków.⁴⁴ Do tej pory nie pojawiły się jednak żadne doniesienia na temat asymetrycznego wariantu tej reakcji, mimo że w podobnych procesach, z powodzeniem zastosowano chiralne salenowe kompleksy manganu i rutenu jako katalizatory.⁴⁵ Innym tego przykładem jest zastosowanie salenowych kompleksów chromowych jako chemoselektywnych katalizatorów utleniania alkoholi benzytowych do odpowiednich związków karbonylowych.⁴⁶ W analogicznej reakcji utleniania alkoholi allilowych (np. **11**), kompleks chromowy prowadzi do otrzymania α,β -nienasyconego ketonu **12** jako jedyne produktu (Schemat 7).⁴⁷ Zastosowanie kompleksu manganowego prowadzi z kolei do otrzymania mieszaniny związku **12** – produktu utlenienia alkoholi oraz **13** i **14** – produktów jego epoksydacji. Również w przypadku utleniania alkoholi nie opracowano jeszcze wariantu asymetrycznego kinetycznego rozdziału drugorzędowych alkoholi allilowych i benzytowych.



Schemat 7. Reaktywność alkoholu allilowego **11** w reakcjach utleniania, katalizowanych salenowymi kompleksami chromu i manganu

2.2.3. Reakcja Nozaki'ego-Hiyamy-Kishi'ego (NHK)

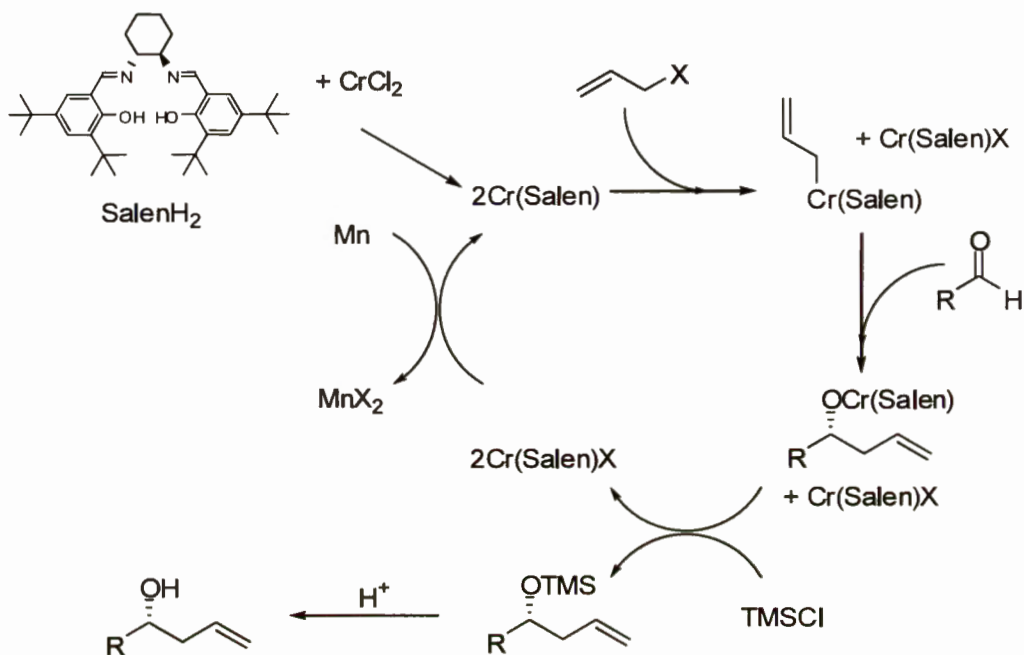
Odkryte w połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku, przebiegające w łagodnych warunkach i promowane solami chromu(II), sprzęganie halogenków allilowych, arylowch oraz winylowych, cechuje się wysoką chemoselektywnością względem aldehydów (Schemat 8). W przypadku reakcji γ -podstawionych halogenków allilowych, transformacja ta jest również wysoce *anti*-selektywna, co tłumaczy się cyklicznym stanem przejściowym **15**, typu Zimmermanna-Traxlera. Podstawową wadą reakcji NHK jest konieczność stosowania toksycznych soli chromu, w co najmniej stechiometrycznych ilościach.



Schemat 8. Mechanizm reakcji Nozaki'ego-Hiyamy-Kishi'ego

Niedogodność tę rozwiązał Fürstner,⁴⁸ w połowie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, stosując katalityczną ilość toksycznego halogenku chromu w połączeniu z użyciem nadmiaru manganu, jako stechiometrycznego reduktora oraz nadmiaru chlorku trimetylosililowego, w roli odczynnika ułatwiającego rozkład alkoholanu chromu i tym samym odtworzenie katalizatora. Zaledwie kilka lat później, Cozzi i Umani-Ronch⁴⁹ i zaprezentowali

katalityczną, enancjoselektywną wersję reakcji NHK halogenków allilowych z aldehydami, stosując salenowy kompleks chromu jako katalizator (Schemat 9).



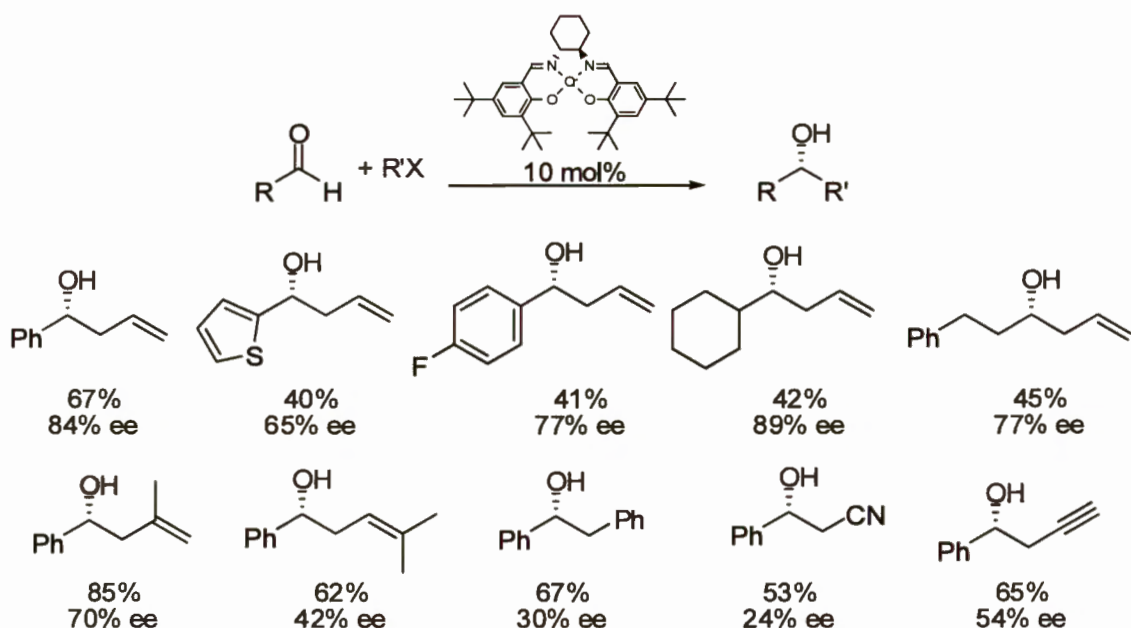
Schemat 9. Ogólny mechanizm reakcji NHK na przykładzie reakcji katalizowanej kompleksami salenowymi

Reakcja ta okazała się niezwykle wrażliwa, zarówno na warunki jej prowadzenia, jak i na pochodzenie reagentów.* Użycie acetonitrylu jako rozpuszczalnika (zminimalizowanie udziału reakcji ubocznych, np. sprzęgania pinakolinowego dominującego dla reakcji prowadzonej w tetrahydrofuranie), jak również dodatek aminy podczas generowania katalizatora (celem związania HCl), okazało się sprawami kluczowymi dla uzyskania zadowalających wyników. W celu uniknięcia manipulowania wrażliwym chlorkiem chromu(II), autorzy zaproponowali również ulepszoną procedurę, w której otrzymuje się go *in situ*, w wyniku redukcji chlorku chromu(III) manganem.⁴⁹

Najlepsze rezultaty (84% ee) w modelowej reakcji halogenku allilu z benzaldehydem otrzymano stosując chlorek allilu. Użycie odpowiedniego jodku prowadziło do otrzymania produktu w postaci mieszaniny racemicznej, co autorzy tłumaczą możliwością bezpośredniej reakcji z manganem, skutkującej wytworzeniem achiralnego odczynnika allilującego. W reakcji chlorku allilu z różnymi aldehydami, zarówno aromatycznymi jak i alifatycznymi, alkohole homoallilowe powstawały z enancjoselektywnościami w zakresie 65-89% ee i wydajnościami w granicach 50% (Schemat 10).

* Z rozmowy z jednym z autorów pracy wynikało, że zastosowanie manganu, pochodzącego od różnych dostawców, ma wpływ na uzyskiwane wyniki.



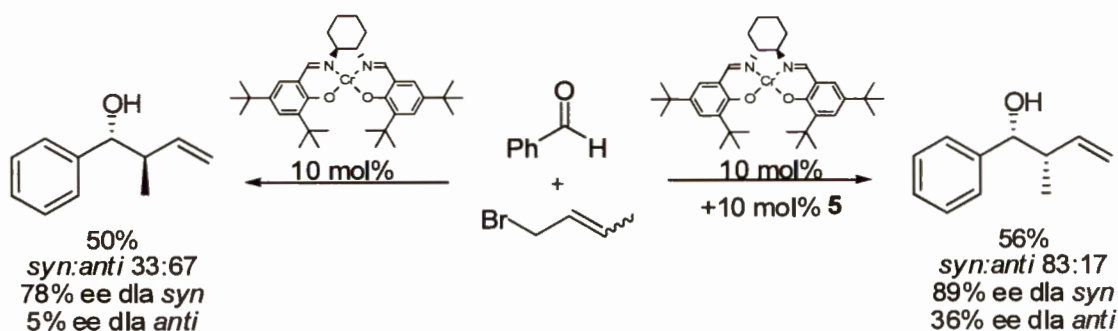


Schemat 10. Wyniki reakcji NHK, katalizowana salenowymi kompleksami chromu

W serii kolejnych publikacji, ci sami autorzy zaprezentowali zakres stosowności opracowanej metodologii pod kątem użycia różnorodnych halogenków. Zarówno chloroacetonitryl jak i chlorki benzylu⁵⁰ i propargilu^{50,51} prowadziły do odpowiednich produktów z selektywnościami znacznie niższymi niż halogenki typu allilowego (Schemat 10).^{50,52,53}

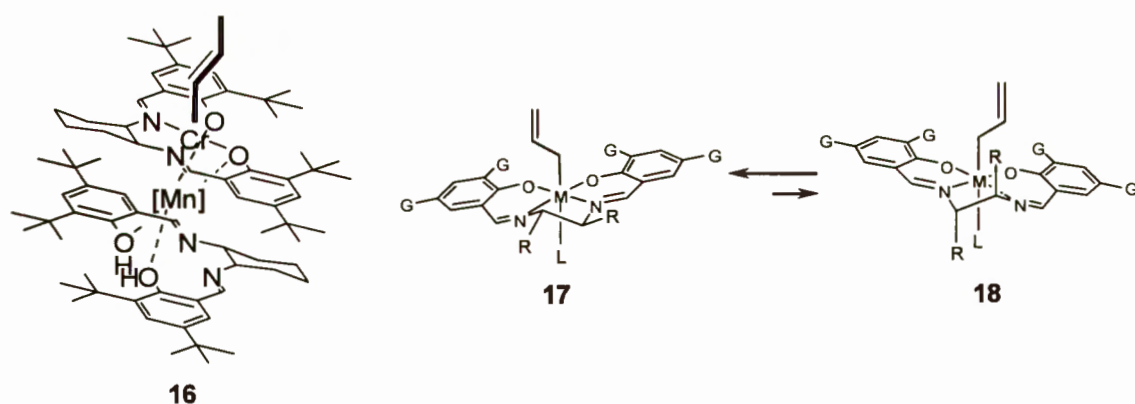
Interesująco przedstawia się kwestia diastereoselektywności tej reakcji (Schemat 11).⁵³ Reakcja benzaldehydu z bromkiem krotylu, prowadzona w standardowych warunkach, wykazuje tylko umiarkowaną *anti*-selektywność (*syn:anti* = 1:2). Co ciekawe, dodatek wolnego liganda salenowego **5** „przełącza” diastereoselektywność w kierunku izomeru *syn* jako głównego produktu. Optymalne okazało się użycie jednego ekwiwalenta liganda względem katalizatora (*syn:anti* = 87:13), podczas gdy dodatek większej ilości liganda powoduje spadek selektywności.

Nietypową dla reakcji NHK *syn*-selektywność wyjaśnili autorzy acyklicznym stanem przejściowym, w którym aldehyd jest dokoordynowany do salenowego kompleksu chromu lub powstającej w reakcji soli manganu.⁵³ Wyjaśnienie to nie mówi jednak nic o roli dodanego liganda. Dodatek achiralnego, wywodzącego się z etylenodiaminy, liganda salenowego prowadziło do diastereoselektywności podobnej jak w przypadku reakcji prowadzonej bez żadnego dodatku, tyle że ze znacznie niższą enancjoselektywnością. Szkoda jednak, że autorzy nie pokazali wpływu dodatku liganda o przeciwnej konfiguracji.



Schemat 11. Diastereoselektywność reakcji NHK

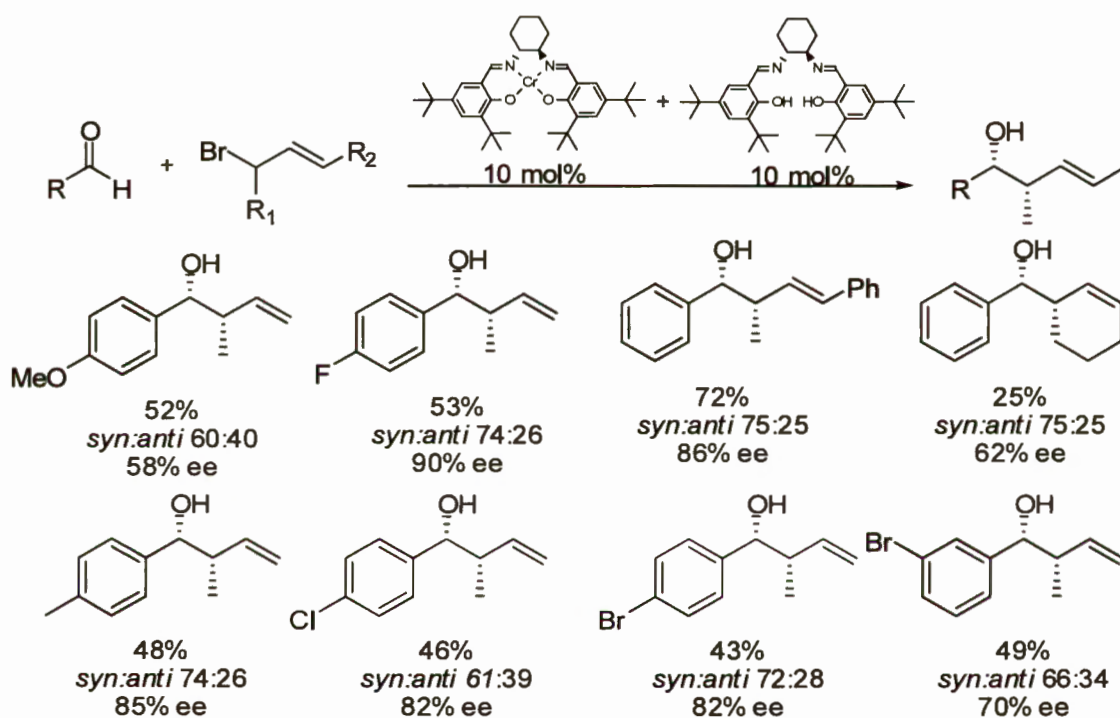
Jeśli chodzi o rolę liganda, badacze ci⁵³ stwierdzają, że uczestniczy on w rodzaju supramolekularnego chiralnego rozpoznania, tworząc z katalizatorem asocjat **16** (Schemat 12). Wykluczają oni oddziaływania typu wiązania wodorowego* i proponują zaangażowanie jonu manganu w stabilizację supramolekularnego tworzywa **16**, co skutkuje przesunięciem równowagi konformacyjnej między **17** i **18**. O ile koordynacja może zmienić geometrię kompleksu (np. pogłębiać konformację schodkową), nonsensowna wydaje się być spekulacja, jakoby tego typu supramolekularne oddziaływania miały przesunąć równowagę konformacyjną między **17** i **18**, zresztą w niesprecyzowanym kierunku. Z przyczyn czysto geometrycznych metalosalen, oparty o 1,2-diaminocykloheksan, nie może istnieć w konformacji **18**, gdyż wymagałoby to rozerwania pierścienia cykloheksanowego diaminy. Spekulacje, zwłaszcza ryzykowne, odgrywają często pozytywną rolę, skłaniając do dyskusji i głębszego zastanowienia się nad problemem; w tym jednak przypadku autorzy przesadzili z nieprzemyślanym „wrzuceniem do jednego worka” wszystkich hipotez związanych ze stereochemią reakcji katalizowanych kompleksami salenowymi.



Schemat 12. Rozważania mechanistyczne nad stereochemią katalizowanej salenowymi kompleksami chromu reakcji NHK

* Dodatek liganda zawierającego grupę metylową w miejsce fenolowego protonu, prowadził do wyniku zbliżonego, jak dla klasycznego liganda.

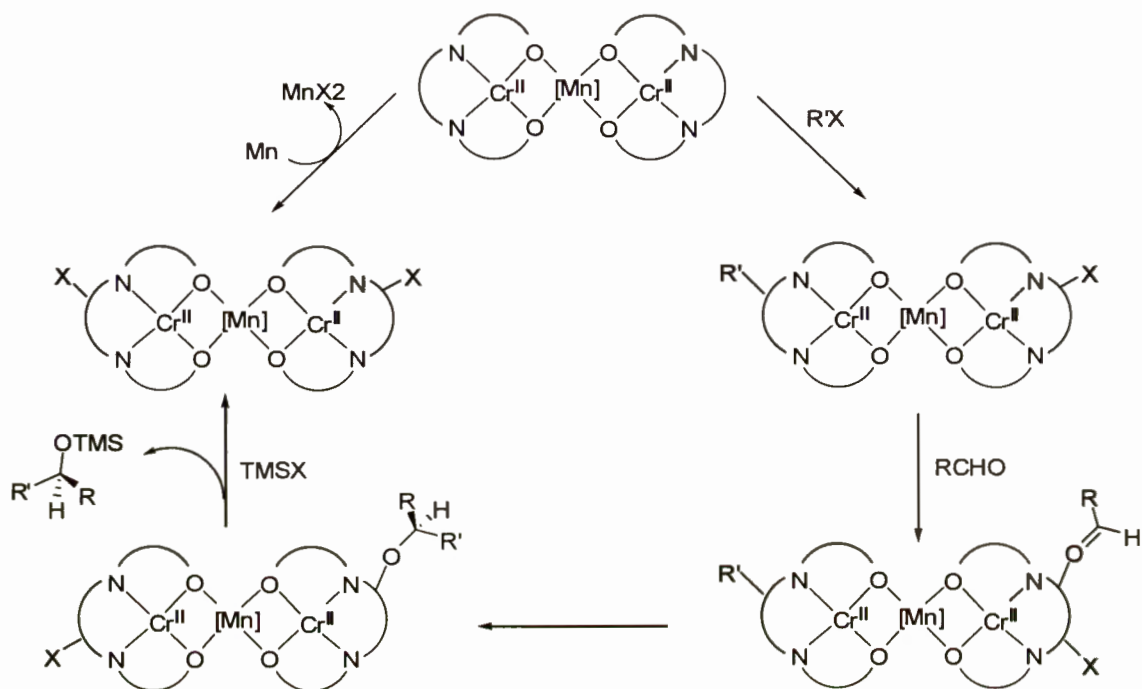
Zakres opracowanej metodologii *syn*-selektywnego sprzęgania pokazano zarówno na przykładzie reakcji różnych aldehydów (głównie aromatycznych) z bromkiem krotylu, jak i z dwoma innymi podstawionymi halogenkami allilowymi z benzaldehydem (Schemat 13).⁵³ Próba podsumowania zaprezentowanych poniżej wyników, prowadzi do wniosku, że na ogół uzyskiwano pożądane produkty z raczej umiarkowanymi wydajnościami i z diastereoselektywnościami oraz dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi dla głównego produktu. Czystości optyczne powstającego w niedomiarze izomeru *anti* nie przekraczały jednak 30% ee.



Schemat 13. Wyniki reakcji NHK z podstawionymi halogenkami allilowymi

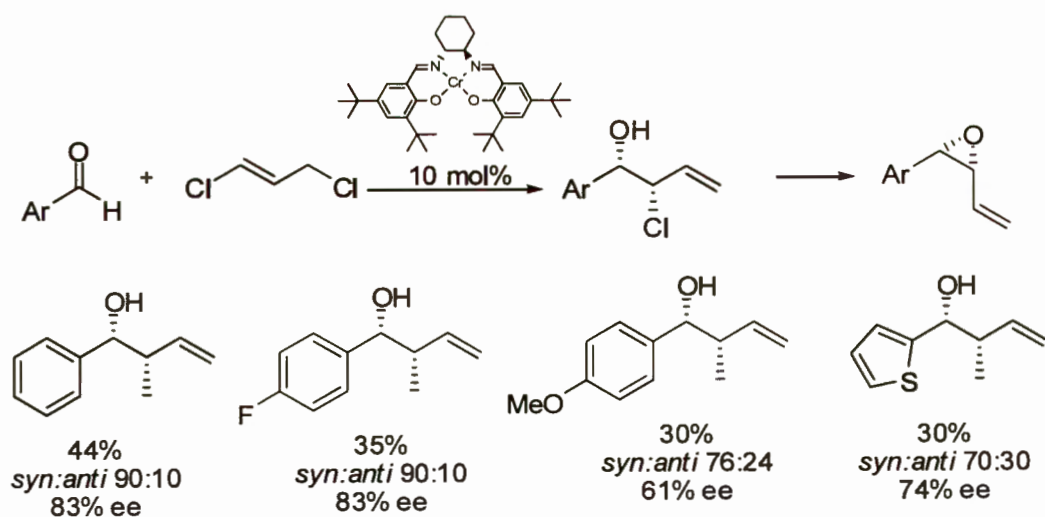
Dalsze szczegółowe badania mechanizmu pokazały, że reakcja jest drugiego rzędu względem katalizatora i charakteryzuje się ujemnym efektem nieliniowym. Ponadto, diastereoselektywność reakcji silnie maleje ze spadkiem stężenia katalizatora. Fakty te sugerują, iż w etapie determinującym zarówno selektywność jak i szybkość całego procesu uczestniczą dwie cząsteczki katalizatora. Autorzy uważają, iż tworzą się dimery (lub agregaty wyższego rzędu) salenowych kompleksów chromu, z których jeden pełni rolę donora grupy allilowej a drugi aktywuje cząsteczkę aldehydu na zasadzie oddziaływań kwas-zasada Lewisa (Schemat 14). Zwracają oni również uwagę na fakt, że powstające w reakcji jony manganu, koordynując do atomów tlenu katalizatora, odpowiedzialne są za procesy agregacji. Szkoda, że nie zostały przeprowadzone reakcje stechiometryczne (względem katalizatora) w obecności i nieobecności

soli manganu, w celu potwierdzenia postawionej hipotezy. Co więcej, w ogóle nie jest brana pod uwagę możliwość utworzenia się salenowego kompleksu manganu.



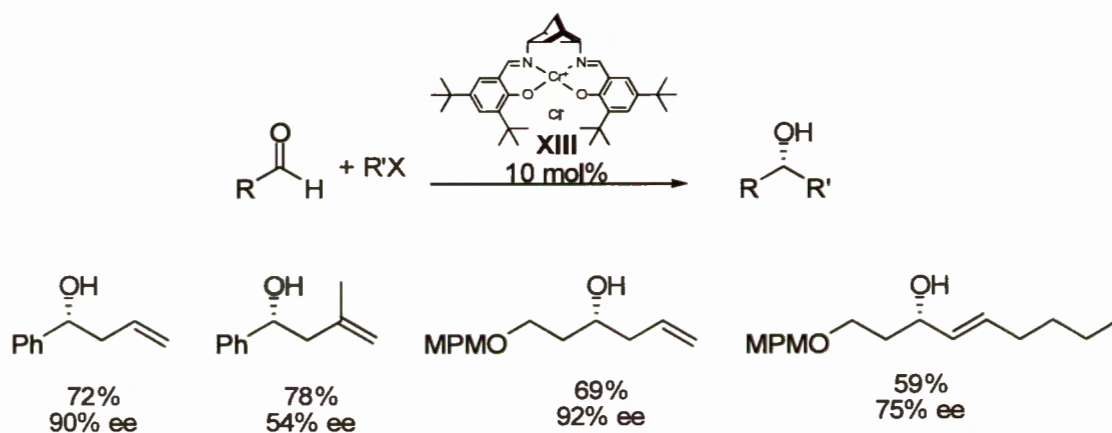
Schemat 14. Mechanizm katalizowanej salenowymi kompleksami chromu reakcji NHK

Na szczególną uwagę, z punktu widzenia syntezy organicznej, zasługuje sprzężanie 1,3-dichloropropenu z aldehydami, które prowadzi do chlorohydrin – prekursorów optycznie czynnych epoksydów winylowych (Schemat 15).⁵² Uzyskane, dochodzące do 44%, wydajności nie są jednak imponujące, a i stereoselektywności (*syn:anti* = 7:3-9:1, 61-83% ee dla izomeru *syn*) określić można jako umiarkowane.



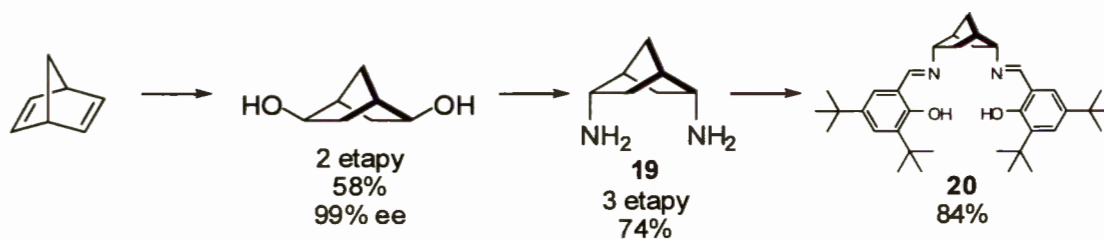
Schemat 15. Sprzężanie aldehydów aromatycznych z 1,3-dichloropropenem

Kilka lat temu Berkessel⁵⁴ otrzymał i zastosował jako katalizator omawianej reakcji NHK kompleks **XIII** oparty o *endo-endo*-2,5-diaminonorborman (DIANANE) (Schemat 16). Uzyskane w reakcji z niepodstawionymi halogenkami allilowymi wyniki przewyższyły te, uzyskane przez Cozzi'ego ze współpracownikami z użyciem klasycznego kompleksu Jacobsena **I** – w reakcji z benzaldehydem (enantyoselektywność 90% ee, przy wydajności 72% vs. 84% ee, przy wydajności 67%). Biorąc pod uwagę niezbyt imponujące wyniki w reakcji z rozgałęzionym halogenkiem allilowym, jak również słabą dostępność* kompleksu **XIII**, modyfikacja ta mogłaby nie wydawać się godna uwagi. Autorzy pokazali jednak, że w przeciwieństwie do klasycznego kompleksu Jacobsena **I**, kompleks **XIII** skutecznie katalizuje reakcję jodków winylowych, dając pożądany produkt z akceptowalnymi nadmiarami enancjomerycznymi.



Schemat 16. Wyniki reakcji NHK, katalizowana kompleksem **XIII**

Niespełna rok później autorzy zaprezentowali dogodną metodę otrzymywania zarówno chiralnej diaminy **19** jak i liganda **20** – prekursora katalizatora **XIII** (Schemat 17).⁵⁵ Uniknięto dzięki temu konieczności rozdzielania racematu diaminy **19** z użyciem preparatywnych chiralnych kolumn HPLC.



Schemat 17. Synteza *endo-endo*-2,5-diaminonorbormanu **19** oraz liganda **20**

* Ligand salenowy oparty o DIANANE jest obecnie dostępny handlowo, lecz jego cena jest co najmniej wygórowana, żeby nie powiedzieć zaporowa.

Od czasu pierwszych prac Cozzi'ego⁴⁹ nad asymetrycznym wariantem reakcji NHK, opracowano wiele skutecznych układów katalitycznych dla enancjoselektywnej wersji tego procesu, co doskonale podsumowuje ogłoszony ostatnio artykuł przeglądowy.⁵⁶

2.3. Salenowe kompleksy chromu jako kwasy Lewisa

2.3.1. Otwieranie pierścieni epoksydowych nukleofilami

Asymetryczną transformację otwierania pierścienia epoksydowego nukleofilami można przeprowadzić w dwóch wariantach: desymetryzacji *mezo*-epoksydów lub rozdziału kinetycznego. W pierwszym przypadku substratami są achiralne związki o symetrii C_s , a więc posiadające płaszczyznę symetrii, które w reakcji z nukleofilami prowadzą do chiralnych produktów otwarcia pierścienia.

W przypadku rozdziału kinetycznego dwa enancjomery epoksydu reagują z nukleofilem z różnymi szybkościami, co skutkuje w miarę postępu reakcji wzbogaceniem mieszaniny w wolniej reagujący enancjomer. Z kolei, czystość enancjomeryczna produktu otwarcia pierścienia jest najwyższa na początku i maleje z rosnącym stopniem konwersji. Ze względu na zależność składu enancjomerycznego reagentów od stopnia konwersji, efektywność stereochemiczną procesu charakteryzuje współczynnik selektywności s , definiowany jako stosunek współczynników szybkości reakcji dla poszczególnych enancjomerów.⁵⁷ Współczynnik selektywności wiąże również stopień konwersji z czystością enancjomeryczną reagentów poniższym równaniem:

$$s = \frac{k}{k_{ent}} = \frac{\ln[(1-c)(1-ee)]}{\ln[(1-c)(1-ee)]},$$

gdzie k i k_{ent} są współczynnikami szybkości reakcji poszczególnych enancjomerów, c – stopniem konwersji, a ee – nadmiarem enancjomerycznym substratu. Podstawowym ograniczeniem procesów rozdziału kinetycznego jest ograniczenie teoretycznej wydajności reakcji do 50% w przypadku stosowania racemicznych substratów lub do wartości er dla substratów wzbogaconych w jeden z izomerów. Jeśli jednak w warunkach reakcji następuje wystarczająco szybka racemizacja substratu, możliwe jest przeprowadzenie tzw. dynamicznego rozdziału kinetycznego, co pozwala kontynuować reakcję aż do pełnej konwersji, a więc do przeprowadzenia obu enancjomerów substratu w jeden enancjomer produktu.

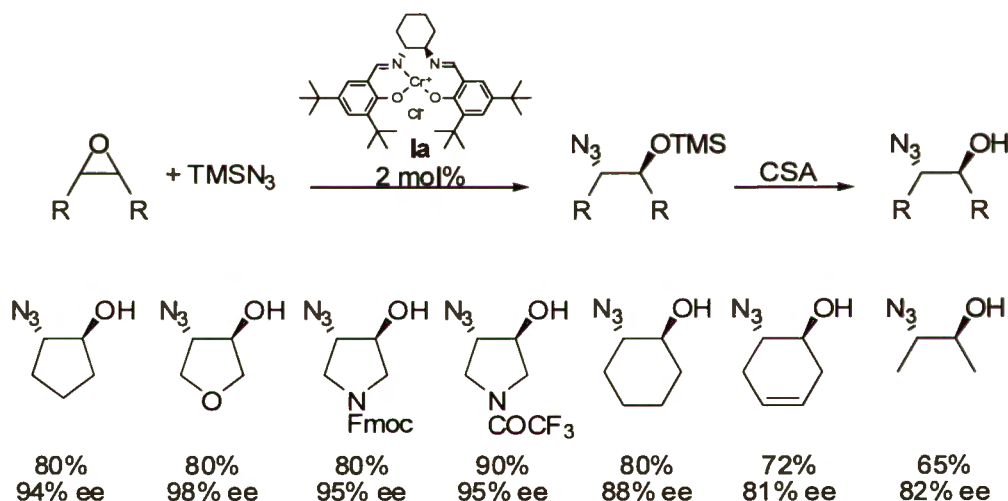
Szczególne zainteresowanie procesami rozdziału kinetycznego epoksydów wynikało pod koniec dwudziestego wieku z braku bezpośredniej, wysoce selektywnej i ogólnej metody ich syntezy w enancjomerycznie czystych formach, przy jednoczesnej dużej ich dostępności w formie racemicznej. Oba te wskazania dotyczą zwłaszcza terminalnych epoksydów.

Ostatnio ukazało się kilka artykułów przeglądowych, traktujących o asymetrycznych transformacjach epoksydów i dość szczegółowo podsumowujących aktualny stan wiedzy,

zarówno w dziedzinie rozdziału kinetycznego^{58,59} jak i desymetryzacji *mezo*-epoksydów.⁵⁸⁻⁶⁰ Temat ten pojawia się również w publikacjach omawiających zastosowanie kompleksów salenowych w katalizie asymetrycznej.¹⁰⁻¹³ Na początku tego milenium, Jacobsen⁶¹ podsumował również wkład swojego zespołu w zastosowanie salenowych kompleksów chromu i kobaltu w omawianych procesach.

2.3.1.1. Reakcje z nukleofilami azotowymi

W połowie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku Jacobsen pokazał, iż salenowy kompleks chromu(III) **Ia** jest doskonałym katalizatorem desymetryzacji *mezo*-epoksydów, z udziałem azydku trimetylosililowego jako nukleofila (Schemat 18).⁶² Był to pierwszy przypadek zastosowania kompleksów salenowych jako chiralnych kwasów Lewisa. Szczególnie dobrymi substratami w tej reakcji okazały się tlenki symetrycznych, pięciocłonowych cyklicznych olefin. Inne substraty dawały produkty z nieco niższymi, choć wciąż bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi.



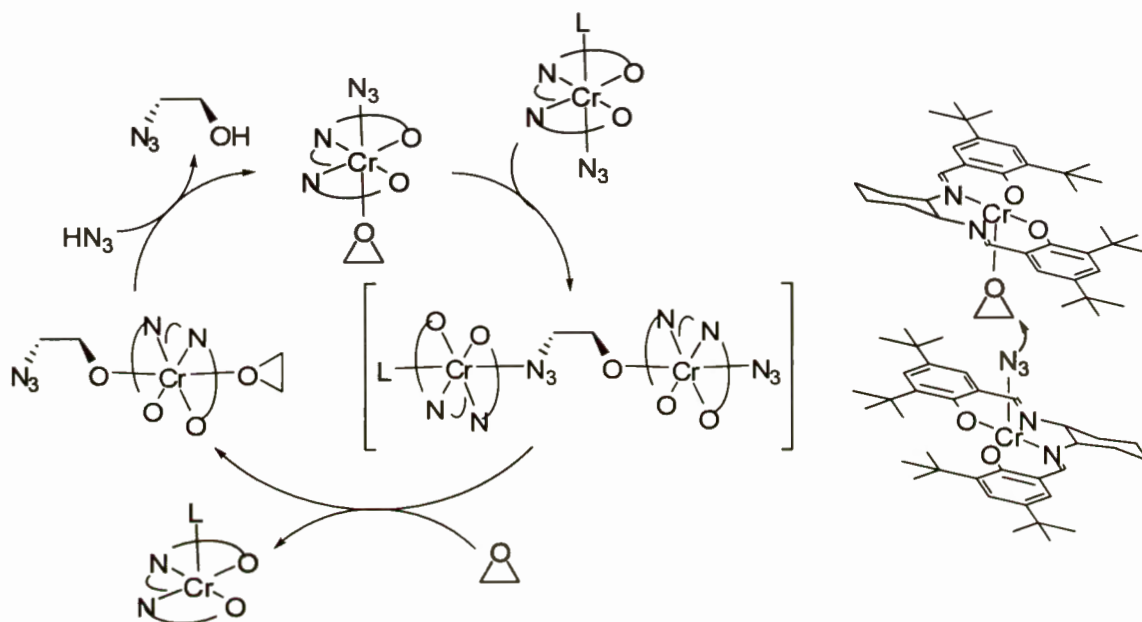
Schemat 18. Wyniki desymetryzacji *mezo*-epoksydów przy użyciu TMSN_3

Warto zauważyć, że reakcja ta doskonale biegnie bez rozpuszczalnika, a produkt można oddestylować, pozostawiając w naczyniu reakcyjnym jedynie katalizator. Daje to potencjalną możliwość odzyskiwania i ponownego użycia katalizatora, czego autorzy dowiedli prowadząc do 10 cykli reakcyjnych z użyciem tego samego katalizatora, bez zauważalnego spadku zarówno jego aktywności, jak i selektywności.⁶³

Wnikliwe badania kinetyki ujawniły, iż reakcja ta jest drugiego rzędu względem katalizatora. Ponadto, zastosowanie doskonale wysuszonego kompleksu **Ia*** skutkuje brakiem mierzalnej konwersji nawet po 24h; dopiero dodatek śladowych ilości wody lub azotowodoru

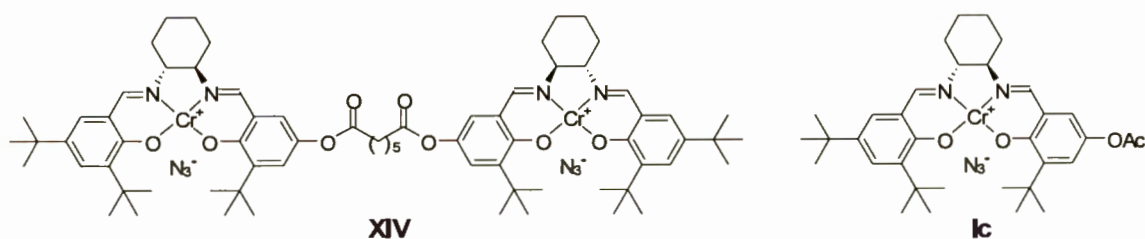
* Reakcje prowadzono z azeotropowo suszonym katalizatorem, bądź w obecności Cp_2ZrMe_2 – silnego środka suszącego

przywraca utraconą aktywność katalityczną. Autorzy postulują, że obecne w kompleksie **Ia** ślady wilgoci powodują hydrolizę azydku trimetylosililowego do azotowodoru, który w reakcji z **Ia** wytwarza właściwy katalizator **Ic**, zawierający skoordynowany jon azydkowy. Tak skoordynowany nukleofil reaguje z epoksydem aktywowanym na drodze koordynacji przez drugą cząsteczkę katalizatora (Schemat 19).



Schemat 19. Mechanizm katalizowanej kompleksem **I** desymetryzacji epoksydów jonami azydkowymi, według Jacobsena⁶³

Powyższa koncepcja doprowadziła do opracowania dwucentrowego, dimerycznego katalizatora **XIV** (Rysunek 5), wykazującego o dwa rzędy wielkości wyższą aktywność niż jego monomeryczny odpowiednik **Ic**, przy zachowaniu porównywalnych enancjoselektywności.⁶⁴ Analizując różne strategie połączenia jednostek salenowych (np. przez umieszczenie łącznika w części diaminowej kompleksu), autorzy doszli do wniosku, że w akcie reakcyjnym układają się one jak „głowa do ogona”, co ma kluczowe znaczenie dla uzyskania wysokiej selektywności reakcji.

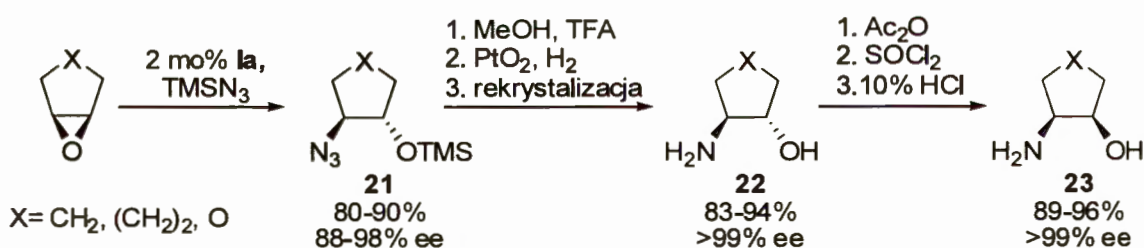


Rysunek 5.

Katalizowana kompleksem **Ia** reakcja desymetryzacji epoksydów azydkiem trimetylosililowym może być przeprowadzona w cieczach jonowych, opartych o kation 1-butylo-3-metyloimidazoliowy ([bmim][X]).⁶⁵ Kluczowym dla uzyskania wyników porównywalnych z otrzymanymi przy zastosowaniu oryginalnej procedury Jacobsena, okazał się dobór przeciwjonu. Najlepsze rezultaty uzyskano dla medium zawierającego aniony heksafluorofosforanowe lub heksafluoroantymonowe, otrzymując produkty otwarcia pierścienia epoksydowego tlenku cykloheksenu z nadmiarami enancjomerycznymi odpowiednio 94% i 87% ee i z wydajnościami rzędu 75%. Po wyekstrahowaniu produktu, katalizator pozostaje w fazie cieczy jonowej i może być ponownie użyty w kolejnej reakcji. Jediną wątpliwą zresztą, zaletą takiej procedury jest uniknięcie destylacji mieszaniny poreakcyjnej i zastąpienie jej kombinacją ekstrakcji i chromatografii, co nie wydaje się zbyt atrakcyjne.

Próby zastosowania katalizatorów immobilizowanych w porach zeolitów nie przyniosły niestety dobrych rezultatów, a otrzymywane wyniki były znacznie gorsze, zarówno pod względem wydajności, jak i selektywności.⁶⁶ Przyczyn niepowodzenia autorzy upatrują w obecności kwaśnych miejsc w strukturze zeolitu oraz innym w mechanizmie reakcji zachodzącej w porach materiału, w stosunku do przyjmowanego dla reakcji homogenicznej.

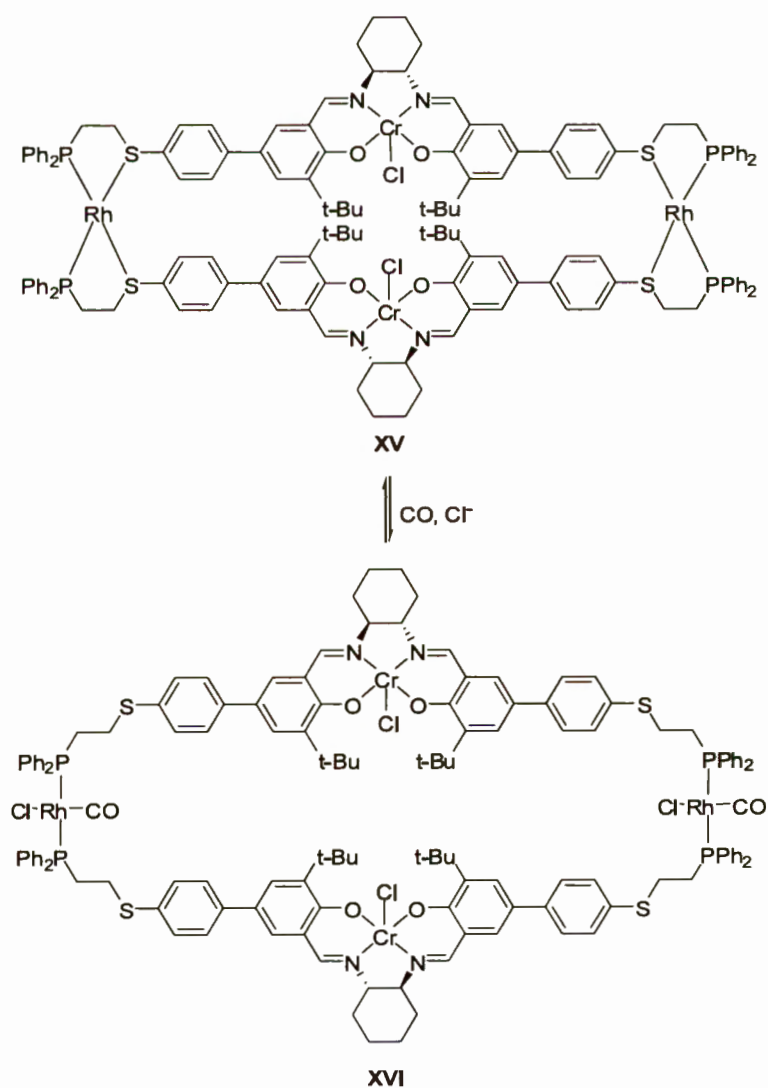
Produkty omówionych powyżej asymetrycznych transformacji otwarcia pierścienia epoksydowego azydkami (np. związek **21**) są prekursorami enancjomerycznie czystych 1,2-aminoalkoholi **22** i **23** – ważnych bloków budulcowych, użytecznych w syntezie związków naturalnych (Schemat 20).⁶⁷ Desililowanie i redukcja funkcji azydkowej związku **21**, otrzymanego w wyniku desymetryzacji odpowiednich *mezo*-epoksydów, prowadzone w jednym naczyniu, daje enancjomerycznie czysty *trans*-aminoalkohol **22** z doskonałą wydajnością po jednej krystalizacji. *Trans*-aminoalkohol **22** można, również z doskonałą wydajnością, przekształcić w odpowiedni *cis*-aminoalkohol **23**.



Schemat 20. Synteza enancjomerycznie czystych aminoalkoholi

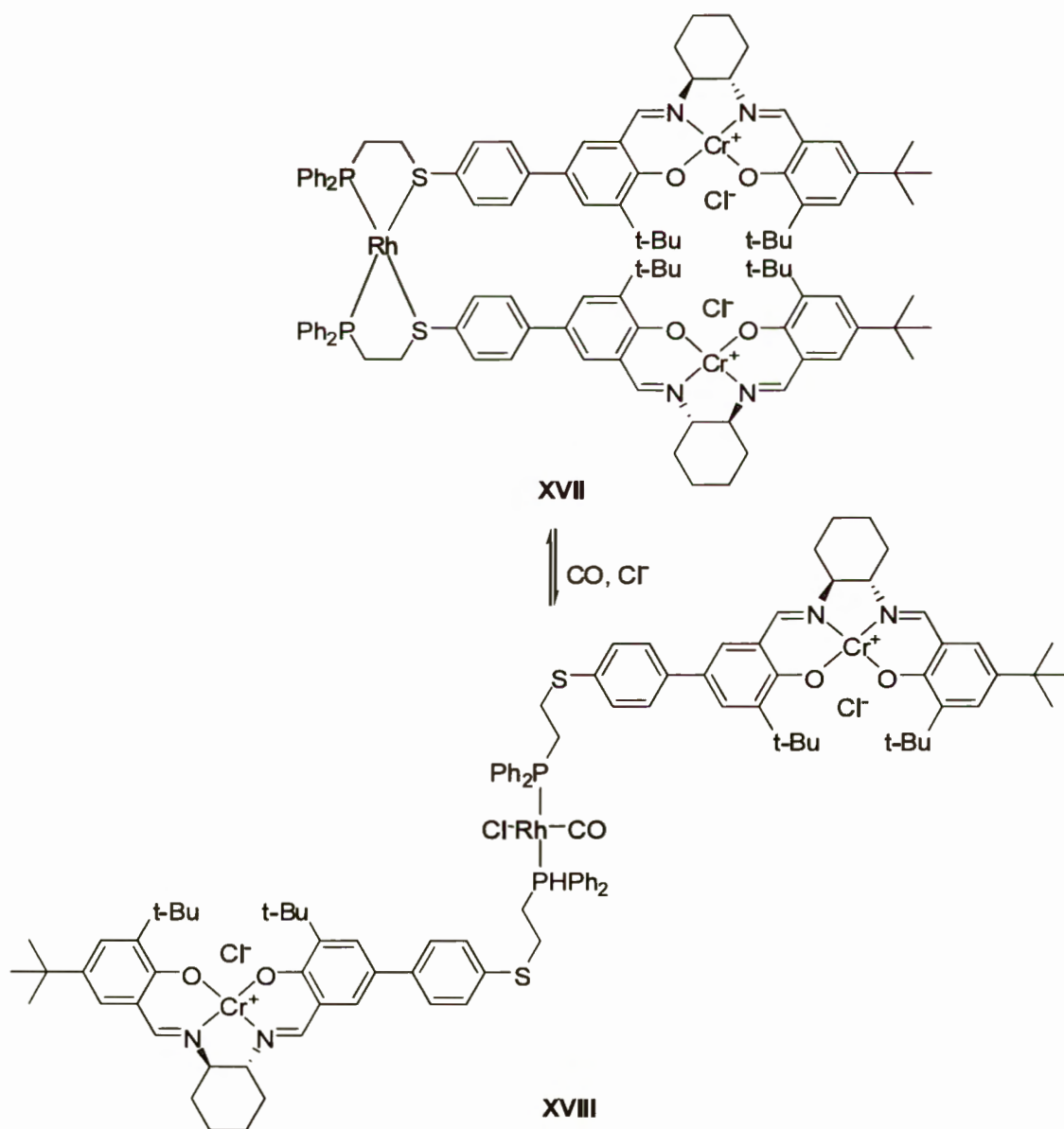
Czterocentrowy kompleks **XV** (Schemat 21) uosabia niezwykle ciekawy przypadek z pogranicza katalizy i chemii supramolekularnej, a mianowicie inspirowany enzymami katalizator allosteryczny.⁶⁸ Kompleks ten zawiera w swojej strukturze dwa centra katalityczne – jednostki salenowe oraz dwa oddalone centra regulacyjne – kompleksy rodu(I). Dokoordynowanie do centrum regulacyjnego małych cząsteczek, w tym przypadku tlenku

węgla i jonu chlorkowego, zmienia konformację całej molekuly i modyfikuje aktywność centrów katalitycznych. Katalizator w formie „otwartej” **XVI** wykazuje dwukrotnie wyższą aktywność w reakcji desymetryzacji tlenku cykloheksenu azydkiem trimetylosilu, niż w formie „zamkniętej” **XV** i ok. 20 razy wyższą niż klasyczny katalizator Jacobsena **Ia**. Nie jest to może wartość imponująca (w porównaniu do enzymów allosterycznych), lecz nie należy zapominać, że jest to pierwszy przykład sztucznego katalitycznego układu allosterycznego, przełączalnego przez koordynację małych cząsteczek do centrum regulacyjnego. Forma „otwarta” **XVI** katalizatora jest trwała tylko w roztworze i przechodzi ilościowo w formę „zamkniętą” **XV**, gdy rozpuszczalnik, a z nim i tlenek węgla, zostanie usunięty. Enancjoselektywność reakcji prowadzonej w benzonitylu wynosi 68% ee i jest znacznie wyższa od 12% ee uzyskiwanych w analogicznych warunkach dla klasycznego kompleksu **Ia**. Niestety, nie udało się przeprowadzić reakcji w rozpuszczalniku zapewniającym lepszą selektywność procesu, ze względu na problemy z rozpuszczalnością kompleksu.



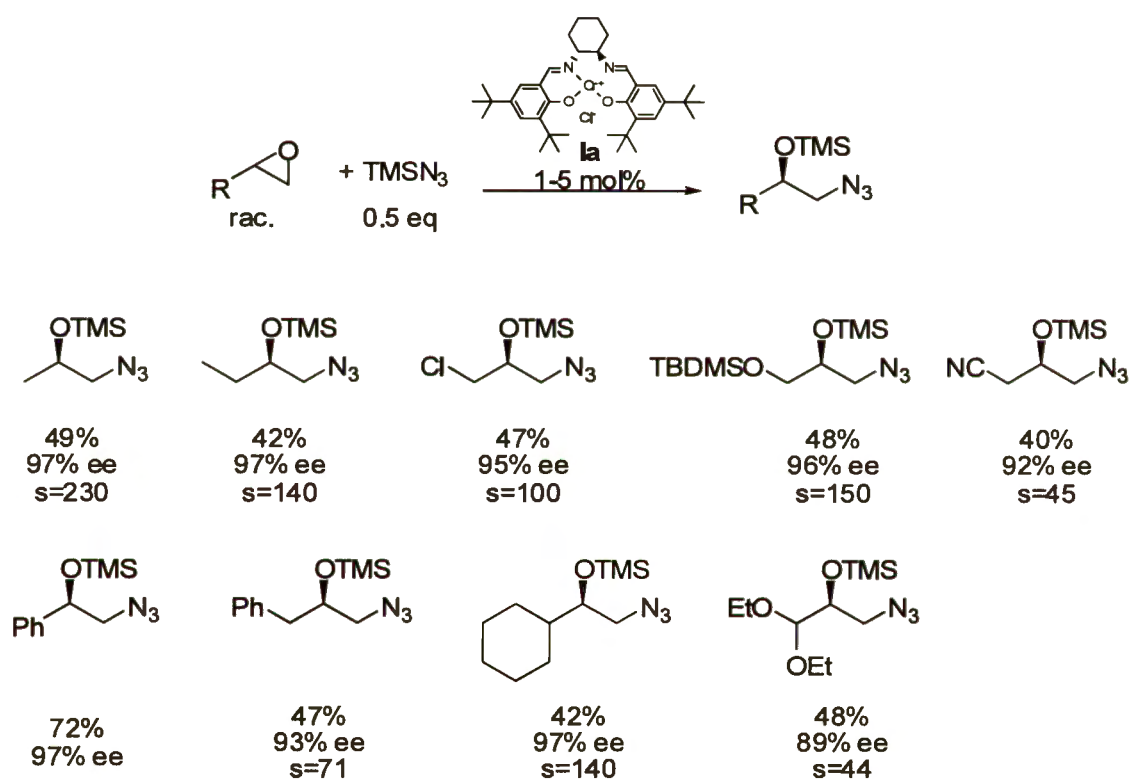
Schemat 21. Dwie formy **XV** i **XVI** allosterycznego, makrocyklicznego katalizatora

Problem słabej rozpuszczalności w większości rozpuszczalników organicznych i trudności związane z przełączaniem między dwoma formami: „otwartą” (aktywną) **XV** i „zamkniętą” (mniej aktywną) **XVI**, autorzy rozwiązali projektując katalizator **XVII** o architekturze pęsety (Schemat 22).⁶⁹ Kompleks **XVII** wykazywał rozpuszczalność w tetrahydrofuranie na tyle dużą, aby możliwym było przeprowadzenie reakcji w tym medium. Ponadto, przełączanie między bardziej selektywną formą „zamkniętą” **XVII**, a mniej selektywną „otwartą” **XVIII**, możliwe było w warunkach reakcji, w wyniku prostego przepuszczania tlenu węgla bądź gazu obojętnego (w celu usunięcia tlenu węgla) przez mieszaninę reakcyjną. Generalnie, im mniejsze było stężenie kompleksu, tym dobitniej manifestowały się różnice we właściwościach katalitycznych dwóch form kompleksu **XVII** i **XVIII**.



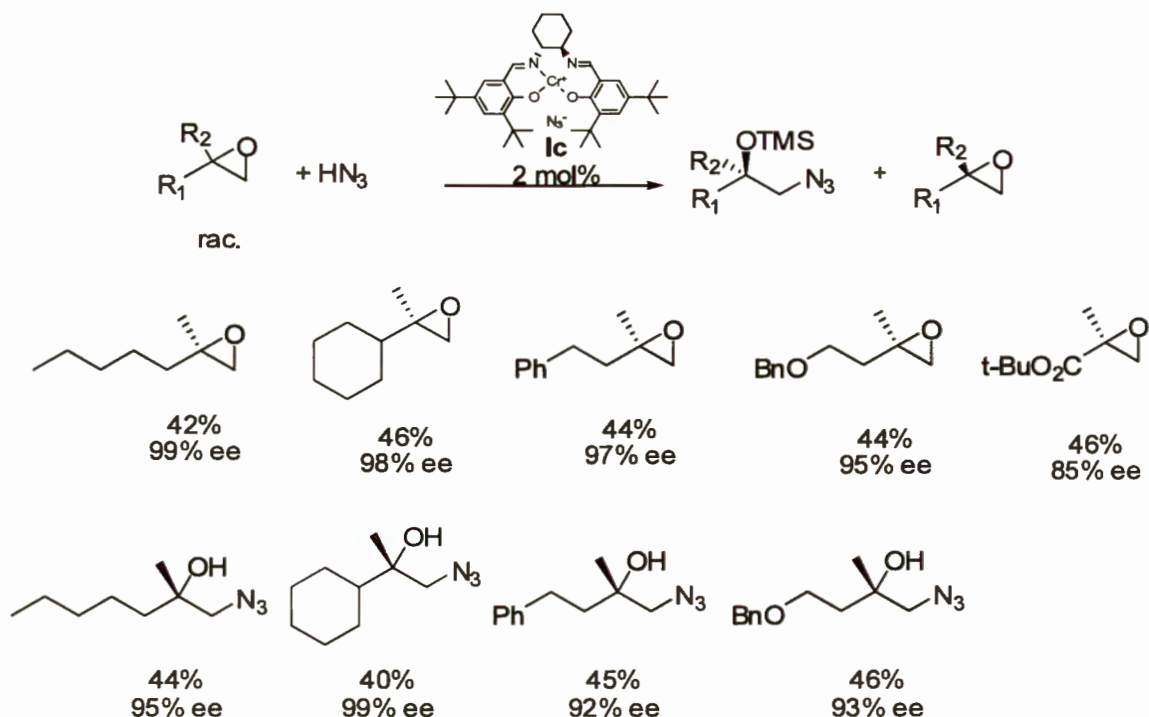
Schemat 22. Dwie formy **XVII** i **XVIII** allosterycznego katalizatora o architekturze pęsety

Klasyczny katalizator Jacobsena **1a** okazał się również wyjątkowo skuteczny w przypadku rozdziału kinetycznego terminalnych epoksydów.⁷⁰ Reakcje z azydkiem trimetylosililowym przebiegały ze współczynnikami selektywności w zakresie od 40 do 230, co przekłada się na wydajności w zakresie 40-49%, przy czystości enancjomerycznej produktu powyżej 90% ee. Późniejsze spostrzeżenie, że epichlorohydryna racemizuje w warunkach dyskutowanej reakcji, doprowadziło badaczy do opracowania dynamicznej wersji rozdziału kinetycznego tego epoksydu.⁷¹ W optymalnych warunkach, polegających na reakcji epoksydu z azydkiem trimetylosililowym (0.5 równoważnika, po 16h dodano powoli kolejną porcję nukleofila), produkt reakcji powstaje z wydajnością 76% i z doskonałym nadmiarem enancjomerycznym – 97% ee.



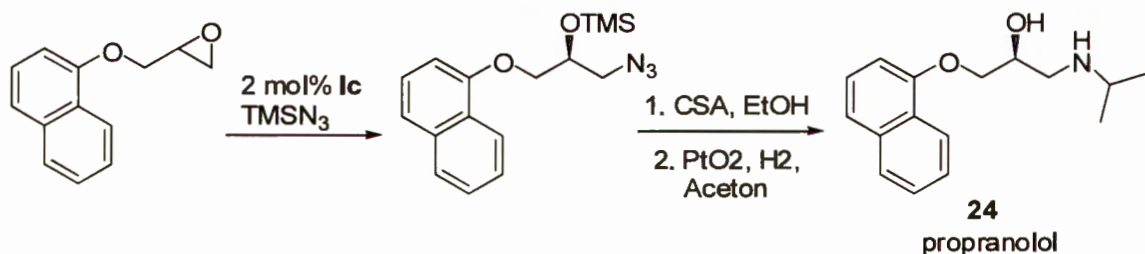
Schemat 23. Wyniki rozdziału kinetycznego terminalnych epoksydów z użyciem TMSN_3

Również 2,2-dipodstawione epoksydy są dobrymi substratami w omawianej reakcji, co otwiera dogodną drogę do uzyskiwania enancjomerycznie czystych produktów, zawierających centrum stereogeniczne na trzeciorzędowym atomie węgla (Schemat 24).⁷² Rozdział kinetyczny prowadzono z kwasem azotowodorowym, generowanym *in situ* z azydku trimetylosililowego i izopropanolu. Warunki reakcji zoptymalizowano zarówno pod kątem uzyskiwania enancjomerycznie wzbogaconych epoksydów, jak i azydoalkoholi.



Schemat 24. Wyniki rozdziału kinetycznego 2,2-dipodstawionych epoksydów z użyciem TMSN_3

Doskonałym przykładem praktycznego zastosowania dyskutowanej metodologii rozdziałów kinetycznych jest zaledwie trzyetapowa synteza propranololu **24** – leku na nadciśnienie z rodziny beta-blokerów (Schemat 25).^{70,*}

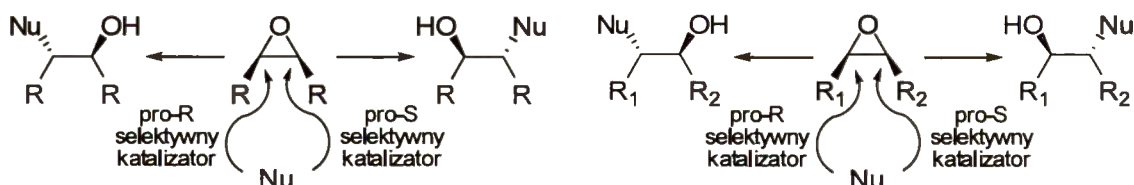


Schemat 25. Synteza propranololu poprzez rozdział kinetyczny epoksydu

Jacobsen pokazał również trzecią, obok rozdziału kinetycznego i desymetryzacji *mezo*-epoksydów, strategię asymetrycznych transformacji epoksydów, a mianowicie kontrolę regioselektywności otwarcia pierścienia enancjomerycznie czystych epoksydów.⁷³ Strategia ta zakłada, że jeśli homochiralny katalizator w procesie desymetryzacji promuje zajście reakcji po przeciwnej stronie jednego z enancjotopowych wiązań C-O, to powinien również preferować aktywację jednego z potencjalnych centrów reakcji w przypadku, gdy zostanie zastosowany

* Obecnie ze względu na krótki okres działania, propranolol ma ograniczone zastosowanie w terapii choroby nadciśnieniowej; stosuje się go jednak od niedawna w psychiatrii do leczenia stanów lękowych.

enancjomerycznie czysty substrat. W tym drugim przypadku, gdy epoksyd ma konfigurację *cis*, wiązania C-O epoksydu można traktować jako „pseudoenancjotopowe”^{*} (Schemat 26).



Schemat 26. Porównanie dwóch strategii: desymetryzacji oraz kontroli regioselektywności

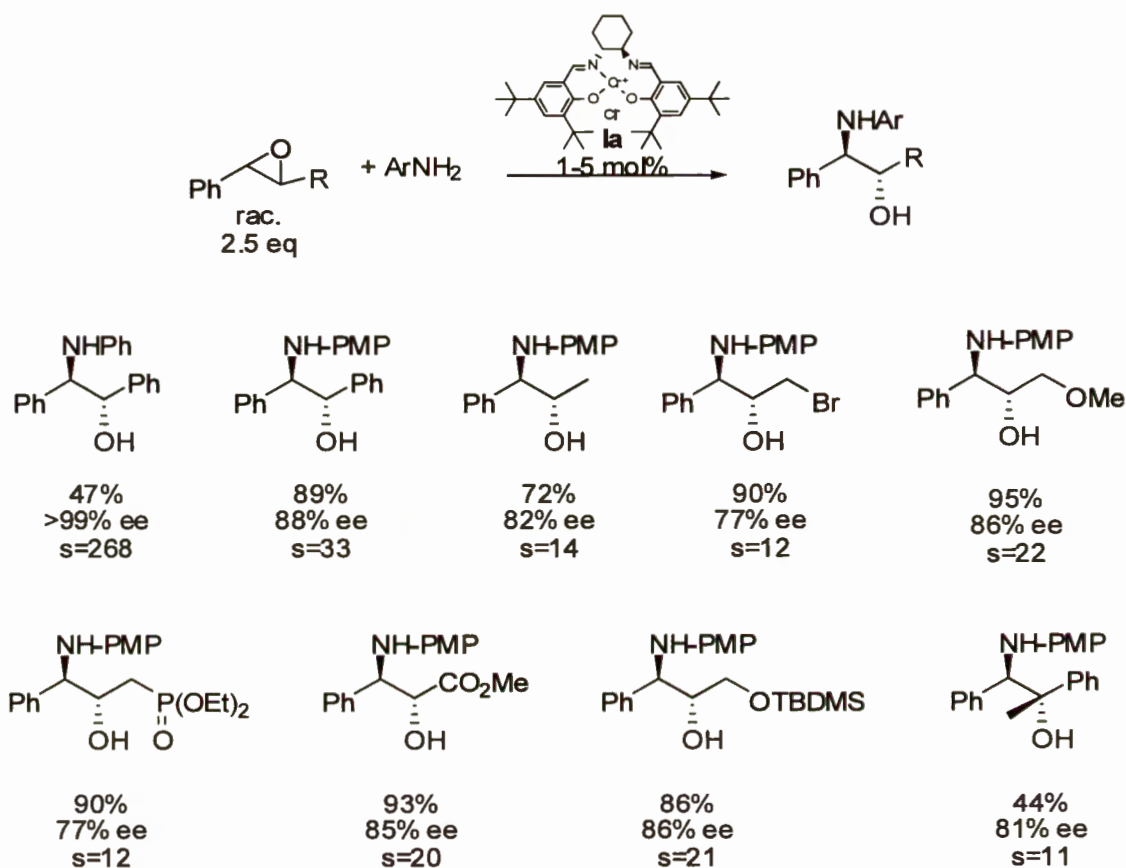
Jeśli grupy R_1 i R_2 są podobne, achiralny katalizator powinien prowadzić do blisko równomolowej mieszaniny dwóch możliwych produktów otwarcia pierścienia epoksydowego, podczas gdy chiralny katalizator, w zależności od konfiguracji, powinien promować reakcję prowadzącą do jednego lub drugiego izomeru. Rzeczywiście, jak pokazali autorzy,⁷³ reakcja tlenków (*Z*)-2-heptenu i (*Z*)-2-oktenu (oba o konfiguracji (R,R)) z azydkiem trimetylosililowym daje równomolową mieszaninę dwóch możliwych azydohydryn, jeśli jako katalizator zastosowany zostanie achiralny kompleks.[†] Kompleksy (R,R)-**Ia** i (S,S)-**Ia** promują atak nukleofila na pozycję C2 i C3 epoksydu z selektywnościami odpowiednio, 2:1 i 1:4. Dużo wyższe selektywności uzyskiwano dla epoksydów aromatycznych; na przykład, tlenek styrenu ulegał reakcji na terminalnym lub benzylovym atomie węgla z selektywnościami odpowiednio, 18:1 i 7:1, w zależności od konfiguracji katalizatora. Najwyższą selektywność dochodzącą do 84:1 z przewagą produktu otwarcia pierścienia na benzylovym atomie węgla, uzyskano w reakcji tlenku *trans*- β -metylostyrenu, prowadzonej wobec enancjomeru katalizatora **Ia**. Drugi izomer katalizatora prowadził do równomolowej mieszaniny możliwych produktów.

Kilka lat później włoscy badacze⁷⁴ pokazali, że enancjomerycznie wzbogacone 1,2-aminoalkohole można otrzymywać bezpośrednio w katalizowanej kompleksem **Ia** reakcji amin z epoksydami (Schemat 27). Opisana procedura ogranicza się jednak do zastosowania amin aromatycznych w połączeniu z aromatycznymi epoksydami (tlenkami stilbenu i β -podstawionego styrenu). Reakcja przebiega wyłącznie na benzylovym atomie węgla epoksydu z doskonałą *anti*-selektywnością. Jednak w większości przypadków, współczynniki selektywności nie są imponujące i mieszczą się w zakresie od 10 do 22. Jedynie dla stilbenu jako substratu przekraczają wartość 30, osiągając nawet 268 dla aniliny jako nukleofila. Ciekawym jest, że reakcja prowadzona z dostępem powietrza w nieoczyszczonym rozpuszczalniku, biegnie bardziej selektywnie niż w suchym i odtlenionym medium (współczynniki selektywności wynosiły odpowiednio 268 i 93), przy jedynie nieznacznym

^{*} Wiązania te stałyby się enancjotopowe jeśli podstawniki R_1 i R_2 byłyby takie same; oczywiście wtedy epoksyd przestałby być chiralny.

[†] Stosowanym katalizatorem był analogiczny do **Ia** kompleks wywodzący się z etylenodiaminy.

spadku aktywności katalizatora. Większość prezentowanych w pracy reakcji prowadzono z udziałem *p*-anizydyny jako nukleofila, ze względu na możliwość łatwego oksydacyjnego usunięcia ugrupowania *p*-metoksyfenyłowego z produktu reakcji.



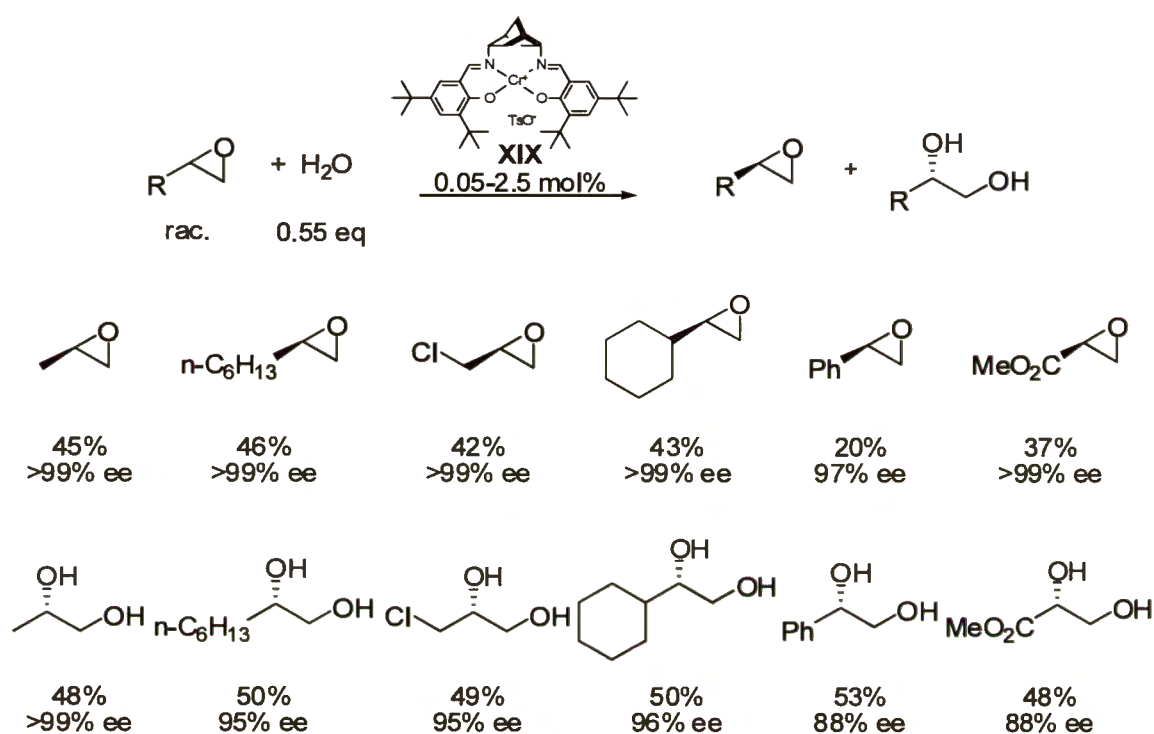
Schemat 27. Wyniki asymetrycznej amonolizy aromatycznych epoksydów

2.3.1.2. Reakcje z nukleofilami tlenowymi

Sztandarowym przykładem efektywności rozdziału kinetycznego epoksydów jest, katalizowana salenowymi kompleksami kobaltu, hydrolytyczna metoda opracowana przez Jacobsena.⁷⁵ Choć ze względu na użyty katalizator – kompleks kobaltu – nie mieści się bezpośrednio w ramach tego przeglądu, nie można o niej nie wspomnieć, ze względu na zakres stosowalności, prostotę procedury oraz bezkonkurencyjne walory ekonomiczne i ekologiczne. Opracowana procedura pozwala na otrzymywanie enancjomerycznie czystych epoksydów (>99% ee) z wydajnościami w zakresie 36-48% (zwykle powyżej 43%), stosując 0.2-2% molowych katalizatora, który może być odzyskany po wydzieleniu produktów.

Niedawno Berkessel⁷⁶ pokazał, iż opracowany w jego laboratorium chromowy kompleks XIX liganda salenowego **20**, opartego o *endo-endo*-2,5-diaminonorboman (DIANANE) **19**, może z powodzeniem konkurować z kobaltowym kompleksem Jacobsena pod względem

efektywności hydrolytycznego rozdziału kinetycznego epoksydów (Schemat 28).^{*} Ciekawym przypadkiem substratu jest bromohydryna, która szybko racemizuje w warunkach reakcji. Użycie jednego ekwiwalentu wody w dynamicznej wersji procesu, prowadzi do otrzymania odpowiedniego diolu z wydajnością 90% i nadmiarem enancjomerycznym 94% ee. Niestety, pod względem dostępności i ceny, kompleks XIX w żaden sposób nie może się równać z klasycznym kompleksem Jacobsena.



Schemat 28. Wyniki hydrolytycznego rozdziału kinetycznego epoksydów, katalizowanego kompleksem XIX

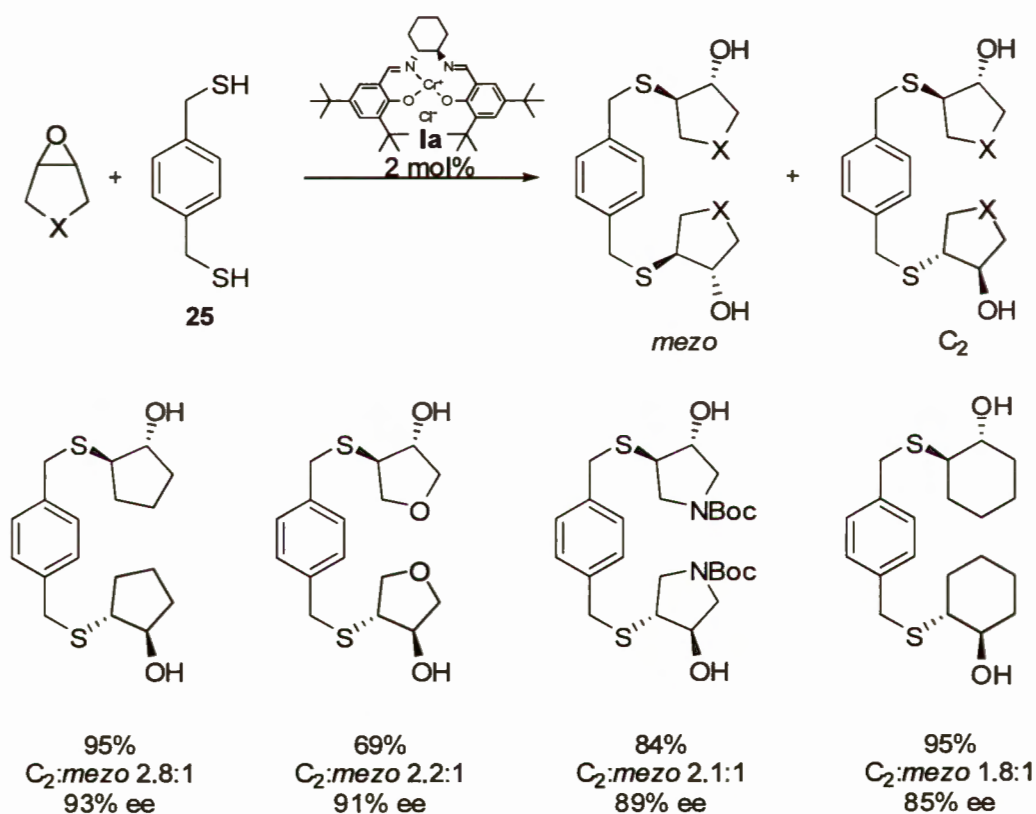
Omawiając reakcje epoksydów z nukleofilami tlenowymi, warto wspomnieć o użyciu kwasów karboksylowych jako nukleofilów. W tym przypadku lepiej od chromowych sprawdzają się wspomniane kompleksy kobaltowe.⁷⁷ W modelowej reakcji tlenku cykloheksenu z kwasem benzoesowym, salenowy kompleks chromu(III) **Ia** pozwalał na uzyskanie produktu z umiarkowaną wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym rzędu 40% ee, a więc o ok. 20% niższym niż dla jego kobaltowego odpowiednika. Kompleksy kobaltowe zostały również z powodzeniem zastosowane w asymetrycznych transformacjach z udziałem alkoholi⁷⁸ i fenoli⁷⁹ jako nukleofilów.

2.3.1.3. Reakcje z innymi nukleofilami

Podobnie jak w przypadku większości przytaczanych wcześniej prac, to w grupie Jacobsena opracowano również katalizowaną chromowym kompleksem **Ia** procedurę

^{*} Opracowana przez Berkessela synteza liganda **20** i diaminy **19** wspomniana została na stronie 18.

desymetryzacji epoksydów z użyciem tioli jako nukleofili.⁸⁰ Spośród przebadanych w modelowej reakcji z tlenkiem cykloheksenu nukleofili siarkowych, benzylotiol dawał najlepsze rezultaty stereochemiczne – nadmiar enancjomeryczny był na poziomie 59% ee. Wynik ten nie był jednak satysfakcjonujący i w obliczu braku poprawy rezultatów na drodze modyfikacji katalizatora, autorzy postanowili w miejsce benzylotiolu zastosować odpowiedni ditiol **25** – pochodną p-ksylenu (Schemat 29). Zakładając brak diastereoselekcji na etapie reakcji z udziałem drugiej grupy tiolowej, obok formy *mezo* powinien powstać chiralny produkt o symetrii C_2 o znacznie wyższej czystości enancjomerycznej niż produkt reakcji z monotiolem.* Rzeczywiście zastosowana strategia przyniosła oczekiwane rezultaty i odpowiednie disulfidy otrzymano z dobrymi wydajnościami i enancjoselektywnościami powyżej 85% ee.

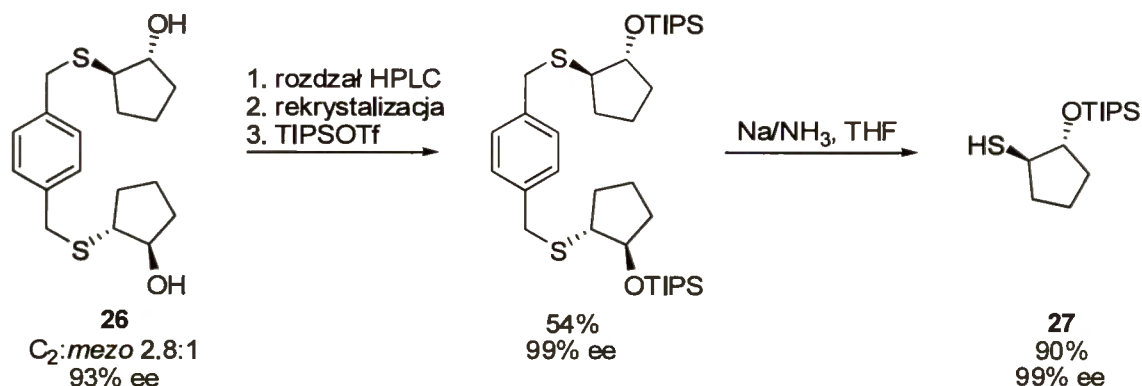


Schemat 29. Wyniki desymetryzacji epoksydów z użyciem ditiolu **25**

Na przykładzie związku **26** – produktu reakcji z tlenkiem cyklopentenu autorzy pokazali, że uzyskane w reakcji disulfidy można przekształcić, po wcześniejszym zabezpieczeniu funkcji hydroksylowej w enancjomerycznie czysty zabezpieczony 1,2-hydroksytiol **27**, w wyniku reduktywnego debenzylowania (Schemat 30). Niestety, rozdzielenie izomerów *mezo* od C_2 wymaga zastosowania preparatywnych technik HPLC, co niekorzystnie odbija się na

* Zakładając brak diastereoselekcji i stosunkiem ilości enancjomerów produktu reakcji z monotiolem: $x:(1-x)$ w reakcji z ditiolem skład enancjomeryczny chiralnego produktu powinien być na poziomie $x^2:(1-x)^2$ z zanieczyszczeniem formą *mezo* w ilości $2x(1-x)$.

atrakcyjności proponowanej metodologii, zwłaszcza w obliczu opracowanej wcześniej w zespole Shibasaki'ego procedury pozwalającej na uzyskanie odpowiednich sulfidów w reakcji z *t*-butylotiolem z doskonałymi wydajnościami i enancjoselektywnościami sięgającymi 98% ee.⁸¹

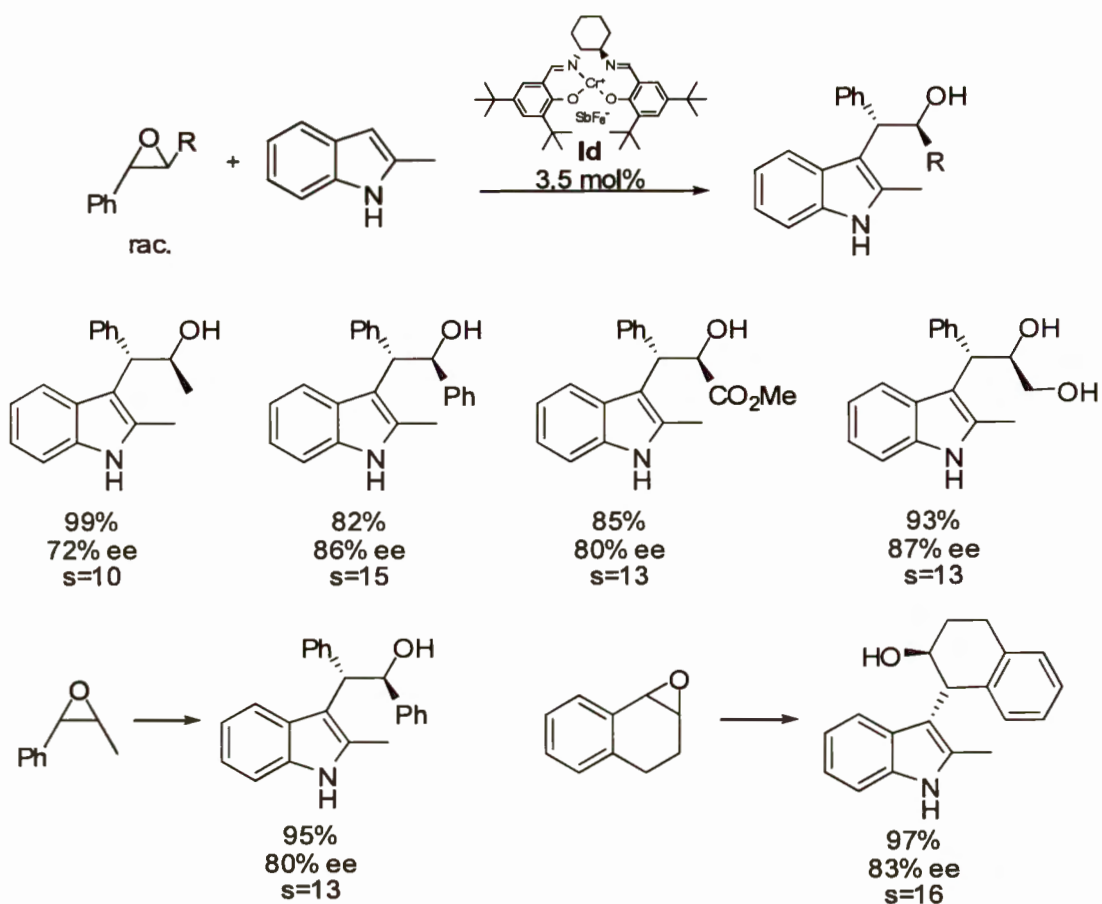


Schemat 30. Otrzymywanie zabezpieczonego 1,2-hydroksytyoalkoholu 27

Kompleks **Ia** próbowano również zastosować jako katalizator otwierania epoksydów jonami fluorkowymi. W zaproponowanych przez Haufe'a warunkach, tlenki cyklicznych olefin ulegały promowanej kompleksem **Ia** reakcji z fluorkiem srebra.⁸² Pożądanе fluorohydryny powstawały z dobrymi wydajnościami i umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi, nie przekraczającymi 72% ee. Niestety, procedura wymagała zastosowania minimum 50% molowych katalizatora i, mimo wielu prób, nie udało się opracować warunków pozwalających na skuteczne przeprowadzenie reakcji w wersji prawdziwie katalitycznej.

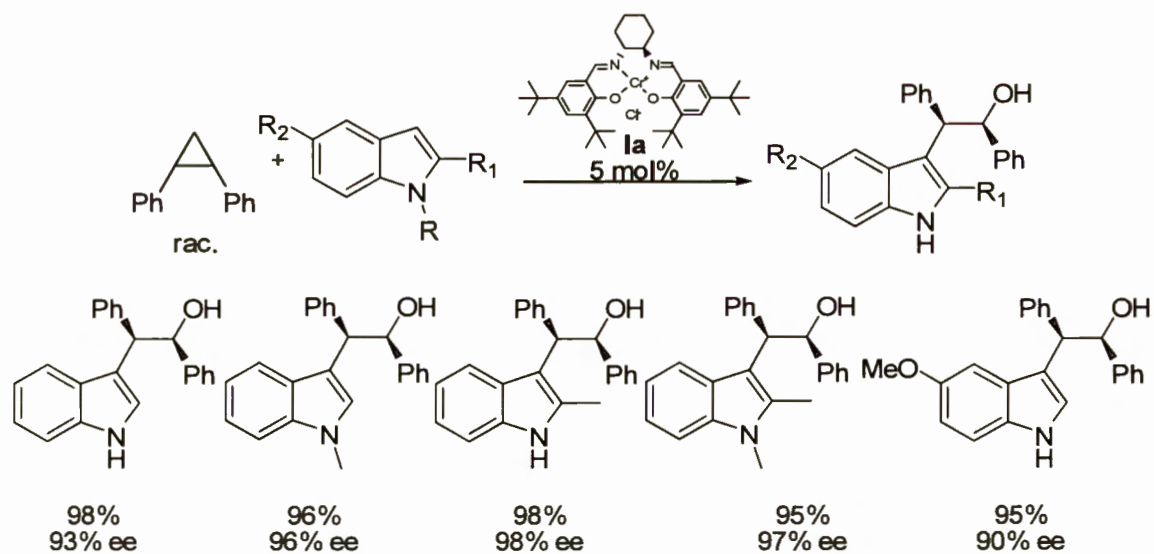
Niezwykle ciekawy przypadek asymetrycznej transformacji epoksydów, z użyciem klasycznych kompleksów Jacobsena typu **I**, zaprezentowali Cozzi i Umani-Ronchi,⁸³ używając indoli jako nukleofili. Mimo iż nie jest to ani pierwszy ani najbardziej wydajny stereochemicznie przykład transformacji epoksydów z utworzeniem wiązania C-C, jest jednak jedynym znanym przykładem enancjoselektywnego katalitycznego otwarcia pierścienia epoksydowego w reakcji typu Friedela-Craftsa.

Zgodnie z zaprezentowaną procedurą, użycie 3.5% molowego kompleksu **Id** wystarcza do skutecznego przeprowadzenia reakcji zarówno, *cis* jak i *trans* dipodstawionych epoksydów aromatycznych z 2-metyloindenem (Schemat 31). Reakcja przebiegała czysto na benzylovym atomie węgla epoksydu, a uzyskiwane współczynniki selektywności mieściły się w zakresie 10-16, a co zatem idzie czystości enancjomeryczne produktów, przy rozsądnych stopniach konwersji, zaliczyć można raczej do przeciętnych. Zastosowanie około dwukrotnego nadmiaru indenu pozwalało jednak na przeprowadzenie reakcji skierowanej na otrzymanie enancjomerycznie wzbogaconych epoksydów o czystościach powyżej 90% ee, ale z wydajnościami rzędu 30%.



Schemat 31. Wyniki rozdziału kinetycznego epoksydów z użyciem pochodnych indenu

Dużo lepiej kompleks chlorkowy **Ia** sprawdza się w desymetryzacji tlenku *cis*-stilbenu pochodnymi indenu (Schemat 32). Pożądane produkty otrzymywano niemal z ilościową wydajnością i doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi przekraczającymi 90% ee.

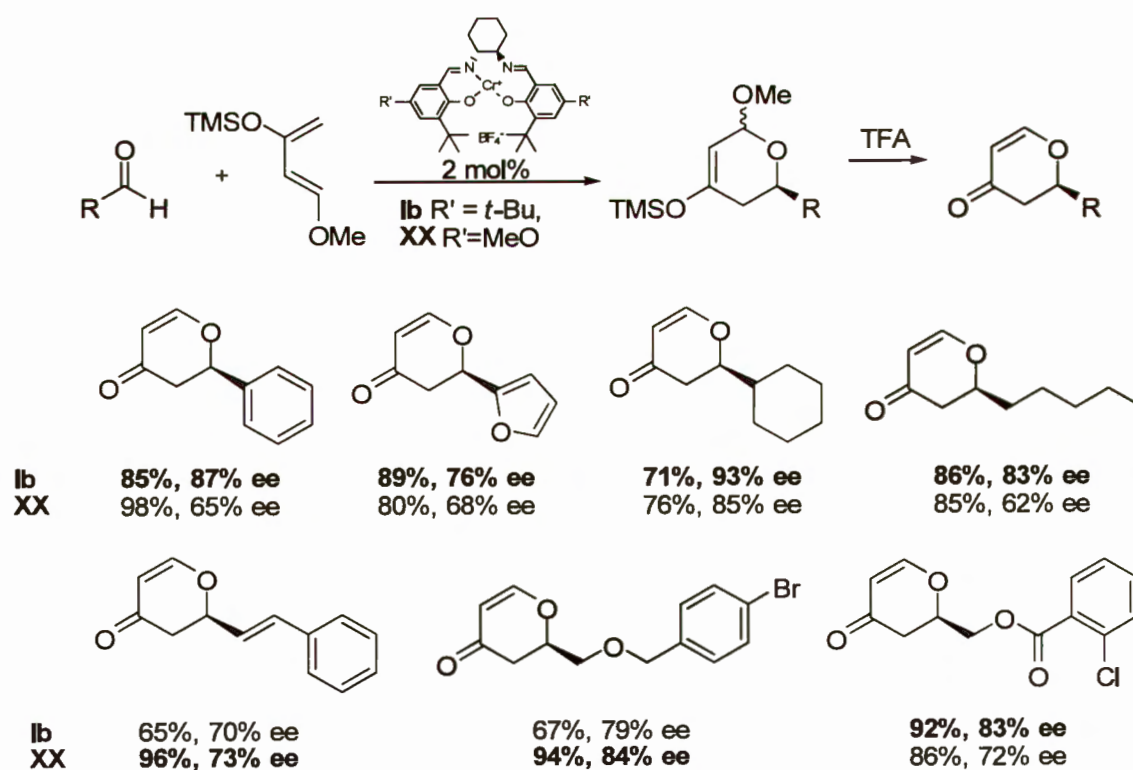


Schemat 32. Wyniki desymetryzacji *mezo*-epoksydów z użyciem pochodnych indenu

2.3.2. Reakcje addycji i cykloaddycji z udziałem grupy karbonylowej

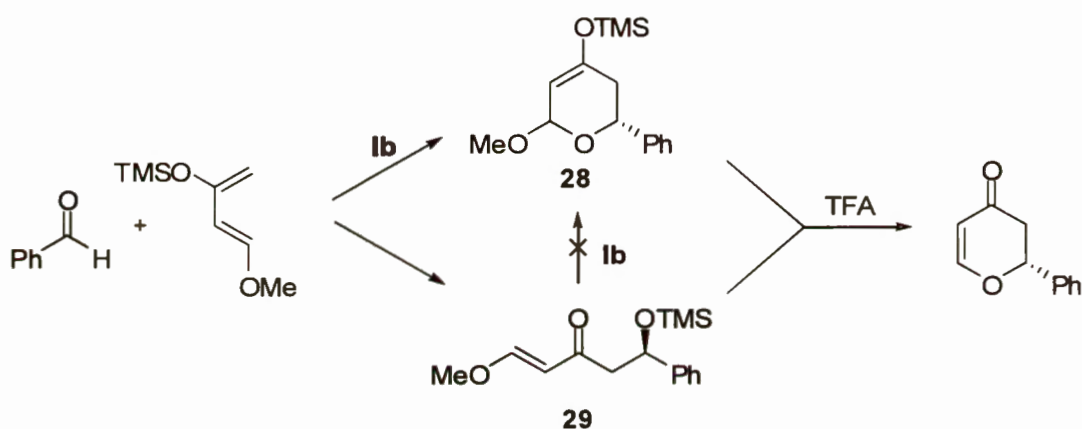
2.3.2.1. Reakcja hetero-Dielsa-Aldera

Pod koniec ubiegłego stulecia, Jacobsen¹⁶ pokazał, iż znany z asymetrycznych transformacji epoksydów, chromowy kompleks typu **I** może być z powodzeniem zastosowany jako katalizator w reakcji hetero-Dielsa-Aldera (HDA). Najlepsze wyniki uzyskano dla reakcji prowadzonych w niekoordynujących eterach jako rozpuszczalnikach, w dużym stężeniu, z udziałem kompleksów zawierających słabo koordynujące przeciwjony (np. tetrafluoroboranowy) jako katalizatorów, z dodatkiem sit molekularnych. Zaledwie 2% molowe kompleksu **Ib** lub **XX** okazały się wystarczające do uzyskania produktów reakcji różnych aldehydów z dienem Danishefsky'ego, z dobrymi wydajnościami i wysokimi enancjoselektywnościami (Schemat 33). W większości przypadków klasyczny kompleks **Ib** dawał najlepsze wyniki. Jednak w reakcjach z udziałem aldehydów cynamonowego i *p*-bromobenzylksooctowego, kompleks **XX** zawierający podstawniki metoksyowe w pozycjach 5 i 5' jednostek salicylidenowych, okazał się skuteczniejszy zarówno pod względem uzyskiwanych wydajności, jak i enancjoselektywności. W kilku przypadkach (furfuralu oraz aldehydów cynamonowego i *o*-chlorobenoilksooctowego), produkty reakcji były krystaliczne i w wyniku jednej krystalizacji uzyskano odpowiednie związki w enancjomerycznie czystej postaci (>99% ee).



Schemat 33. Wyniki reakcja HDA aldehydów z dienem Danishefsky'ego

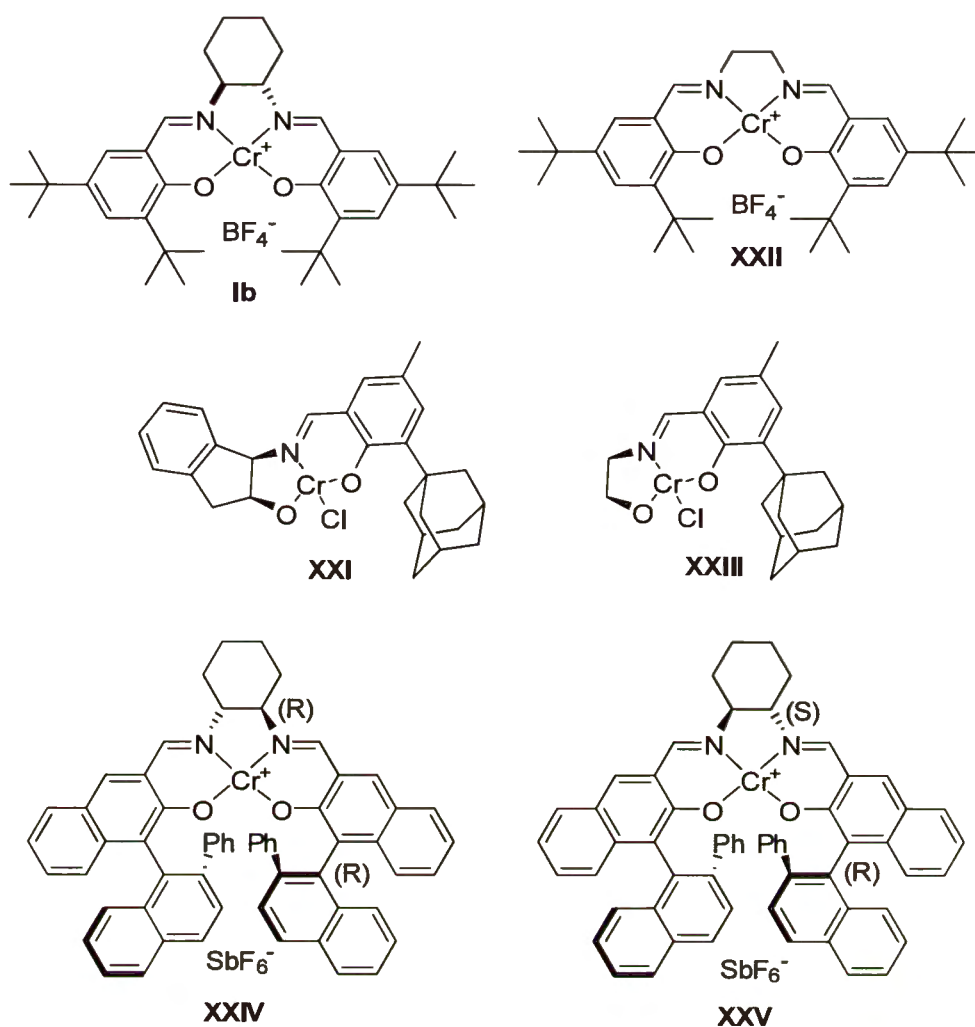
W większości przypadków, katalizowana kwasami Lewisa reakcja dienu Danishefsky'ego z aldehydami nie przebiega jak klasyczna [4+2] cykloaddycja, lecz jako proces dwuetapowy: reakcja aldolowa Mukaiyamy, z następczą cyklizacją-eliminacją dającą pożądany produkt.⁸⁴ Autorzy pokazali jednak, że w przypadku reakcji katalizowanych kompleksami salenowymi, cykloaddukt **28** jest jedynym produktem obecnym w mieszaninie poreakcyjnej. Ponadto, otrzymany na innej drodze eter silylowy **29** (produkt reakcji Mukaiyamy) nie cyklizuje do **28** w warunkach reakcji, co jednoznacznie udowadnia, że reakcja biegnie według mechanizmu [4+2] cykloaddycji (Schemat 34).



Schemat 34. Przebieg katalizowanej salenowymi kompleksami reakcji HDA benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego

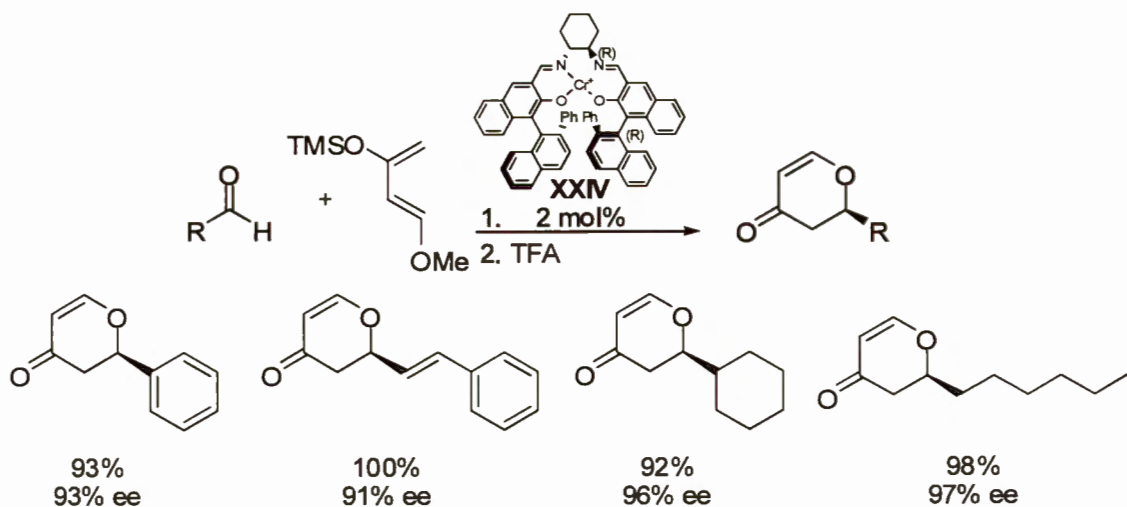
Użycie w reakcji chiralnych aldehydów pozwala, w zależności od konfiguracji katalizatora i aldehydu, na otrzymanie z niezłymi selektywnościami dowolnego z czterech możliwych stereoizomerycznych produktów.⁸⁵ Oprócz klasycznych kompleksów salenowych **Ib**, autorzy stosowali jako katalizatory również trójkleszczowe kompleksy chromu **XXI** oraz ich achiralne odpowiedniki **XXII** i **XXIII** (Rysunek 6). Kierunek indukcji asymetrycznej zależał wyłącznie od konfiguracji użytego katalizatora, a diastereoselektywność także (i to w bardzo różnym stopniu) od konfiguracji substratu. W przypadku zabezpieczonego aldehydu glicerynowego, diastereoselektywności wynosiły 32:1 i 1:1.4, w zależności od konfiguracji użytego katalizatora, podczas gdy O-zabezpieczony aldehyd migdałowy dawał produkty z selektywnościami odpowiednio 4.5:1 i 1:5.9.

Katsuki⁸⁶ użył jako efektywnych katalizatorów w reakcji HDA opracowane w swoim zespole chromowe kompleksy salenowe drugiej generacji **XXIV** i **XXV** (Rysunek 6), zawierające elementy stereogeniczne nie tylko w jednostce diaminowej, ale również salicylidenowej.



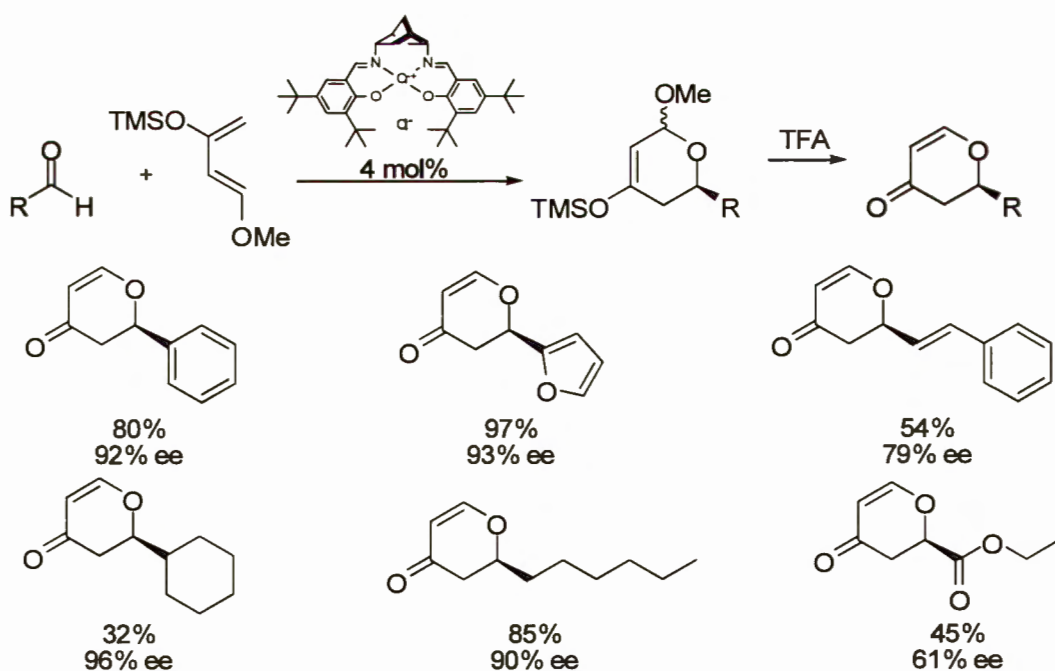
Rysunek 6.

Dla prostych aldehydów jako heterodienofili, najlepsze rezultaty dawał chromowy kompleks **XXIV**, posiadający wszystkie elementy stereogeniczne o takiej samej konfiguracji (Schemat 35). Oczekiwane produkty reakcji powstawały z doskonałymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi przekraczającymi 90% ee. Kompleks **XXV** (diastereomer kompleksu **XXIV**) wykazywał porównywalną aktywność, lecz znacznie niższą stereoselektywność; w reakcji HDA z benzaldehydem uzyskano produkt o czystości enancjomerycznej zaledwie 78% ee. W przypadku 2-metoksybenzaldehydu jako substratu, kompleks **XXV** dawał zdecydowanie lepsze wyniki stereochemiczne niż **XXIV** – 96% vs 63% ee. Warto jeszcze nadmienić, że w każdym przypadku katalizator **XXV** prowadził do produktów o przeciwnych konfiguracjach absolutnych niż kompleks **XXIV**. Pokazuje to, że o kierunku indukcji asymetrycznej decyduje konfiguracja diaminy, która według autorów determinuje konformację całego kompleksu. Wyjaśnienie tak dziwnej selektywności substratowej badacze widzą w zdolności 2-metoksybenzaldehydu do chelatowania i zdolności kompleksu **XXV** do przyjęcia geometrii β -cis.⁸⁷



Schemat 35. Wyniki reakcja HDA aldehydów z dienem Danishefsky’ego, katalizowanej kompleksem **XXIV**

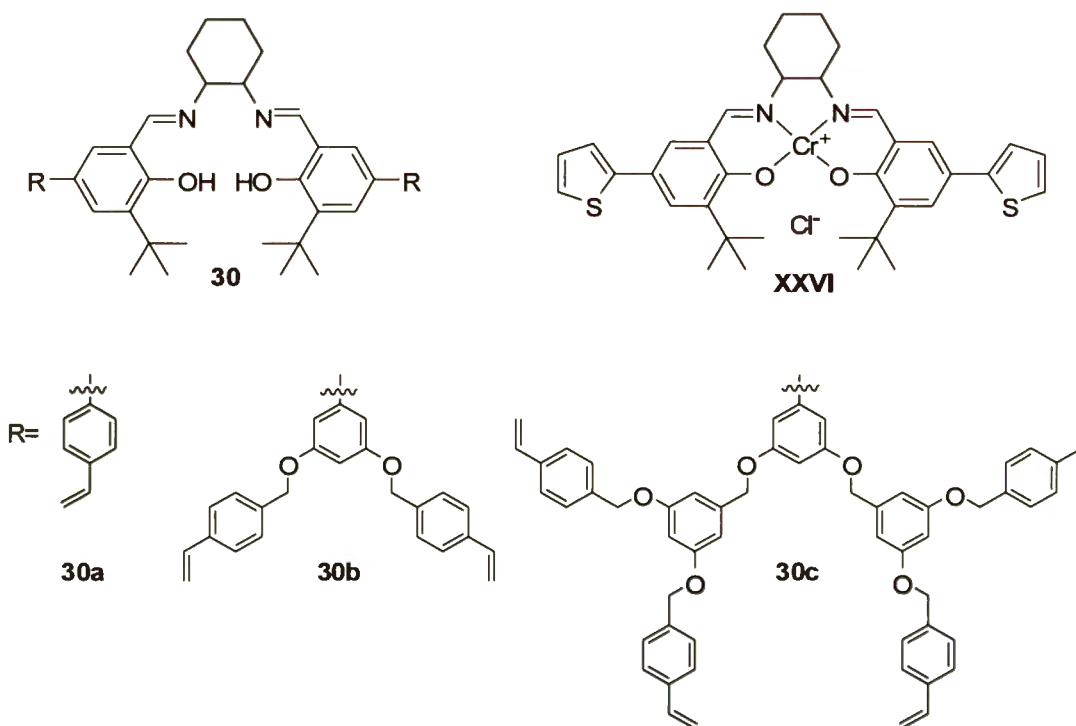
Berkessel⁸⁸ zastosował jako katalizator w omawianej reakcji wspomniany już dwukrotnie chromowy kompleks **XII** liganda salenowego **20**, opartego o *endo-endo*-2,5-diaminonorboman (DIANANE) **19**, uzyskując produkty reakcji aldehydów z dienem Danishefsky’ego z bardzo dobrymi enancjoselektywnościami (Schemat 36). Najlepszą poprawę selektywności w stosunku do klasycznego katalizatora uzyskano w reakcji furfuralu – 93% vs 76% ee. W przypadku innych aldehydów katalizator poprawiał selektywność o 3-10% ee, co przy konieczności użycia aż 4% molowych znacznie droższego i słabiej dostępnego kompleksu nie wydaje się atrakcyjną alternatywą.



Schemat 36. Wyniki reakcja HDA aldehydów z dienem Danishefsky’ego, katalizowanej kompleksem **XIII**

Katalizowaną salenowymi kompleksami chromu reakcję dienu Danishefsky'ego z aldehydami próbowano również prowadzić używając katalizatorów heterogenicznych. Jedną ze strategii zastosowanych do otrzymania heterogenicznych katalizatorów była kopolimeryzacja odpowiednio przygotowanych monomerów **30**, zawierających jednostkę salenową w swojej strukturze, ze styrenem.⁸⁹ Tak uzyskane polimeryczne ligandy salenowe przeprowadzano następnie w kompleksy chromowe, uzyskując katalizatory charakteryzujące się porównywalną z klasycznym kompleksem Jacobsena aktywnością i selektywnością, w tych samych warunkach reakcyjnych. Polimeryczne katalizatory, po odsączeniu i przemyciu rozpuszczalnikiem, nadawały się do kolejnego użycia, nie tracąc nic ze swej aktywności i selektywności, nawet po przeprowadzeniu 10 cykli reakcyjnych. Jest rzeczą ciekawą, że w pierwszych dwóch lub trzech cyklach niektóre polimeryczne katalizatory wykazywały nieznacznie niższą enancjoselektywność (kilka procent ee) niż w kolejnych cyklach, kiedy to selektywność była praktycznie identyczna w stosunku do tej uzyskiwanej w homogenicznej reakcji katalizowanej kompleksem **Ib**.

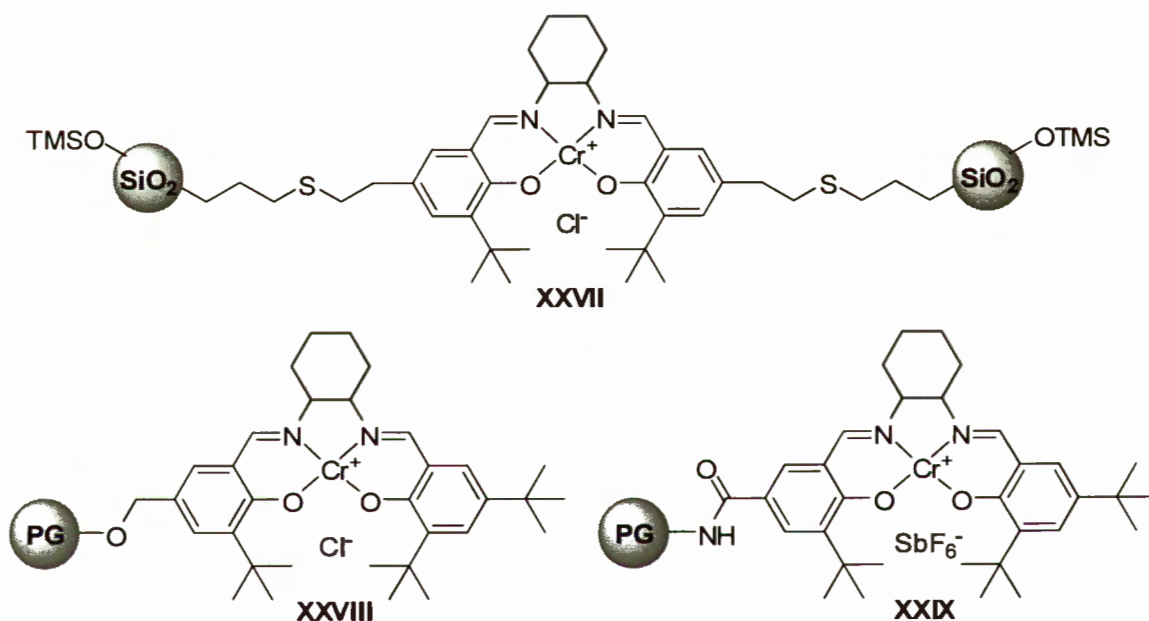
Heterogeniczny katalizator poli-**XXVI**, otrzymany w wyniku elektropolimeryzacji kompleksu chromowego **XXVI** (Rysunek 7), zawierającego w strukturze liganda salenowego podstawniki tiofenowe, okazał się tylko nieco mniej selektywny niż jego monomeryczny prekursor **XXVI** (62% vs 71% ee w reakcji heksanal z dienem Danishefsky'ego).⁹⁰ Nawet po siedmiu cyklach reakcyjnych, enancjoselektywność pozostawała niezmienną, katalizator tracił jednak znacznie na aktywności, dając aż czterokrotnie niższe konwersje.



Rysunek 7.

Inną strategię otrzymywania heterogenicznych katalizatorów zastosował Seebach,⁹¹ immobilizując ligand salenowy na powierzchni żelu krzemionkowego. Otrzymany w ten sposób katalizator **XXVII** (Rysunek 8) wykazywał aktywność i selektywność porównywalną z klasycznym kompleksem Jacobsena **Ia**, i podobnie jak w przypadku wspomnianych wcześniej kopolimerów ze styrenem, optymalną selektywność uzyskiwał po pierwszych kilku cyklach reakcyjnych.

Katalizatory **XXVIII** i **XXIX** (Rysunek 8), w których jednostka salenowa związana jest z podłożem poliglicerolowym, charakteryzują się (w analogicznych warunkach reakcyjnych) porównywalną aktywnością i nieco niższą selektywnością od homogenicznych kompleksów **I**.

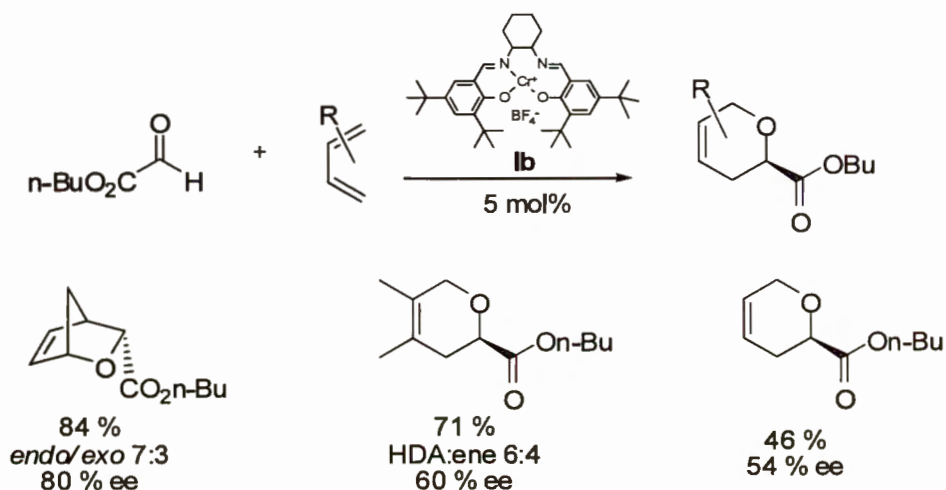


Rysunek 8.

Chociaż w pokazanych powyżej przypadkach heterogenicznych katalizatorów, reakcje dienu Danishefsky'ego z wybranymi aldehydami będą (w tych samych warunkach) z podobnymi wydajnościami i selektywnościami jak z użyciem odpowiednich katalizatorów homogenicznych, uzyskiwane czystości enancjomeryczne produktów są znacznie niższe niż te osiągnięte dla kompleksu **Ib** w optymalnych warunkach zaprezentowanych przez Jacobsena.

W ostatnich latach wykazano w naszym zespole, że salenowe kompleksy chromu(III) mogą z powodzeniem być zastosowane jako katalizatory [4+2] cykloaddycji nieaktywowanych dienów do bardzo aktywnych aldehydów – gliksalanów alkilowych (Schemat 37).⁹² Katalizowaną kationowym kompleksem **Ib** reakcję 2,3-dimetylobuta-1,3-dienu i cykloheksa-1,3-dienu z gliksalanem *n*-butylu, udało się przeprowadzić z dobrymi wydajnościami i niezłymi enancjoselektywnościami, lecz niestety z niezbyt dobrymi diastereo- i

chemoselektywnościami. Zarówno enancjo- jak i diastereoselektywność w przypadku reakcji cykloheksa-1,3-dienu udało się nieco poprawić kosztem wydajności (wydajność 47%, *endo:egzo* = 8:2, 90% ee dla izomeru *endo*) prowadząc reakcje w niższej temperaturze (-15 °C zamiast w temperaturze pokojowej).



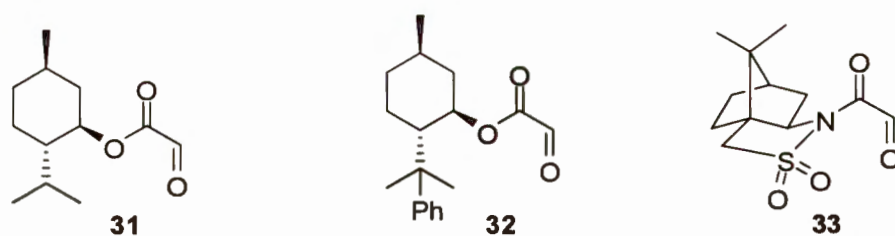
Schemat 37. Wyniki reakcji HDA glioksalanu *n*-butylu z nieaktywowanymi dienami

W każdym z powyżej przedstawionych przypadków najlepsze rezultaty otrzymano stosując kompleksy ze słabo koordynującym przeciwjonem (np. BF₄⁻). Kompleks chlorkowy **Ia**, jak również salenowe kompleksy kobaltu, tytanu i manganu dawały znacznie gorsze rezultaty.

Dużo mniej aktywny buta-1,3-dien w analogicznych warunkach daje tylko ślady produktu. Zastosowanie techniki wysokociśnieniowej pozwala jednak na uzyskanie pożądanego produktu reakcji z glioksalanem *n*-butylu z zadowalającą wydajnością, ale raczej przeciętną enancjoselektywnością (54% ee). Konieczność prowadzenia reakcji pod ciśnieniem 10 kbarów znacznie ogranicza nie tylko skalę eksperymentu,^{*} ale również dostępność metody dla ogółu społeczności chemików.

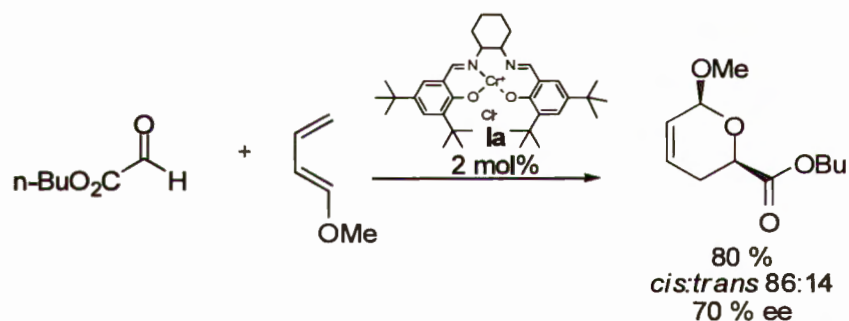
Stosując technikę wysokociśnieniową badano również katalizowane kompleksem **Ib** reakcje przedstawionych poniżej chiralnych pochodnych kwasu glioksalowego **31**, **32** i **33** z buta-1,3-dieniem.⁹³ Niestety, tylko dla glioksalanu mentylu **31** uzyskano selektywności wyższe niż w reakcji niekatalizowanej. Kierunek indukcji asymetrycznej kontrolowany jest konfiguracją katalizatora w przypadku chiralnych estrów kwasu glioksalowego **31** oraz **32**, a kompletnie od nich niezależny w przypadku glioksimidu sultamu Oppolzera **33** (Rysunek 9). Dla porównania autorzy przeprowadzili też reakcje z achiralnymi estrami kwasu glioksalowego. Spośród testowanych estrów najlepsze wyniki uzyskano dla najbardziej wymagającego sterycznie glioksalanu *t*-butylu – 71% ee przy wydajności 31%.

^{*} Pojemność komory aparatu wysokociśnieniowego ogranicza skalę prowadzonego eksperymentu do ok. 10-20 ml.



Rysunek 9.

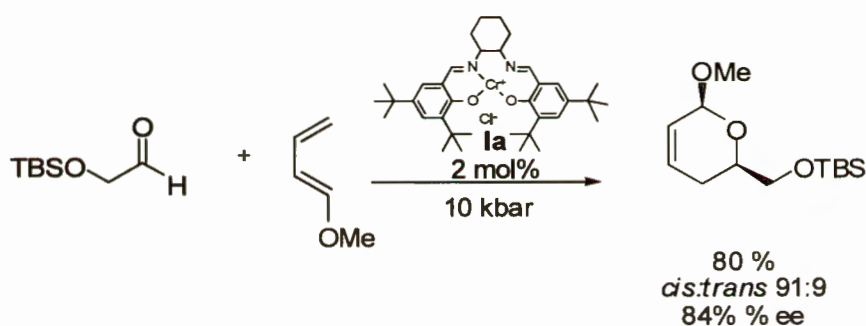
Kompleksy chromowe okazały się również skutecznymi katalizatorami cykloaddycji 1-metoksybuta-1,3-dienu do glioksalanu *n*-butylu.⁹⁴ W optymalnych warunkach, w obecności kompleksu chlorkowego **Ia**, oczekiwany produkt powstawał z dobrą wydajnością i selektywnością na poziomie 70% ee dla izomeru *cis*, jako głównego produktu reakcji (Schemat 38). Podobnie jak w przypadku reakcji nieaktywowanych dienów, enancjoselektywność może zostać poprawiona do 80% ee kosztem wydajności, gdy reakcja prowadzona jest w obniżonej temperaturze. Kompleks **Ib** zawierający niekoordynujący przeciwjon, ze względu na wyższą kwasowość Lewisa, daje słabsze rezultaty z tak wrażliwym substratem jakim jest 1-metoksybuta-1,3-dien. Nieco lepsze rezultaty (wyd. 96%, *cis/trans* = 87:13, 88% ee) uzyskano stosując trójkleszczowy kompleks **XXI** jako katalizator.



Schemat 38. Wyniki reakcji HDA 1-metoksybuta-1,3-dienu z glioksalnem *n*-butylu

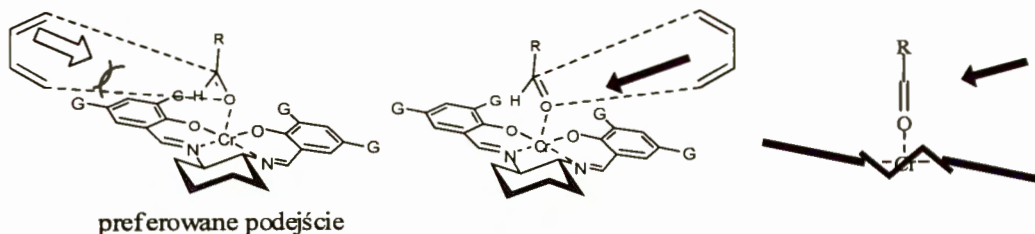
Dalsze badania pokazały, że obok kationowych kompleksów chromowych, również obojętne kompleksy kobaltowe doskonale sprawdzają się jako katalizatory reakcji glioksalanu *n*-butylu z aktywowanymi dienami.⁹⁵ W reakcji 1-metoksybuta-1,3-dienu z glioksalanami alkilowymi, kompleksy kobaltowe okazały się nieco bardziej selektywnymi katalizatorami niż odpowiednie kompleksy chromu. Podobnie, w reakcji z bardzo aktywnym dienem Danishefsky'ego, mniej kwasowe kompleksy kobaltowe charakteryzowały się lepszymi selektywnościami, prowadząc do otrzymania pożądanego dihydropiranonu z wyższą enancjoselektywnością (68% ee w porównaniu do 38%, ee uzyskanych w reakcji katalizowanej kompleksem **Ia**). W obu przypadkach wydajności przekraczały 90%. Nieco lepsze enancjoselektywności uzyskał Berkessel⁸⁸ stosując w reakcji glioksalanu etylu z 1-metoksybuta-1,3-dieniem wspomniany już kompleks **XIII**.

Reakcja znacznie mniej aktywnego aldehydu 2-*t*-butyoldimetylosililoksyoctowego z 1-metoksybuta-1,3-dienem wymagała zastosowania techniki wysokociśnieniowej dla osiągnięcia zauważalnych konwersji.⁹⁶ Spośród przetestowanych kompleksów, zawierających w pozycjach 3 i 5 różne podstawniki (Me, OMe, NO₂, *t*-Bu), jak również tych opartych o szkielet 1,2-difenyloetylenodiaminy, najlepsze rezultaty stereochemiczne uzyskano stosując z klasyczne kompleksy Jacobsena **Ia** (Schemat 39). Zastosowanie analogicznego kompleksu kobaltu(II) prowadziło do otrzymania produktów z niższą wydajnością, lecz lepszą selektywnością niż dla odpowiedniego kompleksu chromowego – odpowiednio 93% i 84% ee przy wydajności 47 i 80%. Inaczej zabezpieczone pochodne aldehydu glikoylowego w dyskutowanej reakcji dawały gorsze wyniki.⁹⁷



Schemat 39. Wyniki reakcji HDA 1-metoksybuta-1,3-dienu z zabezpieczonym aldehydem glikowym

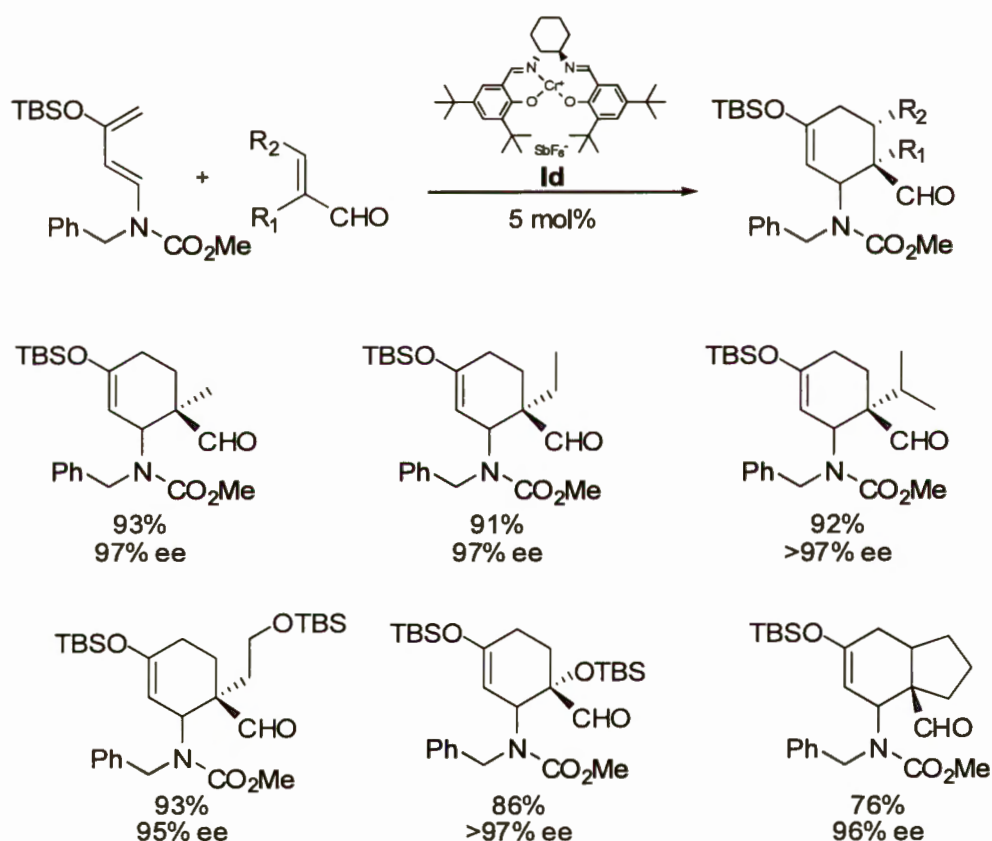
Zaproponowany został również model stereochemiczny dla omawianej reakcji, który zakłada, że kompleks katalizatora z substratem przyjmuje nie płaską, lecz „schodkową” konformację, a skoordynowany aldehyd kieruje swój formylowy proton w stronę atomów tlenu jednostki salicylidenowej (Rysunek 10). W rezultacie jedna ze stron grupy formylowej znajduje się bliżej pierścienia fenyloвого katalizatora będąc w ten sposób lepiej osłanianą, co w konsekwencji prowadzi do preferencji podejścia dienu z drugiej, „otwartej” strony.



Rysunek 10.

2.3.2.2. Reakcje homo-Dielsa-Aldera α,β -nienasyconych aldehydów

Na początku trzeciego tysiąclecia Rawal⁹⁸ pokazał, że chromowe kompleksy Jacobsena są także doskonałymi katalizatorami reakcji homo-Dielsa-Aldera α,β -nienasyconych aldehydów z 1-amino-3-sililoksybuta-1,3-dienami - azotowymi analogami dienu Danishefsky'ego (Schemat 40). Podobnie jak w przypadku opisanej przez Jacobsena reakcji hetero-Dielsa-Aldera, najlepszymi katalizatorami okazały się kompleksy posiadające słabo koordynujące przeciwjony. W optymalnych warunkach, użycie 5% molowych kompleksu **Id**, zawierającego jon heksafluoroantymonowy, pozwalało na otrzymanie wyłącznie *endo*-cykloadduktów z dobrymi wydajnościami i imponującymi enancjoselektywnościami przekraczającymi 95% ee. Warto dodać, że zamiana podstawnika benzyłowego, ulokowanego na atomie azotu dienu, na mniejszy (metyłowy) skutkowało znacznym spadkiem selektywności.

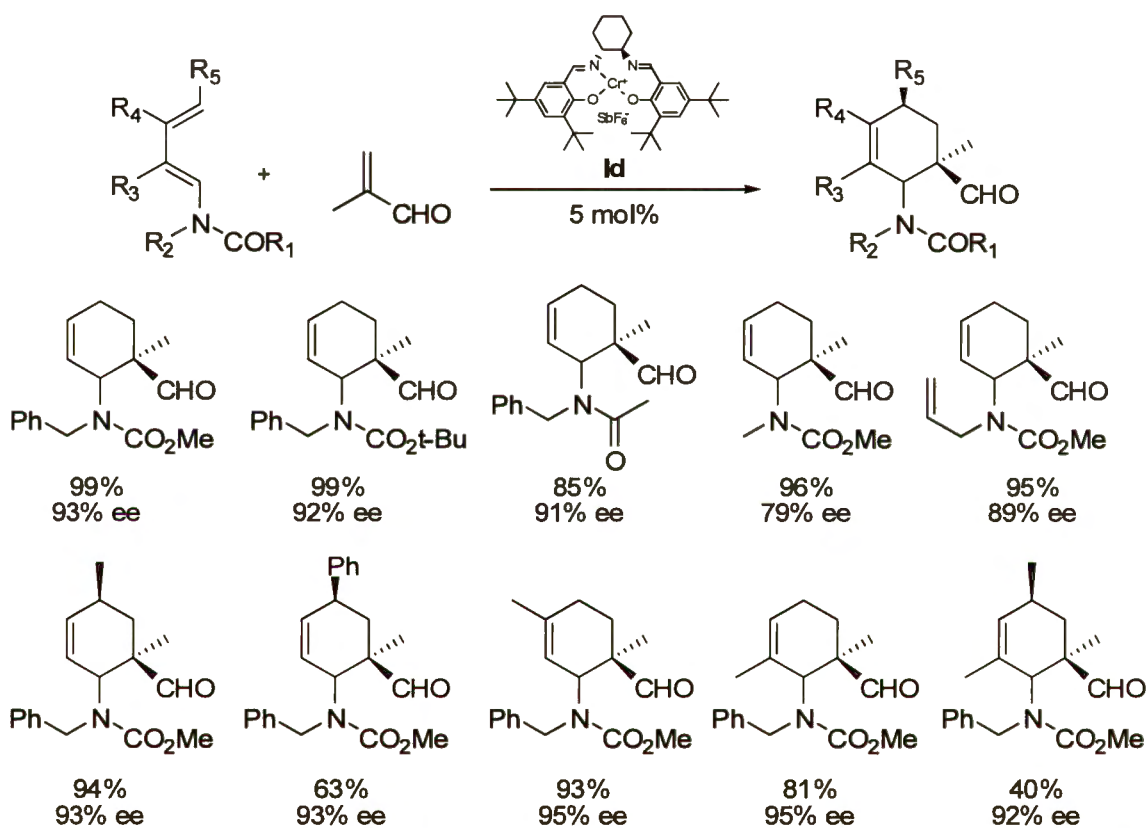


Schemat 40. Wyniki reakcji Dielsa-Aldera α,β -nienasyconych aldehydów z dienem Rawala

W zaproponowanym modelu stereochemicznym autorzy postulują, podejście do skoordynowanego do katalizatora substratu nad wiązaniem iminowym katalizatora. Stereoroźnicowanie wynika więc z oddziaływania podchodzącego reagenta z aksjalnymi atomami wodoru w cykloheksylo-1,2-diaminie.

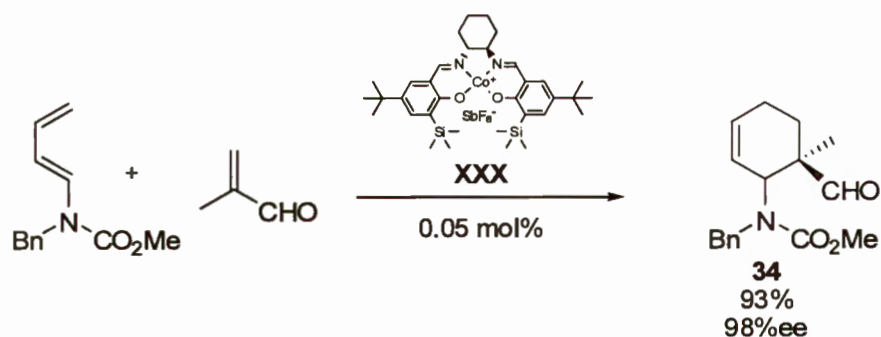
Następnie autorzy rozszerzyli opracowaną metodologię na mniej aktywne 1-aminodieny pozbawione silnie aktywującego podstawnika sililoksyłowego w pozycji 3 (Schemat 41).⁹⁹

Cykloaddukty różnie podstawionych dienów do metakroleiny powstawały z bardzo dobrymi enancjoselektywnościami i na ogół z dobrymi wydajnościami, szczególnie dla niepodstawionych dienów. Zastosowanie nieco bardziej sterycznie wymagających substratów, np. dienu zawierającego w pozycji 4 podstawnik fenylowy, prowadziło do uzyskania produktów ze znacznie niższymi wydajnościami. Reakcja biegnie jednak czysto, (a wydajności po uwzględnieniu odzyskanego substratu) przekraczają 90%. Podobnie jak w poprzedniej pracy, stereochemiczny przebieg reakcji został zracjonalizowany w oparciu o oddziaływania steryczne części karbaminianowej dienu z aksjalnymi atomami wodoru diaminowej części katalizatora.



Schemat 41. Wyniki reakcji Dielsa-Aldera α,β -nienasyconych aldehydów z 1-aminodienami

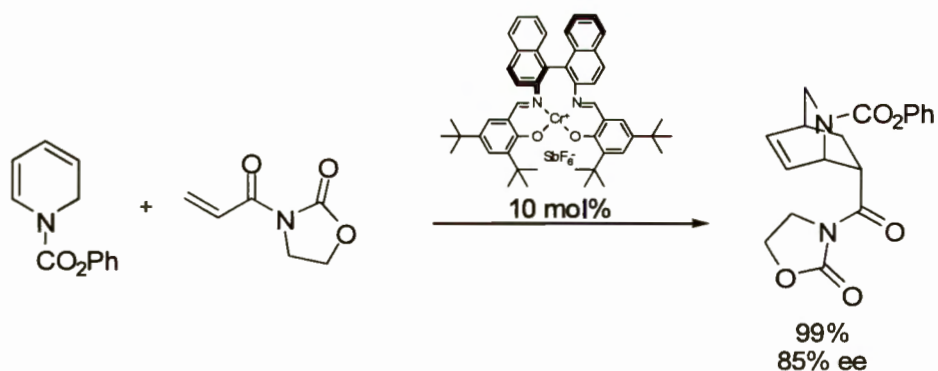
Jeszcze w tym samym roku udało się autorom rozwiązać problem niskiej aktywności katalizatora **Id**.¹⁰⁰ W wyniku zastosowania salenowego kompleksu kobaltu(III) w miejsce kompleksu chromowego, pozwoliło około dziesięciokrotnie skrócić czas reakcji, prowadząc ją w tych samych warunkach. Wprowadzenie w pozycję 3 części salicylidenowej katalizatora grupy trimetylosililowej w miejsce *t*-butylowej, znacznie zwiększyło zarówno aktywność, jak i selektywność katalizatora **XXX** (Schemat 42). Zmodyfikowany w ten sposób katalizator wykazywał tak wysoką aktywność, że użycie zaledwie 0.05% molowych wystarczało na to by po trzech dniach uzyskać cykloaddukt **34** z wydajnością 93% i enancjoselektywnością 98%ee!



Schemat 42. Wyniki reakcji homo-Dielsa-Aldera, katalizowanej aktywnym kompleksem XXX

W wyniku tych odkryć autorzy wycofali się z zaprezentowanego wcześniej stereochemicznego modelu przebiegu reakcji. Nie wspominając ani słowa o wcześniejszych propozycjach, zasugerowali oni na podstawie analizy struktury krystalograficznej kompleksu benzaldehydu z katalizatorem, iż aldehyd nie koordynuje prostopadle do płaszczyzny kompleksu i w konsekwencji jedna ze stron grupy formylowej jest lepiej przesłaniana przez pierścień benzenowy katalizatora. Model ten dobrze tłumaczy również wcześniejsze wyniki uzyskane przez Jacobsena i innych autorów w reakcji hetero-Dielsa-Aldera.

Poszukując dogodnej syntezy chiralnych układów 2-azabicyko[2.2.2]oktanowych, Rawal¹⁰¹ zwrócił uwagę na możliwość bezpośredniego ich otrzymania w reakcji Dielsa-Aldera, używając heterocyklicznego dienu – dihydropirydyny. W reakcji aldehydu metakrylowego z N-benzoilodihydropirydyną, klasyczny katalizator Jacobsena **Id** pozwalał na otrzymanie wyłącznie odpowiedniego *endo*-cyloaddutu, wprawdzie z dobrą wydajnościami, lecz z bardzo niską indukcją asymetryczną. Poszukiwanie bardziej selektywnego katalizatora zaowocowało otrzymaniem kompleksu **XXXI**, opartego o chiralną diaminę pochodną binaftolu. Kompleks **XXXI** okazał się znacznie lepszym katalizatorem niż **Id**, i w reakcji z udziałem akryloilooksazolidonu jako dienofila uzyskano pożądaną produkt z praktycznie ilościową wydajnością i bardzo dobrym nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 43).

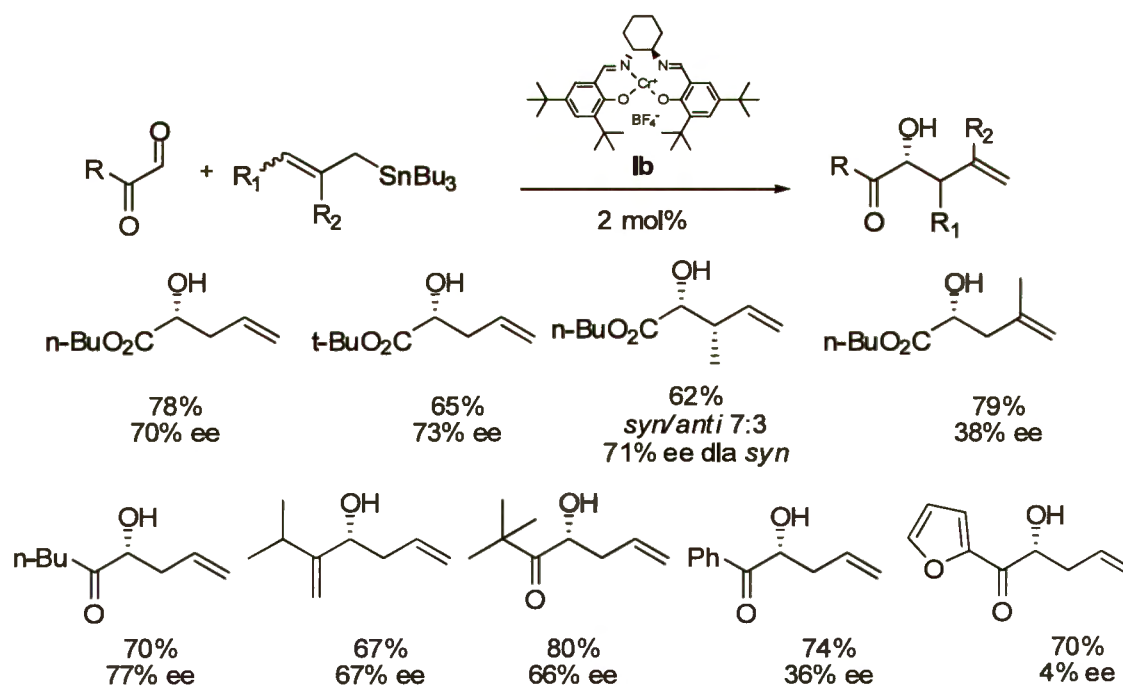


Schemat 43. Wyniki reakcji akryloilooksazolidonu z N-blokowaną dihydropirydyną, katalizowanej kompleksem **XXXI**

W analogicznych warunkach metoksyloilooksazolidon w ogóle nie dawał produktu. Z kolei użycie aldehydu metakrylowego, prowadziło do otrzymania odpowiedniego cykloadduktu z wydajnością 89% i umiarkowaną czystością enancjomeryczną – 67% ee. Największą wadą opracowanej procedury jest konieczność użycia aż 10% molowych katalizatora.

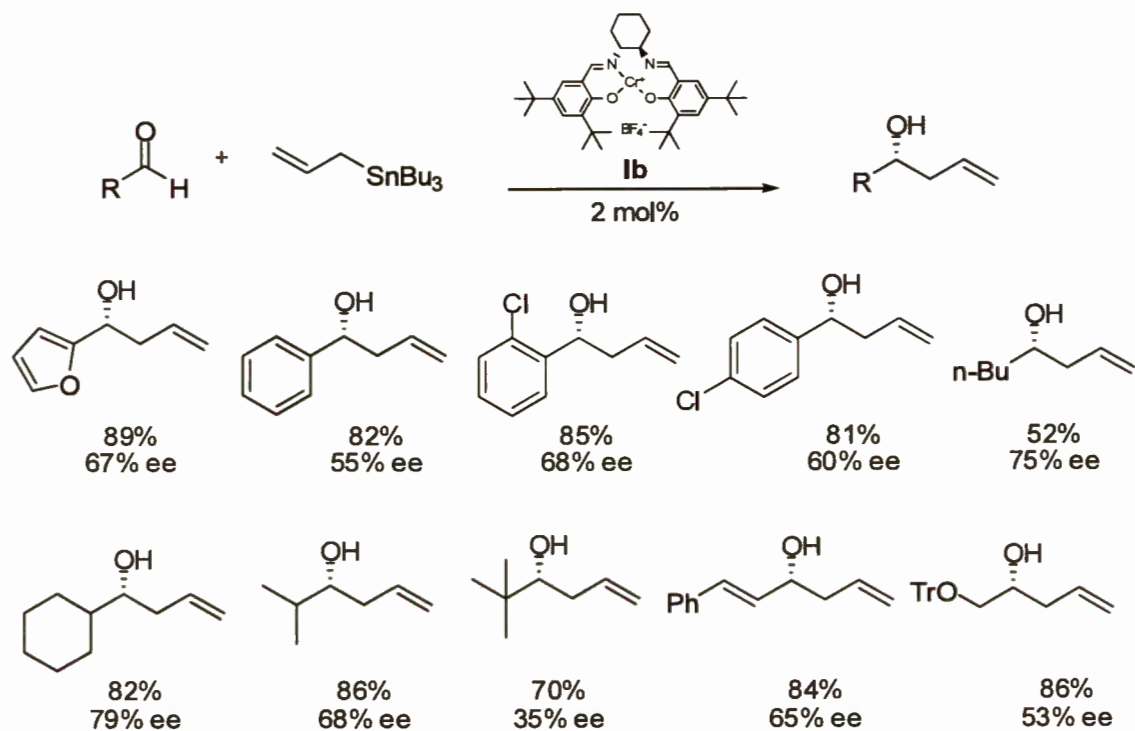
2.3.2.3. Addycje nukleofilowe do grupy karbonylowej

Niedawno stwierdziliśmy w naszym zespole, że kompleks **Ib** katalizuje reakcję gliksalanu *n*-butylu z allilotributylocyną, pozwalając na uzyskanie ciekawych, z punktu widzenia syntezy, estrów kwasu 2-hydroksypent-4-enowego z dobrymi wydajnościami i enancjoselektywnościami dochodzącymi do 70% ee (Schemat 44).¹⁰² Dwa inne estry kwasu gliksalowego (*i*-propylowy lub *t*-butylowy) zachowują się w omawianej reakcji podobnie jak gliksalan *n*-butylowy. Użycie stannanu metalilowego, prowadziło z kolei do uzyskania oczekiwanego podstawionego alkoholu homoallilowego z porównywalnymi wydajnościami jak w reakcji z allilotributylocyną, lecz ze znacznie niższymi nadmiarami enancjomerycznymi. Produkty reakcji z krotylotributylocyną również powstawały z dobrymi wydajnościami jako mieszaniny izomerów *syn* i *anti* z przewagą *syn* izomeru (ok. 7:3) o czystości enancjomerycznej 71% ee. Procedura została następnie rozszerzona na inne aktywne aldehydy (Schemat 44).¹⁰³ W reakcji gliksali alkilowych uzyskiwano wyniki porównywalne do otrzymywanych z gliksalanami. Aromatyczne gliksale były gorszymi substratami i uzyskiwane w reakcji z nimi enancjoselektywności nie przekraczały 40% ee.



Schemat 44. Wyniki reakcji allilowania aktywnych aldehydów

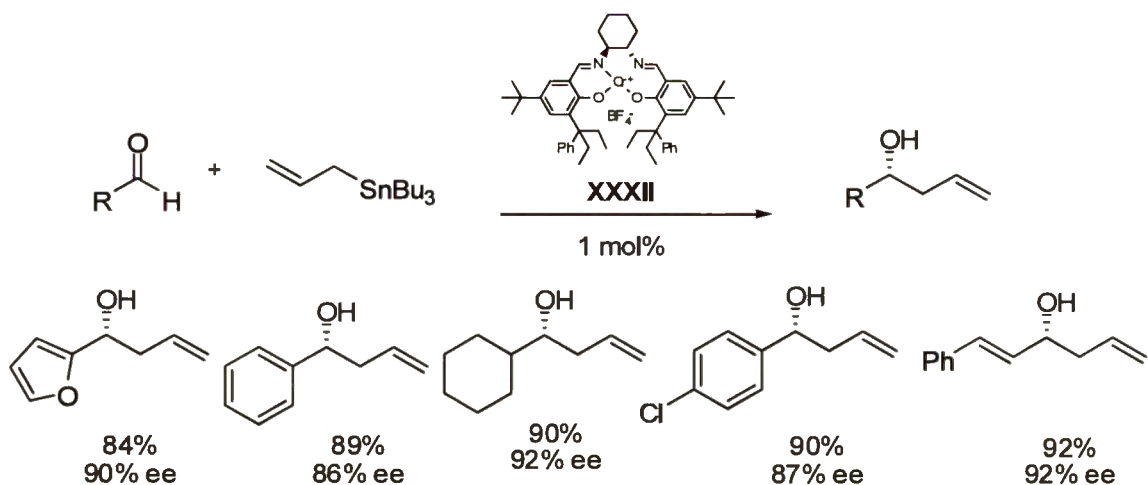
Skuteczne przeprowadzenie reakcji z użyciem prostych, nieaktywowanych aldehydów wymagało zastosowania techniki wysokociśnieniowej.¹⁰⁴ Dwa procenty molowe kompleksu **Ib** wystarczyły, by pod ciśnieniem 10 kbar. otrzymać oczekiwane alkohole homoallilowe z dobrymi wydajnościami i podobnymi, jak w przypadku aktywnych aldehydów, umiarkowanymi lub dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 45).



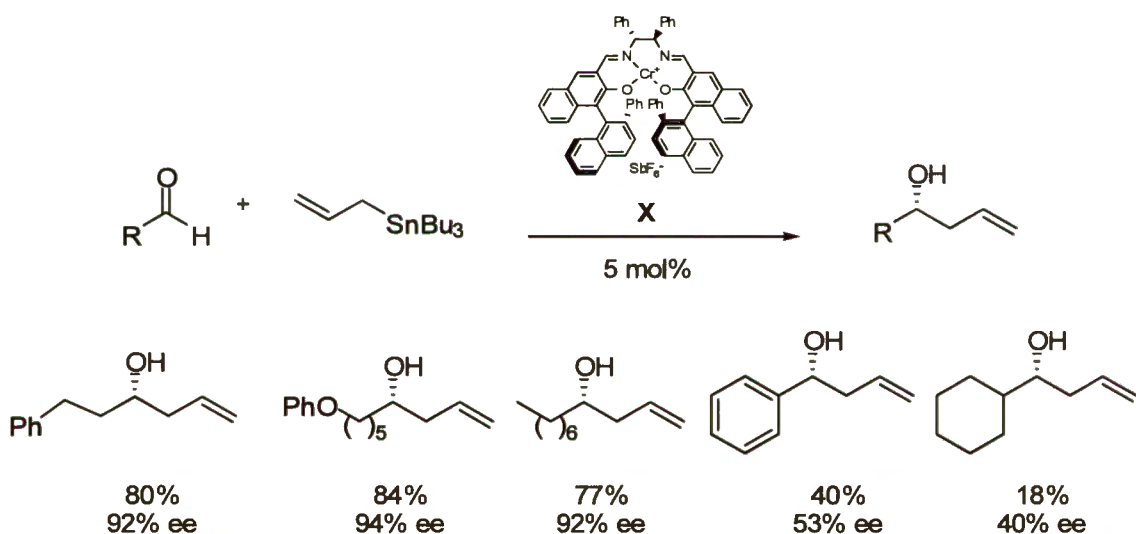
Schemat 45. Wyniki wysokociśnieniowego allilowania aldehydów

Modyfikacja, polegająca na wprowadzeniu w pozycji 3 części salicylidenowej katalizatora bardziej przestrzennie wymagającego niż grupa *t*-butylowa podstawnika, znacznie poprawiła selektywność w dyskutowanej reakcji.⁶ Spośród katalizatorów z różnymi rozbudowanymi sterycznymi grupami, wprowadzonymi w pozycji 3 najlepszy okazał się kompleks **XXXII**, zawierający podstawnik 3-fenylpent-3-ylowy. Użycie zaledwie 1% molowego kompleksu **XXXII** jako katalizatora pozwalało na uzyskanie alkoholi homoallilowych z doskonałymi wydajnościami oraz z nadmiarami enancjomerycznymi ok. 90% ee (Schemat 46).

Opracowane w zespole Katsukiego¹⁰⁵ i wspomiane przy okazji omawiania reakcji epoksydacji i hetero-Dielsa-Aldera, kompleksy salenowe drugiej generacji **X** (zawierające w jednostce salicylidenowej strukturę binaftolu), dawały doskonałe wyniki w reakcji allilotributylocyny z nierozgałęzionymi aldehydami alifatycznymi (Schemat 47). Niestety, na tej grupie substratów kończy się efektywność opracowanej metodologii. Zarówno rozgałęzione aldehydy alifatyczne, jak i aromatyczne dawały w omawianej reakcji słabe wyniki.



Schemat 46. Wyniki wysokociśnieniowego allilowania aldehydów, katalizowanego kompleksem XXXII



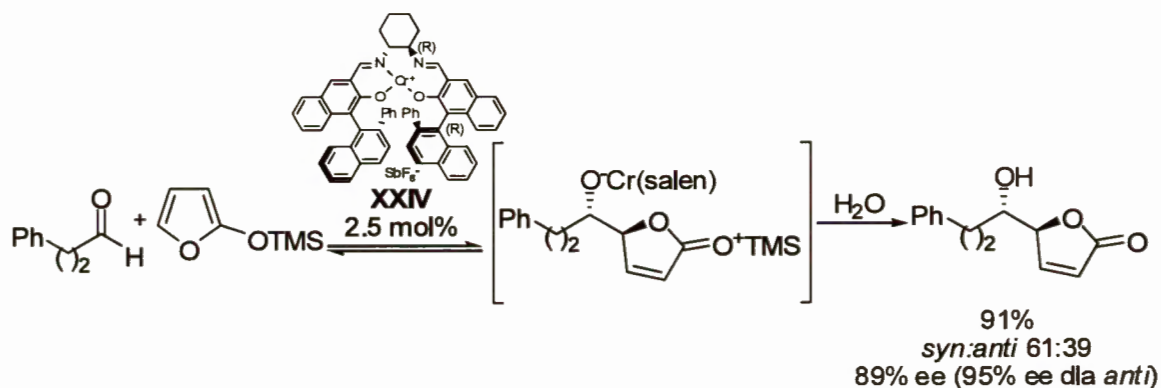
Schemat 47. Wyniki reakcji allilowania aldehydów, katalizowanej kompleksem X

Konieczność zastosowania aż 5% molowych* trudno osiągalnego i drogiego katalizatora nie czyni tej metody zbyt atrakcyjną, zwłaszcza, że znane są bardzo efektywne, ogólne i znacznie bardziej dostępne układy katalityczne, np. tytanowe kompleksy BINOLu.¹⁰⁶

Kompleksy salenowe drugiej generacji typu XXIV, użyte zostały również jako katalizatory szczególnego przypadku reakcji aldolowej, a mianowicie reakcji aldehydów z 2-trimetylosililoksyfuranem.¹⁰⁷ Kluczowym dla uzyskania zarówno wysokich enancjoselektywności, jak i powtarzalności wyników, okazał się dodatek wody (Schemat 48). Autorzy tłumaczą ten fakt zahamowaniem odwracalności reakcji poprzez ułatwienie przez wodę konwersji pierwotnego adduktu do produktu reakcji.

* Dla większości zaprezentowanych aldehydów 5% molowych katalizatora stanowi ok. 50% wagowych względem substratu.

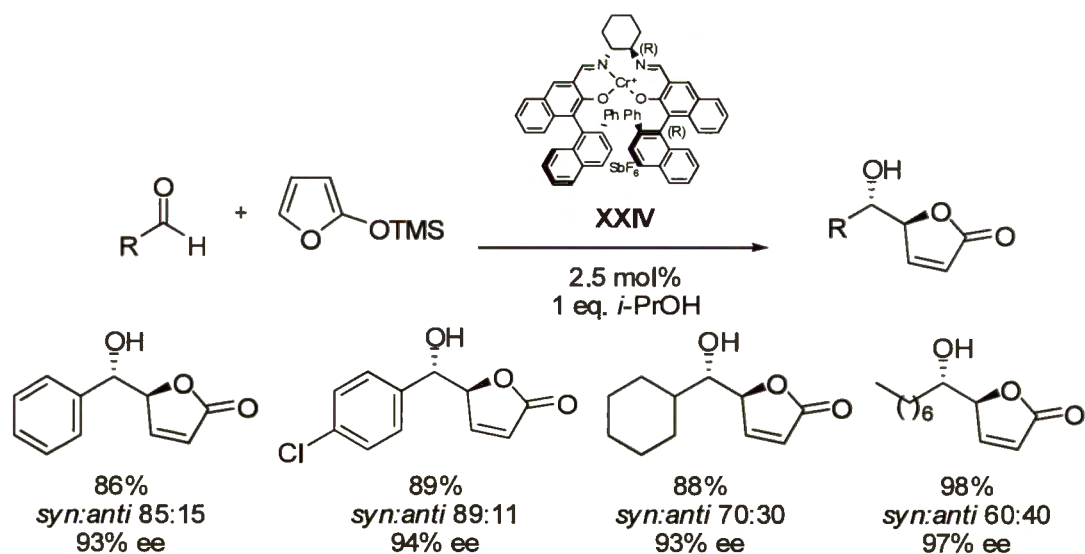
Bardzo dobre rezultaty reakcji, zarówno pod względem wydajności jak i enancjoselektywności, uzyskano dla nierozgałęzionych aldehydów alifatycznych jako substratów. Niestety, produkty powstawały jako prawie równomolowa mieszanina izomerów *syn* i *anti*. Podobnie jak w przypadku allilowania, aldehydy aromatyczne i rozgałęzione alifatyczne dawały znacznie słabsze wyniki.



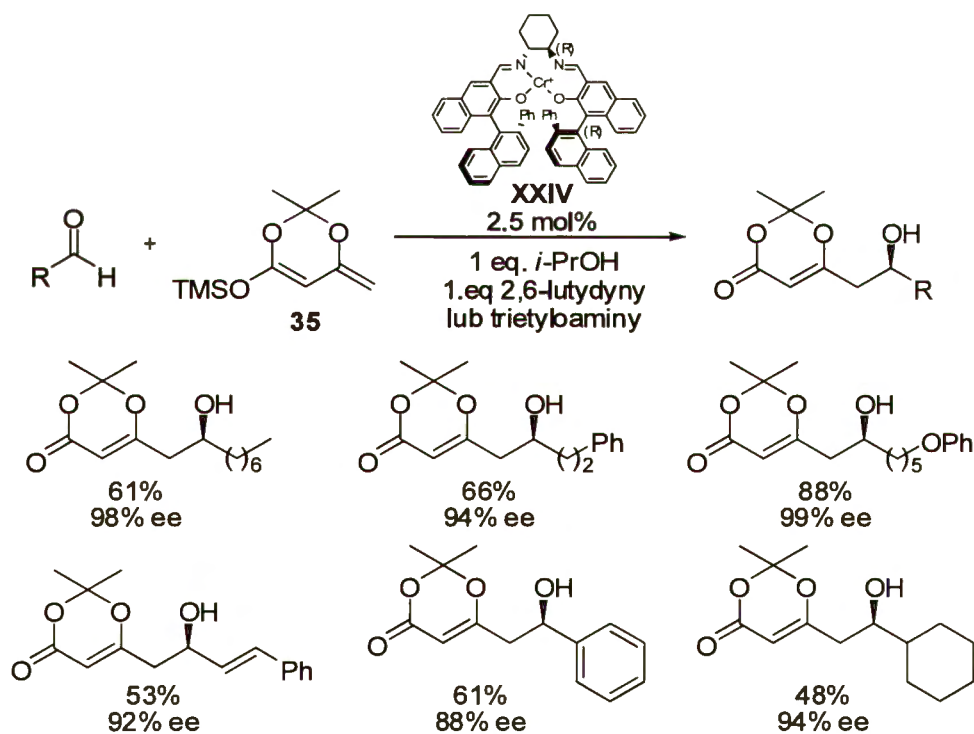
Schemat 48. Wyniki reakcji aldolowej aldehydów z 2-trimetylosiloksyfuranem, katalizowanej kompleksem XXIV

Użycie alkoholi (w szczególności izopropanolu) jako dodatków, zaowocowało dalszą poprawą efektywności reakcji (Schemat 49).¹⁰⁸ Ta z pozoru drobna modyfikacja pozwoliła na skuteczne przeprowadzenie reakcji z aldehydami aromatycznymi; oczekiwane produkty powstawały z bardzo dobrymi wydajnościami i świetnymi nadmiarami enancjomerycznymi (powyżej 90% ee) oraz, co nietypowe dla tej reakcji, z dobrymi diastereoselektywnościami. Również cykloheksylokarbaldehyd okazał się substratem kompatybilnym z nowymi warunkami, dając podobne wyniki jak aldehydy aromatyczne, lecz z nieco niższą preferencją dla izomeru *syn*. W przypadku nierozgałęzionych aldehydów, mimo poprawy wydajności i selektywności, diastereoróżnicowanie nadal pozostawało niezadowolające.

Zachęteni opisanymi wyżej sukcesami, autorzy rozszerzyli opracowaną metodologię o reakcję z enolanem **35** (Schemat 50).¹⁰⁹ Również w tym przypadku dodatek izopropanolu okazał się niezbędny dla uzyskania zadowolających enancjoselektywności, powodując niestety znaczący spadek wydajności, prawdopodobnie ze względu na nietrwałość enolanu **35** w obecności alkoholu. Niedogodność tę udało się jednak rozwiązać, prowadząc reakcję w obecności zasady. Najlepsze rezultaty uzyskano w obecności jednego równoważnika trietyloaminy lub 2,6-lutydyny. W optymalnych warunkach, produkty reakcji z udziałem szerokiej gamy aldehydów powstawały z umiarkowanymi wydajnościami i doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi.



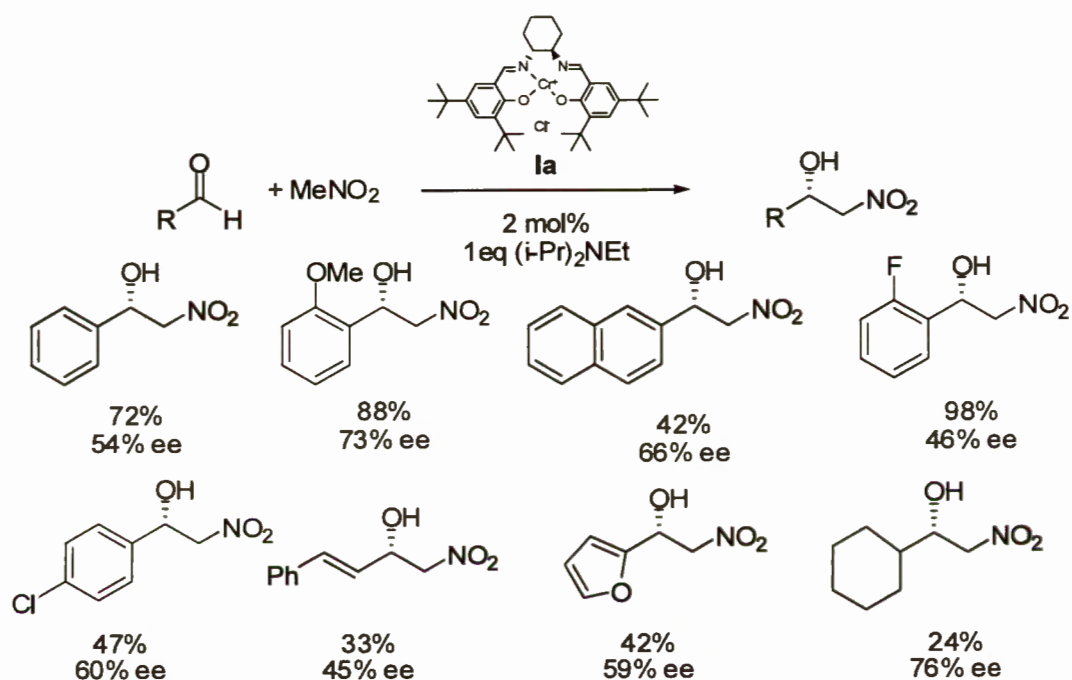
Schemat 49. Wyniki reakcji aldolowej aldehydów z 2-trimetylosililoksyfuranem, katalizowanej kompleksem **XXIV**



Schemat 50. Wyniki reakcji aldolowej aldehydów z enonem **35**, katalizowanej kompleksem **XXIV**

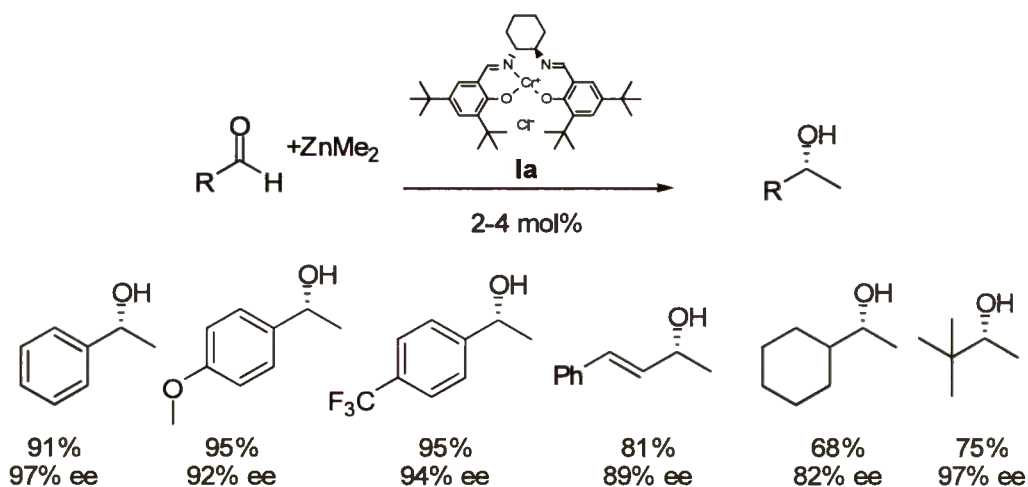
Skarżewski¹¹⁰ użył kompleksu **Ia** jako katalizatora enancjoselektywnej wersji reakcji Henry'ego aldehydów z nitrometanem (Schemat 51). W warunkach analogicznych do tych opracowanych przez Yamadę¹¹¹ dla salenowego kompleksu kobaltu, katalizator chromowy prowadził do uzyskania produktów reakcji różnie podstawionych aldehydów aromatycznych (11 przykładów) ze średnimi wydajnościami i indukcjami asymetrycznymi nieprzekraczającymi 73% ee. Dużo lepsze wyniki, z nadmiarami enancjomerycznymi często przekraczającymi

90% ee, zaprezentował we wspomnianej już wcześniej pracy Yamada. Co ciekawe, polskim autorom nie udało się powtórzyć wyniku uzyskanego przez Yamadę¹¹¹ w katalizowanej kobaltowym katalizatorem Jacobsena modelowej reakcji 2-chlorobenzaldehydu. Uzyskali oni produkt o czystości jedynie 29% ee, zamiast 92% ee. Acykliczne alifatyczne aldehydy nie dawały produktów w warunkach reakcji katalizowanej kompleksem **Ia**. Użycie cykloheksylokarbaldehydu jako substratu zaowocowało uzyskaniem odpowiedniego produktu z niską wydajnością 24%, ale z niezłym nadmiarem enancjomerycznym – 76% ee.



Schemat 51. Wyniki reakcji nitroaldolowej

Kompleks **Ia** okazał się doskonałym katalizatorem addycji dimetylocynku do aldehydów (Schemat 52).¹¹² Przykład ten jest o tyle ciekawy, że w przeciwieństwie do niezwykle obficie reprezentowanych w literaturze addycji dietylocynku do związków karbonylowych, skuteczne reakcje z udziałem mniej reaktywnego dimetylocynku należą do rzadkości. Użyteczność opracowanej przez siebie metodologii pokazał Cozzi¹¹² na przykładzie ponad dwudziestu aldehydów, zarówno aromatycznych, jak α,β -nienasyconych i alifatycznych. Najlepsze wyniki autorzy włoscy uzyskali dla aldehydów aromatycznych, otrzymując oczekiwane produkty z wydajnościami w przedziale 80-95% i z nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 92% ee. Nieco gorsze rezultaty dawały aldehydy alifatyczne, dla których wydajności reakcji nie przekraczały 80%, a nadmiary enancjomeryczne wynosiły ok. 80% ee. Wyjątkiem jest addycja dimetylocynku do aldehydu piwalowego która przebiegała z doskonałą enancjoselektywnością (97% ee).

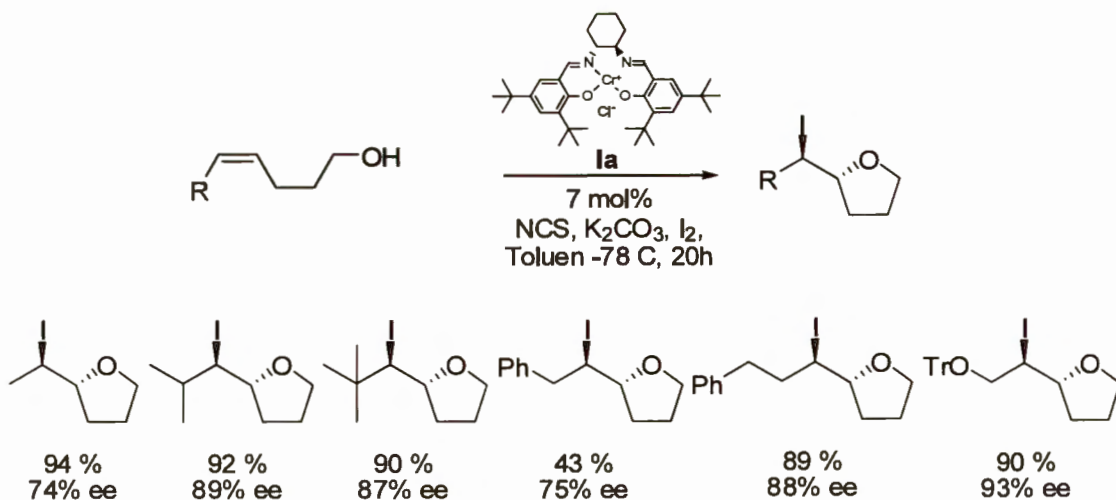


Schemat 52. Wyniki addycji dimetylocynku do aldehydów

2.4. Inne reakcje katalizowane salenowymi kompleksami chromu

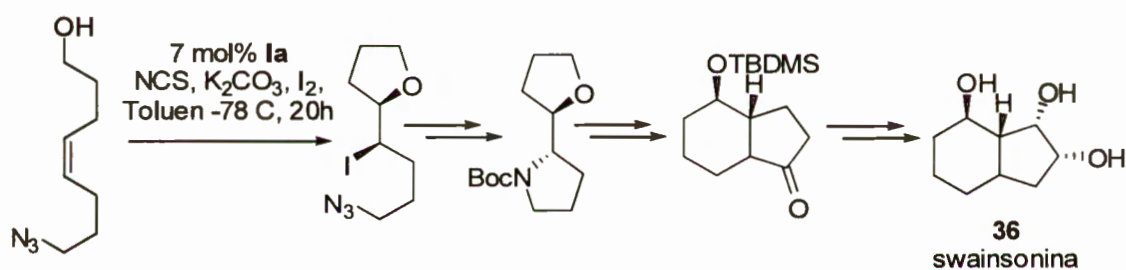
Kilka lat temu Kang i współpracownicy¹¹³ zaprezentowali katalizowaną salenowymi kompleksami kobaltu(II) jodocyklizację γ -hydroksyalkenów do odpowiednich chiralnych tetrahydrofuranów. Procedura ta, choć wysoce efektywna (wydajności powyżej 80% i indukcja asymetryczna w granicach 67-90% ee), wymagała użycia aż 30% molowych katalizatora. Autorzy skupili się więc na poszukiwaniu bardziej aktywnych katalizatorów i raz jeszcze zwrócili swoją uwagę na salenowe kompleksy innych niż kobalt metali. Spośród ośmiu przebadanych potencjalnych katalizatorów, salenowy kompleks chromu(III) Ia okazał się najbardziej efektywny, zarówno pod względem aktywności, jak i enancjoselektywności dyskutowanych jodocyklizacji (Schemat 53).¹¹⁴

W optymalnych warunkach, w obecności 0.7 równoważnika N-chlorosukcynimidu, 0.5 równoważnika węglanu potasu jako zasady, 1.2 równoważnika jodu i zaledwie 7% molowych katalizatora, różnie podstawione *Z*- γ -hydroksyalkeny cyklizowały do odpowiednich tetrahydropiranów z pełną diastereoselektywnością, doskonałymi wydajnościami i enancjoselektywnościami. Tylko dla (*Z*)-fenyloheks-4-en-1-olu jako substratu, wydajność reakcji była niższa niż 89%. Również indukcja asymetryczna na poziomie 75% ee dla tego substratu odstawała od typowej wartości ok. 90% ee, uzyskiwanej w reakcji dla większości substratów. Najslabszym punktem opracowanej metodologii jest konieczność prowadzenia reakcji w dużym rozcieńczeniu (na poziomie 120 ml/1mmol substratu!), co znacząco utrudnia powiększenie skali eksperymentu.



Schemat 53. Wyniki jodocyklizacji (Z)- γ -hydroksyalkenów

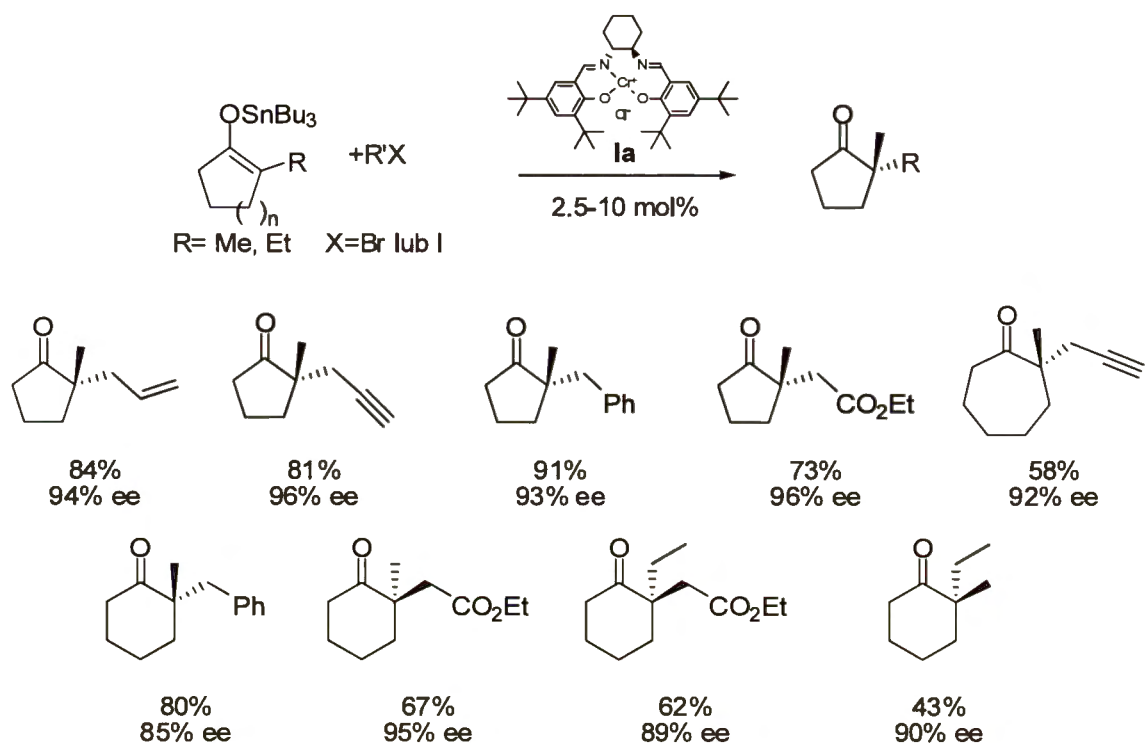
Użyteczność opracowanej metodologii pokazali autorzy¹¹⁴ na przykładzie syntezy swainsoniny **36** (Schemat 54).



Schemat 54. Enancjoselektywna synteza swainsoniny

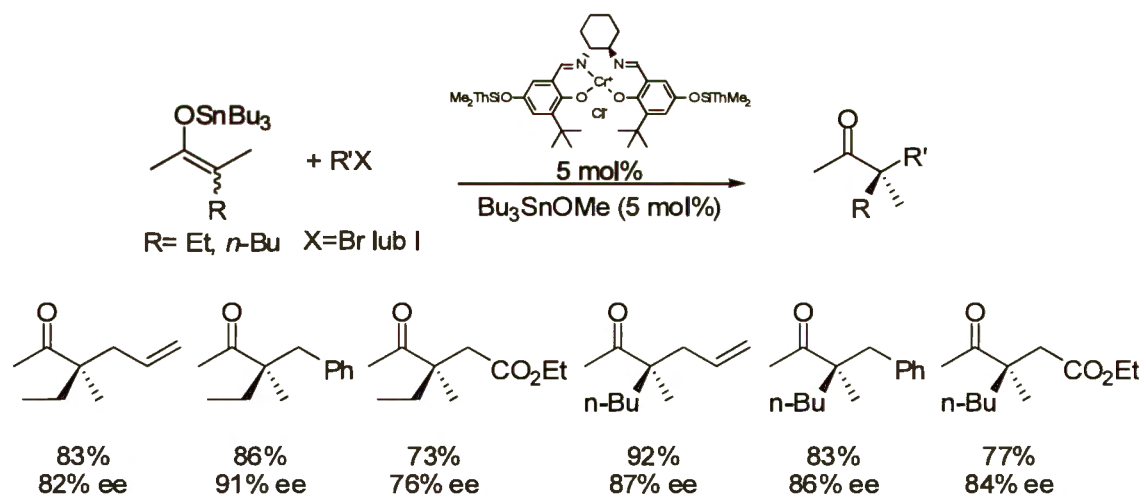
Niedawno Jacobsen¹¹⁵ pokazał, że chromowy kompleks **Ia** katalizuje alkirowanie cynowych enolanów cyklicznych ketonów, prowadzące z doskonałymi enancjoselektywnościami do otrzymania produktów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne* (Schemat 55). Ciekawym jest fakt, iż w przypadku reakcji pięciocząłowego enolanu, kierunek indukcji jest niezależny od użytego reagenta alkiującego, podczas gdy w przypadku sześciocząłowego substratu kierunek indukcji asymetrycznej jest przeciwny, gdy jako czynnik alkiujący użyty zostanie jodoocetan etylu. Podobnie, alkirowanie jodkiem metylu enolanu 2-etylocykloheksanu przebiega analogicznie jak z jodoocetanem. Autorzy nie podają jednak wyjaśnienia tak intrygującego przebiegu stereochemicznego reakcji, podobnie zresztą jak mechanizmu działania katalizatora.

* Alkirowanie niepodstawionych enolanów prowadzące do powstania trzeciorzędowego centrum stereogenicznego przebiega ze znacznie niższymi indukjami asymetrycznymi na poziomie 60% ee.



Schemat 55. Wyniki alkilowania cyklicznych enolanów cynowych

W kolejnej pracy badacze rozszerzyli zakres stosowalności opracowanej metodologii również na acykliczne enolany (Schemat 56).¹¹⁶ Oczekiwane produkty powstawały z dobrymi wydajnościami i indukcjami asymetrycznymi nieznacznie niższymi niż dla ich cyklicznych odpowiedników.



Schemat 56. Wyniki alkilowania acyklicznych enolanów cynowych

2.5. Konkluzje

Z zaprezentowanego przeglądu jasno wynika, że salenowe kompleksy chromu z powodzeniem można zaliczyć do grupy „privileged catalysts”. Zakres ich stosowalności obejmuje zarówno procesy utleniania-redukcji, jak epoksydacje olefin czy reakcje NHK, jak również aktywacje na atak nukleofilowy epoksydów i związków karbonylowych. Niejednokrotnie zdarza się, że kompleks pełni w procesie dwie różne role, np. w reakcji desymetryzacji epoksydów jedna cząsteczka katalizatora aktywuje substrat, podczas gdy druga dostarcza skompleksowany nukleofil. Większość omawianych procesów przebiega bardzo wydajnie i ze świetnymi enancjoselektywnościami. Sporadycznie zdarza się, że mimo doskonałych rezultatów, uzyskanych w reakcji, rola katalizatora nie jest, przynajmniej do końca, poznana.

Temat zastosowań salenowych kompleksów chromu w katalizie asymetrycznej nie jest bynajmniej zamknięty. W niektórych reakcjach, uzyskiwane selektywności nie są zadowalające, a zakres stosowalności metodologii ogranicza się tylko do wybranych substratów. Skuteczne przeprowadzenie wielu z opisywanych reakcji wymaga ponadto zastosowania znacznych ilości katalizatora. Zasadnym jest więc poszukiwanie nowych warunków prowadzenia reakcji lub modyfikacje katalizatorów w celu poprawy ich aktywności i/lub selektywności. Doskonałym przykładem skutecznej realizacji drugiej ze wspomnianych strategii jest wprowadzenie przez Jacobsena dwucentrowych kompleksów (np. XIV) jako katalizatorów asymetrycznych transformacji epoksydów oraz zastosowanie przez Rawala modyfikowanego salenowego kompleksu kobaltu XXX w reakcji Dielsa-Aldera. W obu przypadkach udało się autorom poprawić znacznie aktywność kompleksów, co pozwoliło na ich użycie w ilościach mniejszych niż 0.1% molowego, przy zachowaniu a nawet poprawie i tak doskonałych enancjoselektywności (często powyżej 95% ee). Innym istotnym kierunkiem badań w omawianej dziedzinie jest poszukiwanie nowych zastosowań kompleksów salenowych, szczególnie w reakcjach, dla których nie opracowano jeszcze wariantu katalitycznego i enancjoselektywnego. Niezwykle ważnym kierunkiem badań jest zgłębianie mechanizmu, w tym jego stereochemicznego aspektu, procesów katalizowanych przez omawiane kompleksy. Lepsze jego zrozumienie pozwala bowiem, na bardziej racjonalne podejście do optymalizacji procesu, w tym struktury katalizatora.

3. Badania własne

„Science is a very human form of knowledge.

We are always at the brink of the known,

we always feel forward for what is hoped.

Every judgement in science stands on the edge of error, and is personal.

Science is a tribute to what we can know although we are fallible.”

J. Bronowski

3.1. Wprowadzenie

Podstawowym celem niniejszej pracy jest modyfikacja salenowych kompleksów chromu i ich zastosowanie w enancjoselektywnych reakcjach aldehydów. Poszukiwanie nowych kompleksów salenowych wydaje się zasadne, co najmniej z dwóch powodów. Pierwszym jest potrzeba znalezienia katalizatorów, charakteryzujących się lepszymi właściwościami, przede wszystkim aktywnością i selektywnością. Doskonałymi przykładami skutecznej realizacji takiego celu jest zastosowanie przez Jacobsena⁶⁴ dwucentrowego kompleksu XIV jako katalizatora desymetryzacji mezo-epoksydów oraz użycie przez Rawala¹⁰⁰ kobaltowego kompleksu XXX jako katalizatora reakcji Dielsa-Aldera. Po drugie, porównanie właściwości katalizacyjnych, głównie reaktywności i selektywności, różnie zmodyfikowanych kompleksów dostarcza wielu informacji o mechanizmie badających reakcji. Lepsze zrozumienie mechanizmu reakcji, szczególnie zagadnień stereochemicznych, jest niezwykle istotne nie tylko z poznawczego punktu widzenia, ale pozwala bardziej racjonalnie moderować właściwości używanych katalizatorów.

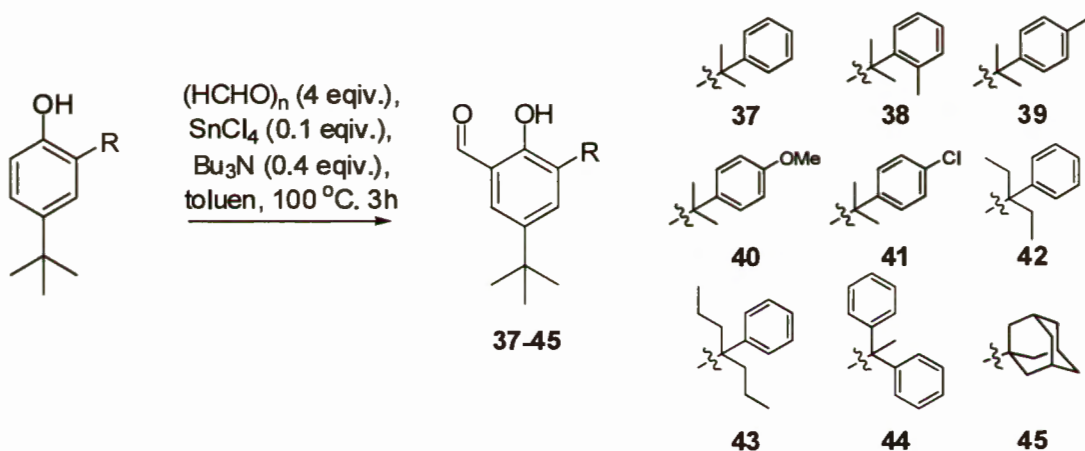
Rozdział „Badania własne” składa się z czterech podrozdziałów. W pierwszym opisałem syntezę używanych w pracy modyfikowanych kompleksów salenowych. W szczególności skupiłem się na otrzymywaniu ich prekursorów – modyfikowanych sterycznie aldehydów salicylowych oraz homochiralnych diamin. W dalszej części testowałem otrzymane modyfikowane sterycznie w części salicylidenowej kompleksy w reakcjach modelowych z udziałem aldehydów; najwięcej uwagi poświęciłem reakcji hetero-Dielsa-Aldera. Kolejny podrozdział poświęciłem zagadnieniom mechanistycznym, w szczególności stereochemicznemu przebiegowi reakcji. Na podstawie wyników reakcji katalizowanych kompleksami modyfikowanymi w części diaminowej oraz obliczeń kwantowomechanicznych, zweryfikowałem zaproponowany wcześniej model stereochemiczny. W ostatniej części, zwińczającej pracę przedstawię zastosowanie opracowanych metodologii w syntezie docelowej związków naturalnych – Centrolobiny i Kwasu Galantynowego.

3.2. Synteza katalizatorów

Syntezę modyfikowanych salenowych kompleksów chromu rozpocząłem od otrzymania odpowiednich 3,5-dipodstawionych aldehydów salicylowych (3.2.1.) oraz enancjomerycznie czystych 1,2-dipodstawionych pochodnych etylenodiaminy (3.2.2.).

3.2.1. Synteza 3,5-dipodstawionych pochodnych aldehydu salicylowego

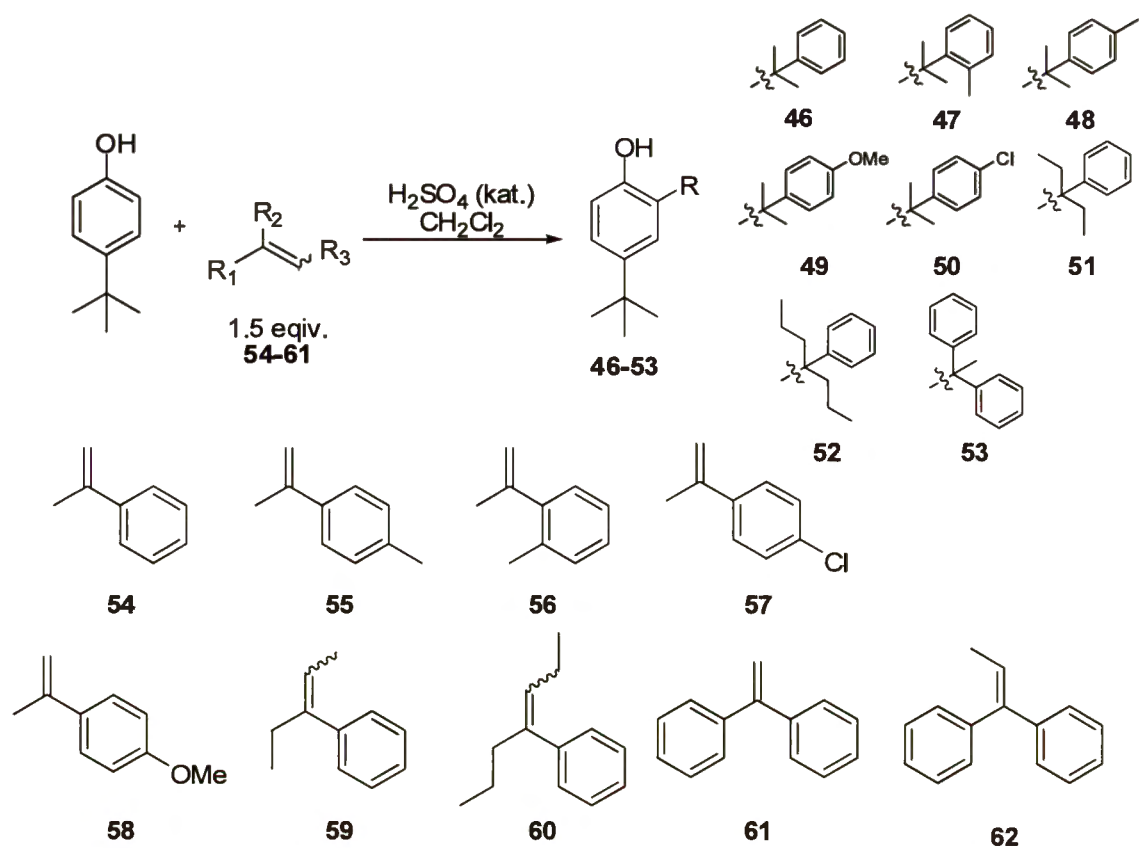
Wszystkie używane w pracy aldehydy salicylowe **37-45** otrzymałem na drodze formylowania odpowiednich 2,4-dipodstawionych fenoli, w warunkach opracowanych przez Casiraghi'ego (Schemat 57).¹¹⁷ Warto zaznaczyć, że zazwyczaj są to krystaliczne substancje i, po wydzieleniu surowego produktu z mieszaniny reakcyjnej oraz krystalizacji z etanolu, otrzymywałem czysty produkt z wydajnościami powyżej 70%. Jedynie związki **38** i **43** okazały się olejami i wymagały chromatograficznego oczyszczenia.



Schemat 57. Formylowanie 2,4-dipodstawionych fenoli

Niezbędne do syntezy pochodnych aldehydów salicylowych **37-44**, 2,4-dipodstawione fenole **46-53** otrzymałem w katalizowanej kwasem reakcji odpowiednich olefin **54-61** z *p-t*-butylofenolem (Schemat 58). Oczekiwane produkty powstawały z wydajnościami ok. 50% i wymagały izolacji na drodze chromatografii. Reakcje z olefinami **38** oraz **43** biegły nieco gorzej (wydajności ok. 30%), co można przypisać czynnikom sterycznym. Niestety, nie udało się przeprowadzić reakcji alkilowania z udziałem olefiny **62**.

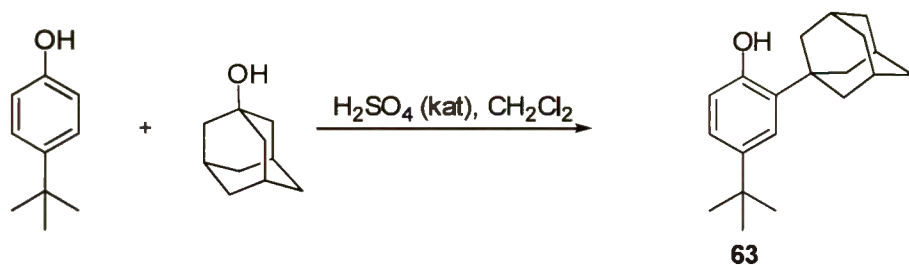
Na szczególną uwagę zasługuje fenol **51**, powstający w omawianej reakcji z wydajnością ok. 55% (po chromatografii). Związek ten jest krystaliczny, co umożliwia jego oczyszczenie przez krystalizację surowego produktu z etanolu. W takim przypadku udało mi się wyizolować fenol **51** o zadowalającej czystości (praktycznie wolny od substratów) z wydajnością ok. 35%. Podobnie, związki **39** i **40** oczyszczałem na drodze krystalizacji.



Schemat 58. Synteza 2,4-dipodstawionych fenoli

Spośród używanych w syntezie olefin **54-61**, pochodne metylstyrenu (**54-57**) oraz 1,1-difenyloetan (**61**) są handlowo dostępne. Olefiny **58**, **59** i **60** zostały otrzymane w reakcjach bromku metylomagnezowego z *p*-metoksyacetofenonem, bromku fenylomagnezowego z 3-pentenonem oraz bromku *n*-propylomagnezowego z benzoesanem metylu i następnie eliminacji powstałego alkoholu trzeciorzędowego. W przypadku olefiny **58**, odpowiedni alkohol ulega eliminacji ilościowo, w warunkach przerobu reakcji Grignarda 1M kwasem solnym.

W podobny sposób jak fenole **46-53**, w reakcji typu Friedela-Craftsa, otrzymałem 2-(1-adamantyl)-4-*t*-butylofenol **63** (Schemat 59), stosując analogiczną procedurę do opisanej przez Jacobsena dla 2-(1-adamantyl)-4-metylofenolu.¹¹⁸ Fenol **63** o czystości powyżej 90% (wg NMR) otrzymałem z wydajnością 91% i użyłem jako substrat reakcji formylowania bez dodatkowego oczyszczania.



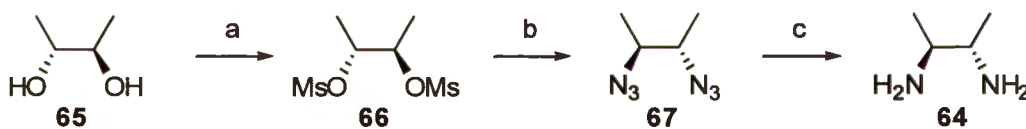
Schemat 59. Synteza 2-(1-adamantyl)-4-*t*-butylofenolu **63**

Otrzymywanie 2,4-dipodstawionych fenoli jest najłabszym ogniwem w syntezie używanych przez mnie modyfikowanych sterycznie kompleksów, głównie ze względu na konieczność chromatograficznego rozdzielenia mieszaniny poreakcyjnej. Dlatego więc szczególnie chciałbym podkreślić możliwości otrzymania i wydzielenia bez użycia chromatografii związków **51** i **63**.

3.2.2. Synteza enancjomerycznie czystych diamin

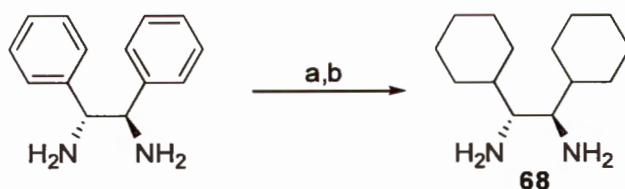
Używane w pracy enancjomerycznie czyste diaminy były dostępne handlowo lub zostały otrzymane przez mnie według znanych procedur. Niektóre z procedur nieco zmodyfikowałem dla poprawiania wydajności lub uproszczenia postępowania.

(S,S)-2,3-Diaminobutan **64** ((S,S)-1,2-dimetyloetylenodiaminę) otrzymałem z handlowo dostępnego (R,R)-butano-2,3-diolu **65** (Schemat 60).¹¹⁹ Diol **65** przeprowadziłem w odpowiedni dimesylan **66**, który następnie bez oczyszczania poddałem reakcji z azydkiem sodu. Uzyskany diazydek **67** zredukowałem wodorem (w oryginalnej procedurze **67** redukowano LiAlH₄) wobec katalizatora palladowego (Pd/C) uzyskując pożądaną diaminę **64**. Ze względu na lotność aminy **64** wygodnie jest, po odsączeniu katalizatora palladowego dodać do jej roztworu niewielki nadmiar kwasu solnego, celem przeprowadzenia jej w chlorowodorek. Po kilku cyklach zateżenia i dodawania absolutnego etanolu, uzyskałem czysty chlorowodorek aminy **64**.



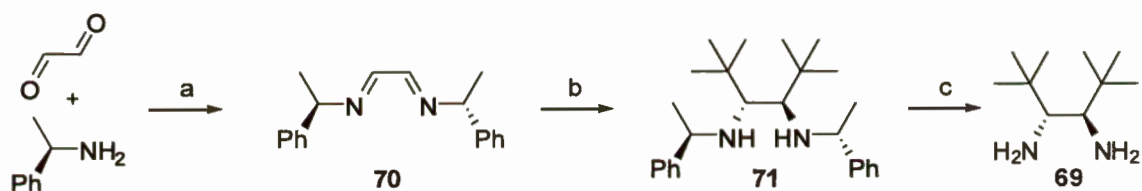
Schemat 60. Odczynniki i warunki reakcji: (a) MsCl (2.4 equiv.), Et₃N (2.4 equiv.), CH₂Cl₂, ilościowo (b) NaN₃, DMF, 80 °C, 3h, 81% (c) H₂, Pd/C, MeOH ilościowo

W analogiczny sposób z można otrzymać 1,2-dicykloheksyloetylenodiaminę **68** odpowiedniego handlowo dostępnego diolu. Dogodniejsza jednak wydaje się opisana przez Denmarka¹²⁰ redukcja pierścieni aromatycznych handlowo dostępnej (R,R)-1,2-difenyloetylenodiaminy, którą po niewielkiej modyfikacji zastosowałem (Schemat 61). Substratem w reakcji redukcji jest chlorowodorek 1,2-difenyloetylenodiaminy, którzy w oryginalnej procedurze otrzymywany jest pod działaniem suchego chlorowodoru w eterze i krystalizowany. Łatwiejszym i wydajniejszym sposobem jego otrzymania jest jednak wkroplenie niewielkiego nadmiaru kwasu solnego do schłodzonego roztworu aminy w bezwodnym etanolu, co po dwukrotnym zateżeniu z bezwodnym etanolem pozwala użyć go do następnego etapu bez oczyszczania. Dalej, stosując oryginalną procedurę, przeprowadziłem katalizowaną platyną redukcję wodorem w 25% kwasie siarkowym pod ciśnieniem atmosferycznym, uzyskując czystą (R,R)-1,2-difenyloetylenodiaminę z ponad 90% wydajnością.



Schemat 61. Odczynniki i warunki reakcji: (a) EtOH, HCl_{aq}, ilościowo (b) H₂, PtO₂, 25 % H₂SO₄ (c) NH₃_{aq}, MTBE, 94%

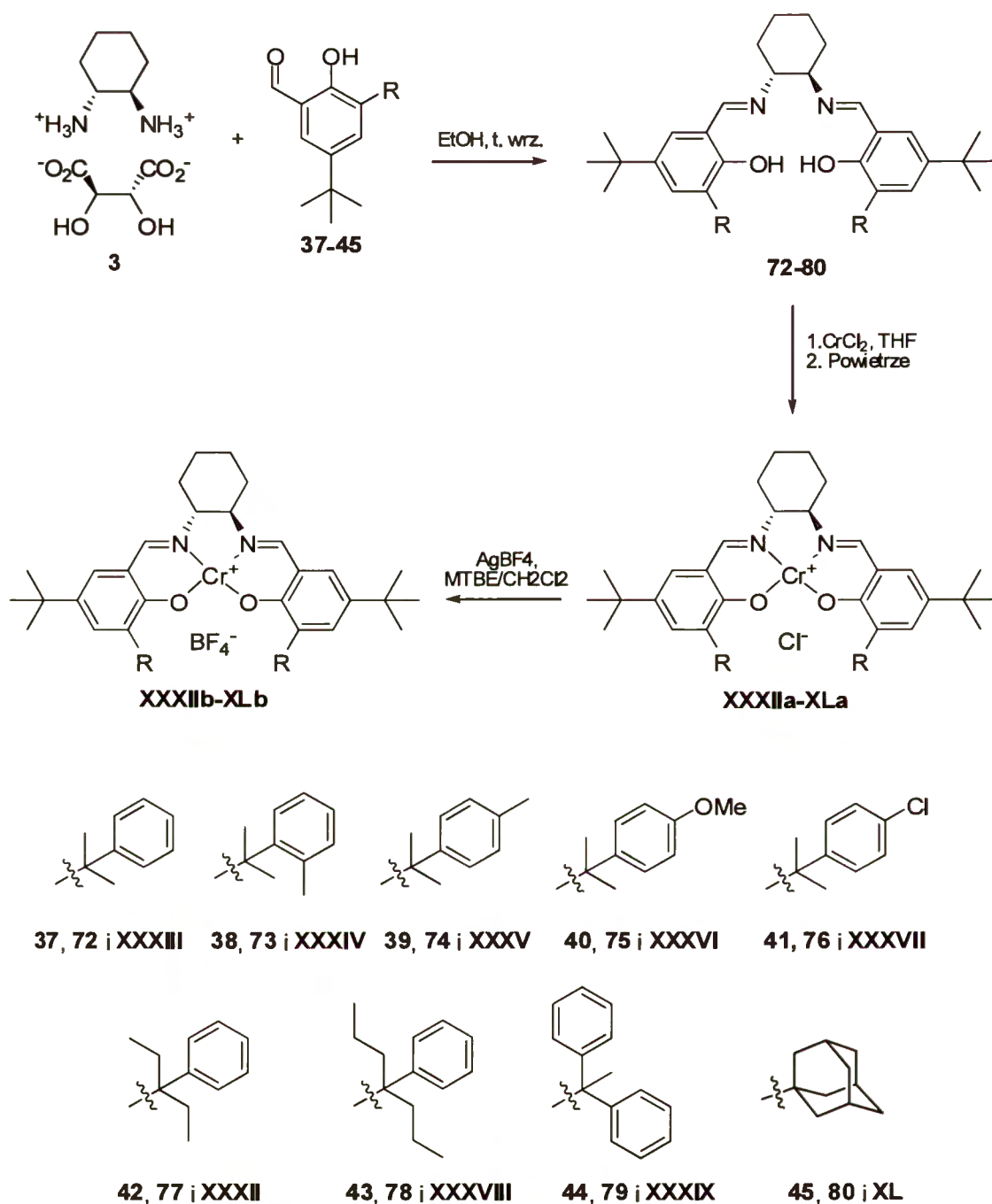
1,2-Di-*tert*-butyloetylenodiaminę **69** otrzymałem stosując procedurę Alexakisa (Schemat 60).¹²¹ Kondensacja enancjomerycznie czystej (*R*)-1-fenyletyloaminy z gliksalem prowadzi praktycznie ilościowo do odpowiedniej diiminy **70**. Następnie w wyniku addycji odpowiedniego związku Grignarda w heksanie, w podwyższonej temperaturze otrzymałem z doskonałą wydajnością i praktycznie kompletną diastereoselektywnością diiminę **71**, która po debenzylowaniu dała pożądaną (*R,R*)-1,2-di-*tert*-butyloetylenodiaminę **69**.



Schemat 62. Odczynniki i warunki reakcji: (a) HCO₂H, CH₂Cl₂, MgSO₄, rt, 100% (b) *t*-BuMgBr, heksan, 50°C, 0.5h, 95% (c) Pd(OH)₂/C, (NH₄)HCO₂, EtOH, 2h, 83%

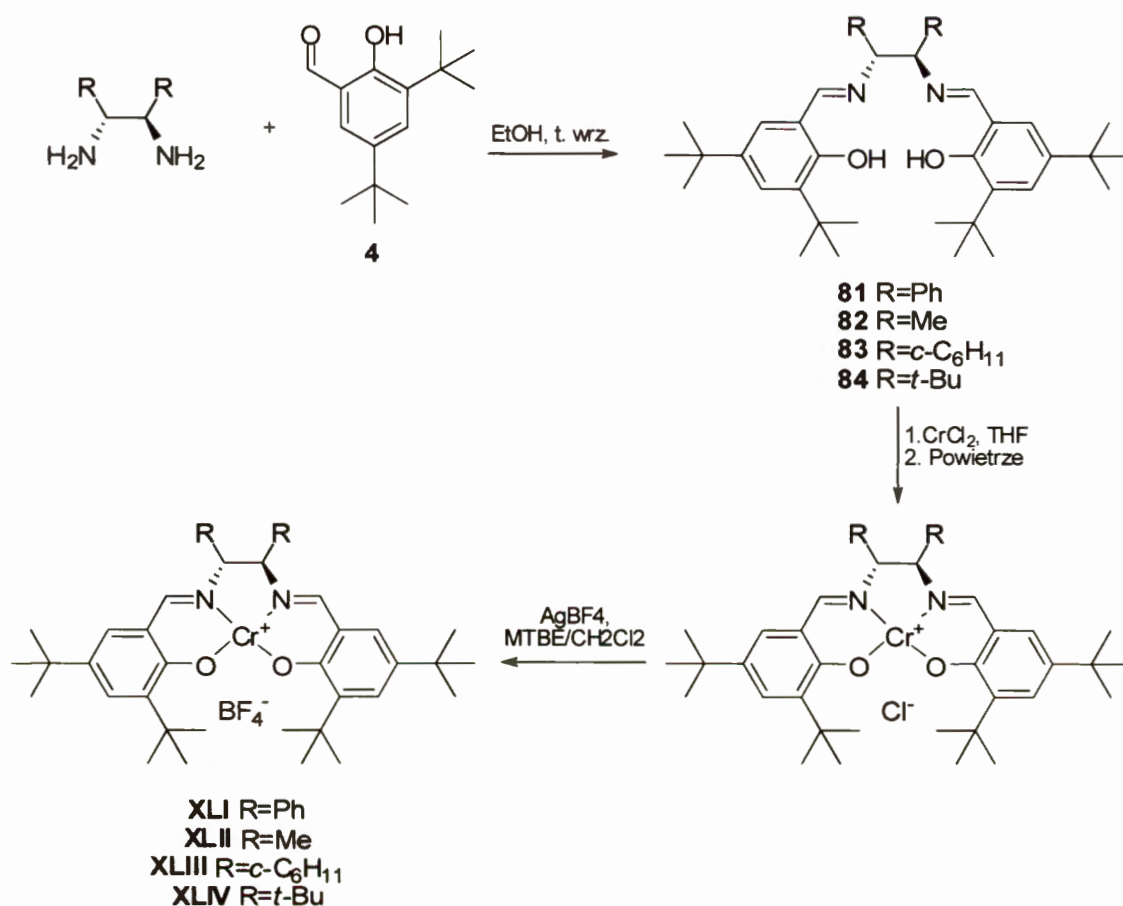
3.2.3. Synteza ligandów salenowych i ich chromowych kompleksów

Wszystkie kompleksy sterycznie modyfikowane w pozycji 3 części salicylidenowej otrzymałem w sposób analogiczny do opisanego przez Jacobsena¹⁶ dla kompleksu klasycznego **I**, wychodząc z winianu 1,2-diaminocykloheksanu i odpowiedniego aldehydu salicylowego (Schemat 63). Przeprowadzenie kondensacji aldehydu salicylowego z uwolnioną *in situ* z soli diamina, niezależnie od jego struktury, nie nastęczało problemu i przebiegało z doskonałymi wydajnościami, zazwyczaj przekraczającymi 90%. Ligandy **72-73** i **76-78** o niskiej temperaturze topnienia, wypadające się w warunkach reakcji z roztworu w postaci oleju, po standardowym przerobie krystalizowane były przez rozpuszczenie w absolutnym etanolu i wytrącenie zeń niewielką ilością wody. Również synteza kompleksów chlorkowych **XXXIIa-XLIIa** oraz wymiana przeciwjonu na tetrafluoroboranowy przebiegały łatwo, z bardzo dobrymi wydajnościami, niezależnie od struktury liganda salenowego. Otrzymane w ten sposób kompleksy używałem do dalszych prac bez dodatkowego oczyszczania. Oczyszczone przez krystalizację kompleksy **Ib** i **XXXIIb** charakteryzowały się praktycznie identyczną reaktywnością i selektywnością jak ich nieoczyszczone odpowiedniki.



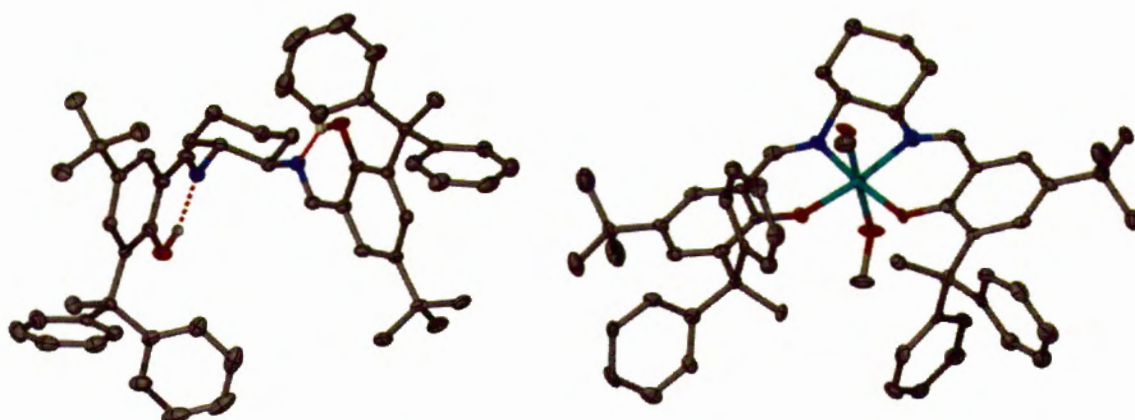
Schemat 63 Synteza sterycznie modyfikowanych salenowych kompleksów chromu.

W analogiczny sposób, wychodząc z enancjomerycznie czystej diaminy (lub jej soli), w wyniku kondensacji z aldehydem 3,5-di-*t*-butylosalicylowym, otrzymałem ligandy **81-84** (Schemat 64). Ligandy te, w wyniku kompleksowania chlorkiem chromu(II) i wymiany przeciwjonu na tetrafluoroborowy, przeprowadziłem praktycznie ilościowo w odpowiednie kompleksy **XLI-XLIV**.



Schemat 64. Synteza kompleksów modyfikowanych w jednostce diaminowej

Z kompleksu **XXXIX** i odpowiadającego mu liganda **79** udało się uzyskać monokryształy o odpowiedniej jakości do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej. Rozwiązane dla nich struktury krystalograficzne przedstawiłem na Rysunku 11.



Rysunek 11. Struktury krystalograficzne kompleksu **XXXIX** i liganda **79**. Dla czytelności pominięte zostały atomy wodoru, niezaangażowane w wiązania wodorowe.

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że synteza kompleksów **XXXII** i **XL** nie wymaga stosowania oczyszczania chromatograficznego na jakimkolwiek jej etapie. Otwiera to dogodny dostęp do tych kompleksów, właściwie na dowolną skalę.

3.3. Zastosowanie sterycznie modyfikowanych salenowych kompleksów chromu w enancjoselektywnych reakcjach aldehydów

3.3.1. Modelowa reakcja glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dienem

Jak wspomniałem w rozdziale 2.3.2.1., kilka lat temu odkryto, że chromowy kompleks Jacobsena **Ib** katalizuje reakcje glioksalanów alkilowych z nieaktywnymi dienami.⁹² Niestety, uzyskiwane w tych reakcjach stereoselektywności należały raczej do przeciętnych. Podjąłem więc próbę zastosowania kompleksów zawierających w pozycji 3 części salicylidenowej sterycznie rozbudowane (większe niż grupa *t*-butylowa) podstawniki, w nadziei poprawy selektywności reakcji HDA z udziałem glioksalanów alkilowych. Jako reakcję modelową wybrałem [4+2] cykloaddycję cykloheksa-1,3-dienu do glioksalanu *n*-butylu, prowadzoną w temperaturze pokojowej w toluenie. W reakcji używałem 1% molowego salenowego kompleksu chromowego jako katalizatora.

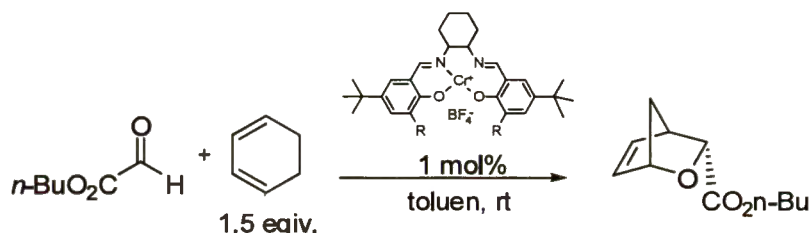
Rzeczywiście, zamiana jednego podstawnika metylowego na fenylowy w grupie *t*-butylowej w pozycji 3 części salicylidenowej klasycznego kompleksu Jacobsena **Ib**, znacznie poprawiła zarówno diastereoselektywność (stosunek *endo:exo* z 66:34 do 83:17) jak i enancjoselektywność (z 71% do 92% ee) (Tabela 1, lp. 1 vs 2). Wprowadzenie podstawnika w pozycję *para* w dyskutowanej grupie, nie miało istotnego wpływu na wyniki reakcji (Tabela 1 lp. 3-5). Podstawniki elektronodonorowe nie miały zauważalnego wpływu na uzyskane rezultaty, podczas gdy elektronoakceptorowe tylko nieznacznie pogarszały wyniki. Jednak, obecność podstawnika w pozycji *orto*, istotnie zwiększała selektywność reakcji (Tabela 1 Lp. 6). Dalsza rozbudowa przestrzennych wymogów poprzez zamianę pozostałych dwóch podstawników metylowych na etylowy lub propylowy w grupie 2-fenylprop-2-ylowej katalizatora **XXXIIIb** zaowocowało dalszą poprawą selektywności reakcji. W przypadku katalizatora **XXXVIIIb** modyfikacja ta odbiła się jednak negatywnie na uzyskiwanej wydajności reakcji. O dziwo, katalizator **XXXIXb**, zawierający w podstawnik 1,1-difenyloet-1-ylowy, dawał nawet gorsze wyniki niż klasyczny kompleks **Ib**.

Kompleks **XLb**, zawierający podstawnik adamantylowy w pozycji 3 części salicylidenowej, okazał się niezwykle efektywnym katalizatorem w omawianej tu modelowej reakcji, prowadząc do otrzymania produktu z wysoką *endo*- i enancjoselektywnością – odpowiednio 95:5 i 95% ee (Tabela 1). Wydajność na poziomie 48% nie odbiegała od tych, uzyskiwanych dla innych modyfikowanych kompleksów. Nie bez znaczenia jest również fakt,

że synteza kompleksu **XLb** jest łatwa i ekonomicznie korzystna (wychodzi się z tanich i dostępnych substratów).

W każdym przypadku zastosowanie katalizatora o konfiguracji (R,R) prowadziło do otrzymania cykloadduktu o konfiguracji absolutnej (R).

Tabela 1. Wpływ budowy katalizatora na wyniki modelowej reakcji glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dienem^a



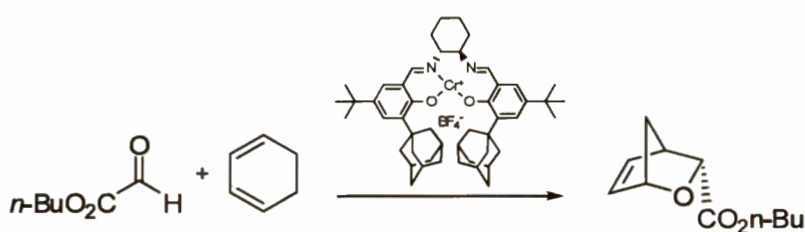
Lp.	Katalizator	R w katalizatorze	Wydajność (%)	Endo:egzo	Ee (%)
1	Ib		62	66:34	71
2	XXXIII		50	83:17	92
3	XXXV		48	82:18	91
4	XXXVI		43	83:17	91
5	XXXVII		44	89:11	87
6	XXXIV		42	91:9	96
7	XXXII		47	93:7	94
8	XXXVIII		30	95:5	95
9	XXXIX		38	63:37	64
10	XL		48	95:5	95

^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (1ml) używając 1mol% katalizatora, 1 mmola glioksalanu *n*-butylu i 1.5 mmola cykloheksa-1,3-dienu.

W dalszej kolejności przebadalem wpływ różnych zmiennych eksperymentalnych na przebieg reakcji katalizowanej kompleksem **XLb**. Reakcja najlepiej biegnie w niepolarnych rozpuszczalnikach – spośród przebadanych, najlepszym medium okazał się toluen. Nieco niższe selektywności otrzymano w eterze *t*-butylowometylowym (MTBE), a jeszcze niższe w chlorku metylenu (Tabela 2, lp. 2 i 3). W tym drugim przypadku uzyskiwane wydajności były jednak nieco wyższe niż w reakcjach prowadzonych w toluenie lub MTBE. Najsłabsze rezultaty, zarówno pod względem wydajności jak i selektywności, dawało zastosowanie polarnych rozpuszczalników o charakterze zasad Lewisa (Tabela 2, lp. 4 i 5). Szczególnie wymownym

przykładem jest acetonitryl (podobne wyniki uzyskałem stosując DMSO lub DMF), w którym reakcja prawie nie biegnie, a śladowe ilości produktu powstają niemal bez żadnej indukcji asymetrycznej. Tak drastyczny spadek reaktywności wynika najprawdopodobniej z silnej koordynacji cząsteczek rozpuszczalnika do katalizatora, co powoduje jego deaktywację. Ciekawą jest obserwację, że reakcja całkiem dobrze biegnie bez rozpuszczalnika, prowadząc do otrzymania produktu z wydajnością porównywalną jak dla reakcji prowadzonej w chlorku metylenu. Ponadto, uzyskiwana selektywność w tym przypadku była znacznie wyższa niż w chlorku metylenu, wciąż jednak niższa niż w toluenie.

Tabela 2. Optymalizacja reakcji glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dienem, katalizowanej kompleksem XLb^a



Lp.	[Kat]	[substrat]	Dien (equiv.)	Rozpuszczalnik	Temp.	Wyd. (%)	Endo:egzo	Ee (%)
1	1	1	1.5	Toluen	rt	48	95:5	95
2	1	1	1.5	MTBE	rt	46	91:9	94
3	1	1	1.5	CH ₂ Cl ₂	rt	63	82:2	78
4	1	1	1.5	<i>i</i> -PrNO ₂	rt	24	76:24	67
5	1	1	1.5	MeCN	rt	4	54:46	7
6	1	-	1.5	-	rt	62	90:10	91
7	1	1	1.5	Toluen	4 °C	44	96:4	96
8	1	1	1.5	Toluen	-20 °C	9	96:4	96
9	1	0.25	1.5	Toluen	rt	22	95:5	95
10	1	1	3	Toluen	rt	50	92:8	93
11	1	1	6	Toluen	rt	57	91:9	93
12	2	1	1.5	Toluen	rt	68	97:3	97
13	5	1	1.5	Toluen	rt	83	99:1	98
14	0.5	1	1.5	Toluen	rt	31	84:16	88

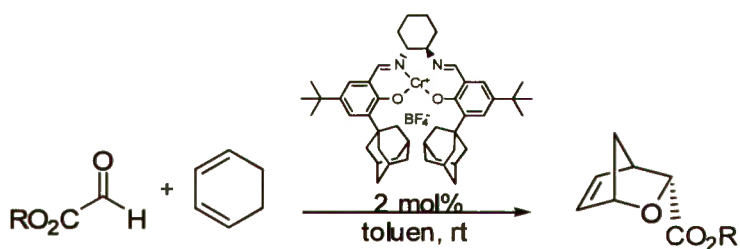
^a Reakcję prowadzono w podanych w tabeli warunkach używając 1 mmola glioksalanu *n*-butylu.

Obniżenie temperatury tylko nieznacznie poprawiło selektywność reakcji (Tabela 2, lp. 7 i 8). O ile reakcja prowadzona w temperaturze 4 °C przebiegała z nieco tylko niższą wydajnością niż w temperaturze pokojowej, to dalsze obniżenie temperatury do -20°C skutkowało znacznym spadkiem wydajności i nie miało żadnego wpływu na selektywność. Podobnie, przeprowadzenie reakcji w większym rozcieńczeniu, jedynie negatywnie odbiło się na wydajności, nie mając wpływu na selektywność (Tabela 2, lp. 9). Z kolei użycie większego

nadmiaru dienu, z kolei poprawia wydajność, jednak niekorzystnie wpływa na uzyskiwane selektywności (Tabela 2, lp. 10 i 11). Zgodnie z oczekiwaniami, użycie większej ilości katalizatora poprawia wydajność i, co nieco mniej oczekiwane, selektywność reakcji. Zastosowanie 5% molowych kompleksu jako katalizatora umożliwia otrzymanie pożądanego adduktu z wydajnością 83%, w postaci prawie czystego izomeru *endo* (*endo:egzo* 99:1), o nadmiarze enancjomerycznym 98% ee. Uzyskany wynik z powodzeniem może konkurować z najlepszymi zaprezentowanymi w literaturze¹²² dla reakcji glioksalanów alkilowych z cykloheksa-1,3-dieniem. Biorąc pod uwagę również względy ekonomiczne prowadzenie reakcji z użyciem 2% molowych katalizatora wydaje się najlepszym kompromisem między ilością użytego katalizatora a uzyskanymi wynikami. W dalszych badaniach więc, jeśli nie zaznaczę inaczej, reakcję będę prowadzić używając 2% molowych katalizatora.

Ostatnim parametrem, wziętym przeze mnie pod uwagę w optymalizacji reakcji był wpływ rodzaju użytego glioksalanu alkilowego. Niestety, zastosowanie innych niż *n*-butylowy estrów kwasu glioksalowego nie przyniosło poprawy uzyskiwanych wyników (Tabela 3). Zarówno glioksalan etylu jak również nieco bardziej sterycznie wymagający glioksalan *i*-propylu dawały w reakcji nieco niższe selektywności niż glioksalan *n*-butylu. Najbardziej sterycznie rozbudowany glioksalan *t*-butylu okazał się słabym substratem w omawianej reakcji, zarówno pod względem uzyskiwanych wydajności jak i selektywności.

Tabela 3. b Reakcja glioksalanów alkilowych z cykloheksa-1,3-dieniem, katalizowana kompleksem XL



Lp.	R	Wydajność (%)	<i>Endo:egzo</i>	Ee (%)
1	<i>n</i> -Bu	68	97:3	97
2	Et	69	94:6	95
3	<i>i</i> -Pr	66	94:6	94
10	<i>t</i> -Bu	51	73:27	83

^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (1ml) używając 2mol% katalizatora, 1 mmola glioksalanu alkilowego i 1.5 mmola cykloheksa-1,3-dieniu.

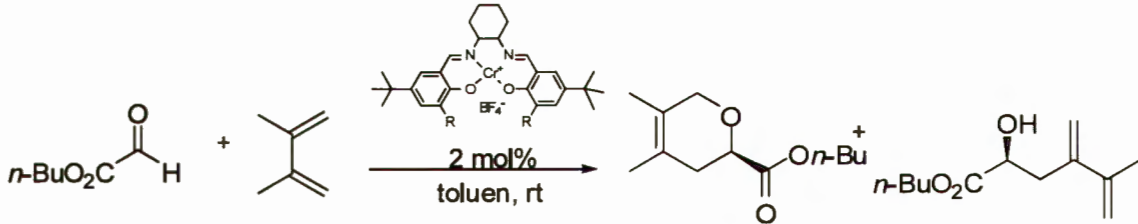
3.3.2. Reakcje glioksalanu *n*-butylu z dienami łańcuchowymi

Zachęcony sukcesem w zastosowaniu modyfikowanych kompleksów salenowych jako katalizatorów modelowej reakcji glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dieniem przystąpiłem do zbadania reakcji z udziałem innych dienów przede wszystkim o budowie łańcuchowej.

Niestety, w katalizowanej kompleksem **XLb** reakcji z udziałem 2,3-dimetylobuta-1,3-dienu, oczekiwany cykloaddukt powstawał z niezbyt imponującą enancjoselektywnością 53% ee, porównywalną do tej uzyskiwanej w reakcji katalizowanej klasycznym kompleksem Jacobsena **Ib**. Ponadto, w reakcji tej dominował w mieszaninie poreakcyjnej produkt reakcji enowej, powstający z niezłą enancjoselektywnością – 70% ee. W przypadku reakcji katalizowanej kompleksem **Ib** związek ten powstawał w mniejszości i z niską selektywnością – 25% ee. Nieoczekiwana preferencja reakcji enowej w przypadku użycia kompleksu **XLb** jako katalizatora, zainspirowała mnie do podjęcia próby zastosowania modyfikowanych sterycznie katalizatorów salenowych w reakcji enowej z udziałem gliksalanów (rozdział 3.3.4., strona 71). Tak różna reaktywność kompleksu **XLb** w stosunku do innych, modyfikowanych sterycznie, katalizatorów może świadczyć o znacznej różnicy w ich geometrii. Ze względu na obecność bardzo rozbudowanych i sztywnych grup adamantylowych, kompleks **XLb** może na przykład preferować konformację *cis* liganda salenowego.¹²³

W obliczu niepowodzenia w szerszym zastosowaniu kompleksu **XL**, jako katalizatora reakcji HDA, zwróciłem uwagę na inne modyfikowane katalizatory, w szczególności na dogodny w syntezie i dający doskonałe rezultaty w reakcji z cykloheksa-1,3-dieniem kompleks **XXXIIb**. I rzeczywiście, kompleks ten katalizował reakcję gliksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylobuta-1,3-dieniem z nieco lepszą chemoselektywnością niż klasyczny kompleks **Ib** i ze znacznie lepszą enancjoselektywnością – 80% ee. Omówione powyżej wyniki zebrane są w Tabeli 4.

Tabela 4. Reakcja gliksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylobuta-1,3-dieniem^a



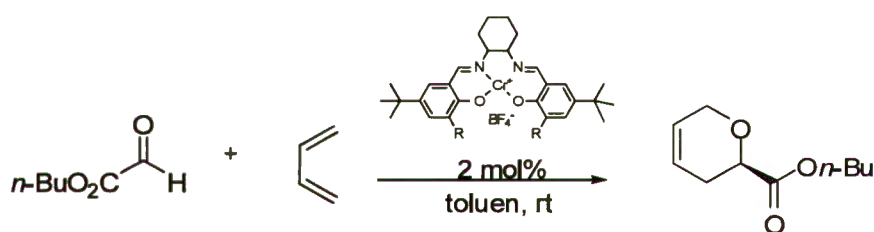
Lp.	Kat.	Wydajność	HDA:en	ee _{HDA} (%)	ee _{en} (%)
1	XLb	53	3:7	53	70
2	Ib	63	6:4	53	25
3	XXXIIb	62	7:3	80	

^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (1ml) używając 2mol% katalizatora, 1 mmola gliksalanu *n*-butylu i 1.5 mmola 2,3-dimetylobuta-1,3-dienu.

Analogiczne, jeżeli chodzi o chemoselektywność, wyniki uzyskałem w reakcji gliksalanów z izoprenem, katalizowanej kompleksami **Ib**, **XLb** i **XXXIIb**. Niestety, nie udało mi się znaleźć dogodnych warunków analizy składu enancjomerycznego produktów tej reakcji.

Następnie zwróciłem uwagę na reakcję glioksalanu *n*-butylu z buta-1,3-dienem (Tabela 5). Szczególnie miałem nadzieję na znalezienie warunków umożliwiających przeprowadzenie reakcji bez konieczności używania techniki wysokociśnieniowej. Jak wspominałem na stronie 39, klasyczny katalizator **Ib** pozwalał na uzyskanie tylko śladów oczekiwanego cykloadduktu w tej reakcji. W moich rękach, w reakcji katalizowanej dwoma procentami molowymi **Ib**, oczekiwany produkt powstawał z wydajnością ok. 4% i z nadmiarem enancjomerycznym 53% ee. Katalizator **XLb** dawał jeszcze gorsze rezultaty – wydajność 1% i nadmiar enancjomeryczny 18% ee. Z kolei kompleks **XXXIIb** nie tylko pozwalał na uzyskanie produktu ze znacznie lepszą stereoselektywnością (80% ee), ale również z czterokrotnie wyższą wydajnością – 16%. Zarówno przedłużenie czasu prowadzenia reakcji, jak i użycie większej ilości katalizatora powodowało dalszą poprawę wydajności przy niewielkim lub żadnym wpływie na stereoselektywność. Dalszą poprawę aktywności katalitycznej przyniosło zastosowanie kompleksu **XXXIXb**. Pozwolił on na uzyskanie produktu z prawie 30% wydajnością i enancjoselektywnością zbliżoną do tej uzyskiwanej dla kompleksu **XXXIIb**.

Tabela 5. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z buta-1,3-dienem^a



Lp.	Katalizator	mol% kat.	Czas	Wydajność (%)	Ee (%)
1	Ib	2	48h	4	53
2	XLb	2	48h	1	18
3	XXXIIb	2	48h	16	80
5	XXXIIb	2	7 dni	20	78
5	XXXIIb	5	48h	23	80
4	XXXIXb	2	48h	28	78

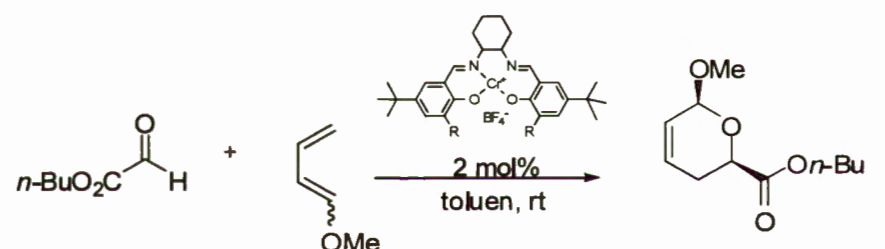
^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (200 μ l) używając 1 mmola glioksalanu *n*-butylu i 3 mmoli buta-1,3-dienu.

Wyniki te są o tyle interesujące, że nie licząc wspomnianego zastosowania kompleksu **Ib** w warunkach wysokociśnieniowych, w literaturze znany jest tylko jeden przykład skutecznego przeprowadzenia reakcji tego mało aktywnego dienu z glioksalanami. Obie procedury nie są jednak pozbawione wad. Pierwsza z nich wymaga użycia techniki wysokociśnieniowej i dostarcza produkt z dość niską enancjoselektywnością, druga wymaga użycia aż 10% molowych katalizatora (kompleks miedzi z ligandem bis-oksazolinowym) by uzyskać produkt z wydajnością rzędu 55% i nadmiarem enancjomerycznym 87% ee.¹²⁴ Zatem TON (turn over

number) katalizatora, będący miarą wydajności liczoną na ilość użytego katalizatora, w metodzie zaproponowanej przez Jørgensena¹²⁴ wynosi zaledwie 5.5, w porównaniu do 14 dla przedstawionego powyżej kompleksu **XXXIXb**. Dążenie do zmniejszenia ilości użytego katalizatora jest szczególnie ważne w reakcjach tak tanich substratów jak gliksalany i butadien, gdzie główny koszt procesu stanowi wartość katalizatora.

Nieco inne problemy wiążą się z zastosowaniem w omawianej reakcji 1-metoksybuta-1,3-dieniu (Tabela 6). W tym przypadku to zbyt duża reaktywność zmusza do poszukiwania katalizatora o wystarczającej kwasowości Lewisa by skutecznie katalizować reakcję z aldehydem, ale na tyle niskiej by nie powodować polimeryzacji dienu. Z tego powodu zastosowałem kompleksy z przeciwjonem chlorkowym, będące słabszymi kwasami Lewisa niż ich odpowiedniki z przeciwjonami tetrafluoroboranowymi. Kompleks **XLa** katalizował reakcję gliksalanu *n*-butylu z 1-metoksybuta-1,3-dieniem z porównywalną wydajnością i enancjoselektywnością do jego klasycznego odpowiednika **Ia**. Uzyskiwana *endo*-selektywność,* uległa jednak znacznej poprawie – z niespełna 2:1 dla **Ia** do ponad 10:1 dla kompleksu **XLa**.

Tabela 6. Reakcja gliksalanu *n*-butylu z 1-metoksybuta-1,3-dieniem^a



Lp.	Katalizator	Temperatura	Wydajność (%)	<i>Cis:trans</i>	Ee (%)
1	Ia	0 °C	45	65:35	61
2	XLa	0 °C	48	91:9	61
3	XXXIIa	0 °C	64	94:6	79
5	XXXIIa	-10 °C	86	94:6	81
6	XXXIIa	-20 °C	37	94:6	81
7	XXXIXa	-10 °C	53	90:10	80
8	XXXIIb	0 °C	53	31:69	68

^a Reakcję prowadzono w toluenie (1 ml) używając 2 mol% katalizatora, 1 mmola gliksalanu *n*-butylu i 1,2 mmola 1-metoksybuta-1,3-dieniu.

Dalszą poprawę selektywności, w tym również enancjoselektywności, oraz wydajności przyniosło zastosowanie jako katalizatora kompleksu **XXXIIa** – *cis:trans* 94:6, 79% ee dla izomeru *cis*. Przeprowadzenie reakcji w temperaturze -10°C zaowocowało istotnym wzrostem wydajności, natomiast nieznacznie jeśli idzie o enancjoselektywność. Dalsze obniżanie temperatury odbijało się niekorzystnie na wydajności, nie mając jednak zauważalnego wpływu

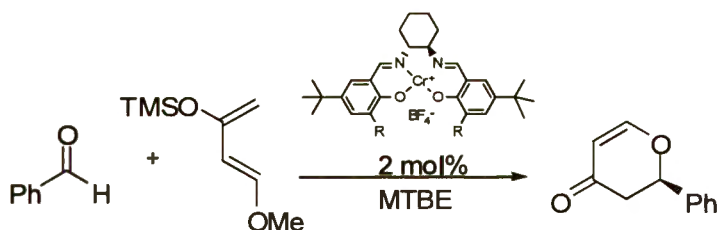
* *endo*-Addycji odpowiada produkt o względnej konfiguracji *cis*

na selektywność. Tylko nieco gorsze wyniki uzyskałem stosując kompleks **XXXIXa** jako katalizator. Zgodnie z oczekiwaniami, katalizator **XXXIIb**, zawierający słabo koordynujący przeciwjon dawał znacznie gorsze rezultaty (Tabela 6, lp. 8). Co więcej, to cykloaddukt o konfiguracji *trans* powstawał jako główny izomer, jednak z niską enancjoselektywnością 21% ee. Warto w tym miejscu dodać, że izomer *trans* jako termodynamicznie trwalszy można w łatwy sposób otrzymać z *cis* na drodze izomeryzacji w kwaśnych warunkach. Kwasowość wystarczającą do przeprowadzenia takiej izomeryzacji ma sól pirydyniowa kwasu *p*-toluenosulfonowego, nie powodując przy tym utraty czystości optycznej.

3.3.3. Reakcje nieaktywnych dienów z dienem Danishefsky'ego

Po sukcesach w zastosowaniu sterycznie modyfikowanych katalizatorów do reakcji HDA z udziałem gliksalanów alkilowych postanowiłem sprawdzić ich możliwości w reakcji prostych aldehydów z dienem Danishefsky'ego. Przetestowałem zatem kompleksy **XXXIIb**, **XXXIXb** i **XLb** w reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego, w warunkach opracowanych przez Jacobsena¹⁶ dla kompleksu **Ia** (Tabela 7). Rzeczywiście, kompleksy **XXXIIb** i **XXXIXb** okazały się lepszymi katalizatorami, nie tylko pod względem enancjoselektywności, ale również wydajności uzyskiwanych produktów. Niestety, katalizator **XLb** okazał się znacznie mniej aktywny i selektywny niż klasyczny kompleks Jacobsena **Ib**. Spośród przebadanych kompleksów najlepsze wyniki uzyskałem dla **XXXIIb** – wydajność 92 %, nadmiar enancjomeryczny 94% ee. Użycie 1% molowego katalizatora spowodowało nieznaczne obniżenie wydajności, jednak bez wpływu na stereoselektywność; uzyskana wydajność i tak była wyższa niż dla reakcji katalizowanej 2% molowymi kompleksu klasycznego **Ib**.

Tabela 7. Reakcja benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego



Lp.	Katalizator	Wydajność (%)	Ee (%)
1	Ib	84	86
2	XXXIIb	92	94
3	XXXIIb (1 mol%)	87	94
4	XXXIXb	91	91
5	XLb	47	40

^a 1. Reakcję prowadzono w temperaturze -30 °C w MTBE (200 µl) używając 2 mol% katalizatora, 1 mmola benzaldehydu i 1 mmola dienu Danishefsky'ego. 2. TFA, CH₂Cl₂, 10 minut.

Warunki reakcji opracowane przez Jacobsena¹⁶ wydają się bliskie optimum również dla kompleksu **XXXIIb** jako katalizatora. Ani zmiana rozpuszczalnika, ani prowadzenie reakcji w większym rozcieńczeniu nie przyniosło poprawy wyników. Dodatek sit molekularnych poprawiał nieco rezultaty reakcji, jednak efekt ten nie był tak wyraźny, jak to zaobserwował Jacobsen dla reakcji katalizowanej **Ib**. Może to wynikać z faktu, iż otrzymane przeze mnie kompleksy były suszone pod próżnią w 80-90 °C, czego nie stosował Jacobsen w syntezie **Ib**.

Dla pokazania efektywności kompleksu **XXXIIb** porównałem go z klasycznym kompleksem **Ib** w reakcjach różnych aldehydów (aromatycznych, alifatycznych i α,β -nienasyconych) z dienem Danishefsky'ego, w warunkach opracowanych przez Jacobsena¹⁶ (Tabela 8). W każdym przypadku kompleks **XXXIIb** prowadził do uzyskania zarówno lepszych enancjoselektywności, jak i wydajności niż miało to miejsce w przypadku **Ib**. Największą poprawę enancjoselektywności, w stosunku do wyników uzyskanych przez Jacobsena, zanotowałem w przypadku zastosowania furfuralu i aldehydu cynamonowego jako substratów – odpowiednio z 73% do 93 % ee i z 76% do 89% ee. Podobnie jak w przypadku benzaldehydu, również dla furfuralu zmniejszenie ilości użytego w reakcji katalizatora (do zaledwie 1% molowego) skutkuje nieznacznym spadkiem wydajności, do poziomu uzyskiwanego z 2% molowymi kompleksu **Ib**, bez jakichkolwiek zmian w enancjoselektywności.

Tabela 8. Reakcje aldehydów z dienem Danishefsky'ego^a

Lp.	Aldehyd	Katalizator	Temperatura	Wydajność (%)	Ee (%)
6		Ia	-10 °C	87	73
7		XXXIIb	-10 °C	90	93
8		XXXIIb (1 mol%)	-10 °C	86	93
9		Ia	-30 °C	79	87
10		XXXIIb	-30 °C	81	95
11		Ia	-20 °C	69	92
12		XXXIIb	-20 °C	72	96
13		Ia	-40 °C	55	86
14		XXXIIb	-40 °C	67	90
15		Ia	0 °C	64	68
16		XXXIIb	0 °C	76	89

^a 1. Reakcję prowadzono w MTBE (200 μ l) używając 2 mol% katalizatora, 1 mmola aldehydu i 1 mmola dienu Danishefsky'ego i 300mg sit molekularnych 4Å, 2. TFA, CH₂Cl₂, 10 minut.

Kompleks **XXXIIb** dawał w reakcji aldehydów z dienem Danishefsky'ego porównywalne, a czasem nawet lepsze, wyniki niż opracowany przez Berkessela,⁸⁸ oparty o *endo-endo-2,5*-diaminonorboman (DIANANE) kompleks **XIII** czy też wprowadzone przez Katsukiego,⁸⁶ zawierające aksjalnie chiralną część salicylidenową, katalizatory salenowe drugiej generacji **XXIV** i **XXV**. Warto zauważyć jednak, że **XXXIIb** jest znacznie łatwiejszy i tańszy w syntezie niż kompleksy **XXIV** i **XXV** oraz **XIII**, nie mówiąc już o konieczności użycia aż 4% molowych w przypadku tego ostatniego.

Podobnie jak w przypadku cykloaddycji nieaktywnych dienów do grupy karbonylowej glioksalanów alkilowych, użycie katalizatora o konfiguracji (R,R) w reakcji aldehydów z dienem Danishefsky'ego skutkowało produktem reakcji zachodzącej od strony *re* aldehydu, zwykle o konfiguracji (R).

3.3.4. Reakcja enowa z udziałem glioksalanów alkilowych

Studiując dystrybucję i skład enancjomeryczny produktów [4+2] cyloaddycji i reakcji enowej w katalizowanej modyfikowanymi kompleksami salenowymi reakcji glioksalnu *n*-butylu z 2,3-dimetylobuta-1,3-dienem, zwróciłem uwagę na możliwość zastosowania modyfikowanych kompleksów salenowych w reakcji okso-enowej (Tabela 9).

W modelowej reakcji glioksalanu etylu z izobutylenem, katalizatory posiadające w pozycji 3 części salicylidenowej podstawniki α,α -dialkilobenzylowe okazały się znacznie bardziej enancjoselektywne niż klasyczny kompleks **Ib** (Tabela 9, lp. 2, 3 i 4 vs 1). Podobnie jak w przypadku reakcji z cykloheksa-1,3-dienem, wprowadzenie *o*-podstawionej grupy 2-aryloprop-2-ylowej (kompleks **XXXIVb**) poprawiało nieco enancjoselektywność, w porównaniu do kompleksu **XXXIIIb**, pozbawionego podstawnika w pozycji *orto*. Analogicznie katalizatory **XXXVb-XXXVIIb**, zawierające *p*-podstawioną grupę, dawały wyniki porównywalne z kompleksem **XXXIIIb**. Zdecydowanie najlepsze wyniki uzyskałem stosując kompleks **XLb**, zawierający w pozycji 3 części salicylidenowej podstawnik adamantylowy – 79% ee przy wydajności 49%.

W dalszej kolejności zbadałem wpływ różnych zmiennych eksperymentalnych na przebieg reakcji, katalizowanej kompleksem **XLb** (Tabela 10). Spośród przebadanych rozpuszczalników (CH₂Cl₂, toluen, MTBE, THF, acetonitryl, nitrometan) toluen okazał się najlepszym medium dla uzyskania wysokich selektywności. Zarówno ilość użytego katalizatora, jak i temperatura wydawały się nie mieć istotnego wpływu na enancjoselektywność reakcji. Zgodnie z oczekiwaniami, obniżenie temperatury reakcji lub zmniejszenie ilości użytego katalizatora odbiły się negatywnie na uzyskiwanych wydajnościach.

Tabela 9. Wpływ budowy katalizatora na wyniki modelowej reakcji glioksalanu *n*-butylu z izobutylenem^a

1 mol%
toluen, rt

Lp.	Katalizator	R w katalizatorze	Wydajność (%)	Ee (%)
1	Ib		53	15
2	XXXIIIb		48	35
3	XXXIIb		50	53
4	XXXVIIIb		36	71
5	XXXVb		50	36
6	XXXVIb		52	36
7	XXXVIIb		51	31
8	XXXIVb		42	48
19	XLb		49	79

^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (1 ml) używając 1 mol% katalizatora, 1 mmola glioksalanu etylu i 3 mmole izobutyleny.

Tabela 10. Optymalizacja reakcji enowej glioksalanów alkilowych z izobutylenem, katalizowanej kompleksem **XLb**^a

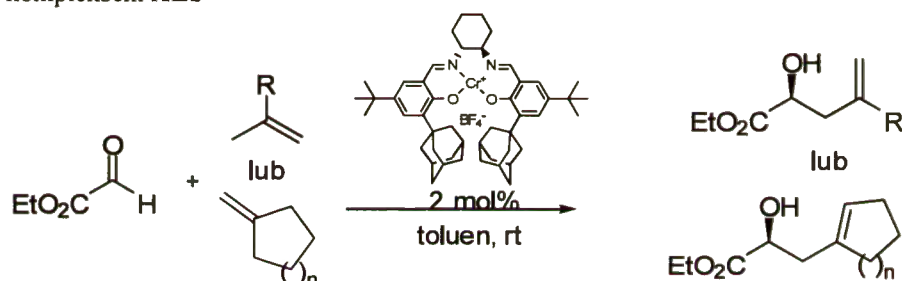
toluen

Lp.	[Kat]	Substrat	[substrat]	Temp.	Wydajność (%)	Ee (%)
1	1	Et	1	rt	49	79
2	2	Et	1	rt	64	79
3	5	Et	1	rt	79	79
4	1	Et	1	4	32	81
5	1	Et	1	-20 C	7	80
6	1	Et	0.5	rt	47	79
7	1	<i>n</i> -Bu	1	rt	50	76
8	1	<i>i</i> -Pr	1	rt	45	42

^a Reakcję prowadzono używając 1 mmola glioksalanu alkilowego 3 mmole izobutyleny.

Zachęcony wstępnymi, omówionymi wyżej wynikami, postanowiłem przeprowadzić reakcje glioksalanu etylu z różnymi 1,1-dipodstawionymi olefinami w zoptymalizowanych warunkach (Tabela 11). 2-Alkilopropany reagowały od mniej zatłoczonej strony, z regioselektywnością tym większą, im większa była różnica w wymaganiach sterycznych obu grup. Również uzyskiwane enancjoselektywności rosły ze wzrostem wymagań przestrzennych reagującej olefiny. W przypadku metylstyrenu i jego *p*-chloropodstawionej pochodnej, reakcja przebiegała z porównywalnymi wydajnościami jak z 1,1-dialkiloetenami, lecz z niższymi stereoselektywnościami w granicach 60% ee. Podobne wyniki uzyskałem w reakcji metylenocykloheksanu. Znacznie bardziej reaktywny metylenocyklopentan prowadził jednak do prawie racemicznego produktu. Przeprowadzenie reakcji w obniżonej temperaturze (-30°C) poprawiło nieco enancjoselektywność.

Tabela 11. Reakcja enowa glioksalanu etylu z 1,1-dipodstawionymi olefinami, katalizowana kompleksem XLb^a



Lp.	Olefina	Wydajność (%)	Regioselektywność	Ee (%)	Ee (%)
1		64	-	79	-
2		64	72:28	89	55
3		65	89:11	84	62
4		63	-	92	-
5		56	-	61	-
6		68	-	59	-
7		69	-	63	-
8		70	-	4	-
9		58	-	30	-

^a Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w toluenie (1 ml) używając 2 mol% katalizatora, 1 mmola glioksalanu etylu i 1.5 mmola olefiny.

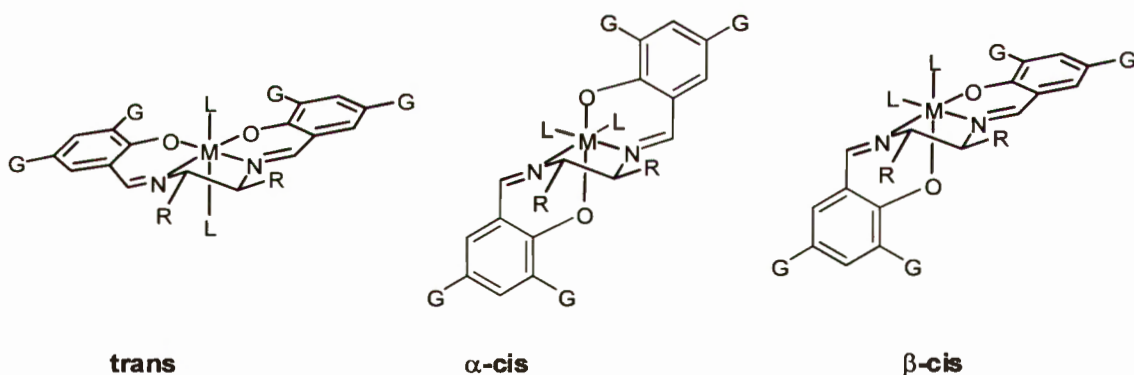
Terminalne oraz 1,2-dipodstawione olefiny nie reagowały z gliksalanem w omawianych warunkach reakcji. Nawet przeprowadzenie reakcji pod ciśnieniem 10 kbarów nie pozwoliło na uzyskanie produktów z tymi tak mało reaktywnymi substratami.

3.4. Zagadnienia mechanistyczne

The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that the exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble.

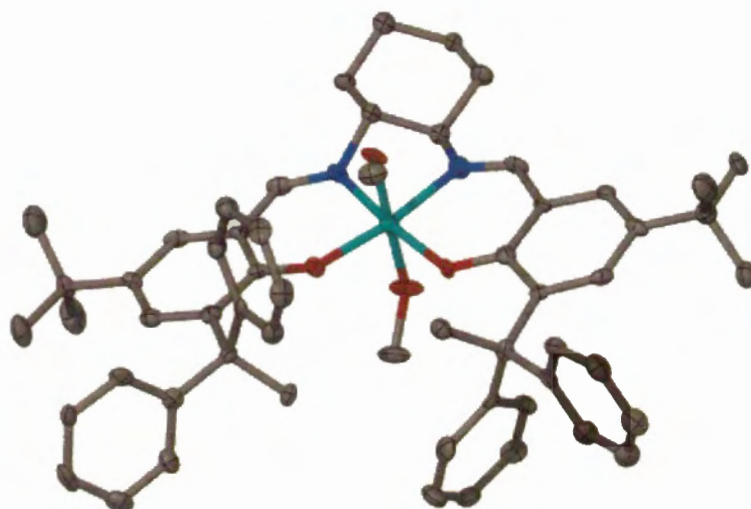
P. A. M. Dirac, 1929

Ligandy salenowe tworzą z chromem, podobnie zresztą jak z innymi metalami przejściowymi, kompleksy o oktaedrycznej geometrii. Jako że ligand salenowy jest czterokleszczowy, dwa miejsca koordynacyjne obsadzone są przez dodatkowe ligandy, zazwyczaj cząsteczki rozpuszczalnika, substratu lub przeciwjon towarzyszący kompleksowi. Generalnie możliwe są trzy izomery oktaedrycznych kompleksów czterokleszczowych ligandów, które na przykładzie kompleksów salenowych przedstawia Rysunek 12.



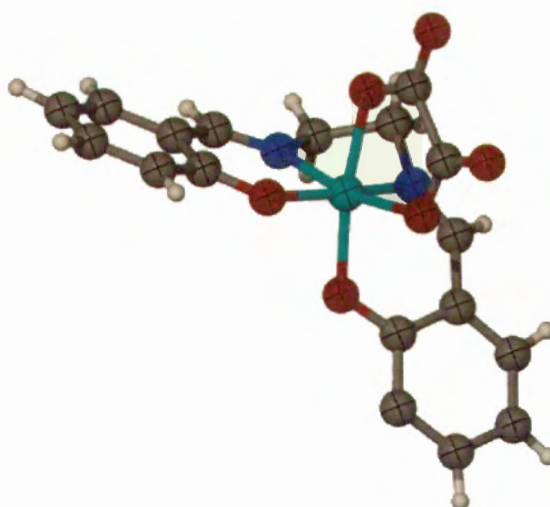
Rysunek 12.

Ze względu na sztywne ugrupowanie iminowe, kompleksy ligandów salenowych, z nielicznymi wyjątkami, preferują konfigurację *trans*, w której wszystkie cztery centra koordynacyjne liganda salenowego leżą w jednej płaszczyźnie, a dwa dodatkowe ligandy zajmują pozycje apikalne. Praktycznie wszystkie znane salenowe kompleksy chromu przyjmują właśnie taką geometrię, czego doskonałą ilustracją jest kompleks **XXXIX** zawierający skoordynowane w apikalnych pozycjach dwie cząsteczki metanolu (Rysunek 13).



Rysunek 13. Kompleks XXXIX z dokoordynowanymi dwoma cząsteczkami metanolu. Dla czytelności pominięte zostały atomy wodoru

Odpowiedni dobór dodatkowych ligandów jak również struktury liganda salenowego wpływa oczywiście na względną trwałość poszczególnych izomerów.¹²³ Dodatkowe ligandy, na przykład chelatujące, mogą wymusić konfigurację *cis* liganda, jak to ma miejsce w przypadku salenowego kompleksu chromu ze skoordynowanym szczawianem. Strukturę krystalograficzną takiego kompleksu o geometrii β -*cis* zaprezentował prawie dwadzieścia lat temu Faus (Rysunek 14).¹²⁵



Rysunek 14.

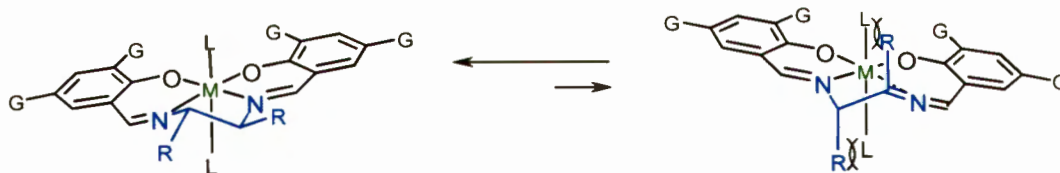
Z kolei Katsuki⁸⁷ z kolei tłumaczy różne zachowanie benzaldehydu i 2-metoksybenzaldehydu w reakcji HDA z dienem Danishefsky'ego, katalizowanej kompleksami

chromu **XXIV** i **XXV**, zdolnością do chelatowania substratu, a co za tym idzie przyjęciem przez kompleks **XXV** konformacji *cis*. Choć uzyskany w reakcji wynik pasuje do przedstawionej przez autora koncepcji, nie jest jednak silnym dowodem na istnienie kompleksu **XXV** w postaci izomeru β -*cis* i powinien stać się punktem wyjścia do poszukiwania takiego dowodu.

Metalosaleny praktycznie nie występują w postaci α -*cis* kompleksów, ze względu na konieczność deformacji dwóch sztywnych grup iminowych.

3.4.1. Model stereochemiczny

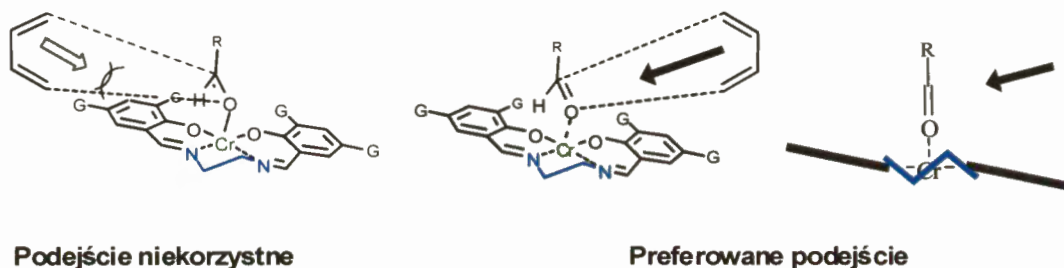
Dyskusję nad modelem stereochemicznym, katalizowanych metalosalenami reakcji z udziałem aldehydów, rozpocznę od krótkiego przedstawienia modelu zaproponowanego przez Katsukiego,¹²⁶ tłumaczącego stereochemię reakcji epoksydacji. Katsuki założył, że kompleks salenowy preferuje geometrię *trans* i przyjmuje konformację schodkową. Z dwóch możliwych konformerów o takiej strukturze, preferowany jest ten zawierający w części diamionowej katalizatora podstawniki przyjmują położenie ekwatorialne (Schemat 65). Drugi konformer, jest destabilizowany ze względu na oddziaływania steryczne aksjalnego podstawnika diaminy z apikalnymi ligandami. Oczywiście, kompleks oparty o 1,2-diaminocykloheksan nie może przyjąć konformacji aksjalnej, gdyż wiązałoby się to z rozerwaniem pierścienia cykloheksanowego diaminy. W konformacji schodkowej, jeden z pierścieni aromatycznych części salicylidenowej katalizatora znajduje się ponad przybliżoną płaszczyznę, zawierającą atom metalu i koordynujące do niego atomy azotu i tlenu liganda salenowego, co powoduje lepsze osłanianie apikalnego liganda. W konsekwencji podejście substratu do apikalnego liganda, np. oksenu w przypadku epoksydacji olefin, jest łatwiejsze od drugiej, skierowanej ku dołowi, strony katalizatora. Konformaery aksjalny i ekwatorialny prowadza do przeciwnych enancjomerów produktu.



Schemat 65. Równowaga konformacyjna kompleksów salenowych

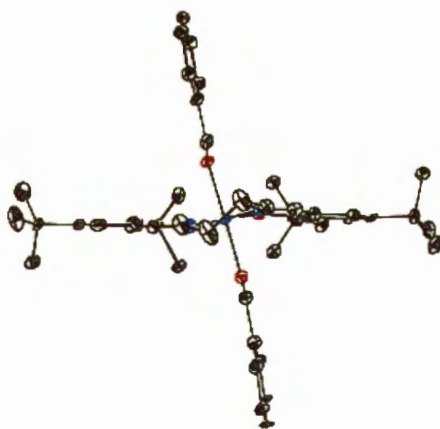
Przyjmując za Katsukim, dla chromowego katalizatora salenowego z apikalnie skoordynowanymi cząsteczkami aldehydu, założenie o preferencji konformacji schodkowej z ekwatorialnie ułożonymi podstawnikami szkieletu diaminowego, można skonstruować analogiczny model stereochemicznego przebiegu reakcji z udziałem aldehydów (Rysunek 15). W takiej konformacji schodkowej jeden z pierścieni benzenowych części salicylidenowej katalizatora znajduje się bliżej skoordynowanego aldehydu, lub innymi słowy, płaszczyzna

grupy karbonylowej aldehydu nie jest prostopadła do średniej płaszczyzny kompleksu salenowego. W konsekwencji, jedna ze stron grupy karbonylowej aldehydu jest bardziej przesłaniana i reagent podchodzi od drugiej, „otwartej” strony kompleksu substratu z katalizatorem. Zatem kompleksy salenowe o konfiguracji (R,R) promują reakcje zachodzące od strony *re* grupy karbonylowej aldehydu.



Rysunek 15.

Model taki został niedawno zaproponowany przez nas, w celu wyjaśnienia stereochemicznego przebiegu reakcji katalizowanych salenowymi kompleksami chromu.^{97,103} W podobny sposób stereochemię katalizowanych salenowymi kompleksami kobaltu reakcji Dielsa-Aldera z udziałem α,β -nienasyconych aldehydów tłumaczył Rawal.¹⁰⁰ Rawalowi udało się również uzyskać dla kompleksu aldehydu z kobaltowym metalosalenem monokryształ o jakości wystarczającej do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej. Otrzymane dane jednoznacznie potwierdziły, o czym już wspominałem w rozdziale 2.3.2.2., założenie o nieprostopadłej w stosunku do płaszczyzny katalizatora koordynacji aldehydu.



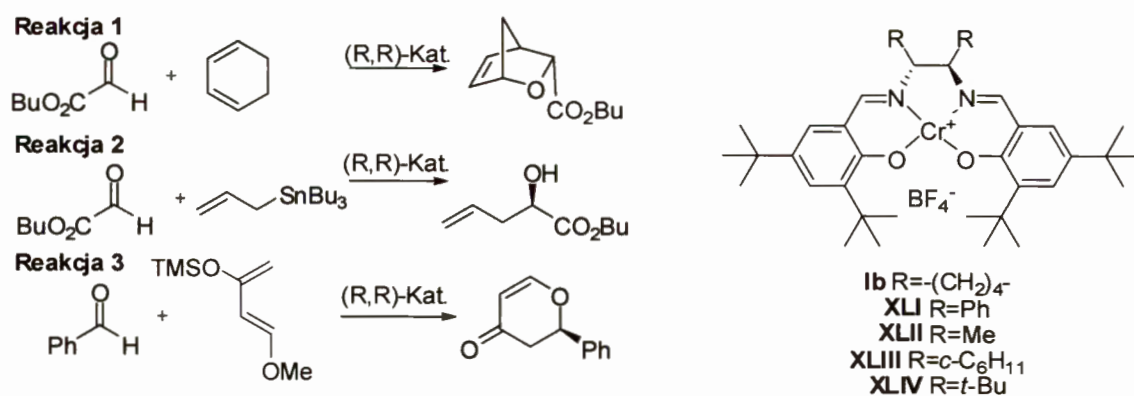
Rysunek 16.

Na geometrię konformacji schodkowej zasadniczy wpływ ma struktura liganda salenowego, co niejednokrotnie na podstawie struktur krystalograficznych pokazywał

Katsuki.¹²⁷ Zwiększenie zawady sterycznej w pozycji 3 części salicylidenowej katalizatora, ze względu na przestrzenne stłoczenie, może powodować pogłębienie konformacji schodkowej, co doskonale tłumaczy poprawę selektywności reakcji katalizowanych modyfikowanymi sterycznie katalizatorami **XXXIII-XL**, w porównaniu z klasycznymi kompleksami Jacobsena **I**. W podobny sposób Rawal tłumaczył poprawę selektywności reakcji Dielsa-Aldera¹⁰⁰ i enowej,¹²⁸ gdy w klasycznym salenowym kompleksie kobaltu(III) grupę *t*-butylową zamieniono na większą silylową. Ponadto, większą reaktywność sterycznie modyfikowanych katalizatorów można wytłumaczyć wyższą kwasowością Lewisa, wynikającą z większej długości wiązania Cr-O, ze względu na oddziaływania sterycznego dużych, skierowanych ku sobie, grup obecnych w pozycjach 3 części salicylidenowej.

Dla zweryfikowania przedstawionego powyżej modelu, a w szczególności określenia wpływu struktury części diaminowej katalizatora na stereochemiczny przebieg reakcji, otrzymałem rodzinę kompleksów **XLI-XLIV** opartych o różnie 1,2-dipodstawione pochodne etylenodiaminy i porównałem je z klasycznym kompleksem **Ib** w trzech modelowych reakcjach: benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego, glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dienem oraz glioksalanu *n*-butylu z allilotributylocyną (Tabela 11). We wszystkich reakcjach modelowych, klasyczny katalizator (R,R)-**Ib** prowadził do otrzymania produktów o konfiguracji (R), co odpowiada podejściu reagenta od strony *re* substratu; wynik ten jest zgodny z zaproponowanym modelem stereochemicznym. Analogiczny kierunek indukcji asymetrycznej, jednak z nieco niższą jej wartością, uzyskałem stosując oparty o 1,2-difenyloetylenodiaminę kompleks (R,R)-**XLI**. Zawierający w jednostce diaminowej małe grupy metylowe kompleks (R,R)-**XLII**, katalizował z kolei reakcje z bardzo niskimi enancjoselektywnościami, co wydaje się logiczne, ze względu na słabe destabilizujące oddziaływania małej aksjalnej grupy metylowej z apikalnymi ligandami. Jednak w dwóch z trzech reakcji modelowych kierunek indukcji asymetrycznej okazał się przeciwny w stosunku do reakcji katalizowanych kompleksami (R,R)-**Ib** i (R,R)-**XLII**. Katalizatory (R,R)-**XLIII** i (R,R)-**XLIV**, zawierające znacznie większe podstawniki w jednostce diaminowej, dawały lepsze wyniki pod względem enancjoselektywności niż kompleks (R,R)-**XLII**, jednakże z przeciwnym kierunkiem indukcji asymetrycznej w stosunku do klasycznego katalizatora (R,R)-**Ib**. Wyniki te ewidentnie stoją w sprzeczności z przedstawionym wcześniej modelem tłumaczącym stereochemiczny przebieg reakcji, co stymuluje do głębszej nad nim refleksji. Należy przede wszystkim zadać pytanie czy błędny jest cały zaproponowany model, czy jedynie przyjęte za Katsukim założenie o preferencji ekwatorialnej konformacji katalizatora. Postanowiłem więc przeprowadzić analizę położenia równowagi konformacyjnej katalizatorów **XLI-XLIV**, wykorzystując techniki chemii obliczeniowej, głównie metody DFT.

Tabela 12. Stereochemiczny przebieg reakcji modelowych katalizowanych modyfikowanymi w jednostce diaminowej salenowymi kompleksami chromu



Lp.	Katalizator	Reakcja 1 ^a	Reakcja 2 ^a	Reakcja 3 ^a
1	Ib	62	65	81
2	XLI	15	39	34
3	XLII	9	-17	-9
4	XLIII	-47	-59	-34
5	XLIV	-90	-41	-7

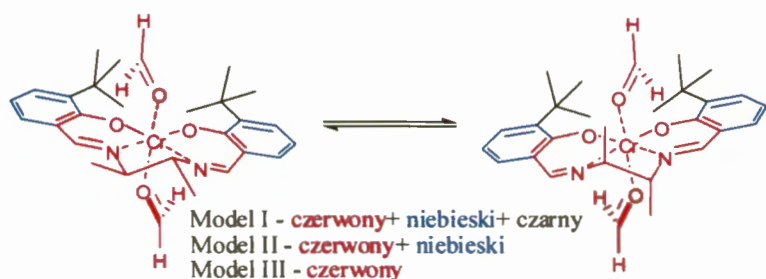
^a Nadmiar enancjomeryczny głównego produktu reakcji. Dodatnia i ujemna wartość oznacza odpowiednio konfigurację (R) i (S) produktu, gdy zastosowany zostanie katalizator o konfiguracji (R,R).

Jednym z kluczowych warunków uzyskania, możliwie niskim kosztem obliczeniowym, wiarygodnych wyników jest użycie maksymalnie uproszczonego modelu rozważanego układu, zachowującego jego najważniejsze cechy. Zbadałem więc, jak na różnicę energii konformerów kompleksu katalizatora **XLII** z dwoma cząsteczkami aldehydu, wpływa uproszczenie jego struktury. Jako najbliższy rzeczywistości kompleksowi Model I wybrałem, pozbawiony podstawników w pozycji 5 części salicylidenowej, kompleks **XLII** z dwoma skoordynowanymi cząsteczkami formaldehydu. Nieco prostszy Model II różnił się jedynie brakiem grup *t*-butylowych w pozycjach 3. W najprostszym Modelu III pierścień aromatyczny części salicylidenowej został przybliżony jedynie jednostką etylenową. Na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d) różnica energii rozpatrywanych konformerów była praktycznie niezależna od stopnia uproszczenia układu i wynosiła ok. 8.7 kJ/mol (Tabela 13, lp. 1-3) na korzyść trwalszego konformeru aksjalnego! Z tego powodu w dalszych badaniach wszystkie obliczenia prowadziłem używając najprostszego Modelu III.

Inne funkcjonały, w połączeniu z bazą 6-31G(d), dawały porównywalne do B3LYP wyniki (Tabela 13, lp. 3-7). Podobny wynik, choć z nieco większą różnicą energii konformerów (11.0 kJ/mol), uzyskałem również stosując klasyczną metodę *ab initio* - rachunek zaburzeń Møllera-Plesseta drugiego rzędu (Tabela 13, lp. 8). Jako że wszystkie sprawdzone funkcjonały dawały podobne wyniki (± 2 kJ/mol), w dalszych rozważaniach używałem najbardziej popularnego z nich - B3LYP. O dziwo, optymalizacja struktury badanych kompleksów, z

wykorzystaniem bardzo małej bazy 3-21G, prowadziła do wyników zbliżonych do tych uzyskiwanych na poziomie B3LYP/6-31G(d). Zastosowanie bardziej rozbudowanych niż 6-31G(d) baz, między innymi zawierających dodatkowo funkcje polaryzacyjne, praktycznie nie miało wpływu na uzyskiwane rezultaty. Warto jednak zaznaczyć, że taka niewrażliwość na zastosowany poziom teorii wynika z uśredniania się błędów w czasie odejmowania od siebie obliczonych energii konformerów. W rzeczywistości energia jednego z konformerów silnie zależy zarówno od użytego funkcjonału, jak również od zastosowanej bazy. Policzone energie jednego z konformerów, różnią się na przykład o ponad 25 MJ/mol, gdy bazę 6-31G(d) zastąpi się znacznie mniejszą 3-21G! Jak już wcześniej wspominałem różnica we względnej trwałości konformerów zmienia się jedynie o 2.2 kJ/mol, przy przejściu od B3LYP/6-31G(d) do B3LYP/3-21G (Tabela 13, lp. 3 i 9).

Tabela 13. Wpływ złożoności modelu i zastosowanego poziomu teorii na położenie równowagi konformacyjnej kompleksu katalizatora **XLII** z substratem

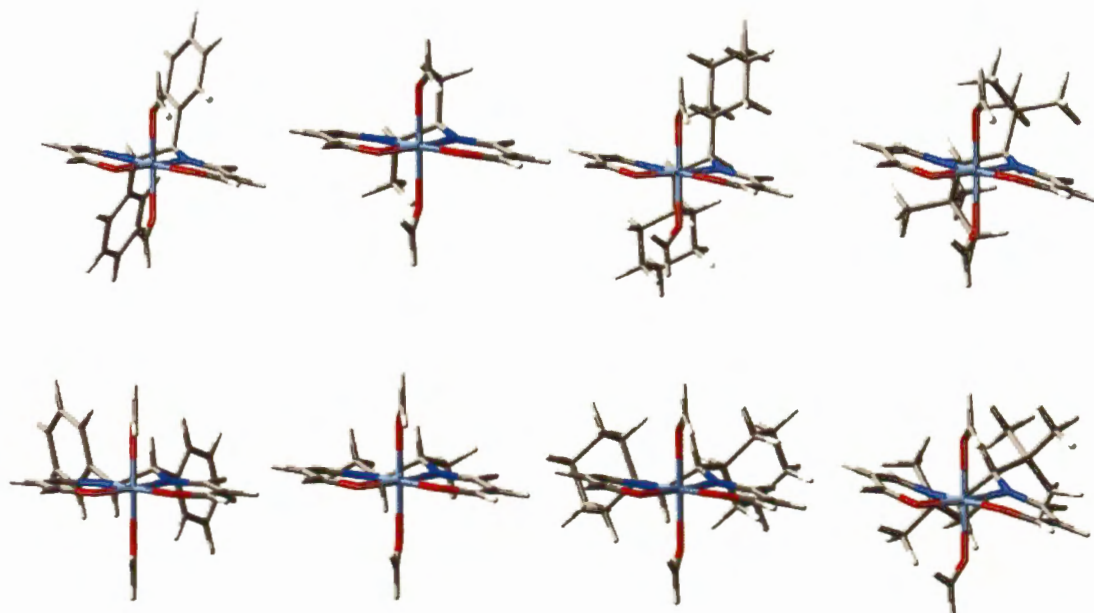


Lp.	Model	Poziom teorii	$E_{\text{aksjalny}}-E_{\text{ekwatorialny}}^a$ (kJ/mol)
1	I	B3LYP/6-31G(d)	- 8.5
2	II	B3LYP/6-31G(d)	- 8.9
3	III	B3LYP/6-31G(d)	- 8.7
4	III	BLYP/6-31G(d)	-8.5
5	III	B3PW91/6-31G(d)	-6.7
6	III	MPW1K/6-31G(d)	-7.4
7	III	M05/6-31G(d)	-9.7
8	III	MP2(full)/6-31G(d)	-11.0
9	III	B3LYP/3-21G	-10.9
10	III	B3LYP/321G//6-31G(d)	-7.7
11	III	B3LYP/6-31G(d)+	-8.1
12	III	B3LYP/6-311G(d)	-9.1
13	III	B3LYP/6-311G(d)+	-8.1

^a Różnica energii konformery aksjalnego i ekwatorialnego, nie uwzględniono poprawek oscylacyjnych (ZPE).

Następnie zoptymalizowałem geometrie i obliczyłem względną trwałość konformerów aksjalnych i ekwatorialnych kompleksów katalizatorów **XLI-XLIV** z aldehydem, stosując

Model III na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d) (Tabela 14). Obliczone geometrie przedstawia Rysunek 17.



Rysunek 17.

Katalizator **XLI**, oparty o 1,2-difenyloetylenodiaminę, preferuje konformację ekwatorialną o ok. 30 kJ/mol (Tabela 14, lp. 1). Wynik ten pozostaje w zgodzie z założeniem Katsukiego. Kompleksy **XLII-XLIV**, zawierające podstawniki alkilowe w jednostce diaminowej, są trwalsze w konformacji aksjalnej (Tabela 14, lp. 2-4). Preferencja ta jest tym silniejsza im bardziej sterycznie wymagający podstawnik znajduje się w strukturze diaminy.

Tabela 14. Różnica energii konformerów aksjalnych i ekwatorialnych kompleksów katalizatorów **XLI-XLIV** z substratem.^a



Lp.	Katalizator	R w diaminie	ΔE (kJ/mol) ^b	ΔG (kJ/mol)
1	XLI	Ph	28.2	31.8
2	XLII	Me	-8.7	-5.5
3	XLIII	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	-47.7	-45.9
4	XLIV	<i>t</i> -Bu	-100.1	-101.5

^a Obliczone dla modelu III na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d), ^b nie uwzględniono poprawek oscylacyjnych (ZPE).

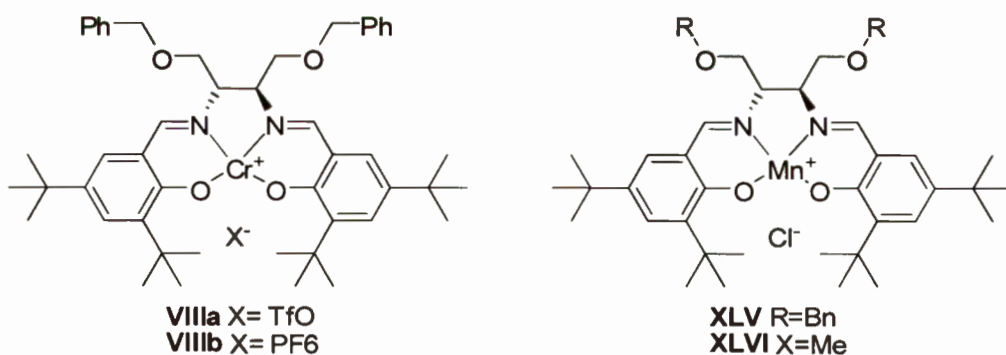
Destabilizacja konformacji ekwatorialnej wynika najprawdopodobniej z wzajemnego oddziaływania sterycznego grup alkilowych, związanych ze szkieletem etylenodiaminowym. Odległości między zwróconymi ku sobie atomami wodoru tych grup wynoszą 2.1Å i 1.9Å odpowiednio dla kompleksów XLII i XLIII (Model III, B3LYP/6-31G(d)), a więc znacznie mniej, niż suma promieni van der Waalsa atomów wodoru (2.4Å). Jeszcze bardziej stłoczone są grupy *t*-butylowe w kompleksie XLIV, natomiast oddziaływań takich praktycznie pozbawiony jest kompleks XLI, zawierający płaskie pierścienie aromatyczne. W ostatnim przypadku możliwe są również stabilizujące oddziaływania typu π -stacking.

Preferencje aksjalnego ułożenia dużych grup alkilowych, przynajmniej w krystalicznej fazie stałej, potwierdzają opublikowane przez Darensbourga¹²⁹ struktury kompleksów chromu(III) z ligandami salenowymi, opartymi o 1,2-di-*t*-butyloetylenodiaminę i 1-*t*-butylo-2-cykloheksyloetylenodiaminę (Rysunek 18).



Rysunek 18.

Przedstawione powyżej wyniki świadczą o tym, że poczynione przez Katsukiego założenia o preferencji aksjalnej konformacji kompleksów salenowych nie jest prawdziwe, a przynajmniej nie jest ogólne. Już w przypadku grupy metylowej, najmniejszej z możliwych alifatycznych, preferowana jest (choć nieznacznie) konformacja aksjalna. Wydaje się, że Katsuki przecenił rolę destabilizujących oddziaływań sterycznych apikalnych ligandów z aksjalnymi podstawnikami jednostki diaminowej, zwłaszcza że ligandy te zwykle nie są nadmiernie rozbudowane sterycznie. W przypadku rozważanych oryginalnie przez Katsukiego reakcji epoksydacji, do okso-kompleksu koordynuje jedynie ligand typu N-tlenku pirydyny, kierując ponadto ugrupowanie pirydyniowe w stronę przeciwną do szkieletu diaminowego katalizatora. O słabości modelu Katsukiego,¹²⁶ a przynajmniej oszacowania trwałości konformerów katalizatora, świadczą także doniesienia Mosseta^{37,130} o niezgodnym z modelem kierunku indukcji asymetrycznej w katalizowanej kompleksami VIII, XLV i XLVI (Rysunek 19) epoksydacji olefin.



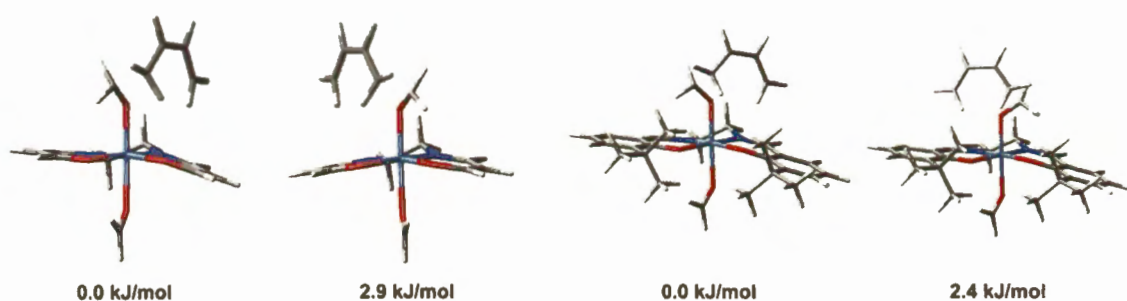
Rysunek 19.

Podobnie sytuacja wygląda w rozpatrywanych przeze mnie katalizowanych metalosalenami reakcjach aldehydów. Obliczona, dla kompleksu dwóch cząsteczek formaldehydu z **XLI**, odległość między ekwatorialnymi podstawnikami metylowymi wynosi 3.1Å. Dla tego samego kompleksu w konformacji aksjalnej, apikalnie koordynujący aldehydowy atom tlenu oddalony jest o 3.4 Å od grupy metylowej. Ponadto, cała zawada steryczna, jaką stwarza skoordynowany aldehyd, skierowana jest w przeciwną stronę w stosunku do części diaminowej katalizatora.

Mając oszacowane położenie równowagi konformacyjnej kompleksów substratu z katalizatorem, postanowiłem potwierdzić jeszcze preferencję podejścia reagenta od strony „niżej położonego” pierścienia fenyłowego. W tym celu umieściłem kompleks oparty o najprostszą etylenodiaminę, w jednej z konformacji schodkowych i zoptymalizowałem geometrie stanów przejściowych reakcji hetero-Dielsa-Aldera, prowadzących do obydwu enanjomeroów produktu. Rzeczywiście, dla Modelu III na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d) stan przejściowy reakcji przebiegającej od „otwartej” strony katalizatora jest preferowany o 2.9 kJ/mol. Podobne wyniki uzyskałem prowadząc obliczenia z użyciem funkcjonałów MPW1K i M05 – odpowiednio 4.2 i 3.6 kJ/mol. Co więcej, rozważane stany przejściowe, obliczone dla skomplikowanego Modelu I na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d), różnią się energią o 2.4 kJ/mol, co jeszcze raz potwierdza zasadność stosowania bardzo uproszczonego Modelu III. Zoptymalizowane na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d) struktury stanów przejściowych dla Modeli I i III przedstawia Rysunek 20.

Obliczone różnice w energiach stanów przejściowych odpowiadają enanjo selektywności reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej na poziomie 50-60% ee, co pozostaje w dobrej zgodności z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi dla zablokowanego w konformacji ekwatorialnej klasycznego kompleksu **I**. Oczywiście, enanjo selektywność zależy od populacji konformerów (ekwatorialnego i aksjalnego) oraz od geometrii poszczególnych konformerów, na którą silnie mogą wpływać obecne w strukturze katalizatora podstawniki. Wysoka enanjo selektywność reakcji glioksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dienem katalizowanej kompleksem **XLIV** (

Tabela 12), wynika nie tylko z dużej preferencji katalizatora do konformacji aksjalnej, ale prawdopodobnie również z „głębszej” schodkowej struktury tego konformeru. Dla porównania kompleks **Ib** (zamrożony w konformacji ekwatorialnej) we wspomnianej reakcji daje umiarkowane selektywności (ok. 60% ee). Oczywiście, nie bez znaczenia jest też struktura reagenta; w przypadku przytoczonej reakcji duża aksjalna grupa *t*-butylowa katalizatora wydaje się nie być przeszkodą dla podchodzącego do centrum reakcyjnego małego cykloheksa-1,3-dienu. Reakcje z udziałem bardziej rozgałęzionych reagentów, takich jak allilotributylocyna czy dien Danishefsky’ego, przebiegają już ze znacznie niższymi enancjoselektywnościami, najprawdopodobniej ze względu na zawadę stwarzaną przez wspomnianą grupę.



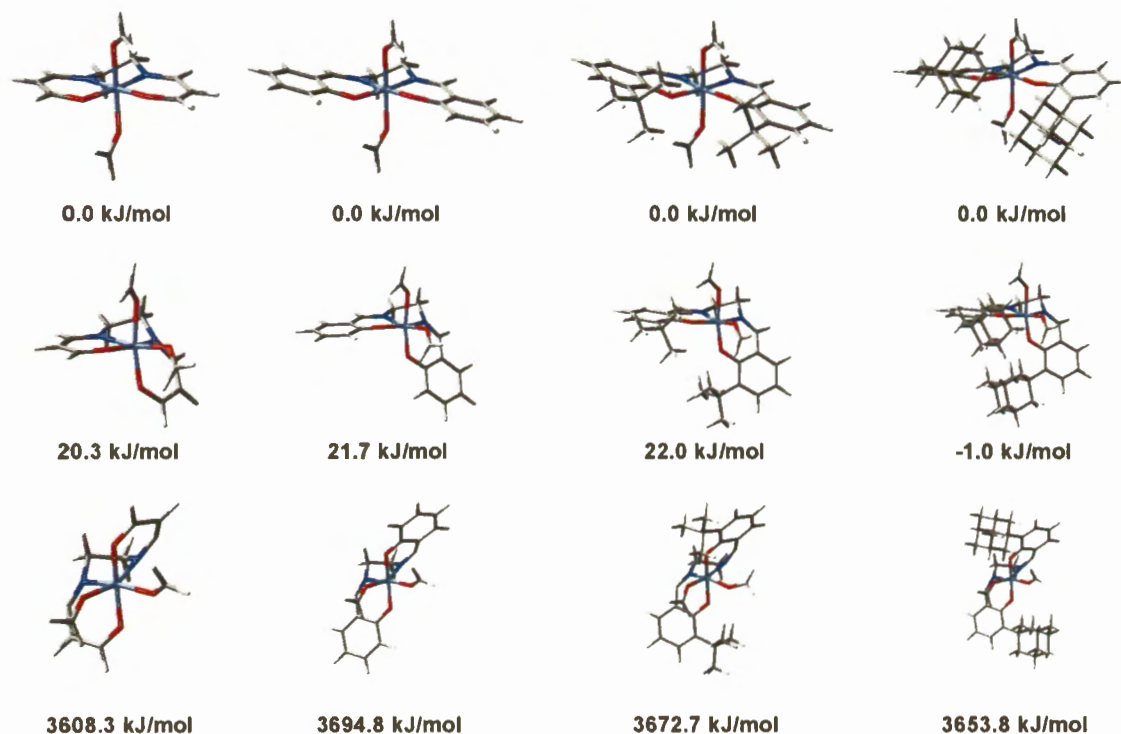
Rysunek 20.

3.4.2. Refleksje na temat reaktywności kompleksu XL

Spośród diskutowanych w pracy sterycznie modyfikowanych kompleksów **XXXII-XL**, katalizator **XL** znacznie różnił się często profilem reakcyjnym od swoich analogów. Przede wszystkim, w reakcji glioksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylodutadieniem (rozdział 3.3.2.) kompleks ten promował powstawanie w przewadze produktu reakcji enowej. Ponadto, charakteryzuje się on mniejszą aktywnością, co objawiało się, niższymi niż klasyczny kompleks **I**, wydajnościami w przypadku mniej reaktywnych substratów. Fakt ten jest o tyle dziwny, że większość sterycznie modyfikowanych kompleksów charakteryzowała się wyższą aktywnością w porównaniu z klasycznym katalizatorem Jacobsena **I**. Tak odmienne zachowanie katalizatora **XL**, wynika niewątpliwie z obecności dużych, ale przy tym konformacyjnie sztywnych, podstawników adamantylowych. Jak już wspomniałem w rozdziale 3.3.2., może to skutkować preferencją konfiguracji *cis* kompleksu.

Jako, że nie udało mi się uzyskać dla kompleksu **XL** monokryształów o odpowiedniej jakości do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej, postanowiłem oszacować trwałość izomerów *cis* kompleksów salenowych na podstawie wyników obliczeń z użyciem metod DFT. Zoptymalizowałem struktury oktaedrycznych kompleksów chromowych z opartym o etylenodiaminę ligandem salenowym z dokoordynowanymi dwoma cząsteczkami formaldehydu. Podobnie jak w poprzednim podrozdziale, obliczenia prowadziłem dla układów

modelowych o różnym stopniu uproszczenia – kompleks pozbawiony grup *t*-butylowych w pozycjach 5 (Model I) oraz pozycjach 3 i 5 (Model II) części salicylidenowej katalizatora, a także najprostszy, kompleks acacenyowy (Model III). Do trzech powyższych struktur dodałem jeszcze Model Ia, zawierający w miejsce grup *t*-butylowych podstawniki adamantylowe. Zoptymalizowane na poziomie teorii B3LYP/3-21G struktury izomerów *trans*, β -*cis* oraz α -*cis*, dla wszystkich czterech modeli, przedstawia Rysunek 21.



Rysunek 21.

Prowadzenie obliczeń na stosunkowo niskim poziomie teorii (baza 3-21G) podyktowane było złożonością modelu Ia. Przez analogię do dyskutowanej w poprzednim podrozdziale względnej trwałości konformerów izomeru *trans*, można założyć, że duża część wynikających z użycia małej bazy błędów ulegnie uśrednieniu w momencie porównywania izomerycznych związków. Względne trwałości izomerów *trans* i β -*cis*, obliczone dla modeli I i III na poziomie teorii B3LYP/6-31 oraz B3LYP/6-31, różniły się o ok. 3 kJ/mol.

Zgodnie z oczekiwaniami rozważane kompleksy salenowe przybliżone Modelami I-III preferowały geometrię *trans* w stosunku do β -*cis* o ponad 20 kJ/mol. Co ciekawe, względna trwałość rozważanych izomerów wydaje się niezależna od obecności grupy *t*-butylowej w pozycji 3 części salicylidenowej kompleksu (model I i II). Jednak podstawnik adamantylowy destabilizuje izomer *trans*, co skutkuje bardzo zbliżoną, a nawet większą trwałością formy β -*cis*. Koordynacja chelatującego substratu, jakim jest glioksalan alkilowy, powinna jeszcze bardziej stabilizować izomer *cis* katalizatora. Zatem przedstawione powyżej wyniki potwierdzają przedstawioną hipotezę o zdolności, a nawet preferencji kompleksu XL, do przyjmowania

geometrii β -*cis*, co dobrze tłumaczy odmiennosc zachowania katalizatora XL w badanych reakcjach.

Izomery α -*cis* okazały się o ponad 2 rzędy wielkości mniej trwałe od form *trans* i β -*cis*, co właściwie eliminuje ich zauważalny wpływ na przebieg reakcji.

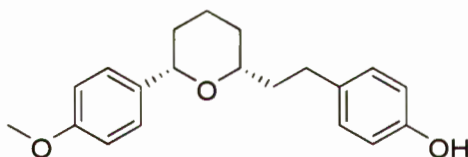
3.5. Zastosowanie opracowanych metodologii w syntezie związków docelowych

"The chemist who designs and completes an original and esthetically pleasing multistep synthesis is like the composer, artist or poet who, with great individuality, fashions new forms of beauty from the interplay of mind and spirit."

E.J. Corey

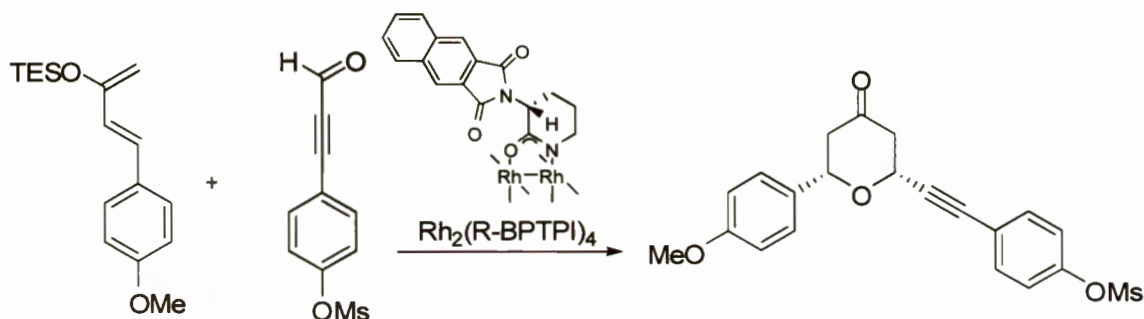
3.5.1. Synteza (-)-Centrolobiny

Centrolobina jest krystaliczną substancją wyizolowaną z twardzieli *Centrolobium robustum*¹³¹ oraz z pnia *Brosimum rotabile*¹³² - roślin występujących w lasach tropikalnych Amazonii. Wykazuje silne działanie antybiotyczne przeciw *Leishmania amazonensis promastigotes*,¹³³ pierwotniakowi pasożytującemu również na ludziach i wywołującemu leiszmaniozę – chorobę będącą jednym z głównych problemów zdrowotnych w Brazylii.



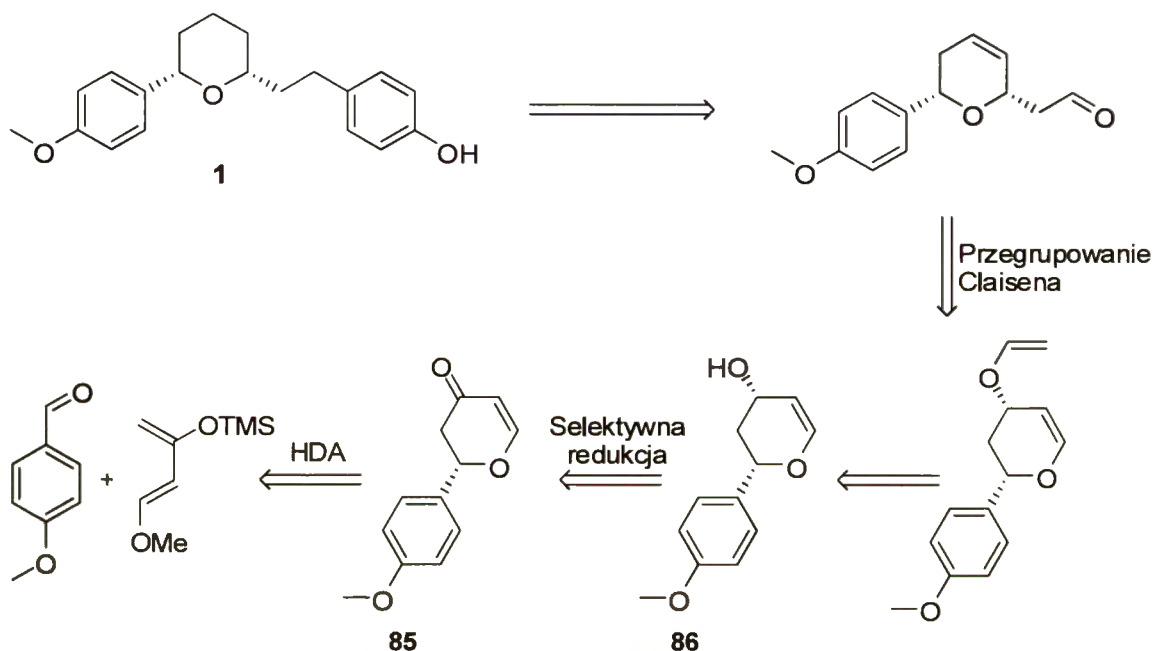
Rysunek 22. (-)-Centrolobina

Do tej pory opublikowano około dziesięciu syntez totalnych (-)-Centrolobiny.¹³⁴ Kiedy rozpoczynałem pracę nad syntezą tego związku, w żadnej z nich do konstrukcji pierścienia tetrahydropirany nie wykorzystano jednak reakcji okso-Dielsa-Aldera. Na początku tego roku badacze japońscy wypełnili tę lukę przeprowadzając syntezę Centrolobiny, stosując jako kluczową reakcję hetero-Dielsa-Aldera (Schemat 66).¹³⁵ Użyty katalizator rodziny wymagał zastosowania aldehydu zawierającego wiązanie potrójne, sprzężone z grupą karbonylową.



Schemat 66. Kluczowa reakcja w syntezie Centrolobiny zaproponowanej przez Hashimoto

Proponowana przez mnie strategia (Schemat 67) opiera się na trzech kluczowych transformacjach: przegrupowaniu typu Claisena, chemo- i stereoselektywnej redukcji ketonu **85** do odpowiedniego alkoholu **86** oraz enancjoselektywnej reakcji hetero-Dielsa-Aldera.

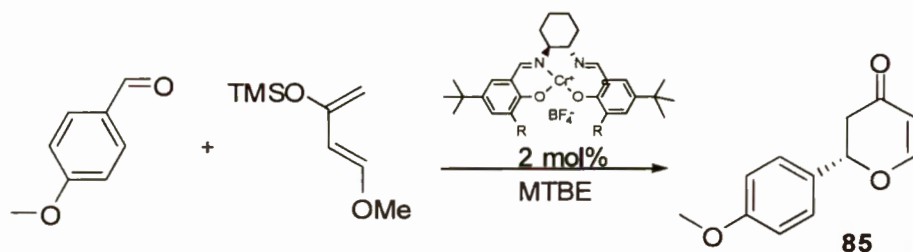


Schemat 67. Analiza retrosyntetyczna (-)-Centrolobiny

Kluczowym, dla powodzenia syntezy, problemem do rozwiązania jest efektywne przeprowadzenie reakcji hetero-Dielsa-Aldera aldehydu anyżowego z dienem Danishefsky'ego (Tabela 15). Kompleks **XLb**, zawierający w pozycji 3 części salicylidenowej podstawnik adamantyłowaty, katalizował reakcję z nieco lepszą selektywnością niż **Ib**, lecz znacznie niższą wydajnością. Zgodnie z oczekiwaniami zastosowanie modyfikowanego kompleksu **XXXIb** poprawiło zarówno wydajność jak i selektywność reakcji, w stosunku do kompleksu klasycznego **Ib**. Niestety, ze względu na znacznie niższą reaktywność anizaldehydu w stosunku do np. benzaldehydu, uzyskana wydajność 24% była daleka od akceptowalnej. Przeprowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej zaowocowało ponad dwukrotnym wzrostem wydajności (do 63%) i nieznacznym spadkiem enancjoselektywności (Tabela 15, lp. 4). Użycie nadmiaru aldehydu praktycznie nie miało wpływu na wyniki reakcji. Zastosowanie dwukrotnego nadmiaru dienu, pozwoliło z kolei na otrzymanie oczekiwanego produktu z prawie ilościową wydajnością przy zachowaniu selektywności reakcji na niezmiennym poziomie. Wkrapłając dien w obniżonej temperaturze i pozwalając mieszaninie reakcyjnej dojść do temperatury pokojowej, udało się podnieść selektywność prawie do poziomu reakcji prowadzonej w -20°C . Półtora ekwiwalenta dienu wystarcza by oczekiwany produkt **85** wydzielić z ponad 90% wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 93% ee.

Użycie katalizatora o konfiguracji (R,R) prowadzi do produktu **85** o konfiguracji (R). Zatem synteza (-)-Centrolobiny wymaga zastosowania kompleksu (S,S)-**XXXIIb** jako katalizatora. Pierwszą część realizacji syntezy przedstawia Schemat 68.

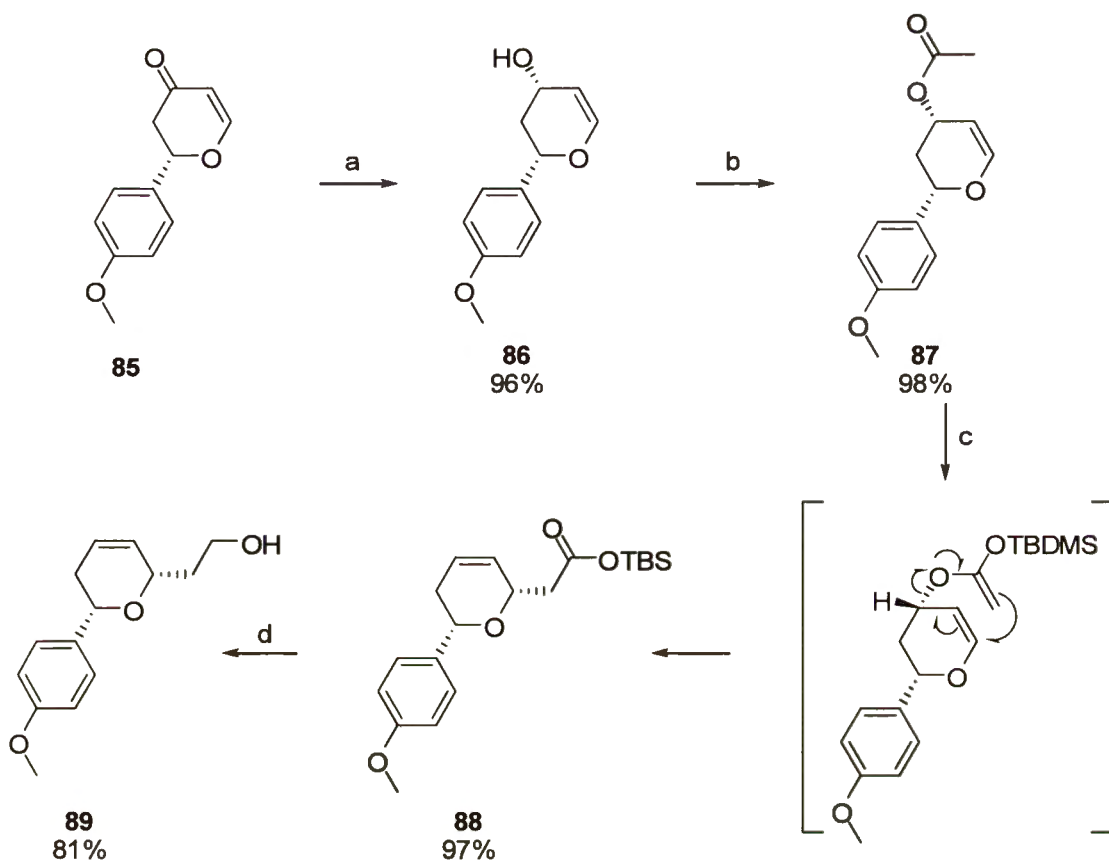
Tabela 15. Optymalizacja reakcji anizaldehydu z dienem Danishefsy'ego^a



Lp.	Kat.	Aldehyd [eq]	Dien [eq]	T [°C]	Wydajność [%]	Ee [%]
1	Ib	1	1	-20	20	84
2	XLb	1	1	-20	9	89
3	XXXIIb	1	1	-20	24	94
4	XXXIIb	1	1	rt	63	90
5	XXXIIb	2	1	rt	60	90
6	XXXIIb	1	2	rt	99	90
7	XXXIIb	1	1.5	-20 → rt	91	93

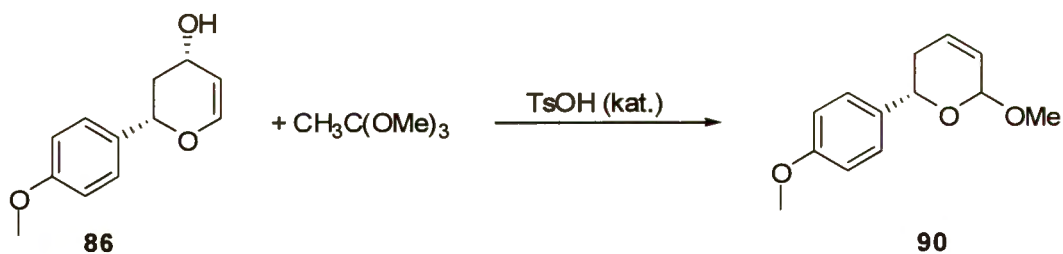
^a 1. Reakcję prowadzono w MTBE (200 μ l) używając 2 mol% katalizatora, 1 mmola anizaldehydu (z wyjątkiem lp. 5) i 300mg sit molekularnych 4Å, 2. TFA, CH₂Cl₂, 10 minut.

Redukcję α,β -nienasyconego ketonu **85** do alkoholu alilowego **86** udało się przeprowadzić z praktycznie ilościową wydajnością i diastereoselektywnością, stosując metodę Luche'a, z użyciem CeCl₃/NaBH₄. Alkohol **86** przeprowadziłem w octan **87**, który poddałem przegrupowaniu Irelanda-Claisena, uzyskując ester sililowy **88** jako jedyne produkt reakcji, który następnie zredukowałem do alkoholu **89** glinowodorkiem litowym. Podjąłem próbę redukcji estru sililowego **88** odpowiedniego aldehydu, używając wodorku diizobutyloglinowego (DIBALH) w niskiej temperaturze. Niestety, mieszczanina poreakcyjna zawierała jedynie alkohol **89** i substrat **88**. Przegrupowanie octanu **87** i następnie redukcję estru **88** można przeprowadzić w jednym naczyniu, jednak uzyskiwana sumaryczna wydajność jest o ok. 10% niższa niż w przypadku przeprowadzenia tych dwóch etapów osobno. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że związki **86**, **87** i **88** wydzielalem jako jedyne produkty reakcji (wg NMR) i używałem do kolejnych przemian bez oczyszczania.



Schemat 68. Synteza (-)-Centrolobiny cz.1 (a) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -20°C , 0.5h, 96% (b) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 12h, 98% (c) LiHMDS (1.1 equiv.), TBSCl (1.3 equiv.), THF/HMPA $-78^\circ\text{C} \rightarrow 70^\circ\text{C}$, 2h, 97% (d) LiAlH_4 , THF , 65°C , 3h, 81%

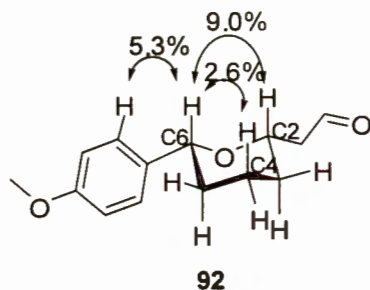
W nadziei zaoszczędzenia co najmniej jednego etapu w realizowanej syntezie, podjąłem również próbę przeprowadzenia przegrupowania Johnsona-Claisena alkoholu **86** (Schemat 69). W warunkach reakcji, substrat ulegał praktycznie ilościowej konwersji w jeden produkt, który niestety okazał się związkiem **90** – rezultatem przegrupowania typu Ferriera.



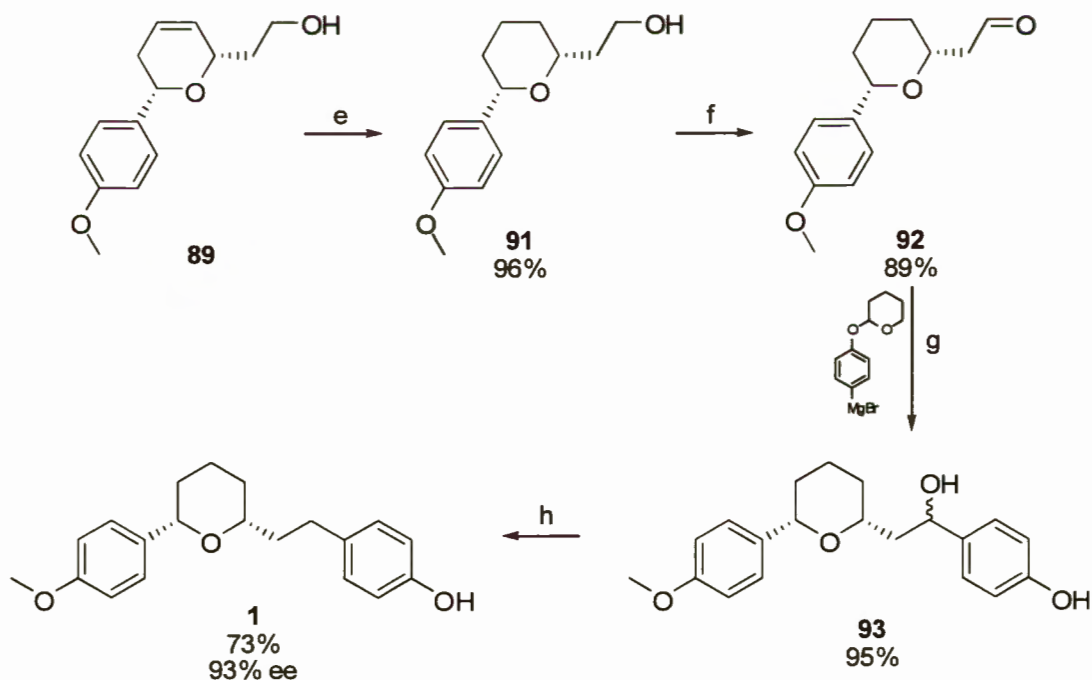
Schemat 69. Próba przeprowadzenia przegrupowania Johnsona-Claisena.

Alkohol **89** uwodorniłem następnie używając jako katalizatora palladu na węglu aktywnym (Schemat 70). Kluczowym, dla pomyślnego przeprowadzenia tej reakcji, było zastosowanie octanu etylu jako rozpuszczalnika. Przeprowadzenie reakcji w metanolu skutkuje następczym wodorolitycznym otwarciem pierścienia tetrahydropiranowego. Uzyskany alkohol **91** utleniłem następnie do aldehydu **92**, stosując TEMPO jako katalizator i

(diacetoksyjodo)benzen jako stechiometryczny utleniacz. Porównywalne wyniki uzyskałem używając metodę Swerna, jednak ze względów zapachowych nie wydała mi się to interesującą alternatywą. Znacznie gorsze rezultaty (wydajność 63%) dało z kolei zastosowanie PCC w chlorku metylenu. Właściwą konfigurację względną w pierścieniu tetrahydropiranyowym aldehydu **92** potwierdziłem na podstawie eksperymentu NMR-NOE (Rysunek 23.) Aksjalny proton C6 wykazywał silny efekt NOE z protonem C2 i nieco słabszy z C4. Obserwowałem również oddziaływanie przez przestrzeń protonu C6 z protonami w pozycji *ortho* pierścienia aromatycznego.



Rysunek 23.



Schemat 70. Synteza (-)-Centrolobiny cz.2. (e) H₂, Pd/C, AcOEt, 2h, 96% (f) PhI(OAc)₂ (1.2 equiv.), TEMPO (0.1 equiv.), CH₂Cl₂, 12h, 89% (g) 1. bromek 4-(2-tetrahydropiranyloksy)fenylomagnezowym (2 equiv.), THF, 2h; 2. 2M HCl, 1.5h, 95% (h) NaBH₄, TFA, THF, 73%

Aldehyd **92** reaguje łatwo z bromkiem 4-(2-tetrahydropiranyloksy)fenylomagnezowym dając, po zdjęciu zabezpieczenia tetrahydropiranylowego w warunkach kwaśnego przerobu reakcji, oczekiwany addukt **93** z doskonałą wydajnością 95% jako prawie równomolową

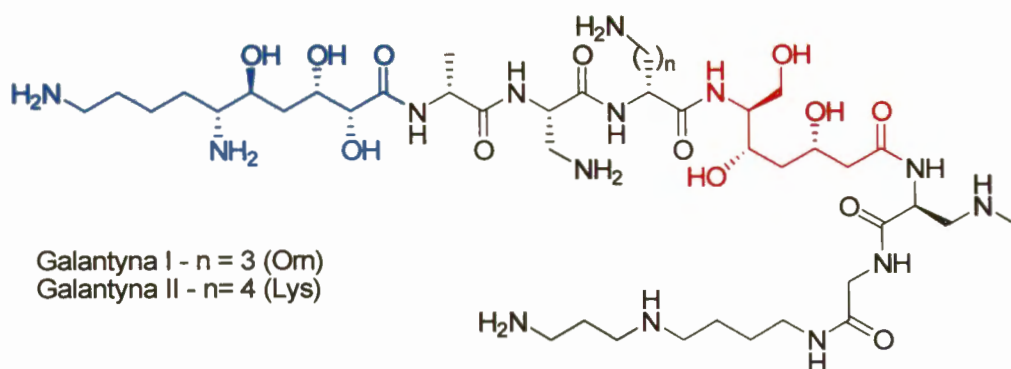
mieszaninę dwóch możliwych stereoizomerów. Brak diastereoselektywności nie jest jednak w tym przypadku problemem, gdyż powstająca w reakcji grupa hydroksylowa musi zostać usunięta. Udało się to zrealizować stosując borowodorek sodu, w obecności kwasu trifluorooctowego.¹³⁶ Choć kombinacja reagentów może nie wydawać się kompatybilna, upragnioną (-)-Centrolobinę **1** udało się uzyskać z przyzwoitą wydajnością 73%.

Podsumowując, (-)-Centrolobinę **1** udało mi się otrzymać na drodze dziewięcioetapowej syntezy z całkowitą wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 93% ee. W czterech, spośród dziewięciu etapów produkty powstawały z praktycznie ilościowymi wydajnościami i były używane w do kolejnych etapów bez oczyszczania.

3.5.2. Synteza Kwasu Galantynowego

Galantyna I (Rysunek 24) jest polipeptydowym antybiotykiem wyizolowanym z *Bacillus pulvifaciens*, jako mieszanina kongenerów zawierających D-ornitynę i D-lizynę. Niezwykle interesującym jest to, że zawiera ona w swojej strukturze dwa nietypowe aminokwasy: Kwas Galantynowy i Galantyminy (na Rysunku 24 odpowiednio czerwony i niebieski); to właśnie ich otrzymanie stanowi główny problem w syntezie Galantyny.

W 1992 roku Sakai i Ohfuné¹³⁷ przeprowadzili, jak do tej pory jedyną, syntezę totalną galantyny pokazując, iż zaproponowana wcześniej struktura związku nie jest prawidłowa. Potwierdzona przez autorów struktura (przedstawiona na Rysunku 23) różni się od wcześniej zaproponowanej¹³⁸ budową Kwasu Galantynowego, któremu błędnie przypisano strukturę, zawierającego pierścień tetrahydropirany kwasu dehydrogalantynowego. Jak pokazali autorzy, Kwas Galantynowy ulega w kwaśnych warunkach przekształceniu w kwas dehydrogalantynowy, co tłumaczy błąd popełniony w czasie ustalania struktury galantyny na drodze degradacji chemicznej.

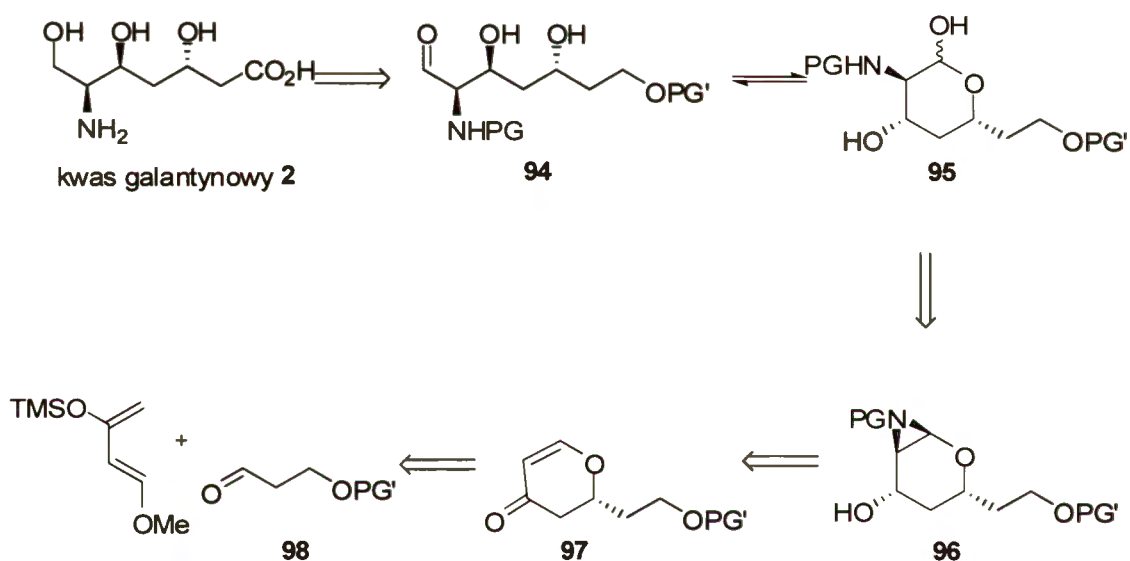


Rysunek 24.

Do tej pory opublikowano dziewięć syntez kwasu galantynowego, w tym jedną przy okazji syntezy totalnej galantyny. W większości z nich, jako materiał wyjściowy,

wykorzystywana jest odpowiednio zabezpieczona seryna bądź serynal. Zaledwie jedna strategia prezentuje podejście enancjoselektywne i wykorzystuje asymetryczną epoksydację Sharplessa jako kluczową reakcję.

Przedstawiona na Schemacie 71 analiza retrosyntetyczna Kwasu Galantynowego **2** pokazuje, iż może on być otrzymany z zabezpieczonego aminoaldehydu **94**. Jego tautomer - hemiacetal **95** jest oczywistym produktem hydrolytycznego otwarcia azyrydiny **96**. Ta, w wyniku retroazyrydynowania lub syntetycznie równoważnej transformacji i następnie stereoselektywnej retroredukcji, prowadzi do cyklicznego nienasyconego ketonu **97**. Ten z kolei jest produktem reakcji odpowiednio zabezpieczonego aldehydu 3-hydroksypropionowego **98** z dienem Danishefsky'ego.



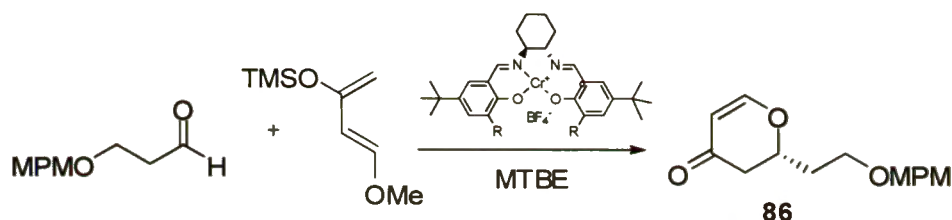
Schemat 71. Analiza retrosyntetyczna Kwasu Galantynowego

Przystępując do syntezy, zgodnie z zaproponowaną strategią, w pierwszej kolejności należało dokonać wyboru grup zabezpieczających, w szczególności zabezpieczenia funkcji aminowej i hydroksylowej, wywodzącej się z aldehydu 3-hydroksypropionowego. Grupę aminową planowałem wprowadzić w postaci sulfonamidu trimetylsiloetylowego (SESNH₂), trwałego w szerokim spektrum warunków prowadzenia reakcji i jednocześnie łatwego do usunięcia pod działaniem anionem fluorkowym. Popularne w syntezie ugrupowanie *p*-metoksybenzylowe (MPM), również trwałe w różnorodnych warunkach i łatwo usuwalne w wyniku wodorolizy lub utleniania, wydaje się być doskonałym zabezpieczeniem funkcji hydroksylowej.

Pierwszym problemem do rozwiązania przy realizacji syntezy, według przedstawionego powyżej planu, było wydajne chemicznie i stereochemicznie przeprowadzenie kluczowej reakcji zabezpieczonego aldehydu 3-hydroksypropionowego z dienem Danishefsky'ego

(Tabela 16). Niestety, klasyczny katalizator Jacobsona **Ib** nie dawał imponujących wyników reakcji. Zastosowanie modyfikowanego sterycznie kompleksu **XXXIIb** poprawiło zarówno wydajność jak i enancjoselektywność. Dalszą poprawę uzyskanych wyników przyniosło użycie kompleksu **XXXIXb** jako katalizatora. Kolejne optymalizacje pozwoliły obniżyć ilość użytego katalizatora do 0.5 mol%, bez zauważalnych zmian w enancjoselektywności reakcji (Tabela 16, lp. 4-5). Jednak dla uzyskania wysokich wydajności, konieczne było użycie 1.5 ekwiwalenta dienu Danishefsky'ego. Użycie katalizatora o konfiguracji (S,S) prowadziło do otrzymania produktu **86** o konfiguracji (R), odpowiedniej do przeprowadzenia zaplanowanej syntezy Kwasu Ggalantynowego.

Tabela 16. Optymalizacja reakcji aldehydu 3-(4-metoksybenzyloksy)propionowego z dienem Danishefsy'ego^a



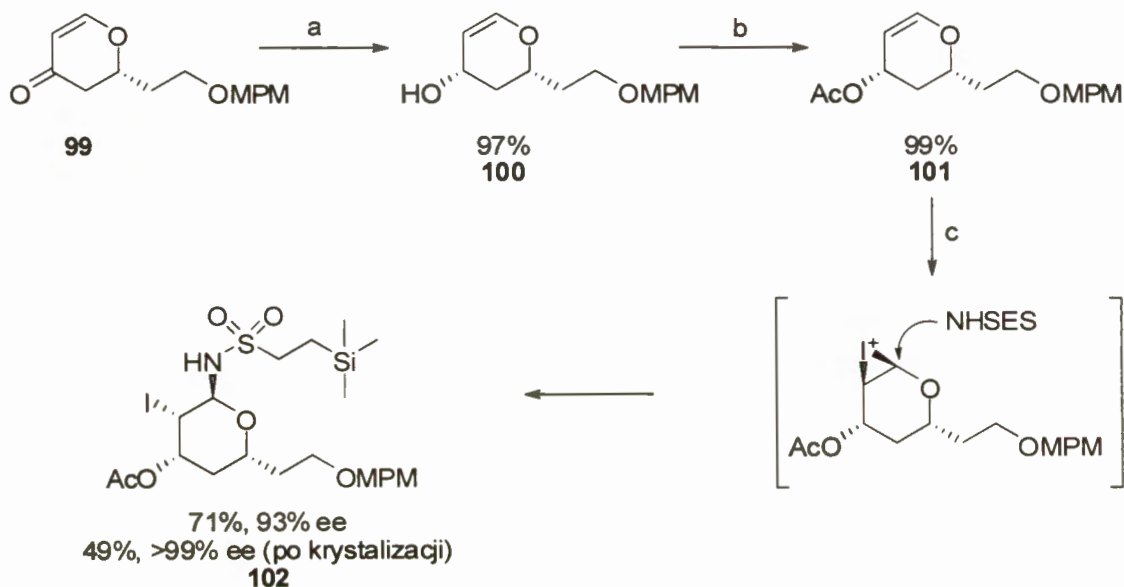
Lp.	Kat.	mol% kat.	Dien [eq]	Wydajność [%]	Ee [%]
1	Ib	2	1	74	78
2	XXXIIb	2	1	81	86
3	XXXIXb	2	1	93	94
4	XXXIXb	0.5	1	68	94
5	XXXIXb	0.5	1.5	90	94

^a 1. Reakcję prowadzono w -30 °C w MTBE (200 µl) używając 1 mmola aldehydu i 300mg sit molekularnych 4Å. 2. TFA, CH₂Cl₂, 10 minut.

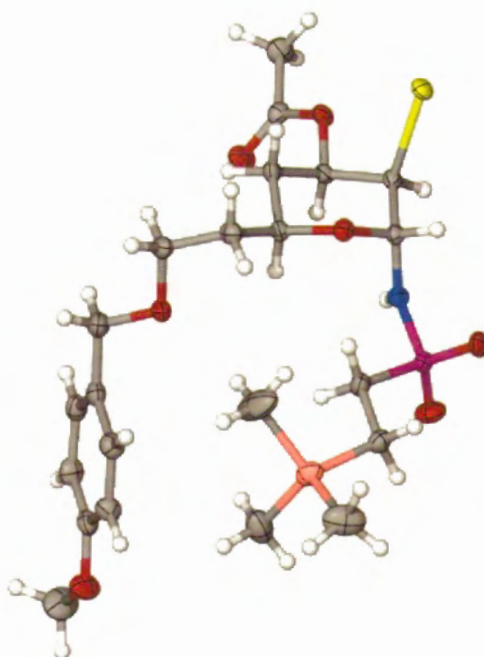
Redukcja otrzymanego w reakcji HDA α,β -nienasyconego ketonu **99** w warunkach Luche'a (CeCl₃/NaBH₄) prowadzi do alkoholu allilowego **100** o konfiguracji *cis*, jako jedyne produktu. Surowy alkohol **100** przeprowadziłem w odpowiedni octan **101**, który podobnie jak alkohol **100** użyłem bez dodatkowego oczyszczania. Octan allilowy **101** przekształciłem z wydajnością 71% w jodosulfonamid **102**, stosując metodologię opracowaną przez Danishefsky'ego.¹³⁹ Omówione powyżej przekształcenia przedstawia Schemat 72.

Zgodnie z oczekiwaniami, produkt **102** powstawał jako jeden diastereoizomer, zawierający atom jodu i grupę sulfonamidową w położeniach aksjalnych (na podstawie NMR NOSY). Ponadto, w wyniku krystalizacji z mieszaniny heksanu i octanu etylu (w proporcjach ok. 9:1) związek **102** udało mi się uzyskać w enancjomerycznie czystej postaci z wydajnością ok. 49% (licząc na **101**). Niestety, jego kryształy (długie, miękkie, rozwarstwiający się przy próbie złamania igły) nie nadawały się do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy

strukturalnej. Na szczęście racemiczna forma **102** krystalizowała w postaci monokryształów, odpowiednich do przeprowadzenia pomiarów krystalograficznych. Przedstawiona poniżej struktura związku **102** (Rysunek 24) niezbicie dowodzi poprawności założonej przeze mnie konfiguracji względnej.



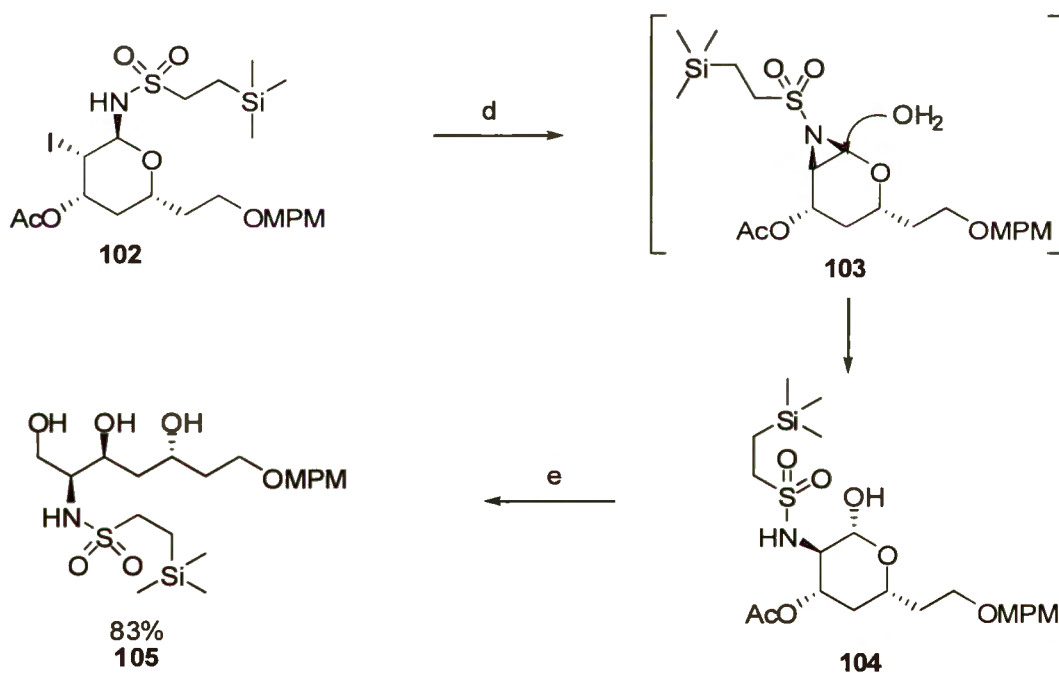
Schemat 72 Synteza Kwasu Galantynowego cz. 1. (a) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (b) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 (c) $\text{I}(\text{coll-sym})_2\text{PF}_6$, SESNH_2 , CH_2Cl_2



Rysunek 25.

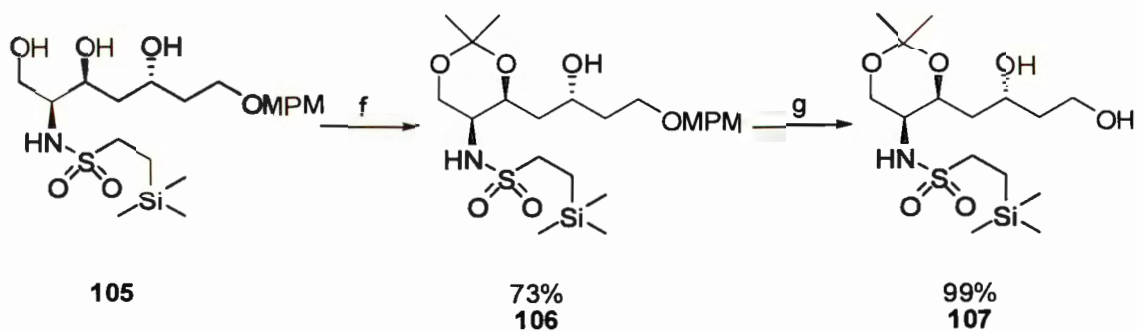
Pod wpływem zasady (trietyloaminy), jodosulfonamid **102** cyklizuje stereospecyficznie do azyrydyny **103**, która w warunkach reakcji (THF/woda) ulega otwarciu cząsteczką wody, dając hemiacetal **104**. W wyniku reakcji tego związku z borowodorkiem sodu w podwyższonej temperaturze, redukcji ulega zarówno ugrupowanie hemiacetalowe jak i estrowe prowadząc do otrzymania triolu **105**. Opisane powyżej i przedstawione na Schemacie 73 transformacje, prowadzące od jodosulfonamidu **102** do triolu **105** udało mi się przeprowadzić w jednym naczyniu z całkowitą wydajnością 83%. Triol **105** zawiera już wszystkie centra stereogeniczne o odpowiedniej konfiguracji, identycznej jak te obecne w cząsteczce naturalnego Kwasu Galantynowego.

Podjąłem również próby bezpośredniej syntezy azyrydyny **103** w wyniku katalizowanego solami miedzi (I) azyrydynowania wiązania podwójnego w **101**, jednak nie udało mi się wydzielić pożądanego produktu. W literaturze jest tylko jeden przykład azyrydynowania pochodnej 3,4-dihydro-2H-piranu,¹⁴⁰ a uzyskiwane wydajności i diastereoselektywności należą do raczej niskich, co zmusiło mnie do porzucenia tej koncepcji.



Schemat 73. Synteza Kwasu Galantynowego cz. 2. (d) Et₃N, THF/H₂O, rt 12h (e) NaBH₄, THF/H₂O/Et₃N, 60 °C 3h

Dwie grupy hydroksylowe związku **105** zabezpieczyłem ugrupowaniem izopropylidenowym, by po wodorolitycznym usunięciu eteru *p*-metoksybenzylowego uzyskać alkohol **107** (Schemat 74). Związek ten różni się do zastosowanego w syntezie totalnej galantyny prekursora Kwasu Galantynowego jedynie zabezpieczeniem grupy aminowej (SES zamiast Boc), które wydaje się być ortogonalne do wszystkich grup obecnych w cząsteczce, jak również do tych stosowanych w syntezie galantyny.



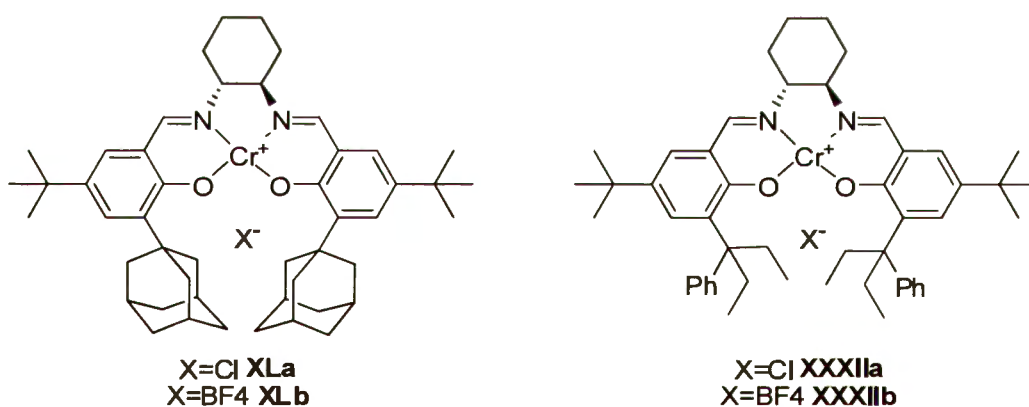
Schemat 74. Synteza Kwasu Galantynowego cz. 3. f) 2,2-dimetoksypropan, aceton, TsOH, 30 minut
g) H₂, Pd/C, MeOH

Podsumowując, enancjomerycznie czysty prekursor Kwasu Galantynowego 107, będący blokiem budulcowym możliwym do zastosowania w syntezie totalnej Galantyny udało mi się otrzymać na drodze ośmioetapowej syntezy z całkowitą wydajnością ok. 25%.

4. Podsumowanie i wnioski

Podjęte w niniejszej pracy, a zarysowane w rozdziale 1 cele badawcze można podzielić na trzy grupy: syntezę modyfikowanych kompleksów i ich zastosowanie jako enancjoselektywnych katalizatorów w wybranych reakcjach aldehydów, racjonalizację uzyskanych wyników ze szczególnym uwzględnieniem kwestii pochodzenia indukcji asymetrycznej oraz zastosowanie opracowanych metodologii w docelowych syntezach związków naturalnych.

Pierwszym i podstawowym celem mojej pracy była synteza chiralnych, modyfikowanych salenowych kompleksów chromu, tak aby poprawić ich właściwości katalityczne, w odniesieniu przede wszystkim do uzyskania wysokich enancjoselektywności, w wybranych reakcjach aldehydów. Spośród otrzymanych kompleksów, zawierających w pozycji 3 części salicylidenowej podstawniki większe od *t*-butylowego, na szczególną uwagę zasługują **XXXII** oraz **XL** (Rysunek 26). We wszystkich testowanych reakcjach kompleks **XXXII** okazał się bardziej selektywnym od klasycznego katalizatora Jacobsena **I**, zarówno pod względem diastereo- jak i enancjoselektywności. Co więcej katalizator ten jest bardziej aktywny, co skutkuje lepszymi wydajnościami reakcji oraz możliwością użycia mniejszej ilości kompleksu.



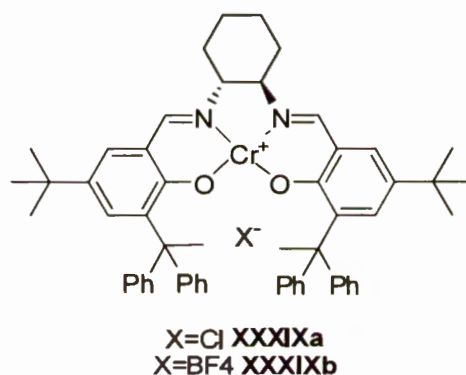
Rysunek 26.

Katalizator **XL**, choć nie posiada takiego waloru ogólności tak jak **XXXII**, w kilku przypadkach okazał się najlepszym ze wszystkich testowanych. Na przykład, w reakcji oksoenowej z udziałem gliksalanu etylu, użycie 2% molowych kompleksu **XLb** pozwala na otrzymanie odpowiednich produktów z 1,1-dipodstawionymi olefinami z dobrymi wydajnościami (56%-68%) i nadmiarami enancjomerycznymi 79%-92% dla 1,1-dialkiloetylenów i ok. 60% ee dla olefin zawierających podstawniki aromatyczne lub egzometylenowych pochodnych cykloalkanów. Klasyczny katalizator Jacobsena **Ib** pozwala na otrzymanie produktów z porównywalnymi wydajnościami, ale nadmiarami enancjomerycznymi nie przekraczającymi 30% ee. Również w reakcji gliksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-

dieniem, katalizowanej 5% molowymi kompleksu **XLb**, odpowiedni produkt wyizolowałem z wydajnością 86%, jako prawie czysty *endo*-cykloaddukt (*endo:exo* 99:1) o nadmiarze enancjomerycznym 98% ee, co jest jednym z najlepszych wyników uzyskanych dla tego typu substratów.

Nie bez znaczenia jest syntetyczna dostępność kompleksów **XXXII** i **XL**, które mogą być otrzymane właściwie na dowolną skalę. Można je bowiem otrzymać z tanich i dostępnych materiałów, na drodze prostych, kilkietapowych syntez, bez użycia chromatograficznego oczyszczania na żadnym z etapów.

Ciekawy wynik uzyskałem również z kompleksem **XXXIXb** (Rysunek 27), który w reakcji gliksalanu *n*-butylu z buta-1,3-dieniem pozwala na uzyskanie odpowiedniego cykloadduktu z siedmiokrotnie lepszą wydajnością i znacznie wyższym (78% vs 53% ee) niż klasyczny kompleks Jacobsena.



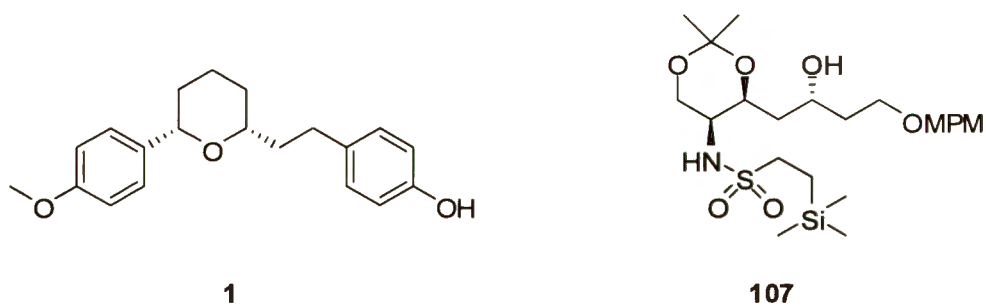
Rysunek 27.

W części poświęconej zagadnieniom mechanistycznym zaobserwowałem, że salenowe kompleksy chromu, oparte o chiralne 1,2-dialkiloetylenodiaminy, katalizują wybrane reakcje modelowe aldehydów (benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego oraz gliksalanu *n*-butylu z cykloheksa-1,3-dieniem oraz z allilotributylocyną) zapewniając przeciwny kierunek indukcji asymetrycznej w porównaniu z kompleksami wywodzącymi się z 1,2-diaminocykloheksanu lub 1,2-diaryloetylenodiaminy. Wynik ten jest niezgodny z zaproponowanym wcześniej modelem stereochemicznym, zakładającym za Katsukim preferencję przez kompleks katalizatora z aldehydem schodkowej konformacji z ekwatorialnie ustawionymi podstawnikami w jednostce diaminowej i w konsekwencji podejście reagenta od strony niżej położonego (bardziej oddalonego od aldehydu) pierścienia aromatycznego części salicylidenowej. Na podstawie obliczeń z zastosowaniem metod DFT pokazałem, że przyjęte założenie o preferowaniu o przez podstawniki szkieletu diaminowego katalizatora, położenia ekwatorialnego jest prawdziwe tylko w przypadku grup arylowych oraz kompleksów opartych o 1,2-diaminocykloheksan, które z przyczyn geometrycznych zamrożone są w konformacji ekwatorialnej. Katalizatory oparte o 1,2-dialkiloetylenodiaminę preferują konformację aksjalną, tym silniej im większa jest grupa

alkilowa. Obliczyłem również, że stan przejściowy odpowiadający podejściu dienu od strony niżej położonego pierścienia aromatycznego katalizatora jest preferowany o kilka kJ/mol w stosunku do reakcji zachodzącej od przeciwnej strony aldehydu. Tym samym pokazałem, że po zweryfikowaniu założenia Katsukiego o trwałości konformacji schodkowych katalizatora, przedstawiony model stereochemiczny jest prawidłowy.

Zaproponowałem również, że inne zachowanie kompleksu XL w stosunku do pozostałych modyfikowanych w pozycji 3 części salicylidenowej kompleksów, wynika z łatwości do przyjmowania przezeń geometrii β -*cis*. Hipotezę tę potwierdziłem następnie obliczeniami metodami DFT trwałości oktaedrycznych salenowych kompleksów chromu o różnych geometriach.

Zwieńczeniem pracy było przeprowadzenie, w oparciu o katalizowaną modyfikowanymi kompleksami salenowymi enancjoselektywną reakcję hetero-Dielsa-Aldera aldehydów z dienem Danishefsky'ego, syntezy totalnej (-)-Centrolobiny **1** i formalnej syntezy Kwasu Galantynowego **2** (Synteza prekursora **107**) (Rysunek 28). (-)-Centrolobinę **1** udało mi się otrzymać, wychodząc z aldehydu anyżowego, z całkowitą wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 93% ee. Spośród dziewięciu etapów syntezy tylko pięć wymagało chromatograficznego oczyszczania produktu. Prekursor Kwasu Galantynowego **107**, w enancjomerycznie czystszej postaci otrzymałem na drodze ośmioetapowej syntezy z całkowitą wydajnością ok. 25%. Jedynie w przypadku pięciu etapów konieczne było chromatograficzne oczyszczanie produktu. Zaproponowana droga syntetyczna jest najbardziej efektywną ze wszystkich opisanych enancjoselektywnych syntez Kwasu Galantynowego.



Rysunek 28.

Zaprezentowane wyniki mogą być inspiracją dla dalszych prac badawczych nad zastosowaniem modyfikowanych kompleksów salenowych w syntezie asymetrycznej. Przed wszystkim opracowane metodologie, szczególnie reakcja HDA, mogą zostać zastosowane w syntezach docelowych zarówno związków zawierających pierścienie tetrahydropirany, jak i acyklicznych wykorzystujących ugrupowanie dihydropirany do stereoselektywnego wprowadzenia kolejnych centrów stereogenicznych. Ciekawe wydaje się również podjęcie próby aplikacji analogicznych do XXXII, XXXIX i XL kompleksów, zawierających inne

metale centralne, w szczególności kobalt, mangan, glin i tytan. Wreszcie, przedstawione rozważania nad stereochemicznym mechanizmem reakcji mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych, zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych badań w tej dziedzinie. Szczególnie cenne byłoby w moim odczuciu zaproponowanie modelu stereochemicznego reakcji katalizowanych kompleksami salenowymi o geometrii β -*cis*.

5. Część eksperymentalna

5.1. Uwagi ogólne

Dostępne handlowo odczynniki i rozpuszczalniki (cz. d. a) używane były bez oczyszczania, chyba że zaznaczono inaczej. W wypadku konieczności użycia suchych rozpuszczalników stosowane standardowe metody oczyszczania.¹⁴¹ Reakcje z odczynnikami wrażliwymi na wilgoć lub tlen prowadzono w atmosferze argonu (czystość >99.999%) w aparaturze osuszonej strumieniem gorącego powietrza i suszonej w strumieniu argonu.

Analityczna chromatografia cienkowarstwowa (TLC) prowadzona była na aluminiowych płytkach pokrytych żelazem krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) firmy Merck i wizualizowane w świetle ultrafioletowym (UV) lub wywołanie termicznym stosując wywoływacz cerowo-molibdenowego.

Preparatywna chromatografia kolumnowa prowadzona była na żelu krzemionkowym Kieselgel 60 (230-400 mesh) firmy Merck.

Analizy z wykorzystaniem chromatografii gazowej wykonano na aparacie Finnigan Trace GC firmy Thermo Electron wyposażonym w detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) oraz chiralne kolumny (β -Dex 120, 30m,x0.25mm oraz α -Dex 120, 30m,x0.25mm) firmy Supelco stosując azot gaz nośny (100 kPa). Pomiary prowadzono następujących ustawieniach sprzętowych: piec – temperatura zależna od analizowanego związku, dozownik - temperatura 230 °C, detektor – 250 °C, ciśnienie H₂, powietrza i azotu odpowiednio 50, 150, 30 kPa.

Analizy z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykonano na aparacie ChromElite firmy Shimadzu wyposażonym w kolumny z chiralnym wypełnieniem firmy Chiralpak OD-H, AD-H i AS-H, używając mieszanin heksanu i izopropanolu jako eluentów.

Temperatury topnienia zmierzono na aparacie typu Köflera Boetius M, firmy HMK, lub lub automatycznym aparacie MPA-120 (EZ-Melt) firmy Stanford Research Systems, Inc.

Pomiary skręcalności właściwej wykonano z użyciem polarymetru Jasco P-2000 w temperaturze pokojowej w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D sodu.

Wysokorozdzielcze widma masowe wykonano techniką ES TOF na aparacie Mariner PE Biosystems.

Widma w podczerwieni (IR) wykonano na aparacie Perkin-Elmer Spectrum 2000 w filmie lub pastylkach KBr.

Analizy elementarne, w skali mikro przeprowadzono na automatycznym analizatorze firmy Perkin-Elmer typ 240.

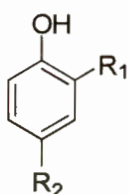
Widma NMR zarejestrowano na aparatach Bruker (500 MHz) lub Varian Gemini (200 MHz). Przesunięcia chemiczne zostały podane w ppm względem TMSu jako wzorca

wewnętrzny. Widma ^{13}C w CDCl_3 kalibrowane były na przesunięcie chemiczne rozpuszczalnika (77.0 ppm). Stałe sprzężenia podane zostały w hercach (Hz). W opisie układów spinowych stosowane były następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – triplet, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, lub kombinacje skrótów np bdt – poszerzony dublet tripletów.

Rentgenowskie analizy strukturalne wykonane były na dyfraktometrach Kuma KM4CCD (na Uniwersytecie Warszawskim) lub Bruker APEX-II CCD (w IChO).

5.2. Synteza katalizatorów

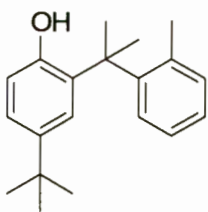
5.2.1. Synteza 3,5-dipodstawionych aldehydów salicylowych



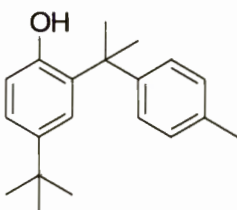
Ogólna procedura otrzymywania 2,4-dipodstawionych fenoli. Do roztworu 4-*t*-butylofenolu (3 g, 20 mmoli) i odpowiedniej olefiny (30 mmoli) w minimalnej ilości CH_2Cl_2 (ok 10-20 ml) dodałem stężony kwas siarkowy (10 kropli) i mieszałem 12h w rt. Po tym czasie dodałem wodę (50 ml) i ekstrahowałem CH_2Cl_2 (3x 50 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (50 ml), roztworem NaHCO_3 (50 ml), solanką (50 ml) i wysuszyłem MgSO_4 . Po zateżeniu surowy produkt krystalizowałem z alkoholu lub oczyszczałem chromatograficznie.

Niezbędne w syntezie olefiny **54-57** i **61** są dostępne handlowo. Olefiny **58-60** zostały otrzymane w wyniku reakcji związków Grignarda z odpowiednimi związkami karbonyłowymi, zgodnie ze znanymi procedurami (lub w sposób analogiczny do opisanego w literaturze).¹⁴²

Fenol **46** jest znany i może być otrzymany zgodnie z procedurami literaturowymi, lub przedstawioną powyżej ogólną procedurą.¹⁴³

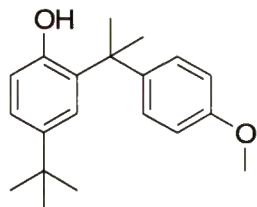


4-*tert*-Butylo-2-(2-metylofenylo)prop-2-ylo)fenol 47, oczyszczałem chromatograficznie (heksan:AcOEt 95:5→9:1), uzyskując lekko żółty olej z wydajnością 20%. ^1H NMR 1.33 (s, 9H), 1.73 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.64 (d, $J=8.4$, 1H), 7.08-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, $J=2.4$, 1H), 7.65 (dd, $J=7.7, 1.5$, 1H); ^{13}C NMR 21.5, 29.4, 32.0, 34.7, 42.3, 116.9, 123.1, 124.6, 125.5, 127.4, 127.9, 133.7, 134.0, 138.0, 143.7, 145.0, 151.8;

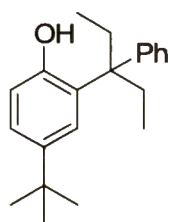


4-*tert*-Butylo-2-(4-metylofenylo)prop-2-ylo)fenol 48, krystalizowałem uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością 40%. ^1H NMR 1.35 (s, 9H), 1.66 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8.2$, 1H), 7.09-7.22 (m, 4H), (dd, $J=8.2, 2.5$, 1H), 7.47 (d, 2.5); ^{13}C NMR

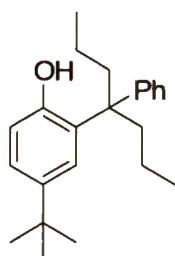
21.0, 29.7, 31.7, 34.3, 41.5, 117.0, 123.0, 124.6, 125.9, 129.9, 134.5, 136.5, 143.0, 145.3, 151.4;



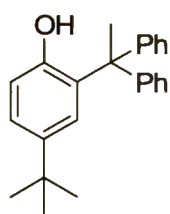
4-tert-Butylo-2-(4-metoksyfenylo)prop-2-ylo)fenol 49, krystalizowałem uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością 35%. $^1\text{H NMR}$ 1.35 (s, 9H), 1.66 (s, 6H), 13.78 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 6.68 (d, $J= 8.4$, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.18 (dd, $J= 8.4$, 2.5, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.46 (d, $J= 2.5$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 29.8, 31.7, 34.3, 41.2, 55.2, 114.5, 117.0, 123.0, 124.6, 127.2, 134.4, 140.1, 143.0, 151.5, 158.4;



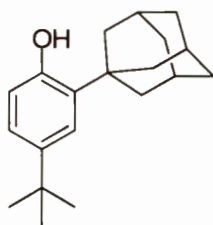
5-tert-Butylo-2-hydroksy-3-(3-fenylopent-3-ylo)benzaldehyd 51, krystalizowałem uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością 37%. $t.t.=118.0-119.0$ °C; $^1\text{H NMR}$ 0.60 (t, $J= 7.3$, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.96-2.30 (m, 4H), 3.81 (bs, 1H), 6.65 (d, $J= 8.4$, 1H), 7.16 (dd, $J= 8.4$, 2.4, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H), 7.43 (d, $J= 2.4$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 8.3, 27.4, 31.7, 34.3, 48.4, 117.0, 124.3, 125.2, 126.9, 127.4, 128.9, 132.1, 142.3, 146.4, 151.5 IR (KBr) ν : 3504, 2966, 2950, 2877, 1494, 704; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ONa}$: 319.20324, znaleziona: 319.20399; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$: C 85.08%, H 9.52%, znaleziona: C 84.99%, H 9.73%



5-tert-Butylo-2-hydroksy-3-(4-fenylohept-4-ylo)benzaldehyd 52, oczyszczałem chromatograficznie (heksan:AcOEt 95:5→9:1), uzyskując lekko żółty olej z wydajnością 28%. $^1\text{H NMR}$ 0.78-1.04 (m, 10H), 1.35 (s, 9H), 1.90-2.21 (m, 4H), 6.65 (d, $J= 8.4$, 1H), 7.16 (dd, $J= 8.4$, 2.4, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 4.41 (d, $J= 2.4$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 14.8, 17.3, 31.7, 34.3, 38.5, 48.1, 117.0, 124.2, 125.0, 126.9, 127.2, 128.8, 132.5, 142.3, 146.8, 151.5

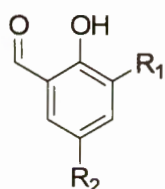


4-tert-Butylo-2-(1,1-difenyloetylo)fenol 53, oczyszczałem chromatograficznie (heksan: CH_2Cl_2 1:1), uzyskując lekko żółty olej z wydajnością 38%. $t.t = 86.0-87.5$ °C; $^1\text{H NMR}$ 1.17 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.73 (d, $J= 8.3$, 1H), 6.88 (d, $J= 2.4$, 1H), 7.24 (dd, $J= 8.3$, 2.4, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.31-7.34 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ 28.8, 31.4, 34.2, 51.3, 117.2, 124.9, 126.6, 126.7, 128.3, 128.5, 133.7, 143.0, 146.6, 151.6; IR (KBr) ν : 3506, 2956, 1490, 706; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ONa}$: 353.18759, znaleziona: 353.18704; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}$: %C 87.23, %H 7.93, znaleziona: %C 87.06, %H 7.98



2-(1-Adamantylo)-4-*tert*-butylfenol 63, Do roztworu 1-adamantanolu (3.4 g, 22 mmol) i 4-*tert*butylfenolu (3.0 g, 20 mmola) w CH₂Cl₂ (20 ml) wkropiłem stężony kwas siarkowy (2 ml) i mieszałem 30 minut. Po tym czasie dodałem wodę (30 ml) i mieszaninę zneutralizowałem 2M roztworem NaOH, ekstrahowałem CH₂Cl₂ (2x 30

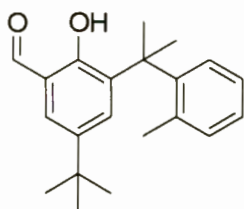
ml). Połączone fazy organiczne przemyłem solanką (30 ml), suszyłem MgSO₄ i zatężyłem. Do surowego produktu dodałem metanol (30 ml), mieszaninę doprowadziłem do wrzenia, schłodziłem i umieściłem w lodówce na noc. Powstały bezbarwny osad (2,6-di-(1-adamantylo)fenol)) odsączyłem przemyłem zimnym metanolem (50 ml). Przesącz zatężyłem uzyskując pożądany produkt jako bezbarwne ciało stałe (5.2 g, 91%, czystość z NMR >90%). Związek użyłem bez oczyszczania. ¹H NMR 1.29 (s, 9H), 1.72-1.84 (m, 6H), 2.04-2.10 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 6.57 (d, J= 8.2, 1H), 7.07 (dd, J= 2.4, 8.2, 1H), 7.24 (d, J=2.4, 1H); ¹³C NMR 29.1, 31.6, 34.3, 36.9, 37.1, 40.6, 116.1, 123.3, 124.0, 135.5, 143.0, 152.0



Ogólna procedura otrzymywania 3,5-dipodstawionych aldehydów salicylowych.

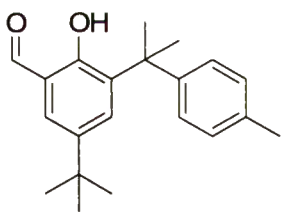
Do roztworu 2,4-dipodstawionego fenolu (4 mmole), tributylaminy (380 μl, 296 mg, 1.6mmola) w suchym toluenie (10ml) w atmosferze argonu wkropiłem SnCl₄ (47 l, 104 mg, 0.4 mmola) i mieszałem w temperaturze pokojowej 10 minut. Następnie dodałem paraformaldehyd (480mg, 16 mmoli) i ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną (lub w zamkniętej ampułce) w temperaturze 100-110 °C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałem Et₂O (20 ml) i wodę (20ml). Mieszaninę zakwasiłem do pH 1-2 5N kwasem solnym, ekstrahowałem Et₂O (3x20ml). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (20 ml), 5% NaHCO₃ (20 ml), solanką (20 ml), suszyłem MgSO₄ i zatężyłem. Surowy produkt krystalizowałem z etanolu.

Aldehyd 37 znany i może być otrzymany zgodnie z procedurami literaturowymi, lub przedstawioną powyżej ogólną procedurą.¹⁴³

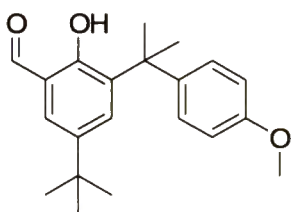


5-*tert*-Butylo-2-hydroxy-3-(2-(4-metylofenylo))-prop-2-ylo)-benzaldehyd 38, oczyszczałem chromatograficznie (heksan:AcOEt 95:5→9:1) uzyskując lekko żółty, zastygający olej z wydajnością 74 %.

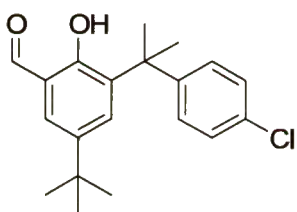
¹H NMR 1.34 (s, 9H), 1.77 (s, 6H), 6.94-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, J= 2.5, 1H), 7.45 (dd, J= 7.8, 1.3, 1H), 7.68 (d, 2.0, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR 21.8, 28.9, 31.2, 34.2, 42.4, 119.8, 125.6, 125.8, 125.9, 127.8, 132.1, 132.5, 135.3, 137.0, 141.9, 146.8, 157.9, 196.9;



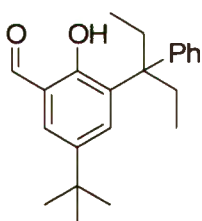
5-*tert*-Butylo-2-hydroxy-3-(2-(4-metylofenylo))-prop-2-ylo)-benzaldehyd 39, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 75%. t.t.=109.0-109.5; $^1\text{H NMR}$ 1.36 (s, 9H), 1.72 (s, 6H), 2.3 (s, 3H), 7.01-7.13 (m, 4H), 7.39 (d, 2.4, 1H), 7.74 (d, 2.4, 1H), 9.81 (s, 1H), 11.2 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 21.0, 29.3, 31.4, 34.3, 41.8, 120.1, 125.4, 128.0, 128.6, 132.1, 134.7, 137.1, 141.5, 146.8, 158.3, 196.9;



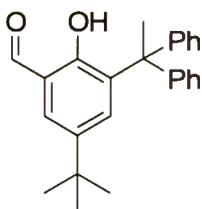
5-*tert*-Butylo-2-hydroxy-3-(2-(4-metoksyfenylo))-prop-2-ylo)-benzaldehyd 40, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 73%. t.t.=109.0-10.5; $^1\text{H NMR}$ 1.36 (s, 9H), 1.73 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 6.74-6.84 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 2H), 7.39 (d, $J=2.5$, 1H), 7.72 (d, $J=2.5$, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 29.4, 31.3, 34.3, 41.5, 55.1, 113.2, 120.1, 126.6, 128.0, 132.1, 137.2, 141.5, 141.9, 157.2, 158.4, 196.9



5-*tert*-Butylo-2-hydroxy-3-(2-(4-chlorofenylo))-prop-2-ylo)-benzaldehyd 41, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 71%. t.t.=135.0-137.0 $^1\text{H NMR}$ 1.37 (s, 9H), 1.71 (s, 6H), 7.07-7.24 (m, 4H), 7.41 (d, $J=2.5$, 1H), 7.74 (d, $J=2.5$, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.21 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (29.2, 31.4, 34.3, 41.8, 120.1, 127.1, 127.9, 128.3, 131.0, 131.8, 136.5, 141.7, 148.4, 158.1, 196.9

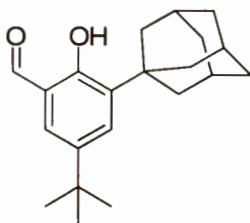


5-*tert*-Butylo-2-hydroxy-3-(3-fenylo)-pent-3-ylo)-benzaldehyd 42, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 76%. t.t.= 97-98 °C; $^1\text{H NMR}$ 0.60 (t, $J=7.4$, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.73-2.14 (m, 2H), 2.32-2.53 (m, 2H), 7.08-7.29 (m, 5H), 7.37 (d, $J=2.4$, 1H), 7.77 (d, $J=2.4$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 8.5, 27.0, 31.3, 34.2, 48.7, 119.9, 125.1, 126.9, 127.4, 127.8, 133.9, 135.1, 141.1, 147.7, 158.4, 196.9; (KBr) ν : 2962, 1875, 1645, 760, 698; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$: 347.19815, znaleziona: 347.19978; Skład pierwiastkowy obliczony dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C - 81.44%, H - 8.70%, znaleziony: C - 81.43%, H - 9.10%.



5-*tert*-Butylo-3-(1,1-difenyloetylo)-2-hydroxybenzaldehyd 44, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 73%, t.t.= 156-157 °C; $^1\text{H NMR}$ 1.12 (s, 9H), 2.34 (s, 1H), 6.94 (d, $J=2.5$, 1H), 7.09-7.13 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.38 (d, $J=2.5$, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.44 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ 27.2, 31.0, 34.0, 51.8, 120.2, 126.1, 127.9, 128.3, 128.5, 136.0, 136.6, 141.4, 147.7, 158.5, 197.0; IR (KBr) ν : 2960, 2845, 1641, 1609, 699; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$: 381.1825, znaleziona: 381.18414;

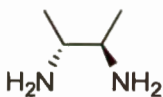
Skład pierwiastkowy obliczony dla C₂₄H₂₆O₂: C - 83.76%, H - 7.31%, znalezione: C - 83.54%, H - 7.26%.



3-(1-Adamantyl)-5-*tert*-butylo-2-hydroxybenzaldehyd 45, uzyskałem produkt w postaci bezbarwnych kryształów z wydajnością 77%. t.t.=118.0-120.2 ¹H NMR 1.34 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 6H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 6H), 7.34 (d, J=2.4, 1H), 7.55 (d, J=2.4, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); ¹H NMR 29.0, 31.3, 34.3, 37.0, 37.2, 40.2, 120.0, 127.7, 131.9, 137.8, 141.7, 159.4, 197.4

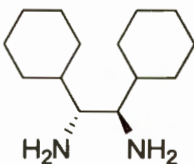
5.2.2. Synteza homochiralnych diamin

Diaminę **69** otrzymałem stosując procedurę Aleksakisa.¹²¹



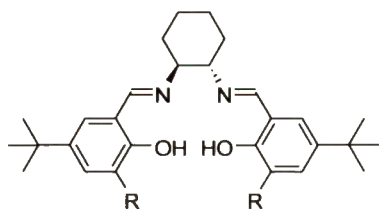
(R,R)-2,3-Diaminobutan 64, Otrzymałem stosując zmodyfikowaną literaturową procedurę.¹¹⁹ Przez mieszaninę (R,R)-2,3-diazydobutanu w metanolu (2.8g, 20 mmoli) i Pd/C (300mg) w metanolu (20 ml) przepuszczałem wodór ok. 10 minut a następnie mieszałem w atmosferze wodoru (balon) przez ok. 12h. Po tym czasie odsączyłem katalizator. W wyniku zatężenia przesącza i destylacji aminy uzyskałem pożądaną produkt, charakteryzujący się identycznymi właściwościami jak opisany w literaturze¹¹⁹ z wydajnością ok. 84%.

Wygodniej jednak do przesącza wkroplić 10N kwas solny (40mmoli, 4ml), by po ok. 3 cyklach zatężania i dodatku bezwodnego etanolu (3x30ml) uzyskać chlorowodorek aminy **64** z praktycznie ilościową wydajnością. Chlorowodorek może zostać użyty bezpośrednio do syntezy liganda analogicznie jak winian 1,2-diaminocykloheksanu.



(R,R)-1,2-Dicykloheksyloetylenodiamina 68, Do roztworu (R,R)-1,2-difenyloetylenodiaminy (112mg, 1.0 mmola) w suchym etanolu (15 ml) wkroplilem 10N kwas solny (4 mmole, 0.4 ml). Tak otrzymany roztwór zatężyłem prawie do sucha, dodałem bezwodny etanol i zatężyłem. Po dwóch cyklach dodania etanolu i zatężenia odpowiedni chlorowodorek otrzymałem jako bezbarwne ciało stałe które dalej poddałem redukcji stosując procedurę opisaną przez Denmarka.¹²⁰ Uzyskany z wydajnością 93% produkt charakteryzował się identycznymi danymi analitycznymi jak opisany przez Denmarka.

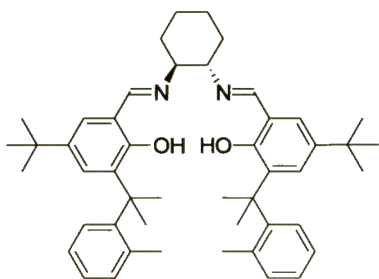
5.2.3. Synteza ligandów salenowych i ich chromowych kompleksów



Ogólna procedura syntezy ligandów salenowych opartych o 1,2-diaminocykloheksan **72-80**. roztwór L-winianu (R,R)-1,2-diaminocykloheksanu (396 mg, 1.5 mmola) i K_2CO_3 (3 mmola) w wodzie (1 ml) mieszałem 10 minut w rt., po czym dodałem etanol (10 ml), podgrzałem do ok 50 °C, dodałem

2,5-dipodstawiony aldehyd salicylowy (3 mmole) i ogrzewałem w temperaturze wrzenia ok. 3h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałem CH_2Cl_2 (40 ml) i wodę (40 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną ekstrahowałem CH_2Cl_2 (20 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (30 ml), suszyłem $MgSO_4$ i zateżyłem uzyskując surowy produkt w postaci żółtego ciała stałego. Do surowego produktu dodałem etanol (96%, 10ml) i ogrzewałem w temperaturze wrzenia 30 minut (kryształy nie rozpuszczają się), po ochłodzeniu do temperatury pokojowej krystaliczny produkt odsączyłem i wysuszyłem pod próżnią uzyskując czysty ligand. W przypadku ligandów o niskiej temperaturze topnienia (**72**, **73**, **76**, **77**, **78**) surowy produkt rozpuściłem w minimalnej ilości ciepłego (ok. 50 °C) absolutnego etanolu i po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wytrąciłem dodając mieszaninę wody i etanolu (ok. 3 ml mieszaniny 1:1). Wytrącony żółty, krystaliczny produkt wysuszyłem pod próżnią uzyskując czysty ligand.

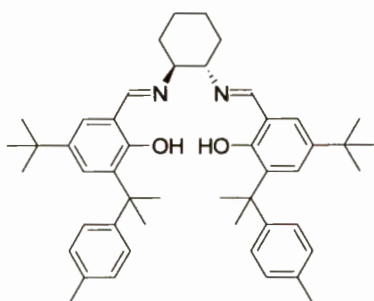
Ligand **72** jest znany i może być otrzymany zgodnie z procedurami literaturowymi, lub przedstawioną powyżej ogólną procedurą.¹⁴⁴



(S,S)-N,N'-Bis-(5-*tert*-butylo-3-(2-(2-metylofenylo)-prop-2-ylo)-salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina **73**,

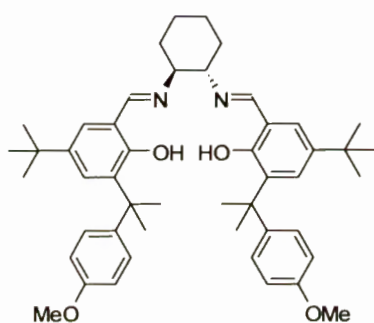
wydajność: 79%, t.t.=77-79 °C ; $[\alpha]_D^{25} = +233.4$ (c= 0.17, $CHCl_3$); 1H NMR 1.22 (s, 18H), 1.30-1.36 (m, 4H), 1.72 (s, 12H), 1.73 (s, 6H), 1.75-1.87 (m, 4H) 3.10-3.16 (m, 2H), 6.92 (d, J= 2.4, 2H), 6.96 (d, J= 7.3, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.19-

7.24 (m, 2H), 7.29 (d, J= 2.4, 2H), 7.54 (d, J= 7.9, 2H), 8.09 (s, 2H), 13.04 (s, 2H); ^{13}C NMR 21.8, 24.3, 29.1, 29.2, 31.4, 33.0, 34.0, 42.7, 72.4, 117.7, 125.4, 125.5, 125.6, 125.8, 127.6, 132.0, 135.7, 135.8, 140.1, 148.0, 157.1, 165.4; HRMS: $(M+Na)^+$ obliczona dla $C_{48}H_{62}O_2N_2Na$: 721.47035, znaleziona: 721.47968.



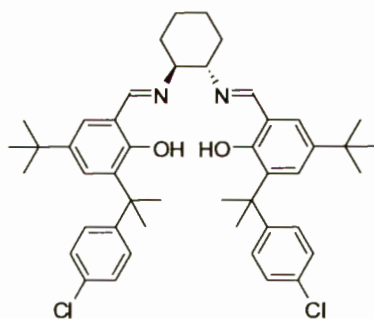
(S,S)-N,N'-Bis(5-*tert*-butyl-3-(2-(4-metylofenylo)-prop-2-ylo)-salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 74,

wydajność: 92%, t.t.=166-167 °C; $[\alpha]_D^{25} = +345.8$ (c= 0.61, CHCl₃); ¹H NMR 1.27 (s, 18H), 1.28-1.60 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.73 (s, 6H), 1.73-1.82 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 3.09-3.15 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.4, 2H), 7.04-7.11 (m, 4H), 7.40-7.41 (m, 4H), 7.40 (d, J=2.4, 2H), 8.10 (s, 2H), 13.17 (s, 2H), ¹³C NMR 21.0, 24.3, 28.9, 30.4, 31.5, 33.1, 34.0, 42.0, 72.3, 118.0, 125.5, 126.3, 127.4, 128.6, 134.3, 135.6, 139.7, 147.7, 157.4, 165.5; IR (KBr) ν 2963, 2933, 2860, 1629, 1596; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₄₈H₆₂O₂N₂Na: 721.47035, znaleziona: 721.47438.



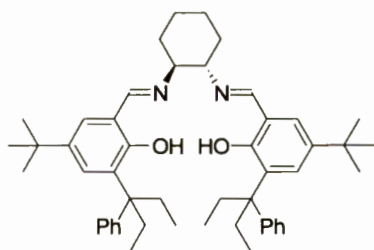
(S,S)-N,N'-Bis(5-*tert*-butyl-3-(2-(4-metoksyfenylo)-prop-2-ylo)-salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 75,

wydajność: 86% t.t.= 186.0-187.5 °C; ¹H NMR 1.28 (s, 18H), 1.69 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 1.33-1.86 (m, 8H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 6.77-6.85 (m, 4H), 6.98 (d, J=2.4, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.41 (d, J=2.4, 2H), 8.14 (s, 2H), 13.25 (s, 2H); ¹³C NMR 24.3, 28.8, 30.5, 31.5, 33.1, 34.0, 41.7, 55.1, 72.2, 113.1, 117.9, 126.3, 126.6, 127.4, 135.7, 139.7, 142.9, 157.0, 157.4, 165.5; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₄₈H₆₂O₄N₂Na: 753.4607, znaleziona: 753.4586.



(S,S)-N,N'-Bis(5-*tert*-butyl-3-(2-(4-chlorofenylo)-prop-2-ylo)-salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 76,

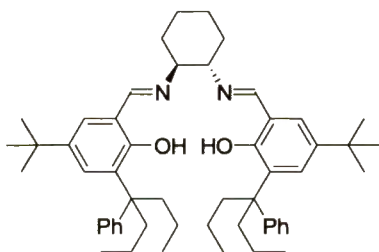
wydajność: 81%, t.t.=98.5-100.5 °C; ¹H NMR 1.29 (s, 18H), 1.65 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.35-1.85 (m, 8H), 3.08-3.19 (m, 2H), 6.99 (d, J=2.4, 2H), 7.09-7.22 (m, 8H), 7.43 (d, J=2.4, 2H), 8.12 (s, 2H), 13.24 (bs, 2H); ¹³C NMR 24.2, 28.8, 30.3, 31.5, 33.1, 34.1, 42.0, 72.2, 118.0, 126.5, 127.0, 127.1, 127.8, 127.9, 135.6, 139.9, 149.4, 157.3, 165.3; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₄₈H₅₆O₂N₂Cl₂Na: 761.3611, znaleziona: 761.3572.



(R,R)-N,N'-Bis(5-*tert*-butyl-3-(3-fenylopent-3-ylo)-salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 77,

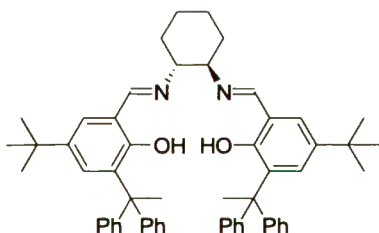
wydajność: 88%, t.t.=92-94 °C; $[\alpha]_D^{25} = -329.1$ (c=0.53, CHCl₃); ¹H NMR 0.51 (t, J=7.3, 6H), 0.57 (t, J=7.3, 6H), 1.28 (s, 18H), 1.29-1.32 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.98-2.07 (m, 4H), 2.28-2.44 (m, 4H), 3.02-3.07 (m, 2H), 6.89 (d, J=2.4, 2H), 7.08-7.20 (m, 10H),

7.43 (d, J=2.4, 2H), 7.98 (s, 1H), 13.10 (s, 1H) ^{13}C NMR 24.2, 27.2, 28.1, 31.4, 32.9, 34.0, 49.0, 72.3, 117.6, 124.7, 125.9, 127.0, 127.2, 129.2, 133.2, 139.2, 148.6, 157.5, 165.6; IR (KBr) ν 2963, 2934, 2876, 1628, 1598; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$: 749.5022, znaleziona: 749.5021; Skład pierwiastkowy obliczony dla $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_2\text{N}_2$: C - 82.60%, H - 9.15%, N - 3.85% znalezione: C - 82.55%, H - 9.23%, N - 3.83% .



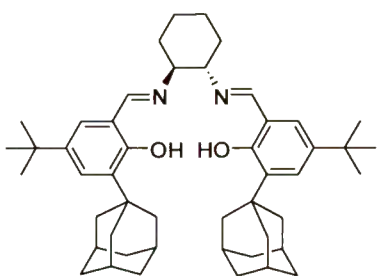
(S,S)-N,N'-Bis-(5-tert-butyl-3-(5-phenylhept-5-yl)salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 78, wydajność: 84%, t.t.=75-76 °C; $[\alpha]_D^{25} = +269.6$ (c= 0.55, CHCl_3); ^1H NMR 0.73 (t, J= 7.0, 6H), 0.82 (t, J= 7.0, 6H), 0.85-1.03 (m, 8H), 1.28 (s, 18H), 1.22-1.37 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 4H), 2.22-2.36 (m, 4H),

3.04-3.10 (m, 2H), 6.89 (d, J= 2.3, 2H), 7.07-7.19 (m, 5H), 7.39 (d, J= 2.3, 2H), 7.99 (s, 2H), 13.12 (s, 2H); ^{13}C NMR 14.8, 14.9, 17.7, 17.7, 24.2, 31.5, 33.0, 33.9, 38.5, 39.3, 48.8, 72.4, 117.6, 124.7, 125.8, 126.8, 127.3, 129.0, 133.4, 139.2, 149.0, 157.6, 165.4; IR (KBr) ν 2957, 2932, 2870, 1627, 1597; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$: 805.56425, znaleziona: 805.56817;



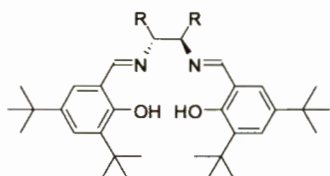
(R,R)-Bis-N,N'-(5-tert-butyl-3-(1,1-diphenylethyl)salicylideno)-cykloheksano-1,2-diamina 79, wydajność: 92%, t.t.= 214-214.5 °C; $[\alpha]_D^{25} = +299.0$ (c=0.43, CHCl_3); ^1H NMR 1.06 (s, 18H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.74-1.87 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 3.14-3.24 (m, 2H), 6.58 (d,

2.5, 2H), 7.08 (d, J=3.0, 2H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.11-7.15 (m, 4H), 7.16-7.29 (m, 12H), 8.18 (s, 2H), 13.50 (s, 2H); ^{13}C NMR 24.3, 26.9, 31.2, 33.1, 33.8, 52.0, 72.4, 117.9, 125.7, 125.8, 126.5, 127.7, 127.8, 128.4, 128.5, 131.4, 135.3, 139.5, 148.4, 148.7, 157.6, 165.5; IR (KBr) ν : 2955, 2934, 2858, 1632, 1598, 1273, 697; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$: 817.47035, znaleziona: 817.47083.



(S,S)-Bis-N,N'-(5-tert-butyl-3-(1-adamantyl)salicylideno)cykloheksano-1,2-diamina 80, wydajność: 95% t.t.= 247-248 °C; $[\alpha]_D^{25} = +325.7$ (c=0.58, CHCl_3); ^1H NMR 1.23 (s, 18H), 1.15-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.65-2.00 (m, 10H), 2.04-2.09 (m, 6H), 2.13-2.18 (m, 12H), 3.26-3.34 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.2, 2H) 7.24 (d, J=2.2, 2H) 8.29 (s,

2H), 13.64 (s, 2H), ^{13}C NMR 24.4, 29.2, 31.4, 33.3, 34.1, 37.2, 37.2, 40.4, 72.4, 117.9, 126.0, 126.7, 136.6, 139.9, 158.2, 166.0; IR (KBr) ν 2950, 2905, 2850, 1625, 1598; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla: $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 725.50165, znaleziona: 725.50227; Skład pierwiastkowy obliczony dla $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_2$: C - 82.00%, H - 9.46%, N 3.98%, znaleziony C - 82.06%, H - 9.39%, N 3.82%

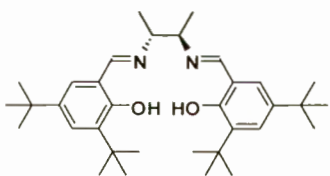


Ogólna procedura syntezy ligandów salenowych opartych o inne chiralne aminy. Do ogrzanego do ok. 50 °C roztworu odpowiedniej aminy (1.5 mmola) w etanolu (10 ml) dodałem aldehyd 3,5-di-*t*-butylosalicylowy **4** (702 mg, 3 mmole) i ogrzewa

łem w temperaturze wrzenia ok. 3h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałem CH_2Cl_2 (40 ml) i wodę (40 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną ekstrahowałem CH_2Cl_2 (20 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (30 ml), suszyłem MgSO_4 i zateżyłem uzyskując surowy produkt w postaci żółtego ciała stałego. Do surowego produktu dodałem etanol (96%, 10ml) i ogrzewałem w temperaturze wrzenia 30 minut (kryształy nie rozpuszczają się), po ochłodzeniu do temperatury pokojowej krystaliczny produkt odsączyłem i wysuszyłem pod próżnią uzyskując czysty ligand.

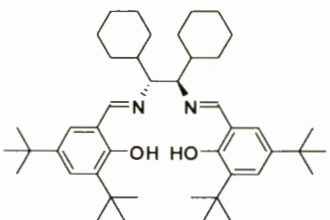
Ligandy można również otrzymać wychodząc z dowolnej soli diaminy (np. chlorowodoru) stosując procedurę analogiczną jak dla ligandów opartych o 1,2-diaminocykloheksan.

Ligand **81** jest znany i może być otrzymany zgodnie z procedurami literaturowymi.¹⁴⁴



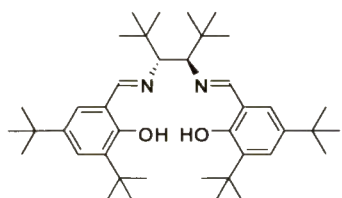
(R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-*t*-butylosalicylideno)-2,3-diaminobutan

82, wydajność: 92% t.t.=148-149°C; $[\alpha]_D^{25} = -208.4$ ($c=0.59$, CHCl_3); ^1H NMR 1.26 (s, 18H), 1.37 (d, $J=6.0$, 6H), 1.42 (s, 18H), 3.43-3.51 (m, 2H), 7.02 (d, $J=2.4$, 2H), 7.32 (d, $J=2.4$, 2H), 8.32 (s, 2H), 13.66 (s, 2H); ^{13}C NMR 18.9, 29.4, 31.4, 34.1, 35.0, 69.4, 117.8, 126.0, 126.8, 136.5, 139.9, 158.1, 165.4; IR (KBr) ν ; 2995, 2953, 2869, 1630, 1594; HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczona dla $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 543.39210, znaleziona: 543.38969.

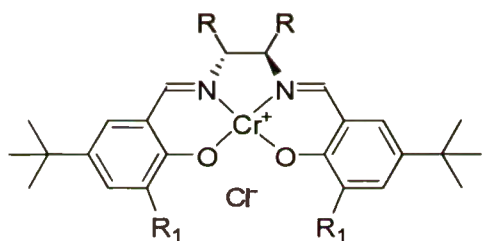


(R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-*t*-butylosalicylideno)-1,2-diamino-1,2-dicyclohexyloetan **83**, wydajność: 91%, t.t.= 147-150 °C; $[\alpha]_D^{25} = -86.0$ ($c=0.56$, CHCl_3); ^1H NMR 1.01-1.34 (m, 8H), 1.24 (s, 18H), 1.42 (s, 18H), 1.53-1.81 (m, 12H), 3.29-3.33 (m, 2H), 6.96 (d, $J=2.4$, 2H), 7.30 (d, $J=2.4$, 2H), 8.14 (s, 2H), 13.78 (s, 2H); ^{13}C

NMR 26.3, 26.4, 26.4 27.9, 29.4, 31.2, 31.4, 34.0, 35.0, 38.3, 75.1, 117.7, 126.0, 126.6, 136.4, 139.5, 158.3, 166.2; IR (KBr) ν 2955, 2930, 2854, 1626, 1596; HRMS: $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{44}H_{69}N_2O_2H$: 657.53536, znaleziona: 657.53681.

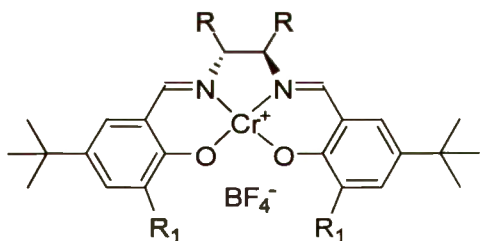


(R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-*t*-butylsalicylideno)-3,4-diamino-2,2,5,5-tetrametyloheksan 84, wydajność: 87%; t.t.= 269-270 °C; $[\alpha]_D^{25} = +125.2$ ($c = 0.52$, $CHCl_3$); 1H NMR 0.92 (s, 18H), 1.33 (s, 18H), 1.43 (s, 18H), 3.38 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 2.4$, 2H), 7.40 (d, $J = 2.4$, 2H), 8.42 (s, 2H), 13.69 (s, 2H); ^{13}C NMR 27.9, 29.5, 31.6, 34.1, 35.1, 36.1, 77.8, 117.6, 125.8, 127.0, 137.0, 139.3, 158.8, 166.5; IR (KBr) ν 2963, 2908, 2871, 1628, 1596; HRMS: $[M+H]^+$ obliczona dla $C_{40}H_{65}N_2O_2H$: 605.50406, znaleziona: 605.50274.



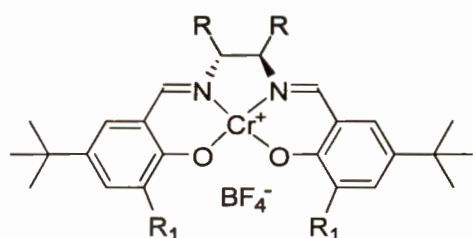
(R,R)-(Salen)CrCl

Do roztworu odpowiedniego liganda salenowego (1 mmole) w suchym, odtlenionym THF-ie (10 ml) dodałem $CrCl_2$ (130 mg, 1.05 mmola, M 123) i mieszałem 3 h w atmosferze argonu, a następnie 2 h z dostępem powietrza. Po tym czasie dodałem MTBE (20 ml) i CH_2Cl_2 (20 ml), przemyłem NH_4Cl aq (5x 20 ml), solanką (3x 20ml), suszyłem $MgSO_4$ i zateżyłem uzyskując pożądany kompleks jako brązowe drobne kryształy.



(R,R)-(Salen)CrBF₄ Do roztworu kompleksu chlorkowego (1 mmol) w MTBE (10 ml) lub mieszaninie MTBE/ CH_2Cl_2 (5ml/5ml) dodałem $AgBF_4$ (1.1 mmola) i mieszałem 12h w zawiniętej w folię aluminiową kolbie. Po tym czasie mieszaninę przesączyłem przez warstwę *celitu*, przesącz przemyłem wodą (2x 10 ml), wysuszyłem $MgSO_4$ i zateżyłem uzyskując pożądany kompleks jako brązowe drobne kryształy. Kompleks następnie suszyłem pod próżnią w 80 °C przez 1h.

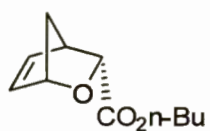
Tabela 17. Wyniki pomiarów masy kompleksów z użyciem HRMS.



Lp.	Katalizator	Diamina	R ₁	[M – BF ₄] ⁺	Obliczona	Znaleziona
1	XXXIIIb			C ₄₆ H ₅₆ N ₂ O ₂ Cr	720.3747	720.3750
2	XXXIIb			C ₅₀ H ₆₄ N ₂ O ₂ Cr	776.4373	776.4392
3	XXXVIIIb			C ₅₄ H ₇₂ N ₂ O ₂ Cr	832.4993	832.5018
4	XXXIVb			C ₄₈ H ₆₀ N ₂ O ₂ Cr	748.4054	748.4074
5	XXXVb			C ₄₈ H ₆₀ N ₂ O ₂ Cr	748.4054	748.4025
6	XXXVIIb			C ₄₆ H ₅₄ N ₂ O ₂ Cl ₂ Cr	788.29620	788.29698
7	XXXVIb			C ₄₈ H ₆₀ N ₂ O ₄ Cr	780.39527	780.39469
8	XXXIXb			C ₅₆ H ₆₀ N ₂ O ₂ Cr	844.40251	844.40544
9	XLb			C ₄₈ H ₆₄ N ₂ O ₂ Cr	752.4392	752.4367
10	XLII			C ₃₄ H ₅₀ N ₂ O ₂ Cr	570.32719	570.32471
11	XLIII			C ₄₄ H ₆₆ N ₂ O ₂ Cr	706.45558	706.45342
12	XLIV			C ₄₀ H ₆₂ N ₂ O ₂ Cr	654.42109	654.4243
13	XLI			C ₄₄ H ₅₄ N ₂ O ₂ Cr	694.35849	694.35714

5.3. Enancjoselektywne reakcje katalizowane salenowymi kompleksami chromu

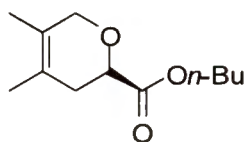
5.3.1. Reakcje hetero-Dielsa-Aldera



(3R)- 2-Oksabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboksylan *n*-butylu Do roztworu katalizatora (0.02 mmola, 2 mol%) w toluenie (1 ml) dodałem glioksalan *n*-butylu (130 μl, 130 mg, 1 mmol) a następnie cykloheksa-1,3-

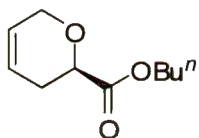
dien (142 μl, 120mg, 1.5 mmola) i reakcję mieszałem w rt. przez 24h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przenieśliem na kolumnę i chromatografowałem (heksan-EtOAc 9:1) uzyskując

pożądany produkt. Dane analityczne cykloadduktu były zgodne z literaturowymi.⁹² GC (140 °C, β-Dex) $t_{r(egzo, S)}=28.7$, $t_{r(egzo, R)}=29.3$, $t_{r(endo, S)}=31.9$ $t_{r(endo, R)}=32.6$



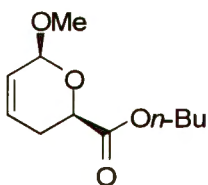
(R)-3,6-Dihydro-4,5-dimetylo-2H-pirano-2-karboksylan *n*-butylu

Do roztworu katalizatora (0.02 mmola, 2 mol%) w toluenie (1 ml) dodałem glioksalan *n*-butylu (130 μl, 130 mg, 1 mmol) a następnie 2,3-dimetylobuta-1,3-dien (168 μl, 123mg, 1.5 mmola) i reakcję mieszałem w rt. przez 24h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przenieśliem na kolumnę i chromatografowałem (heksan-EtOAc 9:1), uzyskując pożądany produkt. Dane analityczne cykloadduktu były zgodne z literaturowymi.⁹² GC (140 °C, β-Dex) $t_{r(en, S)}=24.5$ $t_{r(en, R)}=25.5$ $t_{r(HDA, S)}=34.4$ $t_{r(HDA, R)}=34.9$



(R)-3,6-Dihydro-2H-pirano-2-karboksylan *n*-butylu

Roztwór 0.02 mmola katalizatora (2 mol%) i glioksalanu *n*-butylu (130 μl, 130 mg, 1 mmol) w toluenie (200 μl) umieściłem w ampułce ciśnieniowej i schłodziłem do -78 °C. W schłodzonej ampułce skropiłem ok.160-170 mg butadienu, zakręciłem ampułkę i mieszałem w rt. 72h. Po tym czasie ampułkę ostrożnie otworzyłem, do mieszaniny reakcyjnej dodałem naftalen (14.07 mg) jako wzorzec wewnętrzny i poddałem analizie z użyciem GC. Następnie roztwór zatężyłem i chromatografowałem (heksan-EtOAc 9:1), uzyskując pożądany produkt. Dane analityczne cykloaddu były zgodne z literaturowymi.⁹² GC (120 °C, β-Dex) $t_{r(S)}=23.9$ $t_{r(R)}=24.3$



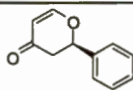
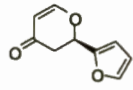
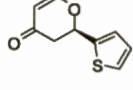
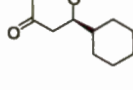
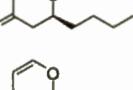
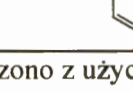
(2R,6S)-3,6-Dihydro-6-metoksy-2H-pirano-2-karboksylan *n*-butylu

Do roztworu katalizatora (0.02 mmola, 2 mol%) w toluenie (1 ml) dodałem glioksalan *n*-butylu (130 μl, 130 mg, 1 mmol) a następnie po schłodzeniu do -10 °C 1-metoksyobuta-1,3-dien (122 μl, 101mg, 1.2 mmola) i reakcję mieszałem w -10 °C przez 3h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przenieśliem na kolumnę i chromatografowałem (heksan-EtOAc 9:1), uzyskując pożądany produkt. Dane analityczne cykloadduktu były zgodne z literaturowymi.⁹⁴GC (130 °C, β-Dex) $t_{r(trans, S)}=24.7$, $t_{r(trans, R)}=25.3$, $t_{r(cis, S)}=28.0$, $t_{r(cis, R)}=28.8$.

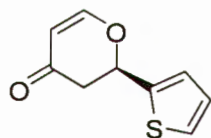
Ogólna procedura dla reakcji nieaktywowanych aldehydów z dienem Danishefsky'ego W suchej kolbie umieściłem pod argonem katalizator (0.02 mmola, 2 mol%), MTBE (100 μl), aldehyd (1 mmol) i sita molekularne 4Å (300mg). Kolbę umieściłem w łaźni chłodzącej o odpowiedniej temperaturze, po ok. 0.5h dodałem dien Danishefsky'ego (195 μl, 1.0 mmola) i mieszałem 24h. Po tym czasie dodałem CH₂Cl₂ (2 ml), TFA (dwie krople) i mieszałem w rt 10 minut. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przefiltrowałem przez warstwę

celitu, zateżyłem i chromatografowałem (heksan-EtOAc 8:2) uzyskując pożądaný produkt. Dane analityczne zwi¿zków były zgodne z literaturowymi.¹⁶

Tabela 18. Warunki rozdziału i czasy retencji produktów reakcji aldehydów z dinem Danishefsky'ego.

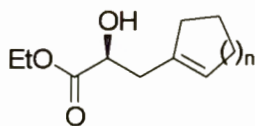
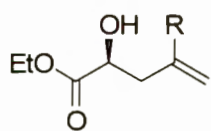
Lp.	Produkt	Kolumna	Temp.	t _{R(R)}	t _{R(S)}
1		β-Dex	160 °C	32.3	33.3
2		β-Dex	140 °C	28.2	29.0
3		β-Dex	160 °C	34.4	35.1
4		β-Dex	160 °C	25.2	25.9
5		β-Dex	130 °C	28.7	29.6
6 ^a		OD-H	rt	12.4	24.4

^a rozdzał prowadzono z u¿yciem HPLC (20% *i*-PrOH, 1ml/min)



(S)-2-(2-Thiophenyl)-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one ¹H NMR 2.83 (ddd, J= 1.0, 3.7, 16.8, 1H), 3.15 (dd, J= 13.2, 16.8, 1H), 5.53 (dd, J= 1.0, 6.1, 1H), 5.67 (dd, J= 3.7, 13.2, 1H), 7.03 (dd, J= 3.7, 5.0, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (dd, J= 1.2, 5.1, 1H) 7.40 (dd, J= 0.3, 6.0, 1H); ¹³C NMR 43.1, 107.6, 126.2, 126.6, 126.9, 140.4, 162.5, 191.2;

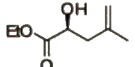
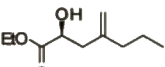
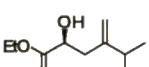
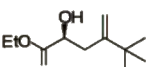
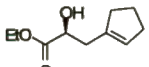
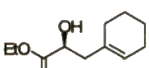
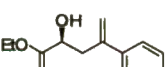
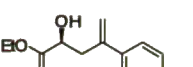
5.3.2. Reakcja oxo-enowa gliksalanów alkilowych



Ogólna procedura dla reakcji enowej gliksalanu etylu.

Do roztworu katalizatora (0.02 mmola, 2 mol%) w toluenie (1 ml) dodałem gliksalan etylu (104 μl, 104 mg, 1 mmol), a następnie odpowiednią olefinę (1.5 mmola) i reakcję mieszałem w rt. przez 24h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przeniosłem na kolumnę i chromatografowałem (heksan-EtOAc 9:1) uzyskując pożądaný produkt. Dane analityczne zwi¿zków były zgodne z literaturowymi.¹²⁸

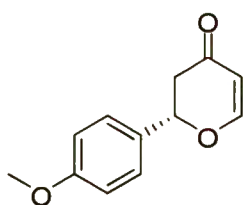
Tabela 19. Warunki rozdzału i czasy retencji produktów reakcji enowej glioksalanu etylu.

Lp.	Produkt	Kolumna	Temp.	$t_{R1(R)}$	$t_{R1(S)}$	$t_{R2(R)}$	$t_{R2(S)}$
1		β -Dex	100	-	-	15.7	16.3
2		β -Dex	140	8.5	8.7	8.9	9.1
3		β -Dex	110	23.5	23.9	30.2	31.2
4		β -Dex	130	-	-	10.3	10.6
5		β -Dex	140	-	-	14.2	14.6
6		β -Dex	150	-	-	17.6	18.0
7 ^a		OD-H	rt	-	-	16.7	19.2
8 ^a		OD-H	rt	-	-	18.1	20.3

^a rozdzał prowadzono z użyciem HPLC (10% *i*-PrOH, 1ml/min)

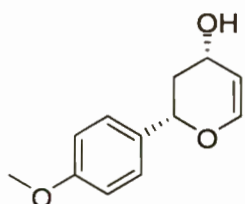
5.4. Synteza docelowych związków pochodzenia naturalnego

5.4.1. Synteza (-)-centrolobiny

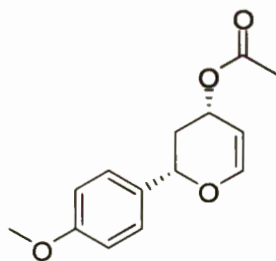


(S)-2-(4-Metoksyfenylo)-2H-piran-4(3H)-one **85**, W suchej kolbie umieściłem pod argonem katalizator (S,S)-XXXII (0.06 mmola, 2 mol%), MTBE (0.6 ml) oraz aldehyd anyżowy (408 mg, 3 mmoli) i kolbę umieściłem w łaźni chłodzącej o temperaturze ok -10 °C. Po ok. 0.5h wkropiłem dien Danishefsky'ego (0.9 ml, 4.5 mmola), usunąłem łaźnię chłodzącą i mieszałem w rt. przez 24 godziny. Po tym czasie dodałem CH₂Cl₂ (3 ml) oraz kwas trifluorooctowy (ok. 10 kropli) i mieszałem 10 minut, przesączyłem przez ciekłą warstwę *celitu*, zateżyłem, chromatografowałem (heksan:AcOEt 8:2→7:3) i suszyłem pod próżnią (1 mm Hg) w temperaturze 40 °C uzyskując pożądany produkt **85** w postaci słonkowych kryształów (557 mg, 2.7 mmola, 91 %, 93 % ee). ¹H NMR 2.63 (ddd, J= 16.8, 3.4, 1.3, 1H), 2.92 (dd, J= 16.8, 14.4, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.37 (dd, 14.4, 3.4, 1H), 5.51 (dd, J= 6.0, 1.3, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, J= 6.0, 0.7); ¹³C NMR 44.1, 55.3, 80.9, 107.2, 114.2, 127.7, 129.8, 160.1, 163.2, 192.3; IR (film) ν : 3064, 2983, 2957, 2935, 2905, 2834,

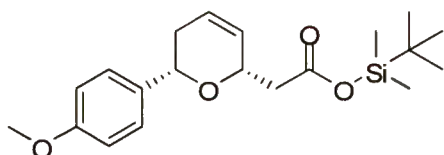
1673, 1613, 1592, 1515, 1270, 1247, 1236, 1229, 1181, 1044, 1031; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₁₂H₁₂O₃Na: 227.06787, znaleziona: 227.06733; HPLC (AD-H, 10% PrⁱOH, 1 ml/min): t_{R(R)}= 12.8, t_{R(S)}= 14.1.



(2S,4S)-2-(4-Metoksyfenylo)-3,4-dihydro-2H-piran-4-ol 86, Do roztworu CeCl₃·7H₂O (1.04 g, 2.8 mmola) w metanolu (5ml) w -30 °C wkropiłem roztwór ketonu **85** (536 mg, 2.6 mmola) w CH₂Cl₂ (5ml), poczym dodałem porcjami NaBH₄ (106 mg, 2.8 mmola) i mieszałem przez 30 minut. Po tym czasie dodałem roztwór NH₄Cl (10 ml), doprowadziłem do temperatury pokojowej, przesączyłem przez *celit* i ekstrahowałem Et₂O (4x20ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem MgSO₄ i zateżyłem uzyskując oczekiwany produkt **86** w postaci białych kryształów (521mg, 2.5 mmola, 96%), który użyłem bez oczyszczania. ¹H NMR 1.45 (brs, 1H), 2.00 (ddd, J= 13.2, 11.8, 9.3, 1H), 2.35 (ddt, J= 13.2, 6.6, 2.0, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.59 (brt, J= 7.8, 1H), 4.84 (dt, J= 6.2, 2.0, 1H), 4.94 (dd, J= 11.8, 2.0, 1H), 6.50 (dd, J= 6.2, 1.1, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H); ¹³C NMR 39.8, 55.3, 63.6, 76.5, 105.6, 114.0, 127.4, 132.4, 145.4, 159.4; IR (film) ν: 3296, 3218, 2962, 2931, 2837, 1642, 1615, 1517, 1255, 1228, 1124, 1031; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₁₂H₁₄O₃Na: 229.08352, znaleziona: 229.08239.

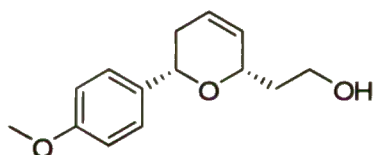


Octan (2S,4S)-2-(4-Metoksyfenylo)-3,4-dihydro-2H-piran-4-ylu 87, Do roztworu alkoholu **86** (505mg, 2.45 mmola), trietyloaminy (485 μl, 374 mg, 3.7 mmola) i DMAPu (49 mg, 0.4 mmola) w CH₂Cl₂ (5 ml) wkropiłem w 0 °C bezwodnik octowy (350 μl, 377 mg, 3.7 mmola) i mieszałem w rt. przez 12h. Po tym czasie dodałem wodę (20 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3x 20 ml). Fazę organiczną przemyłem wodą (10 ml), roztworem NH₄Cl (20ml), solanką (20 ml), wysuszyłem MgSO₄ i zateżyłem uzyskując pożądaný produkt **87** jako bezbarwny olej (595 mg, 2.4 mmola, 98%), który użyto bez oczyszczania. ¹H 1.92-2.15 (m, 4H), 2.36-2.49 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.96 (dd, J=12.0, 2.0, 1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 6.57 (dd, J= 6.2, 1.0, 1H), 6.84-6.94 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 2H); NMR ¹³C NMR 21.2, 35.4, 55.3, 66.2, 76.3, 101.3, 113.9, 127.3, 132.0, 146.9, 159.4, 170.8



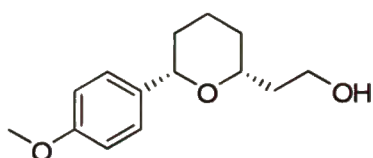
2-((2S,6S)-6-(4-Metoksyfenylo)-5,6-dihydro-2H-piran-2-ylo)octan *t*-butyldimetylosililowy 88. Do roztworu LiHMDS (2.55 mL, 2.55 mmola, 1.0M w *n*-heksanie), w temperaturze -78°C w atmosferze argonu

wkropliłem kolejno roztwór octanu **87** (574 mg, 2.31 mmola) w suchym THF-ie (8 ml), roztwór TBSCl (463 mg, 3.1 mmola) w suchym HMPA (1.5 mL) i pozwoliłem mieszaninie dojść do temperatury otoczenia (ok 0.5h). Lekko brązowy roztwór ogrzewałem następnie w temp. 70 °C przez 2h, ochłodziłem do rt, dodałem eter naftowy (30 ml), roztwór NaHCO₃ (20 ml, 5% aq) i ekstrahowałem eterem naftowym (4x10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką (20 ml), suszyłem MgSO₄ i zateżyłem uzyskując oczekiwany ester silylowy **88** w postaci jasno pomarańczowego oleju (815 mg, 97%), który użyto bez oczyszczania. ¹H NMR 0.25, 0.26 0.91, 2.17-2.33 (m, 2H), 2.55 (dd, J= 15.2, 6.6, 1H) 2.68 (dd, J= 15.2, 7.3, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.57 (dd, J= 10.3, 3.7, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 5.75-5.79 (m, 1H), 5.90-5.95 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H); ¹³C NMR -4.9, -4.8, 17.6, 25.5, 32.8, 42.4, 55.3, 72.6, 75.3, 113.6, 125.6, 127.0, 129.0, 134.7, 158.9, 171.3; IR (film) ν: 2955, 2931, 2899, 2858, 1719, 1515, 1249, 1174, 827.



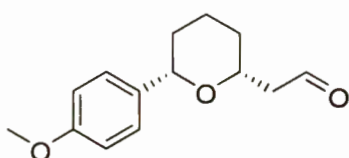
2-((2S,6S)-6-(4-Metoksyfenylo)-5,6-dihydro-2H-piran-2-ylo)etanol 89. Ester silylowy **88** rozpuściłem w suchym THF-ie (10 ml), w atmosferze argonu wkropliłem roztwór LiAlH₄ (2.6 ml, 2.6 mmola, 1.0M w THF-ie) i ogrzewałem w

temperaturze 65 °C przez 3h. Po tym czasie mieszaninę ochłodziłem do rt, wkropliłem nasycony roztwór winianu sodowo-potasowego (10 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3x 20ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką (20 ml), wysuszyłem MgSO₄, zateżyłem i chromatografowałem (heksan:AcOEt 7:3) uzyskując oczekiwany alkohol **88** jako bezbarwny olej (438mg, 1.87 mmola, 81%) ¹H NMR 1.79-1.86 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.55 (brs, 1H), 3.77-3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.54-4.61 (m, 2H), 5.66-5.70 (m, 1H), 5.91-5.97 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H); ¹³C NMR 32.8, 37.2, 55.2, 60.9, 75.8, 76.0, 113.8, 125.4, 127.0, 129.6, 134.5, 159.1; IR (film) ν: 3391, 3033, 2954, 2934, 2836, 1644, 1614, 1515, 1247, 1175, 1098, 1058, 1035, 829; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₁₄H₁₈O₃Na: 257.11482, znaleziona:257.11411.



2-((2R,6S)-6-(4-Metoksyfenylo)tetrahydro-2H-piran-2-ylo)etanol 91, Do roztworu alkoholu **89** (351 mg, 1.5 mmola) w octanie etylu (10 ml) dodałem Pd/C (35 mg,

10% Pd) i mieszałem w atmosferze wodoru ok. 2h (do zaniku substratu na TLC). Po tym czasie mieszaninę przesączyłem przez *celit*, osad obficie przemyłem octanem etylu i zateżyłem przesącz uzyskując oczekiwany produkt **91** jako żółtawy olej (339 mg, 1.44 mmola, 96%) ^1H NMR 1.38-1.47 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 3H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.81 (brs, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 11.3, 2.2$, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H); ^{13}C NMR 23.8, 31.3, 33.4, 38.1, 55.2, 61.6, 79.1, 79.7, 113.7, 126.9, 135.3, 158.9; IR (film) ν : 3412, 2935, 2857, 2839, 1614, 1515, 1247, 1176, 1081, 1036. HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 259.13047, znaleziona: 259.13119.



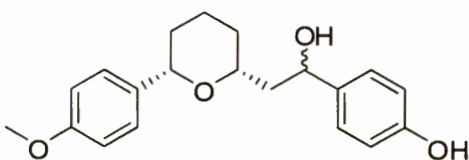
2-((2R,6S)-6-(4-Metoksyfenylo)tetrahydro-2H-piran-2-yl)-

acetaldehyd 92, Do roztworu alkoholu **91** (330 mg, 1.4 mmola)

i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (547 mg, 1.7 mmola) w CH_2Cl_2 (5 ml) dodałem

TEMPO (22mg, 0.14 mmola) i mieszałem w temperaturze

pokojoyej przez 12h. Po tym czasie roztwór rozcieńczyłem CH_2Cl_2 (30 ml), przemyłem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 ml), NaHCO_3 (20 ml), solanką (20 ml), wysuszyłem MgSO_4 i chromatografowałem (heksan:AcOEt 9:1) uzyskując oczekiwany aldehyd **91** jako bezbarwny olej (291 mg, 1.24 mmola, 89%). ^1H NMR 1.34-1.44 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 16.3, 4.9, 2.0$, 1H), 2.67 (ddd, $J = 16.3, 7.5, 2.6$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 11.3, 2.0$, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 9.83 (dd, $J = 2.0, 2.6$, 1H); ^{13}C NMR 23.8, 31.1, 32.9, 50.0, 55.2, 73.6, 79.5, 113.6, 127.0, 135.1, 158.8, 201.7; IR (film) ν : 2936, 2837, 1725, 1613, 1514, 1247, 1080, 1034; HRMS: $(\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 289.14103, znaleziona: 289.13970, $(\text{M}+i\text{-PrOH}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$: 317.17233, znaleziona: 317.17144.

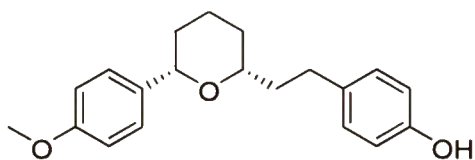


4-(1-Hydroksy-2-((2R,6S)-6-(4-metoksyfenylo)-
tetrahydro-2H-piran-2-yl)etylo)fenol 93

Do roztworu aldehydu **92** (281 mg, 1.2 mmola) w THF-ie (6 ml) w atmosferze argonu wkropliłem roztwór

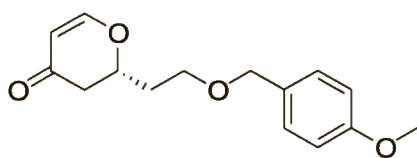
bromku 4-(2-tetrahydro-2H-piranoksy)fenylomagnezowego w THF-ie (4.8 ml, 2.4 mmola, 0.5M, 2eq.) i mieszałem w temperaturze pokojowej przez 3h. Po tym czasie wkropliłem kwas solny (7 ml, 2M), mieszałem 1.5h i ekstrahowałem Et_2O (4x 15ml). Połączone ekstrakty przemyłem roztworem NaHCO_3 (30 ml), solanką (30 ml), suszyłem MgSO_4 , zateżyłem i chromatografowałem uzyskując oczekiwany produkt **92** w postaci bezbarwnego oleju (374mg, 1.14 mmola, 95%), jako mieszaninę diastereomerów. ^1H NMR 1.39-2.01 (m, 8H), 3.60-3.87 (m,

1H), 3.73 i 3.74 (s, 3H), 4.23-4.40 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.82-4.98 (m, 1H), 6.31-49 (m, 2H), 6.67-6.93 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 2H); ¹³C NMR 14.1, 21.0, 23.6, 23.7, 30.7, 31.5, 33.1, 43.7, 45.1, 55.2, 60.5, 71.3, 74.3, 76.1, 79.4, 79.7, 113.7, 115.1, 115.2, 126.7, 127.0, 134.8, 135.1, 135.5, 135.7, 155.2, 155.4, 158.8; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₂₀H₂₄O₄Na: 351.15668, znaleziona: 351.15677.



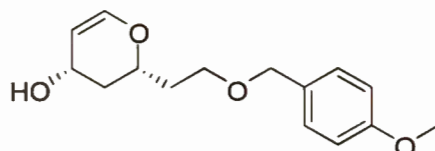
C9 (-)-Centrolobina. Do intensywnie mieszanego roztworu alkoholu **93** (328 mg, 1 mmol) w THF-ie (10ml) dodałem NaBH₄ (350 mg, 10 mmoli), a następnie w ciągu 30 minut wkropliłem kwas trifluorooctowy (3 ml) i mieszałem godzinę. Po tym czasie ostrożnie wkropliłem 5% roztwór NaOH (10 ml) i mieszaninę ekstrahowałem Et₂O (3x10ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką, suszyłem MgSO₄, zateżyłem i chromatografowałem (heksan:AcOEt 7:3), uzyskując (-)-Centrolobinę **1** w postaci białych kryształów (227 mg, 0.73 mmola, 73%, 93% ee) t.t.=87-88 °C; [α]_D²⁰ = -86.3 (c=1.02, 93% ee, CHCl₃); ¹H NMR 1.28-1.37 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 3H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.61-2.75 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.29 (dd, J= 11.2, 1.8, 1H), 4.80 (brs, 1H), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H); ¹³C NMR 24.0, 30.7, 31.2, 33.3, 38.3, 55.3, 79.1, 113.6, 115.1, 127.1, 129.5, 134.6, 135.8, 153.5, 158.7; IR (KBr) ν: 3391, 2946, 2925, 2913, 2858, 2832, 1611, 1512, 1244; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₂₀H₂₄O₃Na: 335.16177, znaleziona: 335.16329; HPLC (AD-H, 10% PrⁱOH, 1 ml/min): t_{R(-)} = 14.8, t_{R(+)} = 20.0; Dane analityczne były zgodne literaturowymi.¹³⁴

5.4.2. Synteza kwasu galantynowego



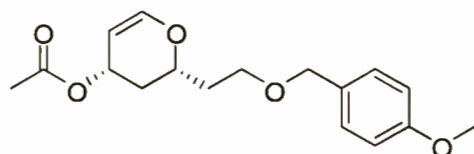
(R)-2-(2-(4-Metoksybenzyloxy)etylo)-2,3-dihydropiran-4-one 99. W suchej kolbie umieściłem pod argonem katalizator (S,S)-**XXXIXb** (87 mg, 1 mol%), MTBE (1 ml) oraz aldehyd 3-(4-metoksybenzyloxy)propionowy (970 mg, 5 mmoli) i kolbę umieściłem w łaźni chłodzącej o temperaturze -30 °C. Po ok. 0.5h wkropliłem dien Danishefsky'ego (1.5 ml, 7.5 mmola) i mieszałem w tej temperaturze 24 godziny. Po tym czasie dodałem CH₂Cl₂ (3 ml) oraz kwas trifluorooctowy (ok. 10 kropli) i mieszano w temperaturze pokojowej 10 minut. Mieszaninę przesączyłem przez ciekłą warstwę celitu, zateżyłem, chromatografowałem (heksan:AcOEt 8:2→7:3) i suszyłem pod próżnią (1 mm Hg) w temperaturze 40 °C uzyskując pożądany produkt jako brązowawy olej (1.23 g, 4.7 mmola, 94 %, 93 % ee). [α]_D²⁰ = +62.9 (c=1.38, 93% ee, CHCl₃); ¹H NMR 1.90-1.98 (m, 1H), 2.4-2.12 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.44 (s, 2H),

4.57-4.65 (m, 1H), 5.40 (dd, J= 6.0, 1.0, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.33 (d, J= 6.0, 1H); ^{13}C NMR 34.6, 41.9, 55.3, 65.1, 72.8, 76.8, 107.1, 113.9, 129.3, 130.1, 159.3, 163.0, 192.4; IR (film) ν : 2866, 1678, 1611, 1595, 1514, 1406, 1274, 1248, 1093, 1033, 821; HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 285.10973, znaleziona: 285.11108; Skład pierwiastkowy obliczony dla $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C – 68.69 %, H - 6.92%, znaleziony: C – 68.44 %, H – 6.73; HPLC (AD-H, 10% Pr^iOH , 1 ml/min): $t_{\text{R}(\text{S})}$ = 12.8, $t_{\text{R}(\text{R})}$ = 15.6;



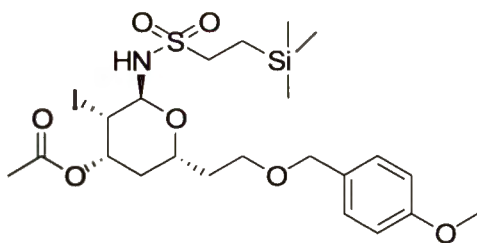
(2R,4S)-2-(2-(4-Metoksybenzyloksy)etylo)-3,4-dihydro-2H-piran-4-ol 100, Do roztworu ketonu 99 (1.18g, 4.50 mmola) i $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.01g, 5.4 mmola) w metanolu w temperaturze $-30\text{ }^\circ\text{C}$ dodałem porcjami

NaBH_4 (205 mg, 5.4 mmola). Roztwór mieszałem 30 minut w tej temperaturze poczym dodałem Et_2O i wkropliłem nasycony roztwór NH_4Cl . Mieszaninę doprowadziłem do temperatury pokojowej, przesączyłem przez *celit*, który następnie obficie przemyłem eterem. Rozdzieliłem fazy przesącza a warstwę wodną ekstrahowałem Et_2O (3x 30 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem MgSO_4 i zateżyłem uzyskując pożądany alkohol 100 (1.15, 4.36 mmola 97%) jako żółtawy olej, który użyłem bez oczyszczania. ^1H NMR 1.61 (ddd, J= 13.1, 11.2, 9.1, 1H), 1.77 (brs, 1H), 1.80-1.99 (m, 2H), 2.14 (qt, J=6.5, 1.7, 1H) 3.50-3.61 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 2H), 3.36-4.46 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.73 (dt, J=6.2, 2.0, 1H), 6.34 (dd, J= 6.2, \sim 0.5, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H); ^{13}C NMR 35.2, 38.0, 55.2, 62.9, 65.9, 72.0, 72.7, 105.4, 113.7, 129.2, 130.4, 144.9, 159.1



Octan (2R,4S)-2-(2-(4-Metoksybenzyloksy)etylo)-3,4-dihydro-2H-piran-4-ylu, 101. Do roztworu alkoholu 100 (1.11g, 4.20 mmola) i trietyloaminy (876 μl , 636mg, 6.3mmola) w Et_2O (15 ml)

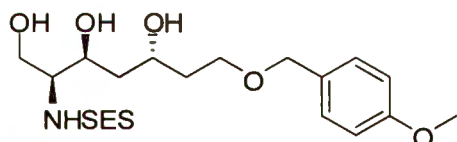
wkropliłem w temperaturze $0\text{ }^\circ\text{C}$ chlorek acetylu (446 μl , 494 mg, 6.3 mmoa). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury pokojowej i mieszałem 2 godziny. Po tym czasie dodałem wodę (20 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3x30 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem MgSO_4 i zateżyłem uzyskując pożądany ester 101 (1.27g, 4.15mmola, 99%) jako żółtawy olej, który użyłem bez oczyszczania. ^1H NMR 1.72 (ddd, J= 13.4, 10.6, 8.4, 1H), 1.80-2.01 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.41-3.62 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.11-4.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.74 (ddd J= 6.4, 2.6, 1.6, 1H), 5.34 (ddt J= 2.6, 1.2, 8.2, 1H), 6.42 (dd, J= 6.1, 1.1, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H); ^{13}C NMR 21.2, 33.4, 34.8, 55.2, 65.4, 65.9, 71.6, 72.7, 100.8, 113.7, 129.2, 130.4, 146.4, 159.1, 170.7



Octan (2S,3S,4S,6R)-6-(2-(4-Metoksybenzyloksy)etylo)-3-jodo-2-(2-(trimetylosililo)etylosulfonamido)-tetrahydro-2H-piran-4-ylu 102. Do mieszaniny octanu 101 (918 mg, 3 mmole), 2-(trimetylosililo)etanosulfonamidu (814 mg, 4.5

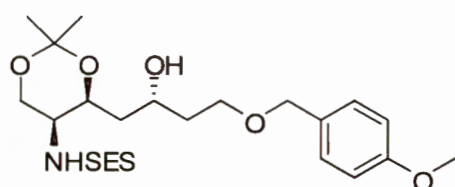
mmola), suchego CH₂Cl₂ (10 ml) i sit molekularnych 4 Å (3g) w atmosferze argonu dodałem w 0 °C roztwór I(sym-coll)₂ClO₄ (2.1 g, 4.5 mmola) w suchym CH₂Cl₂ (10 ml) i mieszałem w tej temperaturze 2 godziny. Po tym czasie roztwór przesączyłem przez *celit*, który przemyłem CH₂Cl₂ (ok. 50 ml). Przesącz przemyłem nasyconym roztworem tiosiarczanu sodu (50 ml), siarczanu miedzi (2x 50 ml) wysuszyłem MgSO₄, zateżyłem i chromatografowałem (heksan:AcOEt 8:2). Uzyskany produkt krystalizowałem z mieszaniny heksan:AcOEt (8:2) uzyskując jodosulfonamid 102 w postaci bezbarwnych kryształów, w enancjomerycznie czystszej formie (901 mg, 1.47 mmola, 49%).

[α]_D²⁵ = +13.3 (c=0.61, >99% ee, CHCl₃); ¹H NMR 1.04 (s, 9H), 1.00-1.12 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.46-4.49 (m, 1H), 5.48 (dd, J= 2.6, 11.2, 1H), 6.38 (d, J= 11.2, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H); ¹³C NMR -2.0, 10.0, 21.1, 31.9, 33.3, 34.9, 51.2, 55.2, 65.6, 67.1, 61.4, 72.6, 83.7, 113.8, 129.2, 130.2, 159.2, 170.2; HPLC (AD-H, 20% Pr'OH, 1 ml/min): t_{R(2S)} = 9.6, t_{R(2R)} = 14.0;



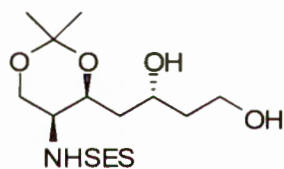
N-((2S,3S,5R)-1,3,5-Trihydroksy-7-(4-metoksybenzyloksy)heptan-2-yl)-2-(trimetylosililo)etanosulfonamide 105 Do roztworu jodosulfonamidu 102 (613 mg,

1 mmol) w THF-ie (10 ml) i wodzie (2 ml) dodałem trietyloaminę (0.5 ml) i mieszałem w temperaturze pokojowej 15 godzin, poczym dodałem porcjami NaBH₄ (380mg, 10 mmoli). Roztwór mieszałem w temperaturze pokojowej 30 minut, a następnie 3 godziny w temperaturze 60 °C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną ekstrahowałem CH₂Cl₂ (3x20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem MgSO₄ i zateżyłem uzyskując pożądany triol 105 (362 mg, 0.83 mmola, 83%), jako bezbarwny olej. ¹H NMR 0.04 (s, 9H), 1.03-1.10 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.00 (bs, 3H), 3.34 (bs, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 2H), 5.15 (bd, J= 7.7, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H); ¹³C NMR -2.0, 10.6, 35.8, 39.7, 50.0, 55.3, 58.6, 65.0, 69.2, 69.9, 70.1, 73.1, 114.0, 129.4, 129.6, 159.4; IR (film) ν: 3398, 2952, 1613, 1514, 1316, 1250, 1140, 1087, 1036, 843; HRMS: (M+Na)⁺ obliczona dla C₂₀H₃₇NO₇NaSiS: 486.19522, znaleziona: 486.19526.



N-((4S,5S)-4-((R)-2-hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)butyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide 106, Do

rotworu triolu **105** (185 mg, 0.4 mmola) i kwasu *p*-toluenosulfonowego (1 kryształek) w acetonie (3 ml) wkropliłem 2,2-dimetoksypropan (150 μ l) i mieszałem 30 minut w rt, następnie dodałem stały K_2CO_3 (ok. 200 mg), mieszałem 10 minut i odsączyłem osad. Przesącz zatężyłem i chromatografowałem uzyskując pożądaný produkt **106** (147 mg, 0.29 mmola, 73%), jako bezbarwny olej. 1H NMR (benzen- d_6) -0.15 (s, 9H), 0.84-0.89 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.22-4.27 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.5$, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (benzen- d_6) -2.1, 11.0, 18.7, 29.8, 37.6, 40.7, 50.6, 51.8, 54.7, 65.7, 67.9, 68.9, 69.1, 73.0, 99.4, 114.2, 128.3, 129.5, 130.5, 159.8



N-((4S,5S)-4-((R)-2,4-dihydroxybutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide 107, Przez mieszaninę

związku **106** (110 mg, 0.22 mmola), $Pd(OH)_2/C$ (10 mg) i metanolu (5 ml) przepuszczałem wodór przez 10 minut, a następnie mieszałem w atmosferze wodoru (balon) prowadząc reakcję do całkowitego debenzylowania (ok 12h). Po tym czasie katalizator odsączyłem, przesącz zatężyłem uzyskując czysty alkohol **106** (83 mg, 0.22 mmoli, 99%), w postaci białych kryształów. 1H NMR (aceton- d_6) 0.09 (s, 9H), 0.95-1.12 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.54-1.82 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 4H), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=12.0$, 2.0, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 5.83 (d, $J=10$, 1H) ^{13}C NMR (aceton- d_6) -1.9, 11.2, 19.1, 29.7, 41.4, 14.5, 50.3, 52.1, 60.5, 66.2, 66.6, 69.0, 99.6, 206.1

5.5. Dane krystalograficzne

Monokryształy związków **79**, **XXXIX** i **89** o jakości wystarczającej do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej uzyskano w wyniku powolnego odparowywania rozpuszczalnika z odpowiednich roztworów - **79** (eatnol, CH_2Cl_2) **XXXIX** (metanol), **89** (80%Heksan , 20%AcOEt).

Tabela 20. Parametry pomiaru oraz dane krystalograficzne

	79	XXXIX	89
Wzór sumaryczny	C ₅₆ H ₆₂ O ₂ N ₂	C ₆₁ H ₈₀ CrClO ₇ N ₂	C ₂₂ H ₃₆ INO ₇ SSi
Masa cząsteczkowa	795.08	1040.72	554.27
Temperatura pomiaru	100 (2) K	100 (2) K	200(2) K
Długość fali	0.71073 Å	0.71073 Å	1.54178 Å
Układ krystalograficzny	trygonalny	jednoskośny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P322 ₁	P2 ₁ /c	P1
Parametry komórki elementarnej	a=9.6972(3) Å b=9.6972(3) Å c=42.146(2) Å α= 90° β= 90° γ= 120°	a=11.3402(10) Å b=24.1263(17) Å c=19.910(3) Å α= 90° β=90.109(10)° γ= 90°	a=10.0833(3) Å b=10.6771(4) Å c=12.8192(4) Å α= 92.8760(10)° β= 96.9440(10)° γ= 95.8840°
Objętość komórki	3432.3 Å ³	5447.4(10) Å ³	1360.04(8) Å ³
Z, gęstość kryształu	3, 1.154 Mg/m ³	4, 1.269 Mg/m ³	2, 1.353 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji	0.069 mm ⁻¹	0.314 mm ⁻¹	10.697
F(000)	1284	2228	534
Wymiary kryształu	0.41x0.26x0.05 mm	0.57x0.09x0.05 mm	0.33x0.24x0.12
Zakres pomiaru θ[°], indeksy	2.61-28.79, -13≤h≤13, -13≤k≤13, -55≤l≤56	2.65-25.05, -13≤h≤13, -28≤k≤28, -23≤l≤23	3.48-67.62, -11≤h≤12, -12≤k≤12, -15≤l≤15
Liczba refleksów wszystkie / niezależne	65482 / 3397 [R(int) = 0.0618]	84315 / 9649 [R(int) = 0.1759]	23238/4696
Dane/węzły/parametry	3397 / 0 / 278	9649 / 6 / 672	4754/0/304
GooF	0.856	0.920	0.976
Wsp. rozbieżności [I>2σ(I)]	R1=0.0348, wR2=0.0647	R1=0.0497, wR2=0.0832	R1=0.0254, wR2= 0.0668
Wsp. rozbieżności, wszystkie dane	R1=0.0631, wR2=0.0677	R1=0.1276, wR2=0.0973	R1=0.0256, wR2=0.0670
Współczynnik ekstynkcji	-	0.00130(14)	0.00113(11)
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min}	0.178 i -0.203 e.Å ⁻³	0.352 i -0.411 e.Å ⁻³	0.673 i -0.814 e.Å ⁻³

5.6. Uwagi ogólne na temat obliczeń

Wszystkie obliczenia prezentowane w tej pracy prowadziłem z użyciem pakietu Gaussian 03, Revision B.05¹⁴⁵ lub E.01.¹⁴⁶

Obliczenia prowadziłem dla kompleksów chromowych w kwartetowym stanie spinowym; kompleksy w stanie dubletowym lub sekstetowym były mniej trwałe, o ponad 100 kJ/mol (na poziomie teorii B3LYP/6-31G(d)). Naturę zoptymalizowanych stanów stacjonarnych zawsze potwierdzałem obliczeniami częstości; brak częstości urojonych odpowiadał stanom podstawowym, jedna częstość urojona – stanom przejściowym.

6. Bibliografia

- ¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
- ² Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- ³ Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
- ⁴ a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119. b) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467. (c) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thornaue, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605. (d) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.
- ⁵ a) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961, b) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 62
- ⁶ Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, 2301.
- ⁷ Kwiatkowski, P. Praca Doktorska, Warszawa 2004.
- ⁸ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- ⁹ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345.
- ¹⁰ Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85.
- ¹¹ Jacobsen, E. N. Wu, M. H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds.; Springer: New York, **1999**, 1309
- ¹² Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *33*, 410
- ¹³ Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123
- ¹⁴ Baleizao, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987
- ¹⁵ McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563.
- ¹⁶ Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403
- ¹⁷ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **2002**, 919
- ¹⁸ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- ¹⁹ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- ²⁰ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345.
- ²¹ Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. *Synlett* **2000**, 1557.
- ²² Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7739.
- ²³ Chang, S.; Galvin, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6937
- ²⁴ Sawada, Y.; Matsumoto, K.; Katsuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4559.
- ²⁵ Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7606.
- ²⁶ Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309.
- ²⁷ Siddall, T. S.; Miyaura, N.; Huffman, J. C.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1185.
- ²⁸ Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7739.
- ²⁹ Daly, A. M.; Renehan, M. F.; Gilheany, D. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 663.
- ³⁰ O'Mahony, C. P.; McGarrigle, E. M.; Renehan, M. F.; Ryan, K. M.; Kerrigan, N. J.; Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3435.
- ³¹ McGarrigle, E. M.; Murphy, D.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1343.

-
- ³² Clarke, E. F.; McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *ARKIVOC*, **2005**, (i), 30.
- ³³ Daly, A. M.; Dalton, C. T.; Renehan, M. F.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3617.
- ³⁴ Dalton, C. T.; Renehan, M. F.; Schanz, H.-J.; McGarrigle, E. M.; Dalton, C. T.; Daly, A. M.; Gilheany, D. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 205.
- ³⁵ Daly, A. M.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 127.
- ³⁶ Kerrigan, N. J.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *227*, 163.
- ³⁷ Scheurer, A.; Mosset, P.; Spiegel, M.; Saalfrank, R. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1063.
- ³⁸ Kerrigan, N. J.; Langan, I. J.; Dalton, C. T.; Daly, A. M.; Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2107.
- ³⁹ Dalton, C. T.; Ryan, K. M.; Langan, I. J.; Coyne, E. J.; Gilheany, D. G. *J. Mol. Catal. A* **2002**, *187*, 179.
- ⁴⁰ Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7258.
- ⁴¹ Brandt, P.; Norrby, P.-O.; Daly, A. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4299.
- ⁴² Imanishi, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 251.
- ⁴³ Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Li, S.-G.; Li, L.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1999**, 1789.
- ⁴⁴ Venkataramanan, N.S.; Kuppuraj, G.; Rajagopal, S. *Coord. Chem. Rev* **2007**, *249*, 1249
- ⁴⁵ Bryliakov, K.P.; Talsi, E.P. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 386
- ⁴⁶ Adam, W.; Hajra, S.; Herderich, M., Saha-Moller, C.R. *Org. Lett* **2000**, *2*, 2773.
- ⁴⁷ Adam, W.; Herold, M.; Hill, C. L.; Saha-Möller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 941.
- ⁴⁸ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349
- ⁴⁹ Bandini, M.; Cozzi, P.G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357.
- ⁵⁰ Bandini, M.; Cozzi, P.G.; Umani-Ronchi, A. *Polyhedron* **2000**, *19*, 537.
- ⁵¹ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Tino, R.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1063.
- ⁵² Bandini, M.; Cozzi, P.G.; Melchiorre, P.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1153.
- ⁵³ Bandini, M.; Cozzi, P.G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327.
- ⁵⁴ Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C.A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032.
- ⁵⁵ Berkessel, A.; Schröder, M.; Sklorz, C.A.; Tabanella, S.; Vogel, N.; Lex, J.; Juedörfl, J.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3050.
- ⁵⁶ Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407.
- ⁵⁷ Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. w *Topics in Stereochemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1988; vol. 18, str. 249
- ⁵⁸ Schneider, C. *Synthesis*, **2006**, 3919.
- ⁵⁹ Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1
- ⁶⁰ Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361.
- ⁶¹ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 421.
- ⁶² Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.
- ⁶³ Hansen, H. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.

-
- ⁶⁴ Konsler, R. G.; Karl, J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780.
- ⁶⁵ Song, C. E.; Oh, C. R.; Roh, E. J.; Choo, D. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1743
- ⁶⁶ Gigante, B.; Corma, A.; Garcia, H.; Sabater, M. J. *Catalysis Letters*, **2000**, *68*, 113
- ⁶⁷ Schaus, S. E.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4197.
- ⁶⁸ Gianneschi, N. C.; Bertin, P. A.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508.
- ⁶⁹ Gianneschi, N. C.; Cho, S.-H.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5503.
- ⁷⁰ Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420.
- ⁷¹ Schaus, S. E.; Jacobsen *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7937.
- ⁷² Lebel, H.; Jacobsen E. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7303.
- ⁷³ Brandes, B. D. Jacobsen, E. N. *Synlett* **2001**, 1013
- ⁷⁴ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2173
- ⁷⁵ Tokunaga, M.; Larrow, J.F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E.N. *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- ⁷⁶ Berkessel, A.; Ertürk, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2619
- ⁷⁷ Jacobsen, E.N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R.G.; Larrow, J.F.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773.
- ⁷⁸ Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687
- ⁷⁹ Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086–6087.
- ⁸⁰ Wu, M. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5252
- ⁸¹ Iida, T.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783
- ⁸²(a) Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247 (b) Haufe, G.; Bruns, S.; Runge, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 55 (c) Haufe, G.; Bruns, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 165.
- ⁸³ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84.
- ⁸⁴ a) Keck, G. E.; Li, X. Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998. b) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.
- ⁸⁵ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795.
- ⁸⁶ Aikawa, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 845.
- ⁸⁷ Michara, J.; Aikawa, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 395
- ⁸⁸ Berkesel, A.; Vogel, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5029
- ⁸⁹ Sellner, H.; Karjalainen, J. K.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2873.
- ⁹⁰ Mellah, M.; Ansel, B.; Patureau, F.; Voituriez, A.; Schulz, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 20.
- ⁹¹ Heckel, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 913.
- ⁹² Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Caille, J.-C.; Jurczak, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 506
- ⁹³ Kosior, M.; Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2897.
- ⁹⁴ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Synlett* **2004**, 1755.
- ⁹⁵ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3189.
- ⁹⁶ Malinowska, M.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7693.

- ⁹⁷ Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Malinowska, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2959.
- ⁹⁸ Huang, Y.; Iwana, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843.
- ⁹⁹ Huang, Y.; Iwana, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1163.
- ¹⁰⁰ Huang, Y.; Iwana, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950.
- ¹⁰¹ Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8299.
- ¹⁰² Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5343.
- ¹⁰³ Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5116.
- ¹⁰⁴ Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, 227.
- ¹⁰⁵ Shimada, Y.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 786.
- ¹⁰⁶ (a) Costa, A.L.; Piazza, M.G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001. (b) Keck, G.E.; Geraci, L.S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827.
- ¹⁰⁷ Matsuoka, Y.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 584.
- ¹⁰⁸ Onitsuka, S.; Matsuoka, Y.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 974.
- ¹⁰⁹ Shimada, Y.; Matsuoka, Y.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **2004**, 57.
- ¹¹⁰ Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2581.
- ¹¹¹ Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1947.
- ¹¹² Cozzi, P.G.; Ktrusz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4940.
- ¹¹³ Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748.
- ¹¹⁴ Kwon, H. Y.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1023.
- ¹¹⁵ Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62.
- ¹¹⁶ Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3701.
- ¹¹⁷ Casiraghi, G.; Casanti, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1980**, 1862.
- ¹¹⁸ Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059.
- ¹¹⁹ S. Y. M. Chooi, P. LEung, S. Ng, G. H. Quek, K. Y. Sim *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 981.
- ¹²⁰ S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, D. M. Coe, K.-T. Wong, S. B. D. Winter, J. Y. Choi *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1958.
- ¹²¹ Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Synthesis* **1999**, 228.
- ¹²² a) Oi, S.; Terada, E.; Ohuchi, K.; Kato, T.; Tachibana, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660, b) Bolm, C.; Simić, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830, c) Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Hatano, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 91, d) Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 95, e) Becker, J. J.; Van Orden, L. J.; White, P. S.; Gagne, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 727. f) Bolm, C.; Verrucci, M.; Simić, O.; Cozzi, P. G.; Raabe, G.; Okamura, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2826, g) Doherty, S.; Knight, J. G.; Hardacre, C.; Lou, H.-K.; Newman, C. R.; Rath, R. K.; Campbell, S.; Nieuwenhuyzen, M. *Organometallics* **2004**, *23*, 6127
- ¹²³ Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437.
- ¹²⁴ Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757.

- ¹²⁵ F. Lioret, M. Julve, M. Mollar, I. Castro, J. Lattore and J. Faus, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **1989**, 729.
- ¹²⁶ a) Hamada, T.; Fukuda, T.; Imanishi, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515, b) Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4325.
- ¹²⁷ Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344.
- ¹²⁸ Hutson, G. E.; Dave, A. H.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3869.
- ¹²⁹ Darensbourg, D. J.; Mackiewicz, R. M.; Rodgers, J. L.; Fang, C. C.; Billodeaux, D. R.; Reibenspies, J. H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6024.
- ¹³⁰ Scheurer, A.; Maid, H.; Hampel, F.; Saalfrank, R. W.; Toupet, L.; Mosset, P.; Puchta, R.; van Eikema Hommes N. J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2566.
- ¹³¹ a) De Albuquerque, I. L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G.B. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, 287. b) Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Betto'lo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95 c) Aragao Craveiro, A.; da Costa Prado, A.; Gottlieb, O. R.; Welerson de Albuquerque, P. C. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1869.
- ¹³² Alcantara, A. F. de C.; Souza, M. R.; Pilo'-Veloso, D. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 613.
- ¹³³ Araujo, C. A. C.; Alefrio, L. V.; Leon, L. L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 751.
- ¹³⁴ a) Colobert, F.; Mazery, R. D.; Solladie, G.; Carreno, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723, b) Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919, c) Carreno, M. C.; Mazery, R. D.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladie, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779, d) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883, e) Lee, E.; Kim, H. J.; Jang, W. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1609, f) Boulard, L.; BouzBouz, S.; Cossy, J.; Franck, X.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6603, g) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9061, h) Chan, K. P.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491; i) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5433, j) Jennings, M. P.; Clemens, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021, k) Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6651, l) Bohrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1968, m) Lee, C. H. A.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1641, n) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1089, o) Dziedzic, M; Furman, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 678.
- ¹³⁵ Washio, T.; Yamaguchi, R.; Abe, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron*, **2008**, *63*, 12037.
- ¹³⁶ Nutaitis, C.F.; Bernardo, J. E. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 487.
- ¹³⁷ Sakai, N.; Ohfune, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 998.
- ¹³⁸ (a) Ando, T.; Terashima, S.; Kawata, M.; Teshima, T.; Wakamiya, T.; Shiba, T. *Peptide Chemistry 1980*; Okawa, K., Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, **1981**; p 113. (b) Wakamiya, T.; Ando, T.; Teshima, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. SOC. Jpn.* **1984**, *57*, 142. (c) Wakamiya, T.; Terashima, S.; Kawata, M.; Teshima, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. SOC. Jpn.* **1988**, *61*, 1422.
- ¹³⁹ Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811.
- ¹⁴⁰ Li, J.; Liang, J-L.; Chanb, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2685.
- ¹⁴¹ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L; *Purification of Laboratory Chemicals 5th Edition*, Butterworth-Heinemann: Oxford, 2003.

¹⁴² a) Seymour, D; Wolfstirn, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1177, b) Michejda C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1177.

¹⁴³ Rosevear, J.; Wilshire, J. F. K. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1163.

¹⁴⁴ P. Pietikäinen *Tetrahedron* **2000**, *56*, 417.

¹⁴⁵ Gaussian 03, Revision B.05, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain,

O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

¹⁴⁶ Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

7. Spis treści

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA – ZASTOSOWANIE SALENOWYCH KOMPLEKSÓW CHROMU W SYNTYZIE ASYMETRYCZNEJ	3
2.1. WPROWADZENIE	3
2.2. REAKCJE Z UDZIAŁEM KATALIZATORA W PROCESACH REDOKS	4
2.2.1. <i>Epoksydacje olefin</i>	4
2.2.2. <i>Inne katalizowane salenowymi kompleksami chromu reakcje utleniania</i>	11
2.2.3. <i>Reakcja Nozaki'ego-Hiyamy-Kishi'ego (NHK)</i>	12
2.3. SALENOWE KOMPLEKSY CHROMU JAKO KWASY LEWISA	19
2.3.1. <i>Otwieranie pierścieni epoksydowych nukleofilami</i>	19
2.3.1.1. Reakcje z nukleofilami azotowymi	20
2.3.1.2. Reakcje z nukleofilami tlenowymi	28
2.3.1.3. Reakcje z innymi nukleofilami	29
2.3.2. <i>Reakcje addycji i cykloaddycji z udziałem grupy karbonylowej</i>	33
2.3.2.1. Reakcja hetero-Dielsa-Aldera	33
2.3.2.2. Reakcje homo-Dielsa-Aldera α,β -nienasyconych aldehydów	42
2.3.2.3. Addycje nukleofilowe do grupy karbonylowej	45
2.4. INNE REAKCJE KATALIZOWANE SALENOWYMI KOMPLEKSAMI CHROMU	51
2.5. KONKLUZJE	54
3. BADANIA WŁASNE	55
3.1. WPROWADZENIE	55
3.2. SYNTYZA KATALIZATORÓW	56
3.2.1. <i>Synteza 3,5-dipodstawionych pochodnych aldehydu salicylowego</i>	56
3.2.2. <i>Synteza enancjomerycznie czystych diamin</i>	58
3.2.3. <i>Synteza ligandów salenowych i ich chromowych kompleksów</i>	59
3.3. ZASTOSOWANIE STERYCZNIE MODYFIKOWANYCH SALENOWYCH KOMPLEKSÓW CHROMU W ENANCJOSELEKTYWNYCH REAKCJACH ALDEHYDÓW	62
3.3.1. <i>Modelowa reakcja glioksalanu n-butylu z cykloheksa-1,3-dienem</i>	62
3.3.2. <i>Reakcje glioksalanu n-butylu z dienami łańcuchowymi</i>	65
3.3.3. <i>Reakcje nieaktywnych dienów z dienem Danishefsky'ego</i>	69
3.3.4. <i>Reakcja enowa z udziałem glioksalanów alkilowych</i>	71
3.4. ZAGADNIENIA MECHANISTYCZNE	74
3.4.1. <i>Model stereochemiczny</i>	76
3.4.2. <i>Refleksje na temat reaktywności kompleksu XL</i>	84
3.5. ZASTOSOWANIE OPRACOWANYCH METODOLOGII W SYNTYZIE ZWIĄZKÓW DOCELOWYCH	86
3.5.1. <i>Synteza (-)-Centrolobiny</i>	86
3.5.2. <i>Synteza Kwasu Galantynowego</i>	91

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	97
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	101
5.1. UWAGI OGÓLNE	101
5.2. SYNTEZA KATALIZATORÓW	102
5.2.1. <i>Synteza 3,5-dipodstawionych aldehydów salicylowych</i>	102
5.2.2. <i>Synteza homochiralnych diamin</i>	106
5.2.3. <i>Synteza ligandów salenowych i ich chromowych kompleksów</i>	107
5.3. ENANCJOSELEKTYWNE REAKCJE KATALIZOWANE SALENOWYMI KOMPLEKSAMI	
CHROMU	112
5.3.1. <i>Reakcje hetero-Dielsa-Aldera</i>	112
5.3.2. <i>Reakcja oxo-enowa glioksalanów alkilowych</i>	114
5.4. SYNTEZA DOCELOWYCH ZWIĄZKÓW POCHODZENIA NATURALNEGO	115
5.4.1. <i>Synteza (-)-centrolobiny</i>	115
5.4.2. <i>Synteza kwasu galantynowego</i>	119
5.5. DANE KRYSALOGRAFICZNE	122
5.6. UWAGI OGÓLNE NA TEMAT OBLICZEŃ.....	124
6. BIBLIOGRAFIA.....	125
7. SPIS TREŚCI	131



3. Org. 308/08

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.308/08



80000000263845